



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

**CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL NA SÍNTESE DE  
NOVOS SISTEMAS HETEROARIL-CUMARÍNICOS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Melissa Budke Rodrigues**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2014**

**CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL NA SÍNTESE DE  
NOVOS SISTEMAS HETEROARIL-CUMARÍNICOS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS**

*ELABORADA POR*

**MELISSA BUDKE RODRIGUES**

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

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

**SANTA MARIA**

**2014**

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

A comissão Examinadora, abaixo assinada,  
**APROVA** a Dissertação de Mestrado

**CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL NA SÍNTESE DE NOVOS  
SISTEMAS HETEROAROIL-CUMARÍNICOS TRIFLUORMETIL  
SUBSTITUÍDOS**

*ELABORADA POR:*  
**MELISSA BUDKE RODRIGUES**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso- Orientador- UFSM

---

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo- UNISC

---

Prof. Dr. Marco Aurélio Mostardeiro- UFSM

Santa Maria-RS 19 de março de 2014.

*“Tudo o que aparece em nosso caminho faz parte do processo evolutivo de cada indivíduo, nada acontece por acaso. A vida não faz nada, sem nenhuma finalidade. Todos os fatos que ocorrem, a cada momento, independente da situação, são porque temos condições de aproveitar e amadurecer.”*

*Maira B. Bento*

*Dedico esta dissertação a minha família, que sempre me apoiou na realização de todo o trabalho, e que apesar da distância, sempre estavam presentes no meu pensamento e coração. Amo muito vocês*

*Em especial, dedico este trabalho a uma pessoa que mesmo longe, me deu apoio nas horas mais difíceis, e que sempre estava disponível a me ajudar. A você, minha irmã Michelle Budke, que amo muito, por mais que não diga isso a você sempre.*

*Meu sincero agradecimento ao Prof. Helio Bonacorso, pela orientação, paciência, apoio durante o trabalho desenvolvido e pelas oportunidades oferecidas.*

## AGRADECIMENTOS

*Aos colegas de Laboratório Carson Wiethan, Tainara Calheiro, Franciele Líbero, Everton Pittaluga, Andrisia Junges e Letícia Barros, pelo apoio na realização deste trabalho e também pelo convívio diário no laboratório.*

*Em especial, aos colegas de laboratório Susiane Cavinato, Maiara Moraes e Fábio Luz pelas horas de descontração que tivemos juntos, por todo o auxílio prestado tanto na correção do trabalho quanto em sugestões para o seu desenvolvimento. Meu sincero agradecimento a vocês que me ajudaram nas horas mais difíceis.*

*Aos operadores de RMN, especialmente a Pâmela Vargas, pelo esforço, boa vontade e paciência no desenvolvimento dos espectros.*

*Aos professores Cleber A. Cechinel e Clarissa P. Fizzo pelas correções sugeridas no exame de qualificação.*

*Aos mais que amigos, Thaís Paz, Mariana Fontoura, Rodrigo Suñe, Iana Meira, David Martins, Celina Goes, Joseane Thaís, Jamile Brescovit, que sempre nas horas mais difíceis, sempre me deram força para continuar. Vocês são a minha grande alegria e força pra lutar e viver. Amo muito vocês, e tenham a certeza que carregarei vocês sempre no meu coração.*

*Aos operadores de Cromatografia, Liliâne Porte, Tiago Schwanz e o estagiário Bruno Hennemann pela paciência e disponibilidade de realizar as análises.*

*Aos alunos de iniciação científica ds laboratórios 2113 e 2114, Felipe Stefanello, Chaiene Belo, Gean dal Forno, Andrisia Junges e Pedro Quintana pelo auxílio durante a realização deste trabalho.*

*A coordenação do curso de pós-graduação, especialmente pelo secretário Ademir Sartori.*

*Ao CNPq, CAPES, FATEC pelo auxílio financeiro.*

## ÍNDICE

<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>XII</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>XVIII</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>XXI</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XXIII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>32</b>
2.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas.....	32
2.2. Síntese de Pirazóis.....	35
2.2.1 Ciclocondensação com hidrazinas.....	36
2.2.2 Ciclocondensação 1,3-dipolar.....	36
2.2.3 Reação de Nef.....	36
2.2.4 Síntese de Cianoacetilpirazóis.....	37
2.3 Síntese de Pirróis.....	40
2.3.1 Síntese de Paal-Knorr.....	40
2.3.2 Síntese de Hantzsch.....	40
2.3.3 Síntese de Cianoacetilpirróis.....	41
2.4. Síntese de Derivados Cumarínicos.....	44
2.4.1. Síntese de cumarinas via condensação de Knoevenagel.....	45
2.4.2. Síntese de cumarinas condensadas a anéis heterocíclicos nitrogenados.....	53
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>56</b>
3.1. Apresentação dos compostos.....	57
3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos.....	57
3.2 Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetilfurano e 2-Acetiltiofeno.....	58
3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas ( <b>5a-e</b> ).....	58
3.4. Síntese de 1-Cianoacetil-pirazóis ( <b>6a-e</b> ).....	60
3.5. Síntese de 2-Cianoacetil-1-metilpirrol ( <b>12</b> ).....	67
3.6. Reação de Condensação de Compostos Contendo Centros Metilênicos Ativos com Aldeídos Salicílicos Substituídos (Condensação de Knoevenagel).....	70

3.6.1 Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromenos ( <b>8a-d</b> ).....	70
3.6.1.1 Identificação dos compostos <b>8a-d</b> .....	74
3.6.1.1.1 Análise de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	74
3.6.1.1.2 Espectroscopia no Infravermelho.....	77
3.6.2 Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-onas ( <b>9a-d</b> ).....	79
3.6.2.1 Identificação dos compostos <b>9a-d</b> .....	81
3.6.2.1.1 Análise de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	81
3.6.2.1.2 Espectroscopia no Infravermelho.....	86
3.6.2.1.3 Espectrometria de massas para os compostos <b>9a-d</b> .....	89
3.6.2.2 Difração de Raios-X para o Composto 6-Nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ).....	91
3.6.3 Reação de Obtenção dos Compostos 3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona( <b>14a-e</b> ). ....	92
3.6.3.1 Identificação dos compostos <b>14a-e</b> .....	95
3.6.3.1.1 Análise de RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H}.....	95
3.6.3.1.2 Espectroscopia no Infravermelho.....	101
3.6.3.2.3 Espectrometria de massas para os compostos <b>14a-e</b> . ....	103
3.6.3.2 Difração de Raios-X para o Composto 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	105
3.6.4 Mecanismo proposto para a síntese de derivados de iminocumarinas ( <b>18</b> e <b>13</b> ) e cumarinas ( <b>9</b> e <b>14</b> ).....	106
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	<b>109</b>
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>111</b>
5.1. Equipamentos.....	111
5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	111
5.1.2. Cromatografia Gasosa-CG/EM.....	112
5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). ....	112
5.1.4.Ponto de Fusão.....	113
5.1.5. Análise Elementar.....	113
5.1.6 Difração de Raios-X.....	113
5.1.7 Espectroscopia no Infravermelho.....	113
5.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....	114

5.2.1 Reagentes.....	114
5.2.2 Solventes.....	114
5.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	115
5.3.1. Síntese de Acetais ( <b>2</b> ).....	115
5.3.2. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas( <b>5a-e</b> ).....	115
5.3.3. Síntese de 1-cianoacetilpirazol ( <b>6a-e</b> ).....	116
5.3.4. Síntese de 2-cianoacetil-1-metilpirrol ( <b>12</b> ).....	119
5.3.5. Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromenos ( <b>8a-d</b> ).....	120
5.3.6. Síntese de 3-(3-Metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9a-d</b> ).....	123
5.3.7. Síntese de 3-(1-Metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromeno ( <b>14ae</b> ).....	126
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>131</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>137</b>
<b>ANEXO II.....</b>	<b>153</b>
<b>ANEXO III.....</b>	<b>160</b>
<b>ANEXO IV.....</b>	<b>167</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de aminoácidos e vitaminas que contém heterociclos em suas estruturas.....	25
<b>Figura 2.</b> Classes heterocíclicas contendo átomos de oxigênio e nitrogênio ...	26
<b>Figura 3.</b> Fármacos que contém em sua estrutura pirróis e pirazóis .....	26
<b>Figura 4.</b> Compostos que contém em sua estrutura cumarinas. ....	28
<b>Figura 5.</b> Exemplo de condensação de Knoevenagel. ....	28
<b>Figura 6.</b> Centros de reatividade das 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas. ....	32
<b>Figura 7.</b> Centros de reatividade da Cianoacetohidrazida.....	38
<b>Figura 8.</b> Exemplo de reação de Knoevenagel.....	46
<b>Figura 9.</b> Estrutura dos compostos <b>1,3,4,7,10</b> e <b>11</b> obtidos comercialmente. ..	56
<b>Figura 10.</b> Estrutura para os compostos <b>2,5,6</b> e <b>12</b> sintetizados.....	56
<b>Figura 11.</b> Estrutura dos compostos <b>8, 9,13,14</b> .....	57
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 4-metóxi-1,1,1-triflúor-pent-3-en-2-ona ( <b>5a</b> ) registrado a 200 MHz em CDCl <sub>3</sub> .....	60
<b>Figura 13.</b> Numeração para os compostos <b>6a-e</b> .....	63
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 1-cianoacetilpirazol ( <b>6a</b> ), registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	64
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 1-cianoacetilpirazol ( <b>6a</b> ), registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	66
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol ( <b>12</b> ) registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	68
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol ( <b>12</b> ), registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	69
<b>Figura 18.</b> Numeração para os compostos <b>8a-d</b> . ....	74
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromeno ( <b>8b</b> ) registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....	75
<b>Figura 20.</b> Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromeno ( <b>8b</b> ).....	77

<b>Figura 21.</b> Expansão do espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromeno ( <b>8b</b> ). .....	78
<b>Figura 22.</b> Numeração para os compostos <b>9a-d</b> . .....	81
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ) registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	82
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ) registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	84
<b>Figura 25.</b> Espectro de HMBC para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona <b>9b</b> . .....	86
<b>Figura 26.</b> Espectro de infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	87
<b>Figura 27.</b> Expansão do espectro de infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	88
<b>Figura 28.</b> Sobreposição dos espectros de infravermelho para a pirazolil-iminocumarina <b>8b</b> e pirazolil-cumarina <b>9b</b> . .....	89
<b>Figura 29.</b> Espectro de massas (CG-EI) para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	90
<b>Figura 30.</b> ORTEP do composto 6-Nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	92
<b>Figura 31.</b> Numeração para os compostos <b>14a-e</b> . .....	96
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ) registrado a 400 MHz, em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	97
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ) registrado a 400 MHz em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	99
<b>Figura 34.</b> Espectro de HMBC para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ). .....	100

- Figura 35.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**)..... 101
- Figura 36.** Expansão para o espectro de Infravermelho do composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**)..... 102
- Figura 37.** Espectro de Massas (CG-EI) para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**). ..... 103
- Figura 38.** ORTEP para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona **14c**. ..... 105
- Figura 39.** Mecanismo proposto para as reações de obtenção dos compostos **8,9,13** e **14**. ..... 107
- Figura 40.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 1-Cianoacetil-3-(furan-2-il)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**), registrado a 200 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 138
- Figura 41.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto 1-Cianoacetil-3-(tiofen-2-il)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6d**), registrado a 200 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 139
- Figura 42.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto 1-Cianoacetil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6e**), registrado a 200 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 140
- Figura 43.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8a**), registrado a 600 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 141
- Figura 44.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8b**), registrado a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 142
- Figura 45.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8c**). ..... 143
- Figura 46.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**), registrado a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 144
- Figura 47.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9b**), registrado a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>. ..... 145

- Figura 48.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9c**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 146
- Figura 49.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9d**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 147
- Figura 50.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14a**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 148
- Figura 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1*H*-pirrol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14b**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 149
- Figura 52.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**) registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 150
- Figura 53.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**10c**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 150
- Figura 54.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14d**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 151
- Figura 55.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14e**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ . ..... 152
- Figura 56.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**)..... 154
- Figura 57.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(2-tienil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6d**). ..... 154
- Figura 58.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6e**). .. 155
- Figura 59.** Espectro de massas para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**). ..... 155

- Figura 60.** Espectro de massas para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9b**)..... 156
- Figura 61.** Espectro de massas para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9c**)..... 156
- Figura 62.** Espectro de massas para o composto 6-metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9d**)..... 157
- Figura 63.** Espectro de massas para o composto 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14a**). ..... 157
- Figura 64.** Espectro de massas para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14b**)..... 158
- Figura 65.** Espectro de massas para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**)..... 158
- Figura 66.** Espectro de massas para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14d**). ..... 159
- Figura 67.** Espectro de massas para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14e**)..... 159
- Figura 68.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8a**). ..... 161
- Figura 69.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**8b**). ..... 161
- Figura 70.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-Bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8c**). ..... 162
- Figura 71.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**)..... 162
- Figura 72.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9b**). ..... 163

- Figura 73.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9c**)..... 163
- Figura 74.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14a**)..... 164
- Figura 75.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14b**). ..... 164
- Figura 76.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**)..... 165
- Figura 77.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14d**)..... 165
- Figura 78.** Espectro de Infravermelho para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14e**)..... 166

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Propriedades físicas dos compostos <b>6a-e</b> . .....	62
<b>Tabela 2.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>6c-e</b> . .....	64
<b>Tabela 3.</b> Dados de RMN <sup>13</sup> C para os compostos <b>6a-e</b> . .....	67
<b>Tabela 4.</b> Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa do composto <b>12</b> . .....	68
<b>Tabela 5.</b> Condições reacionais testadas para a obtenção de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2-imino-2 <i>H</i> -cromeno ( <b>8b</b> ).....	71
<b>Tabela 6.</b> Fórmula e Massa Molecular, Ponto de Fusão e Rendimento para os compostos <b>8a-d</b> .....	73
<b>Tabela 7.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>8a-d</b> . .....	76
<b>Tabela 8.</b> Dados de Espectroscopia de Infravermelho para os compostos <b>8a-d</b> .....	79
<b>Tabela 9.</b> Fórmula e Massa Molecular, Pontos de Fusão e Rendimentos para os compostos <b>9a-d</b> .....	80
<b>Tabela 10.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>9a-d</b> . .....	83
<b>Tabela 11.</b> Dados de RMN <sup>13</sup> C para os compostos <b>9a-d</b> .....	85
<b>Tabela 12.</b> Dados de Infravermelho para os compostos <b>9a-d</b> .....	88
<b>Tabela 13.</b> Dados de caracterização dos compostos <b>14a-e</b> . .....	94
<b>Tabela 14.</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H para os compostos <b>14a-e</b> . .....	97
<b>Tabela 15.</b> Dados de RMN <sup>13</sup> C para os compostos <b>14a-e</b> .....	99
<b>Tabela 16.</b> Dados de Infravermelho para os compostos <b>14a-e</b> .....	102
<b>Tabela 17.</b> Dados Cristalográficos de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	168
<b>Tabela 18.</b> Coordenadas atômicas (x 10 <sup>4</sup> ) e parâmetros de deslocamento isotrópicos (A <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ).....	169
<b>Tabela 19.</b> Comprimentos de ligação [A] e ângulos [°] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). ..	170
<b>Tabela 20.</b> Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). ..	172
<b>Tabela 21.</b> Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10 <sup>4</sup> ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos (A <sup>o2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) de 6-	

	nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)- 2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ).....	173
<b>Tabela 22.</b>	Ângulos de torção [ ° ] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5- diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>9b</b> ). .....	173
<b>Tabela 23.</b>	Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> - cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	176
<b>Tabela 24.</b>	Coordenadas atômicas (x 10 <sup>4</sup> ) e parâmetros de deslocamento isotrópicos (A <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) de 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	177
<b>Tabela 25.</b>	Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> - cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	177
<b>Tabela 26.</b>	Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> - pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	180
<b>Tabela 27.</b>	Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10 <sup>4</sup> ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos (A <sup>2</sup> x 10 <sup>3</sup> ) de 6- bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>14c</b> ). .....	181
<b>Tabela 28.</b>	Ângulos de torção [ ° ] de 6-bromo-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)-2 <i>H</i> - cromen-2-ona ( <b>14c</b> ).....	181

## SIGLAS E ABREVIATURAS

OLED: Organic Light Emitting Diodos

Col.: colaboradores

Nef: Reação orgânica desenvolvida por John Ulric Nef, que utiliza hidrólise ácida de um sal de um nitroalcano primário ou secundário a um aldeído ou cetona.

DMF: Dimetilformamida

RMN  $^1\text{H}$ : Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ : Ressonância Magnética Nuclear de Carbono desacoplado de núcleos de hidrogênio.

CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada com espectrômetro de massas

$\text{CDCl}_3$ : Clorofórmio deuterado

TMS: trimetilsilano

Hz: Hertz

Ph: fenila

$\text{DMSO-}d_6$ : dimetilsulfóxido deuterado

$J$ : constante de acoplamento

ppm: partes por milhão

min: minuto

CCD: Cromatografia de Camada Delgada

$\delta$ : deslocamento químico

RMN 2D: Ressonância Magnética Nuclear em duas Dimensões

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

$^1J$ : Constante de Acoplamento em uma ligação

$^2J$ : Constante de Acoplamento em duas ligações

dd: duplo duplete

td: triplo duplete

d: duplete

s: simpleto

t: tripleto

Rend.: Rendimento

p.f: ponto de fusão

Comp.: Composto

## RESUMO

CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL NA SÍNTESE DE NOVOS SISTEMAS  
HETEROAROIL-CUMARÍNICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS

**Autora: Melissa Budke Rodrigues**

**Orientador Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso**

Objetivando verificar a influência da presença do grupo trifluormetila e da classe heterocíclica precursora na síntese de heteroaril cumarinas, esta dissertação apresenta primeiramente a otimização de uma metodologia para a obtenção de 1-cianoacetilpirazóis (**6**), já descritos na literatura. Utilizando como reagentes cianoacetohidrazida (**4**) e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**5**),  $[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{COR}(\text{R}^1)]$ , onde  $\text{R} = \text{Me, Et}$ ;  $\text{R}^1 = \text{Me, Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-fúril e 2-tienil}$ ], foi possível obter com a metodologia mencionada acima, três exemplares inéditos de 3-alkil(aril/heteroaril)-1-cianoacetilpirazolininas (**6**) com rendimentos de 88% a 92%.

Em uma etapa posterior, visando à obtenção de heteroaril cumarinas, realizou-se a síntese de uma série inédita composta de quatro exemplares de 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromenos (**8**) através de reações de condensação do tipo Knoevenagel. Este procedimento envolveu reações de 3-metil-1-cianoacetil-pirazolina (**6a**) e quatro aldeídos salicílicos polisubstituídos (**7**) na presença de solução etanólica de NaOH 15% em etanol e com rendimentos de 50% a 78%.

Uma vez que os iminocromenos **8** apresentaram uma baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos e difícil caracterização através dos métodos usuais de análise estrutural, reações de derivatização de **8** foram realizadas utilizando solução de ácido clorídrico 36% em etanol. Estas reações de hidrólise do grupo imino levaram a obtenção de quatro exemplares de novas pirazolil-cumarinas trifluormetil substituídas **9** com rendimentos de 80% a 91%.

Finalmente, foram conduzidas reações visando à obtenção de compostos cumarínicos não trifluormetilados e a partir da classe heterocíclica dos pirróis. Seguindo a mesma metodologia para obtenção de **8** e **9**, foram utilizados como precursores 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) e cinco aldeídos salicílicos (**7**), resultando

diretamente em cinco compostos pirrolil-cumarínicos **14** com rendimentos de 40% a 60%. Os intermediários sintéticos pirrolil-iminocumarinas **13**, análogos a **8**, não puderam ser isolados devido à pequena quantidade formada durante as reações. Na maioria dos casos, os compostos **13** foram total e espontaneamente convertidos aos compostos cumarínicos correspondentes **14**, em passo reacional único. Mesmo assim, procurando garantir a total conversão dos compostos **13** às cumarinas **14**, adotou-se procedimento de conversão análogo ao utilizado para a síntese das cumarinas **9** a partir de **8**, ou seja, aquecimento em solução de ácido clorídrico 36% em etanol.

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia de NMR de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  uni- e bidimensionais, 2D HMBC, espectroscopia no Infravermelho, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), Difração de Raios-X e espectrometria de massa de alta resolução (HRMS). A pureza de todos compostos inéditos foi determinada via Análise Elementar - CHN.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA**  
**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA**  
**SANTA MARIA, MARÇO DE 2014.**

## ABSTRACT

## KNOEVENAGEL CONDENSATION IN THE SYNTHESIS OF NEW HETEROAROYL-TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED COUMARINS SYSTEMS

**Author: Melissa Budke Rodrigues**

**Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso**

With the aim to verify the influence of the presence of the trifluoromethyl group and the heterocyclic precursor in the heteroaroyl-coumarin synthesis, this dissertation describes firstly a methodology optimization to obtain some 1-cyanoacetylpyrazoles (**6**) described in the literature. Using cyanoacetohydrazide (**4**) and 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**5**),  $[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{COR}(\text{R}^1)]$ , where  $\text{R} = \text{Me, Et}$ ;  $\text{R}^1 = \text{Me, Ph, 4-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-furyl e } 2\text{-thienyl}$ ], as the reagents, it was possible to obtain three novel examples of 3-alkyl(aryl/heteroaryl)-1-cyanoacetylpyrazolines (**6**) employing the above cited methodology in 88 – 92 % yields.

In a subsequent step, aiming to obtain the target compounds, it was performed the synthesis of a new series of 3-(5-hydroxy-3-methyl-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonyl)-2-imine-2*H*-chromenes (**8**) (4 examples) by Knoevenagel reaction type. This procedure involved reactions of 3-methyl-1-cyanoacetyl-pyrazoline (**6a**) and four polysubstituted salicylic aldehydes (**7**), in presence of ethanolic solution of NaOH 15% in ethanol, in 50 – 78 % yields.

Since the 2-imine-2*H*-chromenes (**8**) had poor solubility in many organic solvents and difficulty to characterize using the conventional methods of structural analysis, it was decided to perform a derivatization reaction of compounds **8**, which employed aqueous hydrochloric acid 36% in ethanol. This imino group hydrolysis reaction conducted to the new series of trifluoromethyl substituted pyrazolyl-coumarins **9** (4 examples) in 80 – 91 % yields.

Finally, reactions to obtain heteroaroyl-coumarins in absence of the trifluoromethyl group and from a pyrrol nucleus were performed. According to the same methodology used to obtain pyrazolyl-coumarins **8** and **9**, now it was used 2-cyanoacetyl-1-methylpyrrole (**12**) and five salicylic aldehydes (**7**), as precursors, resulting directly in a new series of five pyrrolyl-coumarins **14** in 40 – 60 % yields. The most of synthetic pyrrolyl-iminocoumarin intermediates **13** (analogous to **8**), were not

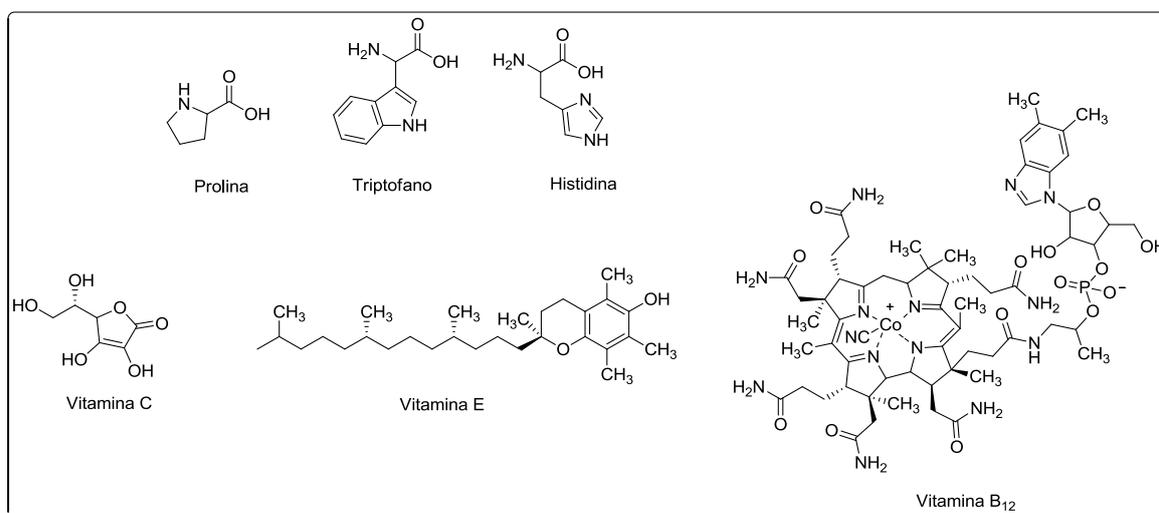
isolated due to the formation of small amount of this product in some cases. In the most of cases compounds **13** are spontaneous converted into coumarins **14** at the first step of the reaction. However, aiming the total conversion of **13** into **14**, it was adopted the same conversion method of **8** into **9**, i.e., heating compounds **13** in aqueous hydrochloric acid 36% in ethanol.

The compounds were characterized by uni- and bidimensional NMR Espectroscopy of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  and 2D HMBC, Infra-red Espectroscopy, Gas Chromatography Coupled of Mass Espectroscopy (GC-MS), X-Ray Diffraction, High Resolution Mass Spectrometry (HRMS). The purity of all new compounds was determined by CHN Elemental Analysis.

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA  
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY  
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY  
SANTA MARIA, MARCH 2014.**

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

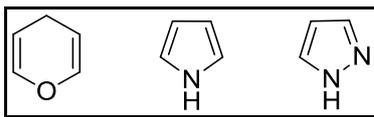
Compostos heterocíclicos estão amplamente distribuídos na natureza e são essenciais para a vida, pois desempenham um papel importante no metabolismo de todas as células vivas. Por exemplo, as bases pirimidina e purina presentes no material genético do DNA, os aminoácidos essenciais prolina, histidina e triptofano, e as vitaminas C, E e B<sub>12</sub>, possuem em suas estruturas, heteroátomos em cadeias cíclicas (Figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Exemplos de aminoácidos e vitaminas que contêm heterociclos em suas estruturas.

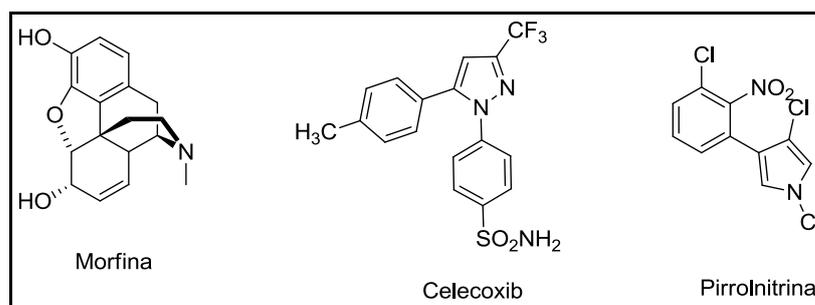
Além de possuir aplicações em praticamente todos os campos da ciência e natureza, como fotossíntese, pesticidas, corantes, agentes fluorescentes e cosméticos, os compostos heterocíclicos estão envolvidos em um grande número de reações, o que facilita sua obtenção tanto sinteticamente quanto naturalmente. Estes compostos dominam a Química Orgânica moderna com pelo menos 55% das publicações dedicadas a esta área, devido a sua grande importância principalmente nas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia.<sup>1,2</sup>

Dentre os compostos heterocíclicos existentes, destacam-se os compostos contendo nitrogênio e oxigênio, mais especificamente os piranos, pirazóis e pirróis, classe de compostos explorada neste trabalho (Figura 2):



**Figura 2.** Classes heterocíclicas contendo átomos de oxigênio e nitrogênio

A maioria dos fármacos conhecidos (antibióticos, neurotrópicos, cardiovasculares, anticarcinogênicos etc.) possuem em suas estruturas heterociclos,<sup>2</sup> como por exemplo o Celecoxib, utilizado como anti-inflamatório que possui em sua estrutura um anel pirazólico, e a Morfina empregada como analgésico, que contém um ciclo nitrogenado, conforme Figura 3. O anel do pirrol, embora não muito comum na natureza, ocorre em alguns produtos naturais importantes. Poucos antibióticos contêm o anel pirrólico em sua estrutura, entre os quais está a pirrolnitrina.<sup>1</sup>



**Figura 3.** Fármacos que contêm em sua estrutura pirróis e pirazóis

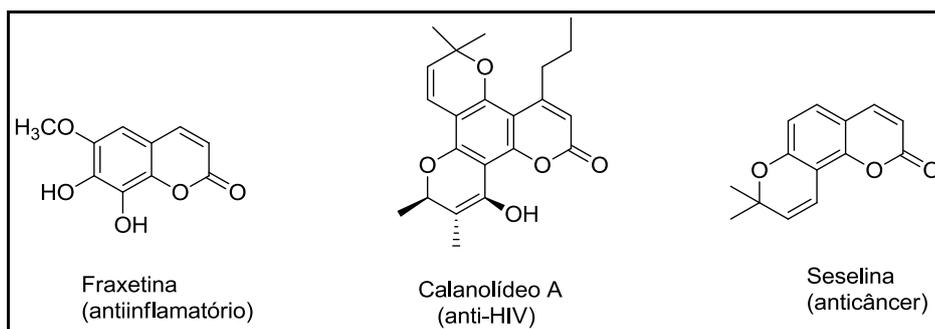
O nosso grupo de pesquisa, o NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos), vem utilizando ao longo do tempo um dos melhores métodos para introduzir um grupo trifluormetil em heterociclos, através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos originários de reações de trifluoracetilação de enol éteres e acetais com anidrido trifluoracético, em um único passo reacional.<sup>3-8</sup> Nos últimos anos, técnicas de inserção de grupos trifluormetilados estão sendo realizadas em heterociclos como pirazóis, o que os torna importantes sinteticamente devido as inúmeras propriedades destes heterociclos e também as propriedades existentes dos grupos trifluormetil, o que inclui uma maior lipofilicidade, permeabilidade nas membranas celulares e aumento da potência de moléculas bioativas.<sup>9a-e</sup> Esta lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas

biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas das novas drogas.<sup>9f</sup>

Os piranos, dentre os quais se destacam os cromenos (benzopiranos), são heterociclos que estão presentes em muitos compostos com atividades biológicas importantes. Os benzopiranos possuem em sua estrutura o anel benzeno fundido a um anel pirano, com vários níveis de saturação e de oxidação, o que inclui *4H*-cromenos e *2H*-cromenos. Devido as suas características estruturais, ocupa um lugar importante na química de produtos naturais e química orgânica sintética, além de possuir diversas propriedades como anticancerígenas, anti-inflamatória, anticoagulante e vasodilatadora.<sup>10</sup>

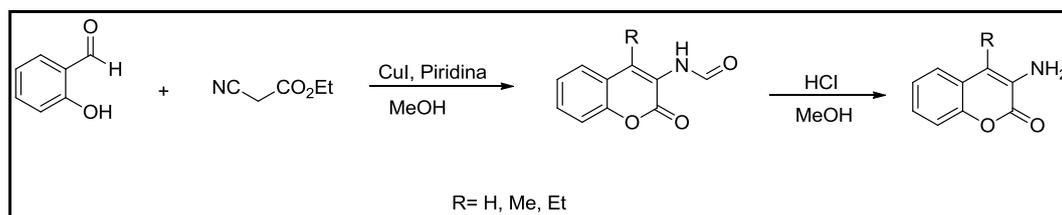
Dentre os benzopiranos, encontram-se as cumarinas ou cromenonas, compostos bastante empregados em diversas áreas. Estes compostos estão presentes em uma ampla variedade de aplicações como: agentes fixadores de perfumes, aditivos em alimentos, tabaco e bebidas, medicamentos, além de serem encontradas em diversos metabólitos secundários de plantas, como em raízes, folhas e sementes.<sup>11</sup> Em diversos trabalhos científicos encontram-se estudos em relação a fluorescência destes compostos, onde mudanças nos grupos presentes no anel aromático podem influenciar na maior ou menor fluorescência, e com isso, estes podem ser utilizados como camadas em Organic Light Emitting Diodes (OLED). Sanap e col. em 2012,<sup>12</sup> sintetizaram uma série de cumarinas, estudando os efeitos dos substituintes presentes no anel aromático e sua influência na fluorescência dos compostos.

As cumarinas podem ser obtidas tanto naturalmente quanto sinteticamente, sendo que naturalmente esta é derivada do ácido cinâmico,<sup>13</sup> enquanto que sinteticamente, pode ser obtida por uma grande variedade de reações envolvendo diversos tipos de catalisadores e precursores. Na Figura 4, encontram-se alguns compostos com atividade biológica que possuem em sua estrutura anéis cumarínicos.



**Figura 4.** Compostos que contém em sua estrutura cumarinas.

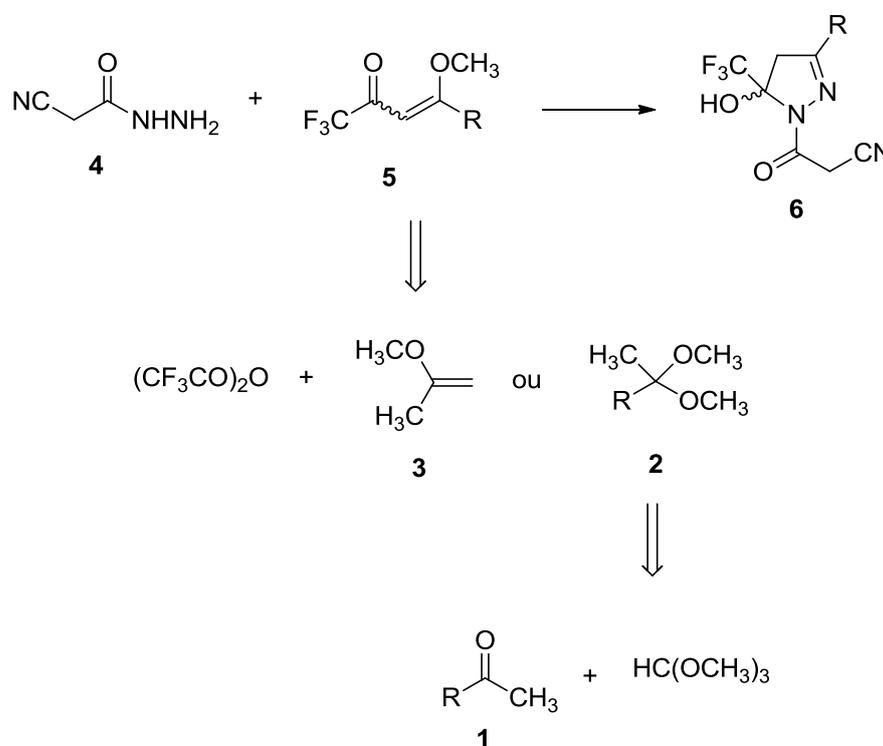
Dentre os métodos sintéticos utilizados para a obtenção destes compostos, encontra-se a reação de Knoevenagel, onde é possível obter cumarinas por meio de precursores que contenham centros metilênicos ativos que atuam como nucleófilos, e aldeídos aromáticos que atuam como eletrófilos, utilizando aminas como catalisadores (Figura 5). Esta síntese surgiu como uma modificação da condensação de Doebner, que utilizava dois compostos carbonílicos sendo um deles o ácido malônico, na presença de piridina.



**Figura 5.** Exemplo de condensação de Knoevenagel.<sup>14</sup>

Assim, considerando que (i) os compostos cumarínicos são muito importantes devido a sua ampla variedade de aplicações e largo espectro de atividades biológicas, (ii) vários compostos heterocíclicos nitrogenados, incluindo pirazóis e pirróis, também possuem uma ampla aplicabilidade em diversos setores da química pura e aplicada, (iii) importância da inserção de grupos CF<sub>3</sub> em heterociclos, tornando-os sintética e estruturalmente atrativos devido à mudanças nas suas propriedades farmacológicas e, finalmente (iii) heterociclos trifluormetilados estão pouco relacionados a estudos envolvendo compostos cumarínicos, sendo que os exemplos desenvolvidos na presente dissertação ainda não são relatados na literatura pertinente, propõe-se os seguintes objetivos para esta dissertação:

- 1- Realizar a otimização das condições reacionais publicadas anteriormente para obtenção de 1-cianoacetil-pirazóis **6**, envolvendo os precursores cianoacetohidrazida (**4**) e 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**5**) e após aplicar esta nova metodologia na síntese de novos sistemas cianoacetil-pirazolínicos (**6**) (Esquema 1). Salienta-se que as vinil cetonas (**5**) serão obtidas a partir de reações de trifluoracetilação do enoléter (**3**) (obtido comercialmente) ou dos acetais (**2**) com anidrido trifluoracético e os acetais (**2**) serão obtidos através de reações das cetonas (**1**) com ortoformiato de trimetila conforme já descrito na literatura.<sup>6,7,18</sup>.

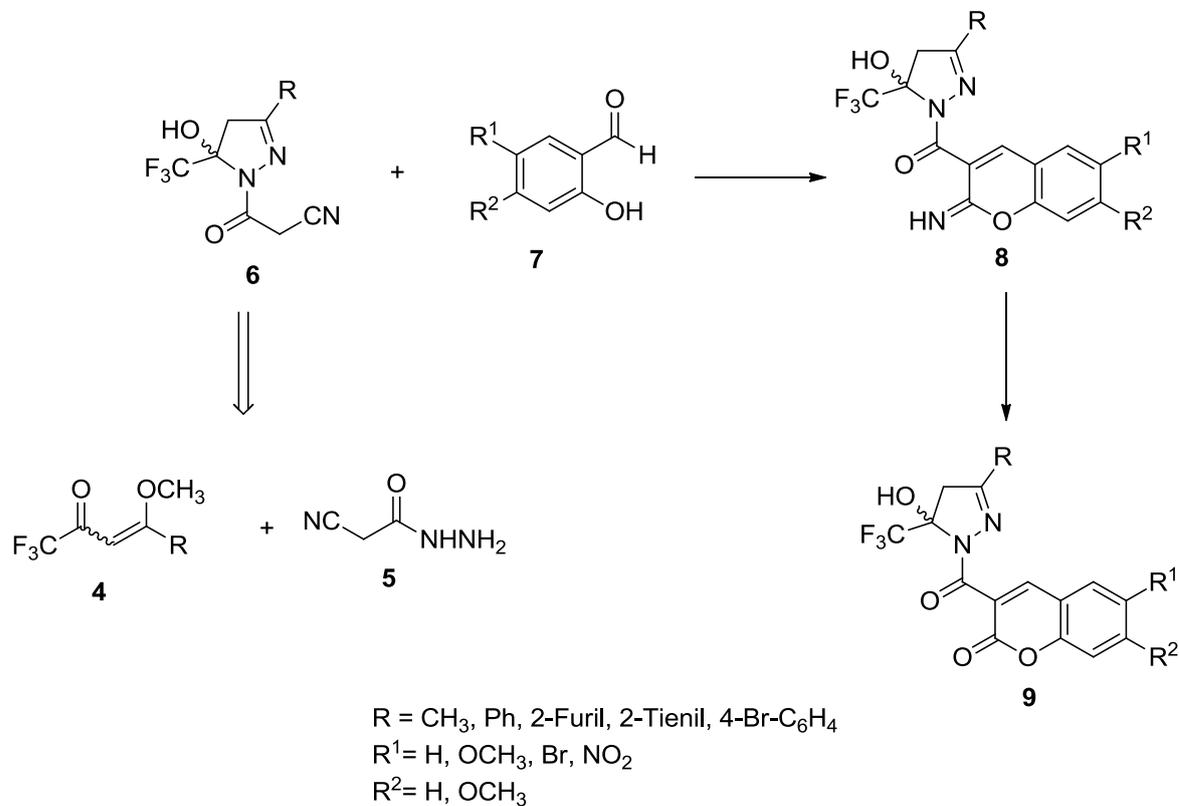


R= CH<sub>3</sub>, Ph, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-Furil, 2-Tienil

### Esquema 1.

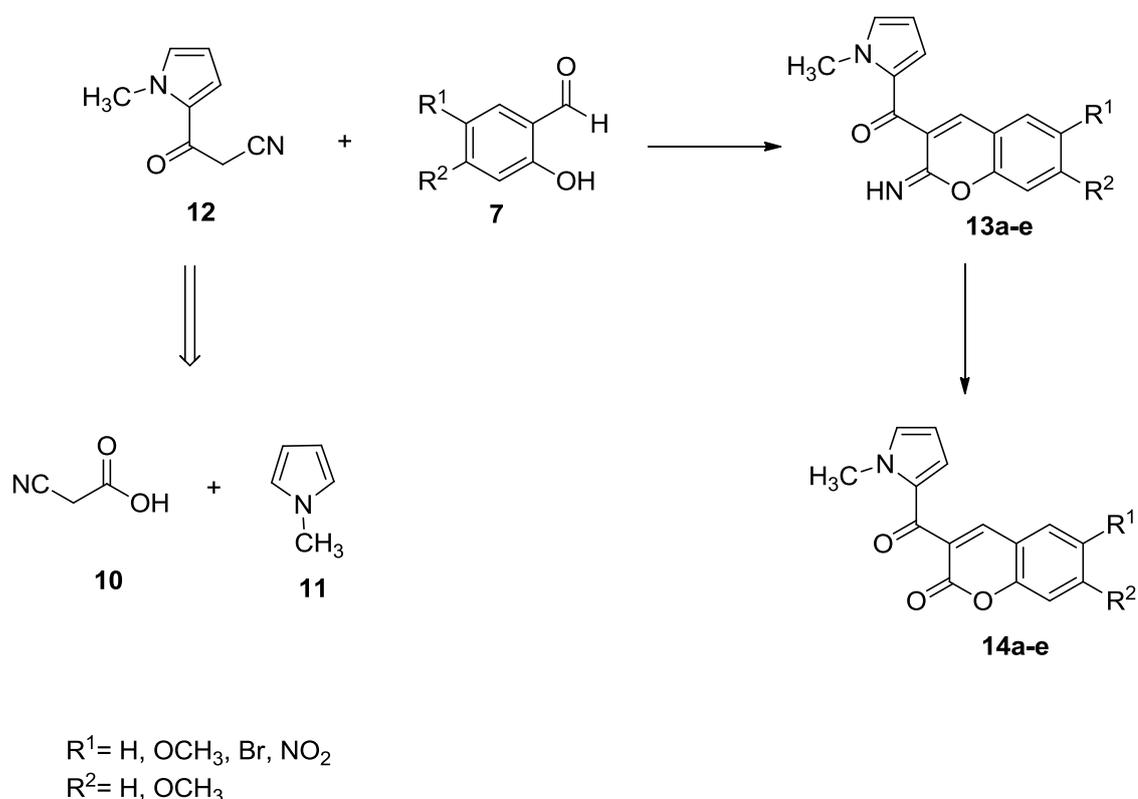
- 2- Desenvolver um método sintético baseado em reações de condensação de Knoevenagel, que permita sintetizar uma série de pirazolil-iminocumarinas (**8**) e subsequentemente, pirazolil-cumarinas trifluormetil substituídas (**9**) a partir de aldeídos salicílicos substituídos (**7**) e cianoacetilpirazóis (**6**) (Esquema 2). Salienta-se que os aldeídos

aromáticos **7** serão obtidos comercialmente e que os pirazóis **6** serão sintetizados a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**5**) com hidrazida cianoacética (**4**) de acordo com procedimento já descrito na literatura.<sup>15</sup>



**Esquema 2.**

- 3- Desenvolver um procedimento químico que possa conduzir à síntese de pirrolil-iminocumarinas (**13**) e pirrolil-cumarinas (**14**), também através de reações de Condensação de Knoevenagel, envolvendo reações entre aldeídos salicílicos substituídos (**7**) e 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) (Esquema 3). Este objetivo visa observar o comportamento químico de um heterociclo cianoacetilado, porém não trifluormetil substituído, na respectiva reação de ciclocondensação em estudo. Ressalta-se que o pirrol **12** será obtido de acordo com dados da literatura,<sup>47</sup> a qual observa-se sua obtenção a partir da reação do ácido cianoacético **10** com 1-metilpirrol **11**.



**Esquema 3.**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Nesta parte, serão abordados os trabalhos de pesquisa relacionados às sínteses realizadas nesta dissertação, e também de principais precursores utilizados.

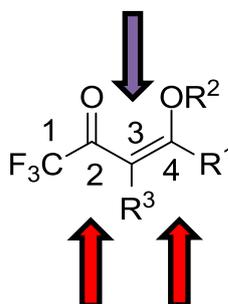
Primeiramente, será apresentada uma breve revisão envolvendo a síntese e aplicação de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas na síntese de heterociclos. Além disso, serão abordados os principais métodos de obtenção dos precursores pirazóis, pirróis e seus cianoacetil derivados. Posteriormente serão apresentados alguns trabalhos que envolvem a obtenção de compostos cumarínicos através de reações de condensação de Knoevenagel já descritas na literatura.

### 2.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas

A partir da década de 80, os pesquisadores do NUQUIMHE vêm desenvolvendo a síntese e utilização de 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (vinil cetonas trihalometiladas) em diferentes rotas reacionais. Este interesse deve-se aos centros eletrofílicos e nucleofílicos presentes na estrutura destes compostos, conforme mostra a Figura 6. A presença desses centros torna possível a síntese de diversos heterociclos, em especial nitrogenados, bastante explorado atualmente.

**Centro Nucleofílico- (C3)**

**Centros Eletrofílicos- (C2 e C4)**



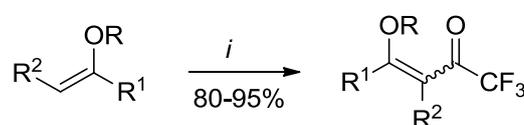
**Figura 6.** Centros de reatividade das 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.

As 4-alcóxi-4-alkil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas são análogos a dicarbonílicos, no entanto possuem reatividade diferenciada devido a diferença de

eletrofilicidade entre os carbonos 2 e 4, levando assim a reações regioespecíficas/regioseletivas.

As 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas podem ser obtidas através da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoracético conforme metodologia descrita inicialmente na década de 70 por Effenberger e col.<sup>16,17</sup> e posteriormente por Hojo e col.<sup>3,4</sup>

A reação de enoléteres com anidrido trifluoracético levou a obtenção de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas com bons rendimentos, conforme Esquema 4.<sup>3,4,16,17</sup>

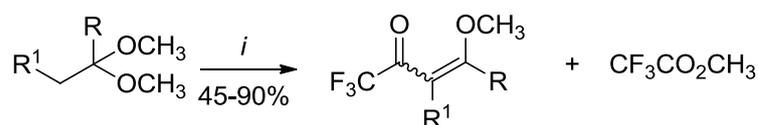


*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub> anidro, 0-25°C, 16h

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H

#### Esquema 4.

Na mesma década, foram desenvolvidas metodologias de acilação via acetais por Hojo e col.<sup>3,4</sup>, as quais posteriormente foram ampliadas pelos pesquisadores do NUQUIMHE para acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>6,7</sup>, propiofenonas<sup>19</sup> e outras alquil-metil-cetonas<sup>7</sup>(Esquema 5).

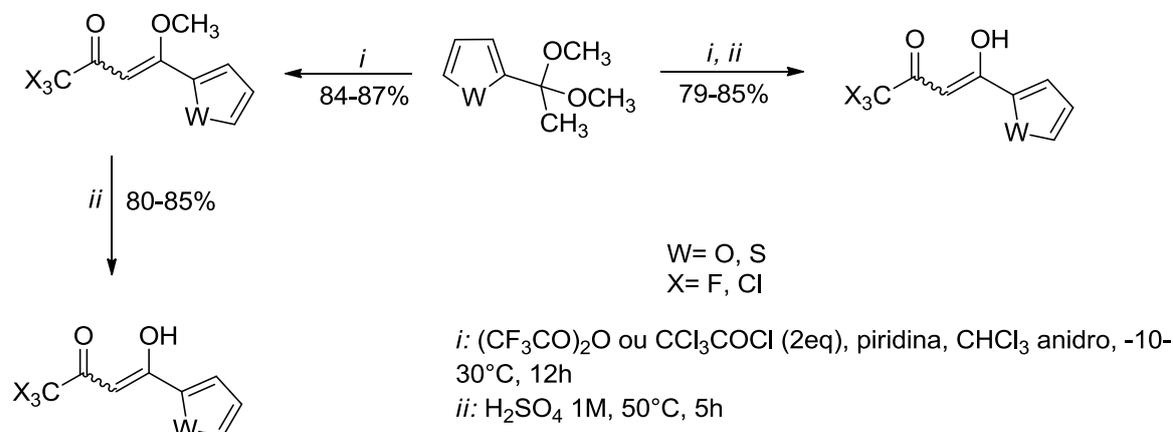


*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2eq), piridina, CHCl<sub>3</sub> anidro, 0-25°C, 16h

R	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Ph	4-MePh	4-MeOPh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-NO <sub>2</sub> Ph
R <sup>1</sup>	H	H	H	H	H	H	H,CH <sub>3</sub>						

#### Esquema 5.

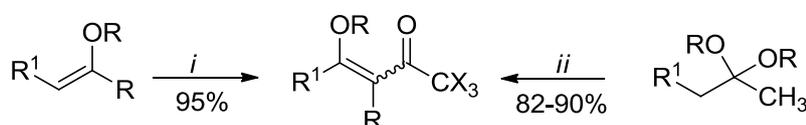
Em 2002, Martins e col.<sup>5e</sup> realizaram a acilação de acetais derivados de metil cetonas contendo grupos heteroaril como substituintes (Esquema 6).



### Esquema 6.

Em 2005, foram desenvolvidas pelo NUQUIMHE a síntese de uma gama de 4-alcóxi-4-alkuil[aril(heteroaril)]-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas derivadas de cicloalcanonas, como também a acilação de 4-acetilbifenila e 1-acetilnaftaleno.<sup>19</sup>

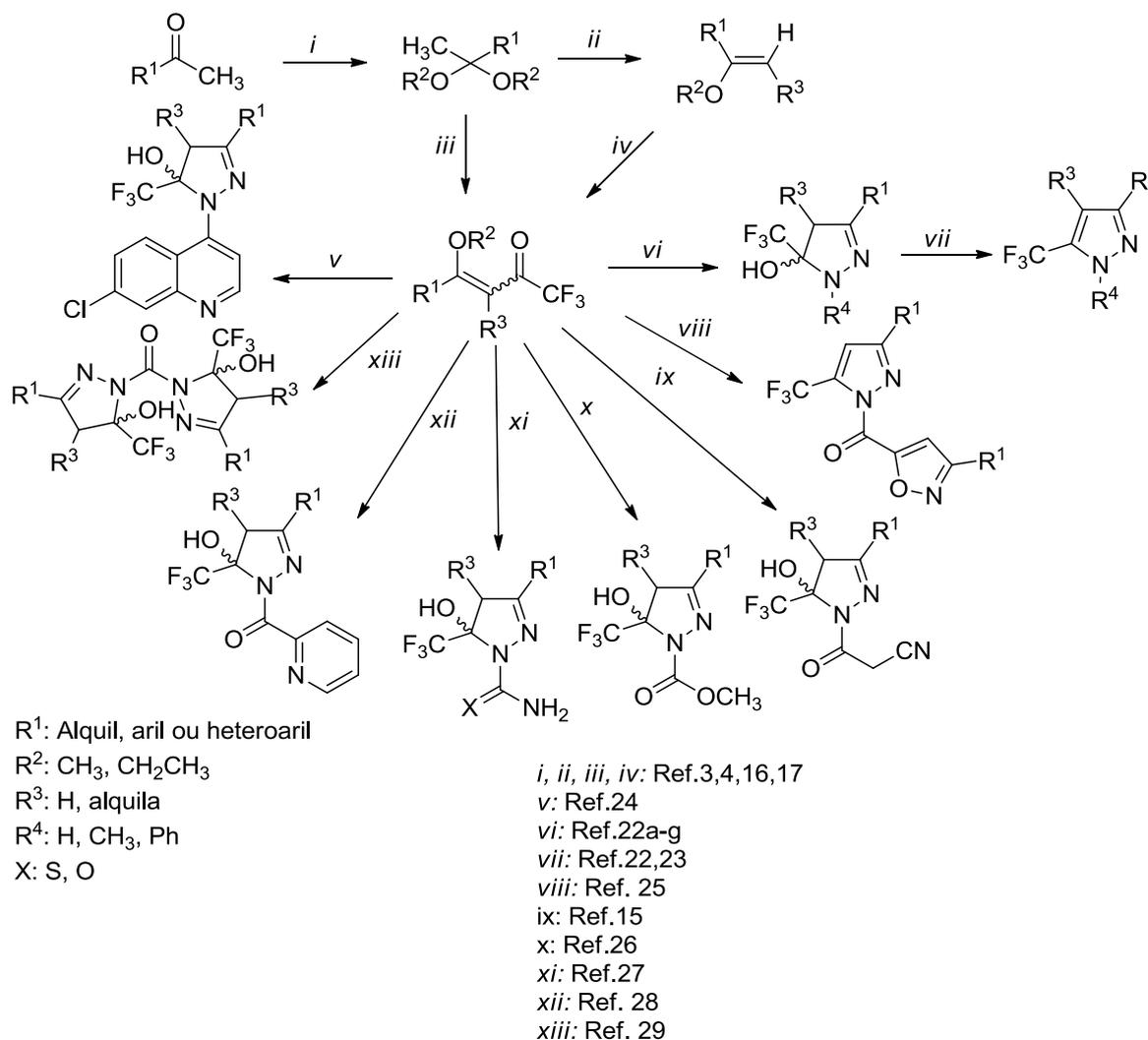
Atualmente as metodologias de obtenção de vinil cetonas trialometiladas envolvem além dos métodos convencionais, reações por microondas<sup>20</sup> e também através de líquidos iônicos. No entanto o método convencional de obtenção continua sendo o mais empregado devido à possibilidade de realizar a reação em maior escala molar (Esquema 7).<sup>6,21</sup>



*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, 5 min, MO, P= 45 W  
*ii*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (2eq), piridina; 5 min. MO, P=45 W  
X: F, Cl  
R: Me, Et  
R<sup>1</sup>: H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *tert*-Bu, Ph, 4-NO<sub>2</sub>Ph, 4-ClPh

### Esquema 7.

Os trifluoracetil enoléteres além de serem precursores de uma ampla variedade de compostos cíclicos de cinco, seis e sete membros também podem modificar as propriedades químicas, físicas e biológicas através da inserção de átomos de flúor em novas moléculas, justificando assim sua ampla utilização na síntese de heterociclos (Esquema 8).



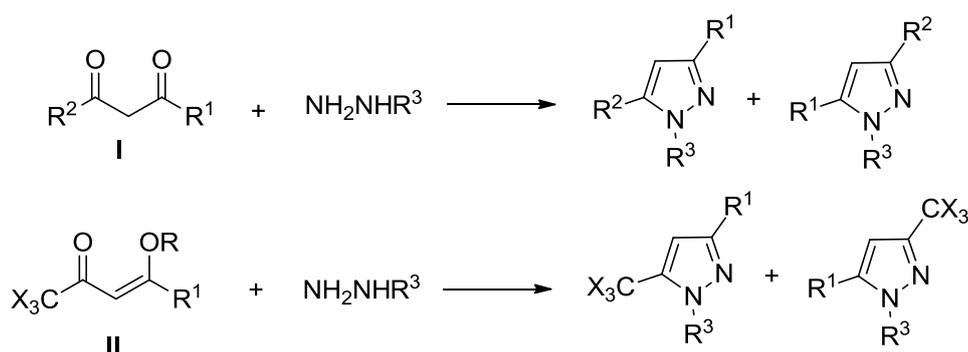
**Esquema 8.**

## 2.2. Síntese de Pirazóis

Em síntese orgânica, são diversas as maneiras de obtenção de pirazóis, e dentre estas, encontram-se as reações com reagentes nucleofílicos e eletrofílicos (Esquema 9), cicloadição 1,3-dipolar de diazoalcanos com alquinos (Esquema 10) e a reação de Nef (Esquema 11):<sup>1</sup>

### 2.2.1 Ciclocondensação com hidrazinas

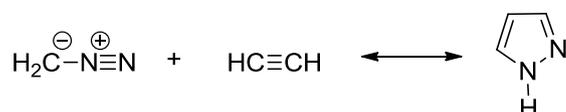
Na ciclocondensação envolvendo hidrazinas alquil ou aril substituídas, e compostos 1,3-dicarbonílicos (I), ocorre a formação de pirazóis através da adição nucleofílica nas carbonilas (Esquema 9). Também são bastante utilizados em síntese orgânica, compostos dicarbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, como as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (II) contendo grupos trifluormetila ou tricloroacetila em sua estrutura e levando a pirazóis halometil substituídos como produtos.



Esquema 9.

### 2.2.2 Ciclocondensação 1,3-dipolar

Nesta reação, o diazometano reage com acetileno em uma reação de cicloadição concertada [3+2], formando 3H-pirazóis (Esquema 10) que, rapidamente, se izomeriza para pirazol. A cicloadição 1,3-dipolar de diazoalcanos com alquenos produz diidropirrol.



