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

Débora Lombe de Mello

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS UTILIZANDO COMO PRECURSORES β-ALCÓXI VINIL TRIFLUORMETIL CETONAS DE CADEIAS ALQUÍLICAS LONGAS

Santa Maria, RS 2016

Débora Lombe de Mello

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS UTILIZANDO COMO PRECURSORES β-ALCÓXI VINIL TRIFLUORMETIL CETONAS DE CADEIAS ALQUÍLICAS LONGAS

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do Grau de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

Santa Maria, RS 2016 Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

```
Mello, Débora Lombe de
Sintese, caracterização e avaliação antimicrobiana de
novos heterociclos nitrogenados utilizando como
precursores β-Alcóxi vinil trifluormetil cetonas de
cadeias alquílicas longas / Débora Lombe de Mello.-2016.
180 p.; 30cm
Orientador: Alex Fabiani Claro Flores
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2016

1, 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona 2. 1H-
pirazol-1-(tio)carboxamida 3. Pirazoliltiazóis 4.
Hidrazidas graxas I. Flores, Alex Fabiani Claro II.
Título.
```

© 2016

Todos os direitos autorais reservados a Débora Lombe de Mello. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte. E-mail: debboralm03@gmail.com

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada aprova a Tese de Doutorado

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS UTILIZANDO COMO PRECURSORES β-ALCÓXI VINIL TRIFLUORMETIL CETONAS DE CADEIAS ALQUÍLICAS LONGAS

> elaborada por Débora Lombe de Mello

Como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química

Comissão Examinadora:

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

Profa. Dra. Liana da Silva Fernanades - UNIFRA

Prof. Dr. Oscar Endrigø Dorneles Rodrigues - UFSM

Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA

adein

Prof. Dr. Marco Aurelio Mostardeiro-UFSM

Santa Maria, 28 de março de 2016

Dedico esta tese a minha mãe **Clementina**, por todo incentivo, amor, carinho e por ter acreditado junto comigo que esse sonho seria concretizado. Obrigada por tudo! Amo você!

Ao **Prof. Dr. Alex F. C. Flores**, os meus sinceros agradecimentos e admiração. Obrigada pela confiança, orientação e exemplo profissional durante todos esses anos.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Liana da Silva Fernandes e aos Profs. Drs. Ademir Morel, Marcelo D´oca, Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Leonardo Fantinel, Marco Aurelio Mostardeiro pela disponibilidade e colaboração no exame de qualificação e defesa desta tese.

Agradeço as colegas de laboratório **Juliana**, **Máyra**, **Laura** e **Alynne**, pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados.

As alunas de iniciação científica, **Máyra** e **Laura,** pelo auxílio e contribuição durante a elaboração deste trabalho.

Em especial à Juliana, Tainara, Melissa por todo o auxílio e contribuição prestados na elaboração desse trabalho.

Aos meus amigos de longa data e, também os mais recentes, obrigada pela confiança e paciência.

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

Ao **Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva** pelas análises de espectrometria de massas.

Ao **Prof. Dr. Roberto Christ Vianna Santos** e seu aluno **Leonardo Quintana Lopes** do Laboratório de Pesquisa em Microbiologia do Centro Universitário *Franciscano pelos testes de avaliação da atividade antimicrobiana.*

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

A todos que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS HETEROCICLOS NITROGENADOS UTILIZANDO COMO PRECURSORES β-ALCÓXIVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS DE CADEIAS ALQUÍLICAS LONGAS

AUTOR: Débora Lombe de Mello ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

Este trabalho descreve a síntese de 1H-pirazol-1-(tio)carboxamidas, tiazol-1Hpirazol-5-ol, 1H-pirazol-1-il-tiazóis e 1-(3-alguil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1Hpirazol-1-il)-alguen-1-onas а partir de 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alguen-2-ona substituídas com cadeias lipofílicas (C6-C13) e hidrazidas. Os precursores 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona $[F_3CCOCH=C(R)OCH_3]$, onde R = C₆H₁₃ (**3a**); C_7H_{15} (**3b**); C_8H_{17} (**3c**); C_9H_{19} (**3d**); $C_{11}H_{23}$ (**3e**); $C_{13}H_{27}$ (**3f**); (CH_2)₂Ph (**3g**)] foram obtidos em rendimentos entre 70-96%, através da reação de acilação dos dimetoxicetais derivados das respectivas metilcetonas [2-octanona (1a), 2-nonanona (1b), 2-decanona (1c), 2-undecanona (1d), 2-tridecanona (1e), 2-pentadecanona (1f) e 4-fenil-2-butanona (1g) com anidrido trifluoracético. Esses precursores 3a-g foram ciclocondensados com cloridrato de semicarbazida para formação dos produtos 3-alquil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-carboxamidas 4. com rendimentos de 45-68%. Os precursores 3a-g foram submetidos a reações de ciclocondensação com tiosemicarbazida e conduziram à formação da série de produtos 3-alquil-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida 5, em rendimentos de 55-82%. A série 5 reagiu com α -bromoacetofenona levando aos bi-heterociclos 3-alquil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-disistemas idro-1H-pirazol-5-ol 6 em rendimentos de 71-87% ou 2-(3-alquil-5-trifluormetil-1Hpirazol-1-il)-4-feniltiazol 7, com rendimentos de 68-89%. Por fim, foi investigada a reação entre as 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona 3f e 3g com hidrazidas obtidas de ácidos graxos naturais (palmítico, esteárico e oleico), a qual possibilitou obtenção da série de 1-(3-alquil-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-il)-alquen-1onas **11f**, **12f** e **13f** onde $R = C_{13}H_{27}$; e **11g**, **12g** e **13g** onde $R = (CH_2)_2Ph$) com rendimentos de 50-68%. A síntese desses compostos aplicou um dos princípios da química verde que é a substituição de solventes orgânicos convencionais por solventes orgânicos verdes, como etanol. Os compostos das séries 3 a 7 foram avaliadas quanto à atividade antimicrobiana. Como resultado, a concentração inibitória mínima (CIM) entre 0,15-1,56 mg/mL inibiu o crescimento de bactérias e fungos. Todos os compostos sintetizados são inéditos e tiveram suas estruturas atribuídas por dados de RMN ¹H, ¹³C e espectrometria de massas.

Palavras-chave: 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona. 1*H*-pirazol-1-(tio)carboxamida. Pirazoliltiazóis. Hidrazidas graxas.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND EVALUATION ANTIMICROBIAL OF NEW HETEROCYCLES NITROGENOUS USING AS PRECURSORS *B*- -ALKOXYVINYL TRIFLUOROMETHYL KETONE CHAINS ALKYL LONG

AUTHOR: DÉBORA LOMBE DE MELLO ADVISOR: ALEX FABIANI CLARO FLORES

This work describes the synthesis of 1H-pyrazole-1-thiocarboxamide, thiazol-1Hpyrazol-5-ol, 1H-pyrazol-1-yl-tiazoles and 1-(3-alkyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl)-alquen-1-ones were prepared from 1,1,1-trifluoro-4methoxy-3-alguen-2-one lipophilic chains substituted (C6-C13) and hydrazides. The precursors 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-Alquen-2-one [F₃CCOCH=C(R)OCH₃ where R $= C_6H_{13}$ (**3a**); C_7H_{15} (**3b**); C_8H_{17} (**3c**); C_9H_{19} (**3d**), $C_{11}H_{23}$ (**3e**); $C_{13}H_{27}$ (**3f**), (CH₂) ₂ Ph (3g)] were obtained in yields of 70-96%, by acylation reaction of the derivatives of the respective dimetoxicetais methyl ketones [2-octanone (1a), 2-nonanona (1b), 2decanone (1c), 2-undecanone (1d), 2-tridecanone (1e), 2-pentadecanone (1f) and 4phenyl-2-butanone (1g) with trifluoroacetic anhydride. These precursors 3a-g were cyclocondensed with semicarbazide hydrochloride to form the product 3-alkyl-5trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboxamides 4, with yields of 45-68%. The precursors 3a-g were subjected to cyclocondensation reaction with thiosemicarbazide and led to the formation of the series of products 3-alkyl-5hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-thiocarboxamide 5, in yields of 55-82%. This series 5 when reacted with α -bromoacetophenone led to bi-heterocyclic alkyl-3-1-(4-phenylthiazol-2-yl)-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1Hsystems pyrazol-5-ol 6 with yield of 71-87% and 2-(3-alkyl-5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)-4phenylthiazol 7, with yields of 68-89%. Finally, we investigated the reaction between 1,1,1-trifluoro-4-methoxy-3-alguen-2-one **3f** and **3g** with hydrazides obtained from natural fatty acids (palmitic, stearic and oleic), which allowed obtaining series of 1-(3alkyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-alquen-1-ones 11f, 12f and **13f** which $R = C_{13}H_{27}$; and **11g**, **12g** and **13g** where $R = (CH_2)_2Ph$) with yields of 50-68%. The synthesis of these compounds applied the principles of green chemistry is the replacement of conventional organic solvents for green organic solvents such as ethanol. The compounds of the series 3 to 7 were evaluated for antimicrobial activity. As a result, the minimum inhibitory concentration (MIC) of 0.15 to 1.56 mg/mL inhibited the growth of bacteria and fungi. All synthesized compounds are novel and had their structures assigned by ¹H, ¹³C NMR data and mass spectrometry data.

Keywords: 1,1,1-trifluoro-4-methyl-3-alquen-2-one. 1*H*-pyrazol-1-(thio) carboxamide. Pyrazol-1-yl thiazoles. Fatty hidrazides.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Compostos pirazol(tio)carboxamidas com atividade biológica20	8
Figura 2 –	Compostos Pirazoliltiazóis com atividade biológica20	8
Figura 3 –	Amidas Graxas anandamida e oleamidas respectivamente2	9
Figura 4 –	Centros reativos de carbono das β-alcoxivinil trialometil cetonas3	3
Figura 5 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidroxi-3-tridecil-5-	
	(trifluormetil) -4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4f em CDCl ₃ 6	7
Figura 6 –	Expansão do espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidroxi-3-tridecil-	
	5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4f em CDCl ₃ 6	7
Figura 7 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidroxi-3-tridecil-5-	
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4f em CDCl ₃ 6	8
Figura 8 –	Espectro de massas do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-	
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4d 7	1
Figura 9 –	Espectro de RMN 'H do composto 5-hidroxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-	
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxamida 5d em CDCl ₃ 7	7
Figura 10 –	Expansão do espectro de RMN 'H do composto 5-hidroxi-3-nonil-5-	_
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxamida 5d em CDCl ₃ 7	8
Figura 11 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidroxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-	_
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxamida 5d em CDCl ₃ 7	9
Figura 12 –	Espectro de massas do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-	~
F : 40	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxamida 5a 8	2
Figura 13 –	Espectro de RIMN 'H do composto 1-(4-feniltiazoi-2-il)-5-	~
-	(trifluormetii)-3-undecii-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazoi-5-oi be em CDCi ₃ 8	9
Figura 14 –	Expansao do espectro de RIVIN 'H do composto 1-(4-teniltiazoi-2-ii)-	~
	5-(initiormetii)-3-undecii-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazoi-5-oi be em CDCi ₃ 9	U
Figura 15 –	Espectro de RIVIN C do composto 1-(4-renilitazoi-z-il)-5-	1
Eiguro 16	Espectre de massas de composte 1 (4 fonilitiazol 2 il) 2 hontil 5	I
Figura 10 –	(trifluormotil)-4.5-di-idro-1H-pirozol-5-ol 6b	л
Figura 17 -	$(111100111e11)^{-4}, 5^{-0}, 1010^{-11}, 1010^{-11}, 1010^{-10}, 1000^{-10},$	4
	trifluormetil)-1H-pirazo-1-il)-4-feniltiazol 7e em CDCl _o	5
Figura 18 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-nonil-5-trifluormetil)-1H-	0
rigula lo	pirazo-1-il)-4-feniltiazol 7e em CDCl ₂	6
Figura 19 –	Espectro de RMN ¹ H do composto1-(5-hidroxi-3-tridecil-5-	Ŭ
- igener i e	(trifluormetil)-4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12f em	
	CDCl ₃	3
Figura 20 –	Expansão do espectro de RMN ¹ H do composto1-(5-hidroxi-3-	-
J ²	tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona	
	12f em CDCl ₃	4
Figura 21 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto1-(5-hidroxi-3-tridecil-5-	
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12f em	
	CDCl ₃ 104	5
Figura 22 –	Expansão do espectro de RMN ¹³ C do composto1-(5-hidroxi-3-	
-	tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona	
	12f em CDCl ₃ 10	6
Figura 23 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidec-3-en-2-	
	ona 3a em CDCl ₃ 13	1

Figura 24 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidec-3-en-
	2-ona 3a em CDCl ₃
Figura 25 –	Espectro de RMN 'H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiundec-3-
	en-2-ona 3b em CDCl ₃ 132
Figura 26–	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiundec-3-
	en-2-ona 3b em CDCl ₃ 132
Figura 27 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidodec-3-
	em-2-ona 3c em CDCl ₃ 133
Figura 28 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidodec-3-
	em-2-ona 3c em CDCl ₃ 133
Figura 29 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxitridec-3-
	en-2-ona 3d em CDCl ₃ 134
Figura 30 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxitridec-3-
	en-2-ona 3d em CDCl ₃ 134
Figura 31 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxipentadec-
	3-en-2-ona 3e em CDCl ₃ 135
Figura 32 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxipentadec-
	3-en-2-ona 3e em CDCl ₃ 135
Figura 33 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiheptadec-
	3-en-2-ona 3f em CDCl ₃
Figura 34 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiheptadec-
-	3-en-2-ona 3f em CDCl ₃
Figura 35 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxi-6-fenilhex-
-	3-en-2-ona 3g em CDCl ₃ 137
Figura 36 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxi-6-
-	fenilhex-3-en-2-ona 3g em CDCl ₃ 137
Figura 37 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 3-hexil-5-hidróxi -5-(trifluormetil)-
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4a em CDCl ₃
Figura 38 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 3-hexil-5-hidróxi -5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4a em CDCl ₃ 138
Figura 39 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 3-heptil-5-hidróxi -5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4b em CDCl ₃ 139
Figura 40 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 3-heptil-5-hidróxi -5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4b em CDCl ₃ 139
Figura 41 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4c em CDCl ₃
Figura 42 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto composto 5-hidróxi-3-octil-5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4c em CDCl ₃ 140
Figura 43 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4d em CDCl ₃ 141
Figura 44 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4d em CDCl ₃ 141
Figura 45 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi -5-(trifluormetil)-3-
	undecil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4e em CDCl ₃ 142
Figura 46 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi -5-(trifluormetil)-3-
	undecil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4e em CDCl ₃ 142
Figura 47 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi -3-tridecil-5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4f em CDCl ₃ 143
Figura 48 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi -3-tridecil-5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4f em CDCl ₃ 143

Figura 49 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5- (trifluormetil)-4 5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4 0 em CDCl ₂ 144
Figura 50 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5- (trifluermetil) 4.5 di idre 1.4 pirezel 1 estevemide 4.9 em CDCI
Figura 51 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-
Figura 52 –	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida 5a em CDCl ₃ 145 Espectro de RMN ¹³ C do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-
Figura 53 –	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida 5a em CDCl ₃ 145 Espectro de RMN ¹ H do composto 3-heptil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-
Figura 54 –	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -1-carbotiamida 5b em $CDCl_3$
Figura 55 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -1-carbotiamida 5b em $CDCl_3$ 146 Espectro de RMN ¹ H do composto 5-bidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-
	4,5-di-idro-1 <i>H</i> -1-carbotiamida 5c em CDCl ₃
Figura 56 –	Espectro de RMN $^{\circ}$ C do composto 5-nidroxi-3-octil-5-(trifluormetil)- 4,5-di-idro-1 <i>H</i> -1-carbotiamida 5c em CDCl ₃
Figura 57 –	Espectro de RMN 'H do composto 5-hidróxi-3-nonil-5-(trifluormetil)- 4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida 5d em CDCl ₃ 148
Figura 58 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-nonil-5-(trifluormetil)- 4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida 5d em CDCl ₃
Figura 59 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3- undecil-4 5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotioamida 5e em CDCl ₂ 149
Figura 60 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3-
Figura 61 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-tridecil-5-
Figura 62 –	(trifluormetil)-4,5-di-ldro-1 <i>H</i> -pirazoi-1-carbotiamida 5 em CDCl ₃ 150 Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-tridecil-5-
Figura 63 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotiamida 5f em CDCl ₃ 150 Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5-
Figura 64 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotiamida 5g em CDCl ₃ 151 Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5-
Figura 65 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carbotiamida 5g em CDCl ₃ 151 Espectro de RMN ¹ H do composto 3-bexil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-
Figure 66	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-ol 6a em CDCl ₃
	3-hexil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-ol 6a em CDCl3152
Figura 67 –	Espectro de RMN ⁺ H do composto $1-(4-\text{feniltiazol-2-il})-3-\text{heptil-5-}$ (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-ol 6b em CDCl ₃ 153
Figura 68 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto1-(4-feniltiazol-2-il)- 3-heptil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-ol 6b em CDCl ₃
Figura 69 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-octil-5- (trifluormetil)-4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6c em CDCl ₃
Figura 70 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)- 3-octil-5- (trifluormetil)-4 5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6c em CDClo
Figura 71 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-nonil-5- (trifuormetil) 4.5 di idro 1 <i>H</i> pirazol 5 ol 6d om CDCI
Figura 72 –	Espectro de RMN ¹³ C e do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-nonil-5- (trifuormentil) 4.5 di idre $1//$ pirazol 5 el 6d re ODO)
Figura 73 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-5-
	(trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6e em CDCl ₃ 156

Figura 74 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-5- (trifluormetil) 2 undecil 4 E di idre 1 H pirezel E el 6 em CDCI - 156
Figura 75 –	Espectro de RMN 1 H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-tridecil-5-
Figura 76 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6f em CDCl ₃
rigula 70 –	(trifluormetil) -4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6 f em CDCl ₃
Figura 77 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 3-fenetil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-
Figura 78 –	(trifluormetil) -4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazoi-5-oi 6g em CDCl ₃
rigula / O	(trifluormetil) -4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol $\mathbf{6g}$ em CDCl ₃
Figura 79 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-hexil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
Figura 80 -	pirazol-1-il)-4-teniltiazol 7a em CDCl ₃
i igula 60 –	pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7a em CDCl ₃
Figura 81 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-heptil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
	pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7b em CDCl ₃
Figura 82 –	pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7b em CDCl ₂
Figura 83 –	Espectro de RMN ^{1} H do composto 2-(3-octil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
E : 0.4	pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7c em CDCl ₃
Figura 84 –	Espectro de RMN ¹⁰ C do composto 2-(3-octil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
Figura 85 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-nonil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
0	pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7d em CDCl ₃
Figura 86 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-nonil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -
Figura 87 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 4-fenil-2-5-(trifluormetil)-3-
- gan er	undecil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiazol 7e em CDCl ₃
Figura 88 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4-fenil-2-5-(trifluormetil)-3-
Figura 89 –	undecil-1 <i>H</i> -pirazoi-1-ii)tiazoi /e em CDCl ₃
rigula 00	(trifluormetil)- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiazol 7f em CDCl ₃
Figura 90 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 4-fenil-2-(3-tridecil)-5-
Figura 01 -	(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)tiazol 7f em CDCl ₃
rigula 91 –	1H-pirazol-1-il)-4- feniltiazol 7g em CDCl ₃
Figura 92 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-fenetil)-5-(trifluormetil)-3-
Figure 02	1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazol 7g em CDCl ₃
rigula 95 –	(trifluormetil)-4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexadecan-1-ona 11f em
	CDCl ₃
Figura 94 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-
	(trifluormetii)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazoi-1-ii)nexadecan-1-ona 11f em
Figura 95 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-
	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12f em
Figura 06 -	CDCl ₃
i iyula 30 –	(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12f em
	CDCl ₃

Figura 97 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona 13f em CDCl ₃
Figura 98 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona 13f em CDCl ₃
Figura 99 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-fenetil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexadecan-1-ona 11g em CDCl ₃
Figura 100 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-fenetil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12g em CDCl ₃
Figura 101 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(3-fenetil-5-hidróxi-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona 12g em CDCl ₃
Figura 102 –	Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(3-fenetil-5-hidróxi-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona 13g em CDCl ₃
Figura 103 –	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(-3-fenetil 5-hidróxi -5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexadecan-1-ona 13g em CDCl ₃
Figura 104 –	Espectro de massas do composto 3-heptil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)- 4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4b 173
Figura 105 –	Éspectro de massas do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)- 4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida 4d 174
Figura 106 –	Espectro de massas do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)- 4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-1-tiocarboxamida 5a
Figura 107 –	Éspectro de massas do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-
Figura 108 –	Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-hexil-5- (trifluormetil)-4 5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6a
Figura 109 –	Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-heptil-5- (trifluormetil)-4.5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6b
Figura 110 –	Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-octil-5- (trifluormetil)-4 5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6c
Figura 111 –	Espectro de massas do composto 3-fenetil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> -pirazol-5-ol 6g

