



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

**APLICAÇÃO DE ENONAS CÍCLICAS COMO  
PRECURSORES PARA A SÍNTESE DE  
TRIFLUORACETILTETRAIDROPIRIDINAS E 1*H*-PIRAZÓIS-  
3(5)-CARBOXILATO DE ETILA**

**TESE DE DOUTORADO**

**Liana da Silva Fernandes**

**SANTA MARIA, RS, BRASIL.**

**2010**

**APLICAÇÃO DE ENONAS CÍCLICAS COMO PRECURSORES  
PARA A SÍNTESE DE TRIFLUORACETILTETRAIDROPIRIDINAS E  
1*H*-PIRAZÓIS-3(5)-CARBOXILATO DE ETILA**

por

**Liana da Silva Fernandes**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito Parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS – Brasil

2010

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

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE**

Aplicação de enonas cíclicas como precursores para síntese de trifluoracetiltetrahidropiridinas e 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila

Elaborada por  
**Liana da Silva Fernandes**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR  
EM QUÍMICA**

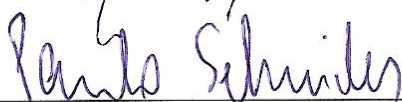
**COMISSÃO EXAMINADORA:**



Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador UFSM



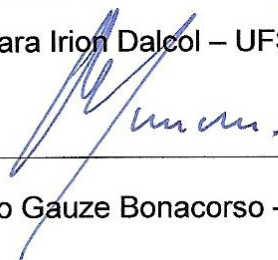
Prof. Dr. Miguel Soriano Balparda Caro – UFSC



Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider – UFRGS



Prof. Dr<sup>a</sup>. Ionara Irion Dalcol – UFSM



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – UFSM

Santa Maria, Julho de 2010.

*Pegadas na Areia*

*“Uma noite eu tive um sonho... sonhei que estava andando com o Senhor, e através do céu passavam cenas da minha vida. Para cada cena que se passava percebi que eram deixados dois pares de pegadas na areia: um era o meu e o outro do Senhor. Quando a última cena da minha vida passou diante de nós, olhei para trás, para as pegadas na areia, e notei que, muitas vezes, no caminho da minha vida, havia apenas um par de pegadas na areia. Notei, também, que isso aconteceu nos momentos mais difíceis e angustiosos do meu viver. Isso entristeceu-me deveras, e perguntei então ao Senhor: – Senhor, Tu me disseste que, uma vez que eu resolvi Te seguir, Tu andarias sempre comigo, mas notei que, durante as maiores atribulações do meu viver, havia na areia dos caminhos da vida apenas um par de pegadas. Não compreendo por que, nas horas que eu mais necessitava de Ti. Tu me deixaste. O Senhor me respondeu: – Meu precioso filho, Eu te amo e jamais te deixaria nas horas de tua prova e do teu sofrimento. Quando viste na areia apenas um par de pegadas, foi exatamente aí que Eu, nos braços te carreguei...”*

Mary Stevenson



*“Pela amizade que vocês me devotam,  
por meus defeitos que vocês nem notam...  
Por meus valores que vocês aumentam,  
por minha fé que vocês alimentam...  
Por esta paz que nós nos transmitimos,  
por este pão de amor que repartimos...  
Pelo silêncio que diz quase tudo,  
por estes olhares que me reprovam mudos...  
Pela pureza dos seus sentimentos,  
pela presença em todos os momentos...  
Por serem presentes, mesmo quando ausentes,  
por serem felizes quando me vêem contente...  
Por este olhar que diz:  
“ Filha, vá em frente!”  
Por ficarem tristes, quando estou tristonha,  
por rirem comigo quando estou risonha...  
Por repreenderem-me, quando estou errada,  
por meus segredos, sempre bem guardados...  
Por seus segredos, que só eu conheço,  
e por acharem que apenas eu mereço...  
Por me apontarem para DEUS a todo o instante,  
por esse amor fraterno tão constante...”*

*(Autor desconhecido)*

Dedico esta tese aos meus pais,  
**Cleusa e Romario,**  
por todo amor, paciência e  
compreensão.

*“Amor é fogo que arde sem se ver;  
É ferida que dói e não se sente;  
É um contentamento descontente;  
É dor que desatina sem doer;*

*É um não querer mais que bem querer;  
É solitário andar por entre a gente;  
É nunca contentar-se de contente;  
É cuidar que se ganha em se perder;*

*É querer estar preso por vontade;  
É servir a quem vence o vencedor;  
É ter com quem nos mata lealdade.*

*Mas como causar pode seu favor*

*Nos corações humanos amizade,  
Se tão contrário a si é o mesmo Amor?”*

*Luís Vaz de Camões*

e ao meu esposo, **Tiago**, pelo  
amor, apoio, paciência e  
companheirismo  
devotados.

*“O verdadeiro sábio não é aquele que  
sabe mais coisas, mas sim aquele  
que age de forma mais coerente  
com as coisas que sabe.”*

*(Autor Desconhecido)*

**Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta**  
o meu especial agradecimento e  
admiração, pela orientação  
competente e pelo exemplo de  
postura científica.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por sua imensa generosidade em ter me concedido a oportunidade de concluir mais esta etapa importante da minha caminhada profissional.

Aos professores Dr<sup>(a)</sup>. Ionara Irion Dalcol, Alex F. Claro. Flores, Helio Gauze Bonacorso, Paulo Henrique Schneider e Miguel Soriano. B. Caro pelas valiosas colaborações nos processos de qualificação e defesa desta tese.

Aos eficientes e competentes funcionários da coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, Ademir Sartori e Valéria Velasquez, pela ajuda e serviços prestados.

Aos meus colegas e amigos de laboratório: Márcio, Débora, Laura, Estefania, Carlos Eduardo, Fabio, Andréia e Mário pela amizade, apoio e convivência. Em especial à: Josiane pela ajuda na aquisição de espectros e principalmente, pela amizade sincera e incondicional, e à Leida, aluna de iniciação científica que me auxiliou de forma competente durante a elaboração de parte deste trabalho, e principalmente pela amizade e dedicação.

Aos meus tios Celso, Soila e Maria Edi e as minhas afilhadas Carolina e Isabela que sempre me apoiaram e incentivaram durante a realização deste trabalho.

As amigas Maria Angélica e Graciela pelo auxílio na aquisição dos espectros bidimensionais, pelos conselhos e desabafos.

Aos meus queridos amigos: Gabriela, Simone, Helena e Leonardo, que mesmo estando longe sempre me apoiaram e incentivaram incondicionalmente.

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos”, pelos empréstimos de reagentes e pelos momentos de descontração.

Às entidades financiadoras CAPES, CNPq, FATECIENS e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

## RESUMO

**Título:** “Aplicação de enonas cíclicas como precursores para síntese de trifluoracetiltetrahidropiridinas e 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila”

**Autora:** Liana da Silva Fernandes

**Orientador:** Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de três séries de compostos inéditos: 1-alkuil(aril)-2-alcóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas, hexaidroimidazopiridinas e heterociclos análogos aza-condensados e 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila a partir da utilização de enonas cíclicas como precursores. As 1-alkuil(aril)-2-alcóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas, foram obtidas com rendimentos entre 55 e 96%, utilizando-se quantidades estequiométricas dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com diferentes aminas primárias, sob catálise básica de piridina, enquanto que, as hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados foram sintetizados através da reação entre os mesmos precursores, em relação estequiométrica, frente a diaminas conduzindo a formação dos produtos desejados em rendimentos de 81 e 96%. A acilação entre o 2,3-diidrofurano, 3,4-diidropirano e 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano com o cloreto de etiloxalila promoveu a obtenção das enonas esterificadas (4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano, 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano) com rendimentos de 47 e 81%. A reação de ciclocondensação entre as enonas (4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano, 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano) com diferentes hidrazinas conduziu à síntese dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila com rendimentos entre 62 e 96%, sendo que os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila que apresentam hidrogênio como substituinte na posição-1, foram submetidos à posterior reação de *N*-alkilação conduzindo aos produtos desejados com rendimentos entre 48 e 96%.

Palavras chave: enonas cíclicas, tetraidropiridinas, hexaidroimidazopiridinas, pirazóis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria, 29 de julho de 2010.

**ABSTRACT**

**Title:** “Application of cyclic enones as precursors for the synthesis of trifluoroacetyltetrahydropyridines and ethyl 1*H*-pyrazoles-3(5)-carboxylate”

**Author:** Liana da Silva Fernandes

**Supervisor:** Prof. Dr. Nilo Zanatta

The present work describes the synthesis of novel 1-alkyl(aryl)-2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines, aza-condensed tetrahydropyridines and ethyl-1*H*-pyrazoles-3(5)-carboxylate from the use of cyclic enones as precursors. The 1-alkyl(aryl)-2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines were synthesized using stoichiometric amounts of trifluoroacetyl dihydropyranes and different primary amines in 55–96% yield, under basic catalysis, whereas the aza-condensed tetrahydropyridines were synthesized using stoichiometric amounts of trifluoroacetyl dihydropyranes and different diamines, leading to the desired products in 81–96% yield. The acylation of 2,3-dihydrofuran, 3,4-dihydropyran and 2-alkoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyran with ethyloxallyl chloride furnished esterified enones (4-(2-ethyl-oxoacetate)-2,3-dihydrofuran, 5-(2-ethyl-oxoacetate)-3,4-dihydro-2*H*-pyran and 2-methoxy-5-(2-ethyl-oxoacetate)-3,4-dihydro-2*H*-pyran) in 47–81% yield. Finally, the cyclocondensation reaction between enones (4-(2-ethyl-oxoacetate)-2,3-dihydrofuran-2-oxoacetate, 5-(2-ethyl-oxoacetate)-3,4-dihydro-2*H*-pyran) with different hydrazines led to the synthesis of 1*H*-pyrazole-3(5)-carboxylate ethyl ester in 62–96% yield. The *N*<sup>1</sup>-H substituted ethyl-1*H*-pyrazole-3(5)-carboxylate esters were *N*-alkylated with alkyl-, allyl-, and benzyl-halides leading to the desired *N*-substituted pyrazoles in 48–96% yield.

Key-words: cyclic enones, tetrahydropyridines, aza-condensated tetrahydropyridines, pyrazoles.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Santa Maria, July 29, 2010.

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Reação do composto <b>33</b> com dienófilos selecionados .....	12
<b>Tabela 2:</b> Desidratação dos $\alpha$ -diazó- $\beta$ -hidróxi carbonílicos .....	31
<b>Tabela 3:</b> Nomenclatura dos compostos sintetizados .....	40
<b>Tabela 4:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>4f</b> .....	51
<b>Tabela 5:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>4,5a-k</b> .....	58
<b>Tabela 6:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>4,5a-k</b> .....	60
<b>Tabela 7:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>7a-d</b> .....	74
<b>Tabela 8:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>7a-d</b> .....	75
<b>Tabela 9:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>9, 10 e 11</b> .....	83
<b>Tabela 10:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>9, 10 e 11</b> .....	88
<b>Tabela 11:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>13a</b> .....	91
<b>Tabela 12:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>13a-f, 14b-e, 15a-e e</b> <b>16b-d</b> .....	102
<b>Tabela 13:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>13a-f, 14b-e, 15a-e e</b> <b>16b-d</b> .....	104
<b>Tabela 14:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>17,19a-d e 18,20a-c</b> .....	120
<b>Tabela 15:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>17,19a-d, 18,20a-c</b> .....	121

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura básica dos pirazóis .....	22
<b>Figura 2:</b> Isômeros 1,3 e 1,5-pirazóis .....	24
<b>Figura 3:</b> Numeração dos compostos sintetizados .....	39
<b>Figura 4:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4d</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	54
<b>Figura 5:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ {H} RMN a 100 MHz do composto <b>4d</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	55
<b>Figura 6:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5i</b> .....	57
<b>Figura 7:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>7a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	70
<b>Figura 8:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ {H} RMN a 50 MHz do composto <b>7a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	71
<b>Figura 9:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>7c</b> .....	78
<b>Figura 10:</b> Estrutura química dos compostos: a) Verapamil, b) Omeprazol e c) Reser- pina .....	80
<b>Figura 11:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>9</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	84
<b>Figura 12:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ {H} RMN a 100 MHz do composto <b>9</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	85
<b>Figura 13:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>9</b> .....	87
<b>Figura 14:</b> Isômeros 1,3 e 1,5 dos 1 <i>H</i> -pirazóis-carboxilato de etila <b>15e</b> e <b>16e</b> .....	93
<b>Figura 15:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 16:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>15,16e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 17:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>15,16e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão da região entre 4,5–0,0 ppm .....	97
<b>Figura 18:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ {H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>15,16e</b> registrado	



em CDCl <sub>3</sub> .....	98
<b>Figura 19:</b> a) Cromatograma de íons totais para os compostos <b>15d</b> (1,3). b) Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15d</b> .....	100
<b>Figura 20:</b> Isômeros possíveis (1,3 e 1,5) do 1 <i>H</i> -pirazol-carboxilato de etila <i>N</i> -alquilado, compostos <b>17a</b> e <b>18a</b> .....	111
<b>Figura 21:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	113
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> <sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C dos compostos <b>17,18a</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	114
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> que mostra as correlações <sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C nos compostos <b>17,18a</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> , expansão entre as regiões de 3,2–1,2 ppm e 35–13 ppm .....	115
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> que mostra as correlações <sup>1</sup> H– <sup>13</sup> C nos compostos <b>17,18a</b> , registrado em CDCl <sub>3</sub> , expansão entre as regiões de 4,65–3,75 ppm e 64–48 ppm .....	116
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Cosy</i> que mostra as correlações <sup>1</sup> H– <sup>1</sup> H nos compostos <b>17,18a</b> registrados em CDCl <sub>3</sub> .....	117
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Cosy</i> <sup>1</sup> H– <sup>1</sup> H nos compostos <b>17,18a</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> , expansão da região entre 5,0–1,0 ppm .....	118
<b>Figura 27:</b> Espectro de <sup>13</sup> C {H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>17,18a</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	119
<b>Figura 28:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>4a</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	157
<b>Figura 29:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz do composto <b>4a</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> ....	157
<b>Figura 30:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>4b</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	158

<b>Figura 31:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>4b</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	158
<b>Figura 32:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	159
<b>Figura 33:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>4c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	159
<b>Figura 34:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4d</b> em registrado $\text{CDCl}_3$ .....	160
<b>Figura 35:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4d</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	160
<b>Figura 36:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	161
<b>Figura 37:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	161
<b>Figura 38:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>4f</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	162
<b>Figura 39:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4f</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	162
<b>Figura 40:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>4g</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	163
<b>Figura 41:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>4g</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	163
<b>Figura 42:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4h</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	164
<b>Figura 43:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4h</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	164
<b>Figura 44:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4i</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	165
<b>Figura 45:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4i</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	165
<b>Figura 46:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4j</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	166
<b>Figura 47:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>4j</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	166
<b>Figura 48:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>4k</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	167
<b>Figura 49:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4k</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	167
<b>Figura 50:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>5a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	168
<b>Figura 51:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	168
<b>Figura 52:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5b</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	169
<b>Figura 53:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>5b</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	169
<b>Figura 54:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	170

<b>Figura 55:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	170
<b>Figura 56:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5d</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	171
<b>Figura 57:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>5d</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	171
<b>Figura 58:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>5e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	172
<b>Figura 59:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5e</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	172
<b>Figura 60:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5f</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	173
<b>Figura 61:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>5f</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	173
<b>Figura 62:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>5g</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	174
<b>Figura 63:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5g</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	174
<b>Figura 64:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>5h</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	175
<b>Figura 65:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5h</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ ....	175
<b>Figura 66:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5i</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	176
<b>Figura 67:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>5i</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	176
<b>Figura 68:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>5j</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	177
<b>Figura 69:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>5j</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	177
<b>Figura 70:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>5k</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	178
<b>Figura 71:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>5k</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	178
<b>Figura 72:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>7a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	179
<b>Figura 73:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>7a</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	179
<b>Figura 74:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>7b</b> e <b>7b'</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	180
<b>Figura 75:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>7b</b> e <b>7b'</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	180
<b>Figura 76:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>7b/7b'</b> e <b>8b/8b'</b> re-	

gistrado em CDCl <sub>3</sub> , integração do espectro – quantificação dos regio e diastereo-	
isômeros .....	181
<b>Figura 77:</b> DEPT 135 do composto <b>7b/7b'</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	181
<b>Figura 78:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H) do composto <b>7b/7b'</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	182
<b>Figura 79:</b> Espectro bidimensional <i>Cosy</i> ( <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H) do composto <b>7b/7b'</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> , expansão entre a região de 5,0–1,0 ppm .....	183
<b>Figura 80:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> do composto <b>7b</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	184
<b>Figura 81:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMBC</i> do composto <b>7b</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	185
<b>Figura 82:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>7c</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	185
<b>Figura 83:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 50 MHz do composto <b>7c</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	186
<b>Figura 84:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>7c</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	186
<b>Figura 85:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 50 MHz do composto <b>7d</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	187
<b>Figura 86:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>9</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	187
<b>Figura 87:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz do composto <b>9</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	188
<b>Figura 88:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>10</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	188
<b>Figura 89:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz do composto <b>10</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> ....	189
<b>Figura 90:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>11</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	189
<b>Figura 91:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz do composto <b>11</b> registrado em CDCl <sub>3</sub> ....	190
<b>Figura 92:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz dos compostos <b>13a</b> (1,3) registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	190
<b>Figura 93:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 50 MHz do composto <b>13a</b> (1,3) registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	191
<b>Figura 94:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz dos compostos <b>13b</b> (1,3) e <b>14b</b> (1,5)	

registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	191
<b>Figura 95:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>13b</b> (1,3) e <b>14b</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	192
<b>Figura 96:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz dos compostos <b>13c</b> (1,3) e <b>14c</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	192
<b>Figura 97:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>13c</b> (1,3) e <b>14c</b> (1,5)	
registrado em DMSO-d <sub>6</sub> .....	193
<b>Figura 98:</b> DEPT 135 dos compostos <b>13c</b> (1,3) e <b>14c</b> (1,5) registrado em DMSO-d <sub>6</sub> .....	193
<b>Figura 99:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz dos compostos <b>13d</b> (1,3) e <b>14d</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	194
<b>Figura 100:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>13d</b> (1,3) e <b>14d</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	194
<b>Figura 101:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz dos compostos <b>13e</b> (1,3) e <b>14e</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	195
<b>Figura 102:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>13e</b> (1,3) e <b>14e</b> (1,5)	
registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	195
<b>Figura 103:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz dos compostos <b>13f</b> (1,3) registrado em DMSO-d <sub>6</sub> .....	196
<b>Figura 104:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>13f</b> (1,3) registrado em DMSO-d <sub>6</sub> .....	196
<b>Figura 105:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz dos compostos <b>15a</b> (1,3) registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	197
<b>Figura 106:</b> Espectro de <sup>13</sup> C{H} RMN a 100 MHz dos compostos <b>15a</b> (1,3) registrado em CDCl <sub>3</sub> .....	197

<b>Figura 107:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>15b</b> (1,3) e <b>16b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	198
<b>Figura 108:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>15b</b> (1,3) e <b>16b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	198
<b>Figura 109:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>15c</b> (1,3) e <b>16c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	199
<b>Figura 110:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>15c</b> (1,3) e <b>16c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	199
<b>Figura 111:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>15d</b> (1,3) e <b>16d</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	200
<b>Figura 112:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>15d</b> (1,3) e <b>16b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	200
<b>Figura 113:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	201
<b>Figura 114:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	201
<b>Figura 115:</b> Espectro bidimensional <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	202
<b>Figura 116:</b> Espectro bidimensional <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão da região 4,5–0 ppm .....	202
<b>Figura 117:</b> Espectro bidimensional <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	203
<b>Figura 118:</b> Espectro bidimensional <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>15e</b> (1,3) e <b>16e</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	204

<b>Figura 119:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrados em $\text{CDCl}_3$ .....	205
<b>Figura 120:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	205
<b>Figura 121:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	206
<b>Figura 122:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrados em $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 3,2–1,2 ppm e 35–13 ppm .....	207
<b>Figura 123:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 4,65–3,75 ppm e 64–48 ppm .....	207
<b>Figura 124:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}-^1\text{H}$ ) nos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	208
<b>Figura 125:</b> Espectro de RMN bidimensional <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}-^1\text{H}$ ) Dos compostos <b>17a</b> (1,3) e <b>18a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão da região entre 5,0–1,0 ppm .....	208
<b>Figura 126:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>17b</b> (1,3) e <b>18b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	209
<b>Figura 127:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>17b</b> (1,3) e <b>18b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	209
<b>Figura 128:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>19c</b> (1,3) e <b>20c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	210
<b>Figura 129:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>17c</b> (1,3) e <b>18c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	210

<b>Figura 130:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz dos compostos <b>17d</b> (1,3) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	211
<b>Figura 131:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>17d</b> (1,3) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	211
<b>Figura 132:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>19a</b> (1,3) e <b>20a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	212
<b>Figura 133:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>19a</b> (1,3) e <b>20a</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	212
<b>Figura 134:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>19b</b> (1,3) e <b>20b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	213
<b>Figura 135:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>19b</b> (1,3) e <b>20b</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	213
<b>Figura 136:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>19c</b> (1,3) e <b>20c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	214
<b>Figura 137:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>19c</b> (1,3) e <b>20c</b> (1,5) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	214
<b>Figura 138:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz dos compostos <b>19d</b> (1,3) registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	215
<b>Figura 139:</b> Espectro de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz dos compostos <b>19d</b> (1,3) registrado em $\text{DMSO-d}_6$ .....	215
<b>Figura 140:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4a</b> .....	217
<b>Figura 141:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4b</b> .....	217
<b>Figura 142:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4c</b> .....	217
<b>Figura 143:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4d</b> .....	218



<b>Figura 144:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4e</b> .....	218
<b>Figura 145:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4f</b> .....	218
<b>Figura 146:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4g</b> .....	219
<b>Figura 147:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4h</b> .....	219
<b>Figura 148:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4i</b> .....	219
<b>Figura 149:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4j</b> .....	220
<b>Figura 150:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>4k</b> .....	220
<b>Figura 151:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5a</b> .....	220
<b>Figura 152:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5b</b> .....	221
<b>Figura 153:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5c</b> .....	221
<b>Figura 154:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5d</b> .....	221
<b>Figura 155:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5e</b> .....	222
<b>Figura 156:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5f</b> .....	222
<b>Figura 157:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5g</b> .....	222
<b>Figura 158:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5h</b> .....	223
<b>Figura 159:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5i</b> .....	223
<b>Figura 160:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5j</b> .....	223
<b>Figura 161:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>5k</b> .....	224
<b>Figura 162:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>7a</b> .....	224
<b>Figura 163:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>7b</b> .....	224
<b>Figura 164:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>7c</b> .....	225
<b>Figura 165:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>7d</b> .....	225
<b>Figura 166:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>9</b> .....	225
<b>Figura 167:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>10</b> .....	226

<b>Figura 168:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>11</b> .....	226
<b>Figura 169:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>13a</b> .....	226
<b>Figura 170:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>13b</b> .....	227
<b>Figura 171:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>13c</b> .....	227
<b>Figura 172:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>13d</b> .....	227
<b>Figura 173:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>13e</b> .....	228
<b>Figura 174:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15a</b> .....	228
<b>Figura 175:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15b</b> .....	228
<b>Figura 176:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15c</b> .....	229
<b>Figura 177:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>15d</b> .....	229
<b>Figura 178:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15d</b> .....	230
<b>Figura 179:</b> Espectro de íons totais dos compostos <b>15,16e</b> .....	230
<b>Figura 180:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>15e</b> .....	231
<b>Figura 181:</b> Cromatograma de íons totais dos compostos <b>17,18a</b> .....	231
<b>Figura 182:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>17a</b> .....	232
<b>Figura 183:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>17b</b> .....	232
<b>Figura 184:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>17c</b> .....	232
<b>Figura 185:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>19a</b> .....	233
<b>Figura 186:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>19b</b> .....	233
<b>Figura 187:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>19c</b> .....	233
<b>Figura 188:</b> Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto <b>19d</b> .....	234

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

$J_{C-F}$  – Constante de acoplamento carbono-flúor

$^2J_{C-F}$  – Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações

t. a. – Temperatura ambiente

Py – Piridina

DIPEA – Diisopropil etilamina

LDA – Diisopropil amideto de lítio

BSA – *N,O*-Bis-(trimetilsilil)acetamida

Ts – Tosil

TFE – 2,2,2-Trifluoretanol

HFIP – 1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol

CG – Cromatografia gasosa

CG/EM – Cromatografia gasosa acoplada ao detector seletivo de massas

## Sumário

<i>Agradecimentos</i> .....	<i>vii</i>
Resumo .....	<i>viii</i>
Abstract .....	<i>ix</i>
Lista de <i>Tabelas</i> .....	<i>x</i>
<i>Lista de Figuras</i> .....	<i>xi</i>
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos .....	<i>xxii</i>
<b>1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	<b>2</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>7</b>
2.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano .....	7
2.2 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas .....	8
2.3 Síntese de hexaidroimidazopiridinas e heterocilos aza-condensados .....	19
2.4 Síntese 1 <i>H</i> -pirazóis-3(5)-carboxilato de etila .....	22
<b>3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	<b>39</b>
3.1 Apresentação dos Compostos .....	39
3.1.1 Numeração dos Compostos .....	39
3.1.2 Nomenclatura dos Compostos Sintetizados .....	39
3.3 Obtenção das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropi- dinas ( <b>4,5a-k</b> ) .....	50
3.3.1 Identificação 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas <b>4,5a-k</b> .....	53
3.3.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>4,5a-k</b> .....	66
3.4 Obtenção das hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados <b>7a-d</b> .....	68

3.4.1 Identificação dos Compostos <b>7a-d</b> .....	69
3.4.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>7a-d</b> .....	78
3.4.3 Avaliação Biológica dos Compostos <b>7a-d</b> como Bombas de Efluxo .....	79
3.5 Obtenção das enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila <b>9, 10 e 11</b> .....	81
3.5.1 Identificação dos Compostos <b>9, 10 e 11</b> .....	83
3.5.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>9, 10 e 11</b> .....	89
3.6 Obtenção dos 1 <i>H</i> -pirazóis-3(5)-carboxilato de etila ( <b>13a-f, 14b-e, 15a-e e 16b-e</b> ) .....	90
3.6.1 Identificação dos Compostos <b>13a-f, 14b-e, 15a-e e 16b-e</b> .....	92
3.6.2 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>13, 14a-f, 15a-e e 16b-e</b> .....	125
<b>4 CONCLUSÕES</b> .....	<b>126</b>
<b>5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	<b>127</b>
<b>6 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>128</b>
6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza .....	128
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	128
6.1.2 Espectrometria de Massas/ Cromatografia (HP)-CG/EM .....	128
6.1.3 Ponto de Fusão .....	129
6.1.4 Massas de Alta Resolução .....	129
6.1.5 Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1) .....	129
6.2 Reagentes e Solventes .....	129
6.3 Procedimentos Experimentais .....	130
6.3.1 Procedimento geral para a síntese das β-alcoxivinil-trifluormetil cetonas .....	130
6.3.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos 2-alcóxi-5-trifluoracetil- 1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas <b>4,5a-k</b> .....	131
6.3.3 Procedimento geral para a síntese das hexaidroimidazopiridinas e heterociclos	

aza-condensados <b>7a-d</b> .....	139
6.3.4 Procedimento Geral para a Síntese das Enonas Derivadas do Cloreto de Etil-oxalila <b>9, 10 e 11</b> .....	142
6.3.5 Procedimento geral para a síntese dos 1 <i>H</i> -pirazóis-3(5)-carboxilato de etila ( <b>13a-f, 14b-e, 15a-e e 16b-e</b> ) .....	143
6.3.6 Procedimento geral para a síntese dos 1 <i>H</i> -pirazóis-3(5)-carboxilato de etila <i>N</i> -alquilados ( <b>17-19a-d, 18,20a-c</b> ) .....	150
<b>7 ANEXOS</b> .....	<b>155</b>
<b>Anexo I:</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos Compostos Sintetizados .....	156
<b>Anexo II:</b> Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados .....	216
<b>Anexo III:</b> Artigos Publicados sobre o Trabalho Realizado .....	235

## 1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os heterociclos constituem um grande grupo de compostos orgânicos, que despertam bastante atenção dos químicos, não apenas por sua abundância, mas por sua importância química e biológica.<sup>1,2</sup> Neste amplo grupo de compostos destacam-se os heterociclos nitrogenados, que por sua vez, estão presentes na estrutura de produtos naturais e sintéticos, tais como as tetraidropiridinas, hexaidroimidazopiridinas e pirazóis, entre outros.

As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas são blocos precursores muito versáteis, facilmente obtidos a partir da acilação de enoléteres e acetais.<sup>3</sup> Entre este grupo de compostos, merecem destaque as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, as quais têm sido extensivamente utilizadas nas últimas décadas promovendo a obtenção de diferentes compostos heterocíclicos como, pirróis,<sup>4</sup> pirazóis,<sup>5</sup> isoxazóis,<sup>6</sup> pirimidinas,<sup>7</sup> piridinas,<sup>8</sup> 3-aminometilenofuran-3-carboxamidas,<sup>9</sup> entre outros. Embora, ambas a síntese e aplicação destas enonas têm sido o sujeito de recentes revisões na literatura<sup>10</sup> os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos ainda têm sido muito pouco explorados como blocos precursores em síntese orgânica.

<sup>1</sup> Favi, G.; Attanasi, O. A.; Fillipone, P.; Giorgi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Spinelli, D. *Organic Letters* **2008**, 10, 1983.

<sup>2</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Willey-VHC GmbH and Co. KGaA, 2ª ed. **2003**.

<sup>3</sup> a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177. e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zantta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

<sup>4</sup> a) Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; Da Silva, F. M.; Barichello, R.; Da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2009**, 755. b) Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6996.

<sup>5</sup> a) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005. b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457.

<sup>6</sup> a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619.

<sup>7</sup> a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735. b) Zanatta, N.; Cortellini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509. c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451.

<sup>8</sup> Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 5, 765.

<sup>9</sup> Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; da Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1947.

<sup>10</sup> a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 391. b) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.

As tetraidropiridinas, por exemplo, constituem uma importante classe de compostos orgânicos, salientados por suas variadas aplicações e potenciais terapêuticos e biológicos, tais como, no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer,<sup>11</sup> atividade analgésica, antiiperglicêmica,<sup>12</sup> antipsicótica,<sup>13</sup> antiproliferativa,<sup>14</sup> antimalarial,<sup>15</sup> entre outras. As metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>16</sup> ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>17</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>18</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>19</sup> bem como, através de reações do tipo Diels-Alder<sup>20</sup> e de Mukaiama Michael<sup>21</sup> as quais, muitas vezes, consistem de reações em multietapas, conduzindo às tetraidropiridinas desejadas em baixos rendimentos e com formação de subprodutos indesejados. As hexaidroimidazopiridinas, por sua vez, constituem uma classe de compostos ainda muito pouco explorada, e seu potencial biológico ainda não foi devidamente investigado. A síntese destes compostos, comumente, é realizada a partir de rotas sintéticas compostas por várias etapas partindo de aminoácidos quirais<sup>22</sup> ou enaminoésteres.<sup>23</sup>

---

<sup>11</sup> a) Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2774. b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neuroscience* **2006**, *138*, 869. c) Kadieva, M. G.; Oganesyana, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 453. d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, A.; Ascherio, J. F.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 535.

<sup>12</sup> Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720.

<sup>13</sup> Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Mackenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3179.

<sup>14</sup> Padrón, J. M.; Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Veja-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681.

<sup>15</sup> Tripathi, R. P.; Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 625.

<sup>16</sup> Foss, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y. Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *4*, 327.

<sup>17</sup> De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2563.

<sup>18</sup> Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 747.

<sup>19</sup> a) Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1967. b) Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6335.

<sup>20</sup> a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, *6*, 535. b) Oh, T.; Reilly, M. *Org. Prep. Proceed Int.* **1994**, *26*, 131.

<sup>21</sup> a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1031. b) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Lögers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373. c) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9409. d) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845.

<sup>22</sup> Jones, R. C. F.; Hirst, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5365.

<sup>23</sup> a) Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6329. b) Jones, R. C. F.; Patel, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6191.



Os pirazóis também compõem uma vasta gama de compostos bem conhecidos e amplamente explorados, devido a sua significativa importância e grande variedade de propriedades interessantes que possuem. Sendo empregados na agricultura, além de suas variadas e conhecidas atividades farmacológicas, como: analgésica, antiinflamatória,<sup>24</sup> antibiótica, antipirética, antiiperglicêmica,<sup>25,26</sup> entre outras. Entretanto, estes compostos são versáteis e convenientemente sintetizados através de duas metodologias: da reação de ciclocondensação de alquil ou aril hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes e da reação de cicloadição intermolecular do tipo [3+2] de 1,3-dípolos com alquinos<sup>2,27</sup>

Devido à grande importância destas classes de compostos, muitos pesquisadores têm buscado novas estratégias que promovam a obtenção de diferentes heterociclos. O Núcleo de Química de Heterociclos – NUQUIMHE, desde meados da década de 80, vêm desenvolvendo, estrategicamente, novas rotas sintéticas que possibilitem a obtenção de heterociclos substituídos que permitam futuras derivatizações químicas, conduzindo a substâncias ou análogos estruturais com aplicações biológicas comprovadas.<sup>28</sup>

Assim, dando continuidade aos trabalhos desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, este trabalho tem por objetivos:

- Avaliar as reações de ciclização entre os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos com diferentes alquil, aril e diaminas primárias visando obter as séries de compostos das 2-alcóxi-1-alkil(aril)-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas e hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados (**Esquema 1**);

---

<sup>24</sup> Šačkus, A.; Arbačiauskienė, E.; Vilkauskaitė, G.; Eller, G. A.; Holzer, W. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 7817.

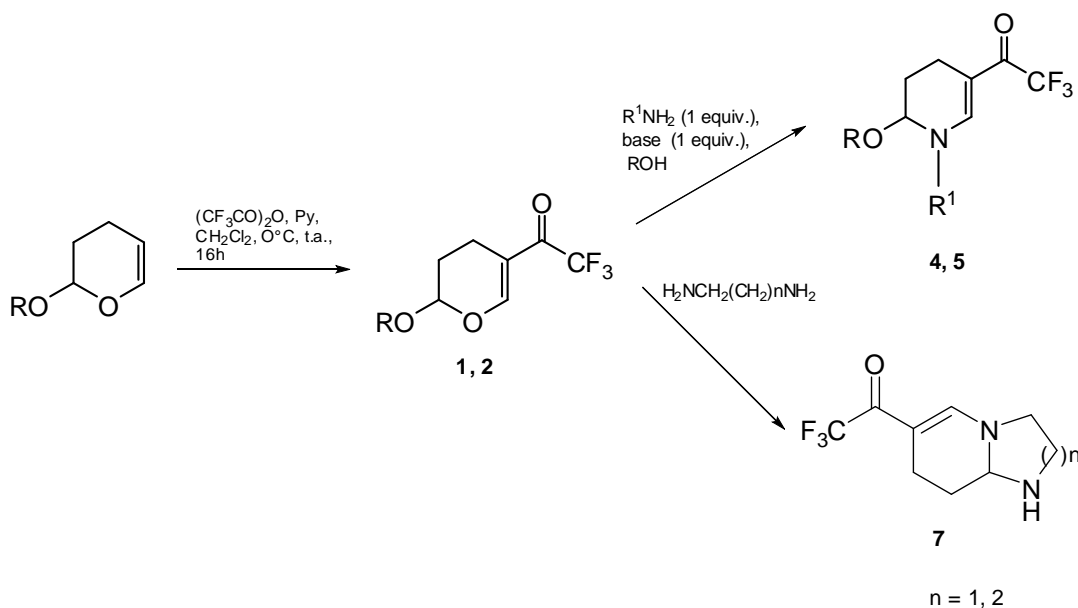
<sup>25</sup> Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50, 1392.

<sup>26</sup> Karci, F.; Karci, F. *Dyes and Pigments* **2008**, 76, 97.

<sup>27</sup> Hu, Y.; Xie, F.; Cheng, G. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 286.

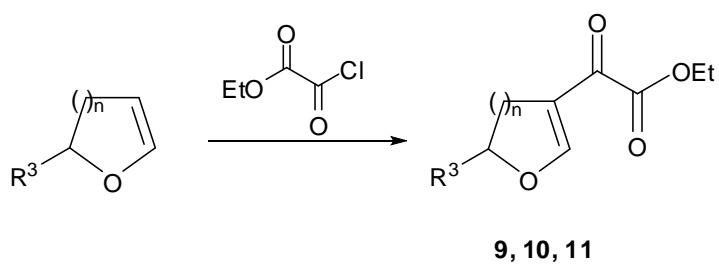
<sup>28</sup> a) Milano, J.; Marchesan, S.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. M.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, 581, 86. b) Zanatta, N.; Alves, S.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1947. c) Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M.; Freitas, I.; Soares, R.; Kretlli, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 649. d) Obregon, A.; Schetinger, M. R.; Correa, M.; Morsch, V.; Silva, J.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Neurochem. Res.* **2005**, 30, 379.

### Esquema 1



- Realizar reações de acilação dos 2,3-diidrofurano, 3,4-diidro-2*H*-pirano, 2-metóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano utilizando cloreto de etiloxalila como agente acilante, conduzindo à síntese de diferentes enonas cíclicas (**Esquema 2**);

### Esquema 2

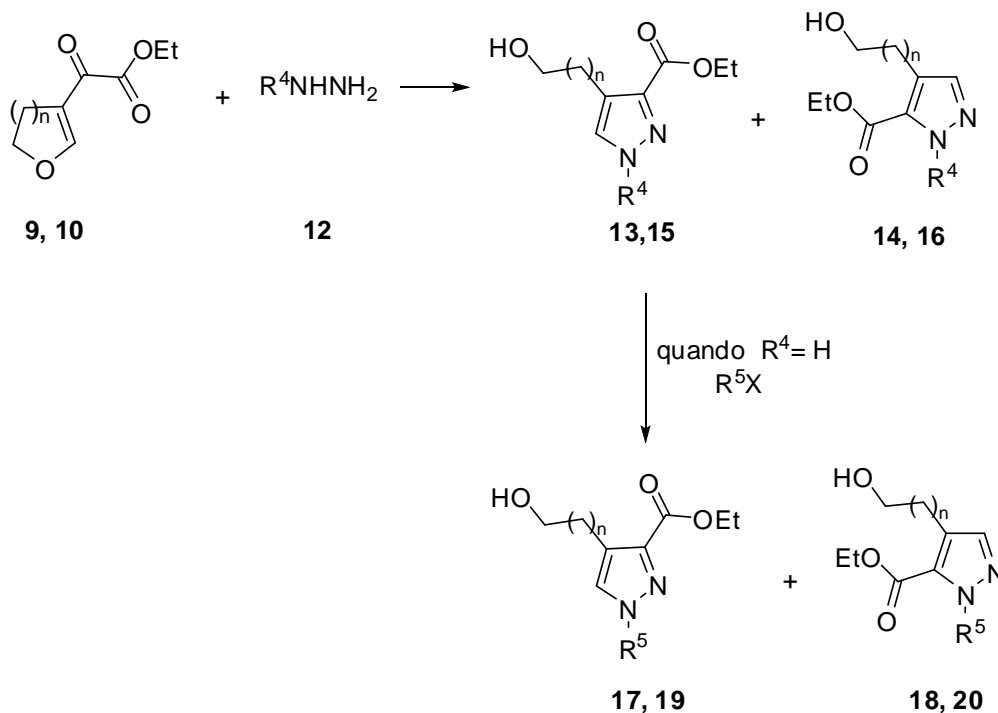


Comp.	9	10	11
$\text{R}^3$	H	H	MeO
n	1	2	2

- Avaliar a reatividade das enonas 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (**9**) e 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidropirano (**10**) como blocos precursores frente a reações

com diferentes hidrazinas, bem como, estudar a possibilidade de derivatização dos *NH*-pirazóis obtidos através de reação de *N*-alquilação (**Esquema 3**).

**Esquema 3**



Comp.	9, 13, 14, 17, 18	10, 15, 16, 19, 20
n	1	2

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

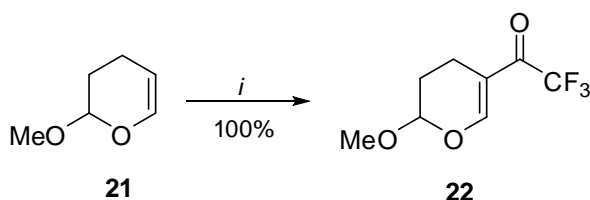
Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar os principais trabalhos que se encontram diretamente relacionados aos compostos sintetizados nesta tese de doutorado. Primeiramente, serão revisados os métodos que conduzem à síntese dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, seguidos pela síntese das 1,2,3,4-tetraidropiridinas e hexaidroimidazopiridinas. E, por fim, serão abordados os principais métodos para a síntese 1*H*-pirazóis-carboxilato de etila.

### 2.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos

Os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos são compostos muito importantes utilizados como versáteis blocos precursores frente a diversos nucleófilos permitindo a obtenção de diferentes compostos heterocíclicos.

Okada e colaboradores,<sup>29</sup> em 1999, publicaram um trabalho relatando a síntese do 2-metóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano através da reação de acilação. Neste trabalho, os autores partiram do 2-metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **21**, o qual foi submetido à reação de acilação utilizando anidrido trifluoracético como agente acilante, clorofórmio como solvente, sob catálise básica com piridina promovendo a obtenção do 2-metóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano **22** desejado, como mostra o **Esquema 4**.

#### Esquema 4

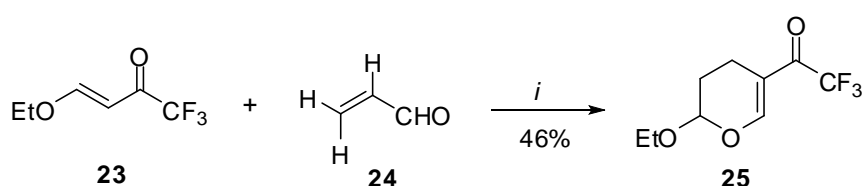


*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O 1,2 eq., Py 1,2 eq., CHCl<sub>3</sub>, t.a., 18h.

<sup>29</sup> Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.

Em 2003, Zhu e colaboradores<sup>30</sup> relataram síntese do 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano através da reação de cicloadição do tipo [2+4] entre cetonas e aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Os autores partiram da reação entre o etilvinil trifluormetilado **23** utilizando um pequeno excesso do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado **24**, a reação foi mantida em aquecimento utilizando tubo selado, sob temperatura de 140°C, durante 8 horas conduzindo ao 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **25** com rendimento de 46%, como mostra o **Esquema 5**.

### Esquema 5



*i*: 140°C, 8h.

## 2.2 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas

As tetraidropiridinas constituem uma importante classe de compostos orgânicos que estão sendo alvo de diversos estudos devido ao seu amplo espectro biológico. Estes compostos têm apresentado importante atividade analgésica, antiiperglicêmica,<sup>12</sup> antipsicótica,<sup>13</sup> antiproliferativa,<sup>14</sup> muscarínica,<sup>31</sup> reguladora do fluxo de íons cálcio,<sup>32</sup> nicotínica,<sup>33</sup> antimalarial,<sup>15</sup> entre outras.

Como mencionado anteriormente, as metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>16</sup> ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>17</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>18</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>19</sup> bem como,

<sup>30</sup> Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2899.

<sup>31</sup> a) Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1721. b) Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.

<sup>32</sup> a) Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1967. b) Taylor, M. D.; Badger, E. W.; Steffen, R. P.; Haleen, S. J.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Weishaar, R. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1659.

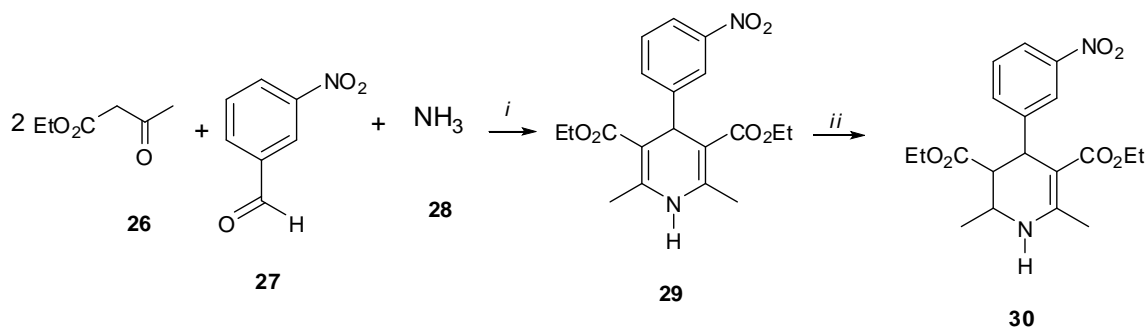
<sup>33</sup> P. H. Olesen, M. D. B. Swedberg, K. Rimvall, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1623.

através de reações do tipo Diels-Alder<sup>20</sup> e de Mukaiama Michael.<sup>21</sup> Muitos destes relatos descritos na literatura consistem de reações multietapas, as quais conduzem às tetraidropiridinas desejadas em baixos rendimentos e com formação de subprodutos indesejados.

A literatura sobre a síntese de tetraidropiridinas em geral, é bem ampla, no entanto, existem poucos relatos descritos sobre a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas.

A reação de ciclização de Hantzsch<sup>19,34</sup> é uma das principais metodologias utilizadas para sintetizar tetraidropiridinas, a qual consiste em reagir  $\beta$ -ceto-ésteres (**26**), aldeídos (**27**) e amônia (**28**) em uma única etapa reacional, dando origem a diidropiridinas substituídas (**29**) (**Esquema 6**), as quais são facilmente reduzidas às tetraidropiridinas desejadas **30** através da reação com boro-hidreto de sódio.

### Esquema 6

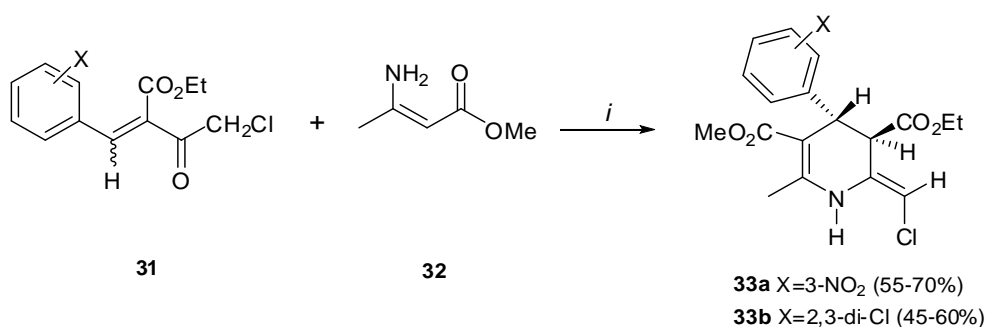


*i*: EtOH, refluxo, 3h.  
*ii*: NaBH<sub>4</sub>, EtOH

Gandolfi e colaboradores,<sup>19b</sup> em 1988, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetraidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -ceto-ésteres com benzaldeídos obtendo, então, o composto **31** (**Esquema 7**), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **32** originando as 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas **33a,b**.

<sup>34</sup> a) Hantzsch, A. *Justus Liehigs Ann. Chem.* **1882**, 215. b) Bossler, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.

## Esquema 7

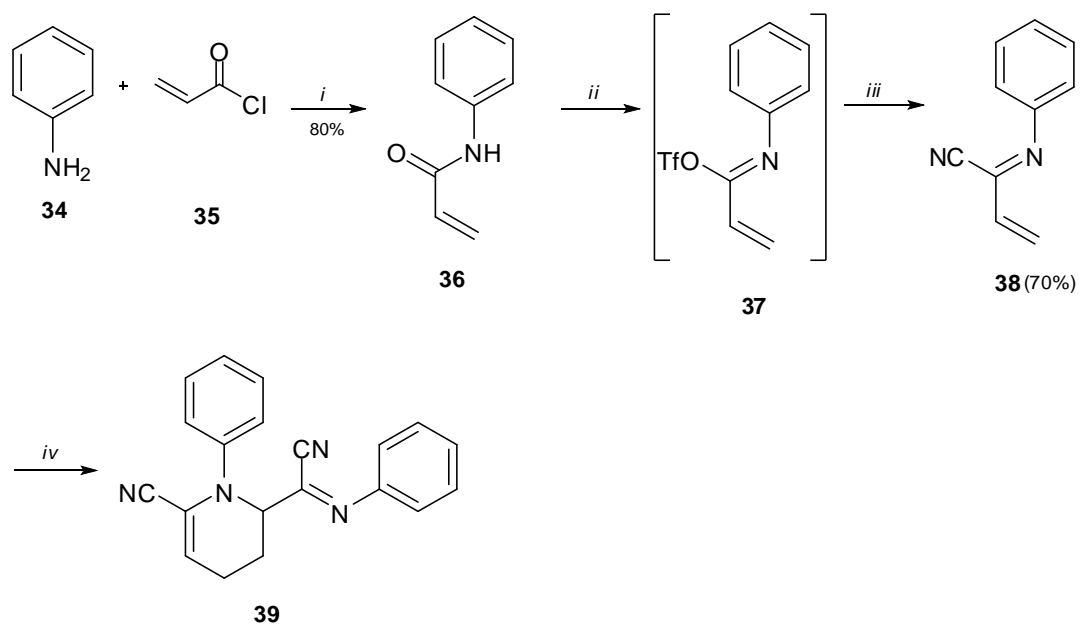


*i*: EtOH, refluxo, 10-20 min

O trabalho publicado por Sisti e colaboradores,<sup>35</sup> em 1991, relata a síntese de tetraidropiridinas a partir de reações de Diels-Alder. Estas piridinas foram sintetizadas a partir da reação de *N*-fenil-2-ciano-azadienos (**38**) (**Esquema 8**) com diversos dienófilos, ricos e pobres em elétrons. O azadieno (**38**) foi preparado a partir da reação da anilina (**34**) com cloreto de acroleína (**35**), originando a acrilamina (**36**), a qual foi posteriormente tratada *in situ* com anidrido trifluormetassulfônico, gerando o composto (**37**). O imidato *O*-trifilil (**37**) reagiu com cianeto de lítio e 12-crown-4 gerando o azadieno (**38**). Este azadieno reagiu com outra molécula do azadieno através da reação de Diels-Alder, originando a tetraidropiridina **39**. Foi através deste experimento que os autores puderam verificar que o azadieno pode reagir com dienófilos pobres em elétrons. Esta observação foi confirmada através de uma série de experimentos realizados, os quais podem ser visualizados na **Tabela 1**.

<sup>35</sup> Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816.

## Esquema 8



*i:*  $K_2CO_3$ , Benzeno

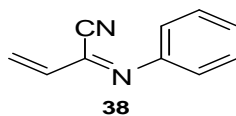
*ii:*  $(TfO)_2O$ , DIPEA,  $CH_2Cl_2$


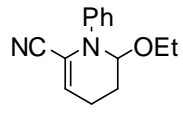

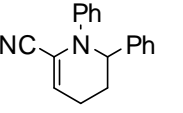
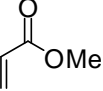
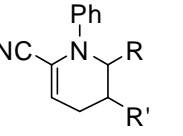
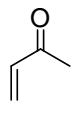
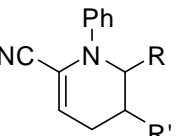

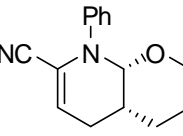
*iii:* LiCN, THF, 12-C-4

*iv:*  $0^\circ C$ , 1 semana, 13% ou  $90^\circ C$ , 15h., Benzeno, 62%



**Tabela 1:** Reação do composto **38** com dienófilos selecionados.<sup>33</sup>

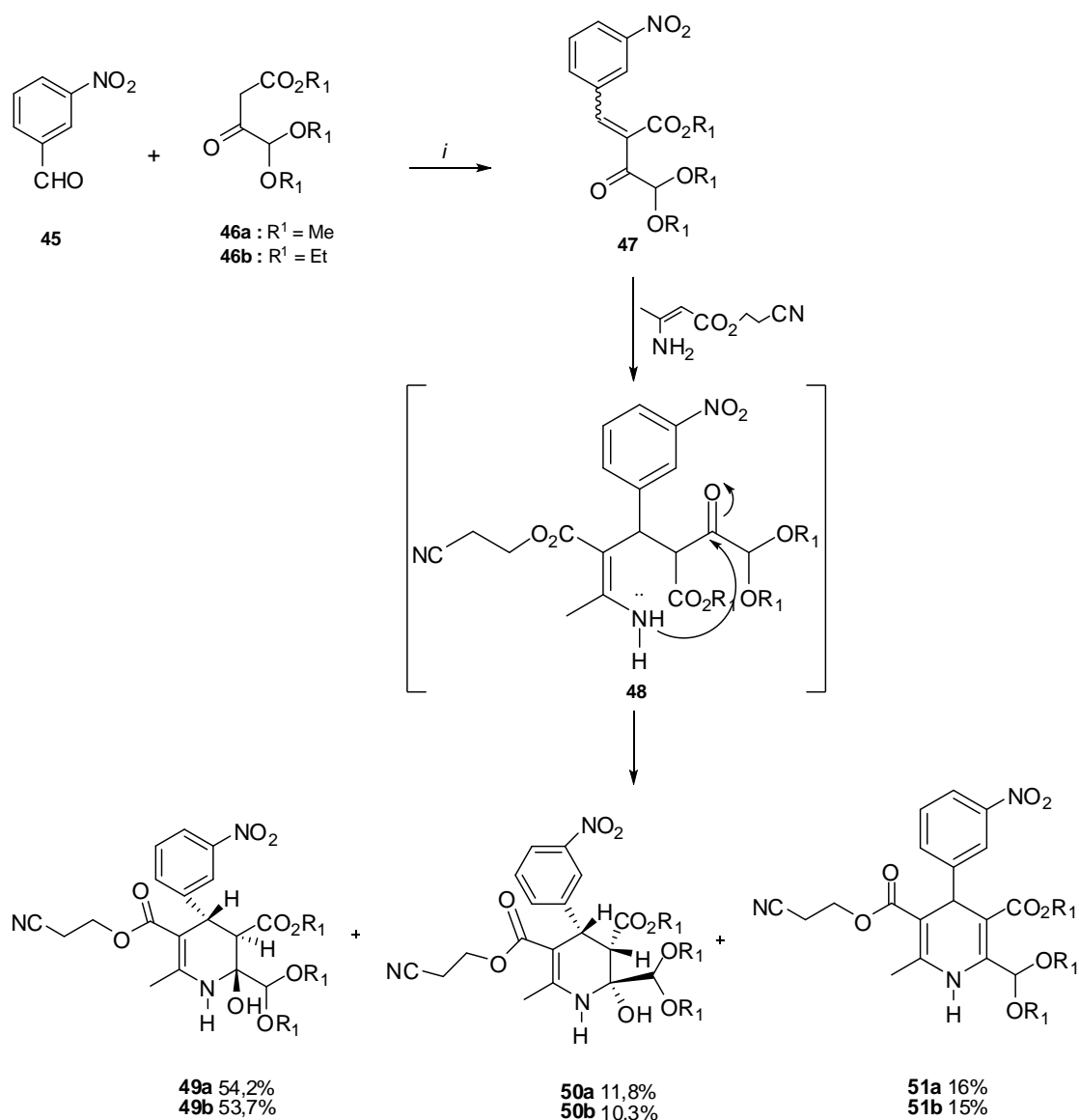


Dienófilo	Condições	Produto	Rendimento (%)
	90°C, 26h.	 <b>40</b>	75
	40 eq. Benzeno, 90°C, 22h.	 <b>41</b>	67
	90°C, 17h.	 <b>42a</b> : R = CO <sub>2</sub> Me; R' = H <b>42b</b> : R = H; R' = CO <sub>2</sub> Me	<b>42a</b> : <b>42b</b> (5:1; 62%)
	40 eq. Benzeno, 90°C, 20h.	 <b>43a</b> : R = C(O)Me; R' = H <b>43b</b> : R = H; R' = C(O)Me	<b>43a</b> : <b>43b</b> (4,5:1; 65%)
	120°C, 46h.	 <b>44</b>	25-30

Em 1992, Ogawa e colaboradores<sup>19a</sup> realizaram a síntese de 2-hidróxi-1,2,3,4-tetrahidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Neste trabalho as 1,2,3,4-tetrahidropiridinas **49** e **50** (**Esquema 9**) foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **46a**, e 5,2:1 a partir do composto **46b**. As tetraidropiridinas **49** e **50** e a 1,4-diidropiridina **51** foram obtidas através da ciclização do 2-cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetóximetil-2-benzilideno-

acetoacetato (**47**), passando pelo intermediário **48**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **47** foi obtido previamente neste trabalho a partir da reação entre o 3-nitrobenzaldeído (**45**) e o 4,4-dimetóxi acetoacetato (**46**), sob refluxo em 2-propanol em presença de acetato de piperidina.

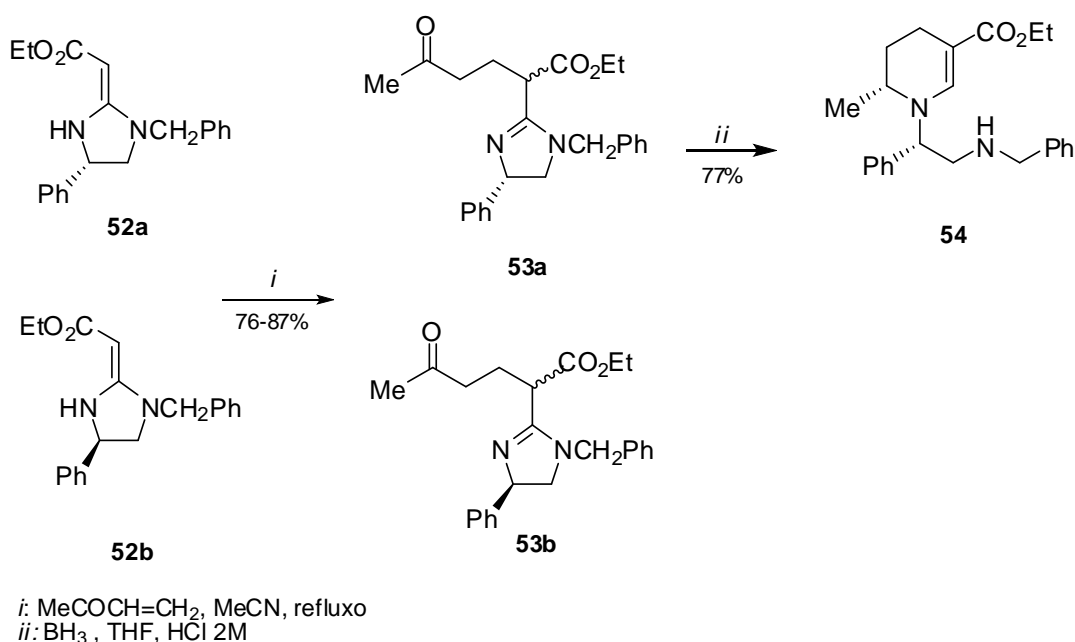
### Esquema 9



*i*: Acetato de piperidina, 2-propanol, refluxo

Jones e colaboradores<sup>23a</sup> publicaram, em 1993, a síntese da tetraidropiridina **54** a partir de enaminoésteres. Os autores partiram da reação entre os enaminoésteres **52a** e **52b**, os quais haviam sido obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, e os submeteram à reação de adição conjugada frente a 3-buten-2-ona, levando aos adutos 1,4 (**53a** e **53b**), conforme mostrado no **Esquema 10**. Estes compostos foram posteriormente reduzidos, originando a tetraidropiridina **54**.

### Esquema 10

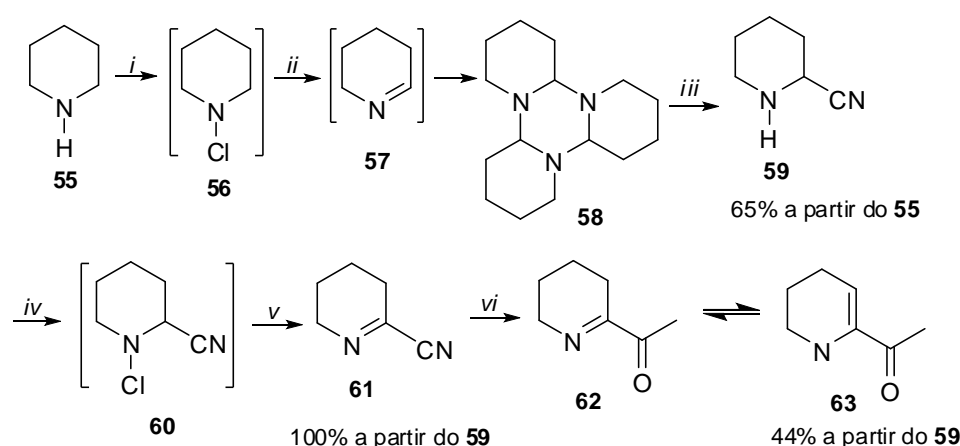


Também em 1993, De Kimpe e Stevens<sup>36</sup> apresentaram a síntese de 6-acetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, que são consideradas como o principal componente do aroma de pães assados através de rotas sintéticas diferentes. Neste trabalho, os autores utilizaram a piperidina **55**, como material de partida, a qual sofreu reação de *N*-cloração com hipoclorito de *t*-butila gerando a *N*-cloropiperidina **56**, a qual foi subsequentemente, deidroclorada *in situ* com metóxido de sódio, levando à trimerização da piperidina (**Esquema 11**). O trímero **58** foi tratado com cianeto de

<sup>36</sup> De Kimpe, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.

hidrogênio, originando a 2-cianopiperidina **59** que foi, então, oxidada ao cianeto de imidoíla **61** através da reação de *N*-cloração e posterior deidrocloração *in situ* do composto **60** com trietilamina. A última etapa desta rota reacional consiste na adição de iodeto de metilmagnésio ao cianeto de imidoíla (**61**) seguido da hidrólise em cloreto de amônio. O aromatizante ocorreu como uma mistura de 4:1 da forma imino (**62**) e da forma enamino (**63**).

### Esquema 11



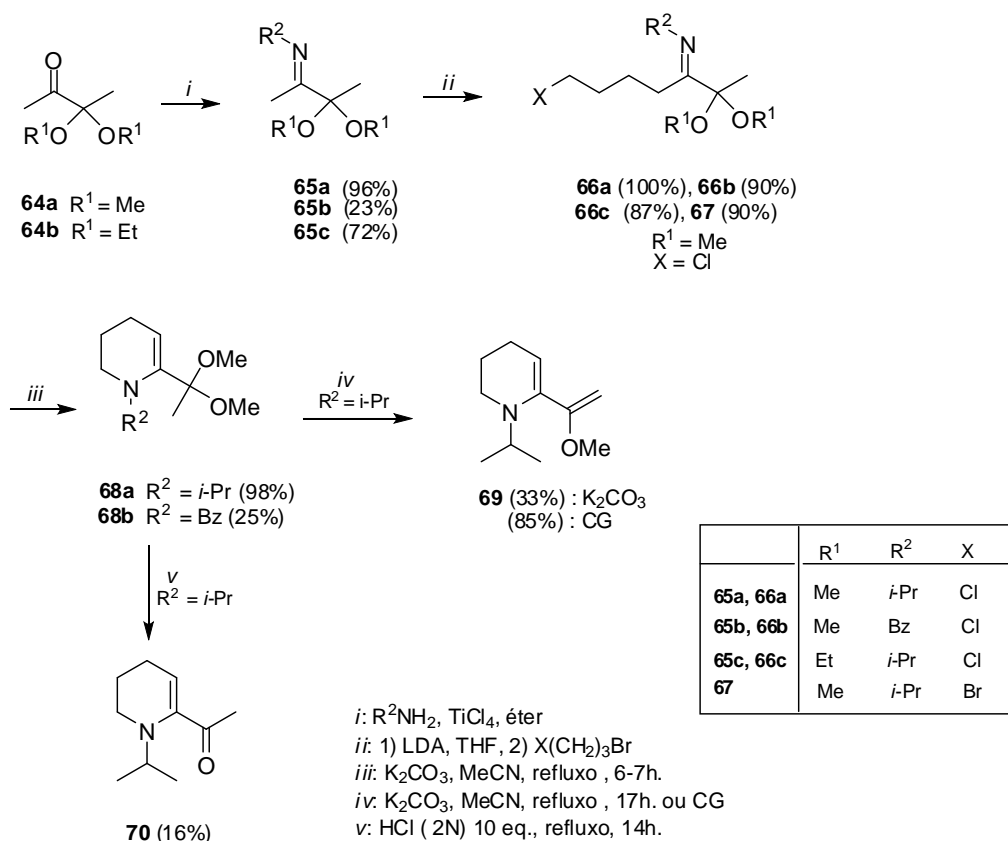
- i*: *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 30min.  
*ii*: NaOMe 2N, MeOH, 20min., t. a., 45min., refluxo  
*iii*: 1) HCN (aq.), 1h., t. a., 2) NaOH  
*iv*: *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 1h.  
*v*: Et<sub>3</sub>N, dietil éter, 12h., t.a.  
*vi*: 1) MeMgI, dietil éter, -20°C, 1h., 2) NH<sub>4</sub>Cl (aq.), 20min., t.a.

No trabalho publicado, em 1994, por De Kimpe e Stevens<sup>37</sup> é apresentada a rota sintética para a obtenção do aromatizante de pães, utilizando como substratos chave  $\delta$ -haloiminas com uma função carbonila protegida na posição  $\alpha$  por um acetal. Os autores partiram da reação entre a 2,3-butanodiona (**64**), com uma das carbonilas protegidas, com aminas primárias em presença de cloreto de titânio, chegando às iminas **65** (Esquema 12). A alquilação deste composto levou à formação das  $\delta$ -haloiminas **66** e **67**. As  $\delta$ -haloiminas **66a,b** foram ciclizadas com carbonato de potássio formando as tetraidropiridinas **68a,b**. O composto **68a** após a

<sup>37</sup> De Kimpe, N.; Stevens, C. *Tetrahedron* **1994**, 51, 2387.

eliminação de metanol deu origem a 6-(1-metoxivinil)-1,2,3,4-tetraidropiridina **69**. Enquanto, a hidrólise ácida do composto **68a** originou a 6-acetil-1-isopropil-1,2,3,4-tetraidropiridina **70**, que é um derivado *N*-alquilado do componente do aroma natural dos pães.

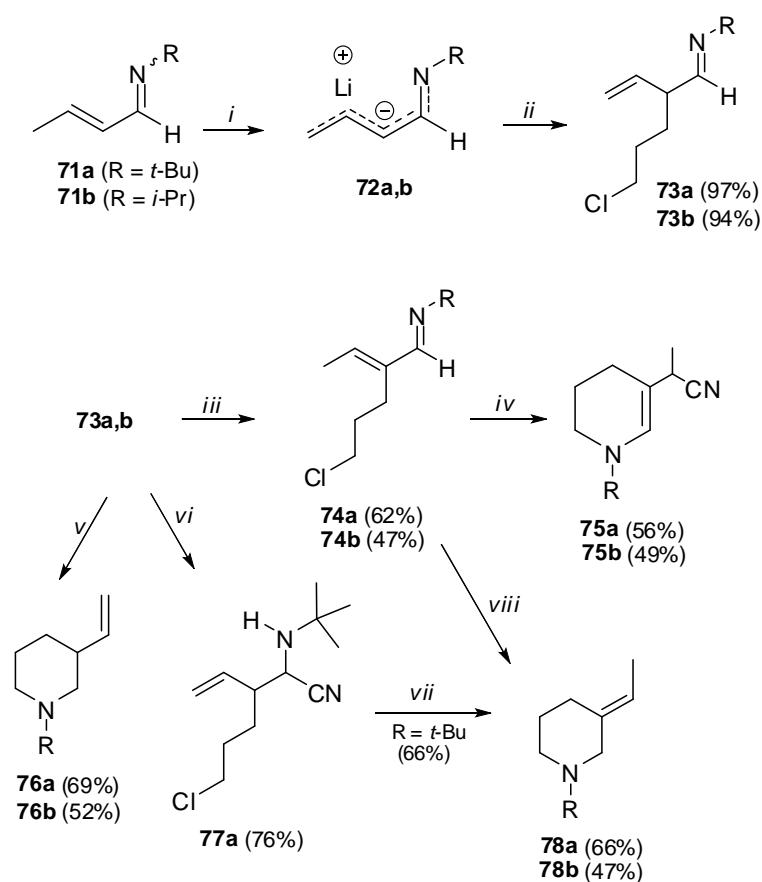
### Esquema 12



De Kimpe e Aelterman,<sup>17</sup> em 1998, publicaram um trabalho demonstrando a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas funcionalizadas na posição 5. Neste trabalho a síntese do composto de interesse partiu da alquilação na posição  $\alpha$  de um azaenolato de lítio conduzindo aos compostos **73a,b** conforme ilustrado no **Esquema 13**. A imina **73** foi facilmente isomerizada para enamina **74** pelo fato desta ser mais estável. A enamina foi convertida a 1,2,3,4-tetraidropiridina **75** pela reação com cianeto de potássio, e a piperidina **78**, obtida através da reação do composto **74** com boro-hidreto de sódio. Também foram sintetizados outros compostos como a

piperidina **76**, obtida através da ciclização da  $\delta$ -cloroimina **73** com boro-hidreto de sódio e a  $\alpha$ -aminonitrila **76a** que foi obtida através da reação do composto **73a** com cianeto de potássio e posteriormente reagiu com *t*-butóxido de potássio e boro-hidreto de sódio originando as piperidinas **78a,b**.

### Esquema 13



*i*: 1,2 eq. LDA, THF, 0°C, 10min., -78°C, 20min.

*ii*: 1 eq. Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br

*iii*: 1,1 eq. *t*-BuOK, THF, t. a., 21h.

*iv*: 1,02 eq. KCN, MeOH, refluxo, 1h., R = *t*-Bu

*v*: 1,5 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t. a., 30min., a seguir refluxo por 1h.

*vi*: 1,02 eq. KCN, MeOH, t.a., 5h., R = *t*-Bu

*vii*: 1) 1,1eq. *t*-BuOK, THF, t. a., ou refluxo 2) 2 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, refluxo, 1h.

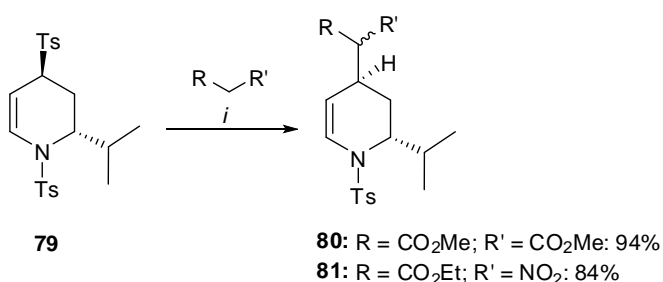
*viii*: 2 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, refluxo, 1h.

Em 2001, Craig e colaboradores<sup>38</sup> realizaram a síntese de 1,4-bis-(arilsulfonil)-1,2,3,4-tetraidropiridinas através de reações do tipo S<sub>N</sub>1 regio e estereoseletivas. Neste trabalho, os autores descreveram reações de substituição

<sup>38</sup> Craig, D.; Adelbrecht, J-C.; Thorimbert, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8369.

com ataque nucleofílico 1,4-intramolecular (**Esquema 14**) entre a 1,4-bis(arilsulfonil)-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (**79**) e o dimetil malonato (ou nitroacetato de etila) na presença de ácido de Lewis, conduzindo às tetraidropiridinas **80** e **81** substituídas somente na posição-4 com elevados rendimentos. A reação mostrou completa seletividade 2,4-*trans* e houve a formação de um novo centro quiral exocíclico no composto **81**.

### Esquema 14

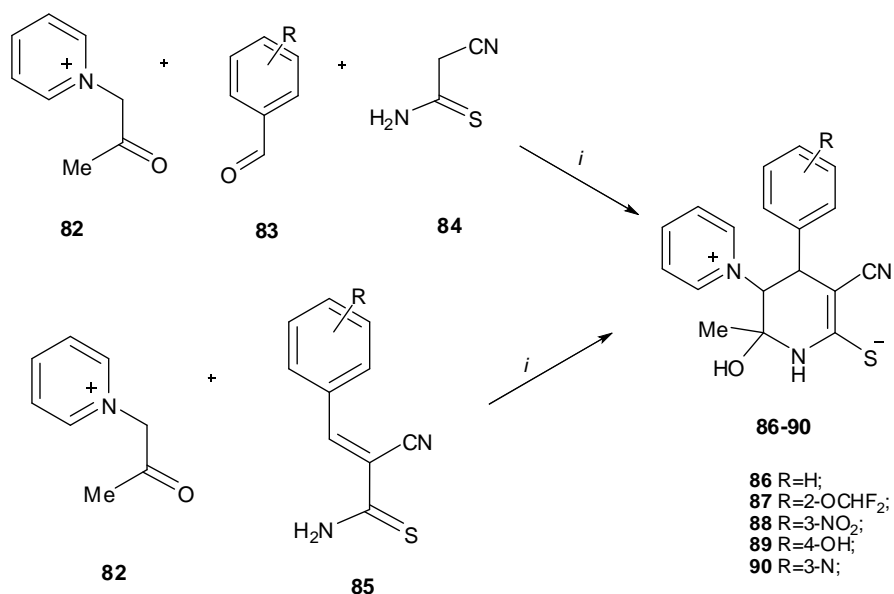


*i*: SnCl<sub>4</sub>, BSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, t. a.

O trabalho publicado por Krauze e colaboradores,<sup>39</sup> em 2005, demonstrou a síntese de 3,4-*trans*-4-aryl-3-(1-piridínio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos através da reação de Michael. As 3,4-*trans*-4-aryl-3-(1-piridínio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos **86-90** (**Esquema 15**) foram obtidas através da reação entre o cloreto de *N*-acetilpiridínio (**82**) com aldeídos aromáticos (**83**) e cianotioacetamida (**84**), podendo também ser obtidas através da reação do composto (**82**) com 3-aryl-2-cianotioacrilamidas (**85**), com quantidades equimolares de piperidina em ambos os casos.

<sup>39</sup> Krauze, A.; Vitolina, R.; Garaliene, V.; Sile, L.; Klusa, V.; Duburs, G. *Euro. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1163.

## Esquema 15



*i*: Piperidina, EtOH, 1h., t. a., 0°C

### 2.3 Síntese de Hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados

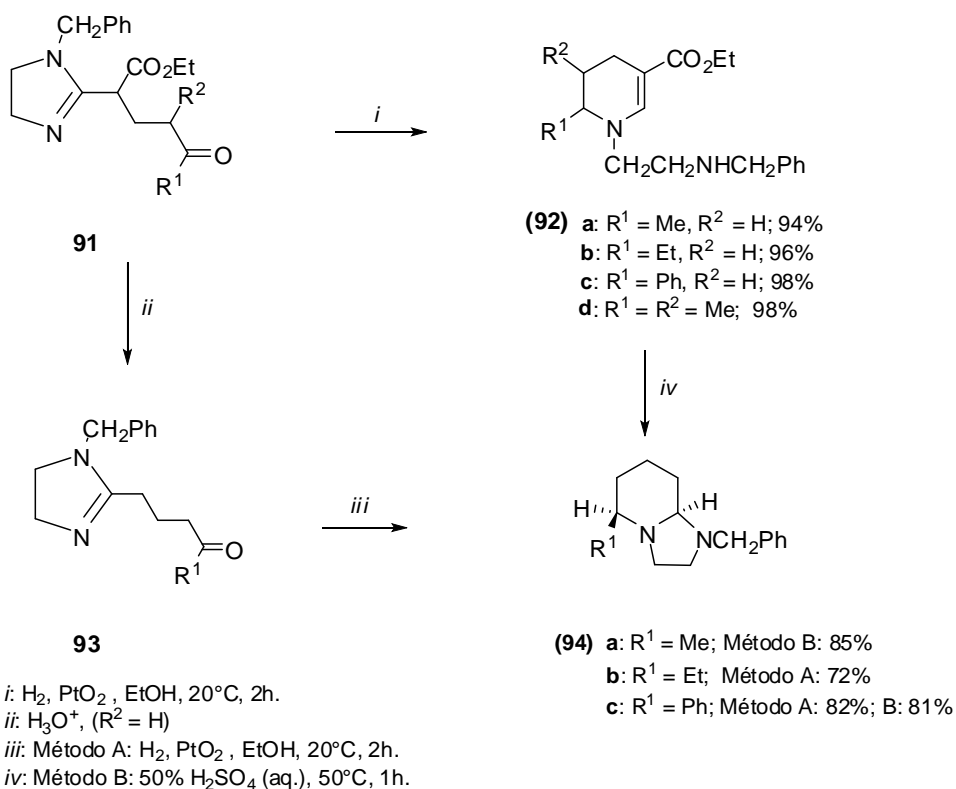
Sobre a síntese de hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados, como mencionado anteriormente, existem poucos relatos descritos na literatura e o potencial biológico destes compostos ainda não foi investigado. Nos relatos encontrados na literatura, a síntese destes compostos é realizada a partir de rotas sintéticas compostas por várias etapas partindo de aminoácidos quirais<sup>22</sup> ou enaminoésteres.<sup>23</sup> É importante salientarmos que a presença do átomo de nitrogênio na tetraidropiridina aza-condensada pode promover uma melhor solubilidade do composto em água, quando comparado a outros compostos que não o possuem, pois o referido átomo de nitrogênio oferece um local adicional para protonação e a



formação de um sal. Podendo ainda aumentar as interações intermoleculares com uma proteína-alvo por formação de uma ligação de hidrogênio adicional.<sup>40</sup>

Jones e colaboradores,<sup>22</sup> em 1989, realizaram a síntese de octaidroimidazo[1,2-*a*]piridinas a partir da utilização de imidazolininas. Neste trabalho, a imidazolinina precursora **91** foi submetida à reação de hidrogenação conduzindo à formação das tetraidropiridinas **92a-d**, como mostrado no **Esquema 16**. As quais foram, posteriormente, submetidas a reações de hidrólise, segundo o Método B, originando as octaidroimidazopiridinas (**94a-c**). As octaidroimidazopiridinas desejadas (**94a-c**) também foram obtidas através da reação de hidrogenação do composto **93**, o qual pode ser obtido a partir da hidrólise ácida da imidazolinina precursora **91**, segundo o Método A.

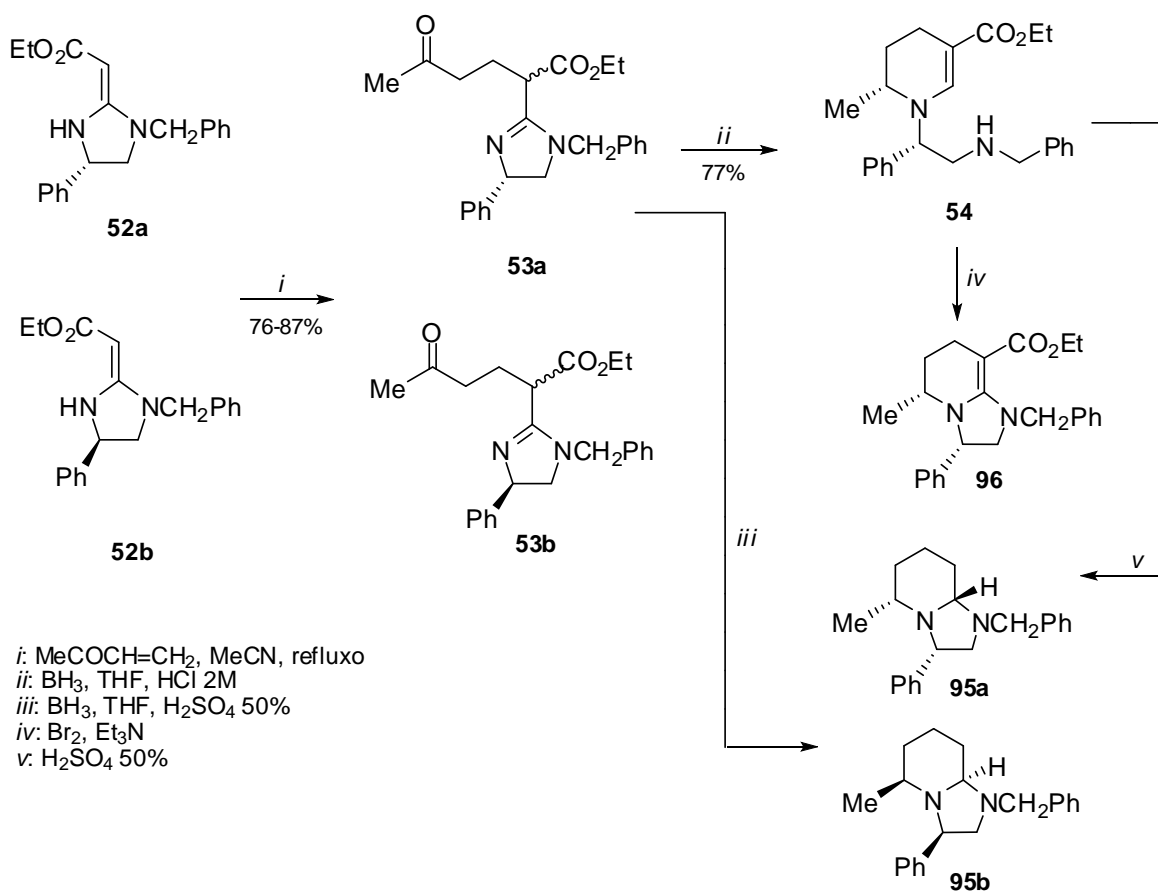
### Esquema 16



<sup>40</sup> a) Koskinen, A. M. P.; Myllymäki, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2295. b) Heuser, S.; Keenan, M.; Weichert, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 9001.

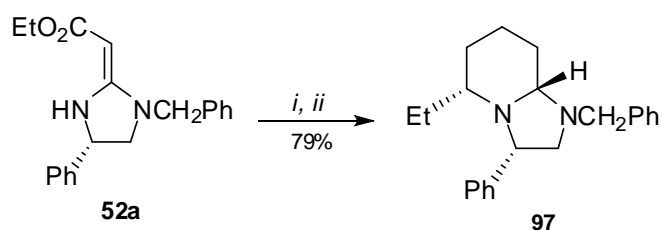
No trabalho publicado por Jones e colaboradores<sup>23a</sup> em 1993, foi demonstrada a síntese de octaidro e hexaidroimidazopiridinas, **95** e **96** a partir de enaminoésteres em uma única etapa reacional, ou através dos mesmos precursores tendo como intermediário uma tetraidropiridina. Os enaminoésteres **52a,b** sofrem reação de adição conjugada frente a 3-buten-2-ona, levando aos adutos 1,4 **53a,b**, conforme mostra o **Esquema 17**, os quais foram posteriormente hidrogenados, originando a tetraidropiridina intermediária **54**. Esta tetraidropiridina foi submetida ao tratamento com ácido sulfúrico aquoso 50% conduzindo à formação da octaidroimidazopiridina **95a**. As octaidroimidazopiridinas **95a,b** também foram obtidas a partir da redução dos compostos **53a,b** utilizando borano como agente redutor e tetraidrofurano como solvente. A hexaidroimidazopiridina **96** foi obtida pela reação entre a tetraidropiridina **54** com bromo e excesso de trietilamina.

### Esquema 17



No mesmo trabalho, os autores também demonstraram uma metodologia sintética que conduz à síntese da octaidroimidazopiridina **97** como um único diastereoisômero. Nesta reação, os autores partiram do enaminoéster **52a**, o qual reagiu com a 1-penten-3-ona, utilizando acetonitrila como solvente. Esta reação foi mantida sob refluxo, seguida pela redução com borano utilizando tetraidrofurano como solvente, conforme mostra o **Esquema 18**.

### Esquema 18

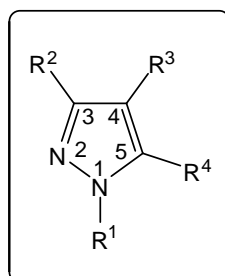


*i*: EtCOCH=CH<sub>2</sub>, MeCN, refluxo

*ii*: BH<sub>3</sub>, THF, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50%

### 2.4 Síntese de 1H-pirazol-3(5)-carboxilato de etila

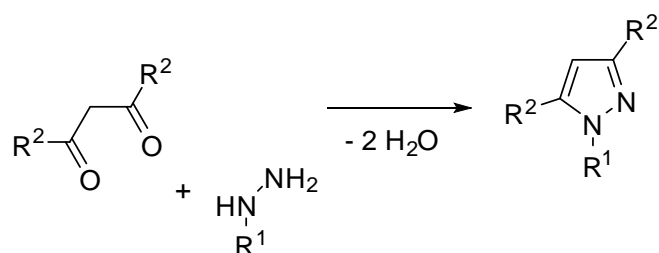
O núcleo pirazolínico é amplamente encontrado em uma grande variedade de compostos que exibem importantes e diversificadas atividades biológicas (**Figura 1**).



**Figura 1:** Estrutura básica dos pirazóis.

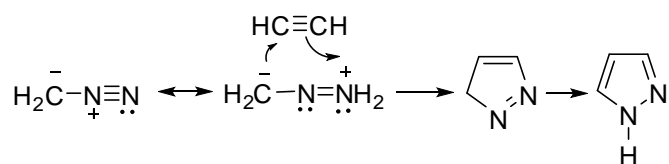
De modo geral, os pirazóis substituídos podem ser sintetizados de diversas maneiras. Entretanto, estes compostos são versáteis e convenientemente sintetizados através de duas metodologias: da reação de ciclocondensação de hidrazinas, alquil ou aril hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes (**Esquema 19**),<sup>2,27</sup>

### Esquema 19



e da reação de cicloadição intermolecular do tipo [3+2] de diazoalcanos a alquinos, (**Esquema 20**).<sup>2,27</sup>

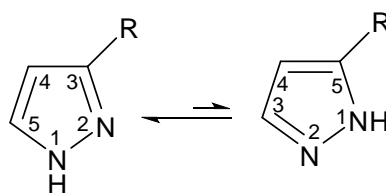
### Esquema 20



A literatura dispõe de um amplo número de publicações relatando a síntese de pirazóis trifluormetilados, os quais são amplamente explorados devido a sua grande importância e diversidade biológica, destacando-se compostos como o Celecoxib e o Sildenafil, popularmente conhecido como Viagra.<sup>24-26</sup> Entretanto, os 3(5)-alcoxicarbonilpirazóis e seus derivados mais especificamente, também merecem atenção, pois são importantes intermediários na preparação de diversos

compostos com importantes aplicações agroquímicas, como herbicidas, reguladores do crescimento de plantas,<sup>41</sup> entre outras.

Embora, numerosos métodos têm sido desenvolvidos promovendo a síntese de pirazóis, a obtenção destes compostos de forma regioseletiva permanece como um significativo desafio para os químicos orgânicos sintéticos.<sup>42</sup> Grande parte dos trabalhos descritos na literatura apresentam como produtos, misturas regioisoméricas formadas pelos pirazóis 1,3 e 1,5-substituídos, o que pode ser entendido pelas formas tautoméricas existentes para a estrutura pirazolínica, sendo o isômero 1,3 o predominante quando o pirazol não for substituído nas posições 1 e 2 (Figura 2).<sup>2</sup>



onde R = alquil, aril

**Figura 2:** Isômeros 1,3 e 1,5-pirazóis.

A literatura sobre a síntese de pirazóis, como mencionado anteriormente, é bastante ampla, entretanto, esta revisão bibliográfica abordará os principais trabalhos referentes à síntese de 1*H*-pirazol-carboxilato de etila substituídos, os quais se assemelham aos compostos sintetizados nesta tese de doutorado.

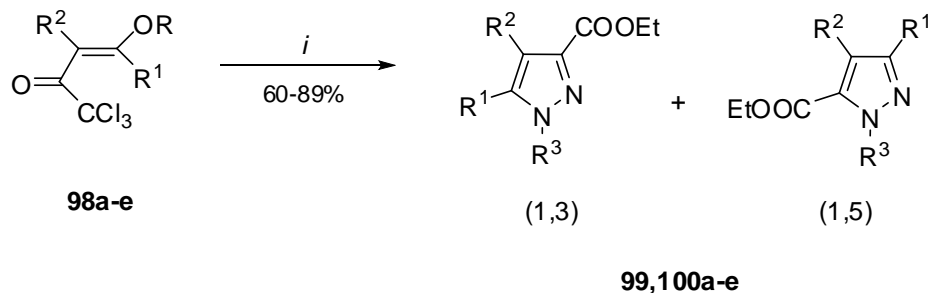
Martins e colaboradores,<sup>41</sup> em 1997, desenvolveram uma metodologia para promover a síntese de 3(5)-alcoxicarbonilpirazóis **99,100a-e** através da ciclocondensação entre diferentes  $\beta$ -alcoxivinil-triclorometilcetonas com hidrocloreto de hidrazina, através de um único passo reacional, com bons rendimentos. Neste trabalho, aos autores reagiram cinco  $\beta$ -alcoxivinil-triclorometilcetonas (**98a-e**) com hidrocloreto de hidrazina, em proporção estequiométrica de 1:1,2; utilizando etanol

<sup>41</sup> Martins, M. A. P.; Freitag, R.; da Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 1.

<sup>42</sup> Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Guarda, E. A.; Fiss, F. G.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Commun.* **2009**, 10, 1153.

como solvente, sob refluxo, durante um período de duas a quatro horas (**Esquema 21**).

### Esquema 21

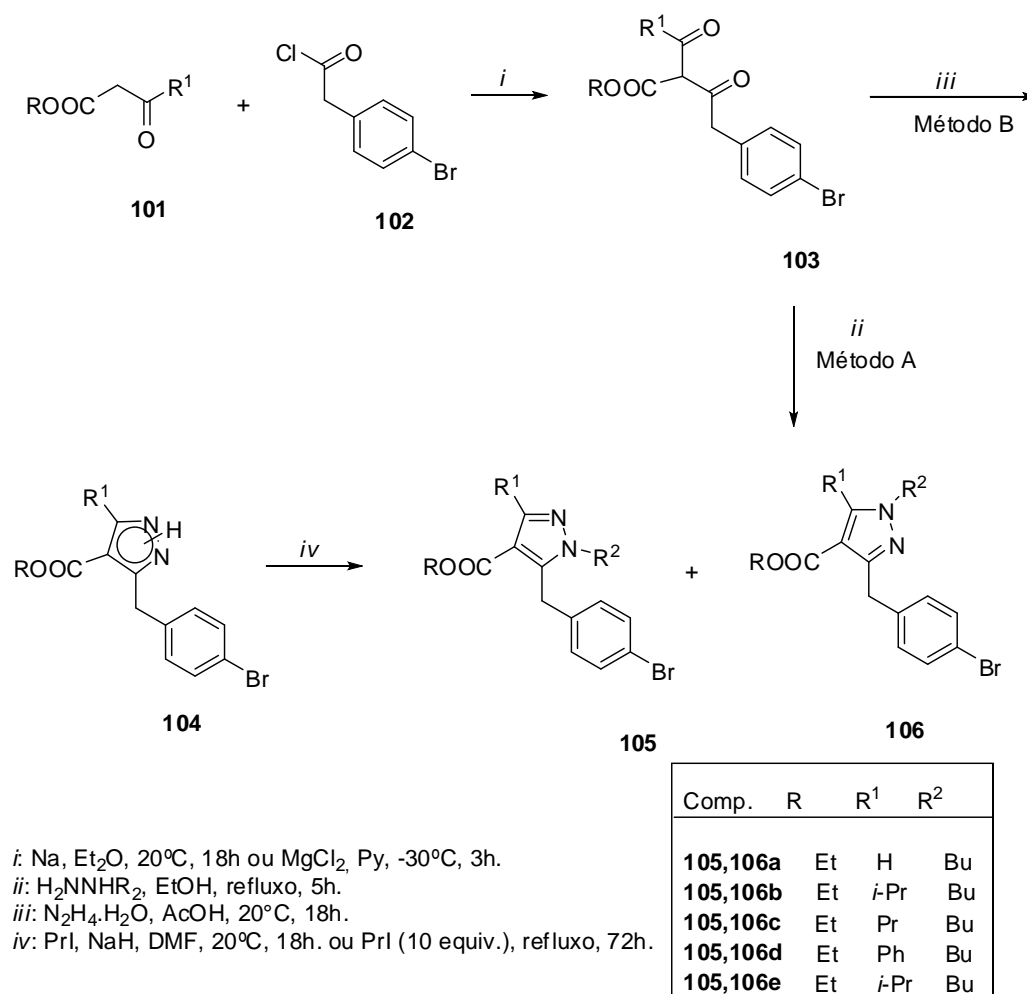


*i*: NH<sub>2</sub>NHR<sup>3</sup>.HCl, EtOH, refluxo, 2-4h.

Em 1997, Almansa e colaboradores<sup>43</sup> relataram a síntese de 4-carboxilatopirazóis a partir da reação de diferentes β-cetoésteres com cloreto de 4-bromofenilacetila. Neste trabalho, os autores partiram da reação entre os β-cetoésteres (**101**) com o cloreto de 4-bromofenilacetila (**102**) originando os dicetoésteres (**103**) com rendimentos de aproximadamente 50% (**Esquema 22**). Estes dicetoésteres reagiram com *N*-alquilidrazinas, segundo o Método A, ou de acordo com o Método B, submetidos a reações de *N*-alquilação. As reações conduzidas segundo o Método A originaram, diretamente, os pirazóis desejados **105**, **106a-e** em forma de misturas regioisoméricas.

<sup>43</sup> Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; de Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 547.

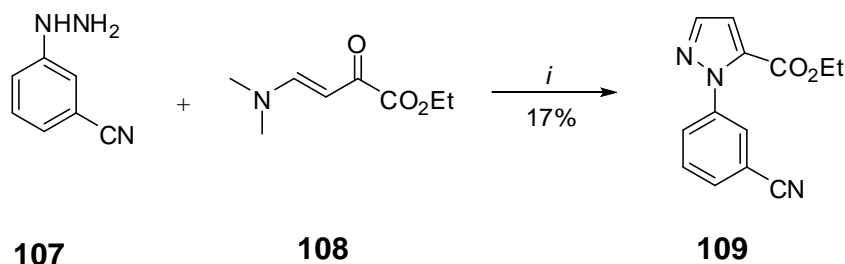
## Esquema 22



Em 2001, Pinto e colaboradores<sup>44</sup> relataram a síntese de pirazóis 3(5)-substituídos através da reação de condensação utilizando a 3-cianofenilidrazina como um dos precursores. Neste trabalho, os autores partiram da reação entre a 3-cianofenilidrazina (**107**) e o ácido 4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (**108**) utilizando ácido acético como solvente (**Esquema 23**). Esta condensação forneceu uma mistura regioisomérica, na proporção de 1:1, dos 3(5)-ésteres-pirazóis substituídos (**109**).

<sup>44</sup> Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Wang, J.; Fevig, J. M.; Quan, M. L.; Amparo, E.; Cacciola, J.; Rossi, K. A.; Alexander, R. S.; Smallwood, A. M.; Luettgen, J. M.; Liang, L.; Aungst, B. J.; Wright, M. R.; Knabb, R. M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 566.

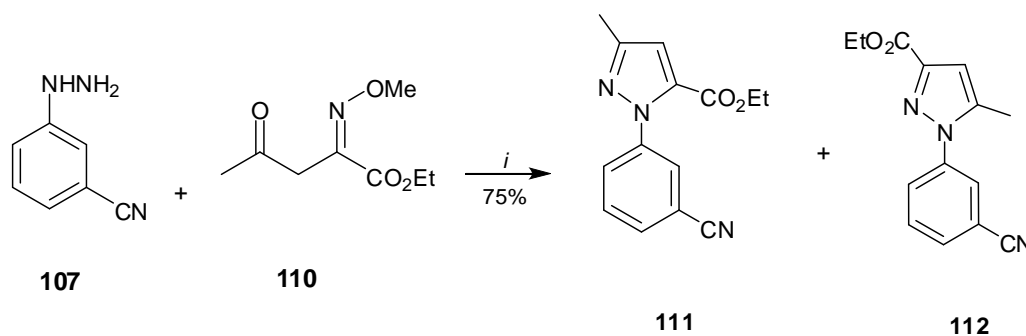
### Esquema 23



*i*: AcOH, refluxo, 18h.

No mesmo trabalho, os autores também demonstraram a síntese do 5-carboxilatopirazol **111** juntamente com o seu regioisômero (**112**) a partir da reação entre a 3-cianofenilidrazina **107** frente ao metil-2-metoxiimino-4-oxopentanoato (**110**). Nesta reação, o pirazol desejado (**111**) foi obtido regioseletivamente (com proporção de >9:1 em relação ao pirazol **112**), conforme mostra o **Esquema 24**.

### Esquema 24



*i*: AcOH, refluxo

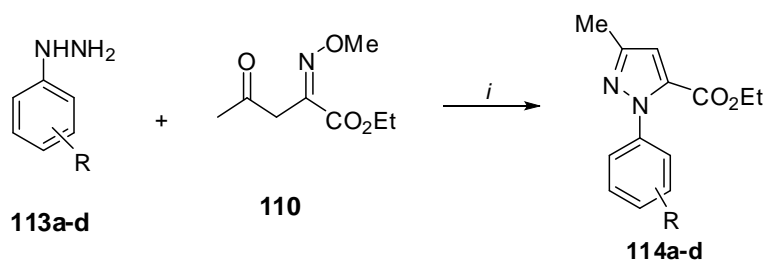
Pinto e colaboradores<sup>45</sup> publicaram um trabalho em 2003 relatando a síntese regioseletiva de pirazóis 1-fenil-3-metil-5-carboxilato de etila (**Esquema 25**). Os autores obtiveram os pirazóis desejados **114a-d**, partindo da reação condensação

<sup>45</sup> Pinto, D. J. P.; Pruitt, J. R.; Galembo Jr, R. A.; Alexander, R. S.; Rossi, K. A.; Wells, B. L.; Drummond, S.; Bostrom, L. L.; Burdick, D.; Chen, H.; Smallwood, A. M.; Wong, P. C.; Wright, S. B.; Bai, S.; Luettgen, J. M.; Knabb, R. M.; Lam, P. Y. S. Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5298.



entre diferentes hidrazinas substituídas (**113a-d**) com o metil 2-(*N*-metoxiimino)-4-oxopentanoato (**110**).

### Esquema 25



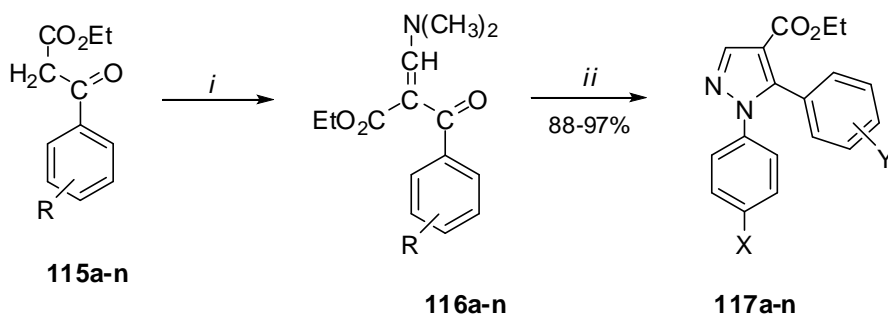
*i*: AcOH e 2-metoxietanol, refluxo 105°C, 5h.

Comp.	R
<b>113, 114a</b>	R = H
<b>113, 114b</b>	R = 2-OMe
<b>113, 114c</b>	R = 3-OMe
<b>113, 114d</b>	R = 4-OMe

No mesmo ano, Menozzi e colaboradores<sup>46</sup> relataram a síntese de 4-carboxilopirazóis substituídos empregando diversos aroilacetatos como precursores. Os autores utilizaram os aroilacetatos (**115a-n**), os quais reagiram com *N,N*-dimetilformamida dimetoxiacetal sob refluxo, durante uma hora (**Esquema 26**) promovendo a formação dos derivados  $\alpha$ -dimetilaminometileno (**116a-n**). Os compostos **116a-n** obtidos, foram submetidos à reação com diferentes cloridratos de fenilidrazinas 4-substituídas, rendendo os pirazóis desejados **117a-n** com rendimentos de 88-97%.

<sup>46</sup> Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Mosti, L.; Piana, A.; Mattioli, F. *Il Fármaco* **2003**, 58, 795.

## Esquema 26



*i*:  $\text{Me}_2\text{NCH(OMe)}_2$ , refluxo, 1h.

*ii*: X-Ph-NHNH<sub>2</sub>·HCl, EtOH, refluxo, 2h.

