

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

**REAÇÕES REGIOESPECÍFICAS DE**  
 **$\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS**  
**COM HETEROARILHIDRAZINAS**

**TESE DE DOUTORADO**

**Marlí Redin Oliveira**

**PROF Dr. Helio Gauze Bonacorso**

**Santa Maria- RS, Dezembro/2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,  
APROVA A TESE

**REAÇÕES REGIOESPECÍFICAS DE  
 $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS  
COM HETEROAROILHIDRAZINAS**

Elaborada por

**MARLÍ REDIN OLIVEIRA**

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO  
DO GRAU DE DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

---

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

---

Prof. Dr. Geonir M. Siqueira – UFPel

---

Prof. Dra. Maribel Antonello Rubin – UFSM

Santa Maria – RS, Dezembro/2004

**REAÇÕES REGIOESPECÍFICAS DE  
β-ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS  
COM HETEROARILHIDRAZINAS**

Por

**MARLÍ REDIN OLIVEIRA**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química – Área de concentração em Química Orgânica – da Universidade Federal de Santa Maria – RS, como requisito para a obtenção do grau de DOUTORA EM QUÍMICA

Santa Maria, RS – Brasil  
2004

Dedico esta Tese:

À meus pais que me deram a vida,  
(Hilário e Ilda)

À minha filha, a quem dei a vida,  
(Fernanda)

À meu marido, o companherismo,  
(Paulo)

À Deus que permitiu tudo isso e nos ensina  
o amor para compartilharmos este dom que  
é... Viver!

Ao Prof. Dr. Hélio Gauze Bonacorso os meus sinceros agradecimentos pela dedicação, incentivo e apoio ao trabalho desenvolvido, através de sua competente orientação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os colegas de mestrado, doutorado e também as pessoas que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização desta Tese de Doutorado, aos colegas dos laboratórios que fazem parte do NUQUIMHE, em especial:

Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Michelle, Cleber, Roberta, Rogério, Demétrius, Arci, Alexandre, Thiago, Fernando, Renata, Isadora, Tatiana, Gisele, Paulo, Perez, Leandra, Lisiane, Mauro, Itamar, Hilario e Sandra pelo apoio, dedicação e amizade.

Aos amigos de tantos anos, horas de bate-papo, .....saudades.....

A toda minha família em especial minha irmã, Dilce pelo apoio na minha defesa, a todos os amigos em especial a amiga de todas as horas, Elisangela.

A todo o corpo docente da Pós-Graduação, em especial ao Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, Prof. Dr. Geonir M. Siqueira, e a Profa. Dra. Maribel A. Rubin pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, aos funcionários da coordenação nas pessoas de Ademir Sartori e Valéria Velasquez. E as entidades financiadoras CAPES, e CNPq pela concessão de bolsas de pesquisa.

**RESUMO****REAÇÕES REGIOESPECÍFICAS DE  $\beta$ -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL  
CETONAS COM HETEROAROILHIDRAZINAS****Autor: Marli Redin Oliveira****Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso**

Este trabalho descreve a síntese regioespecífica de três novas séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furanoil)- e 1-(isonicotinoil)-3-alquil(aril)[heteroaril]-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, em bons rendimentos (50 – 91%), a partir da reação de ciclocondensação de 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alcoxi-4-alquil(aril)[2-heteroaril]-3-alquen-2-onas, onde alquil = H e Me; aril = Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-FPh, 4-CIPh, 4-BrPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph; heteroaril = 2-tienil e 2-furil com 2-tenoil-, 2-furanoil- e isonicotinoil-hidrazinas, respectivamente.

Subseqüentemente, reações de desidratação de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furanoil)-pirazolinias trialometil substituídas em meio clorofórmio / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, dependendo do substituinte trialometil, forneceram os correspondentes 1*H*-pirazóis triclorometilados em baixos rendimentos (21 – 29%), ou 1*H*-pirazóis trifluormetilados com mistura de regioisômeros e em rendimentos (35 – 36 %). As 1-isonicotinoil pirazolinias trialometil substituídas foram extremamente resistentes para reações de desidratação com clorofórmio / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a refluxo por 48 horas ou com ácido acético a refluxo por 4 horas. Em ambos os casos, as 2-pirazolinias foram recuperadas sem modificação estrutural.

Todos os compostos foram caracterizados por dados espectrais e analíticos (RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, CGMS e análise elementar).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, NOVEMBRO - 2004  
BRASIL

**ABSTRACT**

**REGIOSPECIFIC SYNTHESIS OF  $\beta$ -ALKOXYVINYL TRIHALOMETHYL  
KETONES WITH HETEROAROYLHYDRAZINES**

**Author: Marli Redin Oliveira**

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

This work describe the regiospecific synthesis of three novel series of 1-(2-thenoyl)-, 1-(2-furoyl)- and 1-(isonicotinoyl)-3-alkyl(aryl)[heteroaryl]-5-hydroxy-5-trihalomethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles, in good yields (50 – 91 %), from the cyclocondensation reactions of 1,1,1-trifluoro(chloro)-4-alkoxy-4-alkyl(aryl)[heteroaryl]-3-alken-2-ones, where alkyl = H and Me; aryl = Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-FPh, 4-ClPh, 4-BrPh, 4-NO<sub>2</sub>Ph; heteroaryl = 2-thienyl e 2-furyl with 2-thiophenecarboxylichydrazide, furoic hydrazide and isonicotinic acid hydrazide, respectively. Subsequently dehydration reaction of 1-(2-thenoyl)-, 1-(2-furoyl)- pyrazolines trihalomethyl substituted in chloroform / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, depending of the trihalomethyl substituent, furnished the corresponding 1*H*-pyrazoles trichloromethylated in low yields (21 – 29 %), or 1*H*-pyrazoles trifluoromethylated as mixture of regioisomers and in yields (35 – 36 %). The 1-isonicotinoyl pyrazolines trihalomethyl substituted was extremely resistant to dehydration reactions with chloroform / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> at reflux for 48 hours or with acetic acid at reflux for 4 hours. In both cases, the 2-pyrazolines were recovery without any structural modification.

All compounds have been characterized by analytical and spectral data (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR, GC-MS, and elemental analyses).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY  
SANTA MARIA, NOVEMBER - 2004  
BRAZIL

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	7
2.1. Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas .....	7
2.2. Métodos de Obtenção de Pirazóis .....	11
2.2.1. Síntese de Pirazóis .....	11
2.2.1.1. Síntese de pirazóis a partir de 1,3-dieletrófilos trialometil-substituídos e hidrazinas .....	13
2.2.1.2. Síntese de pirazóis e pirazolinas carboxilados .....	19
2.3. Síntese de isonicotinoil tiadiazol substituído .....	25
2.4. Compostos 2-tenoil substituídos .....	26
2. 5. Bis-Heterociclos .....	26
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS</b> .....	29
3.1. Apresentação, Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>3 – 12</b> .....	29
3.2. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com 2-tenoilhidrazina .....	33
3.2.1. Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-aril derivados ( <b>3c-j</b> , <b>4c-h</b> ) .....	34
3.2.2. Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-alkil derivados ( <b>3a-b</b> , <b>4a-b</b> ) .....	35
3.2.3-Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-heteroaril derivados ( <b>3k-l</b> , <b>4k-l</b> ) .....	37
3.3. Identificação dos compostos <b>3a-l</b> e <b>4c-h</b> , <b>k-l</b> .....	41

3.4. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com 2-furanoilhidrazina .....	56
3.4.1. Síntese de 2-furanoilpirazóis 3-alkil(aril) derivados ( <b>5a-d</b> ; <b>6c-d</b> ) .....	56
3.4.2. Síntese de 2-furanoilpirazóis 3-heteroaril derivados ( <b>5k-l</b> ; <b>6k-l</b> ) .....	57
3.5. Identificação dos compostos <b>5a-d</b> , <b>5k-l</b> e <b>6c-d</b> , <b>6k-l</b> .....	59
3.6. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com Isonicotinoilhidrazina .....	64
3.6.1. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-aril derivados ( <b>7c-d</b> ; <b>8c-d</b> ) .....	64
3.6.2. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-alkil derivados ( <b>7a-b</b> ) .....	65
3.6.3. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-heteroaril derivados ( <b>7k-l</b> ; <b>8k-l</b> ) .....	66
3.7. Identificação dos compostos <b>7a-d</b> , <b>7k-l</b> e <b>8c-d</b> , <b>8k-l</b> .....	68
3.8. Mecanismo Proposto para as Reações de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com Hidrazidas .....	73
3.9. Reação de Desidratação de 2-Pirazolinas Trialometil Substituídas ( <b>3c</b> – <b>8c</b> ) .....	75
3.9.1. Reação de Desidratação de 2-Pirazolinas Trifluormetil Substituídas ( <b>3c</b> , <b>5c</b> e <b>7c</b> ) ..	75
3.9.2. Reação de Desidratação de 2-Pirazolinas Triclorometil Substituídas ( <b>4c</b> , <b>6c</b> e <b>8c</b> ) ..	78
3.10. Identificação dos compostos <b>9</b> - <b>12</b> .....	80
3.11. Mecanismo Proposto para Desidratação das 3-Fenil-5-hidróxi-5-trialometil 4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(heteroaril)Pirazóis .....	83
5. <b>CONCLUSÃO</b> .....	85
6. <b>SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	86
7. <b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	88

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados .....	88
6.3. Aparelhos Utilizados .....	89
6.2.1. Espectroscopia de RMN .....	89
6.2.2. Ponto de Fusão .....	90
6.2.3. Análise Elementar .....	90
6.2.4. Cromatografia Gasosa-CG/MS .....	90
6.3. Técnicas Experimentais .....	90
6.3.1. Procedimento Geral para Acilação de Enoléteres .....	90
6.3.2. Procedimento Geral para Acilação de Acetais .....	91
6.3.3. Procedimento Geral para Síntese de 3-alkil(aril)[heteroaril]-5-hidróxi-5-trifluoro(tricloro)metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(heteroaril)pirazol ( <b>3 - 8</b> ) .....	91
6.3.4. Procedimento Geral para Síntese de 3-Fenil-5-trifluoro(tricloro)metil-1 <i>H</i> -1-(heteroaril)pirazol ( <b>9a - 12a</b> ) .....	92
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	93
<b>8. ANEXO I</b> – Espectros de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, <sup>19</sup> F, HMQC e HMBC dos compostos ( <b>3 - 12</b> ) .....	99
<b>9. ANEXO II</b> – Espectros de Massas dos compostos ( <b>9 - 12</b> ).....	151

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Sumário dos resultados mais relevantes com respeito ao mecanismo de reações entre hidrazinas e $\beta$ -dicetonas trialometil substituídas .....	15
<b>Tabela 2</b> - Nomenclatura dos compostos <b>3 – 12</b> .....	31
<b>Tabela 3</b> - Condições otimizadas para síntese dos compostos 5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazóis ( <b>3-4</b> ) .....	34
<b>Tabela 4</b> - Otimização de síntese de 3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol <b>4b</b> .....	36
<b>Tabela 5</b> - Otimização de síntese de 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol <b>4</b> .....	37
<b>Tabela 6</b> - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos <b>3a-l</b> .....	39
<b>Tabela 7</b> - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos <b>4c-l</b> e 1,1,1-tricloro-4-( $N^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona .....	40
<b>Tabela 8</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos <b>3a-l</b> .....	49
<b>Tabela 9</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos 1,1,1-tricloro-4-( $N^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona, <b>4c-h, k-l</b> .....	51
<b>Tabela 10</b> - Dados de RMN de $^{13}C$ para os compostos <b>3a-l</b> .....	52
<b>Tabela 11</b> - Dados de RMN de $^{13}C$ para os compostos 1,1,1-tricloro-4-( $N^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona, <b>4c-h, k-l</b> .....	54
<b>Tabela 12</b> - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos ( <b>5-6</b> ) .....	58
<b>Tabela 13</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos <b>5a-d, 5k-l</b> .....	60
<b>Tabela 14</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos <b>6c-d, 6k-l</b> .....	61
<b>Tabela 15</b> - Dados de RMN de $^{13}C$ para os compostos <b>5a-d, 5k-l</b> .....	62
<b>Tabela 16</b> - Dados de RMN de $^{13}C$ para os compostos <b>6c-d, 6k-l</b> .....	63
<b>Tabela 17</b> - Otimização de síntese de 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol <b>7c</b> .....	65
<b>Tabela 18</b> - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos ( <b>7-8</b> ) .....	67
<b>Tabela 19</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos <b>7a-d, 7k-l</b> .....	69
<b>Tabela 20</b> - Dados de RMN de $^1H$ para os compostos <b>8c-d, 8k-l</b> .....	70
<b>Tabela 21</b> - Dados de RMN de $^{13}C$ para os compostos <b>7a-d, 7k-l</b> .....	71

<b>Tabela 22</b> - Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ para os compostos <b>8c-d, 8k-l</b> .....	72
<b>Tabela 23</b> - Otimização de síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol <b>9c</b> ....	77
<b>Tabela 24</b> - Otimização de síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(isonicotinóil)pirazol <b>12c</b> .....	78
<b>Tabela 25</b> - Rendimentos, ponto de fusão, espectrometria de massas e análise elementar dos compostos ( <b>9-12</b> ) .....	80
<b>Tabela 26</b> - Dados de RMN de $^1\text{H}$ para os compostos <b>9-12</b> .....	82
<b>Tabela 27</b> - Dados de RMN de $^{13}\text{C}$ para os compostos <b>9-12</b> .....	83

<b>Figura 1.</b> 1 <i>H</i> -pirazóis parcialmente saturados .....	01
<b>Figura 2.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	42
<b>Figura 3.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>4c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	43
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	44
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>4c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	45
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3k</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	46
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3l</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	47
<b>Figura 8.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do <b>3k</b> em DMSO-d <sub>6</sub> .....	48
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do <b>3l</b> em DMSO-d <sub>6</sub> .....	48
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3a</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	100
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3a</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	100
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3b</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	101
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3b</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	101
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	102
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>3c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	102

- Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....103
- Figura 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....103
- Figura 18.** Espectro de RMN HMQC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....104
- Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3e**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....105
- Figura 20.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3e**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....105
- Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3f**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....106
- Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3f**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....106
- Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3g**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....107
- Figura 24.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3g**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....107
- Figura 25.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3h**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....108
- Figura 26.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3h**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....108
- Figura 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3i**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....109

- Figura 28.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3i**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....109
- Figura 29.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3j**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....110
- Figura 30.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3j**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....110
- Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....111
- Figura 32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....111
- Figura 33.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....112
- Figura 34.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....112
- Figura 35.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz da 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona em DMSO-d<sub>6</sub> .....113
- Figura 36.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona em DMSO-d<sub>6</sub> .....113
- Figura 37.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....114
- Figura 38.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....114
- Figura 39.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4d**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....115

- Figura 40.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....115
- Figura 41.** Espectro de RMN HMBC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....116
- Figura 42.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4e**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....117
- Figura 43.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4e**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....117
- Figura 44.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4f**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....118
- Figura 45.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4f**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....118
- Figura 46.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4g**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....119
- Figura 47.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4g**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....119
- Figura 48.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4h**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....120
- Figura 49.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4h**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....120
- Figura 50.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....121
- Figura 51.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....121

- Figura 52.** Espectro de RMN HMQC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....122
- Figura 53.** Espectro de RMN HMBC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....122
- Figura 54.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....123
- Figura 55.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....123
- Figura 56.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....124
- Figura 57.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....124
- Figura 58.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5b**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....125
- Figura 59.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5b**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....125
- Figura 60.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....126
- Figura 61.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....126
- Figura 62.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5d**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....127
- Figura 63.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5d**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....127
- Figura 64.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidróxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....128

- Figura 65.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....128
- Figura 66.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidróxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....129
- Figura 67.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....129
- Figura 68.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidróxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....130
- Figura 69.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6c**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....130
- Figura 70.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6d**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....131
- Figura 71.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6d**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....131
- Figura 72.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidróxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....132
- Figura 73.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6k**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....132
- Figura 74.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidróxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....133
- Figura 75.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidróxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....133
- Figura 76.** Espectro de RMN HMQC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6l**) em DMSO-d<sub>6</sub> .....134

- Figura 77.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7a**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....135
- Figura 78.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7a**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....135
- Figura 79.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7b**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....136
- Figura 80.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7b**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....136
- Figura 81.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7c**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....137
- Figura 82.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7c**) em DMSO- $\text{d}_6$ ...137
- Figura 83.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....138
- Figura 84.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....138
- Figura 85.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....139
- Figura 86.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....139
- Figura 87.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7l**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....140
- Figura 88.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7l**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....140

- Figura 89.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8c**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....141
- Figura 90.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8c**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....141
- Figura 91.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....142
- Figura 92.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8d**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....142
- Figura 93.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....143
- Figura 94.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8k**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....143
- Figura 95.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**8l**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....144
- Figura 96.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**8l**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....144
- Figura 97.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....145
- Figura 98a.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....145
- Figura 98b.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....146
- Figura 99.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$  .....146

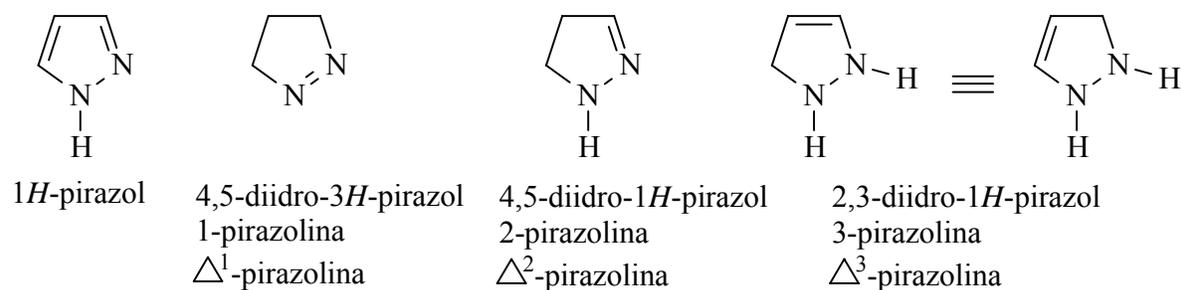
<b>Figura 100.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>10c</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	147
<b>Figura 101.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ totalmente desacoplado a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>10c</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	147
<b>Figura 102.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	148
<b>Figura 103a.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	148
<b>Figura 103b.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	149
<b>Figura 104.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>12c</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	150
<b>Figura 105.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ totalmente desacoplado a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>12c</b> ) em DMSO- $\text{d}_6$ .....	150
<b>Figura 106a.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>9c</b> + <b>9c'</b> ) .....	152
<b>Figura 106b.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>9c</b> + <b>9c'</b> ) .....	153
<b>Figura 106c.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>9c</b> + <b>9c'</b> ) .....	153
<b>Figura 107.</b> Espectro de Massas do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol ( <b>10c</b> ).....	154
<b>Figura 108a.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) .....	155
<b>Figura 108b.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) .....	156
<b>Figura 108c.</b> Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>11c</b> + <b>11c'</b> ) .....	156
<b>Figura 109.</b> Espectro de Massas do 3-fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol ( <b>12c</b> ) .....	157

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A utilização e importância dos compostos heterocíclicos tem-se afirmado ao longo dos anos pela sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da química moderna.

De maneira geral, os heterociclos sintéticos tem crescido exponencialmente e apresentam importantes aplicações na indústria farmacêutica e agroquímica entre outras. Um dado interessante, é que 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterociclos, sendo que 91% contém nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base<sup>1</sup>.

Segundo dados da literatura, constata-se que entre a grande quantidade de classes heterocíclicas possíveis, 1*H*-pirazóis tem se destacado. Entretanto, rotas sintéticas para obtenção de 1*H*-pirazóis parcialmente saturadas (pirazolininas ou diidropirazóis) são bem menos pesquisadas<sup>1-3</sup> (Figura 1). Por procedimento convencional, pirazóis tem sido obtidos por reação direta de β-dicetonas e derivados com hidrazinas<sup>1</sup>. Por outro lado, em muitos casos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis tem sido obtidos quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons, impedindo assim, a eliminação de água e subsequente aromatização do anel pirazolinico<sup>1</sup>.

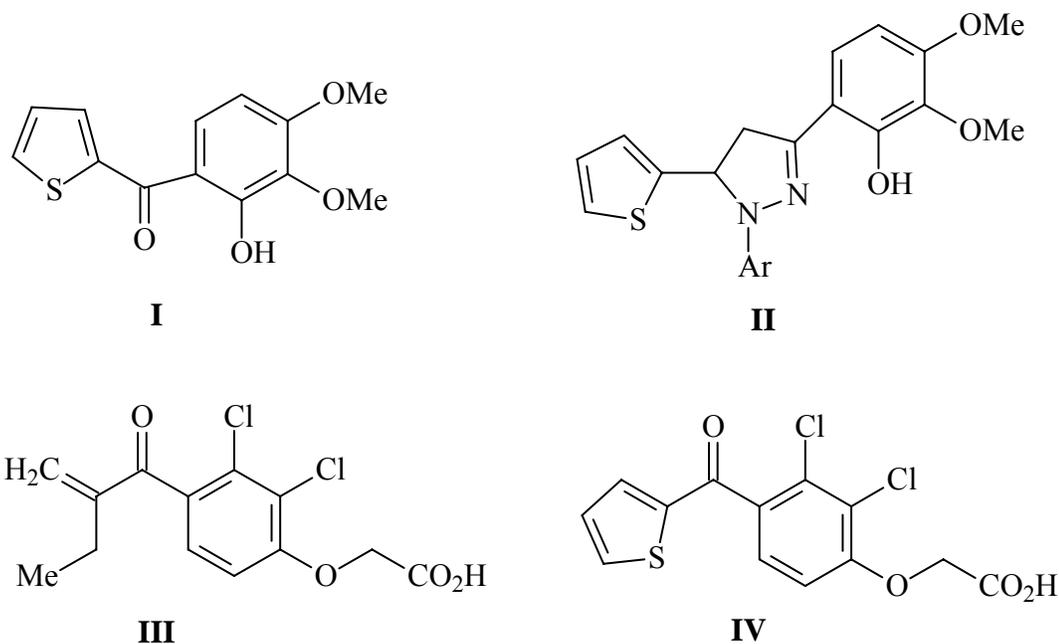


**Figura 1** – 1*H*-pirazóis parcialmente saturados

Como aplicação farmacológica, 2-pirazolininas (4,5-diidro-1*H*-pirazóis) tem sido usadas como antitumorais, bactericidas, antifúngicos, antivirais, antiparasíticos, antituberculares, e agentes inseticidas<sup>4-12</sup>. Alguns destes compostos mostram também propriedades antiinflamatórias, antidiabéticas, analgésicas e anestésicas<sup>13-15</sup>.

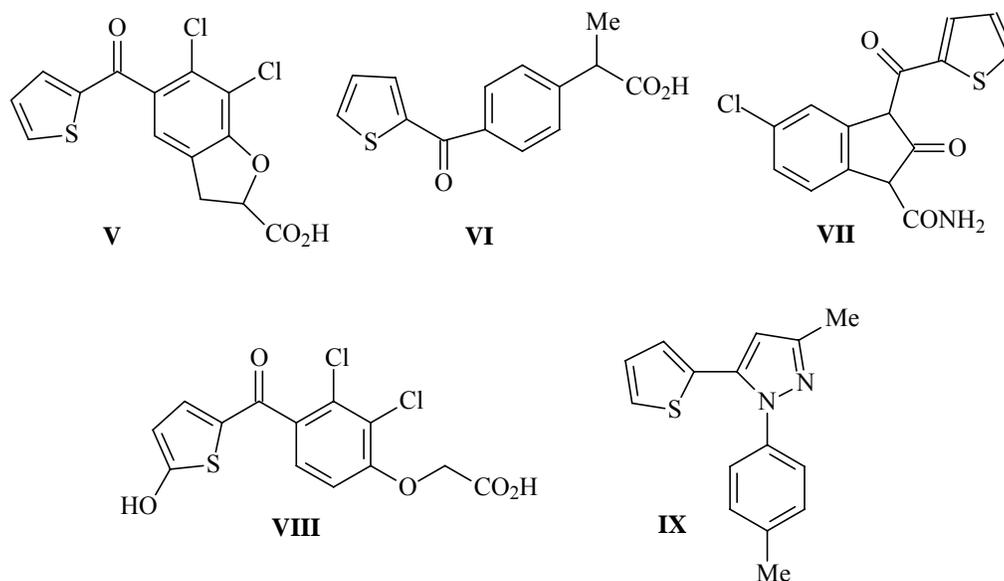
Paralelamente aos pirazóis e aos heterociclos trialometilsubstituídos, encontram-se descritos na literatura várias moléculas compostas por heterociclos derivados de tiofenos, furanos e piridinas. Em muitos casos, estas substâncias tem apresentado uma pronunciada atividade farmacológica. Especificamente, tem-se observado que a presença da função cetona ligando substituintes arílicos e heteroarílicos tem sido bastante freqüente na estrutura de novos fármacos. O composto **I**, por exemplo, apresenta atividade anti agregante plaquetária 25 (vinte e cinco) vezes maior que a aspirina<sup>16</sup>. Também, algumas pirazolinis isóteras da parte cetônica do composto **I**, como a ariltienilpirazolina (**II**), apresentam atividade antiplaquetária *in vitro*<sup>17</sup>.

Em 1966, o ácido etacrínico (**III**) foi produzido como diurético com propriedades saluréticas, porém a presença da insaturação terminal apresentava função potencialmente tóxica. Esta insaturação foi então substituída por um anel tiofênico conduzindo ao ácido tienílico (**IV**) que por sua vez, foi o precursor do ácido 2,3-diidro-2-benzofurano carboxílico (**V**), de importantes propriedades saluréticas e uricosúricas, desenhando assim, um novo perfil para fármacos diuréticos na época<sup>18</sup>.



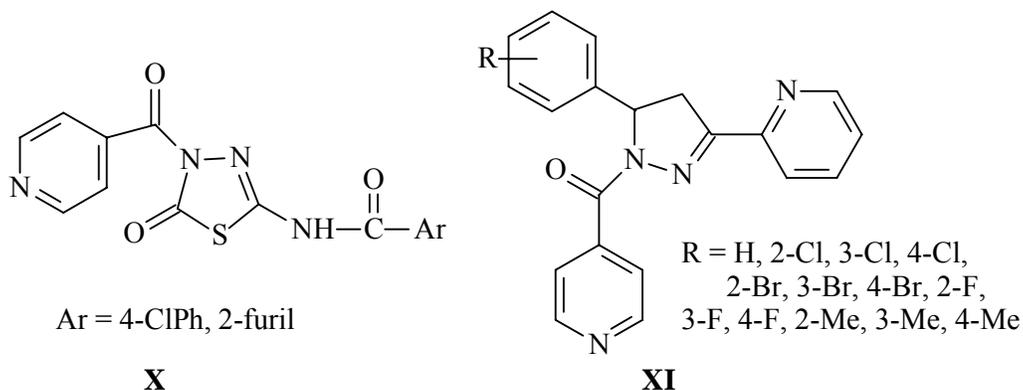
Em 1980 o uso do subprofeno (**VI**) foi aprovado como um agente antiinflamatório não esteroidal de maior potência que o indometacina ou cetoprofeno. Mais tarde ele foi retirado do mercado por ser tóxico. O tenidap (**VII**) é um novo agente estimulante com ampla atividade, a qual estende-se além da inibição da ciclooxigenase na via metabólica do ácido araquidônico<sup>19</sup>.

Em geral pouco se conhece sobre o metabolismo de tiofenos derivados. Drogas contendo tiofenos substituído com parte do 2-cetoaril como o suprofenos (**VI**) ou ácido tienílico (**IV**) são utilizados como agentes diuréticos. No metabolismo celular são 5-hidroxilados pelo sistema microsomal de ratos. No caso do ácido tienílico resulta o composto **VIII**<sup>18</sup>. O 1-(4-metilfenil)-3-metil-5-(2-tienil)pirazol (**IX**)<sup>20</sup> tem importante atividade fitotóxica (herbicida).



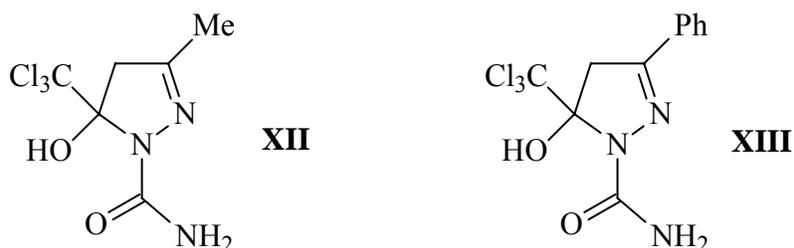
Furanos e piridinas são importantes heterociclos para o desenvolvimento teórico da química de compostos heterocíclicos e também tem sido empregados com eficácia como precursores em síntese orgânica. O heterociclo furano, por exemplo, pode ser convertido facilmente em ácido carboxílico por reação de oxidação<sup>21</sup>.

Algumas piridinas heteropolicíclicas substituídas, como 5-aroilamino-3-nicotinoil(isonicotinoil)-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-onas (**X**) tem exibido atividade antiinflamatória, mas isento de propriedade antipirética<sup>22</sup>. Além disso, em um recente trabalho, Mamolo e colaboradores<sup>23</sup> sintetizaram uma série de 5-aryl-1-isonicotinoil-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1H-pirazóis (**XI**) em três passos com baixos rendimentos. A via sintética envolve uma condensação aldólica, ciclocondensação com hidrazina e N-acilação com cloreto de isonicotinoila. Estas 2-pirazolinas mostram uma interessante atividade micobactericida *in vitro*.



Na busca de novos métodos sintéticos para obter compostos estruturalmente similares, tem-se reportado a uma série de seis novos 3-aryl-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-picolinoilpirazóis em passo reacional único com altos rendimentos, reagindo β-metoxivinil trifluormetil cetonas com 2-piridinocarboxamidrazona<sup>24</sup>.

Nos últimos anos ocorreu um grande interesse na síntese de compostos heterocíclicos trifluorometil substituídos, que se deve em parte as propriedades biológicas únicas exibidas pelo flúor<sup>25</sup>. Por outro lado, heterociclos triclorometilados são relativamente raros mas com atividade biológica promissora. Por exemplo, benzodiazepinos triclorometil substituídos<sup>26,27</sup>, quinazolinas<sup>28</sup> e pirimidinas<sup>29</sup>, 4,5-diidro-pirazol<sup>30</sup> tem exibido atividade inibidora da acetil colinesterase e ATPDase (adenosina trifosfato difosfohidrolase)<sup>26</sup>, ansiolíticas<sup>27</sup>, inibidor da CDKs (Quinase dependente de ciclina)<sup>28</sup>, efeito inibidor na hidrólise do ATP (adenosina trifosfato) e ADP (adenosina difosfato) no sinaptossoma a partir de córtex cerebral de ratos<sup>29</sup>. Neste contexto, os compostos 3-metil- e 3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxamidas **XII** e **XIII** sintetizados por Bonacorso e colaboradores<sup>30a</sup>, foram submetidos a testes biológicos e apresentam atividades analgésicas<sup>30b,c</sup>, hipotérmicas<sup>30d</sup> e anti-térmicas<sup>30d</sup>.



Flores e colaboradores<sup>31</sup> sintetizaram quatro novas cetonas 1,1,1-trifluor(cloro)-4-metoxi-4-(2-tienil)- e 4-(2-furil)-3-buten-2-onas e as respectivas 4,4,4-trialo-1-(2-heteroaril)-1,3-butadionas derivadas. No mesmo artigo, os autores mostraram que misturas de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas e as respectivas 1,3-butadiona derivadas a partir do 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano, reagindo com cloridrato de hidroxilamina, hidrazina anidra e tiosemicarbazida levam a 3-(2-tienil) e 3-(2-furil)azóis derivados. Neste caso, somente uma isoxazolina e uma 2-pirazolina foram isoladas. Esta publicação<sup>31</sup> criou a possibilidade de síntese de novos sistemas poliheterociclos, a partir das respectivas  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.

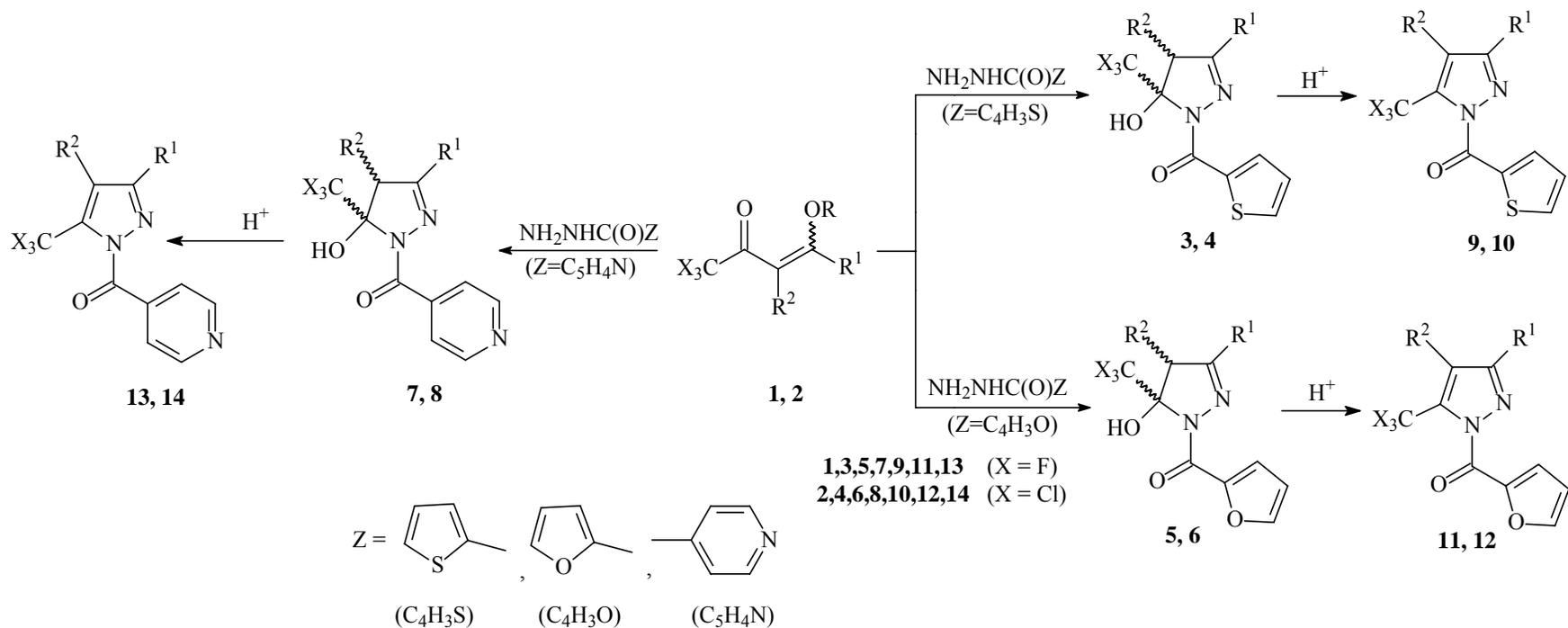
O potencial sintético das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas para obtenção de novas séries de anéis heterocíclicos de cinco<sup>30a, 32</sup>, seis<sup>33</sup> e sete<sup>34</sup> membros e mais recentemente bisheterociclos<sup>35</sup> foram relatados por nosso grupo de pesquisa NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos - UFSM).

Considerando que:

- (i) A importância biológica das 2-pirazolinas é reconhecida;
- (ii) Até o momento somente reações com semicarbazida e tiosemicarbazida foram realizadas com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas;
- (iii) O emprego de aril ou heteroarilhidrazidas e  $\beta$ -dicetonas trifluormetil substituídas para a síntese de 1*H*-pirazóis e 2-pirazolinas são raras<sup>36-41</sup> e sem regioquímica definida;

Propõe-se como objetivo geral desta tese, a obtenção de novos sistemas heterocíclicos heteroaril e trialometil substituídos, a partir de reações entre  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazidas (2-tenoil-, 2-furanoil- e isonicotinoilhidrazina) e continuação de estudos biológicos, como fármacos (Esquema 1).

Esquema 1:



1-14	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-Me Ph	4-MeO Ph	4-Br Ph	4-Cl Ph	4-F Ph	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-MeO Ph	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	H	H

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão da literatura tem por objetivo divulgar somente as principais referências que se relacionam especificamente com o trabalho apresentado. Sendo assim, serão enfatizadas as referências ligadas mais diretamente à síntese dos precursores dieletrofilicos ( $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas), anéis pirazólicos, pirazolínicos trialometil substituídos, bisheterociclos derivados do tiofeno e furano, e carbonil derivados.

Inicialmente, serão mostrados trabalhos relacionados à síntese de 1,1,1-trialo-3-alquil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-3-alquen-2-onas a partir de acetais e enoléteres. Posteriormente, serão tratadas reações de obtenção de pirazóis, moléculas alvo deste estudo.

### 2.1. Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

Desde a década de 60, pesquisas têm sido publicadas referente a síntese de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos, foi publicada inicialmente por Effenberger e colaboradores<sup>42a-b</sup> e a seguir por Hojo e colaboradores<sup>43,44</sup>.

A partir da década de 90, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais tem aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofilicos, conduzindo desta forma à reações regioseletivas ou regioespecíficas.

Recentemente o NUQUIMHE publicou uma ampla revisão sobre a síntese e aplicação de  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas.<sup>45a</sup>

Assim, foram obtidas 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético ou com cloreto de tricloroacetila<sup>45b,46</sup>. A mesma série de enoléteres foi acilada com cloreto de dicloroacetila<sup>47</sup>.

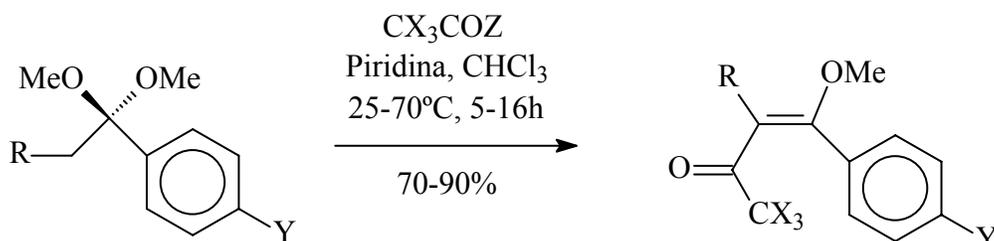
Porém, com este agente acilante foram necessárias condições mais drásticas, sendo que alguns enoléteres não formaram as  $\beta$ -alcoxivinil diclorometil cetonas previstas (Esquema 2).

**Esquema 2:**

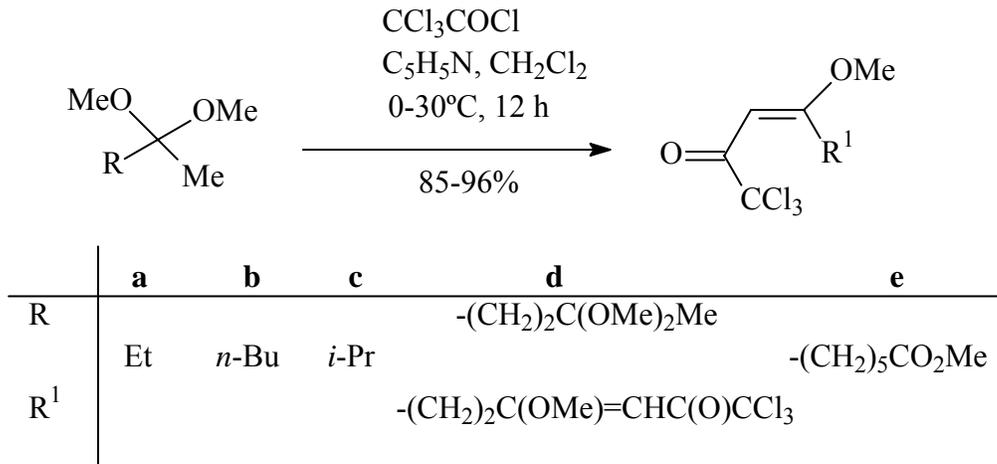
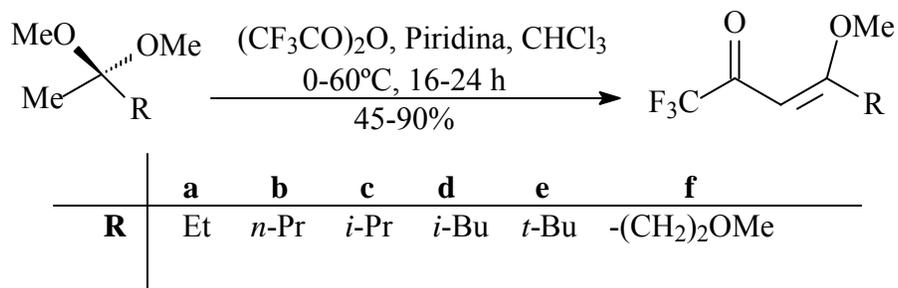


Uma metodologia tendo por base trabalhos desenvolvidos por Hojo e colaboradores,<sup>43,44</sup> foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>48</sup> e propiofenonas *p*-substituídas,<sup>49,33a</sup> com excelentes rendimentos dos produtos isolados (Esquema 3).

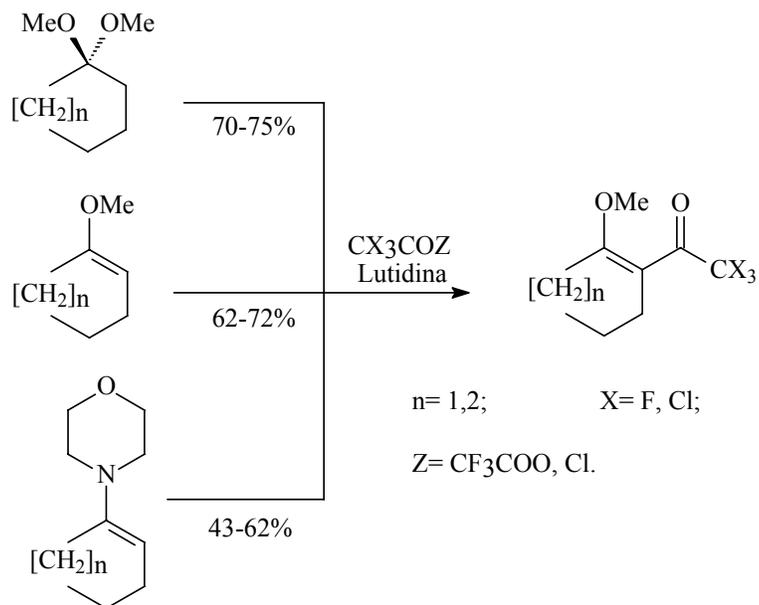
**Esquema 3:**



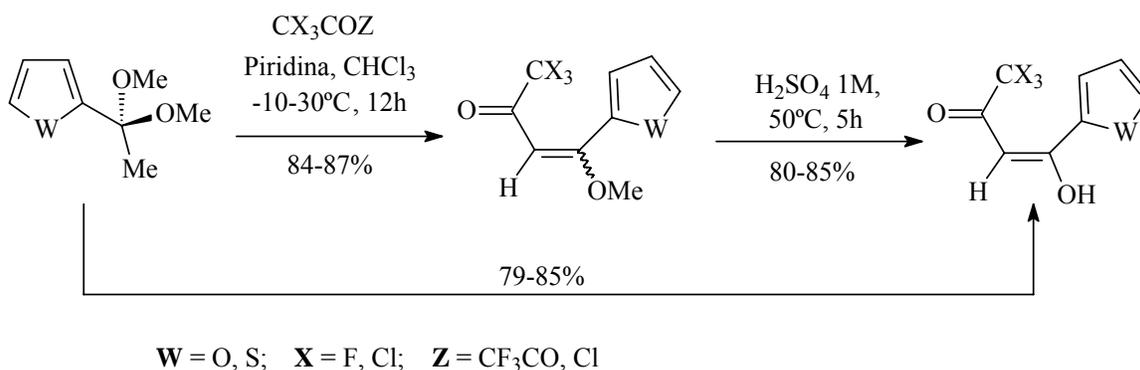
Os trabalhos mais recentes publicados pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUINHE) foram à obtenção de 1,1,1-trialo-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas a partir de acetais obtidos de alquil cetonas. Martins e colaboradores<sup>50</sup> obtiveram 1,1,1-tricloro-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 4) e Bonacorso e colaboradores<sup>51</sup> obtiveram 1,1,1-trifluor-3-alkil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-buten-2-onas (Esquema 5).

**Esquema 4:****Esquema 5:**

Em trabalho sistemático de acilação de enoléteres foram usados também derivados da ciclohexanona e da ciclopentanona<sup>52</sup>. Foram comparados os rendimentos de reação de acilação de enaminas, enoléteres e acetais derivados das cicloalcanonas (Esquema 6). Onde se constatou que o melhor método é a utilização do enoléter, que levou aos produtos de uma maneira mais econômica e procedimento experimental mais simples.

**Esquema 6:**

Recentemente, foram realizadas acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 7) para obtenção de 1,1,1-trialo-3-heteroaril-4-metoxi-3-buten-2-onas<sup>31</sup>.

**Esquema 7:**

## 2.2. Métodos de Obtenção de Pirazóis

Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente usada em várias áreas tecnológicas. Um dos principais representantes dessa classe são os pirazóis. Para revisão ampla sobre pirazóis ver Referência 1a, volume 5.

As rotas de síntese de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazólicos têm sido sintetizadas a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos ou outro tipo de 1,3-dieletrófilo, e um 1,2-dinucleófilo. Para esse processo as hidrazinas são essenciais na síntese de pirazóis. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3 + 2], usando blocos [CCC + NN]. Além desta metodologia já foram relatadas sínteses tipo [3 + 2] usando outras combinações de átomos como reagentes de partida, por exemplo, [CCN + CN] e [CNN + CC].

Neste trabalho são de maior interesse os métodos de síntese envolvendo hidrazinas (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC). Estes são os métodos mais estudados do ponto de vista da aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico<sup>1a</sup>.

### 2.2.1. Síntese de pirazóis

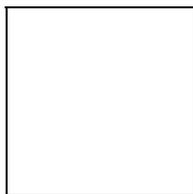
Os pirazóis são muito utilizados em vários ramos da ciência básica<sup>1</sup>. Na química medicinal e na agroquímica os pirazóis ocupam lugar de destaque, fazendo parte da estrutura de diversos compostos com atividade farmacológica e de outros tantos usados como herbicidas e pesticidas<sup>53</sup>.

As reações entre hidrazinas monossubstituídas e  $\beta$ -dicetonas não-simétricas tem levado, na maioria das vezes, à formação de misturas isoméricas de pirazóis. Entretanto, mesmo quando um dos isômeros forma-se em quantidade menor o processo pode ser considerado regioselectivo. Esta reação aparentemente simples que constitui o principal método de síntese de pirazóis é um dos mais complexos problemas mecanísticos da atualidade<sup>1,3</sup>.

O Esquema 8 mostra de maneira simples um problema bastante complexo sobre o ponto de vista mecanístico. Considerando, que hidrazinas substituídas apresentam

reatividades diferenciadas para cada um dos nitrogênios e que uma  $\beta$ -dicetona pode possuir no mínimo três tautômeros estáveis, conclui-se que cada isômero (**17** e **18**) pode ser formado, observado um conjunto de seis rotas sintéticas diferentes.

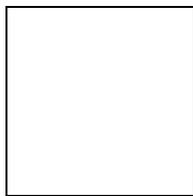
**Esquema 8:**



Em alguns casos, tem sido possível isolar os intermediários 5-hidroxi-4,5-diidro-pirazóis (**20**) (Esquema 9).

O mecanismo descrito no Esquema 9 tem sido proposto tendo em vista experimentos com RMN a baixas temperaturas e alguns resultados qualitativos. Geralmente ele é aceito para a síntese de pirazóis<sup>3</sup>.

**Esquema 9:**



### 2.2.1.1. Síntese de pirazóis a partir de 1,3-dieletrófilos trialometil-substituídos e hidrazinas

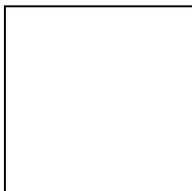
A síntese de pirazóis a partir da condensação de 1,3-dicarbonílicos trifluormetil substituídos com hidrazinas tem sido estudada por vários grupos de pesquisa<sup>53</sup>. Selivanov e Ershov<sup>54</sup> foram os primeiros a caracterizar os intermediários 3,5-diidroxipirazolidinas e 5-hidroxi-4,5-pirazóis usando experimentos de RMN. Elguero e Yranzo<sup>53j</sup> foram os primeiros a isolar uma 3,5-diidroxipirazolidina a partir da 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentan-2,4-diona e hidrazina. Já em 2002, Singh, Elguero e colaboradores<sup>3</sup> propuseram que o passo de desidratação do 5-hidroxi-4,5-diidropirazol até o pirazol aromático envolve um intermediário catiônico tipo **21** (Esquema 9). Isso explica o fato de que quando R<sup>1</sup> é um grupo retirador de elétrons o passo de desidratação é dificultado e algumas vezes não ocorre.

Bonacorso e colaboradores<sup>30a</sup>, também comprovam que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição 1 do anel dificulta a desidratação de 2-pirazolininas aos pirazóis correspondentes.

Os resultados obtidos nas condensações de  $\beta$ -dicetonas perfluoralquil substituídas com hidrazinas demonstram que essas reações são regioseletivas formando principalmente os produtos com o grupo perfluoralquil na posição 5 do pirazol, conforme demonstrado por Singh e colaboradores<sup>53a</sup> (Esquema 10). Além disso, o substituinte perfluoralquil na posição 5 e um substituinte retirador de elétrons na posição 1 são fatores que estabilizam os respectivos 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis **20** (Esquema 9). Podemos acrescentar que o grupo triclorometil comporta-se de modo similar ao grupo trifluormetil, estabilizando 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidropirazóis<sup>3,30a,32,38,39,53</sup> (Tabela 1). Entretanto, alguns autores, estudando a regioseletividade das condensações entre  $\beta$ -dicetonas trifluormetil substituídas e hidrazinas monosubstituídas têm afirmado que é difícil racionalizar a razão entre os

isômeros 3-trifluormetil- ou 5-trifluormetil-substituídos<sup>3,39</sup>. Analisando o Esquema 10 e a Tabela 1 observa-se que a regioseletividade está relacionada ao isolamento da pirazolina, pois sempre que a mesma é isolada o isômero 5-trialometil substituído é obtido.

**Esquema 10:**



**Tabela 1:** Sumário dos resultados mais relevantes com respeito ao mecanismo de reações entre hidrazinas e  $\beta$ -dieletrófilos trialometil-substituídos.<sup>a</sup>

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Isola o 5-hidroxi-4,5-diidropirazol <b>20</b>	Desidratação até o pirazol 3-CF <sub>3</sub> <b>18</b> aromático e/ou 5-CF <sub>3</sub> <b>17</b>	Razão <b>17:18</b> ou <b>17:20</b>
<b>a</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	Me	Me	Sim	Sim (3,5-diMe)	–
<b>b</b>	Ph	Me	CF <sub>3</sub>	Sim <sup>b</sup>	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	5:1
<b>b</b>	Ph	Me	CF <sub>3</sub>	Sim	Não (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	–
<b>c</b>	<i>p</i> -FPh	Me	CF <sub>3</sub>	Não	(5-CF <sub>3</sub> + 3-CF <sub>3</sub> )	4:1
<b>d</b>	<i>p</i> -ClPh	Me	CF <sub>3</sub>	Sim <sup>b</sup>	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	4:1
<b>e</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	Me	CF <sub>3</sub>	Sim <b>14 e</b>	(5-CF <sub>3</sub> ) <b>17 e</b>	–
<b>f</b>	2-Benzotiazolil	Me	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>g</b>	2-Quinolil	Me	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>h</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	Me	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 h</b>	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–
<b>i</b>	CSNH <sub>2</sub>	Ciclo	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–
<b>j</b>	Ph	Ph	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 j</b>	–
<b>k</b>	<i>p</i> -FPh	Ph	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 k</b>	–
<b>l</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	Ph	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 l</b>	–
<b>m</b>	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	Ph	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 m</b>	Sim (5-CF <sub>3</sub> ) <b>17m</b>	–
<b>n</b>	2-Quinolil	Ph	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>o</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	Ph	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 o</b>	–	–
<b>p</b>	Ph	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 p</b>	–
<b>q</b>	<i>p</i> -FPh	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 q</b>	–

<b>r</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 r</b>	–
<b>s</b>	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 s</b>	(5-CF <sub>3</sub> ) <b>17 s</b>	–
<b>t</b>	Sacarina	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 t</b>	Sim (perde R1)	–
<b>u</b>	<i>p</i> -FPh	2-Piridil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>18 u</b>	–
<b>v</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	2-Piridil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 v</b>	Sim (perde R1)	–
<b>x</b>	CONH <sub>2</sub>	Me	CCl <sub>3</sub>	Sim	– <sup>c</sup>	–
<b>y</b>	CSNH <sub>2</sub>	Me	CCl <sub>3</sub>	Sim	– <sup>c</sup>	–
<b>z</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim	–

<sup>a</sup> Tabela extraída da referência 3.

<sup>b</sup> Sacarinil = 1',1'-dioxido-1-(1',2'-benzotiazol-3'-il).

<sup>c</sup> Não foram realizadas reações de eliminação.

**Tabela 1:** Sumário dos resultados mais relevantes com respeito ao mecanismo de reações entre hidrazinas e β-dicetonas trialometil-substituídas<sup>a</sup> (continuação).

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Isola o 5-hidroxi-4,5-diidropirazol <b>20</b>	Desidratação até o pirazol 3-CF <sub>3</sub> <b>18</b> aromático e/ou 5-CF <sub>3</sub> <b>17</b>	Razão <b>17:18</b> ou <b>17:20</b>
<b>aa</b>	<i>p</i> -FPh	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(3,5-di-CF <sub>3</sub> ) <b>18 aa</b>	–
<b>bb</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (3,5-di-CF <sub>3</sub> )	–
<b>cc</b>	2,4-(NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim	–
<b>dd</b>	PhCO	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	–	–
<b>ee</b>	2-Quinolil	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (3,5-di-CF <sub>3</sub> )	–
<b>ff</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>20 ff</b>	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–

<sup>a</sup> Tabela extraída da referência 3.

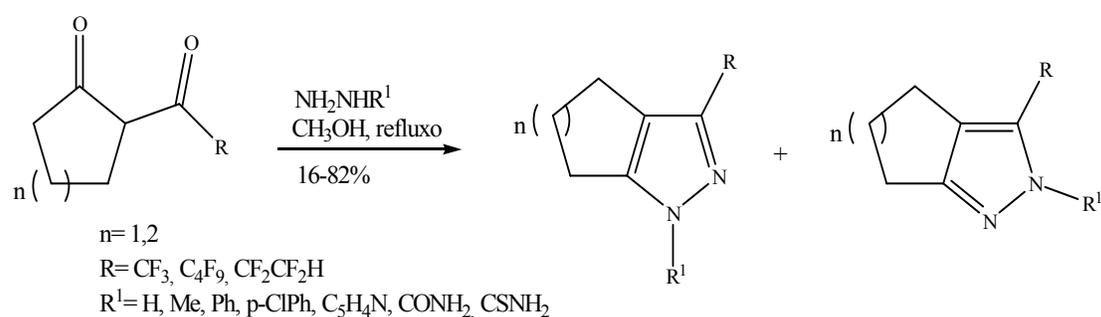
<sup>b</sup> Sacarinil = 1',1'-dioxido-1-(1',2'-benzotiazol-3'-il).

Röschenthaler e colaboradores<sup>53i</sup> descreveram a síntese de polimetilenopirazóis perfluoralquil substituídos a partir de 2-polifluoracilcicloalcanonas e hidrazinas, gerando misturas de pirazóis 3- e 5-perfluoralquil substituídos (Esquema 11).

Os resultados publicados na literatura mostraram que a regioquímica das reações entre hidrazinas monosubstituídas e β-dicetonas dependem do substituinte na hidrazina. Embora alguns autores atribuam a obtenção dos diferentes isômeros à diferença de reatividade entre os nitrogênios da hidrazina usada (alquil e arilhidrazinas) esse não é o fato para as reações mostradas na Tabela 1. Em todas elas o NH<sub>2</sub> é o primeiro átomo que reage.

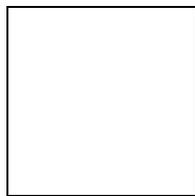
Assim, Elguero e colaboradores concluíram que a regioquímica das reações de formação de pirazóis a partir de  $\beta$ -dicetonas e hidrazinas monossustituídas é regulada pela diferença nas velocidades de desidratação das duas 3,5-diidroxi pirazolidinas em equilíbrio.