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Nomenclatura dos compostos 3a-g
Tabela 2 –	Nomenclatura dos compostos 4a-g54
Tabela 3 –	Nomenclatura dos compostos 5a-g55
Tabela 4 –	Nomenclatura dos compostos 6a-g56
Tabela 5 –	Nomenclatura dos compostos 7a-g57
Tabela 6 –	Nomenclatura dos compostos 11-1359
Tabela 7 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	3a-g 61
Tabela 8 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 4f64
Tabela 9 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 4d64
Tabela 10 –	Propriedades físicas dos compostos 4a-g66
Tabela 11 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	4a-g
Tabela 12 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 5d74
Tabela 13 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 5f74
Tabela 14 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 5d75
Tabela 15 –	Propriedades físicas dos compostos 5a-g76
Tabela 16 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	5a-g
Tabela 17 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 6d e 7d86
Tabela 18 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 6f e 7f87
Tabela 19 –	Propriedades físicas dos compostos 6a-g88
Tabela 20 –	Propriedades físicas dos compostos 7a-g88
Tabela 21 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	6a-g
Tabela 22 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	7a-g
Tabela 23 –	Condições reacionais para a obtenção do composto 11f101
Tabela 24 –	Propriedades físicas dos compostos 11-13102
Tabela 25 –	Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C{ ¹ H} dos compostos
	11-13
Tabela 26 –	Concentração inibitória mínima CIM e Concentração
	Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 3a-g111
Tabela 27 –	Concentração inibitória mínima CIM e Concentração
	Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 4a-g112
Tabela 28 –	Concentração inibitória mínima CIM e Concentração
	Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 5a-g112
Tabela 29 –	Concentração inibitória mínima CIM e Concentração
	Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 6a-g113
Tabela 30 –	Concentração inibitória mínima CIM e Concentração
	Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 7a-g113

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido acético
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DMF	Dimetilformamida
EP1	Receptor Prostaglandina
Et	Etila
EtOH	Etanol
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
LiTMP	Lítio 2,2,6,6 Tetrametilpiperidida
Me	Metila
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
Ру	Piridina
RMN ¹³ C {H}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro
	Desacoplado de Hidrogênio
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura Ambiente
TMED	N,N,N,N Tetrametiletilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
δ	Deslocamento Químico

SUMÁRIO

1 1.1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	.27 .29
2 2.1	REVISÃO DA LITERATURA SÍNTESE DE 4-ALCÓXI-4-ALQUIL[ARIL(HETEROARIL)]-1,1,1- TRIFLÚOR-ALQU-3-EN-2-ONAS	.33 .33
2.2 2.3	SÍNTESE DE 1 <i>H</i> -PIRAZOL-1-(TIO)CARBOXAMIDAS E PIRAZOLINAS N-ACIL TRIFLUORMETILADAS SÍNTESE DE 1 <i>H</i> -PIRAZOL II TIAZOL E TIAZOL-2-II -4.5-DIIDRO-1 <i>H</i> -	.35
2.0	PIRAZOL-5-OL	.41
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	.51
3.1	APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	.51
3.1.1	Numeração dos compostos sintetizados	.51
3.1.2	Nomenciatura dos compostos sintetizados	.53 60
3.2 3.2 1	Identificação estrutural dos compostos 3a-g	.00 61
3.3	SÍNTESE DE 1 <i>H</i> -PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA 4A-G	.62
3.3.1	Identificação estrutural dos compostos 4a-g	.66
3.3.2	Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4	.72
3.4	SINTESE DE 1H-PIRAZOL-1-TIOCARBOXAMIDA 5A-G	.73
3.4.1	Identificação estrutural dos compostos 5a-g	.76
3.4.2	SÍNTESE DOS TIAZOL -2-II -4 5-DI-IDRO-1H-PIRAZOL -5OL 6A-G E 1 <i>H</i> -	.83
0.0	PIRAZOL-1-IL-TIAZÓIS 7A-G	.83
3.5.1	Identificação estrutural dos compostos 6a-g	.89
3.5.2	Identificação estrutural dos compostos 7a-g	.95
3.5.3	Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 6 e 7	.98
3.6	OBTENÇÃO DOS PRECURSORES 10A-C	.99
3.7 371	Jantificação estrutural dos compostos 11-13	100
3.7.2	Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 11-13	102
4		109
- -		103
Э		115
6	SUGESTOES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO	117
7	PARTE EXPERIMENTAL	119
7.1	EQUIPAMENTOS	119
7.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	119
7.1.2		119
73	TÉCNICAS DE SÍNTESE	120
7.3.1	Procedimento geral para a síntese dos precursores 2a-g	120
7.3.2	Procedimento geral para a síntese dos compostos 3a-g	120
7.3.3	Procedimento geral para a síntese dos carboxamidapirazóis 4a-g1	120
7.3.4	Procedimento geral para a síntese dos carbotioamidapirazóis 5a-g1	121
7.3.5	Procedimento geral para a síntese dos pirazoliltiazóis 6a-g	121
1.3.6	Procedimento geral para a sintese dos pirazolilitazóis 7a-g	121

7.3.7	Procedimento geral para a síntese das pirazolinas <i>N</i> -acil trifluormetiladas 11-13
	BIBLIOGRAFIA
	ANEXOS
	ANEXO A – ESPECTROS DE RMN ¹ H E ¹³ C

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos pertencem a uma grande divisão da Química Orgânica, sendo constituinte dos organismos vivos, apresentando imensa importância biológica e industrial. Essas substâncias apresentam uma diversificada aplicabilidade e desempenham um importante papel nas áreas medicinais e agrícolas.¹

A presença do grupo trifluormetil em compostos heterocíclicos tem aumentado a capacidade bioativa de muitas moléculas devido a um significativo acréscimo de lipofilicidade, estabilidade e alta resistência à degradação enzimática.^{2,3} Este aumento na lipofilicidade proporciona uma maior permeabilidade nas membranas celulares, o que pode levar a uma maior e mais fácil absorção-transporte dessas moléculas dentro de sistemas biológicos e, portanto, melhorar as propriedades farmacocinéticas dos novos fármacos.

Os blocos precursores 1,3-dieletrofílicos do tipo β -alcoxivinil trifluormetil cetonas vêm sendo utilizados na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros via reações de ciclocondensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos,^{4,5-7} além de outros compostos alifáticos,⁸⁻¹⁰ os quais, na sua maioria, apresentam o grupo trifluormetila em suas estruturas. Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes dinucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para fechamento de anéis heterocíclicos.¹¹

Considerando a importância medicinal e biológica dos heterociclos trifluormetilados, destaca-se também o núcleo pirazolínico e seus derivados. Esses compostos aromáticos apresentam cinco membros, sendo dois átomos de nitrogênio, nas posições 1 e 2 do anel pirazolínico, e que devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em suas estruturas, apresentam atividade biológica e uma grande reatividade química.¹²

Os 1*H*-pirazol-1-carboxamidas são compostos heterocíclicos importantes no desenvolvimento de medicamentos e pesticidas devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas, incluindo inseticida, fungicida e herbicida.¹³

Essas moléculas também apresentaram atividades antidepressivas, como é o caso do composto 5-fenil-3-(tiofen-2-il)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **I**.^{14a} No entanto os compostos 1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas demonstraram excelente atividade antibacteriana, comparados com agentes antibacterianos conhecidos¹⁵,

exemplo é o composto 3-(2-(benziloxi)fenil)-5-(furan-3-il)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1tiocarboxamida **II** (Figura 1).



Figura 1 – Compostos pirazol(tio)carboxamidas com atividade biológica

Os bi-heterociclos derivados de anéis pirazolínicos fazem parte de uma importante classe de compostos com comprovada atividade biológica. Exemplo desses compostos são os pirazoliltiazóis que são inibidores seletivos da agregação de plaquetas mediada pelo fibrinogênio utilizados em doenças cardiovasculares. Muitos destes compostos exibem atividade antinociceptiva, toxicidade para *Candida elegans* e fototoxicidade contra as larvas de mosquitos.¹⁶ O composto 2-(1*H*-pirazol-1-il)tiazol **III** apresentou potente atividade antagonista do receptor da Prostaglandina que é um metabólito de ácido araquidônico envolvido em várias ações fisiológicas, como a proteção de células, movimento peristáltico no trato digestivo, atividade anti hipertensiva e atividade diurética. E o composto pirazoliltiazol **IV** com atividade (Figura 2).^{17,18}





Por outro lado, os compostos graxos derivados de fontes renováveis, são de grande interesse para a área química, devido a sua aplicabilidade tecnológica e farmacológica. Nesse contexto tem se destacado na literatura as amidas graxas como anandamida e oleamidas¹⁹ (Figura 3).

Figura 3 – Amidas Graxas anandamida e oleamidas respectivamente



Considerando as questões descritas e a experiência de nosso grupo de pesquisa na síntese de novos heterociclos polifuncionalizados através da utilização de blocos precursores β -alcoxivinil trifluormetil cetonas, aliado ao interesse nos estudos direcionados aos derivados oleoquímicos e na síntese de novos compostos com alto valor agregado. Este trabalho tem por objetivos:

1.1 OBJETIVOS

Sintetizar e elucidar estruturalmente uma nova série de compostos 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona derivados de cetonas contendo grupamentos graxos, através da reação de acetalização da carbonila cetônica (Esquema 1).



Esquema 1.

Sintetizar e elucidar estruturalmente uma nova série de compostos 1*H*-pirazol-1-carboxamidas, contendo cadeias alquílicas como substituinte na posição 3 do anel, através de reações de ciclocondensação do tipo [3+2] entre 1,1,1-trifluor-4metóxi-3-alquen-2-ona e cloridrato de semicarbazida (Esquema 2).



Esquema 2.

Sintetizar e elucidar estruturalmente uma nova série de compostos 1*H*pirazol-1-tiocarboxamidas, contendo cadeias alquílicas como substituinte na posição 3 do anel, através de reações de ciclocondensação do tipo [3+2] entre 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-ona e tiosemicarbazida (Esquema 3).





Promover a síntese de sistemas bi-heterocíclicos trifluormetilados através de reações de derivatizações entre 1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas com α -bromoacetofenona (Esquema 4).



Esquema 4.

Sintetizar e elucidar estruturalmente uma nova série de compostos *N*-acil pirazolinas trifluormetiladas através de reações de ciclocondensação do tipo [3+2] entre 1,1,1-triflúor-4-metóxi-alqu-3-en-2-ona e hidrazidas de cadeia graxa (Esquema 5).



Esquema 5.

Avaliar a atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados frente à microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos e Fungos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Este capítulo tem por objetivo apresentar referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta tese, a fim de localizar o leitor no contexto geral da síntese orgânica desenvolvida nesse estudo. Inicialmente será mostrada uma breve revisão sobre a síntese das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir do método de acilação de enoléteres e acetais. A seguir serão mostrados estudos relacionados à aplicação desses precursores em reações de ciclocondensações [3+2] para a obtenção de heterociclos azólicos, especificamente 1*H*-pirazol-1-(tio)carboxamidas, pirazolinas *N*-acil trifluormetiladas e reações de obtenção de compostos pirazoliltiazóis e tiazolilpirazolinol.

2.1 SÍNTESE DE 4-ALCÓXI-4-ALQUIL[ARIL(HETEROARIL)]-1,1,1-TRIFLÚOR-ALQU-3-EN-2-ONAS

Effenberger e col.²⁰ e após Hojo e col.²¹ desde a década de 70, vêm desenvolvendo a síntese de 4-alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-alqu-3-en-2-onas através da acilação de acetais e enoléteres com anidrido triflúoracético. Análogos a sistemas dicarbonílicos, estes compostos possuem inúmeras vantagens, pois através destes pode-se obter uma maior regiosseletividade na síntese de heterociclos de 5, 6 e 7 membros através de reações de ciclocondensação com diferentes nucleófilos. Sendo assim, ao longo dos últimos anos, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) vêm desenvolvendo a síntese e utilização destes precursores halogenados em diferentes rotas reacionais. Este interesse deve-se aos centros eletrofílicos e nucleofílicos presentes na estrutura destes compostos, conforme mostra a Figura 4. A presença desses centros torna possível a síntese de diversos heterociclos, em especial nitrogenados, bastante explorado atualmente.

Figura 4 – Centros reativos de carbono das β-alcoxivinil trialometil cetonas



A reação de enoléteres com anidrido trifluoracético levou a obtenção de 4alcóxi-4-alquil[aril(heteroaril)]-1,1,1-triflúor-alqu-3-en-2-onas com bons rendimentos, conforme (Esquema 6).^{20,21}



Esquema 6.

Inicialmente, as metodologias de acilação via acetais foram desenvolvidas por Hojo e col.²¹, as quais posteriormente foram ampliadas pelo NUQUIMHE para acilação direta de acetais derivados de acetofenonas,^{11b,22} propriofenonas²³ e outras alquil-metil-cetonas^{22,24} (Esquema 7).





As metodologias de obtenção de trialoacetil enol éteres envolvem além dos métodos convencionais, reações utilizando micro-ondas,²⁵ como também através de líquidos iônicos.

Martins e col., em 2009,²⁶ promoveu a síntese de trialoacetil enol éteres através de acetais e líquidos iônicos como [BMIM] [BF₄] e [BMIM] [PF₆] (Esquema 8). Os trialoacetil enol éteres foram obtidos com rendimentos de 60 - 94 %.


Esquema 8.

No entanto, o procedimento convencional de obtenção continua sendo o mais utilizado devido à possibilidade de realizar reações em maiores escalas.

Recentemente, em 2014, Bonacorso e col.,²⁷ relataram a síntese de novos derivados trifluormetilados, as espiro trifluormetil cromenonas, com rendimentos de 48-61% (Esquema 9).



Esquema 9.

2.2 SÍNTESE DE 1*H*-PIRAZOL-1-(TIO)CARBOXAMIDAS E PIRAZOLINAS *N*-ACIL TRIFLUORMETILADAS

Sanin e col.²⁸ descreveram a síntese de 5-trifluormetilpirazóis através da reação da enona, que possui um grupo etóxi na posição 4 capaz de substituição, com semicarbazida ou tiosemicarbazida em meio básico (Esquema 10). Os autores verificaram que as reações da enona com semicarbazida ou tiosemicarbazida prosseguiram, obtendo-se como produto a 2-pirazolina-1-carboxamida com 73% de rendimento e 5-(1-tiosemicarbazida)-2-pirazolina-1-tiocarboxamida com 22% de rendimento, respectivamente.



Esquema 10.

Bonacorso e col.²⁹ publicaram a síntese de 3-aril(alquil)-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas, a partir da reação de ciclocondensação trifluorometil cetonas^{4,22,30} com semicarbazida direta de β-alcoxivinil ou tiosemicarbazida. (Esquema 11). Os autores afirmam que o grupo (tio)carboxamida na posição 1 da pirazolina atua como um grupo protetor, por seu efeito retirador de elétrons forte, impedindo a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel. Ainda, a presença do grupo trialometila na vinil cetona e do grupo (tio)carboxamida no dinucleófilo foram fatores determinantes para a regioquímica das reações. Os 1H-pirazol-1-tiocarboxamidas trifluorados posteriormente foram desidratados facilmente e o grupo tiocarboxamida hidrolizado, em uma etapa reacional, pelo uso de ácido sulfúrico concentrado, fornecendo os 3-aril(alquil)-5trifluorometil-1*H*-pirazóis, em bons rendimentos.

$$\begin{array}{c} 0 & 0R \\ X_{3}C & HO_{2} \\ R_{2} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{2} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{2} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{3} \\ R_{3} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{3} \\ R_{3} \\ R_{1} \\ R_{3} \\ R_{1} \\ R_{3} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{1} \\ R_{1} \\ R_{1} \\ R_{1} \\ R_{1} \\ R_{2} \\ R_{1} \\ R_{1$$

Esquema 11.

Outro trabalho realizado por Bonacorso e col.³¹ relatou a síntese através de 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1H-pirazol-1indução por micro-ondas de carboxamida 3- ou 4-substituídos e a avaliação das suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. As β-alcoxivinil trifluormetil cetonas^{4,22,30,32} foram levadas a reação de ciclocondensação com cloridrato de semicarbazida para fornecer os produtos desejados (Esquema 12). O método novo sob irradiação de micro-ondas ofereceu várias vantagens, incluindo tempos reacionais menores (4 min), diminuição na formação de subprodutos e rendimentos mais altos, enquanto o método tradicional implicava em rendimentos moderados e processos longos (~24 h).^{29a} Os estudos farmacológicos mostraram que os 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1H-pirazol-1carboxamida sintetizados são candidatos promissores para o desenvolvimento futuro de drogas novas para o tratamento da dor e doenças inflamatórias.



Esquema 12.

Em 2009, Girgis e col.³³ investigaram a síntese de compostos bis 4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas, bem como os seus tio-análogos. Neste trabalho os autores propuseram a preparação de bis-heterociclos a partir da reação bis (prop-2en-1-onas), com tiosemicarbazida em uma solução etanólica contendo hidróxido de potássio sob refluxo e obtiveram como produto os bis (3-aril-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1tiocarboxamidas).

Do mesmo modo, a reação de bis (prop-2-en-1-onas) com cloridrato de semicarbazida em ácido acético sob refluxo resultaram na formação dos bis (3-aril-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas) (Esquema 13). Esses compostos apresentaram propriedades anti-inflamátorias consideráveis, que revelaram um notável potencial inibitório, quando comparado com a Indometacina utilizado como padrão.



Esquema 13.

No mesmo ano Martins e col.³⁴ publicaram a síntese de 5-diclorometil-1*H*pirazol através da reação de β -enamino diclorometil cetona e cloridrato de semicarbazida utilizando etanol como solvente sob refluxo com rendimento de 56% (Esquema 14).

Neste trabalho, os autores obtiveram o produto desidratado, inesperado, a partir da reação de 1,1-dicloro-4-metóxi-pent-3-en-2-ona com cloridrato semicarbazida, tendo em conta as condições utilizadas nesse estudo, o produto desidratado também é obtido após o aquecimento do 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-di-idro-1*H*-pirazol com ácido sulfúrico concentrado.



Esquema 14.

Em 2012, Rani e col.¹⁵ relataram a síntese e avaliação antibacteriana de uma série de análogos ciclizados de pirazolina 1-*N*-substituídas.

Primeiramente a síntese ocorre a partir da reação entre O-hidroxi acetofenona e furfuraldeído em solução etanólica na presença de hidróxido de sódio com rendimento de 95%, tendo como produto (2*E*)-1-(2-hidroxifenil) -3- (furan-2-il)-prop-2-en-1-ona que reage com um agente de alquilação apropriado utilizando acetona

como solvente na presença de carbonato de potássio e iodeto de tetrabutilamônio (PTC), gerando como produto o (2*E*)-1-[2- (prop-2-en-1-iloxi)fenil]-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona, que posteriormente reage com tiosemicarbazida em meio etanólico sob refluxo formando as 5-(furan-2-il) -3- [2-(alcoxi)fenil]-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1tiocarboxamida com excelentes rendimentos (91-94%) (Esquema 15). A atividade antibacteriana dessas pirazolinas *N*-substituídas foram examinadas utilizando culturas de *Aeromonas hydrophila, Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes e Staphylococcus aureus*. Os resultados mostraram que esses compostos são melhores agentes antibacterianos, em comparação com Gentamicina e Tetraciclina.



Esquema 15.

Beck e col.³⁵ sintetizaram uma série de novas pirazolinas *N*-acil trialometiladas derivadas de ésteres metílicos de ácidos graxos através da reação de ciclocondensação entre hidrazidas graxas e 4-alcóxi- 1,1,1-trialometil-alqu-3-en-2-onas. Essas ciclizações regioespecíficas foram catalisadas por BF_3 ·MeOH utilizando metanol como solvente levando aos produtos desejados com rendimentos de 80-90% (Esquema 16).



Esquema 16.

Usachev e col.³⁶ descreveram a síntese regiosseletiva da pirazolina utilizando como substrato eletrofílico um trioxo éster, o mesmo foi atacado nas posições C4 e C6 pelo fragmento hidrazina da tiosemicarbazida resultando na obtenção do composto etil 3-(5-hidroxi-1-tiocarbamoil-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-3-il)-2-oxopropionato com 39% de rendimento (Esquema 17).



Esquema 17.

Em 2014, Mathew e col.¹⁴ publicaram a síntese de uma série de fenil-3-(tiofen-2-il)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-(tio)carboxamidas. Os intermediários do tiofeno foram sintetizados através da condensação do 2-acetiltiofeno e fenilaldeídos substituídos utilizando etanol como solvente em meio básico. Posteriormente, esses intermediários foram submetidos à reação com tiosemicarbazida ou semicarbazida na presença de hidróxido de sódio, utilizando etanol como solvente sob refluxo, resultando na formação dos produtos 1*H*-pirazol-1-(tio)carboxamidas com rendimentos de 42-82% (Esquema 18).

Esses compostos demonstraram uma grande ação antidepressiva e podem ser potenciais candidatos para o tratamento da depressão.



Esquema 18.

Em 2015, Ahsan e col.³⁷ realizaram a síntese 3-(4-aminofenil)-5-(4metoxifenil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida. Esse derivado da pirazolina apresentou ativididade antituberculose fraca.

Na etapa inicial ocorreu a condensação da 4-aminoacetofenona com 4metoxibenzaldeído em solução metanólica em meio básico à temperatura ambiente formando o intermediário (2*E*)-1-(4-aminofenil)-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona. Na etapa final o intermediário foi submetido a refluxo com tiosemicarbazida em meio ácido fornecendo os compostos desejados com rendimentos de 78-82% (Esquema 19).



Esquema 19.

2.3 SÍNTESE DE 1*H*-PIRAZOLILTIAZOL E TIAZOL-2-IL-4,5-DIIDRO-1*H*-PIRAZOL-5-OL

Um dos primeiros trabalhos que descreveram os compostos pirazoliltiazóis foi publicado em 1986, por Peet e Sunder³⁸, onde foi feita a condensação de

2-hidrazino-4-(4-nitrofenil) tiazol com 1,3-dicetona para obter 2-(*1H*-pirazol-1-il)-4-(4-nitrofenil) tiazol.