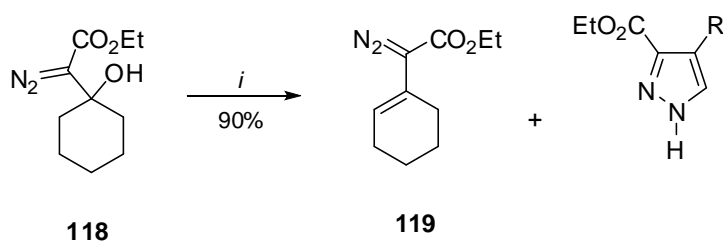
	X	Y
<b>a</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
<b>b</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-F
<b>c</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-Cl
<b>d</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
<b>e</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>
<b>f</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>g</b>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>
<b>h</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H
<b>i</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-F
<b>j</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-Cl
<b>k</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>
<b>l</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-OMe
<b>m</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>n</b>	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>

Wang e colaboradores<sup>47</sup> publicaram um trabalho, em 2004, no qual descreveram a obtenção de 3H-pirazóis como subprodutos durante o procedimento de purificação dos compostos vinil diazo carbonílicos. Neste trabalho, os autores planejaram obter vinil diazo compostos a partir da reação de desidratação de hidroxil compostos que possuíam o grupamento diazo em sua estrutura. Primeiramente, eles testaram o éster  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -hidróxi (**118**) como substrato, reagindo-o com anidrido trifluoracético e trietilamina, utilizando diclorometano como solvente, durante um período reacional de quinze minutos, à temperatura ambiente (**Esquema 27**), rendendo o vinil diazo composto desejado **119**. Posterior a este teste, os autores submeteram outros compostos  $\alpha$ -diazo- $\beta$ -hidróxi carbonílicos a esta condição de desidratação, onde os tempos reacionais variaram de quinze minutos à uma hora,

<sup>47</sup> Wang, J. B.; Shi, W. F. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, 15, 911.

com rendimentos de 53-99%, sendo este método eficiente para muitos dos substratos testados.

### Esquema 27

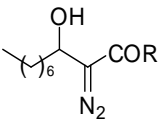
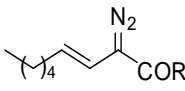
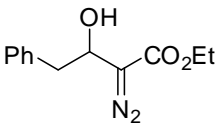
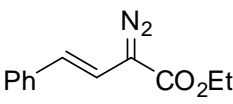
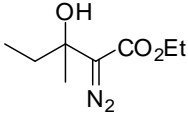
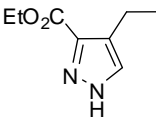
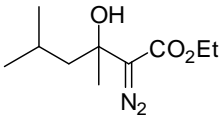
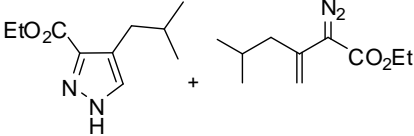


*i*: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C-t. a., 15min.-1h.

R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Relatos descritos na literatura revelam que os vinil diazo compostos são instáveis e que ciclizam facilmente conduzindo aos 3*H*-pirazóis. Os autores constataram que os vinil diazo compostos derivados de aldeídos foram relativamente estáveis à condição testada por eles, e que os produtos obtidos poderiam ser purificados através de coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como suporte sólido. Entretanto, os vinil diazo compostos derivados de cetonas não são estáveis e ciclizaram facilmente conduzindo aos pirazóis 3-carboxilato de etila durante a purificação em coluna cromatográfica, como podemos constatar nas entradas 5 e 6 da **Tabela 2**. De acordo com estudos realizados pelos autores, a estabilidade do vinil diazo composto nos compostos cíclicos, depende do tamanho do substituinte cíclico.

**Tabela 2:** Desidratação dos  $\alpha$ -diazó- $\beta$ -hidróxi carbonílicos

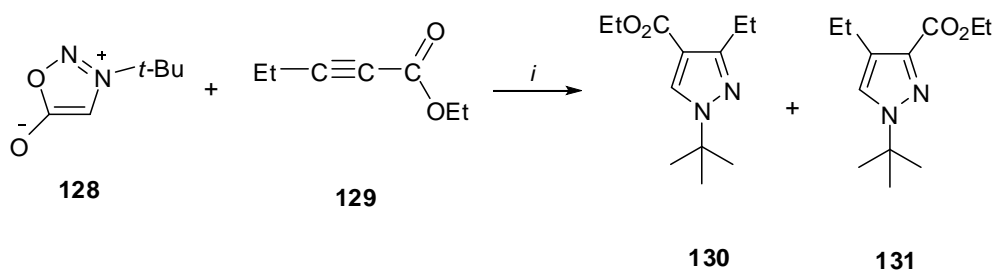
	$\alpha$ -diazó- $\beta$ -hidróxi carbonílicos	Produto obtido
1	 <b>120a</b> R = OEt	 <b>121a</b> R = OEt
2	<b>120b</b> R = Me	<b>121b</b> R = Me
3	<b>120c</b> R = Ph	<b>121c</b> R = Ph
4	 <b>122</b>	 <b>123</b>
5	 <b>124</b>	 <b>125</b>
6	 <b>126</b>	 <b>127</b>

Em 2005, Chan e colaboradores<sup>48</sup> relataram a síntese 1-*t*-butil-4(3)-carboxilatopirazóis através de uma reação entre dois componentes, conforme mostrado no **Esquema 28**. A metodologia desenvolvida pelos autores é constituída

<sup>48</sup> Chan, D. M.T.; Kamireddy, B.; Long, J. K.; Patel, K.; M.; Sharpe, P. L.; PCT Int. Appl. 2005, 154p, Coden: PIXXD2 WO 2005040152 A1 20050506.

por um único passo reacional, utilizando como precursores o sal (**128**) juntamente com o pentin-2-oato de etila (**129**), os quais após três dias de reação empregando xileno como solvente conduziram à mistura entre os pirazóis 1-*t*-butil-4(3)-carboxilato de etila **130** e **131**.

### Esquema 28

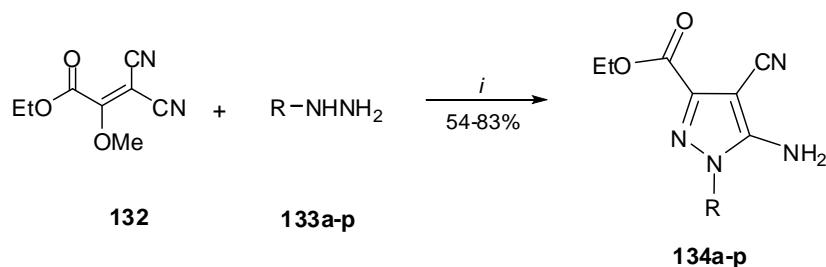


*i*: Xileno, 3 dias, t.a. - refluxo, refluxo - t.a.

Ge e colaboradores<sup>49</sup> relataram, em 2006, a síntese de diversos pirazóis 3-carboxilato de etila-5-amino substituídos através da utilização de um metil vinil enol éter como bloco precursor. Os autores sintetizaram este metil vinil enol éter (**132**) previamente, e então o reagiram com diferentes cloridratos de hidrazinas monossustituídas (**133a-p**), utilizando etanol como solvente e trietilamina como base, para promover a respectiva liberação do sal da hidrazina, conduzindo aos pirazóis desejados **134a-p** com rendimentos moderados a bons, como mostra o **Esquema 29**.

<sup>49</sup> Ge, M.; Cline, E.; Yang, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5797.

## Esquema 29



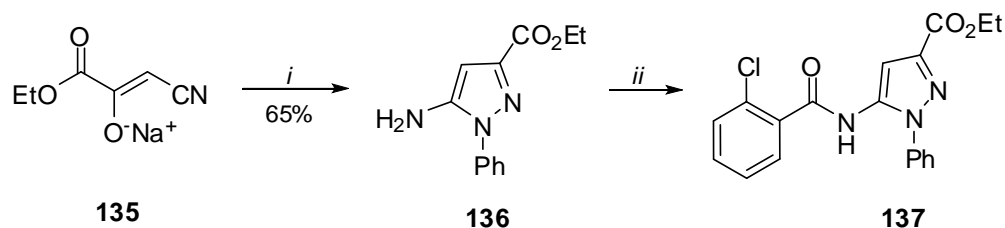
*i*: EtOH, Et<sub>3</sub>N, t. a., 15min.

Comp.	R	Rend. (%)	Comp.	R	Rend. (%)
133,134a	H <sub>3</sub> C	78	133,134j		73
133,134b	Et	72	133,134k		54
133,134c	<i>i</i> -Pr	78	133,134l		58
133,134d	<i>i</i> -Bu	73	133,134n		67
133,134e		75	133,134o		83
133,134f		80	133,134p		80
133,134g		66			
133,134h		87			
133,134i		79			

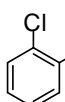
Garofalo e colaboradores,<sup>50</sup> em 2007, desenvolveram um trabalho cujo objetivo sintético era a obtenção de pirazóis *N*-substituídos. A estratégia desenvolvida pelos autores partiu da adição da fenilidrazina ao enolato de sódio (**135**) utilizando etanol como solvente (**Esquema 30**). Este procedimento favoreceu a formação exclusiva do 5-amino-3-etoxicarbonil-1-fenilpirazol (**136**) com rendimento de 65%. Este composto foi, posteriormente, submetido à reação de acilação, utilizando como acilante o cloreto de 2-clorobenzoíla, conduzindo ao pirazol amino-substituído **137**.

<sup>50</sup> Garofalo, A. W.; Dressen, D.; Hawkinson, J.; Hom, D.; Jagodzinski, J.; Marugg, M. L.; Neitzel, M. L.; Pleiss, M. A.; Szoke, B.; Tung, J. S.; Wone, D. W. G.; Wu, J.; Zhang, H. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5161.

## Esquema 30



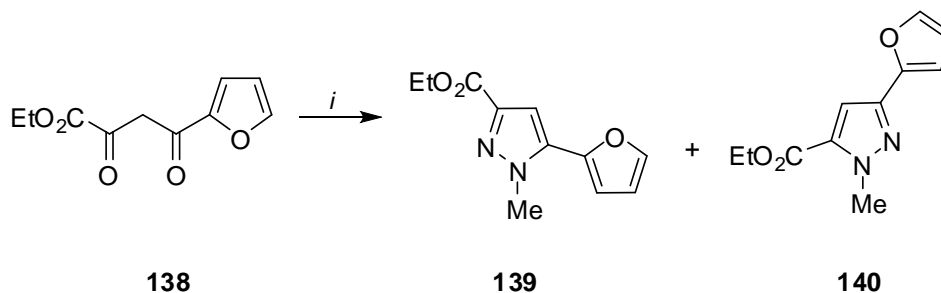
*i*: PhNHNH<sub>2</sub>, EtOH, refluxo, 64h.

*ii*: , DMPA, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. a., 18h.

Fustero e colaboradores,<sup>51</sup> em 2008, publicaram um artigo relatando a síntese de 3(5)-etoxicarbonil-5(3)-(2-furil)-*N*-metilpirazóis. Neste trabalho, os autores partiram da reação entre o 1,3-dicetoéster **138** com metilhidrazina, utilizando etanol como solvente à temperatura ambiente (**Esquema 31**). Esta condição conduziu à formação de uma mistura, de praticamente 1:1, entre os regioisômeros 5-furil (**139**) e 3-furilpirazóis (**140**). Ao utilizar etanol como solvente, os autores perceberam a baixa seletividade desta reação, e para aumentar o percentual do regioisômero desejado nesta mistura, os mesmos resolveram testar a utilização de solventes fluorados. Através desta otimização da reação, os autores comprovaram que a troca de solvente, entre o álcool etílico por um solvente fluorado, foi muito eficiente promovendo um aumento significativo do percentual do regioisômero desejado na referida mistura.

<sup>51</sup> Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J. F.; Simón-Fuentes, A.; Bueno, J.; Villanova, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8545.

## Esquema 31



*i*: MeNHNH<sub>2</sub>, solvente, t.a., 45min.

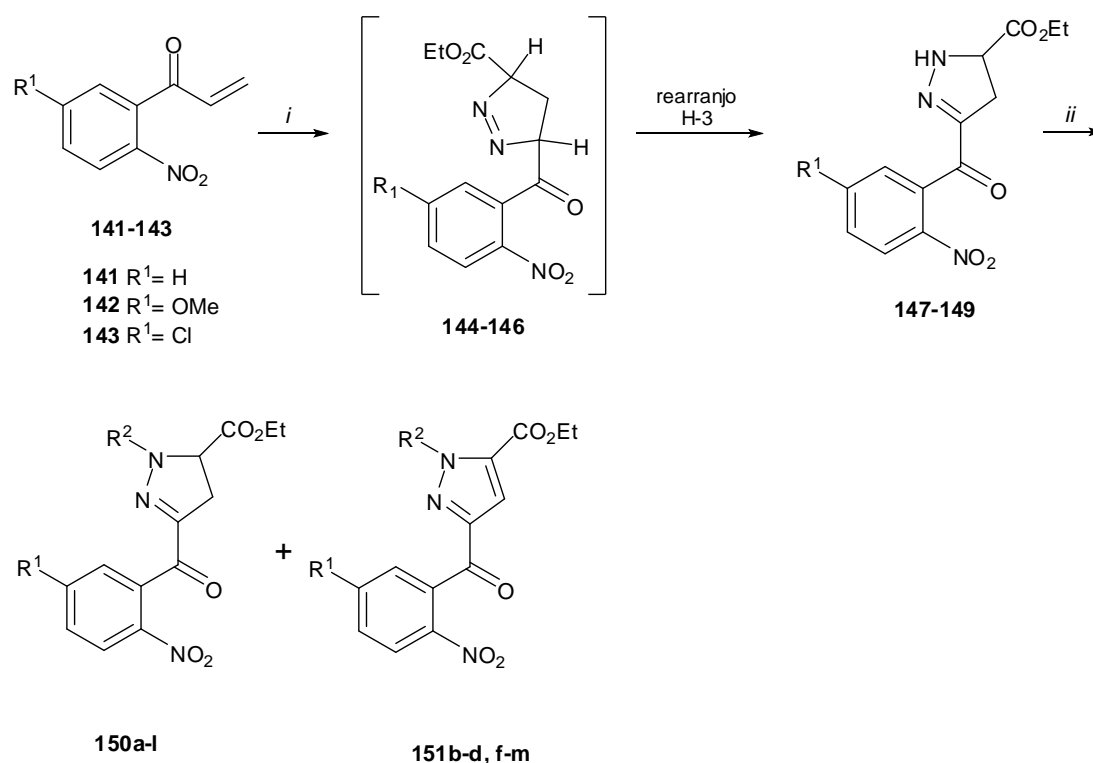
Solvente	Rend. (%)	% mistura 139:140
EtOH	86	44:56
TFE	99	89:11
HFIP	98	93:7

No mesmo ano, Entrena e colaboradores<sup>52</sup> relataram a síntese de pirazóis e pirazolidinas a partir da 2-nitrofenil-1-propen-2-ona. Neste trabalho, os autores primeiramente reagiram as 2-nitrofenil-1-propen-2-onas (**141-143**) com o 2-etildiazoacetato, rendendo as pirazolidinas intermediárias (**144-146**). Estas pirazolidinas sofreram rearranjo de um hidrogênio na posição-3, conduzindo aos compostos **147-149**. As mesmas são, posteriormente, tratadas com o correspondente ((R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>) ou brometo de alquila, originando os *N*-alquil derivados **150a-l**. Os autores constataram que durante o curso da reação de *N*-alquilação dos compostos **147-149**, ocorreu uma aromatização inesperada produzindo os pirazóis derivados **151b-d, f-m**, como mostra o **Esquema 32**. Segundo os autores, esta aromatização pode ser explicada pela participação do grupamento substituinte nitro em posição-2 à carbonila; este grupo atua como um oxidante, rendendo pequenas quantidades dos produtos secundários, tendo reduzido as funções do nitrogênio, os quais não foram isolados durante a preparação dos compostos **150** e **151**.

<sup>52</sup> Entrena, A.; Carrión, M. D.; Cara, L. C. L.; Camacho, E.; Tapias, V.; Escames, G.; Acuña-Castroviejo, D.; Espinosa, A.; Gallo, M. A. *Euro. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2579.



## Esquema 32



*i*: N<sub>2</sub>CHCO<sub>2</sub>Et

*ii*: (R<sup>2</sup>O)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> ou R<sup>2</sup>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF ou 1,4-dioxano

Substrato	Reagente <sup>a</sup>	Comp. (Rend. %)	Comp. (Rend. %)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>147</b>	(MeO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150a</b> (84)	<sup>d</sup>	H	Me
<b>147</b>	(EtO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150b</b> (46)	<b>151b</b> (26)	H	Et
<b>147</b>	(BuO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150c</b> (8)	<b>151c</b> (35)	H	Bu
<b>147</b>	PhCH <sub>2</sub> Br <sup>c</sup>	<b>150d</b> (26)	<b>151d</b> (27)	H	PhCH <sub>2</sub>
<b>148</b>	(MeO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150e</b> (84)	<sup>d</sup>	OMe	Me
<b>148</b>	(EtO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150f</b> (38)	<b>151f</b> (17)	OMe	Et
<b>148</b>	(BuO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150g</b> (33)	<b>151g</b> (23)	OMe	Bu
<b>148</b>	PhCH <sub>2</sub> Br <sup>c</sup>	<b>150h</b> (11)	<b>151h</b> (38)	OMe	PhCH <sub>2</sub>
<b>149</b>	(MeO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150i</b> (82)	<b>151i</b> (9)	Cl	Me
<b>149</b>	(EtO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150j</b> (37)	<b>151j</b> (17)	Cl	Et
<b>149</b>	(BuO) <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	<b>150k</b> (29)	<b>151k</b> (28)	Cl	Bu
<b>149</b>	PhCH <sub>2</sub> Br <sup>c</sup>	<b>150l</b> (15)	<b>151l</b> (11)	Cl	PhCH <sub>2</sub>
<b>149</b>	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> Br <sup>b</sup>	<sup>d</sup>	<b>151m</b> (55) <sup>d,e</sup>	Cl	H

<sup>a</sup>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro foi usado como base em todas as reações. <sup>b</sup>THF, 70°C. <sup>c</sup>Dioxano, 120°C.

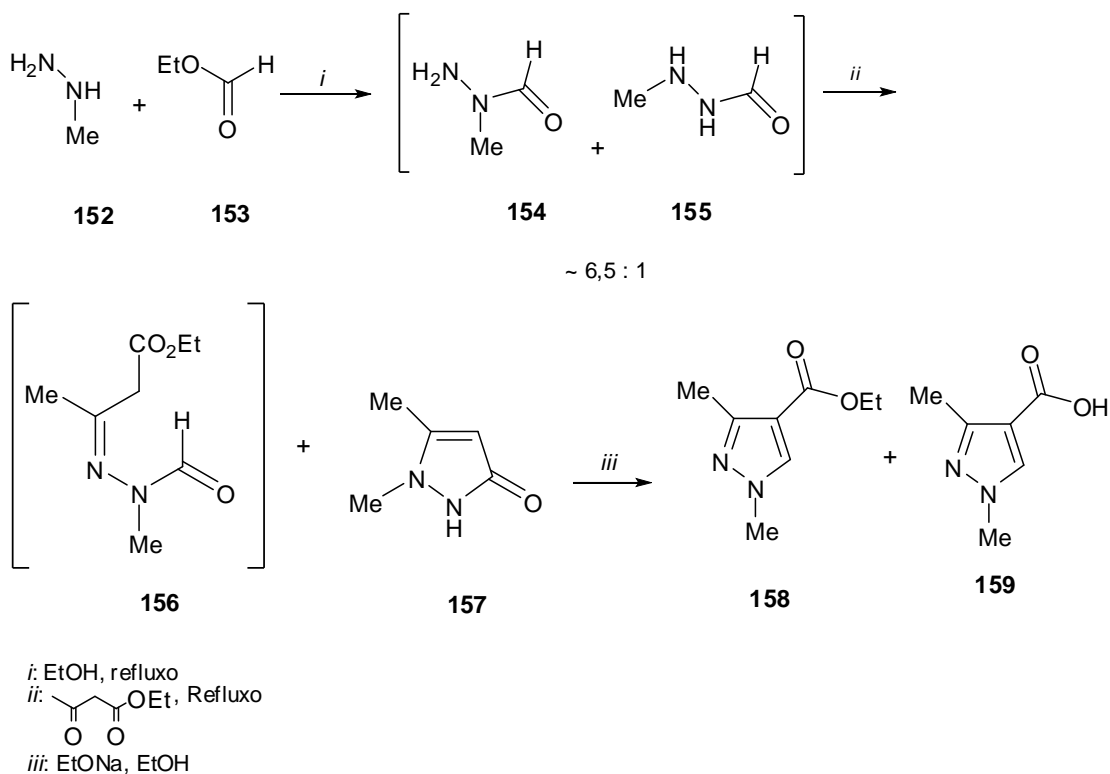
<sup>d</sup>Não detectado. <sup>e</sup>Alquilação não foi observada.

Em 2009, Raw e colaboradores<sup>53</sup> publicaram um artigo demonstrando a síntese regioseletiva de pirazóis-1*H*-1,3,4-substituídos, conforme mostra o **Esquema**

<sup>53</sup> Raw, S. A.; Turner, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 696.

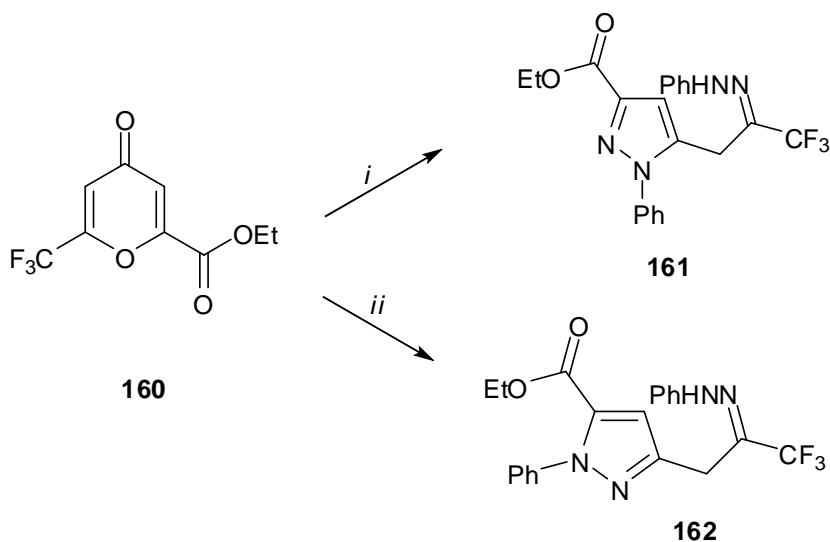
**33.** A estratégia sintética desenvolvida pelos autores consistiu, inicialmente, na reação entre a metilidrazina (**152**) com o formiato de etila (**153**), rendendo a 1-formil-1-metilidrazina desejada (**154**) acompanhada pelo seu regioisômero (**155**), em um percentual de aproximadamente 6,5:1. A mistura de compostos formada reagiu com acetoacetato de etila conduzindo à formação da hidrazona **156** juntamente com a pirazolona **157**. Estes compostos foram submetidos à reação de ciclização catalisada por base (etóxido de sódio) promovendo a obtenção do pirazol desejado **158** juntamente com o pirazol 4-ácido carboxílico substituído **159**. Os autores desenvolveram uma estratégia para isolar o pirazol desejado (**158**) através da utilização de uma mistura de *t*-butil metil éter e água, onde os subprodutos indesejados **157** e **159** foram removidos em água de acordo com as respectivas solubilidades. O *t*-butil metil éter foi removido através de destilação, seguida pela adição de *n*-heptano, a mistura formada foi resfriada promovendo a cristalização do pirazol **158** desejado.

### Esquema 33



No mesmo ano, Usachev e colaboradores<sup>54</sup> publicaram um trabalho sobre reações regioseletivas sensíveis a diferentes solventes para a síntese de pirazóis derivados da fenilidrazina (**Esquema 34**). Neste trabalho, os autores partiram da reação entre o 6-(trifluormetil)cromanoato de etila **160** juntamente com 2,2 equivalentes de fenilidrazina utilizando um solvente polar prótico (etanol) sob refluxo, rendendo o 3-carboxilato pirazol desejado **161**. Segundo o relato dos autores, através da reação entre os mesmos precursores (composto **160** e fenilidrazina), porém utilizando-se tolueno como solvente, também sob refluxo, é possível obter o pirazol **161** como único isômero em 34% de rendimento.

### Esquema 34



*i*: PhNHNH<sub>2</sub> (2,2 equiv.), EtOH, refluxo, 2h.  
*ii*: PhNHNH<sub>2</sub> (2,2 equiv.), tolueno, refluxo, 2h., 34%

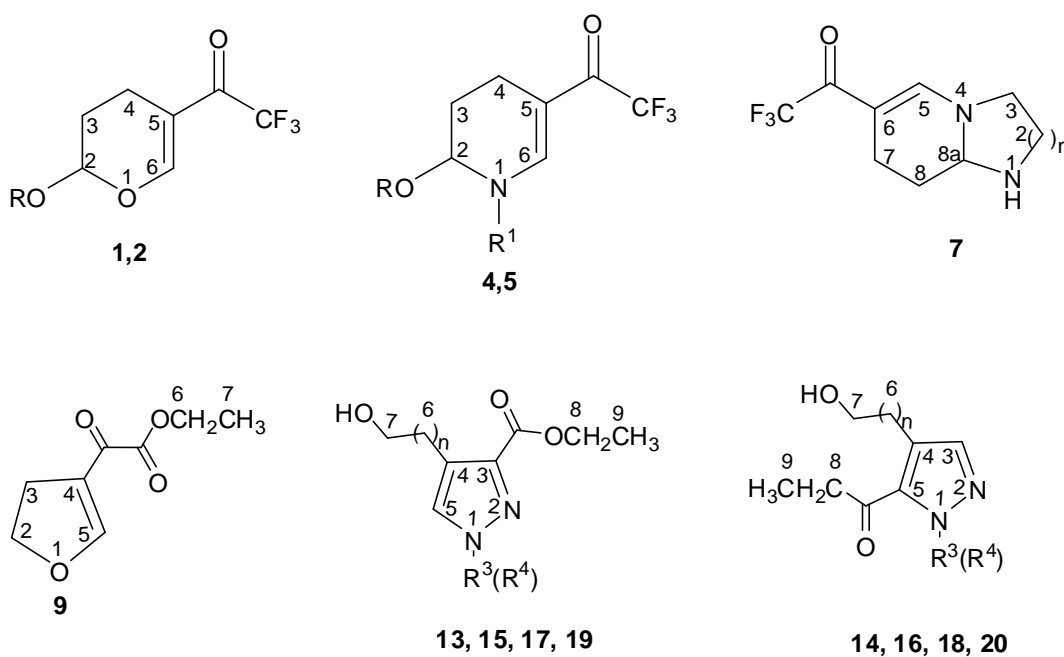
<sup>54</sup> Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4446.

### 3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1 Apresentação dos compostos

##### 3.1.1 Numeração dos Compostos

A numeração adotada para a identificação dos compostos sintetizados nesta tese está apresentada na **Figura 3**.

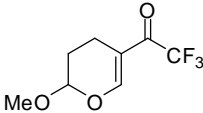
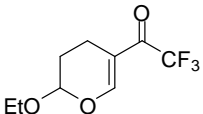
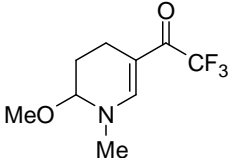
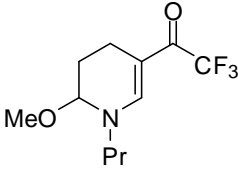
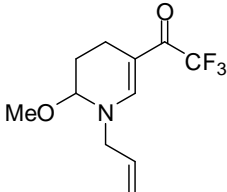


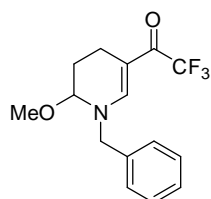
**Figura 3:** Numeração dos compostos sintetizados.

##### 3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

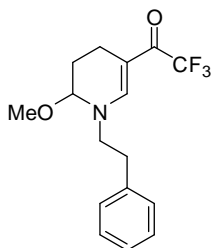
A nomenclatura de alguns compostos sintetizados nesta tese está descrita na **Tabela 3**.

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados.

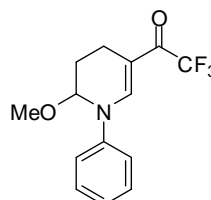
Composto	Nomenclatura
 <p data-bbox="347 678 363 703"><b>1</b></p>	5-Trifluoroacetil-2-metóxi-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
 <p data-bbox="347 898 363 920"><b>2</b></p>	2-Etóxi-5-trifluoroacetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
 <p data-bbox="336 1193 373 1216"><b>4a</b></p>	5-Trifluoroacetil-2-metóxi-1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p data-bbox="336 1485 373 1507"><b>4b</b></p>	5-Trifluoroacetil-2-metóxi-1-propil-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p data-bbox="336 1787 373 1809"><b>4c</b></p>	1-Alil-5-trifluoroacetil 2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).**4d**

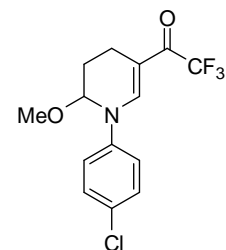
1-Benzil-5-trifluoracetil-6-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4e**

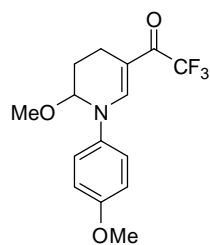
1-Fenil-5-trifluoracetil-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4f**

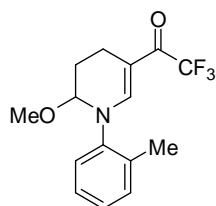
1-Fenil-5-trifluoracetil-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4g**

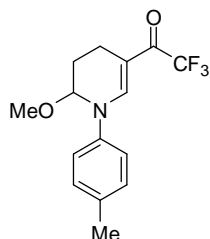
1-(4-Clorofenil)-5-trifluoracetil-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4h**

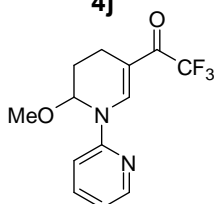
5-Trifluoracetil-1-(4-metoxifenil)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).**4i**

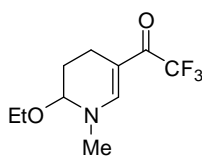
5-Trifluoroacetil-2-metóxi-1-(2-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4j**

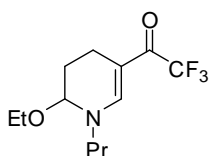
5-Trifluoroacetil-2-metóxi-1-(4-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina

**4k**

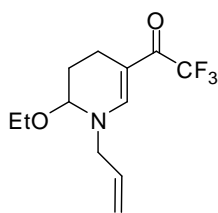
5-Trifluoroacetil-2-metóxi-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5a**

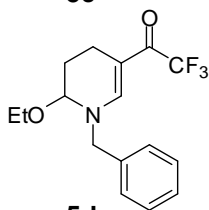
2-Etóxi-5-trifluoroacetil-1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5b**

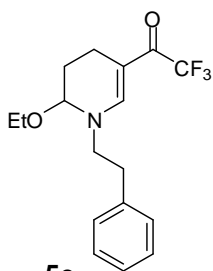
2-Etóxi-5-trifluoroacetil-1-propil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

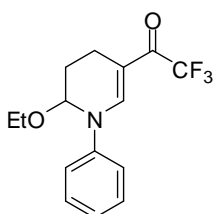
1-Alil-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5c**

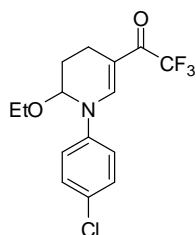
1-Benzil-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5d**

2-Etóxi-1-fenetil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5e**

2-Etóxi-1-fenil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5f**

1-(4-Clorofenil)-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina

**5g**



**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

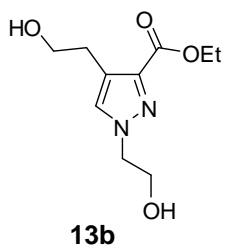
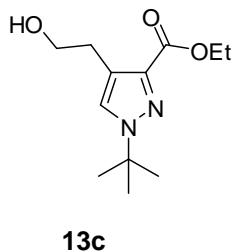
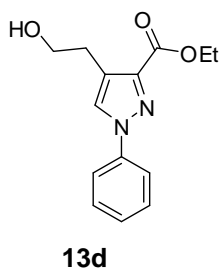
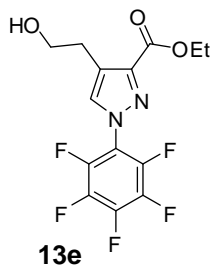
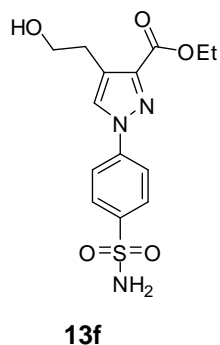
	2-Etóxi-1-(4-metoxifenil)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>5h</b>	
	2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-(2-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>5i</b>	
	2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-(4-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>5j</b>	
	2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>5k</b>	
	6-Trifluoracetil-1,2,3,7,8,8a-hexaidroimidazo[1,2-a]piridina
<b>7a</b>	
	6-Trifluoracetil-2-metil-1,2,3,7,8,8a-hexaidroimidazo [1,2a]piridina
<b>7b</b>	

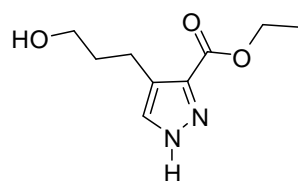
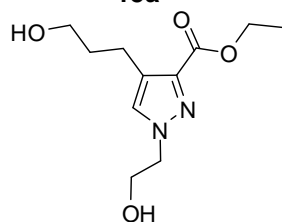
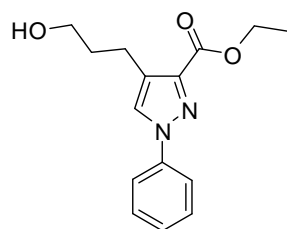
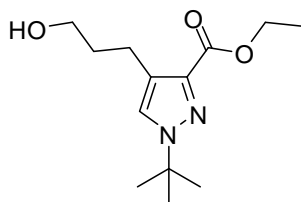
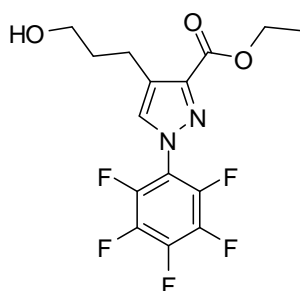
**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

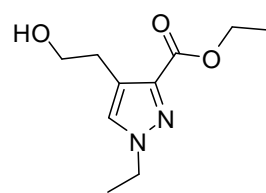
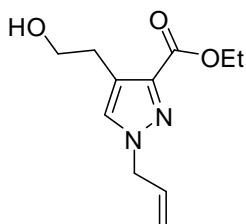
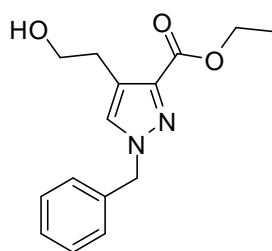
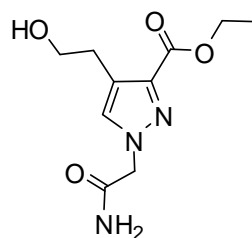
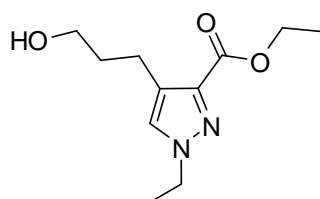
---

	7-Trifluoroacetyl-1,3,4,8,9,9a-hexaidroimidazo-2 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i> ]pirimidina
<b>7c</b>	
	8-Trifluoroacetyl-1,2,3,4,5,9,10,10a-octaidropirido[1,2- <i>a</i> ][1,3]diazepino
<b>7d</b>	
	4-(Etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano
<b>9</b>	
	5-(Etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<b>10</b>	
	2-Metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<b>11</b>	
	4-(2-Hidroxietil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
<b>13a</b>	

---

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).1,4-Bis(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila4-(2-Hidroxietyl)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila4-(2-Hidroxietyl)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila4-(2-Hidroxietyl)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila4-(2-Hidroxietyl)-1-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).4-(3-Hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**15a**1-(2-Hidroxietil)-4-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**15b**4-(3-Hidroxiopropil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**15c**1-*tert*-Butil-4-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**15d**4-(3-Hidroxiopropil)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**15e**

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).**17a**1-Etil-4-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**17b**1-Alil-4-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**17c**1-Benzil-4-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**17d**1-(Acetamido)-4-(2-hidroxi-etil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila**19a**1-Etil-4-(3-hidroxi-propil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

---

	1-Alil-4-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
<b>19b</b>	
	1-Benzil-4-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
<b>19c</b>	
	1-(Acetamido)-4-(3-hidroxiopropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila
<b>19d</b>	

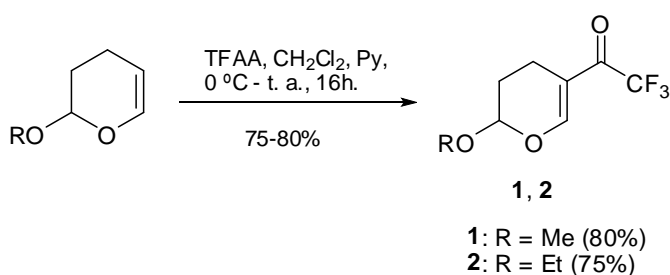
---

A tabela acima mostra a nomenclatura com as respectivas estruturas químicas de alguns compostos sintetizados nesta tese. Entretanto, somente os 1*H*-pirazóis-3-carboxilato de etila derivados do furano esterificado das séries **13** e **17**, e do pirano esterificado das séries **15** e **19** foram mostrados, os respectivos isômeros de posição, os 1*H*-pirazóis-5-carboxilato de etila, identificados com a numeração **14**, **16**, **18** e **20** por apresentarem somente uma variação em função da posição de um dos substituintes no anel pirazolínico, foram omitidos da referida tabela. Estes compostos estão descritos e identificados na parte experimental e nos anexos dos espectros juntamente com os demais compostos sintetizados neste trabalho.

### 3.3 Obtenção das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (4,5a-k)

Conforme mostrado na revisão da literatura, as metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>16</sup> ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>17</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>18</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>19</sup> bem como, através de reações do tipo Diels-Alder<sup>20</sup> e de Mukaiama Michael.<sup>21</sup> Muitas destas metodologias são compostas por diversas etapas acarretando na formação dos produtos desejados com baixos rendimentos. Neste trabalho, a obtenção da série inédita das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**4,5a-k**) foi realizada a partir de reação de ciclização entre as enonas cíclicas trifluormetiladas (**1,2**) frente a diferentes alkul e aril aminas primárias através de uma metodologia com apenas um passo reacional.<sup>55</sup> Primeiramente, as enonas cíclicas, utilizadas como precursores, foram sintetizadas a partir da acilação de enol éteres (**Esquema 35**), segundo a utilização de um procedimento sintético semelhante ao descrito por Colla e colaboradores<sup>6a</sup> e otimizado por Nachtigall.<sup>56</sup>

#### Esquema 35



As enonas (**1,2**) foram submetidas à reação com quantidade equimolar (1:1) das aminas (**3a-k**), utilizando alcoóis, metílico ou etílico, como solventes de acordo

<sup>55</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. da S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435.

<sup>56</sup> Nachtigall, F. M. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Brasil, **2004**.

com o correspondente substituinte alcóxi da enona de partida utilizada, a reação foi mantida sob refluxo. O primeiro passo do processo de otimização da reação, foi através da utilização de 1 equivalente da enona **1** juntamente com 1 equivalente de anilina, as condições reacionais otimizadas para a síntese da tetraidropiridina monossustituída **4f** podem ser observadas na **Tabela 4**. Após mantermos a reação sob refluxo em metanol durante 48 horas, posterior ao monitoramento da reação através de cromatografia em camada delgada, não foi constatada a formação da tetraidropiridina monossustituída desejada, pois a enona precursora (**1**) ainda estava presente no meio reacional. Partimos, então, para a utilização de um catalisador, optamos pelo teste utilizando catálise básica, pois a base poderia funcionar como um agente para promover a transferência de um hidrogênio da amina. A primeira base testada foi a trietilamina, e após o término do período determinado para a reação, novamente realizamos o acompanhamento da mesma através de cromatografia em camada delgada, constatamos que também não havia sido formado o produto desejado. Então, tentamos catálise empregando piridina como base, e através desta condição reacional conseguimos obter a tetraidropiridina monossustituída desejada **4f**, e esta passou a ser a metodologia empregada para promover a obtenção das demais 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas da série **4,5a-k** com bons rendimentos (55-96%), conforme mostra o **Esquema 36**.

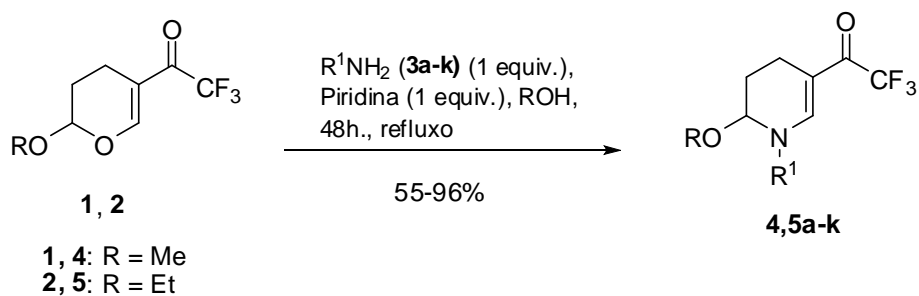
**Tabela 4:** Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **4f**.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Catálise	Rendimento (%)
1	MeOH	48	refluxo	-	- <sup>a</sup>
2	MeOH	48	refluxo	Et <sub>3</sub> N	- <sup>a</sup>
3	<b>MeOH</b>	<b>48</b>	<b>refluxo</b>	<b>piridina</b>	<b>67<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> Recuperação dos materiais de partida. <sup>b</sup> Rendimento do produto isolado.



## Esquema 36



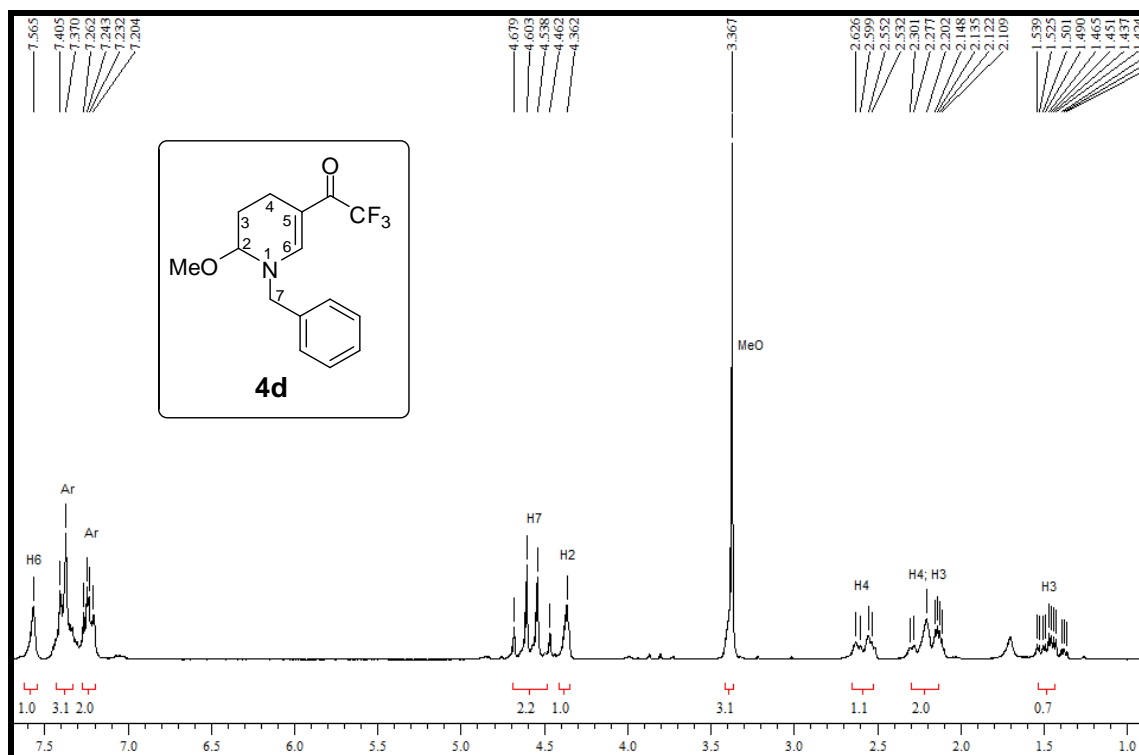
Comp.	R	R <sup>1</sup>	Rend. (%)
<b>4a</b>	Me	Me	65
<b>5a</b>	Et	Me	62
<b>4b</b>	Me	Pr	79
<b>5b</b>	Et	Pr	70
<b>4c</b>	Me	Alil	80
<b>5c</b>	Et	Alil	96
<b>4d</b>	Me	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68
<b>5d</b>	Et	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75
<b>4e</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82
<b>5e</b>	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	81
<b>4f</b>	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67
<b>5f</b>	Et	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69
<b>4g</b>	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55
<b>5g</b>	Et	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73
<b>4h</b>	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77
<b>5h</b>	Et	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63
<b>4i</b>	Me	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56
<b>5i</b>	Et	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
<b>4j</b>	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>5j</b>	Et	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71
<b>4k</b>	Me	2-NH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	59
<b>5k</b>	Et	2-NH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	70

As 1,2,3,4-tetraidropiridinas **4,5a-k** sintetizadas neste trabalho foram isoladas através da evaporação do álcool utilizado como solvente e posterior extração com diclorometano ou clorofórmio e água para remoção da piridina, utilizada como catalisador. Os produtos foram obtidos na forma de óleo e apresentaram-se instáveis as condições ambiente, necessitando serem armazenados sob refrigeração. A purificação dos mesmos foi possível através de um sistema de filtração em coluna, utilizando camadas alternadas de alumina neutra, sulfato de

sódio anidro, carvão ativo e alumina novamente, utilizando metanol ou etanol como eluente.

### 3.3.1 Identificação das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (4,5a-k)

As 1,2,3,4-tetraidropiridinas **4,5a-k** foram identificadas através das técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono-13 e de espectrometria de massas. Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d** foram escolhidos a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, ambos registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 4**) observa-se um singlete com deslocamento químico de 7,56 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio referente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 7,40-7,20 ppm foram observados dois multipletos com integração correspondente a cinco hidrogênios, pertencentes aos hidrogênios do anel aromático. Em 4,64 e 4,50 ppm foram observados dois dubletos, cujas constantes de acoplamento são iguais a  $J = 15,2$  Hz, com integração correspondente a dois hidrogênios referentes aos H-7. Na região de 4,36 ppm, encontra-se um singlete alargado de integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao H-2; em 3,37 ppm um singlete com integração correspondente a três hidrogênios, referente à metoxila. Foram encontrados também multipletos nas regiões de 2,63-2,53 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente a um dos H-4. O sinal referente ao outro H-4 apareceu na região de 2,30-2,11 ppm, também na forma de multiplete, com integração correspondente a dois hidrogênios, juntamente com um dos hidrogênios da posição 3 e em 1,54-1,36 ppm pode-se observar outro multiplete, com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.

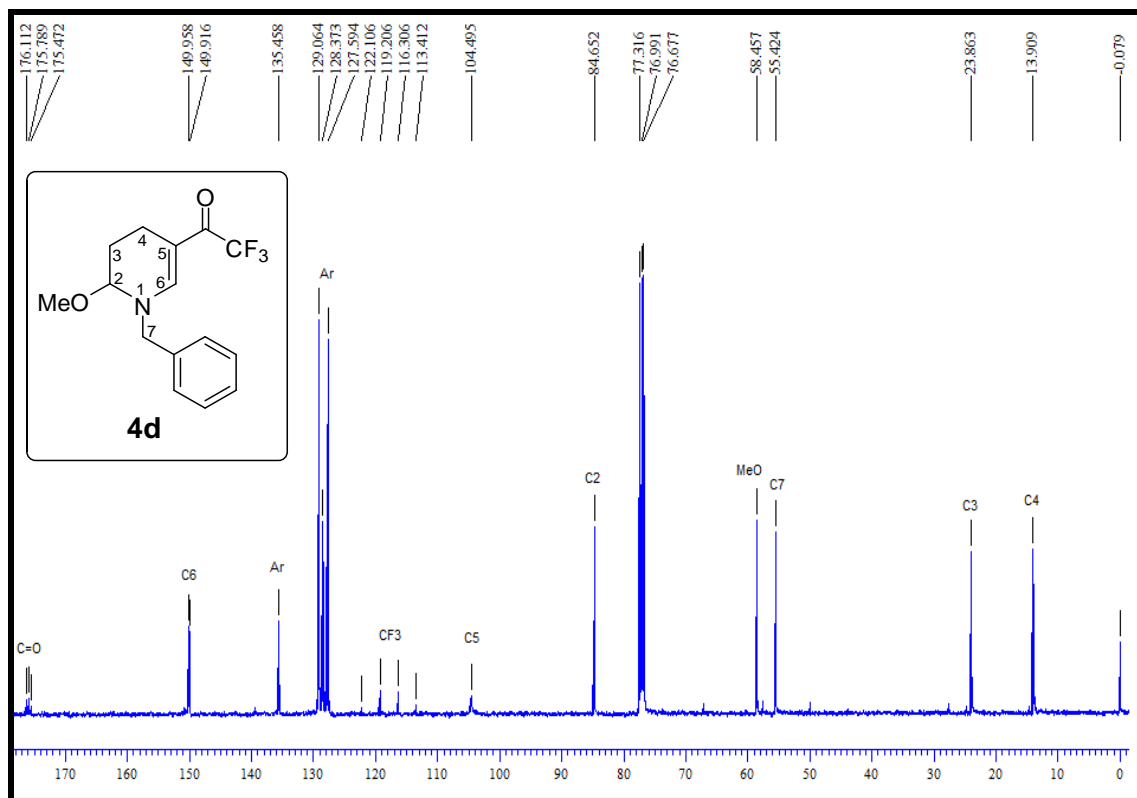


**Figura 4:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **4d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d** (**Figura 5**) podemos observar um sinal na região de 175,9 ppm relativo à carbonila, que se apresenta na forma de um quarteto devido ao acoplamento a duas ligações com os átomos de flúor do grupo trifluoracetil ( $\text{CF}_3$ ), com constante de acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$  Hz. Os carbonos vinílicos apareceram nas regiões de 149,9 e 104,5 ppm para os carbonos C-6 e C-5 respectivamente, enquanto que os carbonos aromáticos apareceram em 135,4; 129,1; 128,4 e 127,6 ppm. O grupo trifluormetil ( $\text{CF}_3$ ) apresentou-se na forma de um quarteto na região de 117,8 ppm, com constante de acoplamento igual a  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz. O sinal correspondente ao C-2 apareceu na região de 84,6 ppm e o carbono correspondente a metoxila (MeO) foi observado em 58,4 ppm. Em 55,4 ppm o sinal correspondente ao C-7 e, nas regiões de 23,9 e 13,9 ppm os sinais referentes aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

O mesmo padrão foi observado para os compostos **5a-k**, sendo que estes apresentaram os sinais característicos da etoxila, o substituinte da posição-2 da tetraidropiridina nos espectros de hidrogênio e carbono. No espectro de hidrogênio foram observados dois multipletos correspondentes ao metileno ( $\text{CH}_2$ ) da etoxila, na região entre 3,63–3,50 ppm e em 1,25 ppm um tripleto referente à metila do grupo

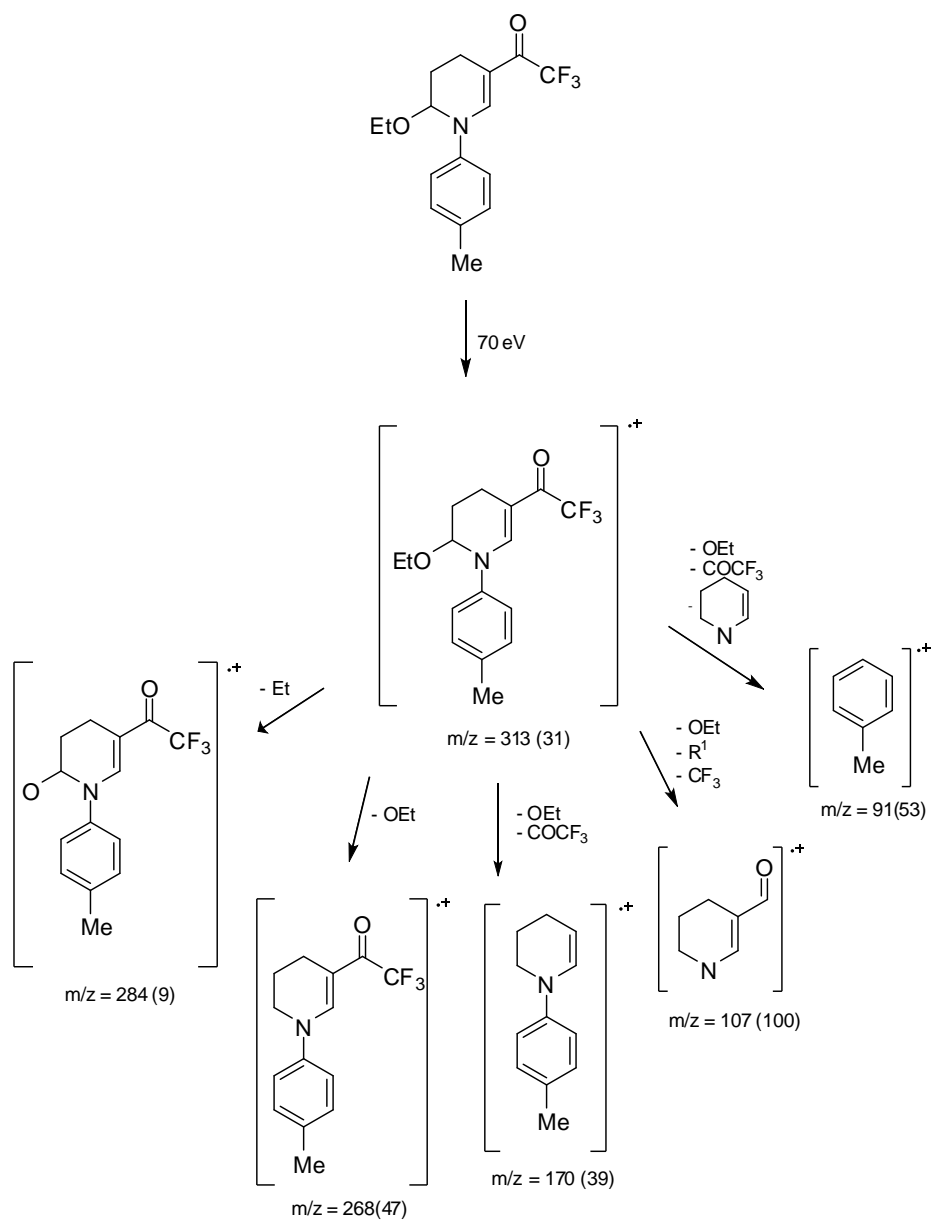
etoxila. E, no espectro de carbono, os respectivos sinais, foram observados nas regiões de 64,6 e 14,9 ppm.

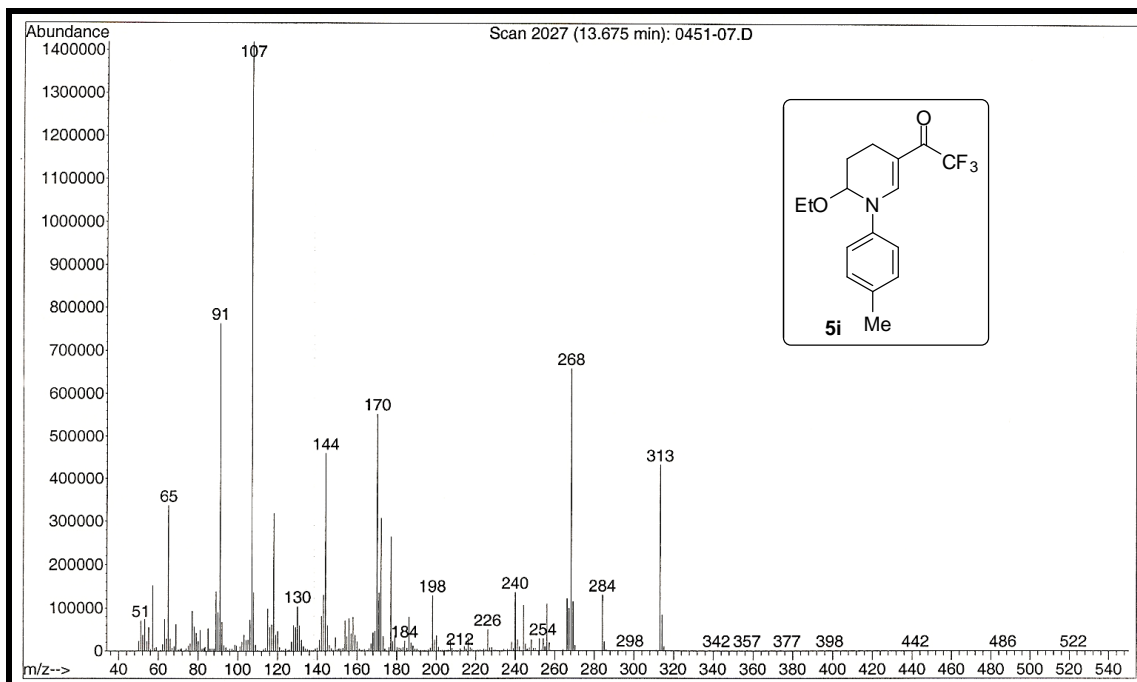


**Figura 5:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **4d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Nos espectros de massas obtidos para as 1,2,3,4-tetraidropiridinas **4,5a-k**, podemos observar que estes compostos apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados foram: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetil ( $M^+ - 69$ ) ou trifluoracetil ( $M^+ - 97$ ), juntamente com os picos referentes à perda do substituinte ligado ao C-2 ( $M^+ - \text{OR}$ ), sendo a metoxila para os compostos **4a-k** ou a etoxila para os compostos **5a-k** e ao átomo de nitrogênio (N-1) ( $M^+ - R^1$ ), onde  $R^1 =$  alquil ou aril. Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa estão representados entre parênteses, de acordo com o **Esquema 37**, tendo como exemplo o composto **5i** (**Figura 6**).

## Esquema 37





**Figura 6:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5i**.

Na **Tabela 5** estão apresentadas as fórmulas moleculares, dados de espectrometria de massas e rendimentos da série de compostos **4,5a-k** e na **Tabela 6** os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos referidos compostos.

**Tabela 5:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **4,5a-k**.<sup>a</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]
<b>4a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (223, 08)	65	Óleo laranja	223 (M <sup>+</sup> , 23), 208 (3), 192 (46), 154 (43), 94 (100), 69 (63)
<b>4b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (251,24)	79	Óleo amarelo	251 (M <sup>+</sup> , 47), 236 (5), 220 (100), 182 (57)
<b>4c</b>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (249,23)	80	Óleo laranja	252 (M+2, 14), 235 (2), 219 (100), 107 (22), 80 (25)
<b>4d</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (299,11)	68	Óleo laranja	299 (M <sup>+</sup> , 30), 268 (17), 230 (30), 208 (14), 176 (10), 108 (10), 91 (100)
<b>4e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (313,13)	82	Óleo marrom	281 (74); 105 (100), 77 (48)
<b>4f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (285,09)	67	Óleo marrom	285 (M <sup>+</sup> , 14), 270 (4), 192 (46), 254 (20), 216 (4), 184 (9), 156 (29), 77 (100)
<b>4g</b>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (319,71)	55	Óleo marrom	319 (M <sup>+</sup> , 37), 304 (4), 288 (40), 250 (9), 111 (100)
<b>4h</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (315,11)	77	Óleo marrom	315 (M <sup>+</sup> , 72), 300 (6), 284 (69), 122 (89), 107 (24), 58 (100)
<b>4i</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (299,29)	56	Óleo marrom	299 (M <sup>+</sup> , 53), 284 (5), 268 (68), 230 (16), 198 (15), 170 (45), 107 (100), 91 (87)
<b>4j</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (299,29)	70	Óleo marrom	299 (M <sup>+</sup> , 39), 284 (4), 268 (44), 91 (100)
<b>4k</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (286,25)	59	Óleo amarelo	286 (M <sup>+</sup> , 15), 271 (22), 255 (16), 217 (12), 189 (9), 78 (100)
<b>5a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (237,22)	62	Óleo laranja	237 (M <sup>+</sup> , 22), 208 (9), 192 (60), 168 (22), 140(8), 94 (100), 69 (51)
<b>5b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (265,13)	70	Óleo laranja	265 (M <sup>+</sup> , 29), 236 (11), 220 (100), 196 (29), 177 (28), 69 (57)
<b>5c</b>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (263,26)	96	Óleo amarelo	263 (M <sup>+</sup> , 51), 218 (100), 177 (32), 148 (11), 120 (18)
<b>5d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (313,31)	75	Óleo laranja	313 (M <sup>+</sup> , 10), 268 (7), 244 (9), 222 (6), 177 (6), 91 (100)
<b>5e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (327,34)	81	Óleo laranja	327 (M <sup>+</sup> , 16), 282 (20), 258 (5), 192 (31), 91 (100)

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado anterior à purificação.

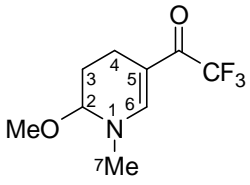
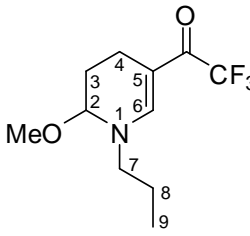
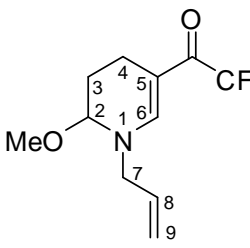
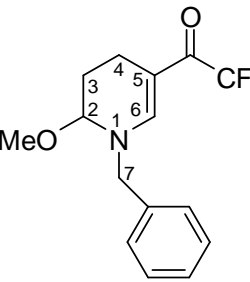
**Tabela 5:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]
<b>5f</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (299,11)	69	Óleo marrom	299 (M <sup>+</sup> , 90), 270 (28), 254 (100), 230 (22), 202 (7), 177 (57), 77 (98)
<b>5g</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (333,07)	73	Óleo laranja	333 (M <sup>+</sup> , 24), 304 (8), 288 (46), 264 (6), 127 (100), 111 (34)
<b>5h</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub> (329,12)	63	Óleo marrom	329 (M <sup>+</sup> , 55), 300 (13), 284 (53), 123 (100), 107 (9), 77 (20)
<b>5i</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (313,13)	83	Óleo laranja	313 (M <sup>+</sup> , 27), 284 (7), 268 (45), 244 (6), 108 (100), 91 (43)
<b>5j</b>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (313,13)	71	Óleo laranja	313 (M <sup>+</sup> , 31), 298 (2), 284 (9), 268 (47), 170 (39), 107 (100)
<b>5k</b>	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300,28)	70	Óleo amarelo	302 (M+2, 10), 274 (10), 256 (95), 107 (7), 80 (100)

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado anterior à purificação.

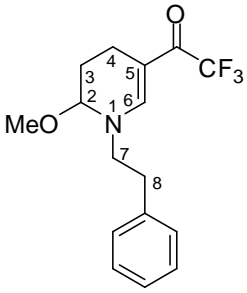
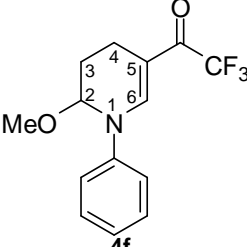
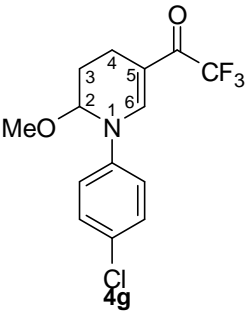
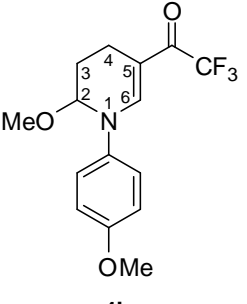


Tabela 6: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 4,5a-k.<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>4a</b></p>	7,42 (s, 1H, H-6); 4,38 (s, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,23 (s, 3H, H-7); 2,57–2,53 (m, 1H, H-4); 2,20–2,16 (m, 2H, H-4, H-3); 1,57–1,49 (m, 1H, H-3). <sup>b,c</sup>	175,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ Hz, C=O); 150,3 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,1$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 103,8 (C-5); 86,8 (C-2); 55,5 (MeO); 43,3 (C-7); 26,6 (C-3); 13,4 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>4b</b></p>	7,45 (s, 1H, H-6); 4,45 (s, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,39 (s, 3H, H-7); 3,46–3,11 (m, 2H, H-7); 2,61–2,51 (m, 1H, H-4); 2,25–2,18 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,61 (m, 2H, H-8); 1,49–1,45 (m, 1H, H-3); 0,98–0,91 (m, 3H, H-9). <sup>a,c</sup>	175,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$ Hz, C=O); 149,6 (C-6); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,0$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 103,9 (C-5); 85,7 (C-2); 57,1 (MeO); 55,2 (C-7); 24,0 (C-8); 23,0 (C-3); 13,9 (C-4); 10,9 (C-10). <sup>a,c</sup>
 <p><b>4c</b></p>	7,46 (s, 1H, H-6); 5,92–5,78 (m, 1H, H-8); 5,34–5,21 (m, 2H, H-9); 4,11 (s, 1H, H-2); 4,04–3,89 (m, 2H, H-7); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,39 (s, 3H, H-7); 2,62–2,52 (m, 1H, H-4); 2,25–2,17 (m, 2H, H-4, H-3); 1,56–1,47 (m, 1H, H-3). <sup>a,c</sup>	175,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ Hz, C=O); 149,5 (C-6); 132,4 (C-8); 119,2 (C-9); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 104,4 (C-5); 85,2 (C-2); 57,3 (MeO); 55,3 (C-7); 23,9 (C-3); 13,8 (C-4). <sup>a,c</sup>
 <p><b>4d</b></p>	7,56 (s, 1H, H-6); 7,36 (m, 3H, Ar); 7,26–7,20 (m, 2H, Ar); 4,64 (dd, 1H, J = 15,2 Hz, H-7); 4,36 (s, 1H, H-2); 3,37 (s, 3H, MeO); 2,63–2,51 (m, 1H, H-4); 2,30–2,11 (m, 2H, H-4, H-3); 1,54–1,38 (m, 1H, H-3). <sup>a,c</sup>	175,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz); 149,9 (C-6); 135,5; 129,1; 128,4; 127,6 (C-Ar); 117,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 104,5 (C-5); 84,6 (C-2); 58,5 (C-7); 55,4 (MeO); 23,9 (C-3); 13,9 (C-4). <sup>b,c</sup>

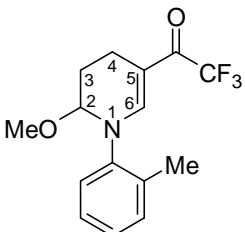
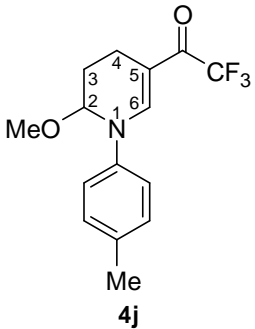
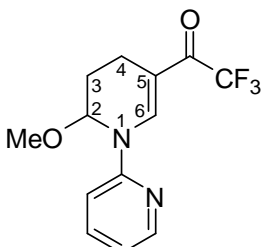
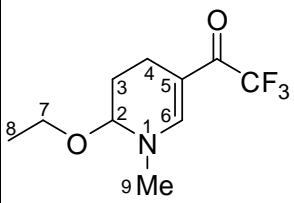
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>4e</b></p>	7,32–7,24 (m, 4H, H-6, Ar); 7,17-7,13 (m, 2H, Ar); 4,28 (s, 1H, H-2); 3,69–3,58 (m, 2H, H-7); 3,36 (s, 3H, MeO); 2,91 (t, 2H, J = 7,0 Hz, H-8); 2,55–2,46 (m, 1H, H-4); 2,12–2,06 (m, 2H, H-4, H-3); 1,42–1,26 (m, 1H, H-3). <sup>a,c</sup>	175,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$ Hz, C=O); 149,53 (C-6); 137,3, 128,7, 126,9 (C-Ar); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 104,1 (C-5); 86,1 (C-2); 56,7 (C-7); 55,1 (MeO); 36,4 (C-8), 23,7 (C-3); 13,7 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>4f</b></p>	7,83 (s, 1H, H-6); 7,44–7,38 (m, 2H, Ar); 7,32–7,26 (m, 3H, Ar); 5,02 (s, 1H, H-2); 3,37 (s, 3H, MeO); 2,67–2,59 (m, 1H, H-4); 2,39–2,32 (m, 2H, H-4, H-3); 1,78–1,63 (m, 1H, H-3). <sup>b,c</sup>	177,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz, C=O); 146,5 (C-6); 145,3; 129,9; 126,1; 121,1 (C-Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 107,5 (C-5); 86,5 (C-2); 55,32 (MeO); 23,9 (C-3); 14,8 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>4g</b></p>	7,74 (s, 1H, H-6); 7,39 (d, 2H, J = 9,2 Hz, Ar); 7,14 (d, 2H, J = 9,2 Hz, Ar); 4,95 (s, 1H, H-2); 3,39 (s, 3H, MeO); 2,64–2,61 (m, 1H, H-4); 2,38–2,31 (m, 1H, H-4); 1,70–1,61 (m, 2H, H-3). <sup>b,c</sup>	177,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,4$ Hz, C=O); 145,8 (C-6); 131,6; 129,9; 129,0; 122,3 (C-Ar); 116,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 104,1 (C-5); 86,4 (C-2); 55,2 (MeO); 23,7 (C-3); 13,9 (C-4). <sup>a,c</sup>
 <p><b>4h</b></p>	7,73 (s, 1H, H-6); 7,17 (d, 2H, J = 9,0 Hz, Ar); 6,94 (d, 2H, J = 9,0 Hz, Ar); 4,92 (s, 1H, H-2); 3,83 (s, 3H, MeO); 3,35 (s, 3H, MeO); 2,69–2,59 (m, 1H, H-4); 2,37–2,30 (m, 2H, H-4, H-3); 1,68–1,64 (m, 1H, H-3). <sup>a,c</sup>	176,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$ Hz, C=O); 147,3 (C-6); 150,1; 138,8; 123,3; 116,4 (C-Ar); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,05$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 106,6 (C-5); 87,02 (C-2); 55,6 (2 MeO); 24,12 (C-3); 13,93 (C-4). <sup>b,c</sup>

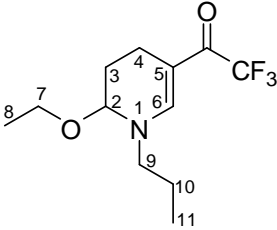
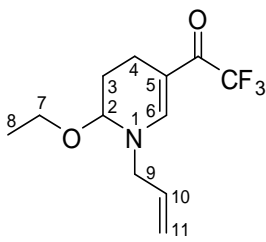
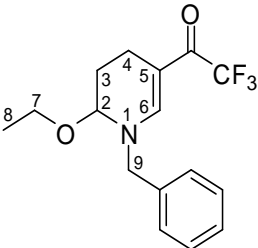
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>4i</b></p>	7,45 (s, 1H, H-6); 7,29–7,26 (m, 4H, H-6, Ar); 4,73 (s, 1H, H-2); 3,27 (s, 3H, MeO); 2,71–2,66 (m, 1H, H-4); 2,28 (s, 3H, Me); 2,33–2,28 (m, 2H, H-4, H-3); 1,42–1,26 (m, 1H, H-3). <sup>b,c</sup>	176,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$ Hz, C=O); 149,3 (C-6); 144,3; 134,1; 131,7; 128,5; 127,3; 126,8; 126,8 (C-Ar); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,0$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 105,3 (C-5); 87,8 (C-2); 56,3 (MeO); 24,7 (C-3); 17,8 (Me); 13,4 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>4j</b></p>	7,78 (s, 1H, H-6); 7,22 (m, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 7,12 (m, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ar); 4,99 (s, 1H, H-2); 3,36 (s, 3H, MeO); 2,66–2,62 (m, 1H, H-4); 2,37 (s, 3H, H-7); 2,35–2,32 (m, 1H, H-4); 1,69–1,66 (m, 2H, H-3). <sup>b,c</sup>	176,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz, C=O); 146,8 (C-6); 143,0; 136,1; 130,4; 121,3 (C-Ar); 118,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 107,0 (C-5); 86,6 (C-2); 55,5 (MeO); 24,1 (C-3); 20,8 (Me); 14,0 (C-4). <sup>a,c</sup>
 <p><b>4k</b></p>	8,39–8,36 (m, 1H, Ar); 8,17 (s, 1H, H-6); 7,82–7,74 (m, 1H, Ar); 7,18–7,12 (m, 2H, Ar); 5,83 (s, 1H, H-2); 3,32 (s, 3H, MeO); 2,81–2,74 (m, 1H, H-4); 2,37–2,26 (m, 1H, H-4); 1,76–1,63 (m, 2H, H-3). <sup>a,c</sup>	177,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$ Hz, C=O); 154,4; 142,6; 139,1; 119,8; 115,9 (C-Py); 148,3 (C-6); 116,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 104,1 (C-5); 76,1 (C-2); 52,8 (MeO); 26,3 (C-3); 14,4 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>5a</b></p>	7,41 (s, 1H, H-6); 4,45 (s, 1H, H-2); 3,61 (m, 2H, H-7); 3,21 (s, 3H, H-9); 2,58–2,54 (m, 1H, H-4); 2,16–2,12 (m, 2H, H-4, H-3); 1,57–1,53 (m, 1H, H-3); 1,25 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-8). <sup>b,c</sup>	174,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$ Hz, C=O); 150,4 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 103,5 (C-5); 85,3 (C-2); 63,6 (C-7); 42,0 (C-9); 24,3 (C-3); 15,0 (C-8); 13,4 (C-4). <sup>b,c</sup>

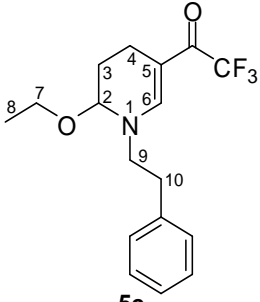
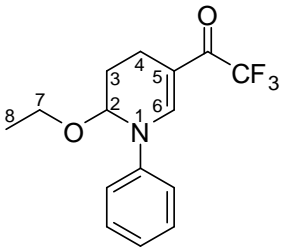
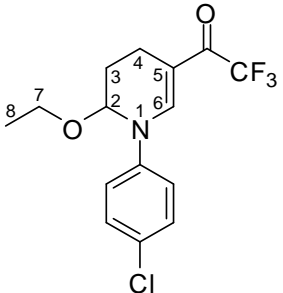
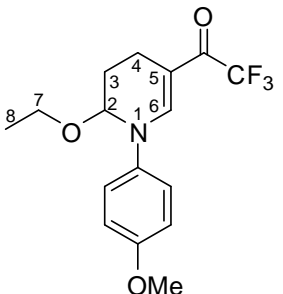
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>5b</b></p>	<p>7,46 (s, 1H, H-6); 4,53 (s, 1H, H-2); 3,63–3,5 (m, 2H, H-7); 3,45–3,38 (m, 1H, H-9); 3,30–3,23 (m, 1H, H-9); 2,64–2,54 (m, 1H, H-4); 2,25–2,06 (m, 2H, H-4, H-3); 1,70–1,64 (m, 2H, H-10); 1,53–1,44 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz, H-8); 0,94 (t, 3H, J = 7,0 Hz, H-11).<sup>a,c</sup></p>	<p>175,2 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 31,7 Hz, C=O); 150,2 (C-6); 117,8 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,4 Hz, CF<sub>3</sub>); 103,5 (C-5); 84,0 (C-2); 63,2 (C-7); 56,8 (C-9); 24,4 (C-3); 22,6 (C-10); 15,1 (C-4); 13,7 (C-8); 10,62 (C-11).<sup>a,c</sup></p>
 <p><b>5c</b></p>	<p>7,45 (s, 1H, H-6); 5,94–5,75 (m, 1H, H-10); 5,35–5,21 (m, 2H, H-11); 4,51 (s, 1H, H-2); 4,10–3,96 (m, 2H, H-9); 3,65–3,48 (m, 2H, H-7); 2,60–2,52 (m, 1H, H-4); 2,23–2,11 (m, 2H, H-4, H-3); 1,60–1,42 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H, J = 7,0 Hz, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>175,6 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 31,5 Hz, C=O); 149,6 (C-6); 132,6 (C-10); 119,1 (C-11); 117,2 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,7 (C-5); 83,8 (C-2); 63,4 (C-7); 57,1 (C-9); 24,6 (C-3); 15,3 (C-8); 13,9 (C-4).<sup>a,c</sup></p>
 <p><b>5d</b></p>	<p>7,58 (s, 1H, H-6); 7,45–7,37 (m, 3H, Ar); 7,26–7,20 (m, 2H, Ar); 4,56 (q, 2H, J = 14,5 Hz, H-7); 4,43 (s, 1H, H-2); 3,63–3,43 (m, 2H, H-8); 2,62–2,53 (m, 1H, H-4); 2,31–2,17 (m, 1H, H-4); 2,15–2,03 (m, 1H, H-3); 1,56–1,37 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H, J = 13,9 Hz, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>175,9 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 31,3 Hz, C=O); 150,1 (C-6); 135,6; 129,1; 128,4; 127,6 (C-Ar); 117,8 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 289,8 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,4 (C-5); 83,3 (C-2); 63,5 (C-7); 58,3 (C-9); 24,6 (C-3); 15,4 (C-5); 14,1 (C-8).<sup>a,c</sup></p>

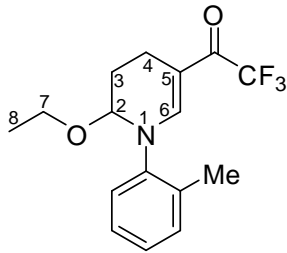
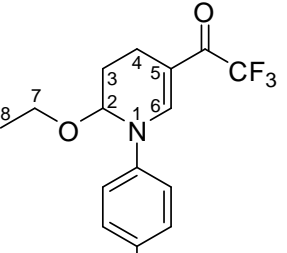
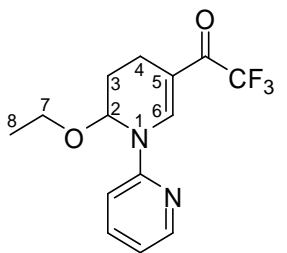
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>5e</b></p>	<p>7,33-7,30 (m, 2H, Ar); 7,27-7,25 (m, 2H, Ar); 7,16-7,14 (m, 2H, Ar, H-6); 4,37 (s, 1H, H-2); 3,69–3,48 (m, 4H, H-7, H-9); 2,92 (t, 2H, <math>J</math> = 13,8 Hz, H-10); 2,53–2,48 (m, 1H, H-4); 2,18–2,05 (m, 2H, H-4, H-3); 1,41–1,32 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H, <math>J</math> = 13,8 Hz, H-8).<sup>b,c</sup></p>	<p>175,5 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 31,8 Hz, C=O); 149,7 (C-6); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,7 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 104,5 (C-5); 84,6 (C-2); 63,2 (C-7); 56,5 (C-9); 36,3 (C-10); 24,4 (C-3); 15,3 (C-4), 13,8 (C-8).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>5f</b></p>	<p>7,83 (s, 1H, H-6); 7,46–7,39 (m, 2H, Ar); 7,32–7,22 (m, 3H, Ar); 5,10 (s, 1H, H-2); 3,60–3,49 (m, 2H, H-8); 2,69–2,57 (m, 1H, H-4); 2,43–2,28 (m, 2H, H-4, H-3); 1,77–1,61 (m, 1H, H-3); 1,21 (t, 3H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>176,9 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,3 Hz, C=O); 145,3 (C-6); 146,7; 129,8; 126,1; 121,1 (C-Ar); 117,6 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,7 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 107,3 (C-5); 85,2 (C-2); 63,4 (C-7); 24,6 (C-3); 15,3 (C-4), 14,14 (C-8).<sup>a,c</sup></p>
 <p><b>5g</b></p>	<p>7,74 (s, 1H, H-6); 7,39 (d, 2H, <math>J</math> = 9,2 Hz, Ar); 7,17 (d, 2H, <math>J</math> = 8,8 Hz, Ar); 5,04 (s, 1H, H-2); 3,59–3,49 (m, 2H, H-7); 2,65–2,60 (m, 1H, H-4); 2,39–2,32 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,64 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H, <math>J</math> = 6,8 Hz, H-8).<sup>b,c</sup></p>	<p>177,1 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,7 Hz); 146,0 (C-6); 143,8; 131,6; 129,9; 122,4 (C-Ar); 117,5 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 289,9 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 107,8 (C-5); 85,2 (C-2); 63,0 (C-7); 24,5 (C-3); 15,3 (C-4); 14,0 (C-8).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>5h</b></p>	<p>7,72 (s, 1H, H-6); 7,17 (d, 2H, <math>J</math> = 9 Hz, Ar); 6,93 (d, 2H, <math>J</math> = 9 Hz, Ar); 5,00 (s, 1H, H-2); 3,83 (s, 3H, MeO); 3,56-3,48 (m, 2H, H-7); 2,66–2,61 (m, 1H, H-4); 2,38–2,26 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,63 (m, 1H, H-3); 1,19 (t, 3H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-8).<sup>b,c</sup></p>	<p>176,6 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,5 Hz, C=O); 147,6 (C-6); 158,0; 138,7; 123,4; 114,8 (C-Ar); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,7 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 106,4 (C-5); 85,7 (C-2); 63,7 (C-7); 55,5 (MeO); 24,8 (C-3); 15,4 (C-4); 14,0 (C-8).<sup>b,c</sup></p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4,5a-k** (continuação).<sup>a-c</sup>

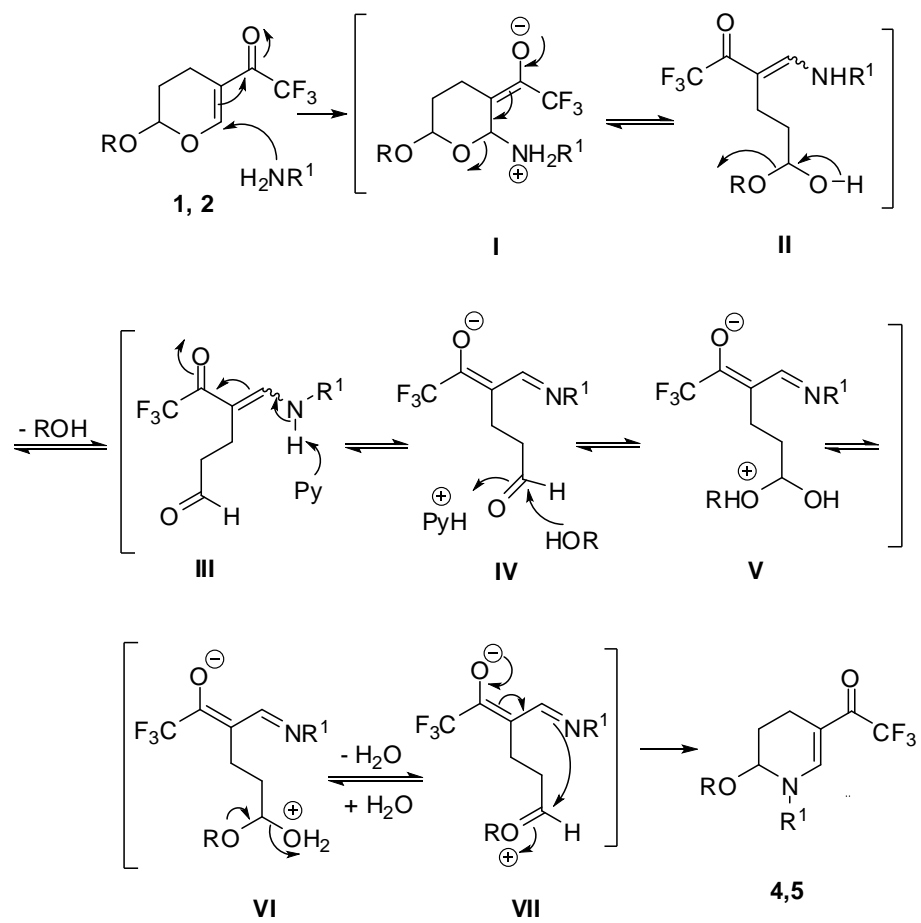
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>5i</b></p>	<p>7,45 (s, 1H, H-6); 7,29–7,26 (m, 4H, Ar); 4,80 (s, 1H, H-2); 3,47 (m, 2H, H-7); 2,71–2,66 (m, 1H, H-4); 2,41–2,33 (m, 1H, H-4); 2,28 (s, 3H, Me); 1,80–1,69 (m, 2H, H-3); 1,10 (t, 3H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>176,5 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,3 Hz, C=O); 149,5 (C-6); 144,3; 134,3; 131,7; 128,2; 127,2; 126,9 (C-Ar); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,7 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 105,2 (C-5); 86,4 (C-2); 64,6 (C-7); 25,6 (C-3); 17,9 (Me), 15,3 (C-4); 14,0 (C-8).<sup>a,c</sup></p>
 <p><b>5j</b></p>	<p>7,78 (s, 1H, H-6); 7,22 (d, 2H, <math>J</math> = 8,8 Hz, Ar); 7,12 (d, 2H, <math>J</math> = 8,4 Hz, Ar); 5,07 (s, 1H, H-2); 3,54–3,50 (m, 2H, H-7); 2,66–2,61 (m, 1H, H-4); 2,37 (s, 3H, Me); 2,33–2,29 (m, 1H, H-4); 1,71–1,63 (m, 2H, H-3); 1,20 (t, 3H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-8).<sup>b,c</sup></p>	<p>176,7 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,5 Hz, C=O); 147,0 (C-6); 143,0; 136,1; 130,3; 121,3; 117,6 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,7 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 106,8 (C-5); 85,3 (C-2); 63,6 (C-7); 24,7 (C-3); 20,7 (Me); 15,3 (C-4); 14,1 (C-8).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>5k</b></p>	<p>8,62 (s, 1H, Ar); 8,40 (m, 1H, Ar); 7,78–7,69 (m, 1H, Ar); 7,11–7,05 (m, 2H, Ar, H-6); 5,65 (s, 1H, H-2); 3,73–3,55 (m, 2H, H-7); 2,71–2,61 (m, 1H, H-4); 2,59–2,30 (m, 2H, H-4, H-3); 1,74–1,58 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>178,0 (q, <math>^2J_{\text{C-F}}</math> = 32,9 Hz, C=O); 148,4 (C-6); 153,7; 142,6; 142,5; 138,8; 120,3 (C-Ar); 117,4 (q, <math>^1J_{\text{C-F}}</math> = 291,6 Hz, <math>\text{CF}_3</math>); 109,3 (C-5); 81,1 (C-2); 63,1 (C-7); 24,4 (C-3); 15,3 (C-4); 14,6 (C-8).<sup>a,c</sup></p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.3.2 Mecanismo Proposto para Síntese das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (4,5a-k)

O possível mecanismo para a formação das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alkuil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**4,5a-k**) consiste na adição de Michael da amina primária ao carbono-6 do 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano conduzindo ao intermediário **I**, o qual está em equilíbrio com a estrutura acíclica **II**. O hemiacetal **II** elimina uma molécula de álcool formando o aldeído **III**, que é mais estável e está em equilíbrio com a estrutura **IV**. O álcool utilizado como solvente atua como nucleófilo e se adiciona à carbonila do aldeído **IV**, em presença de uma piridina protonada, originando o hemiacetal **V** que tautomeriza formando a estrutura **VI**. Este intermediário elimina uma molécula de água conduzindo ao íon oxônio **VII**, que sofre um ataque intramolecular no grupo imino originando então as 1,2,3,4-tetraidropiridinas **4,5** como mostra o **Esquema 38**. Nós acreditamos que a utilização da piridina como base torna-se necessária para a reação, pois ela funciona como um agente para transferência de próton.

## Esquema 38





### 3.4 Obtenção das Hexaidroimidazo[1,2-*a*]piridinas (7a-b), hexaidro-1*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidina (7c) e octaidropirido[1,2-*a*][1,3]diazepino (7d)

Os relatos publicados na literatura sobre a síntese de hexaidroimidazopiridinas são reduzidos, entretanto, a síntese destes compostos é geralmente realizada a partir de rotas sintéticas compostas por várias etapas utilizando aminoácidos quirais<sup>14</sup> ou enaminoésteres<sup>15</sup> como precursores. Nesta tese, as hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados sintetizados foram obtidos a partir da reação de ciclização entre as enonas cíclicas (**1,2**) com diferentes diaminas.<sup>57</sup>

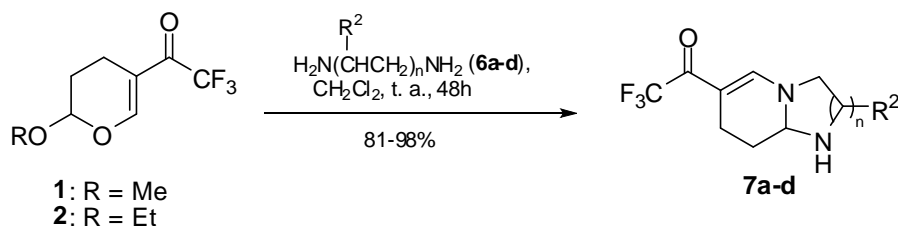
Inicialmente, partimos para a reação de um equivalente da enona precursora **1** frente a um equivalente da diamina **6a**, utilizando diclorometano anidro como solvente à temperatura ambiente, de acordo com o **Esquema 39**. Durante o andamento da reação foi realizado o monitoramento da mesma através de cromatografia em camada delgada e após um período de 24 horas constatamos que ainda havia sinal da enona precursora, então mantivemos a reação por mais 24 horas, totalizando um período de 48 horas de agitação à temperatura ambiente, onde evidenciamos a formação dos produtos desejados de acordo com o consumo (desaparecimento) da enona utilizada como material de partida.

Realizamos também a reação utilizando a *orto*-fenilenodiamina frente às enonas precursoras **1** e **2**, na tentativa de sintetizar o heterociclo aza-condensado derivado desta diamina, porém, utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente e também empregando clorofórmio e metanol como solventes, sob temperatura de refluxo, durante um período de 24, 48 e 72 horas não foi possível obtermos o composto desejado.

---

<sup>57</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. da S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2010**, 2348.

### Esquema 39



Comp.	R <sup>2</sup>	n	Rend. (%) a partir de	
			1	2
<b>7a</b>	H	1	98	96
<b>7b</b>	Me	1	97	96
<b>7c</b>	H	2	98	-
<b>7d</b>	H	3	-	81

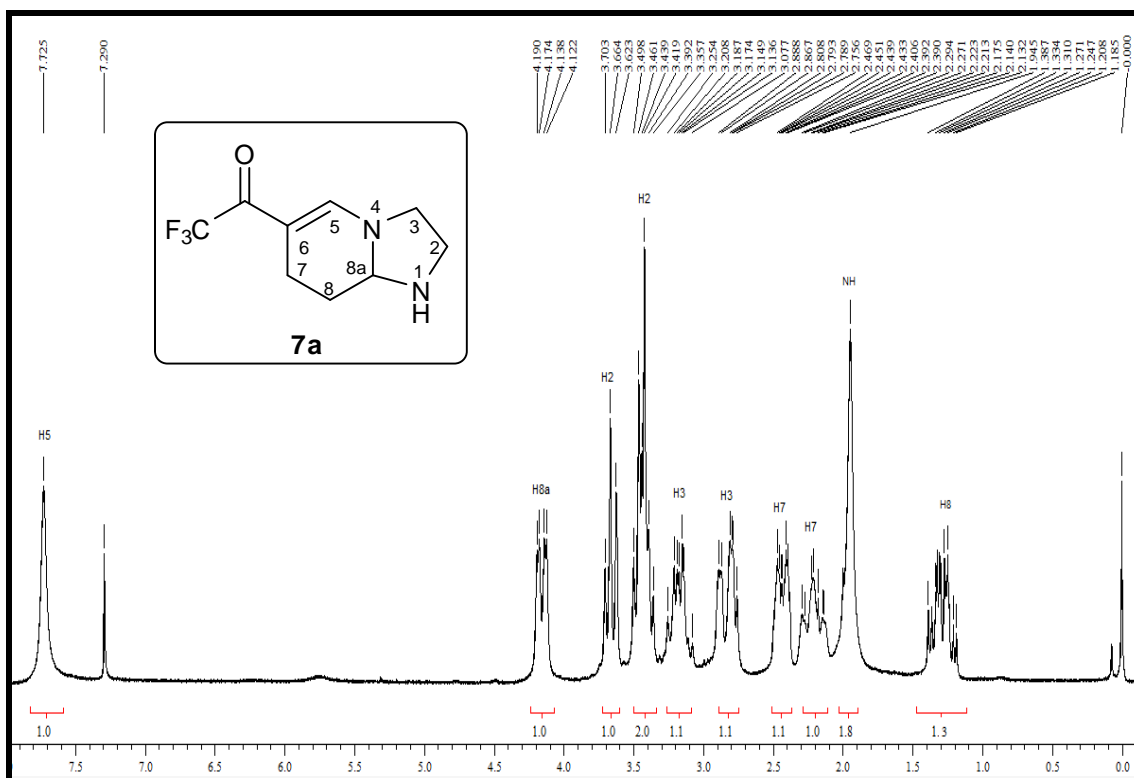
As hexaidroimidazopiridinas e os heterociclos aza-condensados **7a-d** foram isolados através da simples evaporação do diclorometano utilizado como solvente e posterior utilização da bomba de alto vácuo. Os compostos **7a,c** foram obtidos na forma de sólidos e os compostos **7b,d** como óleos, em bons rendimentos (81-98%) e elevada pureza (maior que 95%), não necessitando de purificação.

#### 3.4.1 Identificação das hexaidroimidazopiridinas (**7a,b**) e heterociclos aza-condensados (**7c-d**)

As hexaidroimidazopiridinas e os heterociclos aza-condensados **7a,c,d** foram obtidos como misturas racêmicas e facilmente identificados através de técnicas de ressonância magnética nuclear (de hidrogênio e carbono) e espectrometria de massas. Ao realizarmos os experimentos de cromatografia gasosa, utilizando-se coluna quiral, para os compostos **7a,c,d** foram observados dois picos de igual intensidade, referentes aos dois enantiômeros obtidos dos produtos.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C do composto **7a** foram escolhidos para ilustrar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, ambos registrados em CDCl<sub>3</sub> utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência

interna. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 7**) observa-se um singlete na região de 7,72 ppm, correspondente ao hidrogênio vinílico H-5, com integração igual a um. Na região de 4,16 ppm foi observado um dubleto de dubletos, com integração igual a um, correspondente ao hidrogênio-8a (H-8a), cujas constantes de acoplamento são de  $J = 10,4$  Hz e  $J = 3,2$  Hz. Nas regiões de 3,70-3,62 e 3,50-3,34 ppm foram observados dois multipletos, cada um deles com integrações correspondentes a um hidrogênio, referentes aos dois H-2. Com deslocamentos de 3,25-3,10 e 2,89-2,76 ppm foram observados dois multipletos, com integrações correspondentes a um hidrogênio em cada um deles, pertencentes aos H-3. Os dois hidrogênios-7 (H-7), também foram observados como multipletos com deslocamentos químicos nas regiões de 2,47-2,39 e 2,29-2,13 ppm. Também foram encontrados um singlete, com integração igual a um hidrogênio, na região de 1,95 ppm correspondente ao N-H e um multipletto na região de 1,39-1,18 ppm, com integração correspondente a dois hidrogênios, referentes aos dois hidrogênios-8 (H-8).



**Figura 7:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **7a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

De acordo com o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7a** (Figura 8) podemos observar um sinal na região de 174,2 ppm relativo à carbonila, que se apresenta na forma de um quarteto devido ao acoplamento a duas ligações com os átomos de flúor do grupo trifluormetil ( $\text{CF}_3$ ), com constante de acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$  Hz. Os carbonos vinílicos apareceram nas regiões de 147,3 e 102,9 ppm para os carbonos C-5 e C-6 respectivamente. O grupo trifluormetil ( $\text{CF}_3$ ) apresentou-se na forma de um quarteto na região de 118,1 ppm, com constante de acoplamento igual a  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz. O sinal correspondente ao C-8a apareceu na região de 73,2 ppm, enquanto que os carbonos C-2 e C-3 foram observados com deslocamentos químicos de 49,5 ppm e 44,8 ppm respectivamente. E, os sinais relativos aos carbonos C-8 e C-7 foram observados nas regiões de 25,9 e 19,2 ppm.

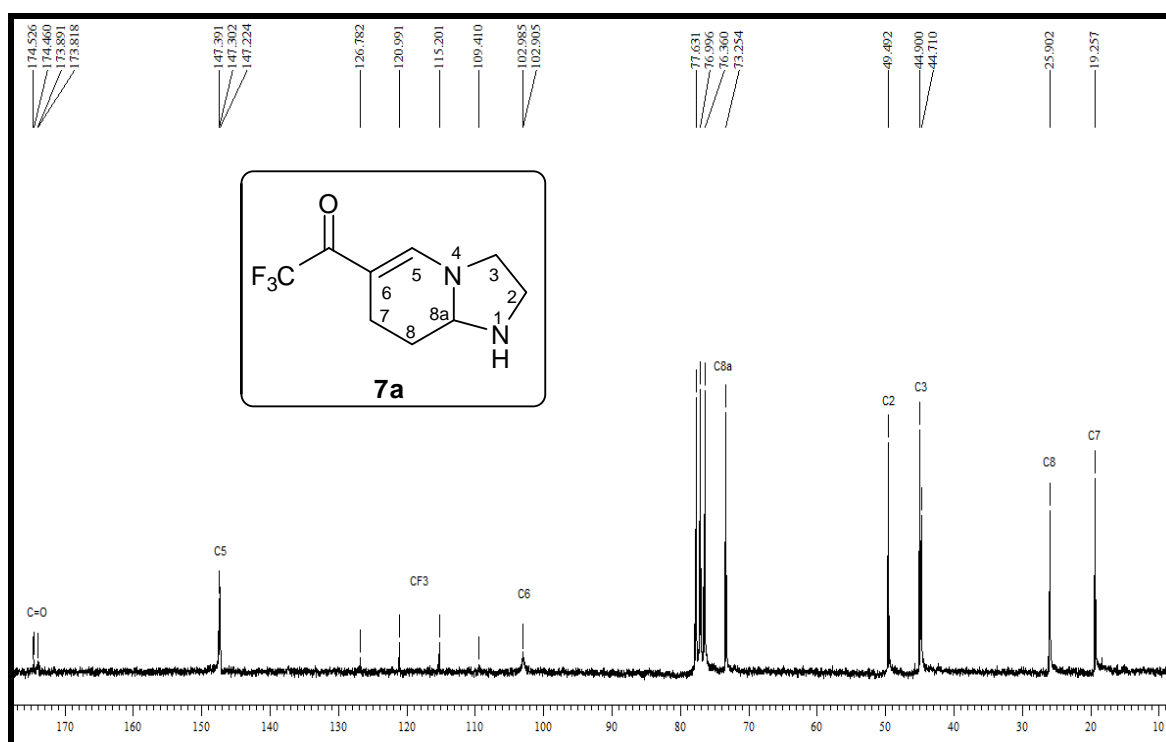
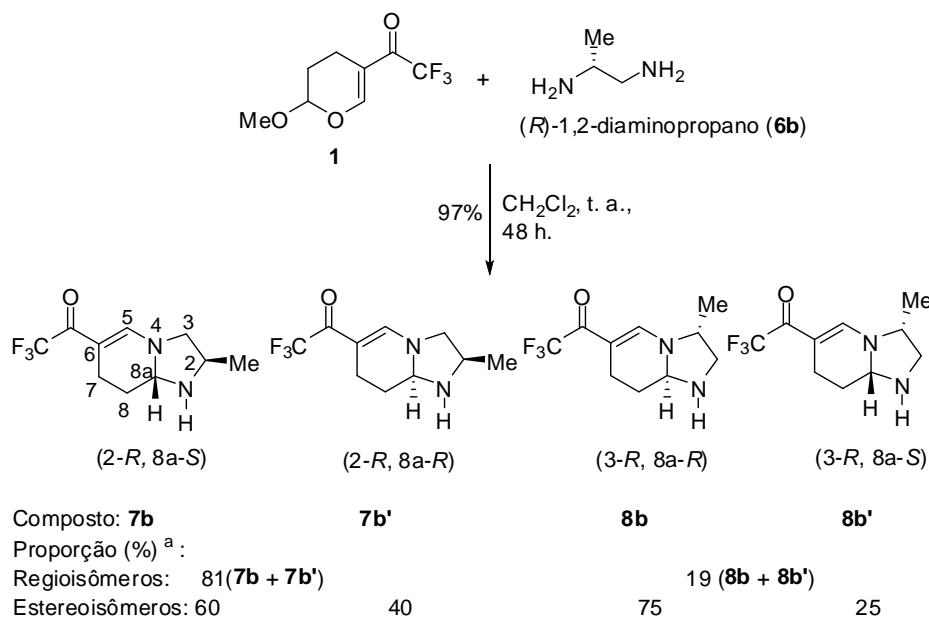


Figura 8: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **7a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Ao reagir as enonas precursoras **1** e **2** frente à diamina (*R*)-1,2-diaminopropano (**6b**) observamos a formação de uma mistura composta pelos regio e estereoisômeros do produto, de acordo com o Esquema 40. Os regioisômeros

obtidos deste composto são os 2-metil, identificados como **7b** e **7b'**, e os respectivos regioisômeros 3-metil identificados por **8b** e **8b'**.

### Esquema 40



<sup>a</sup> Proporção dos isômeros determinada por integração de RMN de <sup>13</sup>C.