**Esquema 11:**



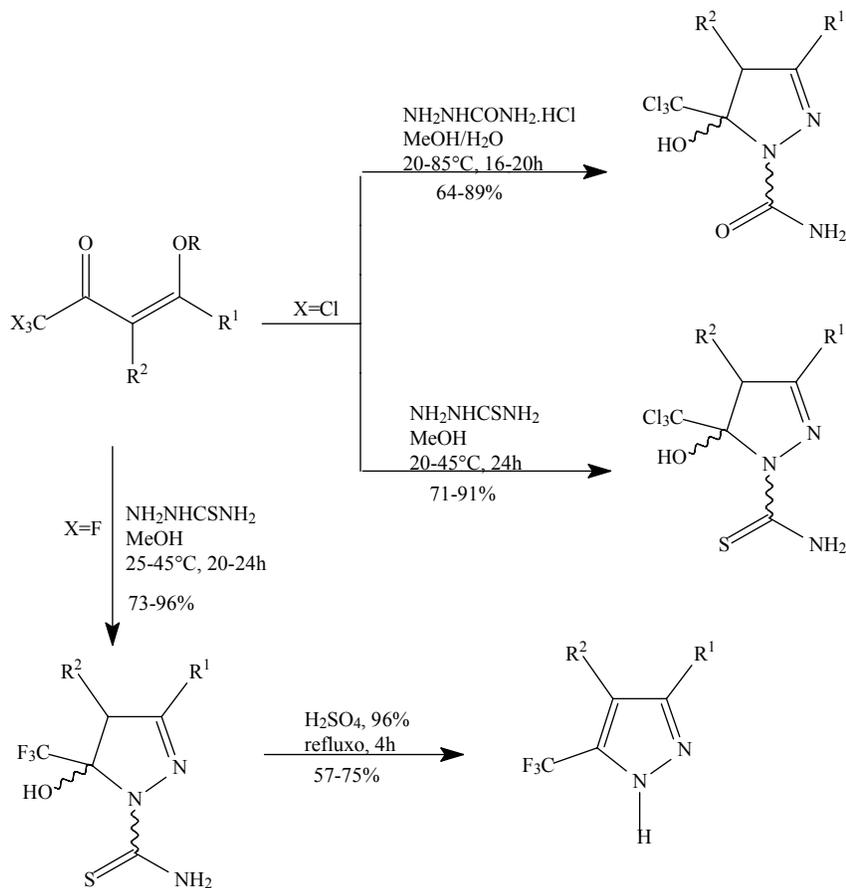
Além de  $\beta$ -dicetonas, as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas têm sido muito usadas na síntese de pirazóis. O NUQUIMHE tem feito grandes colaborações nessa área, principalmente com relação aos derivados triclorometil substituídos<sup>30a</sup>. Martins e colaboradores inicialmente utilizaram as reações de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e cloretos de hidrazina, metilhidrazina e fenilhidrazina para a formação em passo reacional único de misturas de 3- e 5-carboxietilpirazóis. A razão entre os isômeros obtidos após as condensações, foi determinado por estudos de variação de deslocamento químico induzida por solventes aromáticos (Esquema 12)<sup>55</sup>.

**Esquema 12:**



Bonacorso e colaboradores<sup>30a, 32i</sup> produziram regioespecificamente séries de 3- aril[alquil]-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 4-alcoxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro[flúor]-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 13). Ficou demonstrado, que 5-hidroxi-1*H*-4,5-diidropirazóis podem ser isolados devido a presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e carboxiamida ou tiocarboxiamida ligados ao nitrogênio-1 do respectivo anel .

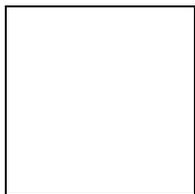
### Esquema 13:



R: Me, Et, R<sup>1</sup>: H, Me, Ph, p-MePh, p-BrPh, p-NO<sub>2</sub>Ph, R<sup>2</sup>: H, Me

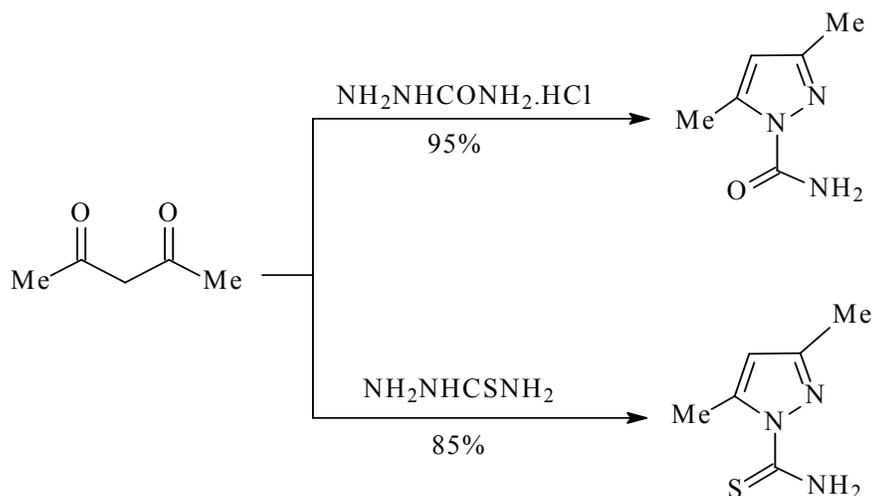
Flores e colaboradores<sup>56</sup> produziram séries de 5-triclorometil-1*H*-pirazóis reagindo 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e  $\beta$ -dicetonas triclorometil substituídas com hidrazina anidra ou fenilhidrazina (Esquema 14). A formação dos 5-triclorometil-4,5-diidropirazóis intermediários foi demonstrada por estudos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , porém não foram isoladas.

**Esquema 14:**

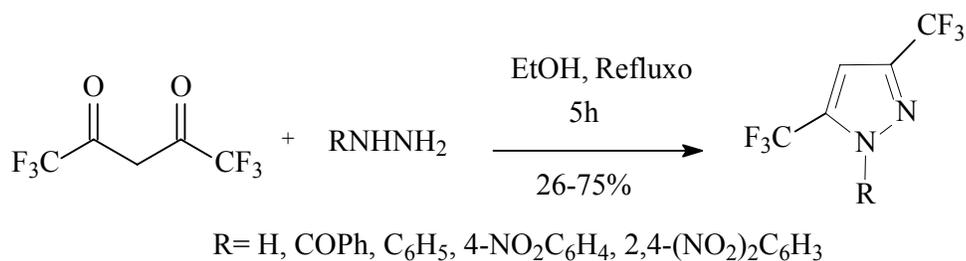


**2.2.1.2. Síntese de pirazóis e pirazolinas carboxilados**

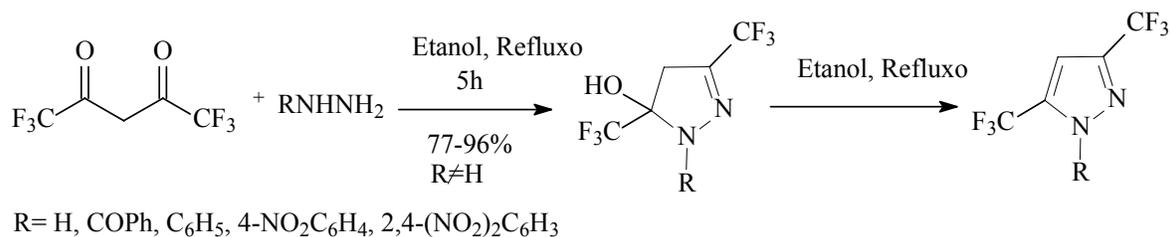
Em 1957, Scott e colaboradores<sup>57</sup> usaram o método [CCC+NN], consistindo na reação de cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida com acetilacetona. Foram sintetizadas 3,5-dimetilpirazol-1-carboxi(tiocarboxi)amidas com 95% e 85% de rendimento, respectivamente (Esquema 15).

**Esquema 15:**

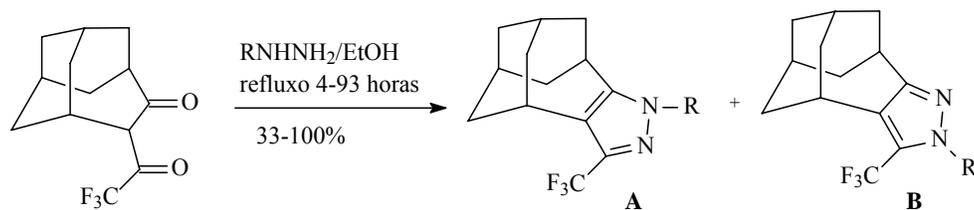
Em 1991 McCleverty e colaboradores<sup>36</sup> publicaram a obtenção de 3,5-Bis-(trifluormetil)pirazóis utilizando 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona com várias hidrazinas e com fenilhidrazida (Esquema 16).

**Esquema 16:**

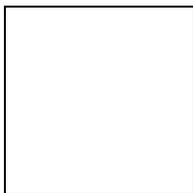
Em 1993 Threadgill e colaboradores<sup>37</sup> fizeram uma nova pesquisa utilizando as mesmas reações e conseguiram isolar 5-hidroxi-1*H*-4,5-diidropirazóis. O isolamento de 2-pirazolinas foi impossível para reações envolvendo hidrazina não substituída (R=H) (Esquema 17).

**Esquema 17:**

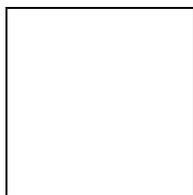
Eguchi e colaboradores<sup>38</sup> também têm introduzido heterociclos de 5 membros a partir do substrato 5-trifluoracetiltriciclo[4.3.1.1]undecan-4-ona e várias hidrazinas (Esquema 18).

**Esquema 18:**

Em 2001, Song e colaboradores<sup>58</sup> obtiveram 2-pirazolinas, com rendimentos de 36 a 80%, reagindo cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados e hidrazinas. Após desidratação, utilizando P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ou SOCl<sub>2</sub>, as 2-pirazolinas formaram 5-trifluormetilpirazóis N-substituídos, com rendimentos de 65 a 68%. A grande vantagem de utilizar P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ou SOCl<sub>2</sub> é a possibilidade de manter o substituinte carboxamida na posição 1 (N1) do pirazol (Esquema 19).

**Esquema 19:**

Em 2001 Mamolo e colaboradores<sup>23</sup> sintetizaram uma série de 5-aryl-1-isonicotinoil-3-(piridin-2-il)-4,5-diidro-1*H*-pirazol em três passos com baixos rendimentos, os quais envolvem uma condensação aldólica, ciclocondensação com hidrazina e N-acilação com cloreto de isonicotinoila. Estas 2-pirazolinas mostram uma interessante atividade micobactericida *in vitro* (Esquema 20).

**Esquema 20:**

R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Me, 3-Me, 4-Me

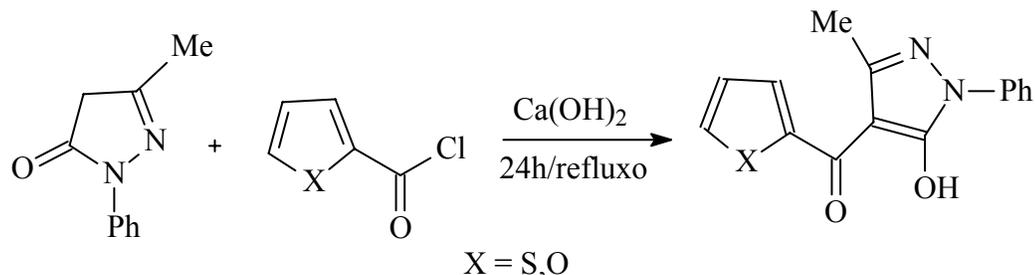
Em 2002 Martins e colaboradores<sup>59</sup>, sintetizaram uma série de 5-[(1*H*-pirazol-1-il)carbonil]-3-metilisoxazóis reagindo 3-metil-5-carboxi-isoxazol com cloreto de tionila e o correspondente pirazol, obtendo uma mistura de isômeros 1,3 e 1,5 em concentrações variáveis (Esquema 21).

**Esquema 21:**

R = COOEt, CF<sub>3</sub>    R<sup>1</sup> = H, Me, Et, Ph

No mesmo ano (2002), Pettinari e colaboradores<sup>40</sup>, sintetizaram 1-fenil-3-metil-1*H*-pirazol-5-onas 4-heteroaril substituídas. Estes compostos foram posteriormente empregados na obtenção de complexos de Ródio (Esquema 22).

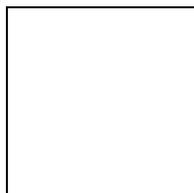
**Esquema 22:**



Já em 2003, Pettinari e colaboradores<sup>41</sup>, utilizaram 1-fenil-3-metil-4-(2-tenoil)-1*H*-pirazol-5-ona, para formação e caracterização de uma série de complexos com Lantanídeos (Ytérbio, Európio e Lutécio), para servirem de veículo, pois os lantanídeos apresentam propriedades magnéticas com aplicação em experimentos de RMN.

Em 2003 Bonacorso e colaboradores<sup>24</sup> sintetizaram em passo reacional único e com altos rendimentos uma série de cloretos de 3-aryl-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-picolinoilpirazóis pela reação de  $\beta$ -metoxivinil trifluorometil cetonas com 2-piridinocarboxiamidrazona na presença de ácido clorídrico. O sal resultante (cloreto) foi facilmente convertido à uma nova série de 4,5-diidro-1*H*-1-picolinoilpirazóis livres, usando trietilamina em éter dietílico anidro (Esquema 23).

**Esquema 23:**



Ainda em 2003, Correia e colaboradores<sup>60</sup> sintetizaram um 4,5-diidropirazol-1-carbaldeído, reagindo 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1,2-

diidro-1*H*-pirimidi-2-ona com formil hidrazina e um 4,5-diidropirazol-1-carboxiamida reagindo a mesma pirimidinona com cloridrato de semicarbazida (Esquema 24).

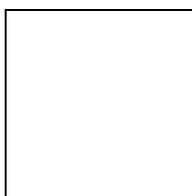
**Esquema 24:**



### 2.3. Síntese de Isonicotinoil Tiadiazol Substituído

Em 1998 Shenone e colaboradores<sup>22</sup> sintetizaram uma série de 1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-onas com um grupo nicotinoil/isonicotinoil na posição 3 e um substituinte aroilamino na posição 5 do anel. Todos os compostos deste trabalho exibiram atividade antiinflamatória e são destituídos de propriedades antipiréticas (Esquema 25).

**Esquema 25:**

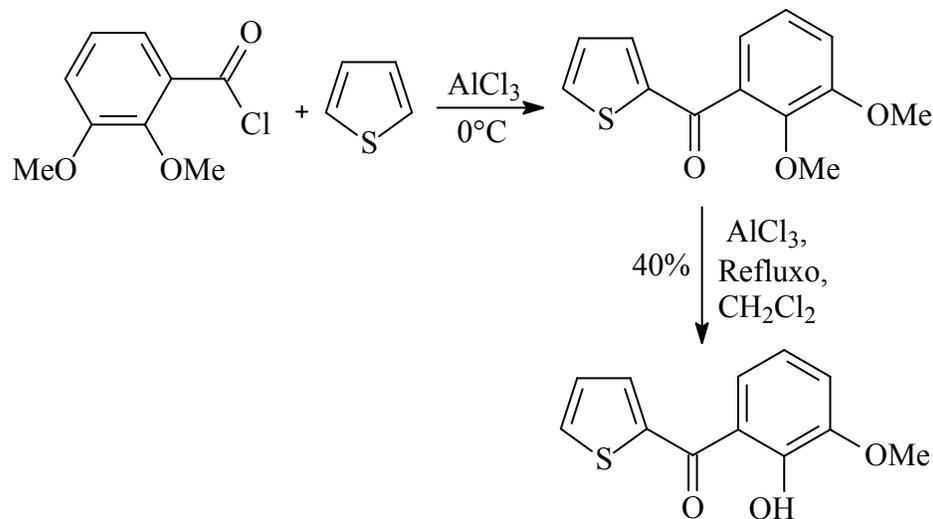


### 2.4. Compostos 2-Tenoil Substituídos

Em 1988 Varache-Beranger e colaboradores<sup>16</sup>, prepararam uma série de fenil tienil cetonas e análogos anteriormente descritos e testou a atividade anti agregante plaquetária para sangue humano *in vitro*. A relação estrutura /atividade foram avaliadas. A atividade

depende de fatores eletrônicos (do anel benzênico, substituintes e do heterociclo) e da conformação (distância entre os dois anéis e o carbono hibridizado). Um grupo OH em *orto* ao anel benzênico é importante e a cetona é vinte vezes mais ativa (quanto a agregação palaquetária) que a aspirina (Esquema 26).

**Esquema 26:**

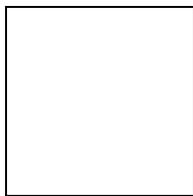


## 2. 5. Bis-Heterociclos

Os bis-heterociclos derivados do furano e do tiofeno, fazem parte de uma importante classe de compostos com comprovada atividade farmacológica ou agroquímica<sup>3,53g,61</sup>.

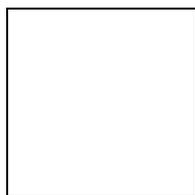
Foces-Foces e colaboradores<sup>53g</sup> verificaram, através de análise de ressonância de sólidos e raios-X, o comportamento estrutural de tienilpirazóis, identificando o tautômero predominante. Desta forma, chegaram à conclusão que o tautômero presente em maior proporção em solução apresentava configuração *E* (**a**) (Esquema 27).

**Esquema 27:**



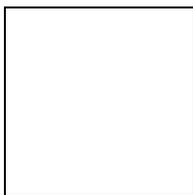
Partindo de aril hidrazonas bromadas, Zohdi e colaboradores<sup>62</sup> sintetizaram 5-heteroarilpirazóis trifluormetil substituídos. Compostos heterocíclicos, ligados a grupos trifluormetil, são de considerável interesse por sua excelente atividade farmacológica (Esquema 28).

**Esquema 28:**

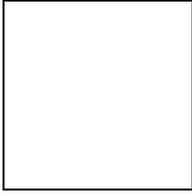


Em 2002, Denisova e colaboradores<sup>63</sup> publicaram estudos envolvendo heterociclos trifluormetil substituídos os quais, são de interesse potencial como pesticidas e fármacos<sup>1</sup> (Esquema 29).

**Esquema 29:**



Ainda em 2002, Flores e colaboradores<sup>31</sup> publicaram a síntese de cinco novos 2-tienil- e 2-furil-azóis a partir de 1,3-dieletrófilos fluorados com cloridrato de hidroxilamina, cloridrato de hidrazina e tiosemicarbazida. Este trabalho trouxe a possibilidade de obtenção de séries de compostos hetrocíclicos heteroaril e trialometil substituídos a partir de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas (Esquema 30).

**Esquema 30:**

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

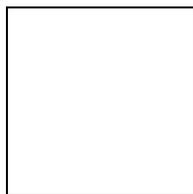
A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução experimental desta tese. Inicialmente será apresentada a numeração e nomenclatura dos produtos obtidos (**3 – 12**), os produtos **13** e **14** não foram obtidos. Em seguimento será discutida de forma separada e seqüencial as reações de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com três heteroaril-hidrazinas: 2-tenoilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina. E por final, será discutida as reações de desidratação das pirazolinas **3c-8c**. A identificação dos produtos **3 – 12** foi realizada por técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , e ainda  $^{19}\text{F}$ , técnicas bidimensionais e Espectrometria de Massas quando necessárias, e a sua pureza comprovada através de dados de Análise Elementar CHN.

#### 3.1. Apresentação, Numeração e Nomenclatura dos Compostos 3 - 12

A numeração dos compostos adotada neste trabalho está representada no Esquema 31.

A Tabela 2 apresenta a nomenclatura segundo o Chemical Abstract somente para os compostos 3 – 12 que foram passíveis de isolamento e identificação nesta tese, (os compostos 4a-d não foram passíveis de identificação e não foram realizadas reações de ciclocondensação para obtenção dos compostos **4i-j**, **5e-j**, **6a-d**, **6e-j**, **7e-j**, **8a-d**, **8e-j**).

## Esquema 31:



<b>1-14</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>	<b>g</b>	<b>h</b>	<b>i</b>	<b>j</b>	<b>k</b>	<b>l</b>
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me							
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	4-NO <sub>2</sub> Ph	4-OMePh	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	H	H

**TABELA 2** - Nomenclatura dos compostos **3 - 12**.

Composto	Nomenclatura
<b>3a</b>	5-Hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3b</b>	5-Hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3e</b>	5-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3f</b>	5-Hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3g</b>	5-Hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3h</b>	5-Hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3i</b>	5-Hidroxi-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3j</b>	5-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>3l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4e</b>	5-Hidroxi-3-(4-metóxifenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4f</b>	5-Hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4g</b>	5-Hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4h</b>	5-Hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>4l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>5a</b>	5-Hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>5b</b>	5-Hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>5c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol

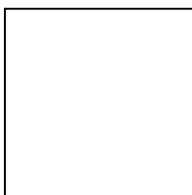
**TABELA 2** - Nomenclatura dos compostos **3 – 12**, (continuação).

Composto	Nomenclatura
<b>5d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>5k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>5l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>6c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>6d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>6k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>6l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>7a</b>	5-Hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>7b</b>	5-Hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>7c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>7d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>7k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>7l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>8c</b>	5-Hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -(1-isonicotinoil)pirazol
<b>8d</b>	5-Hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -(1-isonicotinoil)pirazol
<b>8k</b>	5-Hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -(1-isonicotinoil)pirazol
<b>8l</b>	5-Hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(isonicotinoil)pirazol
<b>9c</b>	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>9c'</b>	5-Fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>10c</b>	3-Fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-tenoil)pirazol
<b>11c</b>	3-Fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>11c'</b>	5-Fenil-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol
<b>12c</b>	3-Fenil-5-triclorometil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil)pirazol

### 3.2. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com 2-Tenoilhidrazina

O Esquema 32 apresenta a reação de ciclocondensação de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com 2-tenoilhidrazina e a Tabela 3 mostra as condições já otimizadas para síntese dos compostos 3 – 4. Posteriormente serão discutidos, separadamente, as reações envolvendo 2-tenoil hidrazina com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas aril substituídas, depois alquil e, finalmente, heteroaril substituídas.

Esquema 32:



1-4	a	b	c	d	e	f	g	h	i
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-BrPh	4-ClPh	4-FPh	4-NO <sub>2</sub> Ph
<b>R<sup>2</sup></b>	H	H	H	H	H	H	H	H	H

1-4	j	k	l
<b>R</b>	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	4-OMePh	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O
<b>R<sup>2</sup></b>	Me	H	H

#### 3.2.1. Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-aril derivados (3c-j, 4c-h)

Quando da elaboração do trabalho de mestrado, ao reagir 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (**2a**) com tiosemicarbazida não foi possível a obtenção do heterociclo correspondente<sup>30a</sup>, portanto, as condições reacionais para esta tese foram determinadas inicialmente, para a ciclocondensação envolvendo o composto **1c** e 2-tenoilhidrazina, conduzindo à formação e isolamento de 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **3c** (Esquema 32). Com o objetivo de otimizar esta síntese, foram testadas várias condições reacionais, partindo de condições já publicadas com reagentes semelhantes por Bonacorso e colaboradores<sup>30a, 32i</sup>. As condições variaram de 20 – 78 °C e 5-24 horas usando metanol ou etanol como solvente. A reação que mostrou melhor rendimento (89%) foi realizada em metanol à temperatura de 60 - 65°C por 16 horas (Tabela 3). Após a otimização, as mesmas condições foram utilizadas para reações entre os compostos **1d-j** e 2-tenoilhidrazina, levando a formação dos compostos **3d-j** com rendimentos variando de 55-91%. As mesmas condições reacionais quando utilizadas para os compostos **2c-h** (triclorometil substituídos) e 2-tenoilhidrazina conduziram a formação dos compostos **4c-h** com rendimentos que variaram de 63 à 91%, demonstrando que esta condição experimental é viável tanto para os precursores trifluormetilados (**1**) quanto para os triclorometil substituídos (**2**). Todas as reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções límpidas que em seguida começavam a precipitar um sólido branco. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções foram refrigeradas, e então os compostos **3** e **4**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

**TABELA 3** - Condições otimizadas para síntese dos compostos 5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazóis (**3-4**).

Reagentes <sup>a</sup>	Solvente	T	Tempo	Rendimento <sup>b</sup>	Produto
------------------------	----------	---	-------	-------------------------	---------

		(°C)	(h)	(%)	
<b>1b-j, 2c-h</b>	MeOH	65	16	55-91	<b>3b-j, 4c-h</b>
<b>1a</b>	MeOH	25	48	64	<b>3a</b>
<b>1k-l, 2k-l</b>	MeOH	25	24	62-78	<b>3k-l, 4k-l</b>

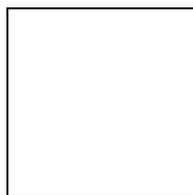
<sup>a</sup>Relação molar 1:1 entre 2-tenoilhidrazina e  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas (**1**, **2**).

<sup>b</sup>Rendimento do produto isolado.

### 3.2.2. Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-alkil derivados (**3a-b**, **4a-b**)

Em uma segunda fase foram sintetizados os compostos 2-tenoilpirazóis 3-alkil derivados. Utilizando-se as mesmas condições otimizadas para a síntese do composto **3c**, a qual foi realizada em metanol à 60-65°C por 16 horas, fez-se a reação entre o composto **1b** e 2-tenoil hidrazina levando à formação de 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **3b** com rendimento de 65% (Esquema 32, Tabela 3). O composto **3b**, depois de isolado do meio reacional apresentou-se como sólido, branco e de alta pureza. As mesmas condições reacionais, quando utilizadas para o composto **2b** e 2-tenoilhidrazina conduziu a formação de uma mistura de produtos não identificados (Esquema 33). Foram então testadas várias condições experimentais (Tabela 4) para obtenção do composto **4b**, mas a mesma mistura foi sempre observada, demonstrando assim, que estas condições experimentais não são viáveis para o precursor triclorometilado (**2b**).

#### Esquema 33:



**TABELA 4** - Otimização de síntese de 3-metil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **4b**.

Reação <sup>a</sup>	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
---------------------	-----------	--------------	--------------------------------

1	t.a.	24	<sup>c</sup>
2	t.a.	48	<sup>c</sup>
3	t.a.	72	<sup>c</sup>
4	65	16	<sup>c</sup>
5	65	24	<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Relação molar 1:1 entre 2-tenoil hidrazina e **2b** em Metanol

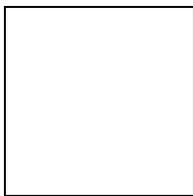
<sup>b</sup>Rendimento do produto isolado.

<sup>c</sup>Mistura de produtos não identificados.

As condições para ciclocondensação do composto **1a** e 2-tenoilhidrazina levaram à formação de 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **3a** quando realizada em metanol à 20-25°C por 48 horas, com rendimento de 64% (Esquema 32, Tabela 3). As condições reacionais testadas, variaram de 20 – 65 °C e 16 – 48 horas em metanol. Em contraste à síntese de **3b-j** e **4c-h**, esta reação não apresenta um precipitado após refrigeração, procedendo-se a evaporação do solvente para isolamento do produto **3a**.

Quando a condição reacional empregada para síntese de **3a** foi utilizada para obtenção da tenoilpirazolina triclorometil substituída análoga **4a**, constatou-se a formação da enaminocetona acíclica (1,1,1-tricloro-4-[N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino]-3-buten-2-ona) (Esquema 34) com rendimento de 62%. Observa-se assim, que para o precursor triclorometilado (**2a**), esta condição experimental é viável para obtenção da enaminona, mas não é viável para obtenção da 2-pirazolina. Foram então testadas várias condições experimentais (Tabela 5) visando a síntese desta 2-tenoilpirazolina triclorometilada. Infelizmente, as tentativas conduziram a mistura de produtos não identificados e quando refluxava-se a reação para obtenção da 2-tenoilpirazolina, observou-se a formação de um sólido amarelo insolúvel em todos os solventes testados (acetona, metanol, clorofórmio, dimetilsulfóxido, entre outros), tornando impraticável a sua identificação por RMN e CG/MS.

#### Esquema 34:



**TABELA 5** - Otimização de síntese de 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **4a**.

Reação <sup>a</sup>	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
<b>1</b>	<b>t.a.</b>	<b>48</b>	<b>62<sup>c</sup></b>
2	45	24	<sup>d</sup>
3	45	48	<sup>d</sup>
4	65	16	<sup>e</sup>
5	65	24	<sup>e</sup>
6	65	48	<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Relação molar 1:1 entre 2-tenoil hidrazina e **2a** em Metanol.

<sup>b</sup>Rendimento do produto isolado.

<sup>c</sup>Enaminocetona (1,1,1-tricloro-4-[N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino]-3-buten-2-ona).

<sup>d</sup>Mistura de produtos não identificados.

<sup>e</sup>Não solubilizou nos solventes testados para análise.

Os compostos **3a** e 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos, brancos ou levemente amarelados, de alta pureza.

As reações de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-onas **2a-b** com 2-tenoil hidrazina, não levaram a formação das 2-pirazolinas **4a-b**.

### 3.2.3-Síntese de 2-tenoilpirazóis 3-heteroaril derivados (**3k-l**, **4k-l**)

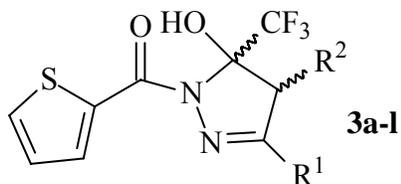
Em uma terceira fase foram otimizadas as condições de reação para o composto **1k** e 2-tenoilhidrazina levando à formação de 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **3k** (Esquema 32). Foram testadas condições que variaram de 20 – 65 °C e 16 – 24 horas em metanol. A reação que demonstrou melhor rendimento (78%) foi realizada em metanol à 20-25°C por 24 horas (Tabela 3). Após a otimização, as mesmas

condições foram utilizadas para o composto **11** e 2-tenoilhidrazina levando a formação do composto **31** com rendimento de 67%. As mesmas condições reacionais quando utilizadas para os compostos **2k-1** e 2-tenoilhidrazina conduziram a formação dos compostos **4k-1** com rendimentos que variaram de 62-66%, demonstrando assim, que esta condição experimental é viável tanto para os precursores trifluormetilados (**1**) quanto para os triclorometil substituídos (**2**). Todas as reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções escuras que em seguida começavam a precipitar um sólido escuro. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções eram refrigeradas, e então os compostos **3** e **4**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

Os compostos **3k-1** e **4k-1**, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos cinzas de alta pureza. Todos os compostos **3** - **4** foram recristalizados em metanol ou acetona.

A Tabela 6 mostra os rendimentos otimizados conforme descrito na Tabela 3, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **3a-1**. A Tabela 7 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos, 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona e **4c-1**.

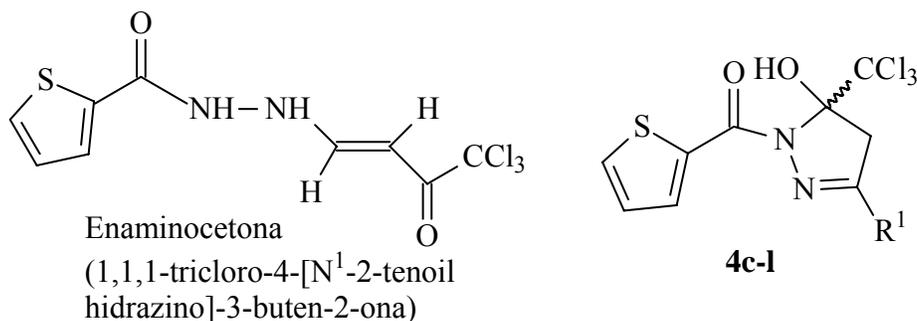
**TABELA 6** - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **3a-1**.



Composto (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
<b>3a</b> (H, H)	64	128-130	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (264,22)	40,91 41,17	2,67 2,95	10,60 10,70
<b>3b</b> (Me, H)	65	83-85	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (278,25)	43,17 43,21	3,26 3,51	10,07 10,14
<b>3c</b> (Ph, H)	89	162-164	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (340,32)	52,94 52,98	3,26 2,93	8,23 8,31
<b>3d</b> (4-MePh, H)	89	140-142	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (354,35)	54,23 53,94	3,70 3,65	7,91 7,84
<b>3e</b> (4-OMePh, H)	91	143-144	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (370,35)	51,89 51,61	3,54 3,54	7,56 7,47
<b>3f</b> (4-BrPh, H)	89	164-166	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (419,22)	42,98 42,94	2,40 2,41	6,68 6,60
<b>3g</b> (4-ClPh, H)	85	165-167	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (374,76)	48,07 48,10	2,69 2,78	7,47 7,50
<b>3h</b> (4-FPh, H)	82	174-176	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (358,31)	50,28 50,33	2,81 2,78	7,82 7,44
<b>3i</b> (4-NO <sub>2</sub> Ph, H)	55	203-206	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S (385,32)	46,76 47,56	2,62 3,12	10,91 10,74
<b>3j</b> (4-OMePh, Me)	71	142-144	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (384,37)	53,12 53,12	3,93 3,95	7,29 7,39
<b>3k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S, H)	78	155-157	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (346,34)	45,08 45,56	2,62 2,60	8,09 8,26
<b>3l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, H)	67	150-152	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (330,28)	47,28 47,75	2,75 2,76	8,48 8,76

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados. <sup>b</sup> Pontos de fusão não corrigidos.

**TABELA 7** - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona e **4c-1**.

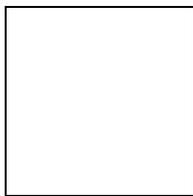


Composto (R <sup>1</sup> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
Enamino- cetona	62	142-144	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (313,59)	34,47 34,71	2,25 2,08	8,93 9,01
<b>4c</b> (Ph)	88	166-167	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (389,68)	46,23 45,96	2,85 2,55	7,19 7,09
<b>4d</b> (4-MePh)	81	142-143	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (403,71)	47,60 47,80	3,25 3,06	6,94 6,88
<b>4e</b> (4-OMePh)	84	176-178	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (419,71)	45,79 45,31	3,12 2,99	6,67 6,54
<b>4f</b> (4-BrPh)	87	192-194	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrCl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (468,58)	38,45 37,96	2,15 2,05	5,98 5,73
<b>4g</b> (4-ClPh)	63	170-172	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (424,13)	42,48 42,68	2,38 2,36	6,60 6,66
<b>4h</b> (4-FPh)	91	153-155	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S (407,67)	44,19 43,69	2,47 2,32	6,87 6,63
<b>4k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	62	160-162	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (395,71)	39,46 39,30	2,29 2,00	7,08 6,69
<b>4l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	66	125-127	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (379,65)	41,13 41,46	2,39 2,39	7,38 7,19

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados. <sup>b</sup> Pontos de fusão não corrigidos.

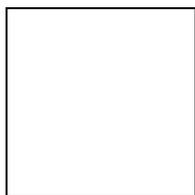
### 3.3. Identificação dos compostos **3a-l**, 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona e **4c-h, k-l**

A identificação dos compostos **3a-l**, 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona e **4c-l** foram feitas a partir de dados encontrados na literatura<sup>64</sup>, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e confirmados pelos dados de RMN Bidimensional (HMQC e HMBC), para os compostos **3d** e **4d**, devido a sobreposição de alguns sinais. Com o objetivo de exemplificar a atribuição de sinais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para a série **3** e **4**, é apresentado a seguir a atribuição de sinais para os compostos **3c** e **4c**. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H em DMSO-d<sub>6</sub>, para o composto **3c** (Figura 2), mostrou um singlete na região de 8,23 ppm, referente ao deslocamento do hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5 do anel; três dubletos de dubleto em 8,11 ppm, 8,00 ppm e 7,24 ppm referentes aos hidrogênios 3', 5', 4', respectivamente. Com relação a estes três hidrogênios do sistema tenoilpirazólico, foram observados as seguintes constantes de acoplamento: <sup>3</sup>J<sub>H3'-H4'</sub>=4,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H3'-H5'</sub>=1,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H5'-H4'</sub>=5,2, Hz, <sup>4</sup>J<sub>H5'-H3'</sub>=1,6 Hz, e <sup>3</sup>J<sub>H4'-H5'</sub>=5,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H4'-H3'</sub>=3,8 Hz; na região de 7,92 – 7,90 ppm observou-se um multiplete referente a dois hidrogênios da fenila e em 7,55 – 7,54 ppm observou-se outro multiplete referente a outros três hidrogênios da fenila; um dubleto em 3,99 e outro em 3,64 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constantes de acoplamento <sup>2</sup>J<sub>H4a-H4b</sub> = 19,2 Hz idênticos.



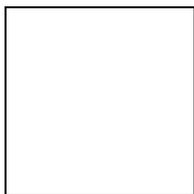
**Figura 2:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

O composto **4c** (Figura 3), mostrou um singlete alargado na região de 8,21 ppm, referente ao deslocamento do hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5 do anel; três dubletos de dubleto em 8,11 ppm, 8,01 ppm e 7,24 ppm referentes aos hidrogênios 3', 5', 4', respectivamente. Com relação a estes três hidrogênios do sistema tenoilpirazólico, foram observados as seguintes constantes de acoplamento:  $^3J_{\text{H3}'\text{-H4}'}=3,6$  Hz,  $^4J_{\text{H3}'\text{-H5}'}=1,2$  Hz,  $^3J_{\text{H5}'\text{-H4}'}=4,8$  Hz,  $^4J_{\text{H5}'\text{-H3}'}=1,2$  Hz, e  $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}'}=4,8$  Hz,  $^3J_{\text{H4}'\text{-H3}'}=4,0$  Hz; na região de 7,94 – 7,92 ppm observou-se um multipletto referente a dois hidrogênios da fenila e em 7,56 – 7,54 outro multipletto referente a outros três hidrogênios da fenila; um dubleto em 4,10 e outro em 3,88 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolinico, os quais apresentam constantes de acoplamento  $^2J_{\text{H4a}\text{-H4b}} = 19,2$  Hz idênticos.



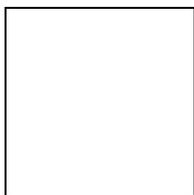
**Figura 3:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** (Figura 4), em DMSO- $\text{d}_6$ , mostrou um sinal em 158,7 ppm, referente ao carbono carbonílico; C-3 em 152,5 ppm; C5' em 135,5 ppm; C3' em 135,4 ppm; o C2' em 134,3 ppm. Os sinais observados em 130,9; 130,0; 128,9 e 126,9 ppm são referentes aos seis carbonos da fenila; em 127,0 ppm o C4'; em 123,2 ppm um quarteto com  $J_{\text{CF}}=283,5$  Hz referente ao  $\text{CF}_3$ . Em 92,2 ppm observou-se um quarteto com  $^2J=33,6$  Hz para o C-5 e em 44,0 ppm um sinal C-4.



**Figura 4:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** (Figura 5), em DMSO- $\text{d}_6$ , mostrou um sinal em 160,5 ppm, referente ao carbono carbonílico; C-3 em 154,2 ppm; C5' em 135,7 ppm; C3' em 135,5 ppm; o C2' em 134,3 ppm. Os sinais observados em 131,0; 129,7; 128,9 e 126,9 ppm são referentes aos seis carbonos da fenila; em 127,0 ppm o C4'; em 103,2 ppm um sinal referente ao  $\text{CCl}_3$ . Em 102,8 ppm observou-se um sinal para o C-5 e em 46,6 ppm um sinal C-4.

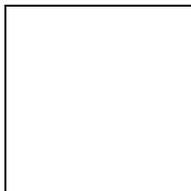


**Figura 5:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

Para os compostos bisheterocíclicos (**3k-1** e **4k-1**), observa-se uma pequena mudança na atribuição do carbono 3, que apresenta-se mais blindado e maiores diferenciações somente na atribuição do sinal do substituinte da posição 3 (tienil ou furanil), tanto no  $^1\text{H}$  como no  $^{13}\text{C}$  e confirmados pelos dados de RMN Bidimensional (HMQC e HMBC), utilizados para o composto **4k** para atribuição dos carbonos do tienil. A seguir, demonstra-se a atribuição de sinais para os substituintes tienil e furanil.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $\text{d}_6$ , para o substituinte tienil do composto **3k** (Figura 6), mostra dois dubletos em 7,81 ppm e 7,62 ppm referentes aos hidrogênios 3'' e

5'', respectivamente. Com relação a estes dois hidrogênios do sistema tienilpirazólico, foram observados as seguintes constantes de acoplamento:  $^3J_{H5'',-H4''}=5,2$ , Hz,  $^3J_{H3'',-H4''}=4,0$  Hz e um multiplete referente ao hidrogênio 4'' na região de 7,25 – 7,21 ppm devido a sobreposição de sinais do hidrogênio 4'' do tienil com o hidrogênio 4' do tenoil.



**Figura 6:** Espectro de RMN  $^1H$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3k**) em DMSO- $d_6$ .

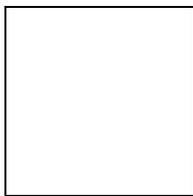
O espectro de RMN de  $^1H$  em DMSO- $d_6$ , para o substituinte furil do composto **3l** (Figura 7), mostra um multiplete na região de 7,98 – 7,97 ppm devido a sobreposição de sinais do hidrogênio 5' do tenoil com o hidrogênio 5'' do furil, um dubleto em 7,17 ppm com  $^3J_{H3'',-H4''}=3,6$  Hz, e ainda um dubleto de dubleto em 6,73 ppm referente ao hidrogênio 4'', com as seguintes constantes de acoplamento:  $^3J_{H4'',-H3''}=3,6$  Hz,  $^3J_{H4'',-H5''}=1,6$  Hz.



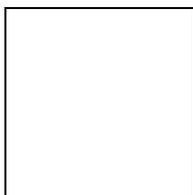
**Figura 7:** Espectro de RMN  $^1H$  do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3l**) em DMSO- $d_6$ .

O espectro de RMN de  $^{13}C$  em DMSO- $d_6$ , para o substituinte tienil do composto **3k** (Figura 8), mostrou um sinal em 133,0 ppm, referente ao C2''; o C3'' em 131,3 ppm; C5'' em 130,5 ppm; e o C4'' em 128,3 ppm.

Para o espectro de RMN de  $^{13}C$  em DMSO- $d_6$ , para o substituinte furil do composto **3l** (Figura 9), mostrou um sinal em 146,2 ppm, referente ao C5''; o C2'' em 143,6 ppm; C3'' em 115,1 ppm; e o C4'' em 112,4 ppm.



**Figura 8:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do **3k** em DMSO- $d_6$ .

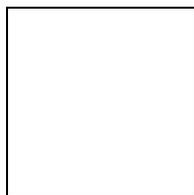


**Figura 9:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do **3l** em DMSO- $d_6$ .

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$ , para os compostos **4k-l**, foram quase idênticos aos dos compostos **3k-l**, conforme pode-se observar nas Tabelas 8, 9, 10, e 11.

Considerando assim os sistemas trifluormetilados (**3**) e triclorometilados (**4**) de forma separada, podemos afirmar que a variação dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  encontrada para os demais compostos, foi atribuída ao efeito dos substituintes ligados aos carbonos 3 e 4 do anel pirazolínico. As Tabelas 8, 9 e 10, 11 mostram em detalhes os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para os compostos **3a-l**, 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoilhidrazino)-3-buten-2-ona e **4c-l**.

**TABELA 8** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **3a-l**.



Composto ( $\text{R}^1, \text{R}^2$ )	RMN- $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>3a</b> (H, H)	8,03 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; $\text{H}3'$ ); 8,00 (s, OH); 7,93 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,4$ ; $\text{H}5'$ ); 7,40 (s, $\text{H}3$ ); 7,19 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; $\text{H}4'$ ); 3,51 (d, $J=20,0$ ; $\text{H}4\text{a}$ ); 3,17 (d, $J=20,0$ ; $\text{H}4\text{b}$ ).

<b>3b</b> (Me, H)	8,03 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,4$ ; H3'); 7,91 (s, OH); 7,90 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,4$ ; H5'); 7,18 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 3,50 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,13 (d, $J=18,8$ ; H4b); 2,09 (s, Me).
<b>3c</b> (Ph,H)	8,23 (s, OH); 8,11 (dd, $J=4,0$ ; $J=1,6$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,6$ ; H5'); 7,92 - 7,90 (m, 2H, Ph); 7,55 - 7,54 (m, 3H, Ph); 7,24 (dd, $J=5,0$ ; $J=3,8$ ; H4'); 3,99 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,64 (d, $J=19,2$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (400,13 MHz).

**TABELA 8** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H para os compostos **3a-l** (continuação).

Composto (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>3d</b> (4-MePh, H)	8,20 (s, OH); 8,10 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 7,99 (dd, $J=4,8$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,79 (d, 2H, Ph); 7,35 (d, 2H, Ph); 7,24 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 3,95 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,61 (d, $J=19,2$ ; H4b); 2,38 (s, Me).
<b>3e</b> (4-OMePh, H)	8,17 (s, OH); 8,10 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 7,99 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,85 (d, 2H, Ph); 7,24 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 7,09 (d, 2H, Ph); 3,95 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,84 (s, OMe); 3,61 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>3f</b> (4-BrPh, H)	8,27 (s, OH); 8,11 (dd, $J=4,0$ ; $J=1,6$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=4,8$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,84 (d, 2H, Ph); 7,75 (d, 2H, Ph); 7,25 (dd, $J=5,2$ ; $J=4,0$ ; H4'); 4,00 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,64 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>3g</b> (4-ClPh, H)	8,27 (s, OH); 8,11 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,92 (d, 2H, Ph); 7,62 (d, 2H, Ph); 7,25 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 4,01 (d, $J=18,8$ ; H4a); 3,65 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>3h</b> (4-FPh, H)	8,24 (s, OH); 8,12 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,4$ ; H5'); 7,99 - 7,95 (m, 2H, Ph); 7,42 - 7,38 (m, 2H, Ph); 7,25 (dd, $J=5,0$ ; $J=4,2$ ; H4'); 4,00 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,65 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>3i<sup>b</sup></b> (4-NO <sub>2</sub> Ph, H)	8,45 - 8,36 (m, OH; 2H, Ph); 8,18 - 8,14 (m, H3'; 2H, Ph); 8,05 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,28 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,2$ ; H4'); 4,12 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,74 (d, $J=19,4$ ; H4b).
<b>3j</b> (4-OMePh, Me)	8,10 (dd, $J=4,0$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,04 (s, OH); 7,99 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,4$ ; H5'); 7,89 (d, 2H, Ph); 7,24 (dd, $J=5,2$ ; $J=3,6$ ; H4'); 7,10 (d, 2H, Ph); 4,14 (q,

	$J=7,2$ ; H4); 3,84 (s, OMe); 1,25 (d, $J=7,6$ ; Me).
<b>3k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S, H)	8,29 (s, OH); 8,08 (dd, $J=4,2$ ; $J=1,4$ ; H3'); 7,99 (dd, $J=4,8$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,81 (d, $J=5,2$ ; H5''); 7,62 (d, $J=4,0$ ; H3''); 7,25 - 7,21 (m, H4'; H4''); 4,00 (d, $J=18,8$ ; H4a); 3,64 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>3l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, H)	8,28 (s, OH); 8,11 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,4$ ; H3'); 7,98 - 7,97 (m, H5'; H5''); 7,23 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 7,17 (d, $J=3,6$ ; H3''); 6,73 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,6$ ; H4''); 3,90 (d, $J=18,8$ ; H4a); 3,53 (d, $J=18,8$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (400,13 MHz), <sup>b</sup> -200 (200,13 MHz).

**TABELA 9** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H para os compostos 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoil hidrazino)-3-buten-2-ona, **4c-h, k-l**.

Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
Enamino cetona <sup>b</sup>	11,06(s, NH); 10,31(d, NH); 7,97 - 7,90 (m, 3H, H3', H5', H4); 7,23 (dd, $J=4,6$ ; $J=3,8$ ; H4'); 5,81 (d, $J=12,4$ ; H3).
<b>4c</b> (Ph)	8,21 (s, OH); 8,11 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,01 (dd, $J=4,8$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,94 - 7,92 (m, 2H, Ph); 7,56 - 7,54 (m, 3H, Ph); 7,24 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 4,10 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,88 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>4d</b> (4-MePh)	8,19 (s, OH); 8,10 (dd, $J=4,0$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,81 (d, 2H, Ph); 7,35 (d, 2H, Ph); 7,24 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 4,06 (d, $J=18,8$ ; H4a); 3,84 (d, $J=19,2$ ; H4b); 2,38 (s, Me).
<b>4e</b> (4-OMePh)	8,17 (s, OH); 8,10 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,4$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,87 (d, 2H, Ph); 7,23 (dd, $J=5,2$ ; $J=4,0$ ; H4'); 7,09 (d, 2H, Ph); 4,06 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,84 (s, OMe); 3,83 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>4f</b> (4-BrPh)	8,23 (s, OH); 8,10 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,2$ ; H3'); 8,02 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,87 (d, 2H, Ph); 7,75 (d, 2H, Ph); 7,25 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 4,10 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,87 (d, $J=19,6$ ; H4b).
<b>4g</b> (4-ClPh)	8,22 (s, OH); 8,09 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,6$ ; H3'); 8,01 (dd, $J=4,8$ ; $J=1,2$ ; H5'); 7,86 (d, 2H, Ph); 7,75 (d, 2H, Ph); 7,24 (dd, $J=5,2$ ; $J=3,6$ ; H4'); 4,10 (d,

$J=19,2$ ; H4a); 3,86 (d,  $J=19,2$ ; H4b).

**4h** (4-FPh) 8,21 (s, OH); 8,09 (dd,  $J=3,8$ ;  $J=1,4$ ; H3'); 7,98 (dd,  $J=5,2$ ;  $J=1,4$ ; H5'); 7,97 – 7,95 (m, 2H, Ph); 7,39 – 7,35 (m, 2H, Ph); 7,23 (dd,  $J=5,2$ ;  $J=4,0$ ; H4'); 4,09 (d,  $J=19,2$ ; H4a); 3,85 (d,  $J=19,2$ ; H4b).

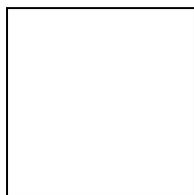
<sup>a</sup> DMSO- $d_6$ /TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (400,13 MHz), <sup>b</sup> -200 (200,13 MHz).

**TABELA 9** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoil hidrazino)-3-buten-2-ona, **4c-h**, **k-l** (continuação).

Composto ( $\text{R}^1$ )	RMN- $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>4k</b> (2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$ )	8,25 (s, OH); 8,07 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,0$ ; H3'); 8,00 (dd, $J=5,0$ ; $J=1,0$ ; H5'); 7,83 (d, $J=4,8$ ; H5''); 7,69 (d, $J=3,2$ ; H3''); 7,24 - 7,21 (m, H4'; H4''); 4,12 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,85 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>4l</b> (2- $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ )	8,24 (s, OH); 8,09 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,4$ ; H3'); 7,99 – 7,97 (m, H5'; H5''); 7,22 (m, H3''); H4'); 6,73 (d, $J=3,6$ ; $J=2,0$ ; H4''); 4,00 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,76 (d, $J=19,2$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO- $d_6$ /TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (400,13 MHz).

**TABELA 10** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **3a-l**.



Composto ( $\text{R}^1, \text{R}^2$ )	RMN- $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>3a</b> (H, H)	159,0 (C=O); 145,8 (C3); 135,1 (C5'); 134,8 (C3'); 134,7 (C2'); 127,0 (C4'); 123,2 (q, $J=283,6$ ; $\text{CF}_3$ ); 90,1 (q, $J=33,7$ ; C5); 45,6 (C4).
<b>3b</b> (Me, H)	158,6 (C=O); 154,7 (C3); 135,1 (C5'); 134,9 (C3'); 134,6 (C2'); 126,9 (C4'); 123,2 (q, $J=283,6$ ; $\text{CF}_3$ ); 91,6 (q, $J=33,6$ ; C5); 47,4 (C4); 15,2 (Me).
<b>3c</b>	158,7 (C=O); 152,5 (C3); 135,5 (C5'); 135,4 (C3'); 134,3 (C2');

(Ph, H) 130,9; 130,0; 128,9; 126,9 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 123,2 (q,  $J=283,5$ ; CF<sub>3</sub>); 92,2 (q,  $J=33,6$ ; C5); 44,0 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

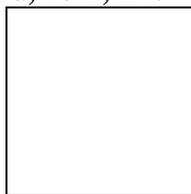
**TABELA 10** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **3a-1** (continuação).

Composto (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, δ (ppm), J (Hz)
<b>3d</b> (4-MePh, H)	158,6 (C=O); 152,4 (C3); 135,4 (C5'); 135,4 (C3''); 134,3 (C2'); 140,9; 129,5; 127,3; 126,9 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 123,2 (q, $J=284,3$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,1 (q, $J=33,7$ ; C5); 44,0 (C4); 21,0 (Me).
<b>3e</b> (4-OMePh, H)	158,5 (C=O); 152,2 (C3); 135,3 (C5'); 135,2 (C3''); 134,4 (C2'); 161,4; 128,7; 122,5; 114,4 (6C, Ph); 126,9 (C4'); 123,2 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,1 (q, $J=33,7$ ; C5); 55,3 (OMe); 44,1 (C4).
<b>3f</b> (4-BrPh, H)	158,6 (C=O); 151,7 (C3); 135,6 (C5'); 135,5 (C3''); 134,1 (C2'); 132,0; 129,3; 128,8; 124,4 (6C, Ph); 127,1 (C4'); 123,1 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,4 (q, $J=33,5$ ; C5); 43,9 (C4).
<b>3g</b> (4-ClPh, H)	158,6 (C=O); 151,5 (C3); 135,6 (C5'); 135,5 (C3''); 134,2 (C2'); 135,3; 129,0; 128,8; 128,6 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 123,1 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,3 (q, $J=33,5$ ; C5); 43,9 (C4).
<b>3h</b> (4-FPh, H)	158,6 (C=O); 151,5 (C3); 135,6 (C5'); 135,5 (C3''); 134,3 (C2'); 163,6 (d, Cd, $J=247,7$ ); 129,4 (d, 2Cb, $J=9,0$ ); 126,7 (d, Ca, $J=3,5$ ); 116,1 (d, 2Cc, $J=21,6$ ); 127,1 (C4'); 123,2 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,3 (q, $J=33,6$ ; C5); 44,1 (C4).
<b>3i</b> (4-NO <sub>2</sub> Ph, H)	158,6 (C=O); 150,8 (C3); 135,7 (C5'); 135,5 (C3''); 133,9 (C2'); 148,3; 136,0; 128,0; 124,0 (6C, Ph); 127,1 (C4'); 122,9 (q, $J=283,6$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,7 (q, $J=33,7$ ; C5); 43,8 (C4).
<b>3j</b> (4-OMePh, Me)	158,9 (C=O); 157,4 (C3); 135,4 (C5'); 135,3 (C3''); 134,3 (C2'); 161,3; 129,3; 121,9; 114,5 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 123,7 (q, $J=285,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,6 (q, $J=32,3$ ; C5); 55,3 (OMe); 45,8 (C4); 11,6 (Me).
<b>3k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S, H)	158,4 (C=O); 148,2 (C3); 135,4 (C5'); 135,3 (C3''); 134,6 (C2'); 133,0 (C2''); 131,3 (C3''); 130,5 (C5''); 128,3 (C4''); 127,0 (C4'); 123,1 (q, $J=284,6$ ; CF <sub>3</sub> ); 92,4 (q, $J=33,8$ ; C5); 44,5 (C4).

<b>3l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O, H)	158,7 (C=O); 146,2 (C5''); 145,1 (C3); 143,6(C2''); 135,3 (C5'); 135,2 (C3'); 134,8 (C2'); 127,1 (C4'); 123,1 (q, <i>J</i> =283,5; CF <sub>3</sub> ); 115,1 (C3''); 112,4 (C4''); 91,9 (q, <i>J</i> =34,5; C5); 43,7 (C4).
---	--

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

**TABELA 11** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoil hidrazino)-3-buten-2-ona, **4c-h, k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)
Enamino cetona	179,6 (C=O, C7); 159,7 (C=O, C2); 153,3 (C4); 136,1 (C5'); 132,2 (C3'); 129,5 (C2'); 128,2 (C4'); 97,6 (CCl <sub>3</sub> ); 84,4 (C3).
<b>4c</b> (Ph)	160,5 (C=O); 154,2 (C3); 135,7 (C5'); 135,5 (C3'); 134,3 (C2'); 131,0; 129,7; 128,9; 126,9 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 103,2 (CCl <sub>3</sub> ); 102,8 (C5); 46,6 (C4).
<b>4d</b> (4-MePh)	160,5 (C=O); 154,3 (C3); 135,8 (C5'); 135,6 (C3'); 134,3 (C2'); 141,1; 129,5; 127,0; 126,9 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 103,3 (CCl <sub>3</sub> ); 102,7 (C5); 46,6 (C4); 21,1 (Me).
<b>4e</b> (4-OMePh)	160,5 (C=O); 154,2 (C3); 135,6 (C5'); 135,4 (C3'); 134,3 (C2'); 161,5; 128,7; 122,1; 114,4 (6C, Ph); 126,9 (C4'); 103,3 (CCl <sub>3</sub> ); 102,6 (C5); 55,3 (OMe); 46,6 (C4).
<b>4f</b> (4-BrPh)	160,4 (C=O); 153,4 (C3); 135,7 (C5'); 135,6 (C3'); 134,3 (C2'); 132,0; 129,0; 128,8; 124,6 (6C, Ph); 127,0 (C4'); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 103,0 (C5); 46,5 (C4).
<b>4g</b> (4-ClPh)	160,4 (C=O); 153,4 (C3); 135,7 (C5'); 135,6 (C3'); 134,3 (C2'); 132,0; 129,0; 128,8; 124,6 (6C, Ph); 127,1 (C4'); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 103,0 (C5); 46,5 (C4).
<b>4h</b> (4-FPh)	160,6 (C=O); 153,4 (C3); 135,7 (C5'); 135,6 (C3'); 134,3 (C2'); 163,7, (d, Ph, <sup>1</sup> J <sub>CF</sub> =247,6); 129,5, (d, Ph, <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> =8,9); 126,4, (d, Ph, <sup>4</sup> J <sub>CF</sub> =3,3); 116,1, (d, Ph, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> =21,6); 127,1 (C4'); 103,2 (CCl <sub>3</sub> ); 102,9 (C5); 46,7 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

**TABELA 11** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos 1,1,1-tricloro-4-(N<sup>1</sup>-2-tenoil hidrazino)-3-buten-2-ona, **4c-h**, **k-l** (continuação).

