



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

**SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1H-PIRAZÓIS
EM LÍQUIDOS IÔNICOS**

Dissertação de Mestrado

Mara Regina Bonini Marzari

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1*H*-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

por

Mara Regina Bonini Marzari

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

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

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


SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1H-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

elaborada por

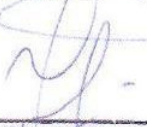
Mara Regina Bonini Marzari

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

Comissão Examinadora:



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



Prof.ª Dr.ª Yohandra Reyes Torres – UNICENTRO



Prof. Dr. Ademir Farias Morel – UFSM

Santa Maria, 2010.

*Dedico esta dissertação ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**
pela confiança, orientação, dedicação, incentivo
e pelo seu exemplo profissional e de ética*

AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Ademir Farias Morel e Helio Gauze Bonacorso pela avaliação durante o exame de qualificação.

A Clarissa P. Frizzo por todo o ensinamento durante os anos de iniciação científica e por toda a ajuda na realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos de laboratório, Lilian Buriol, Kelvis Longhi, Patrick Campos, Dayse Moreira, Pâmela Vargas, Glauber Lima, Jefferson Trindade, Pablo Machado, Liziê Prola, e aos alunos de iniciação científica pela convivência.

À Marisa, pelos serviços de comutação.

Aos colegas dos outros laboratórios em especial Liliane Porte.

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

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani e Geovana Marla Pinheiro.

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

RESUMO

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

SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1*H*-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

AUTOR: Mara Regina Bonini Marzari

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, julho de 2010

Este trabalho descreve a síntese de uma série de pirazóis a partir da reação de enaminonas (RC(O)CH=CHNMe_2 onde R = hexil, dimetoximetil, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, tien-2-il, fur-2-il, pirrol-2-il, piridin-2-il) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina. A fim de estabelecer as melhores condições para a reação, foram testados diferentes líquidos iônicos ([BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [OMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [DBMIM][Br], [DBMIM][BF₄], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄] e [HMIM][CF₃CO₂]) com propriedades físicas e químicas diferentes. O comportamento de cada tipo de líquido iônico foi discutido e o melhor rendimento para a reação de ciclocondensação estudada foi obtido utilizando [BMIM][BF₄].

Além disso, foram sintetizados *N-tert*-pirazóis a partir da reação de enonas trifluormetiladas ($[\text{CF}_3\text{C(O)CH=C(R)(OR}^1\text{]}$, onde R¹ = Me, Et e R = H, Me, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, fur-2-il, tien-2-il e naftil) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina na presença de piridina e LI. Os produtos foram obtidos como uma mistura de isômeros. Em alguns casos foi possível a separação da mistura isomérica por lavagem com hexano. Um dos compostos cristalinos foi analisado por Difractometria de Raios-X para confirmar a sua estrutura.

Palavras-chaves: pirazóis, líquidos iônicos, ciclocondensação

ABSTRACT

Master Dissertation
Post-Graduate Program in Chemistry
Federal University of Santa Maria

SYNTHESIS OF 1,1-DIMETHYLETHYL-1H-PYRAZOLES IN IONIC LIQUIDS

AUTHOR: Mara Regina Bonini Marzari

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 30th July 2010

This work describes the synthesis of a series of pyrazoles from enaminoketones ($RC(O)CH=CHNMe_2$ where R = hexyl, dimethoxymethyl, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, thien-2-yl, fur-2-yl, pyrrol-2-yl, pyridin-2-yl) and *N-tert*-butylhydrazine hydrochloride. In order to get the best reaction media, reactions were carried out in different ionic liquids such as: [BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [OMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [DBMIM][Br], [DBMIM][BF₄], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄] and [HMIM][CF₃CO₂], with different physical and chemical. The behavior of each type of ionic liquid was discussed and the best yield for the cyclocondensation reactions studied was obtained using [BMIM][BF₄].

Furthermore, also was a series of pyrazoles from the enones ($[CF_3C(O)CH=C(R)(OR_1]$, where R¹ = Me, Et and R = H, Me, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, fur-2-yl, thien-2-yl and naphthalen-2-yl) and hydrochloride *N-tert*-butylhydrazine in the presence of pyridine was obtained. The products were obtained as a mixture of isomers. In some cases, it was possible to separate the isomers by washed with hexane. One of the crystalline compounds was analyzed by X-ray diffraction to confirm its structure.

Key words: pyrazoles, ionic liquids, cyclocondensation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos Líquidos Iônicos.....	32
Tabela 2.	Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis 3a-l e 4a	33
Tabela 3.	Nomenclatura dos 3-trifluormetilpirazóis 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n ...	35
Tabela 4.	Nomenclatura dos 5-trifluormetilpirazóis 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n ..	37
Tabela 5.	Rendimentos dos pirazóis 3a-l	42
Tabela 6.	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis 3a-l e 4a	45
Tabela 7.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 3a-l e 4a	49
Tabela 8.	Dados físicos dos compostos 3a-l e 4a	50
Tabela 9.	Determinação da melhor condição da reação entre 5p , o , c e 2	54
Tabela 10.	Rendimentos e proporções dos isômeros em [BMIM][BF ₄].....	55
Tabela 11.	Pontos de Fusão dos compostos 6c , 6e-g	55
Tabela 12.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n	62
Tabela 13.	Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n	64
Tabela 14.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n	68
Tabela 15.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n	68
Tabela 16.	Massa e fórmula molecular, análise elementar dos pirazóis 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n e 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n	69
Tabela 17.	Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 3h	149
Tabela 18.	Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 3h	150
Tabela 19.	Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [$^\circ$] para o composto 3h	151
Tabela 20.	Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 3h	152
Tabela 21.	Ângulos de torção para o composto 3h	153

Tabela 22.	Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 6c	156
Tabela 23.	Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6c	157
Tabela 24.	Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o composto 6c	158
Tabela 25.	Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6c	159
Tabela 26.	Ângulos de torção para o composto 6c	160

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas do Fipronil e Celecoxib.....	01
Figura 2.	Centros reativos das enonas e enamionas.....	05
Figura 3.	Diferentes produtos a partir da reação de alcóxienonas trifluormetiladas e enamionas com hidrazinas.....	09
Figura 4.	Alguns cátions utilizados como Líquidos Iônicos.....	19
Figura 5.	Gerações dos Líquidos Iônicos.....	20
Figura 6.	Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.....	22
Figura 7.	Estruturas de isômeros 1,3- e 1,5-.....	24
Figura 8.	Estrutura de isômeros 1,5- e 1,7-.....	25
Figura 9.	Deslocamentos químicos de ^{13}C de pirazolo[1,5- <i>a</i>] pirimidinas.....	26
Figura 10.	Comparação do deslocamento químico de ^{13}C de pirazolo [1,5- <i>a</i>]pirimidinas substituídas.....	27
Figura 11.	Representação do acoplamentos C-F através do espaço....	27
Figura 12.	O fragmento iônico observado nos espectros de massa dos <i>N</i> -alquil-3,5-dimetilpirazóis.....	28
Figura 13.	Cátions pirazolíneos observados no espectro de massa do <i>N</i> -butil-3(5)trifluormetil-3(5)-metil-1 <i>H</i> -pirazol.....	29
Figura 14.	Numeração de reagentes e produtos desta dissertação.....	31
Figura 15.	Divisão em grupos dos líquidos iônicos, de acordo com as suas propriedades físicas e químicas.....	40
Figura 16.	Representação esquemática dos isômeros 1,3- e 1,5-.....	43
Figura 17.	Comparação de deslocamentos químicos.....	44
Figura 18.	Principais fragmentações dos pirazóis 3c-l	48
Figura 19.	ORTEP obtido a partir da Difração de Raios-X em monocristal do composto 3h	51
Figura 20.	Comparação de deslocamentos químicos.....	56
Figura 21.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6c e 7c na região de 29 – 30 ppm.....	57

Figura 22.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6d e 7d na região de 29 – 30 ppm.....	57
Figura 23	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6m e 7m na região de 29 – 30 ppm.....	58
Figura 24.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6e e 7e na região de 29 – 30 ppm.....	58
Figura 25.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6f e 7f na região de 29 – 30 ppm.....	59
Figura 26.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6g e 7g na região de 29 – 30 ppm.....	59
Figura 27.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6i e 7i na região de 29 – 30 ppm.....	60
Figura 28.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6j e 7j na região de 29 – 30 ppm.....	60
Figura 29.	Principais fragmentações observadas para os pirazóis trifluormetilados.....	67
Figura 30.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 6c	70
Figura 31.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 3a e 4a em CDCl_3	88
Figura 32.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 3a e 4a em CDCl_3	89
Figura 33.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3b em CDCl_3	90
Figura 34.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3b em CDCl_3	91
Figura 35.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3c em CDCl_3	92
Figura 36.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3c em CDCl_3	93
Figura 37.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3d em CDCl_3	94
Figura 38.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3d em CDCl_3	95
Figura 39	Espectro de RMN de ^1H do composto 3e em CDCl_3	96
Figura 40.	Espectro de RMN de ^{13}C do do composto 3e em CDCl_3	97
Figura 41.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3f em CDCl_3	98

Figura 42.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3f em CDCl_3	99
Figura 43.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3g em CDCl_3	100
Figura 44.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3g em CDCl_3	101
Figura 45.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3h em CDCl_3	102
Figura 46.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3h em CDCl_3	103
Figura 47.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3i em CDCl_3	104
Figura 48.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3i em CDCl_3	105
Figura 49.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3j em CDCl_3	106
Figura 50.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3j em CDCl_3	107
Figura 51.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3k em CDCl_3	108
Figura 52.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3k em CDCl_3	109
Figura 53.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3l em CDCl_3	110
Figura 54.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3l em CDCl_3	111
Figura 55.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6c e 7c em CDCl_3	112
Figura 56.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6c e 7c em CDCl_3	113
Figura 57.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6d e 7d em CDCl_3	114
Figura 58.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6d e 7d em CDCl_3	115
Figura 59.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6m e 7m em CDCl_3	116
Figura 60.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6m e 7m em CDCl_3	117
Figura 61.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6e e 7e em CDCl_3	118
Figura 62.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6e e 7e em CDCl_3	119
Figura 63.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6f e 7f em CDCl_3	120
Figura 64.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6f e 7f em CDCl_3	121

Figura 65.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6g e 7g em CDCl_3	122
Figura 66.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6g e 7g em CDCl_3	123
Figura 67.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6i e 7i em CDCl_3	124
Figura 68.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6i e 7i em CDCl_3	125
Figura 69.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6j e 7j em CDCl_3	126
Figura 70.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 5j e 6j em CDCl_3	127
Figura 71.	Espectro de RMN de ^1H da mistura de isômeros 6n e 7n em CDCl_3	128
Figura 72.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura de isômeros 6n e 7n em CDCl_3	129
Figura 73.	Espectro de Massas do composto 3a	131
Figura 74.	Espectro de Massas do composto 5a	131
Figura 75.	Espectro de Massas do composto 3b	132
Figura 76.	Espectro de Massas do composto 3c	132
Figura 77.	Espectro de Massas do composto 3d	133
Figura 78.	Espectro de Massas do composto 3e	133
Figura 79.	Espectro de Massas do composto 3f	134
Figura 80.	Espectro de Massas do composto 3g	134
Figura 81.	Espectro de Massas do composto 3h	135
Figura 82.	Espectro de Massas do composto 3i	135
Figura 83.	Espectro de Massas do composto 3j	136
Figura 84.	Espectro de Massas do composto 3k	136
Figura 85.	Espectro de Massas do composto 3l	137
Figura 86.	Espectro de Massas do composto 6c	137
Figura 87.	Espectro de Massas do composto 6d	138
Figura 88.	Espectro de Massas do composto 6m	138
Figura 89.	Espectro de Massas do composto 6e	139

Figura 90.	Espectro de Massas do composto 6f	139
Figura 91.	Espectro de Massas do composto 6g	140
Figura 92.	Espectro de Massas do composto 6i	140
Figura 93.	Espectro de Massas do composto 6j	141
Figura 94.	Espectro de Massas do composto 6n	141
Figura 95.	Espectro de Massas do composto 7c	142
Figura 96.	Espectro de Massas do composto 7d	142
Figura 97.	Espectro de Massas do composto 7l	143
Figura 98.	Espectro de Massas do composto 7e	143
Figura 99.	Espectro de Massas do composto 7f	144
Figura 100.	Espectro de Massas do composto 7g	144
Figura 101.	Espectro de Massas do composto 7j	145
Figura 102.	Espectro de Massas do composto 7m	145
Figura 103.	Espectro de Massas do composto 7i	146

LISTA DE ABREVIATURAS

[BMIM][BF₄]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]	Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]	Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][PF₆]	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][SCN]	Tiocianato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][BF₄]	Di(tetrafluoroborato)-1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][Br]	Dibrometo de 1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[HMIM][CF₃CO₂]	Trifluoracetato de 1- <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
[HMIM][HSO₄]	Hidrogênio Sulfato de 1- <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
[OMIM][BF₄]	Tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo
CG-EM	Cromatografia a Gás acoplada a Espectroscopia de Massas
LI	Líquido Iônico.
LIs	Líquidos Iônicos.
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plotting
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	vi
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xvi
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	01
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	04
1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ALCOXIENONAS E ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO....	05
2. REGIOQUÍMICA DA FORMAÇÃO DE PIRAZÓIS.....	09
2.1. Regioquímica de trifluormetilpirazóis a partir de alcoxienonas..	10
2.1.1. Estrutura do composto 1,3-dieletrofílico.....	10
2.1.2. Efeito do substituinte da hidrazina.....	10
2.1.3. Efeito do Solvente.....	15
2.1.4. Efeito do pH.....	16
2.2. Regioquímica de pirazóis a partir de enaminonas.....	17
3. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE PIRAZÓIS E 4,5-DIIDROPIRAZÓIS.....	19

4. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS.....	24
4.1. Ressonância Magnética Nuclear.....	24
4.1.1. Deslocamento químico de ^1H , ^{13}C e ^{19}F	24
4.1.2. Acoplamento ^{13}C - ^{19}F através do espaço.....	27
4.2. Espectrometria de massas.....	28
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	30
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS.....	31
2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS (5)(3)-ARIL (ALQUIL) PIRAZÓIS.....	39
2.1. Síntese dos (5)(3)-aril(alquil)pirazóis.....	39
2.2. Efeitos dos diferentes líquidos iônicos na reação de ciclocondensação.....	40
2.3. Identificação dos isômeros.....	44
2.3.1. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis 3a-l e 4a	44
2.3.2. Dados de espectrometria de massas dos pirazóis 3a-l e 4a	48
2.4. Pontos de fusão e análise elementar dos pirazóis 3a-l e 4a	50
2.5. Dados de raios-x para o composto 3h	51
2.6. Mecanismo proposto de reação para a formação dos pirazóis 3a-l	52
3. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 3(5)-TRIFLUORMETIL-5(3)-ARIL PIRAZÓIS.....	53
3.1. Síntese dos pirazóis (6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n) e (7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n).....	53

3.2. Identificação dos isômeros 1,3 e 1,5.....	56
3.2.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....	56
3.2.2. Dados de Fragmentação na Espectrometria de Massas dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....	66
3.3. Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....	69
3.4. Dados de Raios-X para o composto 6c.....	70
3.5. Mecanismo de reação para a formação dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....	71
IV. CONCLUSÕES.....	72
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	74
VI. PARTE EXPERIMENTAL.....	75
1. EQUIPAMENTOS.....	75
1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	75
1.2. Difração de Raios-X.....	76
1.3. Ponto de Fusão.....	76
1.4. Cromatografia à Gás-HP-CG/MS.....	76
1.5. Análise Elementar.....	77
2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	78
3. TÉCNICAS DE SÍNTESE.....	79

3.1. Procedimento geral para síntese do composto 3c em etanol.....	79
3.2. Procedimento geral para síntese dos compostos 3a-l e 4a em LI.....	79
3.3. Procedimento geral para síntese dos compostos 6p, 6c, 6o e 7p, 7c, 7o em etanol.....	80
3.4. Procedimento geral para síntese dos compostos 6c-g, 6i, 6j, 6m-p e 7c-g, 7i, 7j, 7m-p em [BMIM][BF ₄].....	80
VII. REFERÊNCIAS.....	81
ANEXOS.....	86

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A obtenção de heterociclos contendo nitrogênio tem sido de grande interesse devido à vasta aplicabilidade em áreas como a farmacêutica e a agroquímica [1]. Nos últimos anos, derivados pirazolínicos, têm sido cada vez mais investigados devido à ampla aplicabilidade na preparação de novos materiais biológicos [2]. O anel pirazolínico está presente em numerosos compostos farmacêuticos e agroquímicos, devido à sua grande variedade de atividades biológicas, incluindo hipoglicêmicos, antimicrobiana, anti-inflamatórios, atividades analgésicas [1]. Dentre estas podemos destacar o seu uso como inibidores da transcriptase reversa, utilizada no tratamento contra HIV [3]. Além disso, compostos que contém anéis pirazolínicos são utilizados como partes de diversas drogas, tais como *Fipronil* [4] usado como inseticida e o *Celecoxib* usado como anti-inflamatório [5] (**Figura 1**).

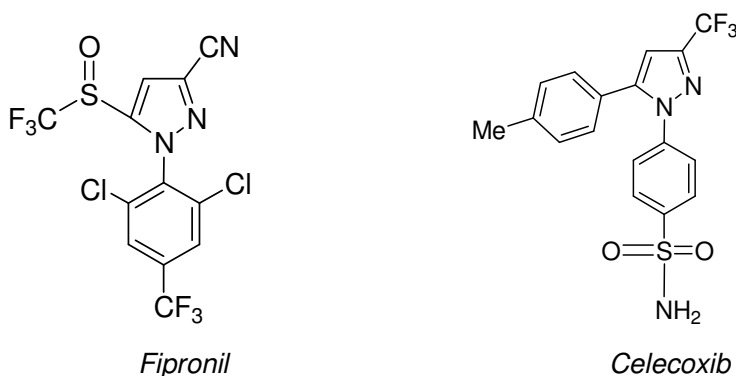


Figura 1. Estruturas do Fipronil e Celecoxib.

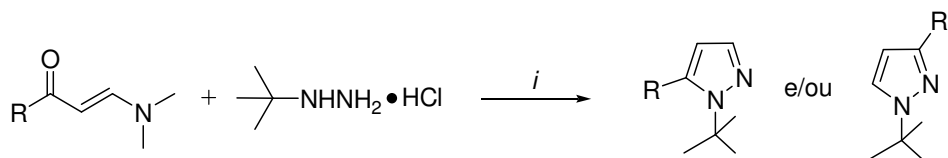
Além disso, a presença de um grupo trifluormetila em compostos heterociclos tornou-se um aspecto bastante importante para a investigação farmacêutica, devido às propriedades físicas e biológicas únicas do flúor [6]. A reação entre os compostos 1,3-dieletrofílicos e/ou seus derivados, com hidrazinas constitui a principal abordagem sintética para a obtenção do anel pirazol. Este método é bem conhecido na literatura e é chamado [3 + 2], onde o fragmento dieletrofílico normalmente provém de dicetonas [7], enaminonas [8], enonas [9] contribui com três átomos de carbono, enquanto que o fragmento nucleofílico, normalmente, hidrazinas, contribui com os dois átomos de nitrogênio.

Em geral no caso de um composto 1,3-dieletrofílico substituído não simetricamente, a reação pode levar a uma mistura de isômeros de posição (1,3- e 1,5-) [10]. Isso pode ser explicado não só pela pequena diferença na eletrofilicidade do carbono carbonílico e do carbono β das enonas e enaminonas, mas também pela diferença de nucleofilicidade dos átomos de nitrogênio da hidrazina. Nosso grupo de pesquisa tem estudado exaustivamente a síntese de pirazóis com diferentes hidrazinas e tem observado que em geral, metil e fenil hidrazinas produzem misturas de isômeros [11]. Recentemente, os pesquisadores do NUQUIMHE demonstraram o uso de cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina com enaminodicetonas em etanol, e foi verificado que a reação foi altamente regioseletiva, levando à formação *N-tert*-butil-1*H*-pirazóis-4,5-dissubstituídos [8].

Na última década, o uso de líquidos iônicos tem atraído um interesse crescente como "solventes verdes" devido às suas vantagens como reciclabilidade, pressão de vapor desprezível e facilidade no *work-up* da reação [12]. Além disso, estes solventes têm um aumento significativo na regioseletividade e nos rendimentos das reações, devido à polaridade variável entre alcoóis de cadeia curta e solvente apróticos como DMF [12]. Recentemente, pesquisadores do NUQUIMHE têm considerado os líquidos iônicos como uma alternativa ambientalmente correta para obter blocos precursores úteis na síntese de heterociclos [13]. Nestes trabalhos foi possível evidenciar que os líquidos iônicos reduziram o tempo de reação e melhoraram o *work-up* destas reações.

Considerando os pontos descritos, esta dissertação tem os seguintes objetivos:

(i) Estudar o efeito de diferentes líquidos iônicos na reação de ciclocondensação entre enaminonas e cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina, com a finalidade de determinar a melhor condição reacional para a síntese de (5)(3)-(alquil)arilpirazóis (**Esquema 1**);

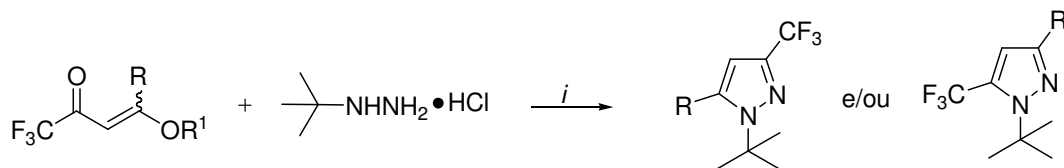


i: [BMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [DBMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][Br], [DBMIM][Br], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄], [HMIM][CF₃CO₂] e EtOH

R = alquil, aril, heteroaril

Esquema 1

(ii) Estudar a reação de ciclocondensação entre enonas e cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina em líquido iônico ou etanol, para determinar a melhor condição reacional, na obtenção dos 3(5)-trifluorometil-5(3)-(alquil)arilpirazóis (**Esquema 2**);



i: LI ou EtOH

R = H, alquil, aril

R¹ = Me, Et

Esquema 2

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas à realização desta dissertação. Neste capítulo serão mostrados os principais métodos para *(i)* síntese de pirazóis a partir de alcóxienonas e enaminonas através de reações de ciclocondensação; *(ii)* regioquímica na formação de pirazóis; *(iii)* utilização de líquidos iônicos na síntese e *(iv)* identificação de isômeros.

1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ALCOXIENONAS E ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO

A reação de ciclocondensação entre compostos 1,3-dieletrófilicos com hidrazinas é a rota de síntese de pirazóis mais conhecida e descrita na literatura [14-16]. Os compostos dieletrófilicos mais comumente empregados para esta síntese são os compostos 1,3-dicarbonílicos, alcóxi-enonas e enaminonas. As alcóxi-enonas e enaminonas particularmente são compostos versáteis na síntese de heterociclos, por possuírem sítios com reatividade bastante diferenciados e fornecem heterociclos polisubstituídos. Tanto alcóxi-enonas quanto enaminonas possuem dois centros eletrófilicos, o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4) e um centro nucleofílico, o carbono- α (C3). Estes centros reativos podem ser visualizados na **Figura 2**.

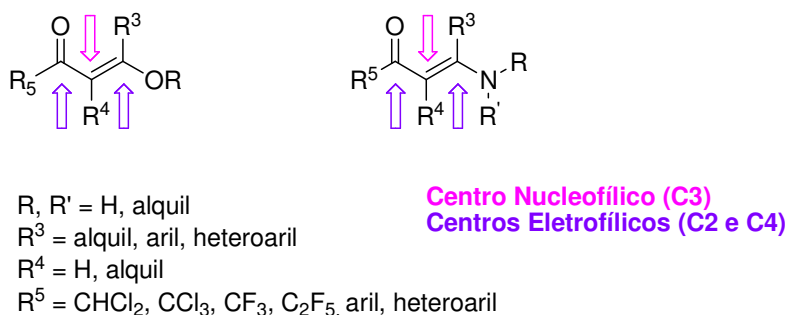


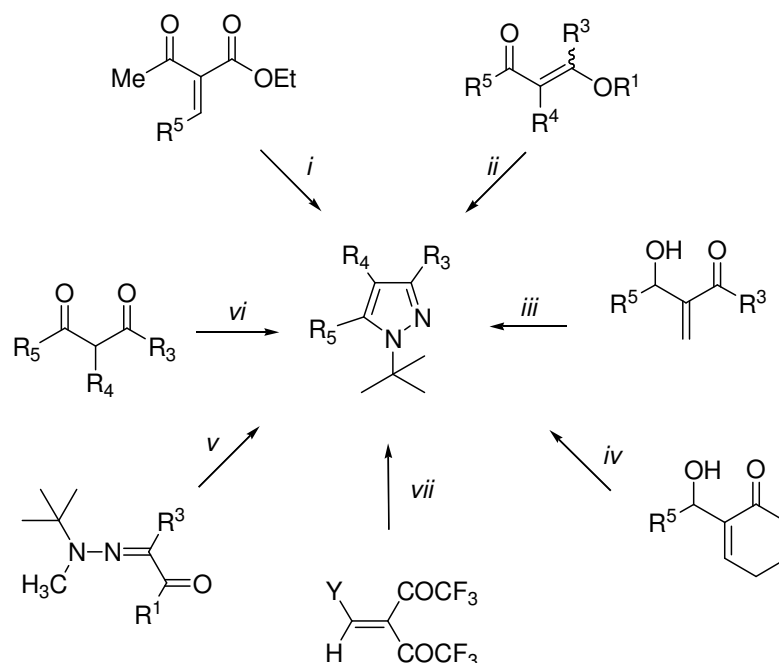
Figura 2. Centros reativos de alcóxi-enonas e enaminonas.

As alcóxi-enonas [15] e enaminonas [16, 17] podem ser obtidas por uma ampla variedade de rotas e métodos sintéticos que são amplamente descritos na literatura. Uma vez que os precursores alcóxi-enonas e enaminonas usados nesta tese foram sintetizados por métodos descritos na literatura, não serão abordados nesta revisão os métodos de síntese desses precursores.

A síntese de pirazóis a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos, particularmente as alcóxi-enonas e enaminonas foi descrita em alguns artigos de revisão publicados na última década. O primeiro deles publicado por *Martins e col.* [14], em 2004, aborda os métodos de síntese dos precursores 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alqueno-2-onas e sua aplicação na síntese de compostos heterocíclicos por reações de ciclocondensação. No mesmo ano, *Stanovnik e col.* [16] e *Ferraz e col.* [17b]

revisaram a síntese de diferentes heterociclos contendo nitrogênio e/ou oxigênio a partir de enaminonas. Já em 2007, *Druzhinin e col.* [15] publicaram um trabalho de revisão mostrando a síntese de alcóxi-enonas e enaminonas trifluormetiladas e a sua aplicação na síntese de heterociclos, principalmente pirazóis.

Particularmente, 1,1-dimetiletilpirazóis, os quais são objetos de estudo nesta Dissertação podem ser sintetizados através de diferentes tipos de reações, no entanto, nesta revisão da literatura será abordada apenas a síntese a partir de reações de ciclocondensação. No **Esquema 3**, estão mostrados os principais precursores e as metodologias.

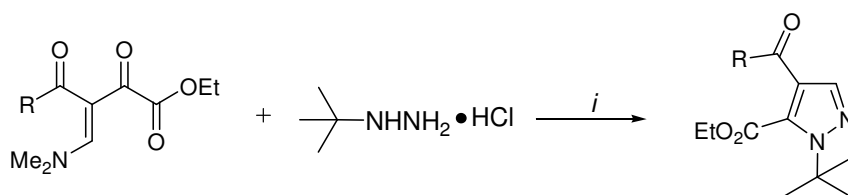


<i>i</i>	NH ₂ NHBU ^t , EtOH, 16h, 80 °C	R ⁵ = NH ₂ , Cl	[18]
<i>ii</i>	NH ₂ NHBU ^t , EtOH, 48h, 80 °C	R ³ =Me, R ⁴ =H, R ⁵ =CCl ₃	[19]
<i>iii</i>	NH ₂ NHBU ^t , DCM, 20h, 50 °C	R ³ =Me, Et R ⁴ =H, R ⁵ =Ph	[20]
<i>iv</i>	NH ₂ NHBU ^t , DCM, 50 °C, 8-20h	R ³ =R ⁴ =(CH ₂) ₄ -, H, R ⁵ =Ph	[21]
<i>v</i>	TFAA, Py, ta, CHCl ₃ , 4-48h	R ¹ =CO ₂ Et, CF ₃ , R ³ =toluil, Bn, <i>i</i> -Pr, Et	[22]
<i>vi</i>	NH ₂ NHBU ^t , Et ₃ N, EtOH, ta	R ³ =Me R ⁴ = H R ⁵ = <i>c</i> -hexil- <i>N</i> -boc	[23a]
<i>vii</i>	NH ₂ NHBU ^t , MeCN, RT, 1h	R ³ =CF ₃ ; R ⁴ = COCF ₃ , R ⁵ = H/ R ³ = H; R ⁴ = COCF ₃ , R ⁵ = CF ₃	[23b]

Esquema 3

Os trabalhos mais atuais que descrevem a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis apresentam o emprego de enaminonas como precursores e foram publicados por *Martins e col.* [8,24].

Em 2008 foi relatada a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis a partir de enaminodicetonas. Os autores reportaram a reação como altamente regioseletiva, formando apenas um isômero, conforme **Esquema 4**. Os autores também estudaram a síntese entre enaminodicetonas e carboximetilidrazina nas mesmas condições, mas em todos os casos houve a perda do grupo carboximetil, levando a formação de *NH*-pirazóis [8].

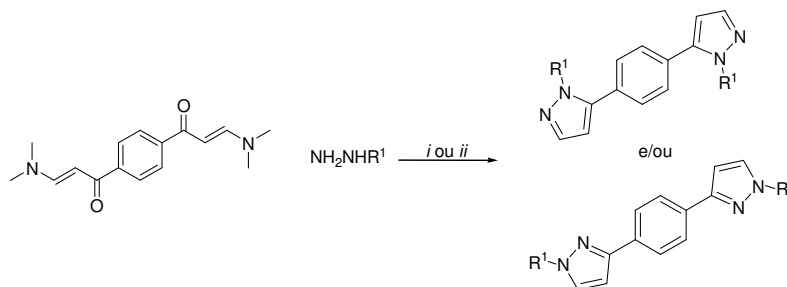


i: EtOH refluxo, 1h (76-91%)

R = Ph, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, benzofur-2-il, tien-2-il, CCl₃, CF₃

Esquema 4

Em 2010, foi publicada a síntese de pirazóis a partir de enaminonas em líquidos iônicos. Os autores reportaram a síntese entre hidrazina hidrogenossulfato e fenilhidrazina com enaminonas derivadas do 1,4-diacetilbenzeno em [BMIM][BF₄] e em [HMIM][HSO₄] para a obtenção de *NH*-pirazóis e pirazóis N-substituídos (**Esquema 5**) [24].

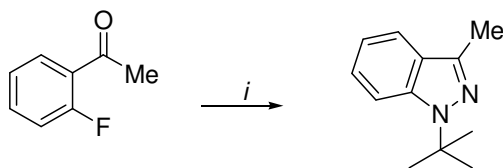


i: [BMIM][BF₄], HCl, 0.5-2h, (72-86%) *ii*: [HMIM][HSO₄], 1-3h, (60-88%)

R¹: Bu^t, CH₂CH₂OH, Ph, 4-O₂N-C₆H₄, CO₂Me, CONH₂

Esquema 5

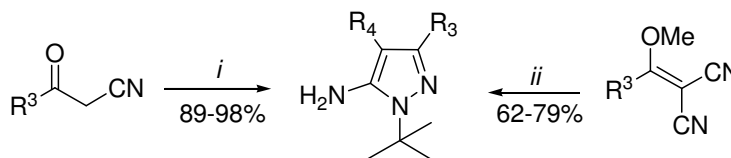
Além dos precursores para a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis descritos no **Esquema 5**, outros como o 2-haloarilcarbonílico descrito por *Viña e col.* [25] são utilizados para obter estes compostos. Neste trabalho, a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis foi realizada a partir de 2-haloarilcarbonílico e *N-tert*-butilhidrazina, usando óxido de cobre como catalisador e carbonato de potássio, em atmosfera inerte. O produto foi obtido com 22% de rendimento (**Esquema 6**).



i: NH_2NHBU^t , CuO , K_2CO_3 , atmosfera inerte

Esquema 6

Hanefeld e col. [26a] e *Bagley e col.* [26b] em 1996 e 2006, respectivamente, relataram a reação de precursores como α -cianoacetonas e metilidenomalononitrilas com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina para a obtenção de 5-amino-dimetiletilpirazóis. As condições reacionais e os substituintes estão descritos no **Esquema 7**.



<i>i</i>	NH_2NHBU^t , MeOH, MO, 120 °C, 40min	$\text{R}^3=\text{Bu}^t$, Ph $\text{R}^4=\text{Ph}$	[26a]
<i>ii</i>	NH_2NHBU^t , Et_3N , refluxo, 2h	$\text{R}^3=\text{Ar}$ $\text{R}^4=\text{CN}$	[26b]

Esquema 7

2. REGIOQUÍMICA DA FORMAÇÃO DE PIRAZÓIS

A utilização de blocos precursores não simétricos, ou seja, com diferenças de eletrofilicidade pode levar a mistura de regioisômeros. No entanto, parece claro que a obtenção da mistura regioisomérica não depende apenas da diferença de reatividade dos centros eletrofílicos dos precursores. Sabe-se que a proporção desta mistura é bastante sensível a alteração de fatores como: a estrutura do composto 1,3-dieletrofilico [27]; o tipo de substituinte presente na hidrazina [28-35]; o tipo de solvente [11b] e a mudança de pH do meio reacional [28c, 36].

Nesta revisão, será discutido particularmente o caso da obtenção de misturas regioisoméricas a partir da reação de alcóxi-enonas trifluorometiladas e 1-aryl/alquil enaminonas (**Figura 3**).

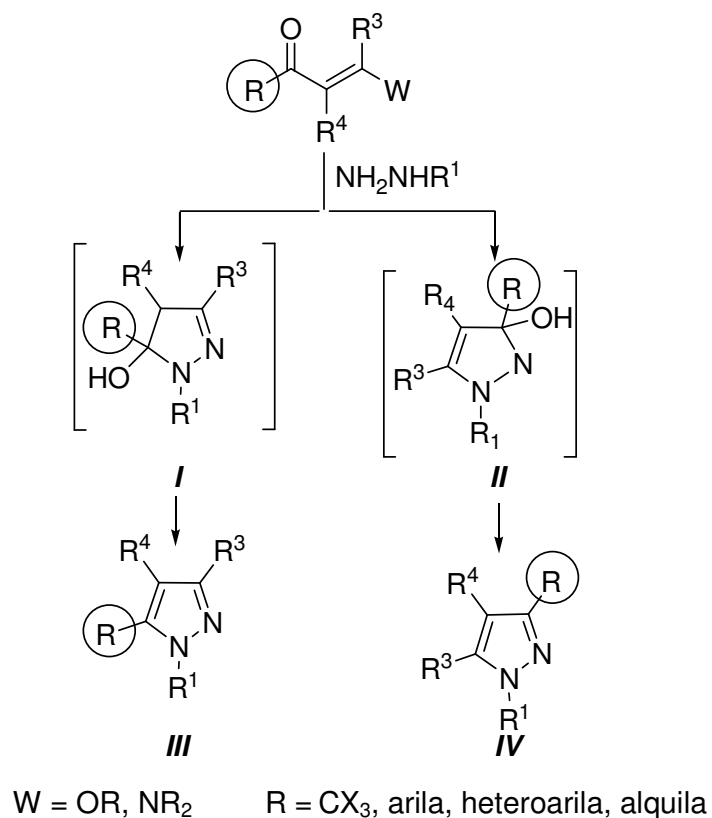


Figura 3. Diferentes produtos a partir da reação de alcóxi-enonas trifluorometiladas ou enaminonas com hidrazinas.

2.1. Regioquímica de trifluormetilpirazóis a partir de alcóxienonas

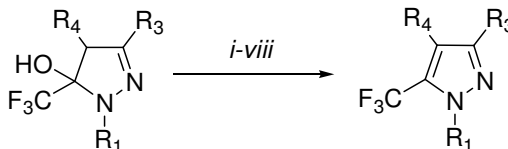
A reação de alcóxienonas trifluormetiladas ou enaminonas poderia levar a obtenção de quatro produtos diferentes: 4,5-diidropirazóis **I** e **II** e pirazóis **III** e **IV**. No entanto, a formação desses produtos está associada a alguns fatores como mencionado abaixo.

2.1.1. Estrutura do Composto 1,3-dieletrofílico

O fator predominante na regioquímica destas reações está na presença do grupo trifluormetila que é altamente retirador de elétrons na estrutura da alcóxienona. Geralmente, intermediários 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis são obtidos quando há um grupo trifluormetila presente na posição-2 da alcoxienona. Este grupo estabiliza o intermediário 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e dificulta a eliminação de água que resulta na aromatização do anel pirazolínico. Além disso, a presença de um grupo fortemente retirador de elétrons como o CF₃, na posição-5 do intermediário, desestabilizaria qualquer caráter de carbocátion em um mecanismo E1-like. [27] Devido a isso, em alguns casos, o intermediário 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol pode ser isolado, diferentemente do 3-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol que até hoje não foi isolado.

2.1.2. Efeito do substituinte da hidrazina

A natureza eletrônica do substituinte presente na hidrazina também pode influenciar fortemente a regioquímica da reação de ciclocondensação entre alcóxienonas e hidrazinas. Hidrazinas com grupos fortemente retiradores de elétrons, particularmente carbóxi hidrazinas permitem a formação e isolamento somente dos 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis quando reagem com alcóxienonas trifluormetiladas [28]. Quando estes intermediários são formados, podem ser facilmente desidratados por ácidos fortes (**Esquema 8**), fornecendo 5-trifluorometil-1-carbóxi-1*H*-pirazóis, ou seja pirazóis com regioquímica definida (regioisômeros 1,5).

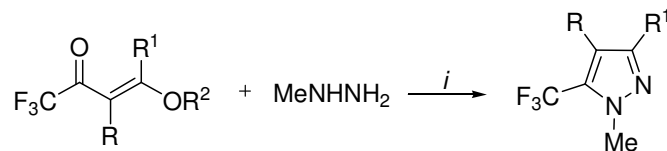


	Condição	R ¹ /R ³ /R ⁴	Ref
<i>i</i>	P ₂ O ₅ , CHCl ₃ , Refluxo, 4h (95%)	C ₆ F ₄ /tien-2-il/H	[28a]
<i>ii</i>	H ₂ SO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2h, (75%)	Ph/ <i>c</i> -Bu/H	[28b]
<i>iii</i>	AcOH, refluxo, 2h	4- O ₂ N-C ₆ H ₄ /4-Me-C ₆ H ₄ /H	[28c]
<i>iv</i>	HCl, THF, Refluxo, 0.5h, (91-98%)	Me/Furan-2-il/H	[28d]
<i>v</i>	SOCl ₂ , Py, Benzeno, 0°C-refluxo, 2h (49%)	Ts,/4-F-C ₆ H ₄ /H/2-furanoil/Ph	[28e]
<i>vi</i>	AcOH, H ₂ SO ₄ , 4h, (72-75%)	4-Me-quinolina/H, Me, CF ₃ , Ph ou tien-2-il/H	[28f]
<i>vii</i>	AcOH, H ₂ SO ₄ , HCl ou Ac ₂ O em EtOH, 3d (72-96%)	H, 4- O ₂ N-C ₆ H ₄ , C ₆ F ₅ /2-Py, 4- Py, CF ₃ , tiofen-2-il, benzotiazol ou Me- benzotiazol/H	[28g]
<i>viii</i>	MeOH/HCl refluxo ou Ac ₂ O, refluxo	Tiazol/furano ou tiofeno/H	[28h]

Esquema 8

Por outro lado alquil e/ou fenil hidrazinas geralmente não permitem o isolamento do intermediário 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol, com algumas exceções que ocorreram quando as reações foram realizadas sob irradiação de micro-ondas. Mesmo que o intermediário não tenha sido isolado, 5-trifluormetil-1-alkuil/fenil-1*H*-pirazóis foram os produtos obtidos, como pode ser verificado nos artigos relatados a seguir.

A obtenção de metilpirazóis a partir da reação entre enonas trifluormetiladas e metilhidrazina foi relatada em 1993 por *Martins e col.* [29]. A síntese foi realizada em etanol e apenas o isômero 1,5- foi formado (**Esquema 9**).

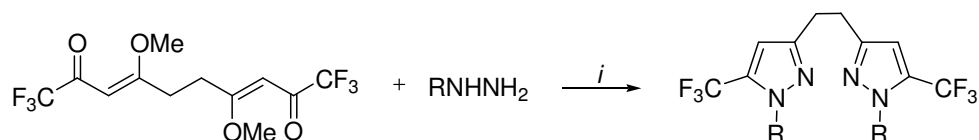


i: EtOH, refluxo (65-98%)

R = R¹ = H, Me; R² = Me, Et

Esquema 9

Em 2005, bispirazóis trifluormetilados foram sintetizados regioespecificamente a partir da reação de bis-enonas com hidrazinas [30]. A reação foi realizada utilizando clorofórmio como solvente a uma temperatura de zero grau centígrados e um tempo de 4 horas (**Esquema 10**).

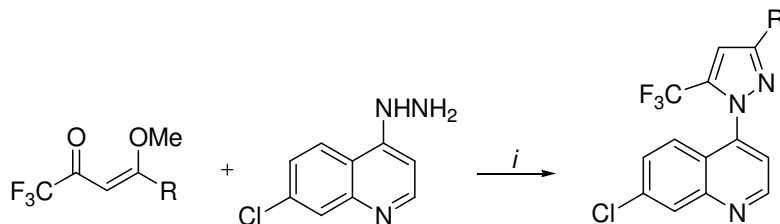


i: CHCl₃, 0 °C, 4h (69-77%)

R = H, Ph

Esquema 10

Em 2005, a síntese de *N*-cloroquinolinas a partir de enonas trifluormetiladas e 4-hidrazino-7-cloroquinolina foi publicada por *Bonacorso e col.* [31]. A reação foi realizada sob refluxo de metanol durante 15-30 minutos (**Esquema 11**). Neste caso também houve a formação de apenas um dos isômeros (1,5-) com rendimentos de 73-89%.

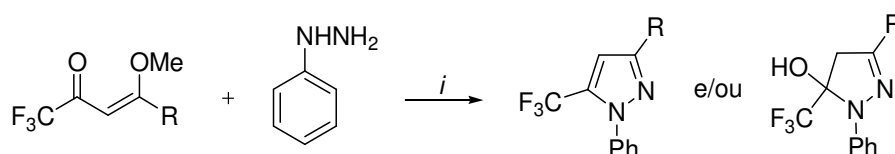


i: MeOH, refluxo, 15-30 min (73-89%)

R = 4-OMe-Ph, 4-O₂N-C₆H₄, 4-bifenil, naftil, tien-2-il, fur-2-il

Esquema 11

A síntese de trifluormetilpirazóis com o uso de irradiação de micro-ondas foi estudada em 2007 por *Martins e col.* [32]. A reação descrita foi entre enonas trifluormetiladas e fenilidrazina utilizando tolueno como solvente (**Esquema 12**). Os autores realizaram a síntese também em método convencional a fim de comparar as duas metodologias, no entanto, utilizando micro-ondas, os rendimentos foram superiores com a drástica diminuição do tempo reacional de 5-4 horas para 3-15 minutos. Houve a formação de mistura dos 4,5-diidropirazóis e pirazóis desidratados em alguns casos.

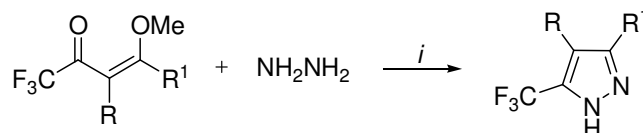


i: tolueno, MO, 3-15 min (77-91%)

R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, Ph

Esquema 12

Em 2009, *Bonacorso e col.* [33] reportaram a síntese de pirazóis a partir de enonas trifluormetiladas cíclicas (**Esquema 13**). Os autores realizaram a síntese entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos com cloridrato de hidrazina na presença de piridina. A reação foi realizada a uma temperatura de 80°C durante 8h em etanol como solvente.

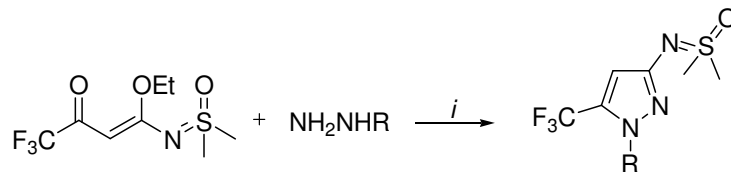


i: Py, EtOH, refluxo, 8h (48-69%)

R,R¹ = -(CH₂)_n- onde n = 5,6 ou 10

Esquema 13

Bonacorso e col. [34], no mesmo ano, publicaram a síntese de trifluormetilpirazóis, a partir de alcóxienonas substituídas e hidrazinas (**Esquema 14**). Neste caso também apenas um dos isômeros (1,5-) foi formado.

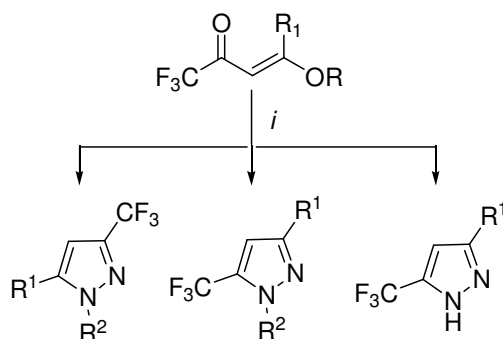


i: EtOH, refluxo, 3-16h (78-89%)

R = H, Ph

Esquema 14

Em 2010, *Martins e col.* [35] relataram a síntese de pirazóis trifluormetilados utilizando irradiação de micro-ondas. Os autores realizaram a síntese em micro-ondas para síntese e fizeram a comparação com o método de aquecimento convencional e com micro-ondas doméstico, os rendimentos observados foram superiores em micro-ondas para síntese. Foi observado que em alguns casos, dependendo da condição empregada, houve a formação de diferentes produtos (**Esquema 15**).



i: NH_2NHR^2 , solvent-free, MO, 50-200 °C, 1-12min (64-95%)

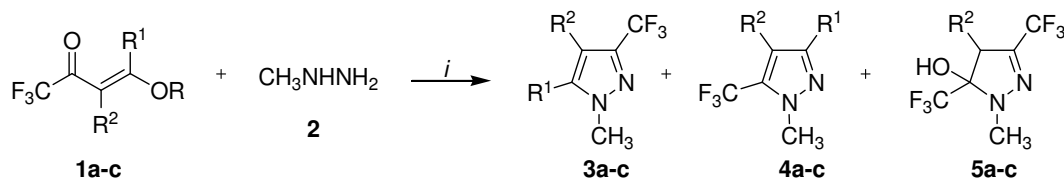
R/R¹ = Et/H, Me/Me, Me/Ph

R² = CO₂Me, Ph, (CH₂)₂OH

Esquema 15

2.1.3. Efeito do Solvente

Em 2003, *Pavlik e col.* [11b] estudaram a mudança na regioseletividade dos produtos formados de acordo com o solvente empregado. Os autores estudaram a reação entre enonas trifluorometiladas e metilhidrazina em diferentes solventes (**Esquema 16**).



i. Solvente, refluxo, 2h

Produtos	Rendimentos (%)		
	EtOH	CH ₂ Cl ₂	THF
3a	56	73	66
4a	21	14	19
5a	9	7	8
3b	32	65	60
4b	7	11	12
3c	40	68	62
4c	7	0	0
5c	4	3	3

a: R=Et/R ¹ =R ² =H b: R=R ¹ =Me/R ² =H c: R=Et/R ¹ =H/R ² =Me
--

Esquema 16

De acordo com os autores, em todos os solventes testados, a regioquímica para a formação do isômero 1,3- é favorecida. A quantidade de produto 1,3- foi favorecida com a troca de solvente de etanol para diclorometano e THF. Segundo os autores, ocorre competição da reação para a formação do isômero 1,3- e 1,5-. A adição 1,2- (produto cinético), leva à formação do isômero 1,3-, enquanto que a adição 1,4- (termodinâmico) leva à formação do isômero 1,5-. O uso de solvente menos polar e solvente polar aprótico favorecem a condição cinética da reação, enquanto que a condição termodinâmica é favorecida com o uso de solventes mais polares.

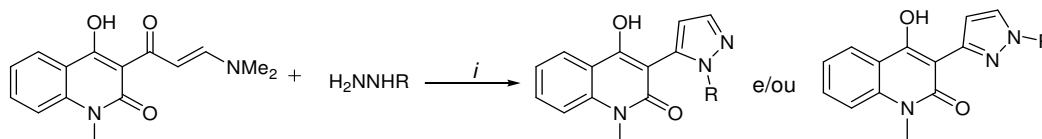
2.1.4. Efeito do pH

Não foram encontrados na literatura, artigos que relatam o estudo do efeito do pH do meio na síntese de pirazóis a partir de alcóxienonas. No entanto, foram encontrados alguns trabalhos que descrevem como a adição de ácido ou de base pode alterar a regioquímica da reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas [28c, 36]. Os resultados dos estudos realizados por *Habeeb e col.* [28c] mostraram que de maneira geral, a condição ácida favorece a formação do isômero 1,3. Por outro lado, *Sloop e col.* [36] fizeram um estudo altamente detalhado sobre a cinética destas reações e demonstraram que condições mais ácidas favorecem a formação do isômero 1,5 e condições neutras ou básicas favorecem a formação do isômero 1,3.

2.2. Regioquímica da Formação de pirazóis a partir de enaminonas

As reações de ciclocondensação entre 1-alkil/aryl enaminonas e hidrazinas para a obtenção de pirazóis também parece não ter uma regioquímica definida. Muitas vezes não são isolados intermediários, e as reações resultam na mistura regioisomérica, sendo, portanto, influenciada pelos substituintes da hidrazina, mas invariável quanto aos substituintes da enaminonas, a natureza do solvente e ao pH do meio. A seguir serão descritos os trabalhos encontrados na literatura que relataram a reação entre 1-alkil/aryl enaminonas e hidrazinas.

Em 2006, *Chimichi e col.* [37] estudaram a reação entre enaminoquinolinonas com hidrazina não-substituída, metil e fenilhidrazina em etanol ou na mistura de etanol e ácido acético. Este trabalho relata que dependendo das condições da estrutura da hidrazina é obtido apenas um isômero ou uma mistura deles (**Esquema 17**).

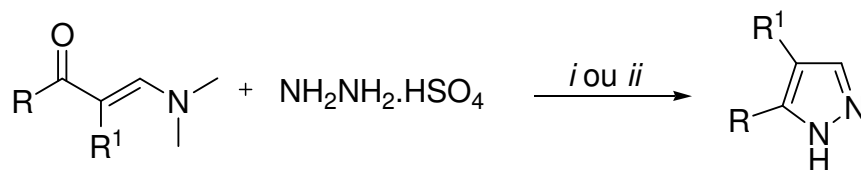


i: EtOH ou EtOH/AcOH, refluxo, 3h (70-90%)

R = H, Me, Ph

Esquema 17

Em 2010, *Martins e col* [38] publicaram a síntese de *NH*-pirazóis a partir de β -dimetilaminovinilcetonas com hidrazina utilizando *grinding*. As reações foram realizadas utilizando hidrogenossulfato de hidrazina e ácido *p*-toluenossulfônico a temperatura ambiente (**Esquema 18**). Os autores também realizaram as reações em método convencional (refluxo de etanol) para comparar e em todos os casos, as reações sob *grinding* foram mais eficiente.

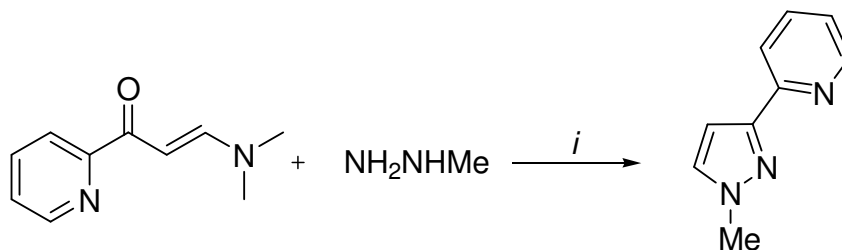


i: APTs, *grinding*, ta, 6min, (60-92%) *ii*: APTs, Etanol, refluxo, 2-6h (51-81%)

R = Ph, 3-OMe-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-O₂N-C₆H₄, fur-2-il, tien-2-il, Me; R¹ = H, 2-OMe-C₆H₄; R=R¹ = -(CH₂)₃C(O)-

Esquema 18

Em 2010, *Franchini e col* [39] publicaram a síntese de pirazóis a partir da reação da β-dimetilaminovinilcetonas derivada da piridina e metilhidrazina. A reação foi realizada sob condições de refluxo de 2-metoxietanol durante 3 horas (**Esquema 19**).



i: 2-metoxietanol, 3h, refluxo (64%)

Esquema 19.

3. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE PIRAZÓIS E 4,5-DIIDROPIRAZÓIS

Os líquidos iônicos têm atraído crescente interesse no contexto da síntese orgânica “verde”. O interesse principal dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar líquidos iônicos como solventes e/ou catalisadores de reações orgânicas [40], o que representa uma alternativa menos poluente em relação à solventes orgânicos voláteis, por exemplo. Eles podem ser definidos como eletrólitos líquidos, constituídos exclusivamente por íons. A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura são constituídos por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria [12]. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio (1), imidazolínio (2), piridínio (3), triazolínio (4), oxazolínio (5), tiazolínio (6), pirrolidínio (7) pirazolínio (8) com diferentes substituintes (**Figura 4**). Quanto aos ânions são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre os mais comuns estão: PF_6^- , BF_4^- , CF_3SO_3^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, halogênios, e alguns orgânicos como RCO_2^- .

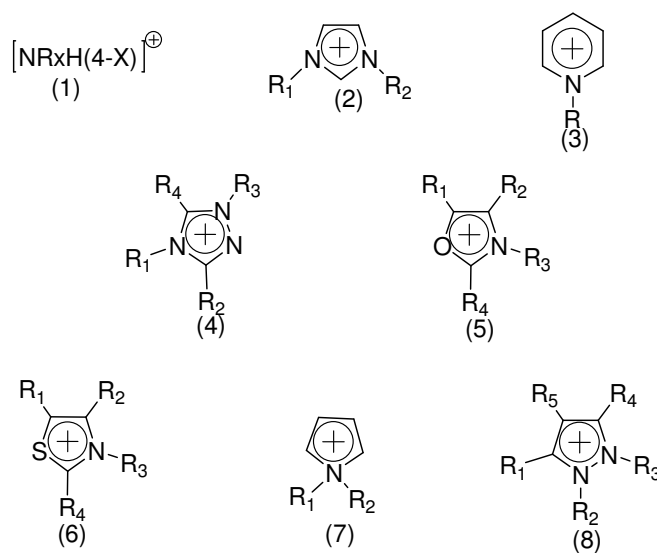


Figura 4. Alguns cátions utilizados como Líquidos Iônicos.