De acordo com o **Esquema 40** podemos observar que os regioisômeros 2-metil – **7b** e **7b'** – foram formados em quantidade muito maior quando comparados aos respectivos regioisômeros 3-metil – **8b** e **8b'** – em proporção de 81:19% . A proporção regioisomérica foi determinada através da integração do espectro de RMN de carbono. O percentual obtido desta mistura pode ser explicado, provavelmente, através dos efeitos estéricos, pois o grupo amino menos impedido pode atacar mais facilmente o carbono-6 da enona (**1** ou **2**) que é o primeiro passo da reação (a adição de Michael segundo o mecanismo proposto para a síntese destes compostos), originando maior quantidade do regioisômero 2-metil.<sup>57</sup> Podemos observar, também, que cada regioisômero (2-metil e 3-metil) é composto por dois estereoisômeros que são **7b** (2-*R*, 8a-*S*) / **7b'** (2-*R*, 8a-*R*) e **8b** (3-*R*, 8a-*S*) / **8b'** (3-*R*, 8a-*R*), respectivamente.

A reação foi estereoseletiva, pois no isômero **7b** onde ambos o grupo 2-metil e o hidrogênio-8a (H-8a) estão em posição *sin*, e este foi formado em maior quantidade que o **7b'**, em uma proporção de 3:2. A mesma tendência foi observada

no regioisômero minoritário 3-metil. A configuração do estereoisômero mais estável foi indicada com o auxílio de cálculos de AM1 e com o auxílio do trabalho publicado por Lhommet e colaboradores.<sup>58</sup> A determinação da composição desta mistura de isômeros formada foi realizada através da utilização de experimentos de espectrometria de massas, de cromatografia em coluna quiral e integração dos sinais do espectro de carbono-13.

A mistura de estereoisômeros **7b/7b'** e seus correspondentes regioisômeros **8b/8b'** não pode ser isolada através de coluna cromatográfica. A identificação dos compostos da mistura de estereoisômeros **7b/7b'** foi determinada através de técnicas RMN de hidrogênio, carbono, dept 135 e por experimentos bidimensionais, como *Cosy*  $^1\text{H}-^1\text{H}$ , *HMQC* e *HMBC*. Os isômeros minoritários **8b/8b'** foram difíceis de determinar no espectro de hidrogênio, devido a sua pequena intensidade e a sobreposição de sinais com os isômeros majoritários **7b/7b'**, entretanto, os espectros de carbono-13 e dept 135 permitiram-nos que todos os sinais destes isômeros fossem identificados.

Na **Tabela 7** estão apresentadas às fórmulas moleculares, dados de espectrometria de massas e rendimentos da série de compostos **7a-d** e na **Tabela 8** os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos referidos compostos, na qual os sinais dos deslocamentos químicos dos hidrogênios dos compostos **8b** e **8b'** não foram mostrados, pois foram sobrepostos pelos sinais dos outros isômeros identificados no respectivo espectro em maiores proporções.

---

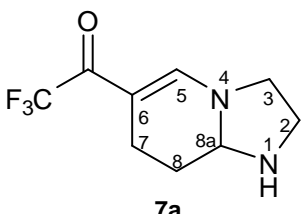
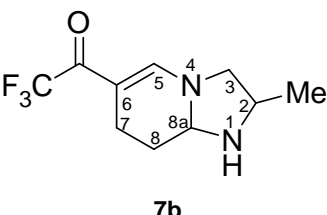
<sup>58</sup> Lhommet G.; Noël, R.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Vanucci-Bacqué, C. *Synthesis* **2008**, 1948.

**Tabela 7:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **7a-d.**<sup>a-c</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%)	Aspecto	Ponto de Fusão (°C)	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]
<b>7a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (220,08)	98, <sup>a</sup> 96 <sup>b</sup>	Sólido amarelo	120–125	220 (M <sup>+</sup> , 79), 191 (24), 176 (3), 151 (100), 123 (71), 97 (49), 69 (44)
<b>7b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (234,09)	97, <sup>a,d</sup> 96 <sup>b,d</sup>	Óleo marrom	–	234 (M <sup>+</sup> , 100), 233 (65), 219 (37), 205 (5), 191 (95) 165 (65), 163 (97), 137 (30), 80 (10), 69 (14)
<b>7b'</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (234,09)	–	Óleo marrom	–	234 (M <sup>+</sup> , 100), 233 (55), 219 (37), 165 (55), 163 (98) 137 (23), 80 (10), 69 (14)
<b>8b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (234,09)	–	Óleo marrom	–	234 (M <sup>+</sup> , 100), 233 (95) 219 (6), 205 (40), 165 (65), 137 (25), 80 (10), 69 (14)
<b>8b'</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (234,09)	–	Óleo marrom	–	– <sup>c</sup>
<b>7c</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (234,09)	98 <sup>a</sup>	Sólido amarelo	76–80	234 (M <sup>+</sup> , 78), 191 (13), 165 (40), 137 (100), 108 (40), 80 (29), 56 (41)
<b>7d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (248,11)	81 <sup>b</sup>	Óleo laranja	–	248 (M <sup>+</sup> , 31), 206 (6), 179 (23), 150 (17), 72 (100), 56 (33)

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado a partir da enona 1. <sup>b</sup>Rendimento do produto isolado a partir da enona 2. <sup>c</sup>Estrutura do regioisômero majoritário de acordo com o **Esquema 38**. <sup>d</sup>Pico sobreposto pelo sinal do outro isômero no cromatograma de íons totais no CG-EM.

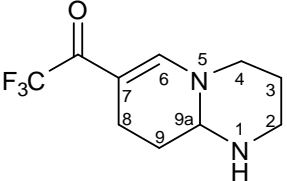
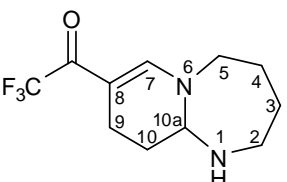
Tabela 8: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7a-d**.<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>7a</b></p>	<p>7,73 (s, 1H, H-5); 4,16 (dd, 1H, J = 10,4 Hz, J = 3,2 Hz, H-8a); 3,72–3,60 (m, 1H, H-2); 3,50–3,36 (m, 1H, H-2); 3,25–3,15 (m, 1H, H-3); 2,89–2,78 (m, 1H, H-3); 2,47–2,39 (m, 1H, H-7); 2,29–2,14 (m, 1H, H-7); 1,95 (s, 1H, N-H); 1,39–1,21 (m, 2H, H-8).<sup>a,c</sup></p>	<p>174,2 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,1</math> Hz, C=O); 147,5 (C-5); 118,1 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 291,4</math> Hz, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-6); 73,2 (C-8a); 49,5 (C-2); 44,8 (C-3); 25,9 (C-8); 19,2 (C-7).<sup>a,c</sup></p>
 <p><b>7b</b></p>	<p><b>7b</b>: 7,68 (s, 1H, H-5); 4,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H-8a); 3,77–3,73 (m, 1H, H-3); 3,55–3,51 (m, 1H, H-2); 2,94 (t, 1H, J = 10,0 Hz, H-3); 2,85–2,81 (m, 1H, H-7); 2,48–2,40 (m, 1H, H-8); 2,47–2,39 (m, 1H, H-7); 2,22–2,17 (m, 1H, H-7); 1,86 (s, 1H, N-H); 1,39–1,21 (m, 2H, H-8); 1,35 (d, 3H, J = 6,4 Hz, Me); 1,33–1,29 (m, 1H, H-8).<sup>b,c</sup></p>	<p><b>7b</b>: 174,3 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,2</math> Hz, C=O); 147,3 (C-5); 118,1 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,1</math> Hz, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-6); 73,9 (C-8a); 56,1 (C-3); 52,9 (C-2); 26,6 (C-8); 19,6 (C-7); 18,7 (Me).<sup>b,c</sup></p>
	<p><b>7b'</b>: 7,68 (s, 1H, H-5); 4,36 (d, 1H, J = 10,0 Hz, H-8a); 3,58–3,66 (m, 2H, H-2, H-3); 3,26–3,28 (m, 1H, H-3); 2,85–2,81 (m, 1H, H-7); 2,39–2,33 (m, 1H, H-8); 2,22–2,17 (m, 1H, H-7); 1,86 (s, 1H, N-H); 1,33–1,29 (m, 1H, H-8); 1,26 (d, 3H, J = 6,8 Hz, Me).<sup>b,c</sup></p>	<p><b>7b'</b>: 174,3 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,2</math> Hz, C=O); 147,8 (C-5); 118,1 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,1</math> Hz, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-6); 73,1 (C-8a); 56,9 (C-3); 51,6 (C-2); 26,1 (C-8); 19,5 (Me); 17,8 (C-7).<sup>b,c</sup></p>
	<p><b>8b</b>: 7,68 (s, 1H, H-5); 4,36 (d, 1H, J = 10,0 Hz, H-8a); 3,58–3,66 (m, 2H, H-2, H-3); 3,26–3,28 (m, 1H, H-3); 2,85–2,81 (m, 1H, H-7); 2,39–2,33 (m, 1H, H-8); 2,22–2,17 (m, 1H, H-7); 1,86 (s, 1H, N-H); 1,33–1,29 (m, 1H, H-8); 1,26 (d, 3H, J = 6,8 Hz, Me).<sup>b,c</sup></p>	<p><b>8b</b>: 174,3 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,2</math> Hz, C=O); 145,8 (C-5); 118,1 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,1</math> Hz, CF<sub>3</sub>); 102,8 (C-6); 74,0 (C-8a); 56,4 (C-3); 51,2 (C-2); 26,2 (C-8); 20,5 (Me); 19,4 (C-7).</p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.



**Tabela 8:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **7a-d** (continuação).<sup>a-c</sup>

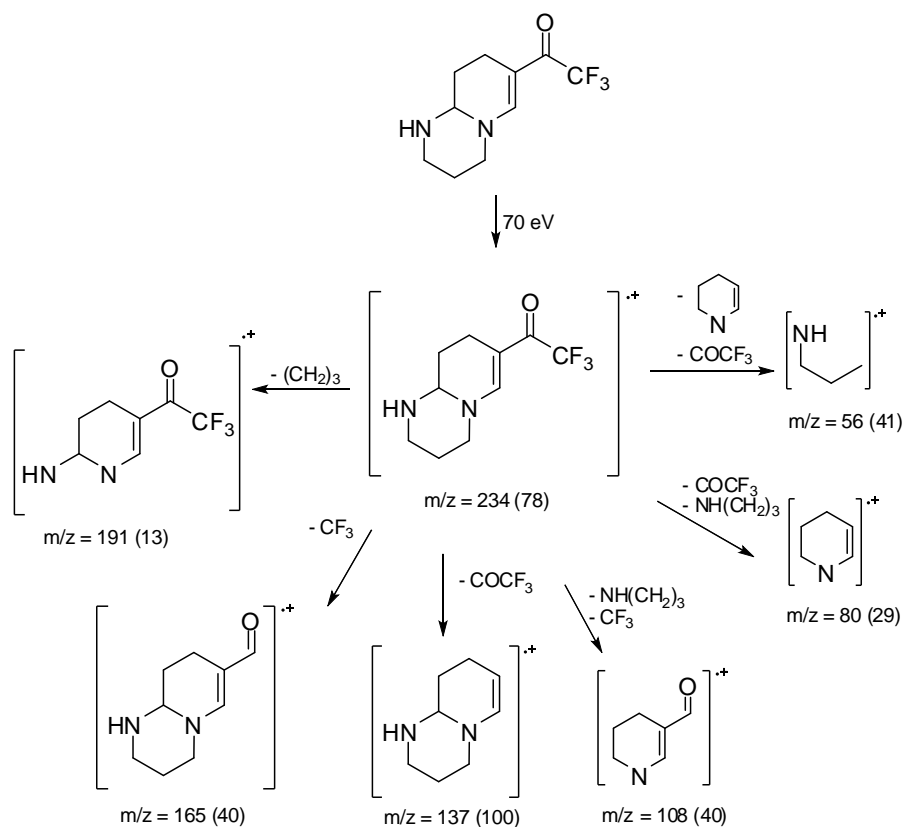
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
		<b>8b'</b> : 174,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ Hz, C=O); 145,8 (C-5); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 102,8 (C-6); 74,0 (C-8a); 56,4 (C-3); 51,2 (C-2); 26,2 (C-8); 20,5 (Me); 19,4 (C-7). <sup>b,c</sup>
 <p><b>7c</b></p>	7,36 (s, 1H, H-6); 4,11 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-9a); 3,58–3,55 (m, 2H, H-2); 3,28–3,21 (m, 1H, H-4); 2,98–2,83 (m, 1H, H-4); 2,57–2,34 (m, 2H, H-3); 2,22–2,11 (m, 1H, H-8); 1,75–1,71 (m, 3H, H-8, H-9). <sup>a,c</sup>	175,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$ Hz, C=O); 150,6 (C-6); 118,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 102,4 (C-7); 68,7 (C-9a); 53,1 (C-2); 44,3 (C-4); 28,1 (C-3); 27,6 (C-9); 17,3 (C-8). <sup>a,c</sup>
 <p><b>7d</b></p>	7,48 (s, 1H, H-7); 4,21 (dd, 1H, $J = 6,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-10a); 3,61–3,56 (m, 1H, H-2); 3,50–3,45 (m, 1H, H-2); 3,10–3,04 (m, 1H, H-5); 2,89–2,82 (m, 1H, H-5); 2,53–2,48 (m, 1H, H-3); 2,40–2,38 (m, 1H, H-3); 1,91–1,83 (m, 2H, H-4); 1,75–1,72 (m, 1H, H-9); 1,66–1,62 (m, 3H, H-9, H-10). <sup>a,c</sup>	174,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$ Hz, C=O); 150,7 (C-7); 118,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,4$ Hz, CF <sub>3</sub> ); 102,0 (C-8); 70,1 (C-10a); 55,1 (C-2); 47,0 (C-5); 30,2 (C-3); 28,1 (C-4); 27,6 (C-10); 16,9 (C-9). <sup>a,c</sup>

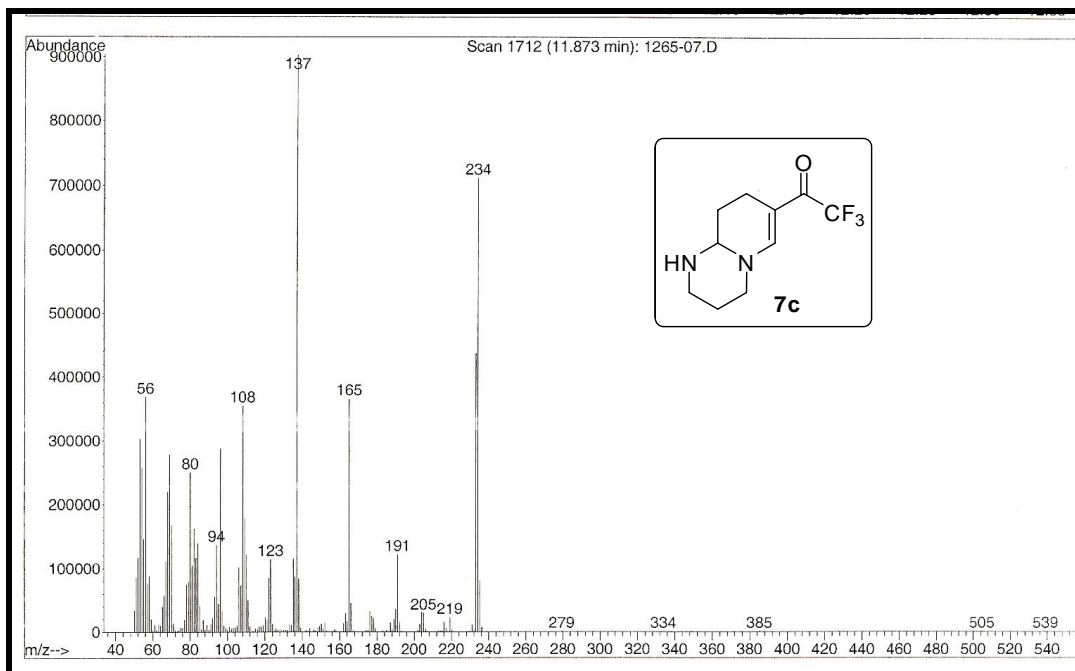
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando CDCl<sub>3</sub> como solvente.

Nos espectros de massas obtidos para as hexaidroimidazopiridinas **7a,b** e heterociclos aza-condensados **7c,d** podemos observar que estes compostos apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados foram: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetil ( $\text{M}^+ - 69$ ), trifluoracetil

( $M^+ - 97$ ), juntamente com os picos referentes à perda do substituinte ligado ao C-8a e ao átomo de nitrogênio (N-1). Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa estão representados entre parênteses, de acordo com o **Esquema 41**, tendo como exemplo o composto **7c** (**Figura 9**).

### Esquema 41



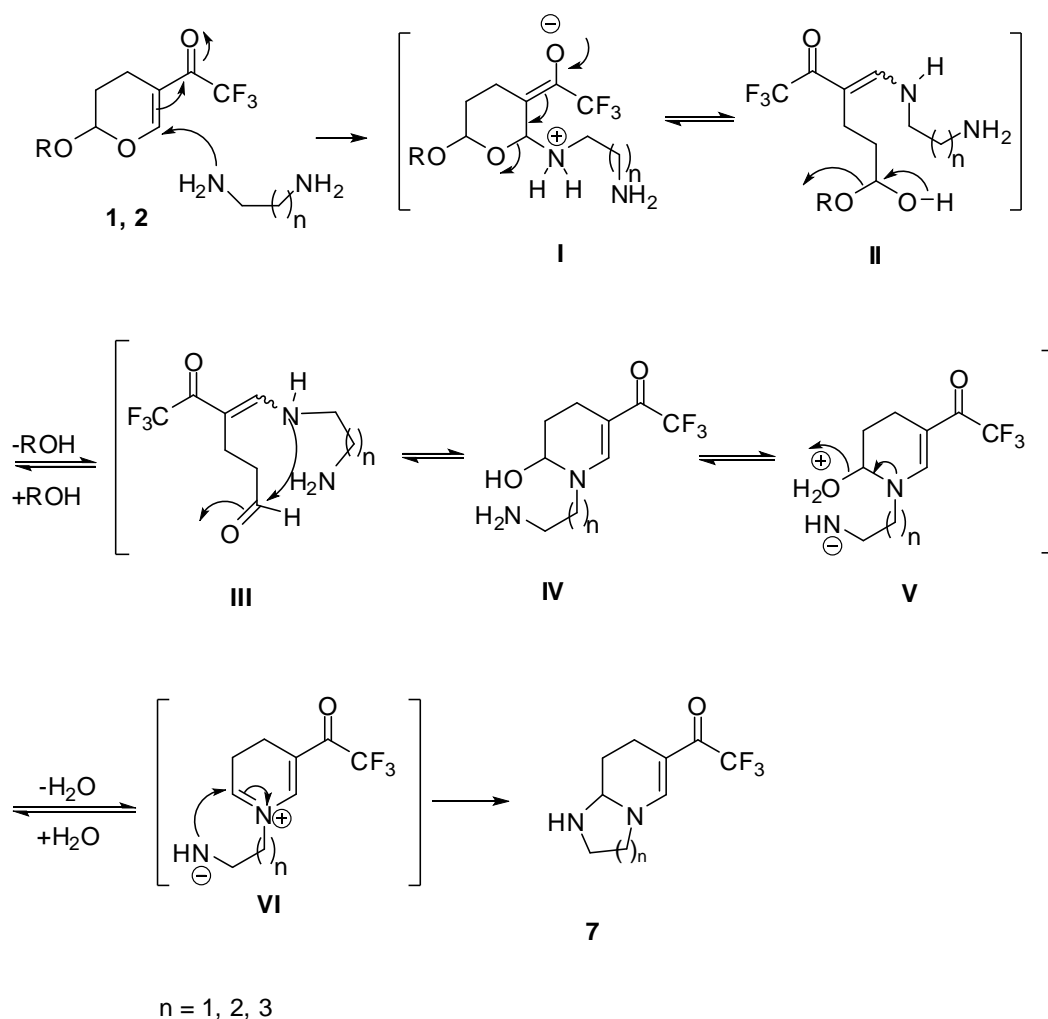


**Figura 9:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7c**.

### 3.4.2 Mecanismo Proposto para Síntese das hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados (**7a-d**)

O possível mecanismo para a síntese da série de hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados **7a-d**, consiste em uma adição de Michael inicial da amina primária ao carbono-6 do 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-dihidro-2*H*-pirano, originando o intermediário **I**, o qual está em equilíbrio com a estrutura acíclica **II** – um hemiacetal. Este hemiacetal (**II**) elimina uma molécula de álcool, formando o aldeído **III**, que é mais estável, o qual sofre, então, um ataque intramolecular do nitrogênio da enamina conduzindo à formação do hemiaminal correspondente **IV**. O hemiaminal está em equilíbrio com o íon oxônio **V** que ao eliminar uma molécula de água promove à formação do íon imínium **VI**. Este íon imínium (**VI**) é atacado intramolecularmente pelo grupo amino originando os produtos **7a-d** desejados como mostra o **Esquema 42**.

## Esquema 42



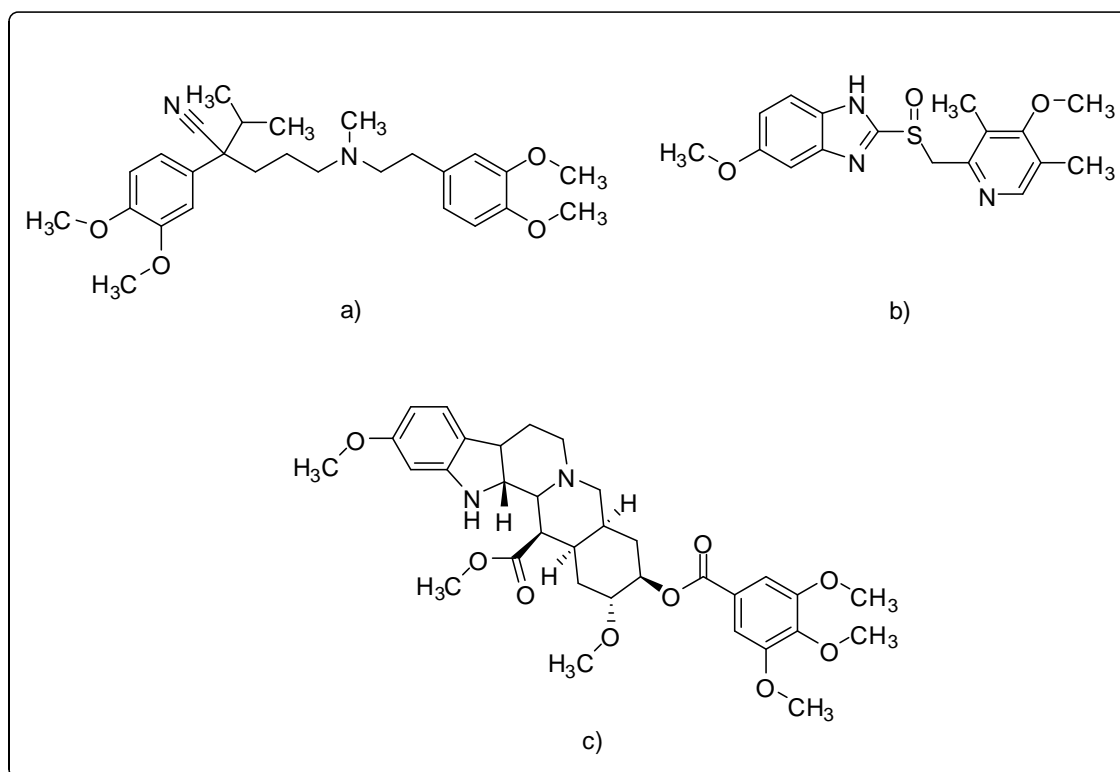
## 3.4.3 Avaliação Biológica dos compostos 7a-d como Bombas de Efluxo

O efluxo ativo de compostos tóxicos para fora da célula é um mecanismo que a bactéria tem desenvolvido para que elas possam proteger-se contra os efeitos adversos do seu ambiente. O termo “bomba de efluxo” é definido como uma proteína transmembrana que promove o transporte ativo de íons e pequenas moléculas através da bicamada lipídica.<sup>59</sup> Cabe salientarmos, que à medida que a bactéria

<sup>59</sup> a) Lomovskaya, O.; Warren, M. S.; Lee, A.; Galazzo, J.; Fronko, R.; Lee, M.; Blais, J.; Cho, D.; Chamberland, S.; Renau, T.; Leger, R.; Hecker, S.; Watkins, W.; Hoshino, K.; Ishida, H.; Lee, V. J. *Antimicrob. Agents Chemother* **2001**, 45, 105. b) Kaatz, G. W. *Current Opinion in Investigational Drugs* **2005**, 6, 192. c) Tegos, G.; Stermitz, F. R.; Lomovskaya, O.; Lewis, K. *Antimicrob. Agents Chemother* **2002**, 46, 3133. d) Kriengkauykiat, J.;

consegue realizar o efluxo do antimicrobiano do interior da sua célula, automaticamente ela consegue desenvolver resistência contra este medicamento, surgindo, então a necessidade da administração de outro antimicrobiano que seja capaz de combater a ação exercida pela mesma.

Atualmente, existem alguns medicamentos com outras indicações clínicas que são capazes de interferir no efluxo de antimicrobianos realizados pelas bactérias, assim como o Verapamil, Omeprazol, Reserpina, entre outros (**Figura 10**). A intensa busca e identificação de compostos com relevante atividade contra o efluxo de medicamentos realizados pelas bactérias têm despertado bastante atenção dos pesquisadores.



**Figura 10:** Estrutura química dos compostos: a) Verapamil, b) Omeprazol e c) Reserpina.

A avaliação biológica como bombas de efluxo dos compostos que serão testados é realizada utilizando-os conjuntamente com a tetraciclina. O resultado da

avaliação obtido é comparado à atividade inibitória exercida pelo Verapamil que é a substância utilizada como padrão nos ensaios realizados. Os compostos **7a-d**, sintetizados nesta série, foram submetidos à avaliação biológica como bombas de efluxo no Departamento de Patologia, da Fundação Universidade de Rio Grande. Entre os quatro compostos avaliados, o que se apresentou mais ativo foi o **7b** exibindo atividade inibitória de bombas de efluxo superior ao Verapamil. Entretanto, como o composto **7b** foi obtido na forma de mistura regio e estereoisomérica constituída por quatro compostos (**7b/7b'** e **8b/8b'**) os quais não conseguimos separar, tornando-se inviável a continuidade destes ensaios biológicos, pois não temos como afirmar, qual dos quatro compostos é realmente o mais ativo comparado ao padrão utilizado como referência. Futuramente, avaliaremos uma forma de derivatização desta molécula, alterando o volume do substituinte R<sup>2</sup> da diamina utilizada, com o intuito de desenvolvermos uma estratégia para que possamos separá-la, possibilitando-nos darmos continuidade aos ensaios biológicos realizados.

### **3.5 Obtenção de novas enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila: 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano; 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano**

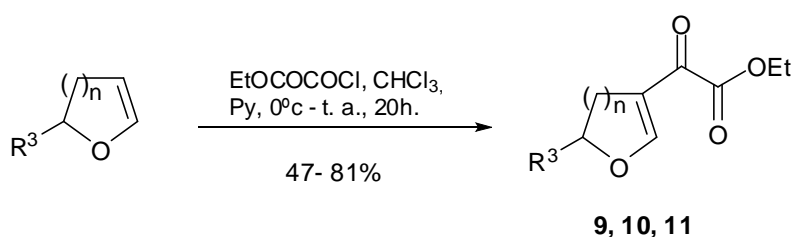
A obtenção de novas enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila e a avaliação de sua reatividade também fizeram parte dos objetivos propostos neste trabalho. Entretanto, a literatura dispõe de poucos relatos referentes à síntese<sup>60</sup> do 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano, os quais se encontram sob patente não demonstrando a metodologia utilizada para a obtenção deste composto. Para sintetizá-las, utilizamos o procedimento experimental semelhante ao descrito por Colla e colaboradores,<sup>6a</sup> o qual é amplamente utilizado em nosso grupo de pesquisa, que consiste na acilação dos enoléteres desejados 2,3-diidrofurano, 3,4-diidropirano e 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano, utilizando cloreto de etiloxalila como agente acilante,

---

<sup>60</sup> a) Roberts, J. C.; Toczko, J. F.; PCT Int. Appl. 2005, 36p, Coden: PIXXD2 WO 2005000249 A2 20050106. b) Doan, B. D.; Patterson, D. E.; Roberts, J. C. PCT Int. Appl. 2004, 53p, Coden: PIXXD2 WO 2004002975 A1 20040108. c) Stetter, H.; Lorenz, G. Chemische Berichte 1985, 118p, Coden: CHBEAM ISSN: 0009-2940.

clorofórmio anidro como solvente e piridina como base. A utilização da base se faz necessária, pois esta tem a função de trapear o ácido clorídrico que será formado no meio durante o andamento da reação. Através desta acilação, os 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (**9**), 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano (**10**) e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano (**11**) foram facilmente obtidos conforme mostra o **Esquema 43**.

### Esquema 43



Comp.	R <sup>3</sup>	n	Estrutura	Rend. (%)
<b>9</b>	H	1		75
<b>10</b>	H	2		81
<b>11</b>	MeO	2		47

Os compostos **9**, **10** e **11** foram obtidos na forma de óleos marrom, com rendimentos de 47-81%, não necessitando de purificação. Na **Tabela 9** estão apresentados os rendimentos, fórmulas moleculares e dados de espectrometria de massas para os respectivos compostos.

**Tabela 9:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **9**, **10** e **11**.<sup>a</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]
<b>9</b>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (170,16)	75	Óleo marrom	170 (M <sup>+</sup> , 9), 97 (100), 69 (27)
<b>10</b>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> (184,19)	81	Óleo marrom	184 (M <sup>+</sup> , 1), 154 (82), 125 (100), 81 (8)
<b>11</b>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub> (214,22)	47	Óleo marrom	214 (M <sup>+</sup> , 2), 141 (100), 109 (17), 83 (37)

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

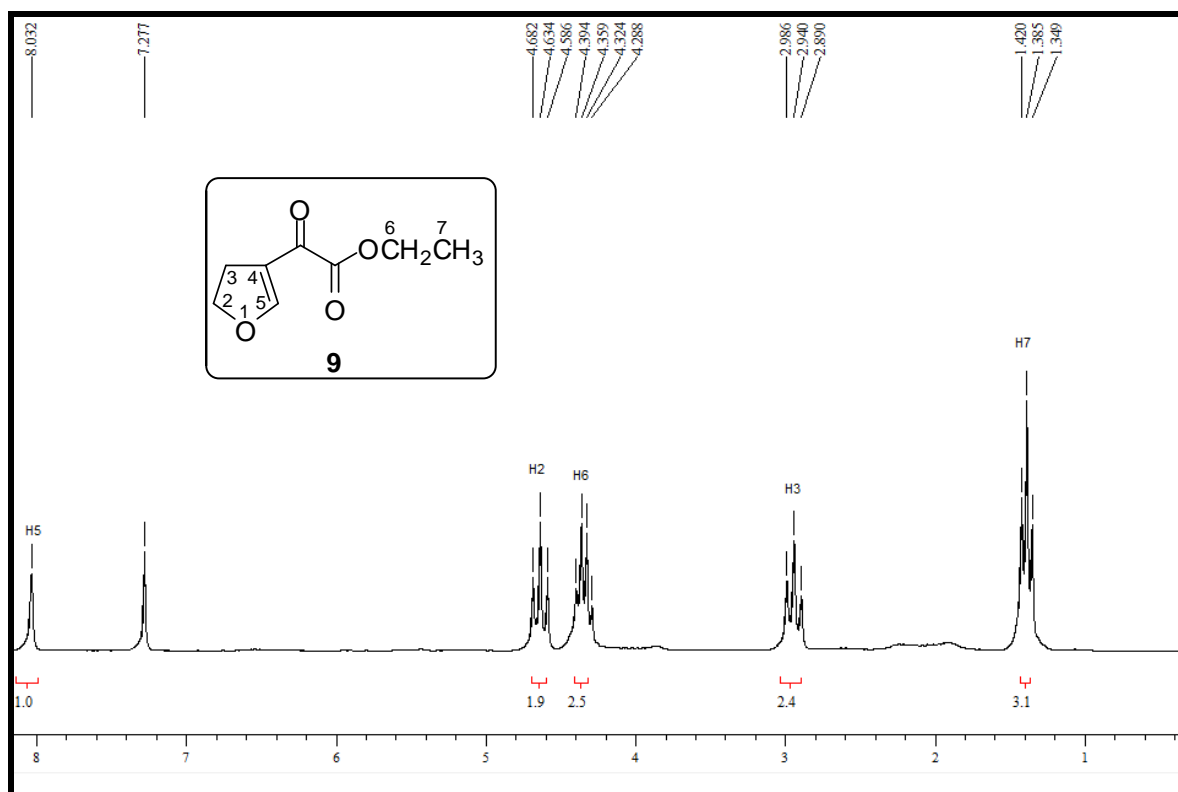
### 3.5.1 Identificação das enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila: 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (**9**), 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2H-pirano (**10**) e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2H-pirano (**11**)

As enonas cíclicas sintetizadas derivadas do cloreto de etiloxalila **9**, **10** e **11** foram identificadas através de experimentos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, registrados em CDCl<sub>3</sub>, utilizando o tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna, e espectrometria de massas. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritos na Parte Experimental, e os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão apresentados na **Tabela 10**. A atribuição dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C está baseada em alguns dados descritos previamente na literatura.<sup>6a</sup> Para exemplificar a síntese dos referidos compostos foram selecionados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto **9** (**Figuras 11 e 12**).

De acordo com o espectro de hidrogênio para a enona cíclica **9**, podemos visualizar um singleto na região 8,03 ppm, com integração igual a um hidrogênio, referente ao hidrogênio vinílico (H-5), em 4,63 ppm um tripleto, com integração igual a dois hidrogênios, referente aos hidrogênios-2 (H-2) constituinte do anel do furano, com constante de acoplamento de  $J = 9,6$  Hz. Em 4,34 ppm foi observado um quarteto referente ao metileno da etoxila (H-6), com integração equivalente a dois hidrogênios e constante de acoplamento de  $J = 7,0$  Hz. Na região de 2,94 ppm foi observado um tripleto, com integração correspondente a dois hidrogênios, referentes

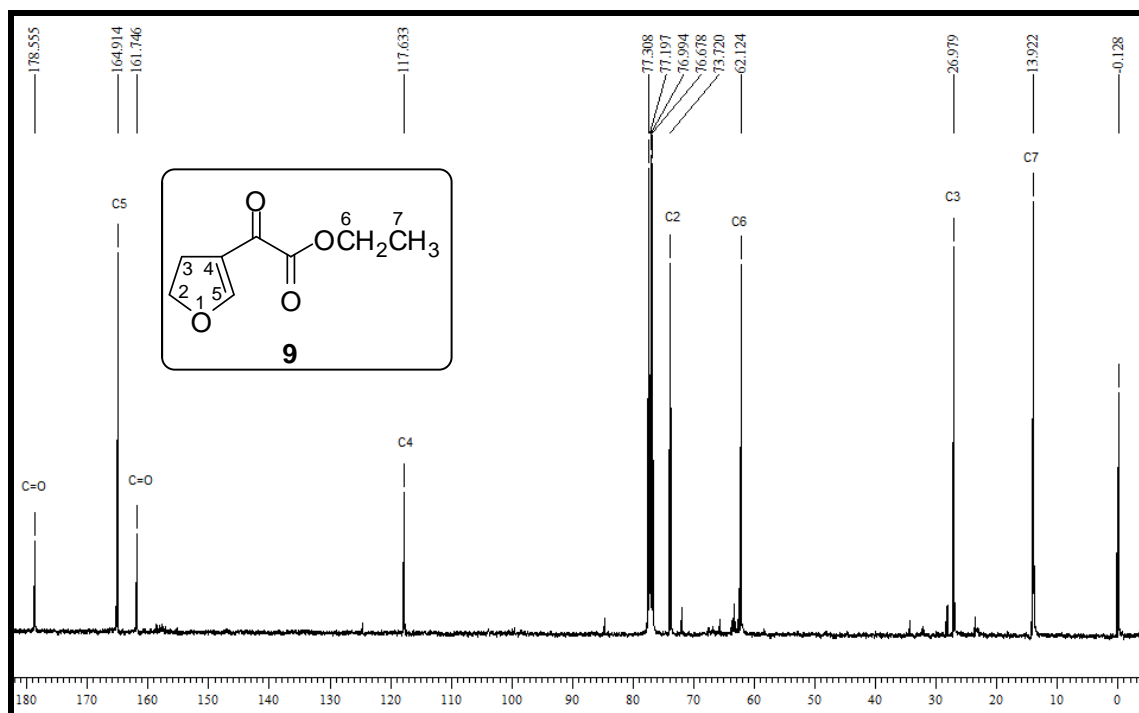


aos hidrogênios-3 (H-3), com constante de acoplamento igual a  $J = 9,2$  Hz e em 1,38 ppm, um tripleto referente aos hidrogênios da metila (H-7) com integração correspondente a três hidrogênios e constante de acoplamento igual a  $J = 7,0$  Hz .



**Figura 11:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN de carbono-13 para o composto **9** foram observados dois sinais nas regiões de 178,6 e 161,7 ppm relativos às carbonilas da cetona e do éster, respectivamente. Os carbonos vinílicos (C-5 e C-4) foram evidenciados nas regiões de 164,9 e 117,6 ppm. Em 73,7 e 62,1 ppm aparecem os sinais dos C-2 e C-6, ambos vizinhos de átomos de oxigênio, o primeiro pertencente ao anel furanóico e o segundo ao grupo metileno da etoxila. O carbono-3 foi observado com deslocamento químico de 26,9 ppm e o carbono-7, metílico do grupo etoxila, em 13,9 ppm respectivamente.



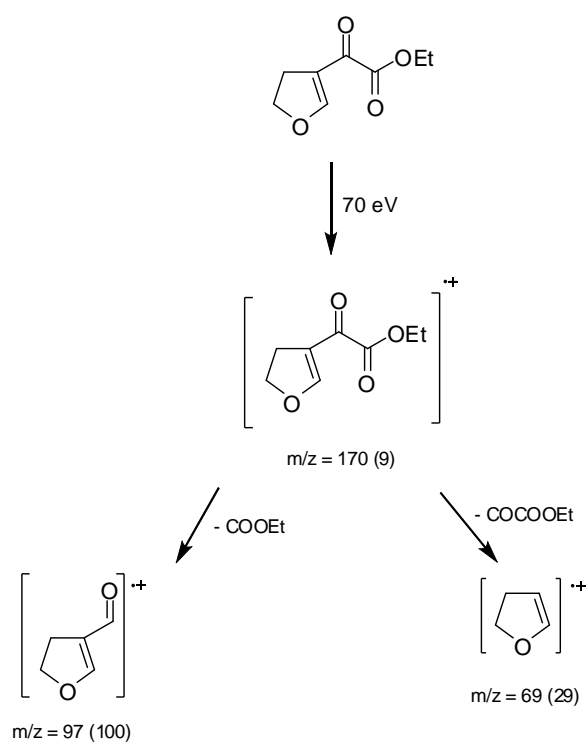
**Figura 12:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **9** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

O mesmo padrão espectral foi observado para enonas derivadas do cloreto de etiloxalila **10**, derivada do 3,4-diidropirano, e **11**, derivada do 2-metóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano, as quais apresentam os sinais característicos do anel do pirano em seus espectros de hidrogênio e carbono. Para a enona **10**, em seu espectro de hidrogênio observamos um quinteto na região de 1,93 ppm, com integração igual a dois, correspondente aos hidrogênios da posição-3 do anel e no carbono, o respectivo sinal foi observado na região de 20,4 ppm. Para enona **11**, observamos um singlete na região de 3,59 ppm, com integração igual a três hidrogênios, correspondente à metoxila e dois multipletos, nas regiões de 2,02–1,95 e 1,85–1,74 ppm, com integrações correspondentes a um hidrogênio cada um, referentes aos dois hidrogênios-3 (H-3). Os sinais correspondentes aos respectivos átomos de carbono foram observados com deslocamentos químicos nas regiões de 61,9 ppm para a metoxila e 25,1 ppm para o C-3. Os dados acima mencionados podem ser constatados através dos respectivos espectros de hidrogênio e carbono das enonas **10** e **11** presentes na parte experimental desta tese.

Nos espectros de massas obtidos para as enonas cíclicas **9**, **10** e **11** sintetizadas podemos observar que estes compostos apresentaram uma série de

fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados foram: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupamento éster ( $M^+ - 73$ ) juntamente com o pico referente à perda do substituinte oxaacetato ( $M^+ - 101$ ). Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa estão representados entre parênteses, de acordo com o **Esquema 44**, tendo como exemplo o composto **9** (**Figura 13**).

#### Esquema 44



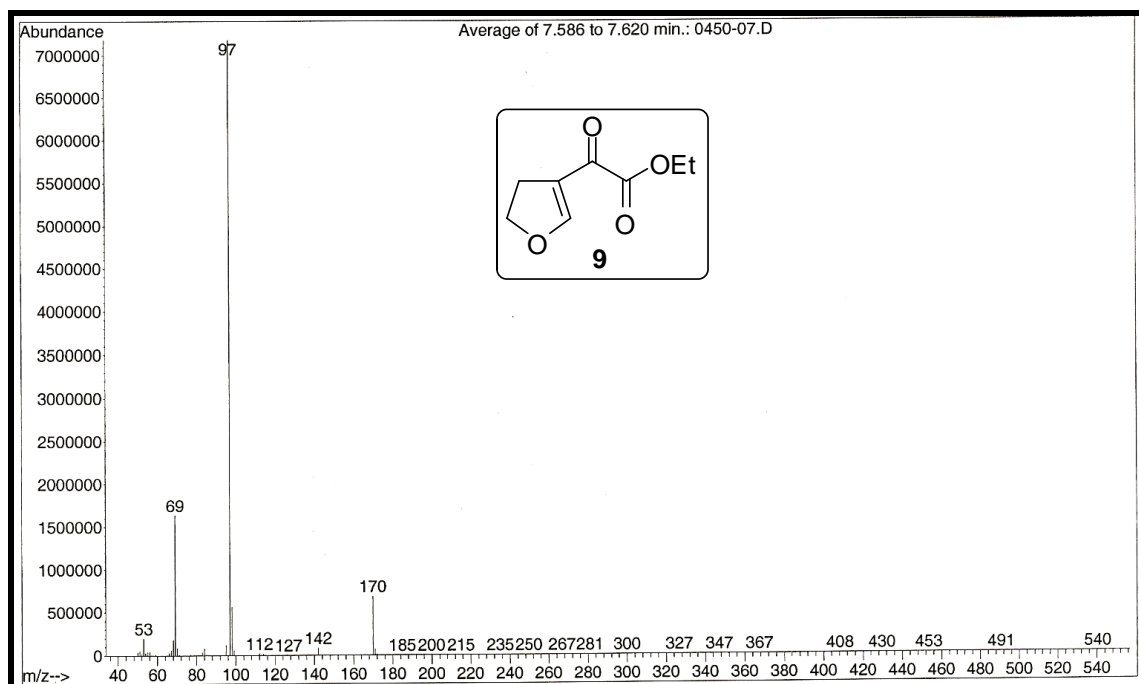
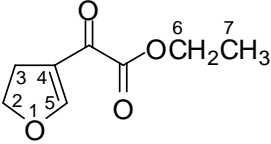
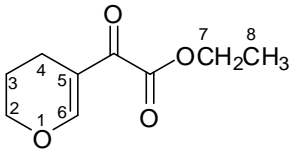
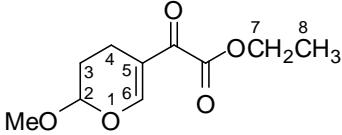


Figura 13: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9.

**Tabela 10:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **9**, **10** e **11**.<sup>a-c</sup>

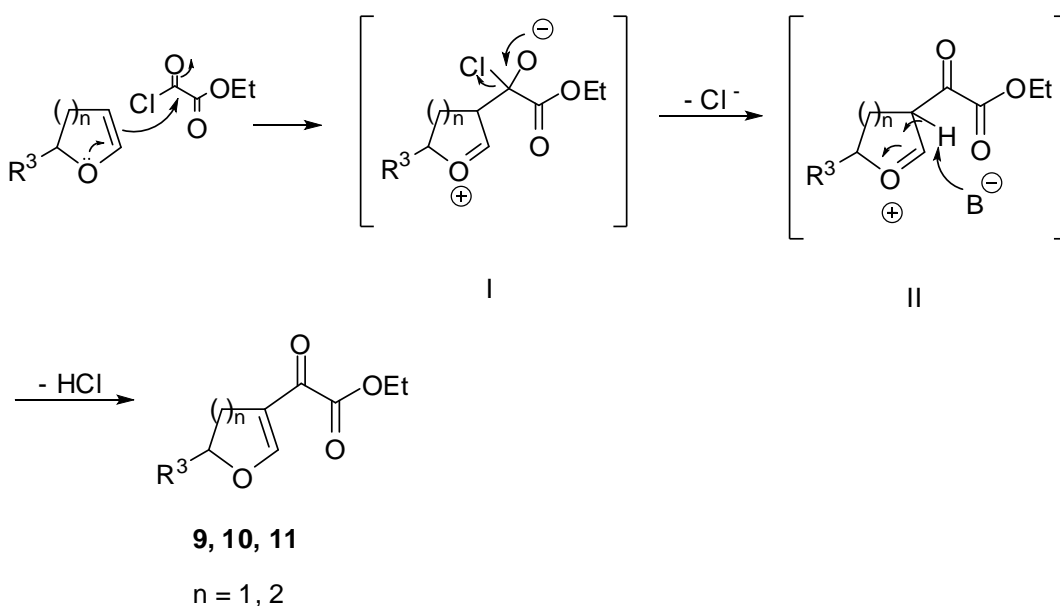
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>9</b></p>	8,03 (s, 1H, H-5); 4,63 (t, 2H, $J$ = 9,6 Hz, H-2); 4,34 (q, 2H, $J$ = 7,0 Hz, H-6); 2,94 (t, 2H, $J$ = 9,2 Hz, H-3); 1,38 (t, 3H, $J$ = 7,0 Hz, H-7). <sup>a,c</sup>	178,6 (s, C=O); 164,9 (C-5); 161,7 (s, C=O); 117,6 (C-4); 73,7 (C-2); 66,1 (C-6); 26,9 (C-3); 13,9 (C-7). <sup>b,c</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	7,83 (s, 1H, H-6); 4,36–4,31 (m, 2H, H-7); 4,18 (t, 2H, $J$ = 5,2 Hz, H-4); 2,33–2,30 (m, 2H, H-3); 1,96–1,92 (m, 2H, H-3); 1,37 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-8). <sup>b,c</sup>	184,9 (s, C=O); 163,7 (s, C=O); 163,3 (C-6); 114,0 (C-5); 67,8 (C-H-2); 61,8 (C-2); 20,5 (C-3); 17,4 (C-4); 13,9 (C-8). <sup>b,c</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	7,75 (s, 1H, H-6); 5,11 (s, 1H, H-2); 4,33 (t, 2H, $J$ = 6,8 Hz, H-7); 3,52 (s, 3H, MeO); 2,37–2,30 (m, 2H, H-4); 2,02–1,95 (m, 1H, H-3); 1,82–1,74 (m, 1H, H-3); 1,37 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-8). <sup>b,c</sup>	184,7 (s, C=O); 163,5 (s, C=O); 160,1 (C-6); 114,7 (C-5); 100,2 (C-2); 61,9 (C-7); 56,4 (MeO); 25,1 (C-3); 13,9; 13,7 (C-4, C-8). <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.5.2 Mecanismo proposto para a síntese das enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (9), 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano (10) e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2*H*-pirano (11)

O mecanismo proposto para a síntese das enonas cíclicas esterificadas **9**, **10** e **11** inicia com o ataque nucleofílico dos elétrons da dupla ligação do enoléter à carbonila da cetona do cloreto de etiloxalila, posterior a migração de um par de elétrons  $n$  do átomo de oxigênio do 3,4-diidrofurano, rendendo o intermediário **I**. Com a restauração da dupla ligação carbono-oxigênio ocorre à liberação de um íon cloreto, de acordo com o intermediário **II**, este íon cloreto atua como uma base, removendo um átomo de hidrogênio e, então, promove a restauração da dupla ligação, conduzindo aos respectivos compostos **9**, **10** e **11** desejados, como mostra o **Esquema 45**. A utilização de piridina nesta reação faz-se necessária, pois esta base tem como finalidade neutralizar os traços ácidos (de ácido clorídrico) formados no meio em decorrência do andamento da reação.

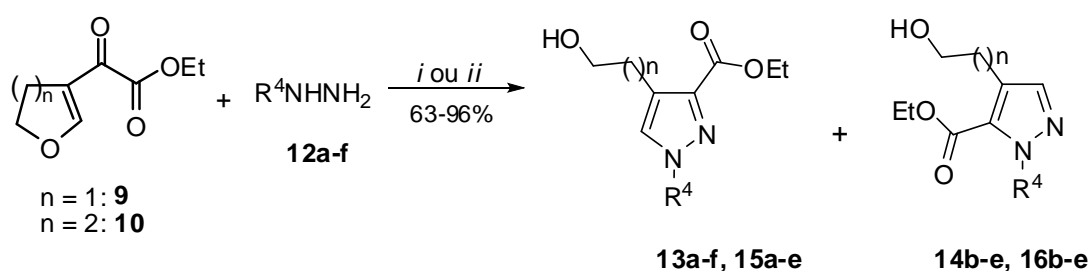
#### Esquema 45



### 3.6 Obtenção da série de 1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila (13a-f, 14b-e, 15a-e, 16b-e)

De acordo com a revisão da literatura apresentada nesta tese, podemos constatar que os pirazóis substituídos podem ser sintetizados de diversas maneiras, sendo a reação de ciclocondensação de hidrazinas, alquil ou aril hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes e a reação de cicloadição intermolecular do tipo [3+2] de 1,3-dipolos com alquinos, as duas metodologias mais comumente utilizadas.<sup>2,27</sup> Neste trabalho, a série inédita dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila foi obtida a partir da reação de ciclocondensação entre as enonas cíclicas **9** e **10** com diferentes hidrazinas, através de uma metodologia simples, com um único passo reacional, como podemos observar no **Esquema 46**.

#### Esquema 46



*i*: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 48h. (**12a-c,e**)

*ii*: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaOH (1M), t. a., 48-72h. (**12d,f**)

Comp.	R <sup>4</sup>	n	Rend. (%)
<b>13a</b>	H	1	71
<b>15a</b>	H	2	76
<b>13b, 14b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1	96
<b>15, 16b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	2	61
<b>13, 14c</b>	Ph	1	92
<b>15, 16c</b>	Ph	2	99
<b>13, 14d</b>	<i>t</i> -Bu	1	92
<b>15, 16d</b>	<i>t</i> -Bu	2	96
<b>13, 14e</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	1	95
<b>15, 16e</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	2	76
<b>13f</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1	84

Inicialmente, partimos para o desenvolvimento de uma metodologia que promovesse a obtenção dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila desejados **13a-f**, **14b-e** e **15a-e**, **16b-e**. Nossa primeira tentativa foi à síntese do composto **13a** empregando o 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (**9**) como bloco precursor juntamente com a hidrazina monoidratada (**12a**) de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 11**.

**Tabela 11:** Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **13a**.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	t. a.	- <sup>a</sup>
2	MeOH	24	t. a.	- <sup>a</sup>
<b>3</b>	<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	<b>48</b>	<b>t. a.</b>	<b>71</b>
4	MeOH	48	t. a.	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Formação de mistura entre materiais de partida e pequena quantidade de produto. <sup>b</sup> Formação de mistura entre o produto e subprodutos indesejados.

Como pode ser visto na **Tabela 11**, a condição de reação capaz de promover a obtenção do composto **13a** foi utilizando diclorometano anidro como solvente, à temperatura ambiente, por um período de 48 horas. As condições reacionais 1, 2 e 4 originaram óleos viscosos, cujos espectros apresentaram pequenos sinais evidenciando a formação do produto desejado, de acordo com o monitoramento da reação através de cromatografia em camada delgada. Posterior ao término do tempo da reação, o produto foi facilmente isolado, com bom rendimento (71%) através da simples remoção do solvente com o auxílio do rotaevaporador.

A metodologia descrita acima também foi aplicada para as demais hidrazinas (**12a-c,e**), pois estas se encontram disponíveis na forma livre. Entretanto, as hidrazinas **12d** e **12f**, que são comercializadas na forma dos respectivos cloridratos (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HCl) foi utilizada uma base para promover a respectiva liberação. A primeira reação testada foi utilizando a enona precursora (**9**) frente a *t*-butilidrazina



(**12d**), utilizando diclorometano como solvente e solução de hidróxido de sódio 1 molar para efetuar a liberação da respectiva hidrazina. Monitoramos a reação com o auxílio de cromatografia em camada delgada para acompanharmos o seu andamento, sendo necessário mantê-la sob agitação durante 48 horas, onde constatamos que o produto desejado havia sido formado e o material de partida consumido. O produto desejado foi isolado através da extração da respectiva reação, utilizando diclorometano como solvente e posterior evaporação com o auxílio de rotaevaporador. No caso da hidrazina 4-benzenosulfonamida (**12f**) a condição de reação utilizada foi a mesma que para *t*-butilidrazina, porém após o período de 48 horas ainda havia indícios da existência de material de partida, sendo necessário o aumento do tempo para 72 horas. Foi testada também a utilização de refluxo, objetivando minimizar o tempo da reação, entretanto com esta condição não obtivemos êxito, pois o produto desejado foi formado em quantidade muito pequena juntamente com subprodutos indesejados. O pirazol desejado foi isolado através de extração da reação, utilizando diclorometano como solvente e posterior remoção do solvente com o auxílio do rotaevaporador.

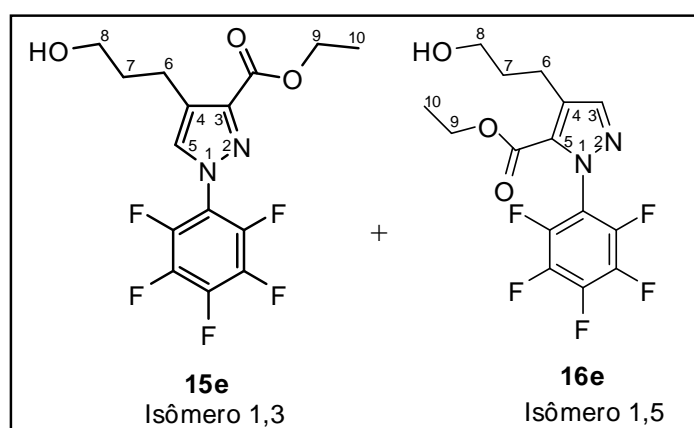
Os pirazóis sintetizados nesta série de compostos foram obtidos em bons rendimentos (63-96%) na forma de óleo (**13a-d**, **14b-d**, **15a-d** e **16b-d**) e de sólido (**13-16e** e **13f**), necessitando de purificação. A referida purificação foi realizada através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano/metanol 5% como eluentes e de recristalização utilizando clorofórmio/metanol como sistema de solvente.

### **3.6.1 Identificação dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila (**13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e**)**

Os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila (**13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e**) foram obtidos como misturas regioisoméricas formadas pelos pirazóis 1,3- e 1,5-substituídos. Os compostos sintetizados foram facilmente identificados através de técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, espectrometria de massas e experimentos bidimensionais (*Cosy*  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e *Hetcor*  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). A quantificação dos regioisômeros dos produtos foi determinada através da integração

do espectro de hidrogênio e da análise do cromatograma de íons totais obtido para cada um dos referidos compostos posterior a purificação.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **15,16e** foram escolhidos para ilustrar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos, ambos registrados em  $\text{CDCl}_3$  utilizando tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna. De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos, podemos constatar a formação da mistura regioisomérica dos dois 1*H*-pirazóis-carboxilato de etila identificados como isômeros 1,3 e 1,5, na proporção de 80:20 sendo o isômero 1,3 o majoritário, como mostram as **Figuras 14 e 15**.



**Figura 14:** Isômeros 1,3 e 1,5 dos 1*H*-pirazóis-carboxilato de etila **15e** e **16e**.

Nas regiões de 7,36 e 7,18 ppm observamos os hidrogênios vinílicos das posições 3 e 5, dos respectivos isômeros 1,5 e 1,3 dos pirazóis. Os quais estão representados como H-3 – para o isômero 1,5 e H-5 – para o isômero 1,3, com suas respectivas integrações iguais a 0,2 e 1 hidrogênio. Na região de 4,37 ppm foi observado um quarteto, com integração igual a dois, correspondente aos hidrogênios da posição 9 (H-9) do isômero 1,3, cuja constante de acoplamento é de  $J = 4,8$  Hz. Estes hidrogênios acoplam com os hidrogênios da posição-10, de acordo com o espectro bidimensional Cosy, que mostra as correlações existentes entre os  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , enquanto que os hidrogênios da mesma posição do isômero 1,5, os quais apareceram na forma de um multiplete, na região entre 4,35–4,29 ppm com integração igual a 0,4. Os hidrogênios da posição-8, apareceram como dois tripletos nas regiões de 4,14 ppm, para o isômero 1,5 e 4,03 ppm, para o isômero majoritário

(1,3), as integrações obtidas foram equivalentes a 0,4 e dois hidrogênios, e as constantes de acoplamentos calculadas para estes sinais foram iguais a  $J = 5,2$  Hz, respectivamente. Com o auxílio do Cosy (**Figuras 16 e 17**), podemos observar o acoplamento dos H-8 do isômero majoritário (1,3) com os hidrogênios-7. Foram observados, nas regiões de 2,56 e 2,33 ppm dois tripletos, com integrações correspondentes a 0,4 e 2 hidrogênios, referentes aos hidrogênios da posição-6 dos isômeros 1,5 e 1,3, os quais também acoplam com os hidrogênios da posição-7, cujas constantes de acoplamento calculadas foram de  $J = 6,4$  Hz. Com deslocamento na região de 1,96–1,89 ppm foi observado o quinteto, correspondente aos hidrogênios da posição-7 de ambos os isômeros (1,3 e 1,5), cuja integração corresponde a 2,5 hidrogênios. As hidroxilas, de ambos os isômeros (1,3 e 1,5) foram observadas como um singleto, na região de 1,64 ppm, com integração igual a 1,2 hidrogênios. E, por fim, os hidrogênios da posição-10 de ambos os isômeros, os quais foram observados na forma de um multipletto, com deslocamento químico na região entre 1,42–1,35 ppm e integrações correspondentes a 3,6 hidrogênios, os quais acoplam com os hidrogênios-9, como mencionado anteriormente.

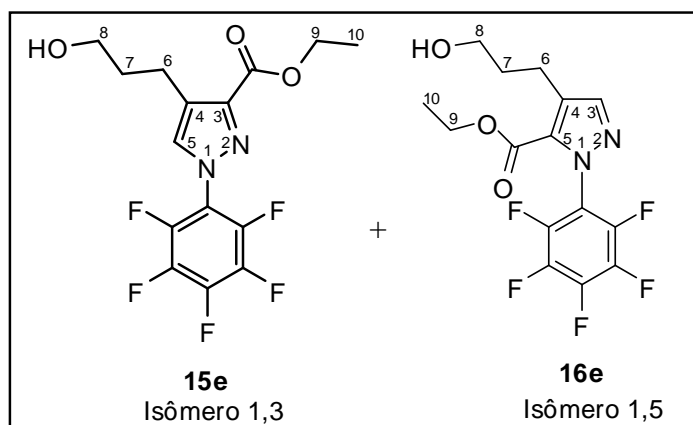
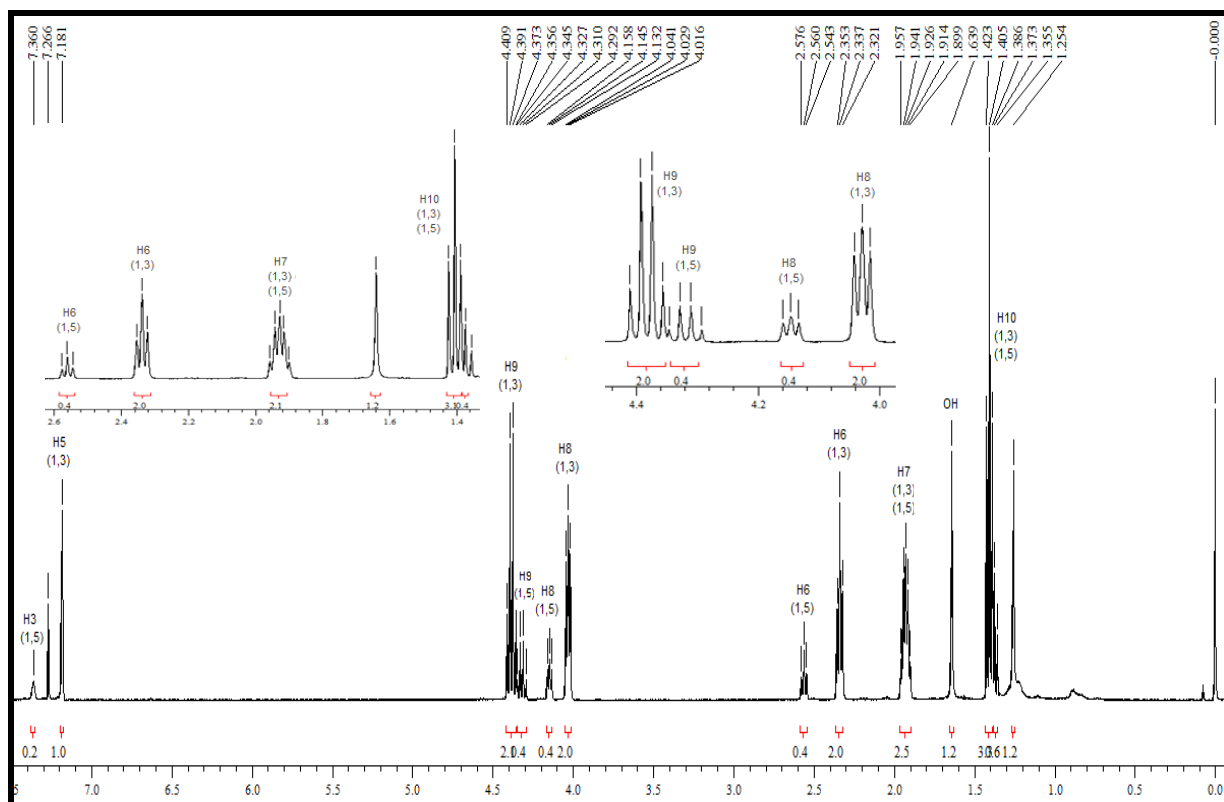


Figura 15: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

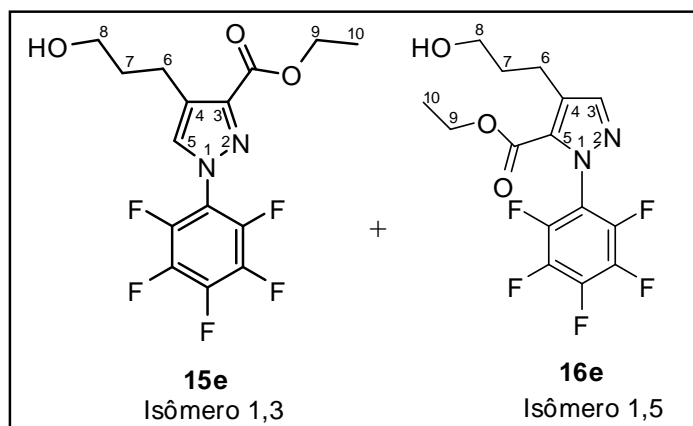
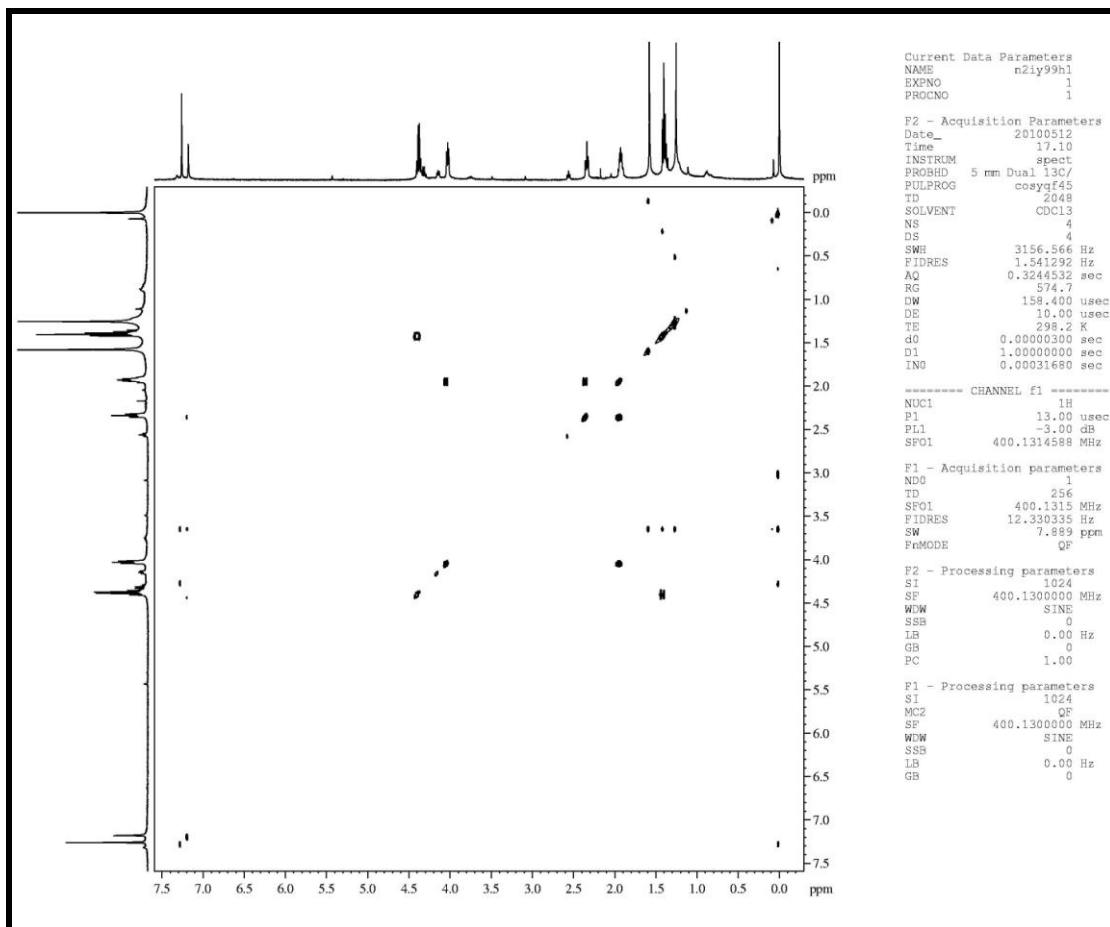
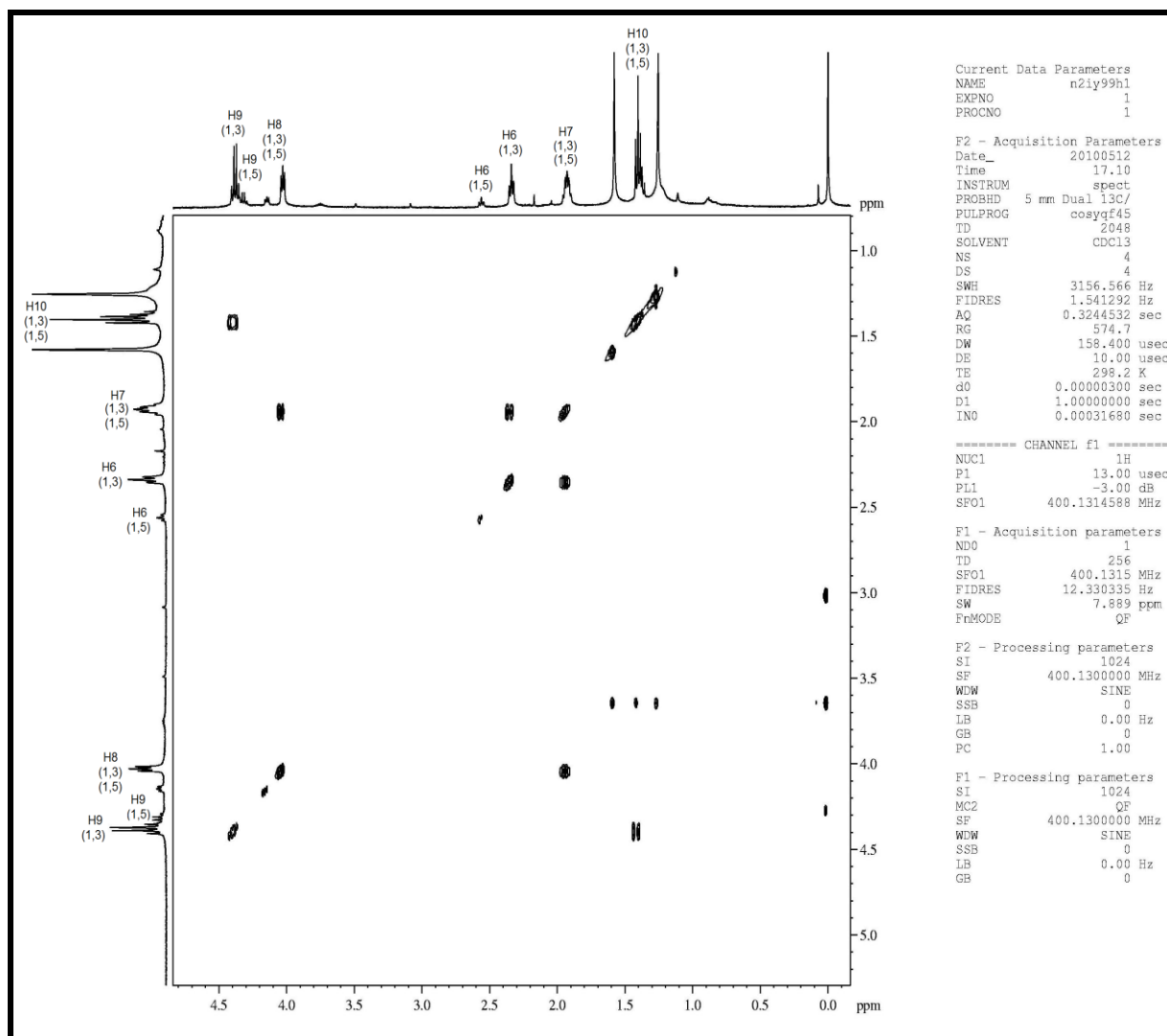


Figura 16: Espectro bidimensional (2D) Cosy ( $^1\text{H}-^1\text{H}$ ) dos compostos **15,16e** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 17:** Espectro bidimensional (2D) *Cosy* ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos **15,16e** registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região entre 4,50-0,0 ppm.

De acordo com o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **15e** e **16e** (**Figura 18**) podemos observar um sinal na região de 163,1 ppm relativo à carbonila do isômero 1,3 e em 160,2 ppm à carbonila correspondente ao isômero 1,5. Nas regiões de 140,2 e 138,7 ppm encontram-se os carbonos vinílicos da posição-5 (C5) dos regioisômeros 1,5 e 1,3, respectivamente. Os carbonos dos anéis aromáticos foram observados na região entre 130-125 ppm, juntamente com os outros dois carbonos vinílicos da posição-3, os quais se encontram nas regiões de 127,2 ppm para o isômero 1,5 e 125,6 ppm para o isômero 1,3. Os carbonos da posição-4 foram observados com deslocamentos químicos de 119,4 ppm para o isômero 1,3 e 117,0 ppm para o isômero 1,5. Os sinais referentes aos carbonos das posições-8

apareceram na região de 61,1 ppm, e os dois carbonos-9 foram observados na região de 55,3 ppm, para o isômero 1,3 e 54,5 ppm para o isômero 1,5. Enquanto, os sinais referentes aos carbonos das posições-6 foram observados na região de 33,2 ppm para ambos os regioisômeros, e os dois carbonos-7 na região de 21,0 ppm, para o isômero 1,5 e 19,9 ppm para o isômero 1,3. Os deslocamentos químicos correspondentes aos carbonos-10 foram observados na região de 14,1 ppm para ambos os isômeros.

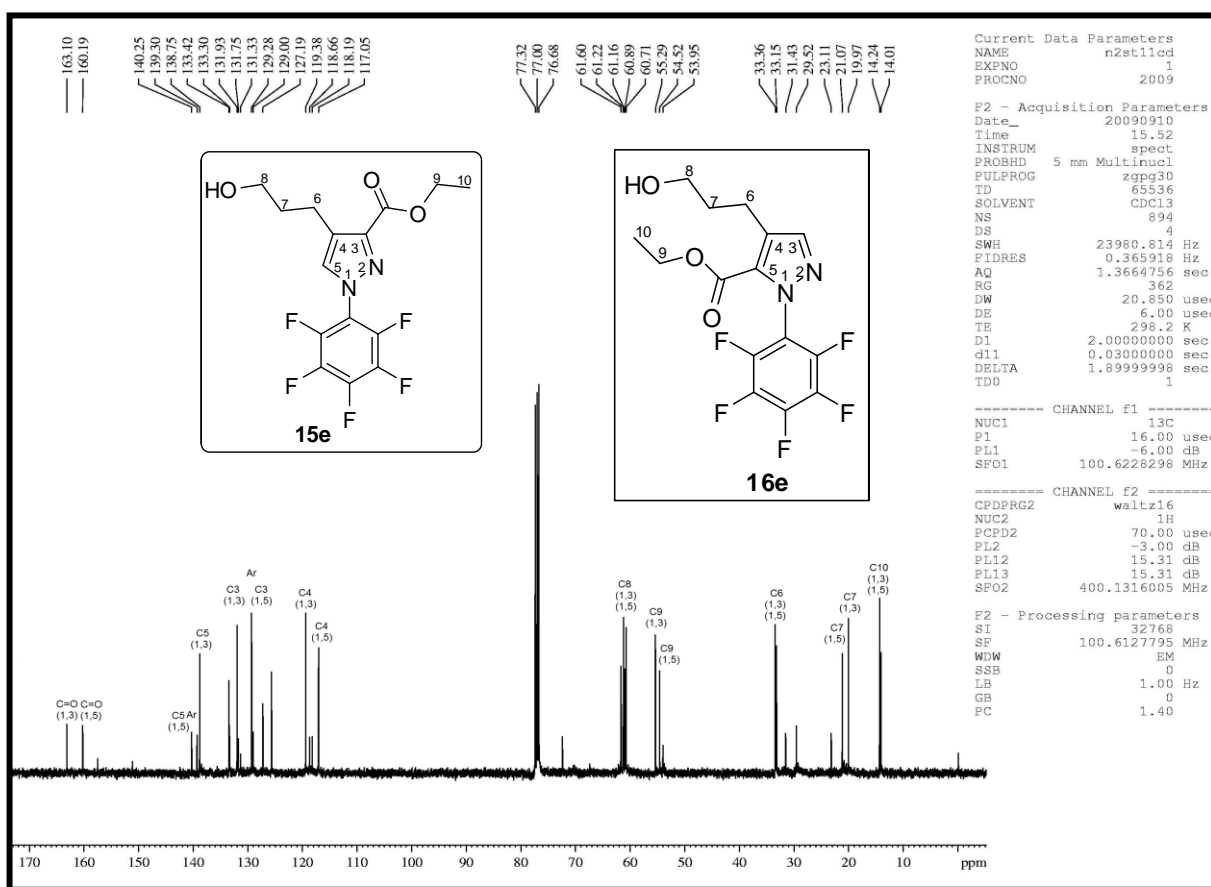
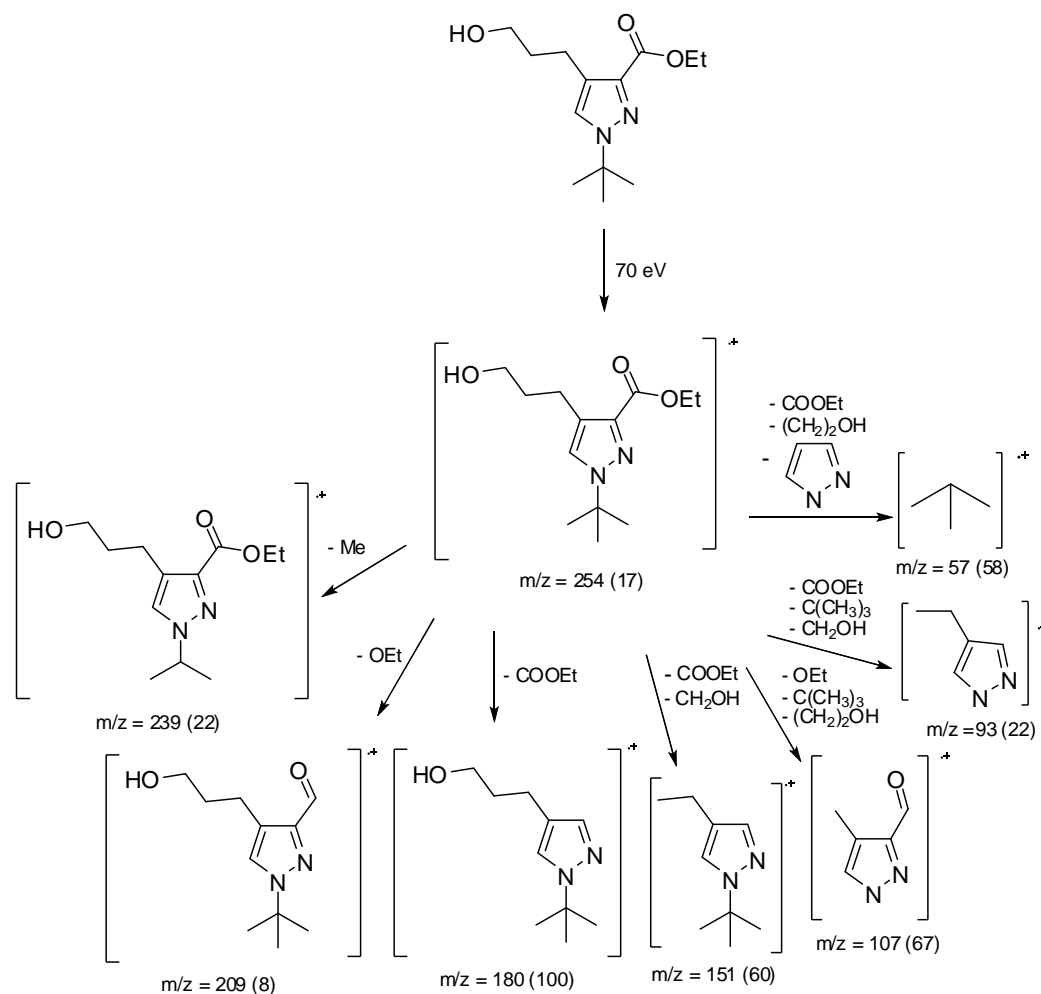


Figura 18: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15**,**16e** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila das séries **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e** apresentam um número de grupos metilênicos diferentes nas respectivas estruturas de acordo com a enona cíclica utilizada como precursora. Esta variação no número de grupos metilênicos ( $n = 1$  ou  $2$ ) ligados a posição-4 do anel pirazolínico é uma consequência da utilização das enona esterificada **9** (derivada do furano) e **10** (derivada do pirano).

Nos espectros de massas obtidos para os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila das séries **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e** podemos observar que estes compostos apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados foram: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda da etila do grupamento éster ( $M^+ - 29$ ), à perda da etoxila ou do grupamento substituinte  $(CH_2)_2OH$  ( $M^+ - 45$ ), do grupamento éster ( $M^+ - 73$ ), juntamente com o pico referente à perda do fragmento  $CH=C(CH_2)_2OH$  do anel pirazolínico ( $M^+ - 130$ ). Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa estão representados entre parênteses, de acordo com o **Esquema 47**, tendo como exemplo o composto **15d**, o qual apresentou no cromatograma apenas um sinal referente ao isômero 1,3-substituído obtido do produto, com tempo de retenção 13,16 minutos.

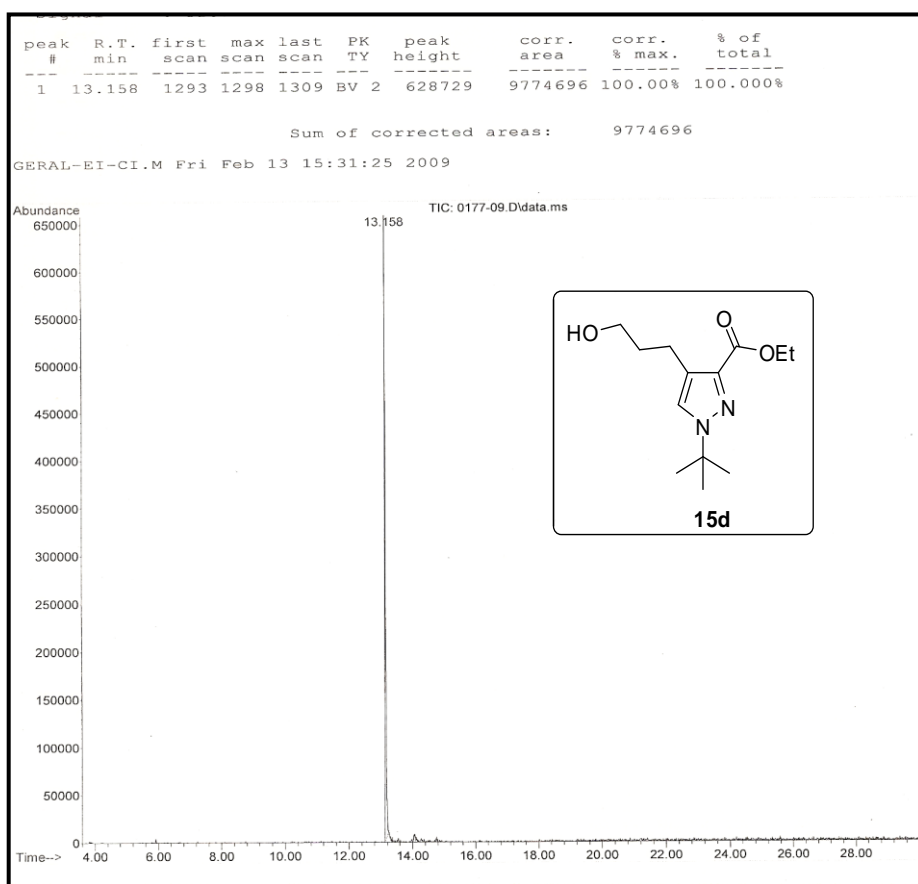
### Esquema 47



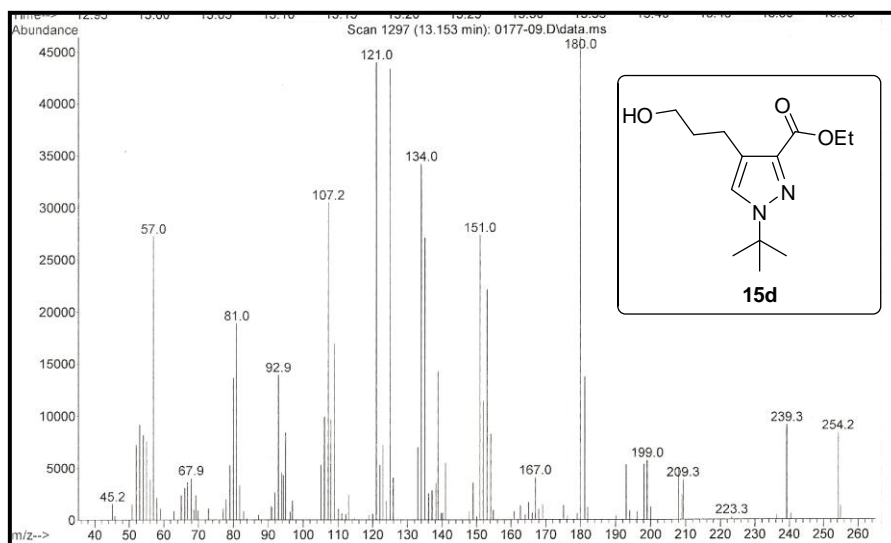


Na **Figura 19** podemos observar o cromatograma de íons totais e o espectro de massas obtido para o composto **15d**, onde constatamos que o composto **15d** (isômero 1,3) foi identificado com 100% de pureza. Entretanto, os demais pirazóis desta série foram obtidos na forma de misturas regioisoméricas dos respectivos compostos 1,3 e 1,5 substituídos.

Para os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila das séries **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e** que são obtidos como misturas regioisoméricas dos produtos 1,3 e 1,5-substituídos, não observamos nos espectros de massas obtidos nenhuma diferença nos padrões de fragmentação apresentados para os respectivos regioisômeros destes produtos.



a) Cromatograma de íons totais para o composto **15d** (1,3).



b) Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15d**.

**Figura 19:** a) Cromatograma de íons totais para os compostos **15d** (isômero 1,3). b) Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15d**.

Na **Tabela 12** estão apresentadas às fórmulas moleculares, dados de espectrometria de massas e rendimentos da série de compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e**, e na **Tabela 13** os dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos referidos compostos.

**Tabela 12:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e**.<sup>a,b</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	Ponto de Fusão (°C)	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]	Proporção dos Isômeros <u>1,3:1,5</u> e t <sub>R</sub> (min.) <sup>b</sup>
<b>13a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (184,19)	71	Óleo laranja	-	184 (M <sup>+</sup> , 1), 154 (62), 125 (100), 67 (8)	- <sup>c</sup> (11,08)
<b>13,14b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (228,24)	96	Óleo amarelo	-	228 (M <sup>+</sup> , 1), 198 (100), 151(63), 93 (20), 66 (18)	1,1:1 (11,09 e 11,98)
<b>13,14c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (260,28)	92	Óleo marrom	-	260 (M <sup>+</sup> , 10), 230 (100), 201 (93), 184 (19), 157 (11), 77 (53)	1,74:1 (11,36 e 12,49)
<b>13,14d</b>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (240,29)	92	Óleo marrom	-	240 (M <sup>+</sup> , 4), 225 (3), 194 (11), 179 (17), 139 (48), 125 (100), 107 (46), 93 (27), 79 (13), 66 (15)	1,78:1 (15,95 e 17,51)
<b>13,14e</b>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (350,24)	95	Óleo marrom	-	350 (36); 305 (4), 277 (100), 182 (20); 122 (16), 94 (9)	1:1,2 (13,61 e 16,28)
<b>13f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S (339,34)	84	Sólido marrom	195–199	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>15a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (198,22)	76	Óleo amarelo	-	198 (M <sup>+</sup> , 4), 180 (100), 151 (64), 125 (97), 80 (16)	- <sup>c</sup> (10,24)
<b>15,16b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (242,27)	61	Óleo marrom	-	242 (M <sup>+</sup> , 34), 224 (18), 211 (100), 197 (28), 165 (86), 151 (45), 107 (47), 93 (24), 80 (19), 66 (15)	11,5:1 (14,64 e 15,65)
<b>15,16c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (274,32)	99	Óleo marrom	-	274 (M <sup>+</sup> , 65), 228 (43), 230 (16), 198 (15), 170 (45), 107 (100), 91 (87)	7,60:1 (13,24 e 14,48)
<b>15,16d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (254,32)	96	Óleo marrom	-	254 (M <sup>+</sup> , 17), 239 (22), 209 (8), 180 (100), 151 (60), 107 (67), 93 (22), 57 (58)	- <sup>c</sup> (13,16)
<b>15,16e</b>	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (364,26)	76	Sólido amarelo	64-69	364 (M <sup>+</sup> , 47), 334 (31), 305 (100), 246 (90), 227 (4), 207 (8), 131 (17), 109 (22), 80 (34)	6,20 :1 (15,90 e 16,78)

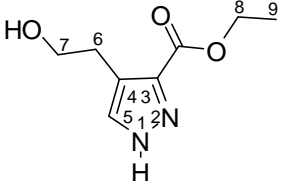
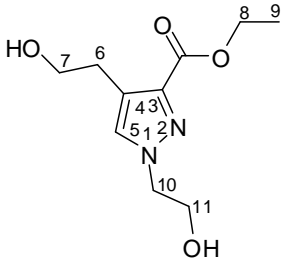
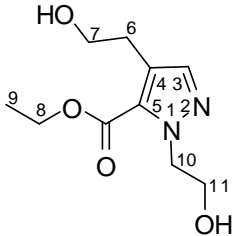
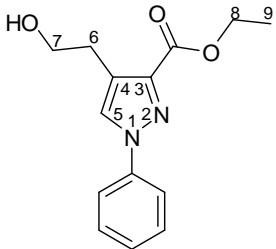
<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup>Dados obtidos a partir do cromatograma de íons totais dos compostos após purificação. <sup>c</sup>Apenas um isômero do produto foi encontrado. <sup>d</sup>Não foi possível identificar o produto através da espectrometria de massa.

Ao analisarmos os espectros de ressonância magnética nuclear (de hidrogênio e carbono) obtidos para a série de compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e** podemos afirmar que os produtos foram obtidos sob forma de misturas regioisoméricas compostas pelos 1*H*-pirazóis-3-carboxilato de etila – isômero 1,3, e

pelos 1*H*-pirazóis-5-carboxilato de etila – isômero 1,5-substituídos, sendo que na maior parte dos produtos o isômero 1,3 foi obtido como majoritário. A maior estabilidade dos isômeros 1,3 pode ser atribuída à disposição espacial dos substituintes no anel pirazolínico, permitindo um maior afastamento entre estes substituintes minimizando, assim, as interações repulsivas, comprovando que os dados obtidos neste trabalho estão de acordo com os relatos descritos na literatura.<sup>41,43,47,50,51,54</sup>

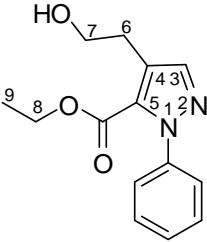
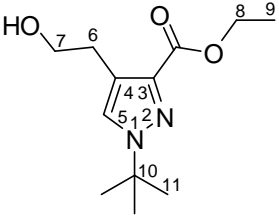
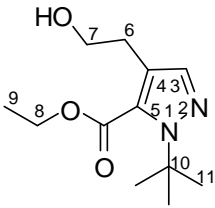
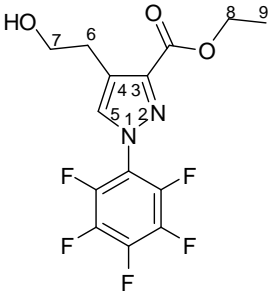
A observação e análise dos cromatogramas de íons totais obtidos para os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila nos permite afirmar que os referidos isômeros 1,3 apresentam menor tempo de retenção na coluna cromatográfica quando comparados aos isômeros 1,5. Nenhum dos espectros de massas obtidos para estes compostos apresentou algum padrão de fragmentação diferente que nos possibilitasse identificá-los através de suas fragmentações.

Tabela 13: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e**.<sup>a-d</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>13a (1,3)</b></p>	7,56 (s, 1H, H-5); 4,39 (q, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-8, OH); 3,86 (t, 2H, $J$ = 6,3 Hz, H-7); 3,03 (t, 2H, $J$ = 6,6 Hz, H-6); 1,39 (t, 3H, $J$ = 7,0 Hz, H-9). <sup>a,c</sup>	162,3 (s, C=O); 137,5 (C-3); 133,1 (C-5); 121,2 (C-4); 64,5 (C-7); 60,9 (C-8); 27,5 (C-6); 14,2 (C-9). <sup>a,c</sup>
 <p><b>13b (1,3)</b></p>	7,32 (s, 1H, H-5); 4,54 (t, 2H, $J$ = 5,2 Hz, H-10); 4,31–4,25 (m, 2H, H-8); 3,85–3,79 (m, 2H, H-11); 3,70–3,66 (m, 2H, H-7); 3,50–3,00 (s, 1H, OH); 2,85–2,82 (m, 2H, H-6); 1,32–1,28 (m, 3H, H-9). <sup>b,c</sup>	160,6 (s, C=O); 139,3 (C-5); 130,1 (C-3); 122,1 (C-4); 62,3–60,8 (3C; C-7, C-11, C-8); 53,8 (C-10); 28,3 (C-6); 14,1 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>14b (1,5)</b></p>	7,36 (s, 1H, H-3); 4,31–4,25 (m, 2H, H-8); 4,13 (t, 2H, $J$ = 4,8 Hz; H-10); 3,85–3,79 (m, 2H, H-11); 3,70–3,66 (m, 2H, H-7); 3,50–3,00 (s, 1H, OH); 2,85–2,82 (m, 2H, H-6); 1,32–1,28 (m, 3H, H-9). <sup>b,c</sup>	163,2 (s, C=O); 140,6 (C-5); 131,8 (C-3); 124,1 (C-4); 62,3–60,8 (3C; C-7, C-11, C-8); 55,1 (C-10); 27,6 (C-6); 14,3 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>13c (1,3)</b></p>	7,63 (s, 1H, H-5); 7,46–7,27 (m, 5H, Ar); 4,19 (q, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-8); 3,89 (t, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-7); 3,11–2,99 (m, 2H, H-6); 2,50–2,00 (s, 1H, OH); 1,11 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-9). <sup>a,c</sup>	159,4 (s, C=O); 140,7 (C-5); 140,5; 129,5; 128,5; 125,2; 123,3 (C-Ar); 127,1 (C-3); 118,8 (C-4); 60,6 (C-7, C-8); 27,8 (C-6); 13,5 (C-9). <sup>b,d</sup>

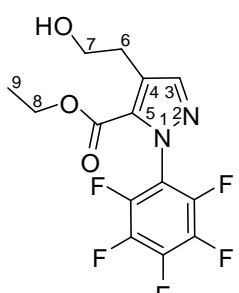
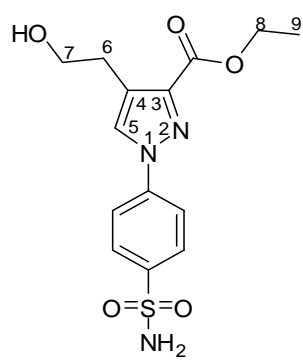
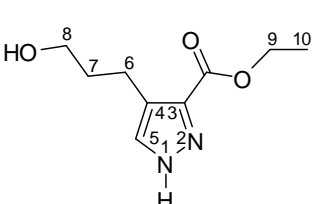
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e** (continuação).<sup>a-e</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>14c (1,5)</b></p>	7,69 (s, 1H, H-3); 7,46–7,27 (m, 5H, Ar); 4,49–4,31 (m, 2H, H-8); 3,89 (t, 2H, J = 6,4 Hz, H-7); 3,11–2,99 (m, 2H, H-6); 2,50–2,00 (s, 1H, OH); 1,46–1,34 (m, 3H, H-9). <sup>a,c</sup>	162,1 (s, C=O); 141,6 (C-5); 139,0; 129,5; 128,5; 125,2; 123,3 (C-Ar); 127,9 (C-3); 118,8 (C-4); 60,6 (C-7, C-8); 27,8 (C-6); 14,1 (C-9). <sup>b,d</sup>
 <p><b>13d (1,3)</b></p>	7,30 (s, 1H, H-5); 4,42–4,26 (m, 4H, H-8); 3,75–3,68 (m, 2H, H-7); 2,74 (t, 2H, J = 6,4 Hz; H-6); 1,60 (s, 10H, H-11, OH); 1,37–1,29 (m, 3H, H-9). <sup>a,c</sup>	162,7 (s, C=O); 136,7 (C-5); 132,6 (C-3); 127,0 (C-4); 68,4 (C-7); 62,6 (C-8); 61,6 (C-10); 29,8 (C-11), (C-6); 14,0 (C-9). <sup>a,c</sup>
 <p><b>14d (1,5)</b></p>	7,26 (s, 1H, H-3); 4,42–4,26 (m, 2H, H-8); 3,75–3,68 (m, 2H, H-7); 2,84 (t, 2H, J = 6,2 Hz; H-6); 1,59 (s, 10H, H-11, OH); 1,37–1,29 (m, 3H, H-9). <sup>a,c</sup>	– <sup>e</sup>
 <p><b>13e (1,3)</b></p>	7,43 (s, 1H, H-5); 4,51 (t, 2H, J = 9,6 Hz, H-7); 4,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz; H-8); 3,10 (t, 3H, J = 9,6 Hz, H-6); 1,40 (s, 1H, OH); 1,38 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-9). <sup>b,c</sup>	160,3 (s, C=O); 145,3; 139,4; 136,9; 120,2 (4C-Ar); 138,4 (C-5); 136,8 (C-3); 123,2 (C-4); 70,1 (C-7); 61,5 (C-8); 30,6 (C-6); 14,1 (C-9). <sup>b,c</sup>

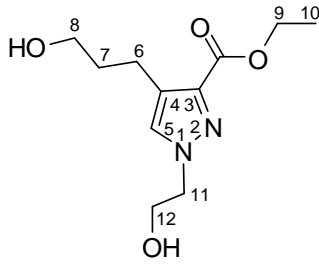
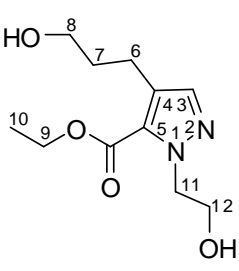
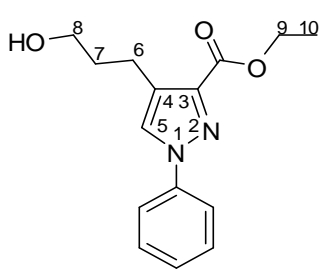
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e** (continuação).<sup>a-e</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>14e (1,5)</b></p>	7,69 (s, 1H, H-5); 4,51 (t, 2H, J = 9,6 Hz, H-7); 4,34 (q, 2H, J = 7,2 Hz; H-8); 3,10 (t, 3H, J = 9,6 Hz, H-6); 1,40 (s, 1H, OH); 1,38 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-9). <sup>b,c</sup>	- <sup>e</sup>
 <p><b>13f (1,3)</b></p>	8,41 (s, 1H, OH); 7,65 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 7,06 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar); 6,95 (s, 1H, H-5); 4,42 (t, 2H, J = 9,8 Hz, H-7); 4,25 (q, 2H, J = 7,2 Hz; H-8); 3,09 (t, 3H, J = 9,8 Hz, H-6); 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz, H-9). <sup>b,d</sup>	159,7 (s, C=O); 147,3; 143,5; 134,5; 133,7 (4C-Ar); 127,4 (C-5); 124,1 (C-3); 111,2 (C-4); 69,0 (C-Hz, H-7); 60,6 (C-8); 30,4 (C-6); 13,8 (C-9). <sup>b,d</sup>
 <p><b>15a (1,3)</b></p>	7,51 (s, 1H, H-5); 4,41 (q, 2H, J = 6,8 Hz, H-9); 3,64 (t, 2H, J = 6,2 Hz, H-8); 2,87 (t, 2H, J = 7,3 Hz, H-6); 2,17 (s, 1H, OH); 1,83–1,76 (qui, 2H, H-7); 1,41 (t, 3H, J = 7,2 Hz, H-10). <sup>b,c</sup>	161,2 (s, C=O); 136,4 (C-5); 134,4 (C-3); 125,1 (C-4); 61,5 (C-8); 61,1 (C-9); 33,4 (C-6); 19,9 (C-7); 14,3 (C-10). <sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

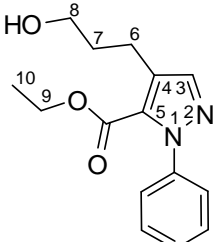
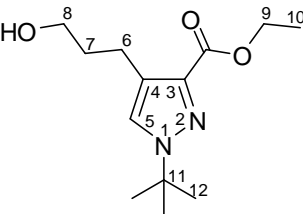
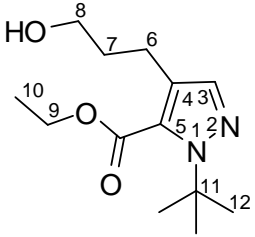
**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e** (continuação).<sup>a-e</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>15b (1,3)</b></p>	7,38 (s, 1H, H-5); 4,64 (t, 2H, $J$ = 4,8 Hz, H-11); 4,37 (t, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-9); 3,98 (t, 2H, $J$ = 5,2 Hz, H-12); 3,64 (t, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-8); 2,79 (t, 2H, $J$ = 7,6 Hz, H-6); 1,84 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 4H, $J$ = 7,0 Hz, H-10, OH). <sup>b,c</sup>	160,6 (s, C=O); 138,9 (C-5); 129,6 (C-3); 126,9 (C-4); 62,2 (C-8); 61,7 (C-12); 61,1 (C-9); 53,7 (C-11); 33,0 (C-6); 20,8 (C-7); 13,9 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>16b (1,5)</b></p>	7,36 (s, 1H, H-3); 4,64 (t, 2H, $J$ = 4,8 Hz, H-11); 4,37 (t, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-9); 3,98 (t, 2H, $J$ = 5,2 Hz, H-12); 3,64 (t, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-8); 2,79 (t, 2H, $J$ = 7,6 Hz, H-6); 1,84 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 4H, $J$ = 7,0 Hz, H-10, OH). <sup>b,c</sup>	— <sup>e</sup>
 <p><b>15c (1,3)</b></p>	7,56 (s, 1H, H-5); 7,45–7,34 (m, 5H, Ar); 4,18 (q, 2H, $J$ = 7,1 Hz, H-9); 3,68 (t, 2H, $J$ = 6,1 Hz, H-8); 2,95–2,85 (m, 2H, H-6); 1,93–1,89 (qui, 2H, H-7); 1,26 (s, 1H, OH); 1,11 (t, 3H, $J$ = 7,1 Hz, H-10). <sup>b,c</sup>	160,3 (s, C=O); 141,2 (C-5); 130,6; 129,1; 128,8; 128,6; 127,9; 126,6 (C-Ar, C-3); 115,0 (C-4); 61,5 (C-8); 61,1 (C-9); 33,3 (C-6); 20,5 (C-7); 13,7 (C-10). <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

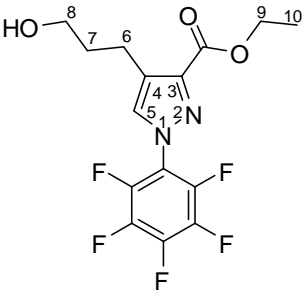
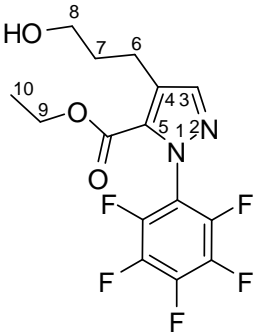


**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e** (continuação).<sup>a-e</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>16c (1,5)</b></p>	7,45–7,34 (m, 6H, Ar, H-3); 4,44 (q, 2H, $J$ = 7,1 Hz, H-9); 3,68 (t, 2H, $J$ = 6,1 Hz, H-8); 2,93 (t, 2H, $J$ = 6,1 Hz, H-6); 1,93–1,89 (qui, 2H, H-7); 1,44–1,40 (m, 3H, H-10); 1,26 (s, 1H, OH). <sup>b,c</sup>	160,3 (s, C=O); 141,2 (C-3); 130,6; 129,1; 128,8; 128,6; 127,9; 126,6 (C-Ar, C-5); 119,9 (C-4); 61,4 (C-8); 61,1 (C-9); 29,7 (C-6); 20,1 (C-7); 14,4 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>15d (1,3)</b></p>	7,28 (s, 1H, H-5); 4,38 (q, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, $J$ = 6,2 Hz, H-8); 2,64 (t, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-6); 1,81 (qui, 2H, H-7); 1,66 (s, 9H, H-12); 1,42 (s, 1H, OH); 1,39 (t, 3H, $J$ = 4,8 Hz, H-10). <sup>b,c</sup>	162,9 (s, C=O); 136,3 (C-5); 130,9 (C-3); 125,4 (C-4); 61,4 (C-8, C-9); 59,5 (C-11); 33,4 (C-6); 29,8 (C-12); 20,4 (C-7); 14,2 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>16d (1,5)</b></p>	7,32 (s, 1H, H-3); 4,38 (q, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, $J$ = 6,2 Hz, H-8); 2,83 (t, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-6); 1,81 (qui, 2H, H-7); 1,66 (s, 9H, H-12); 1,42 (s, 1H, OH); 1,39 (t, 3H, $J$ = 4,8 Hz, H-10). <sup>b,c</sup>	- <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **13a-f**, **14b-e**, **15a-e**, **16b-e** (continuação).<sup>a-e</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>15e (1,3)</b></p>	<p>7,18 (s, 1H, H-5); 4,37 (q, 2H, <math>J</math> = 7,2 Hz, H-9); 4,02 (t, 2H, <math>J</math> = 4,8 Hz, H-8); 2,34 (t, 2H, <math>J</math> = 6,4 Hz, H-6); 1,96–1,90 (m, 2H, H-7); 1,64 (s, 1H, OH); 1,42–1,25 (m, 3H, H-10).<sup>b,c</sup></p>	<p>163,1 (s, C=O); 138,7 (C-5); 139,3; 133,4; 133,3; 131,7 (C-Ar); 129,1 (C-3); 119,4 (C-4); 61,1 (C-8); 55,3 (C-9); 33,2 (C-6); 19,9 (C-7); 14,1 (C-10).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>16e (1,5)</b></p>	<p>7,36 (s, 1H, H-3); 4,35–4,29 (q, 2H, H-9); 4,14 (t, 2H, <math>J</math> = 5,2 Hz, H-8); 2,56 (t, 2H, <math>J</math> = 6,4 Hz, H-6); 1,96–1,90 (qui, 2H, H-7); 1,64 (s, 1H, OH); 1,42–1,25 (m, 3H, H-10).<sup>b,c</sup></p>	<p>160,2 (s, C=O); 140,2 (C-5); 139,3; 133,4; 133,3; 131,7 (C-Ar); 127,2 (C-3); 117,0 (C-4); 61,1 (C-6); 54,5 (C-9); 33,2 (C-6); 21,0 (C-7); 14,1 (C-10).<sup>b,c</sup></p>

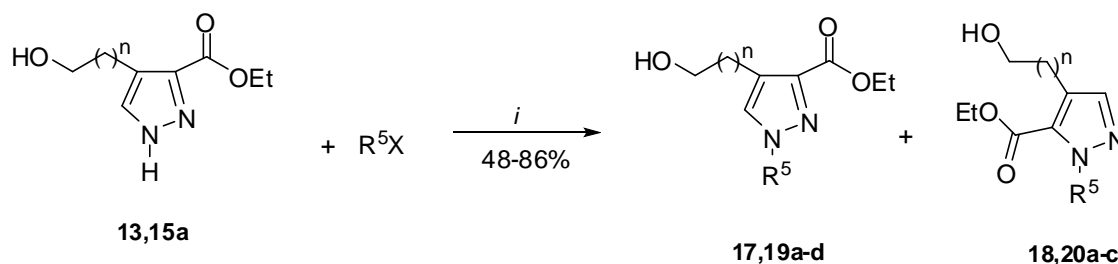
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente. <sup>e</sup>Isômero não identificado no espectro de carbono.