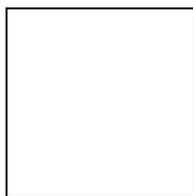
Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, δ (ppm), J (Hz)
<b>4k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	160,2 (C=O); 149,9 (C3); 135,6 (C5'); 135,4 (C3'); 134,5 (C2'); 132,7 (C2''); 131,5 (C3''); 130,7 (C5''); 128,2 (C4''); 126,9 (C4'); 103,0 (CCl <sub>3</sub> ); 102,9 (C5); 47,1 (C4).
<b>4l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	160,6 (C=O); 146,3 (C5''); 145,2 (C3); 144,7(C2''); 135,4 (C5'); 135,3 (C3'); 134,8 (C2'); 127,0 (C4'); 115,5 (C3''); 112,4 (C4''); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 102,4 (C5); 46,2 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

### 3.4. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com 2-Furanoilhidrazina

O Esquema 35 apresenta a reação de ciclocondensação de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com 2-furanoilhidrazina com as condições já otimizadas para síntese dos compostos **5** – **6**. Posteriormente serão discutidos, separadamente, as reações envolvendo 2-furanoil hidrazina com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas alquil e aril substituídas, depois heteroaril substituídas.

#### Esquema 35:



Composto	a	b	c	d	k	l
<b>1, 2, 5, 6</b>						
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O

#### 3.4.1. Síntese de 2-furanoilpirazóis 3-alkuil(aril) derivados (**5a-d**; **6c-d**)

As condições reacionais para a ciclocondensação dos compostos **1a-d**; **2c-d** com a 2-furanoilhidrazina foram as mesmas utilizadas para os compostos **1a-d**; **2c-d** e 2-tenoilhiazina. As reações foram executada em metanol à temperatura de 60 - 65°C por 16 horas, para os compostos **1b-d**; **2c-d** e 2-furanoilhidrazina levando a formação dos compostos **5b-d**; **6c-d** com rendimentos variando de 80-92%; em metanol à 20 - 25°C por 48 horas, para o composto **1a** e 2-furanoilhidrazina levando a formação do composto **5a** com rendimento de 53%, (Esquema 35).

As reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções límpidas que em seguida começavam a precipitar um sólido branco. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções eram refrigeradas, e então os compostos **5** e **6**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

Os compostos **5a-d** e **6c-d**, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos brancos, de alta pureza e foram recristalizados em metanol ou acetona.

### 3.4.2. Síntese de 2-furanoilpirazóis 3-heteroaril derivados (**5k-l**; **6k-l**)

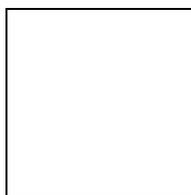
As condições reacionais para a ciclocondensação dos compostos **1k-l**; **2k-l** com a 2-furanoilhidrazina foram as mesmas utilizadas para os compostos **1k-l**; **2k-l** e 2-tenoilhidrazina. As reações foram executada em metanol à temperatura de 20 – 25 °C por 24 horas, para os compostos **1k-l**; **2k-l** e 2-furanoilhidrazina levando a formação dos compostos **5k-l**; **6k-l** com rendimentos variando de 53-64%, (Esquema 35).

Todas as reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções escuras que em seguida começavam a precipitar um sólido cinza a cinza escuro. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções foram refrigeradas, e então os compostos **5** e **6**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

Os compostos **5k-l** e **6k-l**, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos cinza de alta pureza e foram recristalizados em metanol ou acetona.

A Tabela 12 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **5a-d**, **5k-l** e **6c-d**, **6k-l**.

**TABELA 12** - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos (**5-6**).



Composto (R <sup>1</sup> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	Análise Elementar (%)		
				Calc./Exp. C	H	N
<b>5a</b> (H)	53	85-87	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (248,16)	43,56	2,84	11,29
				43,23	2,84	11,48
<b>5b</b> (Me)	88	94-96	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (262,19)	45,81	3,46	10,68
				45,79	3,31	10,75
<b>5c</b> (Ph)	80	153-154	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (324,26)	55,56	3,42	8,64
				55,34	3,32	8,61
<b>5d</b> (4-MePh)	81	125-127	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (338,29)	56,81	3,87	8,28
				56,67	3,73	8,17
<b>5k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	53	149-150	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (330,28)	47,28	2,75	8,48
				47,53	2,70	8,58
<b>5l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	62	166-168	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (314,22)	49,69	2,89	8,92
				50,16	2,84	8,95
<b>6c</b> (Ph)	92	148-150	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (373,62)	48,22	2,97	7,50
				48,14	2,79	7,56
<b>6d</b> (4-MePh)	91	184-186	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (387,65)	49,57	3,38	7,23
				49,57	3,43	7,10
<b>6k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	64	139-141	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (379,65)	41,13	2,39	7,38
				41,41	2,44	7,38
<b>6l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	61	162-164	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (363,58)	42,95	2,50	7,70
				43,17	2,40	7,65

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados. <sup>b</sup> Pontos de fusão não corrigidos.

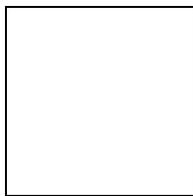
### 3.5. Identificação dos compostos 5a-d, 5k-l e 6c-d, 6k-l.

A identificação dos compostos **5a-d**, **5k-l** e **6c-d**, **6k-l** foi feita por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e HMQC para o composto **6l** para atribuição dos carbonos do furanil. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$ , para o composto **5c**, mostrou um singlete na região de 8,24 ppm, referente ao deslocamento do hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5 do anel; um singlete em 8,02 ppm referente ao hidrogênio 5' do anel furânico, um dubleto de  $^3J_{\text{H5}'\text{-H4}'}=3,4$  Hz, referente ao hidrogênio 3' em 7,64 ppm e um dubleto de dubleto de  $^3J_{\text{H4}'\text{-H3}'}=3,2$  Hz,  $^3J_{\text{H4}'\text{-H5}'}=1,6$  Hz em 6,75 ppm referentes ao hidrogênio 4', na região de 7,89 – 7,85 ppm observou-se um multiplete referente a dois hidrogênios da fenila e em 7,54 – 7,51 ppm observou-se outro multiplete referente a outros três hidrogênios da fenila; um dubleto em 3,95 e outro em 3,60 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constantes de acoplamento  $^2J_{\text{H4a-H4b}} = 19,2$  Hz e  $^2J_{\text{H4b-H4a}} = 19,4$  Hz respectivamente (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5c**, em DMSO- $d_6$ , mostrou um sinal em 155,4 ppm, referente ao carbono carbonílico; C-3 em 152,8 ppm; C5' em 146,8 ppm; C2' em 145,5 ppm. Os sinais observados em 130,8; 130,0; 128,8 e 126,7 ppm são referentes aos seis carbonos da fenila; o C3' em 120,2 ppm; em 112,1 ppm o C4'; em 123,2 ppm um quarteto com  $J_{\text{CF}}=284,5$  Hz referente ao  $\text{CF}_3$ . Em 92,3 ppm observou-se um quarteto com  $^2J=33,6$  Hz para o C-5 e em 43,7 ppm um sinal C-4 (Anexo I).

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , encontrada para os demais compostos, foi atribuída ao efeito dos substituintes  $\text{R}^1$ . As Tabelas 13-16 mostram em detalhes, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para os compostos **5a-d**, **5k-l** e **6c-d**, **6k-l**.

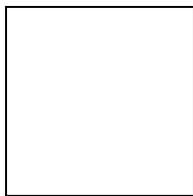
**TABELA 13** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **5a-d**, **5k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>5a</b> (H)	7,98 (s, H5'); 7,97 (s, OH); 7,41 (d, $J=3,6$ ; H3'); 7,35 (s, H3); 6,67 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,6$ ; H4'); 3,48 (d, $J = 18,8$ ; H4a); 3,14 (d, $J=20,0$ ; H4b).
<b>5b</b> (Me)	7,96 (s, H5'); 7,93 (s, OH); 7,47 (d, $J=3,6$ ; H3'); 6,67 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,6$ ; H4'); 3,48 (d, $J = 19,4$ ; H4a); 3,09 (d, $J=19,4$ ; H4b); 2,08 (s, Me).
<b>5c</b> (Ph)	8,24 (s, OH); 8,02 (s, H5'); 7,89 – 7,85 (m, 2H, Ph); 7,64 (d, $J=3,4$ ; H3'); 7,54 – 7,51 (m, 3H, Ph); 6,75 (dd, $J=3,2$ ; $J=1,6$ ; H4'); 3,95 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,60 (d, $J=19,4$ ; H4b).
<b>5d</b> (4-MePh)	8,20 (s, OH); 8,02 (s, H5'); 7,76 (d, 2H, Ph); 7,64 (d, $J=3,8$ ; H3'); 7,33 (d, 2H, Ph); 6,75 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,6$ ; H4'); 3,92 (d, $J = 19,0$ ; H4a); 3,58 (d, $J=19,2$ ; H4b); 2,38 (s, Me).
<b>5k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	8,33 (s, OH); 8,01 (s, H5'); 7,80 (d, $J=5,0$ ; H5''); 7,62 (d, $J=2,8$ ; H3'); 7,53 (d, $J=3,6$ ; H3''); 7,20 (dd, $J=4,4$ ; $J=4,2$ ; H4''); 6,75 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,6$ ; H4'); 3,97 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,62 (d, $J=19,0$ ; H4b).
<b>5l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	8,35 (s, OH); 8,04 (s, H5'); 7,99 (s, H5''); 7,64 (d, $J=3,0$ ; H3'); 7,20 (d, $J=3,2$ ; H3''); 6,78 – 6,73 (m, H4'; H4''); 3,90 (d, $J=19,0$ ; H4a); 3,54 (d, $J=18,8$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-200 (200,13 MHz).

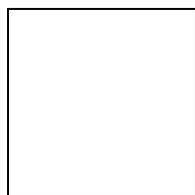
**TABELA 14** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H para os compostos **6c-d**, **6k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>6c</b> (Ph)	8,20 (s, OH); 8,03 (d, $J=1,0$ ; H5'); 7,91 – 7,86 (m, 2H, Ph); 7,63 (d, $J=3,0$ ; H3'); 7,54 – 7,52 (m, 3H, Ph); 6,76 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,6$ ; H4'); 4,05 (d, $J=19,4$ ; H4a); 3,83 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>6d</b> (4-MePh)	8,18 (s, OH); 8,02 (s, H5'); 7,77 (d, 2H, Ph); 7,63 (d, $J=3,4$ ; H3'); 7,33 (d, 2H, Ph); 6,75 (dd, $J=3,8$ ; $J=1,6$ ; H4'); 4,02 (d, $J=19,4$ ; H4a); 3,80 (d, $J=19,4$ ; H4b); 2,37 (s, Me).
<b>6k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	8,25 (s, OH); 8,02 (s, H5'); 7,81 (d, $J=4,2$ ; H5''); 7,68 (d, $J=2,4$ ; H3'); 7,50 (d, $J=3,2$ ; H3''); 7,21 (dd, $J=4,8$ ; $J=3,6$ ; H4''); 6,76 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,8$ ; H4'); 4,09 (d, $J=19,0$ ; H4a); 3,80 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>6l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	8,25 (s, OH); 8,02 (s, H5'); 7,97 (d, $J=1,2$ ; H5''); 7,57 (d, $J=3,4$ ; H3'); 7,24 (d, $J=3,2$ ; H3''); 6,76 – 6,71 (m, H4'; H4''); 3,97 (d, $J=19,4$ ; H4a); 3,70 (d, $J=19,2$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-200 (200,13 MHz).

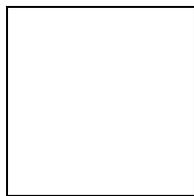
**TABELA 15** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **5a-d**, **5k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>5a</b> (H)	155,9 (C=O); 146,8 (C3); 146,2 (C5'); 145,5 (C2'); 123,3 (q, <i>J</i> =284,3; CF <sub>3</sub> ); 120,1 (C3'); 112,0 (C4'); 90,3 (q, <i>J</i> =33,7; C5); 45,5 (C4).
<b>5b</b> (Me)	155,4 (C=O); 155,0 (C3); 146,5 (C5'); 145,6 (C2'); 123,3 (q, <i>J</i> =284,2; CF <sub>3</sub> ); 119,9 (C3'); 111,8 (C4'); 91,7 (q, <i>J</i> =33,6; C5); 47,2 (C4); 15,3 (Me).
<b>5c</b> (Ph)	155,4 (C=O); 152,8 (C3); 146,8 (C5'); 145,5 (C2'); 130,8; 130,0; 128,8; 126,7 (6C, Ph); 123,2 (q, <i>J</i> =284,5; CF <sub>3</sub> ); 120,2 (C3'); 112,1 (C4'); 92,3 (q, <i>J</i> =33,6; C5); 43,7 (C4).
<b>5d</b> (4-MePh)	155,4 (C=O); 152,8 (C3); 146,7 (C5'); 145,5 (C2'); 140,8; 129,4; 127,0; 126,7 (6C, Ph); 123,2 (q, <i>J</i> =284,2; CF <sub>3</sub> ); 120,2 (C3'); 112,0 (C4'); 92,3 (q, <i>J</i> =33,6; C5); 43,8 (C4); 20,9 (Me).
<b>5k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	151,1 (C=O); 148,8 (C5'); 146,9 (C3); 145,5 (C2'); 133,1 (C2''); 131,3 (C3''); 130,2 (C5''); 128,3 (C4''); 123,2 (q, <i>J</i> =284,1; CF <sub>3</sub> ); 120,1 (C3'); 112,1 (C4'); 92,5 (q, <i>J</i> =33,7; C5); 44,3 (C4).
<b>5l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	155,3 (C=O); 146,8 (C5'); 146,0 (C5''); 145,5 (C3); 145,2 (C2'); 144,0 (C2''); 124,6 (q, <i>J</i> =283,8; CF <sub>3</sub> ); 120,3 (C3'); 114,9 (C3''); 112,3 (C4'); 112,0 (C4''); 92,0 (q, <i>J</i> =34,1; C5); 43,5 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

**TABELA 16** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **6c-d**, **6k-l**.



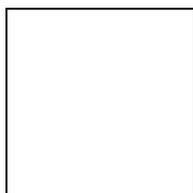
Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), <i>J</i> (Hz)
<b>6c</b> (Ph)	157,5 (C=O); 154,7 (C3); 146,9 (C5'); 145,5 (C2'); 131,0; 129,8; 128,9; 126,8 (6C, Ph); 120,7 (C3'); 112,3 (C4'); 103,4 (CCl <sub>3</sub> ); 103,1 (C5); 46,5 (C4).
<b>6d</b> (4-MePh)	157,4 (C=O); 154,6 (C3); 146,8 (C5'); 145,5 (C2'); 141,0; 129,4; 127,0; 126,7 (6C, Ph); 120,6 (C3'); 112,2 (C4'); 103,3 (CCl <sub>3</sub> ); 102,9 (C5); 46,4 (C4); 21,0 (Me).
<b>6k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	157,0 (C=O); 150,4 (C3); 146,9 (C2'); 145,5 (C5'); 132,8 (C2''); 131,4 (C3''); 130,4 (C5''); 128,3 (C4''); 120,4 (C3'); 112,1 (C4'); 103,2 (CCl <sub>3</sub> ); 103,1 (C5); 46,9 (C4).
<b>6l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	157,2 (C=O); 146,9 (C5'); 146,2 (C35''); 145,6 (C3); 145,5 (C2'); 144,8 (C2''); 120,7 (C3'); 115,3 (C3''); 112,3 (C4'); 112,1 (C4''); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 102,5 (C5); 46,1 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

### 3.6. Reação de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com Isonicotinoilhidrazina

O Esquema 36 apresenta a reação de ciclocondensação de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e isonicotinoil hidrazina com as condições já otimizadas para síntese dos compostos **7** – **8**. Posteriormente serão discutidos, separadamente, as reações envolvendo isonicotinoil hidrazina com  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas aril substituídas, depois alquil e, finalmente, heteroaril substituídas.

**Esquema 36:**



Composto	a	b	c	d	k	l
<b>1, 2, 7, 8</b>						
<b>R</b>	Et	Me	Me	Me	Me	Me
<b>R<sup>1</sup></b>	H	Me	Ph	4-MePh	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O

**3.6.1. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-aril derivados (7c-d; 8c-d)**

As condições reacionais para a ciclocondensação foram determinadas inicialmente envolvendo os compostos **1c** e isonicotinoilhidrazina conduzindo à formação e isolamento de 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol **7c** (Esquema 36). Com o objetivo de otimizar esta síntese (reações 1-2, Tabela 17), foram testadas duas condições reacionais, partindo de condições já conhecidas e utilizadas para obtenção dos compostos **3** - **6**. A reação 2, a qual foi executada em metanol à temperatura de 60 - 65°C por 16 horas, demonstrou o melhor rendimento (80%). Após a otimização, as mesmas condições foram utilizadas para o composto **1d** e isonicotinoilhidrazina levando a formação do composto **7d** com rendimento de 72%. Para os compostos **8c-d** a melhor condição foi metanol à 20 - 25°C por 24 horas, com rendimento variando de 67-88% respectivamente (Esquema 36), pois quando usava-se temperaturas mais elevadas (refluxo de metanol),

ocorria polimerização, diminuindo assim o rendimento da reação. Com isso, acredita-se que os compostos clorados, neste caso, são mais reativos que os fluorados .

Todas as reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções límpidas que em seguida começavam a precipitar um sólido branco. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções eram refrigeradas, e então os compostos **7** e **8**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

**TABELA 17** - Otimização de síntese de 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol **7c**<sup>a</sup>.

Reação	Solventes	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	MeOH	t.a.	24	47
2	<b>MeOH</b>	<b>65</b>	<b>16</b>	<b>80</b>

<sup>a</sup>Relação molar 1:1 entre isonicotinoilhidrazina e **1c**.

<sup>b</sup>Rendimento do produto isolado.

Os compostos **7c-d** e **8c-d**, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos brancos de alta pureza e foram recristalizados em metanol ou acetona.

### 3.6.2. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-alkil derivados (**7a-b**)

As condições reacionais para a ciclocondensação dos compostos **1a-b** com a isonicotinoilhidrazina foram as mesmas utilizadas para os compostos **1a-b** e 2-tenoilhidrazina. As reações foram executada em metanol à 20 - 25°C por 48 horas, para o composto **1a** e isonicotinoilhidrazina levando a formação do composto **7a** com rendimento de 63 %; e metanol à 60 - 65°C por 16 horas, para o composto **1b** e isonicotinoilhidrazina levando a formação do composto **7b** com rendimento de 89%, (Esquema 36).

As reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções límpidas. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções eram

refrigeradas, e então os compostos **7a-b**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

Os compostos **7a-b** depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos brancos de alta pureza e foram recristalizados em metanol ou acetona.

### 3.6.3. Síntese de isonicotinoilpirazóis 3-heteroaril derivados (**7k-l**; **8k-l**)

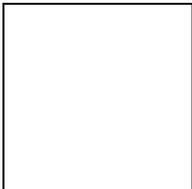
As condições reacionais para a ciclocondensação dos compostos **1k-l**; **2k-l** com a isonicotinoilhidrazina foram as mesmas utilizadas para os compostos **1k-l**; **2k-l** e 2-tenoilhidrazina. As reações foram executadas em metanol à 20 - 25°C por 24 horas, para os compostos **1k-l**; **2k-l** e isonicotinoilhidrazina levando a formação dos compostos **7k-l**; **8k-l** com rendimentos variando de 50-66%, (Esquema 36).

Todas as reações, logo após a adição dos reagentes, apresentavam-se como soluções escuras que em seguida começavam a precipitar um sólido cinza a cinza escuro. Depois do término do tempo reacional adequado, estas soluções eram refrigeradas, e então os compostos **7** e **8**, filtrados e submetidos a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

Os compostos **7k-l** e **8k-l**, depois de isolados do meio reacional geralmente se apresentaram como sólidos cinza de alta pureza e foram recristalizados em metanol ou acetona.

A Tabela 18 mostra os rendimentos, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **7a-d**, **7k-l** e **8c-d**, **8k-l**.

**TABELA 18** - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos (**7-8**).



Composto (R <sup>1</sup> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular	Análise Elementar (%) Calc./Exp.
-------------------------------	---------------------------	---------------------------	----------------------	-------------------------------------

			p.m. (g/mol)	C	H	N
<b>7a</b> (H)	63	144-145	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (259,19)	46,34 46,24	3,11 3,15	16,21 16,10
<b>7b</b> (Me)	89	130-133	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (273,21)	48,36 48,10	3,69 3,60	15,38 15,21
<b>7c</b> (Ph)	80	200-202	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (335,29)	57,32 57,33	3,61 3,64	12,53 12,68
<b>7d</b> (4-MePh)	72	167-169	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (349,31)	58,45 58,28	4,04 4,08	12,03 11,78
<b>7k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	50	156-158	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (341,31)	49,27 49,28	2,95 3,17	12,31 12,45
<b>7l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	66	164-166	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (325,25)	51,70 51,94	3,10 3,03	12,92 12,88
<b>8c</b> (Ph)	88	145-147	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (384,65)	49,96 49,77	3,23 3,23	10,79 10,79
<b>8d</b> (4-MePh)	67	142-144	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (398,68)	51,22 50,93	3,54 3,39	10,54 10,16
<b>8k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	60	169-171	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (390,67)	43,04 43,33	2,58 2,62	10,76 10,92
<b>8l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	65	155-157	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (374,61)	44,89 44,59	2,69 2,55	11,22 11,05

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados. <sup>b</sup> Pontos de fusão não corrigidos.

### 3.7. Identificação dos compostos 7a-d, 7k-l e 8c-d, 8k-l.

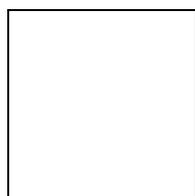
A identificação dos compostos **7a-d**, **7k-l** e **8c-d**, **8k-l** foi feita por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H em DMSO-d<sub>6</sub>, para o composto **7c**, mostrou um singleto na região de 8,44 ppm, referente ao deslocamento do hidrogênio da hidroxila ligada ao C-5 do anel; um dubleto em 8,76 de *J*=5,0 Hz, em 8,76 ppm referente a dois hidrogênios do anel piridínico; na região de 7,70 – 7,63 ppm observou-se um multipletto referente a dois

hidrogênios da fenila e dois hidrogênios do anel pirazolínico; em 7,48 – 7,45 ppm observou-se outro multiplete referente a outros três hidrogênios da fenila; um dubleto em 4,02 e outro em 3,66 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diasterotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, os quais apresentam constantes de acoplamento  $^2J_{H4a-H4b} = 19,0$  Hz e  $^2J_{H4b-H4a} = 19,4$  Hz respectivamente (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^{13}C$  do composto **7c**, em DMSO- $d_6$ , mostrou um sinal em 165,0 ppm, referente ao carbono carbonílico; C-3 em 153,0 ppm; três sinais em 149,6 ppm, 142,5 ppm e 122,5 ppm referentes aos cinco carbonos da piridina. Os sinais observados em 130,8; 129,8; 128,7 e 126,6 ppm são referentes aos seis carbonos da fenila; em 123,1 ppm um quarteto com  $J_{CF}=283,7$  Hz referente ao  $CF_3$ . Em 92,1 ppm observou-se um quarteto com  $^2J=33,7$  Hz para o C-5 e em 44,1 ppm um sinal C-4 (Anexo I).

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$ , encontrada para os demais compostos, foi atribuída ao efeito dos substituintes R e  $R^1$ . As Tabelas 19-22 mostram em detalhes, os dados de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , respectivamente, para os compostos **7a-d**, **7k-l** e **8c-d**, **8k-l**.

**TABELA 19** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1H$  para os compostos **7a-d**, **7k-l**.

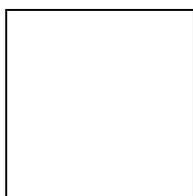


Composto ( $R^1$ )	RMN- $^1H$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
-----------------------	---------------------------------------

<b>7a</b> (H)	8,71 (d, $J = 4,4$ ; 2H, Py); 8,26 (s, OH); 7,52 (d, $J = 4,8$ ; 2H, Py); 7,28 (s, H3); 3,55 (d, $J=19,8$ ; H4a); 3,19 (d, $J=20,2$ ; H4b).
<b>7b</b> (Me)	8,69 (d, $J = 5,2$ ; 2H, Py); 8,16 (s, OH); 7,51 (d, $J = 5,8$ ; 2H, Py); 3,54 (d, $J=19,4$ ; H4a); 3,14 (d, $J=19,0$ ; H4b); 1,95 (s, Me).
<b>7c</b> (Ph)	8,76 (d, $J = 5,0$ ; 2H, Py); 8,44 (s, OH); 7,70 – 7,63 (m, 2H, Ph; 2H, Py); 7,48 – 7,45 (m, 3H, Ph); 4,02 (d, $J=19,0$ ; H4a); 3,66 (d, $J=19,4$ ; H4b).
<b>7d</b> (4-MePh)	8,76 (d, $J = 5,0$ ; 2H, Py); 8,40 (s, OH); 7,64 (d, $J = 6,0$ ; 2H, Py); 7,57 (d, 2H, Ph); 7,27 (d, 2H, Ph); 3,98 (d, $J=19,0$ ; H4a); 3,63 (d, $J=19,2$ ; H4b); 2,34 (s, Me).
<b>7k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	8,75 (s, 2H, Py); 8,49 (s, OH); 7,75 (dd, $J=5,2$ ; $J=1,2$ ; H5''); 7,62 – 7,58 (m, H3''); 7,18 (dd, $J=5,1$ ; $J=3,7$ ; H4''); 4,03 (d, $J=19,0$ ; H4a); 3,66 (d, $J=19,2$ ; H4b).
<b>7l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	8,74 (s, 2H, Py); 8,48 (s, OH); 7,87 (s, H5''); 7,59 (d, 2H, $J = 5,6$ ; Py); 7,10 (d, $J=3,6$ ; H3''); 6,67 (dd, $J=3,4$ ; $J=1,8$ ; H4''); 3,91 (d, $J=19,2$ ; H4a); 3,54 (d, $J=19,0$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-200 (200,13 MHz).

**TABELA 20** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H para os compostos **8c-d**, **8k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>8c</b> (Ph)	8,76 (d, 2H, $J = 4,6$ ; Py); 8,38 (s, OH); 7,67 – 7,61 (m, 2H, Ph; 2H, Py); 7,47 – 7,44 (m, 3H, Ph); 4,09 (d, $J=19,6$ ; H4a); 3,84 (d, $J=19,4$ ; H4b).
<b>8d</b>	8,76 (d, 2H, $J = 4,6$ ; Py); 8,34 (s, OH); 7,62 (d, 2H, $J = 5,8$ ; Py); 7,55 (d,

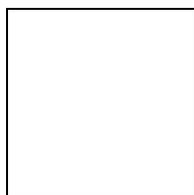
(4-MePh) 2H, Ph); 7,25 (d, 2H, Ph); 4,06 (d,  $J=19,6$ ; H4a); 3,81 (d,  $J=19,4$ ; H4b); 2,32 (s, Me).

**8k** 8,74 (d,  $J = 5,8$ ; 2H, Py); 8,49 (s, OH); 7,72 (d,  $J=5,0$ ; H5''); 7,62 – 7,56 (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S) (m, H3''); 2H, Py); 7,16 (dd,  $J=5,0$ ;  $J=3,6$ ; H4''); 4,11 (d,  $J=19,4$ ; H4a); 3,81 (d,  $J=19,4$ ; H4b).

**8l** 8,75 (d,  $J = 4,2$ ; 2H, Py); 8,41 (s, OH); 7,84 (s, H5''); 7,59 (d,  $J = 4,2$ ; (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O) 2H, Py); 7,13 (d,  $J=3,4$ ; H3''); 6,65 (dd,  $J=3,4$ ;  $J=1,8$ ; H4''); 4,01 (d,  $J=19,2$ ; H4a); 3,72 (d,  $J=19,4$ ; H4b).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-200 (200,13 MHz).

**TABELA 21** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **7a-d**, **7k-l**.

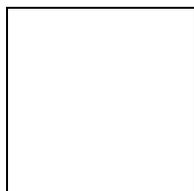


Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>7a</b> (H)	165,6 (C=O); 149,7 (2C, Py); 146,6 (C3); 142,8 (1C, Py); 123,3 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 122,3 (2C, Py); 90,0 (q, $J=33,5$ ; C5); 45,9 (C4).
<b>7b</b> (Me)	164,9 (C=O); 155,4 (C3); 149,6 (2C, Py); 142,9 (1C, Py); 123,2 (q, $J=283,8$ ; CF <sub>3</sub> ); 122,3 (2C, Py); 91,3 (q, $J=33,7$ ; C5); 47,7 (C4); 15,1 (Me).
<b>7c</b>	165,0 (C=O); 153,0 (C3); 149,6 (2C, Py); 142,5 (1C, Py); 130,8; 129,8;

(Ph)	128,7; 126,6 (6C, Ph); 123,1 (q, $J=283,7$ ; $CF_3$ ); 122,5 (2C, Py); 92,1 (q, $J=33,7$ ; C5); 44,1 (C4).
<b>7d</b> (4-MePh)	164,9 (C=O); 153,0 (C3); 149,6 (2C, Py); 142,5 (1C, Py); 140,8; 129,3; 127,1; 126,6 (6C, Ph); 123,2 (q, $J=283,6$ ; $CF_3$ ); 122,6 (2C, Py); 92,0 (q, $J=33,6$ ; C5); 44,2 (C4); 20,9 (Me).
<b>7k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	164,8 (C=O); 149,7 (2C, Py); 149,0 (C3); 142,4 (1C, Py); 132,8 (C2''); 131,5 (C3''); 130,4 (C5''); 128,2 (C4''); 123,1 (q, $J=283,7$ ; $CF_3$ ); 122,7 (2C, Py); 92,2 (q, $J=33,6$ ; C5); 44,8 (C4).
<b>7l</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	165,3 (C=O); 149,8 (2C, Py); 146,2 (C5''); 144,9 (C3); 144,5 (C2''); 142,7 (1C, Py); 123,2 (q, $J=283,9$ ; $CF_3$ ); 122,6 (2C, Py); 119,0 (C3''); 115,5 (C4''); 91,7 (q, $J=33,7$ ; C5); 44,0 (C4).

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

**TABELA 22** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **8c-d**, **8k-l**.



Composto (R <sup>1</sup> )	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>8c</b> (Ph)	166,8 (C=O); 153,9 (C3); 149,6 (2C, Py); 143,0 (1C, Py); 130,8; 129,6; 128,7; 126,5 (6C, Ph); 122,4 (2C, Py); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 102,4 (C5); 46,9 (C4).
<b>8d</b> (4-MePh)	166,8 (C=O); 153,9 (C3); 149,5 (2C, Py); 143,0 (1C, Py); 140,9; 129,3; 126,8; 126,5 (6C, Ph); 122,4 (2C, Py); 103,1 (CCl <sub>3</sub> ); 102,3 (C5); 46,9 (C4); 20,9 (Me).
<b>8k</b> (2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S)	165,4 (C=O); 150,1 (2C, Py); 149,0 (C3); 142,4 (1C, Py); 132,5 (C2''); 131,4 (C3''); 130,4 (C5''); 128,1 (C4''); 122,7 (2C, Py); 102,9 (CCl <sub>3</sub> );

102,5 (C5); 47,3 (C4).

**8l** 166,7 (C=O); 149,3 (2C, Py); 146,0 (C5''); 145,2 (C3); 144,5 (C2'');  
 (2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O) 143,3 (1C, Py); 122,4 (2C, Py); 115,4 (C3''); 112,1 (C4''); 103,0 (CCl<sub>3</sub>);  
 101,8 (C5); 46,6 (C4).

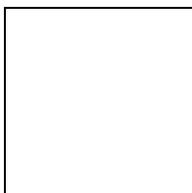
---

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

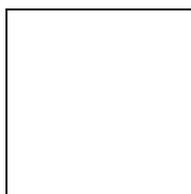
### 3.8. Mecanismo Proposto para as Reações de Ciclocondensação de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas com Hidrazidas

Considerando que as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas **1a-l**, **2b-g**, **k-l** possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada e o carbono olefínico C-4 é o centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico (C=O), e que, por sua vez as hidrazidas possuem dois centros nucleofílicos diferenciados devido aos N-substituintes, os quais mostram alta reatividade em presença de carbonos eletrofílicos; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono olefínico (C4), com posterior saída do grupamento OMe. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazida ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros.

A partir das considerações anteriores, podemos propor o mecanismo para as ciclocondensações que levam a obtenção de 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-(heteroaróil)pirazóis **3 - 8** (Esquema 37).

**Esquema 37:****3.9. Reação de Desidratação de 2-Pirazolinas Trialometil Substituídas (3c – 8c)**

Dando seqüência ao trabalho, vamos apresentar e discutir a desidratação das pirazolinas trifluorometiladas (**3c**, **5c** e **7c**) e em seguida a desidratação das pirazolinas triclorometiladas (**4c**, **6c** e **8c**) Esquema 38.

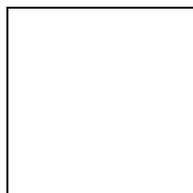
**Esquema 38:****3.9.1. Reação de desidratação de 2-pirazolinas trifluormetil substituídas (3c, 5c, 7c)**

As condições reacionais para desidratação foram determinadas inicialmente para o composto **3c** conduzindo à formação e isolamento de 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazóis **9c** + **9c'** (Esquema 39). Com o objetivo de otimizar esta síntese (reações 1-7, Tabela 23), foram testadas várias condições reacionais, partindo de condições já descritas na literatura<sup>59</sup>. A reação 4, a qual foi realizada somente pela agitação de uma mistura da 2-pirazolina **3c** em clorofórmio e pentóxido de fósforo por 24h à 65°C, demonstrou o melhor rendimento (36%). Após a otimização, as mesmas condições foram utilizadas para o composto **5c** levando a formação dos compostos **11c** + **11c'** com rendimento de 35%. Estes resultados refletem a relativa dificuldade destas eliminações, as quais estão condicionadas a presença do grupo trifluormetil e do substituinte heteroaril nas posições 5 e 1, respectivamente.

De maneira geral, após o tempo reacional de 24 horas, o conteúdo das reações foi filtrado para eliminação de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e adicionado água ao filtrado, o produto foi isolado do meio por extração com clorofórmio. Surpreendentemente, compostos **9** (**9c**, **9c'**) e **11** (**11c**, **11c'**) foram obtidos na forma de uma mistura composta por dois regioisômeros, os quais foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e espectroscopia de massas, com rendimento de 36% e 35%, respectivamente. Os pirazóis isômeros **9c** / **9c'** e **11c** / **11c'** foram isolados em uma proporção de 1:1 e 1:2 (CG, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>19</sup>F), respectivamente não sendo possível isolar os mesmos, como compostos puros, através deste método. Pirazóis isoméricos são facilmente distinguidos por espectroscopia de RMN de <sup>19</sup>F. Por exemplo, o isômero 5-CF<sub>3</sub> **9c** apresenta um sinal em δ - 58 ppm, em contraste ao isômero 3-CF<sub>3</sub> **9c'** que apresenta um sinal em δ - 61,4 ppm. Para a reação de desidratação dos compostos **3c** e **5c** o resultado esperado seria a síntese de 5-trifluorometilpirazóis **9c** e **11c**, respectivamente. Entretanto, sugere-se que devido as condições ácidas geradas pela eliminação de água e as elevadas temperaturas fornecidas para a síntese dos compostos **9c** e **11c**, isômeros 3-trifluorometilpirazóis puderam ser formados. Pensou-se inicialmente que estas condições ácidas conduziriam a hidrólise dos compostos **9c** e **11c** e, que subsequente uma nova reação de ciclocondensação levaria a formação dos regioisômeros 3-trifluorometilpirazóis **9c'** e **11c'**. Além disso, é bem documentado, que em muitos casos, as reações de compostos 1,3-dicarbonílicos trifluorometilados com hidrazinas não apresentam regioquímica definida<sup>3,39</sup>. Também, já foi descrito por

Bonacorso e colaboradores<sup>65</sup> que 5-hidroxi-5-trifluormetil-2-pirazolinas 1-carboxamida substituídas apresentam reação de rearranjo anelar quando submetidas a reação com metilhidrazina.

**Esquema 39:**



**TABELA 23** - Otimização de síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol **9c**.

Reação	Proporção molar dos Reagentes <sup>a</sup>	Solventes	T (°C)	Tempo (h)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	2 : 2,5	CHCl <sub>3</sub>	65	8	<sup>c</sup>
2	2 : 5	CHCl <sub>3</sub>	65	8	<sup>c</sup>
3	2 : 5	CHCl <sub>3</sub>	65	24	<sup>c</sup>
<b>4</b>	<b>1 : 10</b>	<b>CHCl<sub>3</sub></b>	<b>65</b>	<b>24</b>	<b>36</b>
5	1 : 10	CHCl <sub>3</sub>	65	16	<sup>c</sup>
6	-	EtO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>	40	16	<sup>d</sup>
7	-	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / AcOH	120	5	<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Pirazolina / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

<sup>b</sup> Rendimento da mistura isolada.

<sup>c</sup> Mistura de 2-pirazolina com o pirazol respectivo.

<sup>d</sup> Isolamento do pirazol com perda do grupo 2-tenoil.

Visando comprovar a teoria que os isômeros 3-trifluormetilpirazóis se originaram da hidrólise dos 5-trifluormetilpirazóis devido as condições ácidas e temperaturas elevadas usadas durante a desidratação das 2-pirazolinas **3c** e **5c** respectivas, realizaram-se reações envolvendo 4,4,4-trifluor-1-fenil-1,3-butanodiona com 2-tenoilhidrazina e 2-furanoilhidrazina, sob condições idênticas as utilizadas para a desidratação das 2-pirazolinas (pentóxido de fósforo e refluxo de clorofórmio por 24 horas). Infelizmente, não foi observada a ciclocondensação de 4,4,4-trifluor-1-fenil-1,3-butanodiona com 2-tenoilhidrazina e 2-furanoilhidrazina sob estas condições reacionais. Estes resultados foram avaliados via experimentos de espectrometria de massas. Isso indica que não ocorre a formação de composto dicarbonílico pela hidrólise de 5-trifluormetilpirazóis durante as

reações de eliminação das 2-pirazolinas **3c** e **5c**. Acredita-se que ocorre um rearranjo intramolecular do tipo 1,2. Uma sugestão mecanística para este rearranjo é apresentada no decorrer deste trabalho.

Por outro lado, 3-fenil-5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinóil)pirazol (**7c**) foi extremamente resistente a reação de desidratação com clorofórmio/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> por 48h a refluxo ou com ácido acético por 4h a refluxo (Tabela 24). Sabe-se que a dificuldade de desidratação é relatada pelo efeito eletrônico do substituinte da pirazolina. Em muitos casos 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram isolados quando o átomo N-1 é substituído com um grupo fortemente retirador de elétrons impedindo a eliminação de água e subsequente aromatização do anel pirazolinico<sup>1,3,39</sup>. No presente caso tem-se um substituinte heteroaróil no N-1 e um grupo trifluormetil com um forte efeito indutivo negativo o qual também impede a reação de desidratação. Pirazolinas **3c** e **5c** apresentam substituintes 2-tenóil e 2-furoil ligados ao N-1, respectivamente, onde tiofeno e furano são compostos heteroaromáticos  $\pi$ -excedentes. Por outro lado, pirazolinas **7c** apresentam em sua estrutura uma combinação de efeitos que impedem a desidratação; um substituinte isonicotinoil com um heterociclo (piridina)  $\pi$ -deficiente e um grupo trifluormetil.

Quando condições mais drásticas para desidratação foram testadas, com o intuito de elevar rendimentos dos compostos **9c** e **11c** e para aromatização do composto **7c**, utilizando por exemplo, refluxo de ácido acético com ácido sulfúrico, observou-se o isolamento do pirazol aromático com a perda do grupo 2-tenóil, 2-furoil ou isonicotinoil (Tabelas 23 e 24).

**TABELA 24** - Otimização de síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-( isonicotinoil)pirazol **12c**.

Reação	Proporção molar dos Reagentes <sup>a</sup>	Solventes	T (°C)	Tempo (h)	Resultados (%)
1	1 : 10	CHCl <sub>3</sub>	65	24	<sup>b</sup>
2	-	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / AcOH	120	5	<sup>c</sup>
3	-	AcOH	117	4	<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pirazolina / P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

<sup>b</sup> Recuperada a 2-pirazolina.

<sup>c</sup> Pirazol aromático sem o grupamento isonicotinoil.

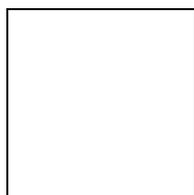
### 3.9.2. Reação de desidratação de 2-pirazolinas triclorometil substituídas (4c, 6c, 8c)

As condições reacionais para a desidratação dos compostos **4c** e **6c** foram as mesmas utilizadas para eliminação dos compostos **3c** e **5c**. As reações foram executadas em uma mistura de clorofórmio e P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (pentóxido de fósforo) por 24h à 65°C, levando a formação dos compostos **10c** e **12c** com rendimentos de 29% e 21% respectivamente (Esquema 40).

Após o término do tempo reacional as reações foram filtradas, para eliminação de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e adicionado água ao filtrado. Os compostos **10c** e **12c** foram então, isolados do meio por extração com clorofórmio. O solvente foi retirado em rotaevaporador e o produto submetido a pressão reduzida em linha de vácuo, para eliminação do solvente residual.

O composto **10c** apresentou-se como uma substância oleosa e o **12c** como um sólido de alta pureza, o composto **12c** foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila e hexano.

#### Esquema 40:



Assim como já havia acontecido para a 2-pirazolina-1-isonicotinoil substituída (**7c**), o composto **8c** foi também extremamente resistente a reação de desidratação com clorofórmio e P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (pentóxido de fósforo) por 48h à 65°C ou com ácido acético por 4h em refluxo, (Tabela 24). Em ambos os casos, a 2-pirazolina (**8c**), foi recuperada sem modificação na sua estrutura.

Quando condições mais drásticas para desidratação foram testadas, com o intuito de elevar rendimentos dos compostos **10c** e **12c** e para aromatização do composto **8c**, utilizando por exemplo, refluxo de ácido acético com ácido sulfúrico, observou-se o

isolamento do pirazol aromático sem o grupo 2-tenoil, 2-furoil e isonicotinoil. Nestas reações também foi possível constatar que o substituinte  $\text{CCl}_3$  não foi convertido a um ácido carboxílico, em contraste com a reação de desidratação descrita por Martins e col.<sup>32b</sup>, o qual obteve pirazol-3-carboxi ácido quando 3-triclorometil pirazol foi submetido à ácido clorídrico 20% a  $40^\circ\text{C}$  por 12h. A Tabela 25 mostra os rendimentos, os pontos de fusão, espectrometria de massas e dados de análise elementar para os compostos **9-12**.

**TABELA 25** - Rendimentos, ponto de fusão, espectrometria de massas e análise elementar dos compostos (**9-12**).

Composto	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>	Fórmula Molecular p.m. (g/mol)	GC-MS <i>m/z</i> (%) <sup>c</sup>	Análise Elementar (%)		
					Calc./Exp. C	H	N
<b>9c</b>	36	73-	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$	322( $\text{M}^+$ ,27/16);	55,90	2,81	8,69
+		98	(322,30)	133(12/10);			
<b>9c'</b>				111(100/100); 83(18/13); 51(5/4)			
<b>11c</b>	35	65-	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$	306( $\text{M}^+$ ,8/8);	58,83	2,96	9,15
+		95	(306,24)	278(13/13);			
<b>11c'</b>				133(10/8); 95(100/100); 51(7/6)			
<b>10c</b>	29	óleo	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$	370( $\text{M}^+$ , 15),	48,47	2,44	7,54
			(371,67)	335(11), 126(25),			
				111(100), 83(16)			
<b>12c</b>	21	111-	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$	354 ( $\text{M}^+$ , 7), 319(16),	50,66	2,55	7,88
		113	(355,61)	291(15),126(22),			
				95(100)			

<sup>a</sup> Rendimento dos compostos isolados.

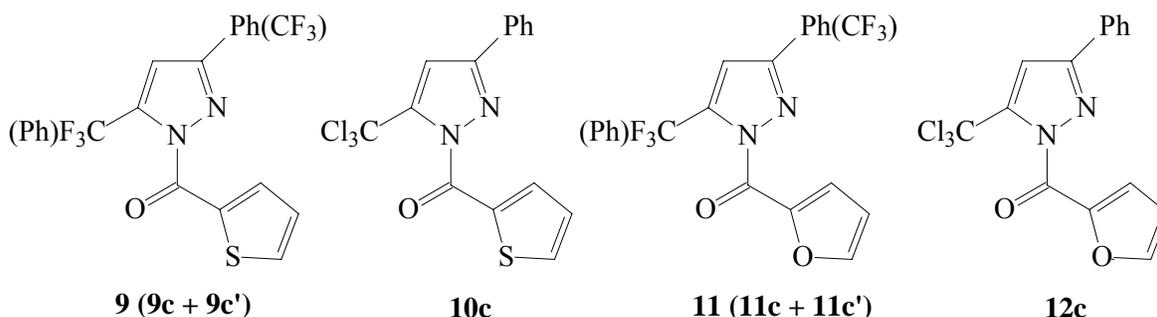
<sup>b</sup> Pontos de fusão não corrigidos.

<sup>c</sup> Os dados da mistura de isômeros 5- $\text{CF}_3$  e 3- $\text{CF}_3$ , estão listados primeiro para o isômero 5- $\text{CF}_3$ .

### 3.10. Identificação dos compostos 9-12.

A identificação dos compostos **9-12** (Esquema 41), foi feita por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e espectrometria de massas e a sua pureza confirmada por dados de análise elementar.

**Esquema 41:**



Para exemplificar descreveremos os espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{19}\text{F}$  em DMSO- $d_6$ , para os compostos **9** e **10**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO- $d_6$ , para os compostos **9** (**9c** + **9c'**) caracterizou-se pela ausência dos dois dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, apresentando no entanto um singlete em 7,99 ppm para o isômero 5- $\text{CF}_3$  (**9c**) e outro em 7,27 ppm para o isômero 3- $\text{CF}_3$  (**9c'**) referentes aos C-4 dos anéis pirazólicos (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **9**, mostrou duplicação de sinais característicos para uma mistura de pirazóis, apresentando para o isômero 5- $\text{CF}_3$  (**9c**) um sinal em 152,8 ppm referente ao C-3, em 134,3 ppm um quarteto com  $^2J=41,6$  Hz referente ao C-5. Em 119,2 ppm observou-se um quarteto com  $J_{\text{CF}}=266,6$  Hz para o  $\text{CF}_3$  e em 112,4 ppm um sinal para o C-4, e um segundo jogo de sinais para o isômero 3- $\text{CF}_3$  (**9c'**), apresentando um sinal em 148,2 ppm referente ao C-5, em 143,2 ppm um quarteto com  $^2J=37,8$  Hz referente ao C-3. Em 120,5 ppm observou-se um quarteto com  $J_{\text{CF}}=267,6$  Hz para o  $\text{CF}_3$  e em 108,7 ppm um sinal para o C-4. Os substituintes fenila e 2-tenoila apresentaram sinais de  $^1\text{H}$ , e  $^{13}\text{C}$ , semelhantes as respectivas 2-pirazolinas (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do composto **9** apresentou dois sinais, um em - 58 ppm referente ao flúor do isômero 5-CF<sub>3</sub> (**9c**) e outro sinal em - 61,4 ppm referente ao flúor do isômero 3-CF<sub>3</sub> (**9c'**) (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em DMSO-d<sub>6</sub>, para o composto **10c**, caracterizou-se pela ausência dos dois dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos ligados ao C-4 do anel pirazolínico, apresentando em seu lugar um singlete em 7,14 ppm referente ao C-4 do anel pirazólico (Anexo I).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10c** mostrou sinais característicos de pirazóis, apresentando um sinal em 155,6 ppm referente ao C-3, em 148,5 ppm o C-5. Em 108,7 ppm observou-se um sinal para o C-4 e em 89,6 ppm um sinal referente ao CCl<sub>3</sub>. Os substituintes fenila e 2-tenoila apresentaram sinais de  $^1\text{H}$ , e  $^{13}\text{C}$ , semelhantes as respectivas 2-pirazolinas (Anexo I).

A variação nos deslocamentos químicos dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , encontrada para os demais compostos, foi atribuída ao efeito do substituinte aroil. As Tabelas 26, 27 mostram em detalhes, os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para os compostos **9 - 12c**.

**TABELA 26** - Dados<sup>a</sup> de RMN de  $^1\text{H}$  para os compostos **9-12**.

Composto	RMN- $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>9c + 9c'</b>	<b>9c</b> = 8,41 (dd, $J = 4,0$ ; $J = 1,2$ ; H3'); 8,30 – 8,27 (m, H5'); 8,10 (d, 2H, Ph); 7,99 (s, H4); 7,59 – 7,48 (m, 3H, Ph); 7,36 (dd, $J = 5,2$ ; $J = 4,4$ ; H4'). <b>9c'</b> = 8,30 – 8,27 (m, H3'); 8,23 (dd, $J = 3,6$ ; $J = 0,8$ ; H5'); 7,59 – 7,48 (m, 5H, Ph); 7,36 (dd, $J = 5,2$ ; $J = 4,4$ ; H4'); 7,27 (s, H4).
<b>11c + 11c'</b> <sup>b</sup>	<b>11c</b> = 8,28 (d, $J = 0,8$ ; H5'); 8,11 (d, $J = 4,0$ ; H3'); 7,95 (s, H4); 7,81 (d, 2H, Ph); 7,57 – 7,47 (m, 3H, Ph); 6,91 (dd, $J = 4,0$ ; $J = 2,0$ ; H4'). <b>11c'</b> = 8,26 (d, $J = 0,8$ ; H5'); 8,07 (dd, $J = 6,4$ ; $J = 1,6$ ; H3'); 7,57 – 7,47 (m, 5H, Ph); 7,26 (s, H4); 6,89 (dd, $J = 3,6$ ; $J = 1,6$ ; H4').
<b>10c</b>	8,28 (d, $J=4,0$ ; H3'); 8,20 (d, $J=5,2$ ; H5'); 7,58 – 7,46 (m, 5H, Ph); 7,31 (dd, $J=4,8$ ; $J=4,0$ ; H4'); 7,14 (s, H4).
<b>12c</b> <sup>b</sup>	8,24 (s, H5'); 7,88 (d, $J=3,6$ ; H3'); 7,58 – 7,47 (m, 5H, Ph); 7,23 (s, H4); 6,89 (dd, $J=3,6$ ; $J=1,4$ ; H4').

<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (400,13 MHz).

<sup>b</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-200 (200,13 MHz).

**TABELA 27** - Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>13</sup>C para os compostos **9-12**.

Composto	RMN- <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)
<b>9c + 9c'</b>	<p><b>9c</b> = 157,2 (C=O); 152,8 (C3); 139,9 (C5'); 139,4 (C3'); 134,3 (q, <math>J</math> = 41,6; C5); 130,7 (C2'); 129,9; 129,6; 128,9; 126,2 (6C, Ph); 127,7 (C4'); 119,2 (q, <math>J</math> = 266,6; CF<sub>3</sub>); 112,4 (C4).</p> <p><b>9c'</b> = 158,9 (C=O); 148,2 (C5); 143,2 (q, <math>J</math> = 37,8; C3); 139,3 (C5'); 139,3 (C3'); 132,1 (C2'); 129,2; 128,9; 128,7; 128,0 (6C, Ph); 128,1 (C4'); 120,5 (q, <math>J</math> = 267,6; CF<sub>3</sub>); 108,7 (C4).</p>
<b>11c + 11c'</b>	<p><b>11c</b> = 153,3 (C=O); 153,2 (C3); 150,1 (C5'); 143,5 (C2'); 134,5 (q, <math>J</math> = 40,9; C5); 129,8; 129,7; 128,6; 126,2 (6C, Ph); 125,6 (C3'); 119,2 (q, <math>J</math> = 266,5; CF<sub>3</sub>); 113,3 (C4); 113,2 (C4').</p> <p><b>11c'</b> = 154,7 (C=O); 150,5 (C5'); 148,1 (C5); 144,0 (C2'); 143,5 (q, <math>J</math> = 37,9; C3); 129,2; 128,8; 128,5; 128,1 (6C, Ph); 125,8 (C3'); 120,5 (q, <math>J</math> = 267,2; CF<sub>3</sub>); 112,0 (C4'); 108,2 (C4).</p>
<b>10c</b>	158,7 (C=O), 155,6 (C3), 148,5 (C5), 139,2 (C5'), 138,9 (C3'), 132,1 (C2'), 129,0; 128,7; 127,9; 127,9 (6C, Ph), 127,8 (C4'), 108,7 (C4), 89,6 (CCl <sub>3</sub> ).
<b>12c</b>	155,9 (C=O), 154,7 (C3), 150,2 (C5'), 148,5 (C5), 144,0 (C2'), 129,2; 128,8; 128,6; 128,1 (6C, Ph), 125,5 (C3'), 113,3 (C4'), 108,3 (C4), 89,6 (CCl <sub>3</sub> ).

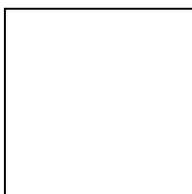
<sup>a</sup> DMSO-d<sub>6</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX-400 (100,32 MHz).

### 3.11. Mecanismo Proposto para Desidratação das 3-Fenil-5-hidroxi-5-trialometil 4,5-diidro-1*H*-1-(heteroaróil)Pirazóis e Isomerização

Para a reação de desidratação das 2-pirazolinas 5-triclorometil substituídas propõe-se que ocorra inicialmente um ataque do par de elétrons do oxigênio do

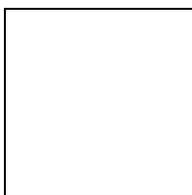
grupamento hidroxila ligado ao C-5 da 2-pirazolina ao  $P_2O_5$ , com posterior retirada de um hidrogênio ligado ao C-4, levando a formação do pirazol aromático (Esquema 42).

**Esquema 42:**



Para os caso das isomerizações observadas nas reação de desidratação envolvendo 2-pirazolinas 5-trifluormetil substituídas, propõe-se que durante a ocorrência da formação dos pirazóis **9c** e **11c**, as condições ácidas presentes ( $HPO_3$ ) induzam a um rearranjo intramolecular, o qual leva a uma migração do tipo 1,2 do substituinte heteroaróil e formação dos isômeros **9c'** e **11c'** (Esquema 43).

**Esquema 43:**



## 8. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos neste trabalho, pode-se chegar as seguintes conclusões:

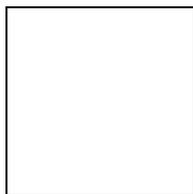
- 1) As reações de ciclocondensação de 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-buten-2-onas **1a-l** e **2c-g**, **2k-l** com heteroaróil hidrazinas (2-tenoil, 2-furanoil e

isonicotinoil hidrazina) sob condições brandas, ocorrem de forma regioespecífica levando a obtenção de uma série de 2-pirazolinas **3 – 8**, em passo reacional único e com rendimentos de 50-92%.

