



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

**SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS
FUNCIONALIZADAS E 1,2-AZÓIS DERIVADOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Bruna Pereira Kuhn

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS FUNCIONALIZADAS E 1,2-AZÓIS DERIVADOS

por

Bruna Pereira Kuhn

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

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

**Santa Maria, RS, Brasil
2014**

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

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

**SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS
FUNCIONALIZADAS E 1,2-AZÓIS DERIVADOS**

elaborada por
Bruna Pereira Kuhn

Com requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Alex F. C. Flores
(Presidente/Orientador - UFSM)

Prof. Dr. Lucas Pizzuti (UFGD)

Prof. Dr. Leandro Bresolin (FURG)

Santa Maria, 03 de março de 2014.

“Eu me agarro a ti Senhor e tu me seguras com tuas mãos.” (Is 63, 13)

Agradeço e dedico primeiramente a Deus por ter me dado saúde, força e paciência, nos dias bons e ruins, nos dias que tudo parecia difícil.

Aos meus pais, pelo carinho, incentivo e paciência. Pelo esforço que fizeram em meu favor, por todas as vezes que liguei chorando e me acalmou.

Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores, pela paciência, dedicação, confiança e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por ter me dado saúde e força para enfrentar os momentos difíceis;
- Aos meus pais, por ter me dado força nos momentos mais difíceis, por não ter me deixado desistir e pelas orações que me fizeste;
- Ao Prof. Dr. Alex Flores pela oportunidade de entrar no grupo e confiança durante esse tempo de trabalho;
- Aos meus irmãos, Aureliano e Camila; ao meu cunhado, Julio Emerson e minha cunhada, Cristina; meus sobrinhos, Pablo Vinicius, Maria Eloísa e Pietra;
- Ao meu noivo, Rigner, pela amizade, amor, compreensão, paciência no decorrer do trabalho e por estar comigo em todos os momentos torcendo pela minha vitória;
- À Bruna Simões Martins, ao Maiquel Pizzuti Pes e Adriano Arrué, que me acolheram quando cheguei à Santa Maria, foram os anjos da minha vida;
- Aos colegas do laboratório: Alynne Souto, Débora Mello, Juliana Malavolta, Leandro M. Frigo, Morgana Doneda, Mauro Martins, Pauline Fagundes e Rayane Goularte pelos momentos de trabalho;
- Aos meus amigos de moradia: Aline Shimidt, Josemar Dias e Mariane Bueno Cansian;
- Aos professores da banca examinadora: Prof. Dr. Lucas Pizzuti e Prof. Dr. Leandro Bresolin pela colaboração no trabalho;
- Aos Profs. Drs. que ministraram as aulas durante meu período de mestrado;
- À Aniele Tier, Isabelle e Janaína Ávila, pelos momentos e ajuda nos estudos;
- Ao Givanildo Santos da Silva e ao Prof. Mariano Alves Pereira da Universidade Federal de Alagoas pelos dados de difratometria de raio-X;
- À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Valéria Velásquez e Ademir Sartori;
- Ao CNPq, CAPES e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

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

SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUORO-4-METOXI-3-ALQUEN-2-ONAS FUNCIONALIZADAS E 1,2-AZÓIS DERIVADOS

AUTORA: Bruna Pereira Kuhn

ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, 03 de março de 2014.

Este trabalho descreve a aplicação do método de acilação de cetais com anidrido trifluoracético, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, a quatro novas cetonas funcionalizadas: 6-metil-5-hepten-2-ona, ácido 4-fenil-4-oxobutanóico (ácido 3-benzoilpropiónico), 5-bromo-2-acetiltiofeno e 2-propioniltiofeno. Foram obtidos os produtos acilados na forma de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e β -dicetonas. O produto derivado do 2-propioniltiofeno foi obtido na forma de hidrato, o 3,3-dihidroxi-4,4,4-trifluor-1-(2-tienil)-2-butanona, sua estrutura foi confirmada por difração de raio-X em monocristal. Os precursores acilados dieletrofílicos foram ciclizados com dinucleofilos hidroxilamina, hidrazina, semicarbazida e tiosemicarbazida formando os respectivos 5-trifluorometil-4,5-diidroisoxazóis, 5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e trifluorometil-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (>80%). As estruturas moleculares dos produtos sintetizados foram atribuídas a partir dos dados de RMN ^1H , ^{13}C e difração de raios-X.

Palavras-chave: 4,5-diidropirazóis, pirazóis, 4,5-diidroisoxazóis

ABSTRACT

Master Dissertation
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF 1,1,1-TRIFLUORO-4-METHOXY-3-ALQUEN-2-ONES FUNCTIONALIZED AND 1,2-AZOLE DERIVATIVES

AUTHOR: Bruna Pereira Kuhn
ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, March 03, 2014.

This work describes the application of the method of trifluoroacetic anhydride acetal acylation to four new functionalized ketones: 6-methyl-5-hepten-2-one, 4-phenyl-4-oxobutanoic acid (3-benzoylpropionic acid), 5-bromo-2-acetylthiophene and 2-propionylthiophene. The acylated products were obtained as β -trifluoromethyl ketones alkoxyvinyl and β -diketones. The product derived from 2-propionylthiophene was obtained as dihydrate, 3,3-dihydroxy-4,4,4-trifluoro-1-(2-thienyl)-2-butanone, its structure was confirmed by X-ray diffraction crystallography. The acylated dielectrophilic precursors were cyclized with dinucleophiles hydroxylamine, hydrazine, semicarbazide and thiosemicarbazide to form the corresponding 5-trifluoromethyl-4,5-dihydroisoxazoles, 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles and trifluoromethyl-1*H*-pyrazole in good yields (>80%). The molecular structure of the synthesized products were assigned based on the data of ^1H NMR, ^{13}C and X-ray diffraction.

Key words: 4,5-dihydropyrazoles, pyrazoles, 4,5-dihydroisoxazoles

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Figura 1. | Estruturas heterocíclicas de alguns aminoácidos essenciais..... | 1 |
| Figura 2. | Bases purínicas e pirimidínicas..... | 1 |
| Figura 3. | Exemplos de pirazóis e derivados com atividades biológicas..... | 3 |
| Figura 4. | Anti-histamínicos derivados do tiofeno..... | 3 |
| Figura 5. | Estruturas de alguns isoxazóis utilizados na farmacologia..... | 4 |
| Figura 6. | Estruturas de alguns isoxazóis utilizados na agricultura..... | 4 |
| Figura 7. | Estrutura geral de 1,1,1-trifluoro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas..... | 8 |
| Figura 8. | Estrutura base do pirazol..... | 13 |
| Figura 9. | Estrutura do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol..... | 13 |
| Figura 10. | Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol E2 (E1-like)..... | 14 |
| Figura 11. | Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis..... | 14 |
| Figura 12. | Estrutura base do isoxazol..... | 19 |
| Figura 13. | Estrutura do 4,5-diidroisoxazol..... | 19 |
| Figura 14. | Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidroisoxazóis E2 (E1-like)..... | 20 |
| Figura 15. | Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl ₃ | 31 |
| Figura 16. | Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl ₃ | 32 |
| Figura 17. | Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila em CDCl ₃ | 36 |
| Figura 18. | Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila em CDCl ₃ | 37 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 19. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz da 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 | 41 |
| Figura 20. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-(tiofen-2-il)-1,3-butanodiona e 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 | 42 |
| Figura 21. | ORTEP do composto 3d mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%..... | 44 |
| Figura 22. | Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (3d), as ligações de hidrogênio são mostrados como linhas tracejadas..... | 44 |
| Figura 23. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 | 50 |
| Figura 24. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 2,0 e 8,0 ppm..... | 51 |
| Figura 25. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 | 52 |
| Figura 26. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 111 e 145 ppm..... | 52 |
| Figura 27. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .. | 53 |
| Figura 28. | Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .. | 54 |
| Figura 29. | Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135) a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 | 55 |
| Figura 30. | ORTEP do composto 4d , mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%..... | 57 |
| Figura 31. | Empacotamento através de ligação de hidrogênio intermolecular do cristal do composto (4d), as ligações de hidrogênio são mostrados como linhas tracejadas..... | 58 |
| Figura 32. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 | 62 |

| | | |
|-------------------|---|----|
| Figura 33. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 . Expansão entre 2,5 e 4,6 ppm..... | 62 |
| Figura 34. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 | 63 |
| Figura 35. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 69 |
| Figura 36. | Espectro de RMN ^1H da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 1,2 e 4,2 ppm..... | 70 |
| Figura 37. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 71 |
| Figura 38. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, em CDCl_3 . Expansão entre 9,5 e 14,0 ppm..... | 72 |
| Figura 39. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl_3 | 90 |
| Figura 40. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl_3 | 91 |
| Figura 41. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl_3 | 92 |
| Figura 42. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl_3 . Expansão entre 6,7 e 7,0 ppm..... | 93 |
| Figura 43. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl_3 | 94 |
| Figura 44. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 | 95 |
| Figura 45. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 . Expansão entre 6,8 e 7,5 ppm..... | 96 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 46. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 . Expansão entre 0,5 e 2,1 ppm..... | 97 |
| Figura 47. | Espectro de RMN ^{13}C a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 | 98 |
| Figura 48. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 6,6-dimetoxi-2-metil-2-hepteno em CDCl_3 | 99 |
| Figura 49. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 6,6-dimetoxi-2-metil-2-hepteno em CDCl_3 . Expansão entre 1,0 e 5,3 ppm..... | 100 |
| Figura 50. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl_3 | 101 |
| Figura 51. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl_3 | 102 |
| Figura 52. | Espectro de RMN ^1H do 1,1,1-trifluor-8-metil-4-metoxinonan-3,7-dien-2-ona em CDCl_3 | 103 |
| Figura 53. | Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz da 1,1,1-trifluoro-8-metil-4-metoxi-3,7-nonadien-2-ona em CDCl_3 | 104 |
| Figura 54. | Espectro de RMN ^{13}C do 1,1,1-trifluor-8-metil-4-metoxinonan-3,7-dien-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 112 e 185 ppm..... | 105 |
| Figura 55. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 | 106 |
| Figura 56. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 0,95 e 8,26 ppm..... | 107 |
| Figura 57. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 | 108 |
| Figura 58. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 167 e 178 ppm..... | 109 |
| Figura 59. | Espectro de RMN ^1H a 200 MHz da 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 | 110 |
| Figura 60. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-(tien-2-il)-1,3-butanodiona e 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 | 111 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Figura 61. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 | 112 |
| Figura 62. | Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 2,0 e 8,0 ppm..... | 113 |
| Figura 63. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 | 114 |
| Figura 64. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 111 e 145 ppm..... | 115 |
| Figura 65. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .. | 116 |
| Figura 66. | Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .. | 117 |
| Figura 67. | Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135) a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 | 118 |
| Figura 68. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de etila em CDCl_3 | 119 |
| Figura 69. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de etila em CDCl_3 | 120 |
| Figura 70. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbotoioamida em CDCl_3 | 121 |
| Figura 71. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbotoioamida em CDCl_3 | 122 |
| Figura 72. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbotoioamida em CDCl_3 . Expansão entre 90,0 e 93,0 ppm..... | 123 |
| Figura 73. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 | 124 |
| Figura 74. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 . Expansão entre 2,5 e 4,6 ppm..... | 125 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 75. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 | 126 |
| Figura 76. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 127 |
| Figura 77. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 1,0 e 4.2 ppm... | 128 |
| Figura 78. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 129 |
| Figura 79. | Espectro de RMN ^{13}C da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, em CDCl_3 . Expansão entre 9,5 e 14,0 ppm..... | 130 |
| Figura 80. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 131 |
| Figura 81. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 17 e 46 ppm..... | 132 |
| Figura 82. | Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 100 e 160 ppm..... | 133 |
| Figura 83. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 | 134 |
| Figura 84. | Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 1,5 e 5,5 ppm..... | 135 |
| Figura 85. | ORTEP do composto 3d mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%..... | 137 |
| Figura 86. | ORTEP-3 ⁵ do composto 3d com os números de átomos correspondentes..... | 137 |
| Figura 87. | Diagrama cristalino do composto 3d em eixos b..... | 138 |
| Figura 88. | Diagrama cristalino do composto 3d em eixos c..... | 138 |
| Figura 89. | Diagrama cristalino do composto 3d em eixos a..... | 139 |

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Figura 90. | Diagrama do composto 3d mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio..... | 139 |
| Figura 91. | Diagrama do composto 3d mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio..... | 148 |
| Figura 92. | ORTEP do composto 4d , mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%..... | 148 |
| Figura 93. | ORTEP-3 ⁵ do composto 4d com os números de átomos correspondentes..... | 148 |
| Figura 94. | Diagrama cristalino do composto 4d em eixos b..... | 149 |
| Figura 95. | Diagrama cristalino do composto 4d em eixos c..... | 150 |
| Figura 96. | Diagrama cristalino do composto 4d em eixos a..... | 150 |
| Figura 97. | Diagrama do composto 4d mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio..... | 151 |
| Figura 98. | Diagrama do composto 4d mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio..... | 151 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|---|-----|
| Tabela 1. | Nomenclatura dos compostos sintetizados..... | 26 |
| Tabela 2. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 1a-d | 33 |
| Tabela 3. | Rendimentos, fórmulas moleculares e massas molares dos compostos 2a-c | 34 |
| Tabela 4. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 2a-c | 38 |
| Tabela 5. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 3d | 43 |
| Tabela 6. | Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 3d | 45 |
| Tabela 7. | Condições reacionais para a obtenção do composto 4b | 46 |
| Tabela 8. | Condições reacionais para a obtenção dos compostos..... | 47 |
| Tabela 9. | Estruturas dos produtos esperados e obtidos na ciclização das β -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de semicarbazida..... | 48 |
| Tabela 10. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 4b-d | 56 |
| Tabela 11. | Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 4d | 59 |
| Tabela 12. | Condições reacionais para a obtenção do composto 5b | 60 |
| Tabela 13. | Aspecto físico e rendimentos dos compostos 5b e 5c | 61 |
| Tabela 14. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 5b e 5c | 64 |
| Tabela 15. | Condições reacionais para a obtenção do composto 6d | 66 |
| Tabela 16. | Aspecto físico e rendimentos dos compostos 6b e 6d | 67 |
| Tabela 17. | Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 6b e 6d | 72 |
| Tabela 18. | Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 3d | 141 |

| | | |
|-------------------|--|-----|
| Tabela 19. | Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)..... | 142 |
| Tabela 20. | Comprimentos de ligação (Å) para o composto 3d | 143 |
| Tabela 21. | Ângulos de ligação [$^\circ$] para o composto 3d | 144 |
| Tabela 22. | As ligações de hidrogênio para o composto 3d (Å e $^\circ$)..... | 145 |
| Tabela 23. | Parâmetros de deslocamento anisotrópico..... | 145 |
| Tabela 24. | Coordenadas de hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$), para o composto 3d | 146 |
| Tabela 25. | Lista completa dos ângulos de torção [$^\circ$], para o composto 3d | 147 |
| Tabela 26. | Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto 4d | 152 |
| Tabela 27. | Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)..... | 153 |
| Tabela 28. | Comprimentos de ligação (Å) para o composto 4d | 154 |
| Tabela 29. | Lista completa dos ângulos de torção [$^\circ$], para o composto 4d | 155 |
| Tabela 30. | As ligações de hidrogênio para o composto 4d (Å e $^\circ$)..... | 156 |
| Tabela 31. | Parâmetros de deslocamento anisotrópico..... | 156 |
| Tabela 32. | Coordenadas de hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$), para o composto 4d | 156 |
| Tabela 33. | Lista completa dos ângulos de torção [$^\circ$], para o composto 4d | 157 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---------------------------|--|
| <i>p</i> -TsOH | Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| ETBO | 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona |
| TMPO | 1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona |
| ETPO | 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-4-fenilbut-3-en-2-ona |
| ETNO | 4-etóxi-1,1,1-trifluoro-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona |
| ETDO | 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhex-3-en-2-ona |
| [BMIM] [BF ₄] | 1-Butil-3-metilimidazólio tetrafluorborato |
| [BMIM] [PF ₆] | 1-Butil-3-metilimidazólio hexafluorofosfato |
| Py | Piridina |
| LI | Líquido iônico |
| Col. | Colaboradores |
| Equiv. | Equivalente |
| AcONa | Acetato de sódio |
| Ph | Fenila |
| min | Minuto |
| Me | Metila |
| Et | Etila |
| Pr | Propila |
| <i>i</i> -Pr | <i>iso</i> -propila |
| Bu | Butila |
| <i>t</i> -Bu | <i>terc</i> -butila |
| <i>n</i> -BuOH | <i>n</i> -Butanol |
| EtOH | Etanol |
| MeOH | Metanol |
| OMe | Metoxila |
| MW | Micro-ondas |
| Nü | Nucleófilo |
| p.f. | Ponto de Fusão |
| p.e. | Ponto de Ebulição |
| c/ ag. | Com agitação |
| RMN ¹ H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| RMN ¹³ C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 |
|))) | Ultrassom |
| t.a. | Temperatura Ambiente |

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| AGRADECIMENTOS | vii |
| RESUMO | viii |
| ABSTRACT | ix |
| LISTA DE FIGURAS | x |
| LISTA DE TABELAS | xvii |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS | xix |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 8 |
| 2.1. Síntese de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas | 8 |
| 2.2. Síntese de pirazóis..... | 13 |
| 2.3. Síntese de isoxazóis..... | 19 |
| 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 25 |
| 3.1. Apresentação dos compostos sintetizados | 25 |
| 3.1.1. Numeração dos compostos sintetizados..... | 25 |
| 3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados..... | 26 |
| 3.2. Preparação dos acetais | 29 |
| 3.2.1. Mecanismo para a obtenção dos acetais..... | 30 |
| 3.2.2. Identificação estrutural dos compostos 1a-d | 31 |
| 3.3. Reações de acilação dos acetais 2a-c com anidrido trifluoracético | 34 |
| 3.3.1. Identificação estrutural dos compostos 2a-c | 36 |
| 3.4. Reação de acilação do acetal (1d) com anidrido trifluoracético | 39 |

| | |
|--|----|
| 3.4.1. Identificação estrutural do composto 3d | 41 |
| 3.4.2. Dados de Difractometria de Raio-X em monocristal..... | 44 |
| 3.5. Síntese de pirazóis e de 4,5-diidropirazóis (4b-d) | 46 |
| 3.5.1. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4b-d | 49 |
| 3.5.2. Identificação estrutural dos compostos 4b-d | 50 |
| 3.5.3. Dados de Difractometria de Raio-X em monocristal..... | 57 |
| 3.6. Síntese de 4,5-diidro-1H-pirazóis a partir de tiosemicarbazida (5b e 5c) | 60 |
| 3.6.1. Identificação estrutural dos compostos 5b e 5c | 61 |
| 3.7. Síntese de 4,5-diidroisoxazóis (6b e 6d) | 65 |
| 3.7.1. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 6b e 6d | 67 |
| 3.7.2. Identificação estrutural dos compostos 6b e 6d | 69 |
| 4. CONCLUSÕES | 74 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL | 77 |
| 5.1. Equipamentos | 78 |
| 5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear..... | 78 |
| 5.1.2. Ponto de Fusão..... | 78 |
| 5.1.3. Difractômetro de raios-X..... | 78 |
| 5.2. Reagentes e Solventes utilizados | 79 |
| 5.3. Técnicas de Síntese | 80 |
| 5.3.1. Procedimento para a síntese dos acetais (1a e 1d)..... | 80 |
| 5.3.2. Procedimento para a síntese do composto (1b)..... | 80 |
| 5.3.3. Procedimento para a síntese do composto (1c)..... | 80 |
| 5.3.4. Procedimento para a síntese do composto (2a)..... | 81 |

| | |
|---|----|
| 5.3.5. Procedimento para a síntese do composto (2b) | 81 |
| 5.3.6. Procedimento para a síntese do composto (2c) | 82 |
| 5.3.7. Procedimento para a síntese do composto (3d) | 82 |
| 5.3.8. Procedimento geral para a síntese dos pirazóis com a semicarbazida (4b-d) | 83 |
| 5.3.9. Procedimento geral para a síntese 4,5-diidropirazóis com a tiosemicarbazida (5b e 5c) | 83 |
| 5.3.10. Procedimento geral para a síntese dos 4,5-diidroisoxazóis (6b e 6d) | 83 |
| 6. BIBLIOGRAFIA | 85 |

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A síntese de compostos heterocíclicos vêm sendo amplamente explorada pelos químicos orgânicos sintéticos, despertando grande interesse, pois os heterociclos compõem moléculas naturais e sintéticas que possuem as mais variadas aplicações.^{1,2} Por exemplo, os heterociclos encontrados em aminoácidos essenciais aos humanos, como a histidina, a prolina e o triptofano (**Figura 1**) e nas bases nitrogenadas purínicas e pirimidínicas, constituintes do DNA e do RNA das células.³ (**Figura 2**)

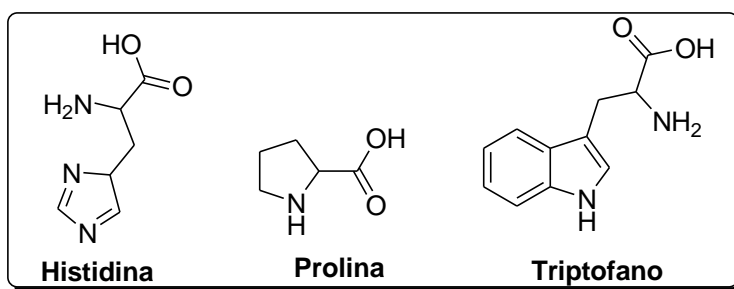


Figura 1. Estruturas heterocíclicas de alguns aminoácidos essenciais.

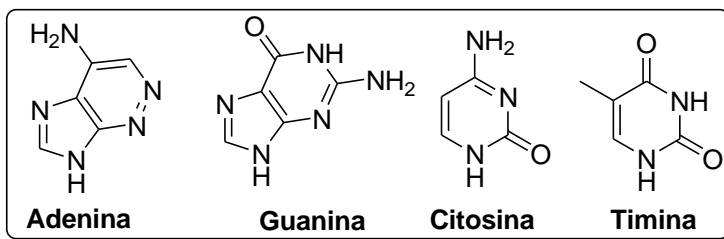


Figura 2. Bases purínicas e pirimidínicas.

Paralelamente, a introdução de halogênios em moléculas orgânicas têm sido uma das estratégia sintética bem explorada, pois a presença destes elementos confere à molécula propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas diferenciadas e de interesse para aplicações tecnológicas. Por exemplo, compostos que contenham o átomo de flúor em sua estrutura apresentam boa lipofilicidade, que permite uma maior e mais fácil absorção ocasionando assim, uma maior permeabilidade celular, possuindo grande aplicabilidade na química medicinal.⁴

Por outro lado, o grupo trifluormetil, devido à sua propriedade estereoeletrônica única, é um dos mais importantes substituintes na Química Orgânica. Devido à proximidade entre os raios de Van-Der-Waals do $\text{CF}_3 = 1,35 \text{ \AA}$ e do $\text{CH}_3 = 1,29 \text{ \AA}$, um composto contendo um substituinte trifluormetila é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas. Além disso, a alta eletronegatividade do grupo CF_3 resulta em uma diferença considerável na distribuição de densidade eletrônica e significantes mudanças na reatividade da molécula, pois estudos demonstram que o átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto à eletronegatividade. Este substituinte também afeta a reatividade de grupos funcionais devido ao seu efeito retirador de elétrons.⁵ Sendo assim, um dos principais motivos que tornam as β -alcoxivinil trialometil cetonas precursores estratégicos para a síntese de heterociclos, está na possibilidade de obtenção de compostos trialometil substituídos de modo regioseletivo.

Compostos heterocíclicos, tais como os pirazóis e seus derivados, são subestruturas fundamentais com importantes propriedades farmacológicas e atividades biológicas, tais como herbicidas, anti-inflamatórias, antimicrobianas, anti-hipertensivas, antineoplásicas, antituberculose, anti-HIV, antidepressiva e anticonvulsivante.^{6,7,8,9} Por exemplo, 1-tiocarbamoil-2-pirazolinas derivadas de chalconas têm demonstrado ser inibidoras seletivas da colinesterase¹⁰ e da monoamina oxidase^{10,11,12} tendo, portanto, características promissoras para o tratamento de doenças como o Parkinson e Alzheimer. Os pirazóis estão também presentes nas estruturas de princípios ativos farmacêuticos, tais como *Rimonabant*¹³ e *Celecoxib*.¹⁴ O Celecoxib é um anti-inflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2),¹⁵ que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Por se tratar de inibição específica, ao contrário da maioria dos demais anti-inflamatórios, têm mínimo impacto sobre estômago, rins e intestino. Outros compostos importantes que possuem em sua estrutura o anel pirazolínico são o Fipronil, que pertence a uma segunda geração de inseticidas (carrapaticidas) *N*-fenilpirazóis¹⁶ e o Citrato de Sildanafil (Viagra®), usado contra a disfunção erétil (**Figura 3**).

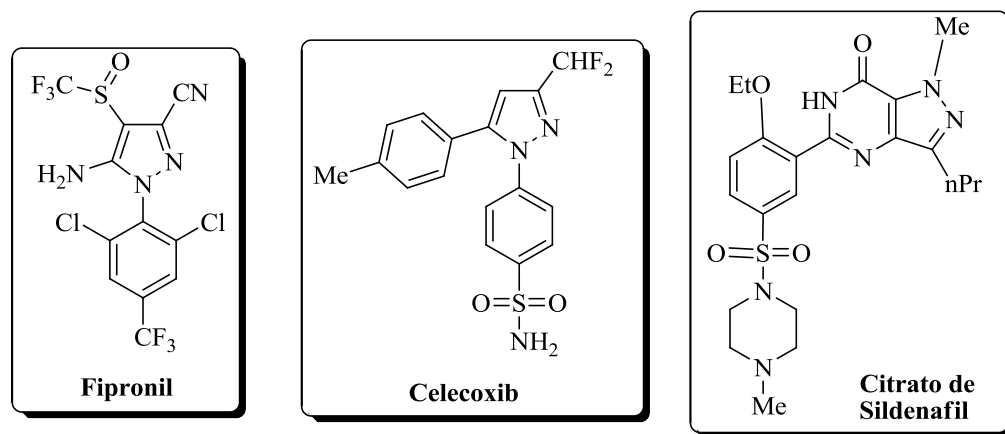


Figura 3. Exemplos de pirazóis e derivados com atividades biológicas.

Além disso, a presença do heterociclo tiofeno em uma molécula pode ser de interesse devido suas características físico-químicas e potencial biológico. Segundo Katritzky, a atividade clínica mais importante de drogas contendo unidades de tiofeno são os anti-histamínicos, tais como o metapirileno e o metafenileno (**Figura 4**). Eles atuam como inibidores da liberação ou ação da histamina, a qual é responsável por respostas alérgicas na pele, nariz e olhos, além de causar vasodilatação e edemas. Esta atividade clínica foi um sucesso para a época, uma vez que imediatamente após a segunda guerra mundial, os tiofenos e seus análogos foram novamente disponibilizados comercialmente, levando a uma explosão de pesquisas biológicas com esta classe de compostos.¹⁷

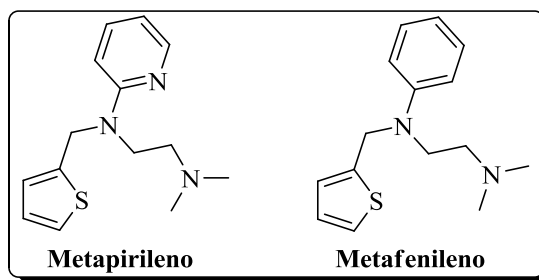


Figura 4. Anti-histamínicos derivados do tiofeno.

Isoxazóis e seus derivados não-aromáticos são altamente úteis em diversos campos, e em particular, nos campos da agricultura e medicina. Farmacologicamente, isoxazóis úteis incluem bactericidas, penicilinas semi-sintéticas, cefalosporinas semi-sintéticas, esteróides anabólicos, anti-inflamatórios, antibióticos usados no tratamento

de esquizofrenia, entre outros (**Figura 5**). Mais recentemente, substâncias contendo esse heterociclo apresentaram efeito inibitório da transglutaminase humana, demonstrando assim a sua importância como protótipos para o tratamento das doenças de Huntington, Alzheimer e de Parkinson.¹⁸

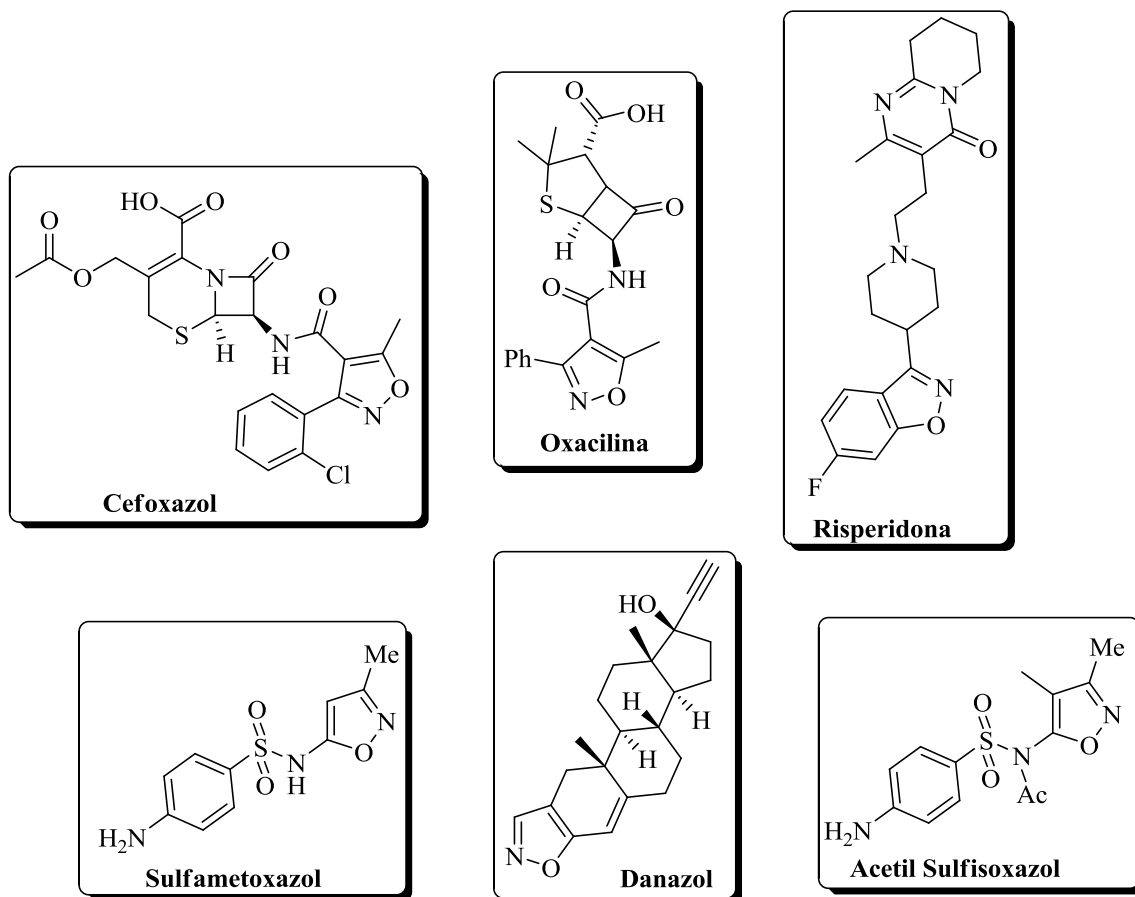


Figura 5. Estruturas de alguns isoxazóis utilizados na farmacologia.

Na agricultura, 3-hidroxi-5-metilisoxazol e seus derivados têm ação fungicida e promovem crescimento e efeitos regulatórios de plantas, principalmente no arroz. O composto 4-hidroxiisoxazol é um inibidor de germinação de sementes (**Figura 6**).

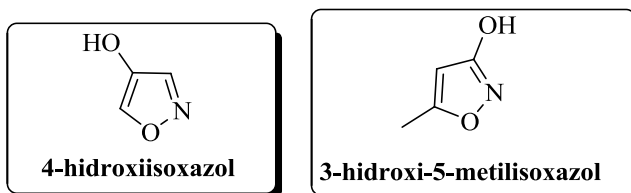
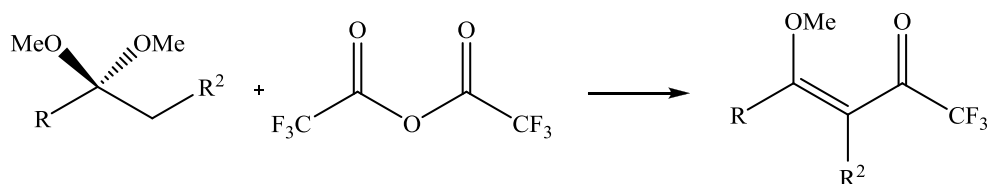


Figura 6. Estruturas de alguns isoxazóis utilizados na agricultura.

Portanto, dada a importância das classes de heterociclos supracitados e a importância do desenvolvimento de novos precursores de heterociclos trifluormetilados, este trabalho tem por objetivos:

- (1) Estudar as reações de acilação de acetais derivados das cetonas 5-bromo-2-acetiltiofeno, 2-propioniltiofeno, ácido 4-fenil-4-oxobutanóico e 6-metilhept-5-en-2-ona (Esquema 1);

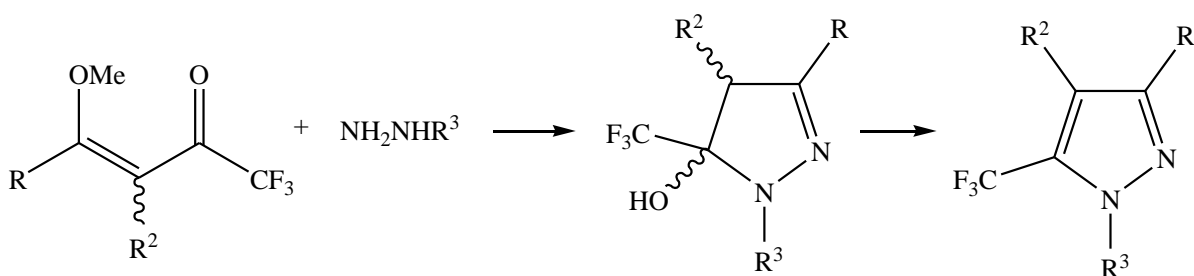


- a R = 5-bromotien-2-il, R² = H
 b R = tien-2-il, R² = Me
 c R = Ph, R² = CH₂CO₂H
 d R = (CH₂)₂CH=C(Me)₂, R² = H

- a R = 5-bromotien-2-il, R² = H
 b R = tien-2-il, R² = Me
 c R = Ph, R² = CH₂CO₂Me
 d R = (CH₂)₂CH=C(Me)₂, R² = H

Esquema 1

- (2) Estudar as reações de ciclocondensação dos 1,3-dieletrófilos obtidos anteriormente com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 2);

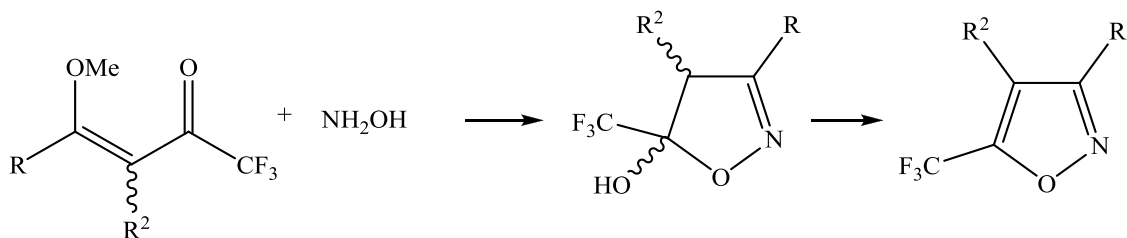


- a R = 5-bromotien-2-il, R² = H
 b R = tien-2-il, R² = Me
 c R = Ph, R² = CH₂CO₂Me
 d R = (CH₂)₂CH=C(Me)₂, R² = H



Esquema 2

(3) Estudar as reações de ciclocondensação dos 1,3-dieletrófilos obtidos anteriormente com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 3).



- a R = 5-bromotien-2-il, R² = H
- b R = tien-2-il, R² = Me
- c R = Ph, R² = CH₂CO₂Me
- d R = (CH₂)₂CH=C(Me)₂, R² = H

Esquema 3

(4) Atribuição da estrutura molecular dos compostos sintetizados através dos dados de Ressonância Magnética Nuclear ¹H e ¹³C e Difração de Raios X em monocristal.

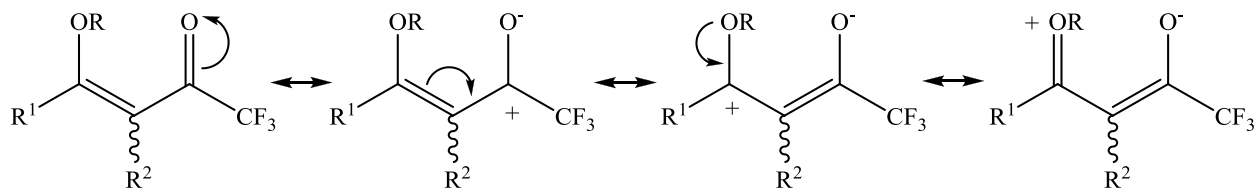
Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas especificamente ao trabalho desenvolvido nesta dissertação, a fim de localizá-lo no contexto geral da síntese orgânica. Inicialmente, será apresentada uma breve revisão sobre a síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas. Posteriormente, serão enfatizadas rotas sintéticas de 4,5-diidropirazóis, pirazóis e isoxazóis.

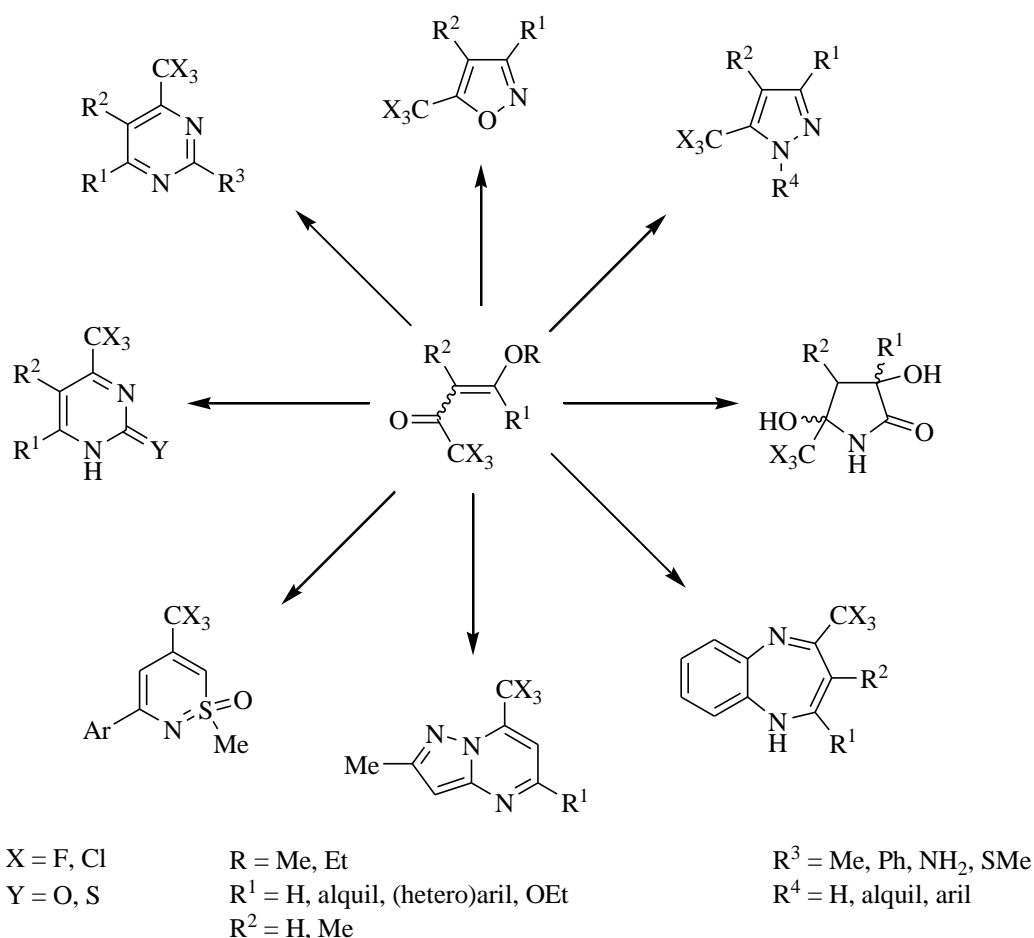
2.1. Síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas

As β -alcoxivinil trialometil cetonas (entre elas as 1,1,1-trifluoro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas) são espécies 1,3-dieletrófilicas que possuem sítios reativos de carbono bastante distintos. Elas constituem um sistema α,β -insaturado polarizado *push-pull*, onde o grupo alcóxido joga elétrons em direção ao carbono carbonílico, sendo o carbono- α um sítio nucleofílico nesta molécula. (**Figura 7**).¹⁹ A diferença de reatividade entre os carbonos eletrofílicos tem conduzido, muitas vezes, a reações regioseletivas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos, formando assim diversos tipos de heterociclos de cinco, seis e sete membros, como por exemplo, pirazóis, pirimidinas, isoxazóis e benzodiazepinos entre outros heterociclos trialometil substituídos (Esquema 4).²⁰



R = alquil, R¹ = H, alquil, aril, hetaril, R² = H, alquil

Figura 7. Estrutura geral de 1,1,1-trifluoro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.



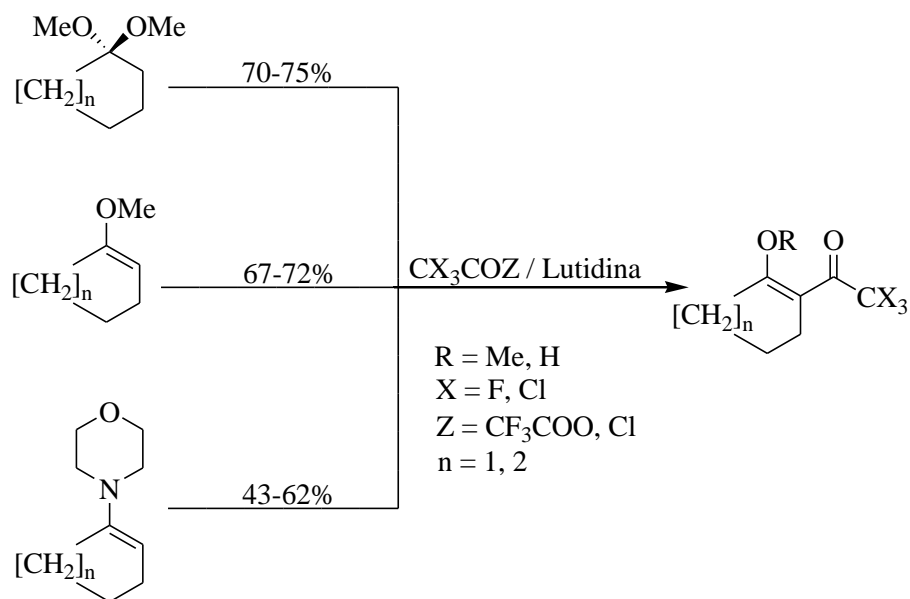
Esquema 4

As β -alcoxivinil trialometil cetonas são obtidas através de reação de acilação de enoléteres com cloretos e anidridos de ácidos carboxílicos peralo-substituídos. Os primeiros resultados das reações de acilação de enoléteres foram publicados por Effenberger²¹ e colaboradores e por Hojo e colaboradores durante a década de 1980.²²

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria há mais de duas décadas têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres usando acilantes halogenados. Assim, as reações de acilação de enoléteres foram otimizados para preparação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com alto grau de pureza e quantidades molares.

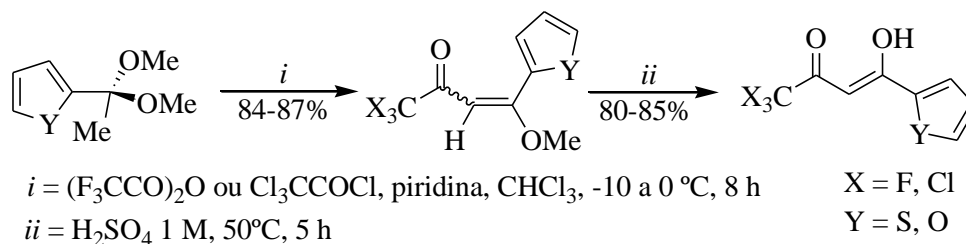
Wohl, em 1974, reportou a síntese de enoléteres derivados de cetonas cíclicas a partir da reação com trialquil ortoformatos, a metodologia envolve a formação de acetais catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH).²³ Os enoléteres foram obtidos a partir da eliminação e destilação do respectivo álcool.

Em 1994, Martins e col. realizaram um estudo comparativo das reações de haloacetilação entre enoléteres, cetais e enaminas derivados da ciclopentanona e ciclohexanona com cloreto de tricloroacetila e com anidrido trifluoroacético, visando demonstrar qual rota e/ou substrato é mais adequado em cada tipo de reação. Os produtos obtidos nestas reações foram as β -alcoxivinil trialometil cetonas (2-trifluoroacetil-1-metoxicicloalquenos) e as respectivas 2-acil-cicloalcanonas dependendo do halogênio do agente acilante (Esquema 5).²⁴



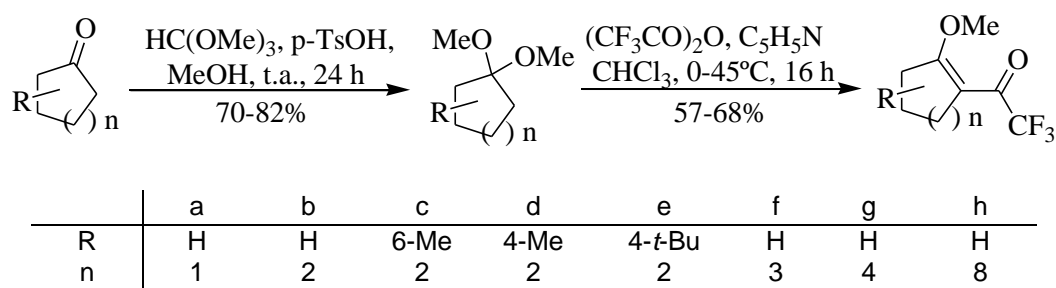
Esquema 5

Flores e col., em 2002, sintetizaram novas 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-heteroaril-3-buten-2-ona e as respectivas 4,4,4-trialo-1-heteroarilbutan-1,3-dionas a partir de trialoacetilação dos dimetóxi acetais derivados de 2-acetiltofeno e 2-acetilfurano em bons rendimentos (Esquema 6).²⁵



Esquema 6

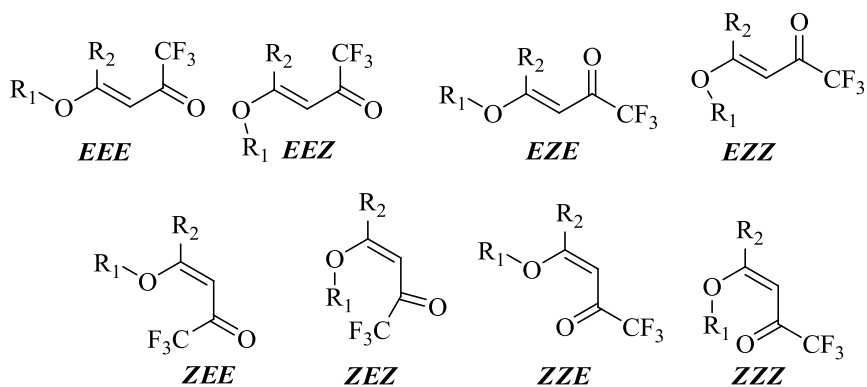
Bonacorso e col., em 2005, sintetizaram cinco β -alcoxivinil trialometil cetonas, 2-trifluoroacetil-1-metoxicicloalquenos a partir de trifluoroacetilação de dimetoxi acetais derivados da ciclopentanona e cicloexanonas substituídas e três novas β -alcoxivinil trialometil cetonas a partir de trifluoroacetilação dos dimetóxi acetais derivados das cicloheptanona, ciclo-octanona e ciclododecanona, com 57-68% de rendimento. As estruturas moleculares dos produtos foram confirmados por RMN de ^1H e ^{13}C , além disso foi realizada a análise conformacional das moléculas sintetizadas através de cálculos semi-empíricos de minimização de energia utilizando o modelo *Austin 1* (AM1) (Esquema 7).²⁶



Esquema 7

Em 2007, Vdovenko e col., investigaram a estrutura espacial de seis β -alcoxivinil trialometil cetonas através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H , ^{19}F e de infravermelho juntamente com cálculos teóricos de orbitais moleculares, realizados pelo método semi-empírico *Austin 1* (AM1). Os espectros de RMN revelaram que as enonas 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (ETBO) e 1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona (TMPO) são exclusivamente isômeros geométricos *E*, enquanto que em 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-4-fenilbut-3-en-2-ona (ETPO), 4-etóxi-1,1,1-trifluoro-4-(4-nitrofenil)but-3-en-2-ona (ETNO) e especialmente no 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-5,5-dimetilhex-3-en-2-ona (ETDO) são exclusivamente isômeros geométricos *ZZZ*. Entretanto, demonstrando também certa dependência da natureza dos solventes em que foram obtidos os dados de RMN. Os espectros de IV revelaram que, com exceção do composto ETDO, nos demais exemplos estudados predomina o conformero *EZZ*. Foi observado que substituintes volumosos, como fenila ou *terc*-butila na posição- β , favorecem uma constante de equilíbrio tendendo a 1, entre os conformêros *EZZ* e *ZZZ*, enquanto os

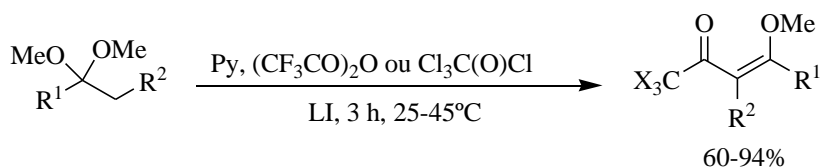
substituintes hidrogênio e metil favorecem o estabelecimento de equilíbrios entre os confôrmeros *EZZ* e *ZEE* ou *EZE* (Esquema 8).²⁷



R₁ = C₂H₅, R₂ = H (**ETBO**);
 R₁ = R₂ = CH₃ (**TMPO**);
 R₁ = C₂H₅, R₂ = C₆H₅ (**ETPO**);
 R₁ = C₂H₅, R₂ = 4-O₂NC₆H₄ (**ETNO**);
 R₁ = C₂H₅, R₂ = C(CH₃)₃ (**ETDO**).

Esquema 8

Em 2009, Frizzo e col., sintetizaram quatorze β-alcoxivinil trialometil cetonas, em reações de acilação de acetais com cloreto de tricloroacetila e/ou anidrido trifluoroacético, piridina, usando líquido iônico (LI) ([BMIM] [BF₄] ou [BMIM] [PF₆]), na proporção de 5:10:10:10 (mmol) (acetal:acilante:Py:LI). O tempo reacional, os rendimentos e recuperação dos líquidos iônicos foram às vantagens encontradas em comparação ao método convencional (Esquema 9).²⁸



R¹ = Me, Bu, *i*-Bu, tien-2-il, Ph, -(CH₂)₄-
 R₂ = H, X = F, Cl

Esquema 9

2.2. Síntese de Pirazóis

1*H*-Pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel (**Figura 8**). De maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam reatividade química bastante explorada.²⁹

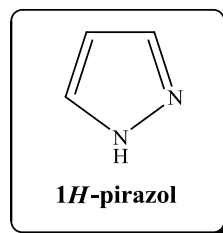


Figura 8. Estrutura base do pirazol.

Os compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis são derivados não aromáticos do pirazol que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-pirazolinas ou Δ^2 -pirazolinas (**Figura 9**).³⁰

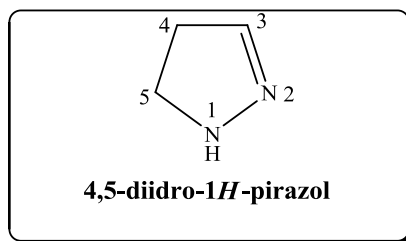


Figura 9. Estrutura do 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

Vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de derivados pirazolínicos. Os métodos mais utilizados envolvem reações de ciclocondensação entre blocos dieletrófilicos e blocos dinucleófilicos em um processo [3 + 2], onde uma espécie 1,3-dieletrófila (o bloco CCC) reage com uma hidrazina (o bloco NN).³⁰

A ciclocondensação entre β -dicetonas e hidrazinas substituídas por grupos fortemente retiradores de elétrons permite o isolamento dos 5(3)-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Segundo Singh e col. a presença destes grupos nas posições 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação de água e a conseqüente aromatização do anel pirazolínico.

Desta forma, os autores sugerem que a reação de desidratação de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um complexo ativado similar ao de uma reação de eliminação de segunda ordem, E2 (*E1-like*) (**Figura 10**).³¹

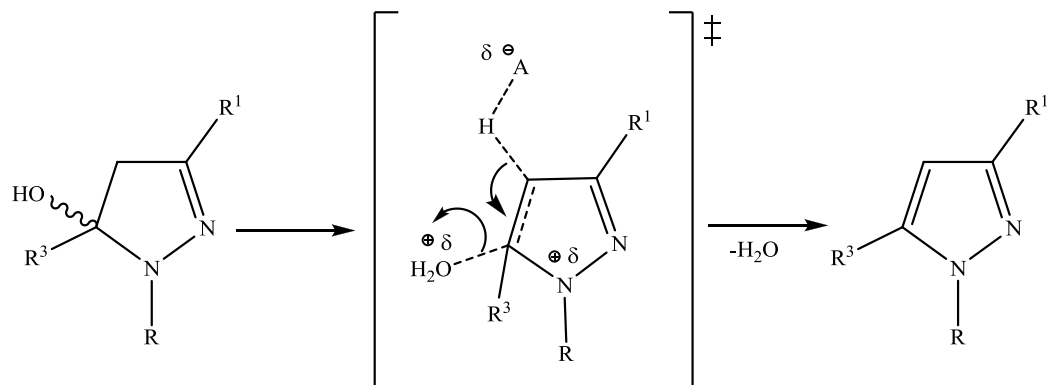


Figura 10. Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidro-1*H*-pirazol E2 (*E1-like*).

O uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilados e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioseletiva. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 11**).

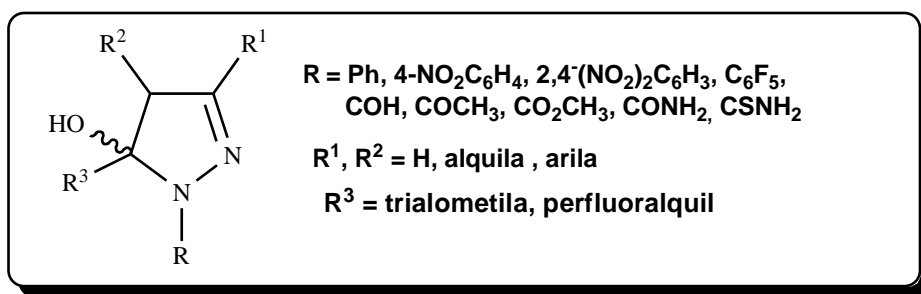


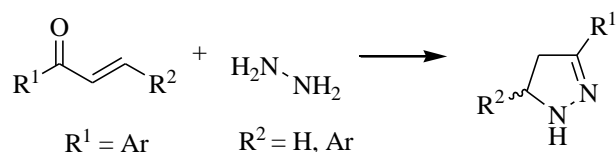
Figura 11. Estrutura de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

Bonacorso e col., também comprovam que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição 1 do anel dificulta a desidratação de 2-pirazolinias aos pirazóis correspondentes, devido ao efeito de grupos retiradores de elétrons que estabilizam o intermediário formado, o qual possui uma carga parcial positiva.³²

Devido à grande importância e aplicabilidade dos derivados pirazolínicos, sua síntese e reatividade são objetos de estudos constantes, o que gera um grande número

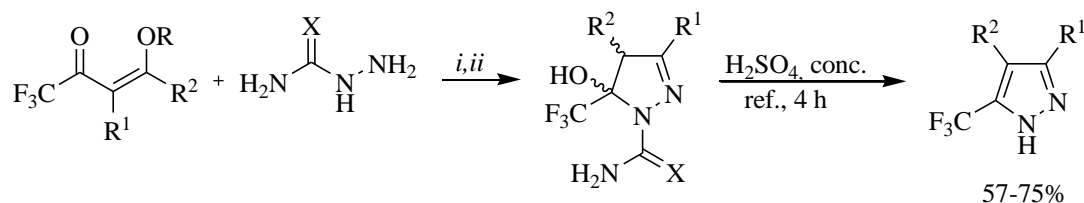
de trabalhos que podem ser encontrados na literatura. Por isso, esta revisão abordará somente rotas sintéticas de 4,5-diidropirazóis e pirazóis, que envolvem reações de ciclocondensação [3 + 2], ou seja, reações de 1,3-diaril-2-propen-1-onas [CCC], com 1,2-dinucleófilos [NN], provenientes dos derivados de hidrazinas, aminoguanidina, semicarbazida e tiosemicarbazida, proporcionando, desta maneira, uma revisão direcionada ao estudo desenvolvido nesta dissertação.