Posteriormente, os pirazóis **13,15a**, que apresentam hidrogênio ligado ao nitrogênio, foram submetidos a reações de *N*-alquilação, segundo metodologia desenvolvida e amplamente utilizada por nosso grupo de pesquisa.<sup>61</sup> De acordo com esta metodologia conseguimos introduzir diferentes grupamentos nesta posição, através da utilização de diferentes agentes alquilantes: bromoetano, brometo de alila, cloreto de benzila e 2-cloroacetamida, sob agitação e refluxo durante 24 horas, utilizando acetona anidra como solvente e carbonato de potássio como base,

<sup>61</sup> a) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett*, **2005**, 20, 3079. b) Brondani, P. B. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Brasil, **2008**.

rendendo os pirazóis derivados *N*-alquilados (**17,19a-d** e **18,20a-c**) juntamente com os seus respectivos regioisômeros, em rendimentos satisfatórios de 48-86%, como mostra o **Esquema 48**.

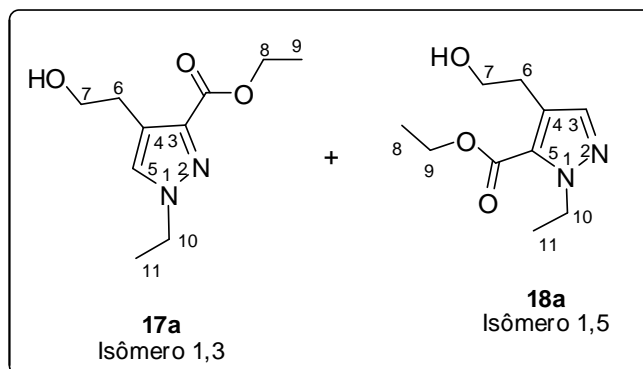
### Esquema 48



*i*: Acetona anidra, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, refluxo, 24h.

Comp.	n	X	R <sup>5</sup>	Rend. (%)
<b>17, 18a</b>	1	Br	Et	84
<b>17, 18b</b>	1	Br	Alil	57
<b>17, 18c</b>	1	Cl	Bz	51
<b>17d</b>	1	Cl	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	83
<b>19, 20a</b>	2	Br	Et	72
<b>19, 20b</b>	2	Br	Alil	48
<b>19, 20c</b>	2	Cl	Bz	52
<b>19d</b>	2	Cl	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	86

Posterior ao término do período de reação, os pirazóis *N*-alquilados (**17,19a-d** e **18,20a-c**) foram facilmente isolados através de filtração e posterior evaporação do solvente. Assim como os demais pirazóis sintetizados neste trabalho, os respectivos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilados **17,19a-d** e **18,20a-c**, também foram obtidos como misturas regioisoméricas, compostas pelos isômeros 1,3 e 1,5-*N*-alquilados, devido à existência das formas tautoméricas possíveis nos compostos **13,15a**. Estes compostos foram identificados através das técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e espectrometria de massas. A **Figura 20** mostra os dois isômeros possíveis obtidos após a reação de *N*-alquilação, utilizando o pirazol **13a** como precursor e bromoetano como agente alquilante.



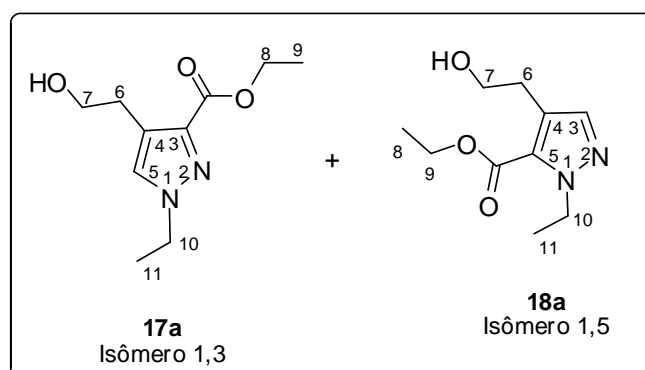
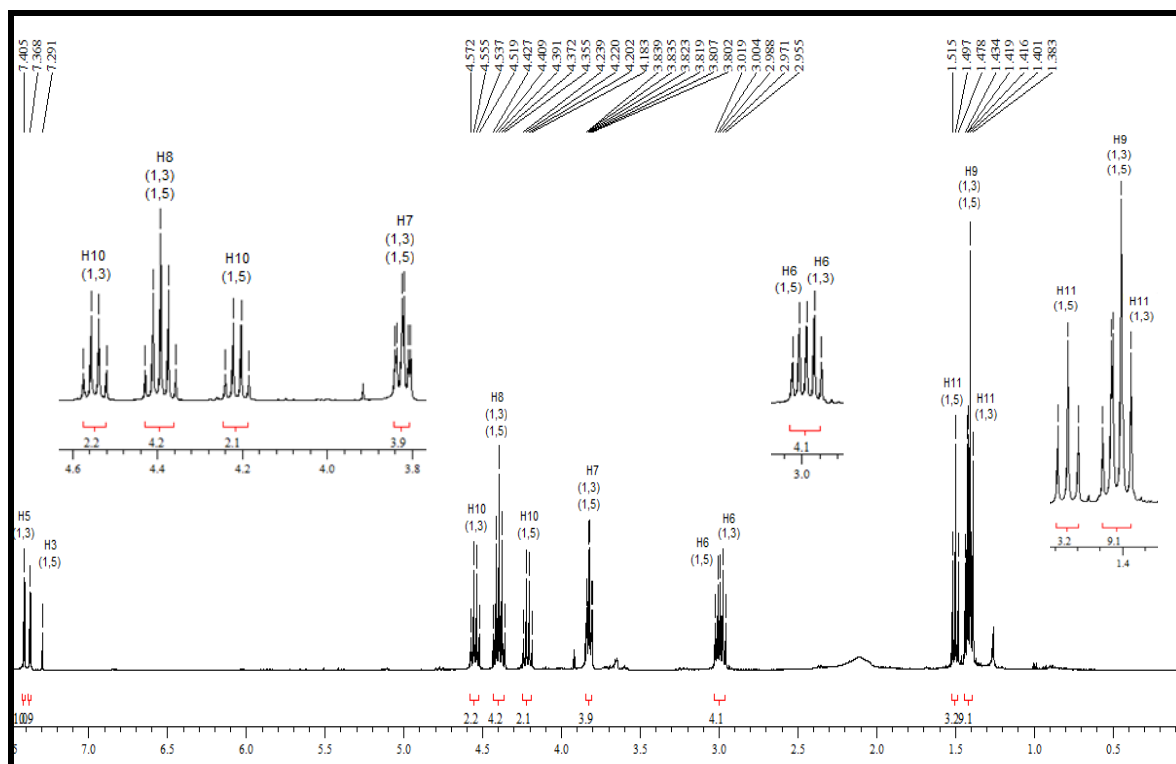
**Figura 20:** Isômeros possíveis (1,3 e 1,5) do 1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilado, compostos **17a** e **18a**.

Os pirazóis *N*-alquilados sintetizados nesta série foram obtidos na forma de óleos e necessitaram de purificação. Os compostos **17-20a-c** foram purificados através de cromatografia em coluna utilizando diclorometano/metanol 5% como eluentes e os compostos **17,19d** foram solubilizados em benzeno e submetidos a aquecimento e sucessivo resfriamento, para promover a cristalização da 2-cloroacetamida existente no meio, com posterior evaporação do benzeno.

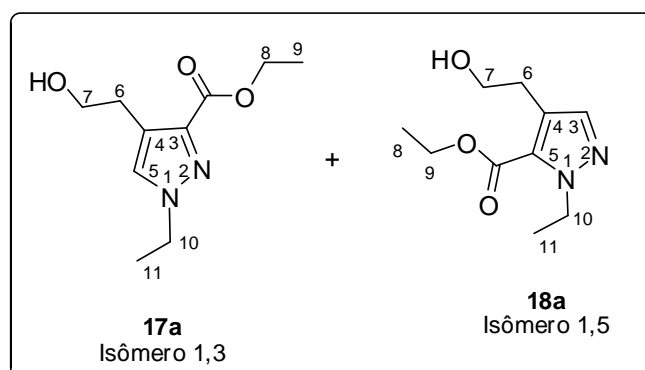
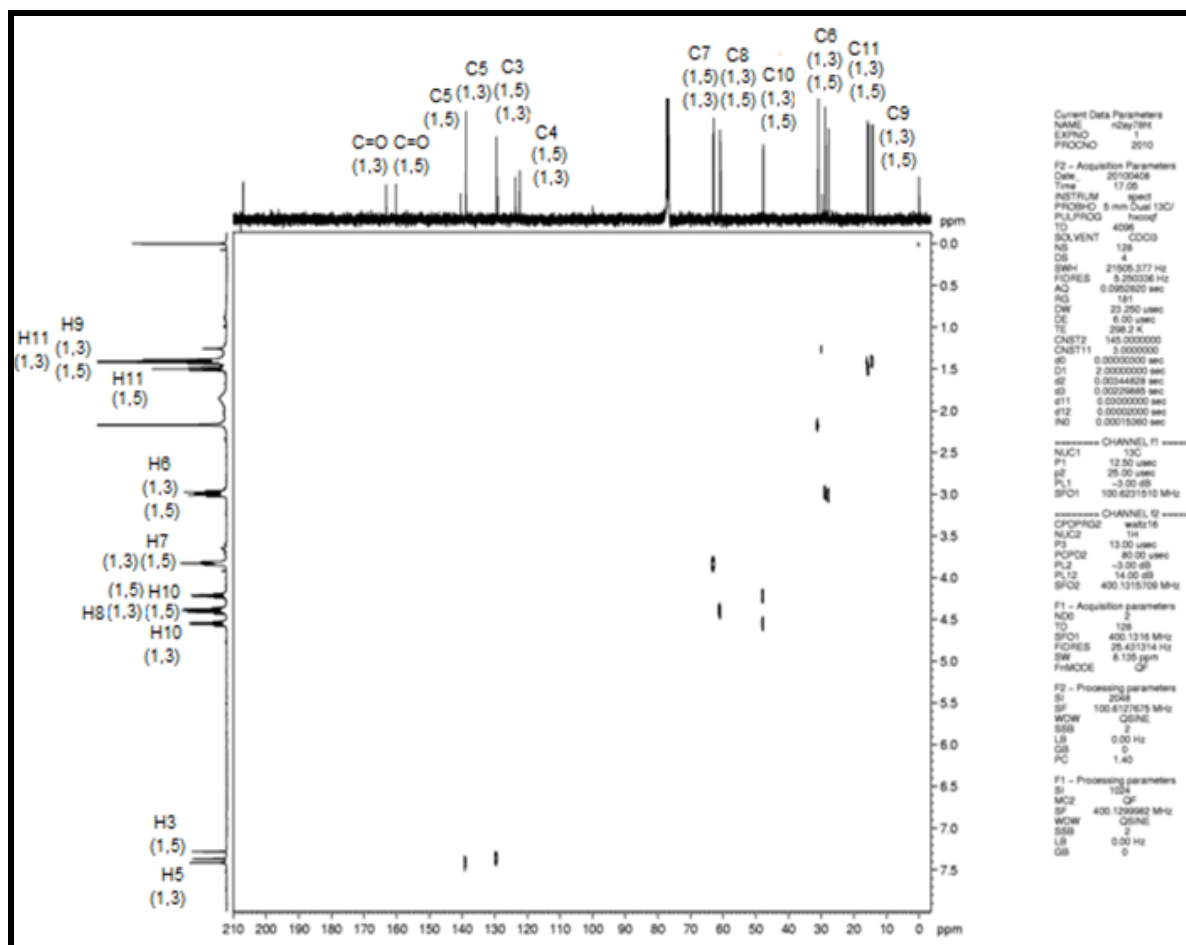
O espectro de hidrogênio dos compostos **17,18a** (**Figura 21**), tomado como exemplo desta série, ilustrando a síntese dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilados sintetizados. De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  deste composto, podemos constatar a formação da mistura regioisomérica dos dois 1*H*-pirazóis carboxilato de etila, identificados como compostos **17a** (o isômero 1,3) e **18a** (o isômero 1,5), na proporção de 52:48. A atribuição correta dos hidrogênios e dos respectivos átomos de carbono dos dois isômeros do produto foi realizada com o auxílio de dois experimentos bidimensionais, *Hetcor* (que mostra a conectividade entre átomos de hidrogênio aos respectivos átomos de carbono) e *Cosy*  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (no qual podemos analisar os acoplamentos entre átomos de hidrogênio), como podemos visualizar nas **Figuras 22-26**.

Nas regiões de 7,40 e 7,37 ppm foram observados os hidrogênios vinílicos da posição-5, do isômero 1,3 (composto **17a**) representado como H-5, e para o isômero 1,5 (composto **18a**), como H-3, com suas respectivas integrações iguais a 1 e 0,9 hidrogênios. Na região de 4,54 ppm foi observado um quarteto, com integração igual

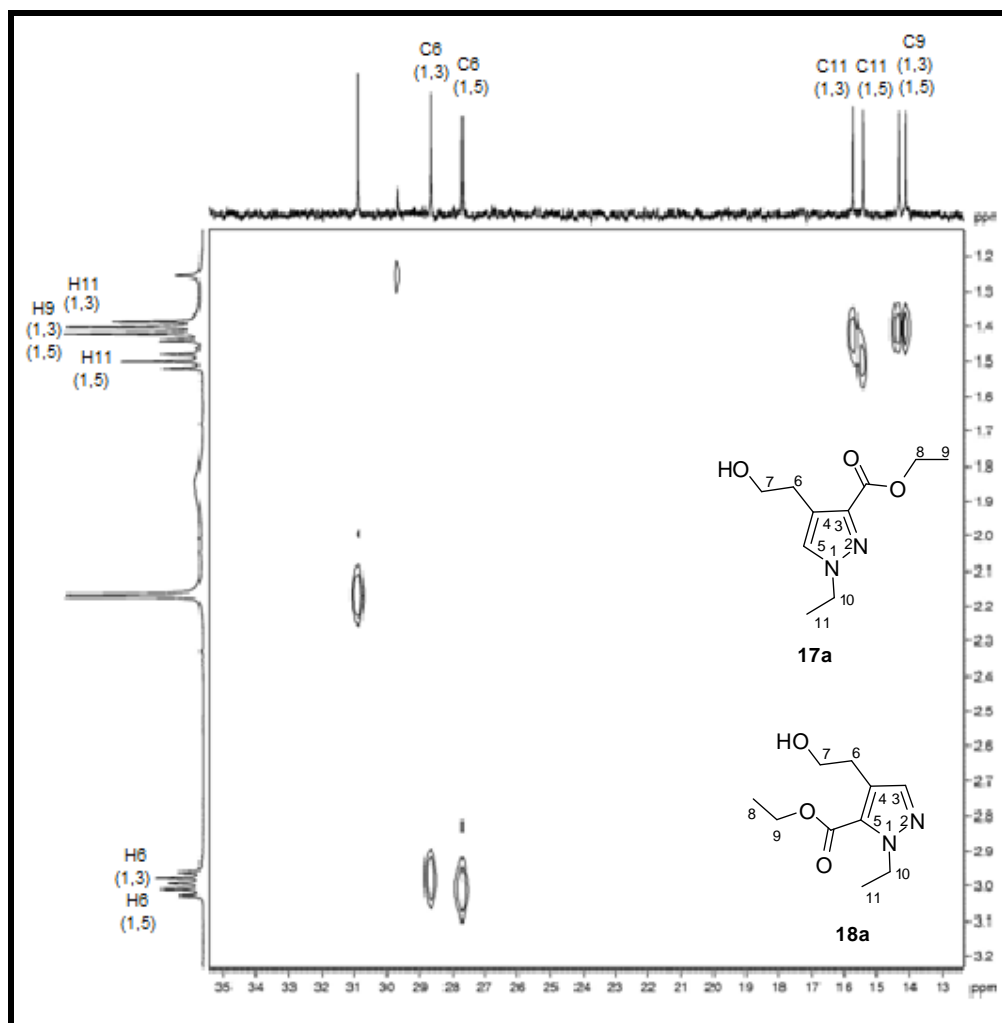
a dois, correspondente aos hidrogênios-10 (H-10), do isômero 1,3, os quais acoplam com os hidrogênios da posição-11, localizados na região entre 1,43–1,38 ppm. A constante de acoplamento calculada para os respectivos hidrogênios da posição-10 do isômero 1,3 foi de  $J = 7,2$  Hz. Na região de 4,43–4,35 ppm, observamos um multipletto com integração correspondente a quatro hidrogênios, referentes aos hidrogênios-8 de ambos regioisômeros, os quais acoplam com os hidrogênios da posição-9, localizados na região entre 1,43–1,38 ppm. Com deslocamento químico de 4,21 ppm, também na forma de quarteto, apareceram os hidrogênios da posição-10 do isômero 1,5, os quais acoplaram com os hidrogênios-11 observados na região de 1,49 ppm. A constante de acoplamento calculada para estes hidrogênios foi igual a  $J = 7,6$  Hz e a integração correspondente a dois átomos de hidrogênio. Os hidrogênios da posição-7, de ambos isômeros, apareceram como um multipletto na região entre 3,84–3,80 ppm, os quais acoplam com os hidrogênios da posição-6, localizados nas regiões entre 3,02–2,95 que também apareceram na forma de um multipletto, cujas integrações obtidas nos dois casos, foram equivalentes a quatro hidrogênios. E por fim, foram observados nas regiões de 1,49 e entre 1,43–1,38 ppm um tripleto e um multipletto, com integrações correspondentes a três e nove hidrogênios, referentes aos três hidrogênios da posição-11 do isômero 1,5 e hidrogênios da posição-11 do isômero 1,3, juntamente com os três hidrogênios da posição-9 de ambos regioisômeros.



**Figura 21:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

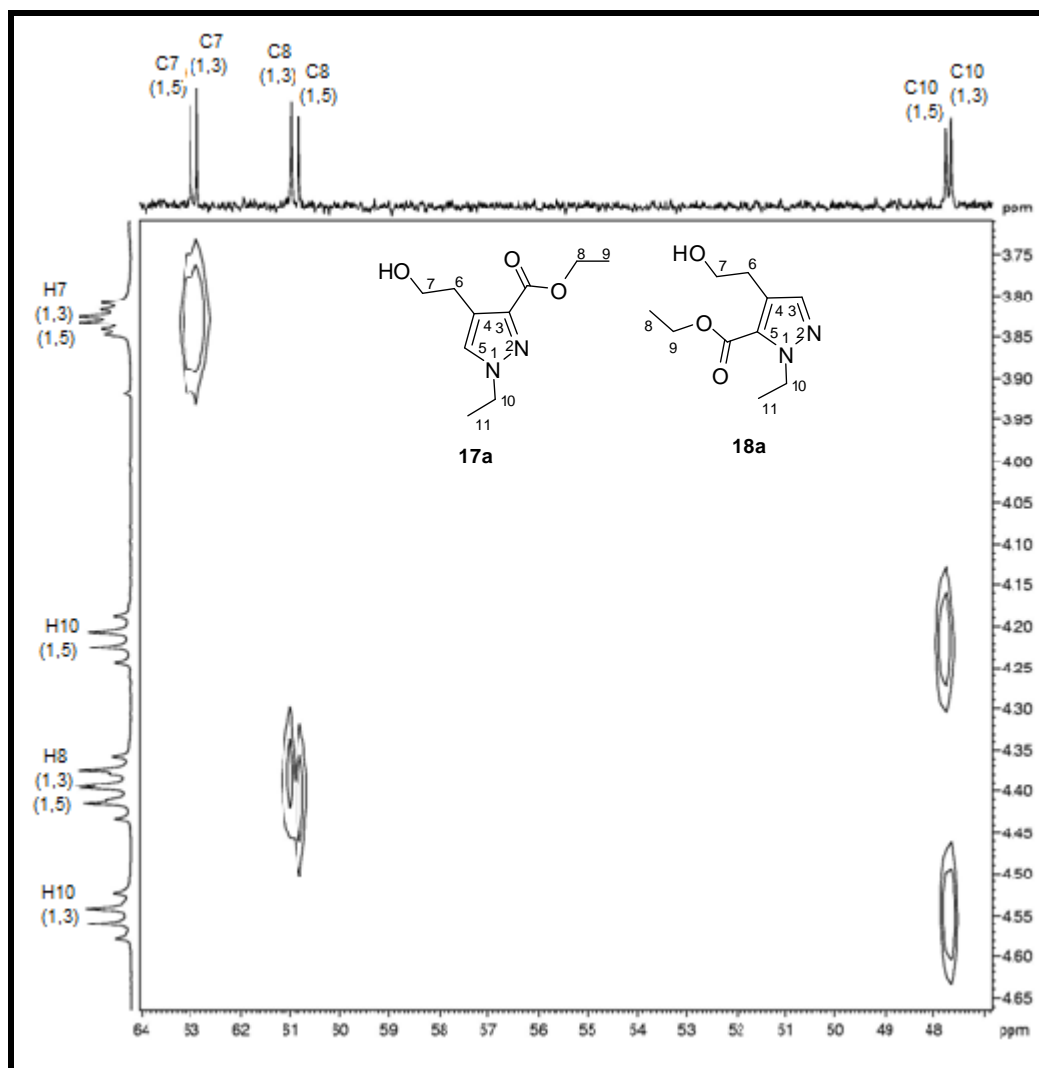


**Figura 22:** Espectro de RMN bidimensional *Hetcor*  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  dos compostos **17,18a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

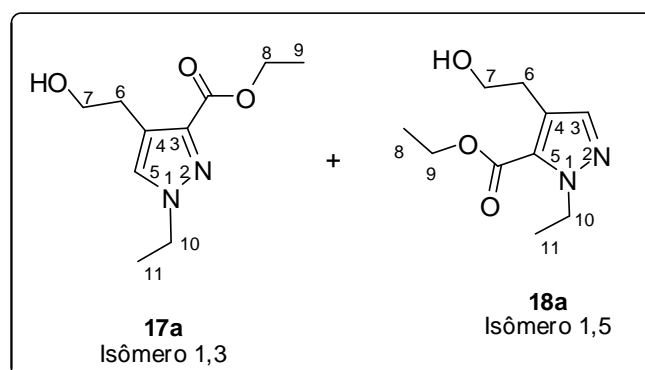
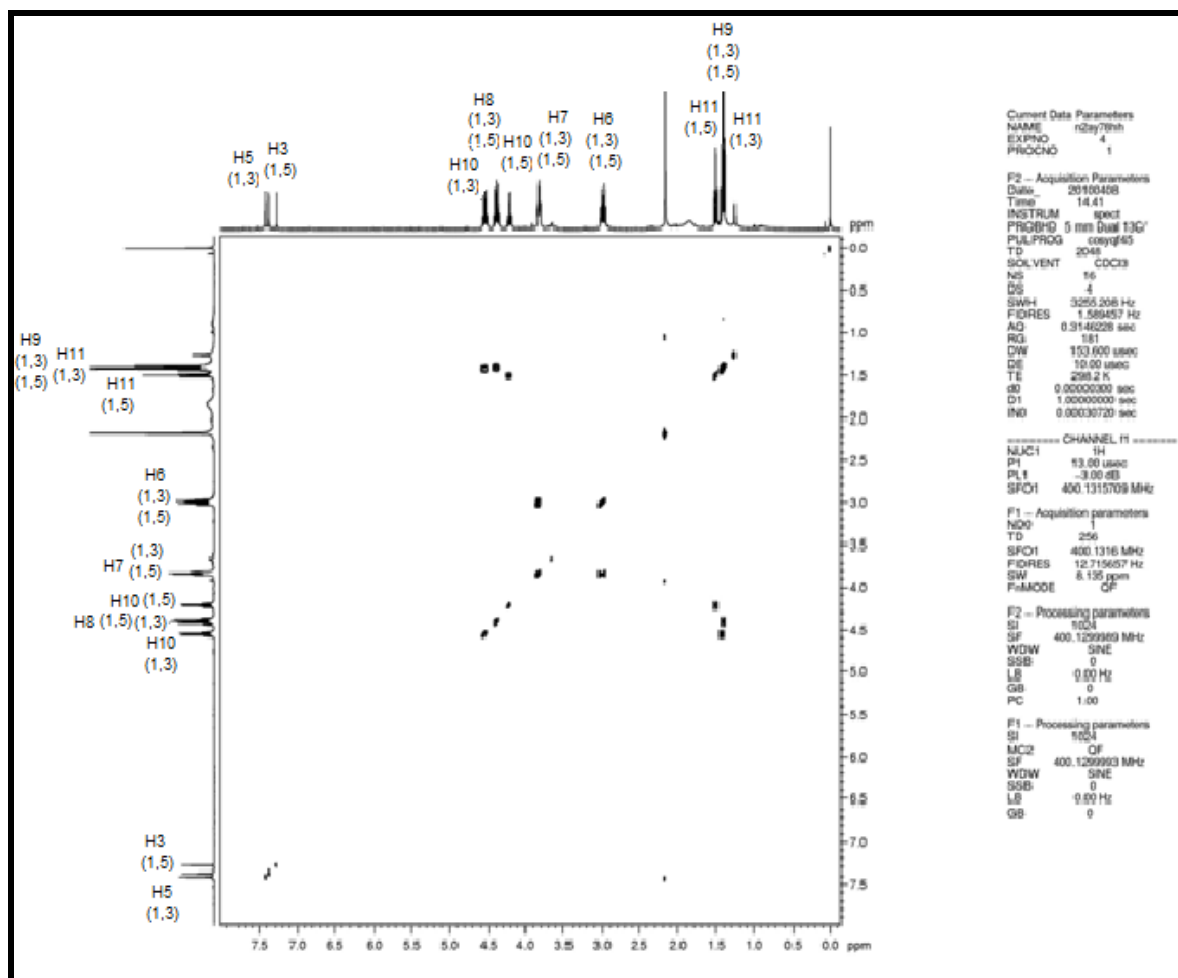


**Figura 23:** Espectro de RMN bidimensional *HeteroCor* que mostra as correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  nos compostos **17,18a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 3,2–1,2 ppm e 35–13 ppm.

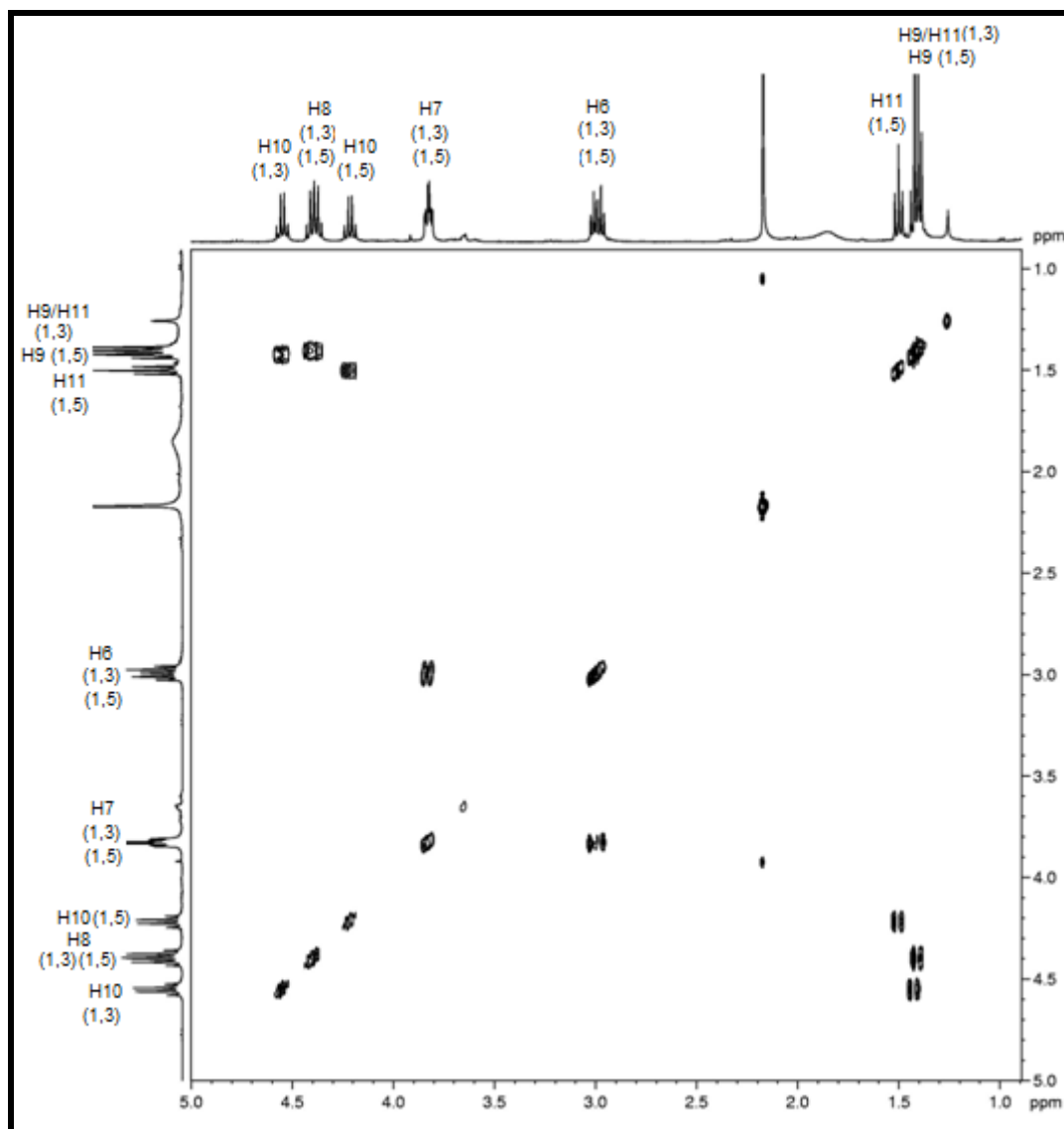




**Figura 24:** Espectro de RMN bidimensional *HeteroCor* que mostra as correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  nos compostos **17,18a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 4,65–3,75 ppm e 64–48 ppm.



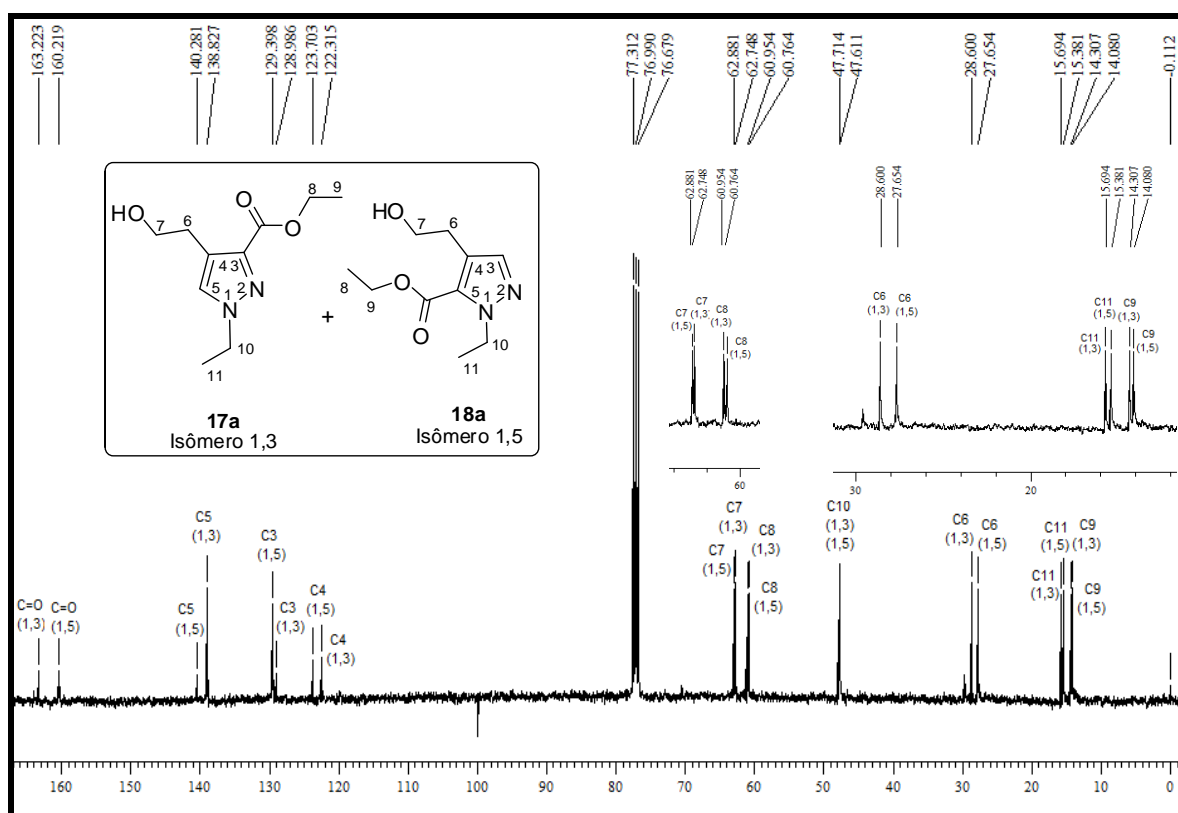
**Figura 25:** Espectro de RMN bidimensional Cosy que mostra as correlações  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  nos compostos **17,18a**, registrados em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 26:** Espectro de RMN bidimensional  $\text{Cosy } ^1\text{H}-^1\text{H}$  nos compostos **17,18a**, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região entre 5,0–1,0 ppm.

De acordo com o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  para os compostos **17a** e **18a** (**Figura 27**) podemos observar um sinal na região de 163,1 ppm relativo à carbonila do isômero 1,3 e em 160,2 ppm à carbonila correspondente ao isômero 1,5. Nas regiões de 140,3 e 138,8 ppm encontram-se os carbonos vinílicos da posição-5 do regioisômero 1,5 e C-5 do regioisômero 1,3, enquanto que os outros dois carbonos vinílicos da posição-3 de ambos isômeros encontram-se nas regiões de 129,4 e 128,9 ppm, dos isômeros 1,5 e 1,3 respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos da posição-4 (C-4) apareceram nas regiões de 123,7 ppm (1,3) e 122,3 ppm (1,5), e os dois carbonos das posições-7 foram observados na região de 62,9

ppm (1,5) e 62,7 ppm (1,3). Enquanto, os sinais referentes aos C-8 foram observados na região de 60,9 ppm (1,3) e 60,7 ppm (1,5). Os deslocamentos químicos correspondentes aos carbonos das posições-10 (C-10) apareceram nas regiões de 47,6 ppm para ambos regioisômeros, enquanto que os carbonos das posições-6 (C-6) foram observados com deslocamentos químicos na região de 28,6 ppm (1,3) e 27,7 ppm (1,5). Os sinais relativos aos carbonos das posições-11 (C-11) foram observados nas regiões de 15,6 ppm (1,3) e 15,4 (1,5), e por fim, os carbonos das posições-9, nas regiões de 14,3 ppm (1,3) e 14,1 ppm (1,5).



**Figura 27:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **17,18a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Na **Tabela 14** estão apresentadas as fórmulas moleculares, dados de espectrometria de massas e rendimentos da série de compostos **17-20a-c** e **17,19d** e na **Tabela 15** os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos referidos compostos.

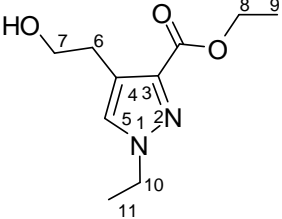
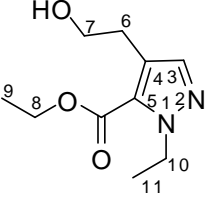
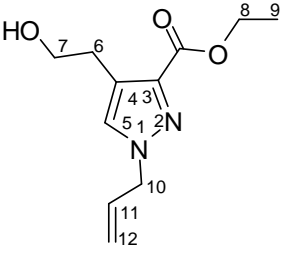
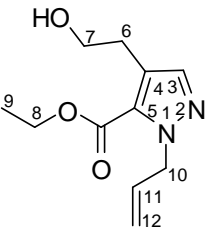
**Tabela 14:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **17,19a-d** e **18,20a-c**.<sup>a</sup>

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	CG-EM IE 70 eV [m/z (%)]	Proporção dos Isômeros <b>1,3</b> : <b>1,5</b> e t <sub>R</sub> (min.) <sup>b</sup>
<b>17,18a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (212,24)	84	Óleo amarelo	212 (M <sup>+</sup> , 2), 194 (3), 182 (67), 166 (31), 153 (100), 137 (21), 121 (61), 107 (34), 93 (17), 66 (17)	1,1:1 (11,50 e 12,91)
<b>17,18b</b>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (224,26)	57	Óleo marrom	224 (M <sup>+</sup> , 32), 206 (3), 193 (75), 165 (100), 148 (28), 133 (11), 93 (12), 81 (5), 66 (10)	1:1,55 (12,24 e 13,62)
<b>17,18c</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (275,27)	51	Óleo marrom	274 (M <sup>+</sup> , 12), 243 (24), 215 (9), 183 (14), 151 (15), 91 (100), 65 (16)	1:2,2 (13,03 e 14,06)
<b>17d</b>	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (241,24)	83	Óleo laranja	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>
<b>19,20a</b>	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (226,27)	72	Óleo marrom	226 (M <sup>+</sup> , 30), 208 (61), 181 (58), 153 (100), 135 (33), 107 (40)	1,25:1 (10,18 e 11,16)
<b>19,20b</b>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (238,28)	48	Óleo marrom	238 (M <sup>+</sup> , 68), 192 (42), 179 (20), 165 (100), 147 (32), 93 (14), 80 (11), 66 (8)	1:1,54 (13,16 e 14,45)
<b>19,20c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (288,27)	52	Óleo amarelo	288 (M <sup>+</sup> , 12), 270 (4), 242 (6), 215 (19), 197 (9), 151 (3), 91 (100), 65 (13)	1,23:1 (16,90 e 18,08)
<b>19d</b>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (255,27)	86	Óleo amarelo	223 (6), 167 (4), 149 (100), 104 (6), 93 (3), 65 (3)	- <sup>c</sup> / 13,13

<sup>a</sup>Rendimento da mistura de produtos isolado. <sup>b</sup>Dados obtidos a partir do cromatograma de íons totais dos compostos posterior a purificação. <sup>c</sup>Apenas um isômero do produto foi identificado. <sup>d</sup>Composto não identificado através de espectrometria de massas.

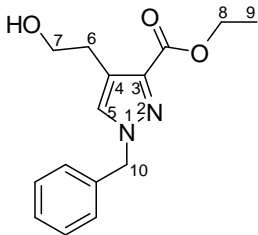
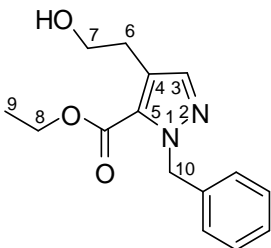
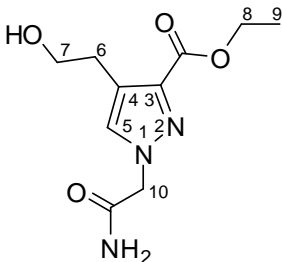
Os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilados **17-20a-d** obtidos nesta série também foram obtidos na forma de misturas regioisoméricas, compostas pelos isômeros 1,3 e 1,5-substituídos assim como os 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila da série **13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e** discutidos anteriormente. E, os espectros de massas obtidos para esta série de 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilados seguem o mesmo padrão obtido para os demais 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila sintetizados neste trabalho.

Tabela 15: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **17a-d**, **18a-c**, **19a-d** e **20a-c**.<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>17a (1,3)</b></p>	7,40 (s, 1H, H-5); 4,54 (q, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-10); 4,43–4,35 (m, 2H, H-8); 3,84–3,80 (m, 2H, H-7); 3,02–2,95 (m, 2H, H-6); 1,43–1,38 (m, 6H, H-9, H-11). <sup>b,c</sup>	163,2 (s, C=O); 138,8 (C-5); 128,9 (C-3); 123,7 (C-4); 62,7 (C-7); 60,9 (C-8); 47,6 (C-10); 28,6 (C-6); 15,6 (C-11); 14,3 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>18a (1,5)</b></p>	7,37 (s, 1H, H-3); 4,21 (q, 2H, $J$ = 7,6 Hz, H-10); 4,43–4,35 (m, 2H, H-8); 3,84–3,80 (m, 2H, H-7); 3,02–2,95 (m, 2H, H-6); 1,49 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-11); 1,43–1,38 (m, 3H, H-9); 1,20–1,00 (s, 1H, OH). <sup>b,c</sup>	160,2 (s, C=O); 140,3 (C-5); 129,4 (C-3); 122,3 (C-4); 62,9 (C-7); 60,7 (C-8); 47,6 (C-10); 27,7 (C-6); 15,4 (C-11); 14,1 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>17b (1,3)</b></p>	7,37 (s, 1H, H-5); 5,97–5,89 (m, 1H, H-11); 5,25–5,18 (m, 2H, H-12); 4,71 (d, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-10); 4,35–4,27 (m, 2H, H-8); 3,75 (t, 2H, $J$ = 6,2 Hz, H-7); 2,95–2,89 (m, 2H, H-6); 1,35–1,30 (m, 3H, H-9); 1,20–1,00 (s, 1H, OH). <sup>b,c</sup>	163,2 (s, C=O); 139,6 (C-5); 129,9 (C-11); 129,5 (C-3); 122,7 (C-4); 119,6 (C-12); 62,4 (C-7); 60,9 (C-8); 55,4 (C-10); 27,1 (C-6); 14,2 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>18b (1,5)</b></p>	7,44 (s, 1H, H-5); 5,97–5,89 (m, 1H, H-11); 5,11–5,05 (m, 2H, H-12); 4,71 (d, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-10); 4,35–4,27 (m, 2H, H-8); 3,75 (t, 2H, $J$ = 6,2 Hz, H-7); 2,95–2,89 (m, 2H, H-6); 1,35–1,30 (m, 3H, H-9); 1,20–1,00 (s, 1H, OH). <sup>b,c</sup>	160,2 (s, C=O); 140,6 (C-5); 133,4 (C-3); 131,9 (C-11); 123,9 (C-4); 117,3 (C-12); 62,4 (C-7); 60,9 (C-8); 54,6 (C-10); 27,7 (C-6); 14,2 (C-9). <sup>b,c</sup>

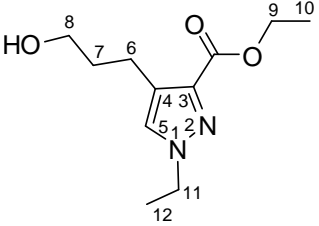
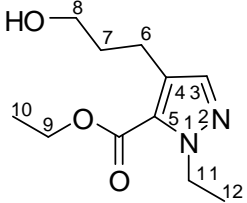
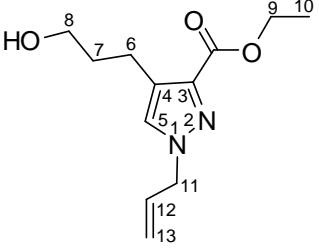
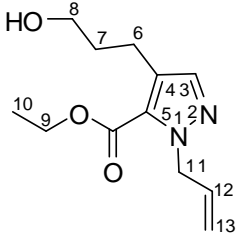
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 15:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **17a-d**, **18a-c**, **19a-d** e **20a-c** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>17c (1,3)</b></p>	7,48 (s, 1H, H-5); 7,36–7,26 (m, 2H, Ar); 7,25–7,17 (m, 3H, Ar); 5,33 (s, 2H, H-10); 4,40 (q, 2H, $J$ = 7,2 Hz, H-8); 3,83–3,76 (m, 2H, H-7); 2,99–2,95 (m, 2H, H-6); 1,40 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-9). <sup>b,c</sup>	163,2 (s, C=O); 139,4 (C-5); 137,2 (C-3); 130,2; 128,8; 128,4; 127,7 (Ar); 122,8 (C-4); 62,8 (C-7); 60,8 (C-8); 56,7 (C-10); 27,7 (C-6); 14,3 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>18c (1,5)</b></p>	7,36–7,26 (m, 3H, H-3, Ar); 7,25–7,17 (m, 3H, Ar); 5,72 (s, 2H, H-10); 4,30 (q, 2H, $J$ = 5,6 Hz, H-8); 3,83–3,76 (m, 2H, H-7); 2,99–2,95 (m, 2H, H-6); 1,31 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-9). <sup>b,c</sup>	160,1 (s, C=O); 140,5 (C-5); 135,3 (C-3); 130,2; 128,8; 128,4; 127,7 (Ar); 124,2 (C-4); 62,6 (C-7); 60,9 (C-8); 55,5 (C-10); 28,6 (C-6); 14,0 (C-9). <sup>b,c</sup>
 <p><b>17d (1,3)</b></p>	7,55 (s, 1H, H-5); 6,62–6,57 (2s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 6,23–6,17 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ); 4,39 (q, 2H, $J$ = 7,0 Hz, H-8); 4,05 (s, 2H, H-10); 3,85 (t, 2H, $J$ = 6,2 Hz, H-7); 3,55 (s, 1H, OH); 3,03 (m, 2H, $J$ = 6,4 Hz, H-6); 1,39 (t, 3H, $J$ = 7,2 Hz, H-9). <sup>a,c</sup>	169,2 (s, C=O); 162,0 (s, C=O); 135,3 (C-3); 127,9 (C-5); 121,9 (C-4); 63,1 (C-7); 60,8 (C-8); 42,4 (C-10); 27,7 (C-6); 14,3 (C-9). <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

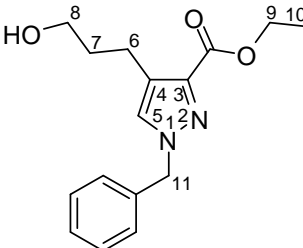
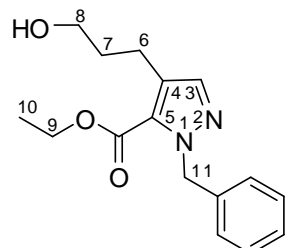
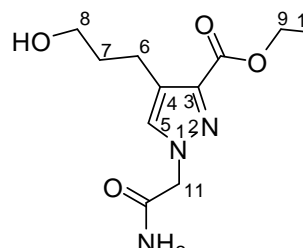
**Tabela 15:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **17a-d**, **18a-c**, **19a-d** e **20a-c** (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>19a (1,3)</b></p>	7,28 (s, 1H, H-5); 4,47 (q, 2H, J = 7,2 Hz, H-11); 4,36–4,28 (m, 2H, H-9); 3,59–3,53 (m, 2H, H-8); 2,78 (t, 2H, J = 7,2 Hz, H-6); 1,79–1,74 (m, 2H, H-7); 1,36–1,18 (m, 7H, H-10, H-12, OH). <sup>b,c</sup>	163,3 (s, C=O); 138,4 (C-5); 128,5 (C-3); 127,0 (C-4); 61,2 (C-8); 60,9 (C-9); 47,6 (C-11); 33,5 (C-6); 21,1 (C-7); 15,7 (C-12); 14,3 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>20a (1,5)</b></p>	7,21 (s, 1H, H-3); 4,36–4,28 (m, 2H, H-9); 4,14 (q, 2H, J = 7,6 Hz, H-11); 3,59–3,53 (m, 2H, H-8); 2,72 (t, 2H, J = 7,6 Hz, H-6); 1,79–1,74 (m, 2H, H-7); 1,42 (t, 3H, J = 7,6 Hz, H-12); 1,36–1,18 (m, 4H, H-10, OH). <sup>b,c</sup>	160,4 (s, C=O); 140,1 (C-5); 128,7 (C-3); 125,4 (C-4); 61,8 (C-8); 60,7 (C-9); 47,7 (C-11); 33,3 (C-6); 19,9 (C-7); 15,4 (C-12); 14,1 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>19b (1,3)</b></p>	7,39 (s, 1H, H-5); 6,04–5,96 (m, 1H, H-12); 5,17–4,79 (m, 2H, H-13); 4,78 (d, 2H, J = 6,0 Hz, H-11); 4,43–4,35 (m, 2H, H-9); 3,66–3,59 (m, 2H, H-8); 2,86–2,78 (m, 2H, H-6); 1,87–1,80 (m, 2H, H-7); 1,50–1,10 (s, 1H, OH); 1,42–1,37 (m, 3H, H-10). <sup>b,c</sup>	163,2 (s, C=O); 138,8 (C-5); 133,5 (C-3); 129,5 (C-12); 125,7 (C-4); 119,4 (C-13); 61,4 (C-8); 60,7 (C-9); 55,4 (C-11); 33,5 (C-6); 21,2 (C-7); 14,1 (C-10). <sup>b,c</sup>
 <p><b>20b (1,5)</b></p>	7,39 (s, 1H, H-3); 6,04–5,96 (m, 1H, H-12); 5,32–5,23 (m, 2H, H-13); 4,75–4,73 (m, 2H, H-11); 4,43–4,35 (m, 2H, H-9); 3,66–3,59 (m, 2H, H-8); 2,86–2,78 (m, 2H, H-6); 1,87–1,80 (m, 2H, H-7); 1,50–1,10 (s, 1H, OH); 1,42–1,37 (m, 3H, H-10). <sup>b,c</sup>	160,3 (s, C=O); 141,0 (C-5); 132,1 (C-3); 129,3 (C-12); 128,5 (C-4); 117,1 (C-13); 61,8 (C-8); 61,1 (C-9); 54,6 (C-11); 33,4 (C-6); 20,1 (C-7); 14,3 (C-10). <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.



**Tabela 15:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **17a-d**, **18a-c**, **19a-d** e **20a-c** (continuação).<sup>a-d</sup>

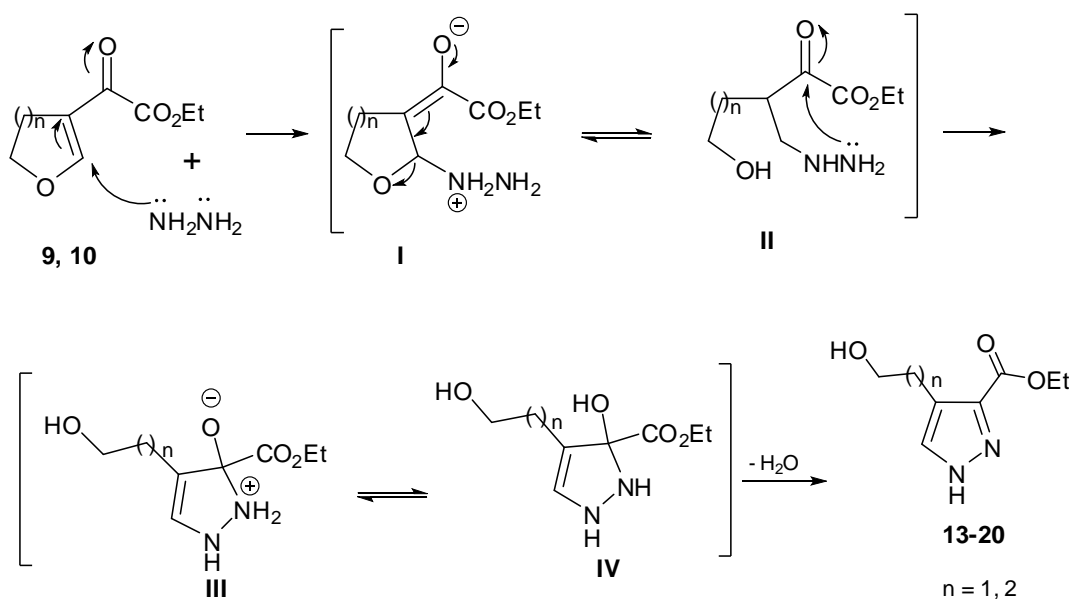
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>19c (1,3)</b></p>	<p>7,43 (s, 1H, H-5); 7,35–7,17 (m, 5H, Ar); 5,33 (s, 2H, H-11); 4,41 (q, 2H, <math>J</math> = 7,1 Hz, H-9); 3,58 (t, 2H, <math>J</math> = 6,1 Hz, H-8); 2,83–2,78 (m, 2H, H-6); 2,50–2,00 (s, 1H, OH); 1,86–1,77 (qui, 2H, H-7); 1,40 (t, 3H, <math>J</math> = 7,1 Hz H-10).<sup>b,c</sup></p>	<p>163,2 (s, C=O); 138,9 (C-5); 137,4 (C-3); 129,5; 128,8; 128,3; 127,8; 127,4 (C-Ar); 127,3 (C-4); 61,4 (C-8); 60,8 (C-9); 56,6 (C-11); 33,2 (C-6); 20,0 (C-7); 14,3 (C-10).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>20c (1,5)</b></p>	<p>7,47 (s, 1H, H-3); 7,35–7,17 (m, 5H, Ar); 5,72 (s, 2H, H-11); 4,29 (q, 2H, <math>J</math> = 7,1 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, <math>J</math> = 6,3 Hz, H-8); 2,83–2,78 (m, 2H, H-6); 2,50–2,00 (s, 1H, OH); 1,86–1,77 (qui, 2H, H-7); 1,31 (t, 3H, <math>J</math> = 7,1 Hz H-10).<sup>b,c</sup></p>	<p>160,2 (s, C=O); 140,3 (C-5); 135,3 (C-3); 129,5; 128,8; 128,3; 127,8; 127,4 (C-Ar); 125,8 (C-4); 61,4 (C-8); 60,8 (C-9); 55,5 (C-11); 33,2 (C-6); 21,1 (C-7); 13,9 (C-10).<sup>b,c</sup></p>
 <p><b>19d (1,3)</b></p>	<p>7,49 (s, 1H, H-5); 6,62–6,57 (2s, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,23–6,17 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 4,39 (q, 2H, <math>J</math> = 7,0 Hz, H-9); 4,05 (s, 2H, H-11); 3,63 (t, 2H, <math>J</math> = 6,0 Hz, H-8); 2,87 (t, 3H, <math>J</math> = 7,4 Hz, H-6); 2,16 (s, 1H, OH); 1,89–1,80 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 3H, <math>J</math> = 7,2 Hz, H-10).<sup>a,c</sup></p>	<p>167,6 (s, C=O); 161,0 (s, C=O); 139,5 (C-3); 132,2 (C-5); 121,2 (C-4); 60,8 (C-8); 59,5 (C-9); 59,1 (C-11); 39,0 (C-6); 27,5 (C-7); 13,9 (C-11).<sup>b,d</sup></p>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup>Espectro registrado em utilizando  $\text{DMSO-d}_6$  como solvente.

### 3.6.2 Mecanismo Proposto para a Síntese dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila (13a-f, 14b-e, 15a-e, 16b-e, 17,18a-d, 19,20a-c)

O possível mecanismo para a síntese da série dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila **13a-f**; **14b-e**; **15a-e**; **16b-e**; **17,18a-d**; **19,20a-c** consiste em uma adição de Michael inicial de um dos grupamentos amino da hidrazina ao carbono-5 da enona cíclica precursora **9** ou **10**, promovendo a deslocalização eletrônica dos elétrons da dupla ligação ao longo do sistema conjugado, originando o intermediário **I**, o qual está em equilíbrio com o intermediário acíclico **II** (**Esquema 49**). Posteriormente, ocorre o ataque intramolecular do outro grupamento amino da hidrazina ao carbono carbonílico da cetona, conduzindo ao intermediário **III**. A ocorrência de prototropismo neste intermediário promove a formação do 1*H*-pirazol-3-hidróxi-3-carboxilato de etila **IV**, que ao eliminar uma molécula de água origina os produtos desejados **13-20**.

#### Esquema 49



## 4 CONCLUSÕES

Após o desenvolvimento deste trabalho e avaliação dos resultados percebe-se que a utilização dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos como blocos precursores é uma boa estratégia para a obtenção de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alquil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas **4,5a-k** e hexaidroimidazopiridinas e os heterociclos aza-condensados **7a-d** através de metodologias simples, em apenas um único passo reacional, conduzindo a formação dos produtos desejados em bons rendimentos (55-96%) e (81-98%) e em alto grau de pureza, sendo, em alguns casos, desnecessário fazer a purificação dos produtos. A avaliação do potencial biológico como bombas de efluxo das hexaidroimidazopiridinas e dos heterociclos aza-condensados **7a-d** sintetizados neste trabalho como bombas de efluxo, demonstrou que o composto **7b**, utilizado conjuntamente com tetraciclina, apresentou atividade inibitória superior ao Verapamil, utilizado como padrão de comparação nos ensaios biológicos realizados.

A obtenção de novas enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila 4-(etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (**9**), 5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidrofurano-2*H*-pirano (**10**) e 2-metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidrofurano-2*H*-pirano (**11**) sintetizadas neste trabalho, com rendimentos moderados a bons (47-81%), permitiu-nos avaliar sua reatividade através de reações com diferentes hidrazinas. A utilização das enonas cíclicas **9** e **10** como blocos precursores promoveu a obtenção da série inédita dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila (**13a-f**, **14b-e**, **15a-e** e **16b-e**) em bons rendimentos (63-96%), através de uma metodologia simples. Estas reações conduziram a formação de mistura regioisomérica dos produtos, composta pelos regioisômeros 1,3 e 1,5-substituídos, sendo o isômero 1,3 obtido como produto majoritário.

Finalmente, a derivatização dos 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila **13,15a** que apresentam hidrogênio como substituinte no nitrogênio da posição-1, através da reação de *N*-alquilação com diferentes agentes alquilantes, promoveu a síntese de diferentes 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila *N*-substituídos **17**, **19a-d** e **18**, **20a-c** com rendimentos moderados a bons (46-86%).

## 5 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Avaliar a possibilidade de aromatização das 1,2,3,4-tetrahidropiridinas sintetizadas neste trabalho, uma vez que estes compostos apresentam-se instáveis em condições ambiente.

Promover a derivatização da hexaidroimidazopiridina **7b**, alterando o volume do substituinte R<sup>2</sup> da diamina utilizada, possibilitando o desenvolvimento de uma estratégia que permita-nos separá-la e então darmos continuidade aos ensaios biológicos deste composto como bombas de efluxo.

E também, avaliar a possibilidade de lactonização da série de 1*H*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila sintetizados.

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

#### 6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX 400 MHz. Para a aquisição dos respectivos espectros foram utilizados  $\text{DMSO-d}_6$  e  $\text{CDCl}_3$  como solventes deuterados, tendo como referência para  $\delta=0$  ppm o tetrametilsilano (TMS), em tubos de 5mm.

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

Espectrômetro BRUKER DPX-200: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ , 9,0  $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 19,5  $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 3,9s ( $^1\text{H}$ ) e 2,8s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 12250 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,0366 Hz/ponto ( $^1\text{H}$ ) e 0,1869 Hz/ponto ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ , 8,0  $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 13,7  $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 4800 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 24500 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,073242 Hz/ponto ( $^1\text{H}$ ) e 0,3738 Hz/ponto ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

#### 6.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de  $325^\circ\text{C}$ - (30m x 0,30mm, 0,25 $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor  $250^\circ\text{C}$ . Seringa de 10 $\mu\text{L}$  com injeção de 1 $\mu\text{L}$ . Temperatura inicial do forno  $70^\circ\text{C}$  por 1 minuto e, posteriormente, aquecimento de  $12^\circ\text{C}$  por minuto até  $280^\circ\text{C}$ . Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de massas.

### 6.1.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFLER REICHERT THERMOVAR (termômetro onde os pontos de fusão não foram corrigidos) para temperaturas menores que 250°C.

### 6.1.4 Massas de Alta Resolução

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um equipamento de cromatografia líquida acoplado a um analisador de massas LC-MS-Bruker Daltonics MicroTOF Ic com analisador “*time of life*”, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

### 6.1.5 Cálculos Semi-Empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)

Os cálculos de Orbital Molecular foram executados utilizando o método semi-empírico Austin Model 1 (AM1), implementado no pacote HyperChem 7.01 (2002). As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar nenhum parâmetro, trazendo, assim, todas as variáveis geométricas para os seus valores de equilíbrio. O protocolo de minimização de energia emprega algoritmo Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local é arquivado quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram executados em um Dell Precision 330 Pentium IV 1,4 GHz.

## 6.2 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P. A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.<sup>62</sup> Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

---

<sup>62</sup> Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3<sup>rd</sup> Edition, New York, N. Y., 1996.

## 6.3 Procedimentos Experimentais

### 6.3.1 Procedimento geral para a síntese da $\beta$ -alcoxivinil-trifluormetil cetona<sup>6a,56</sup>

Em um balão de duas bocas, provido de funil de adição, sistema de linha de gás, com argônio, e agitação magnética, foram adicionados o anidrido trifluoracético (21,2mL; 150mmol) em diclorometano anidro (70mL). À solução resfriada a 0°C foram, adicionados juntamente, através do funil de adição, o enoléter (18,8mL; 165 mmol) e a piridina anidra (13,35mL; 165 mmol).

Para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter, todo o material utilizado foi previamente flambado.

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com água destilada (4x de 30mL). A fase aquosa gerada foi extraída com diclorometano, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi purificado sob destilação à pressão reduzida. Os compostos **1** e **2** foram obtidos sob a forma de líquidos incolores com rendimentos de 80 e 75 % respectivamente.

#### 2-Metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (1)

Rendimento: 80%, líquido incolor.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,72 (s, 1H, H-2); 5,15 (t, 1H,  $J = 3,6$  Hz, H-6); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,38–2,33 (m, 2H, H-4); 2,05–2,00 (m, 1H, H-3); 1,86–1,82 (m, 1H, H-3) .

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta$  179,3 (q,  $^2J_{C-F} = 34,6$  Hz, C=O); 159,2 (C-6); 117,7 (q,  $^1J_{C-F} = 290,4$  Hz, CF<sub>3</sub>); 112,4 (C-5), 100,2 (C-2); 56,2 (OMe); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (intensidade relativa %): 210 (M<sup>+</sup>, 14), 179 (15), 141 (16), 69 (21), 58 (100).

#### 2-Etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (2)

Rendimento: 75%, líquido incolor.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7,71 (s, 1H, H-2); 5,24 (t, 1H,  $J = 6,4$  Hz, H-6); 3,94–3,87 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>); 3,71–3,65 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>); 2,37 (dd, 2H,  $J = 6$ ,  $J = 5,6$  Hz, H-4); 2,03–1,97 (m, 1H, H-3); 1,88–1,82 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, Me).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  179,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34,7$  Hz, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 ( $\text{OCH}_2$ ); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 224 ( $\text{M}^+$ , 22), 178 (54), 127 (15), 72 (100).

### 6.3.2 Procedimento geral para a síntese das 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-alquil(aril)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (4,5a-k)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 2,0 mmol do pirano **1** (0,428 g) em metanol (8 mL) ou 2,0 mmol do pirano **2** (0,448 g) em etanol (8 mL), e 2 mmol piridina (0,17 mL), em seguida, foram adicionados 2,0 mmol da amina desejada **3**. A reação foi mantida sob agitação e refluxo durante 48 horas. O solvente foi parcialmente evaporado e o resíduo resultante foi dissolvido em clorofórmio (20 mL) e posteriormente, lavado com água (2 x 20 mL). A fase aquosa gerada foi extraída com clorofórmio, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de rota evaporador. Os produtos foram purificados através de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. O solvente utilizado para eluir o composto na coluna de filtração foi metanol ou etanol, de acordo com o grupamento alcóxi da enona de partida. Este solvente foi evaporado e colocado em bomba de vácuo, para que ocorresse a sua total remoção. Os compostos **4,5a-k** forma obtido com rendimentos de 55-96% e apresentam-se instáveis à temperatura ambiente, necessitando serem mantidos sob refrigeração para evitar a decomposição.

#### 5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (4a)

Rendimento: 65%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,42 (s, 1H, H-6); 4,38 (s, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,23 (s, 3H, H-7); 2,57–2,53 (m, 1H, H-4); 2,20–2,16 (m, 2H, H-4, H-3); 1,57–1,49 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  175,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$  Hz, C=O); 150,3 (C-6); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 292,1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 103,8 (C-5); 86,8 (C-2); 55,5 (MeO); 43,3 (C-7); 26,6 (C-3); 13,4 (C-4).



CG-EM (EI, 70 Ev), m/z (intensidade relativa%): 223 (M<sup>+</sup>, 23), 208 (3), 192 (46), 154 (43), 94 (100), 69 (63). HRMS (ESI) m/z calc. para: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 224,0898 encontrado: 224,0887.

### 5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-propil-1,2,3,4-tetraidropiridina (4b)

Rendimento: 79%, óleo amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,45 (s, 1H, H-6); 4,45 (s, 1H, H-2); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,39 (s, 3H, H-7); 3,46–3,11 (m, 2H, H-7); 2,61–2,51 (m, 1H, H-4); 2,25–2,18 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,61 (m, 2H, H-8); 1,49–1,45 (m, 1H, H-3); 0,98–0,91 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 175,6 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,3 Hz, C=O); 149,6 (C-6); 117,9 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 292,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 103,9 (C-5); 85,7 (C-2); 57,1 (MeO); 55,2 (C-7); 24,0 (C-8); 23,0 (C-3); 13,9 (C-4); 10,9 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev), m/z (%): 251 (M<sup>+</sup>, 47), 236 (5), 220 (100), 182 (57).

### 1-Alil-5-trifluoracetil-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina (4c)

Rendimento: 80%, óleo laranja.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,46 (s, 1H, H-6); 5,92–5,78 (m, 1H, H-8); 5,34–5,21 (m, 2H, H-9); 4,11 (s, 1H, H-2); 4,04–3,89 (m, 2H, H-7); 3,44 (s, 3H, MeO); 3,39 (s, 3H, H-7); 2,62–2,52 (m, 1H, H-4); 2,25–2,17 (m, 2H, H-4, H-3); 1,56–1,47 (m, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 175,8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 149,5 (C-6); 132,4 (C-8); 119,2 (C-9); 117,7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,4 (C-5); 85,2 (C-2); 57,3 (MeO); 55,3 (C-7); 23,9 (C-3); 13,8 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev), m/z (%): 252 (M+2, 14), 235 (2), 219 (100), 107 (22), 80 (25).

### 1-Benzil-2-metóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (4d)

Rendimento: 68%, óleo laranja.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,56 (s, 1H, H-6); 7,36 (m, 3H, Ar); 7,26–7,20 (m, 2H, Ar); 4,64 (dd, 1H, J = 15,2 Hz, H-7); 4,36 (s, 1H, H-2); 3,37 (s, 3H, MeO); 2,63–2,51 (m, 1H, H-4); 2,30–2,11 (m, 2H, H-4, H-3); 1,54–1,38 (m, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 175,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,5 Hz); 149,9 (C-6); 135,5; 129,1; 128,4; 127,6 (C-Ar); 117,8 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,5 (C-5); 84,6 (C-2); 58,5 (C-7); 55,4 (MeO); 23,9 (C-3); 13,9 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev), m/z (%): 299 (M<sup>+</sup>, 30), 268 (17), 230 (30), 208 (14), 176 (10), 108 (10), 91 (100).

HRMS (ESI) m/z calc. para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 300,1211 encontrado: 300,1208.

### 1-Fenetil-2-metóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (4e)

Rendimento: 82%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,32–7,24 (m, 4H, H-6, Ar); 7,17–7,13 (m, 2H, Ar); 4,28 (s, 1H, H-2); 3,69–3,58 (m, 2H, H-7); 3,36 (s, 3H, MeO); 2,91 (t, 2H, J = 7,0 Hz, H-8); 2,55–2,46 (m, 1H, H-4); 2,12–2,06 (m, 2H, H-4, H-3); 1,42–1,26 (m, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 175,6 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,8 Hz, C=O); 149,53 (C-6); 137,3, 128,7, 126,9 (C-Ar); 117,7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,1 (C-5); 86,1 (C-2); 56,7 (C-7); 55,1 (MeO); 36,4 (C-8); 23,7 (C-3); 13,7 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev), m/z (%): 281 (74); 105 (100), 77 (48).

Análise elementar: calc. para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (313,13): C, 61,33%; H, 5,79%; N, 4,47%; encontrado: C, 61,345; H, 5,68%; N, 4,36%.

### 1-Fenil-2-metóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (4f)

Rendimento: 67%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H, H-6); 7,44–7,38 (m, 2H, Ar); 7,32–7,26 (m, 3H, Ar); 5,02 (s, 1H, H-2); 3,37 (s, 3H, MeO); 2,67–2,59 (m, 1H, H-4); 2,39–2,32 (m, 2H, H-4, H-3); 1,78–1,63 (m, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 177,0 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,5 Hz, C=O); 146,5 (C-6); 145,3; 129,9; 126,1; 121,1 (C-Ar); 117,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 107,5 (C-5); 86,5 (C-2); 55,32 (MeO); 23,9 (C-3); 14,8 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 285 (M<sup>+</sup>, 14), 270 (4), 192 (46), 254 (20), 216 (4), 184 (9), 156 (29), 77 (100).

HRMS (ESI) m/z calc. para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 286,1055 encontrado: 286,1051.

### 1-(4-Clorofenil)-5-trifluoracetil-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidropiridina (4g)

Rendimento: 55%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H, H-6); 7,39 (d, 2H, J = 9,2 Hz, Ar); 7,14 (d, 2H, J = 9,2 Hz, Ar); 4,95 (s, 1H, H-2); 3,39 (s, 3H, MeO); 2,64–2,61 (m, 1H, H-4); 2,38–2,31 (m, 1H, H-4); 1,70–1,61 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  177,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,4$  Hz, C=O); 145,8 (C-6); 131,6; 129,9; 129,0; 122,3 (C-Ar); 116,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 104,1 (C-5); 86,4 (C-2); 55,2 (MeO); 23,7 (C-3); 13,9 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 319 ( $\text{M}^+$ , 37), 304 (4), 288 (40), 250 (9), 111 (100).

#### **5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (4h)**

Rendimento: 77%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,73 (s, 1H, H-6); 7,17 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, Ar); 6,94 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, Ar); 4,92 (s, 1H, H-2); 3,83 (s, 3H, MeO); 3,35 (s, 3H, MeO); 2,69–2,59 (m, 1H, H-4); 2,37–2,30 (m, 2H, H-4, H-3); 1,68–1,64 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$  Hz, C=O); 147,3 (C-6); 150,1; 138,8; 123,3; 116,4 (C-Ar); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,05$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 106,6 (C-5); 87,02 (C-2); 55,6 (2 MeO); 24,12 (C-3); 13,93 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 315 ( $\text{M}^+$ , 72), 300 (6), 284 (69), 122 (89), 107 (24), 58 (100).

Análise Elementar: Calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$  (315,11): C, 57,14%; H, 5,12%; N, 4,44 %; encontrado: C, 57,07%; H, 5,21%; N, 4,48%

#### **5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-(2-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (4i)**

Rendimento: 56%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,45 (s, 1H, H-6); 7,29–7,26 (m, 4H, H-6, Ar); 4,73 (s, 1H, H-2); 3,27 (s, 3H, MeO); 2,71–2,66 (m, 1H, H-4); 2,28 (s, 3H, Me); 2,33–2,28 (m, 2H, H-4, H-3); 1,42–1,26 (m, 1H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$  Hz, C=O); 149,3 (C-6); 144,3; 134,1; 131,7; 128,5; 127,3; 126,8; 126,8 (C-Ar); 117,4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 292,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 105,3 (C-5); 87,8 (C-2); 56,3 (MeO); 24,7 (C-3); 17,8 (Me); 13,4 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 299 ( $\text{M}^+$ , 53), 284 (5), 268 (68), 230 (16), 198 (15), 170 (45), 107 (100), 91 (87).

#### **5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-(4-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (4j)**

Rendimento: 70%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,78 (s, 1H, H-6); 7,22 (m, 2H,  $J = 8,0$  Hz, Ar); 7,12 (m, 2H,  $J = 8,0$  Hz, Ar); 4,99 (s, 1H, H-2); 3,36 (s, 3H, MeO); 2,66–2,62 (m, 1H, H-4); 2,37 (s, 3H, H-7); 2,35–2,32 (m, 1H, H-4); 1,69–1,66 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176,8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz, C=O); 146,8 (C-6); 143,0; 136,1; 130,4; 121,3 (C-Ar); 118,0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 107,0 (C-5); 86,6 (C-2); 55,5 (MeO); 24,1 (C-3); 20,8 (Me); 14,0 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 299 ( $\text{M}^+$ , 39), 284 (4), 268 (44), 91 (100).

### **5-Trifluoracetil-2-metóxi-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetraidropiridina (4k)**

Rendimento: 59%, óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  8,39–8,36 (m, 1H, Ar); 8,17 (s, 1H, H-6); 7,82–7,74 (m, 1H, Ar); 7,18–7,12 (m, 2H, Ar); 5,83 (s, 1H, H-2); 3,32 (s, 3H, MeO); 2,81–2,74 (m, 1H, H-4); 2,37–2,26 (m, 1H, H-4); 1,76–1,63 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  177,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$  Hz, C=O); 154,4; 142,6; 139,1; 119,8; 115,9 (C-Py); 148,3 (C-6); 116,5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 104,1 (C-5); 76,1 (C-2); 52,8 (MeO); 26,3 (C-3); 14,4 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 286 ( $\text{M}^+$ , 15), 271 (22), 255 (16), 217 (12), 189 (9), 78 (100).

### **2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5a)**

Rendimento: 62%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,41 (s, 1H, H-6); 4,45 (s, 1H, H-2); 3,61 (m, 2H, H-7); 3,21 (s, 3H, H-9); 2,58–2,54 (m, 1H, H-4); 2,16–2,12 (m, 2H, H-4, H-3); 1,57–1,53 (m, 1H, H-3); 1,25 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  174,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$  Hz, C=O); 150,4 (C-6); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 103,5 (C-5); 85,3 (C-2); 63,6 (C-7); 42,0 (C-9); 24,3 (C-3); 15,0 (C-8); 13,4 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 237 ( $\text{M}^+$ , 22), 208 (9), 192 (60), 168 (22), 140(8), 94 (100), 69 (51).

Análise Elementar: Calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$  (237,22): C, 50,63%; H, 5,95%; N, 5,90%; encontrada: C, 50,36%; H, 5,53%; N, 5,45%.

### **2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-propil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5b)**

Rendimento: 70%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,46 (s, 1H, H-6); 4,53 (s, 1H, H-2); 3,63–3,5 (m, 2H, H-7); 3,45–3,38 (m, 1H, H-9); 3,30–3,23 (m, 1H, H-9); 2,64–2,54 (m, 1H, H-4); 2,25–2,06 (m, 2H, H-4, H-3);

1,70–1,64 (m, 2H, H-10); 1,53–1,44 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8); 0,94 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-11).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  175,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,7$  Hz, C=O); 150,2 (C-6); 117,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 103,5 (C-5); 84,0 (C-2); 63,2 (C-7); 56,8 (C-9); 24,4 (C-3); 22,6 (C-10); 15,1 (C-4); 13,7 (C-8); 10,62 (C-11).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 265 ( $\text{M}^+$ , 29), 236 (11), 220 (100), 196 (29), 177 (28), 69 (57).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  266,1368 encontrado: 266,1361.

### 1-Alil-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5c)

Rendimento: 96%, óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,45 (s, 1H, H-6); 5,94–5,75 (m, 1H, H-10); 5,35–5,21 (m, 2H, H-11); 4,51 (s, 1H, H-2); 4,10–3,96 (m, 2H, H-9); 3,65–3,48 (m, 2H, H-7); 2,60–2,52 (m, 1H, H-4); 2,23–2,11 (m, 2H, H-4, H-3); 1,60–1,42 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  175,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$  Hz, C=O); 149,6 (C-6); 132,6 (C-10); 119,1 (C-11); 117,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 104,7 (C-5); 83,8 (C-2); 63,4 (C-7); 57,1 (C-9); 24,6 (C-3); 15,3 (C-8); 13,9 (C-4).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 263 ( $\text{M}^+$ , 51), 218 (100), 177 (32), 148 (11), 120 (18).

### 1-Benzil-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5d)

Rendimento: 75%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,58 (s, 1H, H-6); 7,45–7,37 (m, 3H, Ar); 7,26–7,20 (m, 2H, Ar); 4,56 (q, 2H,  $J = 14,5$  Hz, H-7); 4,43 (s, 1H, H-2); 3,63–3,43 (m, 2H, H-8); 2,62–2,53 (m, 1H, H-4); 2,31–2,17 (m, 1H, H-4); 2,15–2,03 (m, 1H, H-3); 1,56–1,37 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H,  $J = 13,9$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  175,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,3$  Hz, C=O); 150,1 (C-6); 135,6; 129,1; 128,4; 127,6 (C-Ar); 117,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 104,4 (C-5); 83,3 (C-2); 63,5 (C-7); 58,3 (C-9); 24,6 (C-3); 15,4 (C-5); 14,1 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 313 ( $\text{M}^+$ , 10), 268 (7), 244 (9), 222 (6), 177 (6), 91 (100).

### 2-Etóxi-1-fenetil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5e)

Rendimento: 81%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,33–7,30 (m, 2H, Ar); 7,27–7,25 (m, 2H, Ar); 7,16–7,14 (m, 2H, Ar, H-6); 4,37 (s, 1H, H-2); 3,69–3,48 (m, 4H, H-7, H-9); 2,92 (t, 2H,  $J = 13,8$  Hz, H-10); 2,53–2,48

(m, 1H, H-4); 2,18–2,05 (m, 2H, H-4, H-3); 1,41–1,32 (m, 1H, H-3); 1,24 (t, 3H,  $J = 13,8$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  175,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$  Hz, C=O); 149,7 (C-6); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 104,5 (C-5); 84,6 (C-2); 63,2 (C-7); 56,5 (C-9); 36,3 (C-10); 24,4 (C-3); 15,3 (C-4), 13,8 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 327 ( $\text{M}^+$ , 16), 282 (20), 258 (5), 192 (31), 91 (100).

### 2-Etóxi-1-fenil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5f)

Rendimento: 69%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,83 (s, 1H, H-6); 7,46–7,39 (m, 2H, Ar); 7,32–7,22 (m, 3H, Ar); 5,10 (s, 1H, H-2); 3,60–3,49 (m, 2H, H-8); 2,69–2,57 (m, 1H, H-4); 2,43–2,28 (m, 2H, H-4, H-3); 1,77–1,61 (m, 1H, H-3); 1,21 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  176,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$  Hz, C=O); 145,3 (C-6); 146,7; 129,8; 126,1; 121,1 (C-Ar); 117,6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 107,3 (C-5); 85,2 (C-2); 63,4 (C-7); 24,6 (C-3); 15,3 (C-4); 14,14 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 299 ( $\text{M}^+$ , 90), 270 (28), 254 (100), 230 (22), 202 (7), 177 (57), 77 (98).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  300,1211 encontrado: 300,1207.

### 1-(4-Clorofenil)-2-etóxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5g)

Rendimento: 73%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,74 (s, 1H, H-6); 7,39 (d, 2H,  $J = 9,2$  Hz, Ar); 7,17 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, Ar); 5,04 (s, 1H, H-2); 3,59–3,49 (m, 2H, H-7); 2,65–2,60 (m, 1H, H-4); 2,39–2,32 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,64 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  177,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$  Hz); 146,0 (C-6); 143,8; 131,6; 129,9; 122,4 (C-Ar); 117,5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289,9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 107,8 (C-5); 85,2 (C-2); 63,0 (C-7); 24,5 (C-3); 15,3 (C-4); 14,0 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 333 ( $\text{M}^+$ , 24), 304 (8), 288 (46), 264 (6), 127 (PB, 100), 111 (34).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  334,0821, encontrado: 334,0812.

### 2-Etóxi-1-(4-metoxifenil)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5h)

Rendimento: 63%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,72 (s, 1H, H-6); 7,17 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, Ar); 6,93 (d, 2H,  $J = 9$  Hz, Ar); 5,00 (s, 1H, H-2); 3,83 (s, 3H, MeO); 3,56-3,48 (m, 2H, H-7); 2,66–2,61 (m, 1H, H-4); 2,38–2,26 (m, 2H, H-4, H-3); 1,72–1,63 (m, 1H, H-3); 1,19 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz, C=O); 147,6 (C-6); 158,0; 138,7; 123,4; 114,8 (C-Ar); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 106,4 (C-5); 85,7 (C-2); 63,7 (C-7); 55,5 (MeO); 24,8 (C-3); 15,4 (C-4); 14,0 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 329 ( $\text{M}^+$ , 55), 300 (13), 284 (53), 123 (100), 107 (9), 77 (20).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  330,1317, encontrado: 330,1308.

### **2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-(2-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (5i)**

Rendimento: 83%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,45 (s, 1H, H-6); 7,29–7,26 (m, 4H, Ar); 4,80 (s, 1H, H-2); 3,47 (m, 2H, H-7); 2,71–2,66 (m, 1H, H-4); 2,41–2,33 (m, 1H, H-4); 2,28 (s, 3H, Me); 1,80–1,69 (m, 2H, H-3); 1,10 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  176,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$  Hz, C=O); 149,5 (C-6); 144,3; 134,3; 131,7; 128,2; 127,2; 126,9 (C-Ar); 117,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 105,2 (C-5); 86,4 (C-2); 64,6 (C-7); 25,6 (C-3); 17,9 (Me), 15,3 (C-4); 14,0 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 313 ( $\text{M}^+$ , 27), 284 (7), 268 (45), 244 (6), 108 (100), 91 (43).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  314,1367 encontrado: 314,1364.

### **2-Etóxi-5-trifluoracetil-1-(4-tolil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (5j)**

Rendimento: 71%, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,78 (s, 1H, H-6); 7,22 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, Ar); 7,12 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz, Ar); 5,07 (s, 1H, H-2); 3,54–3,50 (m, 2H, H-7); 2,66–2,61 (m, 1H, H-4); 2,37 (s, 3H, Me); 2,33–2,29 (m, 1H, H-4); 1,71–1,63 (m, 2H, H-3); 1,20 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  176,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz, C=O); 147,0 (C-6); 143,0; 136,1; 130,3; 121,3; 117,6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 106,8 (C-5); 85,3 (C-2); 63,6 (C-7); 24,74 (C-3); 20,7 (Me); 15,3 (C-4); 14,1 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 313 ( $\text{M}^+$ , 31), 298 (2), 284 (9), 268 (47), 170 (39), 107 (100).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  314,1367, encontrado: 314,1361.

### **2-Etóxi-1-(piridin-2-il)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (5k)**

Rendimento: 70%, óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  8,62 (s, 1H, Ar); 8,40 (m, 1H, Ar); 7,78-7,69 (m, 1H, Ar); 7,11-7,05 (m, 2H, Ar, H-6); 5,65 (s, 1H, H-2); 3,73-3,55 (m, 2H, H-7); 2,71-2,61 (m, 1H, H-4); 2,59-2,30 (m, 2H, H-4, H-3), 1,74-1,58 (m, 1H, H-3); 1,22 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  178,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$  Hz, C=O); 148,4 (C-6); 153,7; 142,6; 142,5; 138,8; 120,3 (C-Ar); 117,4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 109,3 (C-5); 81,1 (C-2); 63,1 (C-7); 24,4 (C-3); 15,3 (C-4); 14,6 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 302 (M+2, 10), 274 (10), 256 (95), 107 (7), 80 (100).

### 6.3.3 Procedimento Geral para a Síntese das Hexaidroimidazopiridinas e heterociclos aza-condensados (7a-d)

Em um balão de uma boca provido de agitação magnética, foi preparada uma solução da enona **1** ou **2** (2 mmol) em diclorometano anidro (10 mL), na qual foi adicionada a diamina desejada (**6a-d**, 2 mmol), esta mistura foi mantida sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Após o término do período reacional, os produtos foram isolados a partir da remoção do solvente, a qual foi realizada com o auxílio de rota evaporador, seguida da utilização de bomba de alto vácuo. Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos de 81-98%, e elevado grau de pureza (superior a 90%) não necessitando de purificação.

#### 6-Trifluoracetil-1,2,3,7,8,8a-hexaidroimidazo[1,2-a]piridina (7a)

Rendimento: 98 % a partir da enona **1**, 96% a partir da enona **2**, sólido amarelo.

Ponto de Fusão: 120-125°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,73 (s, 1H, H-5); 4,16 (dd, 1H,  $J = 10,4$  Hz,  $J = 3,2$  Hz, H-8a); 3,72-3,60 (m, 1H, H-2); 3,50-3,36 (m, 1H, H-2); 3,25-3,15 (m, 1H, H-3); 2,89-2,78 (m, 1H, H-3); 2,47-2,39 (m, 1H, H-7); 2,29-2,14 (m, 1H, H-7); 1,95 (s, 1H, N-H); 1,39-1,21 (m, 2H, H-8).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  174,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,1$  Hz, C=O); 147,5 (C-5); 118,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 103,0 (C-6); 73,2 (C-8a); 49,5 (C-2); 44,8 (C-3); 25,9 (C-8); 19,2 (C-7).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 220 ( $\text{M}^+$ , 79), 191 (24), 176 (3), 151 (100), 123 (71), 97 (49), 69 (44).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  221,0901, encontrado: 221,0896.



**6-Trifluoracetil-2-metil-1,2,3,7,8,8a-hexaidroimidazo[1,2-a]piridina (7b)**

Rendimento: 97% a partir da enona **1**, 96% a partir da enona **2**, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): **7b**: δ 7,68 (s, 1H, H-5); 4,24 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H-8a); 3,77–3,73 (m, 1H, H-3); 3,55–3,51 (m, 1H, H-2); 2,94 (t, 1H, *J* = 10,0 Hz, H-3); 2,85–2,81 (m, 1H, H-7); 2,48–2,40 (m, 1H, H-8); 2,47–2,39 (m, 1H, H-7); 2,22–2,17 (m, 1H, H-7); 1,86 (s, 1H, *N*-H); 1,39–1,21 (m, 2H, H-8); 1,35 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz, Me); 1,33–1,29 (m, 1H, H-8).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): **7b**: δ 174,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 147,3 (C-5); 118,1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-6); 73,9 (C-8a); 57,2 (C-3); 51,8 (C-2); 26,6 (C-8); 19,6 (C-7); 18,7 (Me).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 234 (M<sup>+</sup>, 100), 233 (65), 219 (37), 205 (5), 191 (95) 165 (65), 163 (97), 137 (30), 80 (10), 69 (14).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 235,1058, encontrado: 235,1052. (O espectro de massa de alta resolução foi registrado para a mistura de isômeros).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): **7b'**: δ 7,68 (s, 1H, H-5); 4,36 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz, H-8a); 3,58–3,66 (m, 2H, H-2, H-3); 3,26–3,28 (m, 1H, H-3); 2,85–2,81 (m, 1H, H-7); 2,39–2,33 (m, 1H, H-8); 2,22–2,17 (m, 1H, H-7); 1,86 (s, 1H, *N*-H); 1,33–1,29 (m, 1H, H-8); 1,26 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, Me).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): **7b'**: δ 174,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 147,8 (C-5); 118,1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-6); 73,1 (C-8a); 56,4 (C-3); 53,1 (C-2); 26,1 (C-8); 19,5 (Me); 17,8 (C-7).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 234 (M<sup>+</sup>, 100), 233 (55), 219 (37), 165 (55), 163 (98) 137 (23), 80 (10), 69 (14).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): **8b**: δ 174,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 145,8 (C-5); 118,1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,8 (C-6); 74,0 (C-8a); 56,4 (C-3); 51,2 (C-2); 26,2 (C-8); 20,5 (Me); 19,4 (C-7).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 234 (M<sup>+</sup>, 100), 233 (95) 219 (6), 205 (40), 165 (65), 137 (25), 80 (10), 69 (14).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): **8b'**: δ 174,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 145,8 (C-5); 118,1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,8 (C-6); 74,0 (C-8a); 56,4 (C-3); 51,2 (C-2); 26,2 (C-8); 20,5 (Me); 19,4 (C-7).

**7-Trifluoracetil-1,3,4,8,9,9a-hexaidroimidazo-2H-pirido[1,2-a]pirimidina (7c)**

Rendimento: 98% a partir da enona **1**, sólido amarelo.

Ponto de Fusão: 76–80°C.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,36 (s, 1H, H-6); 4,11 (dd, 1H,  $J = 7,8$  Hz,  $J = 4,2$  Hz, H-9a); 3,58–3,55 (m, 2H, H-2); 3,28–3,21 (m, 1H, H-4); 2,98–2,83 (m, 1H, H-4); 2,57–2,34 (m, 2H, H-3); 2,22–2,11 (m, 1H, H-8); 1,75–1,71 (m, 3H, H-8, H-9).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz):  $\delta$  175,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,0$  Hz, C=O); 150,6 (C-6); 118,0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 102,4 (C-7); 68,7 (C-9a); 53,1 (C-2); 44,3 (C-4); 28,1 (C-3); 27,6 (C-9); 17,3 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 234 ( $\text{M}^+$ , 78), 191 (13), 165 (40), 137 (100), 108 (40), 80 (29), 56 (41).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  235,1058, encontrado: 235,1056.

### **8-Trifluoracetil-1,2,3,4,5,9,10,10a-octaidropirido[1,2-a][1,3]diazepino (7d)**

Rendimento: 81% a partir da enona **2**, óleo laranja.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,48 (s, 1H, H-7); 4,21 (dd, 1H,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 4,0$  Hz, H-10a); 3,61–3,56 (m, 1H, H-2); 3,50–3,45 (m, 1H, H-2); 3,10–3,04 (m, 1H, H-5); 2,89–2,82 (m, 1H, H-5); 2,53–2,48 (m, 1H, H-3); 2,40–2,38 (m, 1H, H-3); 1,91–1,83 (m, 2H, H-4); 1,75–1,72 (m, 1H, H-9); 1,66–1,62 (m, 3H, H-9, H-10).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  174,8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$  Hz, C=O); 150,7 (C-7); 118,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 102,0 (C-8); 70,1 (C-10a); 55,1 (C-2); 47,0 (C-5); 30,2 (C-3); 28,1 (C-4); 27,6 (C-10); 16,9 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 248 ( $\text{M}^+$ , 31), 206 (6), 179 (23), 150 (17), 72 (100), 56 (33).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  249,1214, encontrado: 249,1213.

### 6.3.4 Procedimento Geral para a síntese das enonas cíclicas derivadas do cloreto de etiloxalila **9**, **10** e **11**

Em um balão de duas bocas, provido de funil de adição e agitação magnética, foi adicionado o cloreto de etiloxalila (2,66 mL; 24mmol) em clorofórmio anidro (50mL). À solução foi resfriada a 0°C, em seguida foram adicionados juntamente, através do funil de adição, o enoléter desejado (22 mmol), a piridina anidra (13,04 mL, 22 mmol) e 10 mL de clorofórmio anidro.

Para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter, todo o material utilizado foi previamente flambado.

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com água destilada (4 x de 30mL). A fase aquosa gerada foi extraída com clorofórmio, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de rota evaporador. Os compostos **9**, **10** e **11** foram obtidos sob a forma de líquidos marrom com rendimentos de 47-81%.

#### **4-(Etil-2-oxoacetato)-2,3-diidrofurano (9)**

Rendimento: 75%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 8,03 (s, 1H, H-5); 4,63 (t, 2H, *J* = 9,6 Hz, H-2); 4,34 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, H-6); 2,94 (t, 2H, *J* = 9,2 Hz, H-3); 1,38 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H-7).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 178,6 (s, C=O); 164,9 (C-5); 161,7 (s, C=O); 117,6 (C-4); 73,7 (C-2); 66,1 (C-6); 26,9 (C-3); 13,9 (C-7).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 170 (M<sup>+</sup>, 9), 97 (100), 69 (27).

#### **5-(Etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2H-pirano (10)**

Rendimento: 81%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H, H-6); 4,36–4,31 (m, 2H, H-7); 4,18 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, H-2); 2,33–2,30 (m, 2H, H-4); 1,96–1,92 (m, 2H, H-3); 1,37 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-8).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 184,9 (s, C=O); 163,7 (s, C=O); 163,3 (C-6); 114,0 (C-5); 67,8 (C-7); 61,8 (C-2); 20,5 (C-3); 17,4 (C-4); 13,9 (C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 184 (M<sup>+</sup>, 1), 154 (82), 125 (100), 81 (8).

### **2-Metóxi-5-(etil-2-oxoacetato)-3,4-diidro-2H-pirano (11)**

Rendimento: 47%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H, H-6); 5,11 (s, 1H, H-2); 4,33 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H-7); 3,52 (s, 3H, MeO); 2,37–2,30 (m, 2H, H-4); 2,02–1,95 (m, 1H, H-3); 1,82–1,74 (m, 1H, H-3); 1,37 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-8).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 184,7 (s, C=O); 163,5 (s, C=O); 160,1 (C-6); 114,7 (C-5); 100,2 (C-2); 61,9 (C-7); 56,4 (MeO); 25,1 (C-3); 13,9; 13,7 (C-4, C-8).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 214 (*M*<sup>+</sup>, 2), 141 (100), 109 (17), 83 (37).

### **6.3.5 Procedimento Geral para a síntese dos 1H-pirazol-3(5)-carboxilato de etila (13a-f, 14b-e, 15a-e, 16b-e, )**

#### **6.3.5.1 Procedimento geral para a síntese dos 1H-pirazol-3(5)-carboxilato de etila 13a-f, 14b-e, 15a-e, 16b-e**

Em um balão de uma boca provido de agitação magnética, foi preparada uma solução da enona **9** ou **10** (2 mmol) em diclorometano anidro (8 mL), na qual foi adicionada a hidrazina desejada (**12a-c,e**, 2 mmol). Esta mistura foi mantida sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente, após o término do período reacional, os produtos foram isolados a partir da remoção do solvente, a qual foi realizada com o auxílio de rota evaporador, seguida da utilização de bomba de alto vácuo. Os produtos desejados **13,15a, 13-16b-c,e** foram obtidos na forma de misturas regioisoméricas compostas pelos regioisômeros 1,3 e 1,5 dos referidos pirazóis com rendimentos de 63-96%. Estes compostos foram obtidos na forma de óleos (**13,15a, 13-16b-c**) e sólidos (**15,16e**), e purificados através de coluna cromatográfica utilizando como eluentes solução metanol/diclorometano 5%.

#### **6.3.5.2 Procedimento geral para a síntese dos 1H-pirazol-3(5)-carboxilato de etila 13-16d e 13f**

Em um balão de uma boca provido de agitação magnética, foi preparada uma solução contendo 2 mmol da hidrazina desejada (**12d,e**), em diclorometano (8 mL),

na qual foram adicionadas 2,2 mL de solução de hidróxido de sódio 1 molar, pois as respectivas hidrazinas são disponível comercialmente na forma de cloridrato, os quais precisam ser liberados para que a reação química possa ocorrer. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, 2 mmol da enona **9** ou **10** foram adicionados. Esta mistura foi mantida sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente para fornecer os produtos **13-16d**, e 72 horas para promover a obtenção dos compostos **13f**. Após o término do período reacional, os produtos foram isolados a partir da extração da suspensão obtida (2 × 20 mL) diclorometano, a fase orgânica foi lavada com água, e em seguida seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e então, o solvente foi removido com o auxílio de rotaevaporador, seguida da utilização de bomba de alto vácuo. Os produtos desejados **13-16d**, **13f** foram obtidos na forma de misturas regioisoméricas compostas pelos regioisômeros 1,3 e 1,5 dos referidos pirazóis. Estes compostos foram obtidos na forma de óleos (**13-16d**) e sólidos (**13f**), e purificados através de coluna cromatográfica utilizando como eluentes solução metanol/diclorometano 5% e recristalização, utilizando como sistema de solventes metanol/clorofórmio, respectivamente.

#### **4-(2-Hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (13a)**

Rendimento: 71%, óleo laranja.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,56 (s, 1H, H-5); 4,39 (q, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-8, OH); 3,86 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-7); 3,03 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz, H-6); 1,39 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 162,3 (s, C=O); 137,5 (C-3); 133,1 (C-5); 121,2 (C-4); 64,5 (C-7); 60,9 (C-8); 27,5 (C-6); 14,2 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 184 (M<sup>+</sup>, 1), 154 (62), 125 (100), 67 (8).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 185,0926, encontrado: 185,0931.