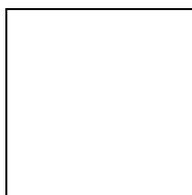
- 2) A desidratação das 2-pirazolinas 5-trialometil, 1-tenoil e 1-furanoil substituídas (**3c-6c**) forneceram baixos rendimentos, provavelmente devido o forte efeito indutivo negativo dos grupamentos trifluor-, triclorometil e heteroaróil.
- 3) As 5-trialometil-2-pirazolinas 1-isonicotinoil substituídas (**7c, 8c**) foram extremamente resistentes a reação de desidratação com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (pentóxido de fósforo), recuperando-se as mesmas, sem modificação na sua estrutura.
- 4) As 2-pirazolinas trifluormetil, 1-tenoil e 1-furanoil substituídas (**3c e 5c**), forneceram uma mistura de regioisômeros (5-trifluormetilpirazóis **9c e 11c** e 3-trifluorometilpirazóis **9c' e 11c'**) quando submetidas à condições de desidratação com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.
- 5) As reações de desidratação, em clorofórmio e ácido sulfúrico, das 5-triclorometil-2-pirazolinas, 2-tenoil, 2-furoil e isonicotinoil substituídas conduziram a clivagem da ligação N<sup>1</sup>-C=O, levando ao isolamento de 5-triclorometil-1*H*-pirazóis. Não observando-se a conversão do substituinte triclorometila à ácido carboxílico.
- 6) As técnicas uni e bidimensionais de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, HMQC e HMBC foram de fundamental importância para a caracterização de todos os compostos obtidos neste trabalho.

## 9. SUGESTÃO PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

1. Proporcionar a continuidade de estudos sobre o potencial biológico dos compostos (**3 - 8**) sintetizados no decorrer desta tese.

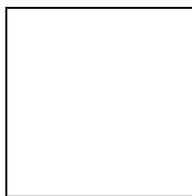
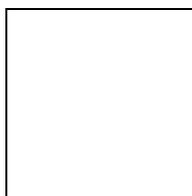


2. Transformação do grupamento furanil à ácido carboxílico visando estudos biológicos futuros.

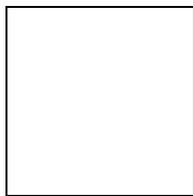


3. Reações com irradiação de microondas para os compostos **2a** e **2b** frente as 2-tenoil, 2-furanoil e isonicotinoilhidrazinas, para obtenção das respectivas 2-pirazolinas, as quais não puderam ser obtidas pelos métodos convencionais desenvolvidos neste trabalho.

4. Estudo do comportamento químico de 2-pirazolinas carboxi N1 substituídas frente a diferentes hidrazinas.



5. Derivatização dos compostos **3 - 8** à cianoidrinas e posterior conversão das mesmas à  $\alpha$ -hidroxiácidos ou redução à  $\beta$ -aminoalcoois heteropolicíclicos.



## 10. MATERIAL E MÉTODOS

### *6.1. Reagentes e Solventes Utilizados*

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

- 2-Furoilhidrazina (Aldrich)
- 2-Tenoilhidrazina (Aldrich)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Acetato de etila (Vetec)
- Acetona P.A. (Vetec)
- Ácido acético (ACS)
- Ácido clorídrico 37% (Vetec)
- Ácido p-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Ácido sulfúrico 90% (Quimex)
- Álcool metílico (Isosfar)
- Anidrido trifluoracético (Vetec)
- Carbonato de potássio anidro (Neon)
- Cloreto de cálcio anidro (Dinâmica)
- Cloreto de tricloroacetila (Merck)
- Clorofórmio (Vetec)
- Hexano (Vetec)

- Isonicotinoilhidrazina (Sigma)
- Piridina (Merck)
- Pentóxido de fósforo (Vetec)

## 6.4. *Aparelhos Utilizados*

### 6.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para  $^1\text{H}$ . Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , HMBC e HMQC foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-400.

Os dados de  $^1\text{H}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9 $\mu\text{s}$ ; tempo de aquisição 3,9s; janela espectral 2400Hz; número de varreduras de 8 a 32; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0 $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 13,7 $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s para ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a

0,677065 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Para a aquisição dos espectros de  $^{19}\text{F}$  foi utilizado o espectrômetro Bruker DPX – 400, empregando tubos de 5 mm, à temperatura de 300 K a 0,5 M. Utiliza-se como referência externa  $\text{C}_6\text{F}_5\text{F}$  a  $-113$  ppm em relação ao  $\text{CF}_3\text{Cl}$  (0,0 ppm), sendo empregados os parâmetros SF de 376,498 MHz, com tempo de aquisição de 1,12 segundos, com número de varreduras de 8 a 32.

### **6.2.2 Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR, (pontos de fusão não corrigidos).

### **6.2.3. Análise Elementar**

As análises elementares para os compostos **3-12** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### **6.2.4. Cromatografia Gasosa-CG/MS**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de  $325^\circ\text{C}$  - (30mx0.32mm., 0.25 $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05psi. Temperatura do injetor  $250^\circ\text{C}$ ; Seringa de 10 $\mu\text{L}$ , com injeção de 1 $\mu\text{L}$ ; Temperatura inicial do forno de  $70^\circ\text{C}$  por 1min e após aquecimento de  $12^\circ\text{C}$  por min até  $280^\circ\text{C}$ . Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70ev no espectrômetro de Massas.

## **6.3. Técnicas Experimentais**

### **6.3.5. Procedimento Geral para Acilação de Enoléteres**

Após refluxo por 1 hora sobre  $\text{LiAlH}_4$ , o volume equivalente de enoléter (60 mmol) foi destilado diretamente em um funil de adição, que já continha piridina absoluta (60 mmol) e éter etílico seco (20-30 mL). Após, o funil foi imediatamente colocado sobre o balão da reação contendo anidrido trifluoracético (60 mmol). O balão reacional foi preparado previamente, tampado e colocado em banho de gelo, com o objetivo de evitar formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter.

A seguir, foi adicionado o anidrido trifluoracético, gota a gota sobre o enoléter e a piridina, sob agitação magnética. Após a adição o banho de gelo foi removido e a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Ao término do tempo de reação, o sal formado foi filtrado em funil de Büchner e a solução foi lavada com água ácida 0,1M (3 X 20 mL) e seca com sulfato de sódio anidro e então filtrado. Após a evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador. Os compostos **1a-b** e **2a-b** foram obtidos em alto grau de pureza em bons rendimentos.

#### **6.3.6. Procedimento Geral para Acilação de Acetais**

Em um balão de 100 ml de uma boca, à temperatura ambiente e sob agitação magnética, contendo uma mistura de acetal (30,1 mmol), piridina absoluta (66,3 mmol) e clorofórmio anidro (20-30 mL) foi adicionado, gota a gota, anidrido trifluoracético (66,3 mmol). Após a adição, ao balão reacional adaptou-se uma coluna de refluxo e o sistema foi aquecido a uma temperatura de 45°C. Após 16 horas a mistura reacional foi filtrada e lavada com uma solução HCl 1,0 M (3 X 20 mL). Após a secagem com carbonato de sódio anidro os compostos **1c-l** e **2c-h**, **2k-l** foram filtrados e a seguir o solvente foi removido em rota-evaporador e o produto recristalizado em metanol.

#### **6.3.3. Procedimento Geral para Síntese de 3-Alquil(aril)[heteroaril]-5-hidróxi-5-trifluoro(tricloro)metil-4,5-diidro-1H-1-(heteroaril)pirazol (3 - 8)**

A um balão de 50ml de uma boca, contendo  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona **1a-l** e **2a-l** (5mmoles) diluído em metanol (6mL) sob agitação magnética e temperatura ambiente,

foi adicionada 2-tenoilhidrazina, 2-furoilhidrazina ou isonicotinoilhidrazina (5mmoles). A mistura ficou sob agitação magnética por 16h à 60-65°C (**3b-j**, **4c-h**, **5,7b-d** e **6c-d**), 24h à 20-25°C (**3-8k-l** e **8c-d**) e 48h à 20-25°C (**3a**, **5a** e **7a**). Posteriormente resfriados (10°C), o sólido cristalino foi filtrado e recristalizado em metanol ou acetona. Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar estão nas Tabelas 6, 7, 12 e 18 os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão nas Tabelas 8-11, 13-16 e 19-22 respectivamente.

#### **6.3.4. Procedimento Geral para Síntese de 3-Fenil-5-trifluoro(tricloro)metil-1H-1-(heteroaróil)pirazol (9c – 12c)**

A um balão de 25 mL contendo uma mistura de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (2,5g) e clorofórmio (10 mL), foi adicionado a temperatura ambiente **3c**, **4c**, **5c**, **6c** (2mmol). Após 24 horas sob refluxo, o resíduo foi removido por filtração. A fase orgânica (clorofórmio) foi lavada (3 X 15 mL), seca com cloreto de cálcio anidro e evaporado o solvente. O composto **12c** foi recristalizado com hexano e gotas de acetato de etila. Rendimentos, ponto de fusão, espectrometria de massas e análise elementar estão na Tabela 25, dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão nas Tabelas 26 e 27 respectivamente.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. a) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. and Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, vol. 3,5. b) Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p. 53-81.
2. Zelenin, K. N.; *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, 27, 519.
3. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109.
4. Taylor, E. C.; Patel, H.; Kumar, H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 8089.
5. Roelfvan, S. G.; Arnold, C.; Wellnga, K. *J. Agric. Food Chem.* **1979**, 84, 406.
6. Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. *Orient. J. Chem.* **1997**, 13, 143.
7. Singh, A.; Rathod, S.; Berad, B. N.; Patil, S. D.; Dosh, A. G. *Orient. J. Chem.* **2000**, 16, 315.
8. Katri, H. Z.; Vunii, S. A. *J. Ind. Chem. Soc.* **1981**, 58, 1968.
9. Das, N. B.; Mittra, A. S. *Ind. J. Chem.* **1978**, 16B, 638.
10. Azarifar, D.; Shaebanzadeh, M. *Molecules* **2002**, 7, 885.
11. Holla, B. S.; Akaberali, P. M.; Shivanada, M. K. *Fármaco* **2000**, 55, 256.
12. Palaska, E.; Aytimir, M.; Tayfun, I.; Erol, K.; Dilek, E. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **2001**, 36, 539.
13. Regaila, H. A.; El-Bayonk, A. K.; Hammad, M. *Egypt. J. Chem.* **1979**, 20, 197.
14. Krishna, R.; Pande, B. R.; Bharthwal, S. P. Parmar, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, 15, 567.
15. Husain, M. I.; Shukla, S. *Ind. J. Chem.* **1986**, 25B, 983.
16. Varache-Beranger, M.; Nuhrich, A.; Carpy, A.; Dupin, J. P.; Devaux, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 21, 255.

17. Varache-Beranger, M.; Nuhrich, A.; Devaux, G.; *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux* **1988**, *127*, 37.
18. Neau, E.; Dansette, P. M.; Andronik, V.; Mansuy, D. *Biochem Pharmacol* **1990**, *39*, 1101.
19. Nuhrich, A.; Varache-Beranger, M.; Carpy, A.; Montagut, M.; Devaux, G. *J. Enzyme Inhib* **1992**, *5*, 281.
20. Bernard, A.; Cocco, M. T.; Maccioni, A.; Plumitallo, A. *Il Farmaco* **1985**, *40* (4), 259.
21. Terent'ev, A. P.; Grandberg, I. I.; Sibiryakova, D. V.; Kost, A. N. *General Chem USSR* **1960**, *30*, 2901.
22. Schenone, S.; Bruno, O.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Filippelli, W.; Falcone, G.; Piucci, B.; Sorrentino, S. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 586.
23. Mamolo, M. G.; Zampieri, D.; Falagiani, V.; Vio, L.; Banfi, E. *Il Farmaco* **2001**, *56*, 593.
24. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122* 159.
25. Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
26. Schetinger, M. R. C.; Porto, N. M.; Moretto, M. B.; Morsch, V. M.; Rocha, J. B. T.; Vieira, V.; Moro, F.; Neis, R. T.; Bittencourt, S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Neurochemical Res* **2000**, *25*, 919.
27. Rubin, M. A.; Albach, C. A.; Berlese, D. B.; Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Queiroz, C. M. T.; Maixner, A. E.; Mello, C. F. *Braz J Med Biol Res* **2000**, *33*, 1069.
28. Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J Med Chem* **2000**, *43*, 1.
29. Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem Res Toxicol* **2003**, *16*, 1433.
30. a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345; b) Godoy, M. C. M.;

- Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *European Journal of Pharmacology* **2004**, 496, 93. c) Souza, F. R.; Figuera, 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. *Pharm Biochem Behavior* **2001**, 68, 525. d) 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. *European Journal of Pharmacology* **2002**, 451, 141.
31. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
32. a) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 646; b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. C. F. *Synthesis* **2003**, 2353; c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249; d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261; e) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669; f) Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961; g) 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; h) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293; i) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A.; *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
33. a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29; b) Zanatta, N.; Fagundes, M.; Hellensohn, R.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451; c) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1213; d) Zanatta, N.; Cortelini, M. F.; Carpes, M.

- J. S.; H. G.; Bonacorso; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509; e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2000**, 1431; f) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2002**, 1037; g) Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118.
34. a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155; b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45; c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. L. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
35. a) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132; b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; M.A. P. Martins; *Synthesis* **2003**, 894; c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315; d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2001**, 1505; e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2002**, 1079; f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 8701.
36. McCleverty, J. A.; Claire, P. P. K.; Christopher, J. J.; Coe, P. L. *J Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 283.
37. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
38. Umada, R.; Okamo, T; Eguchi, S. *Synthesis* **1994**, 1457.
39. Threadgill, M. D.; Sing, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
40. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Cingolani, A.; Bianchini, G.; Drozdov, A.; Vertilib, V.; Troyanov, S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *651*, 5.
41. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Cingolani, A.; Bianchini, G.; Drozdov, A.; Vertilib, V.; Troyanov, S. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 48.
42. a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766. b) Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.

43. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013 e 1016.
44. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chemistry Lett*, **1976**, 499.
45. a) Martins, M.A.P.; Cunico, W., Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Current Organic Synthesis* **2004**, *1*, 391. b) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, *6*, 483.
46. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsenberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Willey-Interscience, New York, **1991**.
47. Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 739.
48. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24.
49. Lopes, I.S., *Dissertação de Mestrado*, **2001**, Departamento de Química, UFSM, Brasil.
50. 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. 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.
52. Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Química Nova*, **1994**, *17*, 298.
53. a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199. b) Karp, G. M.; Samant, D.; Mukhopadhyay, S.; Condon, M. E.; Kleemann, A. *Synthesis* **2000**, *8*, 1078. c) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. d) Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (29), 8827. e) Burgart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101. f) Bumgardner, C. L.; Sloop, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 141. g) Foces-Foces, C.; Trofimenko, S.; López, C.; Santa María, M. D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *J. Mol. Structure* **2000**, *526*, 59. h) Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Van Meervelt, L.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183. i) Sevenard, D. V.; Khomutov, O.

- G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenhaler, G.-V. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 183. j) Elguero, J.; Yranzo, G. I. *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 120.
54. Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Ershov, B. A.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron* **1986**, 42, 709.
55. Braibante, M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1159.
56. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585.
57. Scott, F.L.; O'Donovan, D.G.; Kennedy, M.R.; Reilly, J. *J. Org. Chem.* **1957**, 8(12), 2605-7.
58. Li-ping Song; Qian-li Chu; Shi-zheng Zhu; *J Fluorine Chem* **2001**, 107, 107.
59. Martins, M.A.P.; Neto, M.; Sinhorin, A.P.; Bastos, G.P.; Zimmermann, N.E.K.; Rosa, A.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32(3), 425-433.
60. Correia, D.A. *Tese de Doutorado*, **2003**, UFSM.
61. a) Sato, K.; Sugai, S.; Tomita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, 50, 1831. b) Jacobsen, N.; Kolind-Andersen, H.; Christensen, J. *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1940.
62. Zohdi, Hussein F.; Afeefy, Hussein Y.; Abdelhamid, Abdou O. *J. Chem. Research* **1993**, 76.
63. Desinova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 5743, 1.
64. Silverstein, R. M.; Francis, X. W. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed., Rio de Janeiro, LTC, **2000**.
65. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2000**, 30(8), 1457-1465.
66. Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Pergamon Press, São Paulo, SP.

## ANEXO I

Epectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , HMQC e HMBC dos compostos **3 – 12**.

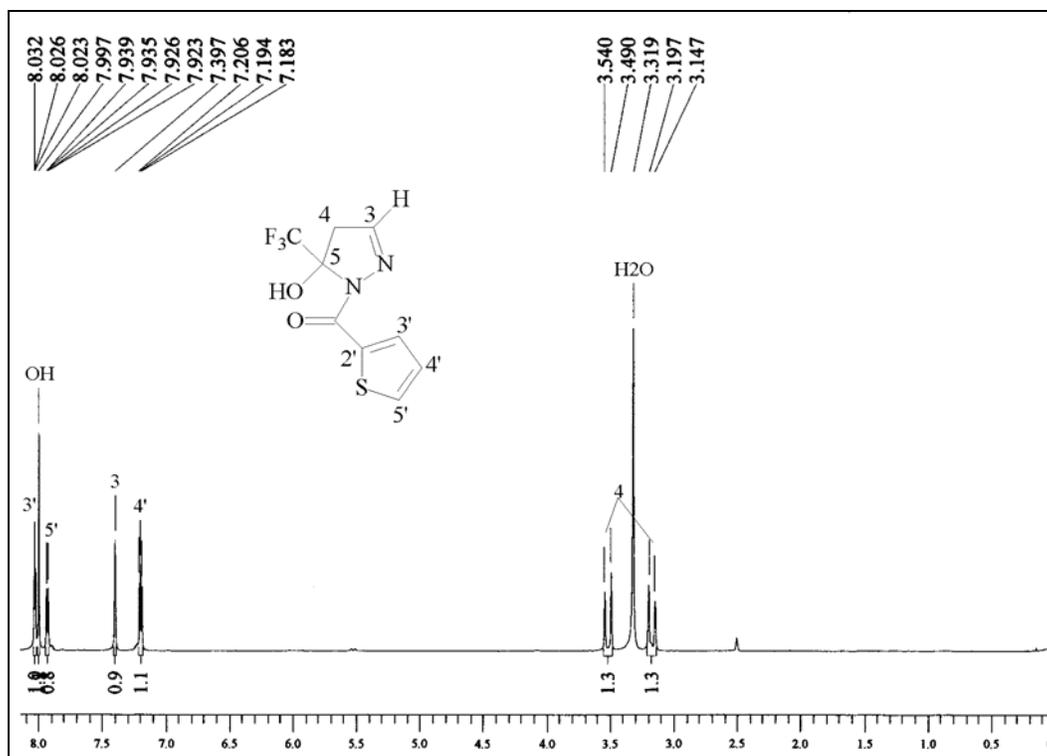


Figura 10. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

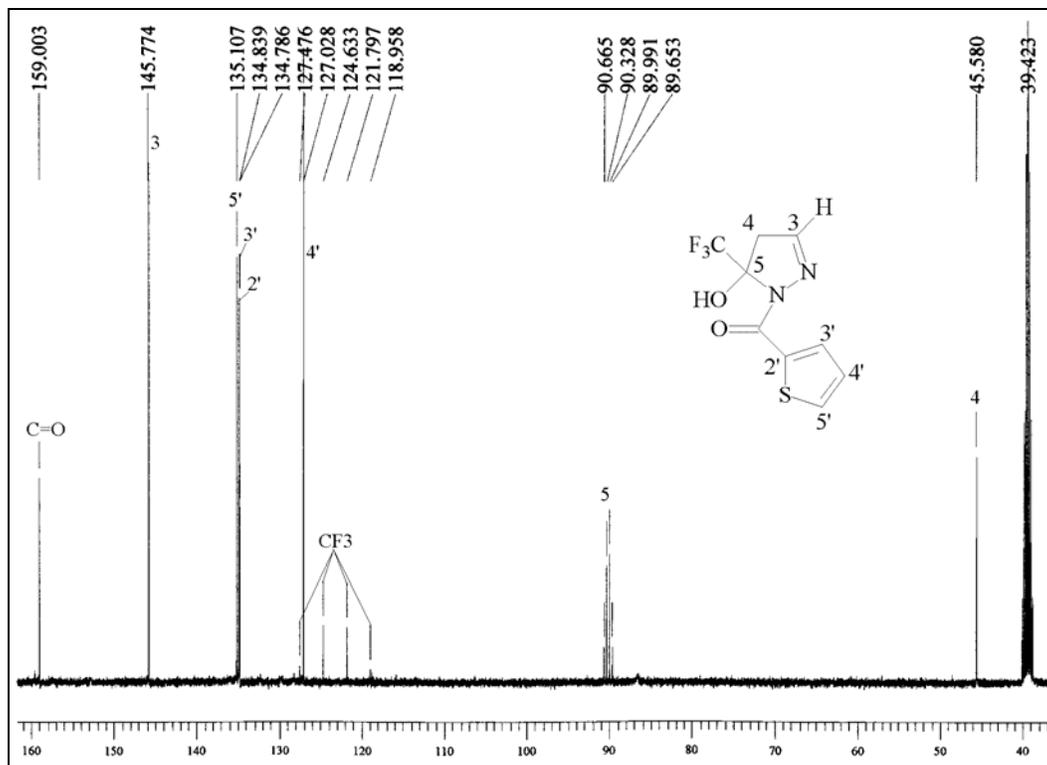


Figura 11. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

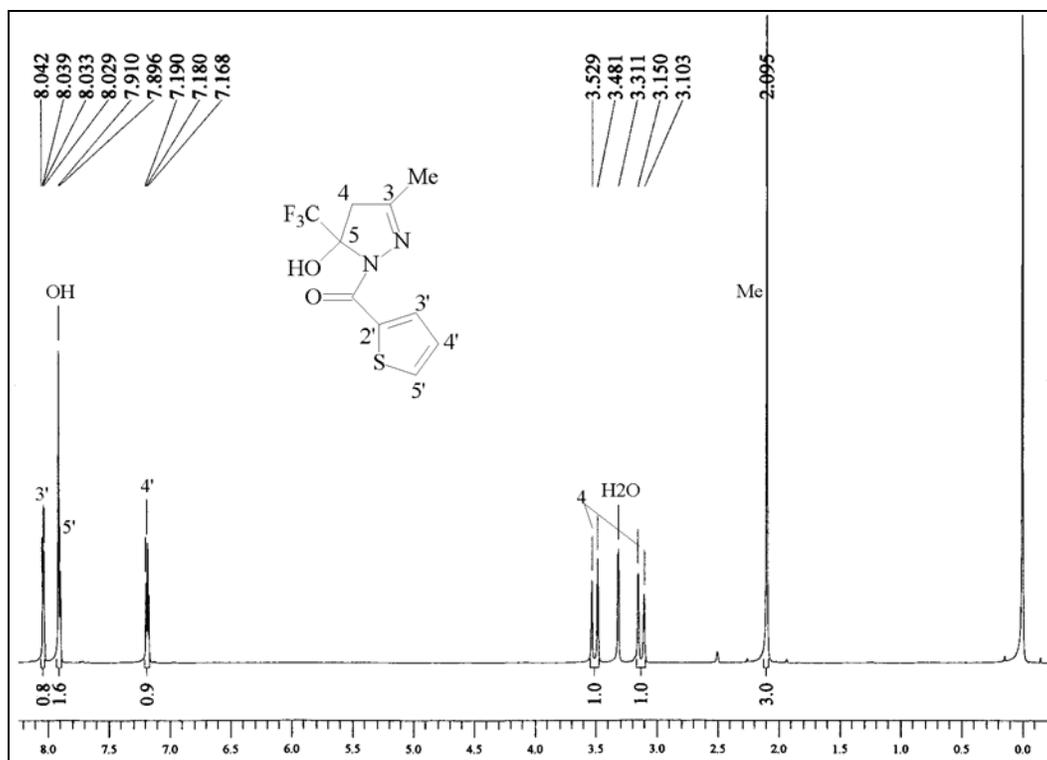


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3b**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

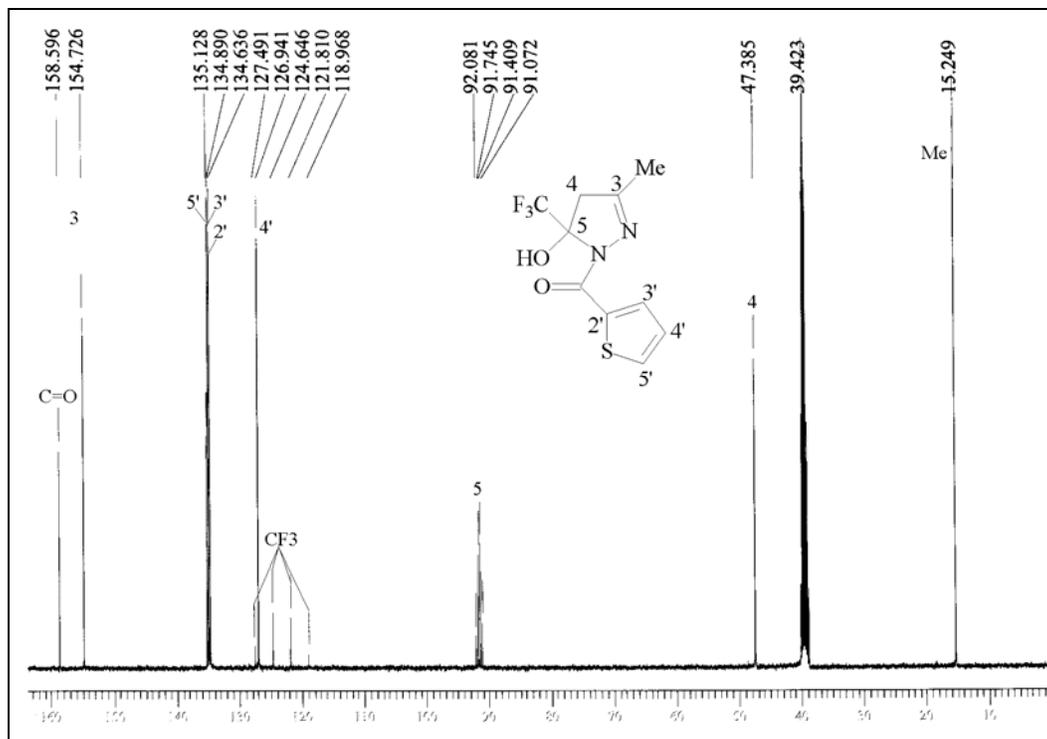


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3b**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

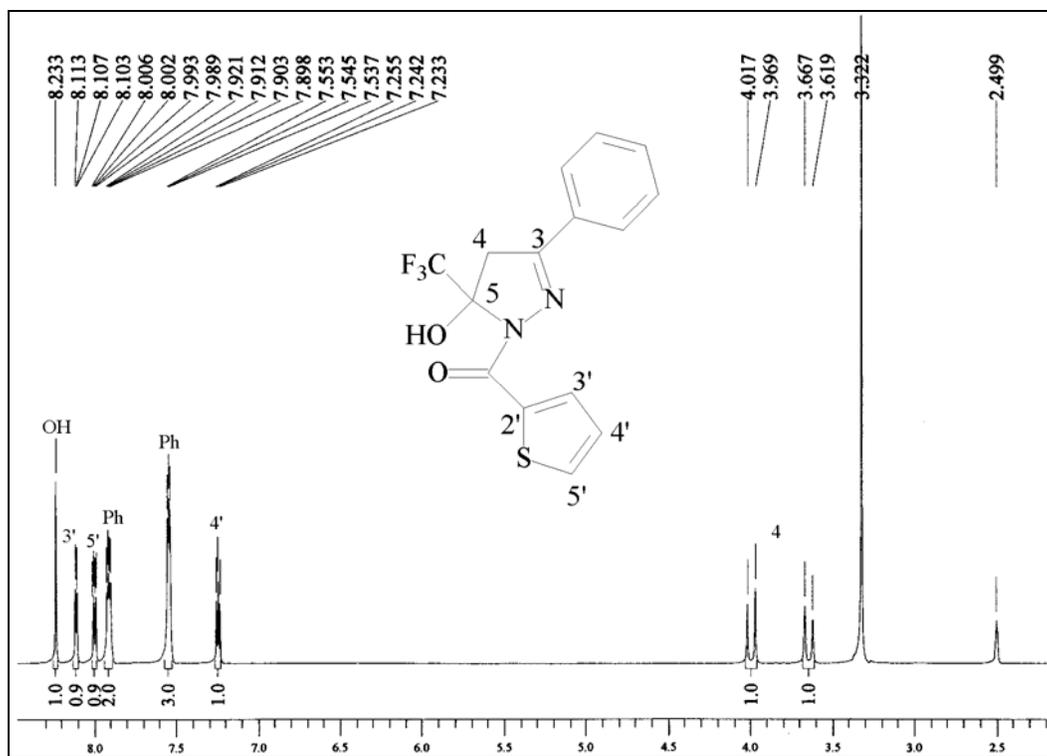


Figura 14. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (3c) em DMSO-d<sub>6</sub>.

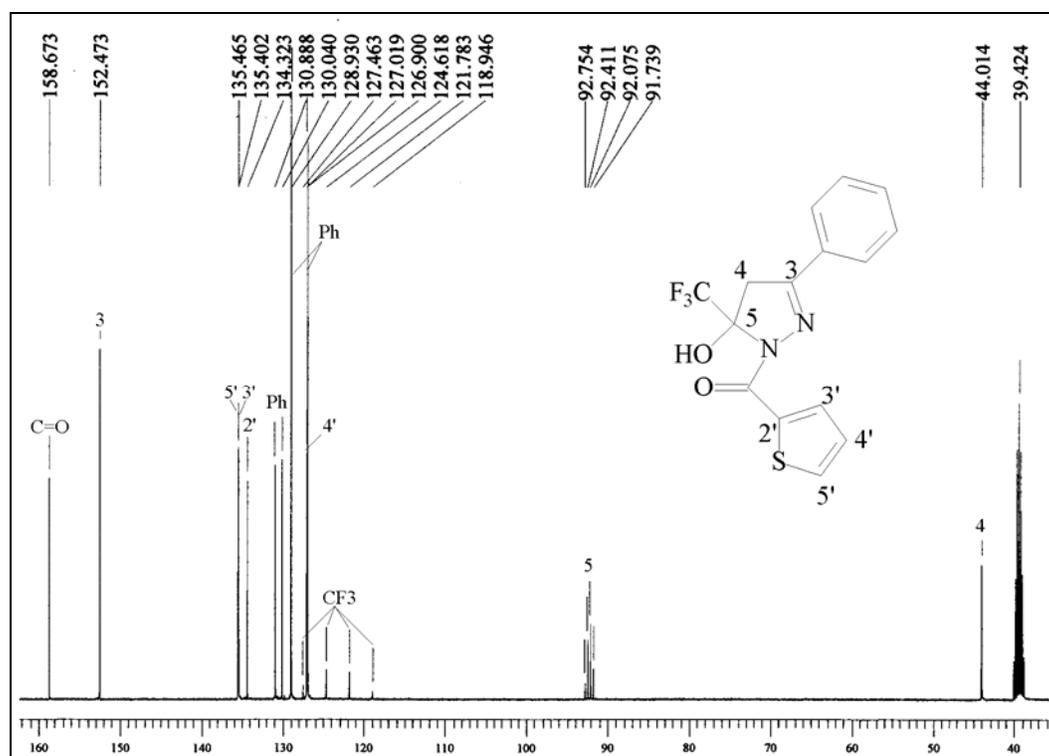


Figura 15. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (3c) em DMSO-d<sub>6</sub>.

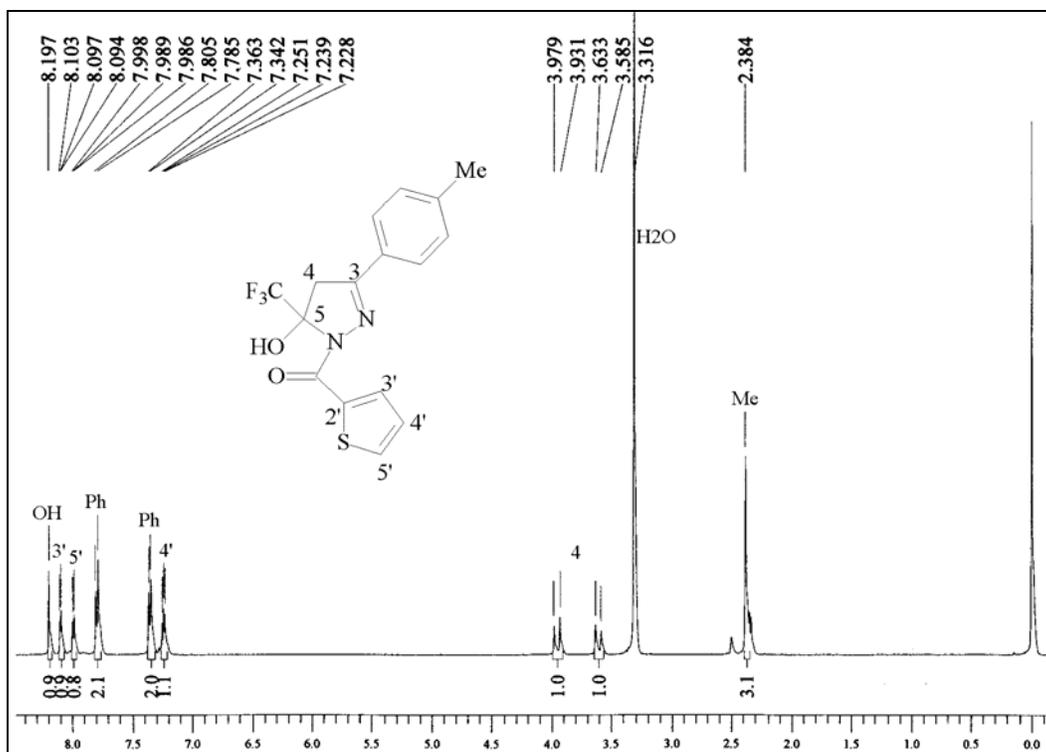


Figura 16. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

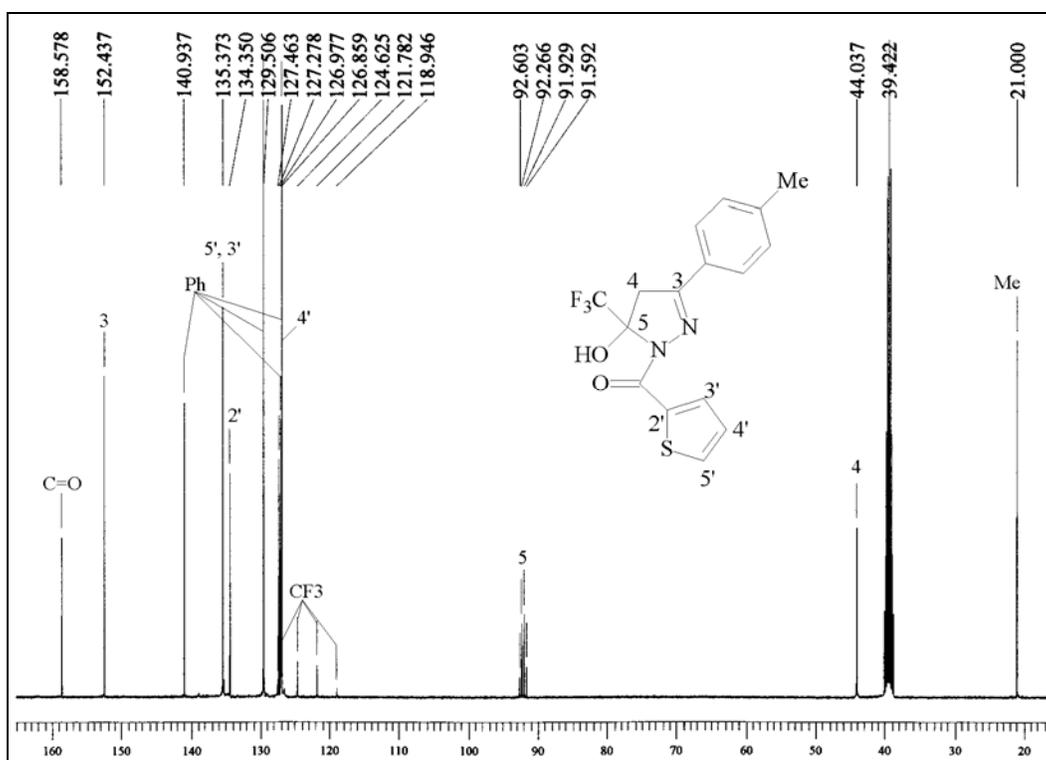


Figura 17. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.



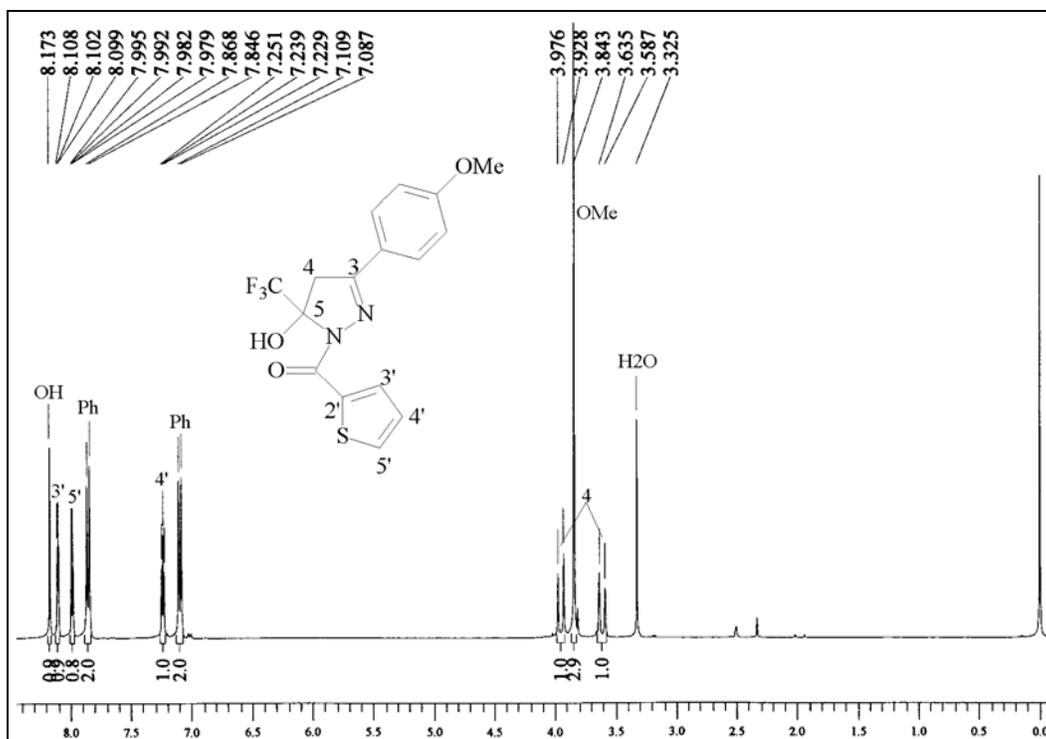


Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3e**) em DMSO- $d_6$ .

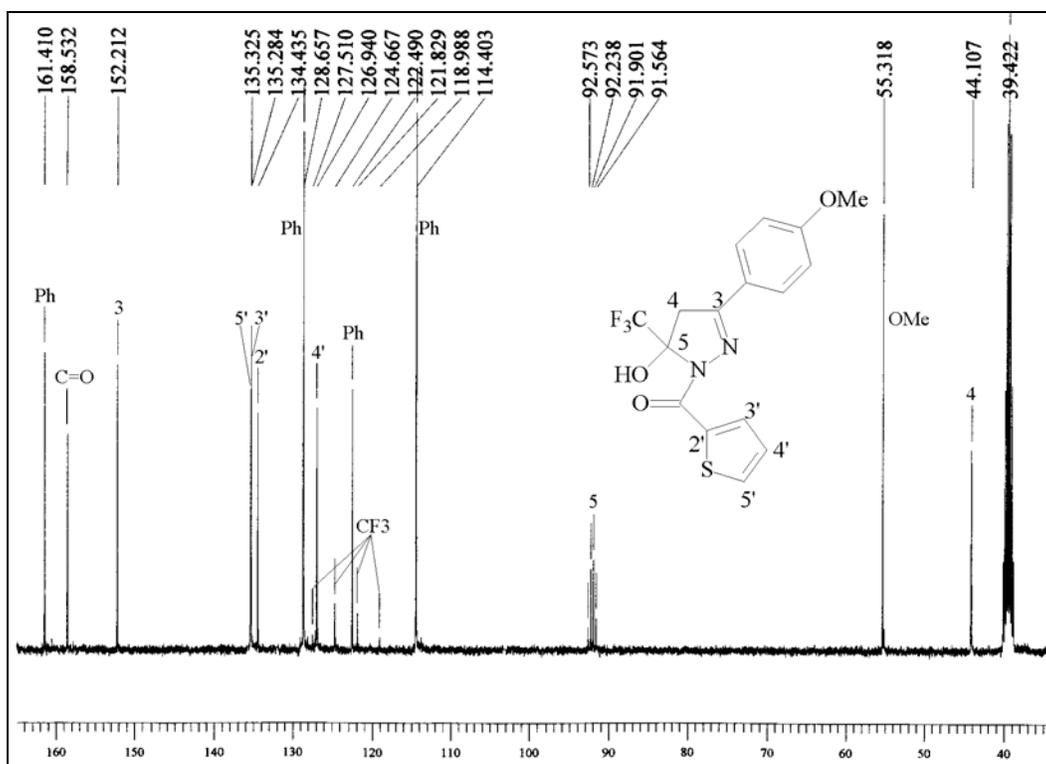


Figura 20. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3e**) em DMSO- $d_6$ .

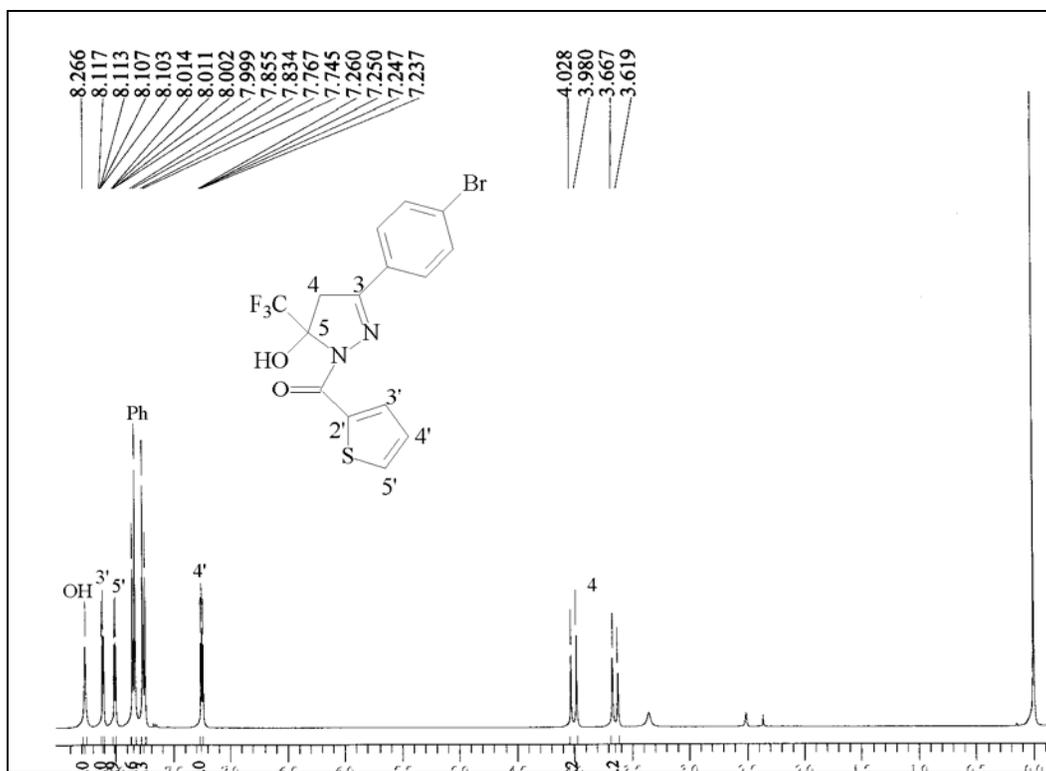


Figura 21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3f**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

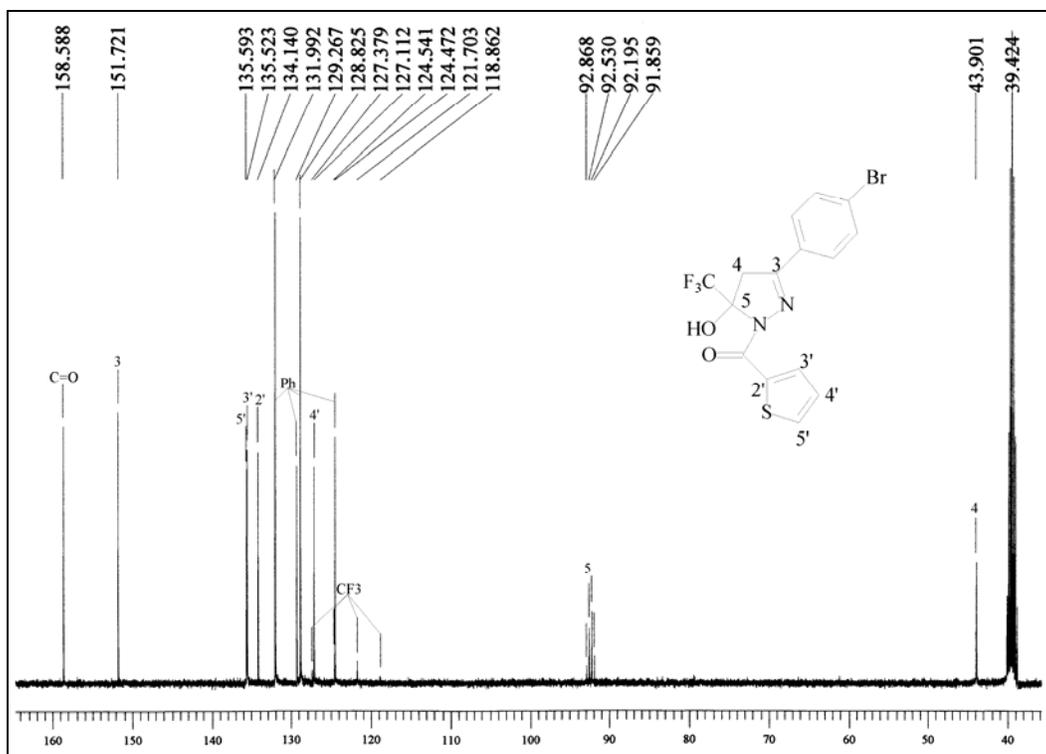


Figura 22. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3f**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

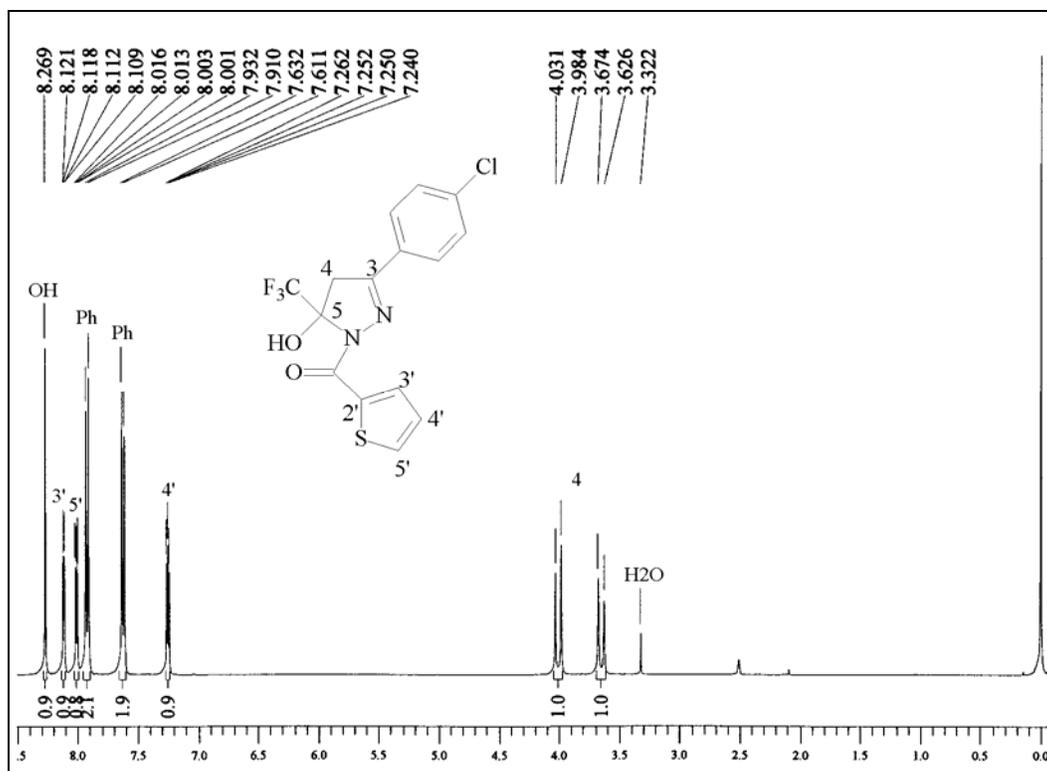


Figura 23. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3g**) em DMSO- $d_6$ .

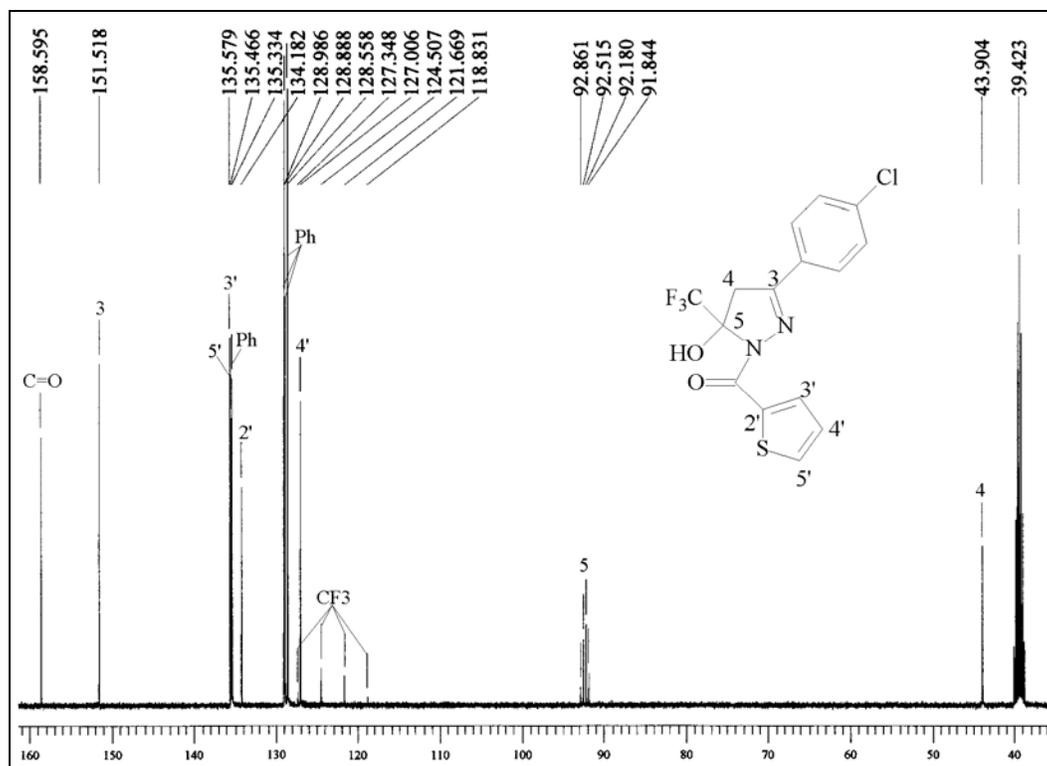


Figura 24. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**3g**) em DMSO- $d_6$ .

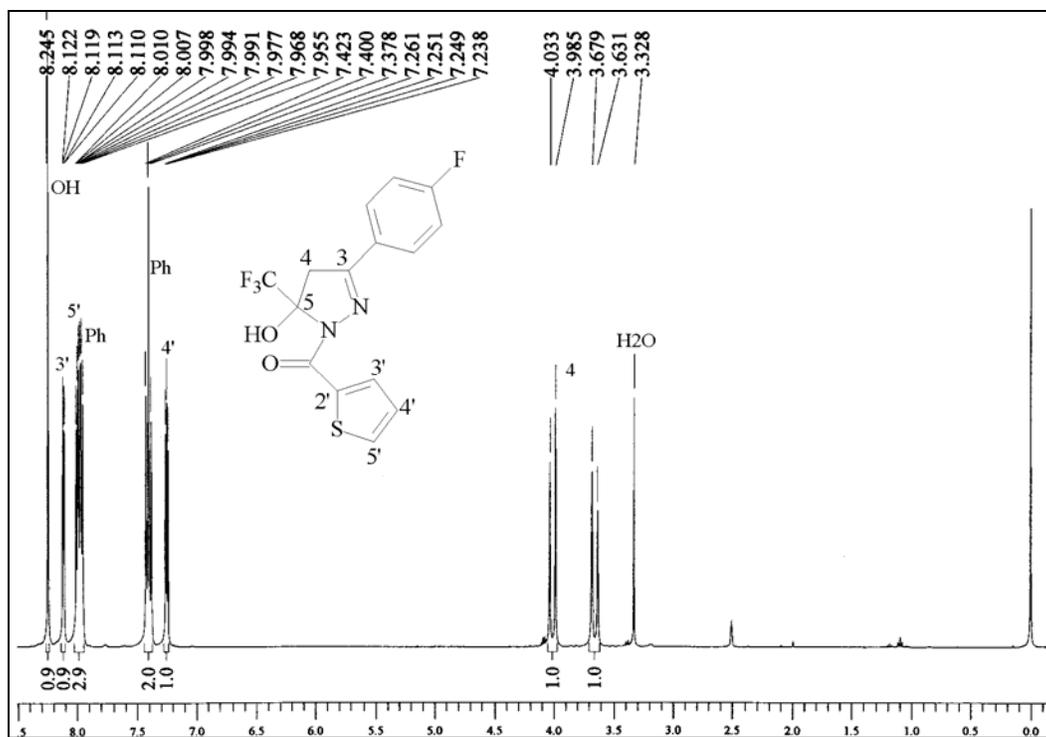


Figura 25. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3h**) em DMSO- $d_6$ .

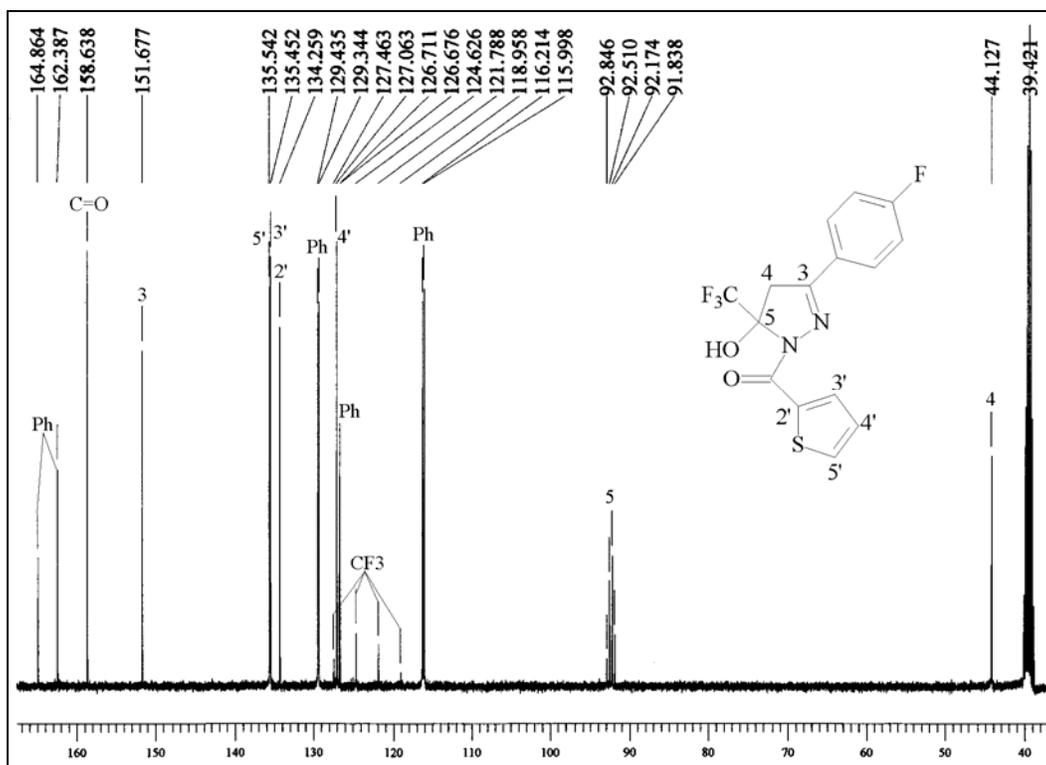


Figura 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3h**) em DMSO- $d_6$ .