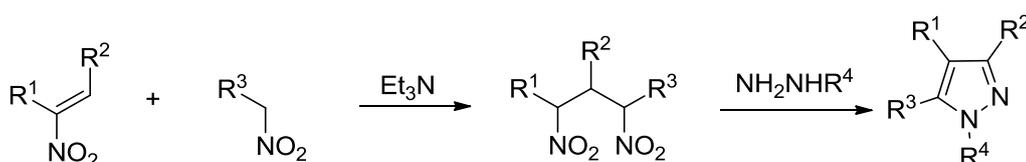
Esquema 10.

### 2.2.3 Reação de Nef

Os compostos nitroalifáticos são materiais de partida vantajosos em síntese orgânica e, quando são propriamente substituídos, podem ser ciclizados,

produzindo compostos heterocíclicos. 1,3-dinitroalcanos podem ser vistos como equivalentes sintéticos de compostos 1,3-dicarbonílicos através da reação de Nef ou equivalente e, portanto, podem ser convertidos em azo heterociclos.

A aplicação da Reação de Nef nas condições usuais (NaOH; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.) a 1,3-dinitroalcanos fornece somente traços de diona, embora os rendimentos podem ser aumentados usando uma amina secundária como base. Os 1,3-dinitroalcanos na presença de base, reagem com hidrazinas, formando também pirazóis substituídos (Esquema 11).



**Esquema 11.**

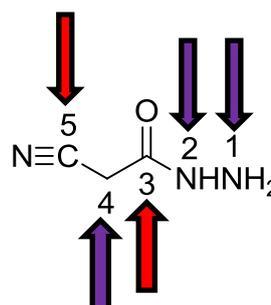
## 2.2.4 Síntese de Cianoacetilpirazóis

A hidrazida do ácido cianoacético é um intermediário versátil e conveniente para a síntese de uma ampla variedade de compostos heterocíclicos. A porção nitrila β-funcional da molécula é uma unidade favorável para adição seguida de ciclização ou através de cicloadição com numerosos reagentes fornecendo os compostos heterocíclicos de diferentes tamanhos, contendo um ou vários heteroátomos,<sup>30-33</sup> os quais são interessantes como produtos farmacêuticos,<sup>34,35</sup> herbicidas,<sup>36</sup> agentes antibacterianos,<sup>37</sup> e corantes.<sup>38,39</sup>

Em publicações anteriores, novas sínteses de azóis<sup>40,41</sup> e azinas<sup>42</sup> foram relatadas utilizando nitrilas β-funcionais como componentes de partida. Entre estes componentes, encontra-se a cianoacetohidrazida e seus análogos, pois são materiais de partida especialmente importantes ou intermediários para a síntese de vários compostos heterocíclicos que contêm nitrogênio e também outros heteroátomos. Dentre as sínteses que envolvem a cianoacetohidrazida (Figura 7) como material de partida, encontram-se aquelas que envolvem a formação de anéis de cinco e seis membros contendo um, dois e até três heteroátomos.

**Centros Nucleofílicos: (N1,N2 e C4)**

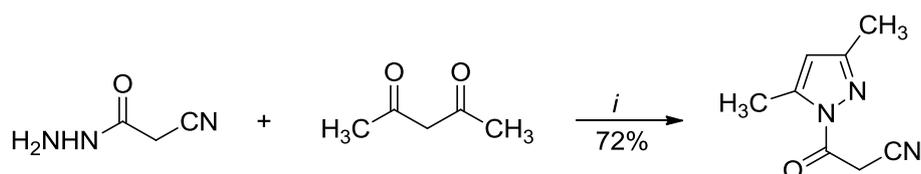
**Centros Eletrofílicos: (C3 e C5)**



**Figura 7.** Centros de reatividade da Cianoacetohidrazida

De acordo com a Figura 7, a cianoacetohidrazida possui centros de reatividade diferenciada, podendo atuar como um nucleófilo ambidentado, isto é, tanto como um “N” ou como C-nucleófilos. No tratamento desta hidrazida com vários reagentes, as reações podem ter lugar em cinco sítios possíveis: os nucleófilos são capazes de atacar o carbono da função carbonila na posição 3 e o átomo de carbono da função nitrila na posição 5. Enquanto que o grupo de metileno ativo na posição 4 e os grupos amino das posições 1 e 2 são capazes de reagir com eletrófilos.<sup>43</sup>

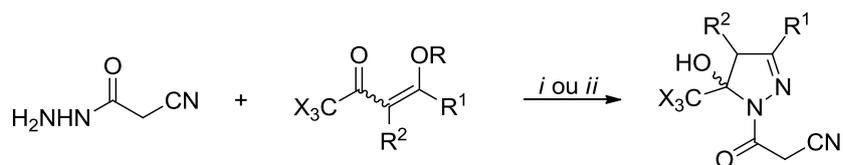
Gorolets e col.<sup>44</sup> em 2004, sintetizaram 1-cianoacetil-3,5-dimetil pirazóis utilizando cianoacetohidrazida e pentano-2,4-diona em água, na presença de quantidades catalíticas de ácido clorídrico (Esquema 12).



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

### Esquema 12.

Em 2008, Martins e col.<sup>15</sup>, descreveram a síntese de 1-cianoacetilpirazóis através da reação com vinil cetonas trifluormetiladas e cianoacetohidrazida, utilizando água e ácido clorídrico, como também em meio líquido iônico (Esquema 13).



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

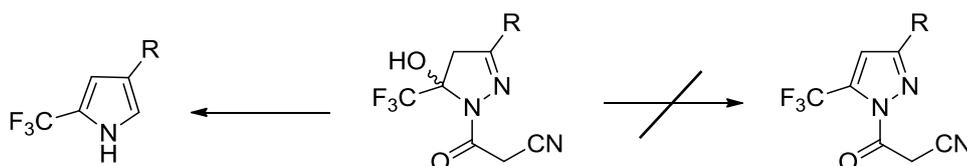
*ii*: [BMIM]BF<sub>4</sub>, HCl conc. 50°C, 30-180 min

X: F, Cl

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%( <i>i</i> )	%( <i>ii</i> )
Et	H	H	90	80
Me	Me	H	80	89
Me	Et	H	70	76
Me	Pentyl	H	85	67
Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	H	66	70
Me	Ph	H	76	85
Et	H	Me	70	95

### Esquema 13.

Visando a síntese do sistema pirazolínico aromatizado, foram realizadas tentativas de desidratação da cianoacetilpirazolina, utilizando diferentes metodologias. No entanto, utilizando cloreto de tionila, verificou-se a formação de um pirazol, produto da clivagem da ligação N<sup>1</sup>-COCH<sub>2</sub>CN. A utilização de meio básico, também houve a formação do mesmo produto (Esquema 14). Dependendo das condições ácidas utilizadas, houve formação de NH-pirazol ou a recuperação de material de partida, não sendo possível a obtenção do cianoacetilpirazol desidratado, ou seja, um sistema aromatizado e N-substituído.<sup>15</sup>



Entrada	Tempo (h)	T (°C)	Solvente	Ácido/Base
1	16	50	EtOH	-
2	16	50	EtOH	Piperidina
3	1	Refluxo	Benzeno	SOCl <sub>2</sub> /piridina
4	4	50	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AcOH

### Esquema 14.

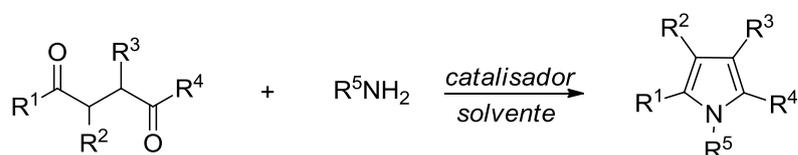
## 2.3 Síntese de Pirróis

Assim como os pirazóis, os pirróis podem ser obtidos através de diversas metodologias sintéticas, sendo as principais: *i)* Síntese de Paal-Knorr, que utiliza compostos 1,4-dicarbonílicos e aminas em etanol ou ácido acético (Esquema 15) e *ii)* Síntese de Hantzsch, que utiliza compostos  $\alpha$ -halocarbonílicos e  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -dicetonas e  $\text{NH}_3$ , (Esquema 16).<sup>1</sup>

### 2.3.1 Síntese de Paal-Knorr

Os compostos 1,4-dicarbonílicos são tratados com  $\text{NH}_3$  ou aminas primárias (ou com sais de amônio ou alquilamônio) em etanol ou ácido acético, levando para pirróis 2,5-dissubstituídos (Esquema 15).

Reações sucessivas do nitrogênio nucleofílico como o grupo 1,4-dicarbonílico são seguidas por perda de duas moléculas de água com um agente desidratante, normalmente  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , levando ao produto aromático. A limitação desta reação concentra-se na disponibilidade do composto dicarbonílico.

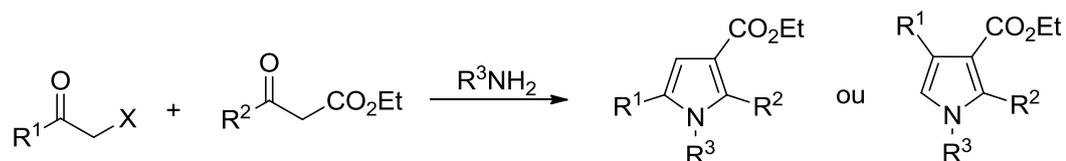


$\text{R}^1 = \text{H}$ , alquil, aril;  $\text{R}^2$  e  $\text{R}^3 = \text{H}$ , alquil,  $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ , aril;  $\text{R}^4 = \text{H}$ , alqui, aril;  $\text{R}^5 = \text{H}$ , alquil, aril, heteroaril,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{OH}$   
*catalisador*: zeolita,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *p-TsOH*, *microondas*  
*solvente*: *MeOH*, *EtOH*,  $\text{H}_2\text{O}$ , tolueno, *DMF*, líquido iônico

### Esquema 15.

### 2.3.2 Síntese de Hantzsch

Os compostos  $\alpha$ -halocarbonílicos reagem com  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -dicetonas e  $\text{NH}_3$  ou aminas primárias para formar derivados pirrólicos 3-alcoxicarbonil- ou 3-acil pirrólicos, respectivamente (Esquema 16).

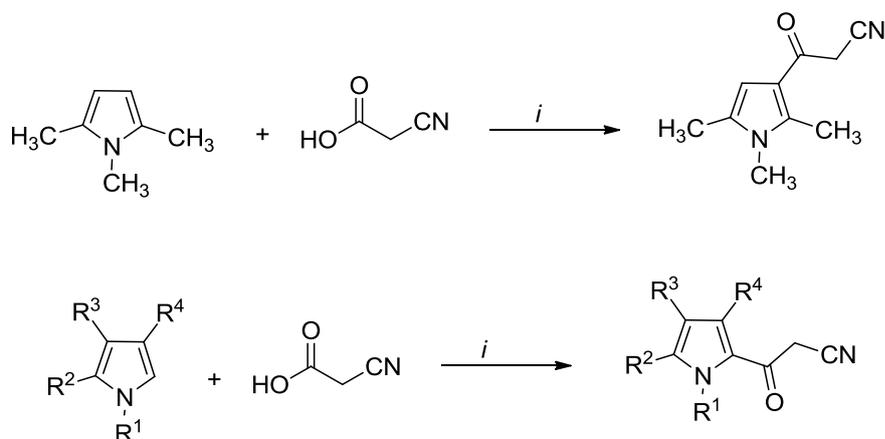


$R^1 = \text{H, aril, CO}_2\text{R}$ ;  $R^2 = \text{alquil, aril}$ ;  $R^3 = \text{COR, CO}_2\text{R, CN, SO}_2\text{R}$ ,  
solvente: AcOH, H<sub>2</sub>O

## Esquema 16.

### 2.3.3 Síntese de Cianoacetilpirróis

Dentre a classe de compostos que contém em sua estrutura o pirrol, encontram-se os derivados que apresentam também o grupo cianoacetil. Em 2004, Slaett e col.<sup>45</sup> sintetizaram derivados cianoacetilpirróis (Esquema 17), utilizando ácido cianoacético e anidrido acético.

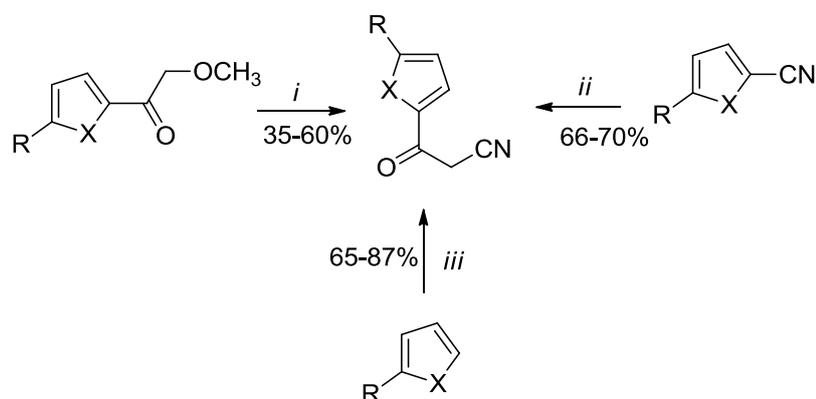


$i$ : Ac<sub>2</sub>O, 50-85°C, 10 min  $R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{H, CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3$

## Esquema 17.

Além de derivados de cianoacetilpirróis, Slaett e col.<sup>45</sup> realizaram também a síntese de cianoacetil derivados também com indóis e aminas aromáticas.

Para sintetizar benzenos, tiofenos e N-metilpirróis contendo o grupo cianoacetil, Pueterová e col.<sup>46</sup> utilizaram três metodologias diferentes (Esquema 18), utilizando precursores e condições reacionais variadas.



R: H, 9-Etilideno-9*H*-fluoreno

X: CH=CH, S, N-CH<sub>3</sub>

*i*: CH<sub>3</sub>CN (1equiv.), NaH (2 equiv.), THF, 67°C, 2,5 h

*ii*: CH<sub>3</sub>CN (1 equiv.), *tert*-BuOH (0,1 equiv.) NaH (2 equiv), Et<sub>2</sub>O, rt, 7h

*iii*: CNCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H (4 equiv.), Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (0,01 equiv.) Ac<sub>2</sub>O, 80°C, 4h

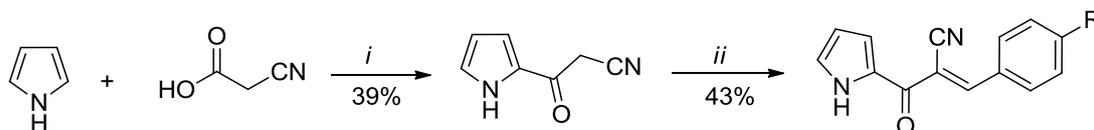
### Esquema 18.

Os rendimentos obtidos para os compostos foram em torno de 35 a 87%, dependendo do substituinte X.

Na primeira maneira de obtenção, Pueterová e col.<sup>46</sup> utilizaram derivados de ésteres e nitrilas na presença de bases fortes através da reação de Claisen na obtenção de compostos substituídos para X= CH=CH e S, com rendimentos de 35 e 60%, respectivamente. Entretanto, os autores verificaram que no segundo método de obtenção os rendimentos foram mais elevados (70 e 66%) com os mesmos substituintes, pois houve a utilização de *tert*-BuOH e éter etílico no meio reacional. Para a obtenção de 2-cianoacetil-1-metilpirrol, estes mesmos autores utilizaram hipoclorito de magnésio hidratado, em anidrido acético e ácido cianoacético, o que levou a um rendimento de 87%, ou seja, melhor metodologia empregada.

Em 2013, Tarleton e col.<sup>47</sup> realizaram a síntese de 3-oxo-3-(1*H*-pirrol-2-il)propanonitrila utilizando métodos convencionais e que envolvem o uso de anidrido acético, ácido cianoacético e pirrol. Posteriormente, este composto foi

utilizado para a síntese de 3-fenil-2-(1*H*-pirrol-2-carbonil)acrilonitrila, conforme Esquema 19.



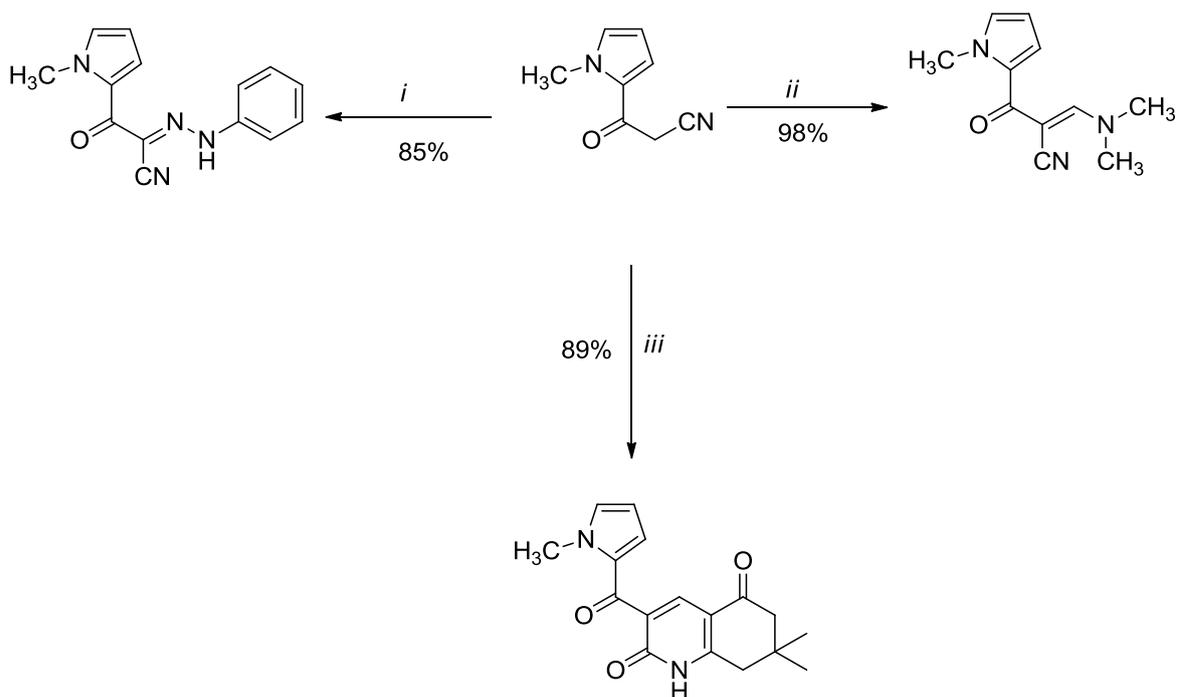
R= Cl, CH<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>

*i*: Ac<sub>2</sub>O, 85°C, 5 min

*ii*: RCHO, piperidina, EtOH, refluxo, 2h

### Esquema 19.

Al-Matar e col. em 2012,<sup>48</sup> utilizaram ácido cianoacético e anidrido acético para a obtenção de 2-cianoacetil-1-metilpirrol (Esquema 20), sendo possível sintetizar este composto com 90% de rendimento. Primeiramente os autores misturaram ácido cianoacético e anidrido acético, e por último adicionaram *N*-metilpirrol; procedimento este que foi realizado em um tempo de 1h. Posteriormente, este composto serviu para a síntese de diversos derivados, como por exemplo: 2-[2-(4-clorofenil)hidrazono]-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)-3-oxopropanonitrila, 3-(dimetilamino)-2-(1-metil-1*H*-pirrol-5-carbonil)acrilonitrila, 7,7-dimetil-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-7,8-dihidroquinolina-2,5(1*H*,6*H*)-diona e [5-amino-2-(4-clorofenil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il]-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metanona todos obtidos envolvendo a exploração do centro metilênico ativo do pirrol precursor.



*i*: Ar-N<sup>⊕</sup>≡N<sup>⊖</sup>Cl, EtOH, acetato de sódio, 0°C, 5 min

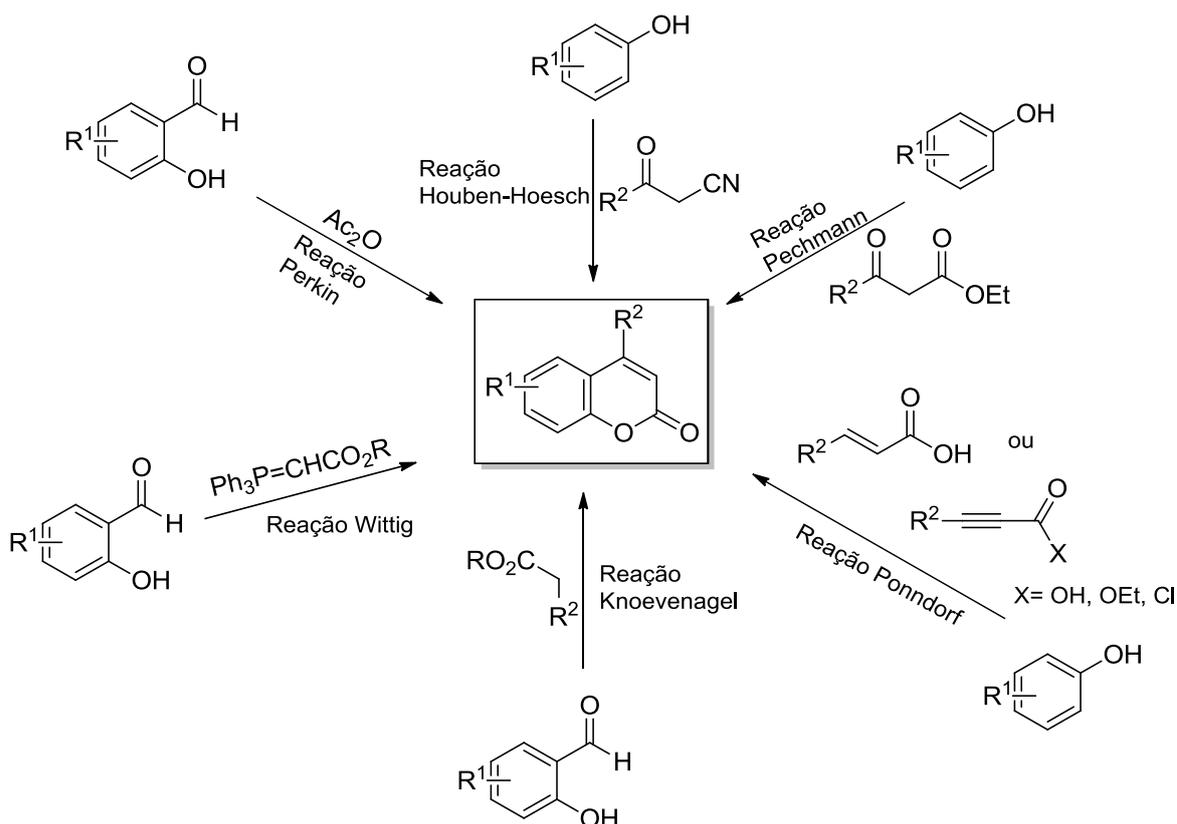
*ii*: DMFDMA, PhMe, refluxo, 24h

*iii*: Dimedona, EtOH, piperidina, refluxo, 24h

## Esquema 20.

### 2.4. Síntese de Derivados Cumarínicos

Inicialmente encontradas em plantas como o guaco, as cumarinas são compostos bastante explorados desde a sua descoberta devido sua ampla aplicação em diversos setores. Com o passar dos anos, sua demanda teve um aumento significativo tornando-se necessários diversos estudos sintéticos para a sua obtenção. Dentre as reações utilizadas, encontram-se a síntese de Pechmann,<sup>49</sup> Perkin,<sup>50</sup> Pondorff,<sup>49,50</sup> Houben-Hoesh,<sup>51</sup> Wittig e Horner-Wittig,<sup>52</sup> condensação de Knoevenagel<sup>53</sup> e também a condensação de *o*-hidroxiacetofenonas com carbonato dietílico<sup>54</sup>, aprestandas no Esquema 21, bem como seus precursores.

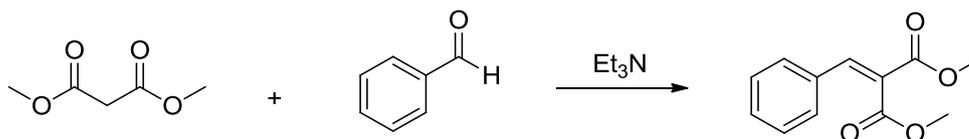


**Esquema 21.**

Algumas abordagens clássicas permitem a síntese de vários derivados de cumarina, porém requerem condições rigorosas, grandes quantidades estequiométricas de ácidos de Bronsted e nem sempre são regioespecíficas podendo levar à formação de misturas de produtos de difícil separação.<sup>14</sup>

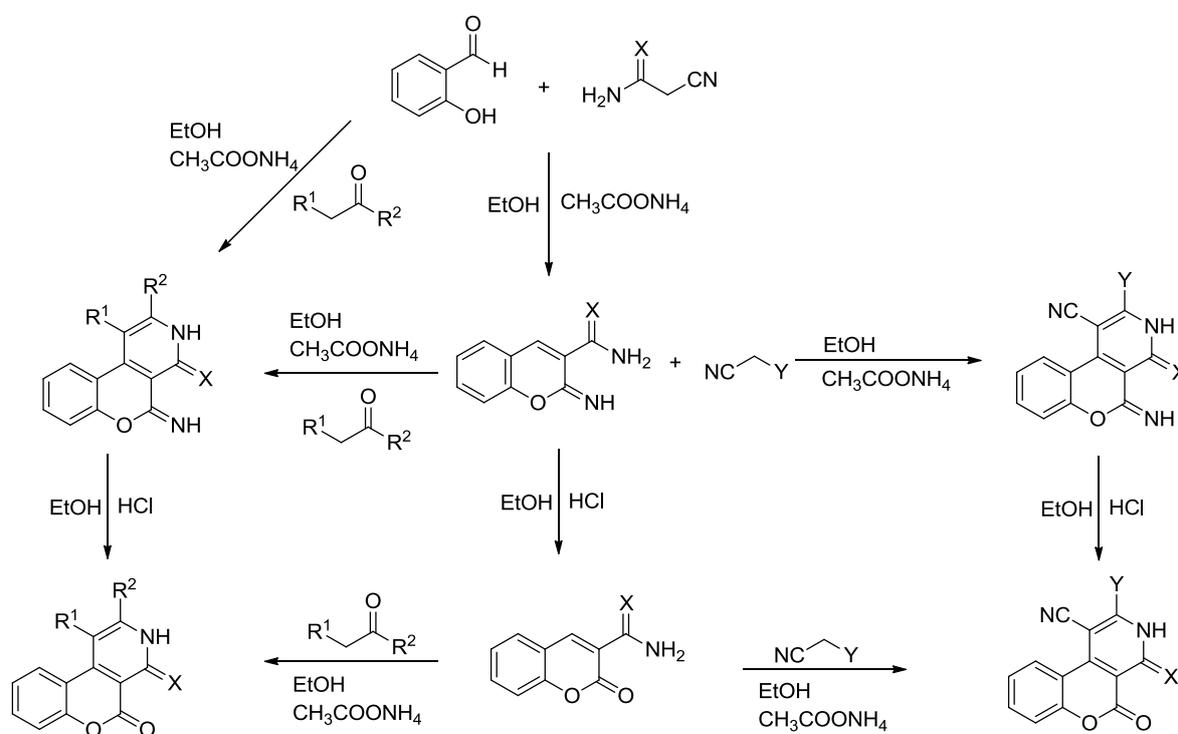
#### 2.4.1. Síntese de cumarinas via condensação de Knoevenagel

As sínteses realizadas nesta dissertação empregaram especificamente reações de condensação de Knoevenagel. Nestas reações, geralmente são utilizados compostos carbonílicos sendo que um deles possui um centro metilênico ativo vizinho a dois grupos retiradores de elétrons (Figura 8), passível de sofrer ataque de uma base de Brønsted e formar um ânion, e o outro composto, geralmente aldeídos aromáticos, que pode sofrer o ataque do ânion formado.<sup>54</sup> Para haver a formação do anel cumarínico, posteriormente ocorre a ciclização via ataque do grupo OH presente no precursor (aldeídos salicílicos) em grupos carbonílicos ou grupo ciano.



**Figura 8.** Exemplo de reação de Knoevenagel

Em 1990, Elgemie e col.<sup>55</sup> desenvolveram a síntese de derivados de cumarinas utilizando cianotioacetamidas ou cianoacetamidas e aldeídos salicílicos em etanol e acetato de amônio (Esquema 22). Os produtos formados serviram de precursores para a síntese de derivados de benzopirano-piridinas, utilizando outros precursores que possuem centros metilênicos ativos.



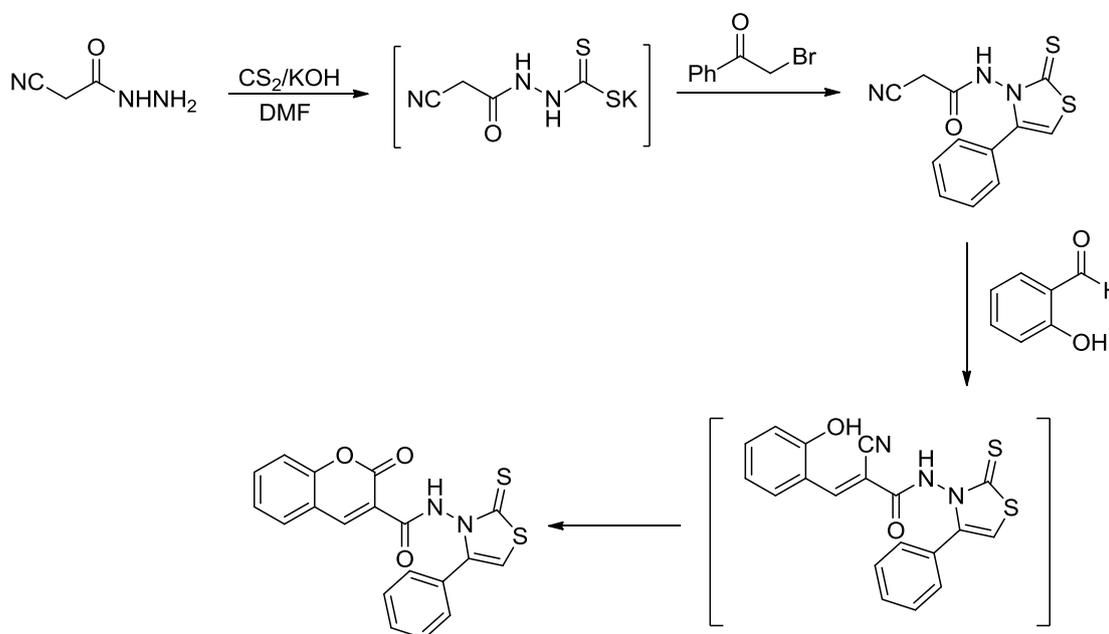
X= O, S  
 Y=CN, CO<sub>2</sub>Et, COPh  
 R<sup>1</sup>= H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>  
 R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>

## Esquema 22.

Nas reações ilustradas no Esquema 22, existe a formação de derivados de iminocumarinas através do ataque do grupo OH presente no aldeído ao carbono

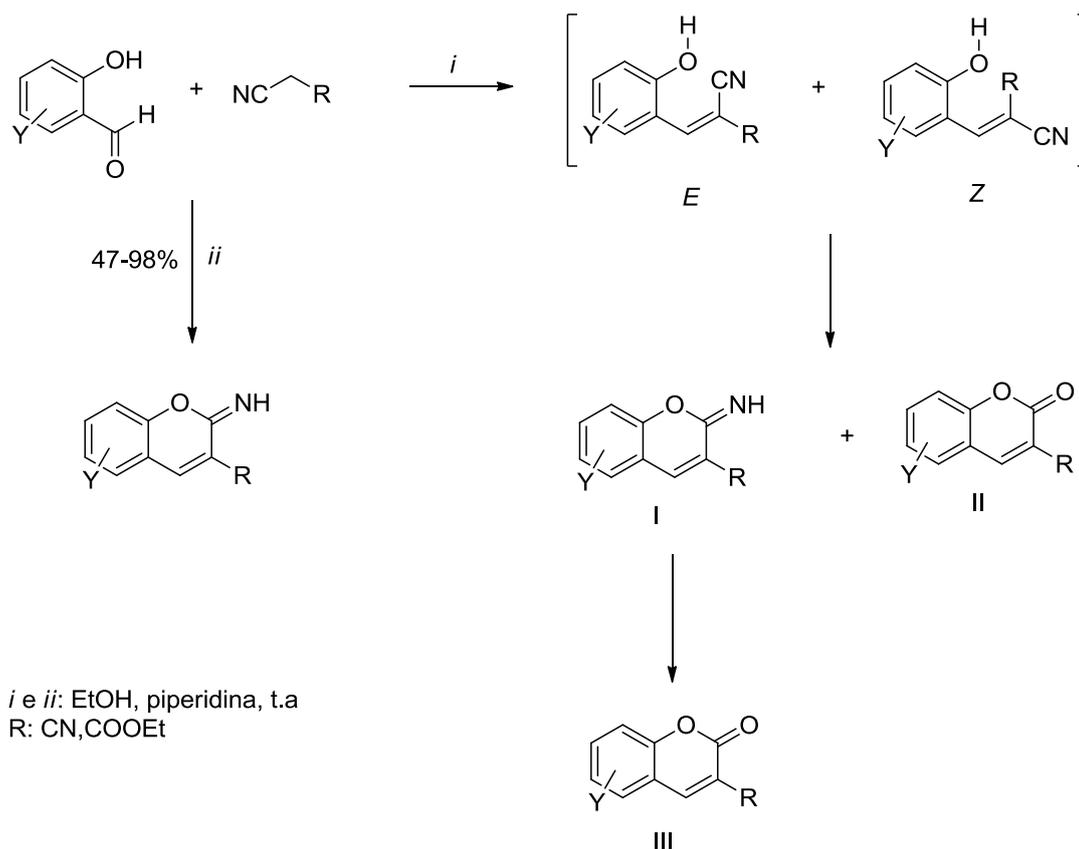
da nitrila. Porém, devido a utilização de etanol e ácido clorídrico concentrado como meio reacional, é possível ocorrer a conversão do grupo imino através de sua hidrólise à uma carbonila.

Em 1999, Mohareb e col.<sup>56</sup> desenvolveram a síntese de um derivado de cumarina, através da reação entre cianoacetohidrazida e dissulfureto de carbono em DMF e hidróxido de potássio, gerando o intermediário 2-(2-cianoacetil) hidrazinocarboditioato de potássio, que levou ao produto 2-ciano-*N*-(4-fenil-2-tioxotiazol-3(2*H*)-il)acetamida, pelo tratamento com brometo de fenacil (Esquema 23). Posteriormente, submetendo o produto fenil-tioxotiazólico à reação com salicilaldeído, ocorreu a formação de derivados cumarínicos.



**Esquema 23.**

Em 2005, foi desenvolvida por Volmajer e col.<sup>53</sup> a síntese de novas iminocumarinas e seus derivados através da condensação de Knoevenagel entre aldeídos salicílicos e grupos contendo centros metilênicos ativos, utilizando etanol e piperidina como meio reacional, conforme Esquema 24.



Y	I(%)	II(%)	III(%)
6-OH	70	15	-
8-OH	84	1	-
7-OH	91	-	-
7-NEt <sub>2</sub>	-	89	-
7-OCH <sub>3</sub>	-	85	3
6-Br	-	-	44

### Esquema 24.

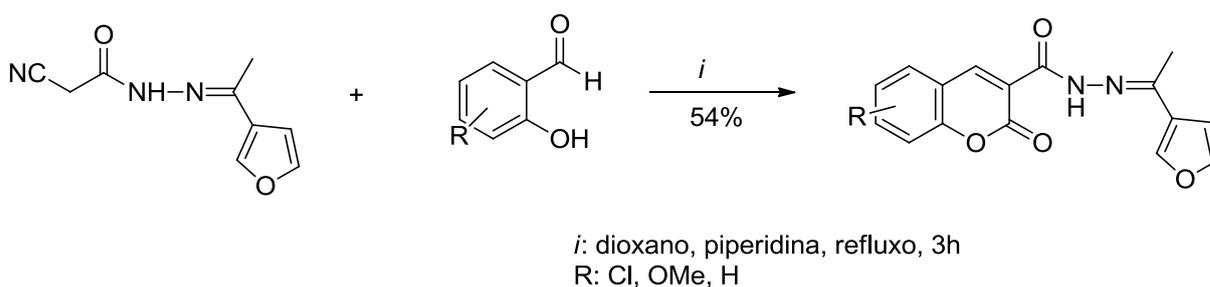
Volmajer e col.<sup>53</sup> estudaram o efeito da variação substituinte, tanto no anel do aldeído quanto no grupo contendo o centro metilênico, onde eles verificaram que à medida que ocorria a variação dos substituintes e mudança na posição dos mesmos no anel aromático do aldeído, ocorria o favorecimento do intermediário *E* ou *Z*, conforme tabela presente no Esquema 24.

Nas reações onde foi utilizado malonitrila como precursor, ocorreu a formação de derivados de iminocumarinas como produtos, com bons rendimentos (47-98%). Quando o precursor foi cianoacetato de etila e o anel aromático do

aldeído foi substituído apenas com o grupo OH nas posições 6,7 e 8, houve a formação do produto **I** em maior quantidade, devido ao intermediário formado ser o *E*-estiril. Quando os substituintes foram OCH<sub>3</sub> e NEt<sub>2</sub> na posição 7 do anel aldeídico, houve a predominância do produto **II** como produto, derivado do intermediário *Z*-estiril. Com a presença de bromo na posição 6 do anel, houve uma maior formação do produto cumarínico **II** derivado do produto contendo a configuração *E*.

Volmajer e col.<sup>53</sup> concluíram que a formação de iminocumarinas ou cumarinas surge das isomerização *E* / *Z* do intermediário estiril, sendo evidente que o efeito dos substituintes no anel aromático desempenha um papel importante. Quando os derivados do salicilaldeído continham grupos com efeito indutivo mais negativo (Br,OH) o intermediário *E*-estiril foi o predominante. Além disso, os autores relataram que os resultados também indicam o envolvimento de um grupo OH adicional no anel aromático na estabilização do intermediário *E*-estiril, supostamente por meio da formação de ligações de hidrogênio intermoleculares.

Em 2009, Mohareb e col.<sup>57</sup> realizaram a síntese de derivados de cumarinas através da reação entre cianoacetohidrazida substituída e aldeídos salicílicos substituídos, utilizando dioxano e piperidina (Esquema 25). Primeiramente a cianoacetohidrazida foi submetida a uma reação com 2-acetilfurano, onde ocorreu a formação do seu derivado, 2-ciano-*N*'-(1-furan-2-iletilideno)acetohidrazida.

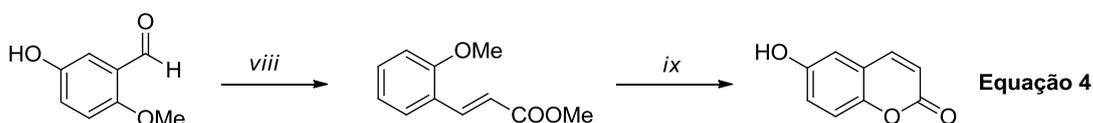
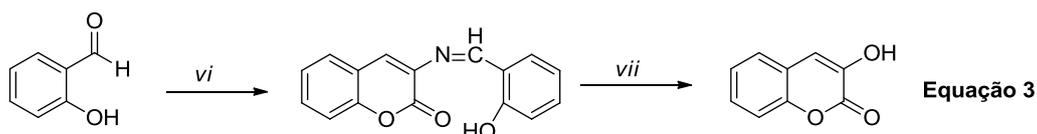
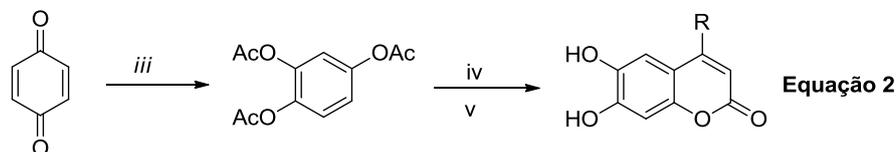
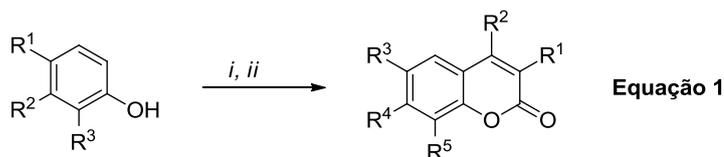


### Esquema 25.

Em 2010, foram realizadas por Shen e col.<sup>58</sup> diversas rotas sintéticas para a obtenção de derivados de cumarinas (Esquema 26, Equações 1-4).

Na primeira rota (Equação 1) realizada através da reação de Pechmann, foi utilizado derivados de fenóis com acetoacetato de etila, em ácido sulfúrico a baixa temperatura para a obtenção de cumarinas substituídas. Na rota seguinte, (Equação 2) foram utilizadas quinonas e anidrido acético, resultando em um aromático tri substituído com grupos acetato, que foi convertido em cumarinas di-hidroxiladas nas posições 6 e 7 do anel aromático fundido. Para a obtenção de cumarinas hidroxiladas na posição 3 do anel pirano (Equação 3) foi utilizado aldeído salicílico, éster metil glicina e trietilamina, resultando em um derivado benzilidenoamino-cromenona, que quando submetido a condição de ácido sulfúrico 38%, levou ao produto final.

Com a utilização de 5-hidróxi-2-metóxi-benzaldeído e acetato de metil 2-(trifenilfosforanilideno), (Equação 4) foi possível obter o composto (*E*)-3-(2-metoxifenil)acrilato de metila através da reação de Wittig, que quando submetido a reação com tribromoborano e diclorometano, levou a formação do produto cumarínico hidroxilado na posição 6 do anel. Com este trabalho, foi possível visualizar a síntese de cumarinas através da utilização de diferentes precursores e rotas sintéticas (Esquema 26). Após a obtenção dos compostos, os autores realizaram testes em relação à inibição da  $\alpha$ -glicosidase, enzima chave que catalisa a etapa final dos processos digestivos de carboidratos.

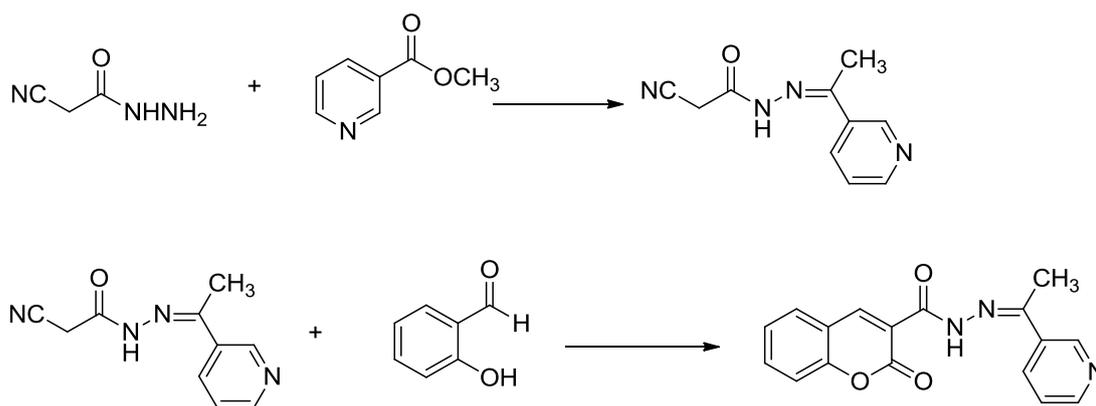


R= CH<sub>3</sub>, R=H  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=OH  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=OH  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>2</sup>=OH, R<sup>4</sup>=OCH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=OCH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=OH, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=OCH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>  
 R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup>=OH

*i*: acetoacetato de etila, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0-5°C  
*ii*: ácido malônico, ZnCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, 60-65°C, 12h  
*iii*: anidrido acético, ácido sulfúrico concentrado, 40-50°C  
*iv*: (+/-)ácido málico, 75% ácido sulfúrico, 80°C  
*v*: acetoacetato de etila, 75% ácido sulfúrico, 80°C  
*vi*: éster metil glicina, Et<sub>3</sub>N  
*vii*: hidrólise, 38% ácido sulfúrico  
*viii*: Ph<sub>3</sub>P=CHCOOMe, tolueno, refluxo  
*ix*: BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo

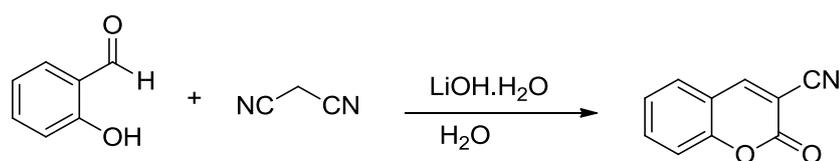
## Esquema 26.

Em 2011, Mohareb e col.<sup>59</sup> desenvolveram um trabalho análogo ao desenvolvido em 2009,<sup>57</sup> utilizando uma hidrazona obtida em um procedimento anterior através da reação envolvendo cianoacetohidrazida e nicotinato de metila. O produto formado foi submetido à reação com aldeído salicílico, resultando em um derivado cumarínico (Esquema 27).



### Esquema 27.

Também foi desenvolvido por Gouda e col.<sup>60</sup> em 2012 a síntese de derivados de cumarinas utilizando malononitrila e aldeídos salicílicos, em meio hidróxido de lítio monohidratado e água (Esquema 28). Segundo os autores, foram testadas outras condições reacionais, que envolveram a utilização de bases como NaOH, KOH e piperidina, mas nenhuma destas condições se mostrou mais eficiente do que a utilização de hidróxido de lítio, que levou a rendimentos em torno de 87% devido ao efeito duplo do hidróxido de lítio. O LiOH.H<sub>2</sub>O atua como ativante da carbonila do aldeído e também remove o próton ácido do centro metilênico, aumentando assim o rendimento do produto formado.



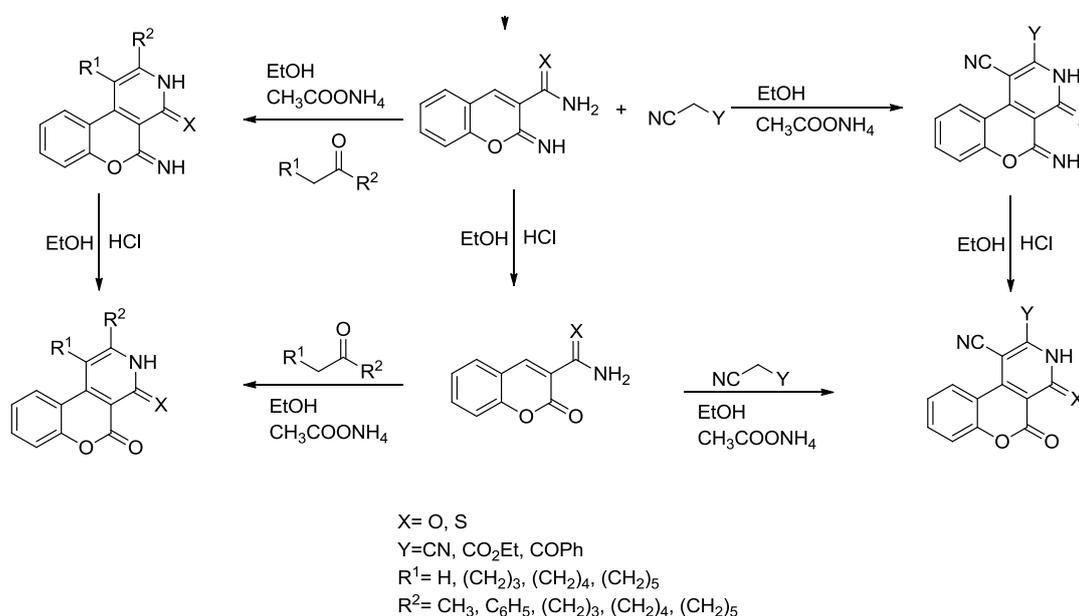
### Esquema 28.

Conclui-se, portanto que através da reação de Knoevenagel é possível obter compostos cumarínicos com bons rendimentos e também contendo uma ampla variedade de substituintes, o que torna possível a ampliação da quantidade de derivados destes compostos, o que pode contribuir significativamente com estudos envolvendo a farmacologia e outras aplicações destes análogos. Além de serem sintetizadas com a utilização de aldeídos salicílicos, as cumarinas podem

ser também sintetizadas através de compostos fenólicos ou a partir de quinona, o que torna bastante ampla sua obtenção.

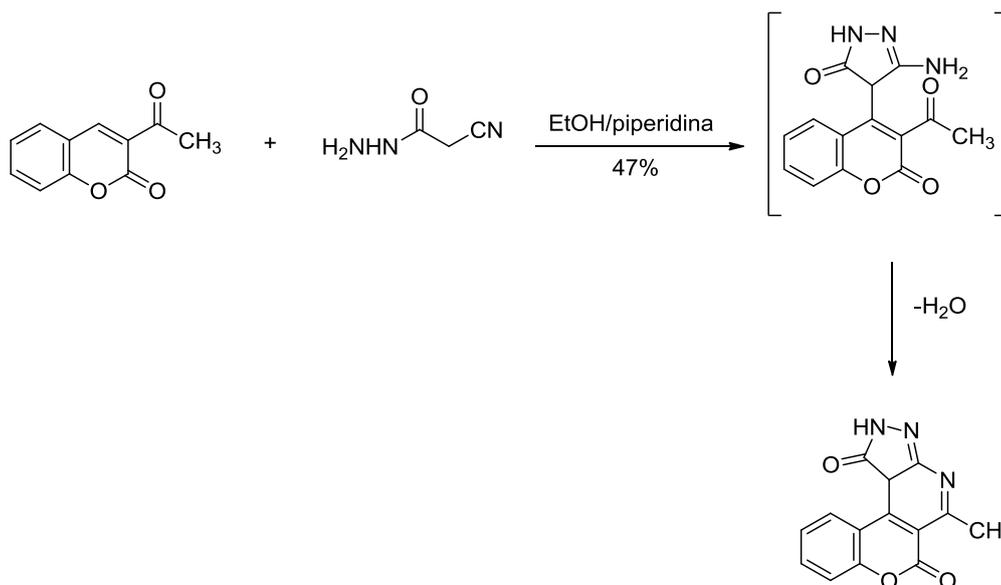
## 2.4.2. Síntese de cumarinas condensadas a anéis heterocíclicos nitrogenados

Em 1990, Elgemie e col.<sup>61</sup> utilizaram cumarinas como precursores para a síntese de derivados de benzopirano-piridinas, utilizando reagentes com centros metilênicos ativos (Esquema 29).



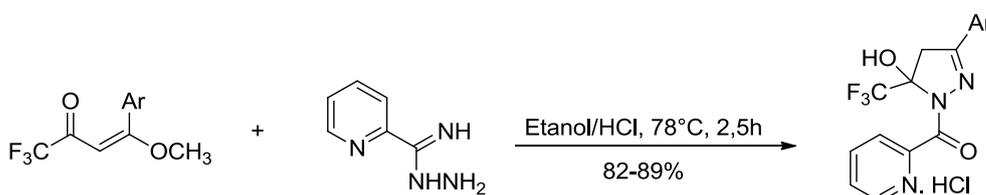
**Esquema 29.**

Na reação de 3-acetilcumarina com cianoacetohidrazida, Elgemie e col.<sup>61</sup> em 1991 obtiveram 5-metil-2,11-*c*-diidrocromeno [4,3-*d*]-pirazolo [3,4-*b*] piridina-1,6-diona, em refluxo de etanol contendo quantidades catalíticas de piperidina, conforme Esquema 30.



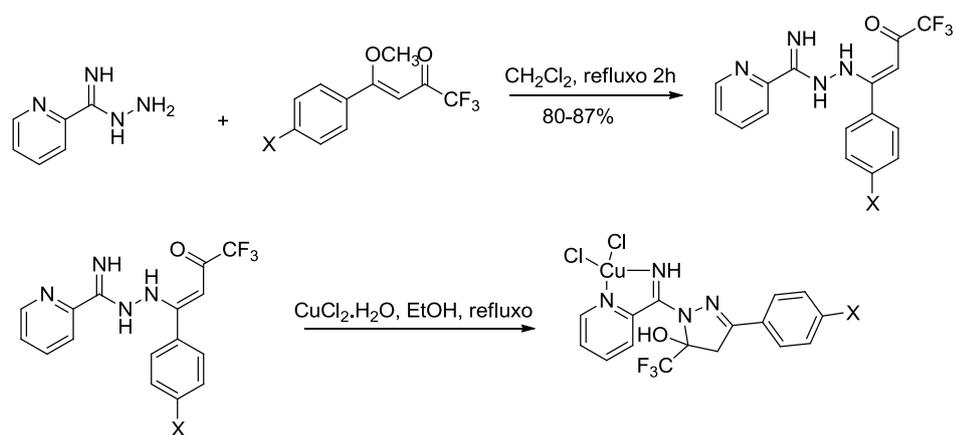
### Esquema 30.

A conversão do grupo imino (hidrólise) à uma carbonila também foi realizada por Bonacorso e col.<sup>62</sup> em 2003. Uma série de cloridratos de 3-aryl-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-picolinoilpirazol, foram obtidos utilizando etanol e ácido clorídrico a 36% (Esquema 31).



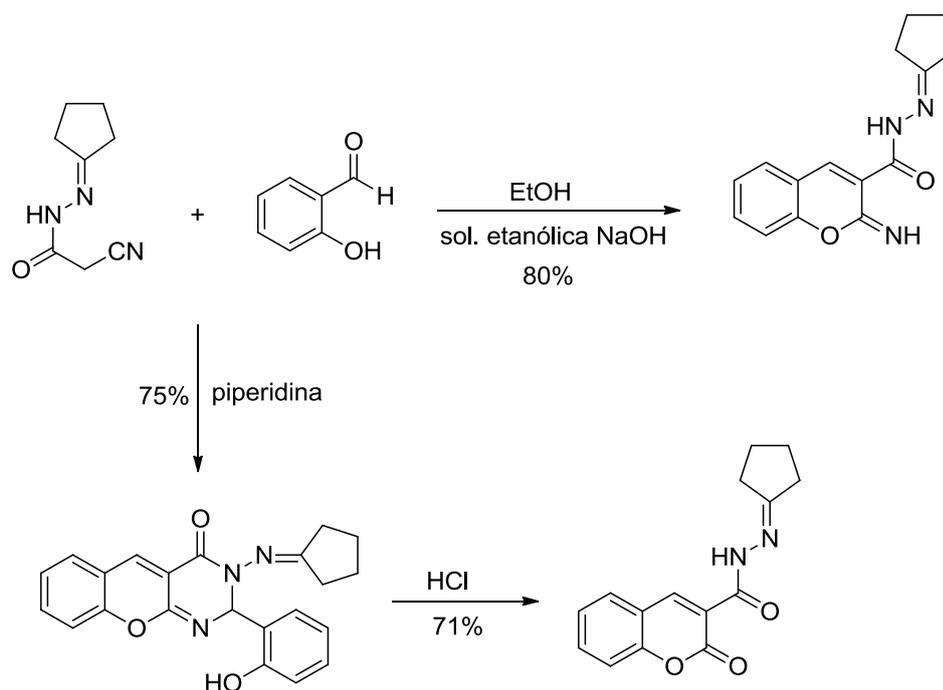
### Esquema 31.

Em uma segunda etapa, os produtos foram submetidos a reação com trietilamina em éter etílico anidro para remoção do HCl presente, o que levou a obtenção dos produtos com rendimentos de 70-91%. Também foram realizadas pelos autores reações de complexação utilizando cloreto de cobre das enaminoacetona intermediárias, onde estes exploraram a utilização do grupo imino e do centro N-piridínico contidos nos compostos sintetizados, para formação de complexos estáveis de organo-cobre conforme Esquema 32.



### Esquema 32.

Abu Elmaati e col.<sup>63</sup> em 2004 desenvolveram a síntese de derivados de cromenos, azaantracenos e pirano[3,4-*c*]cromeno, através de precursores com grupos metilênicos ativos (Esquema 33). Primeiramente, os autores realizaram o estudo da reação envolvendo 2-ciano-*N'*-ciclopentilidenoacetohidrazida e aldeídos salicílicos com diferentes catalisadores, e após aplicaram os compostos derivados de iminocumarinas na síntese de cromeno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona.

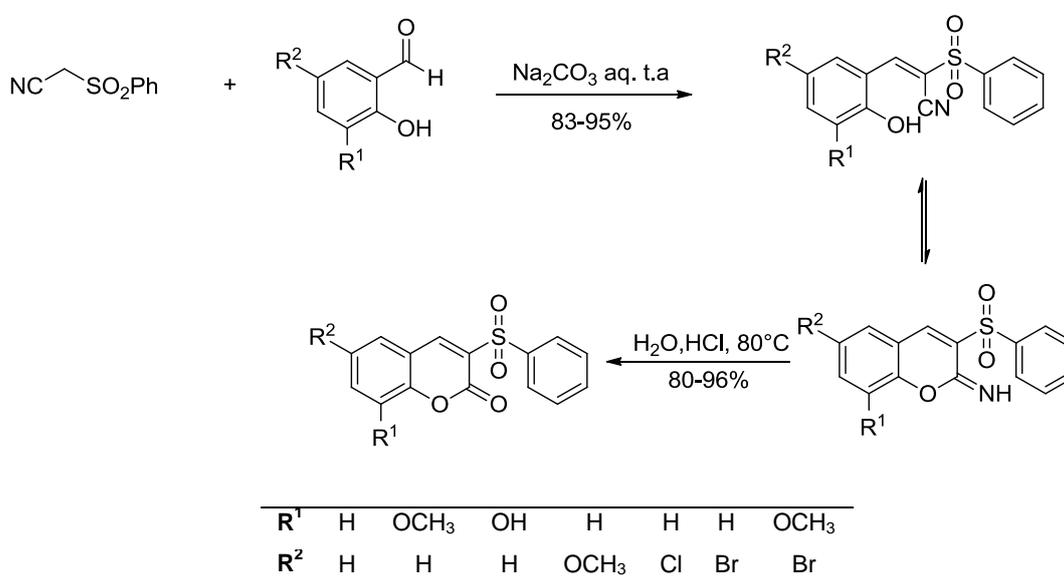


### Esquema 33.

Através dos resultados desta síntese (Esquema 33), foi possível verificar que dependendo do catalisador, o caminho reacional era diferente. Os autores

verificaram que na utilização de etanol e solução etanólica de NaOH 15% a reação fornecia como produto a iminocumarina, enquanto que na utilização de piperidina como base, o produto formado seria diretamente o produto 3-(ciclopentilidenoamino)-2-(2-hidroxifenil)-3*H*-cromeno[2,3-*d*]pirimidin-4(5*H*)-ona, que quando submetida à uma solução de HCl levava a obtenção de derivados cumarinicos com 71% de rendimento.