#### **1,4-Bis(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (13b)**

Rendimento: 96%, óleo amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,32 (s, 1H, H-5); 4,54 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, H-10); 4,31–4,25 (m, 2H, H-8); 3,85–3,79 (m, 2H, H-11); 3,70–3,66 (m, 2H, H-7); 3,50–3,00 (s, 1H, OH); 2,85–2,82 (m, 2H, H-6); 1,32–1,28 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,6 (s, C=O); 139,3 (C-5); 130,1 (C-3); 122,1 (C-4); 62,3–60,8 (3C; C-7, C-11, C-8); 53,8 (C-10); 28,3 (C-6); 14,1 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 228 (M<sup>+</sup>, 1), 198 (100), 151(63), 93 (20), 66 (18).

#### **1,4-Bis(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (14b)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,36 (s, 1H, H-3); 4,31–4,25 (m, 2H, H-8); 4,13 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz; H-10); 3,85–3,79 (m, 2H, H-11); 3,70–3,66 (m, 2H, H-7); 3,50–3,00 (s, 1H, OH); 2,85–2,82 (m, 2H, H-6); 1,32–1,28 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,2 (s, C=O); 140,6 (C-5); 131,8 (C-3); 124,1 (C-4); 62,3–60,8 (3C; C-7, C-11, C-8); 55,1 (C-10); 27,6 (C-6); 14,3 (C-9).

#### **4-(2-Hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (13c)**

Rendimento: 92%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,63 (s, 1H, H-5); 7,46–7,27 (m, 5H, Ar); 4,19 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-8); 3,89 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-7); 3,11–2,99 (m, 2H, H-6); 2,50–3,00 (s, 1H, OH); 1,11 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 159,4 (s, C=O); 140,7 (C-5); 140,5; 129,5; 128,5; 125,2; 123,3 (C-Ar); 127,1 (C-3); 118,8 (C-4); 60,6 (C-7, C-8); 27,8 (C-6); 13,5 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 260 (M<sup>+</sup>, 10), 230 (100), 201 (93), 184 (19), 157 (11), 77 (53).

HRMS (ESI) m/z: calc. para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 261,1239, encontrado: 261,1238.

#### **4-(2-Hidroxietil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (14c)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,69 (s, 1H, H-3); 7,46–7,27 (m, 5H, Ar); 4,49–4,31 (m, 2H, H-8); 3,89 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-7); 3,11–2,99 (m, 2H, H-6); 1,46–1,34 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): δ 162,1 (s, C=O); 141,6 (C-5); 139,0; 129,5; 128,5; 125,2; 123,3 (C-Ar); 128,5 (C-3); 127,9 (C-3); 118,8 (C-4); 60,6 (C-7, C-8); 27,8 (C-6); 14,1 (C-9).

#### **4-(2-Hidroxietil)-1-*terc*-butil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (13d)**

Rendimento: 92%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,30 (s, 1H, H-5); 4,42–4,26 (m, 4H, H-8); 3,75–3,68 (m, 2H, H-7); 2,74 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz; H-6); 1,60 (s, 10H, H-11, OH); 1,37–1,29 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz): δ 162,7 (s, C=O); 136,7 (C-5); 132,6 (C-3); 127,0 (C-4); 68,4 (C-7); 62,6 (C-8); 61,6 (C-10); 29,8 (C-11); (C-6); 14,0 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 240 (M<sup>+</sup>, 4), 225 (3), 194 (11), 179 (17), 139 (48), 125 (100), 107 (46), 93 (27), 79 (13), 66 (15).

HRMS (ESI) m/z: calc. para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 241,1552, encontrado: 241,1549.

#### **4-(2-Hidroxietyl)-1-*terc*-butil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila (14d)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,26 (s, 1H, H-3); 4,42–4,26 (m, 2H, H-8); 3,75–3,68 (m, 2H, H-7); 2,84 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz; H-6); 1,59 (s, 10H, H-11, OH); 1,37–1,29 (m, 3H, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): –<sup>a</sup>

#### **4-(2-Hidroxietyl)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (13e)**

Rendimento: 95%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,43 (s, 1H, H-5); 4,51 (t, 2H, *J* = 9,6 Hz H-7); 4,34 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz; H-8); 3,10 (t, 3H, *J* = 9,6 Hz, H-6); 1,40 (s, 1H, OH); 1,38 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3 (s, C=O); 145,3; 144,5; 139,4; 136,9; 120,2 (4C-Ar); 139,4; 120,2 (4C-Ar); 138,4 (C-5); 136,8 (C-3); 123,2 (C-4); 70,1 (C-7); 61,5 (C-8); 30,6 (C-6); 14,1 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 350 (36); 305 (4), 277 (100), 182 (20); 122 (16), 94 (9).

#### **4-(2-Hidroxietyl)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila (14e)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,69 (s, 1H, H-5); 4,51 (t, 2H, *J* = 9,6 Hz H-7); 4,34 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz; H-8); 3,10 (t, 3H, *J* = 9,6 Hz, H-6); 1,38 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): –<sup>a</sup>

#### **4-(2-Hidroxietyl)-1-(4-sulfamoilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (13f)**

Rendimento: 84%, sólido marrom.

Ponto de Fusão: 195–199°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,41 (s, 1H, OH); 7,65 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, Ar); 6,95 (s, 1H, H-5); 4,42 (t, 2H, *J* = 9,8 Hz H-7); 4,25 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz; H-8); 3,09 (t, 2H, *J* = 9,6 Hz, H-6); 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, H-9).

---

<sup>a</sup> Dados não identificados no espectro de carbono.

$^{13}\text{C}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 100 MHz):  $\delta$  159,7 (s, C=O); 147,3; 143,5; 134,5; 133,7 (4C-Ar); 127,4 (C-5); 124,1 (C-3); 111,2 (C-4); 69,0 (C-7); 60,6 (C-8); 30,4 (C-6); 13,8 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): -<sup>a</sup>

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  340,0967, encontrado: 340,0961.

#### **4-(3-Hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (15a)**

Rendimento: 76%, óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,51 (s, 1H, H-5); 4,41 (q, 2H,  $J = 6,8$  Hz, H-9); 3,64 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz, H-8); 2,87 (t, 2H,  $J = 7,3$  Hz, H-6); 2,17 (s, 1H, OH); 1,83–1,76 (qui, 2H, H-7); 1,41 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-10)

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  161,2 (s, C=O); 136,4 (C-5); 134,4 (C-3); 125,1 (C-4); 61,5 (C-8); 61,1 (C-9); 33,4 (C-6); 19,9 (C-7); 14,3 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 198 ( $\text{M}^+$ , 4), 180 (100), 151 (64), 125 (97), 80 (16).

#### **1-(2-Hidroxietil)-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (15b)**

Rendimento: 61%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,38 (s, 1H, H-5); 4,64 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz, H-11); 4,37 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H-9); 3,98 (t, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H-12); 3,64 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz, H-8); 2,79 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H-6); 1,84 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 4H,  $J = 7,0$  Hz, H-10, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,6 (s, C=O); 138,9 (C-5); 129,6 (C-3); 126,9 (C-4); 62,2 (C-8); 61,7 (C-12); 61,1 (C-9); 53,7 (C-11); 33,0 (C-6); 20,8 (C-7); 13,9 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 242 ( $\text{M}^+$ , 34), 224 (18), 211 (100), 197 (28), 165 (86), 151 (45), 107 (47), 93 (24), 80 (19), 66 (15).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  243,1345, encontrado: 243,1340.

#### **1-(2-Hidroxietil)-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (16b)**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,36 (s, 1H, H-3); 4,64 (t, 2H,  $J = 4,8$  Hz, H-11); 4,37 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H-9); 3,98 (t, 2H,  $J = 5,2$  Hz, H-12); 3,64 (t, 2H,  $J = 6,4$  Hz, H-8); 2,79 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H-6); 1,84 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 4H,  $J = 7,0$  Hz, H-10, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): -<sup>a</sup>

---

<sup>a</sup> Dados não identificados no espectro de carbono.



**4-(3-Hidroxiopropil)-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (15c)**

Rendimento: 99%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,56 (s, 1H, H-5); 7,45–7,34 (m, 5H, Ar); 4,18 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-9); 3,68 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-8); 2,95–2,85 (m, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-6); 1,93–1,89 (m, 2H, H-7); 1,26 (s, 1H, OH); 1,11 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3 (s, C=O); 141,2 (C-5); 130,6; 129,1; 128,8; 128,6; 127,9; 126,6 (C-Ar, C-3,); 115,0 (C-4); 61,5 (C-8); 61,1 (C-9); 33,3 (C-6); 20,5 (C-7); 13,7 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 274 (M<sup>+</sup>, 65), 228 (43), 230 (16), 198 (15), 170 (45), 107 (100), 91 (87).

**4-(3-Hidroxiopropil)-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (16c)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,45–7,34 (m, 6H, Ar, H-3); 4,44 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-9); 3,68 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-8); 2,93 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-6); 1,93–1,89 (qui, 2H, *J* = 7,3 Hz, H-7); 1,44–1,40 (m, 3H, H-10), 1,26 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3 (s, C=O); 141,2 (C-3); 130,6; 129,1; 128,8; 128,6; 127,9; 126,6 (C-Ar, C-5,); 119,9 (C-4); 61,4 (C-8); 61,1 (C-9); 29,7 (C-6); 20,1 (C-7); 14,4 (C-10).

**1-terc-Butil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (15d)**

Rendimento: 96%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,28 (s, 1H, H-5); 4,38 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-8); 2,64 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-6); 1,81 (qui, 2H, H-7); 1,66 (s, 9H, H-12); 1,42 (s, 1H, OH); 1,39 (t, 3H, *J* = 4,8 Hz, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 162,9 (s, C=O); 136,3 (C-5); 130,9 (C-3); 125,4 (C-4); 61,4 (C-8, C-9); 59,5 (C-11); 33,4 (C-6); 29,8 (C-12); 20,4 (C-7); 14,2 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 254 (M<sup>+</sup>, 17), 239 (19), 201 (100), 157 (44), 77 (61).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 255,1708, encontrado: 255,1707.

**1-terc-Butil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (16d)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,32 (s, 1H, H-3); 4,38 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-8); 2,83 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-6); 1,81 (qui, 2H, H-7); 1,66 (s, 9H, H-12); 1,42 (s, 1H, OH); 1,39 (t, 3H, *J* = 4,8 Hz, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): -<sup>a</sup>

**4-(3-Hidroxiopropil)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (15e)**

Rendimento: 76%, sólido amarelo.

Ponto de Fusão: 64-69°C.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,18 (s, 1H, H-5); 4,37 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-9); 4,02 (t, 2H, *J* = 4,8 Hz, H-8); 2,34 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-6); 1,96–1,90 (m, 2H, H-7); 1,64 (1H, OH); 1,42–1,25 (m, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,1 (s, C=O); 138,7 (C-5); 139,3; 133,4; 133,3; 131,7 (C-Ar); 129,1 (C-3); 119,4 (C-4); 61,1 (C-8); 55,3 (C-9); 33,2 (C-6); 19,9 (C-7); 14,1 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 364 (M<sup>+</sup>, 47), 334 (31), 305 (100), 246 (90), 227 (4), 207 (8), 131 (17), 109 (22), 80 (34).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 365,0924, encontrado: 365,0920.

**4-(3-Hidroxiopropil)-1-(pentafluorfenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila (16e)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,36 (s, 1H, H-3); 4,35–4,29 (q, 2H, H-9); 4,14 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, H-8); 2,56 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-6); 1,96–1,90 (qui, 2H, H-7); 1,65 (s, 1H, OH); 1,42–1,25 (m, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,2 (s, C=O); 140,2 (C-5); 139,3; 133,4; 133,3; 131,7 (C-Ar); 127,2 (C-3); 117,0 (C-4); 61,1 (C-8); 54,5 (C-9); 33,2 (C-6); 21,0 (C-7); 14,1 (C-10).

---

<sup>a</sup> Dados não identificados no espectro de carbono.

### 6.3.6 Procedimento Geral para a síntese dos 1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila *N*-alquilados (17-19a-d; 18,20a-c)

Em um balão de uma boca provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foi preparada uma solução contendo 2 mmol do 1*H*-pirazol-3(5)-carboxilato de etila desejado (**13,15a**), em acetona anidra (8 mL), na qual foram adicionadas 3 pontas de espátula de carbonato de potássio. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, para promover a remoção do hidrogênio do pirazol de partida pela base. Em seguida, foi adicionado o hateto de alquila (2-3,5 mmol) utilizado como agente *N*-alquilante. Esta mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 24 horas. Após o término do período reacional, os produtos foram isolados a partir de filtração simples e o solvente foi removido com o auxílio de rota evaporador, seguida da utilização de bomba de alto vácuo. Os produtos desejados **17-19a-d**, **18,20a-c** foram obtidos na forma de misturas regioisoméricas, compostas pelos regioisômeros 1,3 e 1,5 dos referidos pirazóis com rendimento de 48-86%. Estes compostos foram obtidos na forma de óleos, a purificação efetuada para os compostos **17-20a-c** foi através de coluna cromatográfica utilizando como eluentes solução metanol/diclorometano 5% e os compostos **17,18d** foram purificados através de dissolução em benzeno a quente.

#### 1-Etil-4-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (**17a**)

Rendimento: 84%, óleo amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,40 (s, 1H, H-5); 4,54 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-10); 4,43–4,35 (m, 2H, H-8); 3,84–3,80 (m, 2H, H-7); 3,02–2,95 (m, 2H, H-6); 1,43–1,38 (m, 6H, H-9, H-11).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,2 (s, C=O); 138,8 (C-5); 128,9 (C-3); 123,7 (C-4); 62,7 (C-7); 60,9 (C-8); 47,6 (C-10); 28,6 (C-6); 15,6 (C-11); 14,3 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 212 (M<sup>+</sup>, 2), 194 (3), 182 (67), 166 (31), 153 (100), 137 (21), 121 (61), 107 (34), 93 (17), 66 (17).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 213,1239, encontrado: 213,1234.

#### 1-Etil-4-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila (**18a**)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,37 (s, 1H, H-3); 4,21 (q, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H-10); 4,43–4,35 (m, 2H, H-8); 3,84–3,80 (m, 2H, H-7); 3,02–2,95 (m, 2H, H-6); 1,49 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-11); 1,43–1,38 (m, 3H, H-9).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2 (s, C=O); 140,3 (C-5); 129,4 (C-3); 122,3 (C-4); 62,9 (C-7); 60,7 (C-8); 47,6 (C-10); 27,7 (C-6); 15,4 (C-11); 14,1 (C-9).

### **1-Alil-4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (17b)**

Rendimento: 57%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,37 (s, 1H, H-5); 5,97–5,89 (m, 1H, H-11); 5,25–5,18 (m, 2H, H-12); 4,71 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz, H-10); 4,35–4,27 (m, 2H, H-8); 3,75 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz, H-7); 2,95–2,89 (m, 2H, H-6); 1,35–1,30 (m, 3H, H-9); 1,20–1,00 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  163,2 (s, C=O); 139,6 (C-5); 129,9 (C-11); 129,5 (C-3); 122,7 (C-4); 119,6 (C-12); 62,4 (C-7); 60,9 (C-8); 55,4 (C-10); 27,1 (C-6); 14,2 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 224 ( $\text{M}^+$ , 32), 206 (3), 193 (75), 165 (100), 148 (28), 133 (11), 93 (12), 81 (5), 66 (10).

HRMS (ESI) m/z: calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  225,1239, encontrado: 225,1237.

### **1-Alil-4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (18b)**

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,44 (s, 1H, H-5); 5,97–5,89 (m, 1H, H-11); 5,11–5,05 (m, 2H, H-12); 4,71 (d, 2H,  $J = 6,4$  Hz, H-10); 4,35–4,27 (m, 2H, H-8); 3,75 (t, 2H,  $J = 6,2$  Hz, H-7); 2,95–2,89 (m, 2H, H-6); 1,35–1,30 (m, 3H, H-9); 1,20–1,00 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2 (s, C=O); 140,6 (C-5); 133,4 (C-3); 131,9 (C-11); 123,9 (C-4); 117,3 (C-12); 62,4 (C-7); 60,9 (C-8); 54,6 (C-10); 27,7 (C-6); 14,2 (C-9).

### **1-Benzil-4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (17c)**

Rendimento: 51%, óleo marrom.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,48 (s, 1H, H-5); 7,36–7,26 (m, 2H, Ar); 7,25–7,17 (m, 3H, Ar); 5,33 (s, 2H, H-10); 4,40 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz, H-8); 3,83–3,76 (m, 2H, H-7); 2,99–2,95 (m, 2H, H-6); 1,40 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-9); 1,26 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  163,2 (s, C=O); 139,4 (C-5); 137,2 (C-3); 130,2; 128,8; 128,4; 127,7 (C-Ar); 122,8 (C-4); 62,8 (C-7); 60,8 (C-8); 56,7 (C-10); 27,7 (C-6); 14,3 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): m/z (%): 274 ( $\text{M}^+$ , 12), 243 (24), 215 (9), 183 (14), 151 (15), 91 (100), 65 (16).

**1-Benzil-4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (18c)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,36–7,26 (m, 3H, H-3, Ar); 7,25–7,17 (m, 3H, Ar); 5,72 (s, 2H, H-10); 4,30 (q, 2H, *J* = 5,6 Hz, H-8); 3,83–3,76 (m, 2H, H-7); 2,99–2,95 (m, 2H, H-6); 1,31 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-9); 1,26 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,1 (s, C=O); 140,5 (C-5); 135,3 (C-3); 130,2; 128,8; 128,4; 127,7 (C-Ar); 124,2 (C-4); 62,6 (C-7); 60,9 (C-8); 55,5 (C-10); 28,6 (C-6); 14,0 (C-9).

**1-(Acetamido)-4-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (17d)**

Rendimento: 83%, óleo laranja.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,55 (s, 1H, H-5); 6,62–6,57 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 6,23–6,17 (2s, 1H, NH<sub>2</sub>); 4,39 (q, 2H, *J* = 7,0 Hz, H-8); 4,05 (s, 2H, H-10); 3,85 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, H-7); 3,55 (s, 1H, OH); 3,03 (m, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-6); 1,39 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, H-9).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 169,2 (s, C=O); 162,0 (s, C=O); 135,3 (C-3); 127,9 (C-5); 121,9 (C-4); 63,1 (C-7); 60,8 (C-8); 42,4 (C-10); 27,7 (C-6); 14,3 (C-9).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): -<sup>a</sup>

**1-Etil-4-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (19a)**

Rendimento: 72%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,28 (s, 1H, H-5); 4,47 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-11); 4,36–4,28 (m, 2H, H-9); 3,59–3,53 (m, 2H, H-8); 2,78 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-6); 1,79–1,74 (m, 2H, H-7); 1,36–1,18 (m, 6H, H-10, H-12).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,3 (s, C=O); 138,4 (C-5); 128,5 (C-3); 127,0 (C-4); 61,2 (C-8); 60,9 (C-9); 47,6 (C-11); 33,5 (C-6); 21,1 (C-7); 15,7 (C-12); 14,3 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 226 (M<sup>+</sup>, 30), 208 (61), 181 (58), 153 (100), 135 (33), 107 (40).

**1-Etil-4-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (20a)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,21 (s, 1H, H-3); 4,36–4,28 (m, 2H, H-9); 4,14 (q, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-11); 3,59–3,53 (m, 2H, H-8); 2,72 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, H-6); 1,79–1,74 (m, 2H, H-7); 1,42 (t, 3H, *J* = 7,6 Hz, H-12); 1,36–1,18 (m, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,4 (s, C=O); 140,1 (C-5); 128,7 (C-3); 125,4 (C-4); 61,8 (C-8); 60,7 (C-9); 47,7 (C-11); 33,3 (C-6); 19,9 (C-7); 15,4 (C-12); 14,1 (C-10).

<sup>a</sup> Dados não identificados no espectro de carbono.

**1-Alil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (19b)**

Rendimento: 48%, óleo marrom.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,39 (s, 1H, H-5); 6,04–5,96 (m, 1H, H-12); 5,17–4,79 (m, 2H, H-13); 4,78 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-11); 4,43–4,35 (m, 2H, H-9); 3,66–3,59 (m, 2H, H-8); 2,86–2,78 (m, 2H, H-6); 1,87–1,80 (m, 2H, H-7); 1,42–1,37 (m, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,2 (s, C=O); 138,8 (C-5); 133,5 (C-3); 129,5 (C-12); 125,7 (C-4); 119,4 (C-13); 61,4 (C-8); 60,7 (C-9); 55,4 (C-10); 33,5 (C-6); 21,2 (C-7); 14,1 (C-11).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 238 (M<sup>+</sup>, 68), 192 (42), 179 (20), 165 (100), 147 (32), 93 (14), 80 (11), 66 (8).

HRMS (ESI) *m/z*: calc. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 239,1395, encontrado: 239,1401.

**1-Alil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (20b)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,39 (s, 1H, H-3); 6,04–5,96 (m, 1H, H-12); 5,32–5,23 (m, 2H, H-13); 4,75–4,73 (m, 2H, H-11); 4,43–4,35 (m, 2H, H-9); 3,66–3,59 (m, 2H, H-8); 2,86–2,78 (m, 2H, H-6); 1,87–1,80 (m, 2H, H-7); 1,42–1,37 (m, 3H, H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 160,3 (s, C=O); 141,0 (C-5); 132,1 (C-3); 129,3 (C-12); 128,5 (C-4); 117,1 (C-13); 61,8 (C-8); 61,1 (C-9); 54,6 (C-11); 33,4 (C-6); 20,1 (C-7); 14,3 (C-10).

**1-Benzil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (19c)**

Rendimento: 52%, óleo amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,43 (s, 1H, H-5); 7,35–7,17 (m, 5H, Ar); 5,33 (s, 2H, H-11); 4,41 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-9); 3,58 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, H-8); 2,83–2,78 (m, 2H, H-6); 1,86–1,77 (qui, 2H, H-7); 1,40 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz H-10).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 163,2 (s, C=O); 138,9 (C-5); 137,4 (C-3); 129,5; 128,8; 128,3; 127,8; 127,4 (C-Ar); 127,3 (C-4); 61,4 (C-8); 60,8 (C-9); 56,6 (C-11); 33,2 (C-6); 20,0 (C-7); 14,3 (C-10).

CG-EM (EI, 70 Ev): *m/z* (%): 288 (M<sup>+</sup>, 12), 270 (4), 242 (6), 215 (19), 197 (9), 151 (3), 91 (100), 65 (13).

**1-Benzil-4-(3-hidroxiopropil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (20c)**

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,47 (s, 1H, H-3); 7,35–7,17 (m, 5H, Ar); 5,72 (s, 2H, H-11); 4,29 (q, 2H, *J* = 7,1 Hz, H-9); 3,63 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, H-8); 2,83–2,78 (m, 2H, H-6); 1,86–1,77 (qui, 2H, H-7); 1,31 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz H-10).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  160,2 (s, C=O); 140,3 (C-5); 135,3 (C-3); 129,5; 128,8; 128,3; 127,8; 127,4 (C-Ar); 125,8 (C-4); 61,4 (C-8); 60,8 (C-9); 55,5 (C-11); 33,2 (C-6); 21,1 (C-7); 13,9 (C-10).

**1-(Acetamido)-4-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etila (19d)**

Rendimento: 86%, óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,49 (s, 1H, H-5); 6,62–6,57 (2s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6,23–6,17 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 4,39 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz, H-9); 4,05 (s, 2H, H-11); 3,63 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz, H-8); 2,87 (t, 3H,  $J = 7,4$  Hz, H-6); 2,16 (s, 1H, OH); 1,89–1,80 (qui, 2H, H-7); 1,39 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz, H-10).

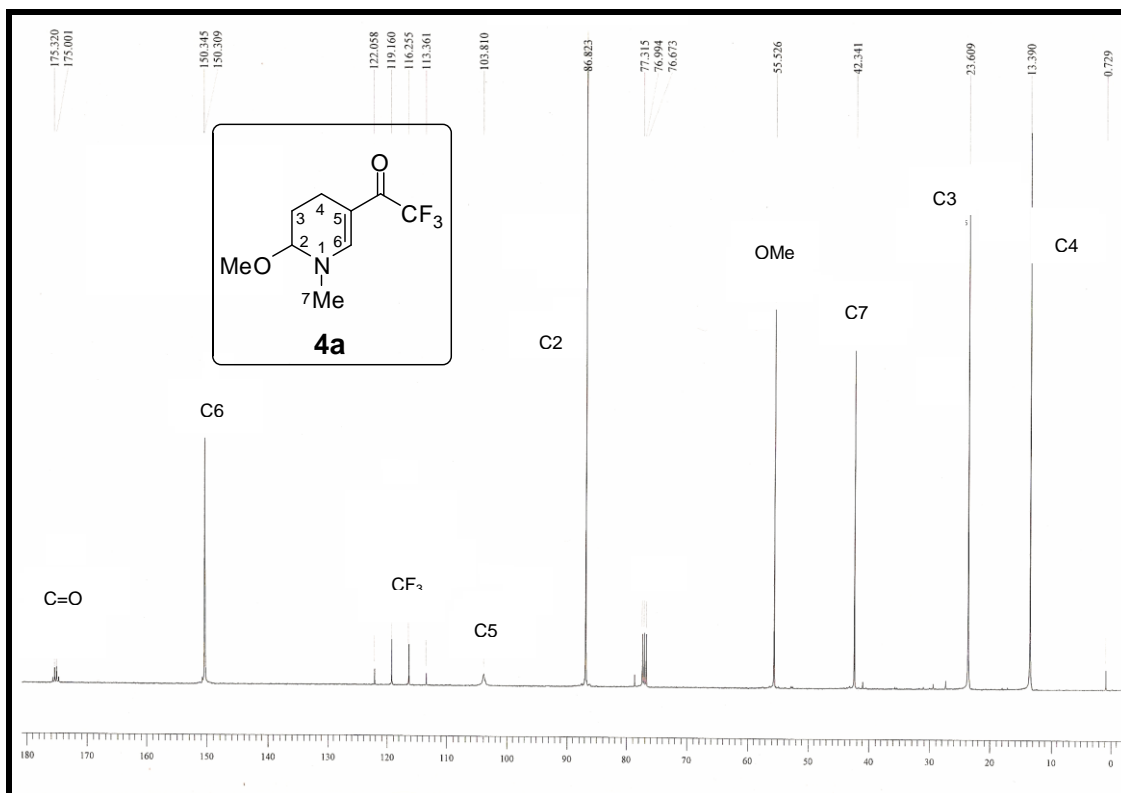
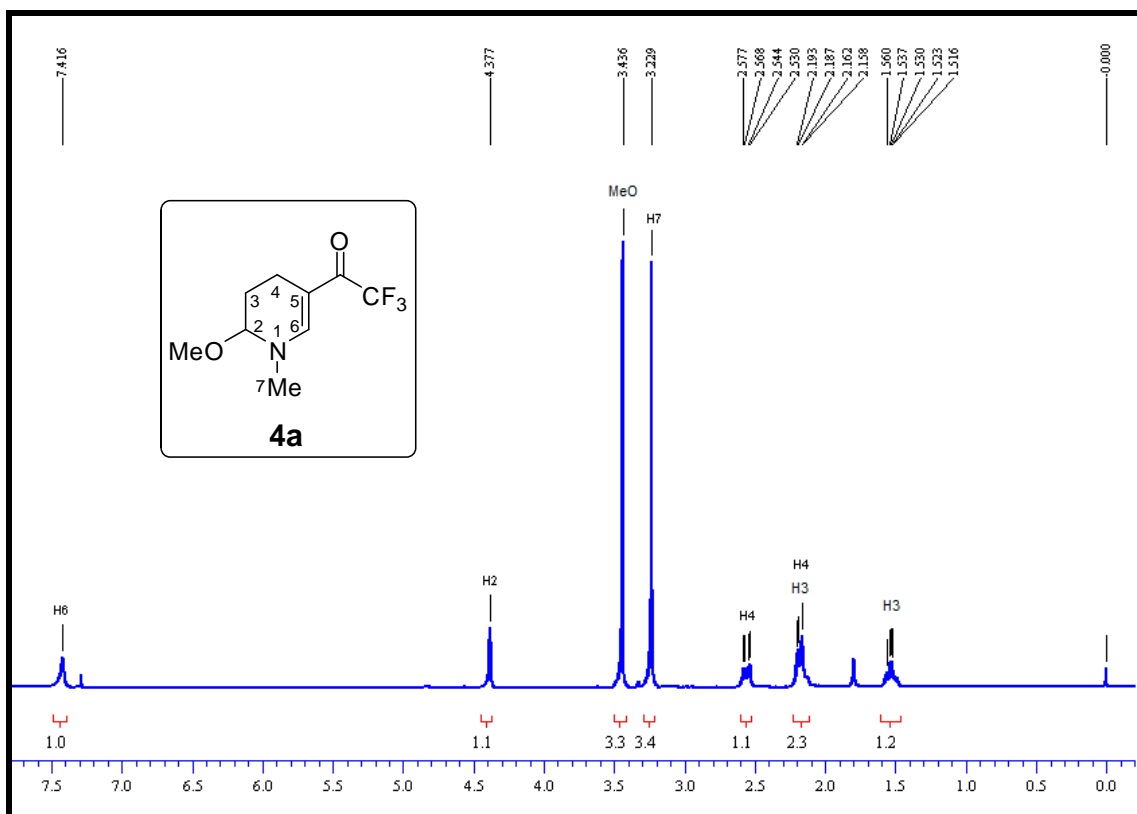
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 100 MHz):  $\delta$  167,6 (s, C=O); 161,0 (s, C=O); 139,5 (C-3); 132,2 (C-5); 121,2 (C-4); 60,8 (C-8); 59,5 (C-9); 59,1 (C-11); 39,0 (C-6); 27,5 (C-7); 13,9 (C-11).

CG-EM (EI, 70 Ev):  $m/z$  (%): 223 (6), 167 (4), 149 (100), 104 (6), 93 (3), 65 (3).

**7 ANEXOS**



**Anexo I:**  
**Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados**



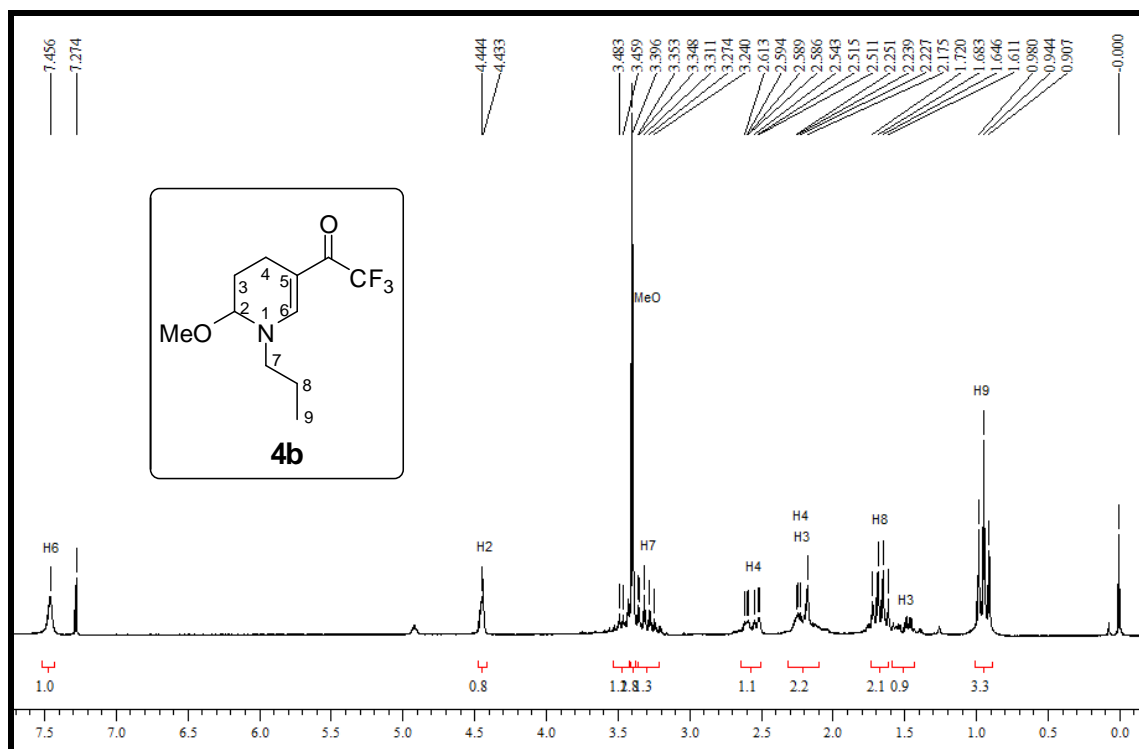


Figura 30: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **4b** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

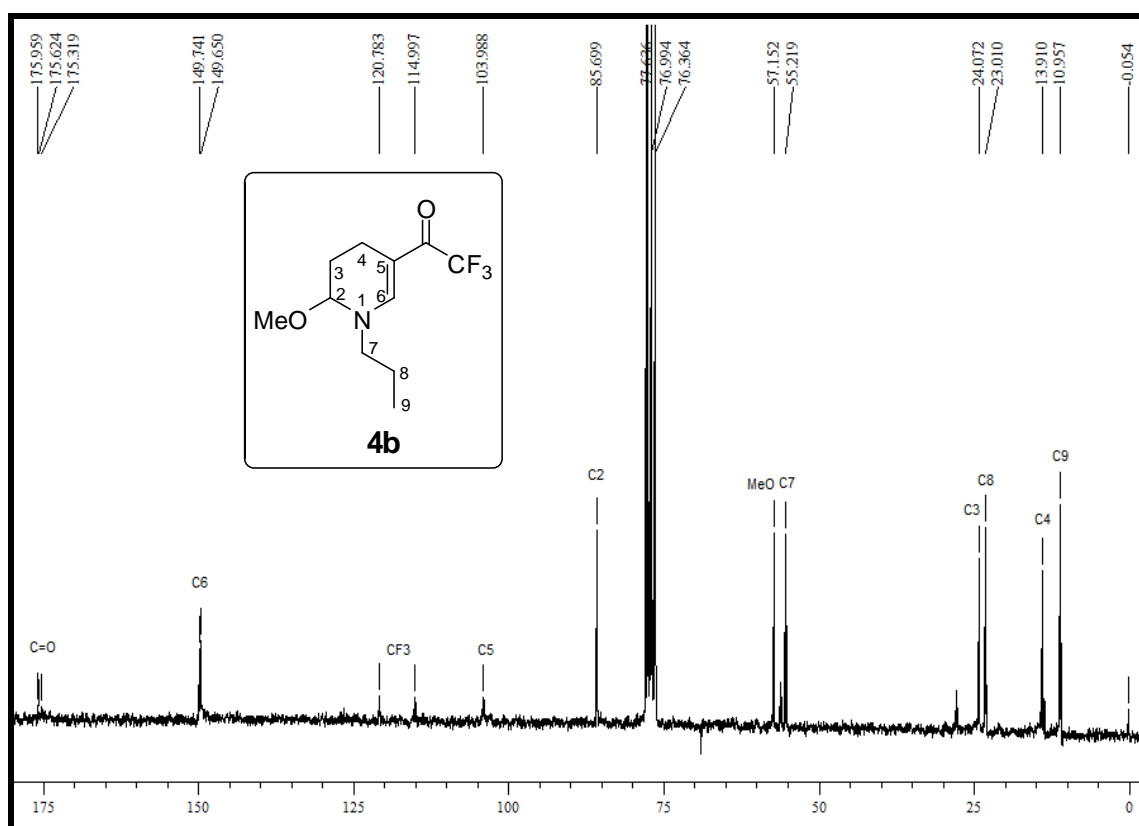


Figura 31: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 50 MHz do composto **4b** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

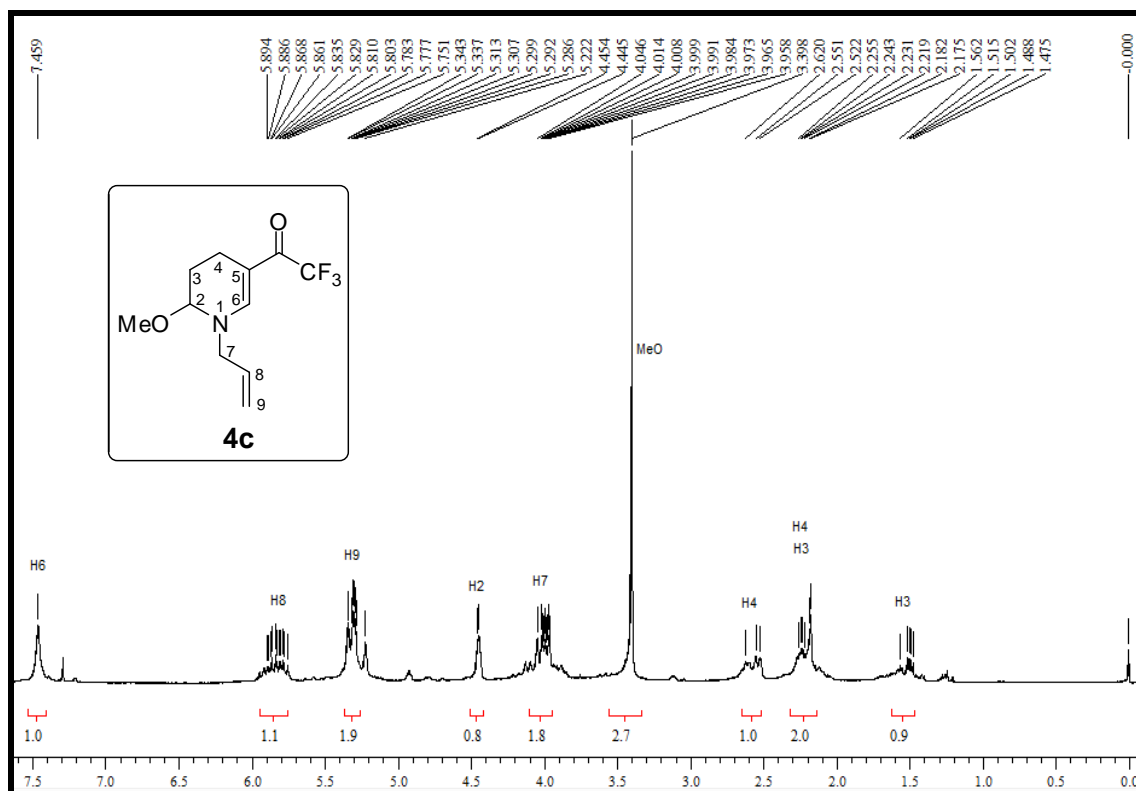


Figura 32: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **4c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

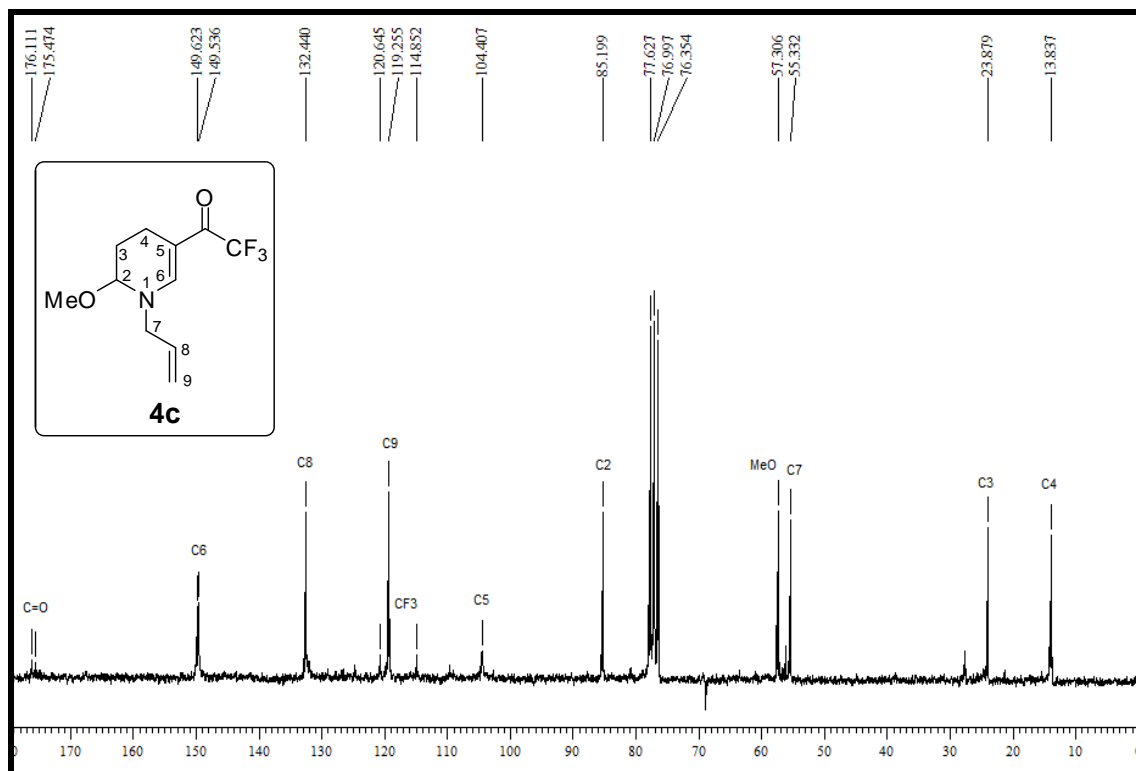
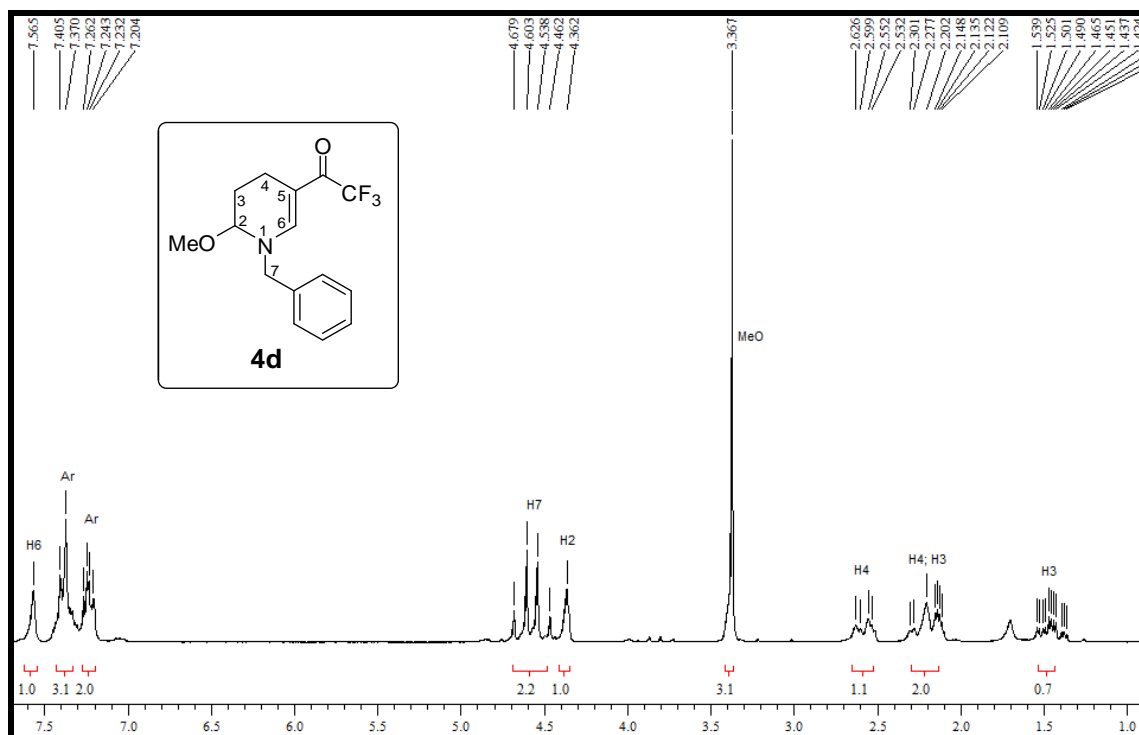
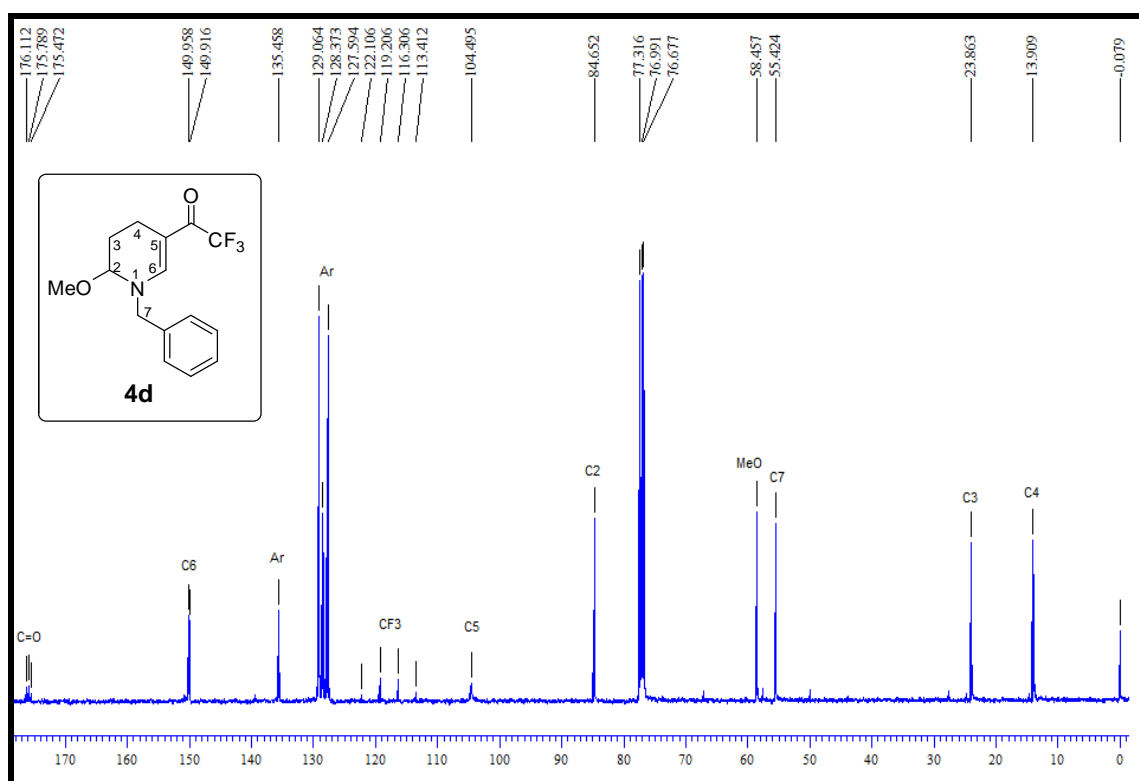


Figura 33: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **4c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 34:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **4d** em registrado  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 35:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **4d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

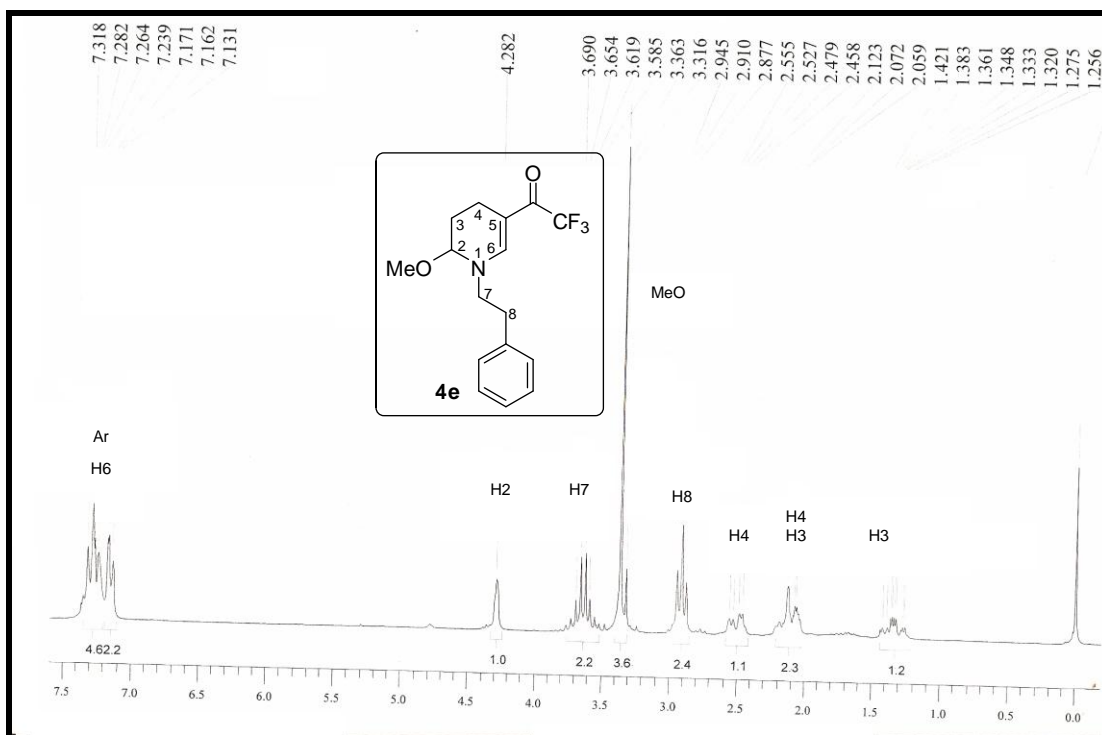


Figura 36: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **4e** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

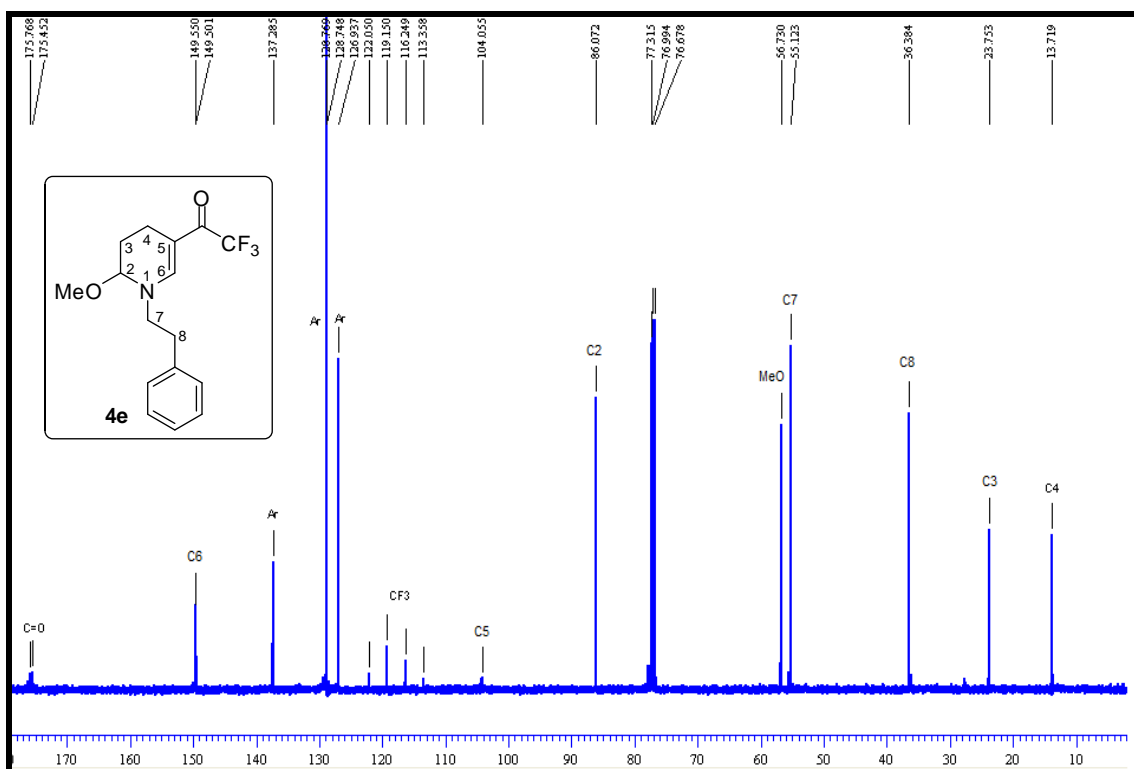


Figura 37: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 100 MHz do composto **4e** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

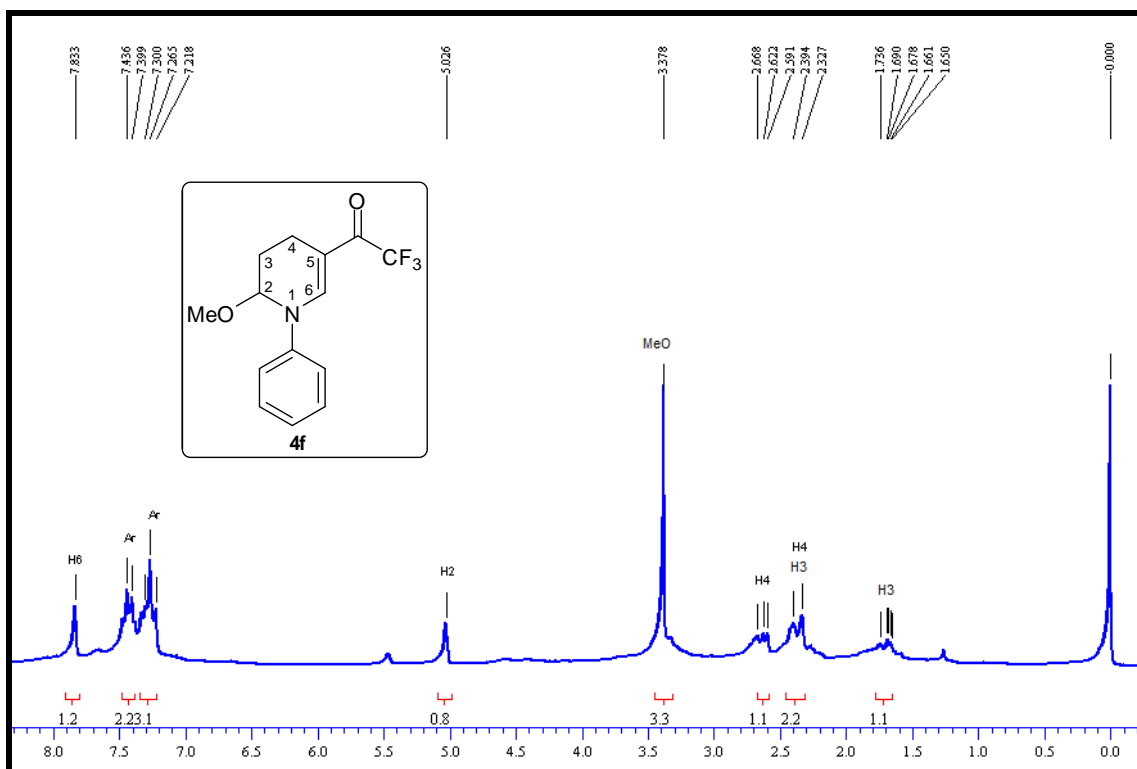


Figura 38: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **4f** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

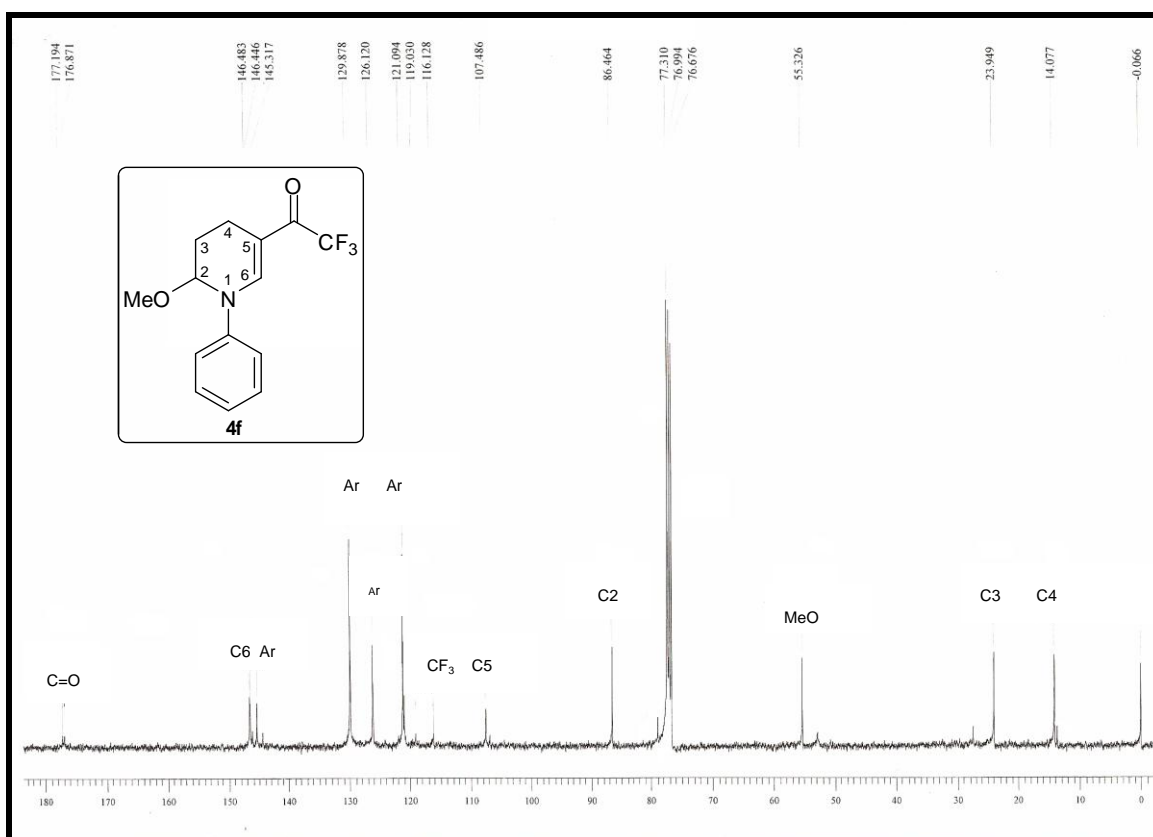


Figura 39: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 100 MHz do composto **4f** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

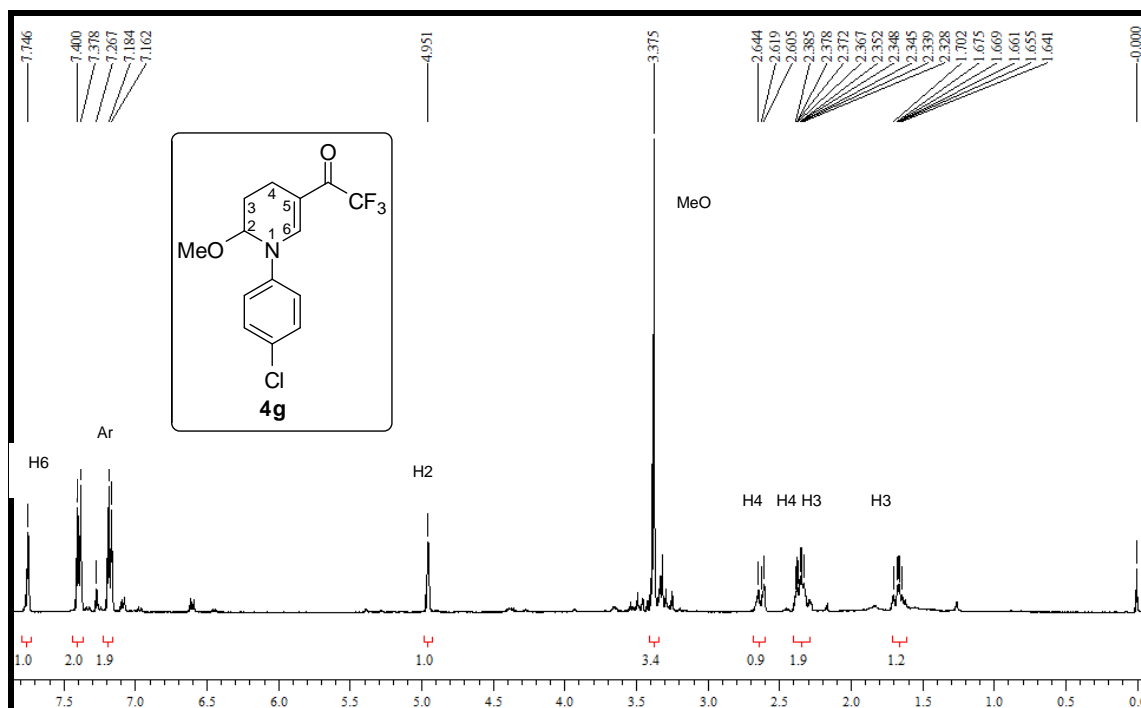


Figura 40: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **4g** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

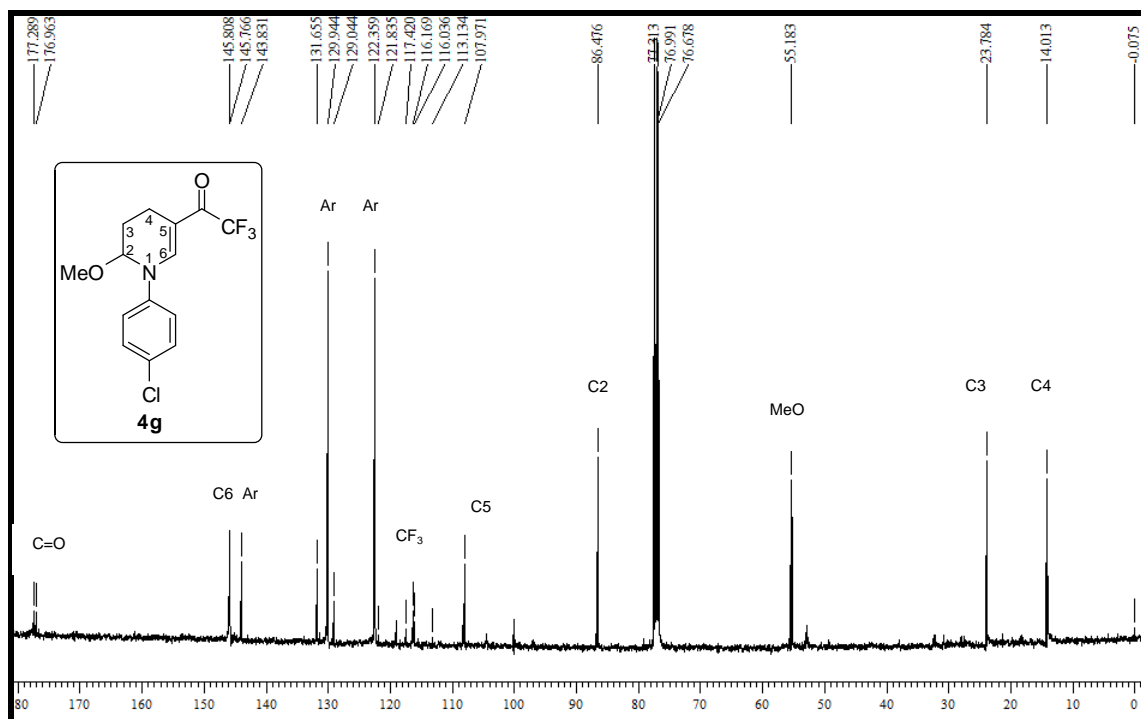


Figura 41: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **4g** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



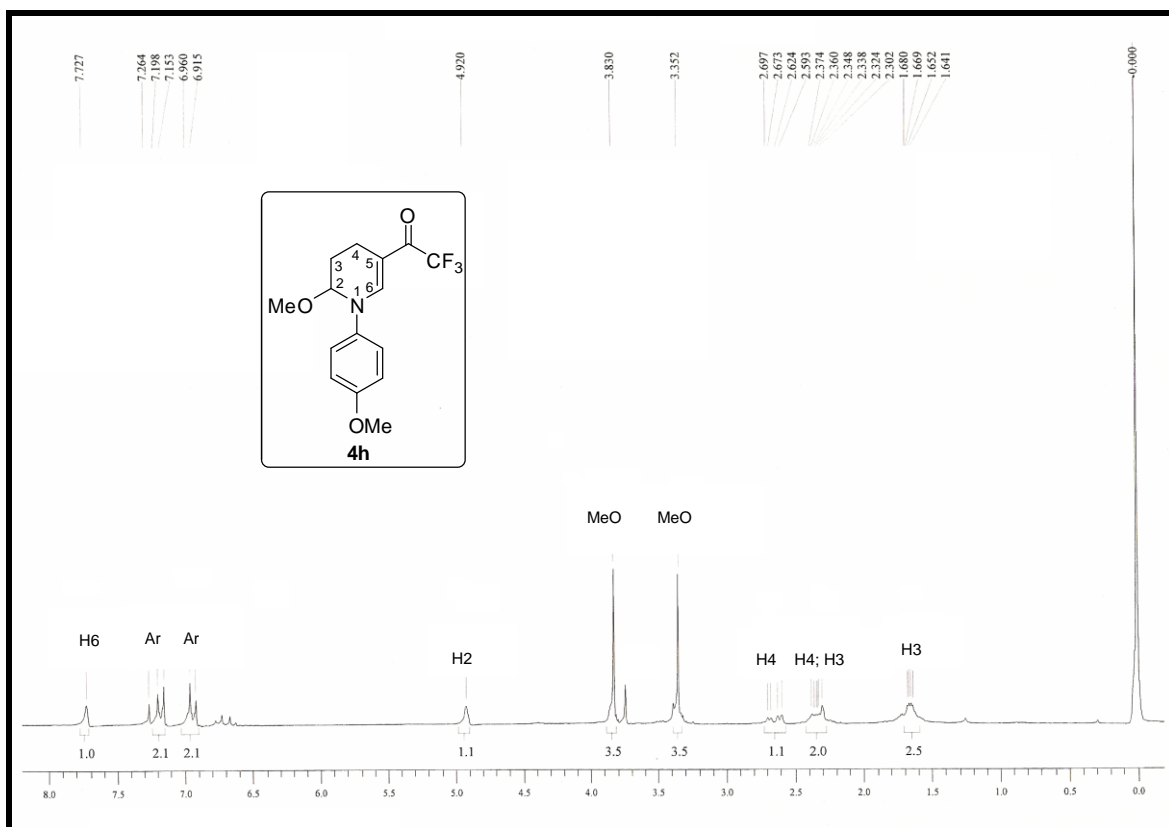


Figura 42: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **4h** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

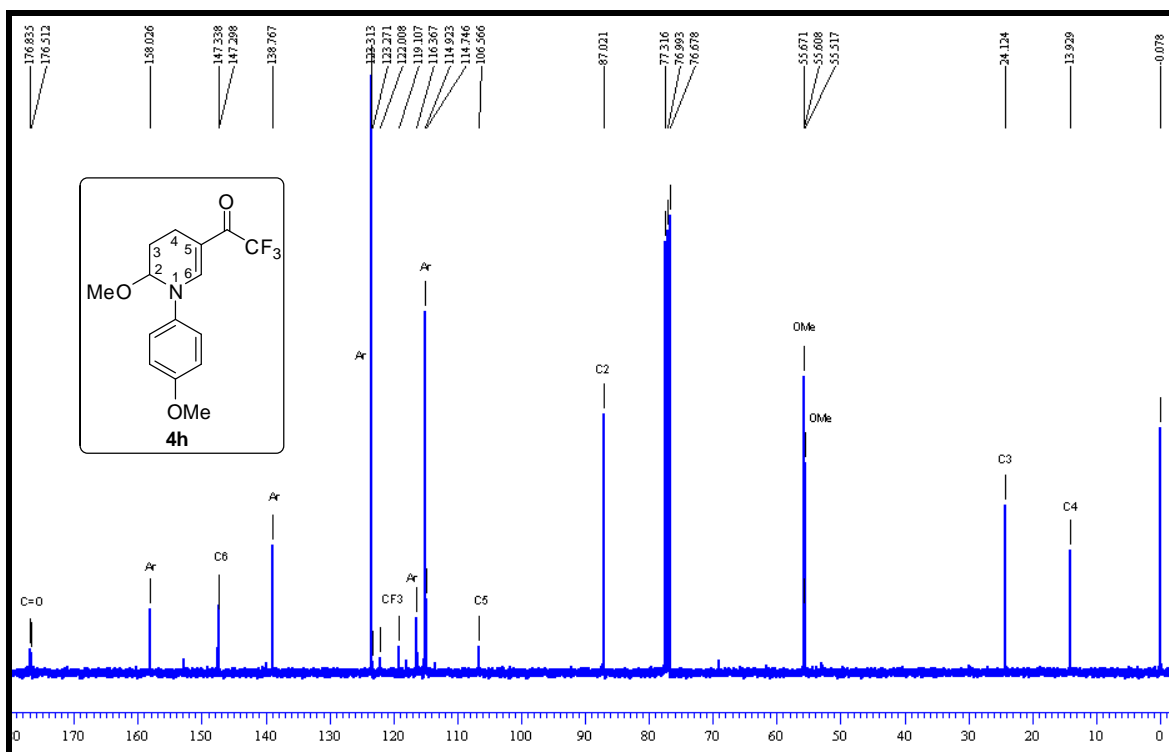


Figura 43: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 100 MHz do composto **4h** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

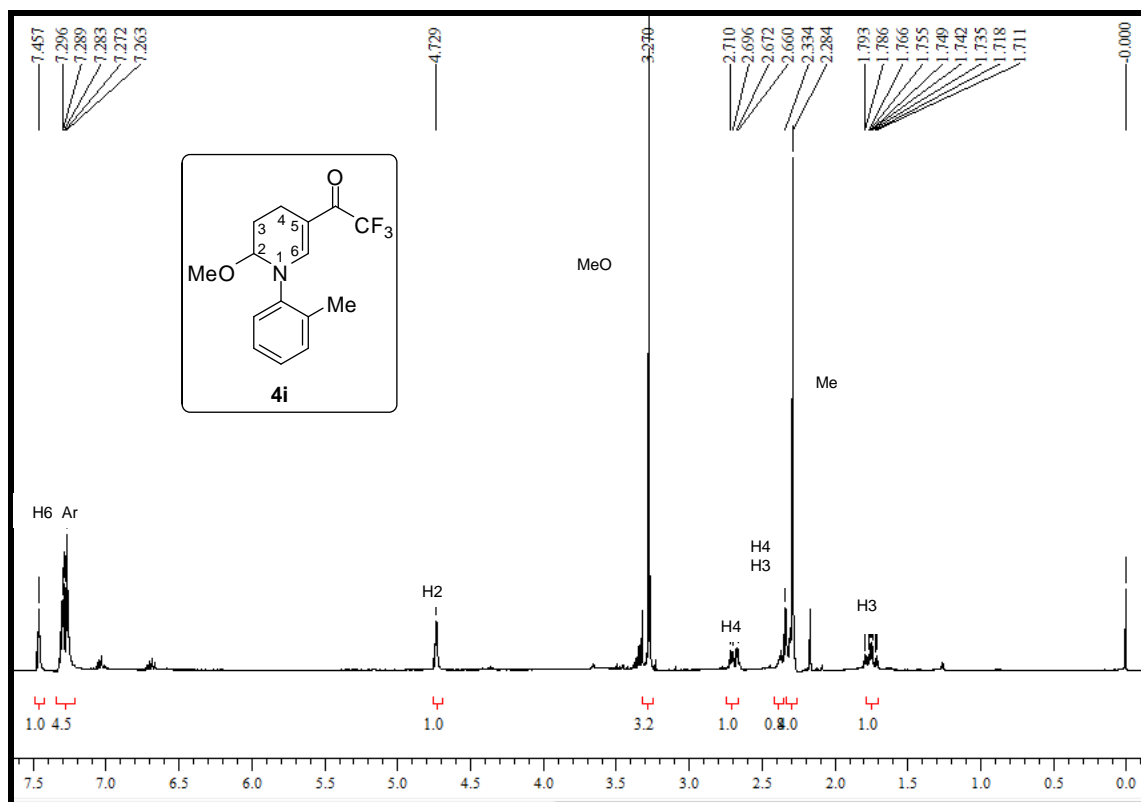


Figura 44: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **4i** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

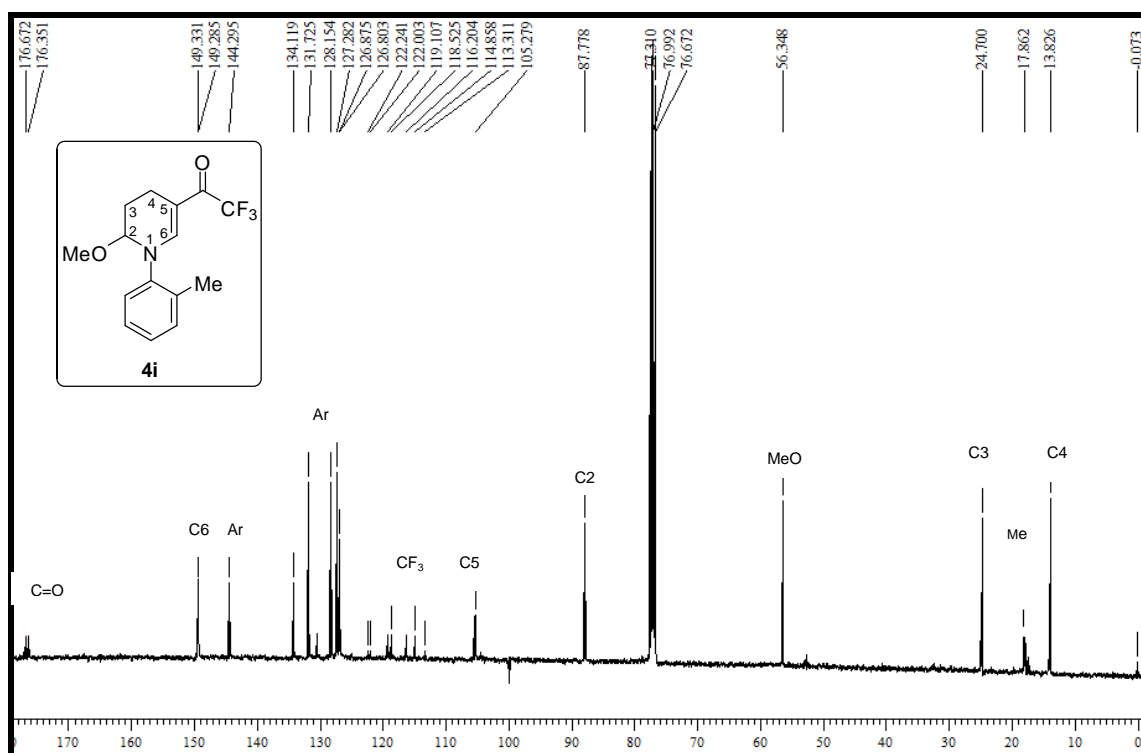
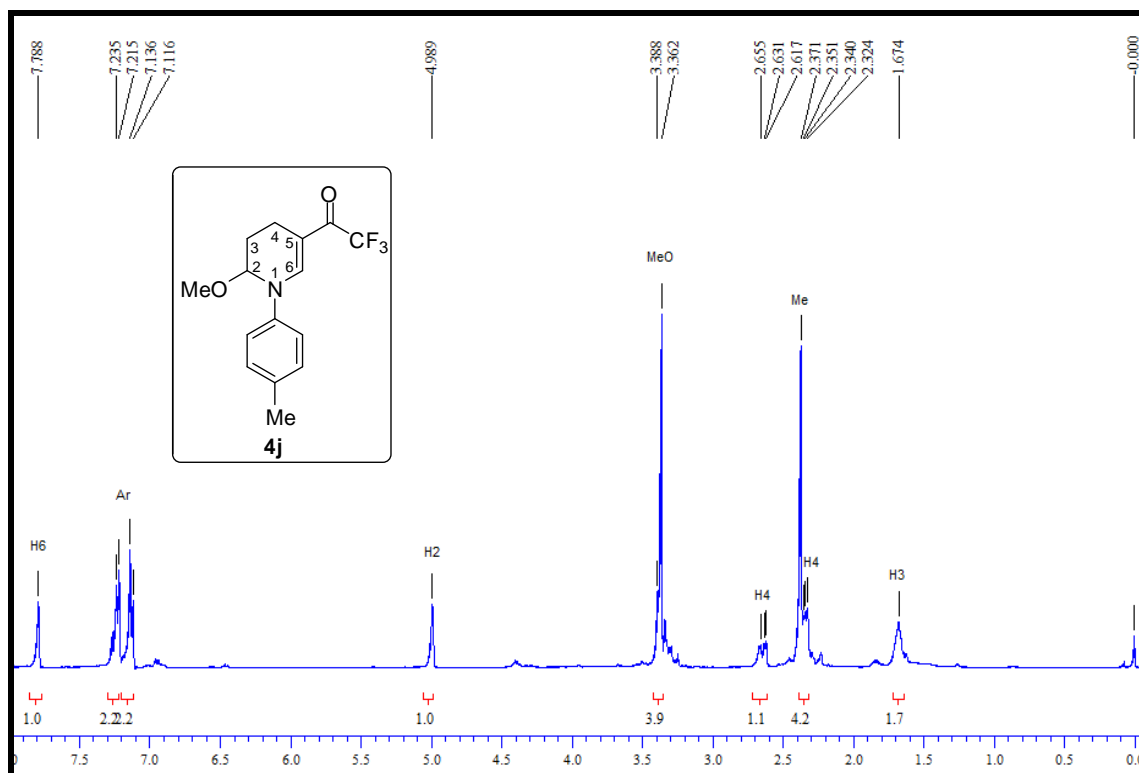
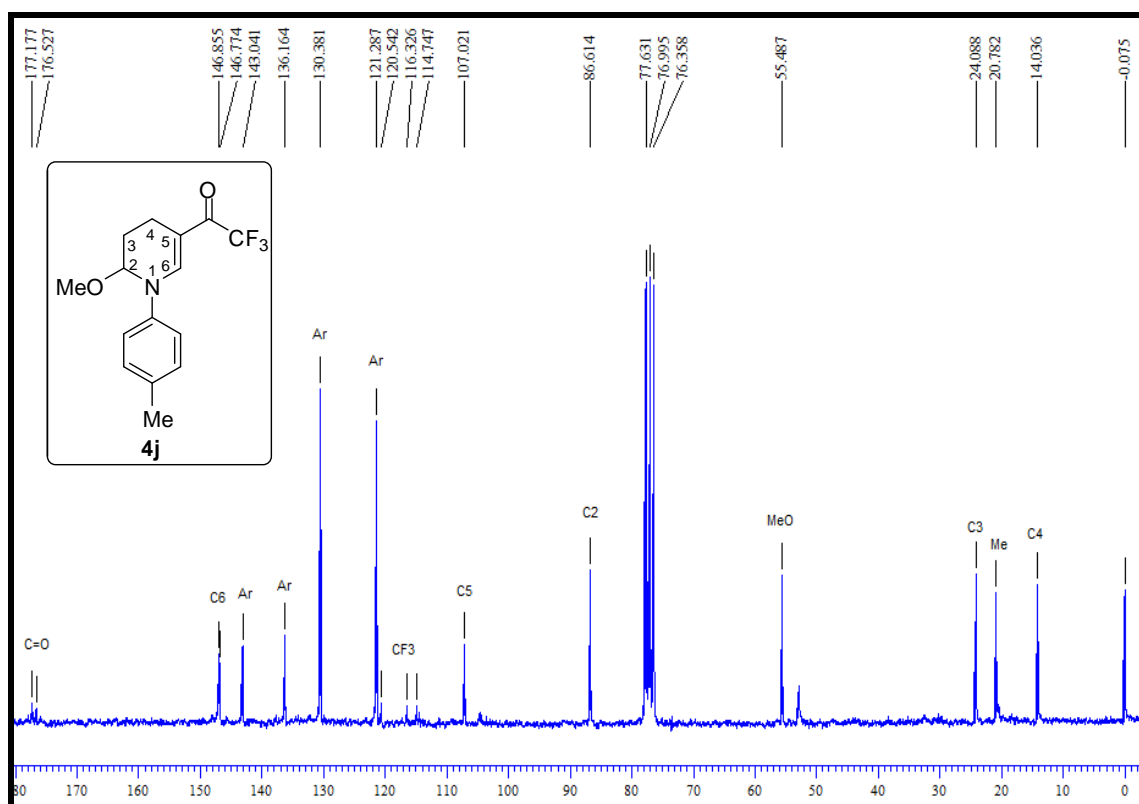


Figura 45: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **4i** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 46:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **4j** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 47:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **4j** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

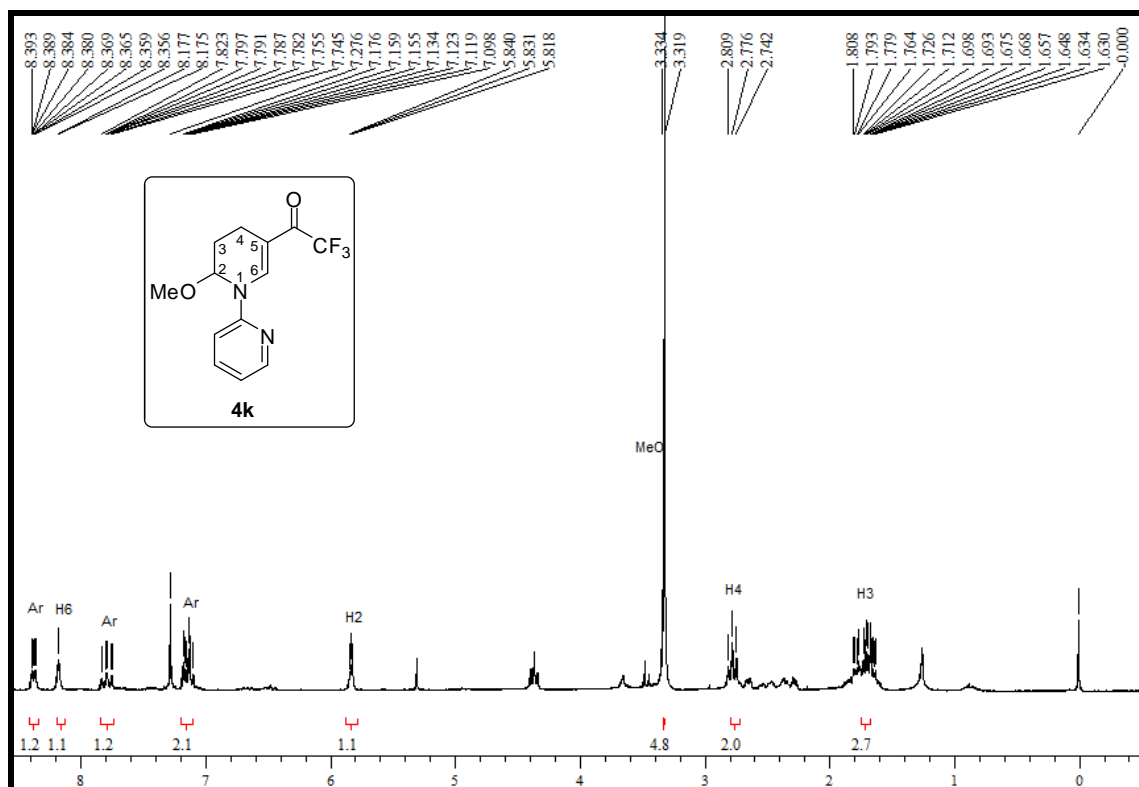


Figura 48: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **4k** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

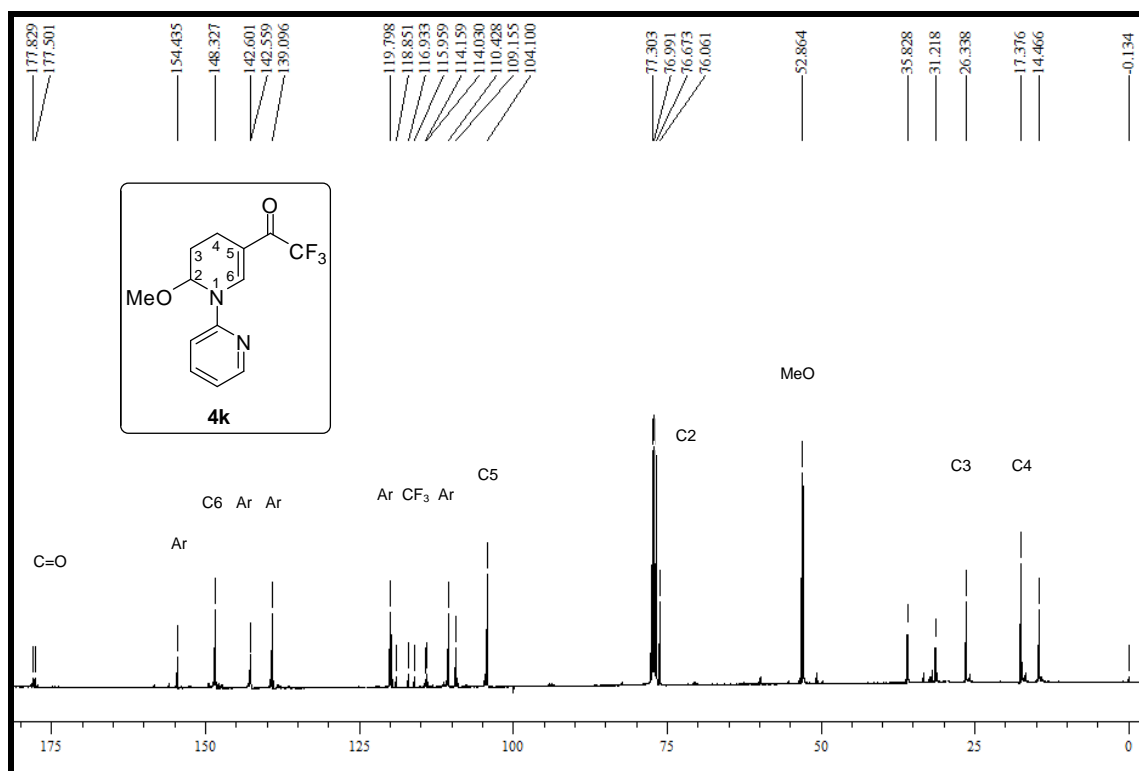


Figura 49: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 100 MHz do composto **4k** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

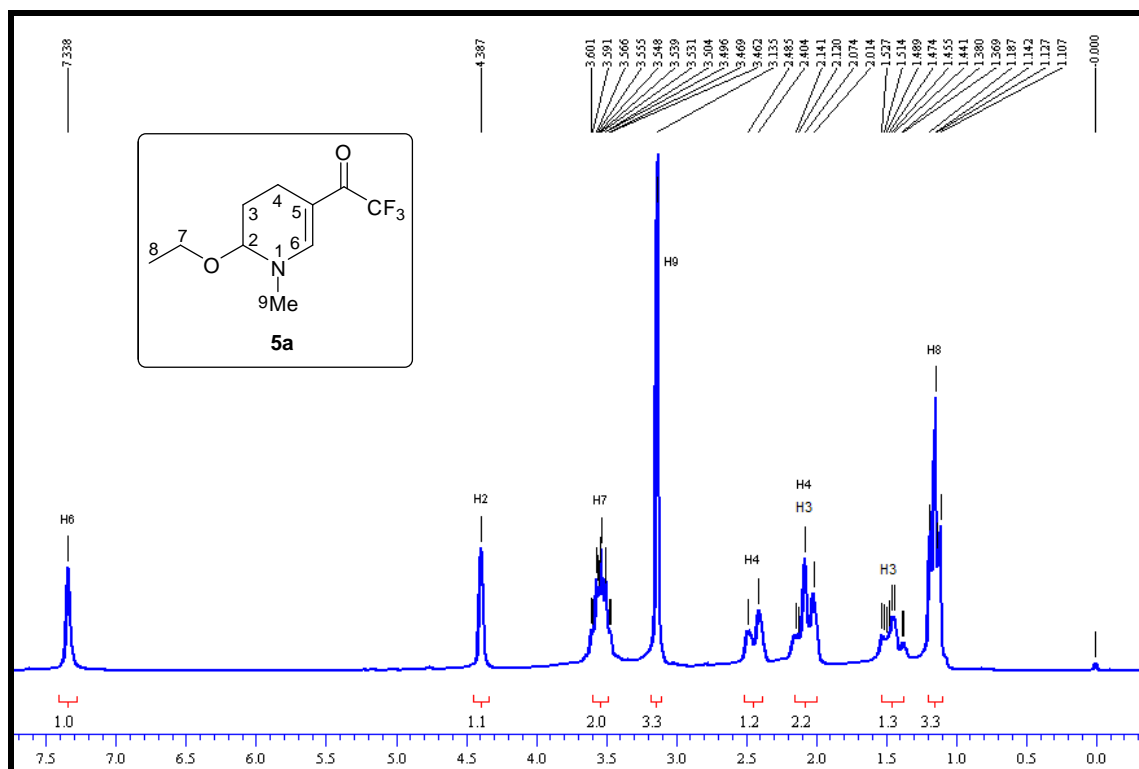


Figura 50: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **5a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

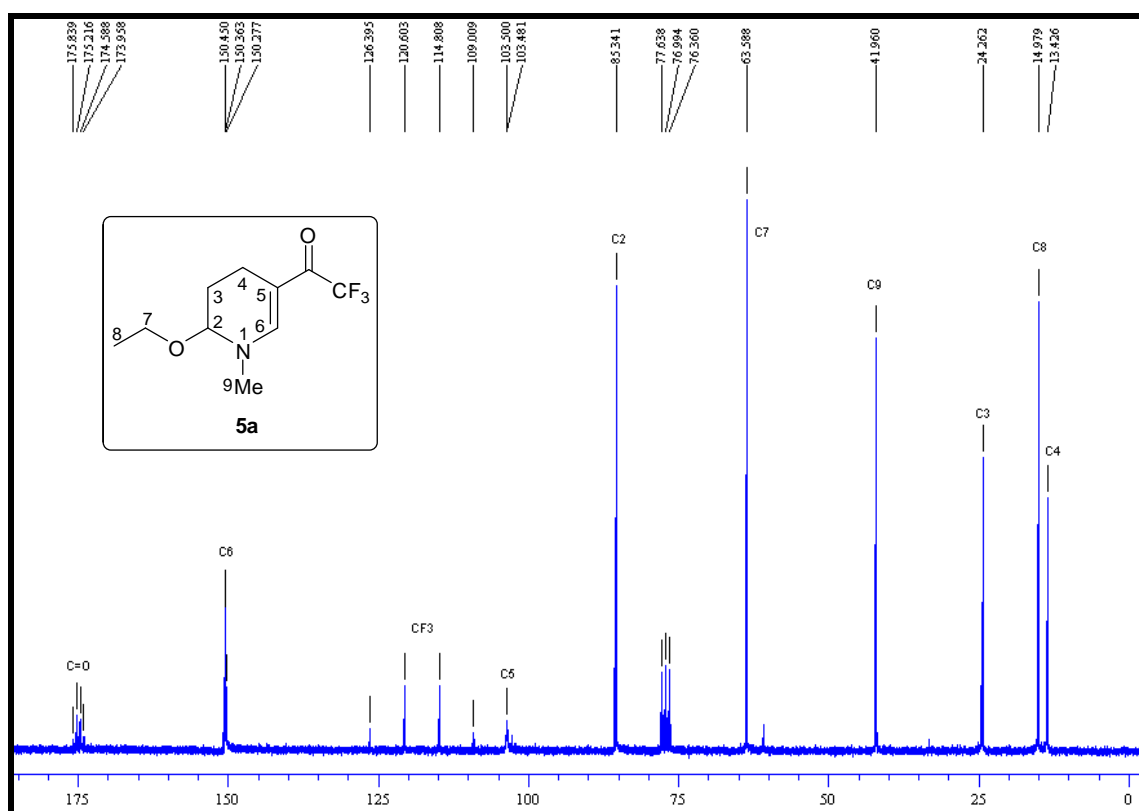


Figura 51: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **5a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

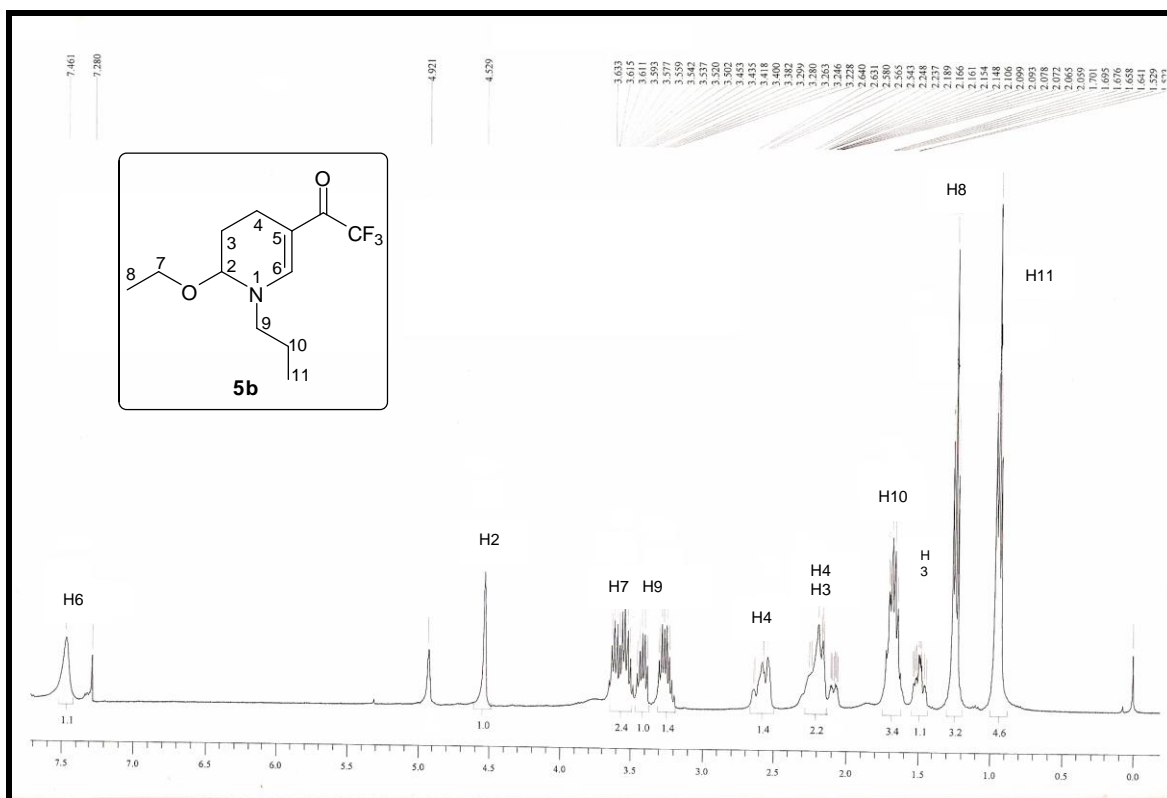


Figura 52: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **5b** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

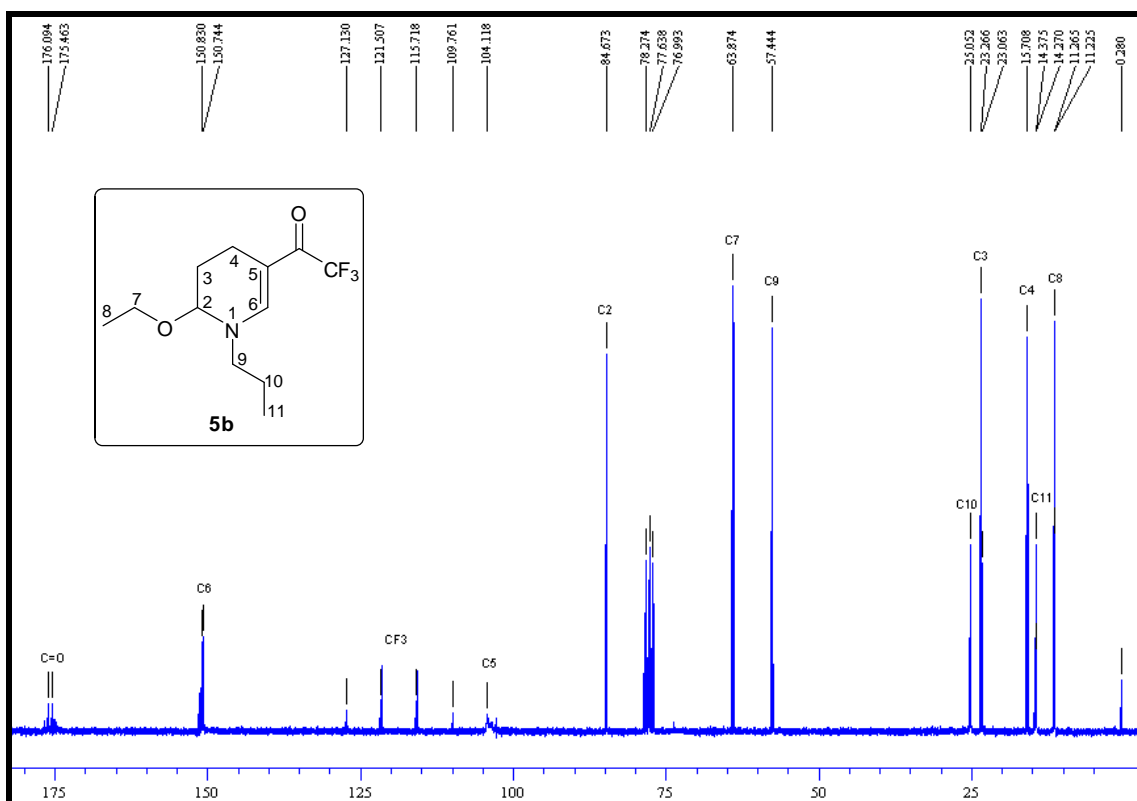
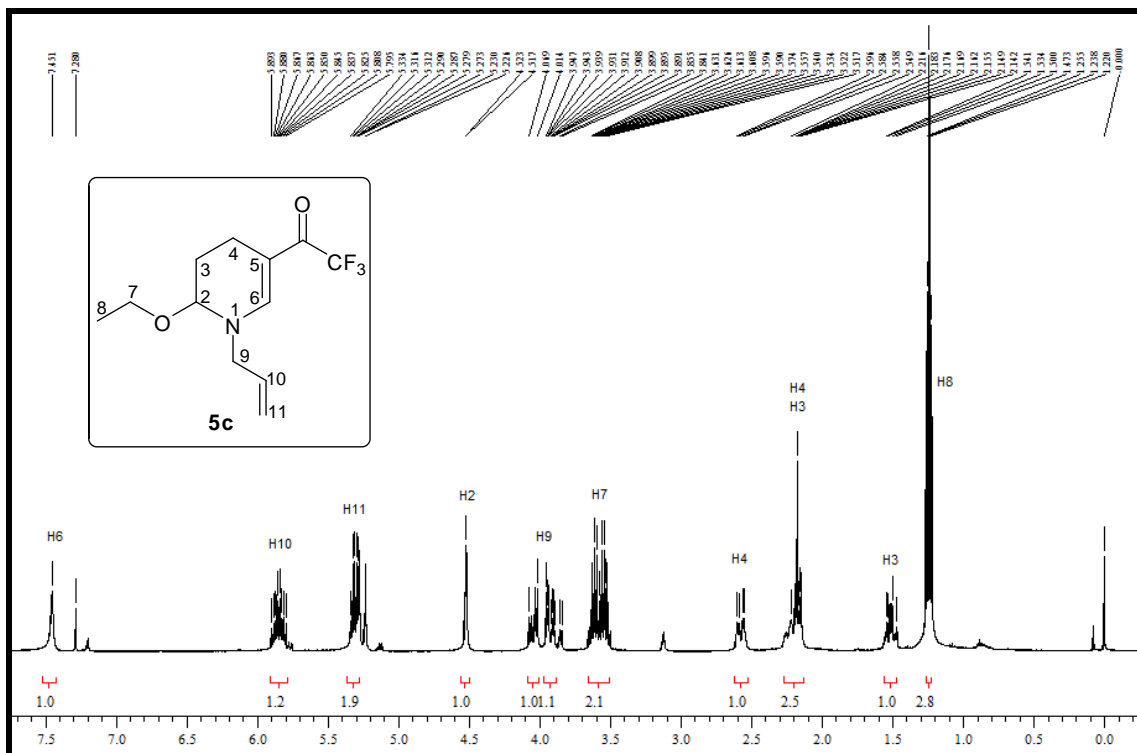
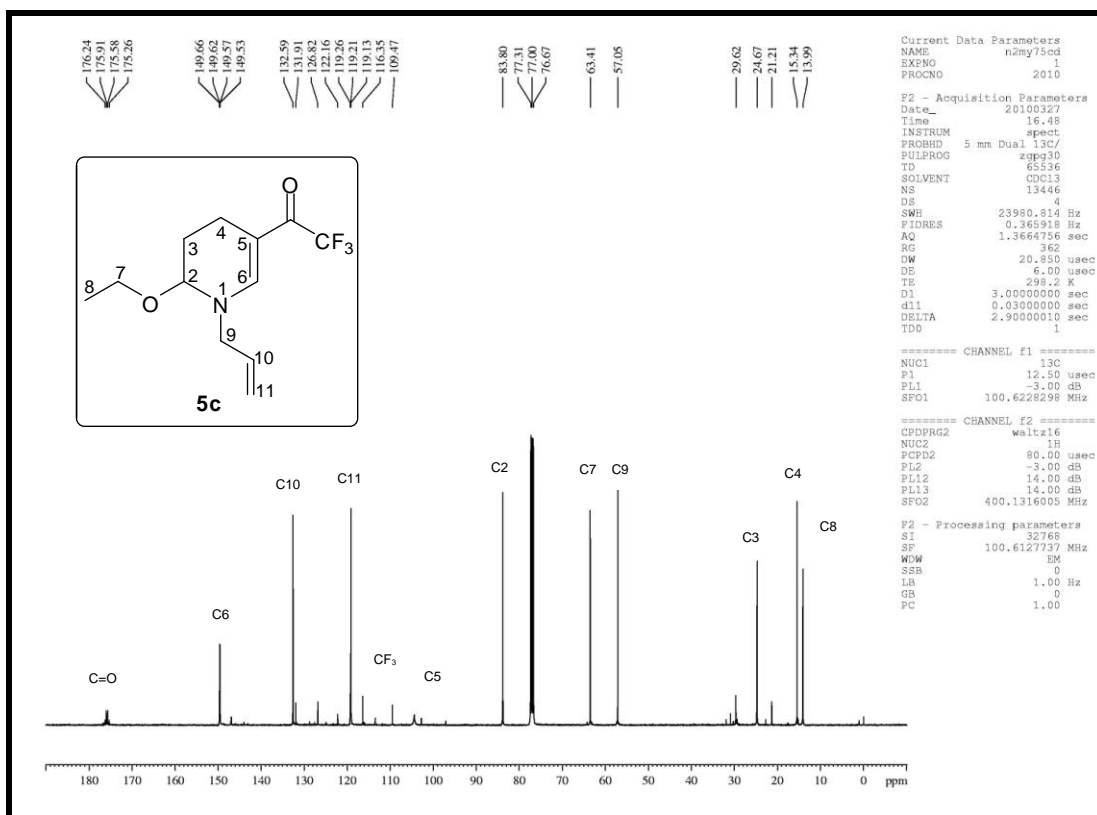