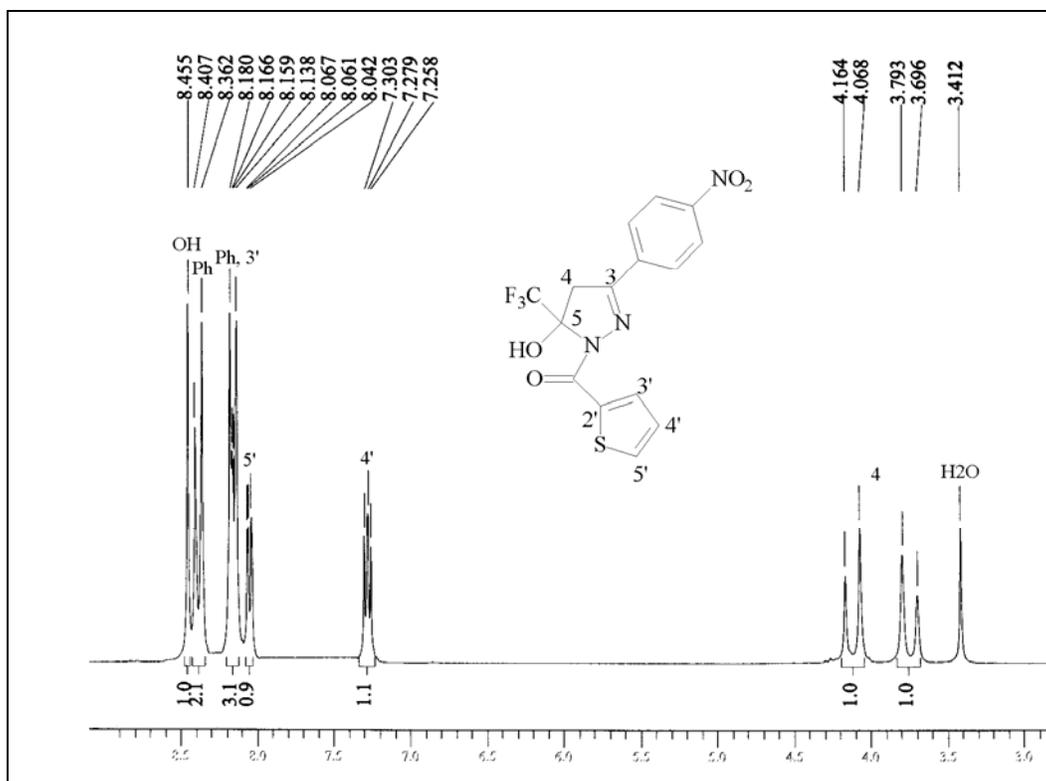


Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3i**) em DMSO- $d_6$ .

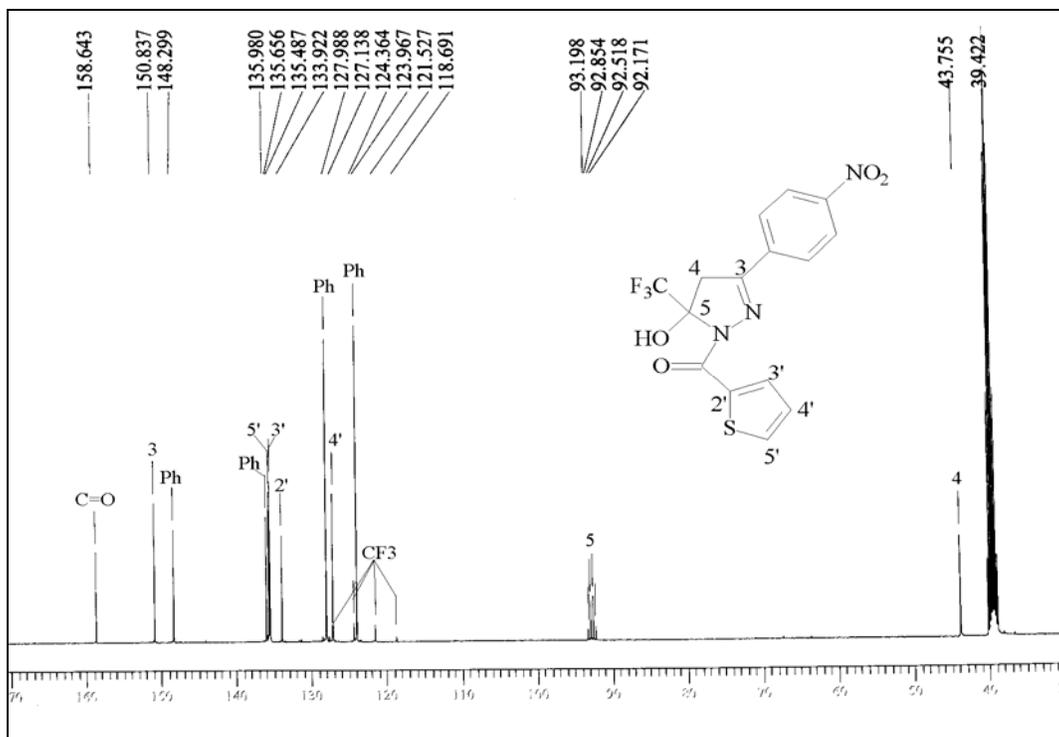


Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3i**) em DMSO- $d_6$ .

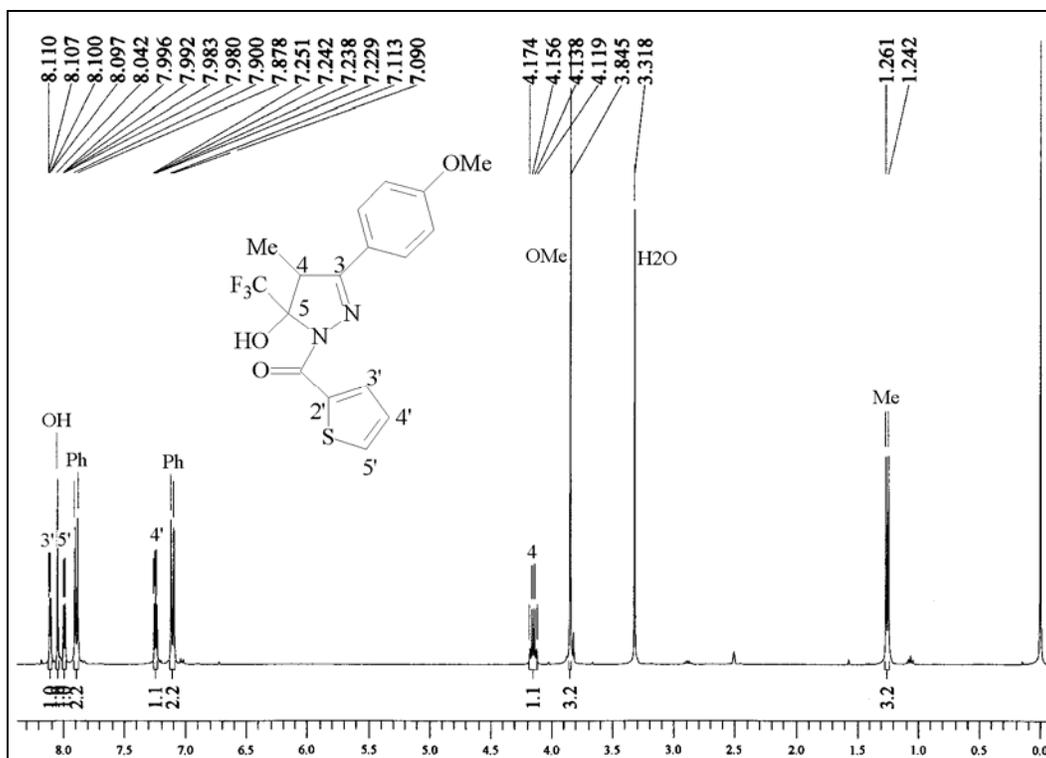


Figura 29. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3j**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

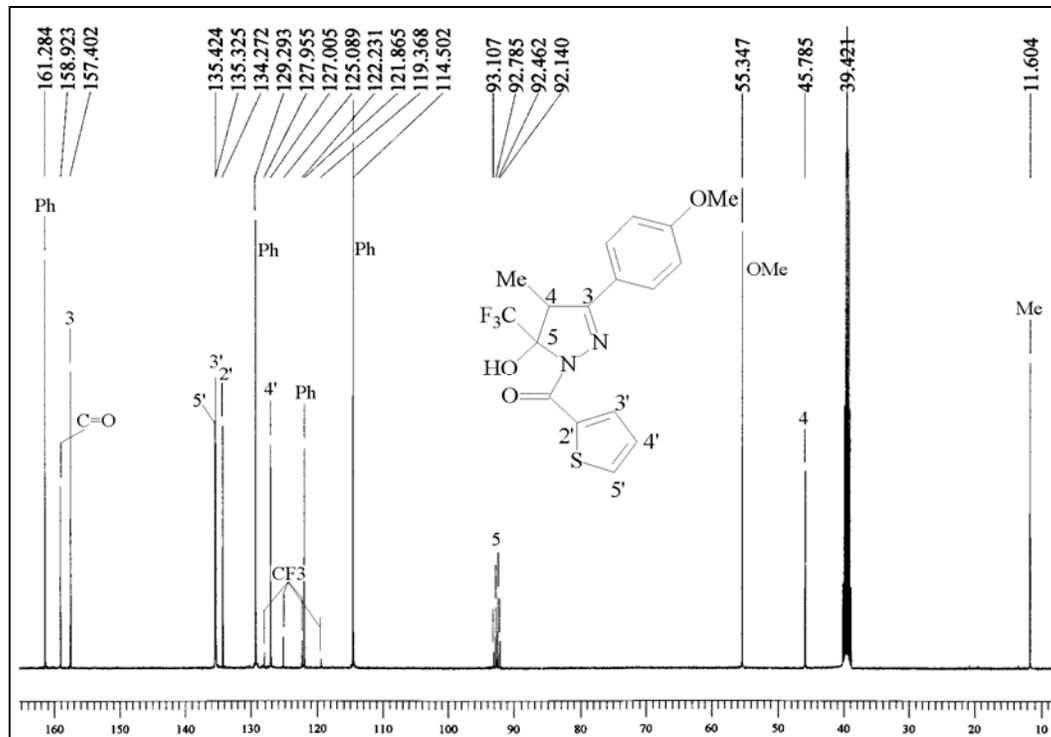


Figura 30. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3j**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

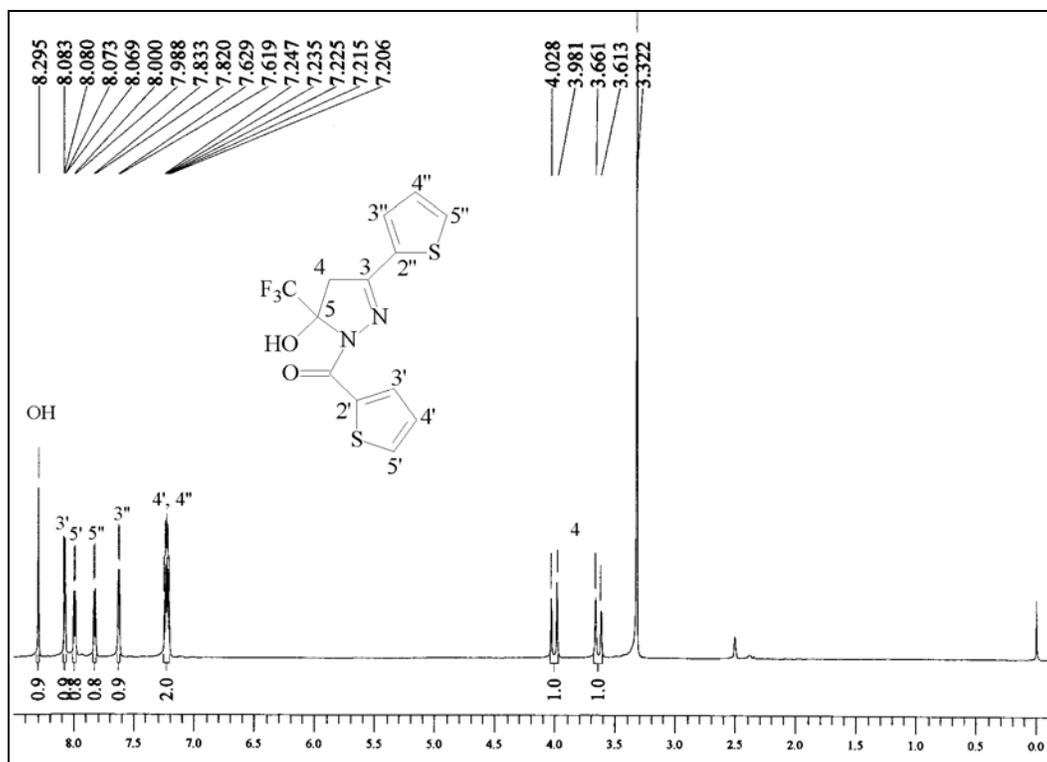


Figura 31. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3k**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

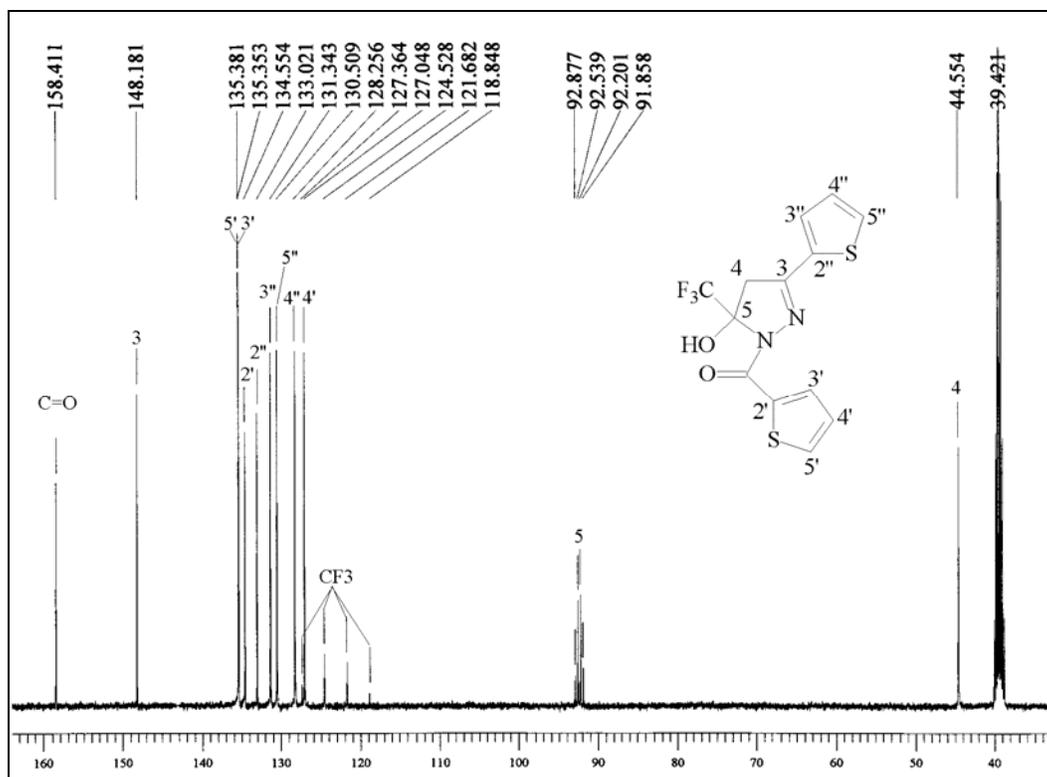


Figura 32. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**3k**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

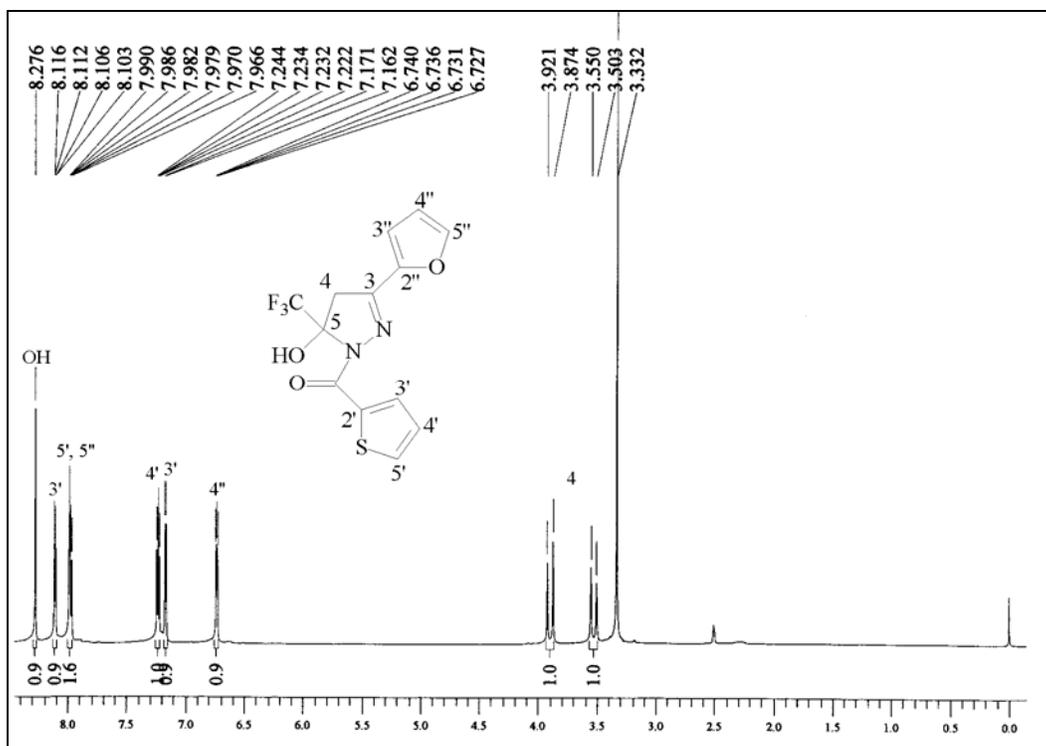


Figura 33. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**31**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

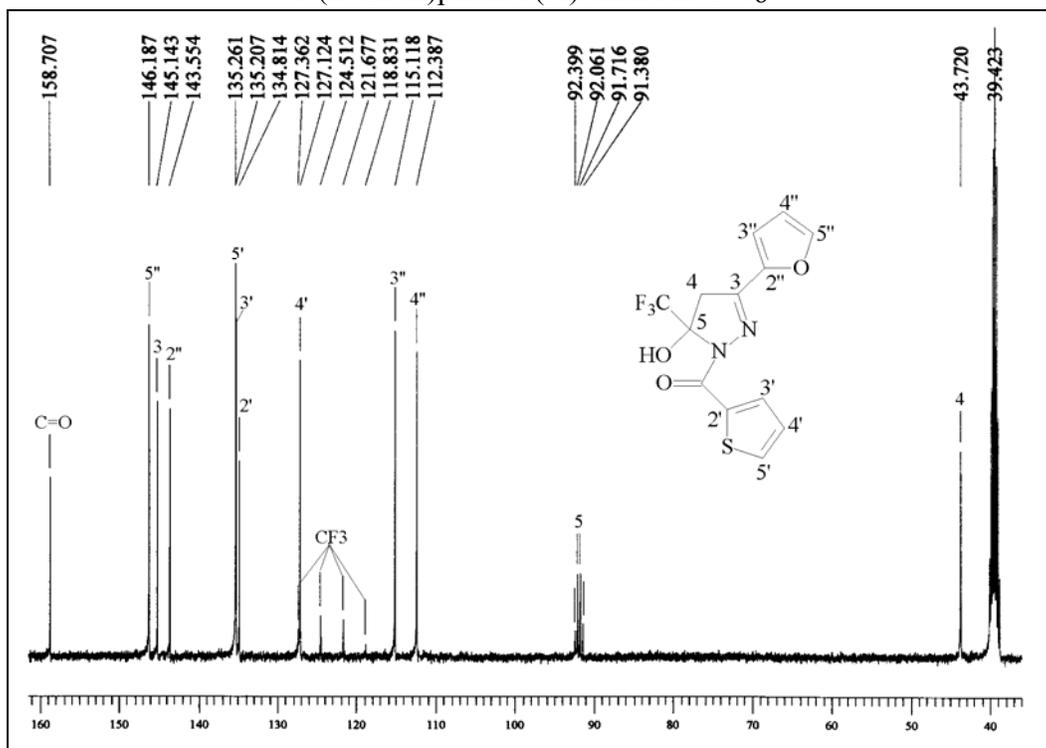


Figura 34. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**31**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

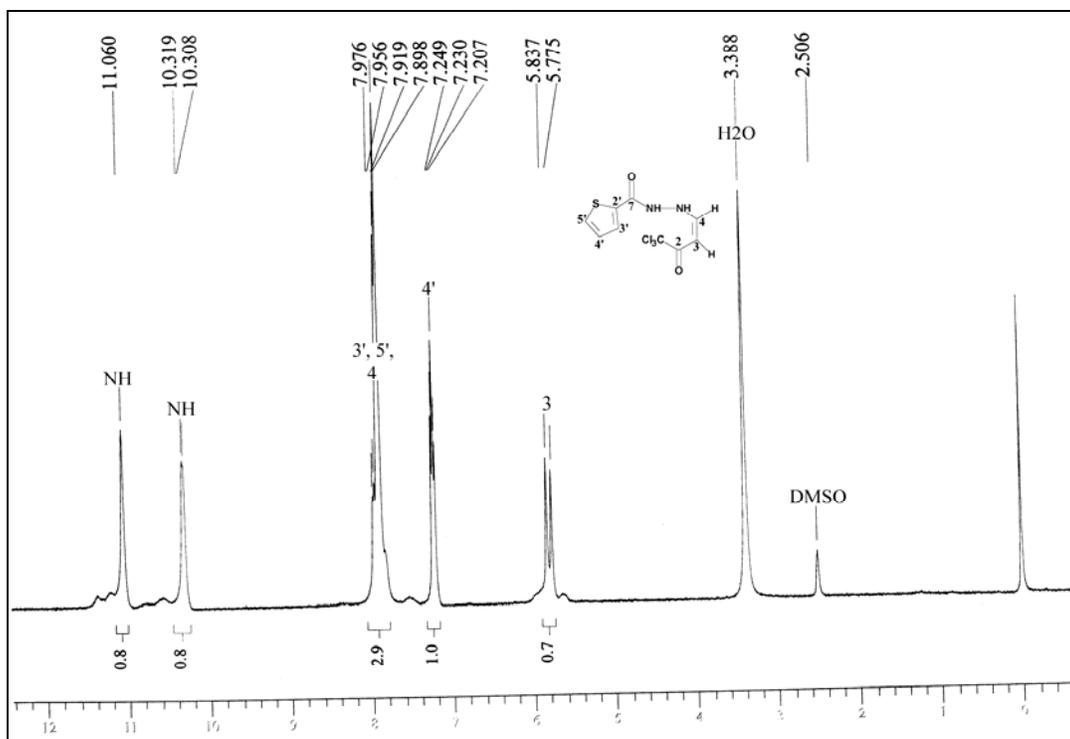


Figura 35. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz da 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoilhiazino)-3-buten-2-ona em DMSO- $\text{d}_6$ .

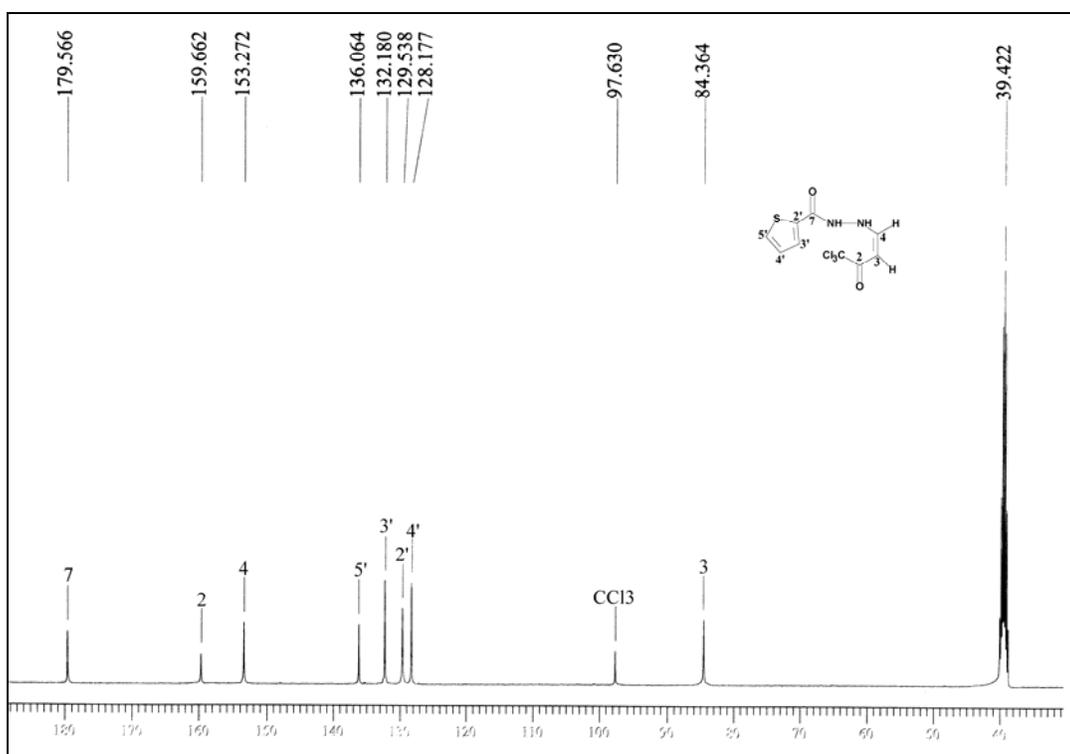


Figura 36. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da 1,1,1-tricloro-4-( $\text{N}^1$ -2-tenoilhiazino)-3-buten-2-ona em DMSO- $\text{d}_6$ .

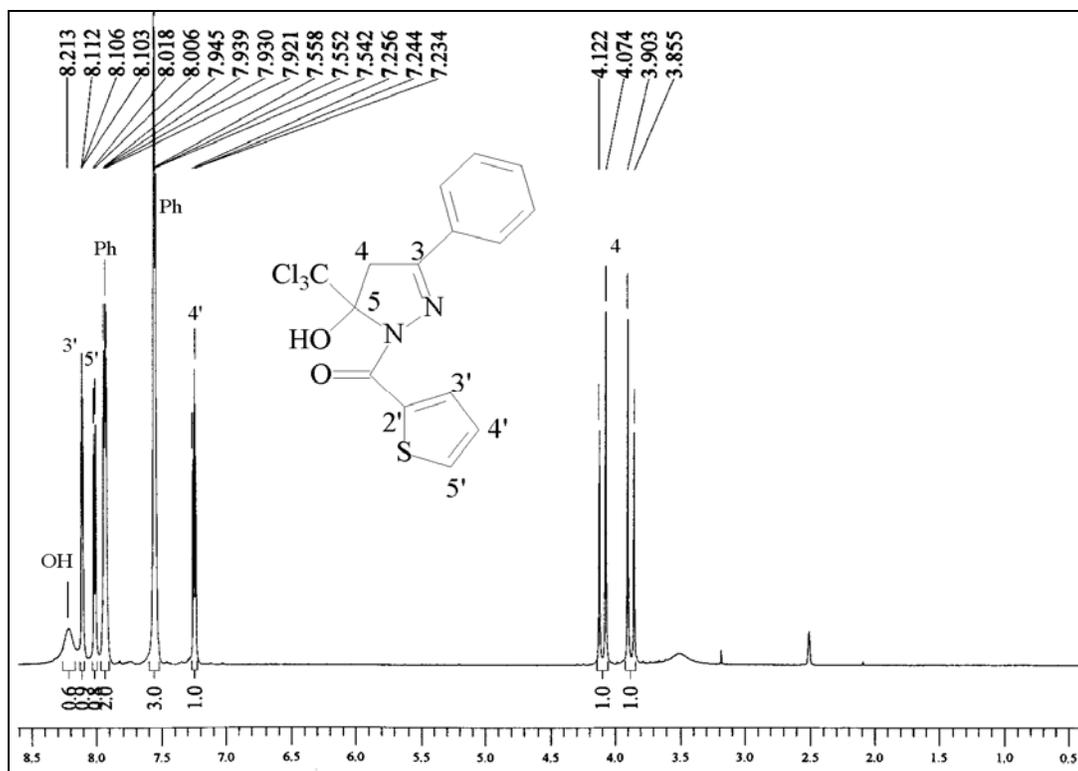


Figura 37. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

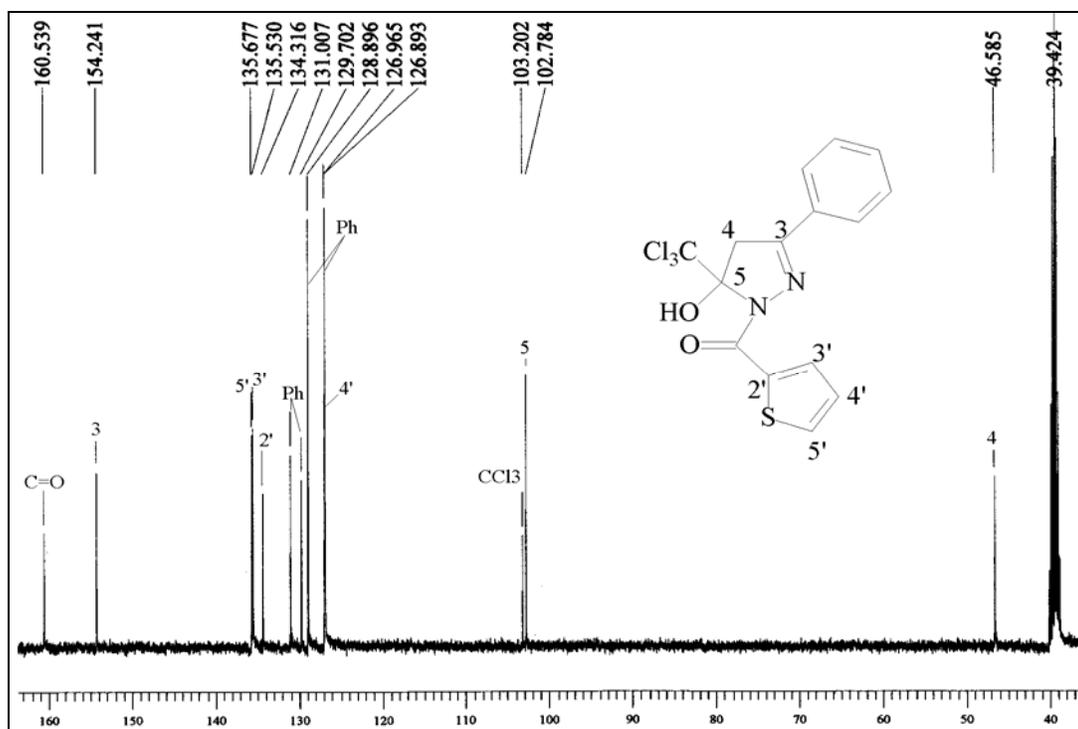


Figura 38. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

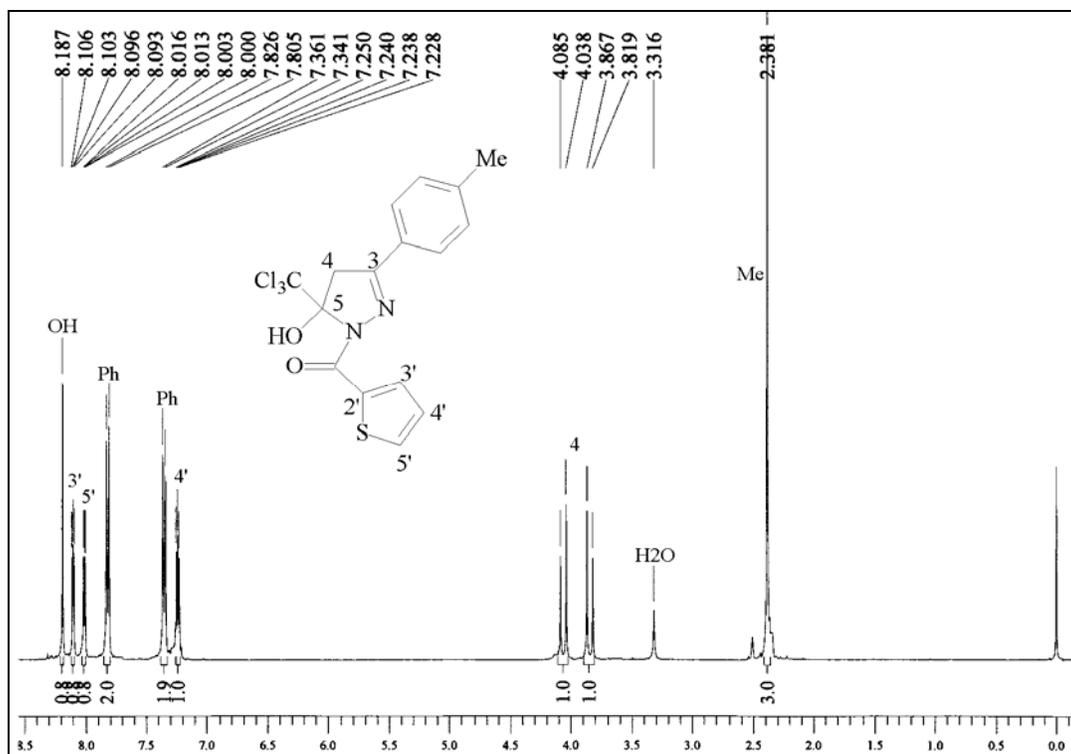


Figura 39. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

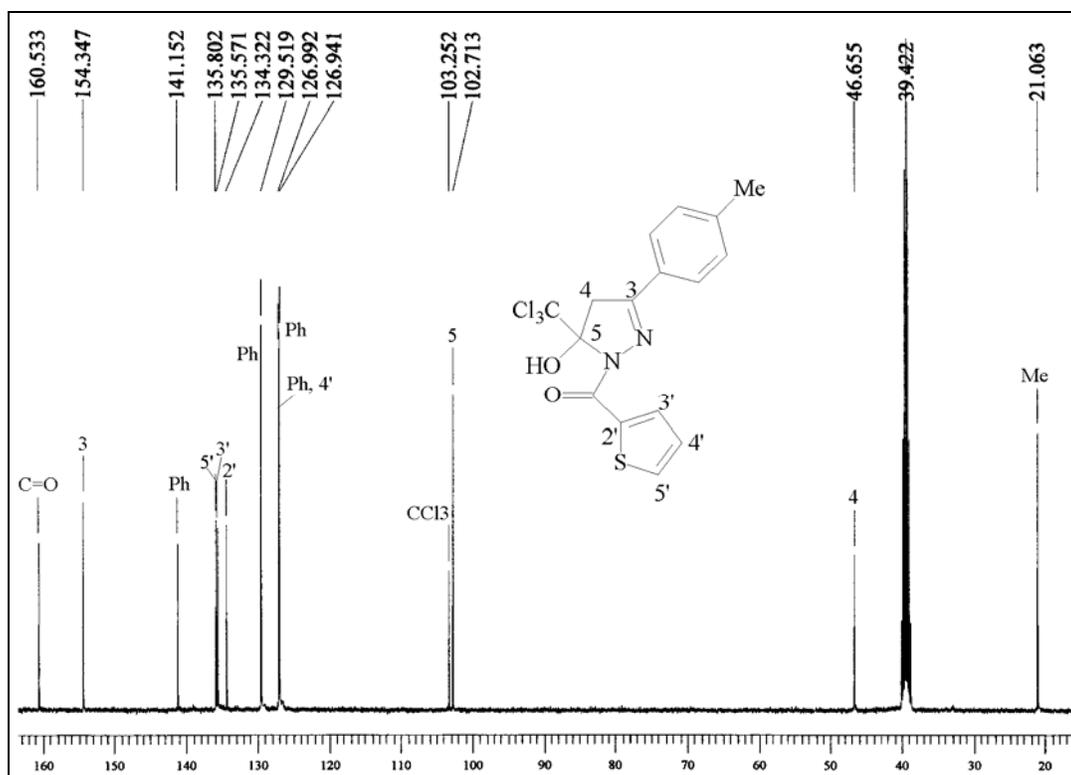


Figura 40. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.



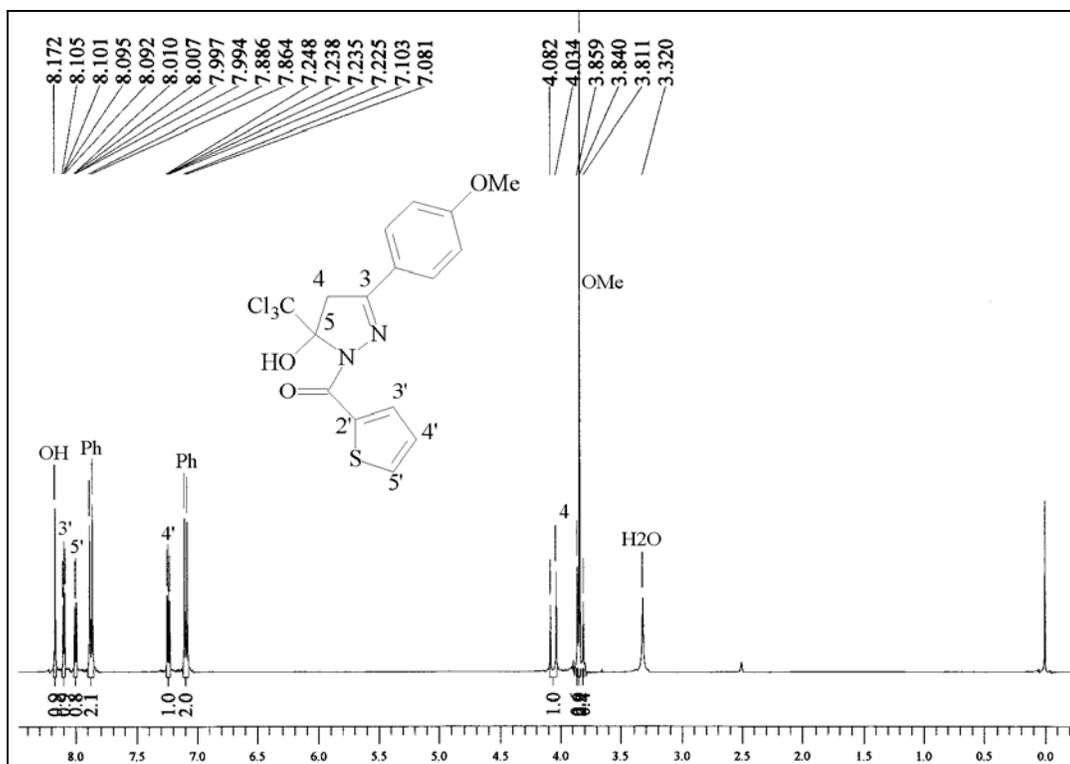


Figura 42. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4e**) em DMSO- $d_6$ .

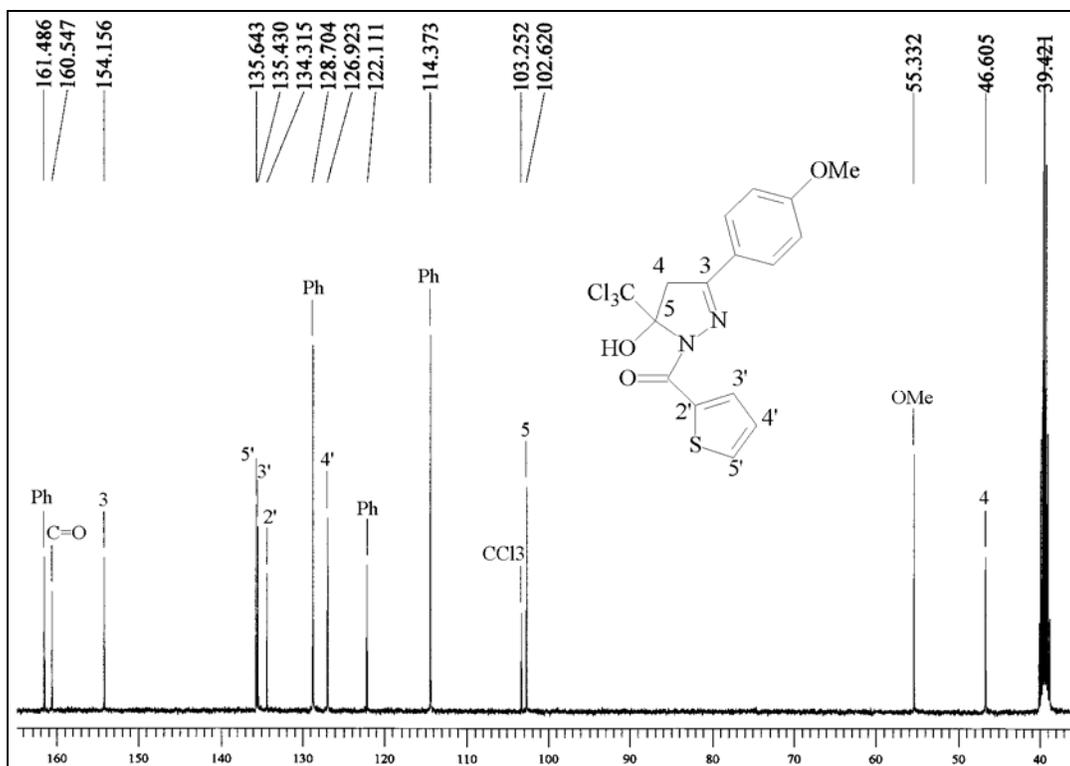


Figura 43. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4e**) em DMSO- $d_6$ .

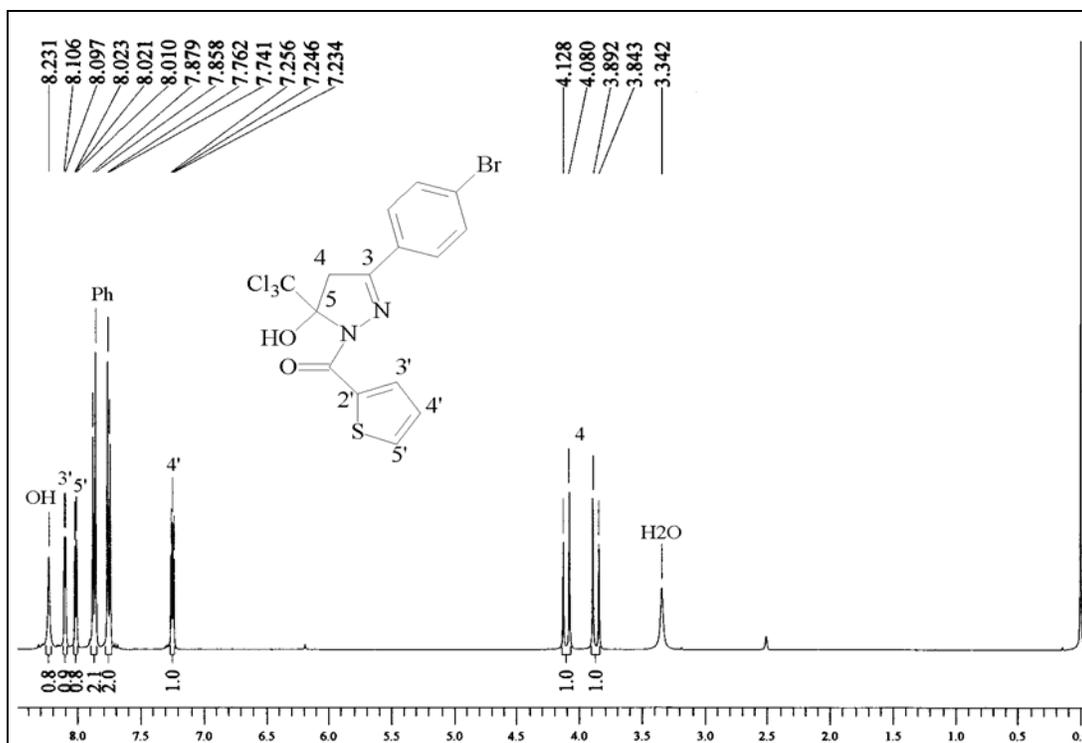


Figura 44. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4f**) em DMSO- $d_6$ .

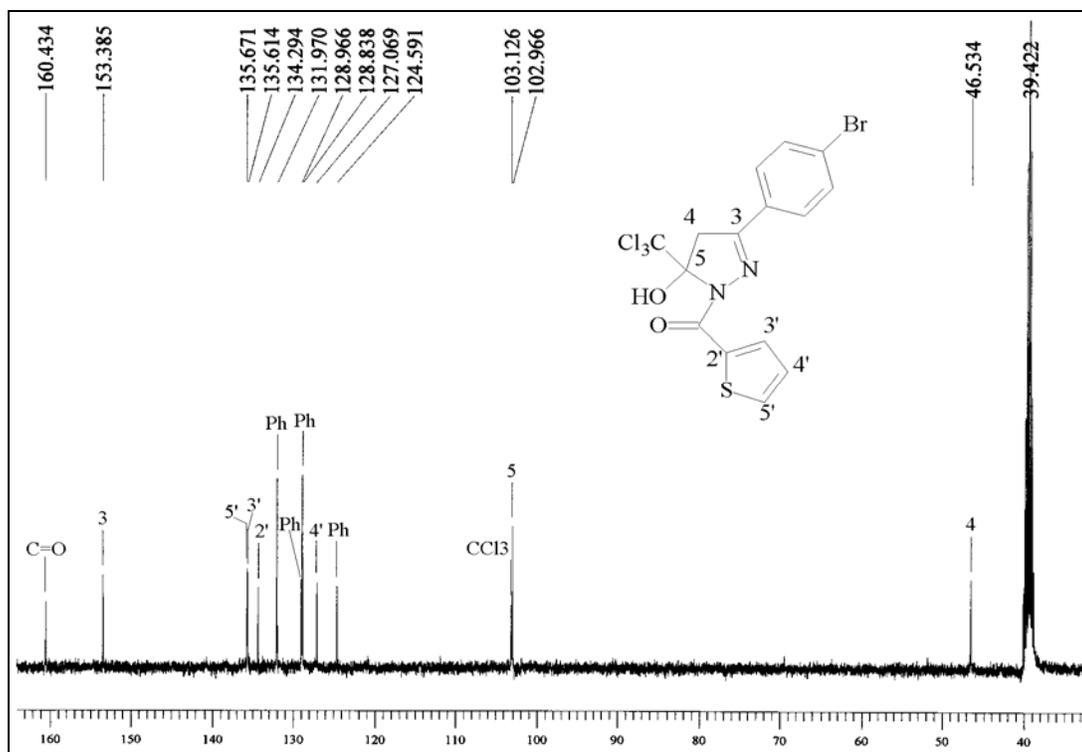


Figura 45. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4f**) em DMSO- $d_6$ .

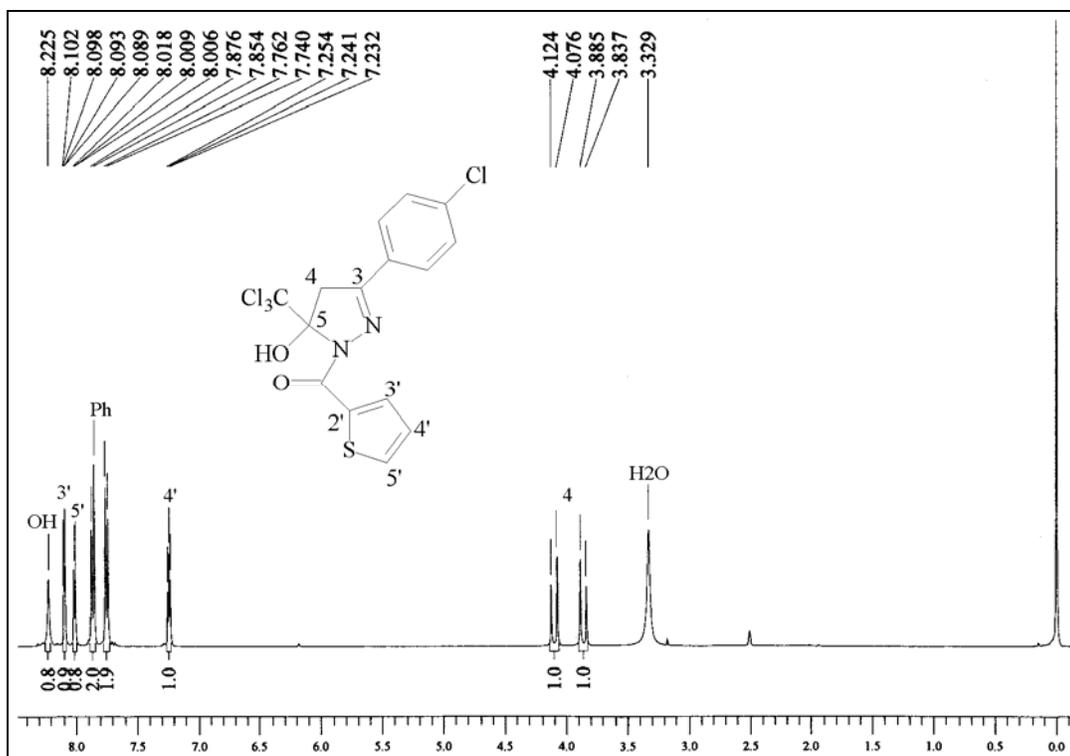


Figura 46. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4g**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

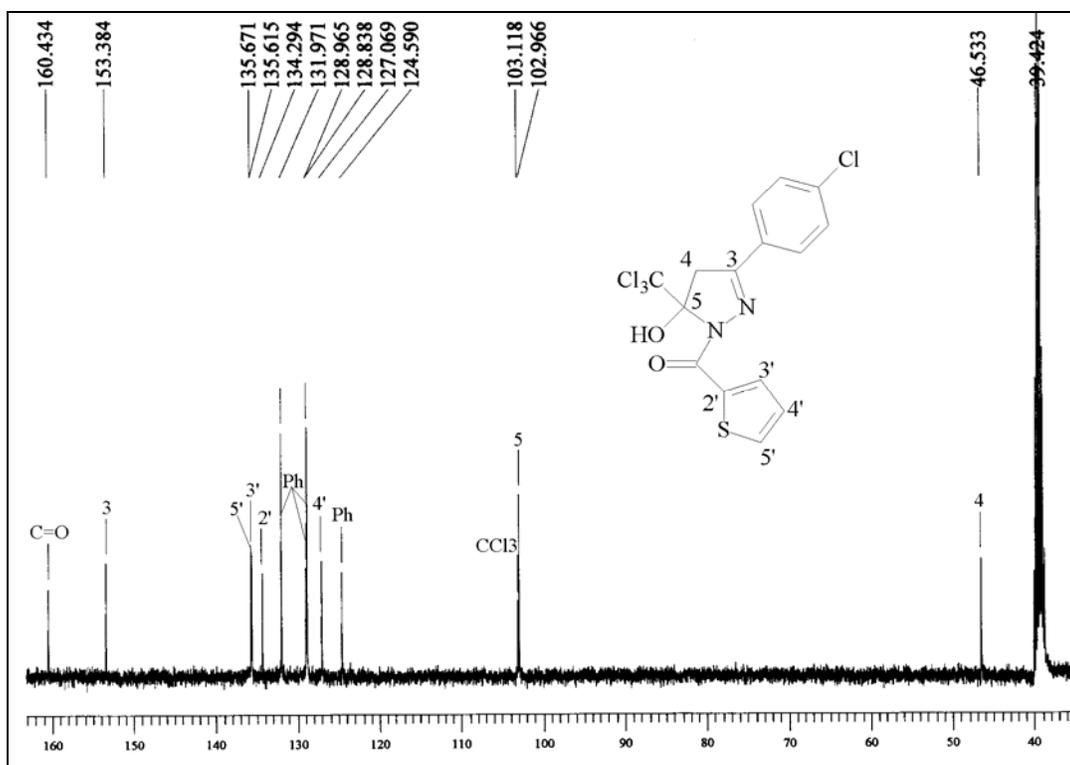


Figura 47. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4g**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

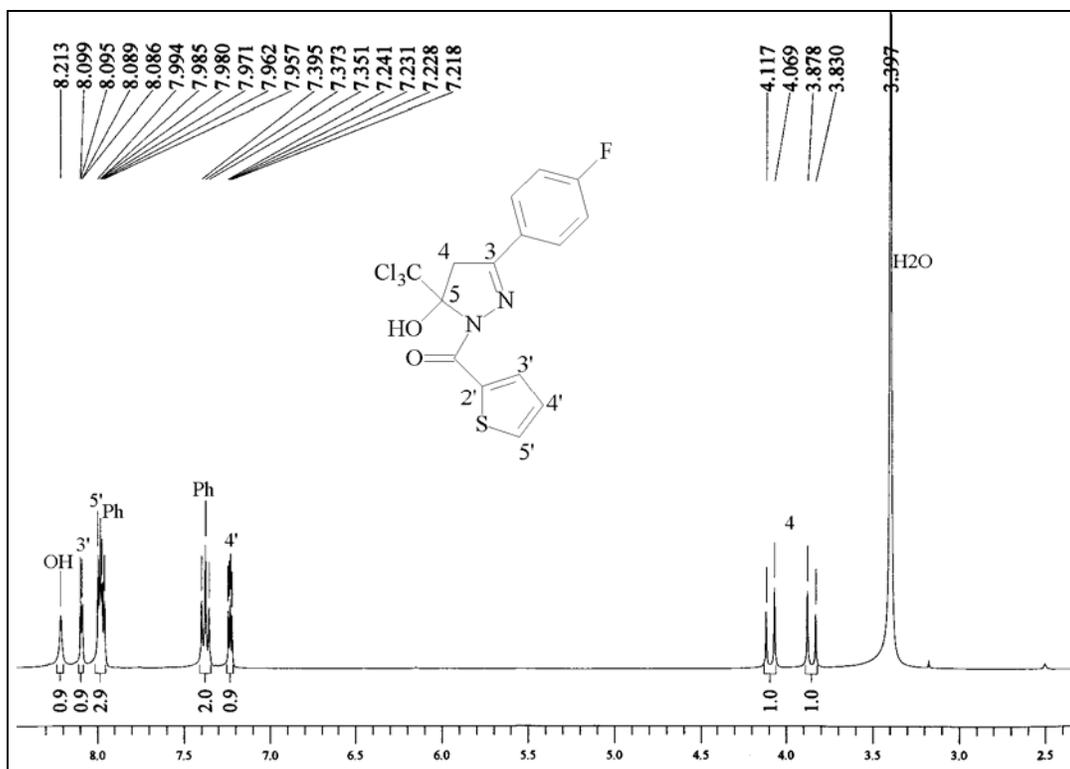


Figura 48. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4h**) em DMSO- $d_6$ .

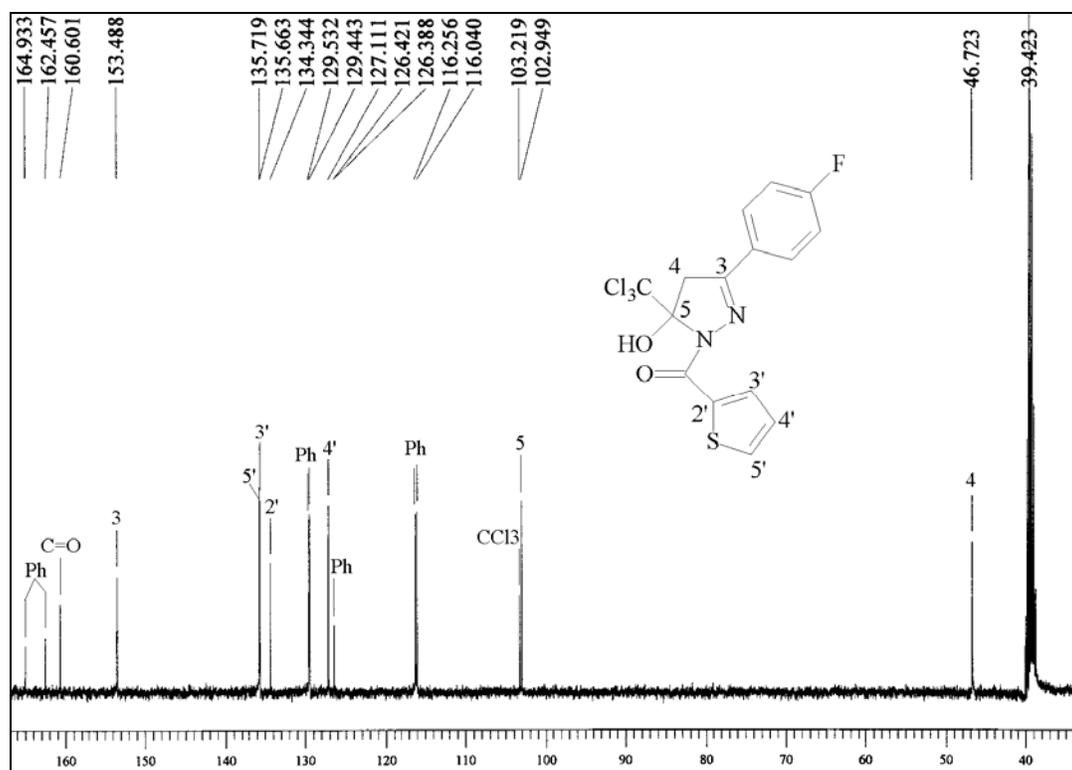


Figura 49. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4h**) em DMSO- $d_6$ .