Em 1988 os mesmos autores publicaram a reação de 2-hidrazino benzotiazol com acetoacetato de etila obtendo 2-(2-benzotiazolil)-1,2-di-idro-5-metil-*3H*-pirazol-3-ona³⁹ (Esquema 20).



Esquema 20.

Ainda no mesmo trabalho foi obtido 1-(2-benzotiazolil)-1,2-di-idro-5-metil 3*H*-pirazol-3-ona reagindo 2-cloro benzotiazol com o 1,2-di-idro-5-metil-3*H*-pirazol, porém em baixo rendimento (Esquema 21).



Esquema 21.

Rezessy e col.⁴⁰ relataram a síntese de vários 4,5-di-idro-pirazol-tiazóis a partir de chalconas e hidrazinotiazol ou através de tiosemicarbazida com posterior reação com 2-halocetonas (Esquema 22).



Esquema 22.

Saloutin e col.⁴¹ usaram perflúor-2,3-epoxialcanos para reagir com tiosemicarbazida e após com dicarbonílicos para obter tiazolina-pirazol (Esquema 23).



Esquema 23.

Dehaen e col.⁴² descreveram a síntese dos pirazoliltiazóis através da reação de 2-hidrazinotiazol e 4,4,4-triflúor-1,3-butadiona substituídas. Inicialmente os autores obtiveram a mistura de hidrazonas o que possibilitou a obtenção do grupo CF₃ nas posições 3 e 5 da pirazolina utilizando metanol como solvente sob refluxo e ácido clorídrico (Esquema 24). Após realizaram a aromatização do sistema

empregando anidrido acético, resultando numa série de compostos pirazoliltiazóis com rendimentos de 83-90%.



Esquema 24.

Bonacorso e col.⁴³ realizaram a síntese de pirazoliltiazóis a partir de 1-*H*pirazol-1-tiocarboxamida substituídas e diferentes 2-bromocetonas através da metodologia de Hantzsch. Após desidratação do intermediário em meio ácido, os pirazoliltiazóis foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 25).



Esquema 25.

Martins e col.⁴⁴ descreveram a síntese tiazolilpirazolinol a partir da reação de 5-bromo-4-metoxi-1,1,1-trifluor-alqu-3-en-2-ona com 1-*H*-pirazol-1-tiocarboxamida utilizando clorofórmio como solvente com bom rendimento (Esquema 26).



Esquema 26.

Em 2007, Özdemir e col.¹⁸ investigaram a reação 3-(tien-2-il)-5-aril-1tiocarbamoil-2-pirazolinas com brometo de fenacila. As reações foram realizadas sob refluxo dos reagentes em solução etanólica, levando a formação dos produtos 1-(4-aril-2-tiazolil)-3-(tien-2-il)-5-aril-2-pirazolina com rendimentos de 26-55% (Esquema 27). Os compostos mostraram uma boa atividade antifúngica, quando comparado com o Fluconazol, doze compostos foram mais ativos (CIM <250 mg/mL) que o padrão e três compostos equipotentes (250 mg/mL) contra a *C. albicans* e a *C. glabrata*.



Esquema 27.

No ano seguinte, Banert e col.⁴⁵ relataram a síntese de pirazoliltiazóis através do ataque nucleofílico do pirazol a isotiocianatos de alenila. Os autores descreveram

o efeito estérico e eletrônico desse nucleófilo azo controlando a posição do anel de tiazol introduzido, formando apenas um produto aromático, resultante do azol menos impedido (Esquema 28).



Esquema 28.

Em 2011, Aggarwal e col¹⁶ realizaram uma condensação regiosseletiva de trifluormetil dicetonas com tiosemicarbazida no qual obtiveram as 3-trifluormetil-1-*H*-pirazol-1-tiocarboxamida e 4,5-di-idro-5-trifluormetil-1-*H*-pirazol-1-tiocarboxamida dependendo das condições reacionais utilizadas. Em seguida, submeteram esses sistemas a reação com brometos de fenacila o que resultou em pirazoliltiazóis substituídos com o grupo CF_3 nas posições 3 e 5 utilizando etanol como solvente sob refluxo (Esquema 29). Esses compostos foram testados frente a bactérias Grampositivas e Gram-negativas, para avaliar a sua atividade antibacteriana *in vitro* e apresentaram atividade antibacteriana moderada contra bactéria Gram-positiva



Esquema 29.

Abdel-Wahab e col.⁴⁶ publicaram a síntese 1,2,3-triazol-4-il-pirazoliltiazóis por meio de reações de multi-etapas utilizando tolilil-4-acetil-5-metil-1,2,3-triazol como um precursor. A reação entre a chalcona fluorada e a tiosemicarbazida foi realizada em etanol como solvente na presença de hidróxido de sódio para se obter 3-(5-metil-1,2,3-triazol-4-il)-pirazol-1-carbotioamida.

O composto 3-(5-metil-1,2,3-triazol-4-il)-pirazol-1-tiocarboamida reagiu com brometos de fenacila em etanol anidro formando o produto ciclizado 2-(3- (1,2,3- triazol-4-il)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il) tiazol com rendimentos de 86-87%.

Os autores reagiram também o composto 3-(5-metil-1,2,3-triazol-4-il)-pirazol-1-carbotioamida com cloroacetato de etila na presença de trietilamina obtendo com produto as 2-(3-(1,2,3-triazol-4-il)-5-metil-pirazol-1-il) tiazol-4-ona (Esquema 30). Os compostos foram testados quanto a sua atividade antimicrobiana e a maioria deles mostraram atividades significativas.⁴⁶





Em 2013, Aggarwal e col.⁴⁷ descreveram a preparação de uma série de compostos triheterociclícos 2-(5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-di-idropirazol-1-il)-4- (cumarin-3-il)-tiazol envolvendo a condensação de 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-di-idropirazol-1-tiocarboamidas com 3-(2-bromoacetil)cumarinas (Esquema 31) em

excelentes rendimentos. Os compostos sintetizados apresentaram atividades antiinflamatórias e antibacterianas significativas quando comparados com medicamentos de referência bem conhecidos como a Indometacina e a Cefixime.

Os estudos preliminares desses compostos evidenciam que o anel cumarínico e o grupo trifluorometila na posição 3 e 5 do anel da pirazolina melhoram a atividade antibacteriana, bem como a atividade anti-inflamatória dos tiazóis, que podem servir como novos modelos para a síntese e desenvolvimento de terapias potentes.



Esquema 31.

Atobe e col.¹⁷ exploraram a síntese de pirazoliltiazóis através de reações de substituição nucleofílica aromática entre o pirazol 3,5-disubstituído e o etil-2bromotiazolcarboxilato, utilizando hidreto de sódio e dimetilformamida para a formação dos tiazolacetatos. Em seguida, os produtos foram obtidos através da saponificação com hidróxido de sódio (Esquema 32).



Esquema 32.

No mesmo trabalho os autores¹⁷ descreveram a síntese de 4,4,4-triflúor-2metil-1-fenilbutano-1,3-diona com tiosemicarbazida em etanol sob refluxo produzindo o intermediário pirazoliltiouréia, que foi, em seguida, alquilado *in situ* com 2-bromopiruvato de etila (reação Hanzsch) para obter o 2-(1*H*-pirazol-1-il) tiazol com rendimento de 37%, seguida de uma hidrólise básica para formação do produto com rendimento de 99% (Esquema 33).



Esquema 33.

Os autores relataram também a síntese de um potente receptor antagonista EP1, que apresentou uma boa seletividade em relação aos outros receptores de PGE2 que é um metabólito do ácido araquidônico e está envolvido em diversas ações fisiológicas tais como a proteção de células, geração de dor, movimento peristáltico no trato digestivo, a atividade anti-hipertensiva, atividade diurética entre outras.¹⁷ Esse composto foi obtido a partir da *N*-arilação de Buchwald entre 3,5-difenil-4-metil-pirazol e etil-2-bromotiazolcarboxilato, seguida de hidrólise com rendimento de 82% (Esquema 34).



Esquema 34.

A funcionalização e o método de compostos heterocíclicos foi estudada por Hedidi e col.,⁴⁸ em 2014, através da desprotometalação usando lítio-zinco a partir da preparação da combinação de ZnCl₂.TMEDA (TMEDA = N,N,N,N,N) tetrametiletilenodiamina e lítio 2,2,6,6-tetrametilpiperidida (LiTMP), seguido de *N*arilação do pirazol e indazol com iodeto na presença de acetonitrila como solvente para formação do 2-(1-pirazolil)benzotiazol e 2-(1-Indazolil)benzotiazol, com rendimentos de 48 e 53% respectivamente (Esquema 35).



Esquema 35.

Mais recentemente, Zhang e col.⁴⁹ publicaram a síntese de carboxilato pirazolil diidrotiazol piridina através da reação de carboxilato diidrotiazol piridina e 1*H*-pirazol empregando dimetilformamida e hidreto de sódio levando ao composto de interesse com 73% de rendimento (Esquema 36).



Esquema 36.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos dos compostos sintetizados nesta tese. Inicialmente, serão apresentadas as estruturas dos materiais de partida e produtos, bem como a sua numeração e nomenclatura. Em seguida, serão discutidos os pontos relativos às metodologias de síntese adotadas, mecanismos e condições reacionais, incluindo-se a identificação estrutural dos compostos sintetizados, sendo os resultados apresentados na forma de tabelas e esquemas.

3.1 APRESENTAÇÃO DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

3.1.1 Numeração dos compostos sintetizados

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

- (a) Sequência de números: os compostos tiveram sua numeração de 1-13, sendo que para cada série de compostos sintetizados foi utilizado um número.
- (b) Sequência de letras: foram utilizadas uma sequência de letras para designação dos compostos sintetizados. A sequência de letras é referente ao substituinte R dos materiais de partida (cetonas, acetais, β-alcóxivinil trifluormetil cetonas e hidrazidas) e compostos derivados das β-alcóxivinil trifluormetil cetonas.

O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado nos Esquemas 37 a 39.



Esquema 37.



Esquema 38.



Esquema 39.

3.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pela *IUPAC* e esta apresentada nas Tabelas 1-6.

Compostos	Numeração	Nomenclatura
O OMe F ₃ C C ₆ H ₁₃	3a	1,1,1-triflúor-4-metoxidec-3-en-2-ona
О ОМе F ₃ C С ₇ H ₁₅	3b	1,1,1-triflúor-4-metoxiundec-3-en-2-ona
О ОМе F ₃ C С ₈ H ₁₇	3с	1,1,1-triflúor-4-metoxidodec-3-en-2-ona
$F_{3}C$ $C_{9}H_{19}$	3d	1,1,1-triflúor-4-metoxitridec-3-en-2-ona
F ₃ C OMe C ₁₁ H ₂₃	3e	1,1,1-triflúor-4-metoxipentadec-3-en-2-ona
O OMe F ₃ C C ₁₃ H ₂₇	3f	1,1,1-triflúor-4-metoxiheptadec-3-en-2-ona
O OMe F ₃ C Ph	3g	6-fenil-1,1,1-triflúor-4-metóxi-hex-3-en-2-ona

Tabela 1 – Nomenclatura dos compostos 3a-g

54

Composto	Numeração	Nomenclatura
HO F ₃ C N NH ₂	4a	3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H-</i> pirazol-1-carboxamida
$HO \qquad C_7H_{15}$ $F_3C \qquad N$ $O \qquad NH_2$	4b	3-heptil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida
$HO \\ F_{3}C \\ N \\ N \\ NH_{2}$	4c	5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida
$HO \qquad V \qquad $	4d	5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida
$\begin{array}{c} & & C_{11}H_{23} \\ HO \\ F_3C \\ N \\ N \\ NH_2 \end{array}$	4e	5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida
$\begin{array}{c} HO \\ F_3C \\ N \\ N \\ NH_2 \end{array}$	4f	5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida
HO F ₃ C N N N N N N N N N N N N	4g	3-fenetil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1-carboxamida

Tabela 2 – Nomenclatura dos compostos 4a-g

Composto	Numeração	Nomenclatura
$HO \qquad N \qquad F_{3}C \qquad N \qquad N \qquad S \qquad NH_{2}$	5a	3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H-</i> pirazol-1-tiocarboxamida
$HO \\ F_{3}C \\ N \\ N \\ NH_{2}$	5b	3-heptil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida
$ \begin{array}{c} HO \\ F_3C \\ S \\ NH_2 \end{array} $	5c	5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida
$HO \qquad N \\ F_3C \qquad N \\ S \qquad NH_2$	5d	5-hidróxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida
$HO \\ F_{3}C \\ NH_{2}$	5e	5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida
HO F ₃ C N NH ₂	5f	5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida
HO F ₃ C N S NH ₂	5g	5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-1- tiocarboxamida

pela 4 – Nomenclatura dos compostos 6a-g			
Composto	Numeração	Nomenclatura	
HO F ₃ C N S C ₇ H ₁₅	6a	1-(4-feniltiazol-2-il)-3-hexil-5-(trifluorm pirazol-5-ol	

Tab



(continua)

		(conclusão)
Composto	Numeração	Nomenclatura
HO F ₃ C N S	6f	1-(4-feniltiazol-2-il)-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-5-ol
Ph HQ,	6g	
F ₃ C N S	-3	3-fenetil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1 <i>H</i> - pirazol-5-ol

Tabela 4 – Nomenclatura dos compostos 6a-g

Tabela 5 – Nomenclatura dos compostos 7a-g

		(continua)
Composto	Numeração	Nomenclatura
F ₃ C N S	7a	2-(3-hexil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazol
F ₃ C N S	7b	2-(3-heptil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazol
F ₃ C N N S	7c	2-(3-octil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-feniltiazol

Composto	Numeração	(conclusao) Nomenclatura
F ₃ C N S	7d	2-(3-nonil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4- feniltiazol
F_3C N S	7e	4-fenil-2-(5-(trifluormetil)-3-undecil-1 <i>H</i> -pirazol-1- il)tiazol
F_3C N S Ph	7f	4-fenil-2-(3-tridecil-5-(trifluormetil)-3-1 <i>H</i> -pirazol-1- il)tiazol
F ₃ C N S	7g	2-(3-fenetil-5-(trifluormetil)-3-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4- feniltiazol

Tabela 5 – Nomenclatura dos compostos 7a-g

Composto	Numeração	Nomenclatura
HO $F_{3}C$ N $C_{13}H_{27}$ N $C_{15}H_{31}$	11f	1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexadecan-1-ona
$HO = C_{13}H_{27}$ $F_{3}C = N = N$ $O = C_{17}H_{35}$	12f	1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona
$HO \qquad \qquad$	13f	1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona
HO F_3C N O $C_{15}H_{31}$	11g	3-fenetil-1-(5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexadecan-1-ona
HO F_3C N O $C_{17}H_{35}$	12g	3-fenetil 1-(5-hidróxi -5-(trifluormetil)-4,5-di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadecan-1-ona
$HO \qquad HO \qquad N \qquad F_3C \qquad N \qquad O \qquad 7 \qquad 7$	13g	3-fenetil-1-(5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro- 1 <i>H</i> -pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona

Tabela 6 – Nomenclatura dos compostos 11-13

3.2 OBTENÇÃO DOS PRECURSORES 2A-G E 3A-G

A reação de obtenção dos acetais **2a-g** (Esquema 40) foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura e bem estabelecida em nossos laboratórios de pesquisa.^{22,23,30,50-53} Os acetais são sintetizados através da reação de acetalização da carbonila cetônica partir de metilcetonas com trimetil ortoformiato e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação foi de 48 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, posterior filtração e remoção do solvente, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação à pressão reduzida.

Para a síntese dos compostos **3a-g** fez-se uso de metodologia descrita na literatura^{22,23a,50a,52,53b}, onde os acetais **2a-g** sofrem reação de trialoacetilação através da acilação de enoléteres gerados *in situ* quando adiciona-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal, piridina e clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. A mistura reacional permaneceu durante 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética. Lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 0,1 Mol L⁻¹ e a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido no rota-evaporador. Os produtos obtidos **3a-g** foram purificados por destilação à pressão reduzida. Os rendimentos foram de 70-96%.



Esquema 40.

3.2.1 Identificação estrutural dos compostos 3a-g

A identificação dos compostos **3a-g** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A Tabela 7 mostra os dados de RMN ¹H e ¹³C{¹H} para os compostos da série das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) desta tese.

		(continua)
Compostos	RMN ¹ H ^a	RMN ¹³ C ^a
	δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz),	δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz),
	identificação)	identificação)
$F_{3}C_{1} \xrightarrow{0}{2} \frac{0}{3} \frac{0}{4} C_{6}H_{13}$ 3a	5,63 (s, 1H, CH); 3,79 (s, 3H, OMe); 2,80 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8,CH ₂); 1,56 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂); 1,39-1,28 (m, 6H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃)	185,5 (CO), 178,4 (q, J = 33,5, C4); 116,7 (q, J = 292,2, CF ₃); 91,0 (C3); 56,4 (OMe); 33,9-22,5 (CH ₂) 13,9 (CH ₃)
$F_{3}C_{1} \xrightarrow{0}{2} \frac{0}{3} \frac{0}{4} C_{7}H_{15}$ 3b	5,62 (s, 1H, CH); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,79 (t, 2H, <i>J</i> =7,9,CH ₂); 1,56 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂); 1,32-1,27 (m, 8H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 6,7, CH ₃)	185,5 (CO), 178,4 (q, J = 33,5, C4); 116,7 (q, J = 292,0, CF ₃); 91,0 (C3); 56,4 (OMe); 33,8-22,5 (CH ₂) 13,9 (CH ₃)
$F_{3}C_{1}^{0} = \frac{O}{3}C_{1}^{0} + C_{8}H_{17}$	5,64 (s, 1H, CH); 3,80 (s, 3H, OMe); 2,81 (t, 2H, <i>J</i> =7,8,CH ₂); 1,57 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂); 1,32-1,29 (m, 10H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃)	185,5 (CO), 178,4 (q, <i>J</i> = 33,3, C4); 116,7 (q, <i>J</i> = 292,2, CF ₃); 91,0 (C3); 56,4 (OMe); 33,8-22,6 (CH ₂) 14,0 (CH ₃)
$F_{3}C_{2}C_{3}C_{9}H_{19}$ 3d	5,63 (s, 1H, CH); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,80 (t, 2H, <i>J</i> = 7,7 ,CH ₂); 1,56 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂); 1,27 (s, 12H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0,CH ₃)	185,7 (CO), 178,4 (q, <i>J</i> = 33,4, C4); 116,8 (q, <i>J</i> = 292,2, CF ₃); 91,0 (C3); 56,7 (OMe); 33,8-22,6 (CH ₂) 14,0 (CH ₃)
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	5,64 (s, 1H, CH); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,79 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8, CH ₂); 1,56 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂); 1,36-1,27 (m, 16H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> =7,0, CH ₃)	185,4 (CO), 178,4 (q, J = 33,2, C4); 116,8 (q, J = 292,2, CF ₃); 91,0 (C3); 56,5 (OMe); 33,8-22,6 (CH ₂) 14,0 (CH ₃)

Tabela 7 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **3a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**3a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

		(conclusão)
Compostos	RMN ¹ H ^a	RMN ¹³ C ^a
	δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz),	δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz),
	identificação)	identificação)
	5,64 (s, 1H, CH); 3,80 (s, 3H,	185,4 (CO), 178,4
O OMe	OMe);	(q, <i>J</i> = 33,5, C4);
	2,80 (t, 2H, J = 7,8, CH ₂);	116,8 (q, <i>J</i> = 292,3, CF ₃);
$F_{3}C_{2}$ 4 $C_{13}H_{27}$	1,57 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂);	91,0 (C3);
1 3	1,38-1,28 (m, 20H, CH ₂);	56,4 (OMe); 33,9-22,7 (CH ₂)
3f	0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃)	14,0 (CH ₃)
O OMe	7,37-7,26 (m, 5H, Ph);	184,1 (CO), 178,4
	5,74 (s, 1H, CH);	(q, <i>J</i> = 33,4, C4);
F_3C_2 A Ph	3,79 (s, 3H, OMe);	117,0 (q, $J = 292,0$, CF_3);
ĭ1 ⁻ 3 ⁻	3,19-3,15 (m, 2H, CH ₂);	91,6 (C3);
3g	2,95-2,91 (m, 2H, CH ₂)	56,7 (OMe); 36,2-30,0 (CH ₂)

Tabela 7 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **3a-g**

^aEspectros de RMN ¹H a 400,13 MHz e ¹³C {H} a 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**3a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

3.3 SÍNTESE DE 1H-PIRAZOL-1-CARBOXAMIDA 4A-G

A síntese de pirazóis derivados de cadeias graxas tem sido pouco explorada no âmbito da Síntese Orgânica. No entanto, a inserção de grupamentos graxos em moléculas orgânicas produz importantes modificações nas propriedades físicas e químicas destes compostos.³⁵

Devido à experiência que adquirimos no decorrer dos anos na síntese de compostos heterocíclicos, principalmente no que diz respeito à classe de pirazóis, e a fim de estudar a influência que a utilização de cadeias graxas pode causar à estes compostos, passou-se a estudar a obtenção de pirazóis que contenham grupamentos graxos na posição 3 do anel pirazolínico.