Os líquidos iônicos foram introduzidos como uma alternativa de meio reacional mais "verde", devido as suas propriedades físicas e químicas singulares como: baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor, sua alta

capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica. Outra característica dos líquidos iônicos que deve ser considerada é a sua capacidade de ser recuperado e reutilizado várias vezes. A síntese de líquidos iônicos reportada pela primeira vez em 1982 por *Wilkes e col.*, os quais sintetizaram os tetracloroaluminatos, chamados de LI de 1ª geração, entretanto, estes compostos possuíam grande sensibilidade a misturas e a água, o que tornava inviável sua reciclabilidade [41]. A substituição do ânion dos cloroaluminatos pelo íon tetrafluorborato e por outros ânions levou, em 1992, à segunda geração de líquidos iônicos. Estes são estáveis ao ar e solúveis em meio aquoso [41], os quais, desde então, tem encontrado crescente aplicação como meio reacional para diferentes tipos de reações orgânicas. O conceito de líquidos iônicos *task-specific* (3ª geração) foi introduzido por *Davis* [42]. Estes compostos são definidos como líquidos iônicos onde o ânion, o cátion, ou ambos possuem um grupo funcional incorporado covalentemente como parte da sua estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas quanto químicas em termos de reatividade. A **Figura 5** ilustra estas três gerações de líquidos iônicos [42,43].

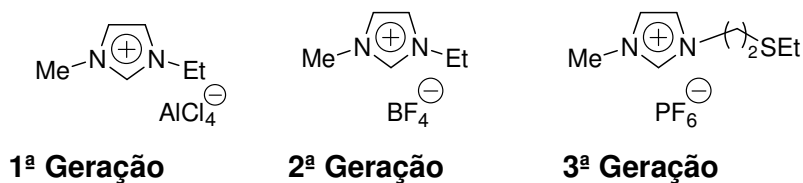


Figura 5. Gerações dos líquidos iônicos.

Ainda não está claro como os líquidos iônicos atuam nas reações orgânicas, mas os autores concordam que dados sobre as propriedades, tais como, constante dielétrica, polaridade, entre outras, não são suficientes para explicar o efeito solvente/catalisador dos líquidos iônicos em transformações orgânicas. Alguns têm sugerido que os líquidos iônicos atuam como organocatalisadores [44]. Por outro lado, *Welton* [45] tem estudado os líquidos iônicos em reações que necessitam de catalisadores e afirmou que a utilização do líquido iônico em catálise se dá através de uma combinação de seu potencial como solvente e catalisador. A partir desta informação pode-se inferir que, quando a mudança de solvente leva ao aumento da velocidade da reação, o novo solvente pode ser considerado como um catalisador.

Assim, muitos estudos sobre as propriedades dos líquidos iônicos têm sido desenvolvidos. Há, sem dúvida, uma grande quantidade de dados sobre propriedades como constante dielétrica e polaridade, obtidos através de diferentes métodos. Alguns estudos indicam que os líquidos iônicos possuem polaridade similar aos alcoóis de cadeia curta e outros solventes polares apróticos (DMSO, DMF) e a sua polaridade é intermediária entre a água e solventes orgânicos clorados, variando de acordo com a natureza de seus componentes [40,46]. Outros estudos relataram que eles exibem força de solvente tão grande ou maior que o mais polar dos solventes apróticos (acetonitrila) [47]. Ainda outros tem os classificado como solventes de polaridade moderada [48]. Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de H, interações dipolo-dipolo, e interações Van der Waals), líquidos iônicos possuem interações adicionais como: mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares. Ao mesmo tempo a presença da cadeia alquílica no cátion determina sua solubilidade em solventes menos polares [48].

Em 2008, *Martins e col.* [12e] publicaram um artigo de revisão abordando reações de ciclocondensação em líquidos iônicos. A partir da análise dos resultados relatados nos artigos estudados, os autores observaram que nas reações de ciclocondensação, o aumento na velocidade das reações é resultado de um decréscimo da energia de ativação na etapa lenta da reação. Esta conclusão complementa dados prévios de que o efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos LIs pode ser observado em reações que envolvam intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio [12b]. Assim, conclui-se que para as reações de ciclocondensação, de maneira geral, é possível projetar os resultados em um simples modelo qualitativo de solvatação desenvolvido por *Hughes e Ingold* [49], onde são consideradas apenas interações eletrostáticas entre íons e moléculas dipolares no início e nos estados de transição. Baseado neste modelo, o efeito do solvente (líquido iônico) sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como (**Figura 6**):

(i) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um decréscimo da velocidade das reações, onde a densidade de carga é menor no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (*I*);

(ii) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um aumento na velocidade das reações onde a densidade de carga é maior no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (II);

(iii) Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, oriunda dos reagentes no estado de transição.

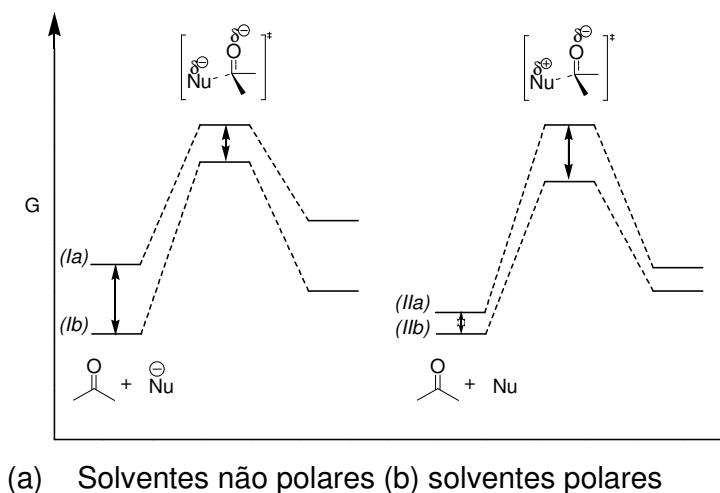
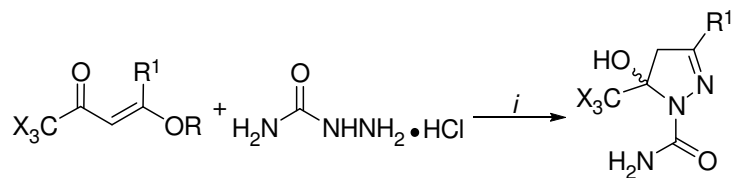


Figura 6. Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.

Outra importante conclusão deste trabalho de revisão foi que do total de resultados encontrados com a palavra chave *ionic liquids*, apenas 1% representavam artigos relatando reações de ciclocondensação em LI. Ainda neste 1% não havia nenhum relato da síntese de pirazóis e/ou 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Então, na mesma publicação, *Martins e col.* [12e] apresentaram resultados da síntese de 4,5-dihidro-1*H*-pirazóis em líquido iônico. Os 4,5-dihidro-1*H*-pirazóis foram obtidos a partir da reação de alcóxienonas com cloridrato de semicarbazida na presença de quantidade equimolar de LI. Como mostrado no **Esquema 20**, o método apresentou vantagens como maiores rendimentos, menor tempo de reação e ausência de piridina em relação ao método convencional.



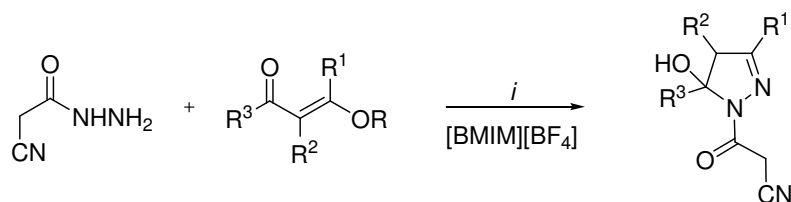
i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1 h

R	R ¹	X	Rend (%)	
			LI	Método Convencional ^a
Et	H	Cl	78	65
Me	Me	Cl	73	71
Me	Ph	Cl	86	89
Et	H	F	85	73
Me	Me	F	80	65
Me	Ph	F	80	-

^aRefluxo (EtOH), Py, 16 h

Esquema 20

A seguir, *Martins e col.* [50] publicaram a síntese de 1-cianoacetil-5-halometil 4,5-dihidro-1*H*-pirazóis em líquido iônico. Os autores realizaram a reação entre cianoacetilhidrazida e enonas halometiladas em [BMIM][BF₄] a uma temperatura de 50 °C durante 10-180 minutos na presença de HCl para obtenção de 4,5-diidropirazóis com 62-95% de rendimento (**Esquema 21**).



i: HCl, 50 °C, 10-180 min (62-95%)

R: Me, Et; R¹: H, Me, Et, Pr; R²: H, Me; R¹ = R² :- (CH₂)₄-; R³: CF₃, CCl₃, CHCl₂, CO₂Et

Esquema 21

4. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS

4.1. Ressonância Magnética Nuclear

4.1.1. Deslocamento Químico de ^1H , ^{13}C e ^{19}F

O desenvolvimento das técnicas de RMN tem possibilitado a atribuição sistemática de sinais de um variado número de sistemas moleculares. Devido a este fato, a RMN tem desempenhado papel importante na identificação de isômeros de posição [51, 52]. O deslocamento químico de núcleos como ^1H , ^{13}C e ^{19}F em alguns sistemas moleculares apresentam variações no deslocamento químico em determinadas condições experimentais. A posição de um grupo funcional em uma molécula pode ser atribuída por diferenças nos valores de deslocamento químico e por multiplicidade dos sinais decorrente do acoplamento dos spins. Um exemplo bastante claro deste fato é mostrado no trabalho publicado por *Bonacorso e col.* [51] (**Figura 7**).

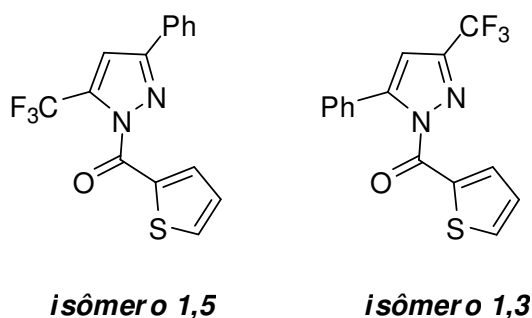


Figura 7. Estruturas de isômeros 1,3- e 1,5.

Os isômeros foram obtidos na proporção de 1:1 e foram facilmente identificados por deslocamento químico de RMN de ^{19}F . Os átomos de flúor do grupo CF_3 ligado em C5 entraram em ressonância em -58,0 ppm e os ligados em C3 em -61,4 ppm. O espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 dos dois isômeros apresentou diferença notável no deslocamento químico do H4 que foi de 7,99 ppm para o isômero 1,5 e 7,27 ppm para o isômero 1,3. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C obtidos em DMSO-d_6 dos dois isômeros também

apresentaram diferenças que possibilitaram a identificação dos isômeros, principalmente nos carbonos C3 e C5 do anel pirazolínico. Para o isômero 1,5, C3 apresentou um $\delta = 152,8$ e C5 um $\delta = 134,3$; para o isômero 1,3 C3 apresentou $\delta = 143,2$ e C5 $\delta = 148,2$.

Outro exemplo claro da identificação de isômeros de posição por espectroscopia de RMN foi mostrado por *Emelina e col.* [52] em um extenso trabalho de estudo de regioquímica e identificação de isômeros (1,5 e 1,7) de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas (**Figura 8**).

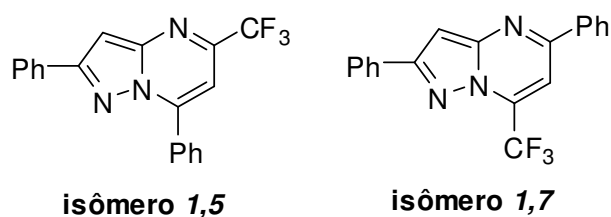


Figura 8. Estrutura de isômeros 1,5- e 1,7.

Neste trabalho, a determinação da regio-estrutura das pirazolopirimidinas foi baseada no deslocamento químico de hidrogênio e carbonos de anéis pirimidinas e grupos metilas com deslocamento químico característico observado previamente em espectros de RMN de compostos modelo 2-fenilpirazolo[1,5-*a*]pirimidinas: 5-metil, 7-metil-5,7-dimetil, com $C^5Me = \delta^1H \approx 2.6-2.7$ ppm, $\delta^{13}C \approx 24$ e ≈ 158 ppm e $C^7Me = \delta^1H \approx 2.8-2.9$ ppm, $\delta^{13}C \approx 17$ e ≈ 147 ppm. A comparação do deslocamento químico de 1H e ^{13}C dos compostos modelo e as pirazolopirimidinas sintetizadas mostraram que o isômero formado em maior quantidade era aquela que possuía o grupo trifluormetila na posição-7. A atribuição dos sinais de carbono do grupo trifluormetila e para os carbonos C5 e C7 ligados a este grupo foi fácil, pois eles aparecem como quartetos característicos com constantes de acoplamento de $J(C-F) \approx 280$ Hz e $J(C-CF_3) \approx 37$ Hz. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos em estudo com os compostos modelo revelou que a introdução do grupo trifluormetila na posição-5 e -7, respectivamente, mudam o deslocamento químico por 10-12 ppm (**Figura 9**).

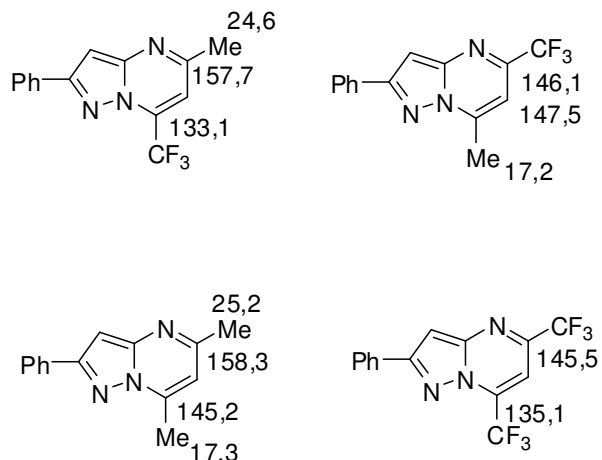


Figura 9. Deslocamentos químicos de ^{13}C de pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

Os sinais de ^{13}C observados nas pirazolopirimidinas para o C^5 e C^7 , quando ligados ao grupo CF_3 , aparecem como quartetos característicos com deslocamentos químicos consideravelmente diferentes: $\text{C}^5 \text{CF}_3\text{-C} \approx 147 \text{ ppm}$ e $\text{C}^7 \text{CF}_3\text{-C} \approx 134 \text{ ppm}$. A regioestrutura de pirazolopirimidinas que possuem grupos arila nas posições-5 ou 7 pode ser determinada pela atribuição do carbono *ipso* do anel arila ($\text{C}^5\text{C}_{ipso} \approx 136 \text{ ppm}$, $\text{C}^7\text{C}_{ipso} \approx 131 \text{ ppm}$) (**Figura 10**).

A análise do espectro de ^{19}F dos compostos em estudo mostrou que o deslocamento químico de ^{19}F dos grupos CF_3 são muito similares. Por exemplo: $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ -65,64 (isômero 1,7 $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{Me}$), $\delta^{19}\text{F} \text{C}^5\text{CF}_3$ -65,54 ppm (isômero 1,5 $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{Me}$). $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ -65,02 ($\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{CF}_3$) e $\delta^{19}\text{F} \text{C}^5\text{CF}_3$ e $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ dos compostos modelo -65,03 e -65,82 ppm respectivamente. Assim, foi concluído a partir deste trabalho, que a análise do espectro de RMN de ^{13}C permite a identificação exata da estrutura de cada isômero.

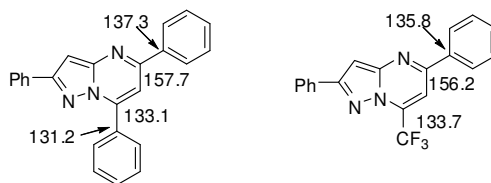


Figura 10 . Comparação do deslocamento químico de ^{13}C de pirazolo[1,5a]pirimidinas substituídas.

4.1.2. Acoplamento ^{13}C - ^{19}F através do espaço

Moléculas contendo átomos de carbono e de flúor podem apresentar o fenômeno de acoplamento de spins. Esse acoplamento pode ser descrito como sendo o acoplamento indireto dos spins nucleares através de elétrons de ligação e normalmente não é importante além de três ligações [53]. Este tipo de acoplamento depende de alguns fatores como o número de ligações separando os dois núcleos, a geometria entre eles, e ainda, as propriedades eletrônicas dos substituintes ligados no sistema.

Usualmente, a informação sobre os estados dos spins é transmitida através de elétrons ligantes, mas em alguns casos, essa transmissão pode ser realizada predominantemente *através do espaço* [54], devido à proximidade dos núcleos, especialmente em alguns casos essa pode ser uma importante ferramenta para a identificação de moléculas.

Diversos exemplos de acoplamento F-F, F-H e C-F têm sido reportados na literatura. Este tipo de interação pode ser utilizado na identificação de isômeros de posição [55]. Na **Figura 11** estão descritas algumas estruturas que apresentam este tipo de interação, além das constantes de acoplamento.

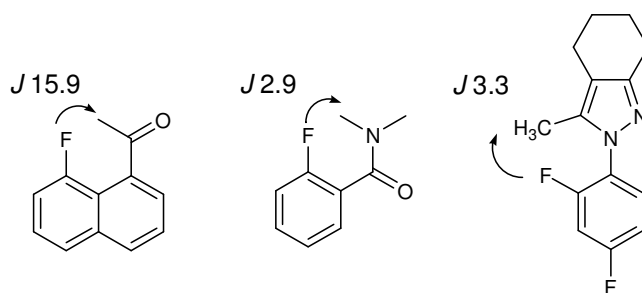


Figura 11. Representação de acoplamentos ^{13}C - ^{19}F através do espaço.

É perceptível que baseado em relatos da literatura, este acoplamento é sempre entre um átomo fixo e um grupo que tenha rotação livre. Portanto, a possibilidade de acoplamento entre dois grupos que contenham livre rotação, como por exemplo, CF_3 e *tert*-butila ainda não foi relatada na literatura.

4.2. Espectrometria de Massas

A espectrometria de massas tem sido usada algumas vezes na identificação e caracterização de isômeros de posição. Em 2009, *Martins e col.* [56] publicaram um trabalho mostrando que a identificação de regioisômeros 1,3 e 1,5 de alquil-1*H*-pirazóis foi possível através da análise do espectro de massas destes compostos. O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazolínico, observado nos espectros de massa dos N-alquil-3,5-dimetilpirazóis (**Figura 12**), por exemplo, poderia facilmente identificar os isômeros N-alquil-3(5)trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazóis.

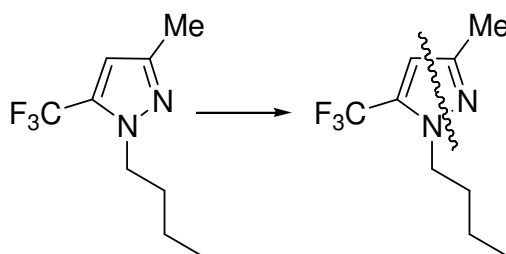


Figura 12. O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazolínico, observado nos espectros de massa dos N-alquil-3,5-dimetilpirazóis.

Porém, esta quebra típica de pirazóis não foi observada nos espectros de massa dos N-alquil-3(5)trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazóis estudados. Por outro lado, foi observada a formação de outros fragmentos como a perda dos grupos metila e/ou trifluormetila cuja abundância foi diferente para cada isômero (**Figura 13**).

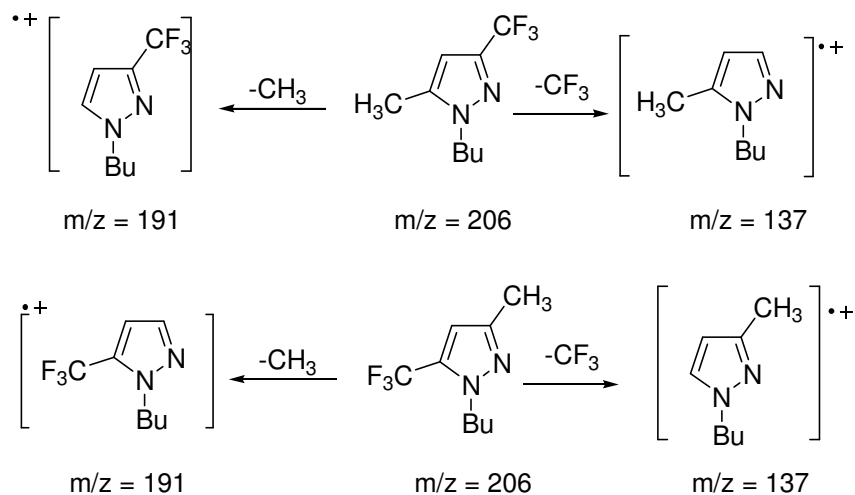


Figura 13. Fragmentos observados no espectro de massa do *N*-butil-3(5)trifluorometil-3(5)-metil-1*H*-pirazol.

As diferenças de estabilidade e a abundância dos fragmentos permitiram a identificação dos isômeros *1,3* e *1,5*. A estabilidade dos cátions formados foi confirmada pela determinação da energia destes por cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares usando o método AM1 através do Pacote HyperChem 7.52 (Hypercube Inc., USA) [57].

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo inicialmente será apresentada a numeração e nomenclatura dos *N-tert*-butil-(5)-Aрил(Alquil)pirazóis (**3** e **4**) e *N-tert*-butil-3(5)-trifluormetilpirazóis (**6**, **7**), sintetizados neste trabalho. A seguir será mostrada a síntese destes compostos, discutindo condições reacionais, a influência dos líquidos iônicos no resultado das respectivas reações e, ainda, a identificação dos compostos obtidos. Além disso, será apresentada uma proposta para o mecanismo destas reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

A numeração dos reagentes e produtos deste trabalho é apresentada na **Figura 14**. Foi estabelecida a seguinte numeração: enaminonas (**1**), cloridrato de *N*-*tert*-butilhidrazina (**2**), (5)(3)-Aril(Alquil)pirazóis (**3** e **4**), enonas (**5**), 3-trifluormetil-5-arylpirazóis (**6**) e 5-trifluormetil-3-arylpirazóis (**7**). Os LIs não foram numerados, pois foi considerado que o uso de sua sigla é estabelecida e amplamente divulgado na literatura.

A obtenção das enonas [14], enaminonas [17] e dos líquidos iônicos seguiram procedimento descrito na literatura [58].

As nomenclaturas utilizadas dos compostos obtidos nesta dissertação, bem como a dos líquidos iônicos utilizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 1-4**.

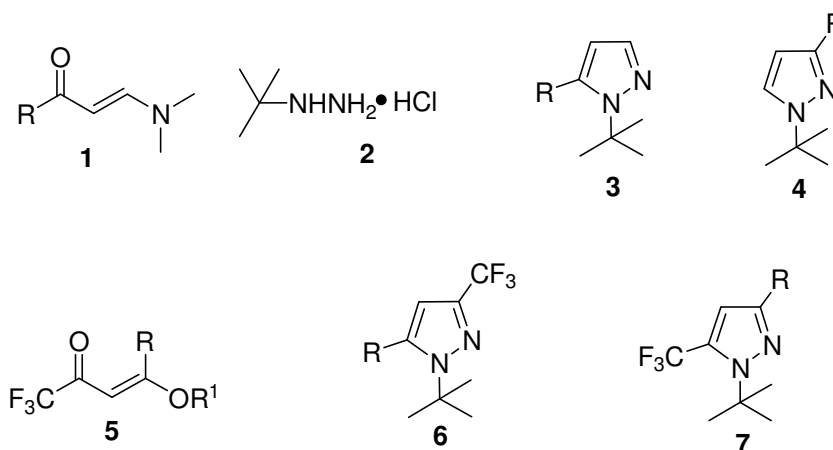


Figura 14. Numeração de reagentes e produtos deste trabalho.

Tabela 1. Nomenclatura dos Líquidos Iônicos.

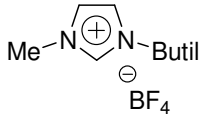
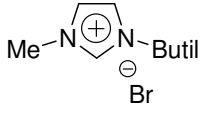
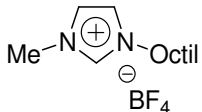
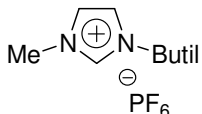
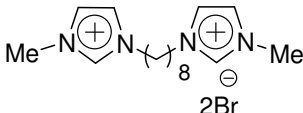
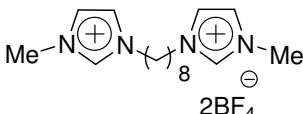
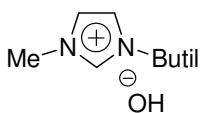
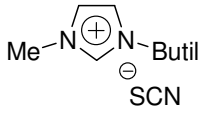
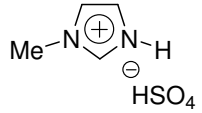
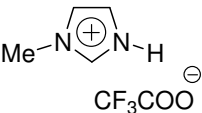
Sigla	Estrutura	Nomenclatura
[BMIM][BF ₄]		Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]		Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[OMIM][BF ₄]		Tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][PF ₆]		Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][Br]		Dibrometo de 1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][BF ₄]		Di(tetrafluoroborato)-1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]		Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][SCN]		Tiocianato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[HMIM][HSO ₄]		Hidrogênio Sulfato de 1H-3-metilimidazolíneo
[HMIM][CF ₃ CO ₂]		Trifluoroacetato de 1H-3-metilimidazolíneo

Tabela 2: Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis **3a-l** e **4a**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		5-Hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
4a		3-Hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3b		5-Formil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3c		5-fenil-1-(1,1-Dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3d		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3e		5-(4-Fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3f		5-(4-Clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3g		5-(4-Bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3h		1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3i		5-Fur-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3j		1-(1,1-dimetiletil)-5-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 2: Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis **3a-l** e **4a** (continuação).

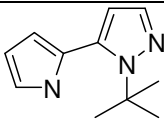
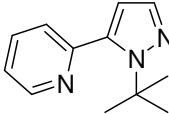
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3k		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(pirrol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
3l		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(pirid-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 3. Nomenclatura dos 3-Trifluormetil-1*H*-pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6c		5-Fenil- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6d		3-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
6m		3-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
6e		5-(4-Fluorfenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6f		5-(4-Clorofenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6g		5-(4-Bromofenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6i		3-Trifluormetil-5-(fur-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6j		3-Trifluormetil-5-(tien-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 3. Nomenclatura dos 3-Trifluormetil-1*H*-pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**
(continuação).

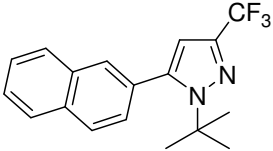
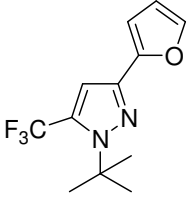
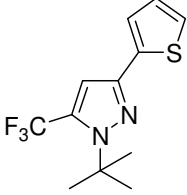
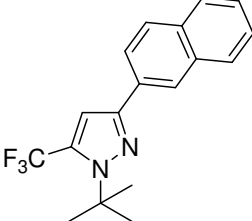
Composto	Estrutura	Nomenclatura
6n		3-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(naft-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos 5-Trifluormetilpirazóis **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7c		3-Fenil- 5-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)- 1 <i>H</i> -pirazol
7d		5-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(4- metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
7m		5-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(4- metoxifenil)- 1 <i>H</i> -pirazol
7e		3-(4-Fluorfenil)-5-trifluormetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7f		3-(4-Clorofenil)-5-trifluormetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7g		3-(4-Bromofenil)-5-trifluormetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos 5-Trifluormetilpirazóis **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** (continuação).

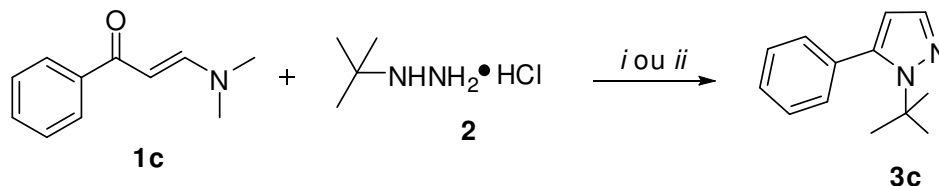
Composto	Estrutura	Nomenclatura
7i		5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7j		5-Trifluormetil-3-(tien-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7n		5-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(naft-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS (5)(3)-ARIL(ALQUIL)PIRAZÓIS

2.1. Síntese dos (5)(3)-aril(alquil)pirazóis

A reação de ciclocondensação da enaminona **1c** (R=Ph) com cloridrato *N-tert*-butilhidrazina **2** foi realizada utilizando diferentes líquidos iônicos (**Esquema 22**). A partir deste estudo foi possível determinar a melhor condição reacional. A reação foi realizada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Utilizando os LIs descritos no **Esquema 22** observou-se total conversão dos reagentes nos pirazóis desejados com rendimentos de 55-96%.

A mesma reação foi testada também utilizando etanol como solvente a 80°C de temperatura e um rendimento de 77% foi observado. A relação molar utilizada nestes experimentos foi de 1mmol da enaminona, 1.2 mmol da hidrazina em 1mmol de líquido iônico ou em 5mL de etanol.



i: LI, 80°C, 1h

ii: Etanol, 80°C, 1h

Meio Reacional	Rendimento (%)	Meio Reacional	Rendimento (%)
[BMIM][BF ₄]	96	[HMIM][HSO ₄]	81
[OMIM][BF ₄]	55	[HMIM][CF ₃ CO ₂]	73
[DBMIM][BF ₄]	78	[BMIM][OH]	85
[BMIM][PF ₆]	62	[BMIM][SCN]	75
[BMIM][Br]	79	Etanol	77
[DBMIM][Br]	75		

Esquema 22

2.2. Efeitos dos Diferentes Líquidos Iônicos na Reação de Ciclocondensação

Através dos resultados descritos no **Esquema 22**, é possível observar que houve variação nos rendimentos observados, dependendo do tipo de líquido iônico utilizado. Para melhor explicação destes resultados, os líquidos iônicos serão divididos em três grupos distintos, e dentre estes serão discutidos as diferenças estruturais (variação de cátions e ânions), as quais levam a diferentes propriedades físicas e químicas e, portanto uma diferença na atividade catalítica. Os LIs foram classificados dependendo do tipo de ânion e cátion que apresentam.

No **Grupo 1** estão os líquidos iônicos que contém um cátion o qual apresenta acidez de Lewis, ou seja, um cátion capaz de receber um par de elétrons. Já no **Grupo 2** estão os líquidos iônicos que contém um cátion o qual apresenta acidez de Brønsted, ou seja, cátions capazes de doar um próton. Diferentemente destes dois grupos, no **Grupo 3** estão os líquidos iônicos que apresentam basicidade de Lewis, ou seja apresentam o ânion com capacidade de doar par de elétrons (**Figura 15**).

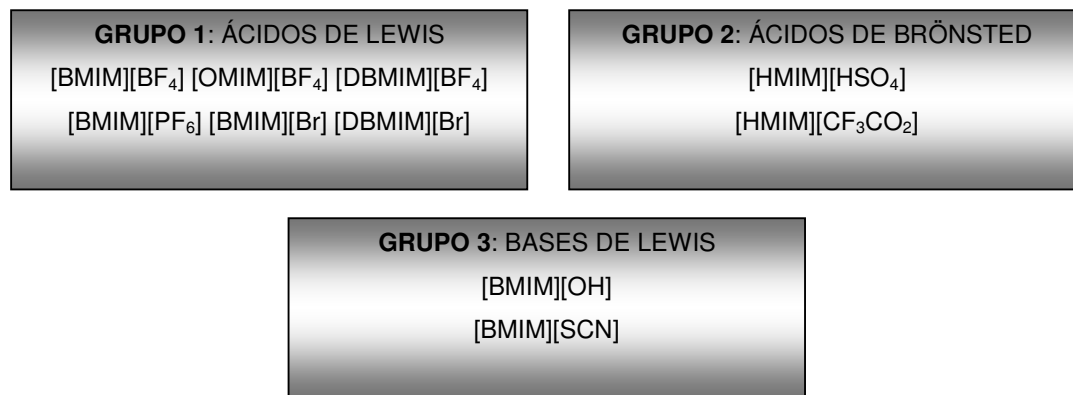
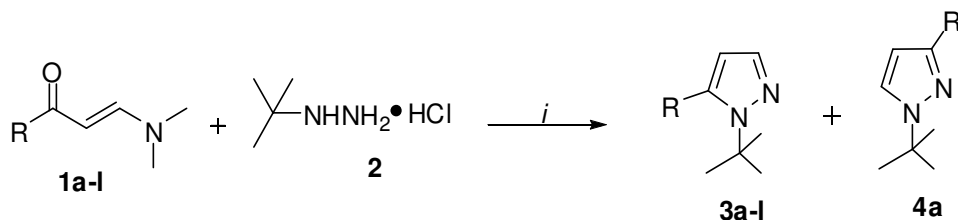


Figura 15. Divisão em grupos dos líquidos iônicos, de acordo com as suas propriedades físicas e químicas.

Entre os líquidos iônicos que estão no **Grupo 1**, [BMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [DBMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][Br] e [DBMIM][Br] foi possível observar diferenças nos rendimentos na reação. O LI [BMIM][BF₄] apresentou o melhor rendimento da reação, quando comparado com os demais do mesmo grupo, para a reação de ciclocondensação entre **1c** e **2**. Provavelmente este resultado seja resultante da diferença de polaridade apresentada pelos diferentes LIs. Os LIs como

[OMIM][BF₄] e [DBMIM][BF₄] apresentam uma cadeia alquílica longa e com isso diminui a sua polaridade, conseqüentemente diminui a sua capacidade de solvatação e solubilização dos reagentes [12]. Já quando comparamos [BMIM][BF₄] com [BMIM][PF₆], a diferença de polaridade pode ser atribuída ao ânion. O íon BF₄ é mais polar do que PF₆, devido a sua geometria [12] [DBMIM][Br] e [DBMIM][BF₄] apresentaram rendimentos similares, o que sugere que o troca de ânion não afeta significativamente a reação. Lis que apresentam características de ácidos de Brønsted no cátion (**Grupo 2**) também apresentaram diferenças nos rendimentos. Por exemplo, [HMIM][HSO₄] teve melhor rendimento, comparando com [HMIM][CF₃CO₂].

No **Grupo 3** estão os líquidos iônicos que apresentam basicidade de Lewis (classificação de acordo com o ânion). O LI [BMIM][OH] apresentou melhor rendimento quando comparado com [BMIM][SCN], isto pode ser atribuído a maior basicidade (pka) do ânion ⁻OH (H₂O, pKa = 15,7) em relação ao ⁻SCN (HSCN, pKa = -1,28) [59], pois um maior valor de pka reflete uma maior capacidade de coordenação do ânion. Avaliando todos esses resultados, foi possível observar que o melhor LI para esta reação de ciclocondensação é o [BMIM][BF₄]. Então, foi realizada a síntese de uma série de pirazóis provindos de diferentes enamionas **1b-I** com *N-tert*-butilhidrazina **2** a uma temperatura de 80 °C durante 1 hora (**Esquema 23**). Os rendimentos dos pirazóis **3a-I** e **4a** estão descritos na **Tabela 5**.



i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1h

1	a	b	c	d	e	f	g
R	Hexil	Dimetoximetil	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄
3	a	b	c	d	e	f	g
R	Hexil	CHO	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄

1	h	i	J	k	l
R	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Piridin-2-il
3	h	i	J	k	l
R	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Piridin-2-il

Esquema 23

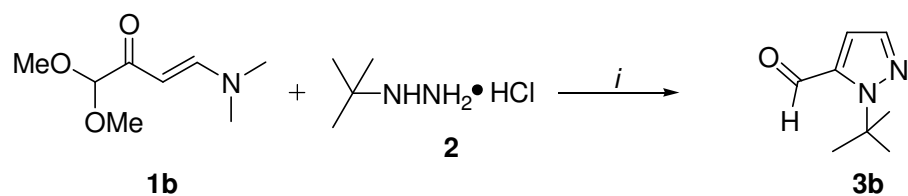
Tabela 5. Rendimentos dos pirazóis **3a-l**.

Entrada	R	Rend. (%) ^a	Entrada	R	Rend. (%) ^a
1	Hexil	73 ^b	7	4-Br-C ₆ H ₄	95
2	CHO	55	8	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	72
3	Ph	96	9	Fur-2-il	79
4	4-Me-C ₆ H ₄	96	10	Tien-2-il	81
5	4-F-C ₆ H ₄	85	11	Pirrol-2-il	78
6	4-Cl-C ₆ H ₄	93	12	Piridin-2-il	92

^aRendimento do produto isolado.

^bMistura de isômeros 1,5- e 1,3- na proporção de 7:1 (determinada através de RMN).

De acordo com a **Tabela 5**, é possível observar que de maneira geral os rendimentos foram excelentes (72–96%), com exceção do pirazol derivado da enaminona **1b** (R = dimetoximetil) o qual sofreu reação de hidrólise, resultando na formação de um aldeído com rendimento de 55% (**Esquema 24**).



i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1h

Esquema 24

A reação com a enaminona **1a** (R = Hexil) foi a única que apresentou mistura de isômeros 1,5- e 1,3- (**Figura 16**) na proporção de 7:1 do isômero 1,5- em relação ao 1,3-.

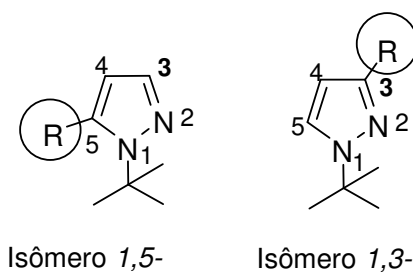


Figura 16. Representação esquemática dos isômeros 1,3- e 1,5-.

2.3. Identificação dos isômeros

A identificação dos produtos obtidos foi realizada através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear e Difractometria de Raios-X.

2.3.1. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-I** e **4a**

A atribuição do isômero formado foi realizada através de comparação com dados da literatura de deslocamento químico de RMN ^1H e ^{13}C (**Figura 17**) [60]. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C para os pirazóis **3a-I** e **4a** estão descritos na **Tabela 6**.

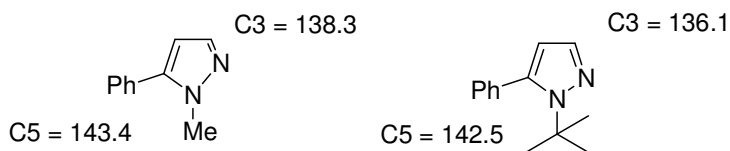


Figura 17. Comparação de deslocamentos químicos

Através dos espectros de RMN ^1H foi possível observar o aparecimento de sinais característicos para os dois hidrogênios vinílicos, H3 e H4 (compostos **3a-I**) na faixa de 6,12 a 7,03 ppm para o H4 e 7,20 a 7,49 ppm para o H3. Já para o composto **4a** o deslocamento químico foi de 5,99 ppm para o H4 e 7,39 ppm para o H5. Estes sinais foram identificados com o desdobramento na forma de dubletos devido ao acoplamento vicinal (3J), com constantes de acoplamento na faixa de 1,6 – 1,9 Hz. As metilas (do grupo *tert*-butila) são hidrogênios quimicamente equivalentes, ou seja, apareceram na forma de um singlete relativo a 9H na faixa de 1,52 a 1,64 ppm.

Os sinais de RMN ^{13}C dos pirazóis referentes ao grupo *tert*-butila permaneceram na faixa de 29,3 a 30,3 ppm, também quimicamente equivalentes. Os sinais referentes aos C3 de 136,1 a 138,0 ppm, C4 na faixa de 105,9 a 119,1 ppm e C5 entre 133,7 e 141,6. Os dados de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para cada composto estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-l** e **4a**.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
3a		0,89-0,90 (m, 6H, 2CH ₃), 1,26-1,35 (m, 8H, 4CH ₂); 1,54-1,56 (m, 1H, CH ₂), 1,63 (s, 9H, Bu ^t), 2,75-2,82 (m, 1H, CH ₂), 6,08 (s, H4), 7,20 (s, H3)	13,9 (CH ₃), 22,5 (CH ₂), 24,8 (CH ₂), 29,2 (CH ₂), 29,9 (CH ₂), 30,3 (Bu ^t), 31,8 (CH ₂), 59,6 (C), 105,9 (C4), 136,2 (C3), 143,2 (C5)
4a		0,89-0,90 (m, 6H, 2CH ₃), 1,26-1,35 (m, 8H, 4CH ₂); 1,54-1,56 (m, 1H, CH ₂), 1,64 (s, 9H, Bu ^t), 2,75-2,82 (m, 1H, CH ₂), 5,99 (d, H4), 7,39 (d, H5)	12,2 (CH ₃), 22,4 (CH ₂), 23,9 (CH ₂), 28,1 (CH ₂), 29,1 (CH ₂), 29,7 (CH ₂), 30,2 (Bu ^t), 59,3 (C), 105,9 (C4), 136,2 (C3), 135,8 (C5);
3b		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 7,03 (s, 1H, H4), 7,48 (s, 1H, H3), 9,91 (s, 1H, CHO)	29,3 (Bu ^t), 68,9 (C), 119,1 (C4), 136,1(C3), 139,8 (C5), 178,5 (CO);
3c		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,14 (d, $J = 1.7$, H4), 7,35-7,36 (m, 5H, Ar), 7,47 (d, $J = 1.7$, H3)	31,0 (Bu ^t), 60,9 (C), 109,1 (C4), 127,6, 128,2, 130,3, 134,2 (Ar), 136,1 (C3), 142,5 (C5)
3d		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 2,40 (s, 3H, CH ₃), 6,12 (d, $J = 1.6$, H4), 7,15-7,26 (m, 4H, Ar) 7,46 (d, $J = 1.6$, H3);	21,2 (CH ₃), 31,0 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,2 (C4), 128,3, 130,2, 131,2, 136,2 (Ar), 138,0 (C3), 142,6 (C5)
3e		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, $J =$ 1,7, H4), 7,03-7,35 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, $J = 1.7$, H3)	31,0 (Bu ^t), 60,9 (C), 109,4 (C4), 114,7 (d, $^2J =$ 21, Ar), 130,1 (d, $^4J =$ 3, Ar), 132,0 (d, $^3J = 8$, Ar), 136,2 (C3), 141,3 (C5), 162,6 (d, $^1J = 248$, Ar)

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-l** e **4a** (continuação).

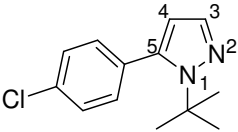
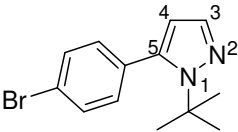
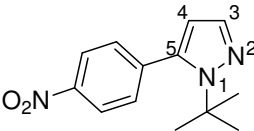
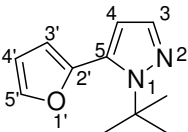
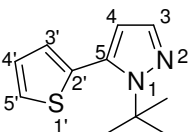
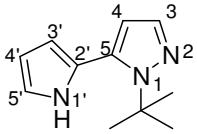
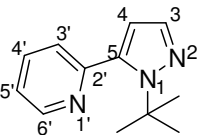
Composto	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}(\text{Hz})^a$	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}(\text{Hz})^a$
3f		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,12 (d, J = 1,6, H4), 7,25-7,38 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, J = 1,6, H3)	31,1 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,3 (C4), 127,9, 131,6, 132,7, 134,4 (Ar), 136,3 (C3), 141,1 (C5)
3g		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, J = 1,7, H4), 7,22-7,52 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, J = 1,7, H3)	31,1 (Bu ^t); 61,1 (C), 109,4 (C4); 122,6, 130,9, 132,0, 133,2 (Ar), 136,4 (C3), 141,2 (C5);
3h		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, J = 1,7, H4), 7,76 (d, J = 1,7, H3), 7,30-7,39 (m, 4H, Ar)	31,0 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,3 (C4), 127,9, 131,6, 132,6, 134,3 (Ar), 136,3 (C3), 141,1 (C5)
3i		1,52 (s, 9H, Bu ^t), 6,35 (d, J = 1,8, H4), 6,45 (m, 1H, fur-2-il), 6,47 (m, 1H, fur-2-il), 7,46 (d, J = 1,8, H3), 7,53 (m, 1H, fur-2-il)	29,8 (Bu ^t), 60,7 (C), 110,7 (C4), 111,0, 111,2, 142,3, 144,9 (C6, C7, C8, C9), 136,1 (C3), 144,6 (C5);
3j		1,54 (s, 9H, Bu ^t), 6,30 (d, J = 1,8, H4), 7,05-7,07 (m, 1H, tien-2-il), 7,41 (d, J = 1,5, 1H, tien-2-il), 7,43 (d, J = 1,5, 1H, tien-2-il), 7,46 (d, J = 1,8, H3)	30,6 (Bu ^t), 61,2 (C), 111,5 (C4), 126,4; 127,0, 129,6, 134,2 (C6, C7, C8, C9), 133,7 (C5), 136,1 (C3)

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-l** e **4a** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz) ^a	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz) ^a
3k		1,51 (s, 9H, Bu ^t), 6,31-6,35 (m, 1H, pirrol-2-il), 6,25 (d, $J = 2.3$, 1H, pirrol-2-il), 6,19-6,22 (m, 1H, H4), 6,76-6,79 (m, 1H, pirrol-2-il), 7,37 (d, $J = 1.8$, 1H, H3), 9,03 (s, N-H)	30,3 (Bu ^t), 60,7 (C), 108,6 (C4), 110,8, 111,4, 118,1, 139,8 (C6, C7, C8, C9), 136,1 (C3), 134,5 (C5);
3l		1,53 (s, 9H, Bu ^t), 6,28 (d, $J = 1.7$, H4), 7,29 (t, 1H, pirid-2-il), 7,40 (d, $J = 1.7$, 1H, pirid-2-il), 7,49 (d, $J = 1.7$, H3), 7,72 (t, 1H, pirid-2-il), 8,66-8,68 (m, 1H)	30,6 (Bu ^t), 61,2 (C), 109,2 (C4), 122,8, 125,1, 136,1, 148,8, 153,2 (C6, C7, C8, C9, C10), 136,4 (C3), 141,6 (C5)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

2.3.2. Dados de Espectrometria de Massas dos pirazóis **3a-l** e **4a**

Na espectrometria de massas, os pirazóis **3c-l** seguem um padrão de fragmentação exemplificado pelo composto **3c**, descrito na **Figura 18**. Com base nela, podemos observar que as perdas mais características são:

- (i) u.m.a. 56 referente à perda do grupamento *tert*-butila, o qual origina um radical terciário, bastante estável;
- (ii) u.m.a. 15 referente à perda de uma metila;
- (iii) u.m.a. 85 referente ao rompimento das ligações N2C3 e C5N1.

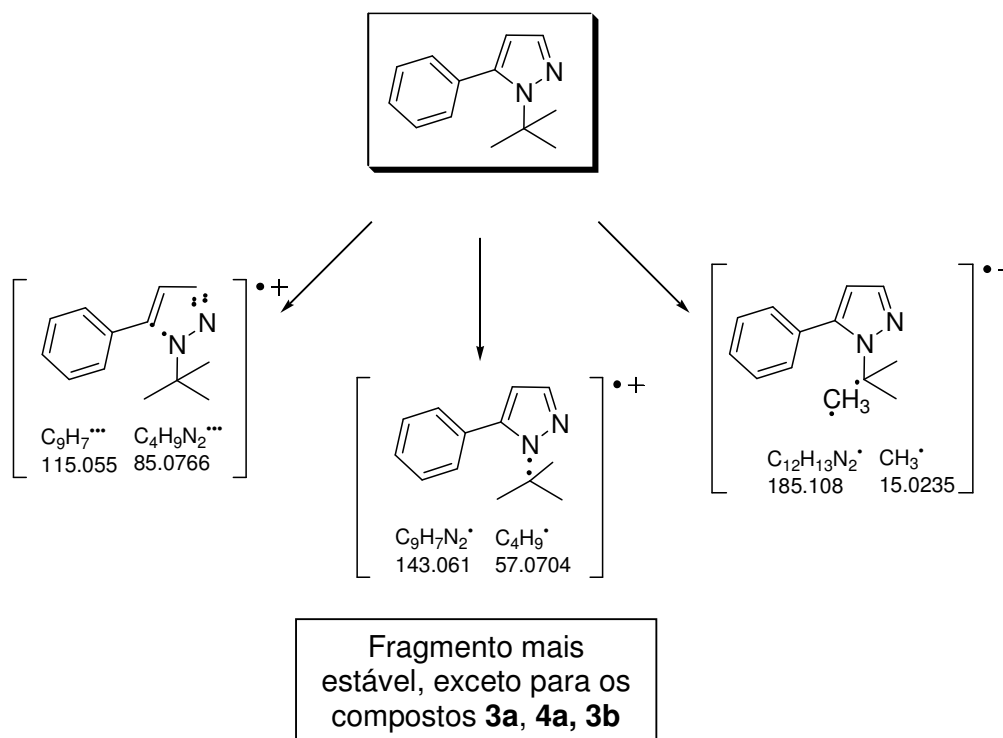


Figura 18. Principais fragmentações dos pirazóis **3c-l**.

Para os pirazóis **3a/4a** e **3b**, a fragmentação ocorreu parcialmente semelhante quando comparado com o padrão descrito acima. Para o composto **3a/4a**, além da fragmentação descrita na **Figura 18**, também foi possível observar a fragmentação da cadeia alquílica, originando fragmentos iônicos cuja diferença de *m/z* foi de 14 unidades. Ainda, para o pirazol **3b**, a única fragmentação foi a perda do grupamento *tert*-butila. Na **Tabela 7**, estão descritas os fragmentos iônicos

encontrados para os pirazóis **3a-l** e **4a**, bem como suas intensidades relativas, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Tabela 7. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **3a-l** e **4a**, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Composto	EM ^a [m/z (%)]
3a	208 (M ⁺ , 12), 193 (13), 153 (17), 123 (13), 82 (100)
4a	208 (M ⁺ , 35), 193 (32), 151 (25), 123 (13), 82 (100)
3b	151 (M ⁺ , 19), 95 (100), 57 (17)
3c	200 (M ⁺ , 17), 185 (10), 144 (100), 115 (12)
3d	214 (M ⁺ , 11), 199 (6), 158 (100), 128 (15)
3e	218 (M ⁺ , 22), 203 (12), 162 (100), 133 (22)
3f	234 (M ⁺ , 20), 219 (9), 178 (100), 149 (5)
3g	279 (M ⁺ , 15), 263 (5), 223 (100), 195 (6)
3h	245 (M ⁺ , 13), 230 (14), 189 (100), 159 (25)
3i	190 (M ⁺ , 52), 174 (4), 134 (100), 105 (24)
3j	206 (M ⁺ , 25), 191 (3), 150 (100), 121 (11)
3k	189 (M ⁺ , 22), 174 (1), 133 (100), 104 (25)
3l	201 (M ⁺ , 28), 186 (9), 145 (100), 117 (26)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

2.4. Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis 3a-l e 4a

Os compostos obtidos também tiveram a sua pureza confirmada através de Pontos de Fusão e Análise Elementar, descrito na **Tabela 8**. Além disso, também está determinada a Fórmula e Massa Molecular de todos os compostos.

Tabela 8. Dados físicos dos compostos 3a-l e 4a

Comp.	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
				Calculado/Experimental		
				C	H	N
3a/4a	C ₁₃ H ₂₄ N ₂	208,34	óleo	74,94/74,65	11,61/11,20	13,45/14,15
3b	C ₈ H ₁₂ N ₂ O	152,19	óleo	63,13/62,98	7,95/7,85	18,41/18,02
3c	C ₁₃ H ₁₆ N ₂	200,28	95-97	77,96/77,74	8,05/8,05	13,99/14,23
3d	C ₁₄ H ₁₈ N ₂	214,31	92-94	78,46/77,73	8,47/8,43	13,07/13,84
3e	C ₁₃ H ₁₅ FN ₂	218,27	75-77	71,53/71,16	6,93/6,86	12,83/13,11
3f	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂	234,72	138-140	66,52/66,40	6,44/6,59	11,93/12,24
3g	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂	279,18	164-166	55,93/55,98	5,42/5,41	10,03/10,15
3h	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	245,28	148-150	63,66/63,72	6,16/6,34	17,13/17,12
3i	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	190,24	óleo	69,45/69,18	7,42/7,23	14,73/14,87
3j	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	206,31	óleo	64,04/64,00	6,84/6,63	13,58/13,87
3k	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	189,26	óleo	69,81/69,95	7,99/8,23	22,20/22,46
3l	C ₁₂ H ₁₅ N ₃	201,27	óleo	71,61/72,02	7,51/7,44	20,88/20,54

2.5. Dados de Raios-X

A obtenção dos pirazóis **3a-l** e **4a** pôde ser confirmada também, com base no experimento de Difração de Raios-X. O ORTEP apresentado na **Figura 19** foi obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do pirazol **3h**. A partir disto, é possível inferir que o isômero formado é o *1,5*- e no caso do composto **4a**, identificado como isômero *1,3*-.