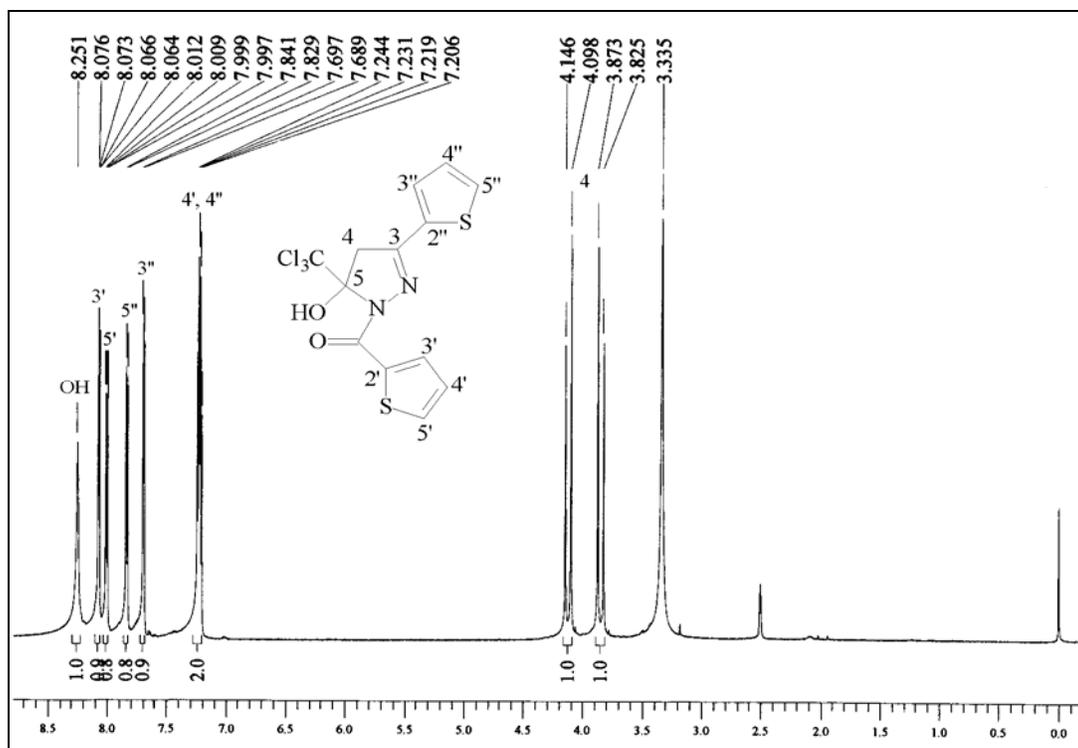


Figura 50. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $d_6$ .

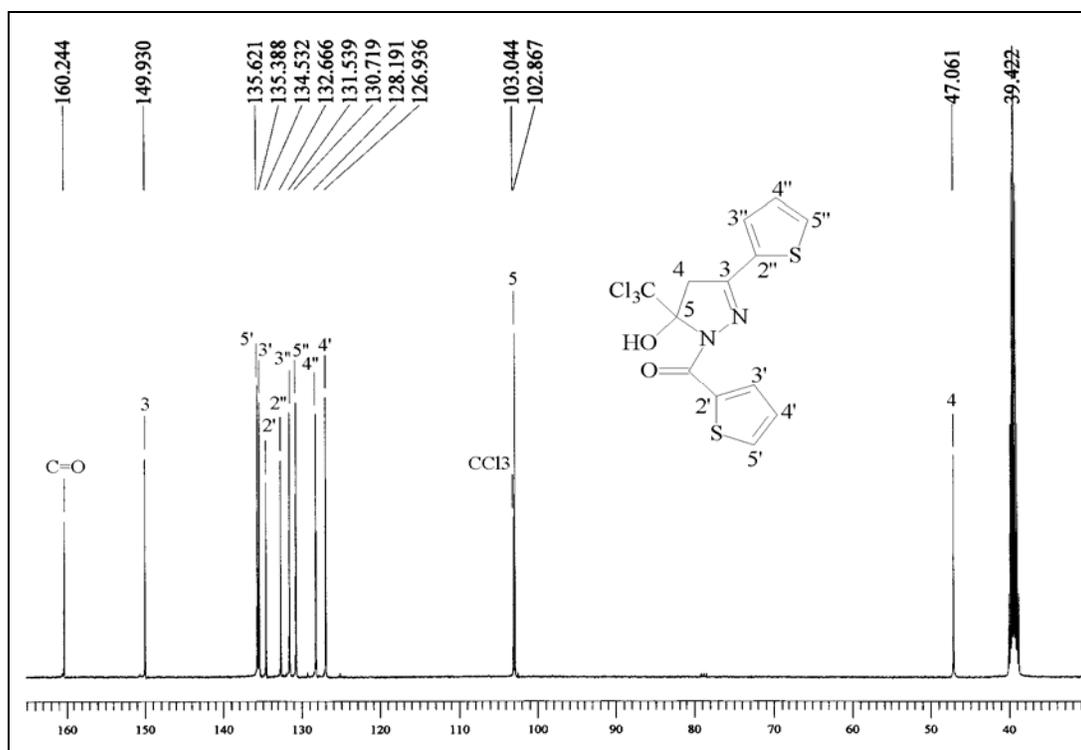


Figura 51. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $d_6$ .

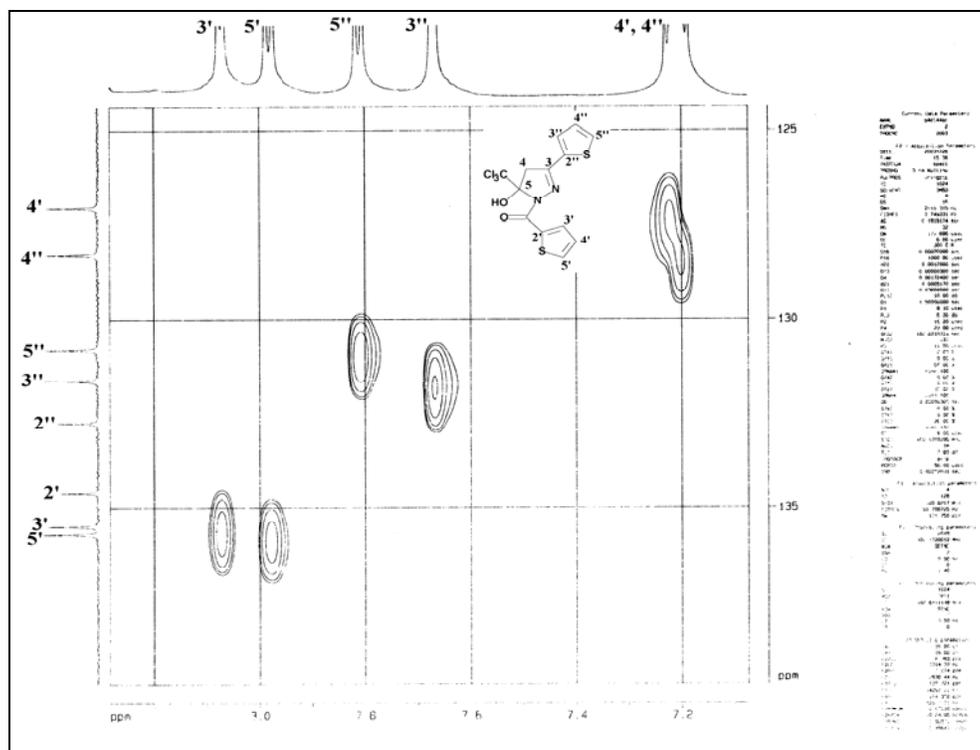


Figura 52. Espectro de RMN HMQC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $d_6$ .

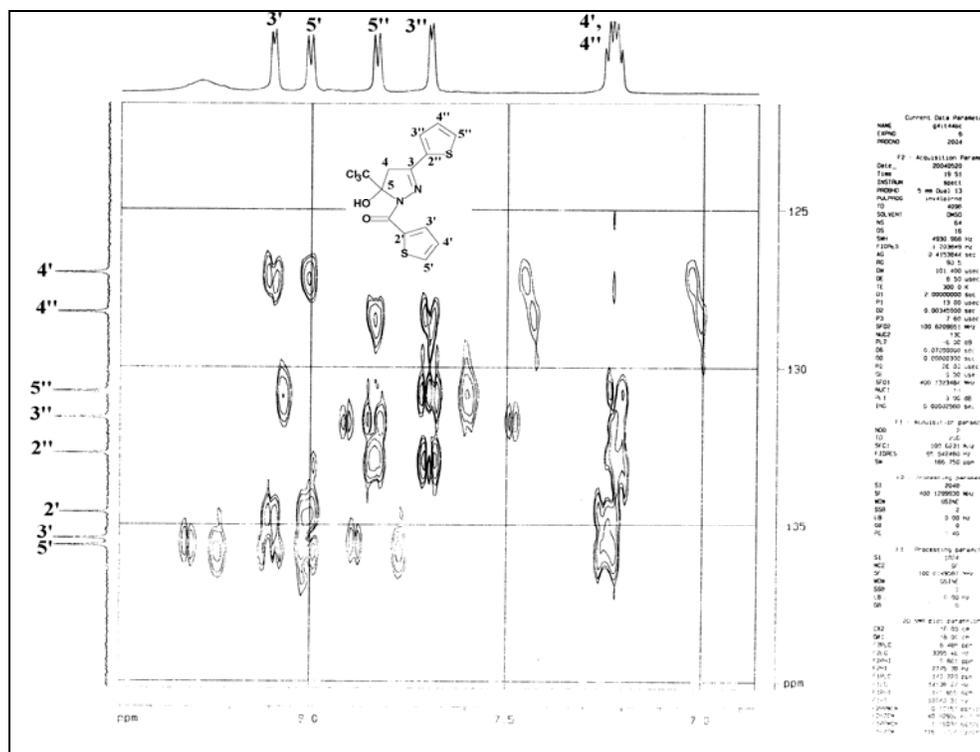


Figura 53. Espectro de RMN HMBC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**4k**) em DMSO- $d_6$ .

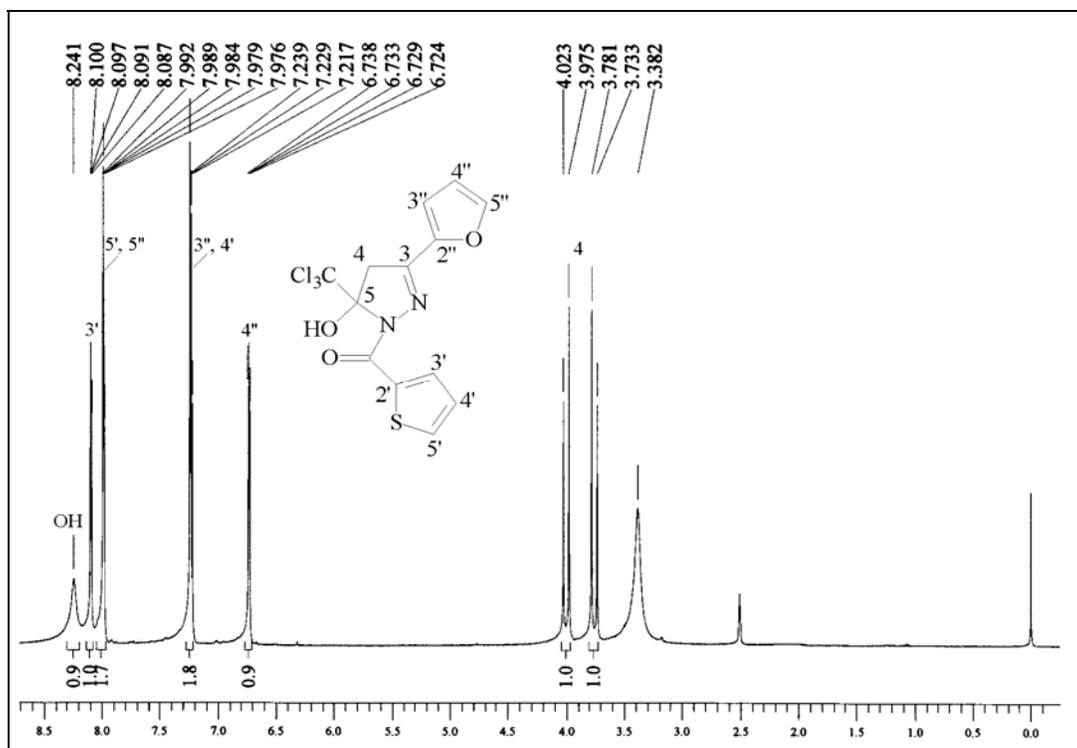


Figura 54. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**41**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

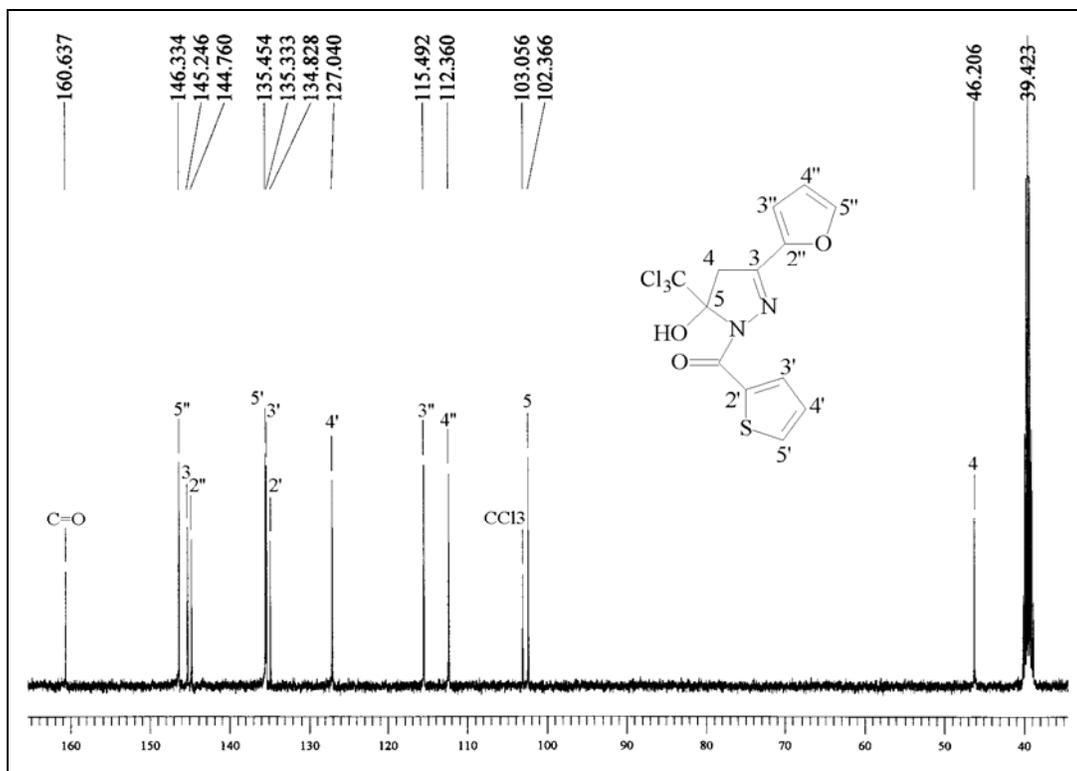


Figura 55. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**41**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

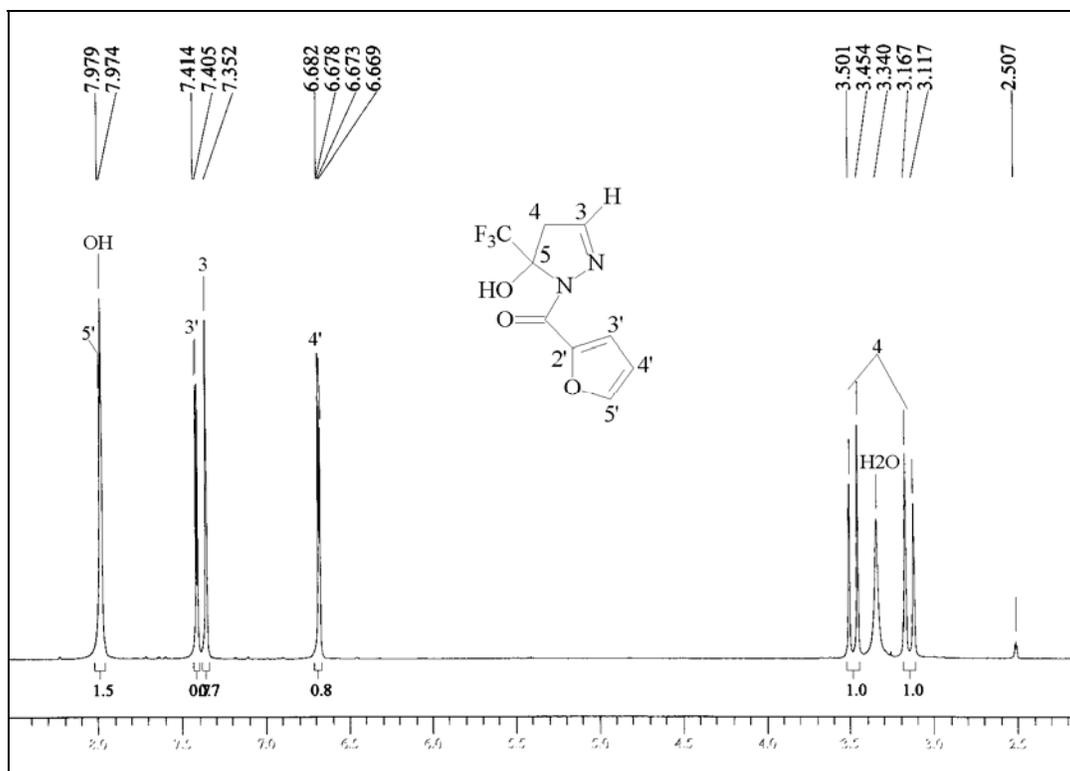


Figura 56. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**) em DMSO- $d_6$ .

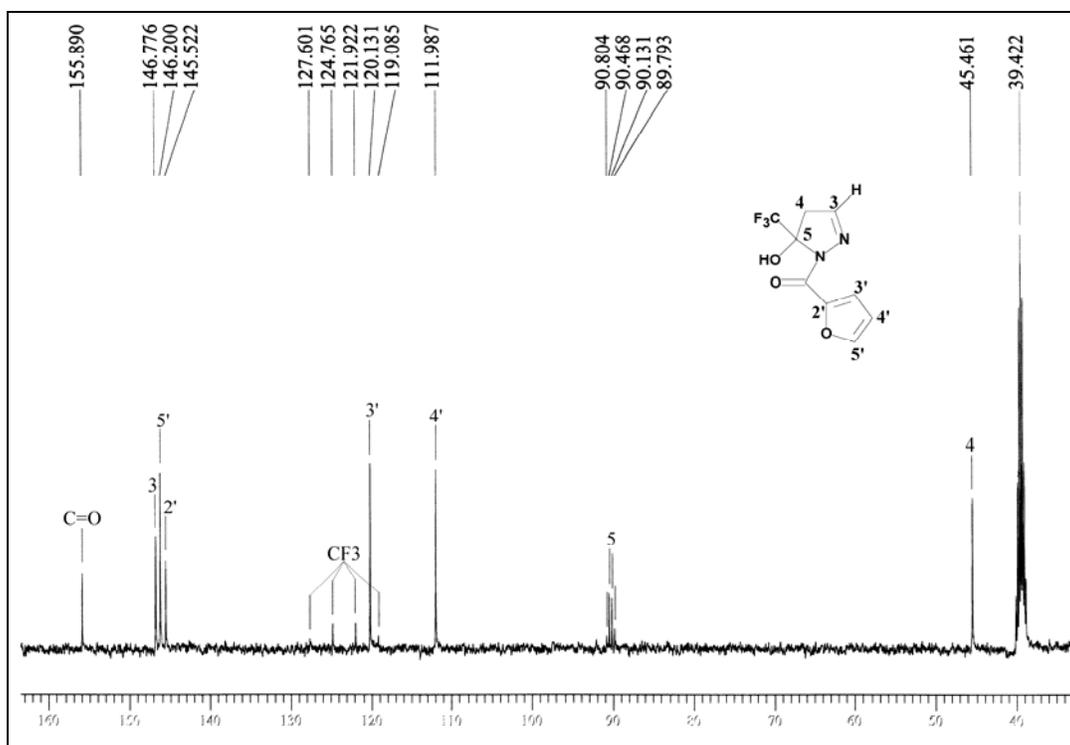


Figura 57. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5a**) em DMSO- $d_6$ .

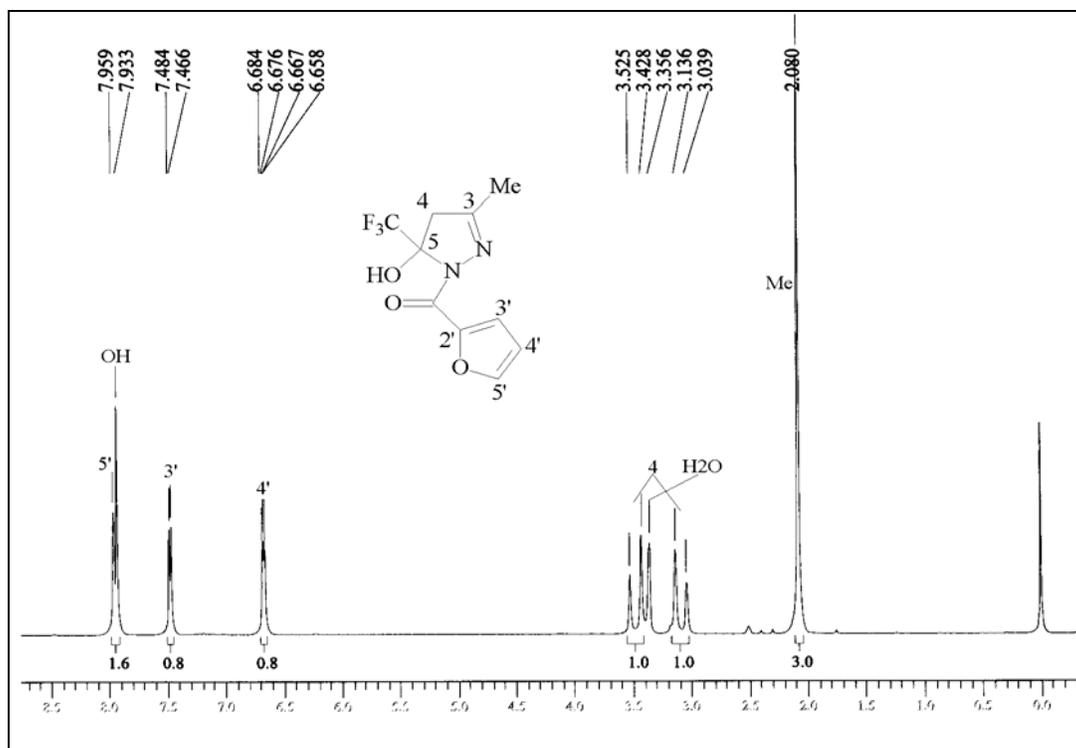


Figura 58. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5b**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

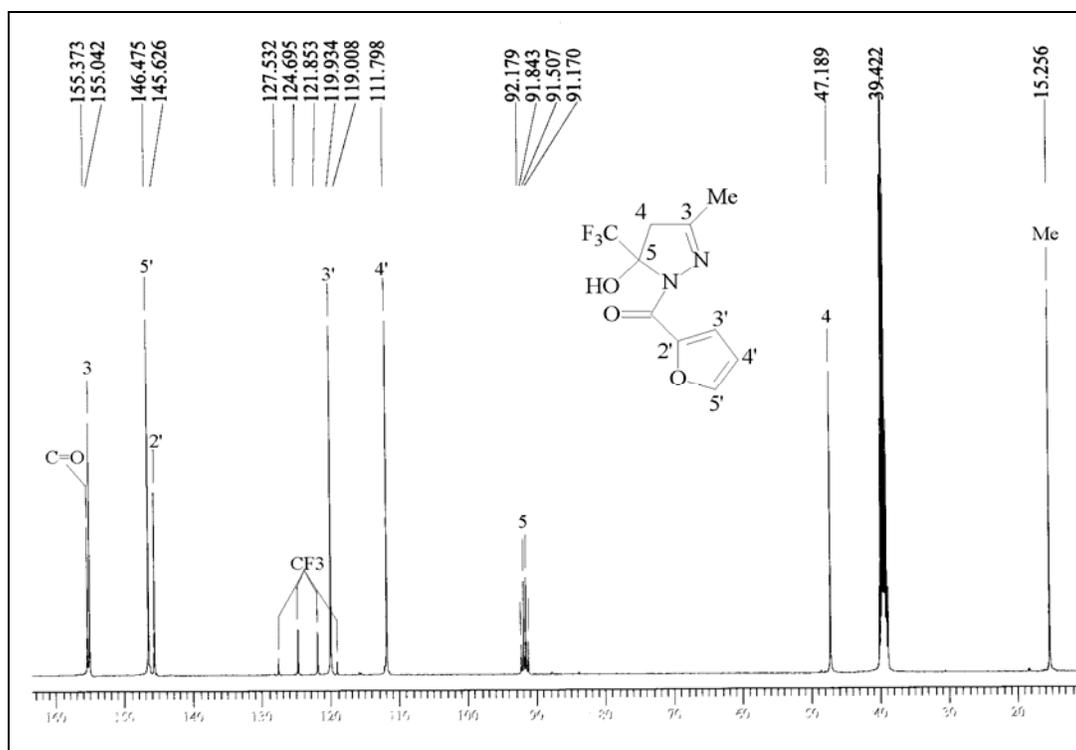


Figura 59. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5b**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

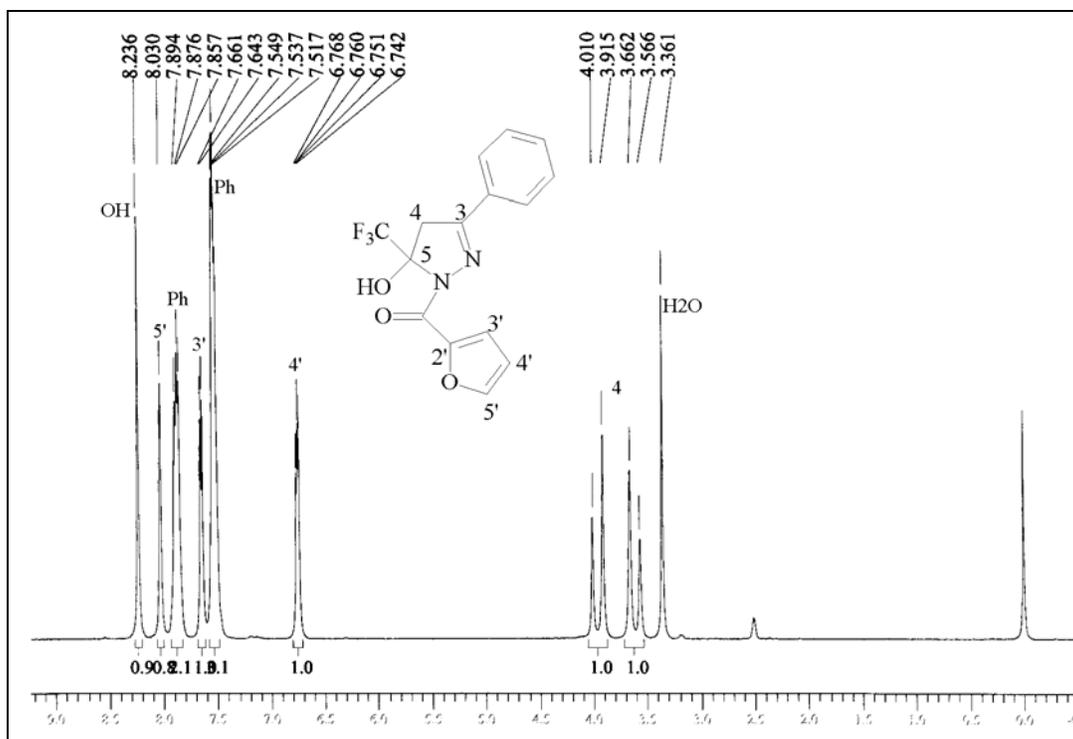


Figura 60. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

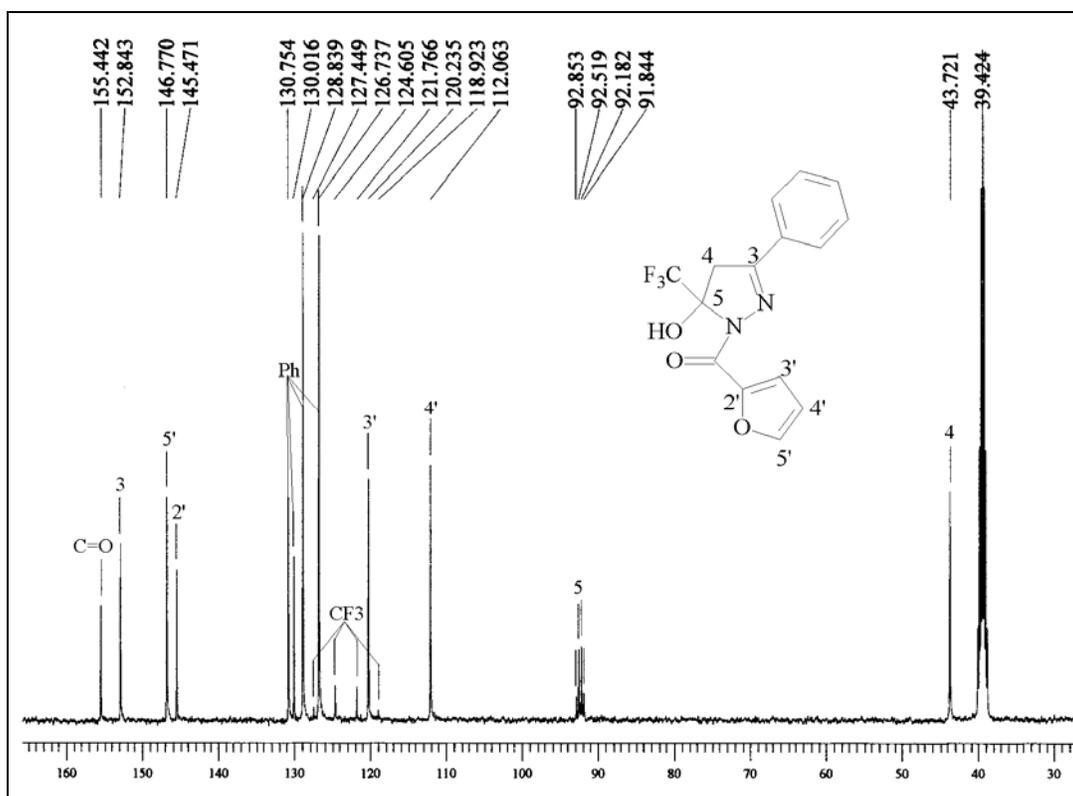


Figura 61. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

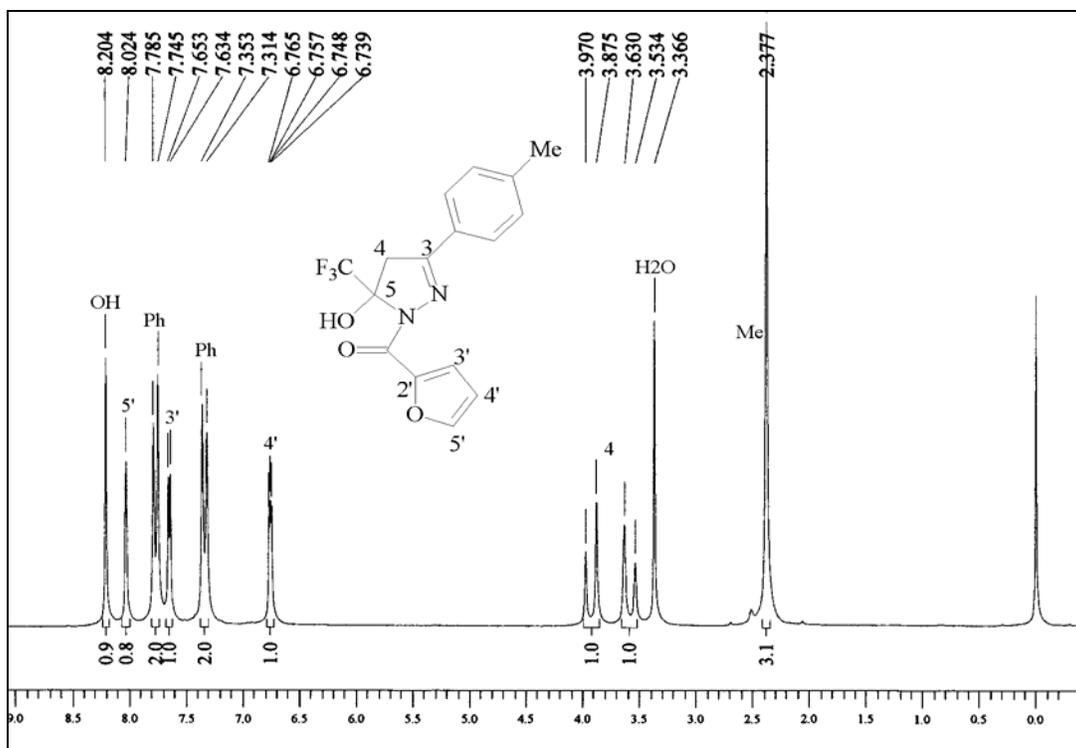


Figura 62. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

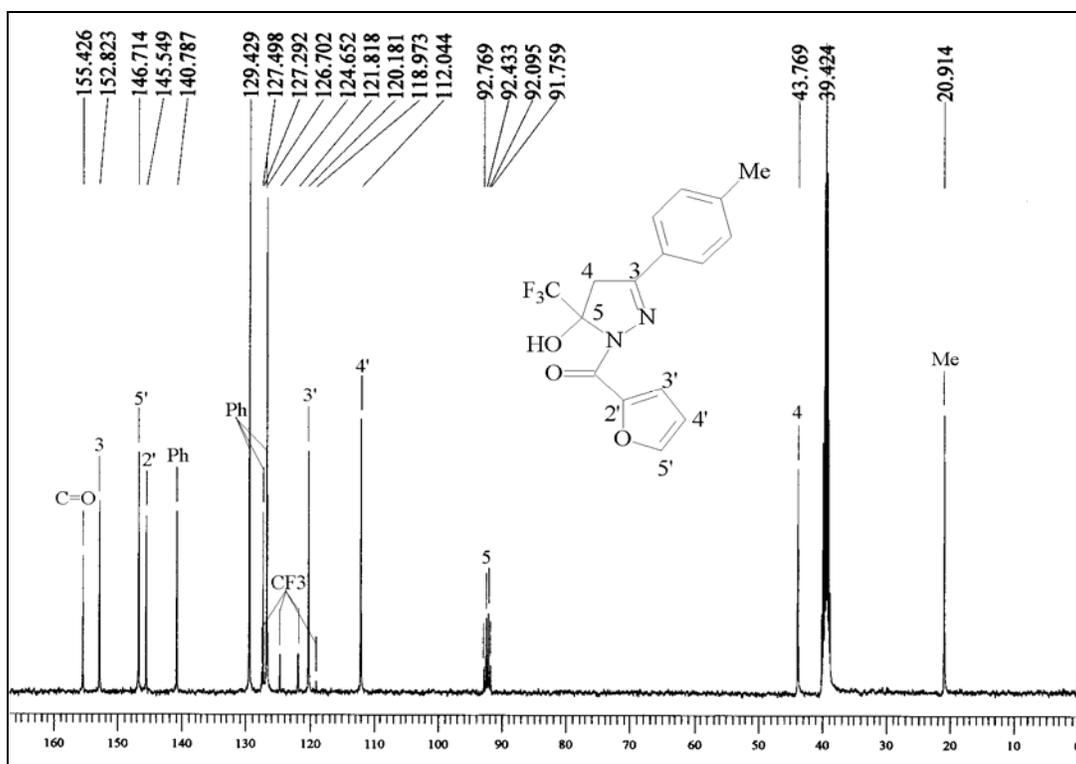


Figura 63. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**5d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

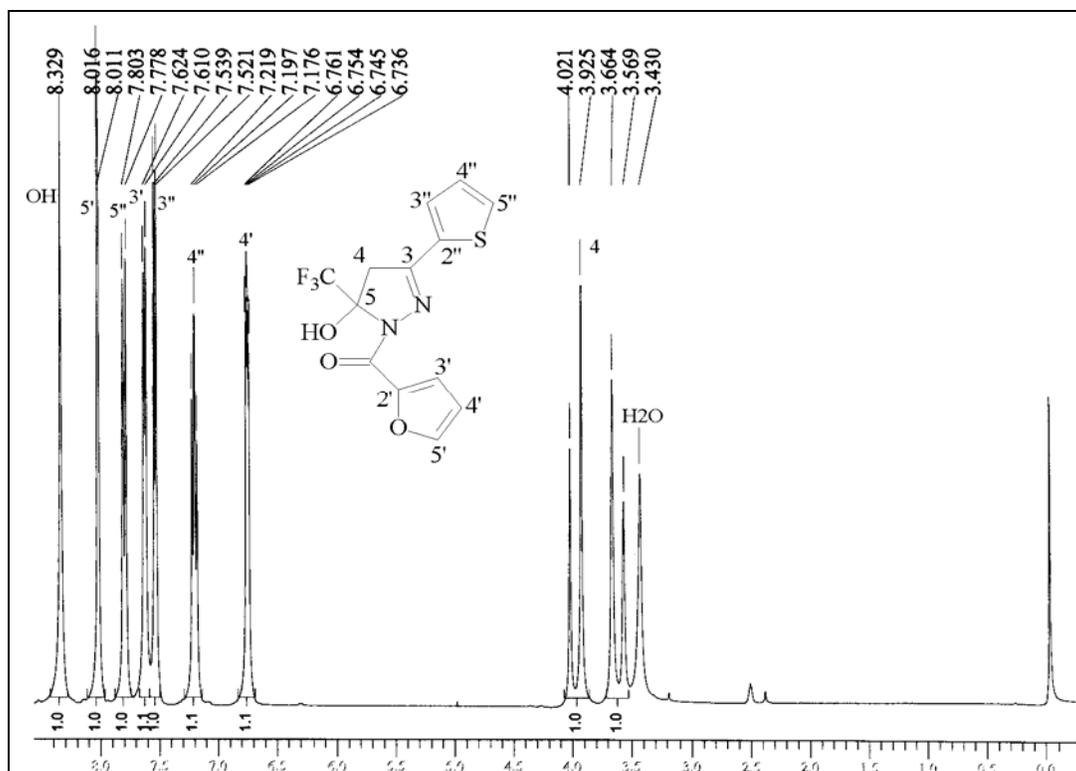


Figura 64. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5k**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

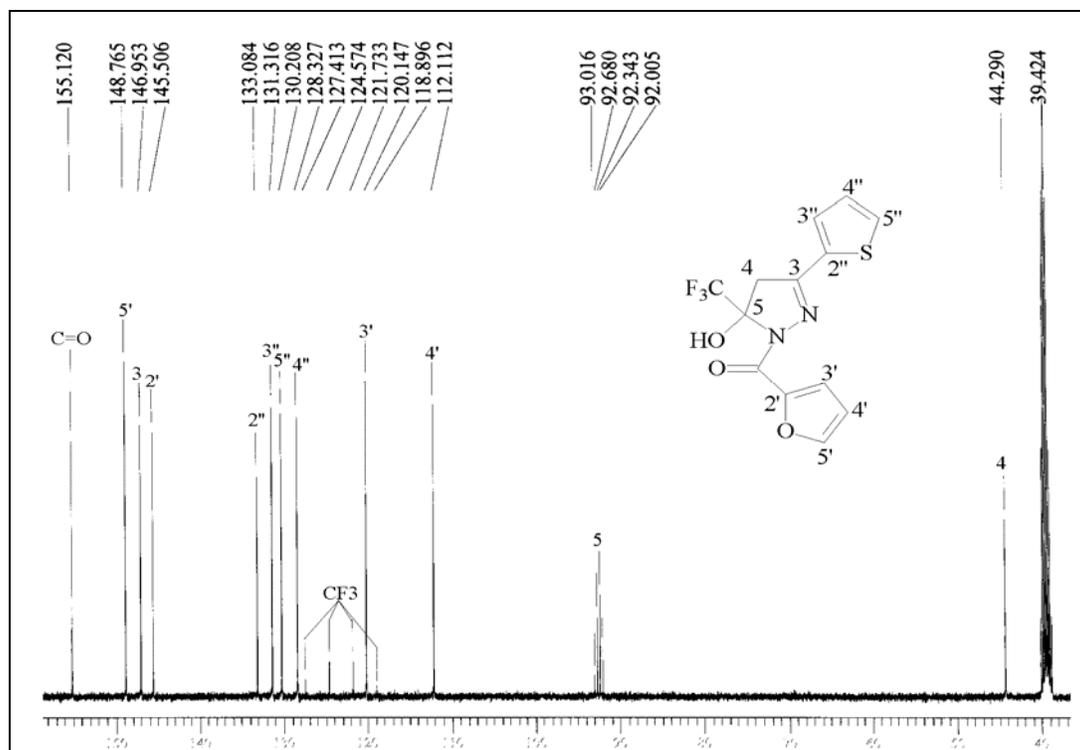


Figura 65. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**5k**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

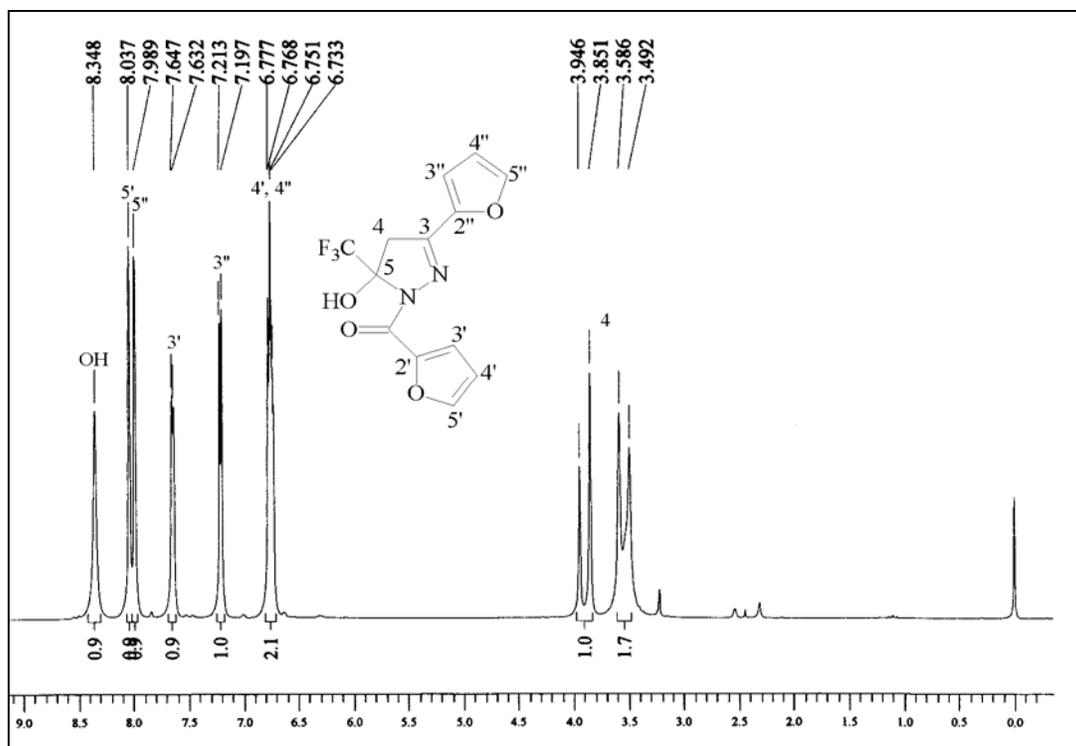


Figura 66. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**51**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

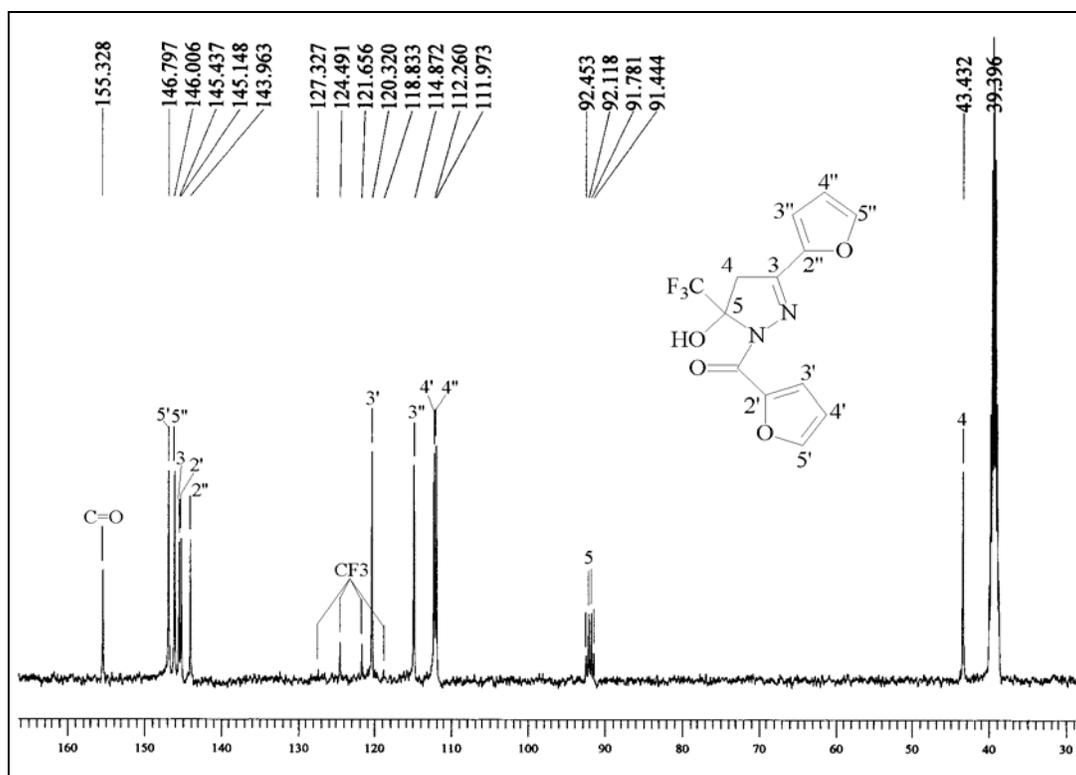


Figura 67. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**51**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

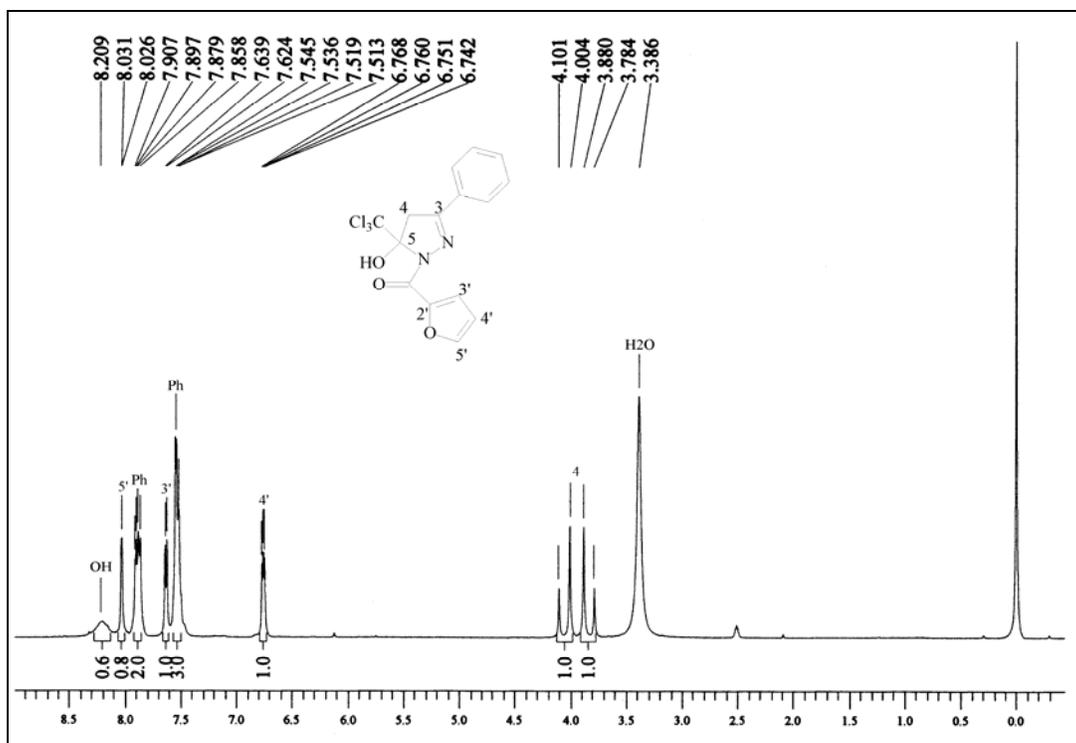


Figura 68. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6c**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

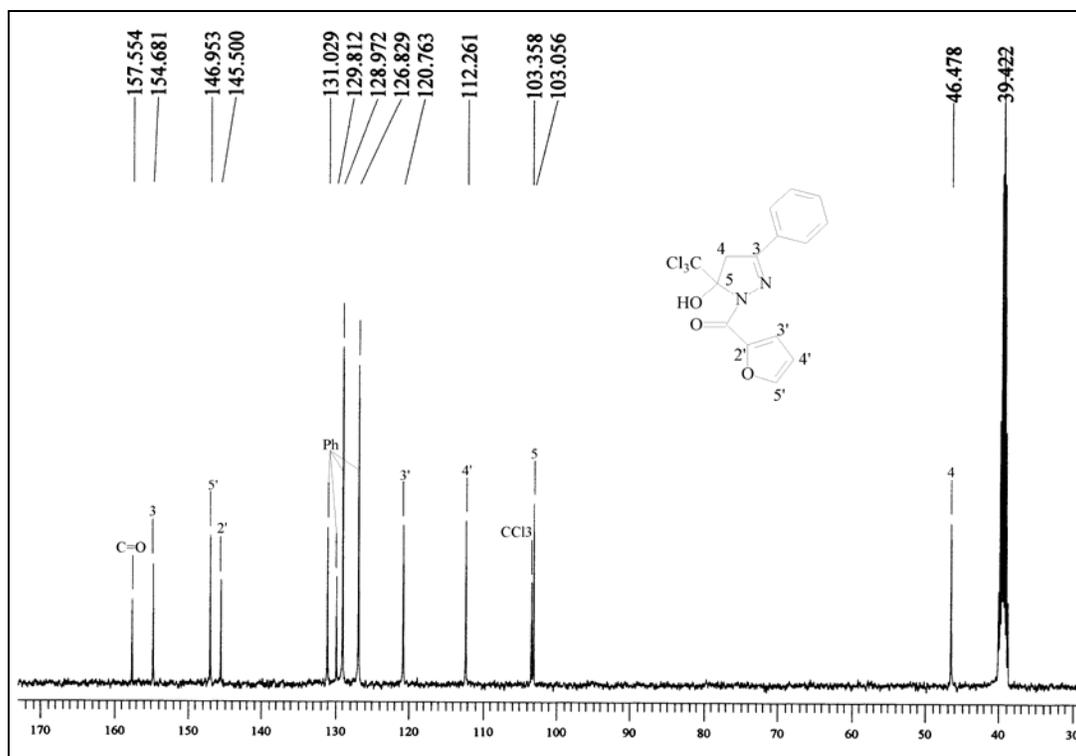


Figura 69. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6c**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

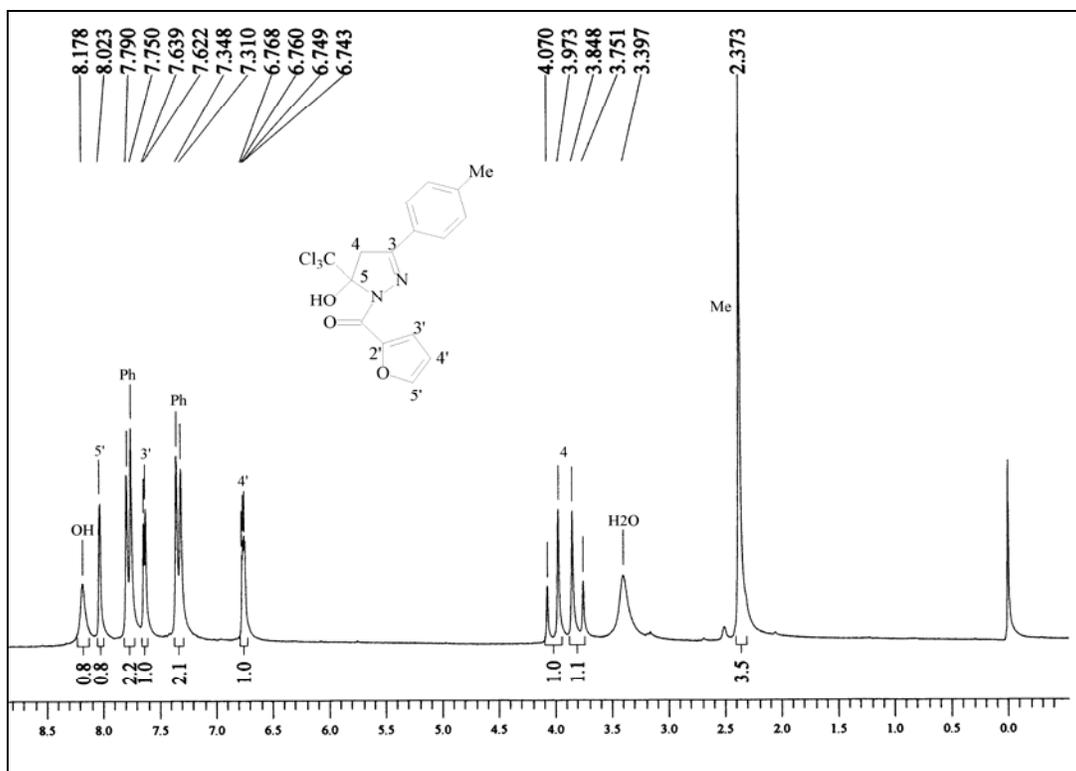


Figura 70. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6d**) em DMSO- $d_6$ .

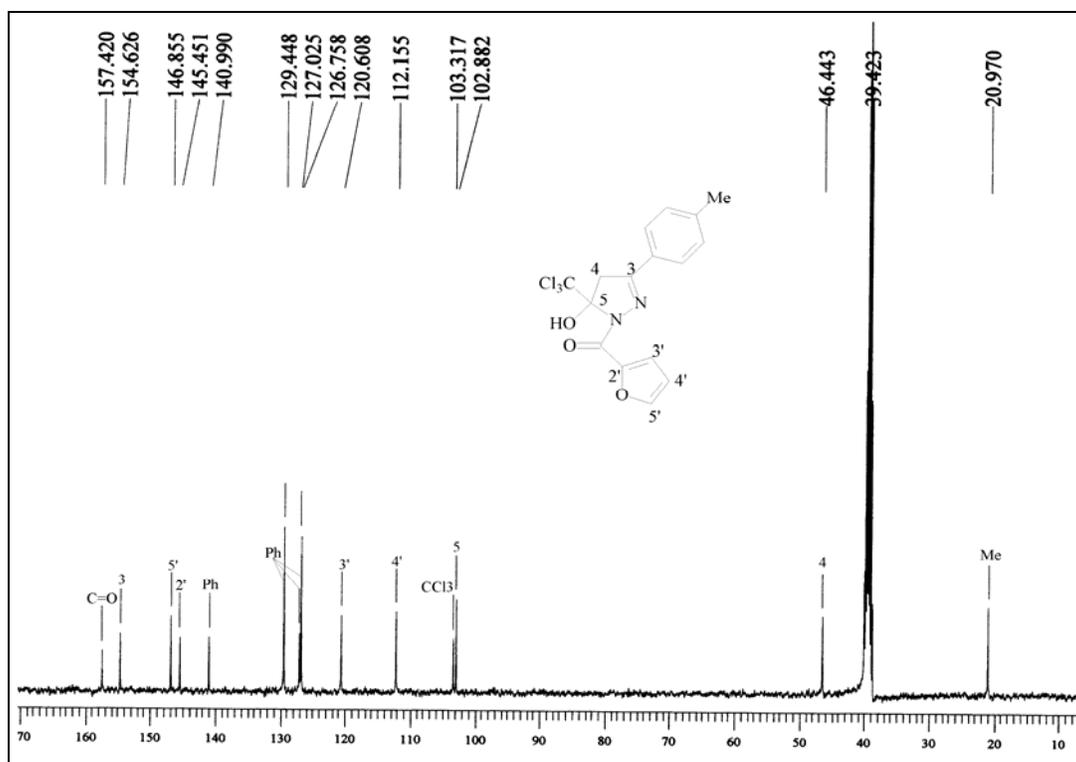


Figura 71. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6d**) em DMSO- $d_6$ .

