



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

**BI-HETEROCICLOS A PARTIR DO ÁCIDO LEVULÍNICO:
SÍNTESE DE 5-[(5-(TRIFLUORMETIL)-5-HIDROXI-(3-
SUBSTITUÍDO)-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-IL)-1-PROPAN-1-
ONA-3-IL]-2-METIL-7-TRIFLUORMETIL)PIRAZOLO[1,5-
a]PIRIMIDINAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Pauline Fagundes Rosales

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

**BI-HETEROCICLOS A PARTIR DO ÁCIDO LEVULÍNICO:
SÍNTESE DE 5-[(5-(TRIFLUORMETIL)-5-HIDROXI-(3-
SUBSTITUIDO)-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-1-IL)-1-PROPAN-1-
ONA-3-IL]-2-METIL-7-TRIFLUORMETIL)PIRAZOLO[1,5-
a]PIRIMIDINAS**

por

Pauline Fagundes Rosales

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. Alex Fabiani Claro Flores

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

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

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

**Bi-heterociclos a partir do Ácido Levulínico: Síntese de 5-[(5-(trifluormetil)-5-
hidroxi-(3-substituído)- 4,5-diidro-1H- pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2 metil-7-
trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidinas**

elaborada por

Pauline Fagundes Rosaes

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

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (Presidente/ Orientador) –UFSM



Prof. Dr. Claudio Martin Pereira de Pereira - UFPel



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UFSM

Santa Maria, março de 2013.

*Dedico este trabalho à minha família
pelo apoio, força , incentivo, amor
e carinho durante toda a caminhada.*

*Ao Prof. Dr. Alex Flores
pela orientação, dedicação e confiança.*

AGRADECIMENTOS

- À minha família, por ter me dado força nos momentos mais difícil e nunca me deixar desistir;

- Ao meu namorado, Thiago, pela amizade, amor, compreensão, paciência no decorrer do trabalho e por estar comigo em todos os momentos torcendo pela minha vitória;

- Ao meu sobrinho Vitor, que me trouxe mais alegrias nos últimos dias;

- Ao Prof. Dr. Alex Flores pela oportunidade de entrar no grupo e confiança durante esse tempo de trabalho;

- Aos colegas e amigos do laboratório: Alynne Souto, Bruna Pereira Kuhn, Débora Mello, Juliana Malavolta, Laura Rossi, Leandro Frigo, Máyra Dafne, Morgana Doneda, Mauro Martins e Rayane Goularte pelos momentos de trabalho e alegrias.

- À colega Juliana Malavolta, que contribui diretamente com o trabalho com maior dedicação;

- À minha amiga e colega Bruna P. Kuhn, que esteve torcendo por mim e quando eu precisei estava pronta para ajudar;

- Aos Profs. Drs. Hélio Bonacorso, Marcos Martins e Nilo Zanatta e seus alunos pelos empréstimos de materiais;

- Aos professores da banca examinadora: Prof. Dr. Claudio Pereira e Prof. Dr. Oscar Rodrigues pela colaboração no trabalho;

- Às minhas amigas: Marina Ritter e Patrícia Neuenfeldt, que mesmo longe, estavam sempre prontas para me ajudar;

- À minha querida amiga Maiara Moraes, que esteve sempre ao meu lado, nos momentos difíceis e nos momentos alegres, pelos longos estudos e ótimos conselhos;

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

- Aos funcionários dos NAPO pelas análises de espectrometria de massas;

- Ao CNPq, CAPES e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

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

Bi-heterociclos a partir do Ácido Levulínico: Síntese de 5-[(5-(trifluormetil)-5-hidroxi-(3-substituído)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

AUTOR: Pauline Fagundes Rosales
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, 04 de março de 2013.

Este trabalho descreve um método eficiente para a obtenção de 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina **2** a partir da reação de ciclocondensação do composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol. Este composto **2** foi levado à reação com monohidrato de hidrazina obtendo-se a 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5-propanohidrazina **3**. Posteriormente, o composto **3** foi levado à reação de ciclocondensação do tipo [3+2] com uma série de β -alcoxivniltrifluormetil cetonas alquil e aril substituídas utilizando etanol como solvente, resultando em uma série de compostos bi-heterocíclicos inéditos 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-(3-substituídos)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina **5a-l**. O composto 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina **2** foi levado à reação de transesterificação e à reação de hidrólise para a formação dos respectivos compostos **6** e **7**.

As estruturas de todos os compostos sintetizados foram confirmadas por dados de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e técnicas de RMN bidimensionais como HETCOR e COLOC, além de dados de espectrometria de massas.

Palavras-chave: pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, pirazóis, bi-heterociclos.

ABSTRACT

Master Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

From Levulinic Acid to Biheterocycles: Synthesis of 5-[(5-(trifluoromethyl)-5-hydroxy-(3-substituted)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-propan-1-one-3-yl]-2-methyl-7-trifluoromethyl)pyrazolo [1,5-*a*]pyrimidines

AUTHOR: Pauline Fagundes Rosales

ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, March 04, 2013.

An efficient method to obtain 2-methyl-5-(methylpropanoate-3-yl)-7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **2** from the reaction of compound methyl 7,7,7-trifluoro-4-methoxy-6-oxo-heptenoate with 3-amino-5-methyl-1*H*-pyrazol. This compound **2** brought to reaction with hydrazine monohydrate to obtain 2-methyl-7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-5-propanehydrazine **3** and after were later brought to cyclocondensation reaction with a series of β -alkoxyvinyltrifluoromethyl ketones giving the series of news bi-heterocyclic 5-[(5-(trifluoromethyl)-5-hydroxy-(3-substituted)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-1-propan-1-one-3-yl]-2-methyl-7-trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines compounds **5a-l**. Compound 2-methyl-5-(methylpropanoate-3-yl)-7-trifluoromethylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine **2** brought to transesterification reaction and hydrolises reaction for obtaining the compounds **6** and **7**. The structures of all synthesized compounds were confirmed by ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR data, and two-dimensional NMR techniques like HETCOR and COLOC, mass spectrometry data.

Key words: pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, pyrazoles, bi-heterocyclic.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 1. | Bases nitrogenadas Purinas..... | 3 |
| Figura 2. | Estruturas do Zaleplon, Indiplon e Ocinaflon..... | 4 |
| Figura 3. | Estrutura química da Dipirona, Celecoxib e Sildenafil..... | 5 |
| Figura 4. | Estrutura da 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas..... | 9 |
| Figura 5. | Estrutura Química da Fipronil..... | 12 |
| Figura 6. | Sítios de ataque eletrofílico no 3(5)-aminopirazol..... | 13 |
| Figura 7. | Estrutura da Pirimidina..... | 15 |
| Figura 8. | Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol..... | 15 |
| Figura 9. | Pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina..... | 15 |
| Figura 10. | Ligação de Hidrogênio entre o grupo sulfo e o metilamino..... | 21 |
| Figura 11. | Estrutura do ácido levulínico..... | 38 |
| Figura 12. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 2 | 43 |
| Figura 13. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 2 | 44 |
| Figura 14. | Espectro de RMN ¹⁹ F em CDCl ₃ do composto 2 | 45 |
| Figura 15. | Espectro de massa do composto 2 | 46 |
| Figura 16. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 3 | 50 |
| Figura 17. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 3 | 51 |
| Figura 18. | Espectro de RMN ¹⁹ F em CDCl ₃ do composto 3 | 52 |
| Figura 19. | Espectro de massa do composto 3 | 53 |
| Figura 20. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5e | 61 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 21. | Espectro Expandido de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e | 61 |
| Figura 22. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5e | 62 |
| Figura 23. | Espectro de HETCOR em CDCl_3 do composto 5e | 63 |
| Figura 24. | Espectro Expandido de HETCOR em CDCl_3 do composto 5e | 64 |
| Figura 25. | Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto 5e | 65 |
| Figura 26. | Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto 5e | 66 |
| Figura 27. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 5e | 67 |
| Figura 28. | Espectro de Massa do composto 5e | 72 |
| Figura 29. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 6 | 76 |
| Figura 30. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 6 | 77 |
| Figura 31. | Espectro de Massa do composto 6 | 78 |
| Figura 32. | Espectro de RMN ^1H em acetona- d_6 do composto 7 | 82 |
| Figura 33. | Espectro de RMN ^{13}C em acetona- d_6 do composto 7 | 83 |
| Figura 34. | Espectro de Massa do composto 7 | 84 |
| Figura 35. | Espectro no infravermelho do composto 2 | 85 |
| Figura 36. | Espectro no infravermelho do composto 7 | 86 |
| Figura 37. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 2 | 103 |
| Figura 38. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 2 | 104 |
| Figura 39. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 2 | 105 |
| Figura 40. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 3 | 106 |
| Figura 41. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 3 | 107 |
| Figura 42. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 3 | 108 |
| Figura 43. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5a | 109 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 44. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5a | 110 |
| Figura 45. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5b | 111 |
| Figura 46. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5b | 112 |
| Figura 47. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 5b | 113 |
| Figura 48. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5c | 114 |
| Figura 49. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5c | 115 |
| Figura 50. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5c | 116 |
| Figura 51. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 5c | 117 |
| Figura 52. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5c | 118 |
| Figura 53. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5c | 119 |
| Figura 54. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5c | 120 |
| Figura 55. | Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 5c | 121 |
| Figura 56. | Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 5c | 122 |
| Figura 57. | Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 5c | 123 |
| Figura 58. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5d | 124 |
| Figura 59. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5d | 125 |
| Figura 60. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5d | 126 |
| Figura 61. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 5d | 127 |
| Figura 62. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e | 128 |
| Figura 63. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e | 129 |
| Figura 64. | Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5e | 130 |
| Figura 65. | Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 5e | 131 |
| Figura 66. | Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 5e | 132 |
| Figura 67. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5e | 133 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 68. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5e | 134 |
| Figura 69. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5e | 135 |
| Figura 70. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5e | 136 |
| Figura 71. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5e | 137 |
| Figura 72. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5e | 138 |
| Figura 73. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5f | 139 |
| Figura 74. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5f | 140 |
| Figura 75. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5f | 141 |
| Figura 76. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5f | 142 |
| Figura 77. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5f | 143 |
| Figura 78. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5f | 144 |
| Figura 79. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5f | 145 |
| Figura 80. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5f | 146 |
| Figura 81. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5g | 147 |
| Figura 82. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5g | 148 |
| Figura 83. | Espectro de RMN ¹⁹ F em CDCl ₃ do composto 5g | 149 |
| Figura 84. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5h | 150 |
| Figura 85. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5h | 151 |
| Figura 86. | Espectro de RMN ¹⁹ F em CDCl ₃ do composto 5h | 152 |
| Figura 87. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5h | 153 |
| Figura 88. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5h | 154 |
| Figura 89. | Espectro de RMN HETCOR em CDCl ₃ do composto 5h | 155 |
| Figura 90. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5h | 156 |

| | | |
|--------------------|--|-----|
| Figura 91. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5h | 157 |
| Figura 92. | Espectro de RMN COLOC em CDCl ₃ do composto 5h | 158 |
| Figura 93. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5i | 159 |
| Figura 94. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5i | 160 |
| Figura 95. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5j | 161 |
| Figura 96. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5j | 162 |
| Figura 97. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5k | 163 |
| Figura 98. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5k | 164 |
| Figura 99. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 5l | 165 |
| Figura 100. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 5l | 166 |
| Figura 101. | Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ do composto 6 | 167 |
| Figura 102. | Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ do composto 6 | 168 |
| Figura 103. | Espectro de RMN ¹ H em acetona-d ₆ do composto 7 | 169 |
| Figura 104. | Espectro de RMN ¹³ C em acetona-d ₆ do composto 7 | 170 |
| Figura 105. | Espectro de massas do composto 2 | 172 |
| Figura 106. | Espectro de massas do composto 3 | 172 |
| Figura 107. | Espectro de massas do composto 5a | 173 |
| Figura 108. | Espectro de massas do composto 5b | 173 |
| Figura 109. | Espectro de massas do composto 5c | 174 |
| Figura 110. | Espectro de massas do composto 5d | 174 |
| Figura 111. | Espectro de massas do composto 5e | 175 |
| Figura 112. | Espectro de massas do composto 5f | 175 |
| Figura 113. | Espectro de massas do composto 5g | 176 |
| Figura 114. | Espectro de massas do composto 5h | 176 |

| | | |
|--------------------|--|-----|
| Figura 115. | Espectro de massas do composto 5i | 177 |
| Figura 116. | Espectro de massas do composto 5j | 177 |
| Figura 117. | Espectro de massas do composto 5k | 178 |
| Figura 118. | Espectro de massas do composto 5l | 178 |
| Figura 119. | Espectro de massas do composto 6 | 179 |
| Figura 120. | Espectro de massas do composto 7 | 179 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 1. | Nomenclatura dos compostos 2,3, 5a-c | 35 |
| Tabela 2. | Nomenclatura dos compostos 5d-j | 36 |
| Tabela 3. | Nomenclatura dos compostos 5k-l, 6, 7 | 37 |
| Tabela 4. | Condições reacionais para a obtenção do composto 2 | 40 |
| Tabela 5. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto 2 | 45 |
| Tabela 6. | Dados físicos do composto 2 | 46 |
| Tabela 7. | Condições reacionais para a obtenção do composto 3 | 47 |
| Tabela 8. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto 3 | 52 |
| Tabela 9. | Propriedades Físicas do composto 3 | 53 |
| Tabela 10. | Condições reacionais para a obtenção dos compostos 5a-l | 55 |
| Tabela 11. | Propriedades físicas dos compostos 5a-f | 56 |
| Tabela 12. | Propriedades físicas dos compostos 5g-l | 57 |
| Tabela 13. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos 5 a-l | 68 |
| Tabela 14. | Dados de espectrometria de massas dos compostos 5a-l | 72 |
| Tabela 15. | Condições reacionais para a obtenção do composto 6 | 74 |
| Tabela 16. | Propriedades físicas do composto 6 | 74 |
| Tabela 17. | Dados de RMN ^1H , ^{13}C e LC/MS/MS do composto 6 | 78 |
| Tabela 18. | Condições reacionais para a obtenção do composto 7 | 80 |
| Tabela 19. | Propriedades físicas do composto 7 | 80 |
| Tabela 20. | Dados de RMN ^1H , ^{13}C e LC/MS/MS do composto 7 | 84 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------------|--|
| AcOH | Ácido acético |
| <i>p</i> -TsOH | Ácido <i>p</i> -tolueno Sulfônico |
| Ar | Aromático |
| Bu | Butila |
| EDC.HCl | Cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| COLOC | Correlated Long range Coupling |
| LC/MS/MS | Cromatógrafo Líquido/Espectrômetro de Massas |
| NBS | N-Bromosuccinimida |
| DMA | N,N-dimetilacetamida |
| DMF | N,N-Dimetilformamida |
| E ⁺ | Eletrófilo |
| eV | Elétron Volts |
| Equiv. | Equivalente |
| Et | Etila |
| Ph | Fenila |
| Hz | Hertz |
| HETCOR | Heteronuclear Correlation |
| [Bmin]OH | Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolium |
| Me | Metila |
| MO | Micro-ondas |
| Nü | Nucleófilo |
| Py | Piridina |
| p.f. | Ponto de Fusão |
| Pr | Propila |
| RMN ¹ H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| RMN ¹³ C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| RMN ¹⁹ F | Ressonância Magnética Nuclear de Flúor 19 |
|))) | Ultrassom |
| t.a. | Temperatura Ambiente |
| THF | Tetraidrofurano |

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| AGRADECIMENTOS | vi |
| RESUMO | vii |
| ABSTRACT | viii |
| LISTA DE FIGURAS | ix |
| LISTA DE TABELAS | xv |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | xvi |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 8 |
| 2.1. Síntese de 1,1,1-triflúor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas | 9 |
| 2.2. Reatividade do 3(5)-aminopirazol..... | 12 |
| 2.3. Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas..... | 15 |
| 2.4. Síntese de 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 25 |
| 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 32 |
| 3.1. Apresentação dos compostos sintetizados..... | 33 |
| 3.1.1. Numeração dos compostos sintetizados..... | 33 |
| 3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados..... | 35 |
| 3.2. Obtenção dos precursores 1 e 4 a-k..... | 38 |
| 3.3. Síntese da pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina 2..... | 39 |
| 3.3.1. <i>Mecanismo proposto para a obtenção do composto 2</i> | 41 |
| 3.3.2. Identificação estrutural do composto 2..... | 43 |
| 3.4. Síntese da hidrazida 3..... | 47 |

| | |
|---|----|
| 3.4.1. Mecanismo para a obtenção do composto 3 | 48 |
| 3.4.2. Identificação estrutural da hidrazida 3 | 50 |
| 3.5. Síntese dos bi-heterociclos 5a-l | 54 |
| 3.5.1. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 5a-l | 58 |
| 3.5.2. Identificação estrutural dos compostos 5a-l | 60 |
| 3.6. Síntese do composto 6 | 73 |
| 3.6.1. Mecanismo proposto para a síntese do composto 6 | 75 |
| 3.6.2. Identificação estrutural do composto 6 | 76 |
| 3.7. Síntese do composto 7 | 79 |
| 3.7.1. Mecanismo proposto para a síntese do composto 7 | 81 |
| 3.7.2. Identificação estrutural do composto 7 | 82 |
| 4. CONCLUSÕES | 87 |
| 5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO | 89 |
| 6. PARTE EXPERIMENTAL | 91 |
| 6.1. Equipamentos | 92 |
| 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear..... | 92 |
| 6.1.2. Ponto de Fusão..... | 93 |
| 6.1.3. Cromatografia Líquida – Espectrometria de massa (LC/MS/MS)..... | 93 |
| 6.1.4. Espectroscopia no Infravermelho..... | 93 |
| 6.2. Reagentes e Solventes utilizados | 94 |
| 6.3. Técnicas de Síntese | 94 |
| 6.3.1. Procedimento geral para a síntese das β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas 1 e 4a-l | 94 |

| | |
|--|----|
| 6.3.2. Procedimento geral para síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina 2 | 95 |
| 6.3.3. Procedimento geral para a síntese da hidrazida 3 | 95 |
| 6.3.4. Procedimento geral para a síntese dos bi-heterociclos 5 a-l | 95 |
| 6.3.5. Procedimento geral para a síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina 6 | 96 |
| 6.3.6. Procedimento geral para a síntese do composto 7 | 96 |
| 7. BIBLIOGRAFIA | 97 |

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os compostos heterocíclicos possuem uma grande importância devido sua aplicabilidade nos mais diversos campos da química moderna, esse compostos vêm crescendo exponencialmente apresentando importantes aplicações na área da química medicinal como fármacos. Os medicamentos mais utilizados atualmente contêm em sua estrutura pelo menos um heterociclo, dentre os fármacos disponíveis 85% são fármacos sintéticos, sendo que, 62% são heterociclos contendo em seu núcleo base nitrogênio (91%), enxofre (24%) e/ou oxigênio (16%).¹

Algumas propriedades importantes como: seletividade, lipofilicidade, polaridade, ligação de hidrogênio e solubilidade aquosa podem ser moduladas por inclusão estratégica de um grupo heterocíclico na molécula, o que pode conduzir a melhoria farmacológica, propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e físico-química de um possível fármaco, sendo esse um dos princípios que norteiam a química medicinal moderna. Assim, os heterociclos desempenham um papel central na concepção de moléculas terapêuticas.²

Os heterociclos são de ampla aplicabilidade sendo utilizados na produção de pesticidas, inseticidas, rodenticidas, agroquímicos, aditivos, cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. Além disso, um grande número de antibióticos, alcalóides e vitaminas são produtos naturais heterocíclicos de grande importância para saúde humana.³

Devido às inúmeras combinações possíveis na química de heterociclos existe o constante interesse no desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese de novos compostos heterocíclicos com potencial de aplicação tecnológica.

Além dos sistemas mono-heterocíclicos, os sistemas bi-heterocíclicos têm demonstrado altíssimo potencial para a aplicação em diversas áreas. Dentre os heterociclos mais conhecidos se destacam os compostos contendo pirazolo[1,5-*a*]pirimidina e pirazolo[3,4-*b*]pirimidina, pois são de muito interesse devido ao seu potencial farmacológico. Estes compostos são análogos às bases nitrogenadas componentes dos ácidos nucleicos (**Figura 1**).



Figura 1. Bases nitrogenadas Purinas.

Por essa semelhança estrutural com as bases nitrogenadas, um dos primeiros estudos, comprovou que alguns compostos contendo anel pirazolo[3,4-*b*]pirimidina, assim como a base Hipoxantina, eram metabolizados pelos hemoflagelados patogênicos e outros membros da família *Trypanosomatidae*. Essa capacidade de inibir o crescimento desses organismos levantou algumas questões interessantes no que diz respeito à bioquímica dos compostos contendo pirazolo[3,4-*b*]pirimidina e pirazolo[1,5-*a*]pirimidina em sua estrutura.⁴

Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas tem atraído interesse farmacêutico, pois apresentam atividade anti-esquistossomose, ansiolítico, como inibidor enzimático da *HMG-CoA* redutase, da *COX-2* e da *KDR* (Kinase insert domain receptor).⁵ Recentemente, também tem sido relatada como agente para o tratamento no distúrbio do sono e como agente oncológico. Esses exemplos mostram o grande interesse em sintetizar pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e seus derivados.

Várias drogas tradicionais são altamente eficazes para iniciar e manter o sono, porém há alguns efeitos colaterais como a intolerância e o desempenho durante o dia. Assim, novos sedativos são estudados para diminuir esses efeitos. Os medicamentos mais conhecidos para distúrbios no sono, agente hipnótico e ansiolítico são respectivamente: *Zaleplon*, *Indiplon* e *Ocinaplon* (**Figura 2**) que contem em suas estruturas químicas uma anel pirazolo[1,5-*a*]pirimidina.⁶

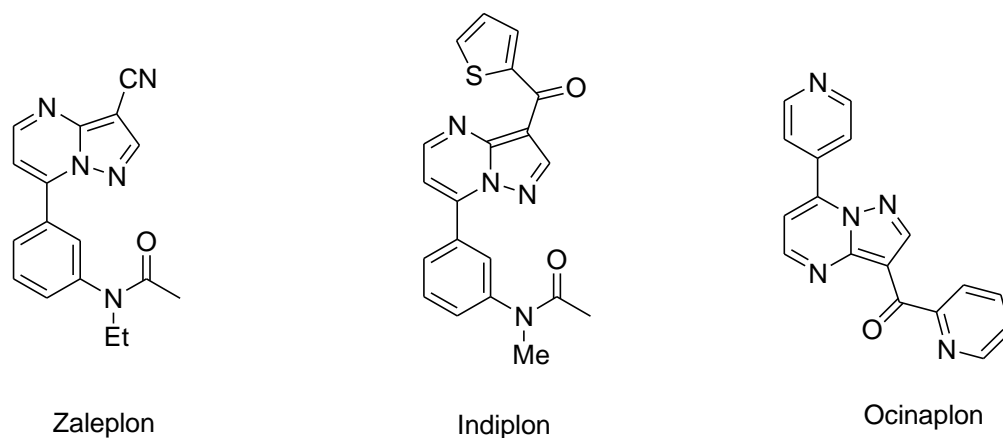


Figura 2: Estruturas do Zaleplon, Indiplon e Ocinaflon.

Dentre os sistemas heterocíclicos destacam-se também os pirazóis e seus derivados. Devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, atraem interesse de pesquisadores, pois apresentam diversidade de atividades biológicas e interessante reatividade química.^{3a-b}

Derivados pirazólicos têm uma longa história de aplicação em produtos farmacêuticos e agroquímicos. O recente sucesso de pirazol como inibidor da COX-2 também ressaltou a importância destes anéis heterocíclicos na química medicinal. A prevalência de núcleos de pirazol em moléculas biologicamente ativas mantém constante o interesse da comunidade científica no desenvolvimento de pesquisas de novas metodologias de síntese e de novos derivados desses compostos. Algumas atividades biológicas dos pirazóis já são relatadas na literatura como: atividade antitumoral, antimicrobiano (antibacteriano e antifúngico), anti-inflamatório, antiviral, antidepressivo e anticonvulsivante.⁷

Já existem muitos medicamentos comerciais que contêm pirazol em sua estrutura, como por exemplo, a *Dipirona*, que é um analgésico bastante consumido, o Celecoxib (*Celebra*®), um anti-inflamatório e o Citrato de Sildenafil (*Viagra*®), usado contra disfunção erétil (**Figura 3**).⁸

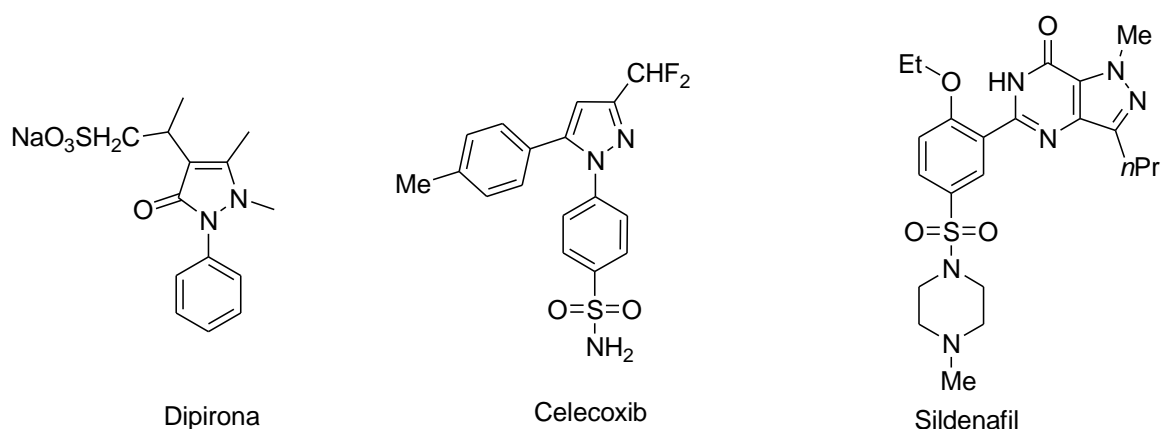


Figura 3: Estrutura química da Dipirona, Celecoxib e Sildenafil

A presença do grupo trifluormetil em compostos heterociclos tornou-se um aspecto bastante importante para a investigação farmacêutica, devido às propriedades físicas e biológicas únicas do flúor. O grupo CF_3 é um dos mais importantes substituintes na química orgânica devido à sua propriedade estereoeletrônica. A alta eletronegatividade do grupo trifluormetil resulta em uma diferença considerável na distribuição de densidade eletrônica e significantes mudanças na reatividade da molécula. Ainda, a influência do grupo trifluormetil na atividade fisiológica deve-se principalmente ao aumento da lipofilicidade que este atribui à molécula, acarretando uma maior permeabilidade celular.

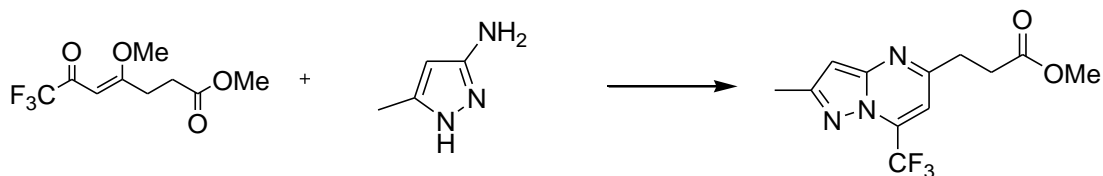
Um dos melhores métodos para a inserção de flúor em compostos orgânicos é através de blocos precursores que já os contêm, tendo isso em vista o NUQUIMHE tem utilizado as 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-4-alkil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas como intermediários sintéticos para a preparação de séries de heterociclos fluorados.

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo rotas sintéticas visando à obtenção de novos heterociclos polifuncionalizados. Dessa forma, o trabalho do nosso grupo tem sido direcionado à obtenção sistemática de precursores β -alcoxivinil cetonas funcionalizados através de reação de acilação de enoléteres e acetais com agentes acilantes, principalmente os polihalogenados.

Um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirazóis envolve a reação de ciclocondensação entre blocos CCC 1,3-dieletrófilos (1,3-dicarbonílicos e enaminonas) e blocos dinucleófilos.

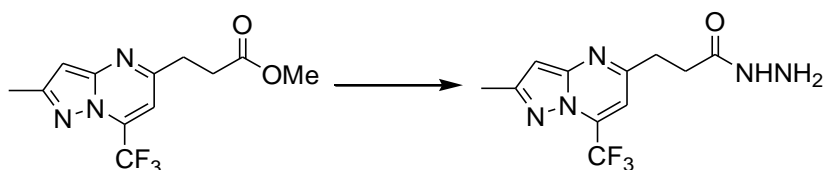
Portanto, considerando a importância de heterociclos pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas e pirazóis e dando continuidade aos estudos que vêm sendo desenvolvidos em nossos laboratórios foram estabelecidos como objetivos dessa dissertação:

- (i) Síntese de 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluometil pirazolo[1,5-*a*]pirimidina a partir da ciclocondensação [3 + 3] entre 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol (**Esquema 1**);



Esquema 1. Síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidina triafluormetilada

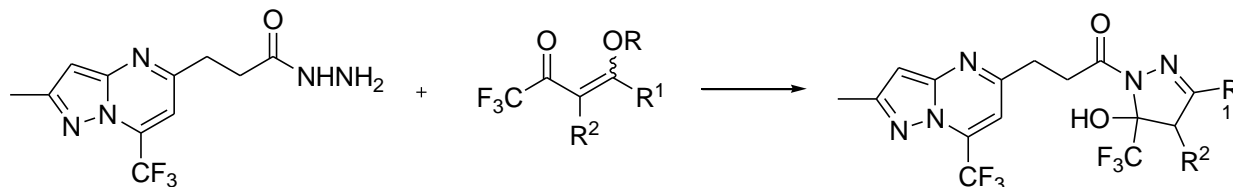
- (ii) Sintetizar a hidrazida derivada do 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila) -7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina explorando a reatividade da cadeia lateral funcionalizada do propanoato de metila (**Esquema 2**);



Esquema 2. Síntese de hidrazida.

- (iii) Avaliar a reatividade da hidrazida derivada do 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina frente a reações de ciclocondensação do tipo [3+2] com diferentes β-alcoxiviniltrifluormetil

cetonas para a síntese de uma série de bi-heterociclos inéditos 5-[(5-(trifluormetil)-5-hidroxi-(3-alkil/aril)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. (**Esquema 3**);



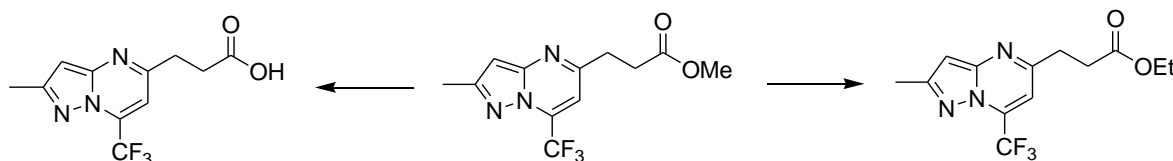
R=H, Me, Et

R¹= H, Me, Et, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, (CH₂)₂C₆H₄, (CH₂)₂CH=C(CH₃)₂, (CH₂)₂CO₂Me, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅

R²= H, Me

Esquema 3. Síntese de novos bi-heterociclos.

- (iv) Realizar reação de transesterificação e reação de hidrólise com o éster metílico sintetizado explorando a reatividade da cadeia lateral funcionalizada do propanoato de metila (**Esquema 4**);



Esquema 4. Reação de Transesterificação e reação de hidrólise

- (v) Promover a elucidação estrutural dos compostos sintetizados através de ressonância magnética nuclear ¹H, ¹³C, ¹⁹F, técnicas bidimensionais e espectrometria de massas.

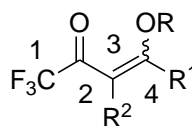
Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta dissertação, a fim de localizá-lo no contexto geral da síntese orgânica. Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre a síntese de β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas. Após, será relatado a reatividade do aminopirazol, o qual foi utilizado nesse trabalho. Posteriormente, serão abordados os alguns trabalhos relacionados à obtenção de pirazolo[1,5-a]pirimidinas e pirazóis.

2.1. Síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados referentes à síntese de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas. As enonas são compostos análogos aos compostos 1,3-dicarbonílicos e possuem sítios reativos de carbono bastante distintos, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4) são os dois centros eletrofílicos, e o carbono- α (C3) é o centro nucleofílico desta molécula (**Figura 4**). Esta diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reação regioseletiva ou regioespecífica de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.



R= alquila

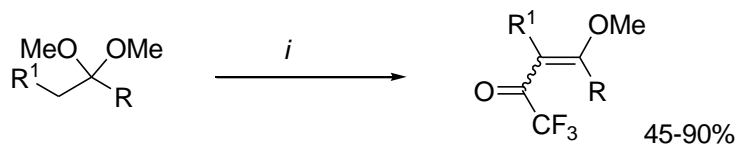
R¹, R²= H, alquila, arila

Figura 4: Estrutura da 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas

Desde a década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres

foram otimizados para preparação de 1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza e bons rendimentos.

A metodologia desenvolvida por *Hojo e col.*⁹ foi ampliada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados da acetofenonas, propiofenonas *p*-substituídas e alquilcetonas (**Esquema 5**).^{10,11,12,13}

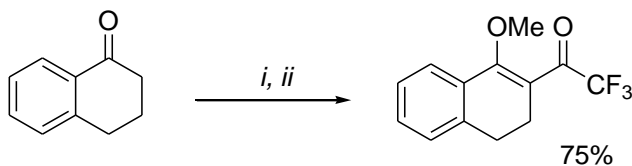


i = CF₃COCF₃CO₂, Py, CHCl₃ anidro, 0-70%, 5-24h

R= Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, -(CH₂)₂OMe, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄
 R¹= H, Me

Esquema 5.

Bonacorso e col. em 2005 obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75% (**Esquema 6**).¹⁴



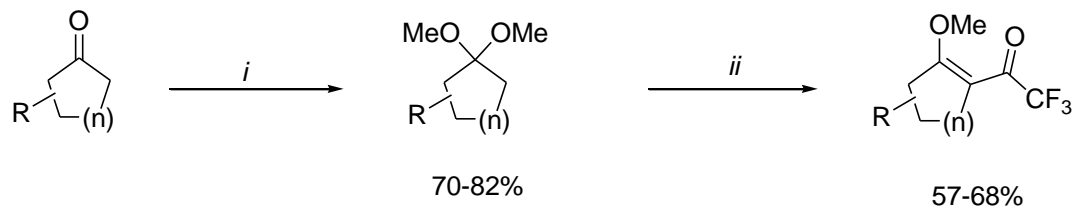
i = (CH₃O)₃CH, MeOH, TsOH, 60°C, 24h

ii = (CF₃CO)₂O, Py, CHCl₃ anidro, 0 - 50°C, 48h

Esquema 6:

Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, onde um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas

(Esquema 7) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno, com anidrido trifluoracético (Esquema 8).^{15 a-b}



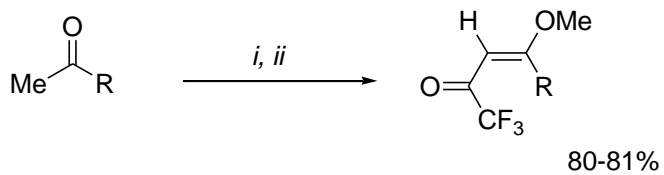
i = (CH₃O)CH, MeOH, TsOH, t.a., 24h

ii = (CF₃CO)₂O, PY, CHCl₃, anidro, 0 -45°C, 16h

R = H, 6-Me, 4-Me, 4-*t*-Bu

n = 1, 2, 3, 4, 6

Esquema 7.



i = (CH₃O)CH, MeOH, TsOH, t.a., 24h

ii = (CF₃CO)₂O, PY, CHCl₃ anidro, 0 -45°C, 16h

R = 1-Naftil, 4,4-bifenil

Esquema 8.

2.2. Reatividade do (3)5-aminopirazol

A química dos aminopirazóis tem sido amplamente investigada, devido a considerável atividade biológica e medicinal que esses compostos apresentam. O *Fipronil* (**Figura 5**) é um 5-aminopirazol utilizado como produto químico para o controle de insetos.¹⁶

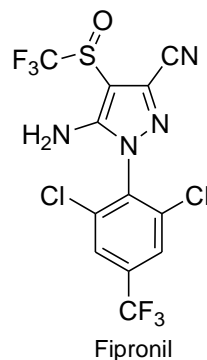
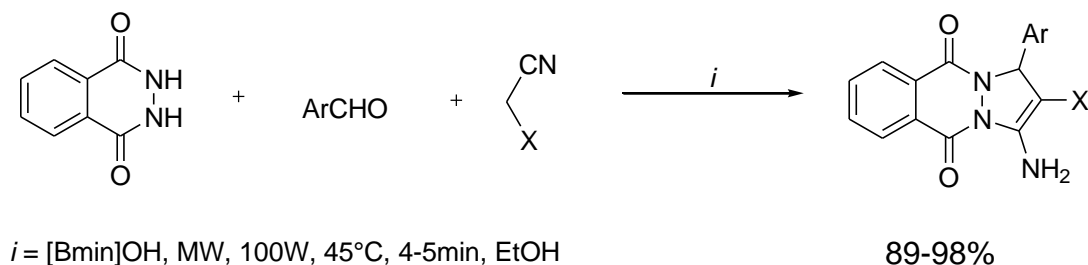


Figura 5: Estrutura química do Fipronil.

Os (3)5-aminopirazóis são geralmente obtidos a partir de reação de hidrazinas com nitrilas α,β -insaturadas, de 3-oxo-alcenonitrilas com hidrazina ou a partir da reação de haletos de hidrazonoila com metilenonitrila ativada, entre outros métodos.¹⁷

Recentemente em 2011, *Singh e colaboradores* sintetizaram uma série de aminopirazóis, com diferentes ácidos carboxílicos aromáticos, utilizando irradiação de micro-ondas e líquido iônico como catalisador (**Esquema 9**).¹⁸



Ar = 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, Ph, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2-NO₂C₆H₄,
4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-Tienil
X = CN, COOEt

Esquema 9.

Aminopirazóis são heterociclos ricos em elétrons, sendo assim, altamente reativos. Por exemplo, o 3(5)-aminopirazol apresenta quatro sítios para ataque eletrofílico e possui grande nucleofilicidade no C4 devido à assistência do grupo amino na posição 3, assim como mostra a **Figura 6**. A natureza dos produtos finais em reações de substituição eletrofílica depende do tipo de reagente e as condições reacionais.¹⁷

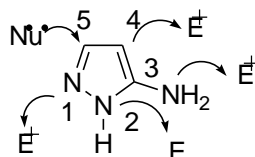
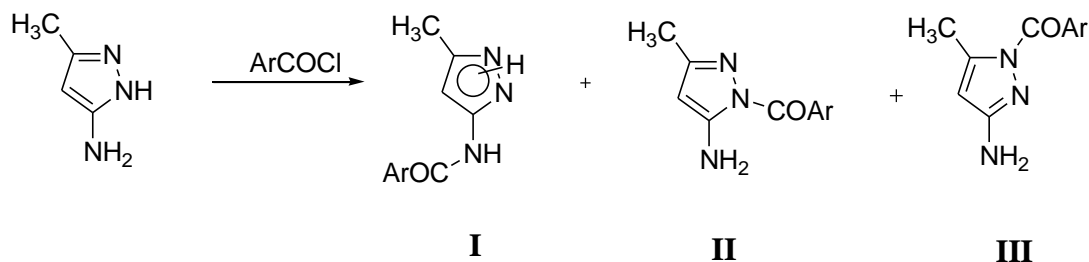


Figura 6: Sítios de ataque eletrofílico no 3(5)-aminopirazol.

Desta maneira o 3(5)-aminopirazol contém cinco centros reativos, caracterizados com diferentes graus de reatividade, sendo assim uma fonte importante de novos compostos químicos.¹⁷

A acilação de aminopirazol que não possuem substituintes nas posições 1 e 2, resulta em uma mistura de estruturas: **I** (nitrogênio exocíclico) ou **II**, **III** (nitrogênio endocíclico) (**Esquema 10**).¹⁹

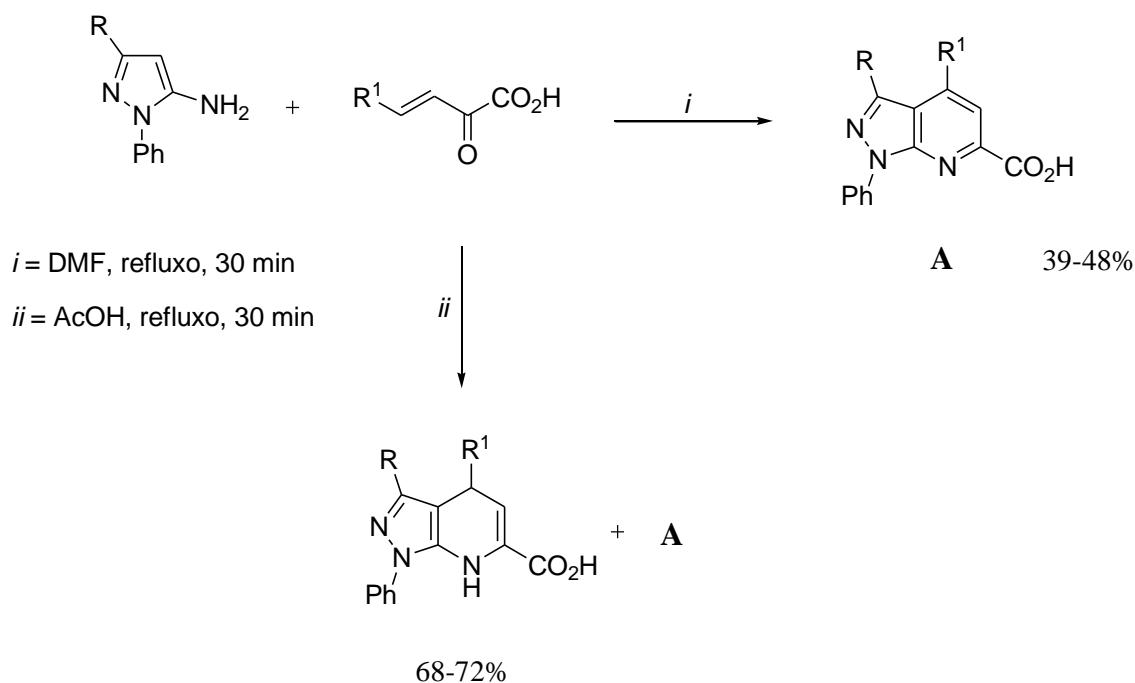


Esquema 10.

Uma das mais importantes aplicações de aminopirazóis é sua utilização como precursor na síntese de anéis condensados. Ciclocondensação de 3(5)-aminopirazol com cetonas α,β insaturadas ou seus precursores sintéticos aldeídos e cetonas que contenham pelo menos dois centros eletrofílicos, tem sido extensivamente utilizadas

como uma rota para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, bem como pirazolo[3,4-*b*]piridinas que são compostos de grande interesse biológico.²⁰

Chebanov e colaboradores relataram ciclocondensações de 5-aminopirazol utilizando duas rotas distintas para síntese de uma série de pirazolo[3,4-*b*]piridinas. Constatou-se que quando se utilizou DMF, houve a formação do heterociclo aromatizado 4-*aril*-3-metil-1-fenilpirazolo[3,4-*b*]piridina. No entanto com o tratamento em ácido acético em refluxo, foi possível obter também o correspondente análogo diidro, acompanhado por apenas pequenas quantidades do heterociclo aromatizado (**Esquema 11**).²¹



R = Me, Ph, 4-BrC₆H₄

R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Esquema 11.

2.3. Síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

Pirimidina é o mais importante heterociclo de seis membros contendo dois átomos de nitrogênio nas posições 1,3. (**Figura 7**).

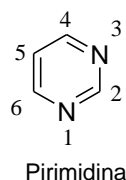


Figura 7: Estrutura da Pirimidina

Os pirazóis são compostos heterociclos de cinco membros, pertencentes a classe dos azóis, os quais contêm três átomos de carbonos e dois átomos de nitrogênio nas posições 1,2. Quando há uma ligação saturada entre o C4-C5 do anel, o heterociclo é chamado de 4,5-diidro-1*H*-pirazol (**Figura 8**).

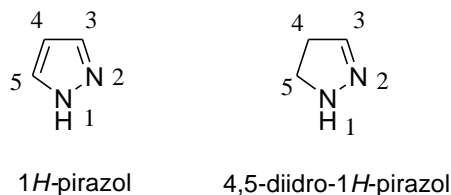


Figura 8: Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

A fusão do anel pirimidínico e do anel pirazolínico resulta na formação de um novo heterocíclico denominado pirazolopirimidina (**Figura 9**).

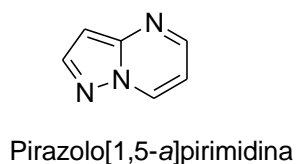
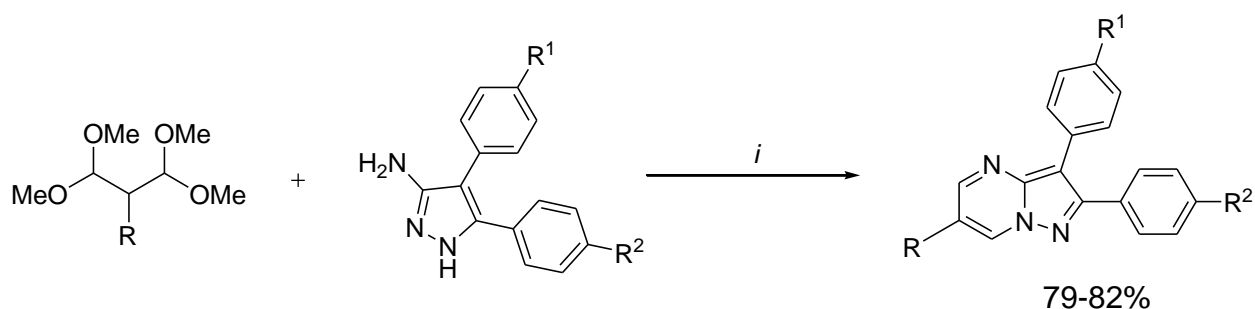


Figura 9: Pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

Pirazolopirimidinas atingem alto valor agregado, como moléculas bioativas com variada aplicação na química medicinal. Essa classe de compostos tem um impacto elevado na área de ciências farmacêuticas e biotecnológicas. Muitas atividades farmacológicas como estimulantes, analgésicos, anti-inflamatória, antiasmático, antibacteriana e anticancerígeno tem sido atribuído a esse heterociclo.²²

Vários métodos têm sido descritos na literatura para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas nos últimos 20 anos. A maioria envolve a reação entre 5-amino-1*H*-pirazol com reagente 1,3-dieletrofilico, tais como β-dicarbonílico, cetonas α,β-insaturada, alcóximetileno-β-dicarbonílico e β-enaminona sob condições ácidas.²³

Em 2004, *Compton e colaboradores* demonstraram a síntese de diferentes pirazolo[1,5-*a*]pirimidina a partir de condensação de um 1,1,3,3-tetrametoxipropano e um 3-amino-4,5-diaril-pirazol (**Esquema 12**). Os derivados 3-aminopirazol foram obtidos em dois passos, por condensação de Claisen de fenilacetoneitrila com benzoato de metila, seguido por ciclização com hidrazina. Para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidina foi utilizado um solvente polar, para solubilizar o 3-aminopirazol e observou-se que em meio ácido, a reação se procedeu em poucas horas.²⁴



i = CH₂Cl₂, AcOH, 16–20h, 110°C

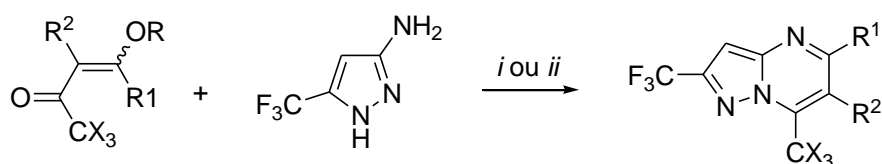
R = H, OH

R¹ = H, OH, OMe

R² = H, OH, OMe

Esquema 12.

No ano de 2006, *Martins e col.* demonstraram a comparação de dois métodos para a síntese regioseletiva de pirazolo[1,5-a]pirimidina: aquecimento convencional e a utilização de irradiação de micro-ondas. Os autores relatam que o uso de micro-ondas comparado com a metodologia utilizando aquecimento convencional diminuiu significativamente o tempo de reação e proporcionou rendimentos similares e/ou superiores (**Esquema 13**).²⁵



i = MO, Tolueno, 6min. (79-95%)

ii = CH₃CN, 67°C, 24h. (59 -72%)

R = Et, Me,

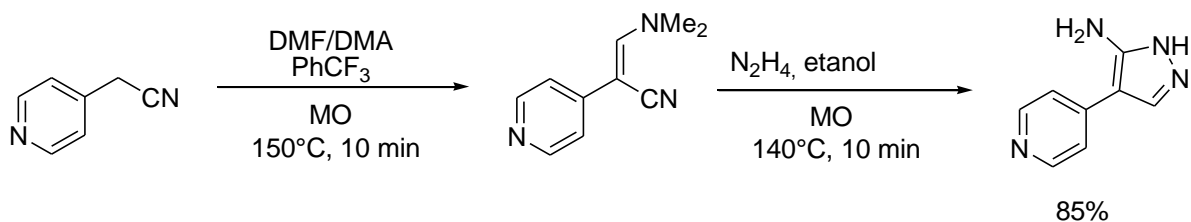
R¹ = H, Me, *n*-Pr, *t*-Bu, 4-MeC₆H₄

R² = H, Me

X = F, Cl

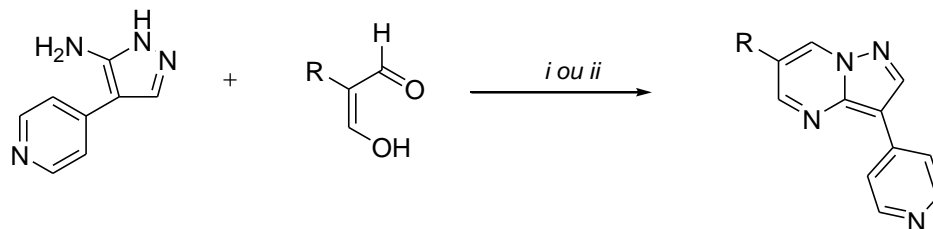
Esquema 13.

Daniels e col., em 2008, também apresentaram a síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina empregando a irradiação de micro-ondas, sendo que o precursor aminopirazol também foi sintetizado por micro-ondas em dois passos reacionais (**Esquema 14**).²⁶



Esquema 14.

Para a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidina, os autores relataram que todos os compostos foram obtidos com alto grau de pureza e bons rendimentos, no entanto, o derivado bromado se decompôs logo após a síntese. Foi possível observar também que o aumento de temperatura houve um aumento significativo no rendimento dos compostos (**Esquema 15**).²⁶



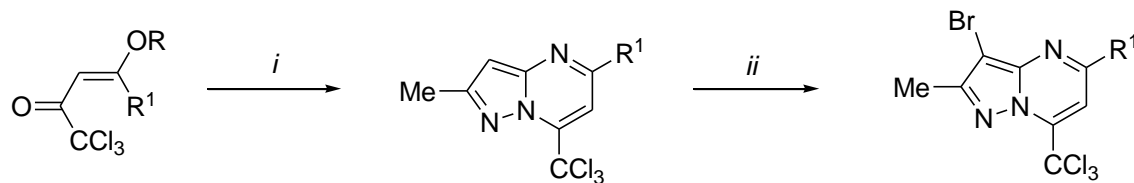
i = 5% AcOH/EtOH, MO, 150°C, 10min. (82-85%)

ii = 5% AcOH/EtOH, MO, 170°C, 10min. (>98%)

R = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, Pi

Esquema 15.

Martins e colaboradores em 2009 descreveram a reação de ciclocondensação de 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol com 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas em refluxo de ácido acético para a obtenção de uma série de quatorze pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (65-98%). Este trabalho apresenta ainda uma metodologia simples e seletiva para a obtenção de 3-bromo-pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, com rendimentos de 70-98% (**Esquema 16**).²⁷



i = 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol, AcOH, refluxo, 16h

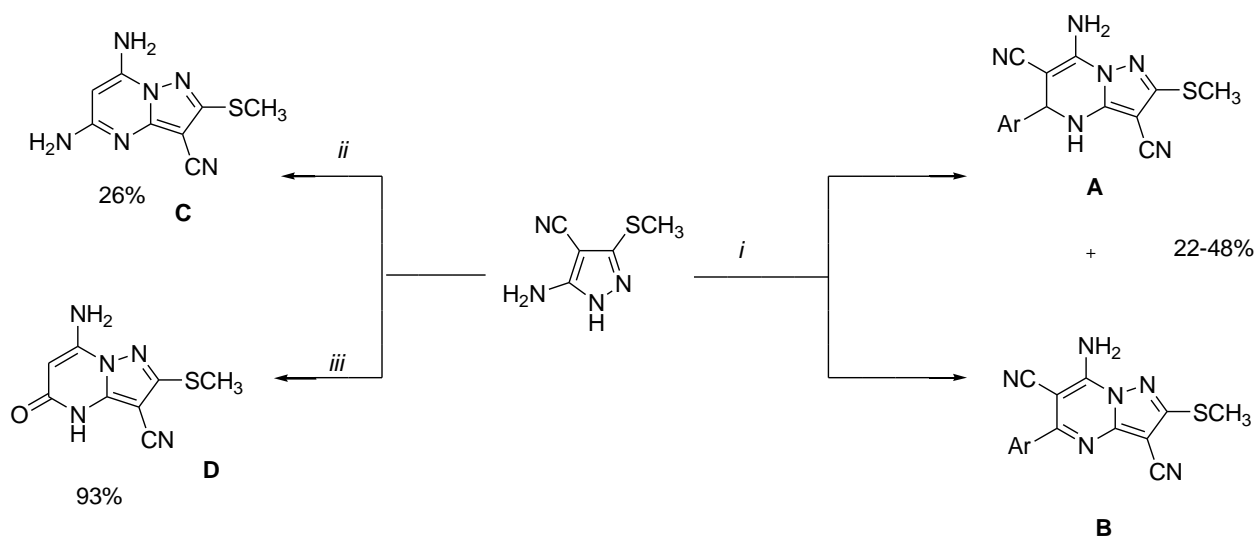
ii = NBS, THF, refluxo, 20h

R = Me, Et

R¹ = H, Me, Et, Pr, Bu, *i*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Esquema 16.

Em 2011, *Enany e col.* publicaram a síntese de 7-amino-2-metil sulfanil-5-(fenilsubstituído)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3,6-dicarbonitrilas e testaram o potencial citotóxico dessas moléculas. Os autores observaram que primeiramente havia a formação do diidro-pirazolo[1,5-a]pirimidina **A**, via ciclização intramolecular. Após, os compostos sofreram oxidação, resultando no pirazol aromático **B**, exceto os substituintes 2-Cl e 2-CH₃O, que mesmo com aumento de tempo, não sofreram oxidação (**Esquema 17**). Foram realizados, também, outros métodos para síntese de mais dois compostos. Pode-se constatar que a rota para a síntese de 7-amino-2-metilsulfanil-5-oxo-4,5-diidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carbonitrila **D** resultou no maior rendimento e além disso foi o composto que apresentou o maior potencial anticancerígeno.²⁸



i = ArCH=C(CN)₂, trietilamina, etanol, refluxo, 7h.

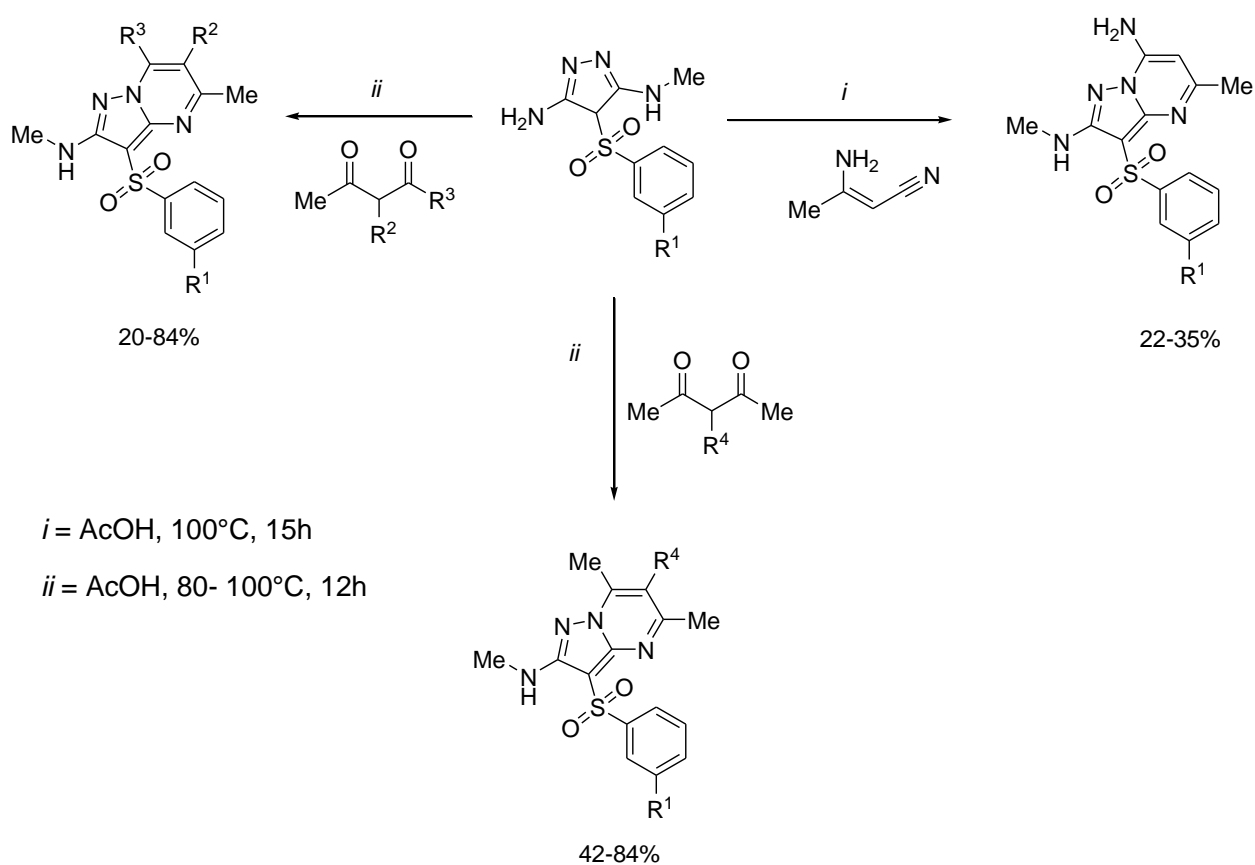
ii = CH₂(CN)₂, trietilamina, etanol, refluxo 10h.

iii = cianoacetato de etila, 160°C, 2h.

Ar = 2-ClC₆H₄, 2-CH₃OC₆H₄, 2-OHC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-(CH₃)₂NC₆H₄

Esquema 17.

Ivachtchenko e colaboradores, no ano de 2011, demonstraram a síntese de derivados pirazolo[1,5-a]pirimidina com grupos sulfo. Os compostos foram sintetizados pela ciclização de 1*H*-pirazol-3,5-diamina com β-dicarbonílico (**Esquema 18**). Observou-se que com a β-dicetona assimétrica ($R^2=H$, $R^3=CH_2CH_2CO_2Et$) obteve-se predominantemente *N*²,5-dimetil-3-(arilsulfonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-amina. No entanto, quando utilizando 2-(2,4-dioxopentil)-isoindol-1,3-diona houve a formação de uma mistura dos produtos isoméricos (87:13).²⁹



$R^1 = H, Cl$

$R^2 = H, OH, OEt, CH_2CH_2CO_2Et$

$R^3 = H, OH, CH_2CO_2Et, 1,3$ -dioxo-isoindo-2il)metil

$R^4 = NHCO_2Et, CH_2CO_2Et, CH_2CH_2CO_2Et$

Esquema 18.

Síntese e avaliação biológica em relação às estruturas dos compostos 5,7-dissubstituídos-(3-arilsulfonil-pirazolo[1,5-a]pirimidina são promissores devido a conformação flexível dessas moléculas. Isso torna possível a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo sulfão e o grupo metilamino, oferecendo uma maior seletividade e potencial biológico (**Figura 10**).²⁹

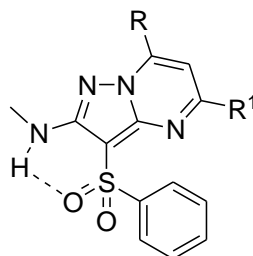
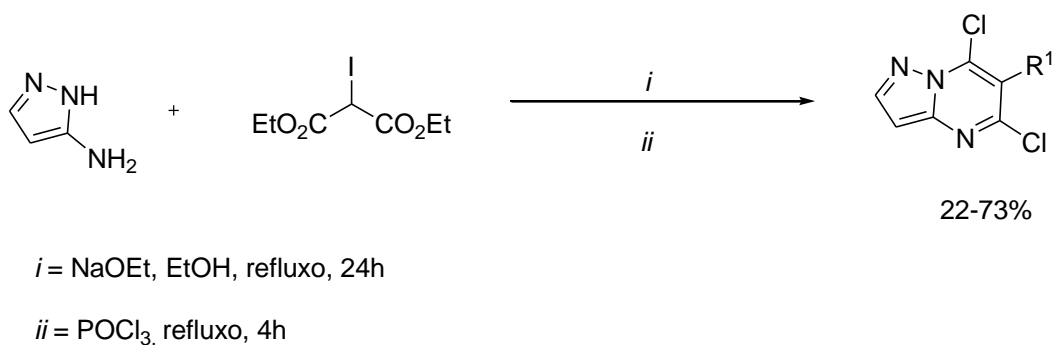


Figura 10: Ligação de Hidrogênio entre o grupo sulfão e o metilamino.

No mesmo ano, *Saito e col.* publicaram a síntese de alguns derivados de pirazolopirimidina e exploraram sua atividade biológica e uso como precursor para a síntese de outros heterociclos. Para a reação de ciclocondensação utilizou 5-aminopirazol com derivados do malonato de dietila em meio básico, diferentemente dos outros métodos já citados. Após, foi realizado uma cloração com oxiclóreto de fósforo, obtendo-se pirazolo[1,5-a]pirimidinas cloradas (**Esquema 19**).³⁰

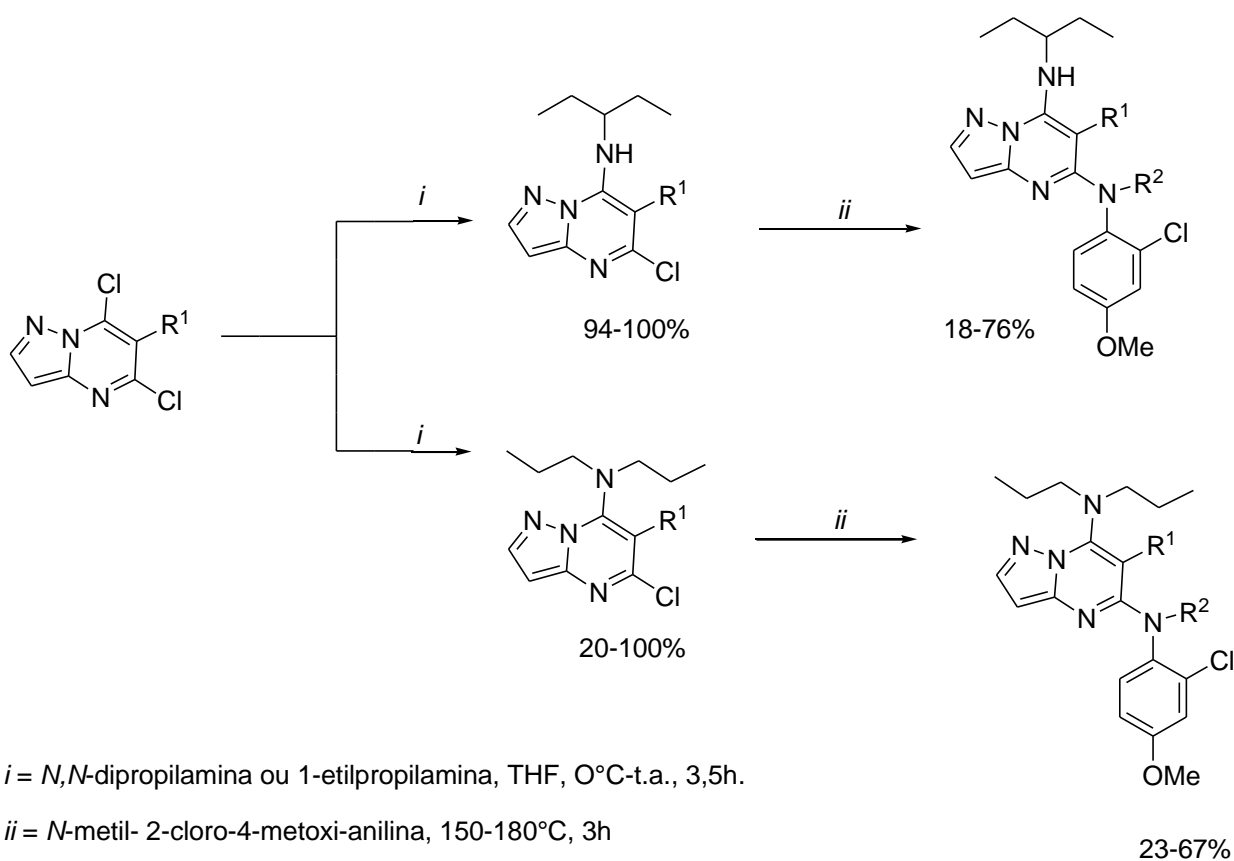


$R^1 = \text{H, Me, Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu, OMe, alil}$

Esquema 19.

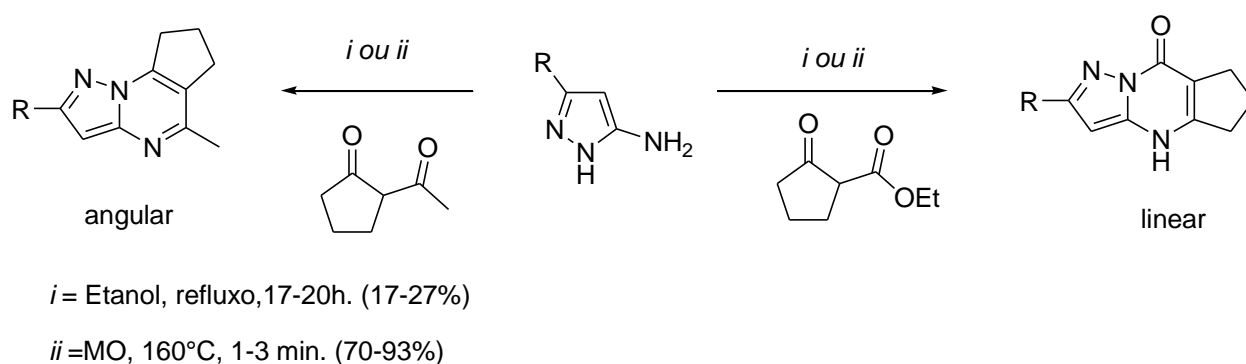
Essas pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas cloradas sofreram reação de *N*-alquilação quimiosseletiva e reação de aminólise, formando ao final, uma nova série de *N*⁵-(2-cloro-4-metoxifenil)-*N*⁷-(1-etilpropil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5,7-diamina como mostra o **Esquema 20**.

Para a atividade biológica, foi testada a capacidade de liberação da corticotropina. De todos os compostos sintetizados, os que apresentaram maior atividade foram as pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas obtidas ao final da rota sintética, que possuem os seguintes substituintes: $R^1 = R^2 = H$; $R^1 = H$, $R^2 = Me$; $R^1 = Et$, $R^2 = CH_2OMe$.³⁰



Esquema 20.

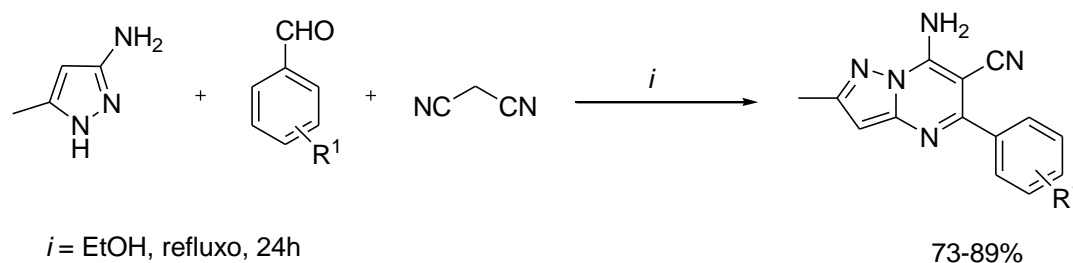
Em 2012, *Portilla e colaboradores* publicaram reações de 5-amino-1*H*-pirazol- 3-substituído com 2-acetilciclopentanona ou 2-etoxi carbonilciclopentanona levando à formação regioseletiva de uma nova série de ciclopentapirazolo[1,5-*a*]pirimidinas com bons rendimentos (**Esquema 21**). Os autores testaram a síntese sob condições térmicas em etanol e irradiação de micro-ondas livre de solvente. Além da diminuição do tempo, o uso de micro-ondas, aumentou significativamente os rendimentos. Outra análise possível foi a formação de isômeros (angular ou linear) dependendo do composto β-dicarbonílico.³¹



R = Me, *t*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

Esquema 21.