Em 2012, foi desenvolvido por Dias e col.<sup>64</sup> (Esquema 34) reações de hidrólise do grupo imino presente em cromenonas utilizando ácido clorídrico aquoso. Os autores submeteram uma série de sulfonil-cromeno-iminas à uma solução de água destilada e HCl 37%, a uma temperatura de 80°C, e obtiveram os produtos hidrolizados precipitados em solução com rendimentos de 80-96%



### Esquema 34.

Para otimização das condições reacionais, Dias e col.<sup>64</sup> testaram diferentes quantidades de bases, variando os tempos reacionais e a proporção molar dos precursores, o que levou a obtenção dos produtos em 83-95% de rendimento no caso das iminocumarinas, utilizando solução 0,05 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em tempos reacionais que variaram de 3,5-23 h, dependendo do substituinte no aldeído salicílico. Para a reação de hidrólise, derivados de cumarinas foram obtidos com rendimentos de 80-96% de rendimento, utilizando tempos reacionais que variavam entre 1,5-3,5 h.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na primeira etapa desta dissertação, foram sintetizados os precursores: *i*) cianoacetilpirazóis (**6a-e**) obtidos a partir da reação entre 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**5a-e**) e cianoacetohidrazida (**4**) e *ii*) 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) obtido pela reação entre ácido cianoacético (**1**) e *N*-metilpirrol (**11**). Os compostos 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (**5a-e**) foram obtidos por acilação direta do 2-metoxipropeno (**3**) ou através da acilação de acetais (**2b-d**) com anidrido trifluoracético. Posteriormente foram obtidos pirazolil imino-cumarinas (**8a-d**), pirazolil cumarinas (**9a-d**), os intermediários pirrolil-iminocumarinas (**13a-e**) e pirrolil-cumarinas (**14a-e**), a partir de reações de condensação de Knoevenagel entre os precursores **6** e **12** com diferentes aldeídos salicílicos substituídos (**7a-e**). A identificação e caracterização dos produtos (**6,8,9,13,14**) foi realizada por técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas, Espectroscopia no Infravermelho, através da comparação com os dados físicos e espectroscópicos encontrados na literatura, e a sua pureza comprovada através de dados de Análise Elementar CHN.

Na Figura 9, encontram-se os compostos utilizados nesta dissertação que foram obtidos comercialmente e na Figura 10 estão às estruturas dos precursores sintetizados para a obtenção de cumarinas e demais precursores.

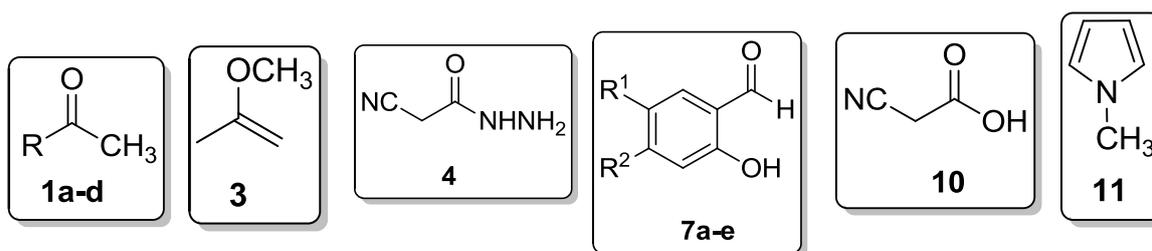


Figura 9. Estrutura dos compostos **1,3,4,7,10** e **11** obtidos comercialmente.

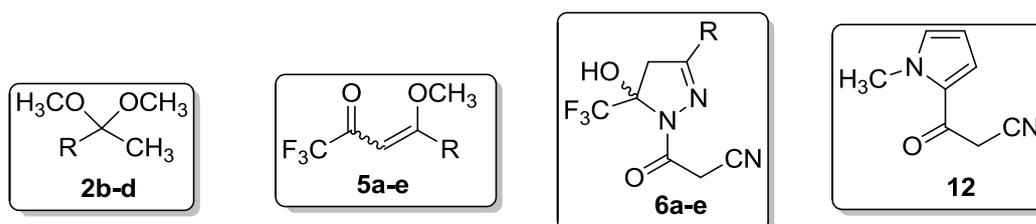
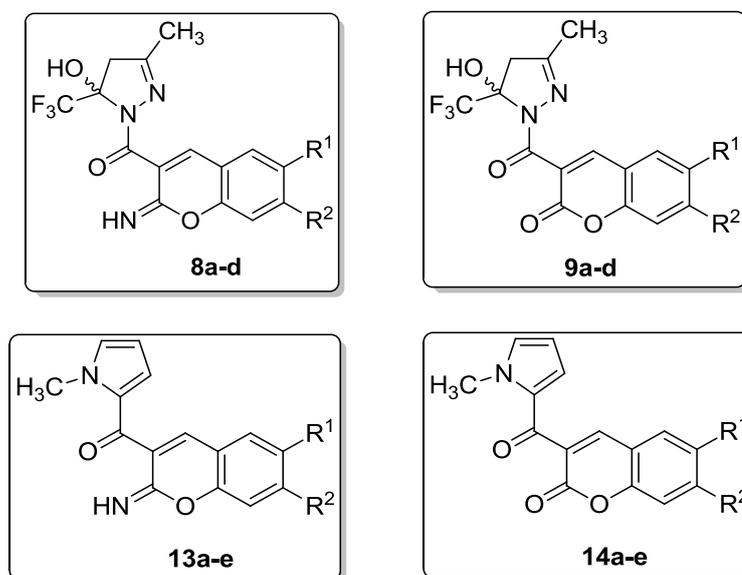


Figura 10. Estrutura para os compostos **2,5,6** e **12** sintetizados.

### 3.1. Apresentação dos compostos

#### 3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A numeração adotada para os compostos sintetizados neste trabalho **8,9,13,14** está descrita a seguir de forma genérica para as quatro séries como: 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno [pirazolil-iminocumarinas (**8a-d**)], 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona [pirazolil-cumarinas; (**9a-d**)], 3(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno [pirrolil-iminocumarinas (**13a-e**)], 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona [pirrolil-cumarinas; (**14a-e**)], conforme Figura 11. A numeração e nomenclatura dos compostos obtidos neste trabalho estão apresentadas na parte experimental, bem como os principais dados de identificação por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , CG-EM e Espectroscopia no Infravermelho.

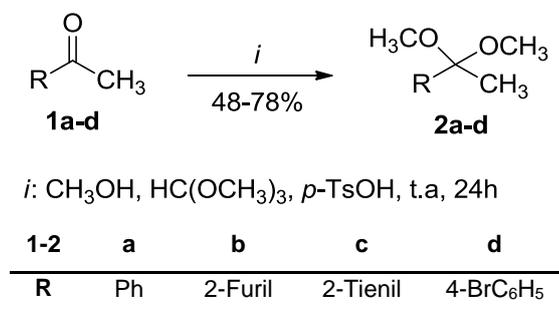


<b>8,9,13,14</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	H	NO <sub>2</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>

Figura 11. Estrutura dos compostos **8, 9,13,14**.

### 3.2 Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetilfurano e 2-Acetiltiofeno.

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 35) foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura,<sup>5d,5e</sup> que emprega reações de aril/heteroaril-metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico em metanol anidro. O tempo de reação foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação à pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com dados da literatura.<sup>5d,5e</sup>



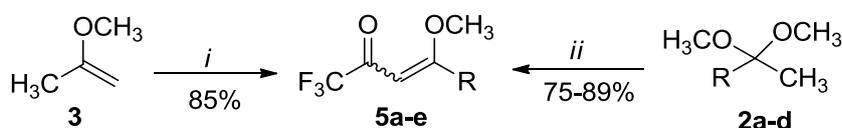
#### Esquema 35.

### 3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (5a-e).

Os compostos 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (**5a-e**) foram sintetizados através de uma reação de acilação utilizando anidrido trifluoracético, em presença de piridina, conforme metodologia descrita na literatura.<sup>3,4,15,16</sup>

A reação de acilação foi realizada adicionando-se o agente acilante a uma mistura de enoléter para a síntese de **5a**, ou de acetal para a síntese dos compostos **5b-e**, ambos na presença de piridina e clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. As reações permaneceram 24 horas a temperatura

ambiente e sob agitação magnética na utilização do enoléter **3**, e 16 horas a 45°C para os acetais derivados de acetofenonas e acetilheterociclos sintetizados previamente. Lavaram-se as misturas com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos (**5a-e**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. Para estes precursores, foram obtidos rendimentos na faixa de 75-89%, enquanto que o apresentado na literatura<sup>3,4,15,16</sup> foram de 80-94%.



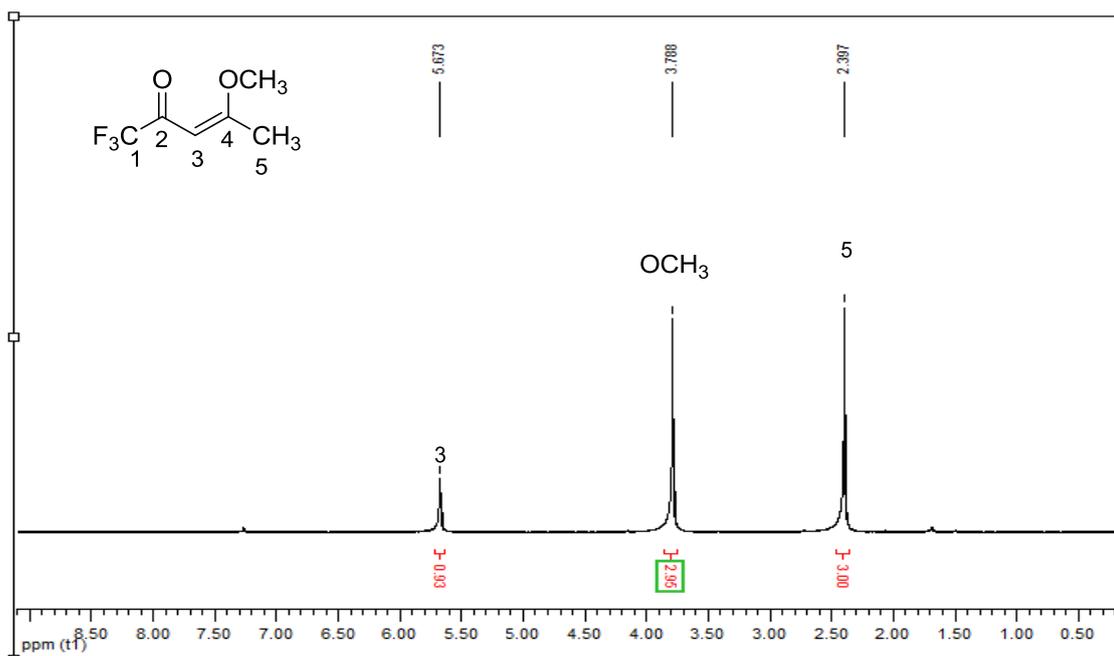
*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-25°C, 24h

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

2,5	a	b	c	d	e
R	CH <sub>3</sub>	Ph	2-Furil	2-Tienil	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

### Esquema 36.

A caracterização dos compostos 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas (**5a-e**), já descritos na literatura, foi realizada a partir de espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} registrados em CDCl<sub>3</sub>, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Na Figura 12 encontra-se o espectro de hidrogênio obtido para o composto **5a**, utilizado neste trabalho, com suas respectivas atribuições.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto 4-metóxi-1,1,1-trifluór-pent-3-en-2-ona (**5a**) registrado a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$ .

Podemos visualizar através do espectro a presença do sinal característico do grupo metóxi em 3,79 ppm, além do sinal referente ao H-3 mais desblindado na região de 5,67 ppm e a caracterização da metila ligada ao carbono 5 deste composto, em 2,40 ppm, o que comprova a estrutura química de um dos precursores utilizados na síntese do cianoacetilpirazol **6a**.

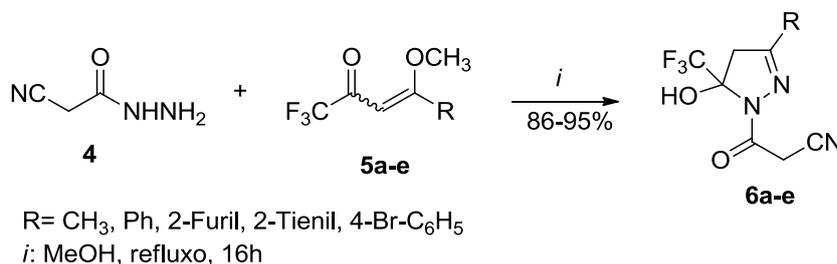
### 3.4. Síntese de 1-Cianoacetil-pirazóis (6a-e)

Reações envolvendo hidrazidas e 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-onas vem sendo realizada pelo NUQUIMHE desde a década de 80. Em 2008, Martins e col.<sup>15</sup> utilizaram estes dois precursores para a síntese de 1-cianoacetilpirazóis empregando duas metodologias diferentes, uma envolvendo o uso de líquido iônico e a outra, água e ácido clorídrico como catalisador de forma convencional, utilizando uma etapa posterior de extração com diclorometano.

Na tentativa de reproduzir a síntese dos cianoacetilpirazóis **6a-e**, já descritos na literatura<sup>15</sup> utilizando a metodologia convencional, observou-se que parte do material de partida ainda permanecia no meio reacional. Assim, realizou-

se a otimização da síntese destes compostos através do uso de metanol como solvente em refluxo por 16h sem a presença de catalisador, levando a obtenção destes com rendimentos de 86-95%, que se mostrou bastante superior aos resultados obtidos por Martins e col.<sup>15</sup>, conforme o Esquema 37. De forma complementar, também foi realizada a síntese de cianoacetilpirazóis que não são descritos na literatura (**6c-e**) utilizando a metodologia desenvolvida no presente trabalho.

Para purificação dos compostos **6a-e** através da metodologia otimizada, realizou-se um procedimento de extração utilizando acetato de etila que levou ao isolamento dos produtos de forma pura e com altos rendimentos em relação aos descritos na literatura<sup>15</sup>. Com isso, foi possível aperfeiçoar a síntese de cianoacetilpirazóis utilizados nesta dissertação através da mudança nas condições reacionais, o que envolveu um tempo maior de reação sem o uso de catalisador, mas levou a obtenção dos produtos com rendimentos bastante superiores.



Composto	R	Rendimento (%) <sup>a</sup>	Rendimento (%) <sup>b</sup>
<b>6a</b>	CH <sub>3</sub>	95	80
<b>6b</b>	Ph	88	76
<b>6c</b>	2-Furil	92	[c]
<b>6d</b>	2-Tienil	88	[c]
<b>6e</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	[c]

[a] Rendimento obtido nesta dissertação

[b] Dados da literatura.<sup>15</sup>

[c] Compostos não relatados na literatura

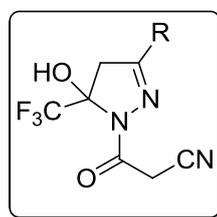
### Esquema 37.

Conforme apresentado no Esquema 37, variações de substituintes na posição 3 do anel pirazolínico (R) também foram realizadas, o que permitiu a obtenção de compostos com grupos aril e heteroaril com bons rendimentos e que

não eram ainda descritos na literatura. No entanto, não foi possível utilizar estes compostos para a síntese de derivados cumarínicos devido a grande influência dos substituintes (R) na reatividade, sendo que desta série de cianoacetilpirazóis apenas foi possível utilizar nesta dissertação, o pirazol contendo o substituinte metila (**6a**). Na discussão dos resultados obtidos para os derivados pirazolil-cumarínicos será melhor abordado este fator de reatividade para estes compostos.

A Tabela 1 mostra algumas das propriedades dos compostos **6a-e**, tais como rendimento, fórmula e massa molecular e ponto de fusão.

**Tabela 1.** Propriedades físicas dos compostos **6a-e**.

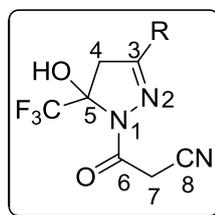


Composto	R	Rendimento (%)	Formula molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Experim.			Ponto de Fusão (°C)
				C	H	N	
<b>6a</b>	CH <sub>3</sub>	95	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (235,06)	40,86	3,43	17,87	(Óleo) <sup>a</sup>
				40,49	3,39	17,54	
<b>6b</b>	Ph	88	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (297,07)	52,53	3,39	14,14	152-155
				52,62	3,38	13,95	(152-155) <sup>a</sup>
<b>6c</b>	2-furil	92	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (287,05)	46,00	2,81	14,63	117-119
				46,07	2,87	14,49	
<b>6d</b>	2-tienil	88	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (303,03)	43,57	2,66	13,86	181-183
				43,67	2,73	13,71	
<b>6e</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (374,98)	41,51	2,41	11,17	163-165
				41,74	2,47	11,07	

[a] composto já descrito na literatura<sup>15</sup>

Os compostos 1-cianoacetilpirazóis (**6a-e**) foram caracterizados a partir de dados obtidos na literatura<sup>15</sup> e também através da análise dos espectros de RMN

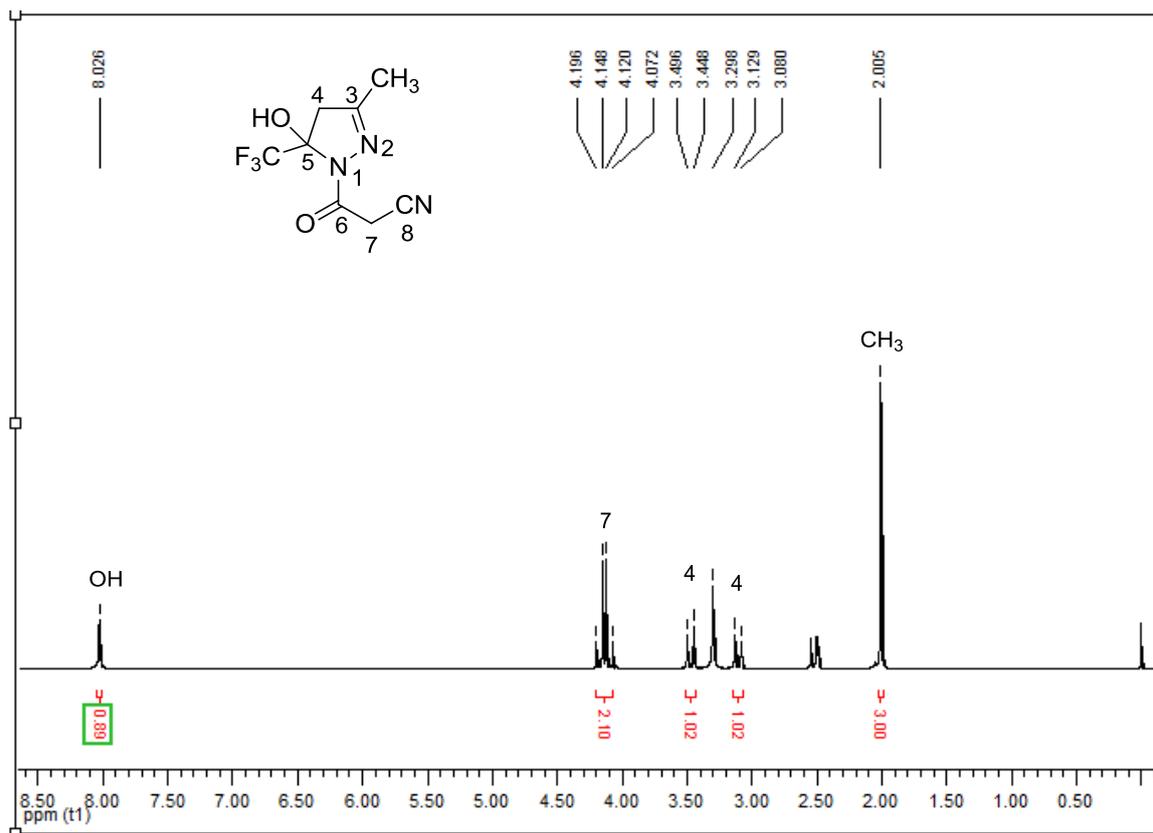
$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  registrados em  $\text{DMSO-}d_6$ , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna, seguindo a numeração apresentada na Figura 13.



**Figura 13.** Numeração para os compostos **6a-e**.

Na Figura 14 encontra-se o espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para o composto **6a**. Devido este ser o único composto da série **6** utilizado para a síntese de cumarinas, optou-se por discutir seus dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a seguir. Através das atribuições dos núcleos de hidrogênio, verificou-se os sinais característicos do composto **6a**, onde em 2 ppm encontra-se o simpleto característico da metila, em 3,1 e 3,4 ppm dois dupletos com constante de acoplamento de  $J= 19$  Hz, característico dos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H-4, e em 4,17 e 4,1 ppm dois dupletos característico dos hidrogênios metilênicos diasterotópicos H-7, com  $J= 19$  Hz, e o grupo OH em 8,02 ppm.

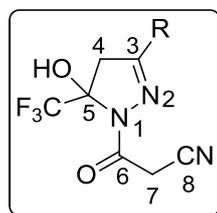
Observa-se claramente que a distância existente entre os hidrogênios H-4/H-7 e o centro quiral C-5 determina a separação entre os dupletos. Para H-4a e H-4b a separação é maior do que entre H-7a e H-7b, pois H-4 está somente à duas ligações de C-5 e H-7 está a quatro ligações distantes de C-5.



**Figura 14.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 1-cianoacetilpirazol (**6a**), registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Na Tabela 2, encontram-se as atribuições de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para todos os compostos da série **6**, sendo que os espectros para cada composto encontram-se no Anexo I desta dissertação.

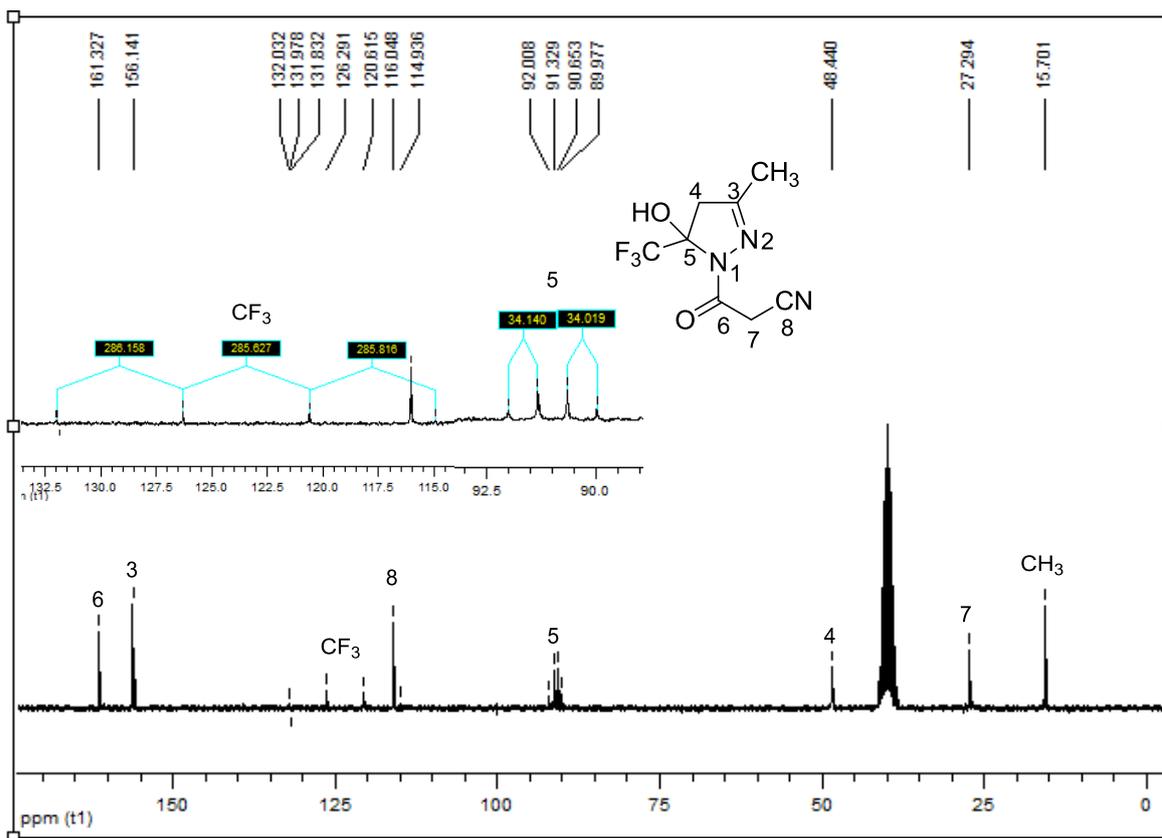
**Tabela 2.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **6c-e**.



Composto	R	$\delta\text{H-4a}$	$\delta\text{H-4b}$	$\delta\text{H-7a}$	$\delta\text{H-7b}$	$\delta\text{OH}$
<b>6a</b>	$\text{CH}_3$	3,40	3,10	4,17	4,10	8,02
<b>6b</b>	Ph	3,60	3,76	3,93	4,03	8,38
<b>6c</b>	2-furil	3,86	3,50	4,34	4,22	8,40
<b>6d</b>	2-tienil	3,98	3,61	4,34	4,22	8,42
<b>6e</b>	4- $\text{BrC}_6\text{H}_4$	3,99	3,60	4,42	4,32	8,40

Verifica-se através dos dados de RMN  $^1\text{H}$  obtidos que a influência do substituinte "R" no deslocamento químico de tal núcleo é observado principalmente nos hidrogênios H-4, onde estes hidrogênios são desblindados quando o substituinte R é aromático devido ao efeito de campo magnético em local diferenciado verificado para estes sistemas em relação ao substituinte metila em **6a**.

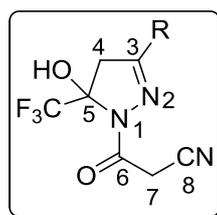
A Figura 15 mostra o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **6a**, onde pode-se verificar os sinais característicos de carbonos pirazolínicos. Em 48,4 ppm encontra-se o sinal referente ao C-4, e mais blindados os sinais referentes ao C-7 e  $\text{CH}_3$  em 27,5 e 15,7 ppm, respectivamente. Após, verificam-se os sinais característicos do C-5 em 91 ppm, sob a forma de um quarteto devido ao acoplamento C-F em duas ligações, com constante de acoplamento de 34 Hz, e em 123,5 ppm o quarteto característico do grupo  $\text{CF}_3$  com  $J = 286$  Hz, comprovando assim a presença do grupo  $\text{CF}_3$  na molécula de **6a**. O sinal de C-5 na região de 91 ppm também indica a formação de uma 5-hidróxi-pirazolina e não de um pirazol aromatizado.



**Figura 15.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 1-cianoacetilpirazol (**6a**), registrado a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Para a série de compostos inéditos **6c-e**, foram obtidos os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }, onde verificou-se a clara influência do substituinte “R” no deslocamento químico para este núcleo, conforme apresentado na Tabela 3. Observa-se que o C-3 e C-4 estão em média mais blindados, aparecendo em campo mais alto com relação ao composto **6a** como esperado teoricamente.

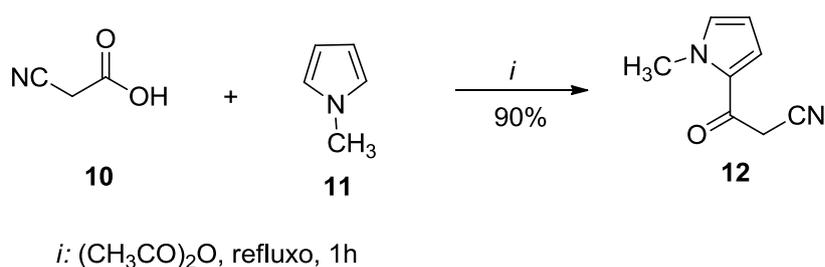
**Tabela 3.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  para os compostos **6a-e**.



Composto	R	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-8}$	$\text{CF}_3$
<b>6a</b>	CH <sub>3</sub>	156,14	48,4	90,9	161,1	27,3	116,0	123,5
<b>6b</b>	Ph	155,3	43,6	91,6	163,1	26,3	113	122,7
<b>6c</b>	2-furil	147	45	91,3	161,2	27,5	112,8	123,3
<b>6d</b>	2-tienil	149,5	45,5	91,7	161,6	27,4	116	123,3
<b>6e</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	152,7	45	92	161,9	27,4	116	123,4

### 3.5. Síntese de 2-Cianoacetil-1-metilpirrol (**12**)

Para a obtenção do composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) foi realizado primeiramente o refluxo de uma mistura de ácido cianoacético (**10**) e anidrido acético por 20 min. Posteriormente, foi adicionado *N*-metilpirrol (**11**) e deixado sob refluxo por 1h (Esquema 38). O produto apresentou-se na forma de sólido amarelo/marrom, o qual foi purificado por recristalização em etanol. Na Tabela 4 encontram-se alguns dados referentes ao composto **12**.



**Esquema 38.**

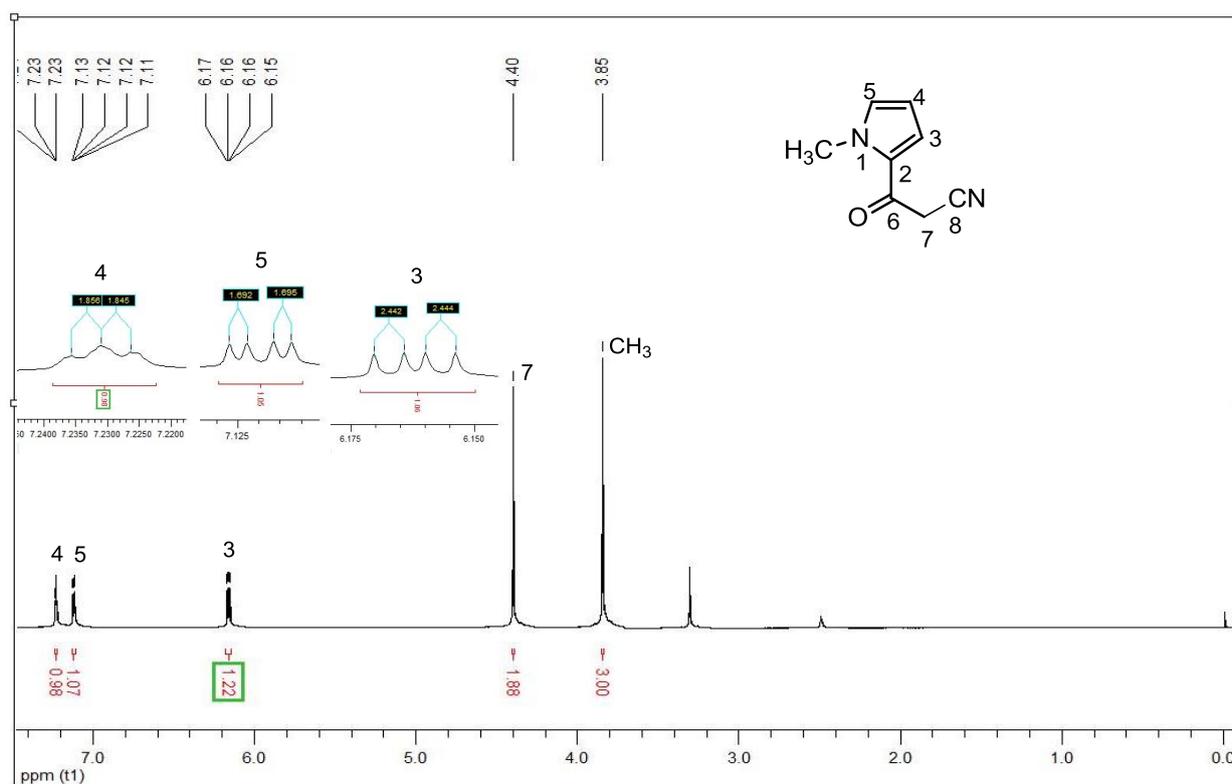
**Tabela 4.** Propriedades físicas, rendimento e espectrometria de massa do composto **12**.

Composto	Rendimento <sup>a</sup> (%)	Formula molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	MS-EI [m/z(%)]
<b>12</b>	90 (90) <sup>a</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O (148,06)	110-111 (106) <sup>a</sup>	148

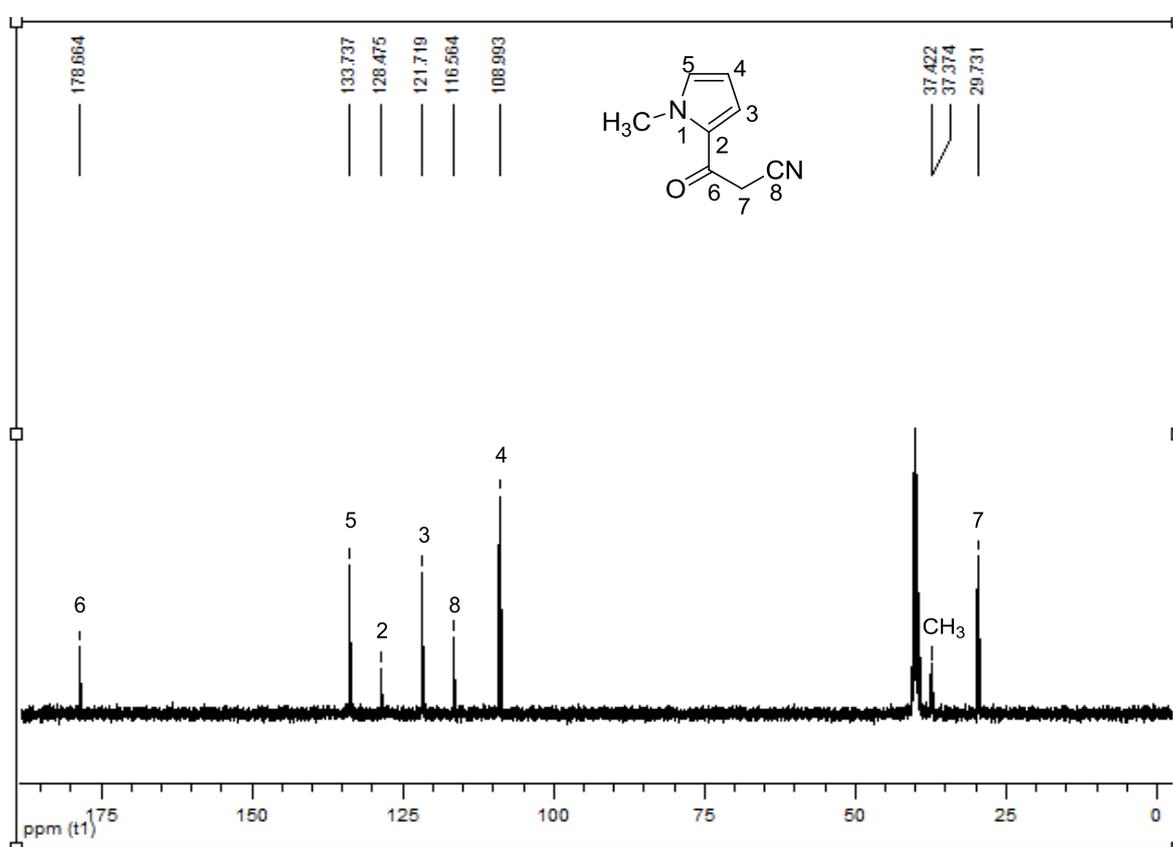
[a] composto já descrito na literatura <sup>32</sup>

O composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) foi caracterizado a partir da análise de espectros de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, espectro de massas e ponto de fusão obtidos neste trabalho e comparados com os dados já descrito na literatura.<sup>32</sup>

No espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 16) podemos verificar o sinal característico da N-metila, que se apresenta na forma de um simpleto em 3,85 ppm, em 4,38 ppm um simpleto referente aos dois hidrogênios H-7 do centro metilênico, em 6,17 ppm um multipletto referente ao H-3 do metilpirrol, seguido dos hidrogênios H-5 e H-4 que se apresentam em 7,13 e 7,23 ppm, respectivamente.

**Figura 16.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) registrado a 400 MHz em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

As atribuições realizadas para os núcleos de carbono  $^{13}\text{C}$  para o composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**), encontram-se apresentadas na Figura 17, onde pode-se verificar os principais sinais comuns para o mesmo, sendo em 178,66 ppm o sinal característico para a carbonila de cetona (C-6) bastante desblindado, na região de 133,7; 128,5; 121,7; 108,9 ppm os sinais referentes aos carbonos C-5, C-2, C-3, C-4 do metil-pirrol, respectivamente, e em 116,6; 37,4 e 29,7 ppm os sinais referentes aos carbonos mais blindados que seriam o grupo ciano (C-8); centro metilênico (C-7) e a N-metila. As atribuições de RMN foram realizadas através de dados já descritos na literatura para este composto.<sup>47</sup>



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**), registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$ .

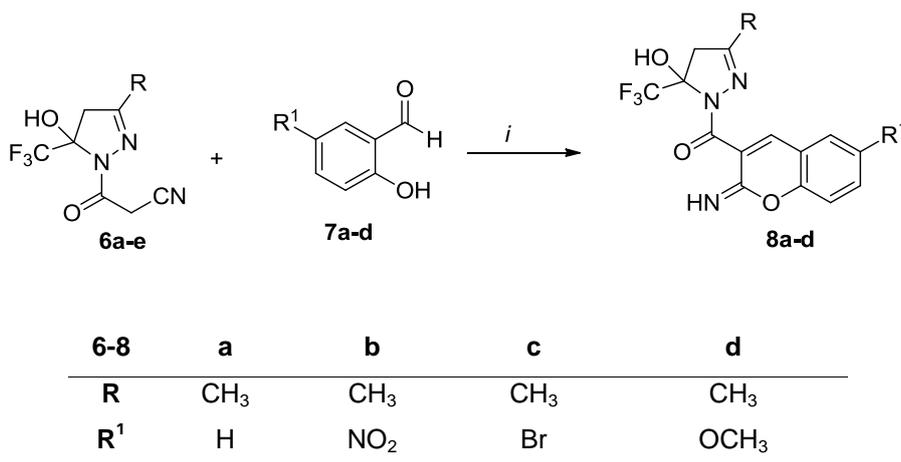
### 3.6. Reação de Condensação de Compostos Contendo Centros Metilênicos Ativos com Aldeídos Salicílicos Substituídos (Condensação de Knoevenagel)

Nesta dissertação, foi possível obter pirazolil-iminocumarinas (**8a-d**) e pirazolil-cumarinas (**9a-d**) através da reação de condensação de Knoevenagel envolvendo compostos com centros metilênicos ativos (cianoacetilpirazol **6a**) e aldeídos salicílicos substituídos (**7a-e**). Também foi possível obter pirrolil-cumarinas (**14a-e**) passando pelo intermediário pirrolil-iminocumarinas (**13a-e**) a partir da reação entre 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) e aldeídos substituídos (**7a-e**) utilizando uma mesma metodologia. Serão discutidos os resultados obtidos para estas séries de compostos, bem como a identificação dos mesmos por diferentes técnicas convencionais espectrométricas e espectroscópicas.

#### 3.6.1 Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromenos (**8a-d**)

Como nos últimos anos os estudos com compostos cumarínicos vem aumentando devido a sua ampla quantidade de aplicações, tem-se como objetivo desta dissertação a obtenção de derivados iminocumarínicos que serão utilizados posteriormente como precursores para a síntese de cumarinas. Inicialmente, foram sintetizados uma série de pirazolil-iminocumarinas (**8a-d**) através da reação de condensação de Knoevenagel envolvendo aldeídos salicílicos **7a-d** e o 1-cianoacetilpirazol (**6a**) como precursores, através de metodologias já descritas na literatura,<sup>50,55,56,58,63</sup> adaptadas para os precursores utilizados nesta dissertação.

As condições reacionais foram determinadas primeiramente para a síntese do composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-6-nitro-2-imino-2H-cromeno (**8b**), variando-se o tempo, temperatura e catalisador. No Esquema 39 encontram-se os principais substituintes utilizados nos precursores **6** e **7**, e na Tabela 5 encontram-se as principais metodologias sintéticas testadas para a obtenção do composto **8b**.



### Esquema 39.

**Tabela 5.** Condições reacionais testadas para a obtenção de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8b**).

Reação	Solvente <sup>a</sup>	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Catalisador	Rendimento (%)
1	Dioxano	24	101	-	[b]
2	Dioxano	3	101	piperidina	[b]
3	Etanol	24	78	-	12
4	Etanol	2	78	piperidina	25
5	Etanol	2	78	sol. etanólica de NaOH 15%	72
6	Etanol	2	78	acetato de amônio	[c]
7	Etanol	2	78	trietilamina	13
8	Acetona	2	60	piperidina	[c]
9	Etanol	24	t.a	-	[b]
10	Benzeno	4	80	piperidina	[b]

[a] reação realizada na presença de 1-cianoacetilpirazol **6a** (1mmol), 5-nitrobenzaldeído **7b** (1mmol) e 10 mL de solvente.

[b] recuperação dos materiais de partida (**6a** e **7b**)

[c] mistura complexa não identificada por RMN <sup>1</sup>H

Inicialmente, foram realizados testes que envolviam o uso de solventes apolares na ausência de catalisadores devido aos precursores possuírem uma alta reatividade e diversos sítios de reação. A reação foi monitorada por CCD

(Cromatografia em Camada Delgada) onde foi possível verificar que em um longo tempo reacional havia a recuperação do material de partida (Reação 1).

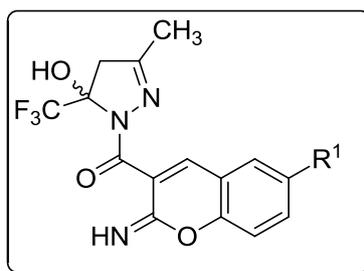
Em seguida, devido ao insucesso na utilização de solventes apolares, realizaram-se testes envolvendo o uso de solventes polares como etanol e acetona (Reações 3-9). Foi possível verificar através de RMN  $^1\text{H}$  que a utilização de etanol se mostrou mais seletiva por levar à formação dos produtos de interesse mesmo que com baixo rendimento (Reação 3), que com a utilização de acetona ocorreu à formação de uma mistura complexa não identificada por RMN. Concluiu-se assim que solventes polares seriam mais eficientes para esta síntese devido à diminuição da energia de ativação dos intermediários formados, levando aos produtos com uma velocidade de reação maior.

Após, iniciou-se a otimização dos tempos reacionais e a busca de catalizadores eficientes para esta síntese, pois sem a utilização dos mesmos ocorria à formação do produto em um tempo muito longo de reação. Quando se utilizou piperidina ou trietilamina (Reações 4 e 7), foi possível obter o produto **8b** com um rendimento baixo mesmo aumentando o tempo de reação, e na utilização de solução etanólica de NaOH 15% (Reação 5), o produto foi obtido com melhor rendimento (72%) em um tempo reacional de duas horas; melhor metodologia para a obtenção dos compostos de interesse. Com acetato de amônio (Reação 6), ocorreu a formação de mistura de produtos, mostrando não ser um catalizador eficiente para a obtenção do composto **8b**.

Realizaram-se também variações dos substituintes “R” nos 1-cianoacetilpirazóis (**6**), onde foram utilizados substituintes arila (**6b,6e**) e heteroarila (**6c,6d**) nas reações, mas o comportamento reacional com estes foi bastante diferenciado em relação a metila (**6a**). Observou-se que quando  $\text{R} \neq \text{CH}_3$  havia a recuperação do material de partida ou a formação de mistura de compostos não identificada por RMN  $^1\text{H}$ . Diversas metodologias foram testadas, o que incluiu variações no solvente e também no catalisador, e não foi possível obter os compostos **8** com  $\text{R} \neq \text{CH}_3$ . Conforme descrito por Martins e col. em 2008,<sup>15</sup> estes cianoacetilpirazóis na presença de base podem ser aromatizados com simultânea quebra da ligação amídica destes sistemas, o que poderia ser uma possível explicação para não formar os produtos **8** com  $\text{R} \neq \text{CH}_3$ , pois a condição básica utilizada deve favorecer a diversos tipos de reações paralelas com a quebra desta ligação  $\text{N-C(O)CH}_2\text{CN}$ .

As pirazolil-iminocumarinas **8a-d** foram obtidas através da precipitação em solvente reacional (etanol). Os sólidos obtidos foram submetidos à uma etapa posterior de purificação que envolveu a sua lavagem com uma mistura de acetona e diclorometano 1:1 v/v. Diversas misturas de solventes foram utilizadas, sendo que a maioria delas removiu parcialmente as impurezas devido a baixa solubilidade dos produtos, pois devido a este problema houve dificuldades na realização de outras técnicas mais eficientes de purificação como coluna cromatográfica e recristalização. Na Tabela 6 encontram-se alguns dados de caracterização destes compostos, bem como os rendimentos, pontos de fusão, fórmula e massa molecular. Os rendimentos obtidos para os produtos **8a-d** foram moderados, permanecendo entre 50-78% conforme a variação do substituinte, proveniente dos aldeídos salicílicos **7a-d**.

**Tabela 6.** Fórmula e Massa Molecular, Ponto de Fusão e Rendimento para os compostos **8a-d**.



Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%)	Fórmula Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Experim	C	H
<b>8a</b>	H	64	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (339,08)	208-211	53,10 52,95	3,57 3,75	12,39 11,92
<b>8b</b>	NO <sub>2</sub>	78	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> (384,07)	203-205	46,88 46,83	2,89 2,89	14,58 14,36
<b>8c</b>	Br	60	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (416,99)	228-231	43,08 42,95	2,65 2,56	10,05 9,66
<b>8d</b>	OCH <sub>3</sub>	50	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (369,09)	213-216	52,04 52,04	3,82 3,82	11,38 11,35

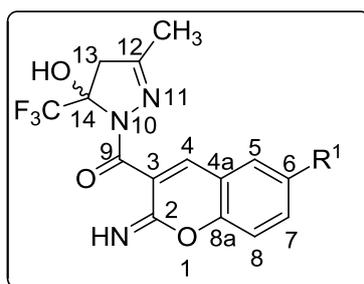
Através dos rendimentos obtidos foi possível verificar também a influência dos substituintes nestes sistemas. Para os compostos que possuem grupos doadores de elétrons na posição 5 do anel aromático do aldeído, como a metoxila, a reação se procedeu de maneira a obter os produtos com menor rendimento, devido a este grupo influenciar diretamente na reatividade do OH presente no aldeído, tornando menos ácido seu hidrogênio e conseqüentemente menos favorável a remoção do mesmo pela base, o que leva a um menor rendimento para o composto **8d**, conforme mecanismo apresentado na Figura 39 desta dissertação. Para grupos retiradores de elétrons na mesma posição, como o grupo nitro, o rendimento foi maior devido a este tornar o hidrogênio do OH mais ácido, o que favoreceu o ataque do oxigênio fenólico ao carbono da nitrila, levando a formação da iminocumarina **8b** com melhor rendimento da série.

As pirazolil-iminocumarinas **8a-d** foram obtidas como sólidos de coloração preta, vermelha e vinho, dependendo do substituinte R<sup>1</sup>, situado na posição 6 das iminocumarinas, sendo caracterizadas por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, espectroscopia no infravermelho, e sua pureza comprovada por análise elementar.

### 3.6.1.1 Identificação dos compostos 8a-d.

#### 3.6.1.1.1 Análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}

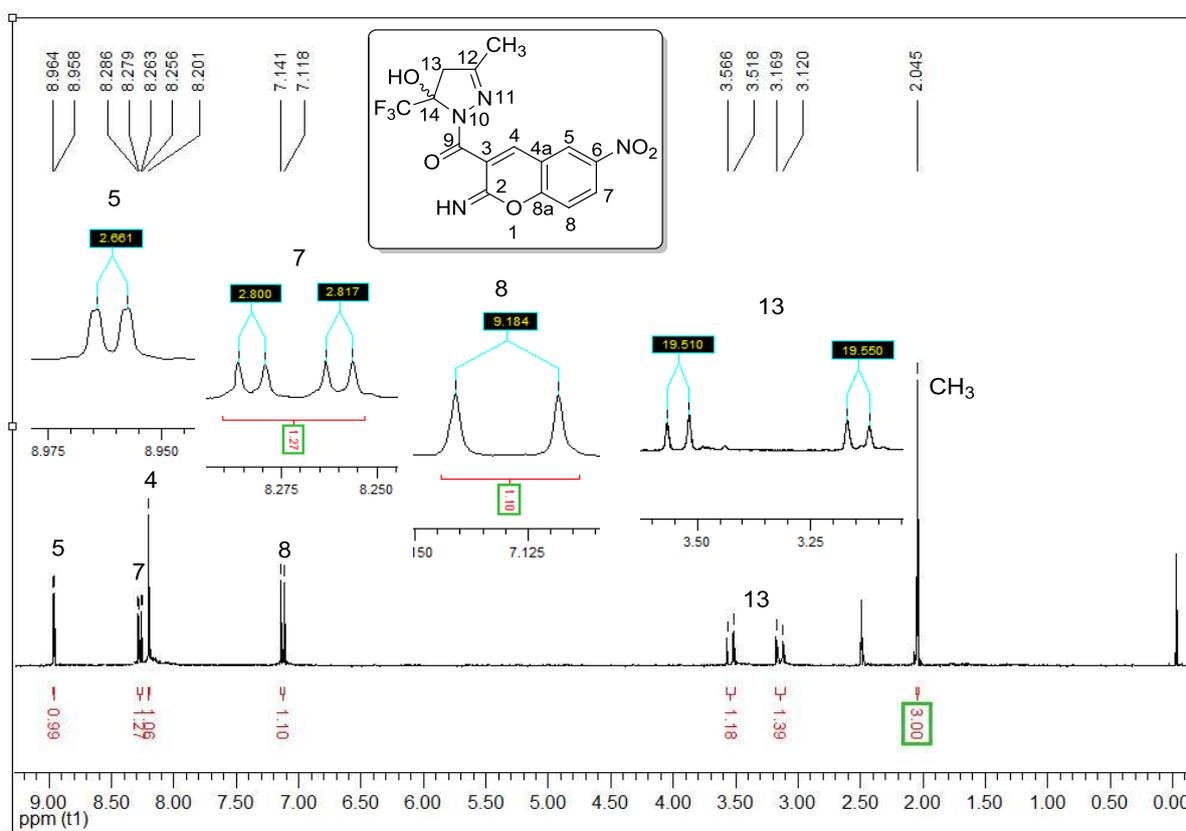
Os compostos **8a-d** foram identificados através de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, Espectroscopia no Infravermelho e Análise Elementar, sendo que devido a baixa solubilidade dos mesmos não foi possível obter espectros de massas para a série. A numeração apresentada na Figura 18 foi utilizada para identificar os hidrogênios e carbonos existentes nos compostos **8**.



**Figura 18.** Numeração para os compostos **8a-d**.

Os dados de Ressonância Magnética Nuclear obtidos para esta série de compostos pirazolil-iminocumarínicos **8a-d** foram registrados em DMSO- $d_6$ , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As atribuições dos sinais foram baseadas em dados registrados na literatura<sup>52</sup> para compostos semelhantes e também através da comparação dos dados obtidos para os compostos pirazoli-cumarínicos derivados **9a-d**.

Para exemplificar a atribuição dos sinais de RMN para a série **8a-d**, apresentamos a metodologia utilizada para o composto **8b** ( $R^1=NO_2$ ). O espectro de RMN  $^1H$  para o composto **8b** mostra como principais sinais característicos os aromáticos na região de 7,12-8,96 ppm (H-5, H-7 e H-8) e também os sinais característicos do pirazol, dois dupletos em 3,54 e 3,14 ppm (H-13a e H-13b) referente aos hidrogênios diasterotópicos com  $^2J= 13,5$  Hz, e um simpleto em 2,04 ppm referente a metila, conforme mostra a Figura 19. Verifica-se neste espectro a ausência do sinal característico do grupo NH, devido a troca rápida característica destes grupos, o que acaba resultando em um grande alargamento do sinal e seu conseqüente desaparecimento do espectro.

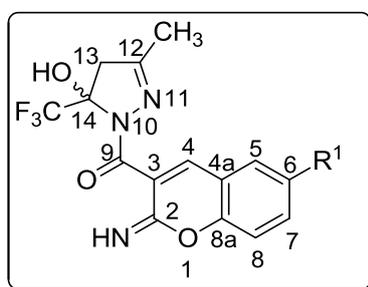


**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1H$  para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8b**) registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

Através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  também foi possível verificar a presença dos sinais característicos tanto dos sistemas cumarínicos quanto de sistemas pirazolínicos, o que levou a comprovar a existência dos compostos de interesse através da comparação das constantes de acoplamento e os deslocamentos químicos já apresentados na literatura para sistemas semelhantes.<sup>50</sup>

Na Tabela 7, encontram-se os dados referentes ao RMN  $^1\text{H}$  para o composto **8b**, e após uma breve discussão dos dados obtidos.

**Tabela 7.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **8a-d**.



Composto	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{H-5}$	$\delta\text{H-7}$	$\delta\text{H-8}$	$\delta\text{H-13a}$	$\delta\text{H-13b}$	$\delta\text{CH}_3$
<b>8a</b>	8,27	7,0	6,97	8,08	3,55	3,14	2,04
<b>8b</b>	8,20	8,96	8,27	7,13	3,54	3,14	2,04
<b>8c</b>	8,19	8,17	7,58	8,97	3,54	3,14	2,05
<b>8d<sup>a</sup></b>							

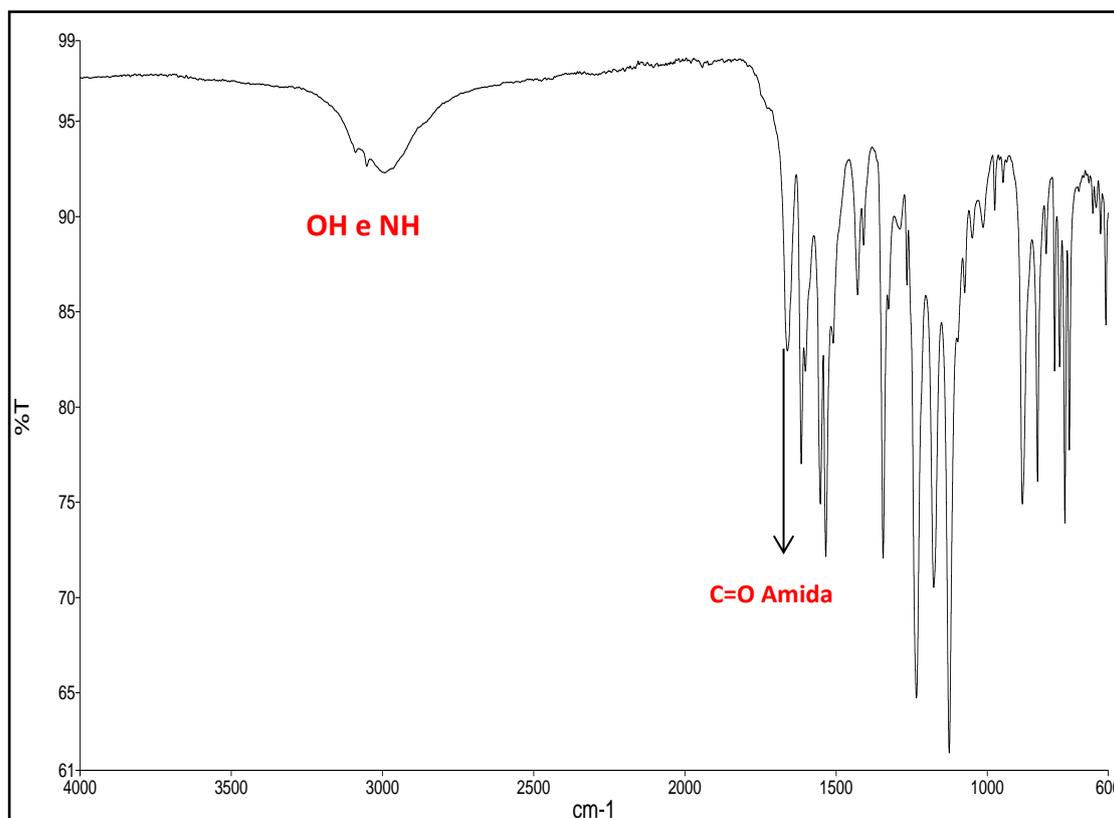
[a] insolúvel para experimentos de RMN

Devido à baixa solubilidade destes compostos, foi difícil obter as análises de RMN  $^1\text{H}$ , sendo possível caracterizar melhor os compostos através da análise elementar CHN, que mostrou a existência de quatro nitrogênios para todos os compostos **8**. Mas, foi possível verificar que o sinal referente ao hidrogênio H-4 sofre um efeito de blindagem em relação aos compostos **9**, devido a menor eletronegatividade do nitrogênio imínico em relação ao oxigênio carbonílico. Os sinais característicos dos demais hidrogênios aromáticos também mostraram um comportamento similar. A baixa solubilidade também tornou quase impossível o registro de espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Experimentos de RMN em fase sólida resultaram em espectros com baixíssima qualidade e precisão. Por isso, não apresentamos espectros de carbono para os compostos **8** desta dissertação.