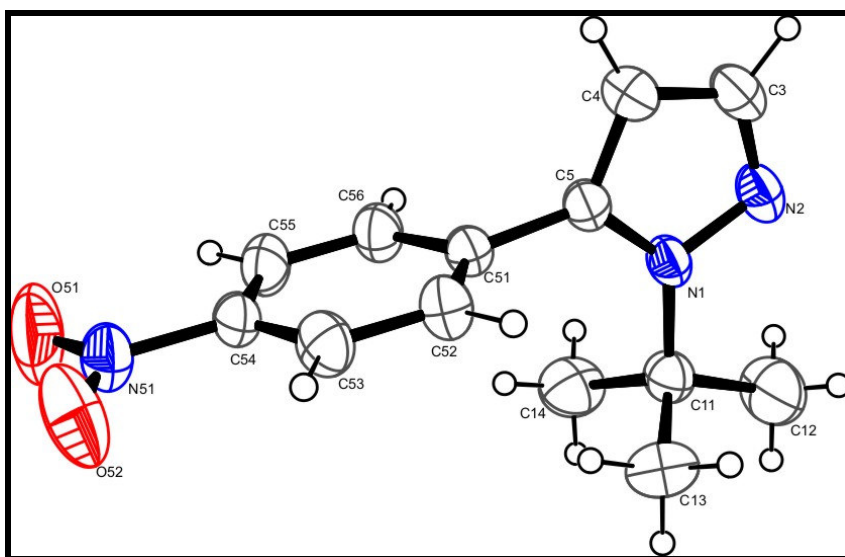
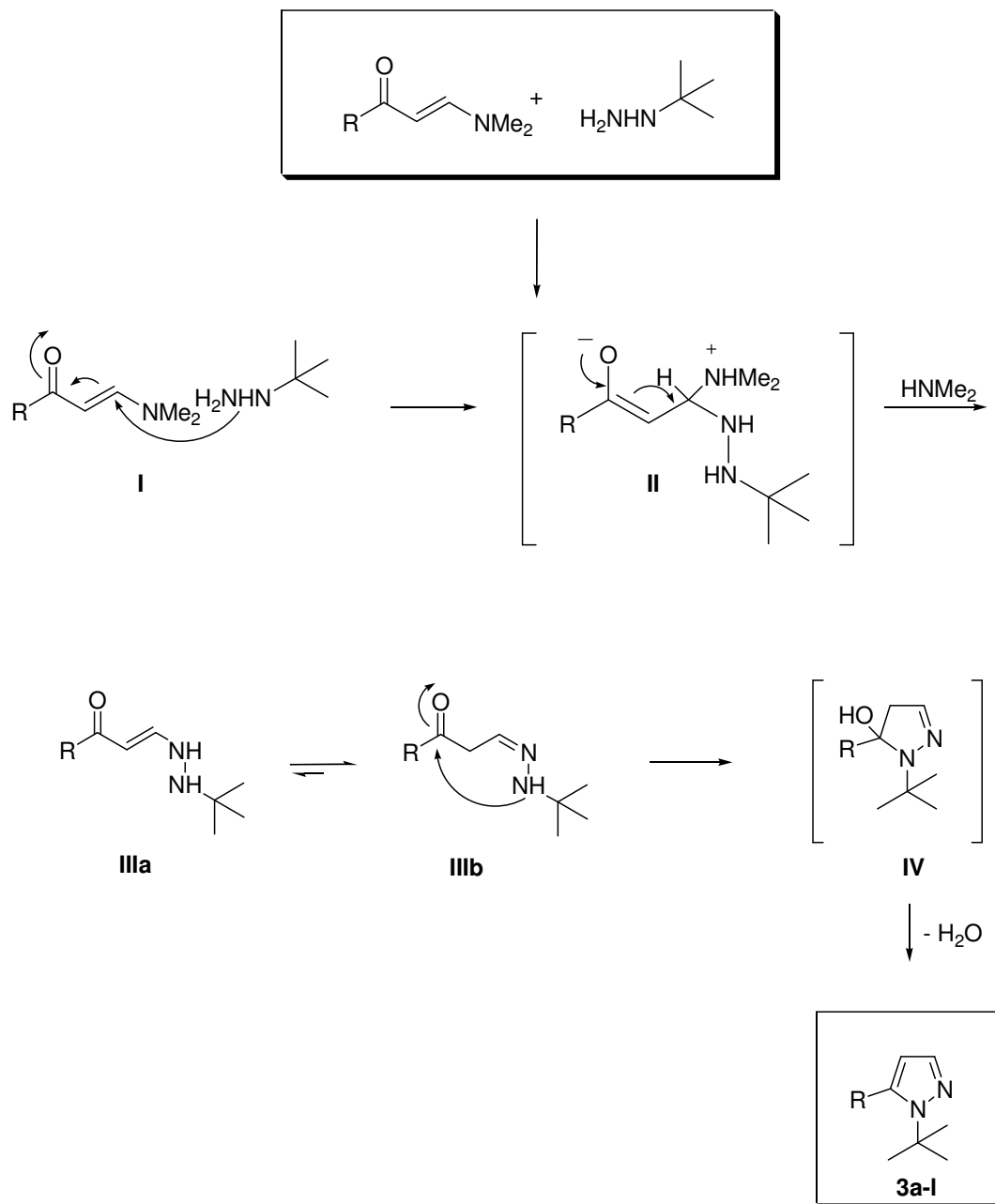


Figura 19. ORTEP obtido a partir da Difração de Raios-X em monocristal do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (composto **3h**) [61].

O trabalho referente a esta parte da dissertação já está publicado, conforme referência [62].

2.6. Mecanismo proposto de reação para a formação dos pirazóis 3a-l

Abaixo está o **Esquema 25**, o qual representa o mecanismo proposto de formação para os pirazóis **3a-l**.

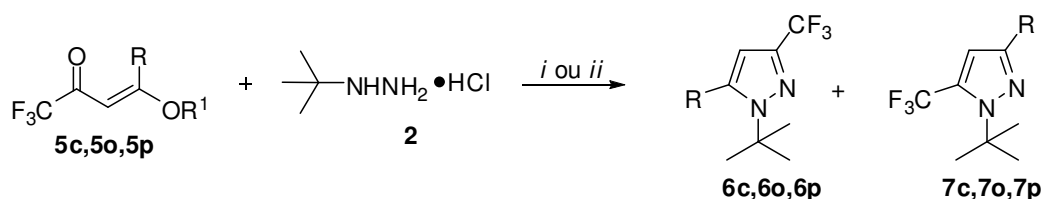


Esquema 25

3. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 3(5)-TRIFLUORMETIL-5(3)-ARILPIRAZÓIS

3.1. Síntese dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n)

Em um primeiro momento, foi realizada uma série de experimentos para avaliar a reatividade de três enonas (**5c**, **5o**, **5p**) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina, definindo, assim, a melhor condição reacional para a síntese dos pirazóis **6c**, **6o**, **6p** e **7c**, **7o**, **7p** (Esquema 26). Foram escolhidas três enonas com diferentes substituintes na posição 4 da enona: (i) com fenila (**5c**), (ii) metila (**5o**); (iii) e hidrogênio (**5p**) utilizando [BMIM][BF₄] ou EtOH como solventes. Foi realizada a reação entre estas três enonas **5c**, **5o**, **5p** com **2**, na presença de piridina, a temperatura ambiente em etanol ou em [BMIM][BF₄], no entanto nos dois solventes, não houve total conversão do material de partida nos produtos desejados (Tabela 9). As mesmas reações foram realizadas utilizando 78 °C de temperatura (ponto de ebulição do etanol). A esta temperatura foi determinado um tempo necessário de 15 horas para completa conversão das enonas nos pirazóis desejados.



i: Piridina, [BMIM][BF₄], 78 °C, 15 h

ii: Piridina, Etanol, 78 °C, 15 h

Esquema 26

Foi realizada também a reação na ausência de piridina, porém observou-se a perda do grupo *tert*-butila, essa perda pode ter sido causada pelas condições reacionais bastante ácidas, devido à presença do HCl proveniente do cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina [63] Quando a reação com a enona **5p** (R=H) foi realizada em EtOH, subprodutos não identificados foram observados. Além disso, podemos observar que os rendimentos em etanol foram bastantes baixos quando comparado

com o Líquido Iônico. Também foi observado que a enona contendo grupo fenila na posição 4 (**5c**) apresentou o melhor rendimento, quando comparada com **5o** e **5p** (**Tabela 9**). Com base nisso, pôde-se inferir que a melhor condição da reação foi utilizando a enona **5c** (1mmol) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina (1.5mmol) na presença de piridina (1.5mmol), a 78 °C durante 15h em [BMIM][BF₄] (**Tabela 9**).

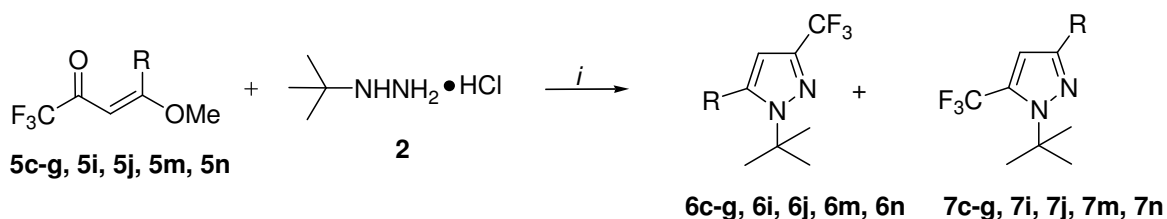
Tabela 9. Determinação da melhor condição da reação entre **5p,o,c** e **2**.

R ¹ /R	Etanol			[BMIM][BF ₄]			
	Prod.	Razão Molar 6:7	Rend ^a (%)	Prod.	Razão Molar 6:7	Rend ^a (%)	
5p	Et/H	(6p + 7p) + subprodutos ^b		6p + 7p	75 : 25	44	
5o	Me/Me	6o + 7o	24 : 76	56	6o + 7o	66 : 34	58
5c	Me/Ph	6c + 7c	36 : 64	65	6c + 7c	15 : 85	85

^aRendimento do produto isolado

^bRendimento não foi determinado devido a presença de subprodutos

A reação das enonas **5c**, **5o**, **5p** forneceu uma mistura de produtos (isômeros **1,3-** e **1,5** (**Esquema 27**). Devido a estas observações, a reação foi estendida para uma série de enonas contendo diferentes grupos arilas (tanto doadores quanto retiradores de elétrons e heteroarilas) na posição-4 da enona com a hidrazina, conforme **Esquema 27**.



i: Piridina, [BMIM][BF₄], 78 °C, 15 h.

5,6,7	c	d	m	e	f	g	h	i
R ¹	Ph	4-Me- C ₆ H ₄	4-MeO- C ₆ H ₄	4-F- C ₆ H ₄	4-Cl- C ₆ H ₄	4-Br- C ₆ H ₄	Fur-2-il	Tien-2-il

5,6,7	n
R ¹	Naft-2-il

Esquema 27

A **Tabela 10** mostra as proporções relativas dos isômeros (determinada através de RMN) e os rendimentos dos pirazóis obtidos.

Tabela 10: Rendimentos e proporções dos isômeros em [BMIM][BF₄]

Enona	R ¹	Razão Molar 6:7	Rend. (%) ^a
5c	Ph	15 : 85	85
5d	4-Me-C ₆ H ₄	43 : 57	72
5m	4-MeO-C ₆ H ₄	44 : 56	72
5e	4-F-C ₆ H ₄	30 : 70	81
5f	4-Cl-C ₆ H ₄	36 : 64	93
5g	4-Br-C ₆ H ₄	39 : 61	93
5i	Fur-2-il	25 : 75	70
5j	Tien-2-il	57 : 43	75
5n	Naft-2-il	47 : 53	84

^a Rendimento do produto isolado

Após a extração dos produtos, os isômeros formados a partir das enonas **5c**, **5e-g** foram separados por lavagem com hexano a frio, pois o isômero 1,3 apresentou-se na forma de sólido, insolúvel em hexano, enquanto que o isômero 1,5 apresentou-se na forma de óleo, solúvel em hexano. A confirmação do estado físico (sólido) do isômero 1,3 foi possível devido a sua cristalização e análise por difratometria de Raios-X. Os pontos de fusão dos isômeros obtidos na forma de sólidos (**6c**, **6e-g**) estão listados abaixo na **Tabela 11**.

Tabela 11: Pontos de Fusão dos compostos **6c**, **6e-g**.

Composto	R ¹	p.f. °C
6c	Ph	87-89
6e	4-F-C ₆ H ₄	96-97
6f	4-Cl-C ₆ H ₄	139-141
6g	4- Br-C ₆ H ₄	141-143

3.2. Identificação dos isômeros 1,3 e 1,5

A identificação dos isômeros obtidos foi realizada através de técnicas de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e Difração de Raios-X.

3.2.1. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 6 e 7

A determinação dos isômeros foi realizada através da comparação de dados de deslocamentos químicos de ^{13}C relatados na literatura (**Figura 20**) [35].

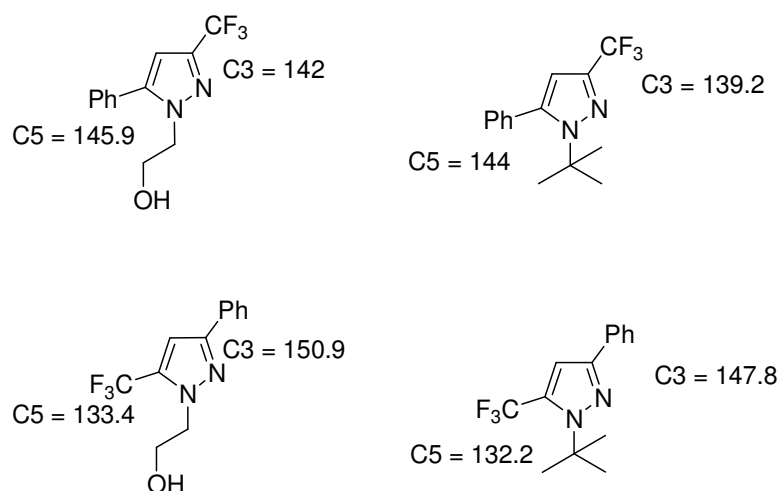


Figura 20. Comparação de deslocamentos químicos.

A atribuição dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para a identificação dos isômeros **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** foi possível também devido à presença de acoplamento ^{13}C - ^{19}F através do espaço. Nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, também se observou o desdobramento na forma de um quarteto do grupo *tert*-butila em *apenas* um dos isômeros com constante média de J 2 Hz. Isto pode ser atribuído a um acoplamento do ^{13}C das metilas com os três átomos de flúor através do espaço pela proximidade do grupo CF_3 , no isômero 1,5-. Este acoplamento espacial seria inviável no isômero 1,3-. Este dado condiz com espectro de ^{13}C do isômero 1,3- pois neste não aparece este tipo de acoplamento (os sinais das metilas aparecem como um singletto) **Figuras 21-28**.

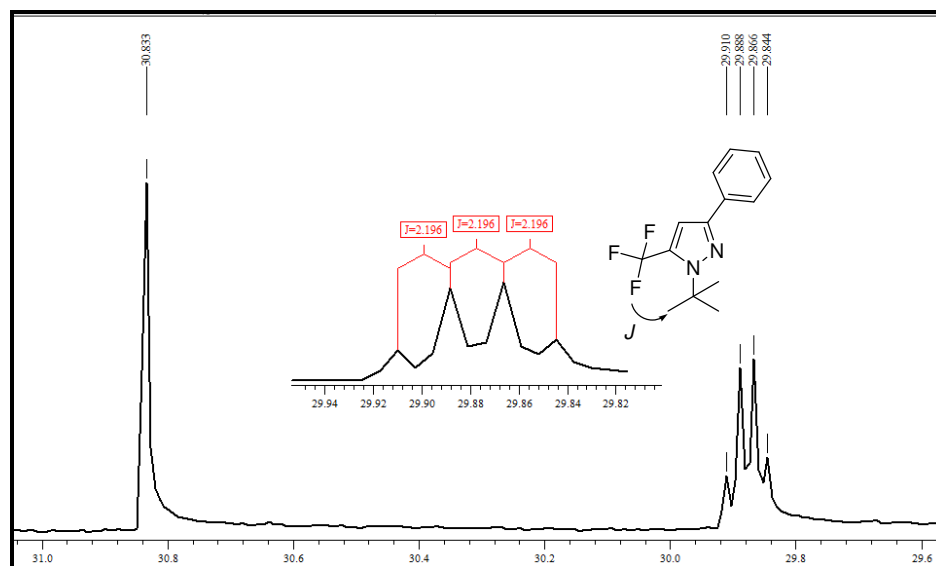


Figura 21. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6c** e **7c** na região de 29 – 30 ppm.

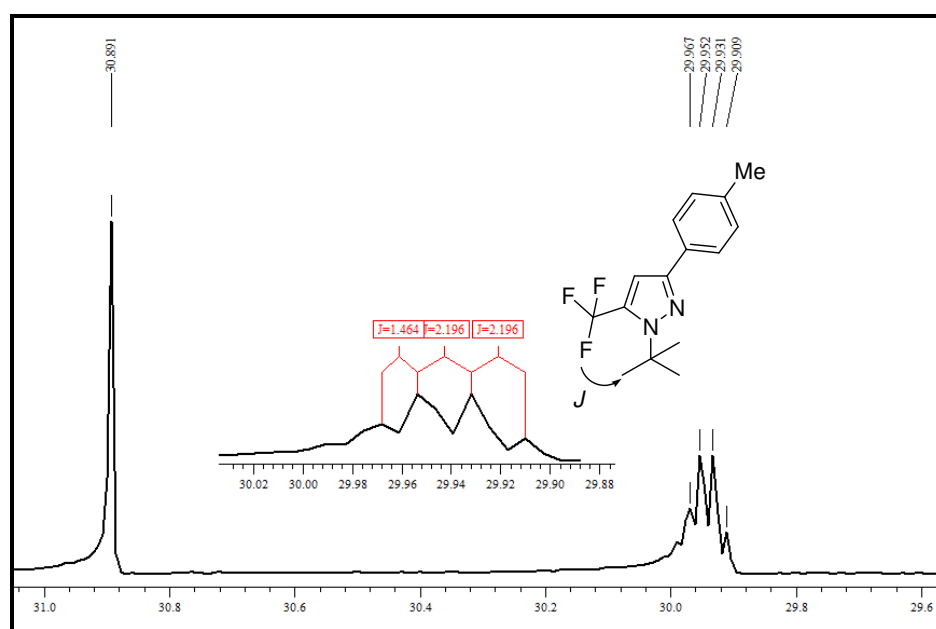


Figura 22. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6d** e **7d** na região de 29 – 30 ppm.

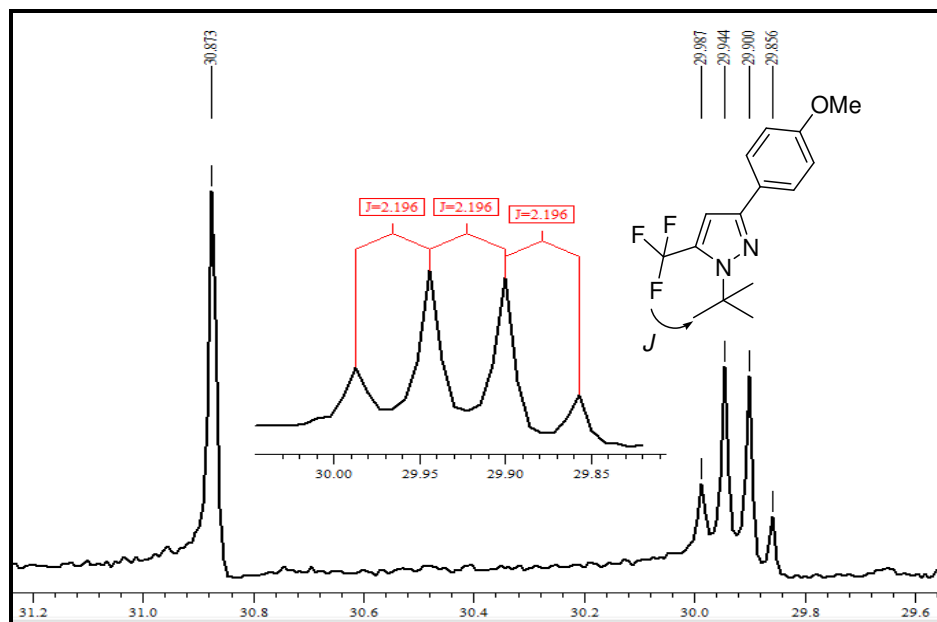


Figura 23. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6m** e **7m** na região de 29 – 30 ppm.

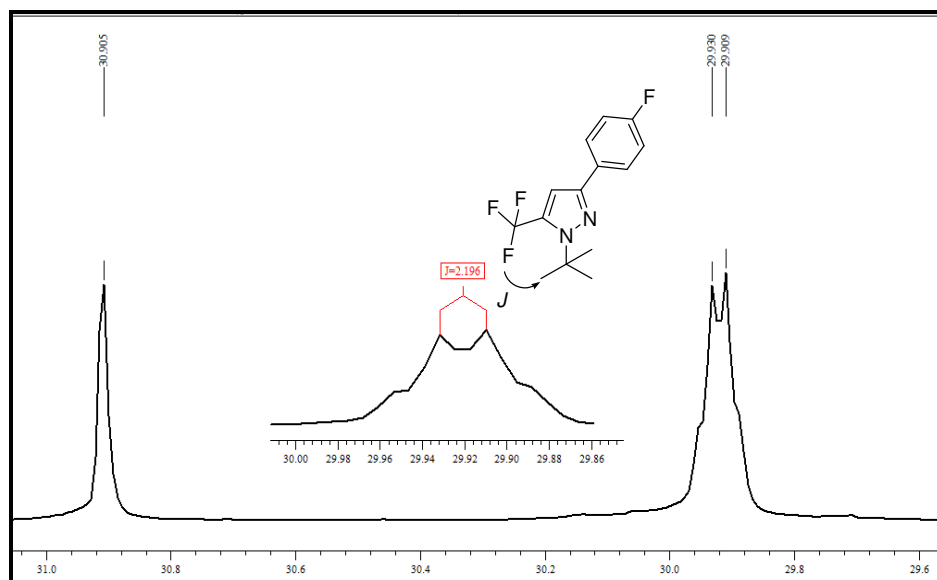


Figura 24. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6e** e **7e** na região de 29 – 30 ppm.

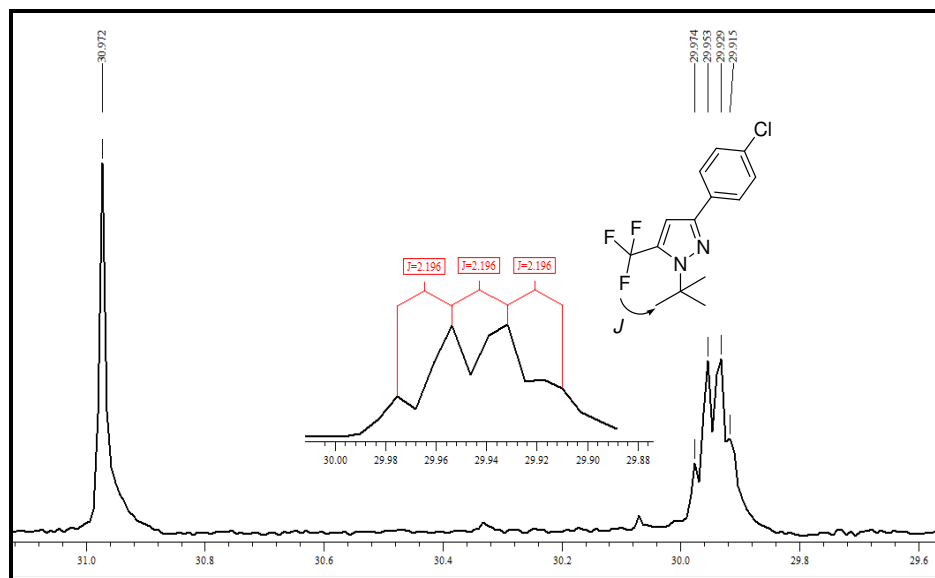


Figura 25. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6f** e **7f** na região de 29 – 30 ppm.

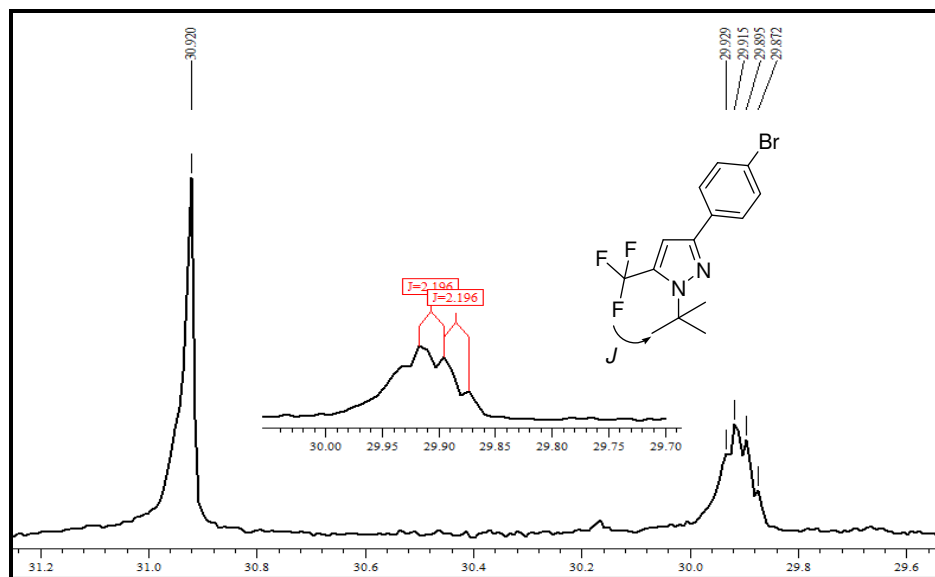


Figura 26. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6g** e **7g** na região de 29 – 30 ppm.

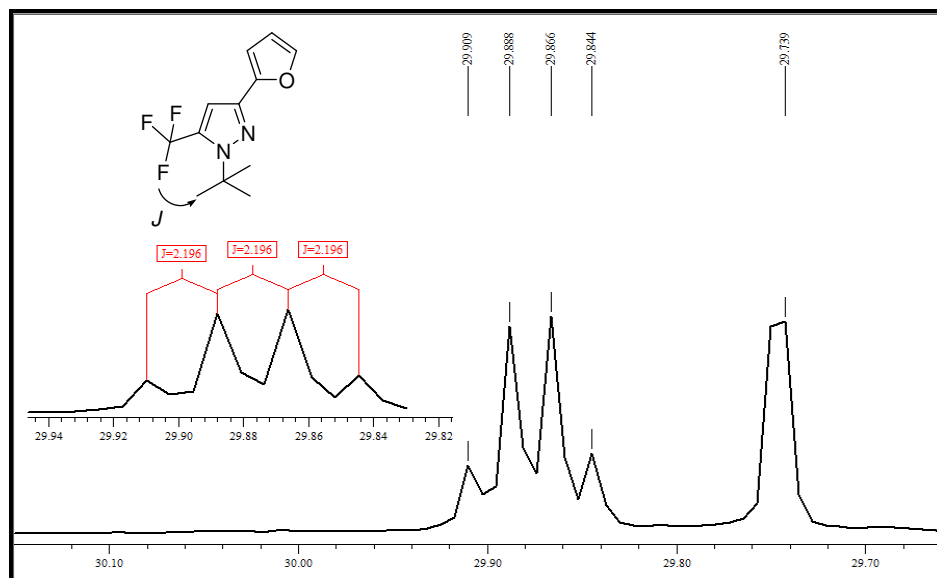


Figura 27. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6i** e **7i** na região de 29 – 30 ppm.

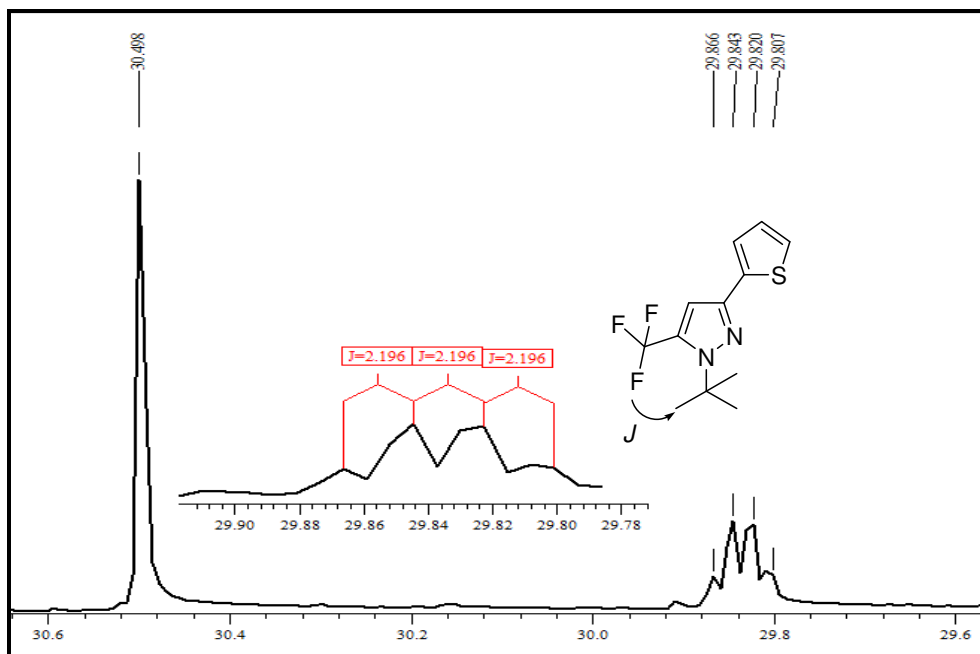


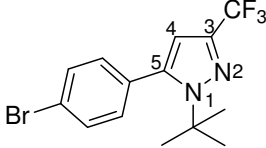
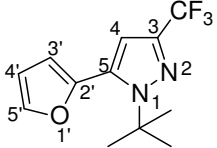
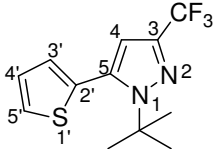
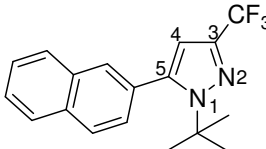
Figura 28. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos **6j** e **7j** na região de 29 – 30 ppm.

Os espectros de RMN ^1H mostraram que o deslocamento químico do grupo *t*-butila apareceu na faixa de δ 1.47–1.54 ppm para o isômero *1,3*-, enquanto que, o mesmo grupo na faixa de δ 1.69–1.71 ppm para o isômero *1,5*-. Além disso, o deslocamento do hidrogênio vinílico H4 mostrou faixas de deslocamentos de δ 6.37-6.59 ppm e δ 6.87-6.98 ppm para o isômero *1,3*- e *1,5*- respectivamente. Já os deslocamentos químicos do grupo *t*-butila no RMN de ^{13}C mostraram uma faixa de δ 29.7-30.9 ppm para o isômero *1,3*- e em torno de 29.8 ou 29.9 ppm para o isômero *1,5*-. O carbono não hidrogenado do grupo *tert*-butila ficou na faixa de 62.5 – 62.8 ppm para o isômero *1,3*- e 63.0 – 63.4 ppm no caso do *1,5*-. Também foi possível observar o desdobramento no sinal de carbono na forma de um quarteto com constante em torno de 268 Hz devido ao acoplamento C-F referente a uma ligação (1J). Este tipo de acoplamento também apareceu nos carbonos C3 (isômero *1,3*-) e C5 (isômero *1,5*-) referente a duas ligações (2J) com uma constante média de 38 Hz. Em todos os compostos, também se observou o acoplamento a longa distância do C4, referente a três ligações (3J) com uma constante de 1-2 Hz para o isômero *1,3*- e 3-4 Hz para o *1,5*-. Os dados de deslocamentos químicos estão descrito na **Tabela 12**.

Tabela 12. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz) ^a	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz) ^a
6c		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 6,38 (s, 3H, CH ₃), 7,31-7,44 (m, 5H, Ar)	30,1 (Bu ^t), 62,7 (C), 107,3 (q, ³ J 2, C4), 121,7 (q, ¹ J 268, CF ₃), 125,4, 127,9, 128,6, 132,5 (C Ar), 139,2 (q, ² J 38, C3), 144 (C5)
6d		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 2,41 (s, 3H, CH ₃), 6,35 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	21,2 (Me), 30,9 (Bu ^t), 62,6 (C), 107,4 (q, ³ J 2, C4), 121,7 (q, ¹ J 268, CF ₃), 125,4, 128,6, 129,7, 138,9 (C Ar), 139,1 (q, ² J 39, C3), 144,1 (C5)
6m		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 3,83 (s, 3H, CH ₃), 6,50 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 55,2 (OMe) 62,5 (C), 107,4 (q, ³ J 2,2, C4), 121,7 (q, ¹ J 268, CF ₃), 114,0, 126,7, 130,5, 159,5 (C Ar), 139,0 (q, ² J 37, C3), 143,8 (C5)
6e		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,38 (s, H4), 7,06-7,36 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 62,7 (C), 107,6 (q, ³ J 2, C4), 121,5 (q, ¹ J 268, CF ₃), 115,2 (d, ² J 21, C Ar), 128,6 (d, ⁴ J 3, C Ar), 132,3 (d, ³ J 8, C Ar), 163,0 (d, ¹ J 248, C Ar), 139,3 (q, ² J 38, C3), 142,7 (C5)
6f		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 6,37 (s, H4), 7,20-7,64 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 62,8 (C), 107,5 (q, ³ J 1,4, C4), 121,5 (q, ¹ J 268, CF ₃), 121,9, 127,0, 131,5, 131,7 (C Ar), 139,4 (q, ² J 38, C3), 142,6 (C5)

Tabela 12. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}(\text{Hz})^a$	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}(\text{Hz})^a$
6g		1,47 (s, 9H, Bu [†]), 6,37 (s, H4), 7,20-7,64 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu [†]), 62,8 (C), 107,5 (q, 3J 2, C4), 121,5 (q, 1J 267, CF ₃), 126,7, 126,9, 128,7, 131,7 (C Ar), 139,3 (q, 2J 37, C3), 142,7 (C5)
6i		1,57 (s, 9H, But), 6,49 (s, H4), 6,45 (dd, 1H, Arom), 6,65 (d, 1H, Arom), 7,45 (d, 1H, Arom)	29,7 (Bu [†]), 62,5 (C), 108,9 (q, 3J 2, C4), 121,4 (q, 1J 267, CF ₃), 106,1, 111,2, 142,0, 143,1 (C 2',3',4',5'), 139,2 (q, 2J 38, C3), 133,3 (C5)
6j		1,54 (s, 9H, Bu [†]), 6,86 (s, H4), 7,02-7,11 (m, 1H, Arom), 7,27 (d, 1H, Arom), 7,30 (d, 1H, Arom)	30,5 (Bu [†]), 63,0 (C), 109,6 (q, 3J 2, C4), 121,4 (q, 1J 268, CF ₃), 123,8, 124,7, 127,7, 131,5 (C 2',3',4',5'), 139,6 (q, 2J 38, C3), 135,6 (C5)
6n		1,49 (s, 9H, Bu [†]), 6,45 (s, H4), 7,40-8,21 (m, 7H, Ar)	30,9 (Bu [†]), 62,7 (C), 107,6-107,7 (m, C4), 121,8 (q, 1J 267, CF ₃), 125,9, 126,2, 127,7, 127,7, 128,1, 128,3, 129,7, 133,0, 133,1, 133,5 (C Ar), 139,3 (q, 2J 38, C3), 143,9 (C5)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

Tabela 13 Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n**.

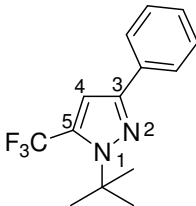
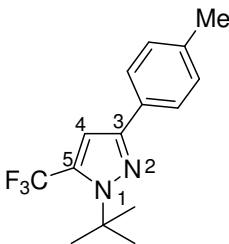
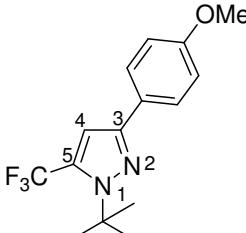
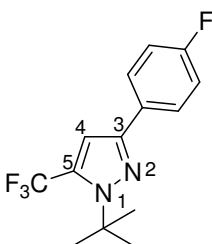
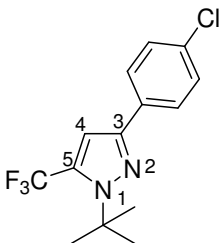
Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}(\text{Hz})^a$	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}(\text{Hz})^a$
7c		1,71 (s, 9H, Bu ^t), 6,98 (s, 4H), 7,31-7,32 (m, 5H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,1 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 127,9, 128,9, 130,4, 132,7 (C Ar), 132,2 (q, 2J 38, C5), 147,8 (C3)
7d		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 2,36 (s, 3H, CH ₃), 6,94 (s, 4H), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	21,2 (Me), 29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,0 (C), 107,3 (q, 3J 4, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 129,3, 129,7, 130,2, 137,7 (C Ar), 132,1 (q, 2J 39, C5), 147,9 (C3)
7m		1,68 (s, 9H, Bu ^t), 3,85 (s, 3H, CH ₃), 6,35 (s, 4H), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 55,2 (OMe), 62,9 (C), 106,9 (q, 3J 4, C4), 120,4 (q, 1J 268, CF ₃), 113,3, 129,9, 131,7, 160,0 (C Ar), 132,1 (q, 2J 39, C5), 147,6 (C3)
7e		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,93 (s, 4H), 7,04-7,80 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,2 (C), 107,6 (q, 3J 2, C4), 120,4 (q, 1J 268, CF ₃), 115,5 (d, 2J 22, C Ar), 127,2 (d, 3J 8, C Ar), 128,8 (d, 4J 3, C Ar), 162,7 (d, 1J 248, C Ar), 132,4 (q, 2J 38, C5), 147 (C3)
7f		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 6,95 (s, 4H), 7,26-7,38 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,4 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 123,4, 131,3, 131,6, 132,0 (C Ar), 132,5 (q, 2J 38, C5), 146,7 (C3)

Tabela 13. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** (continuação).

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}(\text{Hz})^a$	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}(\text{Hz})^a$
7g		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,95 (s, H4), 7,48-7,56 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,4 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 128,3, 129,4, 131,4, 133,6 (C Ar), 131,1 (q, 2J 38, C5), 146,7 (C3)
7i		1,73 (s, 9H, Bu ^t), 6,94 (s, H4), 6,48-6,59 (m, 2H, Arom), 7,55 (m, 1H, Arom)	29,8 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,3 (C), 107,5 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 111,3, 112,2, 142,3, 147,9 (C 2',3',4',5'), 139,2 (q, 2J 38, C5), 140,8 (C3)
7j		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,91 (s, H4), 6,48-6,59 (m, 2H, Arom), 7,55 (m, 1H, Arom)	29,8 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,2 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,2 (q, 1J 269, CF ₃), 126,7, 127,3, 130,4, 135,9 (C 2',3',4',5'), 139,6 (q, 2J 38, C5), 143,4 (C3)
7n		1,74 (s, 9H, Bu ^t), 7,12 (s, H4), 7,40-8,21 (m, 7H, Ar)	29,9 (Bu ^t), 63,2 (C), 107,6-107,7 (m, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 123,7, 124,1, 126,8, 126,9, 127,5, 127,7, 128,0, 129,9, 129,9, 132,4 (C Ar), 132,2 (q, 2J 39, C5), 147,8 (C3)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

3.2.2. Dados de Espectrometria de Massas dos Compostos (**6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**) e (**7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n**)

Com base nos dados de fragmentação de massas, não foi possível a identificação dos isômeros, pois os fragmentos formados foram sempre os mesmos, porém as intensidades foram diferentes para cada isômero. O espectro de massa apenas do isômero *1,3* (para os compostos com R = Ph e 4-F-C₆H₄) apresentou um íon molecular bem menos estável que o isômero *1,5* (através de comparação dos espectros). Logo se pode inferir que o isômero *1,5* é mais estável e a partir daí foram atribuídos os espectros.

Os espectros de massas para todos os compostos, com exceção do **6m/7m** foram caracterizados pela presença do íon molecular M⁺ e por uma fragmentação representada na **Figura 29** pelo composto **6c**.

Com base nela, podemos observar que as perdas mais características são:

- (i) u.m.a. 57 referente à perda do grupamento *tert*-butila, o qual origina um radical terciário, bastante estável;
- (ii) u.m.a. 75 referente à perda do grupamento *tert*-butila e de um átomo de flúor;
- (iii) u.m.a. 104 referente a perda do grupamento *tert*-butila, de um átomo de flúor e de uma molécula de N₂ (cisão das ligações N2C3 e C5N1);

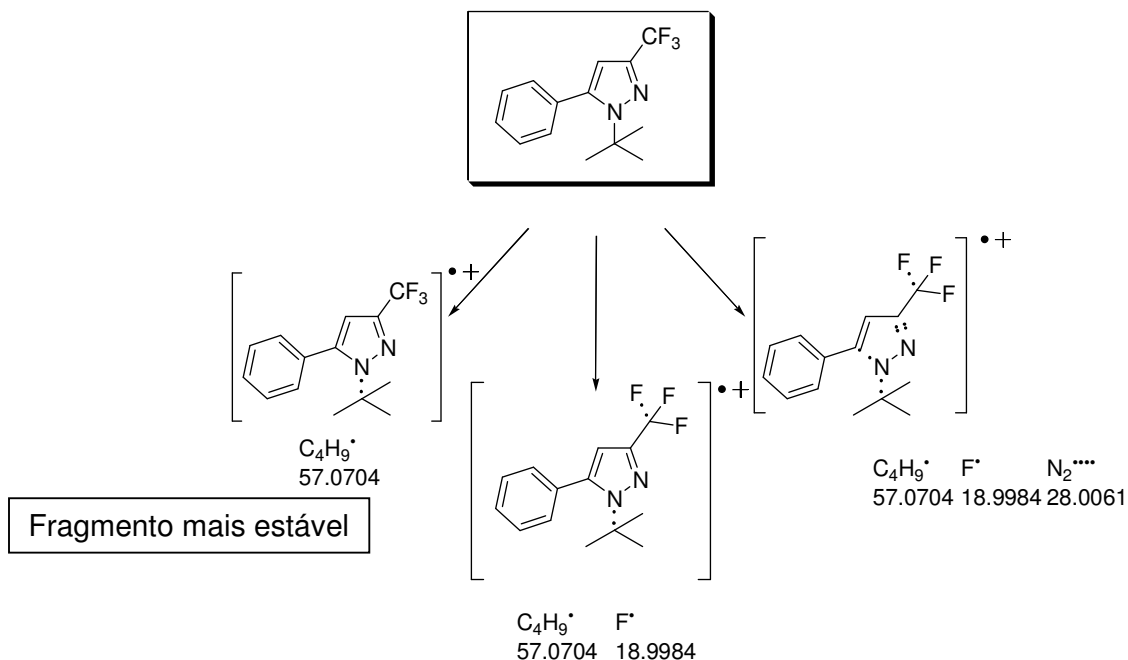


Figura 29. Principais fragmentações observadas para os pirazóis trifluormetilados.

Ainda para os compostos **c-g** e **j**, foi possível observar o fragmento m/z 125, provindo da perda dos grupamentos *tert*-butila e CF_3 . No caso do composto **6m/7m**, a fragmentação a partir do íon molecular, levou à perda do grupamento *tert*-butila (m/z 56), à perda do *tert*-butila e um átomo de flúor (m/z 75), e a perda da metila do grupamento metóxi (m/z 71). Nas **Tabelas 14** e **15** estão descritos os fragmentos encontrados para a série de pirazóis **6** e **7**.

Tabela 14. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **6**, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Composto	EM ^a [m/z (%)]
6c	268 (M ⁺ , 36), 212 (100), 193 (40), 164 (49)
6d	282 (M ⁺ , 23), 226 (100), 207 (17), 178 (8)
6m	298 (M ⁺ , 25), 242 (100), 227 (63), 223 (10)
6e	286 (M ⁺ , 12), 230 (100), 211 (17), 182 (22)
6f	302 (M ⁺ , 23), 248 (100), 227 (23), 198 (24)
6g	346 (M ⁺ , 7), 290 (100), 273 (4), 242 (2)
6i	258 (M ⁺ , 6), 202 (100), 183 (5), 154 (7)
6j	274 (M ⁺ , 5), 218 (100), 199 (3), 170 (9)
6n	318 (M ⁺ , 64), 262 (100), 243 (13), 214 (15)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890

Tabela 15. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **7**, quando submetidos a uma energia de 70eV

Composto	EM ^a [m/z (%)]
7c	268 (M ⁺ , 97), 212 (100), 193 (36), 164 (74)
7d	282 (M ⁺ , 52), 226 (100), 206 (20), 177 (11)
7m	298 (M ⁺ , 42), 242 (100), 227 (77), 223 (6)
7e	286 (M ⁺ , 71), 230 (100), 211 (32), 182 (76)
7f	302 (M ⁺ , 35), 248 (100), 227 (12), 198 (20)
7g	346 (M ⁺ , 10), 290 (100), 271 (2), 242 (2)
7i	258 (M ⁺ , 11), 202 (100), 183 (5), 154 (6)
7j	274 (M ⁺ , 22), 218 (100), 199 (6), 170 (20)
7n	318 (M ⁺ , 98), 262 (100), 243 (16), 214 (26)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890

3.3. Análise Elementar dos pirazóis 6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n e 7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n

As constantes físicas dos compostos **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** estão listadas na **Tabela 16**.

Tabela 16. Massa e fórmula molecular, análise elementar dos pirazóis **6** e **7**.

Comp	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
			Calculado/Experimental		
			C	H	N
6c/7c	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂	268,28	62,68/62,21	5,64/5,67	10,44/10,45
6d/7d	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂	282,3	63,82/64,66	6,07/6,05	9,92/9,29
6m/7m	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	298,3	60,40/60,60	5,74/5,76	9,39/8,81
6e/7e	C ₁₄ H ₁₄ F ₄ N ₂	286,27	58,74/58,59	4,93/4,94	9,79/9,77
6f/7f	C ₁₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₂	302,72	55,55/55,26	4,66/4,70	9,25/9,13
6g/7g	C ₁₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₂	347,17	48,43/48,37	4,06/4,08	8,07/7,94
6i/7i	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O	258,24	55,81/54,43	5,07/5,06	10,85/9,66
6j/7j	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S	274,31	52,54/52,25	4,78/4,64	10,21/9,82
6n/7n	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂	318,34	67,91/67,93	5,38/5,28	8,80/8,51

3.4. Dados de Raios-X para o composto **6c**

A regioquímica pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** pode ser confirmada também, com base no experimento de difração de raios-X, uma vez que foi possível a separação dos isômeros **6c**, **6e-g**. O ORTEP apresentado na **Figura 30** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol **6c**. A partir disto, foi possível confirmar que o isômero obtido na forma de sólido é o *1,3*-, enquanto que o *1,5*- é um óleo.

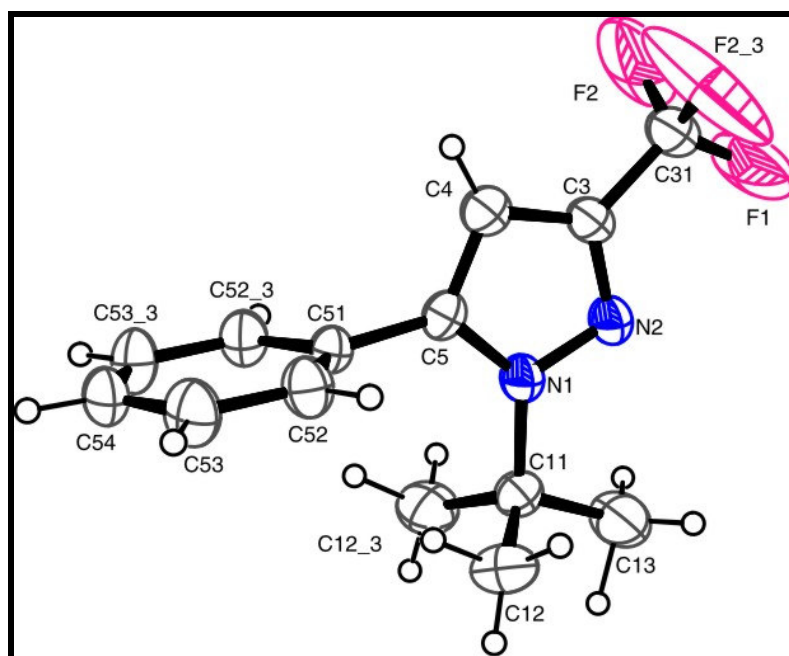
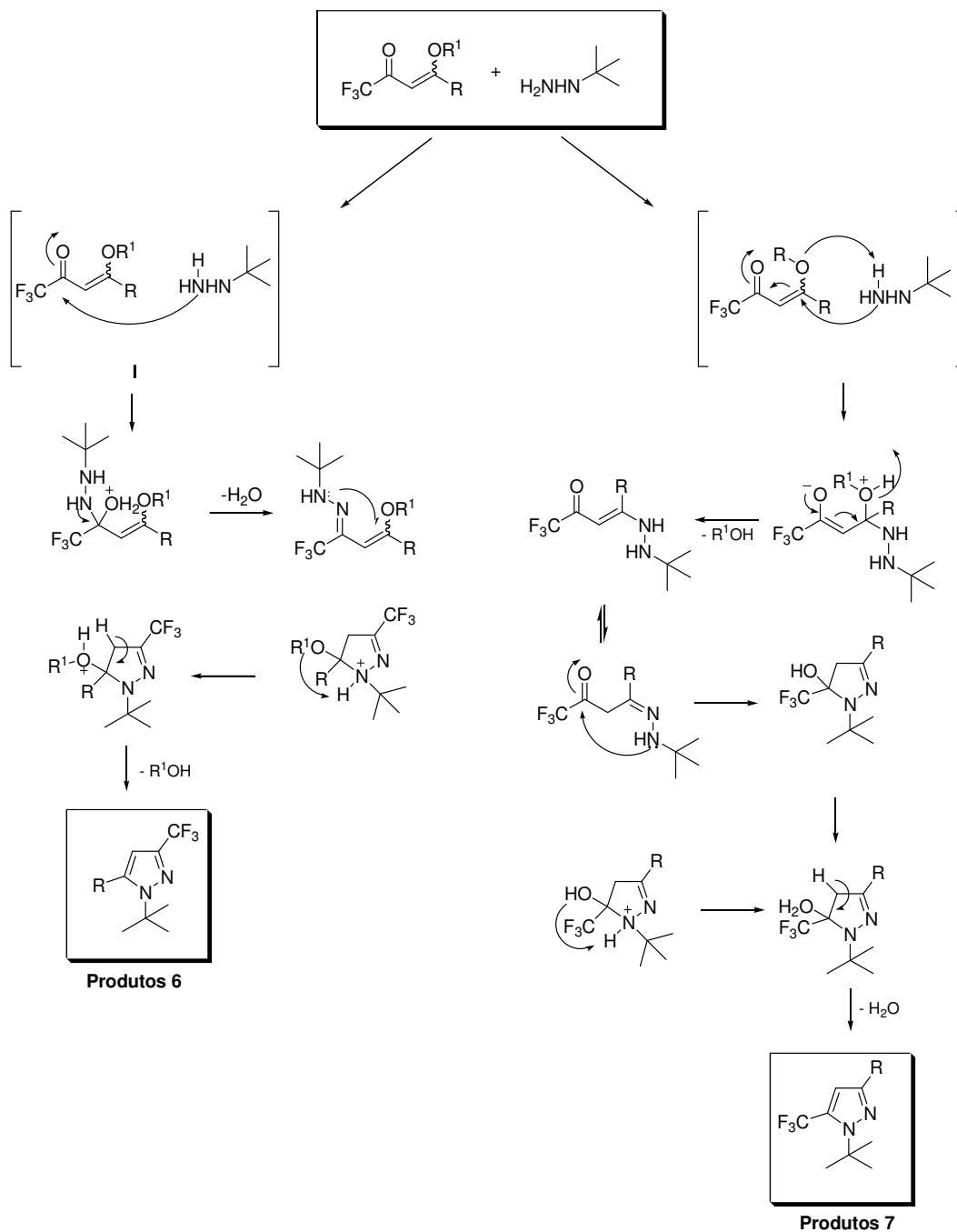


Figura 30. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 5-fenil-3-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **6c** [64].

3.5. Mecanismo de reação para a formação dos pirazóis 6 e 7

A proposta do mecanismo abaixo é baseada em um trabalho relatado na literatura [11b] (**Esquema 28**).



Esquema 28

IV. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos nesta dissertação, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

✓ Dos Líquidos Iônicos e do etanol testados para a determinação da melhor condição reacional entre a enona contendo o substituinte R = Ph e cloridrato de *N*-*tert*-butilhidrazina, o [BMIM][BF₄] mostrou ser o melhor, em relação aos outros líquidos iônicos testados;

✓ Para a série de compostos provinda das enamionas, a reação mostrou-se altamente regioseletiva, produzindo principalmente o isômero 1,5-, com exceção da enamionona **1a** com R = Hexil, a qual originou uma mistura de isômeros 1,5- e 1,3- na proporção de 7:1, respectivamente;

✓ Dentre as condições testadas para a obtenção dos pirazóis provindos de enonas, o [BMIM][BF₄] mostrou ser mais eficiente quando comparado com o etanol, pois apresentou o melhor rendimento, além de ser o meio mais ambientalmente seguro;

✓ As reações realizadas em líquidos iônicos tornam a síntese mais economicamente viável, visto que, as quantidades necessárias de LIs foram em quantidades estequiométricas;

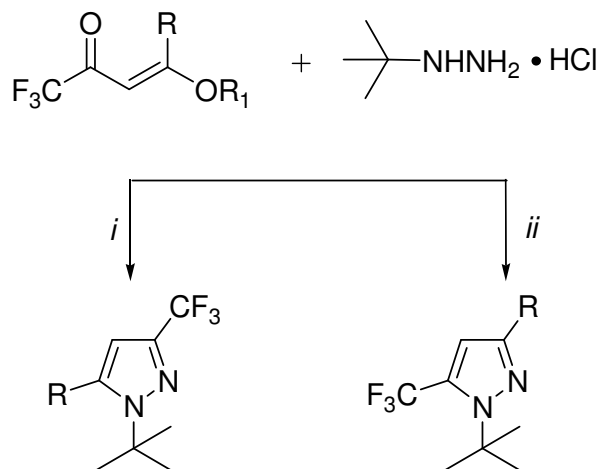
✓ A série de compostos obtidos a partir das enonas **5c-g**, **5i**, **5j**, **5m**, **5n** apresentaram-se como de mistura de isômeros (1,3- e 1,5-) e no caso dos pirazóis oriundos das enonas **5c**, **5e-g** esta mistura pode ser separada, visto que, o isômero 1,5- é um óleo, enquanto que o 1,3- é sólido (dado obtido a partir de Difração de Raios-X);

✓ Os isômeros puderam ser totalmente identificados e seus deslocamentos químicos atribuídos, pois além dos dados de Raios-X para o composto **6c**, através dos espectros de carbono, pode-se observar o acoplamento através do espaço do grupo CF_3 com o grupamento *tert*-butila, interação que só pode ocorrer para o isômero 1,5-.

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

A partir desta dissertação e pelo que foi observado na literatura para a síntese de pirazóis, sugere-se que o trabalho continue em direção à:

- ✓ determinação do mecanismo da reação, identificando os intermediários de reação;
- ✓ otimização da reação para obtenção de apenas um dos isômeros, variando as condições do meio reacional, conforme **Esquema 29**.



R = H, alquil, aril; R¹ = Me, Et

i: TsOH

ii: NaOH

Esquema 29

VI. PARTE EXPERIMENTAL

1. EQUIPAMENTOS

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 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 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm. Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (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 $\pm 0,01$ ppm.

1.2. Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **3h** e **5c** 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 ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [65]. 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. 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* [66].

1.3. Ponto de Fusão

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

1.4. Cromatografia a Gás-HP-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) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250 °C; Seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; Temperatura inicial do forno de 70 °C/min e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.5. Análise Elementar

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

2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório desenvolvidos conforme literatura [67].

3. TÉCNICAS DE SÍNTESE

3.1. Procedimento geral para síntese do 1-(1,1-Dimetiletil)-5-fenil-1*H*-pirazol **3c** em etanol:

A mistura de enaminona **1c** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.2 mmol) e etanol (5ml) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **3c** de forma pura.

3.2. Procedimento geral para síntese dos compostos **3a-I** e **4a** em LI

A mistura de enaminona **1a-I** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.2 mmol) e o Líquido Iônico (1mmol) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **3a-I** e **4a** desejados de forma pura. Porém quando necessário, o produto foi filtrado em coluna de sílica gel, com diclorometano como eluente. A água utilizada na extração foi armazenada para posterior recuperação e reutilização do líquido iônico.

3.3. Procedimento geral para síntese dos compostos **6p**, **6c**, **6o** e **7p**, **7c**, **7o** em etanol

A mistura das enonas **5p**, **5c**, **5o** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.5 mmol), piridina (1.5 mmol) e etanol (5ml) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **6p**, **6c**, **6o** e **7p**, **7c**, **7o**.

