

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

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DE  
HETEROARILAZÓIS TRIALOMETILSUBSTITUÍDOS  
A PARTIR DE 2-ACETILFURANO E 2-ACETILTIOFENO**

Sergio Brondani

PPGQ

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2004

**SÍNTESE DE HETEROARILAZÓIS  
TRIALOMETILSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE  
2-ACETILFURANO E 2-ACETILTIOFENO**

por

**Sergio Brondani**

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

**PPGQ**

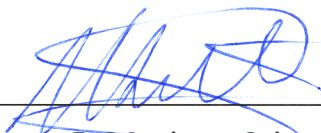
**Santa Maria, RS – Brasil**

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE  
SÍNTESE DE HETEROARILAZÓIS TRIALOMETILSUBSTITUÍDOS A  
PARTIR DE 2-ACETILFURANO E 2-ACETILTIOFENO

SERGIO BRONDANI

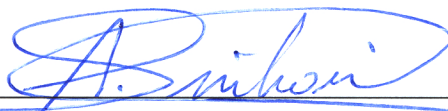
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE  
DOUTOR EM QUÍMICA



Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – Orientador - UFSM



Prof. Dr. Alana Neto Zoch – UPF



Prof. Dr. Adilson Paulo Sinhoro – UNICRUZ



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – UFSM



Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

**Santa Maria, 07 de Abril de 2004**

*Esta tese é dedicada a minha Família, à  
minha mãe Mercedes Lucca Brondani  
o meu carinho e agradecimento pelo  
dom da vida, estímulo, amor e presença.*

*Para minha esposa Estelamaris Bulegon Brondani,  
a você meu abraço de carinho e toda a gratidão.  
Ninguém consegue ser e viver feliz se não tem  
um sonho por realizar, um amor para viver.*

*Ao Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins, meu orientador,  
que com amizade, paciência, eficiência e  
objetividade, orientou este trabalho  
com sua sabedoria.*

*Ao Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores, co-orientador,  
os meus sinceros agradecimentos pelo  
incentivo, confiança e apoio durante  
todo o desenvolvimento deste  
trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

*Ao final de mais um trabalho relevante, sempre nos lembramos das pessoas que nos proporcionaram a base, incentivaram e/ou contribuíram na realização de mais um objetivo que se concretiza.*

*Agradeço aos Amigos, aos mais antigos e aqueles que fiz ao longo do Curso de Doutorado em Química.*

*Ao Prof<sup>o</sup> Dr. Adilson P. Sinhorin, pela participação na banca para Defesa da Tese de Doutorado, o incentivo e as valorosas sugestões;*

*Ao Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso, pelas sugestões no exame de qualificação e na banca de Defesa da Tese de Doutorado;*

*Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta pelo auxílio e presteza de atendimento durante todo o trabalho experimental e na realização da Tese;*

*A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alana Neto Zoch pela contribuição na Banca para Defesa da Tese de Doutorado;*

*Aos Professores Doutores e sempre amigos: Cláudio Martin P. Pereira, Nilo E. K. Zimmermann, Daniel J. Emmerich, Adriano Oliveira da Rosa;*

*Aos Colegas de laboratório, os mestres Wilson Cunico, Marcos Vinicius Teixeira, Paulo H. Beck e Emerson A. Guarda meu reconhecimento pela colaboração, incentivo e saudável convivência;*

*A todos os colegas do grupo de pesquisa NUQUIMHE (Núcleo de Química de Heterociclos), em particular a Lucas Pizzuti, Sidinei Moura, Marcelo Rossatto e Pablo Machado, obrigado pelo apoio na execução deste trabalho;*

*Aos operadores da Central Analítica do NUQUIMHE, Dr. Arci D. Wastowski e Rodrigo L. Peres;*

*Ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, especialmente à Maria Angélica S. Lima pelo auxílio na realização das análises;*

*Agradeço a Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química da UFSM que de alguma forma contribuiu para a realização deste trabalho, em especial aos funcionários Ademir S. Sartori e Valéria Velasquez pela atenção, interesse e cordialidade.*

*A todos o meu muito obrigado.*

## RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós-Graduação em Química

Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### SÍNTESE DE HETEROARILAZÓIS TRIALOMETILSUBSTITUÍDOS A PARTIR DE 2-ACETILFURANO E 2-ACETILTIOFENO

**Autor:** Sergio Brondani

**Orientador:** Prof. Dr. Marcos A. P. Martins

Santa Maria, 07 de Abril de 2004.

---

Este trabalho, apresenta a síntese de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona, 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-[2-furil]-3-buten-2-ona e os respectivos derivados através de acilação dos dimetóxiacetais dos 2-acetilfurano ou 2-acetiltiofeno com agentes acilantes halogenados. Este é um método elegante, para a obtenção de 1,3-dieletrófilos fluorados ou clorados a partir do 2-acetilfurano e 2-acetiltiofeno.

Os 1,3-dieletrófilos obtidos, foram usados na síntese de seis novas séries de 2-furanil e 2-tienil azóis. As reações de ciclocondensação das 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-[2-heteroaril]-3-buten-2-ona e dos respectivos dicarbonílicos, até os isoxazóis e pirazóis, levam a formação de novas estruturas de bis-heterociclos trialometil substituídos. A estrutura de todos os produtos isolados foi atribuída por RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas.

---

## **ABSTRACT**

Doctoral Thesis

Programa de Pós-Graduação em Química  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

### **SYNTHESIS OF HETEROARILAZOLES TRIHALOMETHYLSUBSTITUTED FROM 2-ACETYLFURAN AND 2-ACETYLTHIOFEN**

**Author:** Sergio Brondani

**Academic Advisor:** Prof<sup>o</sup> Dr. Marcos A. P. Martins

Santa Maria, 7<sup>th</sup> April 2004.

---

The synthesis of 1,1,1-trihalo-4-methoxy-4-[2-thienyl]-3-buten-2-ones, 1,1,1-trihalo-4-methoxy-4-[2-furyl]-3-buten-2-ones and the respective trihalomethyl 1,3-butanone derivatives by trihaloacylation of dimethoxy acetals derived from 2-acetylthiophene and 2-acetylfuran is reported. This is a convenient method to obtain fluorinated and chlorinated 1,3-dielectrophiles from 2-acetylthiophene and 2-acetylfuran. The halogenated 1,3-dielectrophiles were used to synthesize six new series of 2-thienyl- and 2-furylazoles. Heterocyclization of 1,1,1-trifluoro[trichloro]-4-methoxy-4-[2-thienyl]-3-buten-2-one and 1,1,1-trifluoro[trichloro]-4-methoxy-4-[2-furyl]-3-buten-2-ones into isoxazoles and pyrazoles derivatives as a new type of trihalomethylated bicyclic heterocycles is reported. The structure of all products were assigned by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and mass spectrometry.

---



## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	3
3. REVISÃO DA LITERATURA .....	5
3.1 Métodos de Obtenção de Isoxazóis e Pirazóis .....	5
3.1.1 Síntese de Isoxazóis .....	6
3.1.2 Isolamento de 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis (2-isoxazolin-5-óis) .....	9
3.1.3 Síntese de Pirazóis .....	10
3.1.4 Síntese de Pirazóis a partir de 1,3-dieletrófilos trialometil-substituídos e Hidrazinas .....	11
3.1.5 Bi-Heterociclos .....	19
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	21
4.1 Apresentação dos Compostos .....	21
4.1.1 Nomenclatura dos Compostos .....	22
4.2 Síntese dos Compostos.....	24
4.2.1 Síntese de Acetais .....	24
4.2.2 Reações de Acilação .....	25
4.2.3 RMN e Considerações Estruturais .....	27
4.2.4 Mecanismo Proposto para a Síntese de 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-(2-hetero- aril)-4-metóxi-3-buten-2-onas e/ou 2,4-dionas .....	33
4.3 Reações de Ciclocondensação .....	34
4.3.1 Síntese de Isoxazóis .....	34
4.3.2 Síntese de 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi -4,5-diidro- isoxazóis.....	34
4.3.2.1 Identificação dos Compostos .....	35
4.3.3 Mecanismo Proposto para a Síntese do 5-trialometil-5-hidroxi-3-(2-hetero- aril)- 4,5-diidro-isoxazol .....	38
4.3.4 Reações dos 5-tricloro[trifluor]metil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis com Ácido sulfúrico.....	39

4.3.5 Mecanismo Proposto para a Síntese do 5-trialometil-3-(2-heteroaril)- isoxazóis .....	42
4.4 Síntese de Pirazóis .....	44
4.4.1 Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Hidrazina.....	44
4.4.2 Reações de Ciclocondensação com Hidrazina Monoidratada .....	46
4.4.2.1 Identificação dos Compostos Pirazóis .....	48
4.4.3 Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Fenilhidrazina .....	51
4.4.4 Reações de Ciclocondensação com Fenilhidrazina .....	53
4.4.5 Mecanismo Proposto para a Síntese de Pirazóis .....	59
5. CONCLUSÕES .....	61
6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO .....	63
7. MATERIAIS E MÉTODOS .....	64
7.1 Reagentes e Solventes Utilizados .....	64
7.2 Aparelhos Utilizados .....	65
7.2.1 Espectroscopia de RMN.....	65
7.2.2 Ponto de Fusão .....	66
7.2.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	66
7.2.4 Índice de Refração .....	67
7.3 Síntese e Purificação dos Compostos.....	67
7.3.1 Procedimento Geral para Síntese de Acetais .....	67
7.3.2 Procedimento Geral para Acilação dos Acetais .....	67
7.3.3 Reações de Cilocondensação .....	68
a. Síntese de 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxa- zóis .....	68
b. Reações dos 5-tricloro[trifluor]metil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis com Ácido Sulfúrico .....	69
c. Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Hidrazina.....	69
d. Reações de Ciclocondensação com Hidrazina Monoidatada.....	70
e. Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Fenilhidrazina .....	70
f. Reações de Ciclocondensação com Fenilhidrazina .....	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	73

ANEXO I .....	79
ANEXO II .....	234

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sumário dos resultados mais relevantes de mecanismos de reações entre hidrazinas e $\beta$ -dicetonas trialometil-substituídas .....	13
Tabela 2. Nomenclatura dos compostos .....	22
Tabela 3. Rendimentos e pontos de fusão ou índice de refração dos compostos 2-5 .....	29
Tabela 4. Dados de deslocamento químico ( $\delta$ )RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>2-5</b> .....	30
Tabela 5. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ $\delta$ (ppm) / [ $J_{\text{CF}}$ Hz] dos compostos <b>2-5</b> .....	31
Tabela 6. Dados de Espectrometria de Massas dos compostos <b>2-5</b> .....	32
Tabela 7. Rendimentos e ponto de fusão dos compostos <b>6, 7</b> .....	36
Tabela 8. Dados de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>6, 7</b> .....	37
Tabela 9. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>6, 7</b> .....	38
Tabela 10. Rendimentos, ponto de fusão dos compostos <b>8, 9</b> .....	41
Tabela 11. Dados de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>8, 9</b> .....	42
Tabela 12. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>8, 9</b> .....	42
Tabela 13. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos <b>10, 11</b> .....	48
Tabela 14. Dados de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>10, 11</b> .....	49
Tabela 15. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>10, 11</b> .....	49
Tabela 16. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos <b>16, 18</b> .....	50
Tabela 17. Dados de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>16, 18</b> .....	50
Tabela 18. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>16, 18</b> .....	51
Tabela 19. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos <b>13</b> .....	55
Tabela 20. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos <b>14, 15</b> .....	55
Tabela 21. Dados de RMN $^1\text{H}$ dos compostos <b>13 e 14, 15</b> .....	56
Tabela 22. Dados de RMN $^a$ $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>13 e 14, 15</b> .....	57

Tabela 23. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos <b>17</b> , <b>19</b> .....	58
Tabela 24. Dados de RMN <sup>1</sup> H dos compostos <b>17</b> , <b>19</b> .....	58
Tabela 25. Dados de RMN <sup>a</sup> <sup>13</sup> C dos compostos <b>17</b> , <b>19</b> .....	59
Tabela 26. Resumo das reações de ciclocondensação .....	72

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Análogo do DUP 753 .....	2
Figura 2. Numeração dos Compostos .....	21
Figura 3. Isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> .....	28
Figura 4. Valores das constantes de acoplamento hidrogênio-hidrogênio nos produtos <b>6</b> , <b>7</b> .....	36
Figura 5. Espectro de RMN (a) $^1\text{H}$ da 1,1,1-Tricloro-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (2a) em $\text{CDCl}_3$ .....	80
Figura 6. Espectro de $^1\text{H}$ , da 1,1,1-Tricloro-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (2a) em $\text{CDCl}_3$ .....	81
Figura 7. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ do 1,1,1-tricloro-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (2a) em $\text{CDCl}_3$ .....	82
Figura 8. Espectros de RMN DEPT 135 do 1,1,1-tricloro-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (2a) em $\text{CDCl}_3$ .....	83
Figura 9. Espectros de RMN $^1\text{H}$ do 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (2b) em $\text{CDCl}_3$ .....	84
Figura 10. Espectros de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (2b) em $\text{CDCl}_3$ .....	85
Figura 11. Espectros de RMN correlção C-H (HMQC) do 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (2b) em $\text{CDCl}_3$ .....	86
Figura 12. Espectro de RMN correlção H-H (COSY 45) do 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (2b) em $\text{CDCl}_3$ .....	87
Figura 13. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (3a) em $\text{CDCl}_3$ .....	88
Figura 14. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,6-8,0 ppm da 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (3a) em $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 15. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (3a) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 16. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ correlação C-H (HMQC) do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-furil]-3-buten-2-ona (3a) em $\text{CDCl}_3$ .....	91

Figura 17. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (3b) em $\text{CDCl}_3$ .....	92
Figura 18. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,0-8,5 ppm do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (3b) em $\text{CDCl}_3$ .....	93
Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (3b) em $\text{CDCl}_3$ .....	94
Figura 20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ expansão entre 169-177 ppm do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (3b) em $\text{CDCl}_3$ .....	95
Figura 21. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,1,1-tricloro-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (4a) em $\text{CDCl}_3$ .....	96
Figura 22. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,1,1-tricloro-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (4a) em $\text{CDCl}_3$ .....	97
Figura 23. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 do 1,1,1 -tricloro-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (4a) em $\text{CDCl}_3$ .....	98
Figura 24. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4a) em $\text{CDCl}_3$ .....	99
Figura 25. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ , expansão entre 6,5-8,0 ppm do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	100
Figura 26. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	101
Figura 27. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135) do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4b) em $\text{CDCl}_3$ .....	102
Figura 28. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (5a) em $\text{CDCl}_3$ .....	103
Figura 29. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,4-8,0 ppm do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (5a) em $\text{CDCl}_3$ .....	104
Figura 30. Espectro de $^{13}\text{C}$ do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (5a) em $\text{CDCl}_3$ .....	105
Figura 31. Espectro de $^{13}\text{C}$ , experimento DEPT 135 do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-buten-1,3-diona (5a) em $\text{CDCl}_3$ .....	106
Figura 32. Espectro de $^1\text{H}$ do 1,1,1-trifluor-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (5b) em	

CDCl <sub>3</sub> .....	107
Figura 33. Espectro de <sup>1</sup> H, expansão entre 6,4-7,8 ppm do 1,1,1-trifluor-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (5b) em CDCl <sub>3</sub> .....	108
Figura 34. Espectros de RMN <sup>13</sup> C do 1,1,1-trifluor-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (5b) em CDCl <sub>3</sub> .....	109
Figura 35. Espectros de RMN <sup>13</sup> C, expansão entre 115-145 ppm do 1,1,1-trifluor-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (5b) em CDCl <sub>3</sub> .....	110
Figura 36. Espectros de RMN <sup>1</sup> H do 5-triclorometil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6a) em acetona .....	111
Figura 37. Espectros de RMN <sup>13</sup> C do 5-triclorometil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6a) em acetona .....	112
Figura 38. Espectros de RMN <sup>13</sup> C (DEPT 135) do 5-triclorometil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6a) em acetona .....	113
Figura 39. Espectros de RMN <sup>1</sup> H do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6b) em acetona .....	114
Figura 40. Espectros de RMN <sup>13</sup> C do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6b) em acetona .....	115
Figura 41. Espectros de RMN <sup>13</sup> C do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6b) em acetona .....	116
Figura 42. Espectros de RMN <sup>13</sup> C (DEPT 135) do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (6b) em acetona.....	117
Figura 43. Espectros de RMN <sup>1</sup> H do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona .....	118
Figura 44. Espectros de RMN <sup>1</sup> H, expansão entre 6,6-7,8 ppm do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona .....	119
Figura 45. Espectros de RMN <sup>13</sup> C do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona .....	120
Figura 46. Espectros de RMN <sup>13</sup> C, expansão entre 105-125 ppm do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona.....	121
Figura 47. Espectros de RMN (DEPT 135) do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona .....	122



Figura 48. Espectros de RMN correlação H-H (COSY 45) do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (7a) em acetona .....	123
Figura 49. Espectros de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	124
Figura 50. Espectros de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 3,4-4,1 ppm do do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	125
Figura 51. Espectros de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 7,5-8,5 ppm do do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b)em $\text{CDCl}_3$ .....	126
Figura 52. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	127
Figura 53. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 43-46 ppm do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em acetona.....	128
Figura 54. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 128-132 ppm do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em acetona .....	129
Figura 55. Espectros de RMN correlação COSY H-H, do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	130
Figura 56. Espectros de RMN correlação COSY H-H, expansão entre 7,0-8,2 ppm do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	131
Figura 57. Espectros de RMN $^1\text{H}$ do 5-triclorometil-3-[2-furil]-isoxazol (8a) em $\text{CDCl}_3$ .....	132
Figura 58. Espectros de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 1,0-8,0 ppm do 5-triclorometil-3-[2-furil]-isoxazol (8a) em $\text{CDCl}_3$ .....	133
Figura 59. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-3-[2-furil]-isoxazol (8a) em $\text{CDCl}_3$ .....	134
Figura 60. Espectros de RMN $^1\text{H}$ do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-isoxazol (8b) em $\text{CDCl}_3$ .....	135
Figura 61. Espectros de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,5-7,75 ppm do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-isoxazol (8b) em $\text{CDCl}_3$ .....	136
Figura 62. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-isoxazol (8b) em $\text{CDCl}_3$ .....	137

Figura 63. Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 127,5-129,5 ppm do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-isoxazol (8b) em $\text{CDCl}_3$ .....	138
Figura 64. Espectro de RMN $^1\text{H}$ mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	139
Figura 65. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,9 e 7,6 ppm, mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	140
Figura 66. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	141
Figura 67. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , expansão entre 105-125, mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	142
Figura 68. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , expansão entre 105-125, mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	143
Figura 69. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , expansão entre 153-159 ppm, , mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	144
Figura 70. Espectro de RMN de DEPT 135, mistura do 5-trifluormetil-3-[2-tienil] isoxazol (9b) e do 5-trifluormetil-5-hidroxi-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol (7b) em $\text{CDCl}_3$ .....	145
Figura 71. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,6-7.4 ppm do 5-triclorometil-3-[2-furil]-1H-pirazol (10a) em $\text{CDCl}_3$ .....	146
Figura 72. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-3-[2-furil]-1H-pirazol (10a) em $\text{CDCl}_3$ .....	147
Figura 73. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-3-[2-furil]-1H-pirazol (10a) em $\text{CDCl}_3$ .....	148
Figura 74. Espectro de RMN DEPT 135 do 5-triclorometil-3-[2-furil]-1H-pirazol (10a) em $\text{CDCl}_3$ .....	149

Figura 75. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,0-8,0 ppm do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (10b) em $\text{CDCl}_3$ .....	150
Figura 76. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ , expansão entre 60-160 do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (10b) em $\text{CDCl}_3$ .....	151
Figura 77. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-3[2-tienil]-1H-pirazol (10b) em $\text{CDCl}_3$ .....	152
Figura 78. Espectro de RMN HMQC do 5-triclorometil-3[2-tienil]-1H-pirazol (10b) em $\text{CDCl}_3$ .....	153
Figura 79. Espectro de RMN, HMQC do 5-triclorometil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (10b) em $\text{CDCl}_3$ .....	154
Figura 80. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	155
Figura 81. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	156
Figura 82. Espectro de RMN COSY 45 HH do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	157
Figura 83. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	158
Figura 84. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 60-150 ppm do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	159
Figura 85. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 120-140 ppm do 5-trifluormetil-3-[2-furil]-1H-pirazol (11a) em $\text{CDCl}_3$ .....	160
Figura 86. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (11b) em $\text{CDCl}_3$ .....	161
Figura 87. Espectro de RMN $^1\text{H}$ , expansão entre 6,5-7,5 ppm do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (11b) em $\text{CDCl}_3$ .....	162
Figura 88. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ a 100,62 MHz, do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (11b) em $\text{CDCl}_3$ .....	163
Figura 89. Espectro de RMN DEPT 135 do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (11b) em $\text{CDCl}_3$ .....	164

Figura 90. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ , expansão entre 1001,3-101,7 do 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (11b) em $\text{CDCl}_3$ .....	165
Figura 91. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13a) em $\text{CDCl}_3$ .....	166
Figura 92. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13a) em acetona.....	167
Figura 93. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13a) em $\text{CDCl}_3$ .....	168
Figura 94. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-furil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13a) em $\text{CDCl}_3$ .....	169
Figura 95. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	170
Figura 96. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	171
Figura 97. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	172
Figura 98. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	173
Figura 99. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	174
Figura 100. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 1-fenil-5-trifluormetil-3-[2-tienil]-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol (13b) em $\text{CDCl}_3$ .....	175
Figura 101. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (14a) em $\text{CDCl}_3$ .....	176
Figura 102. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (14a) em $\text{CDCl}_3$ .....	177
Figura 103. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (14b) em $\text{CDCl}_3$ .....	178
Figura 104. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (14b) em $\text{CDCl}_3$ .....	179

Figura 105. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (14b) em $\text{CDCl}_3$ .....	180
Figura 106. Espectro de RMN DEPT 135 do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (14b) em $\text{CDCl}_3$ .....	181
Figura 107. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-triclorometil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (14b) em $\text{CDCl}_3$ .....	182
Figura 108. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	183
Figura 109. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	184
Figura 110. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	185
Figura 111. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	186
Figura 112. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	187
Figura 113. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	188
Figura 114. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	189
Figura 115. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	190
Figura 116. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	191
Figura 117. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	192
Figura 118. Espectro de RMN (DEPT 135), do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	193
Figura 119. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	194

Figura 120. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	195
Figura 121. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	196
Figura 122. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (15a) em $\text{CDCl}_3$ .....	197
Figura 123. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (15b) em $\text{CDCl}_3$ .....	198
Figura 124. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (15b) em $\text{CDCl}_3$ .....	199
Figura 125. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (15b) em $\text{CDCl}_3$ .....	200
Figura 126. Espectro de RMN DEPT 135 do 5-trifluormetil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (15b) em $\text{CDCl}_3$ .....	201
Figura 127. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (16a) em DMSO.....	202
Figura 128. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-etoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (16a) em DMSO.....	203
Figura 129. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (16b) em acetona.....	204
Figura 130. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-etoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (16b) em acetona.....	205
Figura 131. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em $\text{CDCl}_3$ .....	206
Figura 132. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em $\text{CDCl}_3$ .....	207
Figura 133. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em $\text{CDCl}_3$ .....	208
Figura 134. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em $\text{CDCl}_3$ .....	209