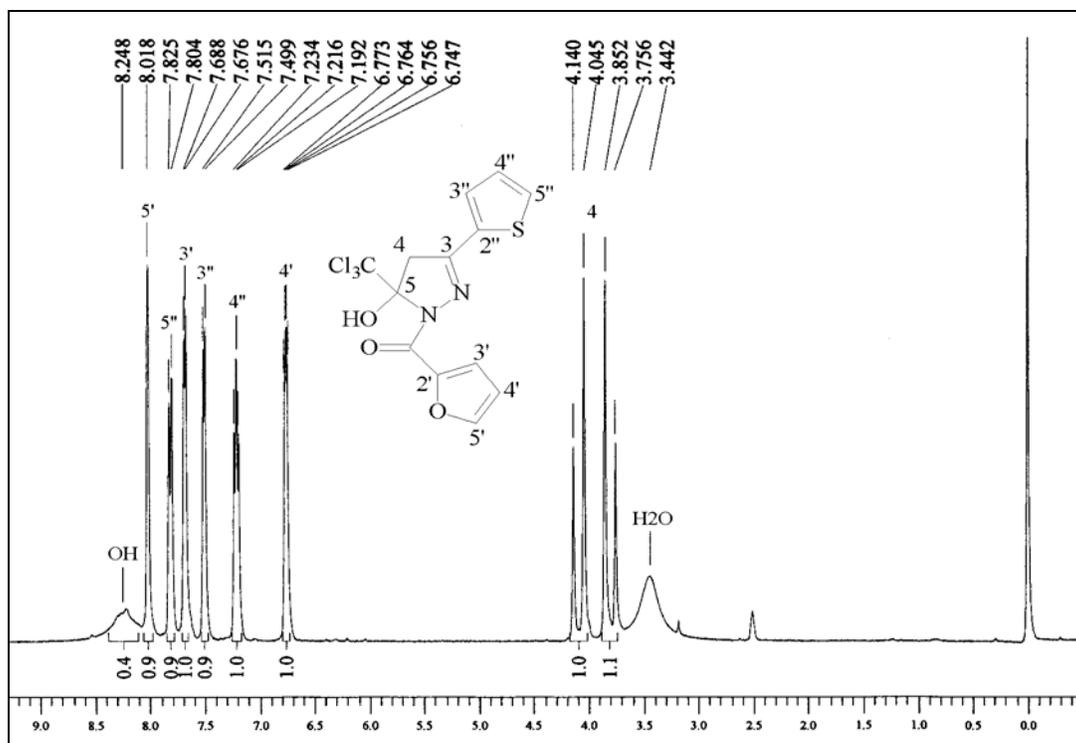


Figura 72. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6k**) em DMSO- $d_6$ .

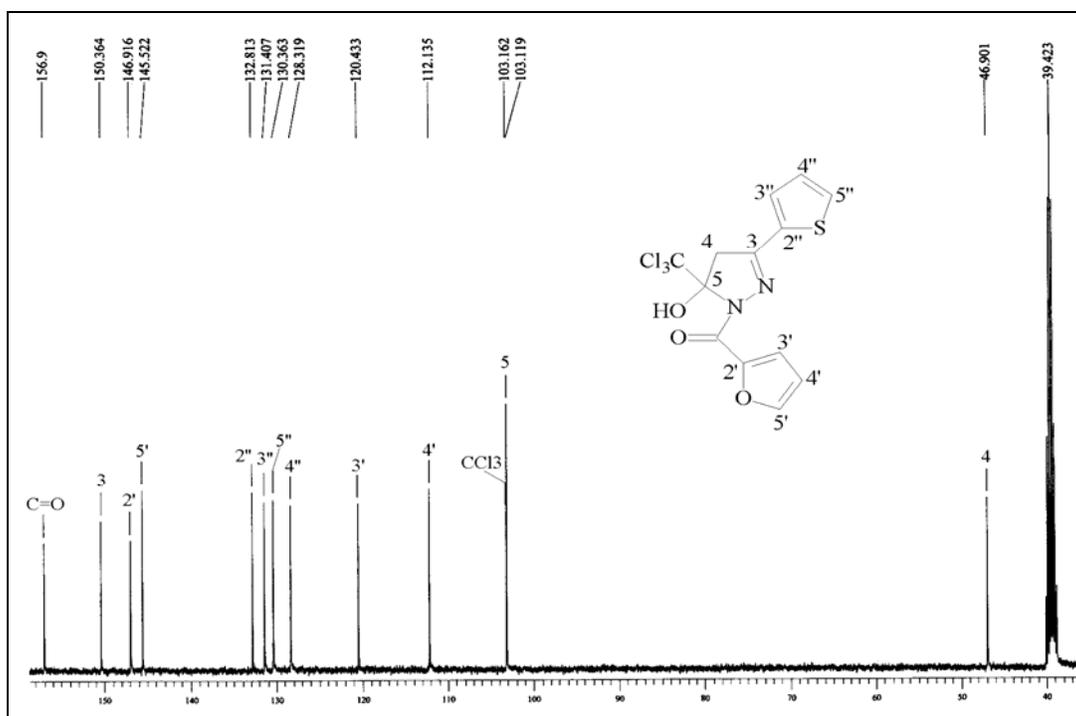


Figura 73. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**6k**) em DMSO- $d_6$ .

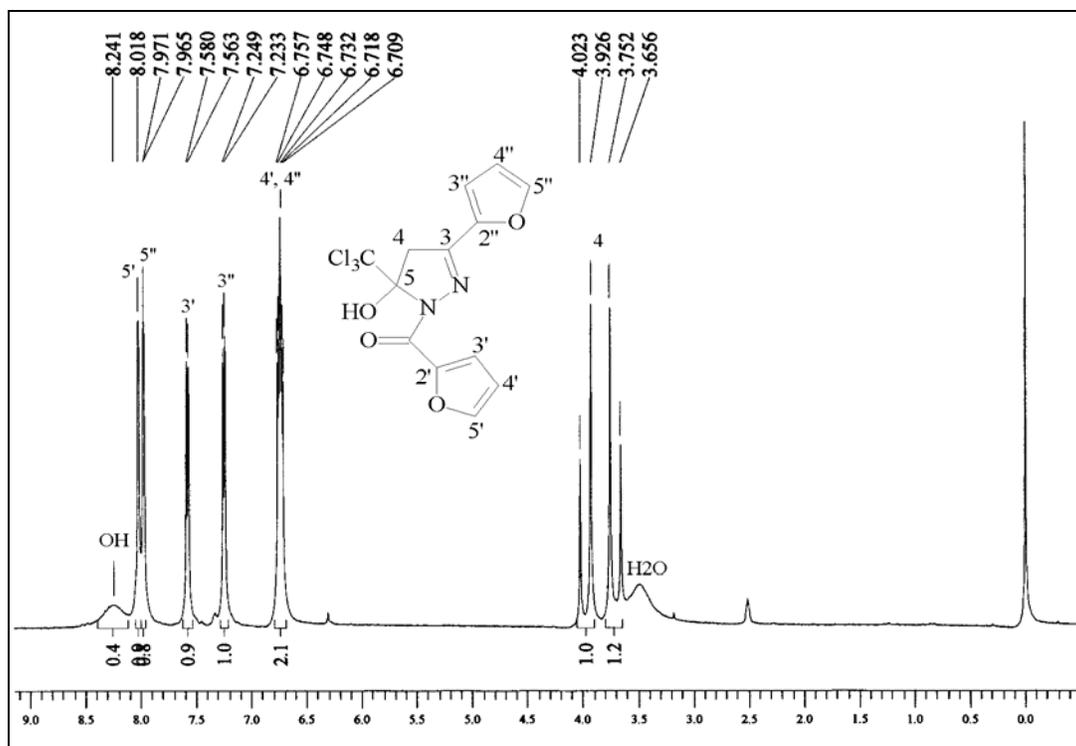


Figura 74. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6l**) em DMSO- $d_6$ .

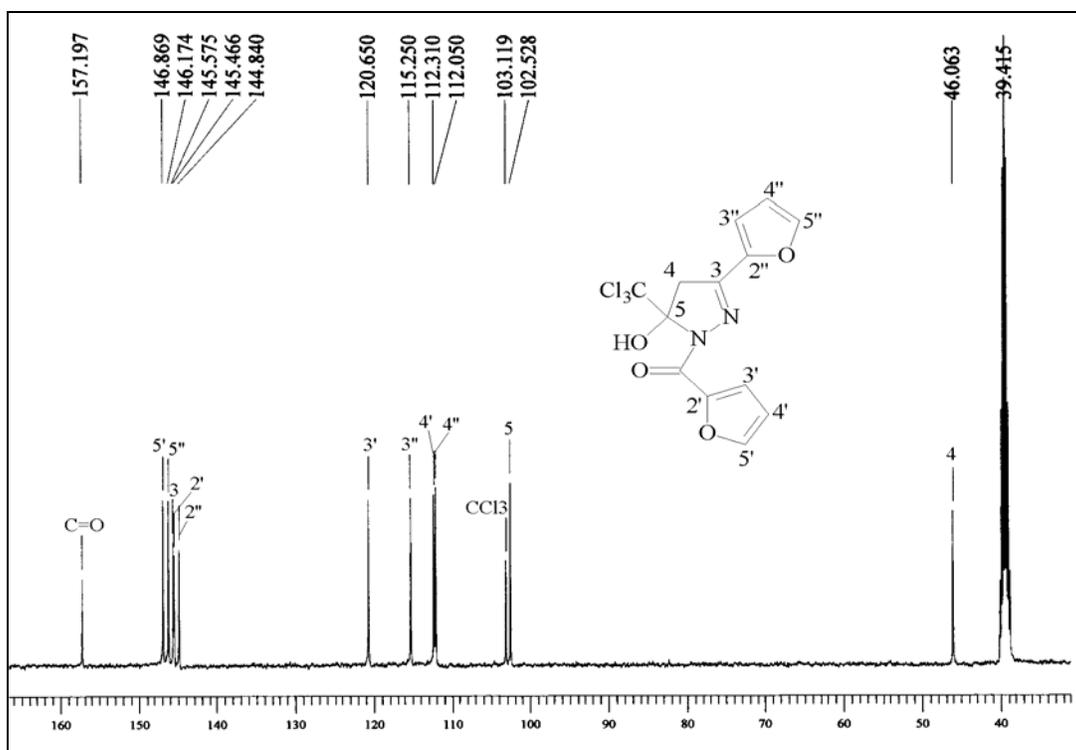


Figura 75. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**6l**) em DMSO- $d_6$ .

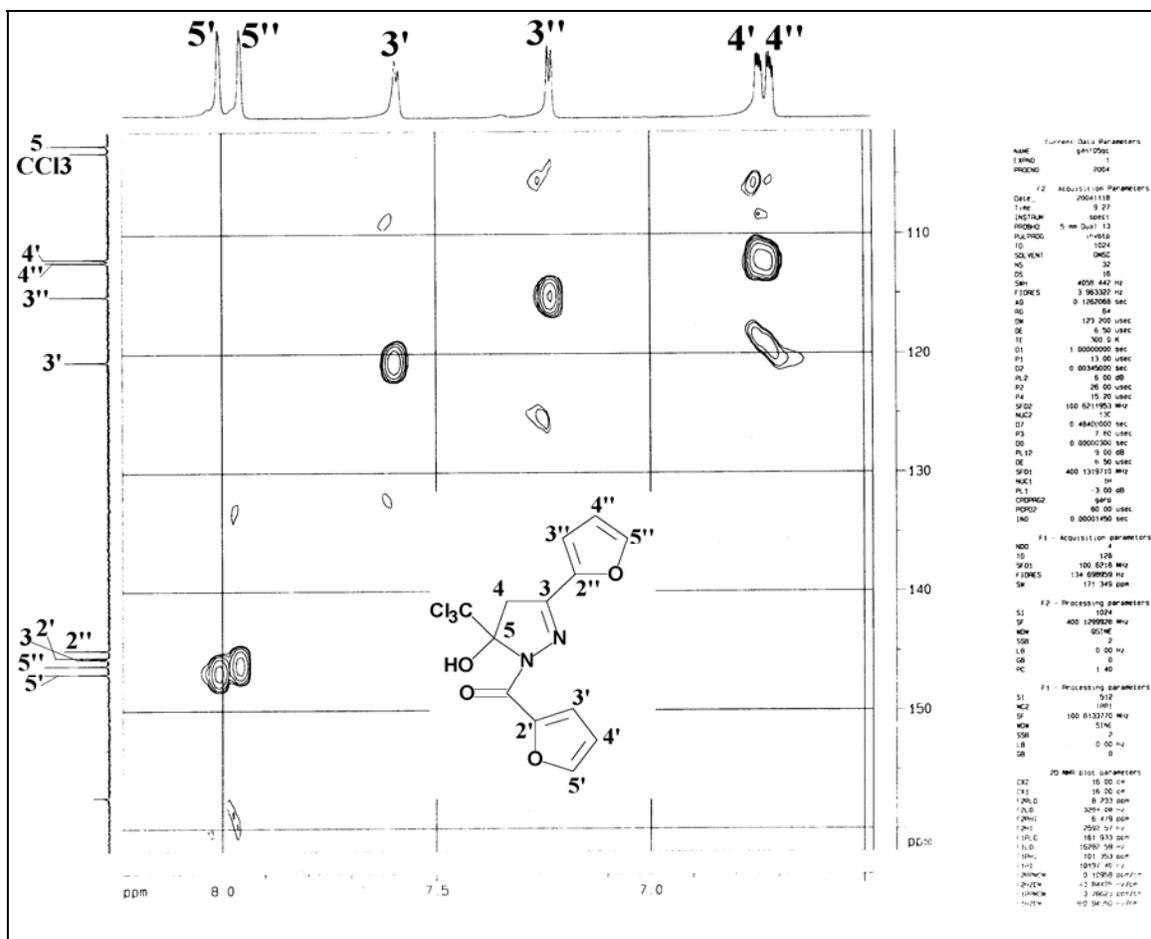


Figura 76. Espectro de RMN HMQC a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**61**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

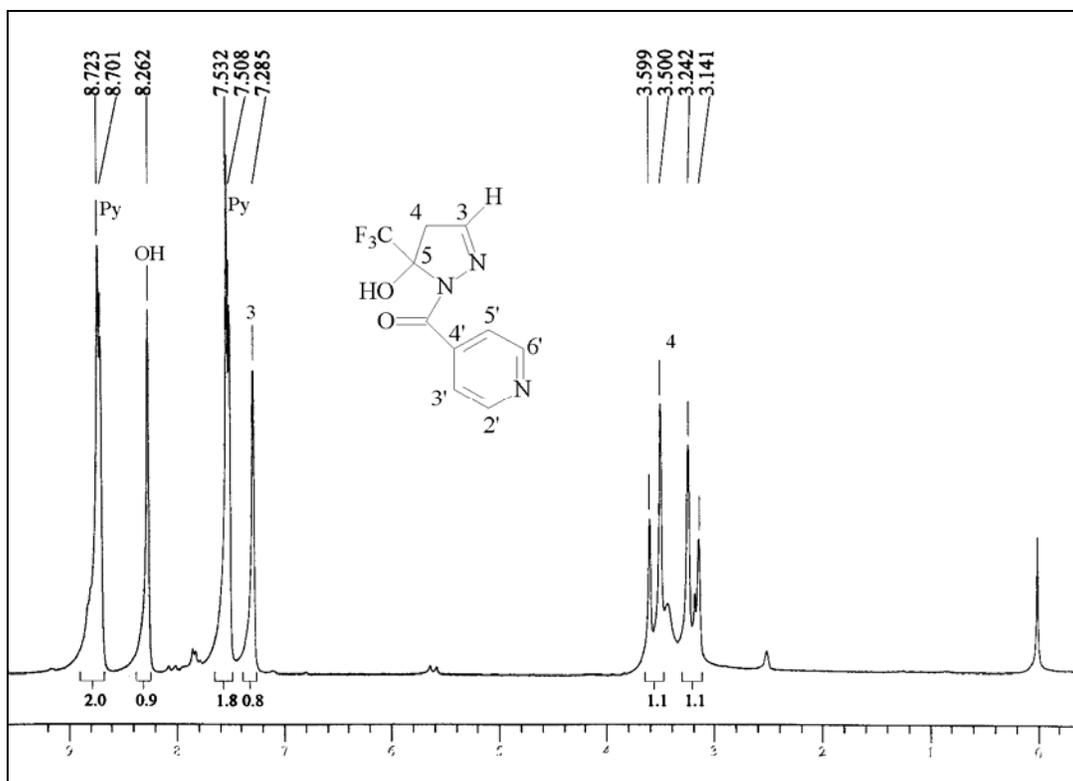


Figura 77. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(isonicotinóil)pirazol (**7a**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

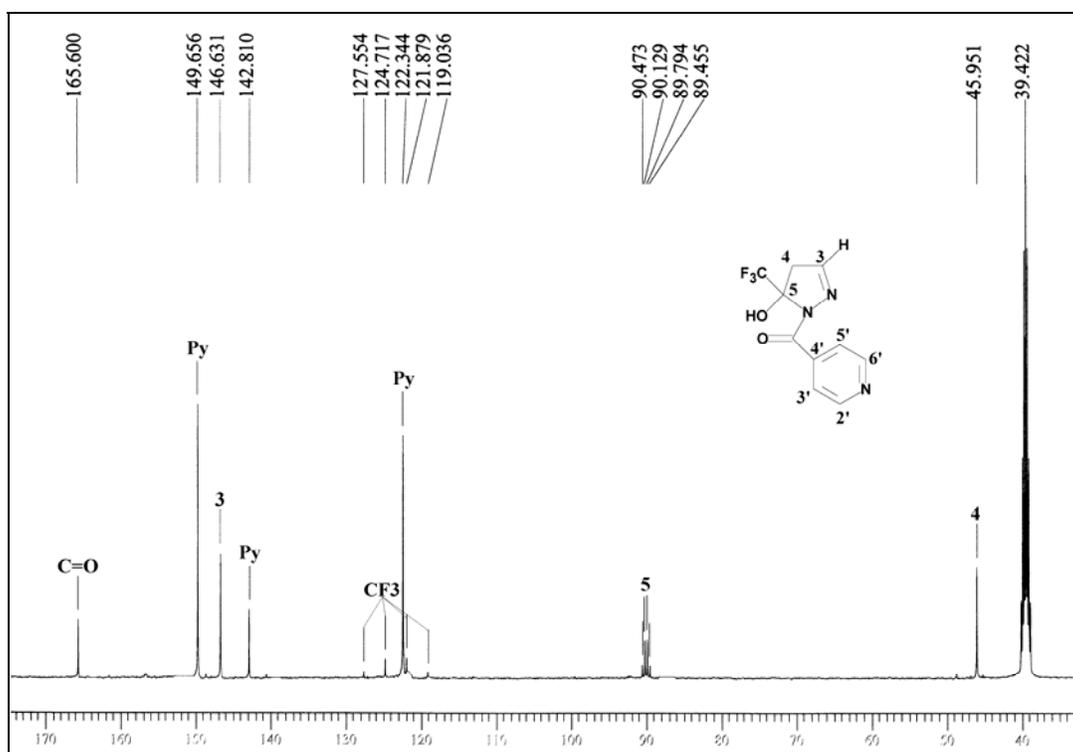


Figura 78. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(isonicotinóil)pirazol (**7a**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

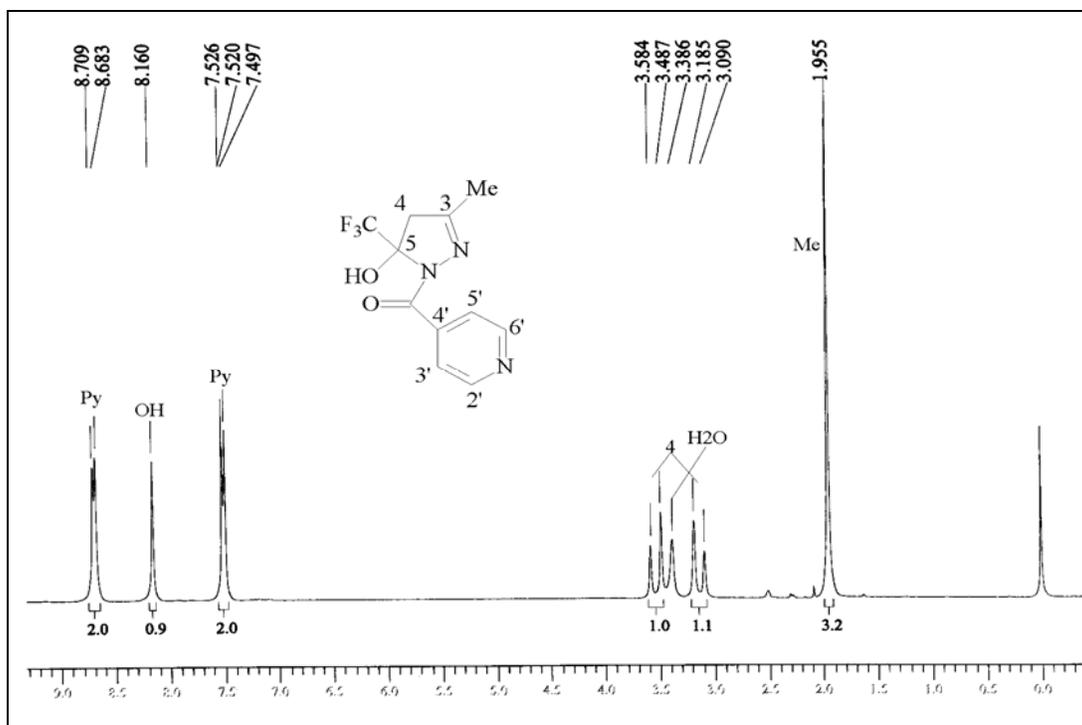


Figura 79. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(isonicotinóil)pirazol (**7b**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

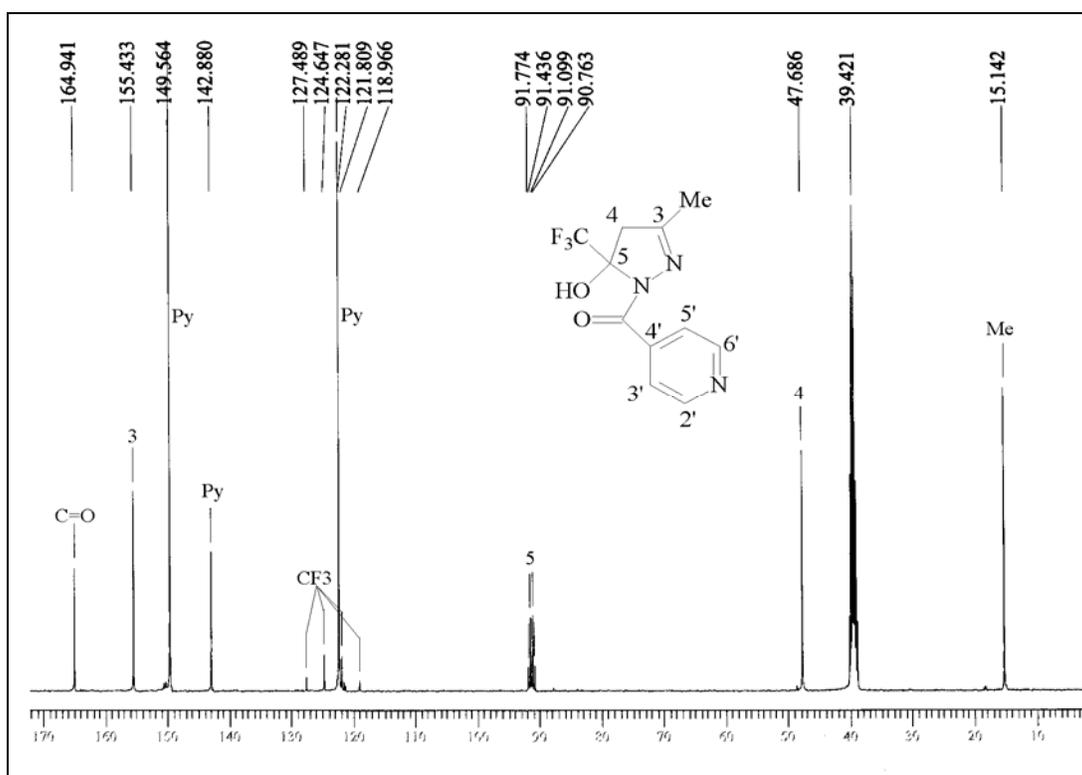


Figura 80. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(isonicotinóil)pirazol (**7b**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

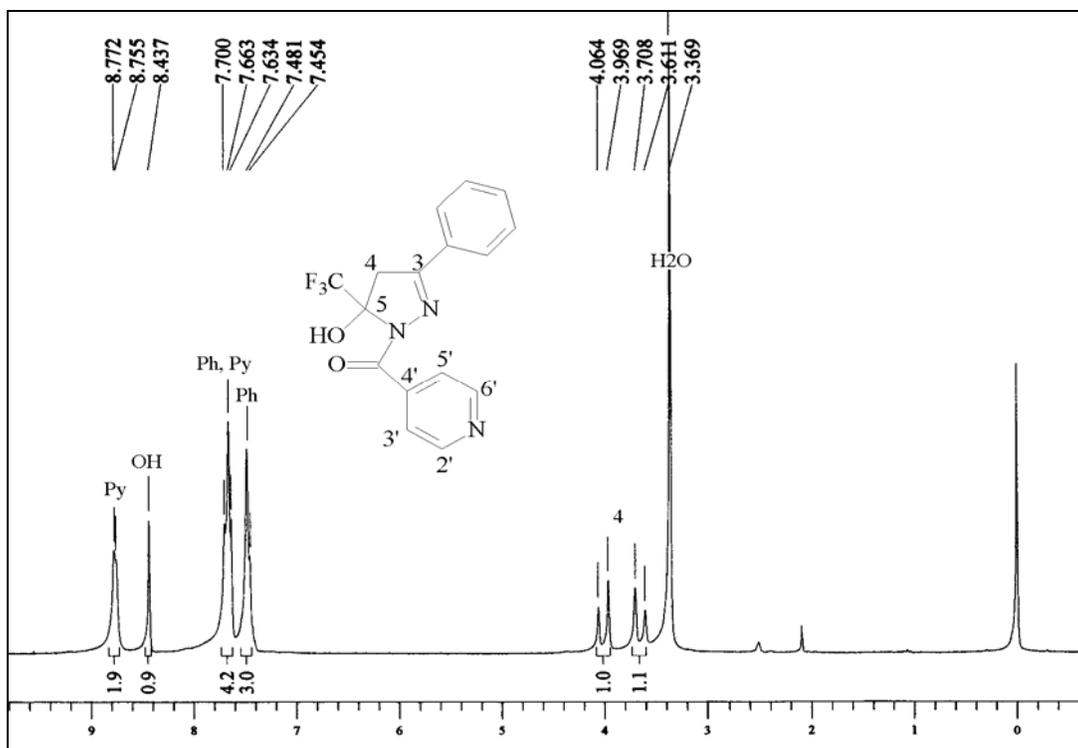


Figura 81. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

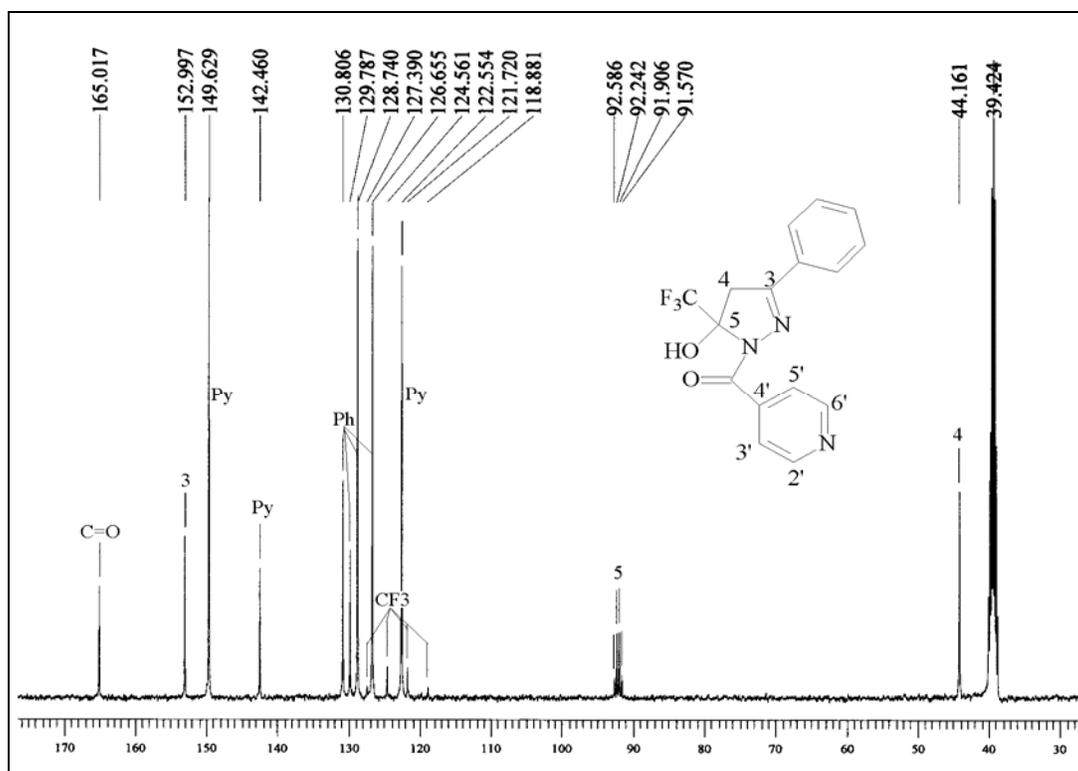


Figura 82. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

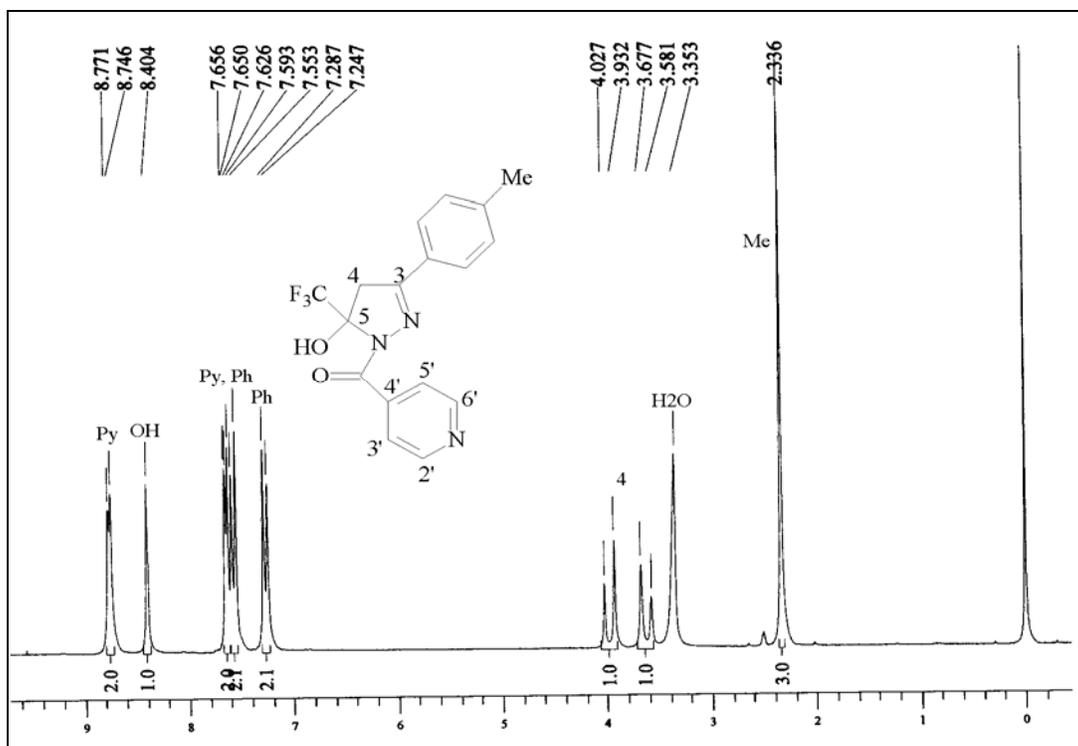


Figura 83. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7d**) em DMSO- $d_6$ .

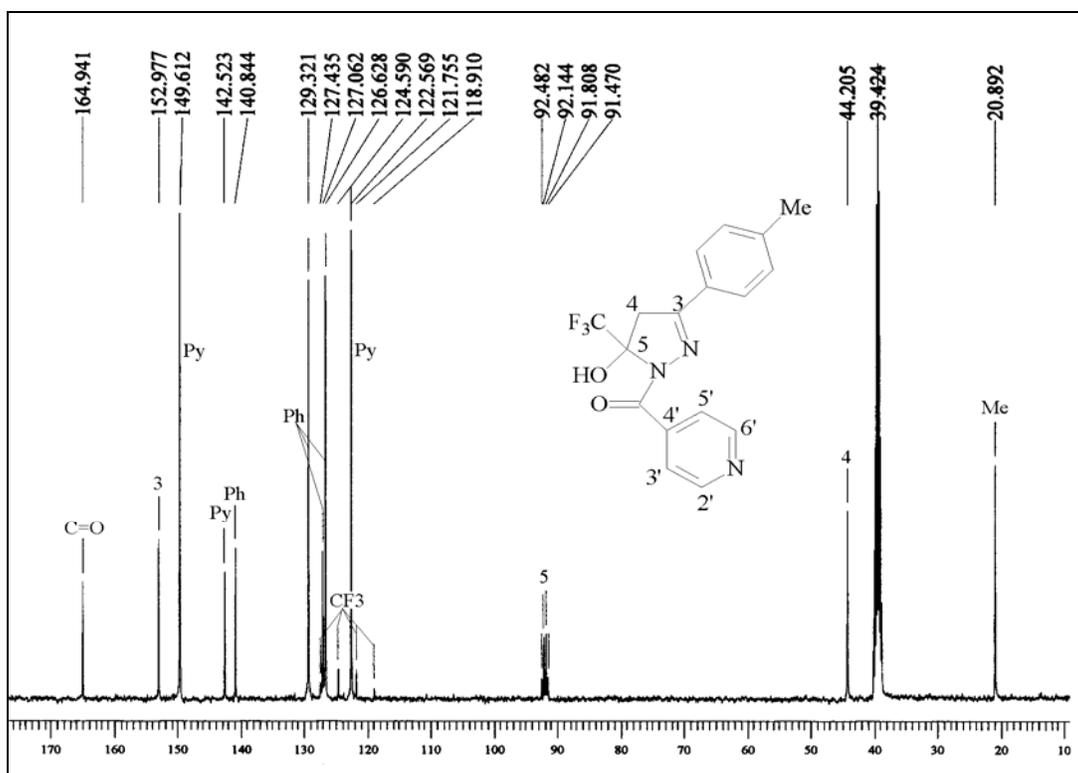


Figura 84. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**7d**) em DMSO- $d_6$ .

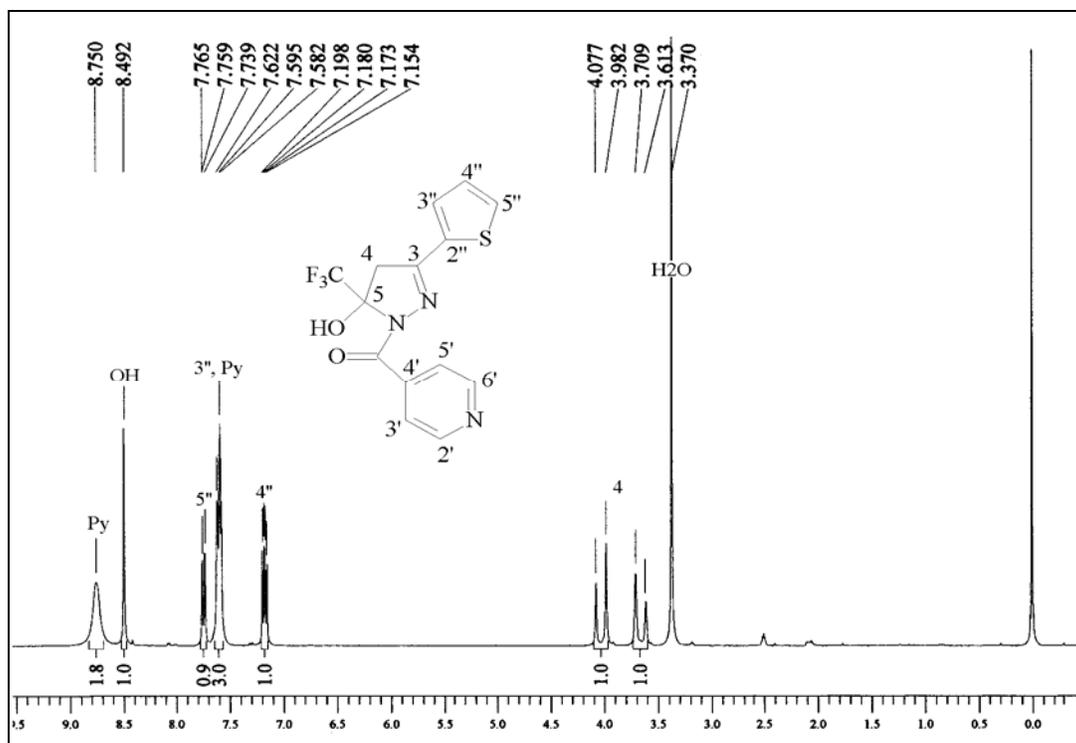


Figura 85. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinóil)pirazol (**7k**) em DMSO- $d_6$ .

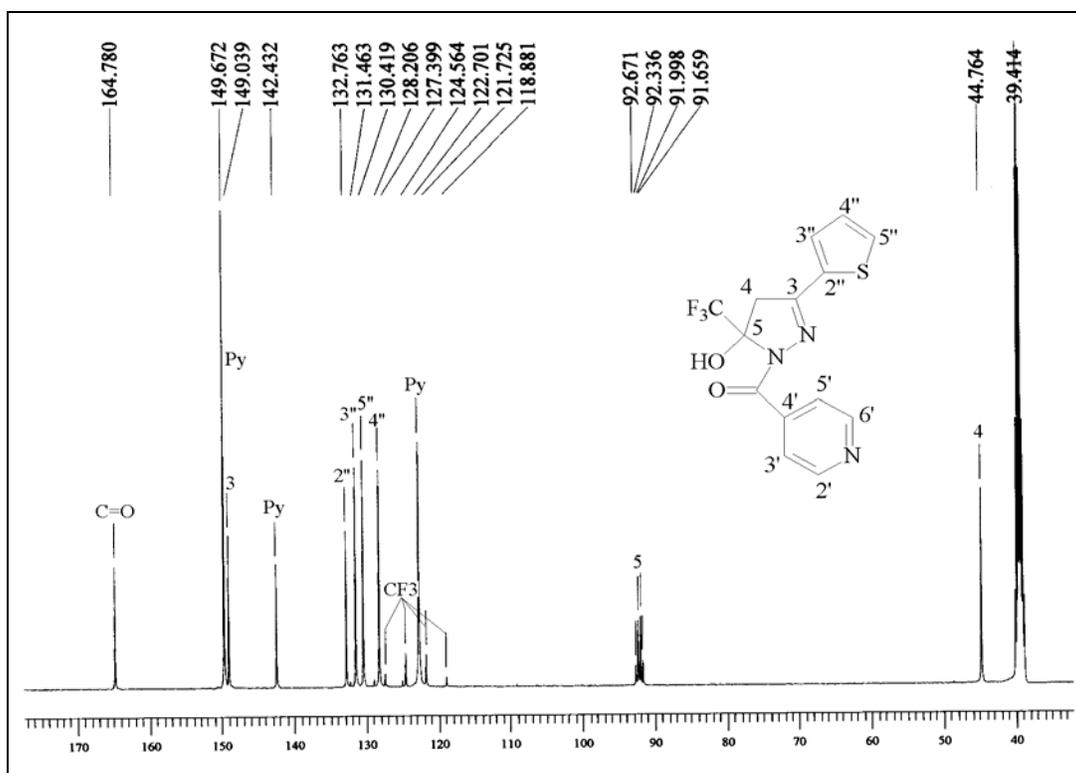


Figura 86. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinóil)pirazol (**7k**) em DMSO- $d_6$ .

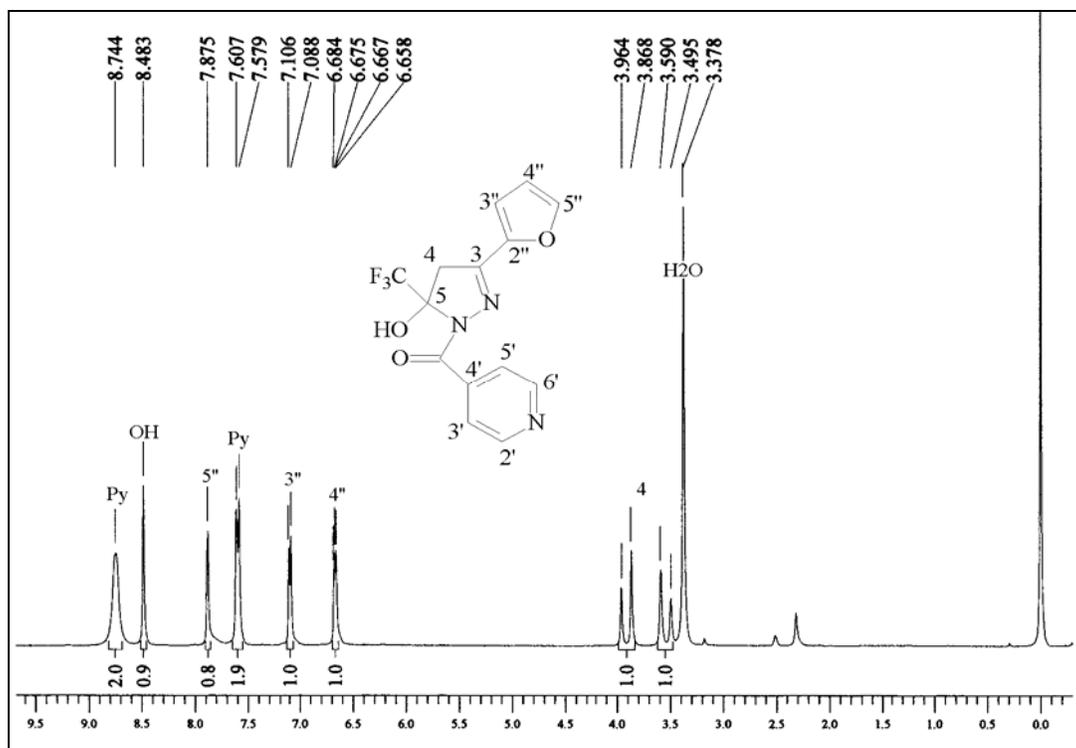


Figura 87. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**71**) em DMSO- $d_6$ .

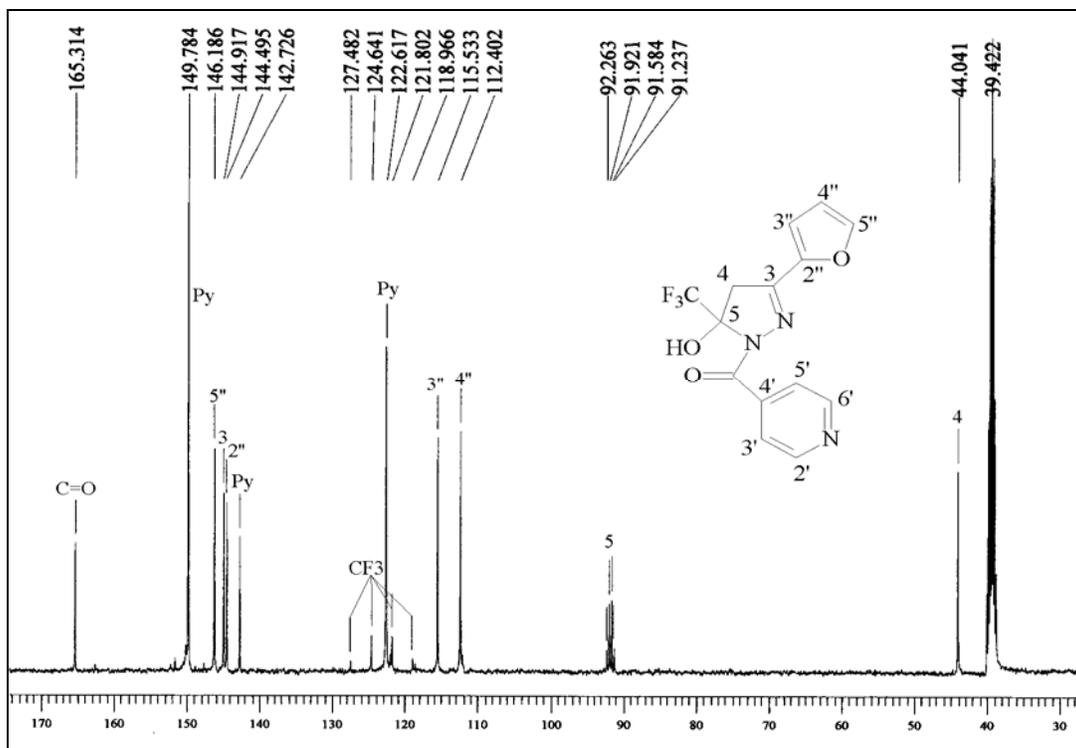


Figura 88. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**71**) em DMSO- $d_6$ .

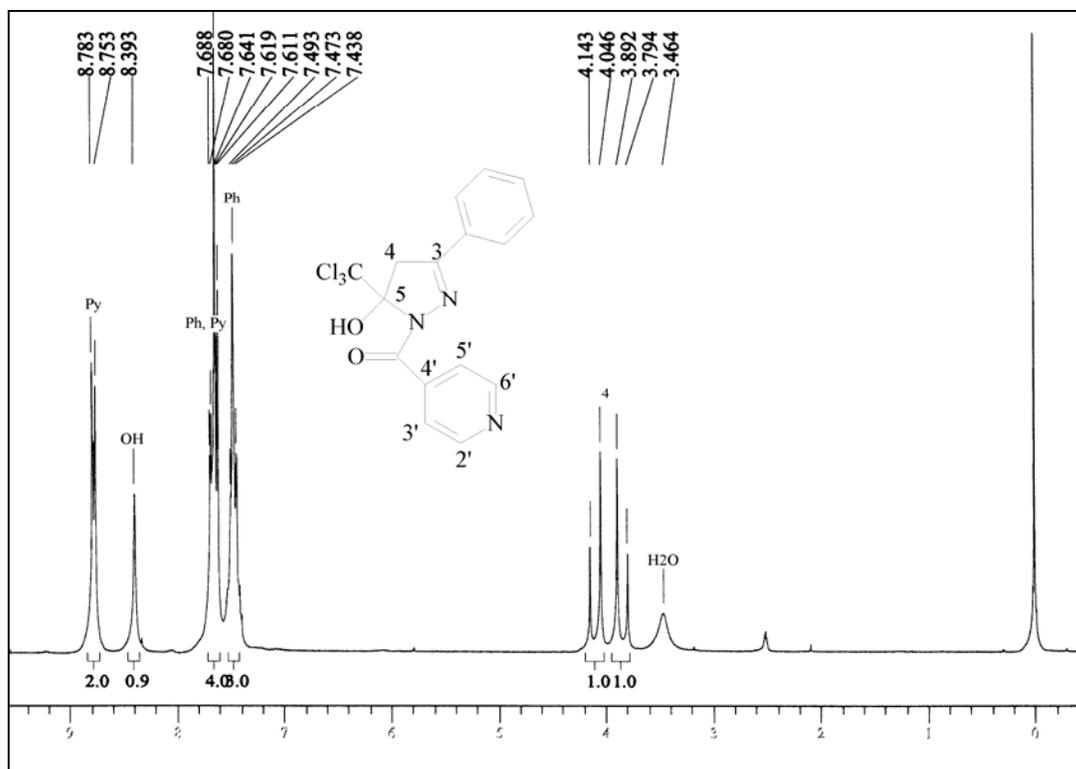


Figura 89. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-(1-isonicotinoil)pirazol (**8c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

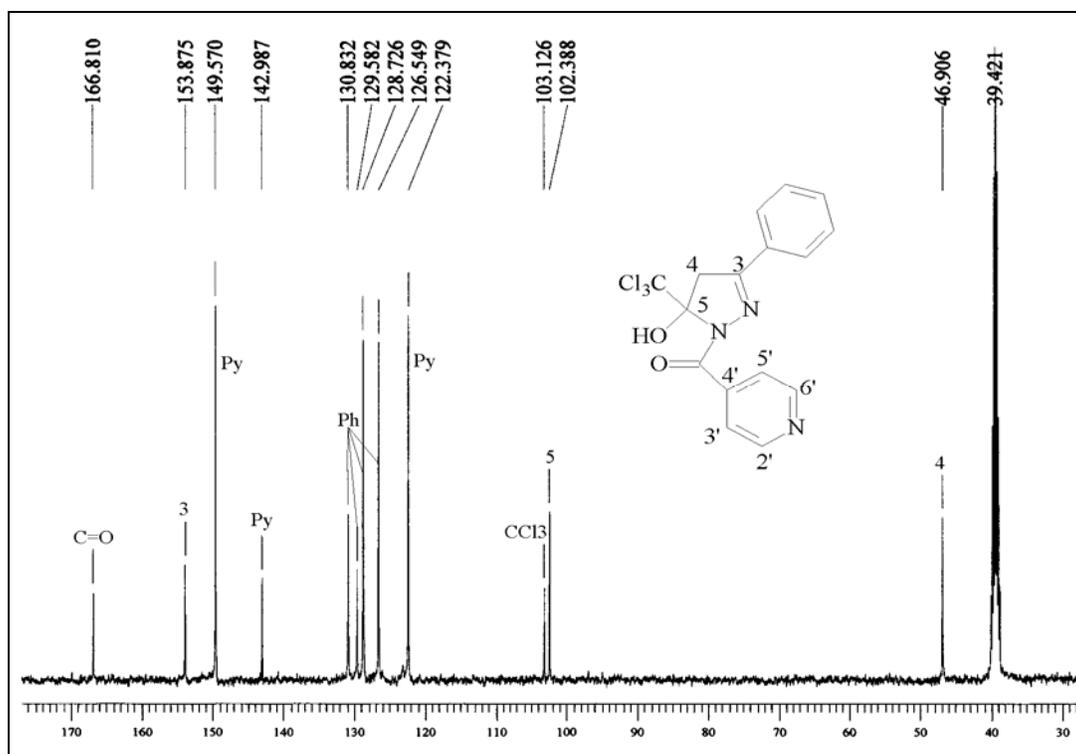


Figura 90. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-fenil-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-(1-isonicotinoil)pirazol (**8c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

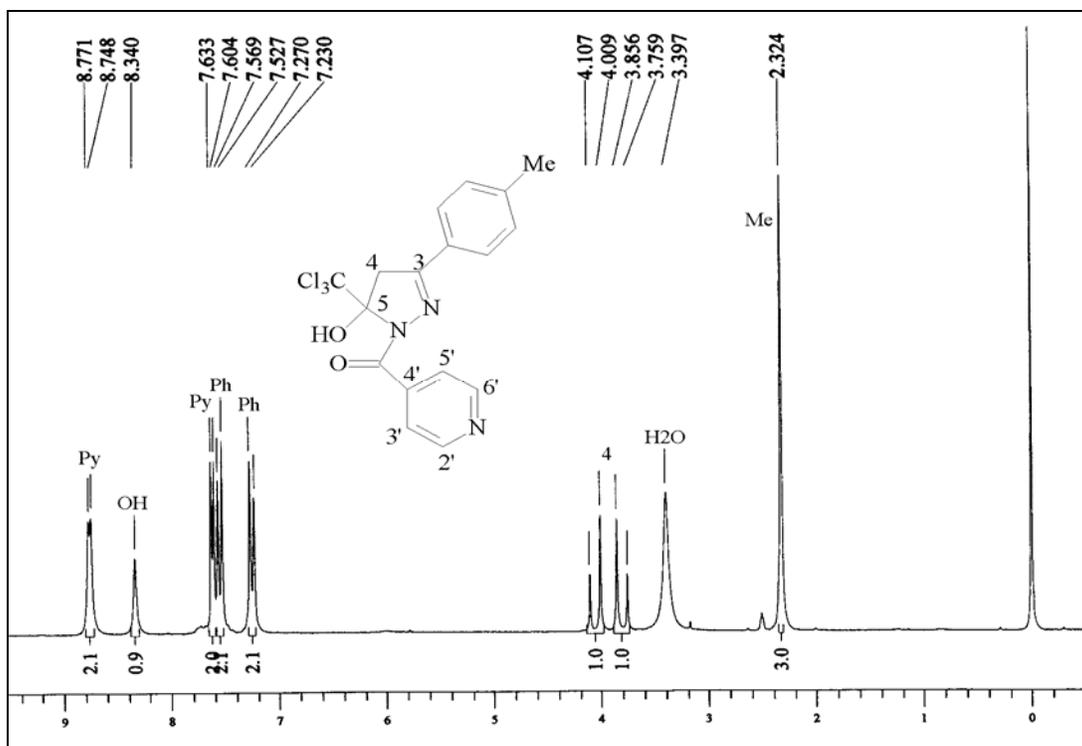


Figura 91. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinóil)pirazol (**8d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

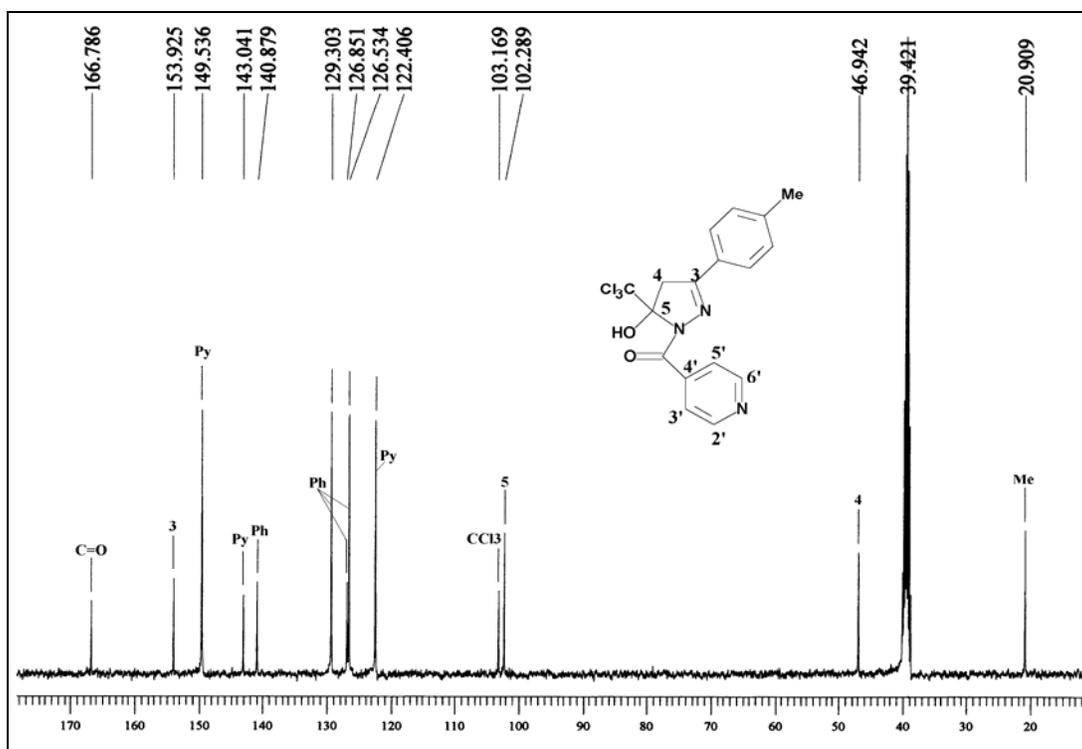


Figura 92. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinóil)pirazol (**8d**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

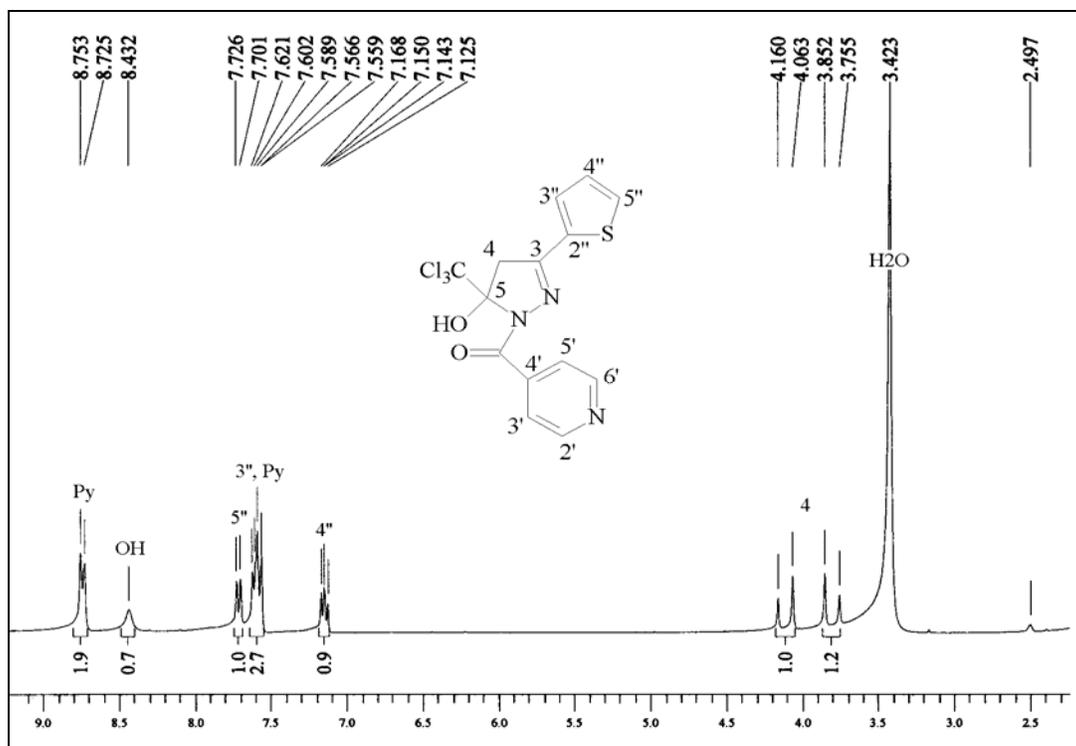


Figura 93. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8k**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

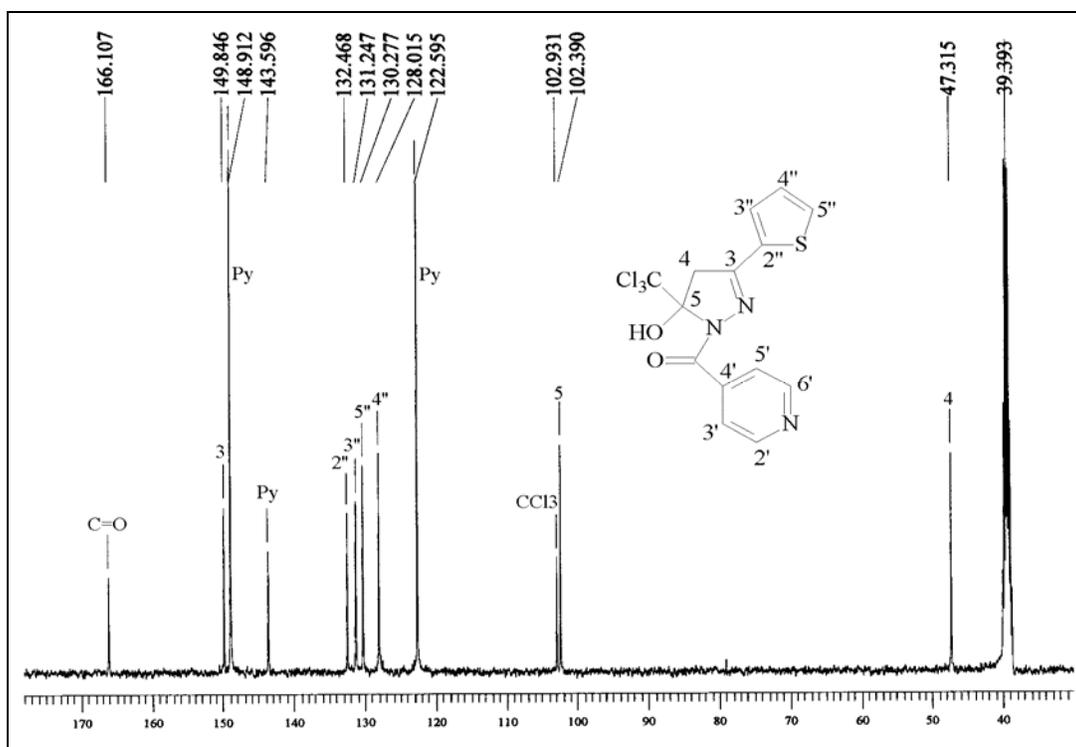


Figura 94. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-tienil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-(1-isonicotinoil)pirazol (**8k**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

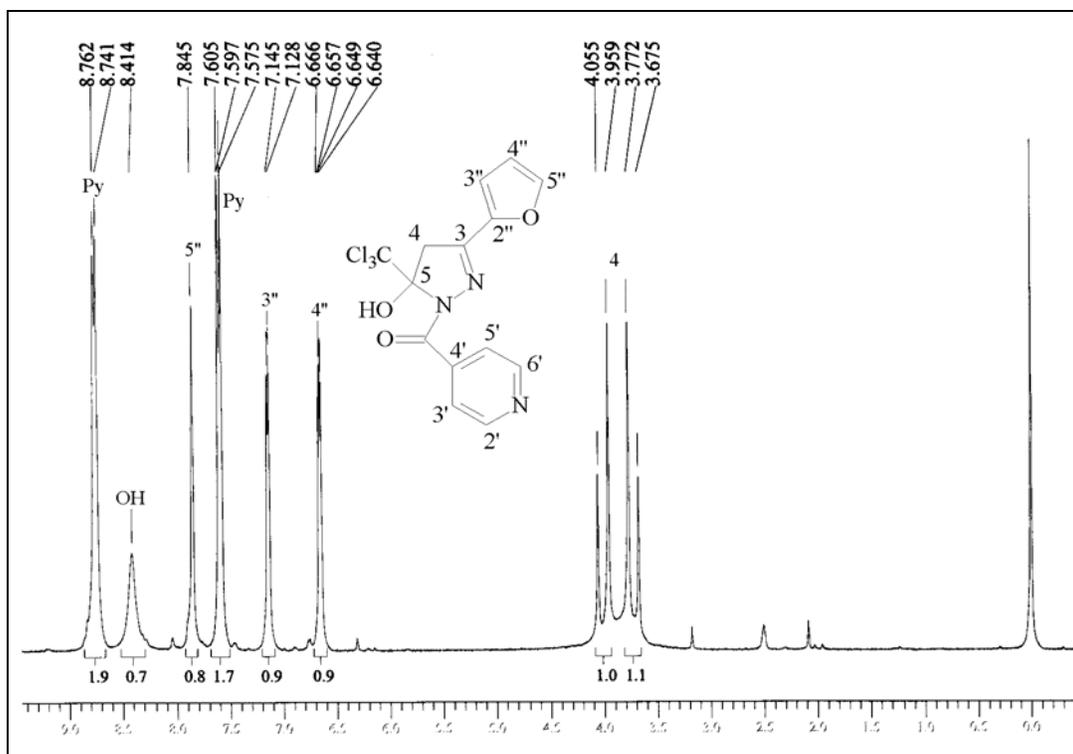


Figura 95. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**81**) em DMSO- $d_6$ .