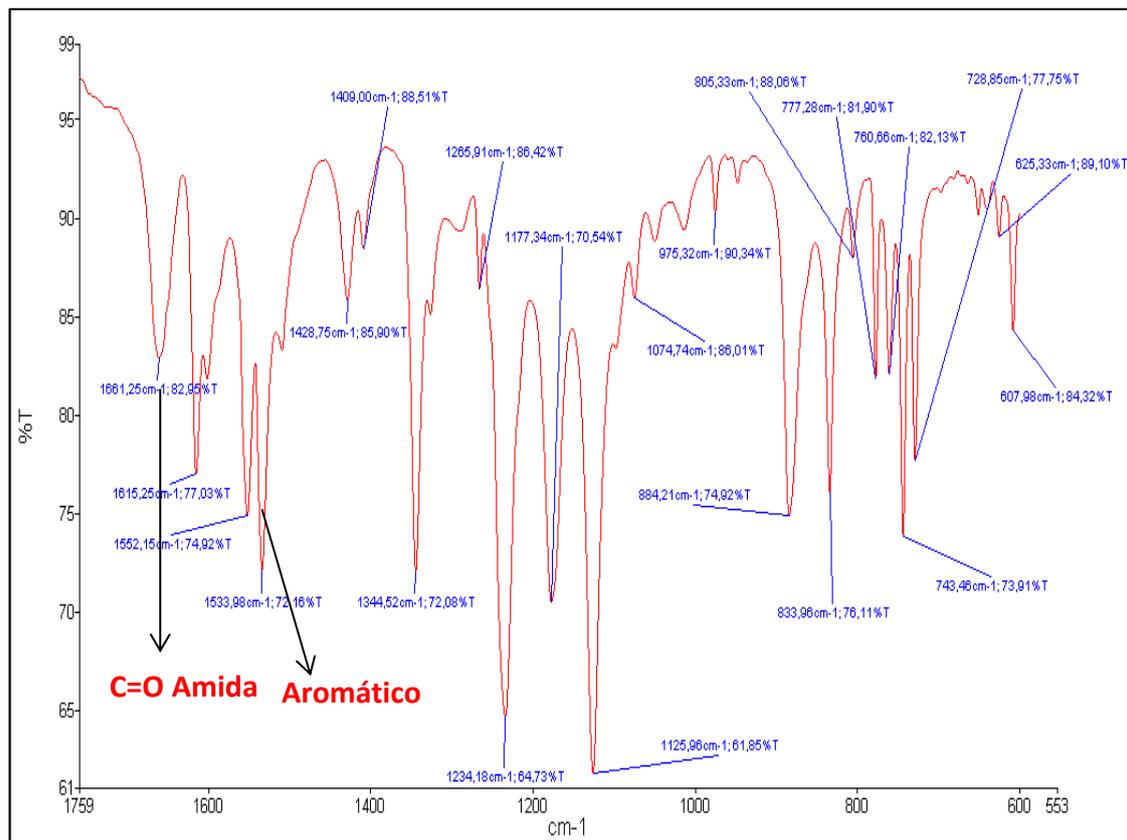
### 3.6.1.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Devido a grande dificuldade observada para a obtenção de dados de RMN para os compostos **8**, também foram realizadas análises por infravermelho que forneceram importantes informações a respeito das bandas de absorção observadas e também auxiliaram na identificação destas moléculas. Os espectros apresentaram bandas de estiramento características para a série, auxiliando na elucidação estrutural por apresentar a banda de estiramento na região de 3000  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupo NH, que permaneceu sobreposta ao sinal do grupo OH. Além de outras bandas características de funções existentes nas pirazolil-cumarinas, a carbonila de amida e bandas de estiramento referentes ao anel aromático, também foram observadas.

As Figuras 20 e 21 apresentam o espectro de infravermelho para o composto **8b** e sua expansão, onde pode-se visualizar as seguintes bandas de estiramento características : 2991  $\text{cm}^{-1}$  (NH e OH); 1661  $\text{cm}^{-1}$  (C=O de amida); 1552  $\text{cm}^{-1}$  (C-C anel aromático); 1344  $\text{cm}^{-1}$  (C-N); o que evidencia a presença dos grupos funcionais mencionados.



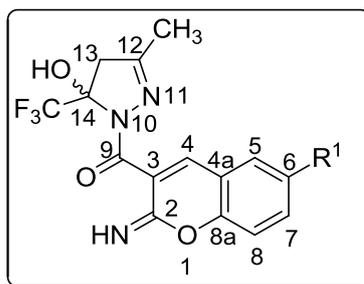
**Figura 20.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8b**).



**Figura 21.** Expansão do espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromeno (**8b**).

A banda referente ao NH na literatura<sup>65</sup> encontra-se na região de 3400-3300  $\text{cm}^{-1}$ , entretanto, visualizou-se uma banda de estiramento apenas em 2991  $\text{cm}^{-1}$ , que levaria a conclusão de ser apenas o grupo OH, mas através de outros métodos de análise, como por exemplo, a análise elemental confirmou-se a existência do grupo NH no composto. Concluímos então, que as bandas relativas aos grupos NH e OH estão sobrepostas e também devido a possíveis interações intra e intermoleculares entre estes grupos, pode-se ter um deslocamento da banda respectiva, pois tais interações podem induzir mudança nos modos vibracionais dos estiramentos de OH e NH e alterações nas frequências observadas.

Na Tabela 8 são apresentadas as principais bandas de estiramento para os compostos da série **8**.

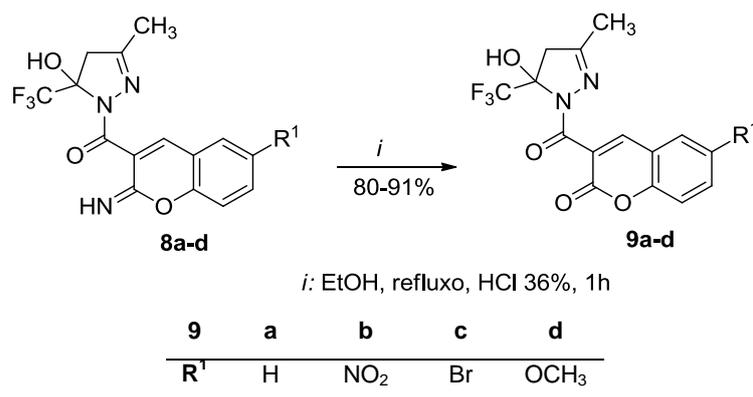
**Tabela 8.** Dados de Espectroscopia de Infravermelho para os compostos **8a-d**.

Composto	R <sup>1</sup>	$\nu$ (OH e NH) (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ (C=O) amida (cm <sup>-1</sup> )
<b>8a</b>	H	2991	1661
<b>8b</b>	NO <sub>2</sub>	3000	1661
<b>8c</b>	Br	3042	1686
<b>8d</b>	OCH <sub>3</sub>	2948	1656

Através dos dados obtidos, verifica-se que as principais bandas de estiramento apresentadas na Tabela 8 para os compostos da série permaneceram na mesma região devido a pouca influência dos substituintes presentes no anel aromático dos compostos **8**, pois estes encontram-se distantes das funções orgânicas analisadas.

### 3.6.2 Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-onas (**9a-d**)

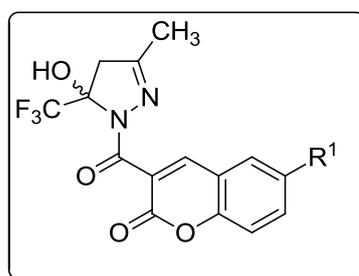
Para a obtenção dos compostos **9a-d** a partir dos compostos **8a-d** (Esquema 40), foi realizada a conversão do grupo imino para carbonila, através de reações que empregaram diferentes proporções de ácido clorídrico diluído. As proporções foram determinadas a partir de metodologias já descritas na literatura<sup>64,67</sup> e observando também a possibilidade de clivagem da ligação amídica entre a carbonila e pirazol. Para 1 mmol do composto **8a-d**, foram utilizados 2 mL de HCl em 10 mL de etanol. Esta condição levou aos compostos **9a-d** sem degradação e com bons rendimentos (80-91%), conforme apresentado na Tabela 9.



### Esquema 40.

Os compostos cumarínicos (**9a-d**) foram obtidos através da precipitação no meio reacional, apresentando-se como sólidos amarelos. Após a precipitação, estes compostos foram lavados com etanol gelado sob pressão atmosférica e posteriormente cristalizados em DMSO.

**Tabela 9.** Fórmula e Massa Molecular, Pontos de Fusão e Rendimentos para os compostos **9a-d**.



Composto	R <sup>1</sup>	Rendimento (%)	Fórmula Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
					Calc./Experim	C	H
<b>9a</b>	H	80	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (340,07)	212-214	52,95	3,26	8,23
					53,46	3,31	8,09
<b>9b</b>	NO <sub>2</sub>	91	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (385,05)	218-219	46,76	2,62	10,91
					46,68	2,62	10,91
<b>9c</b>	Br	86	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (417,98)	230-231	42,98	2,40	6,68
					42,81	2,64	6,38
<b>9d</b>	OCH <sub>3</sub>	81	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (370,08)	[a]	51,90	3,54	7,57
					52,18	3,68	7,46

[a] degradação do composto a 300°C

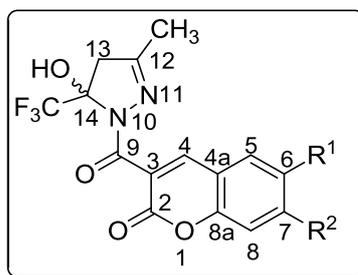
Uma vez que os precursores utilizados apresentavam o grupo imino que na presença de ácido aquoso sofreu uma conversão seletiva para compostos contendo a função carbonílica, e considerando a forte condição reacional empregada, julgamos que os rendimentos obtidos para esta série de compostos foram satisfatórios (80-91%).

### 3.6.2.1 Identificação dos compostos 9a-d.

#### 3.6.2.1.1 Análise de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Os derivados cumarínicos **9a-d** foram identificados por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , sendo que os espectros foram registrados em DMSO- $d_6$  utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna.

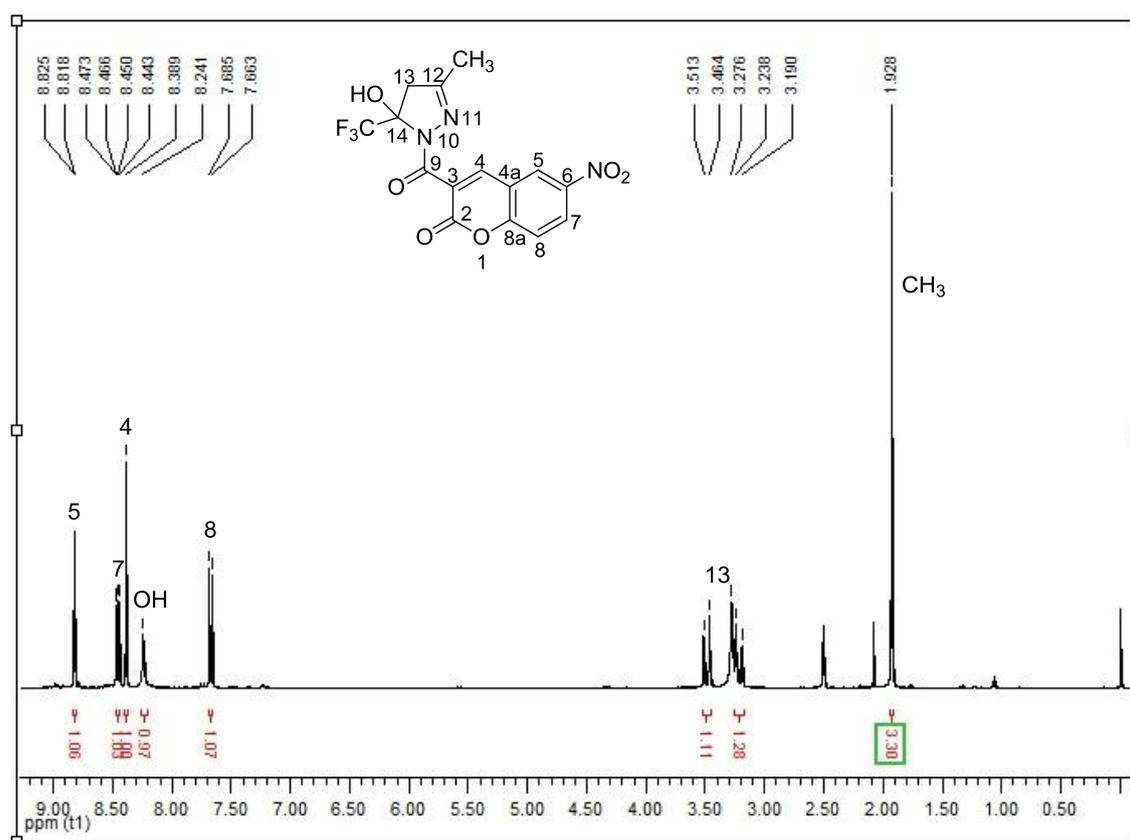
Para exemplificar a atribuição dos sinais de RMN para a série de compostos **9**, apresentamos a metodologia utilizada para o composto **9b** ( $\text{R}^1=\text{NO}_2$ ). Na Figura 23 encontra-se o espectro de hidrogênio para o composto, onde podemos confirmar a formação do produto de interesse através da presença dos sinais característicos de sistemas cumarínicos, como por exemplo, o H-4 em 8,39 ppm, e os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos na região de 7-9 ppm. As demais atribuições encontram-se no espectro obtido para o composto, seguindo a numeração apresentada na Figura 22.



**Figura 22.** Numeração para os compostos **9a-d**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9b** apresenta sinais característicos em 8,39 ppm referente a um simpleto do hidrogênio H-4 da cumarina, os hidrogênios aromáticos em 8,82 ppm, um duplete referente ao hidrogênio H-5 do anel, em

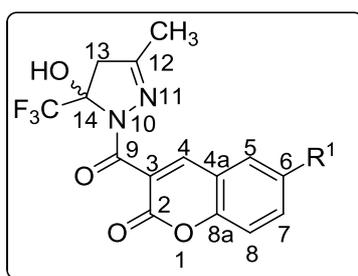
8,46 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio H-7, e em 7,67 ppm um duplete referente ao hidrogênio H-8. Também pode-se caracterizar os sinais do pirazol mais blindados (campo mais alto). Na região de 1,93 ppm encontra-se o simpleto referente a metila, com 3,35 ppm um duplo duplete referente aos hidrogênios diastereotópicos H-13, e em 8,24 ppm um simpleto alargado referente ao OH ligado a C-14. Estas atribuições foram confirmadas através de RMN 2D-Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) (Figura 25) e também através das atribuições em compostos semelhantes apresentados na literatura.<sup>52,65</sup>



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$ .

Na Tabela 10, encontram-se os dados de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **9a-d**, apresentando os sinais característicos de sistemas cumarínicos.

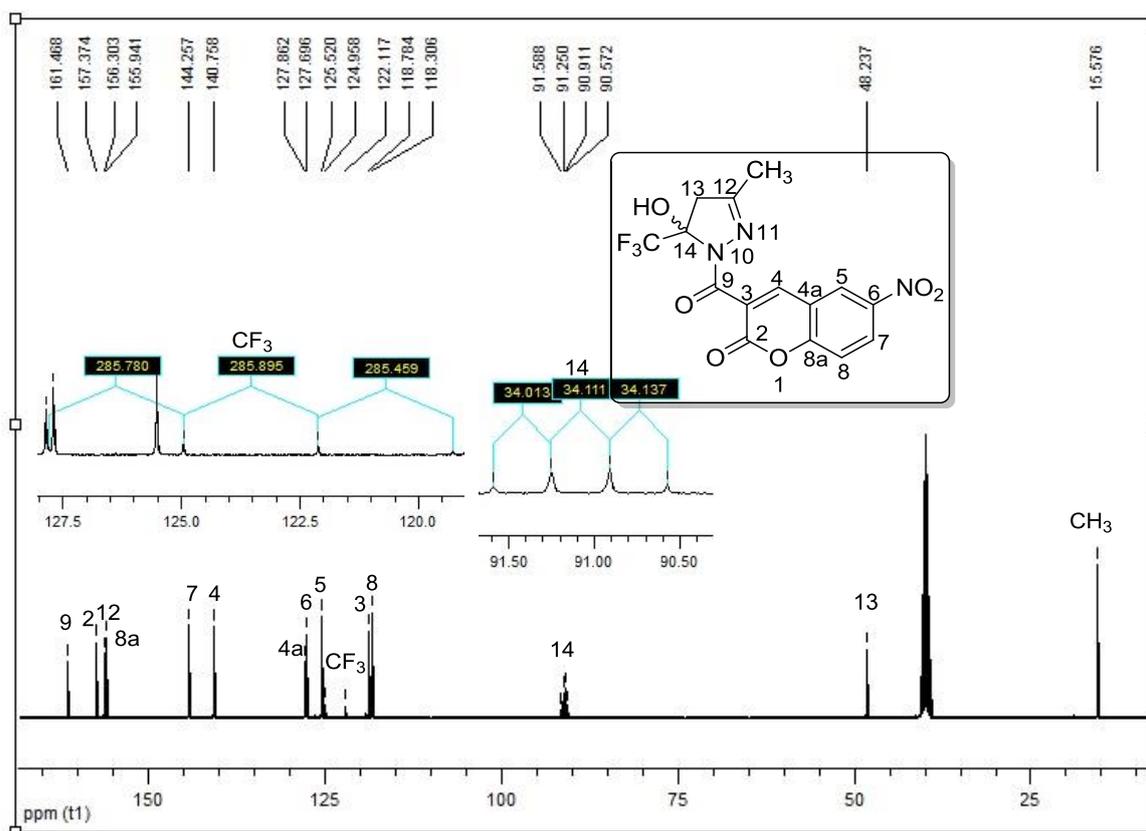
**Tabela 10.** Dados de RMN  $^1\text{H}$  para os compostos **9a-d**.



Composto	R <sup>1</sup>	$\delta\text{OH}$	$\delta\text{H-4}$	$\delta\text{H-5}$	$\delta\text{H-6}$	$\delta\text{H-7}$	$\delta\text{H-8}$	$\delta\text{H-13a}$	$\delta\text{H-13b}$	$\delta\text{CH}_3$
<b>9a</b>	H	8,08	8,18	7,81	7,39	7,67	7,43	3,48	3,14	1,92
<b>9b</b>	NO <sub>2</sub>	8,24	8,39	8,82	-	8,46	7,67	3,49	3,21	1,93
<b>9c</b>	Br	8,16	8,16	8,07	-	7,82	7,43	3,49	3,14	1,92
<b>9d</b>	OCH <sub>3</sub>	-	8,08	7,02	-	6,99	7,73	3,46	3,13	1,90

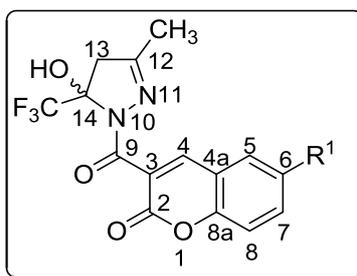
Verifica-se através dos dados de RMN obtidos para os compostos **9** que ocorre a desblindagem dos hidrogênios aromáticos quando grupos retiradores de elétrons fortes como o grupo nitro estão presentes, e devido a uma maior eletronegatividade dos átomos existentes neste grupo. Grupos doadores fracos como halogênios, induzem uma leve desblindagem.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  obtido para o composto **9b**, apresentado na Figura 24, verifica-se a existência de um sinal em 161,5 ppm referente ao carbono carbonílico da amida (C-9), em 157,3 ppm o carbono carbonílico do éster (C-2), e em 141 ppm o carbono C-4 do anel pirano; sinais que caracterizam a existência do composto, além do sinal característico em 91,1 ppm referente ao carbono C-14 ligado ao CF<sub>3</sub> com  $^2J_{\text{CF}}=34$  Hz e também em 123,6 ppm um quarteto característico do grupo CF<sub>3</sub>, com  $^1J=286$  ppm. Estes dois últimos comprovam a existência da pirazolina, além de estarem presentes os sinais referentes ao carbono C-13 em 48,2 ppm e da metila em 15,6 ppm.



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9b**) registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

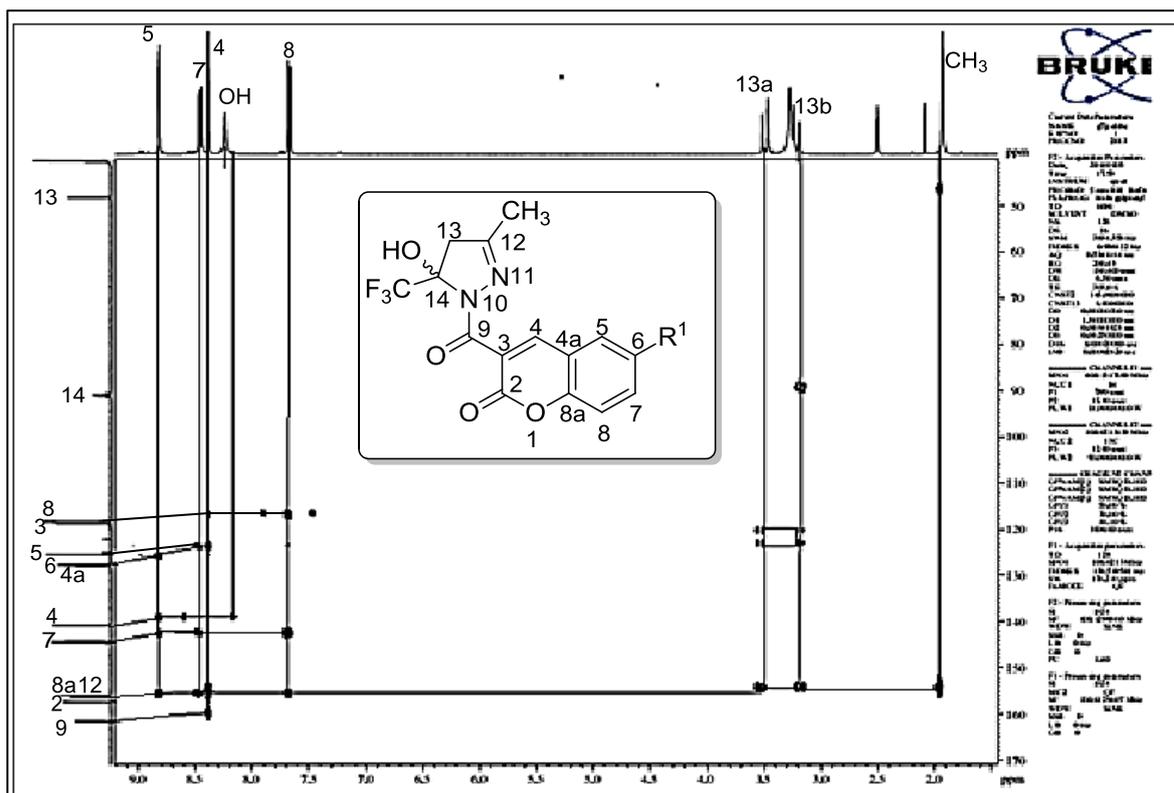
Na Tabela 11 encontra-se para cada composto da série, os deslocamentos químicos referentes aos principais carbonos que caracterizam os compostos **9**, onde foi possível verificar as diferenças nos deslocamentos devido à presença dos substituintes R<sup>1</sup>.

Tabela 11. Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  para os compostos **9a-d**.

Comp.	R <sup>1</sup>	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-8}$	$\delta\text{C-9}$	$\delta\text{CF}_3$
<b>9a</b>	H	157,2	119,4	133,2	125,3	129,6	141,6	118,4	162,4	123,6
<b>9b</b>	NO <sub>2</sub>	157,4	118,8	140,8	125,5	127,7	144,3	118,3	161,5	123,5
<b>9c</b>	Br	156,8	116,9	135,6	131,6	120,2	140,4	119,0	161,9	123,6
<b>9d</b>	OCH <sub>3</sub>	162,8	112,0	130,8	113,4	156,0	142,2	101,2	163,8	123,7

Também foi possível identificar os compostos **9a-d** através dos dados de análise elementar, levando a concluir que o grupo imino presente nos compostos **9a-d** foi convertido em carbonila. Devido a quantidade de nitrogênios (equivalente a 3 para o composto **9b**) presentes na molécula, comprovou-se a efetividade da reação de conversão realizada.

Devido a grande dificuldade de identificar os sinais característicos dos carbonos para estes compostos, principalmente os dois carbonos carbonílicos (C-2 e C-9), foi realizado para o composto **9b** um espectro de HMBC. Através deste espectro, foi possível relacionar os acoplamentos carbono-hidrogênio existentes no composto (Figura 25), e assim confirmar as atribuições já realizadas baseada em dados obtidos na literatura.<sup>52</sup>



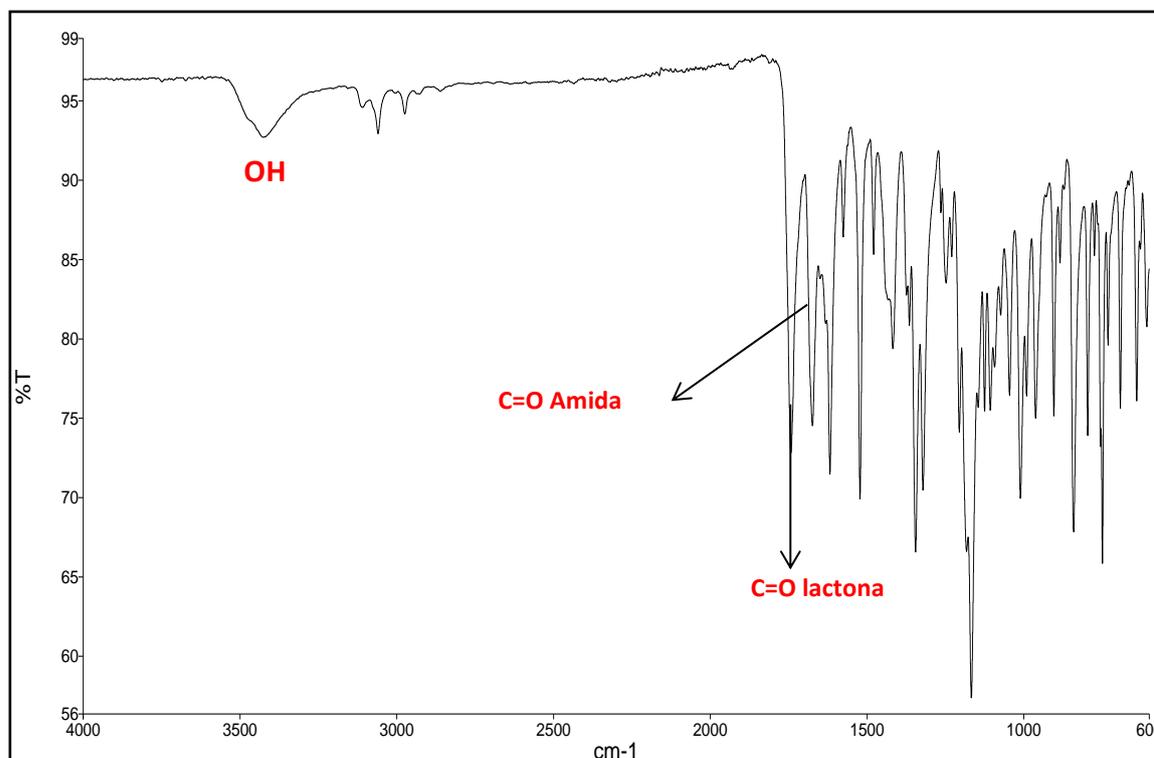
**Figura 25.** Espectro de HMBC para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**). Obs: devido a diferença de concentração utilizada para registrar o RMN  $^{13}\text{C}$  e o RMN  $^1\text{H}$  para o composto, os sinais referentes aos carbonos 5,6,4a,4,7,8a,12,2 e 9 ficaram mal resolvidos.

A análise de RMN bidimensional (HMBC) foi necessária para se atribuir com uma maior certeza os carbonos dos compostos, sendo possível identificar através deste espectro as principais correlações envolvendo os carbonos aromáticos C-5, C-7 e C-8 e seus acoplamentos aos hidrogênios vizinhos. Para as carbonilas C-9 e C-2 foi difícil atribuir os sinais referentes a estes núcleos, uma vez que estes dois carbonos possuem acoplamento com o único próton da região, o H-4. Com isso, foram levados em consideração os dados encontrados na literatura,<sup>65</sup> que atribuem carbonilas de lactona na região de 150-160 ppm e carbonilas de amida mais desblindadas em 160-170 ppm.

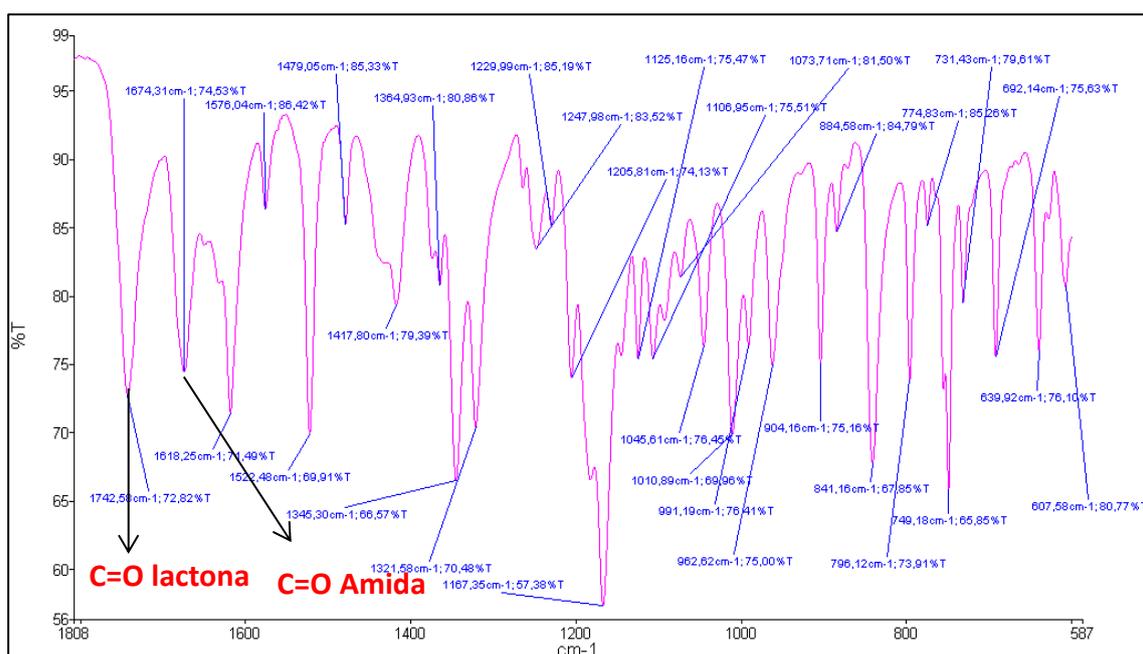
### 3.6.2.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Os compostos **9a-d** também foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, (Figura 26 e 27), onde verifica-se a banda de estiramento referente

ao OH em  $3425\text{ cm}^{-1}$  e a banda de estiramento do grupo C=O da lactona na região de  $1740\text{ cm}^{-1}$ . O espectro apresentou também as seguintes bandas de estiramento características para o composto **9b**:  $1742\text{ cm}^{-1}$  (C=O da lactona);  $1674\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $1619\text{ cm}^{-1}$  (C=C anel aromático) e  $1345\text{ cm}^{-1}$  (C-N).



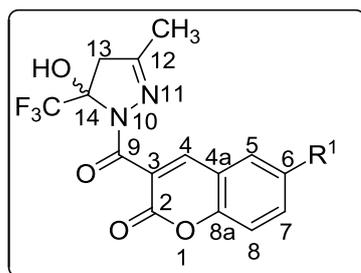
**Figura 26.** Espectro de infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**)



**Figura 27.** Expansão do espectro de infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**)

Na Tabela 12 encontram-se os dados de infravermelho obtidos para os compostos da série **9** e referem-se às principais bandas de estiramento que caracterizam os grupos funcionais existentes.

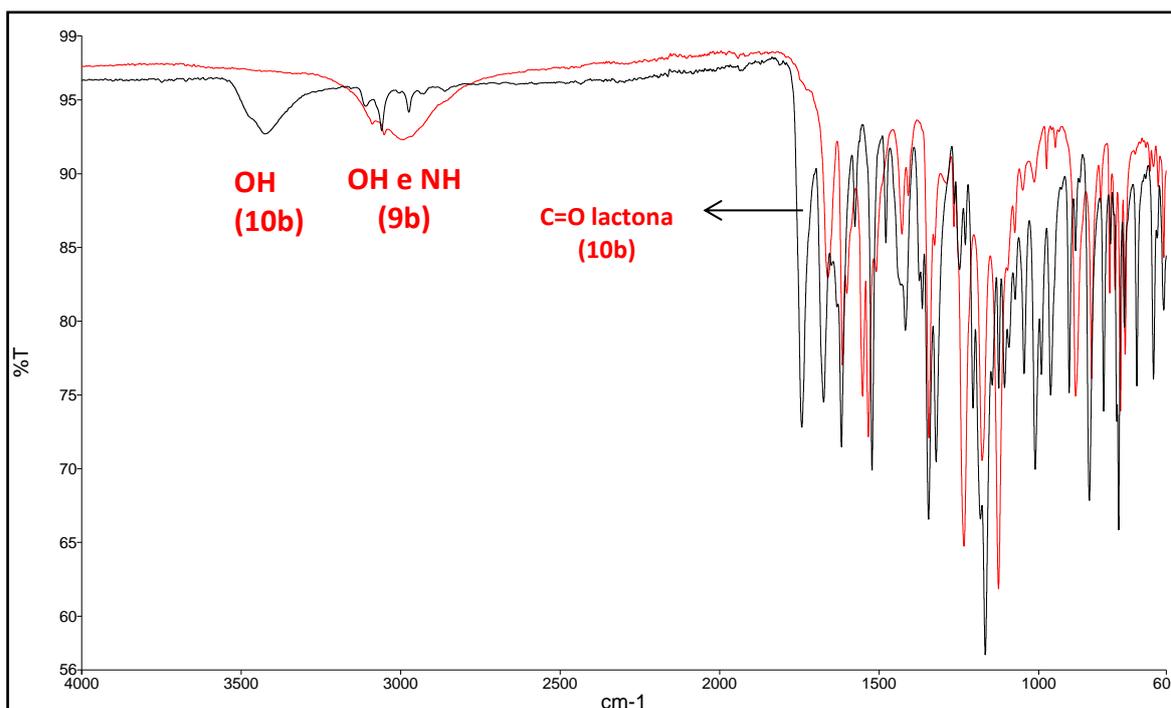
**Tabela 12.** Dados de Infravermelho para os compostos **9a-d**



Composto	R <sup>1</sup>	$\nu$ (OH) (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ (C=O)amida (cm <sup>-1</sup> )	$\nu$ (C=O)lactona (cm <sup>-1</sup> )
<b>9a</b>	H	3325	1662	1698
<b>9b</b>	NO <sub>2</sub>	3425	1674	1742
<b>9c</b>	Br	3350	1657	1734
<b>9d</b>	OCH <sub>3</sub>	3437	1657	1692

Em comparação aos espectros de infravermelho obtidos para os compostos **9a-d**, verifica-se um deslocamento nos sinais principalmente quando se compara as bandas de estiramento referentes ao grupo OH. Também constatou-se o surgimento da banda de estiramento referente a carbonila de lactona não verificada nos compostos **8**.

A sobreposição dos espectros de infravermelho dos compostos **8b** e **9b** (Figura 28), que possuem estruturas bastante semelhantes, mostra um pequeno deslocamento nas bandas referente ao OH da pirazolina e também a existência de uma banda característica de lactona na região de 1720 cm<sup>-1</sup>, o que além de diferenciar estruturalmente, mostra que houve a conversão dos compostos **8a-d** para **9a-d**.



**Figura 28.** Sobreposição dos espectros de infravermelho para a pirazolil-iminocumarina **8b** e pirazolil-cumarina **9b**.

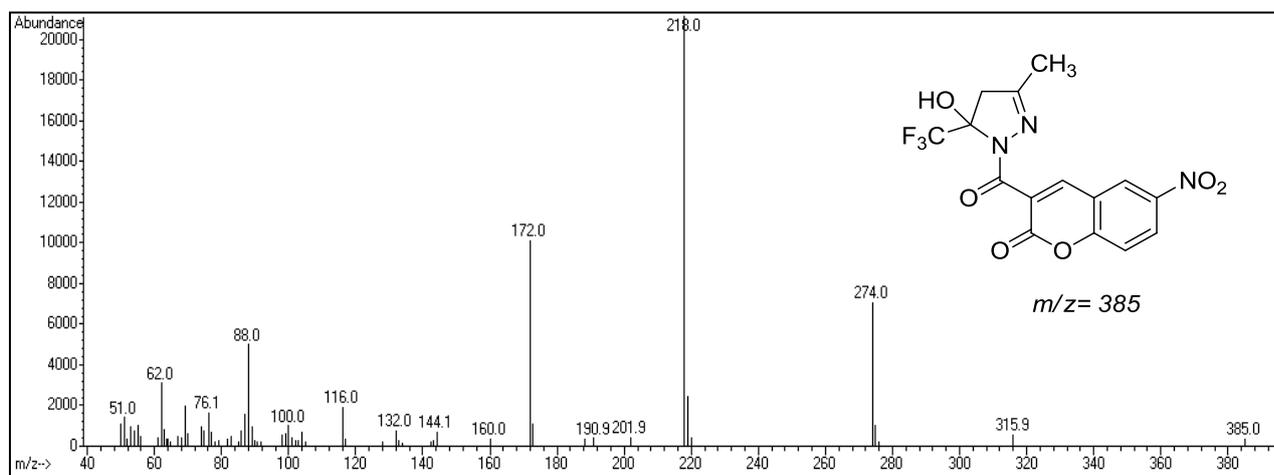
Acredita-se que através das interações intra e intermoleculares existentes com maior intensidade nos compostos **8d**, possa ocorrer um deslocamento da banda de estiramento de OH e NH para  $3000\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que sem a presença do grupo imino, a banda de estiramento característica para o OH permanece em torno de  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.6.2.1.3 Espectrometria de massas para os compostos **9a-d**.

Para os compostos **9a-d**, foi possível obter dados referentes aos espectros de massas, sendo possível confirmar a massa do composto sintetizado e suas principais fragmentações. A Figura 29 mostra o espectro para o composto **9b**, sendo que os demais espectros dos compostos da série encontram-se no Anexo II desta dissertação.

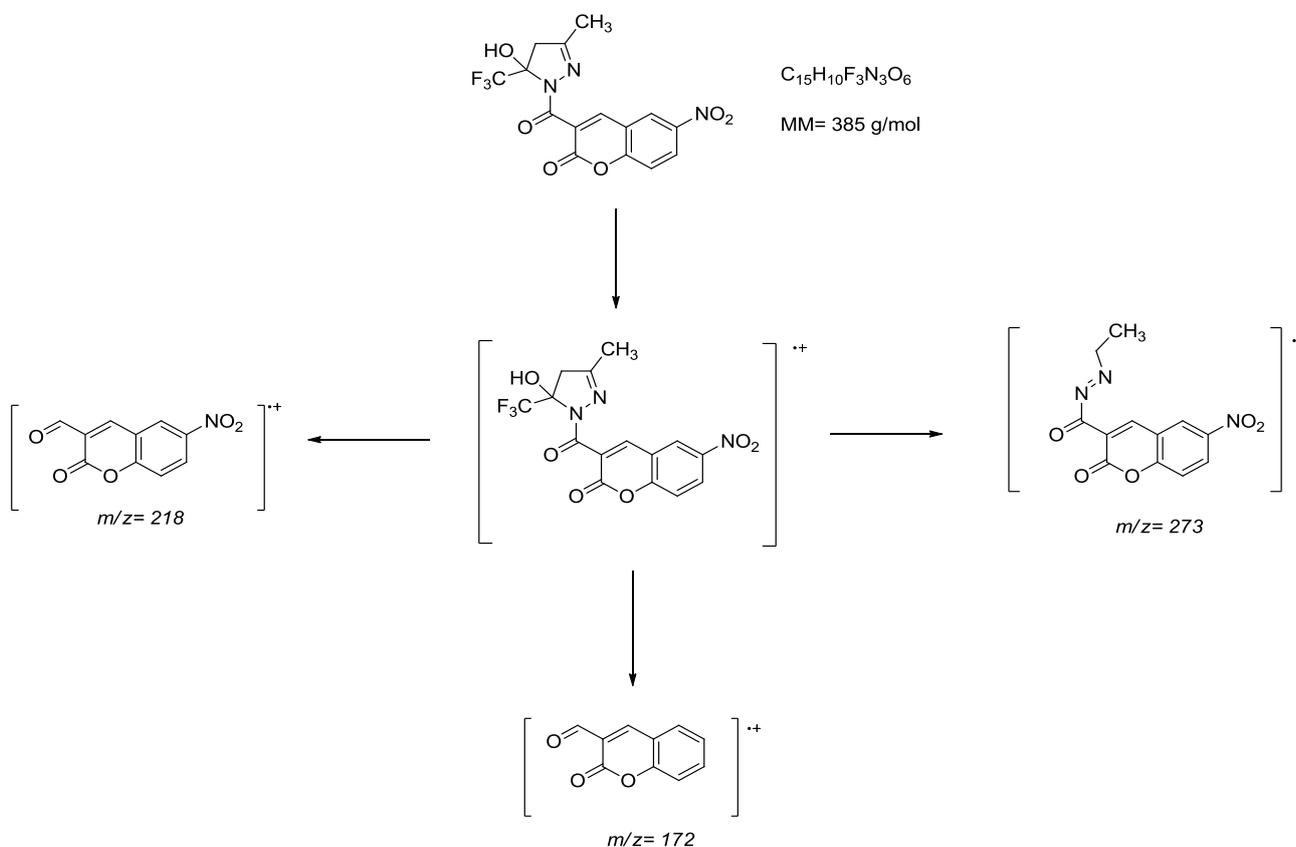
Os espectros de massas dos compostos **9a-d**, apresentam uma série de fragmentos ionizados característicos, onde os principais fragmentos observados são: o íon molecular ( $m/z = 385$ ), o fragmento referente à perda do grupo

acetilpirazol e grupo nitro ( $m/z = 172$ ) e a perda do pirazol ( $m/z = 218$ ). A análise de dados também demonstrou um fragmento proveniente da perda dos grupos  $\text{CF}_3$  e  $\text{OH}$  juntamente com o grupo  $\text{CH}_2$  ( $m/z = 274$ ).



**Figura 29.** Espectro de massas (CG-EI) para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**)

A forma de fragmentação padrão para os compostos **9a-d** estão representados no Esquema 41, utilizando como exemplo o composto **9b**.



#### Esquema 41.

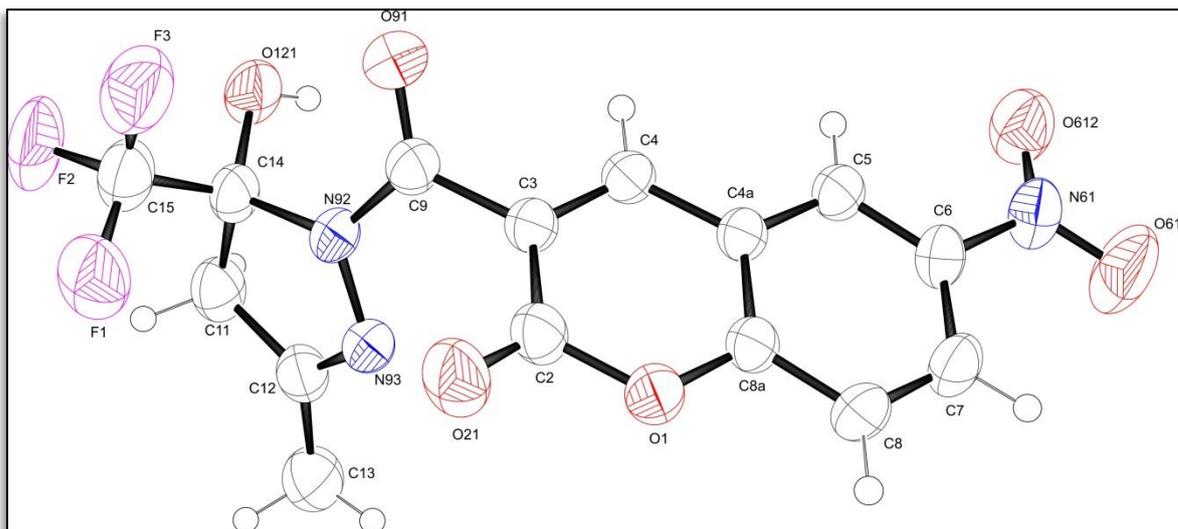
### 3.6.2.2 Difração de Raios-X para o Composto 6-Nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (9b).

Para complementar a elucidação estrutural da série de compostos **9a-d**, foram obtidos monocristais do composto **9b** em DMSO e submetidos a análise de difração de raios-x.

Através do ORTEP obtido para o composto **9b** que está apresentado na Figura 30, foi possível confirmar a existência da carbonila lactônica em C-2 e também a existência tanto do anel pirano quanto do anel pirazolínico, o que comprovou a eficiência da reação de conversão do grupo imino e também a seletividade desta síntese, uma vez que os precursores utilizados apresentam diversos sítios possíveis de reação.

Os dados referentes aos ângulos de torção para os átomos C2-C3-C9- N92 mostram a posição relativa em que se encontram o anel pirano e o anel pirazolínico, sendo que o plano do anel pirazolínico está a 62,4° do plano do anel cumarínico. Também foi verificado através da distância existente entre o oxigênio (O121) e o oxigênio da carbonila da amida O91 ( $d = 2,84 \text{ \AA}$ ) a possibilidade de uma interação de hidrogênio que leva a formação de um ciclo de seis membros estável. Isso deve-se a pequena distância entre estes átomos ser menor que seus raios de Van der Waals. O ORTEP mostra também que o grupo OH encontra-se mais próximo do oxigênio carbonílico O91 e mais distante do oxigênio lactônico O21. Esta segunda possibilidade de uma ligação de hidrogênio levaria a formação de um ciclo de oito membros menos estável que no primeiro caso.

Os demais dados cristalográficos referentes a este composto encontram-se nos Anexos IV desta dissertação.

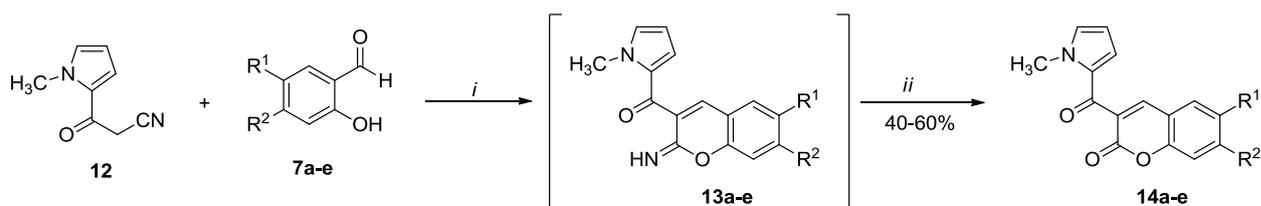


**Figura 30.** ORTEP do composto 6-Nitro-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

O resultado obtidos a partir dos dados cristalográficos do composto **9b** estão em concordância com a caracterização realizada por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e vice-versa, pois foi possível elucidar estruturalmente estes compostos e confirmar sua síntese através da caracterização apenas por dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### 3.6.3 Reação de Obtenção dos Compostos 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14a-e**).

Em continuidade aos trabalhos sintéticos, foram executadas reações envolvendo cianoacetil-metilpirrol (**12**) e aldeídos salicílicos (**7a-e**), aos quais visavam obter uma série de pirrolil-cumarinas (**14a-e**) e tentar isolar seus intermediários pirrolil-iminocumarínicos (**13a-e**). As reações foram executadas em etanol e solução etanólica de NaOH 15% por 2-3h sob refluxo. Conforme metodologia já otimizada para os compostos **9**, realizou-se a conversão dos compostos **13a-e** aos **14a-e** através da adição de HCl 36% em refluxo de etanol por 1h (Esquema 42).



*i*: EtOH, solução etanólica de NaOH 15%, refluxo, 2-3 h

*ii*: EtOH, HCl 36% refluxo 1h

13,14	a	b	c	d	e
R <sup>1</sup>	H	NO <sub>2</sub>	Br	OCH <sub>3</sub>	H
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>

## Esquema 42.

Para a obtenção dos compostos **14a-e**, foram utilizadas as mesmas metodologias empregadas para a obtenção dos compostos **8a-d** e **9a-d**, no entanto, não foi possível o isolar os compostos pirrolil-iminocumarínicos **13a-e**, diferente do que foi observado para os compostos pirazolil-iminocumarínicos **8a-d** que apresentaram uma reatividade menor e portanto, passíveis de isolamento.

Os intermediários pirrolil-iminocumarínicos **13a** e **13d** foram verificados somente através de espectro de massas na forma de mistura com seus respectivos composto cumarínicos **14a** e **14d**. Verificaram-se tempos de retenção bastante próximos para estes dois compostos e também as mesmas formas de fragmentação, o que levou a concluir que estes compostos são bastante semelhantes estruturalmente, não sendo possível isolá-los realizando coluna cromatográfica.

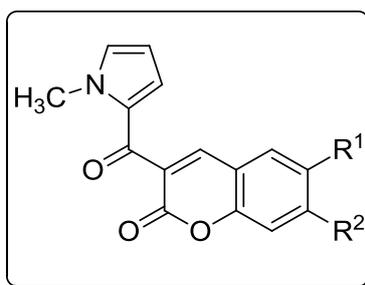
Para as demais pirrolil-cumarinas, também não foi possível isolar os intermediários **13**, uma vez que estes eram quase totalmente convertidos para os compostos **14**. Para garantir a total conversão de traços dos compostos **13**, foi realizada a adição de HCl aquoso ao final das reações, levando aos produtos **14** em passo reacional único.

Na Tabela 11 encontram-se dados de caracterização dos compostos **14a-e**, como ponto de fusão, análise elementar, fórmula e massa molecular.

A purificação dos compostos **14a-e** foi realizada através da precipitação dos mesmos no solvente reacional a baixa temperatura. Após estes foram lavados com etanol gelado e recristalizados em etanol ou acetato de etila. Os

produtos **14a-e** foram obtidos como sólidos de colorações que variaram do marrom ao preto, com rendimentos entre 40-60%, dependendo dos substituintes presentes nas moléculas.

**Tabela 13.** Dados de caracterização dos compostos **14a-e**.



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%)	Fórmula/Massa Molecular	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)			HRMS-ESI[H <sup>+</sup> ] Calc./Experim.
						Calc.	Experim.		
						C	H	N	
<b>14a</b>	H	H	40	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> (253,07)	162-163	71,74	4,38	5,53	254,0812
						54,78	4,77	8,69	254,0803
<b>14b</b>	NO <sub>2</sub>	H	45	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (295,06)	200-203	60,41	3,38	9,39	299,0662
						43,79	2,55	7,00	299,0682
<b>14c</b>	Br	H	60	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>3</sub> (330,98)	222-224	54,24	3,03	4,22	331,9917
						53,60	3,15	4,25	331,9905
<b>14d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	53	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (283,28)	193-196	67,84	4,63	4,94	284,0917
						64,04	4,44	5,04	284,0916
<b>14e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	51	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (283,28)	188-190	67,84	4,63	4,94	284,0917
						63,66	4,37	5,08	284,0944

Todos outros compostos **14** tiveram o resultado da análise elementar inconsistente, o que levou a realização de massa de alta resolução (HRMS) para confirmar a existência dos mesmos. Conforme os dados de HRMS apresentados na Tabela 13, verifica-se a existência dos compostos com massa molecular idêntica as pirrolil-cumarinas **14**. As estruturas químicas foram comparadas por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, infravermelho e difração de raios-x.

Os rendimentos obtidos para a série foram de 40-60%. Os grupos doadores de elétrons na posição 6 e 7 do anel aromático acabaram conduzindo a

maiores rendimentos, enquanto que grupos retiradores na posição 6 levaram a um decréscimo no rendimento do produto final. Como o centro reativo contendo o grupo ciano está bastante deficiente eletronicamente, devido a presença de uma carbonila cetônica em **12**, ocorre o favorecimento do ataque do mesmo pelo OH do aldeído.

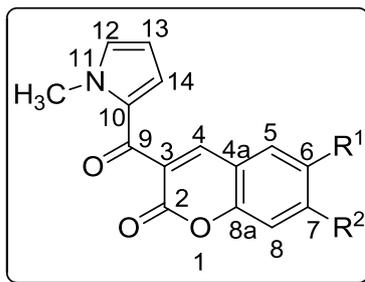
### 3.6.3.1 Identificação dos compostos 14a-e.

#### 3.6.3.1.1 Análise de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$

Além de identificados por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , os compostos **14a-e** foram caracterizados por espectroscopia no Infravermelho, espectrometria de massas e HRMS. Através destas técnicas, pode-se confirmar a existência dos grupos carbonila referente ao anel lactônico e cetônico, e também verificar por RMN  $^{13}\text{C}$  os sinais característicos para os núcleos de carbono em 157,9 ppm para o carbono carbonílico de lactona e sua banda característica em  $1720\text{ cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho. Por análise elementar foi possível comprovar a existência de apenas um átomo de nitrogênio no composto, confirmando a eficiência do procedimento sintético realizado para a obtenção direta do produto cumarínico.

Na parte experimental deste trabalho apresentam-se os demais dados de caracterização dos compostos **14a-e**, como espectrometria de massas, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Na Tabela 11 encontram-se alguns dados referentes à caracterização por RMN  $^1\text{H}$ , e após uma breve discussão dos resultados obtidos para esta análise.

A obtenção dos dados de Ressonância Magnética Nuclear, foi realizada a partir de espectros registrados em DMSO- $d_6$ , e utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A atribuição dos sinais foi baseada em dados registrados na literatura para compostos semelhantes, e também através de análise por HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), utilizando como exemplo o composto **14c**, e seguindo a numeração apresentada na Figura 31.

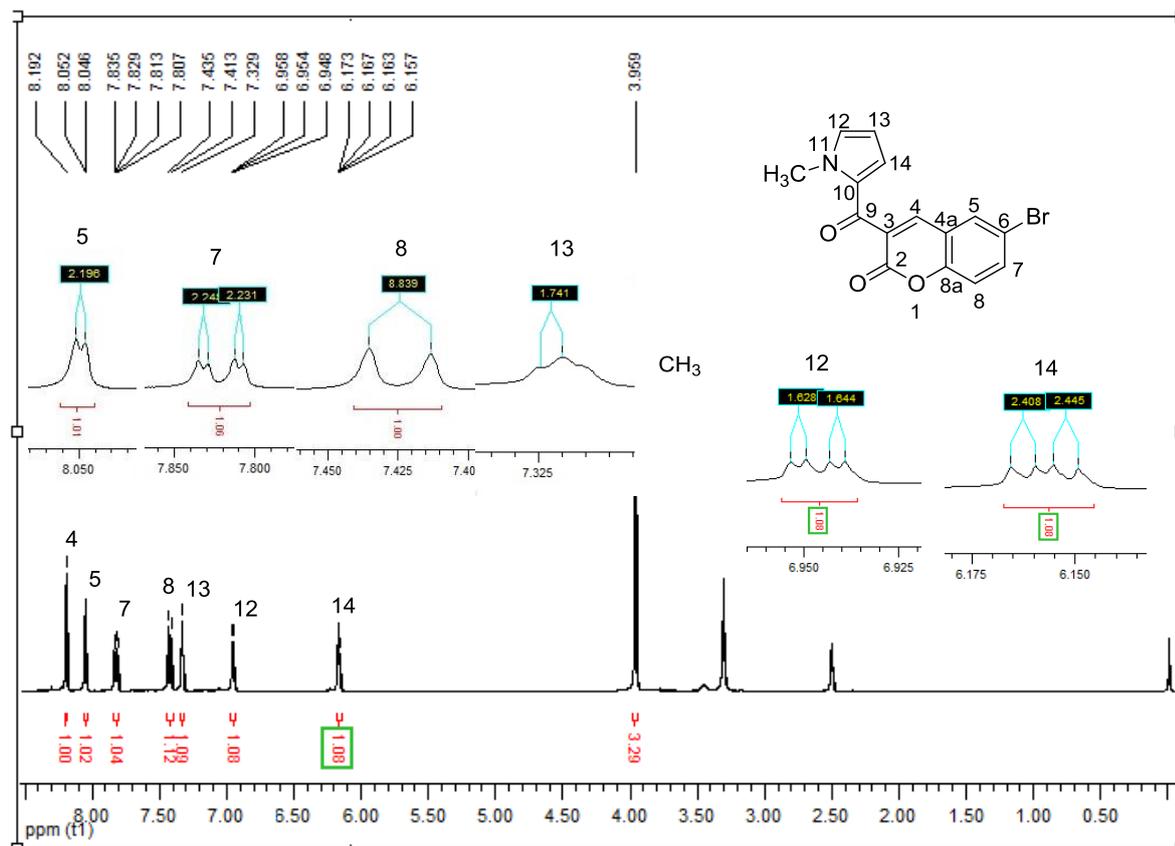


**Figura 31.** Numeração para os compostos **14a-e**.

A atribuição dos sinais de RMN dos núcleos de hidrogênio para a pirrolil-cumarina **14c**, que encontra-se na Figura 32 e segue a numeração dos átomos apresentada na Figura 31. A Tabela 14 apresenta os dados de RMN de  $^1\text{H}$  para os demais compostos da série **14a-e**.