Figura 135. Espectro de RMN HMQC do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em CDCl <sub>3</sub> .....	210
Figura 136. Espectro de RMN HMQC do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (17a) em CDCl <sub>3</sub> .....	211
Figura 137. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (17b) em CDCl <sub>3</sub> .....	212
Figura 138. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (17b) em CDCl <sub>3</sub> .....	213
Figura 139. Espectro de RMN Dept 135, do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (17b) em CDCl <sub>3</sub> .....	214
Figura 140. Espectro de RMN (DEPT 135), do 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (17b) em CDCl <sub>3</sub> .....	215
Figura 141. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-metoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (18a) em CDCl <sub>3</sub> .....	216
Figura 142. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-metoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (18a) em CDCl <sub>3</sub> .....	217
Figura 143. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-metoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (18a) em CDCl <sub>3</sub> .....	218
Figura 144. Espectro de RMN (DEPT 135) do 5-metoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (18a) em CDCl <sub>3</sub> .....	219
Figura 145. Espectro de RMN HMQC do 5-metoxicarbonil-3-[2-furil]-1H-pirazol (18a) em CDCl <sub>3</sub> .....	220
Figura 146. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-metoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (18b) em CDCl <sub>3</sub> .....	221
Figura 147. Espectro de RMN <sup>1</sup> H, expansão entre 6,9-7,4 ppm do 5-metoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (18b) em CDCl <sub>3</sub> .....	222
Figura 148. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-metoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (18b) em CDCl <sub>3</sub> .....	223
Figura 149. Espectro de RMN <sup>13</sup> C, expansão entre 125-155 ppm do 5-metoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (18b) em CDCl <sub>3</sub> .....	224

Figura 150. Espectro de RMN (DEPT 135) do 5-metoxicarbonil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (18b) em CDCl <sub>3</sub> .....	225
Figura 151. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (19a) em CDCl <sub>3</sub> .....	226
Figura 152. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (19a) em CDCl <sub>3</sub> .....	227
Figura 153. Espectro de RMN <sup>13</sup> C, expansão entre 110-140 do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-furil]-1H-pirazol (19a) em CDCl <sub>3</sub> .....	228
Figura 154. Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (19b) em CDCl <sub>3</sub> .....	229
Figura 155. Espectro de RMN <sup>1</sup> H, expansão entre 6,8-7,4 ppm do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (19b) em CDCl <sub>3</sub> .....	230
Figura 156. Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (19b) em CDCl <sub>3</sub> .....	231
Figura 157. Espectro de RMN <sup>13</sup> C, expansão entre 128-142 ppm do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (19b) em CDCl <sub>3</sub> .....	232
Figura 158. Espectro de RMN (DEPT 135) do 5-metoxicarbonil-1-fenil-3-[2-tienil]-1H-pirazol (19b) em CDCl <sub>3</sub> .....	233
Figura 159. Espectro de Massa do 1,1,1-Tricloro-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (2a) .....	235
Figura 160. Espectro de Massa do 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (2b).....	236
Figura 161. Espectro de Massa do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-4-metoxi-3-buten-2-ona (3a) .....	237
Figura 162. Espectro de Massa do 1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-[2-tienil]-3-buten-2-ona (3b).....	238
Figura 163. Espectro de Massa do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4a) .....	239
Figura 164. Espectro de Massa do 1,1,1-tricloro-4-[2-tienil]-buten-1,3-diona (4b).....	240



Figura 165. Espectro de Massa do 1,1,1-trifluor-4-[2-furil]-buten-1,3-diona	
(5a) .....	241
Figura 166. Espectro de Massa do 1,1,1-trifluor-4- [2-tienil]-buten-1,3-diona	
(5b) .....	242

## 1. INTRODUÇÃO

Compostos heterociclos estão distribuídos na natureza, desempenhando papel essencial no desenvolvimento da vida no planeta. Assim, um enorme número de compostos heterociclos são conhecidos e este número vem crescendo rapidamente nas últimas décadas, proporcionalmente ao desenvolvimento dos processos de síntese. Isso demonstra que os compostos heterocíclicos são alvos de interesse de pesquisadores em várias áreas da química.<sup>1,2</sup>

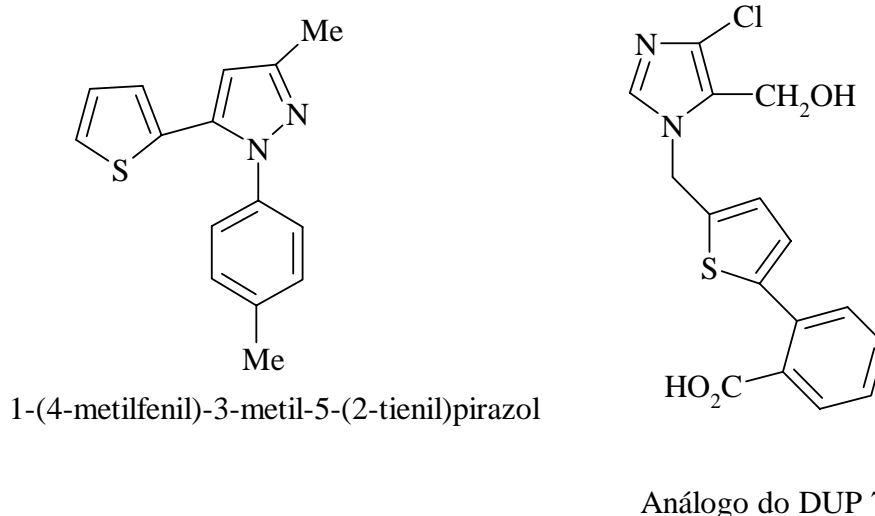
Um dos objetivos gerais de nosso grupo de pesquisa tem sido a obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos que ofereçam possibilidades de derivatizações para outros compostos com aplicação comprovada, ou a análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida. Assim, nosso trabalho tem sido direcionado à obtenção sistemática de  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas, utilizando a acilação de acetais e enoléteres com acilantes polialogenados.<sup>3,4</sup> Os enoléteres ao sofrerem a substituição eletrofílica no carbono-beta com agentes acilantes trialometilados fornecem séries de  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas ou 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.<sup>3a,3c,4</sup> Estes blocos precursores 1,3-dieletrófilos, vem sendo utilizados na obtenção de séries de heterociclos de 5-, 6- e 7-membros a partir da reação de condensação com 1,2- e 1,3- e 1,4-dinucleófilos.<sup>5-16</sup>

A presença de grupos halometil-substituintes no heterociclo, bem como no precursor, tem possibilitado a solução de problemas sintéticos e também a observação de efeitos, destes substituintes no comportamento químico, espectroscópico<sup>14</sup> e na atividade biológica dos compostos obtidos.<sup>17</sup>

Devido à versatilidade na obtenção de 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos usando a geração do enol éter *in situ* no processo de acilação de acetais nosso grupo de pesquisa, nas últimas duas décadas, tem desenvolvido rotas de síntese para heterociclos polifuncionalizados, principalmente, isoxazóis, pirazóis, benzo-diazepinos, oxazinas, pirimidinas. Várias séries de 1,3-dieletrófilos: halometil-3-alquen-2-onas e 1,3-dicetonas. têm sido produzidas. Nos últimos anos, a síntese de novos compostos envolvendo bi-heterociclos contendo o furano ou tiofeno é uma das áreas de interesse do Núcleo de Química de

Heterociclos (NUQUIMHE), devido às possibilidades de funcionalização e potencial de aplicação em áreas tecnológicas. Dentre os representantes de bis-heterociclos contendo furano ou tiofeno, a literatura menciona importante atividade fitotóxica como herbicida do 1-(4-metilfenil)-3-metil-5-(2-tienil)pirazol,<sup>18</sup> em 8 tipos diferentes de plantas (pré-emergente e pós-emergente), outro exemplo, de valor farmacológico é o imidazol análogo do DUP 753<sup>19</sup>, o tiofeno 2,5-disubstituído, possui ação vaso dilatadora (Figura 1).

Figura 1



Do ponto de vista biológico, os azóis trazem grande contribuição para a química. A importância destes núcleos levou indústrias farmacêuticas a investirem no planejamento de novos fármacos, onde recentes estudos sintéticos revelaram vários azóis polifuncionalizados com atividade biológica específica.<sup>17, 20</sup>

Assim, são nossos objetivos contínuos:

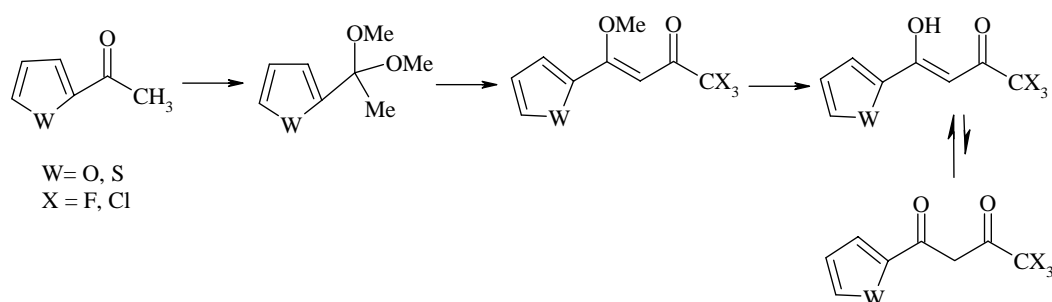
- (i) a obtenção de novos precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos;
- (ii) a continuidade no desenvolvimento de processos na síntese regioespecífica de heterociclos;
- (iii) o estudo estrutural de heterociclos e seus precursores, visando a compreensão de propriedades físico-químicas, espectroscópicas e dar suporte para os estudos bio-farmacológicos;

Considerando algumas lacunas ainda não exploradas na obtenção e na reatividade de 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos foram propostos para o presente trabalho os objetivos relacionados a seguir.

## 2. OBJETIVOS

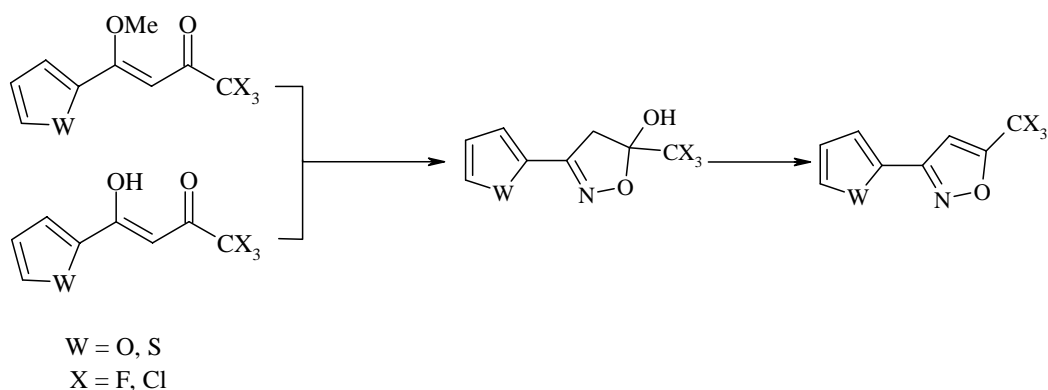
a- Sistematizar as reações de acilação dos acetais derivados de 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano, reagindo com agentes acilantes trialometil substituídos, Esquema 1.

Esquema 1

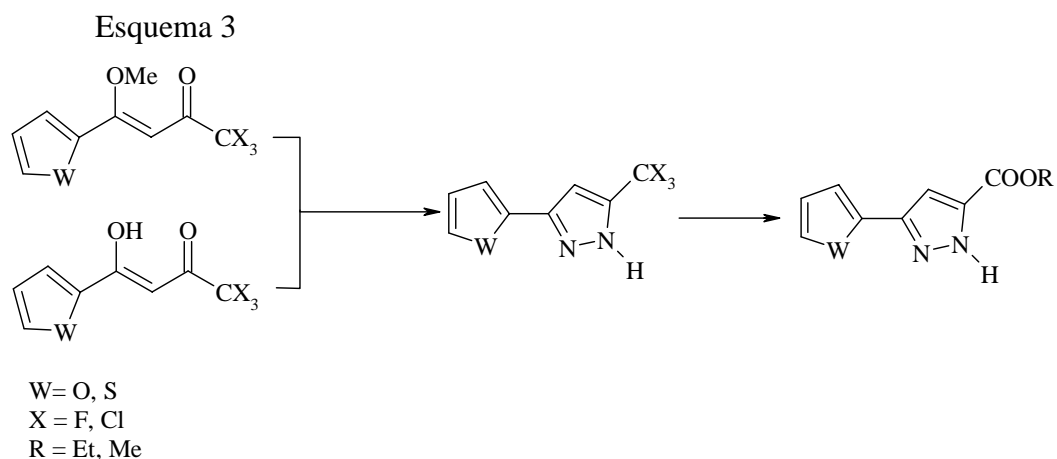


b- Sintetizar o 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis e posteriormente 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-isoxazóis a partir da ciclocondensação de cloridrato de hidroxilamina com 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas e/ou 2,4-butenonas trialometil substituídas, Esquema 2.

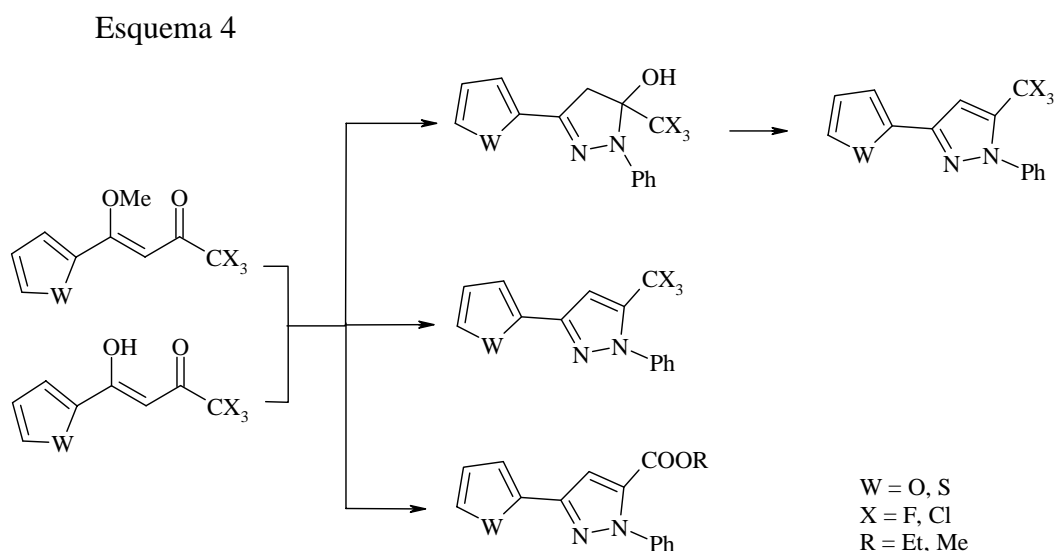
Esquema 2



c- Sintetizar o 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-1*H*-pirazóis e posteriormente o 5-carboximetil-3-(2-heteroaril)-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de hidrazina, hidrazina monoidratada ou cloridrato de hidrazina com 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas e/ou 2,4-butenonas trialometil substituídas, Esquema 3.



d- Sintetizar o 5-tricloro[trifluor]metil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis e 5-tricloro[trifluor]metil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-1*H*-pirazóis e 5-carboximetil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de fenilhidrazina, cloridrato de fenilhidrazina com 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas e/ou 2,4-butenonas trialometil substituídas, Esquema 4.



### 3. Revisão da Literatura

A revisão da literatura aqui apresentada mostrará artigos diretamente relacionados com os trabalhos que foram desenvolvidos nesta tese. Inicialmente, serão mostrados trabalhos relacionados à obtenção de isoxazóis e pirazóis. A seguir, serão apresentados trabalhos relacionados à obtenção de compostos bi-heterociclos.

#### 3.1 Métodos de obtenção de isoxazóis e pirazóis

Os 1,2-azóis são uma classe de heterociclos amplamente usados em várias áreas tecnológicas. Os principais representantes dessa classe são os Pirazóis e os Isoxazóis. Sutharchanadevi<sup>1b</sup> e Grünanger<sup>21</sup> publicaram revisões bem detalhadas sobre a síntese e as diversas aplicações de isoxazóis. José Elguero<sup>1a, b</sup>, descreveu a importância da classe dos Pirazóis.

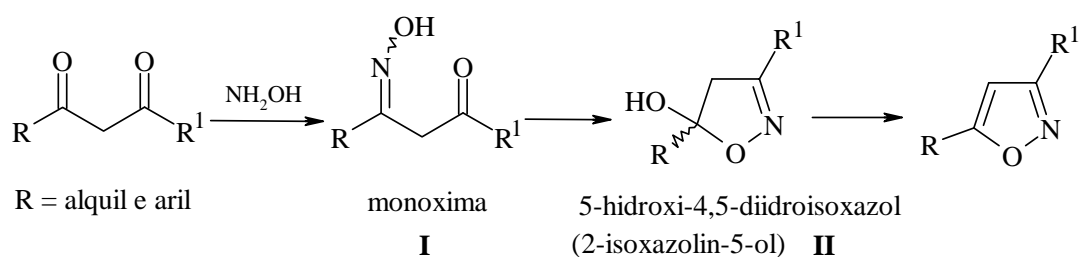
As rotas de síntese de compostos heterociclos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazóis e isoxazóis tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos (1,3-dieletrófilo), e um 1,2-dinucleófilo. Para esse processo, as hidroxilaminas são essenciais na obtenção de isoxazóis e as hidrazinas na síntese de pirazóis. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3 + 2], usando os blocos [CCC + NO] ou [CCC + NN], para a síntese de isoxazóis e pirazóis respectivamente. Além dessas, já foram relatadas sínteses tipo [3 + 2] usando outras combinações de átomos nos reagentes de partida, por exemplo, [CNO + CC] para isoxazóis e [CCN + CN] e [CNN + CC] para pirazóis.

Neste trabalho, são de maior interesse os métodos de síntese envolvendo a hidroxilamina (bloco NO) ou hidrazina (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC). Estes são os métodos mais estudados do ponto de vista da aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico.<sup>1</sup>

### 3.1.1 Síntese de isoxazóis

A condensação de  $\beta$ -dicetonas com hidroxilamina, foi o primeiro método utilizado para a síntese de isoxazóis. O mecanismo aceito para a ciclocondensação entre  $\beta$ -dicetonas e hidroxilamina em pH  $\sim$  5,0 se processa através dos intermediários monoxima e 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol (Esquema 5). Estes intermediários (I e II) podem ser isolados, dependendo dos substituintes R e R<sup>1</sup> e do meio reacional usado. Geralmente, quando R e R<sup>1</sup> são alquilas, o intermediário II é facilmente convertido ao respectivo isoxazol por tratamento com ácidos ou bases, ou por aquecimento.<sup>21</sup> O uso de  $\beta$ -dicetonas é muito conveniente para a preparação de isoxazóis com substituintes idênticos nas posições 3 e 5, possibilitando a variação de substituintes na posição 4.<sup>21</sup>

Esquema 5.



Entretanto, a reação de  $\beta$ -dicetonas não simétricas com hidroxilamina produz uma mistura isomérica de isoxazóis, o que implica na diminuição do rendimento do produto desejado e em problemas práticos para separação, principalmente quando R e R<sup>1</sup> são semelhantes nos efeitos químicos produzidos sobre os carbonos eletrofílicos. A diferenciação do potencial eletrofílico das carbonilas, através dos efeitos químicos dos substituintes R e R<sup>1</sup> em  $\beta$ -dicetonas, pode levar a predominância de um isômero sobre o outro ou mesmo tornar a reação seletiva.<sup>21</sup>

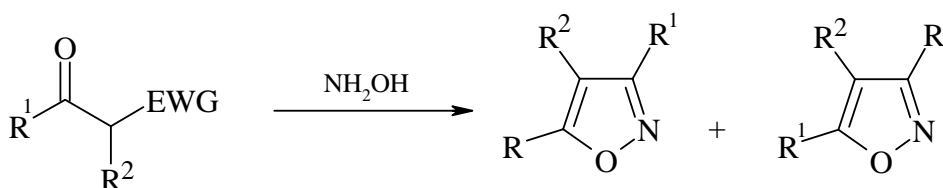
Já foi observado que a estrutura do produto principal pode ser prevista com base na diferença de eletrofilicidade das carbonilas. Além de aldeídos e cetonas,

um dos carbonos terminais pode ser de outros grupos funcionais, como por exemplo, de ésteres, de amidas, de acetais e de nitrilas.<sup>21, 22</sup>

Além de  $\beta$ -dicetonas, têm sido usados outros substratos 1,3-dieletrófilos, reagindo com hidroxilamina. Já foram usados  $\beta$ -cetoésteres,  $\beta$ -cetoamidas,  $\beta$ -cetonitrilas,  $\beta$ -cetoacetais, além de compostos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados substituídos na posição  $\beta$  com bons grupos de saída (Esquema 6).<sup>1, 21, 22</sup>

Estes substratos também oferecem dois sítios para o ataque de nucleófilos, eles reagem facilmente com hidroxilamina, fornecendo como produtos finais isoxazóis. Como no caso das  $\beta$ -dicetonas, existe competição entre os sítios eletrofílicos. Em alguns casos, podendo haver a formação regioseletiva de um dos isômeros. A seletividade do ataque do nucleófilo e a consequente formação exclusiva ou preferencial de um dos isoxazóis isômeros depende dos efeitos químicos dos substituintes dos carbonos carbonílicos.<sup>22</sup>

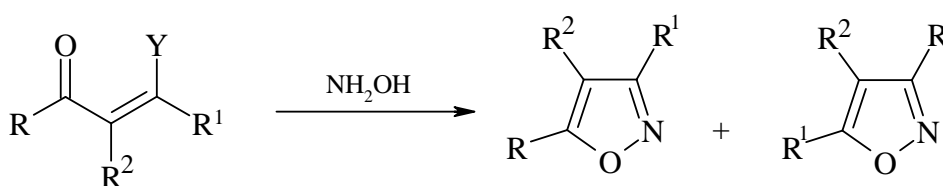
Esquema 6



R, R<sup>2</sup> = H, alquil, aril

EWG = CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, CN, C(OR)<sub>2</sub>R

R<sup>1</sup> = OR, NR<sub>2</sub>, R



Y = OR, NH<sub>2</sub>, SR

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alquil, aril

Alguns pesquisadores fizeram tentativas de direcionar o curso da reação controlando o potencial nucleofílico da hidroxilamina através do controle do pH do meio reacional.<sup>22, 23</sup> É conhecido que em pH próximo de 6,0 a hidroxilamina

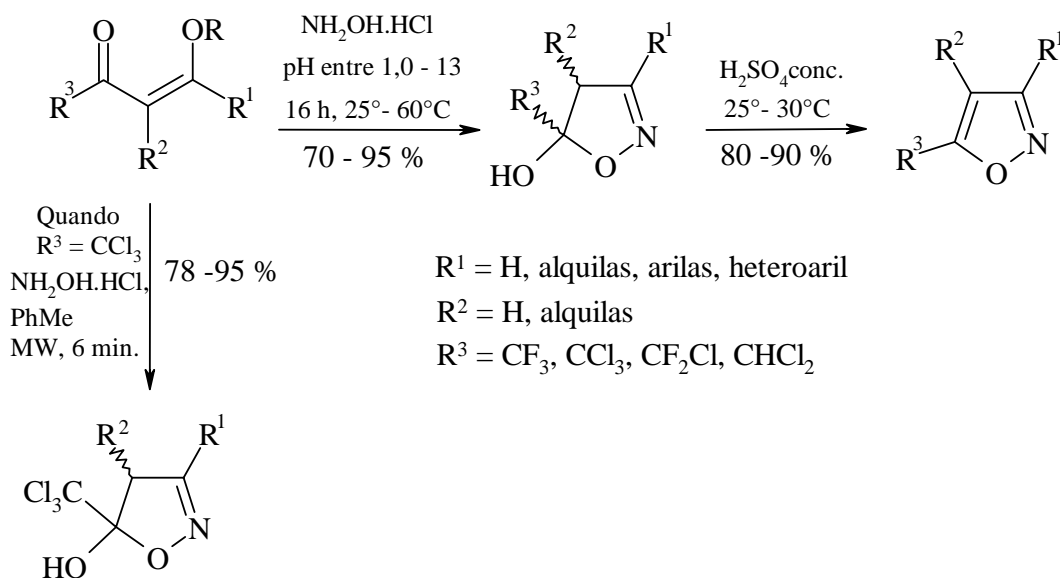


está na forma livre, na qual o centro mais nucleofílico está localizado no átomo de nitrogênio. Porém em pH abaixo de 6,0 ou acima de 13,0 o que existe são as formas iônicas, respectivamente o cátion hidroxilamônio e ânion aminohidróxido, onde o centro mais nucleofílico é o oxigênio. Através do controle de pH têm sido sintetizados, com alguma regioseletividade, misturas de isoxazóis 3 e 5-substituídos a partir de  $\beta$ -dicetonas e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