Em 1887 foi publicado por Fischer e Knövenagel o primeiro exemplo para formação de um anel pirazolínico, um 4,5-diidro-1*H*-pirazol a partir da reação de uma cetona α,β -insaturada com hidrazina.³³ A partir desse estudo pioneiro, as reações de cetonas α,β -insaturadas com hidrazinas tornou-se um dos procedimentos mais utilizados para a síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (Esquema 10).³⁴



Esquema 10

Em 1998, Bonacorso e col, prepararam uma série de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis em bons rendimentos empregando (tio)semicarbazidas como derivados da hidrazina frente as 4-alcoviviniltrifluormetil cetonas. Alguns dos 4,5-diidro-1-tiocarboxiamido-1*H*-pirazóis foram desidratados, em meio ácido, ocasionando a eliminação do grupo tiocarboxiamida (Esquema 11).³⁵



i = MeOH, t.a., 55°C, 20-24 h (67-96%)

ii = MeOH/H₂O, Py, MW (100 W), 70°C, 4 min (82-96%)

R¹ = H, Me

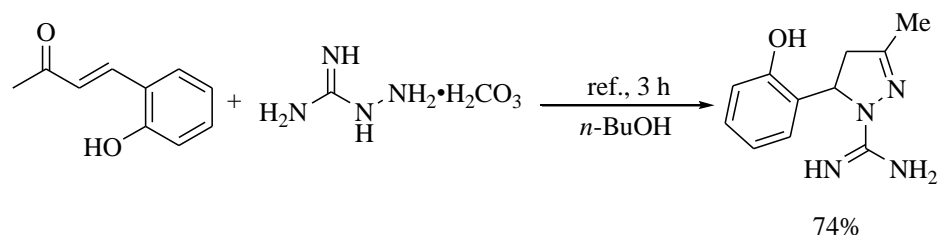
R² = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *t*-Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, fur-2-il, tien-2-il

R³ = H, Me, Et

X = O, S

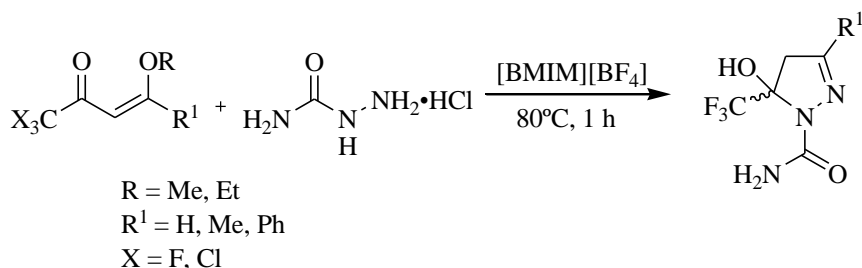
Esquema 11

Svetlík e Sallai, em 2002, obtiveram 1-carboxamidino-4,5-diidro-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-1*H*-pirazol após reação de 4-(2-hidroxifenil)but-3-en-2-ona com bicarbonato de aminoguanidina por 3 horas sob refluxo em *n*-butanol, com 74% de rendimento (Esquema 12).³⁶



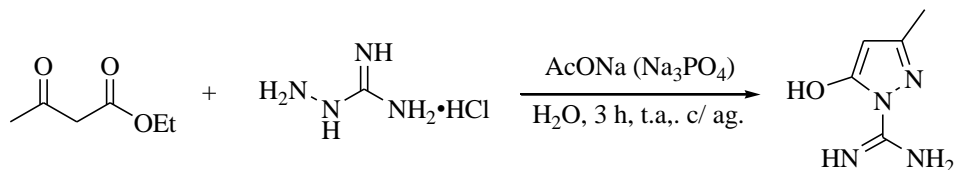
Esquema 12

Em 2003, Vriezema e col., sintetizaram pela primeira vez uma série de 4,5-diidropirazóis usando líquidos iônicos (LI), a partir da reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de aminoguanidina durante 1 h. O líquido iônico foi utilizado em uma proporção de 1:1 (reagente / LI). Os autores obtiveram melhores rendimentos em um curto tempo reacional e ainda recuperaram o líquido iônico utilizado no término do período reacional (Esquema 13).³⁷



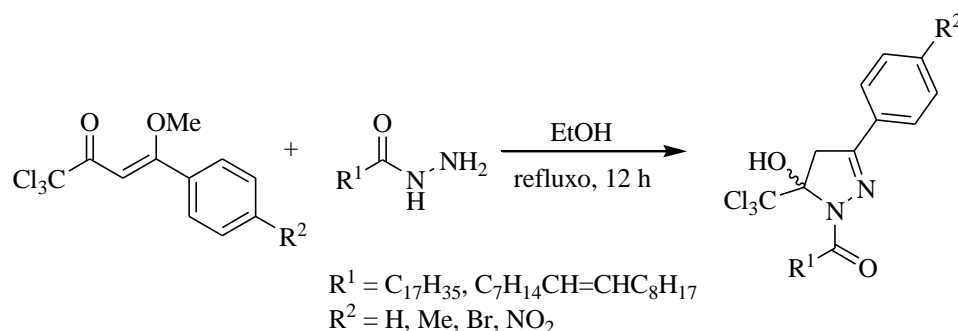
Esquema 13

Erkin e Krutkov, em 2009, sintetizaram 5-hidroxi-1-carboxamidino-3-metilpirazol através da condensação de cloridrato de aminoguanidina e acetoacetato de etila com acetato de sódio (Esquema 14), obtendo rendimento moderado de 34%.³⁸



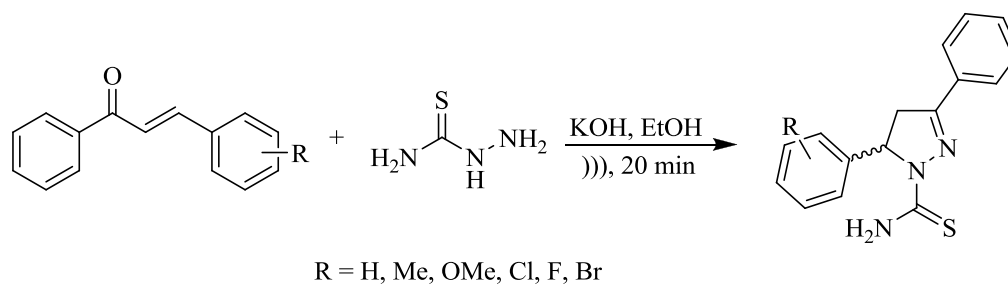
Esquema 14

Em 2009, Beck e col. obtiveram 4,5-diidro-1*H*-pirazóis através de uma reação de ciclocondensação do tipo [3+2], entre hidrazidas derivadas de ácidos graxos naturais (palmítico, esteárico e oleico) (bloco NN) e os substratos dieletrofílicos 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-buten-2-onas (bloco CCC) (Esquema 15). As reações de ciclocondensação ocorreram em refluxo de etanol durante 12 h, levando a obtenção dos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos. Os produtos obtidos são substâncias graxas que fazem elo entre a oleoquímica e a química de heterociclos.³⁹



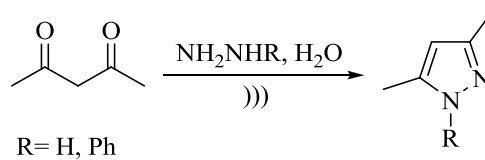
Esquema 15

Em 2009, Pereira e col. sintetizaram uma série de 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-4,5-diidro-1*H*-pirazóis via ultrassom (Esquema 16). Em apenas 20 min de reação obtiveram-se melhores rendimentos quando comparados com aqueles obtidos por métodos convencionais de reação envolvendo refluxo.⁴⁰



Esquema 16

Silva e col., em 2009, desenvolveram uma técnica eficiente utilizando água como solvente na preparação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol pela reação de 2,4-pentanediona com hidrazina sob irradiação de ultrassom (Esquema 17). Obtiveram rendimento do produto de 80% em condições normais (12 horas), já sob a influência de ultrassom o rendimento foi de 99% em apenas 10 min de reação.⁴¹



Esquema 17

2.3. Síntese de Isoxazóis

Isoxazóis, pertencentes à classe dos azóis, são compostos aromáticos de cinco membros que contém dois heteroátomos ligados entre si, sendo um oxigênio, o qual recebe numeração 1, e um nitrogênio na posição 2 (**Figura 12**).³⁰

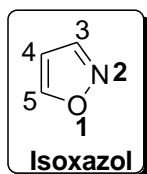


Figura 12. Estrutura base do isoxazol.

Os compostos 4,5-diidroisoxazóis são derivados não aromáticos do isoxazol, que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-isoxazolininas ou Δ^2 -isoxazolininas (**Figura 13**).³⁰

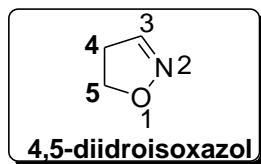
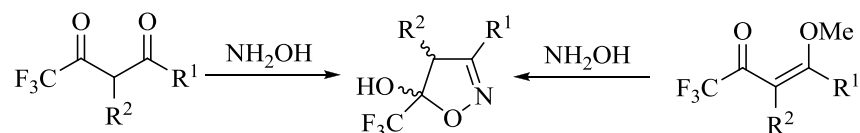


Figura 13. Estrutura do 4,5-diidroisoxazol.

O heterociclo isoxazol sem qualquer substituição é um líquido incolor, de odor semelhante ao da piridina, possui ponto de ebulição de 94,8°C e é solúvel em seis partes de água e forma azeótropo com ponto de ebulição em 88,5°C. Isoxazóis líquido tem maior ponto de ebulição que oxazóis equivalentes.³⁰

Há dois métodos de síntese de isoxazóis mais utilizados. Um dos métodos em questão é a reação entre dicetona ou cetona α,β -insaturada com hidroxilamina, chamado [3 + 2], por exemplo, o bloco [CCC + NO]. O outro se refere à reação de cicloadição 1,3-dipolar entre N-óxido de nitrilas e alcenos ou alcinos, o bloco [CNO + CC]. No entanto, a utilização de materiais de partida não simétricos do tipo (CCC ou CC), não garante o controle regioquímico da reação, os quais dependem do efeito estrutural desses precursores, da estabilidade do anel formado e/ou das condições reacionais.⁴² A principal rota para a síntese de 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis é do tipo

[CCC + NO], a partir da ciclocondensação de β -dicetonas ou β -alcoxivinil cetonas com hidroxilamina.⁴³ A utilização de β -dicetonas ou β -alcoxivinil cetonas, ambas substituídas com o grupo trifluorometil em posição α a carbonila, reagindo com hidroxilamina fornecem 5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidroisoxazóis (Esquema 18).



Esquema 18

Os 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis, assim como os 5-hidróxi-4,5-diidropirazóis, também são compostos que normalmente não são isolados devido a sua instabilidade sendo prontamente desidratados fornecendo o isoxazol aromático. Entretanto quando grupos fortemente retiradores de elétrons, como grupo trialometil, estão presentes na posição cinco do anel 2-isoxazolina estes acabam se tornando produtos estáveis e sendo isolados. A reação de desidratação dos 5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis em meio ácido, semelhante à desidratação de anéis 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, ocorre como uma reação de eliminação de segunda ordem E2 (E1-like) onde a estabilidade do complexo ativado conta com a participação dos elétrons do átomo de oxigênio vizinho presente no anel isoxazol e o efeito doador de elétrons do grupo R^3 ligado ao C-5 do isoxazol (**Figura 14**).^{42,44}

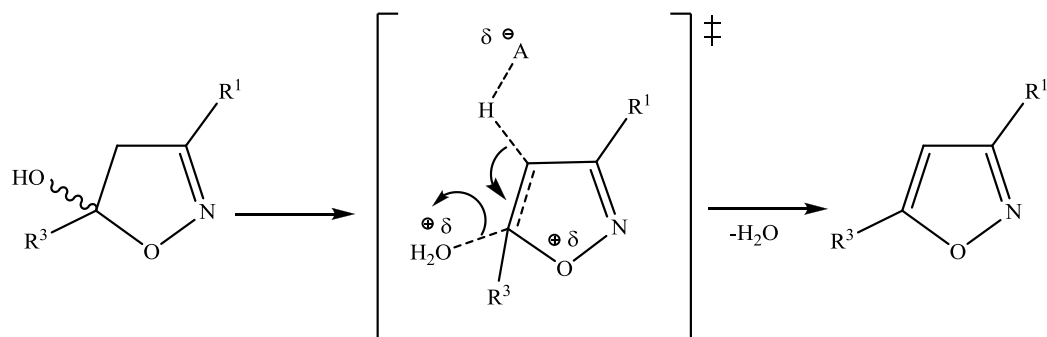
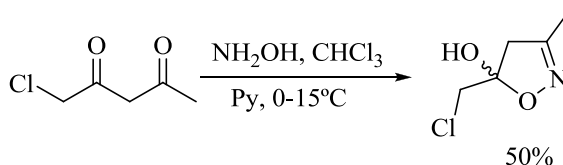


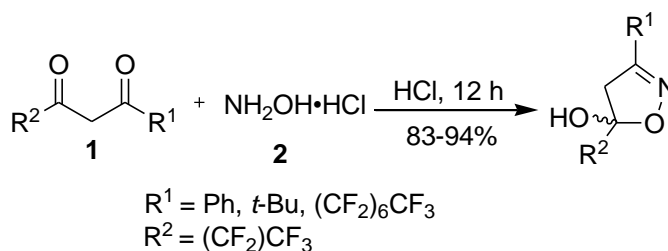
Figura 14. Provável estrutura do complexo ativado na reação de desidratação de 4,5-diidroisoxazóis E2 (E1-like).

Escale e col., em 1974, relataram o primeiro 5-clorometil-5-hidroxi-3-metil-4,5-diidroisoxazol na literatura. O composto foi obtido em rendimentos consideráveis. Para evitar a desidratação do isoxazol, o composto foi preparado em meio básico em baixas temperaturas (Esquema 19).⁴⁵



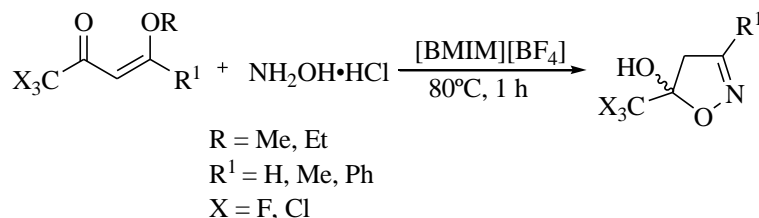
Esquema 19

Em 1975, Massyn e col., sintetizaram compostos polifluoroalquílicos, utilizando um equivalente de β -dicetona e dois equivalentes de cloridrato de hidroxilamina, em meio ácido, obtendo ótimos rendimentos (Esquema 20).⁴⁶



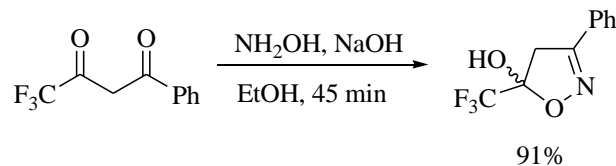
Esquema 20

Neste mesmo ano, Fisher e col., sintetizaram pela primeira vez uma série de 4,5-diidroisoxazóis usando LI a partir da reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de hidroxilamina durante 1 h. O líquido iônico foi utilizado em uma proporção de 1:1 (reagente / LI), (Esquema 21). Os autores obtiveram melhores rendimentos em um curto tempo reacional em comparação ao método convencional e ainda recuperaram o líquido iônico utilizado, no final da reação.⁴⁷



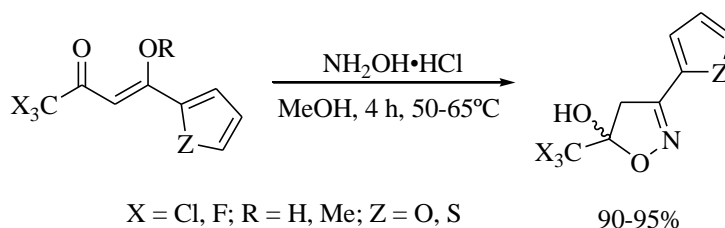
Esquema 21

Félix e col., em 1995 sintetizaram 3-fenila-5-trifluorometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol, reagindo a β -dicetona e hidroxilamina na proporção de 1:1, utilizando o etanol como solvente em meio básico (Esquema 22).⁴⁸



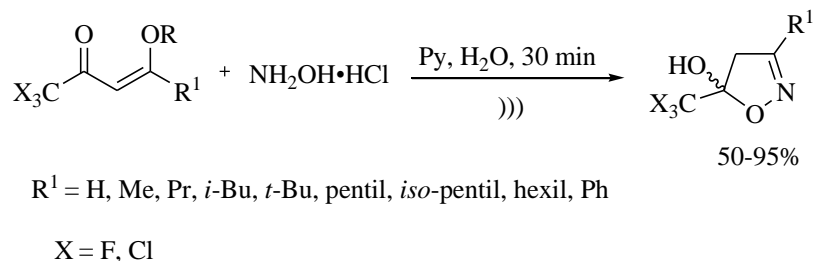
Esquema 22

Em 2005, Flores e col., sintetizaram novos tien-2-il-diidroisoxazóis e fur-2-il-diidroisoxazóis a partir de 4,4,4-trialo-1-[2-heteroaril]butan-1,3-dionas e cloridrato de hidroxilamina, utilizando metanol com solvente, obtendo ótimos rendimentos em apenas quatro horas de reação (Esquema 23).⁴⁹



Esquema 23

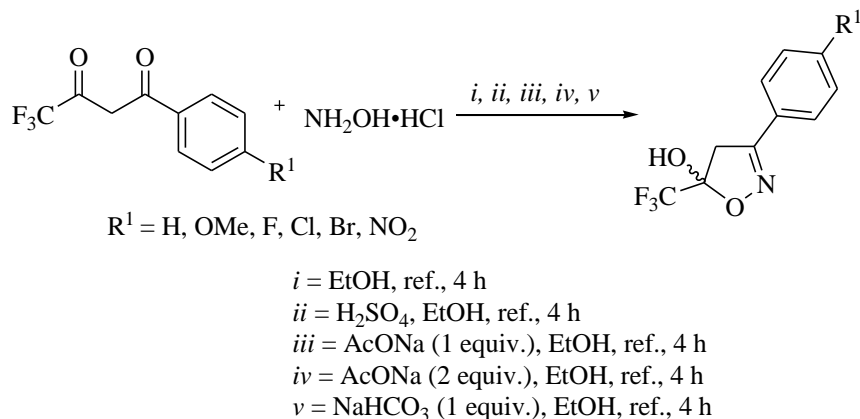
Martins e col., em 2006, investigaram métodos alternativos para a preparação de 4,5-diidroisoxazóis, utilizando irradiação ultrassônica em meio aquoso (Esquema 24). Quando comparados com o método convencional, o método sonoquímico ofereceu várias vantagens, tais como: (i) menos subprodutos e (ii) rendimentos mais elevados.⁵⁰



Esquema 24

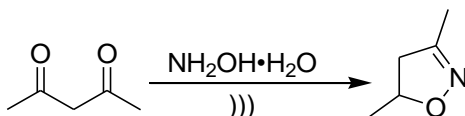
Neste mesmo ano, Kumar e col. mostraram as reações de β -dicetonas com cloridrato de hidroxilamina realizadas em diferentes níveis de pH, usando etanol como solvente, sob refluxo, na presença de ácido sulfúrico (pH = 0,3), acetato de sódio (1 e 2 mol equiv., pH = 6,7 e 8,1, respectivamente) e de bicarbonato de sódio (pH = 6,9).

Independentemente do pH do meio, os produtos foram identificados como 3-aryl-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidroisoxazóis (Esquema 25). Assim, observou-se que o pH não alterou a regioquímica da reação.⁵¹



Esquema 25

Silva e col., em 2009, desenvolveram uma técnica eficiente utilizando água como solvente na preparação de 4,5-diidroisoxazol, pela reação de 2,4-pentanodiona com hidroxilamina sob irradiação de ultrassom (Esquema 26). Obtiveram rendimento do produto de 60% em condições normais (12 horas), já sob a influência de ultrassom o rendimento foi de 70% em apenas 10 min de reação.⁴¹



Esquema 26

Apresentação e Discussão dos Resultados

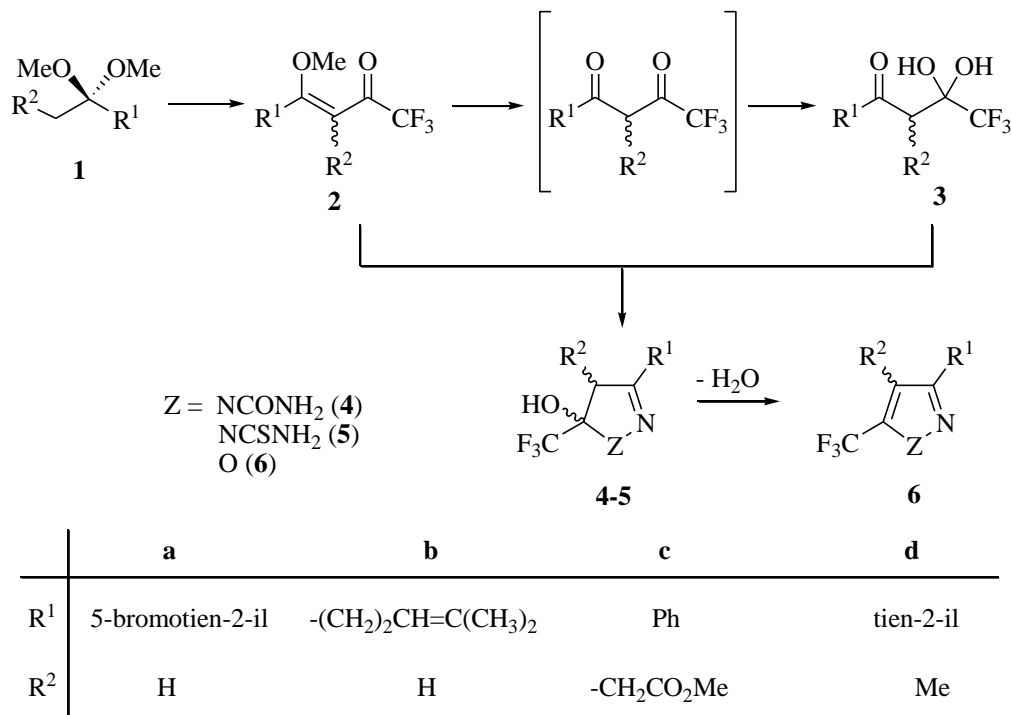
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

3.1.1 Numeração dos compostos

O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação está representado no Esquema 27.



Esquema 27

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e está descrita na **Tabela 1** assim como a numeração adotada ao longo da dissertação.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados.

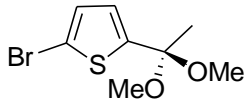
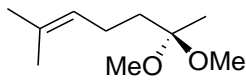
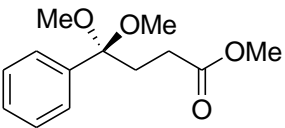
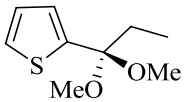
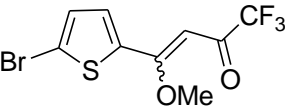
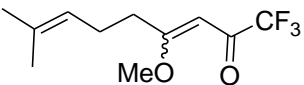
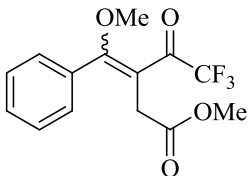
| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|---|-----------|--|
|  | 1a | 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno |
|  | 1b | 6,6-dimetoxi-2-metil-2-hepteno |
|  | 1c | 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila |
|  | 1d | 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno |
|  | 2a | 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona |
|  | 2b | 1,1,1-trifluor-8-metil-4-metoxinonan-3,7-dien-2-ona |
|  | 2c | 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenoato de metila |

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

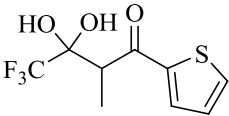
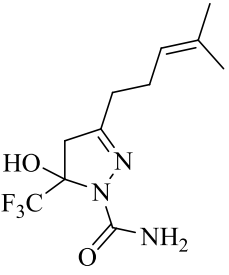
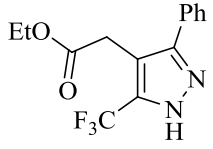
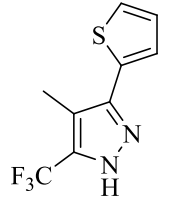
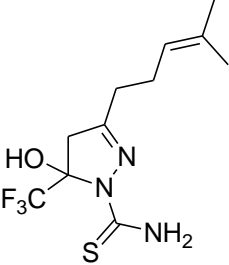
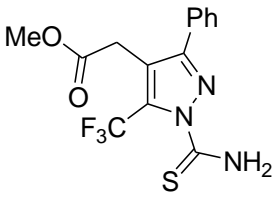
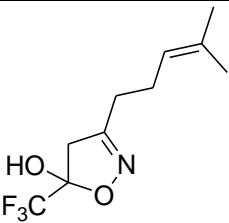
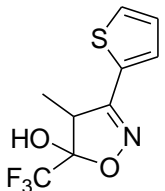
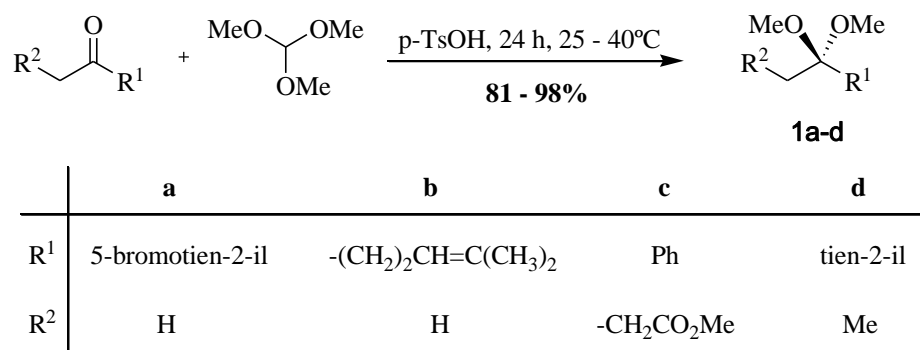
| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|---|-----------|--|
|  | 3d | 4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)-butan-1-ona |
|  | 4b | 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carboxamida |
|  | 4c | 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de etila |
|  | 4d | 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol |
|  | 5b | 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)carbotoamida |
|  | 5c | 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)acetato de metila |

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

| Composto | Numeração | Nomenclatura |
|---|-----------|--|
|  | 6b | 5-(trifluorometil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol |
|  | 6d | 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol |

3.2 Preparação dos acetais (1a-d)

Os acetais precursores **1a-d** (Esquema 28) foram obtidos a partir da reação da série de cetonas estudadas com ortoformiato de trimetila sob catálise de ácido *p*-toluenossulfônico em metanol anidro, sendo a mistura reacional deixada em repouso a temperatura ambiente por 24 horas, conforme a técnica descrita por Wohl²⁴ e adaptada por pesquisadores do NUQUIMHE²⁵. Para as cetonas precursoras em estado líquido nas condições ambientes, 2-propioniltiofeno (**d**) e 6-metil-5-hepten-2-ona (**b**), essa técnica gerou os respectivos acetais em bons rendimentos, acima de 80%. Entretanto, quando aplicada aos precursores carbonílicos em estado sólido nas condições ambientes foram necessárias algumas variações nas condições reacionais para obtenção dos acetais precursores. A partir da cetona 5-bromo-2-acetil-tiofeno o acetal precursor **1a** foi obtido somente após manter a mistura reacional sob leve agitação a 40°C por 24 horas. Já para obtenção do acetal derivado do ácido 4-fenil-4-oxobutanóico foi necessário o uso de excesso de ortoformiato de trimetila (3:1) para haver tanto a esterificação do ácido carboxílico quanto a acetalização da carbonila da cetona.

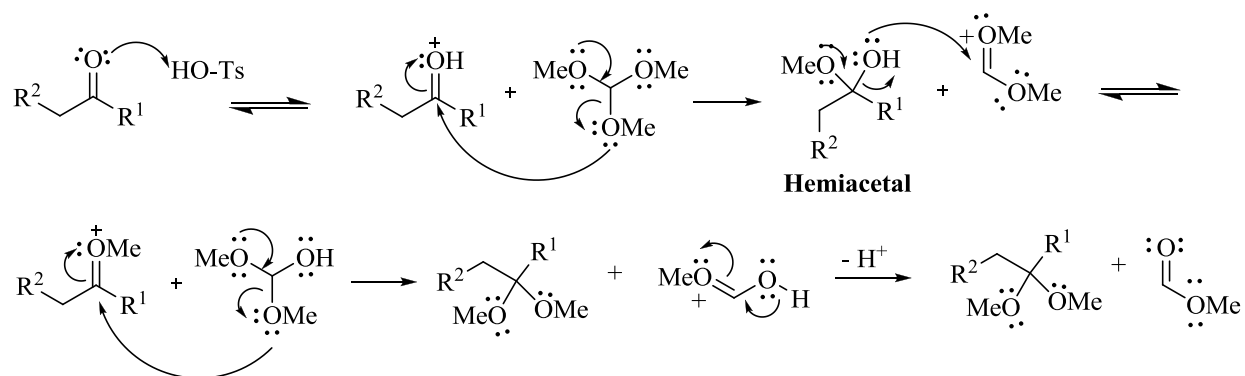


Esquema 28

3.2.1. Mecanismo para a obtenção dos acetais

Conforme já descrito anteriormente²⁵ a primeira etapa do mecanismo reacional envolve a ativação da carbonila pelo catalisador ácido e em seguida ocorre o ataque de uma metoxila do formiato de trimetila à carbonila ativada, com a formação do hemiacetal. Em seguida, a hidroxila do hemiacetal ataca o ortoéster ativado, gerando no substrato carbonílico um novo sítio eletrofílico ativado que reage com uma segunda metoxila do ortoéster. (Esquema 29).

Todas as etapas na formação dos acetais a partir da cetona substituída são reversíveis. O deslocamento do equilíbrio em direção a formação do acetal ocorre com a volatilização do formato de metila (p.e. 31-33°C).



Esquema 29

3.2.2. Identificação estrutural dos compostos 1a-d

A identificação dos compostos **1a-d** foi feita através da análise dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C . A fim de exemplificar a atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C para os acetais sintetizados, discutiremos os dados obtidos para o 4-fenil-4,4-dimetoxibutanoato de metila (**1c**). O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **1c**, apresentou um singlete na região de 3,56 ppm referente a metoxila da função éster, na região de 3,17 ppm encontra-se outro singlete referente as metoxilas ligada ao C4, dois tripletos, um na região de 2,03 ppm e outro na região de 2,25 ppm, referente as metilenas; os hidrogênios da fenila foram observados na região típica que vai de 7,29 a 7,47 ppm (Figura 15).

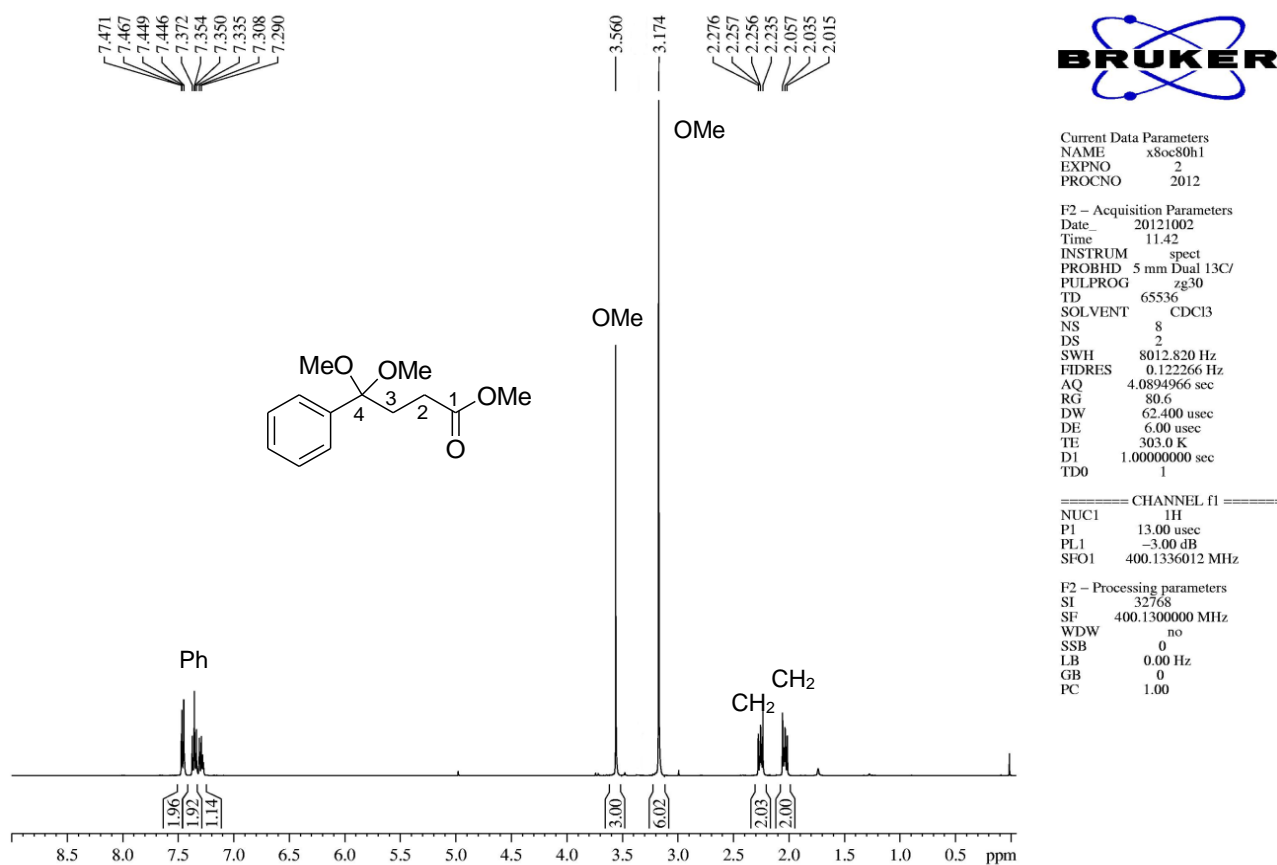


Figura 15. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **1c**, apresenta o sinal para o carbono carbonílico do grupamento éster em 173,4 ppm, os sinais da fenila aparecem em 126,9; 127,8; 128,0 e 139,9 ppm, o sinal do C4 aparece em 102,8 ppm; os sinais em 51,4 ppm e 48,6 ppm são referentes as metoxilas da função éster e do acetal, respectivamente; os sinais referentes as duas metilenas apresentaram-se em 32,2 ppm e 28,7 ppm (Figura 16).

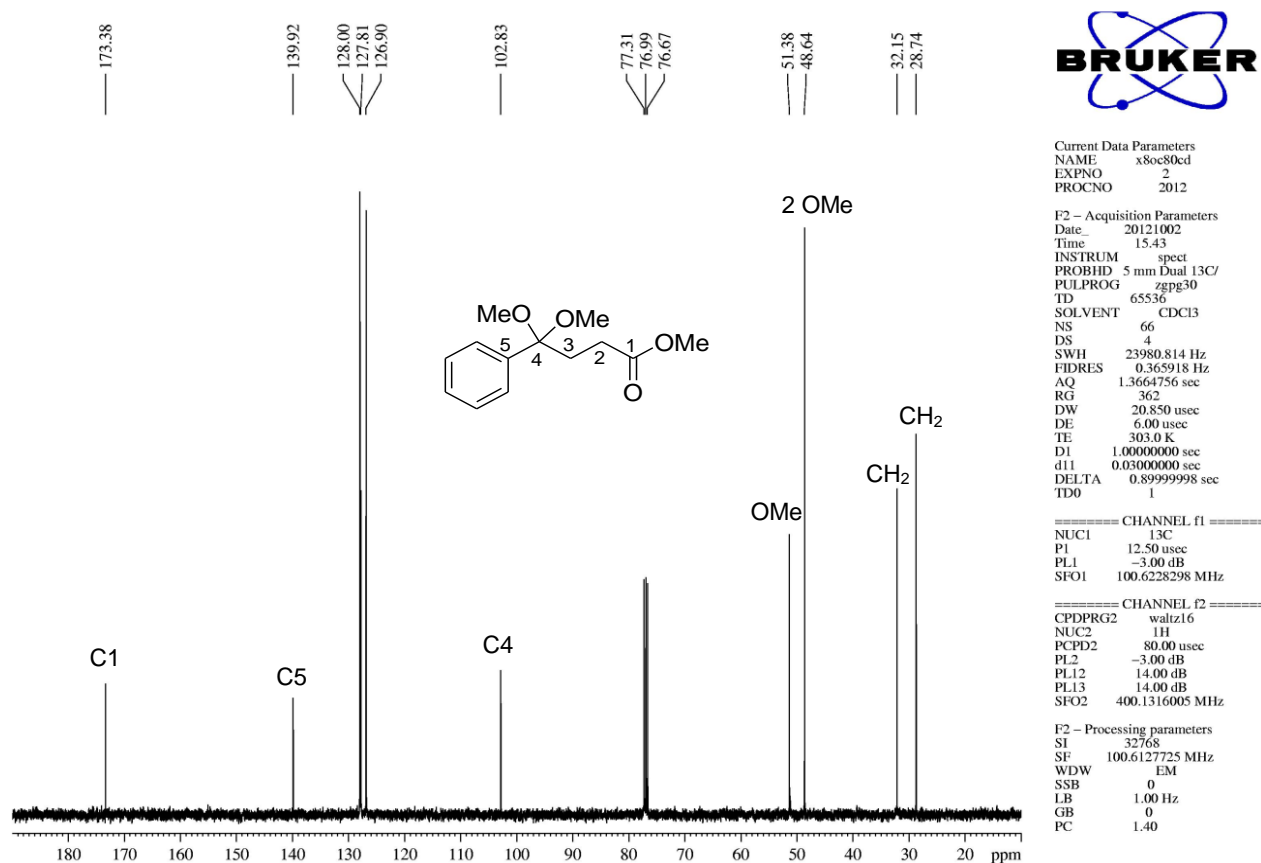
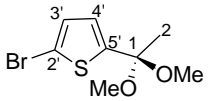
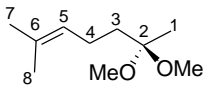
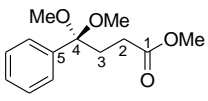
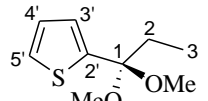


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl_3 .

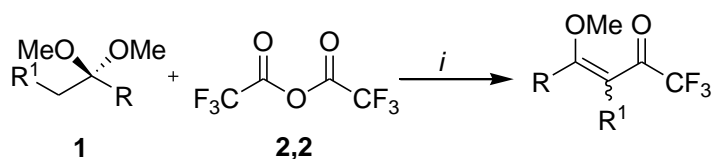
Os espectros de RMN dos outros compostos da série apresentaram o mesmo padrão de sinais e podem ser vistos no Anexo I. A Tabela 2 mostra os dados espectroscópicos retirados destes espectros.

Tabela 2: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **1a-d**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, nº H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) |
|--|---|---|
|  <p>1a</p> | 6,93 (d, 1H, $J_{\text{H}3'-\text{H}4'} = 2,0$, H3'); 6,77 (d, 1H, $J_{\text{H}4'-\text{H}3'} = 2,0$, H4'); 3,20 (s, 6H, OMe); 1,62 (s, 3H, Me). | 148,2 (C5'); 129,5 (C3'); 124,5 (C4'); 111,7 (C2'); 100,5 (C1); 49,1 (OMe); 26,0 (Me); |
|  <p>1b</p> | 5,11 (t, 1H, $J = 7$, H5); 3,18 (s, 6H, OMe); 2,03 (t, 2H, H3); 1,98-1,68 (m, 2H, H4); 1,66 (s, 3H, H8); 1,62 (s, 3H, H7); 1,28 (s, 3H, H1). | 133,0 (C6); 122,3 (C5); 101,8 (C2); 50,1 (OMe); 33,9 (C3); 25,5 (C8); 25,4 (C4); 17,4 (C7); 12,3 (C1). |
|  <p>1c</p> | 7,47-7,29 (m, 5H, Ph); 3,56 (s, 3H, OMe); 3,17 (s, 6H, OMe); 2,25 (t, 2H, CH ₂); 2,03 (t, 2H, CH ₂). | 73,4 (C1); 139,9 (C5); 128,0 (C7); 127,8 (C6); 126,9 (C8); 102,8 (C4); 51,4 (C10); 48,6 (C9); 31,1 (CH ₂); 28,7 (CH ₂). |
|  <p>1d</p> | 7,24-6,96 (m, 3H, H3', H4' e H5'); 3,15 (s, 6H, OMe); 1,96 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7,4$, H2); 0,68 (t, 3H, $J_{\text{HH}} = 7,4$, H3). | 144,6 (C5'); 126,5 (C4'); 125,0 (C3'); 114,3 (C2'); 103,5 (C1); 48,6 (OMe); 30,6 (C2); 7,9 (C3). |

3.3 Reações de acilação dos acetais 1a-c com anidrido trifluoracético

As reações de acilação dos acetais **1a-c** foram conduzidas conforme a metodologia já reportada na literatura⁵², adicionando anidrido trifluoracético a mistura de um dos acetais precursores (**1a-c**), piridina e clorofórmio anidro em banho de gelo, mantendo a mistura sob intensa agitação. De modo geral para que ocorra a acilação de acetais são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enóleter, *in situ*, com conseqüente saída do trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a vinil cetona desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais (Esquema 30). A Tabela 3 mostra os rendimentos, fórmulas moleculares e massas molares dos respectivos compostos.



i = Py, CHCl₃ seco, -10 a 0°C, 4 h, agitação, 45 a 60°C, 16 h

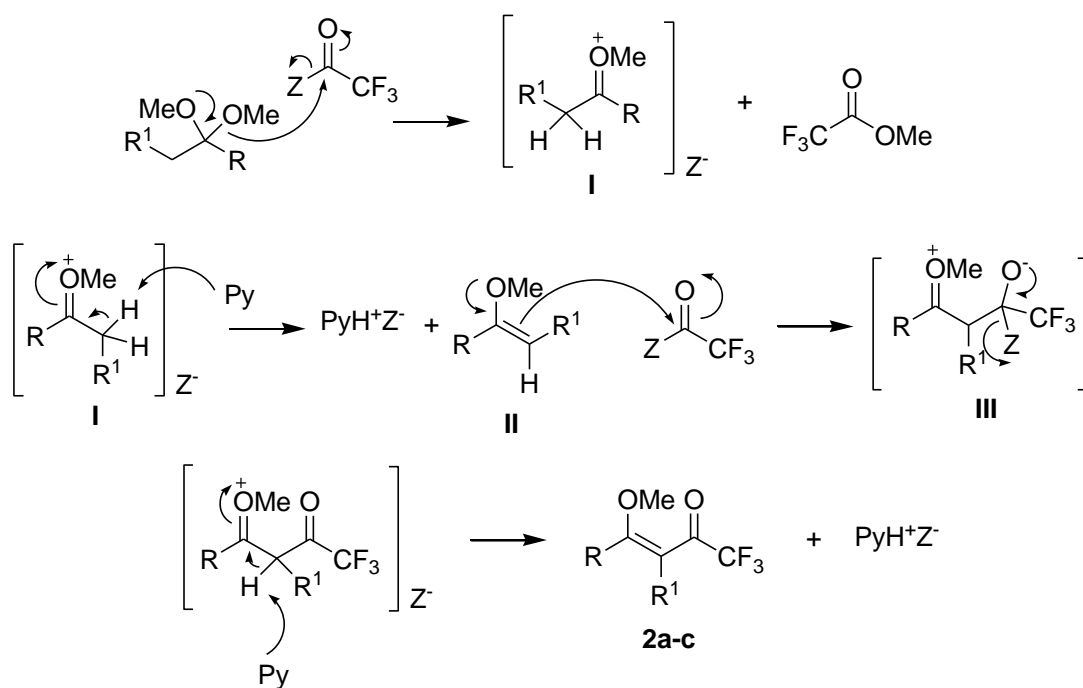
| | a | b | c |
|------------------|------------------|--|-------------------------------------|
| R | 5-bromotien-2-il | -(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂ | Ph |
| R ¹ | H | H | -CH ₂ CO ₂ Me |
| Temperatura (°C) | 50 | t.a. | 60 |

Esquema 30

Tabela 3: Rendimentos, fórmulas moleculares e massas molares dos compostos **2a-c**.

| Produtos | Rendimento (%) | Fórmula molecular | Massa molar (g.mol ⁻¹) |
|----------|----------------|---|------------------------------------|
| 2a | 82 | C ₉ H ₆ BrF ₃ O ₂ S | 313,92 |
| 2c | 82 | C ₁₁ H ₁₅ F ₃ O ₂ | 236,23 |
| 2d | 82 | C ₁₄ H ₁₃ F ₃ O ₄ | 302,25 |

O mecanismo da etapa de acilação consiste, inicialmente, no ataque do oxigênio de um grupo metoxila do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trifluoracetato de metila e do intermediário **I**. Este perde um próton alfa para a piridina, formando o enoléter **II**. Existem duas possibilidades para a formação do intermediário enoléter. A primeira consiste na formação do enoléter mais substituído (termodinâmico). A segunda é a formação do enoléter cinético pela retirada do hidrogênio metílico do acetal. As condições utilizadas neste trabalho favoreceram a formação dos dois enoléteres. Para o composto **2b** houve a formação do enoléter cinético e termodinâmico, para o composto **2c** houve somente a formação do enoléter termodinâmico e para o composto **2a**, somente a formação do enoléter cinético. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico do enoléter ao carbono carbonílico de outra molécula de acilante, levando ao intermediário **III**. Finalmente, acontece a regeneração da carbonila e a posterior perda de um próton para outra molécula de piridina, formando os produtos **2a-c** (Esquema 31).



Esquema 31

3.3.1. Identificação estrutural dos compostos **2a-c**

A identificação dos compostos **2a-c** foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C . A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **2c**. O espectro de RMN de ^1H (Figura 17) apresenta multipletos referente aos hidrogênios da fenila com deslocamento químico em 7,52-7,45 ppm. O espectro apresenta dois singletos referentes aos hidrogênios das metoxilas com δ 3,66 e 3,51 ppm. Foi observado o sinal do hidrogênio da metilena com deslocamento químico em 3,15 ppm.

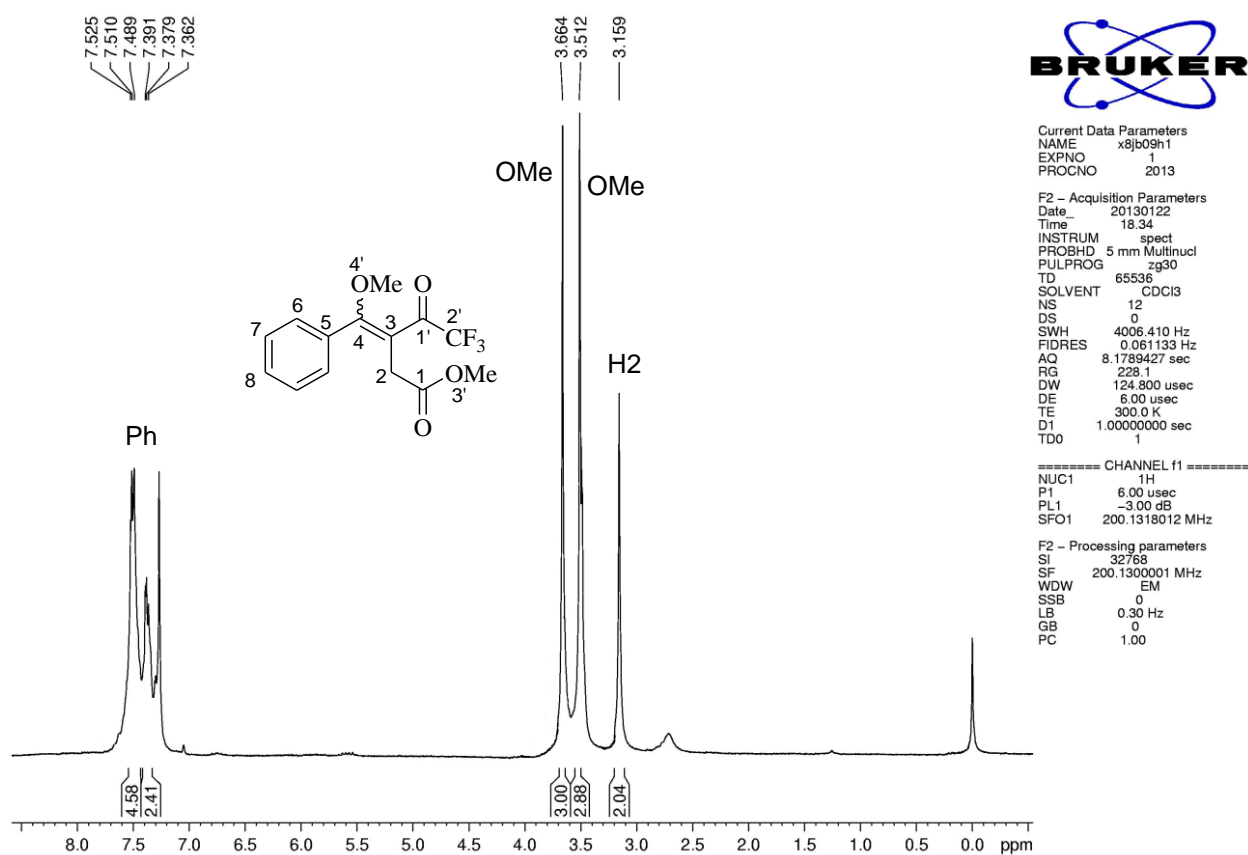


Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl_3 .

No espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** observou-se, em uma região desblindada em 183,9 ppm, o quarteto referente ao carbono da carbonila com constante de acoplamento de 40 Hz. O carbono vinílico e o carbono carbonílico da função éster foram observados em 169,8 ppm e 171,6 ppm, respectivamente. Em 130,4 ppm; 129,1 ppm; 128,8 ppm e 128,6 ppm observou os sinais referente aos carbonos da fenila C5; C7; C8 e C6, respectivamente. Foi observado o outro quarteto referente ao

carbono do grupamento trifluormetil, com constante de acoplamento de 290 Hz em 116,4 ppm. Em 109,9 ppm foi observado o sinal característico do carbono vinílico interno. Numa região mais blindada em 58,2 ppm; 52,1 ppm e 34,7 ppm estão os carbonos das metoxilas e o carbono da metilena (Figura 18).

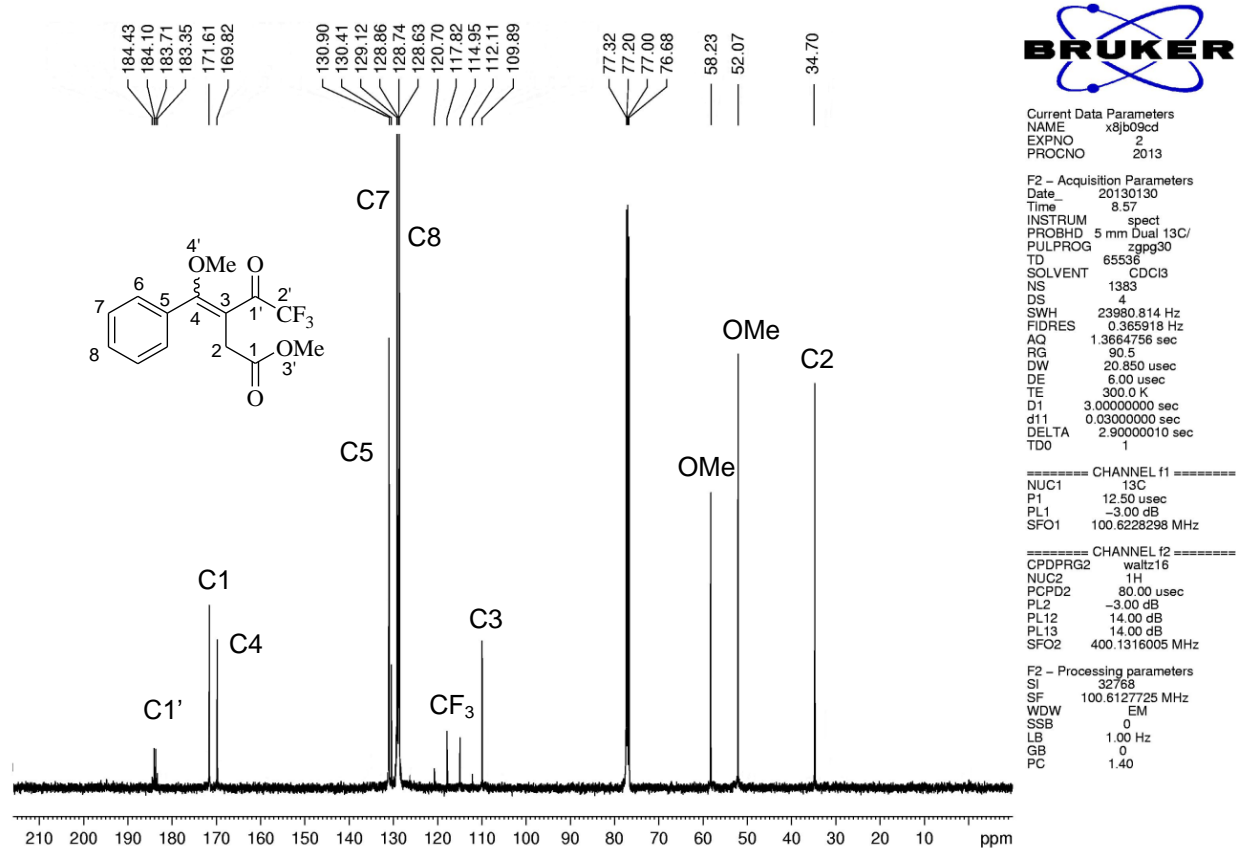
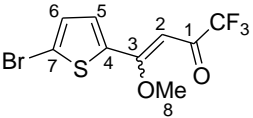
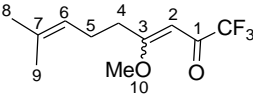
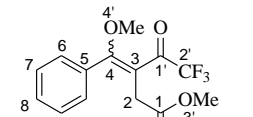


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl_3 .

Os espectros de RMN dos outros compostos da série podem ser vistos no Anexo I. A Tabela 4 mostra os dados espectroscópicos retirados destes espectros.

Tabela 4: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-c**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) |
|---|--|---|
|  <p>2a</p> | 8,24 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 4,4$, H6); 7,23 (s, 1H, H2); 7,08 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 4,4$, H5); 5,77 (s, 1H, H2'); 3,93 (s, 3H, OMe); | 176,4 (q, $J_{\text{CF}} = 36$, C1); 167,7 (C3); 136,4 (C4); 134,7 (C6); 130,6 (C5); 121,4 (C7); 115,6 (q, $J_{\text{CF}} = 293$, CF ₃); 90,3 (C2); 57,2 (C8). |
|  <p>2b</p> | 5,62 (s, 1H, H2); 5,12 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, H6); 3,77 (s, 3H, OMe); 2,82 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, H4); 2,24 (m, 2H, H5); 1,67 (s, 3H, H8); 1,61 (s, 3H, H9). | 184,6 (C3); 178,4 (q, $J_{\text{CF}} = 32$, C1); 133,0 (C7); 122,3 (C6); 116,7 (q, $J_{\text{CF}} = 290$, CF ₃); 91,2 (C2); 56,4 (C10); 33,9 (C4); 25,5 (C8); 25,4 (C5); 17,4 (C9). |
|  <p>2c</p> | 7,52-7,45 (m, 5H, Ph); 3,66 (s, 3H, OMe); 3,51 (s, 3H, OMe); 3,15 (s, 2H, H2). | 183,9 (q, $J_{\text{CF}} = 40$, C1'); 171,6 (C1); 169,8 (C4); 130,4 (C5); 129,1 (C7); 128,8 (C8); 128,6 (C6); 116,4 (q, $J_{\text{CF}} = 290$, CF ₃); 109,9 (C3); 58,2 (OMe); 52,1 (OMe); 34,7 (C2). |

^a Amostras em CDCl₃.