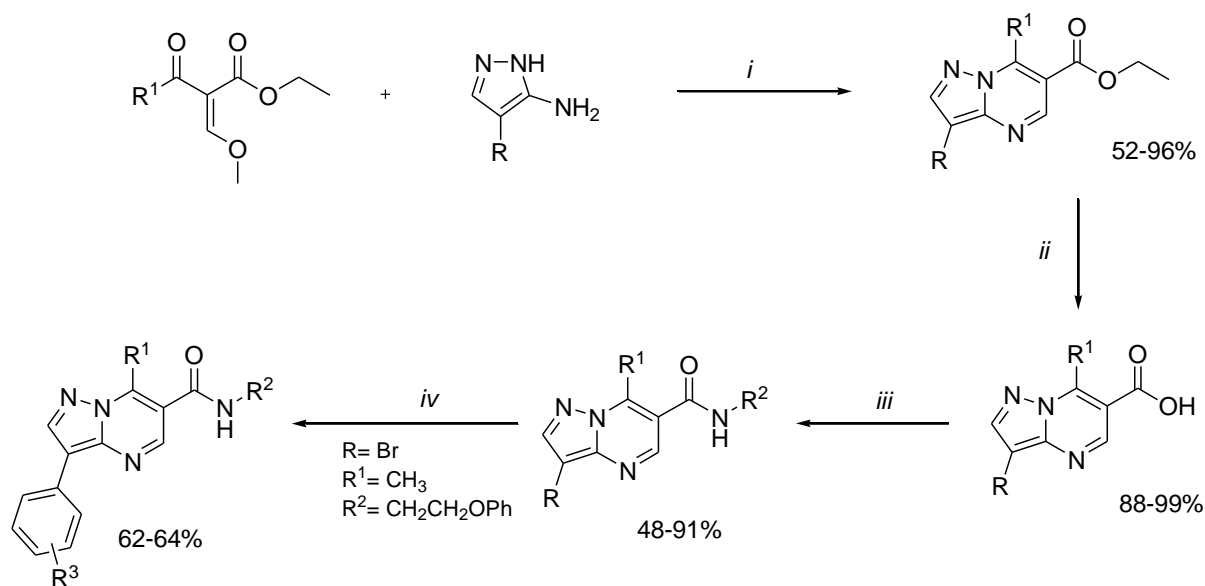
Também em 2012, *Rahmati* mostrou a síntese em um passo de 2-alkil-7-amino-5-aryl-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-6-carbonitrila através da reação de condensação de multicomponentes: aldeído, 3-amino-5-metil-pirazol e malononitrila sob condições de refluxo em etanol sem o uso de qualquer catalisador (**Esquema 22**).³²



R¹ = 4- Me, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-Br, 4-Ph, 3-OCH₃, 2,4-di-OCH₃, 3,4-di-OCH₃

Esquema 22.

Ainda em 2012, *Blad e colaboradores* demonstraram a síntese de novas pirazolopirimidina 3,6,7-substituídas. A via de síntese usada para obter esses compostos, inicia-se com reação de ciclocondensação do 5-amino-1*H*-pirazol com etil-2-(etoximetileno)-3-oxoato em etanol a temperatura de refluxo, resultando na etilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-6-carboxilato em bons rendimentos. Posteriormente, realizaram a hidrólise dos ésteres etílicos com hidróxido de lítio, resultando nos correspondentes ácidos carboxílicos. As pirazolo[1,5-*a*]pirimidina carboxamidas finais foram sintetizadas pelo correspondente ácido e uma variedade de aminas. Finalmente, a pirazolo[1,5-*a*]pirimidina carboxamida contendo R=Br, R¹=CH₃ e R²= CH₂CH₂OPh sofreu reação de Suzuki com vários ácidos arilboronicos, sob irradiação de microondas, resultando em uma nova série de pirazolo[1,5-*a*]pirimidina carboxamidas fenil substituídas (**Esquema 23**).³³



i = EtOH, refluxo, 3h

ii = LiOH, H₂O/MeOH/THF, t.a., 16h

iii = R²NH₂, EDC.HCl, CH₂Cl₂, t.a., 4h

iv = R³B(OH)₂, Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃, Tolueno/H₂O, MO, 150°C, 2h.

R = H, Br, 4-*t*PrPh

R¹ = H, Me, OH, Et, OEt, Pr, Cl

R² = CH₂Ph, (CH₂)₂Ph, (CH₂)₃Ph, (CH₂)₄Ph, (CH₂)₂OPh, (CH₂)₂NHPh

R³ = 2-Me, 3-Me, 4-Me, 4-Et, 3-Cl, 4-Cl, 4-Ph, 3,4-diCl, 4-CF₃, 4-*t*Bu, 4-OMe

Esquema 23.

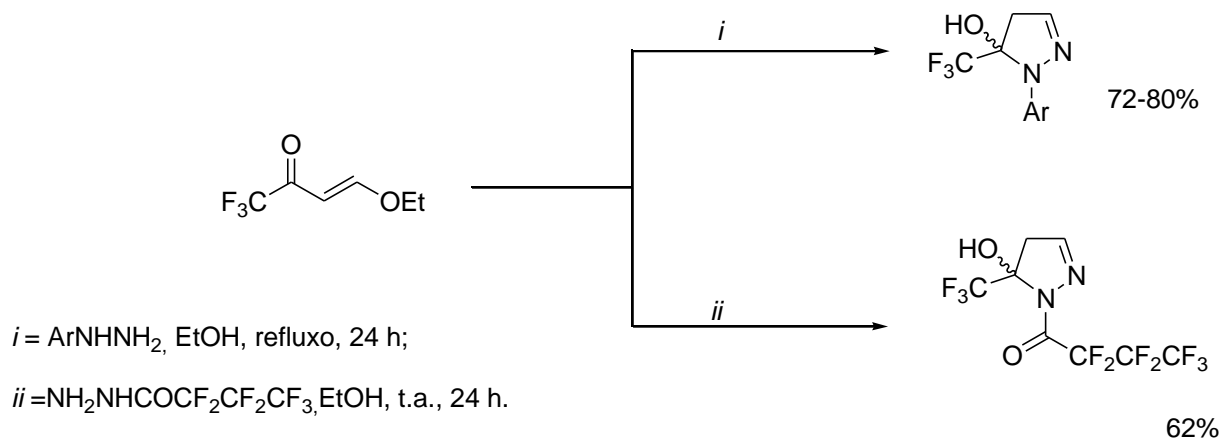
2.4. Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis

A grande maioria dos compostos pirazolínicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3+2], usando blocos [CCC] + [NN]. Também, já foram relatadas outras metodologias como [CCN + CN] e [CNN + CC].

A síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazol geralmente envolve uma reação ciclocondensação de um composto com 1,3-dieletrófilo com uma hidrazina. Em compostos 1,3-dicarbonílicos com hidrazina, ocorre a formação inicial do 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol, que logo após perde uma molécula de água e forma o pirazol. Porém, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N1 ou C5 do anel pirazolínico, é possível obter o isolamento do 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H₂O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico.^{40 34}

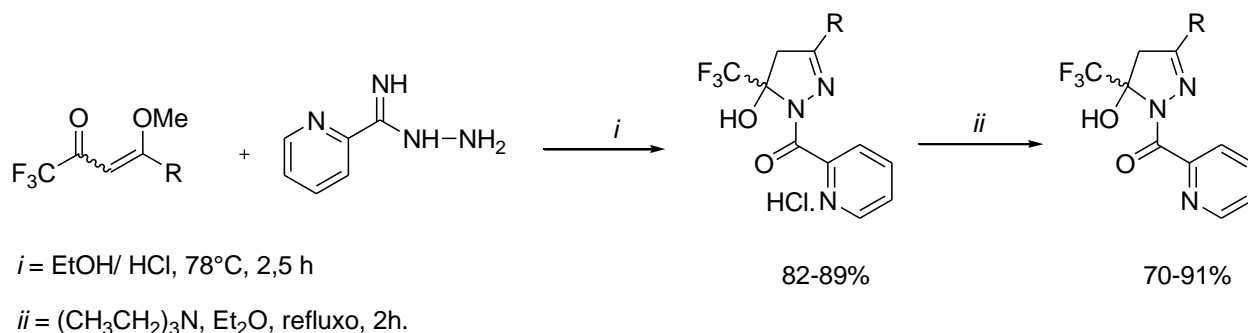
Desta maneira, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos contendo substituintes trialometilas ou uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica.

Song e col. no ano de 2001 demonstraram a síntese de 4,5-diidropirazóis a partir de tetrafluorfenil, pentafluorfenil e heptafluorbutano hidrazina e 4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona. A metodologia utilizada para a tetrafluorfenil hidrazina e pentafluorfenil hidrazina foi refluxo de etanol durante 24 horas. Porém para a obtenção do pirazol a partir da mesma enona e heptafluorbutano hidrazina não foi necessário refluxo e a reação se procedeu à temperatura ambiente (**Esquema 24**).³⁵



Esquema 24.

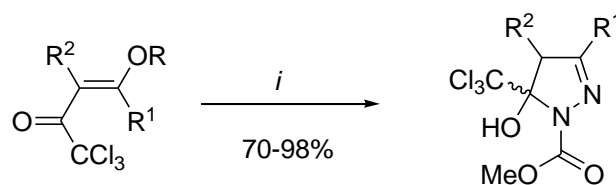
Em 2003, *Bonacorso e colaboradores* preparou uma série de cloretos de 3-aryl-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5diidro-1*H*-piconoilpirazóis em um único passo reacional, a partir da reação entre 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando como solvente uma solução de etanol e ácido clorídrico. Em seguida, esse cloreto sofreu reação com trietilamina sob refluxo de éter dietílico por 2 horas, resultando em novos 4,5-diidro-pirazóis de forma regioespecífica (**Esquema 25**).³⁶



R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

Esquema 25.

Em 2006, *Martins e colaboradores* demonstraram a preparação de novos ésteres etílicos de 5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alque-2onas com metil carboxilato hidrazina (**Esquema 26**). A reação foi realizada em um forno de micro-ondas doméstico sem o uso de nenhum tipo de solvente, levando a formação dos produtos em um curto tempo reacional (6 min), menor do que utilizado no método convencional (24 horas sob refluxo de etanol).³⁷



$i = \text{NH}_2\text{NHC(O)OMe}$, 45W, 50 - 55°C, 6 min

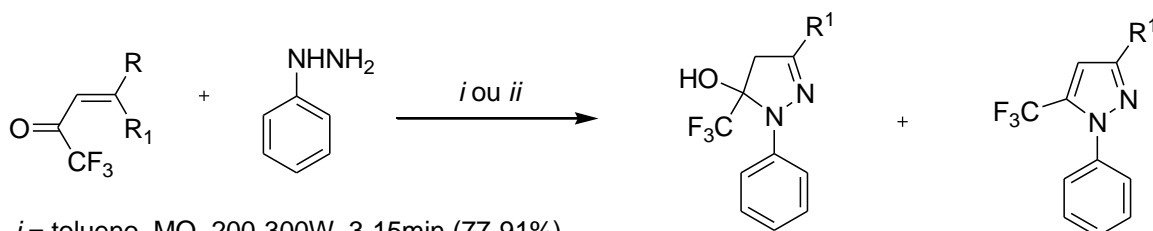
R = Me, Et

R¹ = H, Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, -Pr-, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, Ph, 4-NO₂C₆H₄

R² = H, Me

Esquema 26.

Seguindo o estudo de síntese de pirazóis com uso de irradiação por micro-ondas, no ano de 2007, *Martins e col.* descreveram a síntese de trifluormetilpirazóis empregando a reação de enonas trifluormetiladas e fenilhidrazina e comparando os resultados com método convencional. Os autores relataram que com o uso de micro-ondas, os produtos foram formados em tempos reacionais menores e rendimentos superiores. Em alguns casos, houve a formação da mistura dos 4,5-diidro-pirazóis e pirazóis (**Esquema 27**).³⁸



$i = \text{tolueno}$, MO, 200-300W, 3-15min (77-91%)

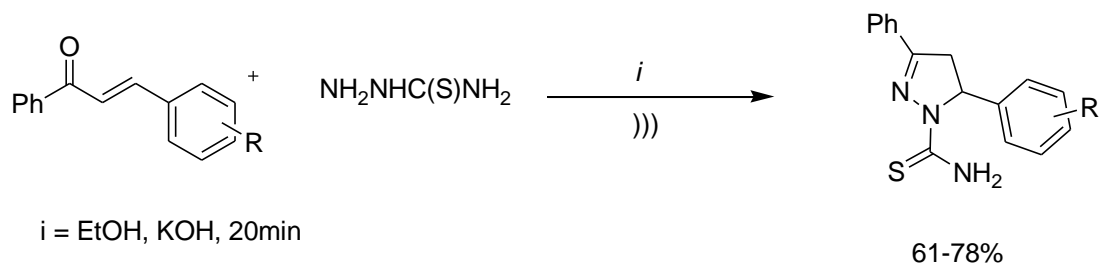
$ii = \text{tolueno}$, refluxo, 4-5 horas (60-73%)

R = Me, Et,

R¹ = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, Ph

Esquema 27.

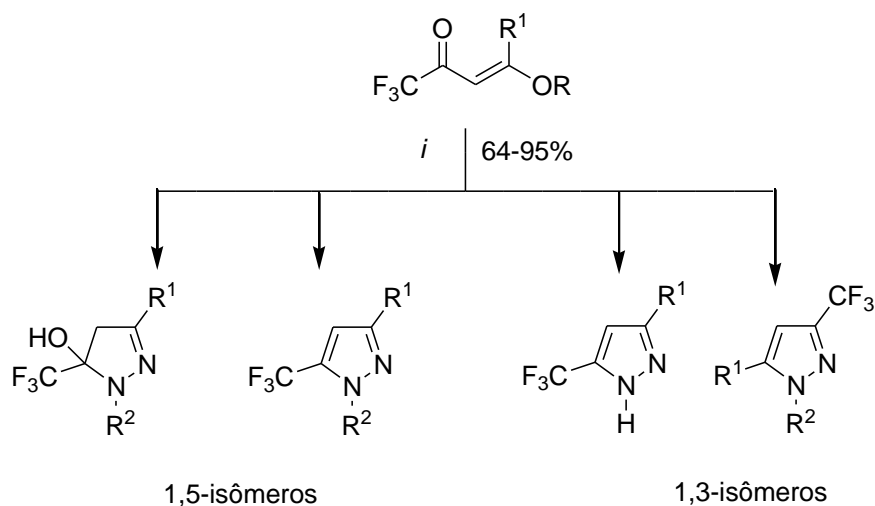
Em 2009, *Pizzuti e col.* publicaram uma síntese limpa de tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis através da condensação de chalconas com tiossemicarbazida em etanol e hidróxido de potássio sob irradiação de ultrassom (**Esquema 28**). As vantagens desse método utilizado são: valores elevados de rendimentos, curto tempo de reação, não há formação de subprodutos e sem uso de cromatografia em coluna.³⁹



R = 2-Me, 2-OMe, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 4-Ph, 3,4-OMe, 2,4-Cl

Esquema 28.

No ano de 2010, *Martins e col.* relataram a síntese de pirazóis trifluormetilados utilizando irradiação micro-ondas doméstico na ausência de solvente e método de aquecimento convencional (**Esquema 29**).⁴⁰



$i = \text{NH}_2\text{NHR}^2, \text{MO}, 50\text{-}200^\circ\text{C}, 1\text{-}12 \text{ min.}$

R = Me, Et

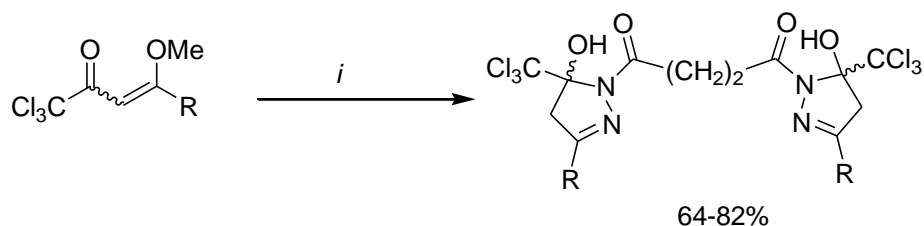
R¹ = H, Me, Ph

R² = Ph, CO₂Me, (CH₂)₂OH

Esquema 29

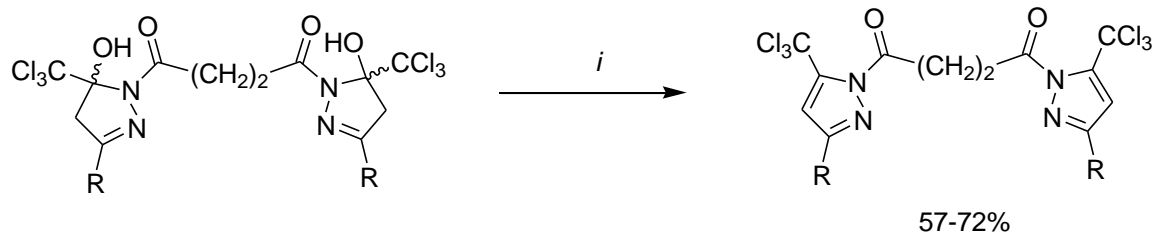
A diferença de reatividade das hidrazinas utilizadas é evidenciada pelo substituinte ligado ao átomo de nitrogênio. Quando o substituinte era um grupo receptor de elétrons, tal como carboxilato de metila, a nucleofilicidade do nitrogênio diminuía, enquanto que com um grupo doador de elétrons, tal como hidroxietila, a nucleofilicidade aumentava. Além disso, foi demonstrado que a temperatura da reação alterou a formação dos produtos, observou-se que o 4,5-diidro-1*H*-pirazol foi obtido em condições moderadas de temperatura e o pirazol aromático formado em condições drásticas de temperatura. Foi possível notar também, que com o uso de micro-ondas os compostos foram obtidos em rendimentos superiores, mostrando que o equipamento foi eficiente para a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e pirazóis através de reações das hidrazinas com 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3- alquen-2-onas.⁴⁰

Bonacorso e colaboradores, em 2011, relataram um processo convencional, utilizando reação de ciclocondensação de 4-metóxi-1,1,1-tricloroalquil-3-en-2-onas com ácido succínico dihidrazina e etanol como solvente para a síntese de uma nova série de bis pirazóis: 1,4-bis(5-(triclorometil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)butano-1,4-dionas (**Esquema 30**) com bons rendimentos e os seus respectivos derivados desidratados a partir de reação de desidratação, empregando cloreto de tionila e piridina em meio de benzeno (**Esquema 31**).⁴¹



R = Me, Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-furil, 2-tienil

Esquema 30.

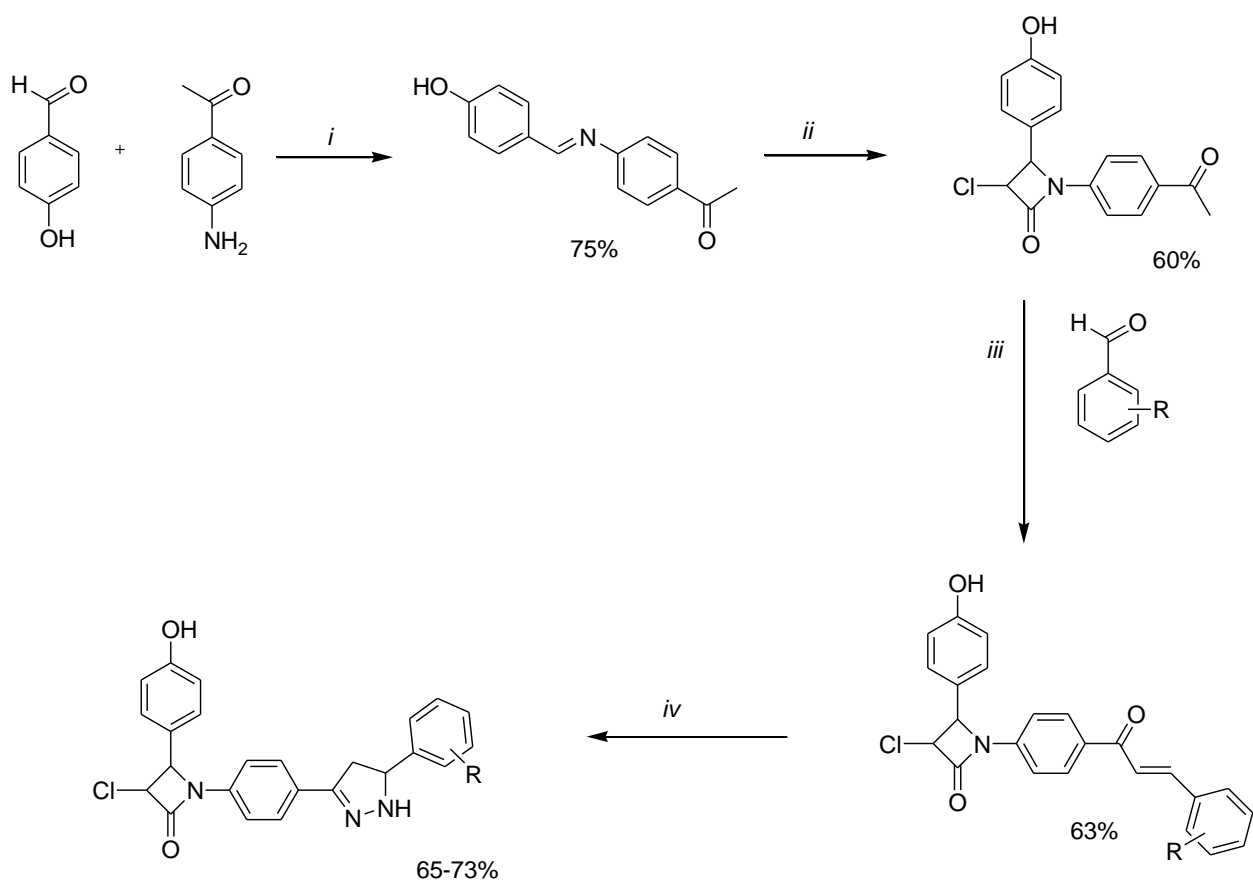


$i = \text{SOCl}_2, \text{Py}, \text{Benzeno}, 0 - 80^\circ\text{C}, 1\text{h}$

$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Esquema 31.

Em 2012, *Shah e col.* demonstraram uma nova série de 3-cloro-1-{4-[5-(fenilsubstituído)-4,5-diidro-pirazol-3-il]fenil}-4-(4-hidróxifenil) azetidín-2-ona e testaram a atividade antibacteriana e antifúngica por método de diluição em caldo. Para a síntese dos 4,5-diidro-pirazóis foram necessários quatro passos reacionais, sendo que a última etapa foi a reação entre 3-cloro-1-{4-[3-(fenilsubstituído)prop-2-enoil]fenil}-4-(4-hidróxifenil)azetidín-2-one com hidrato de hidrazina (**Esquema 32**). Os compostos contendo ligação tipo cloro-fenil apresentaram maior atividade antimicrobiana.⁴²



i = metanol, 50°C, 5min, t.a., 24h.

ii = benzeno, cloreto de cloroacetil, trietilamina, refluxo, 7h.

iii = etanol, NaOH 2%, refluxo, 10h.

iv = hidrato de hidrazina 99%, etanol, refluxo, 3h.

R = 2-OH, 2-Cl, 3-NO₂, 4-Cl, 4-OH, 3-OMe, 3,4-(OMe)₂, 4-N(CH₃)₂

Esquema 32.

Apresentação e Discussão dos Resultados

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentado, inicialmente, a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Em seguida será apresentada a metodologia sintética, onde serão discutidos às condições reacionais, purificação e caracterização das moléculas propostas. Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e esquemas.

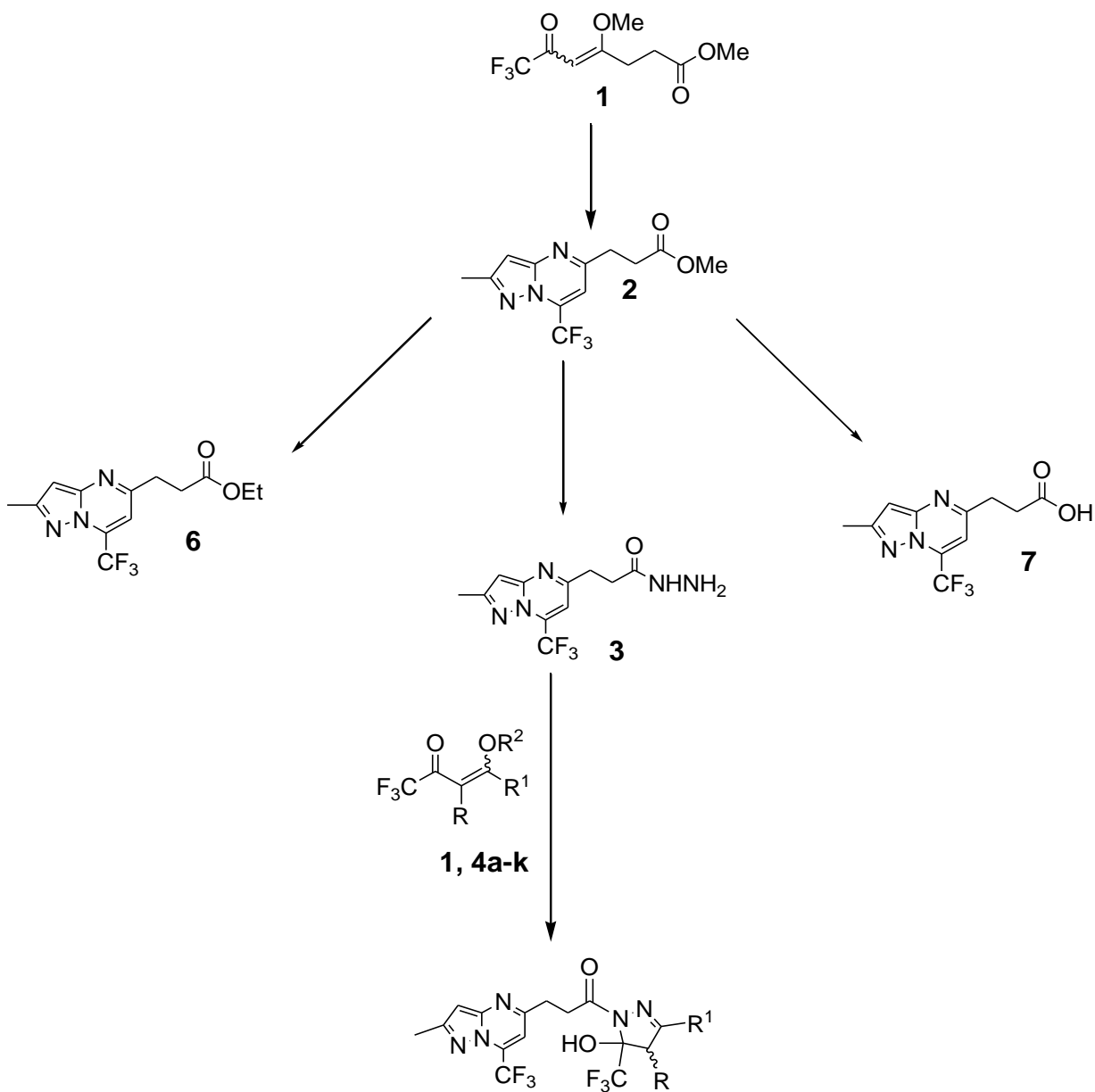
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

3.1.1 Numeração dos compostos

Foram utilizados os seguintes critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação:

- (a) Sequencia de números: os compostos tiveram sua numeração de **1** a **7**, sendo **1** o composto 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila, número **2** para o éster metílico, **3** para hidrazida, **4** para as β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas, **5** para os respectivos bi-heterociclos, **6** para o éster etílico e **7** para o ácido carboxílico.
- (b) Sequencia de letras: referente ao R, R¹ e R², sendo todos esses substituintes correspondente da β -alcoxiviniltrifluormetil cetona utilizada.

O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado no **Esquema 33**.



5a-l

| | a | b | c | d | e | f | g |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|---|--|---|
| R | H | H | H | H | H | H | H |
| R¹ | H | Me | OEt | Ph | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | (CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ |
| R² | Et | Me | Et | Me | Me | Me | Me |

| | h | i | j | k | l |
|----------------------|---|------------------------------------|----------|----------|--|
| R | H | | Me | | H |
| R¹ | (CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂ | -(CH ₂) ₄ - | | Ph | (CH ₂) ₂ CO ₂ Me |
| R² | Me | Me | Me | Me | Me |

Esquema 33

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e está descrita nas **Tabelas 1, 2 e 3** assim como a numeração adotada ao longo da dissertação.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos **2, 3, 5a-c**

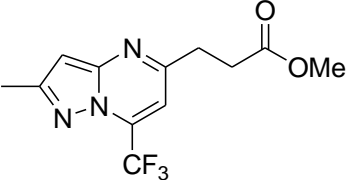
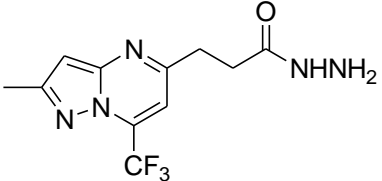
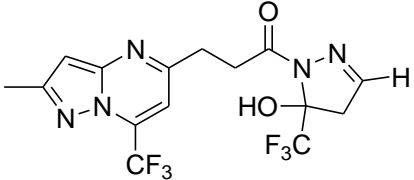
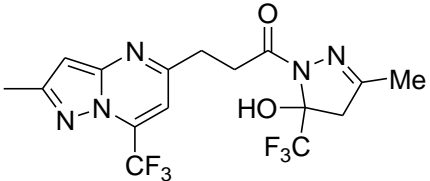
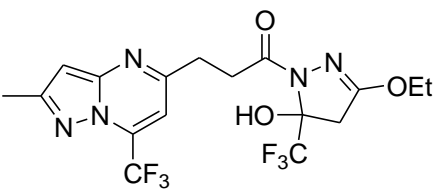
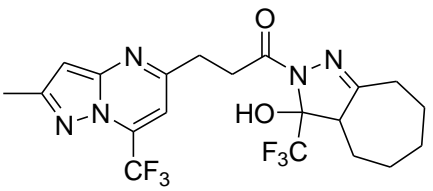
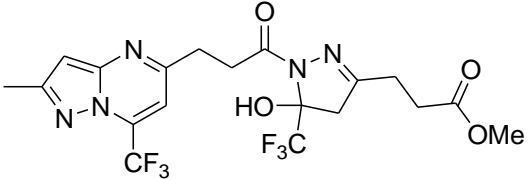
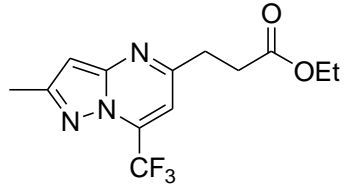
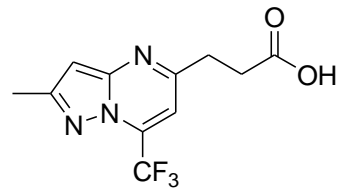
| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|---|-----------|---|
|  | 2 | 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina |
|  | 3 | 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanohidrazina |
|  | 5a | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina |
|  | 5b | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina |
|  | 5c | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-metóxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]-2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina |

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos **5d-j**.

| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|----------|-----------|--|
| | 5d | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5e | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5f | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5g | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5h | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-(4-metilpent-3-enil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5i | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-ciclohexil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
| | 5j | 5-[(5-trifluormetil)-4-metil-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |

Tabela 3: Nomenclatura dos compostos **5k-l, 6, 7**

| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|--|-----------|---|
|  | 5k | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-cicloheptil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
|  | 5l | 5-[(5-trifluormetil)-5-hidróxi-3-(propanoato-3-il de metila)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-1-propan-1-ona-3-il]- 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
|  | 6 | 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina |
|  | 7 | ácido 3-[(2-metil-7-trifluormetil)pirazolo [1,5- <i>a</i>]pirimidin-5-il] propanóico |

3.2 Obtenção dos precursores 1 e 4 a-k.

O Ácido 4-oxopentanoico conhecido como Ácido Levulínico (**Figura 11**) é um composto de origem natural, resultante do processamento químico da celulose. A molécula do ácido levulínico apresenta um grande potencial sintético, pois contém dois centros eletrofílicos de alta reatividade: a carboxila do ácido (C1) e a carbonila cetônica (C4). Deste modo, esse ácido é um importante intermediário sintético.

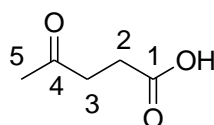
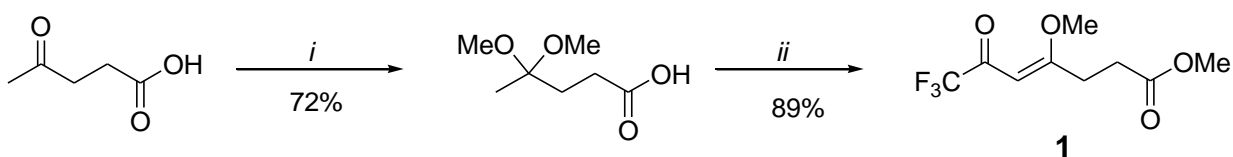


Figura 11: Estrutura do ácido levulínico

O ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção do precursor 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**), através de uma reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enol éter gerado *in situ* (**Esquema 34**).



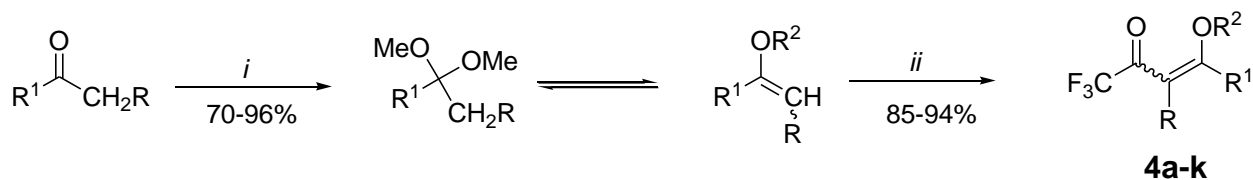
i = CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, t.a., 24h

ii = F₃CCOOCOCF₃, Py, CHCl₃ seco, -10 a 0°C, 20h, t.a.

Esquema 34.

Os demais precursores (**4a-k**) foram sintetizados utilizando cetonas alquílicas e arílicas também sintetizadas através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal, com anidrido

trifluoracético e para alguns casos, quando o enol éter está disponível comercialmente, pela acilação direta de enoléteres conforme procedimentos já estabelecidos em nossos laboratórios (**Esquema 35**).^{43 a-g}



i = CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, t.a., 24h

ii = F₃CCOOCOCF₃, Py, CHCl₃ seco, -10 a 0°C, 20h, t.a.

R = H, Me

R¹ = H, Me, OEt, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, (CH₂)₂C₆H₄, (CH₂)₂CH=C(CH₃)₂, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-

R² = Me, Et

Esquema 35

3.3 Síntese da pirazolo[1,5-*a*]pirimidina 2.

Como já mencionado nesta dissertação, uma das mais importantes aplicações de aminopirazóis é sua utilização como precursor na síntese de anéis condensados. Assim, foi proposta a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidina a partir da ciclocondensação entre a β-alcoxiviniltrifluormetil cetona derivada do ácido levulínico, 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) e 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol.

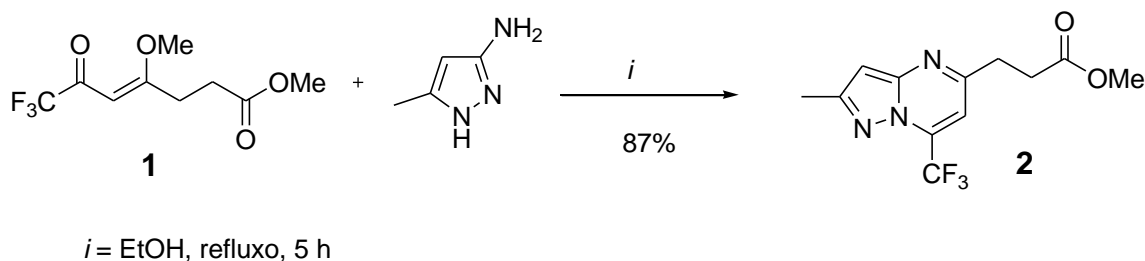
A primeira condição baseou-se na metodologia descrita por *Martins e col.*²⁷ no qual foi descrito a reação do 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol com diferentes 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas em refluxo de ácido acético por 16 horas resultando em pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas com bons rendimentos. Buscando um aprimoramento das condições reacionais, foi estudada primeiramente a variação do tempo para a obtenção do composto **2**. A reação foi feita em refluxo de ácido acético por 5 horas, no entanto observou-se diminuição no rendimento.

Em seguida, buscou-se então a mudança do solvente, empregando etanol em refluxo por 5 horas e observou-se que com a mudança no solvente, houve um aumento significativo no rendimento. Na tentativa de reduzir ainda mais o tempo reacional, a reação foi testada em refluxo de etanol por 3 horas, porém, houve uma diminuição no rendimento (**Tabela 4**).

Tabela 4: Condições reacionais para a obtenção do composto **2**.

| Entrada | Solvente | Temperatura | Tempo | Rendimento |
|----------|---------------|----------------|------------|------------|
| 1 | Ác. acético | refluxo | 16 h | 80% |
| 2 | Ác. acético | refluxo | 5 h | 76% |
| 3 | etanol | refluxo | 5 h | 87% |
| 4 | etanol | refluxo | 3 h | 75% |

Com base nas análises das reações de otimização reacionais, a condição reacional escolhida para sintetizar 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**2**) foi refluxo de etanol por 5 horas. O composto apresentou rendimento satisfatório de 87% (**Esquema 36**).



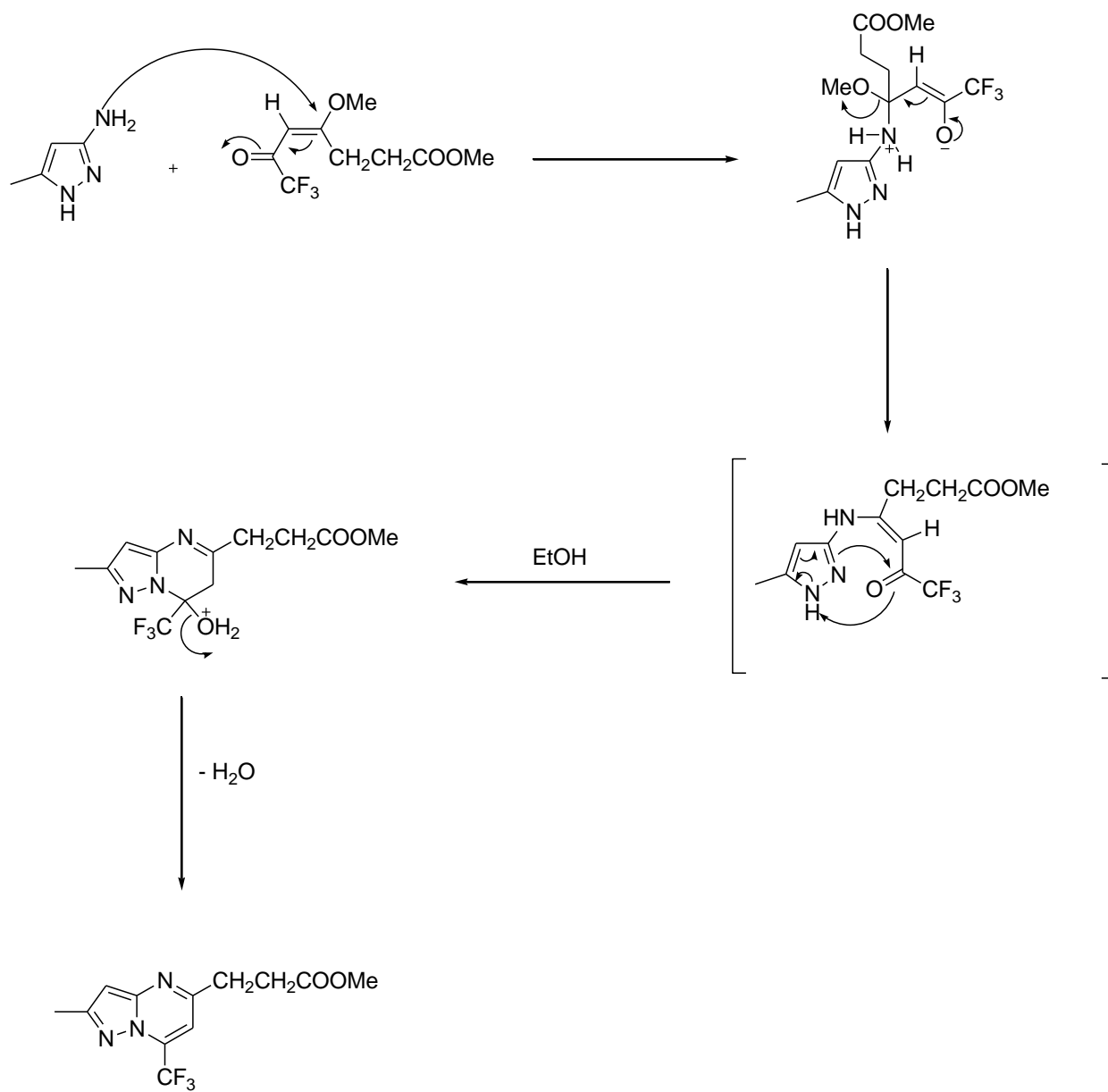
Esquema 36.

Além do maior rendimento, o uso de etanol traz algumas vantagens à metodologia como a diminuição da temperatura reacional, diminuindo a possibilidade de reações de decomposição; a maior acidez do ácido poderia protonar o dinucleófilo e diminuir a velocidade da ciclocondensação e o etanol é um solvente mais ecológico, pois não diminui o pH das águas naturais.

3.3.1. Mecanismo proposto para a obtenção do composto 2.

O 3-amino -5-metil- 1*H*-pirazol possui três centros nucleofílicos com reatividade diferenciada: o nitrogênio pirazolínico N1, o nitrogênio do grupo amino (NH₂) e o carbono C4. O mecanismo ocorre com o ataque inicial do nitrogênio do grupo amino ao carbono β do 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato formando a enaminona intermediária. Após ocorre adição nucleofílica intramolecular do nitrogênio do anel pirazolínico ao carbono carbonílico com subsequente eliminação de uma molécula de água. Este mecanismo está ilustrado no **Esquema 37**.

A reação foi altamente regioseletiva e houve apenas a formação de um isômero pirazolo[1,5-*a*]pirimidina. Essa regioseletividade pode ser explicada em termos de diferença de nucleofilicidade dos átomos de nitrogênio do grupo NH₂ (mole) e do N1 do anel pirazolínico (duro), juntamente com a diferença de eletrofilicidade do carbono β (mole) e o carbono carbonílico (duro) da 1,2 enona.



Esquema 37.

3.3.2. Identificação estrutural do composto 2

A identificação do composto **2** foi feita através de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F além de espectrometria de massas. A atribuição de sinais foi feita a partir de dados contidos na literatura.²⁷

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 12**) apresenta dois singletos referente aos prótons vinílicos H6 e H3 do anel pirazolopirimidínico com deslocamento químico (δ) 6,98 ppm e δ 6,51 ppm, respectivamente. O espectro apresenta o singlete referente aos hidrogênios da metoxila do propanoato, com δ 3,69 ppm. Foi observado o sinal dos hidrogênios das duas metilenas do propanoato que apresentaram-se como dois tripletos com δ 3,19 ppm ($J_{\text{HH}} = 7,08$ Hz) e 2,90 ppm ($J_{\text{HH}} = 7,01$ Hz). O espectro apresenta também o singlete referente aos hidrogênios da metila do anel com δ 2,54 ppm.

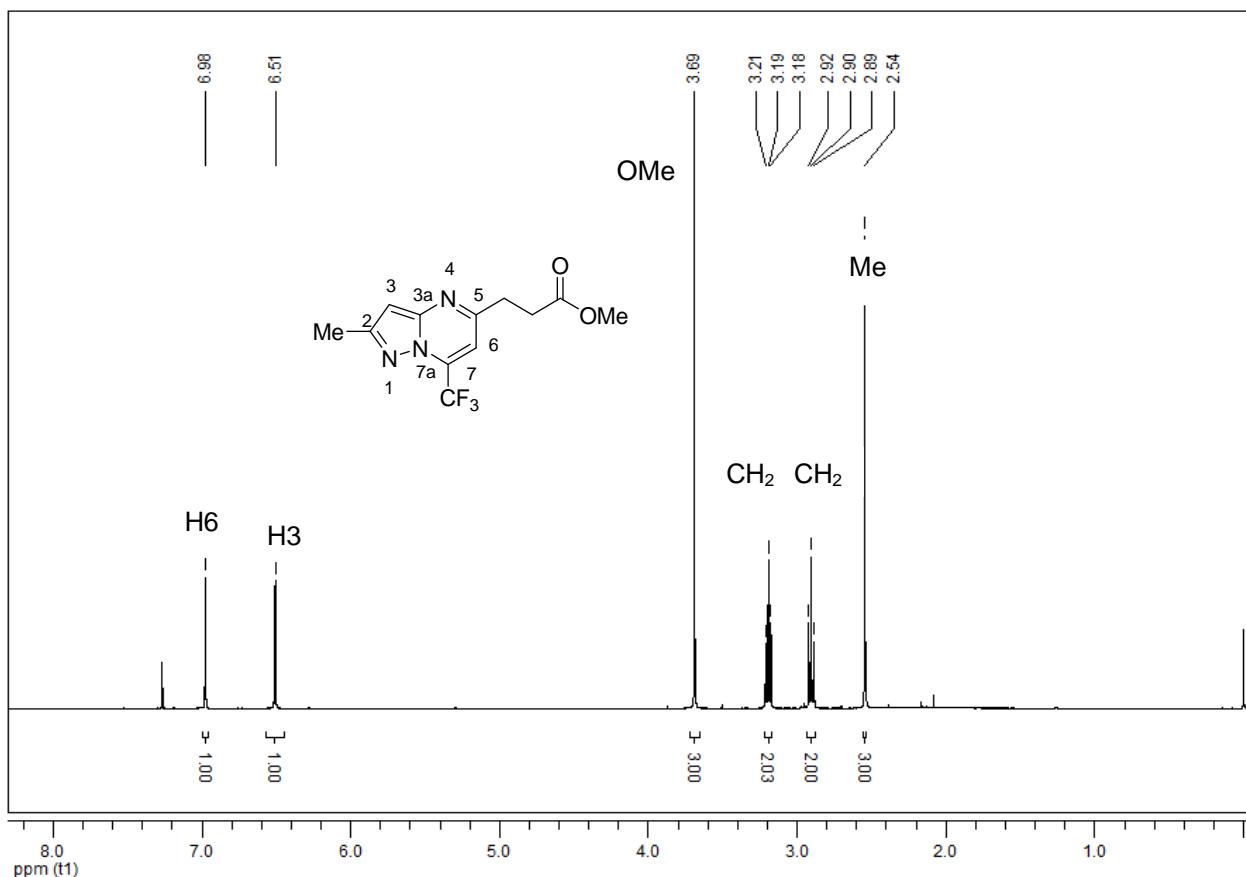


Figura 12: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **2**.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 13**) do composto **2** apresenta o sinal da metila em 14,6 ppm. Os sinais referentes as duas metilenas apresentaram-se em 31,2 e 32,5 ppm e o sinal referente à metoxila do grupamento propanoato em 51,7 ppm. O sinal do C3 do anel apresentou-se em 96,8 ppm. O carbono do agrupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 119,5 ppm com uma constante de acoplamento de 274,4 Hz, assim como para o C6 e C7, com δ 105,6 ppm ($J_{\text{C-F}} = 4,17$ Hz) e δ 133,2 ppm ($J_{\text{C-F}} = 37,08$ Hz), respectivamente. O espectro apresenta ainda, os sinais referentes aos carbonos C2 em 150,1 ppm, C3a em 156,4 ppm e C5 em 159,1 ppm. O sinal referente à carbonila do grupamento éster do propanoato apresenta-se com deslocamento químico de 172,8 ppm.

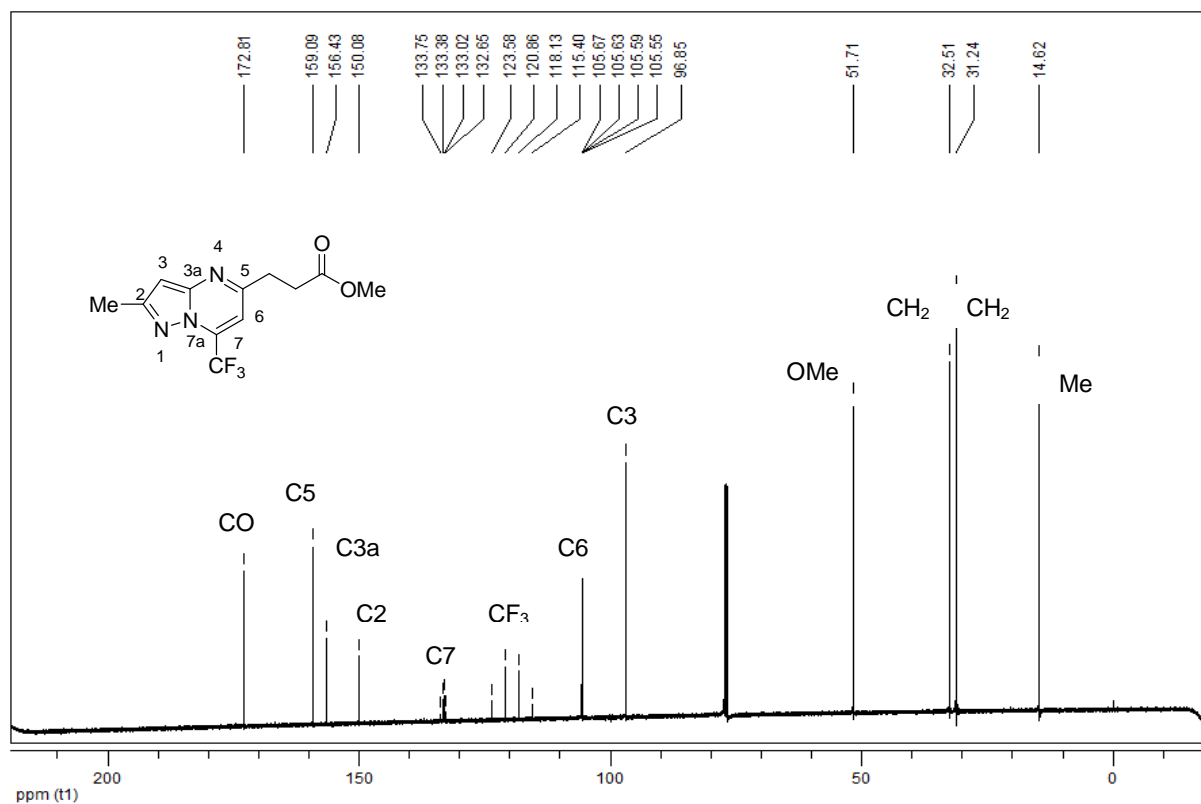


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **2**

O espectro de RMN de ^{19}F do composto **2** (Figura 14), tendo o fluorbenzeno como referência externa, apresentou um sinal de -68,92 ppm referente aos átomos de flúor do CF_3 .

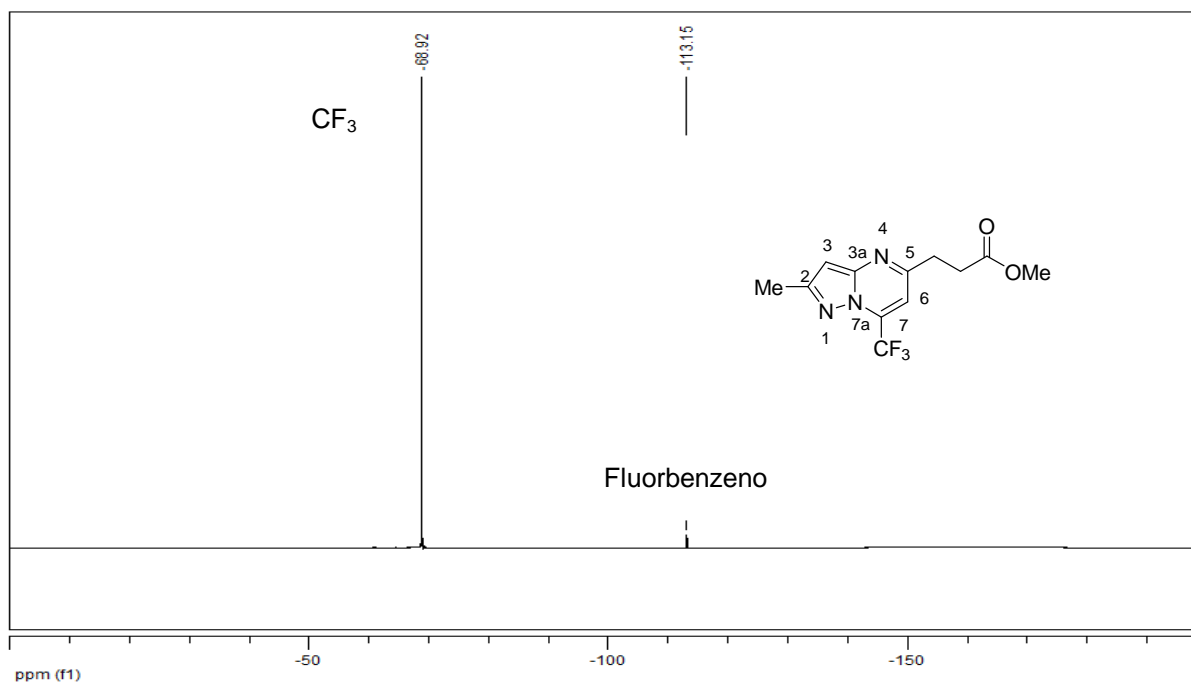


Figura 14: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **2**

A Tabela 5 mostra os dados de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto **2**.

Tabela 5: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto **2**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ $\delta(\text{ppm})$ (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ $\delta(\text{ppm})$ (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN $^{19}\text{F}^a$ $\delta(\text{ppm})$ |
|----------|---|---|---|
| 2 | 2,54 (s, 3H, CH_3); 2,90 (t, 2H, $J_{\text{HH}}=7,08$, CH_2); 3,19 (t, 2H, $J_{\text{HH}}=7,01$, CH_2); 3,69 (s, 3H, OMe); 6,51 (s, 1H, H3); 6,98 (s, 1H, H6) | 14,6 (CH_3); 31,2 (CH_2); 32,5 (CH_2); 51,7 (OMe); 96,8 (C3); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,17$, C6); 119,5 (q, $J_{\text{CF}}=274,44$, CF $_3$); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=37,08$, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159, 1 (C5); 172,8 (CO); | -68,92 |

^a amostra em CDCl_3

A estrutura do composto **2** foi identificada também por espectrometria de massas LC/MS/MS no qual pode ser observado o pico referente ao íon molecular (M + H)⁺ (**Figura 15**). A **Tabela 6** apresenta os dados físicos do composto.

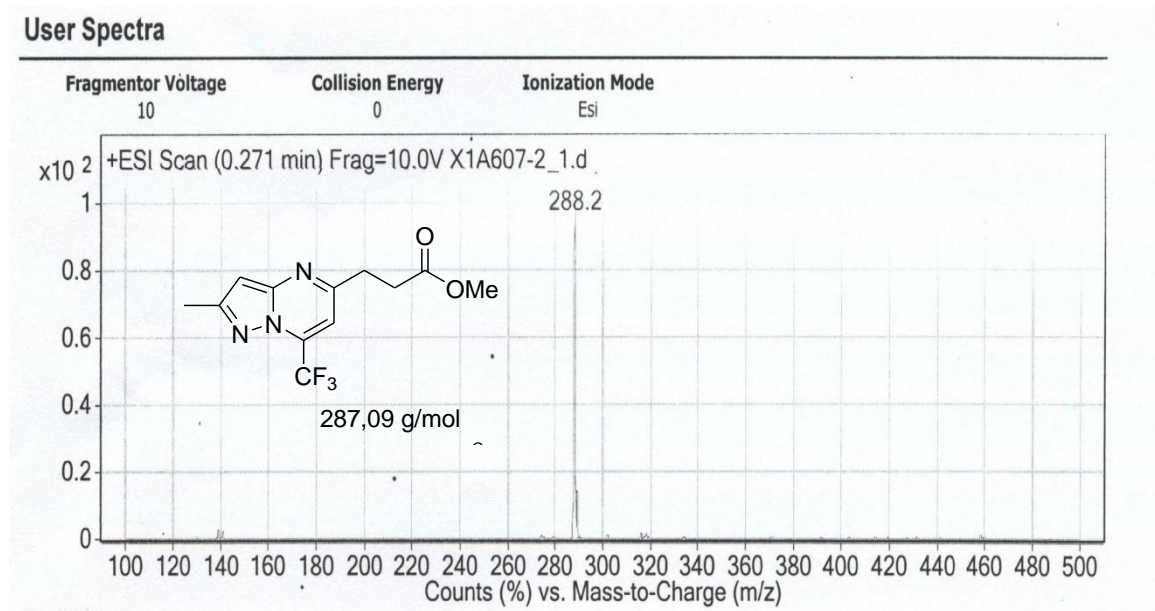


Figura 15: Espectro de massa do composto **2**.

Tabela 6: Dados físicos do composto **2**.

| Composto | Fórmula Molecular Massa (g.mol ⁻¹) | Massa exp. (m/z) / [(M + H)] ⁺ | p.f. (°C) |
|----------|--|--|----------------|
| 2 | C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂ 287,09 | 288,2 ^a | 114, 5 - 116,9 |

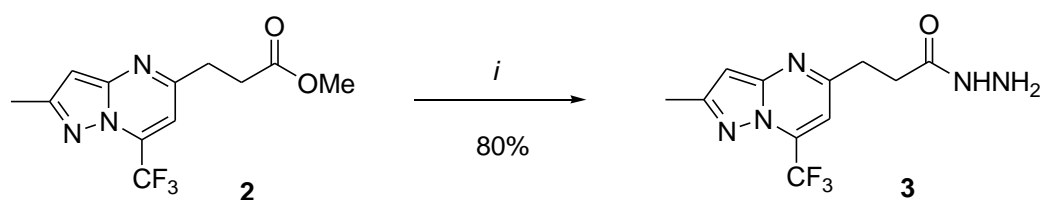
^a amostra em CHCl₃

3.4 Síntese da hidrazida 3

Continuando o estudo, o próximo passo foi explorar a reatividade do éster sintetizado, realizando reação de formação de hidrazida.

Para obtenção da hidrazida **3**, utilizou-se como base a metodologia descrita por *Martins e colaboradores*⁴⁴, que sintetizaram hidrazida a partir do éster derivado do ácido salicílico sob refluxo de etanol por 2 horas resultando em um rendimento de 78%.

O composto **3**, foi submetido à reação na presença de monohidrato de hidrazina sob refluxo de metanol durante 5 h, utilizando-se a proporção de 1:2,5 equivalentes de éster e monohidrato de hidrazina, respectivamente, obtendo-se o produto desejado com 80% de rendimento (**Esquema 38**).



Esquema 38.

Tabela 7: Condições reacionais para a obtenção do composto **3**.

| Entrada | Proporção de reagentes 2: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | Solvente | Tempo (h) | Rendimento |
|----------|--|----------------|--------------|------------|
| 1 | 1:2 | metanol | 2 | a |
| 2 | 1:2,5 | metanol | 2 | b |
| 3 | 1:2,5 | metanol | 5 | 80% |
| 4 | 1:2,5 | metanol | 6 | b |
| 5 | 1:2,5 | metanol | 20 | b |
| 6 | 1:2,5 | metanol | 24 | b |
| 7 | 1:2,5 | etanol | 5 | b |

^a Sem formação do composto **3**

^b Mistura de material de partida **2** e produto **3**.

Primeiramente, testou-se a reação utilizando 1:2 de éster e monohidrato de hidrazina, em metanol, sob refluxo de 2 horas, porém observou-se que não houve a formação do produto desejado. Então, testou-se o aumento da proporção de reagentes, utilizando 1:2,5, e observou-se através de espectros de RMN uma mistura de produto e material de partida na proporção de aproximadamente 1:1. Mantendo ainda a mesma proporção de reagentes, testou-se o aumento do tempo reacional, utilizando 5 horas, verificando assim a formação da hidrazida com 80% de rendimento.

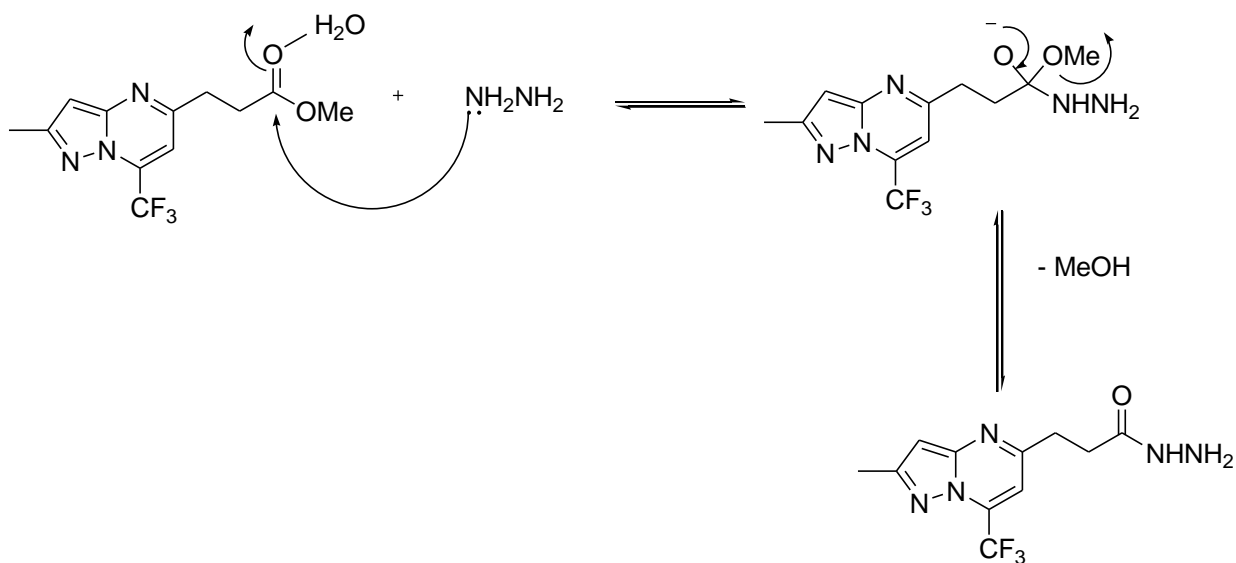
No intuito de obter uma condição reacional satisfatória e com bons rendimentos, foram testados outros tempos reacionais: 6, 20 e 24 horas e observou-se que não ocorreu a conversão completa e sim uma mistura de material de partida e hidrazida (separados por coluna cromatográfica e identificados por RMN ^1H) como mostra a **Tabela 7**. Possivelmente, essa mistura pode ter ocorrido, devido ao fato de que após a formação da hidrazida, com o passar do tempo, ela percorra o caminho de volta sofrendo a metanólise e formando novamente o éster.

Também testou-se a utilização de etanol como solvente, porém não obteve-se resultado satisfatório. Sendo assim, a condição reacional utilizada foi de refluxo de metanol durante 5 horas utilizando a proporção de reagentes de 1:2,5 de éster: hidrazina.

Para purificação, lavou-se a hidrazida com água destilada, obtendo-se a hidrazida **3** como um sólido branco.

3.4.1. Mecanismo para a obtenção do composto 3.

Para a síntese do composto **3** utilizou-se a reação de hidrazinólise do éster **2** com monohidrato de hidrazina, que compreende a reação mais comumente empregada para a síntese de hidrazidas (**Esquema 39**).



Esquema 39.

3.4.2. Identificação estrutural da hidrazida **3**

A identificação do composto **3** foi feita através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e espectrometria de massas. A atribuição de sinais foi baseada a partir do composto **2**, sendo que a formação do composto foi confirmada nos espectros de RMN através do desaparecimento do sinal referente ao grupamento metoxila do éster **2** e o aparecimento dos sinais dos hidrogênios do NHNH_2 da hidrazida **3**.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **3** (**Figura 16**) apresenta um singlete referente ao NH com deslocamento químico (δ) 7,14 ppm. Em 6,98 ppm um singlete referente ao H6 do anel pirimidínico e outro singlete em 6,50 ppm referente ao H3. Foi observado também o sinal dos hidrogênios das duas metilenas que apresentaram-se como dois tripletos com δ 3,24 e 2,73 ppm. Em 3,01 ppm observou-se um singlete referente ao NH_2 e um singlete em 2,54 ppm referente a metila do anel.

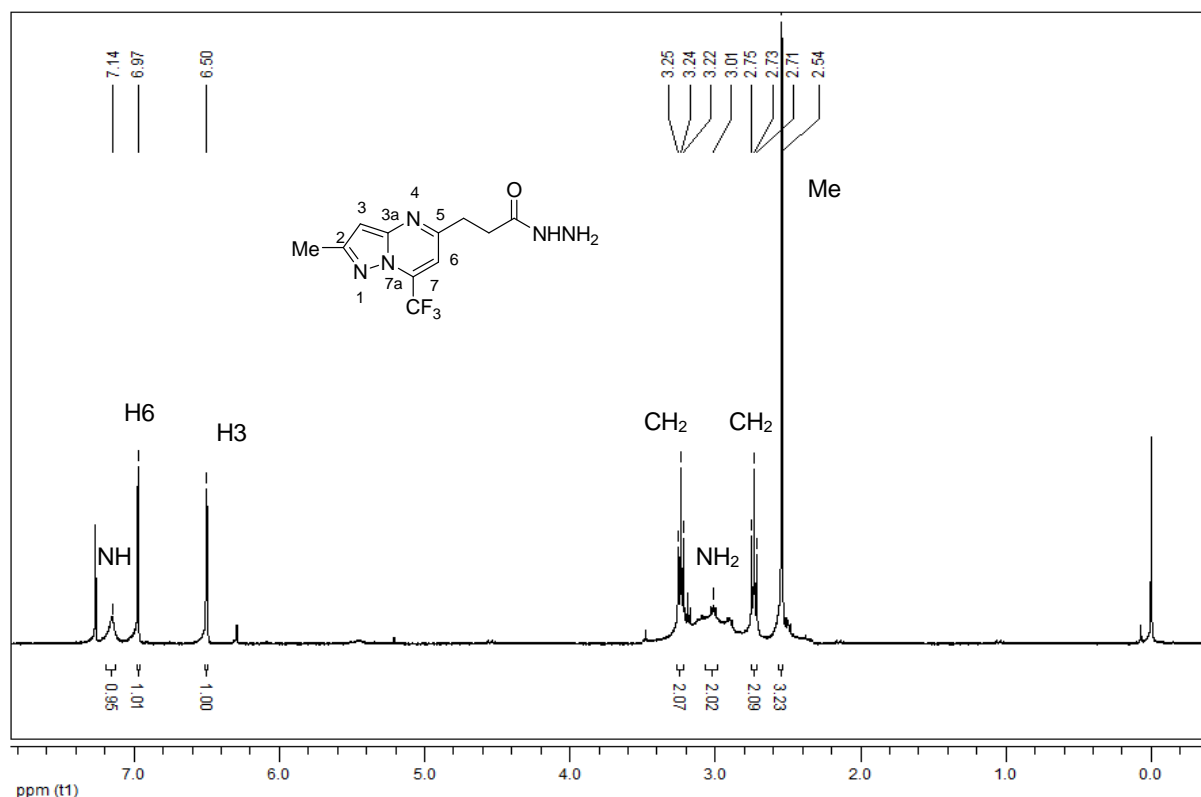


Figura 16: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **3**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** (Figura 17) observou-se o sinal da metila do anel em 14,6 ppm e em 31,4 e 32,7 ppm pode ser observado os carbonos referentes às duas metilenas. O carbono C3 do anel apresentou um sinal com deslocamento em 96,8 ppm. O carbono do grupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 119,5 ppm ($J_{\text{C-F}} = 274,4$ Hz). Os carbonos C6 e C7 também apresentaram-se como quartetos com 105,7 ppm ($J_{\text{C-F}} = 4,15$ Hz) e 133,4 ppm ($J_{\text{C-F}} = 37,2$ Hz), respectivamente.

O carbono do C2 do anel pirazolopirimidinico apareceu em 150,0 ppm e o carbono C3a apresentou-se 156,5 ppm. Observou-se também a presença de um sinal em 159,3 ppm referente ao C5. E finalmente, em 172,9 ppm, o sinal referente ao carbono carbonílico.

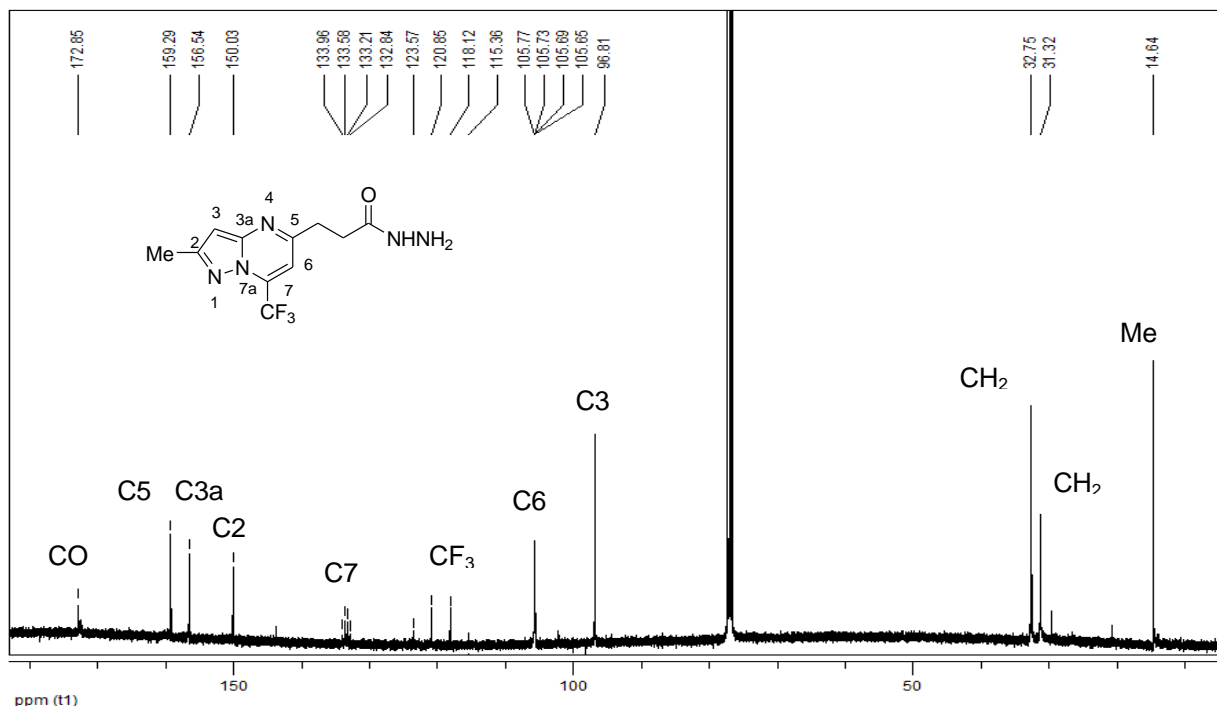


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3**.