O que tem sido apresentado na literatura com substratos 1,3-dieletrófilos onde R e R<sup>1</sup> são alquilas ou arilas e Y = OR, NR<sub>2</sub> foi a obtenção de misturas isoméricas de isoxazóis, com a preferência por uma das formas dependendo mais do meio reacional usado do que da diferença reacional dos carbonos eletrofilicos.<sup>21</sup>

O grupo de Martins e col.<sup>5</sup>, assim como outros grupos de pesquisadores interessados na química de isoxazóis<sup>24e,25</sup>, demonstraram a obtenção regioespecífica de isoxazóis 5-halometilsubstituídos. Os resultados demonstram que partindo de 1, 1, 1-tricloro[trifluor]-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e cloreto de hidroxilamina em várias condições de pH, a temperatura entre 30° - 50 °C, sempre foram obtidos os 5-halometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis, resultantes do ataque do nitrogênio nucleofílico da hidroxilamina no carbono vinílico (posição  $\beta$ ) e do oxigênio nucleofílico da hidroxilamina com o carbono carbonílico. Essas reações de ciclocondensação também foram feitas sob irradiação de microondas em forno doméstico, e a regioquímica da reação permaneceu a mesma. Os produtos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis, obtidos nos modos convencionais, foram convertidos em 5-halometil-isoxazóis por eliminação de água, usando ácido sulfúrico concentrado. A grande estabilidade dos 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis foi atribuída à presença do grupo halogenado na porção hemiacetal da molécula. Durante os processos de síntese usados pelo grupo de trabalho de Martins e col., não foram isoladas as oximas/enaminonas intermediárias (Esquema 7).<sup>5</sup>

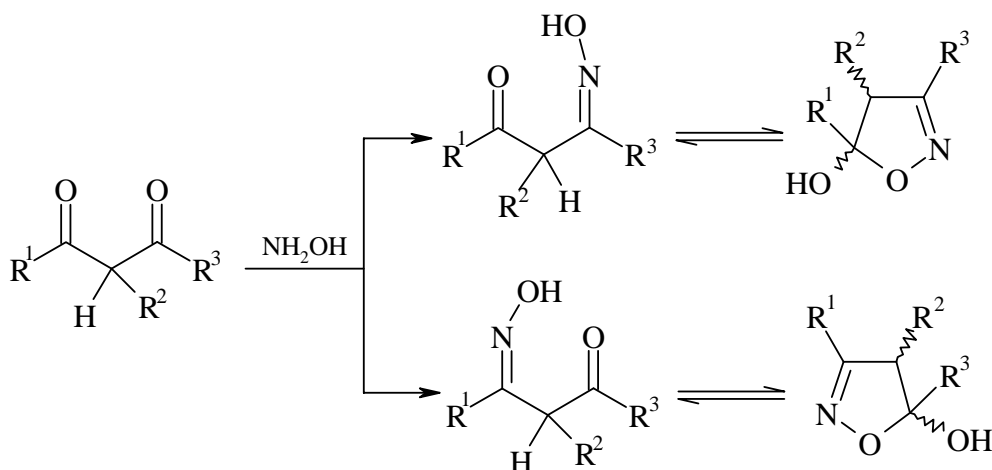
Esquema 7



### 3.1.2 Isolamento de 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis (2-isoxazolin-5-óis)

Os 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis(2-isoxazolin-5-óis) são os intermediários nas sínteses de isoxazóis, a partir de  $\beta$ -dicetonas ou de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Alguns pesquisadores têm estudado o tautomerismo ciclo  $\rightleftharpoons$  cadeia aberta, o qual pode ser observado em algumas reações de condensação de cloreto de hidroxilamina com alquil e aril  $\beta$ -dicetonas e  $\beta$ -cetoaldeídos, Esquema 8.<sup>26</sup>

Esquema 8



$R^1 = \text{t-Bu}, \text{Ph}, \text{Ph(p-Me)}$

$R^2 \text{ e } R^3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Ph}, \text{Ph(p-OMe)}, \text{Ph(p-NO}_2)$

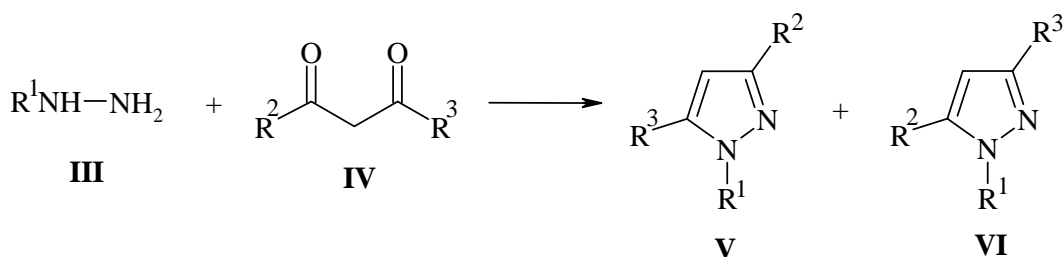
Escale e col.<sup>26</sup> estudaram esse equilíbrio sob várias condições de pH. Os autores demonstraram que o tautômero cíclico é estabilizado com o aumento da quantidade e do volume dos substituintes nas posições 3, 4 e/ou 5, sendo que a dissubstituição na posição 4 (efeito gem) apresenta o efeito mais notável. A presença de um grupo aril diminui a reatividade da carbonila vizinha e desloca o equilíbrio em direção ao tautômero de cadeia aberta, especialmente quando o anel aromático possui um substituinte retirador de elétrons.

### 3.1.3 Síntese de pirazóis

Junto com os isoxazóis os pirazóis são os 1,2-azóis mais utilizados em vários ramos da ciência básica e aplicada<sup>1a,b</sup>. Na química medicinal e na agroquímica, os pirazóis ocupam lugar de destaque, fazendo parte da estrutura de diversos compostos com atividade farmacológica<sup>24</sup> e de outros tantos usados como herbicidas e pesticidas.<sup>24</sup>

As reações entre hidrazinas monossubstituídas e  $\beta$ -dicetonas não-simétricas sempre leva à formação da mistura de pirazóis isômeros, mesmo quando um dos isômeros forma-se em quantidades menores e o processo pode ser considerado regioseletivo. Esta reação aparentemente simples que constitui o principal método de síntese de pirazóis é um dos mais complexos problemas mecanísticos da atualidade.<sup>1, 27</sup>

Esquema 9

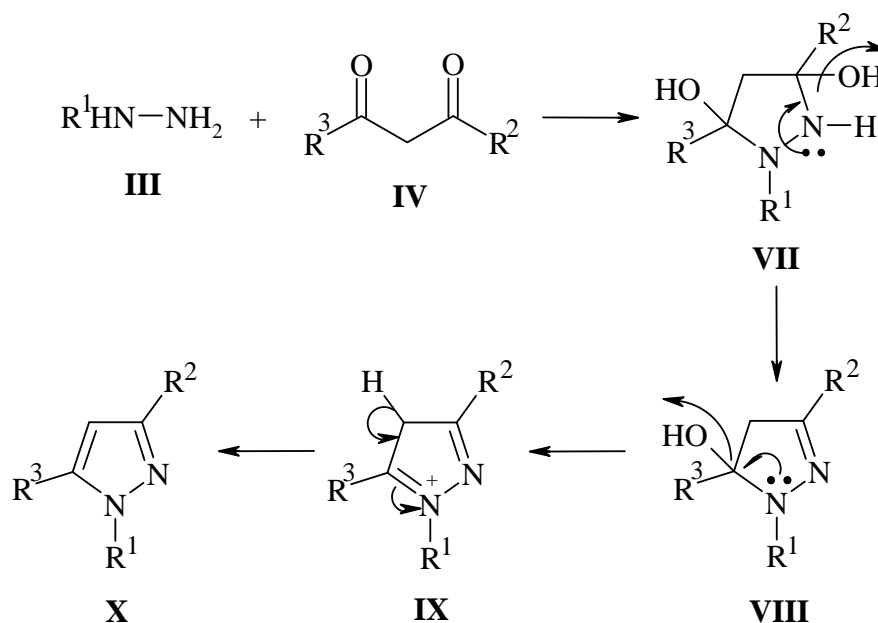


O Esquema 9 mostra claramente o problema; considerando que a hidrazina pode reagir inicialmente com qualquer um de seus nitrogênios nucleofílicos e que a  $\beta$ -dicetona de partida possui no mínimo três tautômeros estáveis, cada um com dois centros reativos, conclui-se que cada isômero pode ser formado por seis rotas diferentes.

Em alguns casos, tem sido possível isolar os intermediários 5-hidroxi-4,5-diidro-pirazóis (**VIII**) (Esquema 10), entretanto, isso não ajuda a resolver a questão mecanística: qual caminho é seguido até a ciclização?

O mecanismo descrito no Esquema 10 tem sido proposto, tendo em vista experimentos com RMN a baixas temperaturas e alguns resultados qualitativos, geralmente, ele é aceito para a síntese de pirazóis.<sup>27</sup>

Esquema 10



$R^1$  = alquil, aril, heteroaril

$R^2$  = alquil, aril,

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

A síntese de pirazóis, a partir da condensação de 1,3-dicarbonílicos trifluormetil substituídos com hidrazinas, tem sido estudada por vários grupos de pesquisa.<sup>24</sup> Selivanov e Ershov<sup>28</sup> foram os primeiros a caracterizar os intermediários 3,5-diidroxipirazolidinas e 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis usando medidas de RMN. Elguero e colaboradores foram os primeiros a isolar uma 3,5-diidroxipirazolidina, a partir da 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona e

hidrazina. Têm sido publicados vários estudos e revisões dessas reações de síntese de pirazóis trifluormetil substituídos.<sup>27</sup> Elguero e colaboradores propuseram que o passo de desidratação do 5-hidroxi-4,5-diidropirazol até o pirazol aromático envolve um intermediário catiônico, tipo **IX**; isso explica o fato de que quando R<sup>1</sup> é um grupo retirador de elétrons, o passo de desidratação é dificultado e algumas vezes não ocorre.

Bonacorso e col.,<sup>6c</sup> também comprovam que a presença de grupos retiradores de elétrons na posição 1 do anel dificulta a desidratação do mesmo ao Pirazol correspondente.

Os resultados obtidos nas condensações de  $\beta$ -dicetonas perfluoralquil substituídas com hidrazinas, demonstram que essas reações são regioseletivas, formando majoritariamente os produtos com o grupo perfluoralquil na posição 5 do pirazol. Além disso, o substituinte perfluoralquil na posição 5 e um substituinte retirador de elétrons na posição 1 são fatores que estabilizam os respectivos 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis **VIII**. Podemos acrescentar que o grupo triclorometil comporta-se de modo similar ao grupo trifluormetil, estabilizando as estruturas 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidropirazóis.<sup>5, 24, 27</sup>

Entretanto, nos estudos sobre a regioseletividade das condensações entre  $\beta$ -dicetonas trifluormetil substituídas e hidrazinas monosubstituídas, têm sido difícil racionalizar a razão entre os isômeros 3-trifluormetil- ou 5-trifluormetil-substituídos. Elguero e Singh estudaram as reações descritas na Tabela 1 (Esquema 11).<sup>24a,24c,27</sup>

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

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Isola o 5- hidroxi-4,5- diidropirazol <b>VIII</b>	Desidratação até o pirazol 3-CF <sub>3</sub> <b>VI</b> aromático e/ou 5- CF <sub>3</sub> <b>V</b>	Razão <b>V:VI</b> ou <b>V:VIII</b>
<b>a</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sim	Sim (3, 5-diCH <sub>3</sub> )	–
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <sup>b</sup>	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	5:1
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Não (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	–
<b>c</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(5-CF <sub>3</sub> + 3-CF <sub>3</sub> )	4:1
<b>d</b>	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <sup>b</sup>	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	4:1
<b>e</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII e</b>	(5-CF <sub>3</sub> ) <b>Ve</b>	–
<b>f</b>	2-Benzotiazolil	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>g</b>	2-Quinolil	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>h</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII h</b>	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–
<b>i</b>	CSNH <sub>2</sub>	Ciclo	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–
<b>j</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI j</b>	–
<b>k</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI k</b>	–
<b>l</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI l</b>	–
<b>m</b>	2,4-Dinitrofenil	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII m</b>	Sim (5-CF <sub>3</sub> ) <b>V m</b>	–
<b>n</b>	2-Quinolil	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (5-CF <sub>3</sub> )	–
<b>o</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII o</b>	–	–
<b>p</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI p</b>	–
<b>q</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI q</b>	–
<b>r</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI r</b>	–
<b>s</b>	2,4-Dinitrofenil	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII s</b>	(5-CF <sub>3</sub> ) <b>V s</b>	–
<b>t</b>	Sacarina	2-Tienil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII t</b>	Sim (perde R1)	–
<b>u</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Piridil	CF <sub>3</sub>	Não	(3-CF <sub>3</sub> ) <b>VI u</b>	–
<b>v</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	2-Piridil	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII v</b>	Sim (perde R1)	–
<b>x</b>	CONH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	Sim	–	–

Tabela 1. Sumário dos resultados mais relevantes com respeito ao mecanismo de reações entre hidrazinas e  $\beta$ -dicetonas trialometil-substituídas (continuação).

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Isola o 5-hidroxi-4,5-diidropirazol <b>VIII</b>	Desidratação até o pirazol 3-CF <sub>3</sub> <b>VI</b> aromático e/ou 5-CF <sub>3</sub> <b>V</b>	Razão <b>V:VI</b> ou <b>V:VIII</b>
<b>y</b>	CSNH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	Sim	–	–
<b>z</b>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim	–
<b>aa</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Não	(3,5-di-CF <sub>3</sub> )	–
					<b>X aa</b>	
<b>bb</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (3,5-di-CF <sub>3</sub> )	–
<b>cc</b>	2, 4 Dinitrofenil	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim	–
<b>dd</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	–	–
<b>ee</b>	2-Quinolil	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim	Sim (3,5-di-CF <sub>3</sub> )	–
<b>ff</b>	Sacarinil <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	Sim <b>VIII ff</b>	Sim (perde R <sup>1</sup> )	–

<sup>a</sup> Tabela extraída da referência 27.

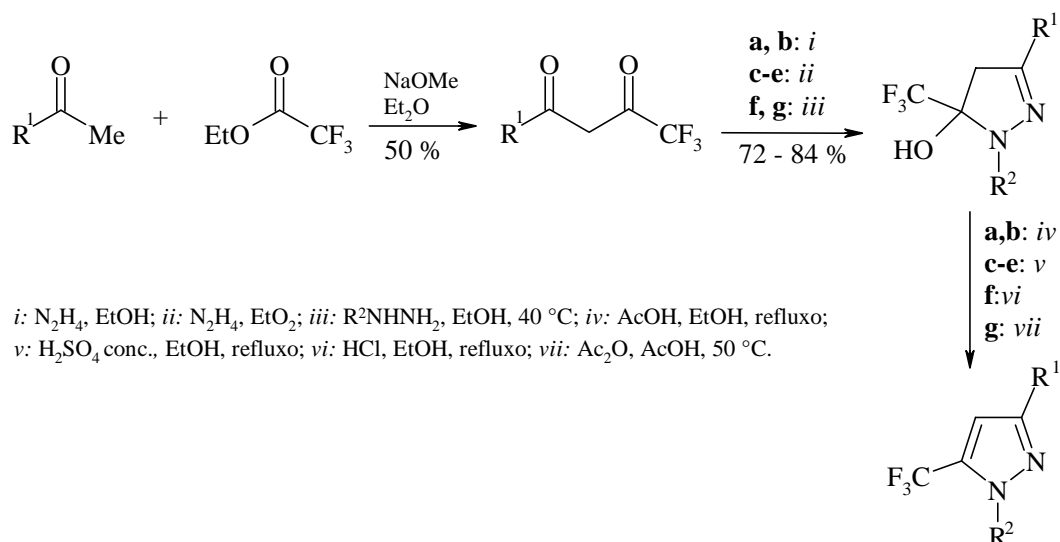
<sup>b</sup> Sacarinil substitui o nome químico oficial do substituinte 1',1'-dioxido-1-(1',2'-benzotiazol-3'-il).

Röschenthaler e colaboradores descreveram a síntese de polimetilenopirazóis perfluoralquil substituídos a partir de 2-polifluoracilcicloalcanonas e hidrazinas. Gerando misturas de pirazóis 3- e 5-perfluoralquil substituídos, Esquema 12.<sup>29</sup>

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

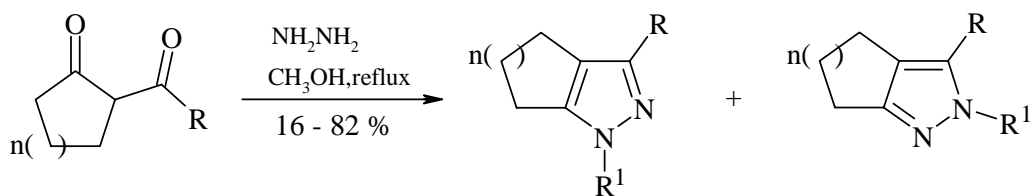
dicetonas e hidrazinas monosubstituídas, é regulada pela diferença nas velocidades de desidratação das duas 3,5-diidroxipirazolidinas em equilíbrio.

Esquema 11.



	a	b	c	d	e	f	g
R <sup>1</sup>						CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>

Esquema 12.



	n	R
a	1	CF <sub>3</sub>
b	1	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>
c	2	CF <sub>3</sub>
d	2	CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H
e	2	C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>

R<sup>1</sup> = H, Me, Ph, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N, CONH<sub>2</sub>, CSNH<sub>2</sub>

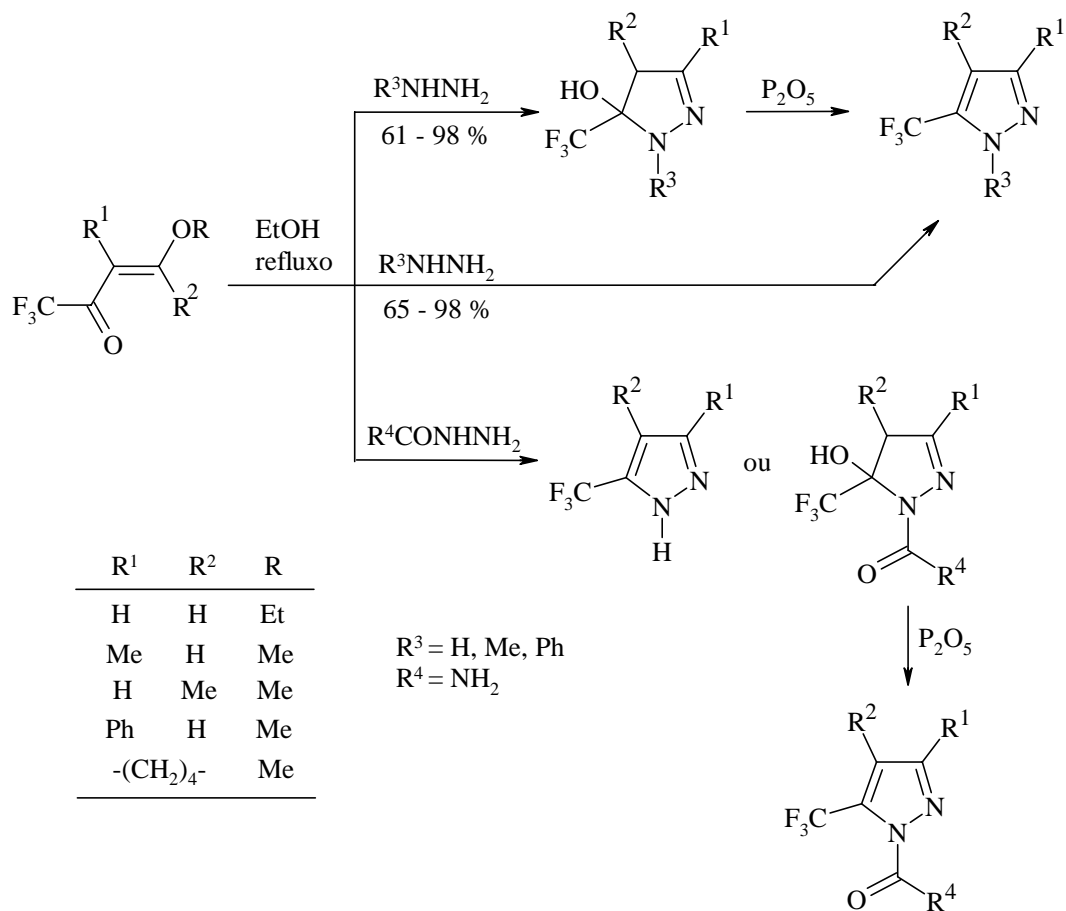


As 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas têm sido muito usadas na síntese de pirazóis (Esquema 13).<sup>6, 30</sup> O NUQUIMHE tem feito grandes colaborações nessa área, principalmente com relação aos derivados triclorometil substituídos.<sup>6</sup> Martins e colaboradores inicialmente utilizaram as reações de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e cloretos de hidrazina, metilhidrazina e fenilhidrazina para a formação em um passo de misturas de 3- e 5-carboxietilpirazóis. A razão entre os isômeros, obtidos após as condensações, foi determinado por estudos de variação de deslocamento químico, induzida por solventes aromáticos (benzeno) (Esquema 14).<sup>6a</sup>

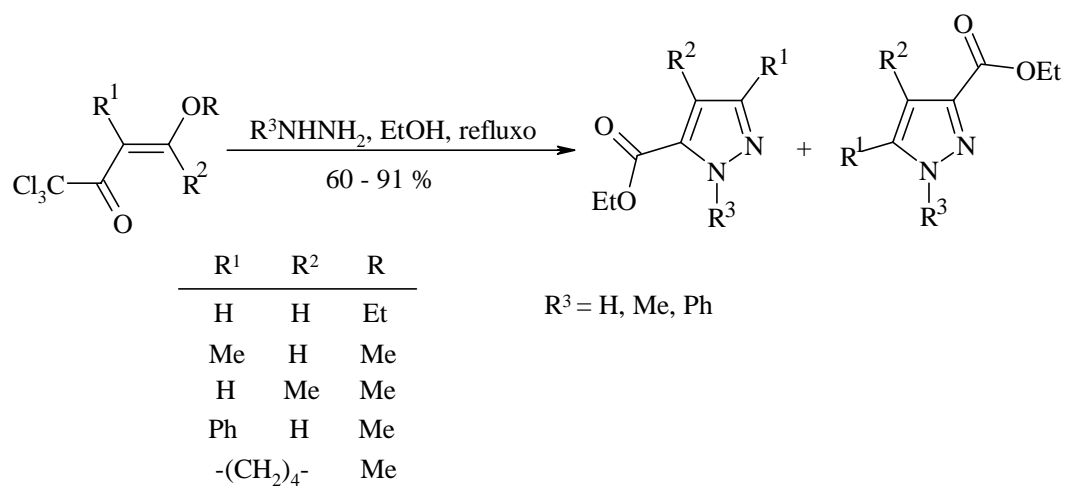
Bonacorso e colaboradores produziram séries de 3-aryl[alquil]-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, a partir das reações de duas séries de 4-alcoxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-tricloro[trifluor]-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida. Foi demonstrado que a presença dos grupos 5-triclorometil ou 5-trifluormetil no anel, juntamente com o grupo retirador de elétrons no nitrogênio-1 tais como: 1,1-carboxiamida ou 1-tiocarboxiamida, possibilita o isolamento das 5-hidroxi-1*H*-pirazolininas como mostra o Esquema 15.<sup>6c</sup>

Flores e colaboradores produziram séries de 5-triclorometil-1*H*-pirazóis reagindo 4-alcoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e  $\beta$ -dicetonas triclorometil substituídas com hidrazina anidra ou fenilhidrazina. A formação dos 5-triclorometil-4,5-diidropirazóis foi demonstrada por estudos de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.<sup>6f</sup>

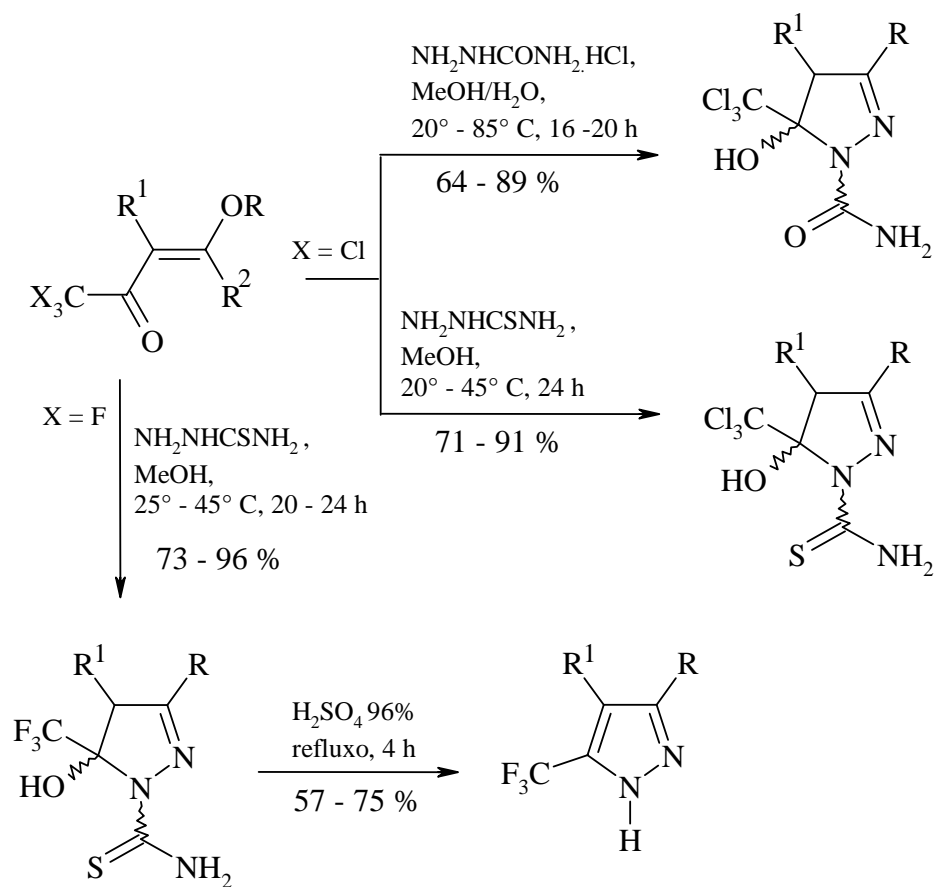
Esquema 13.