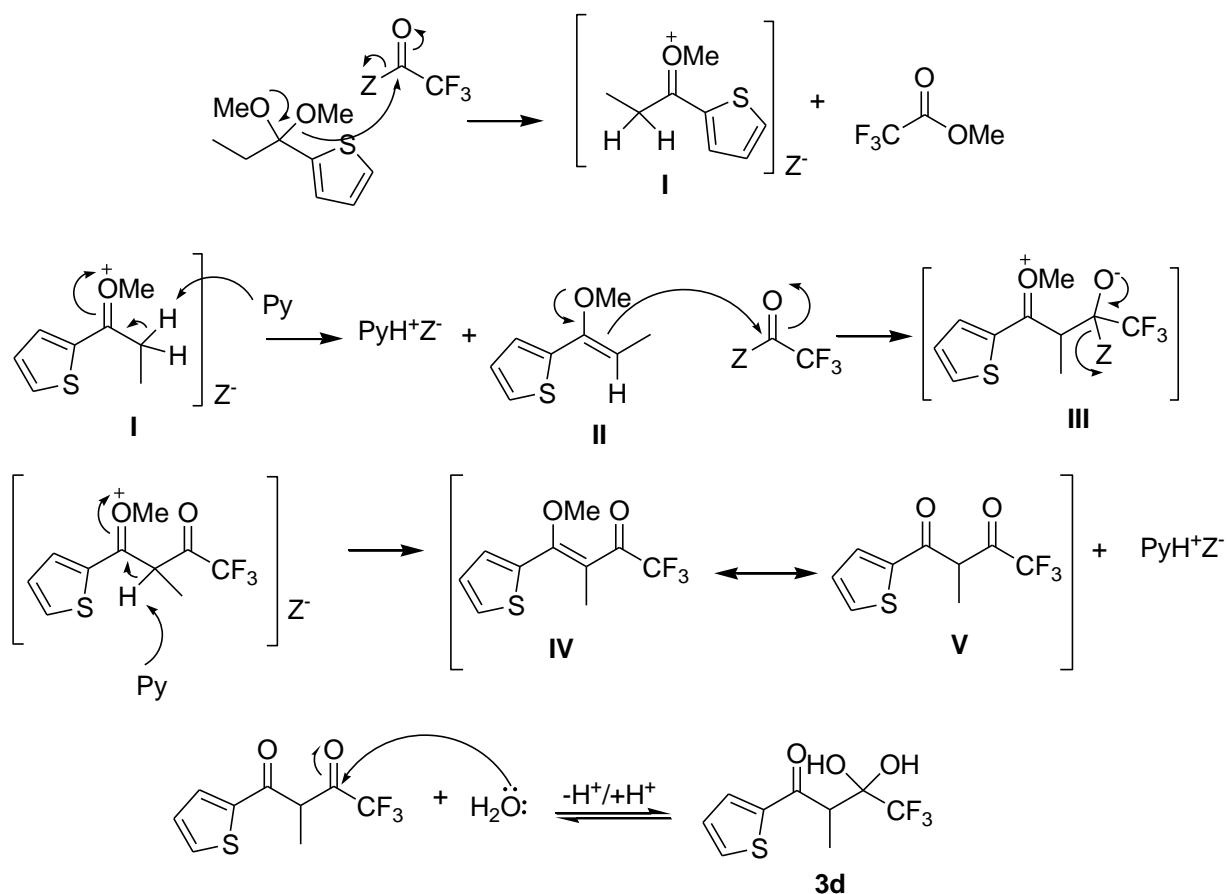
3.4 Reação de acilação do acetal (1d) com anidrido trifluoracético

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a mistura do acetal 2-(1,1-dimetoxietil)tiofeno (**1d**), piridina e clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. O composto foi purificado por meio de destilação à pressão reduzida.

Durante o processo de extração, o composto 1,1,1-trifluor-3-metil-4-metoxi-4-(tien-2-il)-3-buten-2-ona (**2d**) sofreu uma hidrólise e formou o composto 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)-butan-1-ona (**3d**).

Esta hidrólise pode ser explicada pelo fato da molécula ter um grupo substituinte no C- α , predominante na forma ceto, impedindo de ressonar com a carbonila, deixando-a suscetível de um ataque nucleofílico. Sendo assim a molécula de água presente no meio da extração, age como nucleófilo que ataca o centro carbonílico eletrofílico formando o hidrato. Este tipo reacional já foi observado em trabalhos anteriores publicados pelo grupo.^{53,54}

O mecanismo da etapa de acilação consiste, inicialmente, no ataque do oxigênio de um grupo metoxil do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trialoacetato de metila e do intermediário **I**. Este perde um próton alfa para a piridina, formando o enoléter **II**. Existem duas possibilidades para a formação do intermediário enoléter. A primeira consiste na formação do enoléter mais substituído (termodinâmico). A segunda é a formação do enoléter cinético pela retirada do hidrogênio metílico do acetal. As condições utilizadas neste trabalho favoreceram a formação somente do enolato termodinâmico. Na sequência, ocorre o ataque nucleofílico do enoléter ao carbono carbonílico de outra molécula de acilante, levando ao intermediário **III**. Finalmente, acontece a regeneração da carbonila e a posterior perda de um próton para outra molécula de piridina, formando a 1,1,1-trifluor-3-metil-4-metoxi-4-(tien-2-il)-3-buten-2-ona (**IV**), em ressonância com a sua forma ceto (**V**), onde há prevalência devido a deslocalização dos elétrons existentes com a carbonila e o grupo tienil, deixando a outra carbonila suscetível de um ataque nucleofílico, onde esta é atacada por uma molécula de água seguida de um prototropismo formando o produto **3d** (Esquema 32).



Esquema 32

Através dos dados da difração de raios-X em monocristal do composto **3d** (Figura 21), foi confirmado que houve a formação do hidrato, podendo ser visualizada também no RMN de ¹H e ¹³C do composto (Figuras 19 e 20). Ainda, é possível constatar que a estrutura cristalina é estabilizada por ligação de hidrogênio inter/intramolecular (Figura 22).

3.4.1. Identificação estrutural do composto **3d**

A identificação do composto **3d** foi feita através de RMN de ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto apresentou um multipletos na região de 7,80-7,19 ppm referentes aos hidrogênios H6, H7 e H8 do tiofeno. Em 4,77 ppm apresentou um quarteto com constante de acoplamento de 7 Hz referente ao hidrogênio acoplado aos hidrogênios da metila, já o dubleto do acoplamento inverso apareceu em 1,58 ppm (Figura 19).

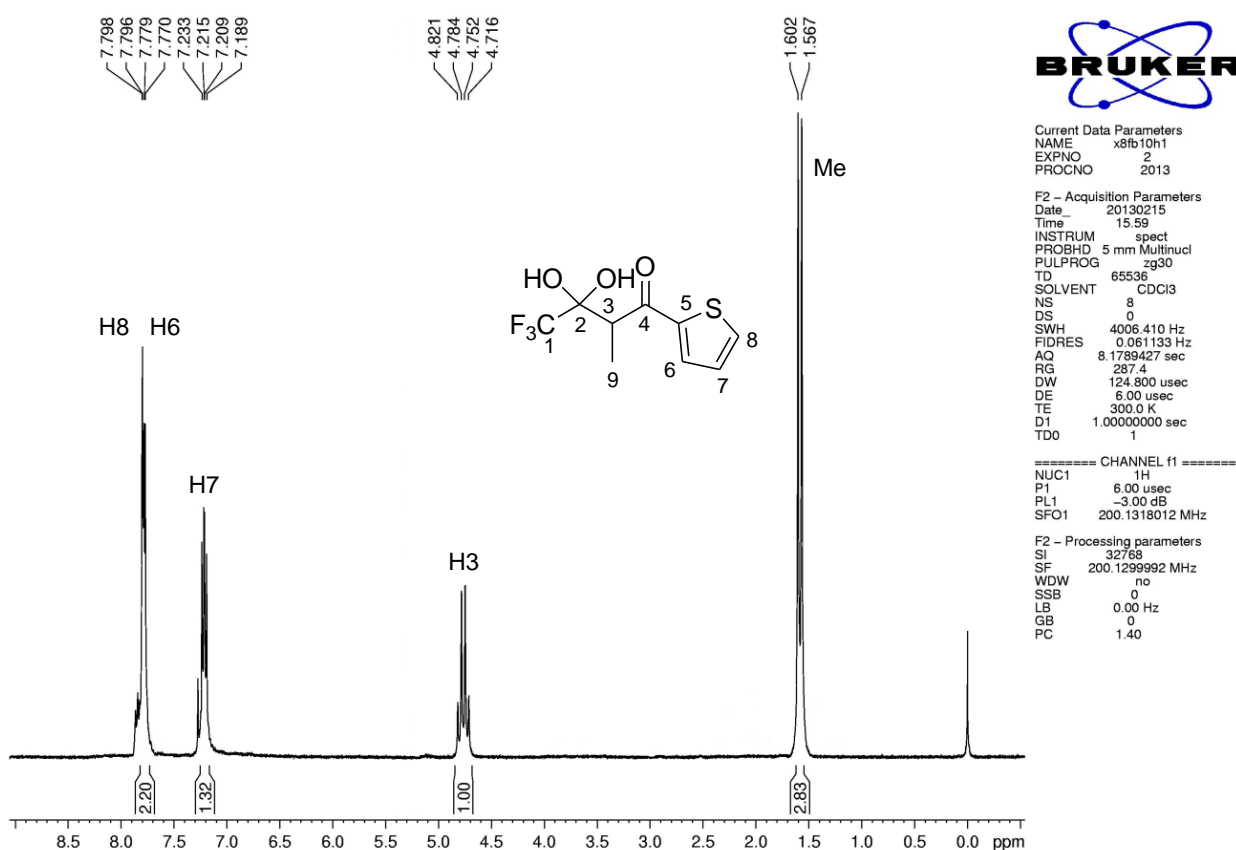


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz da 4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **3d** evidenciou a mistura da dicetona com o hidrato, no deslocamento químico em 187,5 ppm, no qual comprova a formação da mistura, apareceu à carbonila ligada ao grupamento CF_3 , da dicetona, como um quarteto numa constante de acoplamento de 72,6 Hz. Em 186,9 ppm está a outra carbonila que é representado como $\text{C3}'$. Numa região ainda desblindada está a carbonila presente no hidrato em 196,8 ppm. O quarteto do carbono 2 no hidrato está evidenciado em 95,1 ppm numa constante de acoplamento de 32 Hz. Os sinais em 142,2 ppm; 136,5 ppm; 133,4 ppm e 128,7 ppm são referentes aos carbonos $\text{C4}'$, $\text{C7}'$, $\text{C5}'$ e $\text{C6}'$ respectivamente, presente no tiofeno da dicetona. No hidrato estes sinais apresentou em 141,6 ppm; 135,8 ppm; 133,6 ppm e 128,6 ppm, referentes aos carbonos C5 ; C8 ; C6 e C7 respectivamente. O carbono do grupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 122,9 ppm com uma constante de acoplamento de 237 Hz, na dicetona. No hidrato este apareceu em 115,0 ppm com constante de acoplamento de 237 Hz. Numa região mais blindada está o carbono $2'$ presente na dicetona e no hidrato o carbono 3 com deslocamento químico de 42,6 ppm e 51,1 ppm respectivamente, assim como as metilas em 13,3 ppm na dicetona e 13,6 ppm no hidrato (Figura 20).

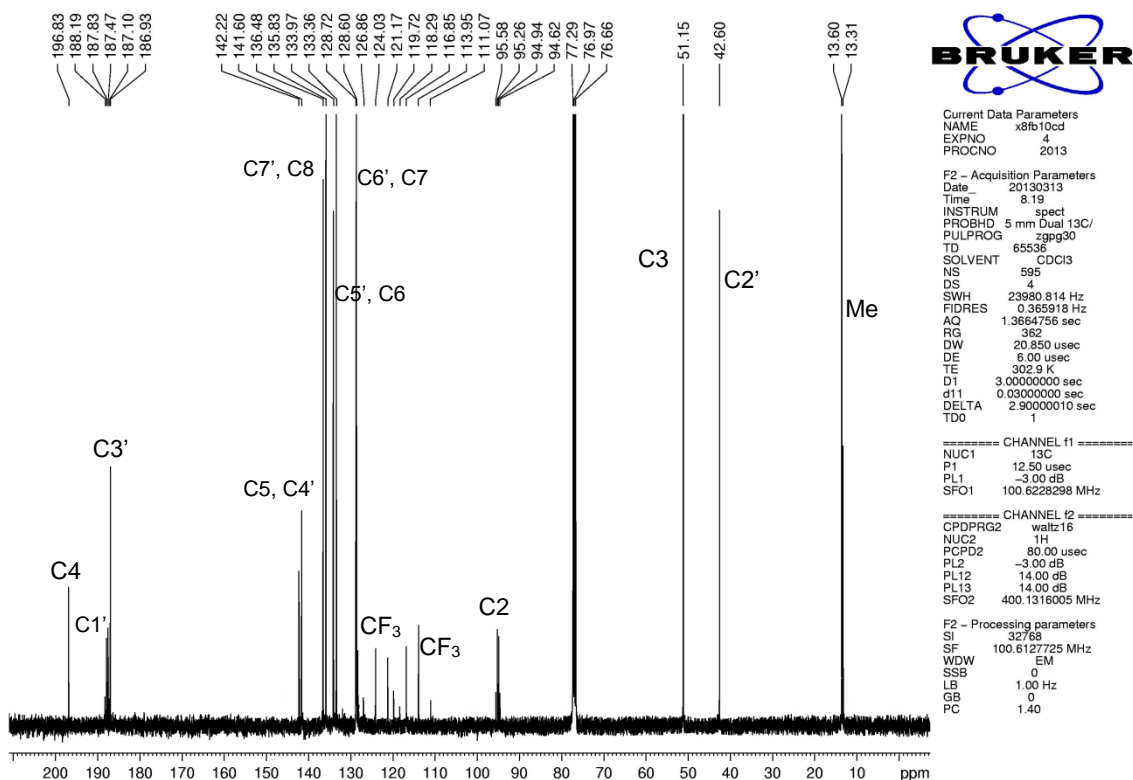


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-(tien-2-il)-1,3-butanodiona e 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 .

A Tabela 5 mostra os dados de RMN ^1H e ^{13}C do composto **3d**.

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **3d**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) |
|------------------|---|---|
| <p>3d</p> | 7,80-7,19 (m, 3H, H6, H7 e H8); 4,77 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7$, H3); 1,58 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7$, H9). | 196,8 (C4); 141,6 (C5); 135,8 (C8); 133,6 (C6); 128,6 (C7); 115,0 (q, $J_{\text{CF}} = 237$, CF_3); 95,1 (q, $J_{\text{CF}} = 32$, C2); 51,1 (C3); 13,6 (C9). |
| | 7,80-7,19 (m, 3H, H6, H7 e H8); 4,77 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7$, H3); 1,58 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7$, H9). | 187,5 (q, $J_{\text{CF}} = 72,6$, C1'); 186,9 (C3'); 142,2 (C4'); 136,5 (C7'); 133,4 (C5'); 128,7 (6'); 122,9 (q, $J_{\text{CF}} = 237$, CF_3); 42,6 (C2'); 13,3 (C8'). |

^a Amostras em CDCl_3 .

3.4.2. Dados de Difratomia de Raio-X em monocristal

Com base nesta técnica de caracterização estrutural, foi possível observar que no carbono C2 há dois grupamentos hidroxila ligado, o que comprova a formação do hidrato. A Tabela 6 mostra os dados obtidos.

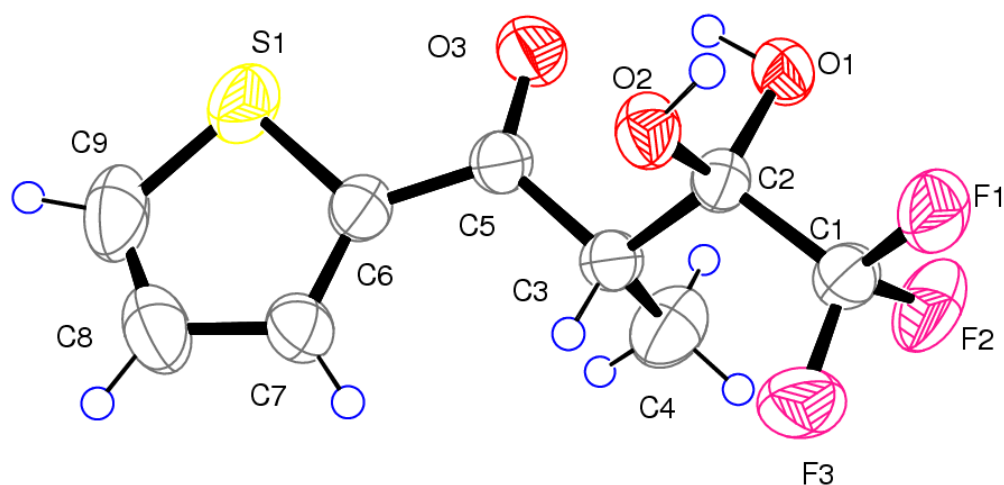


Figura 21. ORTEP do composto **3d** mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%.

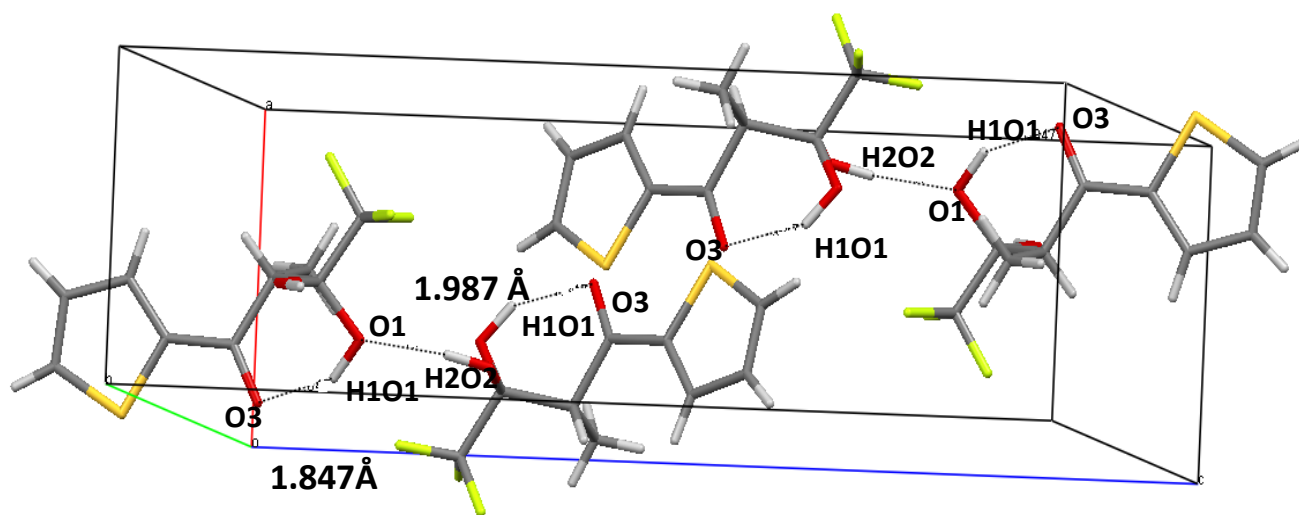


Figura 22. Empacotamento através de ligação de hidrogênio inter/intramolecular do cristal do composto (**3d**), as ligações de hidrogênio são mostrados como linhas tracejadas.

Tabela 6: Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **3d**.

| | |
|--|--|
| Fórmula molecular | C ₉ H ₉ F ₃ O ₃ S |
| Massa molecular | 254.22 |
| Temperatura | 293 K |
| Comprimento de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 21/n |
| Dimensões da cela unitária | a = 6.4528(4) Å α = 90.000(0) b = 7.6982(4) Å β = 92.955(3)° c = 21.7838(13) Å γ = 90.000(0) |
| Volume | 1080.67(11) Å ³ |
| Z | 4 |
| Densidade calculada | 1.563 mg.m ⁻³ |
| F (000) | 520 |
| Dimensões do cristal | 0.45 x 0.33 x 0.27 mm ³ |
| Região de varredura angular (θ) | 3.24 a 28.20° |
| Índices de varredura (h, k, l) | -8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -28 ≤ l ≤ 28 |
| Número de reflexos coletados | 25372 |
| Número de reflexos independentes | 2636 [R(int) = 0.0597] |
| Dados / restrições / parâmetros | 2636 / 0 / 145 |
| Critérios de observação | [I > 2σ(I)] |
| Método de refinamento | matriz completa / mínimos quadrados (F ²) |
| Índices de discordância finais | R1 = 0.0457, wR2 = 0.1114 |
| Índices de discordância final (dados totais) | R1 = 0.0634, wR2 = 0.1216 |
| Goodness-of-fit on (F ²) | 1.059 |
| Densidade eletrônica residual | 0.255 e -0.326 e.Å ⁻³ |

3.5 Síntese de pirazóis e de 4,5-diidropirazóis (4b-d)

O compostos **4b-d** foram sintetizados a partir da reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas **2b**, **2c** e **3d** com cloridrato de semicarbazida, na presença ou não de piridina. Metodologias desenvolvida pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e dados da literatura foram utilizados como base para a síntese destes novos pirazóis.^{36,41,50}

As reações de ciclocondensação envolveu a espécie 1,3-dieletrofílica (o bloco CCC) com a semicarbazida (o bloco NN), onde foram testadas várias condições com o objetivo de otimizar o processo reacional para a síntese do composto **4d**. Em seguida, estendidas para o restante da série dos compostos. A primeira tentativa baseou-se nos trabalhos desenvolvidos por Flores e col., onde a reação de ciclocondensação ocorreu em metanol e piridina, sob refluxo por 8 h. Entretanto, foi percebido que ainda havia material de partida presente no meio reacional. Quando o tempo reacional foi aumentado para 24 h houve total conversão da β -alcoxivinil trialometil cetona. Fixou-se este período reacional para toda a série. Outros testes também foram realizados, como a variação de solvente, proporção de reagentes e ausência/presença de piridina, tomando-se como base o composto **4d** (Tabela 7).

Tabela 7: Condições reacionais para a obtenção do composto **4d**.

| Proporção de reagentes Semicarbazida/ β -alcóxi | Proporção de Py | Solvente | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|--|-----------------|--------------------------------|--------------|-------------------|
| 1,5:1 | - | Metanol | 24 | 96 |
| 2:1 | - | Metanol anidro | 24 | 76 |
| 2,2:1 | - | Etanol | 24 | 80 |
| 1,2:1 | 1,2 | Metanol/H ₂ O (1:3) | 24 | ^b |
| 2,2:1 | 2,2 | Etanol | 24 | ^b |

^b Mistura de material de partida **3d** e produto **4d**.

A melhor condição reacional para a formação do composto **4d** foi realizada em metanol, na proporção de semicarbazida e da β -alcoxivinil trialometil cetona (**3d**) 1,5:1, sem utilização de piridina, na temperatura de refluxo por 24 h. O produto foi obtido na forma pura, não precisando passar por qualquer processo de purificação. Na entrada 2, o produto formou-se na forma de cristal. Estas condições reacionais foram estendidas para o restante da série, porém o resultado não foi satisfatório. Buscou-se então, a mudança do solvente e na proporção de reagentes. As condições empregadas estão descrito na Tabela 8. Todos os compostos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando clorofórmio como eluente.

Tabela 8: Condições reacionais para a obtenção dos compostos.

| Composto | Proporção de reagentes Semicarbazida/ β -alcóxi | Proporção de Py | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|-----------|--|-----------------|--------------|-------------------|
| 4b | 2,2:1 | 2,2 | 24 | 57 |
| 4c | 2,2:1 | - | 24 | 53 |

As diferentes condições reacionais descrita nesta dissertação são devido aos substratos possuírem características diferentes. Substratos com substituintes na posição 3 do dieletrófilo tendem a perder o grupamento carboxamida. A presença de piridina também teve a sua contribuição. Empregando piridina como base, os produtos formados eram os de derivados dos 4,5-diidropirazóis, já os compostos que reagiram na ausência, sofreram uma desidratação e aromatização do produto. Como mencionado na revisão bibliográfica, pirazóis aromáticos são só possíveis de serem formados na ausência desses grupos fortemente retiradores de elétrons, onde nas posições 1 e 5 do anel estabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, facilitando a reação de eliminação de água. Já na presença desses grupos fortemente retiradores de elétrons são formados em condições mais drásticas, por exemplo, em meio de ácido sulfúrico com ácido acético quente.

Os produtos esperados e os produtos obtidos estão representados na Tabela 9, assim como os rendimentos obtidos, propriedades e aspectos físicos.

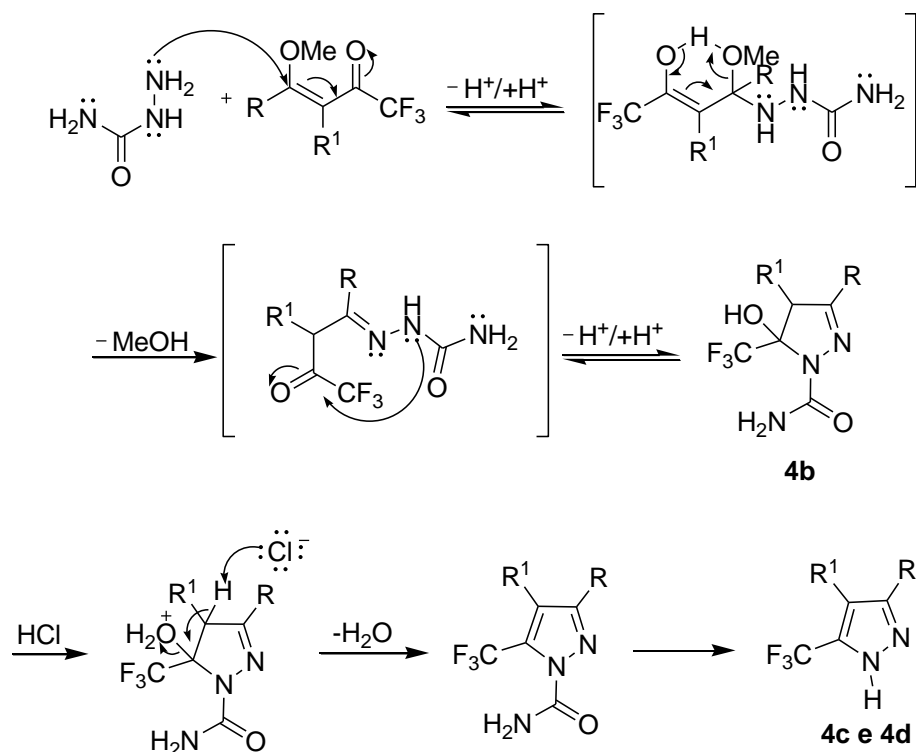
O composto **4a**, oriundo da β -alcoxivinil trialometil cetona (**2a**), foi obtido somente na forma de mistura, acredita-se que a não formação do produto é devido à estabilidade do substrato.

Tabela 9: Estruturas dos produtos esperados e obtidos na ciclização das β -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de semicarbazida.

| Cód. | Produto esperado | Produto obtido | Rendimento (%) | p.f. (°C) | Aspecto físico |
|------|------------------|----------------|----------------|-----------|--------------------|
| 4b | | | 57 | - | Óleo amarelado |
| 4c | | | 53 | - | Óleo amarelo claro |
| 4a | | | 96 | 115-118 | Cristal incolor |

3.5.1. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **4b-d**

Os compostos **4b-d**, possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, o carbono olefínico C-4 é um centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e as semicarbazidas, possuem dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituintes, que demonstram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos, o primeiro passo reacional acontece com ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico (C-4) com posterior saída do grupamento metoxila. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da semicarbazida ao carbono carbonílico (Esquema 33). O produto **4b**, derivado do 4,5-diidropirazóis não foi desidratado, pois o cloridrato presente na semicarbazida foi neutralizado no meio reacional com piridina, já os produtos **4c** e **4d** derivados de substratos com substituintes na posição 3 do dieletrófilo tendem a sofrer a eliminação do grupamento carboxamida e na ausência de piridina ocorre a desidratação do composto que é estabilizado pela aromaticidade. Isso acontece devido à densidade eletrônica com efeito doador que facilita na desidratação.



Esquema 33

3.5.2. Identificação estrutural dos compostos **4b-d**

A identificação dos compostos **4b-d** foi feita através de técnicas de RMN ^1H e ^{13}C . A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **4b** e **4d**. O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **4d** (Figura 23) apresentou multipletos em 7,45-7,15 ppm, referentes aos hidrogênios H7, H6 e H5 do tiofeno, a expansão dos multipletos pode ser vista na Figura 24. Em 2,29 ppm foi observado um singlete referente aos hidrogênios da metila (Figura 23). Não foi possível observar o sinal do NH, porém no espectro de ^{13}C evidencia a formação do 1H-pirazol.

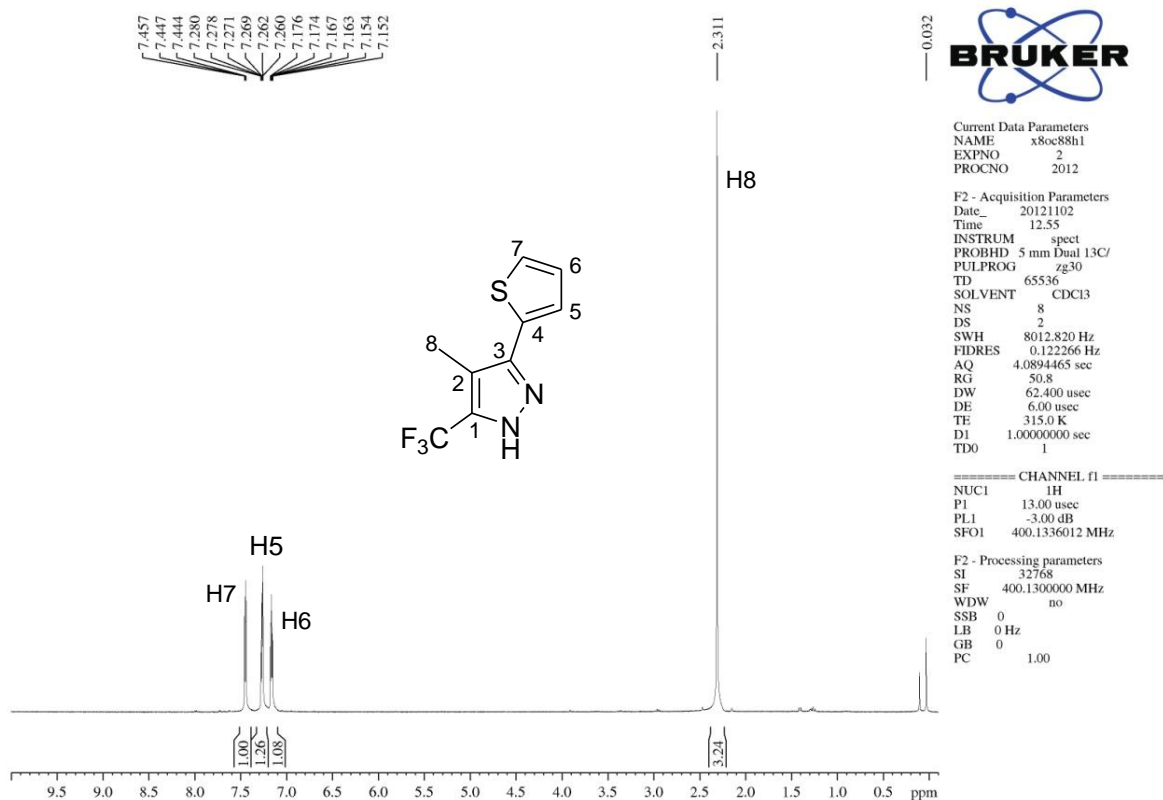


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-(trifluorometil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 .

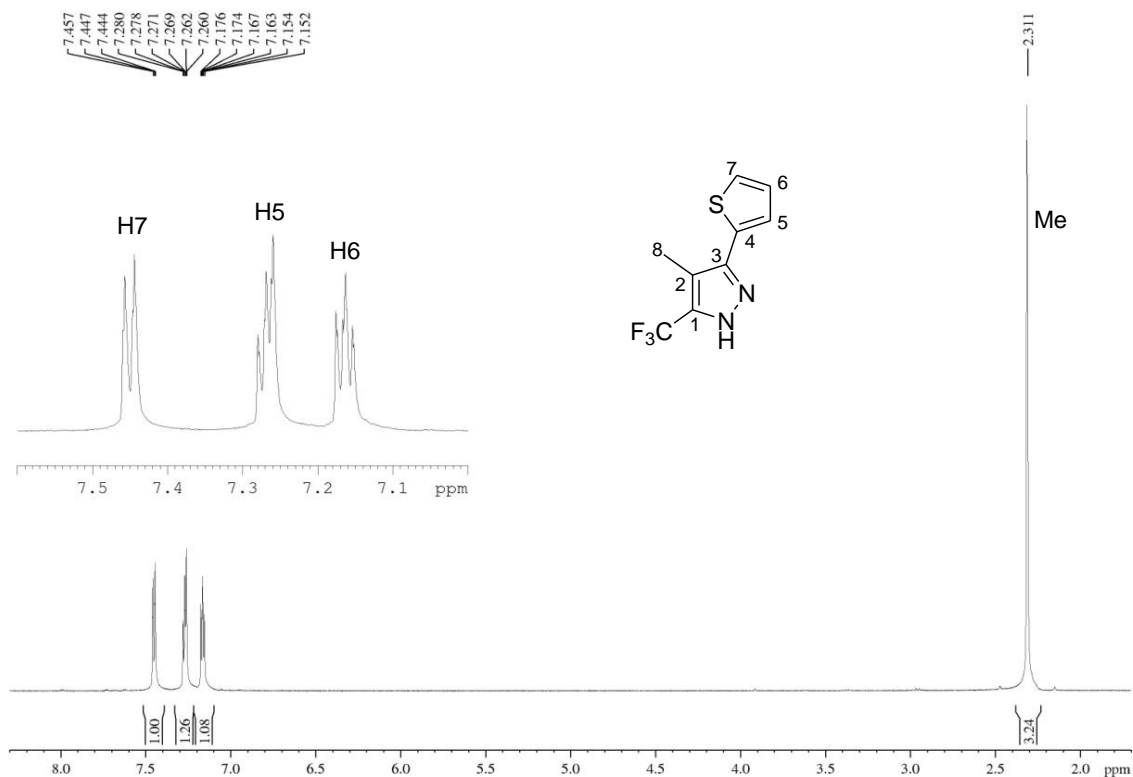


Figura 24. Espectro de RMN ¹H a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl₃. Expansão entre 2,0 e 8,0 ppm.

Na região de campo baixo do espectro de RMN ¹³C do mesmo composto (Figura 25) foi observado o carbono C4 com deslocamento químico de 129,6 ppm referente ao carbono do tiofeno, em 137,3 ppm está o carbono C3 do 1H-pirazol. Em 141,5 ppm apareceu o pico do 1H-pirazol ligado ao grupamento CF₃, não foi calculado a constante de acoplamento, pois o pico do composto apresentou como um singleto, podendo ser observado na Figura 26 da expansão do composto. Os sinais em 127,7 ppm; 126,4 ppm e 125,9 ppm são referentes aos carbonos C7, C5 e C6 respectivamente, presente no tiofeno. O carbono do grupamento CF₃ apareceu como um quarteto em 121,5 ppm com uma constante de acoplamento de 238 Hz. O carbono C2 apareceu em 112,1 ppm. Numa região de campo alto está o carbono da metila num deslocamento químico de 8,1 ppm.

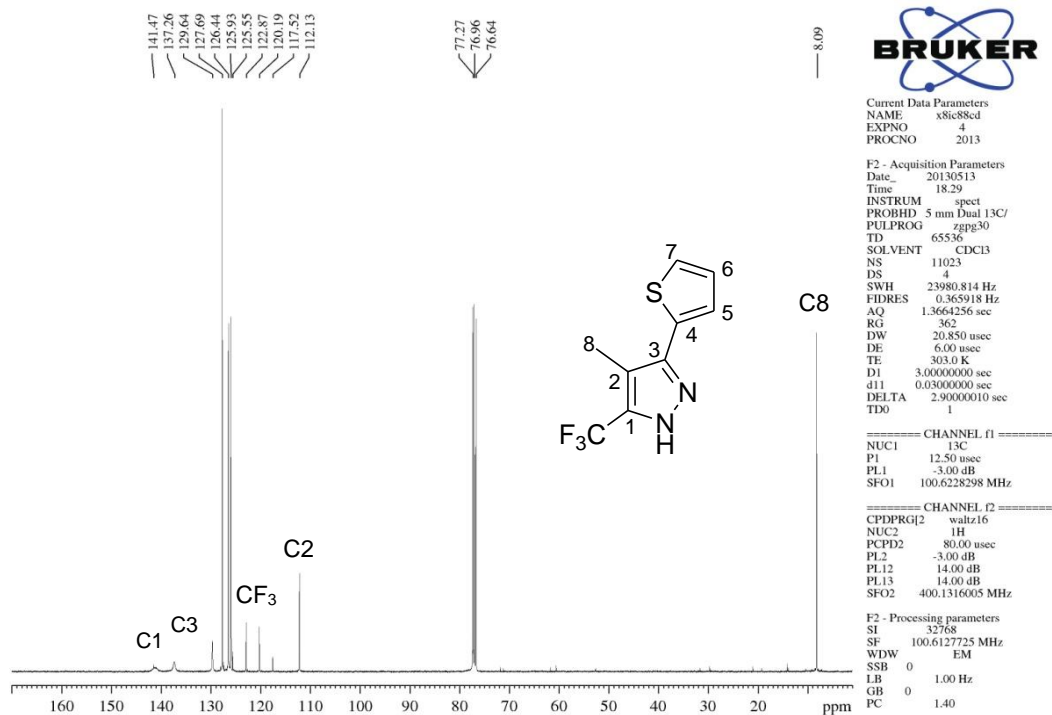


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluorometil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 .

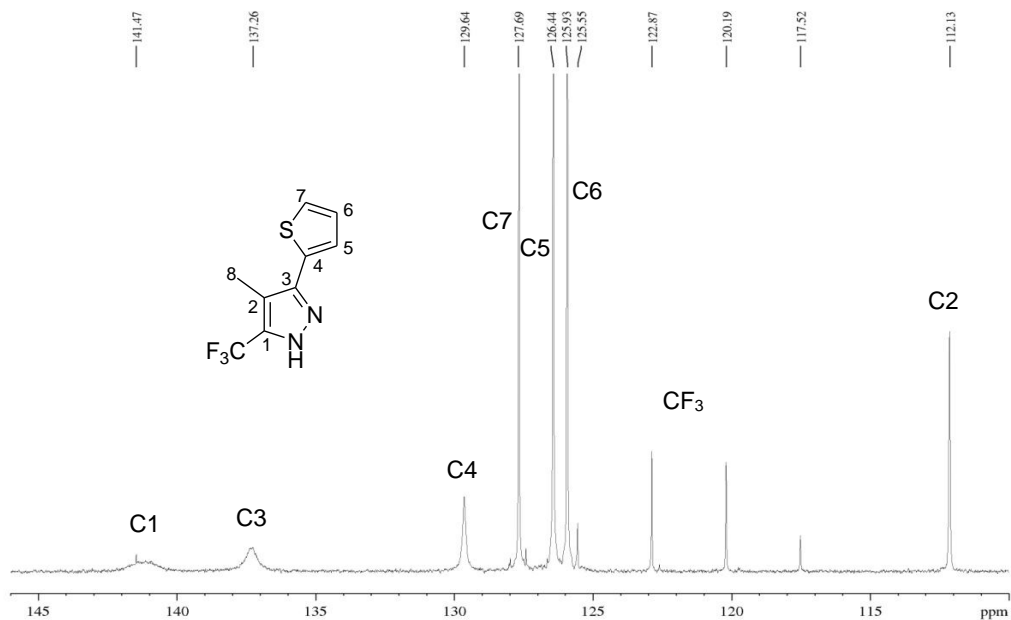


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluorometil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 111 e 145 ppm.

O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **4b** apresentou um singlete em 6,29 ppm referente ao hidrogênio do OH e um singlete alargado em 5,73 ppm referente ao hidrogênio do NH_2 . Na região de 5,08 ppm apresentou um tripleto referente ao hidrogênio vinílico H6 numa constante de acoplamento de 1,2 Hz. Dubletos em 3,22 e 3,07 ppm, referente aos hidrogênios diasterotópicos ligados ao C-2 do anel pirazolínico com constante de acoplamento de 18,4 Hz. Os sinais das outras metilenas aparecem em 2,35 ppm para a metilena H4 como um tripleto, com constante de acoplamento de 6,6 Hz e em 2,27 ppm apareceu a metilena H5 como multipeto. Em 1,70 ppm e 1,63 ppm estão os sinais das metilas (Figura 27).

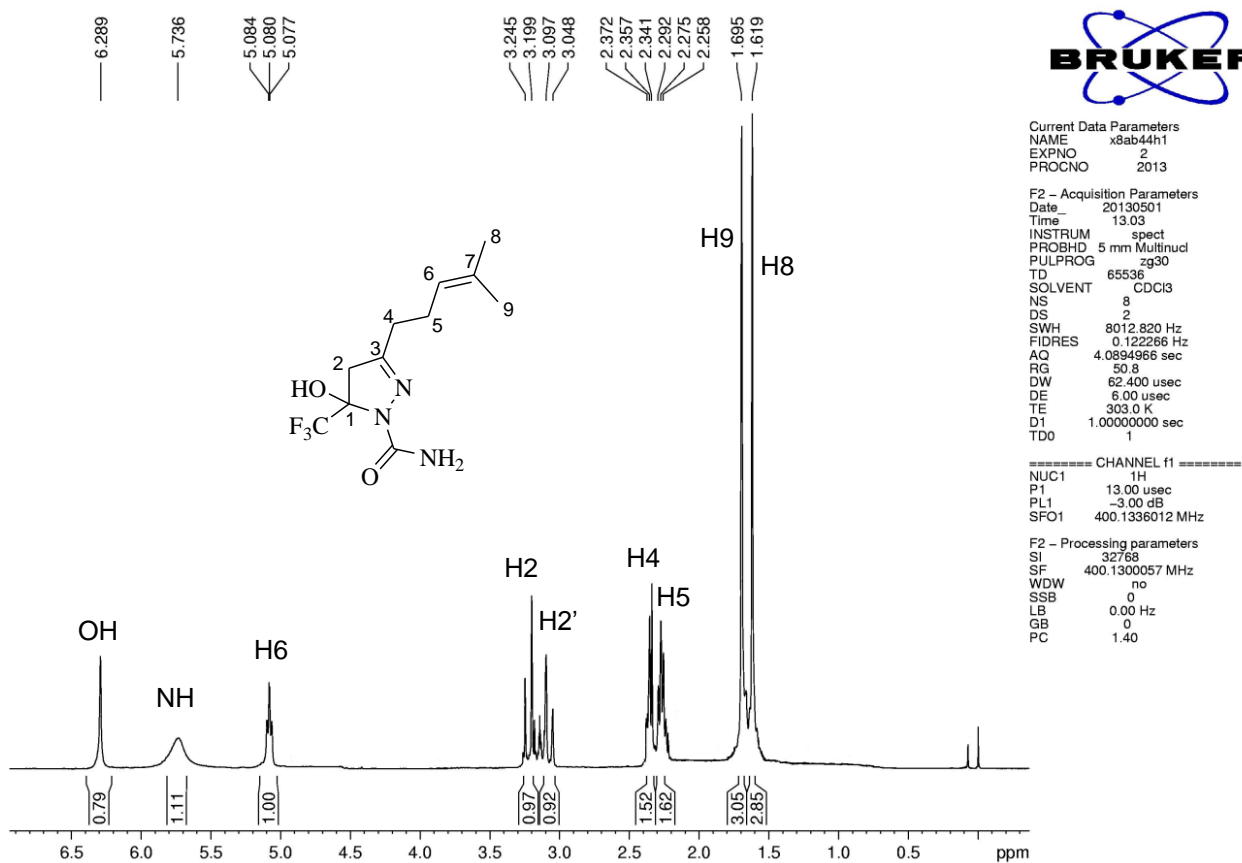


Figura 27. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** apresentou numa região de campo mais baixo o carbono carbonílico C10 e o carbono pirazolínico C3 com deslocamento químico de 156,6 ppm e 156,3 ppm respectivamente. O sinal característico de dupla interna foi observado em 133,5 ppm e 122,3 ppm, os sinais foram atribuídos para o carbono C7 e C6 respectivamente. Foram observados dois quartetos em 123,3 ppm e 90,6 ppm correspondentes, respectivamente, ao carbono pirazolínico C1 e ao carbono do grupamento trifluormetil, com constantes de acoplamento de 285 Hz e 34 Hz. Numa região mais blindada em 46,2 ppm; 29,8 ppm e 24,7 ppm estão as metilenas C4, C2 e C5. As metilas C8 e C9 apareceram em 25,5 ppm e 17,6 ppm (Figura 28).

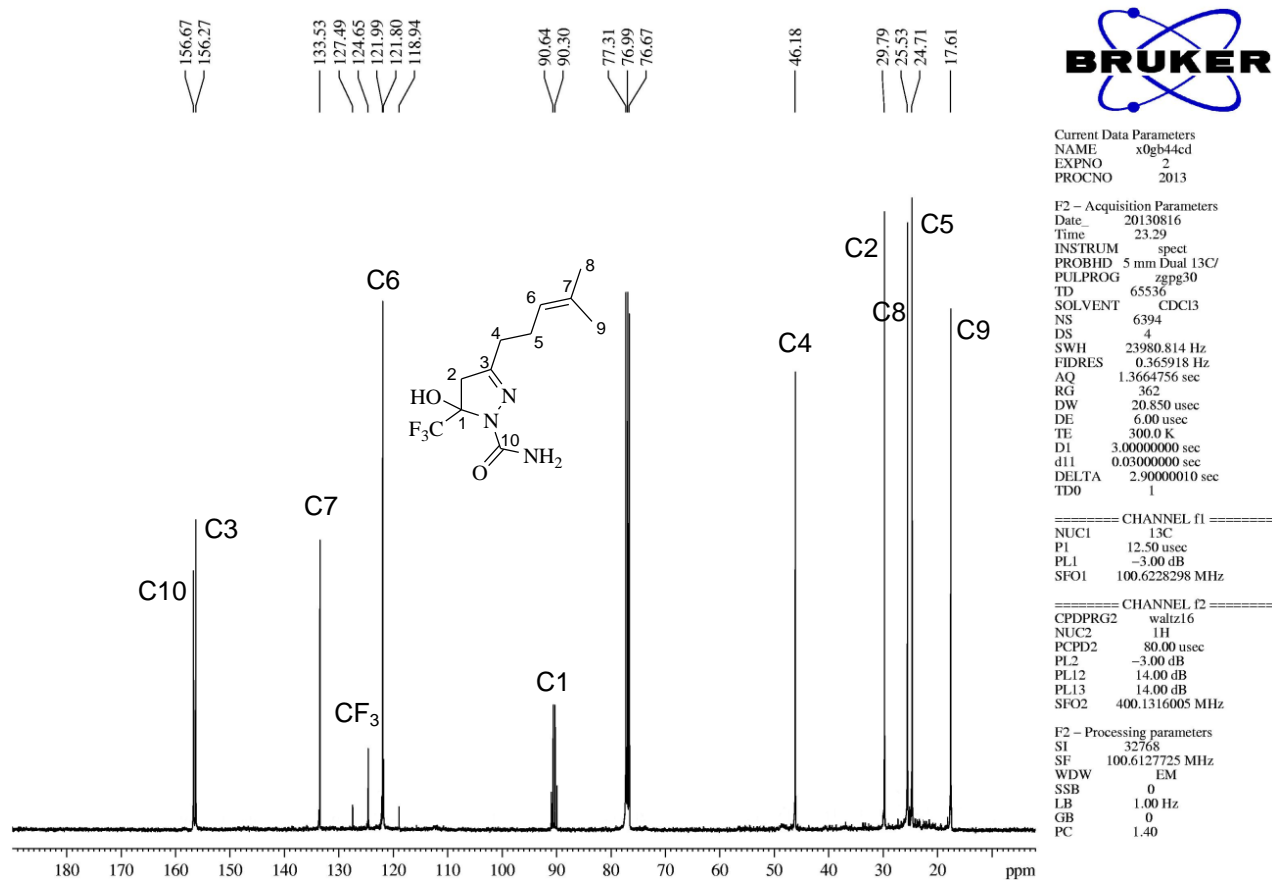


Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .

Foi analisado o espectro de Dept 137, onde confirmou a presença das metilenas em 46,2 ppm; 29,8 ppm e 24,7 ppm. O carbono vinílico em 122,0 ppm e as metilas em 25,5 ppm e 17,6 ppm (Figura 29).

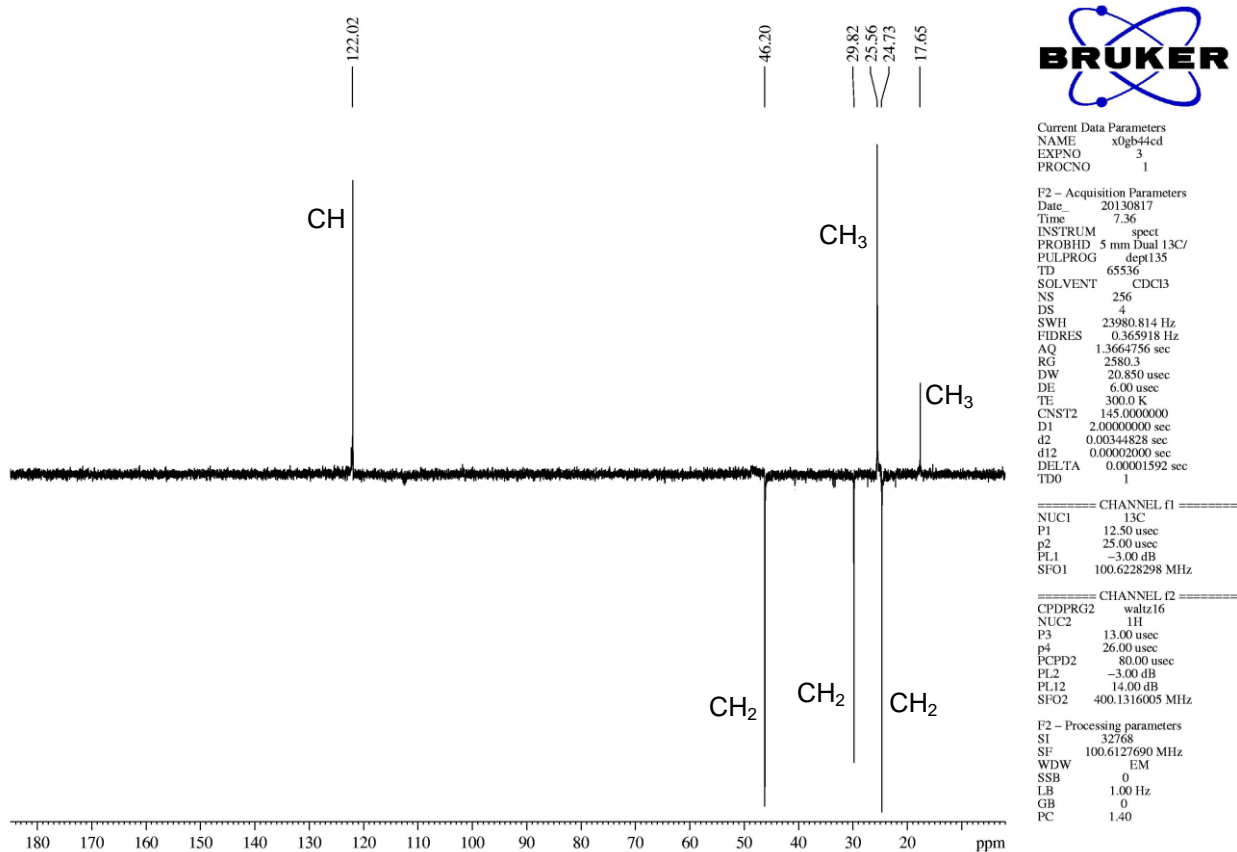
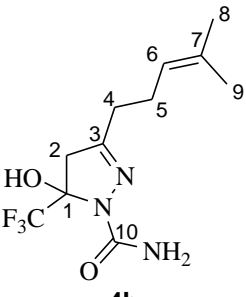
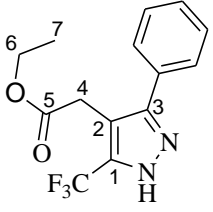
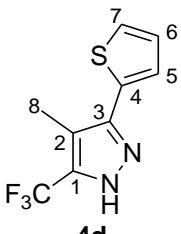


Figura 29. Espectro de RMN ¹³C (DEPT 135) a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl₃.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série encontram-se no Anexo I. A Tabela 10 apresenta os dados de RMN dos compostos **4b-d**.

Tabela 10. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **4b-d**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (identificação) |
|--|---|---|
|  <p>4b</p> | <p>6,29 (s, 1H, OH); 5,73 (sa, 1H, NH); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 1,2$, H6); 3,22 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18,4$, H2); 3,07 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18,4$, H2'); 2,35 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 6,6$, H4); 2,29-2,25 (m, 2H, H5); 1,70 (s, 3H, H9); 1,63 (s, 3H, H8).</p> | <p>156,6 (C3); 156,3 (C10); 133,5 (C7); 123,3 (q, $J_{\text{CF}} = 285$, CF$_3$); 122,3 (C6); 90,6 (q, $J_{\text{CF}} = 34$, C1); 46,2 (C4); 29,8 (C2); 25,5 (C8); 24,7 (C5); 17,6 (C9).</p> |
|  <p>4c</p> | <p>1,21 (t, 3H, $J_{\text{HH}} = 7$, H7); 3,63 (s, 2H, H4); 4,14 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7$, H6); 7,47-7,45 (m, 5H, Ph).</p> | <p>171,2 (C5); 141,9 (C3); 141,8 (q, $J_{\text{CF}} = 35$, C1); 129,4 (C9); 129,1 (C10); 128,1 (C8); 121,6 (q, $J_{\text{CF}} = 270$, CF$_3$); 109,6 (C2); 61,6 (C6); 29,0 (C4); 14,3 (C7).</p> |
|  <p>4d</p> | <p>7,45-7,15 (m, 3H, H7, H6 e H5); 2,29 (s, 3H, H8).</p> | <p>141,5 (C1); 137,3 (C3); 129,6 (C4); 127,7 (C5); 126,4 (C5); 125,9 (C6); 121,5 (q, $J_{\text{CF}} = 268$, CF$_3$); 112,1 (C2); 8,1 (C8).</p> |

^a Amostras em CDCl_3 .

3.5.3. Dados de Difractometria de Raio-X em monocristal

A estrutura do composto **4d** também foi comprovada através da difração de raio-X em monocristal (Figuras 30 e 31).

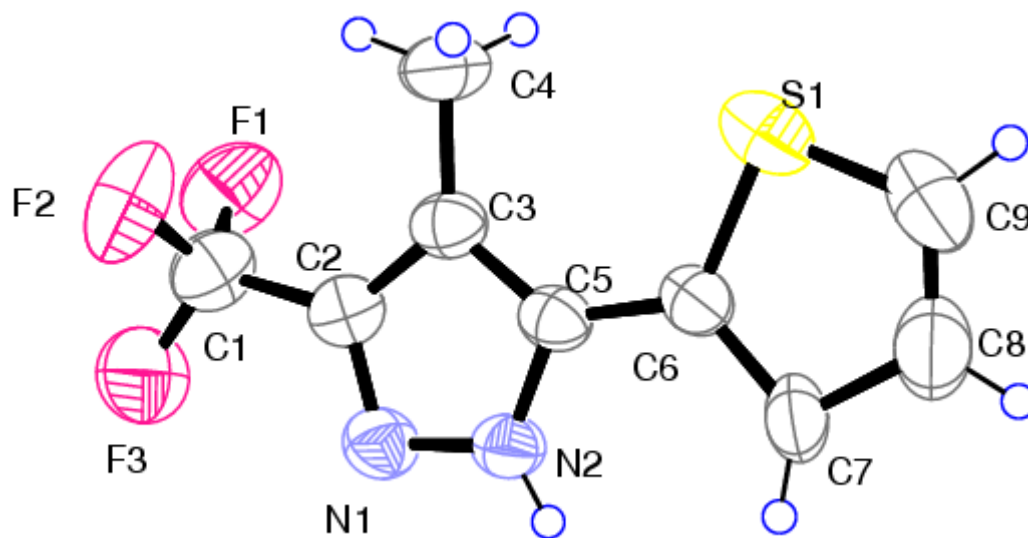


Figura 30. ORTEP do composto **4d**, mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%.

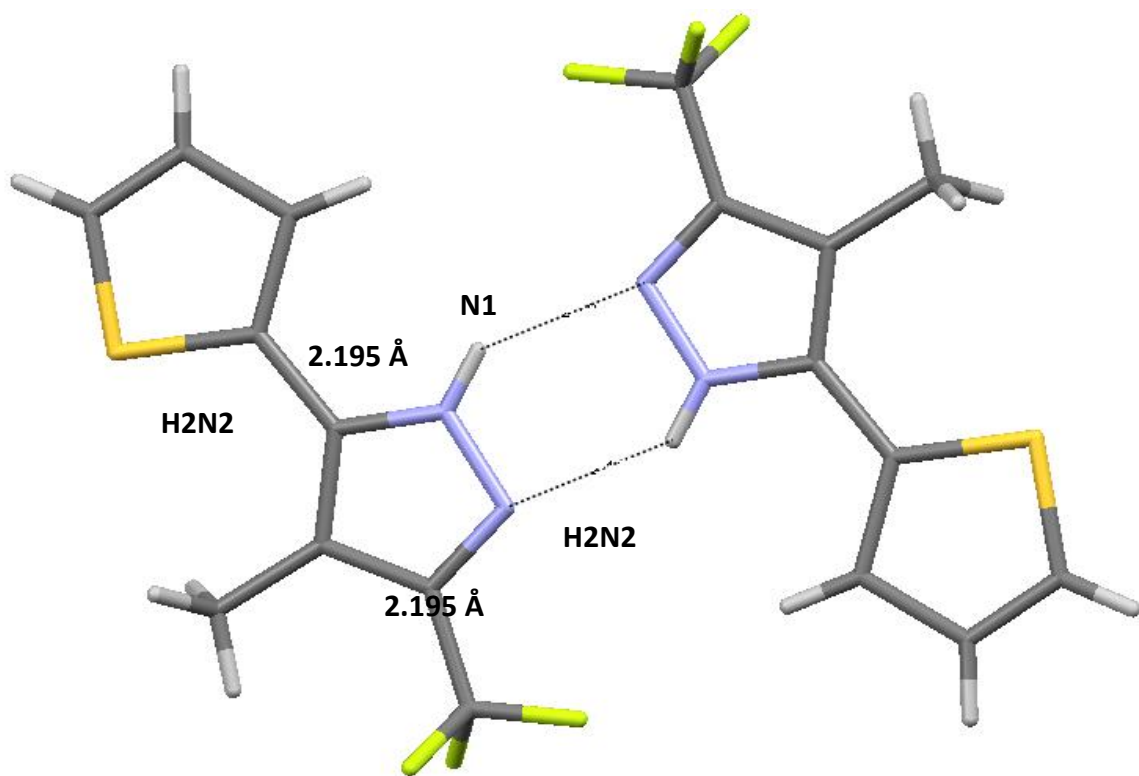


Figura 31. Empacotamento através de ligação de hidrogênio intermolecular do cristal do composto (**4d**), as ligações de hidrogênio são mostrados como linhas tracejadas.