Figura 53: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **5b** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 54:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **5c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 55:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **5c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

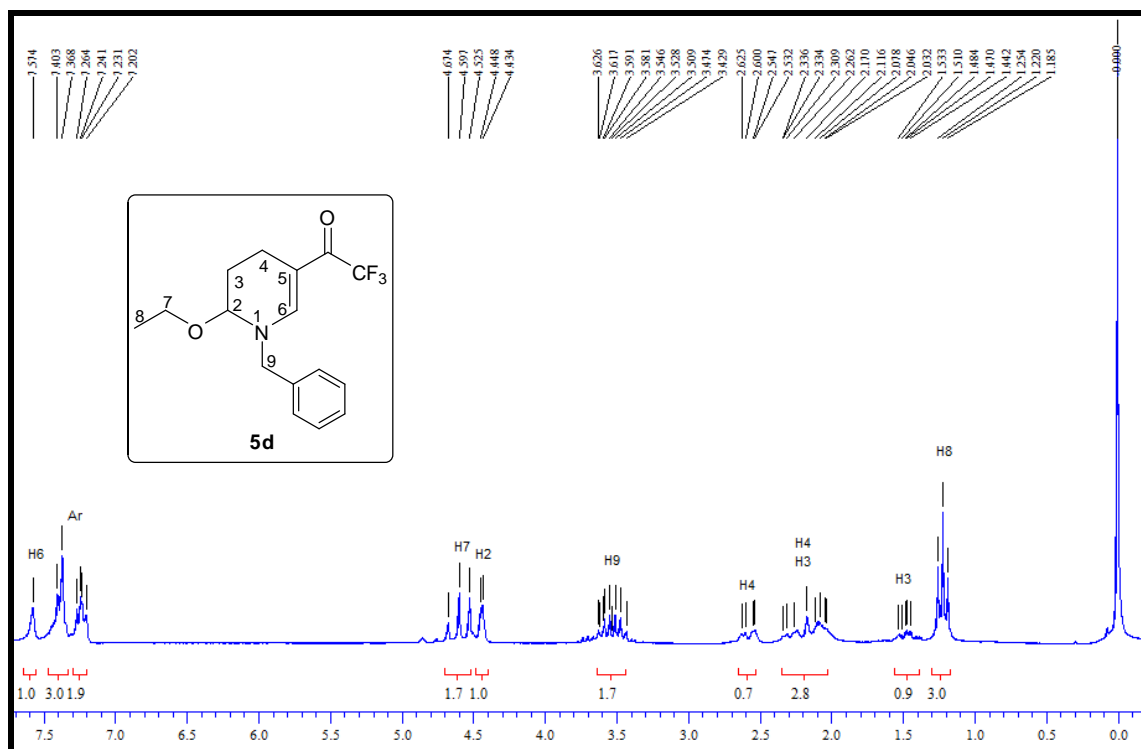


Figura 56: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **5d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

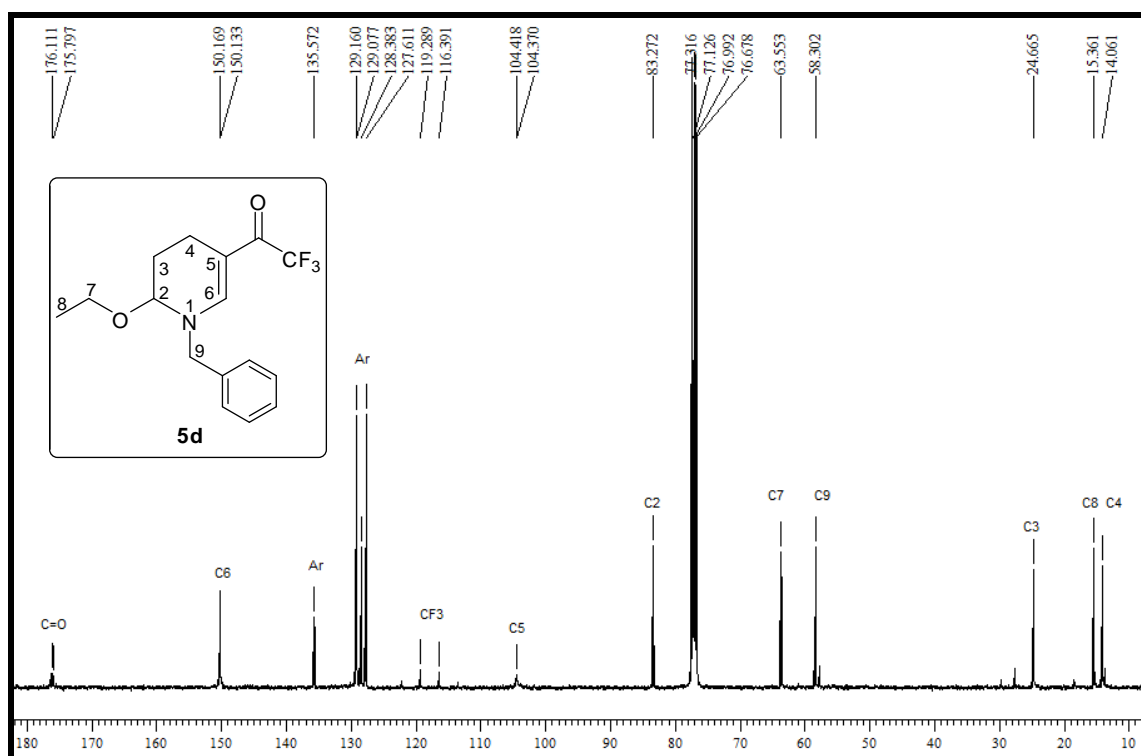
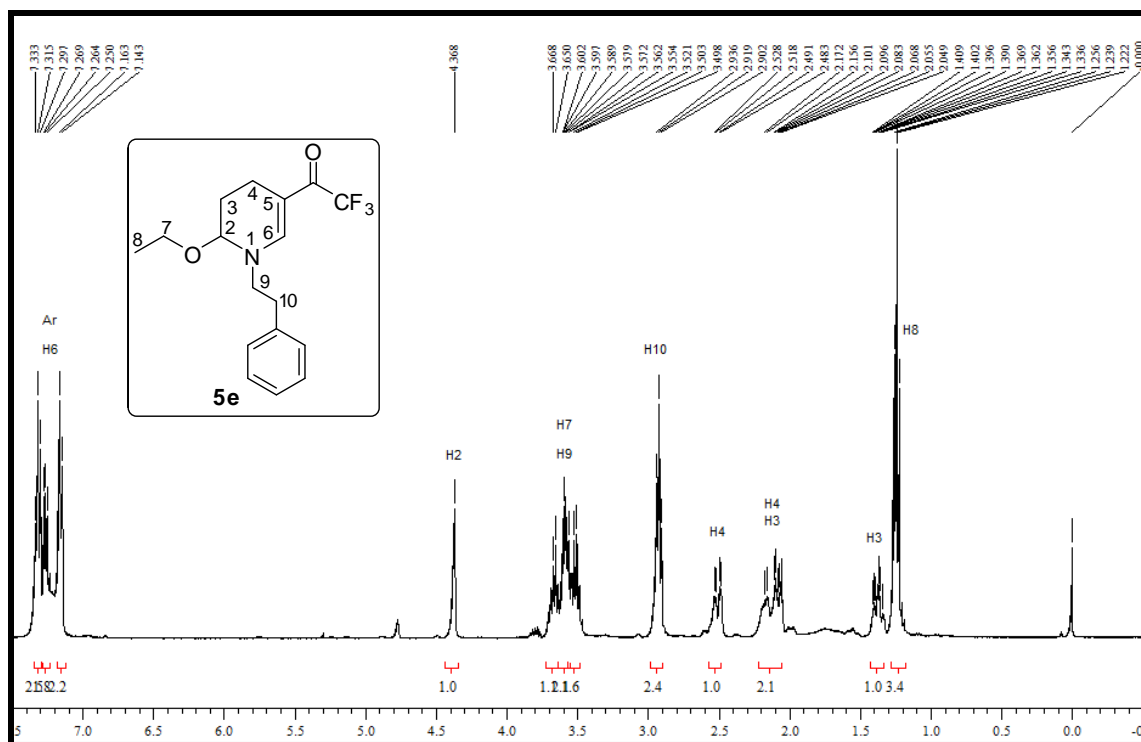
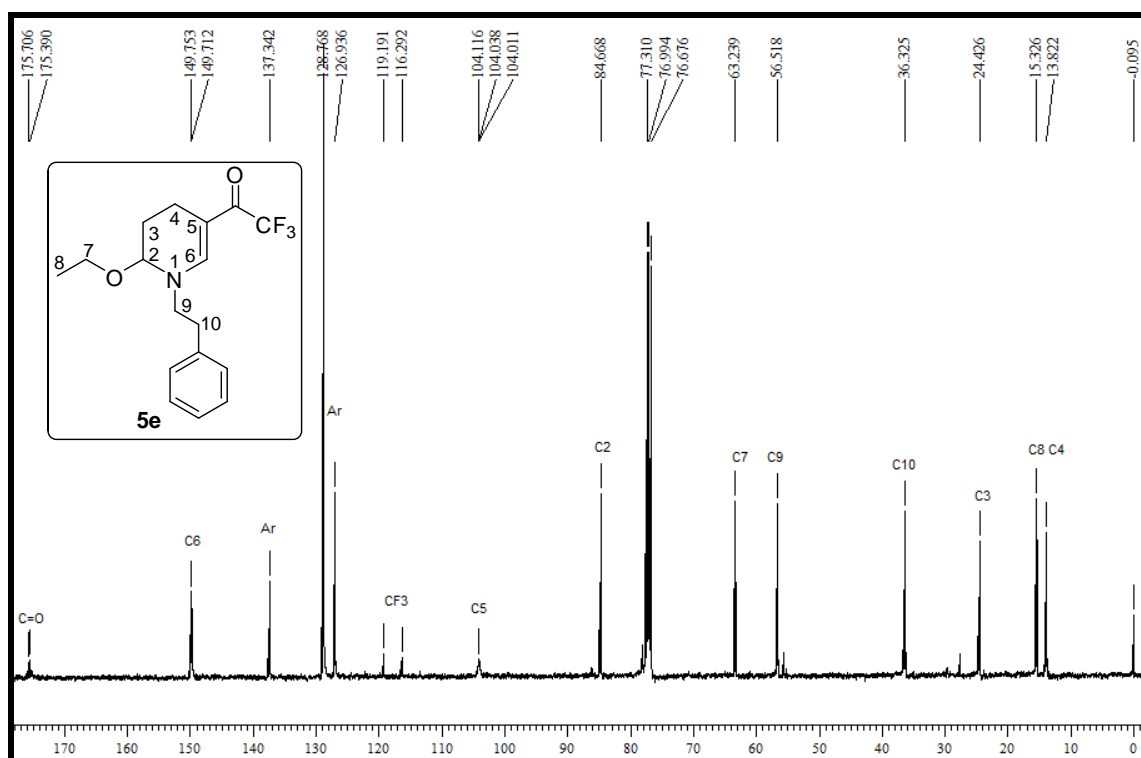


Figura 57: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **5d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 58:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **5e** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 59:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **5e** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

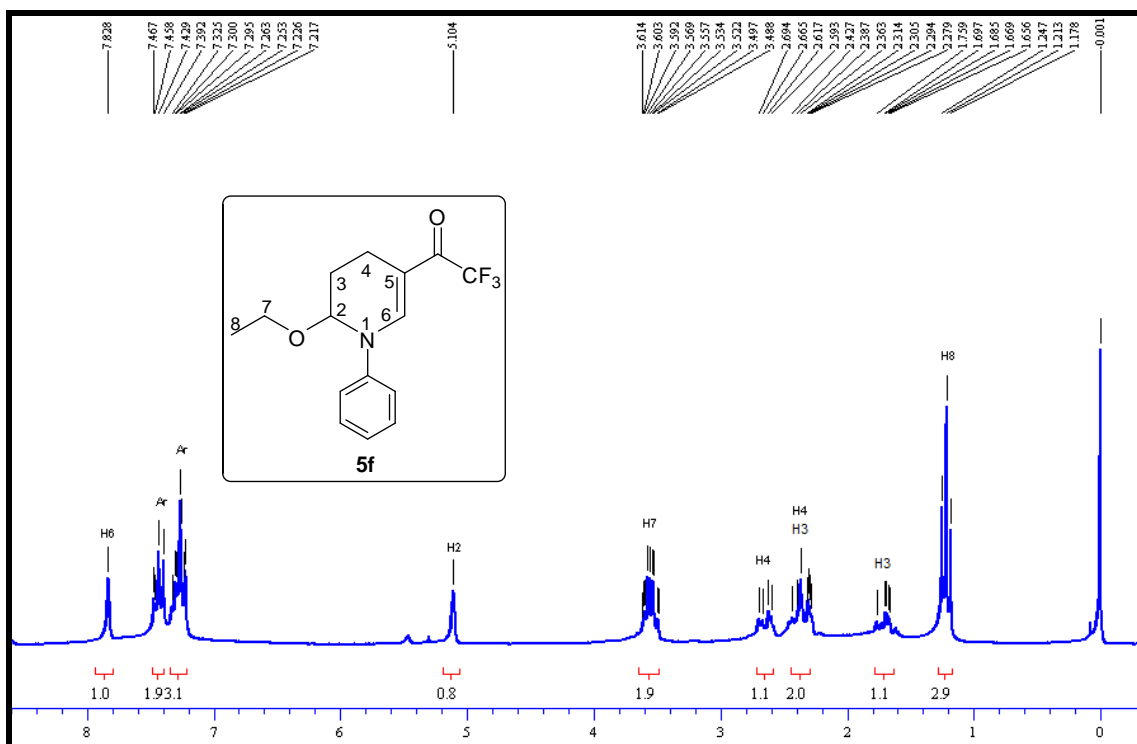


Figura 60: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **5f** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

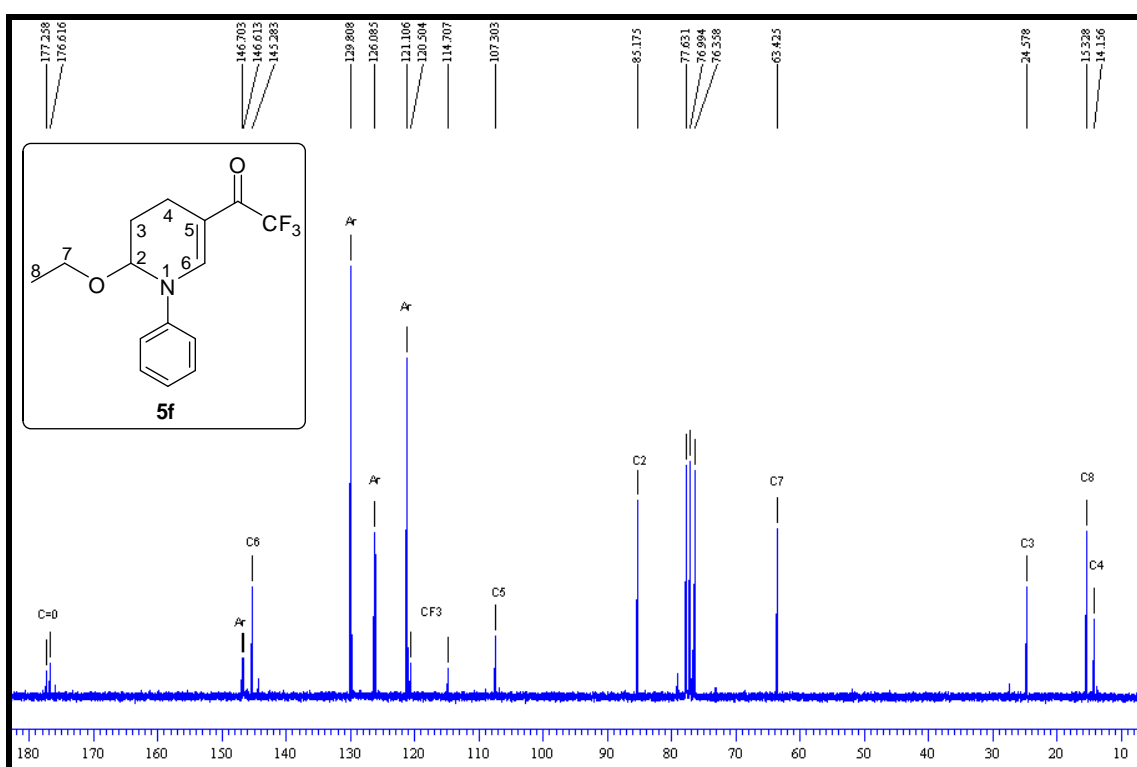


Figura 61: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 50 MHz do composto **5f** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

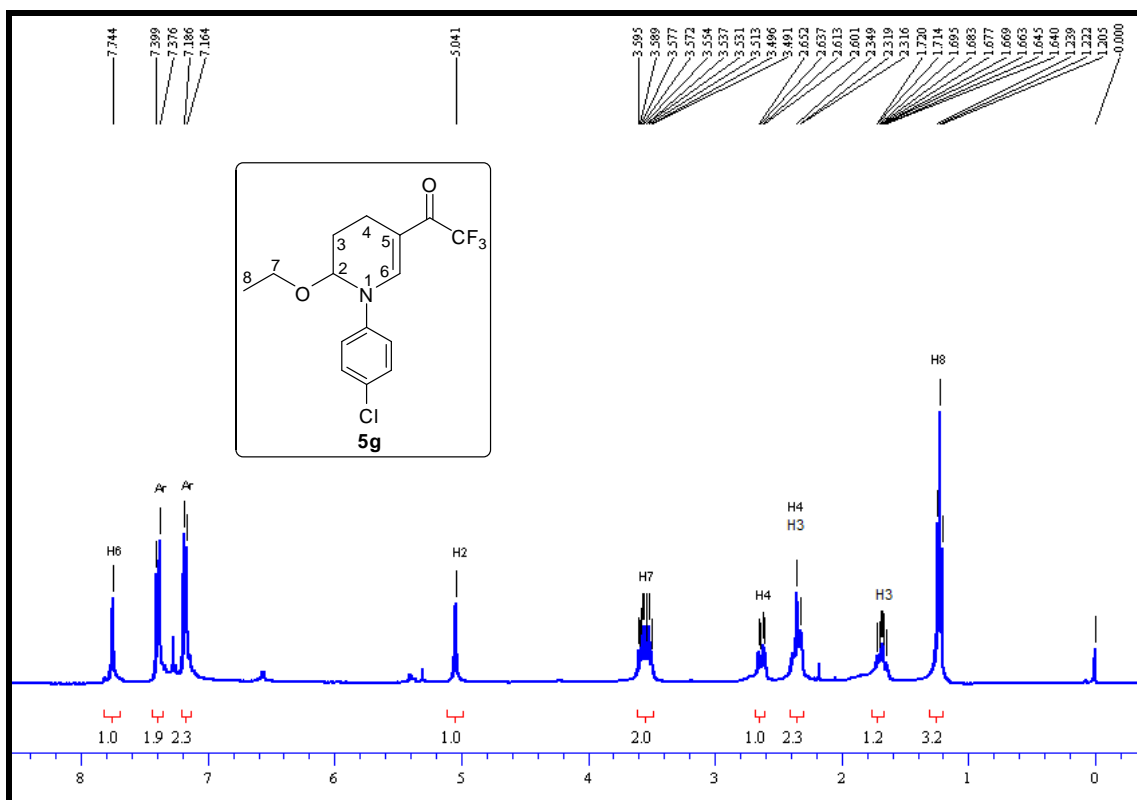


Figura 62: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **5g** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

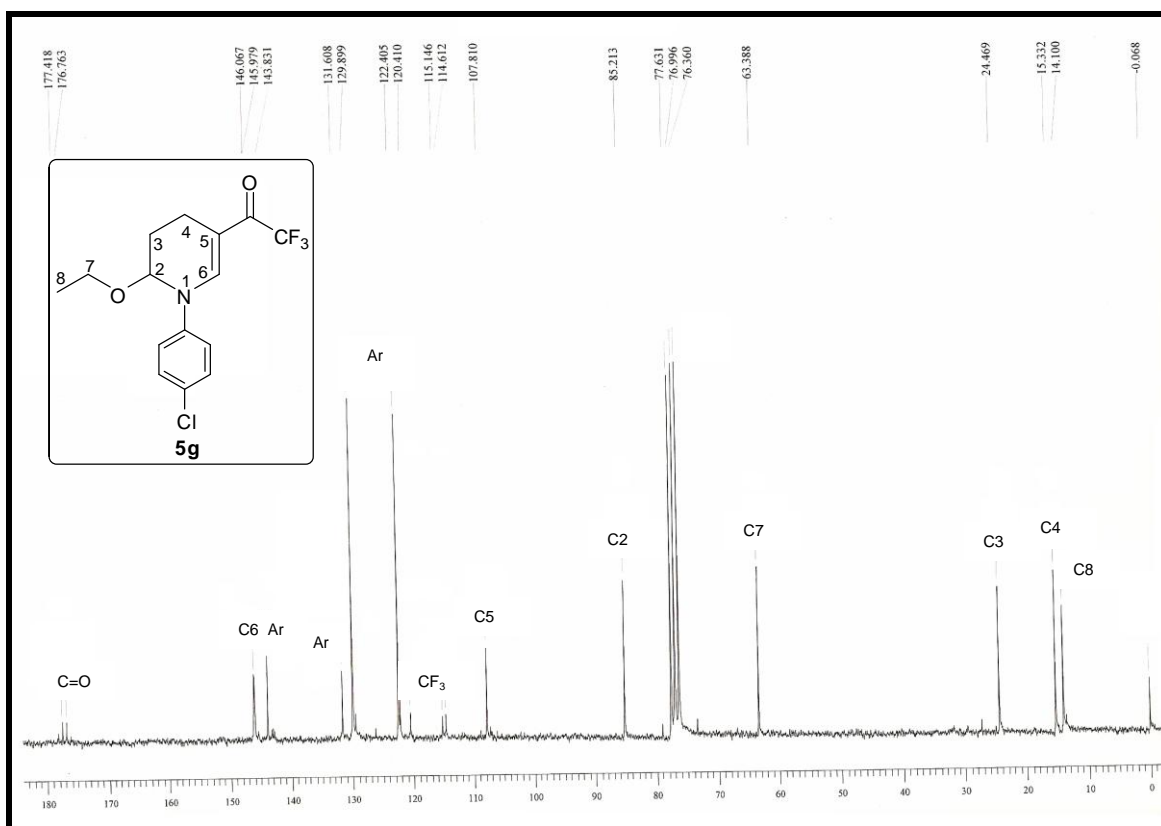


Figura 63: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **5g** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

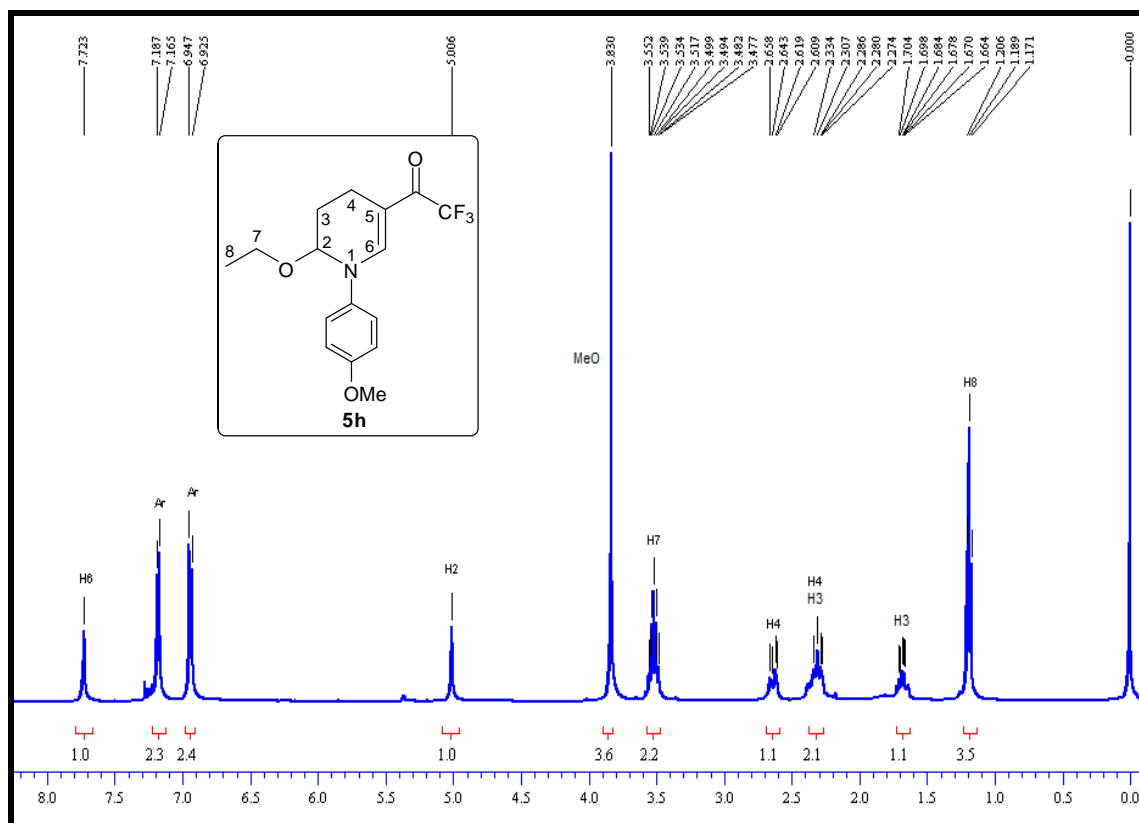


Figura 64: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **5h** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

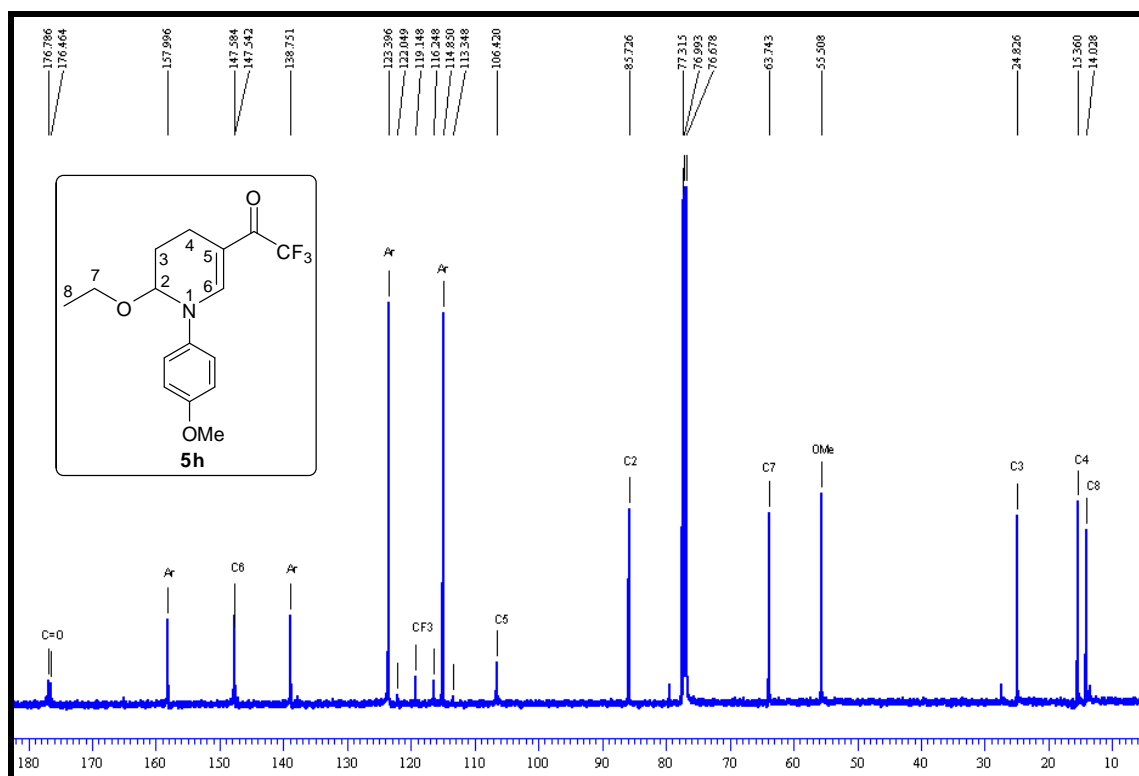


Figura 65: Espectro de <sup>13</sup>C{H} RMN a 100 MHz do composto **5h** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

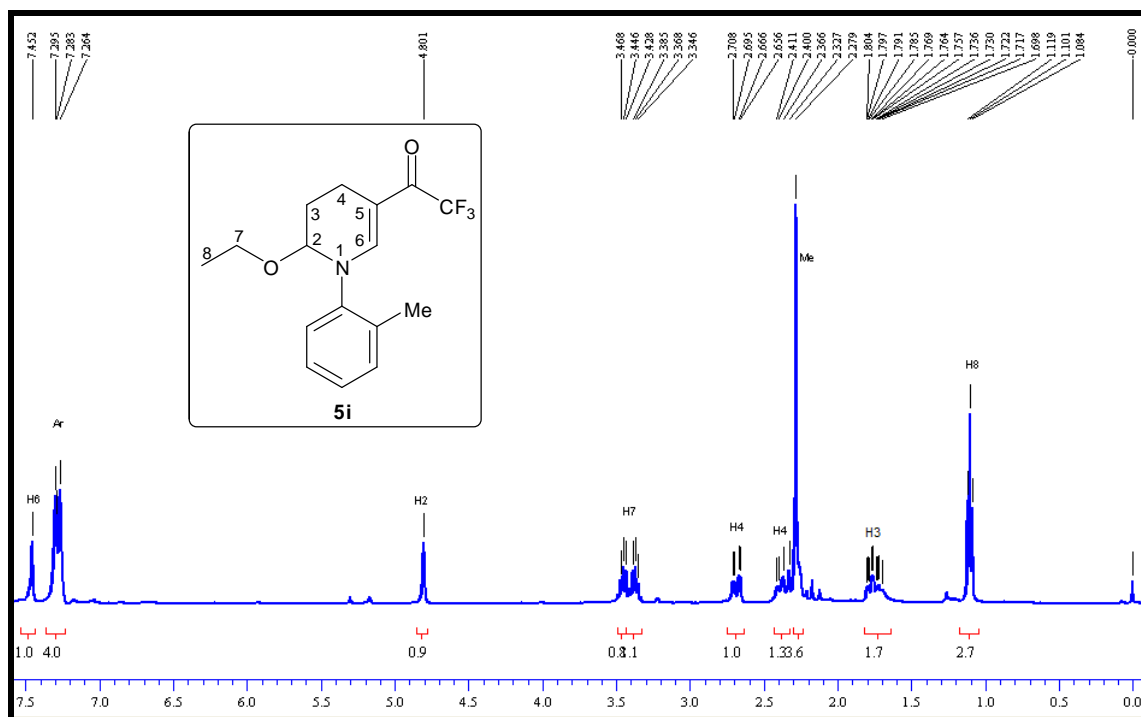


Figura 66: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **5i** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

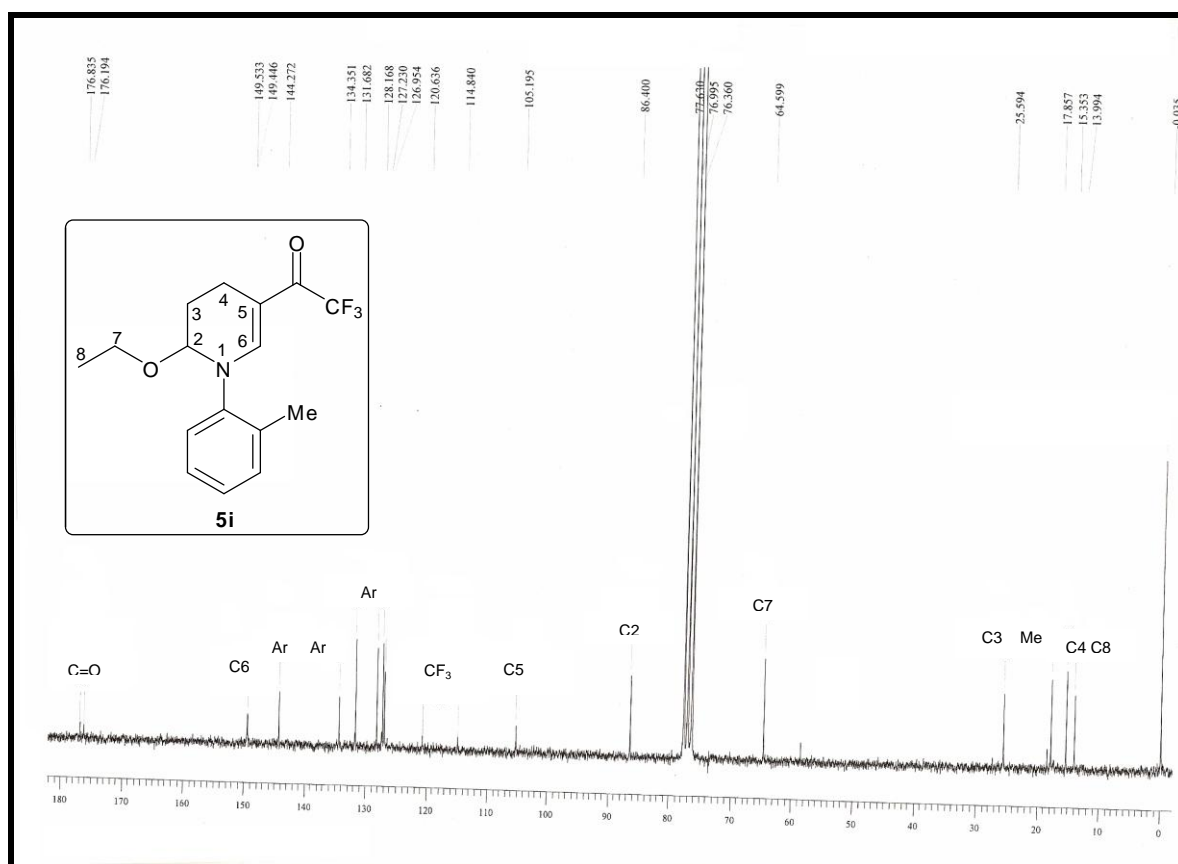


Figura 67: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **5i** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

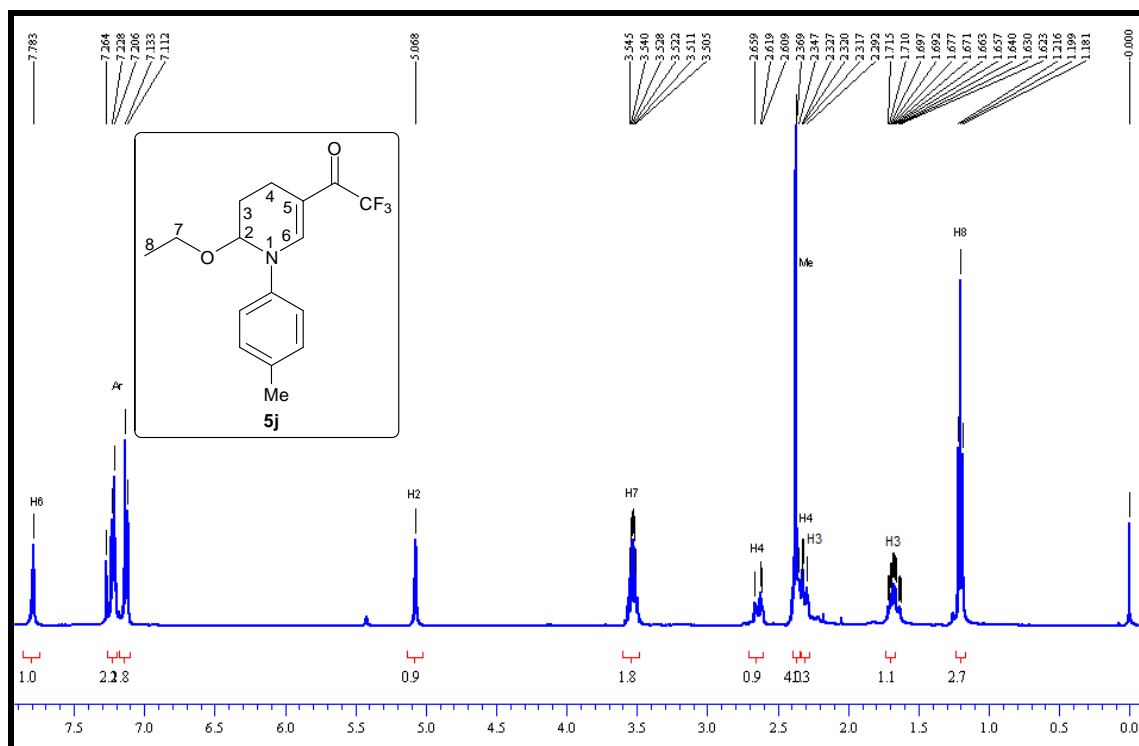


Figura 68: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **5j** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

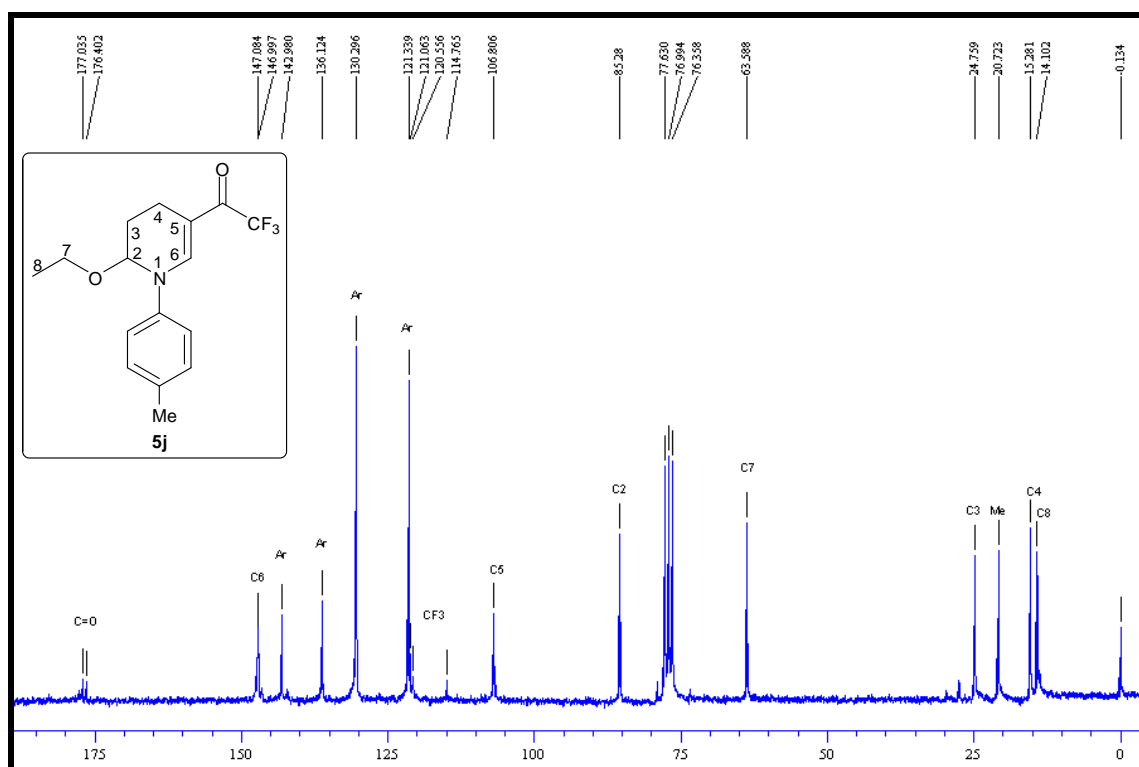


Figura 69: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **5j** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

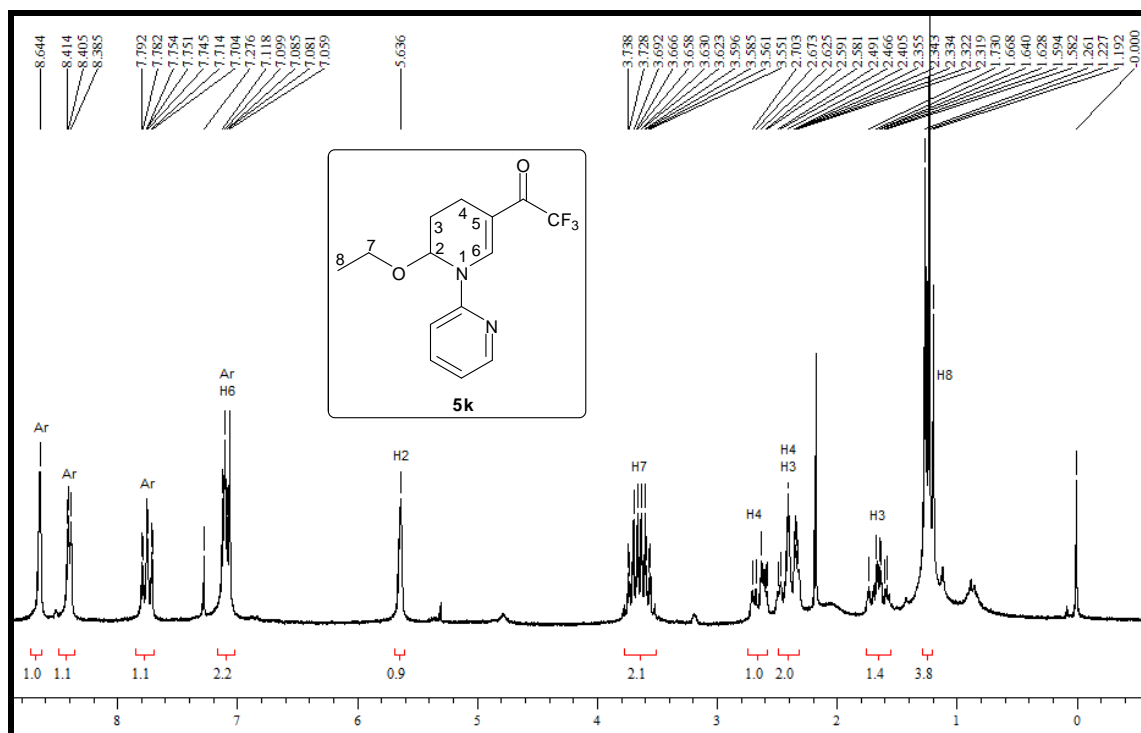


Figura 70: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **5k** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

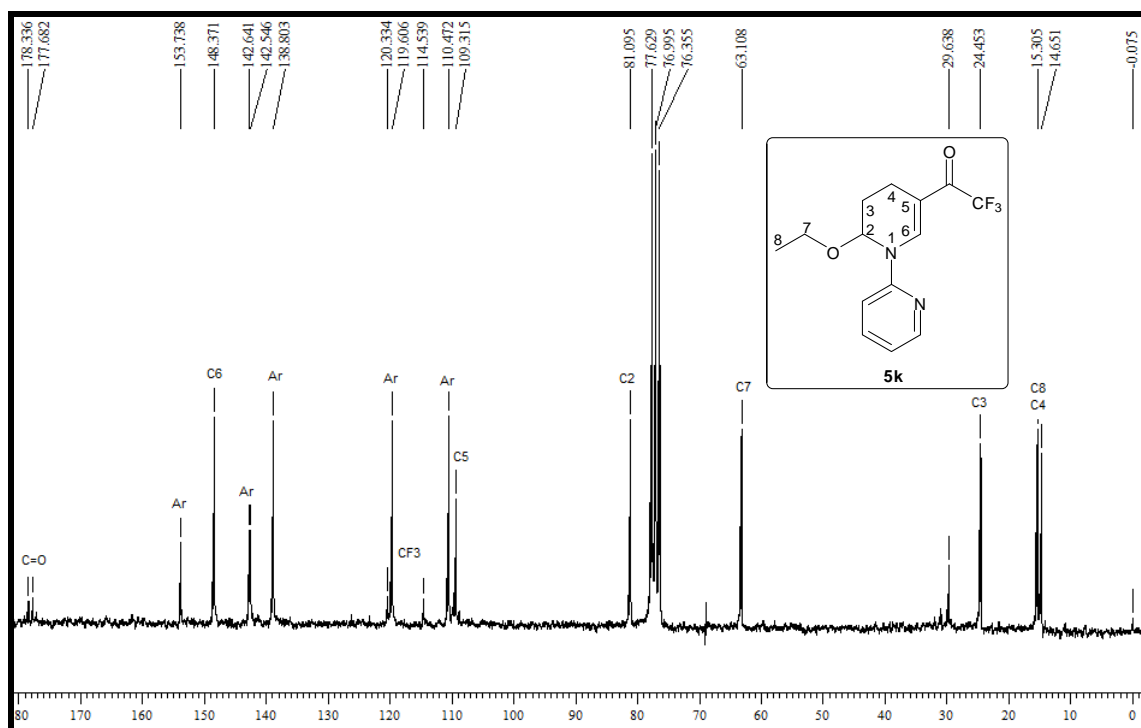


Figura 71: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **5k** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

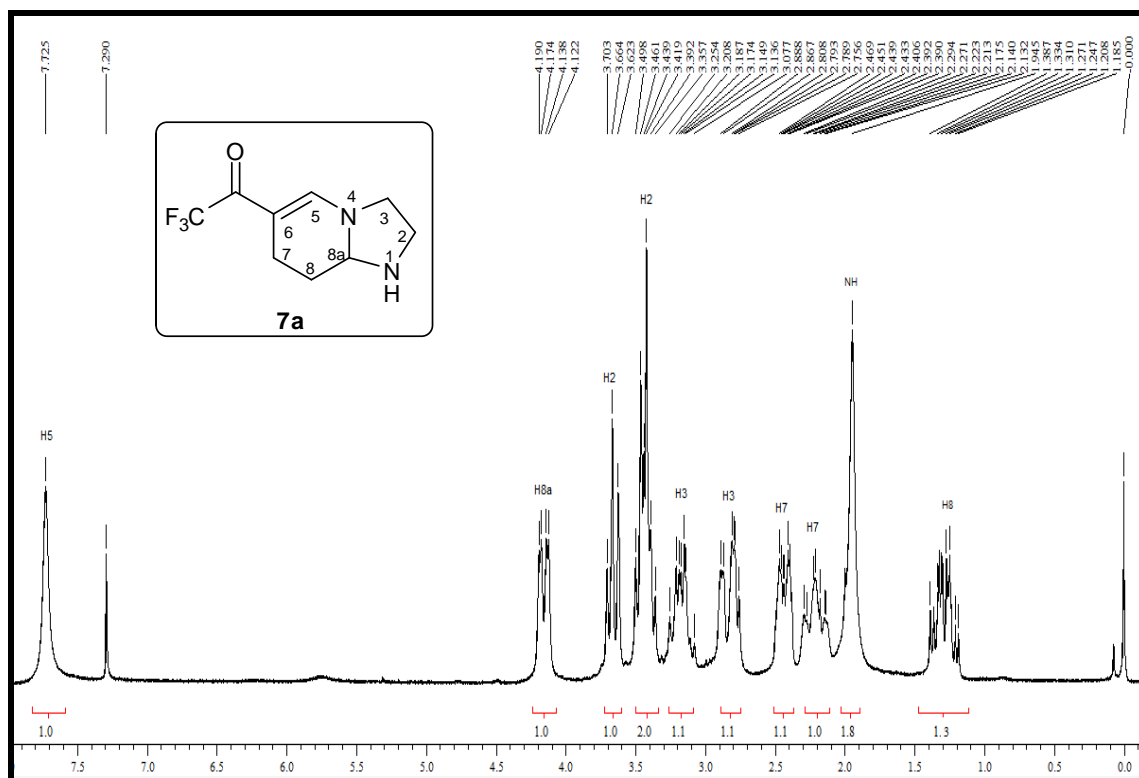


Figura 72: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **7a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

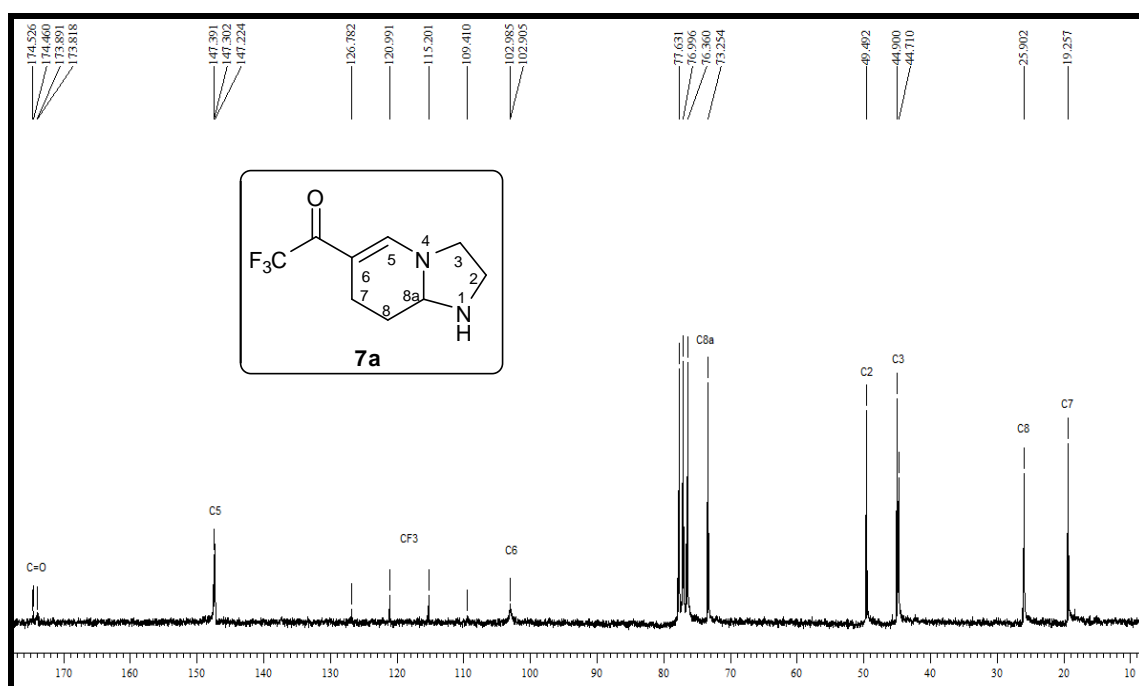


Figura 73: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **7a** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



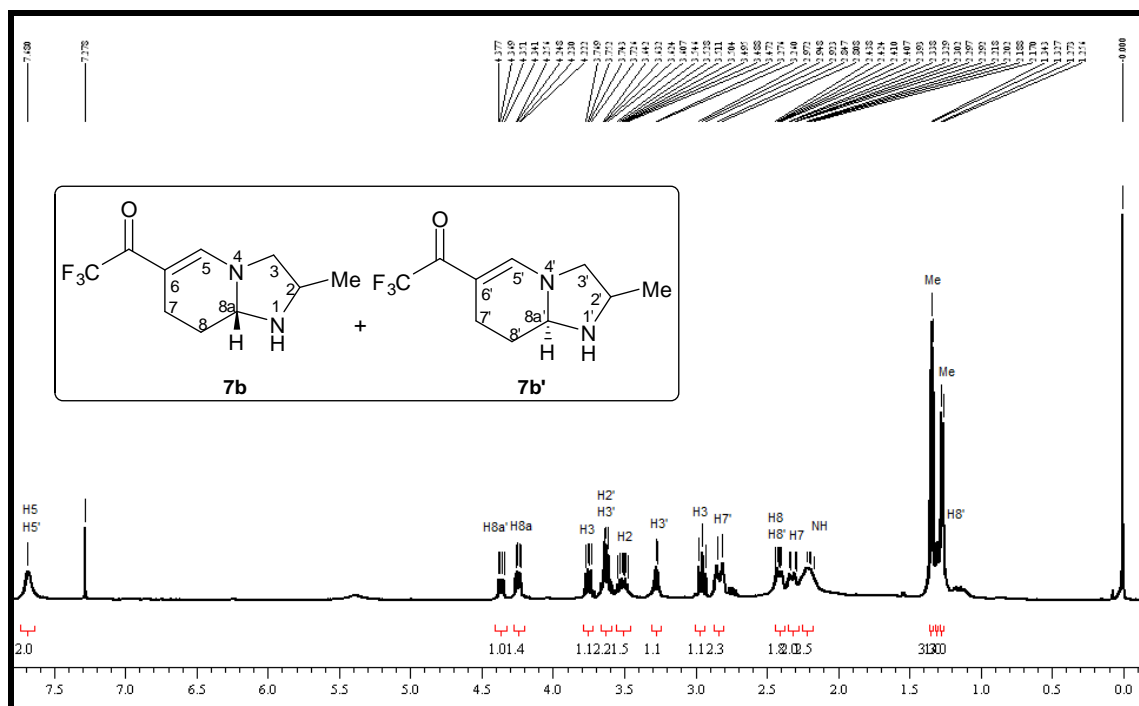


Figura 74: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **7b** e **7b'** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

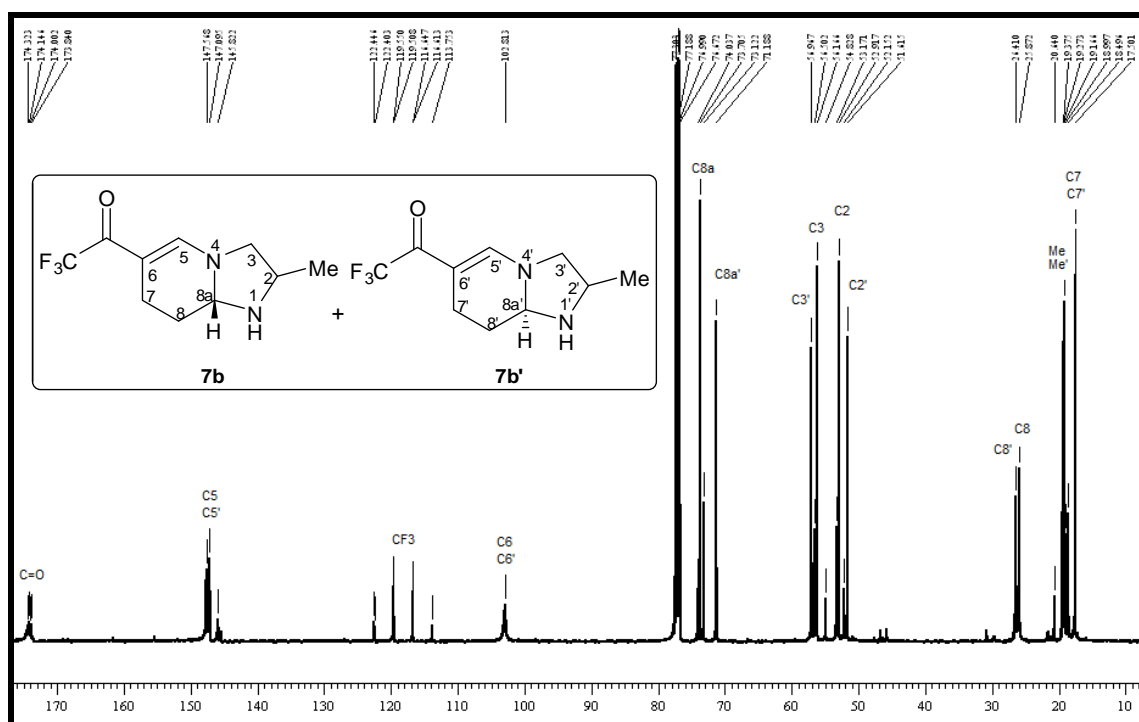


Figura 75: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **7b** e **7b'** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



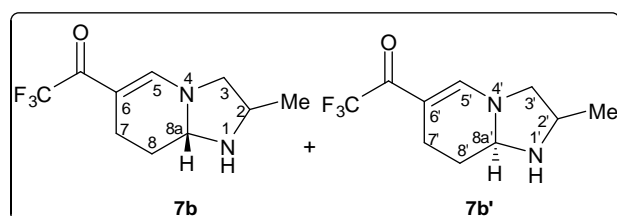
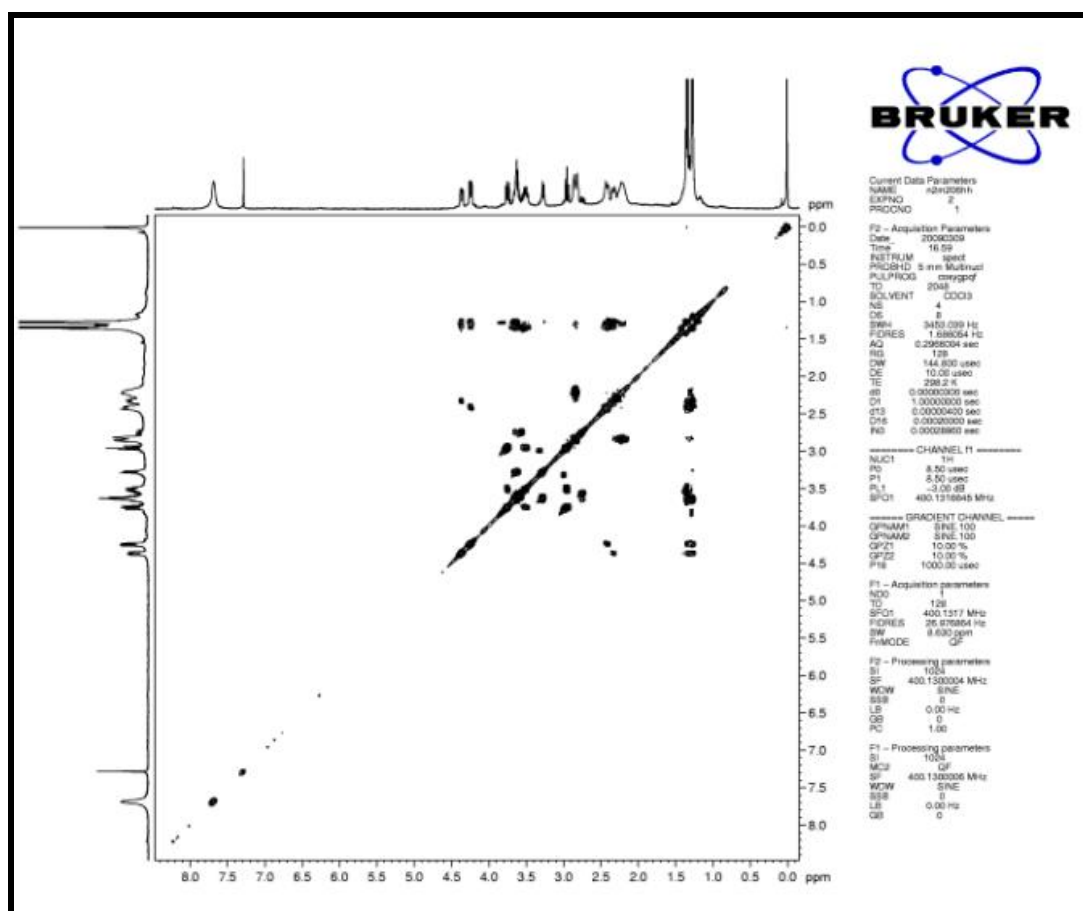
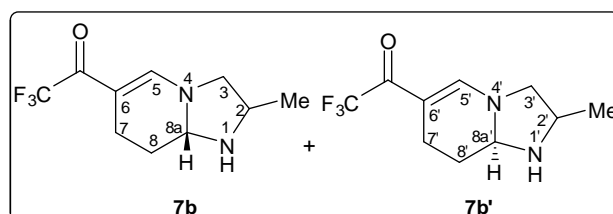
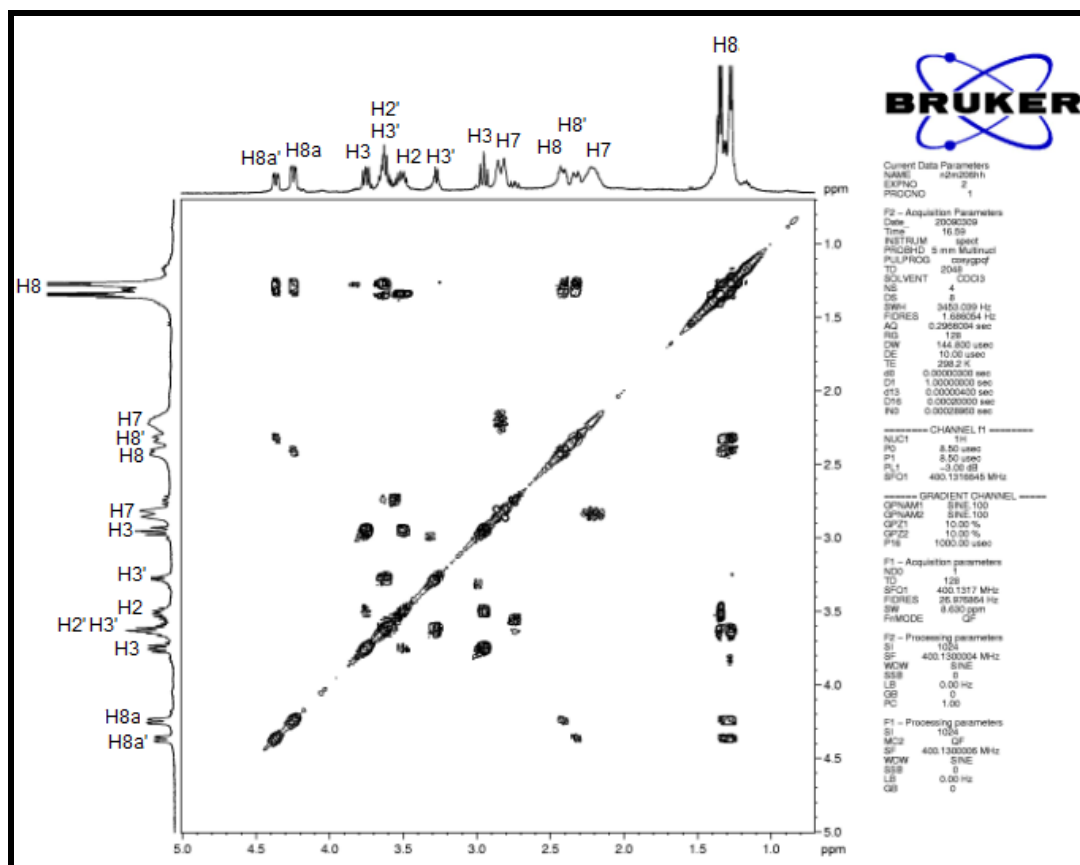


Figura 78: Espectro bidimensional (2D) Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) do composto **7b/7b'** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 79:** Espectro bidimensional Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos **7b/7b'** registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão entre a região de 5,0–1,0 ppm.



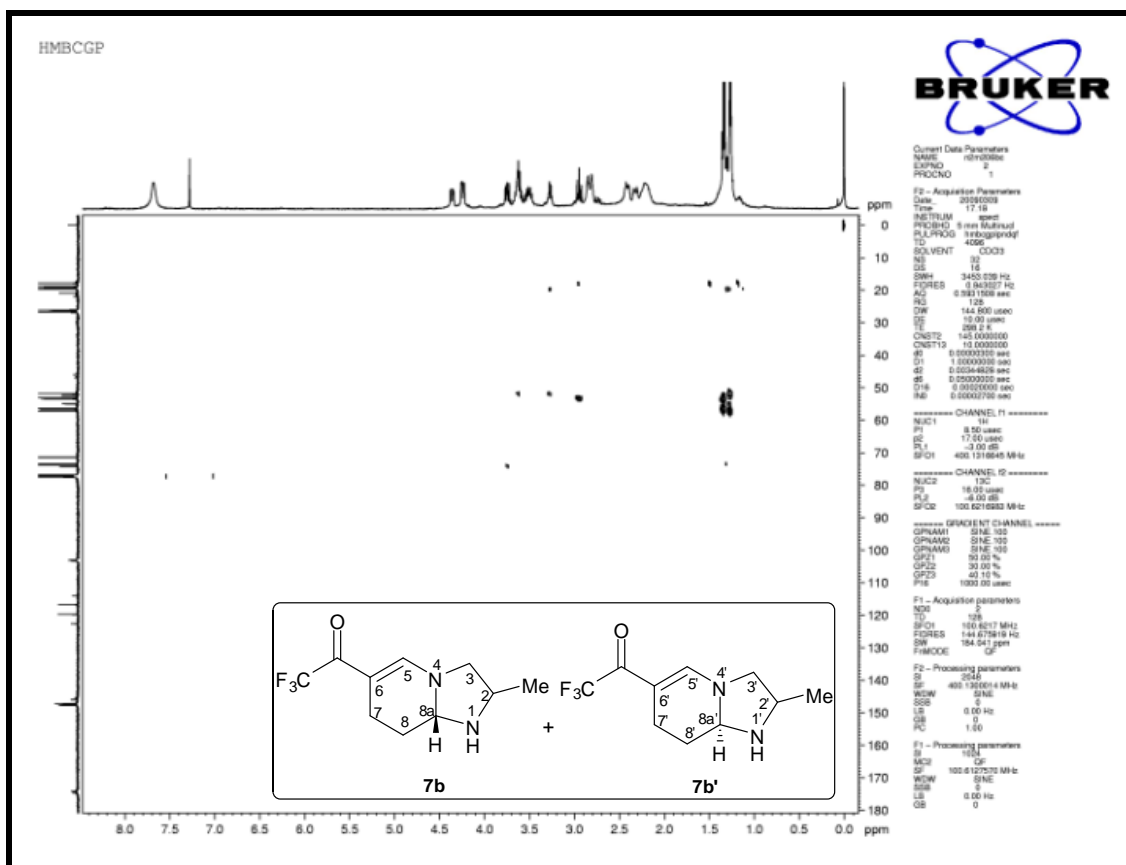


Figura 81: Espectro bidimensional (2D) HMBC do composto **7b/7b'** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

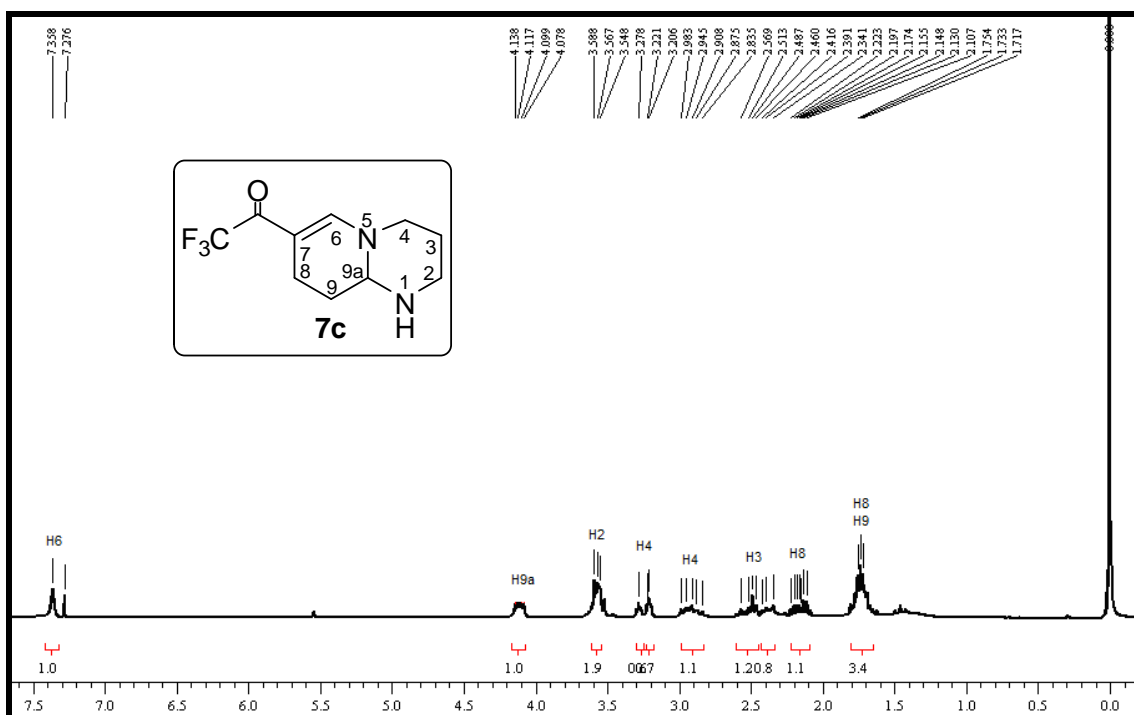


Figura 82: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **7c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

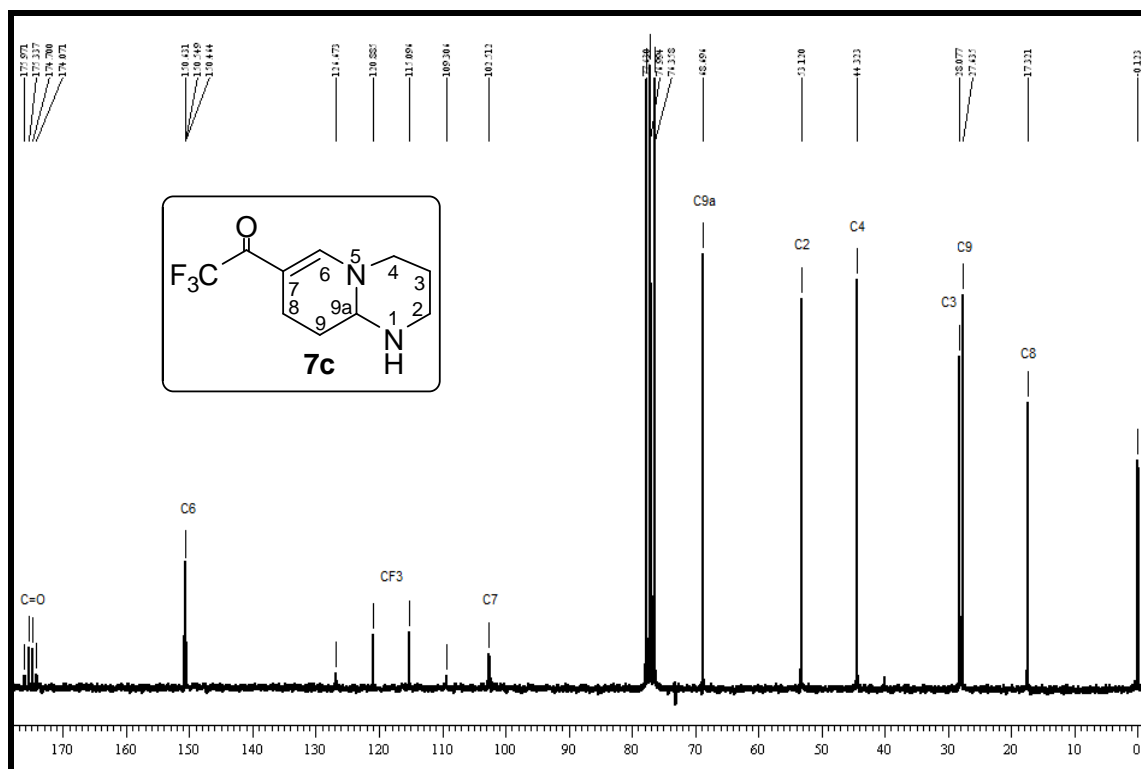


Figura 83: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **7c** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

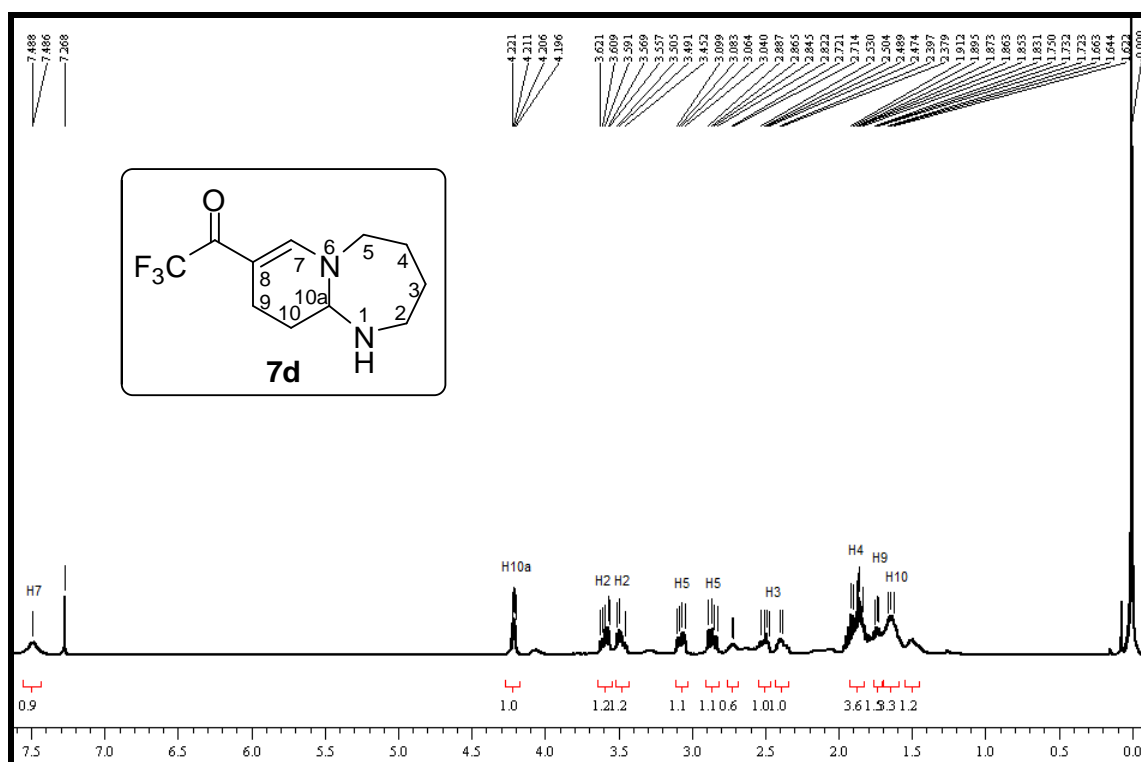


Figura 84: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **7d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

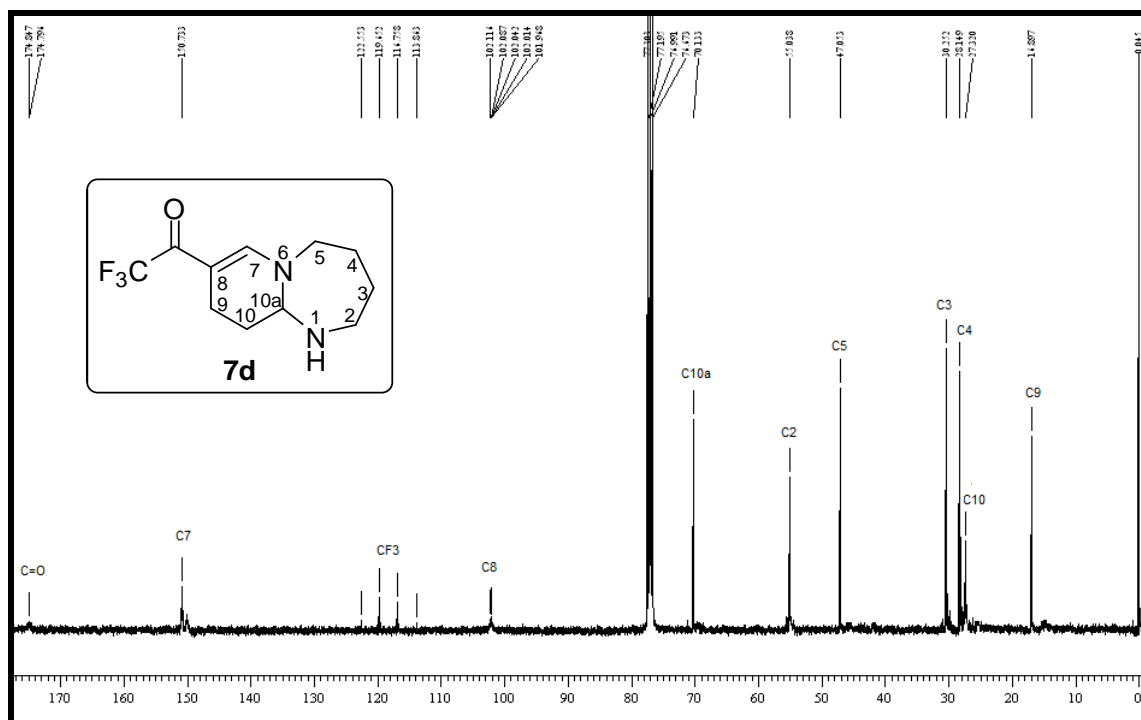


Figura 85: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **7d** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

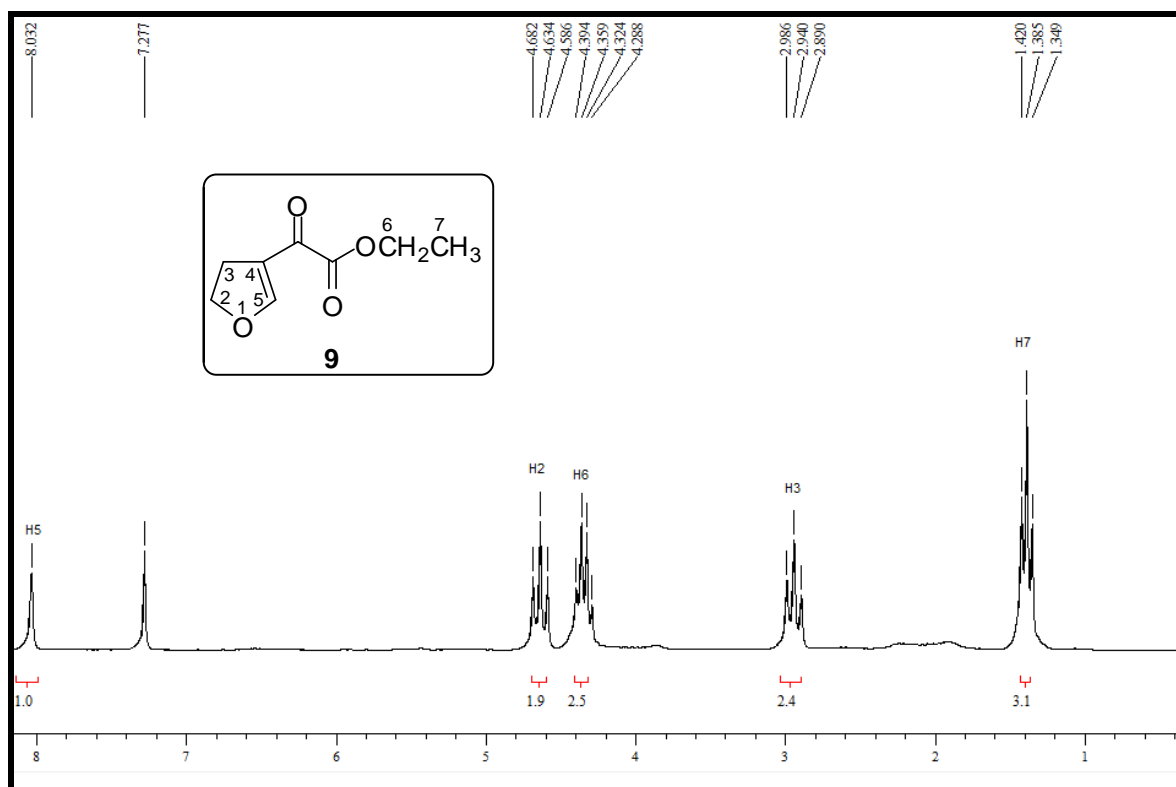


Figura 86: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



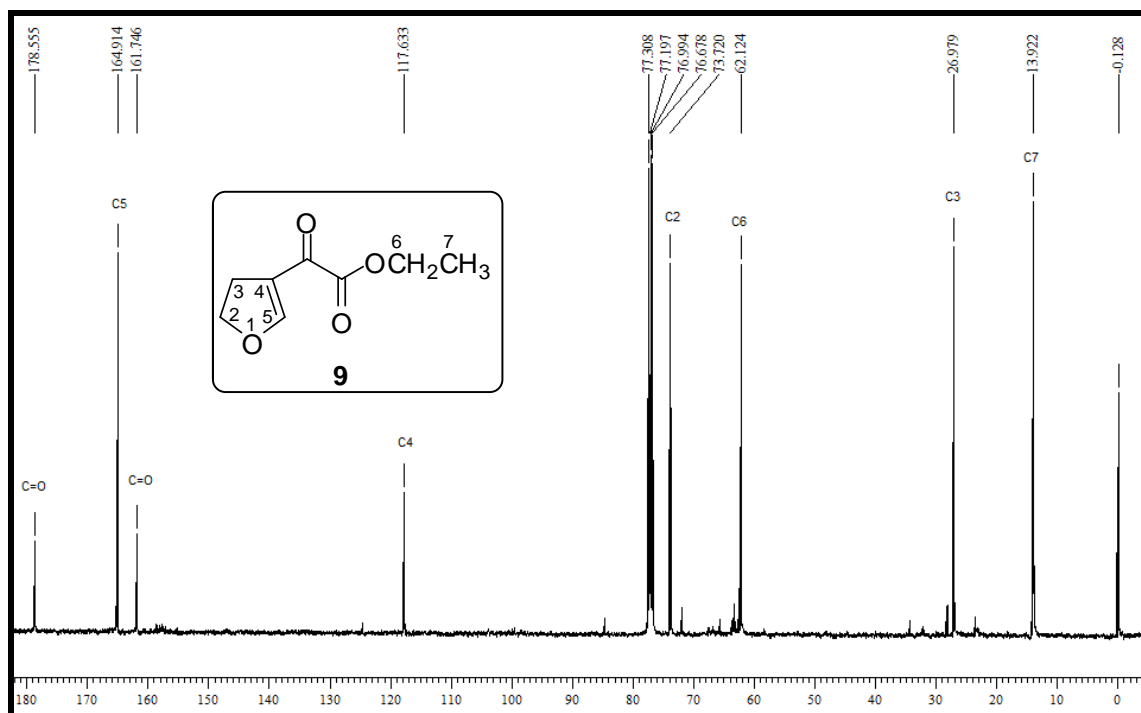


Figura 87: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **9** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

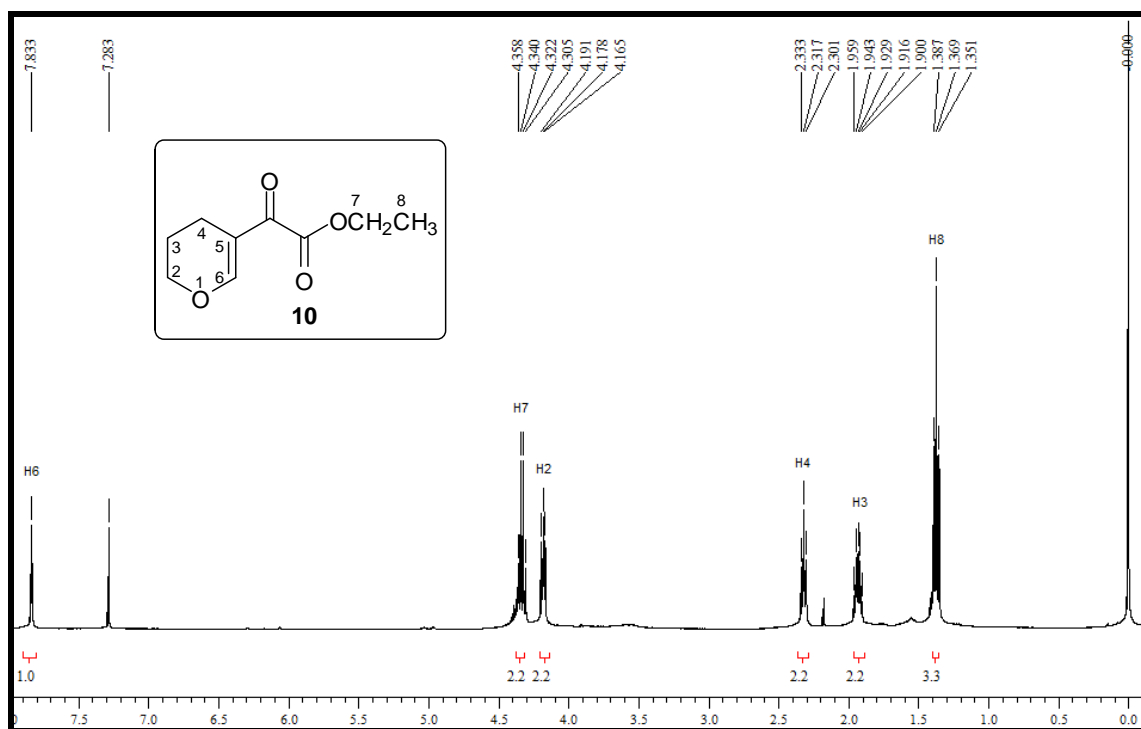


Figura 88: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **10** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

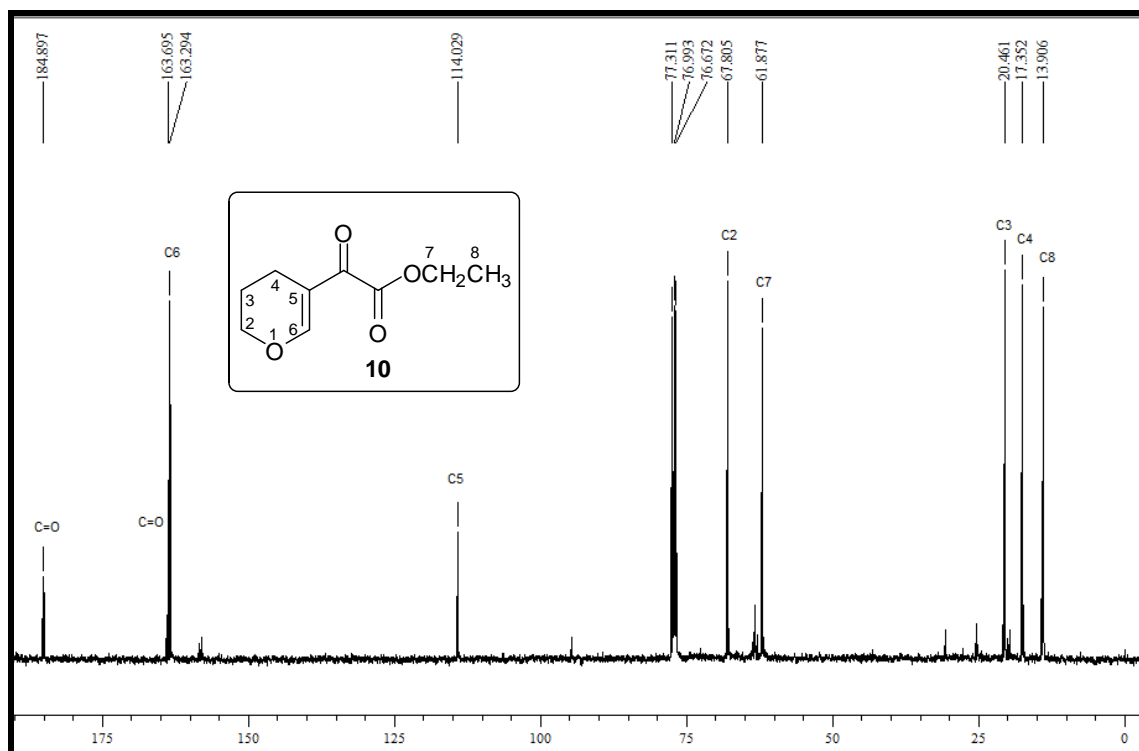


Figura 89: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **10** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

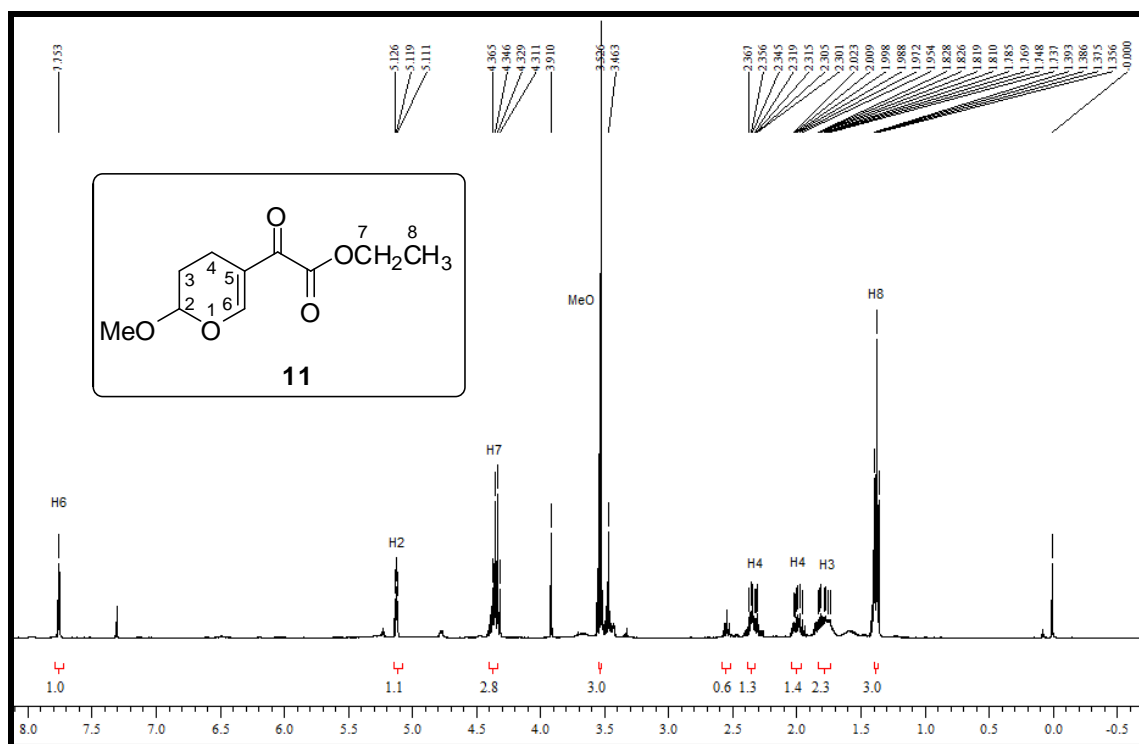


Figura 90: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **11** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

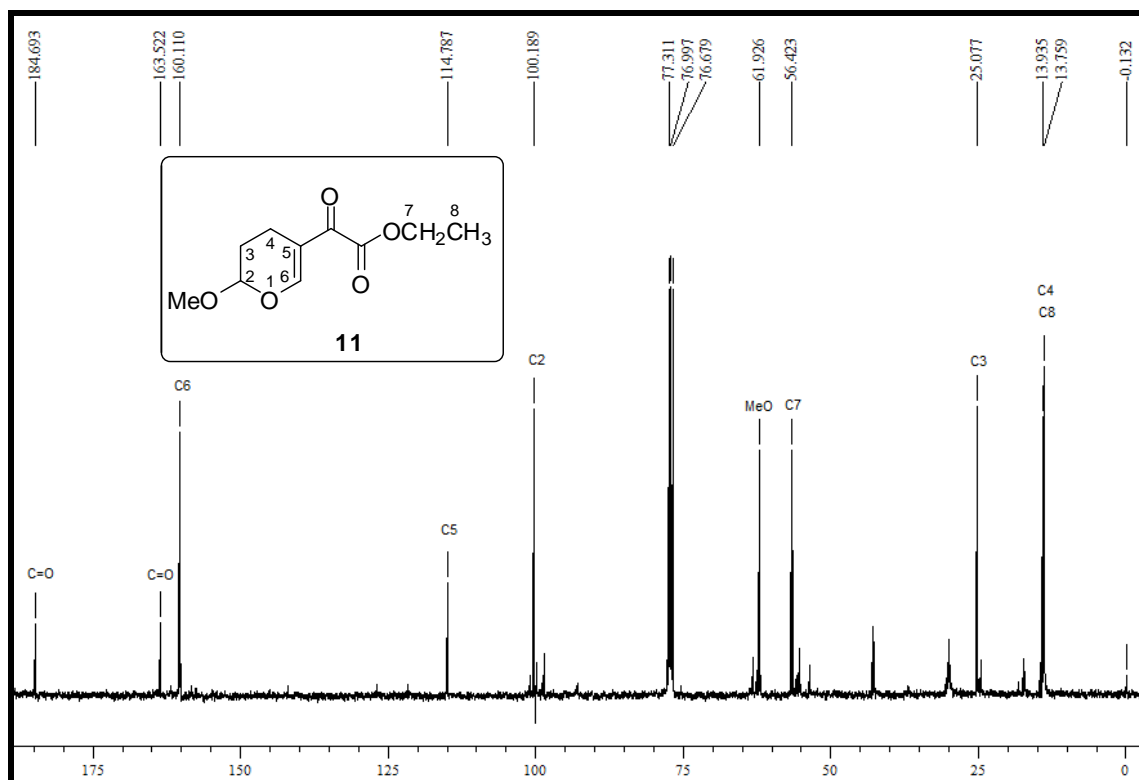


Figura 91: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **11** registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

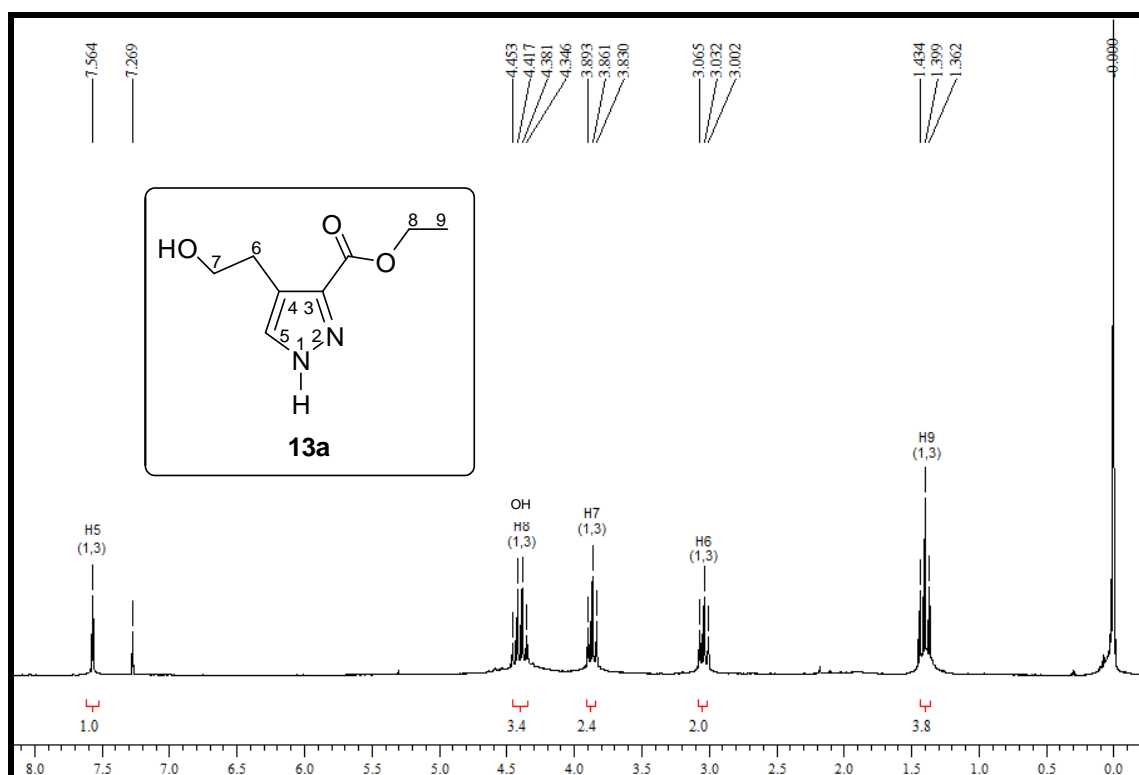


Figura 92: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz dos compostos **13a** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

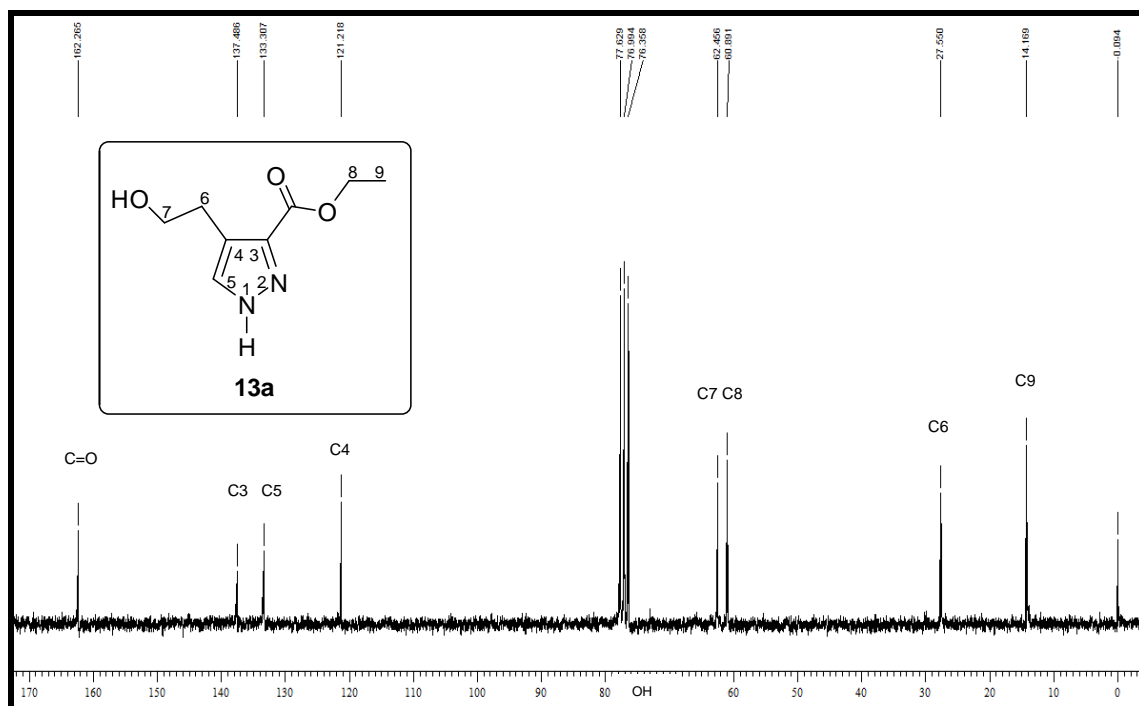


Figura 93: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **13a** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

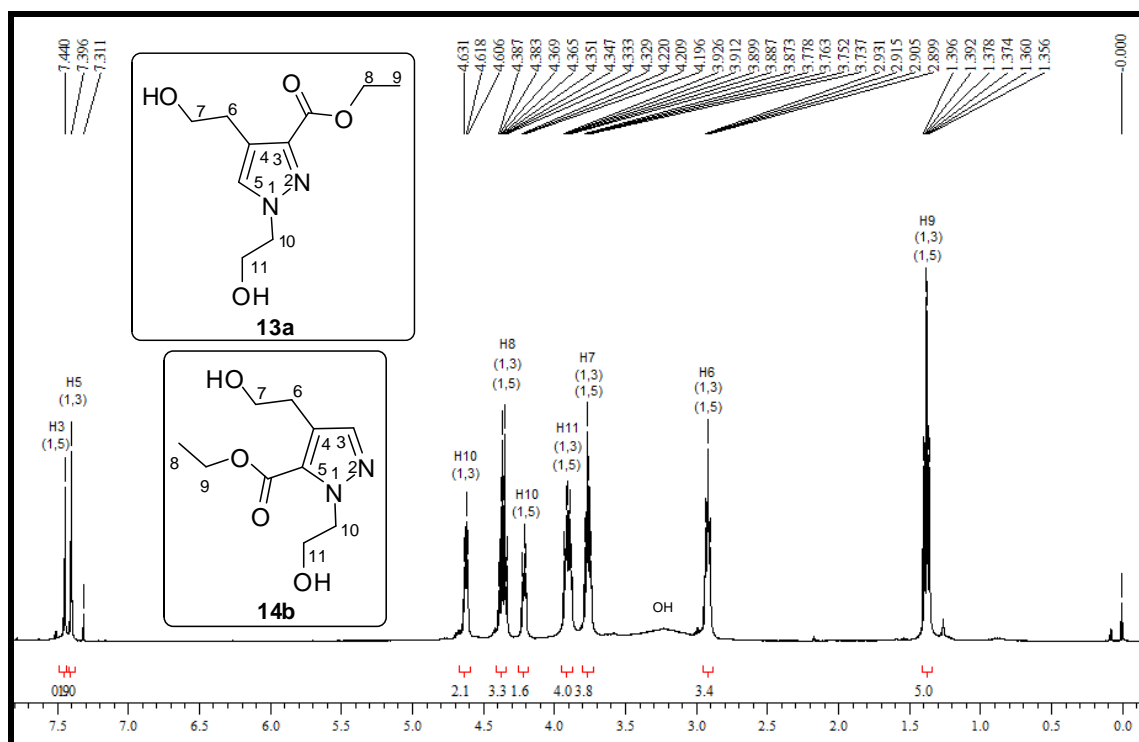


Figura 94: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **13b** (1,3) e **14b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