Esquema 14.



Esquema 15



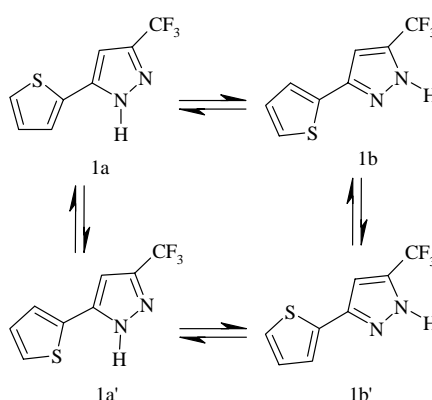
Comp.	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	H	Ph	<i>p</i> -MePh	<i>p</i> -BrPh	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph
R <sup>1</sup>	H	H	Me	H	H	H	H
R <sup>2</sup>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me

### 3.1.5 Bis-Heterociclos

Os bis-heterociclos derivados do furano ou tiofeno, fazem parte de uma importante classe de compostos com comprovada atividade farmacológica ou agroquímica.<sup>20,23, 27,38,39</sup>

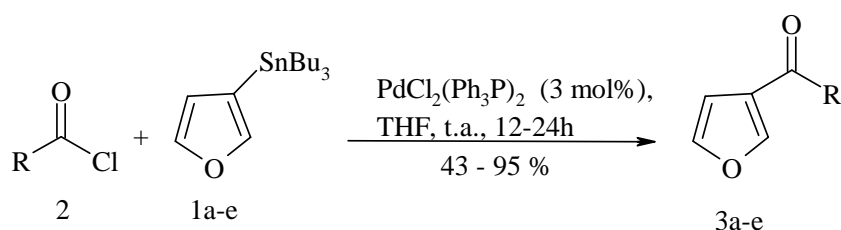
Foces-Foces e col.<sup>20</sup> verificou, através de análises de ressonância de sólidos e raio-X, o comportamento da estrutura, identificando o tautômero predominante. Desta forma, chegaram à conclusão que o tautômero presente em maior proporção em solução é o tautômero **1a**, Esquema 16.

Esquema 16



Em 1991, Bailey<sup>31</sup> publicou a preparação de uma nova série de 3-acetilfuranos, utilizando Paládio como catalisador, onde a preparação deste composto foi feito em uma etapa (Esquema 17). Esta metodologia demonstra a facilidade de obtenção e pode ser usada em larga escala de síntese.

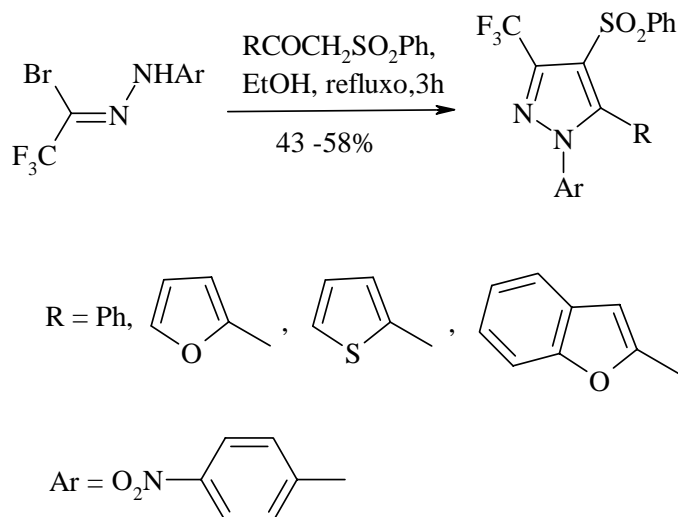
Esquema 17.



1,3	R
<b>a</b>	Me
<b>b</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>
<b>c</b>	Ph
<b>d</b>	2-tienil
<b>e</b>	2-furil

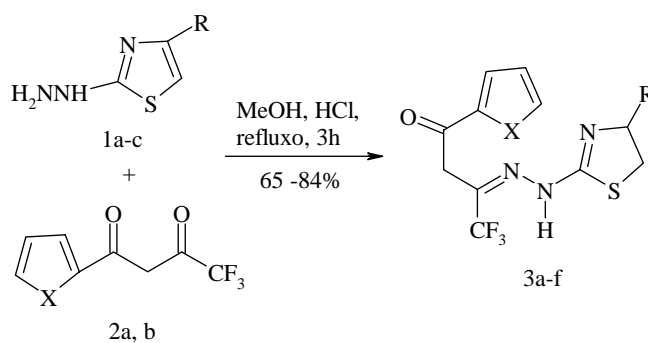
Em 1993, Zohdi e col.<sup>32</sup> sintetizaram, através de uma nova rota pirazóis trifluormetilsubstituídos, Figura 18. Compostos heterociclos, ligados a grupos trifluormetil, são de considerável interesse por sua excelente atividade farmacológica, Esquema 18.

Esquema 18.



Em 2002, Denisova e col.<sup>33</sup> publicaram estudos envolvendo compostos heterociclos trifluormetil substituídos os quais, são de interessante potencial como pesticidas [1] e fármacos [1-3], Esquema 19.

Esquema 19.



1	R	2	X	3	R	X
a	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	a	S	a	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	S
b	Ph	b	O	b	Ph	S
c	COOEt			c	COOEt	S
				c	COOMe	
				d	4-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	O
				e	Ph	O
				f	COOEt	O

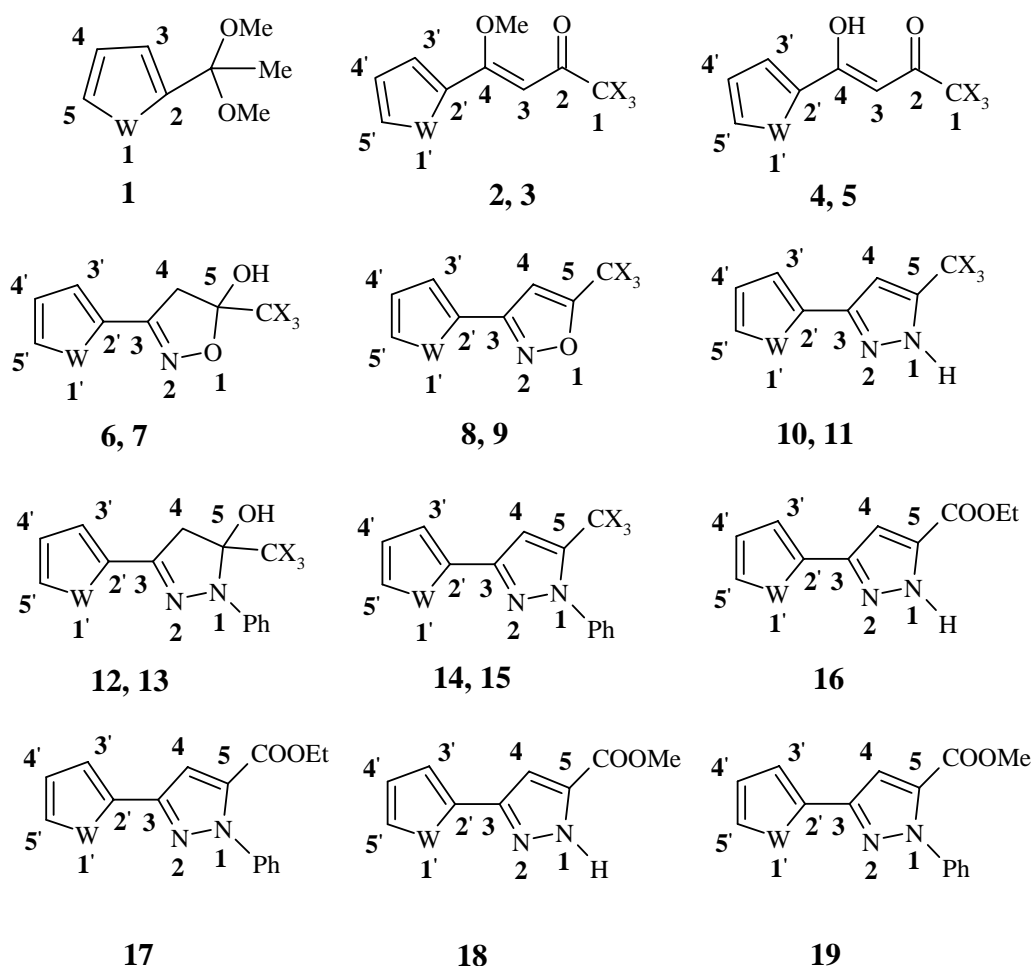
## 4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo, inicialmente, serão apresentados a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Em seguida, a etapa de síntese dos compostos, onde serão discutidos os tópicos relativos às condições reacionais, a purificação e a identificação dos compostos. Os resultados serão apresentados na forma de Tabelas e Esquemas.

### 4.1 Apresentação dos compostos

O critério geral adotado para a numeração dos átomos dos compostos sintetizados neste trabalho está representado na Figura 2.

Figura 2



	X	W
2, 4, 6, 8, 10, 12, 14	Cl	S, O
3, 5, 7, 9, 11, 13, 15	F	S, O

a	b
W	O S

#### 4.1.1 Nomenclatura dos compostos.

A Tabela 2 mostra a nomenclatura dos compostos sintetizados, usando regras do *Chemical Abstracts*.

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos **a, b, 1a-13a**.

Composto	Nomenclatura
<b>1a</b>	2-(1,1-Dimetoxi-etil)furano
<b>1b</b>	2-(1,1-Dimetoxi-etil)tiofeno
<b>2a</b>	1,1,1-Tricloro-4-(2-furil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
<b>2b</b>	1,1,1-Tricloro-4-(2-tienil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
<b>3a</b>	1,1,1-Trifluor-4-(2-furil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
<b>3b</b>	1,1,1-Trifluor-4-(2-tienil)-4-metoxi-3-buten-2-ona
<b>4a</b>	1,1,1-Tricloro-4-(2-furil)-3-buten-2,4-diona
<b>4b</b>	1,1,1-Tricloro-4-(2-tienil)-3-buten-2,4-diona
<b>5a</b>	1,1,1-Trifluor-4-(2-furil)-3-buten-2,4-diona
<b>5b</b>	1,1,1-Trifluor-4-(2-tienil)-3-buten-2,4-diona
<b>6a</b>	5-Triclorometil-3-(2-furil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>6b</b>	5-Triclorometil-5-hidroxi-3-(2-tienil)-4,5-diidroisoxazol
<b>7a</b>	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol
<b>7b</b>	5-Trifluormetil-5-hidroxi-3-(2-tienil)-4,5-diidroisoxazol
<b>8a</b>	5-Triclorometil-3-(2-furil)-4,5-isoxazol
<b>8b</b>	5-Triclorometil-3-(2-tienil)-4,5-isoxazol
<b>9a</b>	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-4,5-isoxazol
<b>9b</b>	5-Trifluormetil-3-(2-tienil)-4,5-isoxazol
<b>10a</b>	5-Triclorometil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>10b</b>	5-Triclorometil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>11a</b>	5-Trifluormetil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>11b</b>	5-Trifluormetil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>12a</b>	5-Triclorometil-1-fenil-3-(2-furil)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
<b>12b</b>	5-Triclorometil-1-fenil-5-hidroxi-3-(2-tienil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
<b>13a</b>	1-Fenil-5-trifluormetil-3-(2-furil)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos **13b-19b**.(Continuação).

<b>13b</b>	1-Fenil-5-trifluormetil-5-hidroxi-3-(2-tienil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
<b>14a</b>	5-Triclorometil-1-fenil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>14b</b>	5-Triclorometil-1-fenil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>15a</b>	5-Trifluormetil-1-fenil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>15a</b>	3-Trifluormetil-1-fenil-5-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol [1,5]
<b>15b</b>	5-Trifluormetil-1-fenil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>15b</b>	3-Trifluormetil-1-fenil-5-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol [1,3]
<b>16a</b>	5-Etoxicarbonil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>16b</b>	5-Etoxicarbonil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>17a</b>	5-Etoxicarbonil-1-fenil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>17b</b>	5-Etoxicarbonil-1-fenil-3(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>18a</b>	5-Metoxicarbonil-3-(2-furil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>18b</b>	5-Metoxicarbonil-3-(2-tienil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>19a</b>	1-Fenil-3-(2-furil)-5-metoxicarbonil-1 <i>H</i> -pirazol
<b>19b</b>	1-Fenil-3-(2-tienil)-5-metoxicarbonil-1 <i>H</i> -pirazol



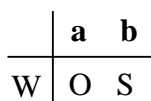
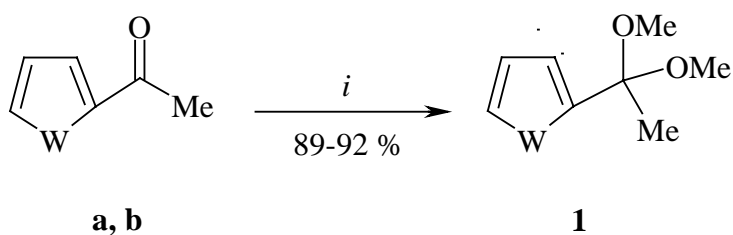
## 4.2 Síntese dos compostos

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm desenvolvido com muito sucesso, metodologias para a síntese de heterociclos (ex.: pirazóis, isoxazóis, pirimidinas, azepinos, tiazóis, oxazinas, etc.) a partir de 4-alcoxi-1,1,1-tricloro(trifluor)-alquen-2-onas. A síntese destes heterociclos têm sido feita seguindo, em geral, uma metodologia de ciclocondensação. Dando continuidade a este trabalho, nós estudamos as reações de síntese de acetais e acilação dos derivados dos 2-acetilfurano e 2-acetiltiofeno. Em um momento posterior, as ciclocondensações dos acilados 4-alcoxi-1,1,1-tricloro(trifluor)-alquen-2-onas com dinucleófilos do tipo hidrazinas e hidroxilaminas.

### 4.2.1 Síntese de Acetais

A técnica desenvolvida por Wohl e col.<sup>34</sup> para a síntese de enoléteres, derivados de cicloalcanonas, foi adaptada para a síntese de obtenção dos dimetóxi acetais derivados do 2-acetilfurano (**a**) e 2-acetiltiofeno (**b**). Estes dimetóxi acetais, foram obtidos a partir da reação da respectiva cetona comercial (**a,b**); ver parte experimental, com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas ácido p-toluenossulfônico. A adaptação foi muito eficiente, os dimetóxi acetais foram obtidos como líquidos incolores, produzindo rendimentos quantitativos após a destilação, Esquema 20.

Esquema 20



*i.* HC(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, H<sup>+</sup>, MeOH, 26 h, t.a. (25 °C)

#### 4.2.2 Reações de Acilação

As reações de acilação de acetais, derivados de aldeídos e cetonas com reagentes acilantes halogenados, são uma parte importante nas rotas de síntese de heterociclos propostas por nosso grupo de pesquisa. Essas reações levam à formação de derivados 1,3- dieletrófilos halogenados, com ótima aplicabilidade em ciclocondensações com diversos tipos de dinucleófilos.<sup>3,4</sup>

A proposta de sistematização na síntese de novos compostos acilados (1,3-dieletrófilos trialometil substituídos), através dos procedimentos desenvolvidos em nossos laboratórios, partindo de acetal heterociclos, é inovadora e visa demonstrar versatilidade do método. Foram feitos testes com 2-acetilfurano, 2-acetiltiofeno, visando a produção de sistemas bis-heterocíclicos.

Este trabalho mostra os resultados obtidos com o 2-acetilfurano e o 2-acetiltiofeno.

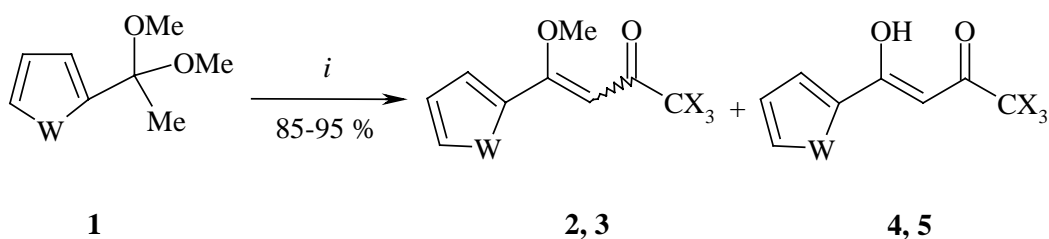
A síntese de 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-ona, 1,1,1-trialo-4-metxi-4-(2-furil)-3-buten-2-onas e das respectivas 2,4-butenonas trialometil substituídas **2-5**, foram obtidas através das reações de acilação da série de acetais **1**, empregando anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila, Esquema 21.

Dois equivalentes do agente acilante, para um equivalente do acetal, foram necessários para obter os compostos 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas, onde uma molécula do acilante leva a formação do enoléter *in situ*, a segunda molécula do acilante leva as  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas.

Embora, de modo geral, a acilação seja realizada em nosso laboratório gotejando-se a solução do acetal em piridina sobre o acilante previamente resfriado à temperatura de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  e variando à  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 8-12 horas, em diclorometano ou clorofórmio como solventes.

Neste trabalho, a inversão do processo tradicional de adição, onde adiciona-se o acilante sobre o acetal e piridina, bem como o uso de atmosfera inerte de nitrogênio, proporcionou uma melhoria de rendimento dos produtos isolados, fornecendo produtos mais puros (85-95%).

Esquema 21



X	Z	W
Cl	Cl	O, S
F	F <sub>3</sub> CCOO	O, S

*i.* X<sub>3</sub>CCOZ, Piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ou CH<sub>3</sub>Cl, -10° a 30 °C, 8-12h

Foi observado também que a temperatura, durante a reação de acilação, influencia na proporção dos isômeros *E/Z*. A manutenção de baixas temperaturas (< 5 °C), após a adição dos reagentes, determina maior proporção de um isômero em relação ao outro.

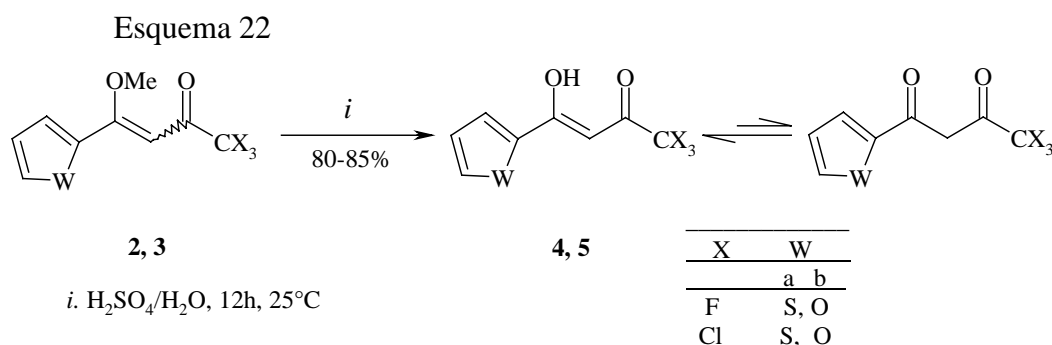
Para o isolamento das β-dicetonas trialometil substituídas, logo ao final do tempo da reação de acilação e no mesmo reator (one pot), foi acrescentada uma solução de ácido sulfúrico 1M, e a mistura reacional mantida sob agitação magnética por 5 horas a temperatura ambiente (25 °C). Pelo caminho da hidrólise ácida, obteve-se unicamente as 1,1,1-trialo-4-(2-heteroaryl)-3-buten-2,4-dionas **4**, **5** com alto grau de pureza, Esquema 22.

Como podemos observar, não haviam dados na literatura sobre a hidrólise ácida de compostos 1,1,1-trialo-4-(2-heteroaryl)-3-buten-2,4-dionas **4**, **5**.

Todos compostos acilados **4**, **5**, depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), foram colocados sob vácuo (~10mmHg), durante 5 horas com o objetivo de retirar os resíduos de enoléter e solvente.

As β-dicetonas trialometil substituídas **4**, **5**, foram identificados usando os dados de espectroscopia de RNM <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (Tabela 4, 5), cujos espectros estão no Anexo I.

As duas  $\beta$ -dicetonas fluoradas 1,1,1-trifluoro-4-(2-fúril)-3-buten-2,4-diona **5(a)** 1,1,1-trifluoro-4-(2-tienil)-3-buten-2,4-diona **5(b)** podem ser encontrados no *Aldrich-Handbook*<sup>35e</sup> e comprados comercialmente. Neste trabalho, elas foram obtidas em nossos laboratórios, seguindo a metodologia descrita abaixo.



#### 4.2.3 RMN e considerações estruturais

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C para os compostos acilados **2, 3**, mostram sinais duplicados, devido à formação da mistura dos isômeros *E* e *Z*. Foi observado através dos espectros que ocorre a formação de um dos isômeros em grande excesso (Figura 3).

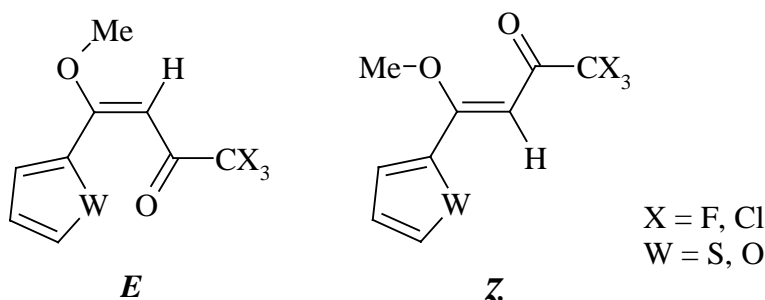
Com os dados da literatura, envolvendo isomerização de ésteres vinílicos e dados de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e <sup>17</sup>O, Raio-X e cálculos AM1<sup>37</sup>, Siqueira<sup>4a</sup>, confirma a preferência para a configuração-*E* das  $\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas. A explicação deste fato, pode estar na hipótese de aumento da estabilidade termodinâmica em sistemas vinílicos e em  $\beta$ -alcoxivinilcetonas, proporcional ao grau de conjugação  $p\pi$ - $\pi$ , em geral a configuração *E* “facilita” a planaridade da molécula.