Tabela 11: Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **4d**.

| | |
|--|---|
| Fórmula molecular | C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ S |
| Massa molecular | 232.23 |
| Temperatura | 293 K |
| Comprimento de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 21/c |
| Dimensões da cela unitária | a = 10.0517(3) Å α = 90.000(0) b = 17.1269(5) Å β = 87.2780(10) ° c = 5.8235(2) Å γ = 90.000(0) |
| Volume | 1001.41(5) Å ³ |
| Z | 4 |
| Densidade calculada | 1.540 mg/m ³ |
| F (000) | 472 |
| Dimensões do cristal | 0.80 x 0.31 x 0.20 mm ³ |
| Região de varredura angular (θ) | 3.13 to 28.27° |
| Índices de varredura (h, k, l) | -13 ≤ h ≤ 13, -22 ≤ k ≤ 22, -7 ≤ l ≤ 7 |
| Número de reflexos coletados | 30951 |
| Número de reflexos independentes | 2434 [R(int) = 0.0602] |
| Dados / restrições / parâmetros | 2434 / 0 / 136 |
| Critérios de observação | [I > 2σ(I)] |
| Método de refinamento | Full-matrix least-squares on F ² |
| Goodness-of-fit on (F ²) | 1.107 |
| Índices de discordância finais | R1 = 0.0726, wR2 = 0.2332 |
| Índices de discordância final (dados totais) | R1 = 0.0813, wR2 = 0.2437 |
| Densidade eletrônica residual | 0.639 and -0.468 e.Å ⁻³ |

3.6 Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir de tiosemicarbazida (**5b** e **5c**)

O compostos **5b** e **5c** foram sintetizados pela reação de ciclocondensação [(CCC) + (NN)] das β -alcoxivinil trialometil cetonas **2b** e **2c** com tiosemicarbazida em meio alcoólico. Metodologias desenvolvida pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e dados da literatura foram utilizados como base para a síntese destes novos pirazóis.^{36,41,50}

Foram testadas várias condições com o objetivo de otimizar o processo reacional para a síntese do composto **5b** e em seguida, estendidas para o restante da série dos compostos. A primeira tentativa baseou-se nos trabalhos desenvolvidos por Flores e col., onde a reação de ciclocondensação ocorreu em metanol, sob refluxo por 8h, na proporção entre o substrato e tiosemicarbazida 1:1. Entretanto, foi percebido que ainda havia β -alcoxivinil trialometil cetona presente no meio reacional, então aumentou a quantidade estequiométrica de tiosemicarbazida de 1 mmol pra 1,5 mmol, porém, o resultado não foi satisfatório. Aumentou o tempo reacional para 24 h, a partir daí os resultados começaram a serem obtidos. A melhor condição foi alcançada quando passamos a utilizar excesso de tiosemicarbazida. Outro teste também foi realizado, como a variação de solvente, tomando-se como base o composto **5b** (Tabela 12).

Tabela 12: Condições reacionais para a obtenção do composto **5b**.

| Proporção de reagentes tiosemicarbazida/ β -alcóxi | Solvente | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|---|----------------|--------------|----------------|
| 1:1 | Metanol | 8 | ^a |
| 1:1 | Etanol | 8 | ^a |
| 1,5:1 | Metanol | 20 | ^b |
| 1,5:1 | Etanol | 20 | ^b |
| 2:1 | Metanol | 24 | 32% |
| 2:1 | Etanol | 24 | 29% |
| 2,2:1 | Metanol | 24 | 91% |

^a Sem formação do composto **5b**.

^b Mistura de material de partida **2b** e produto **5b**.

Portanto, os 5-(trifluormetil)-4,5-diidropirazol-1-carbotioamidas (**5b** e **5c**) foram sintetizados a partir da solução das β -alcoxivinil trialometil cetonas **2b** e **2c** com 2 equivalentes de tiosemicarbazida. A reação ocorreu em refluxo de metanol por 24 h. Terminada a reação, o metanol foi evaporado a pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica com sílica gel utilizando clorofórmio como eluente. Os outros compostos da série foram obtidos somente na forma de mistura. Fórmulas moleculares, massas molares, aspectos físicos e rendimentos são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13. Aspecto físico e rendimentos dos compostos **5b** e **5c**.

| Produto | Fórmula Molecular Massa Molar ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) | Rendimento (%) | Aspecto físico |
|-----------|--|----------------|--------------------------------|
| 5b | $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ 295,32 | 91 | Viscoso amarelo alaranjado |
| 5c | $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 361,34 | 67 | Viscoso amarelo acastanhado |

O mecanismo da reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas com tiosemicarbazida é semelhante àquele da ciclocondensação com cloridrato de semicarbazida apresentado anteriormente.

3.6.1. Identificação estrutural dos compostos **5b** e **5c**

A identificação dos compostos **5b** e **5c** foi feita através de técnicas de RMN ^1H e ^{13}C . A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **5c**. Os sinais referentes aos três hidrogênios diastereotópicos H_A , H_B e H_X foram observados como dubletos de dubletos em 2,59 ppm; 2,91 ppm e 4,42 ppm, respectivamente. As constantes de acoplamento deste sistema são $J_{AB} = 3,2$ Hz, $J_{AX} = 5,6$ Hz e $J_{BX} = 8,8$ Hz. A Figura 33 mostra a expansão desses hidrogênios. Além desses, observou-se os multipletos referentes aos hidrogênios da fenila, com deslocamentos situados entre 7,45 e 7,76 ppm. O hidrogênio do grupo OH foi observado como singlete em 8,44 ppm. Em 3,71 ppm foi observado o singlete da metoxila (Figura 32).

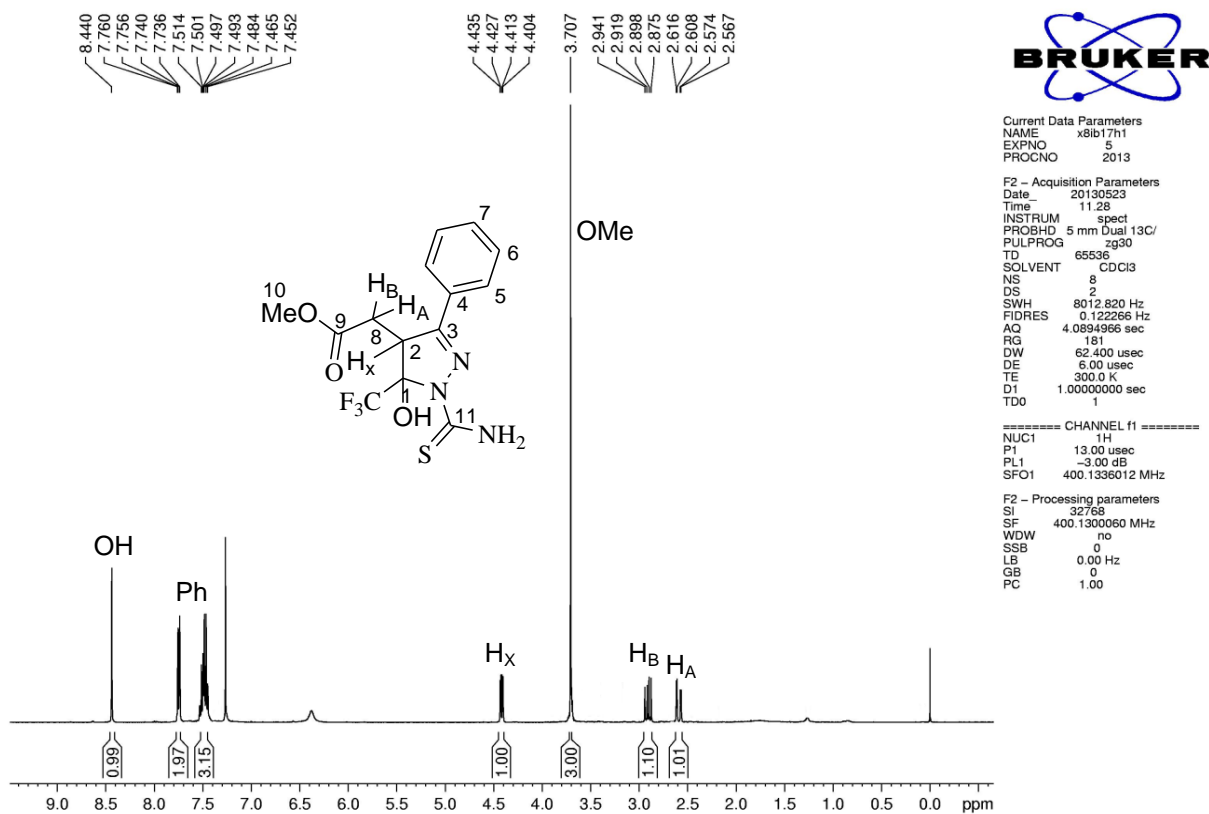


Figura 32. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 .

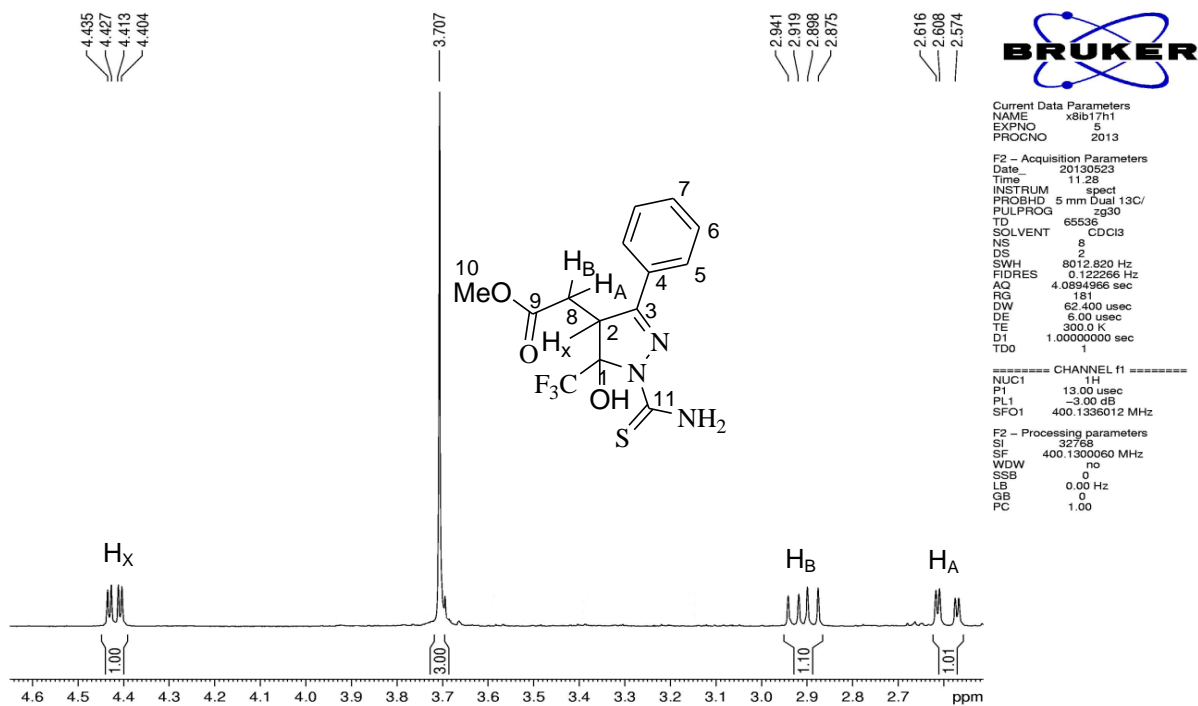


Figura 33. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 . Expansão entre 2,5 e 4,6 ppm.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** observou-se, em uma região desblindada, o carbono do grupamento tiocarbamoil em 177,6 ppm. O carbono do grupamento éster apareceu em 170,5 ppm. Numa região um pouco mais blindada, em 156,4 ppm está o carbono pirazolínico C3. Em 131,7 ppm; 129,2 ppm; 128,2 ppm e 127,4 ppm observou os sinais dos carbonos C4; C6; C7 e C5, respectivamente. Foram observados dois quartetos em 123,1 ppm e 93,3 ppm correspondentes, respectivamente, ao carbono pirazolínico C1 e ao carbono do grupamento trifluormetil, com constantes de acoplamento de 250 Hz e 32,6 Hz. Numa região mais blindada em 52,0 ppm; 48,6 ppm e 31,2 ppm estão os carbonos da metoxila, o carbono da metilena e o C2 (Figura 34).

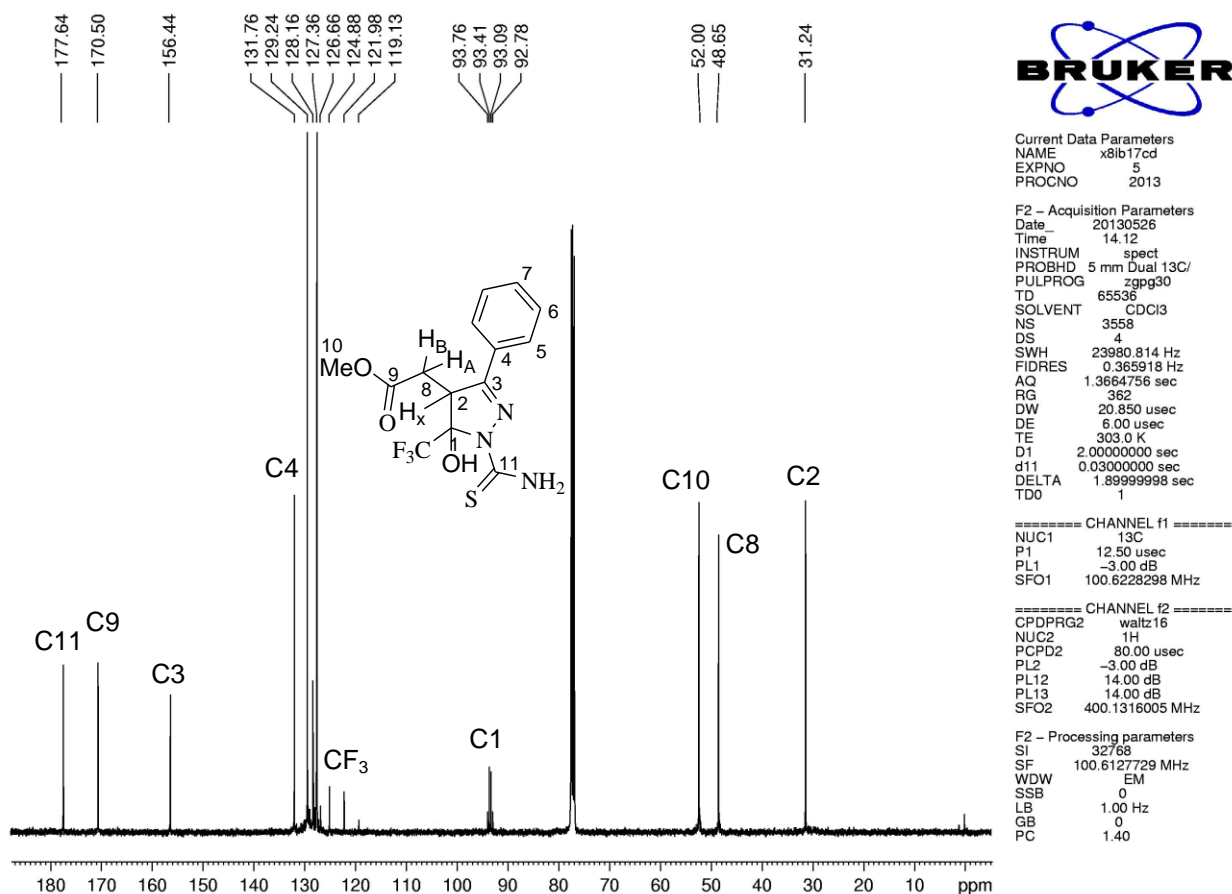
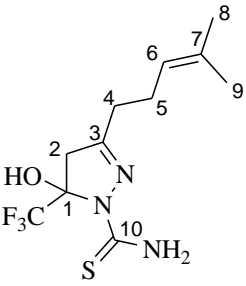
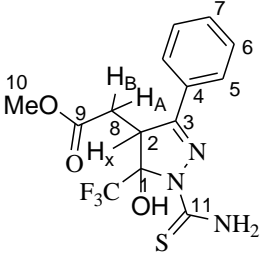


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-(5-(trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1H-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 .

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série encontram-se no Anexo I. A Tabela 14 apresenta os dados de RMN dos compostos **5b** e **5c**.

Tabela 14. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **5b** e **5c**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) |
|---|--|---|
|  <p>5b</p> | 7,28 (s, 1H, OH); 5,08 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 1,9$, H6); 3,26 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 12$, H2); 3,15 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 12$, H2); 2,44-2,40 (m, 2H, H5); 2,30 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, H4); 1,76 (s, 3H, H9); 1,64 (s, 3H, H8). | 176,7 (C10); 158,6 (C3); 133,5 (C7); 127,5 (q, $J_{\text{CF}} = 285$, CF $_3$); 121,5 (C6); 92,1 (q, $J_{\text{CF}} = 34$, C1); 46,6 (C4); 29,8 (C2); 25,4 (C9); 24,3 (C5); 17,5 (C8). |
|  <p>5c</p> | 8,44 (s, 1H, OH); 7,76-7,45 (m, 5H, Ph); 4,42 (dd, 1H, $J_{\text{Ax}} = 5,6$, $J_{\text{Bx}} = 8,8$, H $_x$); 3,71 (s, 3H, OMe); 2,91 (dd, 1H, $J_{\text{Bx}} = 8,8$, $J_{\text{AB}} = 3,2$, H $_B$); 2,59 (dd, 1H, $J_{\text{Ax}} = 5,6$, $J_{\text{AB}} = 3,2$, H $_A$). | 177,6 (C11); 170,5 (C9); 156,4 (C3); 131,7 (C4); 129,2 (C6); 128,2 (C7); 127,4 (C5); 123,1 (q, $J_{\text{CF}} = 250$, CF $_3$); 93,3 (q, $J_{\text{CF}} = 32,6$, C1); 52,0 (C10); 48,6 (C8); 31,2 (C2). |

^a Amostras em CDCl $_3$.

3.7 Síntese de 4,5-diidroisoxazóis (6b e 6d)

A síntese de 4,5-diidroisoxazóis foi relativamente bem explorada utilizando o bloco [CCC + NO], chamado [3 +2] a partir da ciclocondensação da β -alcoxivinil trialometil cetonas com hidroxilamina. Metodologias desenvolvida pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e dados da literatura foram utilizados como base para a síntese destes novos isoxazóis.^{50,52}

A fim de otimizar o processo foram testadas várias condições reacionais para a síntese do composto **6d** e em seguida, estendidas para o restante da série dos compostos. A primeira tentativa baseou-se nos trabalhos desenvolvidos por Flores e col., onde a reação de ciclocondensação ocorreu em metanol, sob refluxo por 8 h, na proporção entre o substrato, piridina e hidroxilamina 1:1,5:1,5.

Primeiramente, testou-se a reação utilizando o método descrito acima, porém observou-se que não houve a formação do produto desejado. Então, testou-se o aumento do tempo reacional, utilizando 12 h e observou-se através de espectros de RMN uma mistura de produto e material de partida na proporção de aproximadamente 1:1. Mantendo ainda a mesma proporção de reagentes, testou o tempo reacional, utilizando 24 horas, verificando assim a formação do isoxazol com 88% de rendimento.

No intuito de obter uma condição reacional satisfatória e com bons rendimentos, foram testados outros tempos reacionais: 16 e 20 horas, também foi testado à variação na proporção de reagentes, onde foi observado que não ocorreu à conversão completa e sim uma mistura de material de partida e produto, como mostra a Tabela 15. Também testou a utilização de etanol como solvente, obtendo rendimento inferior em comparação com metanol.

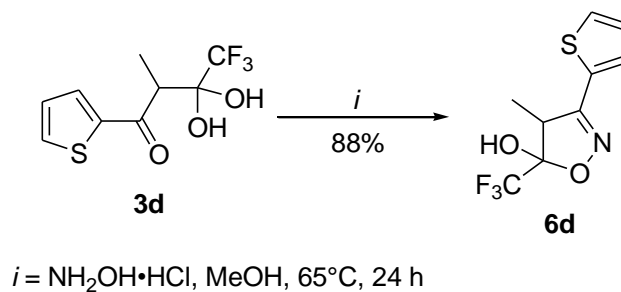
Tabela 15: Condições reacionais para a obtenção do composto **6d**.

| Entrada | Proporção de reagentes hidroxilamina/ β -alcóxi/piridina | Solvente | Tempo (h) | Rendimento (%) |
|---------|---|----------------|--------------|-------------------|
| 1 | 1,5:1:1,5 | Metanol | 8 | ^a |
| 2 | 1,5:1:1,5 | Metanol | 12 | ^b |
| 3 | 1,5:1:1,5 | Metanol | 16 | ^b |
| 4 | 1,5:1:1,5 | Metanol | 20 | ^b |
| 5 | 1,5:1:1,5 | Metanol | 24 | 88% |
| 6 | 1,5:1:1,5 | Etanol | 24 | 68% |
| 7 | 1:1:1 | Metanol | 24 | ^a |

^a Sem formação do composto **6d**.

^b Mistura de material de partida **3d** e produto **6d**.

Portanto, o composto **6d**, foi submetido à reação na presença de cloridrato de hidroxilamina sob refluxo de metanol durante 24 h, utilizando-se a proporção de 1:1,5:1,5 equivalentes de β -alcoxivinil trialometil cetona, piridina e cloridrato de hidroxilamina, respectivamente, obtendo-se o produto desejado com 88% de rendimento (Esquema 34).



Esquema 34

Aspecto físico e rendimentos do restante dos compostos estão representados na Tabela 16. O composto **6a e 6c**, oriundo da β -alcoxivinil trialometil cetona (**2a e 2c**), foram obtidos somente na forma de mistura.

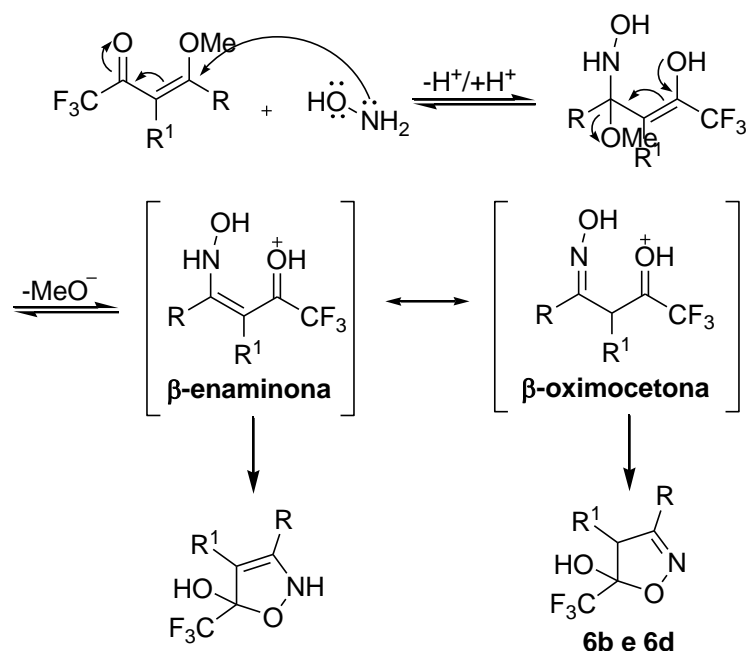
Tabela 16. Aspecto físico e rendimentos dos compostos **6b e 6d**.

| Produto | Fórmula Molecular Massa Molar (g.mol ⁻¹) | Rendimento (%) | Aspecto físico |
|-----------|--|----------------|-----------------------------|
| 6b | C ₁₀ H ₁₄ F ₃ NO ₂ 237,22 | 59 | Viscoso marrom amarelado |
| 6d | C ₉ H ₈ F ₃ NO ₂ S 251,23 | 88 | Viscoso amarelado |

Diferentemente dos 4,5-diidropirazóis, os 4,5-diidroisoxazóis são mais difíceis de serem desidratados, devido à estabilidade presente no complexo ativado que depende da participação do par de elétrons do átomo vizinho, heteroátomo, presente no anel azólico. Assim, com base nos estudos realizados na confecção desse trabalho, acredita-se que a desidratação ocorre mais facilmente em compostos 4,5-diidropirazóis comparado aos 4,5-diidroisoxazóis, devido ao átomo de nitrogênio, presente no anel pirazolínico ter efeito doador maior do que o átomo de oxigênio presente no anel isoxazolínico.

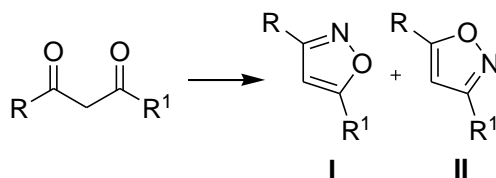
3.7.1. Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **6b e 6d**

O mecanismo proposto inicia com o ataque do nitrogênio da hidroxilamina livre, presente no equilíbrio do meio reacional. A substituição da metoxila pela hidroxilamina leva, provavelmente, a outro sistema de tautômeros β -oximocetona e β -enaminona, esses sistemas não foram isolados. Finalmente, após o ataque da hidroxila do grupo hidróxi amino à carbonila trifluormetil substituída, formou-se o ciclo isoxazolínico, lembrando que os semi-acetais trifluormetil substituídos, no C-5 do ciclo, possuem grande estabilidade termodinâmica (Esquema 35).



Esquema 35

Em compostos dicarbonílicos, há um grande inconveniente para este tipo de reação, a baixa regioseletividade. Pode haver a formação de ambos regioisômeros, entretanto, a regioseletividade da reação pode ser controlada dependendo dos grupos substituintes (R ou R^1). Supondo que o substituinte R seja um grupo mais eletrofílico, haverá uma preferência para formação do isômero I, já que haverá uma maior probabilidade de ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina a carbonila ligada ao grupo R . O mesmo é válido para o substituinte R^1 . Outro método de se controlar a regioseletividade desse tipo de reação é a presença de substituintes mais ou menos volumosos. Caso um dos ligantes seja muito volumoso, este trará um impedimento estérico a carbonila ao qual está ligado, o que conseqüentemente, ocasiona uma preferência pelo ataque nucleofílico a outra carbonila (Esquema 36).



Esquema 36

3.7.2. Identificação estrutural dos compostos **6b** e **6d**

A identificação dos compostos **6b** e **6d** foi feita através de técnicas de RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 do composto **6d** apresentou dubleto de dubleto em 7,35 ppm referente ao hidrogênio H6 e em 7,45 ppm, e 7,10 ppm observou-se dois dubletos referentes aos hidrogênios H7 e H5, do grupamento tiofeno com constantes de acoplamentos de $J_{\text{H5-H6}} = 5,6 \text{ Hz}$; $J_{\text{H6-H7}} = 4,6 \text{ Hz}$ e $J_{\text{H5-H7}} = 2,9 \text{ Hz}$. Na região de 3,89 ppm apresentou um quarteto com constante de acoplamento de 7,2 Hz referente ao hidrogênio acoplado aos hidrogênios da metila. Em 1,48 ppm apareceu como dubleto referente ao acoplamento da metila com o hidrogênio metino (Figura 35).

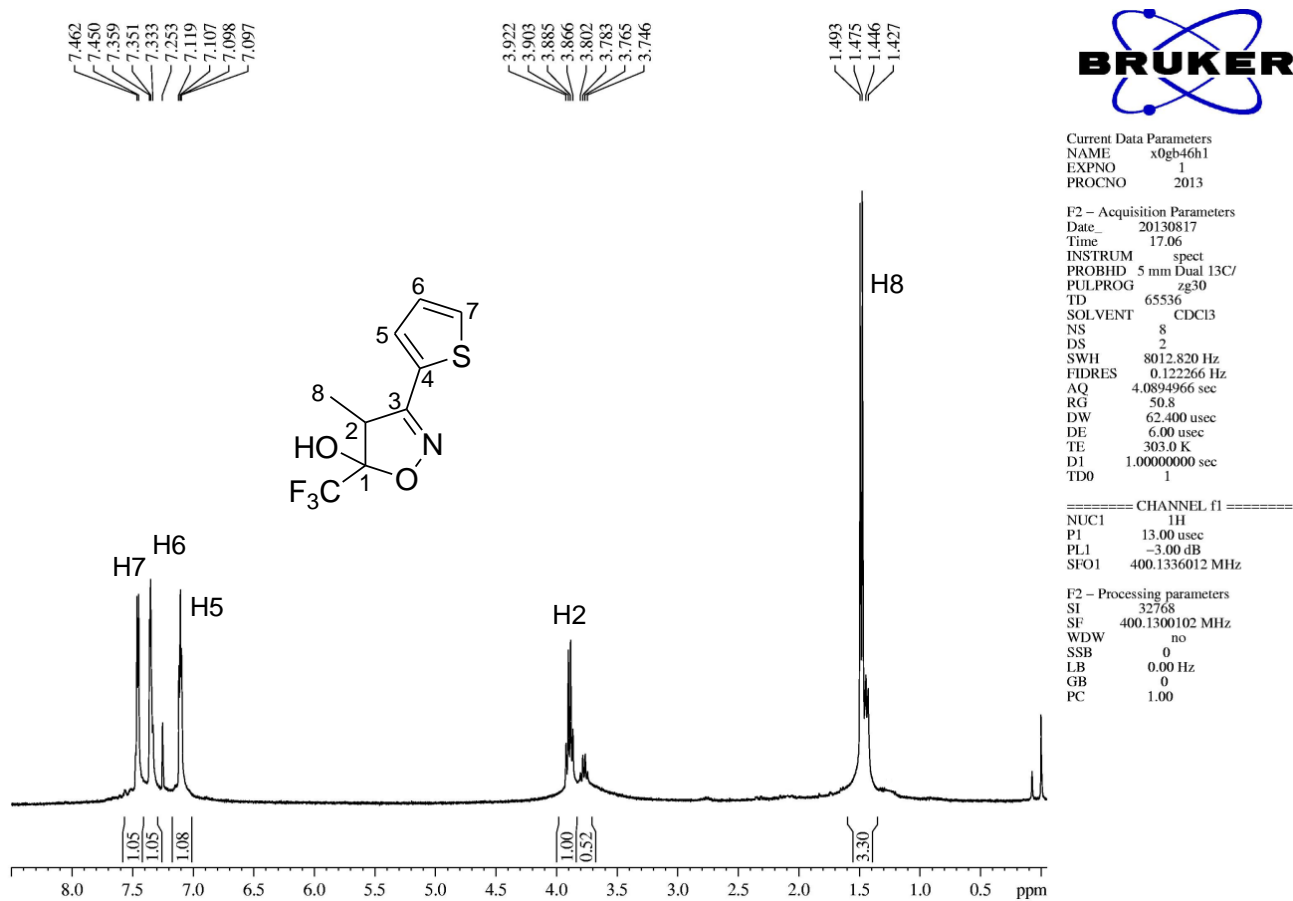


Figura 35. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 .

Os espectros nas Figuras 36 e 38 mostram a expansão dos sinais duplicados da formação dos pares de enantiômeros (4S5S / 4R5R), com excesso enantiomérico de 2:1. As fórmulas em perspectiva que estão apresentadas no Esquema 37, para cada estrutura, mostram duas ligações para trás do plano (cunha pontilhada) e duas ligações para frente do plano (cunha cheia). A estrutura (4R5S) seria o diastereoisômero do composto.

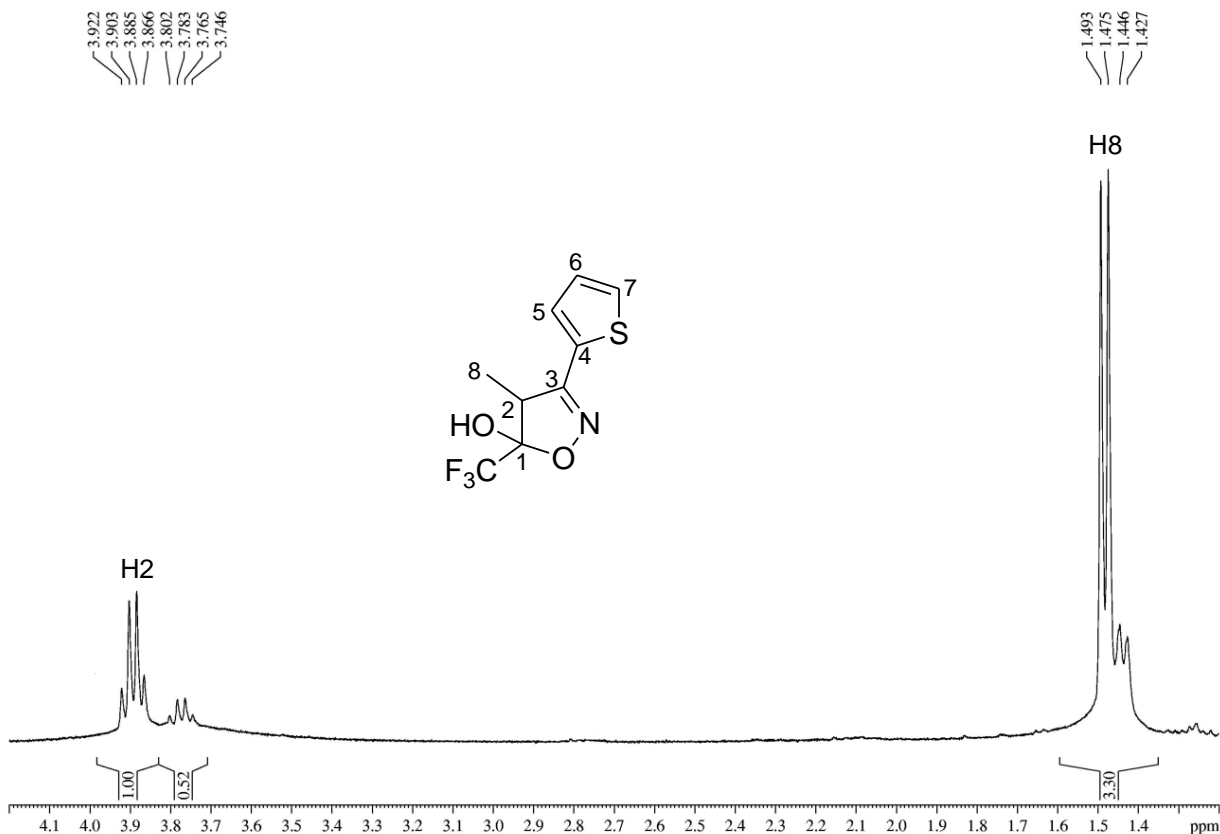
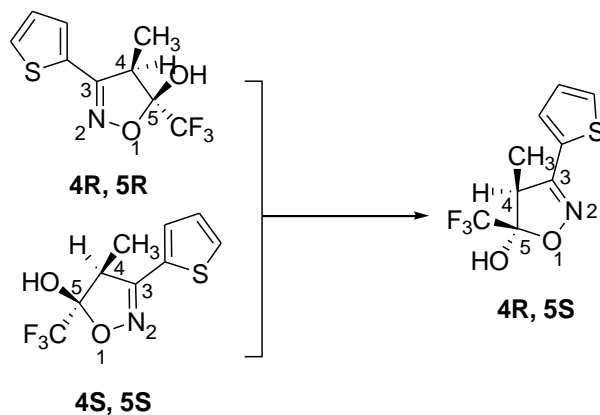


Figura 36. Espectro de RMN ^1H da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 1,2 e 4,2 ppm.



Esquema 37

No espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 do composto **6d** observou o carbono C3 com deslocamento químico de 158,1 ppm referente ao carbono isoxazolinico. Numa região ainda de alta blindagem observou o carbono C4 do tiofeno, em 129,6 ppm. Já numa região um pouco menos blindada apareceu o carbono do grupamento CF_3 como um quarteto em 122,1 ppm, com uma constante de acoplamento de 238 Hz, o outro quarteto referente ao C1 apareceu em 103,9 ppm, $J_{\text{CF}} = 34$ Hz. O pico do carbono C2 foi observado em 47,2 ppm. Numa região de campo alto, $\delta = 10,8$ ppm está o carbono metilênico (Figura 37).

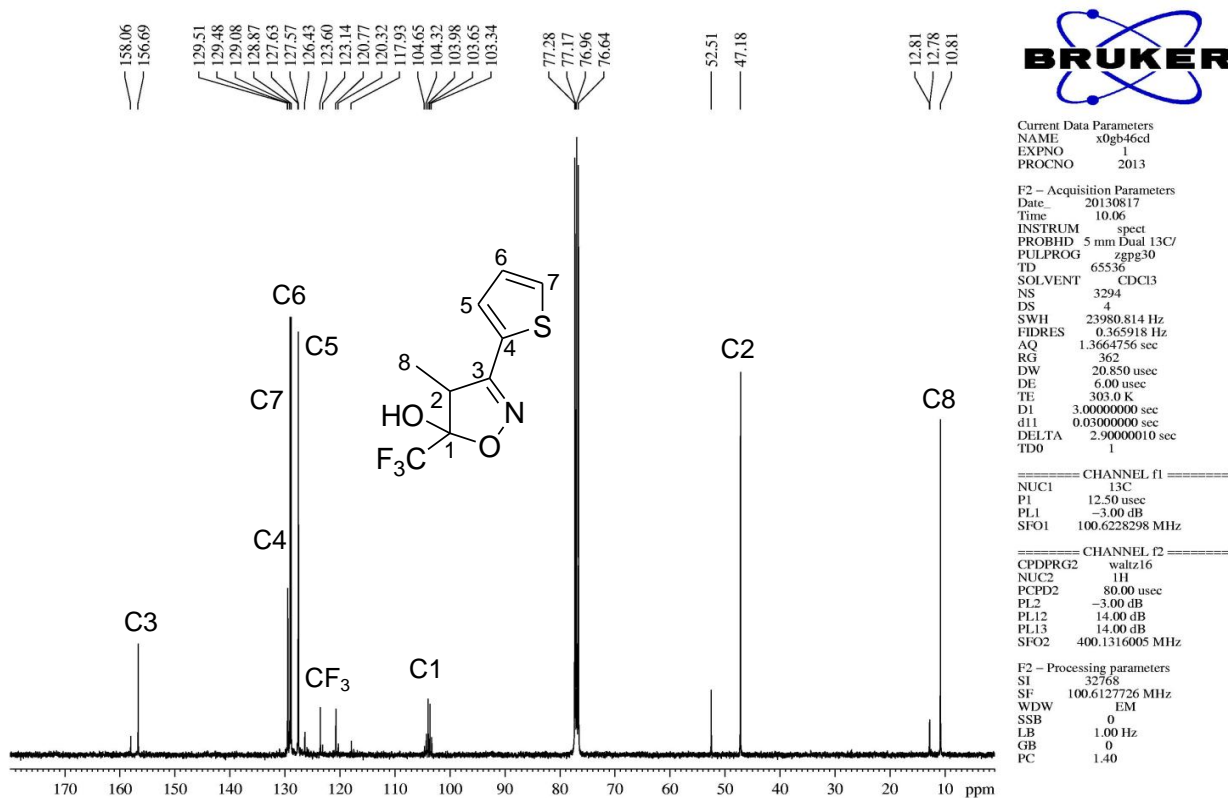


Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 .

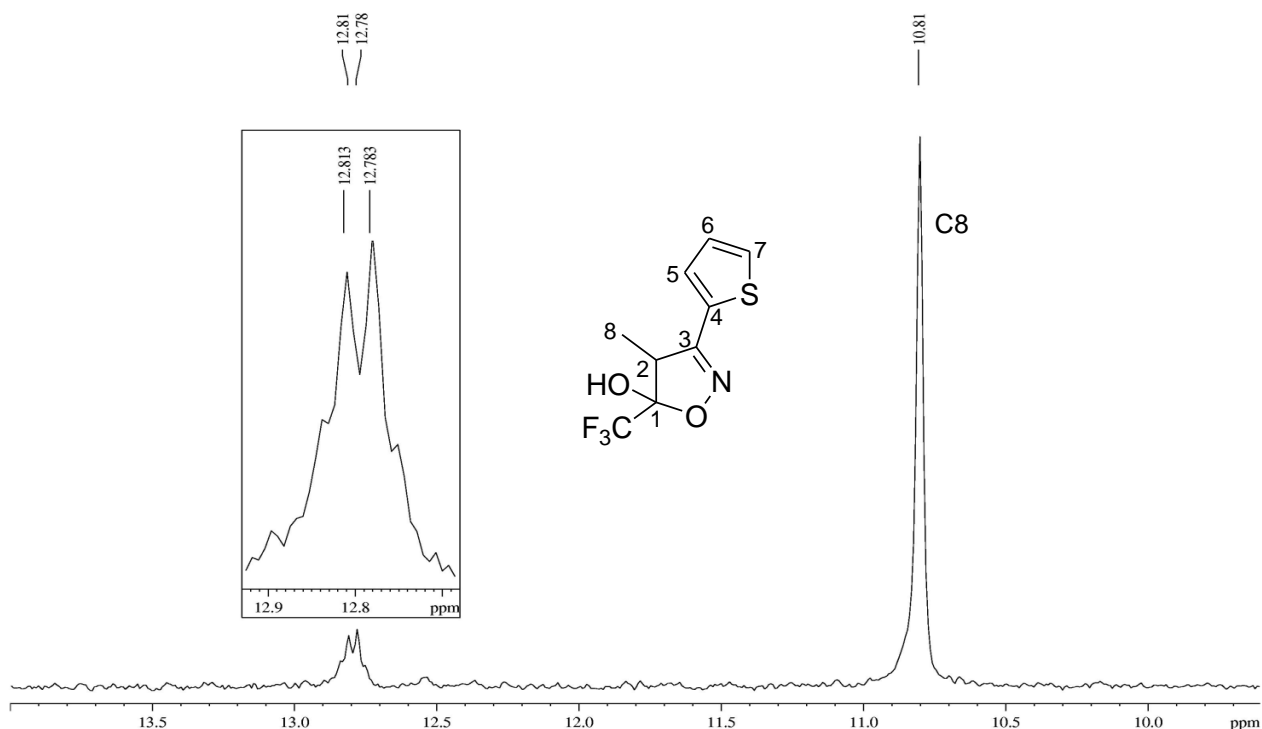
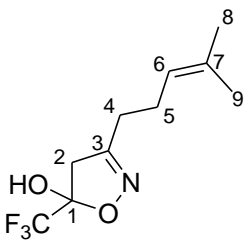
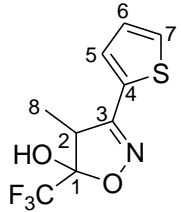


Figura 38. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, em CDCl_3 . Expansão entre 9,5 e 14,0 ppm.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série encontram-se no Anexo I. A Tabela 17 apresenta os dados de RMN dos compostos **6b** e **6d**.

Tabela 17. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6b** e **6d**.

| Composto | RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n° H, J_{HH} (Hz), identificação) | RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação) |
|--|---|--|
|  6b | 7,28 (s, 1H, OH); 5,09 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 6,6$, H6); 3,29 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18$, H2); 3,05 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 18$, H2); 2,45-2,41 (m, 2H, H5); 2,28 (t, 2H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, H4); 1,71 (s, 3H, H9); 1,61 (s, 3H, H8). | 159,7 (C3); 133,7 (C7); 122,1 (q, $J_{\text{CF}} = 282$, CF_3); 121,8 (C6); 102,6 (q, $J_{\text{CF}} = 34$, C1); 45,0 (C4); 27,3 (C2); 25,5 (C8); 24,8 (C5); 17,5 (C9). |
|  6d | 7,45 (d, 1H, $J_{\text{H5-H6}} = 5,6$, H7); 7,35 (dd, 1H, $J_{\text{H6-H7}} = 4,6$, H6); 7,10 (d, 1H, $J_{\text{H5-H7}} = 2,9$, H5); 3,89 (q, $J_{\text{HH}} = 7,2$, 1H, H2); 1,48 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7,2$, H8). | 158,1 (C3); 129,6 (C4); 129,1 (C7); 128,9 (C6); 127,6 (C5); 122,1 (q, $J_{\text{CF}} = 283$, CF_3); 103,9 (q, $J_{\text{CF}} = 34$, C1); 47,2 (C2); 10,8 (C8). |

^a Amostras em CDCl_3 .

Conclusões

4. CONCLUSÕES

Conforme os objetivos propostos e os resultados obtidos nesta dissertação, foi constatado que:

- A acilação dos acetais derivados das cetonas 5-bromo-2-acetiltofeno, 2-propioniltiofeno, ácido 4-fenil-4-oxobutanóico e 6-metilhept-5-en-2-ona com anidrido trifluoracético foi realizada com sucesso. Somente o acilado (**3d**) derivado da cetona 2-propioniltiofeno foi obtida na forma de hidrato, sua estrutura foi confirmada por difração de raio-X em monocristal.
- Os produtos (**4b-d**) foram obtidos pela reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas (**2b; 2c e 3d**) com cloridrato de semicarbazida, o bloco (CCC+NN), os compostos sintetizados tiveram um resultado inesperado. Substratos com substituintes na posição 3 do dieletrófilo tenderam a sofrer a eliminação do grupamento carboxamida. A ausência/presença de piridina também teve seu importante papel nesta síntese. Na ausência de piridina ocorreu a desidratação do composto que é estabilizado pela aromaticidade formando os derivados pirazólicicos, já na presença de piridina o composto não foi desidratado e o produto obtido foi os de derivados de 4,5-diidropirazóis.
- Os produtos (**5b e 5c**) foram obtidos também pela reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas (**2b e 2c**) com tiosemicarbazida, o bloco (CCC+NN). Tiveram bons rendimentos e não foi preciso extraí-los no meio reacional.
- Os produtos 4,5-diidroisoxazólicicos foram obtidos com sucesso, pela reação de ciclocondensação das β -alcoxivinil trialometil cetonas (**2b; 3d**) com cloridrato de hidroxilamina, o bloco (CCC+NO). Diferentemente dos 4,5-diidropirazóis, os 4,5-diidroisoxazóis são mais difíceis de serem desidratados, devido à estabilidade

presente no complexo ativado que depende da participação do par de elétrons do átomo vizinho, heteroátomo, presente no anel azólico.

- Não foi possível a obtenção de nenhum produto ciclizado derivado da β -alcoxivinil trialometil cetona (**2a**) em nenhuma das condições reacionais testadas, sendo obtida apenas na forma de mistura.
- As técnicas de identificação utilizadas: RMN ^1H e ^{13}C e difração de raio X, foram eficientes para a elucidação dos compostos.

Parte Experimental

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Equipamentos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e técnicas bidimensionais foram registrados em Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M de clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5m de dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz para ^1H e 23000 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536

com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.1.2. Ponto de Fusão

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

5.1.3. Difratorômetro de raios-X

Para a coleta de dados de difração de raios-X utilizou-se um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. 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 foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁵⁵

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando o programa ORTEP3⁵⁶ e DIAMOND⁵⁷.

5.2. Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos descritos por Perrin e Armarego.⁵⁸

5.3. Técnicas de síntese

5.3.1. Procedimento para a síntese dos acetais (**1a e 1d**)

Em um balão, adicionou-se a cetona substituída (35 mmol, 1 equiv.) e dissolveu-se em metanol seco (30 mL), em seguida adicionou-se ortoformiato de metila (70 mmol, 2 equiv.) e ácido *p*-toluenossulfônico (30 mg). Acoplou-se em um condensador de refluxo e manteve-se a reação sob mínima agitação com aquecimento de 40°C por 48h. Após este período, neutralizou-se o meio reacional com carbonato de sódio anidro (1g) e deixou-se em repouso por 2 horas. Após 2 horas o produto foi filtrado, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

5.3.2. Procedimento para a síntese do composto (**1b**)

Em um balão, adicionou-se a 6-metil-5-hepten-2-ona (50 mmol, 1 equiv.) e dissolveu-se em metanol seco (25 mL), em seguida adicionou-se ortoformiato de metila (100 mmol, 2 equiv.) e ácido *p*-toluenossulfônico (30 mg). O meio reacional foi mantido em repouso por 24h a temperatura ambiente. Após este período, neutralizou-se o meio reacional com carbonato de sódio anidro (1g) e deixou-se em repouso por 2 horas. Após 2 horas o produto foi filtrado, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

5.3.3. Procedimento para a síntese do composto (**1c**)

Em um balão, adicionou-se o ácido 3-benzoilpropiónico (20 mmol, 1 equiv.) e dissolveu-se em metanol seco (25 mL), em seguida adicionou-se ortoformiato de metila (60 mmol, 3 equiv.) e ácido *p*-toluenossulfônico (30 mg). O meio reacional foi mantido em repouso por 48h a temperatura ambiente. Após este período, neutralizou-se o meio reacional com carbonato de sódio anidro (1g) e deixou-se em repouso por 2 horas.

Após 2 horas o produto foi filtrado, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

5.3.4. Procedimento para a síntese do composto **(2a)**

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o anidrido trifluoracético (5,08 g, 24,2 mmol) em clorofórmio (10 mL), sob temperatura de 0°C. Ao funil, adicionou-se 2-bromo-5-(1,1-dimetóxi)etil)tiofeno (2,75 g, 11 mmol) e a piridina (1,91 g, 24,2 mmol) em clorofórmio (10 mL). A adição do 2-bromo-5-(1,1-dimetóxi)etil)tiofeno e piridina ao anidrido trifluoracético foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0°C. Após a adição, acoplou-se condensador de refluxo e a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 50°C. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

5.3.5. Procedimento para a síntese do composto **(2b)**

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o anidrido trifluoracético (17,64 g, 84 mmol) em clorofórmio (15 mL), sob temperatura de 0°C. Ao funil, adicionou-se 6,6-dimetóxi-2-metil-2-hepteno (7,23 g, 42 mmol) e a piridina (6,64 g, 84 mmol) em clorofórmio (15 mL). A adição do 6,6-dimetóxi-2-metil-2-hepteno e piridina ao anidrido trifluoracético foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0°C. Após a adição, a mistura foi mantida sob agitação durante 16 h a temperatura de 25°C. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

5.3.6. Procedimento para a síntese do composto (2c)

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o anidrido trifluoracético (7,85 g, 37,4 mmol) em clorofórmio (10 mL), sob temperatura de 0°C. Ao funil, adicionou-se metil 4,4-dimetóxi-4-fenilbutanoato (4,05 g, 17 mmol) e a piridina (2,96 g, 37,4 mmol) em clorofórmio (10 mL). A adição do metil 4,4-dimetóxi-4-fenilbutanoato e piridina ao anidrido trifluoracético foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0°C. Após a adição, acoplou-se condensador de refluxo e a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 60°C. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida e o produto foi destilado sob pressão reduzida.

5.3.7. Procedimento para a síntese do composto (3d)

Em um balão de 250 mL com duas bocas, conectado a um funil de adição de 100 mL, foi adicionado o anidrido trifluoracético (21,00 g, 110 mmol) em clorofórmio (15 mL), sob temperatura de 0°C. Ao funil, adicionou-se 2-(1,1-dimetóxi-etil)tiofeno (9,30 g, 50 mmol) e a piridina (8,70 g, 110 mmol) em clorofórmio (15 mL). A adição do 2-(1,1-dimetóxi-etil)tiofeno e piridina ao anidrido trifluoracético foi feita, sob agitação e gota a gota, a temperatura de 0°C. Após a adição, acoplou-se condensador de refluxo e a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 16 h a temperatura de 45°C. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 15 mL) e água destilada (2 x 15 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida e o produto foi destilado sob pressão reduzida.

5.3.8. Procedimento geral para a síntese dos pirazóis com a semicarbazida (**4b-d**)

Em um balão de fundo redondo pesou-se as respectivas 1,1,1-trialometilcetonas (**2b; 2c; 3d**) (3 mmol) solubilizou-se em metanol (9 mL), adicionou-se o cloridrato de semicarbazida (4,5 mmol). Sob agitação a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo 65°C durante 24 horas. Depois de completado o tempo reacional, o metanol foi evaporado a pressão reduzida. Logo após, adicionou-se clorofórmio (10 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (2 x 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

5.3.9. Procedimento geral para a síntese 4,5-diidropirazóis com a tiosemicarbazida (**5b e 5c**)

Em um balão de fundo redondo pesou-se as respectivas 1,1,1-trialometilcetonas (**2b; 2c**) (3 mmol) solubilizou-se em etanol (9 mL), adicionou-se a tiosemicarbazida (6,6 mmol). Sob agitação a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo 75°C durante 24 horas. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Logo após, adicionou-se clorofórmio (10 mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada (2 x 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

5.3.10. Procedimento geral para a síntese dos 4,5-diidroisoxazóis (**6b e 6d**)

Em um balão de fundo redondo pesou-se as respectivas 1,1,1-trialometilcetonas (**2b; 3d**) (3 mmol) solubilizou-se em etanol seco (8 mL), adicionou-se o cloridrato de hidroxilamina (4,5 mmol) e gotejou-se em agitação a piridina (4,5 mmol). Sob agitação a mistura foi aquecida a temperatura de refluxo 75°C durante 24 horas. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de HCl 1,0 M (1 x 15 mL) e água

destilada (2 x 15 mL). Após a secagem com sulfato de magnésio anidro e filtração, o solvente foi removido em evaporador rotatório à pressão reduzida.

Bibliografia

7. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Favi, G.; Attanasi, O. A.; Fillipone, P.; Giorgi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Spinelli, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1983.
- ² Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles. – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Wiley-VHC GmbH and Co. KGaA, 2^a ed. **2003**.
- ³ *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, **1996**; Vol 2, 15..
- ⁴ Fiss, G. *Dissertação de mestrado – UFSM/RS* **2005**.
- ⁵ Porte, L. M. F. *Dissertação de mestrado – UFSM/RS* **2008**.
- ⁶ Ozdemir, A.; Turan-Zitouni, G.; Kaplanciki, Z.A.; Revial, G.; Guven, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 403.
- ⁷ Budakoti, A.; Abid, M.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 63.
- ⁸ Bagheri, M.; Shekarchi, M.; Jorjani, M.; Ghahremani, M. H.; Vosooghi, M.; Shafiee, A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 25, 337.
- ⁹ Ozdemir, Z.; Kandilci, H. B.; Gumus-el, B.; Calis, U.; Bilgin, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 373.
- ¹⁰ Ucar, G.; Gokhan, N.; Yesilada, A.; Bilgin, A. A. *Neurosci. Lett.* **2005**, 382, 327.
- ¹¹ Palaska, E.; Aydin, F.; Ucar, G.; Erol, D. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2008**, 341, 209.
- ¹² Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Balasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7113.
- ¹³ Donohue, S.R.; Halldin, C.; Pike, V. W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2789.
- ¹⁴ Szabo, G.; Fischer, J.; Kis-Varga, A.; Gyires, K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 142.
- ¹⁵ Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
- ¹⁶ Stevens, M. M.; Helliwell, S.; Warren, G. N. *Field Crops Research.* **1998**, 57, 195
- ¹⁷ Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1984**, v4, 911.

-
- ¹⁸ Watts, R. E.; Siegel, M.; Khosla, C. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7493.
- ¹⁹ Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
- ²⁰ Martins, D. B. *Dissertação de mestrado – UFSM/RS* **2004**.
- ²¹ (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *15*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
- ²² (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis.* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis.* **1986**, 1016. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; 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.
- ²³ Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
- ²⁴ Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 24.
- ²⁵ Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C; Zanatta, N. *Synthesis.*, **1995**, *12*, 1491.
- ²⁶ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1396.
- ²⁷ Vdovenko, S. I.; Gerus, I. I.; Lutenko, N. V.; Kukhar, V. P.; Wójcik. *Journal of Molecular Structure*, **2007**, *125*, 840.
- ²⁸ Frizzo, C. P.; Martins M. A. P.; Guarda, E. A.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B., Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Chem.* **2009**, *130*, 95-96.
- ²⁹ Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
- ³⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **2003**, *86*, 122, 138, 2nd ed.
- ³¹ (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199; (b) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.