O espectro de RMN de ^{19}F do composto **3** (Figura 18), tendo o fluorbenzeno como referência externa, apresentou um sinal de -61,86 ppm referente aos átomos de flúor do CF_3 .

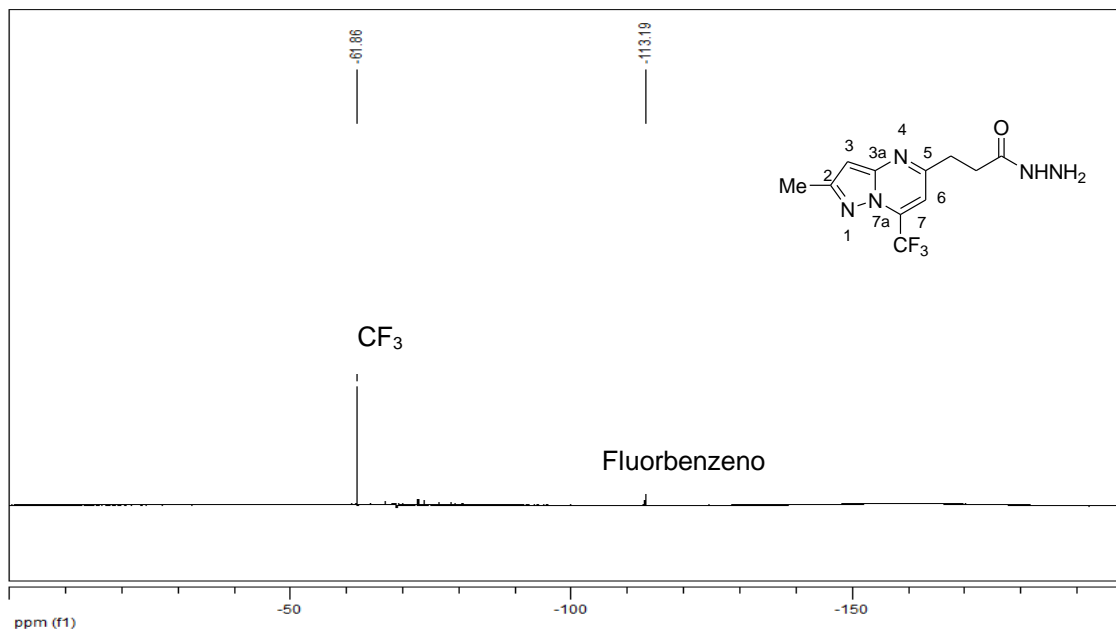


Figura 18: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **3**.

A Tabela 8 mostra os dados de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto **3**.

Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F do composto **3**.

| Composto | RMN ^1H ^a $\delta(\text{ppm})$ (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN ^{13}C ^a $\delta(\text{ppm})$ (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN ^{19}F ^a $\delta(\text{ppm})$ |
|----------|---|---|--|
| 3 | 2,54 (s, 3H, CH_3); 2,73 (t, 2H, , $J_{\text{HH}} = 6,93$, CH_2); 3,01 (s, 2H, NH_2); 3,24 (t, 2H, , $J_{\text{HH}} = 6,93$, CH_2); 6,50 (s, 1H, H3); 6,98 (s, 1H, H6); 7,14 (s, 1H, NH) | 14,6 (CH_3); 31,4 (CH_2); 32,7 (CH_2); 96,8 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}} = 4,15$, C6); 119,5 (q, $J_{\text{CF}} = 274,4$, CF_3); 133,4 (q, $J_{\text{CF}} = 37,28$, C7); 150,0 (C2); 156,5 (C3a); 159,3 (C5); 172,9 (CO) | -61,86 |

^a amostra em CDCl_3

A estrutura do composto **3** foi analisada inclusive por espectrometria de massas LC/MS/MS, (**Figura 19**) no qual observou-se o pico referente ao íon molecular mais um átomo de sódio $[(M + Na)]^+$ A **Tabela 9** apresenta as propriedades físicas do composto **3**.

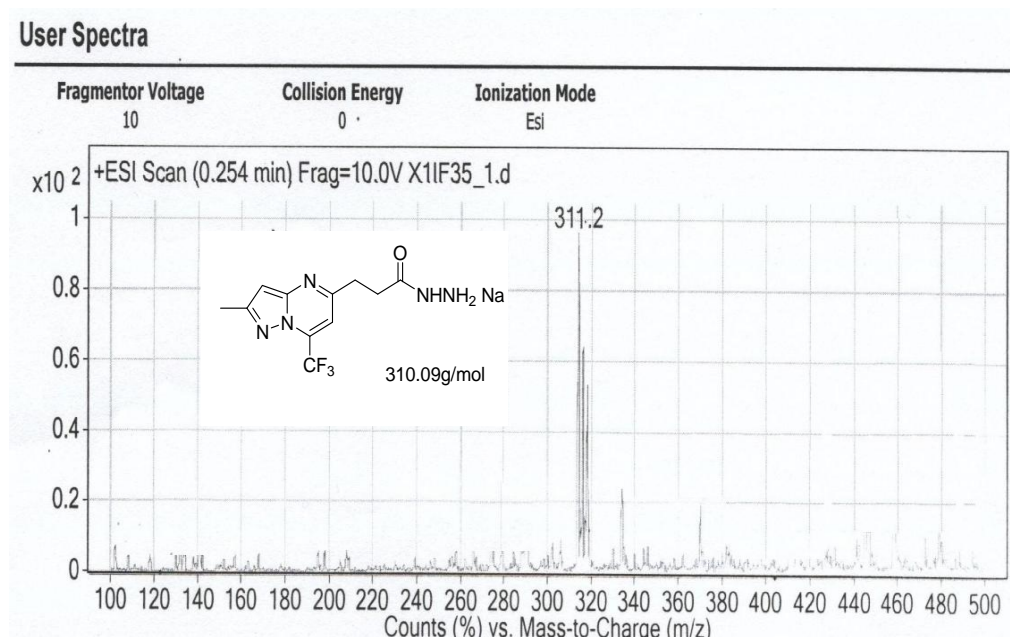


Figura 19: Espectro de massa do composto **3**.

Tabela 9: Propriedades Físicas do composto **3**.

| Composto | Fórmula Molecular Massa (g.mol ⁻¹) | Massa exp. (m/z) / [(M + Na)] ⁺ | Ponto de fusão (°C) |
|----------|--|---|---------------------|
| 3 | C ₁₁ H ₁₂ F ₃ N ₅ O 287,1 | 311,2 ^a | 179,8-182,0 |

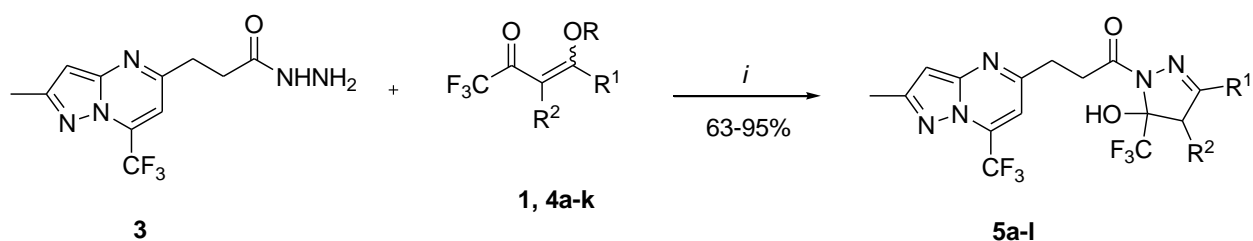
^a amostra em CHCl₃

3.5. Síntese dos bi-heterociclos 5a-l

A síntese de pirazóis vem sendo bastante explorada pelo NUQUIMHE^{37,38,40,41}. A obtenção de pirazóis na forma regioseletiva ainda é difícil, pois pode resultar nas duas formas regioisoméricas (-1,5 e -1,3), assim o uso de β -enaminona como 1,3-dieletrófilico é uma importante estratégia para a obtenção desse heterociclo.

Como proposto nos objetivos dessa dissertação, foram obtidos compostos bi-heterociclos, através de reação de ciclocondensação do tipo [3+2] entre a hidrazida **3** e diferentes β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas.

A ciclocondensação da hidrazida **3** com as 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3- alquen-2-onas (**1, 4a-k**) foi realizada em etanol a 50°C por 16 h (**Esquema 40**).



i = EtOH, 50°C, 16h

R=H, Me, Et

R¹= H, Me, Et, Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, (CH₂)₂C₆H₄,
(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂, (CH₂)₂CO₂Me, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅

R²= H, Me

Esquema 40.

Uma série de reações testes foram realizadas para encontrar a melhor condição reacional, utilizando a hidrazida **3** e a enona **4a**, a fim de obter o composto **5a**. Após foi estendido para o restante da série (**Tabela 10**).

Tabela 10. Condições reacionais para a obtenção dos compostos **5a-l**.

| Entrada | Proporção de reagentes 3 : 4a | Temperatura | Tempo | Rendimento |
|----------|---|-------------|-------------|------------|
| 1 | 1:1,1 | refluxo | 24 h | 60% |
| 2 | 1:1 | refluxo | 24 h | 67% |
| 3 | 1:1 | 50°C | 24 h | 86% |
| 4 | 1:1 | refluxo | 20 h | 80% |
| 5 | 1:1 | 50°C | 20 h | 86% |
| 6 | 1:1 | 50°C | 16 h | 87% |
| 7 | 1:1 | 50°C | 14 h | a |
| 8 | 1:1 | refluxo | 14 h | a |
| 9 | 1:1 | refluxo | 7 h | a |
| 10 | 1:1 | 25°C | 24 h | a |

^a Mistura de produto **5a** e material de partida **3**.

Em um primeiro momento foi utilizado a proporção 1:1,1 de **3: 4a** sob refluxo de etanol por 24 horas e observou-se a formação do produto desejado. Então foi testada a diminuição da proporção de reagentes, utilizando 1:1, e pode-se notar que também houve a formação do composto **5a**. Fixando a proporção dos reagentes, variou-se tempo e temperatura. Pode-se observar que utilizando 24, 20 e 16 horas, tanto em refluxo quanto 50°C foi possível obter o produto desejado.

Porém observou-se que em agitação por 14 horas, mesmo variando a temperatura, houve a formação de uma mistura de produto e material de partida.

Como a reação ocorreu em refluxo por 24 horas foram realizados mais dois testes, para ver se a diminuição drástica do tempo ou da temperatura modificaria a formação do composto e/ou rendimento. Entretanto, a reação avaliada em 7 horas sob refluxo foi insatisfatória, assim como a reação feita em 24 horas em temperatura ambiente, que por análise de RMN ¹H comprovou-se a mistura de material de partida e do composto **5a**.

A metodologia que possibilitou o isolamento do produto desejado em rendimento satisfatório, melhor tempo e temperatura foi 16 horas em etanol a 50°C. Sendo assim, essa metodologia foi utilizada para o restante da série **5a-l**.

O isolamento dos compostos foi feito por tratamento do meio reacional com água e extraídos com diclorometano (ver Procedimento Experimental). Os compostos foram obtidos na forma de sólidos e alguns na forma de óleos com colorações variando entre o branco e marrom claro. A purificação dos compostos foi feita através de coluna cromatográfica com sílica gel utilizando hexano:diclorometano (3:1 v/v) como eluente.

Os compostos **5a-l** foram obtidos com bons rendimentos e com boa pureza. A **Tabela 11** e a **Tabela 12** mostram os dados de peso molecular, rendimento, ponto de fusão e coloração dos compostos.

Tabela 11: Propriedades físicas dos compostos **5a-f**.

| Composto | Fórmula Molecular Massa (g.mol ⁻¹) | Coloração do sólido | Ponto de fusão (°C) | Rendimento (%) ^a |
|-----------|--|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| 5a | C ₁₅ H ₁₃ F ₆ N ₅ O ₂ 409,29 | esverdeado | 80,3– 83,5 | 87 |
| 5b | C ₁₆ H ₁₅ F ₆ N ₅ O ₂ 423,31 | amarelo alaranjado | 78,5 – 81,2 | 80 |
| 5c | C ₁₇ H ₁₇ F ₆ N ₅ O ₃ 453,34 | branco | 97,3– 99,5 | 75 |
| 5d | C ₂₁ H ₁₇ F ₆ N ₅ O ₂ 485,38 | laranja | 94,8 – 96,3 | 68 |
| 5e | C ₂₂ H ₁₉ F ₆ N ₅ O ₂ 499,41 | amarelo | 118,0 – 121,5 | 66 |
| 5f | C ₂₂ H ₁₉ F ₆ N ₅ O ₃ 515,41 | vermelho alaranjado | 76,2 – 79,4 | 95 |

^a Rendimentos dos compostos isolados.

Tabela 12: Propriedades físicas dos compostos **5g-l**.

| Composto | Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹) | Coloração do sólido | Ponto de fusão (°C) | Rendimento (%) ^a |
|-----------|--|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| 5g | C ₂₃ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₂ 513,44 | bege | 134,5 – 136,2 | 60 |
| 5h | C ₂₁ H ₂₃ F ₆ N ₅ O ₂ 491,43 | branco | 85,6 – 87,8 | 68 |
| 5i | C ₁₉ H ₁₉ F ₆ N ₅ O ₂ 463,38 | — ^b | — ^b | 63 |
| 5j | C ₂₂ H ₁₉ F ₆ N ₅ O ₂ 499,41 | marron claro | 98,4 – 101,2 | 70 |
| 5k | C ₂₀ H ₂₁ F ₆ N ₅ O ₂ 477,4 | — ^b | — ^b | 79 |
| 5l | C ₁₉ H ₁₉ F ₆ N ₅ O ₄ 495,38 | branco | 91,3 – 94,5 | 89 |

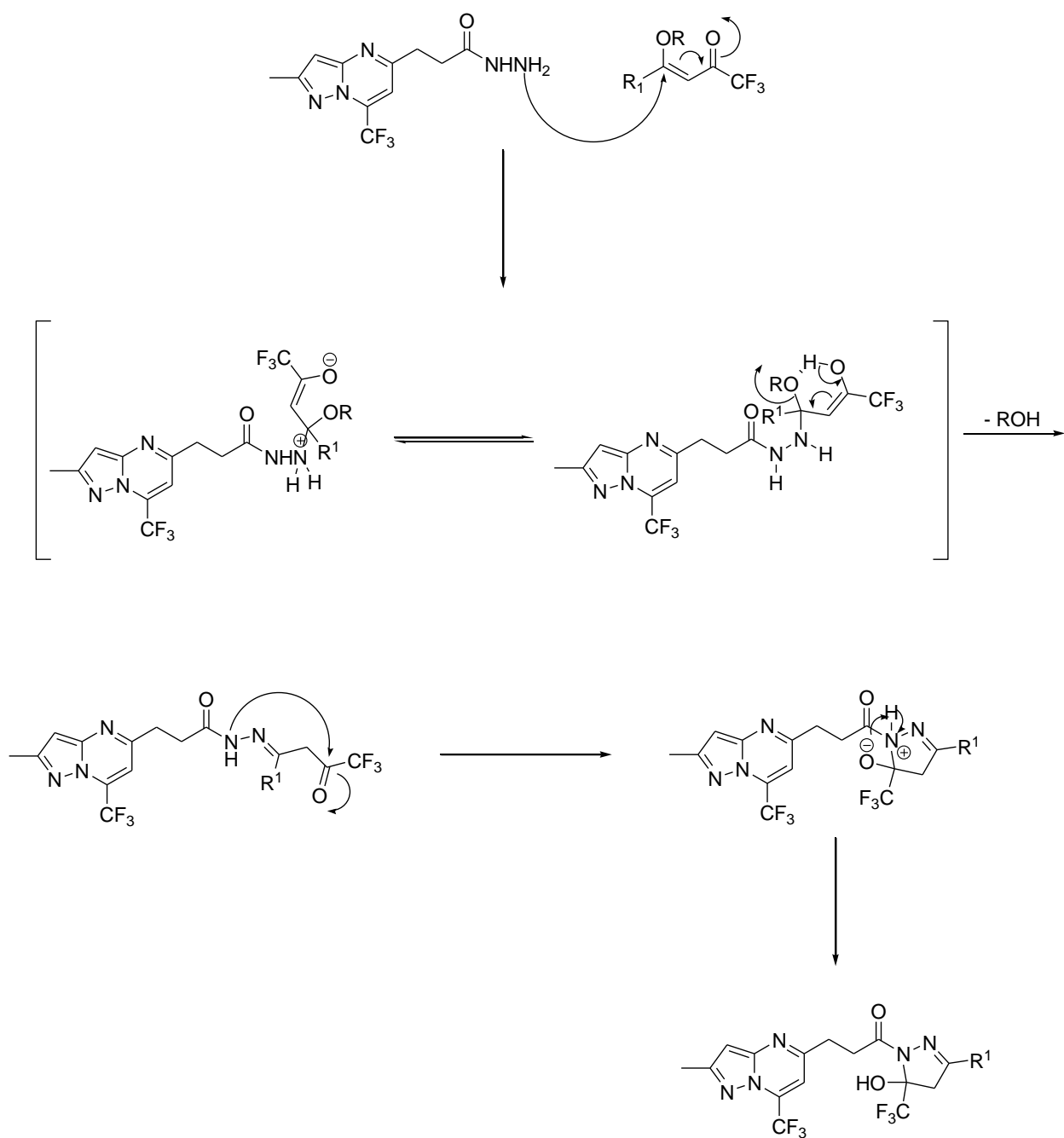
^a Rendimentos dos compostos isolados.

^b Produto obtido na forma de óleo.

3.5.1. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos **5a-l**

Admitindo que as β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas possuem dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas, uma vez que o carbono vinílico C4, por sua estrutura de ressonância, é um centro mais reativo que o carbono carbonílico e a hidrazida possui dois centros nucleofílicos, deduz-se que o primeiro passo da reação é o ataque nucleofílico do NH_2 ao carbono C4, com saída do grupamento metoxila ou etoxila. Após, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros (**Esquema 41**).

Outra consideração importante é que os intermediários formados são estabilizados pelo grupamento CF_3 do anel pirazolínico e pelo grupamento carbonila presente no nitrogênio N1' do anel. A presença de dois grupamentos fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados e não há formação do pirazol aromático.



Esquema 41.

3.5.2. Identificação estrutural dos compostos 5a-l

A identificação dos compostos **5a-l** foi feita através de técnicas de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F além de técnicas bidimensionais, HETCOR e COLOC, e ainda espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **5e**, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **5e** (**Figura 20**) apresenta dois dubletos com deslocamento químico (δ) 7,22 ppm e (δ) 7,56 ppm referentes aos hidrogênios da fenila, como esperado para anel *p*-substituído. Foi observado dois singletos referente aos hidrogênios vinílicos H6 e H3 do anel pirazolopirimidínico com δ 7,00 ppm e 6,47 ppm, respectivamente. Na região entre 3,28-3,39 ppm apresenta um multipletto referente às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, além da metilena diasterotópica na posição 4' do anel pirazolínico. O espectro apresenta também, um singlete referente à metila do anel pirazolopirimidina com 2,52 ppm e um singlete referente a metila do pirazol com deslocamento químico em 2,39 ppm.

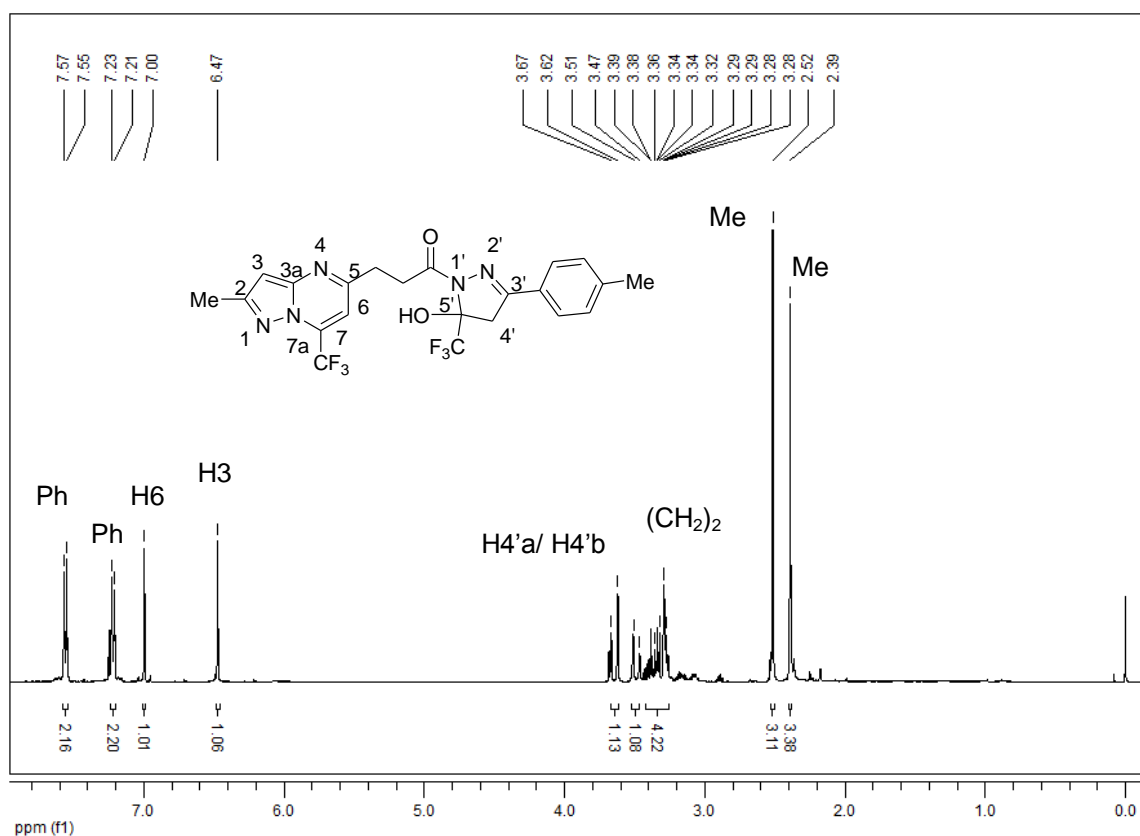


Figura 20: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5e**.

Com a expansão da região das metilenas do espectro de RMN ^1H do composto **5e** (**Figura 21**) é possível visualizar os sinais referentes aos hidrogênios diasterotópicos H4'a e H4'b da posição 4' do anel pirazolínico. Estes sinais apresentam-se como dois dubletos com valores de integração de 1 para cada dubleto e com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais típica de aproximadamente $J_{\text{HaHb}}=18$ Hz.

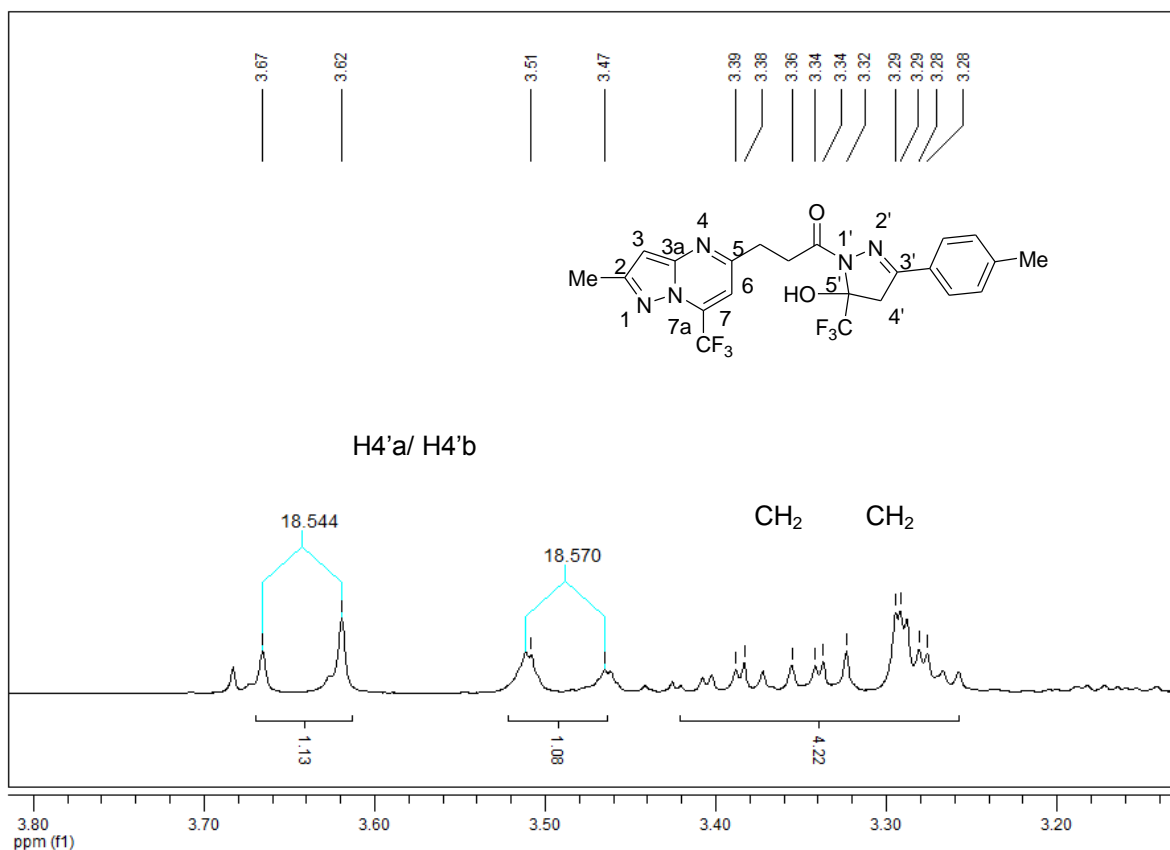


Figura 21: Espectro expandido de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5e**

O espectro de RMN de ^{13}C para o composto **5e** (**Figura 22**) apresenta o sinal da metila do anel pirazolopirimidinico em 14,7 ppm e o sinal da metila substituinte do pirazol apresentou-se com deslocamento químico δ 21,4 ppm. Os sinais referentes as duas metilenas que fazem ligações entre os dois heterociclos apresentaram-se em 32,2 e 32,5 ppm. O espectro exibe o sinal referente ao C4' do anel pirazolínico em 43,5 ppm. O sinal do C3 do anel pirimidínico apresentou-se em 96,9 ppm , nessa mesma região observa-se o um quarteto referente ao C5' do anel pirazolínico em 91,9 ppm com $J_{\text{CF}} = 34,83$ Hz. Em 105,6 ppm observa-se um quarteto referente ao C6 do anel

pirimidínico com $J_{CF} = 4,18$ Hz, e em 119,6 ppm, outro quarteto com $J_{CF} = 276,35$ Hz relacionado ao CF_3 do anel pirimidínico. O quarteto do CF_3 do pirazol apresenta em 123,2 ppm ($J_{CF} = 287,52$ Hz). O espectro apresenta ainda os sinais referentes ao substituinte fenila ligado ao pirazol com deslocamento δ 126,6- 141,8 ppm. O carbono C7 da pirimidina também apresenta-se como um quarteto com deslocamento químico 133,3 ppm, ($J_{CF} = 36,59$ Hz). Em 153,4 ppm observa-se o sinal referente ao C3' do pirazol. O espectro apresenta ainda, os sinais referentes aos carbonos C2 em 150,2 ppm, C3a em 156,4 ppm e C5 em 159,3 ppm. O sinal referente à carbonila apresenta-se com deslocamento químico de 174 ppm.

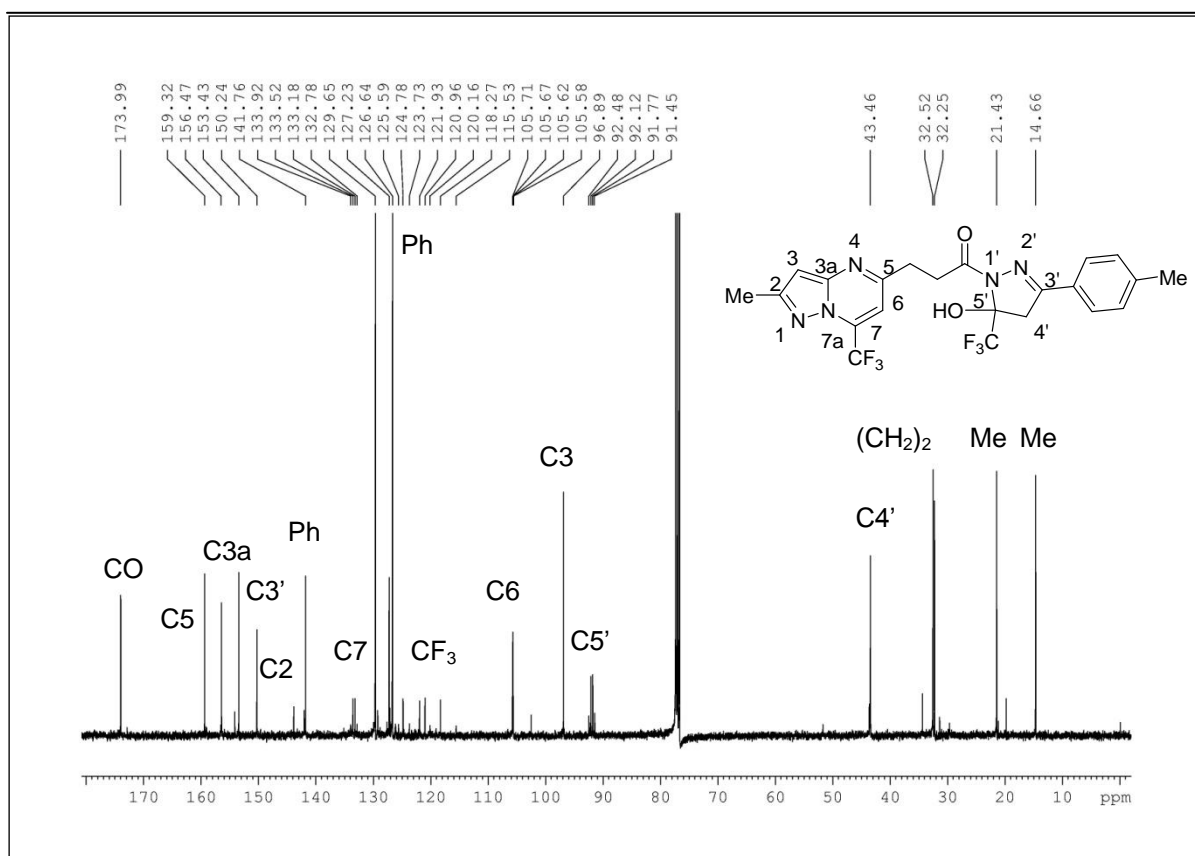


Figura 22: Espectro expandido de RMN ^{13}C em $CDCl_3$ do composto **5e**

Para a atribuição correta dos sinais de hidrogênios e carbonos dos compostos, fez-se uso de técnicas de RMN 2D através de experimentos de HETCOR e COLOC.

A análise do espectro de HETCOR expandido (**Figura 23**) do composto **5e** mostra o cruzamento dos hidrogênios dos dois dubletos da fenila (7,22 ppm e 7,56 ppm) com os carbonos da fenila (126,6-135,8 ppm). Apresentou também os cruzamentos dos hidrogênios vinílicos H6 (7,00 ppm) e H3 (6,47 ppm) do anel pirimidínico com os carbonos C6 (105,6 ppm) e C3 (96,4 ppm), respectivamente.

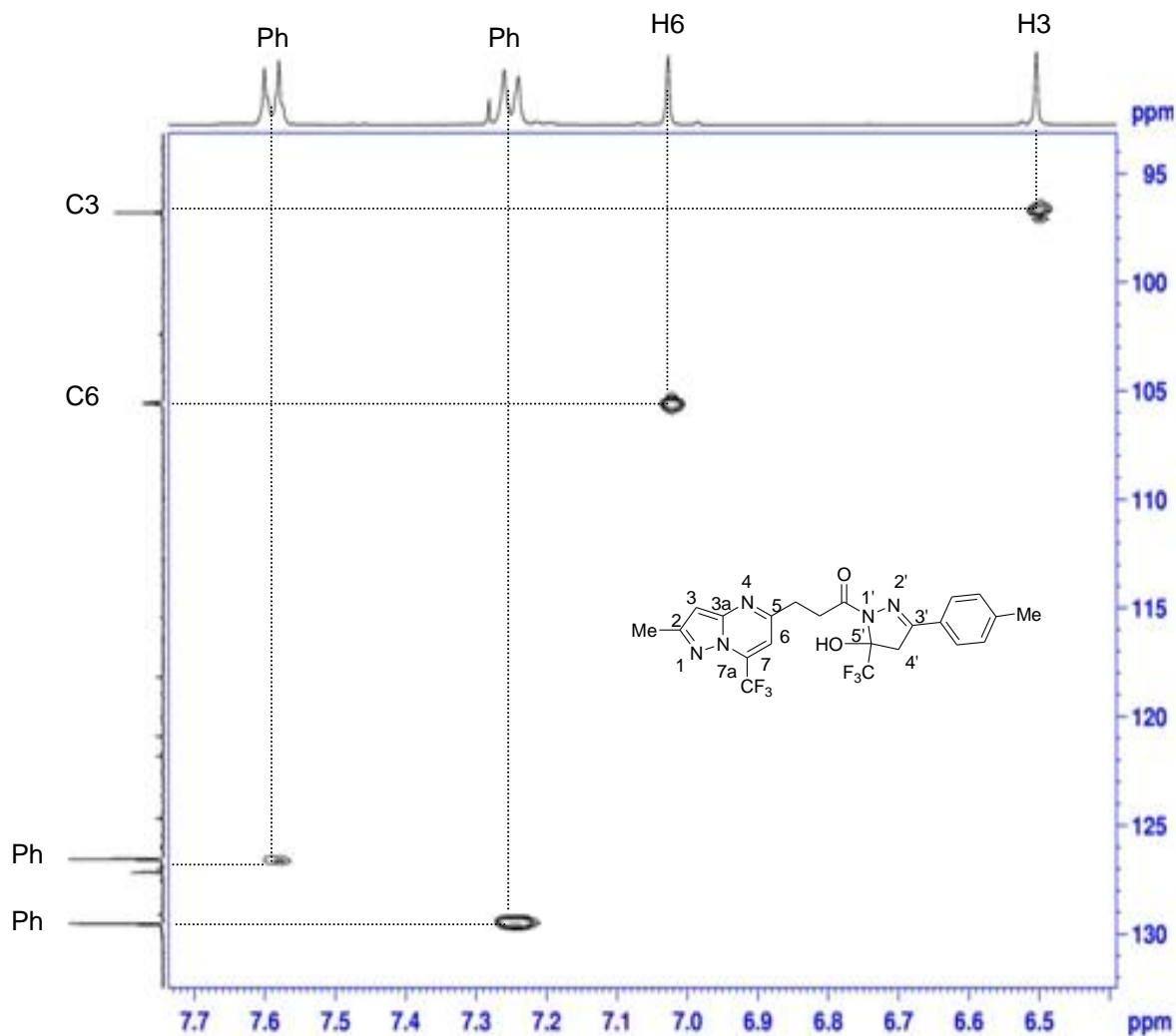


Figura 23: Espectro de HETCOR em CDCl₃ do composto **5e**.

Na **Figura 24** é possível verificar o cruzamento dos hidrogênios e do carbono da metila do anel pirazolopirimidinico na região de 2,52 ppm e o cruzamento dos hidrogênios e do carbono da metila pirazol na região de 14,7 ppm. Também o cruzamento dos hidrogênios da metila da fenila em 2,39 ppm com o respectivo carbono na região de 21,4 ppm. Exibe os dois cruzamentos dos hidrogênios dos dois tripletos (3,28-3,39 ppm) com os dois carbonos metilênicos (32,2 ppm e 32,5 ppm) da porção propanoato. Apresenta os dois cruzamento entre os hidrogênios H4'a/ H4'b (3,49ppm/3,65ppm) e o carbono C4' (43,5 ppm) do anel pirazolínico, os quais comprovam a existência dos hidrogênios diastereotópicos e levam à elucidação estrutural e dos sinais atribuídos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

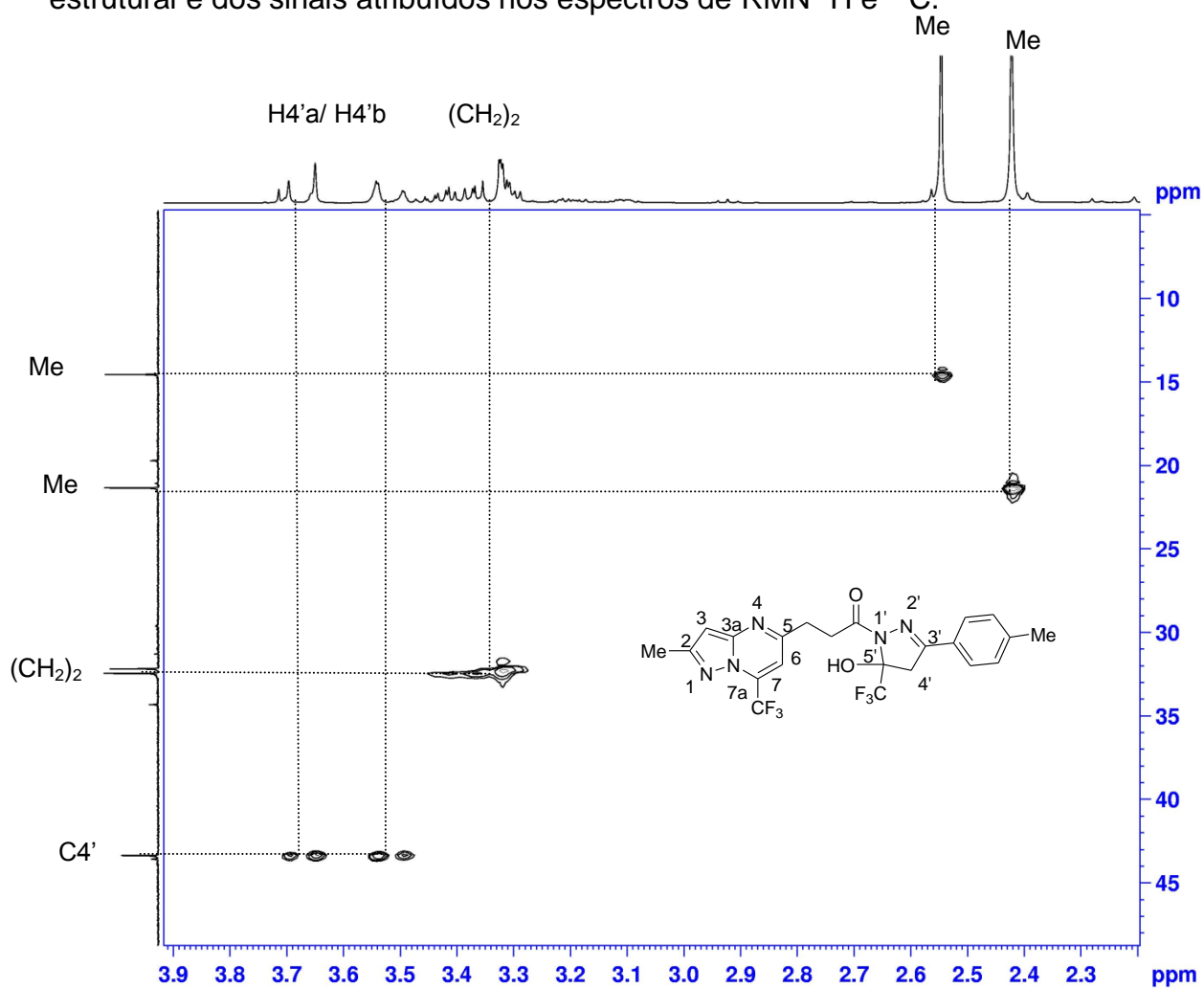


Figura 24: Espectro Expandido de HETCOR em CDCl_3 do composto **5e**.

Foi analisado também o espectro de COLOC, para melhor atribuição dos sinais dos carbonos na região de maior blindagem. O espectro de COLOC do composto **5e** (Figura 25) apresentou o cruzamento dos hidrogênios da metila do pirazol com os carbonos da fenila e os cruzamentos da metila do anel pirimidínico com os carbonos C3, C3' e C3a. O espectro apresenta o cruzamento dos hidrogênios metilênicos com o carbono metilênico vizinho, com o carbono carbonílico e com os carbonos C5 e C6 do anel pirimidínico. Exibe o cruzamento dos hidrogênios diastereotópicos do anel pirazolínico H4'a/H4'b com o carbono C4' (vizinho), com o carbono carbonílico e com os carbonos C3', C5', CF₃ do anel.

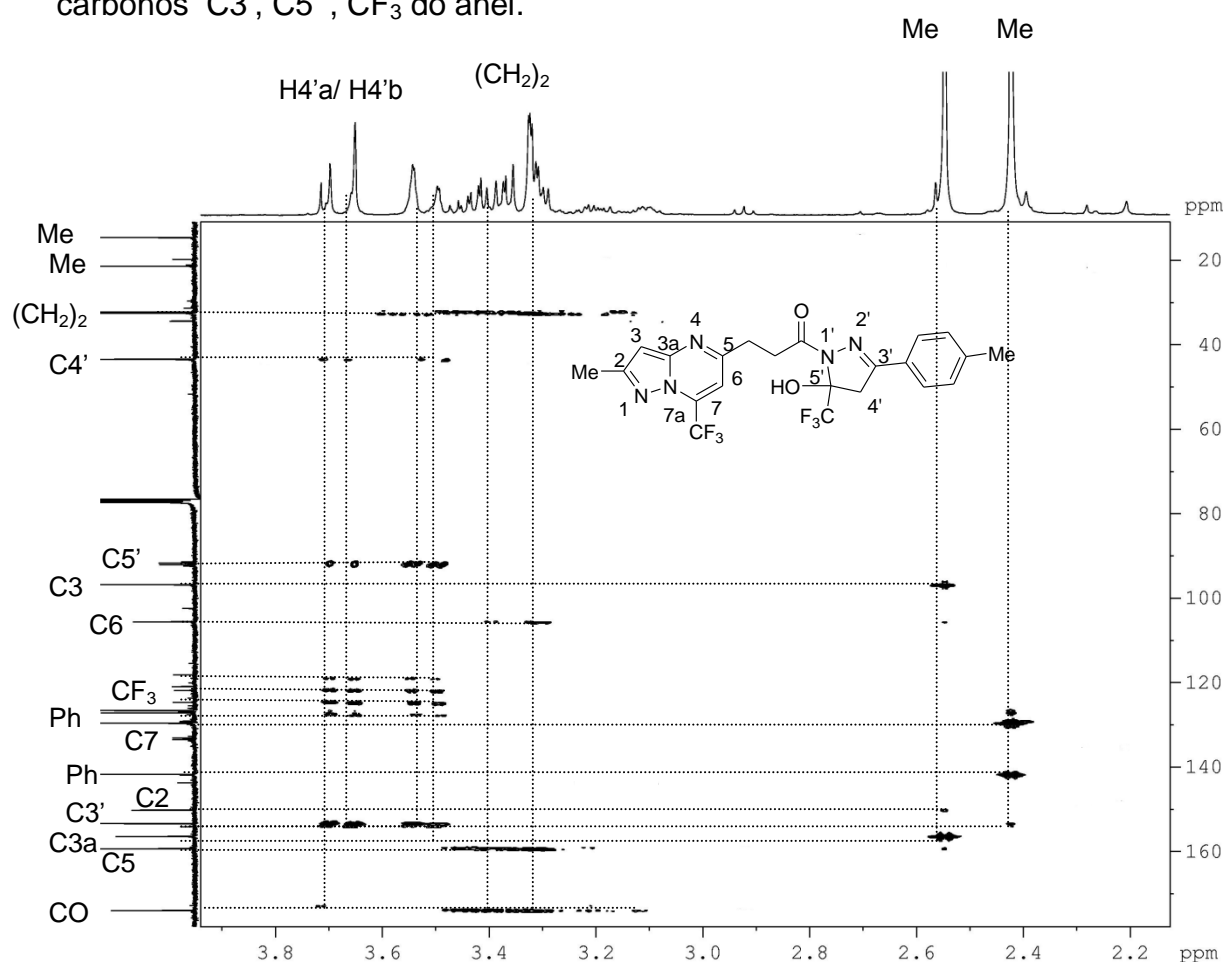


Figura 25: Espectro de COLOC em CDCl₃ do composto **5e**.

Na **Figura 26** é apresentado o espectro de COLOC do composto **5e** na região de menor blindagem do espectro de RMN ^1H . Esse espectro apresenta o cruzamento do hidrogênio H3 com os carbonos C3a, C2 e com a metila ligada ao anel pirazolopirimidínico. Também mostra o cruzamento do hidrogênio H6 com os carbonos metilênicos e com os carbonos C5, C7 e CF_3 . O espectro ainda apresenta o cruzamento dos hidrogênios da fenila com os carbonos da fenila e com o carbono C3' do anel pirazolínico,

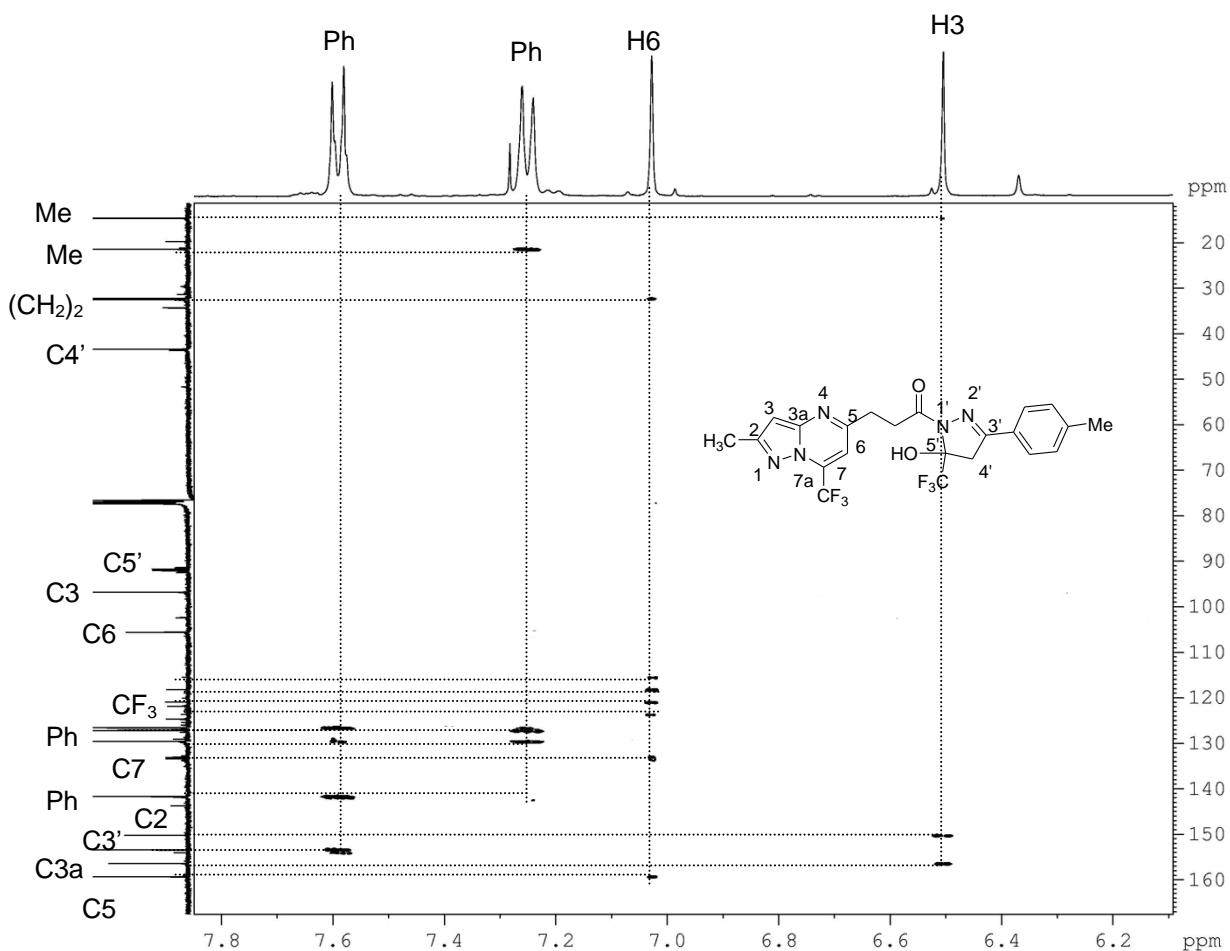


Figura 26: Espectro de COLOC em CDCl_3 do composto **5e**.

O espectro de RMN de ^{19}F (**Figura 27**) apresentou um sinal em -81,46 ppm referente aos átomos de flúor do grupo CF_3 do anel pirazolínico e um sinal em -68,87 ppm referente ao grupo CF_3 do pirazolopirimidinico.

Foram analisados alguns dos compostos bi-heterociclos com diferentes substituintes para verificar a diferença no deslocamento do grupo CF_3 do pirazol. Entretanto, não foi observado grande diferença no deslocamento do sinal do grupo CF_3 , mesmo variando o substituinte.

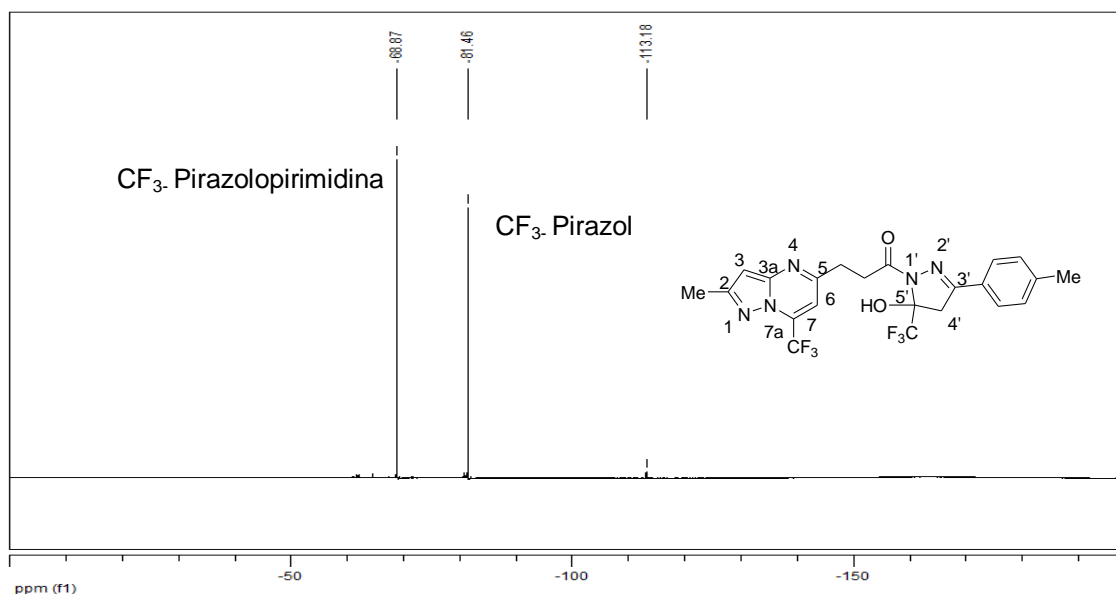


Figura 27: Espectro de ^{19}F em CDCl_3 do composto **5e**.

Os dados de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos **5a-l** estão descritos na **Tabela 13**. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos 5a-l.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN $^{19}\text{F}^a$ δ (ppm) |
|----------|--|--|---|
| 5a | 2,54 (s, 3H, CH ₃); 3,18-3,37 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,48 (s, 1H, H3); 6,99 (s, 1H, H6) Pirazol: 3,18-3,37 (m, 2H, H4'a/ H4'b); 6,96 (m, 1H, H3') | 14,7 (CH ₃); 31,9 (CH ₂); 32,1 (CH ₂); 96,9 (C3); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,23$, C6); 119,7 (q, $J_{\text{CF}}=274,4$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=36,96$, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159, 1 (C5); 174,2 (CO) Pirazol: 44,7 (C4'); 90,1(q, $J_{\text{CF}}=34,56$, C5'); 123,1 (q, $J_{\text{CF}}=287,84$, CF ₃); 144,8 (C3') | - |
| 5b | 2,55 (s, 3H, CH ₃); 3,03-3,24 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,49 (s, 1H, H3); 7,00 (s, 1H, H6) Pirazol: 2,04 (s, 3H, CH ₃); 3,03-3,24 (m, 2H, H4'a/ H4'b) | 14,7 (CH ₃); 32,1 (CH ₂); 32,3 (CH ₂); 96,9 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,15$, C6); 121,3 (q, $J_{\text{CF}}=274,4$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=37,31$, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159, 1 (C5); 172,9 (CO) Pirazol: 15,6 (Me); 46,7 (C4'); 91,5 (q, $J_{\text{CF}}=34,74$, C5'); 123,9 (q, $J_{\text{CF}}=287,84$, CF ₃); 154,7 (C3') | Pirazol -81,85 Pirazolo pirimidina -68,90 |
| 5c | 2,54 (s, 3H, CH ₃); 3,06-3,23 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,49 (s, 1H, H3); 6,99 (s, 1H, H6) Pirazol: 1,35 (t, 3H, $J_{\text{HH}}=7,088$, CH ₃); 3,06-3,23 (m, 2H, H4'a/ H4'b); 4,23 (q, 2H, $J_{\text{HH}}=4,907$, OCH ₂) | 14,7 (CH ₃); 32,1 (CH ₂); 32,2 (CH ₂); 96,8 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,15$, C6); 119,5 (q, $J_{\text{CF}}=274,4$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=37,09$, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159, 6 (C5); 173,2 (CO) Pirazol: 14,0 (CH ₃); 40,7 (C4'); 66,2 (OCH ₂); 91,8 (q, $J_{\text{CF}}=34,36$, C5'); 124,1 (q, $J_{\text{CF}}=287,84$, CF ₃); 161,8 (C3') | Pirazol -82,61 Pirazolo pirimidina -68,91 |

Continuação da Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos 5a-l.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN $^{19}\text{F}^a$ δ (ppm) |
|----------|---|--|---|
| 5d | 2,52 (s, 3H, CH ₃); 3,27-3,42 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,47 (s, 1H, H3); 7,00 (s, 1H, H6) Pirazol: 3,52 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,60$, H4'a); 3,67 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,61$, H4'b); 7,42- 7,69 (m, 5H, Ph) | 14,7 (CH ₃); 32,2 (CH ₂); 32,5 (CH ₂); 96,9 (C3) (q, $J_{\text{CF}}=4,21$, C6); 119,6 (q, $J_{\text{CF}}=274,568$, CF ₃); 133, 3 (q, $J_{\text{CF}}=36,85$, C7); 150,2 (C2); 156,4 (C3a); 159,3 (C5); 174 (CO) Pirazol: 43,4 (C4'); 91,9 (q, $J_{\text{CF}}=34,36$, C5'); 122,8 (q, $J_{\text{CF}}=287,53$, CF ₃); 126,6- 131,2 (Ph); 153,3 (C3') | Pirazol -81,36 Pirazolo pirimidina -68,87 |
| 5e | 2,52 (s, 3H, CH ₃); 3,28-3,39 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,47 (s, 1H, H3); 7,00 (s, 1H, H6) Pirazol: 2,39 (s, 3H, CH ₃); 3,49 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,57$, H4'a); 3,65 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,54$, H4'b); 7,22 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=7,910$, Ph); 7,56 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=8,231$, Ph) | 14,7 (CH ₃); 32,2 (CH ₂); 32,5 (CH ₂); 96,9 (C3); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,18$, C6); 119,6 (q, $J_{\text{CF}}=276,35$, CF ₃); 133, 3 (q, $J_{\text{CF}}=36,59$, C7); 150,2 (C2); 156,4 (C3a); 159,3 (C5); 174 (CO) Pirazol: 21,4 (Me); 43,5 (C4'); 91,9 (q, $J_{\text{CF}}=34,83$, C5'); 123,2 (q, $J_{\text{CF}}=287,52$, CF ₃); 126,6-141,8 (Ph); 153,4 (C3') | Pirazol -81,46 Pirazolo pirimidina -68,87 |
| 5f | 2,53 (s, 3H, CH ₃); 3,19-3,38 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,48 (s, 1H, H3); 7,01 (s, 1H, H6) Pirazol: 3,86 (s, 3H, OCH ₃); 3,48 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,172$, H4'a); 3,64 (d, 1H, $J_{\text{HH}}=18,411$, H4'b); 6,93 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=8,939$, Ph); 7,62 (d, 2H, $J_{\text{HH}}=8,911$, Ph) | 14,8 (CH ₃); 32,2 (CH ₂); 32,5 (CH ₂); 96,9 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,14$, C6); 120,8 (q, $J_{\text{CF}}=275,7$, CF ₃); 133, 4 (q, $J_{\text{CF}}=37,34$, C7); 150,2 (C2); 156,4 (C3a); 159,4 (C5); 173,9 (CO) Pirazol: 43,4 (C4'); 55,5 (OMe); 91,9 (q, $J_{\text{CF}}=34,19$, C5'); 114,1- 162,1(Ph); 123,8 (q, $J_{\text{CF}}=287,59$, CF ₃); 153,1 (C3') | - |

Continuação da Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos 5a-l.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN $^{19}\text{F}^a$ δ (ppm) |
|----------|--|---|---|
| 5g | 2,54 (s, 3H, CH ₃); 2,64- 3,24 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,49 (s, 1H, H3); 6,98 (s, 1H, H6); Pirazol: 2,64- 3,24 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,64- 3,24 (m, 2H, H4'a / H4'b); 7,18- 7,31 (m, 5H, Ph) | 14,8 (CH ₃); 31,5 (CH ₂); 32,2 (CH ₂); 96,9 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,18$, C6); 119,8 (q, $J_{\text{CF}}=275,4$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=37,16$, C7); 150,2 (C2); 156,5 (C3a); 159,4 (C5); 173,8 (CO) Pirazol: 32,1 (CH ₂); 32,4 (CH ₂); 45,8 (C4'); 91,3 (q, $J_{\text{CF}}=$ 34,33, C5'); 122,1 (q, J_{CF} =287,54, CF ₃); 126,5- 139,9 (Ph); 157,5 (C3') | Pirazol -81,75 Pirazolo pirimidina -68,87 |
| 5h | 2,54 (s, 3H, CH ₃); 3,04-3,27 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,49 (s, 1H, H3); 7,00 (s, 1H, H6); Pirazol: 1,62 (s, 3H, CH ₃); 1,69 (s, 3H, CH ₃); 2,26- 2,39 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 3,04-3,27 (m, 2H, H4'a/ H4'b); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{HF}}=6,605$, CH); | 14,7 (CH ₃); 32,1 (CH ₂); 32,4 (CH ₂); 96,8 (C3); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,15$, C6); 119,8 (q, $J_{\text{CF}}=274,43$, CF ₃); 133, 6 (q, $J_{\text{CF}}=37,04$, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159,4 (C5); 173,7 (CO) Pirazol: 17, 7 (CH ₃); 24,8 (CH ₂); 25,6 (CH ₃); 29,9 (CH ₂); 45,6 (C4'); 91,3 (q, $J_{\text{CF}}=34,21$, C5'); 121,9 (CH); 123,7 (q, J_{CF} =287,34, CF ₃); 158,2 (C3') | Pirazol -81,85 Pirazolo pirimidina -68,91 |
| 5i | 2,55 (s, 3H, CH ₃); 3,26-3,03 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,49 (s, 1H, H3); 7,00 (s, 1H, H6); Pirazol: 1,26- 1,63 (m, 8H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3,02-3,21 (m, 1H, H4') | 14,7 (CH ₃); 31,2 (CH ₂); 32,5 (CH ₂); 96,9 (C3) 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,15$, C6); 116,5 (q, $J_{\text{CF}}=274,44$, CF ₃); 133, 1 (q, $J_{\text{CF}}=37,15$, C7); 150,0 (C2); 156,4 (C3a); 159,2 (C5); 174,1 (CO) Pirazol: 23,8 (CH ₂); 25,9 (CH ₂); 26,4 (CH ₂); 27,7 (CH ₂); 51,9 (C4'); 91,3 (q, $J_{\text{CF}}=33,35$, C5'); 120,5 (q, $J_{\text{CF}}=287,15$, CF ₃) 161,1 (C3') | - |

Continuação da Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F dos compostos 5a-l.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) | RMN $^{19}\text{F}^a$ δ (ppm) |
|----------|---|--|---|
| 5j | 2,42 (s, 3H, CH ₃); 3,21-3,31 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,37 (s, 1H, H ₃); 6,91 (s, 1H, H ₆) Pirazol: 1,26 (d, 3H, $J_{\text{HF}}=7,398$, CH ₃); 3,71 (q, 1H, $J_{\text{HF}}=7,415$, H _{4'}); 7,34-7,39 (m, 3H, Ph); 7,63-7,64 (m, 2H, Ph) | 14,6 (CH ₃); 32,0 (CH ₂); 32,2 (CH ₂); 96,9 (C ₃); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,19$, C ₆); 120,1 (q, $J_{\text{CF}}=274,85$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=39,43$, C ₇); 150,1 (C ₂); 156,4 (C _{3a}); 159,2 (C ₅); 174,2 (CO) Pirazol: 11,7 (Me); 46,0 (C _{4'}); 92,3 (q, $J_{\text{CF}}=32,94$, C _{5'}); 123,4 (q, $J_{\text{CF}}=287,95$ CF ₃); 127,2 (Ph); 127,6 (Ph); 128,9 (Ph); 129,0 (Ph); 129,33 (Ph); 131,0 (Ph); 159,0 (C _{3'}); | - |
| 5k | 2,53 (s, 3H, CH ₃); 3,18-3,24 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,48 (s, 1H, H ₃); 6,99 (s, 1H, H ₆) Pirazol: 1,59-1,84 (m, 2H, CH ₂); 1,59-1,84 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,65 (t, 2H, $J_{\text{HF}}=5,339$, CH ₂); 2,73 (t, 2H, $J_{\text{HF}}=5,673$, CH ₂); 3,18- 3,24(m, 1H, H _{4'}) | 14,6 (CH ₃); 31,6 (CH ₂); 32,2 (CH ₂); 96,9 (C ₃); 105,7 (q, $J_{\text{CF}}=4,25$, C ₆); 120,9 (q, $J_{\text{CF}}=274,52$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=36,32$, C ₇); 150,1 (C ₂); 156,4 (C _{3a}); 159,5 (C ₅); 173,9 (CO) Pirazol: 23,7 (CH ₂); 25,4 (CH ₂); 26,7 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 29,5 (CH ₂); 54,6 (C _{4'}); 91,4 (q, $J_{\text{CF}}=33,06$, C _{5'}); 123,7 (q, $J_{\text{CF}}=287,38$, CF ₃); 163,5 (C _{3'}) | - |
| 5l | 2,48 (s, 3H, CH ₃); 2,60-3,16 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 6,42 (s, 1H, H ₃); 6,93 (s, 1H, H ₆) Pirazol: 2,60-3,16 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2,60-3,16 (m, 2H, H _{4'a} / H _{4'b}); 3,63 (s, 3H, OCH ₃) | 14,8 (CH ₃); 32,0 (CH ₂); 32,3 (CH ₂); 96,8 (C ₃); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,20$, C ₆); 119,6 (q, $J_{\text{CF}}=274,45$, CF ₃); 133, 2 (q, $J_{\text{CF}}=37,09$, C ₇); 150,2 (C ₂); 156,4 (C _{3a}); 159,3 (C ₅); 172,3 (CO) Pirazol: 25,1 (CH ₂); 29,9 (CH ₂); 45,6 (C _{4'}); 51,9 (OMe); 91,5 (q, $J_{\text{CF}}=34,33$, C _{5'}); 123,1 (q, $J_{\text{CF}}=287,44$, CF ₃); 156,6 (C _{3'}); 172,7 (CO) | - |

^a amostra em CDCl₃

Na finalidade de confirmar as estruturas através da visualização de seus íons moleculares foram realizados experimentos de espectrometria de massas LC/MS/MS. As estruturas dos compostos **5a-l** não puderam ser confirmadas por espectrometria de massas CG/EM, pois o pico do íon molecular não foi detectado. A **Figura 28** mostra o espectro do composto **5e**.

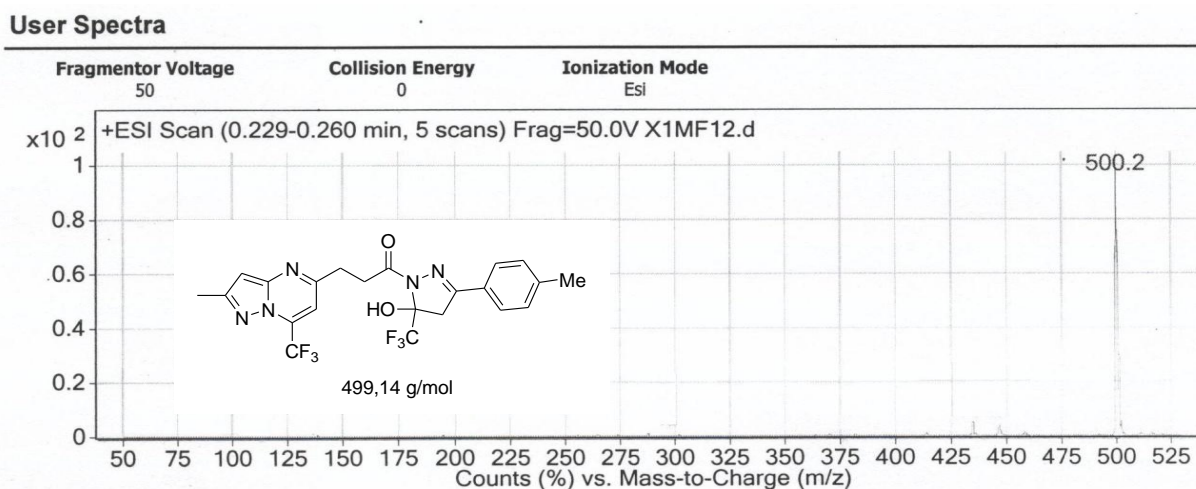


Figura 28: Espectro de massa do composto **5e**.

A **Tabela 14** apresenta os valores de massas dos bi-heterociclos. Os espectros de massas desses compostos encontram-se no Anexo II.

Tabela 14: Dados de espectrometria de massas dos compostos **5a-l**

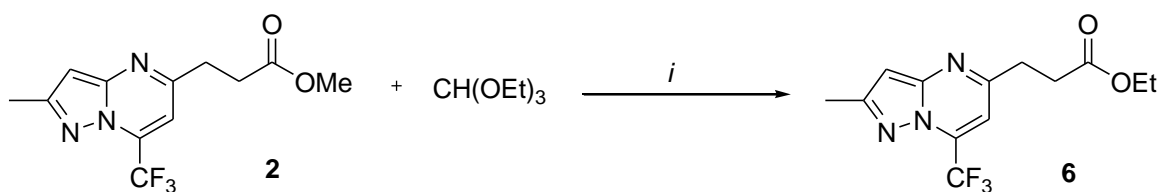
| Composto | Massa calc. (g.mol ⁻¹) | Massa exp. (m/z) / [(M + H)] ^{+ a} |
|-----------|------------------------------------|---|
| 5a | 409,10 | 410,2 |
| 5b | 423,11 | 424,2 |
| 5c | 453,12 | 454,3 |
| 5d | 485,13 | 486,2 |
| 5e | 499,14 | 500,2 |
| 5f | 515,14 | 516,2 |
| 5g | 513,16 | 514,3 |
| 5h | 491,18 | 492,3 |
| 5i | 463,14 | 464,3 |
| 5j | 499,14 | 500,3 |
| 5k | 477,16 | 478,3 |
| 5l | 495,13 | 496,3 |

^a amostra em CHCl₃

3.6. Síntese do composto 6

Para verificar a reatividade do 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**2**) sintetizado foi proposto a síntese de mais dois compostos: éster etílico **6** e o ácido carboxílico **7**. Além disso, foi pensado nesses compostos por causa de sua visibilidade em relação à atividade biológica. Já que o éster etílico, devido ao grupo etoxila, e o ácido em razão de sua hidrofiliçidade, apresentarem maior perspectiva para uma possível atividade farmacológica.

A reação de transesterificação para síntese do 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**6**) é demonstrada no **Esquema 42**. Utilizou-se trietil ortoformiato e catalisador ácido *p*-tolueno sulfônico em etanol a 50°C por 24 horas.



i = *p*-TsOH, etanol seco, 50°C, 24 h.

Esquema 42.

Primeiramente, testou-se a reação em 24 horas em temperatura ambiente, com proporção 1:1,5 de éster metílico: trietil ortoformiato, porém observou-se que não houve a formação do produto. Então, aumentou-se a proporção dos reagentes para 1:3, e assim notou-se que houve a formação do éster desejado, no entanto, ainda restava material de partida. Fixando a proporção de 1:3, e aumentando a temperatura para 50°C, foi possível, então, obter somente o composto desejado com bom rendimento (82%), como mostra a **Tabela 15**.