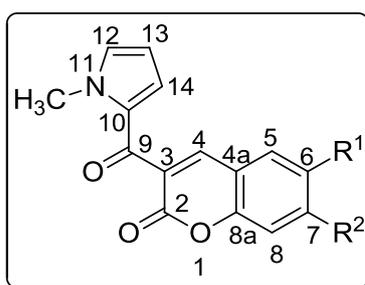
Para exemplificar a atribuição dos sinais de RMN para a série **14a-e**, apresentamos a metodologia utilizada para o composto **14c**. Em 8,19 ppm, verifica-se o simpleto bastante desblindado referente ao hidrogênio H-4 da cumarina contendo um grupo doador fraco (Br). Também é possível visualizar os hidrogênios aromáticos em 8,05 ppm (duplete referente ao H-5), 7,82 ppm (duplo duplete referente ao H-7) e 7,42 ppm (duplete referente ao H-8), conforme expansão apresentada na Figura 32.

Constatou-se também a presença do grupo metilpirrol, através dos sinais característicos em 6,16 ppm, 6,95 ppm e 7,33 ppm, referentes aos hidrogênios 14, 12 e 13, respectivamente. Também foi identificado o simpleto referente a N-metila em 3,96 ppm bastante blindado em relação aos demais.



**Figura 32.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**) registrado a 400 MHz, em DMSO-*d*<sub>6</sub>

**Tabela 14.** Dados de RMN <sup>1</sup>H para os compostos **14a-e**.

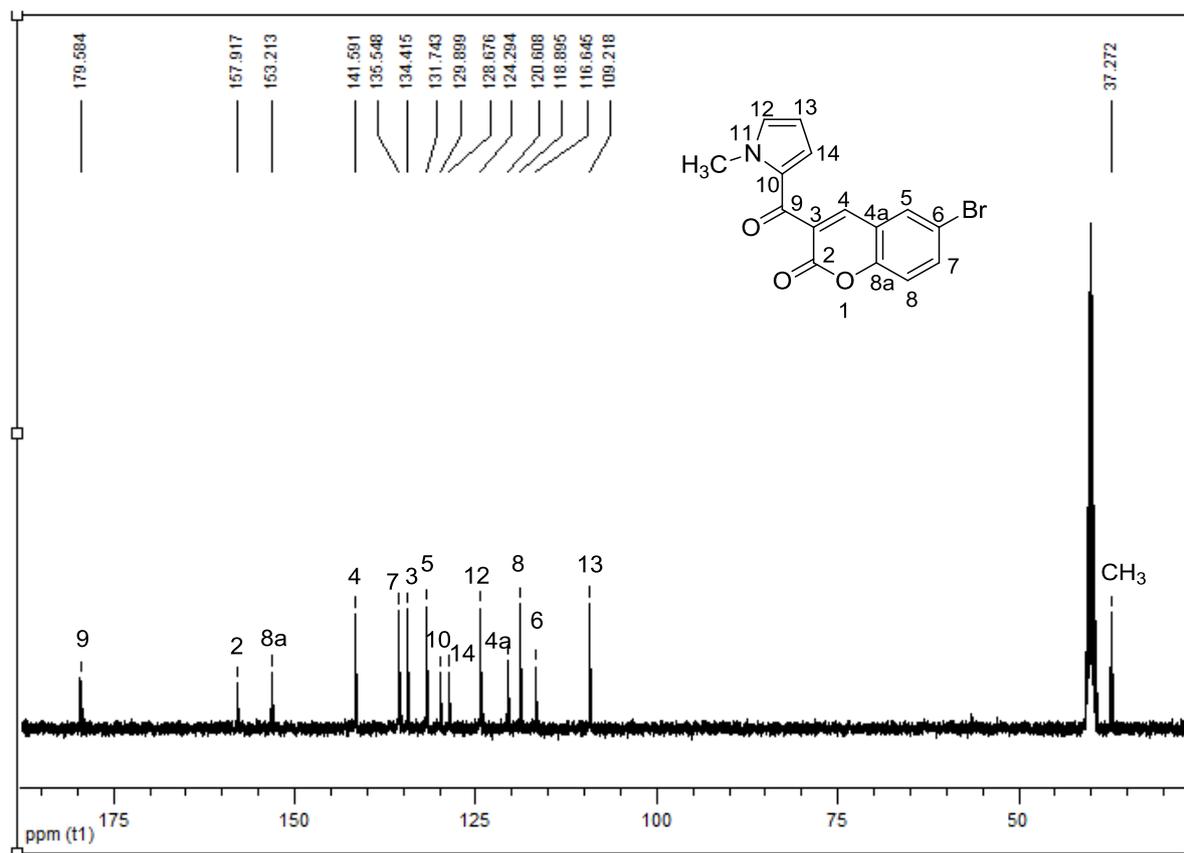


Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	δH-4	δH-5	δH-6	δH-7	δH-8	δH-12	δH-13	δH-14
<b>14a</b>	H	H	8,21	7,78	7,37	7,67	7,42	6,88	7,27	6,15
<b>14b</b>	NO <sub>2</sub>	H	8,41	8,80	-	8,47	7,68	7,02	7,37	6,18
<b>14c</b>	Br	H	8,19	8,05	-	7,82	7,42	6,95	7,33	6,16
<b>14d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	8,19	7,37	-	7,27	7,39	6,89	7,32	6,16
<b>14e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	8,21	7,04	6,99	-	7,72	6,87	7,30	6,15

Através dos dados de RMN  $^1\text{H}$  obtidos, verificou-se a influência dos substituintes  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  do anel aromático no deslocamento químico para estes núcleos. Utilizando grupos doadores de elétrons como a metoxila na posição 6 do anel, verificou-se uma leve blindagem dos hidrogênios aromáticos em relação aos demais substituintes como o bromo e o nitro na mesma posição, sendo que o grupo retirador de elétrons ( $\text{R}^1=\text{NO}_2$ ), desblindou todos os hidrogênios aromáticos.

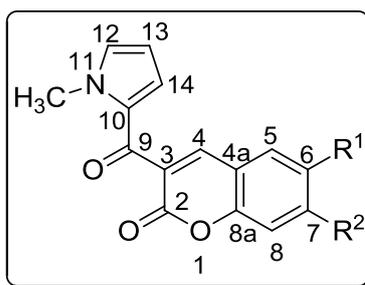
Para os dados de RMN  $^{13}\text{C}$ , primeiramente foram atribuídos os sinais característicos para o composto **14c**. Os dados das atribuições para as demais pirrolil-cumarinas da série encontram-se na Tabela 15.

Na Figura 33 encontra-se o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  com as respectivas atribuições realizadas para o composto **14c**. Esta atribuição foi realizada com base em dados encontrados na literatura<sup>52</sup> para compostos semelhantes, bem como, através da utilização de espectros de HMBC. Os sinais mais característicos para estes compostos são referente às carbonilas, em 178,6 ppm caracterizando a função cetona e em 157,9 ppm a função éster e também o C-4 em 135,5 ppm, comprovando a formação do anel lactônico. Também foi possível caracterizar a existência do composto através dos sinais do anel N-metilpirrol: 124,3 ppm (C-12); 120,6 ppm (C-14) e em 109,2 ppm (C-13).



**Figura 33.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**) registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$

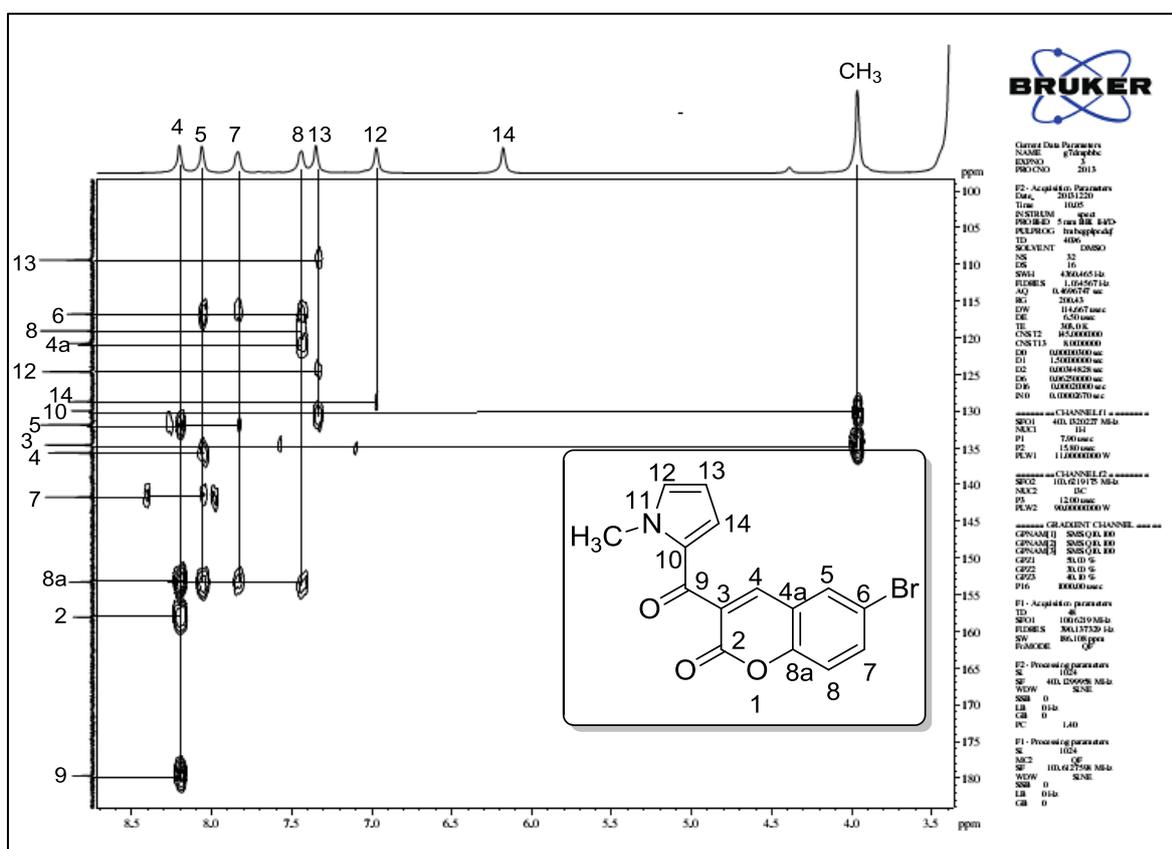
**Tabela 15.** Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  para os compostos **14a-e**.



Comp.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\delta\text{C-2}$	$\delta\text{C-3}$	$\delta\text{C-4}$	$\delta\text{C-5}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{C-7}$	$\delta\text{C-8}$	$\delta\text{C-9}$	$\delta\text{CH}_3$
<b>14a</b>	H	H	158,4	134,1	116,7	133,3	129,8	142,9	118,7	180,1	37,2
<b>14b</b>	$\text{NO}_2$	H	157,8	134,8	118,3	129,8	144,1	141,9	119,2	179,2	37,4
<b>14c</b>	Br	H	157,9	134,4	135,5	131,7	116,6	141,6	118,9	179,6	37,3
<b>14d</b>	$\text{OCH}_3$	H	158,5	128	111,9	134,2	156,2	142,8	117,7	180,2	37,3
<b>14e</b>	H	$\text{OCH}_3$	163,9	130,2	143,8	131,1	123,7	158,7	112,1	180,5	37,4

Também foi possível verificar através das atribuições dos núcleos de carbono 13 para os compostos, a influência da variação dos deslocamentos químicos quando o substituinte metóxi estava na posição 6 e 7 do anel. Neste caso, ocorreu uma desblindagem dos carbonos respectivos, e também a influência destes grupos na carbonila do anel pirano, que se mostrou mais acentuada na presença do grupo doador de elétrons na posição 7 do anel aromático.

Para as atribuições dos núcleos de carbono e hidrogênio dos compostos **14a-e**, além de dados da literatura,<sup>65</sup> foi utilizado a técnica de HMBC que definiu as correlações entre estes dois núcleos (Figura 34).



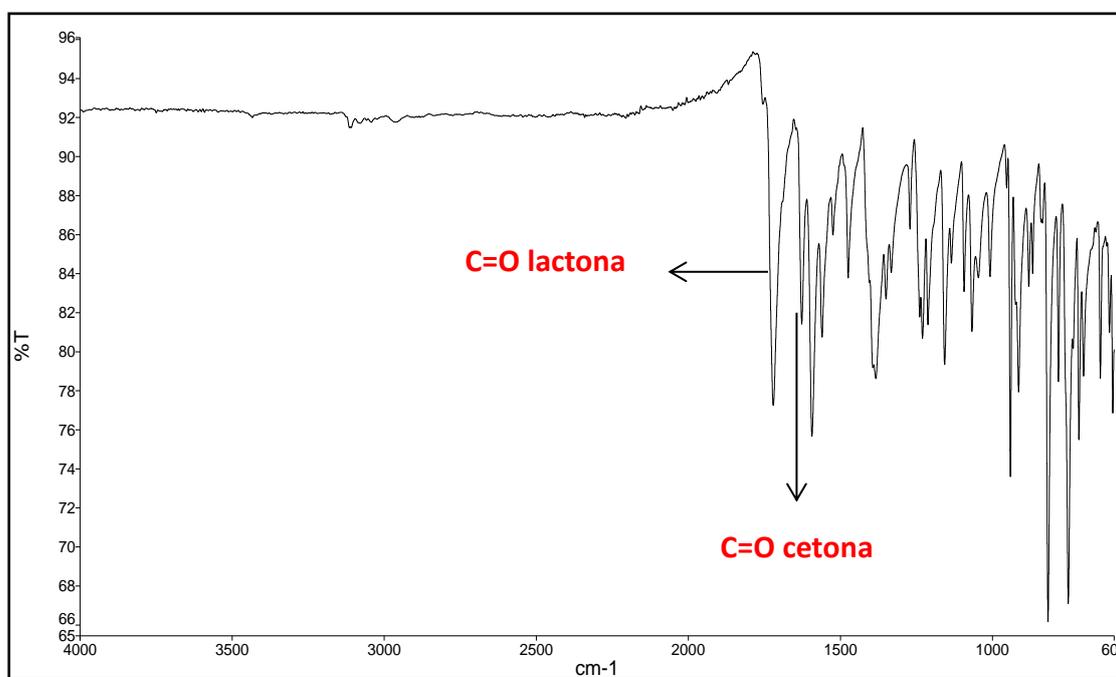
**Figura 34.** Espectro de HMBC para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14c**).

Diferentemente dos compostos **12** e **11**, as atribuições de RMN <sup>13</sup>C foram realizadas com uma maior facilidade para os compostos **14**, devido às carbonilas presentes nestes compostos se apresentarem deslocamentos químicos bastante diferentes no espectro de carbono devido a diferença dos grupos funcionais (carbonila lactônica e cetônica) que segundo a literatura<sup>65</sup> encontram-se em

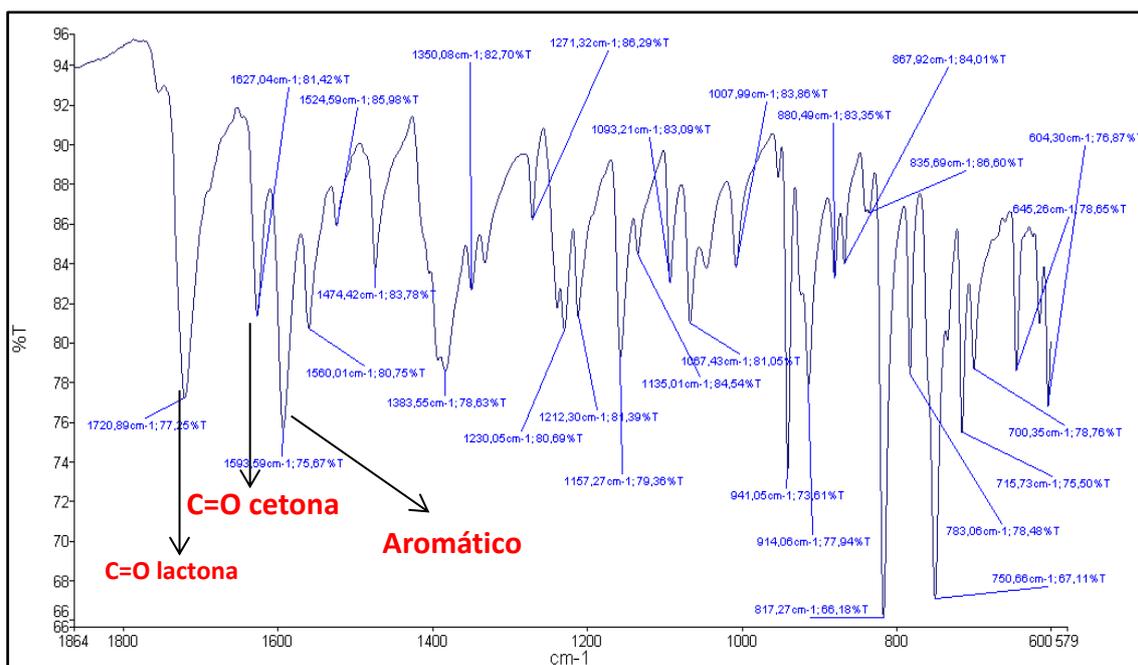
regiões de 160 ppm e 180 ppm respectivamente. Assim, esta técnica de HMBC foi realizada para atribuir principalmente os carbonos aromáticos, uma vez que existia grande dificuldade principalmente na identificação dos carbonos quaternários C-8a e C-4a, e devido ao acoplamento com os núcleos de hidrogênio H-4, H-5, H-7 e H-8 foi possível atribuir o carbono C-8a em 153 ppm. Para o carbono C-4a, não foi possível identifica-lo com certeza, uma vez que este acoplava com núcleos iguais aos carbonos aromáticos C-5 e C-6.

### 3.6.3.1.2 Espectroscopia no Infravermelho

Os compostos **14a-e** também foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, onde não foi possível visualizar a banda de estiramento referente ao grupo NH, descartando assim, a possibilidade da existência de pirazolil-iminocumarinas **13a-e**. Nas Figuras 35 e 36 encontra-se o espectro de infravermelho obtido para o composto **14c**, que representa os demais compostos da série. As bandas de estiramento características das carbonilas para todos os compostos **14** encontram-se na Tabela 16.

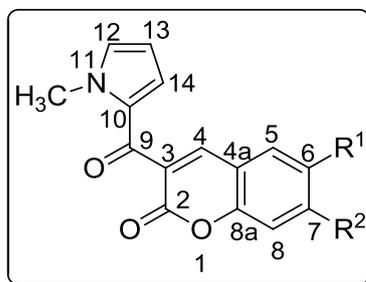


**Figura 35.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14c**).



**Figura 36.** Expansão para o espectro de Infravermelho do composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

**Tabela 16.** Dados de Infravermelho para os compostos **14a-e**.



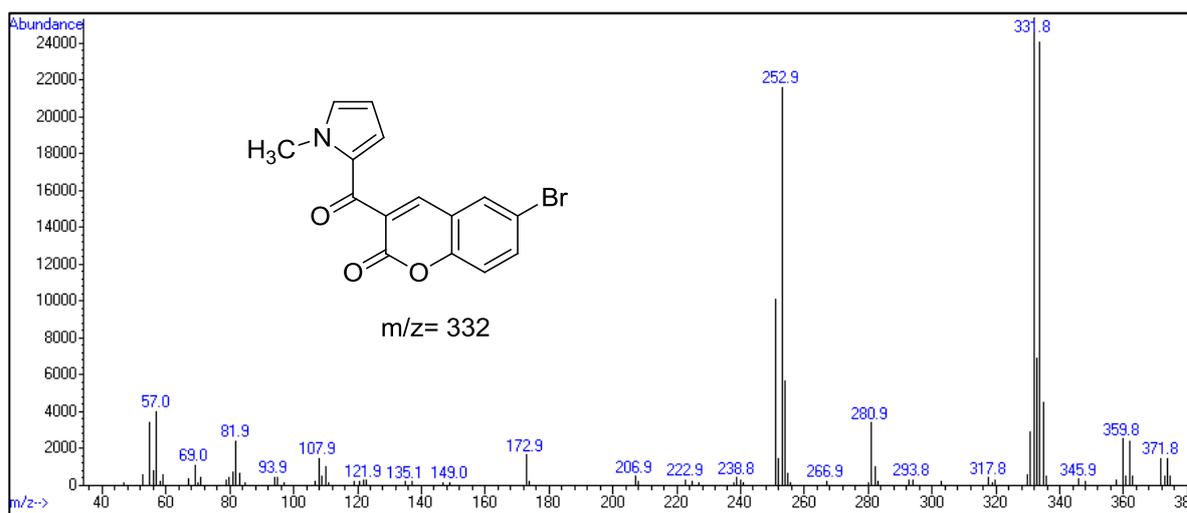
Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\nu(\text{C=O})_{\text{cetona}}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\nu(\text{C=O})_{\text{lactona}}$ (cm <sup>-1</sup> )
<b>14a</b>	H	H	1622	1733
<b>14b</b>	NO <sub>2</sub>	H	1627	1720
<b>14c</b>	Br	H	1657	1734
<b>14d</b>	OCH <sub>3</sub>	H	1654	1725
<b>14e</b>	H	OCH <sub>3</sub>	1647	1722

Através dos dados de análise elementar também foi possível confirmar, para esta série, que o grupo NH não está presente no composto, pois a

quantidade de nitrogênios para esta análise foi somente um, comprovando apenas a existência do nitrogênio referente ao metilpirrol.

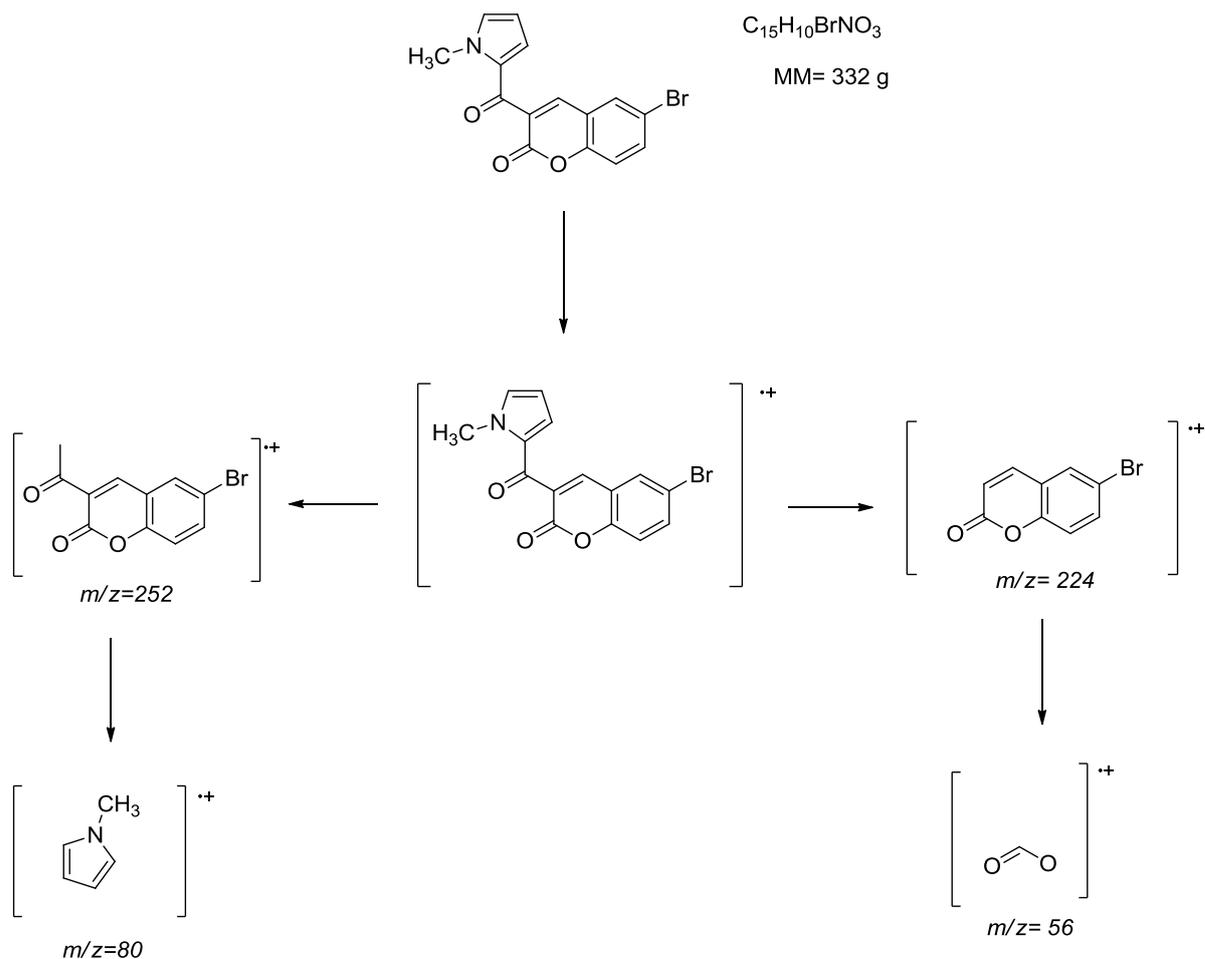
### 3.6.3.2.3 Espectrometria de massas para os compostos 14a-e.

Os espectros de massas dos compostos **14a-e** apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para o composto **14c** são: íon molecular ( $m/z = 331,8$ ), fragmento de parte do anel pirano ( $m/z = 57$ ), perda do anel do metilpirrol ( $m/z = 252,8$ ) e ( $m/z = 81,9$ ), fragmento que seria a perda de acetil-bromo-cumarina. A Figura 37 mostra o espectro de massas para o composto **14c**, e os demais espectros dos compostos desta série encontram-se no Anexo II desta dissertação.



**Figura 37.** Espectro de Massas (CG-EI) para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

No Esquema 40 também é apresentada uma fragmentação padrão da série **14**, a qual é exemplificada através da utilização do composto **14c**.



#### Esquema 40.

Para os compostos **14a** e **14d**, foi verificado através de cromatografia gasosa a formação dos intermediários **13a** e **13d**. Os tempos de retenção para estes são bastante próximos, sendo de 15,63 e 15,70 min para o composto **13a** e **14a**; 17,52 e 17,61 min para o composto **13d** e **14d**; e estas características dificultam a separação destes intermediários por coluna cromatográfica devido a sua grande semelhança. As taxas de conversão a partir dos cromatogramas foram de 45,59 e 54,41% para os compostos **13a** e **14a**, 50,35 e 49,65% para os compostos **14d** e **13d**.

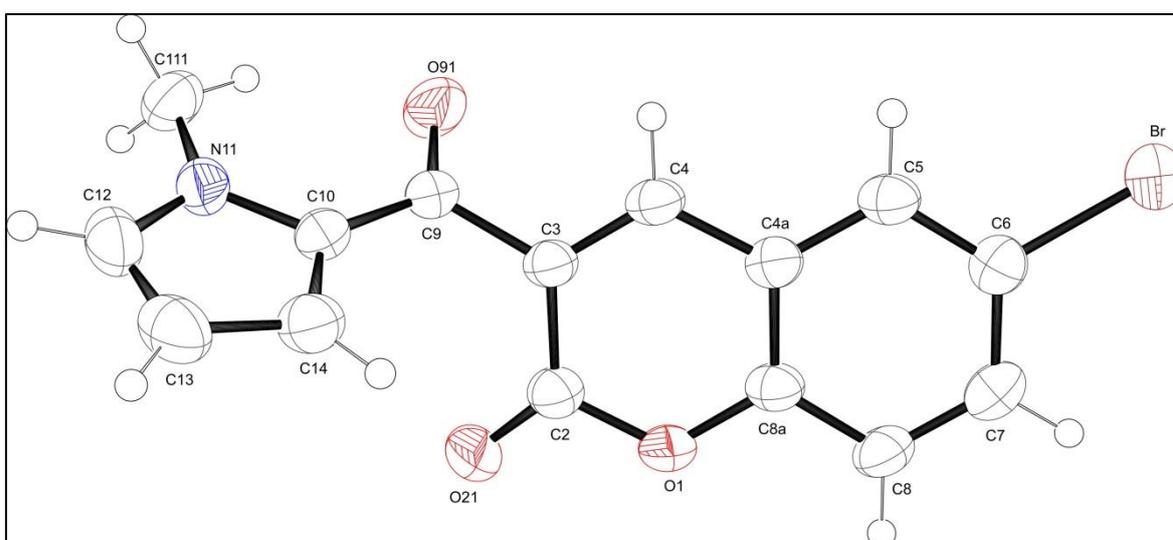
### 3.6.3.3 Difração de Raios-X para o Composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (14c).

Para a série de compostos **14a-e** também foram obtidos monocristais através de recristalização em acetato de etila. Estes foram submetidos à análise de difração de raios-x e assim foi possível complementar a elucidação estrutural para a série de compostos.

Através do ORTEP obtido para o composto **14c**, que está apresentado na Figura 38, foi possível confirmar a existência da carbonila lactônica em C-2 e também a existência tanto do anel pirano quanto do anel pirrólico, unidos por uma função carbonílica (C9, O91), comprovando assim a formação do produto de interesse.

Verificou-se através dos ângulos de torção obtidos para o composto, que os carbonos C2-C3-C9 e C10 encontram-se com um ângulo diedro de 58° entre os planos do anel pirano e pirrol. Visualizou-se também que o grupo N-metil (C111) presente no pirrol, encontra-se em uma posição bem afastada do anel cumarínico devido à diminuição do impedimento estérico provocado pelo seu volume, pois caso o mesmo C111 estivesse em uma conformação que o aproximasse de O21, a repulsão seria bem maior.

Os demais dados cristalográficos referentes a este composto encontram-se nos Anexos IV desta dissertação.



**Figura 38.** ORTEP para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona **14c**.

Através da análise dos dados provenientes da difração de raios-x obtida para o composto **14c**, foi possível confirmar a caracterização realizada para os compostos **14** por análise de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

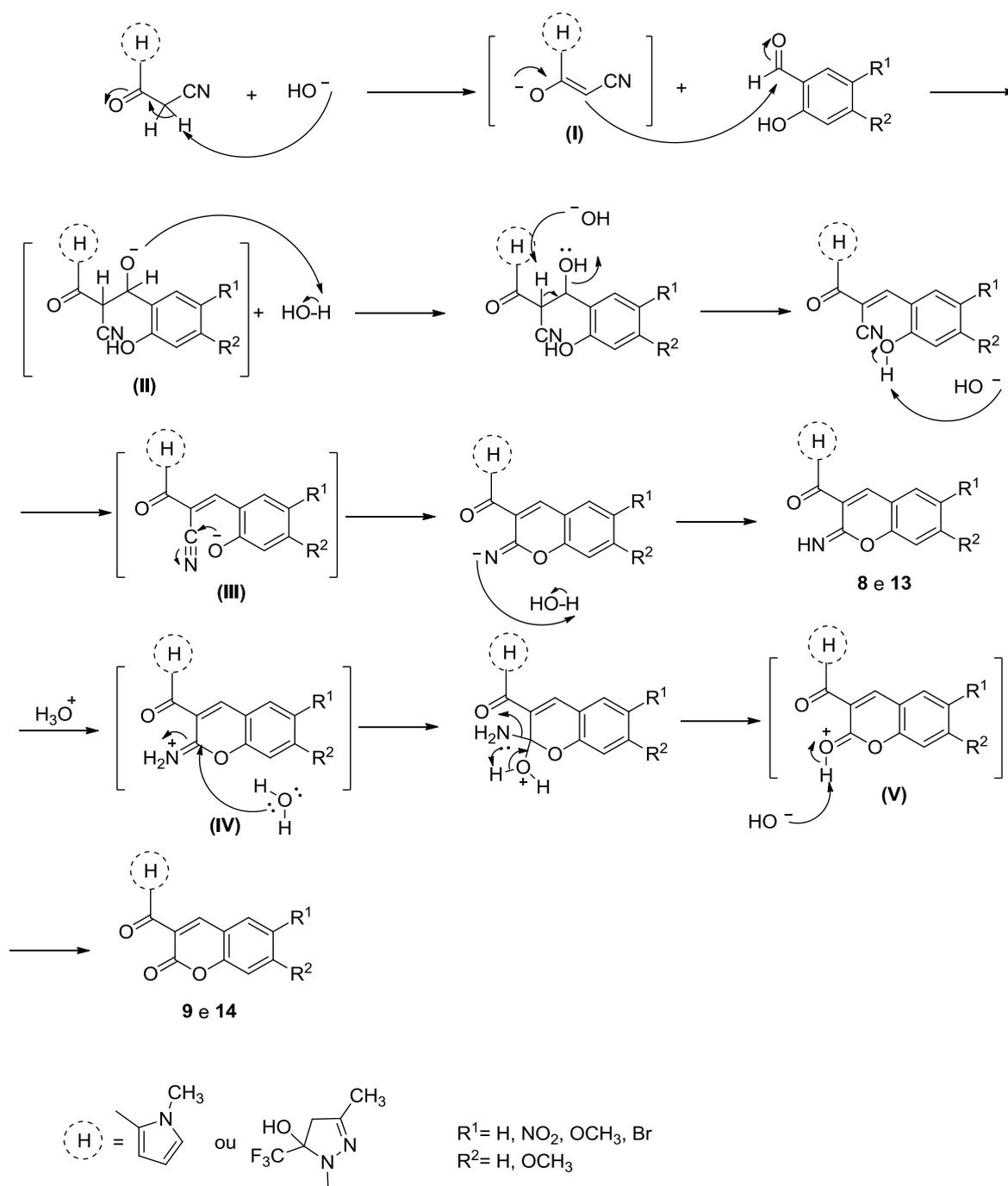
### **3.6.4 Mecanismo proposto para a síntese de derivados de iminocumarinas (18 e 13) e cumarinas (9 e 14).**

O mecanismo de obtenção dos compostos deste trabalho segue uma condensação de Knoevenagel, conforme mostra a Figura 39. Neste tipo de reação, os precursores utilizados geralmente são compostos contendo centros metilênicos ativos, ou seja, compostos que possuem um carbono vizinho a dois centros retiradores de elétrons. Estas metilenas atuam como nucleófilos devido aos prótons bastante ácidos, e os aldeídos aromáticos agem como eletrófilos na reação.

Na primeira etapa da síntese, a base retira um próton ácido do centro metilênico C-7 presente no precursor cianoacetil **6** ou **12**, gerando a espécie nucleofílica **I**. O enolato formado ataca o carbono carbonílico do aldeído salicílico, levando a formação do intermediário **II**, que por remoção de um próton pela base ocorre à eliminação de água e formação de uma ligação dupla.

Após, a base presente no meio remove o próton ácido do grupo OH, gerando o intermediário **III**, que posteriormente ataca o carbono da nitrila, levando ao fechamento do anel pirano e formando a iminocumarina **8** (isolada) e **13** (não isolada) correspondente.

Na última etapa reacional, com a adição de ácido aquoso, ocorre a hidrólise do grupo imino através da protonação inicial do grupo (intermediário **IV**) e posterior ataque de uma molécula de água ao carbono contendo o mesmo, levando a uma deslocalização de elétrons em direção ao grupo  $\text{NH}_2$ . Por último, com a formação de uma ligação dupla carbono-oxigênio, ocorre a eliminação do grupo  $\text{NH}_2$  e remoção de um próton do oxigênio pela base, levando a formação dos derivados cumarínicos **9** e **14**.



**Figura 39.** Mecanismo proposto para as reações de obtenção dos compostos **8,9,13** e **14**.

Através da utilização da condensação de Knoevenagel para a obtenção destas duas classes de compostos cumarínicos, pode-se observar a reatividade diferenciada dos precursores **6** e **12**, muito provavelmente devido aos diferentes grupos funcionais existentes na estrutura destes compostos e à classe heterocíclica diferente.

Utilizando o 1-cianoacetil-pirazol **6a** para a síntese de pirazolil-cumarinas **8a-d** e **9a-d**, verificou-se inicialmente através das técnicas de análise utilizadas que houve a formação de iminocumarinas **8a-d** como produtos, e como o foco era a obtenção de derivados cumarínicos, fez-se necessário a realização de uma reação de conversão utilizando ácido clorídrico aquoso. Na utilização de 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) como precursor, o comportamento foi diferenciado devido à reação levar quase que totalmente ao composto cumarínico correspondente **14a-e**, apenas existindo traços dos intermediários iminocumarínicos **13a-e**. Esta diferença de reatividade dos compostos **6a** e **12** estão associadas ao fato de que as carbonilas existentes nestes compostos são diferentes. Para o precursor **6a** temos uma carbonila de amida que torna os prótons do centro metilênico ativo menos ácidos, devido a esta possuir uma carga parcial positiva menor no carbono carbonílico, enquanto que a nitrila exerce um efeito retirador mais acentuado. Para o precursor **12**, a carbonila vizinha ao centro metilênico é de cetona e esta exerce um efeito retirador de elétrons bem maior, o que leva a metilena estar mais deficiente eletronicamente e reagir mais rapidamente com a base do meio.

Finalmente, o oxigênio do grupo OH, após a remoção do próton pela base, torna-se um nucleófilo que ataca o carbono da função nitrila de forma similar nos dois casos. Portanto, sugerimos que a reatividade diferenciada deve-se preferencialmente a diferença de acidez dos prótons metilênicos em **6a** e **12** e depois na maior estabilidade do enolato formado a partir de **12** em relação a **6a**.

#### 4. CONCLUSÕES

Conforme os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos chegou-se as seguintes conclusões:

- Utilizando como precursor o 1-cianoacetil-pirazol **6a**, inicialmente esperava-se obter diretamente os compostos pirazolil-cumarínicos **9a-d**, mas a reatividade deste precursor levou a formação inicial de compostos pirazolil-iminocumarínicos **8a-d** com bons rendimentos (50-78%), devido a carbonila vizinha ao centro metilênico ser de amida e menos deficiente eletronicamente.

- Nas reações de conversão do grupo imino presente nos compostos **8a-d**, esperava-se que a concentração de ácido utilizada inicialmente fosse levar a quebra da ligação amídica existente nos compostos pirazolil-iminocumarínicos, devido a esta ser bastante sensível em meio ácido, mas o comportamento verificado foi contrário e o objetivo de converter o grupo imino em um composto carbonílico foi alcançado com sucesso, resultando nos compostos **9a-d** em 80-91% de rendimento.

- Como objetivo inicial, foi proposto nesta dissertação a realização de reações que levassem a uma série de pirazolil-cumarinas com a variação do substituinte tanto no pirazol quanto no aldeído salicílico. Assim, realizaram-se tais reações variando o substituinte no pirazol, utilizando além do substituinte metil, outros como arila e heteroarila, mas não foi possível obter cumarinas contendo estes substituintes, uma vez que a reatividade apresentada por estes sistemas foi bastante diferenciada, levando a uma série de reações paralelas. O aumento da série de compostos **8** e **9**, variando apenas o substituinte no anel aromático do aldeído, foi a melhor forma encontrada.

- Utilizando o mesmo método sintético utilizado para a obtenção das pirazolil-cumarinas, foi possível obter pirrolil-cumarinas **14** com rendimentos moderados (40-60%). No entanto, esperava-se também obter inicialmente as pirrolil-iminocumarinas **13** correspondentes, mas devido a maior reatividade do precursor 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**12**) não foi possível isolar estes compostos intermediários. Como traços dos intermediários **13** estavam presentes juntamente com os compostos cumarínicos **14**, realizou-se a adição de ácido clorídrico

aquoso para garantir que estes traços fossem convertidos à pirrolil-cumarinas (**14**), o que levou a obtenção dos compostos de interesse com sucesso.

-A análise elementar realizada tanto para iminocumarinas (**8**) quanto para cumarinas (**9**) foi de fundamental importância neste trabalho, uma vez que através desta foi possível identificar qual composto estava sendo formado, pois foi difícil inicialmente caracterizar a série de pirazolil-iminocumarinas **8a-d** devido à baixa solubilidade e difícil purificação.

-Através dos dados sintéticos obtidos nesta dissertação, foi possível observar a influência de classes heterocíclicas diferentes, aromáticas e não aromáticas, trifluormetil substituídas e não halosubstituídas presentes nos precursores cianoacetil **6** e **12**, como também obter compostos cumarínicos inéditos que poderão apresentar importância farmacológica ou material no futuro.

## 5. MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1. Equipamentos

#### 5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) como solvente, utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$  do solvente; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  {H} verificados no aparelho BRUKER DPX-200 foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300K, em  $\text{DMSO-d}_6$ , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ , *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ), tempo de aquisição 3,9 s para ( $^1\text{H}$ ) e 2,8 s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500 Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,17994 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico e estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de RMN  $^{13}\text{C}$  no estado sólido verificados no aparelho Bruker AVANCE III – 600 MHz foram obtidos com uma sonda DVT com 4 mm de extensão. As amostras foram cuidadosamente compactadas em rotores de  $\text{ZrO}_2$ . Os espectros de  $^{13}\text{C}$  foram referenciados usando glicina e os deslocamentos químicos foram recalculados para o  $\text{Me}_4\text{Si}$  [para o carbono carbonílico d (glicina) = 176,1 ppm]. Parâmetros típicos de aquisição para  $^{13}\text{C}$  CP-MAS: largura espectral, 45 kHz; recycle delay, 5 s; tempo de aquisição, 20 ms; tempo de contato, 3 ms; e velocidade do giro, 15 kHz.

### 5.1.2. Cromatografia Gasosa-CG/EM

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

### 5.1.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 QTOF (Waters, Milford, MA, USA). As amostras foram analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo ( $\text{ESI}^+$ ), contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250  $\mu\text{L}$  foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 10  $\mu\text{L min}^{-1}$  e a ionização foi feita nas seguintes condições: capilar de 2,5 kV; cone de amostragem de 20 V; cone de extração com 3,3 V; fonte a 150 °C; dessolvatação em 500 °C; vazão de  $\text{N}_2$  no cone de amostragem com 10  $\text{L h}^{-1}$ ; vazão de  $\text{N}_2$  da dessolvatação de 600  $\text{L h}^{-1}$ ; e a faixa de massa monitorada de 50 a 1000 Da.

#### 5.1.4. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302-digital de ponto de fusão.

#### 5.1.5. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **9-14** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

#### 5.1.6 Difração de Raios-X

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

#### 5.1.7 Espectroscopia no Infravermelho

Para a obtenção do espectro infravermelho das amostras foi utilizado um espectrofotômetro FTIR PerkinElmer Spectrum100, no modo de refletância total atenuada UATR, na UTFPR campus Medianeira.

## 5.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentam qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>66</sup> Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

### 5.2.1 Reagentes

- 2-Metoxipropeno (**3**) (Sigma-Aldrich);
- 2-Acetil-Furano (Sigma-Aldrich);
- 2-Acetil-Tiofeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Bromo-acetofenona (Sigma-Aldrich);
- *N*-metilpirrol (Sigma-Aldrich);
- Ácido Clorídrico P.A. (Synth);
- Ácido Cianoacético (Sigma-Aldrich);
- Aldeídos salicílicos (**7a-e**) (Sigma-Aldrich);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Carbonato de Sódio Anidro (Vetec);
- Cianoacetohidrazida (Sigma-Aldrich);
- Piridina (Merck);
- Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Vetec);
- Sulfato de Magnésio (Vetec);

### 5.2.2 Solventes

- Acetato de Etila (Vetec e Synth);
- Álcool Etílico (Vetec e Synth);
- Álcool Metílico (Vetec e Synth);
- Anidrido Acético (Synth);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>;
- DMSO
- DMSO-*d*<sub>6</sub>

### 5.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

#### 5.3.1. Síntese de Acetais (2).

A uma solução da respectiva cetona (50 mmol) e ortoformiato de trimetila (50 mmol; 6,36g) em metanol anidro (30 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (1 mmol; 0,19g) e deixado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente. Após, o término do tempo reacional, a mistura foi neutralizada com carbonato de sódio anidro (30g) e filtrada. O excesso de metanol foi retirado em rotaevaporador sob pressão reduzida e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

#### 5.3.2. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (5a-e).

##### Método A: A partir do enoléter (3)

À uma solução de anidrido trifluoracético (60 mmol) em clorofórmio seco (30 mL) sob banho de gelo e agitação magnética, foi adicionado lentamente uma solução contendo o enoléter (60 mmol), piridina seca (60 mmol) e 30 mL de clorofórmio seco. Após, a solução resultante foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Posteriormente, a solução foi extraída três vezes utilizando HCl diluído (0,01 M) e uma vez com excesso de água destilada. Então, a fase orgânica foi seca utilizando carbonato de sódio anidro e após foi removido o solvente em rotaevaporador a pressão reduzida.

O produto **5a** obtido foi purificado através de destilação sob pressão reduzida, sendo obtido sob forma de um líquido amarelo.

##### Método B: A partir dos acetais (2b-e).

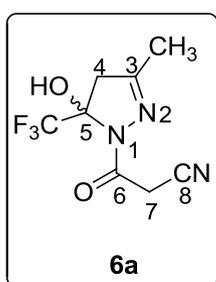
À uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), sob banho de gelo a 0°C e sob agitação magnética, foi

adicionado anidrido trifluoroacético puro (60 mmol; 8,3 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, à 45°C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3x 15 mL) e então com água destilada (1x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido em rotaevaporador à pressão reduzida. Os produtos **5b-e** foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

### 5.3.3. Síntese de 1-Cianoacetilpirazóis (6a-e)

Em um balão contendo cianoacetohidrazida (**4**) (1,2 mmol) foi adicionado 10 mL de metanol e por último a vinil cetona (**5a-e**) (1,2 mmol), onde então a mistura resultante foi refluxada por 16 h. Após, foi removido o solvente reacional em rotaevaporador e ao óleo/sólido resultante foi adicionado água destilada (10 mL) e extraído com acetato de etila (3x 10 mL). Posteriormente, a solução foi seca com sulfato de sódio anidro (15 g) e o solvente foi novamente removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos sob a forma de um óleo ou sólidos amarelos, levemente marrom ou bege.

#### 1-Cianoacetil-3-(2-metil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6a)<sup>a</sup>:



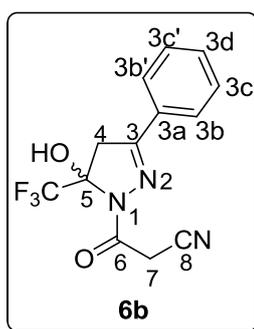
óleo, rendimento 95%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,03 (s, 1H, OH); 4,17 (d, *J*= 19 Hz, 1H, H-7a); 4,09 (d, *J*= 19 Hz, 1H, H-7b); 3,47 (d, *J*= 19 Hz, 1H, H-4a); 3,10 (d, *J*= 19 Hz, 1H, H-4b); 2,0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 161,3 (C-6); 156,1 (C-3); 123,5 (q, <sup>1</sup>*J*= 286 Hz, CF<sub>3</sub>); 116 (C-8); 91 (q, <sup>2</sup>*J*= 34 Hz, C-5); 48,4 (C-4); 27,3 (C-7); 15,7 (CH<sub>3</sub>).

CG-EM: *m/z* (%): 99 (100); 166 (25); 235 (12)

<sup>a</sup> composto já descrito na literatura<sup>15</sup>.

**1-Cianoacetil-3-(2-fenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6b)<sup>a</sup>:**

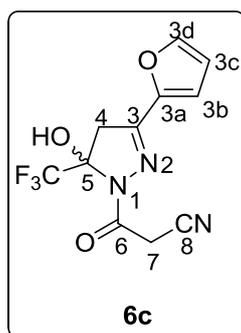
sólido bege claro, rendimento 88%, p.f 152-155°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,1 (s, 1H, OH), 7,71 (m, 2H, H-3c', H-3c); 7,48 (m, 3H, H-3b, H-3b', H-3d), 4,03 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-7b); 3,93 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-7a), 3,76 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-4b); 3,60 (d, *J* = 19 Hz, 1H, H-4a)

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163,1 (C-6); 155,3 (C-3); 131,9 (C-3a); 129,0 (C-3b e 3b'); 128,9 (C-3c e 3c'); 126,8 (C-3a e 3d); 122,7 (q, *J* = 287 Hz, CF<sub>3</sub>); 113,0 (C-8); 91,6 (q, *J* = 35 Hz, C-5); 43,6 (C-4); 23,6 (C-7).

CG-EM: *m/z* (%): 297 (10), 230 (5); 161 (100); 77 (25).

<sup>a</sup> composto já descrito na literatura<sup>15</sup>.

**1-Cianoacetil-3-(2-furil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6c):**

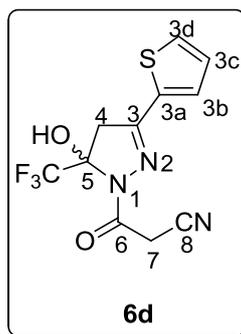
sólido marrom claro, rendimento 92%, p.f 117,2-118,8°C.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,40 (s, 1H, OH); 7,94 (dd, *J* = 0,46 Hz, *J* = 1,48 Hz, 1H, H-3c); 7,12 (d, *J* = 3,41 Hz, 1H, H-3d); 6,70 (dd, *J* = 1,75 Hz, *J* = 3,47 Hz, 1H, H-3b); 4,34 (d, *J* = 19,35 Hz, 1H, H-7a); 4,22 (d, *J* = 19,52 Hz, 1H, H-7b); 3,86 (d, *J* = 19,01 Hz, 1H, H-4a); 3,50 (d, *J* = 19,1 Hz, 1H, H-4b).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161,18 (C-6); 146,76 (C-3); 145,140 (C-3a); 144,83 (C-3d); 123,32 (q,  $^1J = 285$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 116,158 (C-3b); 115,97 (C-3c); 112,85 (C-8), 91,29 (q,  $^2J = 34$  Hz, C-5); 44,65 (C-4); 27,49 (C-7).

CG-EM:  $m/z$  (%); 287 (29); 220 (22); 151 (100)

**1-Cianoacetil-3-(2-tienil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6d):**



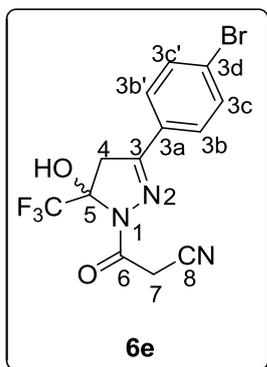
sólido amarelo, rendimento 88%, p.f 181,5-183,5°C.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H, OH); 7,81 (d,  $J = 5,01$  Hz, 1H, H-3d); 7,6 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, H-3b); 7,19 (dd,  $J = 3,75$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H, H-3c); 4,34 (d,  $J = 19,4$  Hz, 1H, H-7a); 4,22 (d,  $J = 19,4$  Hz, 1H, H-7b); 3,98 (d,  $J = 19,1$  Hz, 1H, H-4a); 3,61 (d,  $J = 19,1$  Hz, 1H, H-4b).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161,59 (C-6); 149,55 (C-3); 132,92 (C-3a); 132,25 (C-3d); 131,18 (C-3c); 128,66 (C-3b); 123,35 (q,  $^1J = 286$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 115,96 (C-8); 91,73 (q,  $^2J = 34,3$  Hz, C-5); 45,54 (C-4); 27,43 (C-7).

CG-EM:  $m/z$  (%); 303 (42); 236 (19); 167 (100); 109 (27)

**1-Cianoacetil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6e):**



sólido bege, rendimento 90%, p.f 163-165°C.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,40 (s, 1H, OH); 7,75 (m,  $J= 3,1$  Hz,  $J= 8,6$  Hz, 4H, Ar); 4,42 (d,  $J= 19,7$  Hz, 1H, H-7a); 4,32 (d,  $J= 20$  Hz, 1H, H-7b); 3,99 (d,  $J= 19,4$  Hz, 1H, H-4a); 3,6 (d,  $J= 19,4$  Hz, 1H, H-4b).

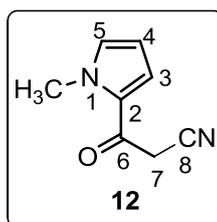
RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161,95 (C-6); 152,75 (C-3); 132,34 (C-3c e 3c'); 129,43 (C-3a); 129,28 (C-3b e 3b'); 125,09 (C-3d); 123,40 (q,  $^1J= 285$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 116,03 (q,  $^2J= 34$  Hz, C-5); 44,86 (C-4); 27,41 (C-7).

CG-EM:  $m/z$  (%); 375 (36); 241 (100); 102 (43)

#### 5.3.4. Síntese de 2-cianoacetil-1-metilpirrol (12)

Uma mistura do ácido cianoacético (**10**) (0,85 g, 10 mmol) em anidrido acético (1,02 g, 10 mmol) foi refluxada por 20 min. À mistura obtida foi adicionado *N*-metilpirrol (**11**) (0,81 g, 10 mmol) e a mistura foi refluxada por 1h. Após, a solução obtida foi resfriada até temperatura ambiente e posteriormente a mesma foi vertida sob água destilada para precipitação do produto. O sólido obtido foi então filtrado e recristalizado em etanol, onde obteve-se o composto sob forma de um sólido amarelo.

**3-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-3-oxopropanonitrila (12)<sup>a</sup>:**



sólido amarelo/marrom, rendimento 90%, p.f 110-111°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,23 (t, *J*= 1,8 Hz, 1H, H-4); 7,13 (dd, *J*= 1,7 Hz, 1H, H-5); 6,17 (dd, *J*= 2,4 Hz, 1H, H-3); 4,40 (s, 1H, H-7); 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

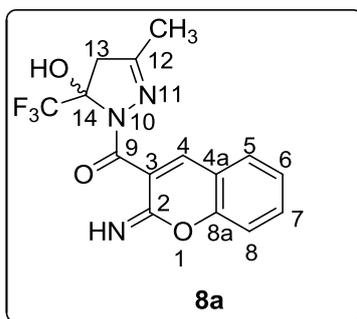
RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 178,7 (C-6); 133,7 (C-5); 128,5 (C-2); 121,7 (C3); 116,6 (C-8); 109 (C-4); 37,4 (CH<sub>3</sub>); 29,7 (C-7).

<sup>a</sup> composto já descrito na literatura<sup>32</sup>.

**5.3.5. Síntese de 3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromenos (8a-d).**

Em um balão contendo o 1-cianoacetil-pirazol (**6a**) (1 mmol, 0,235g) foi adicionado etanol (10 mL) e uma solução etanólica de NaOH 15%, (0,036 g ou 0,075 mL). A temperatura da mistura resultante foi elevada a 78°C e mantida nesta condição sob agitação magnética por 15 minutos. Após, foi adicionado para cada reação o aldeído salicílico correspondente (**7a-d**) (1mmol) e a reação foi refluxada por mais 2 h. Durante este período foi observada a precipitação dos compostos **8** respectivos. Os sólidos resultantes foram filtrados sob pressão atmosférica e lavados no próprio funil com 30 mL de uma solução contendo acetona e diclorometano (1:2, v/v) a temperatura ambiente. Finalmente, os sólidos foram isolados de forma pura quando deixados sob pressão reduzida em linha de vácuo a temperatura ambiente, por várias horas.

**3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (8a):**



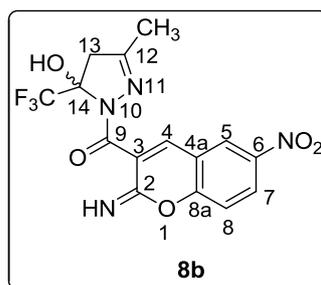
sólido vermelho, rendimento 64%, p.f 208-211°C.

RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,27 (s, 1H, H-4); 8,15 (s, 1H, OH); 8,09 (d,  $J=1,4$  Hz,  $J=7,9$  Hz, 1H, H-8); 7,43 (td,  $J=1,6$  Hz,  $J=7,3$  Hz, 1H, H-6), 7,015 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H, H-5); 6,96 (t,  $J=7,65$  Hz,  $J=7,48$  Hz, 1H, H-7); 3,54 (d,  $J=19,47$  Hz, 1H, H-13a); 3,13 (d,  $J=19,14$  Hz, 1H, H-13b); 2,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

IV: 1661(C=O amida); 2991(OH, NH).

Análise Elementar Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (339,08): C, 53,10; H, 3,57; N, 12,39. Experimental: C, 52,95; H, 3,75; N, 11,92.