Há muitos procedimentos para a síntese de pirazóis e geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Contudo, a maioria é sintetizada por reações de condensação do tipo NN + CCC [3+2].^{11b,12}

Neste trabalho foram realizadas reações de ciclocondensação do tipo [3+2] dos precursores 1,3 dieletrofílicos **3a-g** com 1,2 dinucleófilo do tipo semicarbazida, conforme rota sintética apresentada no Esquema 41.



Esquema 41.

As condições reacionais para a síntese dos compostos **4a-g**, derivados de reações das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3a-g** com cloridrato de semicarbazida foram determinadas inicialmente para a reação do composto **3d** com cloridrato de semicarbazida para a obtenção do composto **4d**, posterior a definição da melhor condição de reação, a metodologia foi estendida para as outras β -alcoxivinil trifluormetil cetonas (**3a, 3b, 3c, 3e e 3g**) com cloridrato de semicarbazida.

As reações das β -alcóxivinil trifluormetil cetonas **3a-g** com cloridrato de semicarbazida foram realizadas em meio básico utilizando como solvente uma mistura de etanol/água (1:3) sob refluxo. A semicarbazida utilizada encontra-se na forma de cloridrato e não na forma livre, por isso foi necessária a adição de base para formação da espécie neutra.

O substituinte fortemente retirador de elétrons nas posições 5 e 1 das pirazolinas impede a eliminação de água e a subsequente aromatização garantindo a alta estabilidade das estruturas **4a-g**, as quais permanecem na forma de 4,5 diidropirazol, mesmo armazenadas à temperatura ambiente por períodos longos.

Os primeiros testes para promover a obtenção do composto **4d** foram realizados conforme metodologia já descrita na literatura^{9,29,54} utilizando uma proporção molar de 1:1,2:1,2 (**3d**, cloridrato de semicarbazida, piridina) empregando uma mistura de metanol e água (1:3) como solvente por um tempo reacional de 16 h a 65 °C, levando a formação do produto desejado com rendimento de 60%.

Esta condição reacional foi estendida para a obtenção dos demais compostos da série **4a-g**, no entanto ao utilizar o precursor **3f** observou-se que a reação não ocorreu, obtendo-se apenas o material de partida, conforme descrito na Tabela 8.

Número	Solvente	Proporção	Temperatura	Tempo	Rendimento
	(1:3)	3f:Cloridrato de	(° C)	(h)	(%)
		Semicarbazida:Py			
1	MeOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	65	16	_a
2	MeOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	65	24	_a
3	EtOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	79	16	64

Tabela 8 - Condições reacionais para a obtenção do composto 4f

^{-a} Mistura de produto e material de partida.

Como descrito na Tabela 8, é possível observar que a utilização de metanol como solvente na tentativa de obtenção do composto **4f** não foi satisfatória. De posse deste resultado optou-se por investigar a mudança nas condições reacionais, utilizando etanol/água sob refluxo.

A utilização de etanol como solvente sob refluxo por um tempo de 16 h levou à obtenção do produto **4f** com 64% de rendimento.

No intuito de substituir os solventes orgânicos convencionais por solventes orgânicos verdes, como etanol,⁵⁵ foram realizados testes utilizando esse solvente na mesma proporção e mesmo no tempo reacional comparado à reação com metanol para formação do composto **4d**, o qual apresentou um rendimento de 68%.

A Tabela 9 mostra as condições reacionais utilizadas e a otimização das mesmas para a síntese do composto **4d**.

Número	Solvente	Proporção	Temperatura	Tempo	Rendimento
	(1:3)	3d:Cloridrato de	(° C)	(h)	(%)
		Semicarbazida:Py			
1	MeOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	65	16	60
2	EtOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	79	16	68
3	EtOH/H ₂ O	1:1:1	79	16	_ a
4	EtOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	79	8	_ ^a
5	EtOH/H ₂ O	1:1,2:1,2	65	16	_a

Tabela 9 - Condições reacionais para a obtenção do composto 4d

-^aMistura de produto e material de partida.

Posteriormente, foram feitas modificações com intuito de diminuir a proporção molar para 1:1:1 (**3d**, cloridrato de semicarbazida, piridina), utilizando uma mistura

de solventes composta por etanol e água, mantendo-se o tempo reacional e a temperatura, que conduziu a uma mistura entre o produto e o material de partida.

Na tentativa de melhorar as condições reacionais, como por exemplo, diminuição do tempo de reação, foram feitos testes mantendo a proporção molar de 1:1,2:1,2 (**3d**, cloridrato de semicarbazida, piridina), em uma mistura de etanol e água a uma temperatura de 79° C, diminuindo-se o tempo reacional para 8 h. Esta condição reacional levou à formação de uma mistura de produto e material de partida, mostrando-se insatisfatória para a obtenção dos compostos alvo.

Também foram realizados testes no intuito de diminuir a temperatura de reação, utilizando etanol/água como solvente por 16 h a 65°C, condição esta que levou à formação de mistura de produto e material de partida.

Tendo estabelecido a melhor condição reacional (entrada 2), estendeu-se a metodologia para a obtenção dos demais compostos da série **4a-g**.

Os compostos derivados das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas foram isolados do meio reacional a partir do tratamento com água e extração com clorofórmio. O solvente foi removido do meio reacional através da evaporação em evaporador rotatório.

Os compostos da série são todos inéditos, sendo que os compostos **4b**, **4f** foram obtidos na forma de sólidos com coloração branca e tiveram seus pontos de fusão determinados. Já os compostos **4a**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g** foram obtidos na forma de sólidos higroscópicos com coloração amarelo claro.

Toda a série de compostos foi obtida com bons rendimentos que variam de 45% a 68%.

Na Tabela 10 constam as propriedades físicas para a série de compostos **4a-g**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Estado Físico	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a
4ª	C ₁₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ 281,13	Sólido higroscópico Amarelo claro	-	56
4b	$C_{12}H_{20}F_3N_3O_2$ 295,15	Sólido branco	56,5-57,6	59
4c	C ₁₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ 309,17	Sólido higroscópico Amarelo claro	-	65
4d	$\begin{array}{c} C_{14}H_{24}F_{3}N_{3}O_{2}\\ 323,18 \end{array}$	Sólido higroscópico Amarelo claro	-	68
4e	C ₁₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ 351,21	Sólido higroscópico Amarelo claro	-	52
4f	C ₁₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ 379,24	Sólido branco	68,0-70,3	64
4g	C ₁₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ 301,10	Sólido higroscópico Amarelo claro	-	45

Tabela 10 – Propriedades físicas dos compostos 4a-g

^aRendimentos dos compostos isolados.

3.3.1 Identificação estrutural dos compostos 4a-g

A identificação dos compostos **4a-g** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A atribuição de sinais foi definida para o composto **4f** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **4f** (Figura 5) apresenta dois simpletos um referente ao hidrogênio do OH, com δ 6,31 ppm e outro ao hidrogênio do NH₂ em δ 5,75 ppm o qual apresentou-se de forma alargado, como é característico deste grupamento. Os dupletos referentes aos hidrogênios diasterotópicos H4 apresentaram-se em região característica δ 3,22 ppm e 3,08 ppm, com constante de acoplamento típica J_{HaHb} 18,9 Hz e J_{HaHb} 19,2 Hz, respectivamente, o que caracteriza a obtenção dos compostos 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Em campo alto foi possível observarmos os sinais referentes aos hidrogênios dos metilenos com δ 2,23-1,27 ppm, os quais apresentaram-se por vezes sobrepostos, devido à proximidade de seus deslocamentos químicos e ainda, um tripleto referente

aos hidrogênios da metila com δ 0,88 ppm, os quais constituem a cadeia alquílica, substituinte na posição 3 do anel pirazolínico.

Figura 5 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil) -4,5di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4f** em $CDCI_3$



Figura 6 – Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4f** em $CDCl_3$



No espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto **4f** (Figura 7) observou-se em uma região de alta blindagem o carbono referente à metila com δ 14,0 ppm. Observou-se ainda na mesma região sinais referentes aos metilenos da longa cadeia alquílica substituinte da posição 3 do anel pirazolínico com δ 22,6-31,8 ppm. O sinal referente ao C4 com δ 46,1 ppm. Foram visualizados dois quartetos, um referente ao C5 da porção semi-acetal, ligado ao grupo trifluormetila, com δ 90,5 ppm e *J*C-F 34,1 Hz e outro referente ao grupo CF₃, com δ 123,3 ppm e *J*C-F 286,6 Hz, valores típicos para estes compostos. Ainda foram observados o sinal do C3 da ligação imina em δ 156,5 ppm e o sinal referente ao carbono carbonílico com δ 156,7 ppm.

Figura 7 – Espectro de RMN ¹³C do composto 5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4f** em CDCl₃



A Tabela 11 mostra os dados de RMN ¹H e ¹³C{¹H} para os demais compostos da série, com algumas pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido ao aumento da cadeia alquílica longa. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna.

		(continua)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
HO $F_{3}C_{5}N_{1}^{N}$ NH_{2} 4 NH_{2} 4	6,32 (s,1H,OH); 5,78 (s, 1H, NH ₂); 3,23 (d, 1H, $J = 18.9$, H4a); 3,08 (d, 1H, $J = 18.9$, H4b); 2,32 (t, 2H, $J = 7.8$, CH ₂); 1,57 (qui, 2H, $J = 7.4$, CH ₂); 1,38- 1,28 (m, 6H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, $J = 7.0$, CH ₃)	156,7 (CO); 156,6 (C3); 123,3(q, $J = 286,7, CF_3$); 90,5 (q, $J = 33,9, C5$); 46,1 (C4); 31,3-22,43 (CH ₂); 13,9 (CH ₃)
	6,29 (s, 1H, OH); 5,67 (s, 1H, NH ₂); 3,23 (d, 1H, $J = 18,9$, H4a); 3,09 (d, 1H, $J = 18,9$, H4b); 2,33 (t, 2H, $J = 7,7$ CH ₂); 1,58 (qui, 2H, $J = 7,1$, CH ₂); 1,34-1,30 (m, 8H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, $J = 7,0$, CH ₃)	156,6 (CO); 156,6 (C3); 123,3(q, $J = 286,6, CF_3$); 90,6 (q, $J = 33,9, C5$); 46,0 (C4); 31,6-22,5 (CH ₂) 13,9 (CH ₃)
	6,31 (s, 1H, OH); 5,71(s, 1H, NH ₂); 3,22 (d, 1H, $J = 18.9$, H4a); 3,08 (d, 1H, $J = 18.9$, H4b); 2,32 (t, 2H, $J = 7.7$ CH ₂); 1,58 (qui, 2H, $J = 7.1$, CH ₂); 1,32-1,30 (m, 10H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, $J = 7.0$, CH ₃)	156,7 (CO); 156,5 (C3); 123,3(q, $J = 286,6$, CF ₃); 90,5 (q, $J = 33,9$, C5); 46,0 (C4); 31,7-22,5 (CH ₂) 13,8 (CH ₃)
	6,31 (s, 1H, OH); 5,66 (s, 1H, NH ₂); 3,24 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4a); 3,08 (d, 1H, <i>J</i> = 18,7, H4b); 2,33 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8, CH ₂); 1,57 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,3, CH ₂); 1,27 (m, 12H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃)	156,6 (CO); 156,6 (C3); 123,2(q, $J = 286,6, CF_3$); 90,5 (q, $J = 33,9, C5$); 46,0 (C4); 31,8-22,6 (CH ₂) 14,0 (CH ₃)
$HO = \frac{4 - 3}{F_3C - 5} \frac{C_{11}H_{23}}{N_1} \frac{1}{N_2} \frac{1}{N_1} \frac{1}{N_2} \frac{1}{N_2} \frac{1}{N_1} \frac{1}{N_2} \frac{1}{N_2}$	6,30 (s, 1H, OH); 5,93 (s, 1H, NH ₂); 3,22 (d, 1H, $J = 18,9$, H4a); 3,08 (d, 1H, $J = 18,7$, H4b); 2,32 (t, 2H, $J = 7,8$, CH ₂); 1,57 (qui, 2H, $J = 7,3$, CH ₂); 1,21- 1,28 (m, 16H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, $J = 7,0$, CH ₃)	156,9 (CO); 156,5 (C3); 123,3(q, $J = 286,5$, CF ₃); 90,5 (q, $J = 33,9$, C5); 46,1 (C4); 31,9-22,62 (CH ₂) 14,0 (CH ₃)
$HO = \begin{pmatrix} 4 & 3 & C_{13}H_{27} \\ HO & F_3C & 5 & N_1 & 2 \\ O & NH_2 & 0 \\ 4f & & & & \\ 4f & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & & & \\$	6,31 (s, 1H, OH); 5,75 (s, 1H, NH ₂); 3,22 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4a); 3,08 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4b); 2,32 (t, 2H, <i>J</i> =7,7, CH ₂); 1,57 (qui, 2H, <i>J</i> =7,2, CH ₂); 1,35-1,27 (m, 20H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> =7,0, CH ₃)	156,7 (CO); 156,5 (C3); 123,3(q, $J = 286,6, CF_3$); 90,5 (q, $J = 34,1, C5$); 46,1 (C4); 31,8-22,61 (CH ₂) 14,0(CH ₃)

Tabela 11 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **4a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**4a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

		(conclusão)
	RMN ¹ H ^a	RMN ¹³ C ^a
Composto	δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz),	δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz),
	identificação)	identificação)
Ph		156,7 (CO); 155,6 (C3);
4.3	7,31-7,18 (m, 5H, Ph); 6,35 (s,	140,0-127,4 (Ph); 123,2(q, J=
HO	1H, OH); 5,84 (s, 1H, NH ₂);	286,9, CF ₃);
$F_{3}C \xrightarrow{N} N^{2}$	3,16 (d, 1H, <i>J</i> = 19, H4a);	90,5 (q, <i>J</i> = 33,8, C5);
	3,03 (d, 1H, <i>J</i> = 19, H4b);	46,3 (C4);
O [×] NH ₂	2,91-2,61 (m, 4H, CH ₂)	32,13-31,29 (CH ₂)
4g		

Tabela 11 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **4a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em $CDCI_3$ (**4a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

Para os compostos 1*H*-pirazol-1-carboxamidas não foi possível a confirmação de suas estruturas através da técnica de espectrometria de massas CG/EM, uma vez que neste tipo de análise não foi possível detectar o íon molecular dos compostos **4a-g**. No intuito de confirmar as estruturas dos compostos sintetizados optou-se pela análise através da técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de todos os compostos analizados, confirmando a formação dos mesmos.

A Figura 8 mostra o espectro de massas de alta resolução para o composto4d. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo B.


Figura 8 – Espectro de massas do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-carboxamida 4d

3.3.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4

A regioquímica dos compostos 4 está de acordo com os dados discutidos na literatura, onde o grupamento CF₃ estabeleceu a regioquímica para o fechamento do anel pirazolínico.^{56,57} Para a síntese da série de compostos **4a-g** utilizou-se no meio reacional piridina como base no intuito de liberar a hidrazina que é adquirida na forma de sal. Assim o mecanismo reacional para obtenção destes compostos parte diretamente da reação entre a β -alcoxivinil trifluormetil cetona e a hidrazina já na forma livre. Devido às diferentes reatividades existentes nos dois centros nucleofílicos da hidrazina e nos dois centros eletrofílicos das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio ao carbono β com posterior eliminação de metanol formando o intermediário do tipo enaminona. A seguir ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio ao carbono carbonílico, levando à formação do anel de cinco membros. O grupamento CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico ajudou a estabilizar o intermediário 5-diidro-1*H*-pirazol contendo o grupamento hidróxido ligado ao carbono 5 do anel pirazolínico. Além disso, os 4,5-di-idro-1H-pirazóis intermediários são estabilizados pelo grupamento carbonila presente no nitrogênio 1 do anel (Esquema 42).



Esquema 42.

3.4 SÍNTESE DE 1*H*-PIRAZOL-1-TIOCARBOXAMIDA 5A-G

Frente aos resultados obtidos nas reações de ciclocondensação das β alcoxivinil trifluormetil cetonas graxas com cloridrato de semicarbazida, optou-se pela investigação do comportamento desses precursores eletrofílicos frente á diferentes dinucleófilos.

Assim, como as 1*H*-pirazol-1-carboxamidas as 1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas também foram obtidos da mesma maneira através de reações de ciclocondensação entre as β -alcóxivinil trifluormetil cetonas e a tiosemicarbazida.

As reações de ciclização das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3a-g** com tiosemicarbazida foram feitas em etanol, sob refluxo. Após o tratamento das reações, foram obtidos os 3-(alquil/aril)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5a-g**, com bons rendimentos através da utilização de etanol. As reações com cloridrato de semicarbazida e tiossemicarbazida tiveram o mesmo comportamento, sendo todos os produtos obtidos na forma de 4,5-di-idropirazol.

O esquema geral das reações de ciclocondensação para a obtenção dos 1*H*pirazol-1-tiocarboxamida **5a-g** está descrito no Esquema 43.



Esquema 43.

As condições reacionais para a síntese dos compostos **5a-g**, derivados de reações das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3a-g** com tiosemicarbazida foram determinadas inicialmente para a reação do composto **3d.** O precursor **3d** foi submetido a reação de ciclização com tiosemicarbazida utilizando metanol como solvente, conforme descrito na revisão da literatura.^{29,53b}

A Tabela 12 mostra as condições reacionais utilizadas e a otimização das mesmas para a síntese dos compostos **5a-g**.

Número	Solvente	Proporção 3d :tiosemicarbazida	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Metanol	1:1,2	65	16	80
2	Metanol	1:1	65	16	63
3	Metanol	1:1,2	50	16	50

Tabela 12 - Condições reacionais para a obtenção do composto 5d

Os primeiros testes de obtenção do composto **5d** foram realizados utilizando metanol como solvente em uma proporção molar de 1:1,2 (**3d**: tiosemicarbazida) por um tempo reacional de 16 h a 65 °C, levando à formação do produto desejado com rendimento de 80%. Posteriormente, algumas variações nas condições de reação foram realizadas na tentativa de diminuir a proporção molar 1:1 (**3d**: tiosemicarbazida) mantendo-se o tempo reacional e a temperatura utilizada, chegando-se ao produto desejado com rendimento de 63%. Após, foi utilizado a proporção molar de 1:1,2 (**3d**: tiosemicarbazida), em uma temperatura de 50 °C que resultou na formação do produto com rendimento de 50%.

Sendo assim, optou-se pela utilização da proporção molar 1:1,2 (**3d**: tiosemicarbazida), metanol como solvente a uma temperatura de 65 °C por um tempo de 16 h.

Estabelecido a melhor condição reacional estendeu-se a metodologia para a obtenção dos demais compostos da série **5a-g**, no entanto ao utilizar o precursor **3f** observou-se que a reação não ocorreu, obtendo-se apenas o material de partida, conforme descrito na Tabela 13.

Tabela 13 – Condições reacionais para a obtenção do composto 5f

Número	Solvente	Proporção 3f :tiosemicarbazida	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Metanol	1:1,2	65	16	_a
2	Etanol	1:1,2	79	16	82

^aMaterial de partida.

Como descrito na Tabela 13, é possível observar que a utilização de metanol como solvente na tentativa de obtenção do composto **5f** não foi satisfatória. De posse deste resultado optou-se por investigar a mudança nas condições reacionais, sendo que a primeira a ser testada foi a utilização de uma temperatura mais alta. Para atingir tal objetivo fez-se uso de etanol como solvente, pois, este tem um ponto de ebulição (79 °C) mais elevado que o metanol.

A utilização de etanol como solvente sob refluxo por um tempo de 16 h levou à obtenção do produto **5f** com 82% de rendimento. Levando-se em consideração o resultado obtido e a alta toxicidade do metanol, optou-se pela utilização de etanol⁵⁵ como solvente para a obtenção de toda a série de compostos **5a-g**, iniciando a investigação de modificação das condições reacionais com este solvente, conforme Tabela 14.

Analisando-se os dados obtidos até o momento e levando em consideração todos os testes realizados, incluindo modificações de temperatura, tempo de reação e solvente, observou-se que todos os produtos eram obtidos de maneira satisfatória utilizando etanol como solvente e ainda, que quando se faz uso dos precursores **3a-e,g** não se faz necessário a utilização de temperatura de refluxo (79 °C), sendo necessária esta condição apenas para o precursor **3f**. Esse resultado se deve provavelmente ao fato do maior tamanho da cadeia alquila do composto **3f**, que dificulta a completa reação de formação do produto **5f**.

Número	Solvente	Proporção 3d :tiosemicarbazida	Temperatura (°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Etanol	1:1,2	65	16	80
2	Etanol	1:1	65	16	66
3	Etanol	1:1,2	65	8	а

Tabela 14 – Condições reacionais para a obtenção do composto 5d

^aMistura de produto e Material de partida.

Assim, os compostos **5a-e,g** foram obtidos a uma temperatura de 65 °C e o composto **5f** a uma temperatura de 79 °C. Transcorrido o tempo de reação a mistura reacional foi resfriada e após precipitação, os compostos foram filtrados a pressão atmosférica e secos a pressão reduzida.

Todos os compostos da série são inéditos, sendo que os compostos **5a**, **5d**, **5e**, **5f** foram obtidos na forma de sólidos com colorações que variam do branco ao amarelo e tiveram seus pontos de fusão determinados. Já os compostos **5b**, **5c**, **5g** foram obtidos na forma de sólidos higroscópicos de colorações branco ao amarelo.