-
- ³² Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 345.
- ³³ Fischer, E.; Knövenagel, O. *Ann. Chem.* **1887**, *239*, 194.
- ³⁴ (a) Raiford, L. C.; Peterson, W. J. *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 544. (b) Raiford, L. C.; Gundy, G. V. *J. Org. Chem.* **1938**, *3*, 265. (c) Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N.; Hanabury, E.; Nielsen, J. T.; Callahan, P. X.; Sellars, M. C. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 732.
- ³⁵ Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
- ³⁶ Svetlík, J.; Sallai, L. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 363.
- ³⁷ Vriezema, D. M.; Hoogboom, J.; Velonia, K.; Takazawa, K.; Christianen, P. C. M.; Maan, J. C.; Rowan, A. E.; Nolte, R. J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 772.
- ³⁸ Erkin, A. V., Krutikov, V. I. *Russian of General Chemistry*, **2009**, *79*, 1204-1209.
- ³⁹ Beck, P.; D'oca M. G. M.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M.; Lopes, C. R.; Ros C.; Bolzan, C. M.; Morais, L.; Martins, M. A. P.; Machado, P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Cechinel, C. A. *32^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*.
- ⁴⁰ Pizzuti, L.; Piovesan, L.; Flores, A. F. C.; Quina, F. H.; Pereira, C. M. P. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 728.
- ⁴¹ Silva, F. A. N.; Galluzzi, M. P.; Albuquerque, B.; Pizzuti, L.; Gressler, V.; Rivelli, D. P.; Barros, S. B. M.; Pereira, C. M. P. *Letters in drug design & Discovery* **2009**, *6*, 324.
- ⁴² (a) Lang, S. A.; Lin, Y.-I. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*; Katritzky, A.R.; Rees, C.W., Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, **1984**, *6*, 1-130. (b) Sutharchanadevi, M.; Murugan, R., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, R.F.V., Eds.; Pergamon Press Ltd.: Oxford, **1996**, *3*, 221-260.
- ⁴³ (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.

-
- W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 1347. (b) Conti, P.; Amici, M. de; Grazioso, G.; Roda, G.; Pinto, A.; Hansen, K. Bø; Nielsen, B.; Madsen, U.; Bräuner-Osborne, H.; Egebjerg, J.; Vestri, V.; Pellegrini-Giampietro, D. E.; Sibille, P.; Acher, F. C.; Micheli, C. de. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6315.
- ⁴⁴ Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, 5, 53.
- ⁴⁵ Escale, R.; Petrus, F.; Verducci, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974** (3-4, pt. 2), 725.
- ⁴⁶ Massyn, C.; Aime, A. *J. Fluor. Chem.*, **1975**, 5(1), 67.
- ⁴⁷ Fisher, J. G.; Straley, J. M. US Patent 3,928,311, **1975**.
- ⁴⁸ Félix, C. P.; Khatimi, N.; Laurent, A. J. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3907.
- ⁴⁹ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.; Flores, D. C. *Synthesis*, **2005**, 16, 2744.
- ⁵⁰ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.*, **2006**, 13(4), 364.
- ⁵¹ Kumar, V.; Aggarwal, R.; Singh, S. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 880.
- ⁵² Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
- ⁵³ Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Leidens, V. L.; Flores, D. C.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can. J. Chem.*, **2005**, 83, 3.
- ⁵⁴ Flores, A. F. C.; Martins, M. J.; Frigo, L. M.; Machado, P.; Campos, P. T.; Malavolta, J. L. *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 728.
- ⁵⁵ Sheldrick, G.M. SHELXS-97, *Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Germany, **1997**.
- ⁵⁶ ORTEP 3 – *Program for ellipsoid of crystal structures* - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.
- ⁵⁷ Branderburg, K., DIAMOND – *Informations system für Kristallstrukturen*, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.
- ⁵⁸ Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Ed. Perg. Press: New York, **1996**.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN

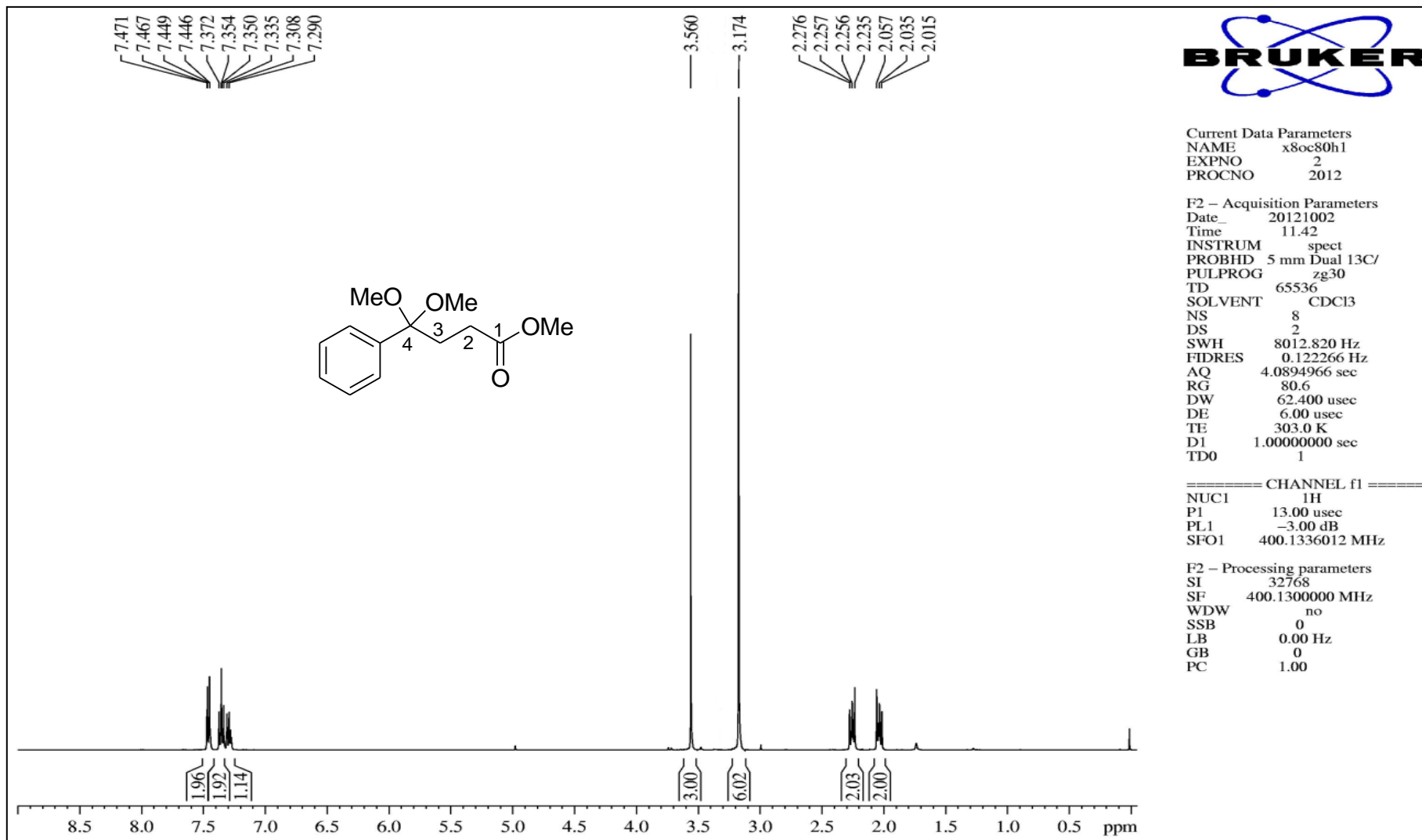


Figura 39. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl₃.

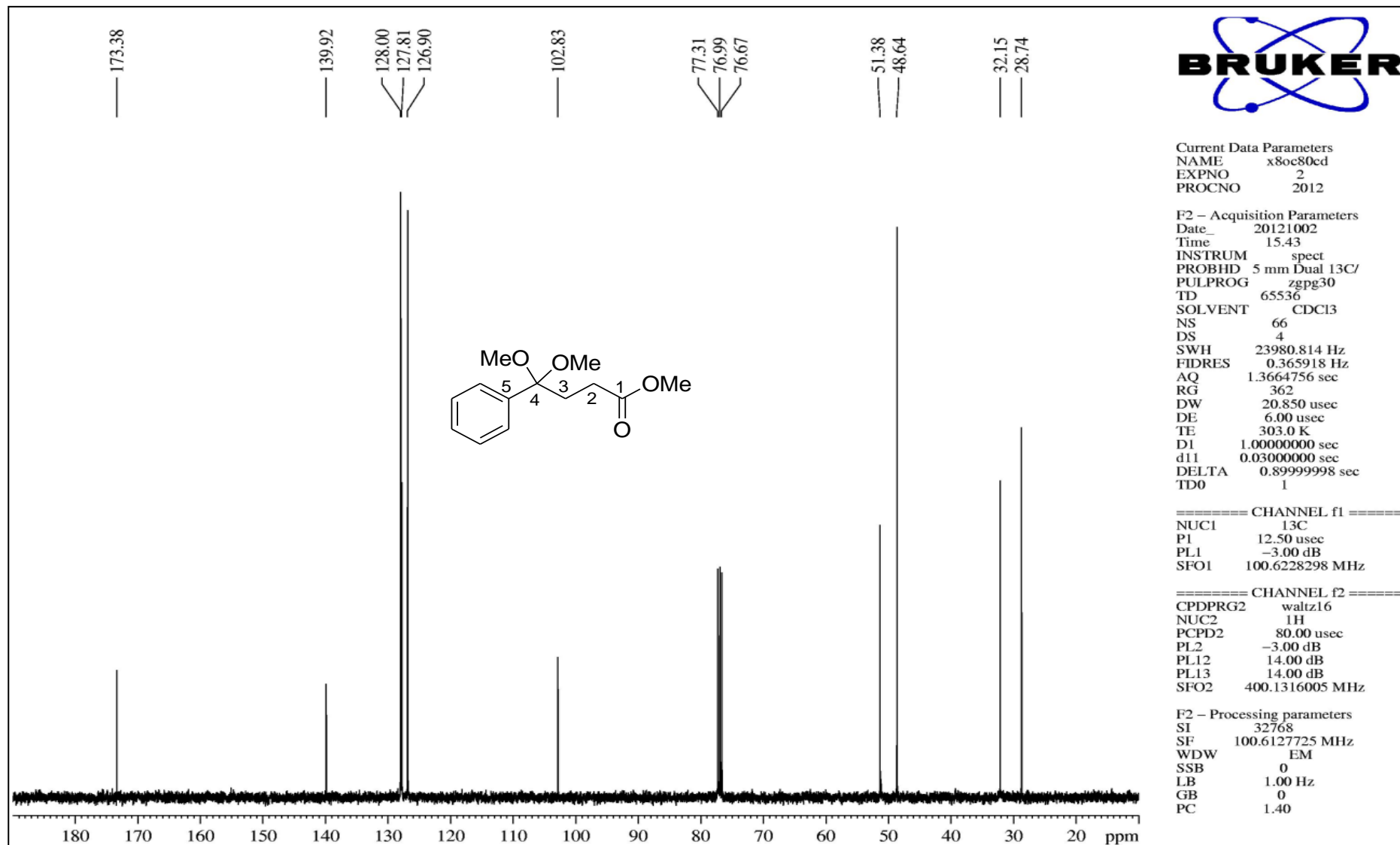


Figura 40. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 4,4-dimetoxi-4-fenilbutanoato de metila em CDCl_3 .

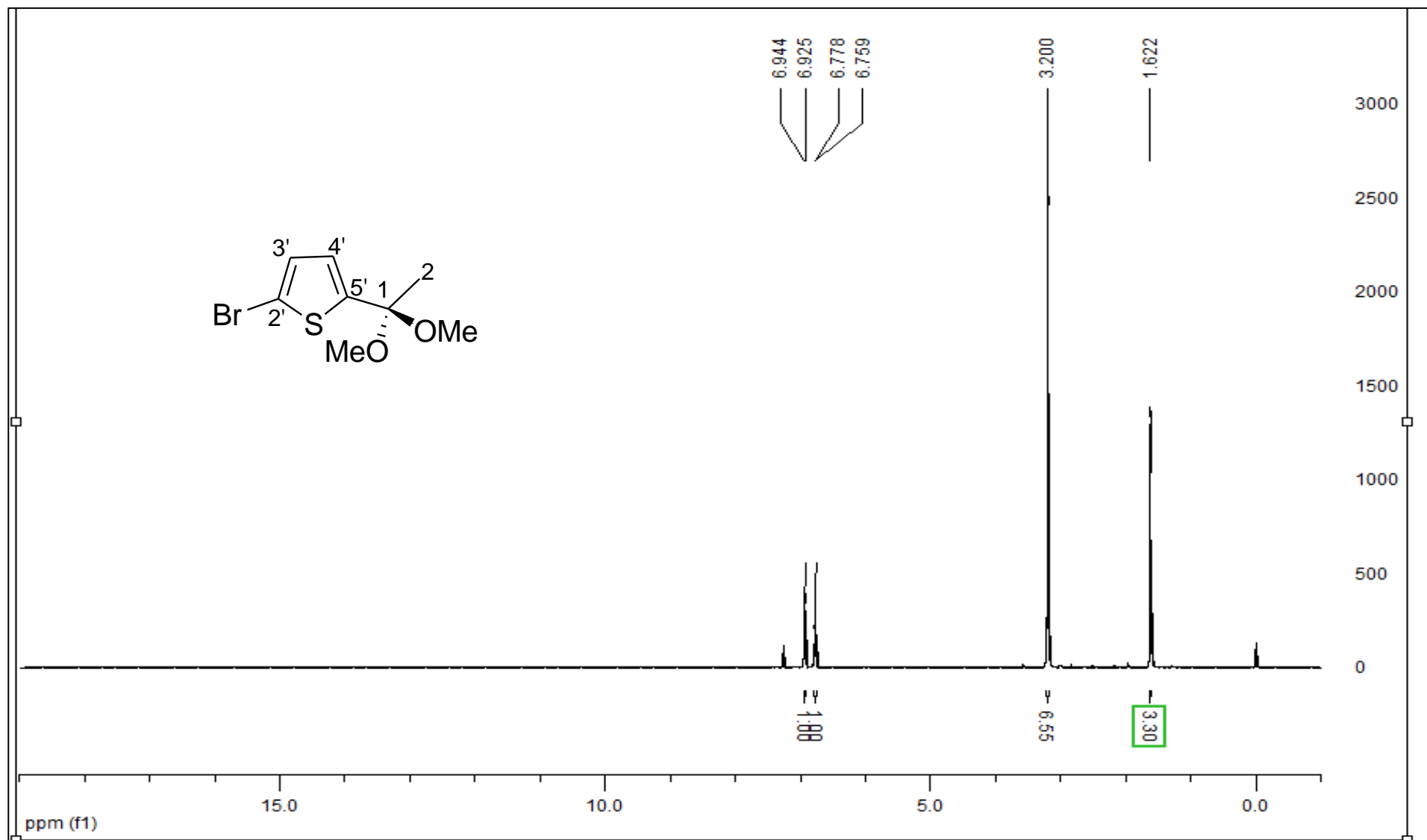


Figura 41. Espectro de RMN ¹H a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl₃.

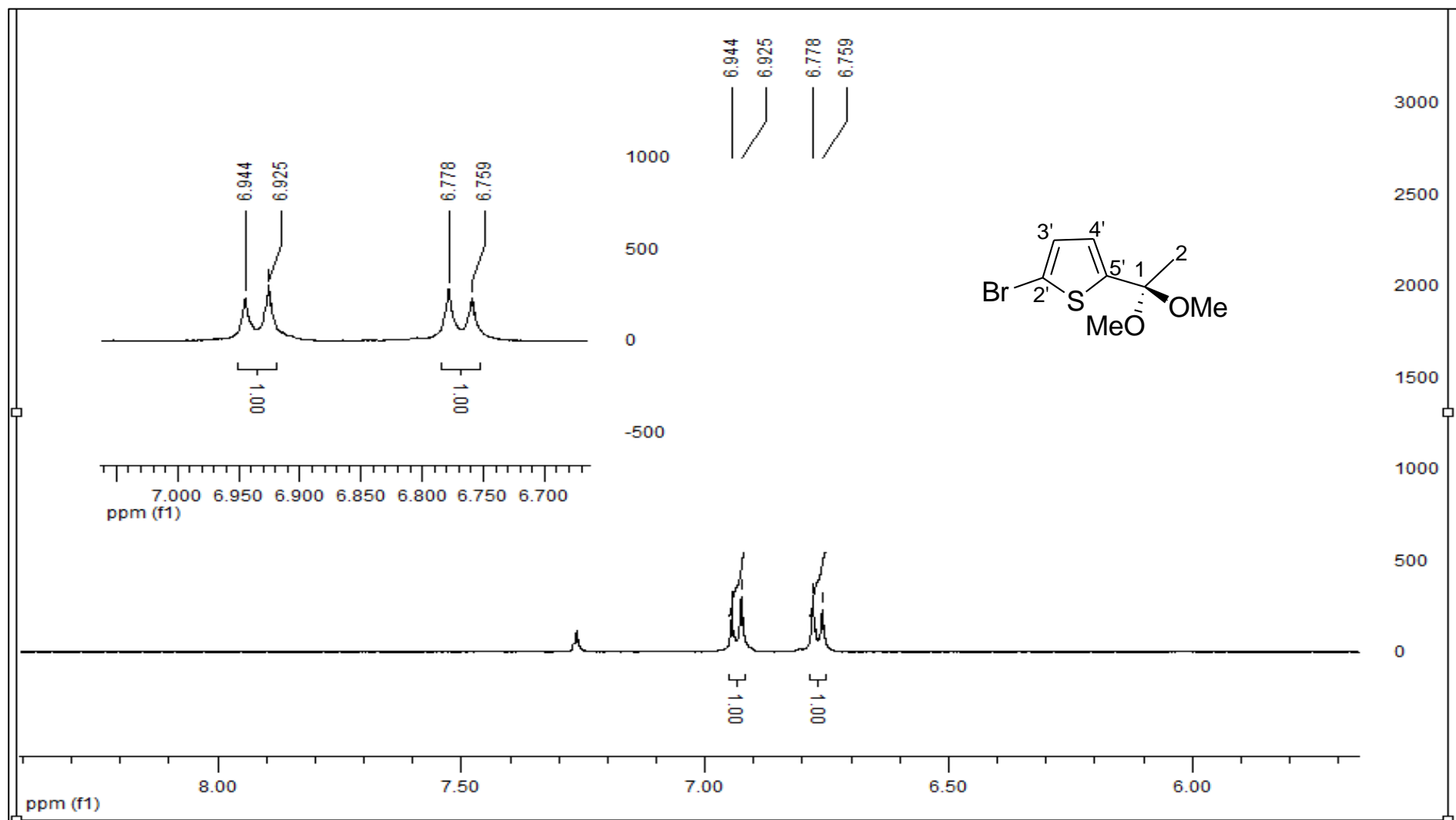


Figura 42. Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl_3 . Expansão entre 6,7 e 7,0 ppm.

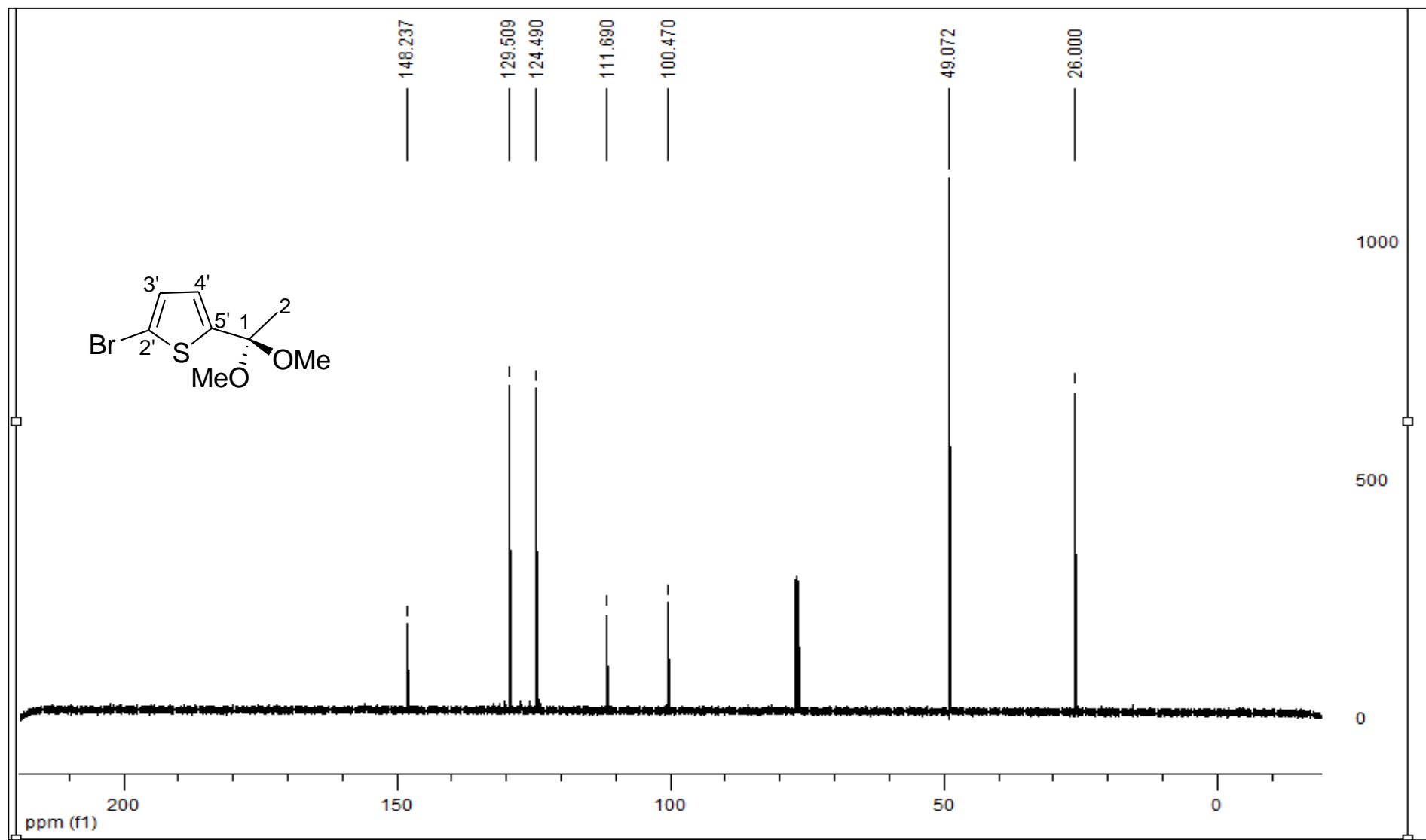


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 2-bromo-5-(1,1-dimetoxietil)tiofeno em CDCl_3 .

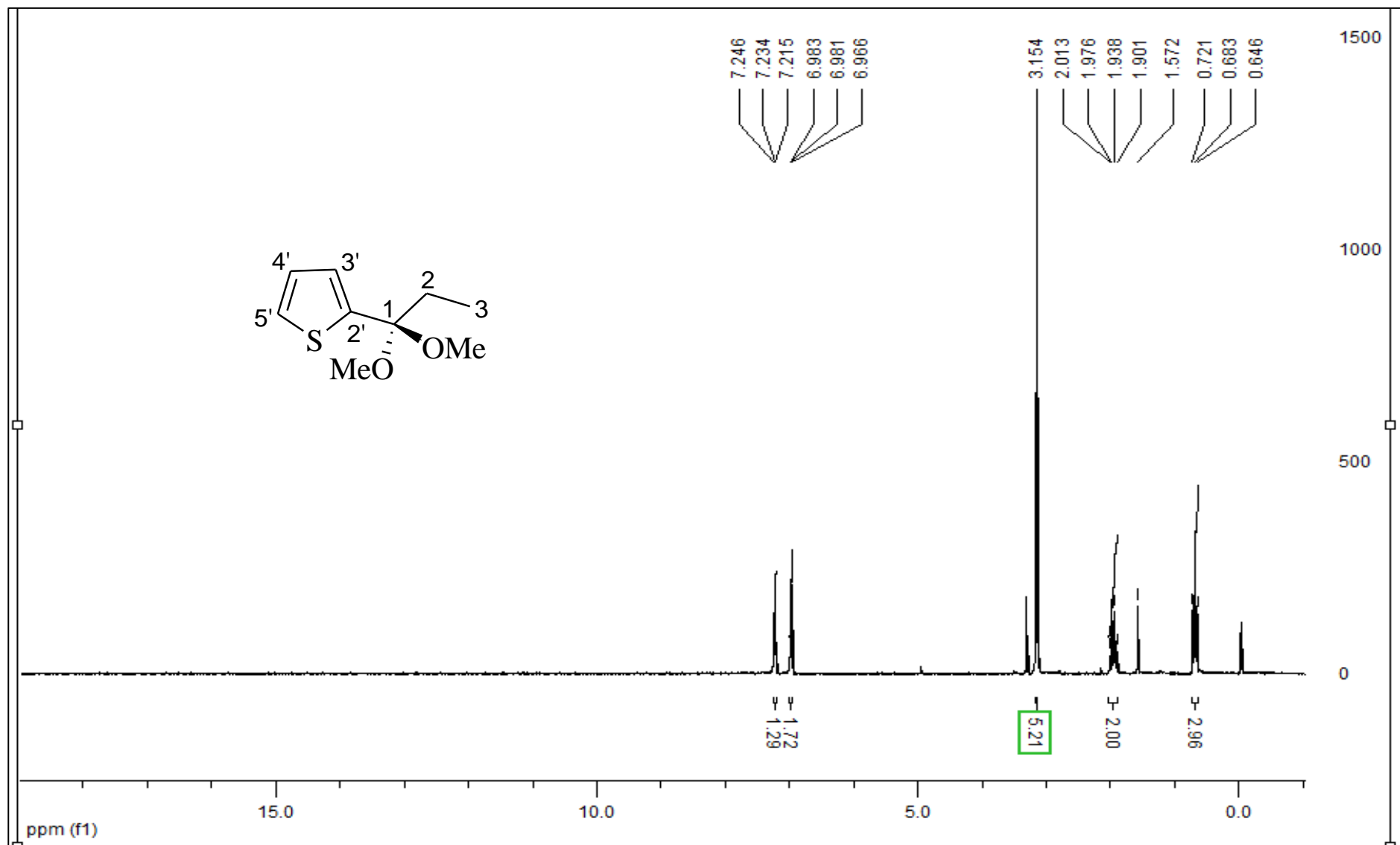


Figura 44. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl₃.

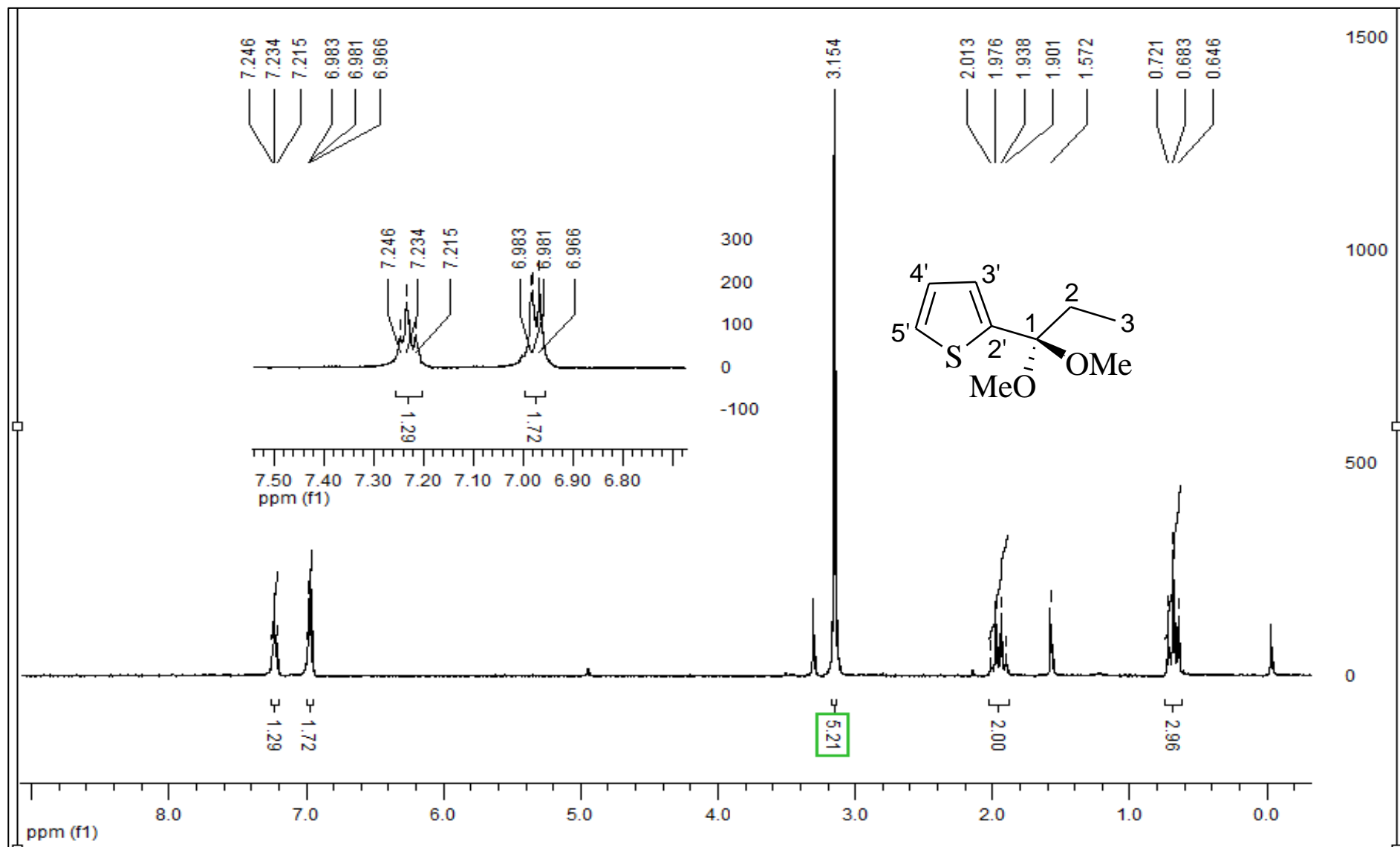


Figura 45. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 . Expansão entre 6,8 e 7,5 ppm.

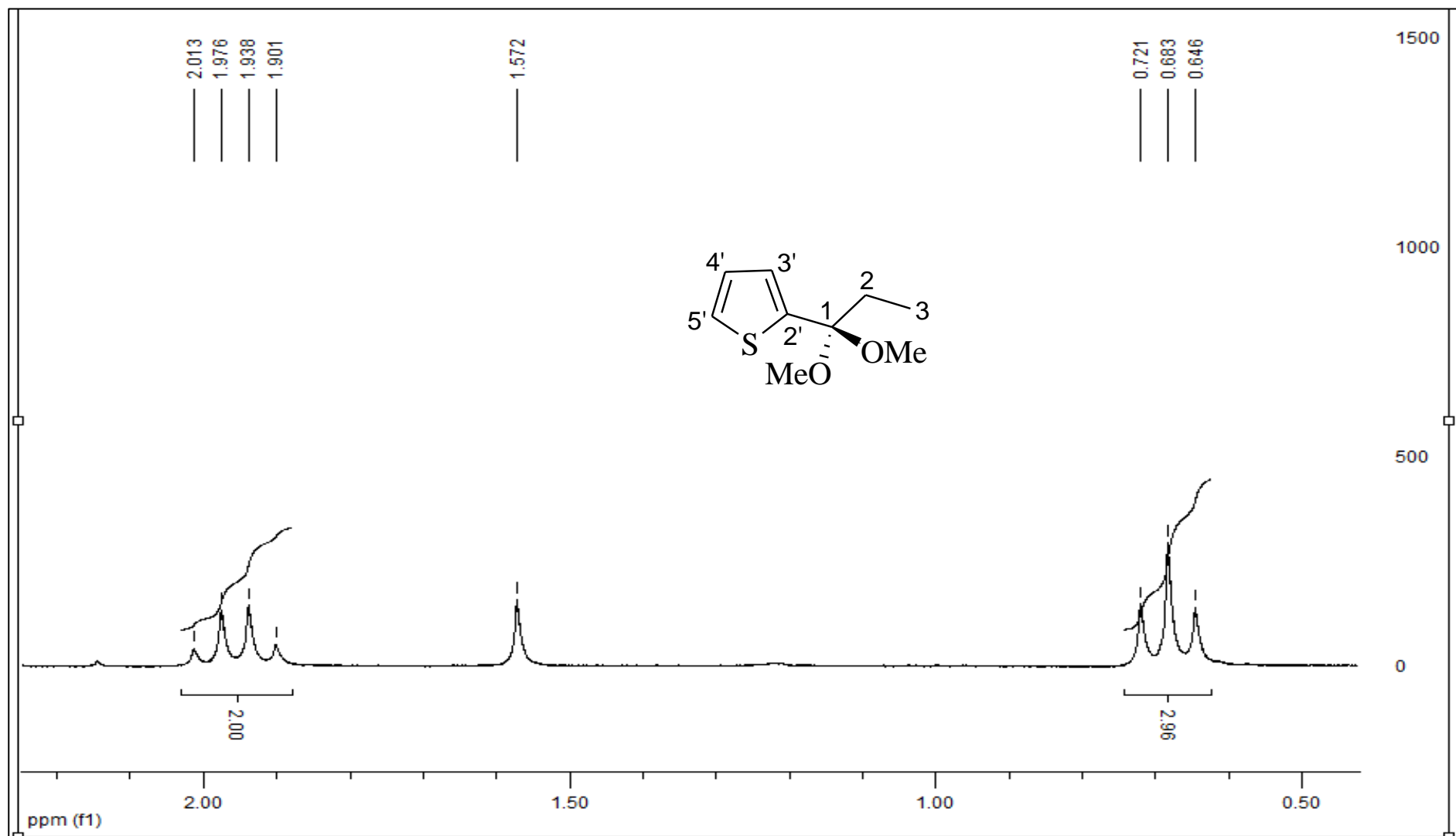


Figura 46. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl₃. Expansão entre 0,5 e 2,1 ppm.

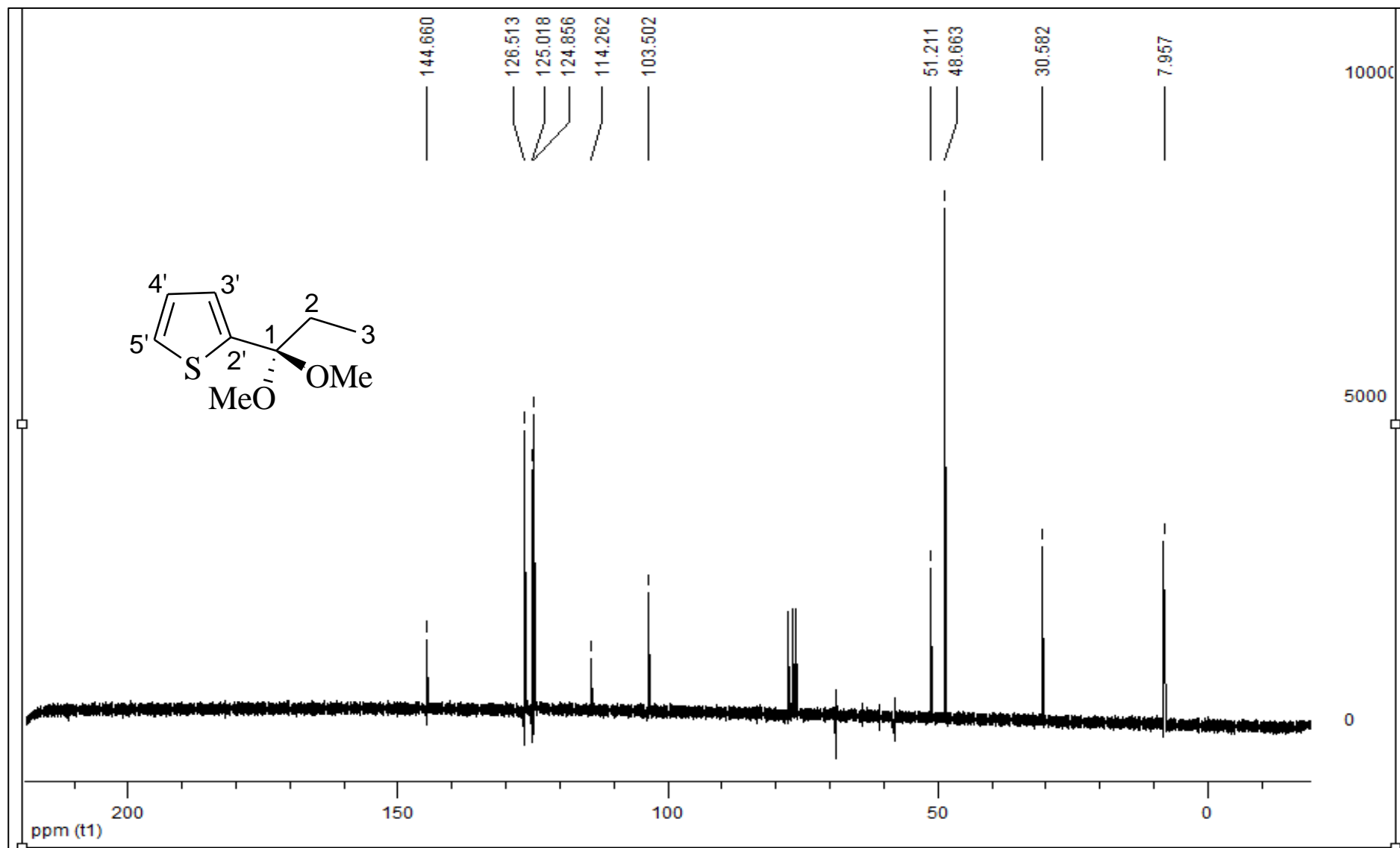


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C a 200 MHz do 2-(1,1-dimetoxipropil)tiofeno em CDCl_3 .

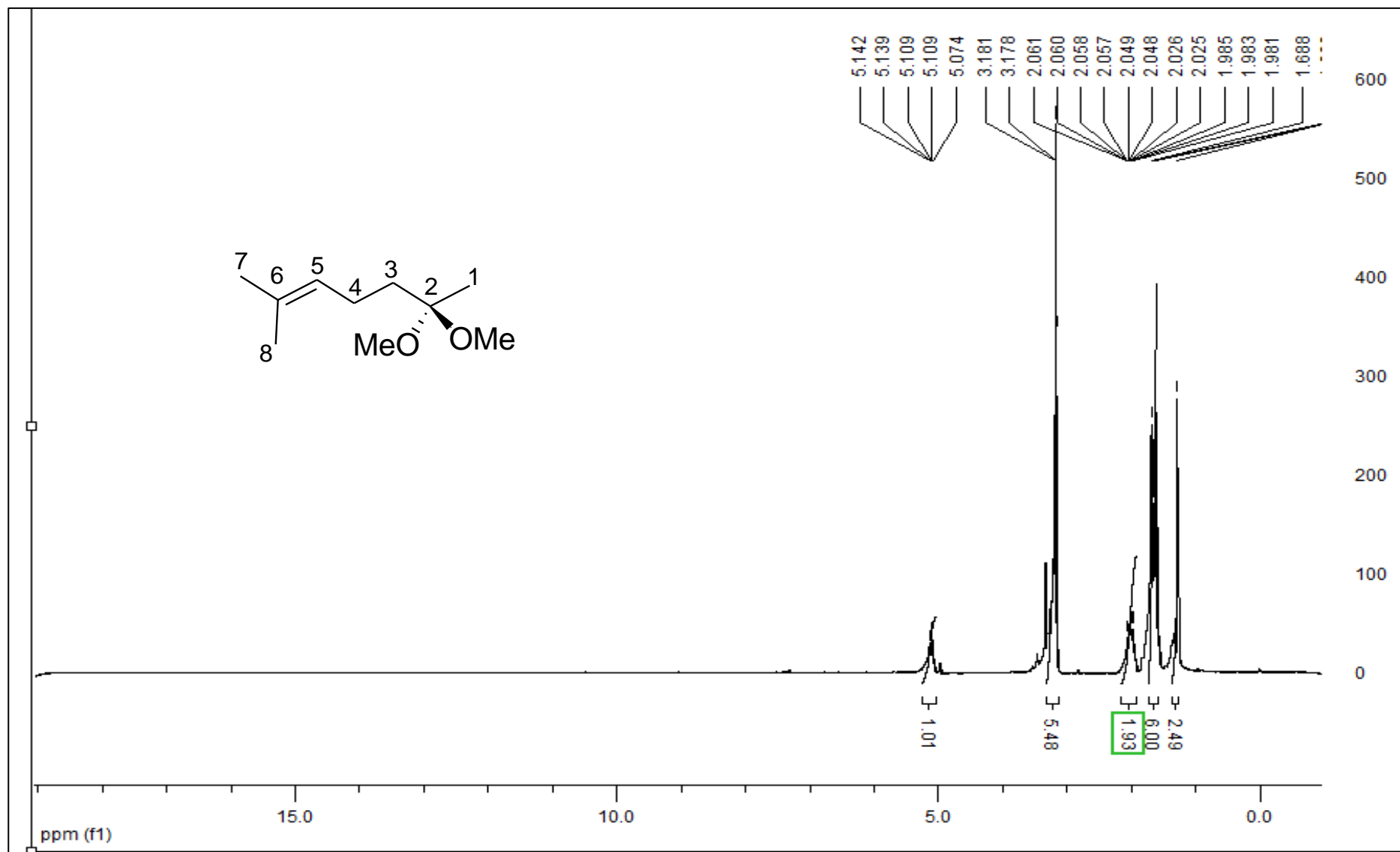


Figura 48. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 6,6-dimetoxi-2-metil-2-hepteno em CDCl_3 .

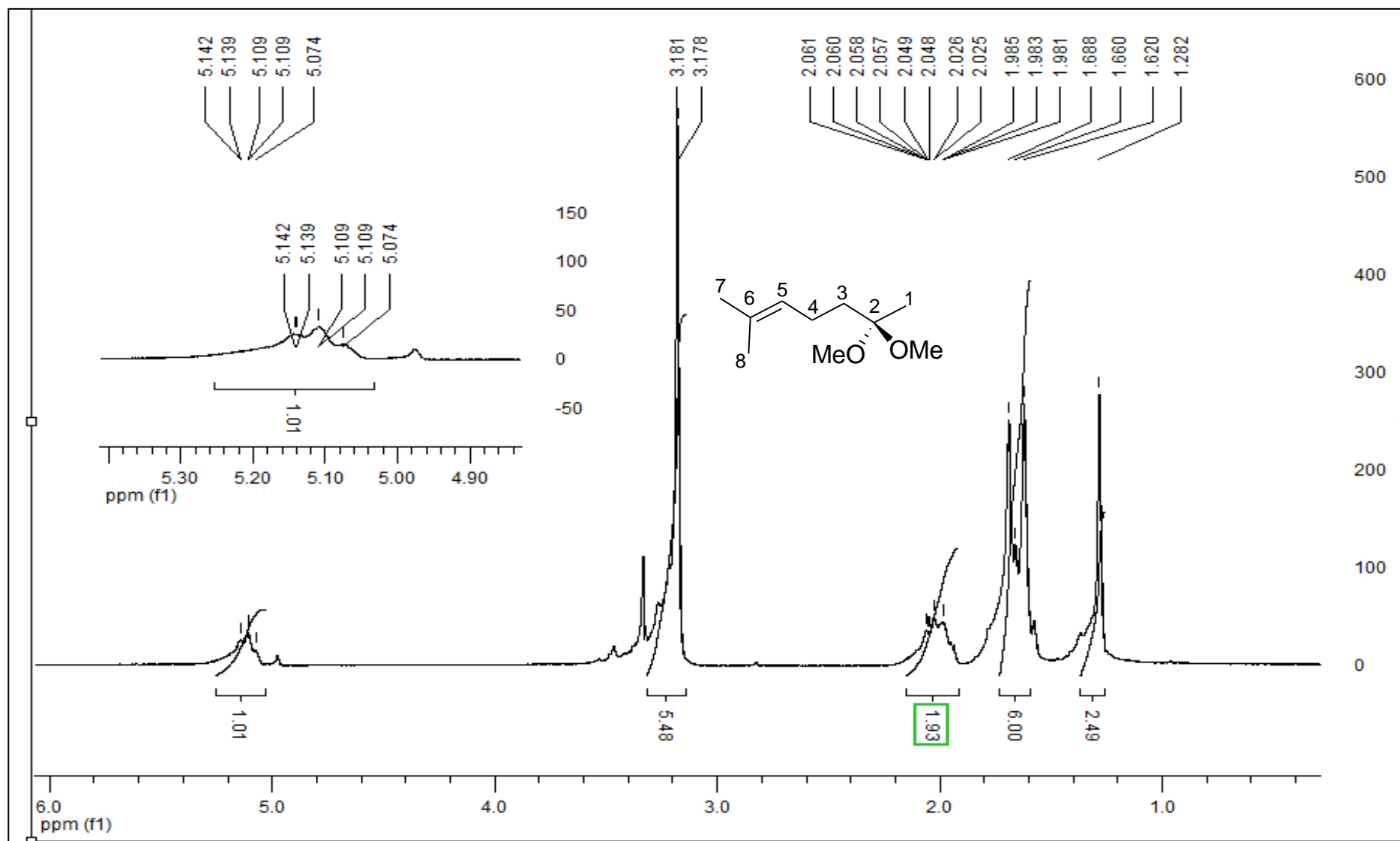


Figura 49. Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do 6,6-dimetoxi-2-metil-2-hepteno em CDCl_3 . Expansão entre 1,0 e 5,3 ppm.

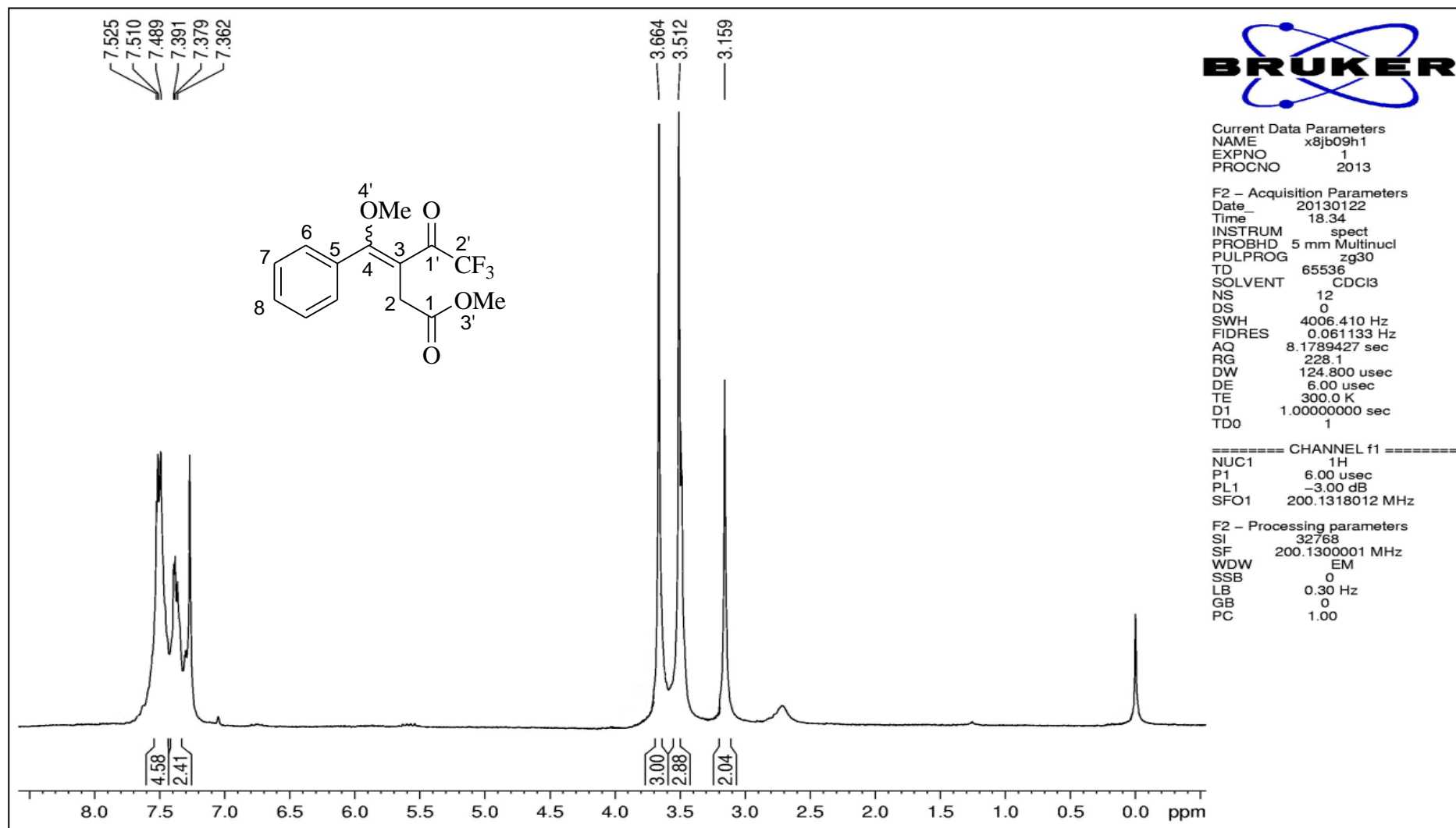


Figura 50. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl₃.

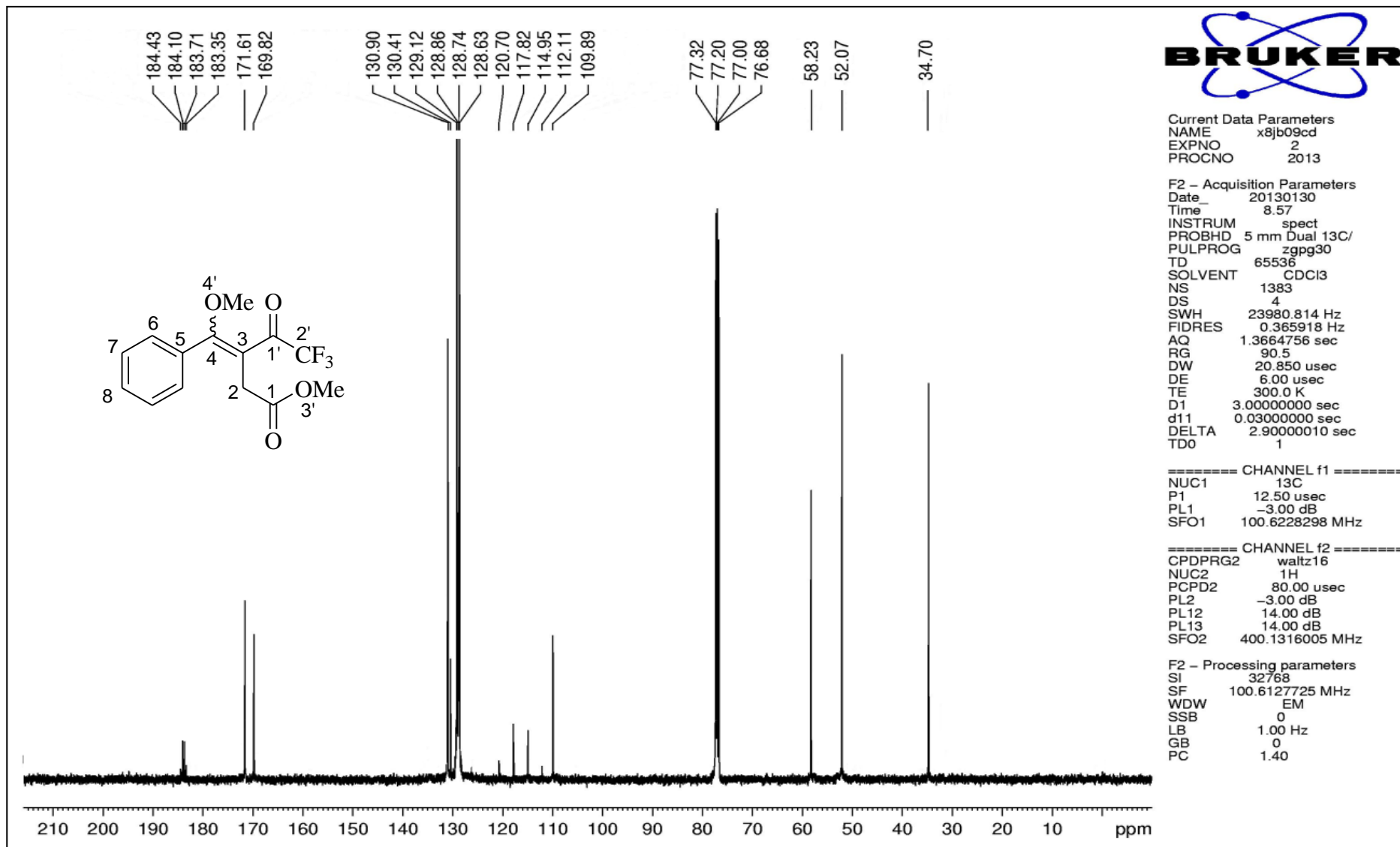


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 4-fenil-3-trifluoroacetil-4-metoxi-3-butenato de metila em CDCl₃.

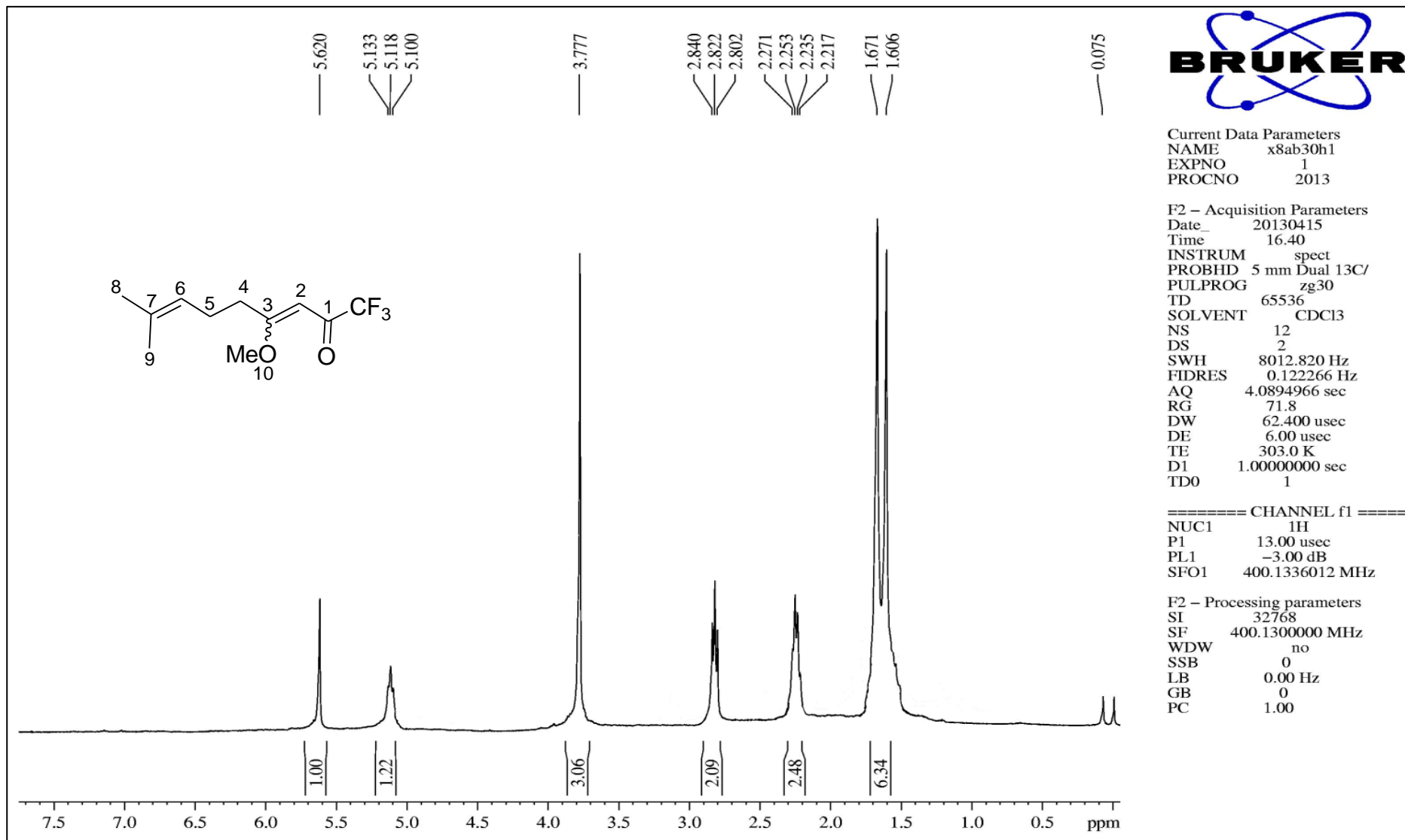


Figura 52. Espectro de RMN ¹H do 1,1,1-trifluor-8-metil-4-metoxinonan-3,7-dien-2-ona em CDCl₃.