3.4. Procedimento geral para síntese dos compostos **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m-p** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m-p** em [BMIM][BF₄]

A mistura de enona **5c-g**, **5i**, **5j**, **5m-p** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.5 mmol), piridina (1.5 mmol) e o [BMIM][BF₄] (0.5mmol) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78°C durante 15 horas. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção da mistura de isômeros *1,3-* e *1,5-* (**6** e **7**) foi obtida de forma pura. Porém quando necessário, o produto foi filtrado em coluna de sílica gel, com diclorometano como eluente. A água utilizada na extração foi armazenada para posterior recuperação e reutilização do líquido iônico.

VII.REFERÊNCIAS

- [1] *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vols. 1-8.
- [2] Fustero, S., Román, R., Sanz-Cervera, J.F., Simón-Fuertes, A., Cunat, A.C., Villanova, S., Murguía, M., *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 3523.
- [3] 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.* **2000**, *43*, 1034.
- [4] Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
- [5] (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A.M.S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; *Italian Society of Chemistry*, **2002**; *6*, 52;
- [6] (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (b) McAtee, J.J.; Schinazi, R. F.; Liotta, D.C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2161. (c) Arnone, A.; Bernardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
- [7] (a) Wang D-J., Zheng C-Y., Fan L. *Journal of Molecular Structure* **2009**, *938*, 311; (b) Wang D-J, Fan L., Zheng C-Y, Fang Z-D, *J. Fluorine Chem*, **2010**, *131*, 584; (c) Polshettiwar V., Varma, R.S. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 397.
- [8] Rosa F.A., Machado P., Vargas P.S., Zanatta N., Bonacorso H.G., M.A.P. Martins, *Synlett*, **2008**, *11*, 1673.
- [9] (a) Bonacorso H.G., Porte L.M.F., Cechinel C.A., Paim G.R., Deon E.D., N. Zanatta, Martins M.A.P. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1392; (b) Bonacorso H.G., Vezzosi, R.P., Rodrigues I.R., Drekenner R.L., Porte L.M.F., Flores A.F.C., Zanatta N., Martins M.A.P., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1370.
- [10] (a) Khabeb, A.G.; Rao, P.N.P.; Knaus, E.E., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039; (b) Zora, M., Pinar, A.N., Odabasoglu, M., Buyukgungo, O., Turgut, G., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 145.
- [11] (a) Martins, M.A.P., Freitag, R.A., Rosa. A., Flores, A.F.C., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 217; (b) Pavlik J. W., Na Ayudhya, T.I., Tantayanon, S., *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 1087; (c) Martins, M.A.P., Emmerich, D. Beck .P, Cunico, W., Pereira C.M.P., Sinhorin,

- A.P., Brondani, S., Peres, R., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G., Zanatta, N. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1915.
- [12] (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (b) Gordon, C. *Appl. Catal., A* **2001**, *222*, 101; (c) Wasserscheid, P.; (d) Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772; (e) Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.F.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
- [13] Martins, M.A.P., Guarda, E.A., Frizzo, C.P.F., Moreira, D.N., Marzari, M.R.B., N., Bonacorso, H.G. *Catal Lett*, **2009**, *130*, 93
- [14] Martins, M.A.P., Cunico, W., Pereira, C.M.P., Sinhoin, A.P., Flores, A.F.C., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., *Current Organic Synthesis*, **2004**, *1*, 391
- [15] Druzhinin S.V., Balenkova, E.S., Nenajdenko, V.G., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753
- [16] B. Stanovnik, J. Svete *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433
- [17] (a) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8463.; (b) Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C., *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89.
- [18] Beck, J.R., Lyneh, M.P., *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 693.
- [19] Moura, S., Flores, A.F.C., Favero R.P., Pinto, E., Machado, P., Martins, M.A.P., *Lett. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 91.
- [20] Lee, K.Y., Kim, J.M, Kim, J.N., *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6737.
- [21] Lee, K.Y., Gowrisankar, S., Kim, J.N., *Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 5387.
- [22] Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Ohara, S., Kawasaki, K., Yoshikawa, N., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5281.
- [23] (a) Dirat, O., Clipson, A., Elliott, J.M., Garrett, S., Jones, A.B., Reader, M.I., Shaw, D., *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 1729; (b) Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M., *Heterocycles*, **1992**, *34*, 791.
- [24] Moreira D.N., Longhi K., Frizzo, C.P., Bonacorso H.G., Zanatta N., Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 476.
- [25] Viña, D., Olmo, E., Lopez-Perez, J.L., Feliciano, A.S., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 525.
- [26] (a) Hanefeld, U., Rees, C.W., White, A.J.P., Williams, D.J., *J. Chem. SOC. Perkin Trans. I*, **1996**, 1545; (b) Bagley, M.C., Davis, T., Dix, M.C., Widdowson, C.S., Kipling, D., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 4158.
- [27] Singh, S.P., Kapoor, J.K., Kumar, D., Threadgill, M.D., *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
- [28] (a) Song, L.P.,Zhu, S.Z, *J. Fluorine Chem*, **2001**, *111*, 201; (b) 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; (c) Habeeb, A.G., Rao, P.N., Knaus, E.E., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039; (d) Bonacorso, H.G., Wentz, A.P., Lourega, R.V., Cechinel, C.A., Moraes, T.S., Coelho, H.S., Zanatta, N., Martins, M.A.P., Hoerner, M., Alves, S.H., *J. Fluorine Chem*, **2006**, *127*, 1066; (e) Singh, S.P.; Kapoor, J.K.; Kumar, D.; Theadgill, M.D.; *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73; (f) Singh, S.P.; Kumar, D.; Jonesb, B.G., Theadgill, M.D.; *J. Fluorine Chem*, **1999**, *94*, 199; (h) H.G. Bonacorso, Porte, L.M.F., Cechinel, C.A., Paim, G.R., Deon, E.D., Zanatta, N., , Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1392.
- [29] Martins, M.A.P., Baribante, M.E.F., Gunter, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 1159
- [30] Martins, M.A.P., Cunico, W., Siqueira, G.M., Leidens, V.L., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Flores, A.F.C., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 275
- [31] Bonacorso, H.G., Cechinel, C.A., Oliveira, M.R., Costa, M.B., Martins, M.A.P., Zanatta, N., Flores, A.F.C., *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 1055
- [32] Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Moura, S., Frizzo, C.P., Beck, P., N. Zanatta, Bonacorso, H.G., Flores, A.F.C. *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, *44*, 1195
- [33] Bonacorso, H.G., Costa, M.B., Cechinel, C.A., Sehnem, R.C., Martins, M.A.P., Zanatta, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 158
- [34] Bonacorso, H.G., Vezzosi, R.P., Rodrigues, I.R., Drekenner, R.L., Porte, L.M.F., Flores, A.F.C., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *46*, 1370
- [35] Buriol, L., Frizzo, C.P., Marzari, M.R.B., Moreira, D.N., Prola, L.D.T., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21* 1037
- [36] Sloop, J.C., Lechner, B., Waschington, G., Bumgardner, C.L., Loehle, W.D. , Creasy, W., *Int. J. Chem. Kinet.* **2008**, *118*, 370; DOI: 10.1002/kin
- [37] Chimichi, S, Boccacini, M., Hassan, M.M.M., Viola, G., Dall'Acqua, F., Curini, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 90
- [38] Longhi, K., Moreira, D.N., Marzari, M.R. B., Floss, V. M., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., , M.A.P. Martins *Tetrahedron Lett*, **2010**, *51*, 3193.
- [39] M.C. Franchini, B.F. Bonini, C.M. Camaggi, D. Gentili, A. Pession, M. Rani, E. Strocchi, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2024.
- [40] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263
- [41] Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.

- [42] Davis Jr., J. H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072.
- [43] Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A.; Davis Jr., J. H.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [44] (a) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Schreiner, P.R. *Chem Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [45] Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459;
- [46] (a) Xiao, Y.; Sanjay, V.M.J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609; (b) Mali, K.S.; Dutt, G.B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
- [47] Aki, S.N.V.K.; Brennecke, J.F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [48] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 5824.
- [49] Hughes; D.E., Ingold; C.K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.
- [50] Moreira D.N., Frizzo C.P., Longhi K., Zanatta N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P. *Monatsh Chem*, **2008**, *139*, 1049.
- [51] Bonacorso, H.G., Oliveira, M.R., Costa, M.B., Da Silva L.B., Wastowski, A.D., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 631.
- [52] Emelina, E.E., Petrov, A.A., A.V. Firsov *Russ. J. Org Chem.*, **2001**, *37*, 8523858
- [53] Silverstein, R.M., Webster, F.X., Keinle, D.J., (Ed.), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, vol. 1, 7thEd. John Wiley & Sons, **2005**.
- [54] (a) Robins, R.K., Schweizer, M.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5896, (b) Szczecinski, P., Maminski, M., *J. Chem. Research (s)*, **2001**, 88; (c) Lyga, J.W., Henrie, R.N., Meier, G.A., Creekmore, R.W., Patera R.M., *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 323.
- [55] (a) Rae, I.D., Weigold, J.A., Contreris, R.H., Yamamoto, G., *Magn. Reson. Chem.*, **1992**, *30*, 1047; (b) Lyga, J.W., Henrie, R.N., Meier, G.A., Creekmores, R.W., Patera, R.M., *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 836.
- [56] Frizzo, C.P., Moreira, D.N., Guarda, E.A., Fiss G.F., Marzari, M.R.B., Zanatta N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1153
- [57] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 221. HYPERCHEMTM Professional 7.52 (2002), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.
- [58] Souza, R., Suarez, P.A.Z., Consorti, C.S., Dupont, J., *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.; (b) Hajipour, A.R., Khazdooz, L., Ruoho, A.E., *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 89.; (d) Zhao, G., Jiang, T., Gao, H., Han, B., Huang, J., Sun, D., *Green Chem.*

- 2004**, 6, 75.; (e) Mehnert, C.P., Dispenziere, N.C., Cook, R.A., *Chem. Commun.* **2002**, 1610.; (f) Brindaban, R.C., Banerjee, S., *Org. Lett.* **2005**, 7, 3049.; (g) Kamal, A., Chouhan, G., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1489
- [59] Chiang, Y., Kresge, A.J., *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1627.
- [60] Font-Sanchis, E., Cespedes-Guirao, F.J., Sastre-Santos, A., Fernandez-Lazaro, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3589.
- [61] Dados cristalográficos para estrutura **3h** está depositada no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC **721171**) deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [62] Frizzo, C.P., Marzari, M.R.B., Buriol, L., Moreira, D.N., Rosa, F.A., Vargas, P.S., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P., *Catal. Comum.* **2009**, 10, 1967.
- [63] Rosa, F.A., Machado, P., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, 45, 879.
- [64] Dados cristalográficos para estrutura **6c** está depositada no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC **780275**) deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [65] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [66] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr* **1997**, 30, 565.
- [67] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

ANEXOS

ANEXO 1

**Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos
nesta dissertação**

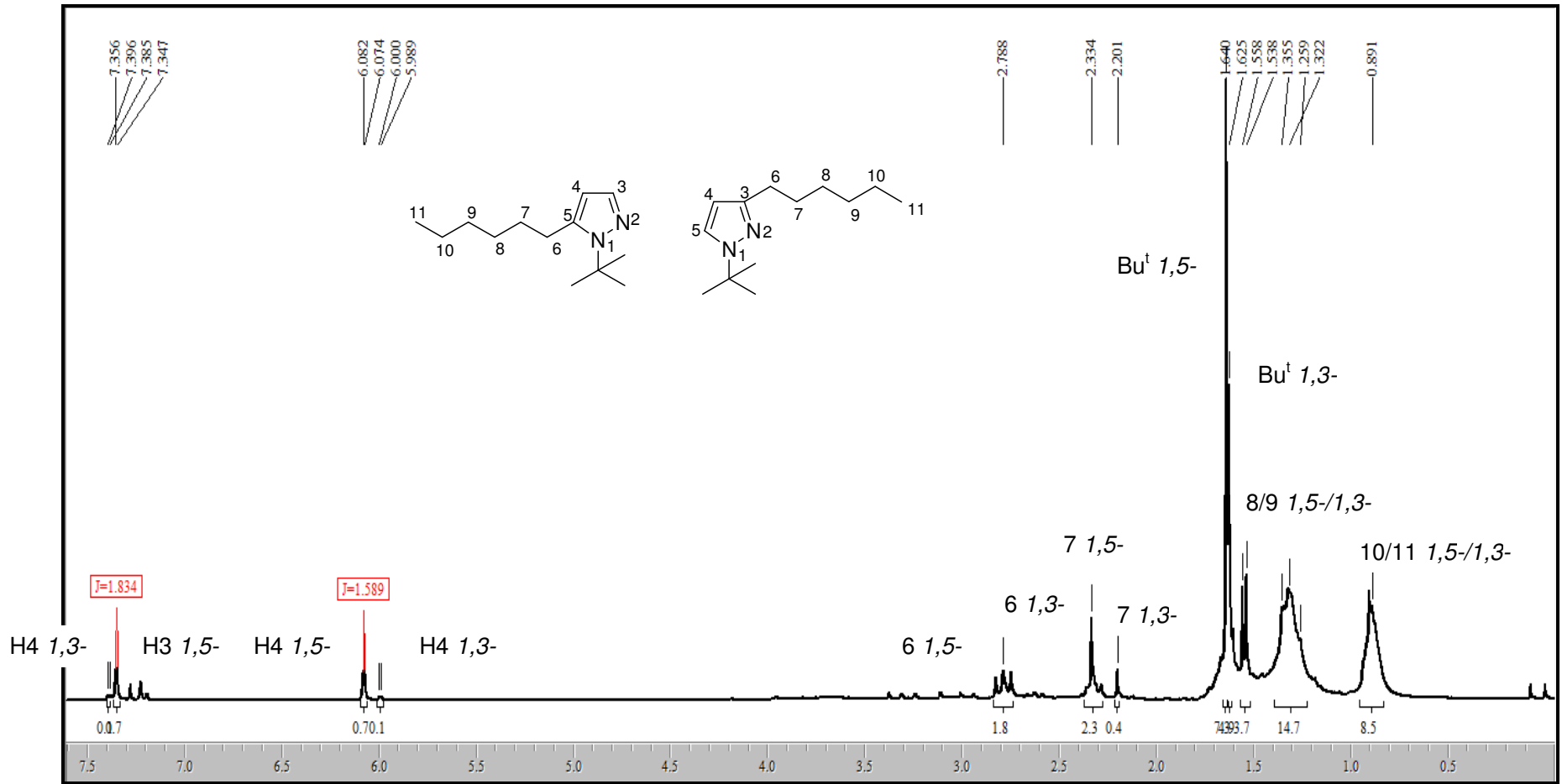


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a** e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **4a** em CDCl_3

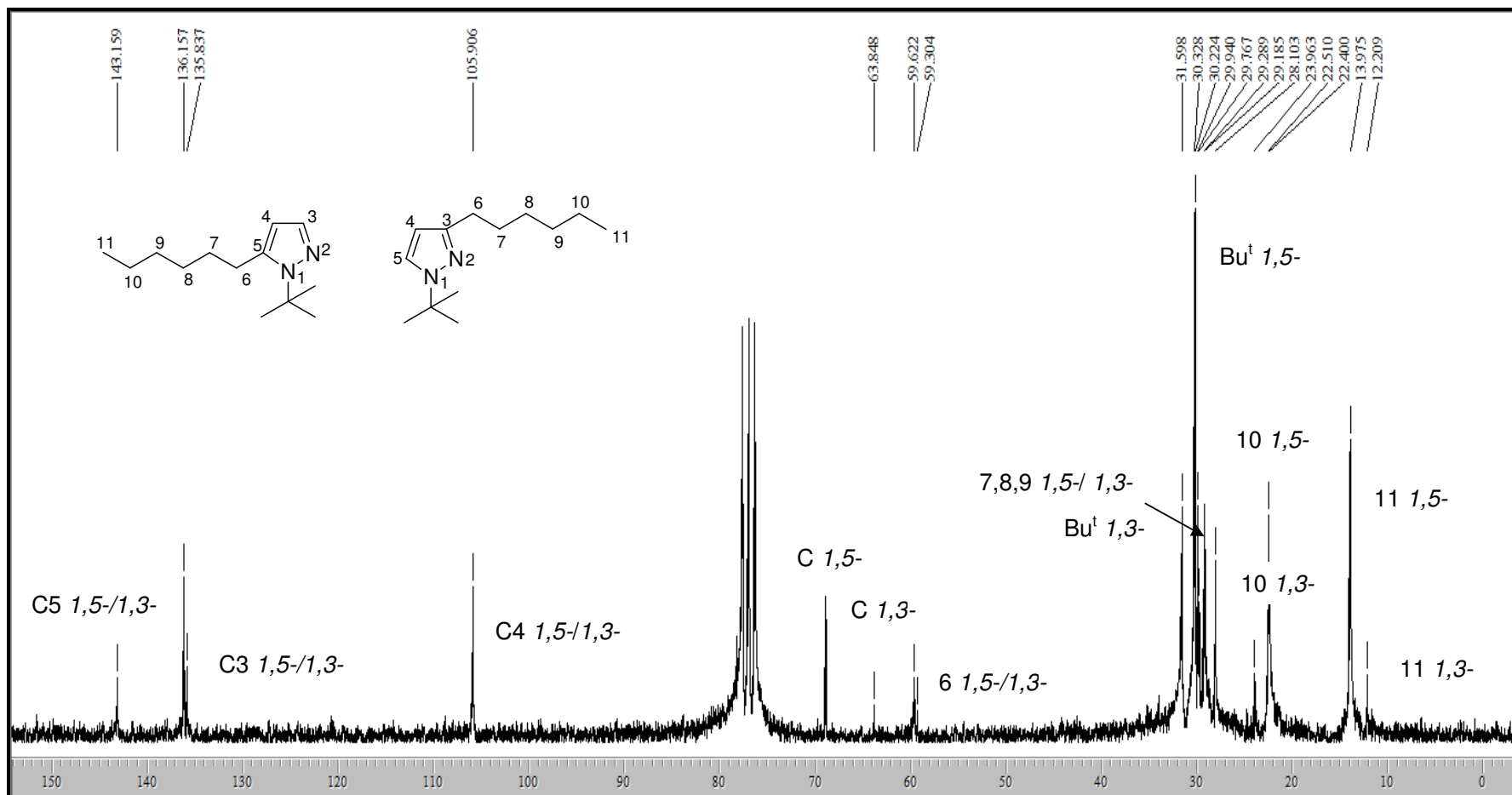


Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a** e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **5a** em CDCl_3

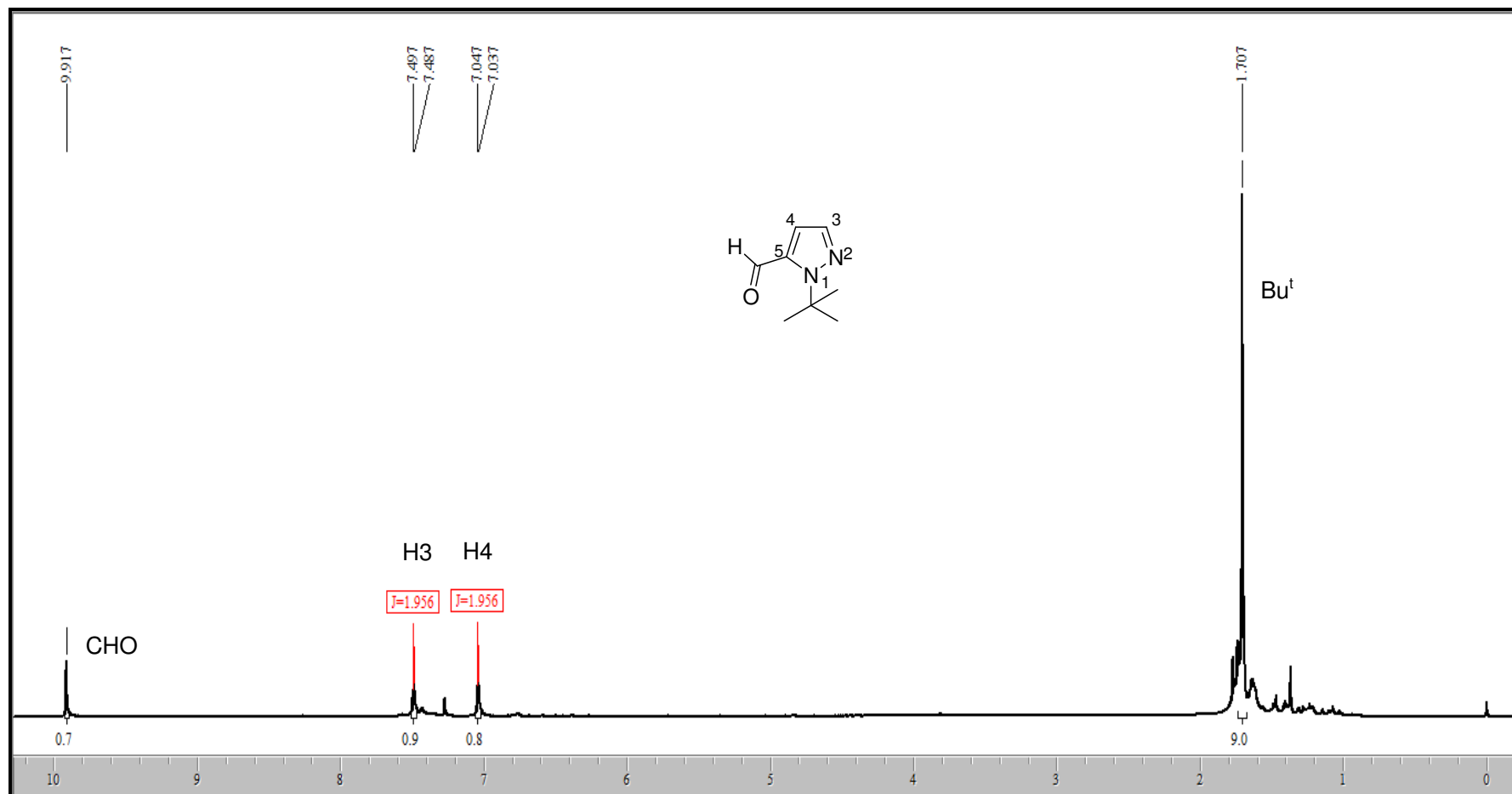


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3b** em CDCl_3

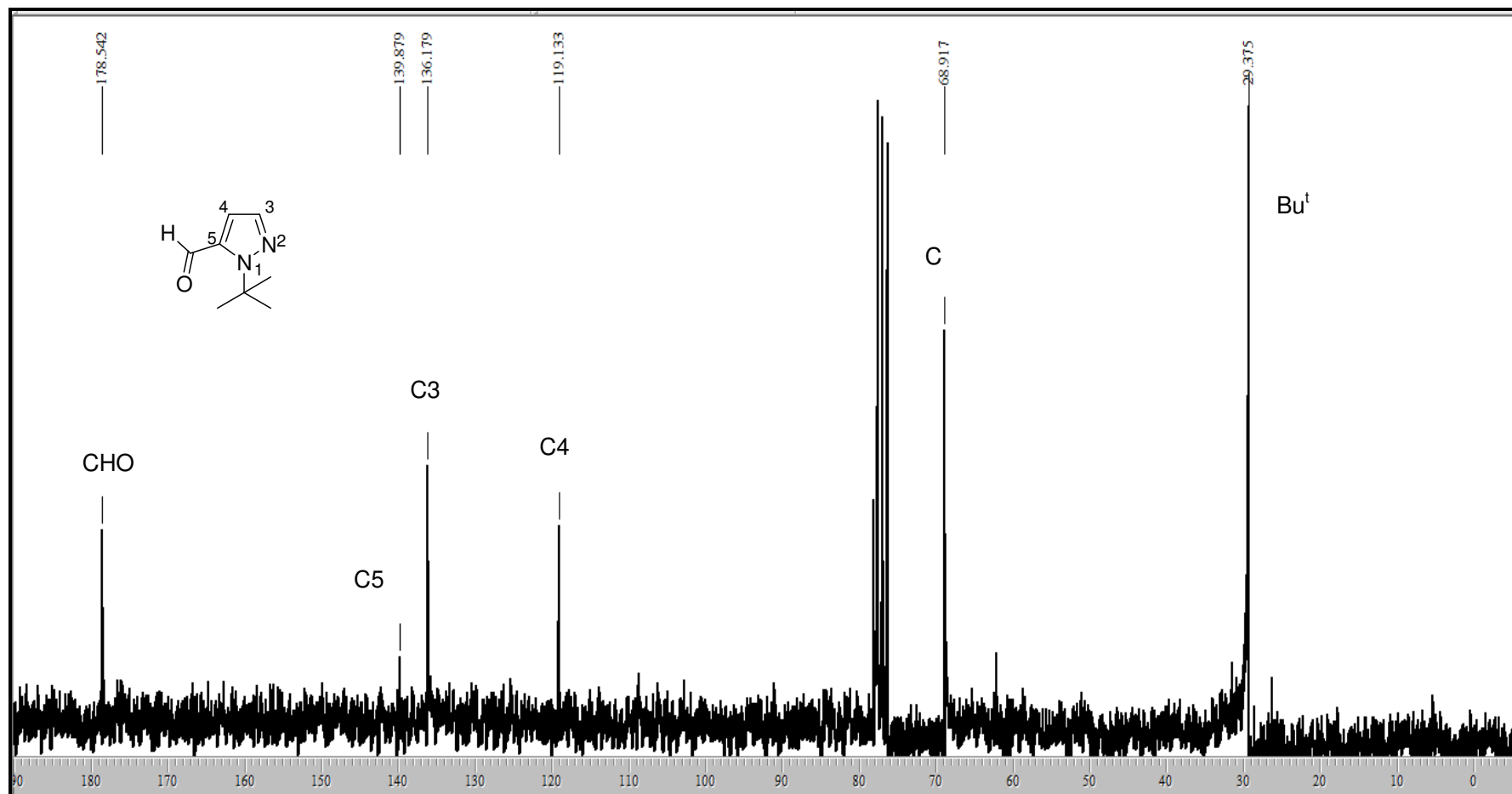


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3b** em CDCl_3

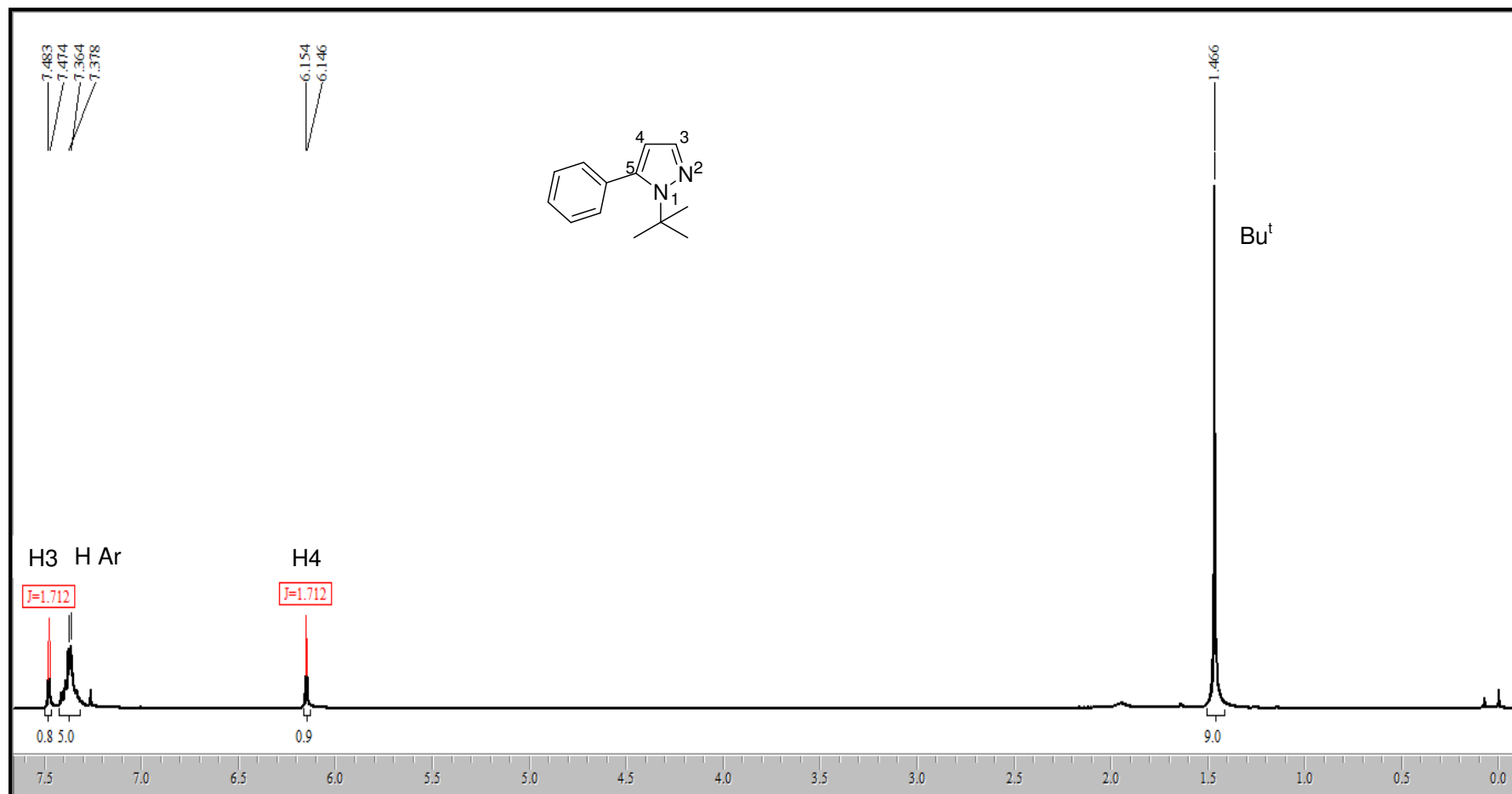


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol **3c** em CDCl_3

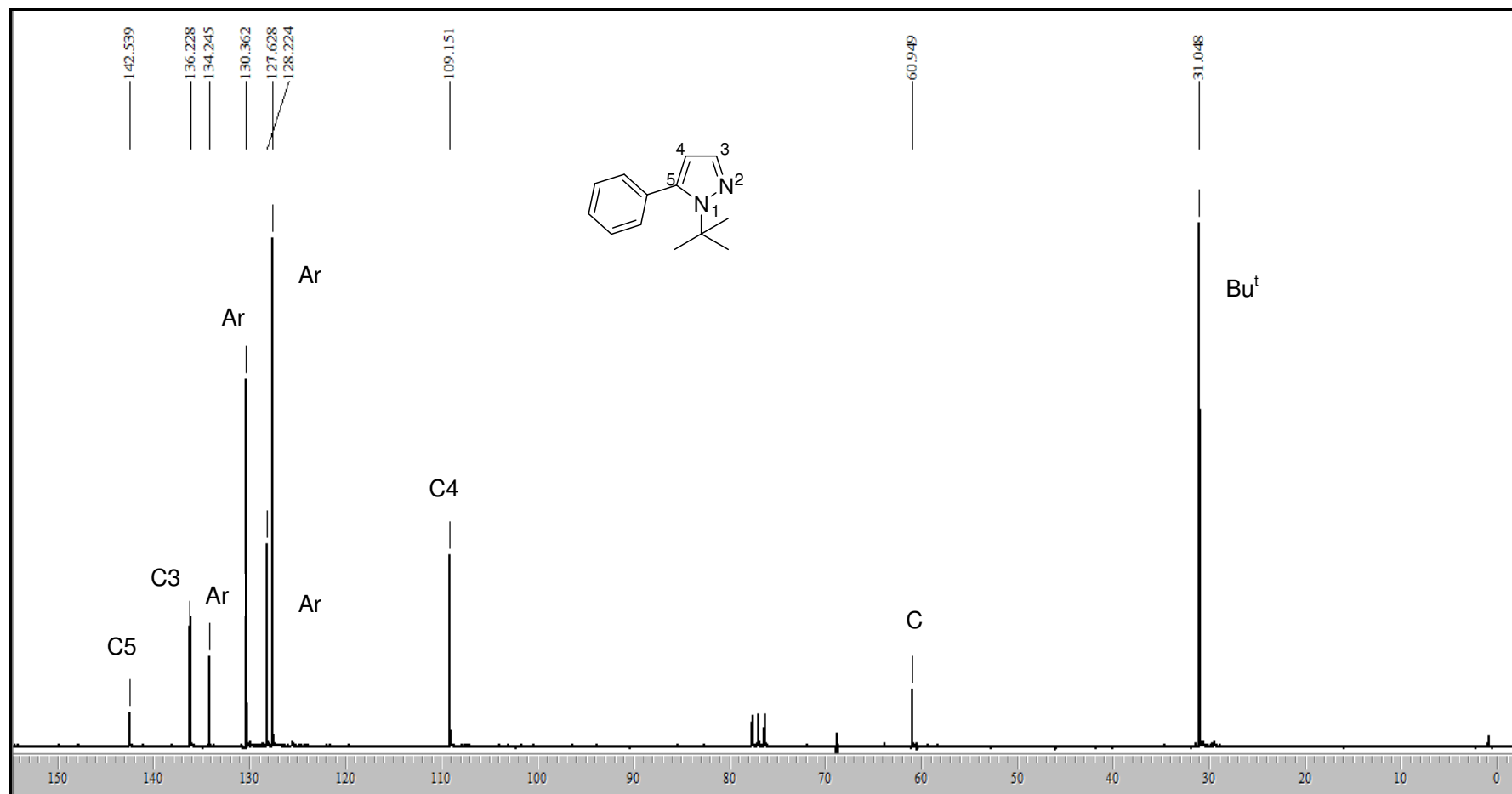


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol **3c** em CDCl_3

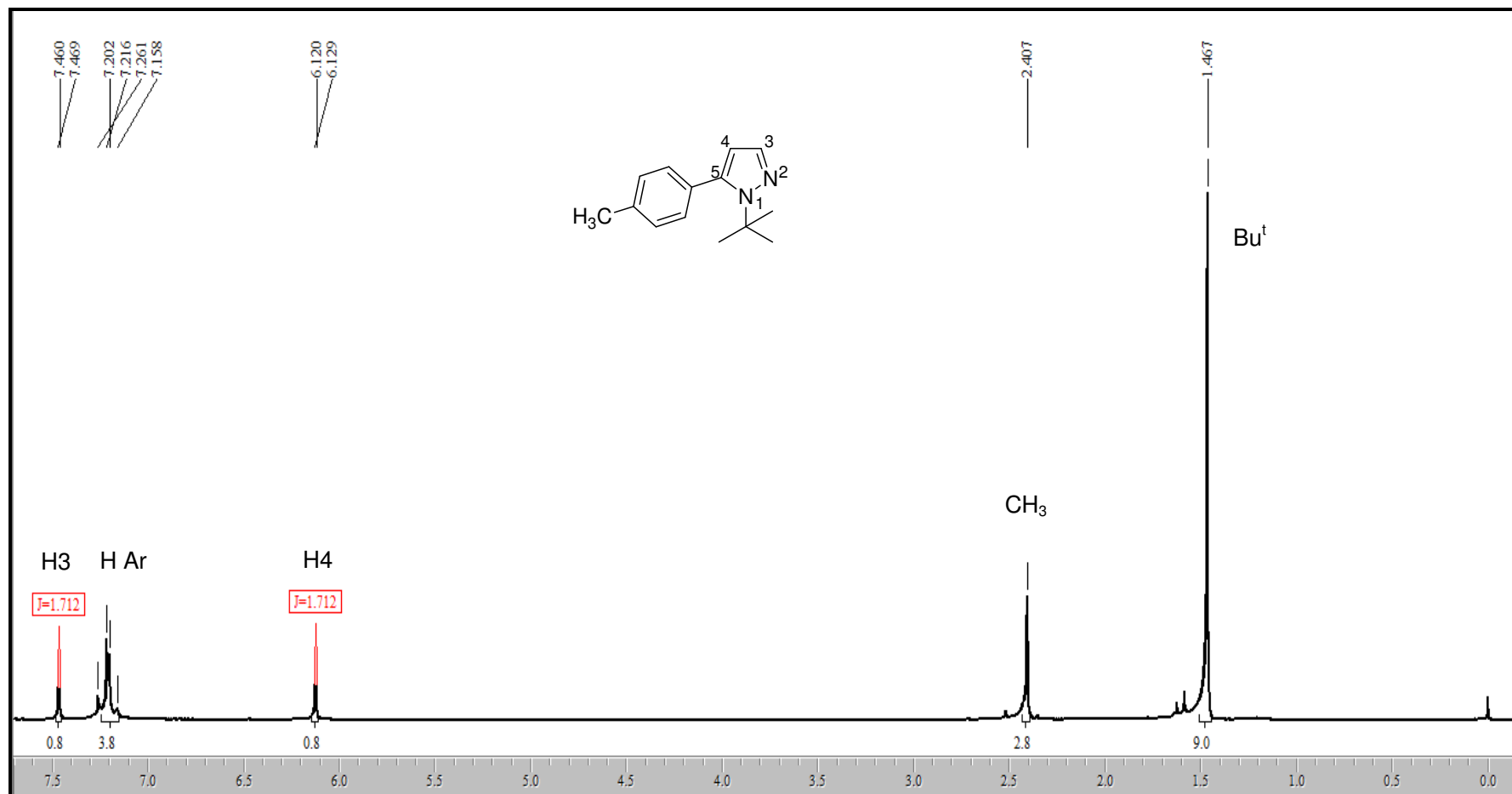


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol **3d** em CDCl_3

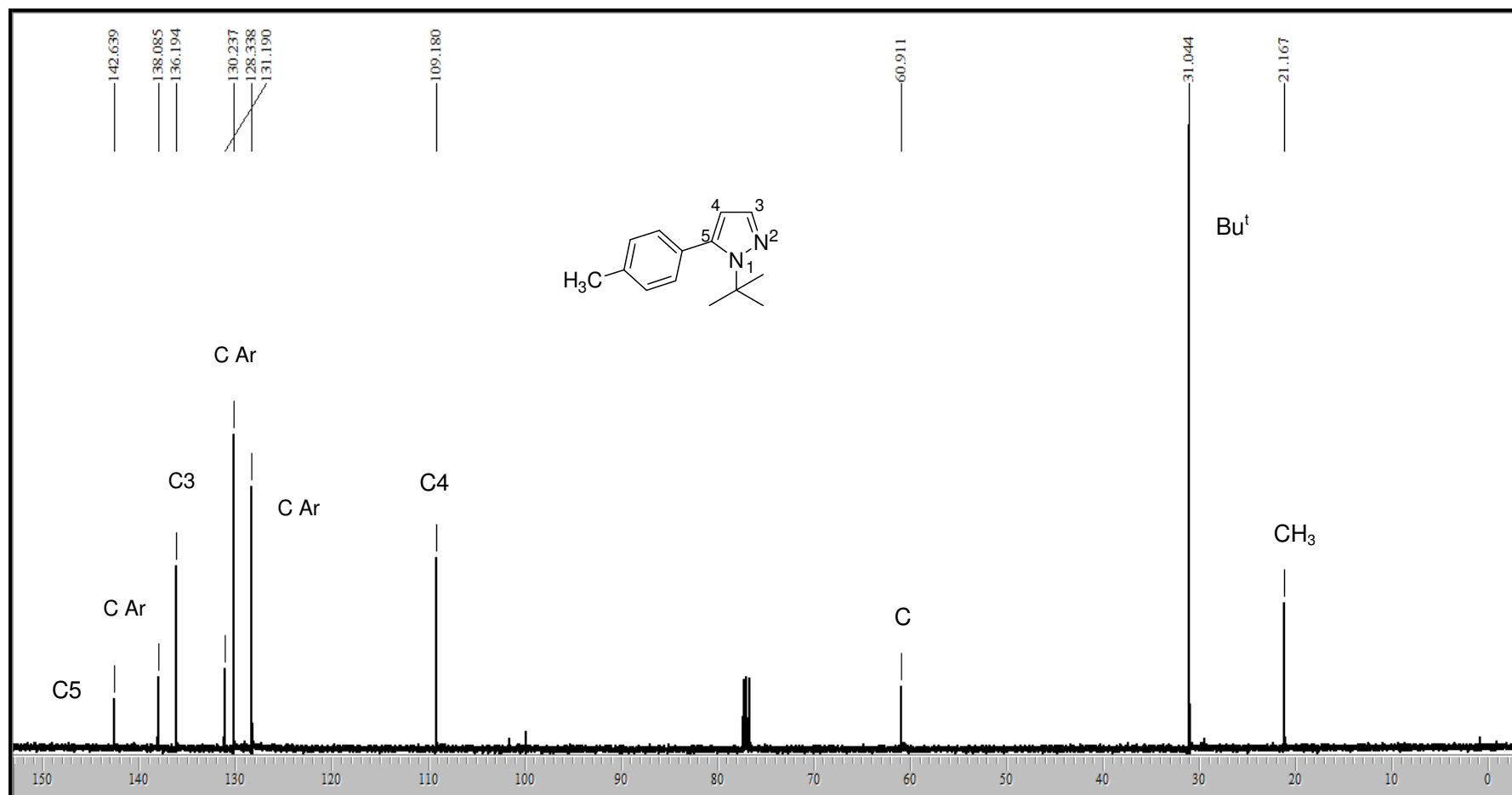


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol **3d** em CDCl_3

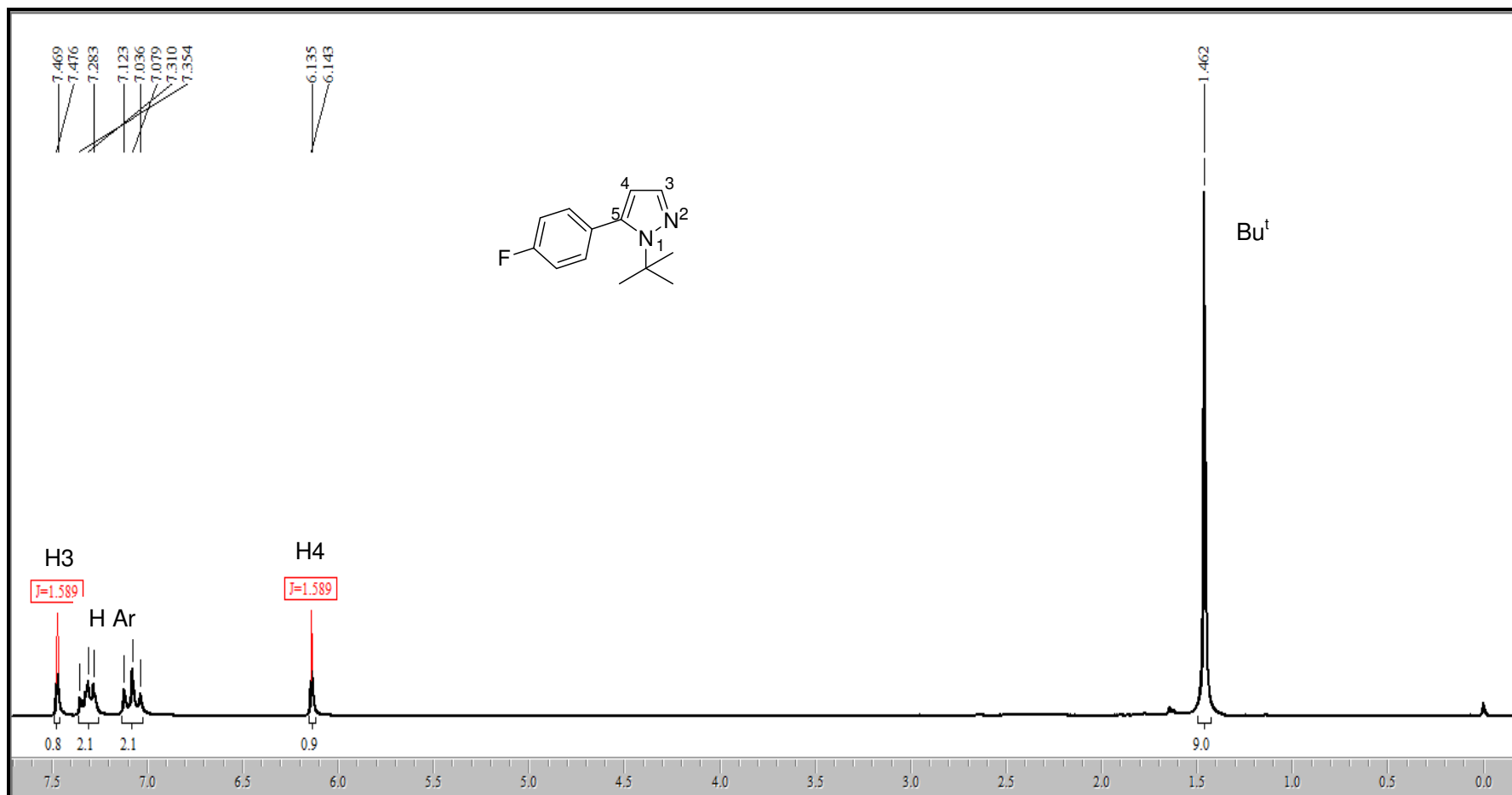


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-fluórfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3e** em CDCl_3