Tabela 15: Condições reacionais para a obtenção do composto **6**.

| Entrada | Proporção de reagentes 2 : CH(OEt) ₃ | Solvente | Temperatura | Tempo | Rendimento |
|----------|---|---------------|-------------|-------------|------------|
| 1 | 1:1,5 | etanol | 25°C | 24 h | a |
| 2 | 1:3 | etanol | 25°C | 24 h | b |
| 3 | 1:3 | etanol | 50°C | 24 h | 82% |

^a Sem formação do produto

^b Mistura material de partida e produto

A condição reacional escolhida para sintetizar 2-metil-5-(propanoato-3-il de etila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (**6**) foi refluxo a 50°C por 24 horas, sem necessidade de purificação posterior. O composto **6** apresenta-se como um sólido de coloração amarelada. A **Tabela 16** mostra os dados físicos do composto.

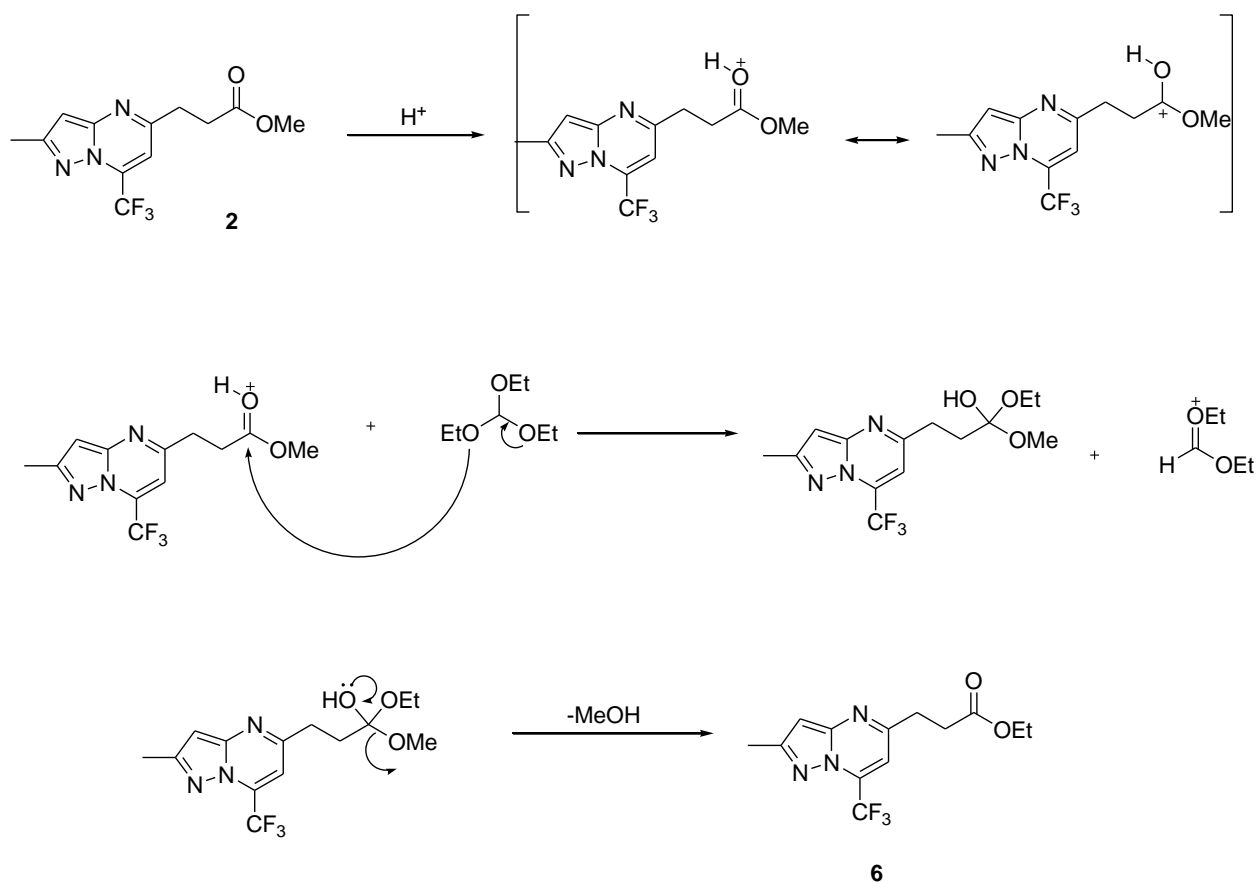
Tabela 16: Propriedades físicas do composto **6**.

| Composto | Fórmula Molecular Massa (g.mol ⁻¹) | Coloração do sólido | Ponto de fusão (°C) |
|----------|--|---------------------|---------------------|
| 6 | C ₁₃ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ 301,10 | Amarelo claro | 120,0-123,9 |

3.6.1. Mecanismo proposto para a síntese do composto 6

Em meio ácido, ocorre a protonação rápida do oxigênio da carbonila do éster **2**, formando o íon oxônio que é estabilizado por ressonância. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do trietil ortoformiato ao íon oxônio, que resulta na formação de um intermediário tetraédrico. Então, há eliminação de metanol, como grupo de saída, e ocorre a formação do novo éster **6** (**Esquema 43**).

É importante salientar que na extração é adicionada uma solução de ácido clorídrico para separar o excesso de trimetil ortoformiato.



Esquema 43.

3.6.2. Identificação estrutural do composto **6**

A identificação do composto **6** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas. A atribuição de sinais foi feita a partir do composto **2**.

O espectro de RMN de ^1H do composto **6** (**Figura 29**) apresenta o singlete referente aos hidrogênios da metila do anel com δ 2,46 ppm e os sinais dos hidrogênios das duas metilenas do propanoato que apresentaram-se como dois tripletos com deslocamentos 2,80 e 3,10 ppm. Exibe dois singletos referente aos prótons vinílicos H3 e H6 do anel pirazolopirimidínico com δ 6,41 ppm e δ 6,90 ppm, respectivamente. O desaparecimento do sinal da metoxila e o aparecimento da etoxila com um tripleto em 1,16 ppm referente a metila e um quarteto em 4,06 ppm referente a metilena (OCH_2), confirmam a estrutura do composto **6**.

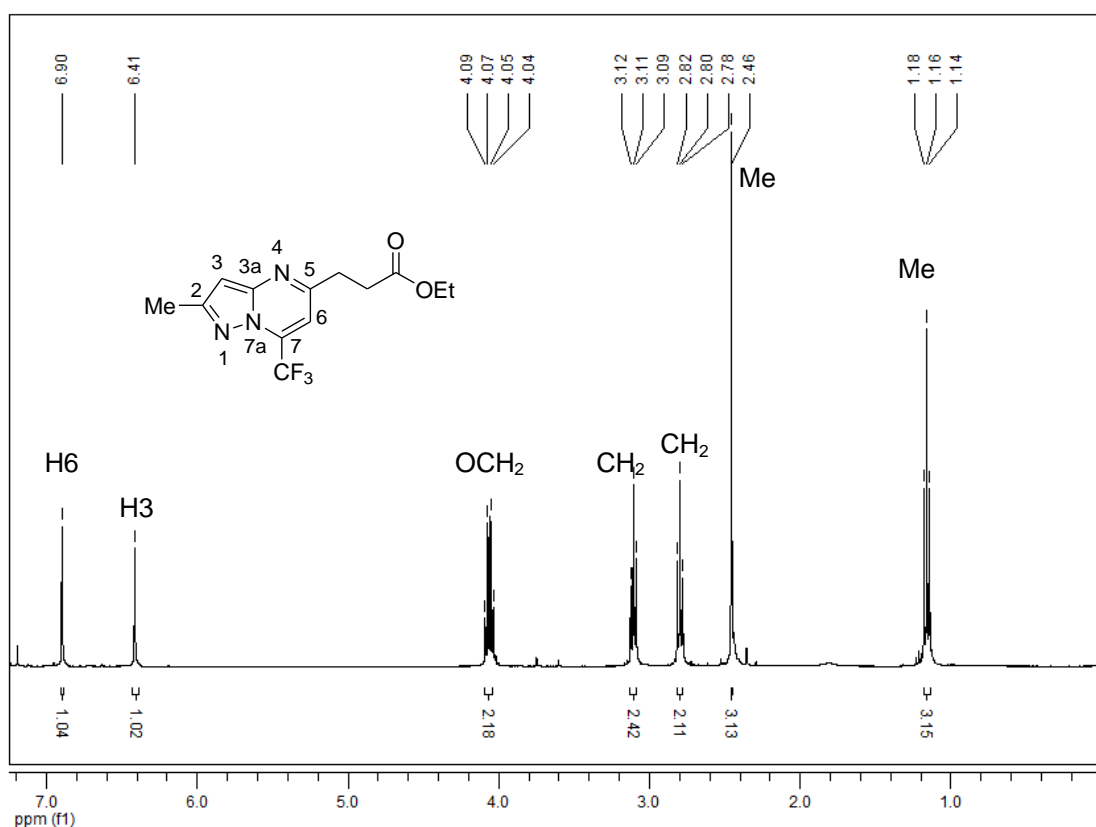


Figura 29: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **6**.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **6** (Figura 30) apresenta o sinal da metila do anel pirimidínico em 14,6 ppm. Os sinais referentes as duas metilenas apresentaram-se em 31,6 e 32,6 ppm. O sinal do C3 do anel apresentou-se em 96,8 ppm. O carbono do agrupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 116,9 ppm com uma constante de acoplamento de 275,3 Hz, assim como para o C6 e C7, com δ 105,6 ppm ($J_{\text{C-F}} = 4,14$ Hz) e δ 133,4 ppm ($J_{\text{C-F}} = 37,10$ Hz), respectivamente. O espectro apresenta ainda, os sinais referentes aos carbonos C2 em 150,1 ppm, C3a em 156,4 ppm e C5 em 159,2 ppm. O sinal referente à carbonila apresenta-se com deslocamento químico de 172,3 ppm. O espectro exibe o sinal da metila em 14,1 ppm e o sinal da metilena em 60,6 ppm da porção éster.

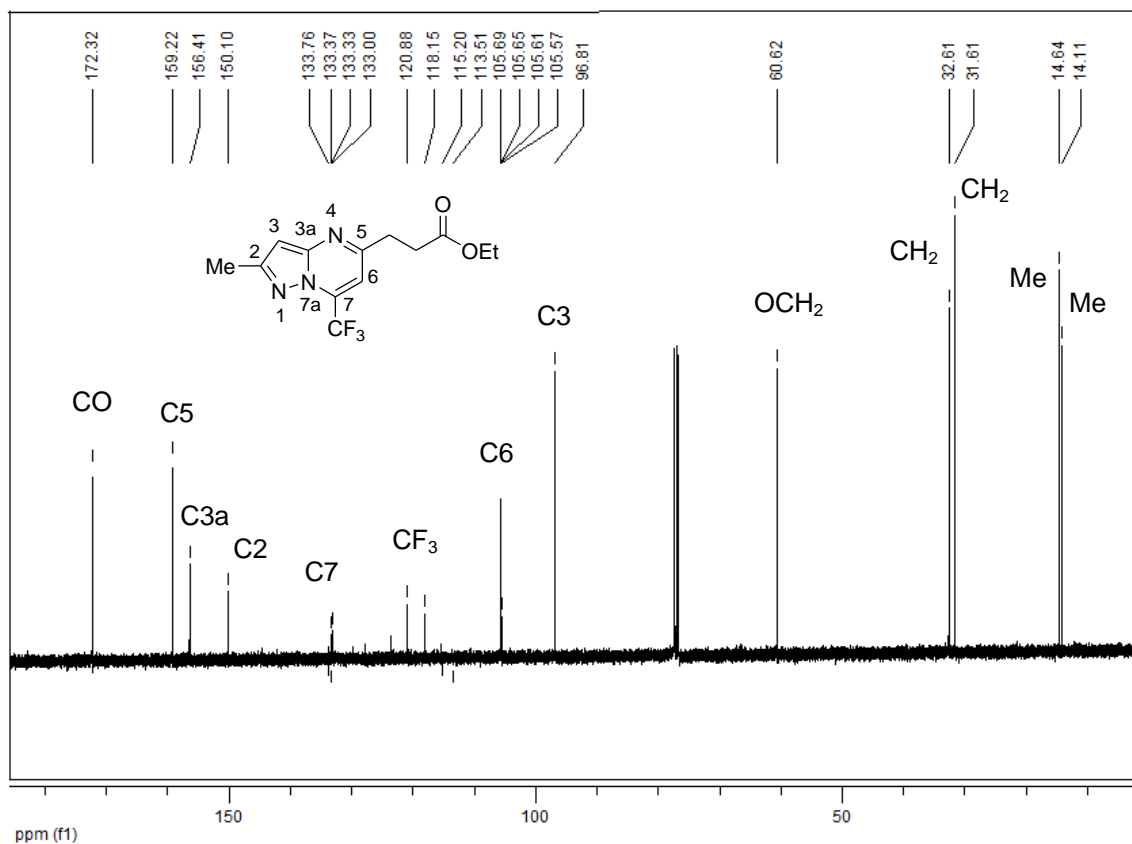


Figura 30: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **6**.

A estrutura do composto **6** foi identificada também por espectrometria de massas LC/MS/MS, onde mostra o íon molecular mais um átomo de hidrogênio ($M+H^+$). A **Figura 31** mostra o espectro de massa desse composto.

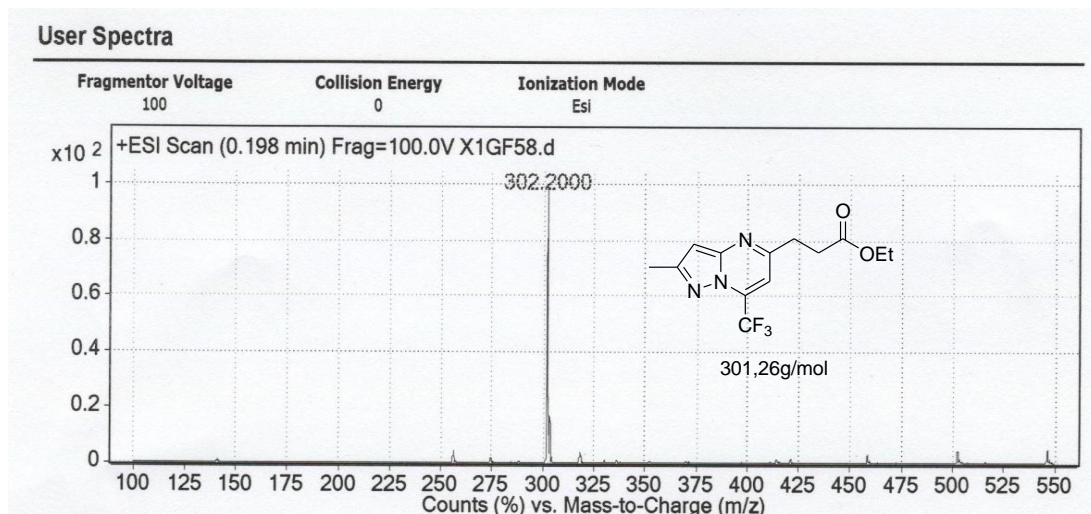


Figura 31: Espectro de Massa do composto **6**.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e LC/MS/MS do composto **6**, estão descritos na Tabela 17.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e LC/MS/MS do composto **6**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, $n^{\circ}\text{H}$, J_{HH} (Hz), identificação | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação | Massa exp. (m/z)/ [(M + H)] ^{+ b} |
|----------|--|---|---|
| 6 | 2,46 (s, 3H, CH ₃); 2,80 (t, 2H, $J_{\text{HH}}=7,097$, CH ₂); 3,10 (t, 2H, $J_{\text{HH}}=7,016$, CH ₂); 6,41 (s, 1H, H3); 6,90 (s, 1H, H6) | 14,6 (CH ₃); 31,6 (CH ₂); 32,6 (CH ₂); 96,8 (C3); 105,6 (q, $J_{\text{CF}}=4,14$, C6); 116,9 (q, $J_{\text{CF}}=275,36$, CF ₃); 133,4 (q, $J_{\text{CF}}=$ 37,10, C7); 150,1 (C2); 156,4 (C3a); 159,2 (C5); 172,3 (CO) | 302,2 |
| | OEt 1,16 (t, 3H, $J_{\text{HH}}=7,103$, CH ₃); 4,06 (q, 2H, $J_{\text{HH}}=7,104$, OCH ₂) | OEt 14,1 (CH ₃);60,6 (OCH ₂) | |

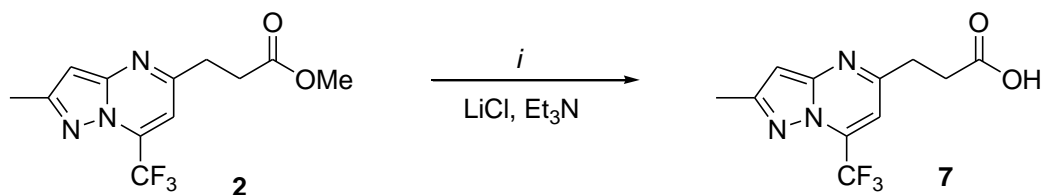
^a Amostra em CDCl₃

^b Amostra em CHCl₃

3.7. Síntese do composto 7

É conhecido que alguns ésteres sofrem hidrólise em tratamento com aminas básicas em presença de solventes secos, no entanto, esse processo é lento. A fim de acelerar o processo, utilizou-se um ácido de Lewis (cloreto de lítio).⁴⁵

Para a síntese do ácido 3-[(2-metil-7-trifluormetil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il]propanóico (**7**) empregou-se a reação de hidrólise utilizando cloreto de lítio, trietilamina e como solvente uma mistura de acetonitrila e água, aquecimento a 100°C por 24 horas, conforme mostra o **Esquema 44**.



Esquema 44.

Inicialmente, para a síntese do composto **7** baseou-se no método descrito por *Karlsson e colaboradores*⁴⁵, onde os autores relatam a hidrólise de ésteres utilizando cloreto de lítio e trietilamina em uma mistura de solventes acetonitrila e água (1:0,2) à temperatura ambiente por 7 horas e 30 minutos, no entanto, essa metodologia não foi eficiente para a síntese do composto desejado. Então, aumentou-se o tempo reacional para 24 horas e mesmo assim não houve a formação do produto. Partiu-se para o aumento da temperatura para 100°C e observou-se que houve a formação de mistura do material de partida e do ácido carboxílico. Finalmente, aumentou-se a proporção dos solventes para 1:2 de acetonitrila: água, e deste modo foi possível obter o composto almejado **7** com rendimento de 65%, como demonstrado na **Tabela 18**.

Tabela 18: Condições reacionais para a obtenção do composto **7**

| Entrada | Proporção 2: LiCl: Et ₃ N | Solvente | Temperatura | Tempo | Rend. |
|----------|---|--|--------------|-------------|--------------|
| 1 | 1:10:3 | CH ₃ CN:H ₂ O (1:0,2) | 25°C | 7,5 h | ^a |
| 2 | 1:10:3 | CH ₃ CN:H ₂ O (1:0,2) | 25°C | 24 h | ^a |
| 3 | 1:10:3 | CH ₃ CN:H ₂ O (1:0,2) | 100°C | 24 h | ^b |
| 4 | 1:10:3 | CH₃CN:H₂O (1:2) | 100°C | 24 h | 65% |

^a Sem formação do produto^b Mistura material de partida e produto

O ácido 3-[(2-metil-7-trifluormetil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]propanóico (**7**) é um sólido de cor branca. O composto apresentou-se com de forma pura, de tal modo não foi necessário qualquer tipo de purificação. Na **Tabela 19** constam os dados de ponto de fusão, coloração do sólido e fórmula molecular do composto **7**.

Tabela 19: Propriedades físicas do composto **7**.

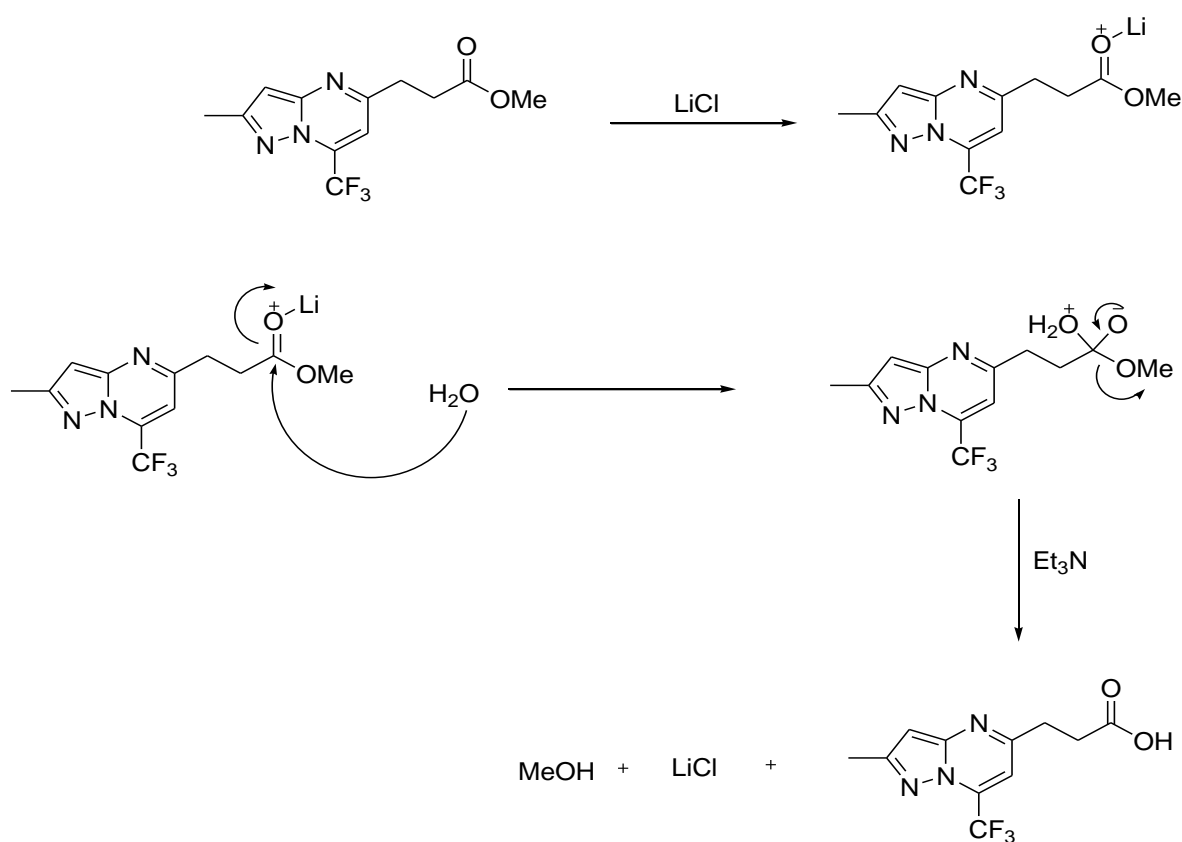
| Composto | Fórmula Molecular Massa (g.mol ⁻¹) | Coloração do sólido | Ponto de fusão (°C) |
|----------|--|---------------------|---------------------|
| 7 | C ₁₁ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ 273,07 | branco | 149,7-152,9 |

3.7.1. Mecanismo proposto para a síntese do composto 7

A hidrólise do éster ocorre por típico caminho de substituição nucleofílica do grupamento acila, no qual a água é o nucleófilo adicionado ao grupo carbonila do éster para formar um intermediário tetraédrico.

Como a água não é um bom nucleófilo e a reação seria muito lenta, então utilizou-se cloreto de lítio (ácido de Lewis). É conhecido que o lítio tem afinidade como o oxigênio, assim com a adição do ácido de Lewis, o lítio se complexa com o oxigênio e aumenta a eletrofilicidade da carbonila e assim é possível o ataque nucleofílico da água (**Esquema 45**). O uso de trietilamina é para retirar o H^+ e também para trapear o íon cloreto livre, derivado do cloreto de lítio.

Ressalta-se que para hidrolisar o éster, realizou-se a reação na presença de um grande excesso de água.



Esquema 45.

3.7.2. Identificação estrutural do composto 7

A identificação do composto **7** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, espectrometria de massas e espectroscopia no infravermelho. Assim, como o composto **6**, a atribuição de sinais foi feita a partir do éster inicial **2**.

O espectro de RMN ^1H do composto **7** (**Figura 32**) exibe o singlete referente aos hidrogênios da metila do anel pirimidínico com deslocamento químico (δ) 2,48 ppm. Apresenta dois tripletos referente às metilenas com (δ) 2,90 ppm e (δ) 3,24 ppm. O espectro mostra o singlete referente ao H3 em 6,54 ppm e o singlete relativo ao H6 em 7,33 ppm. Não foi possível observar o sinal da hidroxila (OH) do ácido carboxílico, porém o desaparecimento do sinal da metoxila, evidencia o estrutura do composto **7**.

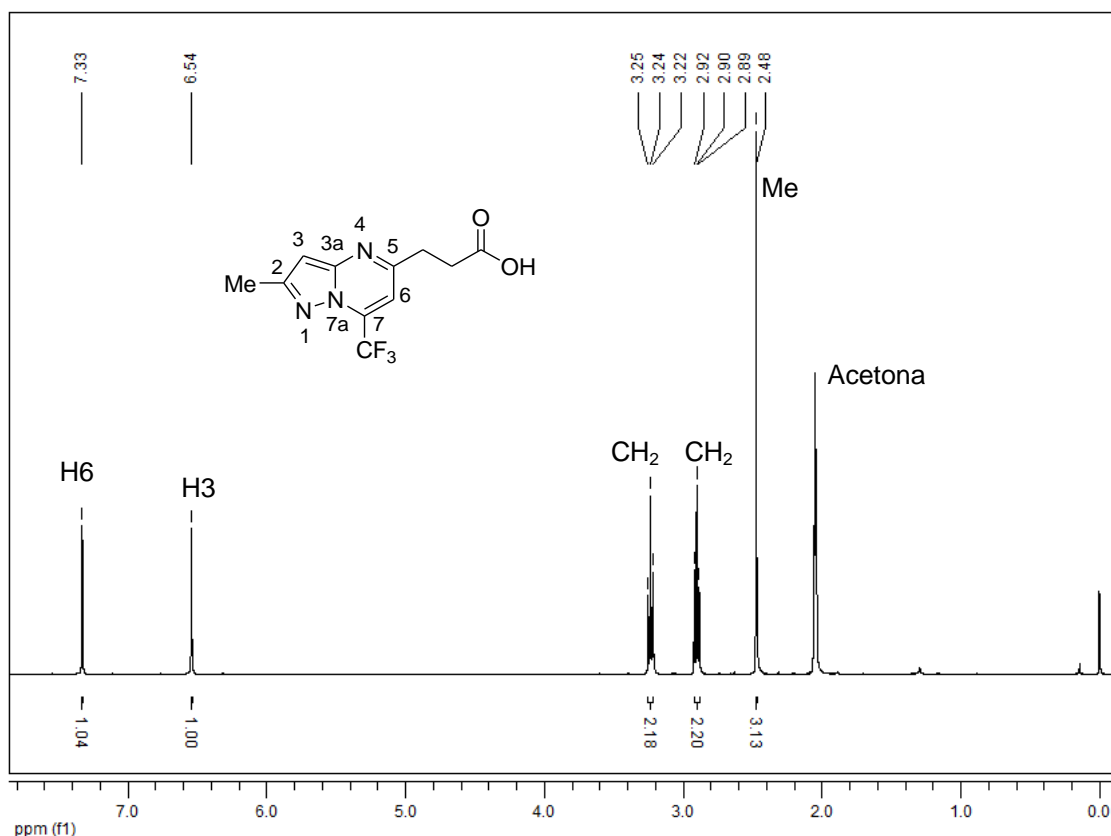


Figura 32: Espectro de RMN ^1H em acetona- d_6 do composto **7**.

A **Figura 33** apresenta o espectro de RMN de ^{13}C do composto **7**, neste mostra o sinal da metila do anel em 14,2 ppm. Os sinais referentes as duas metilenas apresentaram-se em 31,2 ppm e 32,9 ppm. O sinal do C3 do anel apresentou-se em 96,8 ppm. O carbono C6 do anel pirimidínico apareceu como quarteto com deslocamento químico (δ)106,9 ppm com constante de acoplamento 4,31 Hz. O carbono do agrupamento CF_3 apresentou-se como um quarteto em 120,5 ppm ($J_{\text{C-F}} = 275,96$ Hz). O C7, também apresentou-se com um quarteto com δ 132,9 ppm ($J_{\text{C-F}} = 36,69$ Hz). O espectro apresenta os sinais referentes aos carbonos C2 em 150,6 ppm, C3a em 156,3 ppm e C5 em 160,9 ppm. Apresenta ainda o sinal referente à carbonila em 173,4 ppm.

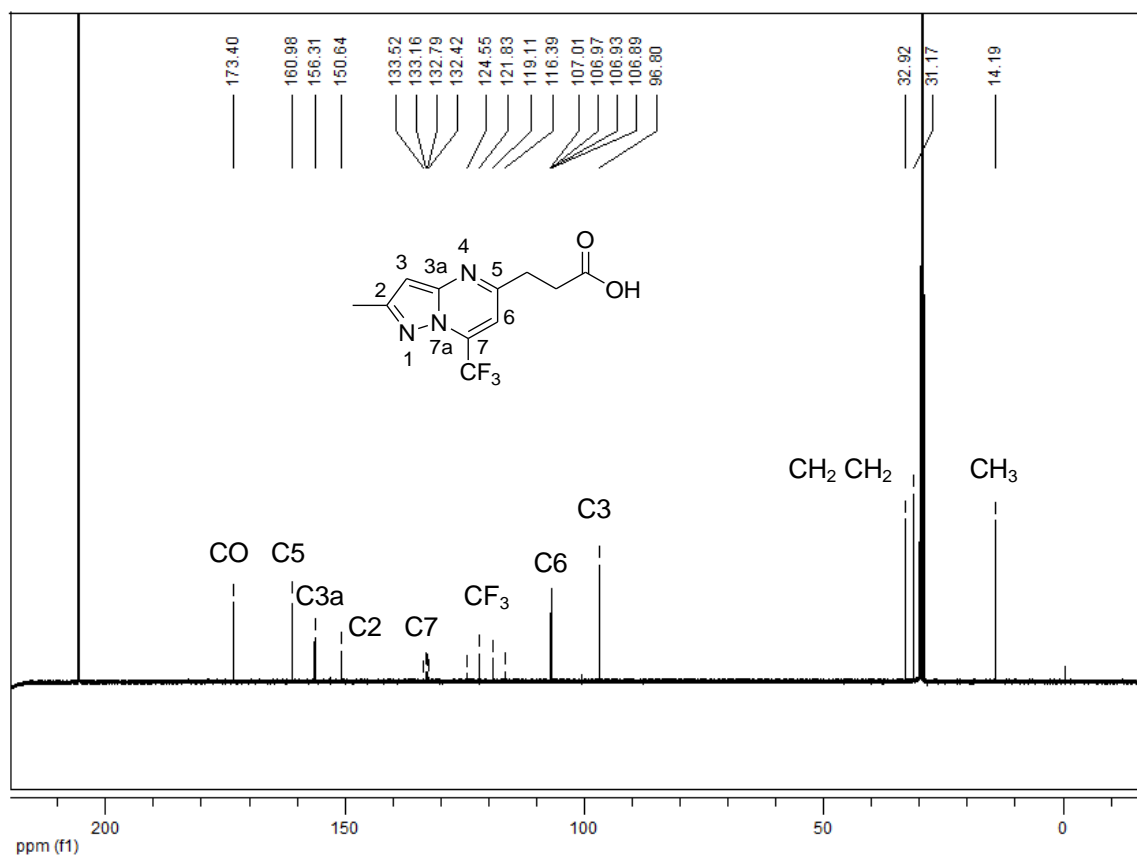


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C em acetona- d_6 do composto **7**.

A estrutura do composto **7** foi identificada por espectrometria de massas LC/MS/MS, onde mostra o íon molecular mais um átomo de hidrogênio. A **Figura 34** mostra o espectro de massa do ácido 3-[(2-metil-7-trifluorometil)pirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il] propanóico (**7**).

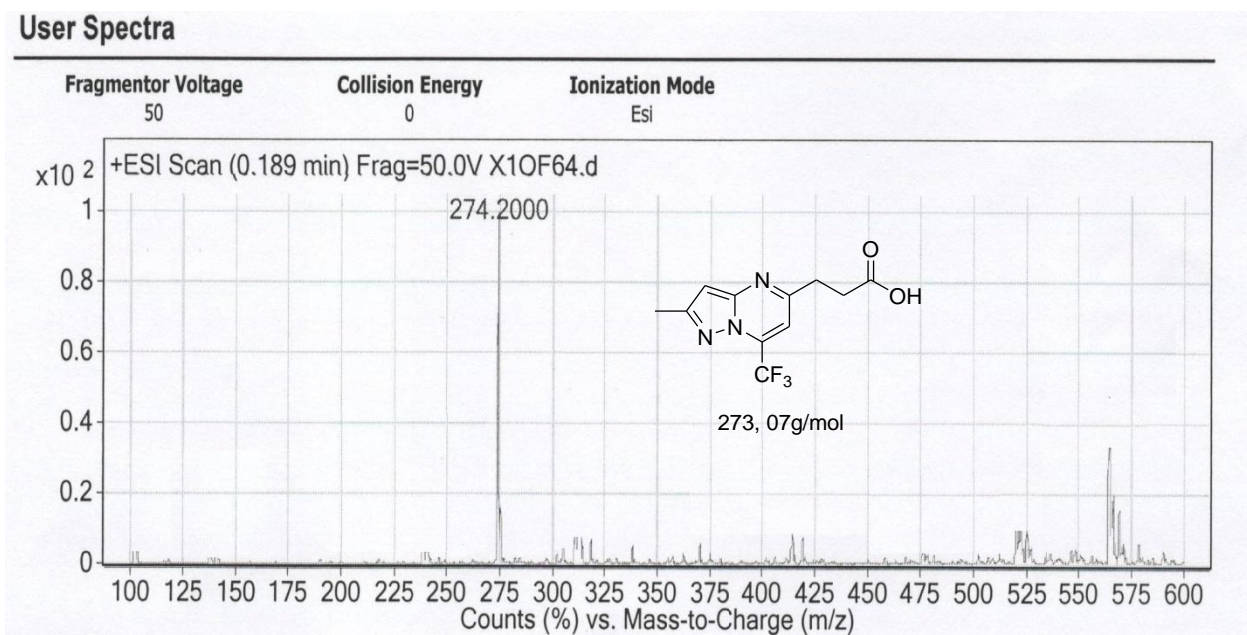


Figura 34: Espectro de massas composto **7**.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C (^1H) e LC/MS/MS do composto **7**, estão demonstrados na Tabela **20**.

Tabela 20: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e LC/MS/MS do composto **7**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ | RMN $^{13}\text{C}^a$ | Massa exp. (m/z)/ [(M + H)] ^{+b} |
|----------|--|---|--|
| | δ (ppm) (m, n ^o H, J_{HH} (Hz), identificação | δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação | |
| 7 | 2,48 (s, 3H, CH ₃); 2,90 (t, 2H, J_{HH} = 7,060, CH ₂); 3,24 (t, 2H, J_{HH} = 7,097, CH ₂); 6,54 (s, 1H, H3); 7,33 (s, 1H, H6) | 14,2 (CH ₃); 31,2 (CH ₂); 32,9 (CH ₂); 96,8 (C3) ; 106,9 (q, J_{CF} = 4,31, C6); 120,5 (q, J_{CF} =275,96, CF ₃); 132, 9 (q, J_{CF} = 36,69, C7); 150,6 (C2); 156,3 (C3a);160, 9 (C5); 173,4 (CO) | 274,20 |

^a Amostra em CDCl₃

^b Amostra em CHCl₃

Como não foi possível verificar a presença da hidroxila, foi realizada análise por espectroscopia no infravermelho para verificar as bandas características dos grupos funcionais. Para comparação, foi feito com o éster **2** (material de partida) e com o ácido carboxílico **7**.

A **Figura 35** mostra o espectro no infravermelho do composto **2**. Nesse espectro observaram-se os estiramentos C-H observados na região 3117-2931 cm^{-1} e as absorções de deformação axial de C=C na região de 1637-1563 cm^{-1} . Observou-se também em 1724 cm^{-1} banda característica de C=O de éster. E na região 1438-1414 cm^{-1} apresenta absorção de estiramento de C-O.

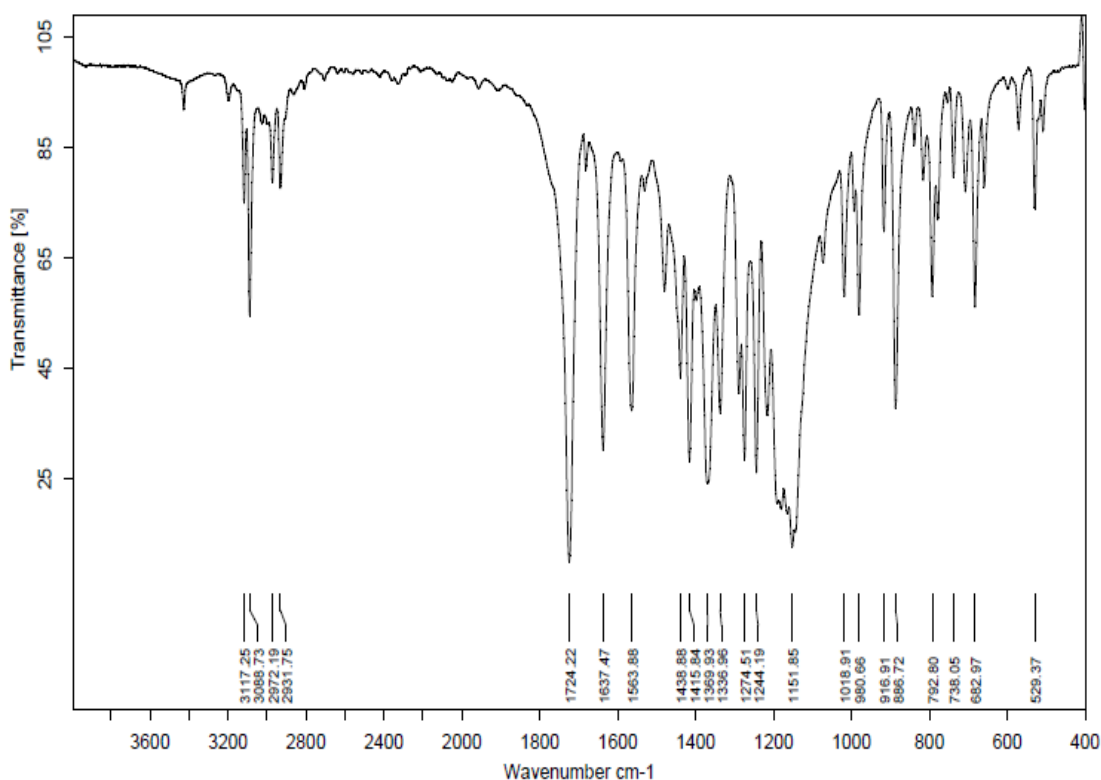


Figura 35: Espectro no infravermelho do composto **2**

A **Figura 36** mostra o espectro no infravermelho do composto **7** onde apresenta banda larga 3076 cm^{-1} típico estiramento de OH de ácido carboxílico. Foi observado também banda característica de C=O de ácido na região 1709 cm^{-1} . Apresenta

absorções de deformação axial de C=C na região de 1637-1563 cm^{-1} e em 1272-1151 cm^{-1} apresenta absorção de estiramento de C-O.

A Espectroscopia no Infravermelho foi uma ferramenta de análise importante no trabalho, pois foi possível visualizar o consumo do éster **2** e a formação do ácido carboxílico **7**.

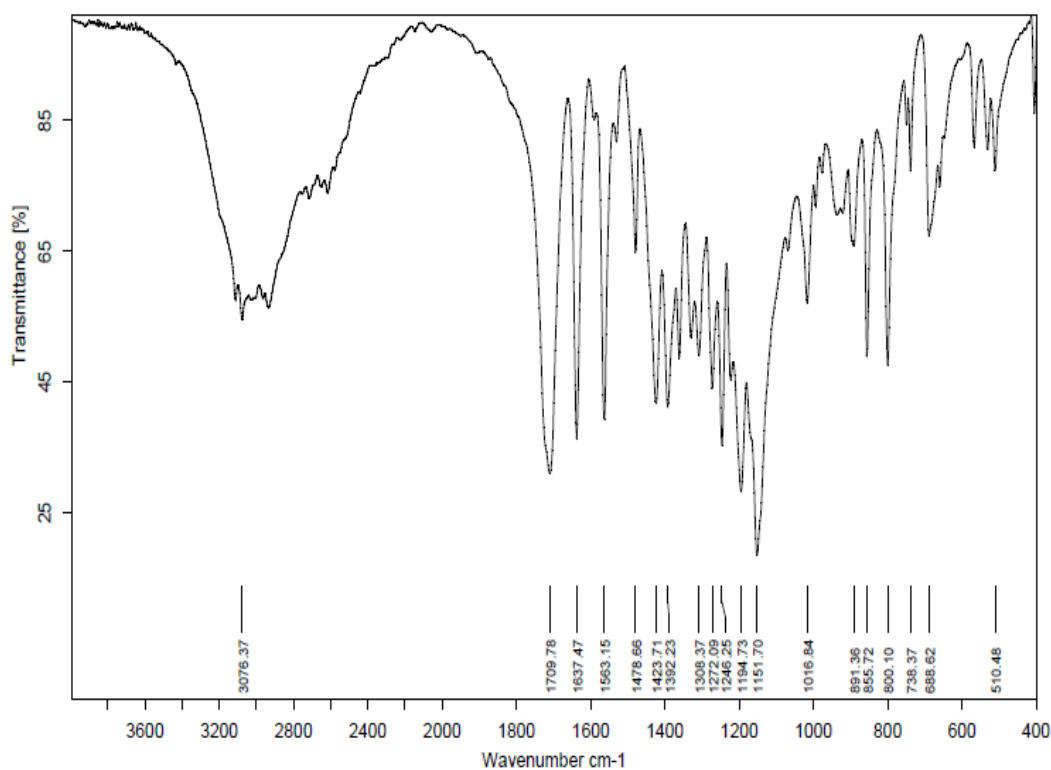


Figura 36: Espectro no infravermelho do composto **7**

Conclusões

4. CONCLUSÕES

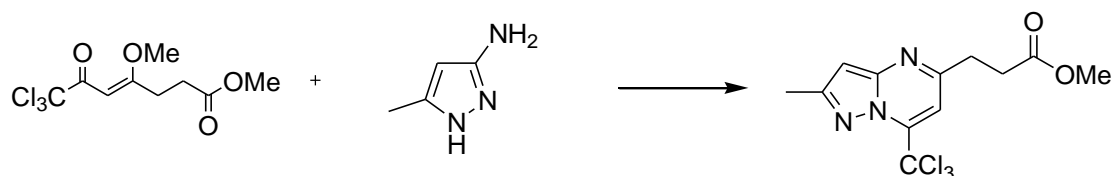
De acordo com os resultados obtidos nesta dissertação, chegou-se as seguintes conclusões:

- A utilização de 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol como 1,3-dinucleófilo frente a 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**1**) foi realizada com sucesso. O pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (**2**) foi obtido com bom rendimento e com alto grau de pureza.
- A síntese da hidrazida (**3**) via reação de éster e monohidrato de hidrazina é um método simples e eficiente.
- As reações de 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina-5-propanohidrazina (**3**) com β -alcoxivinil cetonas (**1,4a-k**) ocorreram de forma regioespecífica, levando a obtenção de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**5a-l**).
- Não houve a formação de pirazóis desidratados, pois a presença de grupos retiradores de elétrons: a carbonila ligada ao N1 do anel pirazolínico e o grupamento CF₃ ligado ao C5 estabilizam o 4,5-diidro-1*H*-pirazol.
- A reação de transesterificação e a reação de hidrólise realizada com o 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (**2**) para a síntese de novos compostos foram satisfatórias. O éster (**6**) e o ácido carboxílico (**7**) foram obtidos com bons rendimentos e não foi necessária a purificação dos compostos.
- As técnicas de identificação utilizadas: RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F, RMN 2D, espectrometria de massas e espectroscopia no infravermelho foram eficientes para a elucidação dos compostos.

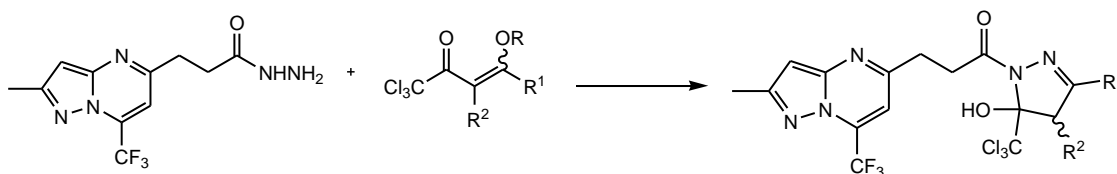
Sugestões para Continuidade do Trabalho

5- SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

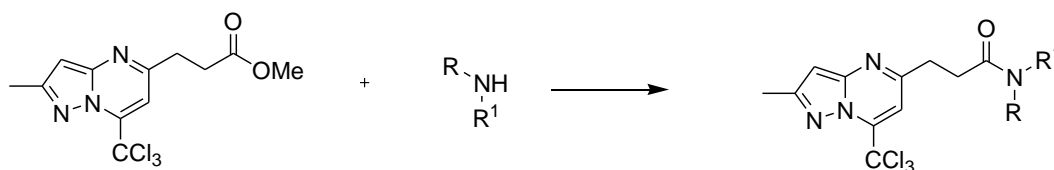
- Sintetizar pirazolo[1,5-a]pirimidina utilizando como precursor 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato.



- Sintetizar os bi-heterociclos derivados da 2-metil-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-5-propanohidrazina já sintetizadas utilizando β -alcoxiviniltriclorometil cetonas, obtendo compostos com o grupamento trifluometil- e triclorometil em uma mesma molécula.



- Sintetizar amidas derivadas do 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluormetilpirazolo[1,5-a]pirimidina já sintetizado.



Parte Experimental

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e técnicas bidimensionais foram registrados em Espectrômetros: 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 de clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 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, 0,5m de dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 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 4800 Hz para ^1H e 23000 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.

6.1.2. Ponto de Fusão

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

6.1.3. Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (LC/MS/MS)

As análises por cromatografia líquida foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (LC/MS/MS), modelo Agilent QQQ 6460, com ionização por eletrospray (ESI), foram realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (jetstream) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do jetstream foi de 250°C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1µL. Os dados foram adquiridos no modo scan, na faixa m/z 50-500 e no modo íon produto (product ion) MS/MS.

6.1.4. Espectroscopia no Infravermelho

As análises de espectroscopia no infravermelho dos compostos 1-6 e 8-13 foram realizadas em um Espectrofotômetro Bruker Tensor-27 Sample Compartment RT-DLaTGS, com uma janela espectral de 4000 - 400 cm⁻¹, localizado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria. Os espectros de infravermelho foram registrados utilizando-se o composto na forma de uma pastilha sólida com matriz de brometo de potássio (2-5 mg do composto para cada 50 mg de brometo de potássio).

6.2. 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 descritos por Perrin e Armarego.⁴⁶

6.3. Técnicas de síntese

6.3.1. Procedimento geral para a síntese das β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas **1** e **4a-k**.

Método A: A partir de enoléteres

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

Método B: A partir de acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL) a 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 14 horas, a temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rota-evaporador, à pressão reduzida, e os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

6.3.2. Procedimento geral para a síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina **2**.

Em uma balão dissolveu-se o 3-amino-5-metil-1*H*-pirazol (10mmol, 1 equiv.) em etanol seco (10mL). Em seguida adicionou-se o 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila **1** (10 mmol, 1 equiv.). Acoplou-se o condensador de refluxo e deixou agitando por 5 horas à temperatura de 79°C. Após esse tempo, adicionou-se água destilada gelada para formação de precipitado, e em seguida filtrou-se. O produto foi obtido em forma de sólido branco.

6.3.3. Procedimento geral para a síntese da hidrazida **3**.

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se o éster **2** (5mmol,1 equiv.), monohidrato de hidrazina (12,5 mmol, 2,5 equiv.) e metanol (15 mL) e refluxou-se a mistura reacional por 5h. A seguir, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Em sequencia, a hidrazida é lavada com água, onde o composto **3** foi obtido na forma de um sólido branco.

6.3.4. Procedimento geral para a síntese dos bi-heterociclos **5a-l**.

Em um balão acoplado de condensador de refluxo solubilizou-se a hidrazida **3** (3 mmol, 1 equiv.) em etanol (10mL) e adicionou-se lentamente a β -alcoxiviniltrifluormetil cetona **4a-l** (3 mmol, 1 equiv.) solubilizada em etanol seco (5mL). Aqueceu-se a mistura reacional a 50°C por 16 h. O solvente foi removido em evaporador rotatório e os compostos obtidos foram solubilizados em diclorometano e lavados com água destilada (1 X 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Os compostos foram obtidos na forma de sólidos (**5a**, **5b**, **5c**, **5d**, **5e**, **5f**, **5g**, **5h**, **5j**, **5k**) e outros na forma de óleos (**5i** e **5l**). A purificação dos compostos foi feita através de coluna cromatográfica com sílica gel utilizando hexano: diclorometano (3:1 v/v) como eluente.

6.3.5. Procedimento geral para a síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina **6**.

A mistura do 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluor metilpirazolo[1,5-a]pirimidina **1** (10mmol, 1 equiv.), trietilortoformiato (30mmol, 3 equiv.), ácido *p*-tolueno sulfônico (quantidade catalítica) e etanol seco (20mL) foi adicionado a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 50°C durante 24 horas. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Logo após, adicionou-se clorofórmio (10mL) e a mistura resultante foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (2 x 15 mL) e água destilada (1 x 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

6.3.6. Procedimento geral para a síntese do composto **7**.

Em um balão colocou-se o 2-metil-5-(propanoato-3-il de metila)-7-trifluor metilpirazolo[1,5-a]pirimidina **1** (2mmol, 1equiv.) e dissolveu-se com uma solução de acetonitrila e água destilada 7:3 (10mL). Em seguida foi adicionado a trietilamina (6mmol, 3 equiv.) e o cloreto de lítio (20mmol, 10 equiv.). Sob agitação a mistura reacional foi aquecida a 100°C por 24h. Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e neutralizou-se a solução com ácido clorídrico 2M. A mistura foi extraída com clorofórmio (20mL) e lavada com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Bibliografia

7. BIBLIOGRAFIA

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos* 2ª ed. Artmed, **2008**.
2. Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7.
3. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**. Vol. 6 (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Scriver, E.F.V.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1996**. Vol. 1-8.
4. Marr, J.J.; Berens, R.L. *Mol. Biochem. Parasit.* **1983**, *7*, 339.
5. Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F.A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *2*, 205.
6. Wang, S.Q.; Fang, L.; Liu, X.J.; Zhao, K. *Chin. Chem. Lett.* *15*, **2004**, 885.
7. Chauhan, A.; Sharma, P. K.; Kaushik, N. *Int. J. Chem. Tech. Res.* **2011**, *3*, 11.
8. Casida, J.E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
9. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1023.
10. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 499.
11. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quim. Nova*, **1994**, *17*, 24.
12. Martins, M.A.P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483.
13. Bonacorso, H.G.; Lopes, I.S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
14. Bonacorso, H.G.; Drekenner, R.L.; Rodríguez, I.R.; Vezzosi, R.P.; Costa, M.B.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.
15. (a) Bonacorso, H.G.; Costa, M.B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (b) Bonacorso, H.G.; Cechinel, C.A.; Costa, M.B.; Oliveira, M.R.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.

16. Sammelson, R. E.; Caboni, P.; Durkin, K. A.; Casida, J. E. *Bioorg. Med.Chem.* **2004**, *12*, 3345.
17. Anwara, H.F.; Elnagdic, M.H. *Arkivoc.* **2009**, (*i*), 198.
18. Singh, K.N.; Raghuvanshi, D.S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5702.
19. Quiroga, J.; Portilha, J.; Abonia, R.; Insuasty, B.; Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5943.
20. Yves L. Janin, Y.L. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3924.
21. Chebanov, V. A.; Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Chernenko, V. N.; Musatov, V. I.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1229.
22. Singh, S.; Sharma, P. K.; Dudhe, R.; Kumar, N. *J. Pharm. Sci.* **2011**, *2*, 131.
23. Elnagdi, M. H.; Erian, A. W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1854.
24. Compton, D. R.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5681.
25. Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Scarpin, E.; Emmerich, D.J.; Fiss, C.F.; Rosa, F.A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Lett.Org.Chem.* **2006**, *3*, 358.
26. Daniels, R. N.; Kim, K.; Lebois, E. P.; Hubert Muchalski, Hughes, M.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 305.
27. Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Braz.Chem.Soc.* **2009**, *20*, 205.
28. El-Enany, M.M.; Kameb, M.M.; Khalil, O.M.; El- Nassan, H.B. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2*, 331.
29. Ivachtchenko, A.V.; Golovina, E.S.; Kysil, V.M.; Mitkin, O.D.; Tkachenko, S.E.; Okun, S.E. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8161.
30. Saito, T.; Obitsu, T.; Minamoto, C.; Su, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5955.
31. Portilla, J.; Quiroga, J. Nogueras, M.; Cobo, J. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 988.
32. Rahmati, A. *C. R. Chimie.* **2012**, *15*, 647.
33. Blad, C.C.; Veldhoven, J.P.D.; Klopman, C.; Wolfram, D.R.; Brussee, J.; Lane, R.; Ijzerman, A.P. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3563.

34. Singh, S.P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani,R.; Rozas, I.; Elguero, J.; *Can. J. Chem.***2000**, *78*,1109.
35. Song, L. P.; Zhhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201.
36. Bonacorso, H.G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R.L.; Costa, M.B.; Pereira, C.P.P.; Wastowski, A.D.; Peppe, C.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
37. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta,N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A .F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
38. Martins, M. A.P.; Pereira, C.M.P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta,N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A .F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195.
39. Pizzuti, L.; Piovesan, L. A.; Flores, A.F.C.; Quina, F. H.; Pereira, C.M.P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*,728.
40. Martins, M. A. P.; Buriol. L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M.R.B.; Moreira, D.N.; Prola, L.D.T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1037.
41. Bonacorso,H. G.; Cechinel, C.A.; Paim, G.R.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Heterocyclic Chem.* **2011**, *48*, 113.
42. Shah, S. H.; Patel, P. S. *Res. J. Chem. Sci.* **2012**, *2*(7), 62.
43. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (d) Flores, A.F.C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.J.; Pereira, C.M.P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935. (f) Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316. (g) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.

44. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F.A.; Rossato, M.; Sant'Anna, G.S.; Sauzem, P.D.; Silva, R.S.; Rubin, M.; Ferreira, J.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Arkivoc*, **2007**, 281.
45. Mattsson, S.; Dahlström, M.; Karlsson, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2499.
46. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN