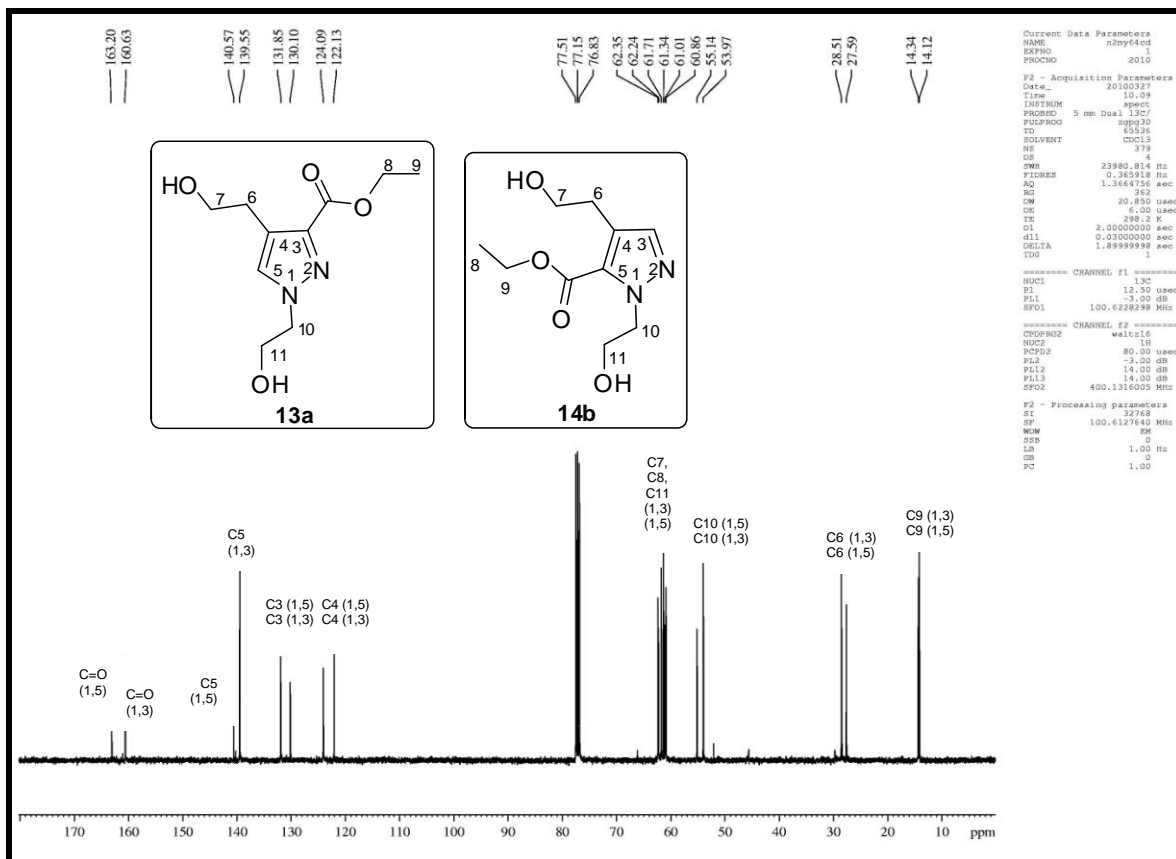


Figura 95: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **13b** (1,3) e **14b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

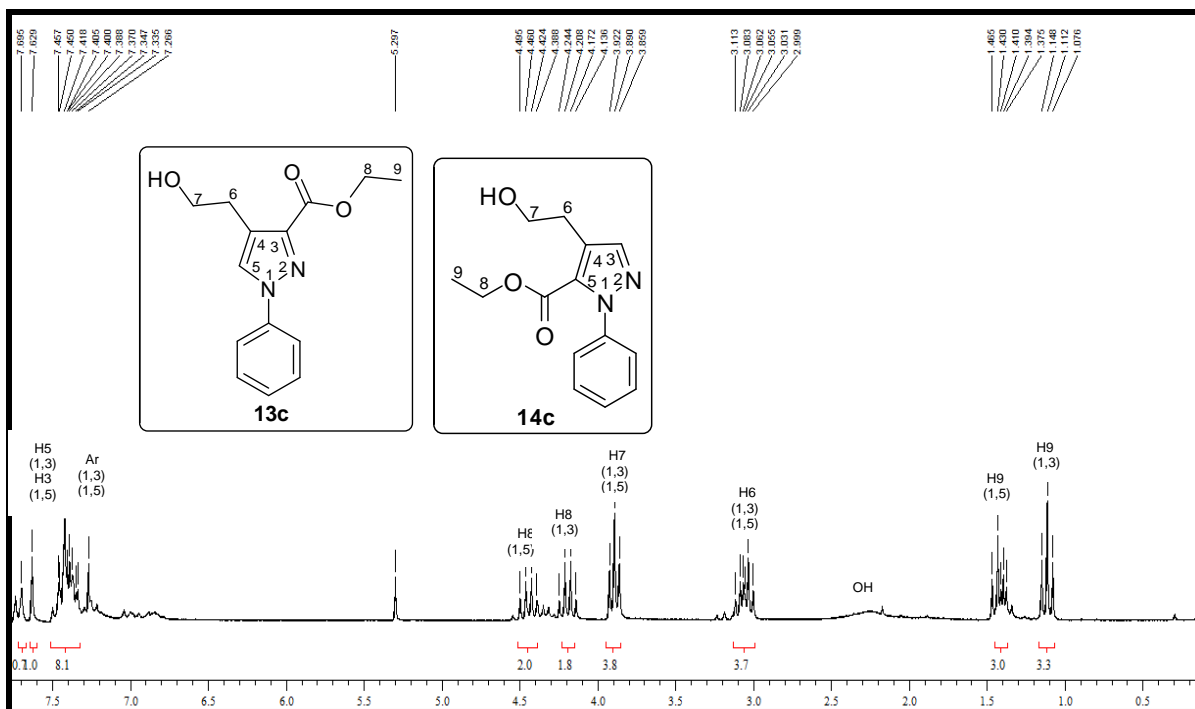


Figura 96: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz dos compostos **13c** (1,3) e **14c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

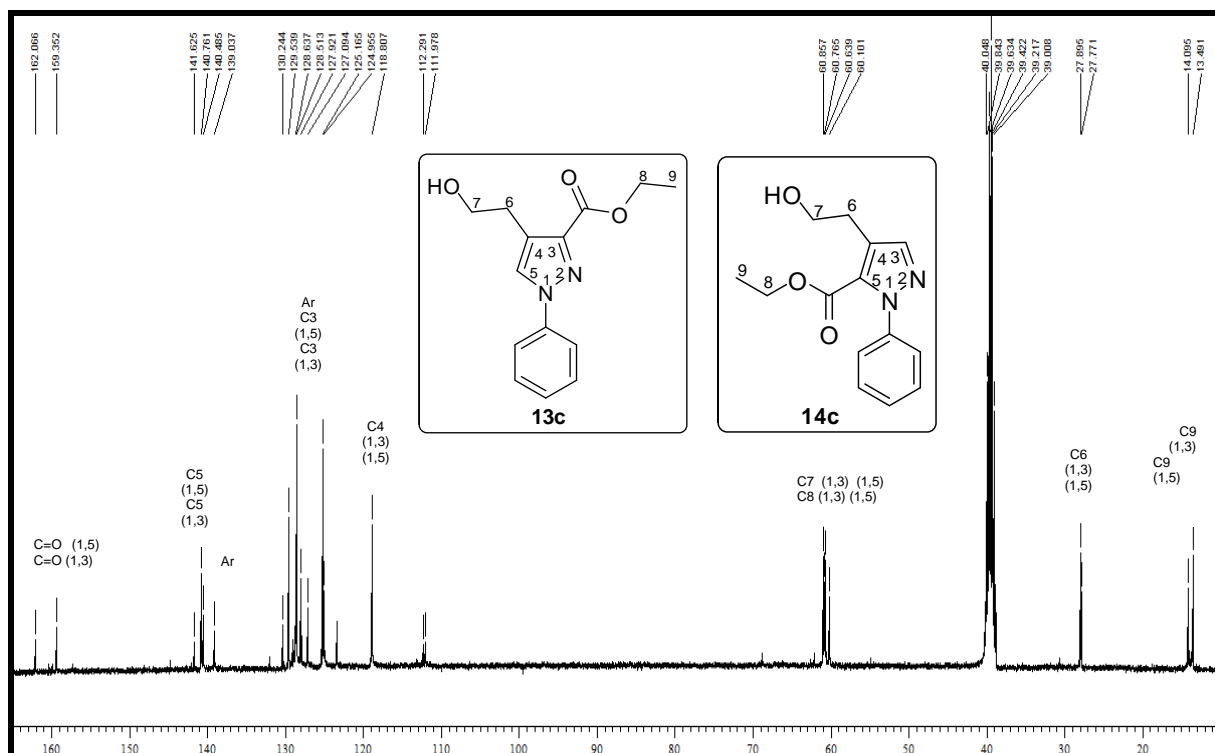


Figura 97: Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **13c** (1,3) e **14c** (1,5) registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

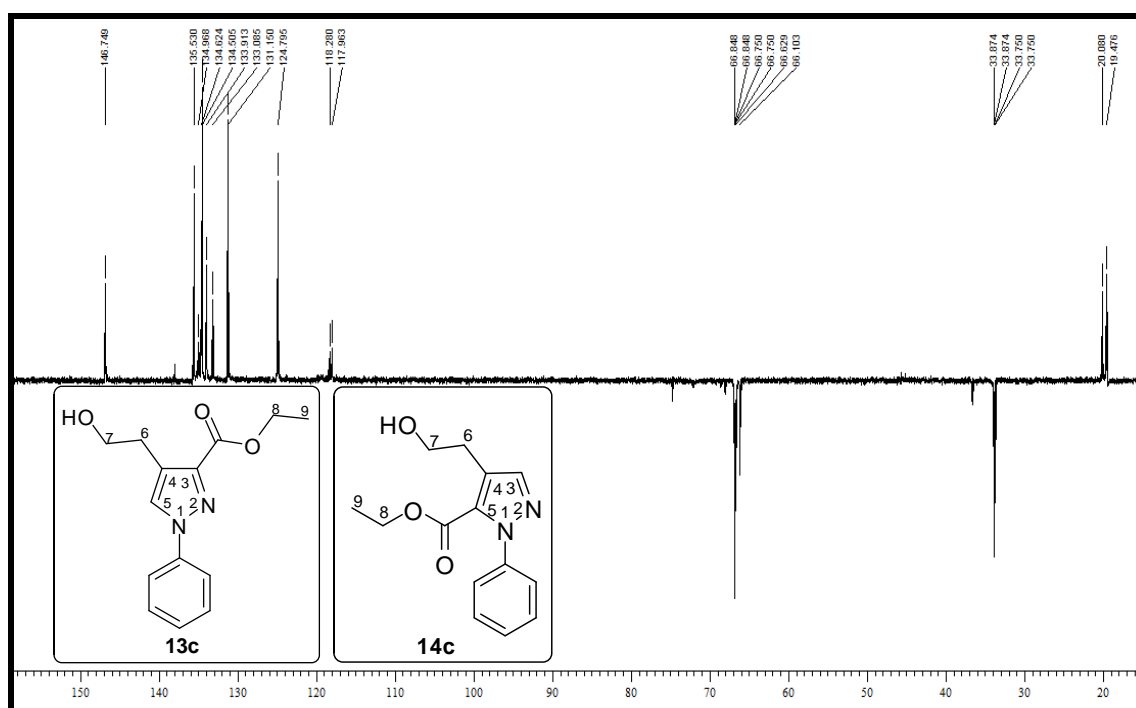
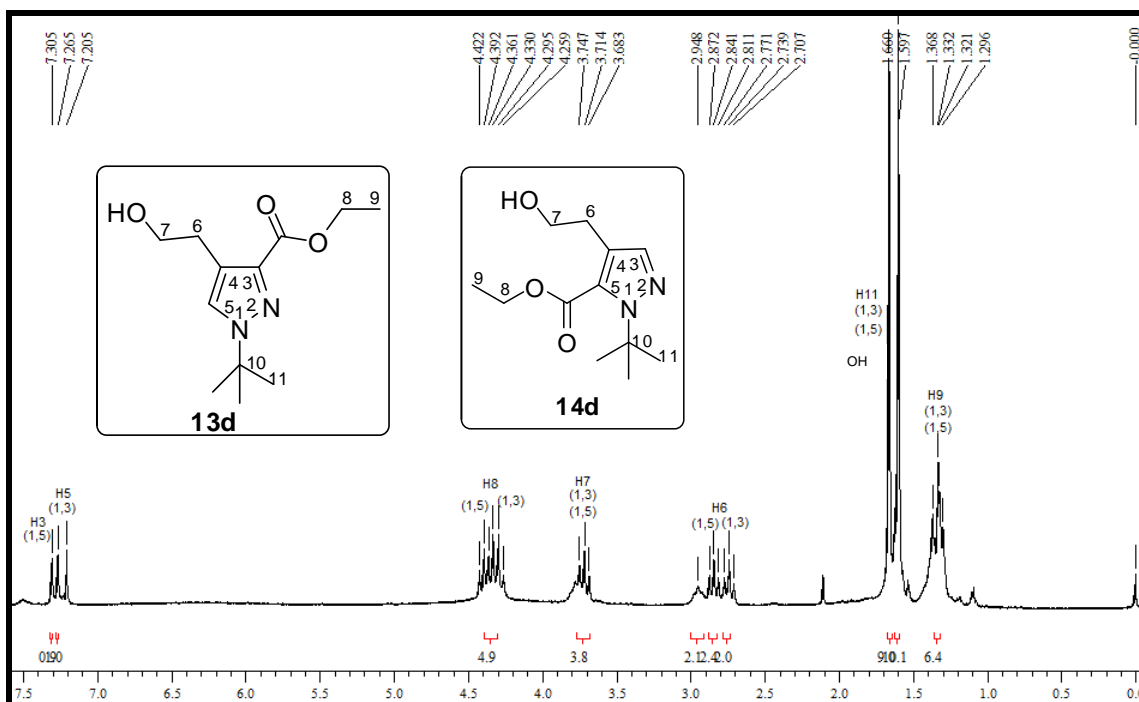
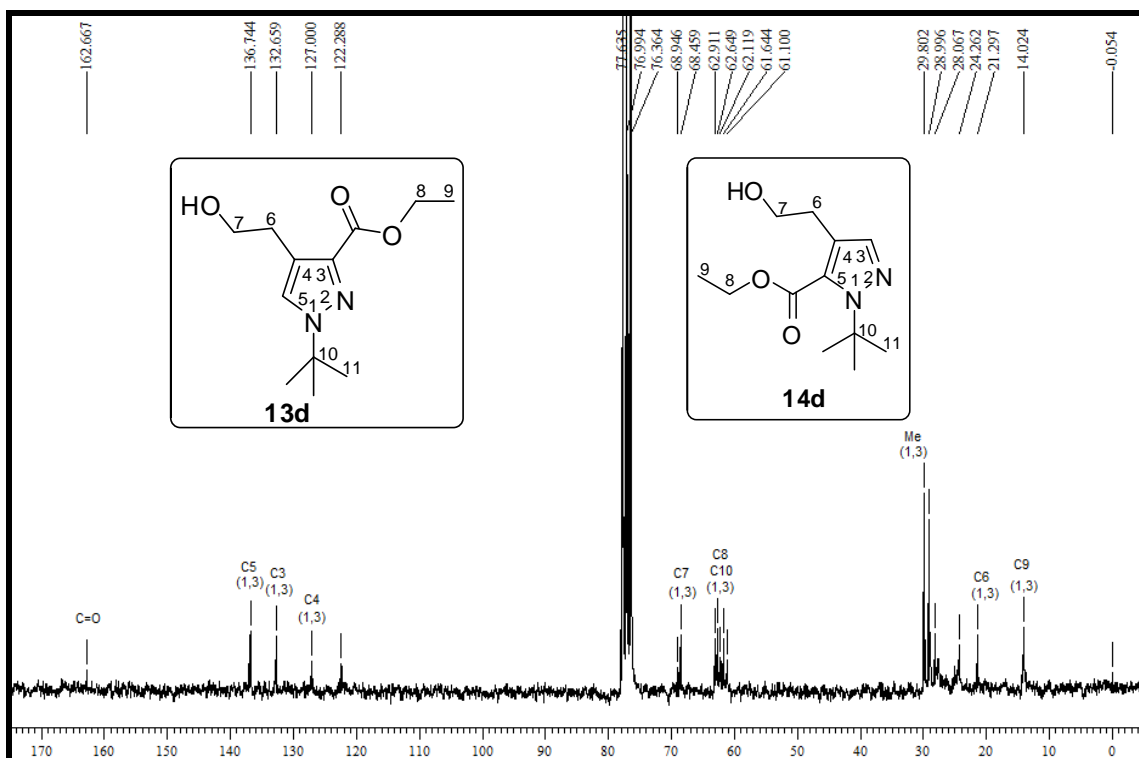


Figura 98: DEPT 135 dos compostos **13c** (1,3) e **14c** (1,5) registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 99:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz dos compostos **13d** (1,3) e **14d** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 100:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN a 100 MHz dos compostos **13d** (1,3) e **14d** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

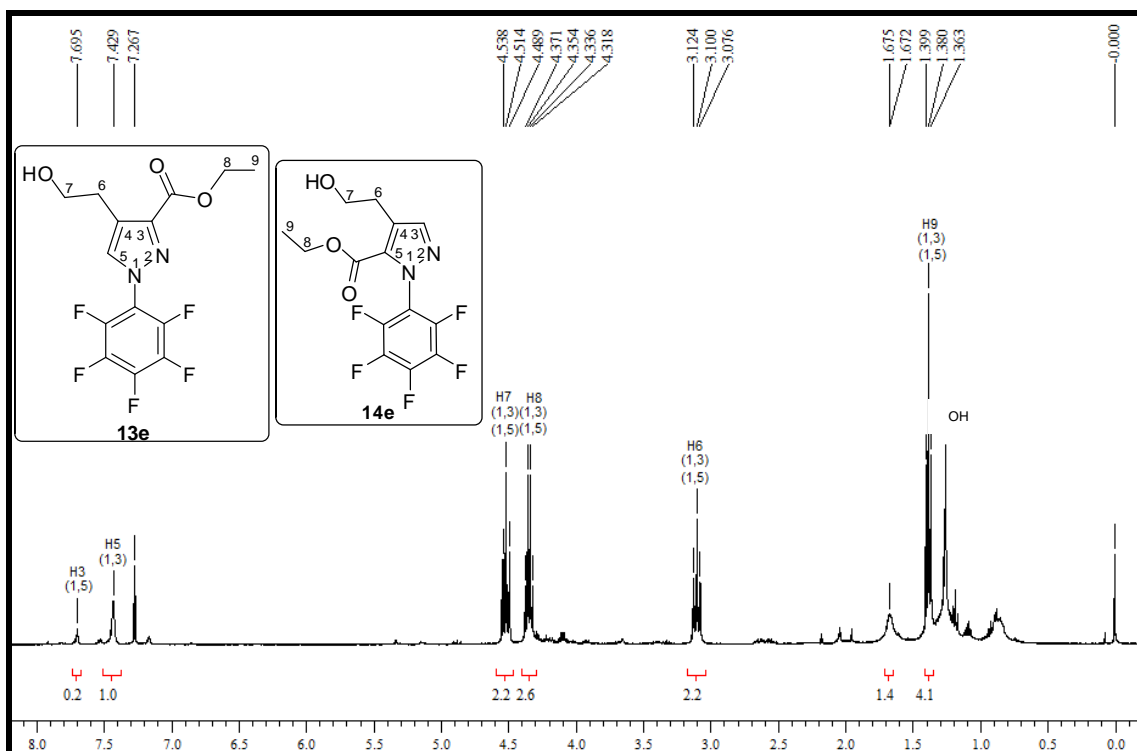


Figura 101: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **13e** (1,3) e **14e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

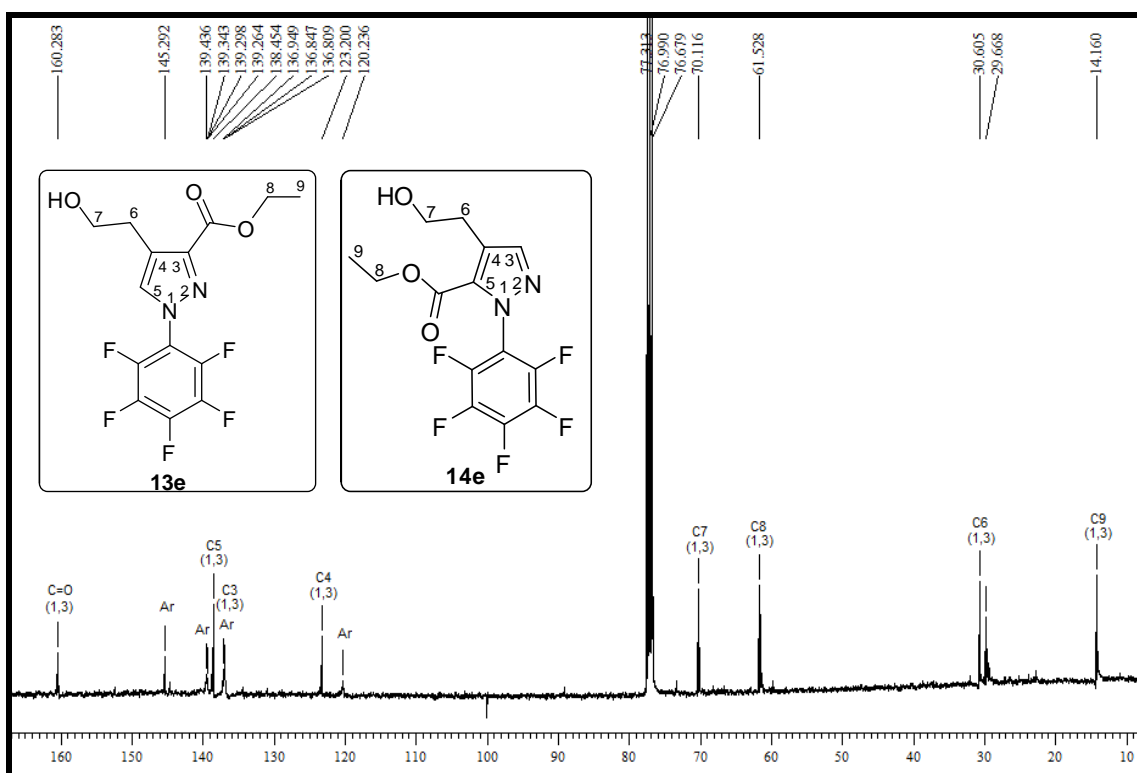


Figura 102: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **13e** (1,3) e **14e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



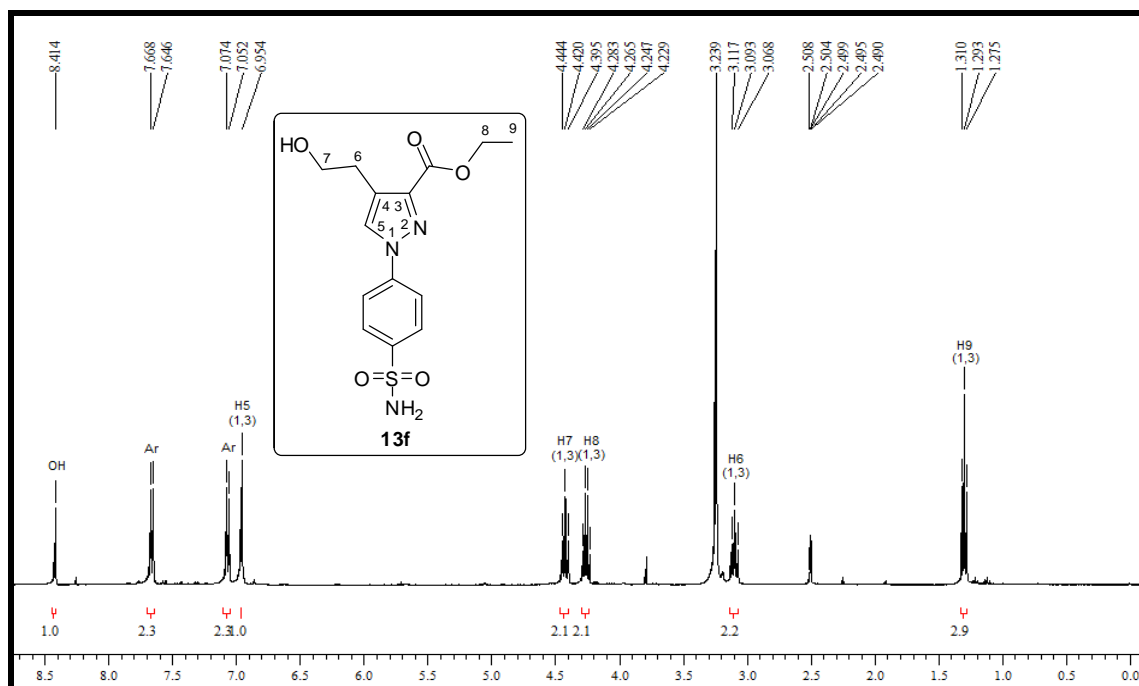


Figura 103: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **13f** (1,3) registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

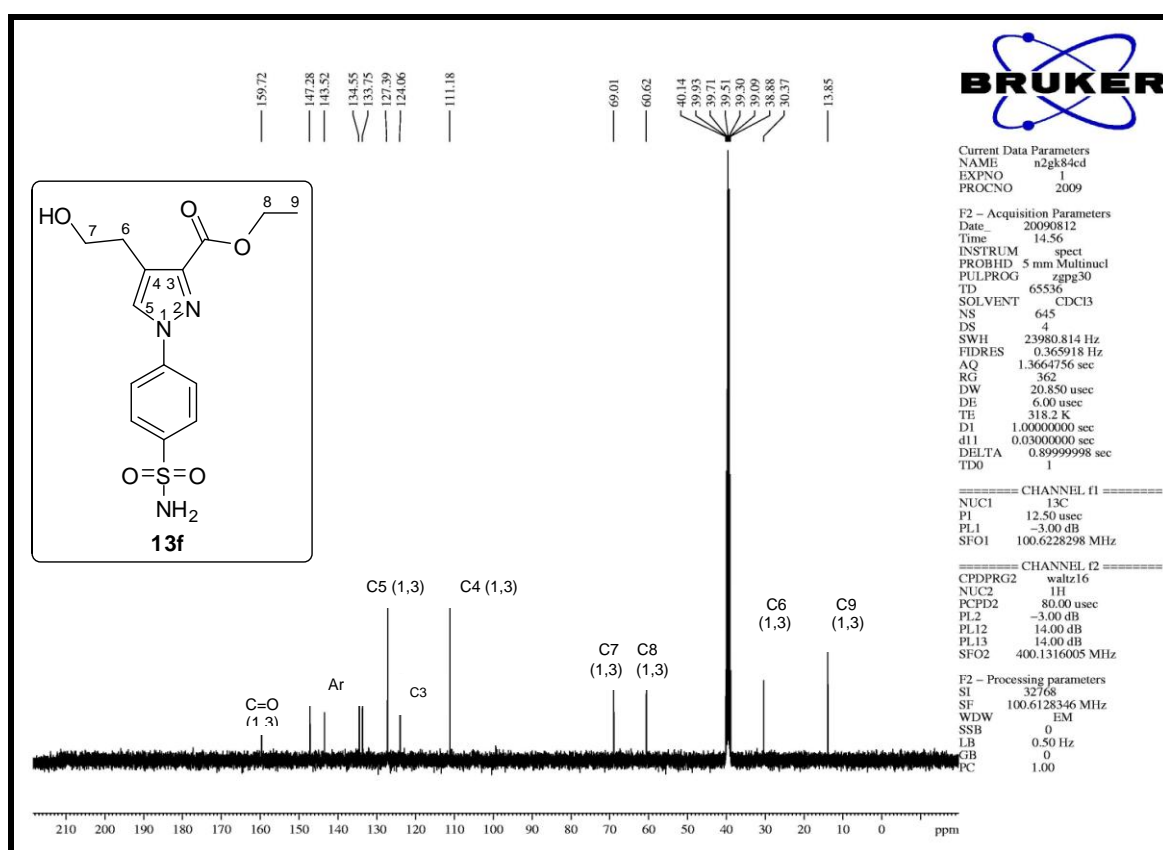


Figura 104: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **13f** (1,3) registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

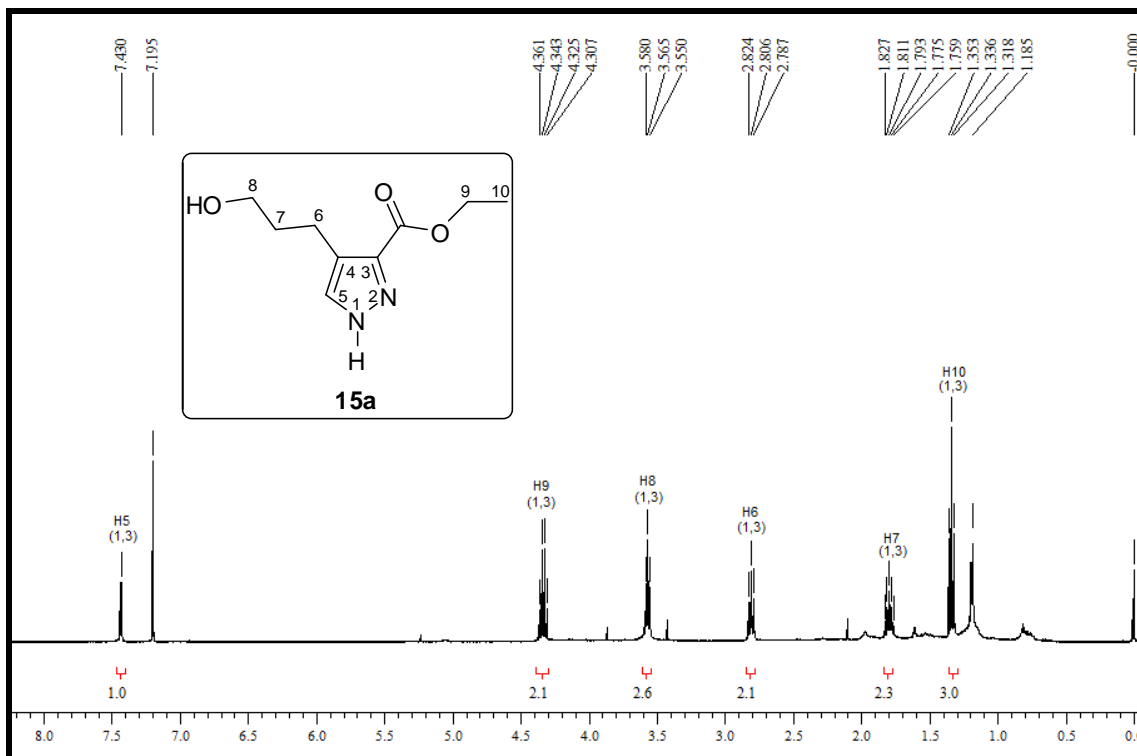


Figura 105: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15a** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

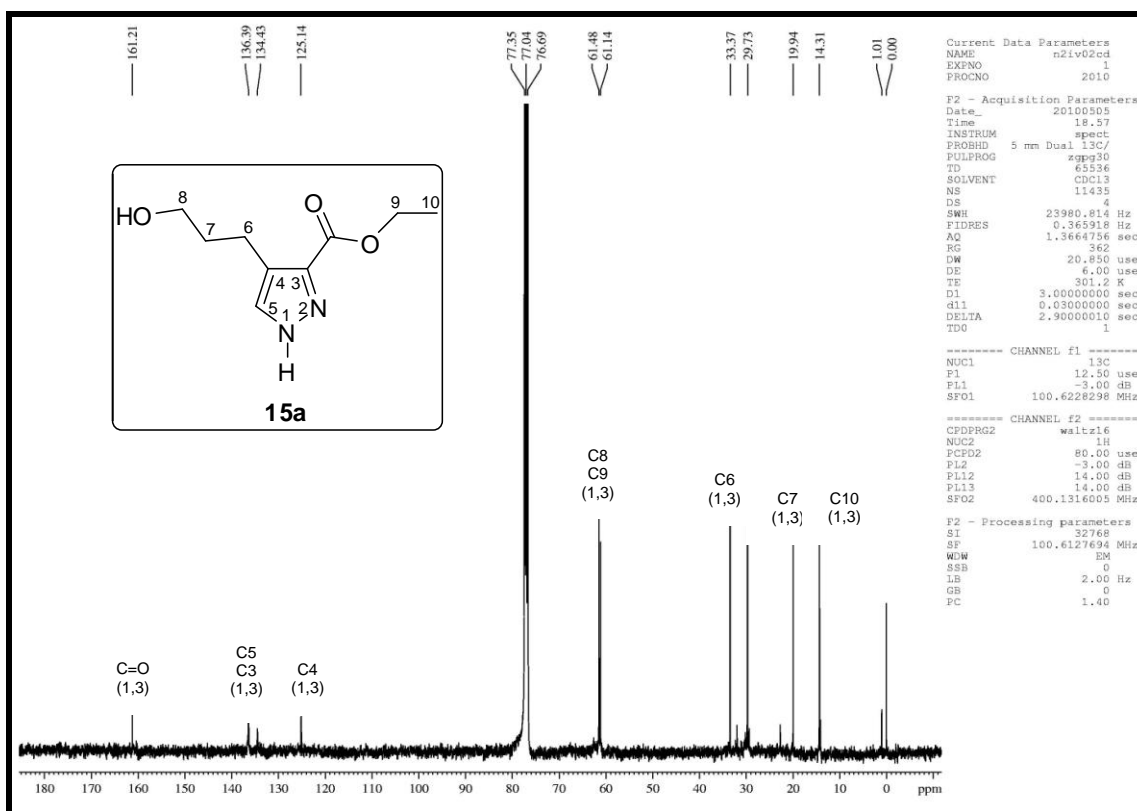


Figura 106: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15a** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

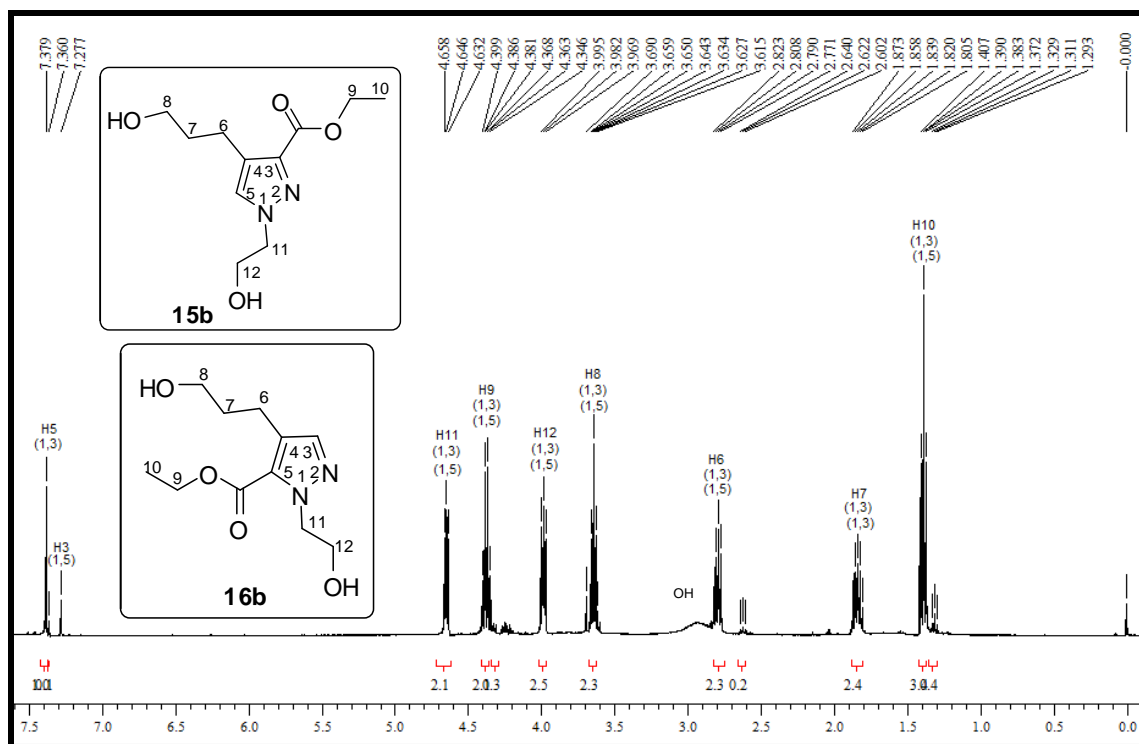


Figura 107: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15b** (1,3) e **16b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

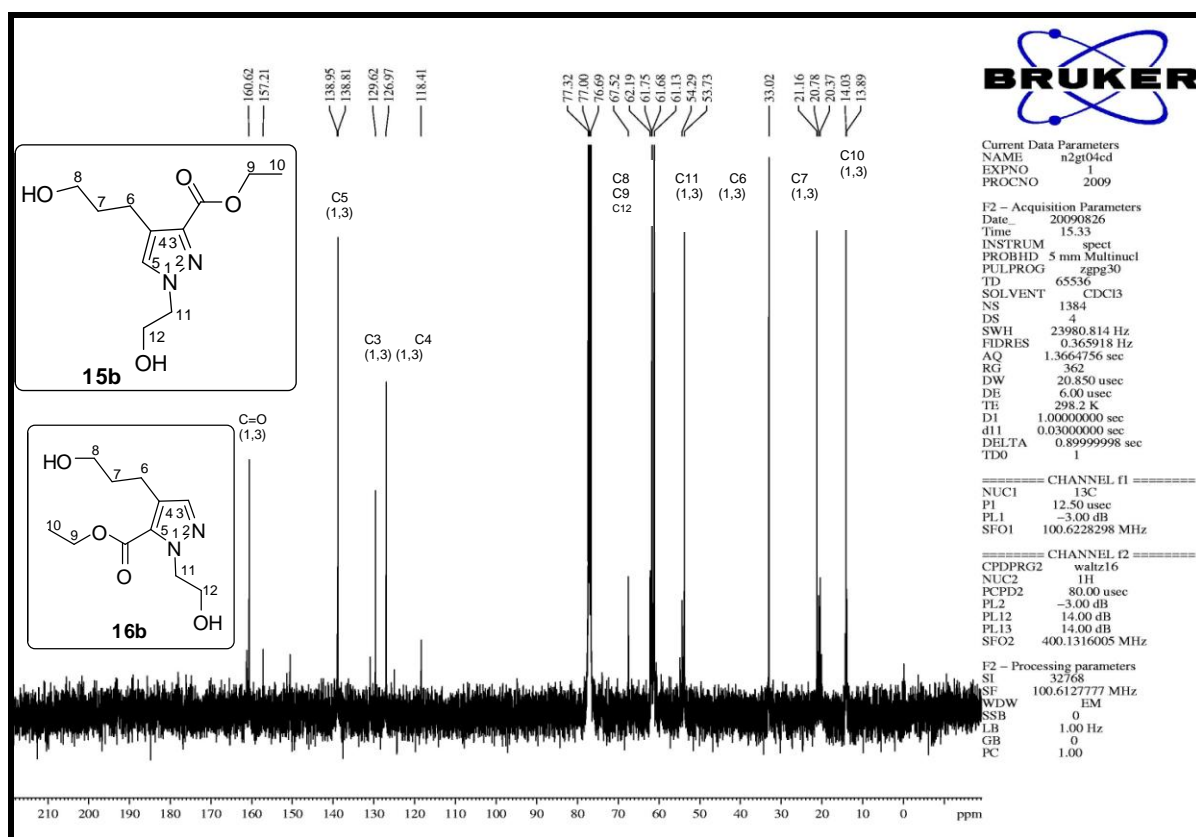


Figura 108: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15b** (1,3) e **16b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

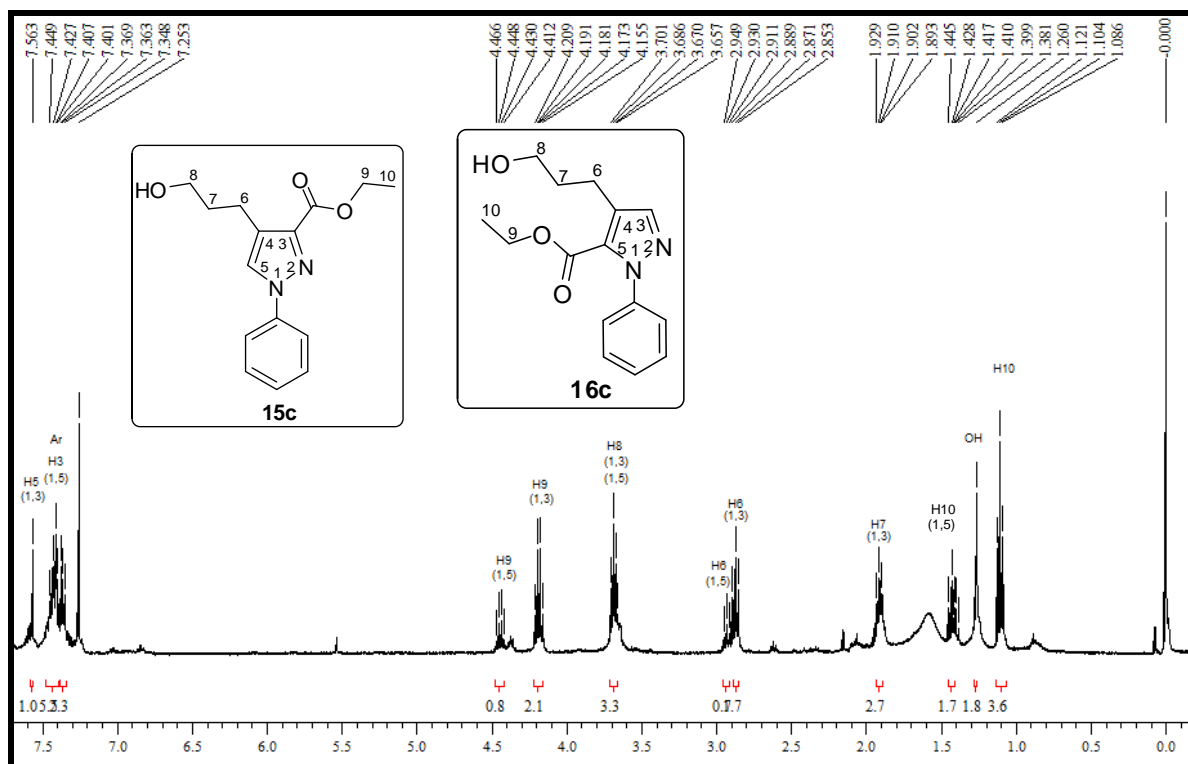


Figura 109: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15c** (1,3) e **16c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

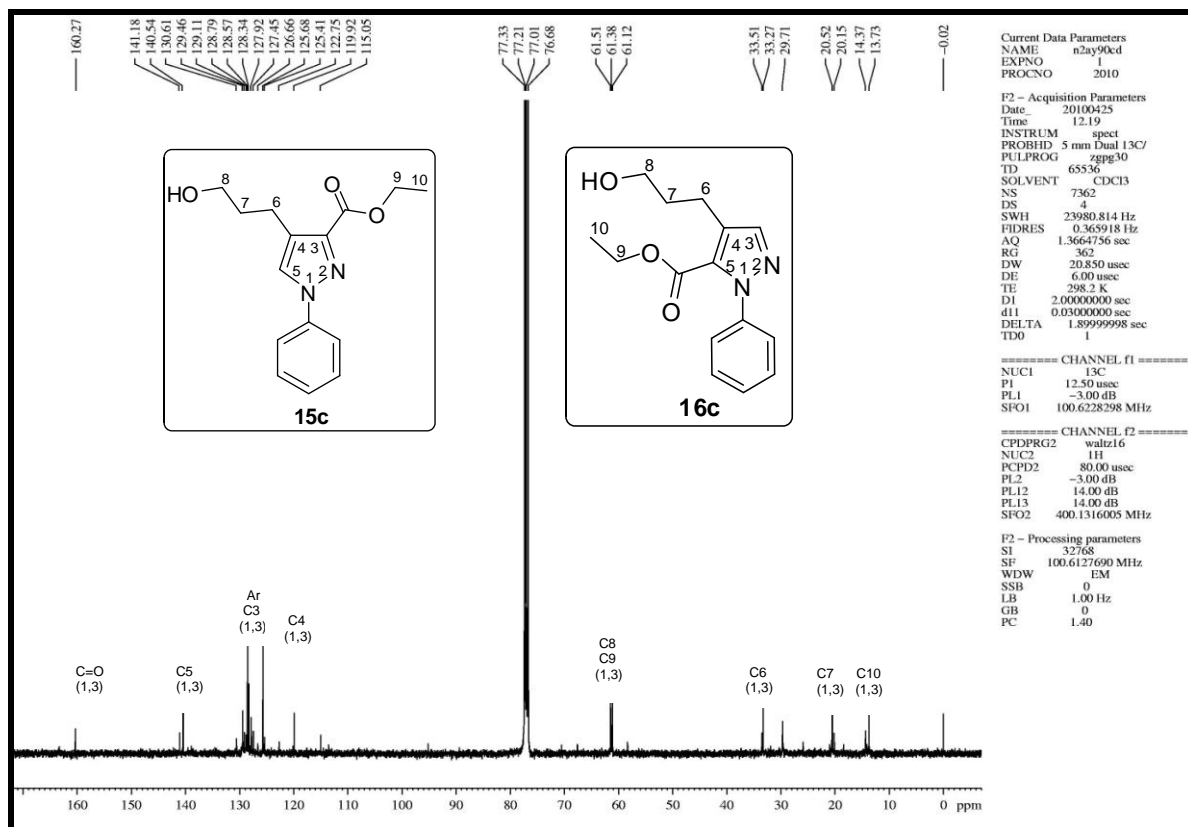


Figura 110: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15c** (1,3) e **16c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

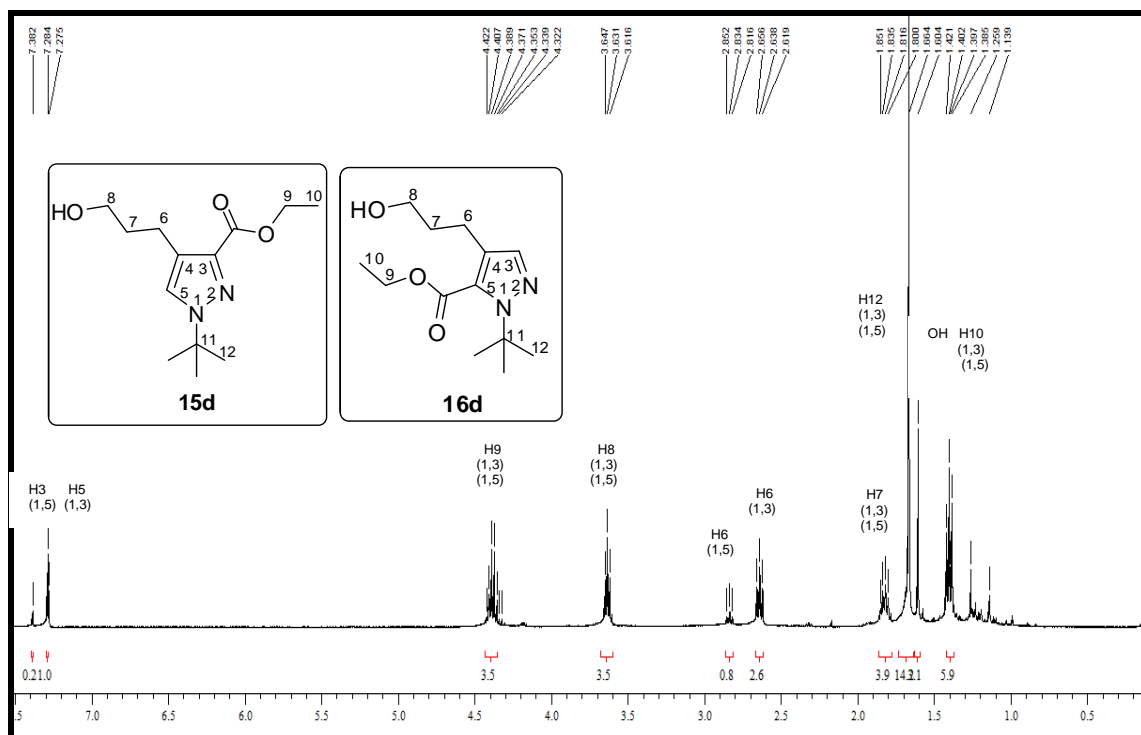


Figura 111: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15d** (1,3) e **16d** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

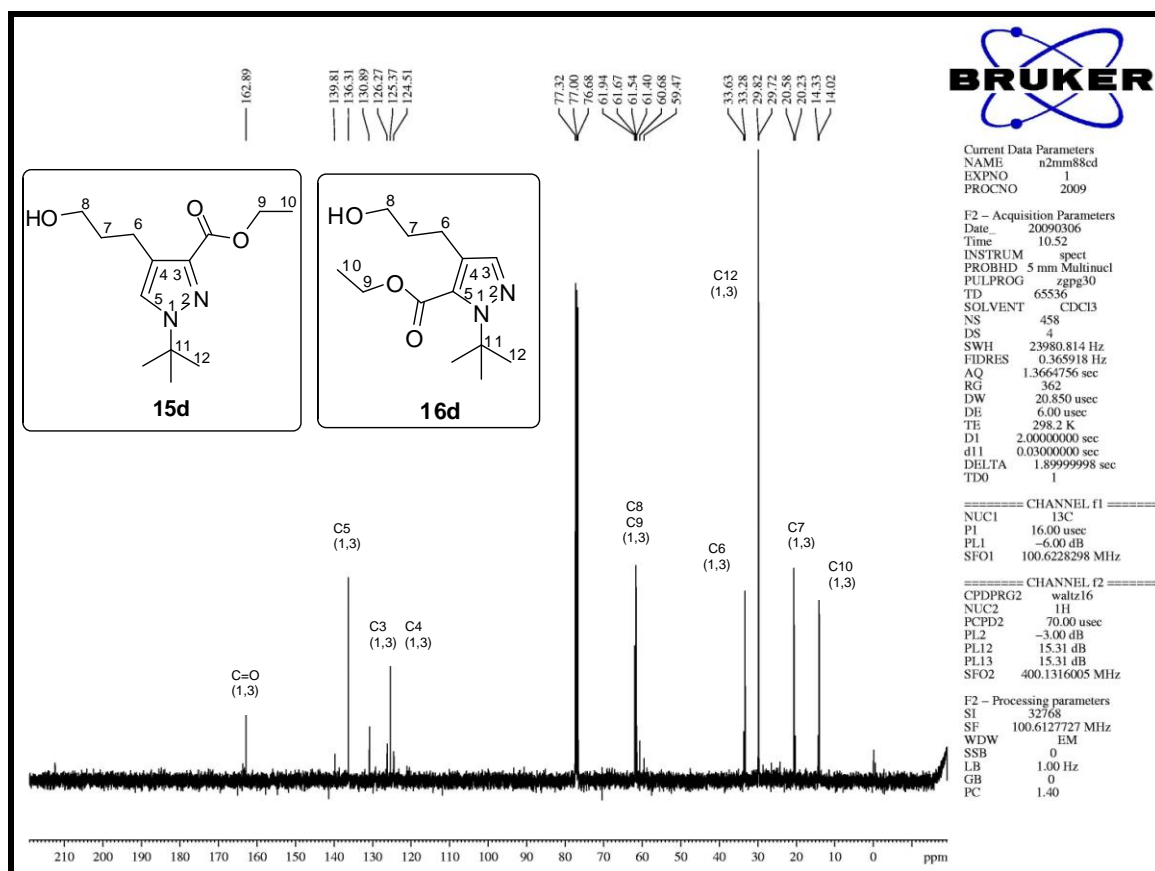


Figura 112: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15d** (1,3) e **16b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

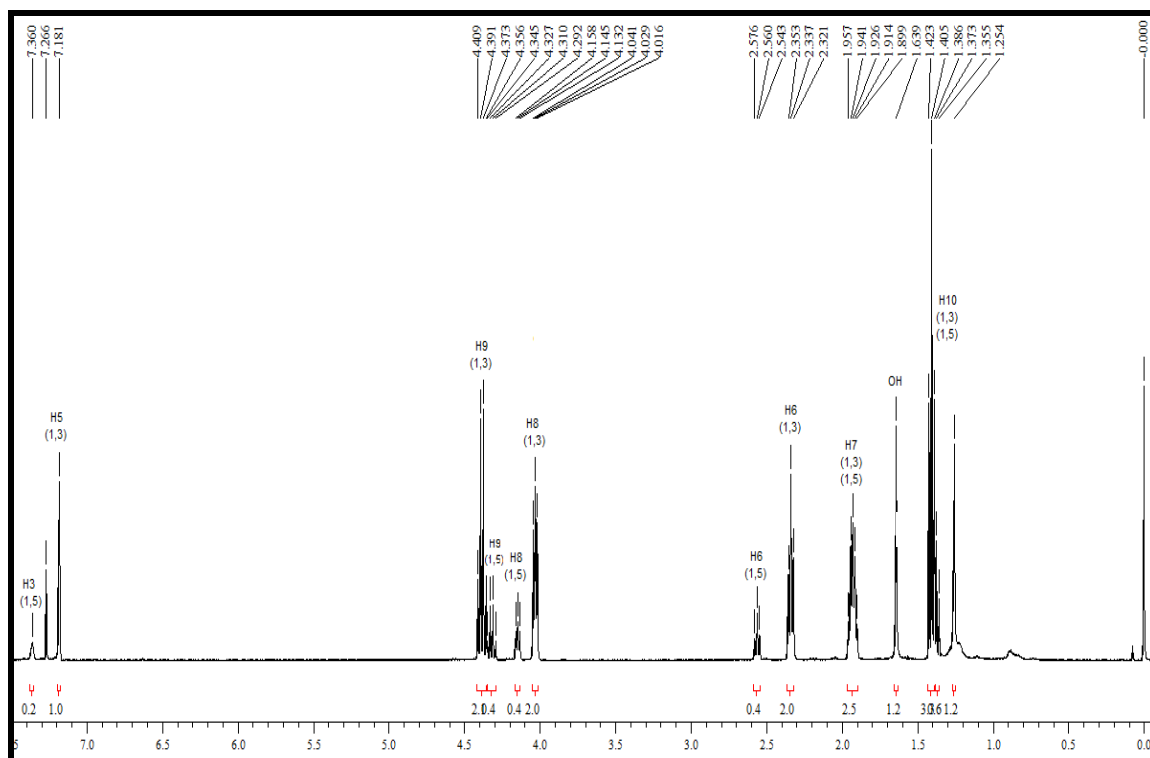


Figura 113: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

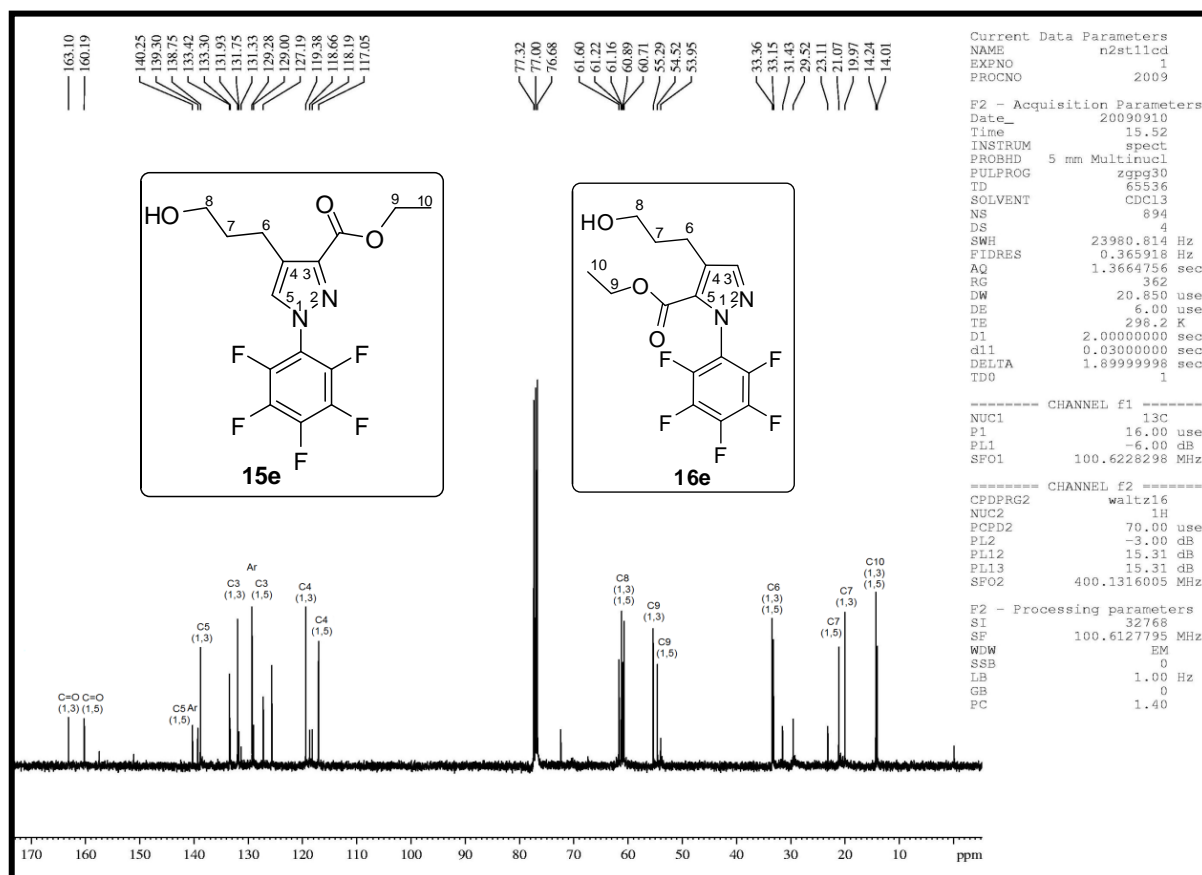


Figura 114: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

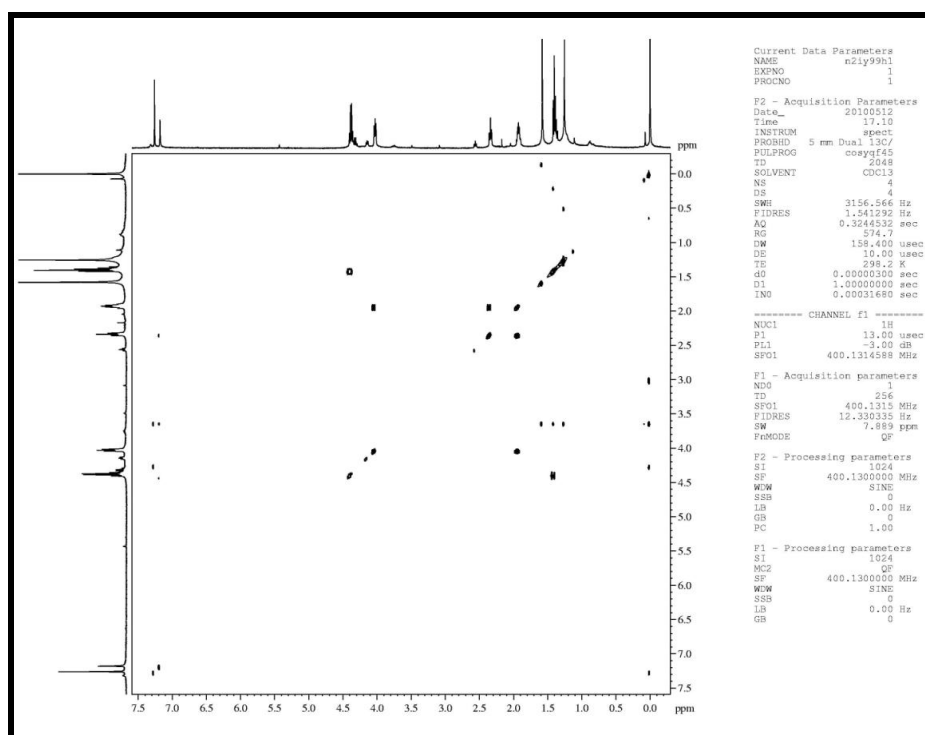


Figura 115: Espectro bidimensional  $\text{Cosy} (^1\text{H}-^1\text{H})$  dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

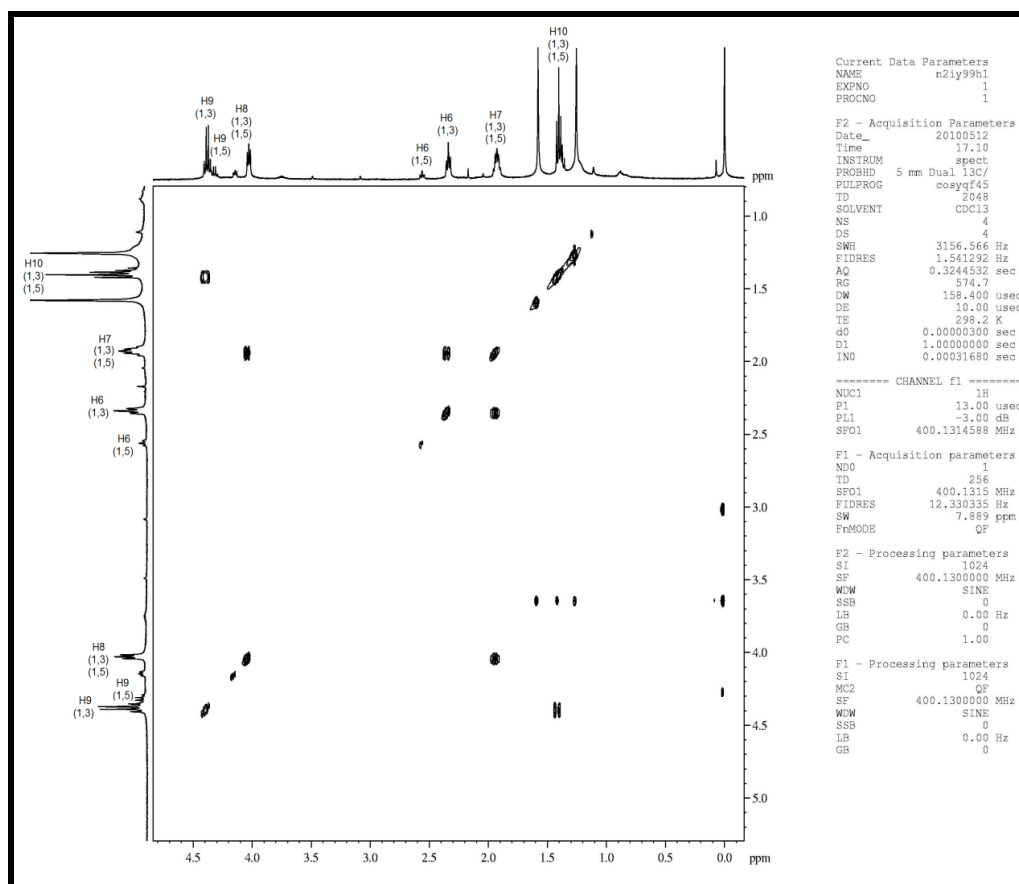
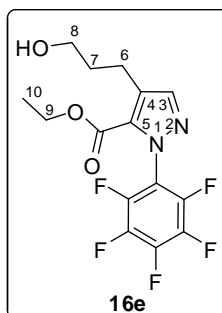
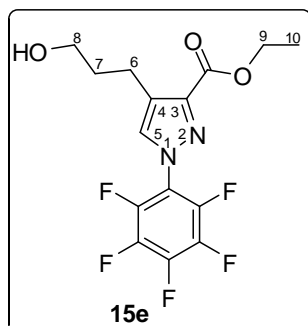
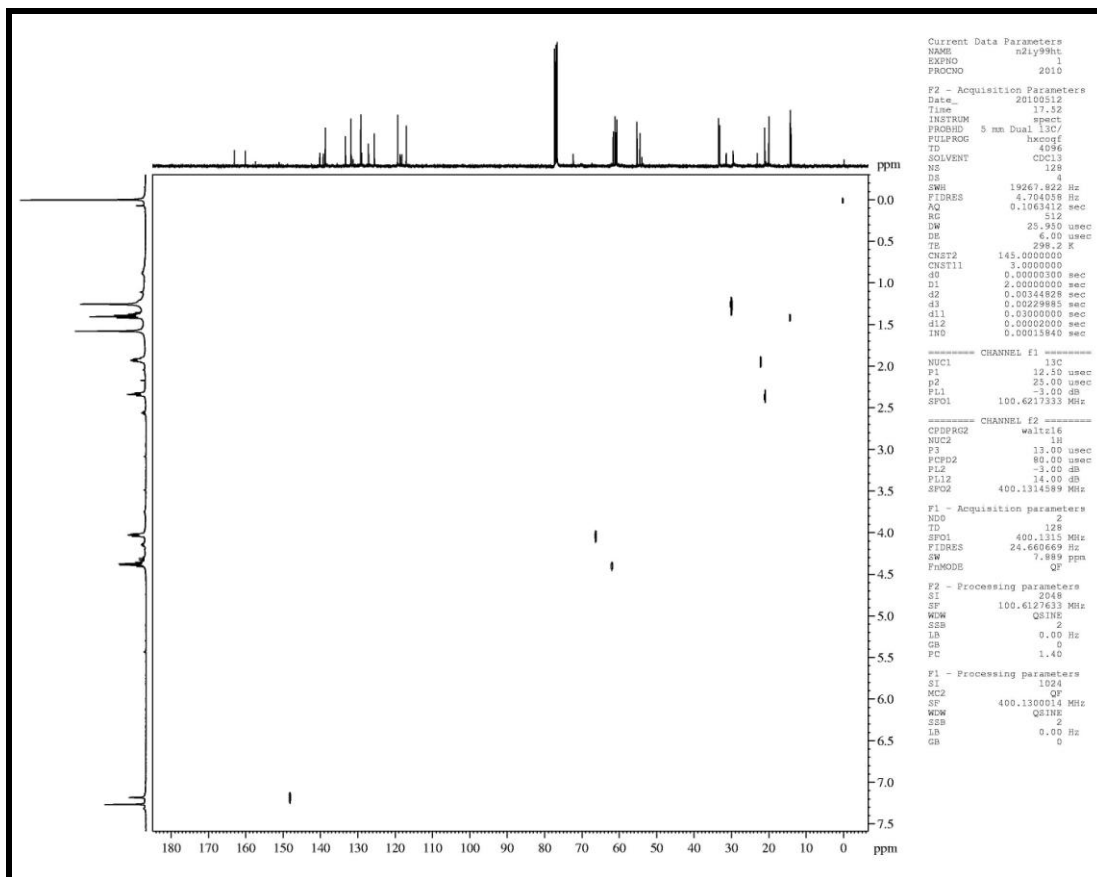


Figura 116: Espectro bidimensional  $\text{Cosy} (^1\text{H}-^1\text{H})$  dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região 4,5–0 ppm.



**Figura 117:** Espectro bidimensional *Hetcor* ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



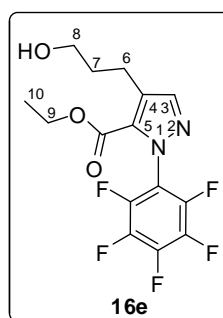
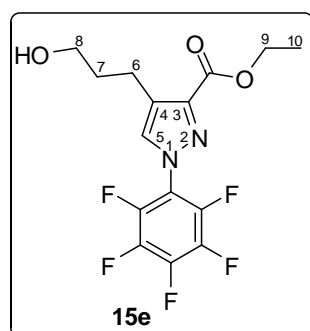
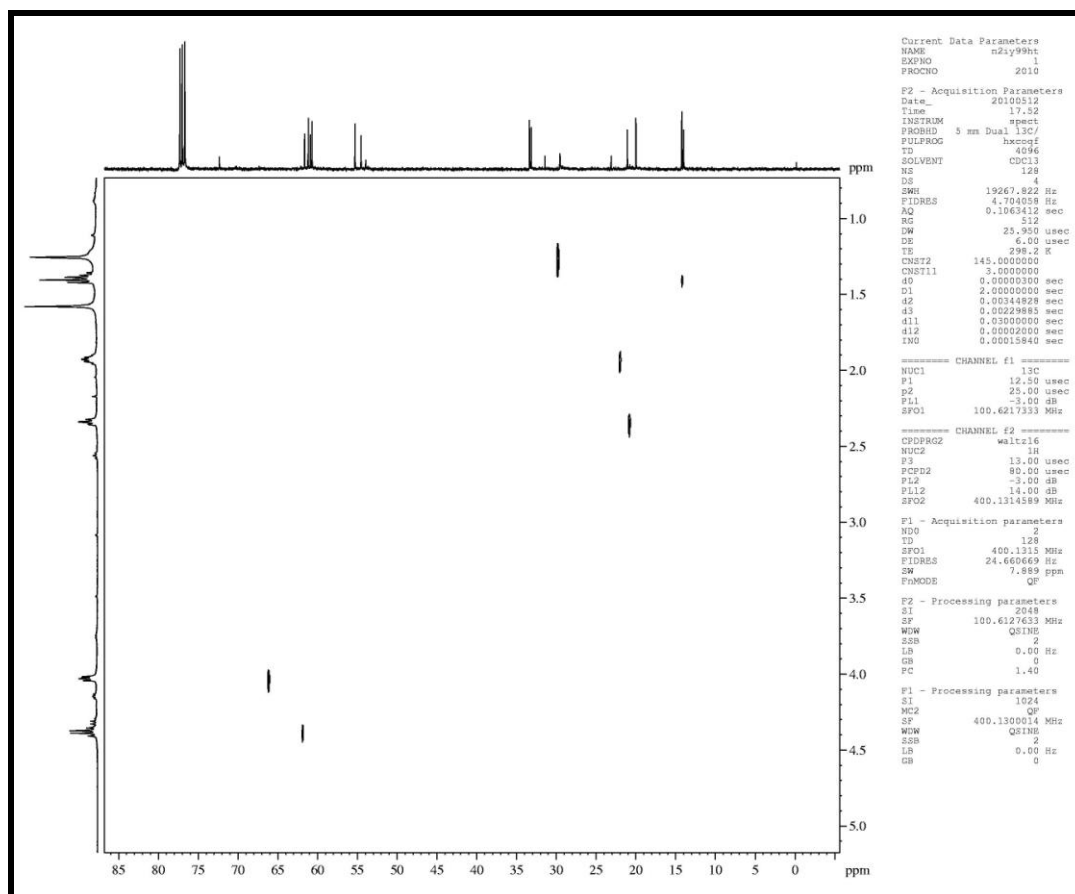
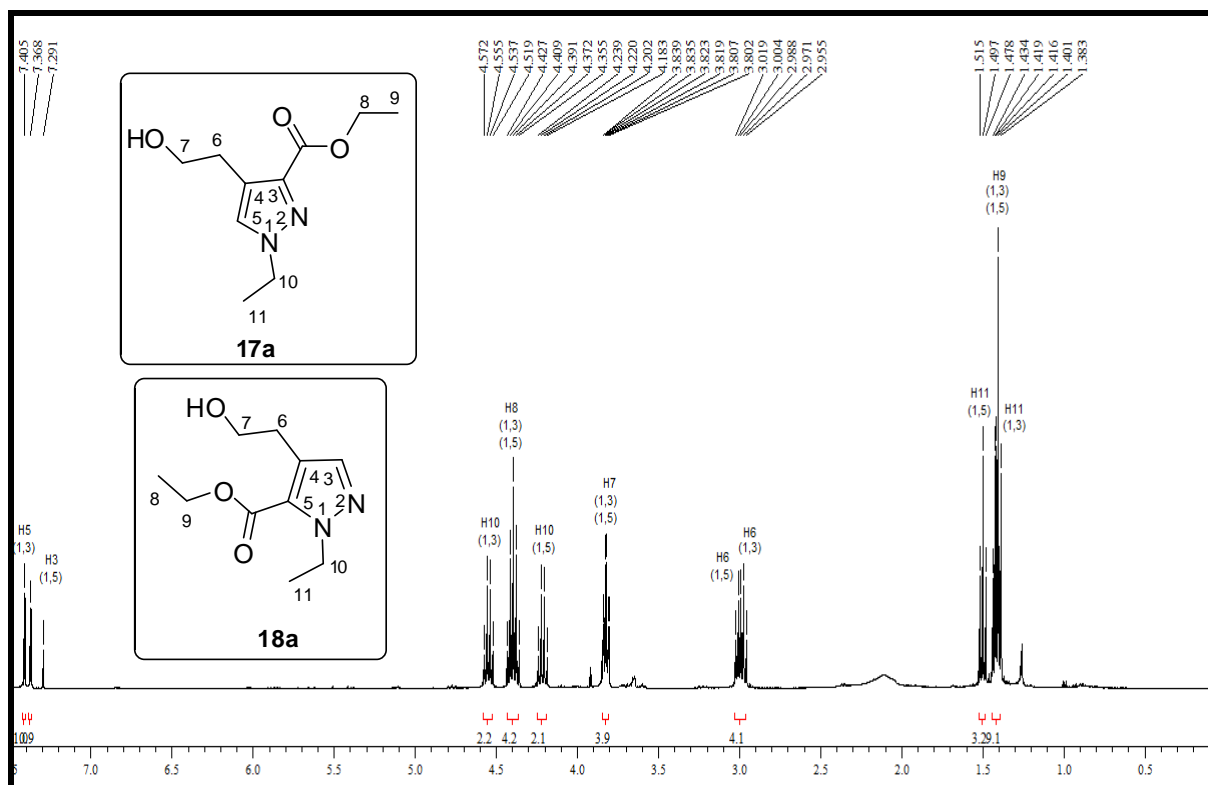
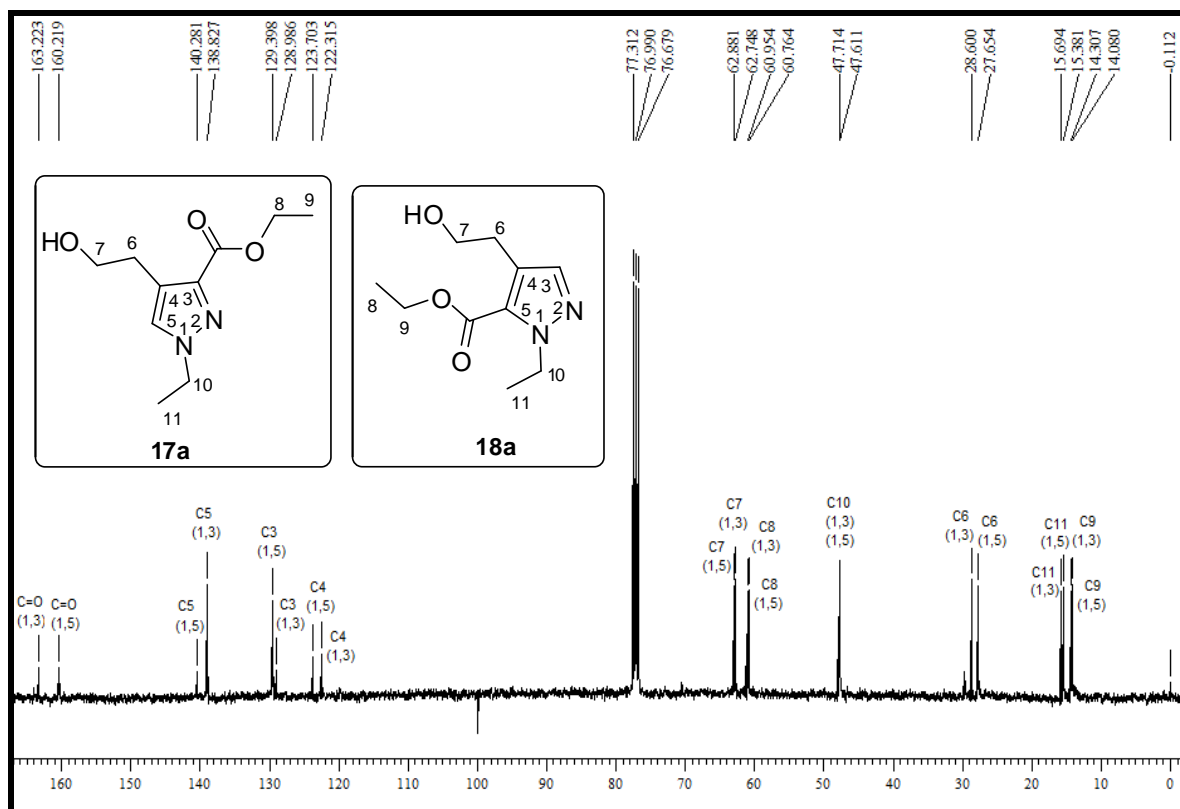


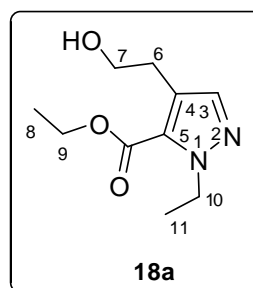
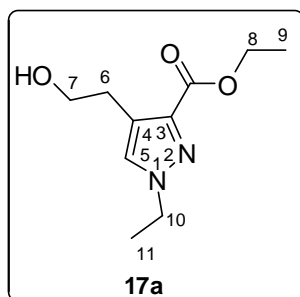
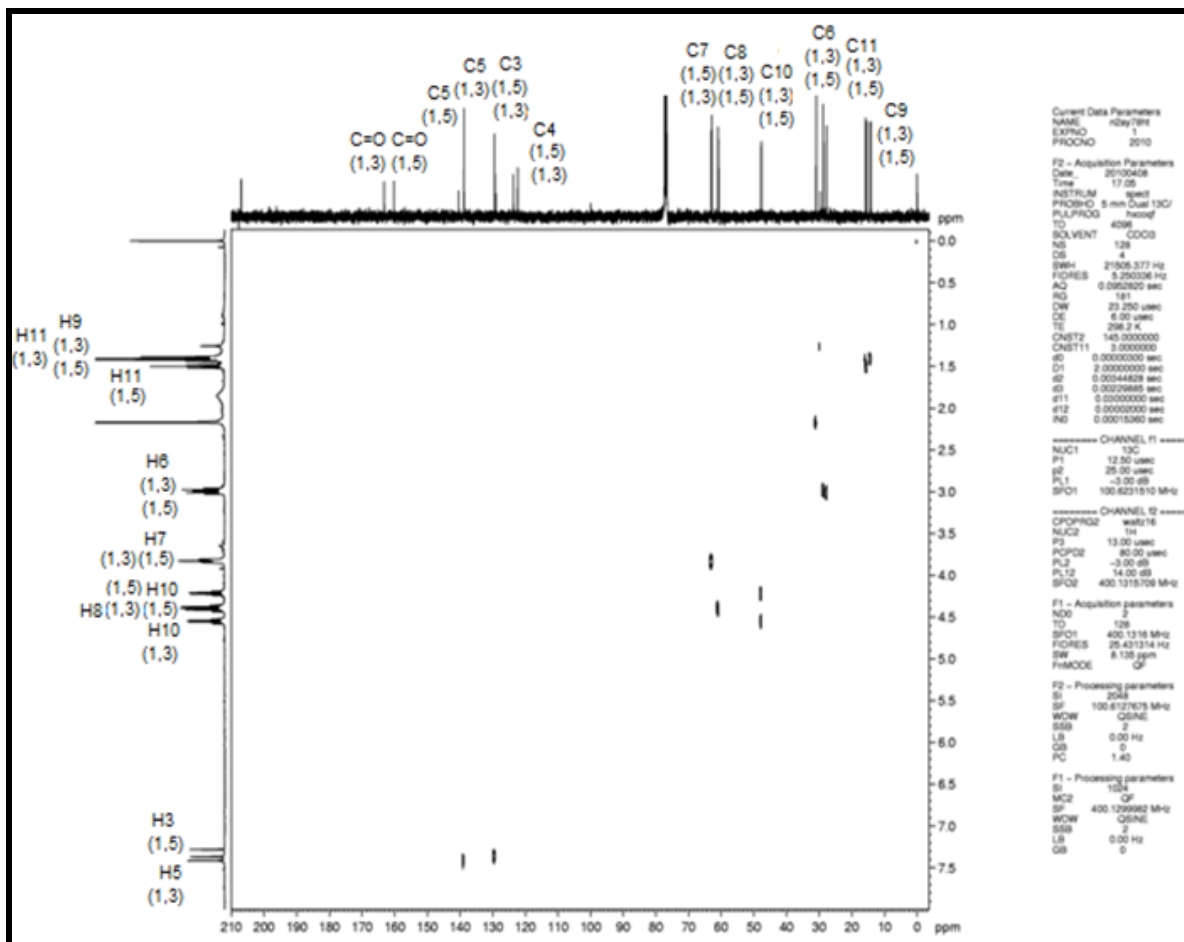
Figura 118: Espectro bidimensional *Hetcor* ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **15e** (1,3) e **16e** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



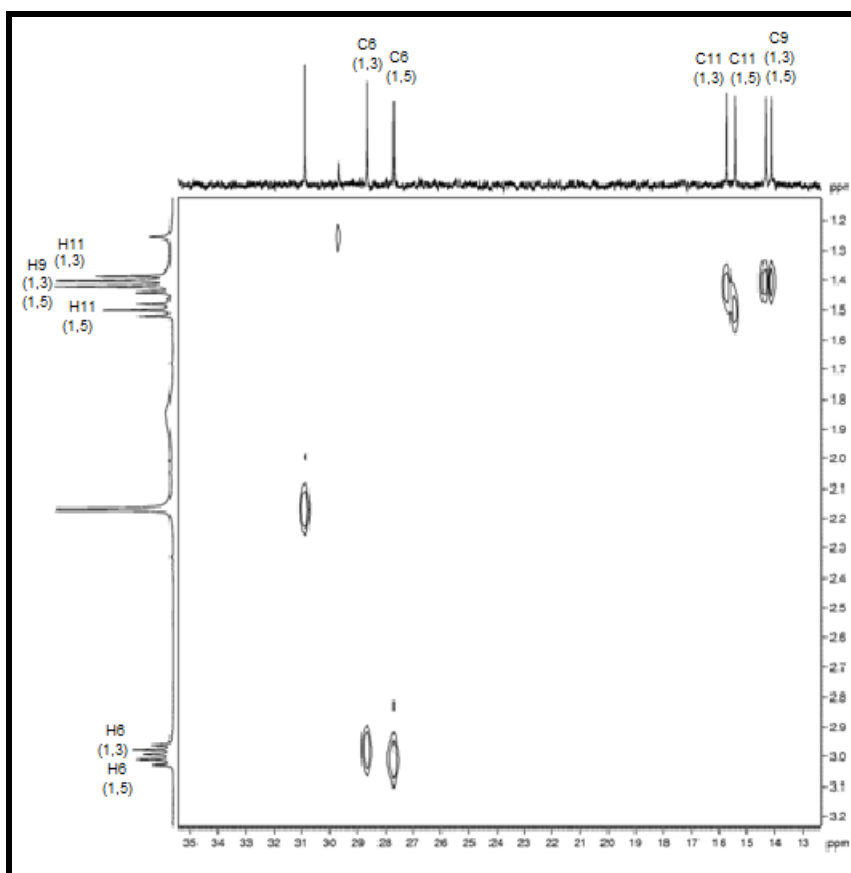
**Figura 119:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrados em  $\text{CDCl}_3$ .



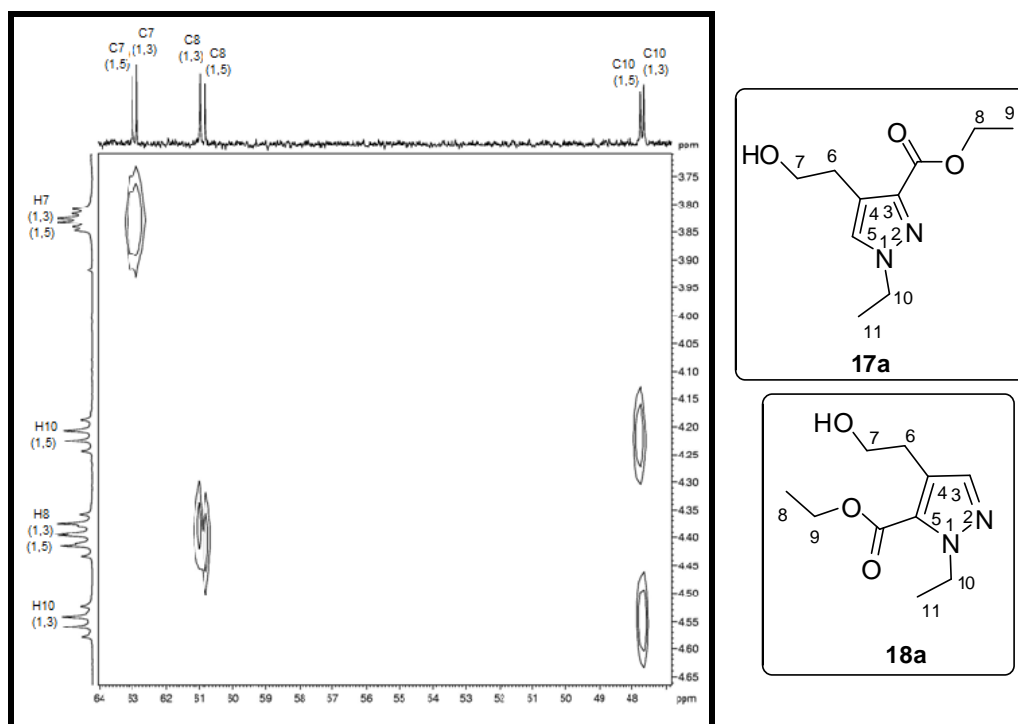
**Figura 120:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  {H} RMN a 100 MHz dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 121:** Espectro de RMN bidimensional *Hetcor*  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 122:** Espectro de RMN bidimensional *Hetcor* ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 1,2–3,2 ppm e 13–35 ppm.



**Figura 123:** Espectro de RMN bidimensional *Hetcor* ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão entre as regiões de 4,65–3,75 ppm e 64–48 ppm.

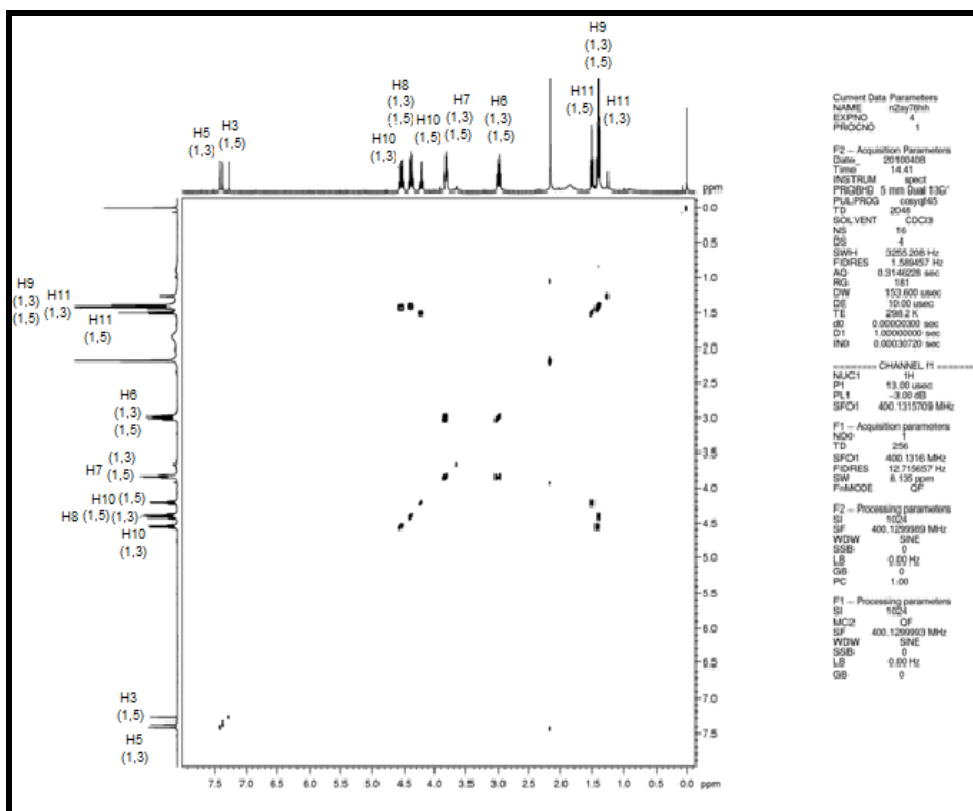


Figura 124: Espectro de RMN bidimensional Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) nos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

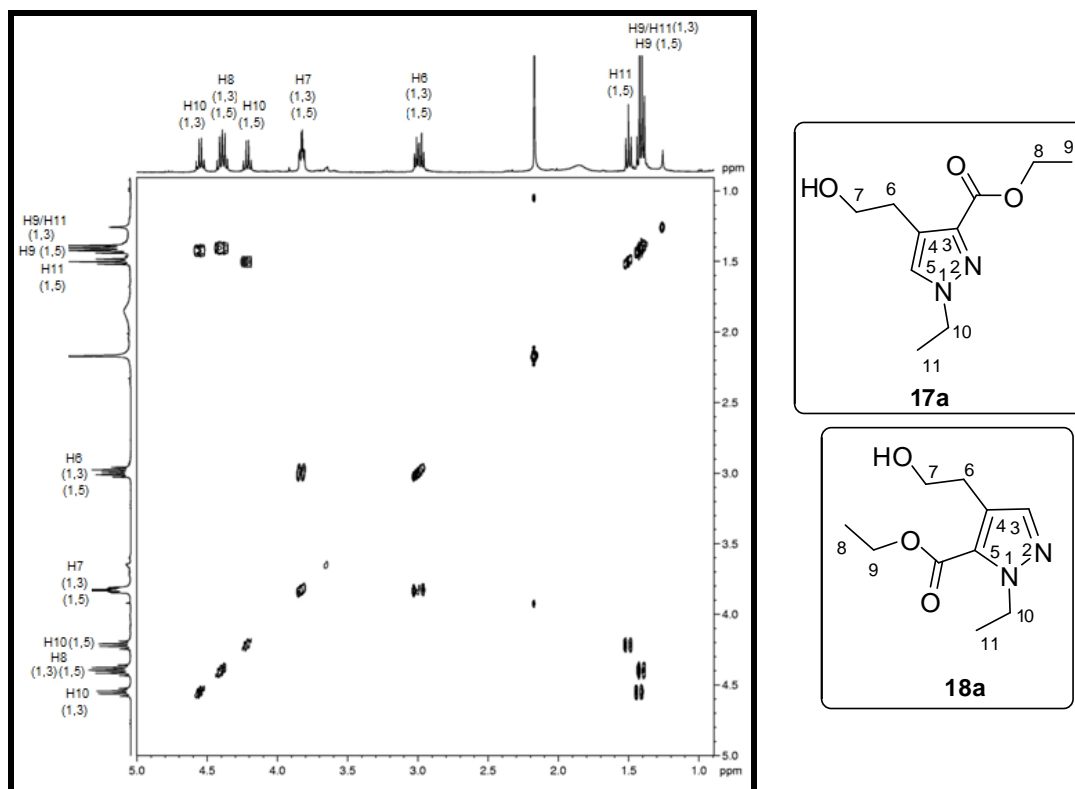
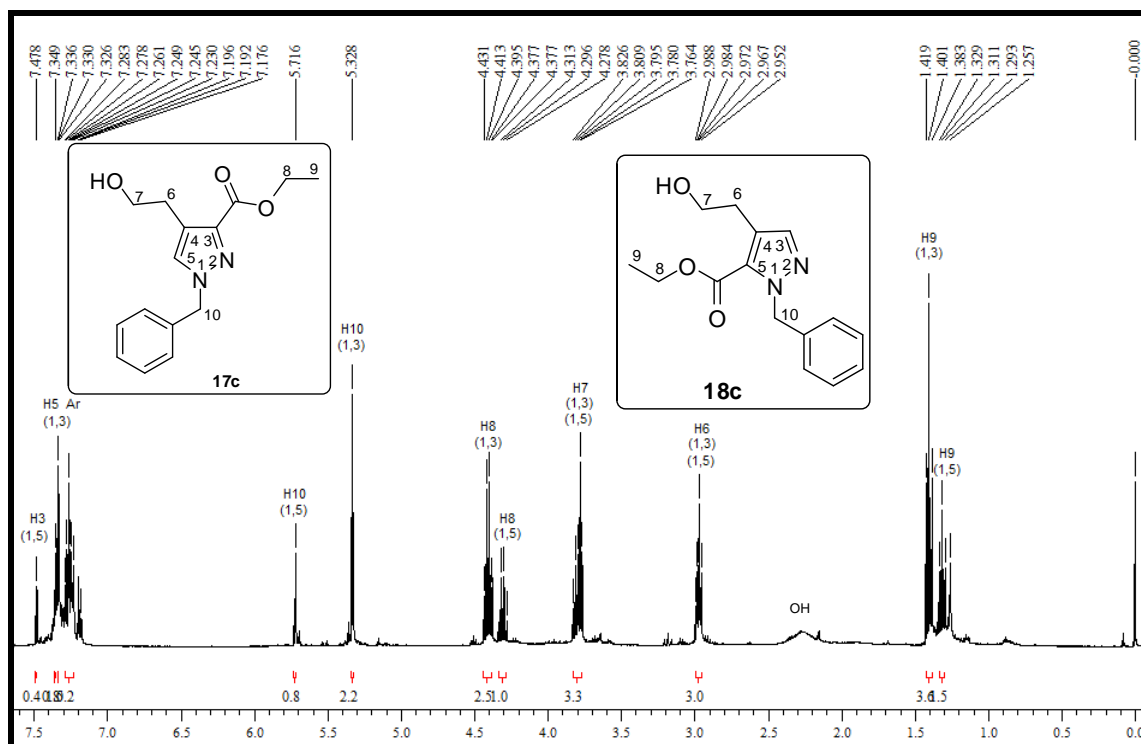
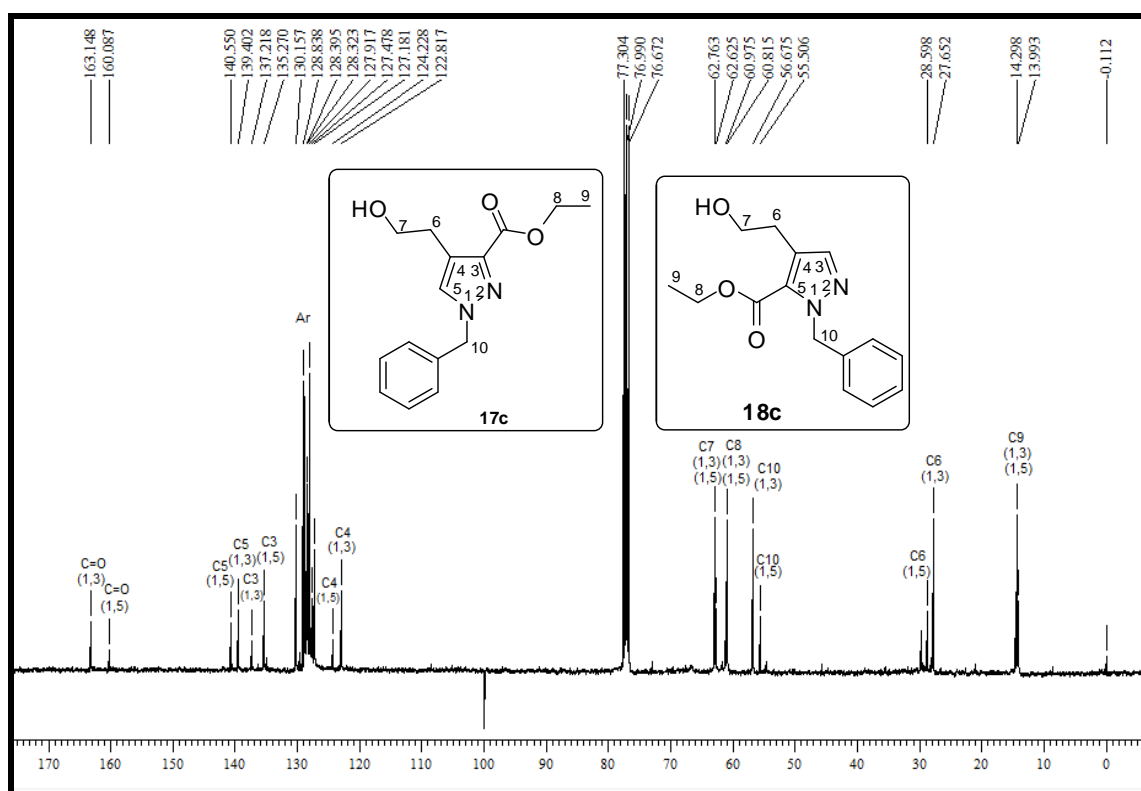


Figura 125: Espectro de RMN bidimensional Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) Dos compostos **17a** (1,3) e **18a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região entre 5,0–1,0 ppm.





**Figura 128:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **19c** (1,3) e **20c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 129:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **17c** (1,3) e **18c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

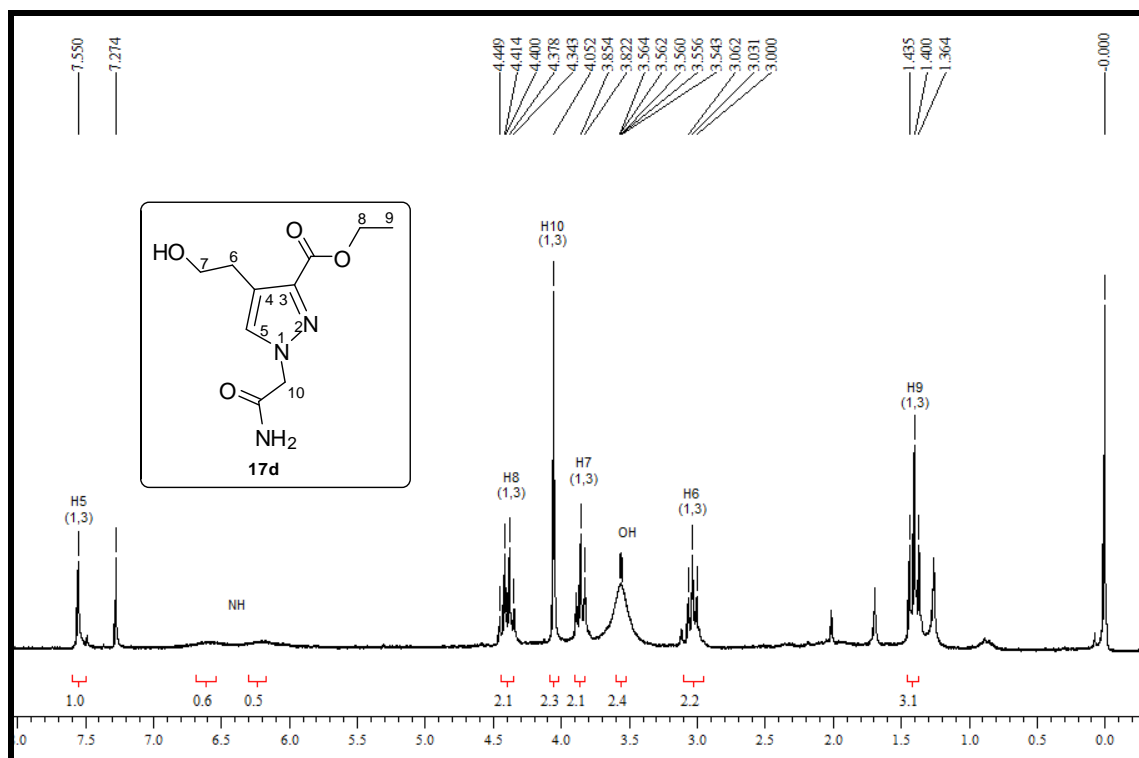


Figura 130: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz dos compostos **17d** (1,3) registrado e em  $\text{CDCl}_3$ .