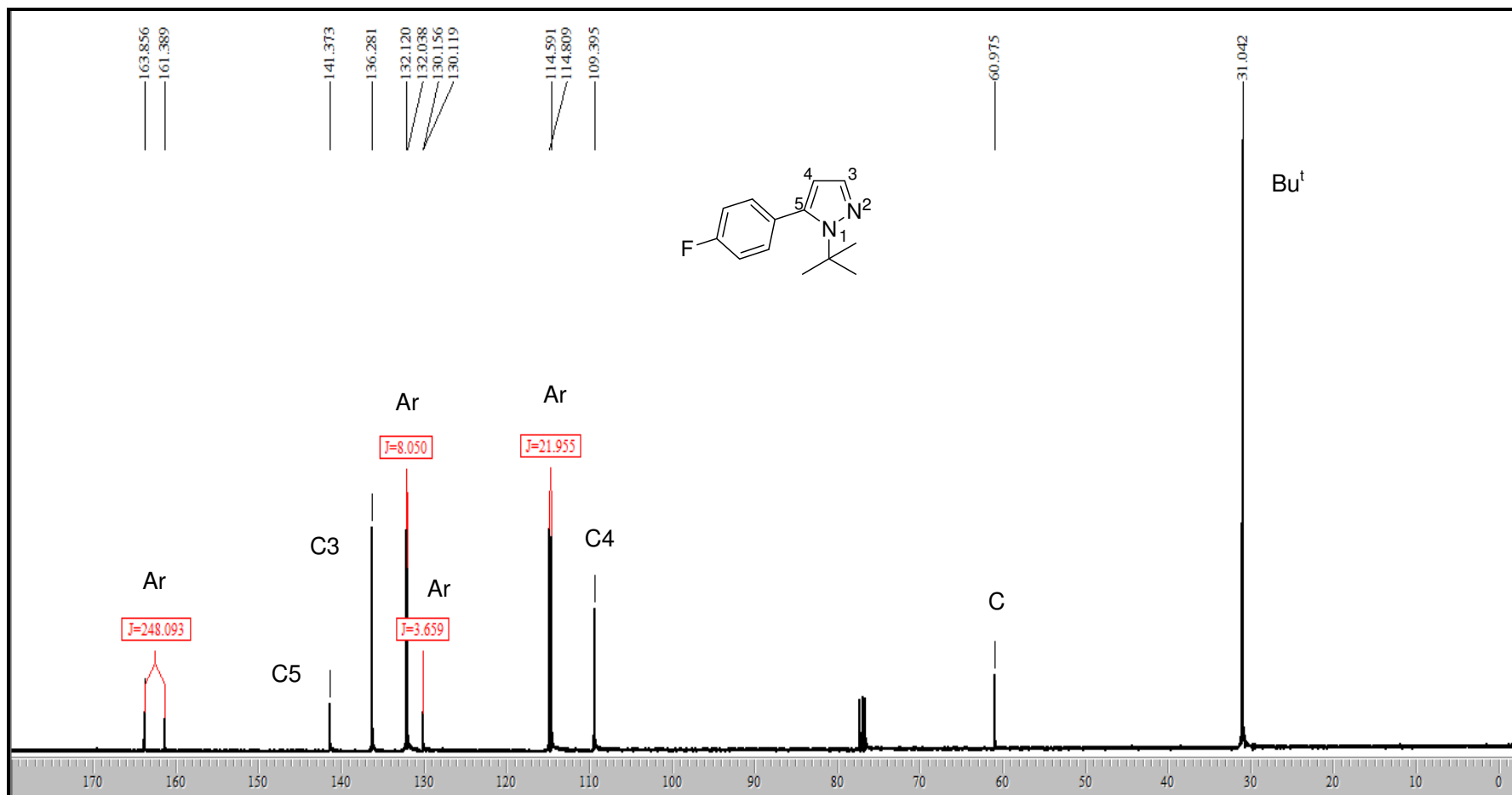


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3e** em CDCl₃

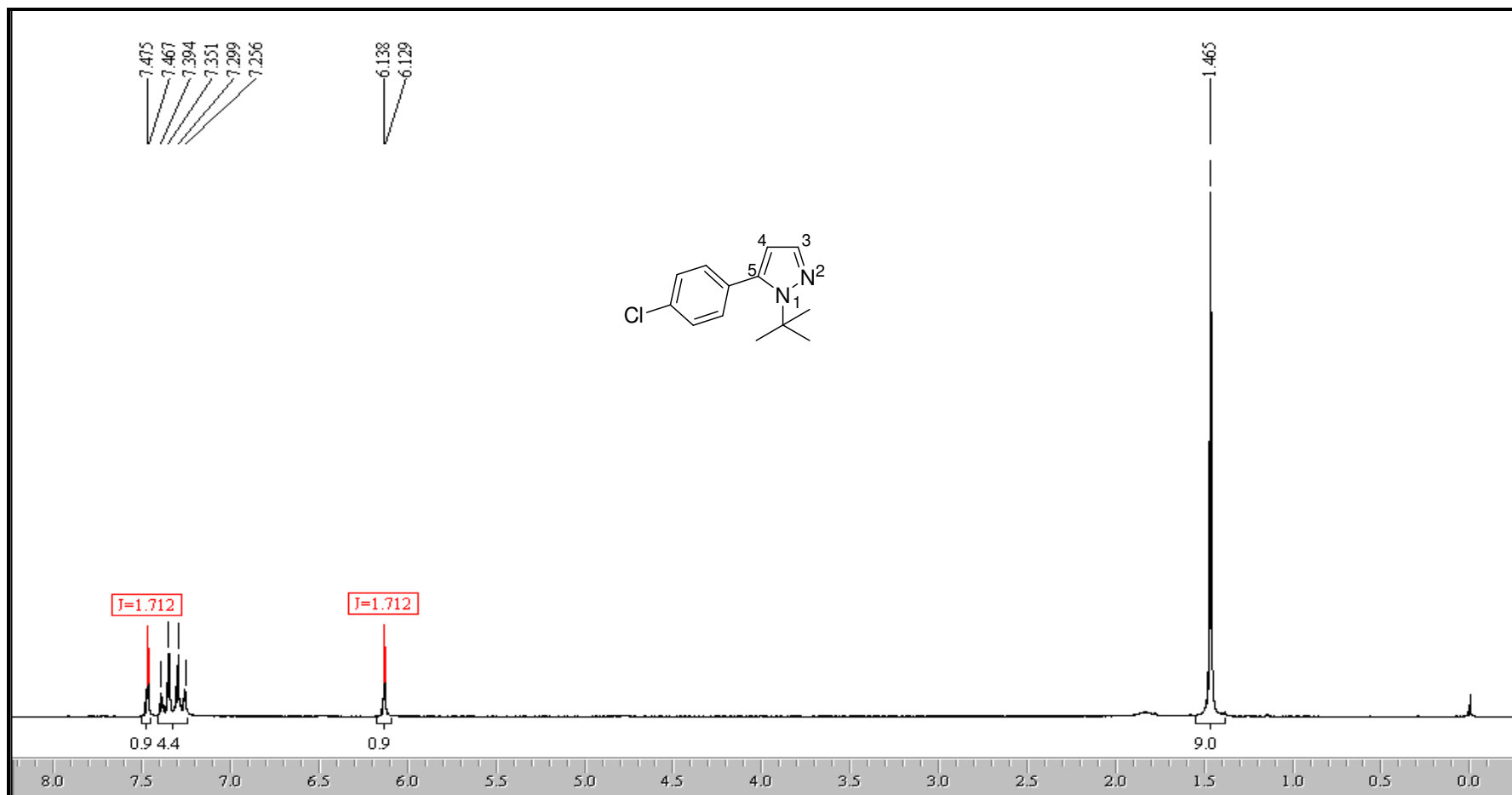


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f** em CDCl_3

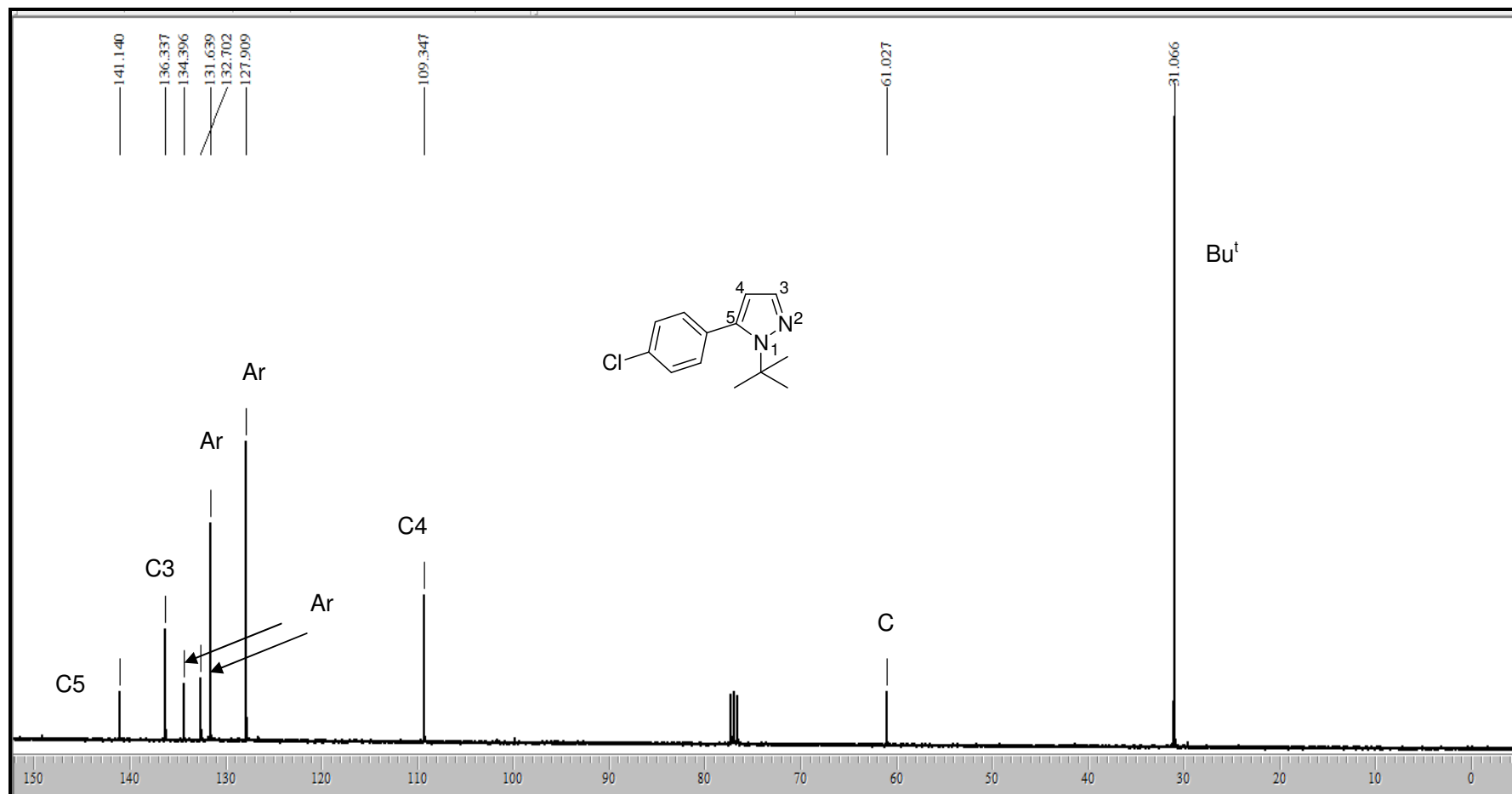


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f** em CDCl_3

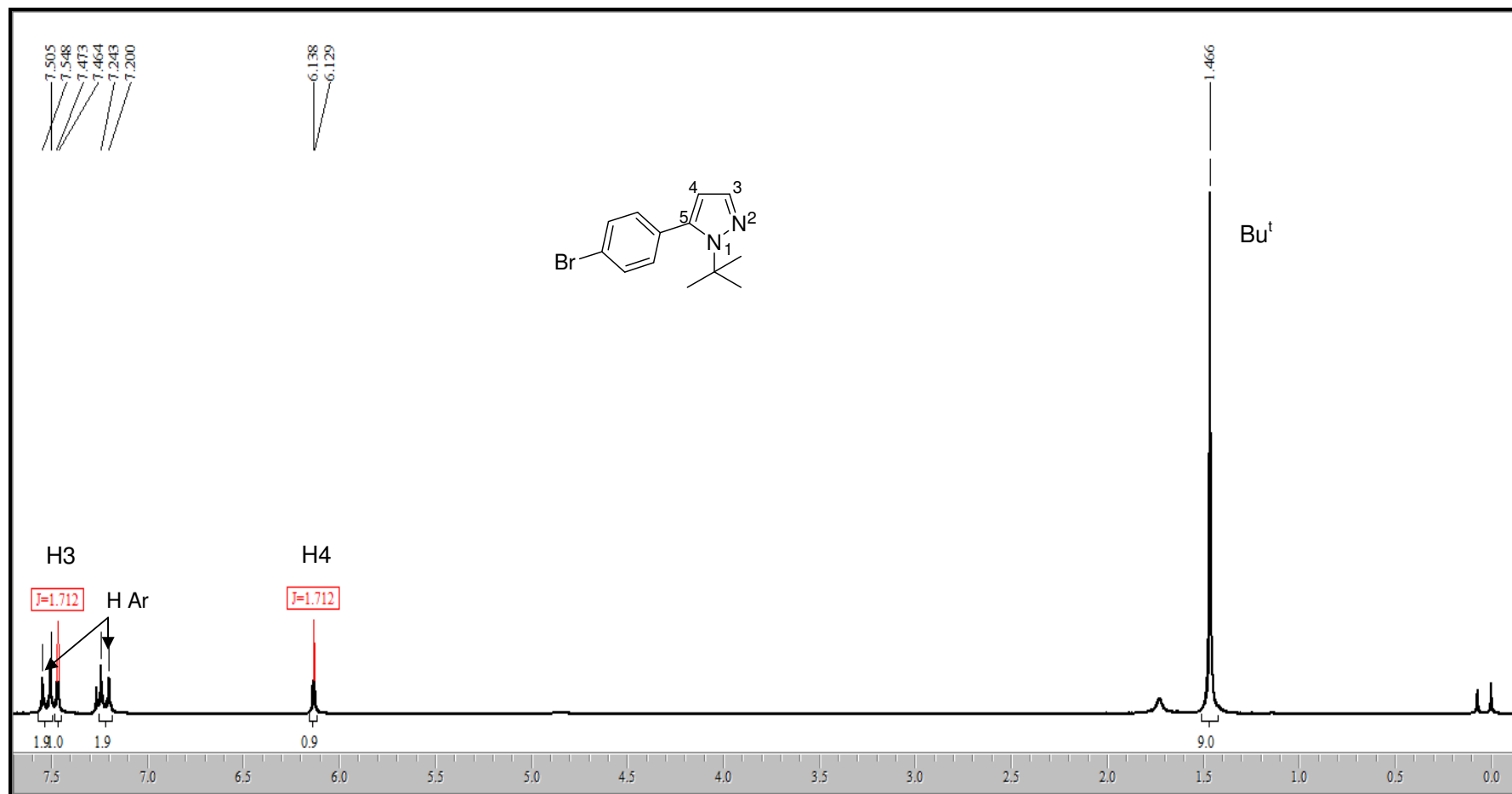


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g** em CDCl_3

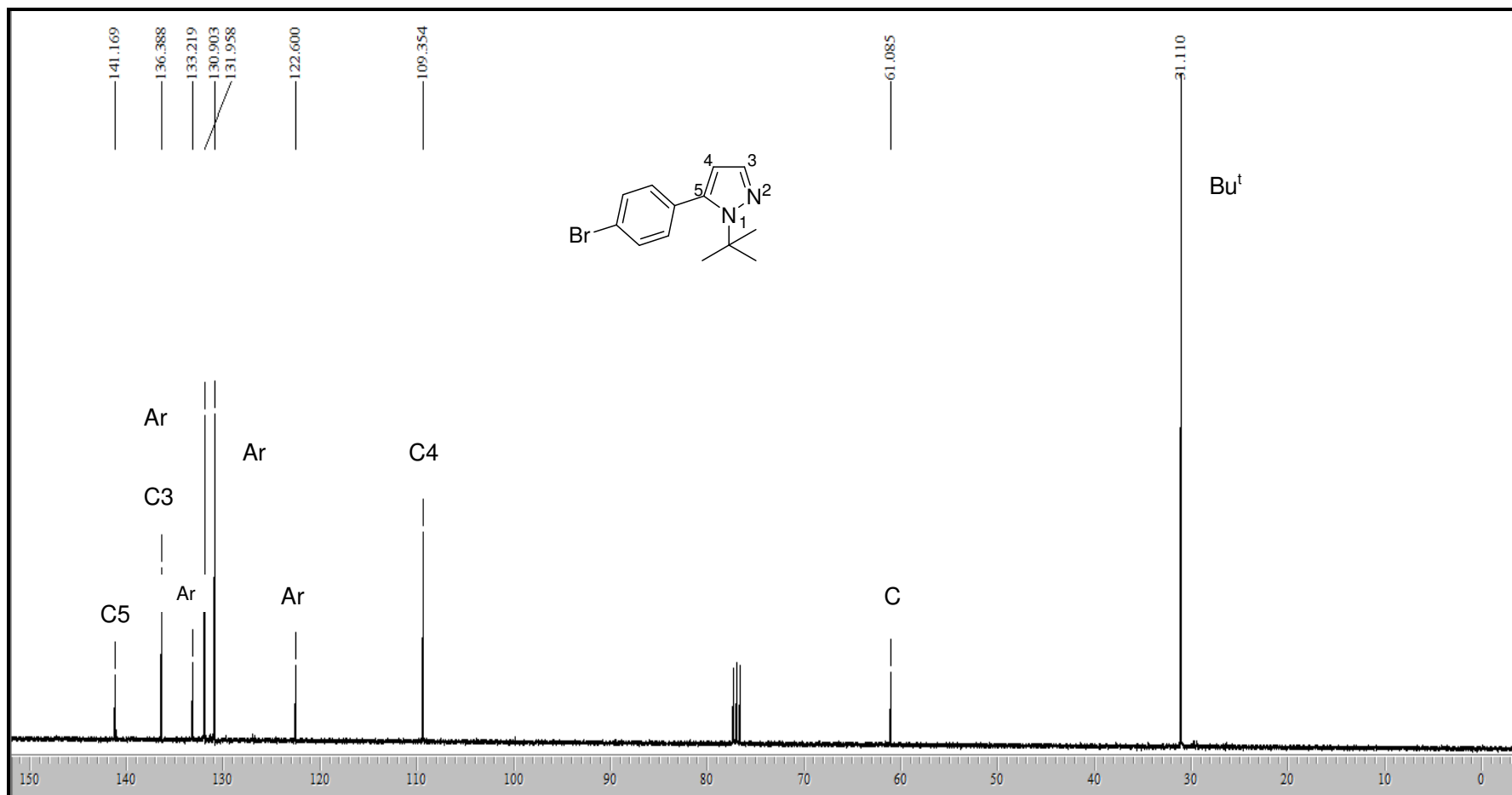


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g** em CDCl_3

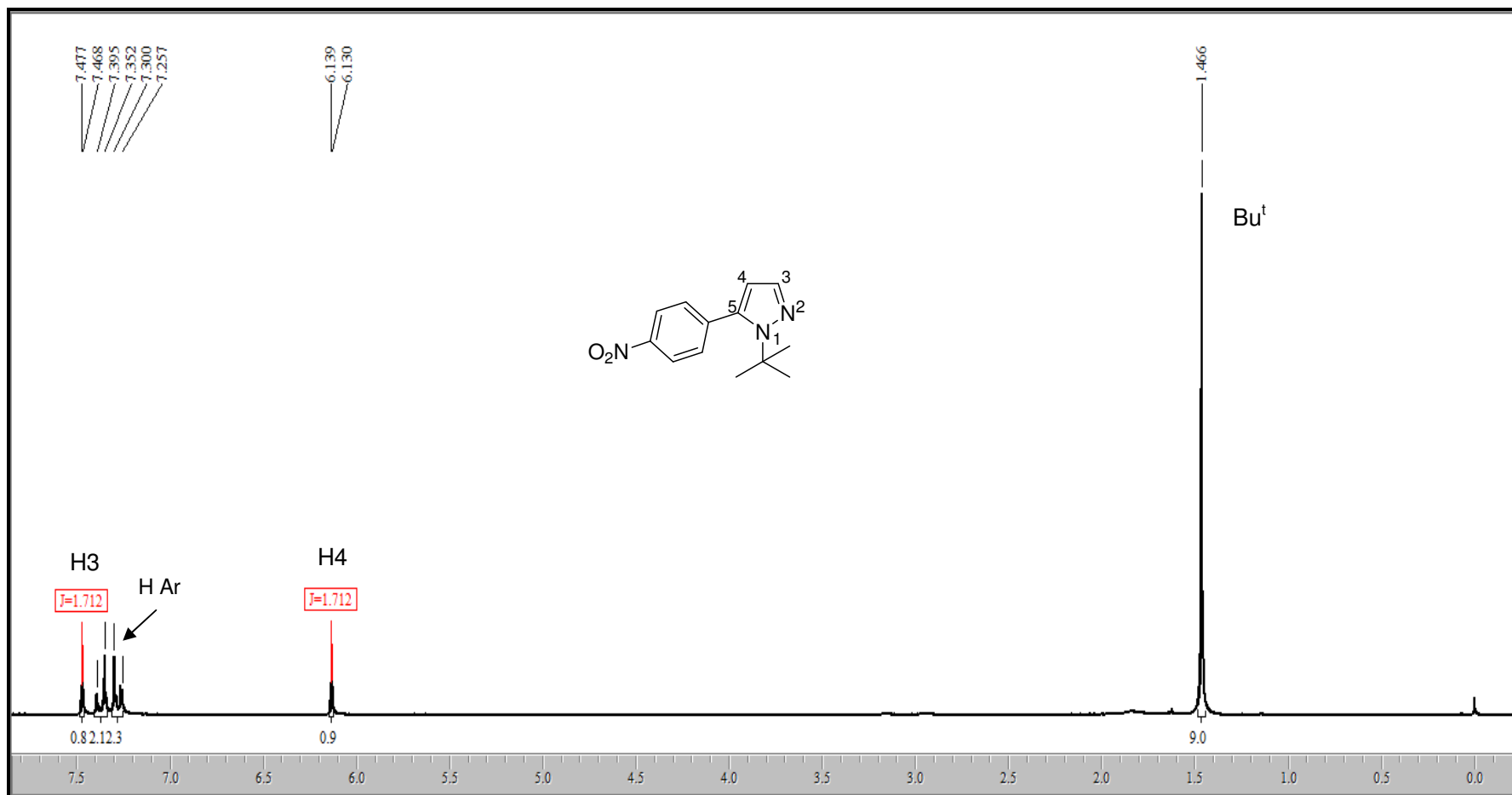


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol **3h** em CDCl_3

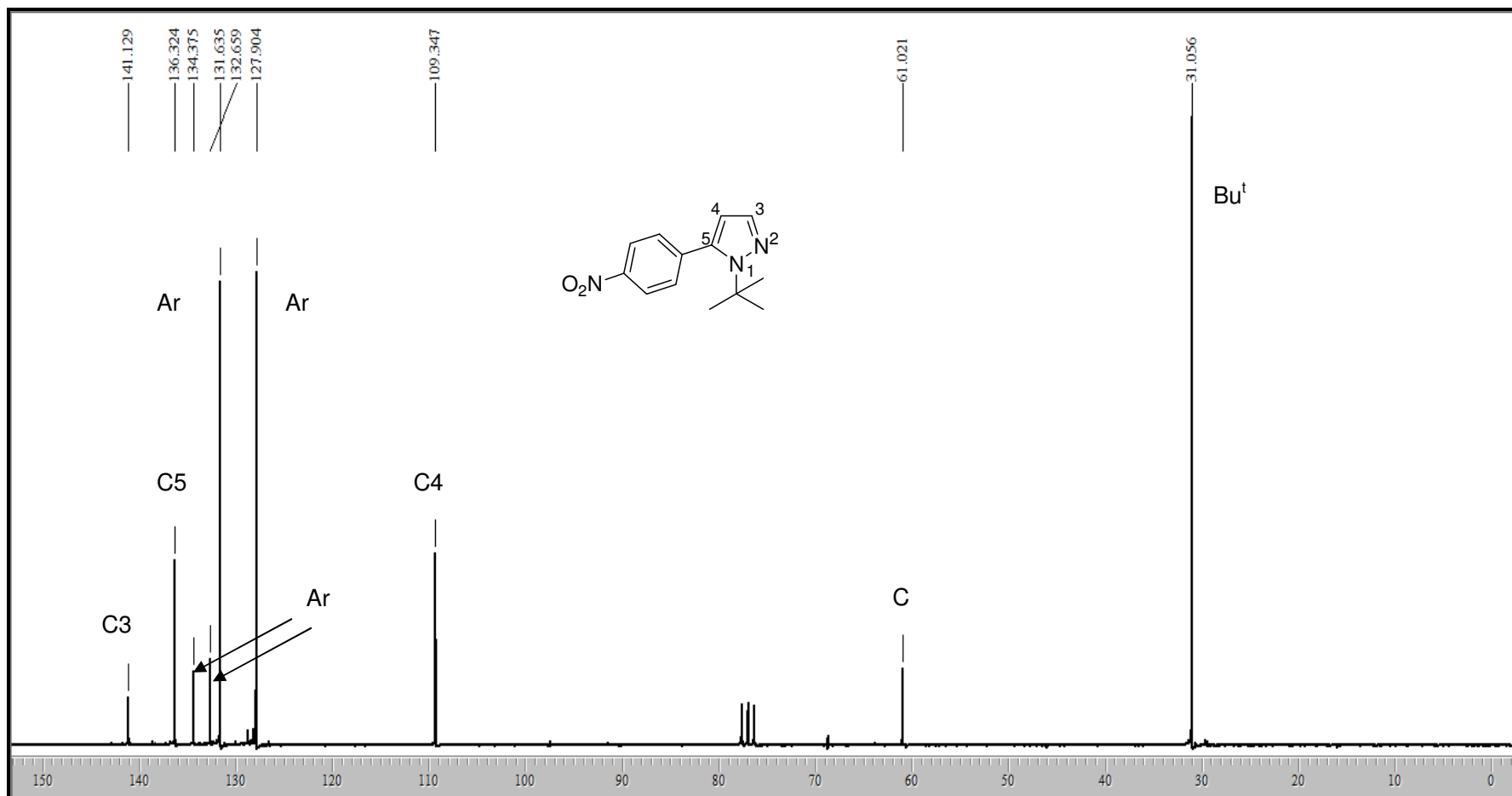


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol **3h** em CDCl_3

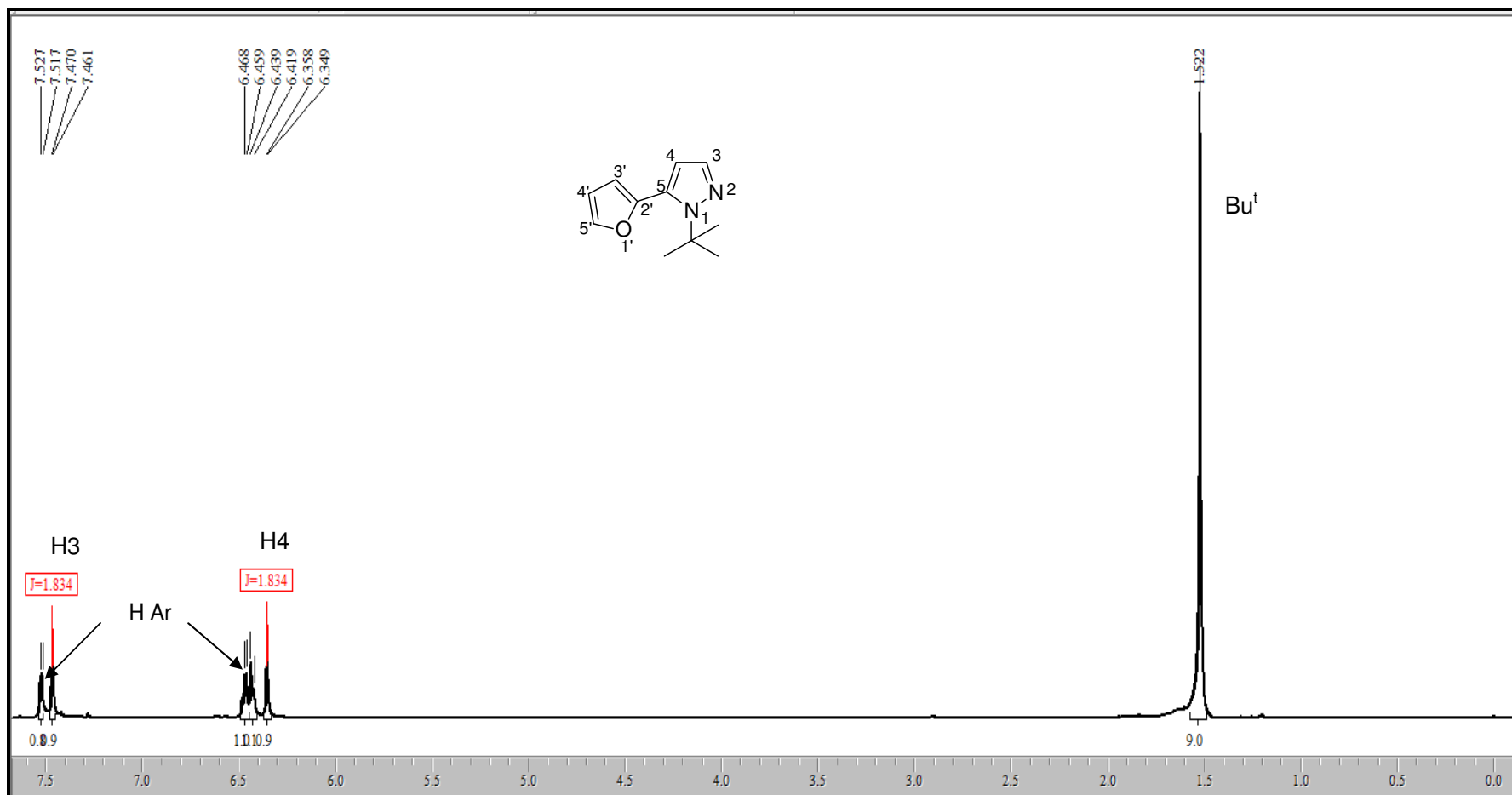


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3i** em CDCl_3

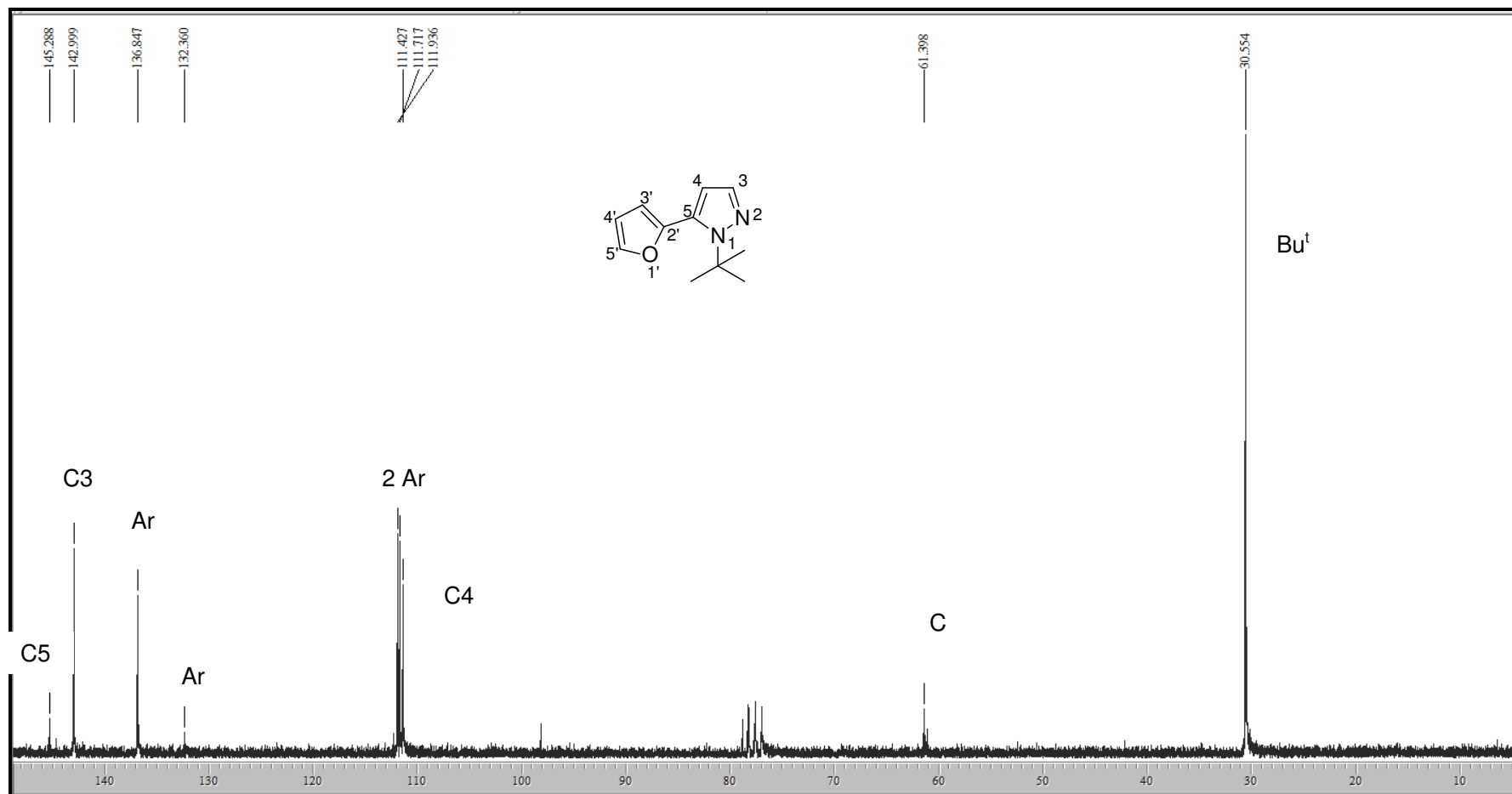


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3i** em CDCl_3

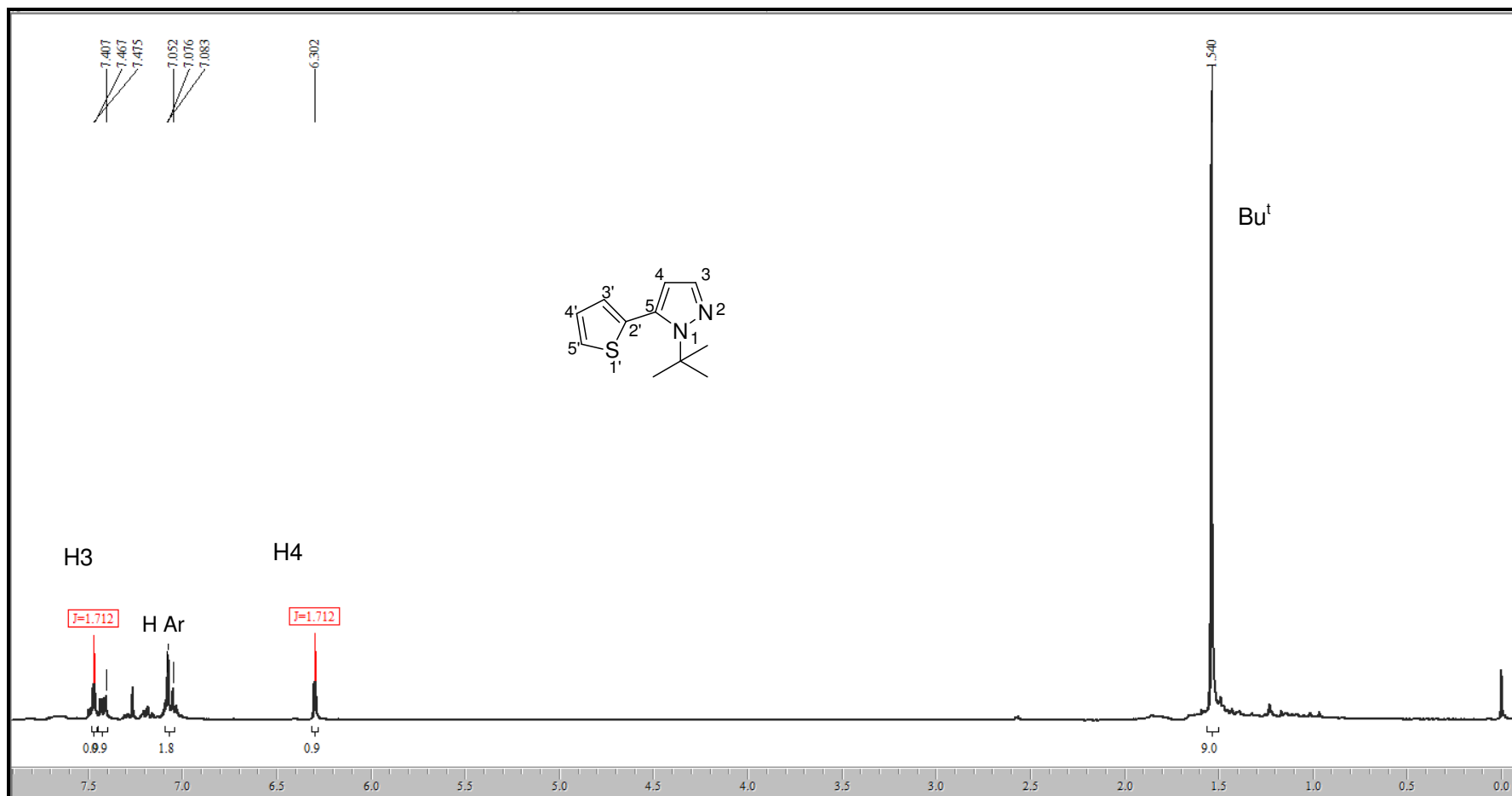


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1H-pirazol **3j** em CDCl_3

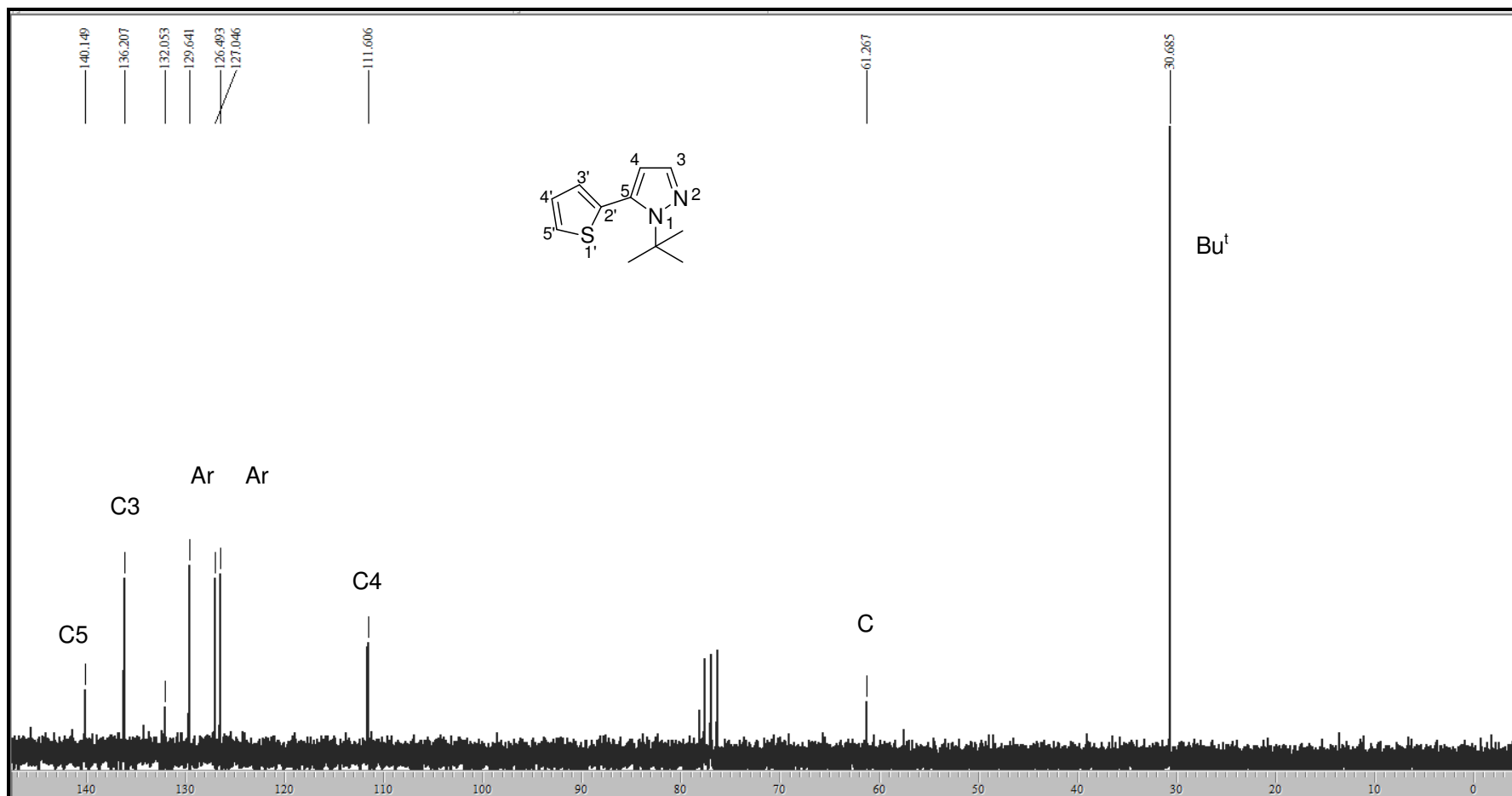


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1H-pirazol **3j** em CDCl_3

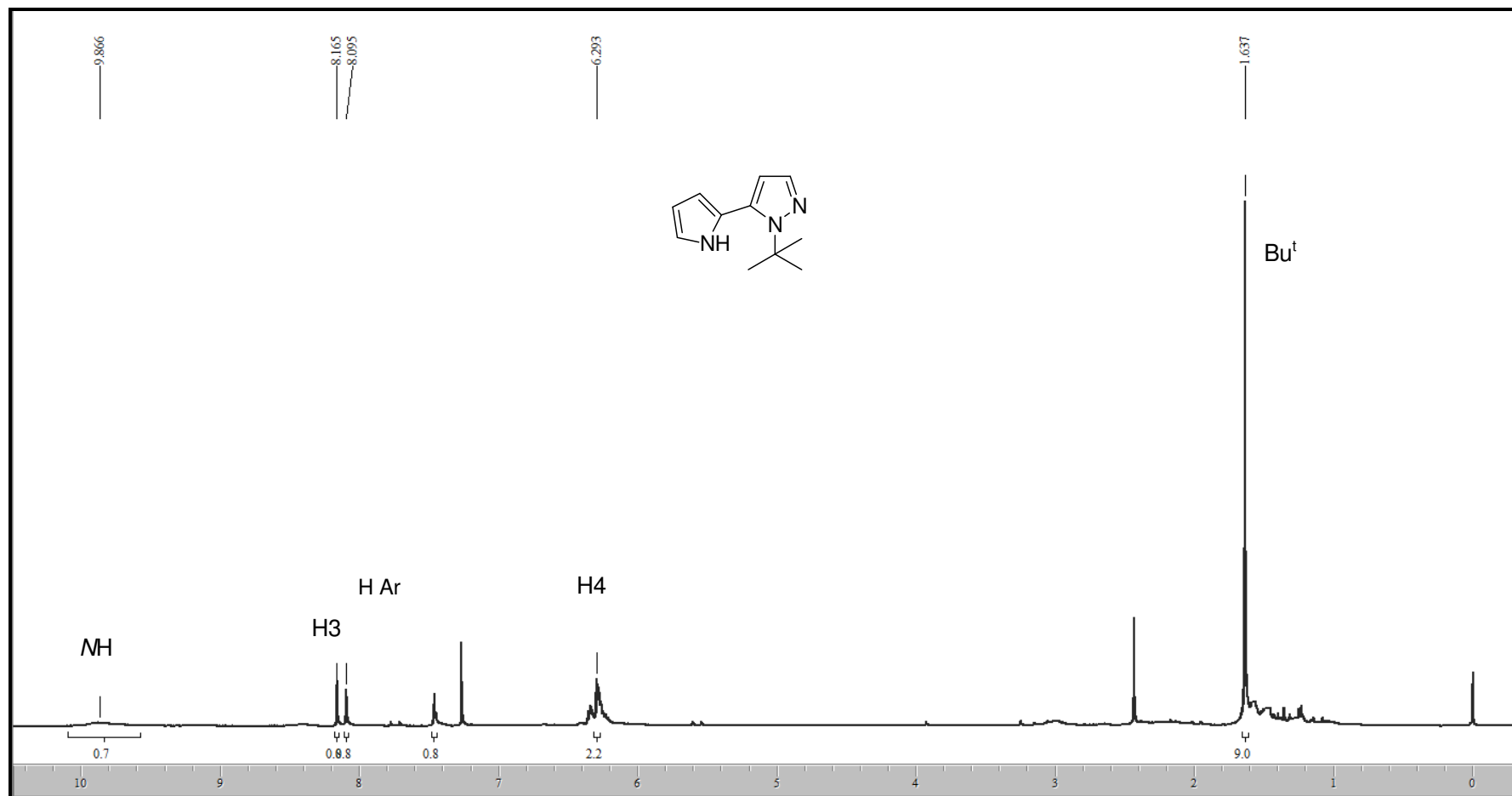


Figura 51.: Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1H-pirazol **3k** em CDCl_3

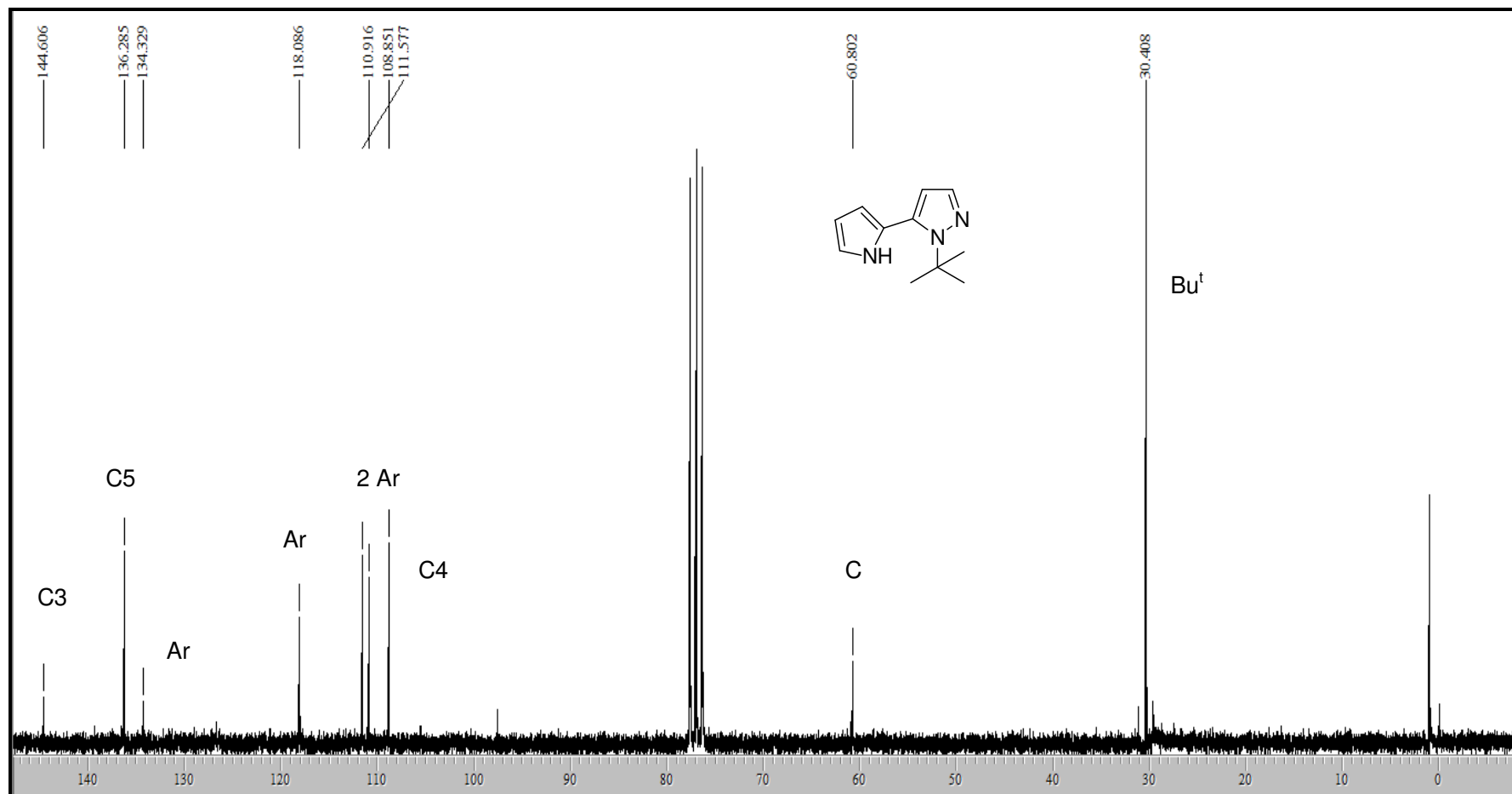


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1H-pirazol **3k** em CDCl_3

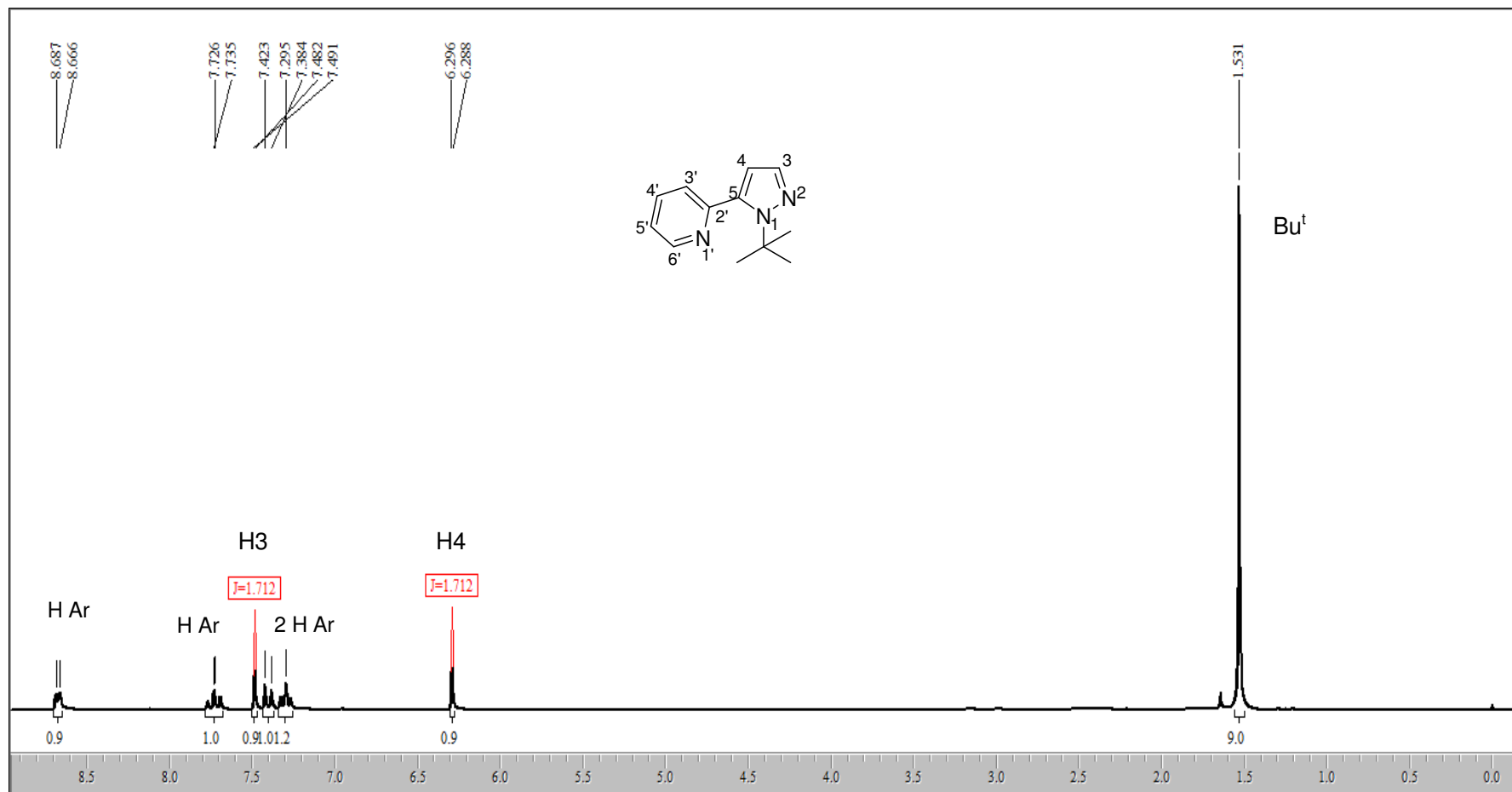


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol **31** em CDCl_3

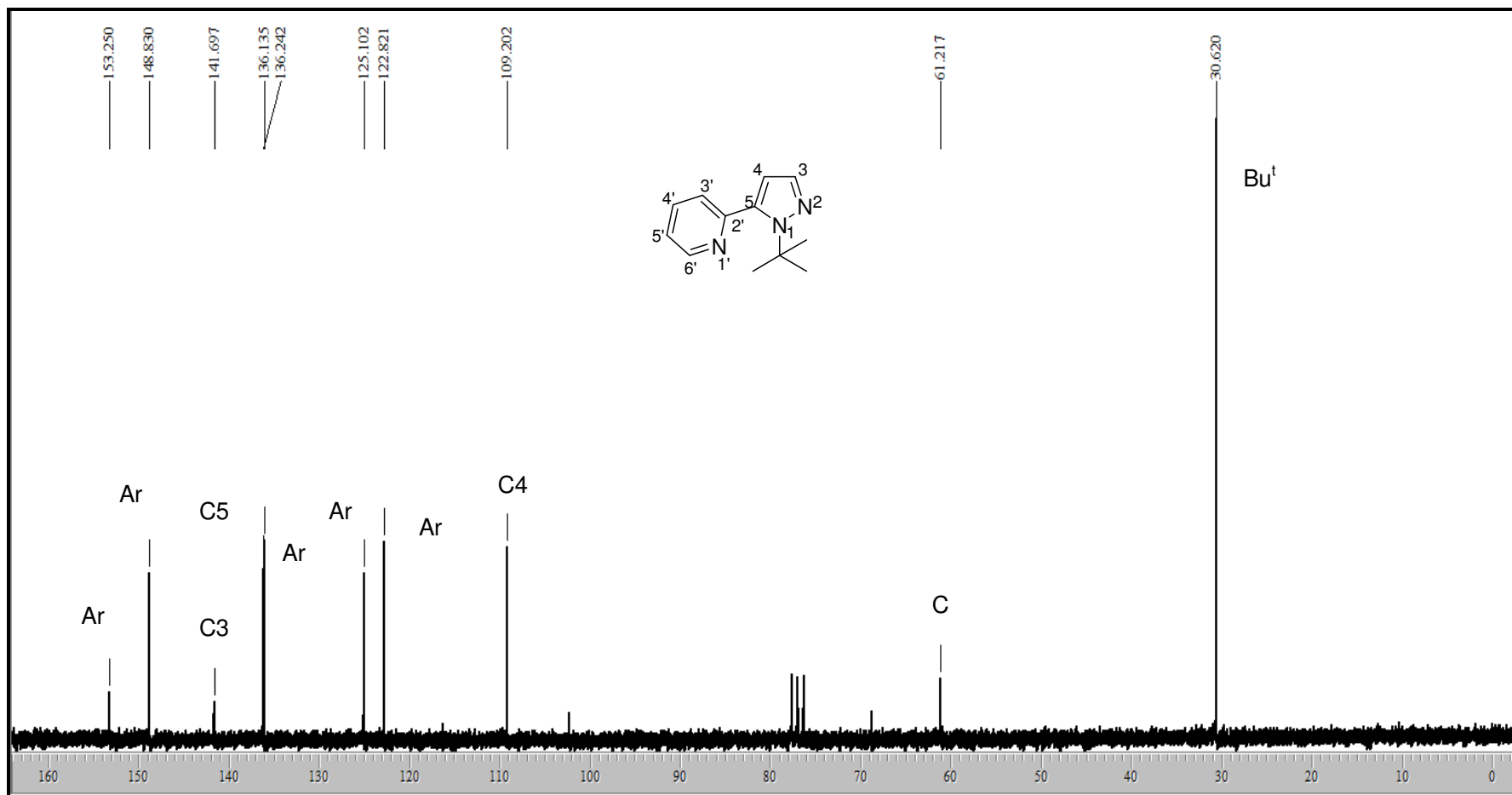


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol 3I em CDCl_3

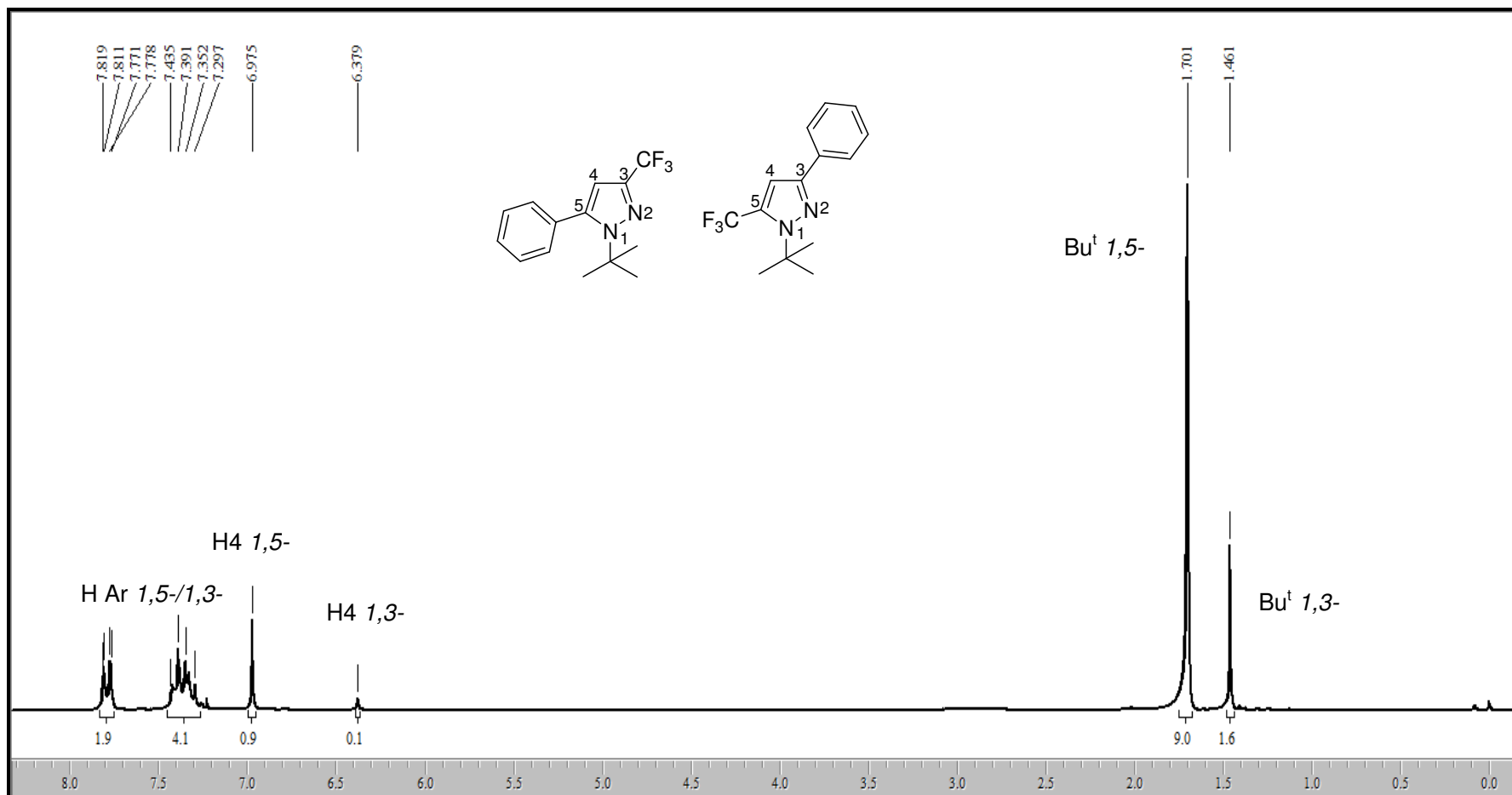


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-fenil-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6c**) e 3-fenil-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7c**)

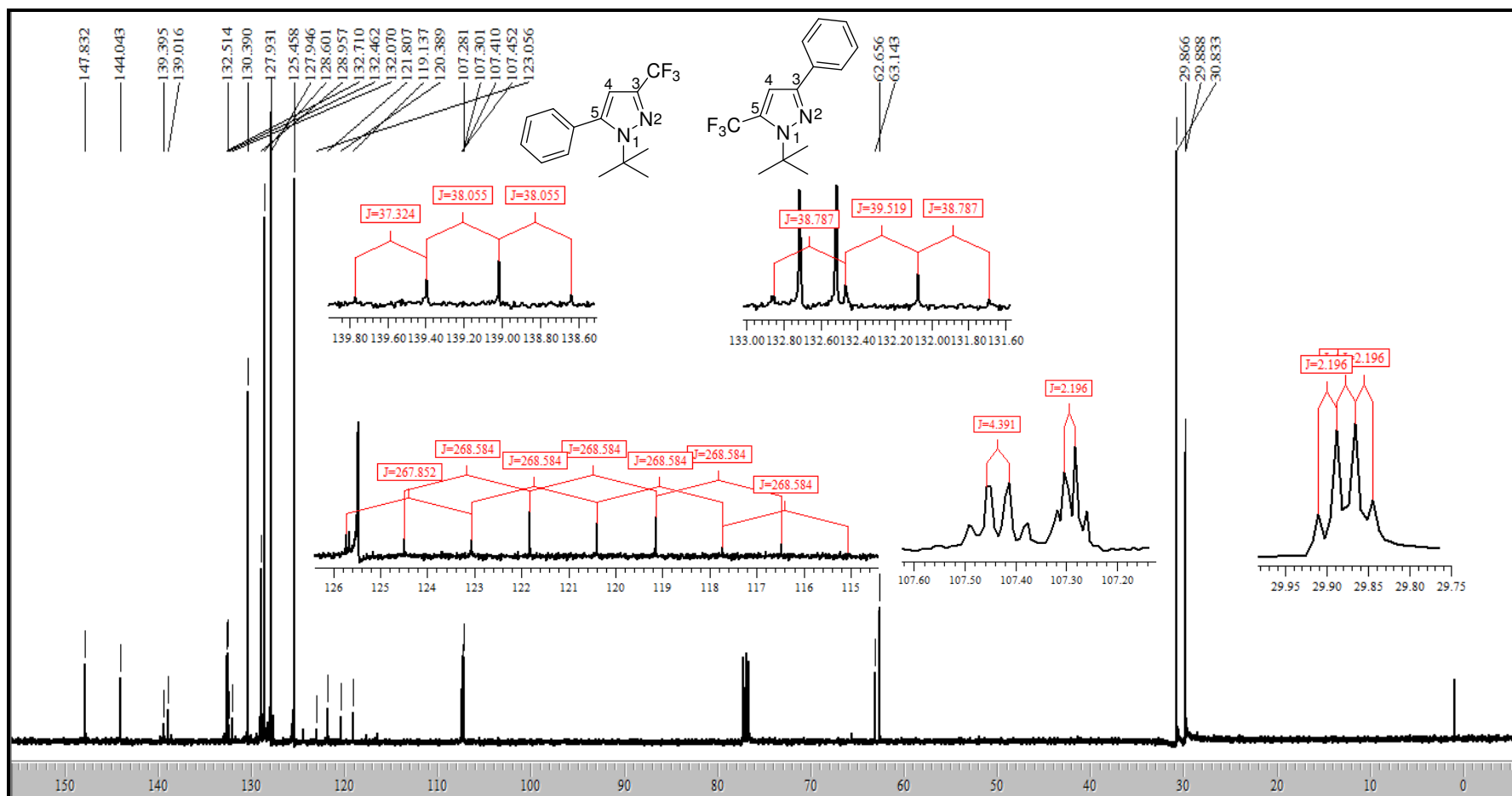


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-fenil- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6c**) e 3-fenil-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7c**)