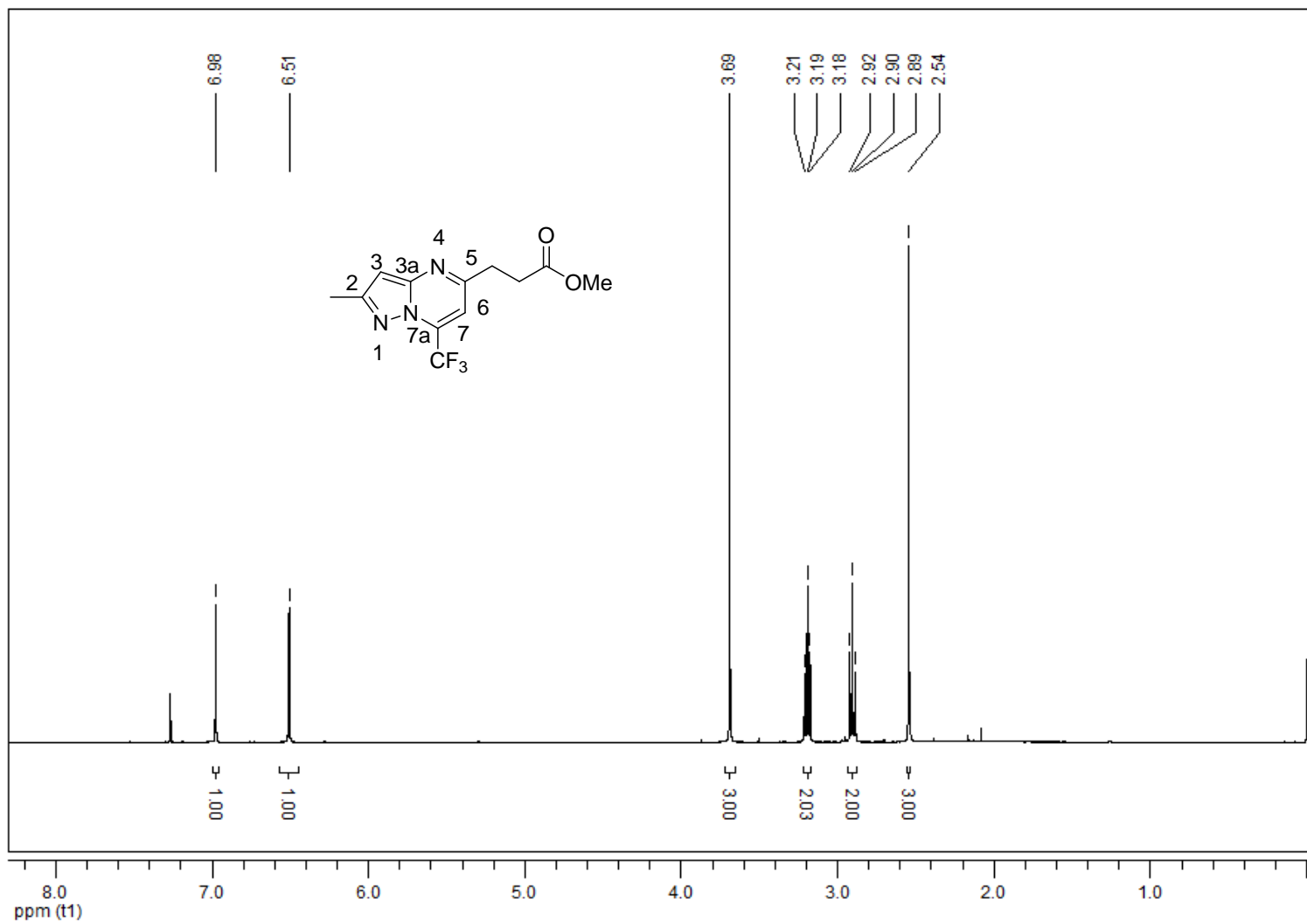


Figura 37: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 2

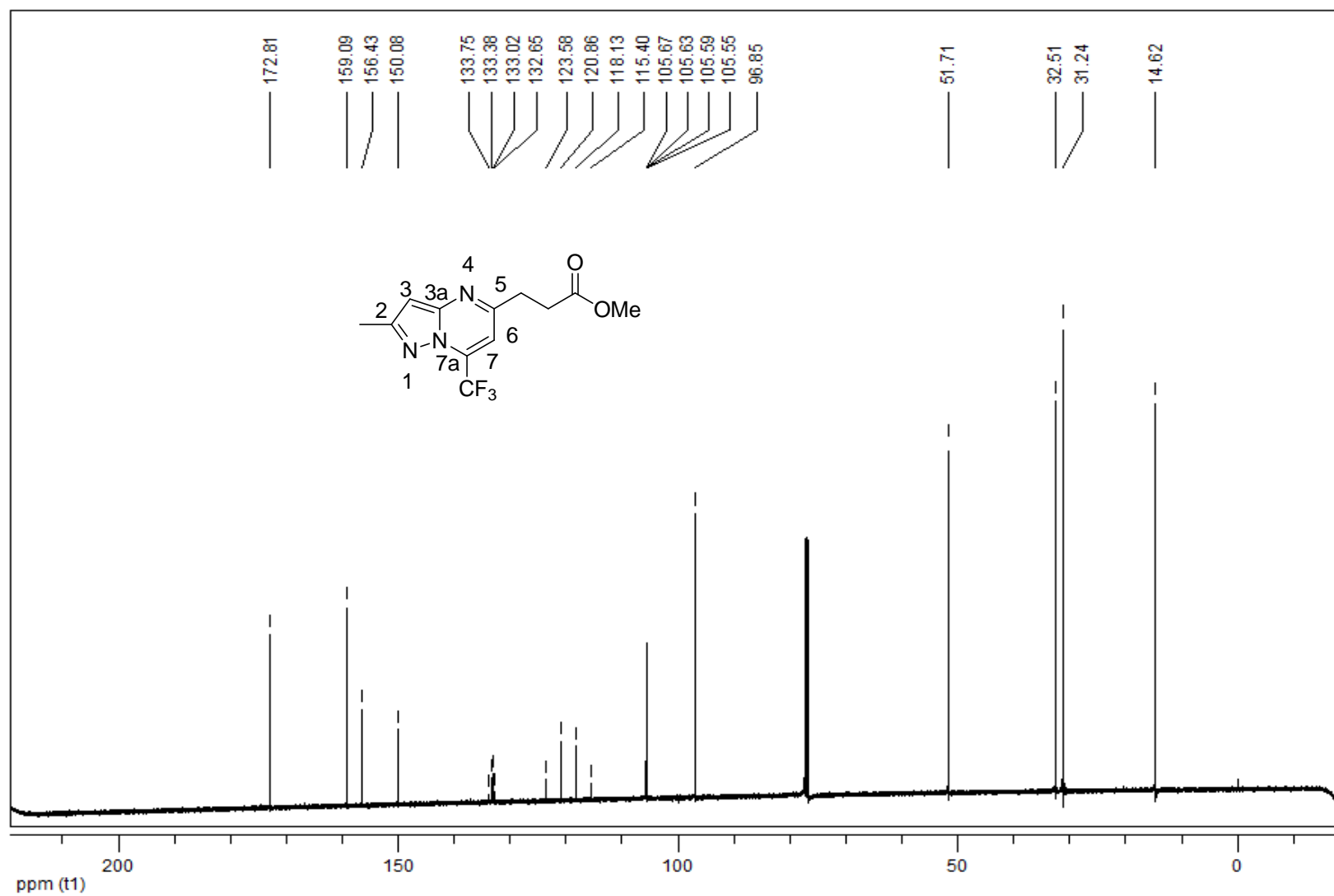


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 2

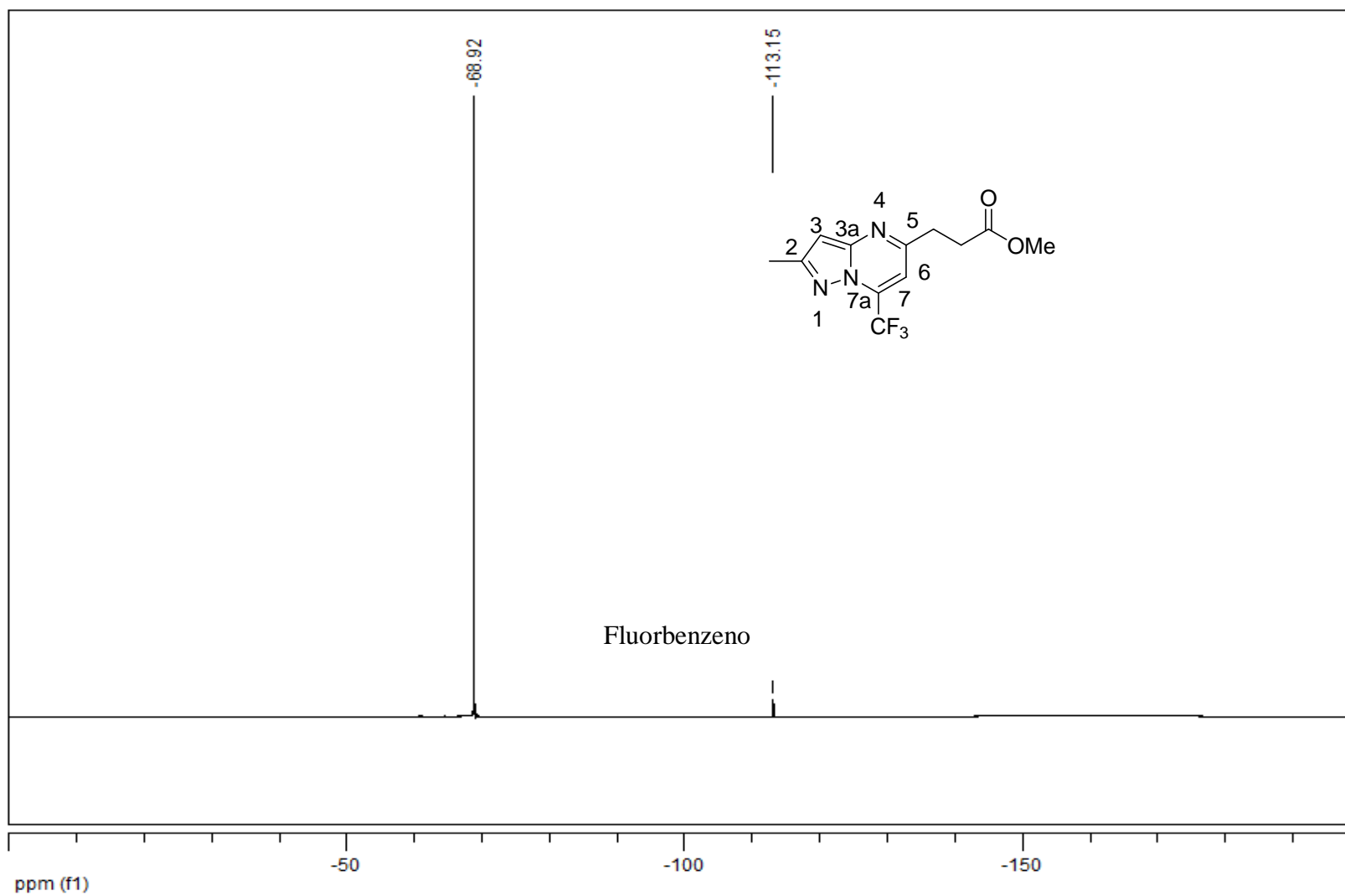


Figura 39: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto 2

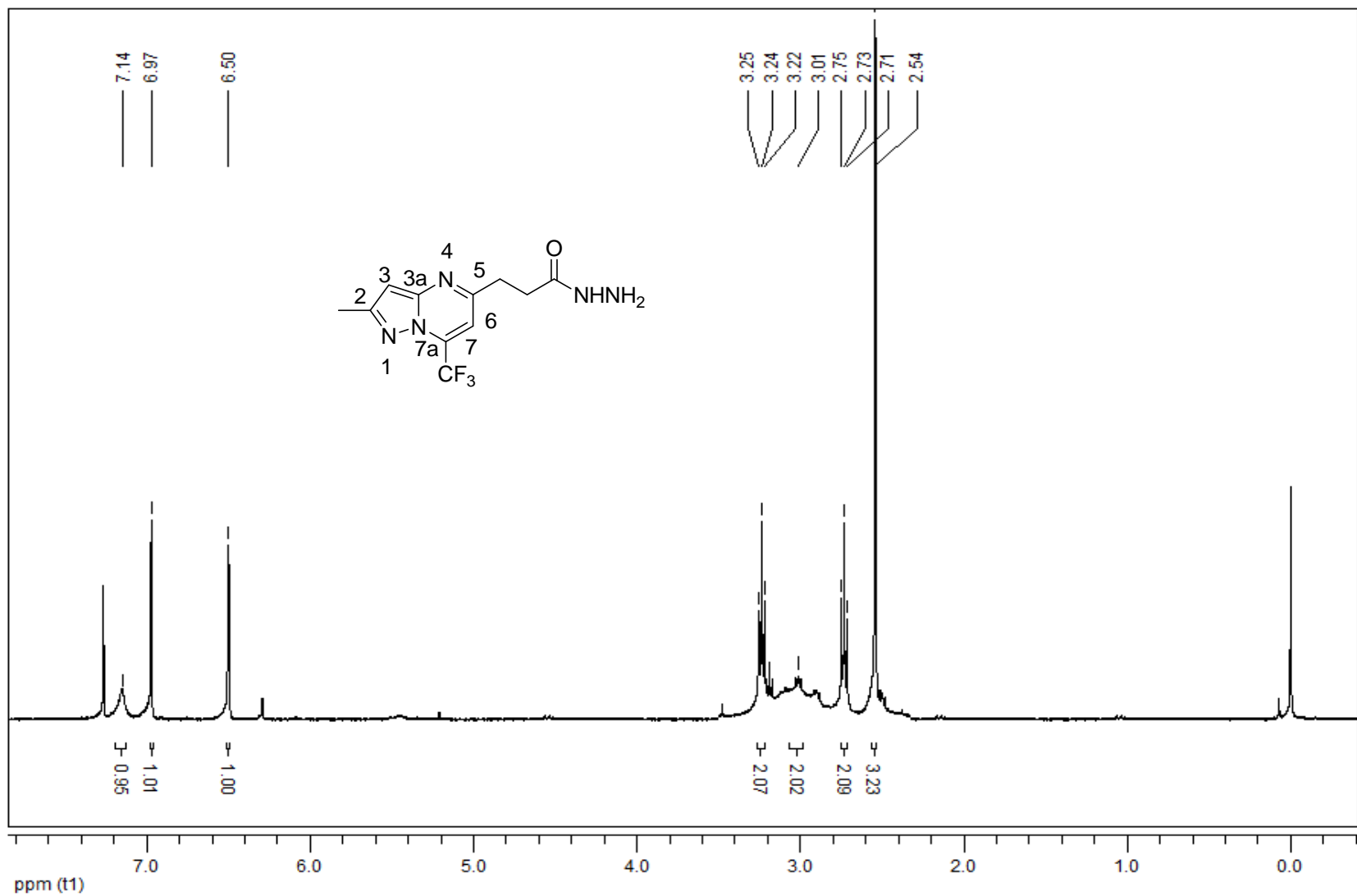


Figura 40: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 3

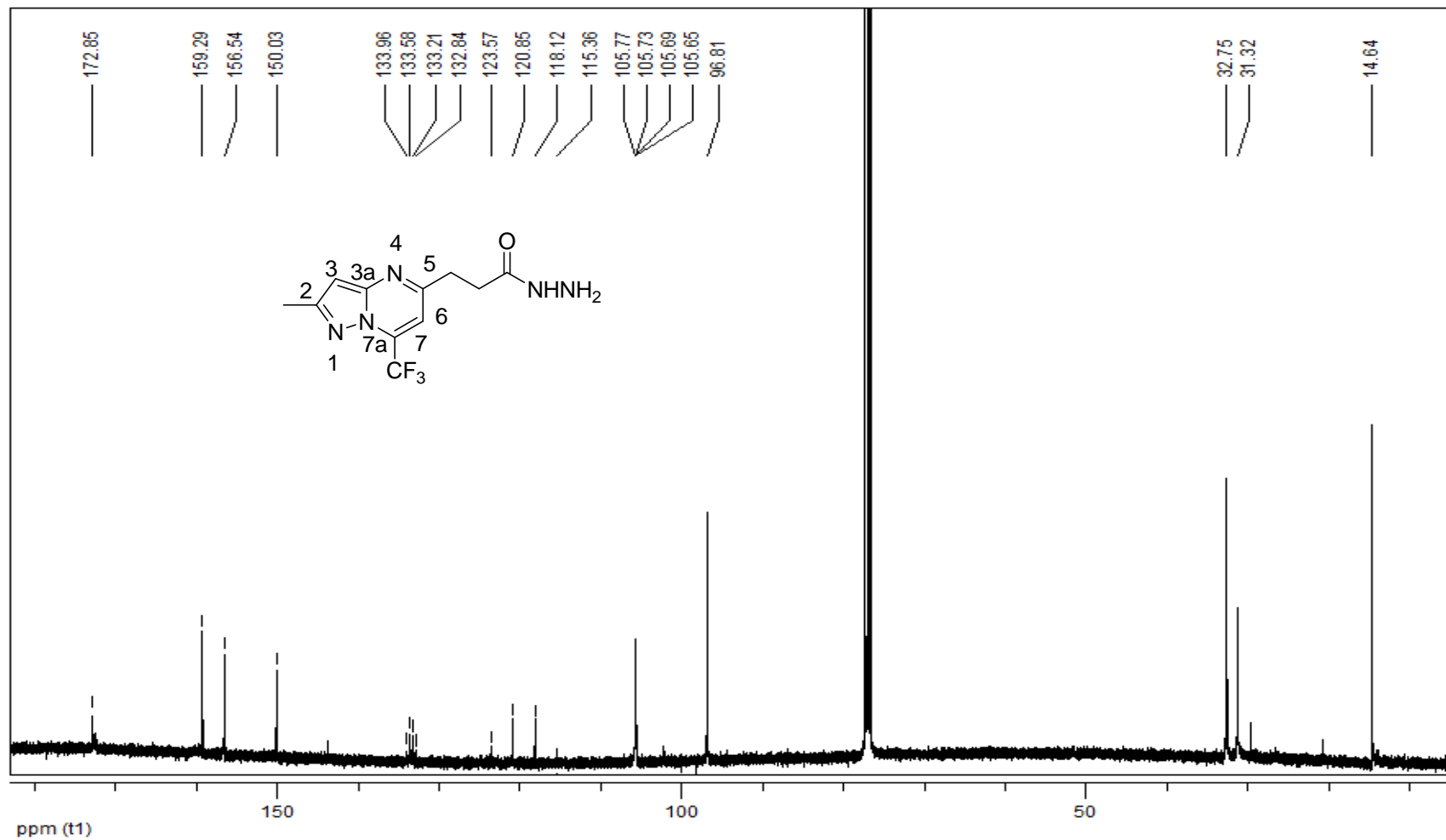


Figura 41: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 3

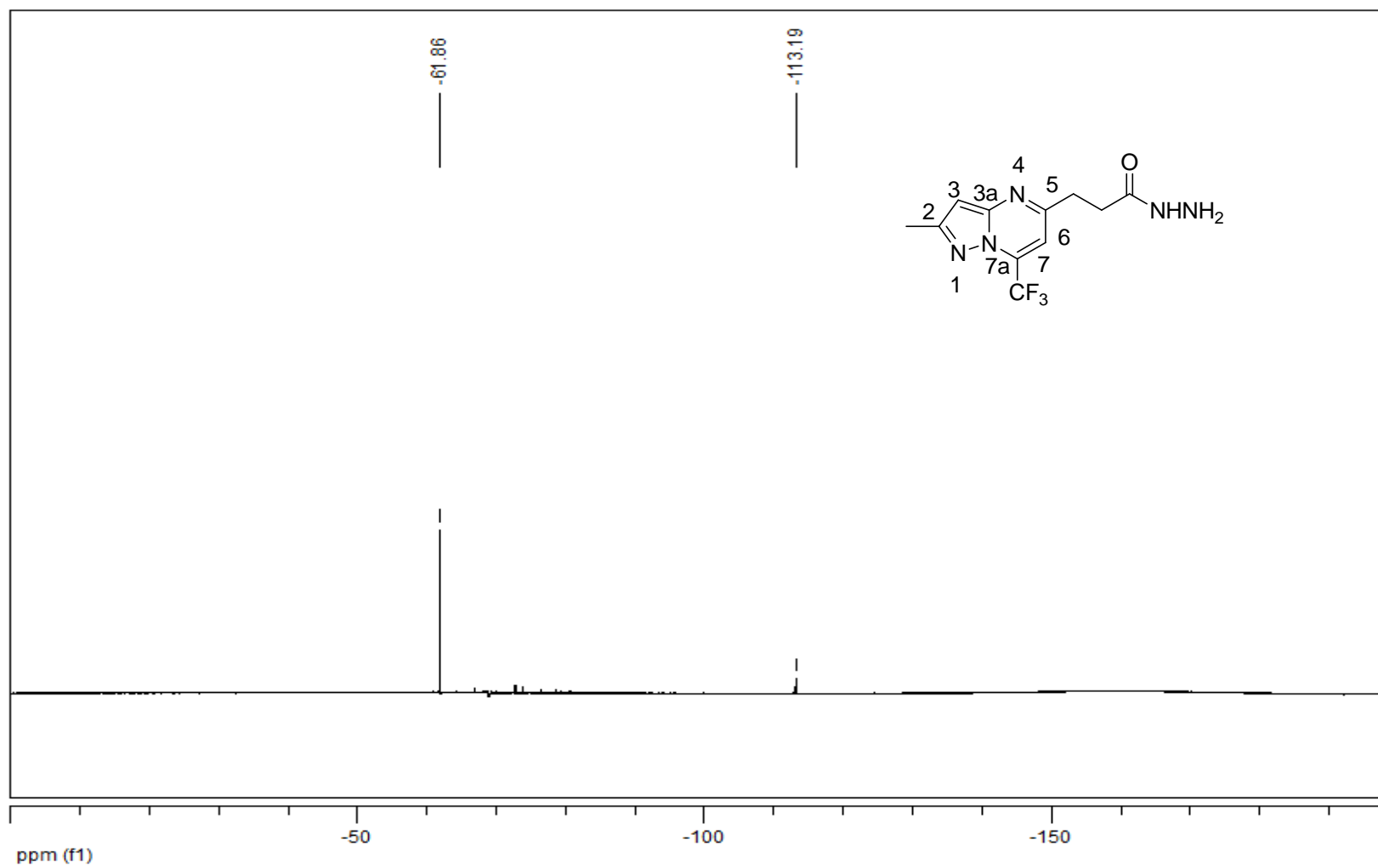


Figura 42: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **3**

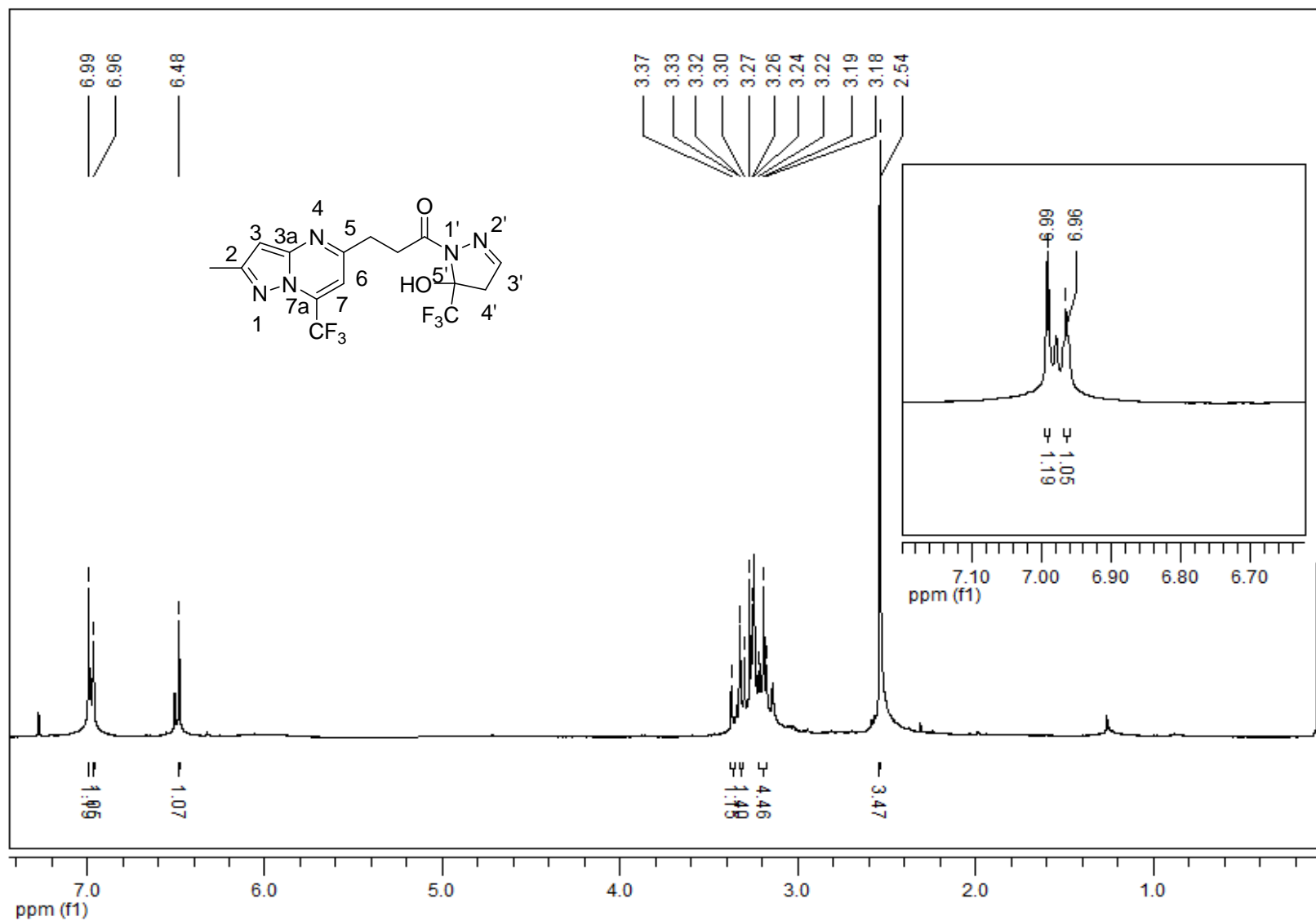


Figura 43: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 5a

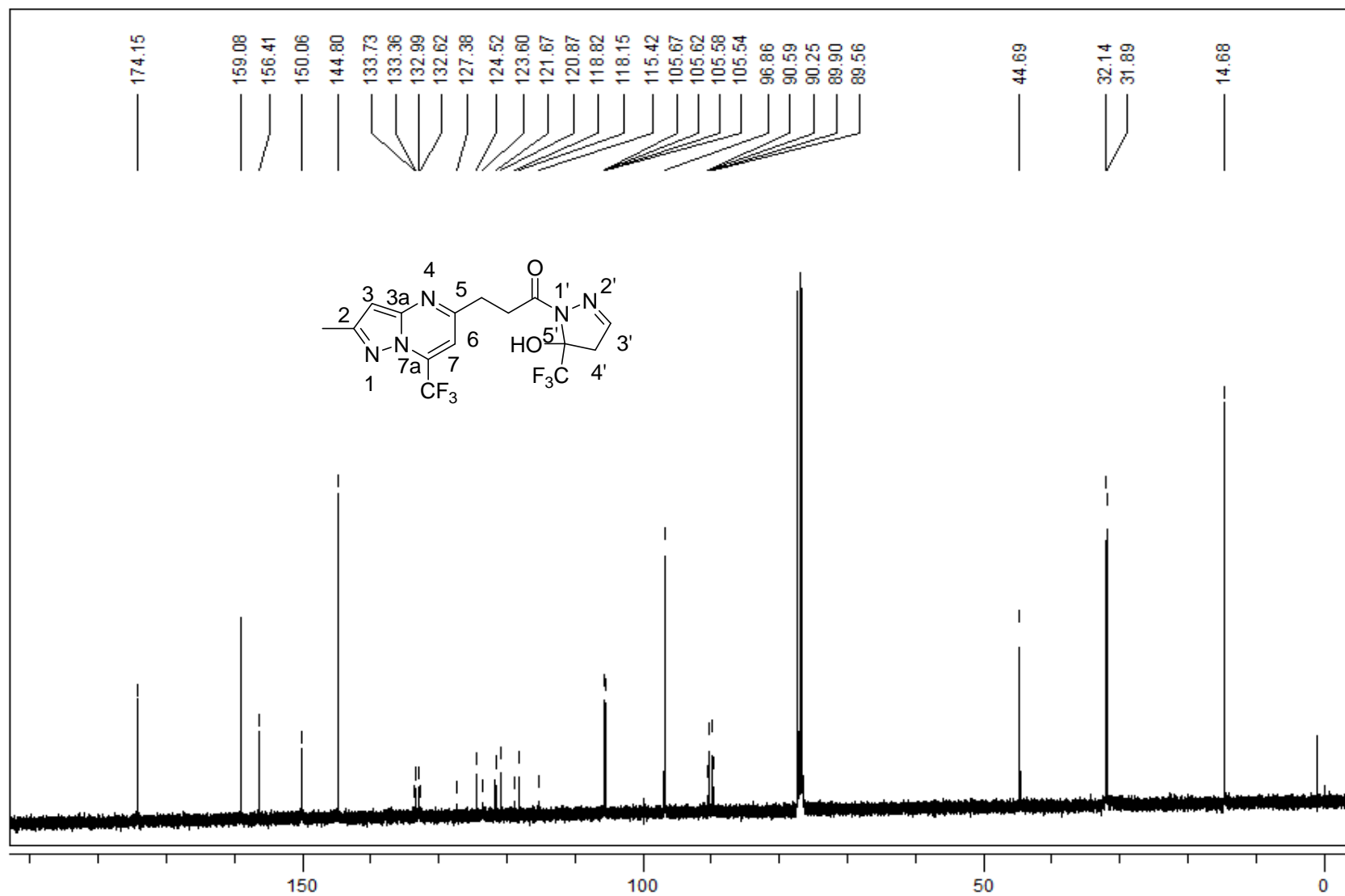


Figura 44: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5a

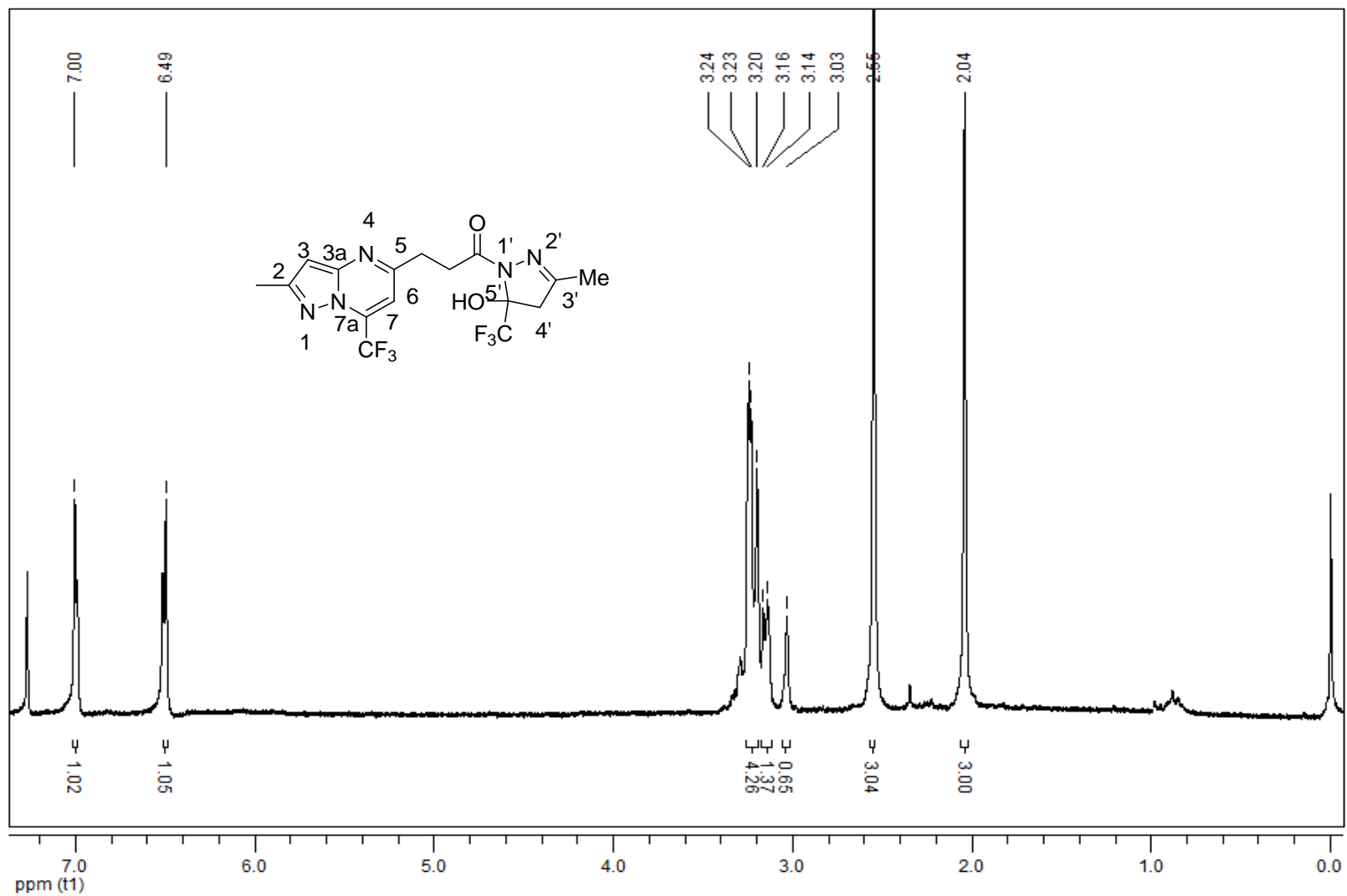


Figura 45: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5b**

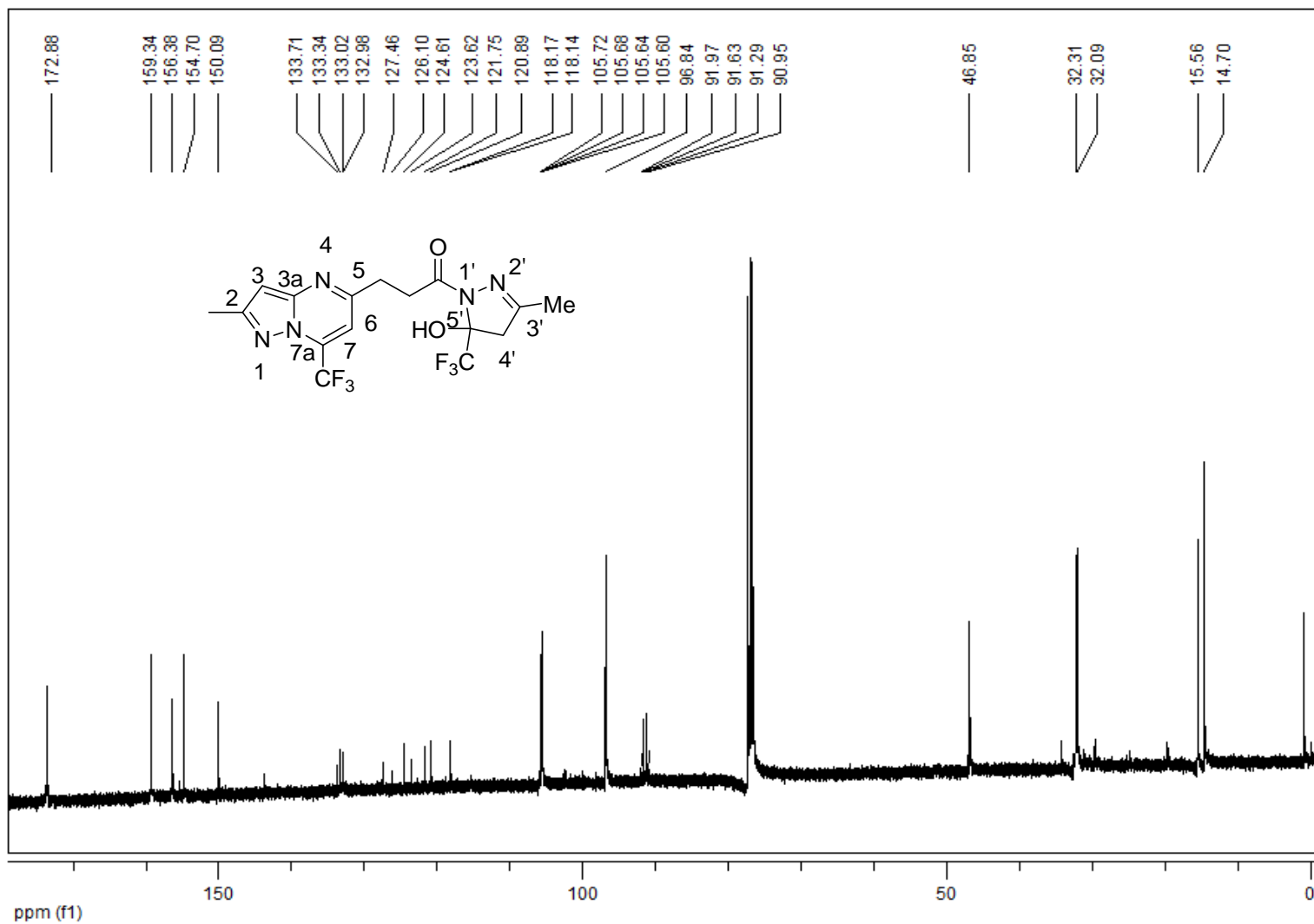


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **5b**

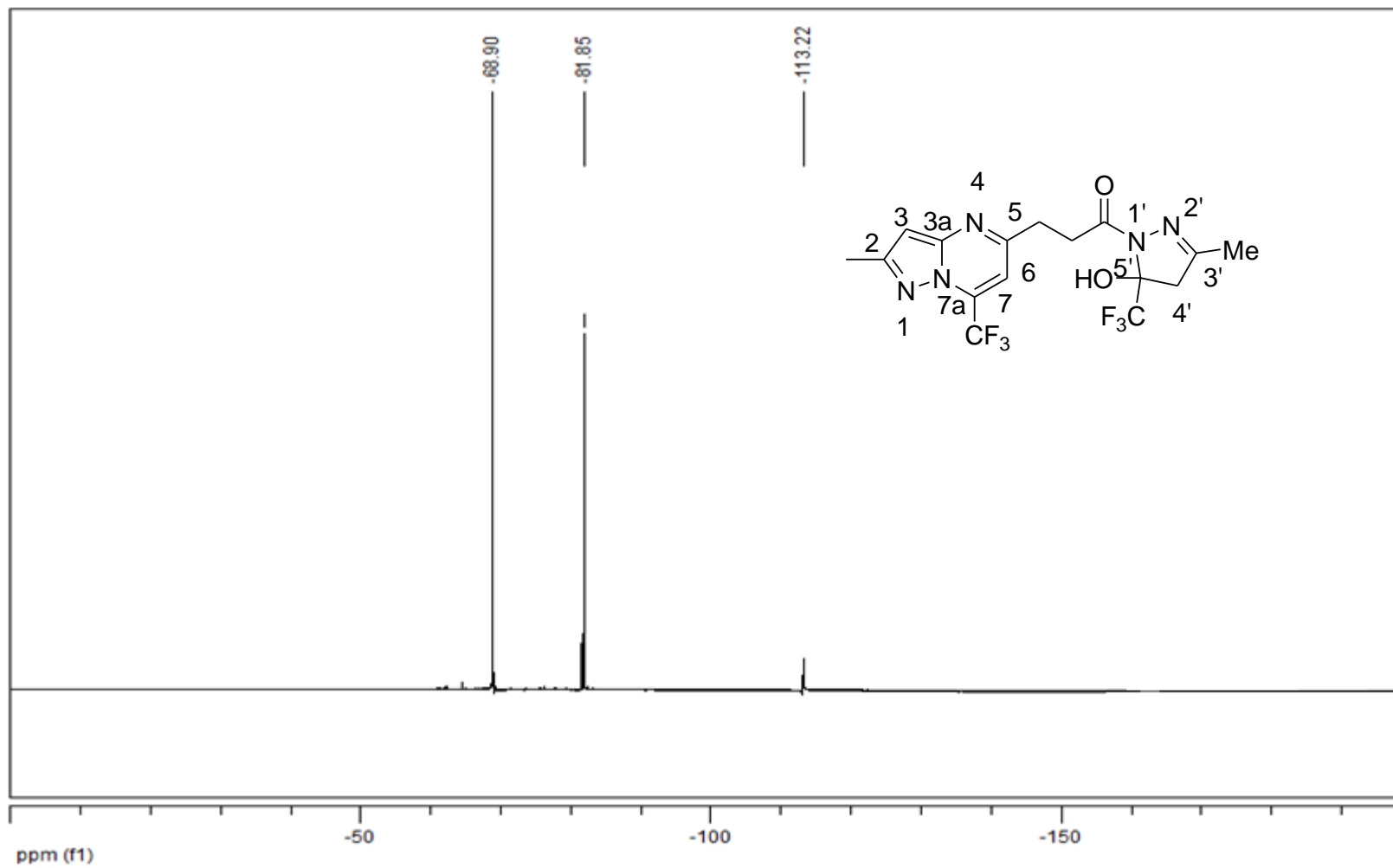


Figura 47: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **5b**

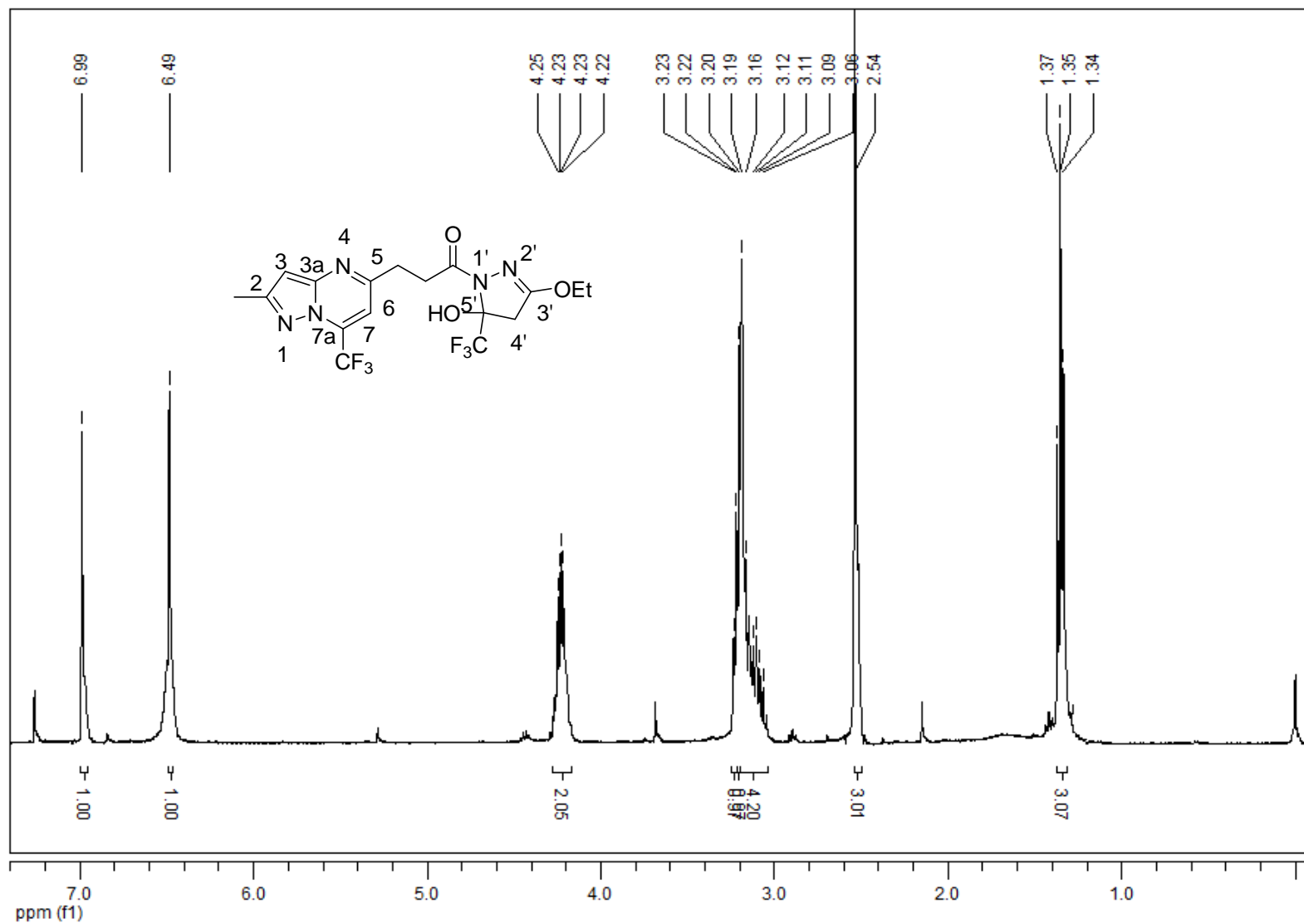


Figura 48: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 5c

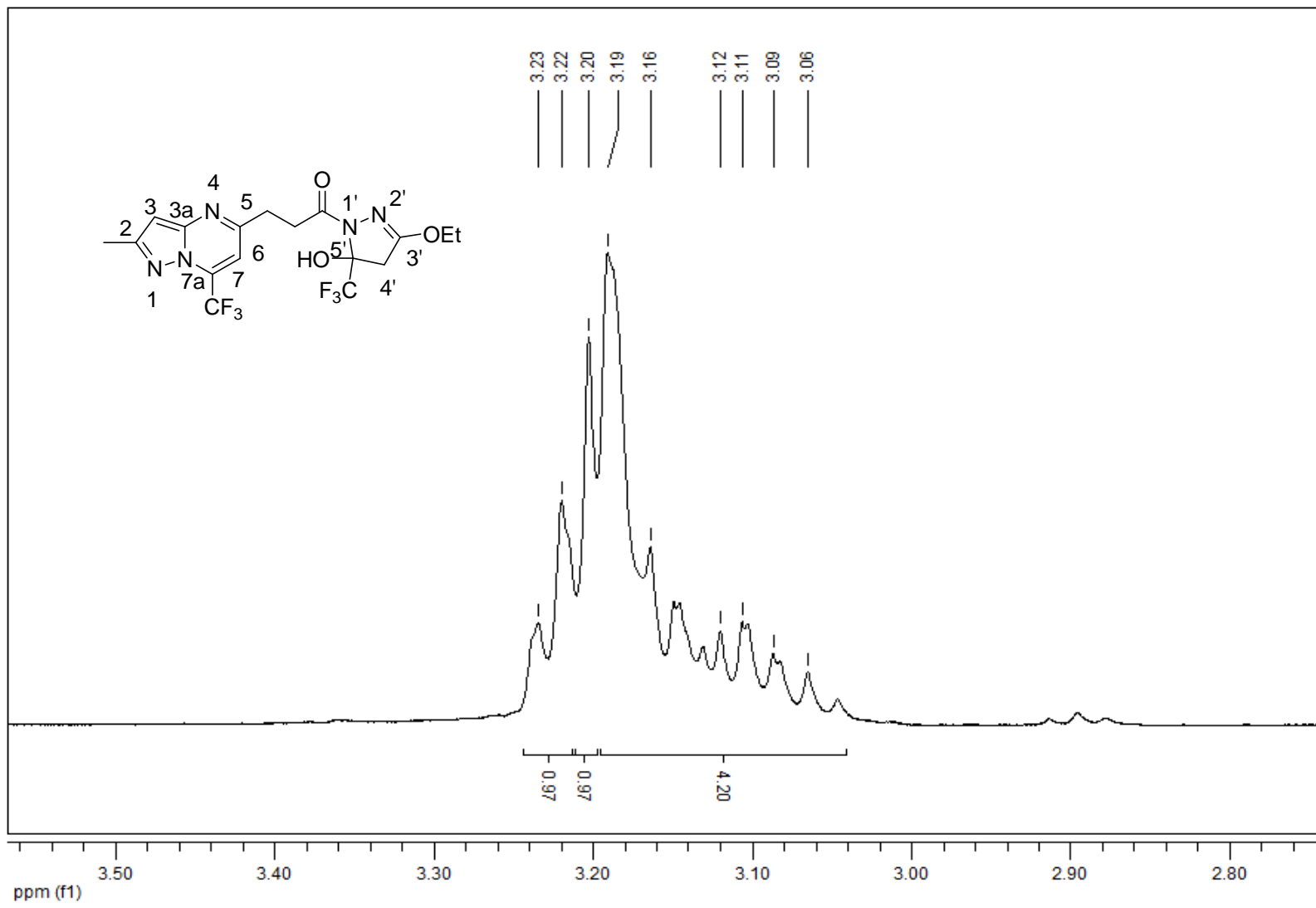


Figura 49: Espectro Expandido de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 5c

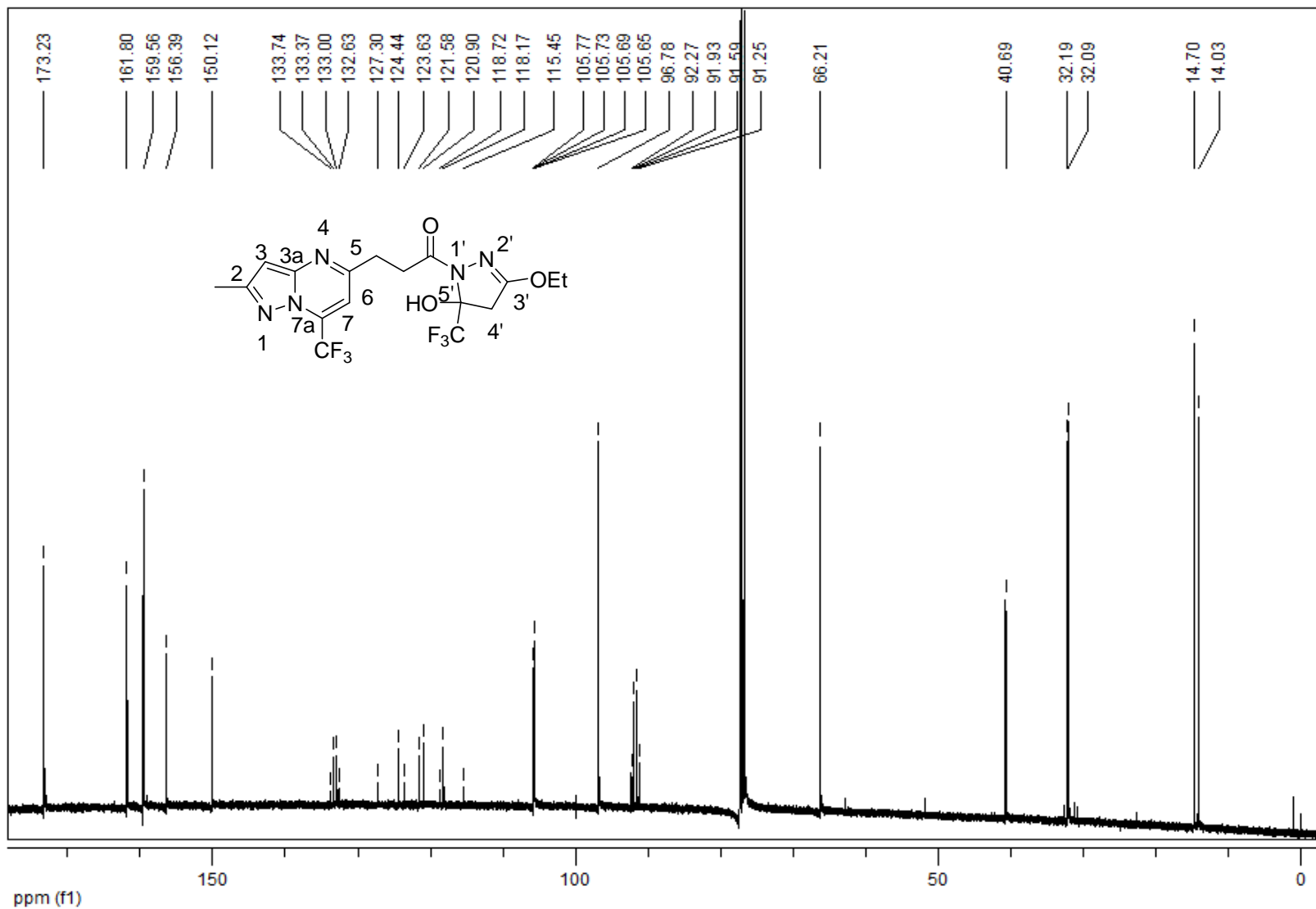


Figura 50: Espectro de RMN ¹³ C em CDCl₃ do composto 5c

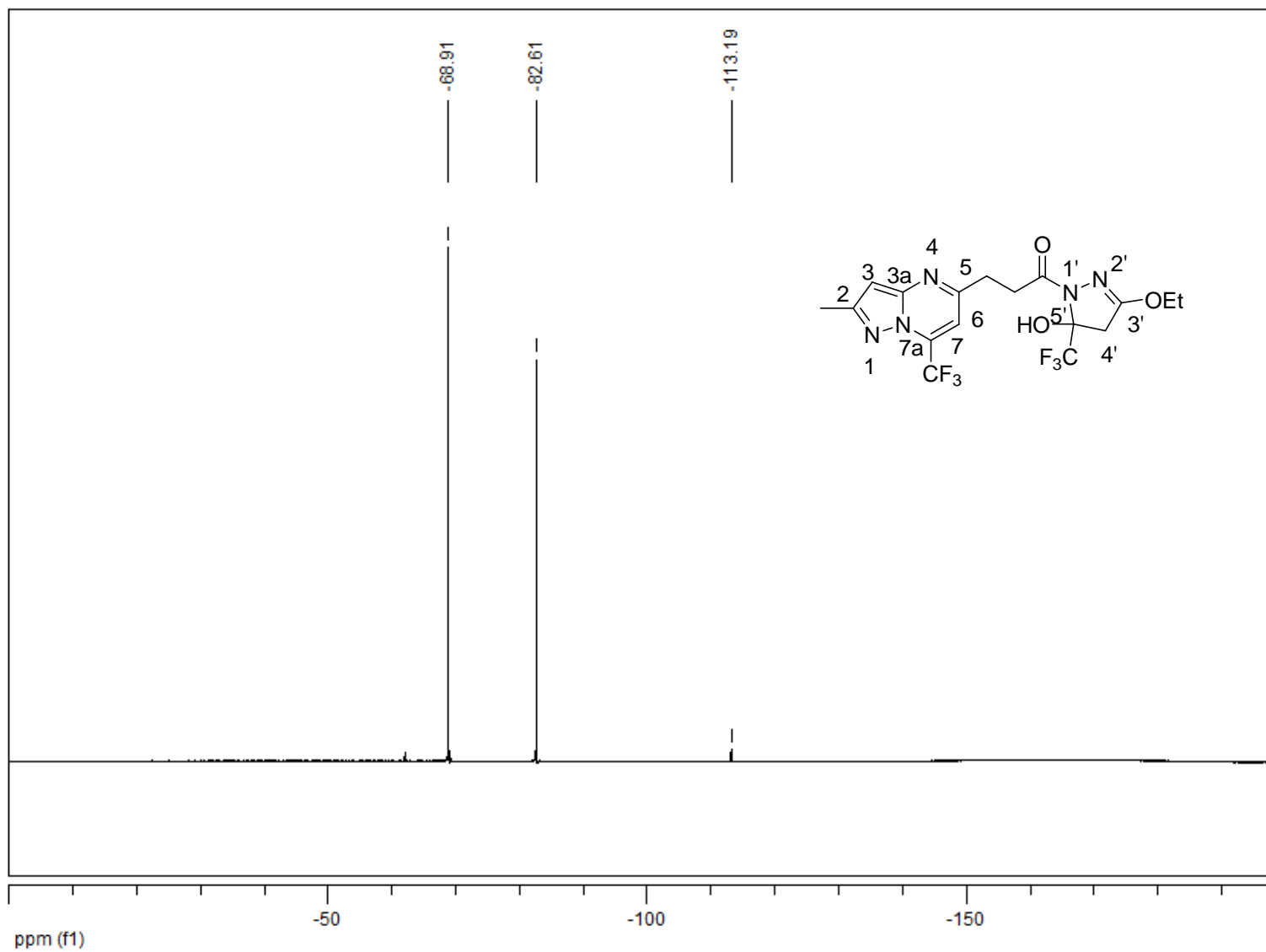


Figura 51: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **5c**

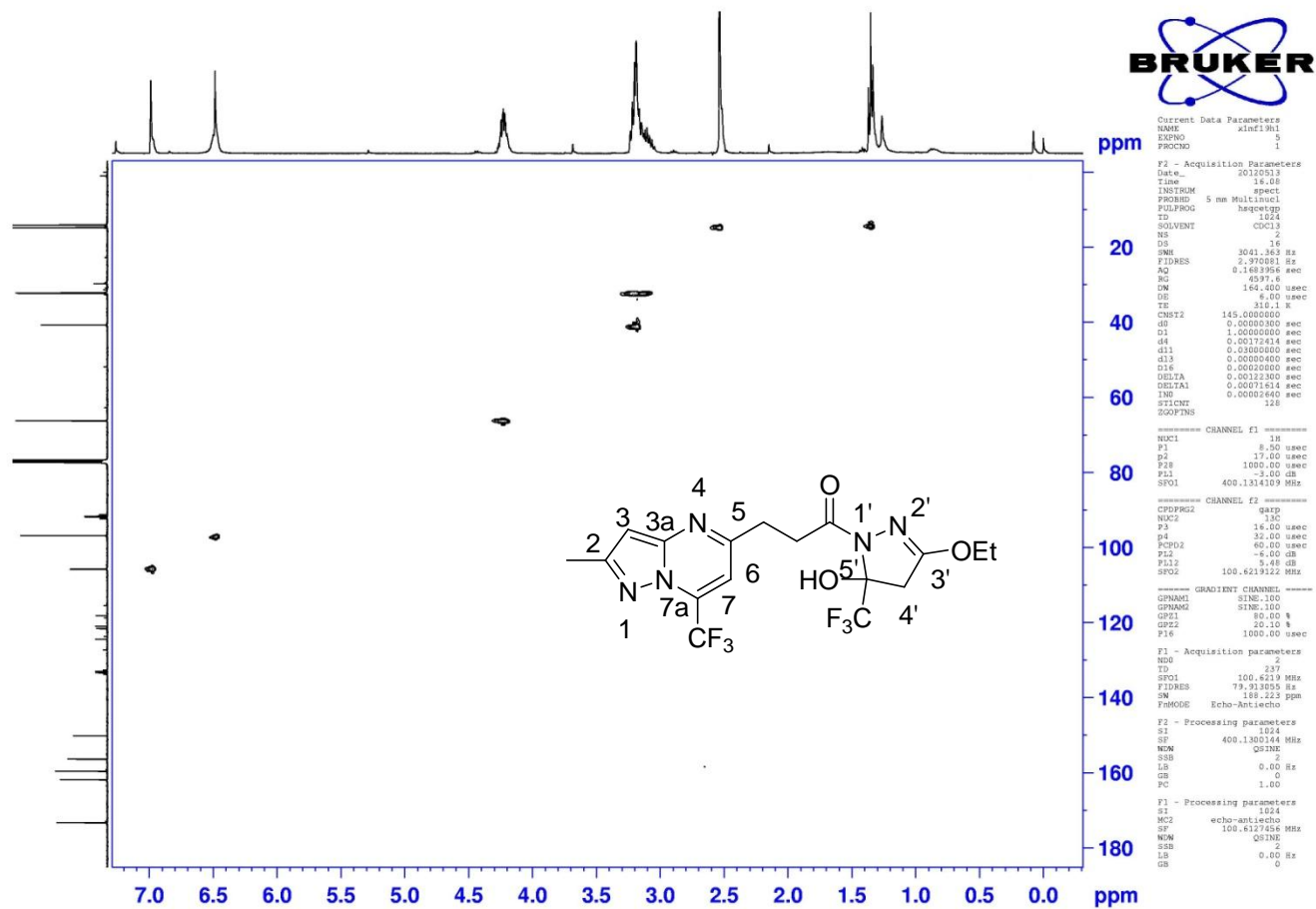


Figura 52: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto **5c**.

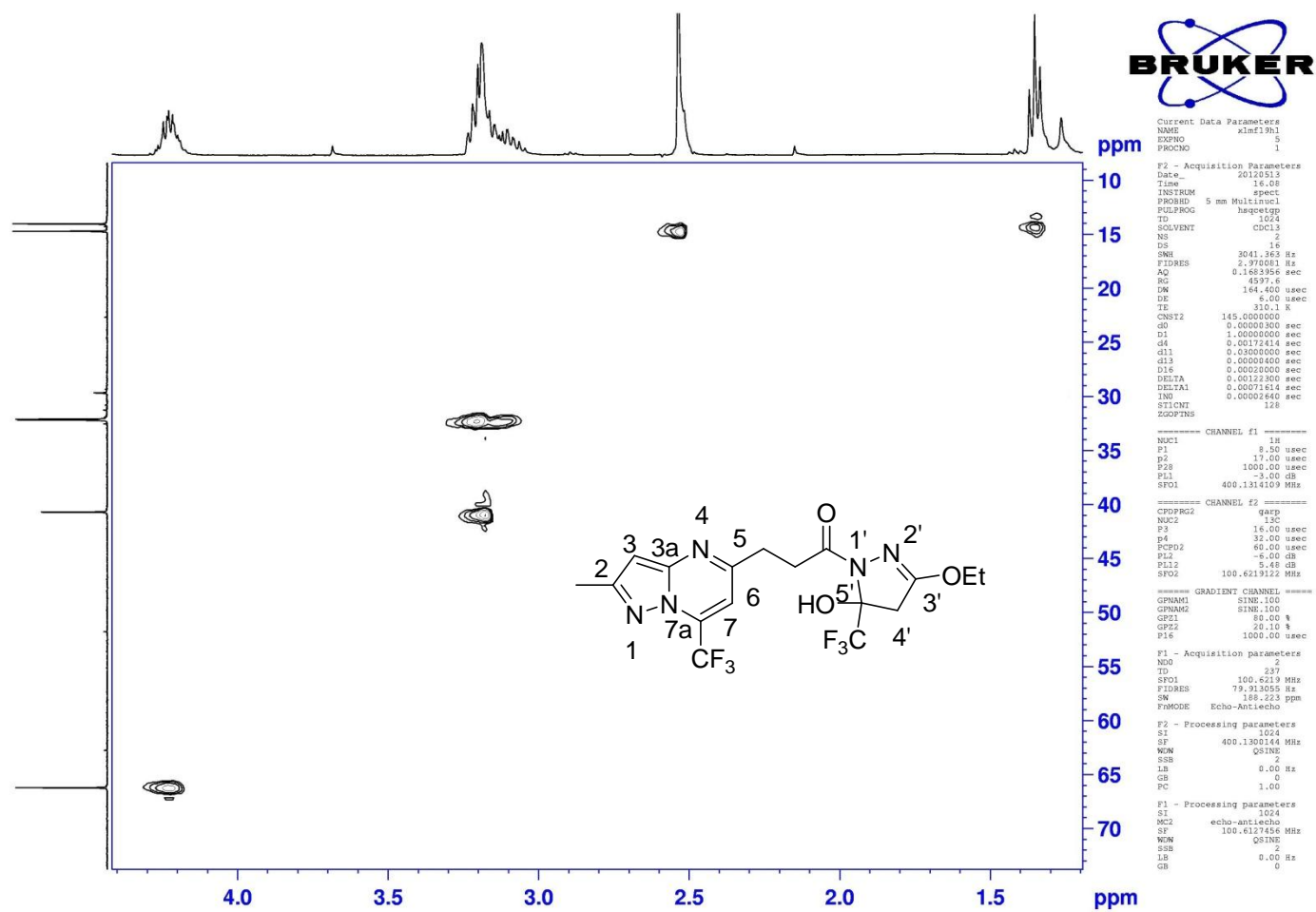


Figura 53: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5c.

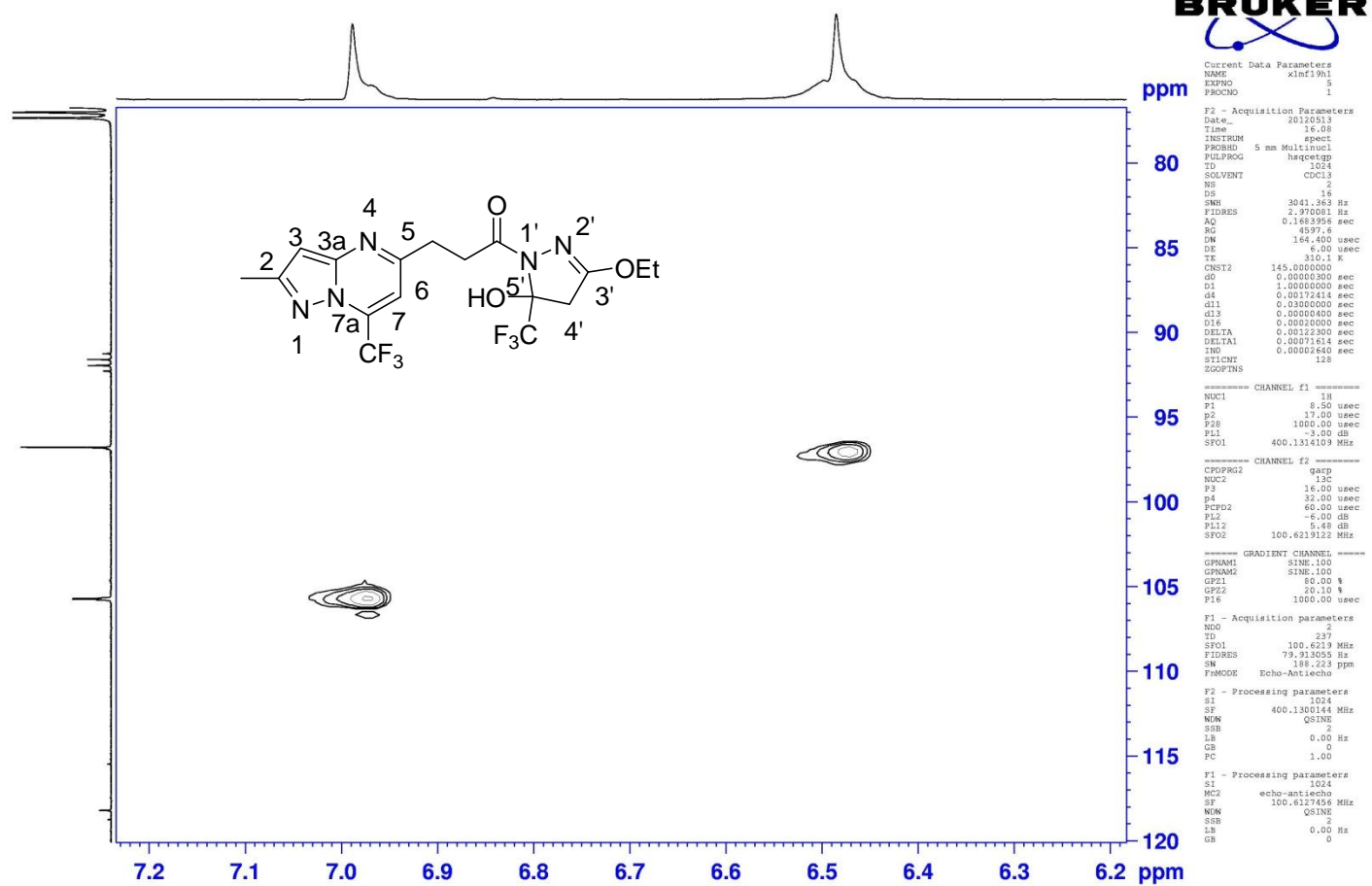


Figura 54: Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5c.

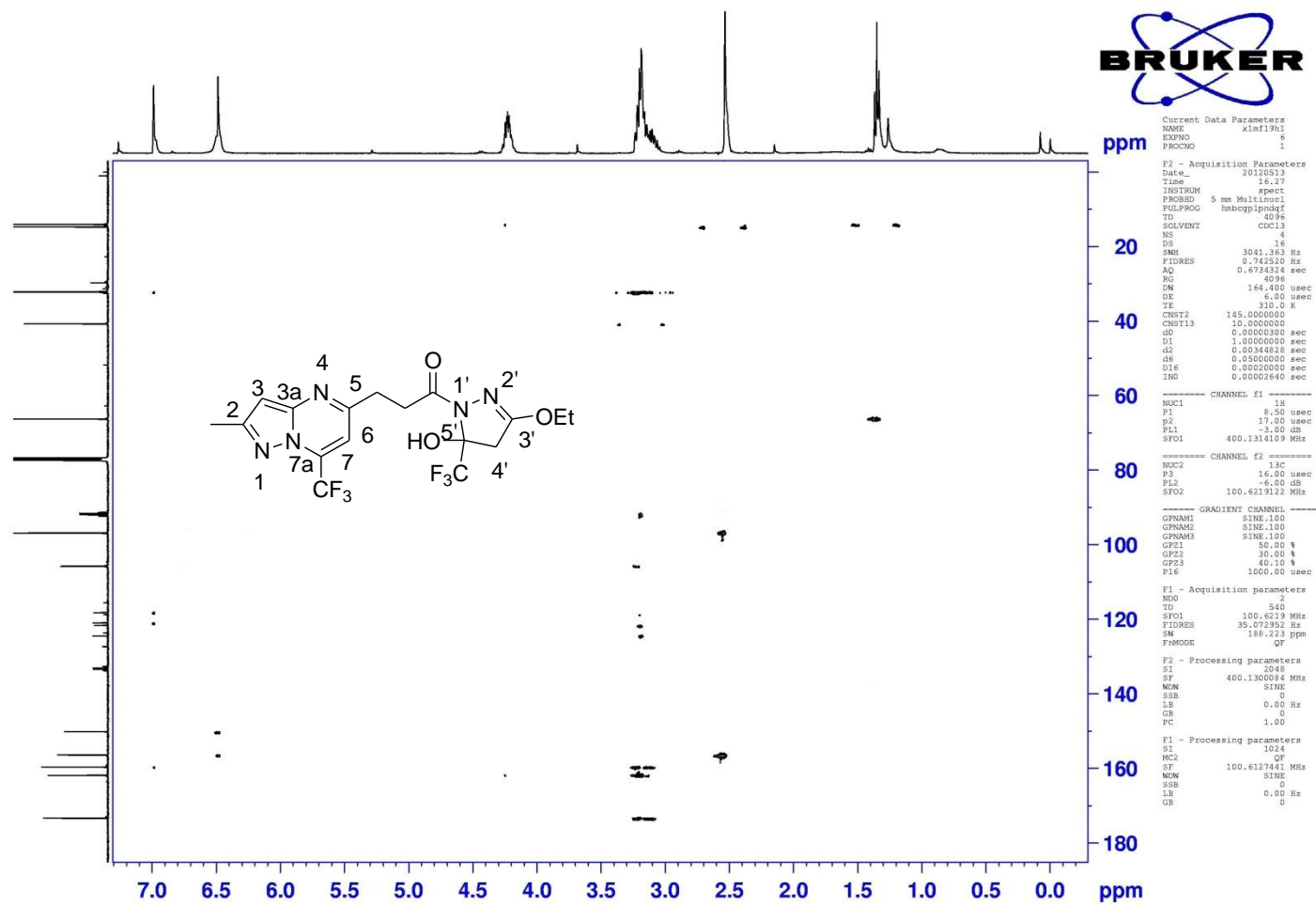


Figura 55: Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 5c.

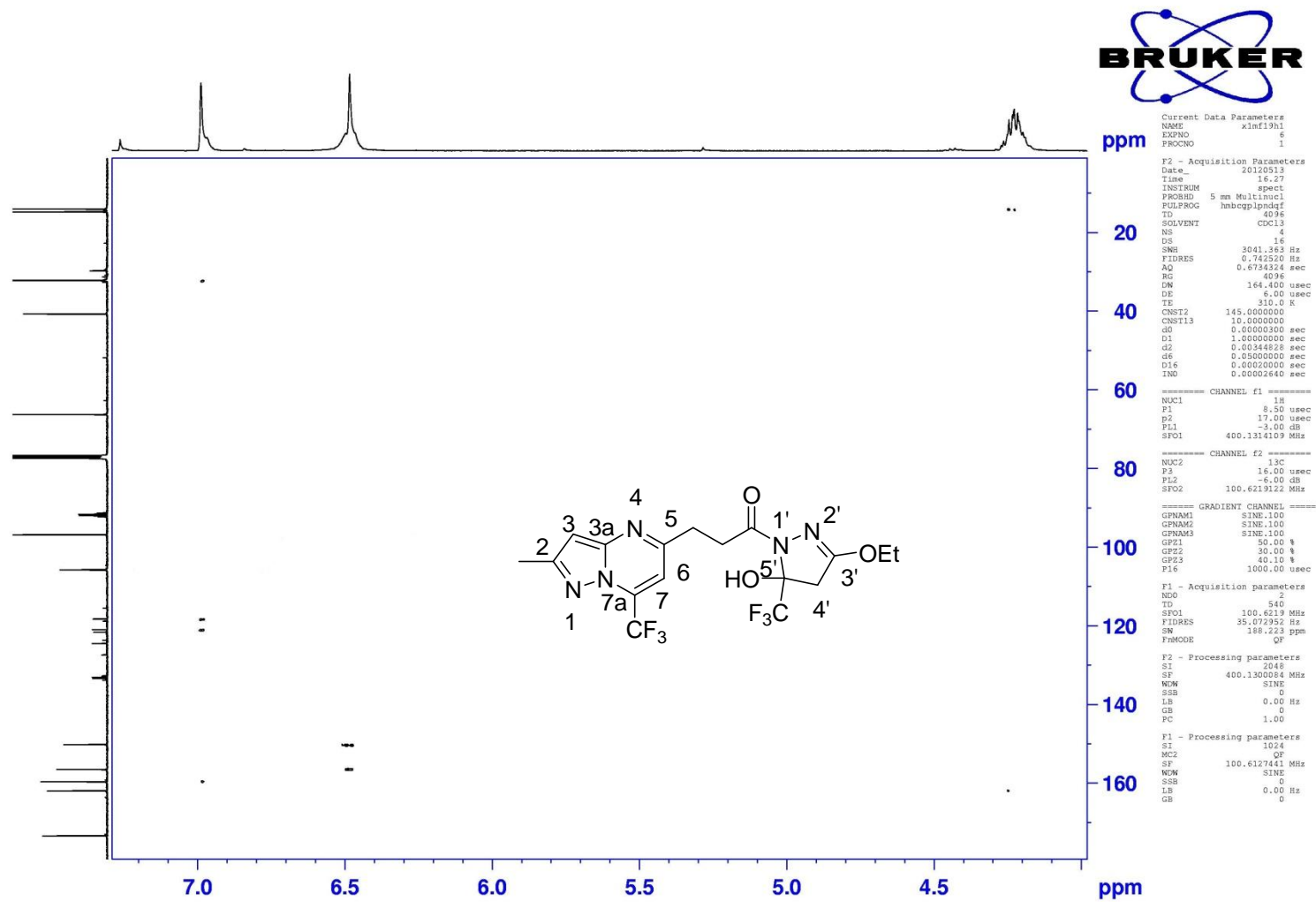


Figura 56: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5c.

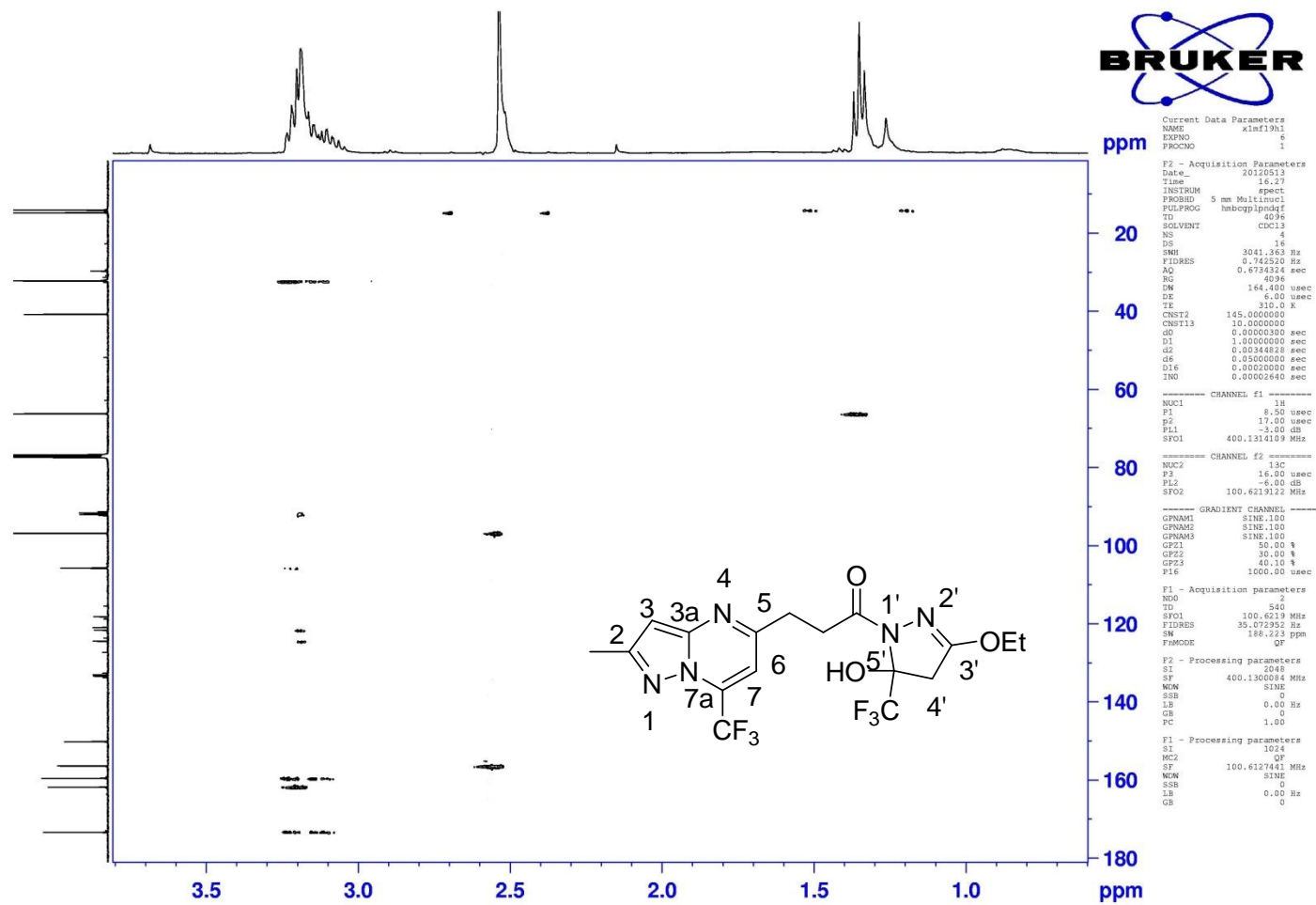


Figura 57: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5c.