**3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-6-nitro-2-imino-2H-cromeno (8b):**



sólido preto, rendimento 78%, p.f 203-205°C.

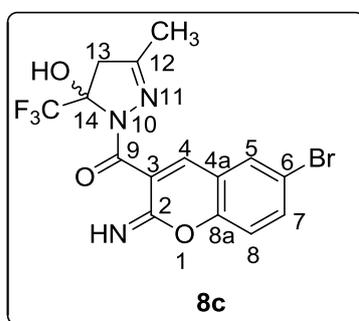
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,96 (d,  $J=2,66$  Hz, 1H, H-5); 8,27 (dd,  $J=2,80$ ,  $J=9,18$ , 1H, H-7); 8,20 (s, 1H, H-4); 7,13 (d,  $J=9,18$ , 1H, H-8); 3,54 (d,  $J=19,3$  Hz, 1H, H-13a); 3,14 (d,  $J=19,3$  Hz, 1H, H-13b); 2,04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 161,54 (C-9); 157,46 (C-2); 156,30 (C-12); 155,83 (C-8a); 144,46 (C-6); 140,78 (C-7); 127,71 (C-4a); 125,56 (C-4); 118,88 (C-8); 118,37 (C-5); 102,54 (C-3); 91,40 (C-14); 48,37 (C-13); 15,58 ( $\text{CH}_3$ ).

IV: 2991 (NH e OH); 1661 (C=O de amida); 1552 (C-C anel aromático); 1344  $\text{cm}^{-1}$  (C-N).

Análise Elementar Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$  (384,07): C, 46,88; H, 2,89; N, 14,58. Experimental: C, 46,83; H, 2,89; N, 14,36.

**6-Bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (8c):**



sólido vermelho, rendimento 60% , p.f. 228-231°C

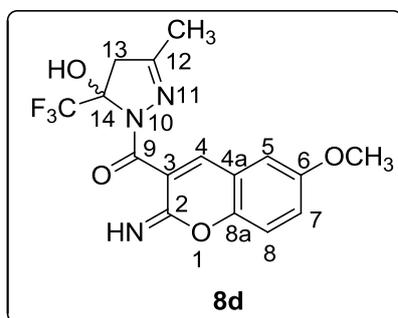
RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,22 (s, 1H, OH); 8,19 (s, 1H, H-4); 8,17 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H-5); 7,58 (dd,  $J = 2$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H-7); 6,9 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H-8), 3,54 (d,  $J = 19$ Hz, 1H, H-13a); 3,14 (d,  $J = 19$ Hz, 1H, H-13b); 2,05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  160,1 (C-9); 157,5 (C-2); 155,9 (C-12); 145,88 (C-8a); 136,80 (C-7); 130,3 (C-4a); 121,4 (C-6); 119 (C-4 e C-5); 116 (C-10); 110,8 (C-8); 107,5 (C-3); 92 (C-14); 48,1 (C-13); 15,7 ( $\text{CH}_3$ ).

IV: 3000 (OH, NH); 1665 (C=O amida)

Análise Elementar Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_3$  (416,99): C, 43,08; H, 2,65; N, 10,05. Experimental: C, 42,95; H, 2,58; N, 9,66.

**6-Metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (8d):**



sólido vinho, rendimento 50%, p.f 213-216° C.

RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (600 MHz): devido à baixa solubilidade do composto, não foi possível obter esta análise. Experimentos de RMN em fase sólida resultaram em espectros com baixíssima qualidade e precisão.

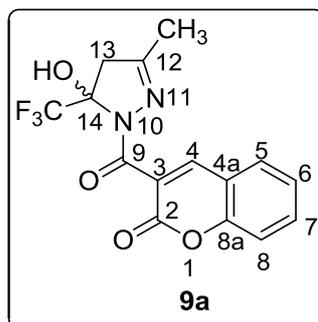
IV: 2948 (OH, NH); 1656 (C=O amida)

Análise Elementar Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (369,09): C, 52.04; H, 3.82; N, 11.38. Experimental: C, 52.04; H, 3.82; N, 11.35.

**5.3.6. Síntese de 3-(3-Metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-onas (9a-d)**

A uma solução do composto **8a-d** (1 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionado 1,8 mL de HCl 36%. A mistura resultante foi submetida à temperatura de 78°C por 1h sob agitação magnética. Posteriormente, a solução foi resfriada até a temperatura ambiente, onde ocorreu à precipitação dos produtos. Os sólidos foram então filtrados sob pressão atmosférica e lavados com 20 mL de etanol gelado, sendo assim possível obter os produtos na sua forma pura.

**3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (9a):**



sólido amarelo, rendimento 80%, p.f 212-214°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,18 (s, 1H, H-4); 8,08 (s, 1H, OH); 7,81 (d,  $J=7,67$  Hz, 1H, H-5); 7,67 (dd,  $J=7,38$  Hz,  $J=7,23$  Hz, 1H, H-7); 7,43 (d,  $J=8,3$ , 1H, H-8); 7,39 (dd,  $J=7,9$  Hz,  $J=7$ , 1H, H-6); 3,48 (d,  $J=19,35$ , 1H, H-13a); 3,14 (d,  $J=19,35$ , 1H, H-13b); 1,92 (s, 3H, CH $_3$ ).

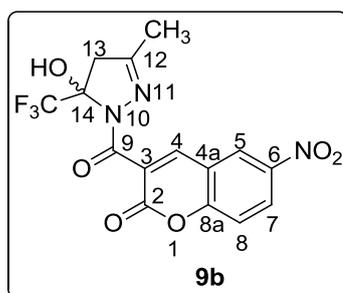
RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  162,37 (C-9); 155,31 (C-12); 157,20 (C-2); 153,88 (C-8a); 141,60 (C-7); 133,22 (C-4); 129,62 (C-6); 126,34 (C-4a); 125,28 (C-5); 123,63 (q,  $J=285,9$ , CF $_3$ ); 119,39 (C-3); 118,41 (C-8); 91,18 (C-14); 48,31 (C-13); 15,50 (CH $_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 340,1 (M+, 1,4), 173 (100), 229 (14), 89 (17).

IV: 3325-3198 (OH); 2972 (C-H); 1698 (C=O lactona); 1662 (C=O amida)

Análise Elementar Calculada para C $_{15}$ H $_{11}$ F $_3$ N $_2$ O $_4$  (340,07): C,52,95; H,3,26; N, 8,23; Experimental: C, 53,46; H, 3,31; N, 8,09.

**3-(5-Hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)-6-nitro-2H-cromen-2-ona (9b):**



sólido amarelo claro, rendimento 91%, p.f 218-219°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,82 (d,  $J=2,74$ , 1H, H-5); 8,46 (dd,  $J=2,75$ ,  $J=9,13$ , 1H, H-7); 8,39 (s, 1H, H-4); 8,24 (s, 1H, OH); 7,67 (d,  $J=9,14$ , 1H, H-8); 3,49 (d,  $J=19,36$ , 1H, H-13a); 3,21 (d,  $J=19,39$ , 1H, H-13b); 1,93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

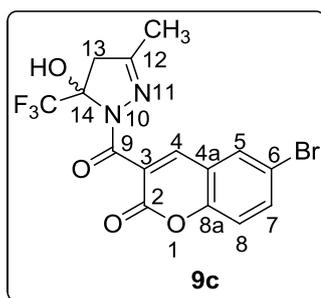
RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161,47 (C-9); 157,37 (C-2); 156,30 (C-12); 155,94 (C-8a); 144,26 (C-7); 140,76 (C-4); 127,86 (C-4a); 127,7 (C-6); 125,52 (C-5); 123,54 ( $J=285,71$ ,  $\text{CF}_3$ ); 118,78 (C-3); 118,31 (C-8); 91,08 ( $J=34,08$ , C-14); 48,24 (C-13), 15,58 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 385 (M+, 1,3); 218 (100); 172 (47); 274 (33)

IV: 1742 (C=O da lactona); 1674 (C=O); 1619 (C-C anel aromático); 1345 (C-N)

Análise Elementar Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$  (385,05): C, 46,76; H, 2,62; N, 10,91; Experimental: C, 46,68; H, 2,62; N, 10,91.

**6-Bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (9c):**



sólido amarelo claro, rendimento 86%, p.f 230-231°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,16 (s, 2H, OH, H-4); 8,07 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H, H-5); 7,82 (dd,  $J=2,4$  Hz,  $J=8,8$  Hz, 1H, H-7); 7,43 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H, H-8); 3,49 (d,  $J=19,4$  Hz, 1H, H-13a); 3,14 (d,  $J=19,4$  Hz, 1H, H-13b); 1,92 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );

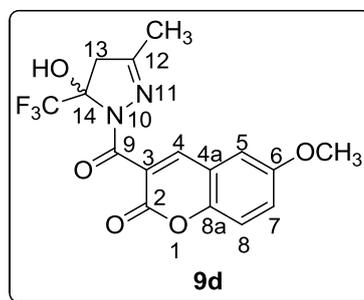
RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161,87 (C-9); 156,76 (C-2); 155,71 (C-12); 152,86 (C-8a); 140,37 (C-7); 135,59 (C-4); 131,58 (C-5); 127,31 (C-4a); 123,56 (q,  $J=285,75$   $\text{CF}_3$ ); 120,24 (C-6); 118,98 (C-8); 116,89 (C-3); 91,06 (q,  $J=34,1$  Hz, C-14); 48,24 (C-13); 15,58 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 420 (M+, 1,3); 252,9 (100); 309 (19); 166,9 (15).

IV: 3350 (OH); 1734 (C=O lactona); 1657 (C=O amida)

Análise Elementar Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (417,98): C, 42,98; H, 2,40; N, 6,68; Experimental: C, 42,81; H, 2,64; N, 6,38.

**6-Metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (9d):**



sólido amarelo, p.f. não observado, rendimento 81%.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,08 (s, 1H, H-4); 7,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-8); 7,02 (d,  $J = 2,04$  Hz, 1H, H-5); 6,99 (dd,  $J = 2,3$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-7); 3,89 (s, 3H, OCH $_3$ ); 3,46 (d,  $J = 19,38$  Hz, 1H, H-13a); 3,13 (d,  $J = 19,29$  Hz, 1H, H-13b); 1,9 (s, 3H, CH $_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  163,84 (C-9); 162,85 (C-2); 157,46 (C-12); 156,01 (C-6); 154,99 (C-8a); 142,19 (C-7); 130,83 (C-4); 123,70 (q,  $^1J = 286$  Hz, CF $_3$ ); 122,67 (C-4a); 113,36 (C-5); 111,97 (C-3); 101,23 (C-8); 91,18 (q,  $^2J = 33,70$  Hz, C-14); 56,56 (OCH $_3$ ); 48,36 (C-13); 15,58 (CH $_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 370 (5); 208 (100); 258,9 (10); 119,1 (12)

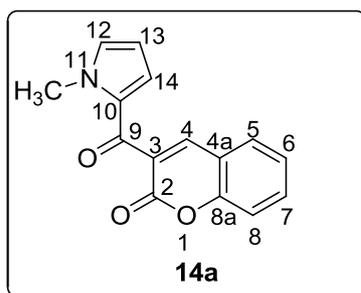
Análise Elementar Calculada para C $_{16}$ H $_{13}$ F $_3$ N $_2$ O $_5$  (370,08): C, 51,90; H, 3,54; N, 7,57; Experimental: C, 52,18; H, 3,68; N, 7,46.

### 5.3.6. Síntese de 3-(1-Metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromenos (14a-e)

Em um balão contendo o 2-cianoacetil-1-metilpirrol (**10**) (1 mmol, 0,148g) foi adicionado etanol (10 mL), e solução etanólica de NaOH 15% (0,036 g ou 0,075 mL). A temperatura da mistura resultante foi elevada a 78°C, e mantida nesta condição sob agitação magnética por 15 minutos. Após, foi adicionado para cada reação o aldeído salicílico correspondente (**7a-e**) (1mmol) e a reação foi refluxada por mais 2 h. Posteriormente, foi adicionado 1,8 mL de HCl 36% e a mistura resultante foi refluxada por 1h, onde após resfriamento da mistura reacional em

geladeira ocorreu à precipitação dos produtos. Estes foram então filtrados a pressão atmosférica e lavados com 20 mL de etanol gelado. Finalmente, os sólidos foram isolados em sua forma pura quando deixados sob pressão reduzida em linha de vácuo a temperatura ambiente, por várias horas.

**3-(1-Metil-1H-pirrol-2-carbonil-2H-cromen-2-ona (14a):**



sólido marrom, rendimento 40%, p.f 162-163 °C.

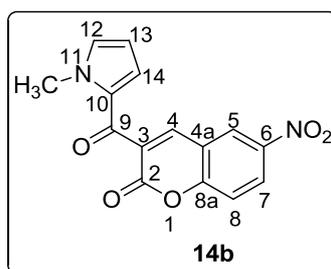
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H, H-4); 7,78 (dd,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-5); 7,67 (td,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 1,1$  Hz,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-7); 7,42 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1H, H-8); 7,37 (td,  $J = 1,07$  Hz,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H-6); 7,27 (t,  $J = 2,12$  Hz, 1H, H-13); 6,88 (dd,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H, H-12); 6,15 (dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H-14); 3,96 (s, 3H, CH $_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  180,10 (C-9); 158,38 (C-2); 154,25 (C-8a); 142,94 (C-4); 134,14 (C-3); 133,33 (C-5); 130,17 (C-10); 129,84 (C-6); 127,94 (C-4a); 125,18 (C-12); 123,92 (C-14); 118,74 (C-8); 116,66 (C-7); 109,15 (C-13); 37,25 (CH $_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 253,1(55); 172,9 (26); 108,1(100); 80 (97); 53 (89)

HRMS (ESI) Calculado: 254,0812 (M+H); Experimental: 254,0803 (M+H)

**3-(1-Metil-1H-pirrol-2-carbonil)-6-nitro-2H-cromen-2-ona (14b):**



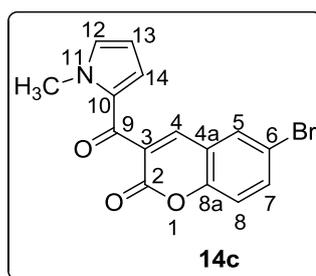
sólido marrom, rendimento 45%, p.f 200-203°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,80 (d,  $J = 2,58$  Hz, 1H, H-5); 8,47 (dd,  $J = 2,64$  Hz,  $J = 9,12$  Hz, 1H, H-7); 8,41 (s, 1H, H-4); 7,68 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H, H-8); 7,37 (t,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H, H-13); 7,02 (dd,  $J = 1,31$  Hz,  $J = 4,0$  Hz, 1H, H-12); 6,18 (dd,  $J = 2,4$  Hz,  $J = 4,0$  Hz, 1H, H-14); 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179,24 (C-9); 157,81 (C-2); 157,61 (C-8a); 144,12 (C-6); 141,90 (C-7); 134,79 (C-3); 129,76 (C-5); 129,24 (C-10); 127,71 (C-4a); 125,62 (C-12); 124,81 (C-14); 119,24 (C-8); 118,28 (C-4); 109,38 (C-13); 37,38 ( $\text{CH}_3$ ).

CG-EM:  $m/z$  (%); 298,9 (M+, 39); 57 (100); 68,9 (33); 82 (39)

HRMS (ESI) Calculado: 299,0662 (M+H); Experimental: 299,0682 (M+H)

**6-Bromo-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (14c):**



sólido marrom claro. rendimento 60%, p.f 222-224°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,19 (s, 1H, H-4); 8,05 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, H-5); 7,82 (dd,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H-7); 7,42 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, H-8); 7,33 (t,  $J = 1,3$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H, H-13); 6,95 (dd,  $J = 1,39$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, H-12); 6,16 (q,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 3,9$  Hz, 1H, H-14); 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  179,58 (C-9); 157,92 (C-2); 153,21 (C-8a); 141,59 (C-7); 135,55 (C-4); 134,41 (C-

3); 131,74 (C-5); 129,90 (C-10); 128,68 (C-4a); 124,29 (C-12); 120,61 (C-14); 118,89 (C-8); 116,64 (C-6); 109,22 (C-13); 37,27 (CH<sub>3</sub>).

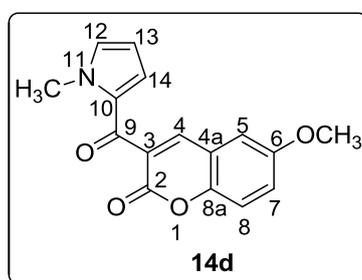
IV: 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O da lactona); 1627 cm<sup>-1</sup> (C=O da cetona); 1593 cm<sup>-1</sup> (C-C anel aromático).

MS: *m/z* (%); 331 (23); 108 (100); 80 (75); 53 (63); 166,8 (11).

Análise Elementar Calculada para (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>): C, 54,24; H, 3,03; N, 4,22; Experimental: C, 53,60; H, 3,15; N, 4,25.

HRMS (ESI) Calculado: 331,9917 (M+H); Experimental: 331,9905 (M+H)

**6-Metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (14d):**



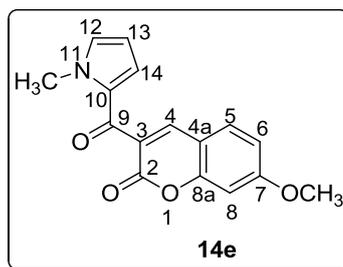
sólido marrom escuro, rendimento 53%, p.f 193-196°C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,19 (s, 1H, H-4); 7,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-8); 7,37 (d, *J* = 3 Hz, 1H, H-5); 7,32 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H, H-13); 7,27 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 9,1 Hz, 1H, H-7); 6,89 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H-12); 6,16 (dd, *J* = 3 Hz, *J* = 4,1 Hz, 1H, H-14); 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 180,16 (C-9); 158,54 (C-2); 156,21 (C-6); 148,53 (C-8a); 142,78 (C-7); 134,24 (C-5); 130,0 (C-10); 128,01 (C-3); 124,02 (C-12); 120,92 (C-14); 119,11 (C-4a); 117,73 (C-8); 111,92 (C-4); 109,14 (C-13); 56,23 (OCH<sub>3</sub>); 37,32 (CH<sub>3</sub>).

MS: *m/z* (%); 283 (100); 203 (26); 108 (82); 80 (22)

HRMS (ESI) Calculado: 284,0917 (M+H); Experimental: 284,0916 (M+H)

**7-Metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (14e):**

sólido preto, rendimento 51%, p.f 188-190°C.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,21 (s, 1H, H-4); 7,72 (d,  $J$ = 8,67 Hz, 1H, H-8); 7,30 (t,  $J$ = 1,88 Hz, 1H, H-13); 7,04 (d,  $J$ = 2,4 Hz, 1H, H-5); 6,99 (dd,  $J$ = 2,4 Hz,  $J$ = 8,6 Hz, 1H, H-6); 6,87 (dd,  $J$ = 1,7 Hz,  $J$ = 4,1 Hz, 1H, H-12); 6,15 (dd,  $J$ = 2,4 Hz,  $J$ = 4,1 Hz, 1H, H-14); 3,95 (s, 3H, CH $_3$ ); 3,89 (s, 3H, OCH $_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  180,46 (C-9); 163,93 (C-2); 158,67 (C-7); 156,27 (C-8a); 143,77 (C-4); 133,95 (C-10); 131,08 (C-5); 130,21 (C-3); 124,10 (C-4a); 123,68 (C-6); 113,35 (C-12); 112,11 (C-8); 109,01 (C-14); 101,0 (C-13); 56,56 (OCH $_3$ ); 37,35 (CH $_3$ ).

MS:  $m/z$  (%); 283 (M $^+$ , 100); 203 (26); 108 (82); 80 (22).

HRMS (ESI) Calculado: 284,0917 (M+H); Experimental: 284,0944 (M+H)

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stefani, H. A.; *Introdução à Química de Compostos Heterocíclicos*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, **2009**.
2. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol. 5.
3. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**,499.
4. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1016.
5. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483; (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourenga, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177; (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Synthesis* **2002**, 2353; (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.
6. Martins, M. A.P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 391.
7. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, n.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24.
8. (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis*, **1986**, 4, 340. (b) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E.; *Synthesis*, **1986**, 12, 1013. (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quím. Nova*, **1994**, 17, 24. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourenga, R. V.;Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem. Rev.* **2004**, 99, 177.
9. (a)Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 135. (b) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Aplications*, R.E. Banks (Ed.),Ellis Horwood, London, **1979**. (c) Inouye, Y.; Tezuka, K.; Takeda, W.; Sugai, S. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 35, 275. (d) Pierce, M. E.; Parsons, R. L.;

- Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grobowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536. (e) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123. (f) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R.E. Banks (Ed.), Ellis Horwood, London, **1979**.
10. Ellis, G. P. *Chromenes, Chromanones, and Chromones. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, NY, **1977**, vol. 31.
  11. Gueoglian, K. *Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluoroboratos de potássio*, 8/04/2011, Dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, **2011**.
  12. Sanap, K. K.; Samant, S. D.; *Tetrahedron Lett.* **2012**,
  13. Miranda, J. A; *Caracterização Fotofísica de Derivados de Cumarina*, Dissertação de Mestrado; Universidade Federal de Uberlândia, **2001**.
  14. Fedorov, Y. A.; Nyuchev, V. A.; Beletskaya, P. I.; *Chem. Heterocyc. Compd.*, **2012**, *48*, 1.
  15. Martins, M. A. P; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Moreira, D.N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; *J. Braz. Chem. Soc.*; **2008**, *19*, 7, 1361.
  16. Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 226.
  17. Efferberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1965**, *115*, 2766.
  18. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
  19. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Chechinell, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
  20. Beck, P. H. *Uso de energia microondas na síntese de enonas e de 4,5-diidropirazóis trialometil-substituídos*, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, **2007**.
  21. Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
  22. (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23; (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A.

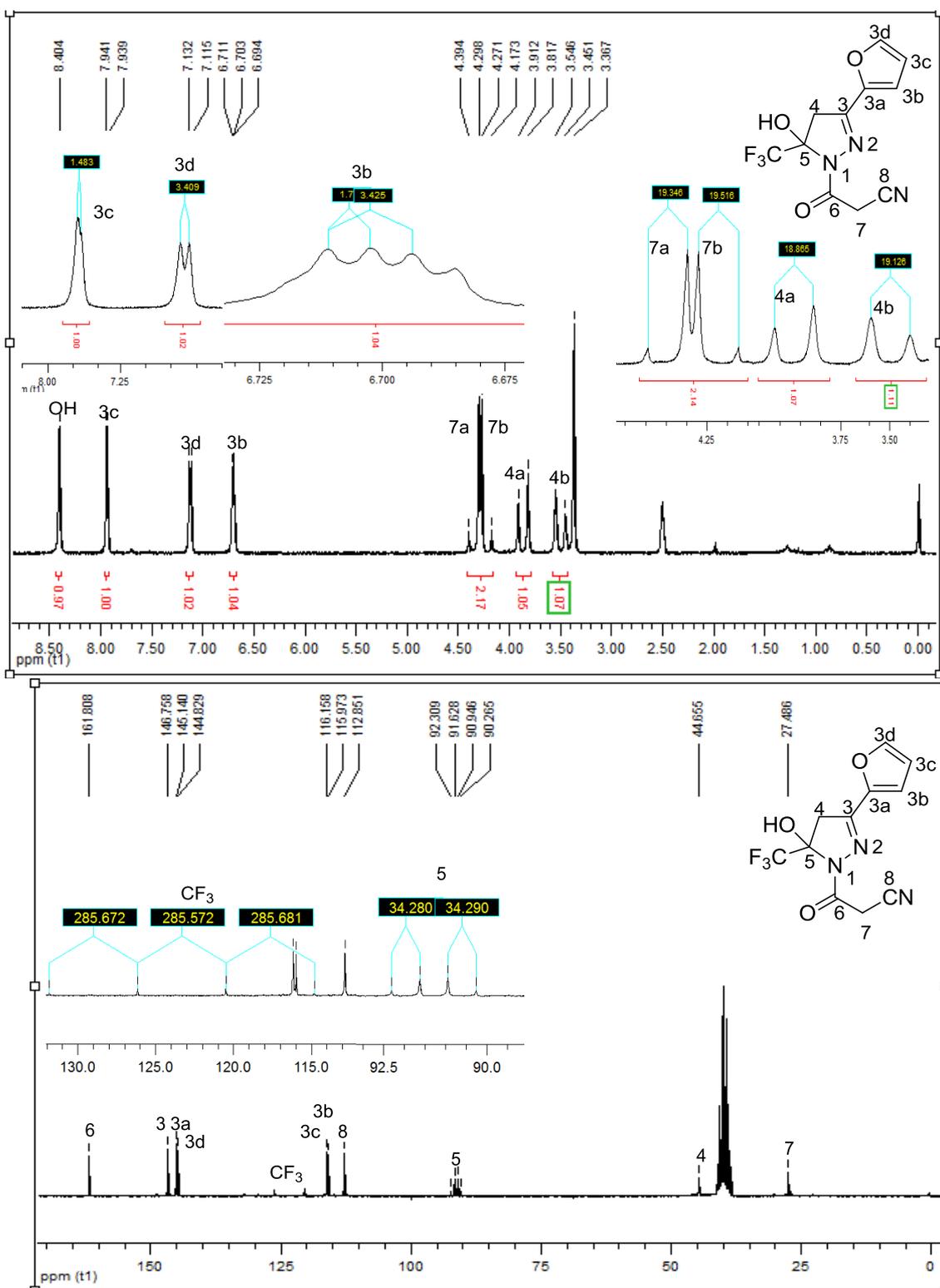
P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; de Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; (c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353; (d) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 132; (e) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631; (f) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132; (g) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorenga, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066; (h) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorenga, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233. (i) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159; (j) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491; (k) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457; (l) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2001**, *10*, 1505; (m) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585; (n) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669; (o) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261; (p) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 132; (q) Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N.; *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646; (r) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorenga, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066; (s) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorenga, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233.

23. (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F.C.; Zanatta, N.; *Synthesis* **1995**, 1491; (b) Martins, M. A. P.; Freitag, r. a.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217; (c) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y. W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med Chem.* **2000**, 43, 2975.
24. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 1055.
25. Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7005.
26. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N, Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 132.
27. a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23; b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
28. Pashkevic, K. I.; Khomutov, O. G.; Sevenard, D. V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1144.
29. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; *Arkivoc* **2009** (ii) 174.
30. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Elgemeie, G. E. H. *Synthesis* **1984**, 1.
31. Gaber, A. M.; El-Gaby, M. S. A.; El-Dean, A. M. K.; Eyada, H. A.; Al-Kamali, A. S. N. J. *Chin. Chem. Soc.* **2004**, 51, 1325.
32. Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M.; Khodeir, M. N. M.; Elnagdi, M. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 464.
33. Hussein, A. H. M. *Heteroatom Chem.* **1996**, 7, 2.
34. Elnagdi, M. H.; Erian, A. W. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 853.
35. Gilman, A. G.; Goodman, L. S. *Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. Macmillan: New York, **1985**; p 1109.
36. Cosales, M. J.; Kleschick, W. A.; Her, R. J.; Wiemer, M. R. *US Patent* **1998**, 792, 587; *Chem. Abstr.* **1998**, 128, 67792k.

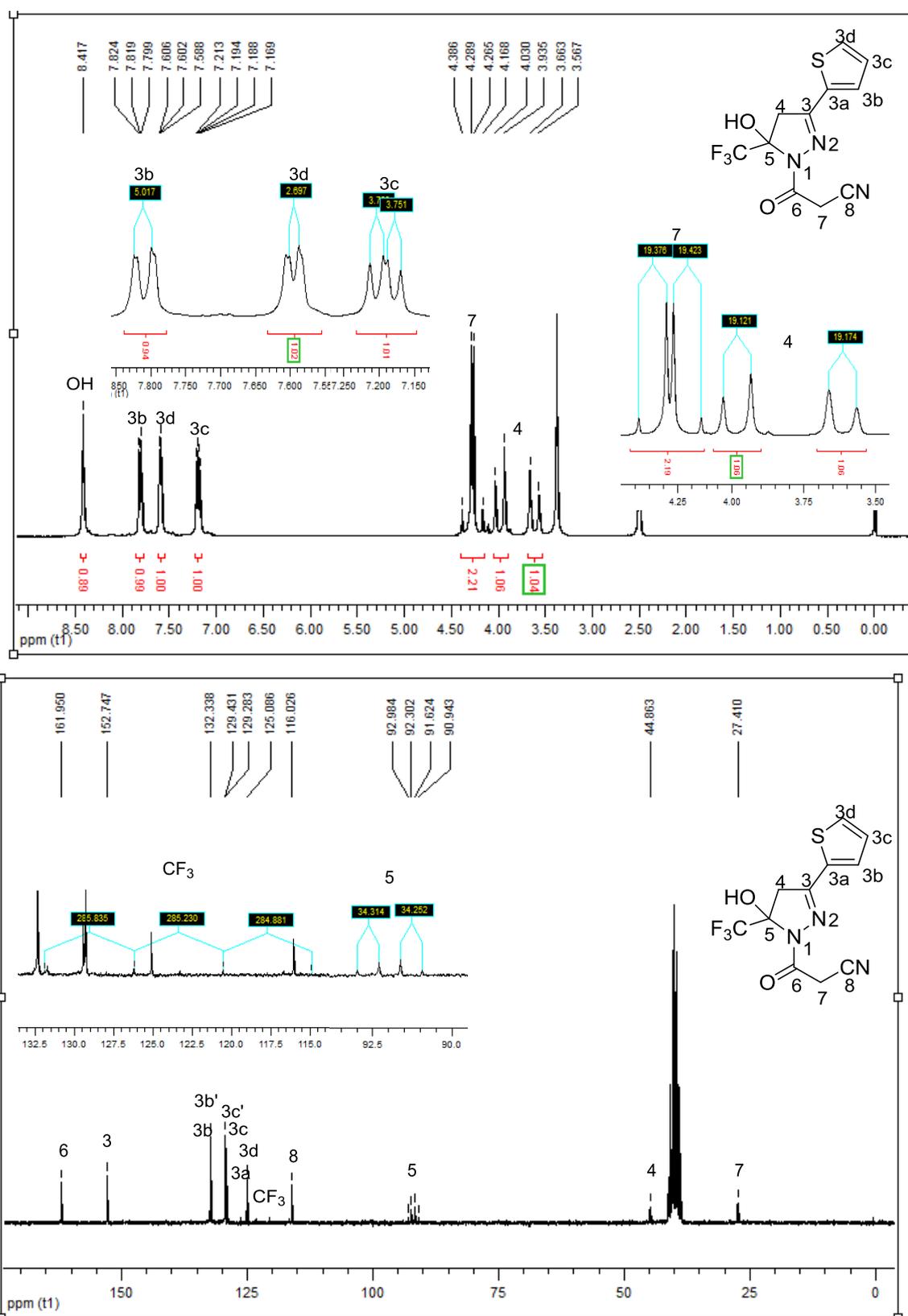
37. De Marinis, R. M.; Hoover, J. R. E.; Dunn, G.L.; Actor, P.; Uri, J. V.; Weisbach, J. *A. J. Antibiot.* **1975**, 28, 463.
38. Fahmy, S. M.; Badran, A. H.; Elnagdi, M. H. *Chem. Tech.* **1980**, 30, 390.
39. Fahmy, S. M.; El-Hosami, M.; Elgamal; S.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1982**, 32, 1042.
40. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Hammam, A. E. G.; Khallaf, S. A. *J. Heterocycl.Chem.* **1979**, 16, 1541.
41. Elmoghayar, M. R. H.; Elnagdi, M. H.; Ibrahim, M. K. A.; Sallam, M. M. M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2171.
42. Elnagdi, M. H.; Elfahham, H. A.; Ghozlan, S. A. S.; Elgemeie, G. E. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2667.
43. Bondock, S.; Tarhoni, E. G. A.; Fadda, A. A.; *Arkivoc* **2006**, (ix), 113.
44. Gorolets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8633.
45. Slaett, J.; Romero, I.; Bergman, J.; *Synthesis*, **2004**, 16, 2760.
46. Puterová, Z.; Andicsová, A.; Végh, D.; *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11262.
47. Tarleton, M.; Dyson, L.; Gilbert, J.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **20013**, 21, 333.
48. Al-Matar, H. M.; Adam, A. Y.; Khalil, K. D.; Elnagdi, M. H.; *Arkivoc*, **2012** (vi) 1-15.
49. M. M. Garazd, Y. L. Garazd, and V. P. Khilya, *Chem. Nat. Compd.*, **2005**, 41, 245.
50. E. Rizzi, S. Dallavalle, L. Merlini, G. Pratesi, and F. Zunino, *Synth. Commun.*, **2006**, 36, 1117.
51. K. Sato and T. Amakasu, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2446.
52. V. K. Ahluwalia, D. Singh, and R. P. Singh, *Monatsh. Chem.*, **1985**, 116, 869.
53. Volmajer, J.; Toplak, R.; Leban, I.; Le Marechal, M. A.; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7012.
54. J. R. Bantick and J. L. Suschitzky, *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 679.
55. Elgemie, H. E. G.; Elghandour, H. H. A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1230.
56. Mohareb, R. M.; Aziz, S. I.; Abdel-Sayed, N. I.; El-Banna, A. H. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 10.
57. Mohareb, R. M.; El-Arab, E. E.; El-Sharkawy, A. K.; *Sci. Pharm.* **2009**, 77, 355.
58. Shen, Q.; Shao, J.; Peng, Q.; Zhang, W.; Ma, L.; Chan, C. S. A.; Gu, L.; *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 8252.
59. Mohareb, R. M.; Fleita, D. H.; Sakka, O. K.; *Molecules*, **2011**, 16, 16.

60. Gouda, A. M.; Abu-Hashem, A. A.; *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2012**, 5, 203.
61. Elgemeie, G. E. H.; El-Ezbawy, S. R.; Ramiz, M. M.; Mansour, O. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23, 645.
62. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159.
63. Abu Elmaati, El-Taweel, M. F.; Elmougi, M. S.; Elagamey, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 655.
64. Dias, T. A.; Proença, F. M.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5235.
65. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; tradução Ricardo Bicca de Alencastro, Rio de Janeiro, LTC, **2012**.
66. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.
67. Costa, P. Pilli, R. Pinheiro, S. Vasconsellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. Porto Alegre: Bookman, **2003**.

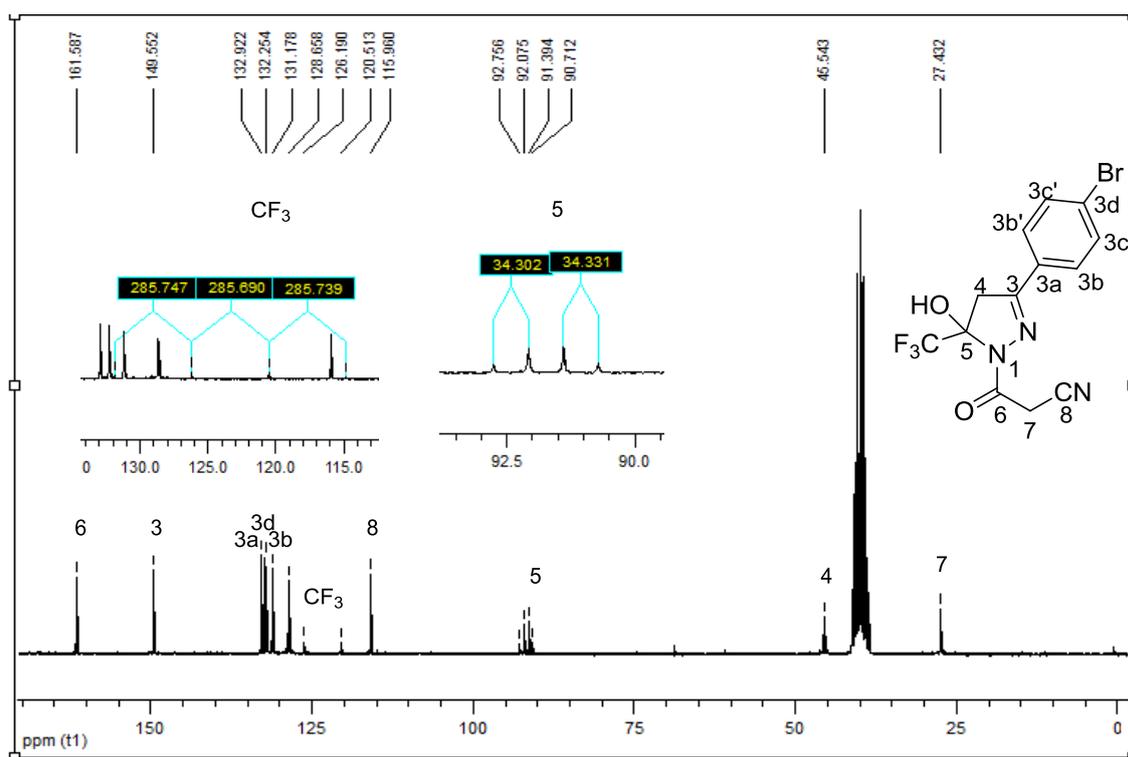
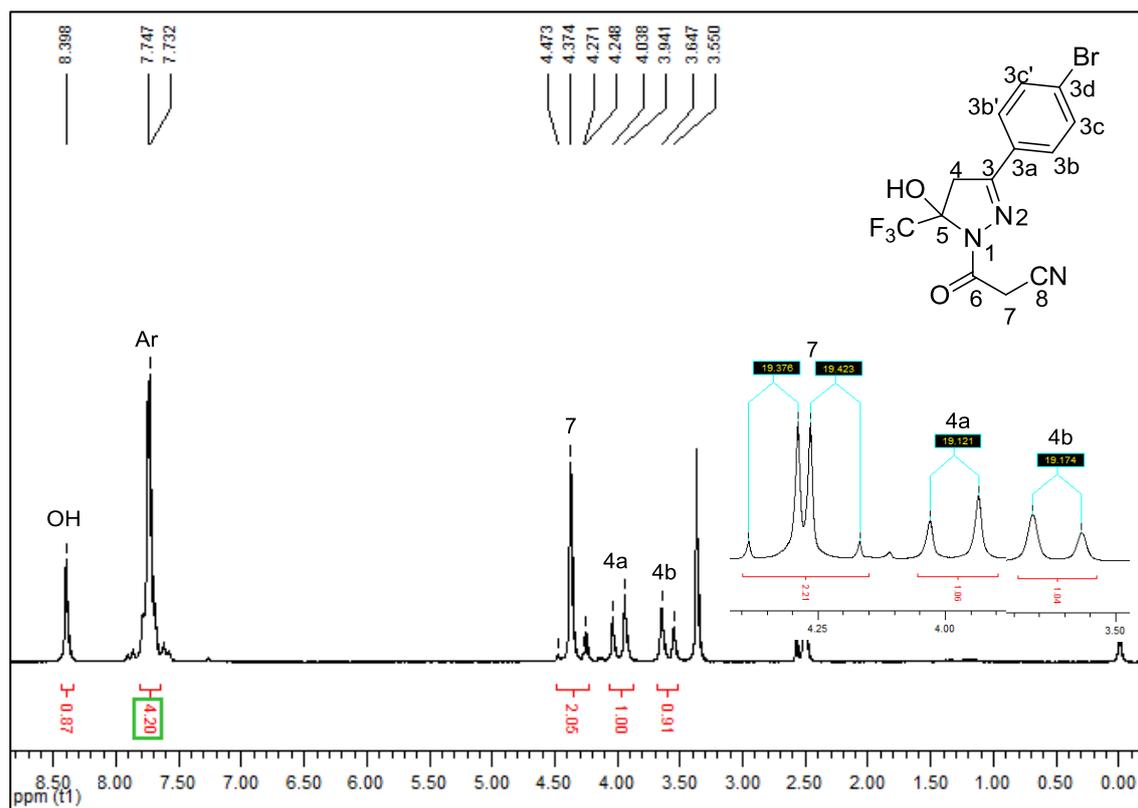
## ANEXO I



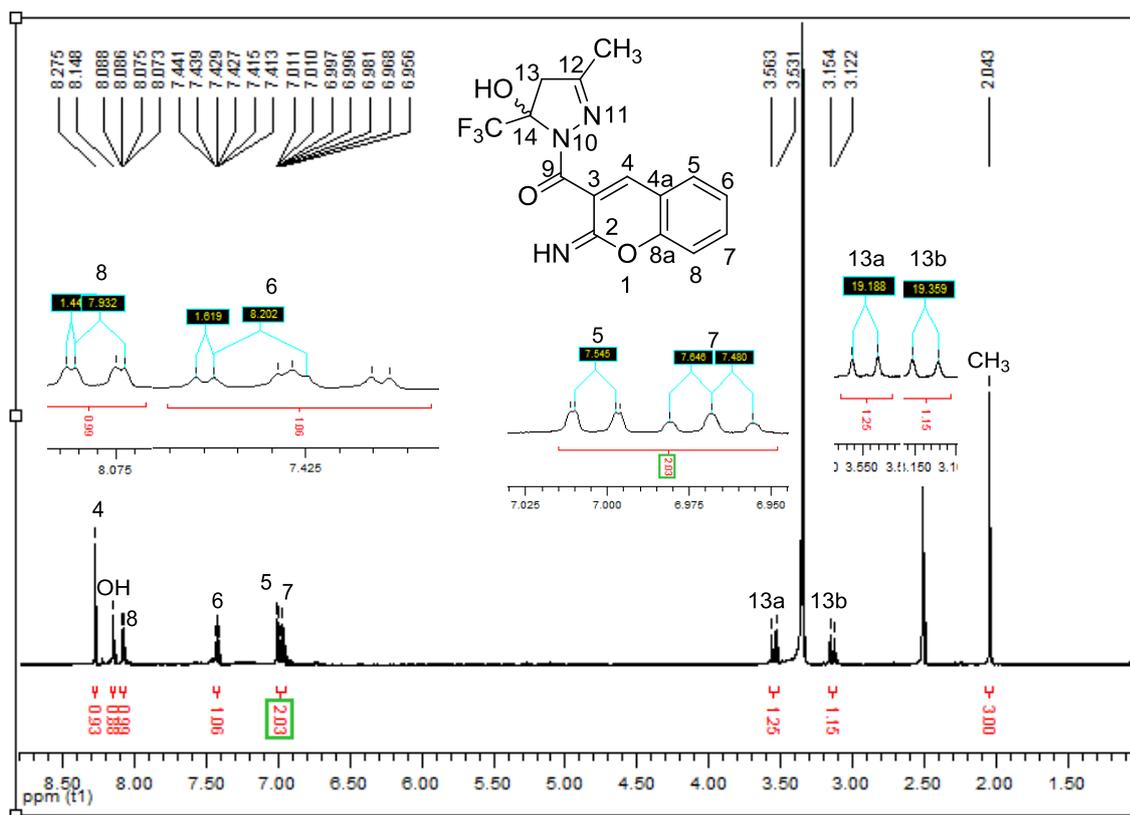
**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 1-Cianoacetil-3-(furan-2-il)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**), registrado a 200 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 41.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto 1-Cianoacetil-3-(tiofen-2-il)-5-hidróxi-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6d**), registrado a 200 MHz em  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 42.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto 1-Cianoacetil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6e**), registrado a 200 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8a**), registrado a 600 MHz em  $\text{DMSO-}d_6$ .

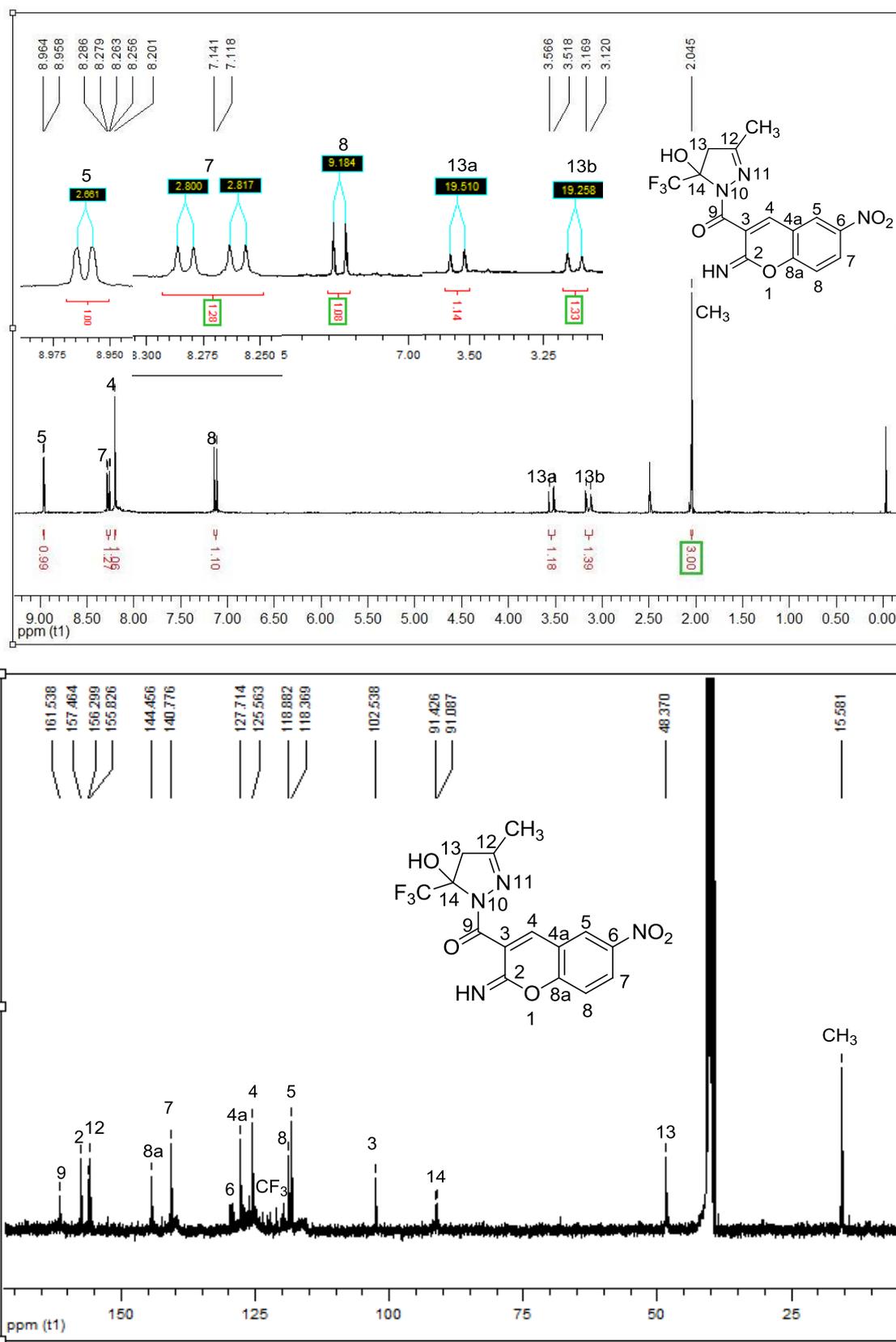
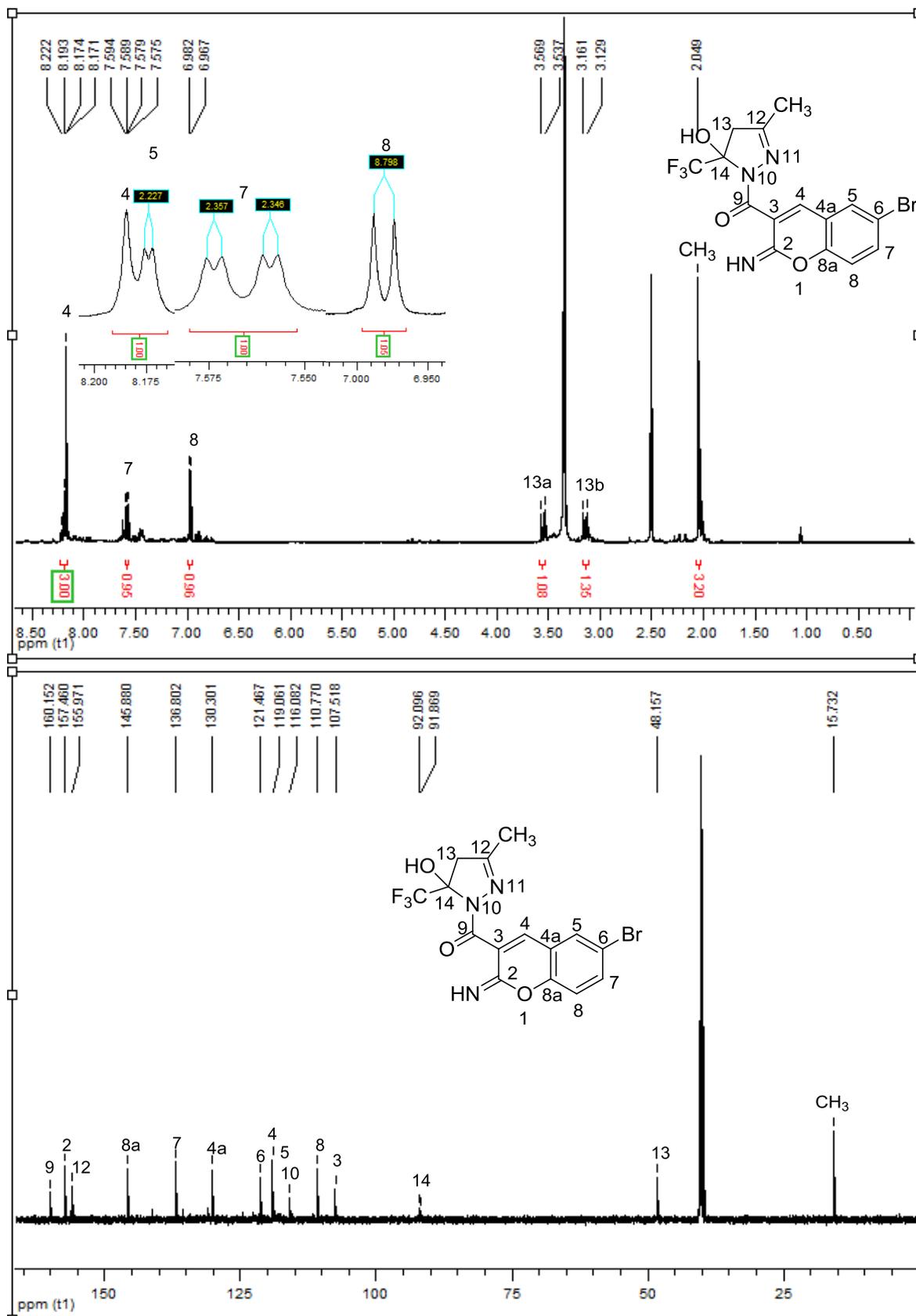
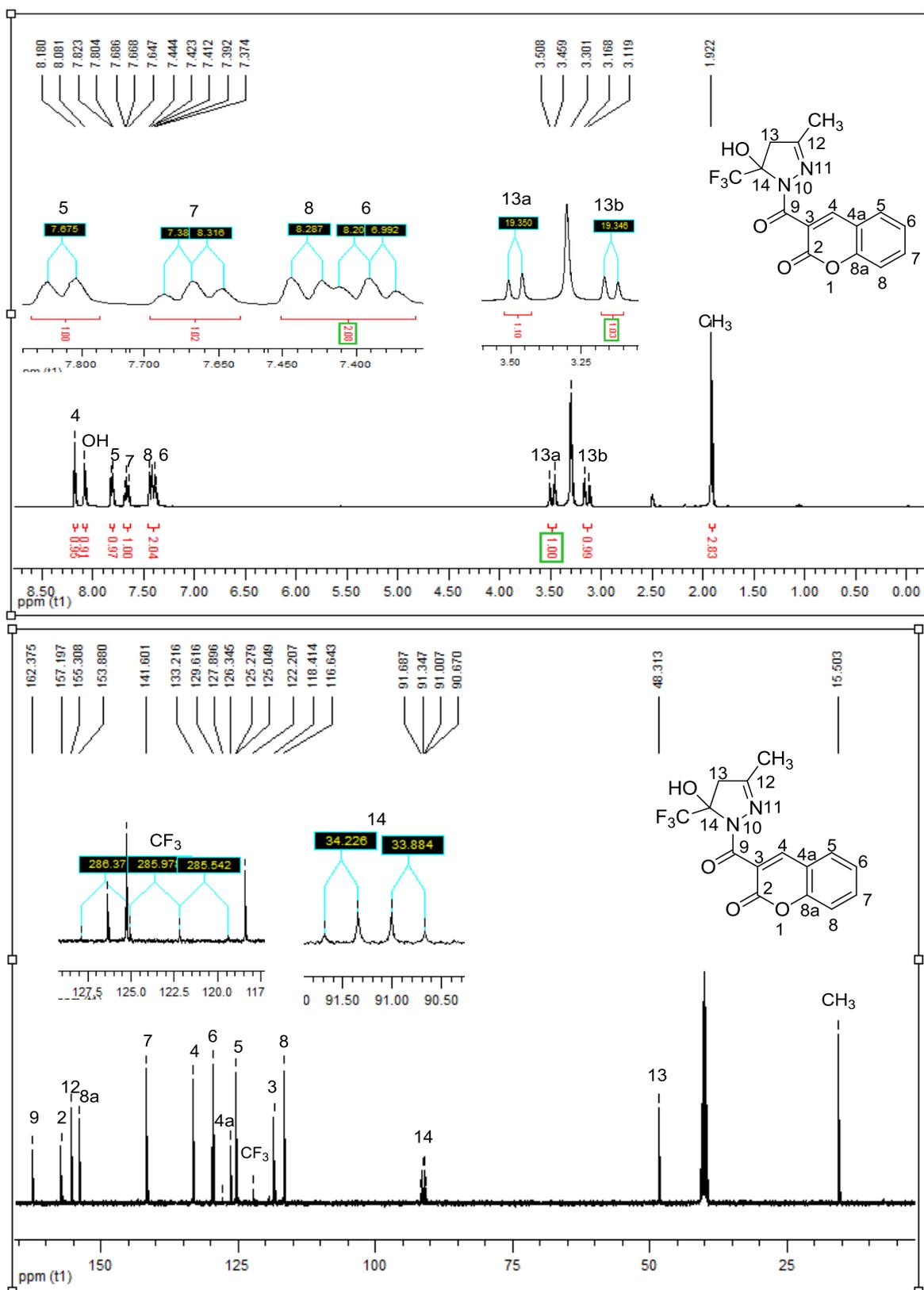


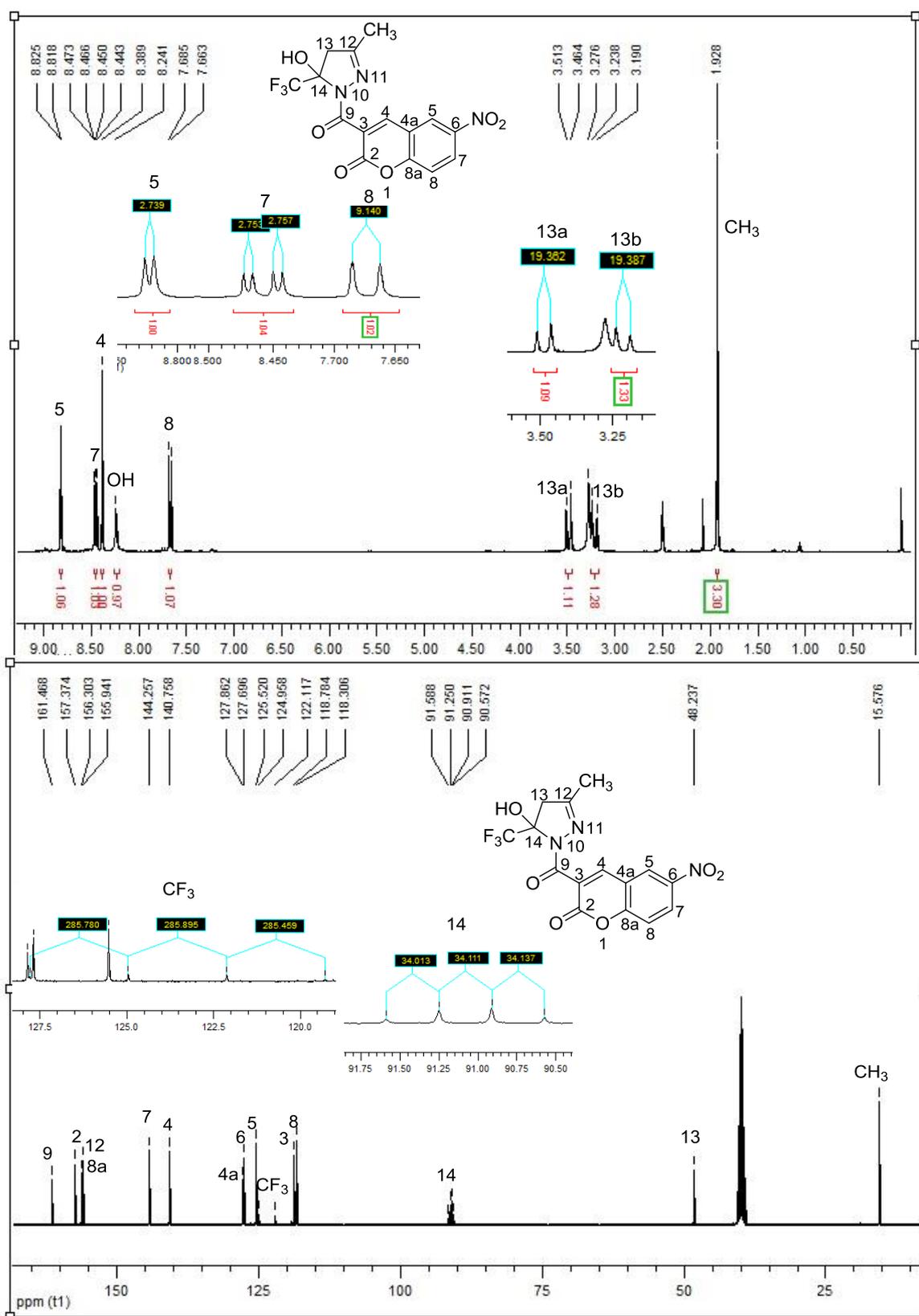
Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-nitro-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8b**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .