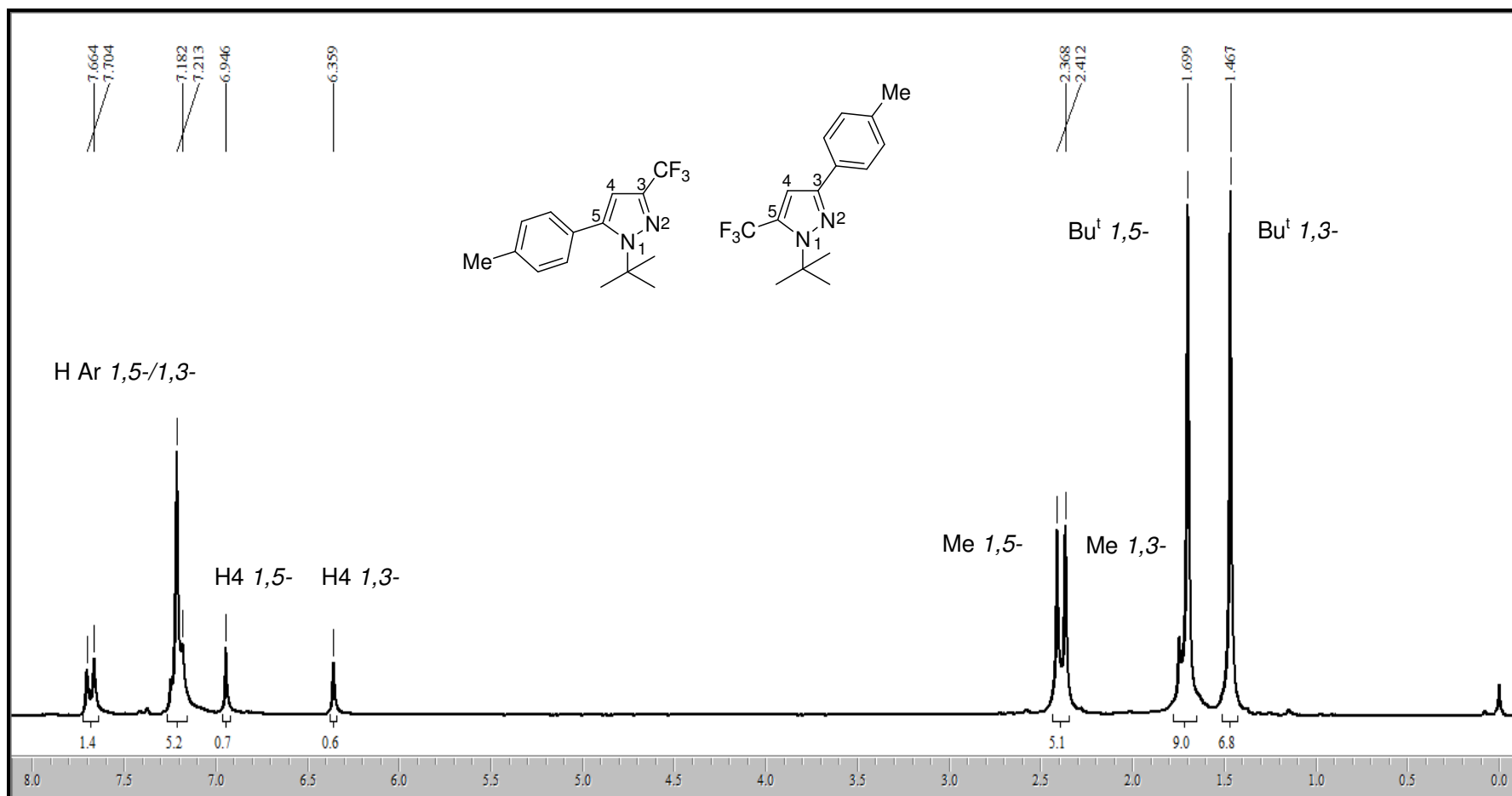


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6d**) e 5-trifluórometil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7d**)

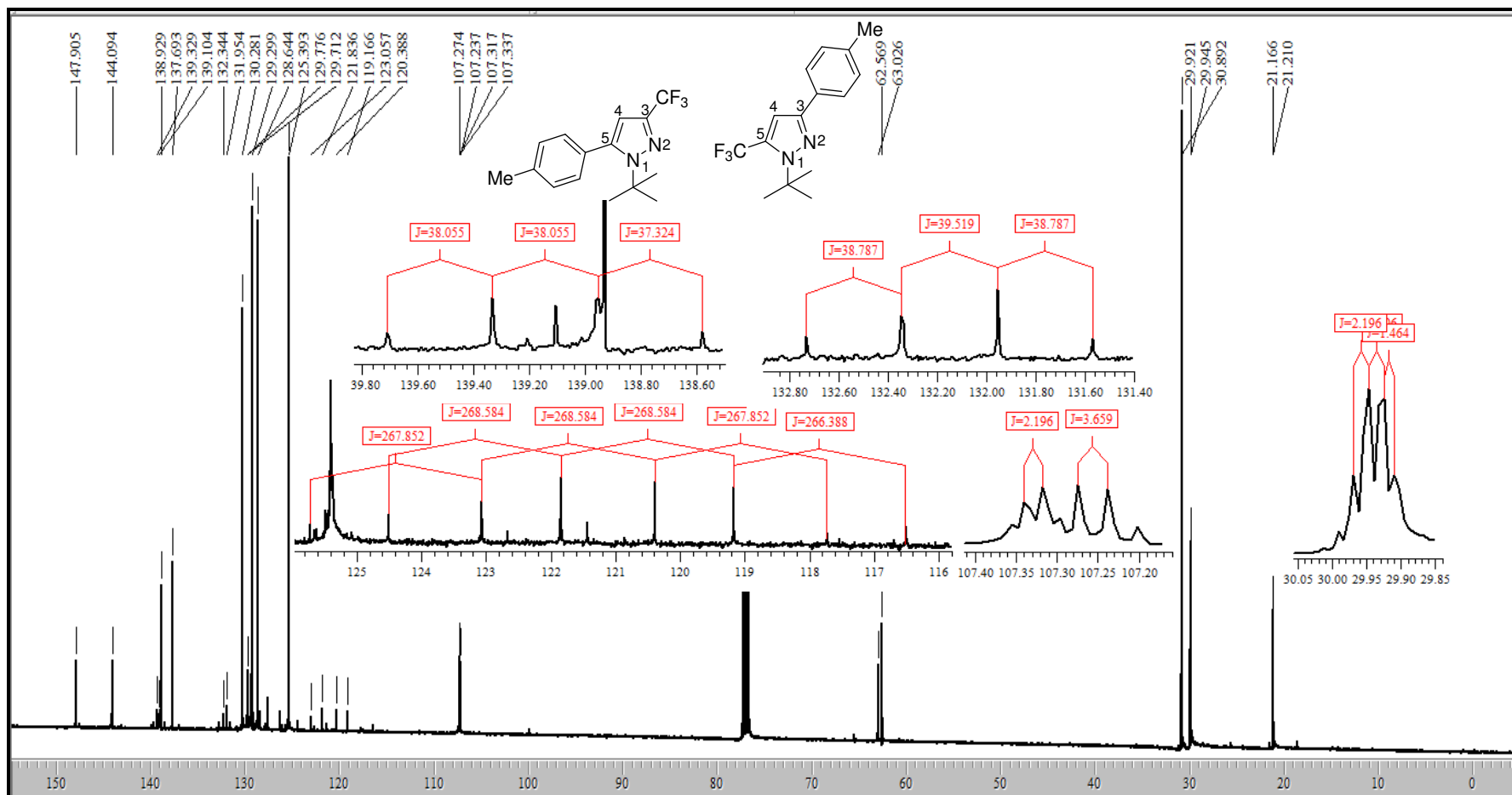


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórmetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6d**) e 5-trifluórmetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7d**)

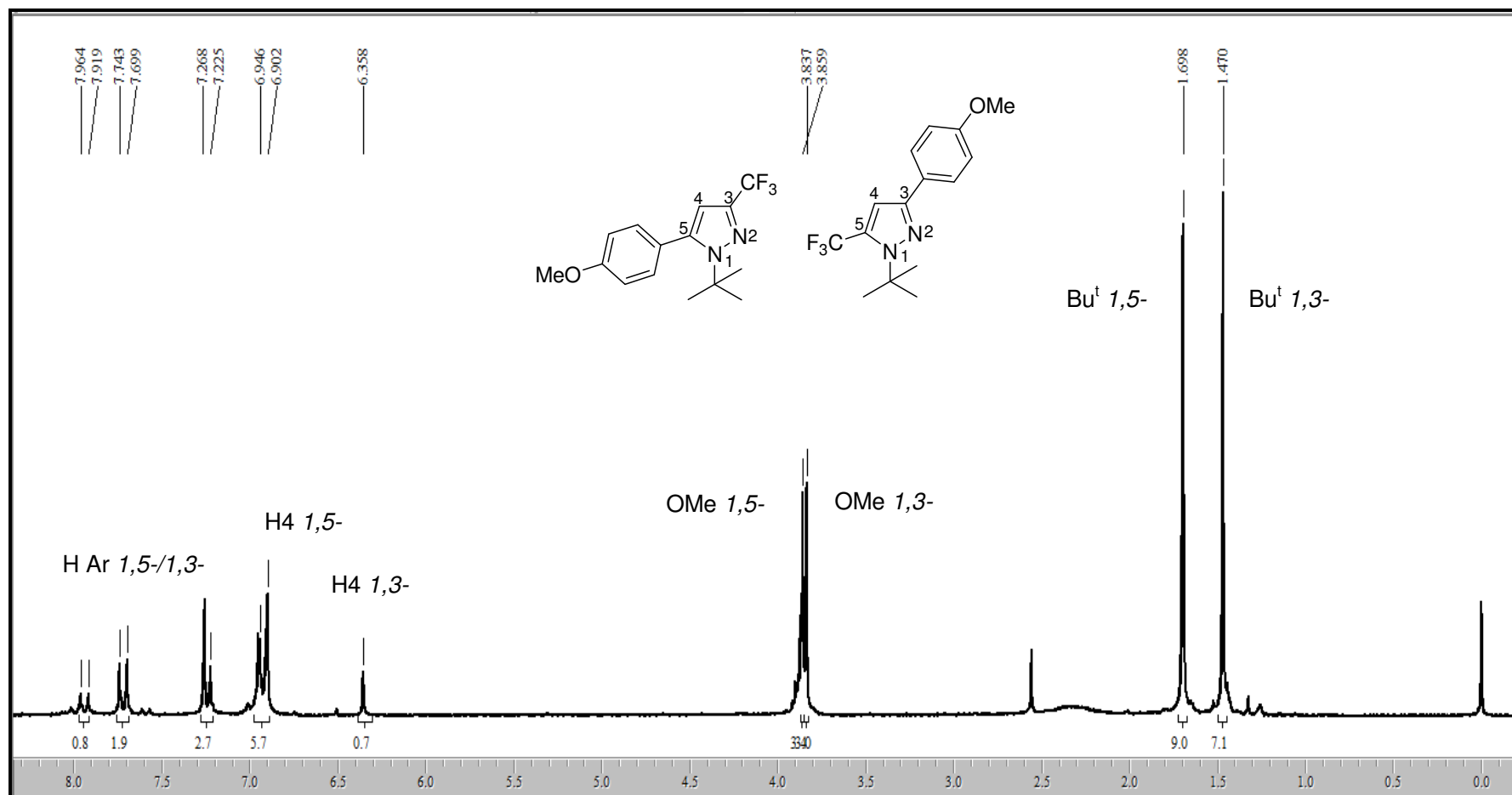


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6m**) e 5-trifluórometil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7m**)

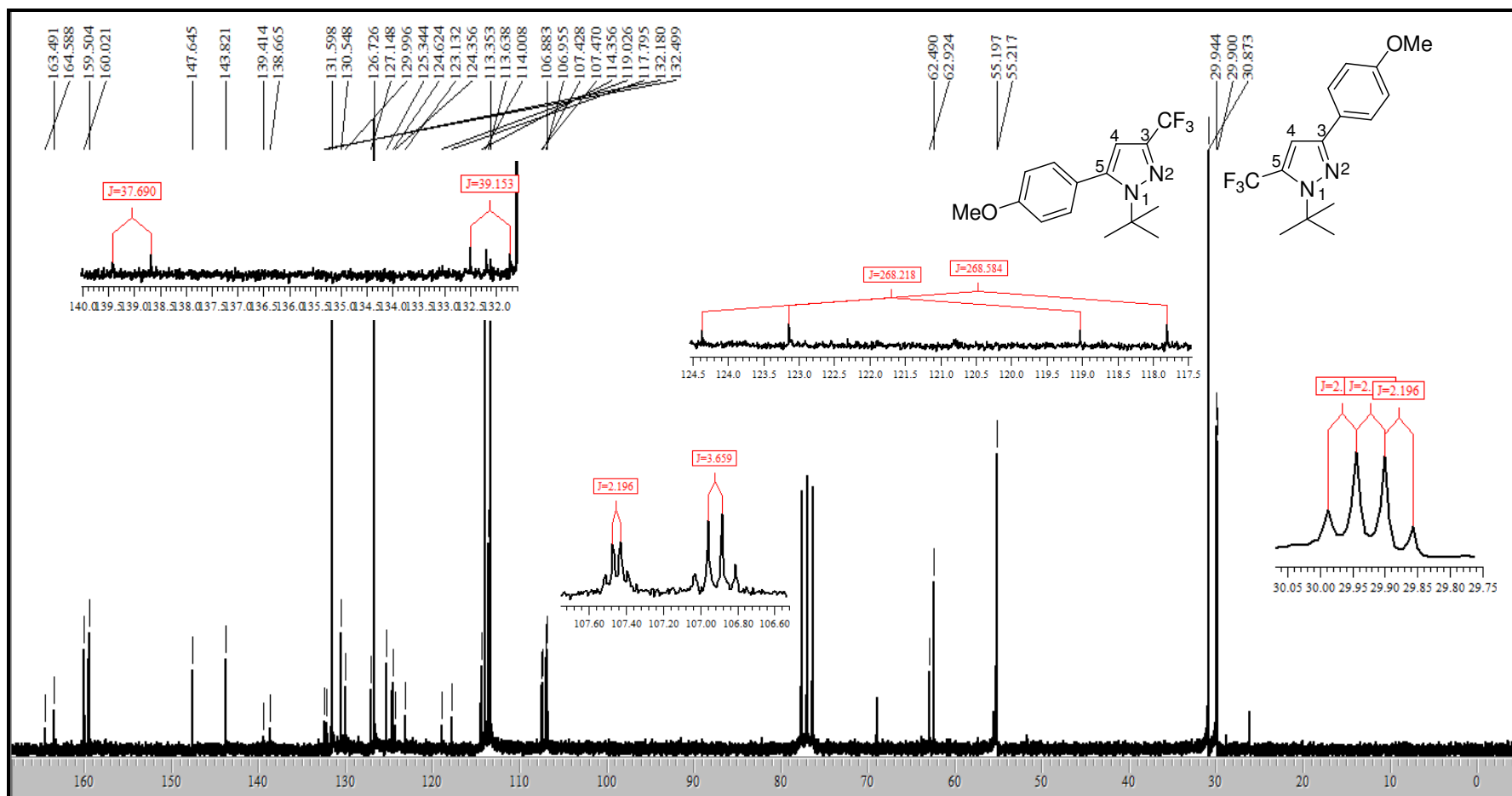


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6m**) e 5-trifluórometil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7m**)

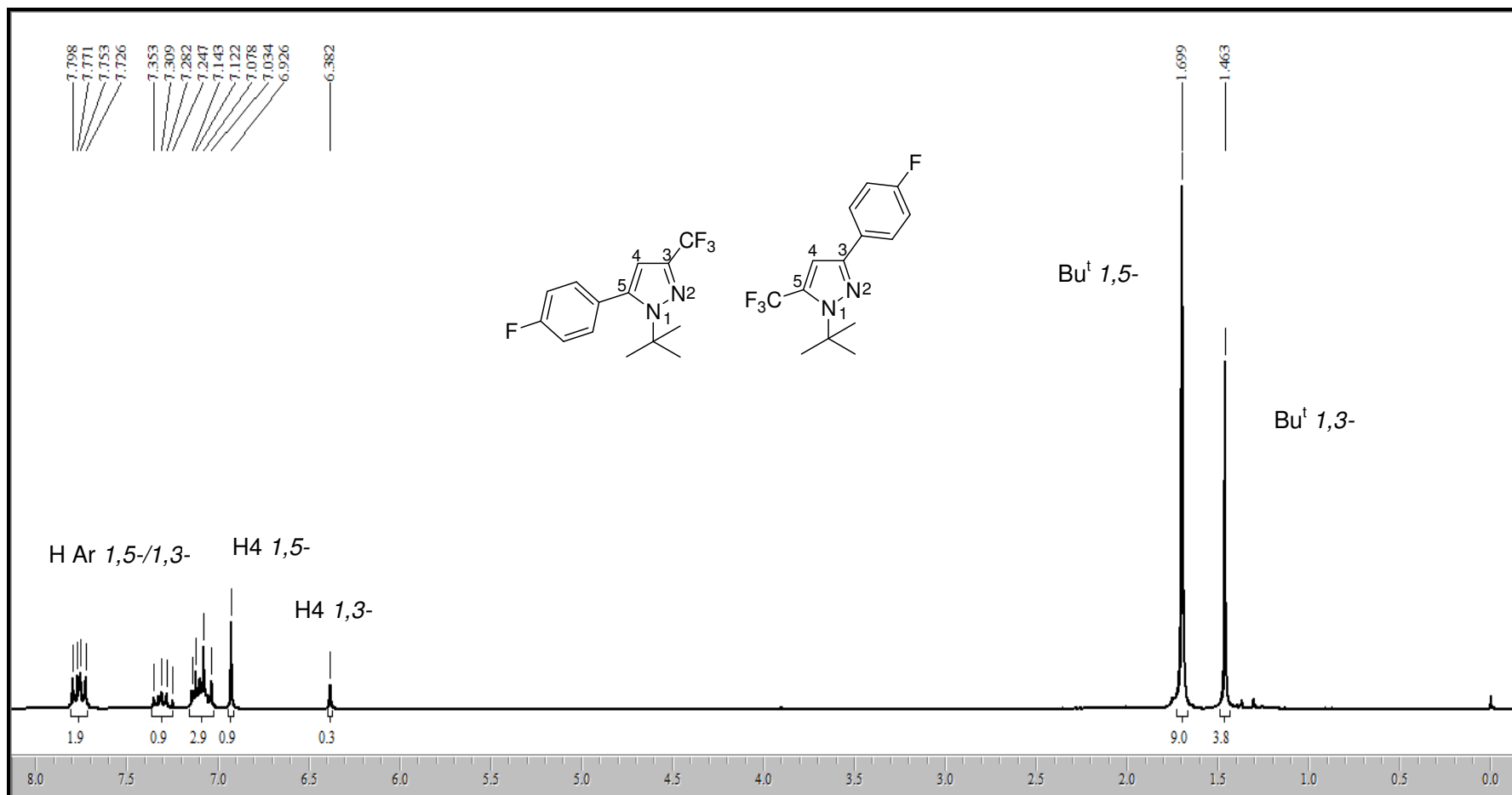


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6e**) e 3-(4-flúorfenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**7e**)

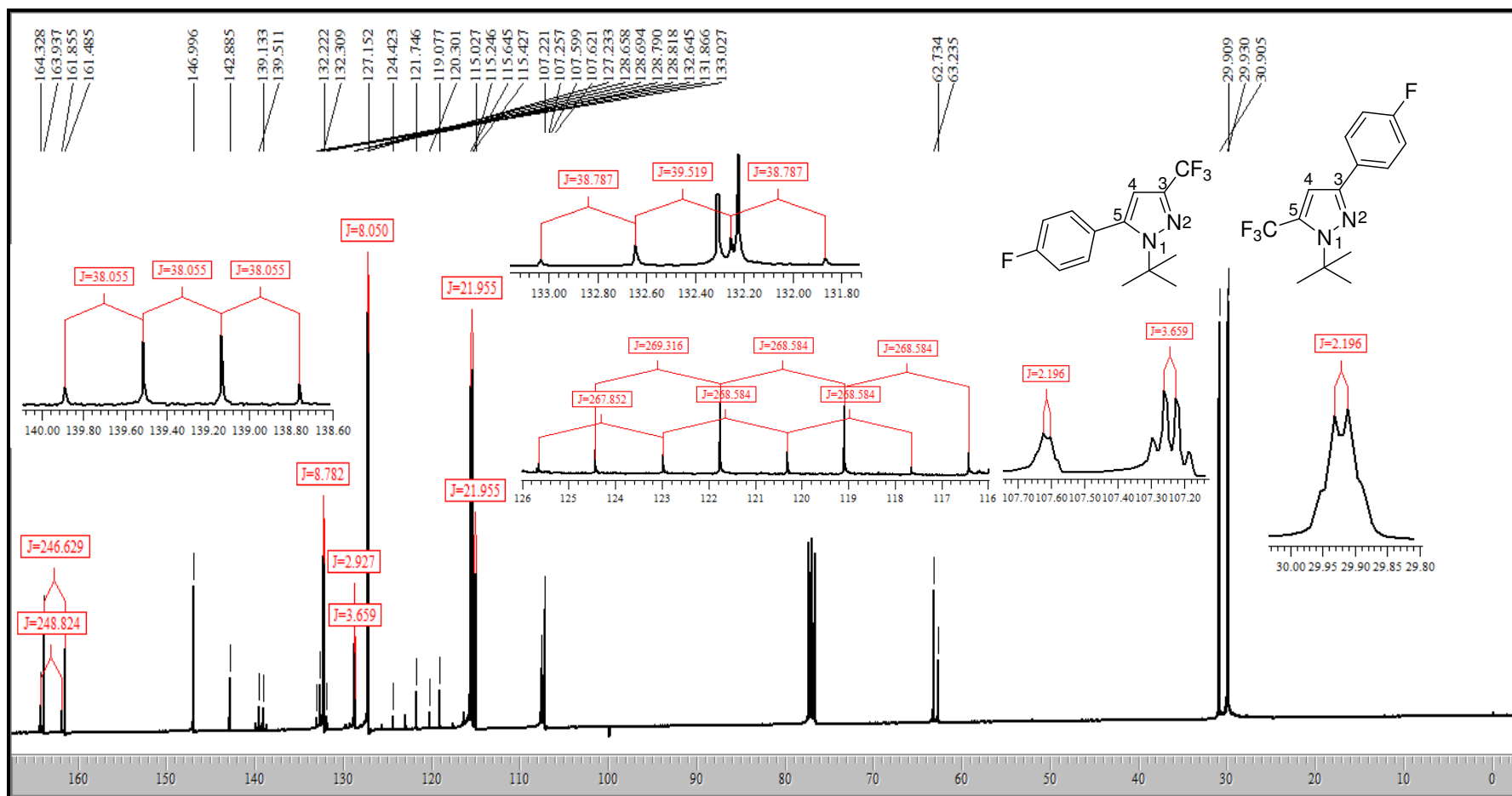


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-trifluómetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6e**) e 3-(4-flúorfenil)-5-trifluómetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7e**)

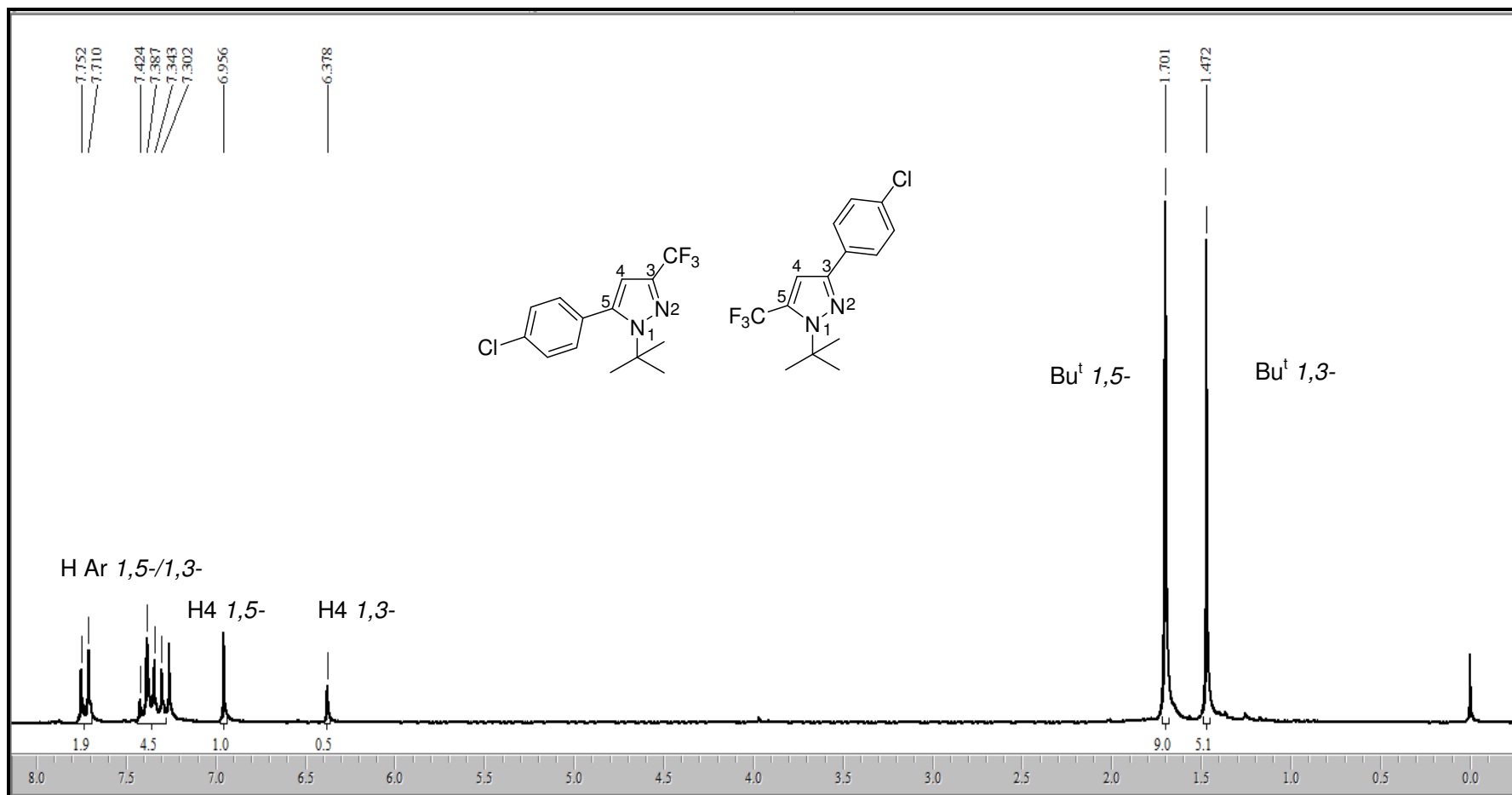


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6f**) e 3-(4-clorofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7f**)

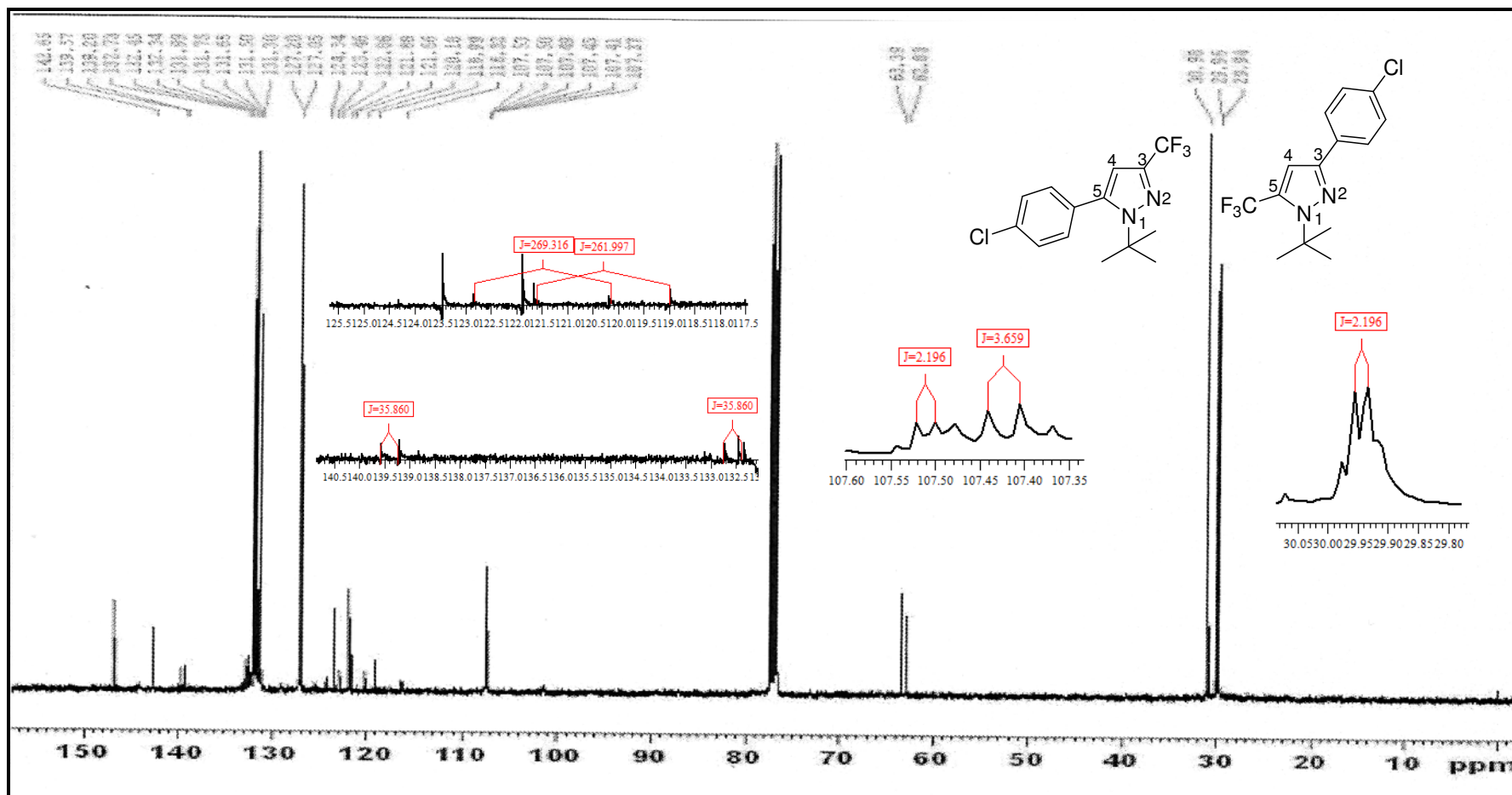


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6f**) e 3-(4-clorofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7f**)

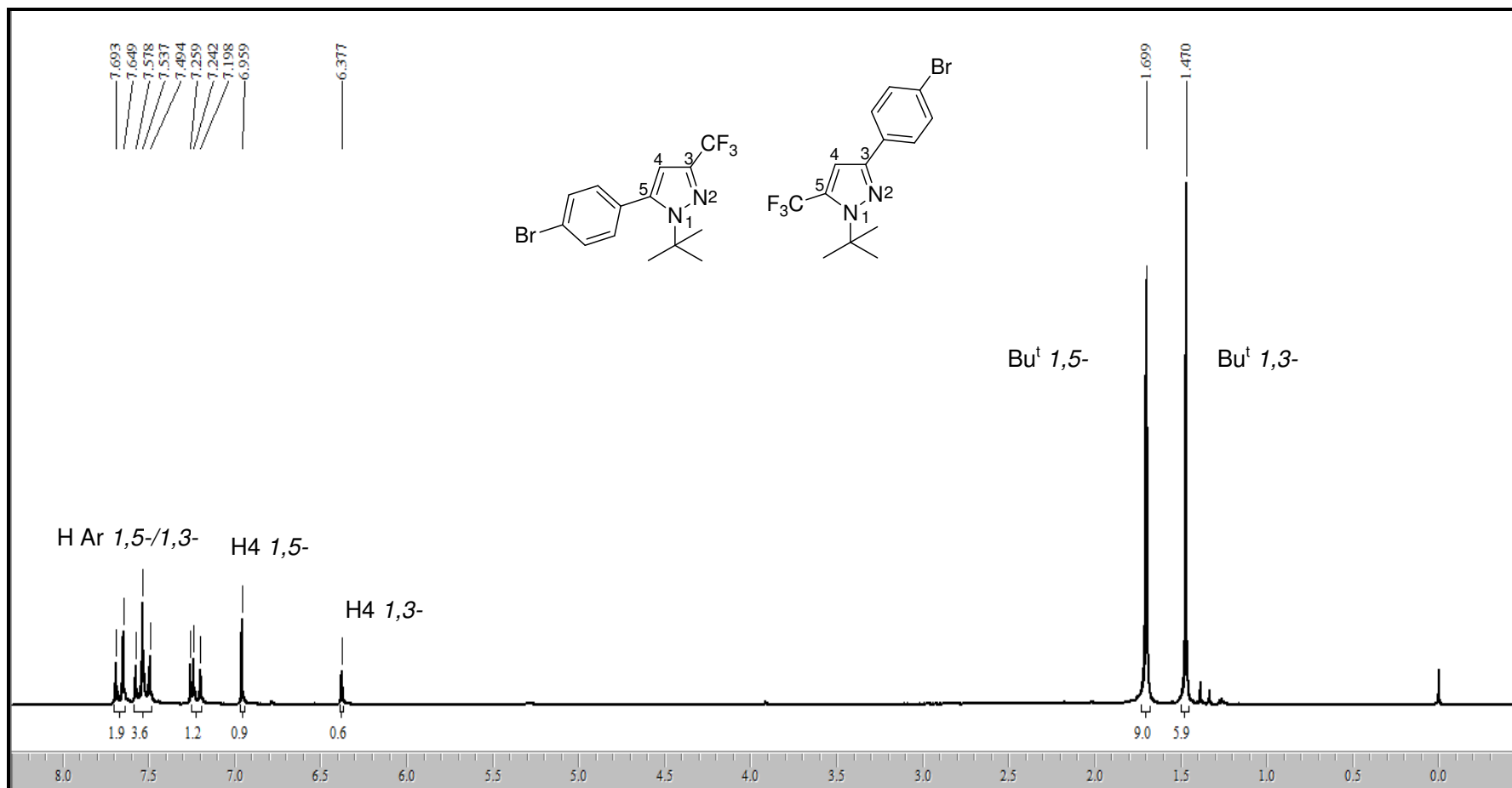


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-bromofenil)- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6g**) e 3-(4-bromofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7g**)

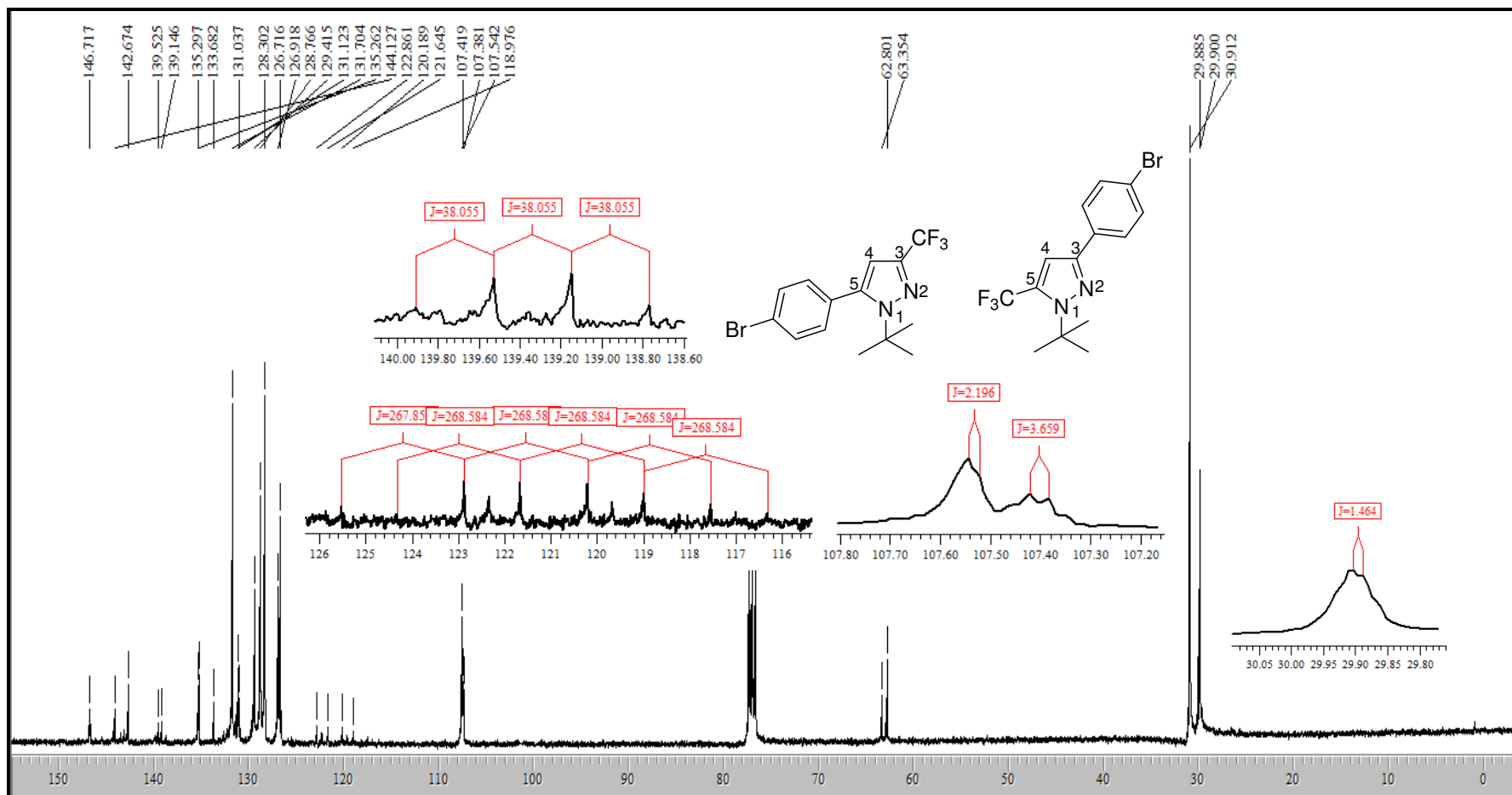


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-bromofenil)-3-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6g**) e 3-(4-bromofenil)-5-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7g**)

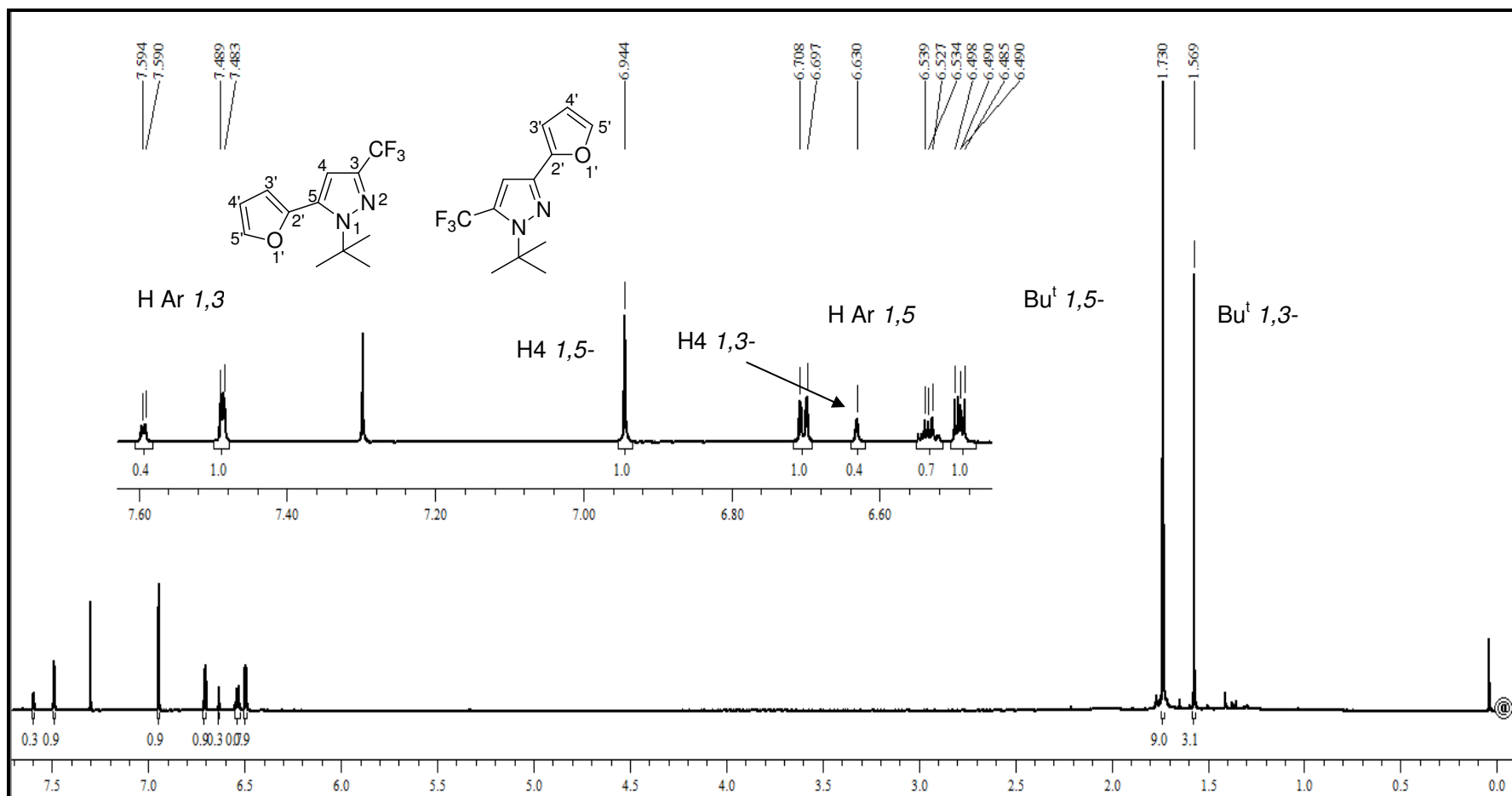


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórmetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6i**) e 5-trifluórmetil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**7i**)

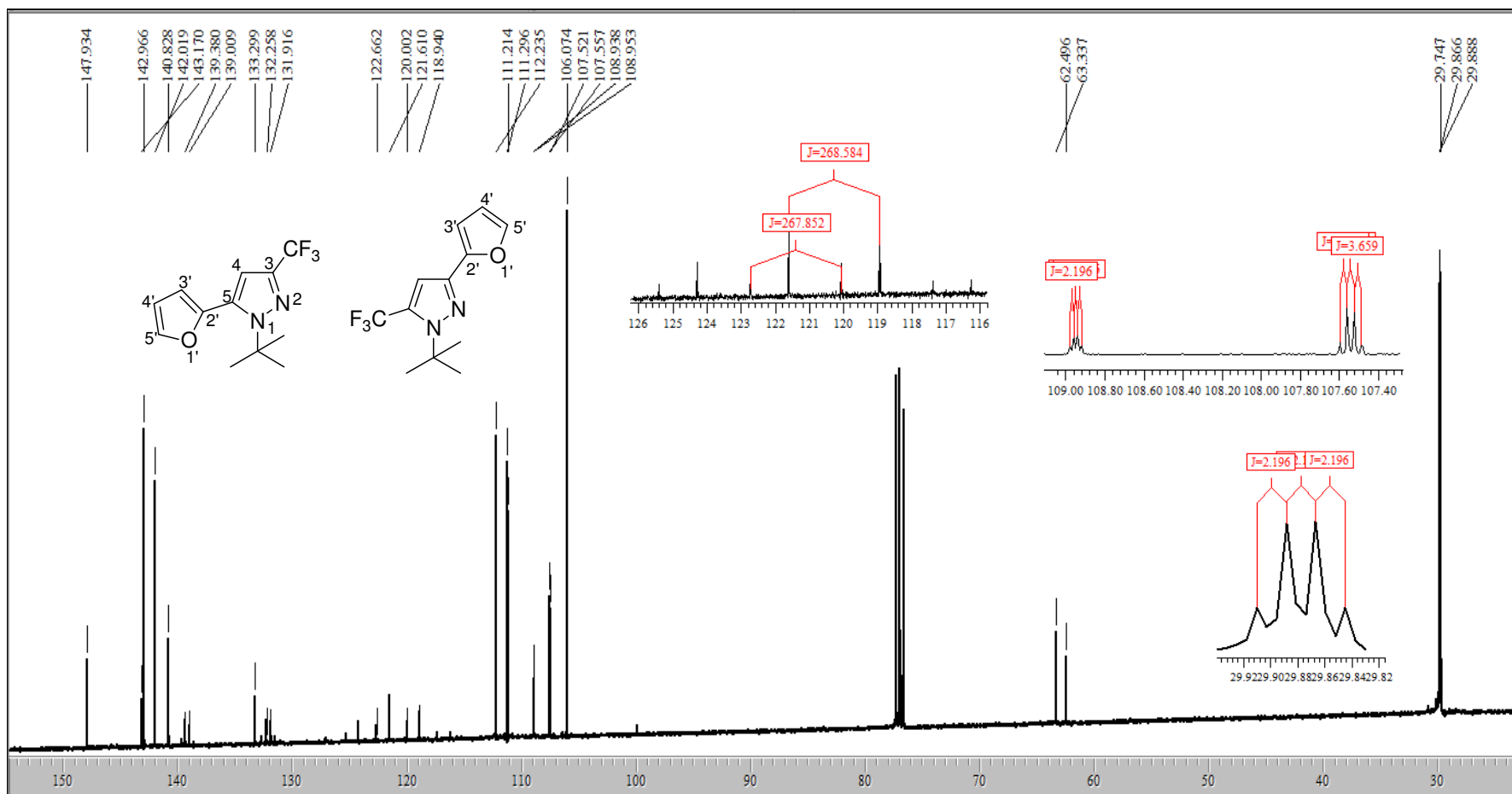


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórmetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6i**) e 5-trifluórmetil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**7i**)

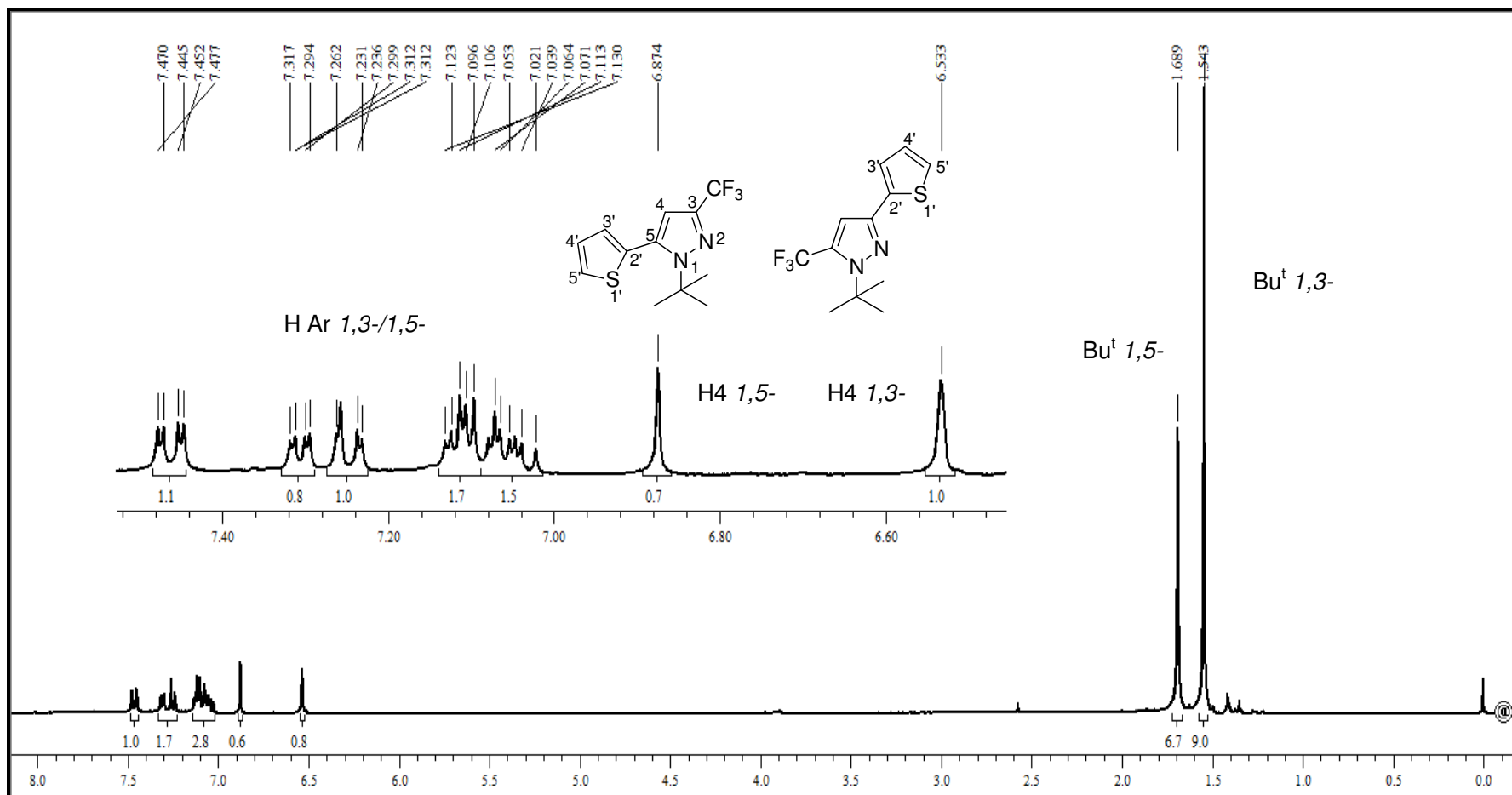


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6j**) e 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**7i**)

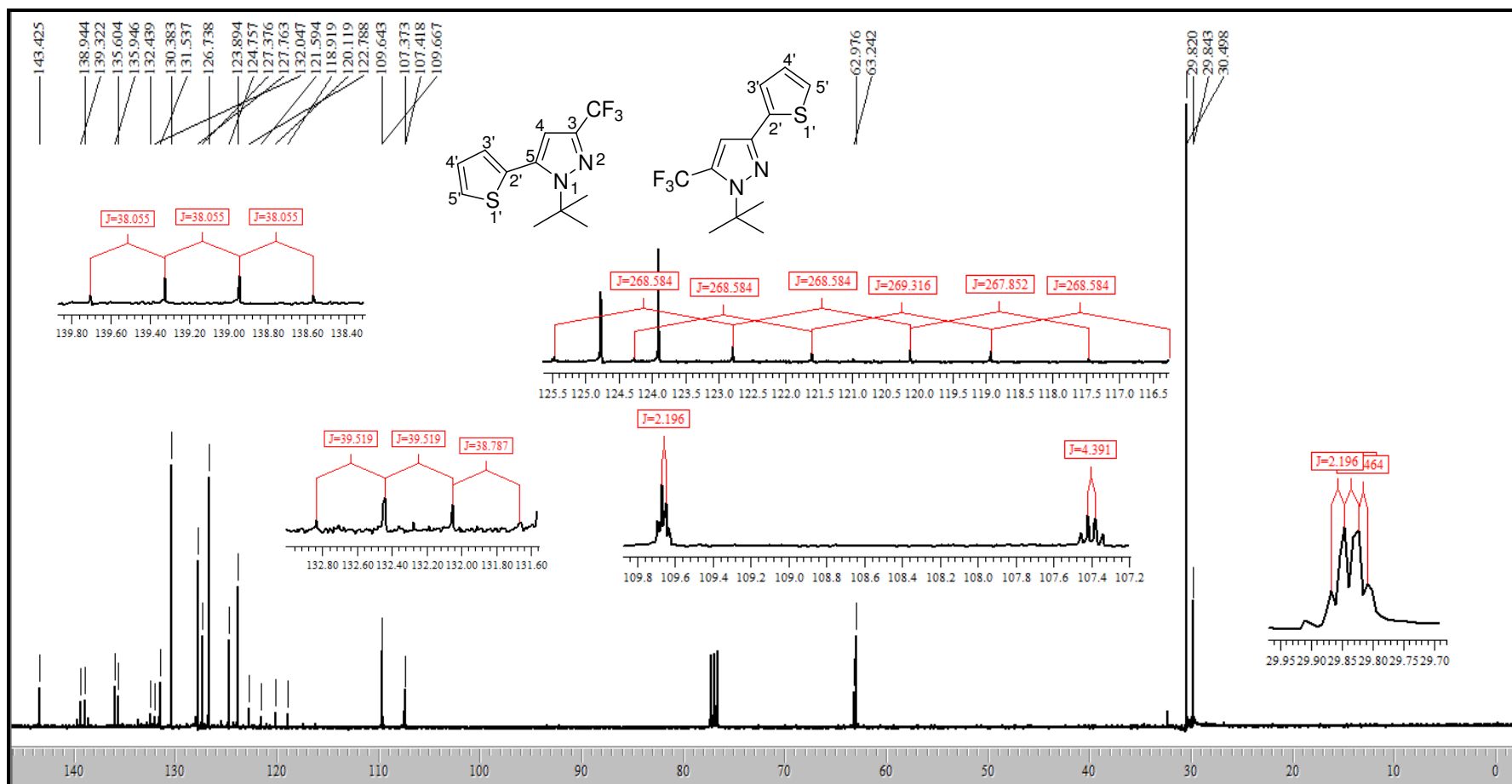


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6j**) e 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7j**)