Na Tabela 15 constam as propriedades físicas para a série de compostos **5a-g**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Estado Físico	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a
5a	C ₁₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ OS 297,11	Sólido amarelo	58,2-61,9	70
5b	C ₁₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ OS 311,13	Sólido higroscópio Branco	-	68
5c	C ₁₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ OS 325,14	Sólido higroscópio Amarelo	-	73
5d	C ₁₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ OS 339,16	Sólido amarelo	57,6-60,6	80
5e	C ₁₆ H ₂₈ F ₃ N ₃ OS 367,19	Sólido branco	60,2-61,8	77
5f	$\begin{array}{c} C_{18}H_{32}F_{3}N_{5}OS\\ 395,22 \end{array}$	Sólido branco	69,1-71,3	82
5g	C ₁₃ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS 317,08	Sólido higroscópio Amarelo	-	55

Tabela 15 – Propriedades físicas dos compostos 5a-g

^aRendimentos dos compostos isolados.

3.4.1 Identificação estrutural dos compostos 5a-g

A identificação dos compostos **5a-g** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A atribuição de sinais foi definida para o composto **5d** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **5d** (Figura 9) apresenta um simpleto em δ 7,97 ppm atribuído ao OH. Os hidrogênios do NH₂ aparecem com dois simpletos alargados distintos, com δ 7,14 ppm e 6,23 ppm. Os sinais referentes aos

hidrogênios diasterotópicos apareceram na forma característica de dois dupletos, na região de δ 3,35-3,24 ppm, com a constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais de 18,9 Hz. Observou-se em uma região de alta blindagem o sinal referente aos hidrogênios dos metilenos com δ 2,40-1,29 ppm aparecendo na forma de um tripleto com *J* =7,5 Hz, um quinteto com *J* = 7,2 Hz e um multipleto. E ainda um tripleto com δ 0,90 ppm referente aos hidrogênios da metila com *J* =7,1 Hz.

Figura 9 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidroxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5d** em $CDCl_3$



Figura 10 – Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 5-hidroxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5d** em CDCl₃



No espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto **5d** (Figura 11) observou-se em uma região de campo alto o carbono referente à metila com δ 14,0 ppm. Observou-se ainda na mesma região sinais referentes às metilenas do composto com δ 22,6-31,8 ppm e o sinal atribuído ao C4 com δ 46,7 ppm. Foram observados dois quartetos, um referente ao C5 da porção semi-acetal, ligado ao grupo trifluormetila, com δ 92,4 ppm e J_{C-F} = 33,8 Hz e outro referente ao grupo CF₃, com δ 123,3 ppm e J_{C-F} = 290,0 Hz, valores típicos para estes compostos. Ainda foram observados o sinal do C3 da ligação imina com δ 158,9 ppm e o sinal do CS com δ 177,6 ppm.





A Tabela 16 consta os dados de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos demais compostos da série **5a-g**. Os espectros de RMN foram registrados em CDCI₃, utilizando TMS como referência interna.

Tabela 16 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **5a-g**

		(continua)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
HO $F_{3}C_{5}N_{1}^{N}$ S NH ₂ 5a	7,96 (s, 1H, OH); 7,14 (s, 1H, NH ₂); 6,42 (s, H, NH ₂); 3,34 (d, 1H, J =18,9, H4a); 3,24 (d, 1H, J = 18,9, H4b); 2,37 (t, 2H, J=7,5 , CH ₂); 1,59 (qui, 2H, J =7,2, CH ₂), 1,36-1,31 (m, 6H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, J = 6,8, CH ₃)	177,1 (CS); 158,0 (C3); 123,2 (q, <i>J</i> = 290,2, CF ₃); 92,4 (q, <i>J</i> = 33,8, C5); 46,6 (C4); 31,3-22,3 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)

		(CUIICIUSAU)
HO $F_{3}C = 5 N_{1}^{-N_{15}}$ $F_{3}C = 5 N_{1}^{-N_{2}}$ $S = NH_{2}$ 5b	7,95 (s, 1H, OH); 7,13 (s, 1H, NH ₂); 6,31 (s, H, NH ₂);3,34 (d, 1H, J = 18,9, H4a); 3,24 (d, 1H, J = 19,0, H4b); 2,37(t, 2H, J = 7,6, CH ₂); 1,59 (qui, 2H, J = 7,2 , CH ₂), 1,34- 1,29 (m, 8H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, J =7,0, CH ₃)	177,2 (CS); 158,9 (C3); 123,4 (q, <i>J</i> = 290,3, CF ₃); 92,4 (q, <i>J</i> =33,9 , C5); 46,6 (C4); 31,5-22,4 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)
HO $F_{3}C$ 5 $N_{1}^{N_{2}}$ S NH_{2} 5c	7,95 (s, 1H, OH); 7,13 (s, 1H, NH ₂); 6,31 (s, H, NH ₂);3,34 (d, 1H, J = 18,9, H4a); 3,23 (d, 1H, J = 19,0, H4b); 2,37(t, 2H, J = 7,6, CH ₂); 1,60 (qui, 2H, J = 7,2 , CH ₂), 1,33- 1,30 (m, 10H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, J =7,0, CH ₃)	177,4 (CS); 158,9 (C3); 123,4 (q, $J = 290,2$, CF ₃); 92,5 (q, $J = 33,9$, C5); 46,7 (C4); 31,7-22,5 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)
	7,97 (s, 1H, OH); 7,14 (s, 1H, NH ₂); 6,23 (s, H, NH ₂);3,35 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4a); 3,24 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4b); 2,38(t, 2H, <i>J</i> = 7,5, CH ₂); 1,60 (qui, 2H, <i>J</i> =7,2, CH ₂), 1,37- 1,29 (m, 12H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1, CH ₃)	177,6 (CS); 158,9 (C3); 123,4 (q, <i>J</i> = 290,0 CF ₃); 92,4 (q, <i>J</i> = 33,8, C5); 46,7 (C4); 31,8-22,6 (CH ₂); 13,9 (CH ₃)
$\begin{array}{c} HO \\ F_{3}C \\ S \\ \hline \\ S \\ \hline \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	7,96 (s, 1H, OH); 7,11 (s, 1H, NH ₂); 6,27 (s, H, NH ₂);3,33 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9, H4a); 3,23 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H4b); 2,36(t, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂); 1,58 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,3, CH ₂), 1,35- 1,27 (m, 16H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃)	177,3 (CS); 158,9 (C3); 123,3 (q, <i>J</i> = 290,3, CF ₃); 92,4 (q, <i>J</i> =33,9, C5); 46,7 (C4); 31,8-22,6 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)
	7,96 (s, 1H, OH); 7,11 (s, 1H, NH ₂); 6,32 (s, H, NH ₂); 3,33 (d, 1H, <i>J</i> =18,9, H4a); 3,23 (d, 1H, <i>J</i> = 19,0, H4b); 2,36(t, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂); 1,58 (qui, 2H, <i>J</i> =7,3, CH ₂), 1,35- 1,27 (m, 20H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> =7,0, CH ₃)	177,2 (CS); 158,9 (C3); 123,3 (q, <i>J</i> = 290,0, CF ₃); 92,3 (q, <i>J</i> = 33,8, C5); 46,7 (C4); 31,9-22,6 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)
$HO + N^{2}$ $F_{3}C + S + N^{2}$ $S + NH_{2}$	7,99 (s, 1H, OH); 7,14 (s, 1H, NH ₂); 6,44 (s, H, NH ₂); 3,32 (d, 1H, $J = 19,0$, H4a); 3,23 (d, 1H, $J = 19,0$, H4b); 2,97-2,70 (m, 4H, CH ₂) 4	177,1 (CS); 158,2 (C3); 9,8-127,4 (Ph); 123,2 (q, $J = 290,2$, CF ₃); 92,3 (q, $J = 33,8$, C5); 66,9 (C4); 31,8-31,3 (CH ₂)
5g		

Tabela 16 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **5a-g**

(conclusão)

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**5a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

A fim de confirmar as estruturas através da espectrometria de massas os compostos obtidos foram submetidos à técnica de espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa de todos os compostos analizados.

A Figura 12 mostra o espectro de massas de alta resolução para o composto **5a**. Demais espectros podem ser visualizados no Anexo B.



Figura 12 – Espectro de massas do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida 5a

3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 5a-g

O mecanismo para síntese dos compostos **5a-g** é o mesmo proposto dos compostos **4a-g**, pois ocorre da mesma maneira a reação entre um composto 1,3-dieletrofilico com o 1,2-dinucleofílico via ciclocondensação do tipo [3+2].

Os compostos da série **5** são obtidos na forma de diidropirazóis, no entanto, a literatura descreve que a tentativa de obtenção do 5-trifluormetil-1-1*H*-pirazol-1- carbotioamida pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxamida, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida através da reação de desidratação pelo uso de ácido sulfúrico concentrado.²⁹

3.5 SÍNTESE DOS TIAZOL-2-IL-4,5-DI-IDRO-1*H*-PIRAZOL-5-OL 6A-G E 1*H*-PIRAZOL-1-IL-TIAZÓIS 7A-G

Continuando o estudo da diversificação molecular a partir da série de 1,1,1trifluor-4-metóxi-alqu-3-en-2-onas foram feitas as reações de ciclocondensação com tiosemicarbazida para obtenção da série de 3-alquil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5** que por sua vez são precursores das séries de 3alquil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6** e 2-(3alquil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7**, de modo geral são bi-heterociclos pirazoliltiazóis e tiazolilpirazolinóis.

A literatura descreve como metodologia mais comum para a síntese de compostos bi-heterociclos pirazoliltiazóis a reação entre 2-hidrazinotiazóis com β dicetonas, essa reação, entretanto, pode levar à formação de regioisômeros pirazoliltiazóis.¹⁶ Há relatos contraditórios sobre a estrutura dos produtos obtidos nestas reações. Por exemplo, foi reportado que a reação entre 4-aril-2hidrazinotiazóis e β-dicetonas levando à formação de tiazoltriazepinas em vez de pirazoliltiazóis isoméricos.¹⁶ Entretanto, a rota de síntese a partir de 4-alcóxi-1,1,1triflúor-alqu-3-en-2-onas ou 1-aril-4,4,4-triflúor-1,3-butanodionas tem se mostrado uma alternativa sinteticamente interessante, pois, a partir desses substratos fluorados citatos e tiosemicarbazida é possível obter regiosseletivamente 5-hidroxi-5trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol, ciclocondensação [CCC + NN], e estes por sua regiosseletivamente 1,2-dieletrófilos, vez reagem com geralmente,

α-halocarbonílicos, como por exemplo, α-bromoacetofenona formando o ciclo tiazol, ciclocondensações [CC + NCS]. 16,18,43,47,58

Neste trabalho, a síntese dos compostos com sistema pirazol-tiazol foi realizada a partir da ciclocondensação entre a série de 3-alquil5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas **5** e a α -bromoacetofenona, chamada metodologia de Hantzch.⁴³

Ao investigar as reações de síntese de sistemas pirazol-tiazol a partir do bloco NCS, as 3-alquil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas **5**, série obtida neste trabalho, a expectativa era da obtenção seletiva de compostos 3-alquil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol e 2-(3-alquil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol, as duas séries diferindo quanto ao estado do ciclo pirazol. Uma forma tipo 2-pirazolina, não aromático, e outro na forma aromática, respectivamente.

A literatura já apresenta trabalhos com o estudo dessa metodologia sintética, utilizando a tiosemicarbazida e precursores 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-alqu-3-en-2-onas sendo obtidos principalmente produtos 3-aril-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas e em seguida esses sendo usados na obtenção de 3-aril-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol, a partir da ciclocondensações [CC + NCS] com α -acetofenonas. Esses estudos tem demonstrado que a desidratação /aromatização do ciclo pirazol de 3-aril-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol de 3-aril-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas e 3-aril-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas e 3-aril-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol não é um processo fácil. Os resultados mostram que tais reações procedem em condições reacionais drásticas.

Os dois trabalhos reportados na literatura utilizam para desidratação/aromatização do ciclo pirazol meios reacionais fortemente ácidos. ^{9,29,54,59} O primeiro relato mostra a adição de ácido sulfúrico concentrado em meio reacional utilizando diclorometano (p.e. 40 °C) sob refluxo por 4h e a alternativa apresenta a adição de cloreto de tionila (toxicidade aguda categoria 4, e corrosão cutânea categoria 1A) em piridina e benzeno (p.e. 80 °C) a 0 °C, com posterior elevação a temperatura de refluxo do benzeno, durante 1h.

Nesse trabalho, após a obtenção da série de 3-aril-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas **5a-g** foi realizada a ciclocondensação [CC + NCS] destes com α -bromoacetofenona em etanol (p.e. 79 °C) a 30 °C por períodos de 8 a 24 horas, para produzir e isolar a série seguinte de produtos, os 3-alquil-1-(4feniltiazol-2-il)- 5-hidróxi-5-trifluormetil- -4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6**, esses produtos são de interesse devido a possibilidade de desprotonação da hidroxila na posição 5 do ciclo pirazol, produzindo uma "cabeça" polar aniônica nesses modelos moleculares, favorecendo as suas propriedades anfifílicas.

Durante a otimização desse processo de ciclocondensação [CC + NCS], foi observado que sob condições reacionais um pouco mais drásticas, como utilização de temperaturas maiores do que 30 °C, como 50 °C, ocorria tanto a formação do ciclo tiazol quanto a eliminação de água do ciclo 4,5-di-idro-1*H*-pirazol e consequente aromatização. Assim, ficou determinado que a ciclocondensação [CC + NCS] entre a série 3-alquil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazóis **5a-g** e a α -bromoacetofenona em etanol sob refluxo leva seletivamente aos respectivos 2-(3-alquil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7a-g** (Esquema 44).





Conforme os objetivos desse trabalho em obter sistemas heterocíclicos com longas cadeias lipofílicas, a ciclocondensação [CC + NCS] entre a série de compostos **5a-g** e α -bromoacetofenona em etanol oferece a possibilidade de

diversificação molecular variando-se apenas a temperatura em que acontece a reação e os tempos reacionais.

As condições reacionais para a síntese dos compostos **6a-g** e **7a-g**, derivados de reações de ciclocondensação [CC + NCS] entre a série 3-alquil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas **5a-g** e α -bromoacetofenona em etanol foram determinadas inicialmente para o precursor **5d**. Foi testada condição com temperatura de 79 °C por um tempo reacional de 16 h, obtendo-se o produto 2-(3-nonil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7d**, com o ciclo pirazol aromatizado, portanto, no mesmo processo acontece a formação do tiazol e a eliminação de água.

A Tabela 17 mostra as condições reacionais utilizadas e a otimização das mesmas para a síntese dos compostos **6** e **7**.

5d +
$$\alpha$$
-bromoacetofenona \longrightarrow 6d ou 7d
(1:1)

Número	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)	Produto
1	79	16	79	7d
2	79	8	_a	_a
3	30	16	86	6d
4	30	8	84	6d

Tabela 17 – Condições reacionais para a obtenção do composto 6d e 7d

^aMistura do aromático e di-idro **7d/6d**.

Posteriormente, foram feitos alguns testes, na tentativa de diminuir o tempo reacional, mantendo-se a temperatura de refluxo, entretanto, períodos menores do que 16 h de reação levaram a obtenção de misturas dos produtos **7d/6d**.

Para obtenção somente do composto na forma 3-alquil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5hidróxi-5-trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol **6d** foi necessário utilizar condições reacionais mais brandas, optou-se então pela diminuição da temperatura para 30°C, mantendo o tempo reacional de 16 h e o etanol como solvente. E assim foi obtido somente o produto **6d** com rendimento de 86%. Tentativas de diminuir o tempo reacional para a síntese da série de produtos **6** foram realizadas como mostra a Tabela 17. Sendo assim, optou-se pela utilização da proporção molar 1:1 (**5d**: α bromoacetofenona), etanol como solvente a uma temperatura de 79 °C por um tempo de 16 h para formação dos compostos **7d**, e a proporção molar 1:1 (**5d**: α bromoacetofenona), etanol como solvente a uma temperatura de 30 °C por um tempo de 8 h para formação dos compostos **6d**.

Posterior a definição das metodologias, as mesmas foram estendidas para os demais compostos das séries, utilizando os outros 4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamidas (**5a**, **5b**, **5c**, **5e**, **5f**, **5g**) com α -bromoacetofenona para obtenção das séries completas dos compostos **6a-g** e **7a-g**.

Novos testes foram feitos para obtenção do composto **7**f, pois essa metodologia não apresentou resultados satisfatórios, ocorrendo a formação de de misturas dos produtos **7**f/6f quando a reação foi conduzida por 16 h a temperatura de refluxo do etanol. Esse resultado se deve provavelmente ao fato do maior tamanho da cadeia alquila do 5-hidróxi-3-tridecil-5(trifluormetil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5**f. Provavelmente, em etanol pode ocorrer a formação de agregados moleculares que dificultam a completa reação de formação do produto aromático **7**f. Optou-se então pelo aumento do tempo reacional para 24 h, ao fim do qual foi observada a formação do produto aromático com 89% de rendimento. Em seguida testou-se manter o tempo reacional de 24 h e diminuir a temperatura para 30 °C, no intuito de obter o composto di-idro-pirazol **6**e, ocorrendo a formação do produto diidro com 87% de rendimento.

Na Tabela 18 as condições reacionais e a otimização para os compostos 6f e 7f.

5d +
$$\alpha$$
-bromoacetofenona \longrightarrow 6f ou 7f (1:1)

Número	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)	Produto
1	79	16	_a	_a
2	79	24	89	7f
3	30	24	87	6f

Tabela 18 – Condições reacionais para a obtenção do composto 6f e 7f

^aMistura do aromático e di-idro **7f/6f**.

Os compostos da série 6 e 7 são inéditos e todos foram obtidos na forma de óleo de coloração amarelo escuro. Nas Tabelas 19 e 20 constam as propriedades físicas para a série de compostos 6 e 7.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Estado Físico	Rendimento (%) ^a
6 ^a	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ OS 397,14	Óleo amarelo escuro	80
6b	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N ₃ OS 411,16	Óleo amarelo escuro	82
6c	C ₂₁ H ₂₆ F ₃ N ₃ OS 425,17	Óleo amarelo escuro	85
6d	C ₂₂ H ₂₈ F ₃ N ₃ OS 439,19	Óleo amarelo escuro	84
6e	C ₂₄ H ₃₂ F ₃ N ₃ OS 467,22	Óleo amarelo escuro	78
6f	C ₂₆ H ₃₆ F ₃ N ₅ OS 495,25	Óleo amarelo escuro	87
6g	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ OS 417,11	Óleo amarelo escuro	71

Tabela 19 – Propriedades físicas	dos com	postos 6a-g
----------------------------------	---------	-------------

^aRendimentos dos compostos isolados.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Estado Físico	Rendimento (%) ^a
7 ^a	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ S 379,13	Óleo amarelo escuro	82
7b	C ₂₀ H ₂₂ F ₃ N ₃ S 393,15	Óleo amarelo escuro	72
7c	C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ S 393,15	Óleo amarelo escuro	78
7d	C ₂₂ H ₂₆ F ₃ N ₃ S 421,52	Óleo amarelo escuro	79
7e	C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₃ S 449,21	Óleo amarelo escuro	73
7f	C ₂₆ H ₃₄ F ₃ N ₅ S 477,24	Óleo amarelo escuro	89
7g	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ S 399,10	Óleo amarelo escuro	68

^aRendimentos dos compostos isolados.

3.5.1 Identificação estrutural dos compostos 6a-g

A identificação dos compostos 6 foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}.

A atribuição de sinais foi definida para o composto **6e** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **6e** (Figura 13) apresenta um multipleto em δ 7,77-7,27 ppm atribuído ao anel aromático ligado ao tiazol. O sinal referente ao simpleto δ 6,91 ppm do hidrogênio do tiazol. Os sinais referentes aos hidrogênios diasterotópicos apareceram na forma característica de dois dupletos, na região de δ 3,36-3,17 ppm, com a constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais de 18,7Hz e 18,8Hz respectivamente. Observou-se em uma região de alta blindagem o sinal referente aos hidrogênios dos metilenos com δ 2,38-1,27 ppm aparecendo na forma de um tripleto com uma J = 7,7 Hz e um quinteto com J = 7,6 Hz, e um multipleto. E, finalmente, o sinal referente aos hidrogênios da metila com δ 0,89 ppm com J = 7,0 Hz.





Figura 14 – Expansão do espectro de RMN ¹H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-5- (trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6e** em CDCl₃



No espectro de RMN de ¹³C para o composto **6e** (Figura 15) foi identificado o sinal referente ao C3 do anel pirazolínico δ 165,5 ppm e os sinais referentes aos carbonos C2 e C4 do anel tiazolínico com δ 157,7 ppm, δ 151,0 ppm respectivamente. O espectro apresenta ainda os sinais referentes ao substituinte fenila ligado ao C4 do anel tiazolínico com δ 134,2-127,7 ppm, ainda nesta mesma região observa-se o sinal referente ao C5 do anel tiazolínico δ 104,7 ppm. O grupamento CF₃ do pirazol apresenta-se como quarteto com δ 123,4 ppm e $J_{C-F}=286,4$ o sinal referente ao C5 do anel pirazolínico também apresenta-se como quarteto com δ 92,0 ppm e $J_{C-F}=34,0$ Hz. A análise do espectro de carbono apresenta ainda o sinal referente ao C4 do anel pirazolínico δ 46,5 ppm e, finalmente os sinais referentes os metilenos com δ 31,9-22,7 ppm e, ainda o sinal da metila com δ 14,1 ppm.

Figura 15 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-5-(trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6e** em CDCl₃.