Os cálculos de orbital Molecular foram executados utilizando o método semiempírico Austin Model 1 (AM1), implementado no pacote HyperChem 6.0 (2000). 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 o algoritmo Polak-

Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local é arquivado quando o gradiente de energia é  $< 0,01 \text{ Kcal. Mol}^{-1}$ . A abundância relativa de cada espécie em equilíbrio é calculada a partir de energia mínima associada com cada composto empregando as relações: (1)  $E = -R.T.\ln K$  (onde E é a diferença padrão de energia entre duas das espécies, R é a constante molar dos gases expressa em unidades de  $\text{Kcal. Mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ , t é a temperatura absoluta em Kelvin, K é constante de equilíbrio) e (2)  $[I]+[II]+ [III]+ [IV] = 100$ , onde  $[I]+[II]+ [III]+ [IV]$  representa a porção em porcentagem molar de cada tautômero/ confôrmero em equilíbrio. Os cálculos foram executados em Dell Precision 330 Pentium IV 1.4 GHz.

$\text{CCl}_3 - \text{FURANO}$	$\text{CF}_3 - \text{FURANO}$
80,9 % <i>E</i> (2a)	93,4 % <i>E</i> (3a)
19,1 % <i>Z</i> (2a)	6,6 % <i>Z</i> (3a)
$\text{CCl}_3 - \text{TIOFENO}$	$\text{CF}_3 - \text{TIOFENO}$
77 % <i>E</i> (2b)	76,1 % <i>E</i> (3b)
23 % <i>Z</i> (2b)	23,9 % <i>Z</i> (3b)

Figura 3



Podemos verificar, através de cálculos de orbitais moleculares, que o isômero-*E*, possui um mínimo de energia, portanto mais estável, enquanto que o isômero-*Z* é o menos estável, os espectros de  $^1\text{H}$  comprovam a presença dos dois isômeros. Foi possível observar, através dos espectros de  $^1\text{H}$ , que o composto **2a**, obtido em grande proporção, com o isômero-*E* (OMe,  $\delta = 4,0$ ), enquanto que o isômero-*Z* (OMe,  $\delta = 4,52$ ), na proporção *E*:*Z* de 92:8.

Podemos observar nesta mistura, o H3 do isômero-*E* de maior proporção que aparece blindado ( $\delta=6,73$ ) de + 0,50 ppm em relação ao isômero-*Z* de menor proporção em que o H3 aparece ( $\delta=7,27$ ) ppm.

Para o composto **2b**, foi observado o isômero-*E* (OMe,  $\delta=3,95$ ), enquanto que o isômero-*Z* (OMe,  $\delta=4,14$ ), na proporção *E:Z* de 72:12.

Neste composto, para o H3 aparecem três sinais (singletes) distintos, isômero-*E* ( $\delta=6,19$ ) e isômero-*Z* ( $\delta=6,60$ ) e o dicarbonílico ( $\delta=6,67$ ), nas proporções 75 %, 12 % e 12 %.

Para o composto **3a**, também foi observado que o isômero-*E* (OMe,  $\delta=3,97$ ) e isômero-*Z* (OMe,  $\delta=4,16$ ). De forma semelhante, o H3 aparece blindado isômero-*E* ( $\delta=5,78$ ) e o *Z* ( $\delta=6,34$ ), na proporção de 88:12.

No composto **3b**, podemos observar o composto em maior proporção, através do isômero-*E* (OMe,  $\delta=3,94$ ) e o H3 ( $\delta=5,8$ ), na proporção de 82:18.

Convém ressaltar que esta tese não tem como objetivo o estudo estrutural detalhado das 1,1,1-trialo-4-(2-heteroaril)-4-metoxi-3-buten-2-onas **2,3**, mas sim a sua reatividade na síntese de 1,2-azóis.

Tabela 3. Rendimentos e pontos de fusão ou índice de refração dos compostos **2-5**.

Composto	Fórmula molecular	Massa (g/mol)	p.f. (°C)	Índice de refração	Rendimento %
<b>2a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	269,51	óleo	1,5905	87
<b>2b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> SCL <sub>3</sub>	285,58	38°-40 °C		89
<b>3a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	220,15	óleo	*	85
<b>3b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> SF <sub>3</sub>	236,21	112°-115 °C		84
<b>4a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	255,48	óleo	1,5885	85
<b>4b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> SCL <sub>3</sub>	271,54	34°-36 °C		86
<b>5a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	206,12	64°-65 °C		79
<b>5b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> SF <sub>3</sub>	222,19	132-134 °C		82

\* Composto em que o índice de refração está fora da escala do aparelho.

Tabela 4. Dados de deslocamento químico ( $\delta$ )RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **2-5**.

**2, 3**

**4, 5**

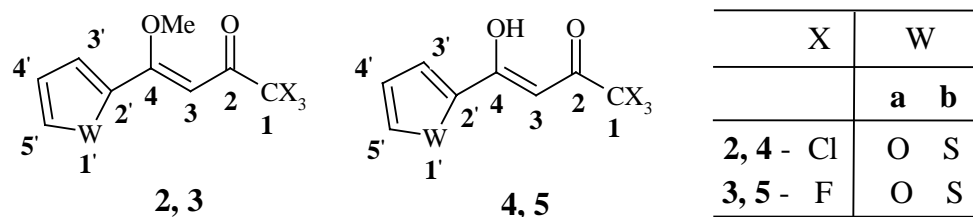
	X	W
		<b>a b</b>
<b>2, 4 - Cl</b>	O	S
<b>3, 5 - F</b>	O	S

$^1\text{H}$ $\delta$ ; m; <i>J</i> (Hz)					
Composto	OMe (s)	H3 (s)	H3' (d)	H4' (dd)	H5' (d)
<b>2a</b>	4,00	6,73	7,27 (3,48)	6,62 (3,48/1,34)	7,65 (1,34)
<b>2b</b>	3,95	6,19	8,28 (3,90)	7,12 (5,06/3,90)	7,57 (5,06)
<b>3a</b>	3,97	5,78	7,99 (1,40)	6,58 (3,66/1,40)	7,59 (3,66)
<b>3b</b>	3,94	5,80	7,59 (3,40)	7,12 (4,50/3,40)	8,48 (4,50)
Composto	OH (s)	H3 (s)	H3' (d)	H4' (dd)	H5' (d)
<b>4a</b>	13,8	6,73	7,25 (3,70)	6,73 (3,70/1,68)	7,65 (1,68)
<b>4b</b>	13,7	6,68	7,70 (3,74/0,97)	7,20 (4,88/3,74)	7,85 (4,88/0,97)
<b>5a<sup>b</sup></b>	14,0	6,50	7,35 (0,7)	6,64 (3,2/0,7)	7,70 (3,2)
<b>5b<sup>b</sup></b>	13,7	6,46	7,76 (4,02)	7,20 (4,74/4,02)	7,84 (4,74)

<sup>a</sup> Soluções  $10^{-3}\text{M}$  em  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz ou DPX 200 com SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$ , aquisição a 300K.

<sup>b</sup> Não foram encontrados na literatura dados de RMN  $^1\text{H}$  para as  $\beta$ -dicetonas.<sup>35</sup>

Tabela 5. Dados de RMN <sup>13</sup>C δ (ppm) / [*J*<sub>CF</sub> Hz] dos compostos **2-5**.



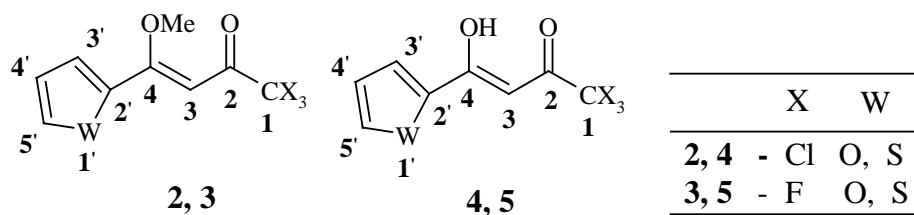
<sup>13</sup> C δ (ppm); m; <i>J</i> (Hz)									
Composto	C1	C2	C3	C4	OMe	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>2a</b>	94,7	185,5	88,8	170,5	55,7	147,9	147,2	117,1	113,1
<b>2b</b>	98,2	176,5	89,6	169,4	56,9	133,8	134,8	127,3	131,5
<b>3a</b>	116,6	183,0	90,2	175,7	56,9	149,0	120,2	112,2	146,4
	<sup>1</sup> <i>J</i> =[280]	<sup>2</sup> <i>J</i> =[37]	<sup>3</sup> <i>J</i> =[2.4]						
<b>3b</b>	117,7	176,3	89,6	169,1	56,9	134,9	131,5	127,3	133,8
	<sup>1</sup> <i>J</i> =[278]	<sup>2</sup> <i>J</i> =[36.5]	<sup>3</sup> <i>J</i> =[2.5]						
Composto	C1	C2	C3	C4	-	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>4a</b>	94,6	170,4	88,7	185,4	-	147,8	117,1	113,1	147,2
<b>4b</b>	94,5	176,5	89,3	184,3	-	137,2	131,5	128,7	133,6
<b>5a<sup>b</sup></b>	118,0	173,5	92,7	176,7	-	148,9	118,7	113,3	147,9
	<sup>1</sup> <i>J</i> =[281]	<sup>2</sup> <i>J</i> =[36,7]	<sup>3</sup> <i>J</i> =[2,4]						
<b>5b<sup>b</sup></b>	116,2	171,2	93,4	182,7	-	139,3	132,7	128,8	135,5
	<sup>1</sup> <i>J</i> =[280,2]	<sup>2</sup> <i>J</i> =[36,1]	<sup>3</sup> <i>J</i> =[2,6]						

<sup>a</sup> Dados adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz, solução 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, aquisição a 300K.

<sup>b</sup> Não foram encontrados na literatura dados de RMN <sup>13</sup>C para as β-dicetonas.<sup>35</sup>



Tabela 6. Dados de Espectrometria de Massas dos compostos 2-5.



Composto	Fórmula Molecular	m/z, intensidade relativa (%)
	Massa Molecular (g/mol)	
<b>2a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> 269,51	268(M <sup>+</sup> , 10), 205 (40), 151 (100)
<b>2b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> SCl <sub>3</sub> 285,57	286(M <sup>+</sup> +2, 15), 167 (100), 111 (90)
<b>3a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 220,14	220(M <sup>+</sup> , 30), 204 (30), 153 (70), 69 (100)
<b>3b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> SF <sub>3</sub> 236,20	236(M <sup>+</sup> , 10), 201(100), 173 (30)
<b>4a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub> 255,48	254(M <sup>+</sup> +2, 10), 191 (25), 137 (100)
<b>4b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> SCl <sub>3</sub> 271,54	272(MH <sup>+</sup> +2, 25), 207 (30), 153 (100)
<b>5a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> F <sub>3</sub> 206,12	206(M <sup>+</sup> , 80), 178 (10), 137 (100)
<b>5b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> SF <sub>3</sub> 222,18	222(M <sup>+</sup> , 30), 153 (60), 111 (40), 69 (100)

#### 4.2.4 Mecanismo proposto para a síntese de do 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas **2,3** e 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-(2-heteroaril)-3-buten-2,4-dionas **4,5**

O mecanismo proposto no Esquema 23, segue as seguintes etapas:

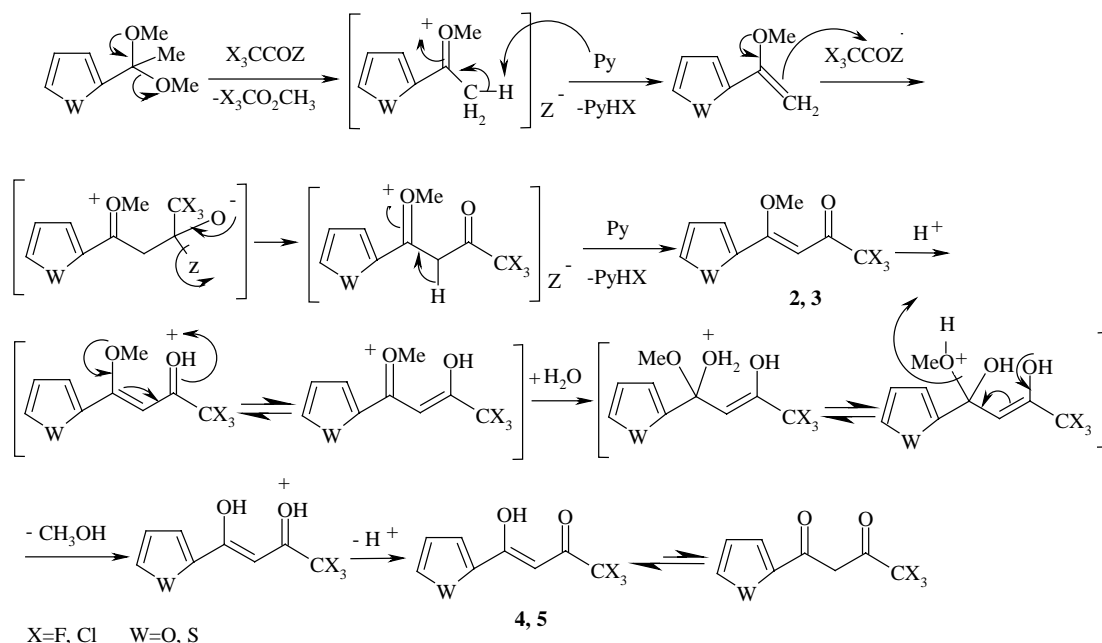
1. Ataque de um oxigênio do grupo metóxi do acetal ao carbono carbonílico do acilante e formação do trialoacetato de metila e do intermediário, em seguida perde um próton-alfa para a base piridina, formando o enoléter.

2. Ataque nucleofílico do carbono-β do enoléter ao carbono carbonílico do acilante, levando ao intermediário.

3. A regeneração da carboníla e a formação do intermediário, com o ânion  $Z^-$  de contra-íon. Este leva ao produto de substituição pela perda de um próton para a base, piridina, presente no meio.

4. A hidrólise ácida da β-alcoxoviniltrialometilcetona levando ao composto β-dicarbonílico. O carbono-β ativado pelo ácido presente no meio, sofre o ataque de uma molécula de água e libera metanol, a grande quantidade de água desloca o equilíbrio na formação do β-dicarbonílico, Esquema 23.

Esquema 23



### 4.3 Reações de Ciclocondensação

#### 4.3.1 Síntese de Isoxazóis

Inicialmente, será mostrada a rota de obtenção de 3-heteroaril-5-hidroxi-5-tricloro[trifluor]4,5-diidroisoxazóis **6**, **7**, via ciclocondensação dos precursores 1,3-dieletrófilos do tipo 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-(2-furil)- ou 4-(2-tienil)-4-metoxi-3-buten-2-onas **2**, **3** e das respectivas 2,4-dionas **4**, **5**, com hidroxilamina em meio ácido. Em seguida, será mostrada a aromatização dessas 2-isoxazolininas **6**, **7**, usando o ácido sulfúrico como agente para eliminação de água, e obtenção de 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)- isoxazóis **8**, **9**.

#### 4.3.2 Síntese de 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis

A ciclização dos precursores 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas **2**, **3**, ou respectivas 2,4-dionas **4**, **5** com cloridrato de hidroxilamina, foi realizada em meio ácido, utilizando quantidade equimolar de HCl 12M em metanol ou etanol (pH < 1,0), sob refluxo. A mistura foi deixada sob intensa agitação por 8 horas a 70°-85 °C.<sup>5a-c</sup> Deste modo, ao final do período, foram isolados os compostos 5-trialometil-3-[2-heteroaril]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis **6**, **7** com rendimentos entre 90-95%. Estes se apresentam sob a forma de cristais brancos, podendo ser recristalizados a partir de soluções de hexano. Também foi observado que a utilização de etanol como solvente levou à formação de cristais límpidos, sem necessidade da purificação por recristalização, Esquema 24. Esses compostos são estáveis ao ar, podendo ser armazenados durante longos períodos sob atmosfera ambiente, sem modificações químicas.

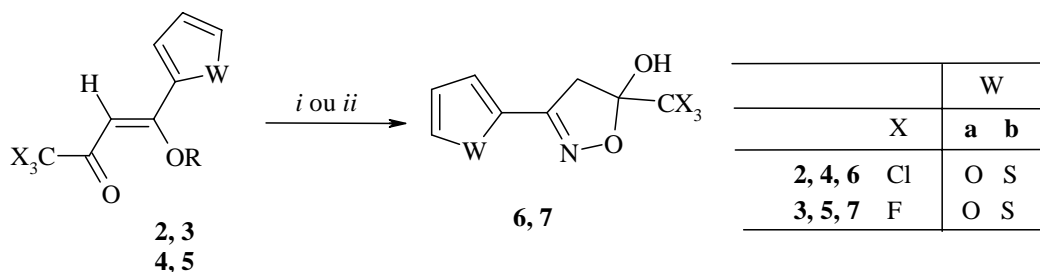
A ciclização dos precursores 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-3-buten-2-onas **2** ou respectiva 2,4-diona **4**, também foi feita em meio reacional, com quantidade equimolar de piridina em água (pH 4,5-5,0).<sup>5b</sup> Foram obtidos os mesmos produtos 4,5-diidroisoxazóis **6a**, a partir de **2a** ou **4a**, entretanto, no meio reacional com piridina, foram obtidos menores rendimentos e mistura de produtos

secundários, não identificados. O procedimento para isolamento dos produtos exige a retirada do cloridrato de piridina formado, com sucessivas lavagens com água; esse processo não é necessário após a reação no meio com HCl, além disso, as questões toxicológicas relacionadas à piridina demonstram que o meio reacional com adição de ácido é mais vantajoso. Os dados físicos selecionados são mostrados na Tabela 6.

#### 4.3.2.1 Identificação dos compostos

A estrutura dos compostos **6**, **7**, foi atribuída com base nos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foram observados os sinais dos 2-furil- e 2-tienil- substituintes dos produtos 4,5-diidroisoxazóis. O substituinte 2-furil apresenta os hidrogênios H3', H4' e H5' entre  $\delta$  6,60-7,75, com as constantes de acoplamento  $J_{3,4'} = 3,4-3,5$  Hz,  $J_{4',5'} = 1,8$  Hz. O substituinte 2-tienil apresenta os hidrogênios H3', H4' e H5' entre  $\delta$  7,14-7,75, com as constantes de acoplamento  $J_{4',5'} = 5,0-5,6$  Hz,  $J_{3,4'} = 3,7$  Hz e  $J_{3',5'} = 1,0$  Hz (Figura 2).

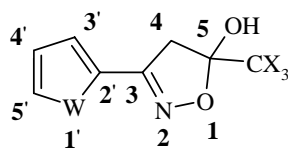
Esquema 24



*i*.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{R}'\text{OH}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{R}' = \text{Me}$ , refluxo  $70^\circ\text{C}$  ou  $\text{R}' = \text{Et}$  refluxo,  $85^\circ\text{C}$ . Rend. 90-95%

*ii*.  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $35^\circ\text{C}$ . Rend. 75-80%

Tabela 7. Rendimentos e ponto de fusão dos compostos **6**, **7**



**6**, **7**

Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. % <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>
<b>6a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	270,49	95	155-157
<b>6b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	286,50	93	168-171
<b>7a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	222,14	90	133-135
<b>7b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	237,19	90	137-139

<sup>a</sup> Rendimento do produto purificado, reação com adição de HCl 12M.

<sup>b</sup> Os pontos de fusão foram feitos em aparelho sem calibração prévia.

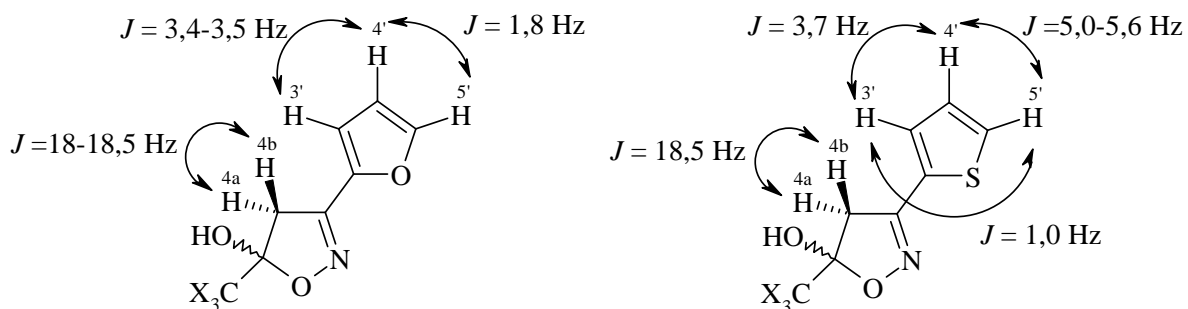


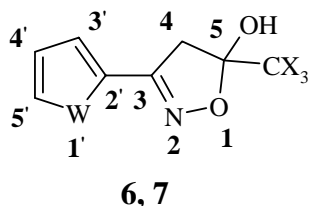
Figura 4. Valores das constantes de acoplamento hidrogênio-hidrogênio nos produtos **6**, **7**.

Os valores de deslocamento químico e das constantes de acoplamento para os hidrogênios diastereotópicos da posição 4 dos 5-tricloro[trifluor]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis foram típicos, H4a  $\delta$  3,66-3,73 quando X= Cl e  $\delta$  3,52-3,56 quando X= F; para H4b  $\delta$  4,02-4,16 quando X= Cl e  $\delta$  3,83-3,93 quando X= F. A constante de acoplamento entre esses hidrogênios geminais foi entre 18-18,5 Hz, característica para os compostos 5-tricloro[trifluor]-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis com substituintes aromáticos na posição 3. Os espectros de RMN <sup>13</sup>C mostraram somente um conjunto de sinais para os quatros produtos 5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis **6**, **7**. Foram observados os sinais dos quatro carbonos dos substituintes heteroaromáticos, 2-furil: C2' = 143,5-143,6; C5'=145,2-145,5; C4'= 111,8-111,9 e C3'= 113,5-113,8. 2-tienil: C2'=129,7-131,5; C5'=131,3;

C4' = 127,9-128,6 e C3' = 130-130,1. Para o produto **7b**, foi feito o experimento de RMN *HMQC*, correlação direta CH ( $^1J$ ). Isso possibilitou a atribuição correta dos deslocamentos dos carbonos dos substituintes 2-tienil e estendida aos demais compostos.

Para os ciclos isoxazolínicos nos 3-(2-furil)-4,5-diidroisoxazóis **6a** e **7a**, foram observados os sinais do C3, da ligação imina, com  $\delta$  148,7 (X=F) e  $\delta$  149,0 (X=Cl); os sinais da metileno C4  $\delta$  42,5 (X=F) e  $\delta$  44,0 (X=Cl); e os sinais do carbono C5, da porção semicetal, com  $\delta$  103,6 (X=F,  $^2J_{CF} = 33,5$  Hz) e 111,4 (X=Cl). Para **6a**, foi observado o sinal pouco intenso  $\delta$  101,2 referente ao CCl<sub>3</sub>; para **7a**, foi observado o quarteto a  $\delta$  122,6 com  $^1J_{CF} = 283,6$  Hz. Esses valores estão dentro da escala de valores típicos para CCl<sub>3</sub> e CF<sub>3</sub> em 3-aryl-5-hidroxi-5-tricloro[trifluor]metil-4,5-diidroisoxazóis.<sup>5e</sup> Os dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  dos derivados isoxazóis **6**, **7**, são mostrados nas Tabelas 7 e 8, os espectros selecionados estão no Anexo I.