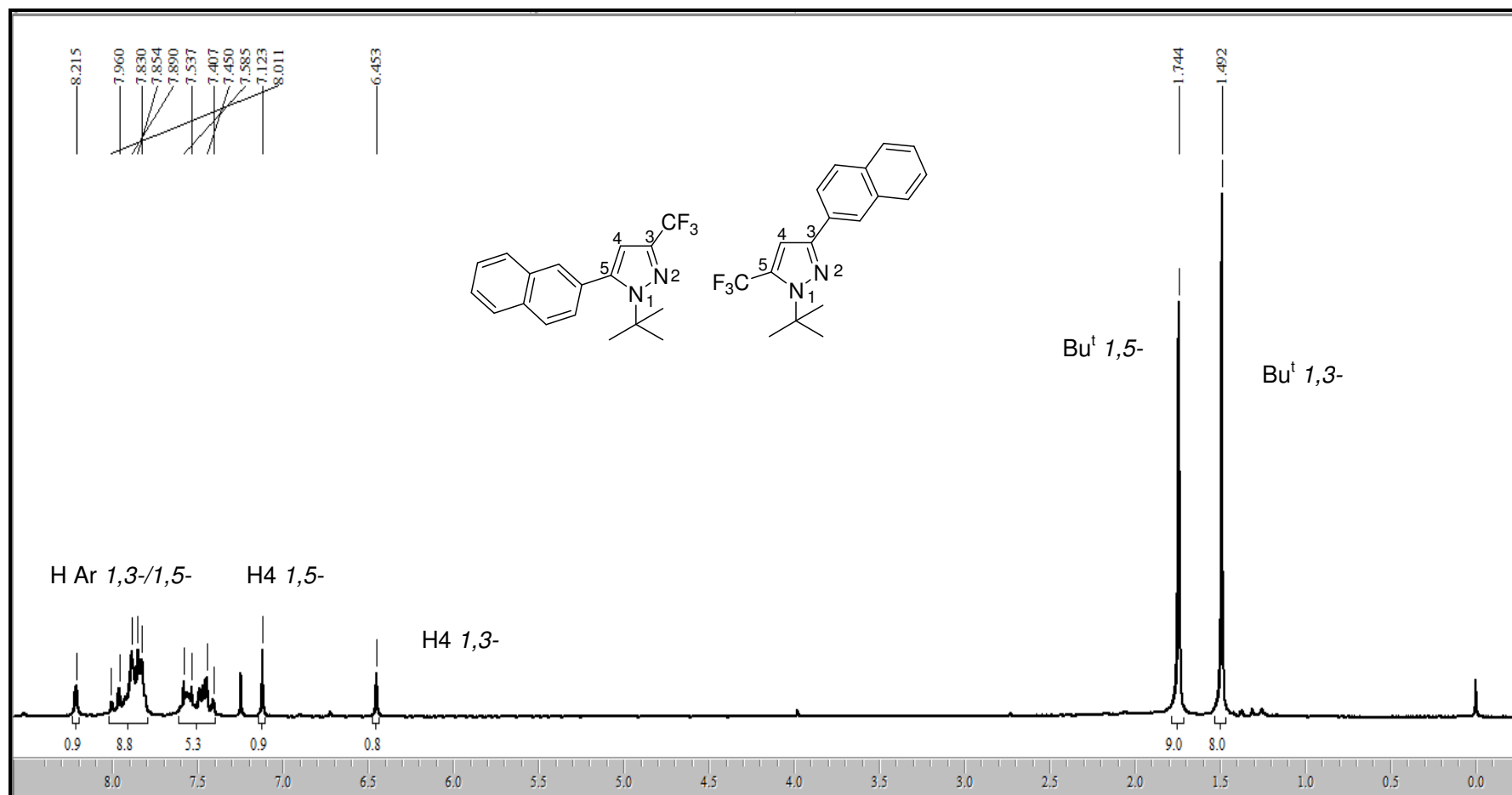


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 3-trifluórmetil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6n**) e 5-trifluórmetil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**7n**)

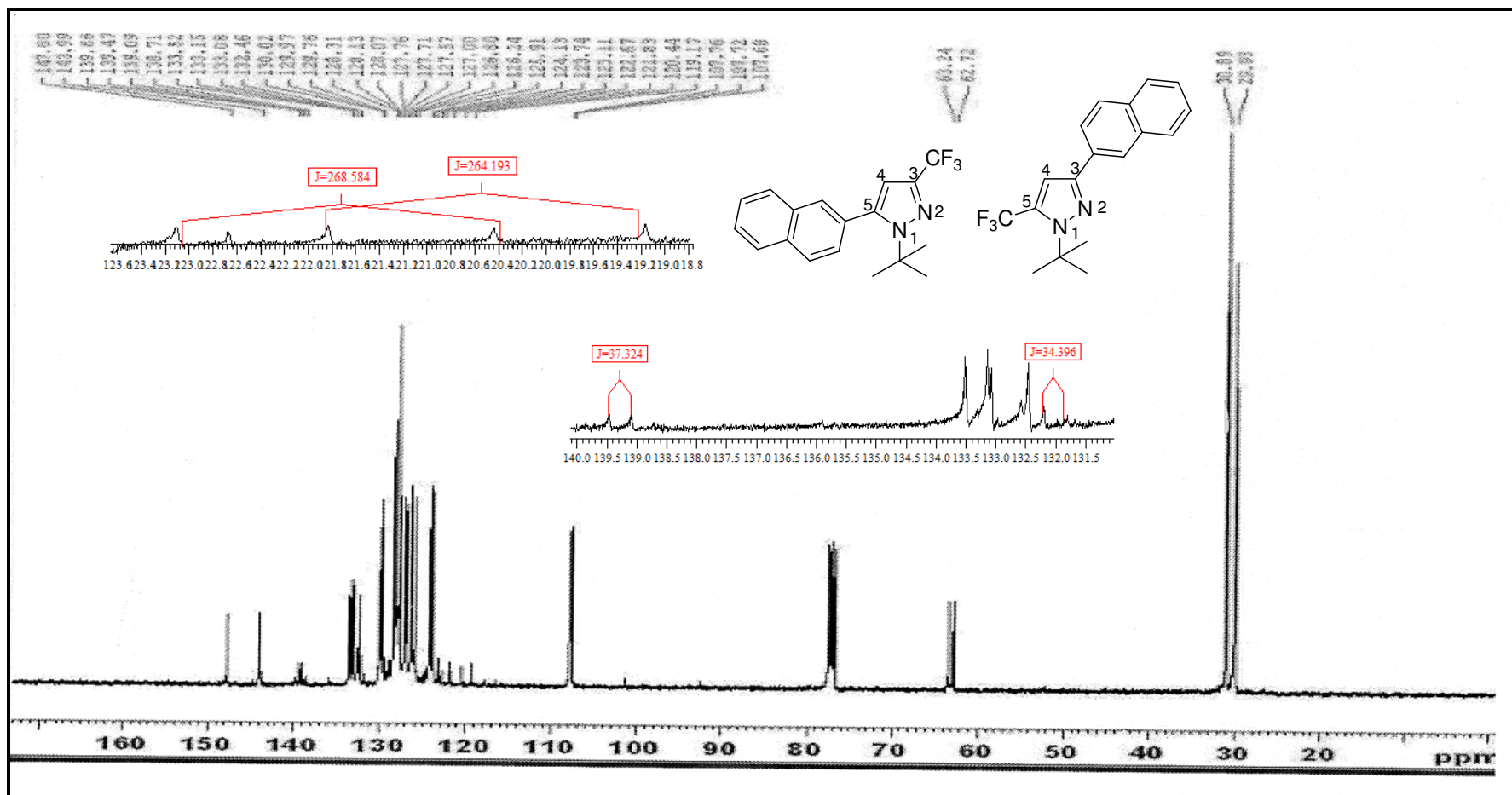


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 3-trifluórmetil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (6n) e 5-trifluórmetil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (7n)

ANEXO 2

**Espectros de Massas dos compostos obtidos nesta
dissertação**

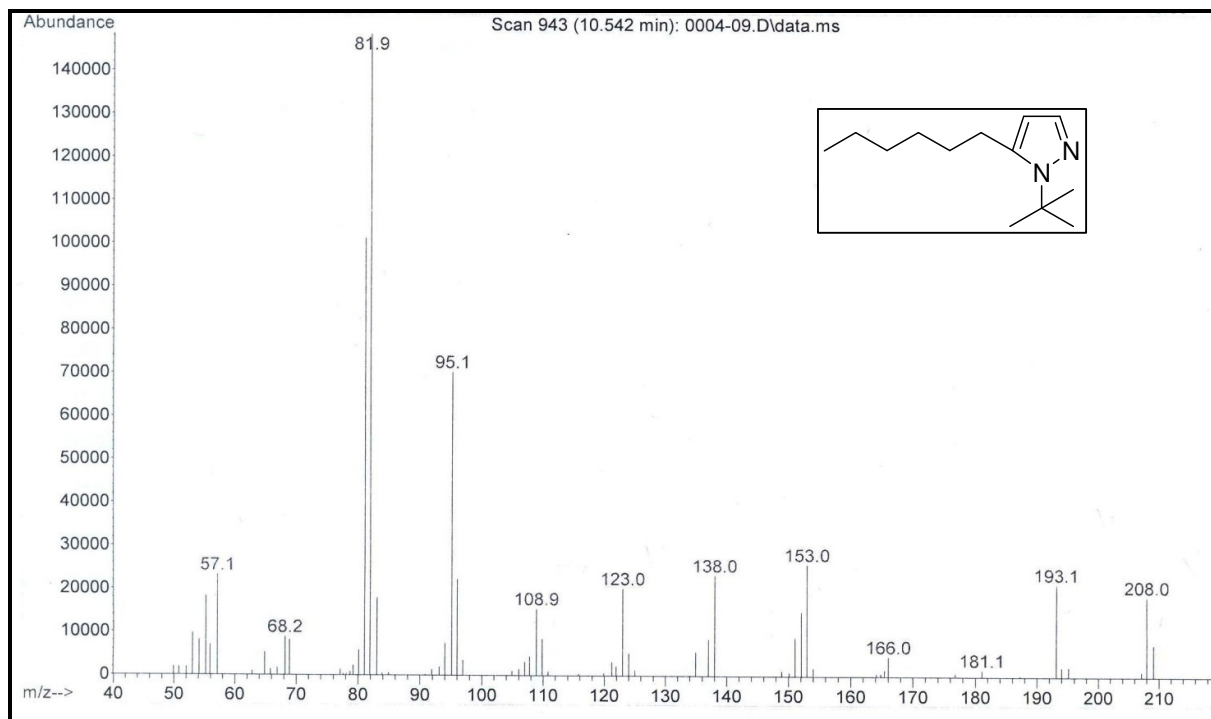


Figura 73. Espectro de Massas do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a**

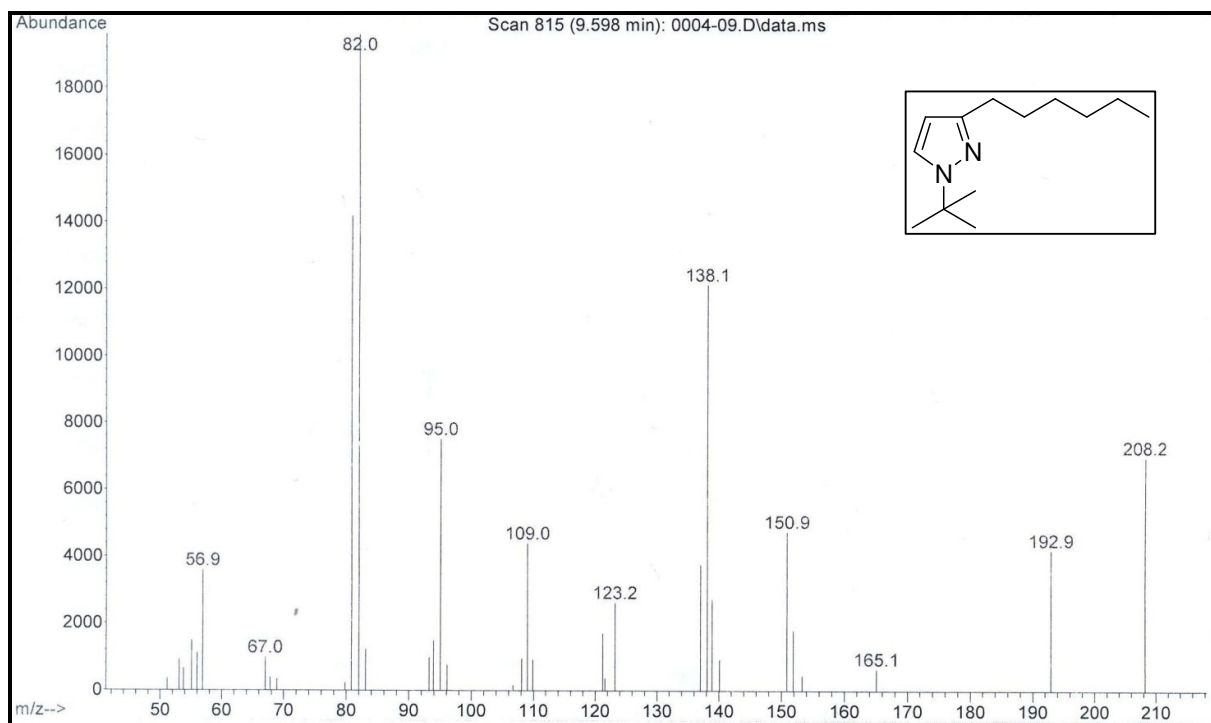


Figura 74. Espectro de Massas do 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **4a**

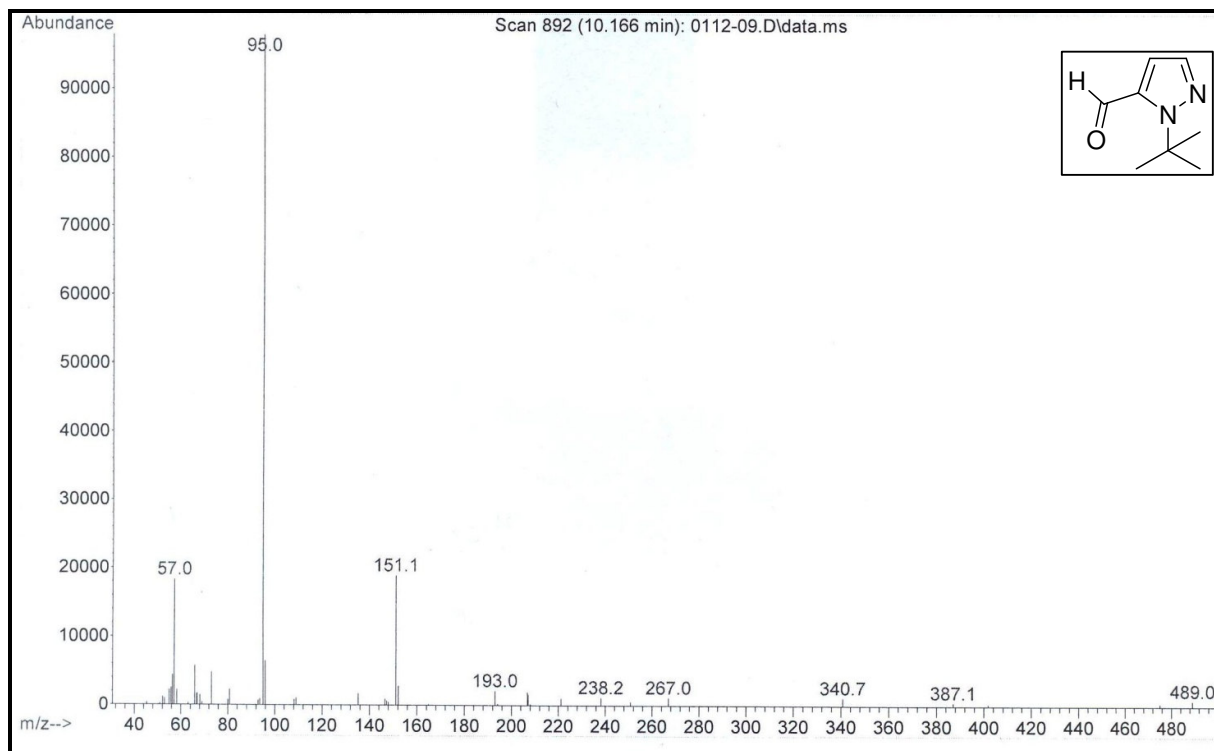


Figura 75. Espectro de Massas do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **3b**

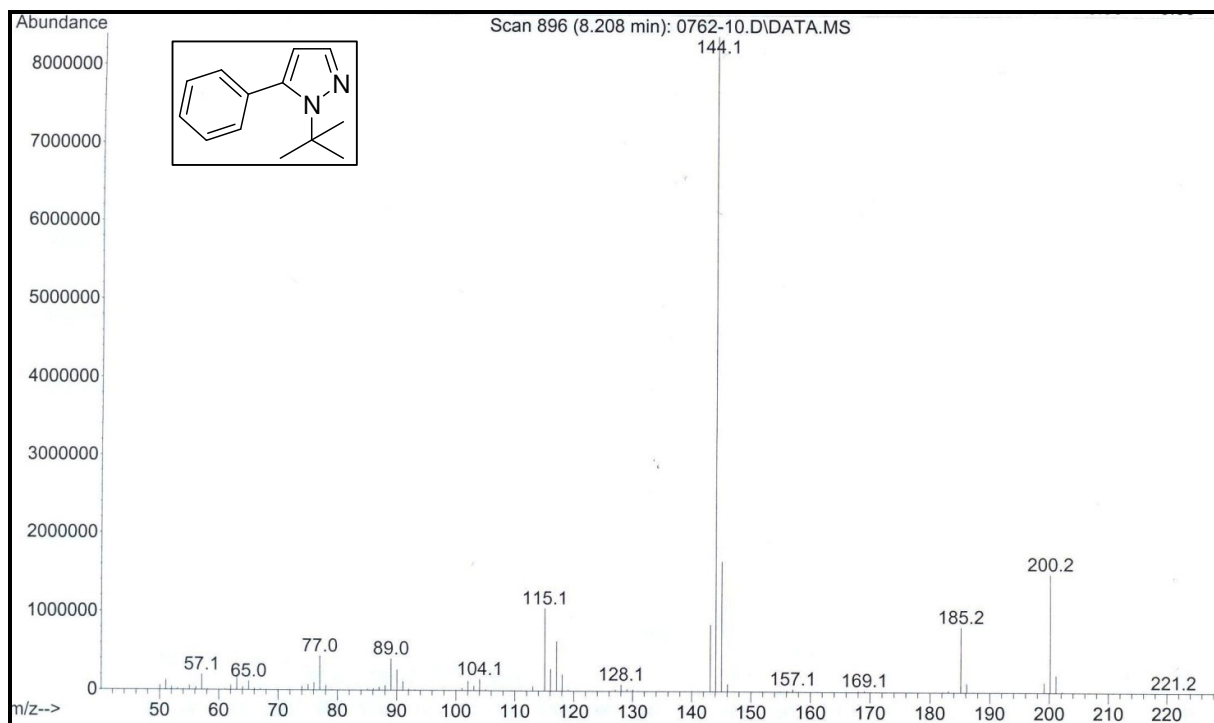


Figura 76. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1*H*-pirazol **3c**

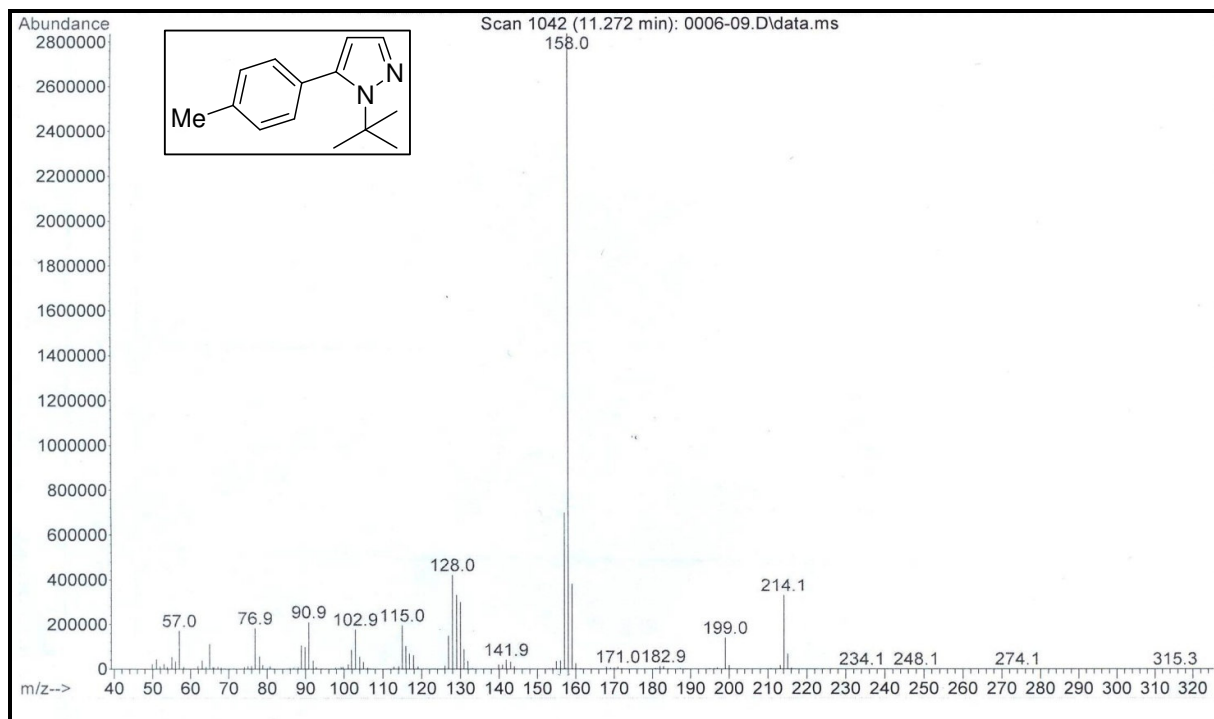


Figura 77. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol 3d

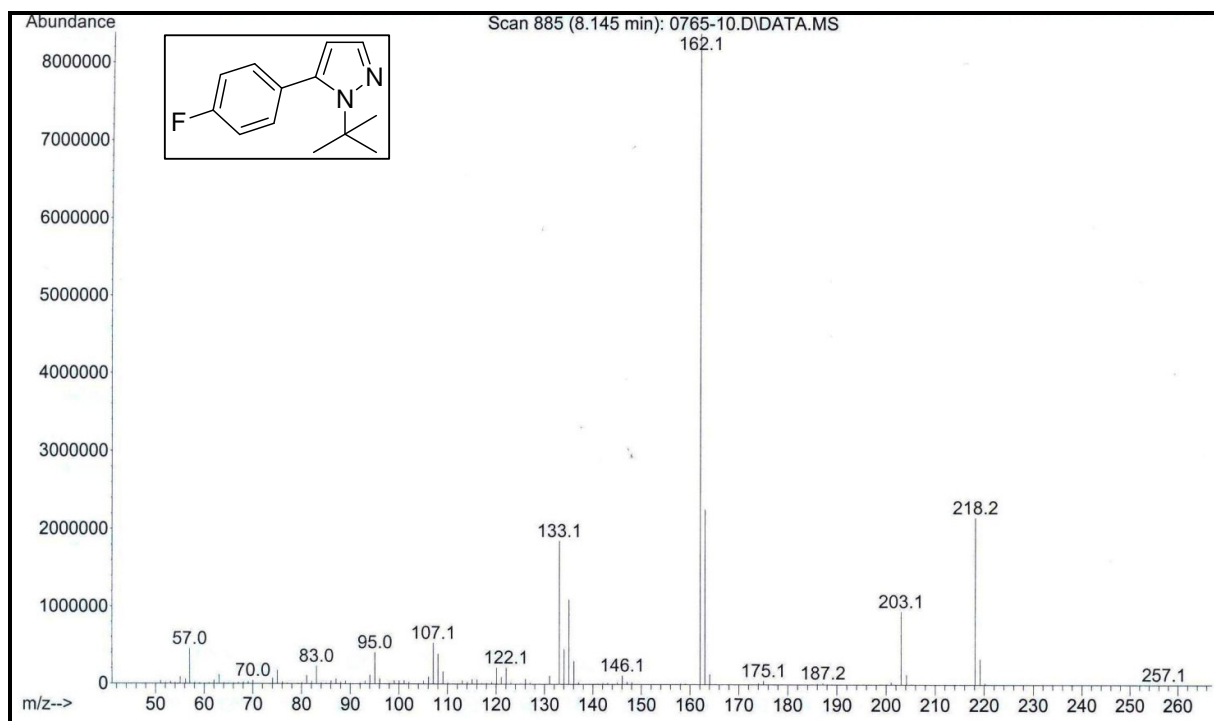


Figura 78. Espectro de Massas do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol 3e

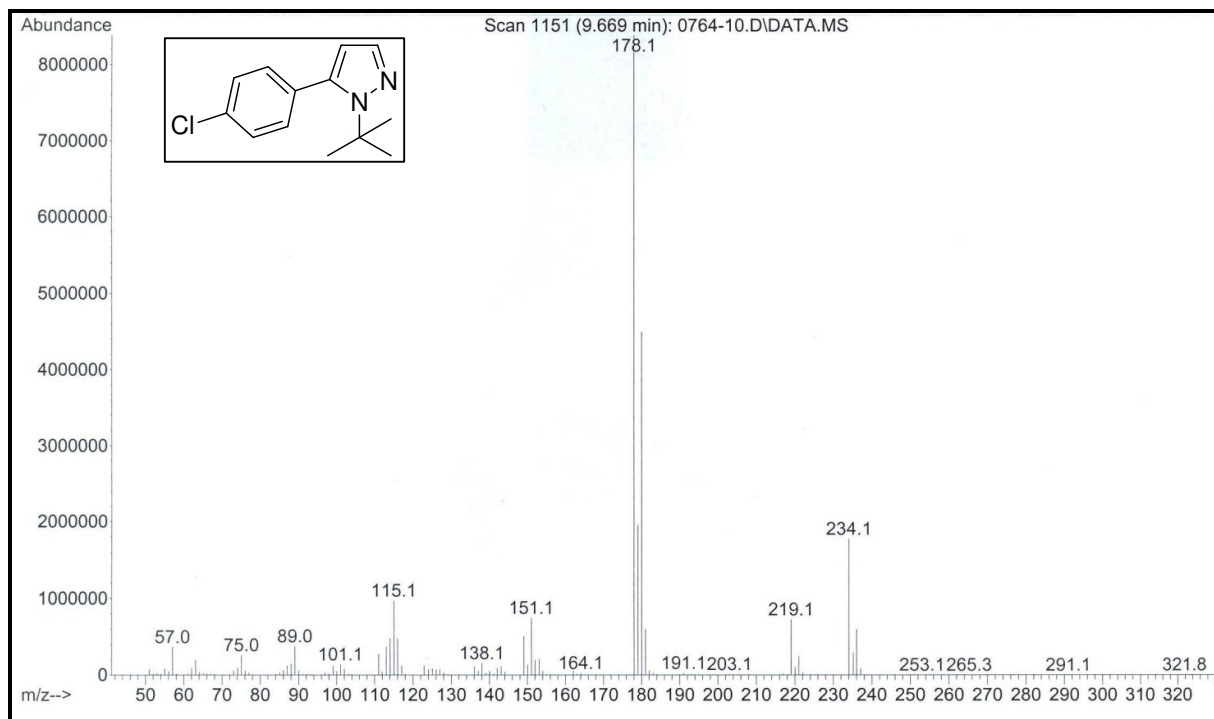


Figura 79. Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f**

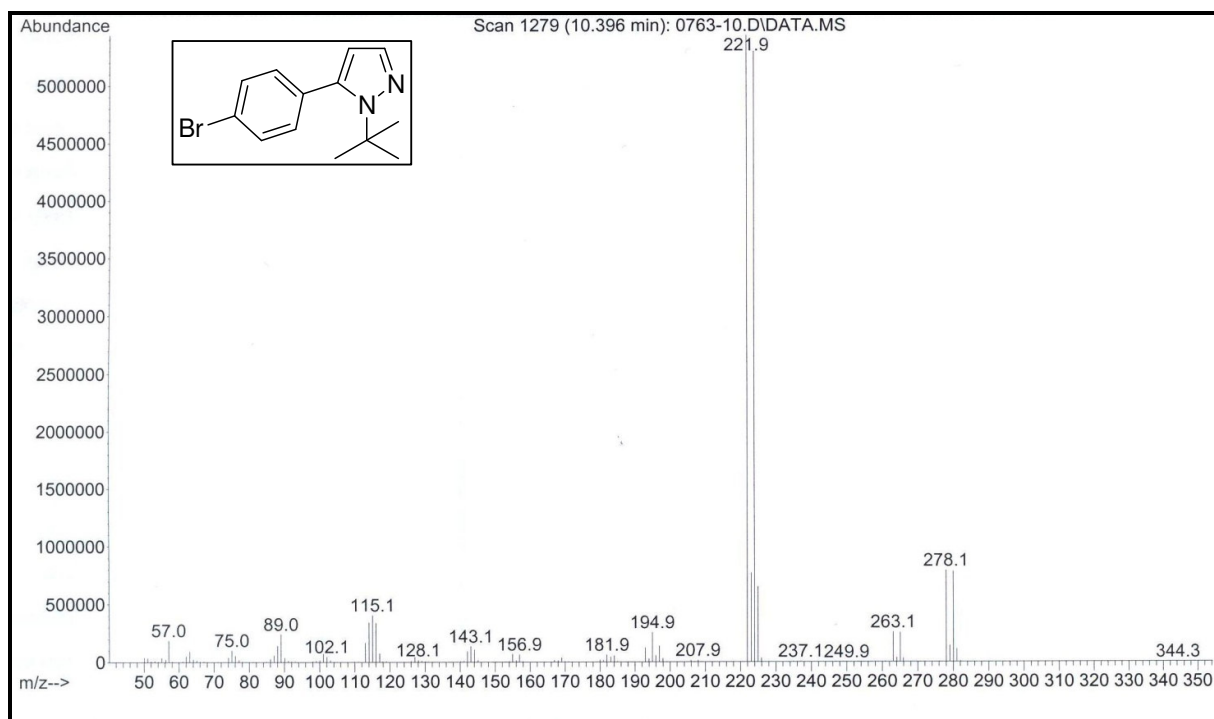


Figura 80. Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g**

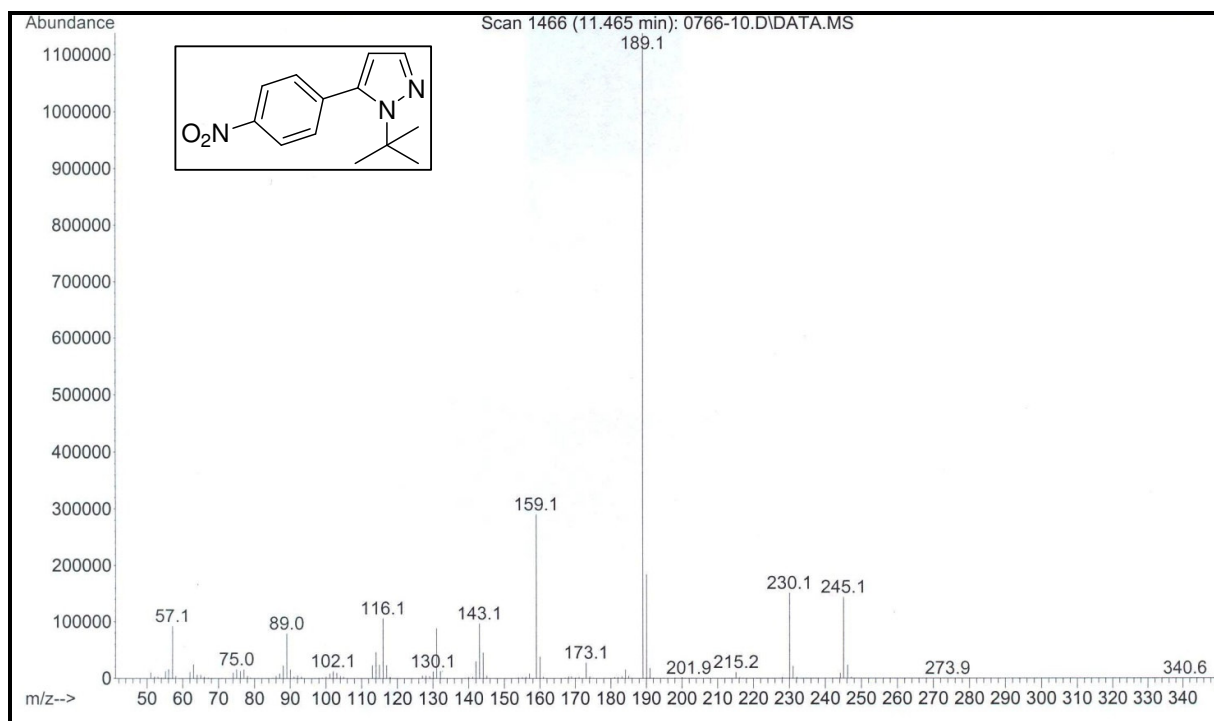


Figura 81. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol **3h**

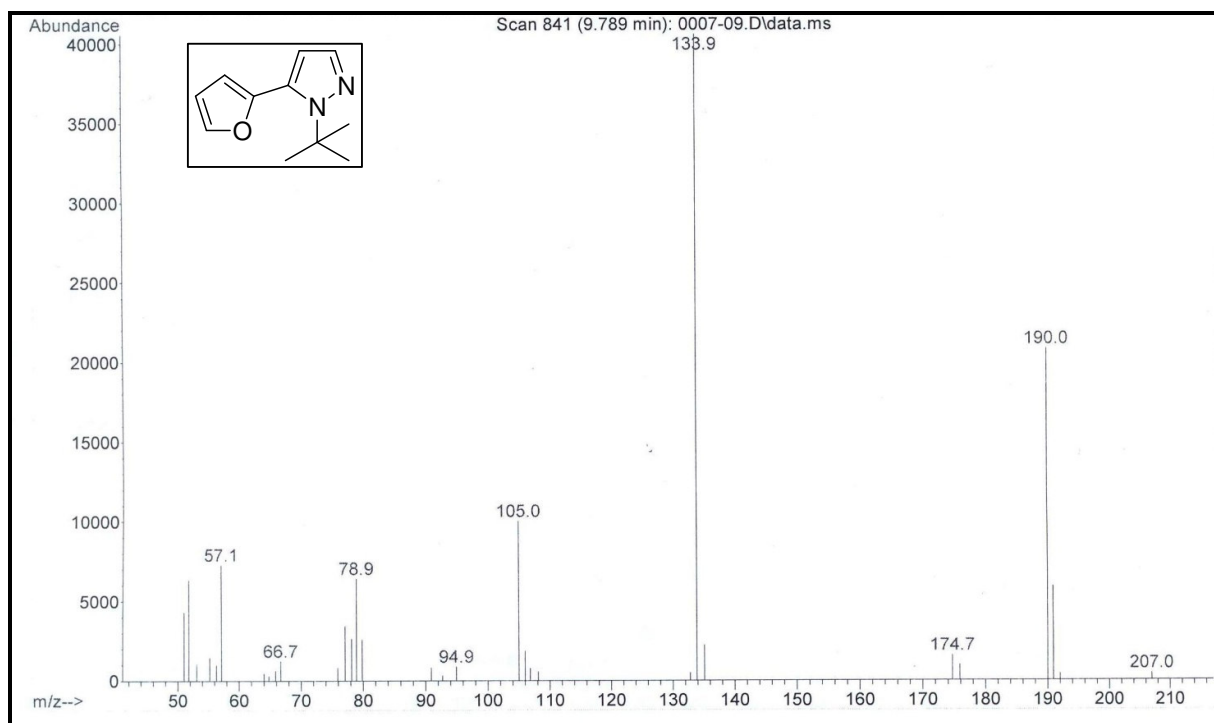


Figura 82. Espectro de Massas do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **3i**

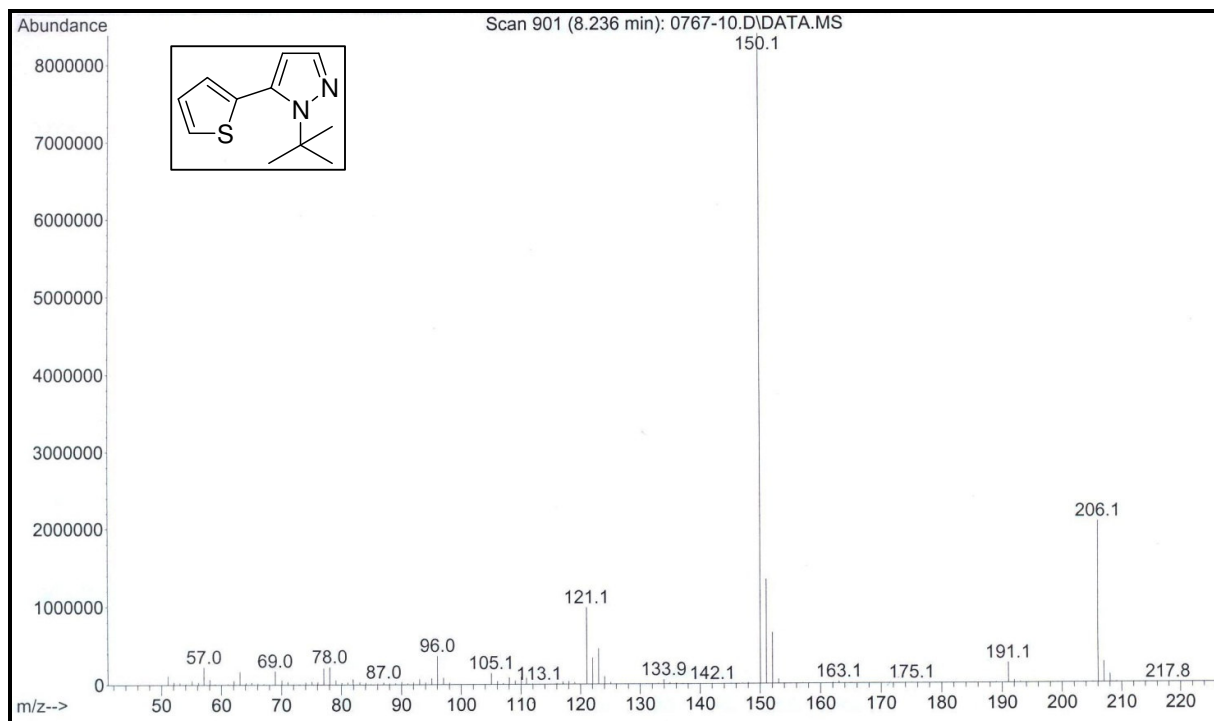


Figura 83. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1*H*-pirazol **3j**

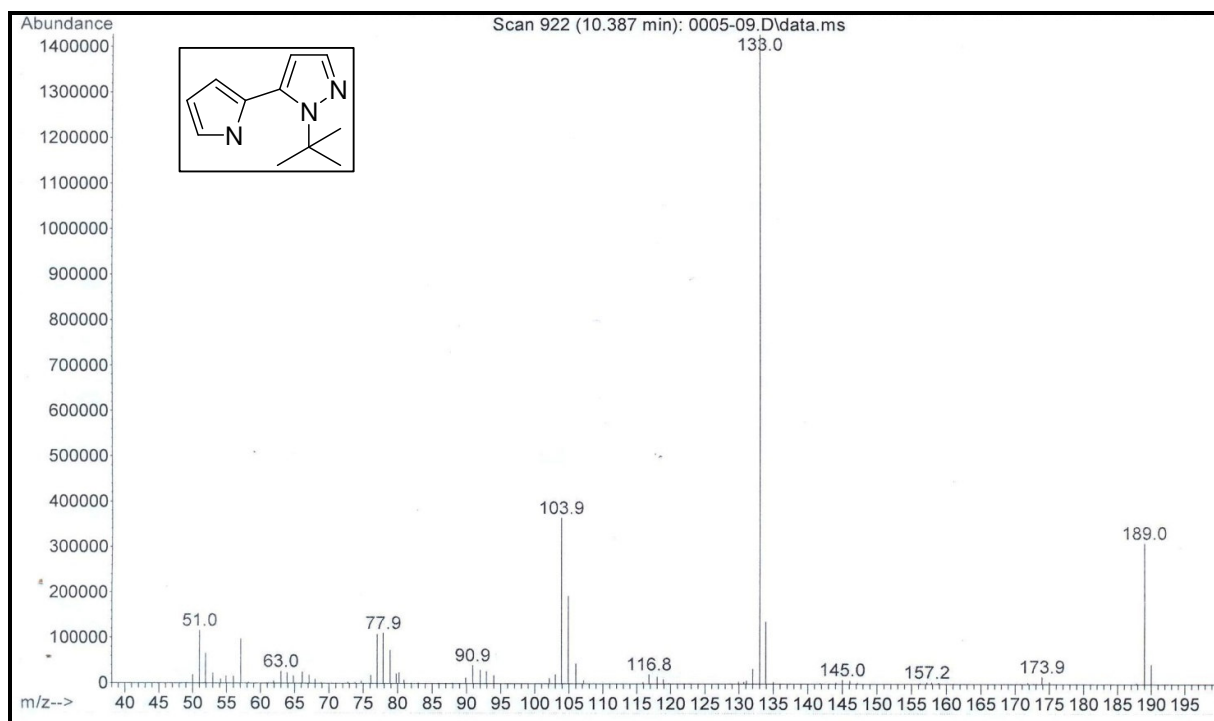


Figura 84. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1*H*-pirazol **3k**

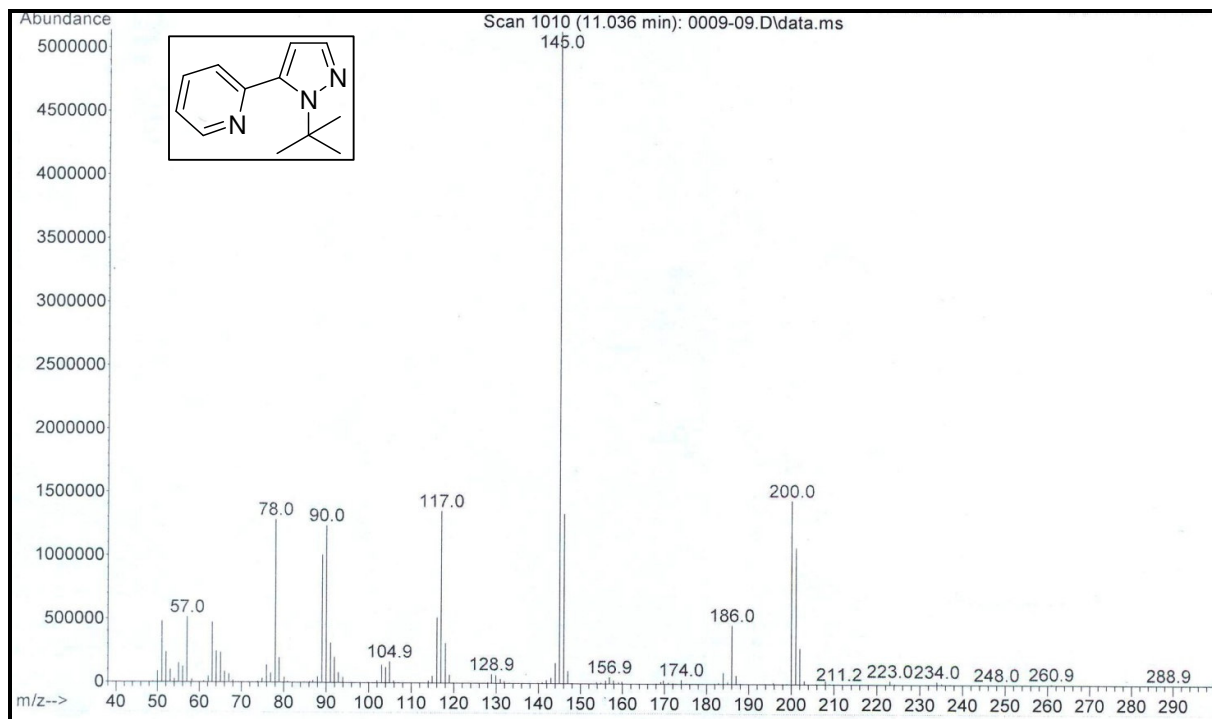


Figura 85. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol **3I**

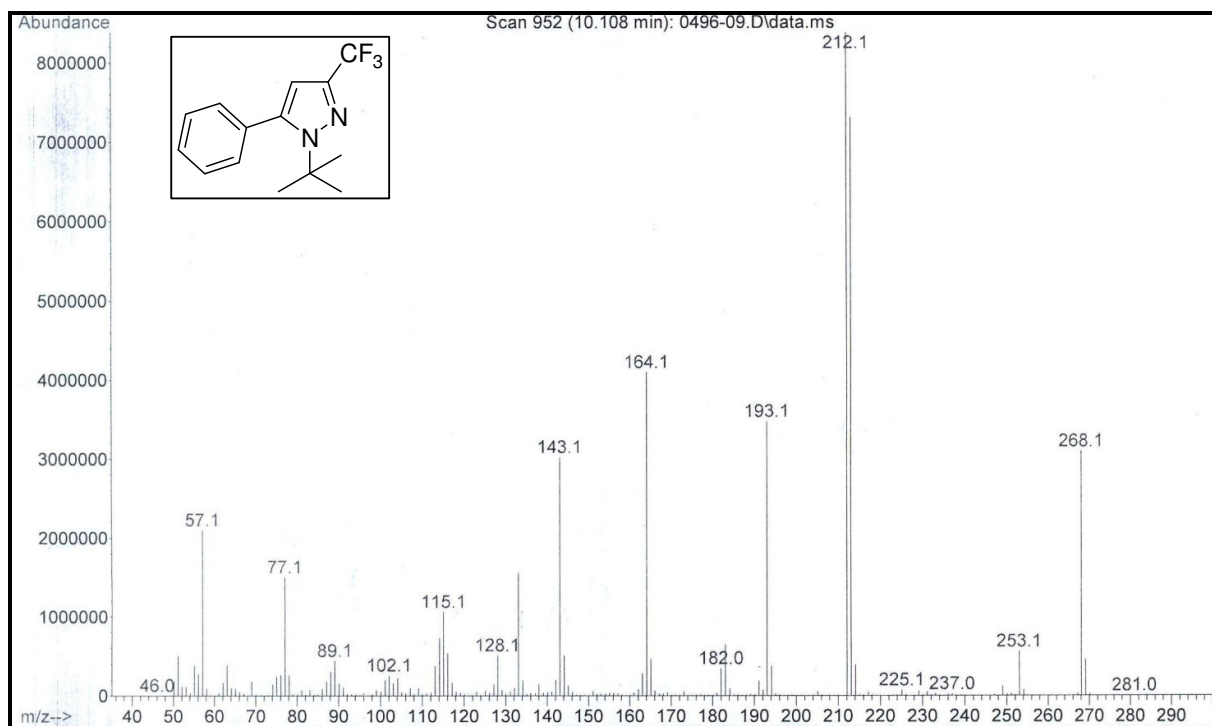


Figura 86. Espectro de Massas do 5-fenil-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6c**

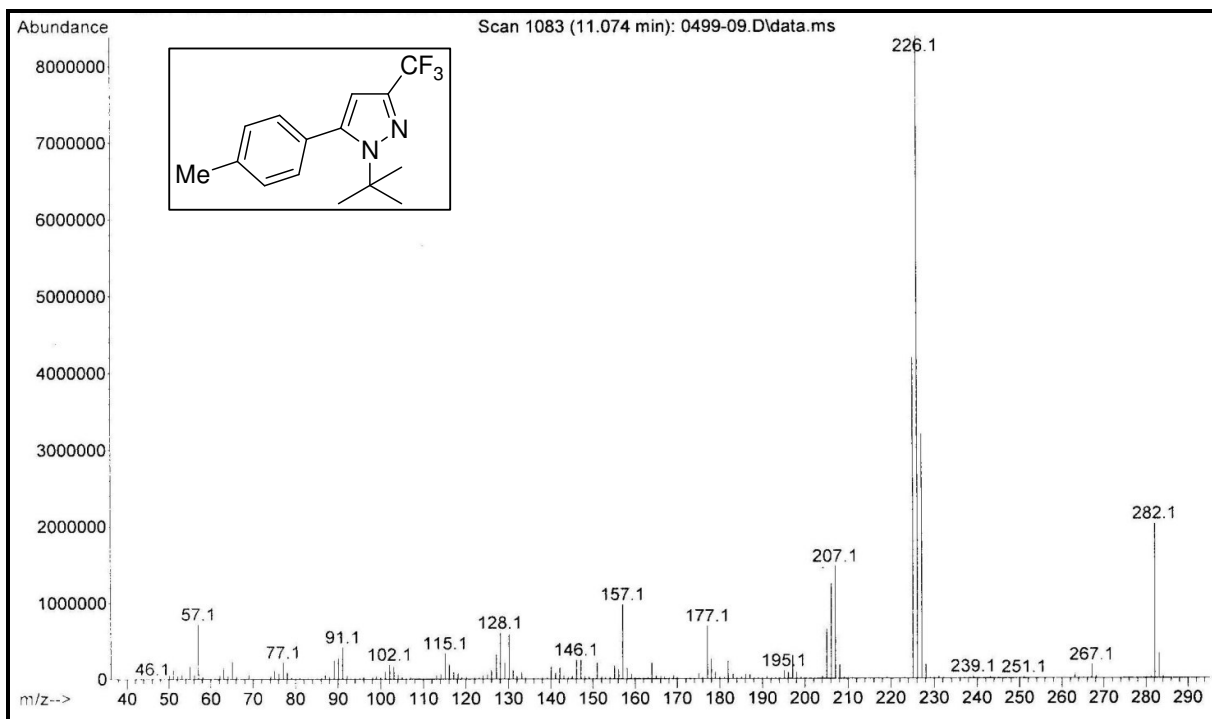


Figura 87. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6d**

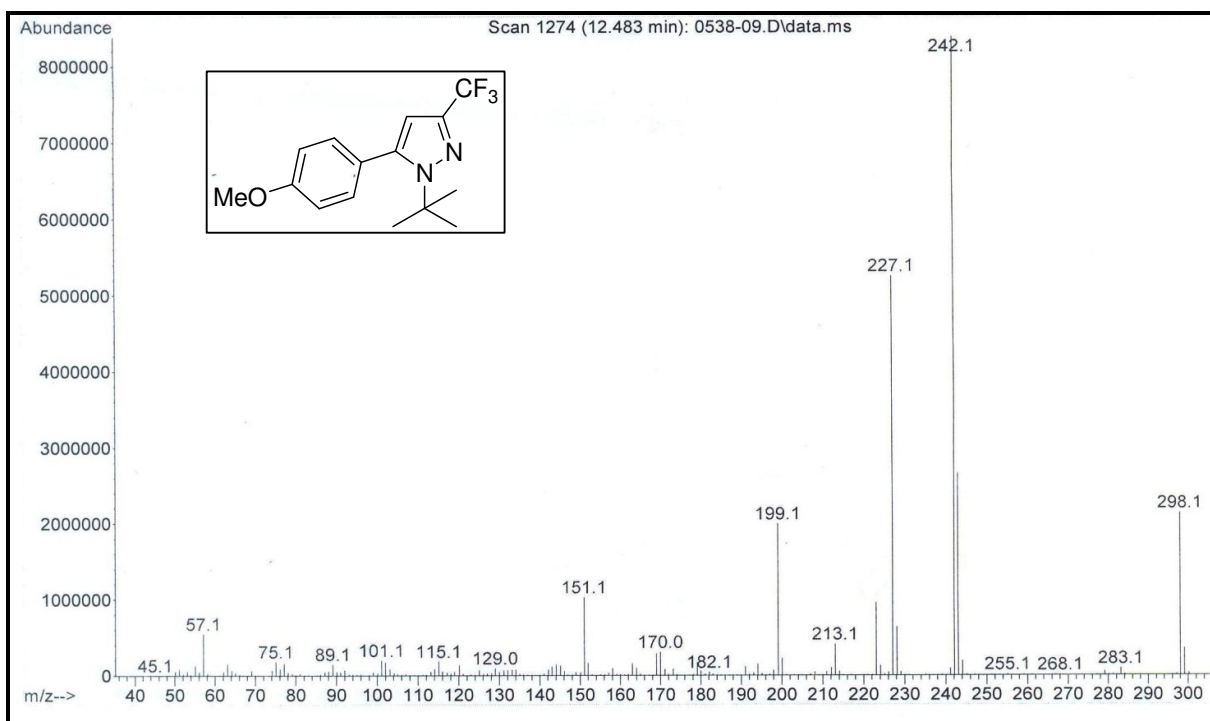


Figura 88. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol

6m

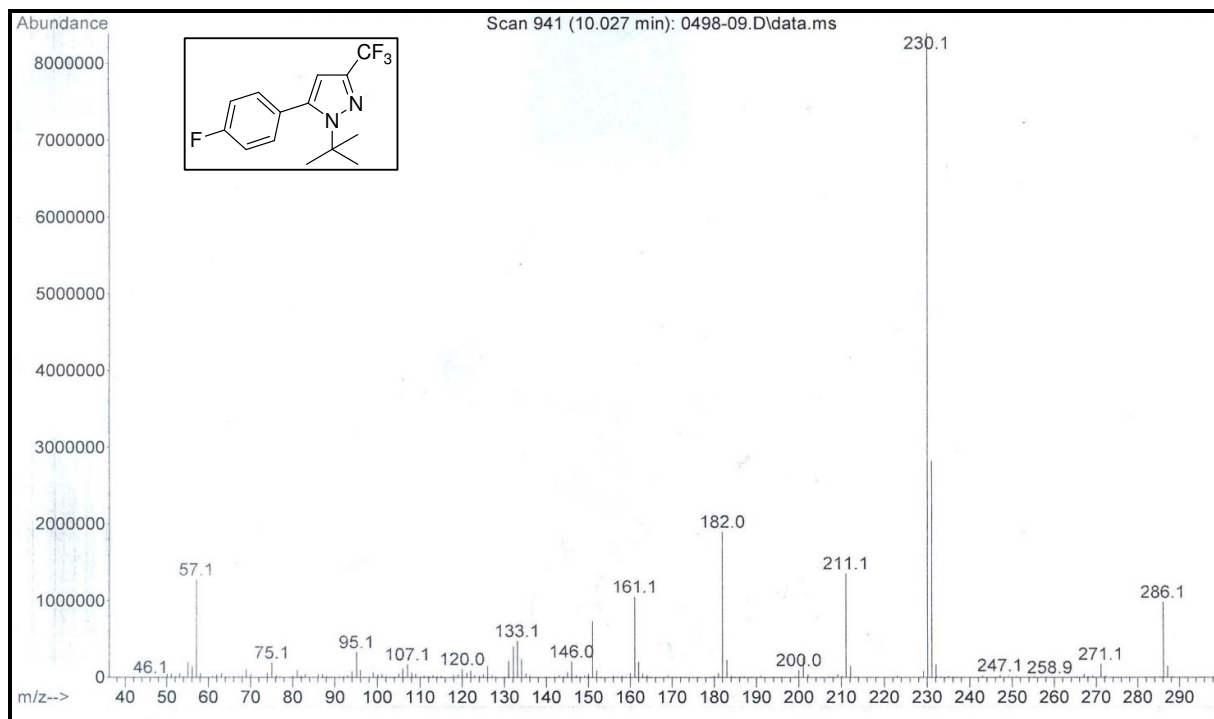


Figura 89. Espectro de Massas do 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetilet)-1H-pirazol **6e**