A Tabela 21 consta os dados de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos demais compostos da série **6a-g.** Os espectros de RMN foram registrados em $CDCI_3$, utilizando TMS como referência interna.

		(continua)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
$ \begin{array}{c} 4 & 3 \\ HO \\ F_3C & 5 & N_1 \\ 3 & N \\ 4 & 5 \\ 6^a \end{array} $	Pirazol: 3,36 (d, 1H, <i>J</i> =18,7 , H4a); 3,17 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8 , H4b); 2,38 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8 , CH ₂); 1,60 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂), 1,39-1,26 (m, 6H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 , CH ₃). Tiazol: 7,76-7,27 (m, 5H, Ph); 6,91 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,4 (C3); 123,4 (q, J = 286,6 ,CF ₃); 92,2 (q, J = 33,8,C5); 46,5 (C4); 31,3-22,4(CH ₂); 13,9 (CH ₃). Tiazol: 157,4 (C2); 150,7 (C4); 134,0-127,4(Ph); 104,6(C5).
$HO = \frac{4 \cdot 3 \cdot C_7 H_{15}}{F_3 \cdot C_5 \cdot N_1}$	Pirazol: 3,35 (d, 1H, <i>J</i> =18,7 , H4a); 3,16 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8 , H4b); 2,38 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8 , CH ₂); 1,59 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,5, CH ₂), 1,36-1,28 (m, 8H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1 , CH ₃). Tiazol: 7,76-7,26 (m, 5H, Ph); 6,91 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,4 (C3); 123,0 (q, J=286,2, CF ₃); 92,2 (q, $J=33,9$, C5); 46,6 (C4); 31,7-22,5(CH ₂); 13,9 (CH ₃). Tiazol: 157,3 (C2); 151,0 (C4); 134,2-127,7(Ph); 104,6 (C5).
$\begin{array}{c} 4 & 3 \\ HO \\ F_3C & 5 \\ N_2 \\ 3 \\ N \\ S1 \\ 4 \\ 5 \\ 6c \end{array}$	Pirazol: 3,35 (d, 1H, J=18,7 , H4a); 3,16 (d, 1H, J= 18,8 , H4b); 2,39 (t, 2H, J= 7,8 , CH ₂); 1,60 (qui, 2H, J= 7,5, CH ₂), 1,39-1,29 (m, 10H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, J= 7,1 , CH ₃). Tiazol: 7,76-7,22 (m, 5H, Ph); 6,90 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,4 (C3); 123,4 (q, J=286,3, CF ₃); 92,0 (q, $J=33,9,C5); 46,4 (C4); 31,6-22,5(CH2);14,0 (CH3).Tiazol: 157,4 (C2); 150,8 (C4);134,0-127,6(Ph); 104,7 (C5).$
$ \begin{array}{c} 4 & 3 \\ HO \\ F_3C & 5 \\ 2 \\ 3'N \\ 4' & 5' \\ 6d \end{array} $	Pirazol: 3,34 (d, 1H, <i>J</i> =18,7 , H4a); 3,16 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8 , H4b); 2,36 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6 , CH ₂); 1,59 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,4, CH ₂), 1,31-1,27 (m, 12H, CH ₂); 0,86 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 , CH ₃). Tiazol: 7,75-7,25 (m, 5H, Ph); 6,90 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,6 (C3); 123,4 (q, $J=286,5$, CF_3); 92,1 (q, $J=33,8$, C5); 46,5 (C4); 32,8-22,6(CH ₂); 14,1 (CH ₃). Tiazol: 157,4 (C2); 150,7(C4); 134,0-127,7(Ph); 104,6 (C5).
$\begin{array}{c} 4 & 3 \\ HO \\ F_3C & 5 & N_1^2 \\ 3 & N \\ 4 & 5 \\ 6e \end{array}$	Pirazol: 3,36 (d, 1H, <i>J</i> = 18,7 , H4a); 3,17 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8 , H4b); 2,38 (t, 2H, <i>J</i> = 7,7 , CH ₂); 1,60 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂), 1,37-1,27 (m, 16H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0 , CH ₃). Tiazol: 7,76-7,26 (m, 5H, Ph); 6,91 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,5 (C3); 123,4 (q, $J=286,4, CF_3$); 92,0 (q, $J=34,0$, C5); 46,5 (C4); 31,9-22,7(CH ₂); 14,1 (CH ₃). Tiazol: 157,7 (C2); 151,0 (C4); 134,2-127,7(Ph); 104,7 (C5).

Tabela 21 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **6a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em $CDCI_3$ (**6a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

		(conclusão)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
$\begin{array}{c} 4 & 3 \\ H0 \\ F_{3}C & 5 \\ N \\ 3 \\ N \\ 4 \\ 5 \\ 6f \end{array}$	Pirazol: 3,36 (d, 1H, <i>J</i> =18,7, H4a); 3,17 (d, 1H, <i>J</i> = 18,6, H4b); 2,39 (t, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂); 1,60 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,1, CH ₂), 1,25 (s, 20H, CH ₂); 0,85 (t, 3H, <i>J</i> = 6,9, CH ₃). Tiazol: 7,76-7,24 (m, 5H, Ph); 6,92 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,8 (C3); 123,4 (q, <i>J</i> =286,1, CF ₃); 92,1 (q, <i>J</i> =33,6, C5); 46,5 (C4); 31,9- 23,0(CH ₂); 14,5 (CH ₃). Tiazol: 157,8 (C2); 151,0 (C4); 134,2-127,7(Ph); 104,7 (C5).
HO + HO + N2 + N	Pirazol: 3,27 (d, 1H, <i>J</i> =18,7 , H4a); 3,10 (d, 1H, <i>J</i> = 18,8, H4b); 2,95-2,61 (m, 4H, CH ₂). Tiazol: 7,75-7,19 (m, 10H, Ph); 6,90 (s,1H, H5).	Pirazol: 165,3 (C3); 140,2- 126,4(Ph);123,3 (q, <i>J</i> = 286,1 ,CF ₃); 92,1 (q, <i>J</i> = 33,6,C5); 46,8 (C4); 32,3-31,4(CH ₂). Tiazol: 156,5 (C2); 150,8 (C4); 140,2-126,4(Ph); 104,8 (C5).

Tabela 21 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **6a-g**

^aEspectros de RMN ¹H a 400,13 MHz e ¹³C {H} a 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**6a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

Para a série de compostos tiazol-2-il-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol também optou-se pela análise por espectrometria de massas LC/MS, na qual foi possível observar os picos referentes à massa exata de todos os compostos analizados.

A Figura 16 mostra o espectro de massas para o composto **x**. Os demais espectros para os compostos da série **6a-g** podem ser visualizados no Anexo B.



Figura 16 – Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-heptil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-5-ol 6b

3.5.2 Identificação estrutural dos compostos 7a-g

A identificação dos compostos **7** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A atribuição de sinais foi definida para o composto **7e** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **7e** (Figura 17) apresenta um multipleto com δ 7,91-7,30 ppm referente ao substituinte fenila na posição 4 do anel tiazolínico. Foi observado também um simpleto referente ao hidrogênio vinílico H5 do anel tiazolínico com δ 7,24 ppm.

Em δ 6,66 ppm encontra-se o sinal referente ao H4 do anel pirazolínico. O sinal referente aos hidrogênios das metilenas com δ 2,66-1,26 ppm aparecendo na forma de um tripleto com uma J = 7,9 Hz e um quinteto com J = 7,5 Hz e um multipleto. Apresenta também sinal referente aos hidrogênios da metila com δ 0,88 ppm com J = 7,0 Hz .





No espectro de RMN de ¹³C para o composto **7e** (Figura 18) foi identificado o sinal referente ao C2[°] do anel tiazolínico δ 159,1 ppm e o sinais referentes ao C4[°] do anel tiazolínico com δ 155,4 ppm e ao C3 do anel pirazolínico com δ 152,8 ppm. O espectro apresenta ainda o sinal referente ao substituinte fenila ligado ao C4[°] do anel tiazolínico com δ 133,9-126,0 ppm, ainda nesta mesma região observa-se o sinal referente ao C5 do anel pirazolínico na forma de um quarteto δ 132,3 ppm e J_{C-F} = 41,7 Hz. O grupamento CF₃ do pirazol apresenta-se como quarteto com δ 123,4 ppm e J_{C-F} =269,1 Hz. O sinal referente ao C4 do anel pirazolínico também apresenta-se como quarteto com δ 110,9 ppm e J_{C-F} = 3 Hz. A análise do espectro de carbono apresenta ainda o sinal referente ao C5[°] do anel tiazolínico δ 109,9 ppm e, finalmente, os sinais das metilenas com δ 31,9-22,6 ppm e, ainda o sinal referente metila com δ 14,1 ppm.





A Tabela 22 consta os dados de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos demais compostos da série **7a-g.** Os espectros de RMN foram registrados em CDCI₃, utilizando TMS como referência interna.

		(continua)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
$F_{3}C_{5}C_{6}H_{13}$ $F_{3}C_{5}C_{1}C_{1}C_{2}$ $S_{1}C_{1}C_{1}C_{2}C_{1}C_{1}C_{2}C_{1}C_{2}C_{1}C_{1}C_{2}C_{1}C_{1}C_{1}C_{1}C_{1}C_{1}C_{1}C_{1$	Pirazol: 6,67 (s, 1H, H4); 2,67 (t, 2H, <i>J</i> = 7,8 , CH ₂); 1,68 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,7, CH ₂), 1,38-1,28 (m, 6H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1 , CH ₃). Tiazol: 7,91-7,29 (m, 5H, Ph); 7,26 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,6 (C3); 133,9- 126,0(Ph); 132,3 (q, <i>J</i> = 41,8, C5); 119,5 (q, <i>J</i> = 269,1, CF ₃); 110,9(q, <i>J</i> = 3,0, C4); 31,5- 22,5(CH ₂), 14,0(CH ₃). Tiazol: 159,0 (C2); 155,5 (C4); 133,9-126,0 (Ph); 109,9(C5).
$F_{3}C^{5}N_{1}^{N_{2}}$	Pirazol: 6,67 (s, 1H, H4); 2,66 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, CH ₂); 1,68 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂), 1,39-1,27 (m, 8H, CH ₂); 0,89 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1, CH ₃). Tiazol: 7,91-7,29 (m, 5H, Ph); 7,25 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,6 (C3); 133,9- 126,0(Ph); 132,3 (q, <i>J</i> = 41,5, C5); 119,5 (q, <i>J</i> = 269,1, CF ₃); 110,9 (q, <i>J</i> = 3,0, C4); 31,7-22,6 (CH ₂), 14,0(CH ₃). Tiazol: 158,9 (C2); 155,5 (C4); 133,9-126,0 (Ph); 109,9 (C5).
$F_{3}C_{5}N_{17}$ $F_{3}C_{5}N_{12}$ $F_{3}N_{17}$ $F_{1}C_{1}$ $F_{1}C_{1}$ $F_{1}C_{1}$ $F_{1}C_{1}$ $F_{1}C_{1}$	Pirazol: 6,72 (s, 1H, H4); 2,71 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, CH ₂); 1,71 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂), 1,35-1,230 (m, 10H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, <i>J</i> = 7,1, CH ₃). Tiazol: 7,96-7,27 (m, 5H, Ph); 7,27 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,7 (C3); 133,9 (q, J = 41,5, C5); 119,6 (q, J = 269,1, CF ₃); 110,9 (q, J = 3,0, C4); 31,8-22,6 (CH ₂), 14,0(CH ₃). Tiazol: 159,0 (C2); 155,4 (C4); 134,0-126,1 (Ph); 110,0 (C5).
$F_{3}C \xrightarrow{5}_{5}N_{1}^{N_{2}}$ $F_{3}C \xrightarrow{5}_{5}N_{1}^{N_{2}}$ $3^{N} \xrightarrow{5}^{2}$ $7d$	Pirazol: 6,67 (s, 1H, H4); 2,67 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, CH ₂); 1,68 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂), 1,37-1,27 (m, 12H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃). Tiazol: 7,91-7,29 (m, 5H, Ph); 7,26 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,6 (C3); 133,9- 126,0(Ph); 132,3 (q, <i>J</i> = 41,6, C5); 119,5 (q, <i>J</i> = 269,0, CF ₃); 110,9 (q, <i>J</i> = 3,0, C4); 31,9- 22,7(CH ₂), 14,0(CH ₃). Tiazol: 158,9 (C2); 155,4 (C4); 133,9-126,0 (Ph); 109,9 (C5).
$F_{3}C \xrightarrow{5}_{N}N_{2}$ $F_{3}C \xrightarrow{2}_{1}N_{2}$	Pirazol: 6,66 (s, 1H, H4); 2,66 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, CH ₂); 1,68 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,5, CH ₂), 1,33-1,26 (m, 16H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃). Tiazol: 7,91-7,30 (m, 5H, Ph); 7,24 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,8 (C3); 133,9- 126,0(Ph); 132,3 (q, <i>J</i> = 41,7, C5); 119,5 (q, <i>J</i> = 269,1, CF ₃); 110,9 (q, <i>J</i> = 3,0, C4); 31,9-22,6 (CH ₂), 14,1 (CH ₃). Tiazol: 159,1 (C2); 155,4 (C4); 133,9-126,0 (Ph); 109,9(C5).

Tabela 22 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **7a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**7a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

		(conclusão)
Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
$F_{3}C = 5 N_{1}^{4} S^{1}$ $F_{3}C = 5 N_{1}^{1}$	Pirazol: 6,67 (s, 1H, H4); 2,67 (t, 2H, <i>J</i> = 7,9, CH ₂); 1,68 (qui, 2H, <i>J</i> = 7,6, CH ₂), 1,39-1,26 (m, 20H, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7,0, CH ₃). Tiazol: 7,91-7,24 (m, 5H, Ph); 7,26 (s,1H, H5).	Pirazol: 152,6 (C3); 132,3 (q, J= 41,7, C5); 119,6 (q, J = 268,9, CF ₃); 110,9 (q, J = 3,0,C4); 31,9-22,7(CH ₂), 14,0(CH ₃). Tiazol: 158,9 (C2); 155,4 (C4); 133,9-126,0 (Ph); 109,9 (C5).
$F_{3}C \xrightarrow{5}_{N_{1}}^{N_{2}}$ $F_{3}C \xrightarrow{5}_{N_{1}}^{N_{2}}$ $3^{2} \xrightarrow{5}$ $4^{3} \xrightarrow{5}$ $7g$	Pirazol: 7,99-7,26 (m, 5H, Ph); 6,66 (s, 1H, H4). Tiazol: 7,99-7,30 (m, 5H, Ph); 7,26 (s, 1H, H5) 3,07(m, 4H, CH ₂).	Pirazol: 152,8 (C3); 132,4(q, J = 41,6, C5); 119,5 (q, J = 269,2, CF ₃); 111,2 (q, J = 3,0,C4); 34,9-29,7(CH ₂), Tiazol: 158,9 (C2); 154,4 (C4); 134,0-126,1 (Ph); 110,1 (C5).

Tabela 22 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos compostos **7a-g**

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**7a-g**) como solvente e TMS como referência interna.

3.5.3 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 6 e 7

A ciclocondensação de α -halocarbonila com tioamidas foi descoberta por Hantzsch e por esse motivo é conhecida como *Síntese de Hantzch`s.* O mecanismo de cetonas α -halogenadas com tioamida é demonstrado por Uchikawa e col.⁶⁰. A ciclização¹⁶ das pirazol tiocarboxamidas com α -bromoacetofenona envolve três etapas. Há deslocamento nucleofílico inicial de brometo pelo ataque de enxofre com a perda de HBr. Na segunda etapa ocorre o ataque do nitrogênio no carbono carbonilíco formando os compostos **6**. No último passo, ocorre a desidratação para dar os pirazoliltiazóis correspondentes **7**.

O ácido (HBr) formado durante a primeira etapa de reação atua como um catalisador para a desidratação de 4,5-di-idropirazol *in situ* para dar os correspondentes pirazoliltiazóis **7.**

O mecanismo da ciclocondensação dos carbotioamidapirazóis com composto α-bromado é mostrado nos Esquema 45 e 46.



Esquema 45.



Esquema 46.

3.6 OBTENÇÃO DOS PRECURSORES 10A-C

Recentemente, estudos bioquímicos e farmacológicos vêm caracterizando as amidas graxas como uma nova família de lipídios biologicamente ativos.⁶¹ Devido a isso passou-se a utilização de ácidos graxos na obtenção de amidas graxas.

Neste trabalho, os ácidos graxos palmítico, oleico e esteárico foram utilizados como material de partida para a obtenção das *N*-acil hidrazidas graxas **10a-c**, através da reação de esterificação do ácido graxo, seguido pela reação de aminólise conforme procedimentos já estabelecidos em nossos laboratórios (Esquema 47).³⁵

OCH₃ 69-80% R OH 85-94% NHNH; 8a-c 10a-c i: H₂SO₄/Metanol, Refluxo, 4 h ii: NH2NH2.2HCl, NaOCH3, Metanol, Refluxo, 24 h iii: NH₂NH₂.HCI, NaOH, Metanol, Refluxo, 48 h

Esquema 47.

3.7 SÍNTESE DAS PIRAZOLINAS N-ACIL TRIFLUORMETILADAS 11-13

Na tentativa de sintetizar uma série de novas pirazolinas *N*-acil trifluormetiladas derivadas de *N*-acil hidrazidas graxas foram testadas reações de ciclocondensação entre hidrazidas graxas e 4-alcóxi-1,1,1-trialometil-3-alquen-2-onas **3f** e **3g**, conforme rota sintética apresentada no Esquema 48.



Esquema 48.

As reações das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3f** e **3g** com hidrazidas de cadeias graxas foram realizadas com etanol como solvente sob refluxo. Segundo dados da literatura³⁵ essa síntese foi preparada com metanol e utilização de um catalizador de Lewis, com isso foram feitos testes no qual optou-se primeiramente pelo uso de um solvente orgânico verde, o etanol.⁵⁵

As condições reacionais para a síntese dos compostos **11-13**, foram determinadas inicialmente para a reação do composto **3f** com hidrazida derivada do ácido graxo palmítico para obtenção do composto **11f**. Posteriormente, dfoi definida

a melhor condição de reação e a metodologia foi estendida para a β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3g**.

A Tabela 23 mostra as condições reacionais utilizadas e otimização das mesmas para a síntese dos compostos **11-13**.

N°	Solvente	Catalisador	Proporção	T(°C)	T(h)	R (%)
			3f:Hidrazida palmítica			
1	EtOH	BF ₃ .EtO ₂	1:1,1	79	24	53
2	EtOH	BF ₃ .EtO ₂	1:1	79	24	55
3	EtOH	_	1:1	79	24	55
4	EtOH	-	1:1	79	8	_ a

Tabela 23 – Condições reacionais para a obtenção do composto 11f

-^aMaterial de partida

Os primeiros testes para promoverem a obtenção do composto **11f** foram realizados utilizando uma proporção molar de 1:1,1 (**3f**, hidrazida palmítica) e o catalisador de Lewis trifluorboroeterato (4 gotas), utilizando etanol como solvente por um tempo reacional de 24 h sob refluxo, levando a formação do produto desejado com rendimento de 53%.

Posteriormente, algumas variações nas condições de reação foram realizadas com intuito de diminuir a proporção molar 1:1 (**3f**, hidrazida palmítica), mantendo-se o tempo reacional, o catalisador e a temperatura, obtendo-se o produto desejado com 55%.

Testou-se então, manter a proporção molar 1:1 (**3f**, hidrazida palmítica), o tempo reacional e a temperatura sem a utilização de catalisador, obtendo-se o produto desejado com 50%. Testou-se também manter a proporção molar 1:1 (**3f**, hidrazida palmítica) e a temperatura, diminuindo o tempo reacional para 8 h, no entanto, observou-se somente a presença de material de partida.

Como os rendimentos foram iguais na entrada 2 e 3, optou-se pela reação sem catalisador, pois não influenciou na formação do produto.

Os compostos sintetizados nesta série são todos inéditos, sendo obtidos na forma de sólidos com coloração branca e tiveram seus ponto de fusão determinados.

A série de compostos **11-13** foi obtida com rendimentos moderados que variam de 50-68% como pode ser observado na Tabela 23.

Na Tabela 24 constam as propriedades físicas para a série de compostos **11-13**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Estado Físico	p.f (°C)	Rendimento (%) ^a
11f	C ₃₃ H ₆₁ F ₃ N ₂ O ₂ 574,47	Sólido branco	43,1-43,4	55
12f	$\begin{array}{c} C_{35}H_{65}F_{3}N_{2}O_{2}\\ 602,50\end{array}$	Sólido branco	50,1-50,4	55
13f	$\begin{array}{c} C_{35}H_{63}F_{3}N_{2}O_{2}\\ 600,48\end{array}$	Sólido branco	77,5-77,9	50
11g	C ₂₈ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₂ 496,33	Sólido branco	44,2-44,5	52
12g	$\begin{array}{c} C_{30}H_{47}F_{3}N_{2}O_{2}\\ 524,36\end{array}$	Sólido branco	50,3-50,5	68
13g	$\begin{array}{c} C_{30}H_{45}F_{3}N_{2}O_{2}\\ 522,34\end{array}$	Sólido branco	77,7-78,0	63

Tabela 24 – Propriedades físicas dos compostos 11-13

^aRendimentos dos compostos isolados.