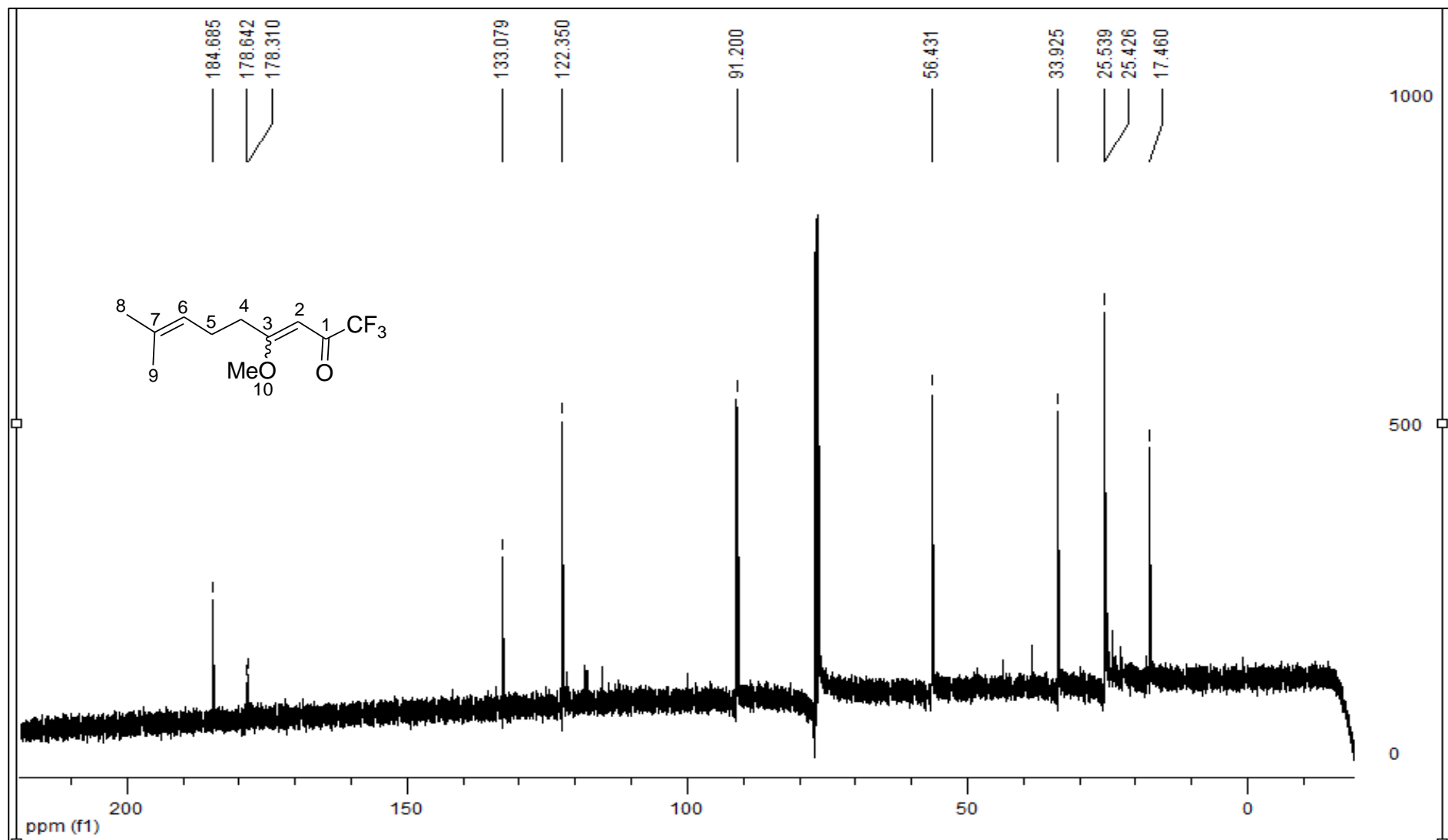


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C a 400 MHz da 1,1,1-trifluoro-8-metil-4-metoxi-3,7-nonadien-2-ona em CDCl_3 .

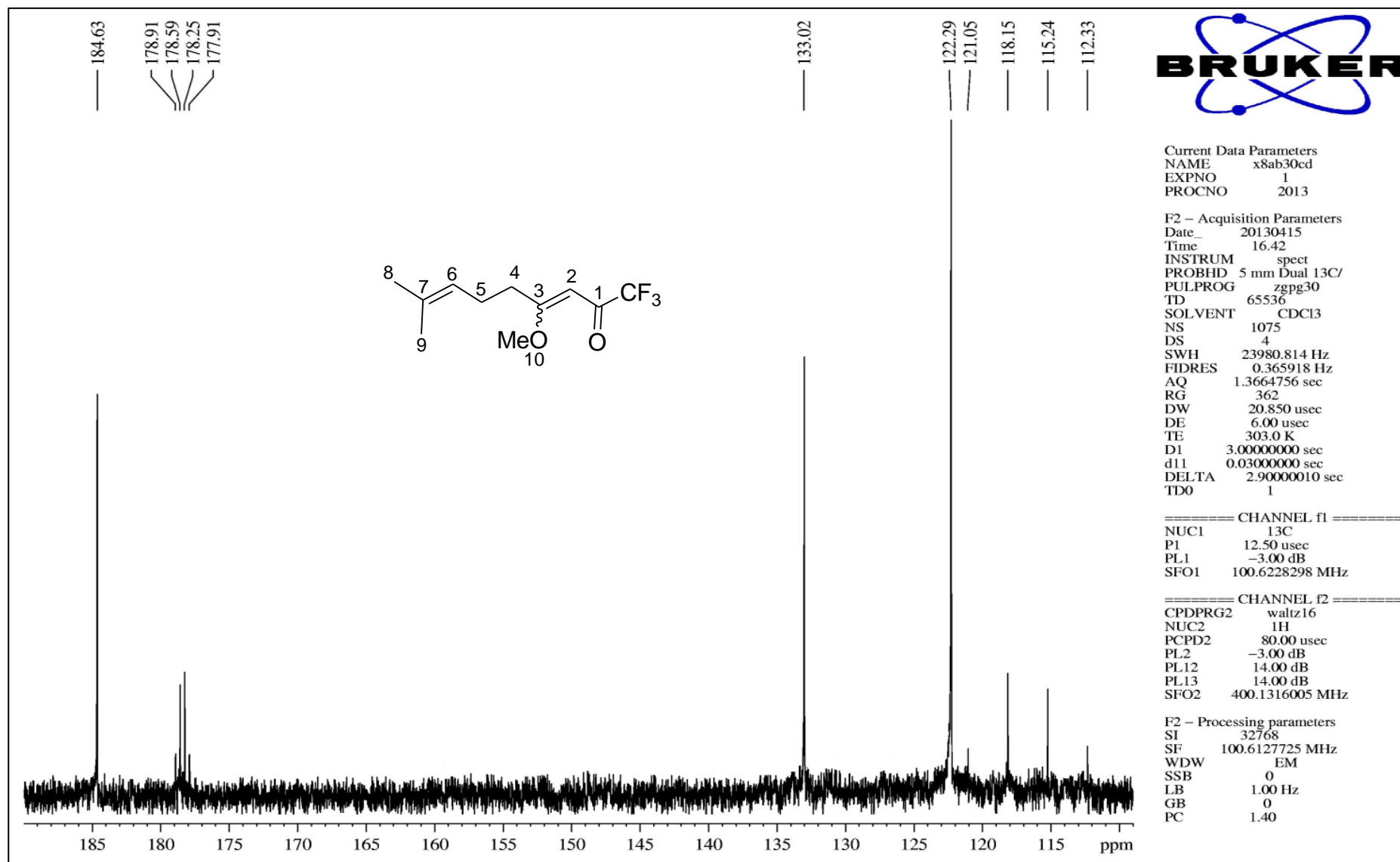


Figura 54. Espectro de RMN ^{13}C do 1,1,1-trifluor-8-metil-4-metoxinonan-3,7-dien-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 112 e 185 ppm.

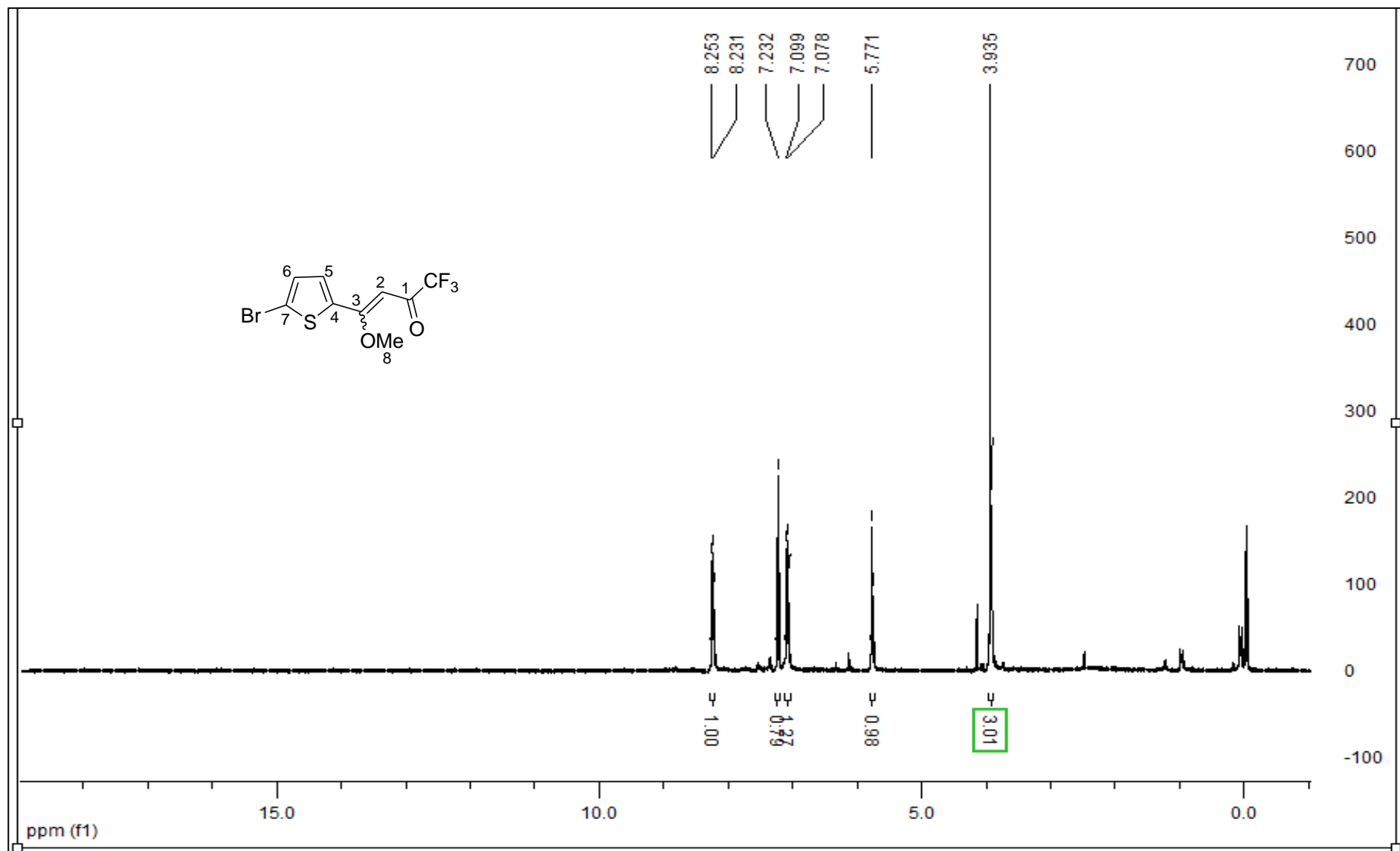


Figura 55. Espectro de RMN ¹H a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona em CDCl₃.

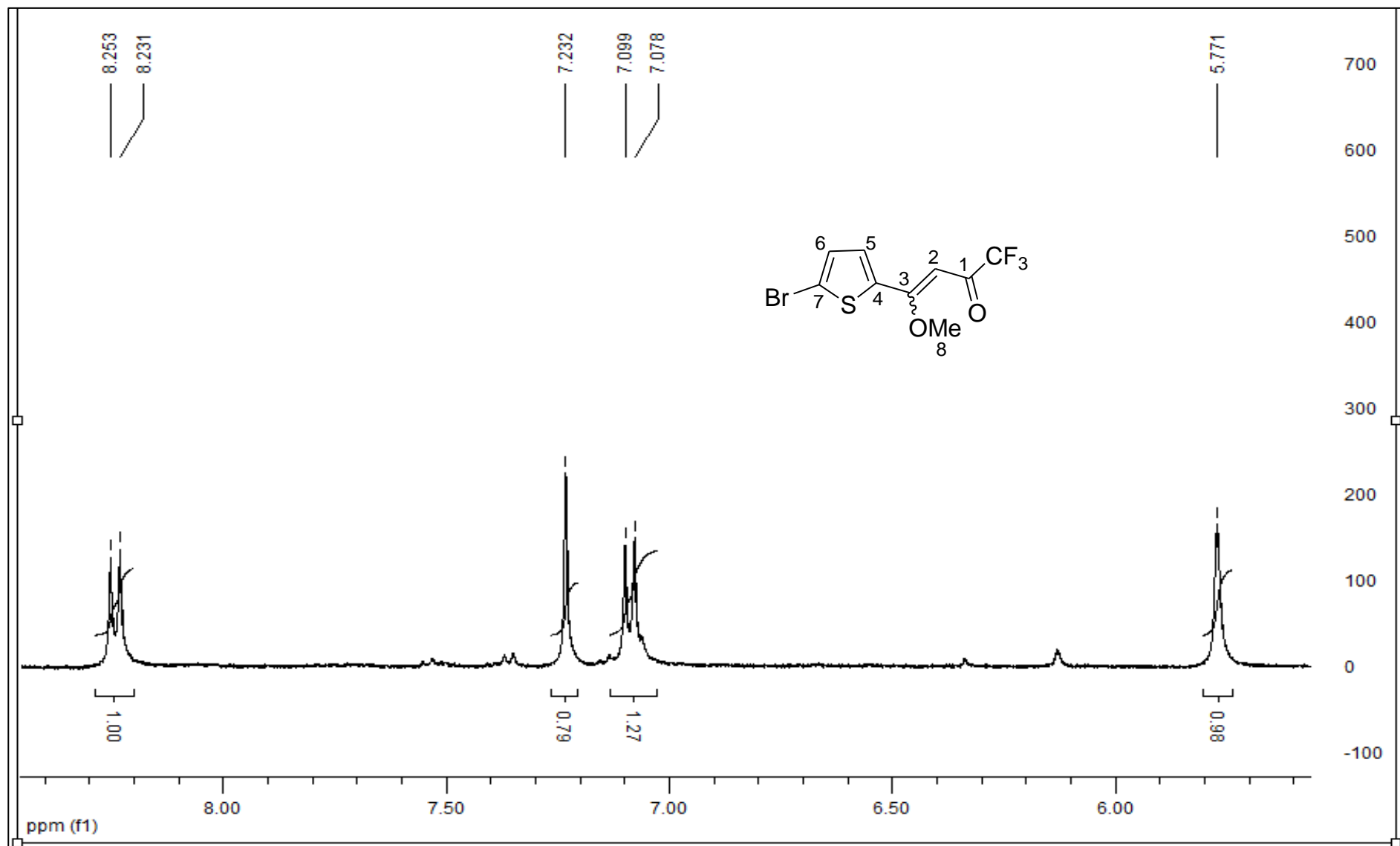


Figura 56. Espectro de RMN ^1H a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 0,95 e 8,26 ppm.

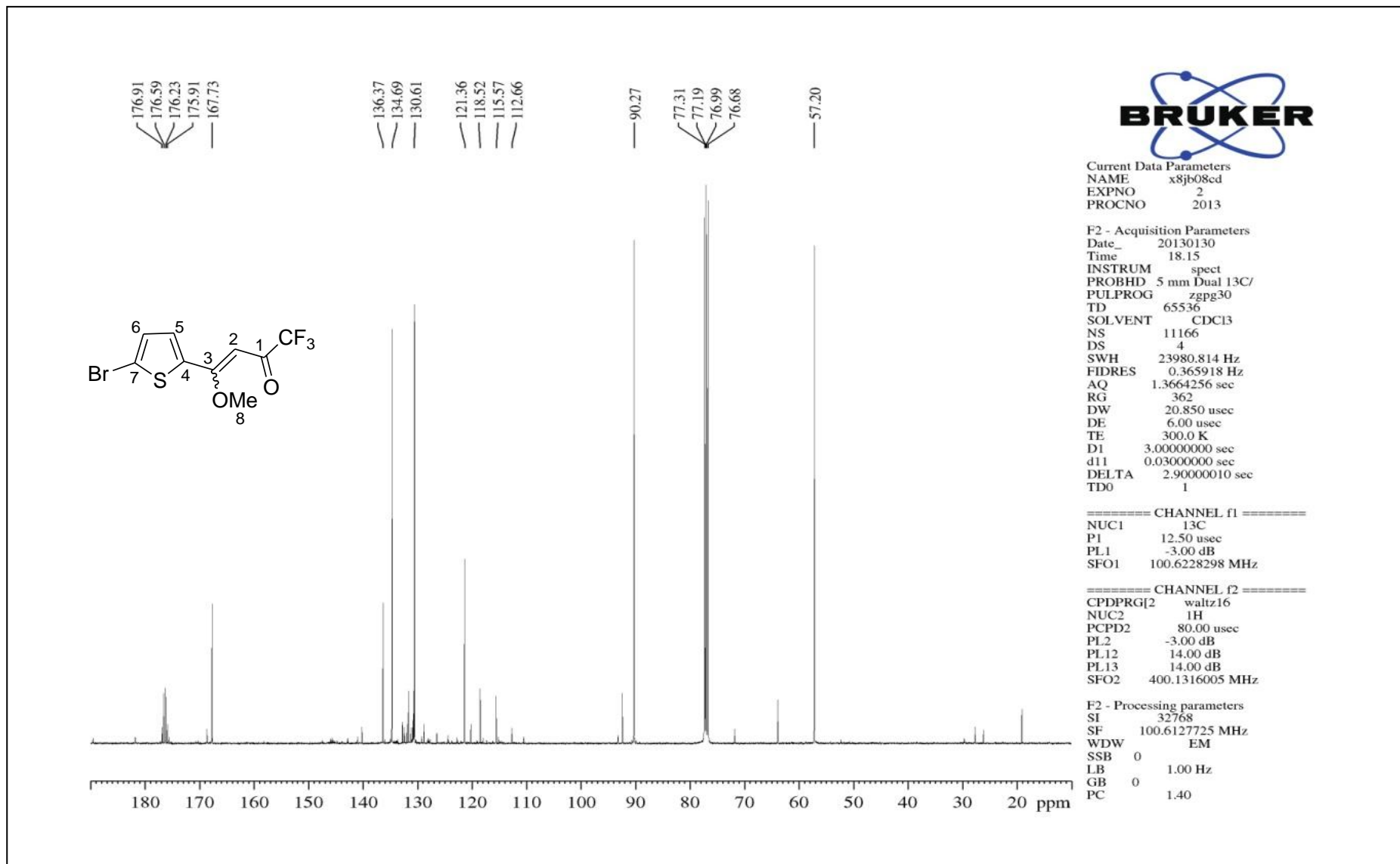


Figura 57. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz da 4-(5-bromotien-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona em CDCl₃.

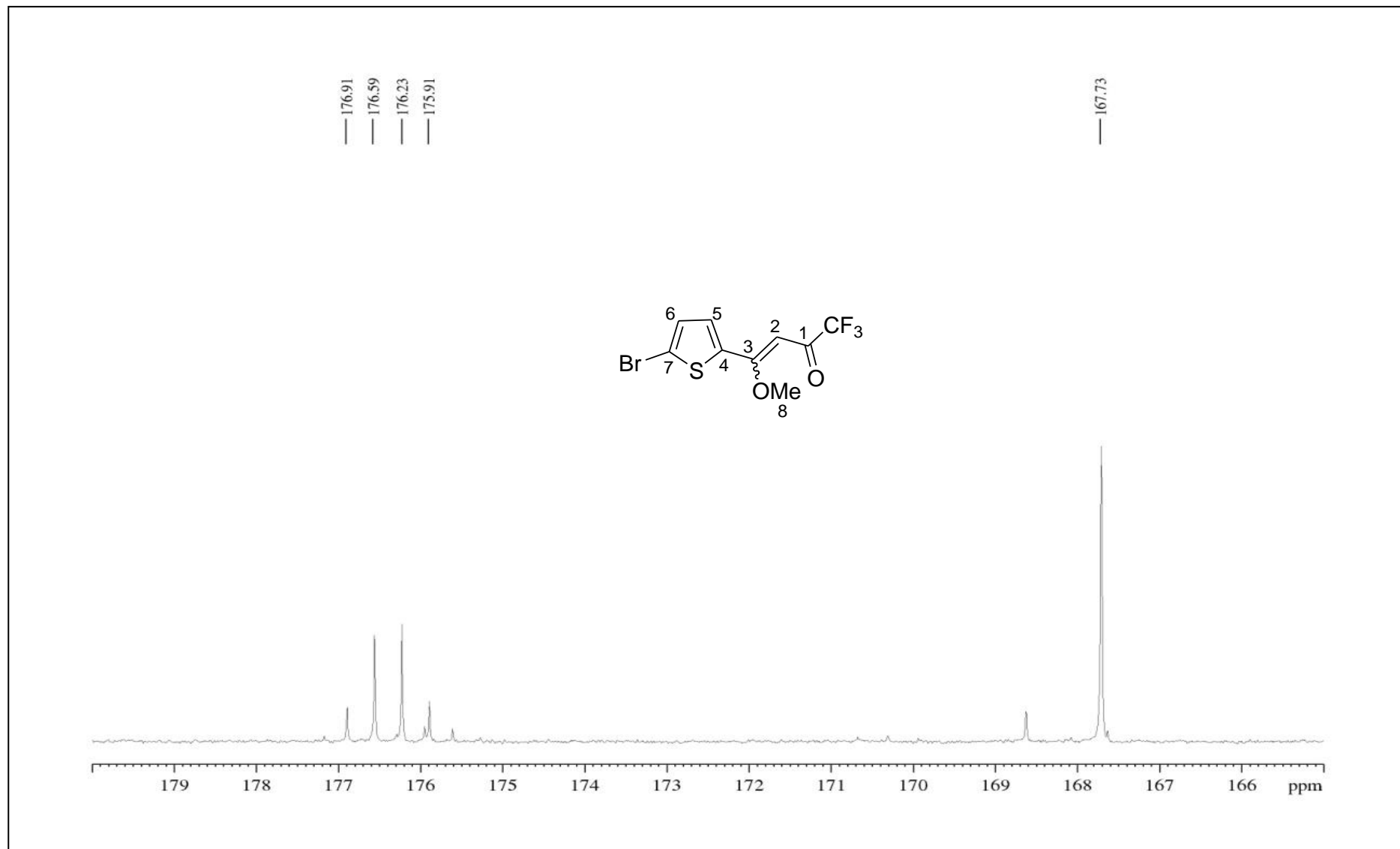


Figura 58. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 4-(5-bromotiofen-2-il)-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona em CDCl_3 . Expansão entre 167 e 178 ppm.

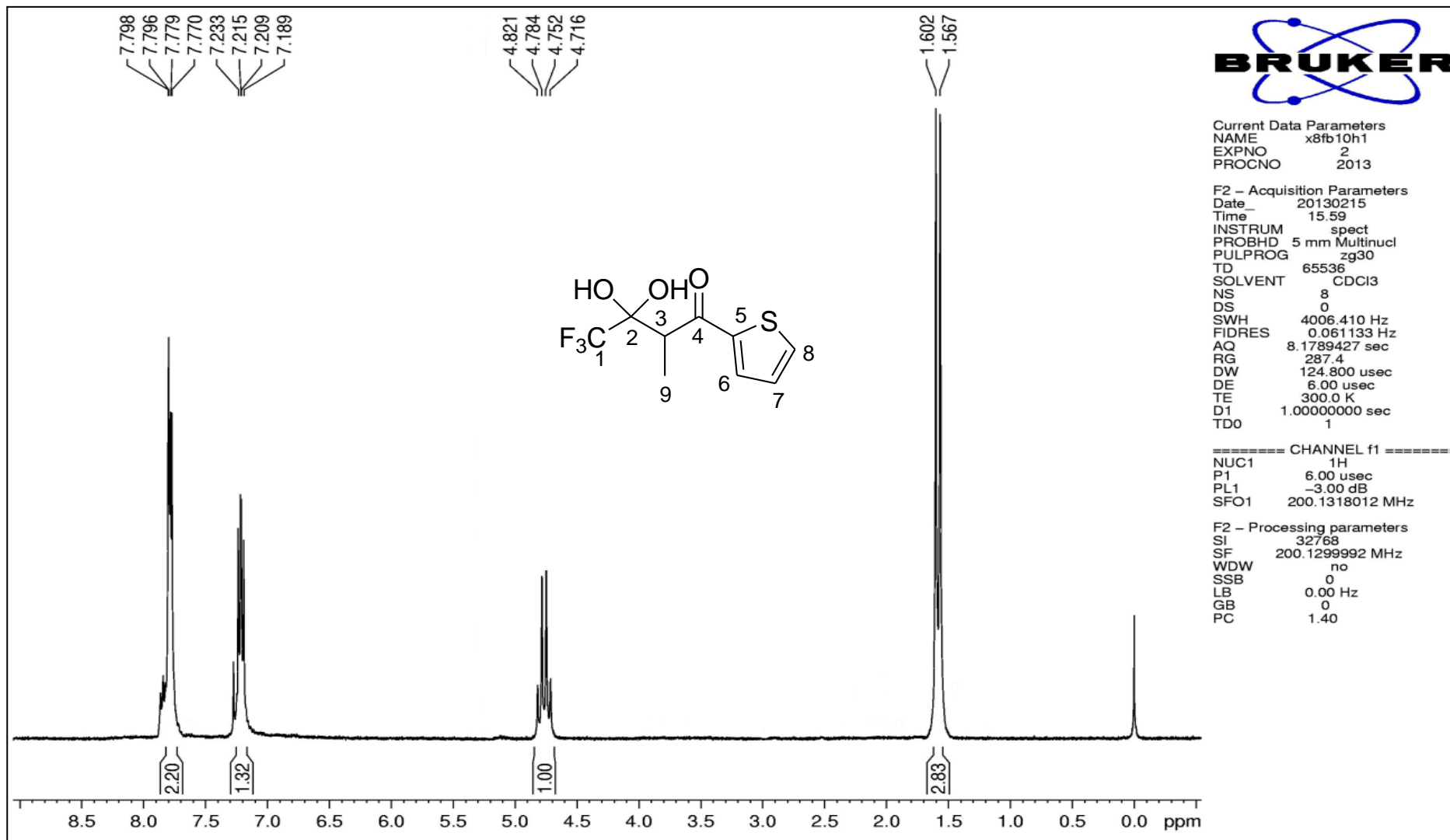


Figura 59. Espectro de RMN ¹H a 200 MHz da 4,4,4-trifluoro-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl₃.

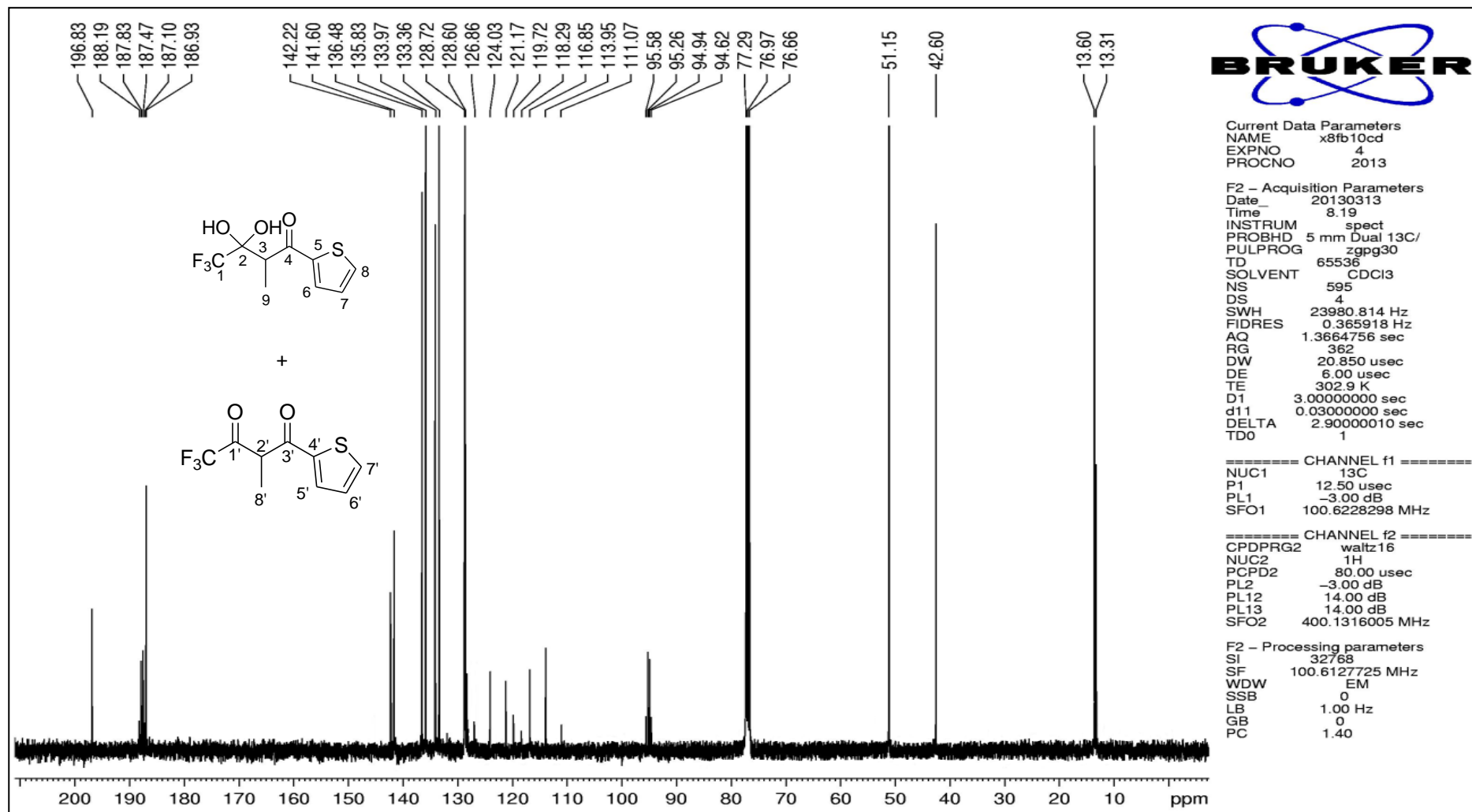


Figura 60. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da mistura 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-(tien-2-il)-1,3-butanodiona e 4,4,4-trifluor-3,3-dihidroxi-2-metil-1-(tiofen-2-il)butan-1-ona em CDCl_3 .

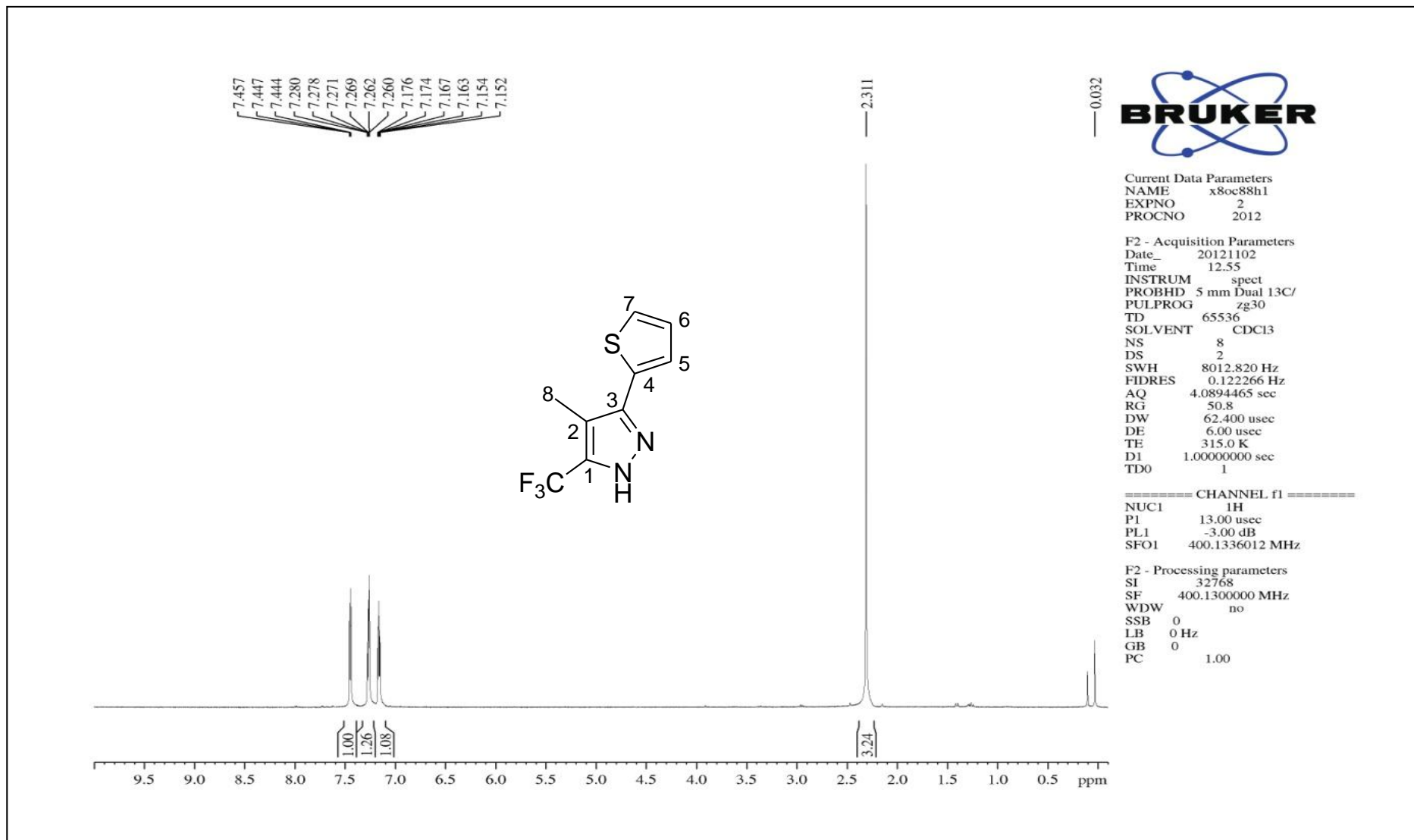


Figura 61. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 5-(trifluorometil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl₃.

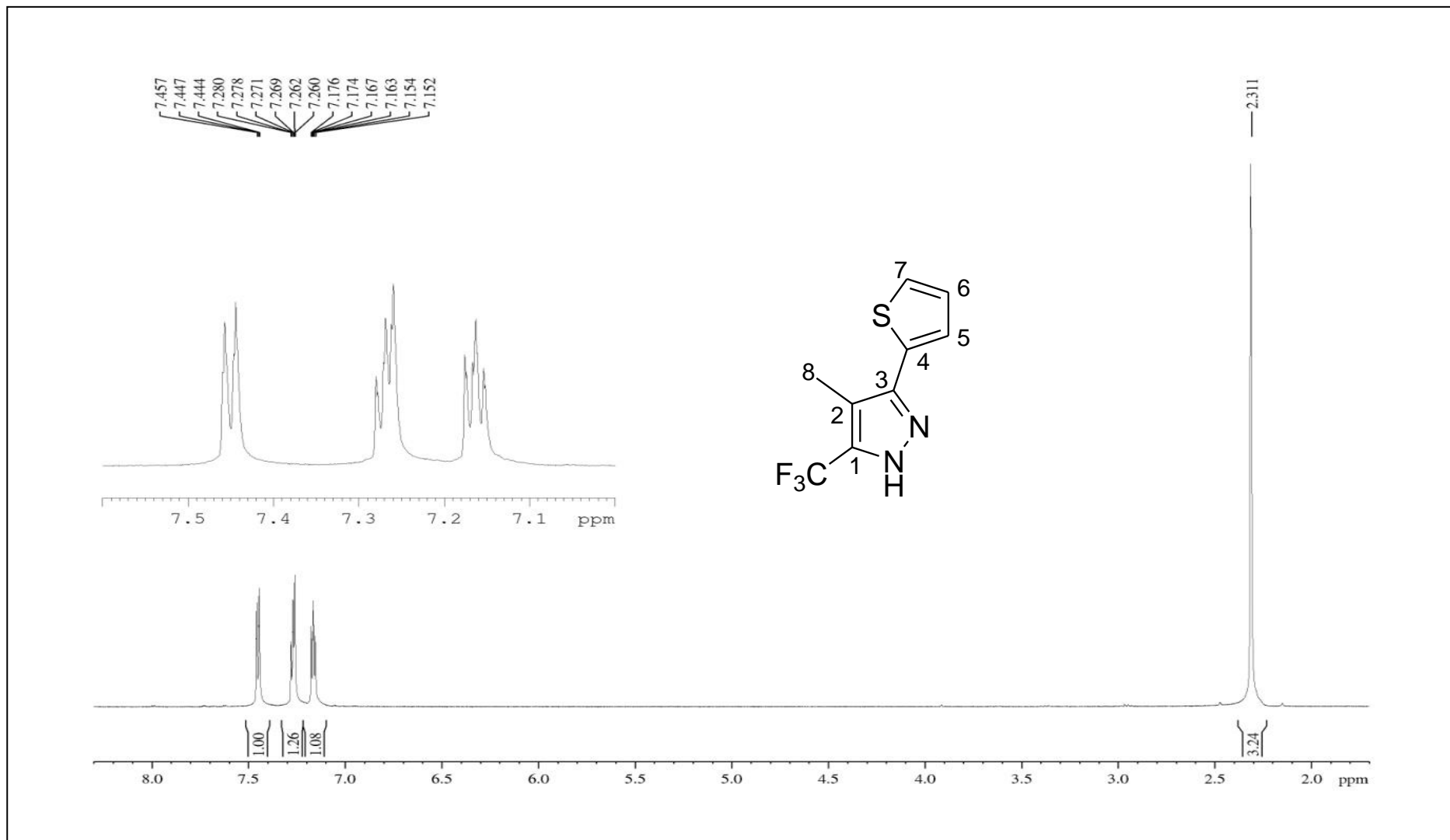


Figura 62. Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 2,0 e 8,0 ppm.

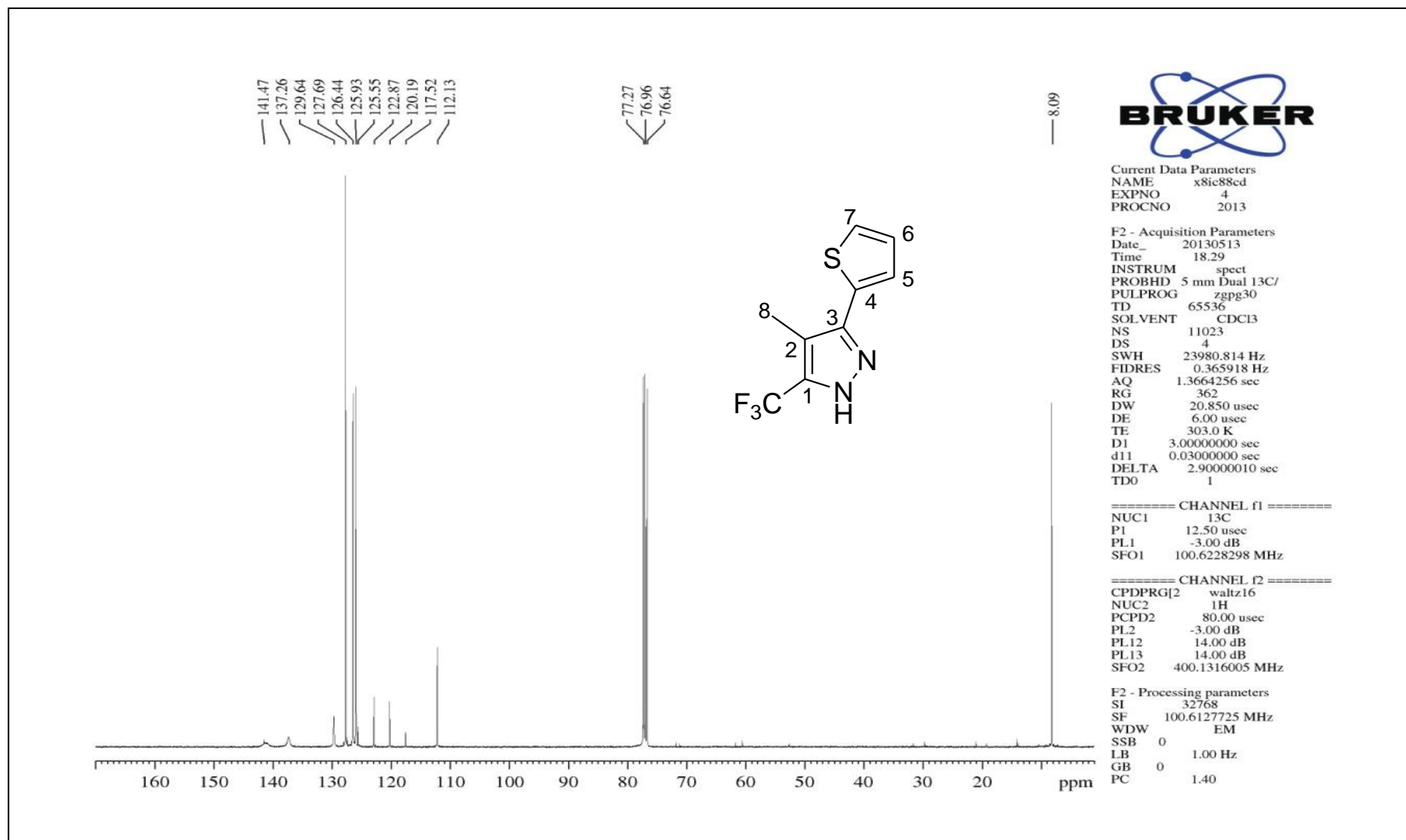


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 .

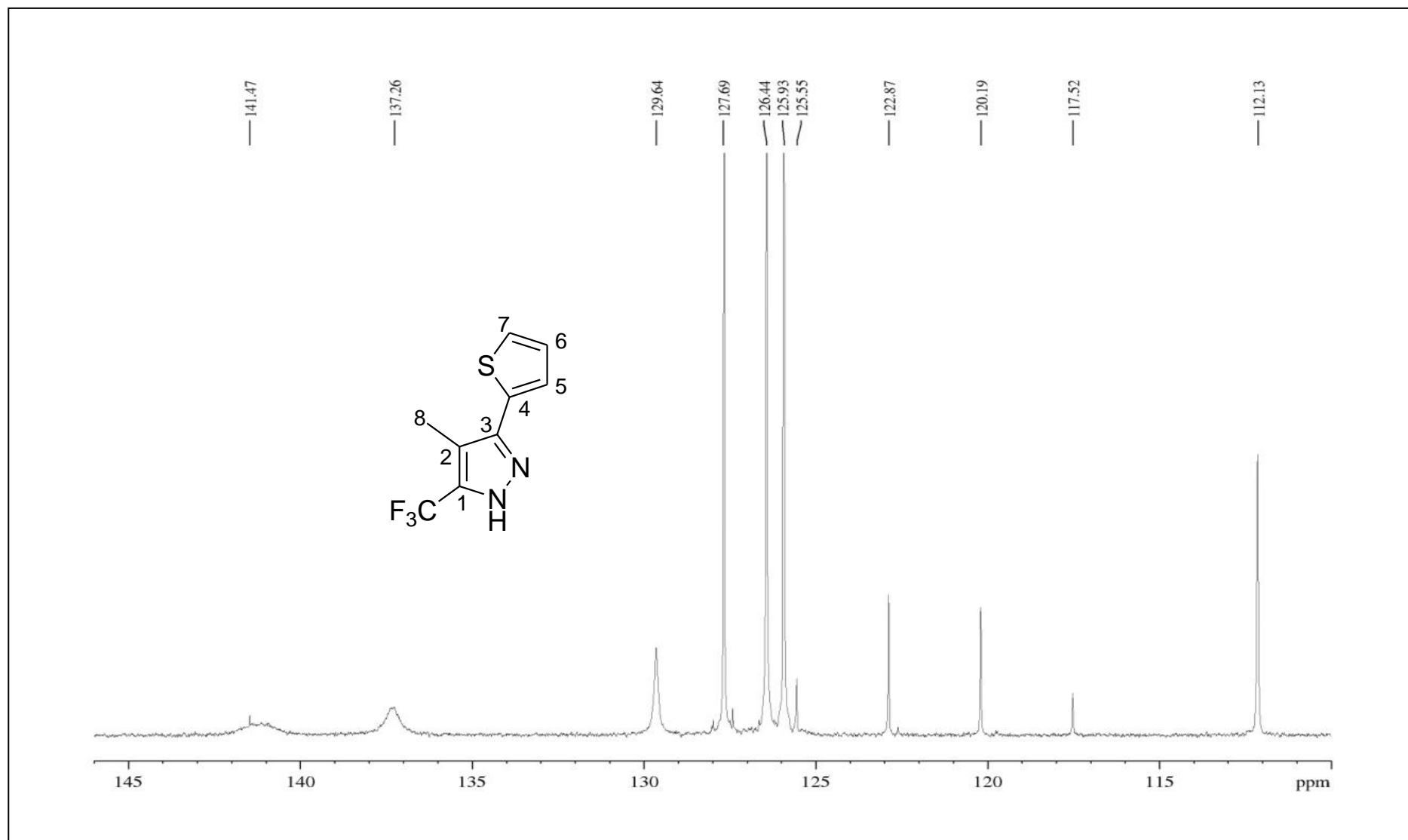


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-4-metil-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol em CDCl_3 . Expansão entre 111 e 145 ppm.

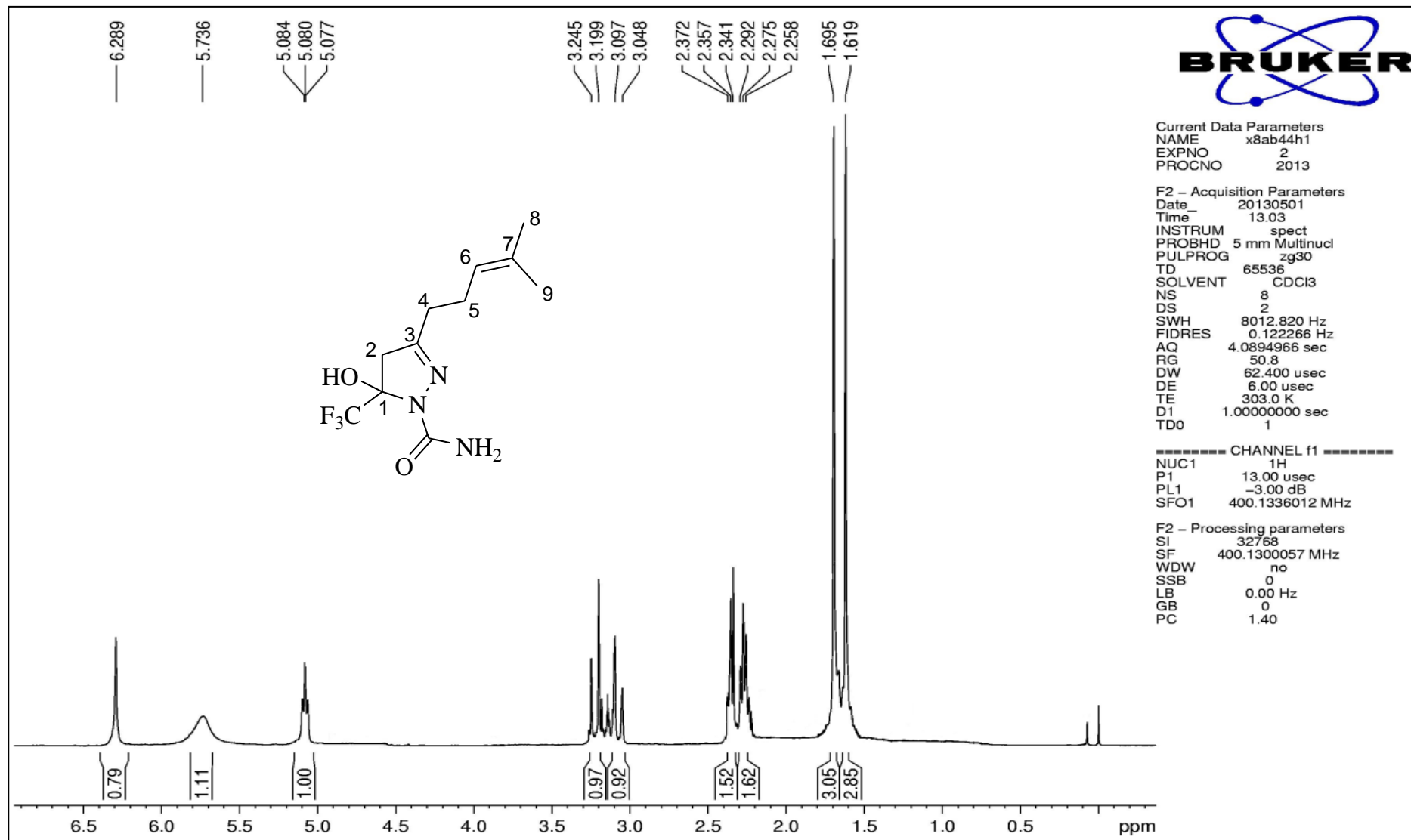


Figura 65. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz da 1-(5-trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .

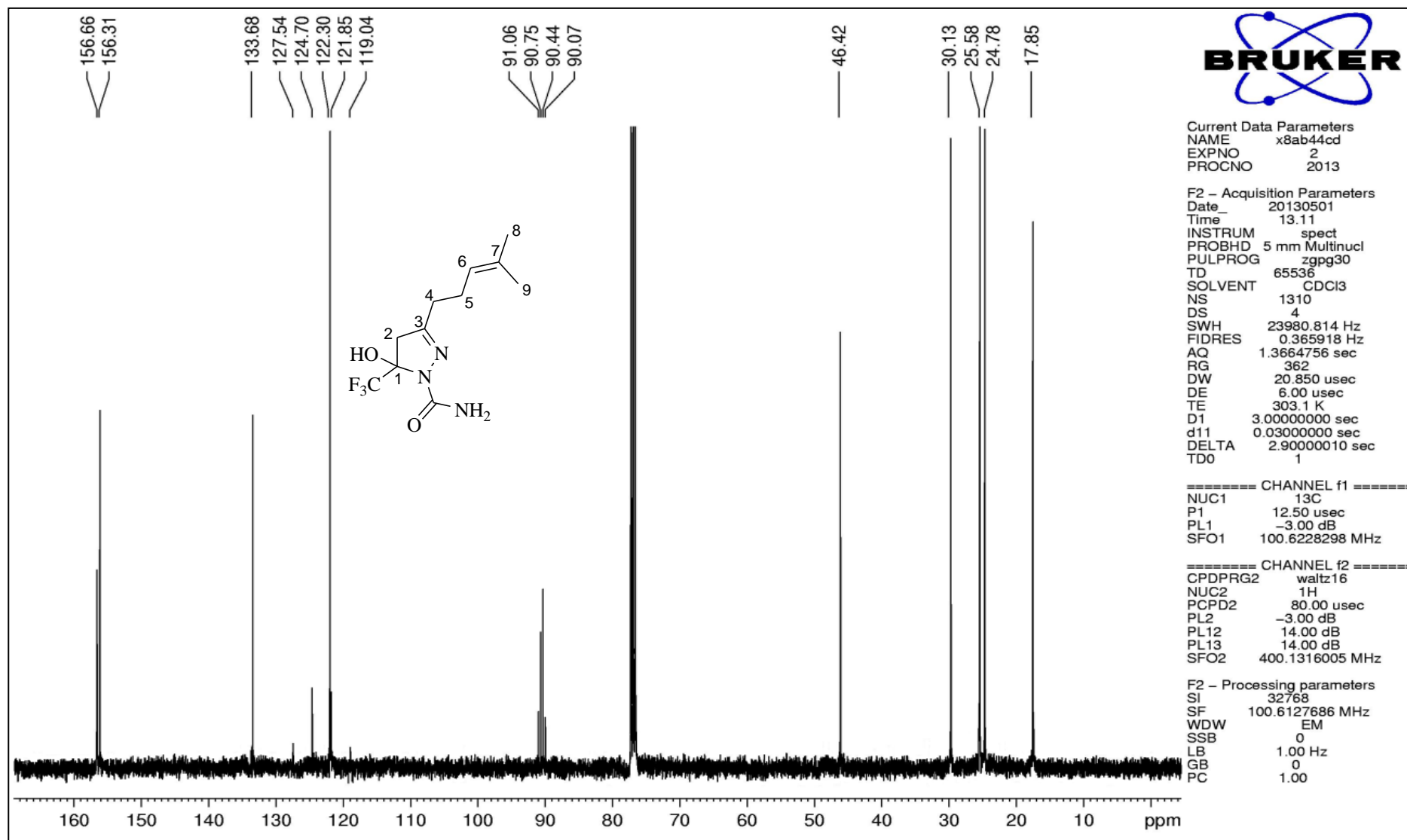


Figura 66. Espectro de RMN ¹³C a 400 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl₃.

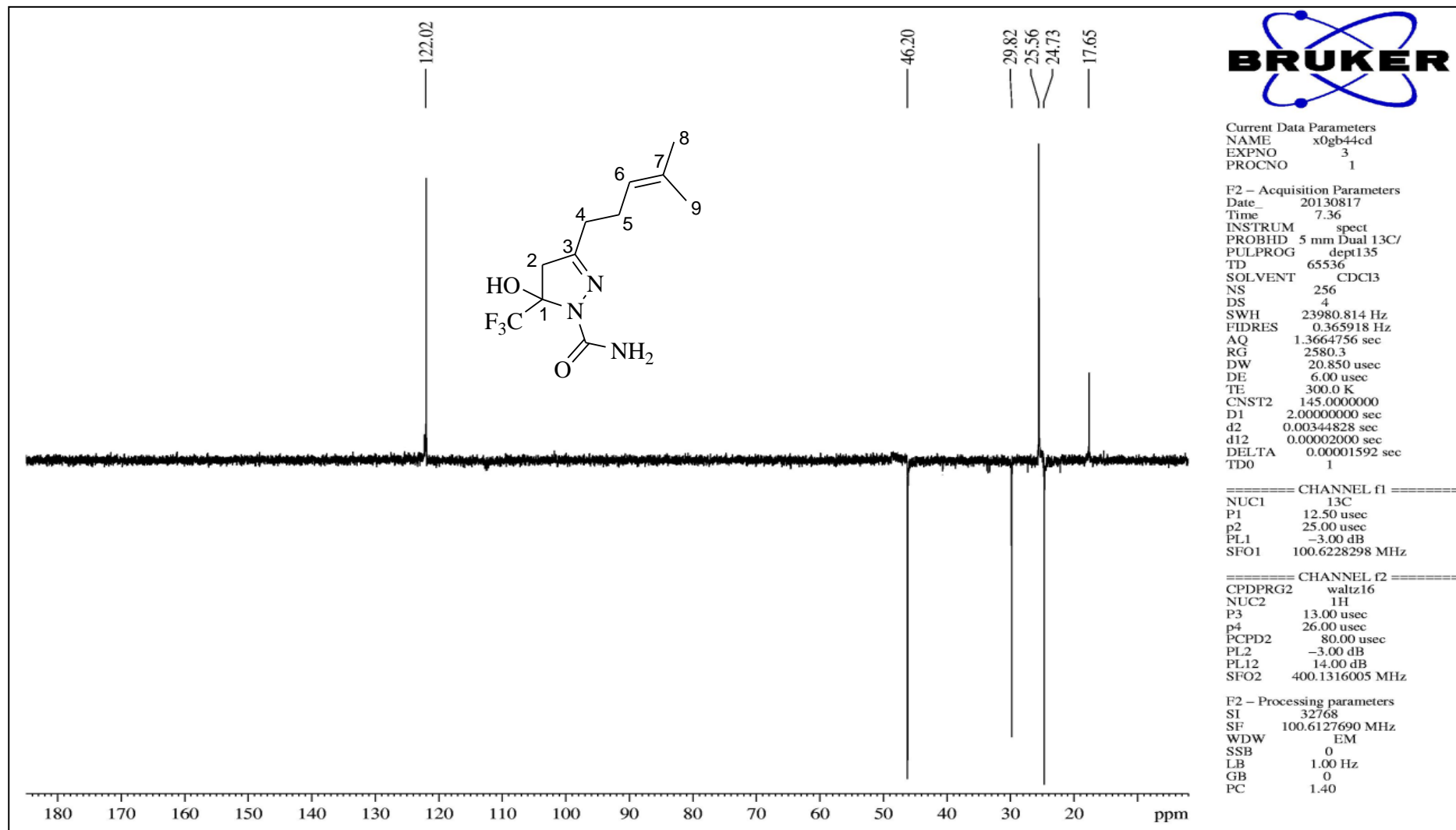


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C (DEPT 135) a 100 MHz da 1-(5-trifluormetil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carboxamida em CDCl_3 .