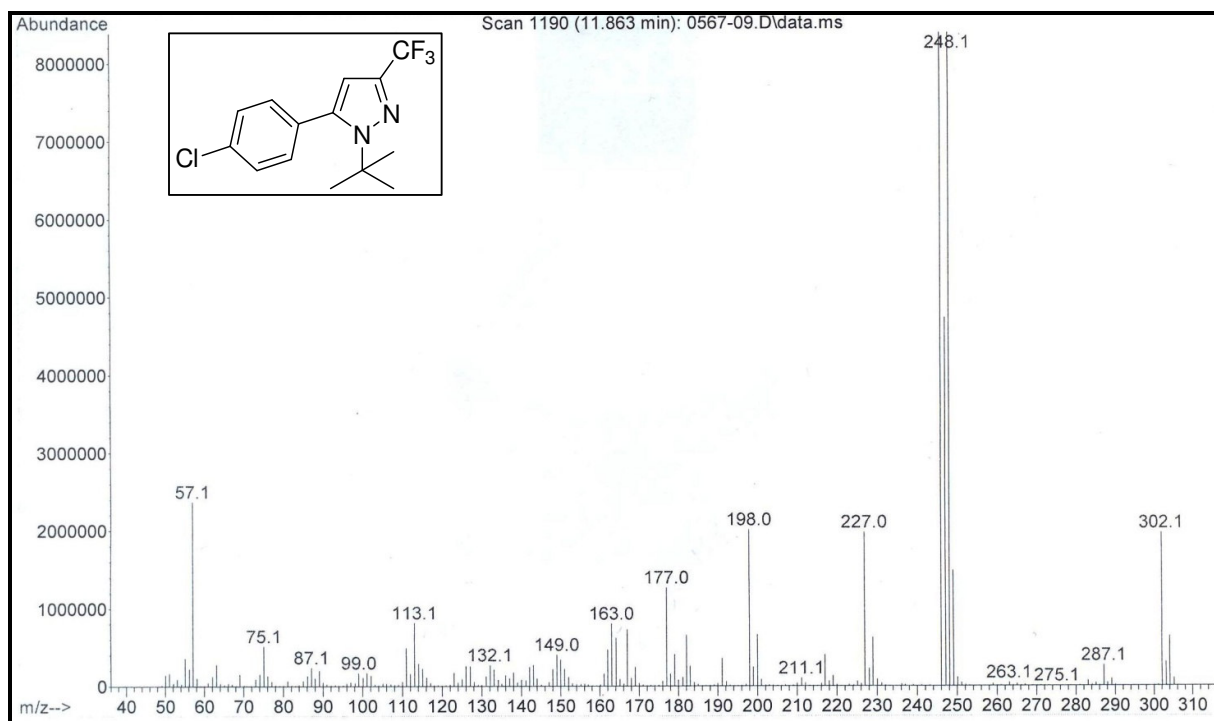


Figura 90. Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetilet)-1H-pirazol **6f**

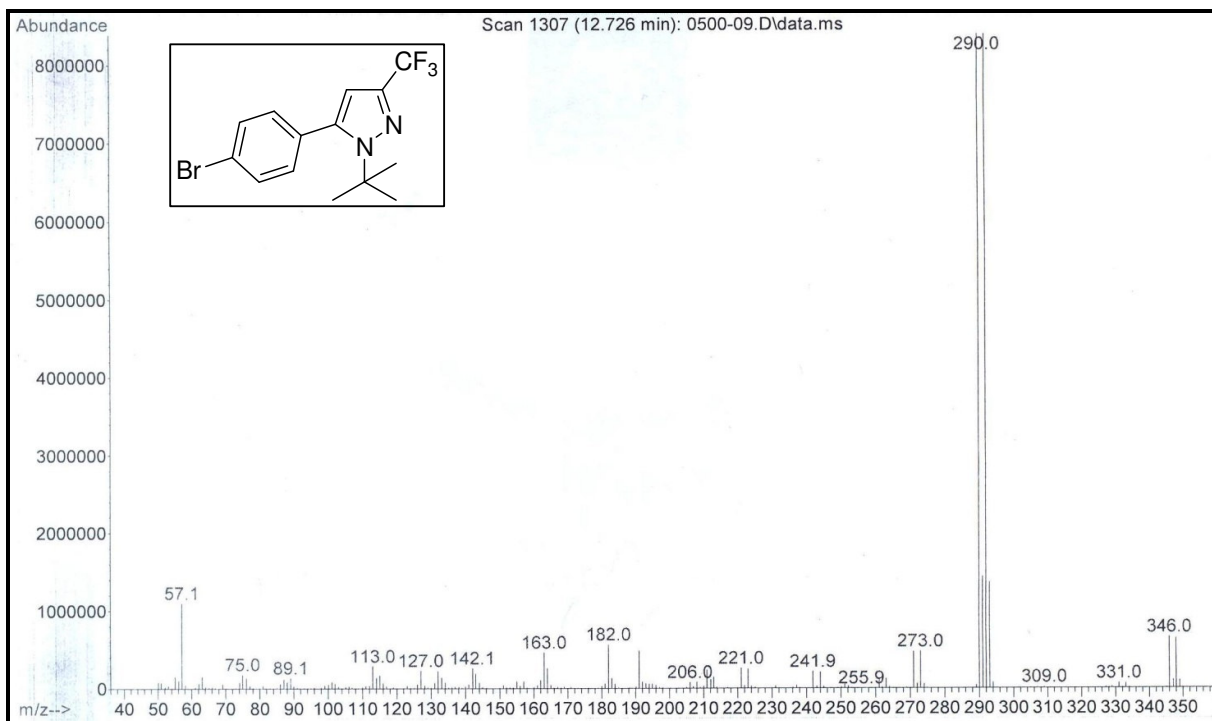


Figura 91. Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)- 3-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol

6g

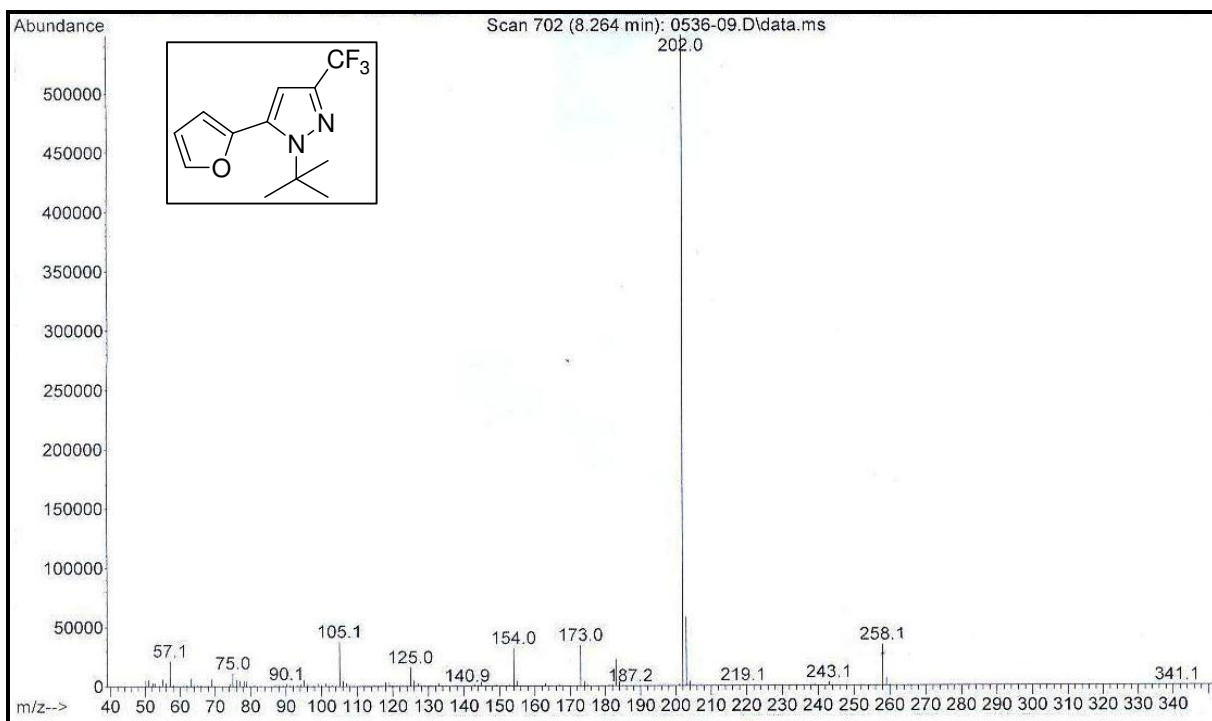


Figura 92. Espectro de Massas do 3-trifluórometil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **6i**

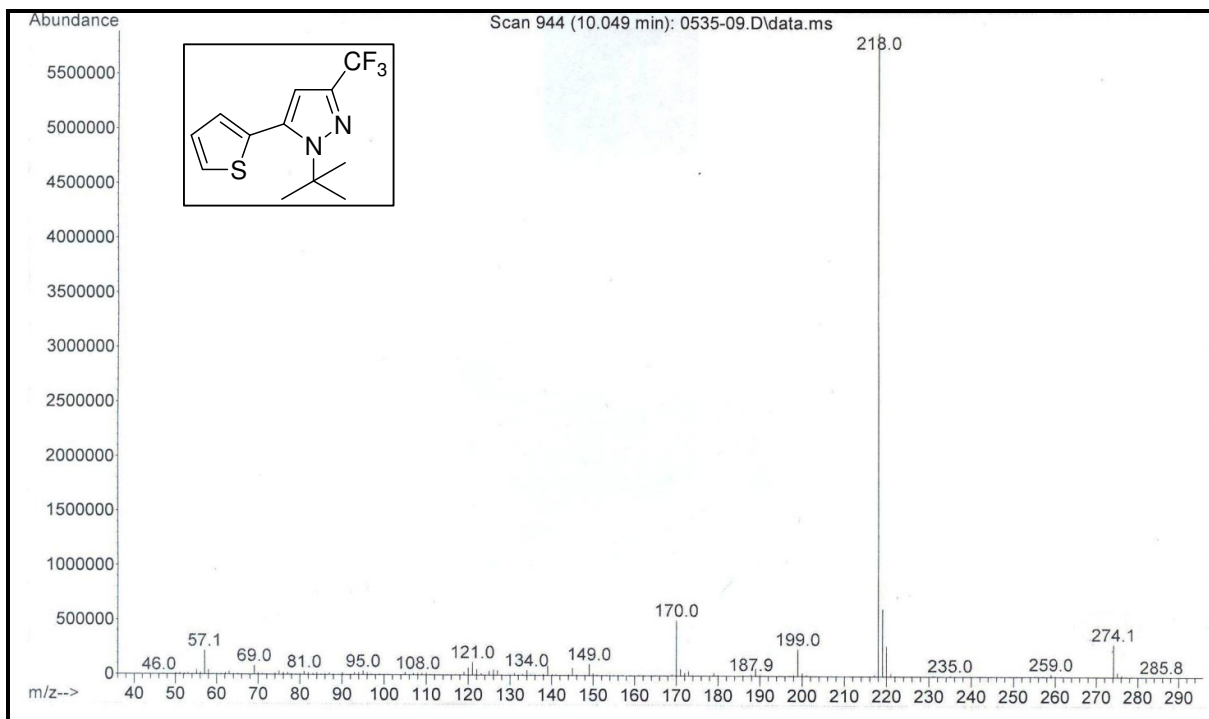


Figura 93. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6j**

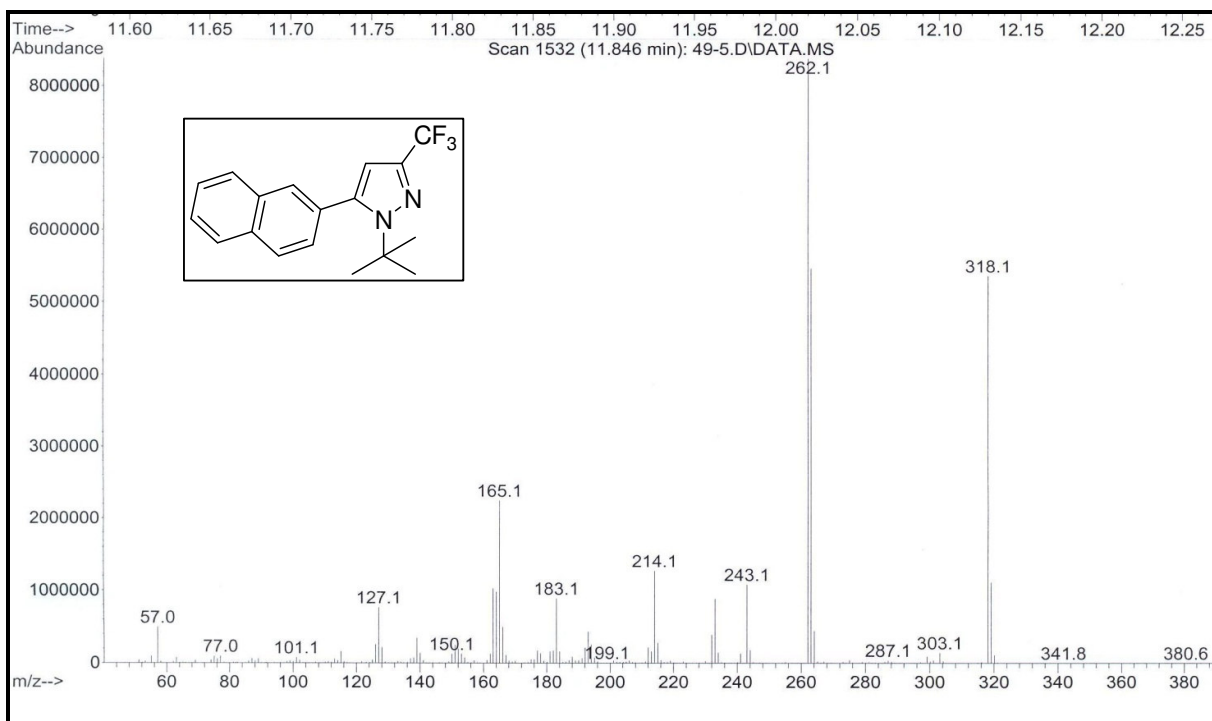


Figura 94. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-naft-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6n**

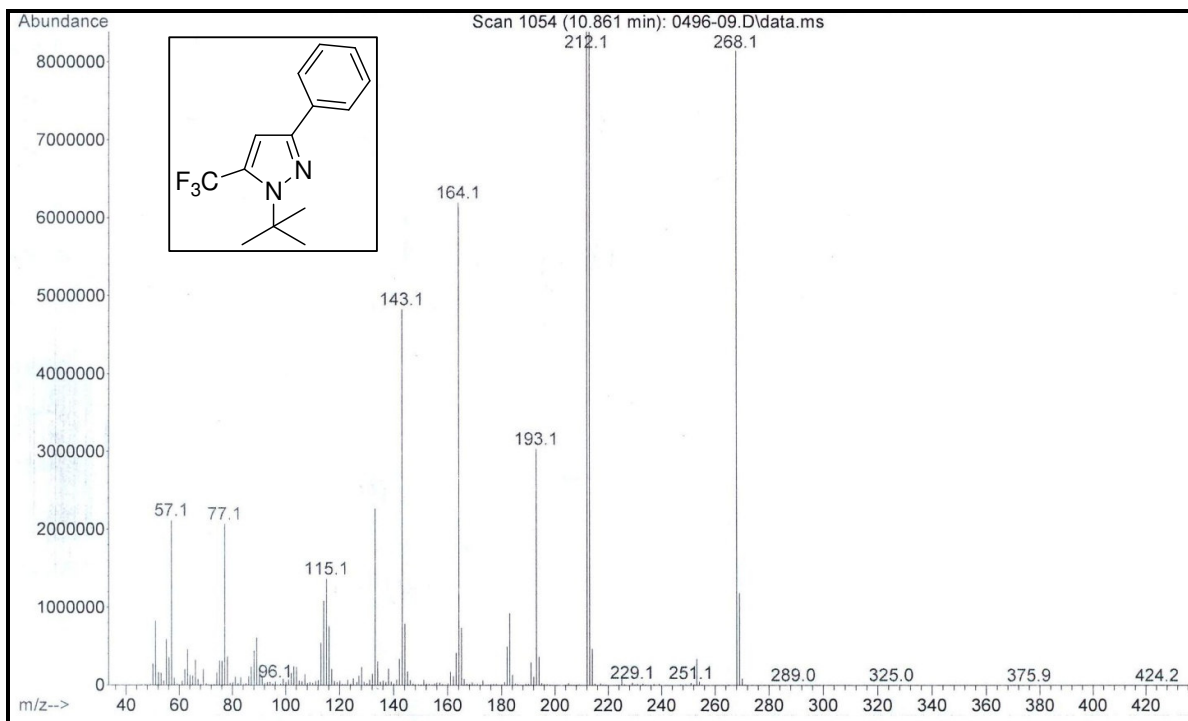


Figura 95. Espectro de Massas do 3-fenil- 5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7c**

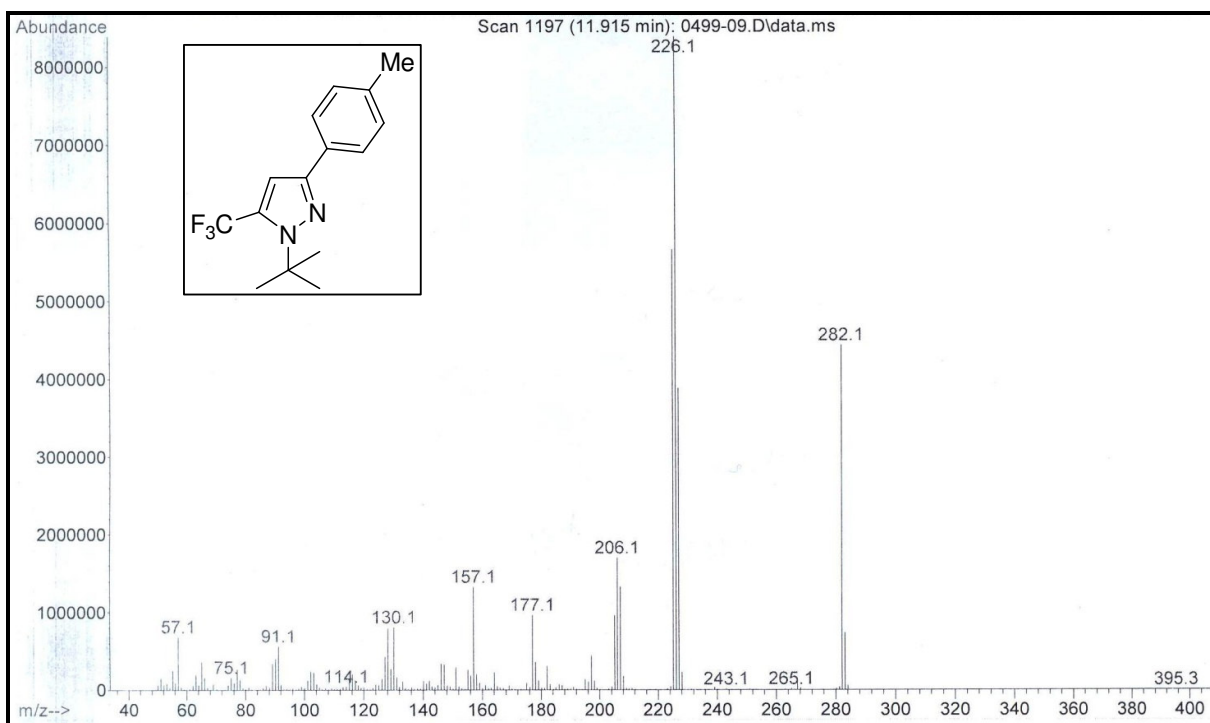


Figura 96. Espectro de Massas do 5-triflúormetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol

7d

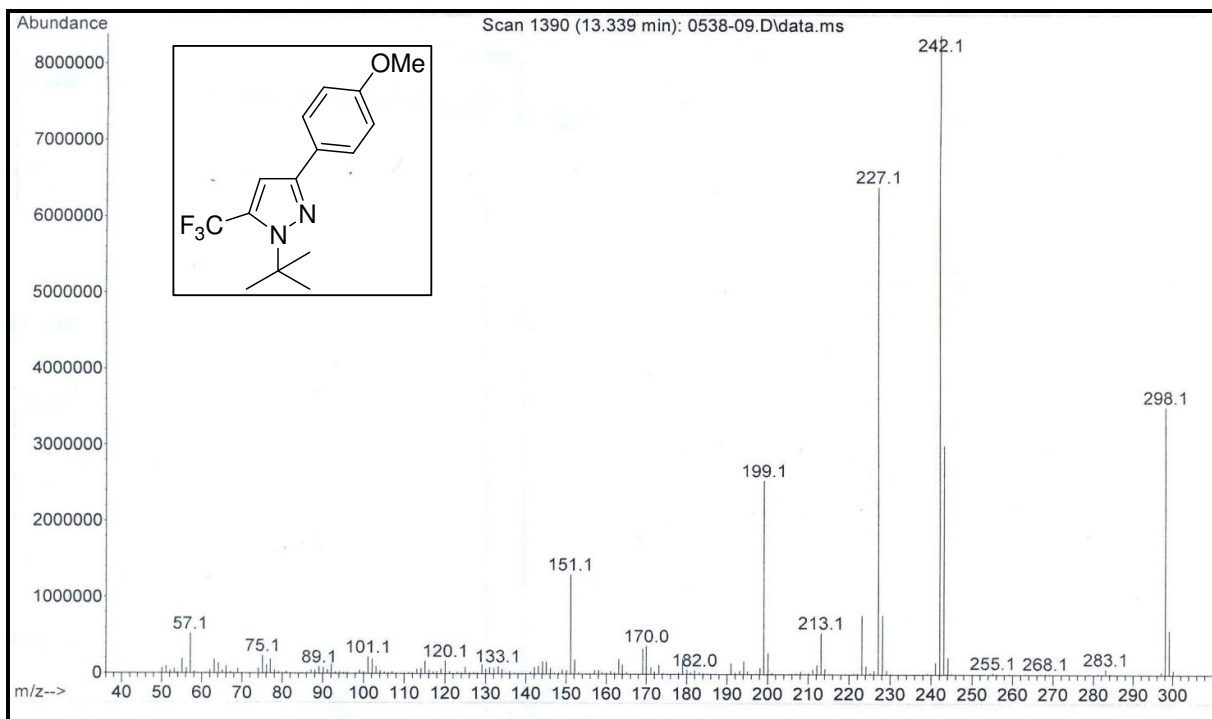


Figura 97. Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7m**

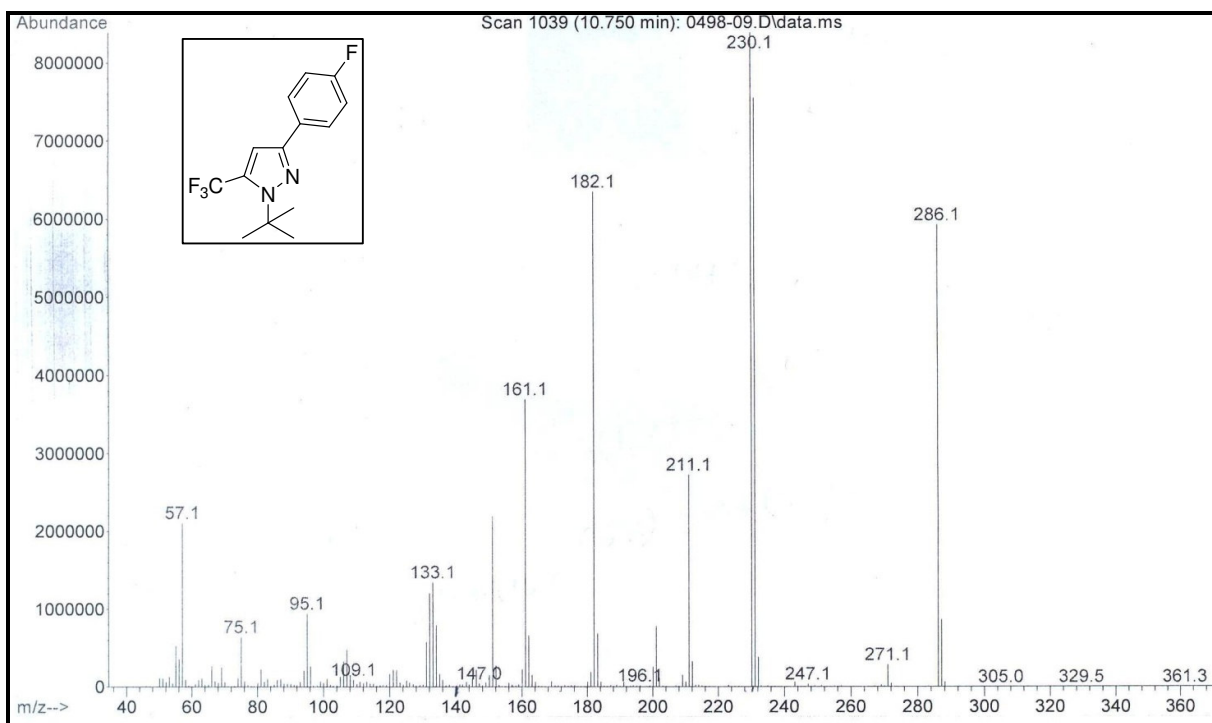


Figura 98. Espectro de Massas do 3-(4-flúorfenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7e**

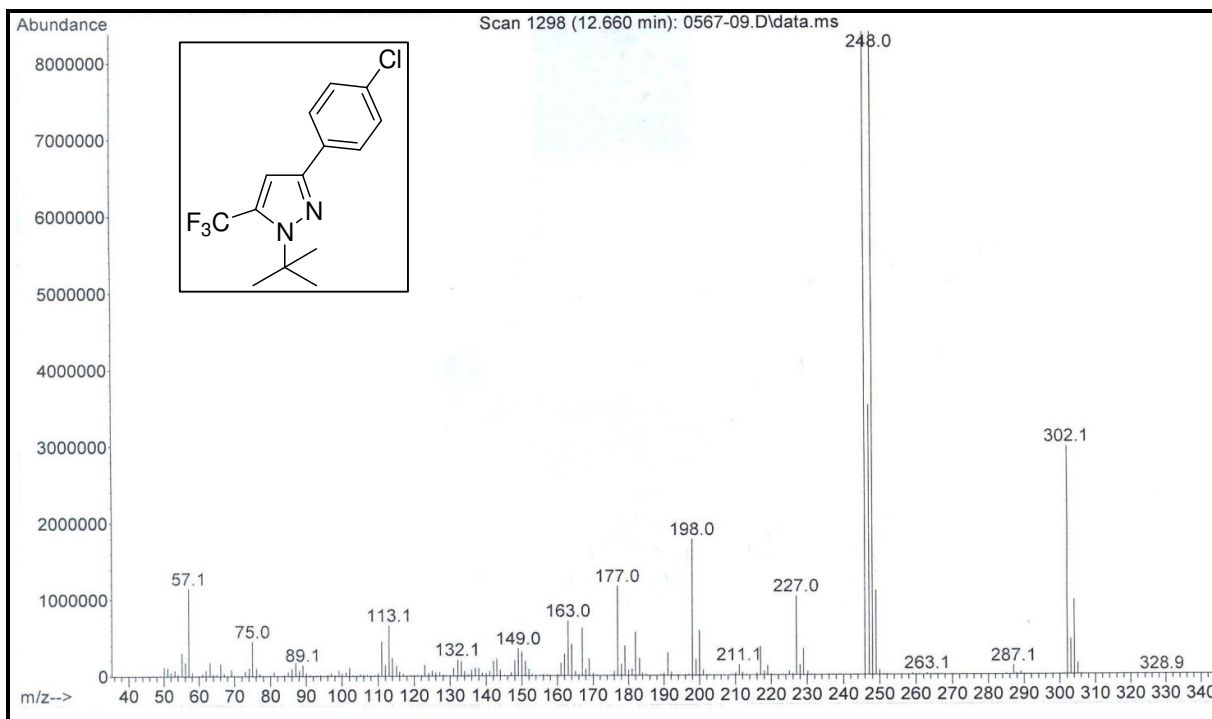


Figura 99. Espectro de Massas do 3-(4-clorofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7f**

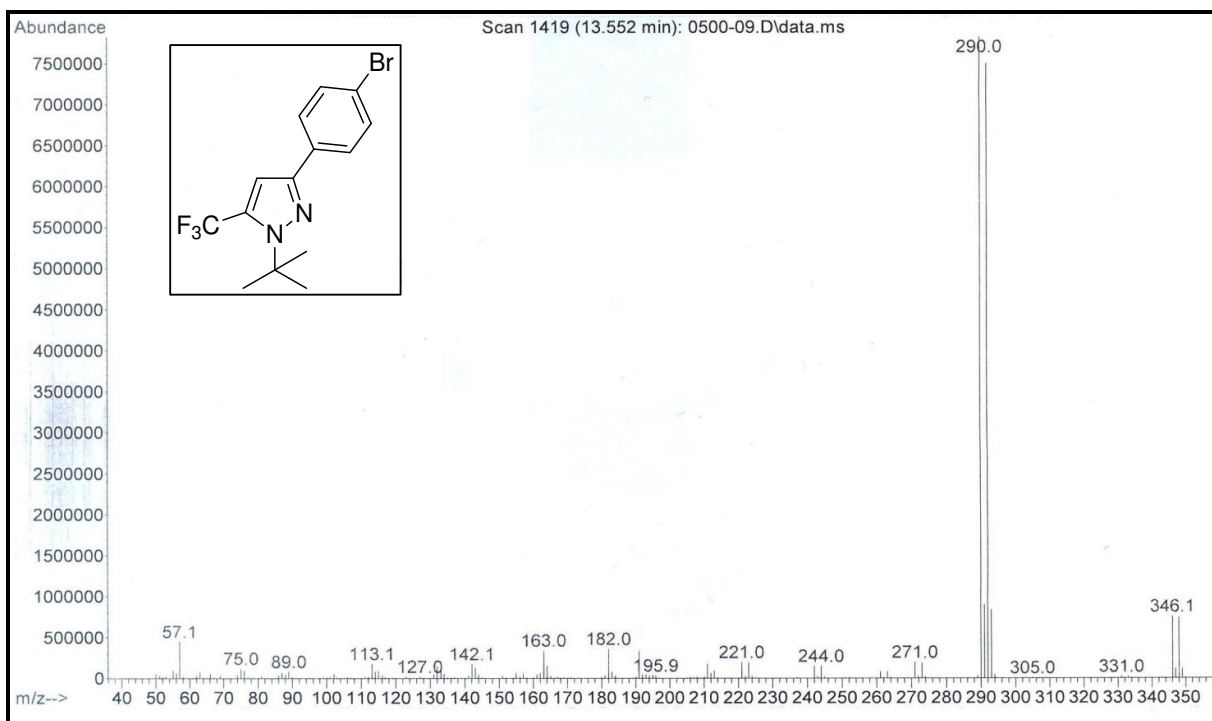


Figura 100. Espectro de Massas do 3-(4-bromofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol

7g

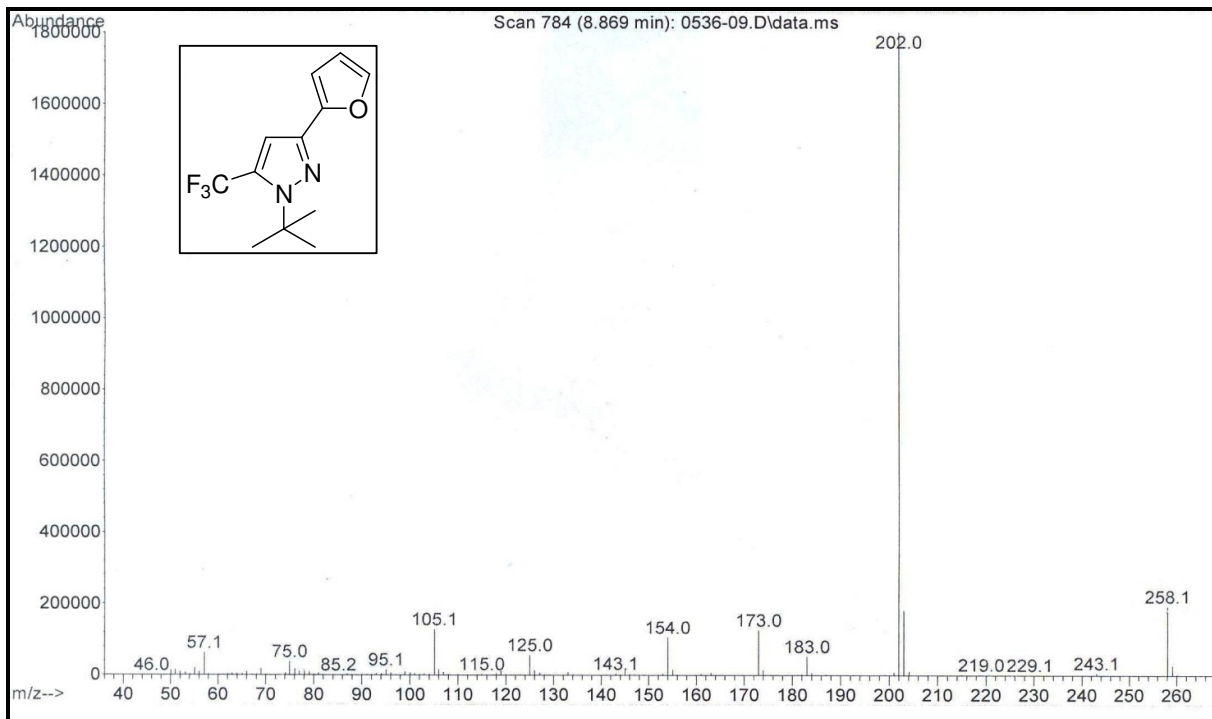


Figura 101. Espectro de Massas do 5-trifluórometil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7i**

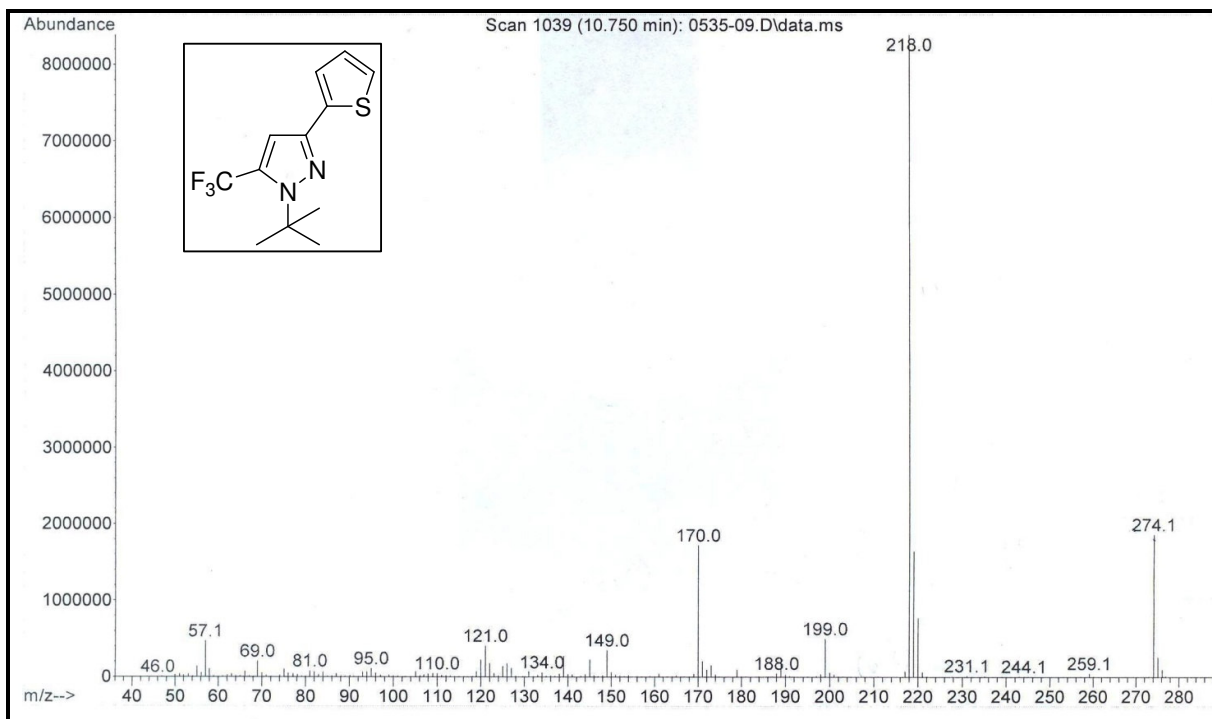


Figura 102. Espectro de Massas do 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7j**

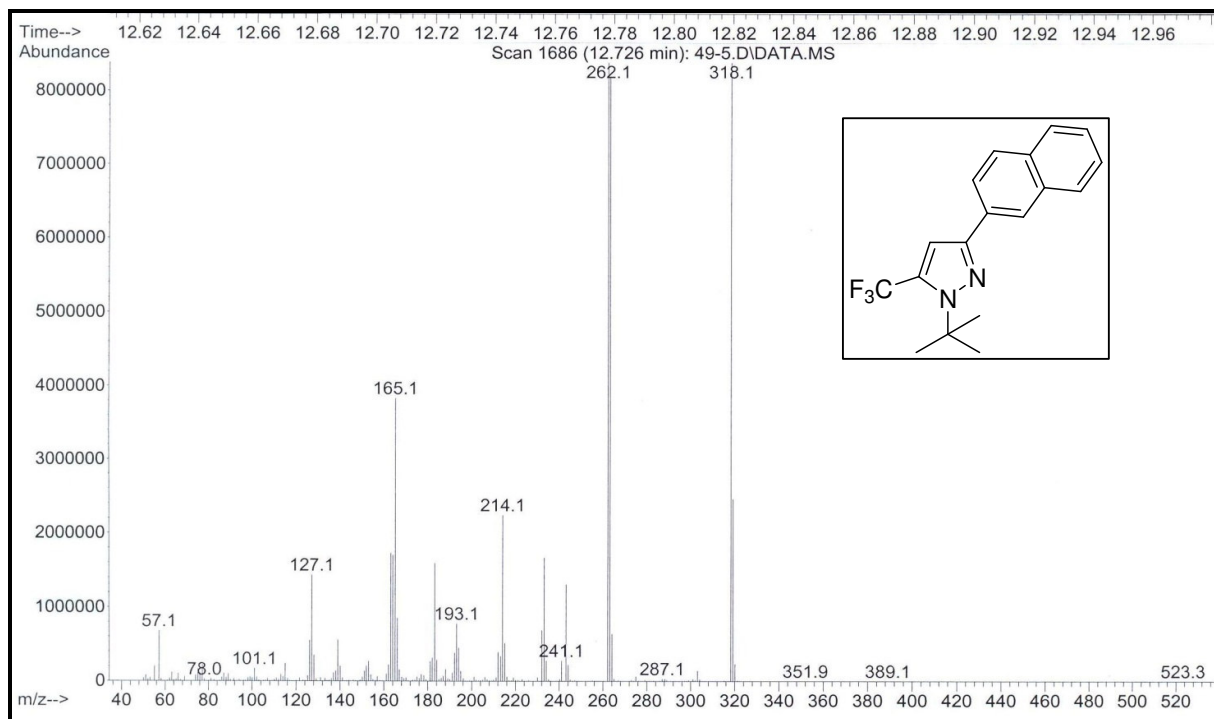


Figura 103. Espectro de Massas do 5-trifluórometil-3-naft-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **7n**

ANEXO 3

Dados de Difração de Raios-X

**Dados Cristalográficos e ORTEP do
composto 3h**

Tabela 17. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **3h**

Identification code	3h
Empirical formula	$C_{13} H_{15} N_3 O_2$
Formula weight	245.28
Temperature	295(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
space group	P-1
Unit cell dimensions	$a = 8.1347(4) \text{ Å}$ $\alpha = 106.516(4)^\circ$ $b = 9.5170(6) \text{ Å}$ $\beta = 102.420(3)^\circ$ $c = 10.2211(5) \text{ Å}$ $\gamma = 114.697(3)^\circ$
Volume	$636.62(6) \text{ Å}^3$
Z	2
Calculated density	1.280 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.089 mm^{-1}
F(000)	260
Crystal size	0.25 x 0.23 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.78 to 30.74 deg.
Limiting indices	- 11<=h<=11, -13<=k<=13, -14<=l<=14
Reflections collected / unique	16610 / 3924 [R(int) = 0.0404]
Completeness to theta = 30.74	98.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9912 and 0.9781
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3924 / 0 / 167
Goodness-of-fit on F^2	1.092
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1401
R indices (all data)	R1 = 0.1095, wR2 = 0.1624
Extinction coefficient	0.039(8)
Largest diff. peak and hole	0.196 and -0.154 e.Å ⁻³

Tabela 18. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **3h**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	3451(2)	3147(1)	11446(1)	46(1)
N(2)	3095(2)	4163(1)	12433(1)	56(1)
C(5)	2281(2)	2659(2)	10036(1)	43(1)
C(4)	1153(2)	3393(2)	10138(2)	55(1)
C(3)	1719(2)	4303(2)	11628(2)	58(1)
C(11)	4944(2)	2710(2)	12006(2)	52(1)
C(14)	6518(2)	3279(2)	11380(2)	78(1)
C(13)	3949(3)	784(2)	11503(2)	75(1)
C(12)	5854(4)	3609(3)	13677(2)	104(1)
C(51)	2235(2)	1568(2)	8646(1)	44(1)
C(54)	1895(2)	-405(2)	5937(1)	51(1)
C(52)	906(2)	-181(2)	7965(2)	51(1)
C(53)	735(2)	-1172(2)	6604(2)	56(1)
C(56)	3388(2)	2294(2)	7935(2)	54(1)
C(55)	3233(2)	1318(2)	6579(2)	60(1)
N(51)	1711(2)	-1458(2)	4484(1)	71(1)
O(52)	583(2)	-2972(2)	3951(2)	109(1)
O(51)	2710(3)	-788(2)	3891(2)	124(1)

Tabela 19. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **3h**

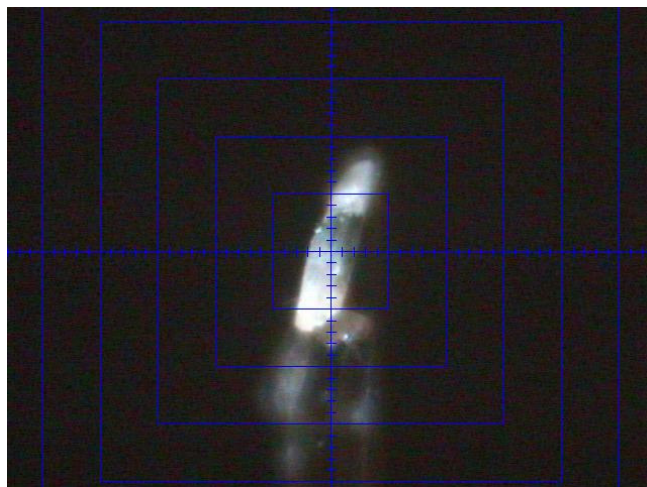
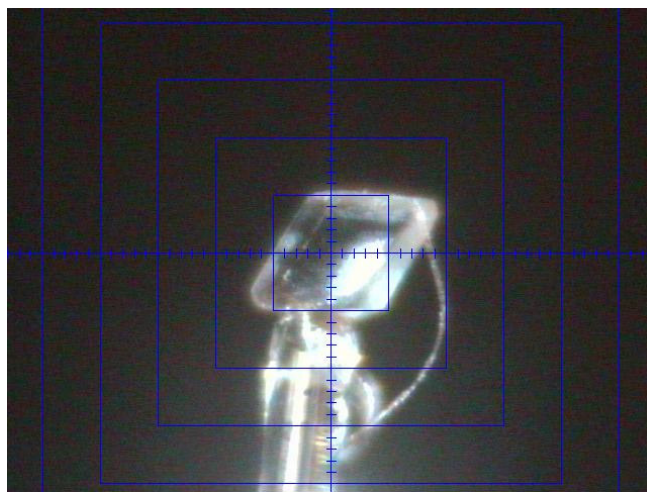
N(1)-N(2)	1.3571(14)	N(1)-C(5)-C(51)	127.44(12)
N(1)-C(5)	1.3629(17)	C(4)-C(5)-C(51)	125.90(13)
N(1)-C(11)	1.4947(17)	C(5)-C(4)-C(3)	105.41(13)
N(2)-C(3)	1.3187(19)	N(2)-C(3)-C(4)	112.02(12)
C(5)-C(4)	1.3697(18)	N(1)-C(11)-C(12)	109.12(12)
C(5)-C(51)	1.4848(18)	N(1)-C(11)-C(14)	109.46(12)
C(4)-C(3)	1.377(2)	C(12)-C(11)-C(14)	109.87(16)
C(11)-C(12)	1.514(2)	N(1)-C(11)-C(13)	109.10(11)
C(11)-C(14)	1.520(2)	C(12)-C(11)-C(13)	110.13(15)
C(11)-C(13)	1.525(2)	C(14)-C(11)-C(13)	109.14(13)
C(51)-C(56)	1.3865(19)	C(56)-C(51)-C(52)	118.80(12)
C(51)-C(52)	1.3920(18)	C(56)-C(51)-C(5)	120.46(12)
C(54)-C(53)	1.368(2)	C(52)-C(51)-C(5)	120.48(12)
C(54)-C(55)	1.376(2)	C(53)-C(54)-C(55)	122.32(13)
C(54)-N(51)	1.4715(18)	C(53)-C(54)-N(51)	118.94(14)
C(52)-C(53)	1.3801(19)	C(55)-C(54)-N(51)	118.74(14)
C(56)-C(55)	1.3767(19)	C(53)-C(52)-C(51)	120.54(13)
N(51)-O(51)	1.197(2)	C(54)-C(53)-C(52)	118.84(13)
N(51)-O(52)	1.2038(19)	C(55)-C(56)-C(51)	121.15(13)
N(2)-N(1)-C(5)	110.68(11)	C(54)-C(55)-C(56)	118.34(14)
N(2)-N(1)-C(11)	118.96(11)	O(51)-N(51)-O(52)	122.49(16)
C(5)-N(1)-C(11)	130.35(11)	O(51)-N(51)-C(54)	119.08(16)
C(3)-N(2)-N(1)	105.23(11)	O(52)-N(51)-C(54)	118.41(16)
N(1)-C(5)-C(4)	106.65(12)		

Tabela 20. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **3h**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	52(1)	48(1)	39(1)	13(1)	21(1)	29(1)
N(2)	65(1)	53(1)	50(1)	13(1)	30(1)	32(1)
C(5)	46(1)	41(1)	43(1)	17(1)	21(1)	22(1)
C(4)	55(1)	56(1)	59(1)	23(1)	24(1)	34(1)
C(3)	64(1)	53(1)	66(1)	20(1)	36(1)	36(1)
C(11)	54(1)	55(1)	46(1)	17(1)	16(1)	30(1)
C(14)	58(1)	90(1)	96(1)	46(1)	32(1)	41(1)
C(13)	76(1)	68(1)	87(1)	40(1)	25(1)	41(1)
C(12)	127(2)	140(2)	48(1)	19(1)	12(1)	94(2)
C(51)	47(1)	46(1)	39(1)	16(1)	17(1)	27(1)
C(54)	61(1)	64(1)	34(1)	16(1)	15(1)	41(1)
C(52)	50(1)	48(1)	47(1)	16(1)	23(1)	20(1)
C(53)	55(1)	49(1)	45(1)	9(1)	12(1)	22(1)
C(56)	68(1)	46(1)	51(1)	21(1)	30(1)	26(1)
C(55)	75(1)	66(1)	51(1)	30(1)	35(1)	38(1)
N(51)	88(1)	88(1)	40(1)	17(1)	21(1)	55(1)
O(52)	114(1)	88(1)	72(1)	-12(1)	33(1)	40(1)
O(51)	189(2)	124(1)	70(1)	37(1)	83(1)	74(1)

Tabela 21. Ângulos de torção para o composto **6c**

C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	-0.32(14)
C(11)-N(1)-N(2)-C(3)	-179.24(11)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.07(14)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	178.82(12)
N(2)-N(1)-C(5)-C(51)	179.20(12)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	-2.0(2)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.20(15)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	-178.94(13)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	0.46(16)
C(5)-C(4)-C(3)-N(2)	-0.43(17)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	-2.0(2)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	179.34(16)
N(2)-N(1)-C(11)-C(14)	-122.25(14)
C(5)-N(1)-C(11)-C(14)	59.07(18)
N(2)-N(1)-C(11)-C(13)	118.38(14)
C(5)-N(1)-C(11)-C(13)	-60.29(18)
N(1)-C(5)-C(51)-C(56)	-91.59(17)
C(4)-C(5)-C(51)-C(56)	87.38(18)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)	94.26(17)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)	-86.77(18)
C(56)-C(51)-C(52)-C(53)	-0.3(2)
C(5)-C(51)-C(52)-C(53)	173.93(12)
C(55)-C(54)-C(53)-C(52)	0.3(2)
N(51)-C(54)-C(53)-C(52)	-179.83(12)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	0.1(2)
C(52)-C(51)-C(56)-C(55)	0.2(2)
C(5)-C(51)-C(56)-C(55)	-174.08(13)
C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	-0.5(2)
N(51)-C(54)-C(55)-C(56)	179.69(12)
C(51)-C(56)-C(55)-C(54)	0.2(2)
C(53)-C(54)-N(51)-O(51)	179.23(16)
C(55)-C(54)-N(51)-O(51)	-0.9(2)
C(53)-C(54)-N(51)-O(52)	-2.2(2)
C(55)-C(54)-N(51)-O(52)	177.63(14)



**Dados Cristalográficos e ORTEP do
composto 6c**

Tabela 22. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **6c**

Identification code	6c
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂
Formula weight	268.28
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
space group	Cmc2(1)
Unit cell dimensions	a = 9.4818(2) Å α = 90° b = 13.8288(3) Å β = 90° c = 10.4259(2) Å γ = 90°
Volume	1367.06(5) Å ³
Z	4
Calculated density	1.303 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹
F(000)	560
Crystal size	0.554 x 0.274 x 0.270 mm
Theta range for data collection	2.60 to 26.40°
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 17, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected / unique	5934 / 1458 [R(int) = 0.0217]
Completeness to theta = 26.40	99.1 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6642
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1458 / 1 / 114
Goodness-of-fit on F ²	1.102
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0738, wR2 = 0.2197
R indices (all data)	R1 = 0.0801, wR2 = 0.2284
Absolute structure parameter	0.00
Extinction coefficient	0.003(3)
Largest diff. peak and hole	0.606 and -0.439 e.Å ⁻³

Tabela 23. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	0	7103(3)	9722(4)	46(1)
N(2)	0	7599(3)	10838(4)	47(1)
C(5)	0	7715(3)	8687(5)	42(1)
C(54)	0	7146(4)	4669(5)	57(1)
C(11)	0	6023(3)	9764(5)	51(1)
C(4)	0	8639(4)	9148(5)	53(1)
C(52)	-1256(4)	7370(3)	6634(4)	53(1)
C(53)	-1262(4)	7208(4)	5319(4)	62(1)
C(3)	0	8525(4)	10489(5)	47(1)
C(51)	0	7456(3)	7312(4)	41(1)
C(12)	-1321(6)	5649(4)	9094(6)	72(1)
F(1)	0	8990(5)	12597(6)	200
F(2)	1002(7)	9831(6)	11423(8)	236
C(31)	0	9309(4)	11497(6)	59(1)
C(13)	0	5705(5)	11133(7)	101(4)

Tabela 24. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **6c**

N(1)-N(2)	1.351(6)	C(4)-C(3)-C(31)	127.6(5)
N(1)-C(5)	1.372(6)	C(52)-C(51)-C(52)#1	117.9(4)
N(1)-C(11)	1.495(6)	C(52)-C(51)-C(5)	120.9(2)
N(2)-C(3)	1.331(7)	C(52)#1-C(51)-C(5)	120.9(2)
C(5)-C(4)	1.365(7)	F(2)-C(31)-F(2)#1	105.3(10)
C(5)-C(51)	1.478(7)	F(2)-C(31)-F(1)	106.1(6)
C(54)-C(53)#1	1.378(5)	F(2)#1-C(31)-F(1)	106.1(6)
C(54)-C(53)	1.378(5)	F(2)-C(31)-C(3)	112.9(4)
C(11)-C(13)	1.493(9)	F(2)#1-C(31)-C(3)	112.9(4)
C(11)-C(12)	1.525(6)	F(1)-C(31)-C(3)	113.0(5)
C(11)-C(12)#1	1.525(6)		
C(4)-C(3)	1.408(7)		
C(52)-C(51)	1.389(4)		
C(52)-C(53)	1.390(5)		
C(3)-C(31)	1.510(7)		
C(51)-C(52)#1	1.389(4)		
F(1)-C(31)	1.229(9)		
F(2)-C(31)	1.195(5)		
C(31)-F(2)#1	1.195(5)		
N(2)-N(1)-C(5)	111.4(4)		
N(2)-N(1)-C(11)	118.9(4)		
C(5)-N(1)-C(11)	129.8(4)		
C(3)-N(2)-N(1)	104.7(4)		
C(4)-C(5)-N(1)	107.5(4)		
C(4)-C(5)-C(51)	124.6(4)		
N(1)-C(5)-C(51)	127.8(4)		
C(53)#1-C(54)-C(53)	120.6(5)		
C(13)-C(11)-N(1)	108.8(5)		
C(13)-C(11)-C(12)	109.8(3)		
N(1)-C(11)-C(12)	109.0(3)		
C(13)-C(11)-C(12)#1	109.8(3)		
N(1)-C(11)-C(12)#1	109.0(3)		
C(12)-C(11)-C(12)#1	110.4(6)		
C(5)-C(4)-C(3)	104.1(5)		
C(51)-C(52)-C(53)	121.3(3)		
C(54)-C(53)-C(52)	119.4(4)		
N(2)-C(3)-C(4)	112.3(5)		
N(2)-C(3)-C(31)	120.1(5)		

Tabela 25. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	59(2)	46(2)	34(2)	-1(2)	0	0
N(2)	57(2)	48(2)	35(2)	-3(2)	0	0
C(5)	45(2)	46(2)	36(2)	7(2)	0	0
C(54)	76(3)	61(3)	34(2)	-1(2)	0	0
C(11)	68(3)	41(2)	44(3)	7(2)	0	0
C(4)	68(3)	46(2)	45(3)	3(2)	0	0
C(52)	48(2)	66(2)	45(2)	-3(2)	-2(2)	3(2)
C(53)	58(2)	82(3)	46(2)	-1(2)	-14(2)	-3(2)
C(3)	57(3)	42(2)	44(3)	-7(2)	0	0
C(51)	50(2)	41(2)	32(2)	1(2)	0	0
C(12)	80(3)	51(2)	87(3)	1(2)	-2(3)	-4(2)
F(1)	447	85	67	-30	0	0
F(2)	255	214	238	-171	131	-160
C(31)	70(3)	49(3)	57(3)	-10(2)	0	0
C(13)	200(12)	52(4)	52(4)	6(3)	0	0

Tabela 26. Ângulos de torção para o composto **6c**

C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	0.000(3)
C(11)-N(1)-N(2)-C(3)	180.000(2)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.000(3)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	180.000(3)
N(2)-N(1)-C(5)-C(51)	180.000(3)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	0.000(3)
N(2)-N(1)-C(11)-C(13)	0.000(3)
C(5)-N(1)-C(11)-C(13)	180.000(3)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	119.7(4)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	-60.3(4)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)#1	-119.7(4)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)#1	60.3(4)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.000(3)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	180.000(3)
C(53)#1-C(54)-C(53)-C(52)	2.3(9)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	-1.0(7)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	0.000(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	180.000(3)
C(5)-C(4)-C(3)-N(2)	0.000(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(31)	180.000(3)
C(53)-C(52)-C(51)-C(52)#1	-0.3(7)
C(53)-C(52)-C(51)-C(5)	174.4(4)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)	-87.3(4)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)	92.7(4)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)#1	87.3(4)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)#1	-92.7(4)
N(2)-C(3)-C(31)-F(2)	120.4(7)
C(4)-C(3)-C(31)-F(2)	-59.6(7)
N(2)-C(3)-C(31)-F(2)#1	-120.4(7)
C(4)-C(3)-C(31)-F(2)#1	59.6(7)
N(2)-C(3)-C(31)-F(1)	0.000(5)
C(4)-C(3)-C(31)-F(1)	180.000(4)