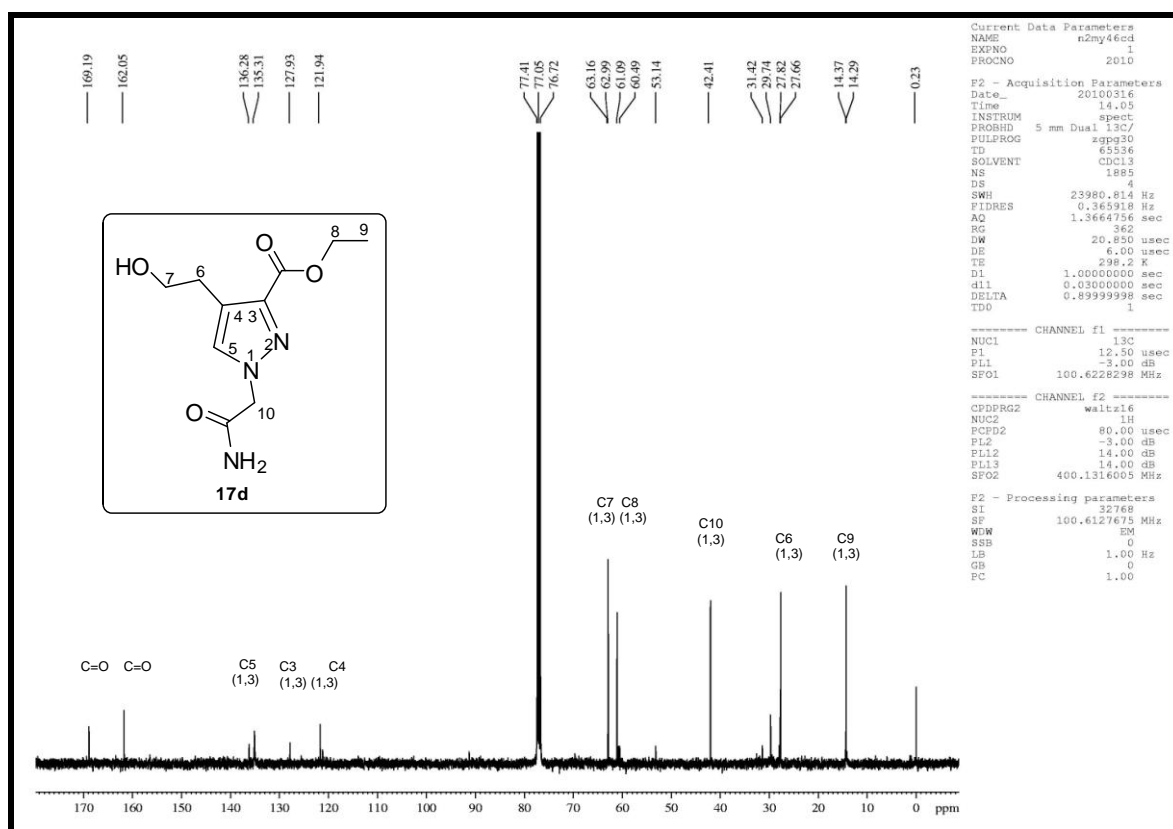
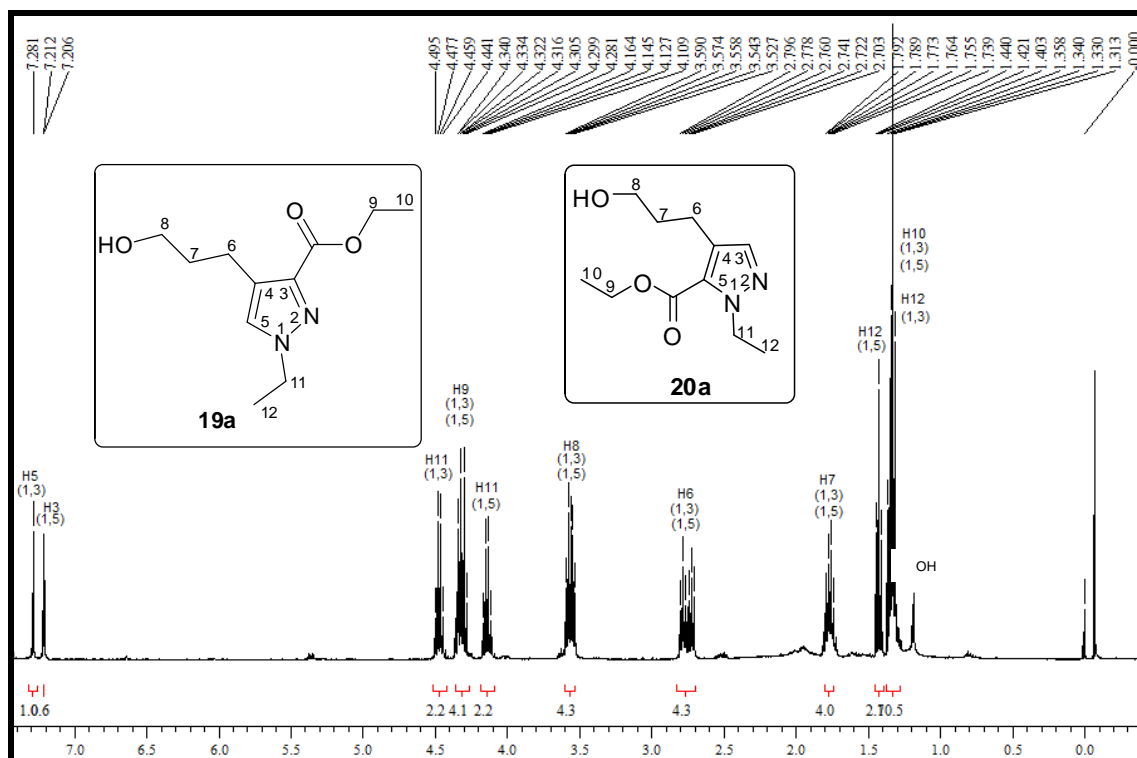
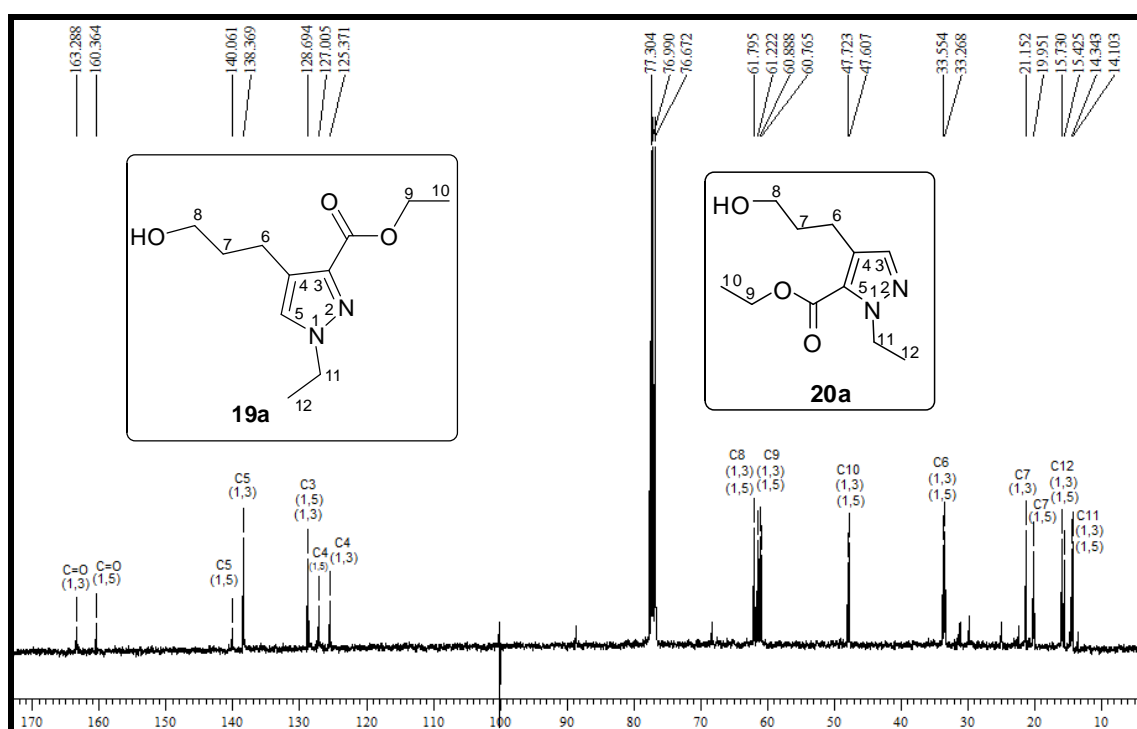


Figura 131: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **17d** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 132:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **19a** (1,3) e **20a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 133:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN a 100 MHz dos compostos **19a** (1,3) e **20a** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

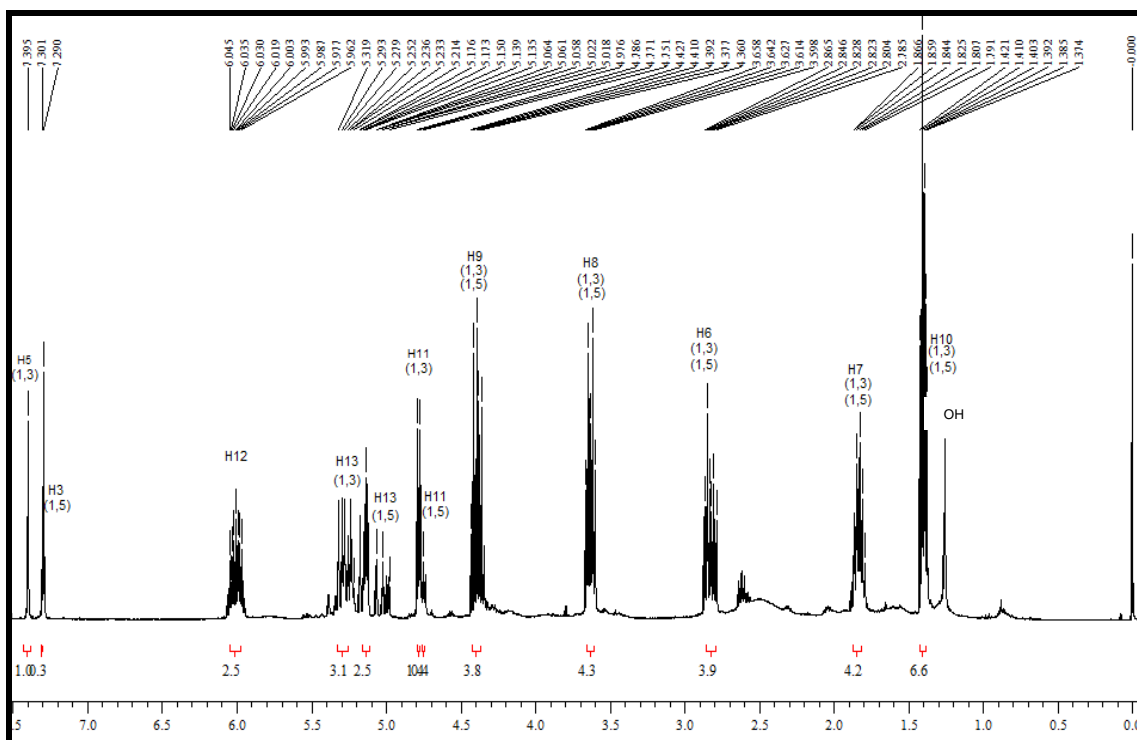


Figura 134: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **19b** (1,3) e **20b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

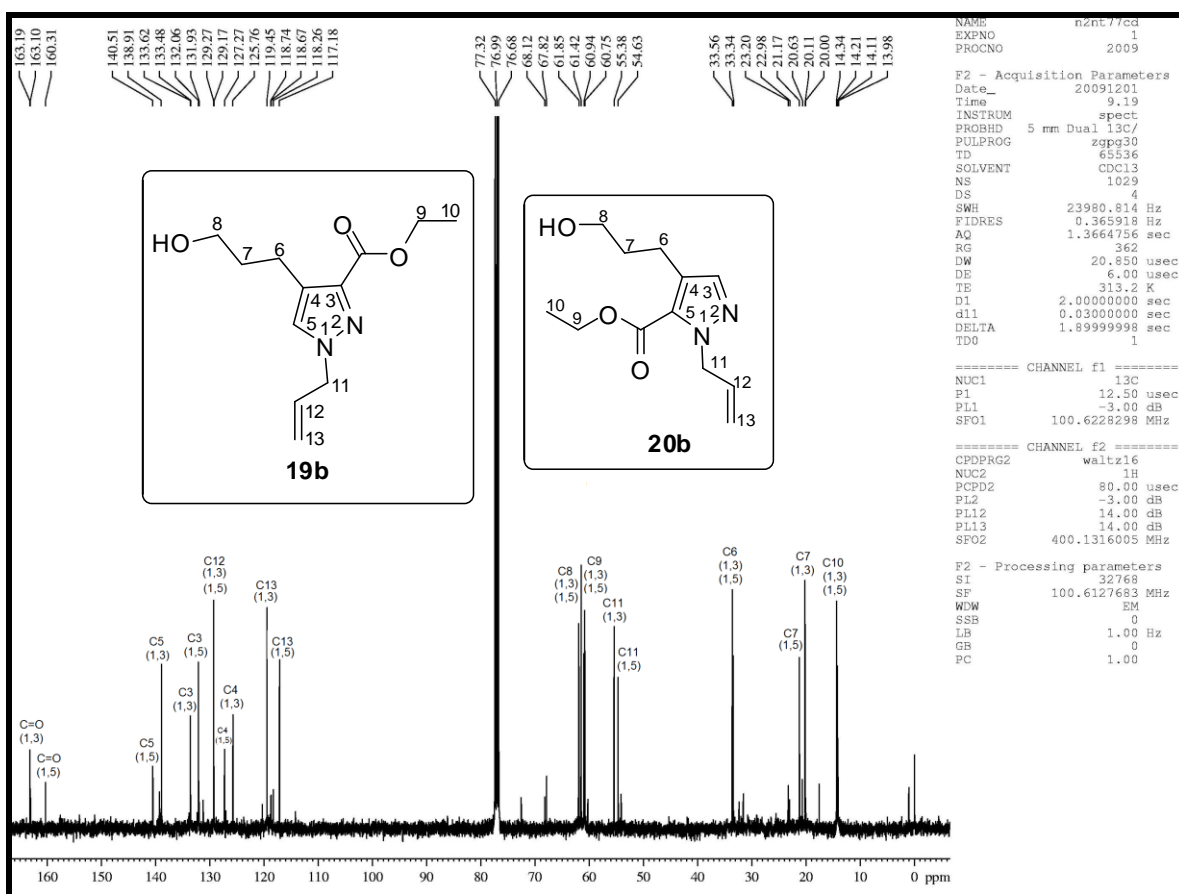


Figura 135: Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **19b** (1,3) e **20b** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

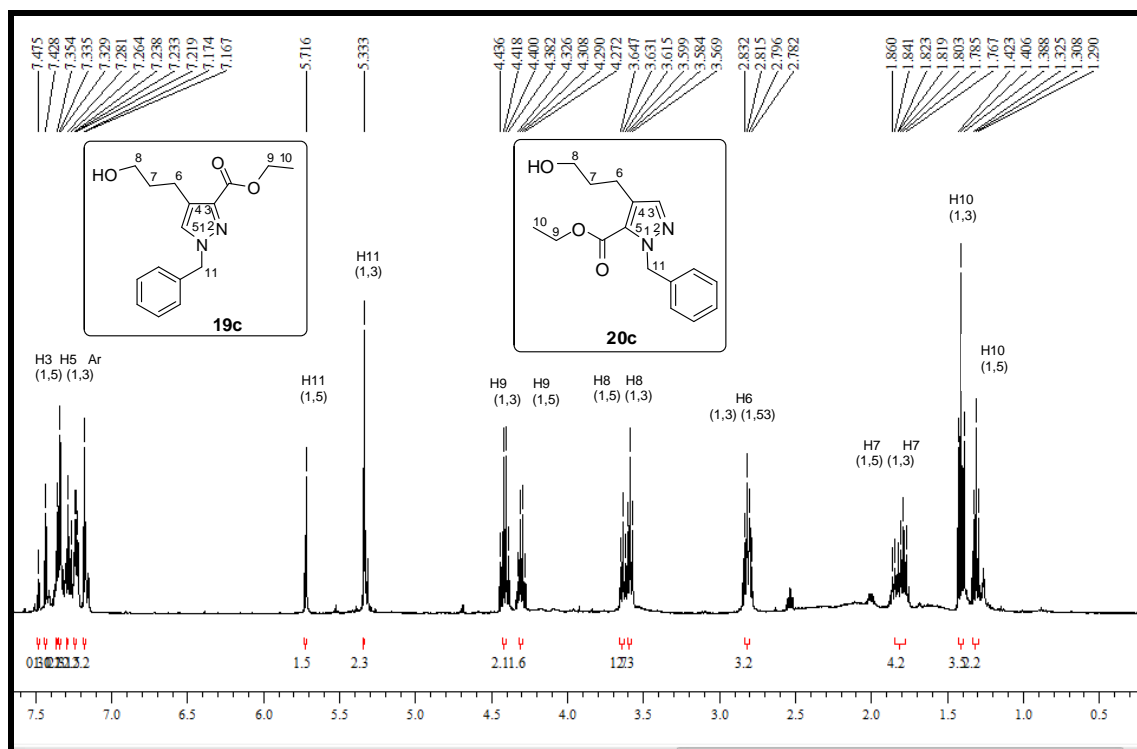


Figura 136: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **19c** (1,3) e **20c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

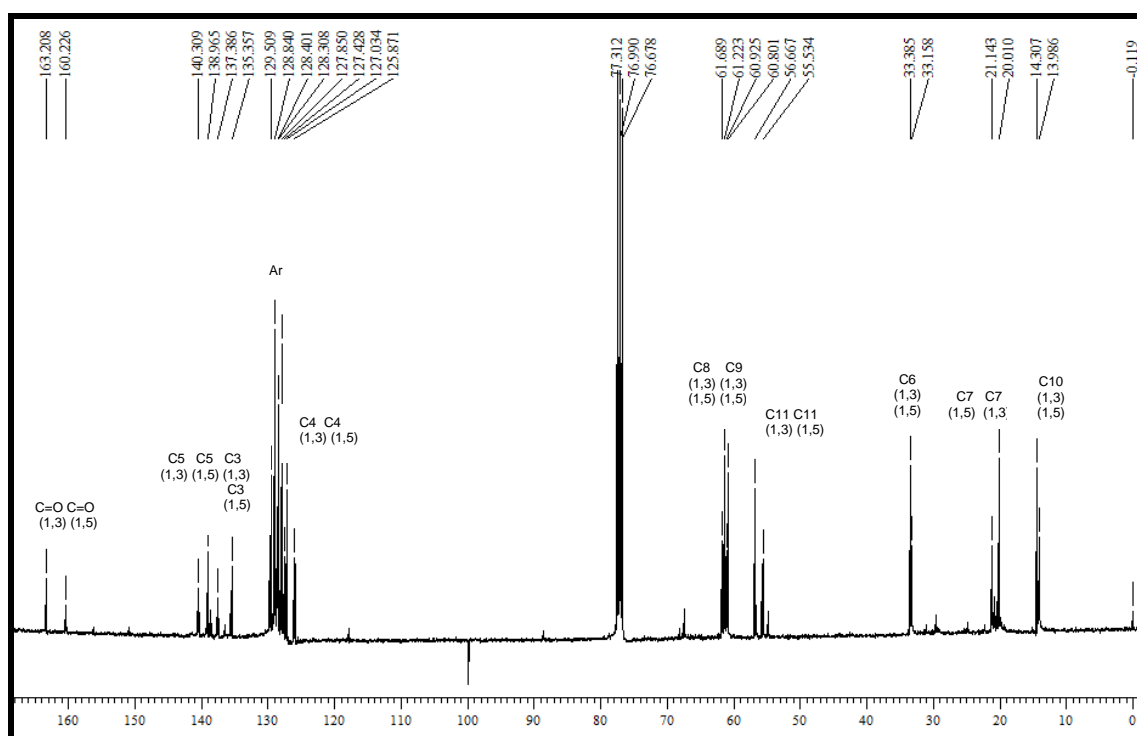
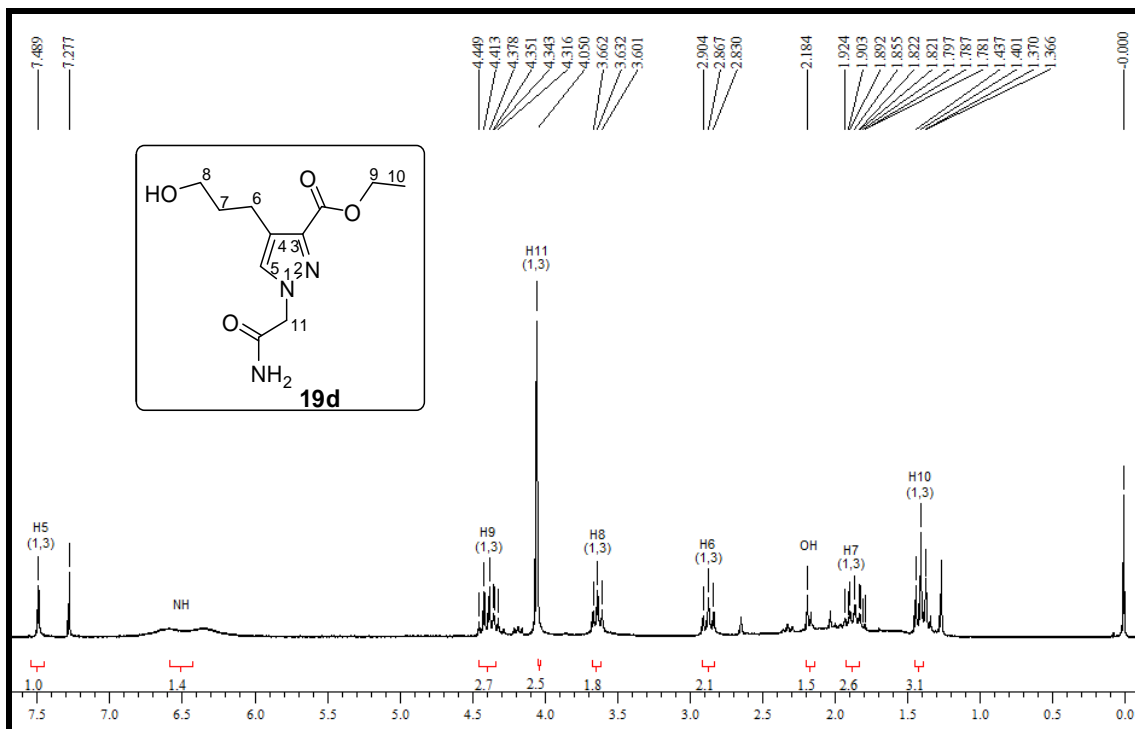
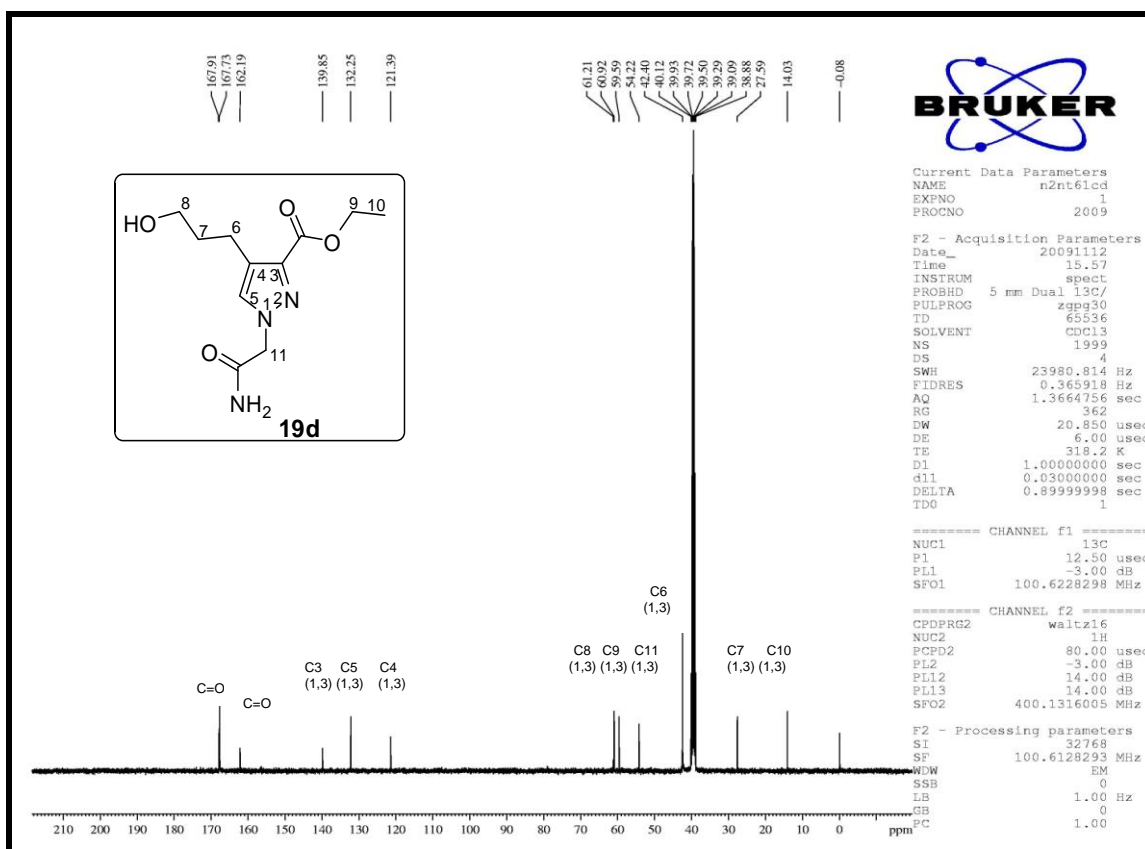


Figura 137: Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN a 100 MHz dos compostos **19c** (1,3) e **20c** (1,5) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 138:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz dos compostos **19d** (1,3) registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 139:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz dos compostos **19d** (1,3) registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

**Anexo II:  
Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados**

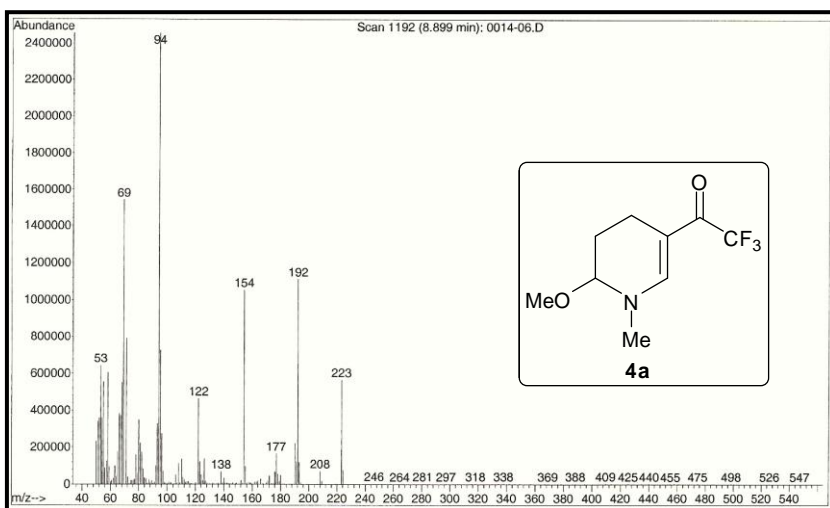


Figura 140: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4a**.

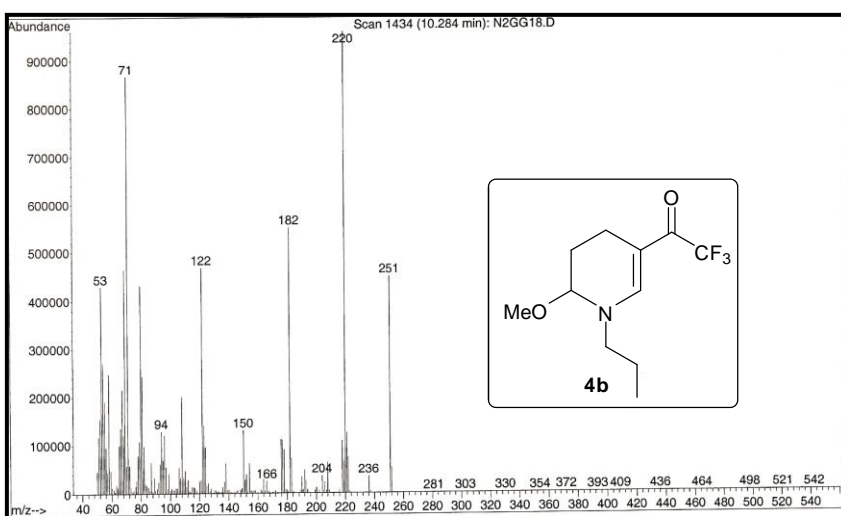


Figura 141: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4b**.

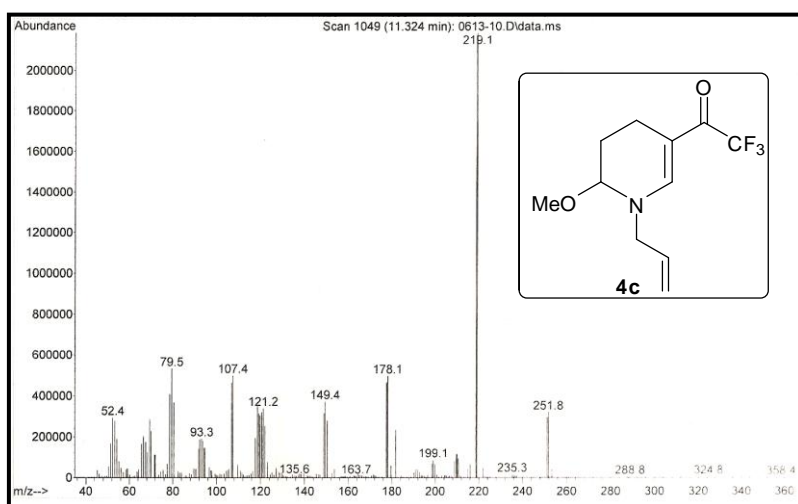


Figura 142: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4c**.

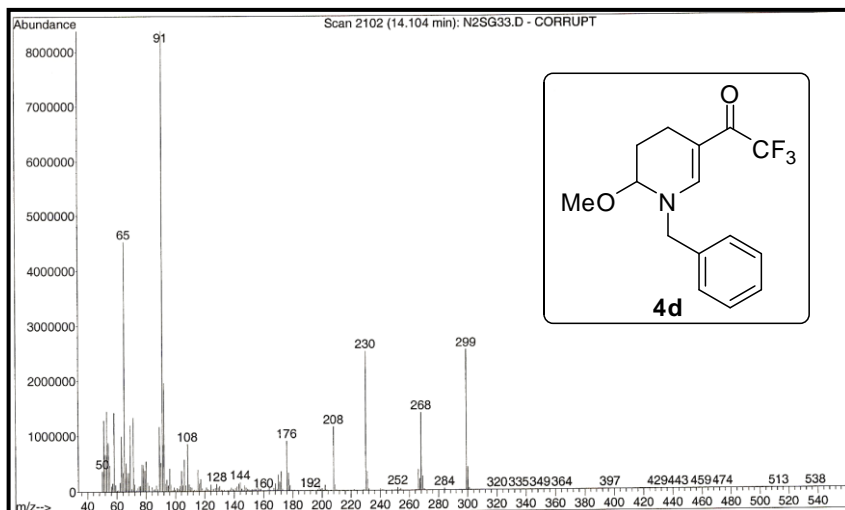


Figura 143: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4d**.

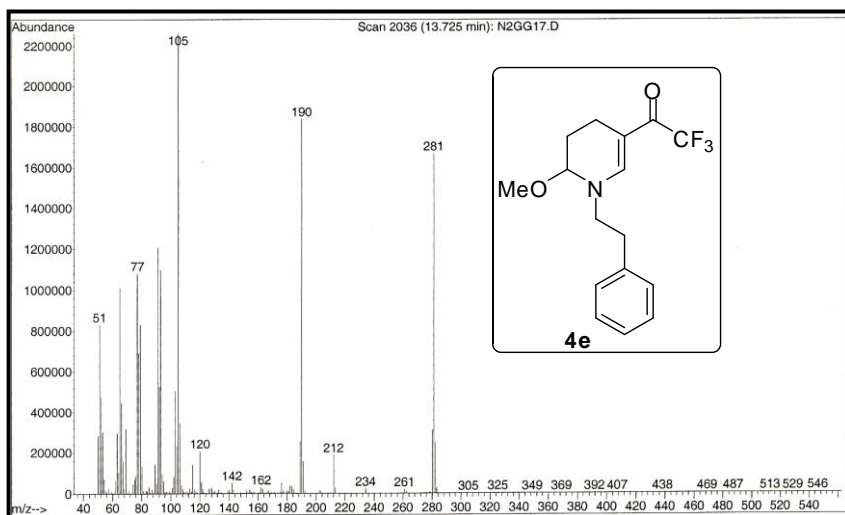


Figura 144: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4e**.

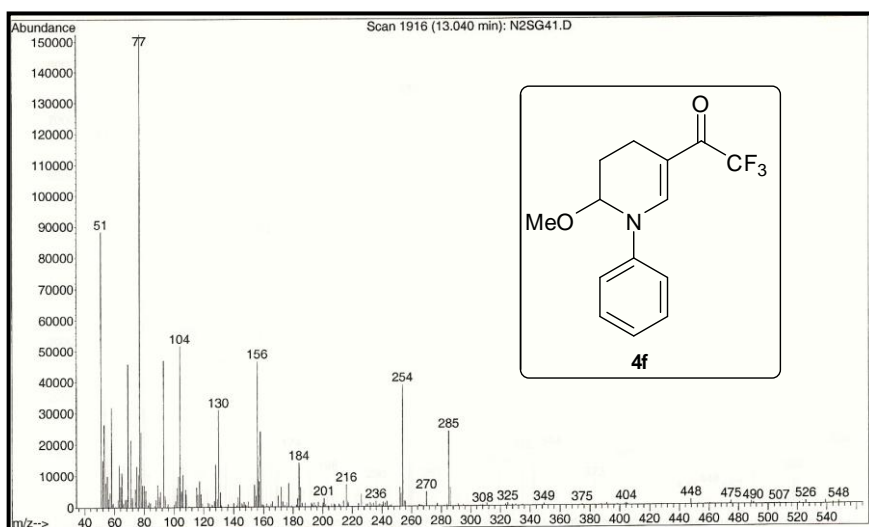


Figura 145: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4f**.

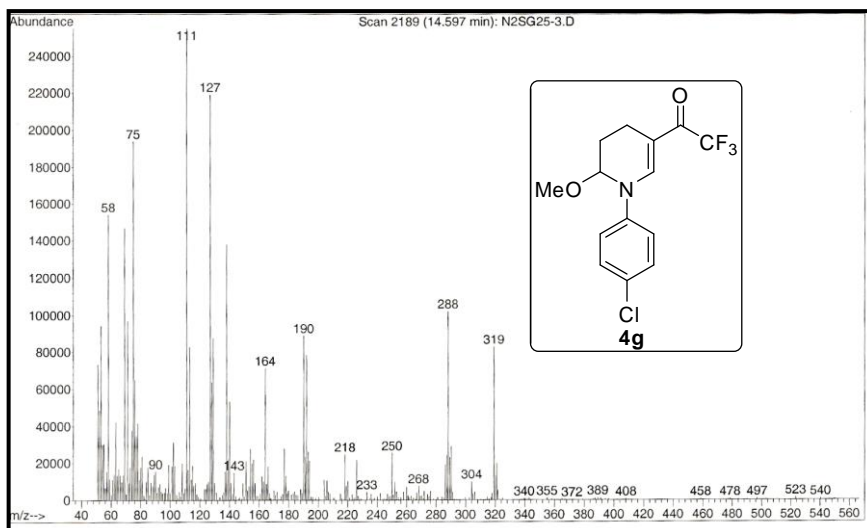


Figura 146: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4g**.

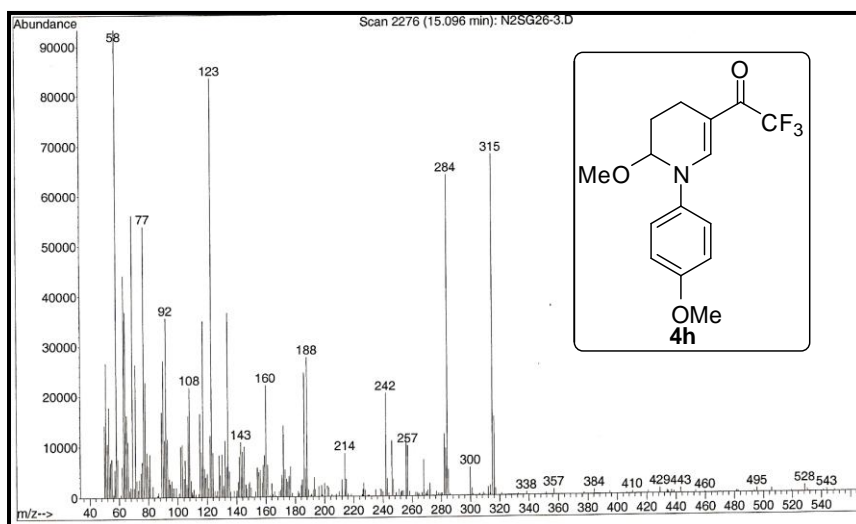


Figura 147: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4h**.

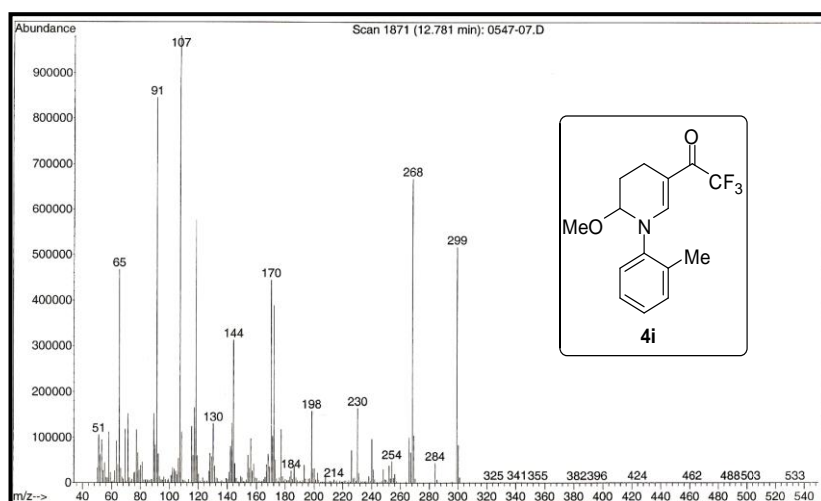


Figura 148: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4i**.



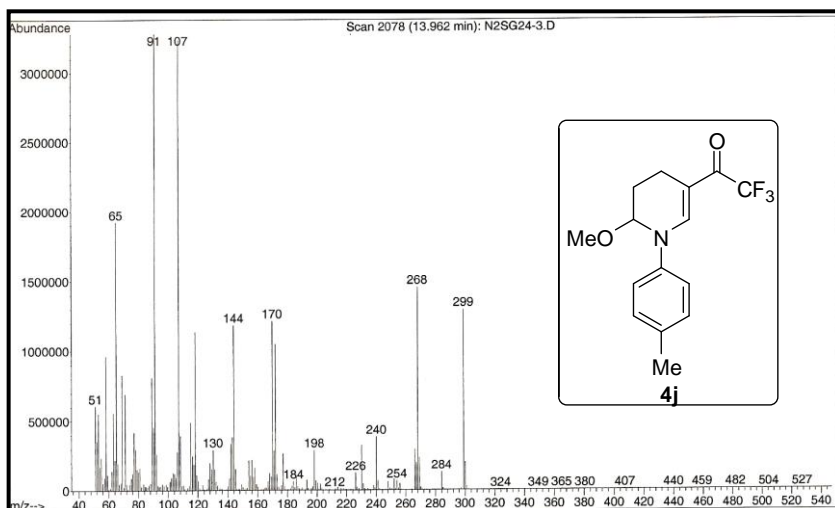


Figura 149: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4j**.

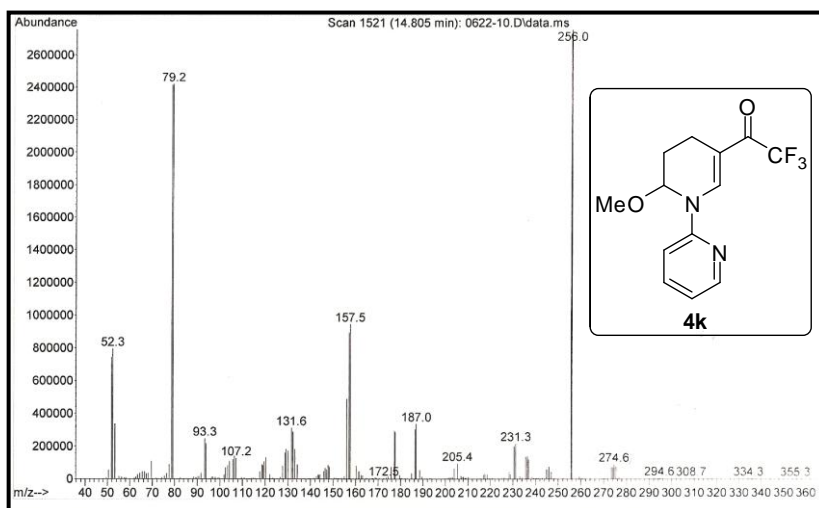


Figura 150: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **4k**.

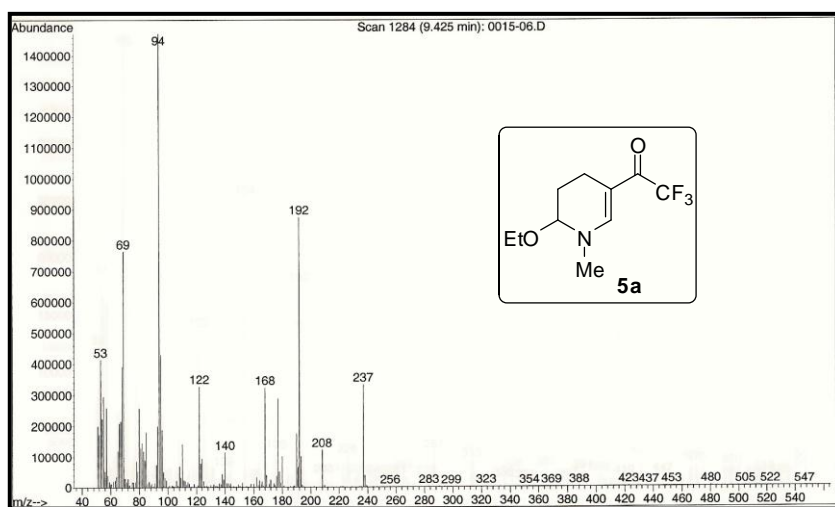


Figura 151: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5a**.

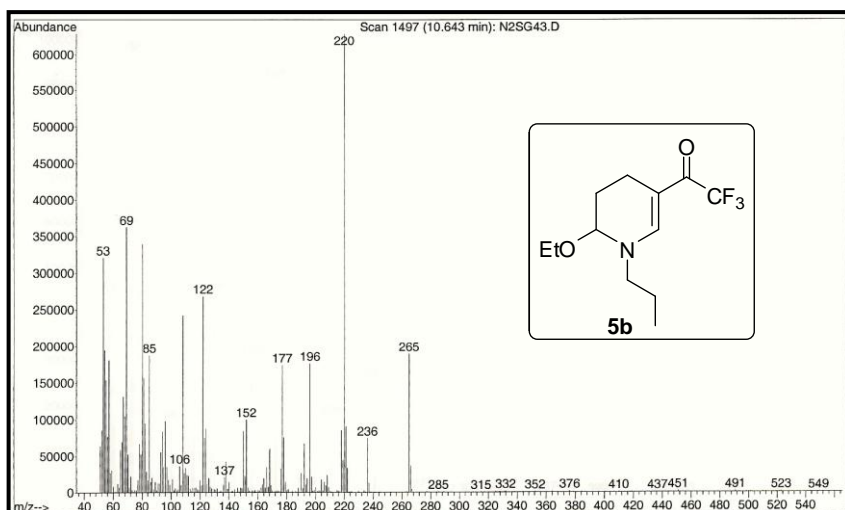


Figura 152: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5b**.

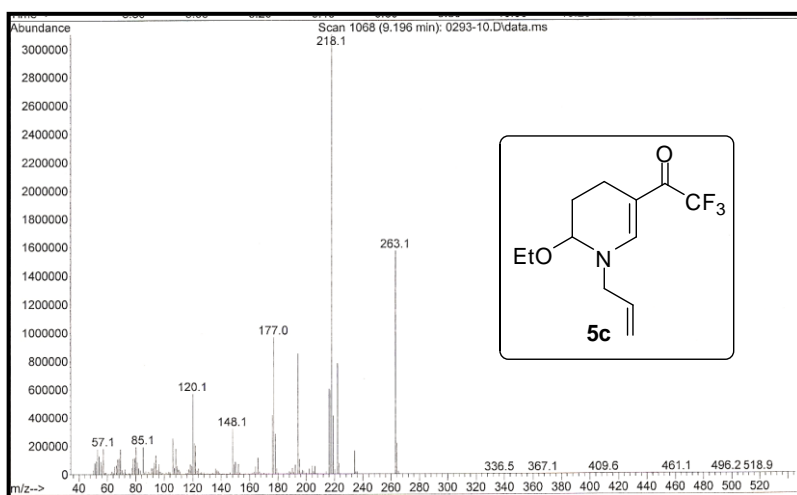


Figura 153: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5c**.

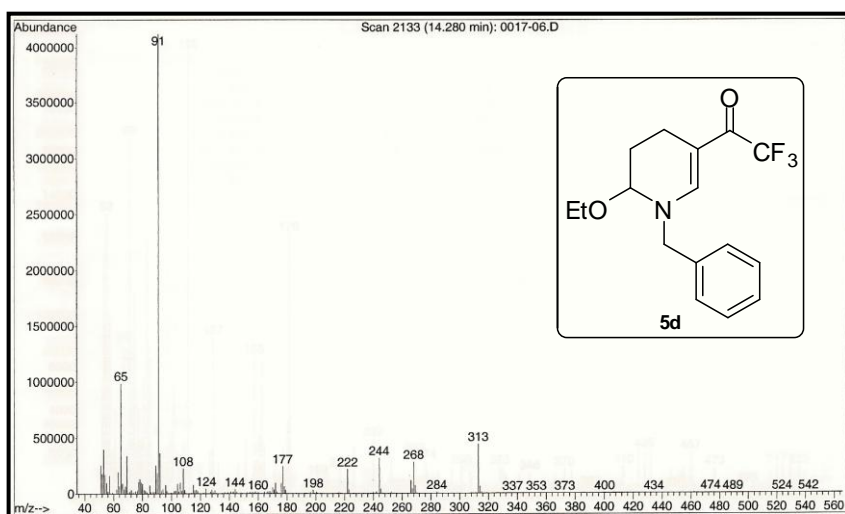


Figura 154: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5d**.

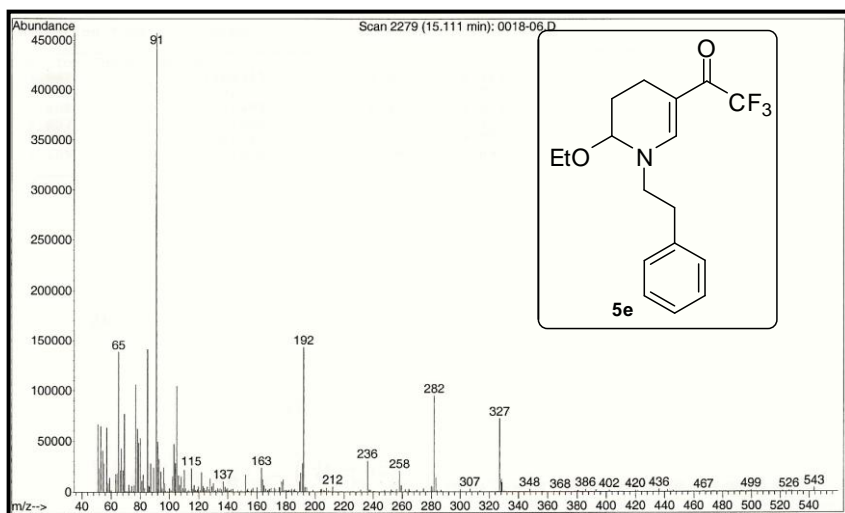


Figura 155: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5e.

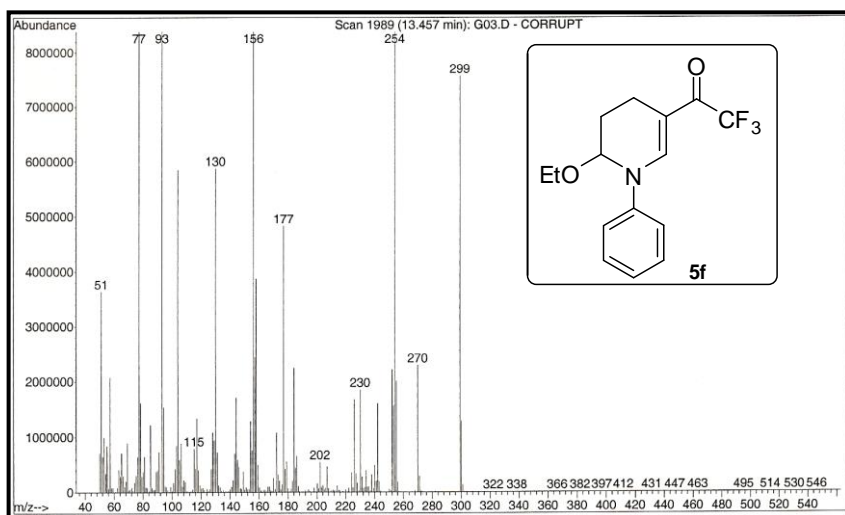


Figura 156: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5f.

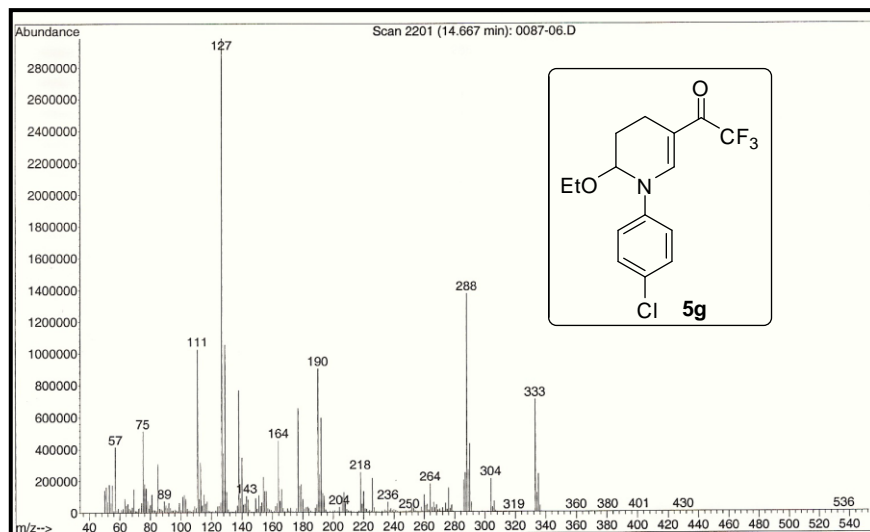


Figura 157: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5g.

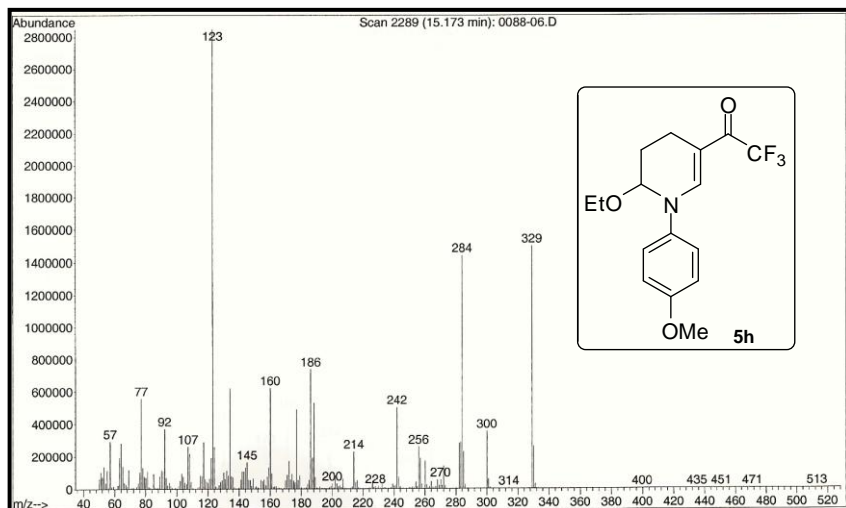


Figura 158: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5h.

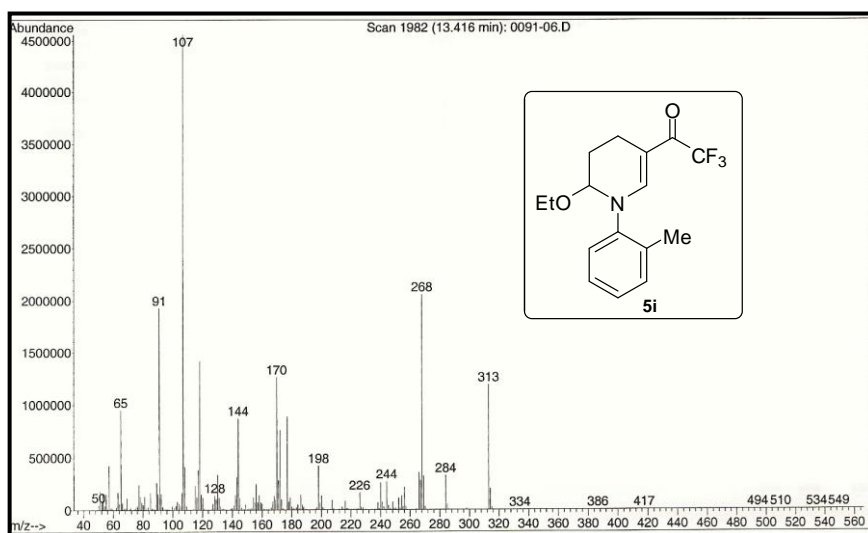


Figura 159: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5i.

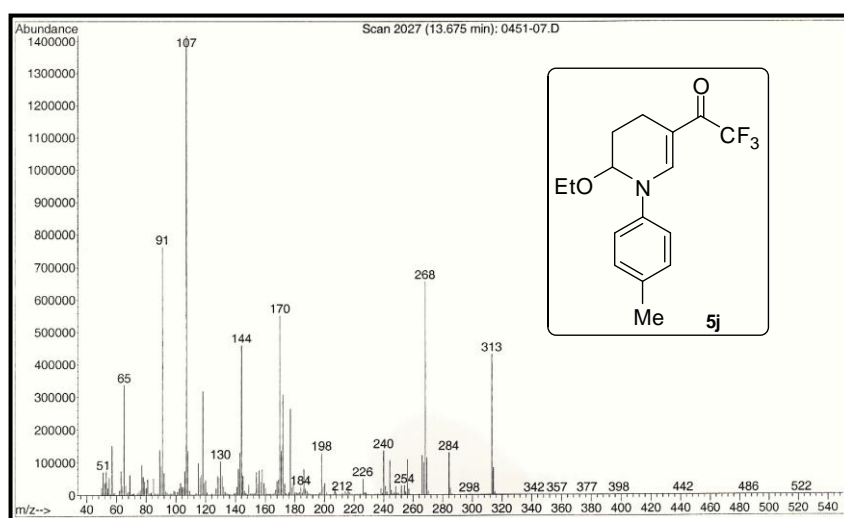


Figura 160: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5j.

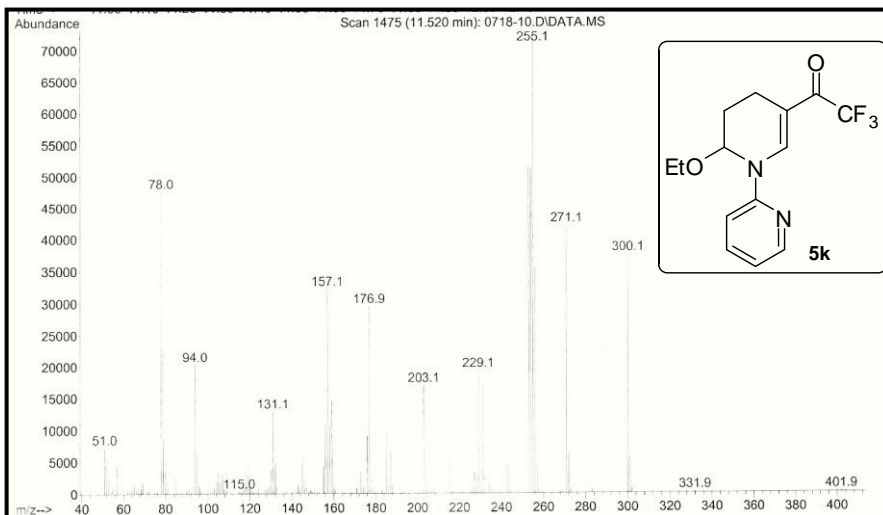


Figura 161: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5k.

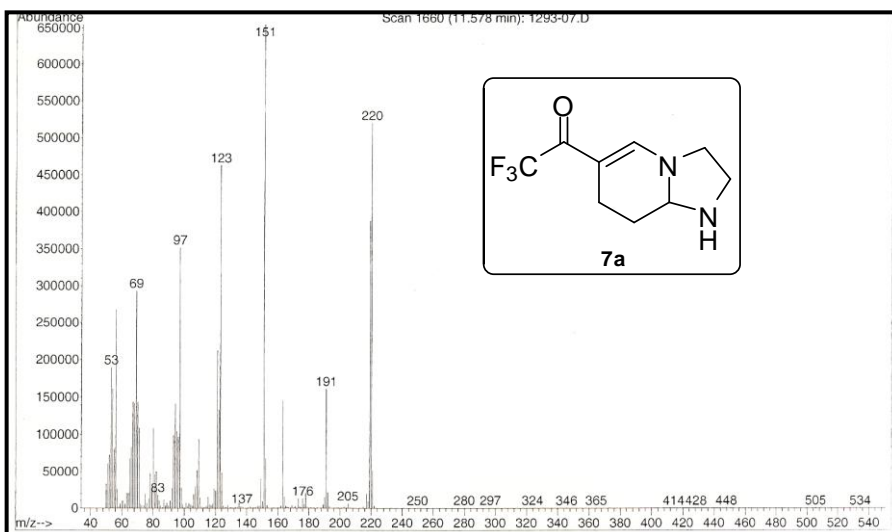


Figura 162: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7a.

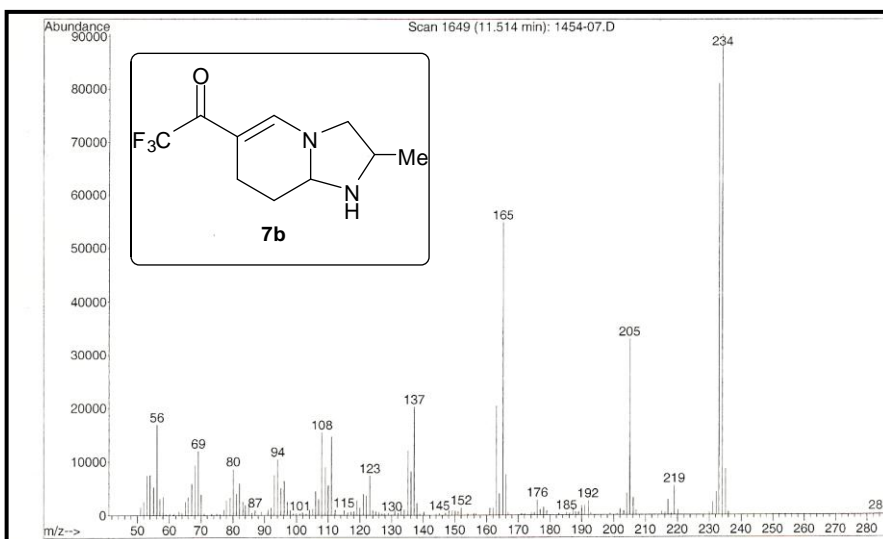


Figura 163: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7b.

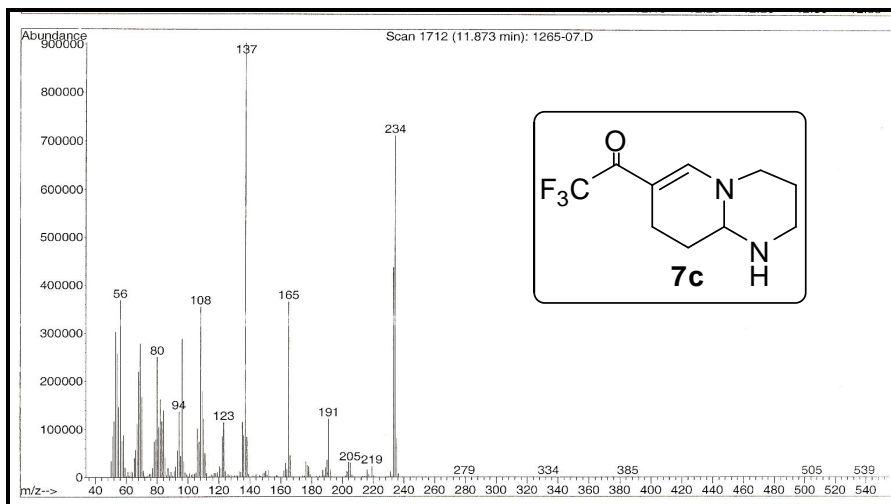


Figura 164: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7c.

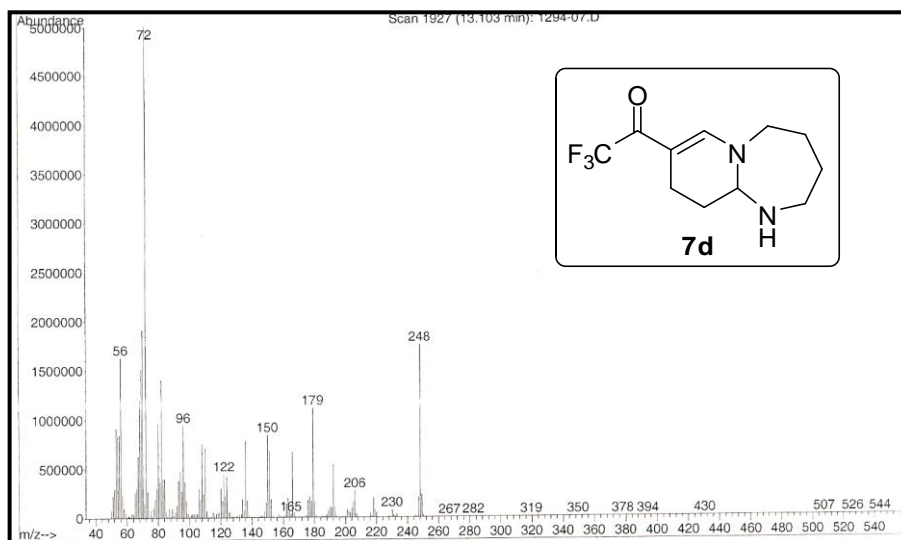


Figura 165: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7d.

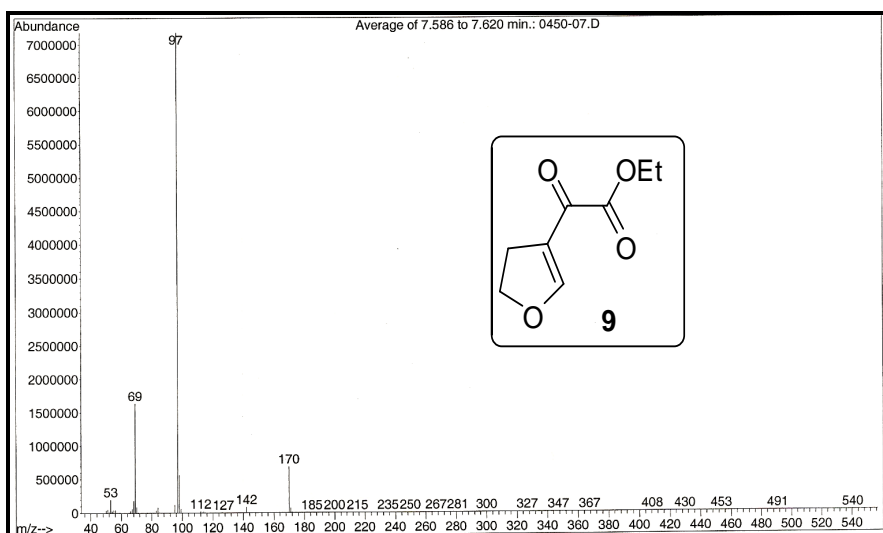


Figura 166: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 9.

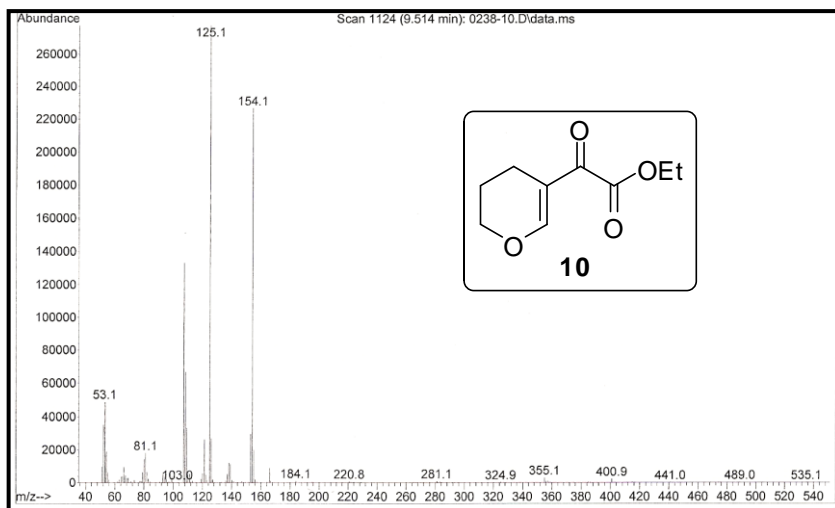


Figura 167: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 10.

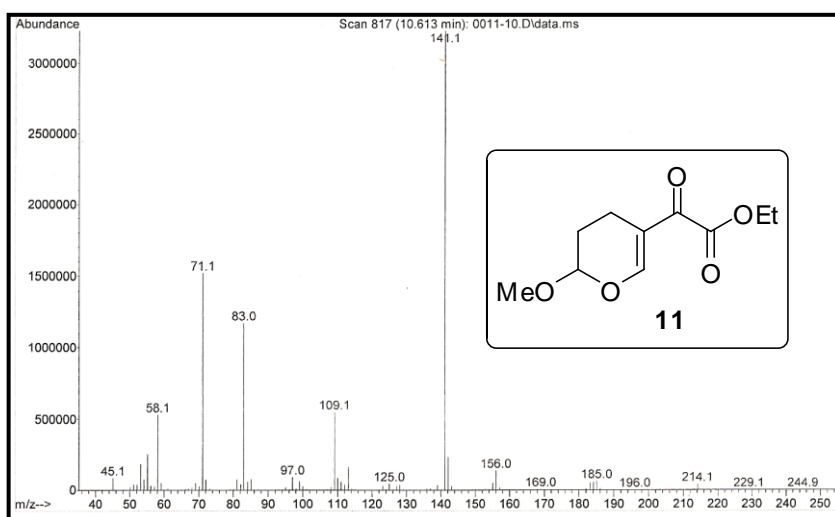


Figura 168: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 11.

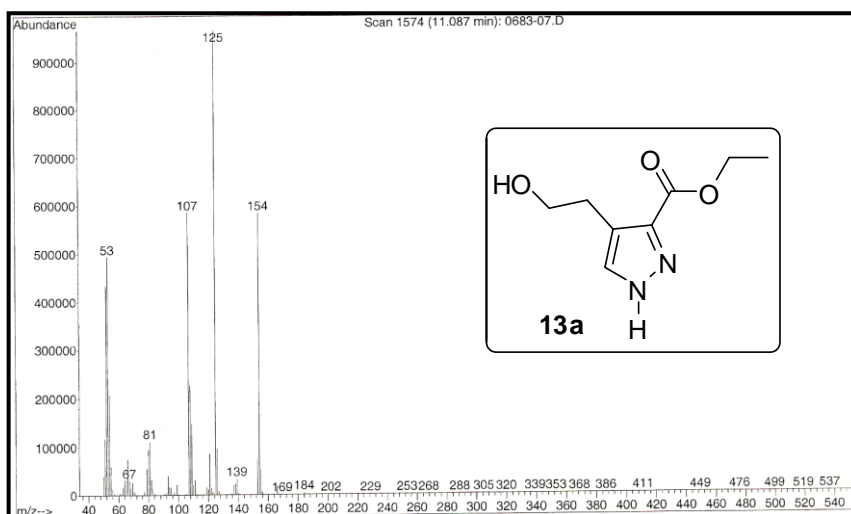


Figura 169: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 13a.

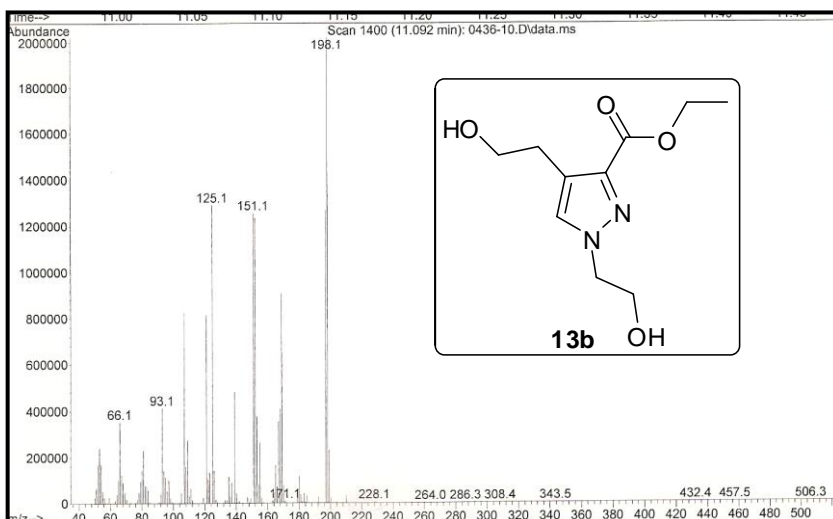


Figura 170: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **13b**.

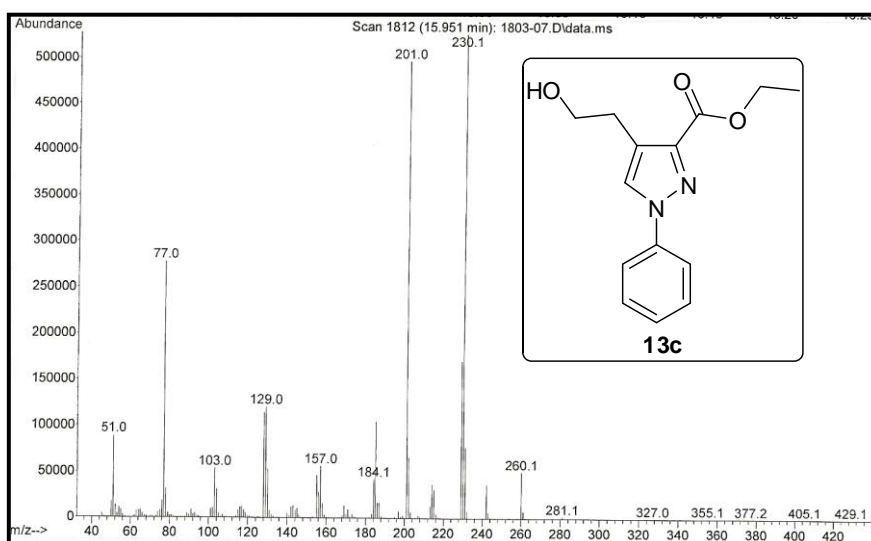


Figura 171: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **13c**.

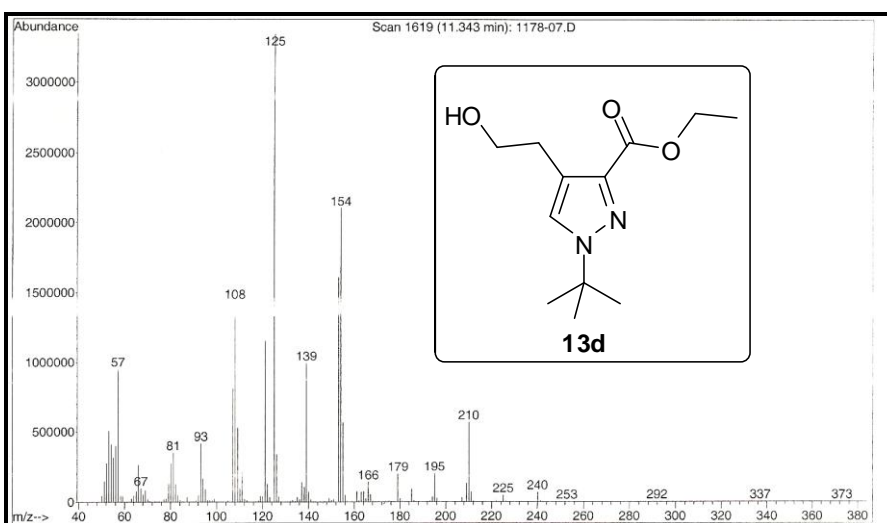


Figura 172: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **13d**.



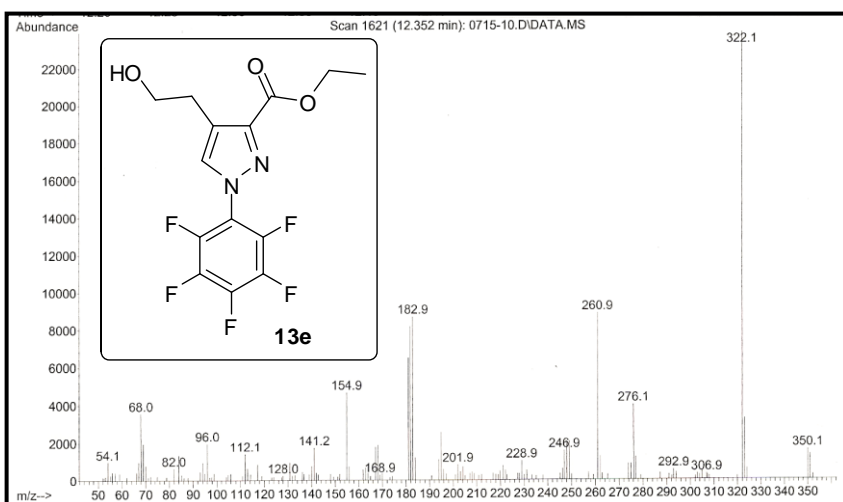


Figura 173: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **13e**.

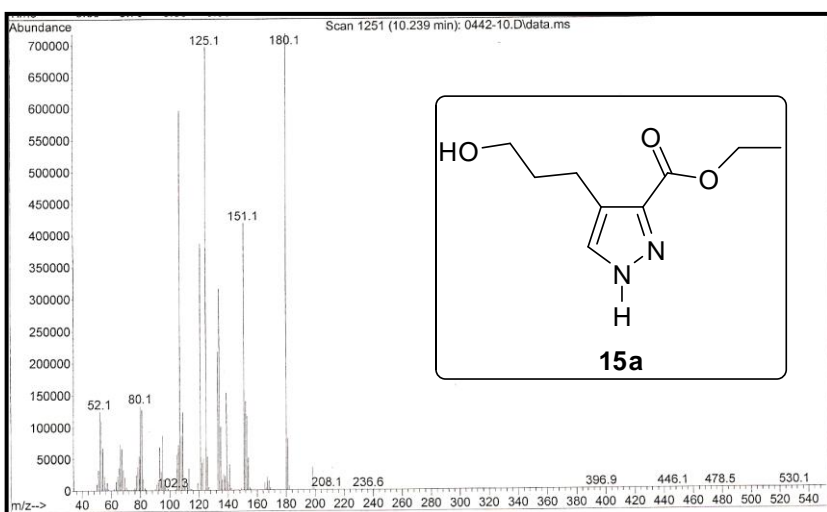


Figura 174: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15a**.

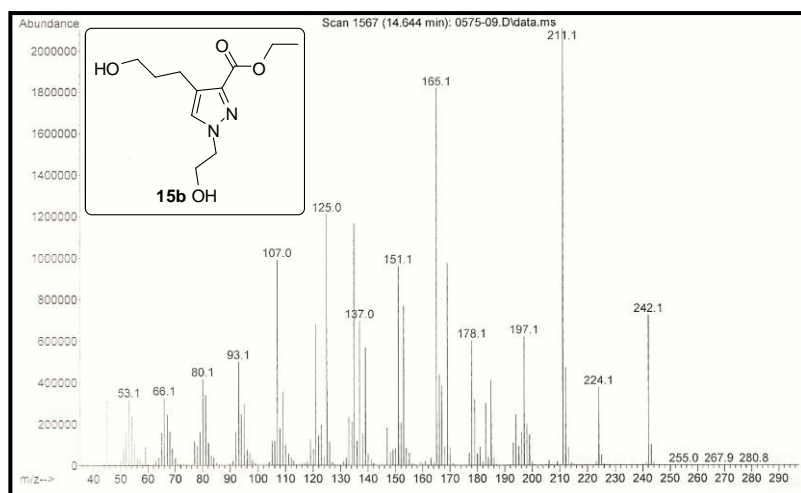
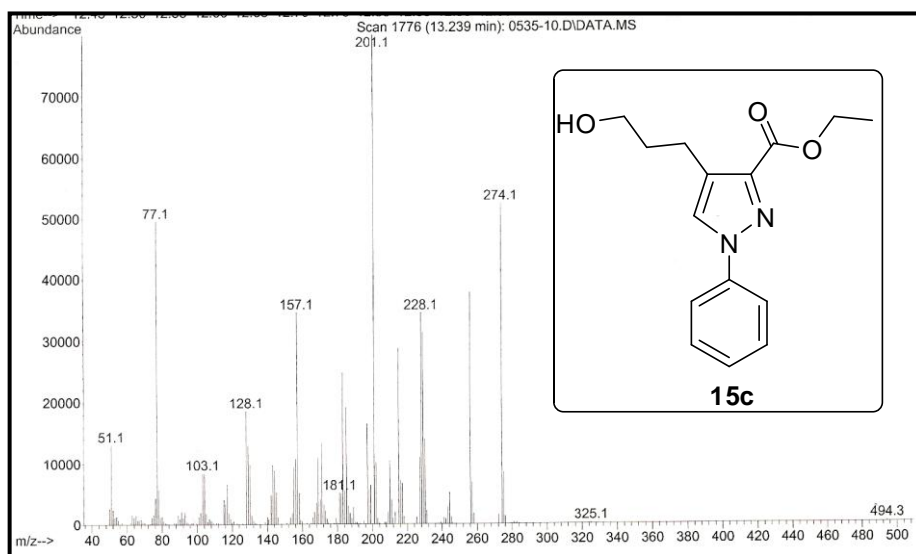
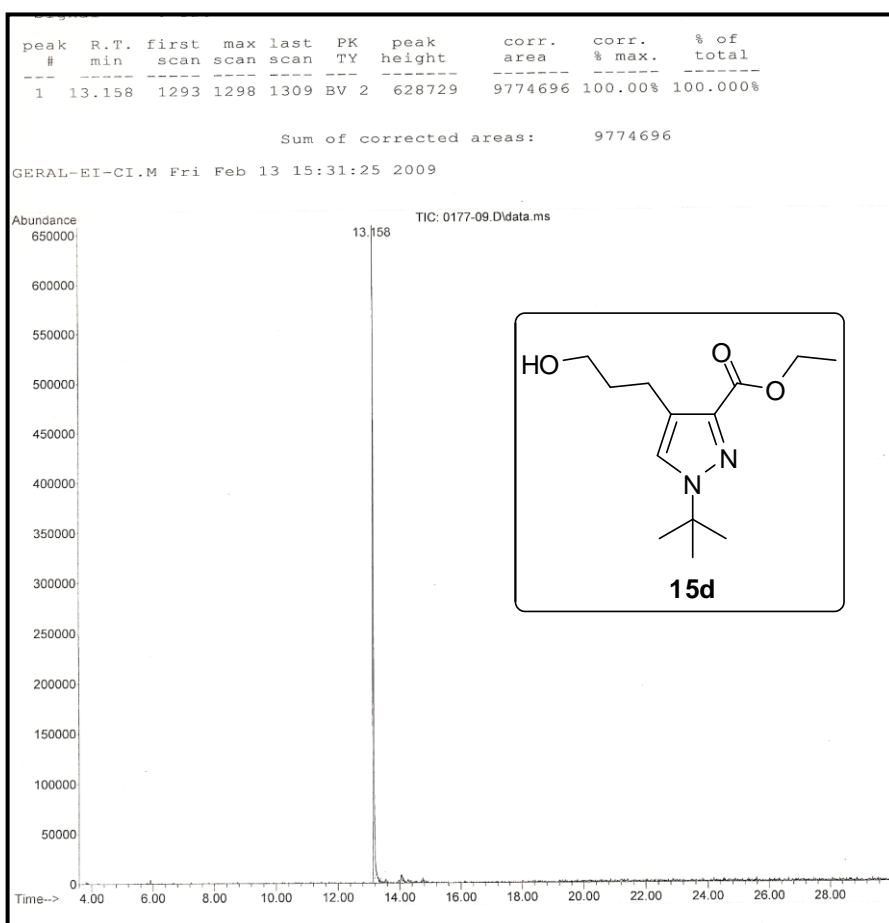


Figura 175: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15b**.



**Figura 176:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15c**.



**Figura 177:** Cromatograma de íons totais do composto **15d**.

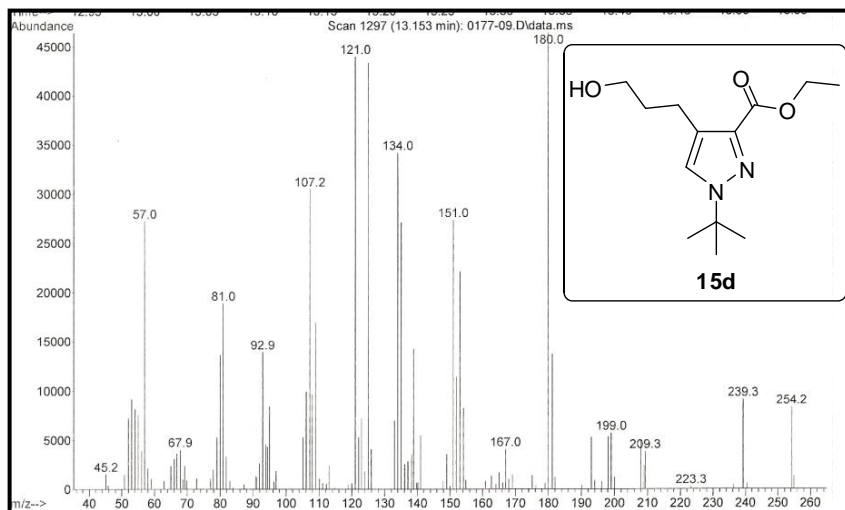


Figura 178: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15d**.

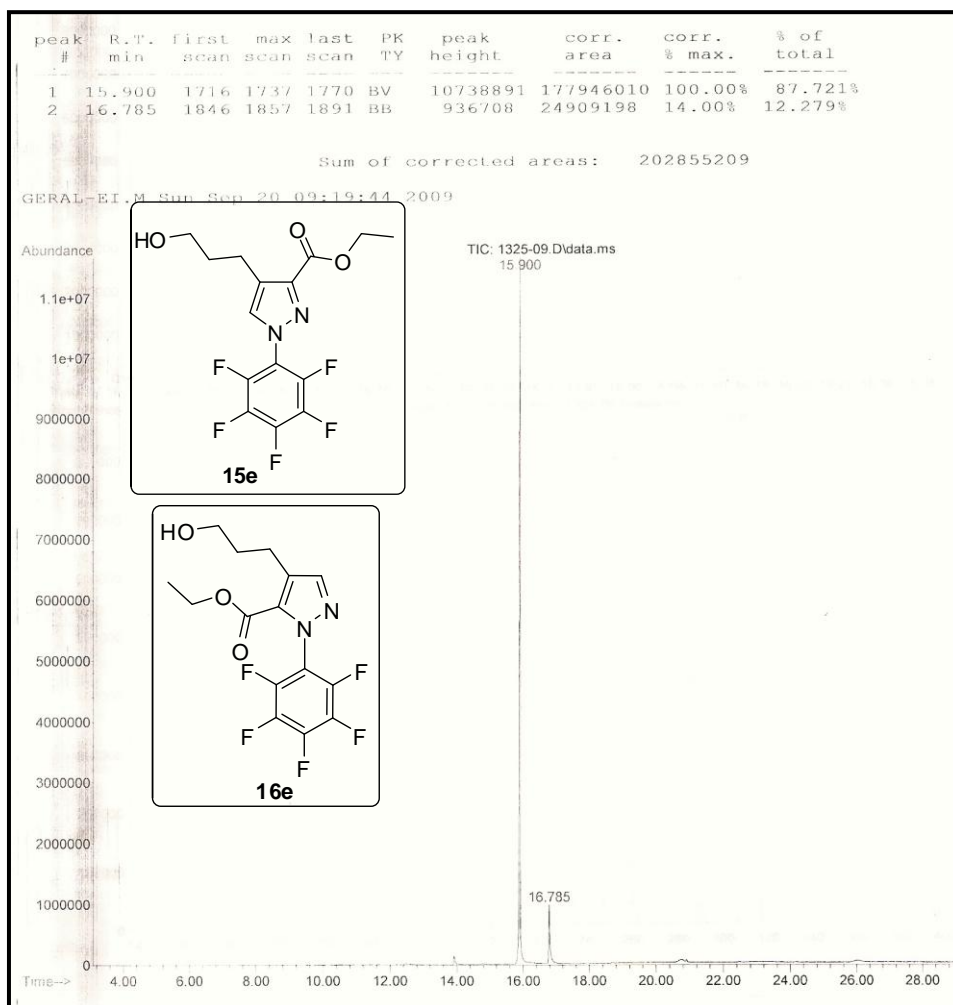


Figura 179: Cromatograma de íons totais dos compostos **15,16e**.

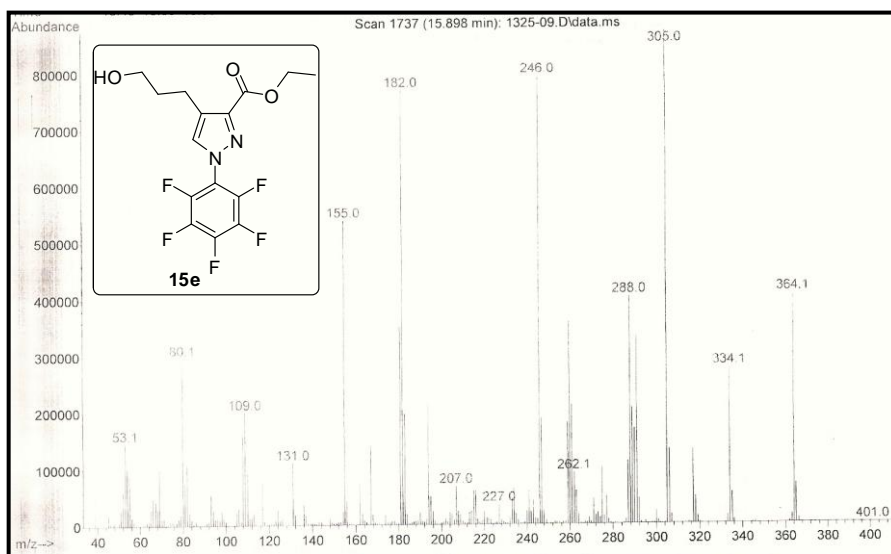


Figura 180: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 15e.

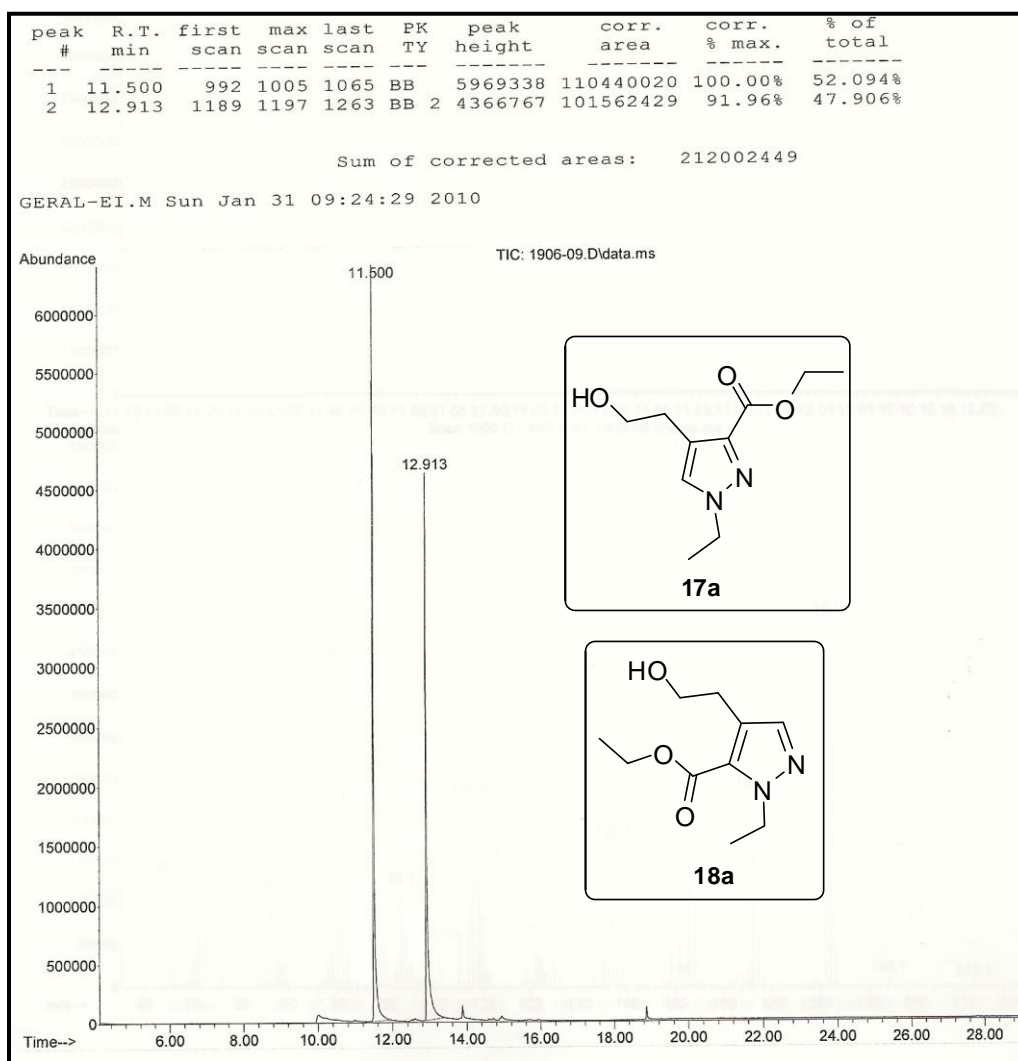


Figura 181: Cromatograma de íons totais dos compostos 17,18a.

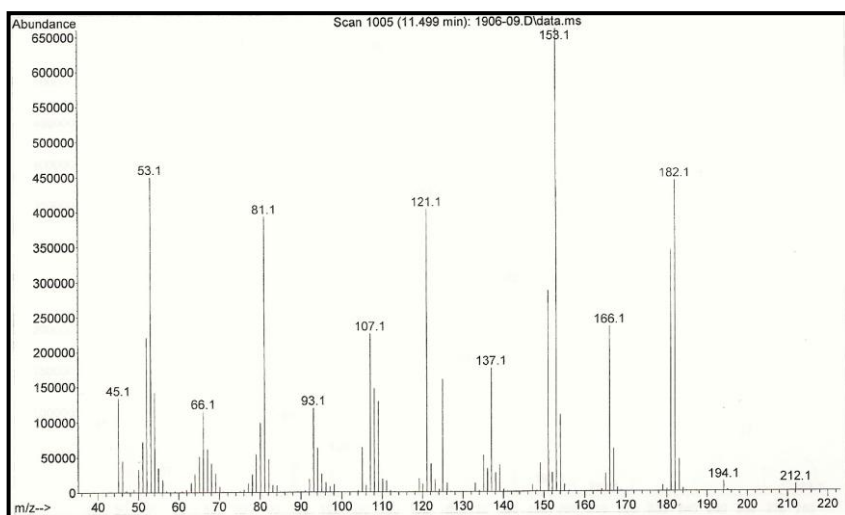


Figura 182: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17a.

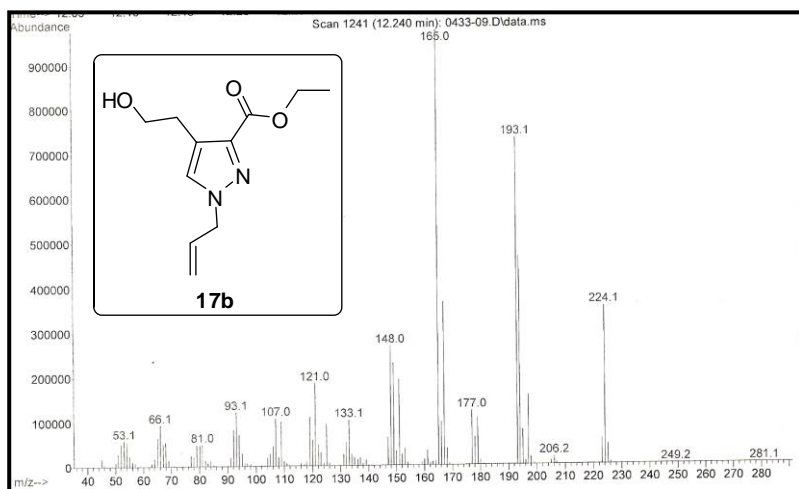


Figura 183: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17b.

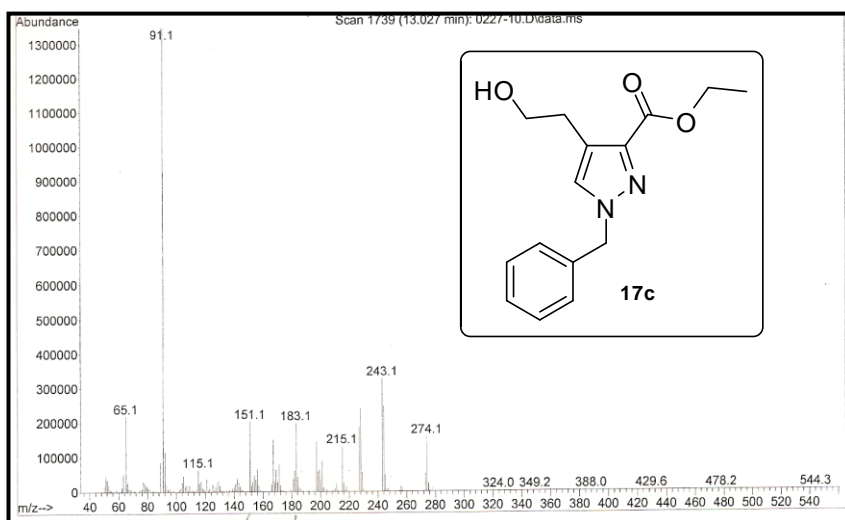


Figura 184: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 17c.

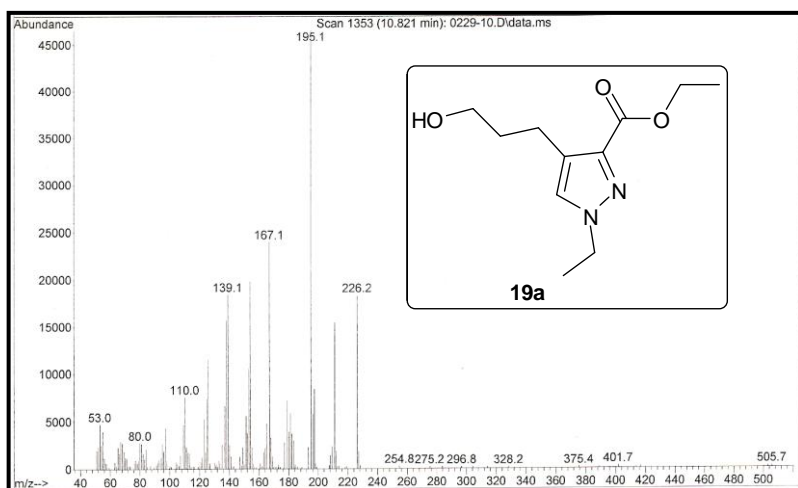


Figura 185: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 19a.

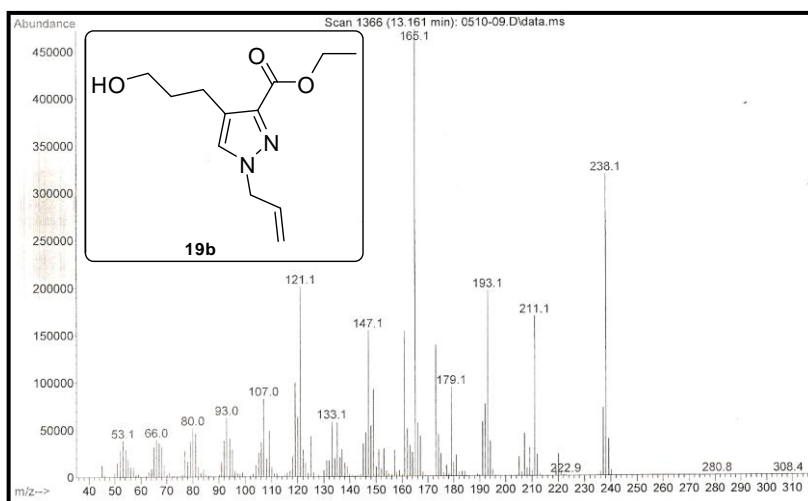


Figura 186: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 19b.

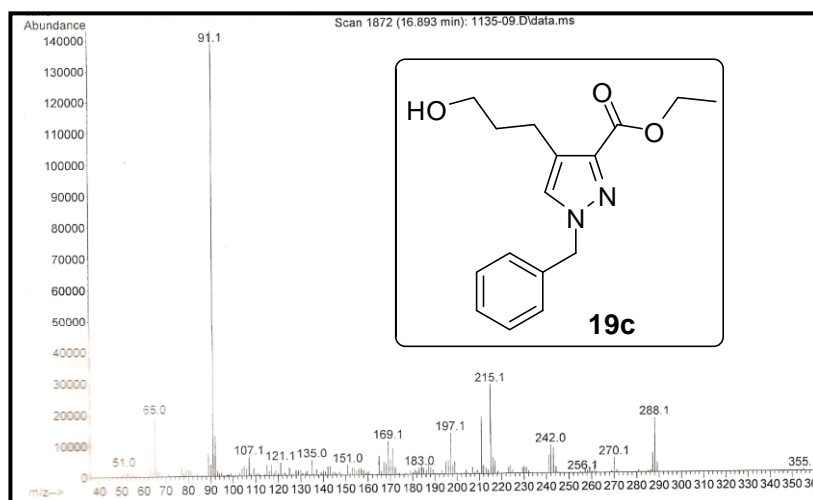


Figura 187: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 19c.

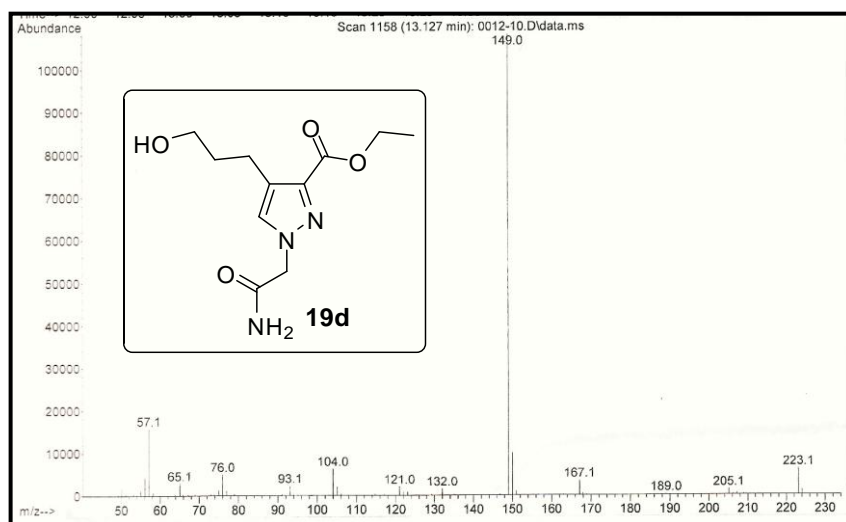


Figura 188: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **19d**.

**Anexo III:****Artigos Publicados Referentes ao Trabalho**