Tabela 8. Dados de RMN  $^1H$  dos compostos **6**, **7**



	W	
X	a	b
<b>6</b> - Cl	O	S
<b>7</b> - F	O	S

Composto	RMN $^1H$ $\delta$ (ppm); m; J (Hz)				
	H4a	H4b	H3'	H4'	H5'
<b>6a</b>	3,66(d) (18,5)	4,02(d) (18,5)	6,96 (d) (3,5)	6,61 (dd) (3,5/1,8)	7,74(d) (1,8)
<b>6b</b>	3,73(d) (18,5)	4,16(d) (18,5)	7,65 (dd) (3,7/1,0)	7,15 (dd) (5,0/3,7)	7,50 (dd) (5,0/1,0)
<b>7a</b>	3,52(d) (18,0)	3,83(d) (18,0)	7,74 (d) (3,4)	6,62 (dd) (3,4/1,8)	6,95 (d) (1,8)
<b>7b</b>	3,56(d) (18,5)	3,93(d) (18,5)	7,49 (dd) (3,7/1,0)	7,16 (dd) (5,6/3,7)	7,74 (dd) (5,6/1,0)

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz ou DPX 200 com SF 200,13 MHz para  $^1H$ , aquisição a 300K.

Tabela 9. Dados de RMN<sup>a</sup> <sup>13</sup>C dos compostos **6**, **7**

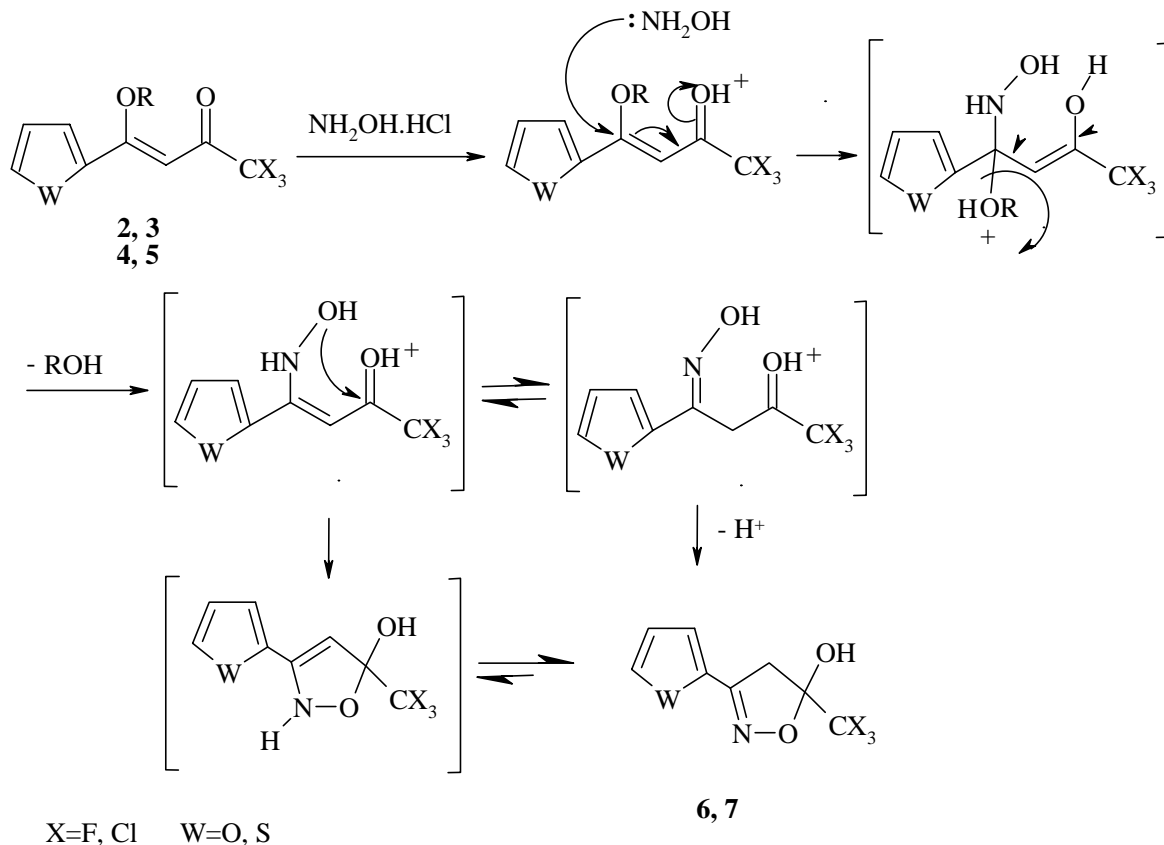
RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J <sub>CF</sub> (Hz)								
Composto	C3	C4	C5	CX <sub>3</sub>	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>6a</b>	149,0	44,0	111,4	101,2	143,5	113,5	111,8	145,2
<b>6b</b>	154,1	45,9	112,8	102,2	131,5	130,1	128,6	131,3
<b>7a</b>	148,7	42,5	103,6	122,6	143,6	113,8	111,9	145,5
			[33,5]	[283,6]				
<b>7b</b>	153,0	42,8	103,8	122,4	129,7	131,2	127,9	132,3
			[33,1]	[284,2]				

<sup>a</sup> Dados adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz, solução 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, aquisição a 300K.

#### 4.3.3 Mecanismo proposto para a síntese do 5-trialometil-5-hidroxi-3-(2-heteroaril)-4,5-diidroisoxazol

O mecanismo proposto inicia com a protonação da carbonila pelo meio ácido e o ataque dopar de elétrons do nitrogênio da hidroxilamina livre, presente no equilíbrio do meio reacional. A substituição da metoxila pela hidroxilamina leva, provavelmente, a outro sistema de tautômeros β-oximocetona e β-enaminona, esses sistemas não foram isolados. Finalmente, após o ataque da hidroxila do grupo hidróxi amino à carbonila trialometil substituída, formou-se o ciclo *2-isoxazolina*, demonstrando que os semi-acetais tricloro[trifluor]metil substituídos, no C5 do ciclo, possuem grande estabilidade termodinâmica (Esquema 25).

Esquema 25



#### 4.3.4 Reações dos 5-tricloro[trifluor]metil-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis **6, 7** com Ácido sulfúrico

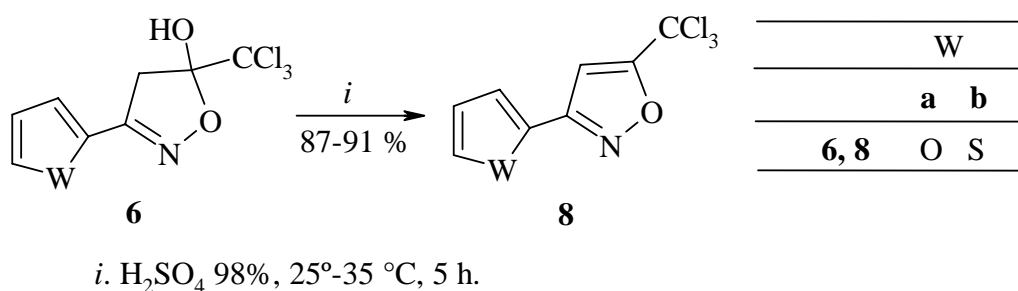
Os compostos 4,5-diidroisoxazóis **6a** e **6b** foram convertidos nos respectivos derivados aromáticos, 5-triclorometil-3-[2-furil(tienil)]-isoxazóis **8a** e **8b**, usando a reação com ácido sulfúrico 98% a 25°-35 °C por 5 horas. Foram obtidos rendimentos entre 87-95% de produtos sólidos com alto grau de pureza, Esquema 26. Os compostos **8** foram purificados por recristalização a partir de soluções em hexano aquecido (45°C), foram obtidos cristais na forma de agulhas incolores. Os dados físicos selecionados são mostrados na Tabela 9.

Embora tenham sido feitas muitas tentativas para obtenção de 5-alcoxicarbonil-3-(2-furil)-isoxazóis e de 5-alcoxicarbonil-3-(2-tienil)-isoxazóis, a

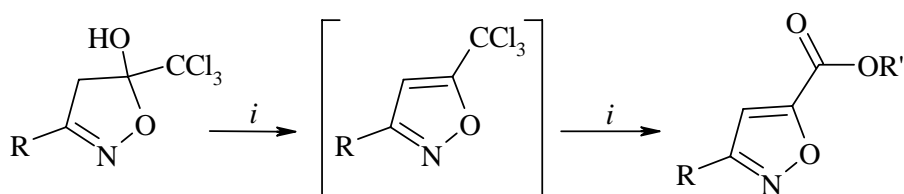
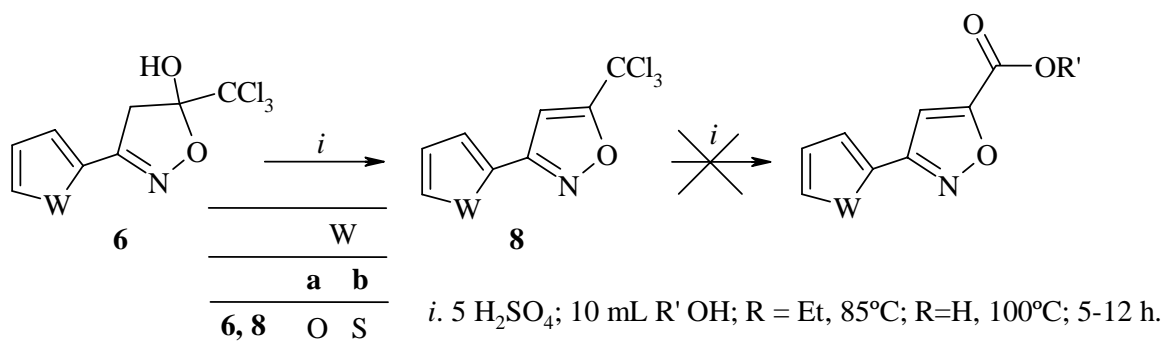


partir do refluxo dos 4,5-diidroisoxazóis **6** em soluções alcoólicas de ácido sulfúrico, não houve nenhum sinal de transformação do grupo  $\text{CCl}_3$  em carboxila (*hidrólise do grupo  $\text{CCl}_3$* ). Os 3-heteroaryl-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazóis demonstram comportamento semelhante ao 3-fenil-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazol que não permite a conversão do grupo  $\text{CCl}_3$  ligado ao C5 do isoxazol, em carboxila de ácido carboxílico ou éster (Esquema 27).<sup>15c</sup>

Esquema 26



Esquema 27.



R = H, Alquil Rend. 70-95 %  
R = Ph Rend. 0 %

O composto 4,5-diidroisoxazol **7b** foi convertido parcialmente no respectivo derivado aromático, 5-trifluormetil-3-[2-tienil]-4,5-diidroisoxazol **9b**, em meio de ácido sulfúrico 98% a 85°-100 °C por 3-5 horas. Como produto final, foram obtidas misturas dos compostos **7b** e **9b**, Esquema 28. A mistura **7b** e **9b**, foi purificada por recristalização a partir de soluções em hexano aquecido (45 °C), foram obtidos cristais na forma de agulhas incolores. Os dados físicos selecionados são mostrados na Tabela 9. O composto **7a** não foi convertido totalmente ao produto **9a** pois o meio ácido usado reagiu com o ciclo furano levando a mistura de produtos não identificados.

Esquema 28.

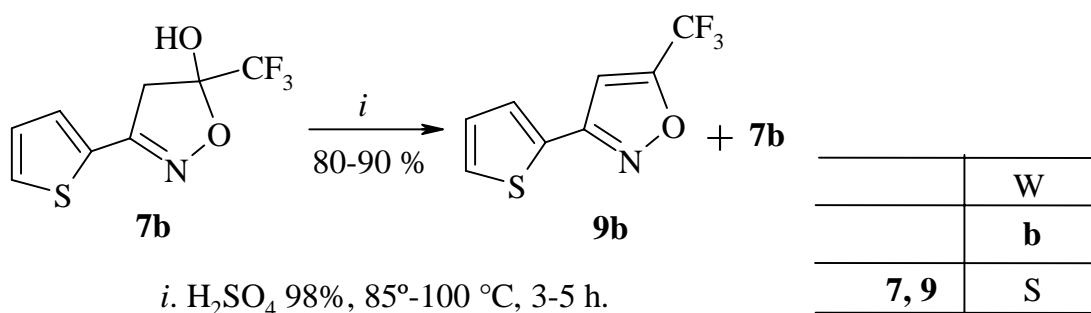
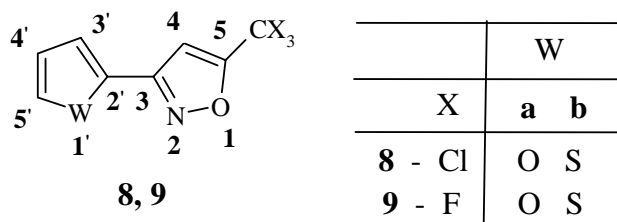


Tabela 10. Rendimentos, ponto de fusão dos compostos **8, 9**



Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C) <sup>a</sup>
<b>8a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	249,28	76,0	55-57
<b>8b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub> NOS	265,55	82,0	101-103
<b>9a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	203,12	–	–
<b>9b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> F <sub>3</sub> NOS	219,87	89,0	112-115

<sup>a</sup> O pontos de fusão foram feitos em aparelho sem calibração prévia.

Tabela 11. Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **8**, **9**

RMN <sup>1</sup> H δ (ppm); m; J (Hz)				
Composto	H4	H3'	H4'	H5'
<b>8a</b>	6,81(s)	6,92(d) (3,5)	6,48 (dd) (3,5; 1,8)	7,51(d) (1,8)
<b>8b</b>	6,85(s)	7,50(d) (5,0)	7,14 (dd) (5,0; 3,6)	7,47(d) (3,6)
<b>9b</b>	6,92(s)	7,48(dd) (5,06;1,09)	7,14 (dd) (5,06;3,40)	7,51(dd) (3,40;1,09)

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz ou DPX 200 com SF 200,13 MHz para <sup>1</sup>H, aquisição a 300K.

Tabela 12. Dados de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **8**, **9**

RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J(Hz)								
Composto	C3	C4	C5	CX <sub>3</sub>	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>8a</b>	168,71	101,3	154,7	84,2	142,7	111,9	111,3	144,5
<b>8b</b>	169,0	101,7	157,7	84,3	129,1	128,6	128,3	128,6
<b>9b</b>	157,7	103,4	159,0	117,7	128,5	128,6	127,9	128,8

<sup>a</sup> Dados adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz, solução 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, aquisição a 300K.

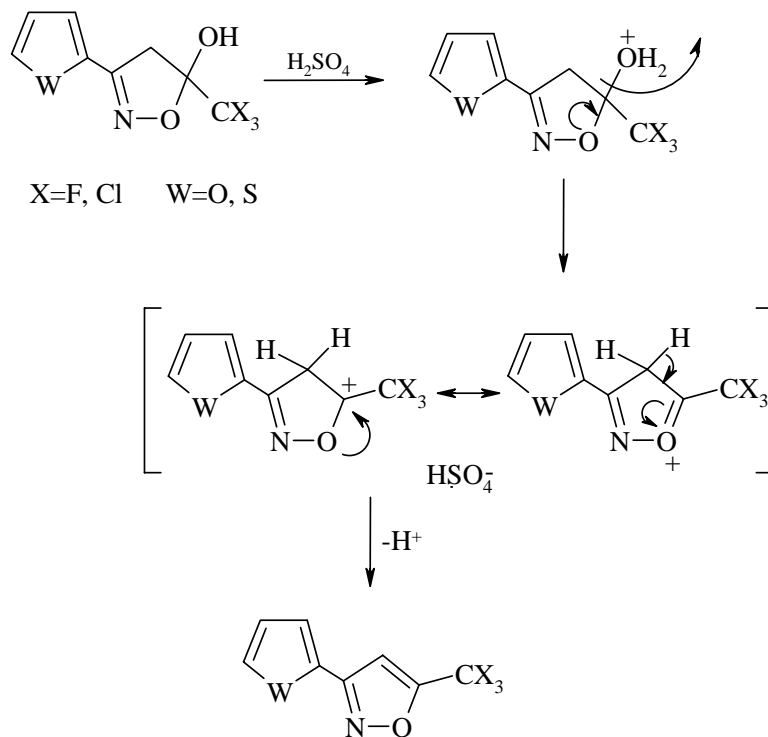
#### 4.3.5 Mecanismo proposto para a síntese do 5-trialometil-3(2-heteroaril)-isoxazóis

Os 5-trialometil-5-hidróxi-3-(2-heteroaril)-4,5-diidroisoxazol em meio ácido podem ser protonados em três sítios: no oxigênio-1, do ciclo, no nitrogênio-2 e na hidroxila no C5. A água é um bom grupo abandonador e sua saída gera um carbocátion no carbono-5, estabilizado com o auxílio da deslocalização de um par de elétrons não ligantes do vizinho oxigênio-1, Esquema 29.

Considerando as temperaturas de reação para eliminação de água nos derivados triclorometil substituídos **6** (25°-35 °C) e nos derivados trifluormetil substituídos **7** (100 °C), é possível atribuir maior energia de ativação à reação de eliminação de água nos 4,5-diidroisoxazóis **7** do que nos 4,5-diidroisoxazóis **6**.

Esse fato pode ser justificado considerando os tamanhos relativos entre os átomos de F e Cl. A hipótese é que o efeito da eletronegatividade dos pequenos átomos de flúor e, portanto, do grupo trifluormetil, dificulte a ionização e a saída de água do C5 do ciclo isoxazolínico.

Esquema 29.



#### 4.4 Síntese de Pirazóis

Inicialmente, serão mostradas e discutidas as reações com cloridrato de hidrazina e hidrazina monoidratada, para síntese de tricloro[trifluor]metil-*IH*-pirazóis e alcóxicarbonil-pirazóis. Em seguida, serão mostradas as reações com fenilhidrazina e cloridrato de fenilhidrazina, para síntese de 1-fenil-5-tricloro[trifluor]metil-*IH*-pirazóis e 1-fenil-5-alcóxicarbonil-*IH*-pirazóis. Nesses dois casos,  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  e  $\text{NH}_2\text{NHPH}$ , foi observado que o meio reacional usado na ciclização define a manutenção ou a hidrólise do grupo triclorometil ligado ao pirazol.

##### 4.4.1 Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Hidrazina

A ciclização dos precursores **2**, **3** e **4**, **5** com cloridrato de hidrazina, foi feita com a adição dos dois reagentes, 1,3-dieletrófilo e cloridrato de hidrazina, em etanol ou metanol. Após a adição, a mistura foi deixada sob agitação magnética durante 3-5 horas à temperatura entre 50°-65 °C, para fornecer os produtos 5-trifluorometil-3-(2-heteroaril)-*IH*-pirazóis **11** e 5-alcóxicarbonil-3-(2-heteroaril)- *IH*-pirazóis **16** e **18**, Esquema 30.

O uso de cloridrato de hidrazina como reagente dinucleófilo necessita a dissolução em solventes polares; geralmente, são escolhidos os álcoois, MeOH e EtOH, que sob aquecimento (50°-65 °C) dissolvem o cloridrato de hidrazina, além dos 1,3-dieletrófilos precursores, formando soluções reacionais homogêneas. Eles possuem baixos pontos de ebulição, podendo ser facilmente retirados por evaporação, ao final do processo.

Para os precursores **2** e **4**, o uso de metanol como solvente do meio reacional levou a obtenção regioespecífica dos 5-metóxicarbonil-3-(2-furil ou 2-tienil)-*IH*-pirazóis **18**, em excelentes rendimentos (81-82%).

Os produtos **16** e **18**, podem ser obtidos através da ciclocondensação do 5-triclorometil-3-(2-heteroaril)-pirazóis **10**, seguida da rápida hidrólise do grupo  $\text{CCl}_3$  no mesmo meio reacional. Isso demonstra que o grupo  $\text{CCl}_3$  ligado ao ciclo *IH*-pirazol é mais sensível à hidrólise no meio ácido usado nessas ciclocondensações do que o grupo  $\text{CCl}_3$  ligado ao ciclo isoxazol. O mesmo

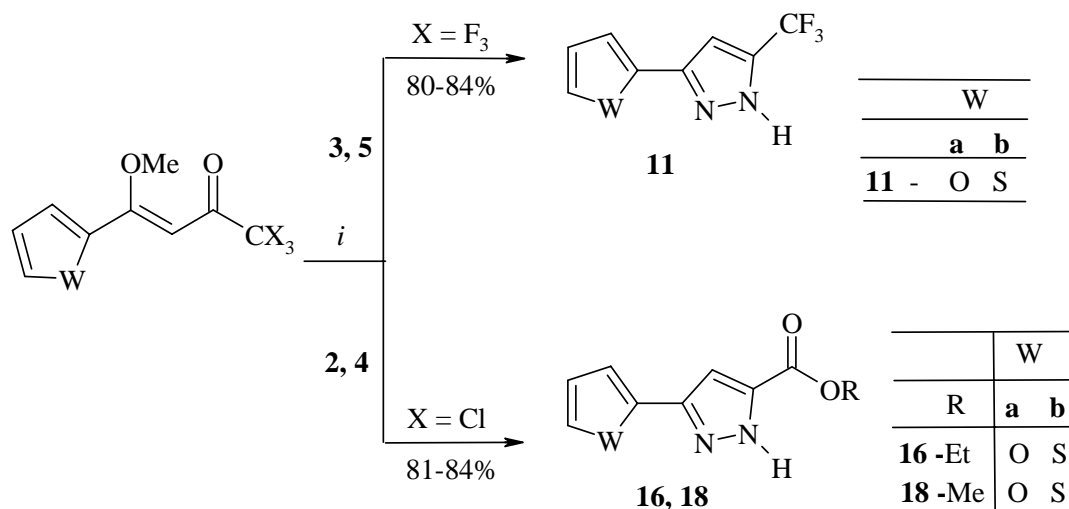
procedimento em síntese foi feito, usando EtOH como solvente do meio reacional, à temperatura de refluxo, novamente foram obtidos os produtos derivados da ciclocondensação seguido da hidrólise do grupo CCl<sub>3</sub>, os 5-etoxicarbonil-3-(2-furil ou 2-tienil)-*IH*-pirazóis **16**, em ótimos rendimentos (81-84%) Esquema 31.

Os precursores fluorados **3** e **5** quando reagiram com cloridrato de hidrazina, também em MeOH e EtOH, formando os 5-trifluormetil-3-(2-furil ou 2-tienil)-*IH*-pirazoles **11** com o grupo CF<sub>3</sub> inerte ao meio reacional ácido usado na ciclocondensação (Esquema 30). Os dados físicos selecionados e os rendimentos das reações otimizadas são mostrados na Tabela 12.

No sentido de ampliar suas pesquisas, Foces-Foces e Claramunt<sup>20</sup> discutiram a estrutura do pirazol obtido a partir da ciclocondensação entre 1,1,1-trifluor-1-(2-tienil)-2,4-butanodiona e cloridrato de hidrazina em metanol. Neste trabalho os autores comprovaram a existência, no estado sólido somente do isômero 3-trifluorometil-5-(2-tienil)-*IH*-pirazol, chamado de isômero [1,3].<sup>20</sup> Através dos dados de RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>19</sup>F em solução, adquiridos em DMSO, esses dados foram atribuídos à mistura de tautômeros 3(5)-trifluormetil-5(3)-(2-tienil)-*IH*-pirazóis (tautômeros [1,3] e [1,5]).

Nesta tese, a determinação estrutural dos pirazóis sintetizados e isolados foi feita com base nos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C obtidos a partir de amostras em CDCl<sub>3</sub>. Durante os esquemas e equações de reação, foi sempre representado o isômero [1,5] para os *IH*-pirazóis, os sinais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C são atribuídos conforme a numeração deste isômero, sem considerar o tautomerismo. Os dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C dos produtos *IH*-pirazóis obtidos nas ciclocondensações com cloridrato de hidrazina em Metanol ou Etanol são mostrados nas Tabelas 13 e 14.

Esquema 30.



*i.* NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.HCl, ROH, HCl, 50°-65°C, 3-5 h.

#### 4.4.2 Reações de Ciclocondensação com Hidrazina monoidratada

A ciclização dos precursores **2**, **3** e **4**, **5** com hidrazina monoidratada, foi feita com a adição dos dois reagentes, 1,3-dicloro-2-propanona e NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, em etanol ou metanol e em clorofórmio ou diclorometano.