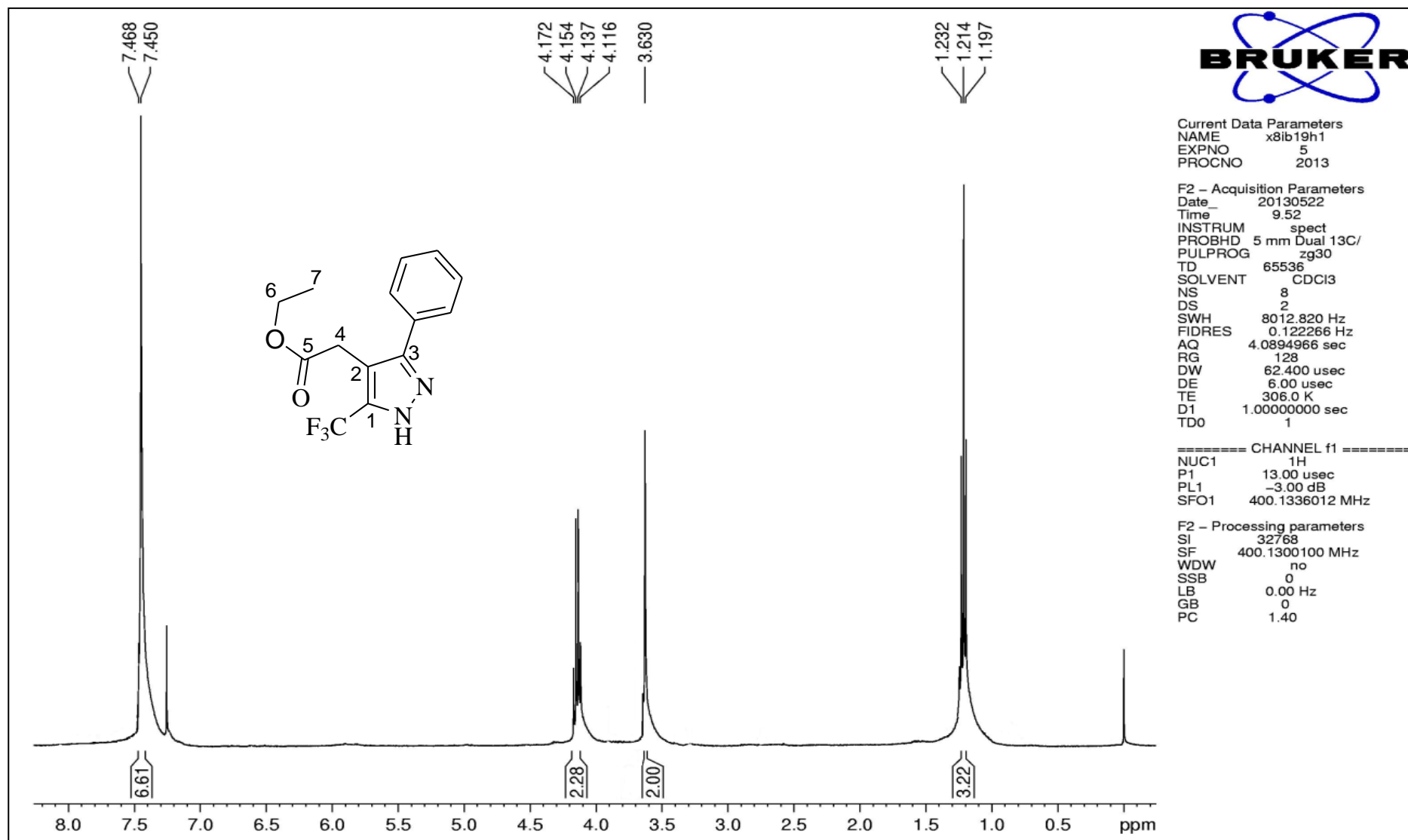


Figura 68. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetato de etila em CDCl_3 .

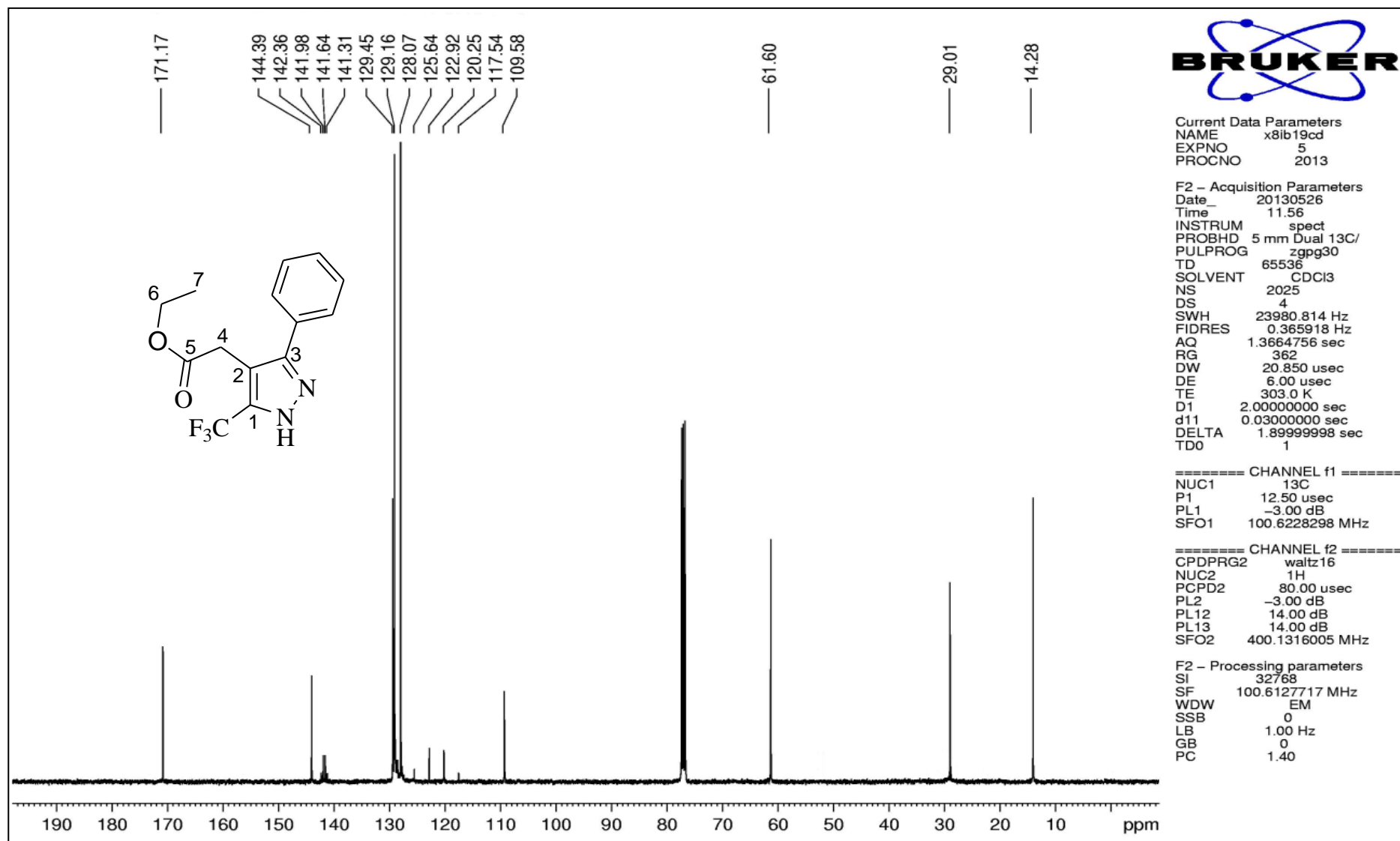


Figura 69. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)acetato de etila em CDCl₃.

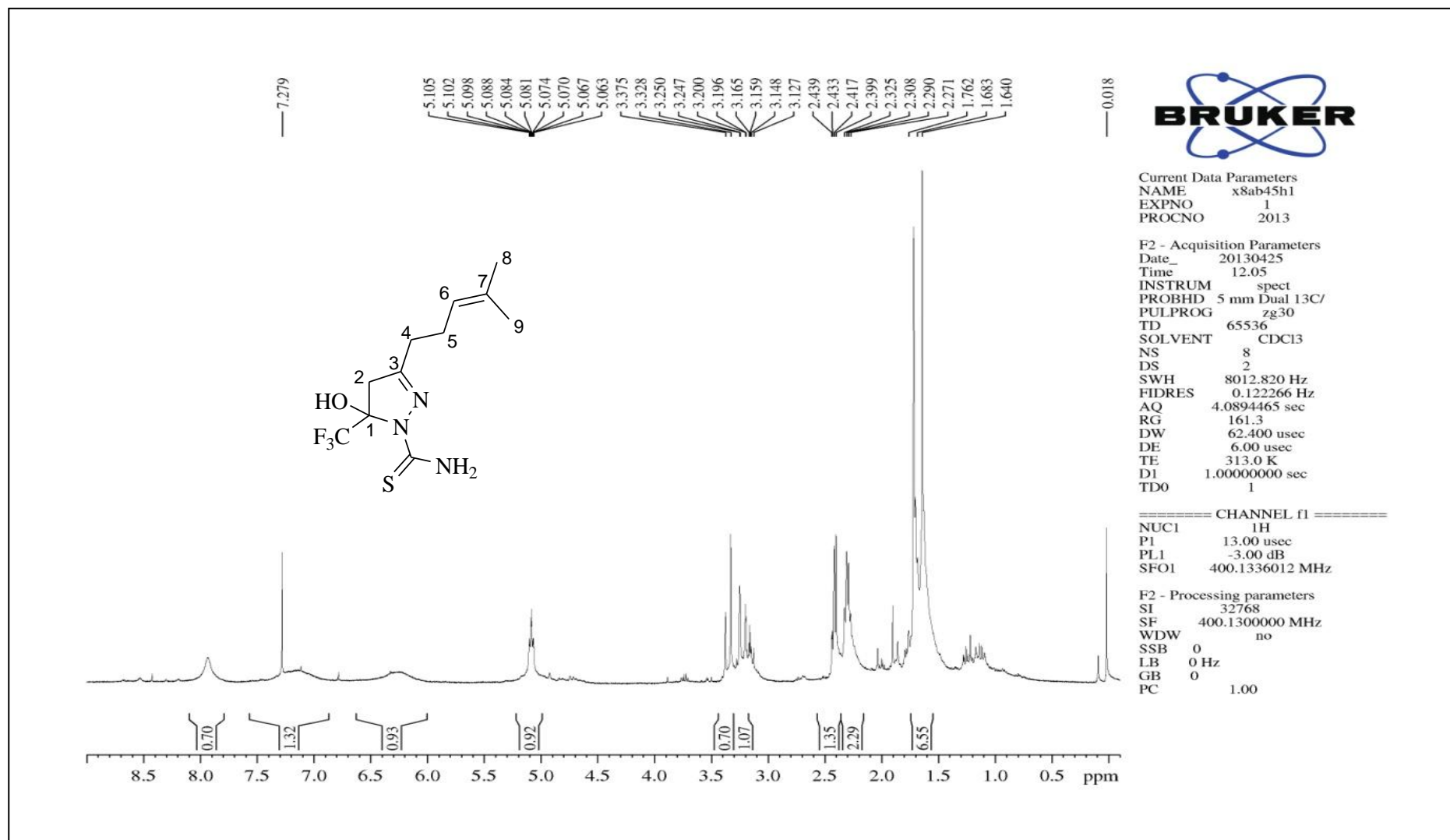


Figura 70. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz da 1-(5-trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbotioamida em CDCl₃.

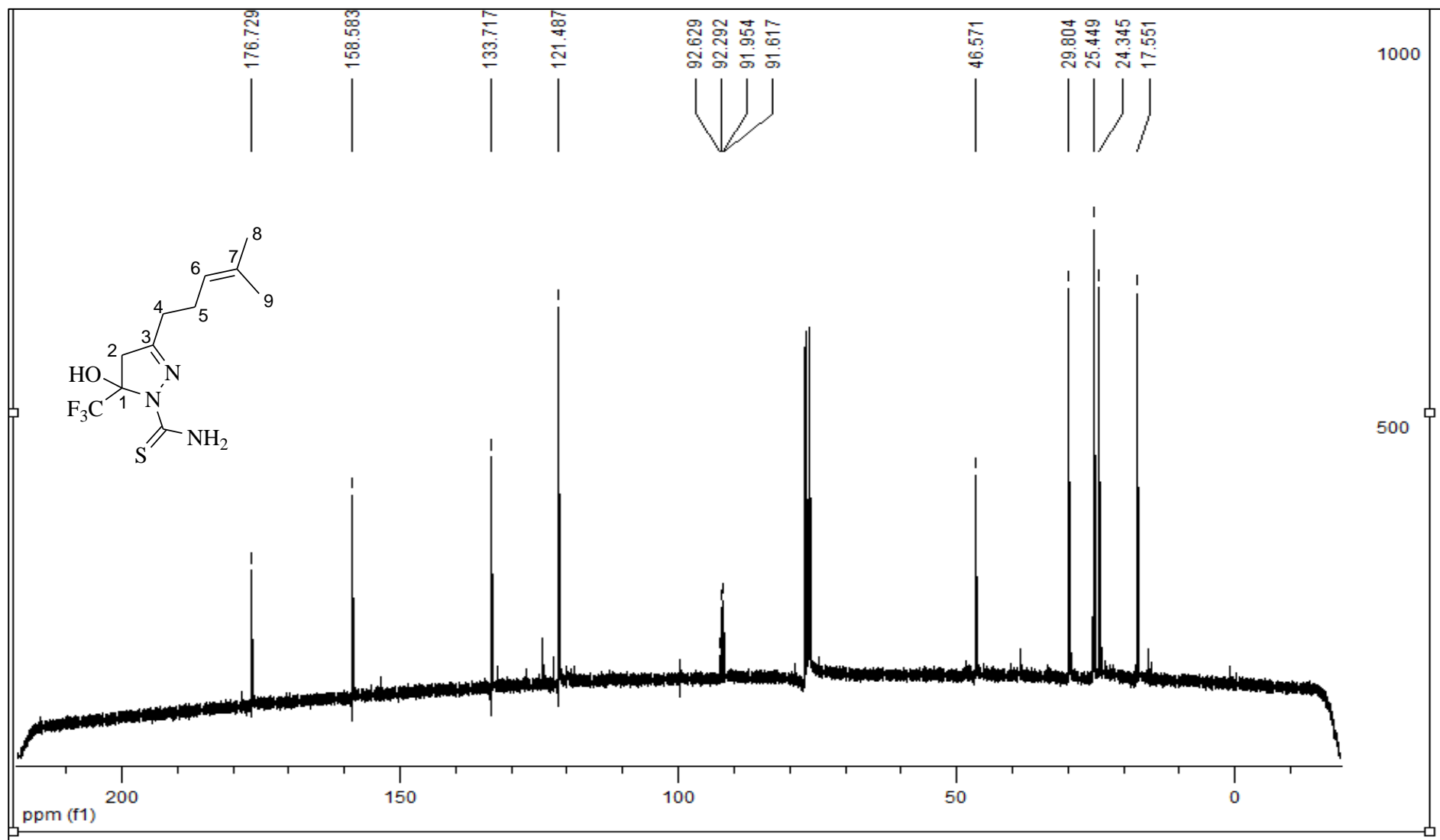


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz da 1-(5-trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbotoiameda em CDCl_3 .

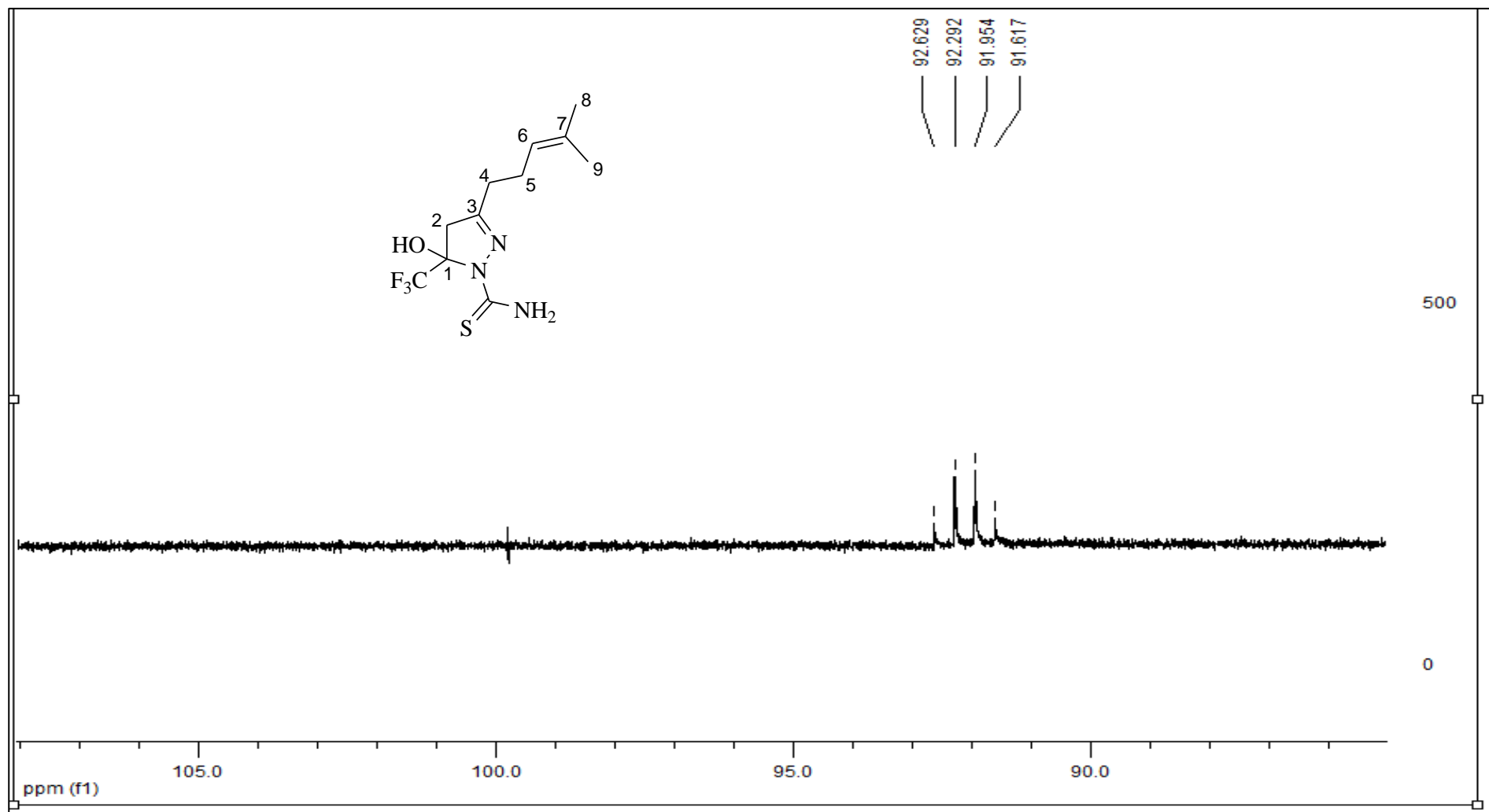


Figura 72. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz 1-(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)carbotioamida em CDCl₃. Expansão entre 90,0 e 93,0 ppm.

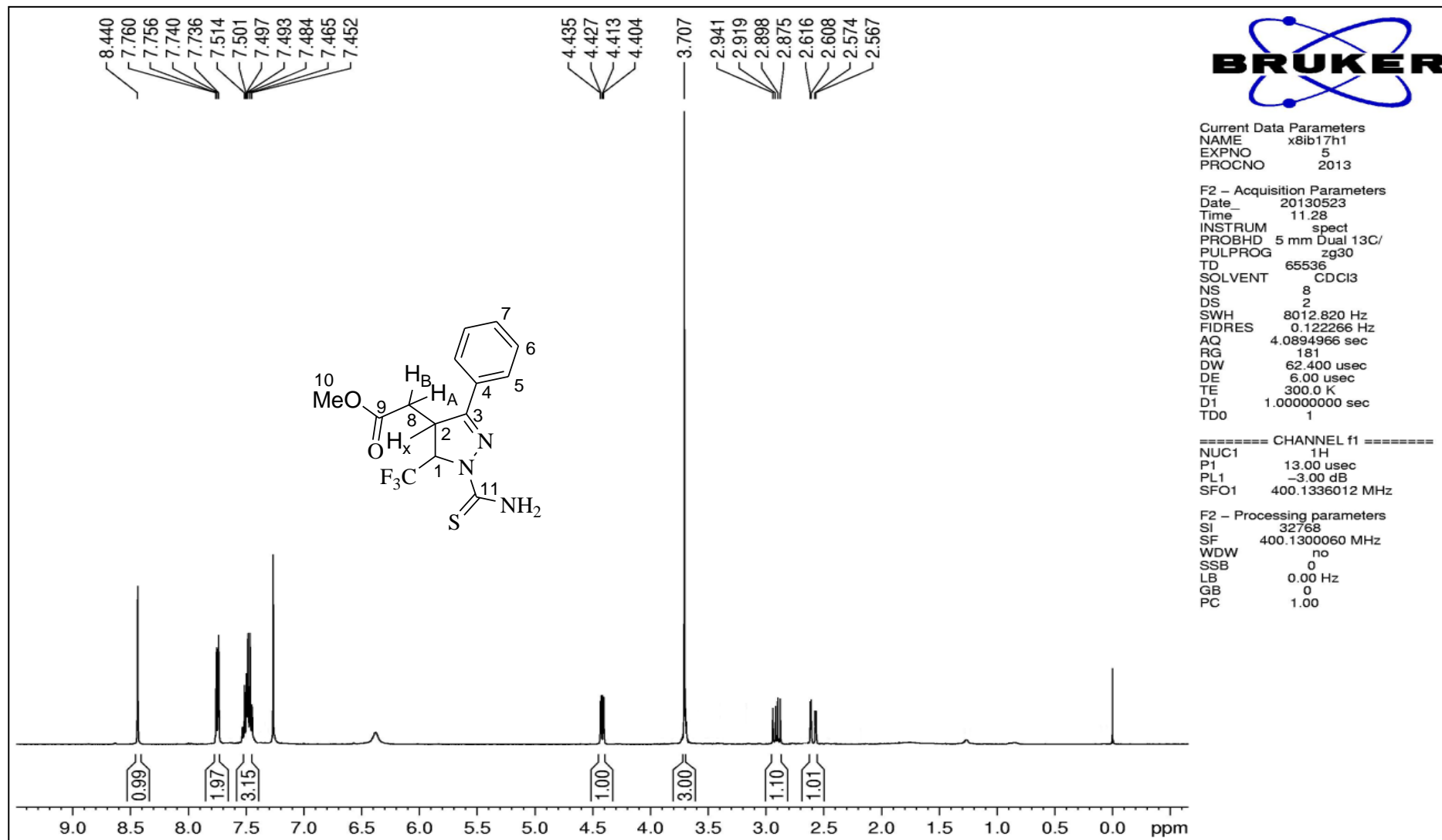


Figura 73. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1*H*-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 .

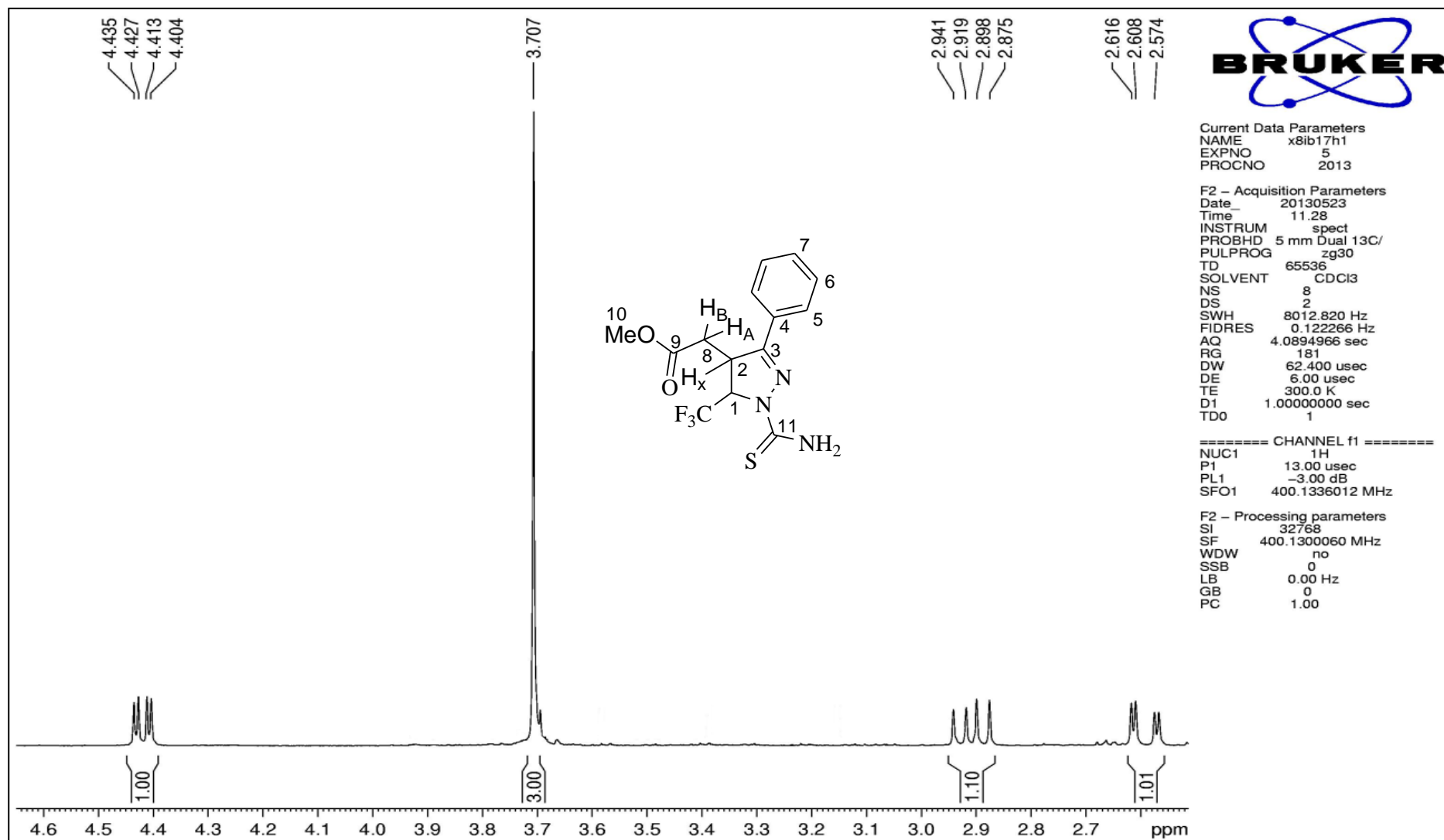


Figura 74. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 2-(5-trifluorometil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1*H*-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl_3 . Expansão entre 2,5 e 4,6 ppm.

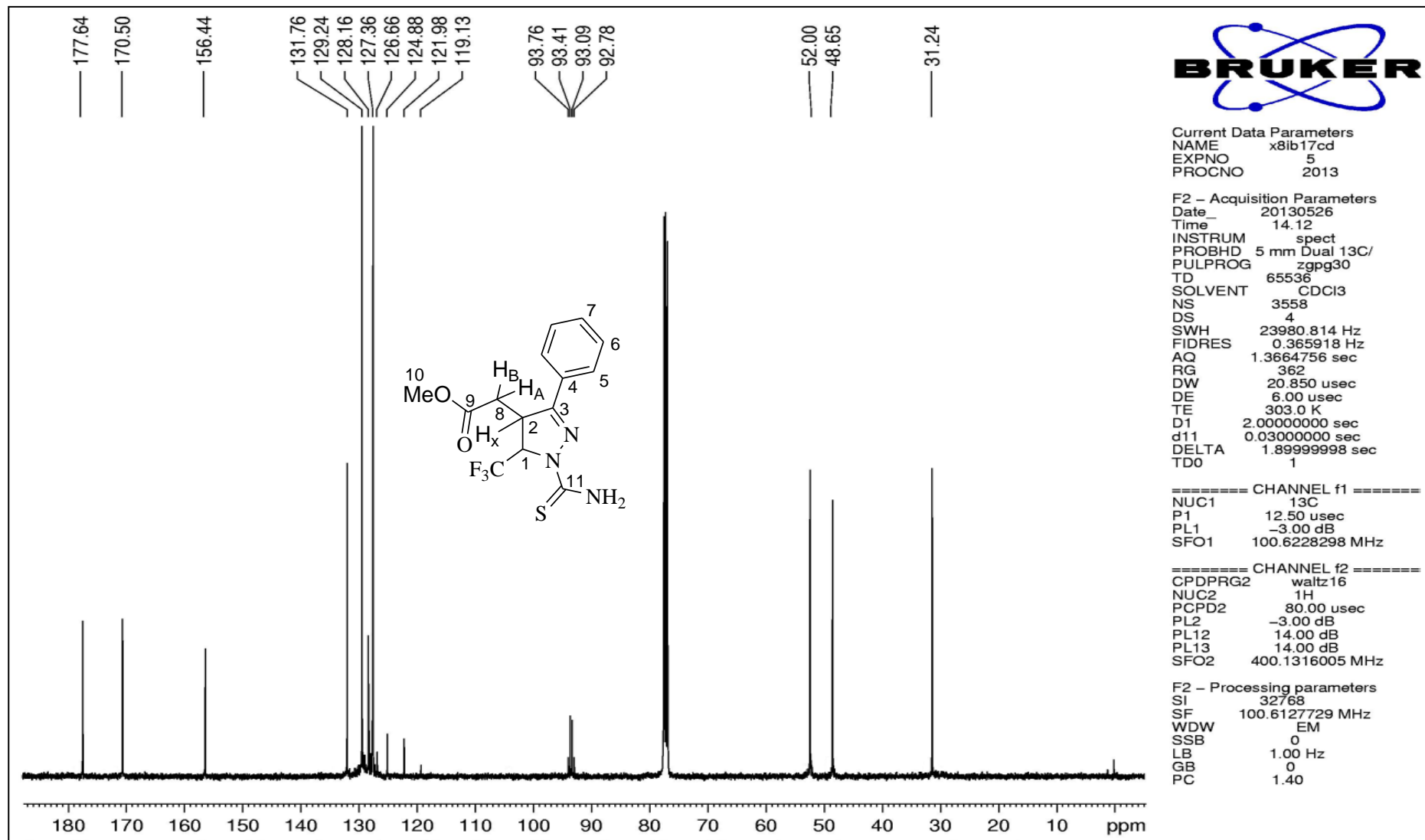


Figura 75. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 2-(5-trifluormetil-3-fenil-1-tiocarbamoil-1H-pirazol-4-il)acetato de metila em CDCl₃.

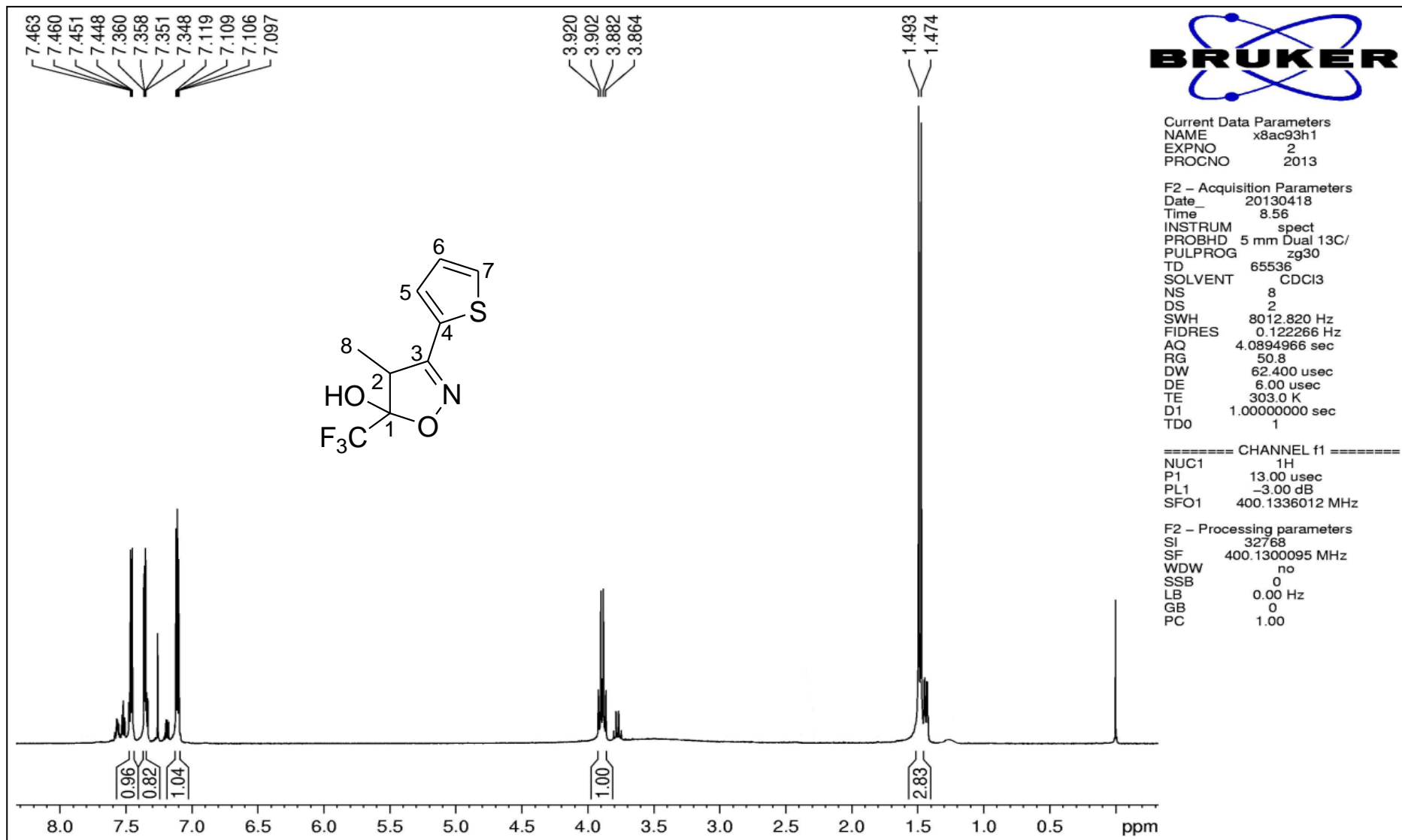


Figura 76. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 .

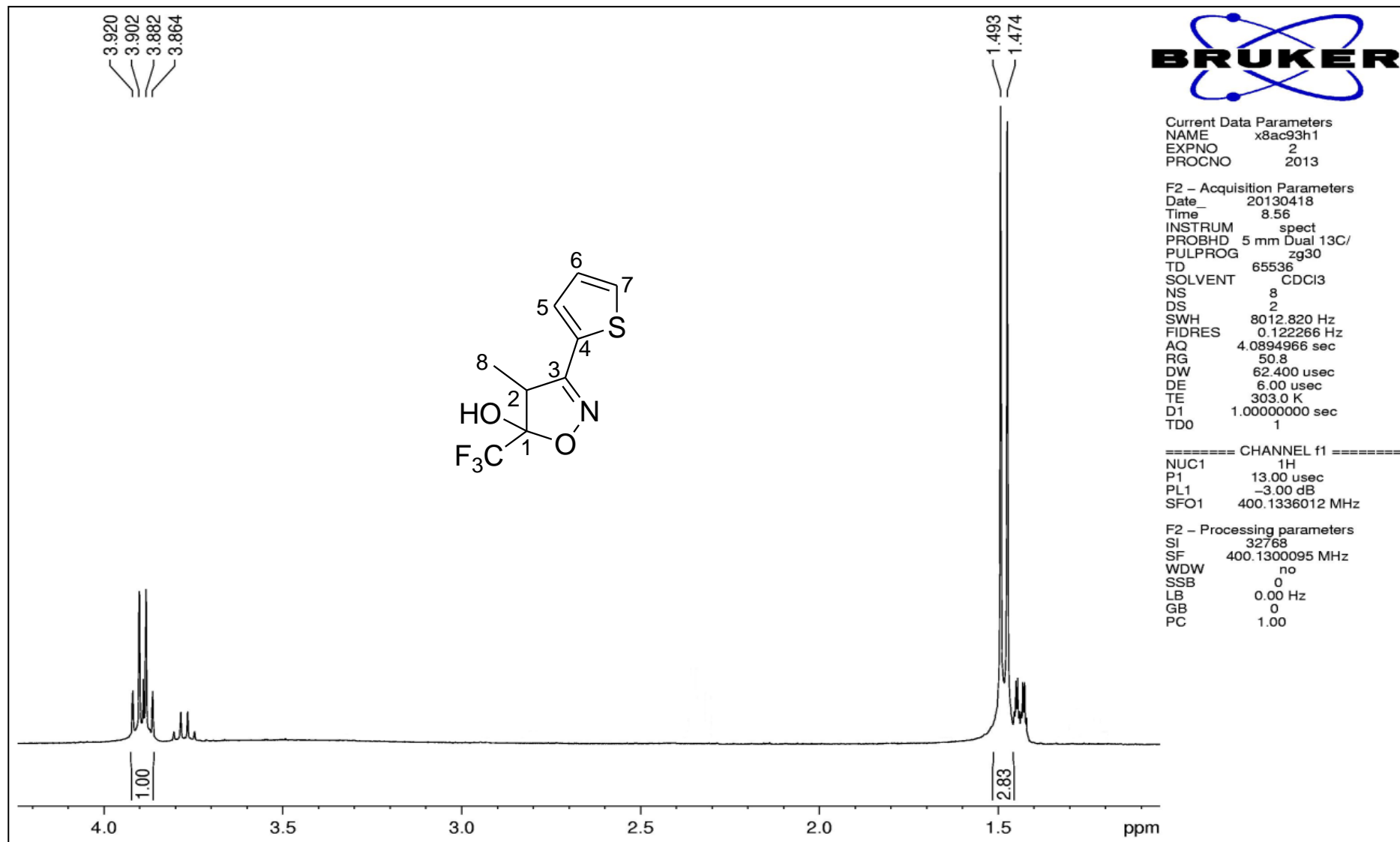


Figura 77. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 5-trifluormetil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl₃. Expansão entre 1,0 e 4,2 ppm.

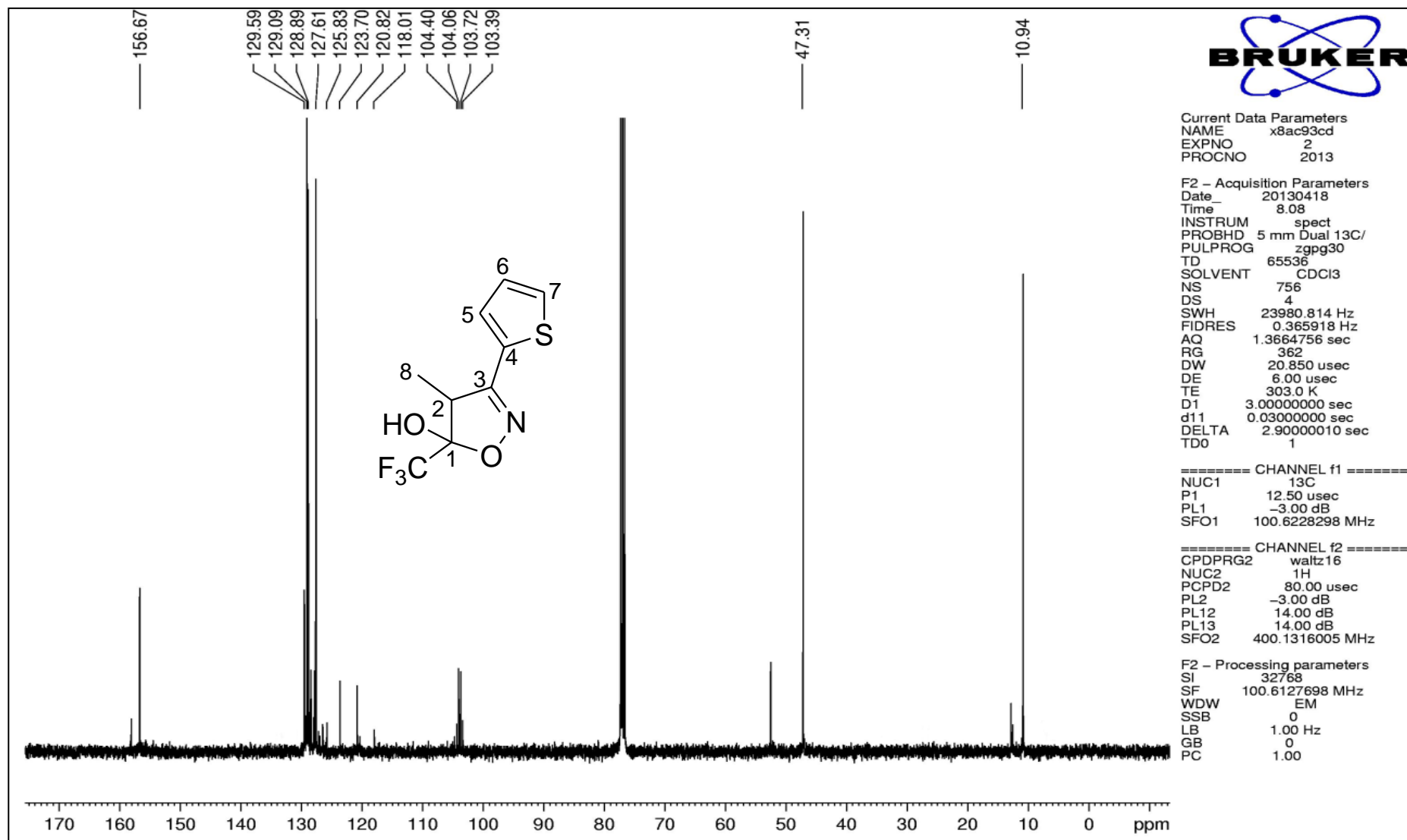


Figura 78. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl₃.

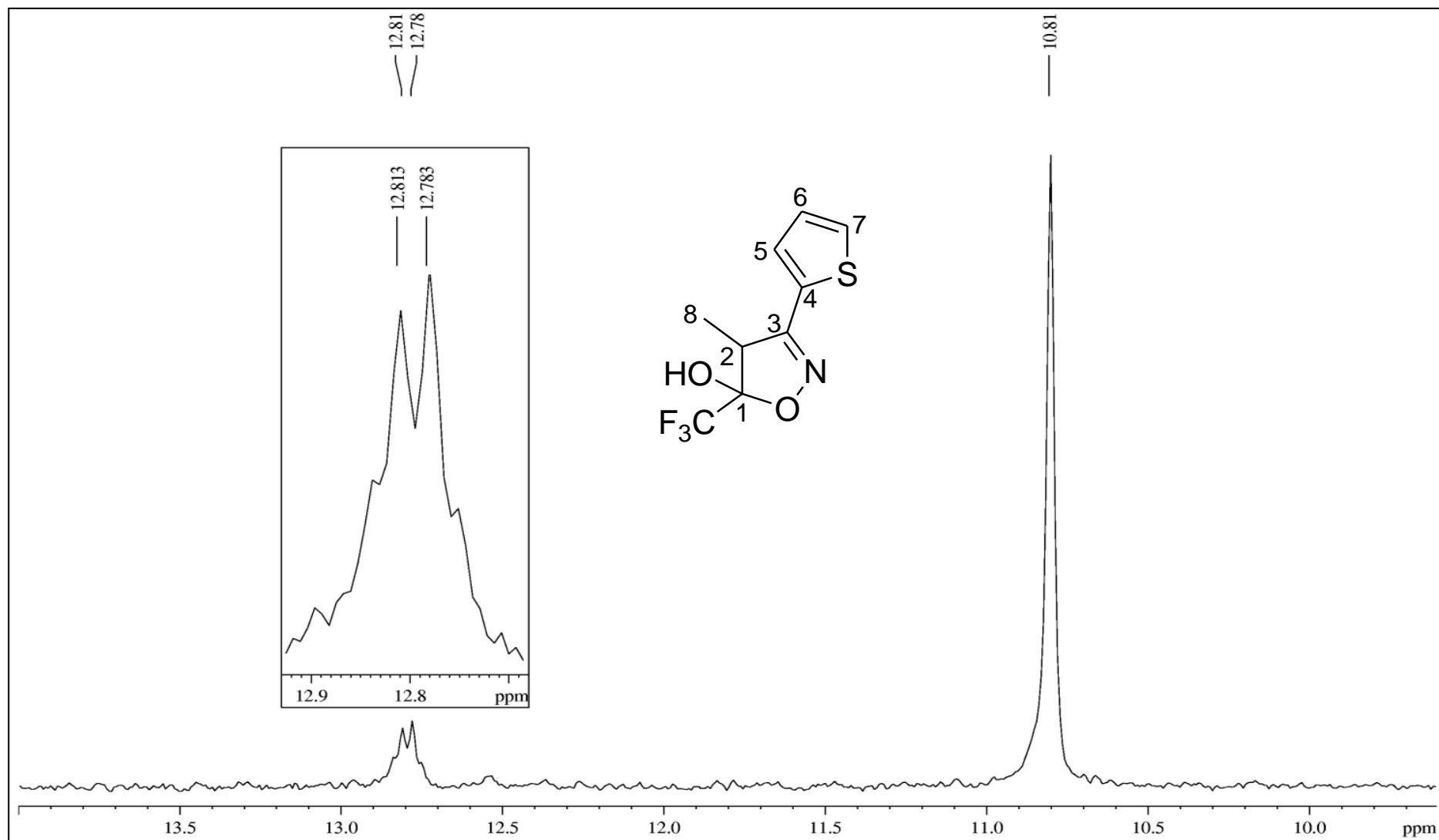


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C da mistura de pares de enantiômeros do 5-trifluorometil-4-metil-3-(tiofen-2-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol, em CDCl_3 . Expansão entre 9,5 e 14,0 ppm.

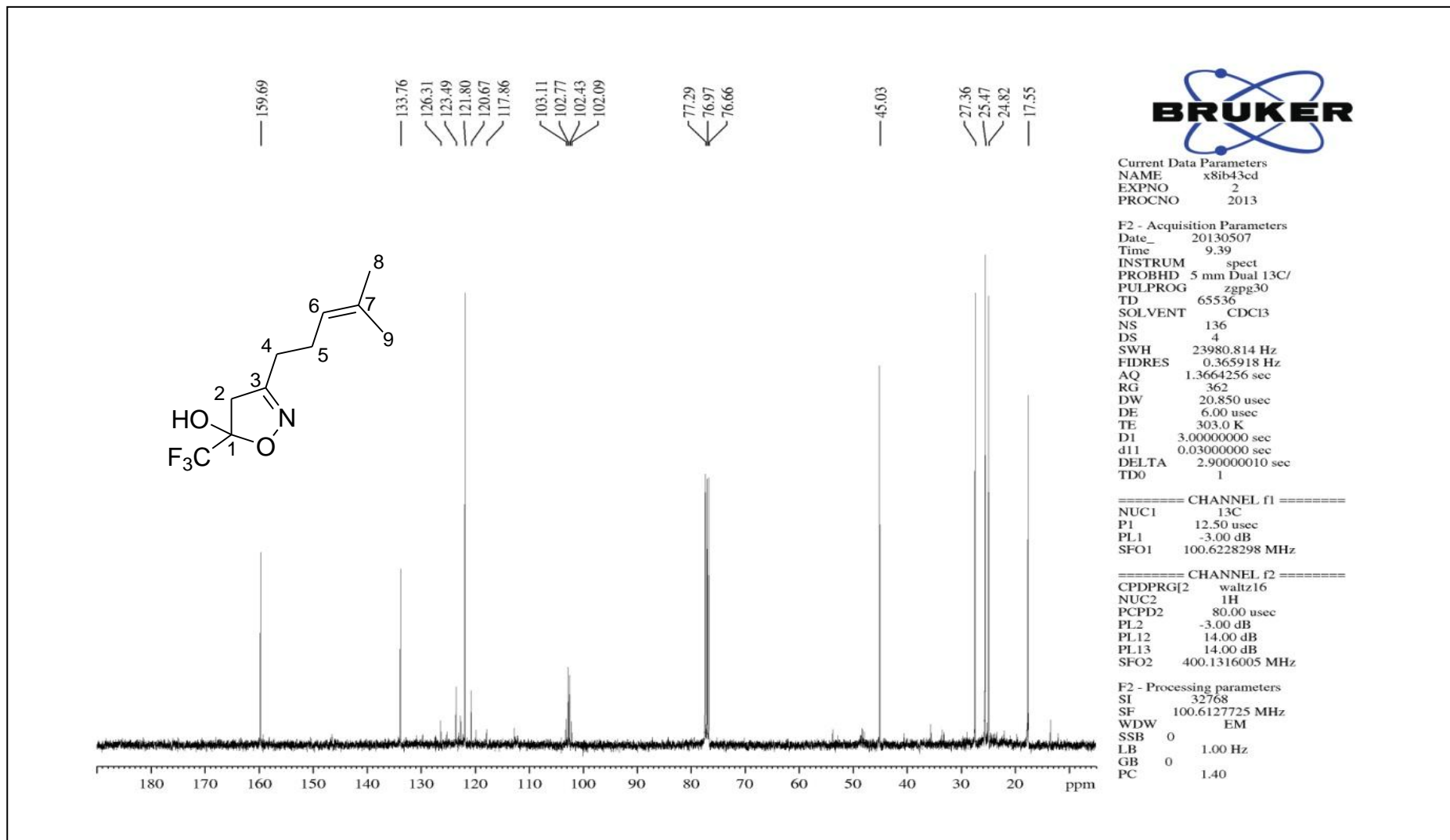


Figura 80. Espectro de RMN ¹³C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl₃.

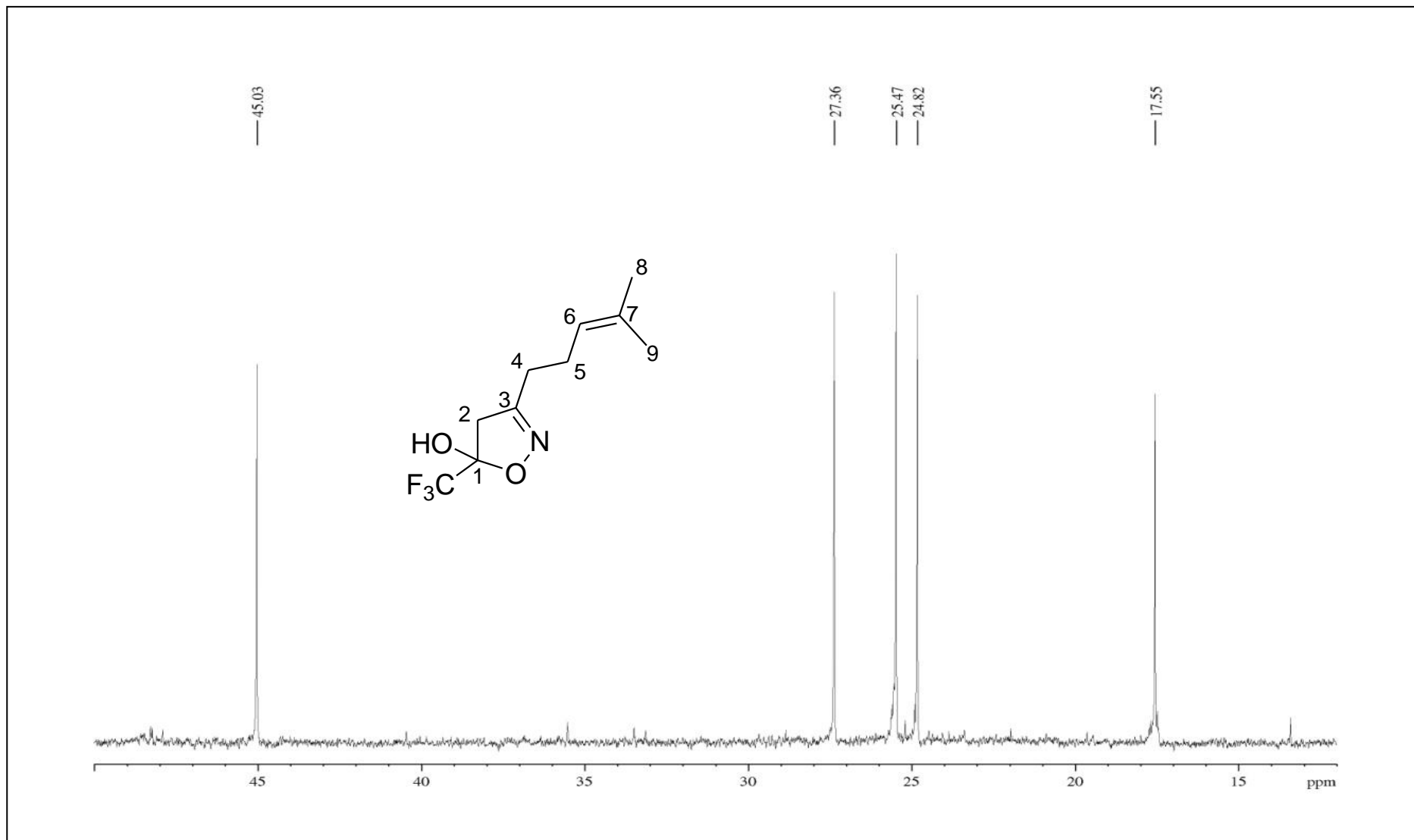


Figura 81. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 17 e 46 ppm.

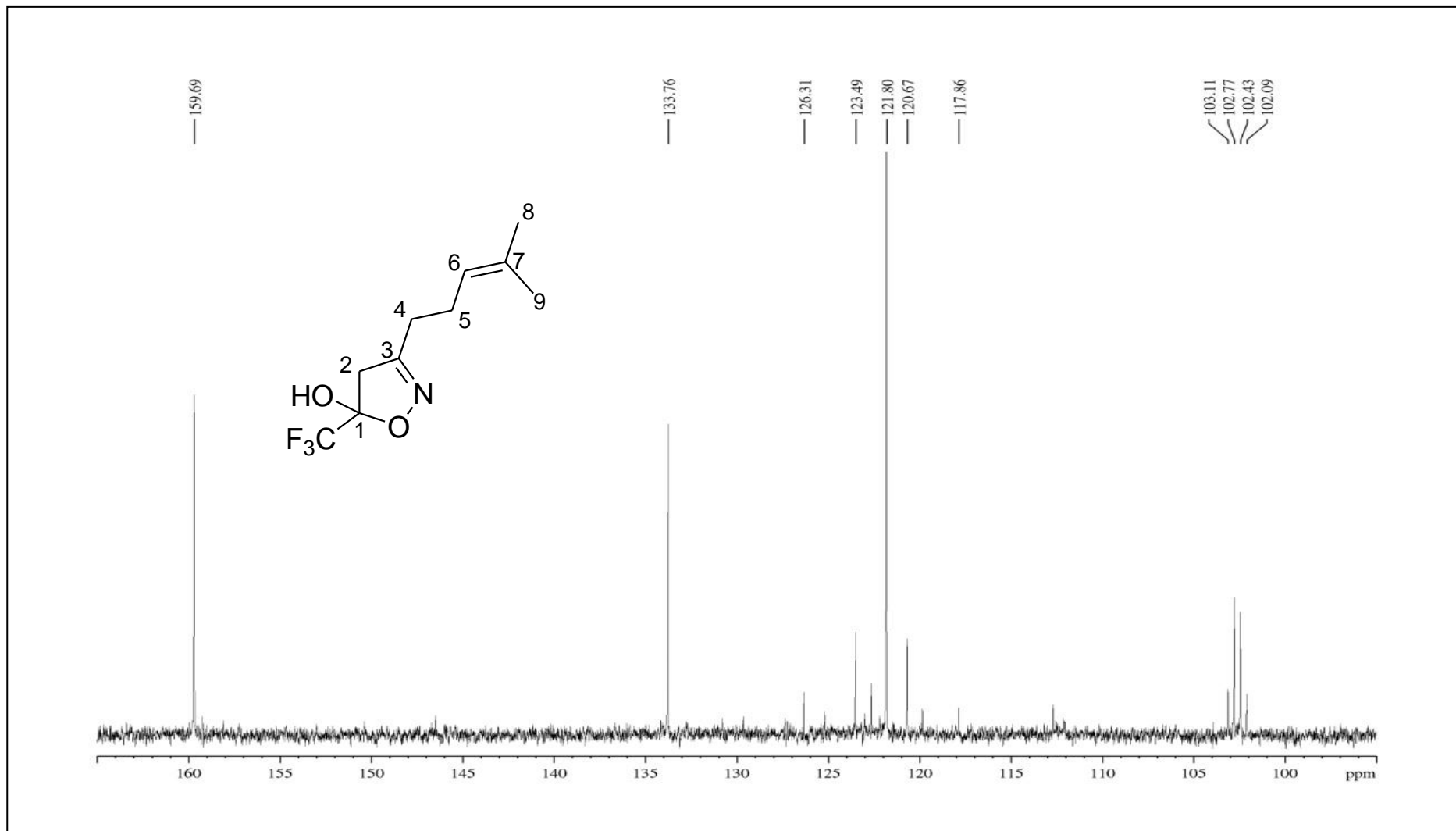


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do 5-(trifluormetil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl_3 . Expansão entre 100 e 160 ppm.