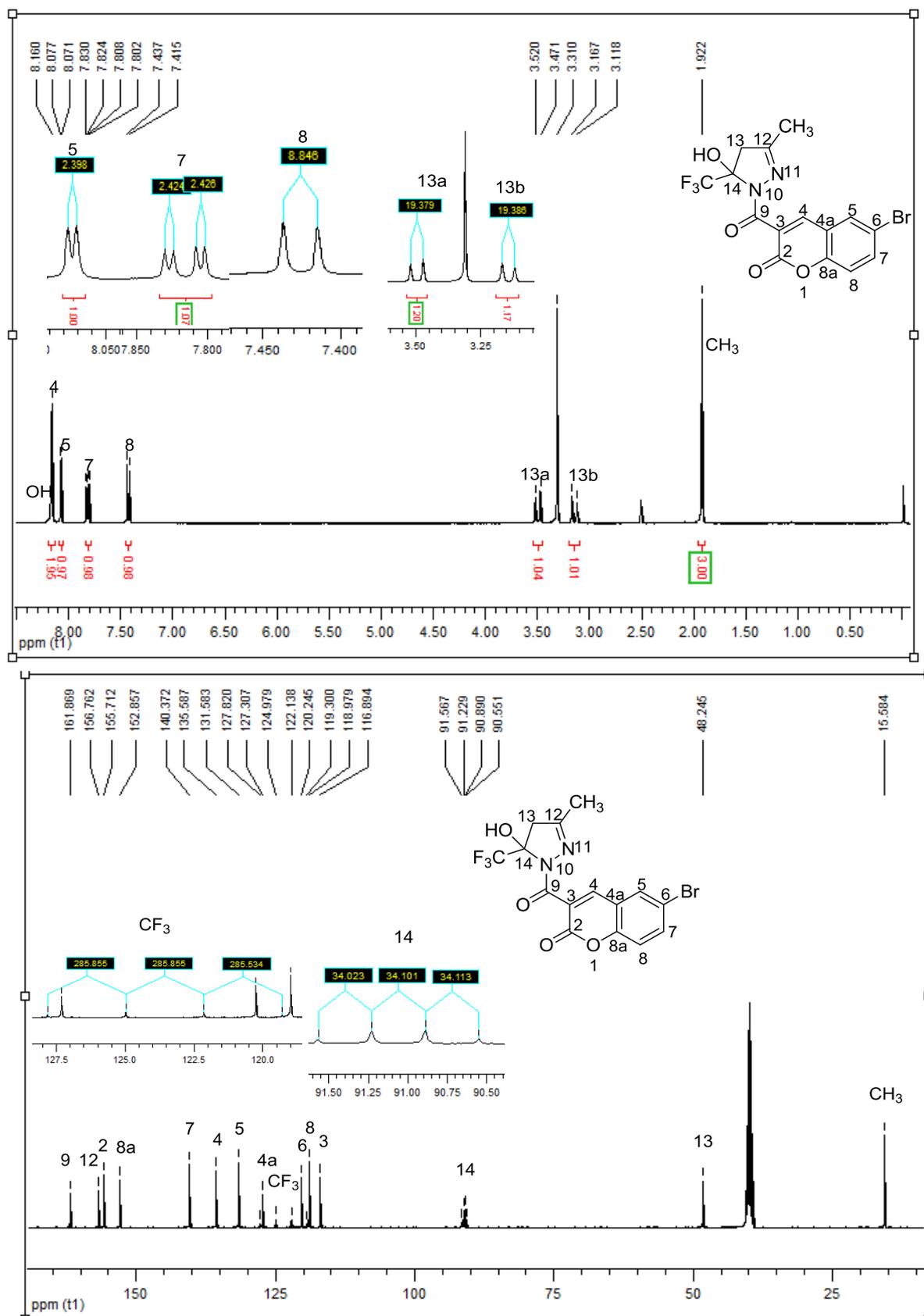
**Figura 45.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 6-bromo-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8c**).



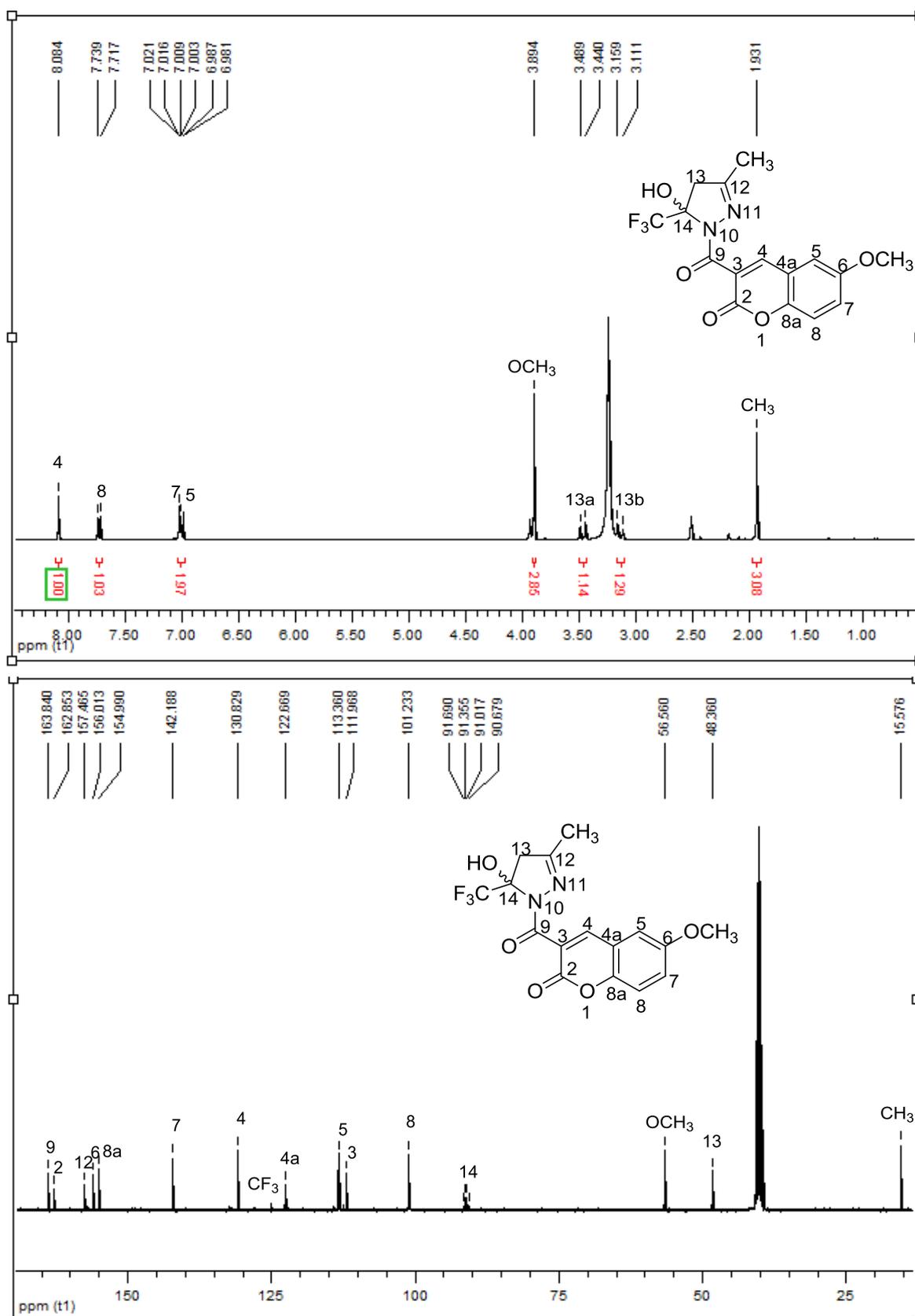
**Figura 46.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 3-(5-hidr3xi-3-metil-5-trifluormetil- 4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .



**Figura 47.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9b**), registrado a 400 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>.

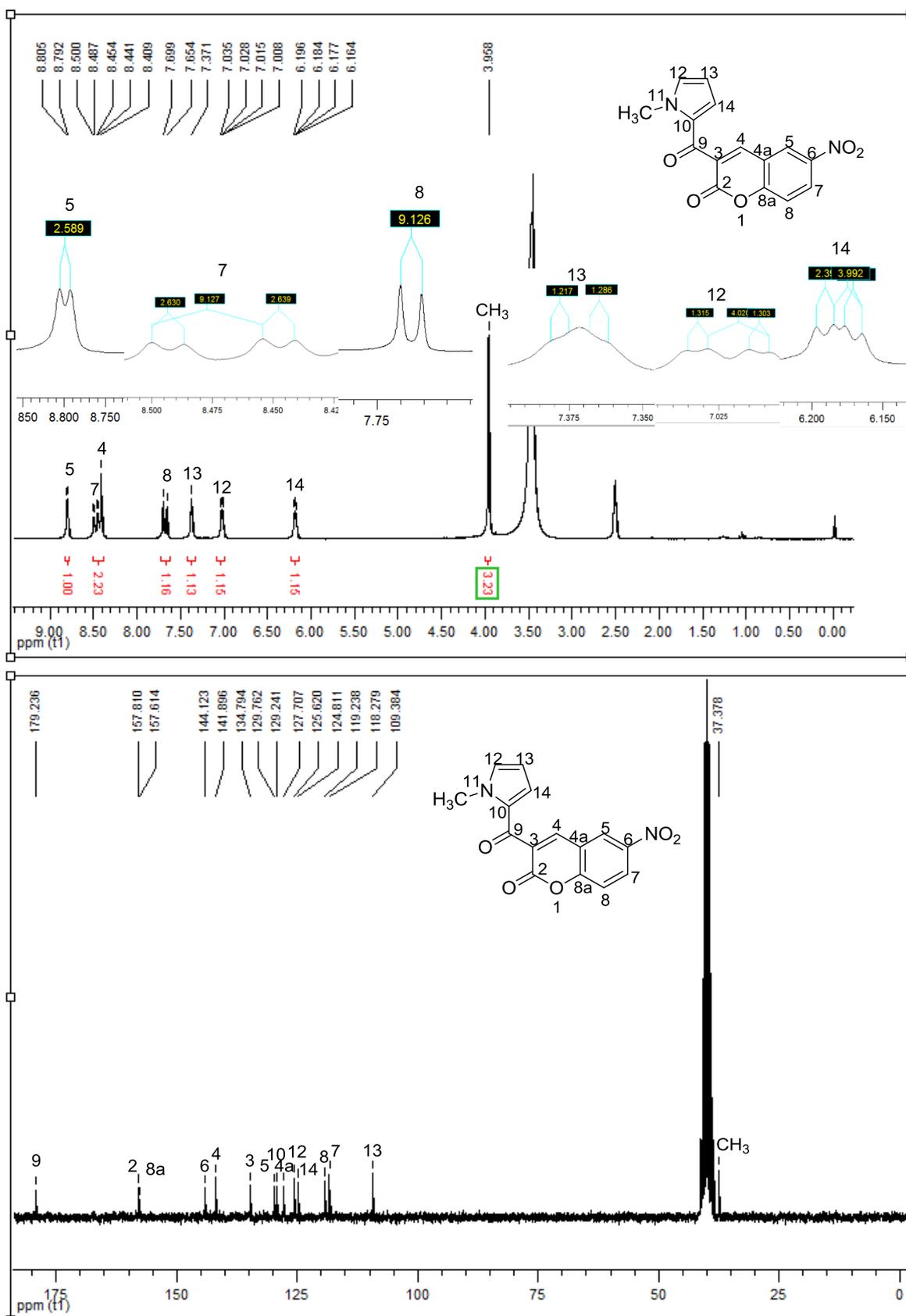


**Figura 48.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9c**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

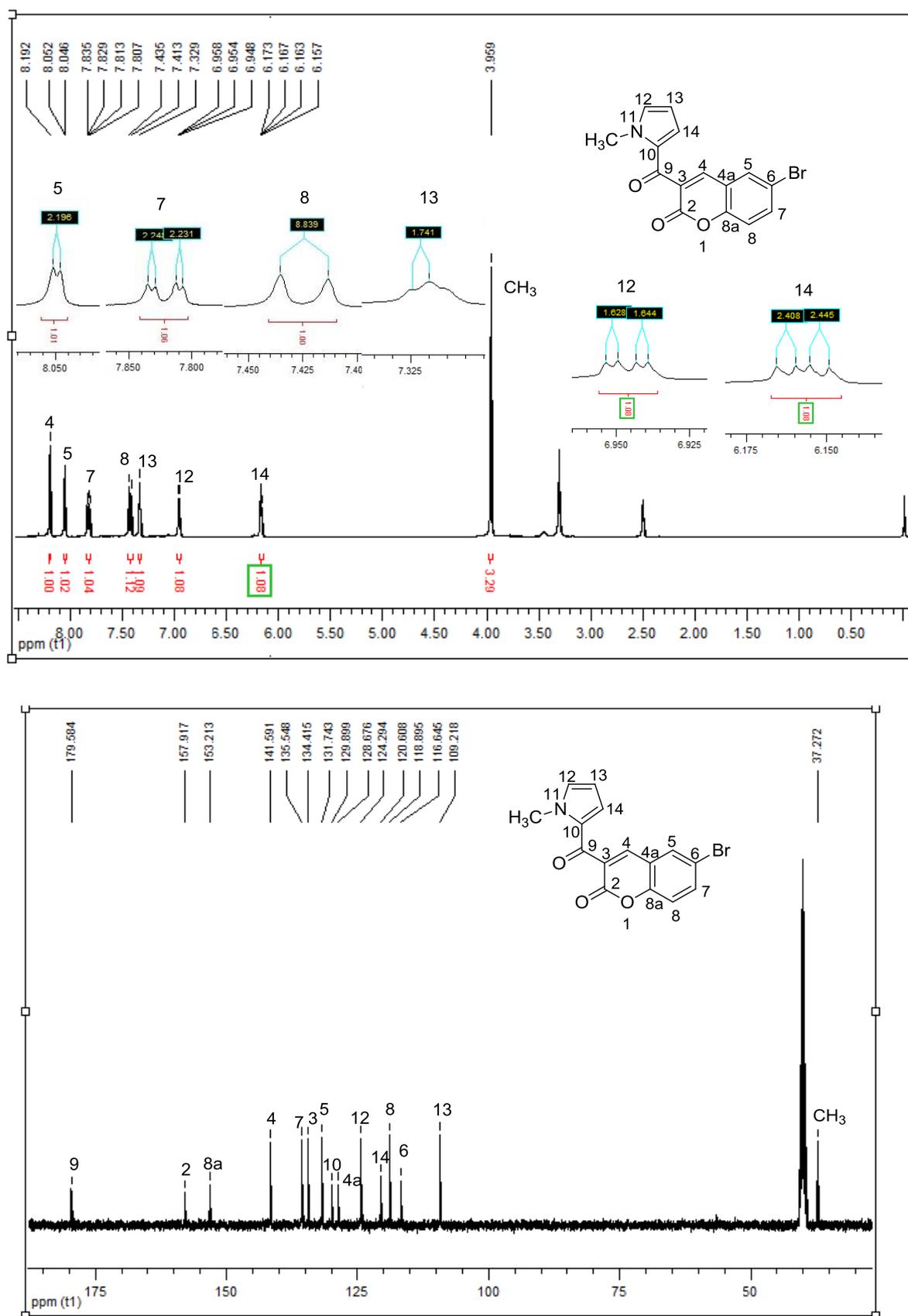


**Figura 49.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9d**), registrado a 400 MHz em DMSO- $d_6$ .

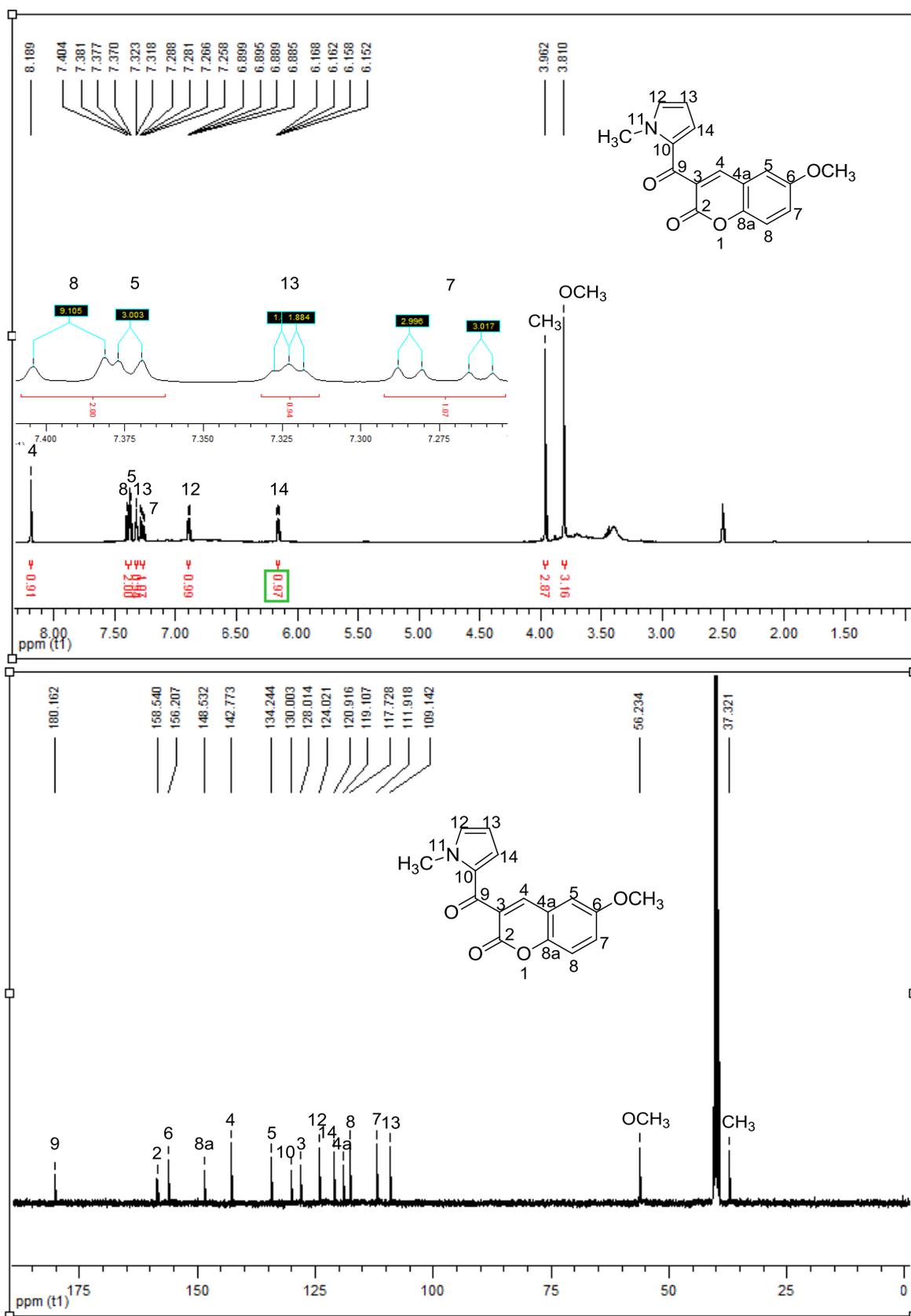




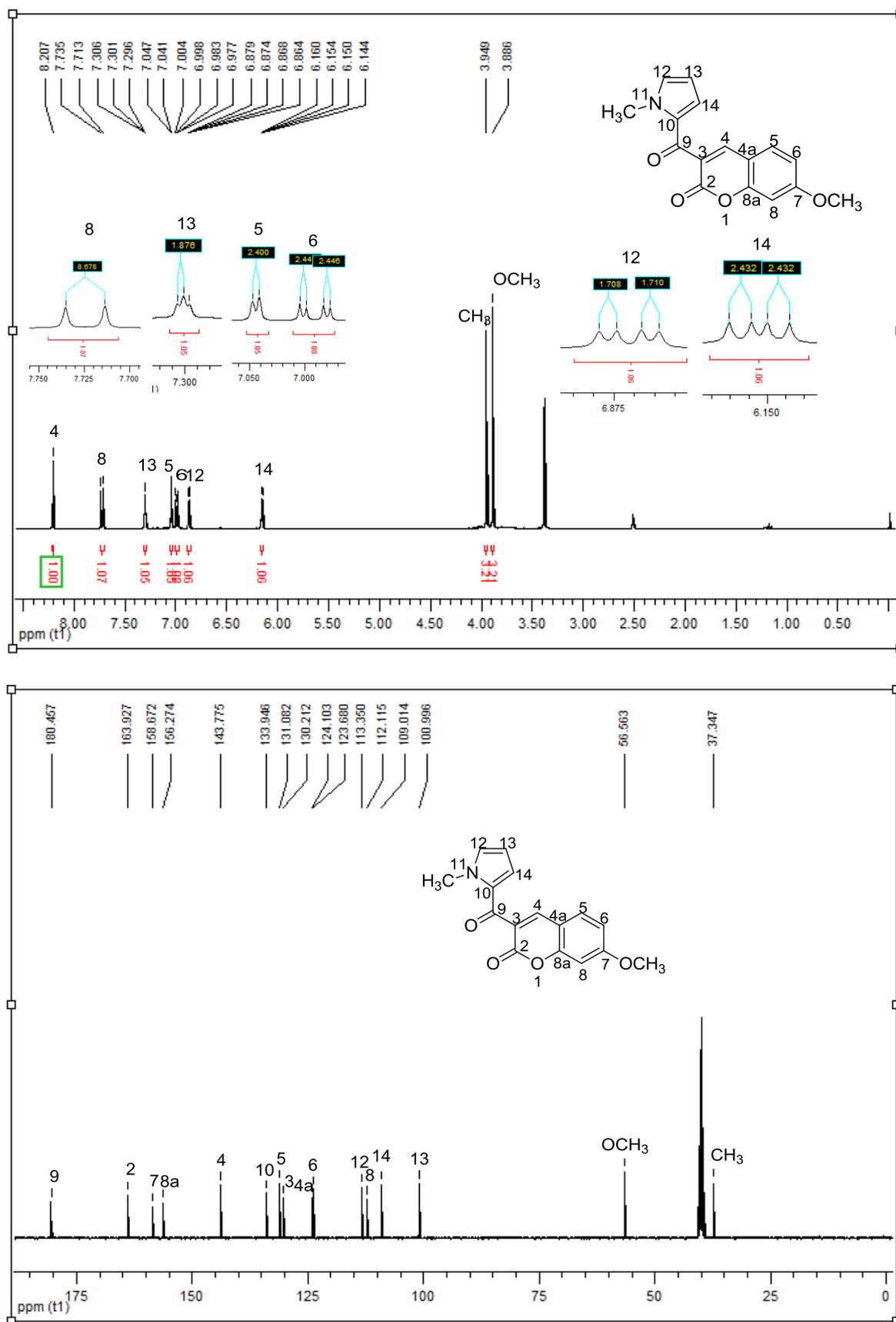
**Figura 51.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (14b), registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 52.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14c**) registrado a 400 MHz em  $\text{DMSO-d}_6$ .

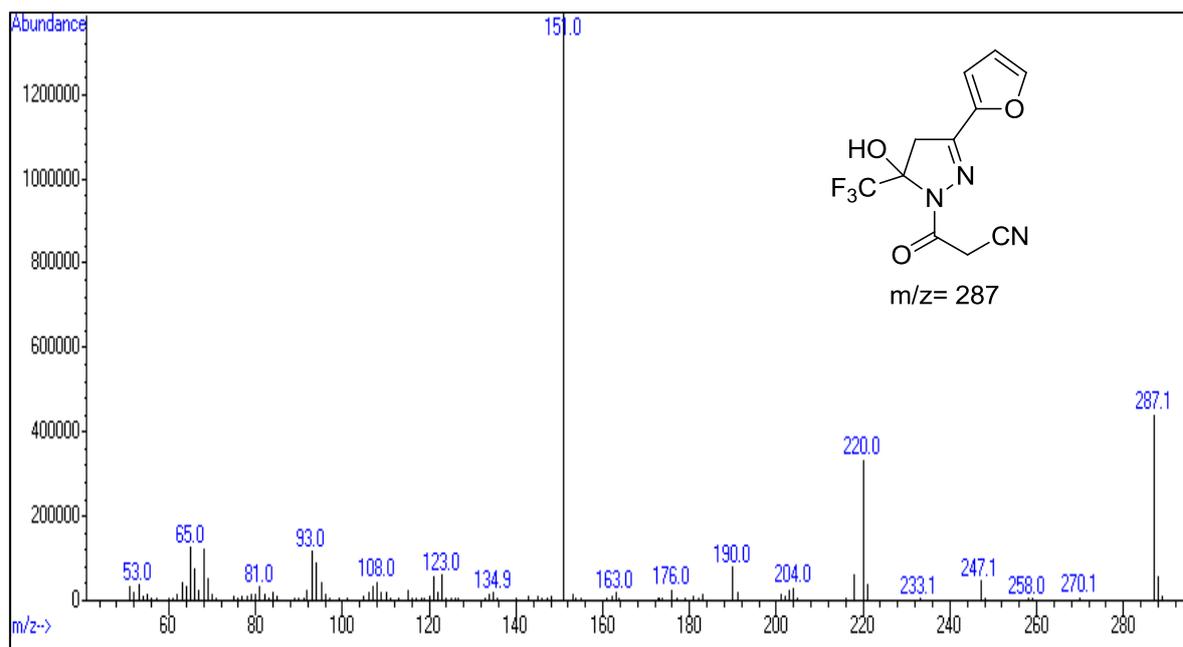


**Figura 54.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14d**), registrado a 400 MHz em DMSO- $\text{d}_6$ .

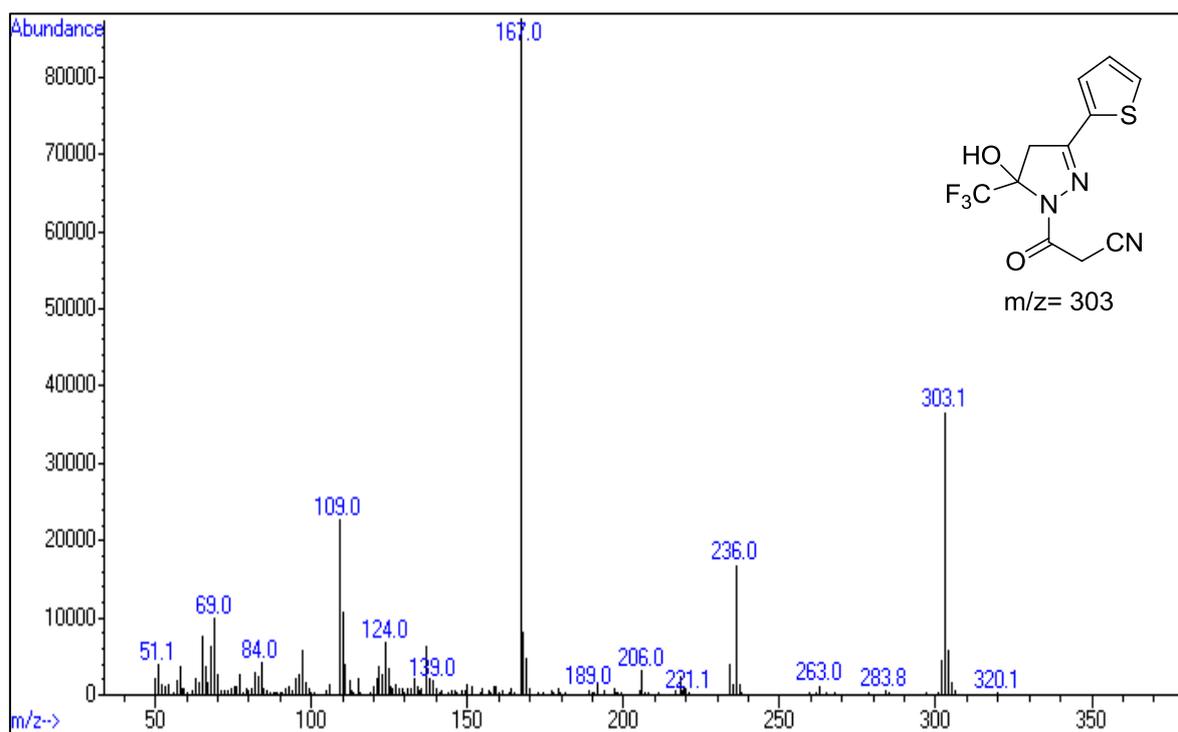


**Figura 55.** Espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14e**), registrado a 400 MHz em DMSO-d<sub>6</sub>.

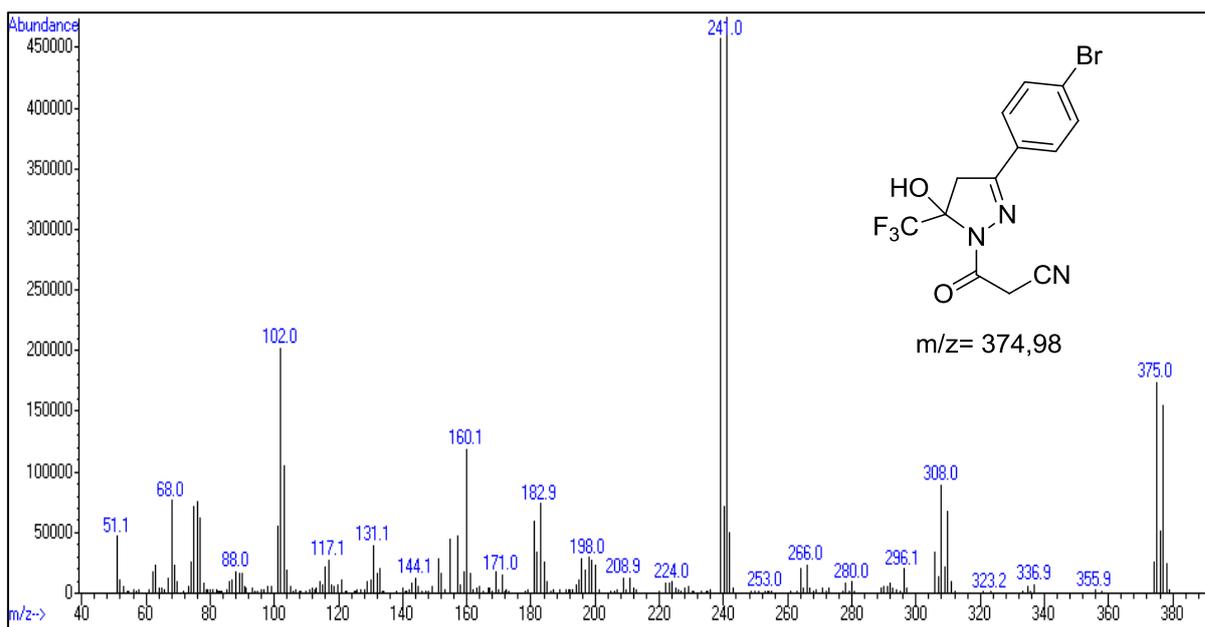
## **ANEXO II**



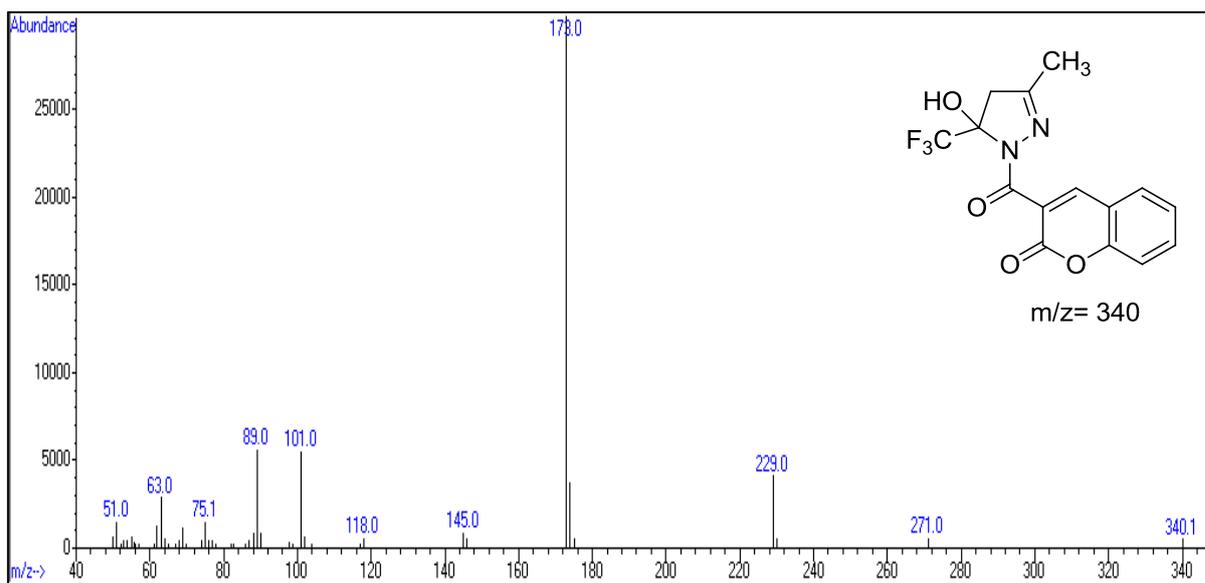
**Figura 56.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(furan-2-il)-5-hidrôxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**).



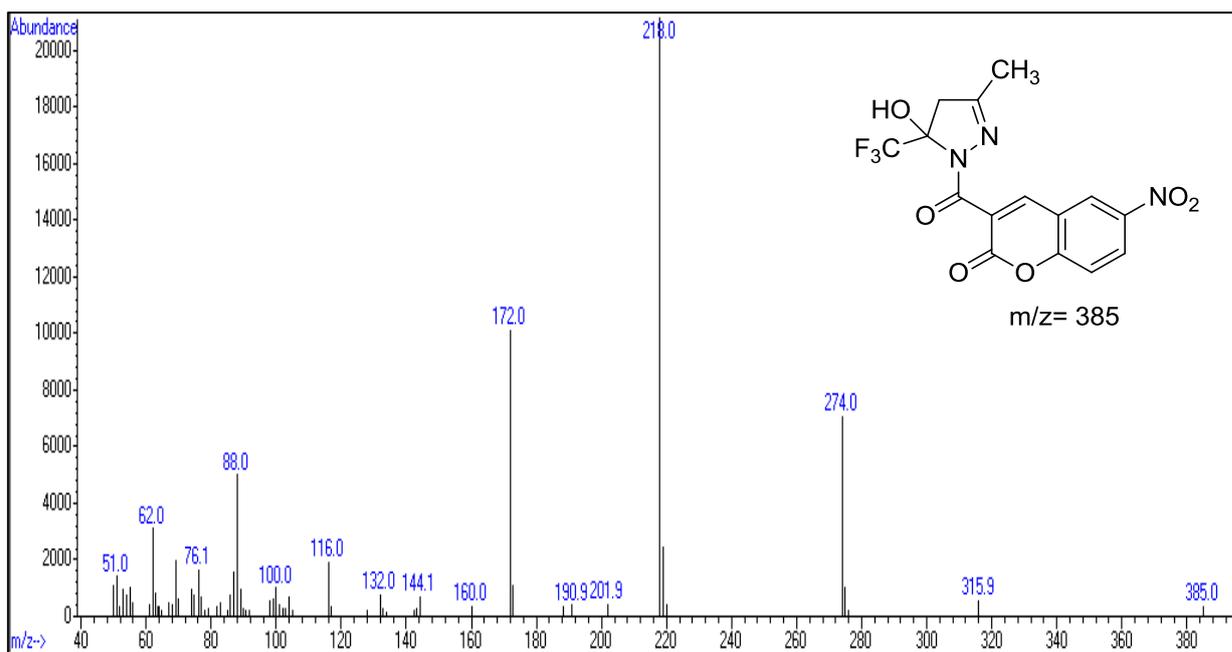
**Figura 57.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(tiofen-2-il)-5-hidrôxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6d**).



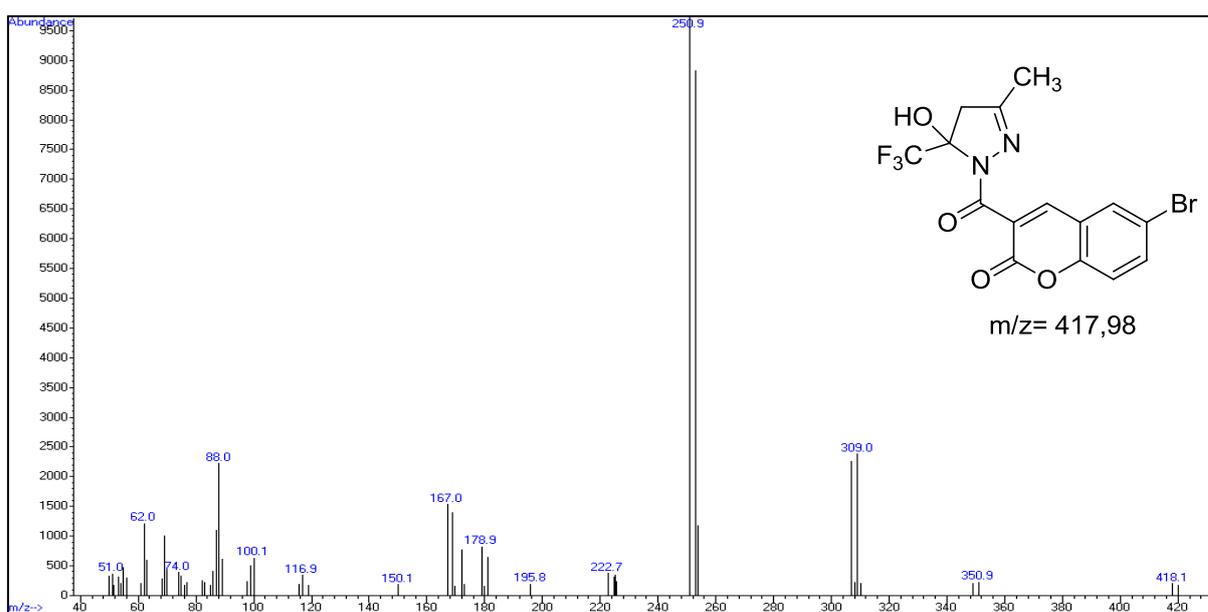
**Figura 58.** Espectro de massas para o composto 1-Cianoacetil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6e**).



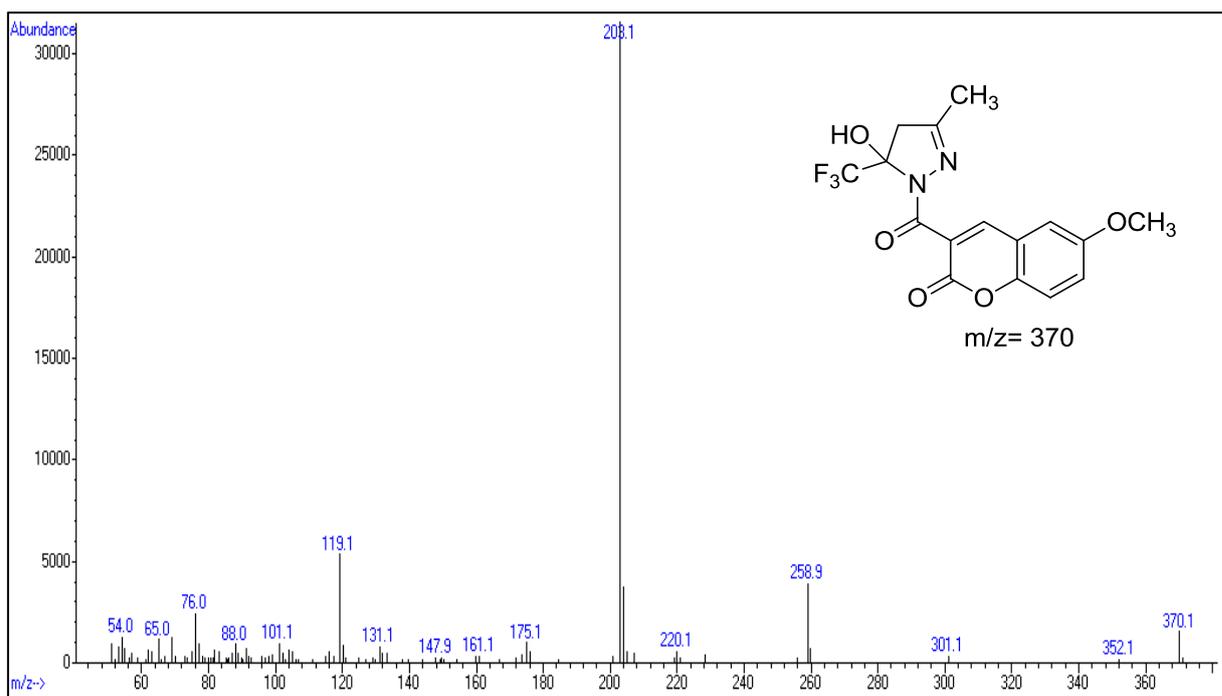
**Figura 59.** Espectro de massas para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9a**).



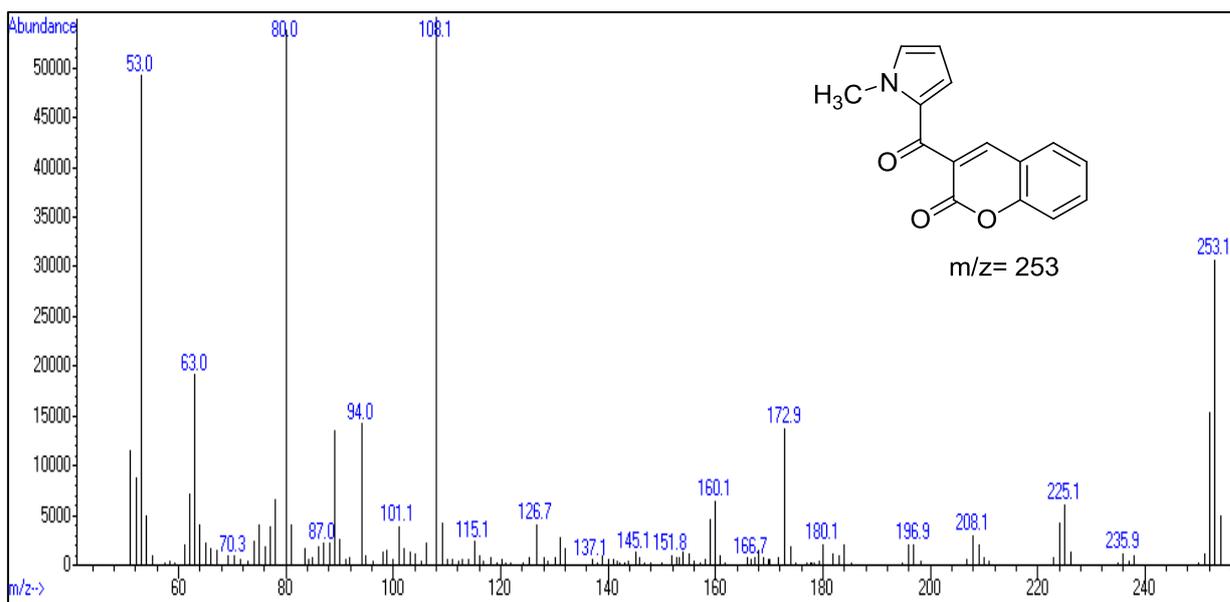
**Figura 60.** Espectro de massas para o composto 6-nitro-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromen-2-ona (**9b**).



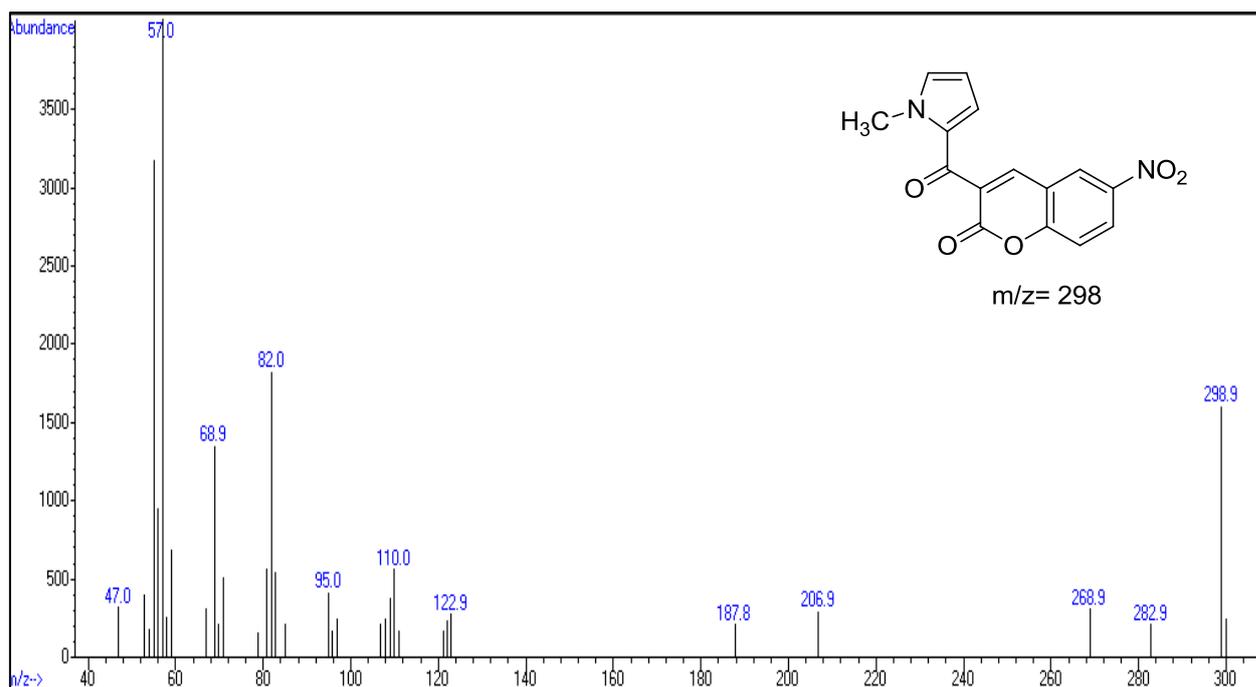
**Figura 61.** Espectro de massas para o composto 6-bromo-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromen-2-ona (**9c**).



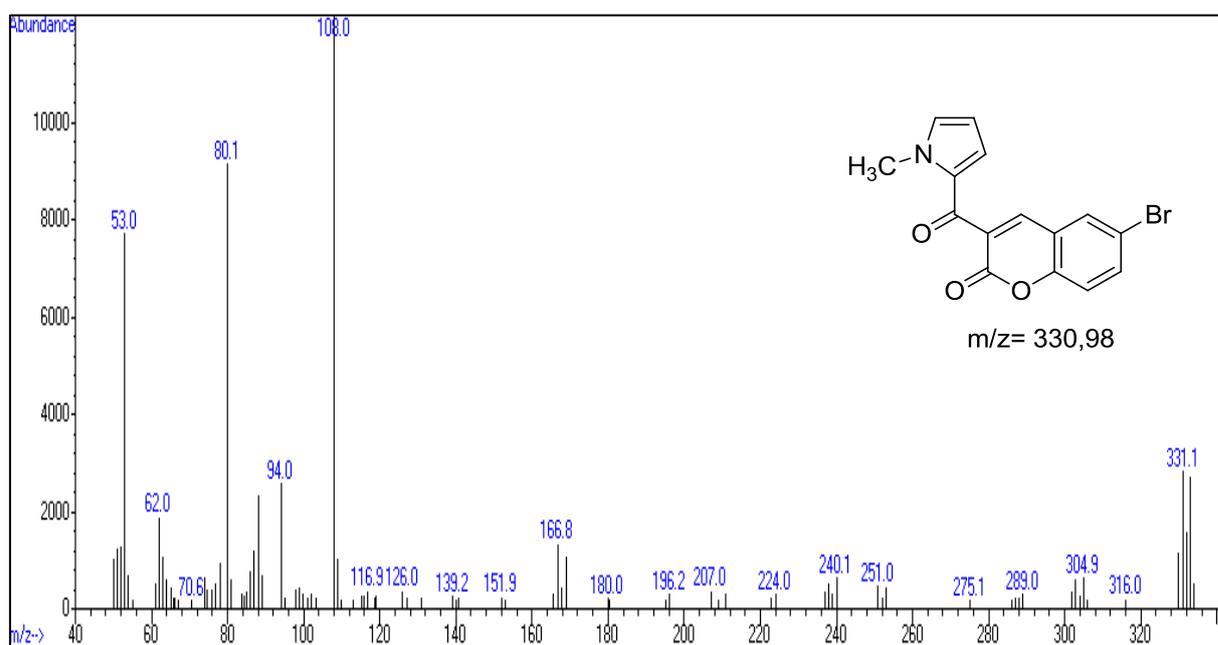
**Figura 62.** Espectro de massas para o composto 6-metóxi-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9d**).



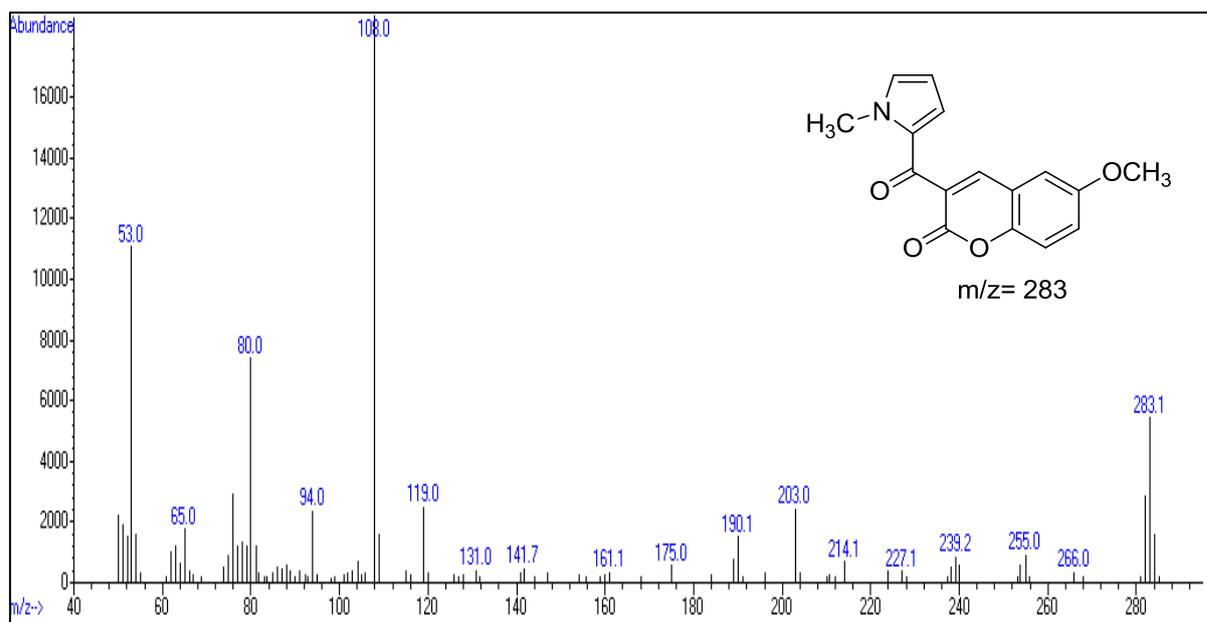
**Figura 63.** Espectro de massas para o composto 3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14a**).



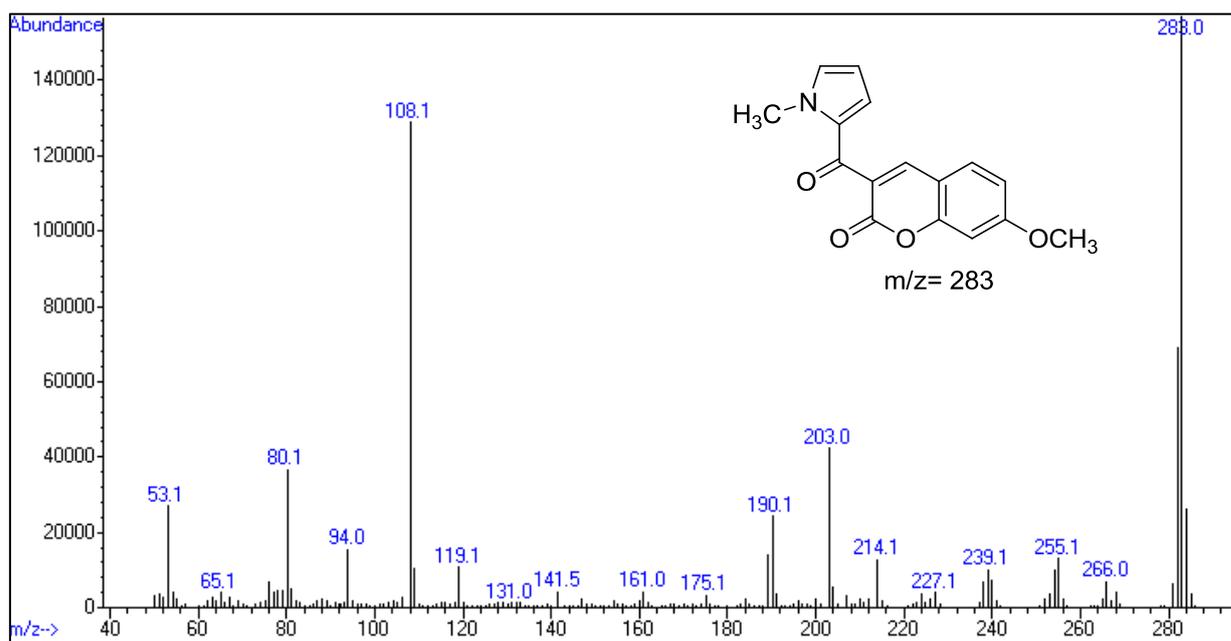
**Figura 64.** Espectro de massas para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14b**).