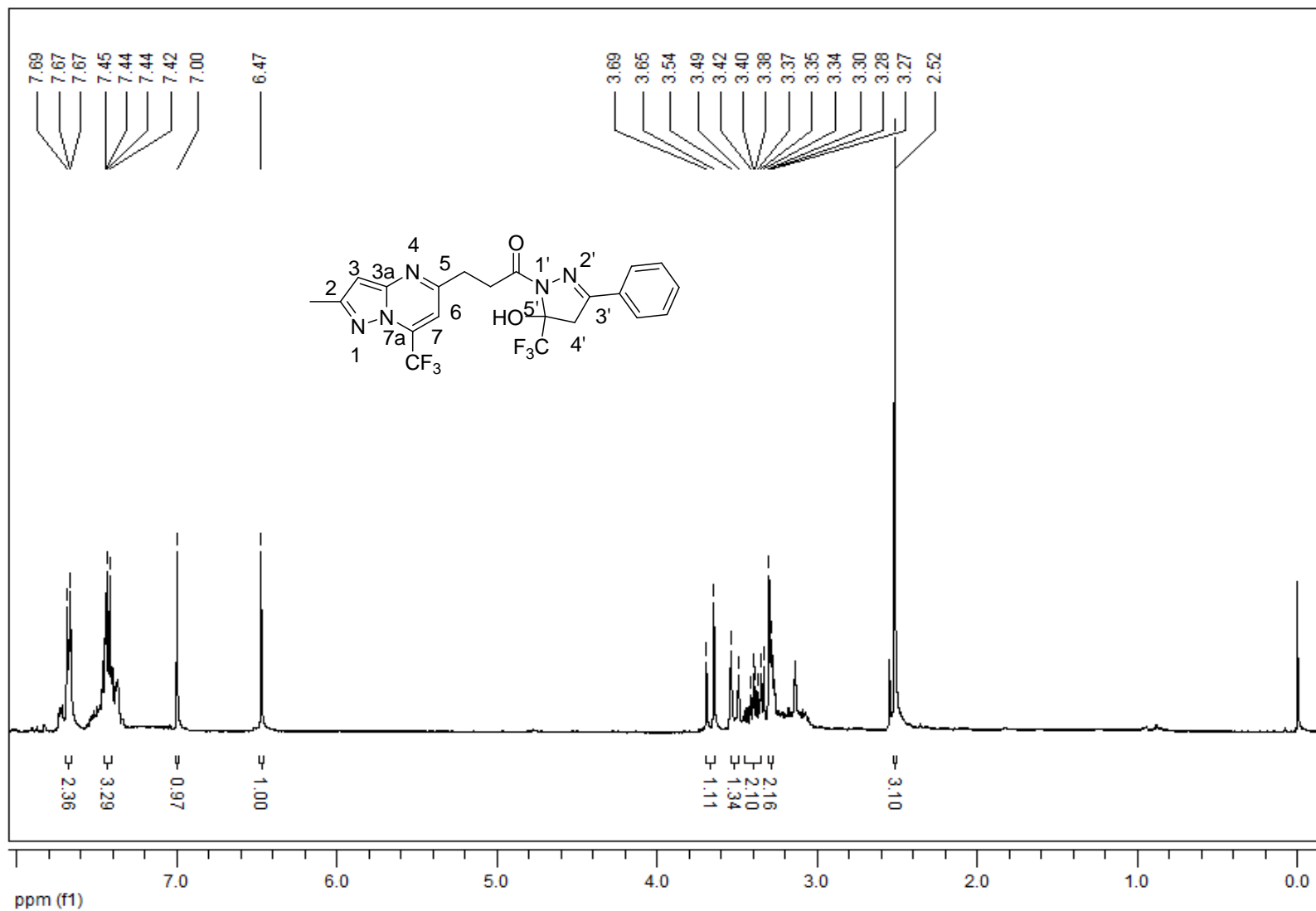


Figura 58: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 5d

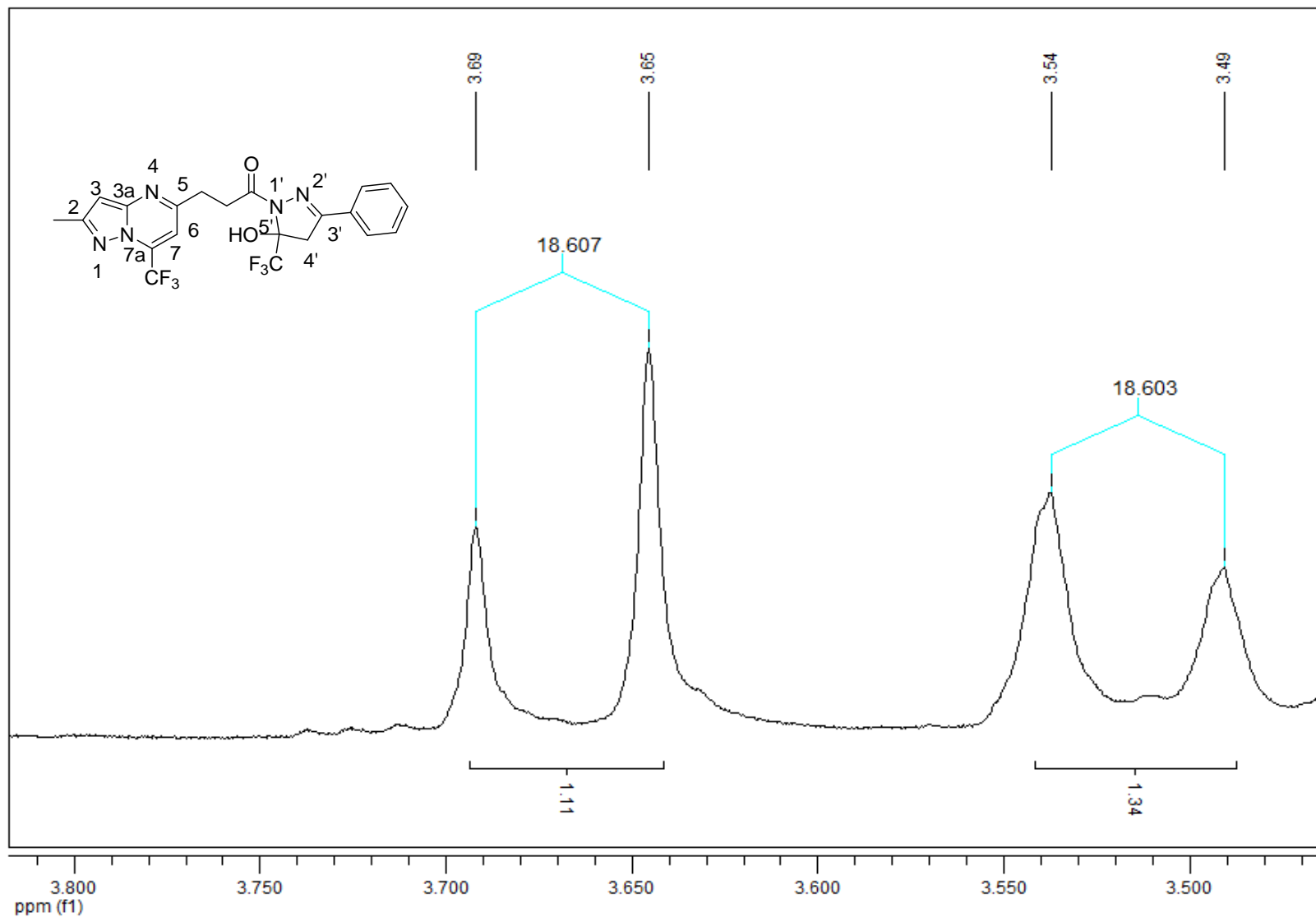


Figura 59: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5d**

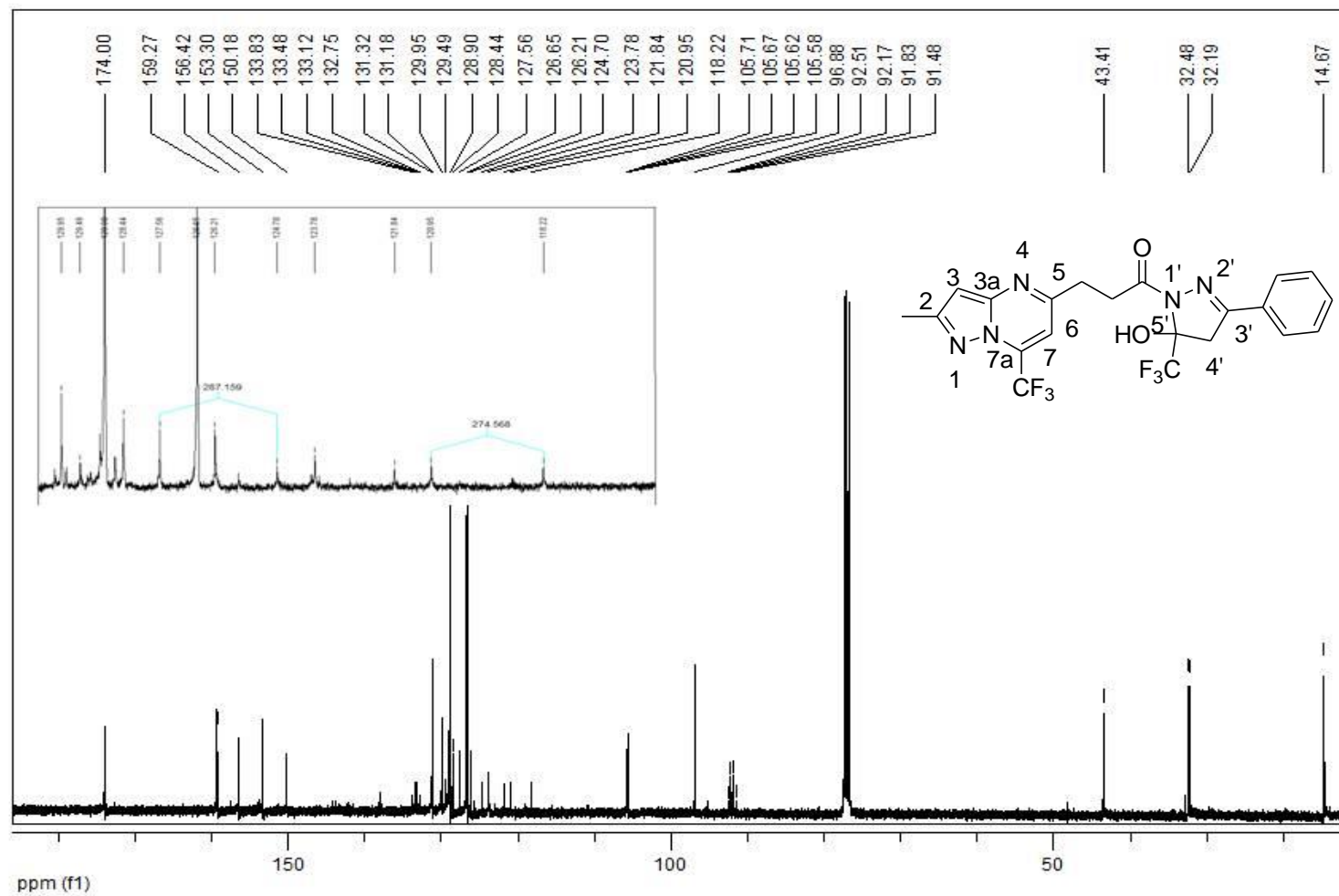


Figura 60: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **5d**

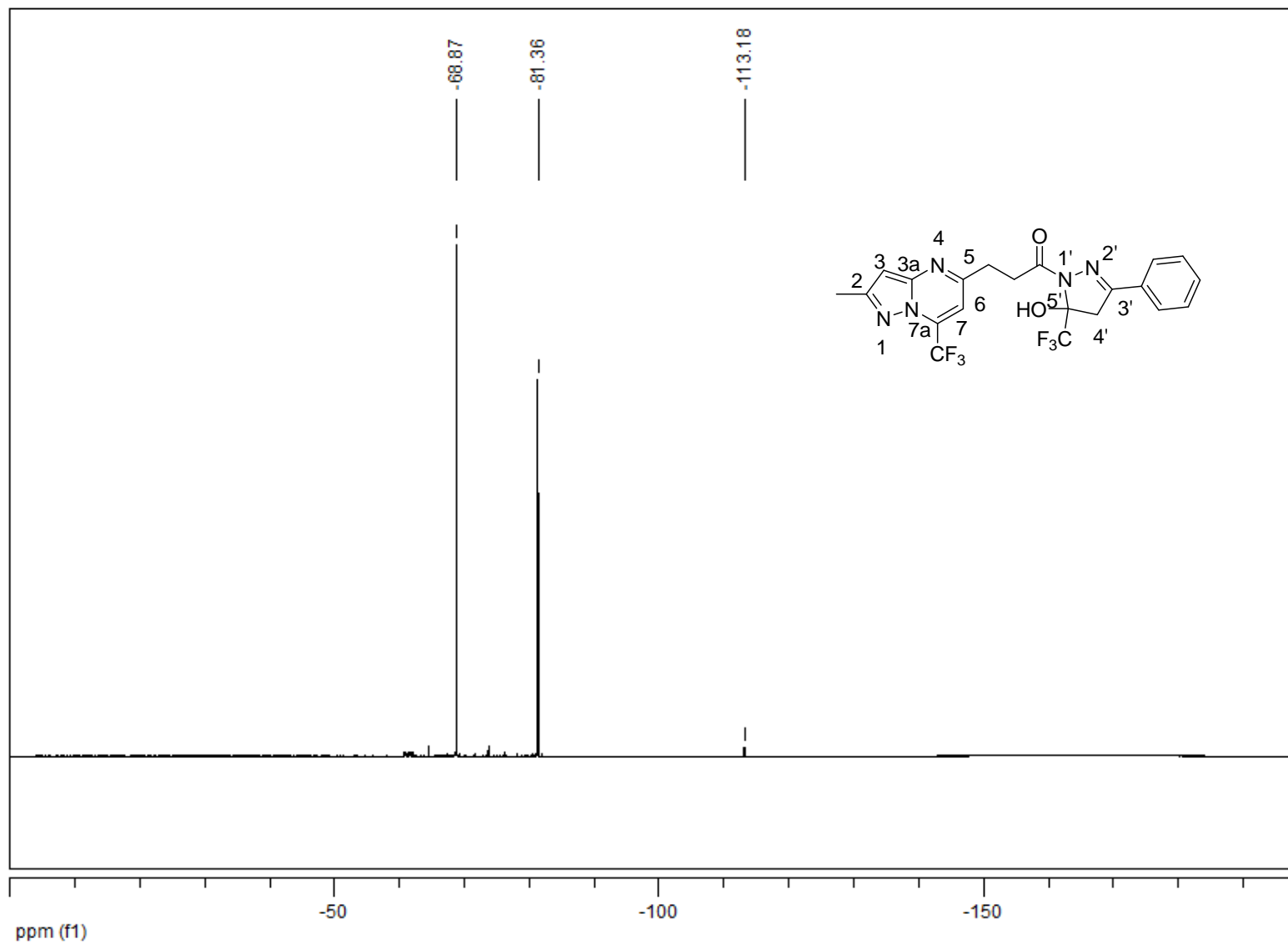


Figura 61: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **5d**

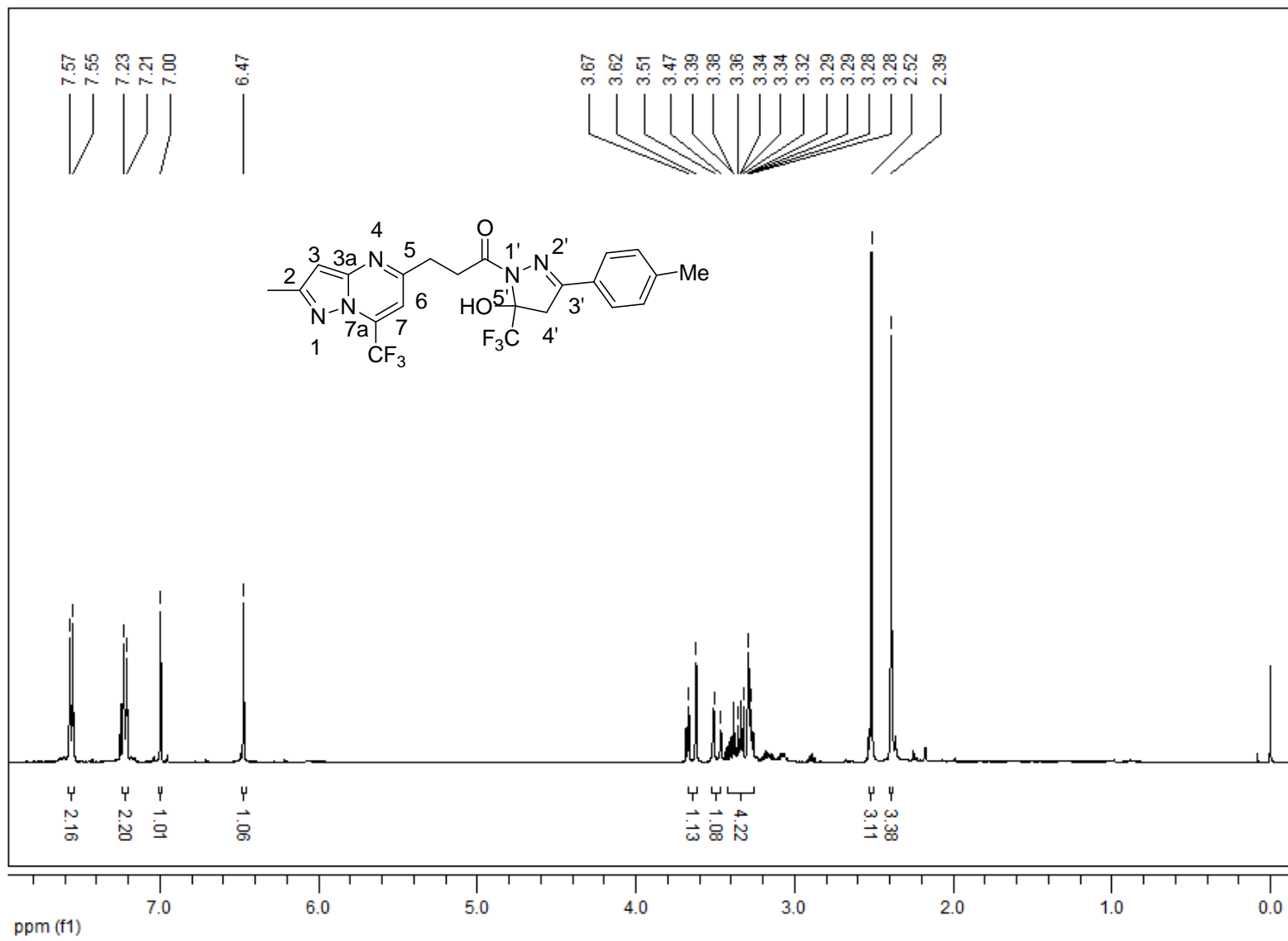


Figura 62: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5e**

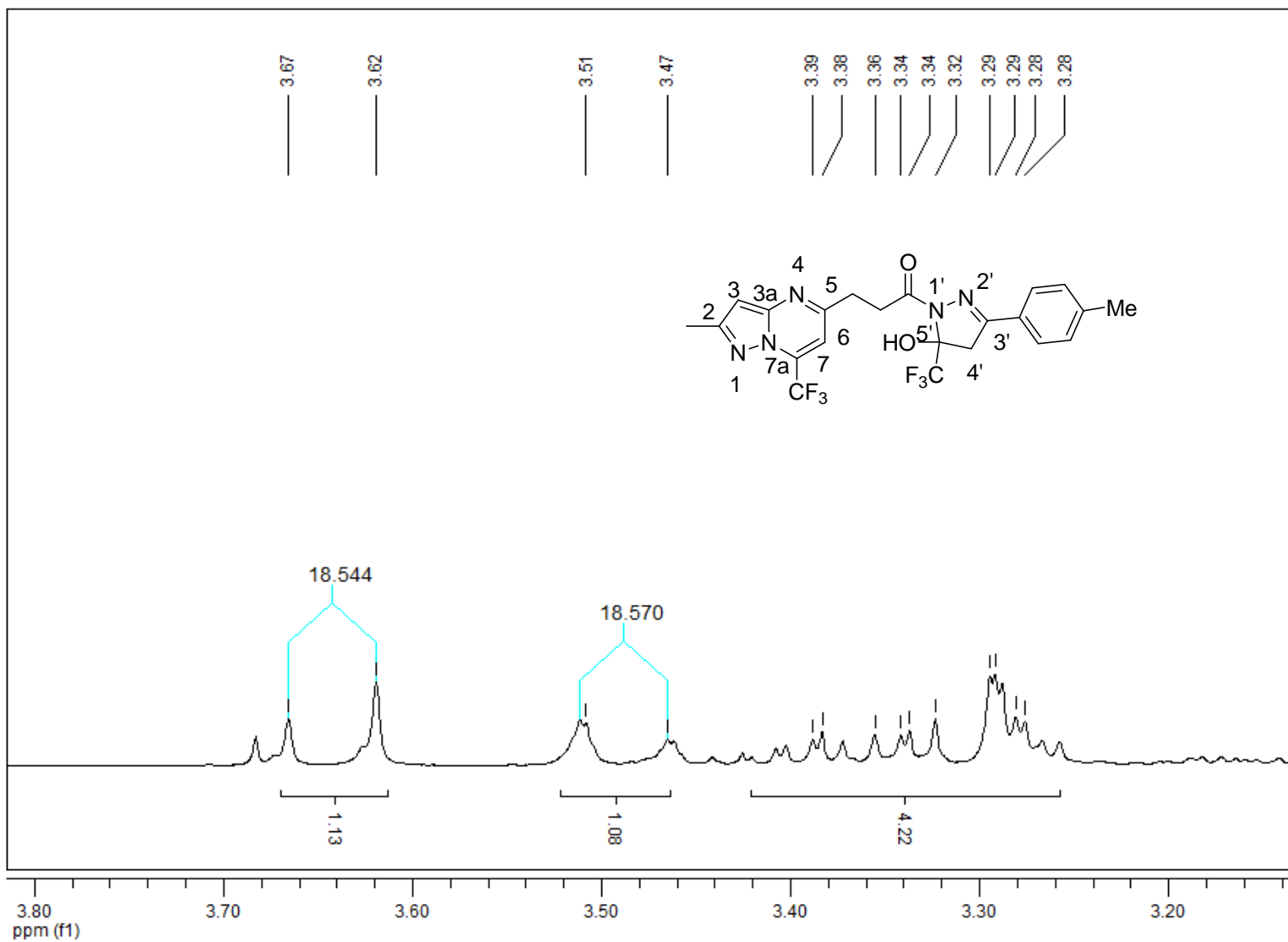


Figura 63: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5e**

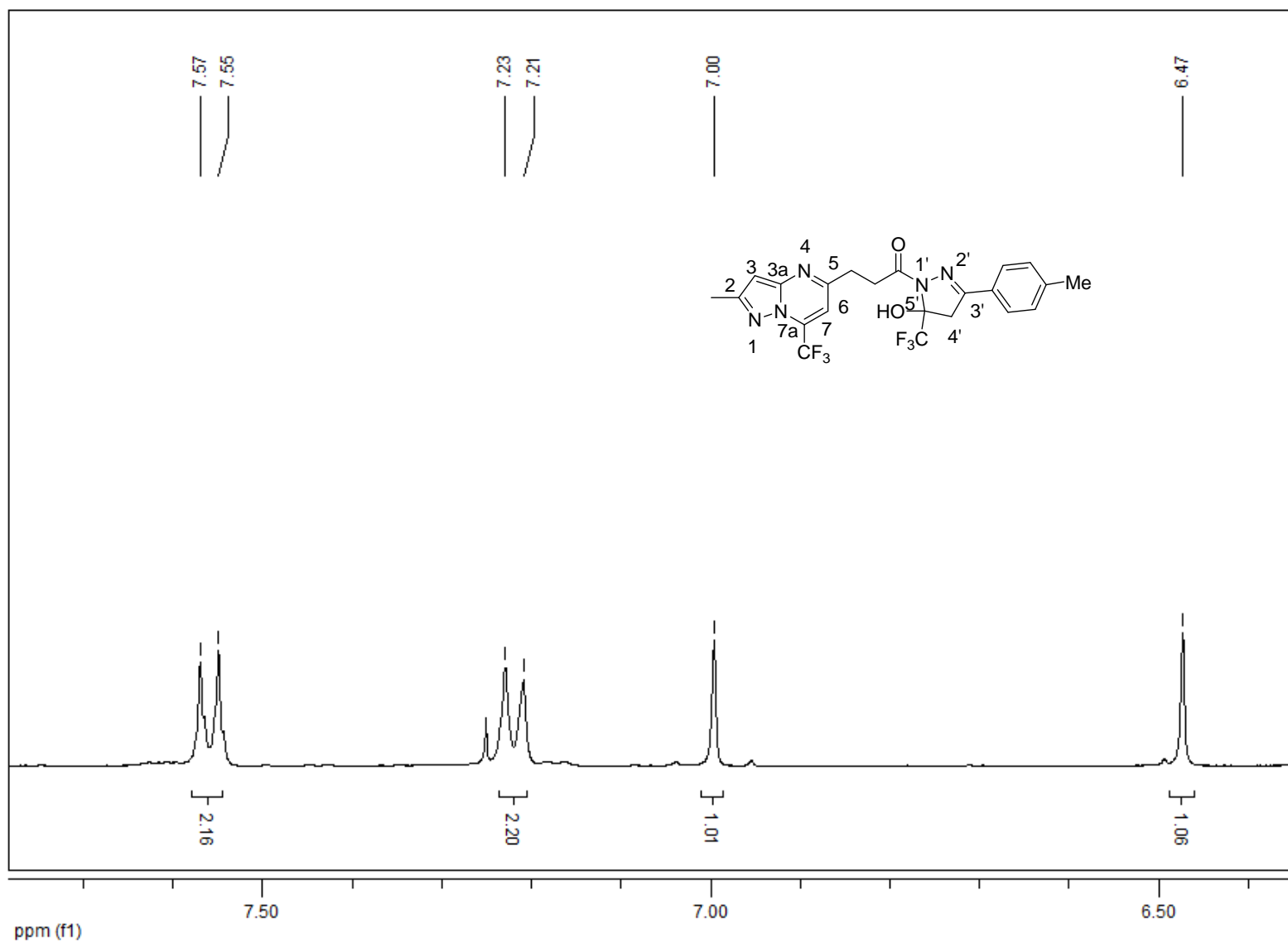


Figura 64: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5e**

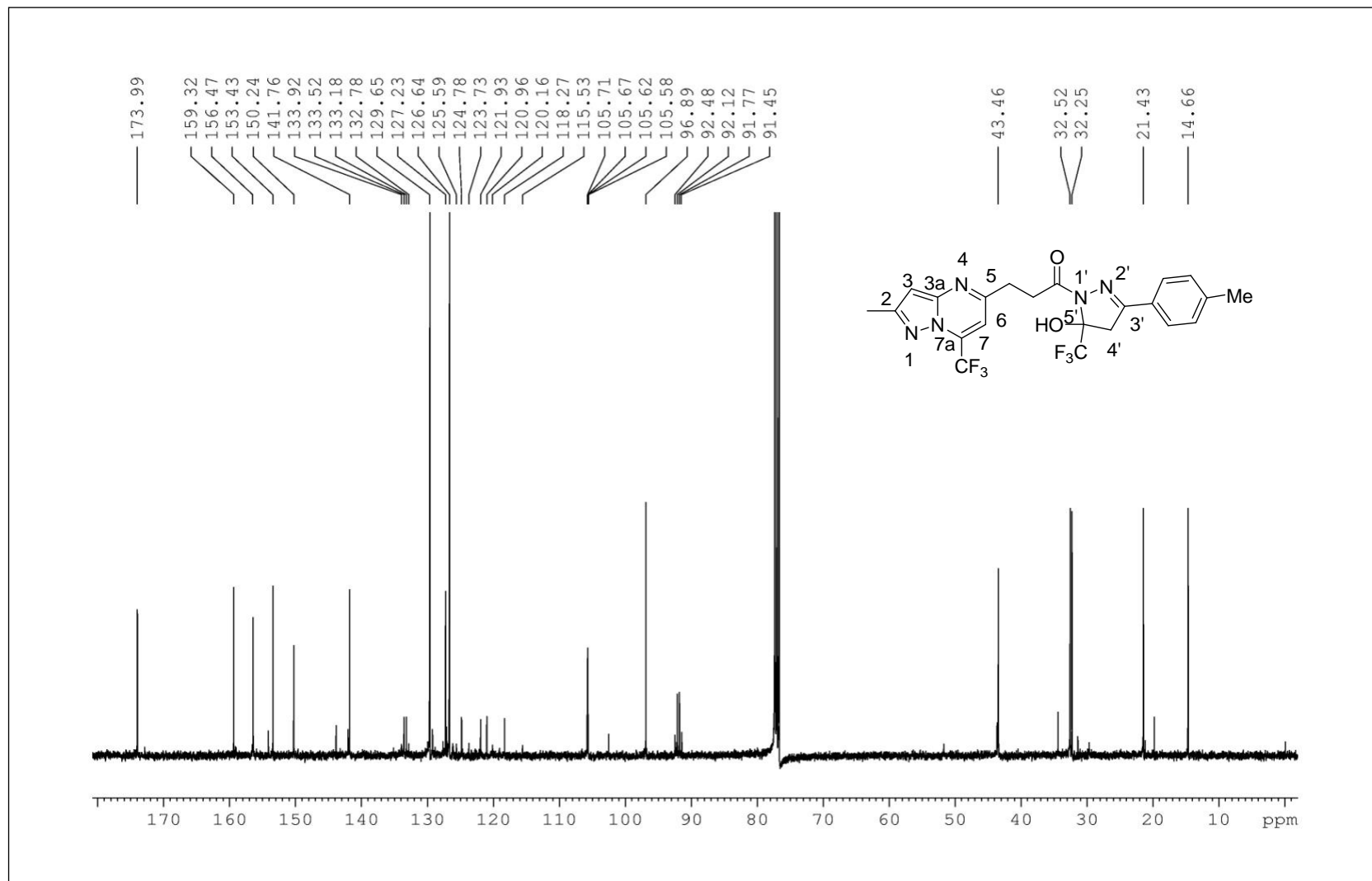


Figura 65: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **5e**

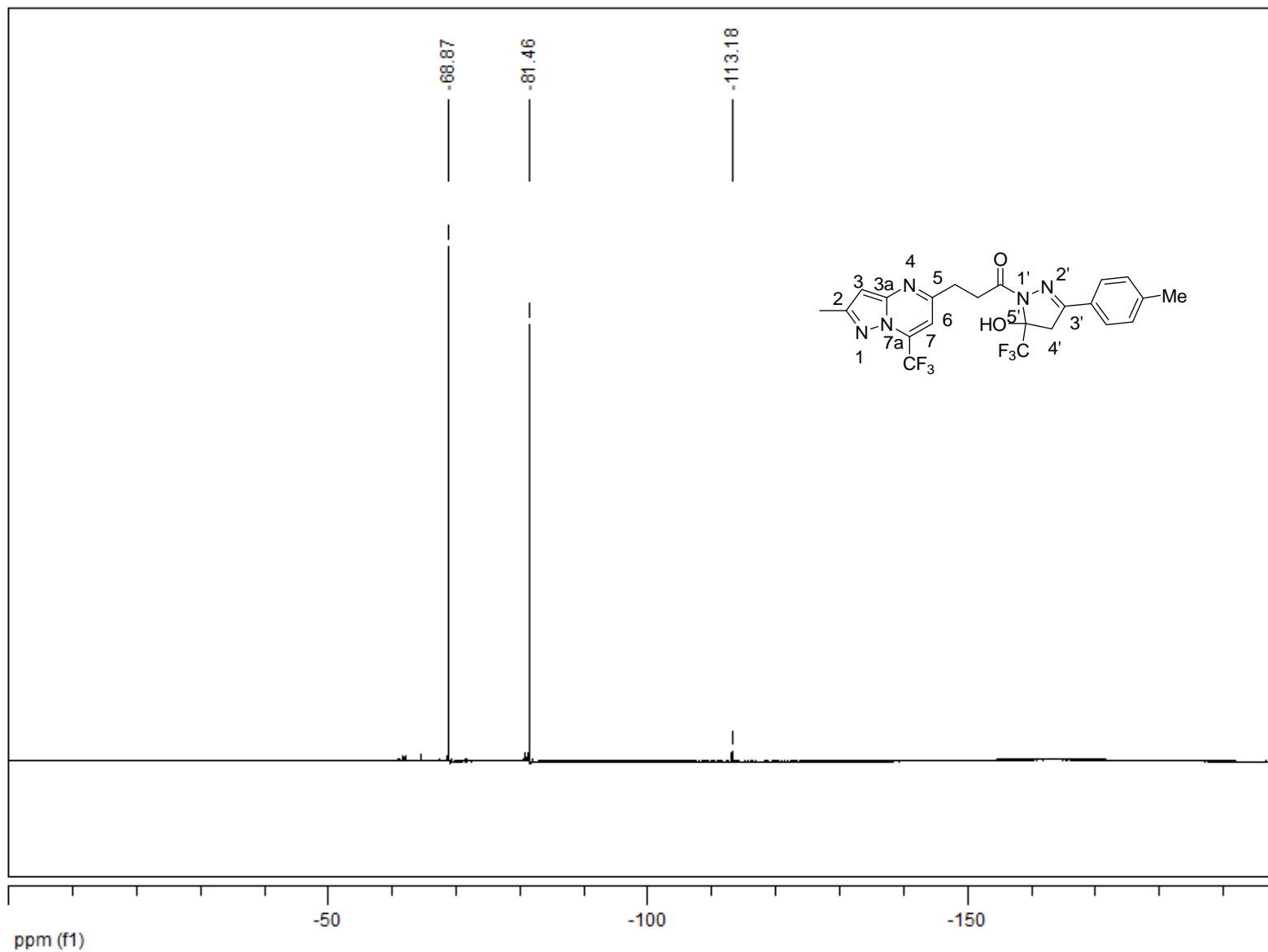


Figura 66: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **5e**

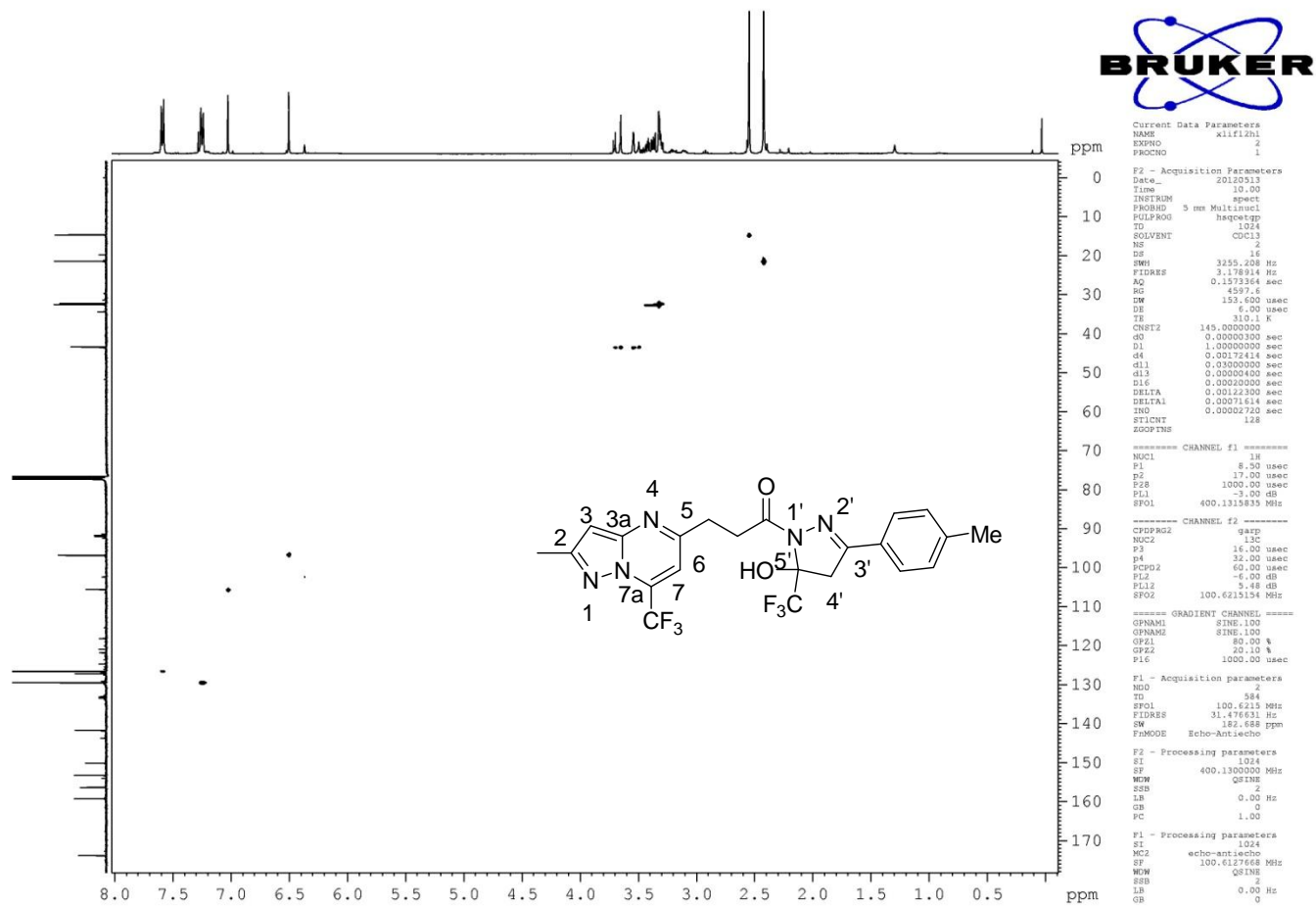


Figura 67: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto **5e**.

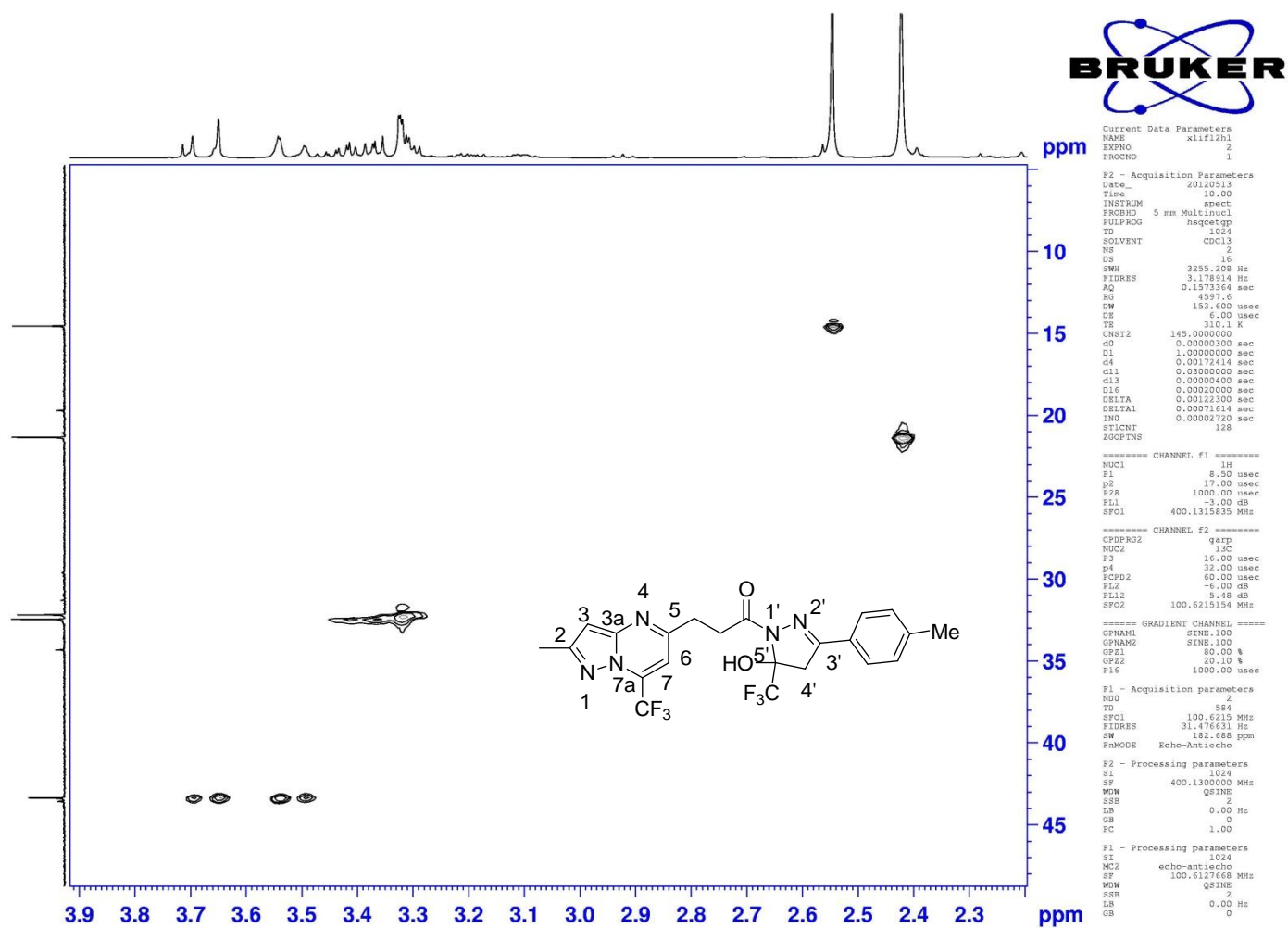


Figura 68. Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5e.

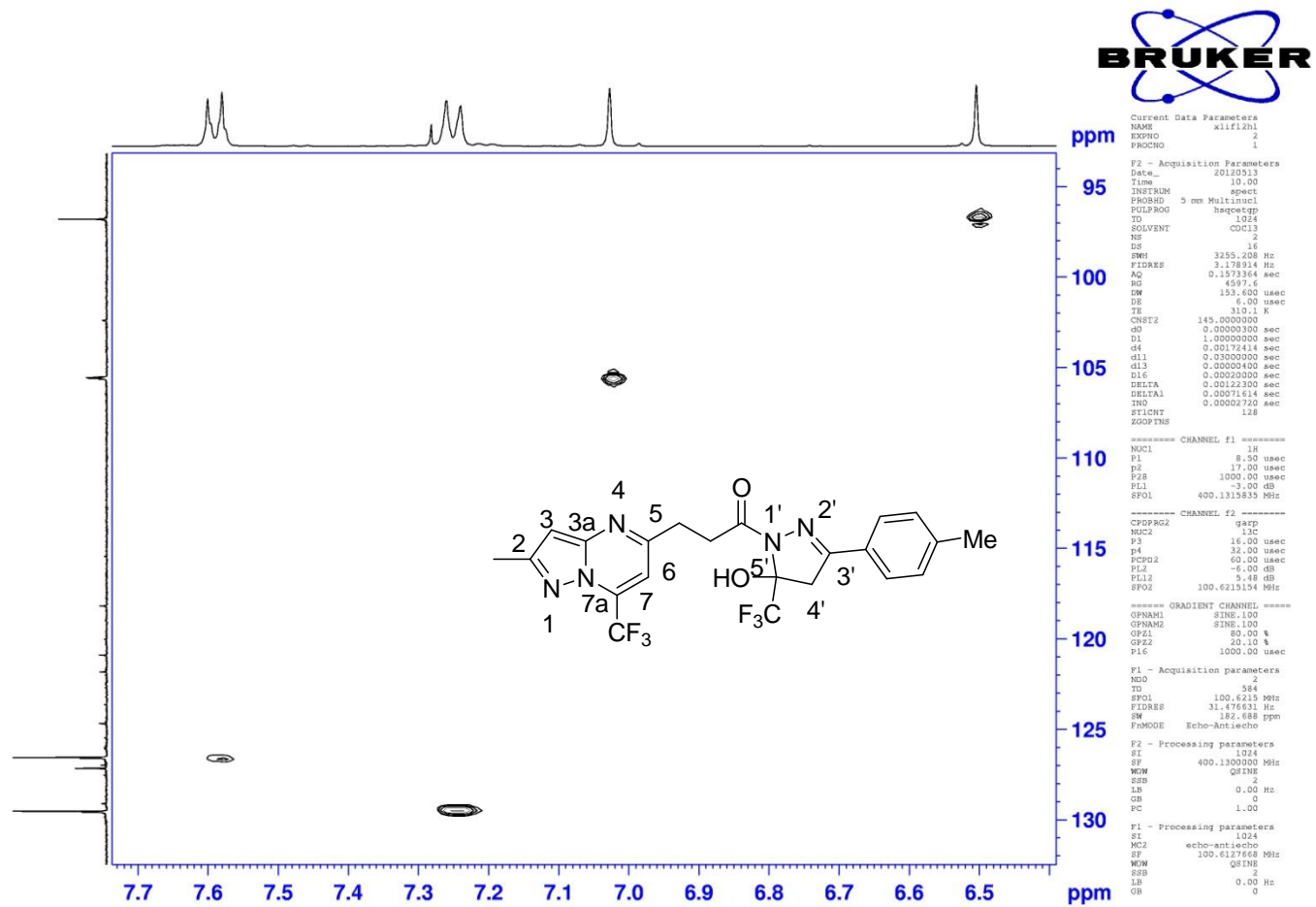


Figura 69: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5e.

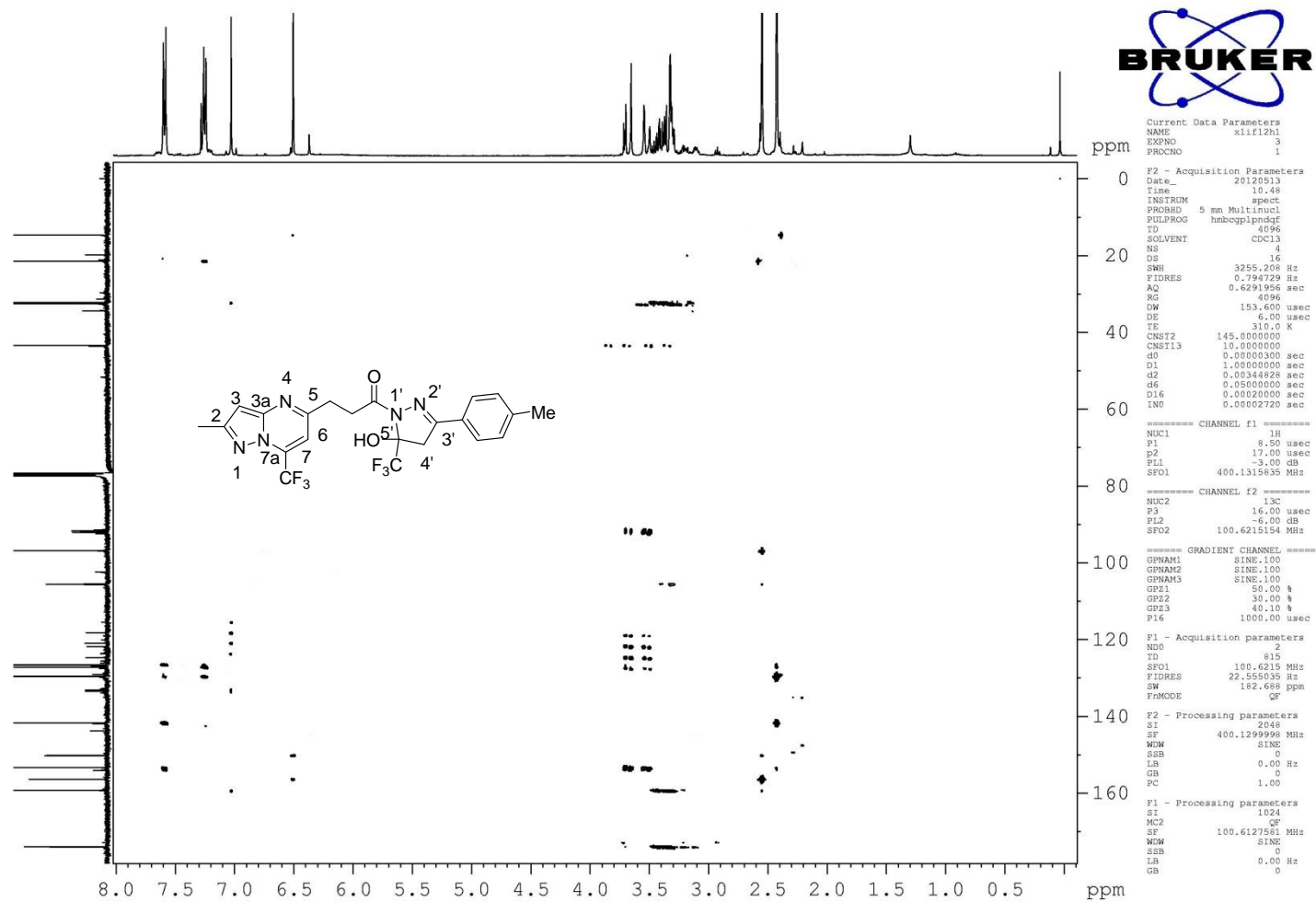


Figura 70: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5e.

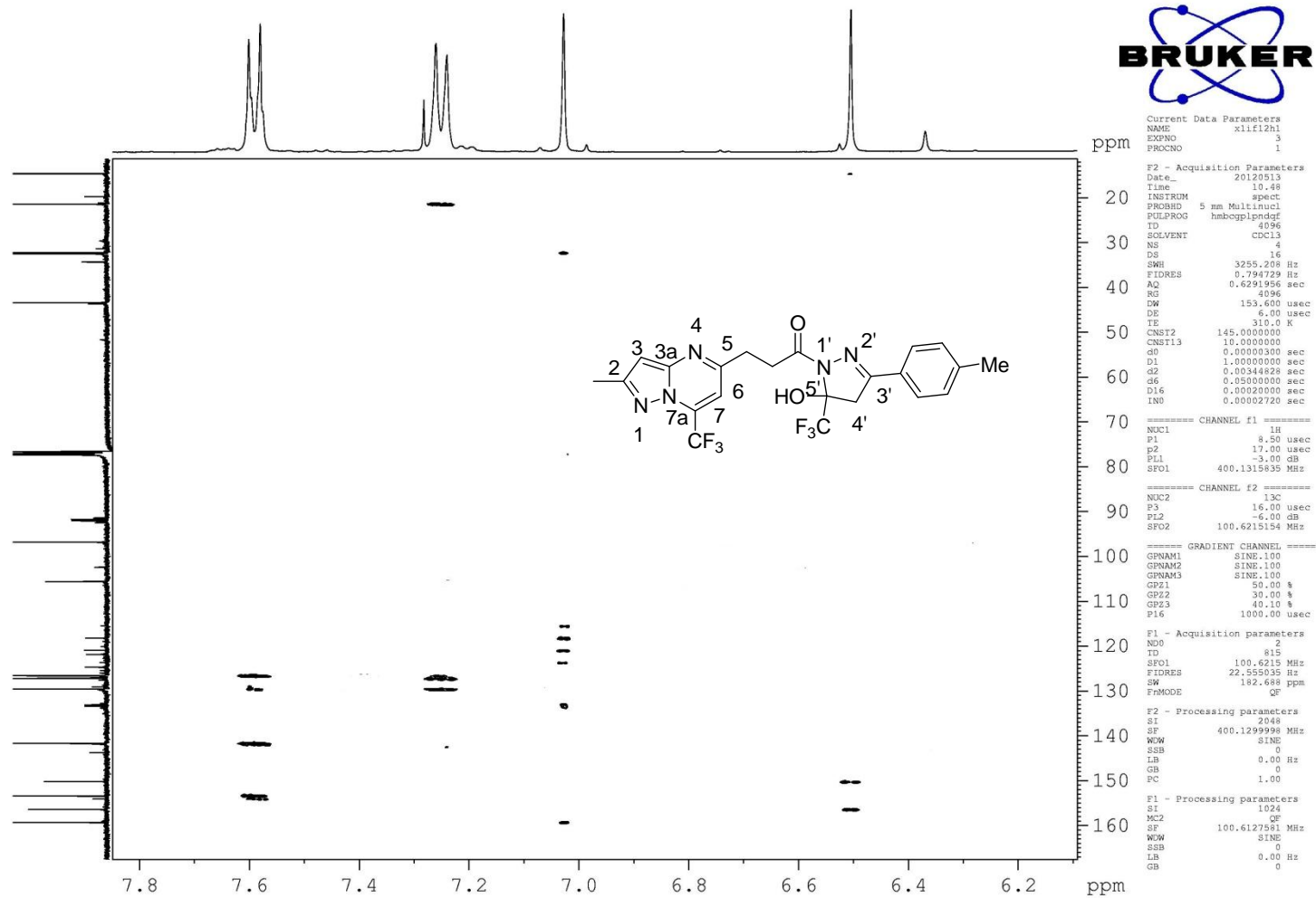


Figura 71: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5e.

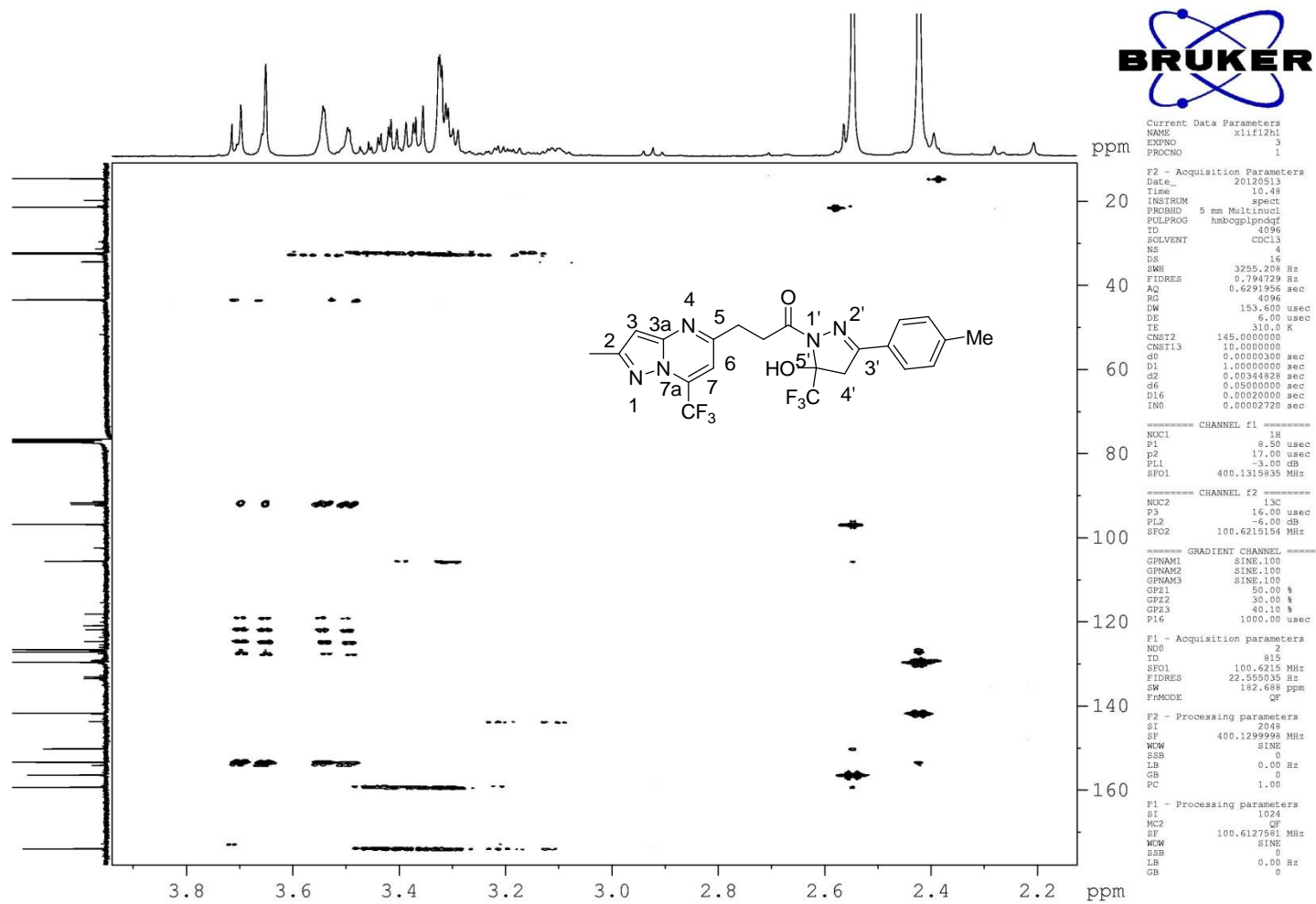


Figura 72: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5e.

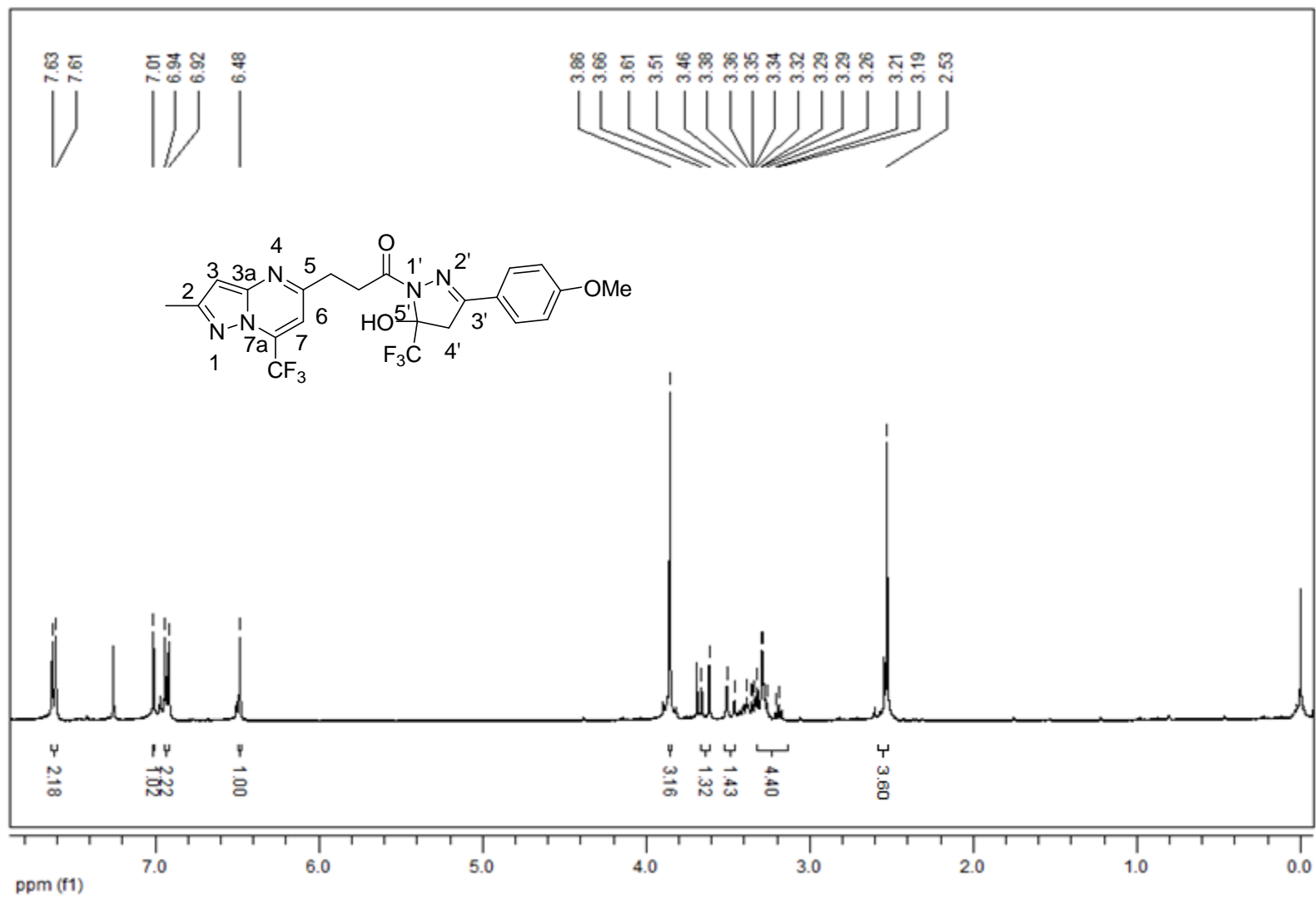


Figura 73: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5f**

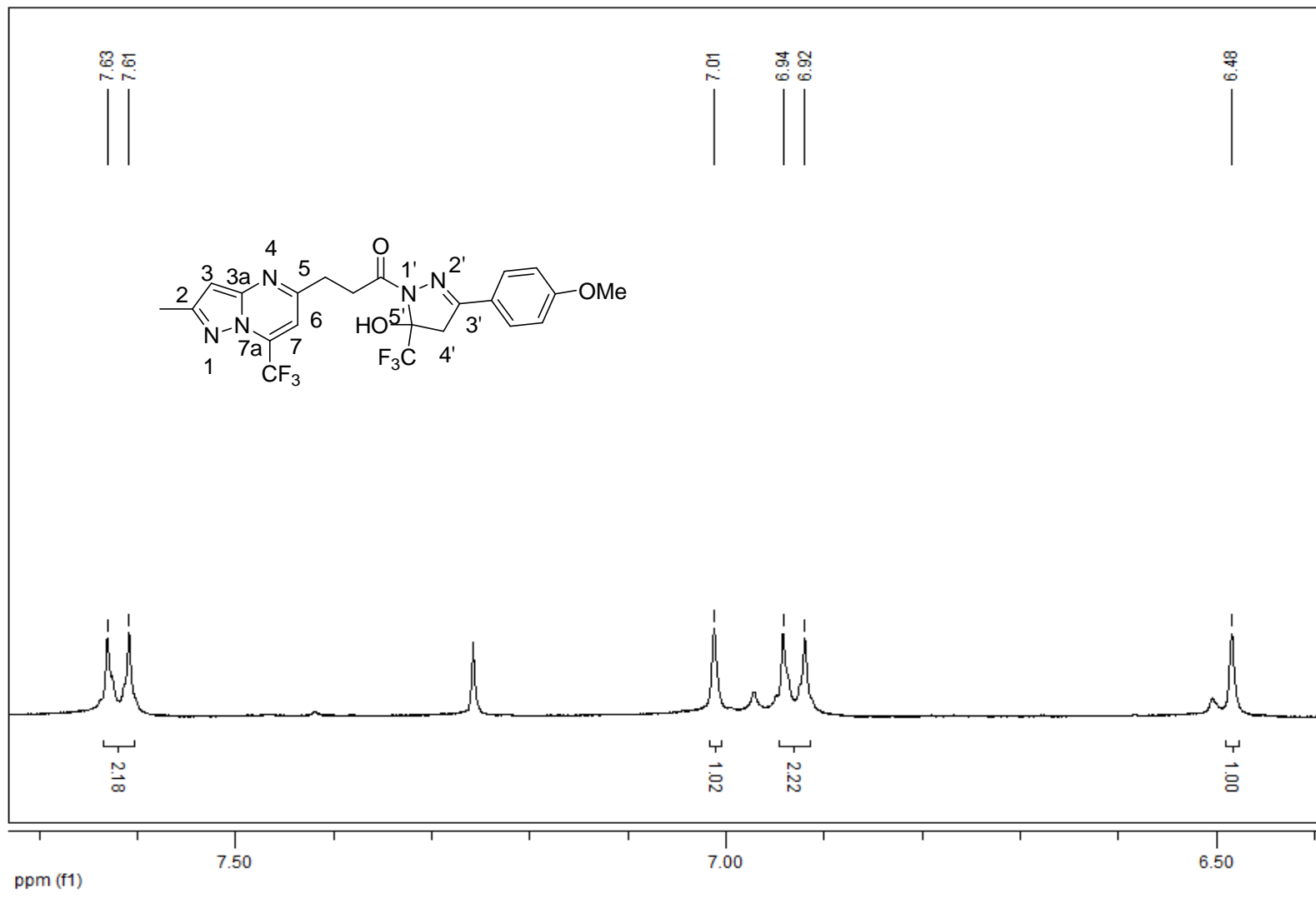


Figura 74: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5f**

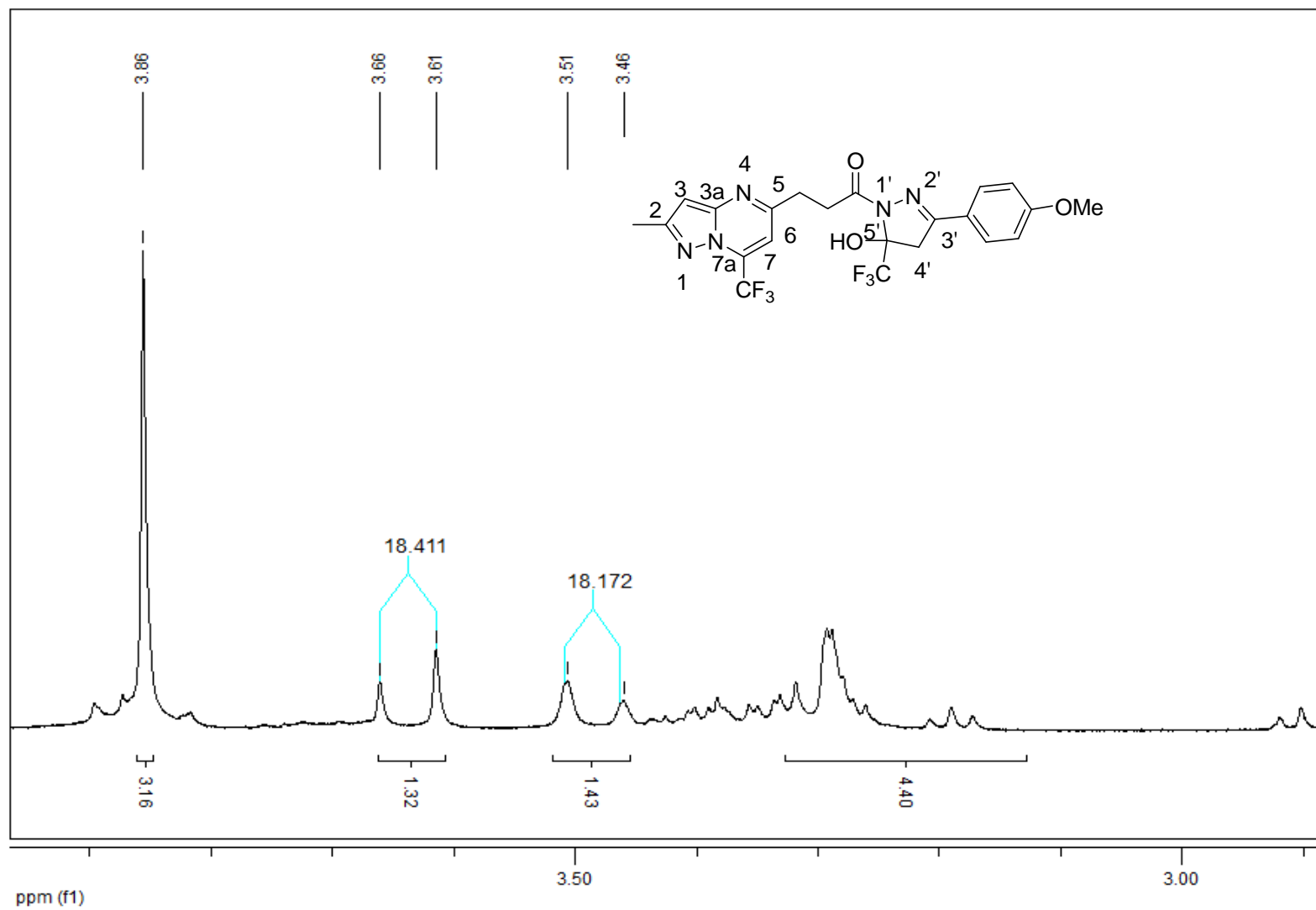


Figura 75: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5f**

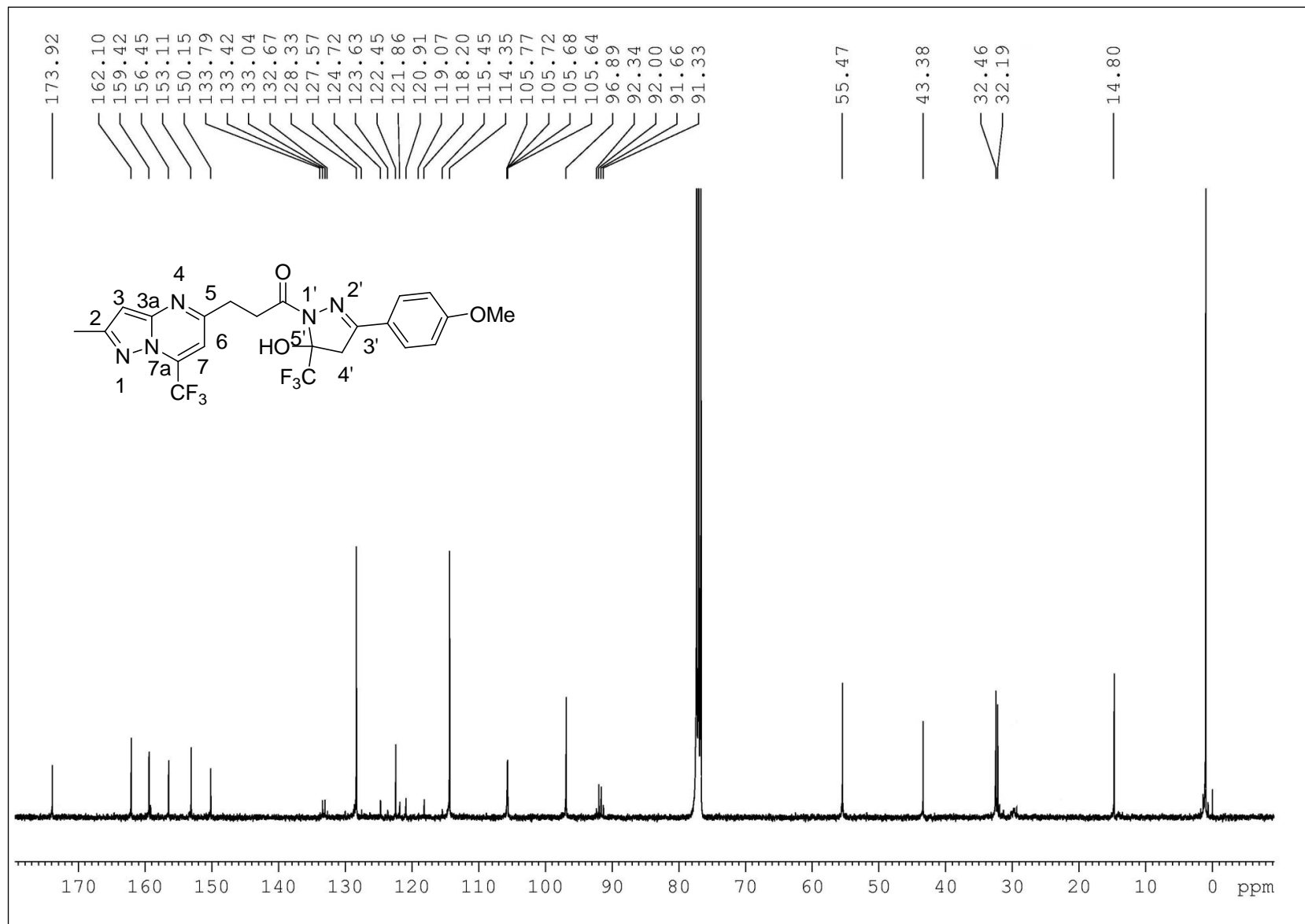


Figura 76: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **5f**

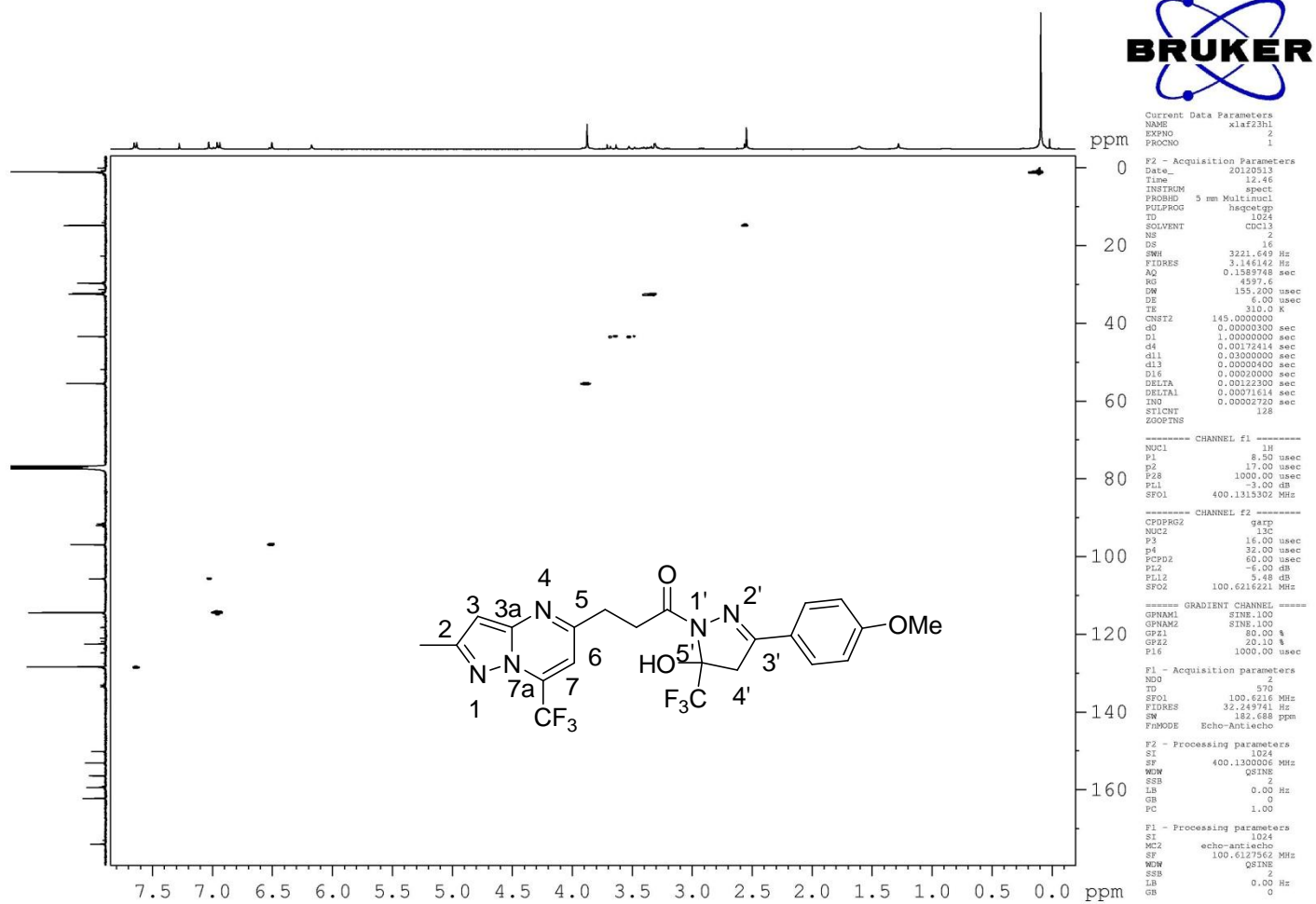


Figura 77: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5f.