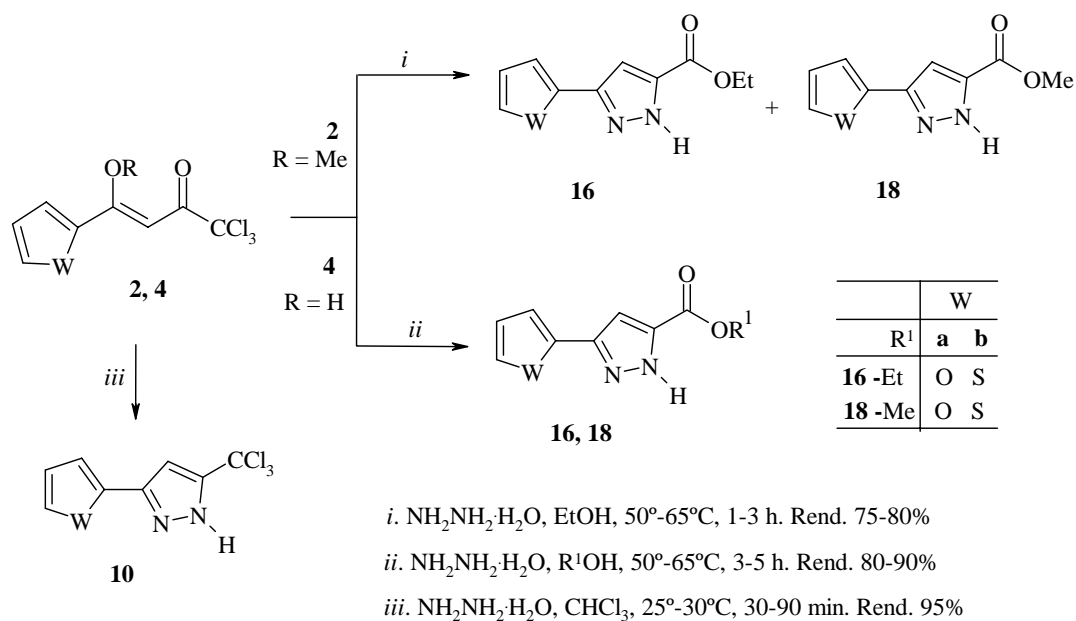
Com os precursores clorados **2**, **4**, as reações com hidrazina monoidratada em etanol ou metanol a temperaturas entre 10°-25 °C por 1-3 horas, levou até os 5-alcoxicarbonil-3-(2-heteroaril)-1H-pirazóis **16**, **18** (Esquema 31).

Em um teste preliminar, usando o composto **2a**, em metanol à temperatura de 50°-65 °C por 1-3 horas, levou à mistura dos dois respectivos ésteres **16a** e **18a** (Esquema 31), isso devido ao metanol formar a partir da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-4-(2-furil)-3-buten-2-ona, o qual concorre com o etanol durante a hidrólise do grupo CCl<sub>3</sub>; isso pode ser evitado usando uma solução reacional diluída, 30 mL etanol/mmol do **2a** ou usando o método com o cloridrato de hidrazina do Esquema 30.

Com o objetivo de manter o grupo CCl<sub>3</sub> na estrutura molecular dos produtos 1H-pirazóis, foram feitas ciclocondensações dos substratos **2**, **4** com hidrazina monoidratada em clorofórmio ou diclorometano. Esses são solventes sem nenhum poder *solvolítico* sobre o grupo CCl<sub>3</sub> além disso, a água proveniente

da solução de hidrazina e, aquela formada durante a ciclocondensação, ficam em outra fase, sem contato com o grupo  $\text{CCl}_3$  ligado ao pirazol formado, porque está dissolvido em  $\text{CHCl}_3$  ou  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . É importante ressaltar que o uso dos precursores **2** na ciclocondensação gera metanol no meio reacional, esse álcool é miscível tanto com  $\text{CHCl}_3$  quanto com o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  portanto essas reações foram feitas com rígido controle do tempo, tempos reacionais não maiores que 30-90 min, esse tempo é suficiente para a conversão completa dos reagentes até os produtos 5-triclorometil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **10** (Esquema 31). Outro cuidado importante para manutenção do grupo  $\text{CCl}_3$  é quanto ao grau de agitação do sistema reacional, nessas reações foi evitado o turbilhonamento, a mistura foi mantida sob leve agitação magnética.

Esquema 31.

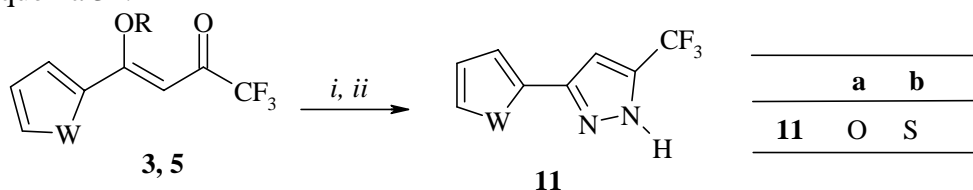


Com os precursores fluorados **3**, **5** as reações com hidrazina monohidratada em álcoois (etanol e metanol) ou em solventes não solvolíticos ( $\text{CHCl}_3$  e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) a temperaturas entre  $25^\circ\text{-}30^\circ\text{C}$  por 1-3 horas levou até os 5-trifluormetil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **11**, com rendimentos entre 71-84% (Esquema 32). Do ponto de vista prático, a síntese dos derivados *1H*-pirazóis foi mais conveniente usar o monohidrato de hidrazina em etanol ou metanol sob aquecimento ( $50^\circ\text{-}65^\circ\text{C}$ ); com procedimento cloridrato de hidrazina foi mais



eficiente, logo após a evaporação do solvente foram obtidos os produtos cristalinos.

Esquema 32.



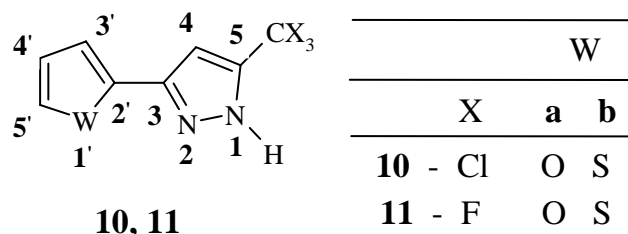
*i.* NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, MeOH ou EtOH, 25°-30°C, 1-3 h. Rend. 80-84%

*ii.* NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, 25°-30°C, 1-3 h. Rend. 71-80%

#### 4.4.2.1 Identificação dos compostos pirazóis

Os dados físicos selecionados para os *1H*-pirazóis isolados nesse trabalho são mostrados nas Tabelas 12 e 15. A atribuição dos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C são mostradas nas Tabelas 13 e 14 para os 5-tricloro[trifluor]metil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **10**, **11** e nas Tabelas 16 e 17 para os 5-alcoxicarbonil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **16**, **18**. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C selecionados estão no Anexo 1.

Tabela 13. Rendimentos, ponto de fusão dos compostos **10**, **11**



Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C)
<b>10a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	381,50	82,0	53-54
<b>10b</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	268,56	87,0	115-117
<b>11a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	202,13	80,0	48-50
<b>11b<sup>b</sup></b>	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> S	218,20	84,0	103-105

<sup>b</sup> Referência 36.

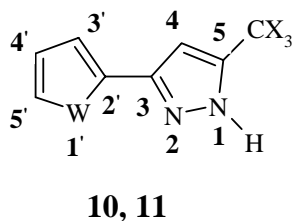
Tabela 14. Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **10**, **11**

RMN <sup>1</sup> H δ (ppm); m; J (Hz)				
Composto	H4	H3'	H4'	H5'
<b>10a</b>	6,81(s)	6,77 (d) (3,2)	6,47 (dd) (1,7/3,2)	7,45 (d) (1,7)
<b>10b</b>	6,80 (s)	7,36 (d) (3,9)	7,09 (dd) (3,9; 4,4)	7,37 (d) (4,4)
<b>11a</b>	6,67 (s)	6,65 (d) (3,4)	6,46 (dd) (1,8; 3,4)	7,43 (d;) (1,8)
<b>11b<sup>b</sup></b>	6,66 (s)	7,30 (d;) (3,7)	7,07 (dd) (3,7; 4,9)	7,35 (d) (4,9)

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz <sup>1</sup>H, 300K.

<sup>b</sup> Referência 36. RMN <sup>1</sup>H δ ppm: H4 7,26; H3' 7,30; H4' 7,10; H5' 7,38.

<sup>2</sup>J(3'4') = 3,65; <sup>2</sup>J(4'5') = 5,08; <sup>3</sup>J(3'4') = 1,07 Hz;

Tabela 15. Dados de RMN <sup>a</sup> <sup>13</sup>C dos compostos **10**, **11**

		W	
		X	a b
<b>10</b>	- Cl	O	S
<b>11</b>	- F	O	S

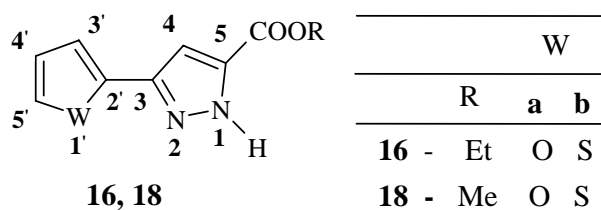
RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J <sub>CF</sub> (Hz)								
Composto	C3	C4	C5	CX <sub>3</sub>	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>10a</b>	154,8	100,3	143,3	89,52	136,8	108,6	111,6	143,6
<b>10b</b>	154,8	101,8	140,3	89,6	130,3	125,6	128,0	126,5
<b>11a</b>	143,3	99,9	143,2	121,6	136,4	108,0	111,6	143,0
		<sup>3</sup> J=[1,8]	<sup>2</sup> J=[26,0]	<sup>1</sup> J=[268,7]				
<b>11b<sup>b</sup></b>	139,9	101,5	143,0	120,8	129,8	128,0	125,5	126,5
		<sup>3</sup> J=[1,6]	<sup>2</sup> J=[31,2]	<sup>1</sup> J=[269]				

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em DMSO/TMS, Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz <sup>1</sup>H, 300K.

<sup>b</sup> Referência 36. RMN <sup>13</sup>C: C3 142,1 (<sup>2</sup>J<sub>F</sub> = 35,9 Hz); C4 101,0; C5 138,6; CF<sub>3</sub> 121,5 (<sup>1</sup>J<sub>F</sub> = 268,1); C2' 129,9; C3' 128,2; C4' 125,9; C5' 127,0.

Tabela 16. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos

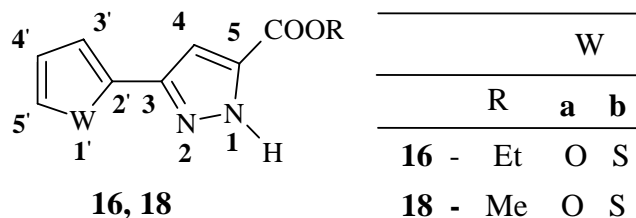
**16, 18**



Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C)	Índice de refração
<b>16a</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	206,20	81,0	óleo	*
<b>16b</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	222,27	84,0	132-134	
<b>18a</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	192,17	81,0		1,4499
<b>18b</b>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	208,24	82,0		1,4603

\* Composto em que o índice de refração está fora da escala do aparelho.

Tabela 17. Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **16, 18**



RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J (Hz)					
Composto	H4	H3'	H4'	H5'	R
<b>16a</b>	7,05	6,96 (d)	6,56 (dd)	7,65 (d)	4,34(q; 7,0; CH <sub>2</sub> ) 1,32(t; 7,0; CH <sub>3</sub> )
<b>16b</b>	7,27	7,58 (dd) (1,06;5,1)	7,11(dd) (3,6;5,1)	7,47 (dd) (1,06;3,6)	4,35(q; 7,1; CH <sub>2</sub> ) 1,34(t; 7,1; CH <sub>3</sub> )
<b>18a</b>	6,99	6,73 (d) (3,4)	6,46 (dd) (3,4;1,8)	7,44 (d) (1,8)	3,90 (s, CH <sub>3</sub> )
<b>18b</b>	6,96	7,26 (d) (3,6)	7,03 (dd) (3,6; 5,1)	7,37 (d) (5,1)	3,89 (s, CH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em DMSO/TMS, Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz H, 300K.

Tabela 18. Dados de RMN<sup>a</sup> <sup>13</sup>C dos compostos **16**, **18**

RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J (Hz)								
Composto	C3	C4	C5	COOR	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>16a</b>	140,1	104,3	138,8	160,7	145,6	107,5	111,9	143,3
<b>16b</b>	146,2	105,9	138,4	160,2	135,2	125,8	128,6	126,5
<b>18a</b>	140,9	104,8	139,03	160,9	145,8	107,2	111,5	142,5
<b>18b</b>	144,8	105,5	137,9	160,5	133,4	124,8	127,6	125,5

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em DMSO/TMS, Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz H, 300K.

#### 4.4.3 Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Fenilhidrazina

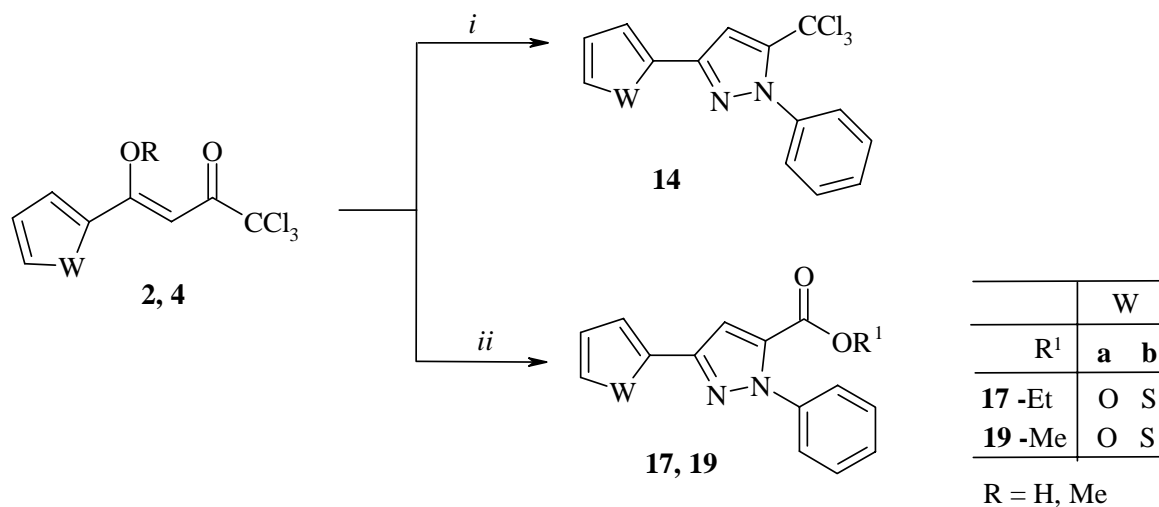
A ciclização dos precursores **2**, **3** e **4**, **5** com cloridrato de fenilhidrazina, foi feita com a adição dos dois reagentes, 1,3-dieletrófilo e NH<sub>2</sub>NHPh, em etanol ou metanol.

Com os precursores clorados **2**, **4** as reações com cloridrato de fenilhidrazina em etanol ou metanol, a temperaturas entre 25°-30 °C durante 1-3 horas, levou até os 5-triclorometil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **14** (Esquema 33).

Neste mesmo meio reacional, a elevação da temperatura acima de 50 °C logo após a adição dos reagentes levou à obtenção somente dos 1-fenil-3-(2-heteroaril)-5-metoxicarbonil-*1H*-pirazóis **19**.

As ciclocondensações de **2** com cloridrato de fenilhidrazina em metanol sob refluxo (65°-70 °C) levaram aos ésteres etílicos 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **17** (Esquema 33). Os 1-fenil-pirazóis sintetizados, a partir dos substratos triclorometil-substituídos, foram obtidos como compostos cristalinos (**14**, **17**) ou líquidos densos (**19**) com rendimentos quantitativos (> 76%). Os dados físicos selecionados estão nas Tabelas 19 e 22. A estrutura desses compostos foi atribuída com base nos dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (Tabelas 20, 21 e 23, 24).

Esquema 33.

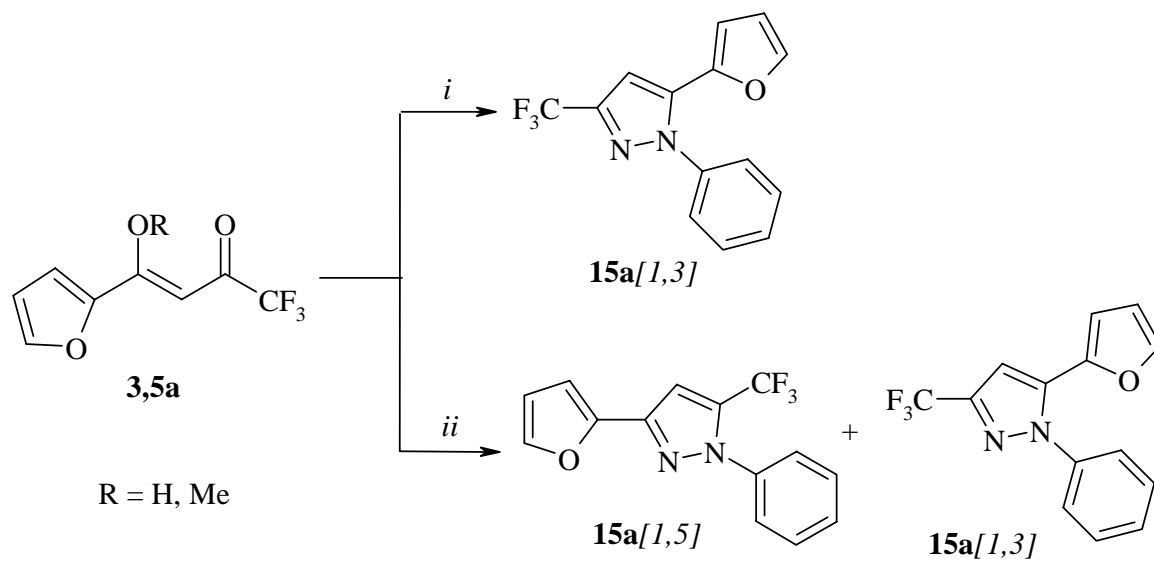


*i.* NH<sub>2</sub>NHPH·HCl, R<sup>1</sup>OH, 25°-30°C, 3 h. Rend. 79-82%

*ii.* NH<sub>2</sub>NHPH·HCl, R<sup>1</sup>OH, 50°-70°C, 2 h. Rend. 76-89%

Nas reações de ciclocondensações com os precursores trifluormetil-substituídos **3**, **5** com cloridrato de fenilhidrazina em etanol a temperaturas entre 25°-30 °C, durante 3 horas, foram obtidos os derivados 1-fenil-3-trifluormetil-3-(2-heteroaryl)-1*H*-pirazóis **15** [1,3], em bons rendimentos (80%). Neste mesmo meio reacional, a tentativa de diminuir o tempo de reação da ciclocondensação de **3a** e NH<sub>2</sub>NHPH, com a elevação da temperatura acima de 50 °C logo após a adição dos reagentes, levou a obtenção da mistura dos isômeros 1-fenil-5-trifluorometil-3-(2-furil)-1*H*-pirazol (**15a**) [1,5] e o isômero 1-fenil-3-trifluormetil-5-(2-furil)-1*H*-pirazol (**15a**) [1,3] em proporção equimolar (Esquema 34).

Esquema 34.



R = H, Me

i.  $\text{NH}_2\text{NHPH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH, 25°-30°C, 3 h. Rend. 89-95%

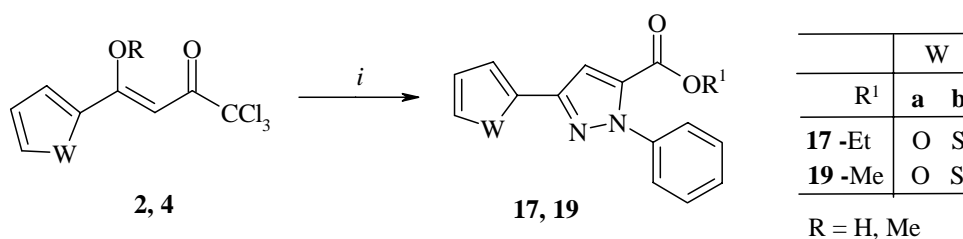
ii.  $\text{NH}_2\text{NHPH}\cdot\text{HCl}$ , EtOH, 65°-70°C, 2 h. Rend. 80-90%

#### 4.4.4 Reações de Ciclocondensação com Fenilhidrazina

A ciclização dos precursores **2**, **4** e **3**, **5** com fenilhidrazina, foi feita em etanol ou metanol e em clorofórmio ou diclorometano.

Com os precursores clorados **2**, **4**, as reações com fenilhidrazina em etanol a temperaturas entre 25°-30 °C, durante 3 horas, levou até os 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **17** (Esquema 35). Neste mesmo meio reacional, a elevação da temperatura acima de 50 °C, logo após a adição dos reagentes, levou a obtenção dos mesmos produtos 5-etoxicarbonil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-*1H*-pirazóis **17**, em menor tempo, 1 hora. As ciclocondensações de **2** com fenilhidrazina em metanol sob refluxo (25°-30 °C), durante 1h, levaram aos derivados de ésteres metílicos 1-fenil-3-(2-heteroaril)-5-metoxicarbonil-*1H*-pirazóis **19** (Esquema 35).

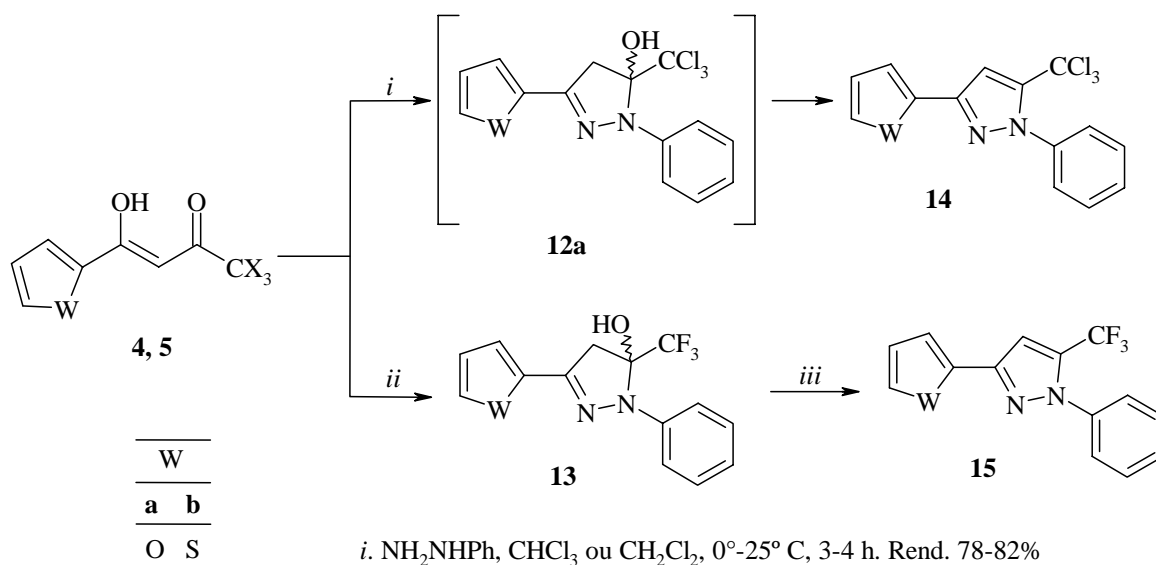
Esquema 35.



*i.* NH<sub>2</sub>NHPh, R<sup>1</sup>OH, 25°-70°C, 1-3 h. Rend. 76-95%

A reação entre fenilhidrazina e os substratos **4**, **5** em clorofórmio ou diclorometano a temperaturas entre 0°-25 °C durante 3-4 horas, leva até aos 5-tricloro[trifluor]metil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **12**, **13** (Esquema 36). Os intermediários **12** foram pouco estáveis, somente detectados com a evaporação dos solventes (CHCl<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da reação e rápida dissolução em CDCl<sub>3</sub> para aquisição dos espectros de RMN <sup>1</sup>H. Durante o tempo de aquisição dos dados de RMN <sup>13</sup>C, ocorre a aromatização total até os 5-triclorometil-1-fenil-3-(2-heteroaril)-1*H*-pirazóis **14** (Esquema 36).