**Figura 65.** Espectro de massas para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

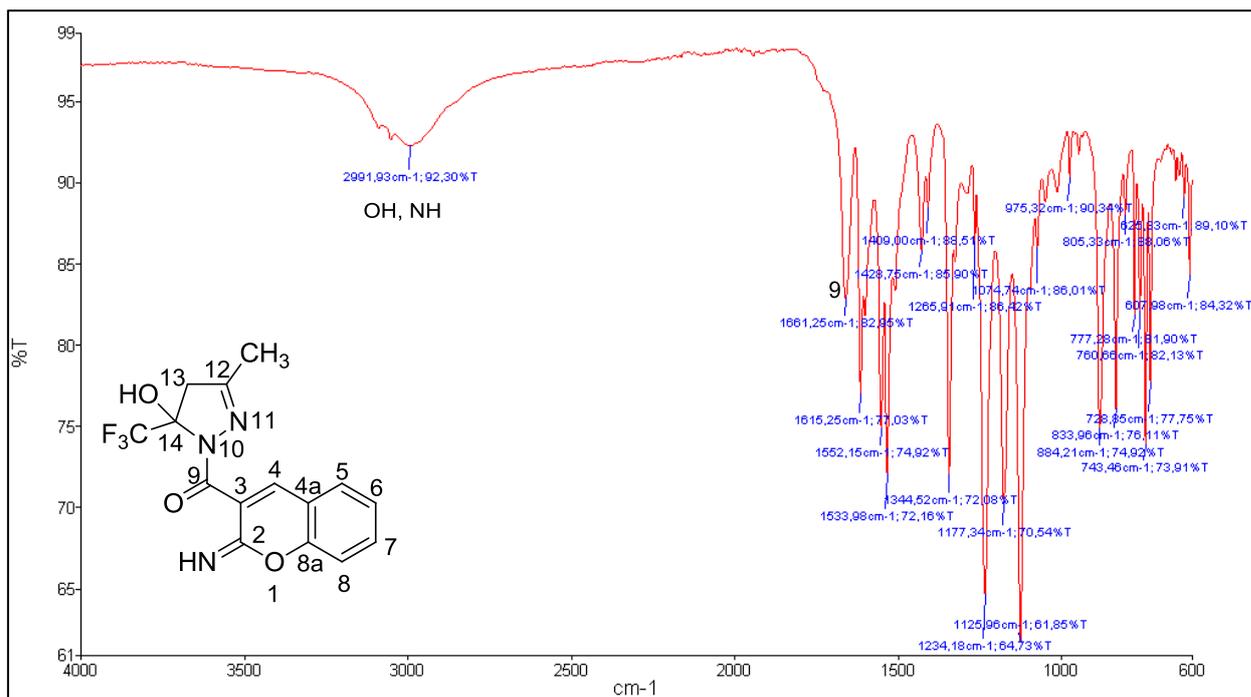


**Figura 66.** Espectro de massas para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14d**).

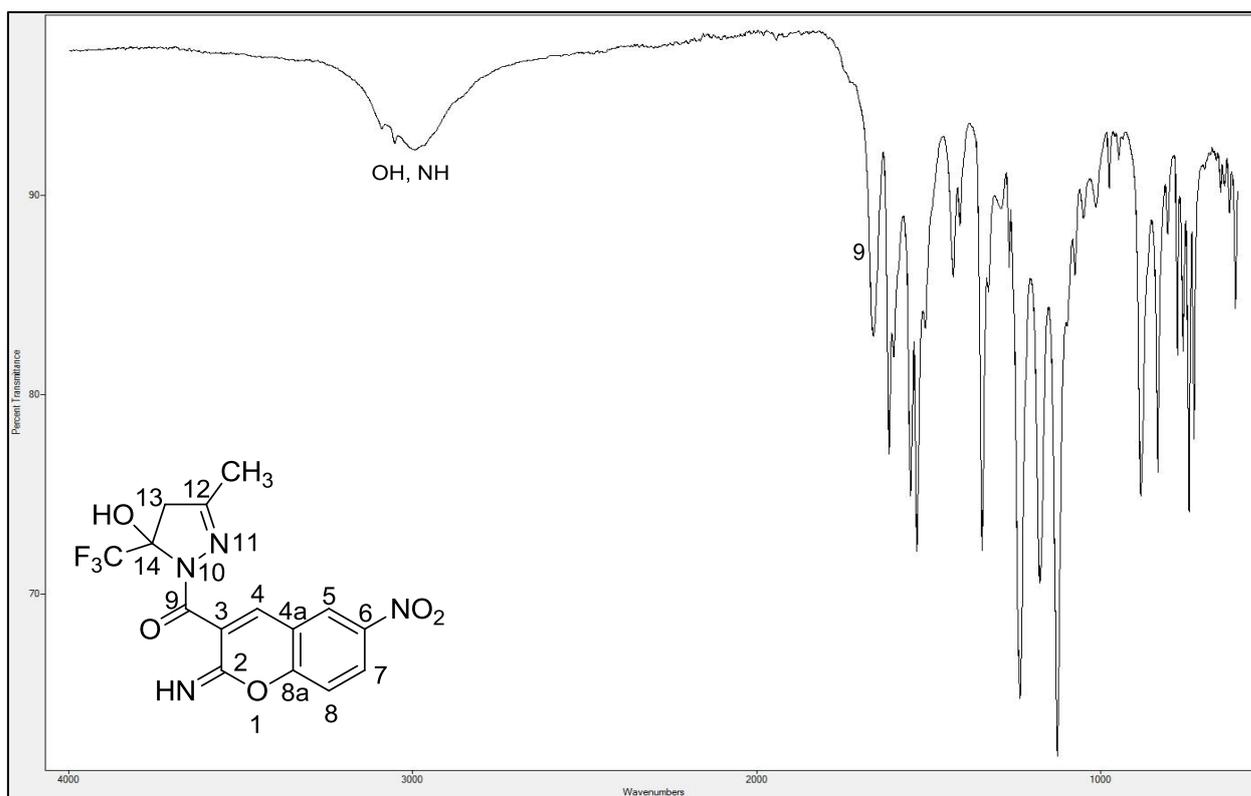


**Figura 67.** Espectro de massas para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14e**).

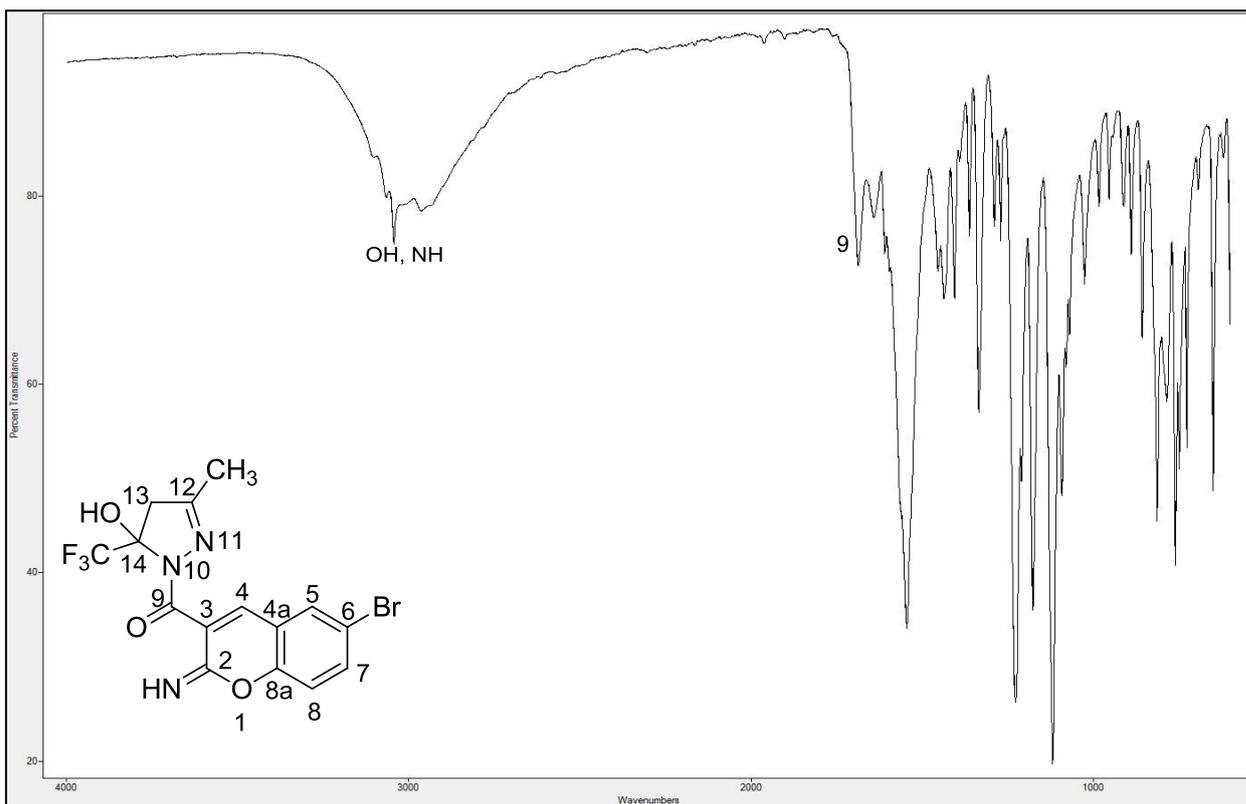
**ANEXO III**



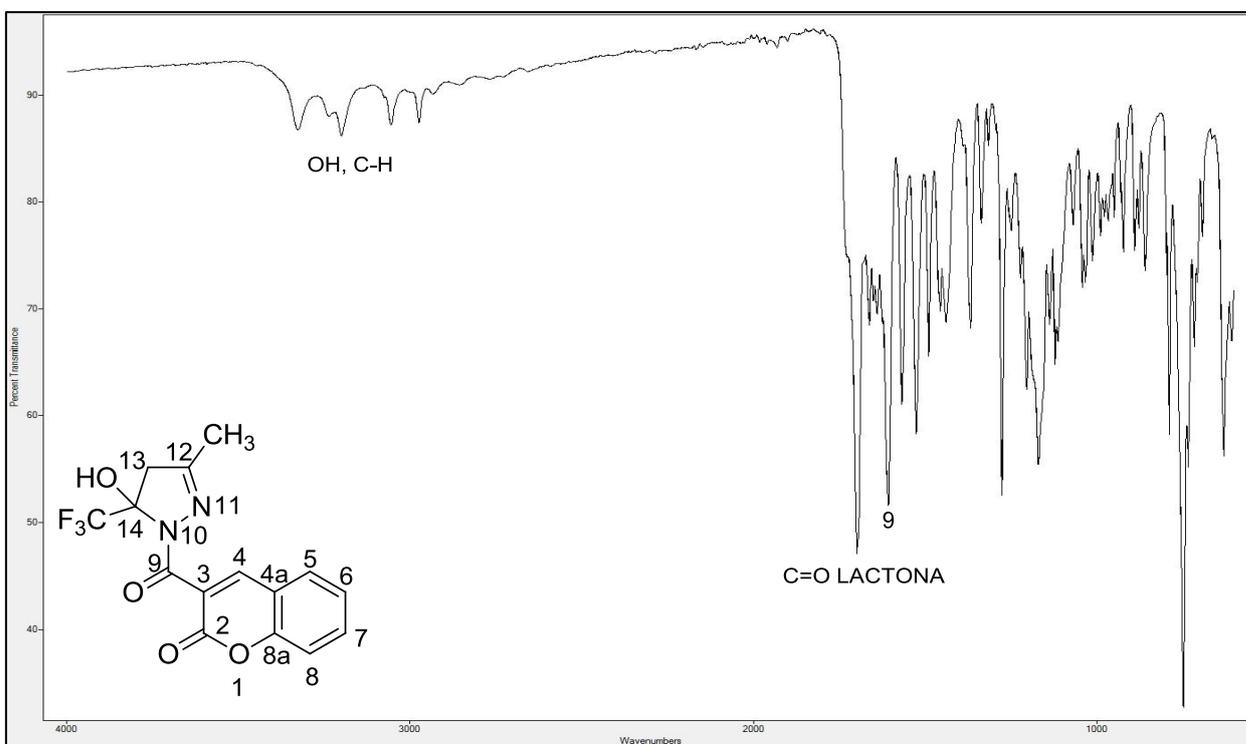
**Figura 68.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8a**).



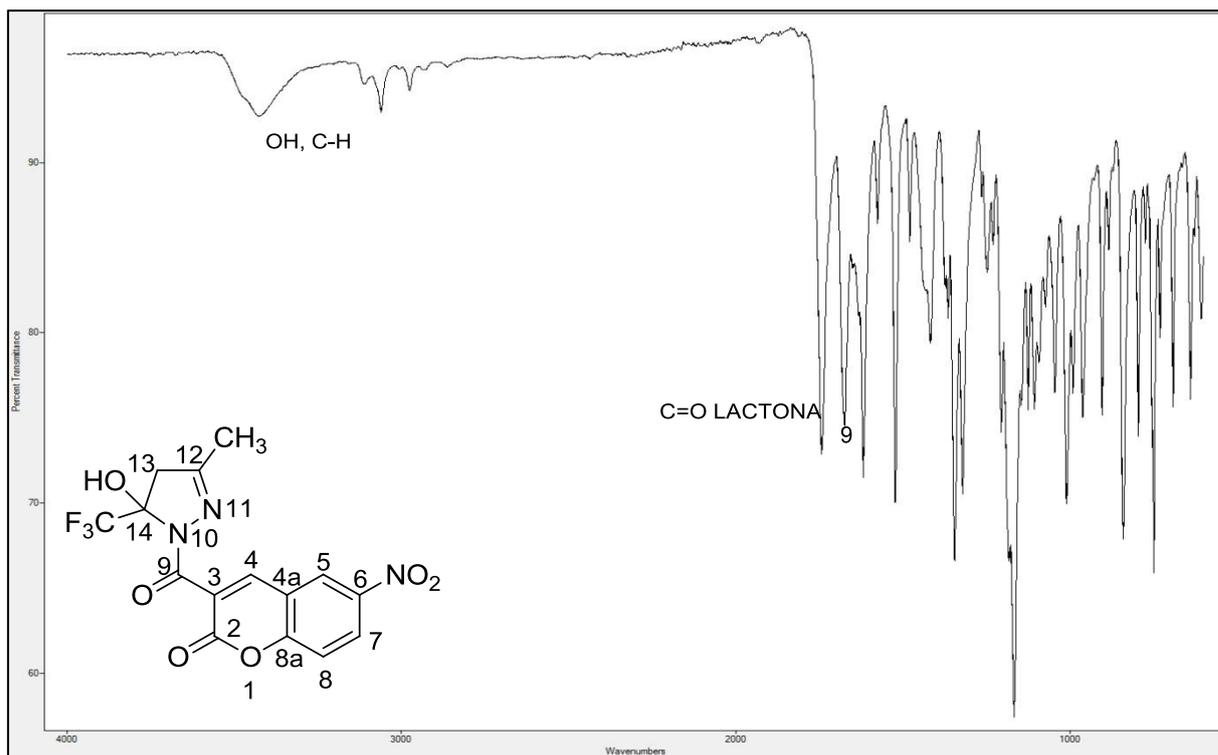
**Figura 69.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno-2-ona (**8b**).



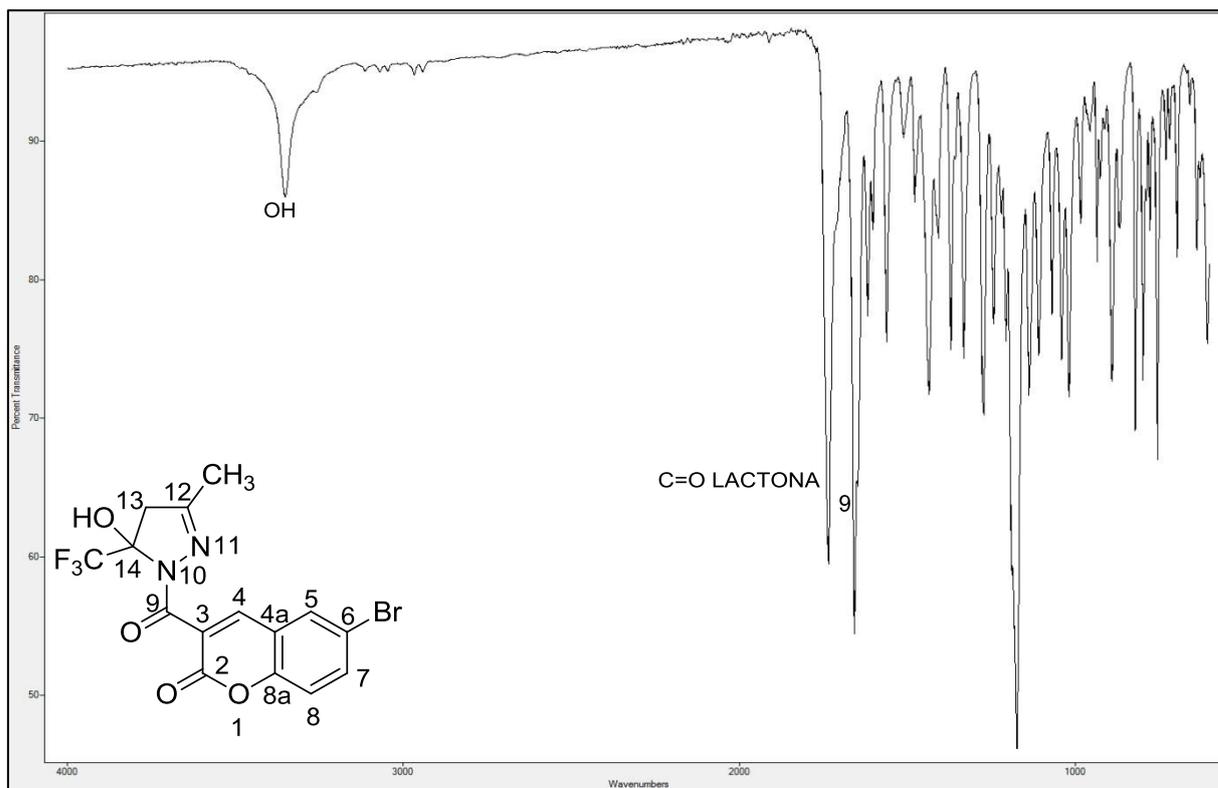
**Figura 70.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-Bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2H-cromeno (**8c**).



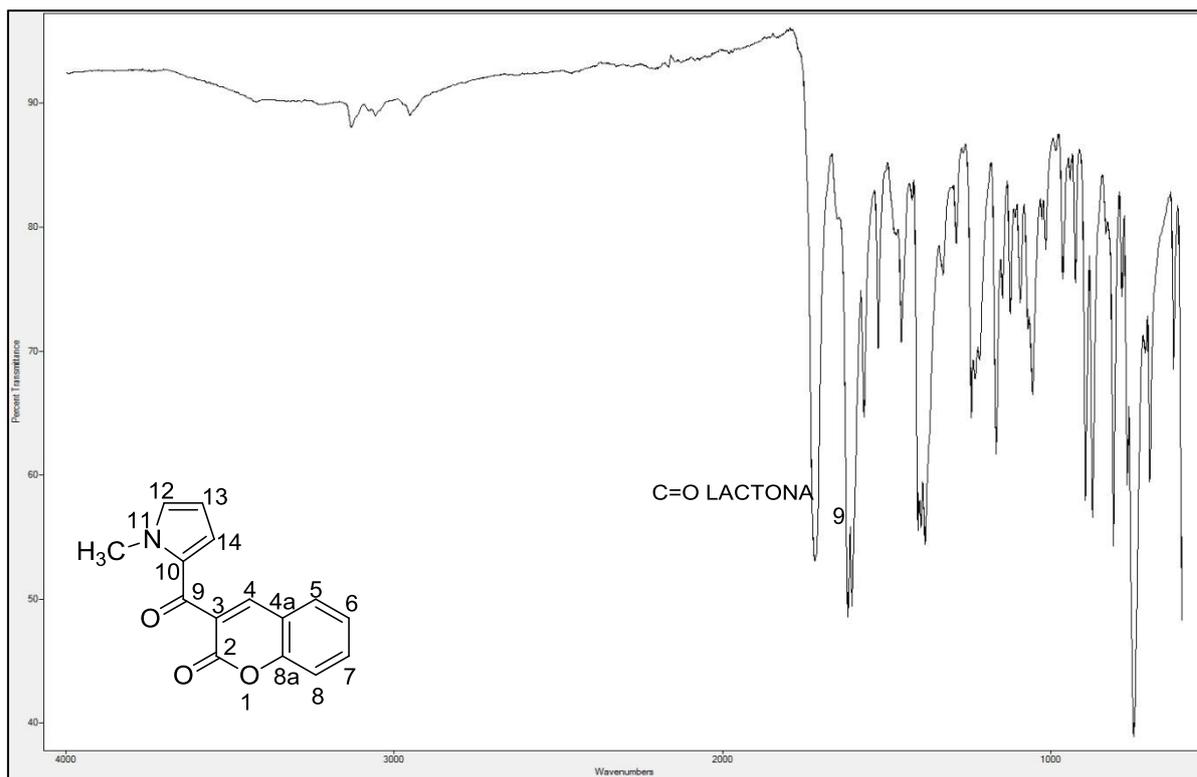
**Figura 71.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9a**).



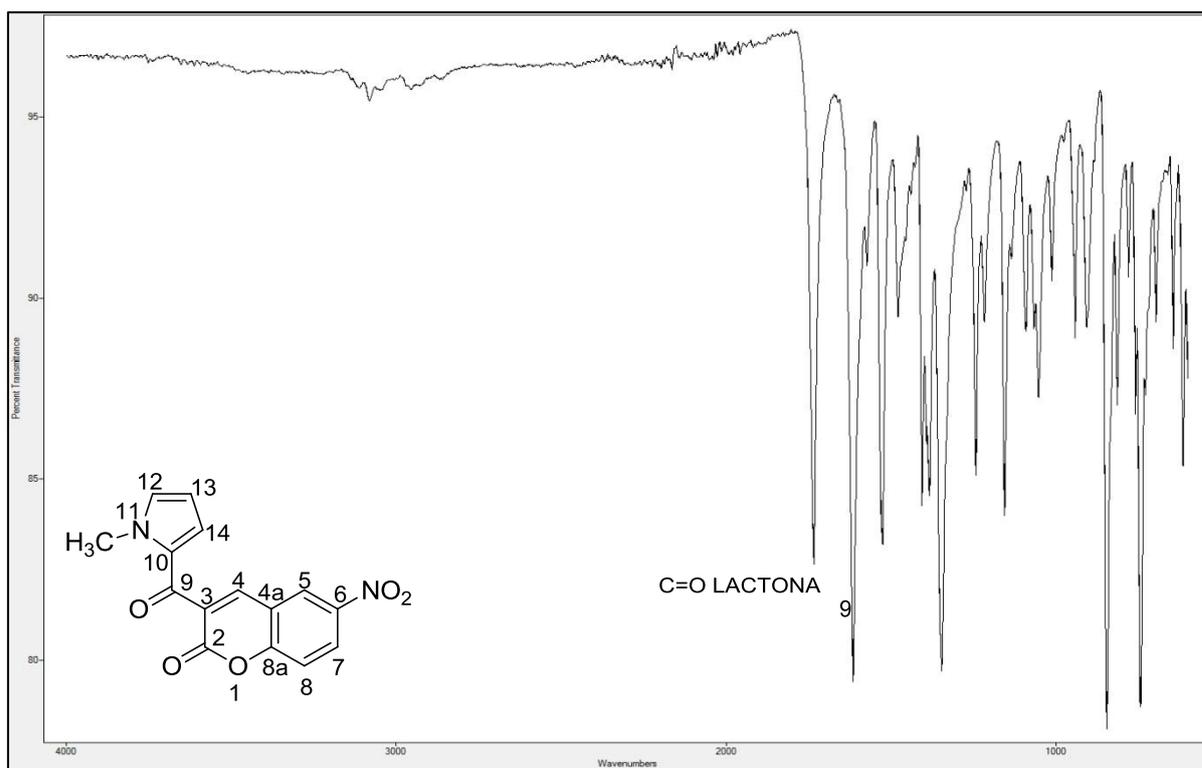
**Figura 72.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).



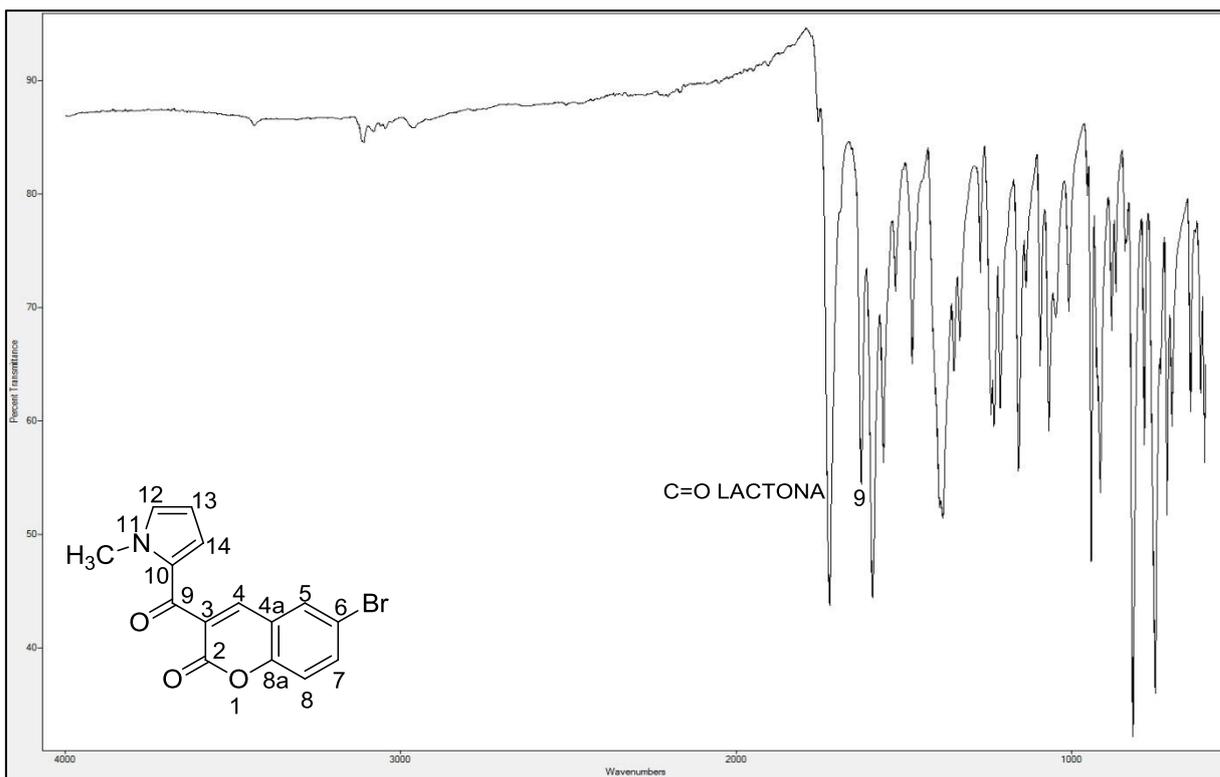
**Figura 73.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2-imino-2*H*-cromen-2-ona (**9c**).



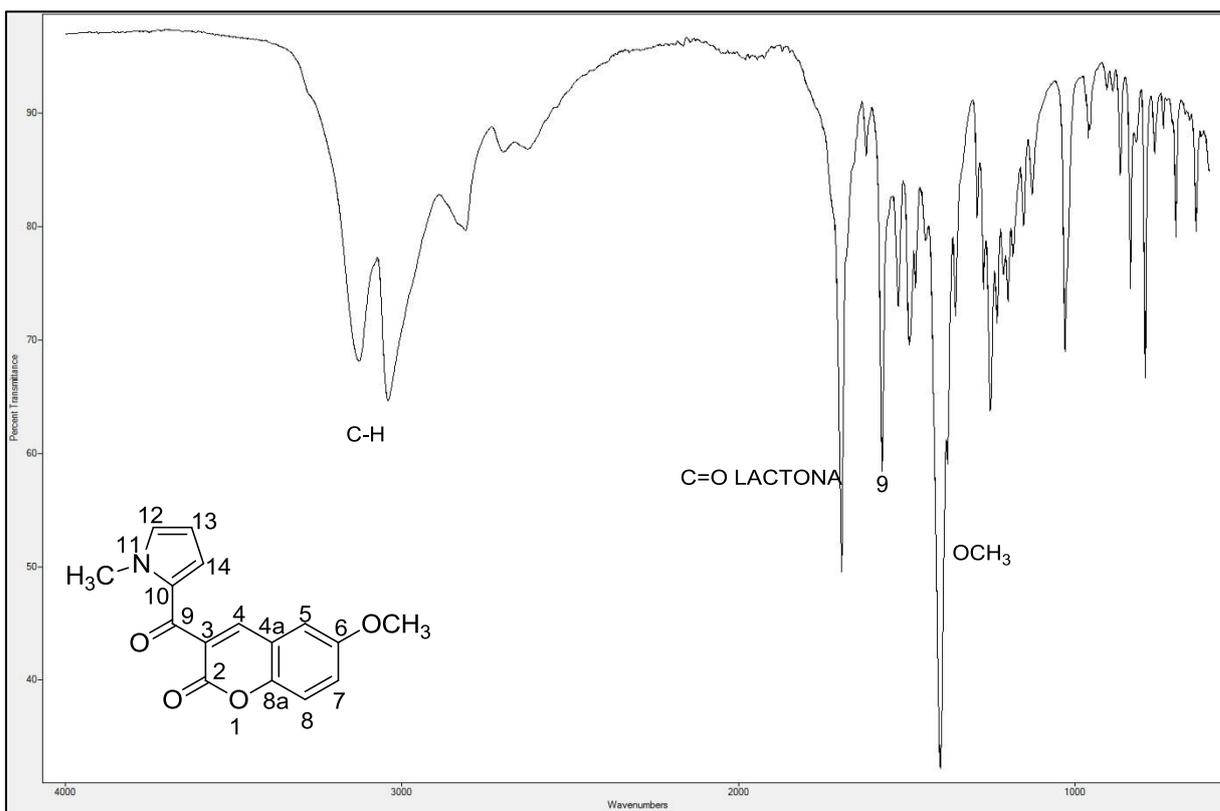
**Figura 74.** Espectro de Infravermelho para o composto 3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil-2H-cromen-2-ona (**14a**).



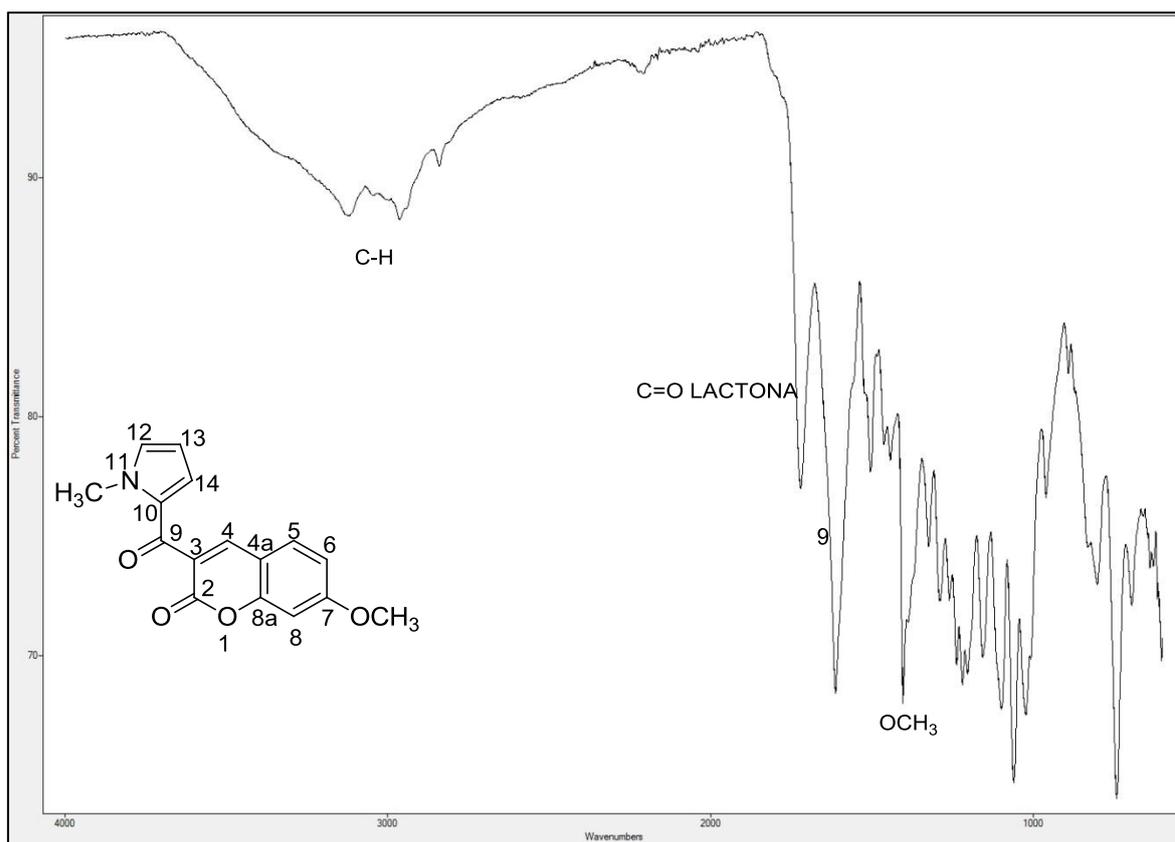
**Figura 75.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-nitro-3-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**14b**).



**Figura 76.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).



**Figura 77.** Espectro de Infravermelho para o composto 6-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14d**).



**Figura 78.** Espectro de Infravermelho para o composto 7-metóxi-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14e**).

## **ANEXO IV**

**Tabela 17.** Dados Cristalográficos de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9b**).

Empirical Formula	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Formula Weight	385.26
Temperature	293(2)K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic P21/c
Unit cell dimensions	a= 7.4814 (4) Å alpha = 90 deg. b= 8.6550 (5) Å beta = 96.979 (3) deg. c= 24.3844 (15) Å gamma = 90 deg.
Volume	1567.23 (16) Å <sup>3</sup>
z, calculated density	4, 1.633 mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.150 mm <sup>-1</sup>
F(000)	784
Crystal size	0.755 x 0.283 x 0.256 mm
Theta range for data collection	1.68 to 28.38 deg.
Limiting indices	-9<=h<=9, -11<=k<=11, -32<=l<=29
Reflections collected/unique	43483/3870 [R (int) = 0.0261]
Completeness to theta = 28.28	98.6%
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.675 and 0.522
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data/restraints/parameters	3870/ 0 /244
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.033
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1220
R indices (all data)	R1 = 0.0640, wR2 = 0.1334
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.263 and -0,171 e. Å <sup>-3</sup>

**Tabela 18.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

	x	y	z	U(eq)
O(1)	8302(2)	8866(1)	1272(1)	53(1)
O(121)	3496(2)	2527(2)	1099(1)	62(1)
O(91)	3621(2)	5489(2)	601(1)	62(1)
O(21)	5780(2)	8501(2)	1637(1)	67(1)
F(1)	2255(2)	4862(2)	2161(1)	84(1)
N(92)	4940(2)	4876(2)	1459(1)	45(1)
F(2)	1089(2)	2744(2)	1832(1)	91(1)
O(612)	12258(2)	7012(2)	-741(1)	77(1)
F(3)	1047(2)	4745(2)	1322(1)	89(1)
N(61)	12672(2)	7950(2)	-381(1)	58(1)
N(93)	6495(2)	5020(2)	1846(1)	47(1)
C(5)	9978(2)	7285(2)	40(1)	43(1)
O(611)	14022(3)	8734(2)	-368(1)	103(1)
C(4A)	8878(2)	7493(2)	456(1)	39(1)
C(4)	7308(2)	6573(2)	501(1)	42(1)
C(3)	6352(2)	6774(2)	925(1)	42(1)
C(14)	3866(2)	3483(2)	1558(1)	48(1)
C(8)	10914(3)	9470(2)	870(1)	53(1)
C(15)	2047(3)	3973(3)	1713(1)	62(1)
C(7)	11996(2)	9250(2)	462(1)	51(1)
C(9)	4816(2)	5689(2)	980(1)	45(1)
C(6)	11509(2)	8167(2)	52(1)	46(1)
C(11)	5038(3)	2743(2)	2047(1)	57(1)
C(12)	6543(3)	3875(2)	2174(1)	50(1)
C(2)	6719(3)	8059(2)	1309(1)	47(1)
C(13)	8000(3)	3698(3)	2641(1)	70(1)

**Tabela 19.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

O(1)-C(8A)	1.367(2)
O(1)-C(2)	1.387(2)
O(121)-C(14)	1.392(2)
O(91)-C(9)	1.218(2)
O(21)-C(2)	1.191(2)
F(1)-C(15)	1.331(2)
N(92)-C(9)	1.356(2)
N(92)-N(93)	1.4114(19)
N(92)-C(14)	1.485(2)
F(2)-C(15)	1.335(2)
O(612)-N(61)	1.207(2)
F(3)-C(15)	1.319(3)
N(61)-O(611)	1.214(2)
N(61)-C(6)	1.461(2)
N(93)-C(12)	1.271(2)
C(5)-C(6)	1.374(2)
C(5)-C(4A)	1.392(2)
C(4A)-C(8A)	1.393(2)
C(4A)-C(4)	1.435(2)
C(4)-C(3)	1.337(2)
C(3)-C(2)	1.458(2)
C(3)-C(9)	1.503(2)
C(14)-C(15)	1.516(3)
C(14)-C(11)	1.532(3)
C(8A)-C(8)	1.386(2)
C(8)-C(7)	1.370(3)
C(7)-C(6)	1.386(3)
C(11)-C(12)	1.496(3)
C(8A)-O(1)-C(2)	122.34(13)
C(9)-N(92)-N(93)	119.63(13)
C(9)-N(92)-C(14)	125.45(14)
N(93)-N(92)-C(14)	112.37(14)
O(612)-N(61)-O(611)	122.33(18)
O(612)-N(61)-C(6)	119.30(15)

**Tabela 20.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) (Continuação).

O(611)-N(61)-C(6)	118.37(18)
C(12)-N(93)-N(92)	108.09(14)
C(6)-C(5)-C(4A)	118.48(15)
C(5)-C(4A)-C(8A)	118.93(15)
C(5)-C(4A)-C(4)	123.12(14)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.87(15)
C(3)-C(4)-C(4A)	120.48(14)
C(4)-C(3)-C(2)	121.29(15)
C(4)-C(3)-C(9)	118.30(14)
C(2)-C(3)-C(9)	120.34(15)
O(121)-C(14)-N(92)	114.20(14)
O(121)-C(14)-C(15)	105.65(15)
N(92)-C(14)-C(15)	109.47(15)
O(121)-C(14)-C(11)	114.61(16)
N(92)-C(14)-C(11)	101.32(14)
C(15)-C(14)-C(11)	111.68(16)
O(1)-C(8A)-C(8)	117.14(15)
O(1)-C(8A)-C(4A)	121.07(14)
C(8)-C(8A)-C(4A)	121.78(16)
C(7)-C(8)-C(8A)	118.91(16)
F(3)-C(15)-F(1)	107.48(19)
F(3)-C(15)-F(2)	106.81(18)
F(1)-C(15)-F(2)	107.06(17)
F(3)-C(15)-C(14)	114.17(17)
F(1)-C(15)-C(14)	110.33(17)
F(2)-C(15)-C(14)	110.66(18)
C(8)-C(7)-C(6)	119.43(16)
O(91)-C(9)-N(92)	123.13(16)
O(91)-C(9)-C(3)	121.30(16)
N(92)-C(9)-C(3)	115.37(14)
C(5)-C(6)-C(7)	122.47(17)
C(5)-C(6)-N(61)	118.75(16)
C(7)-C(6)-N(61)	118.78(15)
C(12)-C(11)-C(14)	103.42(15)

**Tabela 21.** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) (Continuação).

N(93)-C(12)-C(13)	121.68(18)
N(93)-C(12)-C(11)	114.67(16)
C(13)-C(12)-C(11)	123.65(18)
O(21)-C(2)-O(1)	117.35(16)
O(21)-C(2)-C(3)	126.65(17)
O(1)-C(2)-C(3)	115.97(15)
C(13)-C(12)-C(11)	123.65(18)

**Tabela 22.** Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	70(1)	44(1)	47(1)	-12(1)	16(1)	-21(1)
O(121)	65(1)	56(1)	69(1)	-26(1)	22(1)	-25(1)
O(91)	54(1)	77(1)	51(1)	-4(1)	0(1)	-19(1)
O(21)	83(1)	61(1)	64(1)	-17(1)	32(1)	-12(1)
F(1)	89(1)	80(1)	89(1)	-29(1)	40(1)	-7(1)
N(92)	46(1)	44(1)	46(1)	-2(1)	8(1)	-17(1)
F(2)	77(1)	83(1)	123(1)	-9(1)	51(1)	-35(1)
O(612)	80(1)	79(1)	78(1)	-20(1)	35(1)	-17(1)
F(3)	55(1)	110(1)	105(1)	9(1)	17(1)	4(1)
N(61)	56(1)	52(1)	70(1)	1(1)	23(1)	-9(1)
N(93)	49(1)	50(1)	44(1)	-3(1)	8(1)	-13(1)
C(5)	52(1)	34(1)	44(1)	-1(1)	8(1)	-7(1)
O(611)	81(1)	113(2)	125(2)	-36(1)	57(1)	-49(1)
C(4A)	48(1)	30(1)	38(1)	3(1)	5(1)	-7(1)
C(4)	52(1)	35(1)	39(1)	-2(1)	6(1)	-10(1)
C(3)	49(1)	38(1)	39(1)	2(1)	6(1)	-10(1)
C(14)	52(1)	42(1)	53(1)	-8(1)	17(1)	-18(1)
C(8A)	55(1)	33(1)	39(1)	2(1)	7(1)	-10(1)
C(8)	66(1)	41(1)	51(1)	-4(1)	4(1)	-20(1)
C(15)	57(1)	60(1)	73(1)	-8(1)	23(1)	-16(1)
C(7)	51(1)	42(1)	61(1)	4(1)	6(1)	-15(1)

**Tabela 23.** Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) (Continuação)

C(9)	48(1)	44(1)	44(1)	-7(1)	10(1)	-11(1)
C(6)	48(1)	37(1)	54(1)	6(1)	13(1)	-5(1)
C(11)	65(1)	47(1)	61(1)	4(1)	18(1)	-10(1)
C(12)	55(1)	50(1)	47(1)	-1(1)	14(1)	-5(1)
C(2)	60(1)	40(1)	42(1)	-1(1)	13(1)	-10(1)
C(13)	68(1)	80(2)	61(1)	14(1)	6(1)	-7(1)

**Tabela 24.** Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

	x	y	z	U(eq)
H(121)	4443	2264	989	93
H(5)	9683	6565	-239	52
H(4)	6952	5831	234	50
H(8)	11215	10198	1147	63
H(7)	13047	9821	460	61
H(11A)	4369	2616	2361	68
H(11B)	5489	1744	1947	68
H(13A)	8820	4552	2643	105
H(13B)	8637	2751	2599	105
H(13C)	7485	3678	2983	105

**Tabela 25.** Ângulos de torção [  $^\circ$  ] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**).

C(9)-N(92)-N(93)-C(12)	-162.06(16)
C(14)-N(92)-N(93)-C(12)	0.8(2)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(8A)	0.4(2)
C(6)-C(5)-C(4A)-C(4)	-176.22(15)
C(5)-C(4A)-C(4)-C(3)	176.68(16)
C(8A)-C(4A)-C(4)-C(3)	0.0(2)
C(4A)-C(4)-C(3)-C(2)	8.4(3)

**Tabela 26.** Ângulos de torção [ ° ] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**9b**) (Continuação)

C(4A)-C(4)-C(3)-C(9)	-174.74(15)
C(9)-N(92)-C(14)-O(121)	35.2(3)
N(93)-N(92)-C(14)-O(121)	-126.44(17)
C(9)-N(92)-C(14)-C(15)	-83.0(2)
N(93)-N(92)-C(14)-C(15)	115.37(17)
C(9)-N(92)-C(14)-C(11)	158.98(17)
N(93)-N(92)-C(14)-C(11)	-2.69(18)
C(2)-O(1)-C(8A)-C(8)	180.00(16)
C(2)-O(1)-C(8A)-C(4A)	1.2(2)
C(5)-C(4A)-C(8A)-O(1)	178.24(15)
C(4)-C(4A)-C(8A)-O(1)	-4.9(2)
C(5)-C(4A)-C(8A)-C(8)	-0.5(3)
C(4)-C(4A)-C(8A)-C(8)	176.34(16)
O(1)-C(8A)-C(8)-C(7)	-178.79(17)
C(4A)-C(8A)-C(8)-C(7)	0.0(3)
O(121)-C(14)-C(15)-F(3)	-60.7(2)
N(92)-C(14)-C(15)-F(3)	62.7(2)
C(11)-C(14)-C(15)-F(3)	174.06(17)
O(121)-C(14)-C(15)-F(1)	178.11(16)
N(92)-C(14)-C(15)-F(1)	-58.5(2)
C(11)-C(14)-C(15)-F(1)	52.9(2)
O(121)-C(14)-C(15)-F(2)	59.8(2)
N(92)-C(14)-C(15)-F(2)	-176.78(16)
C(11)-C(14)-C(15)-F(2)	-65.4(2)
C(8A)-C(8)-C(7)-C(6)	0.6(3)
N(93)-N(92)-C(9)-O(91)	171.20(17)
C(14)-N(92)-C(9)-O(91)	10.7(3)
N(93)-N(92)-C(9)-C(3)	-3.8(2)
C(14)-N(92)-C(9)-C(3)	-164.26(16)
C(4)-C(3)-C(9)-O(91)	-54.3(3)
C(2)-C(3)-C(9)-O(91)	122.5(2)
C(4)-C(3)-C(9)-N(92)	120.76(18)
C(2)-C(3)-C(9)-N(92)	-62.4(2)
C(4A)-C(5)-C(6)-C(7)	0.1(3)

**Tabela 27.** Ângulos de torção [ ° ] de 6-nitro-3-(5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carbonil)-2H-cromen-2-ona (**9b**) (Continuação)

C(4A)-C(5)-C(6)-N(61)	179.76(15)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	-0.6(3)
C(8)-C(7)-C(6)-N(61)	179.74(17)
O(612)-N(61)-C(6)-C(5)	0.5(3)
O(611)-N(61)-C(6)-C(5)	180.0(2)
O(612)-N(61)-C(6)-C(7)	-179.85(18)
O(611)-N(61)-C(6)-C(7)	-0.4(3)
O(121)-C(14)-C(11)-C(12)	126.75(16)
N(92)-C(14)-C(11)-C(12)	3.28(18)
C(15)-C(14)-C(11)-C(12)	-113.16(17)
N(92)-N(93)-C(12)-C(13)	-178.58(18)
N(92)-N(93)-C(12)-C(11)	1.7(2)
C(14)-C(11)-C(12)-N(93)	-3.3(2)
C(14)-C(11)-C(12)-C(13)	176.93(19)
C(8A)-O(1)-C(2)-O(21)	-171.34(17)
C(8A)-O(1)-C(2)-C(3)	6.8(2)
C(4)-C(3)-C(2)-O(21)	166.23(19)
C(9)-C(3)-C(2)-O(21)	-10.5(3)
C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	-11.7(2)
C(9)-C(3)-C(2)-O(1)	171.50(15)

**Tabela 28.** Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (14c).

Empirical Formula	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrNO <sub>3</sub>
Formula Weight	332.15
Temperature	293 (2)K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/n
Unit cell dimensions	a = 4.2584(3) Å alpha = 90 deg. b = 8.7713(6) Å beta = 93.219(3) deg. c = 34.445(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1284.53(15) Å <sup>3</sup>
z, calculated density	4, 1.718 mg/m <sup>3</sup>
Absorption coeficiente	3.206 mm <sup>-1</sup>
F(000)	664
Crystal size	0.323 x 0.2 x 0.1 mm
Theta range for data collection	2.37 to 27.24 deg.
Limiting indices	-5<=h<=5, -11<=k<=11, -44<=l<=44
Reflections collected/unique	16969 / 2885 [R(int) = 0.0473]
Completeness to theta = 27.24	99.6%
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.8373 and 0.6411
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data/restraints/parameters	2885 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.060
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0364, wR2 = 0.0883
R índices (all data)	R1 = 0.0587, wR2 = 0.1076
Extinction coeficiente	None
Largest diff. peak and hole	0.461 and -0.349 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabela 29.** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamento isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

	x	y	z	U(eq)
C(2)	10391(8)	5754(4)	1451(1)	42(1)
C(3)	9115(7)	4368(4)	1267(1)	35(1)
C(4)	7032(7)	4470(4)	961(1)	37(1)
C(4A)	6005(7)	5922(4)	808(1)	36(1)
C(5)	3997(7)	6078(4)	473(1)	39(1)
C(6)	3261(8)	7517(4)	339(1)	41(1)
C(7)	4399(8)	8805(4)	533(1)	45(1)
C(8)	6375(8)	8669(4)	859(1)	44(1)
C(8A)	7177(8)	7225(4)	992(1)	37(1)
C(9)	10326(8)	2821(4)	1393(1)	38(1)
C(10)	10109(8)	2409(4)	1794(1)	38(1)
C(12)	10627(9)	1036(5)	2329(1)	52(1)
C(13)	8779(10)	2259(5)	2412(1)	56(1)
C(14)	8460(9)	3135(4)	2075(1)	46(1)
C(111)	13395(9)	-21(4)	1777(1)	54(1)
N(11)	11414(6)	1099(3)	1958(1)	41(1)
O(1)	9253(6)	7121(2)	1309(1)	44(1)
O(21)	12423(6)	5825(3)	1709(1)	57(1)
O(91)	11308(8)	1978(3)	1142(1)	60(1)
Br	795(1)	7720(1)	-135(1)	51(1)

**Tabela 30.** Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

C(2)-O(21)	1.207(4)
C(2)-O(1)	1.373(4)
C(2)-C(3)	1.463(4)
C(3)-C(4)	1.340(4)
C(3)-C(9)	1.507(4)
C(4)-C(4A)	1.438(4)
C(4)-H(4)	0.9300
C(4A)-C(8A)	1.386(4)

**Tabela 31.** Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (14c) (Continuação).

C(4A)-C(5)	1.402(4)
C(5)-C(6)	1.374(5)
C(5)-H(5)	0.9300
C(6)-C(7)	1.385(5)
C(6)-Br	1.899(3)
C(7)-C(8)	1.371(5)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(8A)	1.383(5)
C(8)-H(8)	0.9300
C(8A)-O(1)	1.371(4)
C(9)-O(91)	1.229(4)
C(9)-C(10)	1.433(5)
C(10)-N(11)	1.384(4)
C(10)-C(14)	1.384(5)
C(12)-N(11)	1.340(4)
C(12)-C(13)	1.370(6)
C(12)-H(12)	0.9300
C(13)-C(14)	1.392(5)
C(13)-H(13)	0.9300
C(14)-H(14)	0.9300
C(111)-N(11)	1.457(4)
C(111)-H(11A)	0.9600
C(111)-H(11B)	0.9600
C(111)-H(11C)	0.9600
O(21)-C(2)-O(1)	116.2(3)
O(21)-C(2)-C(3)	126.6(3)
O(1)-C(2)-C(3)	117.2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	119.9(3)
C(4)-C(3)-C(9)	119.2(3)
C(2)-C(3)-C(9)	120.6(3)
C(3)-C(4)-C(4A)	121.4(3)
C(3)-C(4)-H(4)	119.3
C(4A)-C(4)-H(4)	119.3

**Tabela 32.** Dados Cristalográficos de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (14c) (Continuação).

C(8A)-C(4A)-C(5)	118.8(3)
C(8A)-C(4A)-C(4)	117.9(3)
C(5)-C(4A)-C(4)	123.2(3)
C(6)-C(5)-C(4A)	118.9(3)
C(6)-C(5)-H(5)	120.5
C(4A)-C(5)-H(5)	120.5
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(3)
C(5)-C(6)-Br	118.7(3)
C(7)-C(6)-Br	119.9(3)
C(8)-C(7)-C(6)	120.4(3)
C(8)-C(7)-H(7)	119.8
C(6)-C(7)-H(7)	119.8
C(7)-C(8)-C(8A)	118.6(3)
C(7)-C(8)-H(8)	120.7
C(8A)-C(8)-H(8)	120.7
O(1)-C(8A)-C(8)	117.4(3)
O(1)-C(8A)-C(4A)	120.6(3)
C(8)-C(8A)-C(4A)	121.9(3)
O(91)-C(9)-C(10)	124.6(3)
O(91)-C(9)-C(3)	117.6(3)
C(10)-C(9)-C(3)	117.8(3)
N(11)-C(10)-C(14)	107.7(3)
N(11)-C(10)-C(9)	123.9(3)
C(14)-C(10)-C(9)	128.3(3)
N(11)-C(12)-C(13)	110.1(3)
N(11)-C(12)-H(12)	124.9
C(13)-C(12)-H(12)	124.9
C(12)-C(13)-C(14)	106.8(3)
C(12)-C(13)-H(13)	126.6
C(14)-C(13)-H(13)	126.6
C(10)-C(14)-C(13)	107.5(3)
C(10)-C(14)-H(14)	126.3

**Tabela 33.** Parâmetros de deslocamento anisotrópicos de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(2)	50(2)	35(2)	39(2)	-1(1)	1(2)	-5(2)
C(3)	44(2)	30(2)	33(2)	-2(1)	4(1)	-5(1)
C(4)	48(2)	29(2)	34(2)	-3(1)	6(1)	-7(1)
C(4A)	43(2)	33(2)	33(2)	0(1)	8(1)	-4(1)
C(5)	45(2)	35(2)	38(2)	-3(1)	5(2)	-7(1)
C(6)	42(2)	41(2)	40(2)	3(1)	6(1)	0(1)
C(7)	51(2)	32(2)	53(2)	4(2)	7(2)	1(2)
C(8)	54(2)	28(2)	50(2)	-2(2)	3(2)	-3(2)
C(8A)	43(2)	32(2)	37(2)	-3(1)	4(1)	-7(1)
C(9)	47(2)	31(2)	36(2)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(10)	43(2)	32(2)	39(2)	1(1)	0(1)	-7(1)
C(12)	60(2)	54(2)	42(2)	13(2)	-9(2)	-17(2)
C(13)	69(2)	62(3)	38(2)	1(2)	7(2)	-21(2)
C(14)	55(2)	41(2)	44(2)	-2(2)	7(2)	-5(2)
C(111)	55(2)	36(2)	68(2)	2(2)	-8(2)	5(2)
N(11)	44(1)	39(2)	41(2)	6(1)	-7(1)	-6(1)
O(1)	57(1)	30(1)	43(1)	-5(1)	-7(1)	-6(1)
O(21)	74(2)	45(2)	50(2)	1(1)	-23(1)	-9(1)
O(91)	96(2)	41(2)	44(2)	-4(1)	12(1)	13(1)
Br	55(1)	50(1)	48(1)	4(1)	-5(1)	4(1)
C(2)	50(2)	35(2)	39(2)	-1(1)	1(2)	-5(2)
C(3)	44(2)	30(2)	33(2)	-2(1)	4(1)	-5(1)
C(4)	48(2)	29(2)	34(2)	-3(1)	6(1)	-7(1)
C(4A)	43(2)	33(2)	33(2)	0(1)	8(1)	-4(1)
C(5)	45(2)	35(2)	38(2)	-3(1)	5(2)	-7(1)
C(6)	42(2)	41(2)	40(2)	3(1)	6(1)	0(1)
C(7)	51(2)	32(2)	53(2)	4(2)	7(2)	1(2)

**Tabela 34.** Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

	x	y	z	U(eq)
H(4)	6233	3581	846	44
H(5)	3177	5222	345	47
H(7)	3820	9767	441	54
H(8)	7160	9531	988	53
H(12)	11245	273	2504	63
H(13)	7905	2463	2648	68
H(14)	7344	4043	2045	56
H(11A)	13630	255	1510	81
H(11B)	12434	-1009	1788	81
H(11C)	15424	-46	1913	81

**Tabela 35.** Ângulos de torção [ ° ] de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**).

O(21)-C(2)-C(3)-C(4)	-174.7(3)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3.0(5)
O(21)-C(2)-C(3)-C(9)	-0.1(5)
O(1)-C(2)-C(3)-C(9)	177.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	0.0(5)
C(9)-C(3)-C(4)-C(4A)	-174.7(3)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(8A)	-1.6(5)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	175.5(3)
C(8A)-C(4A)-C(5)-C(6)	0.0(5)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(6)	-177.0(3)
C(4A)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.6(5)
C(4A)-C(5)-C(6)-Br	175.4(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.9(5)
Br-C(6)-C(7)-C(8)	-175.1(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	-0.6(5)
C(7)-C(8)-C(8A)-O(1)	177.5(3)
C(7)-C(8)-C(8A)-C(4A)	-1.0(5)

**Tabela 36.** Ângulos de torção [ ° ] de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**) (Continuação).

C(5)-C(4A)-C(8A)-O(1)	-177.2(3)
C(4)-C(4A)-C(8A)-O(1)	0.1(5)
C(5)-C(4A)-C(8A)-C(8)	1.3(5)
C(4)-C(4A)-C(8A)-C(8)	178.5(3)
C(4)-C(3)-C(9)-O(91)	49.6(4)
C(2)-C(3)-C(9)-O(91)	-125.0(4)
C(4)-C(3)-C(9)-C(10)	-127.3(3)
C(2)-C(3)-C(9)-C(10)	58.0(4)
O(91)-C(9)-C(10)-N(11)	10.2(5)
C(3)-C(9)-C(10)-N(11)	-173.1(3)
O(91)-C(9)-C(10)-C(14)	-165.1(4)
C(3)-C(9)-C(10)-C(14)	11.7(5)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-1.1(4)
N(11)-C(10)-C(14)-C(13)	0.1(4)
C(9)-C(10)-C(14)-C(13)	176.0(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(10)	0.6(4)
C(13)-C(12)-N(11)-C(10)	1.2(4)
C(13)-C(12)-N(11)-C(111)	179.3(3)
C(14)-C(10)-N(11)-C(12)	-0.8(4)
C(9)-C(10)-N(11)-C(12)	-176.9(3)
C(14)-C(10)-N(11)-C(111)	-178.9(3)
C(9)-C(10)-N(11)-C(111)	5.0(5)
C(8)-C(8A)-O(1)-C(2)	-175.4(3)
C(4A)-C(8A)-O(1)-C(2)	3.1(5)
O(21)-C(2)-O(1)-C(8A)	173.3(3)
C(3)-C(2)-O(1)-C(8A)	-4.6(5)
O(21)-C(2)-C(3)-C(4)	-174.7(3)
O(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3.0(5)
O(21)-C(2)-C(3)-C(9)	-0.1(5)
O(1)-C(2)-C(3)-C(9)	177.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(4A)	0.0(5)
C(9)-C(3)-C(4)-C(4A)	-174.7(3)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(8A)	-1.6(5)
C(3)-C(4)-C(4A)-C(5)	175.5(3)

**Tabela 37.** Ângulos de torção [ ° ] de 6-bromo-3-(1-metil-1*H*-pirrol-2-carbonil)-2*H*-cromen-2-ona (**14c**) (Continuação).

C(8A)-C(4A)-C(5)-C(6)	0.0(5)
C(4)-C(4A)-C(5)-C(6)	-177.0(3)
C(4A)-C(5)-C(6)-C(7)	-1.6(5)
C(4A)-C(5)-C(6)-Br	175.4(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.9(5)
Br-C(6)-C(7)-C(8)	-175.1(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(8A)	-0.6(5)
C(7)-C(8)-C(8A)-O(1)	177.5(3)
C(7)-C(8)-C(8A)-C(4A)	-1.0(5)
C(5)-C(4A)-C(8A)-O(1)	-177.2(3)