3.7.1 Identificação estrutural dos compostos 11-13

A identificação dos compostos **11-13** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A atribuição de sinais foi definida para o composto **12f** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **12f** (Figura 19) apresenta um simpleto referente ao hidrogênio do OH, com δ 6,36 ppm. Os dupletos referentes aos hidrogênios diasterotópicos H4 apresentaram-se em região característica δ 3,21 ppm e 3,08 ppm, com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais de 18,7 Hz e 18,3 Hz respectivamente. Em campo alto foi possível observar o sinal referente aos hidrogênios dos metilenos com δ 12,37-1,29 ppm, aparecendo na forma de um

multipleto, um tripleto com uma J = 7,4 Hz, mais dois multipletos. Na região de δ 0,91 ppm um tripleto referente aos hidrogênios da metila com J = 7,0 Hz, os quais constituem a cadeia alquílica, substituinte na posição 3 do anel pirazolínico e a cadeia alquílica derivada da hidrazida graxa.

Figura 19 – Espectro de RMN ¹H do composto1-(5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12f** em $CDCI_3$





Figura 20 – Expansão do espectro de RMN ¹H do composto1-(5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12f** em CDCl₃

No espectro de RMN de ¹³C {¹H} do composto **12f** (Figura 21) observou-se em uma região de alta blindagem o carbono referente à metila com δ 24,4 ppm. Observou-se ainda na mesma região sinais referentes aos metilenos da longa cadeia alquílica substituinte da posição 3 do anel pirazolínico e a cadeia alquílica derivada da hidrazida graxa, com δ 26,0-34,7 ppm. O sinal referente ao C4 com δ 45,4 ppm. Foram visualizados dois quartetos, um referente ao C5 da porção semiacetal, ligado ao grupo trifluormetila, com δ 91,3 ppm e J_{C-F} = 33,8 Hz e outro referente ao grupo CF₃, com δ 123,4 ppm e J_{C-F} = 287,1 Hz, valores típicos para estes compostos. Ainda foram observados o sinal do C3 da ligação imina em δ 158,0 ppm e o sinal referente ao carbono carbonílico com δ 175,8 ppm.





Figura 22 – Expansão do espectro de RMN 13 C do composto1-(5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12f** em CDCl₃



A Tabela 25 consta os dados de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos demais compostos da série **11-13**. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna.

Tabela 25 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **11-13**

		(continua)
Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, nº H, J _{HH} (Hz), identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
$\begin{array}{c} 4 & 3 & C_{13}H_{27} \\ HO & & \\ F_{3}C & 5 & N & 2 \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ $	$\begin{array}{c} 6,41 \; (s, 1H, OH);\\ 3,21 \; (d, 1H, J = 18,9, H4a);\\ 3,10 \; (d, 1H, J = 19,0, H4b);\\ 2,73\text{-}2,61 \; (m, 2H, CH_2); \; 2,36\\ (t, 2H, J = 7,5, CH_2) 1,69\text{-}1,58 \; (m, 4H, CH_2);\\ 1,34\text{-}1,28 \; (m, 44H, CH_2)\\ 0,90 \; (t, 6H, J = 7,0, CH_3)\\ \end{array}$	175,9 (CO); 157,8 (C3); 123,4(q, $J = 287,1$, CF ₃); 91,2 (q, $J = 33,8$, C5); 45,3 (C4); 34,8-26,0 (CH ₂); 24,4 (CH ₃)
		(conclusad)
--	---	--
HO =	$\begin{array}{c} 6,36 \; (\text{s}, 1\text{H}, \text{OH});\\ 3,21 \; (\text{d}, 1\text{H}, J = 18,7, \text{H4a});\\ 3,07 \; (\text{d}, 1\text{H}, J = 18,3, \text{H4b}); \; 2,37(\text{t}, 2\text{H}, J = 7,4, \text{CH}_2); \; 2,76\text{-}2,59 \; (\text{m}, 2\text{H} , \text{CH}_2), \; 2,36 \\ (\text{t}, 2\text{H}, J = 7,0, \text{CH}_2) \; 1,70\text{-}1,63 \; (\text{m}, 4\text{H}, \text{CH}_2);\\ \; 1,29 \; (\text{m}, 48\text{H}, \text{CH}_2) \\ \; 0,91 \; (\text{t}, 6\text{H}, J = 7,0, \text{CH}_3 \end{array}$	175,8 (CO); 158,0 (C3); 123,4(q, $J = 287,1$, CF ₃); 91,3 (q, $J = 33,8$, C5); 45,4 (C4); 34,7-26,0 (CH ₂); 24,4 (CH ₃)
$HO = \begin{bmatrix} 4 & 3 & C_{13}H_{27} \\ HO & & \\ F_{3}C & 5 & N_{1} \\ O & & 7 & 7 \\ 13f \end{bmatrix}$	6,40 (s, 1H, OH); 5,33 (s, 2H, 2H-C=C) 3,18 (d, 1H, J = 18,9, H4a); 3,05 (d, 1H, J = 19,0, H4b); 2,69-2,58 (m, 2H, CH ₂); 2,33-2,25 (m, 4H, CH ₂); 2,01-2,00 (m, 2H, CH ₂); 1,67-1,58(m, 4H, CH ₂); 1,30-1,26 (m, 40H, CH ₂) 0,88 (t, 6H, J =7,0, CH ₃)	175,7 (CO); 157,6 (C3);129,9(CH), 129,6(CH); 123,4(q, $J = 287,1$, CF ₃); 91,3 (q, $J = 34,0$, C5); 45,4 (C4); 34,8-29,1 (CH ₂); 29,1 (CH ₃)
HO $F_{3}C$ 5 N_{1} $C_{15}H_{31}$ H_{31} H_{31	7,33-7,21 (m, 5H, Ph); 3,16 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9 , H4a); 3,04 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9 , H4b); 2,95 (t, 2H, <i>J</i> =7,7, CH ₂); 2,73-2,59 (m, 4H, CH ₂); 1,70-1,62 (m, 2H, CH ₂); 1,33-1,28 (m, 24H, CH ₂); 0,90 (t, 3H, <i>J</i> =7,0, CH ₃)	
HO $F_{3}C$ 5 N_{1} O $C_{17}H_{35}$	7,33-7,21 (m, 5H, Ph); 3,16 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9 , H4a); 3,03 (d, 1H, <i>J</i> = 18,9 , H4b); 2,96 (t, 2H, <i>J</i> =7,7, CH ₂); 2,73-2,62 (m, 4H, CH ₂); 1,71-1,64 (m, 2H, CH ₂); 1,29 (m, 28H, CH ₂); 0,91 (t, 3H, <i>J</i> =7,0, CH ₃)	175,8 (CO); 156,6 (C3); 140,0-126,5 (Ph); 123,3(q, $J = 287,2$, CF ₃); 91,4 (q, $J = 33,8$, C5); 45,7 (C4); 34,8-22,6 (CH ₂); 14,0 (CH ₃)
$12g$ HO $F_{3}C$ 5 N_{1} O 7 $13g$	7,34-7,21 (m, 5H, Ph); 5,37 (s, 2H, 2H-C=C); 3,16 (d, 1H, J = 18,9, H4a); 3,03 (d, 1H, J = 19,0, H4b); 2,96 (t, 2H, J =7,7, CH ₂); 2,71-2,61(m, 4H, CH ₂); 2,05-2,03(m, 2H, CH ₂); 1,68-1,65 (m, 2H, CH ₂); 1,34-1,29(m, 20H, CH ₂) 0,91 (t, 3H, J =7,0, CH ₃)	175,8 (CO); 156,6 (C3); 140,0-126,5 (Ph); 123,3(q, <i>J</i> = 287,1, CF ₃); 91,4 (q, <i>J</i> = 33,8, C5); 45,7 (C4); 34,8-29,0 (CH ₂); 27,2 (CH ₃)

Tabela 25 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **11-13** (conclusão)

^aEspectros de RMN ¹H á 400,13 MHz e ¹³C {H} á 100,61 MHz registrados em CDCl₃ (**11-13**) como solvente e TMS como referência interna.

3.7.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 11-13

Como observado em outros estudos utilizando hidrazidas para sintetizar pirazóis a partir de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-alqu-3-en-2-onas, a cadeia de derivados do ácido graxo ligado ao N1 do anel da pirazolina atua como um grupo protetor retirador de elétrons, evitando a eliminação de água e a aromatização subsequente do anel da pirazolina, produzindo um pirazol. Considerando que os precursores das 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-alqu-3-en-2-onas são moléculas compostas por um bloco CCC com dois centros eletrofílicos com reatividade distintas, e as hidrazinas são muito reativas a átomos de carbono sp². O primeiro passo é o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio não substituído da hidrazina ao C β . A perda do grupo metóxi leva a enaminona intermediária. Seguida do ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina para formar o núcleo da pirazolina.³⁵

O mecanismo da ciclocondensação dos 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-alqu-3-en-2onas com a hidrazida de cadeia graxa é mostrado no Esquema 49.



Esquema 49.

4 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A pesquisa por novos agentes antimicrobianos constitui uma das estratégias para evitar o insucesso nos tratamentos anti-infecciosos, causados pela emergência de microrganismos resistentes. Embora o uso inadequado desses fármacos seja um dos principais fatores para o surgimento de linhagens resistentes, sabe-se que a busca por fármacos inovadores que atuem em rotas bioquímicas ainda não exploradas representa um caminho importante para o sucesso da quimioterapia antibacteriana e antifúngica.⁶³

Muitos autores relatam atividade antimicrobiana de pirazóis e seus derivados contra uma ampla variedade de bactérias e fungos.

Alguns trabalhos demonstraram efeito antibacteriano expressivo de

1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida frente à linhagens multirresistentes de *S. Aureus* com efeitos análogos à fármacos como a Gentamicina e Tetraciclina.¹⁵ Os compostos pirazoliltiazóis mostraram uma boa atividade antifúngica, quando comparado com o Fluconazol, e demonstraram ser mais equipotentes contra a *Candida albicans*.¹⁸

A atividade antimicrobiana de uma substância pode ser descrita com base em parâmetros como CIM ou CBM/CFM. A concentração inibitória mínina (CIM) é considerada a menor concentração de antimicrobiano necessária para inibir o crescimento microbiano (bacteriostática/fungistática) em um dado meio de cultura líquido, de forma que, quanto menor o valor da CIM, maior a atividade.

A Concentração Bactericida Mínima (CBM) ou Concentração Fungicida Mínima (CFM), segundo Hammer⁶⁴, trata-se da menor concentração da substância que alcança uma redução maior que 99,9% do número de unidades formadoras de colônias (UFC).

Assim, em colaboração com o Laboratório de Pesquisa em Microbiologia do Centro Universitário Franciscano, alguns dos compostos sintetizados nesta tese foram submetidos à determinação da atividade antimicrobiana.

A determinação da atividade antimicrobiana ocorreu pelo método de microdiluição em caldo das séries 1,1,1-triflúor-4-metóxi-alqu-3-en-2-ona **3a-g**, 3-(alquil)5-hidróxi-5-trifluormetil)-4,5-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4a-g**, 3-(alquil)5-hidróxi-5-trifluormetil)-4,5-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida **5a-g**, 3-(alquil)-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-5-ol **6a-g** e 2-(3-(alquil)-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-

1-il)-4-feniltiazol **7a-g** que foram individualmente testadas contra *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15692, *Staphylococcus aureus* ATCC 00039, *Methicilin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (Isolado clínico), *Streptococcus* sp. (Isolado clínico), *Candida albicans* ATCC 14053 e tiveram seus valores de Concentração Inibitória Mínina (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) determinados.

O método de diluição em caldo foi utilizado para determinar a (CIM) de acordo com o *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012).⁶⁵ Foram preparadas soluções *stock* dos compostos em DMSO com concentração de 100 mg/mL para as séries **3**, **4**, **5** e **7** e para a série **6** a solução foi preparada na concentração de 10 mg/mL. A diluição dos compostos foi preparada a partir da solução *stock* em uma faixa de concentração que variou de 0,39 - 50,0 mg/mL, em 100 µL de caldo Mueller Hinton. Após a diluição, 10 µL da suspensão bacteriana foram adicionadas em todos os poços e então, a placa foi incubada por 24 horas a 37 °C. Após a incubação, foi usado 100 µl do cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio que indica o crescimento microbiano com uma coloração avermelhada. O ensaio foi realizado em triplicata. Para determinar a CBM, uma alíquota de 1 µL foi retirada dos poços e semeada em uma placa contendo ágar *Brain Heart Infusion* (BHI). A placa foi incubada por 24 horas a 37°C e após a incubação, as colônias foram observadas. A menor concentração que não demonstrou crescimento de colônias foi determinada como CBM.

O resultado deste experimento mostrou CIMs que variaram entre 0,15 – 6,25 mg/mL e CBMs na faixa de 0,78 – 6,25 mg/mL para bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e para os fungos testados, conforme mostrado respectivamente pelas Tabelas 26, 27, 28, 29, 30.

A análise dos resultados obtidos mostrou-nos que os compostos **3a-g** frente aos micro-organismos e concentrações testadas foram ativo à levedura *Candida albicans* na CIM= 0,39 mg/mL, conferindo atividade fungiostática nesta concentração.

Para a série **4a-g**, os compostos na concentração 0,78 mg/mL mostraram ação bacteriostática e fungiostática para todos os micro-organismos testados com exceção do composto **4e** que apresentou CIM de 1,56 mg/mL para *Candida albicans*. O potencial bactericida e fungicida foi visualizado para todos os compostos na concentração de 3,125 mg/mL contra todos os micro-organismos com exceção do

composto **4e** que mostrou uma ação fungicida na concentração de 6,25 mg/mL para *Candida albicans*.

Os resultados da série **5a-g** e **7a-g** demonstraram CIM entre 0,78 – 1,56 mg/mL e CBM entre 3,125 – 6,25 mg/mL.

Os melhores resultados foram para os compostos **6a-g** que apresentaram atividade contra *Streptococcus sp* na concentração de 0,15 mg/mL. As atividades exibidas pelos compostos **6a-g** contra *Streptococcus* sp mostraram que estes possuem melhor atividade para cepas Gram-positivas.

A busca por novas opções terapêuticas para o tratamento de infecções é um alvo frequente das pesquisas. Descobrir novas substâncias com potencial antimicrobiano pode ser a chave contra a multi resistência microbiana frente aos fármacos existentes. Por isso, resultados positivos sempre serão promissores na busca por novas terapias. Entretanto, mais estudos envolvendo toxicidade e citotoxicidade devem ser realizados a fim de verificar se há efeitos nocivos ao ser humano.

Comp.	CIM (mg/mL)			CBM/CFM (mg/mL)		
	C. albicans	MRSA	Streptococcus	C. albicans	MRSA	Streptococcus
3a	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3b	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3c	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3d	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3e	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3f	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
3g	0.39	0.39	< 0.39	1.56	1.56	0.78
Controle	<0.62*	<0.15 [#]	<0.15 [#]	<0.62*	<0.15 [#]	<0.15 [#]

Tabela 26 – Concentração inibitória mínima CIM e Concentração Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos **3a-g**

Fluconazol utilizado como controle;

[#]Ciprofloxacino utilizado como controle.

Comp.	CIM			CBM/CFM		
	(mg/mL)			(mg/mL)		
	C. albicans	S. aureus	E. coli	C. albicans	S. aureus	E. coli
4a	0.78	0.78	0.78	3.125	3.125	3.125
4b	0.78	0.78	0.78	3.125	3.125	3.125
4c	0.78	0.78	0.78	3.125	3.125	3.125
4e	1.56	0.78	0.78	6.25	3.125	3.125
4f	0.78	0.78	0.78	3.125	3.125	3.125
4g	0.78	0.78	0.78	3.125	3.125	3.125
Controle	<0.62*	<0.15 [#]	<0.62 [#]	<0.62*	<0.62#	<0.62#

Tabela Concentração inibitória mínima CIM Concentração 27 е Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 4a-g

^{*}Fluconazol utilizado como controle; [#]Ciprofloxacino utilizado como controle.

Tabela	28	—	Concentração	inibitória	mínima	CIM	е	Concentração
Bactericio	da/Fu	ngicio	da Mínima (CBM)	/(CFM) dos	composto	s 5a-g		

Comp.	CIM (mg/mL)			CBM/CFM (mg/mL)		
	C. albicans	S. aureus	E. coli	C. albicans	S. aureus	E. coli
5a	-	-	1.56	-	-	6.25
5b	-	0.78	-	-	3.125	-
5c	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
5d	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
5e	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
5f	1.56	-	1.56	6.25	-	6.25
5g	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
Controle	<0.62*	<0.15 [#]	<0.62#	<0.62*	<0.62#	<0.62#

^{*}Fluconazol utilizado como controle; [#]Ciprofloxacino utilizado como controle.

Comp.	CIM	CBM/CFM						
	(mg/mL)			(mg/mL)				
	C. albicans	Streptococcus sp.	E. coli	C. albicans	Streptococcus sp.	E. coli		
6a	-	0.15	2.5	-	0.31	5		
6b	-	0.15	-	-	0.62	-		
6c	1.25	0.15	5	3.125	0.3	>5		
6d	-	0.15	5	-	0.31	>5		
6e	-	-	-	-	-	-		
6f	1.25	0.15	-	3.125	0.3	-		
6g	1.25	0.15	-	3.125	0.3	>5		
Controle	<0.62*	<0.15 [#]	<0.62#	<0.62 [*]	<0.15 [#]	<0.62#		

Tabela 29 Concentração inibitória mínima CIM Concentração е Bactericida/Fungicida Mínima (CBM)/(CFM) dos compostos 6a-g

^{*}Fluconazol utilizado como controle; [#]Ciprofloxacino utilizado como controle.

Tabela	30	_	Concentração	inibitória	mínima	CIM	е	Concentração
Bactericio	da/Fur	ngicio	la Mínima (CBM)	/(CFM) dos	compostos	₀ 7a-g		

Comp.	CIM (mg/mL)			CBM/CFM (mg/mL)		
	C. albicans	S. aureus	P. aeruginosa	C. albicans	S. aureus	Ρ.
						aeruginosa
7a	1.56	-	1.56	6.25	-	6.25
7b	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
7c	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
7d	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
7e	1.56	0.78	1.56	6.25	3.125	6.25
7f	-	0.78	-	-	3.125	-
7g	-	-	1.56	-	-	6.25
Controle	<0.62*	<0.15 [#]	<0.15 [#]	<0.62*	<0.62#	<0.39 [#]

Fluconazol utilizado como controle;

[#]Ciprofloxacino utilizado como controle.

5 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho podemos concluir que:

- A metodologia para a síntese das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas constitui um método eficiente, fazendo uso de condições reacionais brandas e sendo possível o isolamento de novas enonas de cadeia alquílica longa (3a-g) em bons rendimentos de 70-96%.
- As reações de 1,1,1-triflúor-4-metóxi(alquil)-3-en-2-onas (**3a-g**) com cloridrato de semicarbazida ocorrem de forma regioespecífica levando à obtenção de novos 1*H*-pirazol-carboxamidas (**4a-g**) com rendimentos de 45-68%.
- As 1,1,1-triflúor-4-metoxi(alquil)-3-en-2-onas (3a-g) reagiram regioespecificamente com tiosemicarbazida levando a formação de 1*H*-pirazol tiocarboxamidas (5a-g) com bons rendimentos de 55-82%.
- As derivatizações sintéticas de 1*H*-pirazol tiocarboxamidas (**5a-g**) permitiram concluir que:
 - (i) As reações de ciclização de pirazol tiocarboxamidas (5a-g), com αbromoacetofenona foram viáveis e promoveram a obtenção de uma série de novos compostos (6a-g) em bons rendimentos 71-87%.
 - (ii) As reações de desidratação intramolecular para obtenção dos compostos (7a-g) foram satisfatórias com rendimentos de 68-89% e levaram a formação do produto apenas com uma variação na temperatura.
- As reações de 1,1,1-triflúor-4-metóxi(alquil/aril)-3-en-2-onas 3f e 3g reagiram regioespecificamente com hidrazidas de cadeia graxa levando a formação das pirazolinas *N*-acil trifluormetiladas (11-13) com rendimentos de 50-68%.
- Na determinação da concentração inibitória mínima (CIM), os compostos das seríes 3 a 7, pelo método de microdiluição em caldo, apresentaram atividade antimicrobiana nas concentrações entre 0,15-1,56 mg/mL inibindo o crescimento de bactérias e fungos.

6 SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

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

Sintetizar pirazolilpirimidinas através de reações de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas de cadeia alquílica longa com aminoguanidina (Esquema 50).



Esquema 50.

Sintetizar tetrazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de reações entre entre βalcoxivinil trifluormetilmetil cetonas de cadeia alquílica longa com aminotetrazolo monohidratado (Esquema 51).



Esquema 51.

Dar continuidade ao estudo da atividade biológica, baseado na literatura da relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados nesta tese e assim buscar parcerias para que os compostos com estruturas promissoras tenham suas atividades avaliadas.

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 EQUIPAMENTOS

7.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solventes deuterados clorofórmio (CDCl₃) ou dimetilsulfóxido (DMSO-d₆).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ¹H e 50,32 MHz para espectros de ¹³C, largura de pulso de 9,0 μs para ¹H e 19,5 μs para ¹³C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ¹H e 2,8 s para ¹³C; janela espectral 2400 Hz (¹³C); número de varreduras 2-8 para ¹H e 2000-10000 para ¹³C, dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0366 Hz/ponto (¹H) e 0,183 Hz/ponto do ¹³C, temperatura de 300 K.

- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ¹H e 100,62 MHz para espectros de ¹³C, largura de pulso de 8,0 μ s para ¹H e 13,7 μ s para ¹³C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5 s para ¹H e 7,6 s para ¹³C; janela espectral 4800 Hz (¹H) e 24000 Hz (¹³C); numero de varreduras 8-32 para ¹H e 2000-20000 para ¹³C, dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0732 Hz/ponto (¹H) e 0,366 Hz/ponto do ¹³C, temperatura de 300 K.

7.1.2 Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho digital MQAPF-302, marca Micro Química Equipamentos Ltda.

7.2 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.⁶²

7.3 TÉCNICAS DE SÍNTESE

7.3.1 Procedimento geral para a síntese dos precursores 2a-g

A uma solução da respectiva cetona (25 mmol) e ortoformiato de trimetila (5,3 g 50 mmol) em metanol anidro (30 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico em quantidade catalítica. Após ter ficado em repouso por 48 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (2 g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador e o respectivo acetal foi então destilado à pressão reduzida.

7.3.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos 3a-g

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio anidro (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado agente acilante (60 mmol). A mistura foi agitada durante 24 horas, a temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 Mol L⁻¹ (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e filtrada , o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

7.3.3 Procedimento geral para a síntese dos carboxamidapirazóis 4a-g

Em uma balão de uma boca dissolveu-se o cloridrato de semicarbazida (1,2 mmol, 0,12 g) em água (6 ml) e etanol (2 mL). Em seguida adicionou-se a piridina (1,2 mmol, 0,1 ml) e agitou-se até a dissolução completa, então adicionou-se a β -alcoxivinil trifluormetil cetona e manteve-se sob agitação a 79°C por 16 h para as pirazol carboxamidas **4a-g**. Após esse tempo, o solvente foi removido em

evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio (15 mL), lavado com água destilada (1 X 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrada, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Os compostos **4ag** apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em hexano à quente e carvão ativado quando necessário.

7.3.4 Procedimento geral para a síntese dos carbotioamidapirazóis 5a-g

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo sob agitação magnética, adicionou-se a β -alcoxivinil trifluormetil cetona (1 mmol) e etanol anidro (6 mL), em seguida a tiosemicarbazida (1,2 mmol) e refluxou-se a mistura reacional por 16 h para os compostos **5a-g**. Após foram colocados a baixa temperatura e o precipitado foi filtrada e seco à pressão reduzida e obtiveram-se os compostos **5a-g**.

7.3.5 Procedimento geral para a síntese dos pirazoliltiazóis 6a-g

Em um balão de uma boca acoplado a um condensador de refluxo dissolveuse o carbotioamidapirazol previamente sintetizado (1 mmol) em etanol anidro (6 mL). Em seguida adicionou-se a bromoacetofenona (1 mmol) e agitou-se até a dissolução completa, e manteve-se sob agitação a 30 °C por 8 h para os compostos **6a-e**, **g** e para o composto **6f** por 24 h. Após esse tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório, e o produto solubilizado em diclorometano (15 mL), lavado com água destilada (1 X 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos na forma de óleos escuros de cor amarela não sendo necessário purificação.

7.3.6 Procedimento geral para a síntese dos pirazoliltiazóis 7a-g

Em um balão de uma boca acoplado a um condensador de refluxo dissolveuse a pirazol carbotioamida previamente sintetizado (1 mmol) em etanol seco (6 mL). Em seguida adicionou-se a bromoacetofenona (1 mmol) e agitou-se até a dissolução completa, e manteve-se sob agitação e refluxo por 16 h para os compostos **7a-e**, **g** e para o composto **7f** por 24 h. Após esse tempo, o solvente foi removido em evaporador rotatório. e o produto solubilizado em diclorometano (15 mL), lavado com água destilada (1 X 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. Os produtos foram obtidos na forma de óleos escuros de cor amarela não sendo necessário purificação.

7.3.7 Procedimento geral para a síntese das pirazolinas *N*-acil trifluormetiladas 11-13

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo sob agitação magnética, adicionou-se a hidrazida graxa (1 mmol) e etanol anidro (6 mL), em seguida a β -alcoxivinil trifluormetil cetona (1 mmol) e refluxou-se a mistura reacional por 24 h para os compostos **11-13**. Em seguida foram colocados a baixa temperatura e o precipitado foi filtrado e seco à pressão reduzida e obtiveram-se os compostos **11-13**. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos brancos não sendo necessária purificação.

BIBLIOGRAFIA

- (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D.L. *J. Med. Chem.* 2000, *43*, 1034.
- Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001, 41, 443.
- 3. Smart, B. E. J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3.
- 4. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. Synthesis **1991**, 483.
- (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. J. Heterocycl. Chem. 1996, 1619. (b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2000, 30, 1457. (c) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 5005.
- (a) Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 509. (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 1213.
- Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. J. Heterocycl. Chem. 1999, 45.
- Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. J. Fluorine Chem. 2001, 107, 149.
- Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synth. Commun. 2002, 32, 1585.
- Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. Synthesis 2002, 2404.
- (a) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Organic Synth.* 2008, 53. (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* 2004, *1*, 391.

- Katritsky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I e II*, **1984**, 5, cap. 4.04, Ed., New York, Pergamom Press, p 167 e a versão **1982-1995**, 3, cap.3.01. Ed., New York, Pergamom Press, p 1.
- 13. Zhou, Y.; Sun, J.; *Molecules*. 2015, 20, 4383.
- 14. (a) Mathew, B.; Suresh, J.; Anbazhagan S.; *Biomedicine & Aging Pathology*. **2014**, 4, 327. (b) Mathew, B.; Suresh, J.; Anbazhagan S.; *Excli Journal* **2014**, *13*, 437.
- 15.Rani, M.; Yusuf, M.; Khan, S. A.; *Journal of Saudi Chemical Society* **2012**, 16, 431.
- 16. Aggarwal R.; Kumar, R.; Kumar, S.; Garg, G.; Mahajan, R.; Sharma, J. Journal of *Fluorine Chemistry* **2011**, *13*2, 965.
- 17. Atobe, M.; Naganuma, K.; Kawanishi, M.; Morimoto, A.; Kasahara, K.; Ohashi, S.; Suzuki, H.; Hayashi, T.; Miyoshi, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6064.
- 18. Ozdemir, A.; Zitouni, G. T.; Kaplancıklı, Z. A.; Revial, G.; Kıymet, G. European Journal of Medicinal Chemistry **2007**, *4*2, 403.
- Trost, B. M.; Fleming, I.; Comprehensive Organic Synthesis: New York, 1991;
 Vol. 6.
- 20. (a) Effenberger, F. Chem. Ber. 1965, 98, 226. (b) Effenberger, F.; Mauier, R.;
 Schonwalder, K.; Ziegler, T. Chem. Ber. 1965, 115, 2766.
- 21. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo,
 M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1016.
- 22. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Quím. Nova, **1994**, *17*, 24.
- 23. (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* 2005, *126*, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Chechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Heterocycl. Chem.* 2005, *42*, 1055.
- 24. Efferberger, F.; Mauier, R.; Schonwalder, K.; Ziegler, T. Chem. Ber. **1965**, *115*, 2766.
- 25.Beck, P. H. Uso de energia de microondas na síntese de enonas e de 4,5diidropirazóis trialometil-substituídos, Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, 2007.
- 26. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93.

- 27. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. J. Fluorine Chem. 2014, 166, 44.
- 28. Sanin, A. V.; Nenaidenko, V. G.; Kuzmin, V. S.; Balenkova, E. S.; *Chemistry Heterocyclic Compounds*, **1998**, *34*, 5.
- 29. (a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wents, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 345.
- 30. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. Quím Nova, 1994, 17, 298.
- Martins, M. A. P.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Gaber, H.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Eur J Med Chem* **2008**, *43*, 1237.
- 32. (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J Heterocyclic Chem* **1995**, *32*, 739. (a) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J Fluorine Chem* **1999**, *99*, 177.
- 33. Girgis, A. S.; Barsoum Flora, F. F.; Eur J Med Chem. 2009, 44, 2172.
- 34. Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Fiss G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. B.; Scapin, E. J. Heterocyclic Chem. 2009, 46, 1247.
- 35. Beck, P.; Piovesan, L. A.; Santos, J. M.; Kuhn, B. L.; Moreira, D. N.; Flores, A. F.
 C.; Martins, M. A. P.; D'Oca, M. G. M. *J. Braz. Chem. Soc.* 2012, 23, 11, 2122.
- Usachev B. I.; Obydennov D. L., Sosnovskikh V. Y.; Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2012, 61, 8, 1596.
- 37. Ahsan, M. J.; Saini, V. Beni Suef University Journal of Basic and Applied Sciences 2015, 4, 41.
- 38. Peet, N. P.; Sunder, S.; J. Heterocyclic Chem., 1986, 23, 593.
- Peet, N. P.; Sunder, S.; Barbuch, R. J.; Whalon, M. R.; *J. Heterocyclic Chem.*, 1988, 25, 543.
- 40. Rezessy, B.; Zubivics, Z.; Kovács, J.; Tóth, G.; Tetrahedron, 1999, 55, 5909.
- 41. Saloutina, L. V.; Zapevalov, A. Ya.; Kodess, M. I.; Saloutin, V. I.; Aleksandrov, G. G.; Chupakhin, O. N.; *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 155.
- Dehaen, W.; Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A.; *J. Fluorine Chem*, **2002**, *115*, 183.

- 43. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Synthesis, **2002**, 1079.
- 44. Martins M. A P.; Sinhorin, A. P.; Rosa A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Synthesis, 2002, 16, 2353.
- 45. Banert, K.; Al-Hourani, B. J.; Gomaa, N.; Vrobel, K. Tetrahedron. 2008, 64, 5590.
- 46. Abdel-Wahab, B. F.; Abdel-Latif E.; Mohameda H. A.; Awad, G. E.A.; *Eur J Med Chem.* **2012**, *5*2, 263.
- 47. Aggarwal R.; Kumar, S.; Kaushik, P.; Kaushik, D.; Gupta, G. K.; J. Journal of *Fluorine Chemistry*, **2013**, *6*2, 508.
- 48. Madani Hedidi, M.; Ababsa, G. B.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Chevallier,
 F.; Picot, L.; Thiéry, V.; Mongin F.; *Bioorganic & Med Chem.* 2014, 22, 3498.
- 49. Zhang, X.; Ma, H.; Lu, W.; Sun, Z.; Luo, L.; Geng, D.; Yang, Z.; Li, E.; Zheng, J.; Wang, M.; Zhang, H.; Yang, S. *Eur J Med Chem.* **2015**, *89*, 721.
- So. (a) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
- 51. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem Lett.* **1976**, *5*, 499; (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. Synthesis **1986**, 1016. (d) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270; (e) Kamiori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kosbuschi, T. Synthesis, **1986**, *4*, 340. (f) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *12*, 1013.
- (a) Bonacorso, H. G.; Drekener, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* 2005, *126*, 1384. (b) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekener, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* 2005, *35*, 3055.
- 53. (a) Effemberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* 1982, *115,* 2766. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, 2002, *43*, 8701.
- 54. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* 1993, *30*, 1159. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* 2001, 1505. (c) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.;

Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6669. (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* 2006, 127, 1066. (e) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* 2009, 46, 158. (f) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 293.

- 55. Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Química Nova.* **2003**, *26*, 1, 123.
- 56. (a) Souza, F. R.; Fighera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E; Mello, C. F.; Demello, C. F. *Pharmacol. Biochem. and Beh.* **2001**, *68*, 525. (b) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141.
- 57. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
- (a) Denisova, A. B.; Glukhareva, T. V.; Andronnikova, G. P.; Mokrushin, V. S.; Dehaen, W.; Luyten, I.; Sosnovskikh, V. Y.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Chem. Research (S)* 2001, 12–13. (b) Donahue, B. A.; Michelotti, E. L.; Reader, J. C.; Reader, V.; Stirling, M.; Tice, C. M. *J. Comb. Chem.* 2002, *4*, 23.
- 59. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.;
 Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* 2009, *20*, 509.
- 60. Uchikawa, O.; Aono, T.; J. Heterocyclic Chem., 1994, 31, 1545.
- 61.D' Oca, M. G. M.; Lopes, C. R.; D' Oca, C. R. M.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M.; *Quim. Nova*, **2010**, *33*, 6, 1335.
- 62. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.
- 63. (a) Bierman, B.; Bubalo, J. US Pharmacist 2006, 1, 3. (b) Diazgranados, C. A.;
 Cardo, D. M.; Mcgowan Jr., J. E. Int. J. Antimicrob. Agents 2008, 32, 1. (c)
 Moellering Jr., R. Int. J. Antimicrob. Agents, 2011, 37, 2.
- 64. Hammer, K. A.; Carson, C. F.; Riley, T. V. J. App. Microbiol. 1999, 86, 985.
- 65. CLSI, 2012. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically.

ANEXOS

ANEXO A – ESPECTROS DE RMN ¹H E ¹³C



Figura 23 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidec-3-en-2-ona **3a** em CDCl₃.







Figura 25 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiundec-3en-2-ona **3b** em $CDCI_3$.

Figura 26– Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiundec-3en-2-ona **3b** em CDCl₃.





Figura 27 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidodec-3em-2-ona **3c** em $CDCl_3$.

Figura 28 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxidodec-3em-2-ona **3c** em $CDCl_3$.





Figura 29 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxitridec-3en-2-ona **3d** em CDCl₃.

Figura 30 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxitridec-3en-2-ona **3d** em CDCl₃.





Figura 31 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxipentadec-3-en-2-ona **3e** em CDCl₃.

Figura 32 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxipentadec-3-en-2-ona **3e** em CDCl₃.



Figura 33 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiheptadec-3-en-2-ona **3f** em CDCl₃.



Figura 34 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxiheptadec-3-en-2-ona **3f** em CDCl₃.





Figura 35 – Espectro de RMN ¹H do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxi-6-fenilhex-3-en-2-ona **3g** em CDCl₃.

Figura 36 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1,1,1-triflúor-4-metoxi-6-fenilhex-3-en-2-ona **3g** em CDCl₃.



Figura 37 – Espectro de RMN ¹H do composto 3-hexil-5-hidróxi -5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4a** em $CDCl_3$.



Figura 38 – Espectro de RMN ¹³C do composto 3-hexil-5-hidróxi -5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4a** em CDCl_{3.}





Figura 39 – Espectro de RMN ¹H do composto 3-heptil-5-hidróxi -5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4b** em $CDCl_3$.

Figura 40 – Espectro de RMN 13 C do composto 3-heptil-5-hidróxi -5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4b** em CDCl₃.





Figura 41 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-carboxamida 4c em CDCl₃.

Figura 42 – Espectro de RMN ¹³C do composto composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-1-carboxamida 4c em CDCl₃.

0.59

6.0 55 5.0 4.5 4.0 3.5 8.1

3.0

25 2.0 1.5

1.00

4.33

1.0

0.5

ppm

3.97



8.5

7.5 7.0 6.5

8.0



Figura 43 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4d** em CDCl₃.

Figura 44 – Espectro de RMN 13 C do composto 5-hidróxi -3-nonil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4d** em CDCl₃.





Figura 45 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi -5-(trifluormetil)-3undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4e** em CDCl₃.

Figura 46 – Espectro de RMN ¹³C do composto 5-hidróxi -5-(trifluormetil)-3undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4e** em $CDCI_3$.


Figura 47 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi -3-tridecil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4f** em $CDCl_3$.



Figura 48 – Espectro de RMN 13 C do composto 5-hidróxi -3-tridecil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4f** em CDCl₃.





Figura 49 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4g** em CDCl₃.

Figura 50 – Espectro de RMN 13 C do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida **4g** em CDCl₃.





Figura 51 – Espectro de RMN ¹H do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5a** em CDCl₃.

Figura 52 – Espectro de RMN ¹³C do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5a** em CDCl₃.





Figura 53 – Espectro de RMN ¹H do composto 3-heptil-5-hidróxi-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-1-carbotiamida **5b** em $CDCl_3$.

Figura 54 – Espectro de RMN 13 C do composto 3-heptil-5-hidróxi-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-1-carbotiamida **5b** em CDCl₃.





Figura 55 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-1-carbotiamida **5c** em $CDCl_3$.

Figura 56 – Espectro de RMN ¹³C do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-1-carbotiamida **5c** em $CDCI_3$.





Figura 57 – Espectro de RMN ¹H do composto 5-hidróxi-3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5d** em CDCl₃.

Figura 58 – Espectro de RMN 13 C do composto 5-hidróxi-3-nonil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5d** em CDCl₃.





Figura 59 – Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5e** em CDCl₃.

Figura 60 – Espectro de RMN ¹³C do composto 5-hidróxi-5-(trifluormetil)-3undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotioamida **5e** em CDCl₃.





Figura 61 – Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotiamida **5f** em $CDCl_3$.

Figura 62 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotiamida **5f** em CDCl₃.





Figura 63 – Espectro de RMN ¹ H do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotiamida **5g** em CDCl₃.

Figura 64 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carbotiamida **5g** em CDCl₃.



Figura 65 – Espectro de RMN ¹ H do composto 3-hexil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-ol **6a** em $CDCl_3$.



Figura 66 – Espectro de RMN ¹³ C em CDCl₃ do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-hexil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-ol **6a** em CDCl₃.



Figura 67 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-heptil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-ol **6b** em $CDCl_3$.



Figura 68 – Espectro de RMN 13 C do composto1-(4-feniltiazol-2-il)- 3-heptil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-ol **6b** em CDCl₃.



Figura 69 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6c** em $CDCl_3$.



Figura 70 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)- 3-octil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6c** em $CDCl_3$.





Figura 71 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-nonil-5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6d** em $CDCl_3$.

Figura 72 – Espectro de RMN 13 C e do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6d** m CDCl₃.







Figura 74 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-5- (trifluormetil)-3-undecil-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6e** em CDCl₃.







Figura 76 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il) -3-tridecil-5-(trifluormetil) -4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6f** em $CDCl_3$.



Figura 77 – Espectro de RMN ¹H do composto 3-fenetil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5- (trifluormetil) -4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6g** em CDCl₃.



Figura 78 – Espectro de RMN ¹³C do composto 1-(4-feniltiazol-2-il) -3-tridecil-5-(trifluormetil) -4,5-di-idro-1*H*-pirazol-5-ol **6g** em CDCl₃.



Figura 79 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-hexil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7a** em CDCl₃.



Figura 80 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-hexil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7a** em CDCl₃.



Figura 81 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-heptil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7b** em $CDCl_3$.



Figura 82 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-heptil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7b** em CDCl₃.



Figura 83 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-octil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7c** em $CDCl_3$.



Figura 84 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-octil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7c** em $CDCl_3$.



Figura 85 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-nonil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7d** em $CDCI_3$.



Figura 86 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 2-(3-nonil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7d** em CDCl₃.





Figura 87 – Espectro de RMN ¹ H do composto 4-fenil-2-5-(trifluormetil)-3undecil-1*H*-pirazol-1-il)tiazol **7e** em CDCl₃.

Figura 88 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 4-fenil-2-5-(trifluormetil)-3undecil-1*H*-pirazol-1-il)tiazol **7e** em CDCl₃.



Figura 89 – Espectro de RMN ¹ H do composto 4-fenil-2-(3-tridecil)-5- (trifluormetil)- 1*H*-pirazol-1-il)tiazol **7f** em $CDCl_3$.



Figura 90 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 4-fenil-2-(3-tridecil)-5- (trifluormetil)-1*H*-pirazol-1-il)tiazol **7f** em CDCl₃.





Figura 91 – Espectro de RMN ¹ H do composto 2-(3-fenetil)-5-(trifluormetil)-3-1*H*-pirazol-1-il)-4- feniltiazol **7g** em CDCl₃.

Figura 92 – Espectro de RMN 13 C do composto 2-(3-fenetil)-5-(trifluormetil)-3-1*H*-pirazol-1-il)-4-feniltiazol **7g** em CDCl₃







Figura 94 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)hexadecan-1-ona **11f** em CDCl₃.



Figura 95 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12f** em $CDCl_3$.



Figura 96 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12f** em CDCl₃.





Figura 97 – Espectro de RMN¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona **13f** em CDCl₃.

Figura 98 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(5-hidróxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona **13f** em CDCl₃.



Figura 99 – Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)hexadecan-1-ona **11g** em CDCl₃.



Figura 100 – Espectro de RMN¹ H do composto 1-(5-hidróxi-3-fenetil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12g** em CDCl₃.



Figura 101 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(3-fenetil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadecan-1-ona **12g** em CDCl₃.



Figura 102 – Espectro de RMN¹ H do composto 1-(3-fenetil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)octadec-9-en-1-ona **13g** em CDCl₃.





Figura 103 – Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-(-3-fenetil 5-hidróxi -5- (trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-il)hexadecan-1-ona **13g** em CDCl₃.

ANEXO B – ESPECTROS DE MASSAS



Figura 104 – Espectro de massas do composto 3-heptil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida 4b



Figura 105 – Espectro de massas do composto 5-hidróxi -3-nonil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-carboxamida 4d



Figura 106 – Espectro de massas do composto 3-hexil-5-hidróxi-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxamida 5a



Figura 107 – Espectro de massas do composto 5-hidróxi-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1*H*-pirazol-1- tiocarboxamida 5c



Figura 108 – Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-hexil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-5-ol 6a



Figura 109 – Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-heptil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-5-ol 6b


Figura 110 – Espectro de massas do composto 1-(4-feniltiazol-2-il)-3-octil-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-5-ol 6c



Figura 111 – Espectro de massas do composto 3-fenetil-1-(4-feniltiazol-2-il)-5-(trifluormetil)-4,5-di-idro-1H-pirazol-5-ol 6g