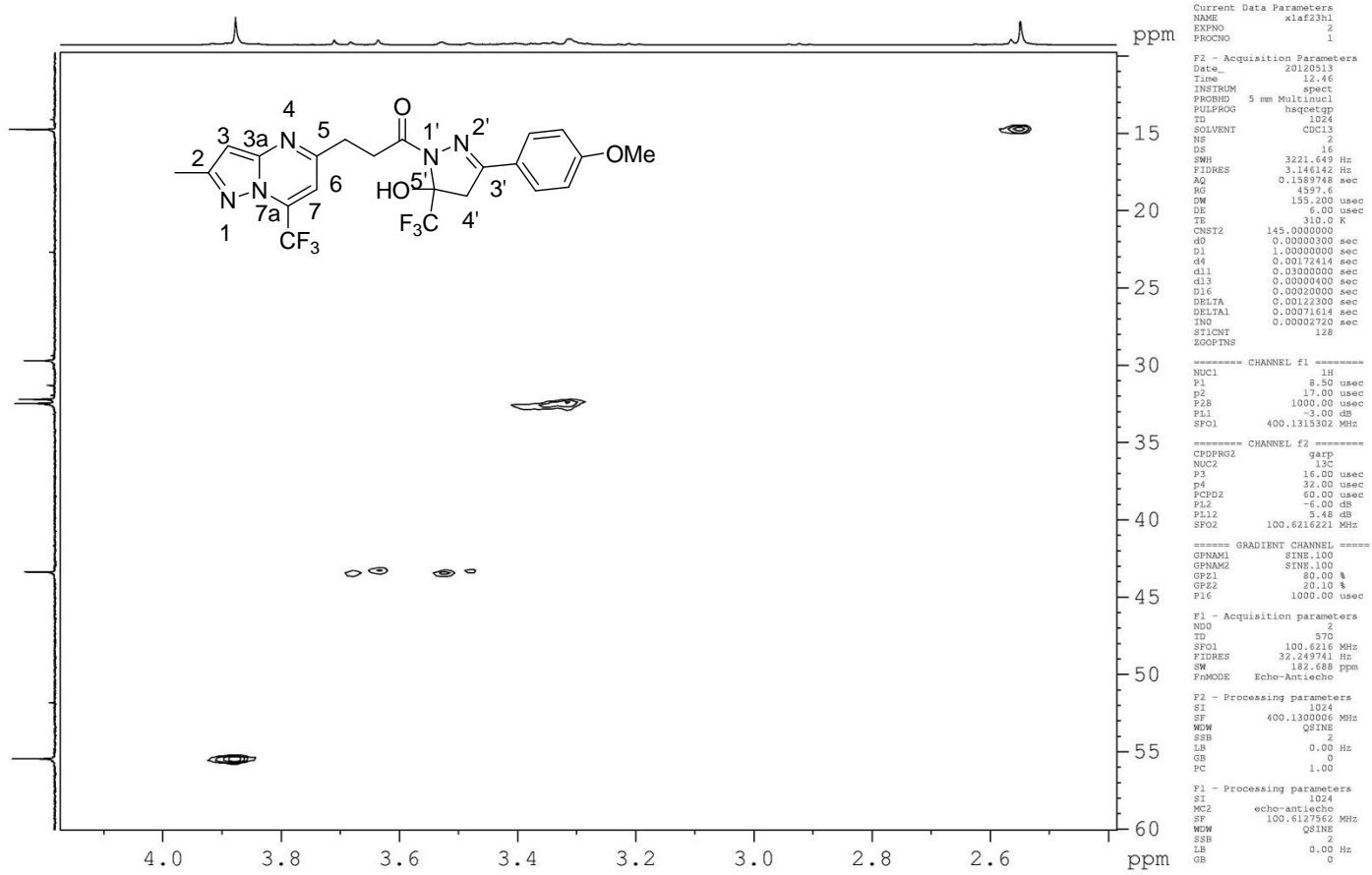


Figura 78: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5f.

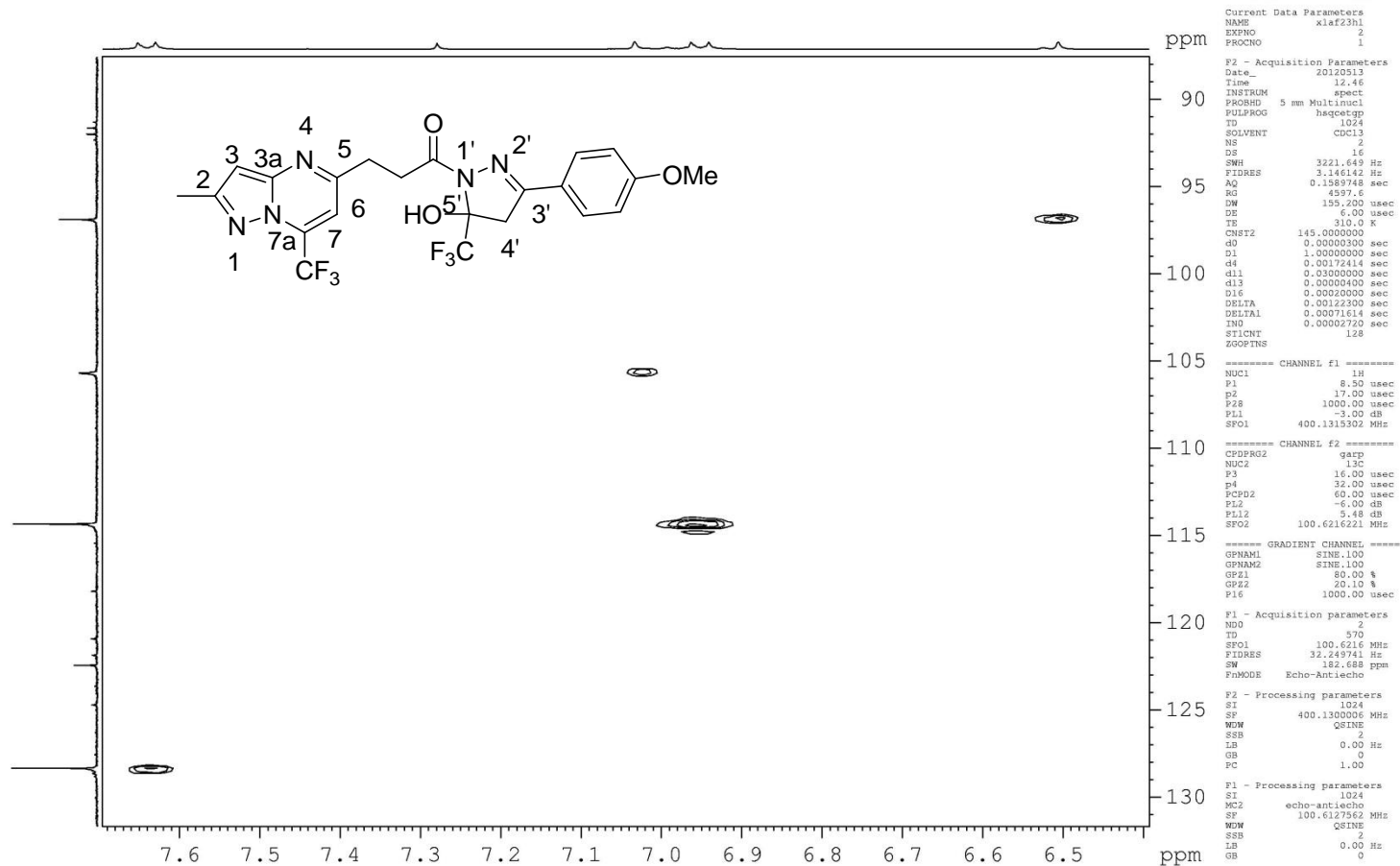


Figura 79: Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto **5f**.

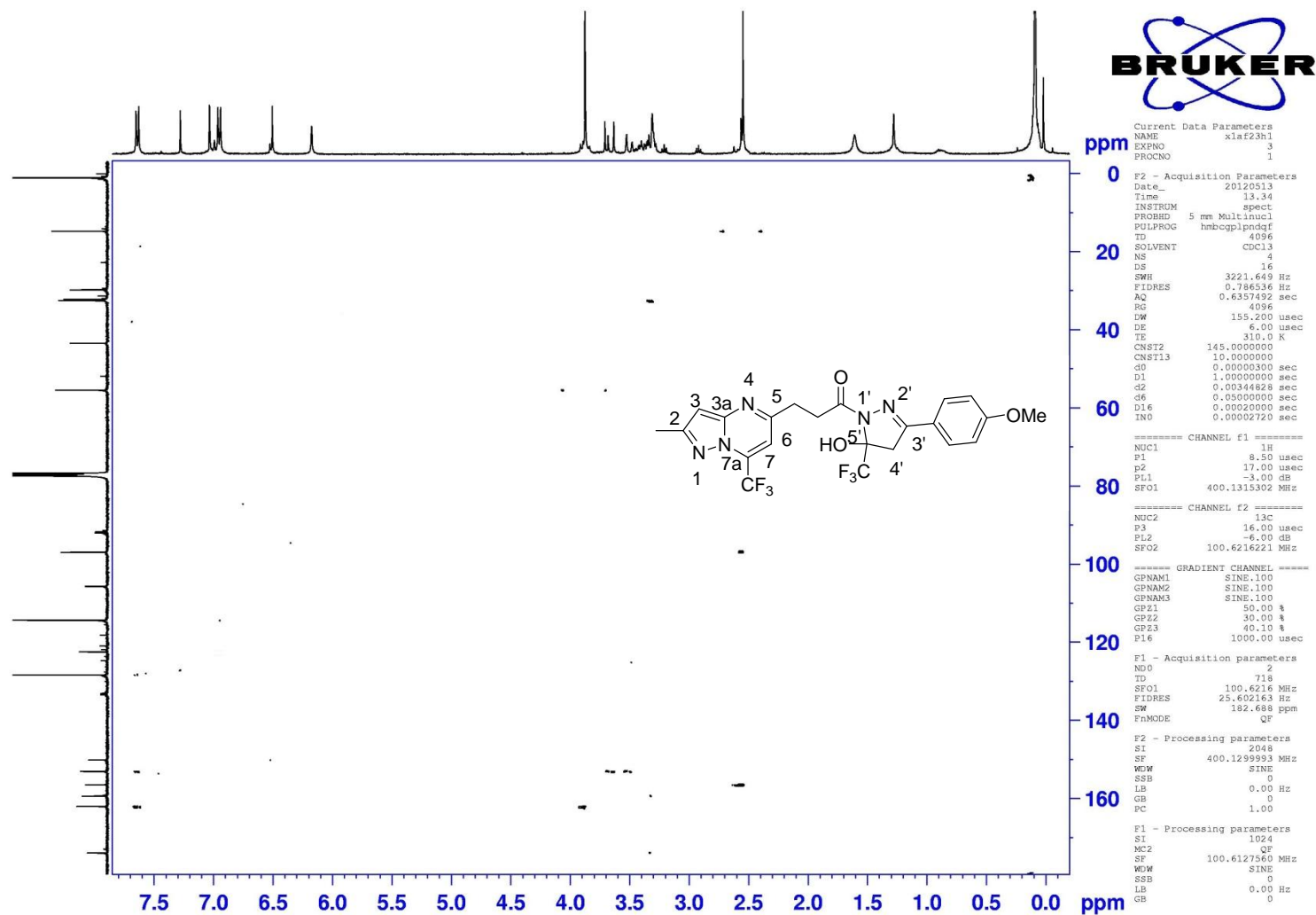


Figura 80: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5f.

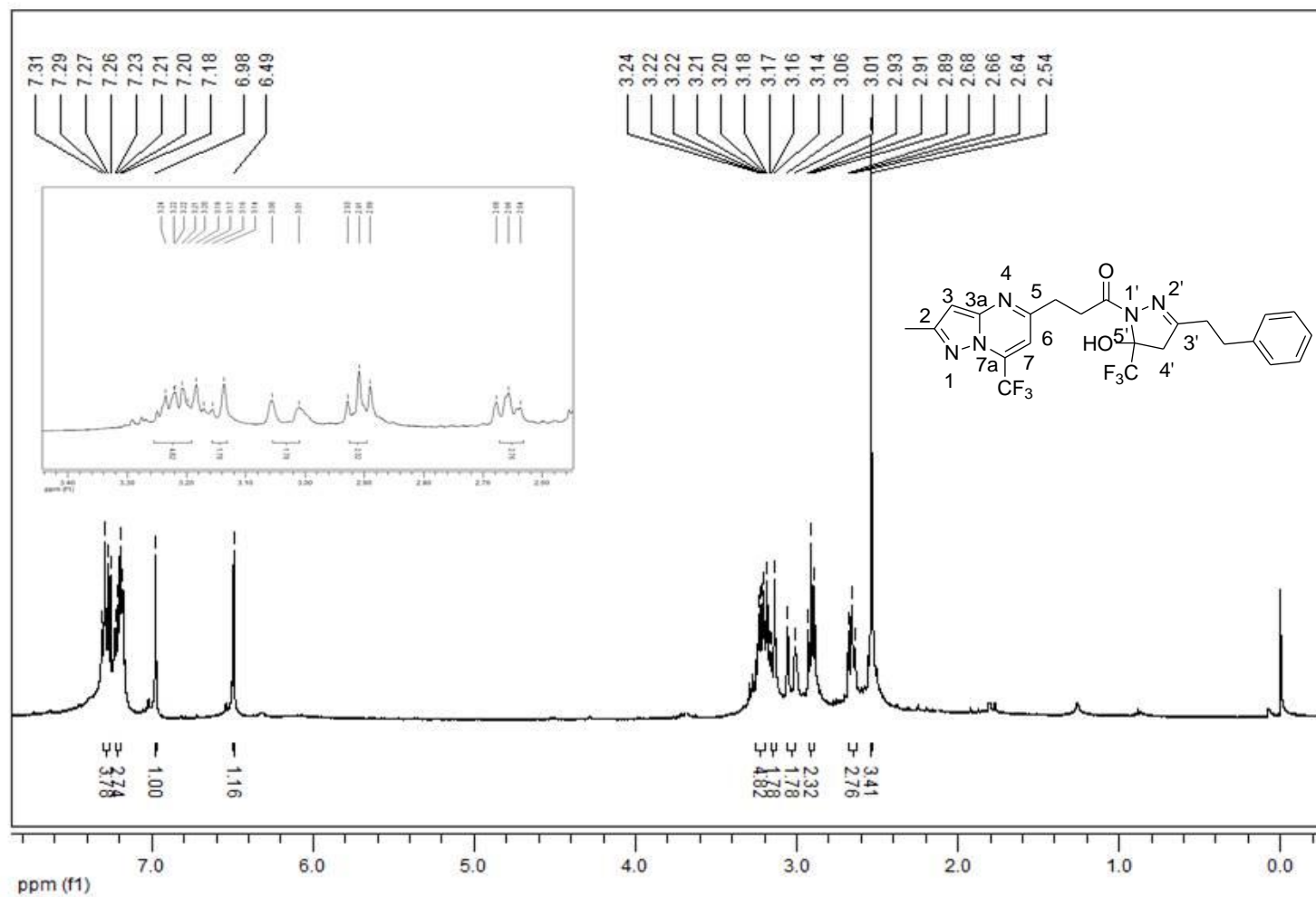


Figura 81: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5g**

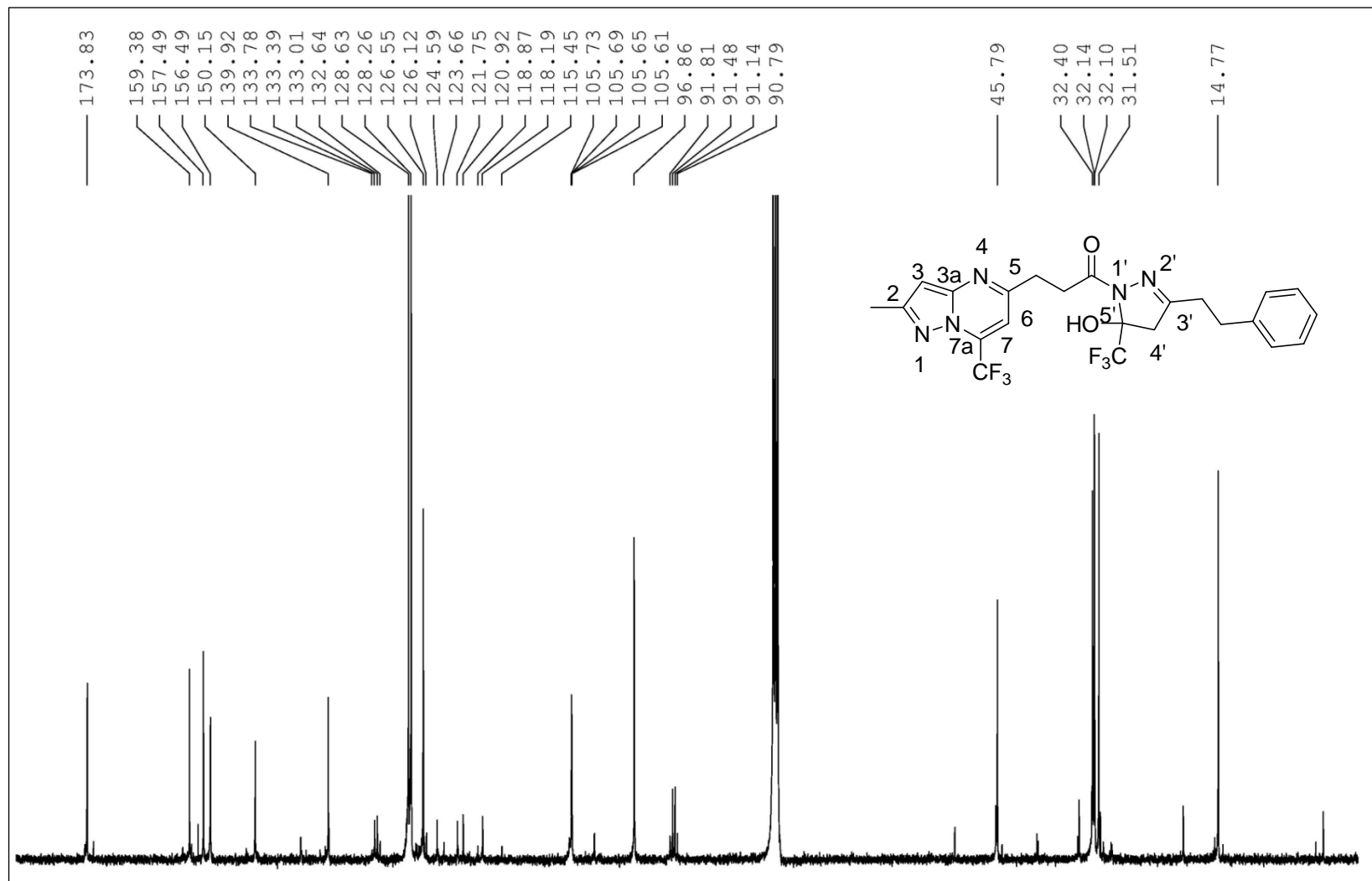


Figura 82: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5g

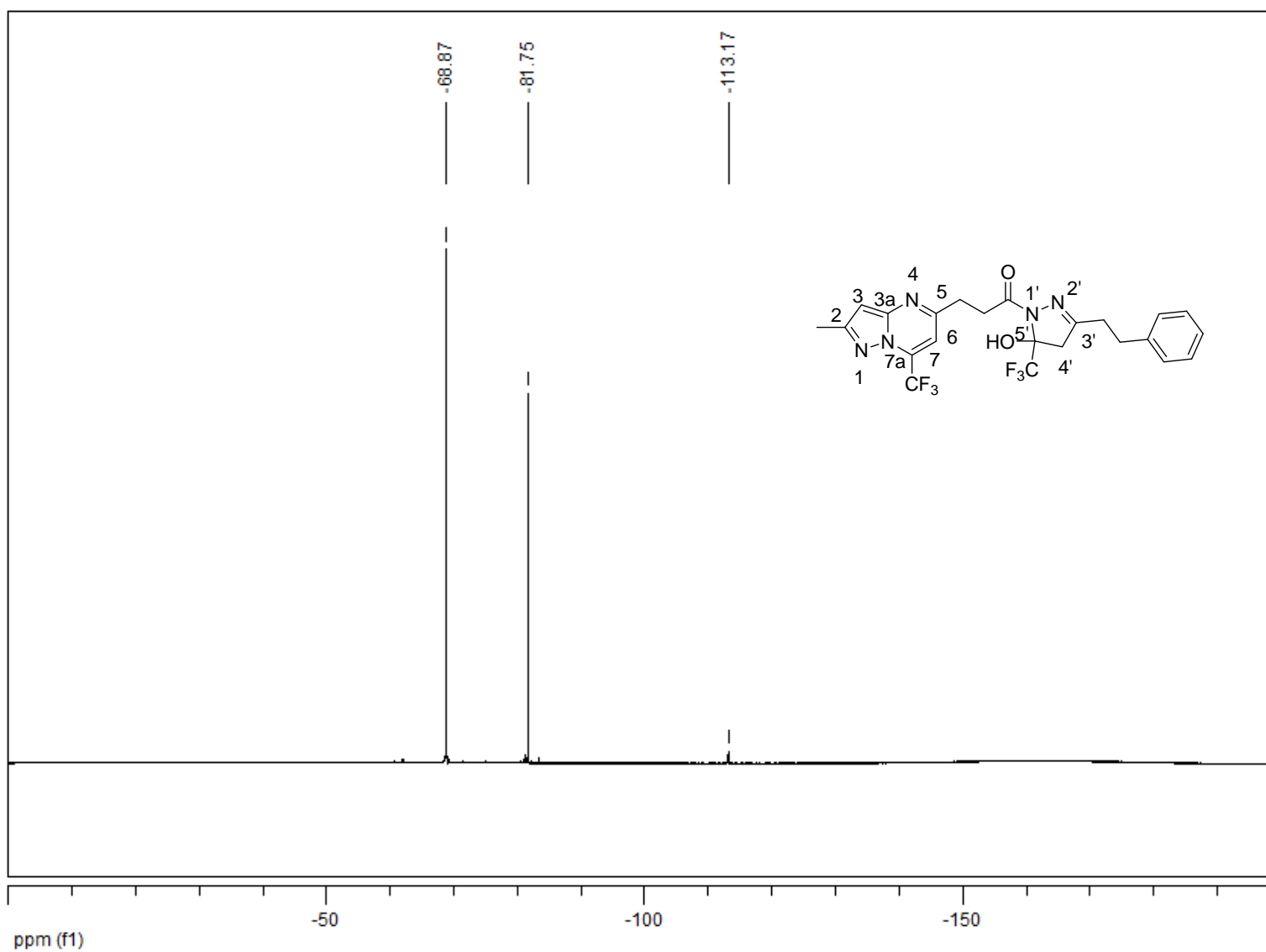


Figura 83: Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 do composto **5g**