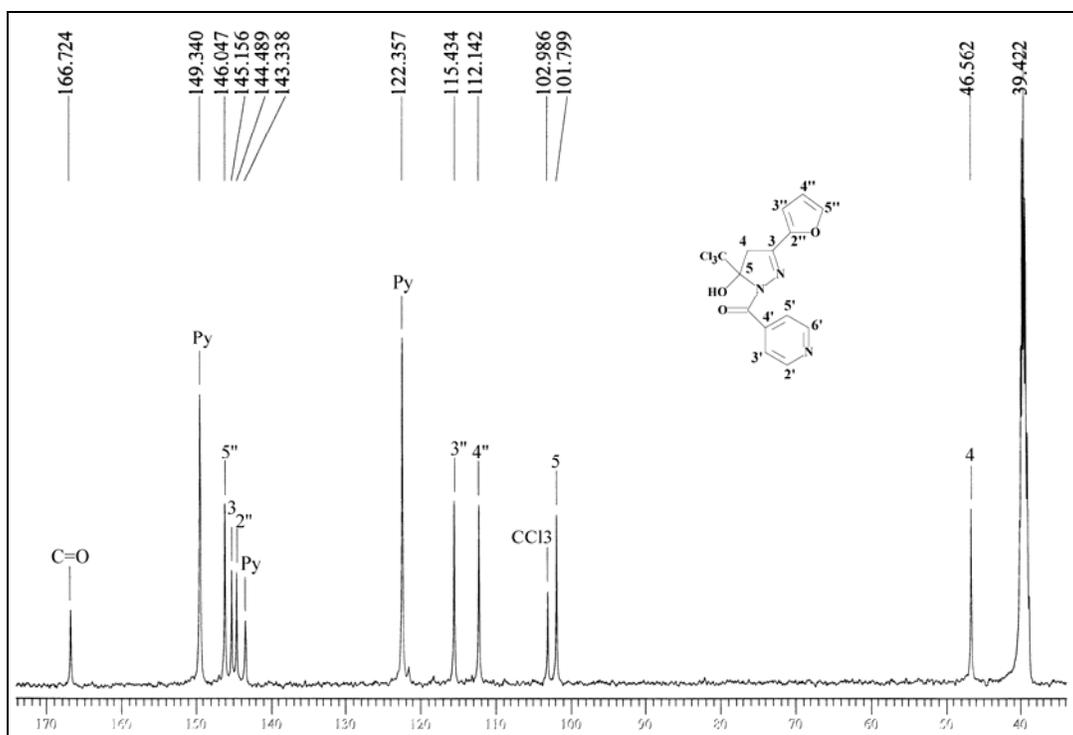


Figura 96. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 5-hidroxi-3-(2-furil)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(isonicotinoil)pirazol (**81**) em DMSO- $d_6$ .

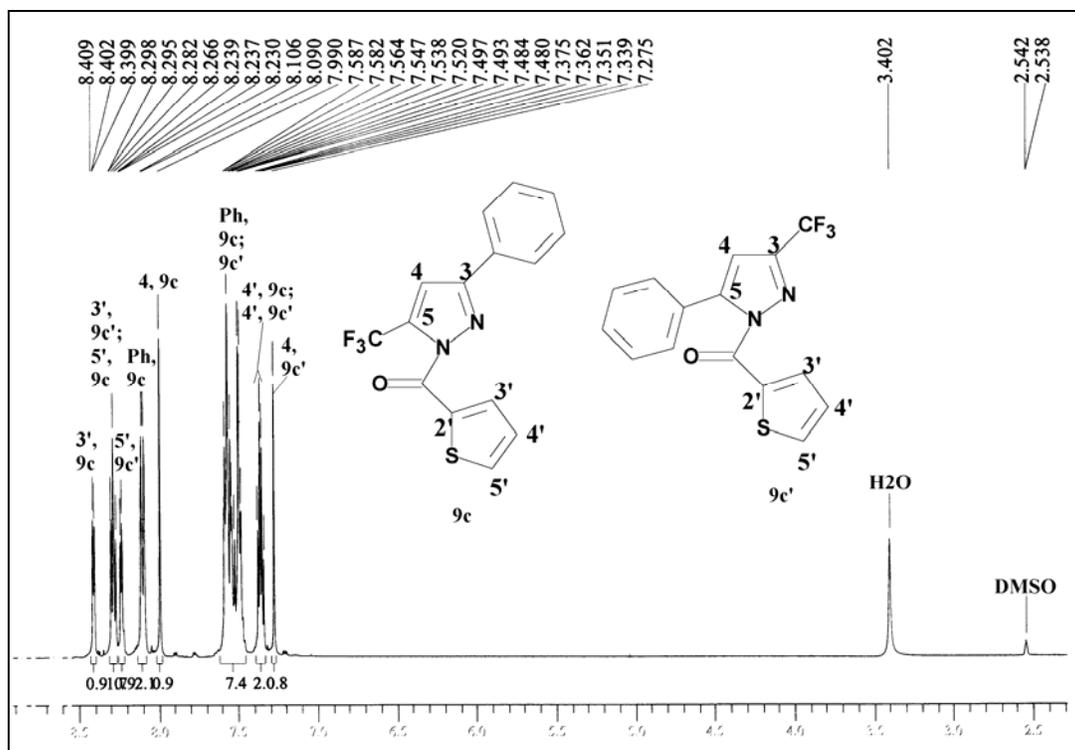


Figura 97. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluorometil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

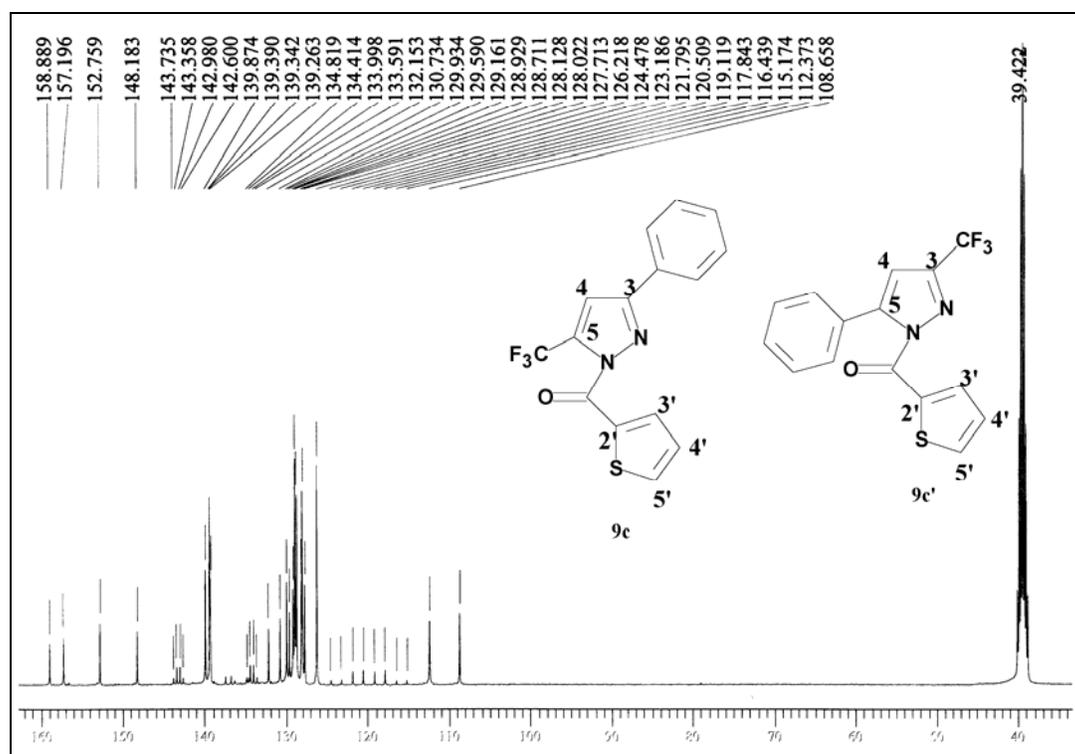


Figura 98a. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluorometil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

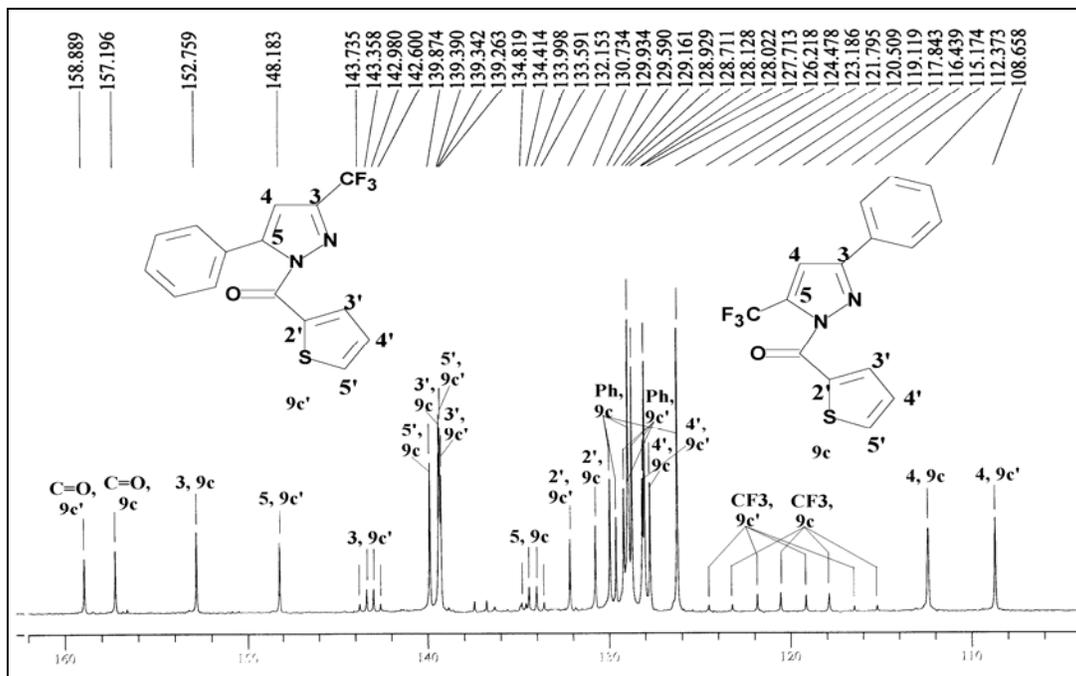


Figura 98b. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

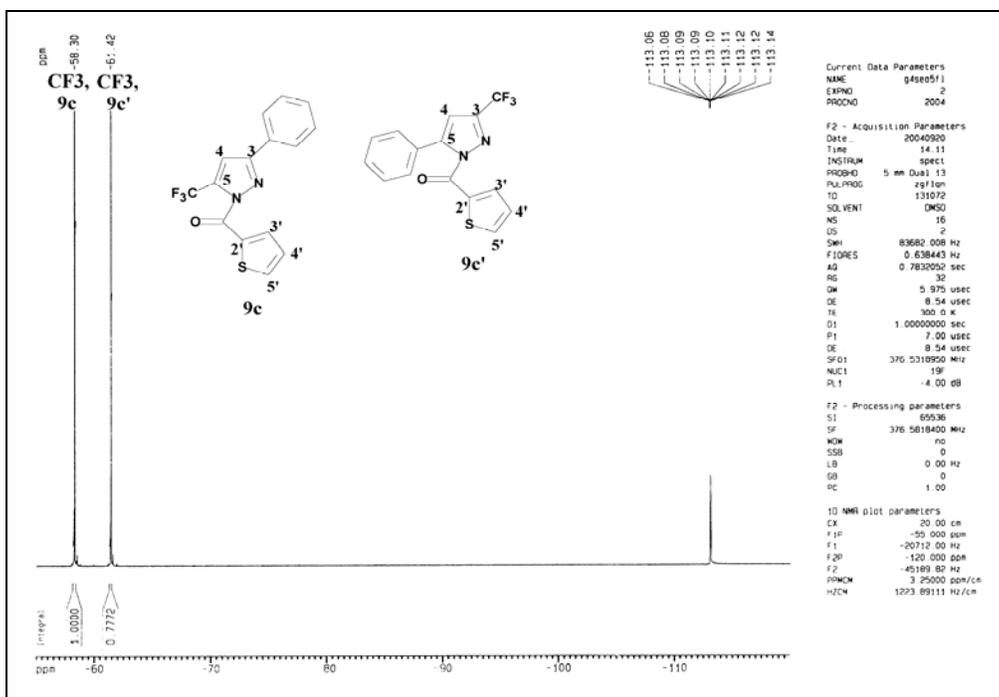


Figura 99. Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

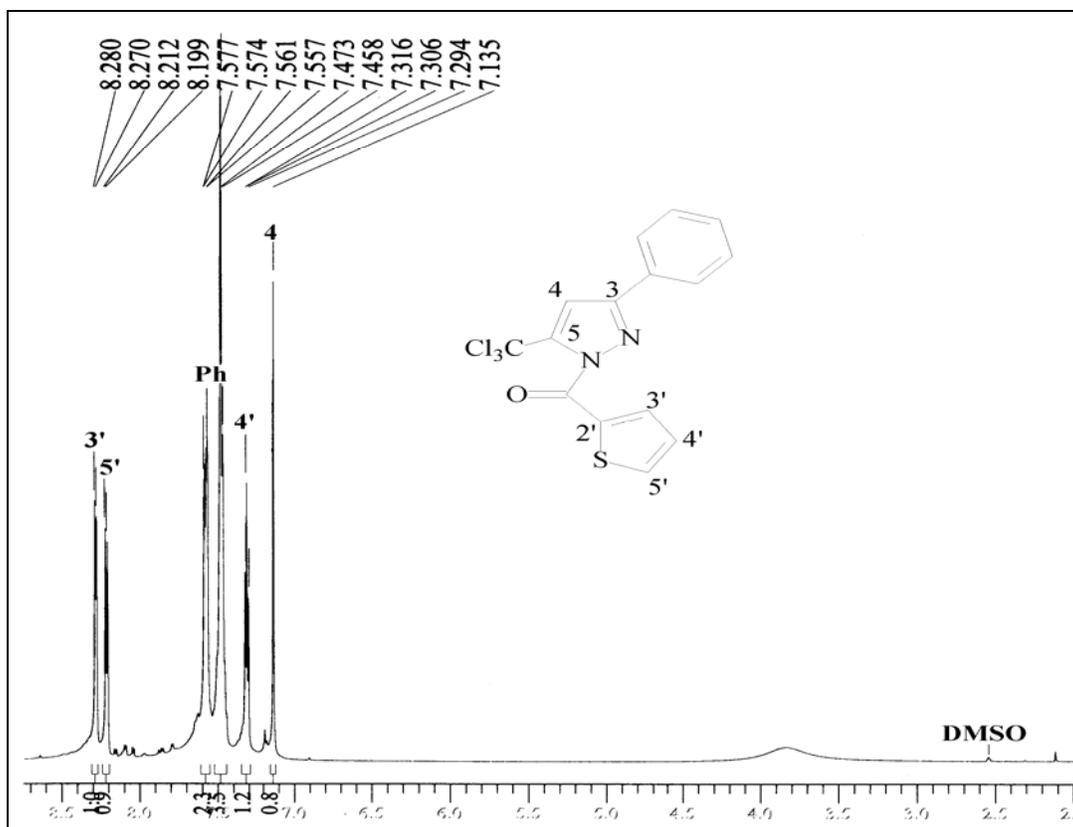


Figura 100. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**10c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

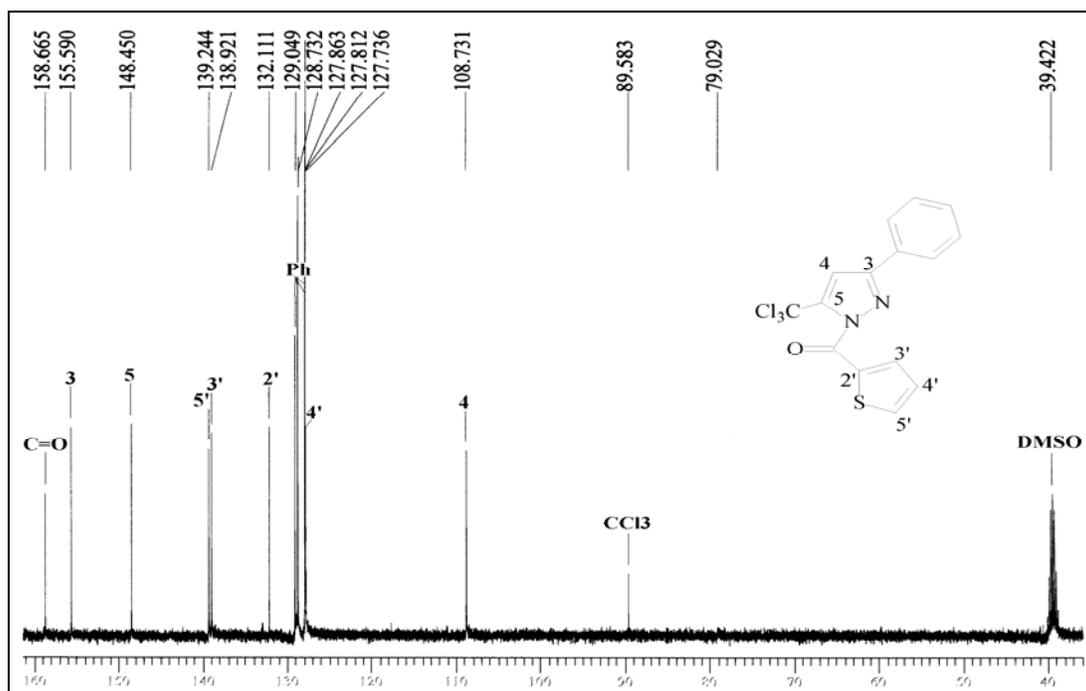


Figura 101. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**10c**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

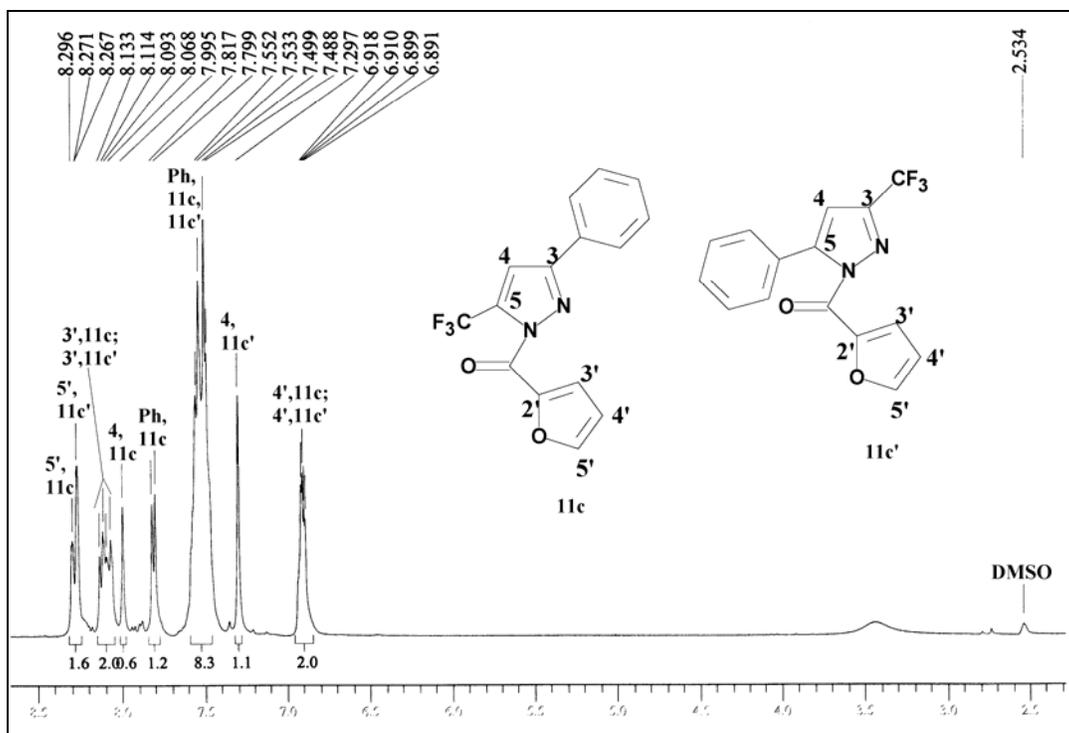


Figura 102. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

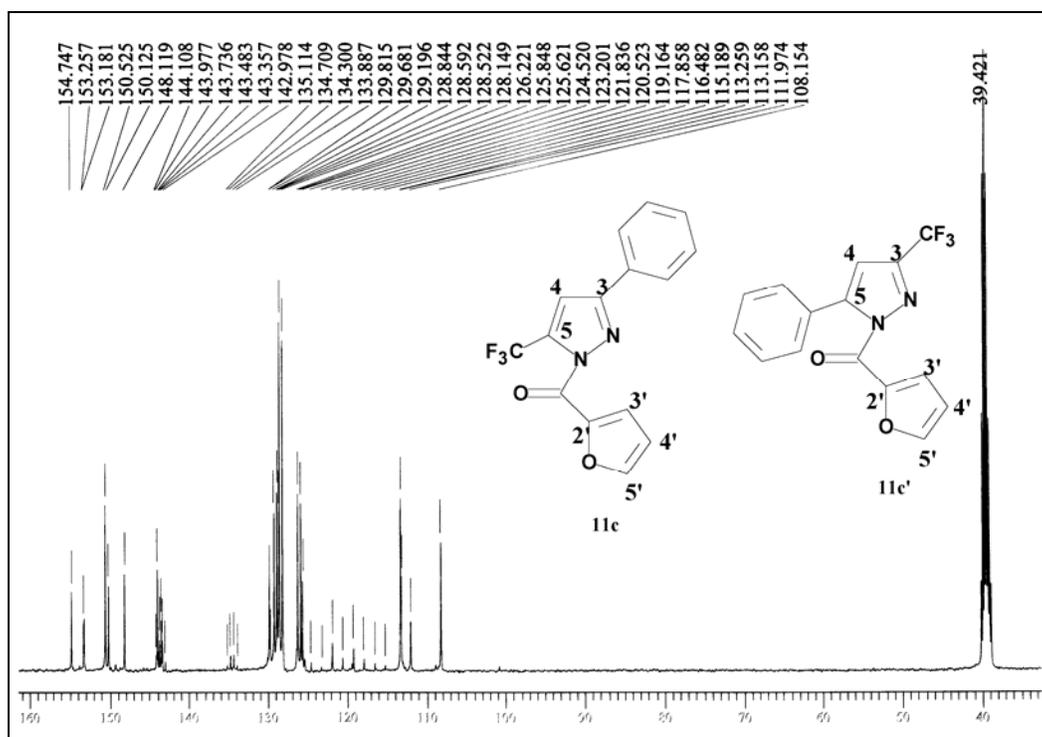


Figura 103a. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

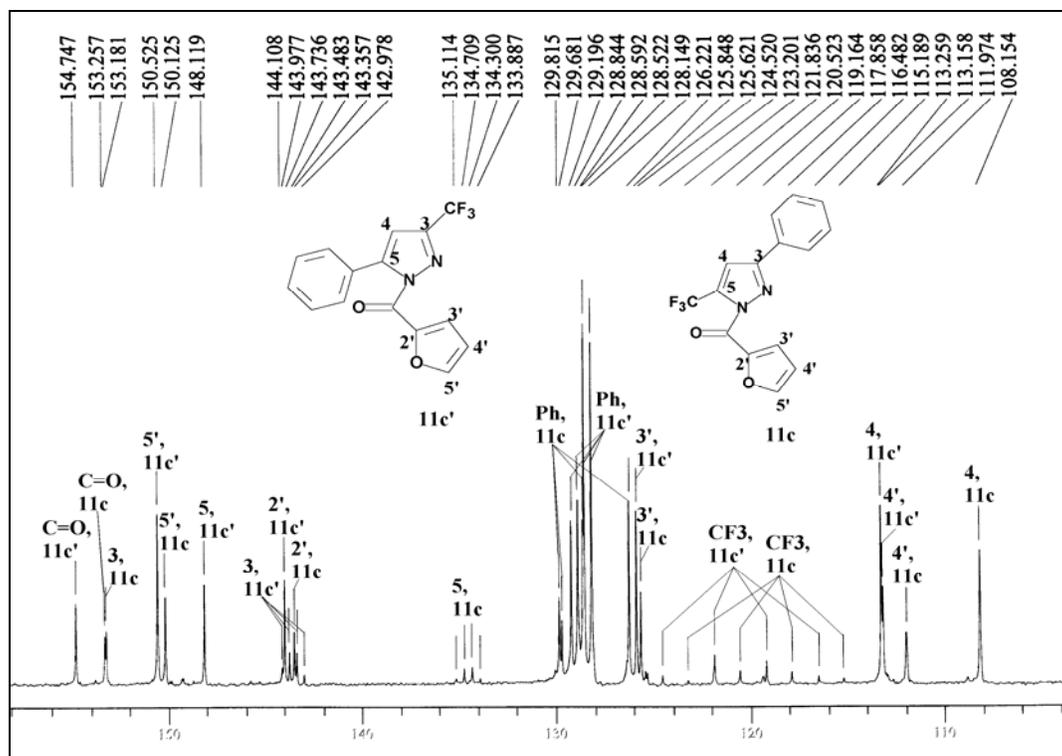


Figura 103b. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  totalmente desacoplado a 400MHz da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**) em DMSO- $\text{d}_6$ .

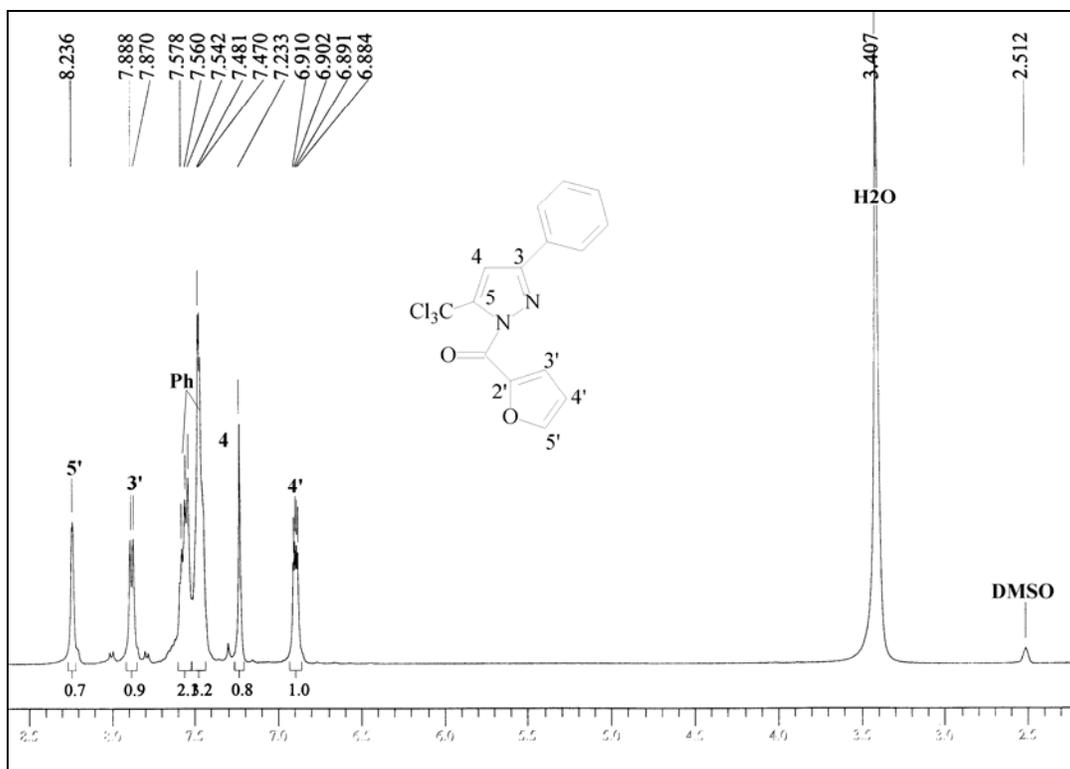


Figura 104. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**12c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

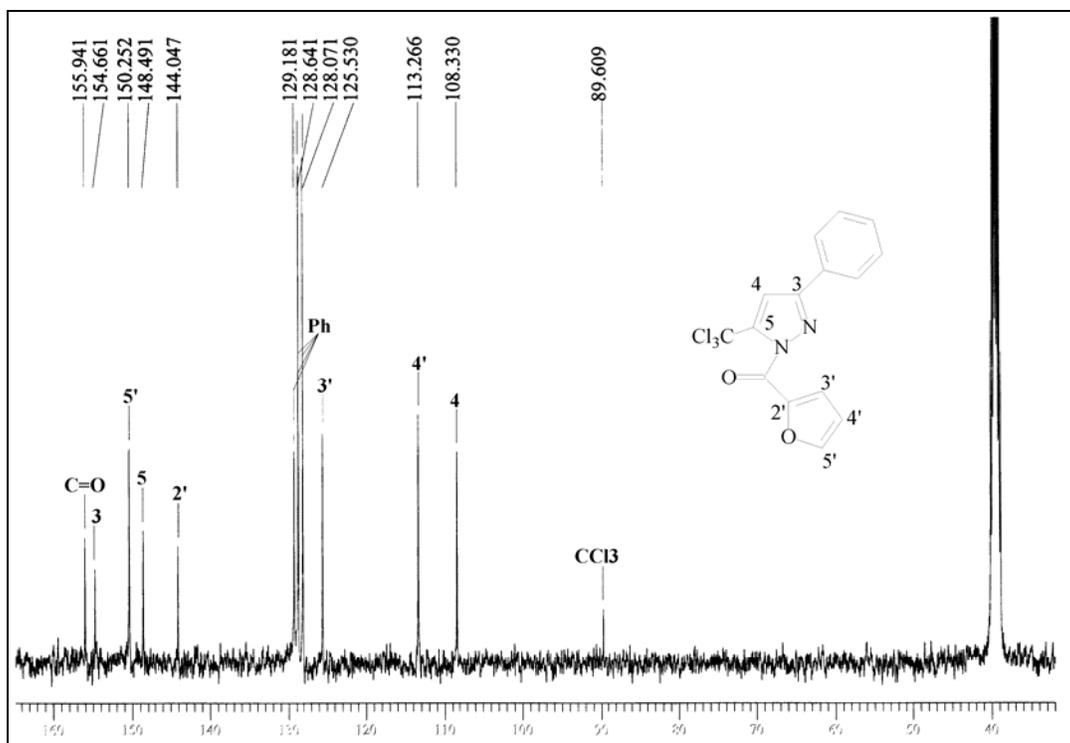


Figura 105. Espectro de RMN <sup>13</sup>C totalmente desacoplado a 400MHz do 3-fenil-5-triclorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**12c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

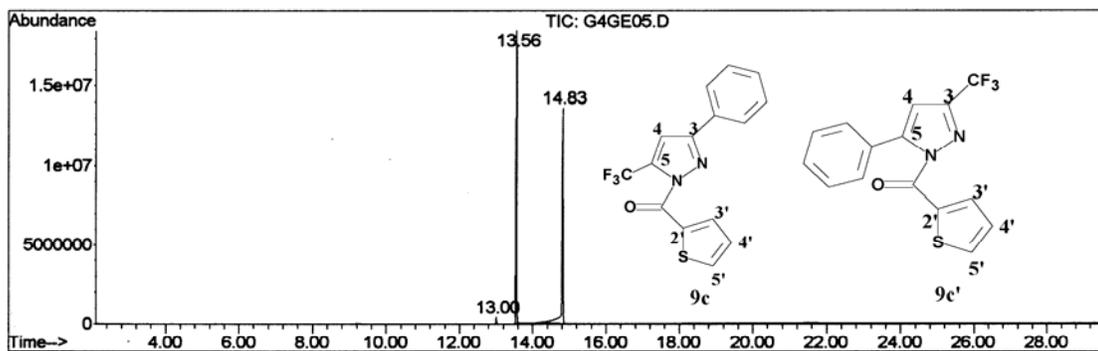
**ANEXO II**

Epectros de Massas dos compostos **9 – 12**.

## Area Percent Report -- Sorted by Signal

## Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\G4GE05.D  
 Operator : Arci Wastowski  
 Acquired : 6 Sep 2004 10:45 pm using AcqMethod GERAL  
 Sample Name: G4GE05  
 Misc Info :  
 Vial Number: 11  
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
13.003	5445028	0.964	1.925
13.560	276672919	48.971	97.815
14.827	282853827	50.065	100.000

Figura 106a. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**).

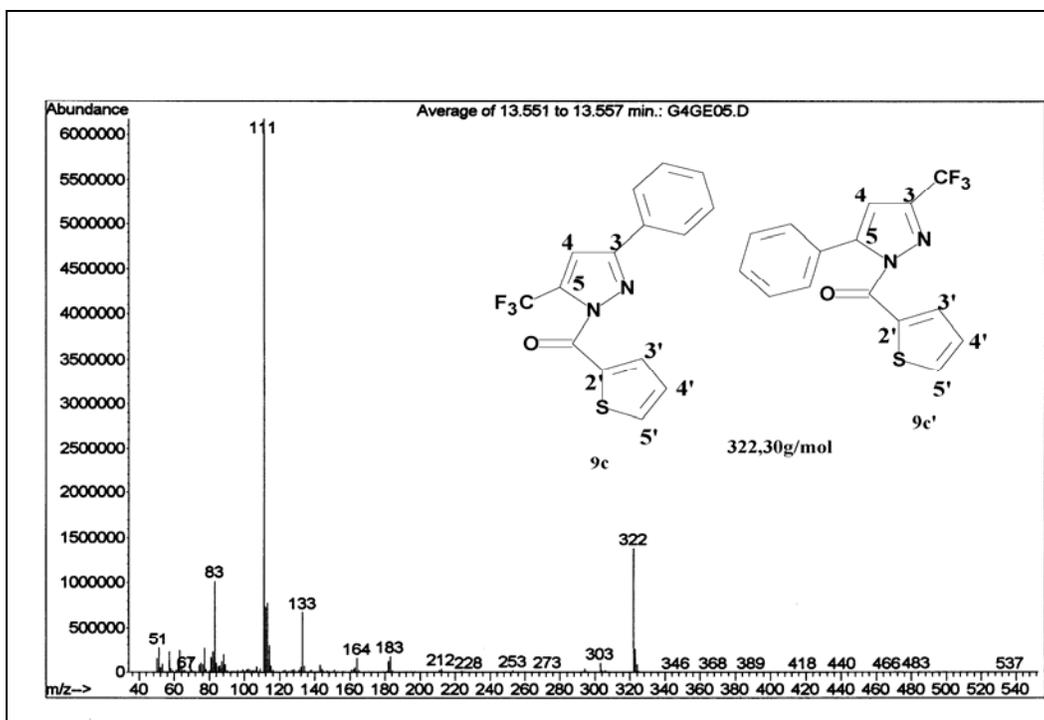


Figura 106b. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**).

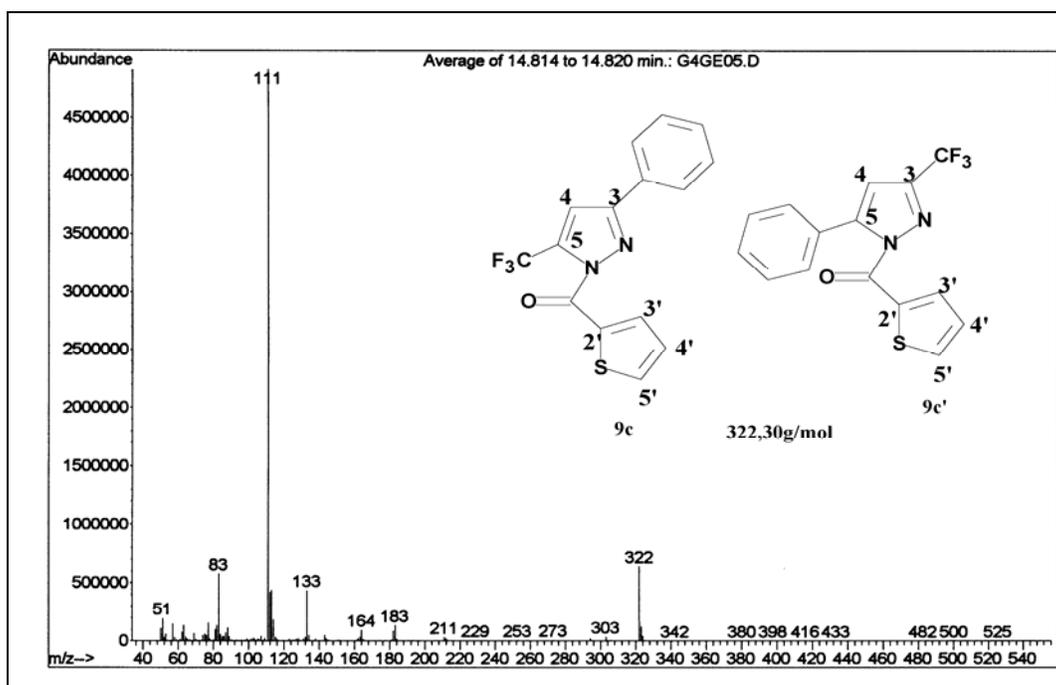


Figura 106c. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1H-1-(2-tenoil)pirazol (**9c** + **9c'**).

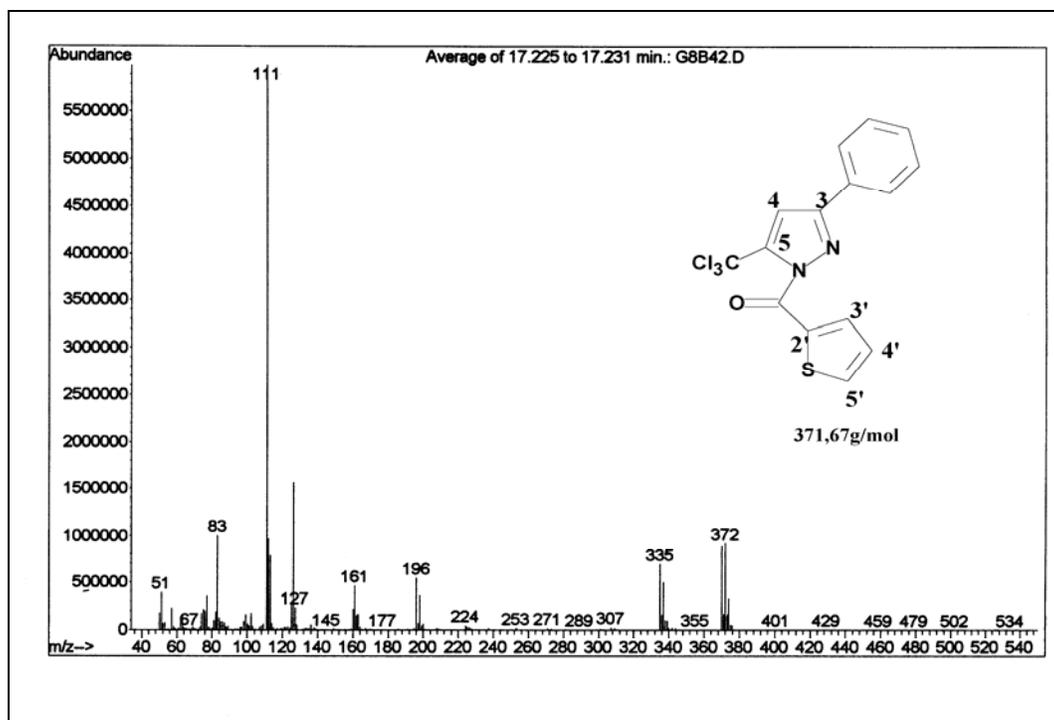
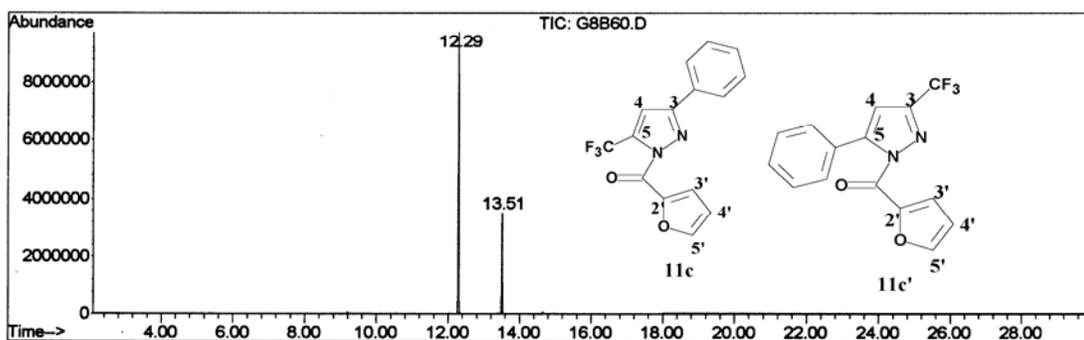


Figura 107. Espectro de Massas do 3-fenil-5-triclorometil-1*H*-1-(2-tenoil)pirazol (**10c**).

## Area Percent Report -- Sorted by Signal

## Information from Data File:

File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\G8B60.D  
 Operator : Arci Wastowski  
 Acquired : 28 Aug 2004 9:41 am using AcqMethod GERAL  
 Sample Name: G8B60  
 Misc Info :  
 Vial Number: 16  
 CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M



Retention Time	Area	Area %	Ratio %
Total Ion Chromatogram			
12.287	117466658	72.946	100.000
13.509	43565714	27.054	37.088

Figura 108a. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**).

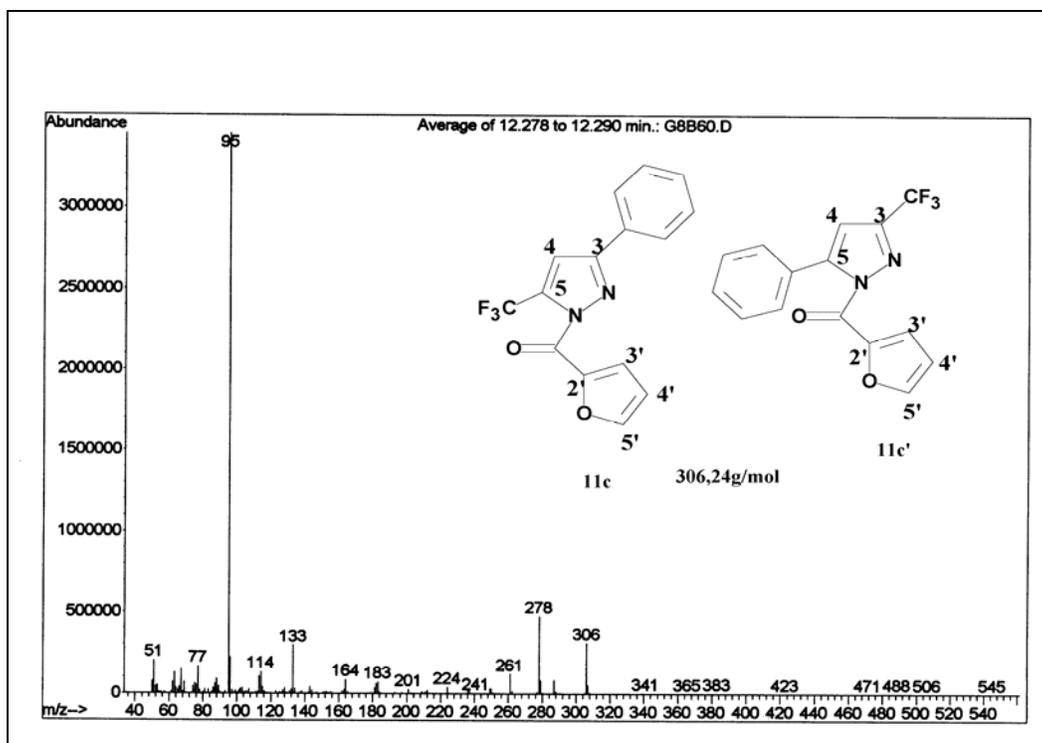


Figura 108b. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**).

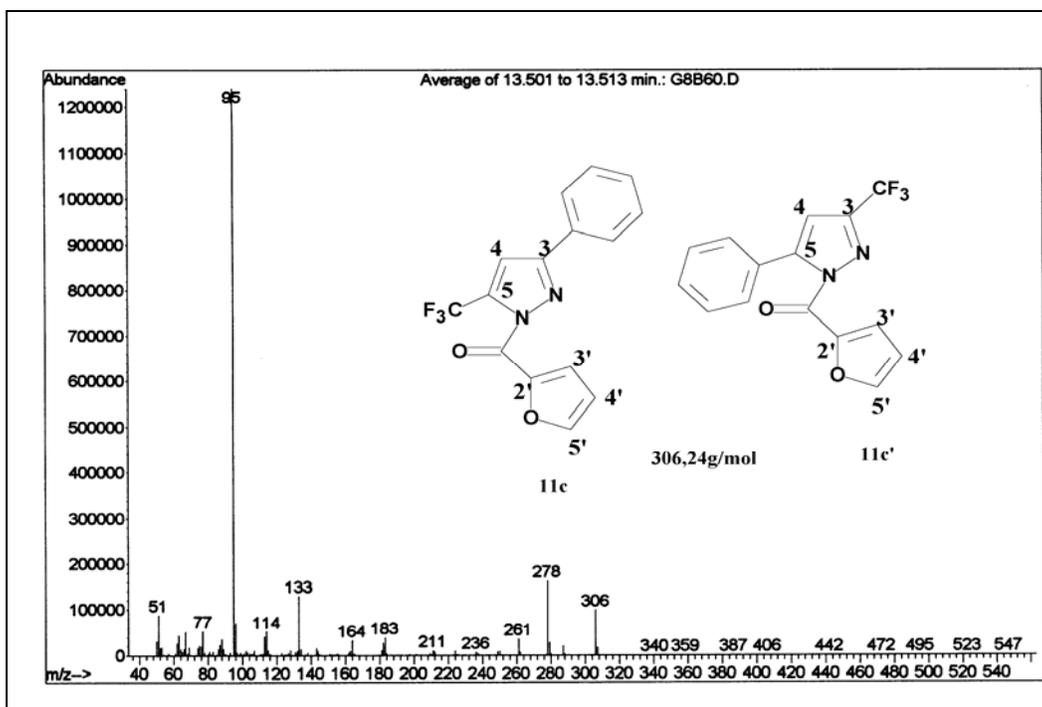


Figura 108c. Espectro de Massas da mistura de regioisômeros 3(5)-fenil-5(3)-trifluormetil-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (**11c** + **11c'**).

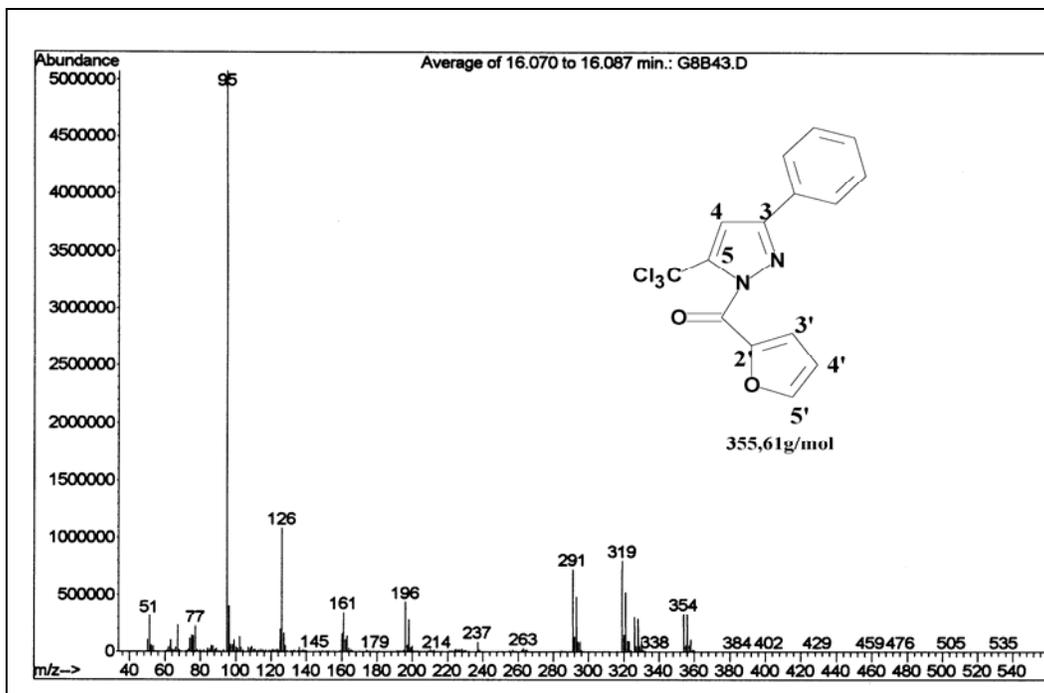


Figura 109. Espectro de Massas do 3-fenil-5-triclorometil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**12c**).