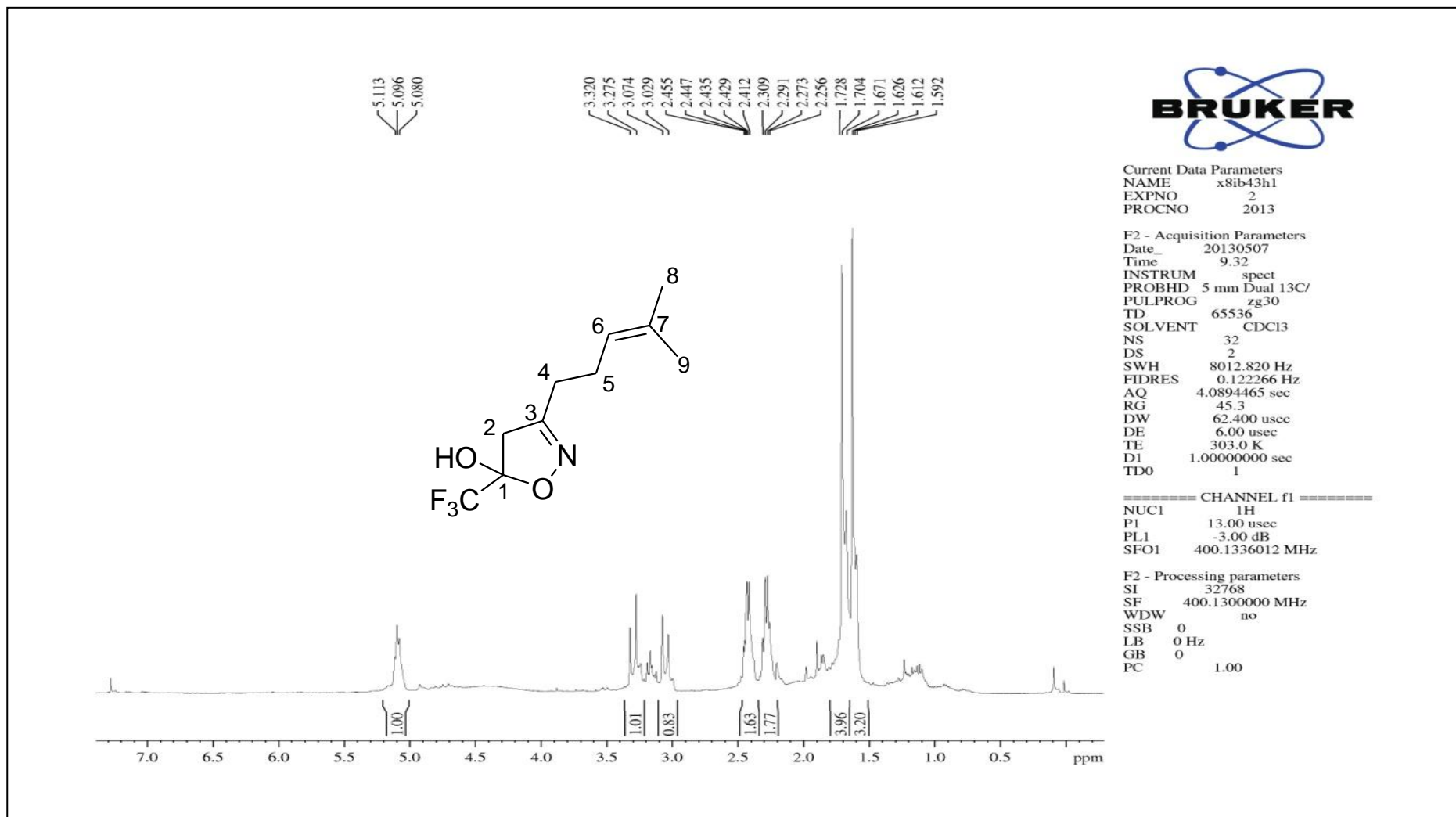


Figura 83. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 5-(trifluorometil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl₃.

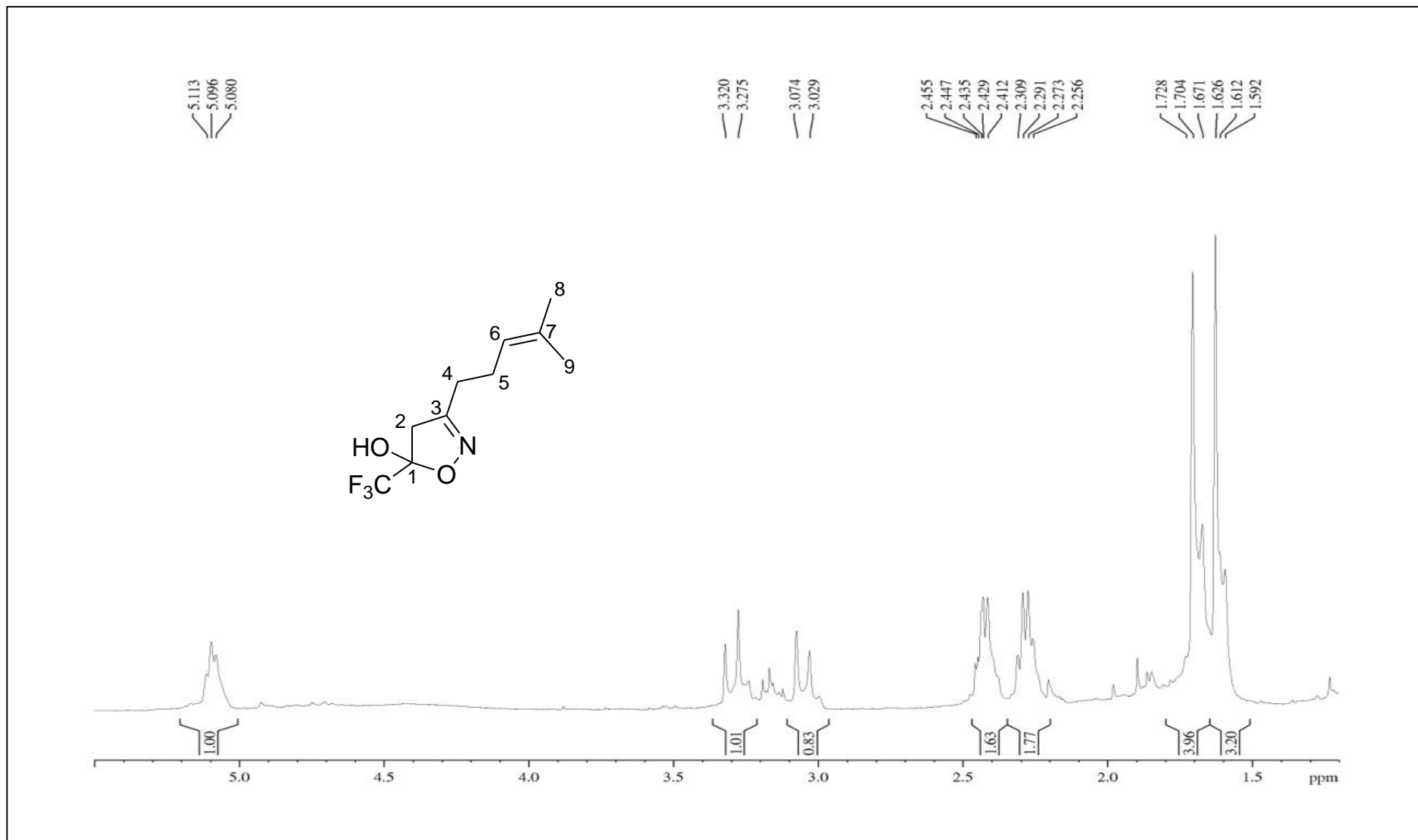


Figura 84. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do 5-(trifluorometil)-3-(4-metilpent-3-en-1-il)-4,5-diidroisoxazol-5-ol em CDCl₃. Expansão entre 1,5 e 5,5 ppm.

ANEXO II
DADOS DE DIFRATOMETRIA DE RAIO X

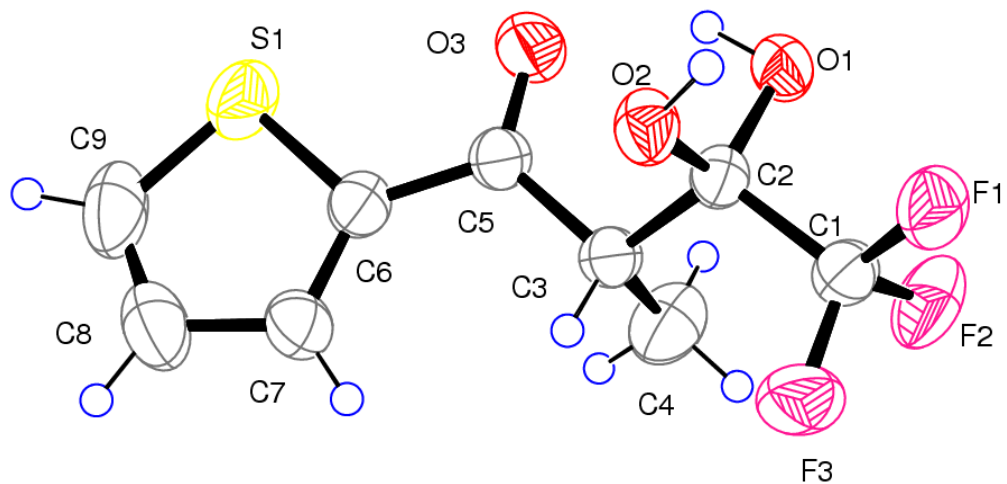


Figura 85. ORTEP do composto **3d** mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%.

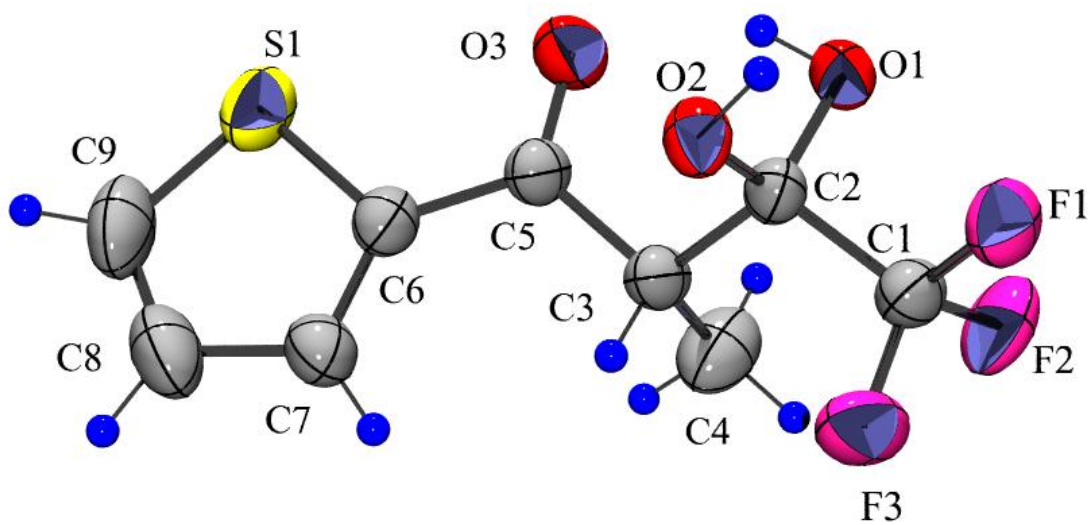


Figura 86. ORTEP-3⁵ do composto **3d** com os números de átomos correspondentes. Elipsóides de deslocamento foram atraídos ao nível de probabilidade de 50% com os átomos de hidrogênio representadas por pequenas esferas de raios arbitrário.

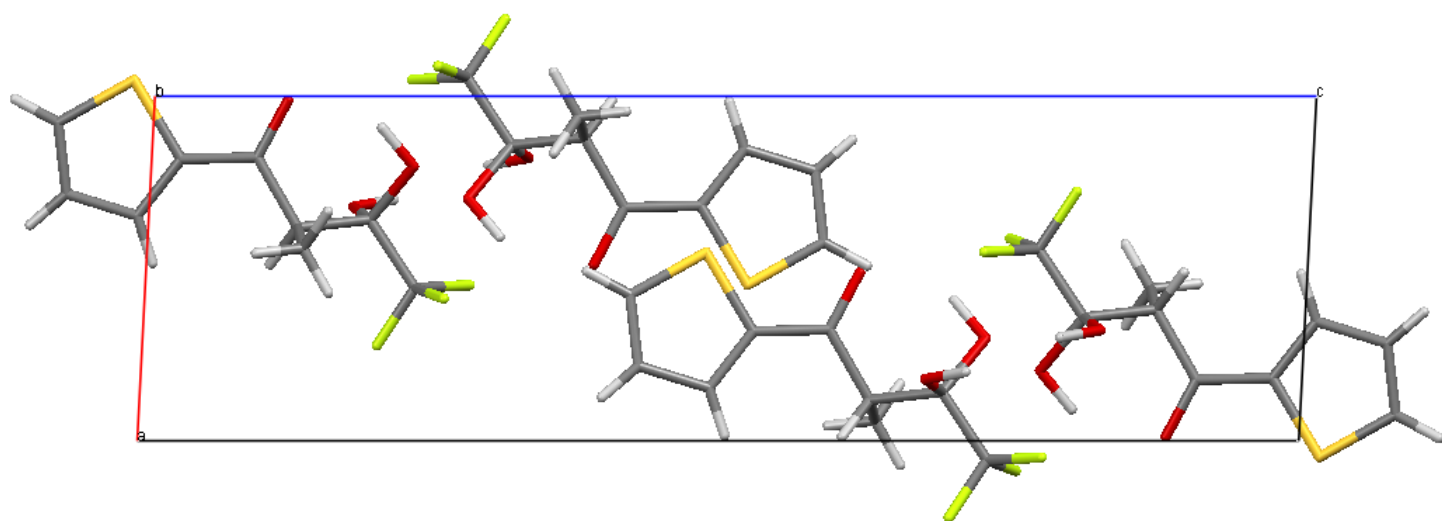


Figura 87. Diagrama cristalino do composto **3d** em eixos b.

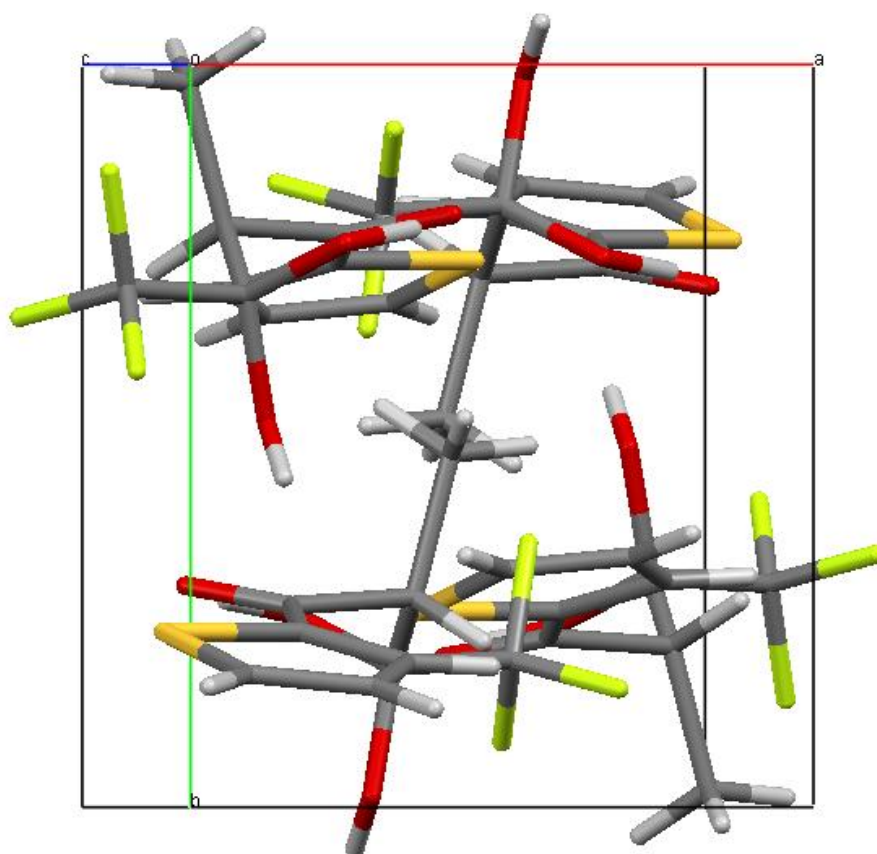


Figura 88. Diagrama cristalino do composto **3d** em eixos c.

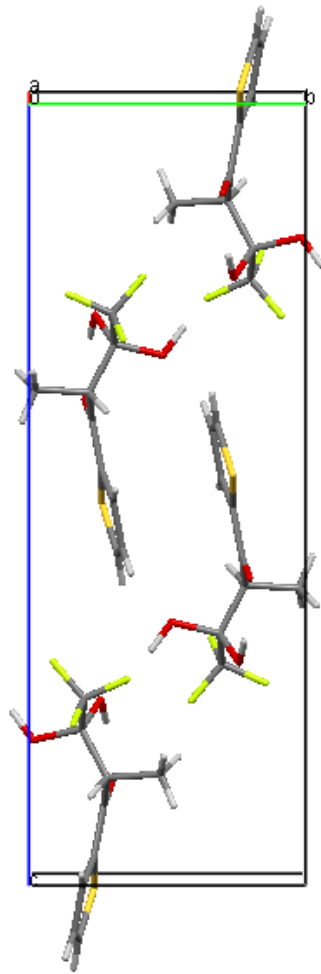


Figura 89. Diagrama cristalino do composto **3d** em eixos a.

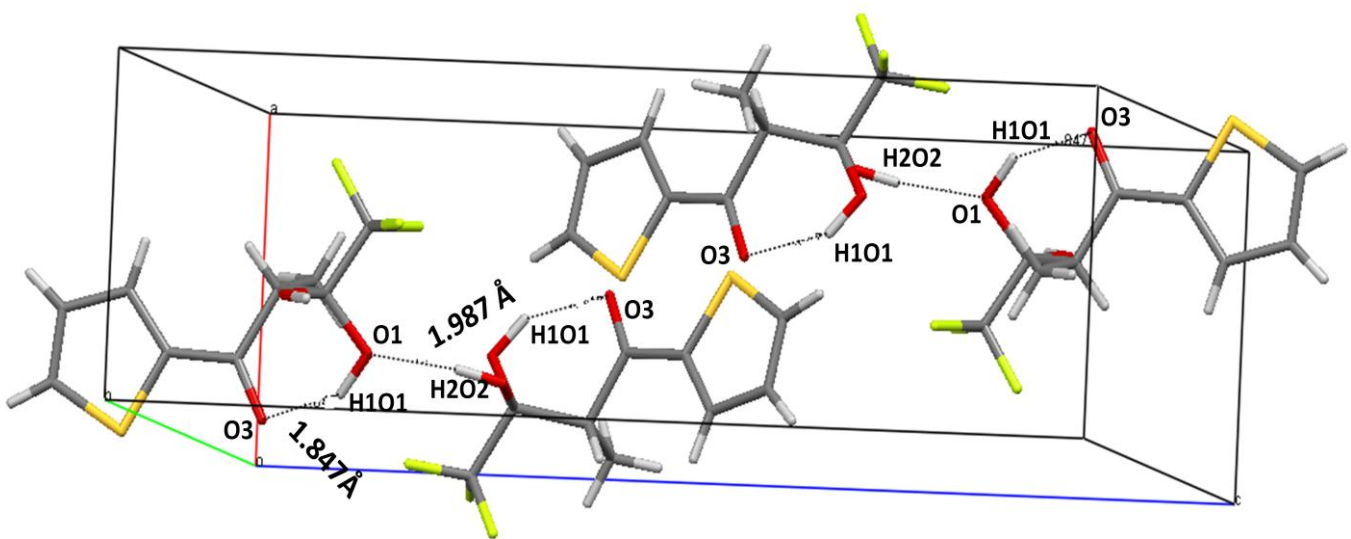


Figura 90. Diagrama do composto **3d** mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas.

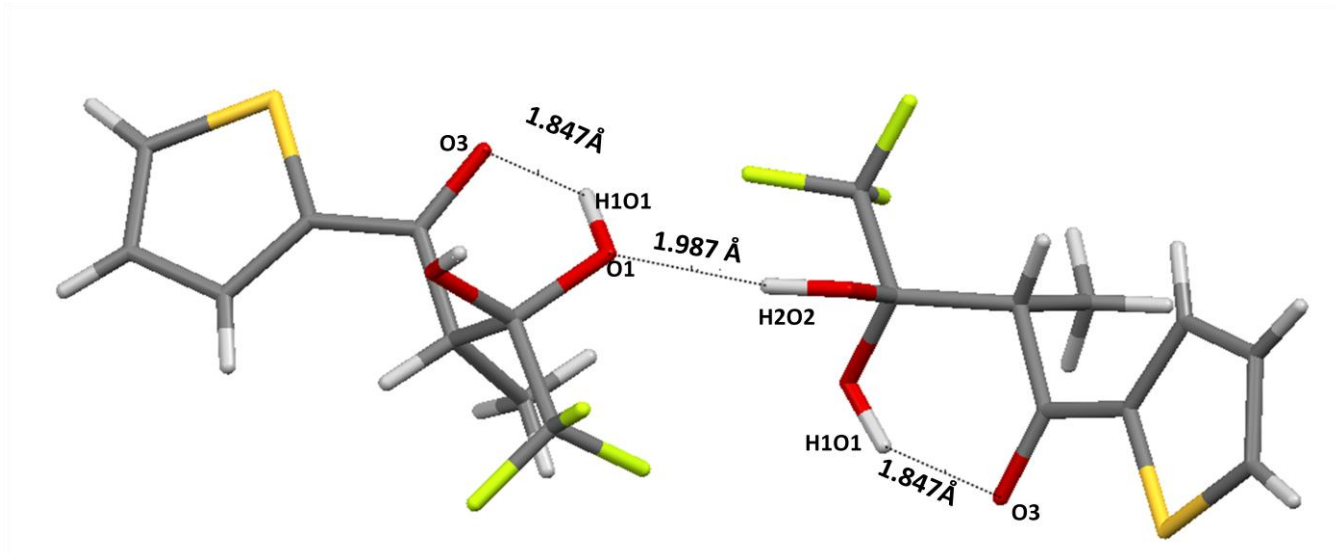


Figura 91. Diagrama do composto **3d** mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas.

Tabela 18. Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **3d**.

| | |
|--|--|
| Fórmula molecular | C ₉ H ₉ F ₃ O ₃ S |
| Massa molecular | 254.22 |
| Temperatura | 293 K |
| Comprimento de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 21/n |
| Dimensões da cela unitária | a = 6.4528(4) Å α = 90.000(0) b = 7.6982(4) Å β = 92.955(3)° c = 21.7838(13) Å γ = 90.000(0) |
| Volume | 1080.67(11) Å ³ |
| Z | 4 |
| Densidade calculada | 1.563 mg.m ⁻³ |
| F (000) | 520 |
| Dimensões do cristal | 0.45 x 0.33 x 0.27 mm ³ |
| Região de varredura angular (θ) | 3.24 a 28.20° |
| Índices de varredura (h, k, l) | -8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -28 ≤ l ≤ 28 |
| Número de reflexos coletados | 25372 |
| Número de reflexos independentes | 2636 [R(int) = 0.0597] |
| Dados / restrições / parâmetros | 2636 / 0 / 145 |
| Crítérios de observação | [I > 2σ(I)] |
| Método de refinamento | matriz completa / mínimos quadrados (F ²) |
| Índices de discordância finais | R1 = 0.0457, wR2 = 0.1114 |
| Índices de discordância final (dados totais) | R1 = 0.0634, wR2 = 0.1216 |
| Goodness-of-fit on (F ²) | 1.059 |
| Densidade eletrônica residual | 0.255 e -0.326 e.Å ⁻³ |

Tabela 19. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizados do composto **3d**.

| Átomo | X | Y | Z | U(eq) |
|-------|----------|---------|----------|-------|
| C(1) | -5562(3) | 1992(3) | -2324(1) | 43(1) |
| C(2) | -3580(3) | 1897(2) | -1906(1) | 36(1) |
| C(3) | -3809(3) | 2830(2) | -1288(1) | 40(1) |
| C(4) | -4411(4) | 4760(3) | -1342(1) | 66(1) |
| C(5) | -1769(3) | 2715(2) | -908(1) | 41(1) |
| C(6) | -1824(3) | 2361(2) | -253(1) | 43(1) |
| C(7) | -3465(3) | 1950(3) | 100(1) | 50(1) |
| C(8) | -2831(5) | 1624(3) | 718(1) | 69(1) |
| C(9) | -762(5) | 1796(4) | 822(1) | 75(1) |
| F(1) | -5481(2) | 877(2) | -2793(1) | 57(1) |
| F(2) | -5874(2) | 3556(2) | -2576(1) | 68(1) |
| F(3) | -7230(2) | 1595(2) | -2021(1) | 66(1) |
| O(1) | -2033(2) | 2599(2) | -2259(1) | 45(1) |
| O(2) | -3210(2) | 154(2) | -1757(1) | 45(1) |
| O(3) | -119(2) | 2983(2) | -1147(1) | 61(1) |
| S(1) | 470(1) | 2363(1) | 185(1) | 66(1) |

Tabela 20. Comprimentos de ligação (Å) para o composto **3d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | Comprimento de ligação |
|----------------|----------------|-------------------------------|
| C(1) | F(3) | 1.328(2) |
| C(1) | F(2) | 1.333(2) |
| C(1) | F(1) | 1.336(2) |
| C(1) | C(2) | 1.533(2) |
| C(2) | O(2) | 1.398(2) |
| C(2) | O(1) | 1.400(2) |
| C(2) | C(3) | 1.540(2) |
| C(3) | C(5) | 1.521(2) |
| C(3) | C(4) | 1.538(3) |
| C(5) | O(3) | 1.225(2) |
| C(5) | C(6) | 1.455(3) |
| C(6) | C(7) | 1.377(3) |
| C(6) | S(1) | 1.7204(19) |
| C(7) | C(8) | 1.410(3) |
| C(8) | C(9) | 1.349(4) |
| C(9) | S(1) | 1.691(3) |

Tabela 21. Ângulos de ligação [°] para o composto **3d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | ÁTOMO 3 | ÂNGULO |
|---------|---------|---------|------------|
| F(3) | C(1) | F(2) | 107.64(16) |
| F(3) | C(1) | F(1) | 107.27(16) |
| F(2) | C(1) | F(1) | 106.11(15) |
| F(3) | C(1) | C(2) | 111.43(15) |
| F(2) | C(1) | C(2) | 113.00(16) |
| F(1) | C(1) | C(2) | 111.07(15) |
| O(2) | C(2) | O(1) | 112.32(14) |
| O(2) | C(2) | C(1) | 108.12(14) |
| O(1) | C(2) | C(1) | 104.55(14) |
| O(2) | C(2) | C(3) | 105.54(14) |
| O(1) | C(2) | C(3) | 113.82(14) |
| C(1) | C(2) | C(3) | 112.52(14) |
| C(5) | C(3) | C(4) | 107.82(16) |
| C(5) | C(3) | C(2) | 109.18(14) |
| C(4) | C(3) | C(2) | 114.77(16) |
| O(3) | C(5) | C(6) | 120.84(17) |
| O(3) | C(5) | C(3) | 120.44(17) |
| C(6) | C(5) | C(3) | 118.66(16) |
| C(7) | C(6) | C(5) | 130.50(17) |
| C(7) | C(6) | S(1) | 110.74(14) |
| C(5) | C(6) | S(1) | 118.72(14) |
| C(6) | C(7) | C(8) | 112.4(2) |
| C(9) | C(8) | C(7) | 112.2(2) |
| C(8) | C(9) | S(1) | 113.06(18) |
| C(9) | S(1) | C(6) | 91.57(12) |

Tabela 22. As ligações de hidrogênio para o composto **3d** (Å e °).

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|--------------|----------|----------|----------|-----------|
| O1-H1O1...O3 | 0.943(1) | 1.847(2) | 2.679(2) | 145.61(9) |
| O2-H2O2...O1 | 0.945(1) | 1.987(1) | 2.919(2) | 168.17(9) |

1/2-x, 1/2+y, 1/2-z

Tabela 23. Parâmetros de deslocamento anisotrópico. O expoente fator de deslocamento anisotrópico assume a forma: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11} + \dots + 2hka*b*U_{12}]$, para o composto **3d**.

| ÁTOMO | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C(1) | 39(1) | 49(1) | 42(1) | -5(1) | -1(1) | 5(1) |
| C(2) | 37(1) | 37(1) | 35(1) | 2(1) | -1(1) | 2(1) |
| C(3) | 36(1) | 47(1) | 37(1) | -6(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(4) | 73(2) | 56(1) | 67(1) | -20(1) | -14(1) | 21(1) |
| C(5) | 39(1) | 45(1) | 38(1) | -6(1) | -1(1) | 1(1) |
| C(6) | 47(1) | 42(1) | 39(1) | -6(1) | -2(1) | 6(1) |
| C(7) | 55(1) | 52(1) | 42(1) | -2(1) | 7(1) | 7(1) |
| C(8) | 100(2) | 64(2) | 43(1) | 5(1) | 16(1) | 18(1) |
| C(9) | 108(2) | 76(2) | 39(1) | -5(1) | -12(1) | 27(2) |
| F(1) | 58(1) | 67(1) | 44(1) | -16(1) | -11(1) | 8(1) |
| F(2) | 75(1) | 58(1) | 69(1) | 6(1) | -23(1) | 20(1) |
| F(3) | 38(1) | 97(1) | 63(1) | -16(1) | 2(1) | -7(1) |
| O(1) | 40(1) | 59(1) | 37(1) | 6(1) | 4(1) | -4(1) |
| O(2) | 58(1) | 38(1) | 38(1) | 1(1) | 1(1) | 9(1) |
| O(3) | 41(1) | 97(1) | 45(1) | -2(1) | 2(1) | -10(1) |
| S(1) | 60(1) | 84(1) | 51(1) | -9(1) | -16(1) | 10(1) |

Tabela 24. Coordenadas de hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$), para o composto **3d**.

| ÁTOMO | x | y | z | U(eq) |
|--------|-------|------|-------|-------|
| H(3) | -4877 | 2227 | -1065 | 48 |
| H(4A) | -5702 | 4868 | -1578 | 99 |
| H(4B) | -3348 | 5382 | -1542 | 99 |
| H(4C) | -4559 | 5233 | -939 | 99 |
| H(7) | -4837 | 1894 | -52 | 59 |
| H(8) | -3735 | 1325 | 1020 | 82 |
| H(9) | -84 | 1621 | 1204 | 90 |
| H(1O1) | -916 | 2785 | -1970 | 68 |
| H(2O2) | -3000 | -564 | -2100 | 67 |

Tabela 25. Lista completa dos ângulos de torção [$^{\circ}$], para o composto **3d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | ÁTOMO 3 | ÁTOMO 4 | ÂNGULO |
|---------|---------|---------|---------|-------------|
| F(3) | C(1) | C(2) | O(2) | 69.01(19) |
| F(2) | C(1) | C(2) | O(2) | -169.63(15) |
| F(1) | C(1) | C(2) | O(2) | -50.52(19) |
| F(3) | C(1) | C(2) | O(1) | -171.14(15) |
| F(2) | C(1) | C(2) | O(1) | -49.78(19) |
| F(1) | C(1) | C(2) | O(1) | 69.33(19) |
| F(3) | C(1) | C(2) | C(3) | -47.1(2) |
| F(2) | C(1) | C(2) | C(3) | 74.2(2) |
| F(1) | C(1) | C(2) | C(3) | -166.67(15) |
| O(2) | C(2) | C(3) | C(5) | 63.71(18) |
| O(1) | C(2) | C(3) | C(5) | -59.90(19) |
| C(1) | C(2) | C(3) | C(5) | -178.60(15) |
| O(2) | C(2) | C(3) | C(4) | -175.14(16) |
| O(1) | C(2) | C(3) | C(4) | 61.2(2) |
| C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | -57.5(2) |
| C(4) | C(3) | C(5) | O(3) | -81.0(2) |
| C(2) | C(3) | C(5) | O(3) | 44.3(2) |
| C(4) | C(3) | C(5) | C(6) | 96.2(2) |
| C(2) | C(3) | C(5) | C(6) | -138.53(17) |
| O(3) | C(5) | C(6) | C(7) | -176.6(2) |
| C(3) | C(5) | C(6) | C(7) | 6.2(3) |
| O(3) | C(5) | C(6) | S(1) | 1.1(3) |
| C(3) | C(5) | C(6) | S(1) | -176.04(13) |
| C(5) | C(6) | C(7) | C(8) | 177.2(2) |
| S(1) | C(6) | C(7) | C(8) | -0.7(2) |
| C(6) | C(7) | C(8) | C(9) | 0.2(3) |
| C(7) | C(8) | C(9) | S(1) | 0.4(3) |
| C(8) | C(9) | S(1) | C(6) | -0.7(2) |
| C(7) | C(6) | S(1) | C(9) | 0.77(17) |
| C(5) | C(6) | S(1) | C(9) | -177.39(17) |

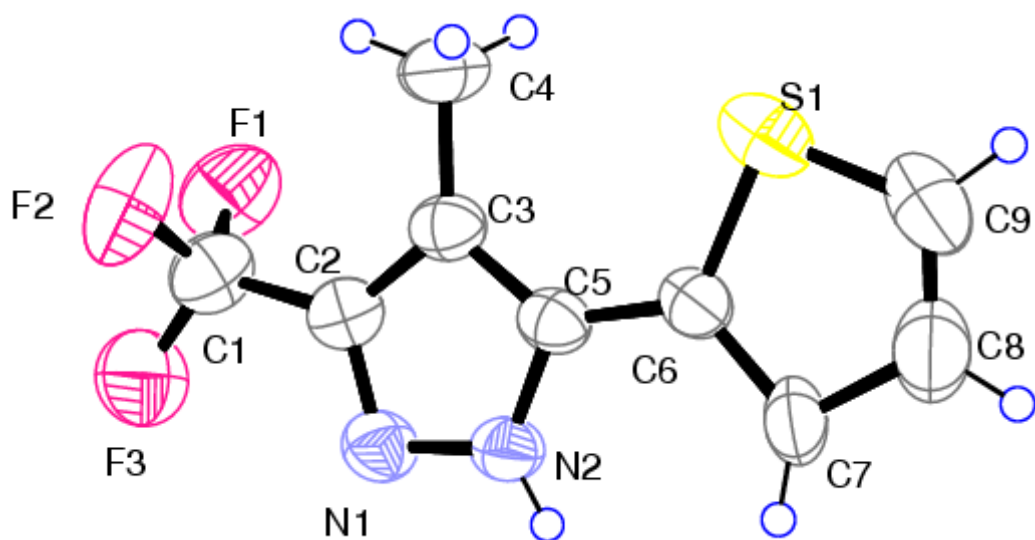


Figura 92. ORTEP do composto **4d**, mostrando a marcação e os átomos de elipsóides de probabilidade de 50%.

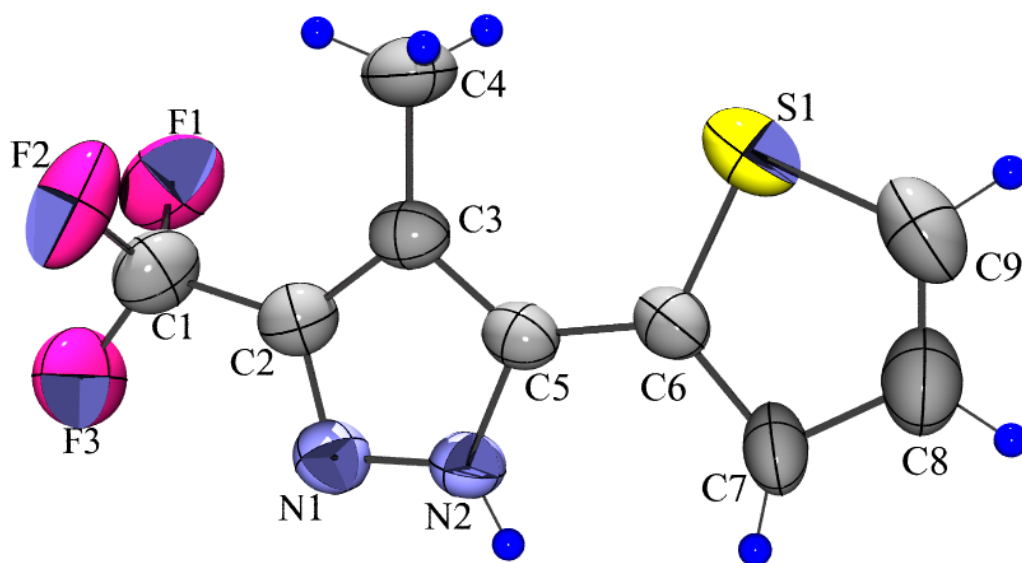


Figura 93. ORTEP-3⁵ do composto **4d** com os números de átomos correspondentes. Elipsóides de deslocamento foram atraídos ao nível de probabilidade de 50% com os átomos de hidrogênio representadas por pequenas esferas de raios arbitrário.

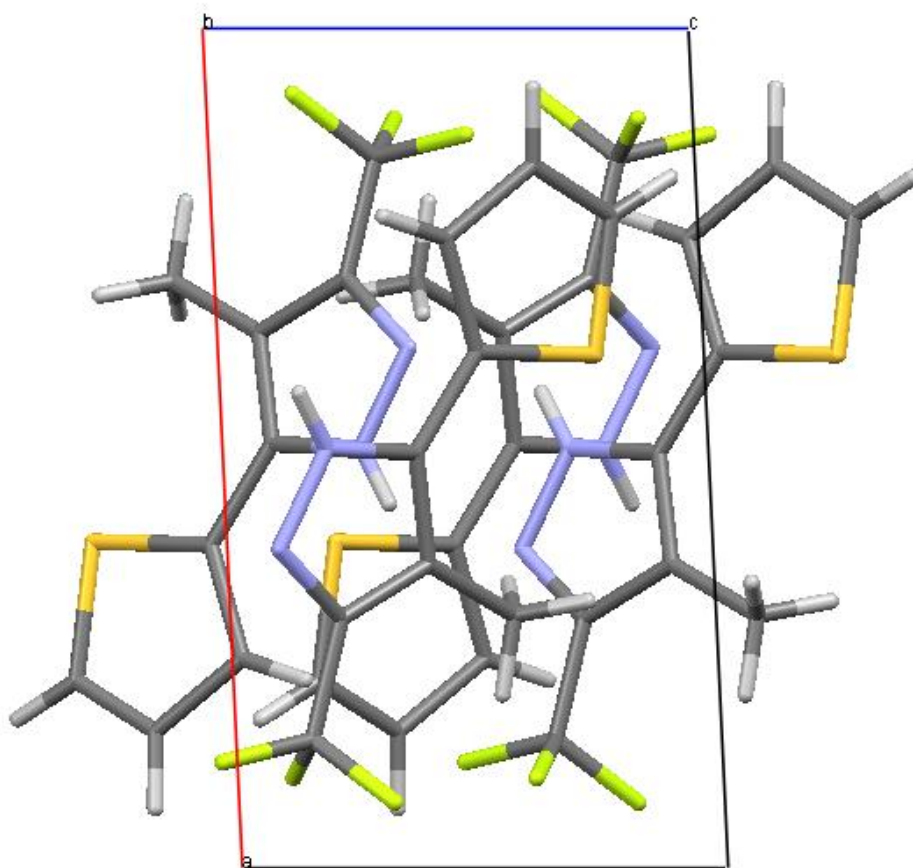


Figura 94. Diagrama cristalino do composto **4d** em eixos b.

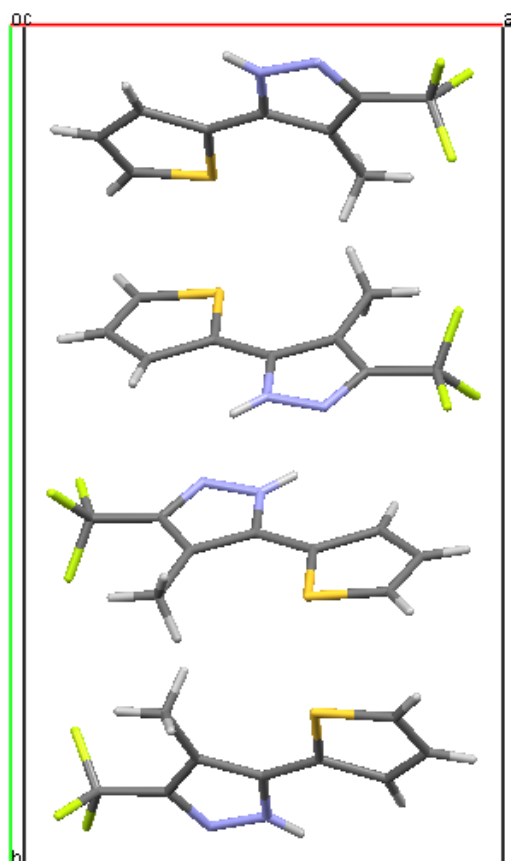


Figura 95. Diagrama cristalino do composto **4d** em eixos c.

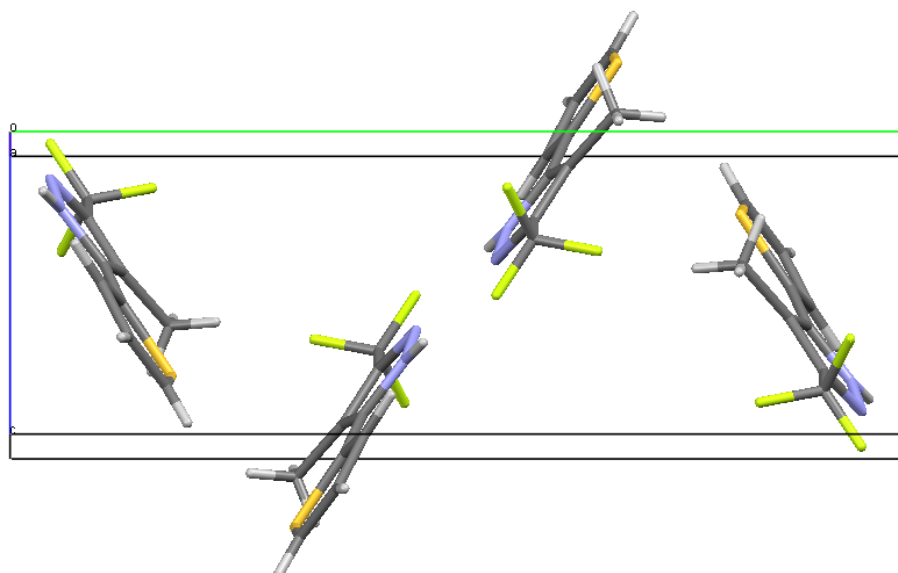


Figura 96. Diagrama cristalino do composto **4d** em eixos a.

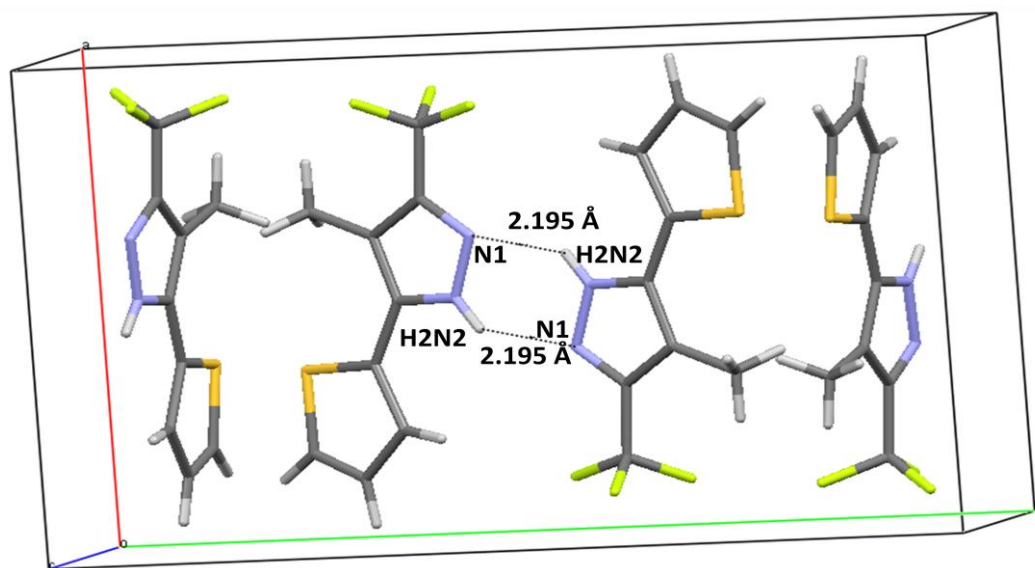


Figura 97. Diagrama do composto **4d** mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas.

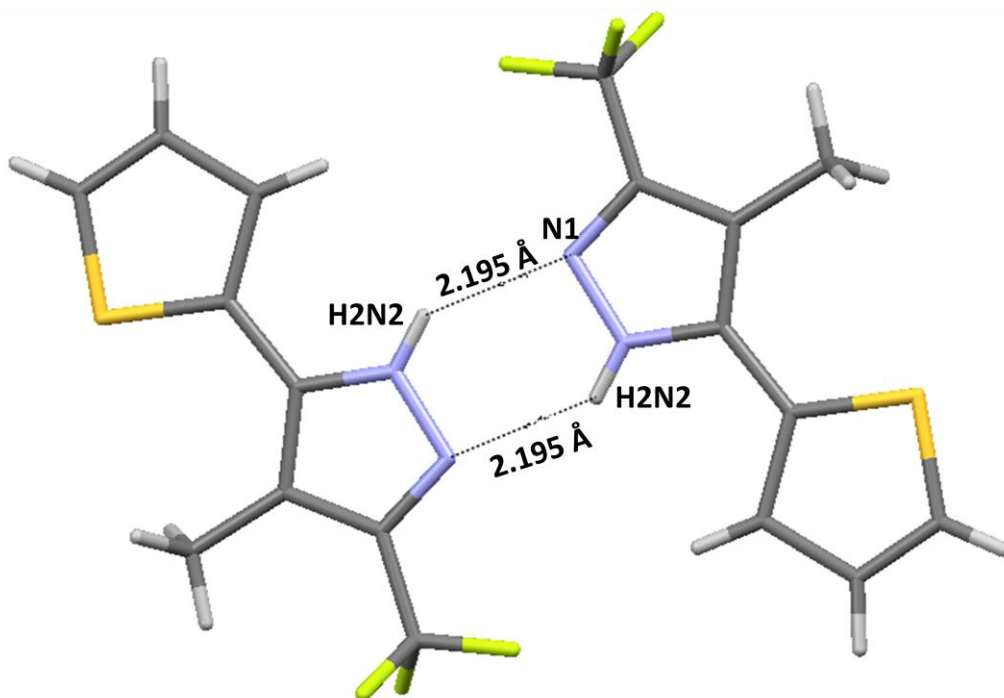


Figura 98. Diagrama do composto **4d** mostrando as moléculas ligadas por ligações de hidrogênio. As ligações de hidrogênio são mostradas como linhas tracejadas.

Tabela 26. Dados de coleta de intensidades e de refinamento da estrutura cristalina do composto **4d**.

| | |
|--|---|
| Fórmula molecular | C ₉ H ₇ F ₃ N ₂ S |
| Massa molecular | 232.23 |
| Temperatura | 293 K |
| Comprimento de onda | 0.71073 Å |
| Sistema cristalino | Monoclínico |
| Grupo espacial | P 21/c |
| Dimensões da cela unitária | a = 10.0517(3) Å α = 90.000(0) b = 17.1269(5) Å β = 87.2780(10) ° c = 5.8235(2) Å γ = 90.000(0) |
| Volume | 1001.41(5) Å ³ |
| Z | 4 |
| Densidade calculada | 1.540 mg/m ³ |
| F (000) | 472 |
| Dimensões do cristal | 0.80 x 0.31 x 0.20 mm ³ |
| Região de varredura angular (θ) | 3.13 to 28.27° |
| Índices de varredura (h, k, l) | -13 ≤ h ≤ 13, -22 ≤ k ≤ 22, -7 ≤ l ≤ 7 |
| Número de reflexos coletados | 30951 |
| Número de reflexos independentes | 2434 [R(int) = 0.0602] |
| Dados / restrições / parâmetros | 2434 / 0 / 136 |
| Crítérios de observação | [I > 2σ(I)] |
| Método de refinamento | Full-matrix least-squares on F ² |
| Goodness-of-fit on (F ²) | 1.107 |
| Índices de discordância finais | R1 = 0.0726, wR2 = 0.2332 |
| Índices de discordância final (dados totais) | R1 = 0.0813, wR2 = 0.2437 |
| Densidade eletrônica residual | 0.639 and -0.468 e.Å ⁻³ |

Tabela 27. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U (eq) é definido como um terço do traço do tensor U_{ij} ortogonalizados do composto **4d**.

| ÁTOMO | X | Y | Z | U(eq) |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| C(1) | -1532(3) | 873(2) | 1573(6) | 65(1) |
| C(2) | -2975(3) | 868(2) | 2284(4) | 51(1) |
| C(3) | -3620(3) | 1261(1) | 4132(4) | 49(1) |
| C(4) | -3012(3) | 1791(2) | 5849(6) | 70(1) |
| C(5) | -4949(2) | 1052(1) | 3978(4) | 45(1) |
| C(6) | -6150(3) | 1248(1) | 5330(4) | 48(1) |
| C(7) | -7503(3) | 1019(2) | 4793(5) | 59(1) |
| C(8) | -8372(4) | 1335(2) | 6661(7) | 80(1) |
| C(9) | -7771(4) | 1751(2) | 8234(6) | 79(1) |
| F(1) | -782(2) | 579(2) | 3209(4) | 92(1) |
| F(2) | -1073(2) | 1589(1) | 1136(5) | 99(1) |
| F(3) | -1260(2) | 453(2) | -305(4) | 96(1) |
| N(1) | -3798(2) | 449(1) | 1068(4) | 54(1) |
| N(2) | -4995(2) | 571(1) | 2150(4) | 50(1) |
| S(1) | -6113(1) | 1809(1) | 7759(1) | 77(1) |

Tabela 28. Comprimentos de ligação (Å) para o composto **4d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | ÂNGULO |
|---------|---------|----------|
| C(1) | F(3) | 1.326(4) |
| C(1) | F(2) | 1.330(4) |
| C(1) | F(1) | 1.340(4) |
| C(1) | C(2) | 1.489(4) |
| C(2) | N(1) | 1.326(3) |
| C(2) | C(3) | 1.402(4) |
| C(3) | C(5) | 1.390(3) |
| C(3) | C(4) | 1.502(4) |
| C(5) | N(2) | 1.349(3) |
| C(5) | C(6) | 1.450(3) |
| C(6) | C(7) | 1.464(4) |
| C(6) | S(1) | 1.712(2) |
| C(7) | C(8) | 1.466(4) |
| C(8) | C(9) | 1.329(6) |
| C(9) | S(1) | 1.679(4) |
| N(1) | N(2) | 1.348(3) |

Tabela 29. Lista completa dos ângulos de torção [$^{\circ}$], para o composto **4d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | ÁTOMO 3 | ÂNGULO |
|---------|---------|---------|------------|
| F(3) | C(1) | F(2) | 106.6(3) |
| F(3) | C(1) | F(1) | 106.4(3) |
| F(2) | C(1) | F(1) | 106.3(3) |
| F(3) | C(1) | C(2) | 112.7(3) |
| F(2) | C(1) | C(2) | 112.4(2) |
| F(1) | C(1) | C(2) | 111.9(3) |
| N(1) | C(2) | C(3) | 113.1(2) |
| N(1) | C(2) | C(1) | 118.6(2) |
| C(3) | C(2) | C(1) | 128.3(2) |
| C(5) | C(3) | C(2) | 103.8(2) |
| C(5) | C(3) | C(4) | 128.5(3) |
| C(2) | C(3) | C(4) | 127.8(3) |
| N(2) | C(5) | C(3) | 106.1(2) |
| N(2) | C(5) | C(6) | 120.8(2) |
| C(3) | C(5) | C(6) | 133.1(2) |
| C(5) | C(6) | C(7) | 125.4(2) |
| C(5) | C(6) | S(1) | 121.93(19) |
| C(7) | C(6) | S(1) | 112.62(18) |
| C(6) | C(7) | C(8) | 105.6(3) |
| C(9) | C(8) | C(7) | 115.8(3) |
| C(8) | C(9) | S(1) | 113.5(3) |
| C(2) | N(1) | N(2) | 103.4(2) |
| N(1) | N(2) | C(5) | 113.6(2) |
| C(9) | S(1) | C(6) | 92.45(16) |

Tabela 30. As ligações de hidrogênio para o composto **4d** (Å e °).

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | <(DHA) |
|------------|-----------|----------|----------|-----------|
| N2-H2...N1 | 0.8200(0) | 2.195(0) | 2.872(3) | 140.00(0) |

Tabela 31. Parâmetros de deslocamento anisotrópico. O expoente fator de deslocamento anisotrópico assume a forma: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11} + \dots + 2hka*b*U_{12}]$, para o composto **4d**.

| ÁTOMO | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C(1) | 51(1) | 64(2) | 80(2) | 0(1) | -10(1) | 8(1) |
| C(2) | 51(1) | 47(1) | 55(1) | 2(1) | -8(1) | 3(1) |
| C(3) | 57(1) | 43(1) | 48(1) | 2(1) | -10(1) | -4(1) |
| C(4) | 76(2) | 72(2) | 63(2) | -13(1) | -16(1) | -17(2) |
| C(5) | 57(1) | 38(1) | 41(1) | -1(1) | -4(1) | -2(1) |
| C(6) | 61(1) | 42(1) | 41(1) | -1(1) | 1(1) | -3(1) |
| C(7) | 56(1) | 57(1) | 61(2) | -6(1) | 22(1) | -5(1) |
| C(8) | 68(2) | 83(2) | 86(2) | -3(2) | 21(2) | -6(2) |
| C(9) | 97(3) | 77(2) | 61(2) | -5(2) | 20(2) | 9(2) |
| F(1) | 63(1) | 102(2) | 114(2) | 12(1) | -31(1) | 9(1) |
| F(2) | 63(1) | 76(1) | 156(2) | 20(1) | 15(1) | -6(1) |
| F(3) | 63(1) | 124(2) | 100(2) | -27(1) | 8(1) | 19(1) |
| N(1) | 52(1) | 55(1) | 54(1) | -10(1) | -2(1) | 5(1) |
| N(2) | 50(1) | 52(1) | 48(1) | -10(1) | -5(1) | -1(1) |
| S(1) | 93(1) | 80(1) | 57(1) | -16(1) | 0(1) | 4(1) |

Tabela 32. Coordenadas de hidrogênios ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$), para o composto **4d**.

| ÁTOMO | X | Y | Z | U(eq) |
|--------|-------|------|------|-------|
| H(4A) | -2069 | 1824 | 5521 | 105 |
| H(4B) | -3180 | 1585 | 7369 | 105 |
| H(4C) | -3399 | 2301 | 5754 | 105 |
| H(7) | -7758 | 732 | 3531 | 70 |
| H(8) | -9287 | 1250 | 6739 | 96 |
| H(9) | -8224 | 1988 | 9478 | 95 |
| H(2N2) | -5657 | 371 | 1628 | 74 |

Tabela 33. Lista completa dos ângulos de torção [°], para o composto **4d**.

| ÁTOMO 1 | ÁTOMO 2 | ÁTOMO 3 | ÁTOMO 4 | ÂNGULO |
|---------|---------|---------|---------|------------|
| F(3) | C(1) | C(2) | N(1) | 1.8(4) |
| F(2) | C(1) | C(2) | N(1) | 122.4(3) |
| F(1) | C(1) | C(2) | N(1) | -118.1(3) |
| F(3) | C(1) | C(2) | C(3) | -178.1(3) |
| F(2) | C(1) | C(2) | C(3) | -57.6(4) |
| F(1) | C(1) | C(2) | C(3) | 62.0(4) |
| N(1) | C(2) | C(3) | C(5) | -0.1(3) |
| C(1) | C(2) | C(3) | C(5) | 179.8(3) |
| N(1) | C(2) | C(3) | C(4) | -179.5(3) |
| C(1) | C(2) | C(3) | C(4) | 0.5(5) |
| C(2) | C(3) | C(5) | N(2) | 0.3(3) |
| C(4) | C(3) | C(5) | N(2) | 179.6(3) |
| C(2) | C(3) | C(5) | C(6) | -179.8(3) |
| C(4) | C(3) | C(5) | C(6) | -0.5(5) |
| N(2) | C(5) | C(6) | C(7) | -5.4(4) |
| C(3) | C(5) | C(6) | C(7) | 174.7(3) |
| N(2) | C(5) | C(6) | S(1) | 176.01(18) |
| C(3) | C(5) | C(6) | S(1) | -3.9(4) |
| C(5) | C(6) | C(7) | C(8) | 178.8(3) |
| S(1) | C(6) | C(7) | C(8) | -2.5(3) |
| C(6) | C(7) | C(8) | C(9) | 2.4(4) |
| C(7) | C(8) | C(9) | S(1) | -1.2(5) |
| C(3) | C(2) | N(1) | N(2) | -0.1(3) |
| C(1) | C(2) | N(1) | N(2) | 179.9(2) |
| C(2) | N(1) | N(2) | C(5) | 0.3(3) |
| C(3) | C(5) | N(2) | N(1) | -0.4(3) |
| C(6) | C(5) | N(2) | N(1) | 179.7(2) |
| C(8) | C(9) | S(1) | C(6) | -0.3(3) |
| C(5) | C(6) | S(1) | C(9) | -179.5(2) |
| C(7) | C(6) | S(1) | C(9) | 1.8(2) |