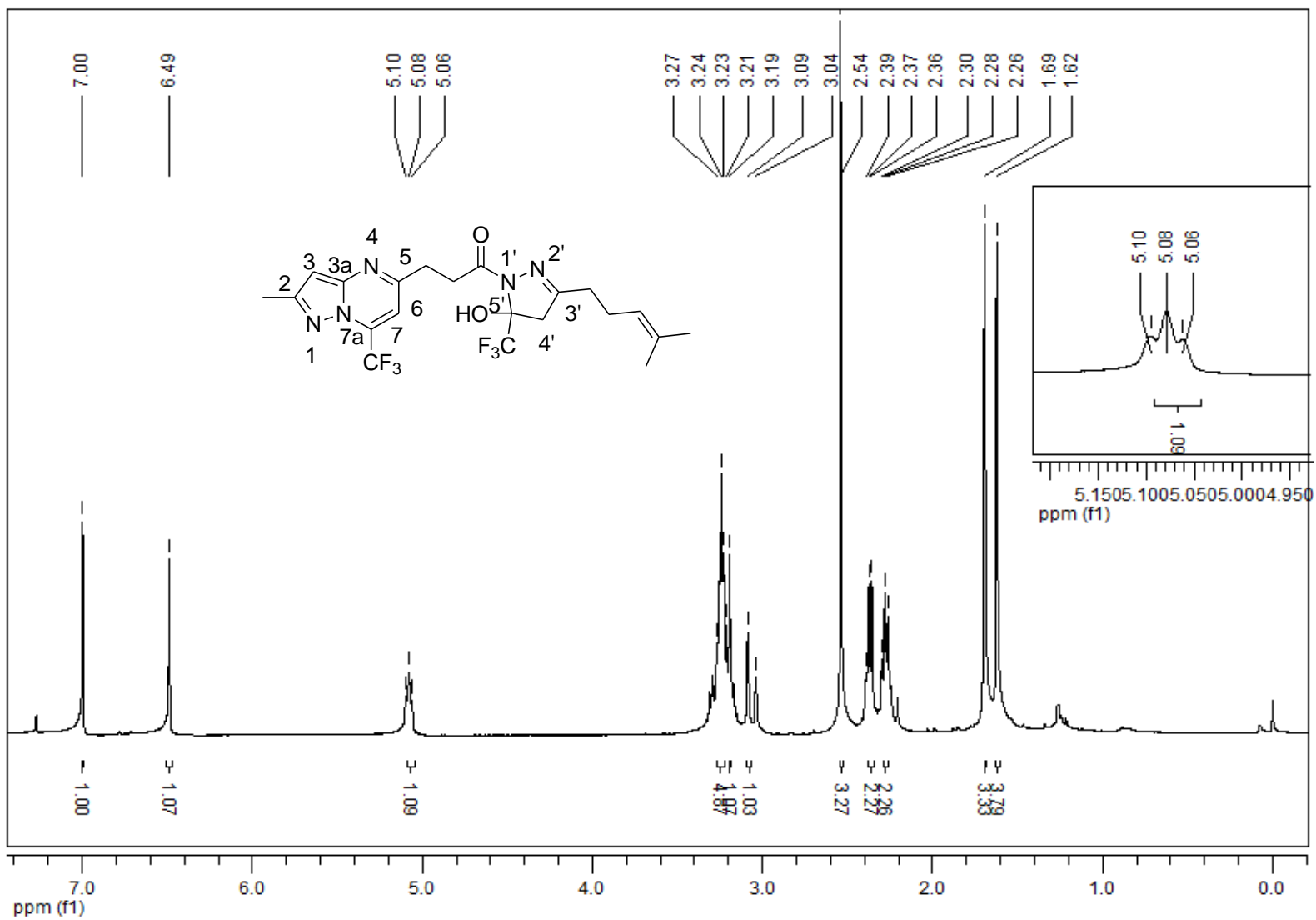


Figura 84: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **5h**

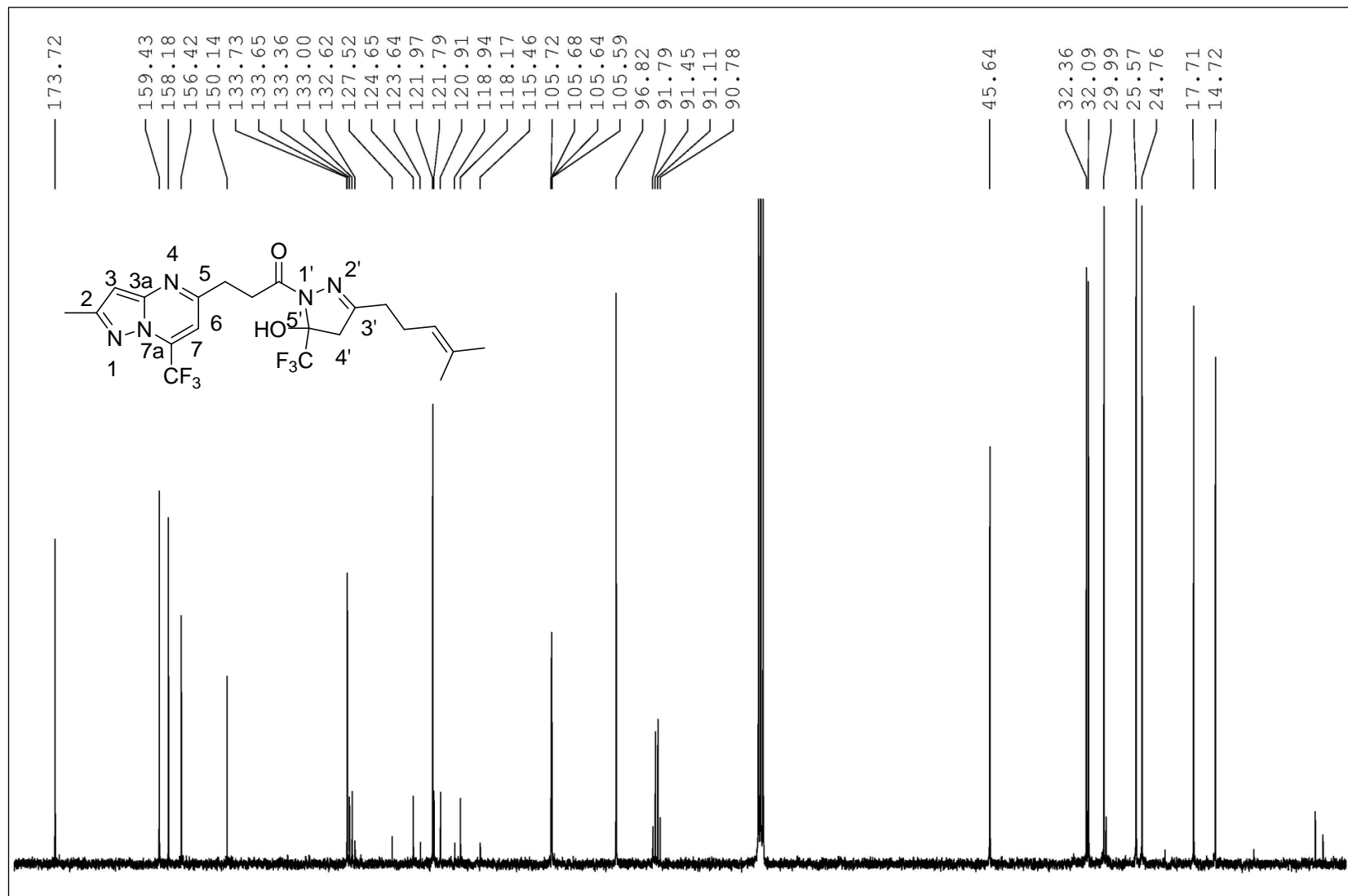


Figura 85: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5h

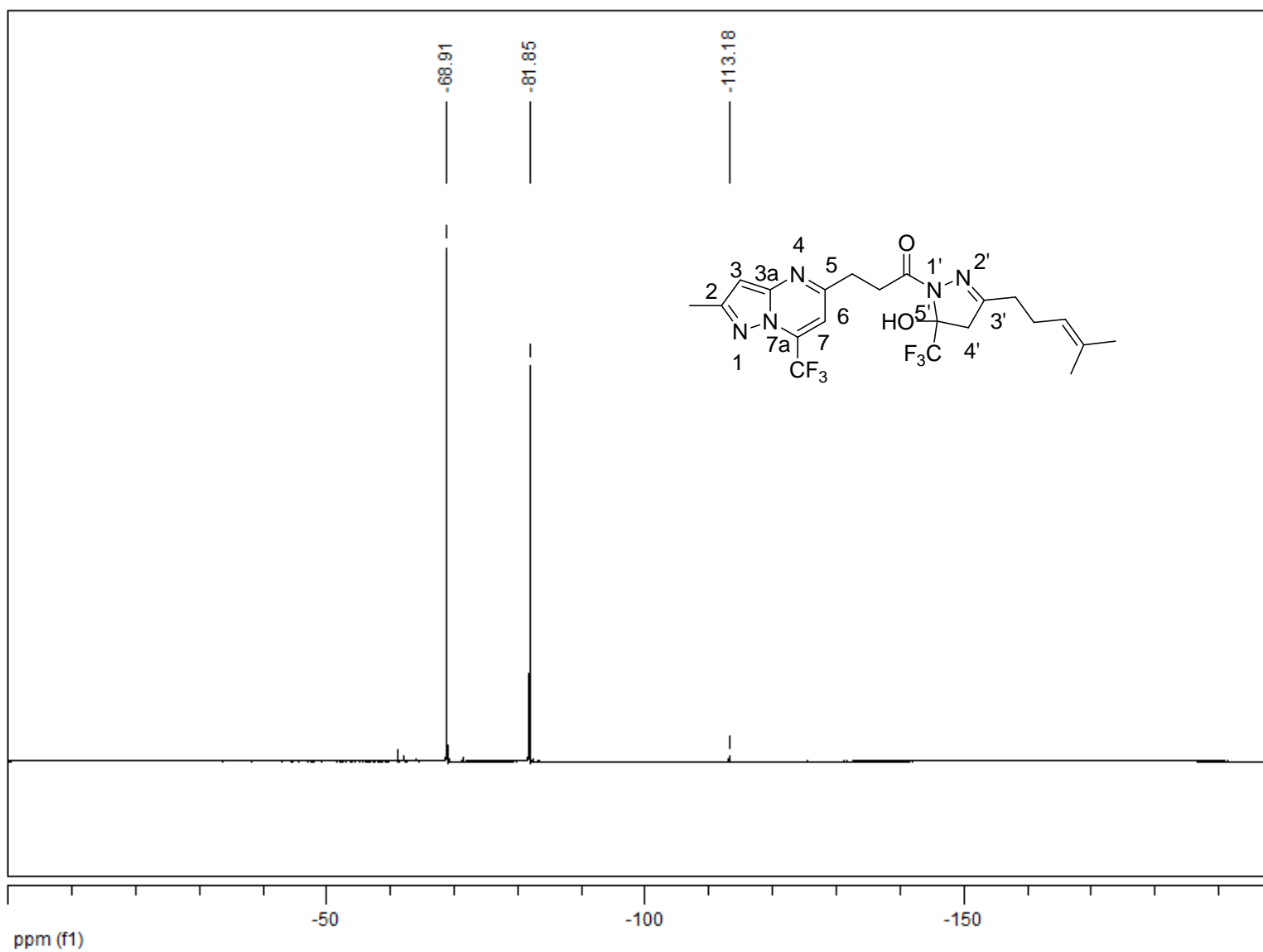


Figura 86: Espectro de RMN ¹⁹F em CDCl₃ do composto 5h

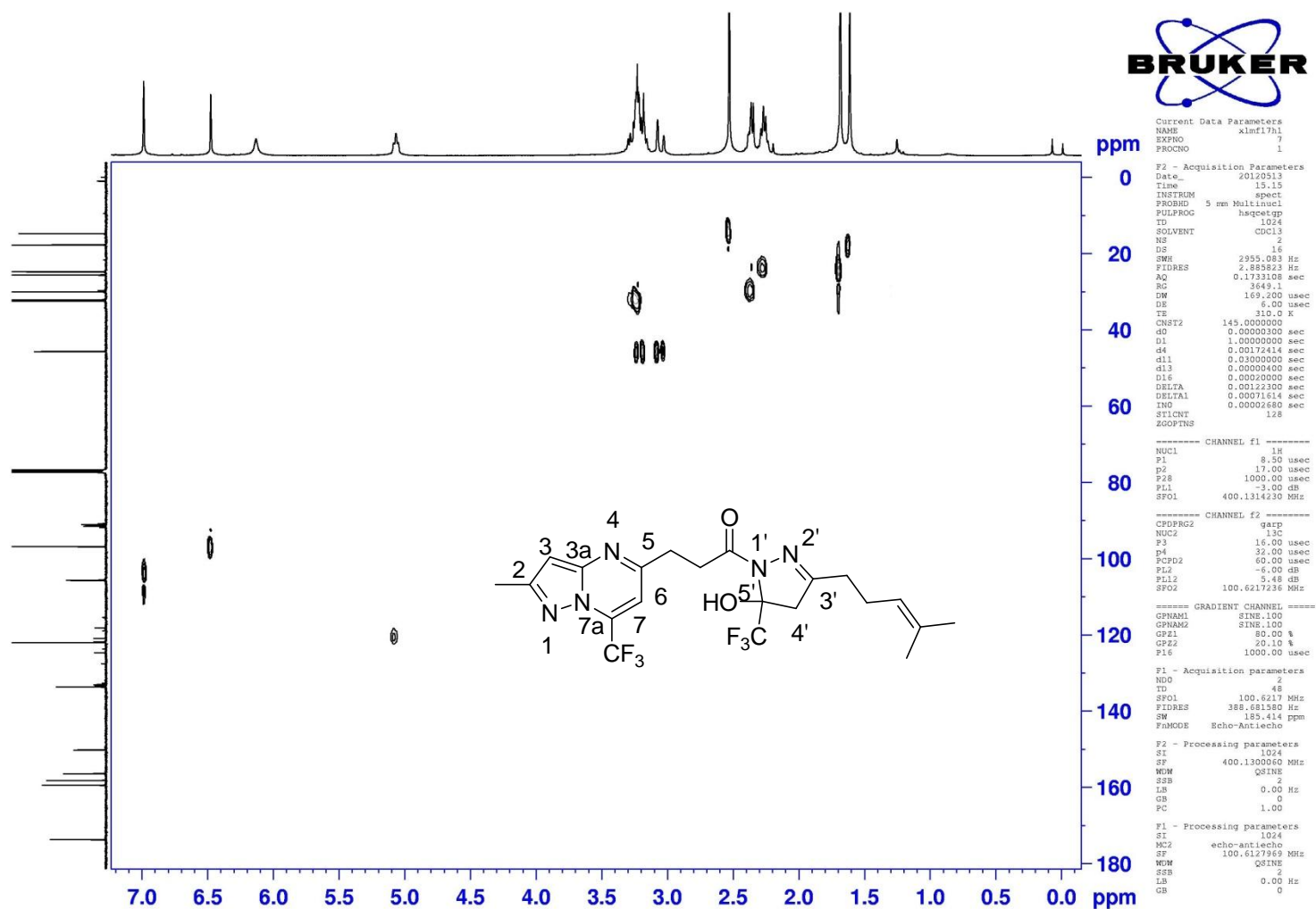


Figura 87: Espectro de RMN HETCOR em CDCl₃ do composto 5h

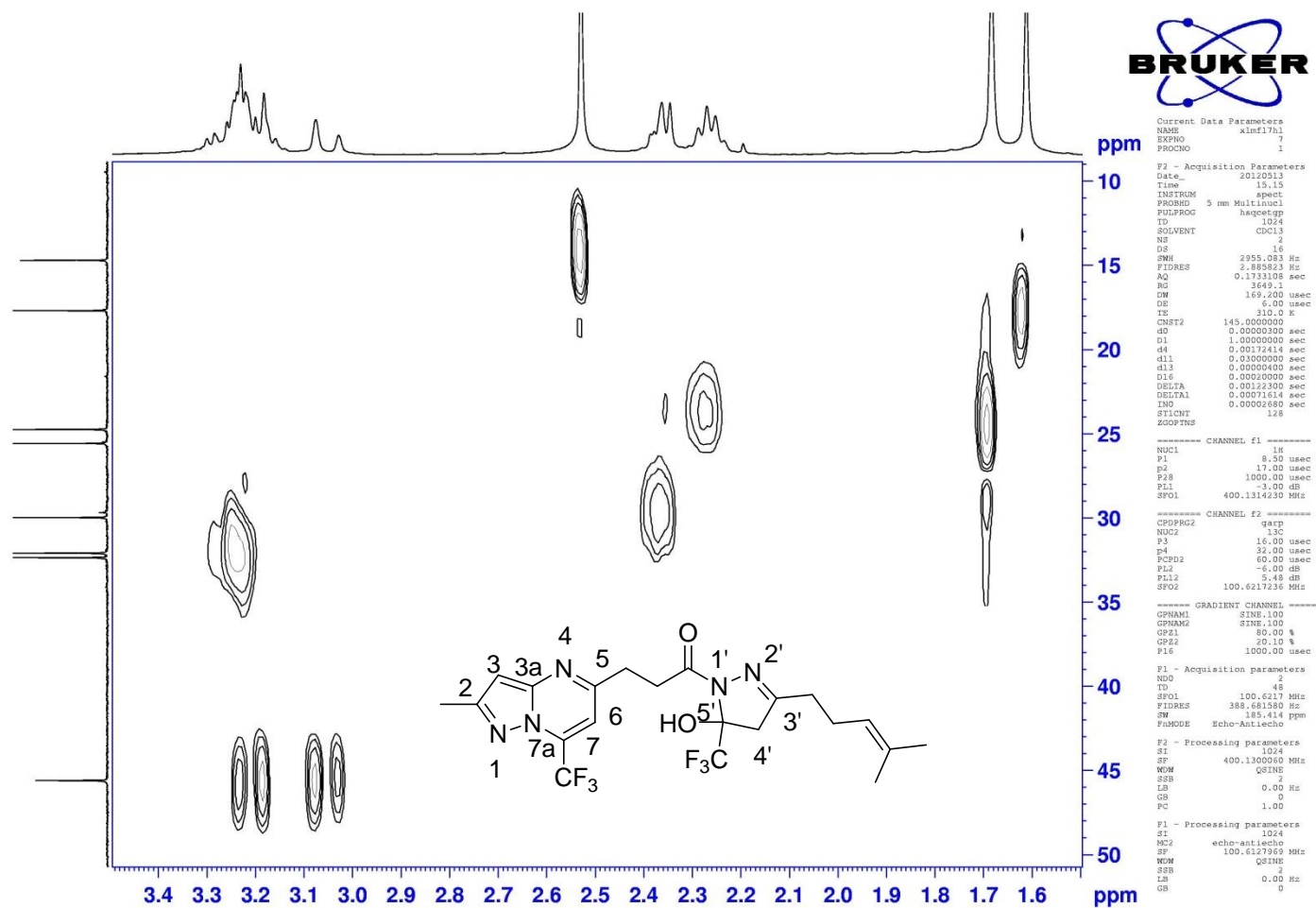


Figura 88: Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5h

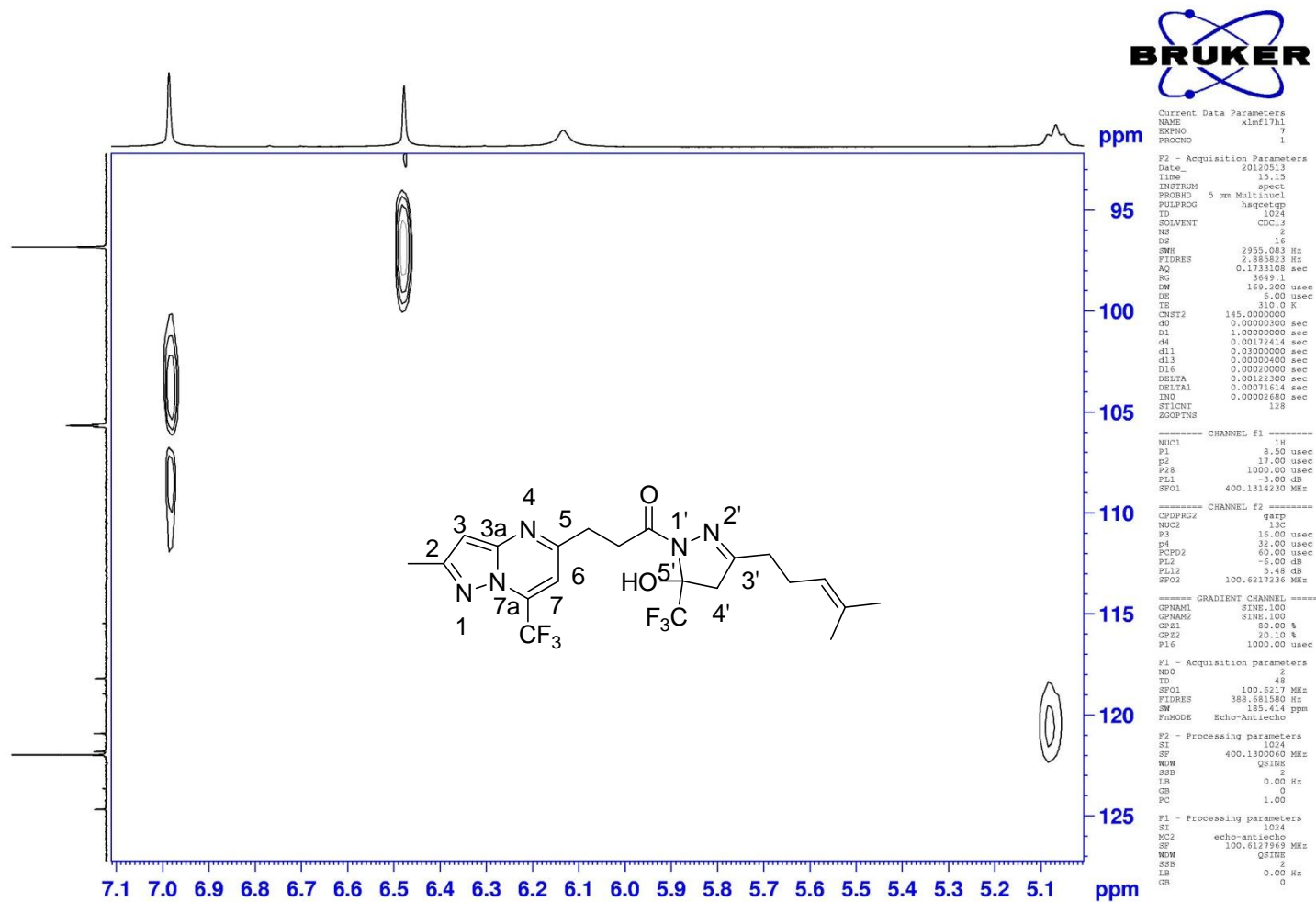


Figura 89: Espectro de RMN HETCOR em CDCl_3 do composto 5h

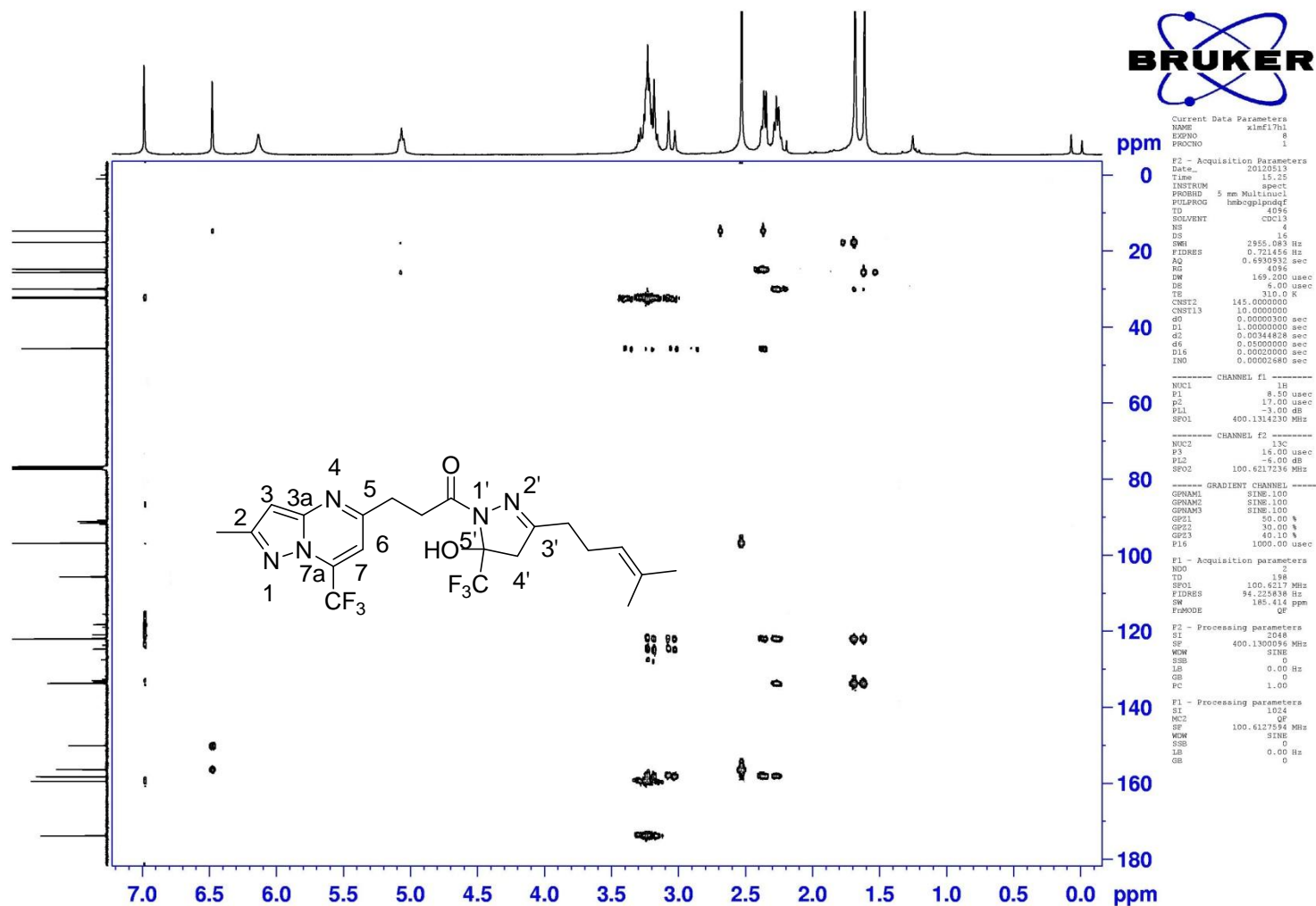


Figura 90: Espectro de RMN COLOC em CDCl_3 do composto 5h

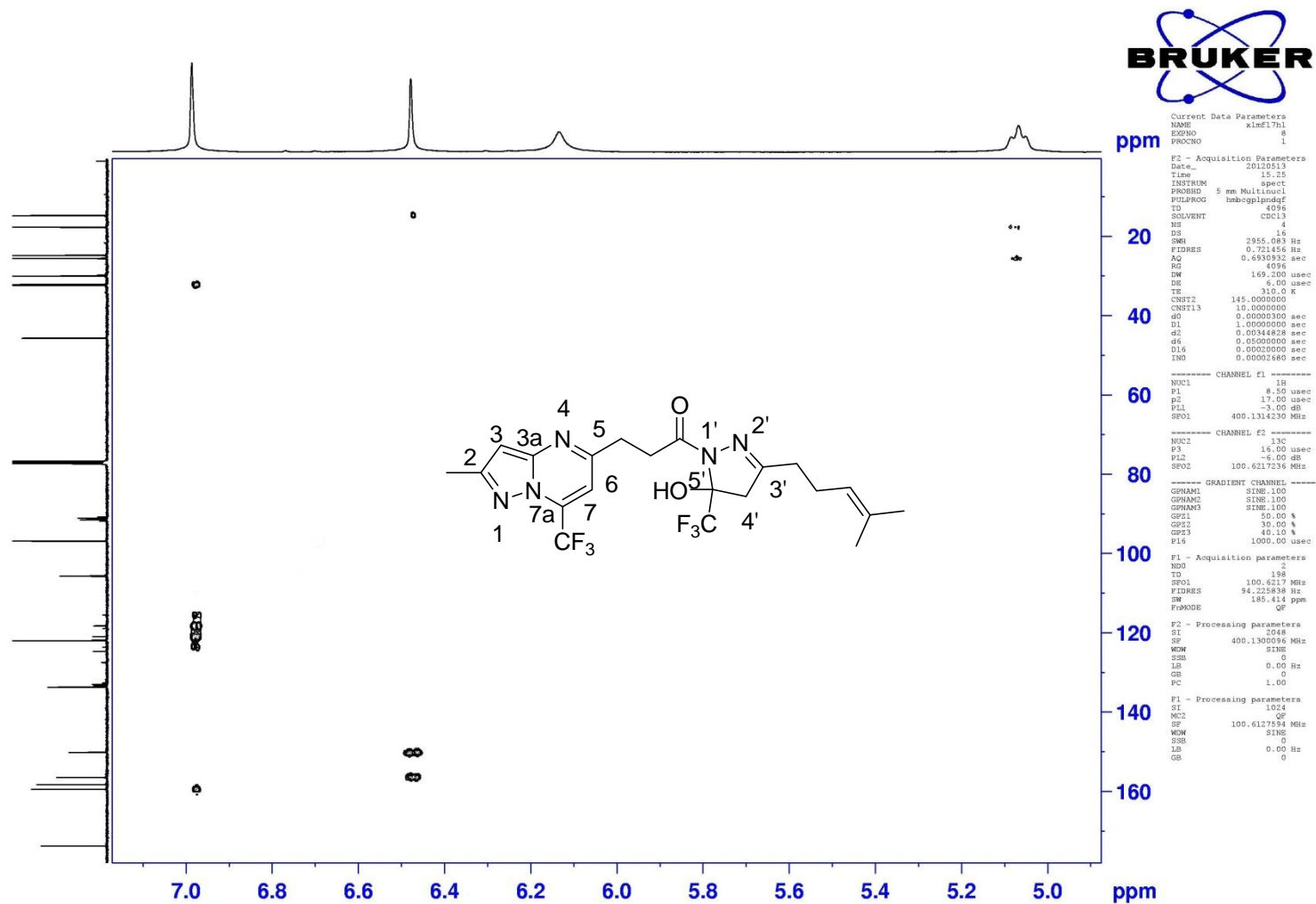


Figura 91: Espectro de RMN COLOC em $CDCl_3$ do composto 5h

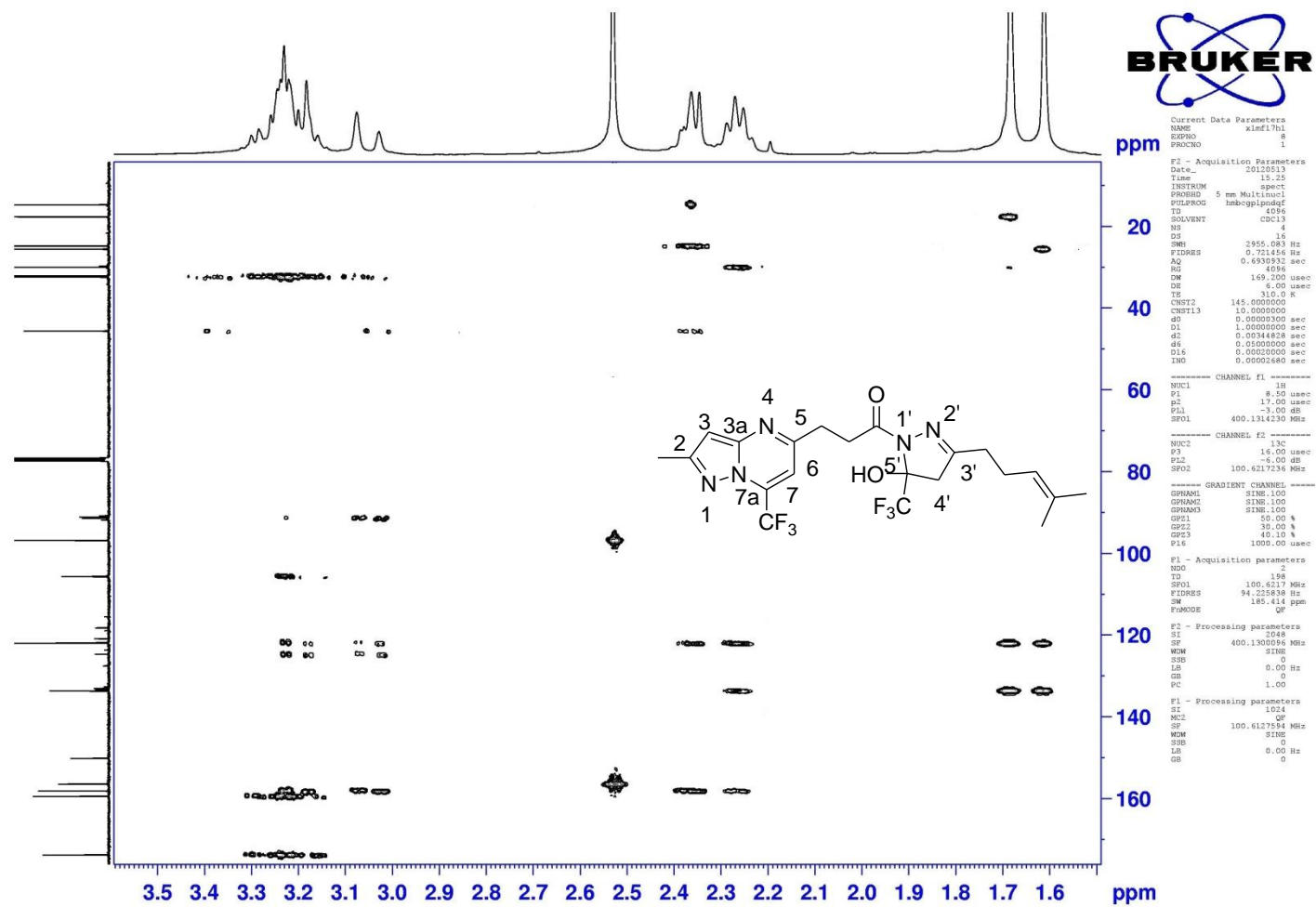


Figura 92: Espectro de RMN COLOC em CDCl₃ do composto 5h

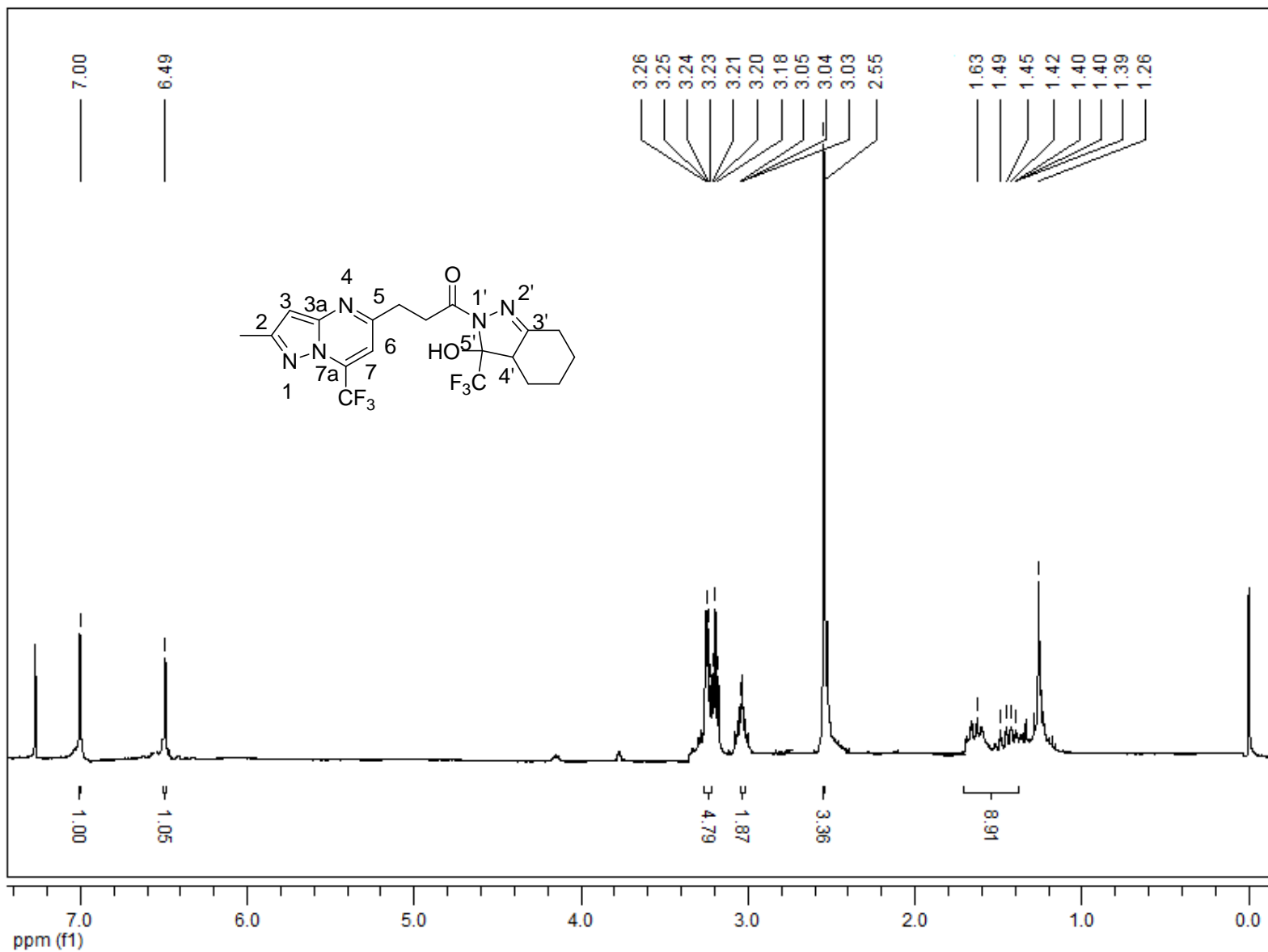


Figura 93: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5i**

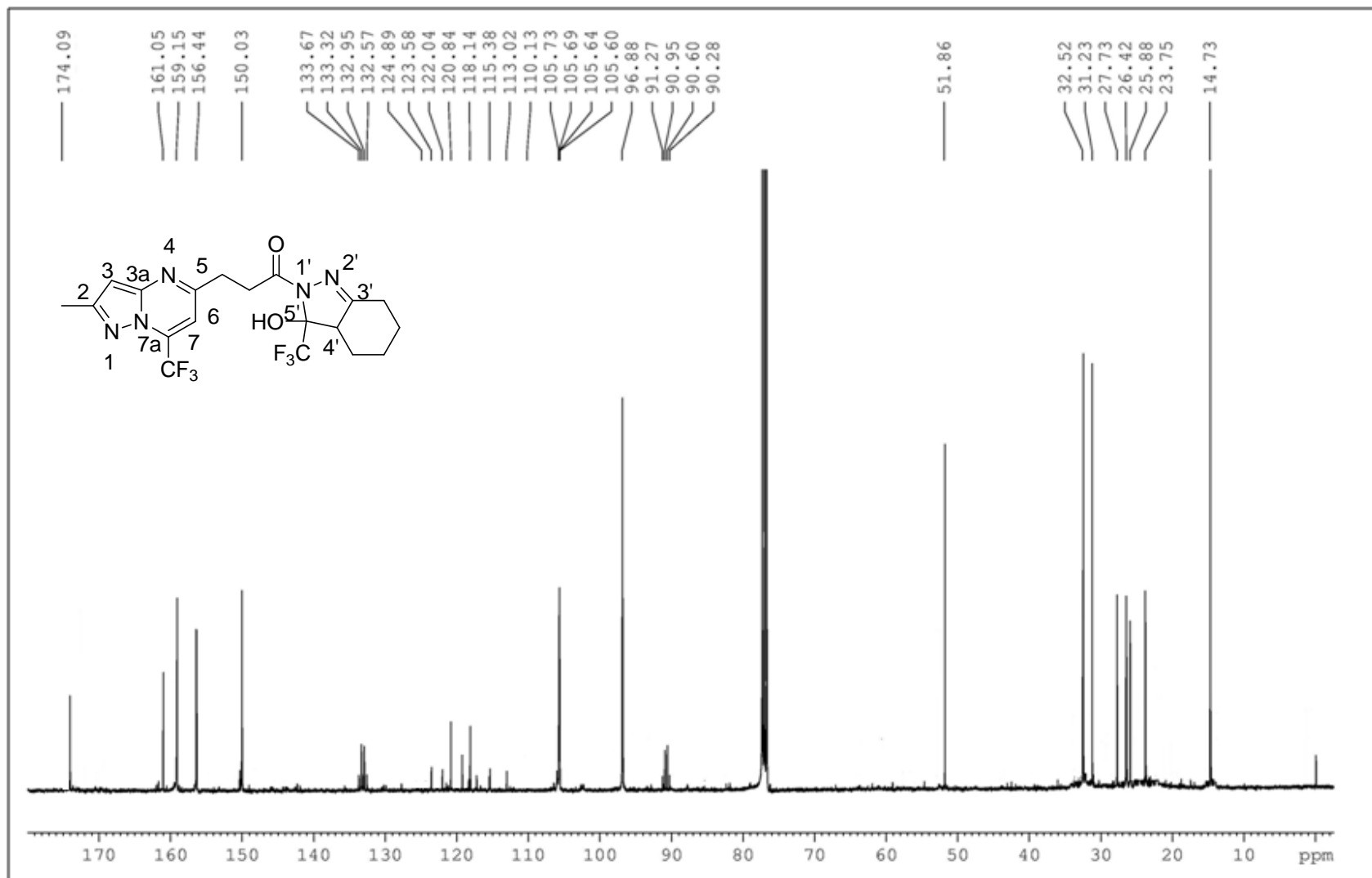


Figura 94: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5i

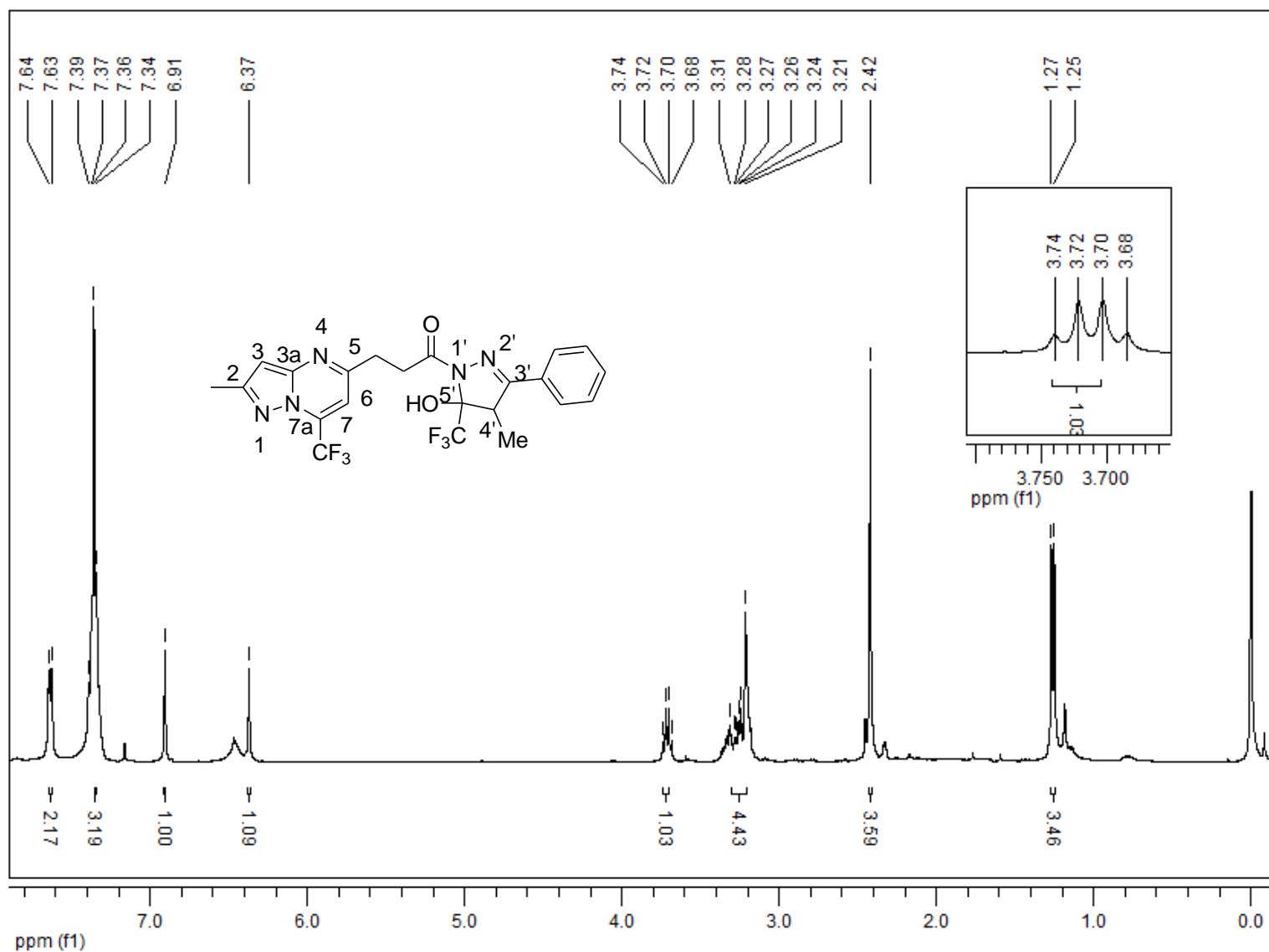


Figura 95: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5j**

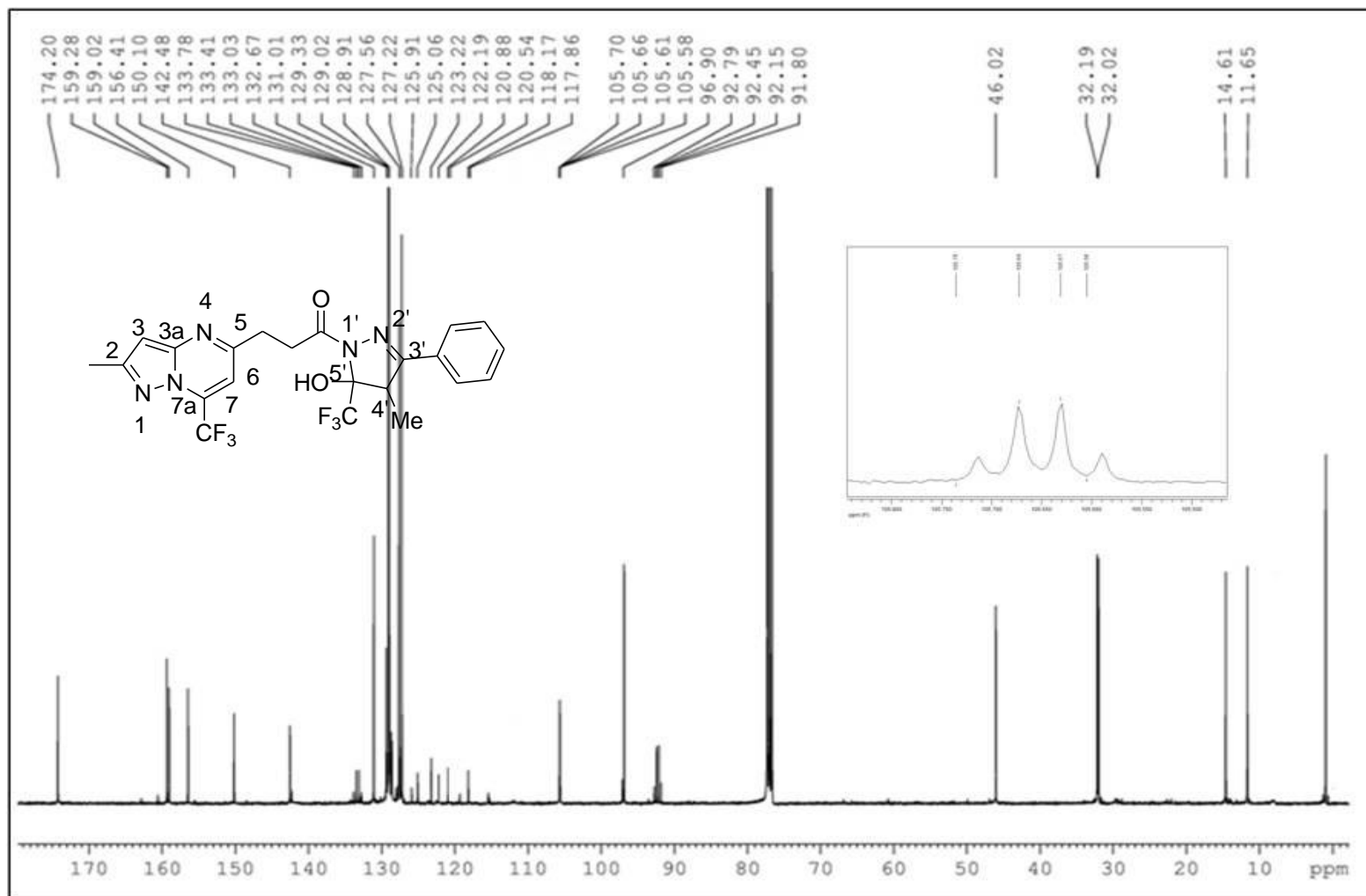


Figura 96: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto 5j

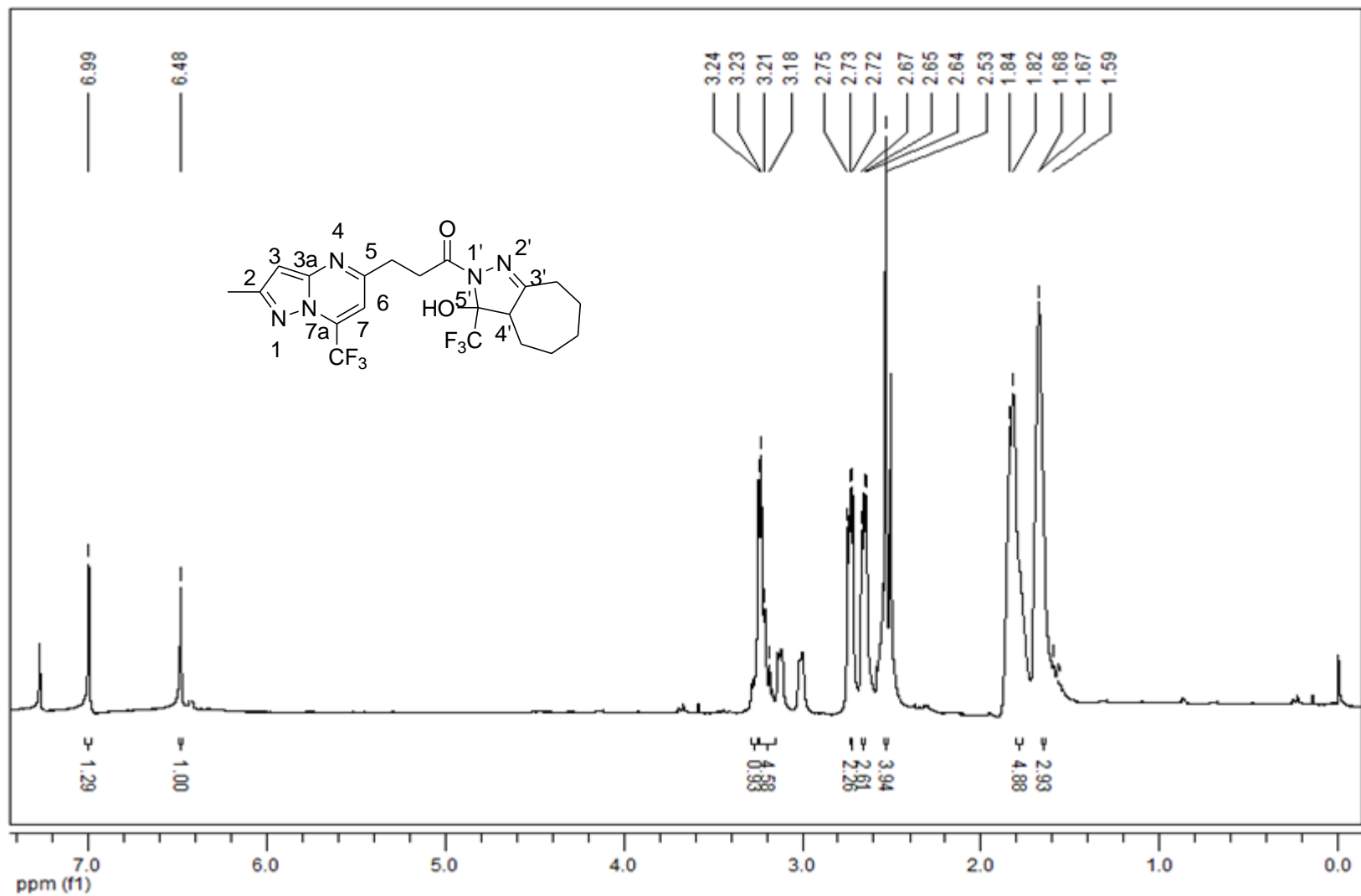


Figura 97: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5k**

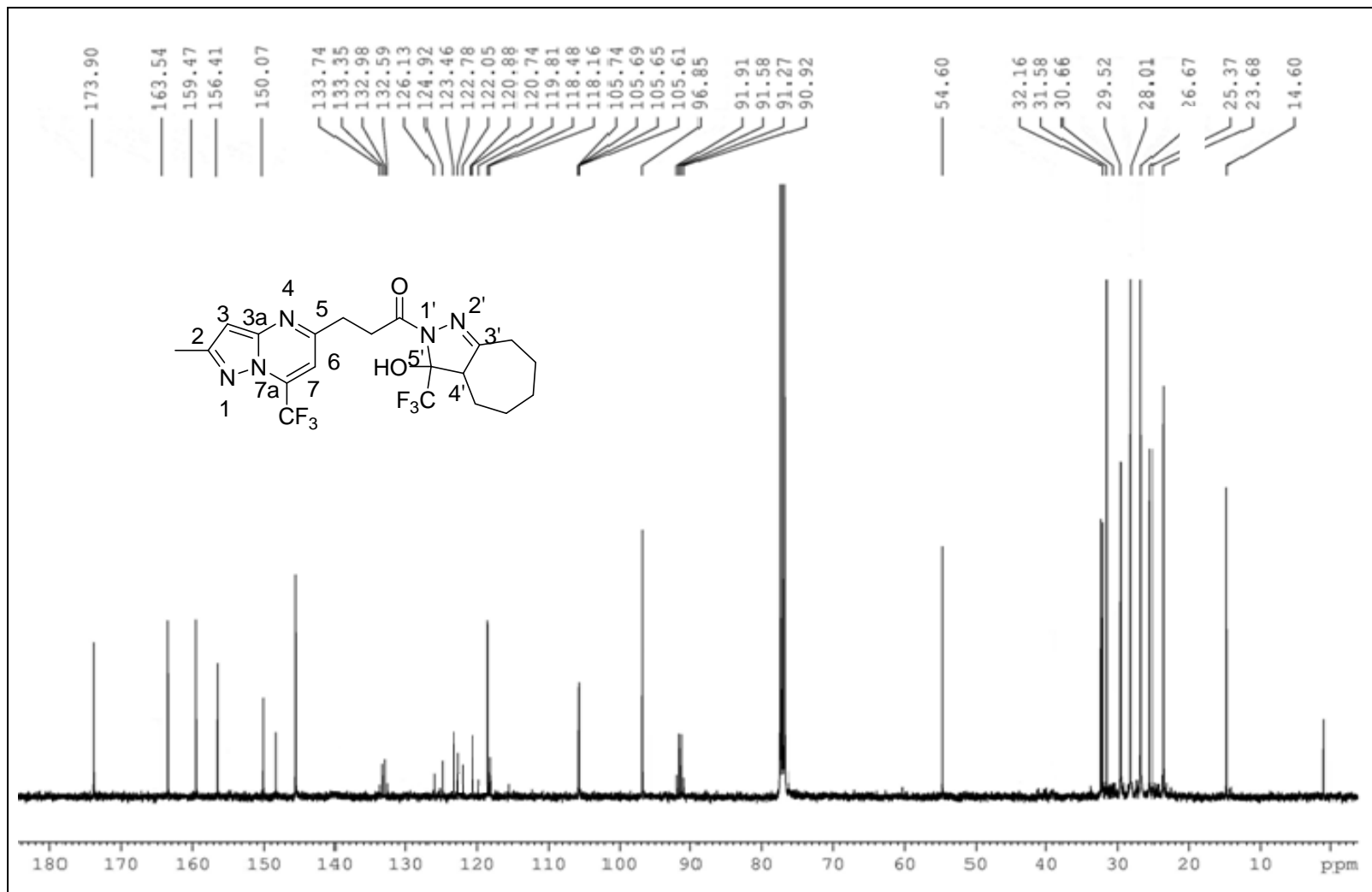


Figura 98: Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **5k**

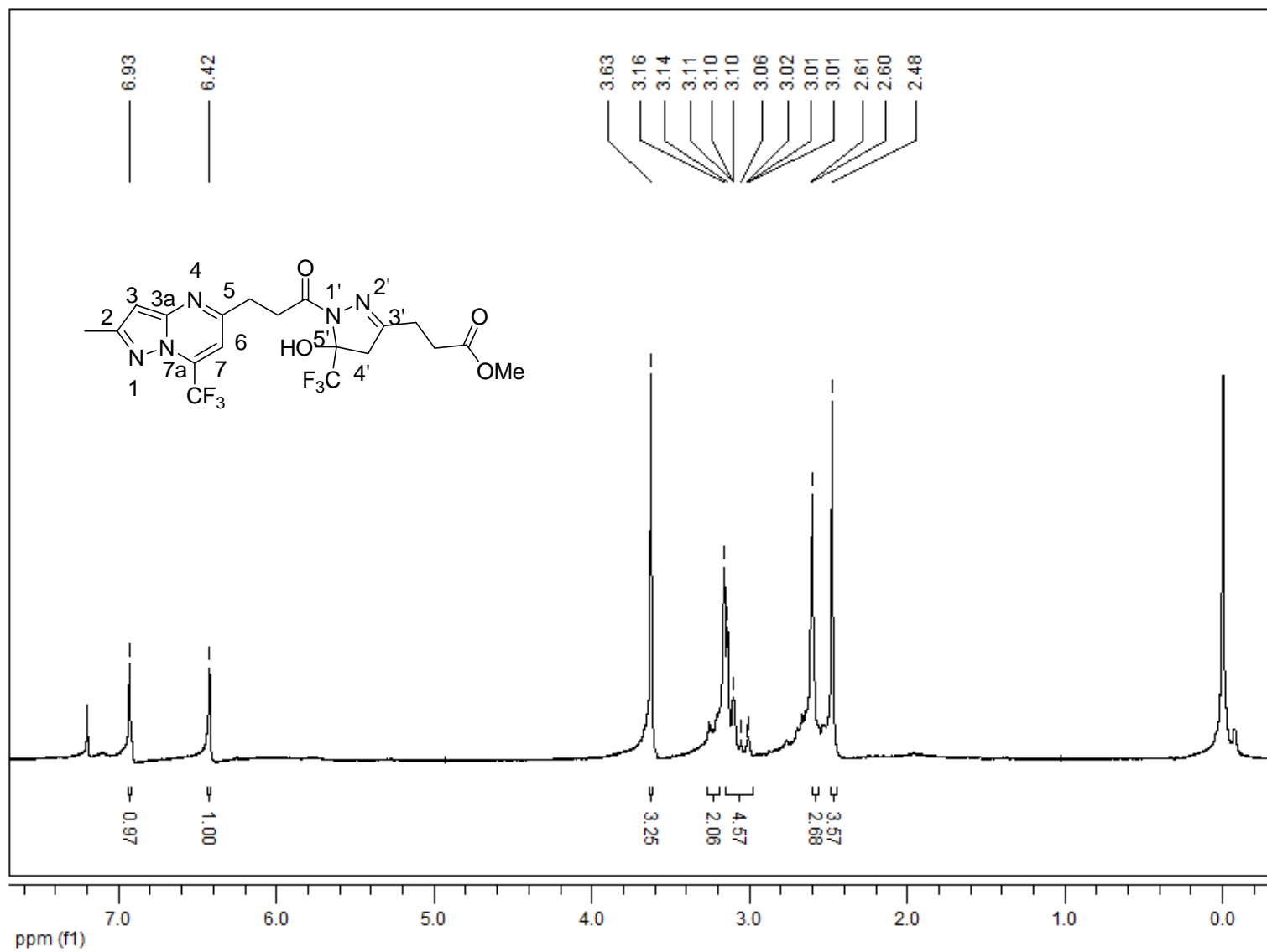


Figura 99: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto **5l**

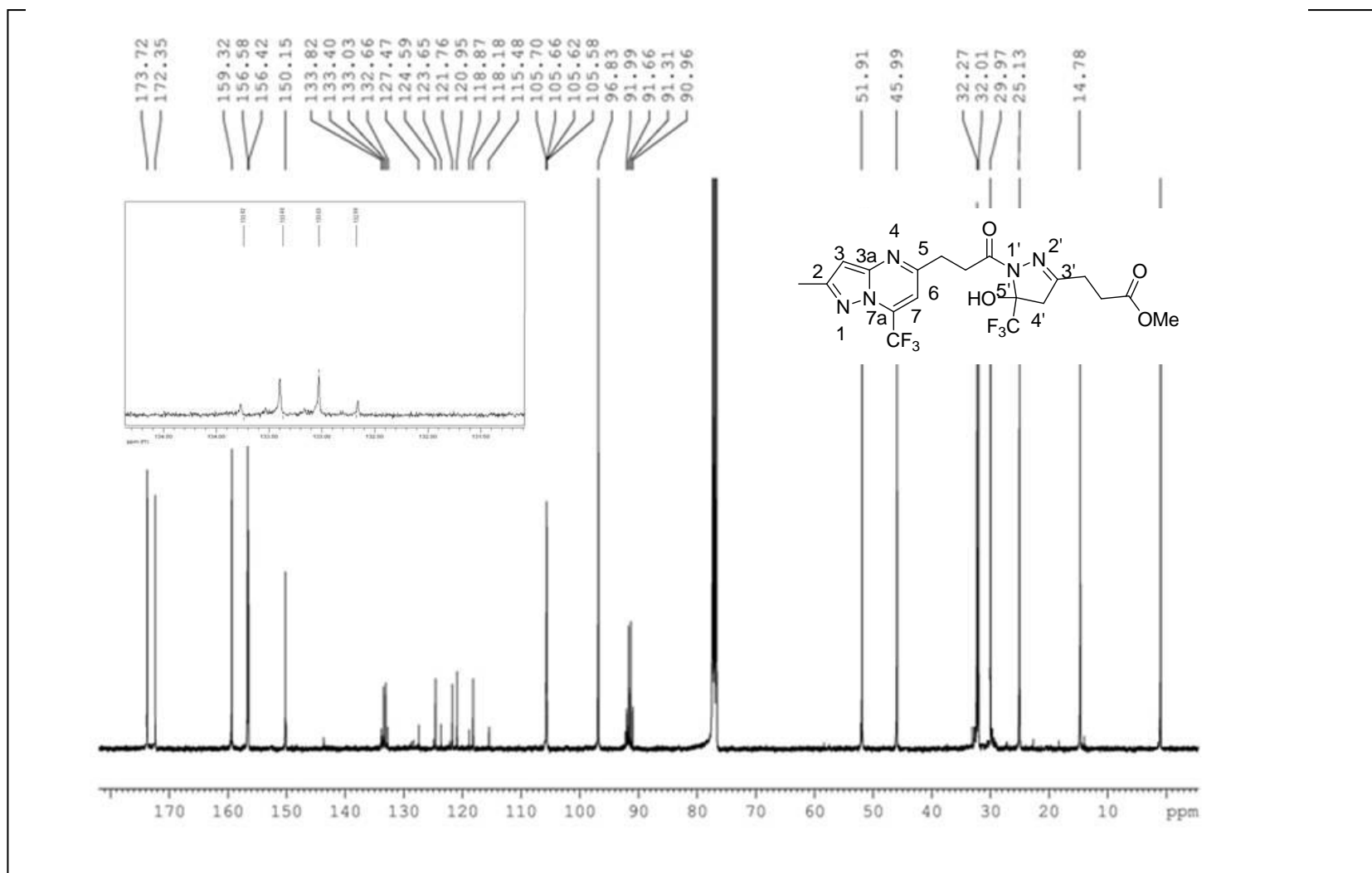


Figura 100: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **5I**

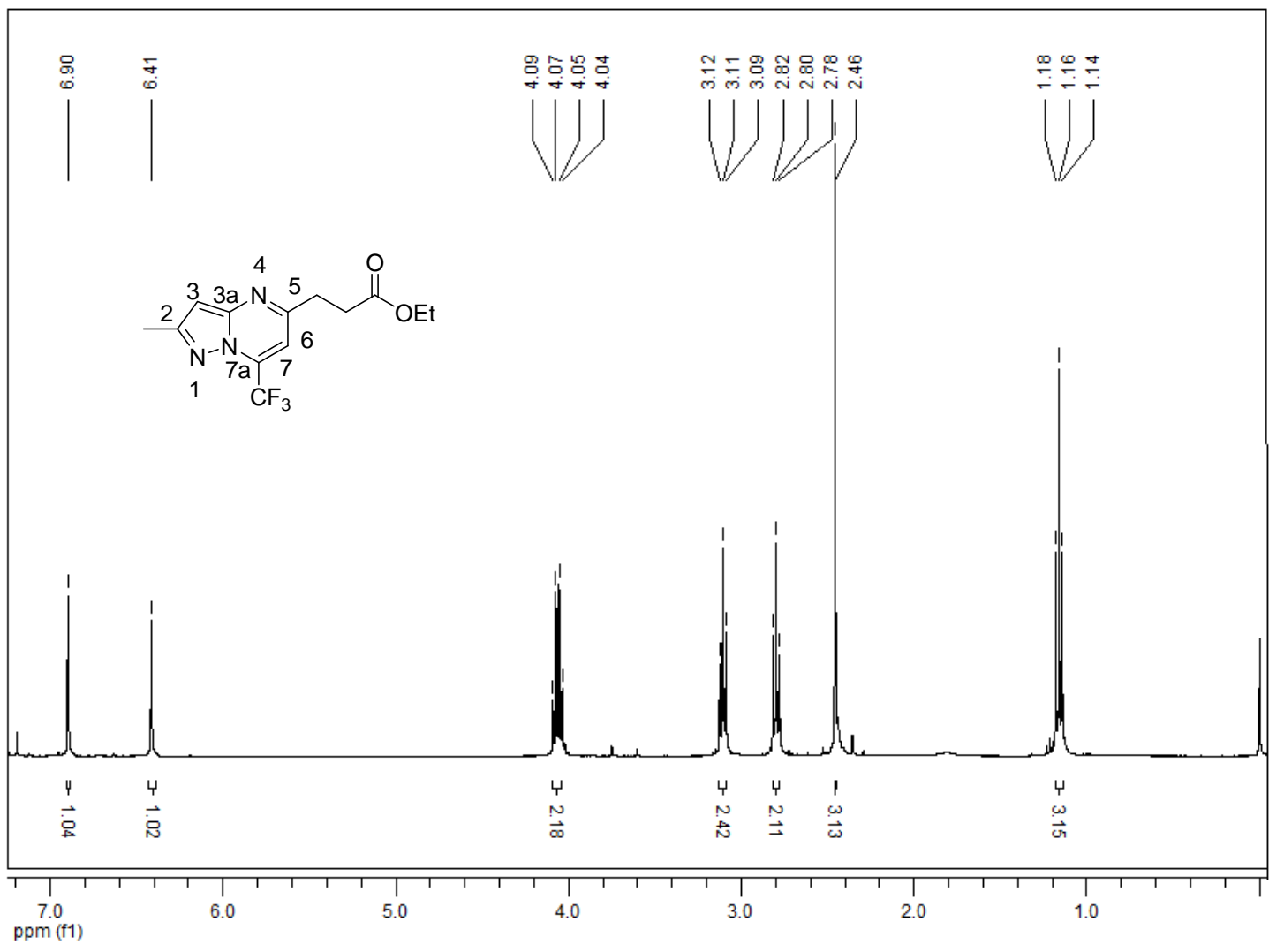


Figura 101: Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ do composto 6

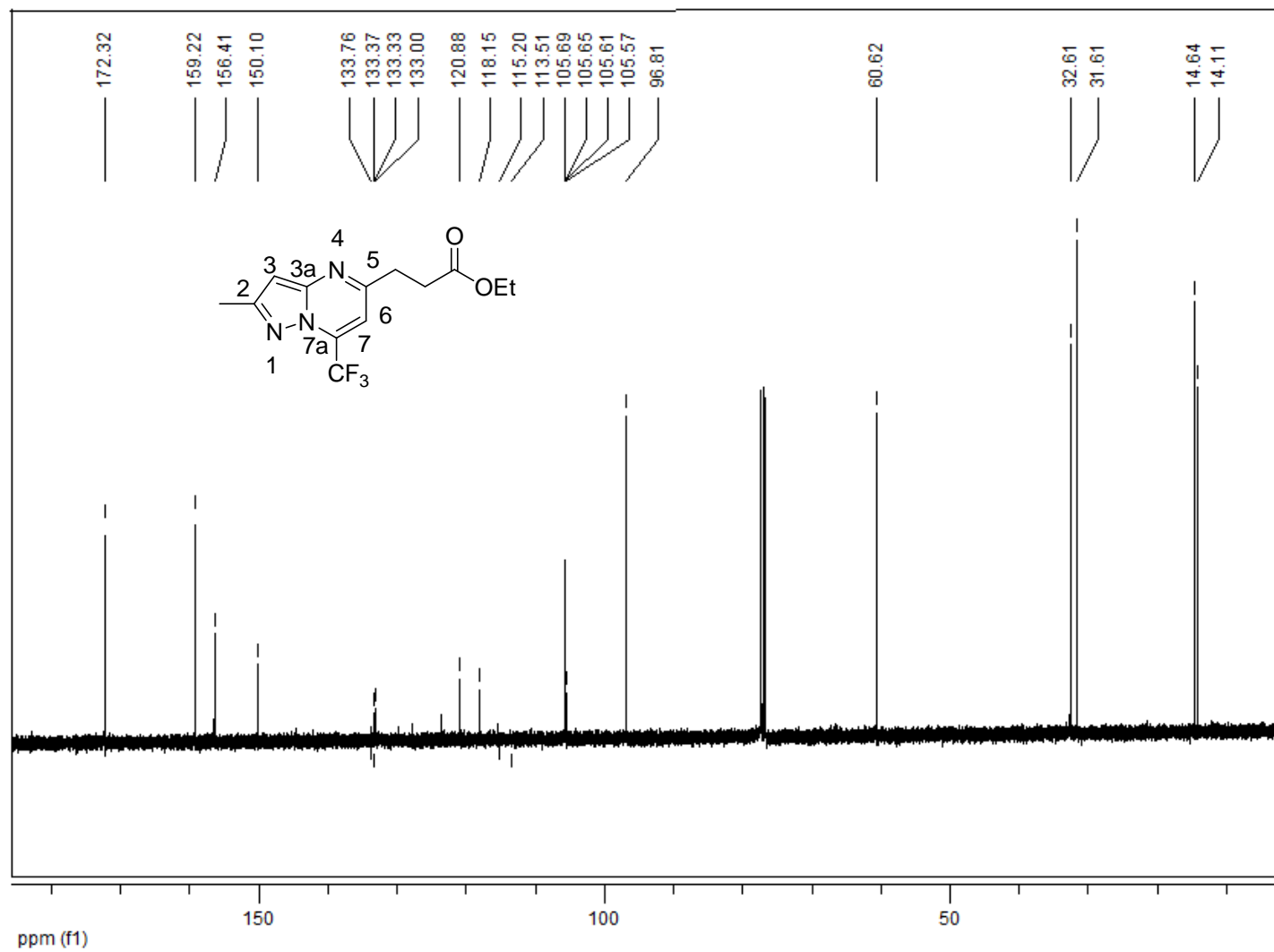


Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **6**

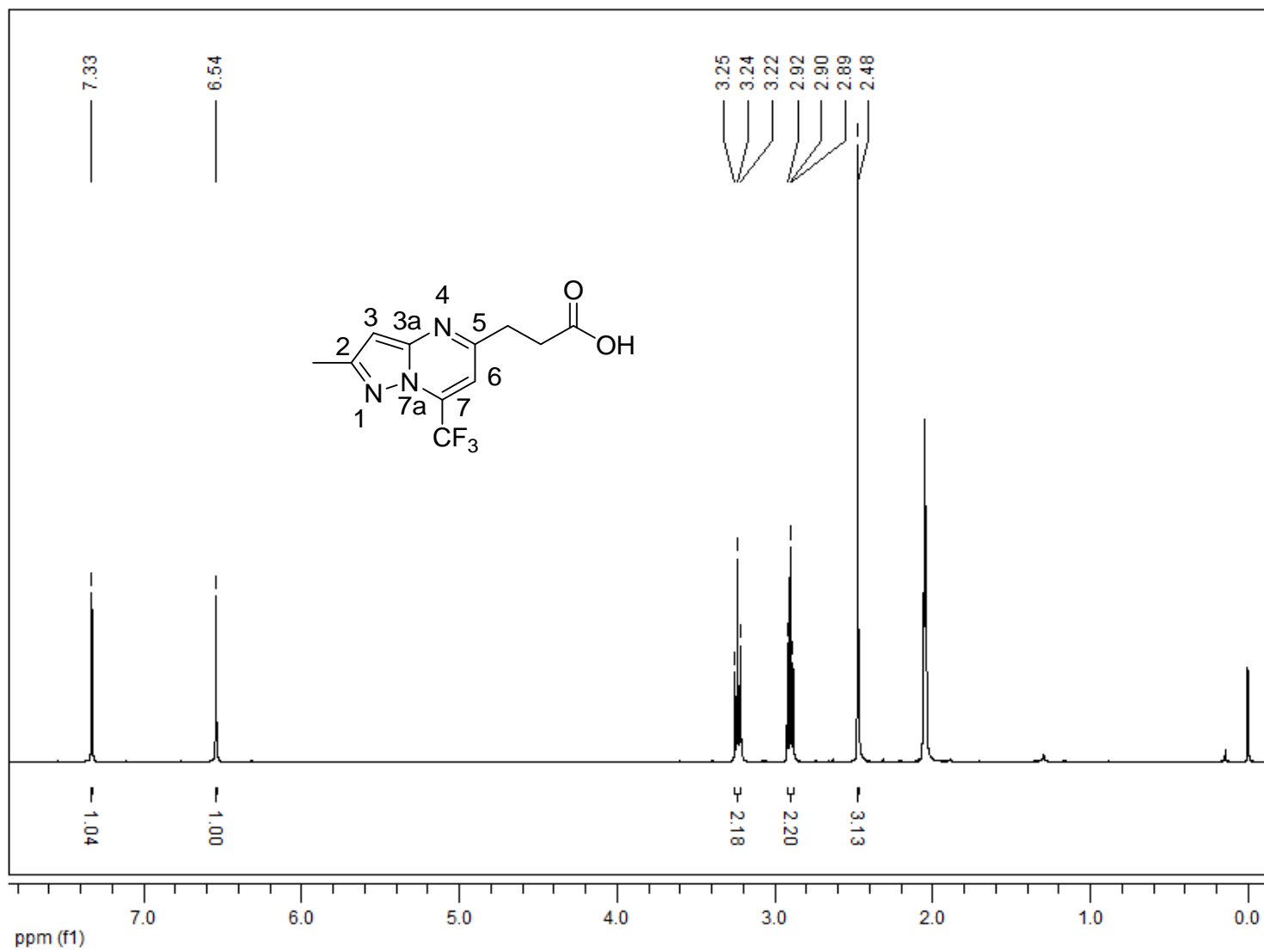


Figura 103: Espectro de RMN ^1H em Acetona- d_6 do composto 7

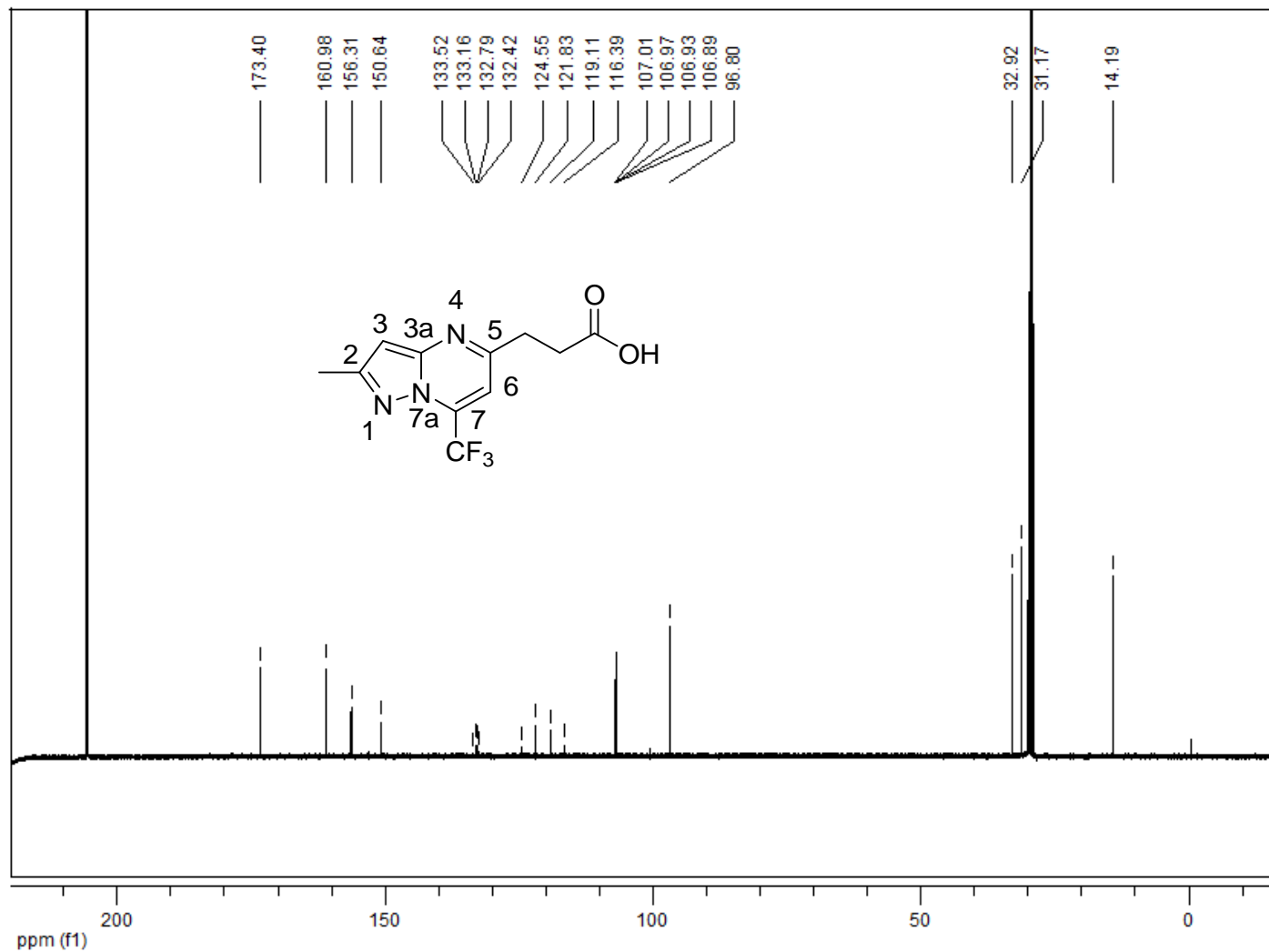


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C em Acetona- d_6 do composto 7

ANEXO II
ESPECTROS DE MASSAS

User Spectra

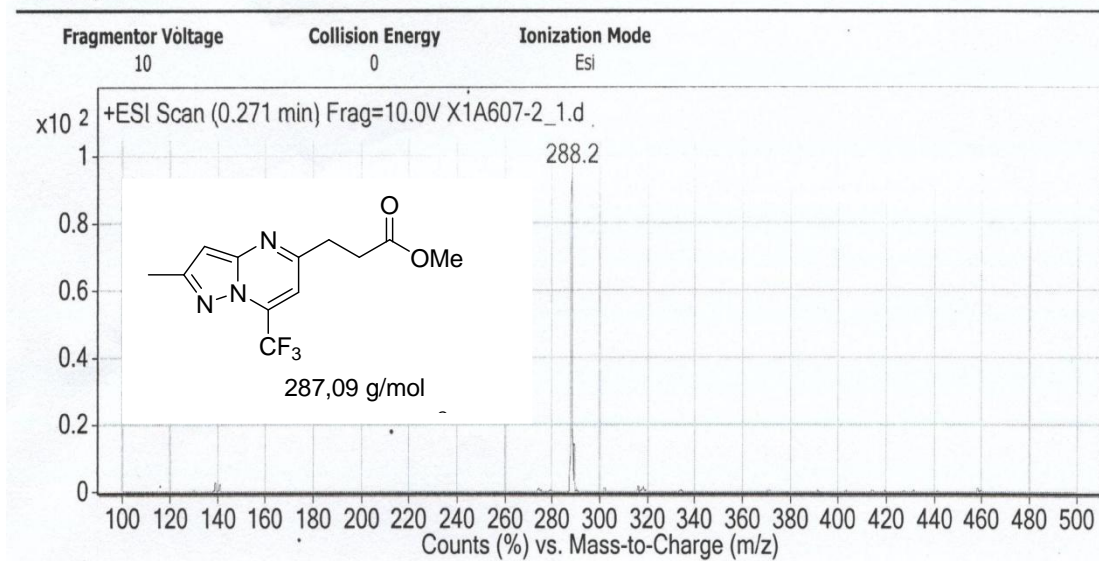


Figura 105: Espectro de massas do composto **2**.

User Spectra

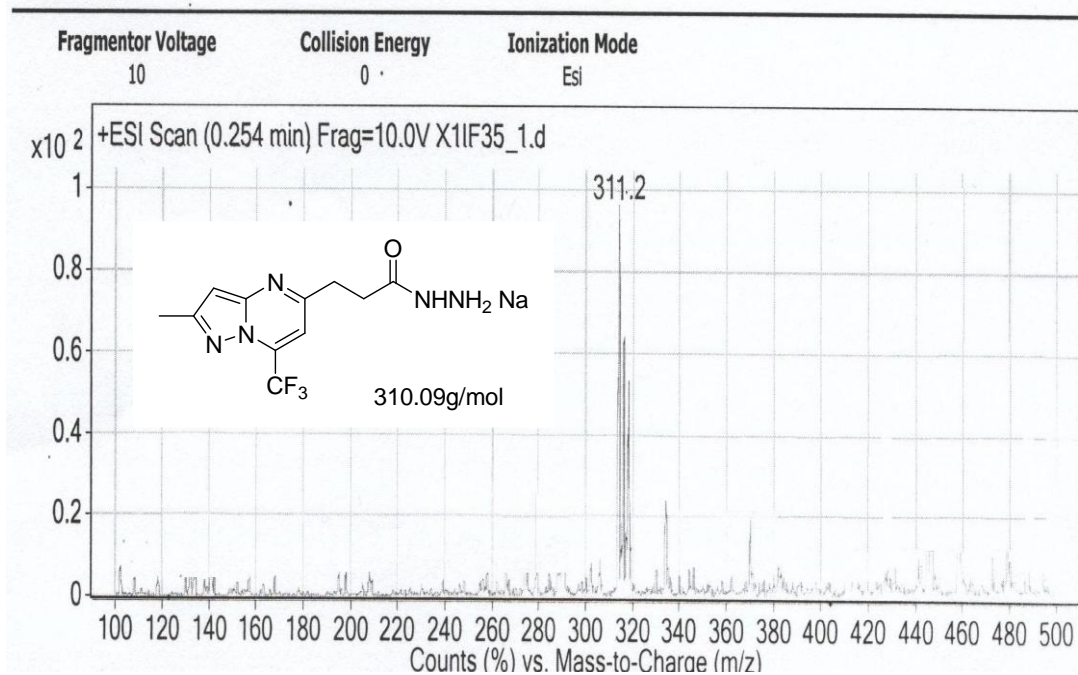


Figura 106: Espectro de massas do composto **3**

User Spectra

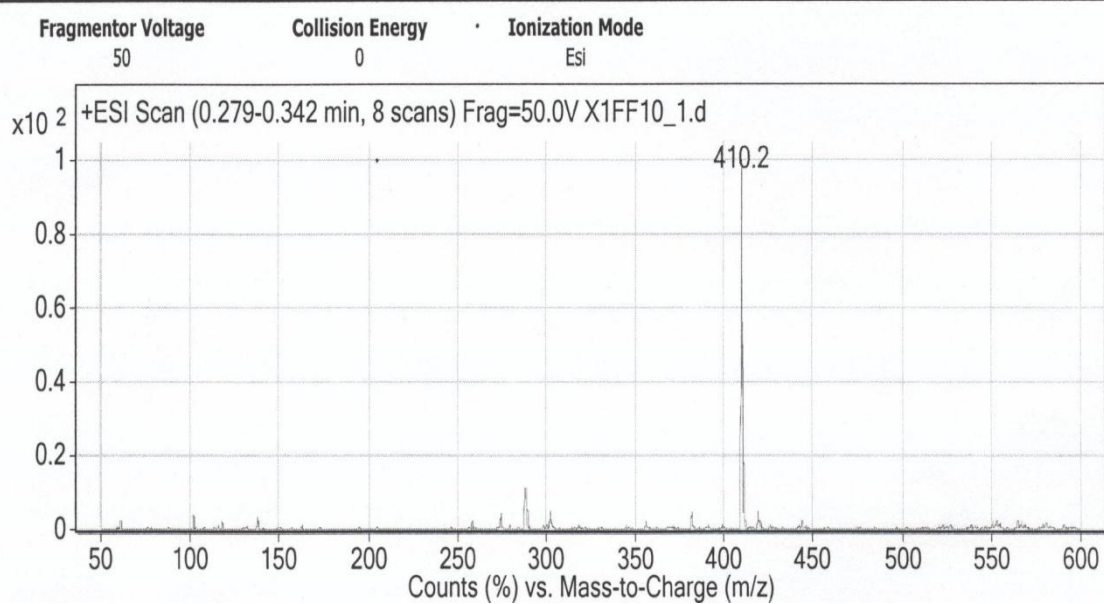


Figura 107: Espectro de massas do composto **5a**.

User Spectra

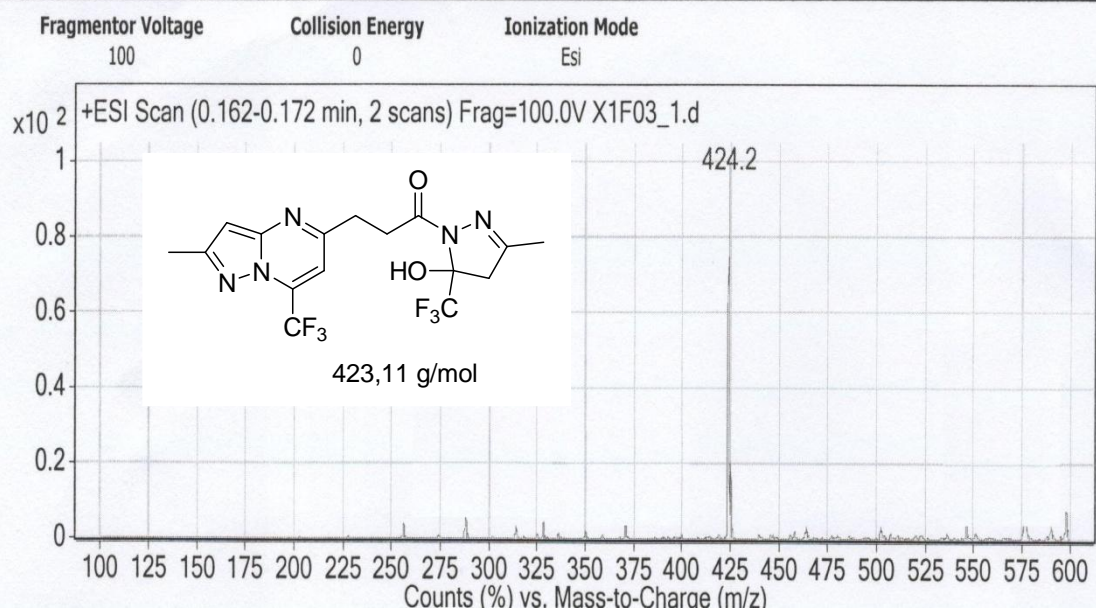


Figura 108: Espectro de massas do composto **5b**.

User Spectra

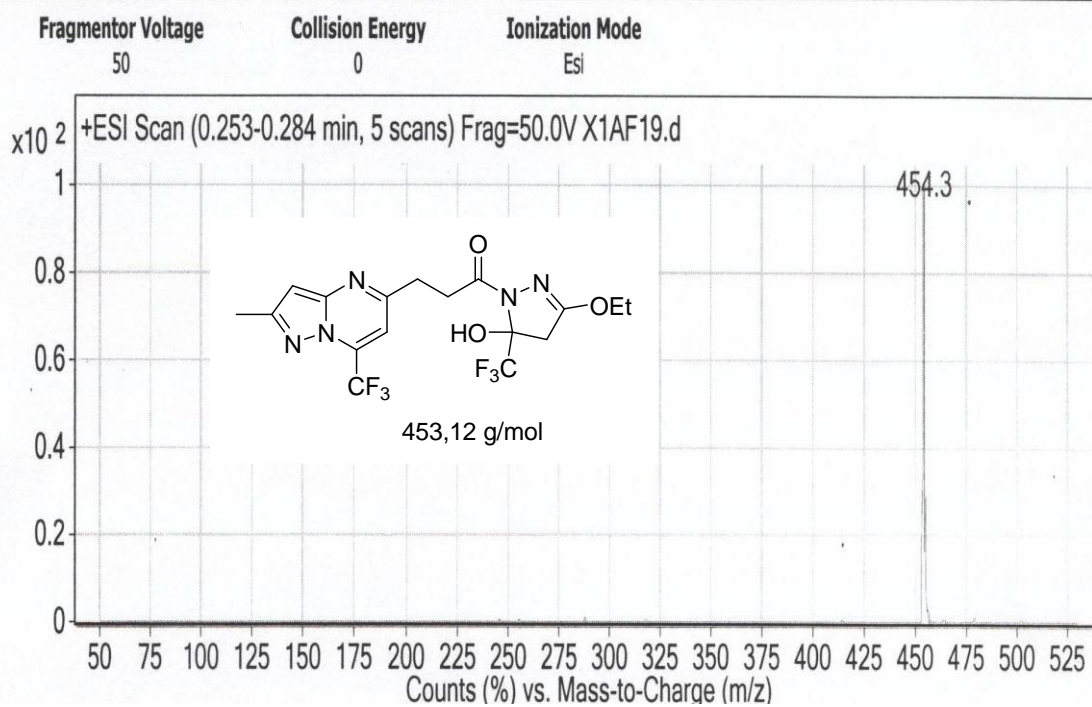


Figura 109: Espectro de massas do composto **5c**.

User Spectra

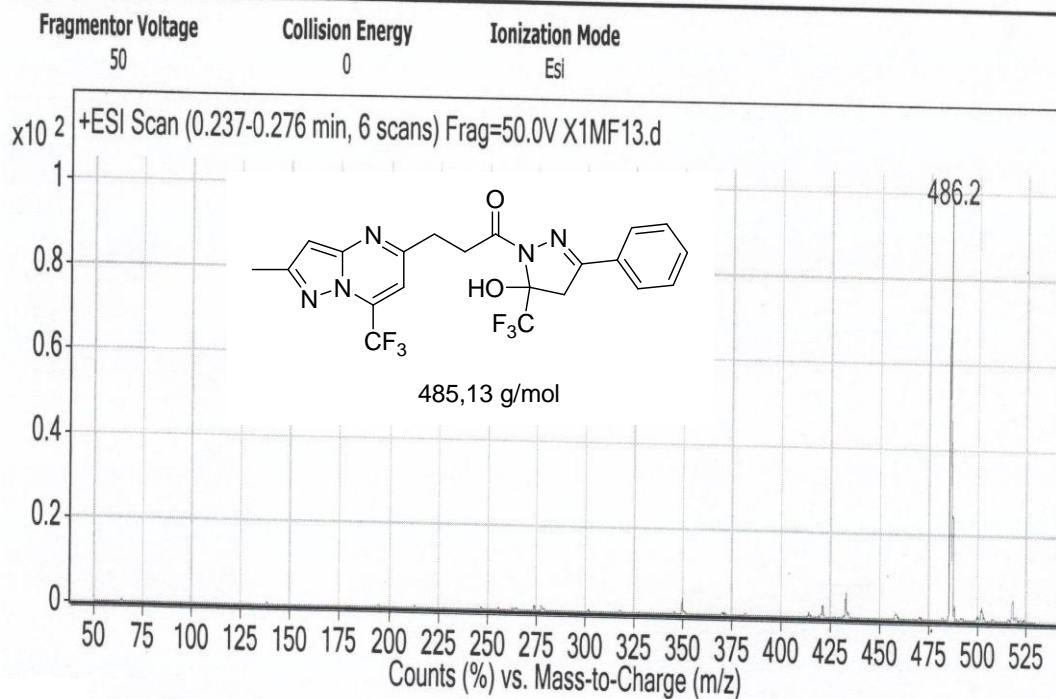


Figura 110: Espectro de massas do composto **5d**.

User Spectra

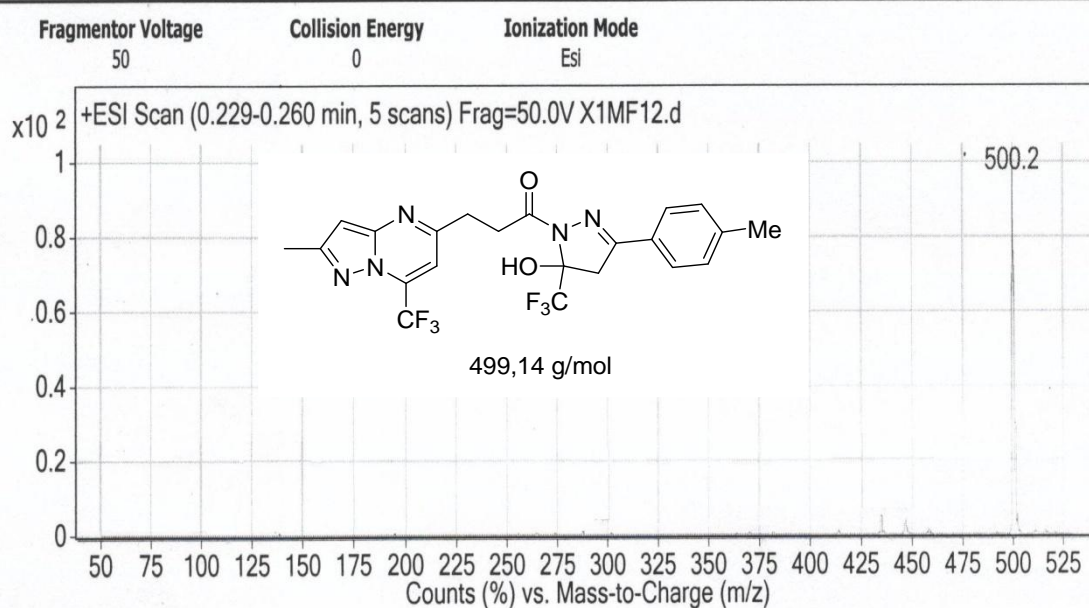


Figura 111: Espectro de massas do composto **5e**.

User Spectra

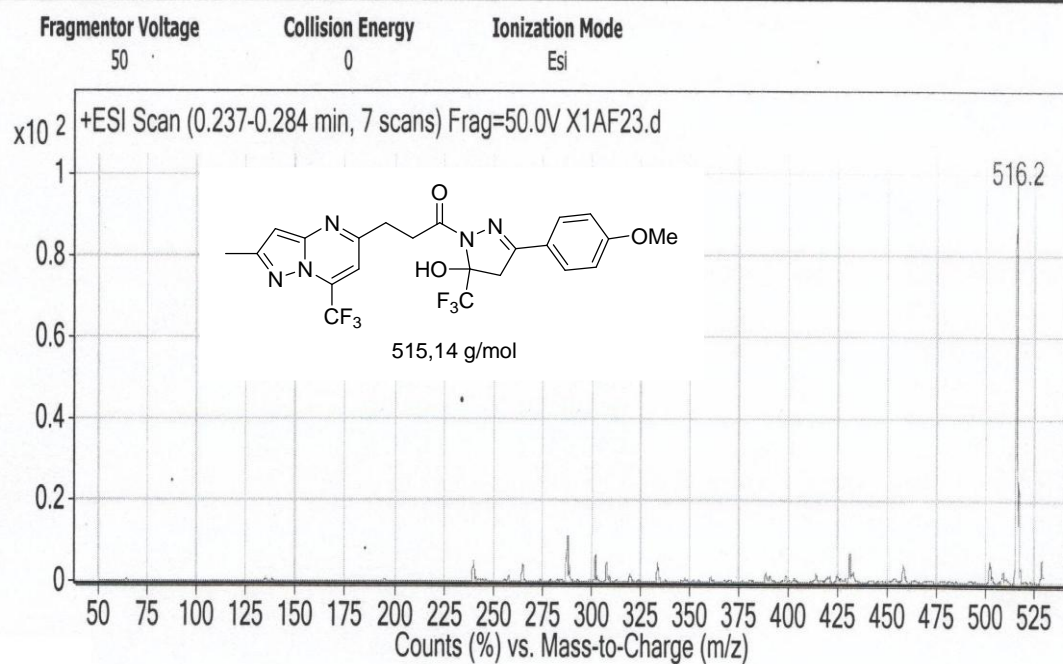


Figura 112: Espectro de massas do composto **5f**.

User Spectra

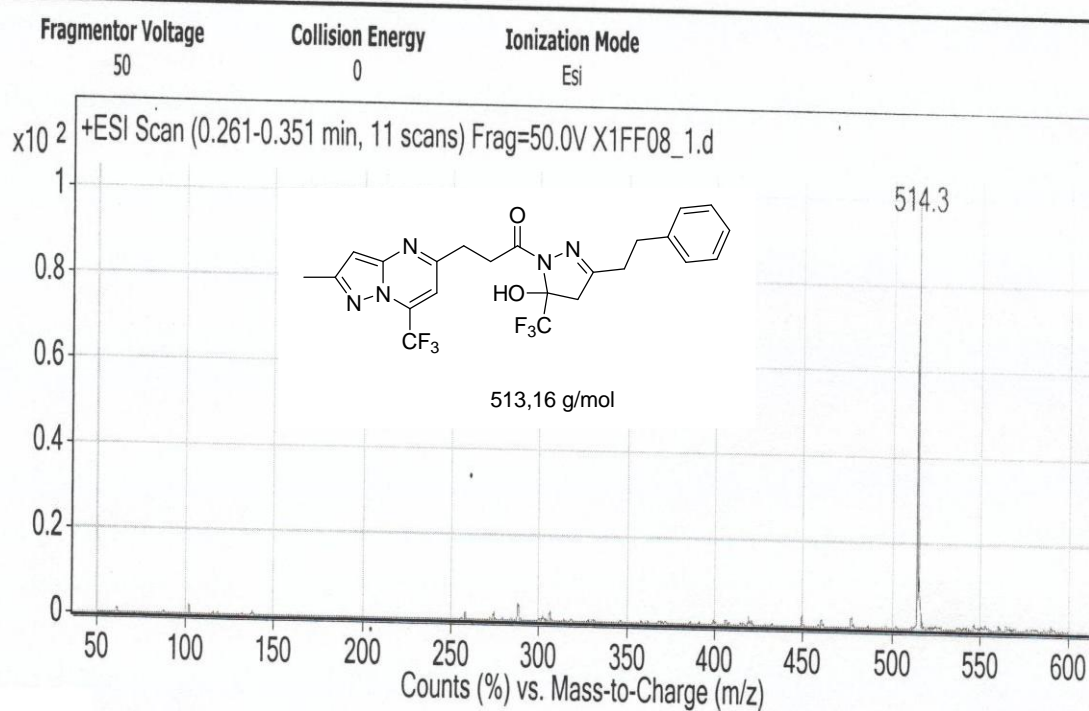


Figura 113: Espectro de massas do composto **5g**.

User Spectra

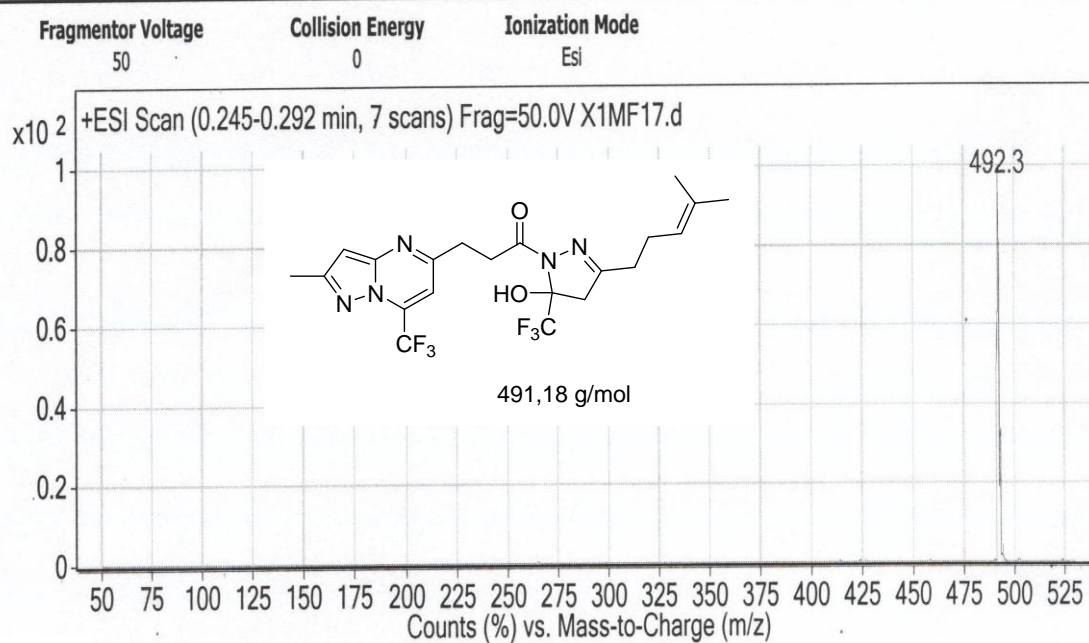


Figura 114: Espectro de massas do composto **5h**.

User Spectra

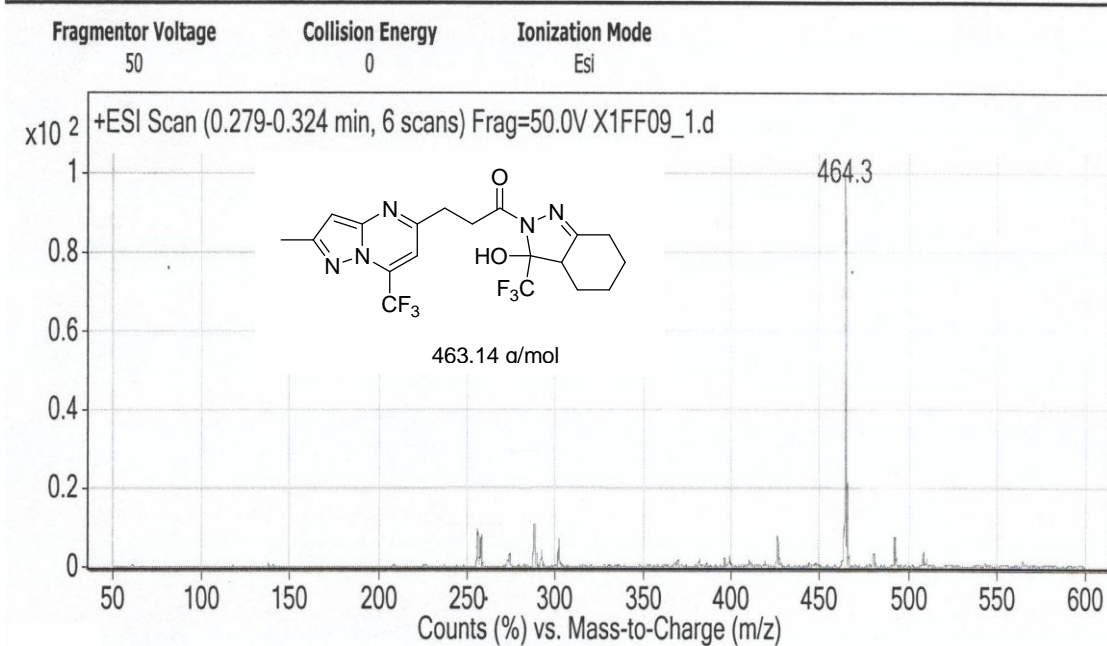


Figura 115: Espectro de massas do composto **5i**.

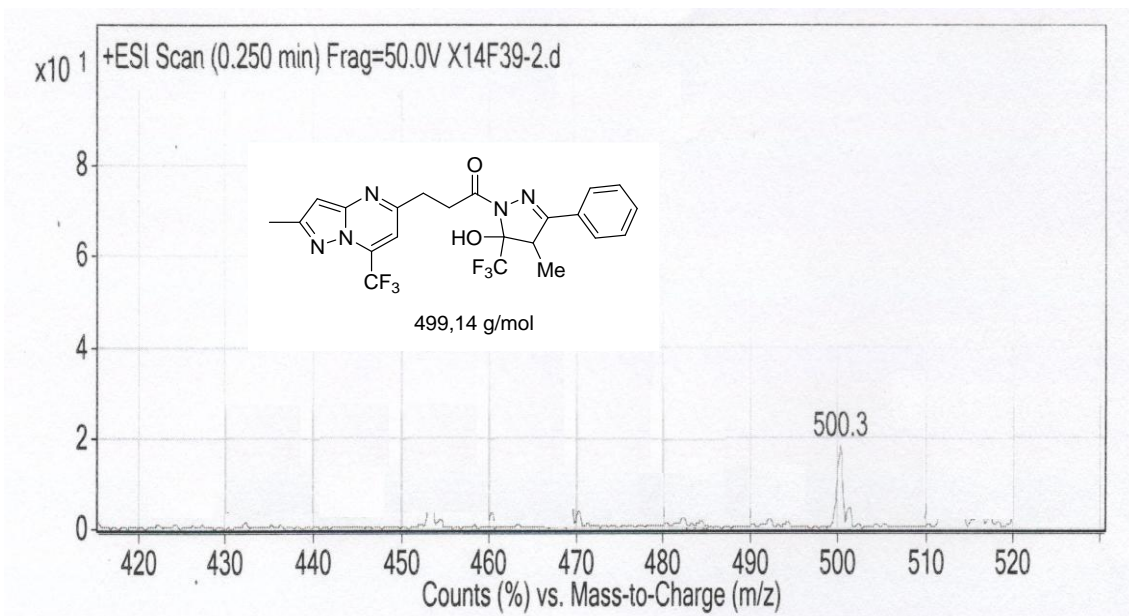


Figura 116: Espectro de massas do composto **5j**.

User Spectra

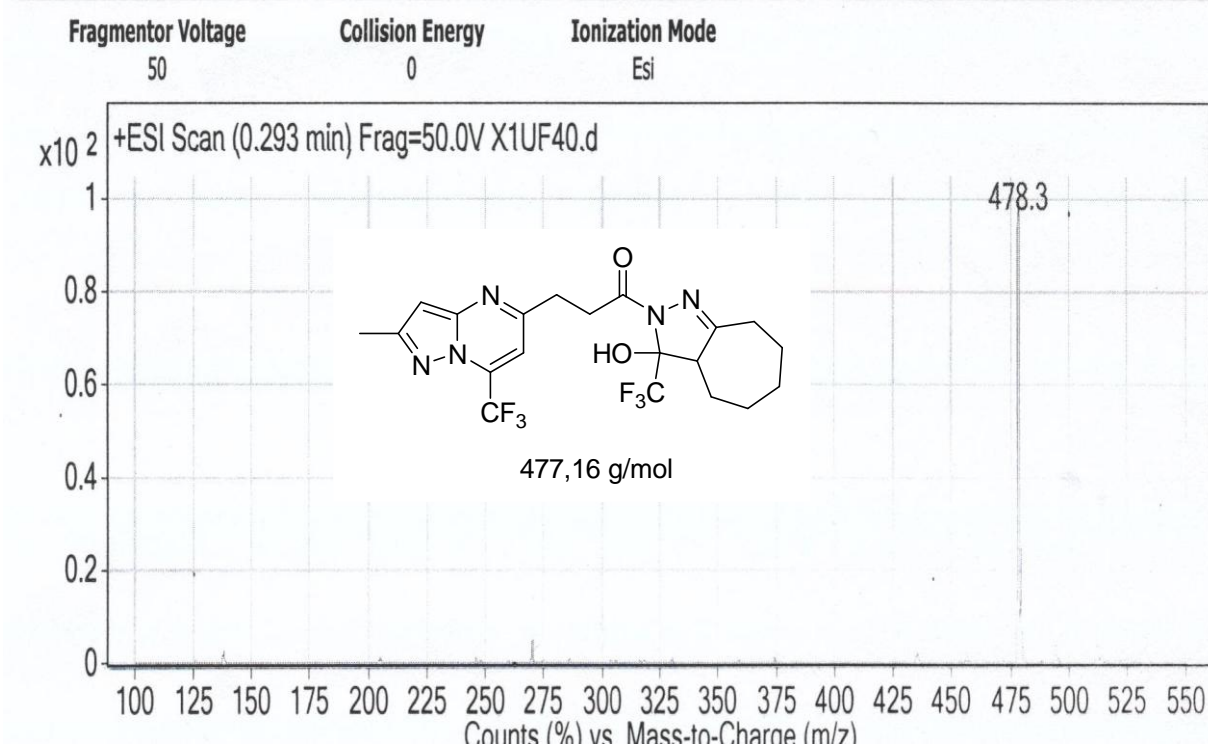


Figura 117: Espectro de massas do composto 5k.

User Spectra

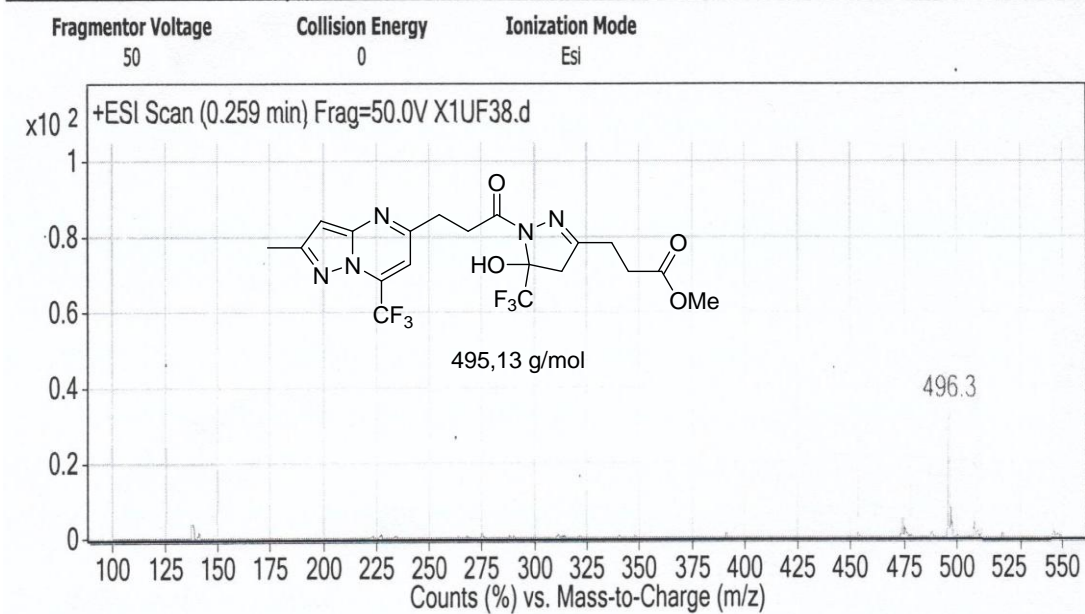


Figura 118: Espectro de massas do composto 5l.

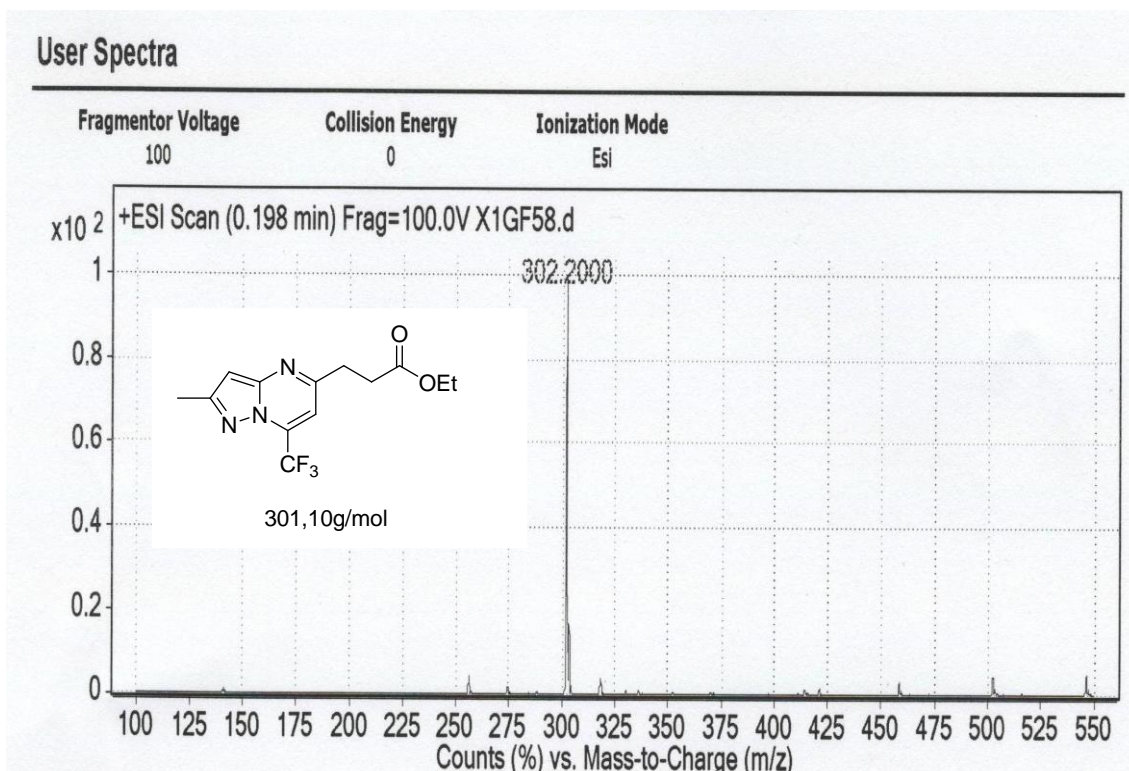


Figura 119: Espectro de massas do composto 6.

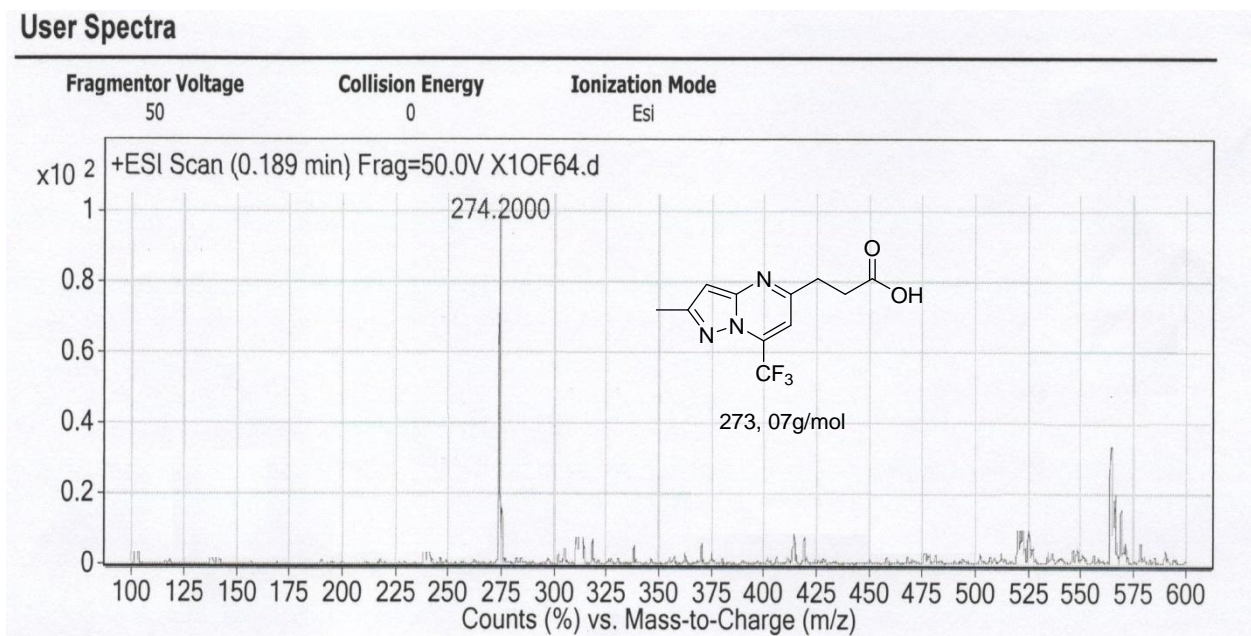


Figura 120: Espectro de massas do composto 7.