Esquema 36



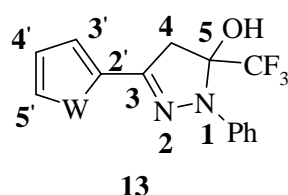
*i.* NH<sub>2</sub>NHPh, CHCl<sub>3</sub> ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°-25° C, 3-4 h. Rend. 78-82%

*ii.* NH<sub>2</sub>NHPh, EtOH, HCl, 25°-30 °C, 4 h, Rend. 80%

*iii.* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 98%, 25 °C, 2 h, Rend. 80%

Os derivados trifluorometil-substituídos **13** foram mais estáveis, não sofrendo prontamente a reação de eliminação e aromatização em  $\text{CDCl}_3$ . Estes produtos foram mais resistentes à aromatização que ocorreu somente com a dissolução e agitação por 2h em etanol. Portanto, é possível que os pirazóis **15**, obtidos via ciclização com cloridrato de fenilhidrazina ou fenilhidrazina livre em álcoois, são os isômeros [1,3] e aqueles obtidos com fenilhidrazina livre em clorofórmio ou diclorometano, quando foi possível determinar a formação dos 4,5-diidropirazóis, são os isômeros [1,5].

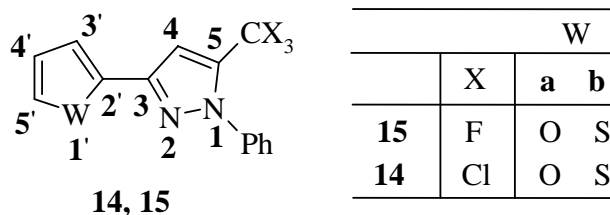
Tabela 19. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos **13**



Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C)	Índice de refração
<b>13a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_3$	295,24	81,0	óleo	*
<b>13b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{SF}_3$	311,30	78,0	53-55	

\* Composto em que o índice de refração está fora da escala do aparelho.

Tabela 20. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos **14, 15**

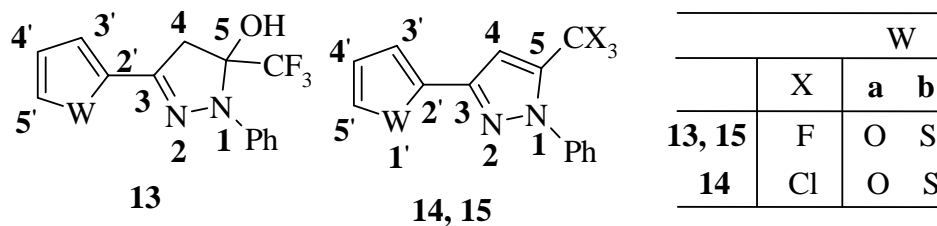


Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C)	Índice de refração
<b>14a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}_3$	327,60	79,0	119-121	
<b>14b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{SN}_2\text{Cl}_3$	343,66	82,0	134-136	
<b>15a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ON}_2\text{F}_3$	278,23	80,0	óleo	*
<b>15b</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{SN}_2\text{F}_3$	294,30	80,0		1,5504

\* Composto em que o índice de refração está fora da escala do aparelho.



Tabela 21. Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **13** e **14, 15**

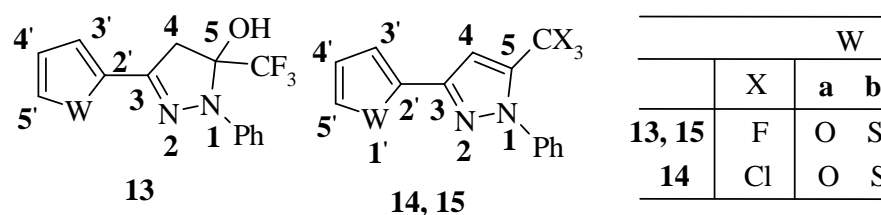


RMN <sup>1</sup> H δ (ppm); m; J (Hz)					
Composto	H4	H3'	H4'	H5'	NPh
<b>13a</b>	3,59 (dq)	7,66 (d)	6,57 (dd)	6,79 (d)	7,26-7,29 (m; 3H)
	(18,6; 1,6)	(3,5)	(3,5; 1,84)	(1,84)	7,50-7,52 (m; 2H)
	3,83 (d)				
	(18,6)				
<b>13b<sup>b</sup></b>	3,42 (d)	7,05	7,31	-	7,30-7,60 (m; 6H)
	(18,15)				
	3,71 (d)				
	(18,15)				
<b>14a</b>	6,99	5,97 (d)	6,32 (dd)	7,40 (d)	7,43-7,48 (m; 5H)
		(3,5)	(3,5; 1,9)	(1,9)	
<b>14b</b>	7,08	7,41 (dd)	7,28 (dd)	7,07 (dd)	7,49-7,44 (m; 3H)
		(5,6; 1,2)	(5,6; 3,6)	(3,6; 1,2)	7,60-7,56 (m; 2H)
<b>15a</b>	6,89	5,96 (d)	6,32 (dd)	7,42 (d)	7,40-7,43 (m, 2H)
		(3,3)	(3,3; 1,8)	(1,8)	7,47-7,50 (m, 3H)
<b>15b</b>	6,98	7,39(dd)	7,06(dd)	7,28(dd)	7,44-7,48 (m, 3H)
		(5,06; 1,1)	(5,06; 3,6)	(3,6; 1,1)	7,50-7,53 (m; 2H)

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz

<sup>b</sup> Amostra analisada no Bruker DPX 200 com SF 200,13 MHz para <sup>1</sup>H, aquisição a 300K.

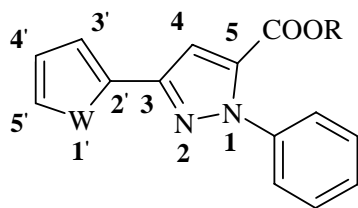
Tabela 22. Dados de RMN<sup>a</sup> <sup>13</sup>C dos compostos **13** e **14, 15**



RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J (Hz)									
Composto	C3	C4	C5	CX <sub>3</sub>	C2'	C3'	C4'	C5'	NPh
<b>13a</b>	139,7	45,0	94,1	120,3	143,5	111,0	113,3	144,7	148,1
									129,0
									128,9
									123,5
<b>13b</b>	140,9	44,8	93,5	121,0	144,3	129,1	128,7	140,9	144,3
									127,4
									126,9
									125,5
<b>14a</b>	136,2	103,8	143,09	90,5	143,2	109,8	111,3	139,4	155,4
									129,24
									129,21
									126,1
<b>14b</b>	145,6	105,9	139,6	86,5	134,7	125,4	129,6	127,5	145,2;
									128,6;
									128,5;
									124,7
<b>15a</b>	136,1	103,7	143,1	121,0	143,16	109,8	111,3	139,2	143,0
									<sup>2</sup> J=[38,3] <sup>1</sup> J= [269]
									129,4
									129,2
<b>15b</b>	146,9	105,9	133,8	121,4	134,5	125,6	129,2	127,6	133,6
									<sup>3</sup> J= [2,3] <sup>2</sup> J= [39,6] <sup>1</sup> J= [269]
									129,3
									129,2
									126,0

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz

Tabela 23. Rendimentos, ponto de fusão ou índice de refração dos compostos **17, 19**

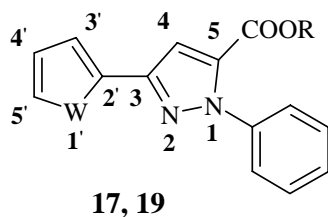


		W	
		R	a b
<b>17</b>	Et	O	S
<b>19</b>	Me	O	S

**17, 19**

Composto	Fórmula	Massa(g/mol)	Rend. %	p.f. (°C)	Índice de refração
<b>17a</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	282,30	80,0	65-67	
<b>17b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	298,36	76,0	68-70	
<b>19a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	265,57	89,0		1,4501
<b>19b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> S	284,34	83,0		1,4498

Tabela 24. Dados de RMN <sup>1</sup>H dos compostos **17, 19**



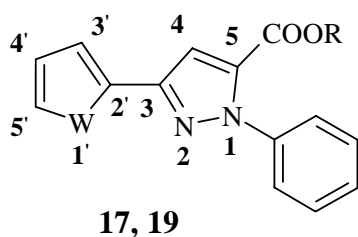
		W	
		R	a b
<b>17</b>	Et	O	S
<b>19</b>	Me	O	S

**17, 19**

RMN <sup>1</sup> H δ (ppm); m; J (Hz)						
Composto	H4	H3'	H4'	H5'	NPh	R
<b>17a</b>	7,17	5,94(d) (3,4)	6,31(dd) (3,4; 1,76)	7,39(d) (1,76)	7,40-7,48 (m; 5H)	1,40 (t; 7,1) 4,43 (q; 7,1)
<b>17b</b>	7,08	6,82(d) (2,8)	6,93(dd) (4,8; 2,8)	7,28(d) (4,8)	7,40-7,45 (m; 5H)	1,41(t; 7,2) 4,44 (q; 7,2)
<b>19a</b>	7,17	5,94(d) (3,34)	6,32(dd) (3,34; 1,7)	7,39(d) (1,7)	7,40-7,48 (m; 5H)	3,94 (s; CH <sub>3</sub> )
<b>19b</b>	7,08	6,82(d) (3,74)	6,92(dd) (5,0; 3,74)	7,26(d) (5,0)	7,38-7,43 (m; 5H)	3,94 (s; CH <sub>3</sub> )

<sup>a</sup> Soluções 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,12 MHz

Tabela 25. Dados de RMN<sup>a</sup> <sup>13</sup>C dos compostos **17**, **19**



		W	
	R	a	b
<b>17</b>	Et	O	S
<b>19</b>	Me	O	S

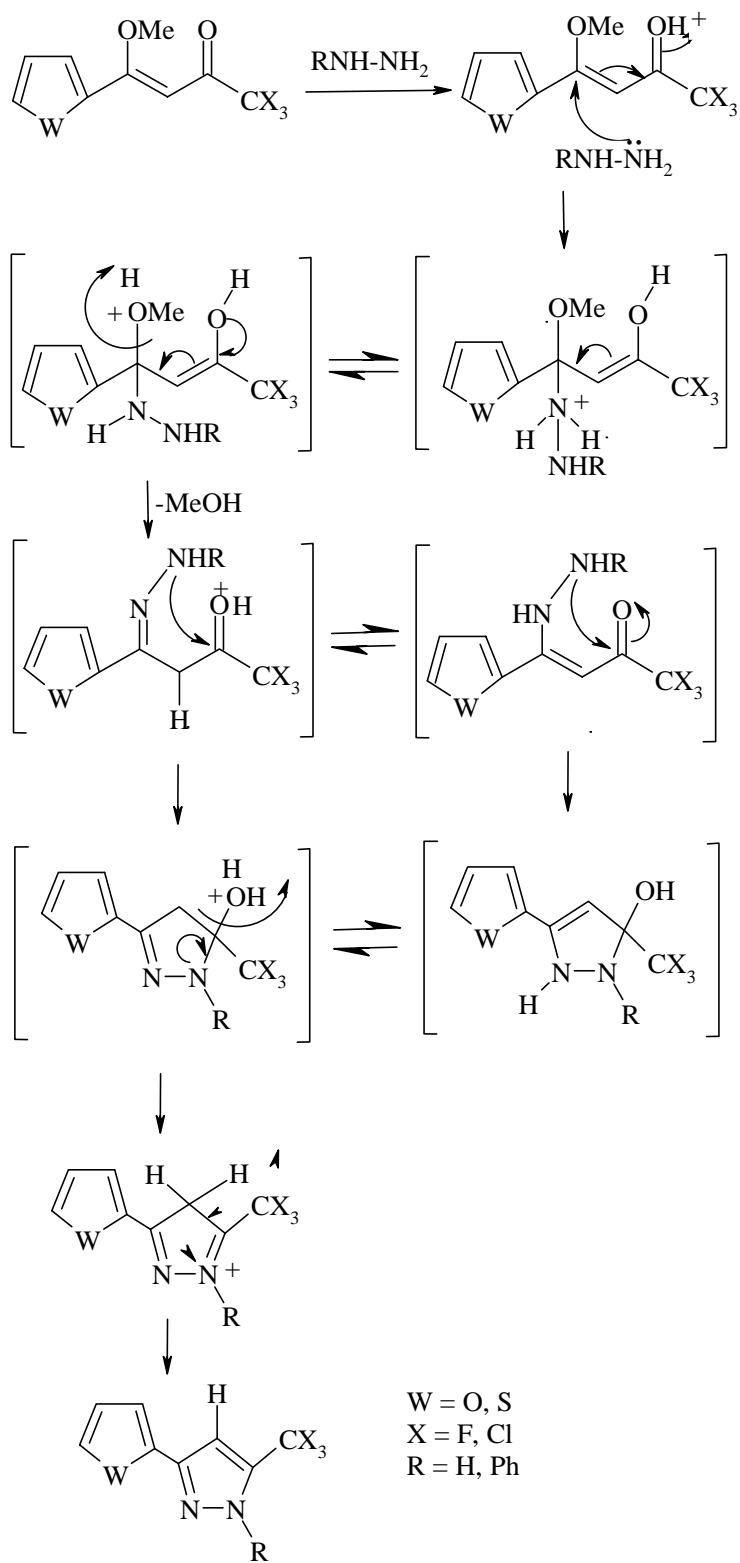
RMN <sup>13</sup> C δ (ppm); m; J (Hz)								
Composto	C3	C4	C5	COOR	C2'	C3'	C4'	C5'
<b>17a</b>	144,15	107,88	143,22	161,98	136,04	109,42	111,18	142,91
<b>17b</b>	144,09	109,37	144,09	162,14	138,69	129,16	126,49	127,66
<b>19a</b>	139,48	107,97	143,26	162,42	136,09	109,46	111,19	142,9
<b>19b</b>	143,71	109,32	138,99	162,41	138,64	129,07	126,39	127,61

<sup>a</sup> Dados adquiridos em um espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz, solução 10<sup>-3</sup>M em CDCl<sub>3</sub>/TMS, aquisição a 300K.

#### 4.4.5 Mecanismo proposto para a síntese de Pirazóis

Considerando que as 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-onas, 1,1,1-trialo -4-(2-furil)-4-metoxi-3-buten-2-onas e os respectivos trialometil 2,4-butenonas **2-5**, são moléculas formadas por dois blocos CCC que possuem dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas e que as hidrazinas mostram alta reatividade nucleofílica com o carbono sp<sup>2</sup>; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao carbono olefílico (C4), com posterior saída do grupamento OCH<sub>3</sub>, formando o intermediário do tipo enamínona. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros, Esquema 37.

Esquema 37



## 5. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e após análise dos resultados, foi possível concluir que:

1 – A proposta de síntese de 1,3-dieletrófilos trifluor- e triclorometil, substituídos a partir da *acilação de metoxiacetais* derivados do 2-acetilfurano e do 2-acetiltiofeno com anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila, foi eficiente. Ao final do processo de acilação, foram obtidos 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-(2-heteroaril)-4-metoxi-3-buten-2-onas ( *$\beta$ -alcoxiviniltrialometilcetonas*) e/ou 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-(2-heteroaril)-2,4-butanodionas. Portanto, essa é uma rota alternativa, em meio ácido, ao método de *Claisen* para síntese de 1,3-dicetonas. É importante salientar que é o único com aplicação geral para obtenção de 1,3-dicetonas triclorometil-substituídas.

2 – Os compostos acilados **2**, **3** e **4**, **5** reagem com cloridrato de hidroxilamina de maneira regioespecífica, formando somente os 5-tricloro[trifluor]-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis **6**, **7**. Esses compostos cristalinos possuem alta estabilidade termodinâmica e podem ser armazenados durante longos períodos à atmosfera ambiente, sem modificações químicas.

3 – Os 5-tricloro-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis **6** podem ser aromatizados reagindo com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98% à temperatura ambiente. Entretanto, os compostos **7** são mais resistentes, aromatizam somente a altas temperaturas (> 100°C). Isso demonstra que o grupo -CCl<sub>3</sub> pode contribuir na estabilização do carbocátion proposto como intermediário durante a aromatização até os isoxazóis.

4 – Os compostos acilados **2**, **3** e **4**, **5** reagem com hidrazina, levando até produtos pirazóis, formando os 5-tricloro[trifluor]-3-(2-heteroaril)-*IH*-pirazóis ou 5-alcoxicarbonil-3-(2-heteroaril)-*IH*-pirazóis dependendo do substrato 1,3-dieletrófilo e do meio reacional usado.

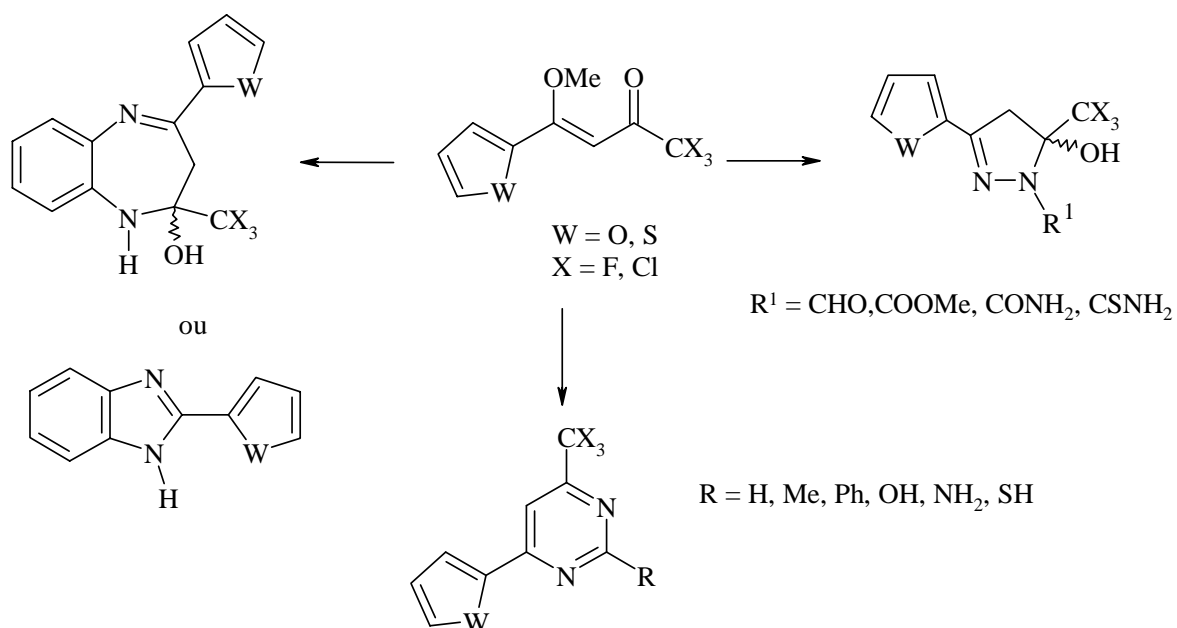
5 – Os compostos acilados **2**, **3** e **4**, **5** reagem com fenilhidrazina, levando até produtos 1-fenil-pirazóis em excelentes rendimentos; a estrutura dos produtos pirazóis isolados depende do meio reacional usado.

## 6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Em continuidade a este trabalho, está em andamento a investigação dos seguintes tópicos:

1- Síntese de novos heterociclos a partir da ciclocondensação dos precursores **2**, **3** e **4**, **5** com outros dinucleófilos, Esquema 38.

Esquema 38



2- Estudo da reatividade das moléculas de **2**, **3** e **4**, **5** em reações com reagentes fontes de halogênios eletrofílicos.

3- Estudo das reações dos 1,2-azóis 3-(2-heteroaril), substituídos com agentes oxidantes, visando a funcionalização e/ou transformação dos ciclos furano e tiofeno.

4- Estudo detalhado da estrutura molecular de todos os compostos sintetizados usando técnicas de RMN multinuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O e <sup>19</sup>F) e difração de raios X para os compostos cristalinos.



## 7. MATERIAIS E MÉTODOS

### 7.1 Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise, purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

#### Reagentes e Solventes Purificados

- Acetais: sintetizados pelo método descrito por Wohl<sup>34</sup>, destilados antes das reações.
- 2-Acetilfurano, comercial Aldrich (p.e.= 67 °C/10mm Hg) P.M.= 110,11g/mol, d = 1,098 g/mL.
- 2-Acetil-tiofeno, comercial Aldrich (p.e.= 214 °C) P.M.= 126,18g/mol, d = 1,168g/mL.
- Clorofórmio, Merck, seco com CaCl<sub>2</sub> e refluxado com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e destilado (p.e.= 64°C).
- Diclorometano, Merck, seco com CaCl<sub>2</sub> e refluxado com P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> e destilado (p.e.= 39,8°-40 °C), d = 1,325g/mL.
- Etanol, (p.e.= 78°C), d = 0,790g/mL.
- Metanol, Merck, tratado com Mg metálico e destilado (p.e. = 65°C).
- Piridina, comercial Merck, (p.e.= 115 °C), P.M.= 79,00 g/mol, d = 0,978g/mL. Destilada sobre KOH.
- Tiofeno, Aldrich (p.e.= 84 °C) P.M.= 84,14g/mol, d = 1,051g/mL.

#### Reagentes e Solventes não Purificados

- Ácido clorídrico, comercial Merck, 12M, d = 1,19g/mL, 36%.
- Ácido sulfúrico, comercial Merck, d = 1,84 g/mL, 96-98%.
- Anidrido trifluoroacético, comercial Merck, P.M.= 210,08g/mol, d = 1,487g/mL.
- Carvão ativo, Aldrich.
- Cloridrato de hidroxilamina, comercial Merck, (p.f.= 155 °C), P.M.= 69,49g/mol, d = 1,19g/mL.
- Cloridrato de fenilhidrazina, comercial Merck, P.M.= 144,61g/mol.
- Cloreto de tricloroacetila, comercial Merck P.M.= 181,83g/mol,

d = 1,629g/mL ou sintetizado a partir do ácido tricloroacético e cloreto de tionila, destilado(p.e. = 114°-116°C).

- Diclorometano, p.a. Merck, (p.e.= 39,8° - 40° C), d = 1,325g/mL.
- Fenilhidrazina 97%, comercial Aldrich, P.M.= 108,14g/mol, d = 1,099g/mL
- Hexano, p.a. Merck, (p.e.= 68°-69°C), d = 0,670g/mL.
- Hidrazina, comercial Aldrich, P.M.= 32,04g/mol, d = 1,021g/mL.
- Hidrazina monohidratada 98%, comercial Aldrich ,P.M.= 50,06g/mol, d = 1,032g/mL.
- Hidrazina monohidroclorada, comercial Aldrich, P.M.= 68,51g/mol.
- Metanol, p.a. Merck, (p.e.= 65 °C), d = 0,791g/mL.
- Sílica Gel 60, Merck (230 – 400 mesh).
- Trimetilortoformiato, comercial Merck, (p.e.= 101°-102 °C), d = 0,97g/mL.

## 7.2 Aparelhos Utilizados

### 7.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e técnicas bidimensionais foram obtidos em espectrômetros: BRUKER DPX-200 que opera com SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso 90°, 9 $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 19 $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 3,9 seg ( $^1\text{H}$ ) e 2,8 seg ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 965Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8-32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000-20000 para ( $^{13}\text{C}$ ), dependendo do composto; número de pontos 65536, com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875( $^1\text{H}$ ) e 0,179994 ( $^{13}\text{C}$ ). As condições experimentais do equipamento RMN DPX-200 foram bastante específicas para cada composto analisado, contudo foi possível definir algumas condições padrões que foram utilizadas no registro dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos sintetizados nesta tese.

Espectrômetro BRUKER DPX-400 de SF: 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$  ; a largura do pulso 90°, 8,0 $\mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e 13,7 $\mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5 seg ( $^1\text{H}$ ) e 7,6 seg ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 965Hz ( $^1\text{H}$ ) e 5000Hz

(<sup>13</sup>C); número de varreduras de 8-32 para (<sup>1</sup>H) e 2000-20000 para (<sup>13</sup>C), dependendo do composto; número de pontos 65536, com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065(<sup>1</sup>H) e 0,371260 (<sup>13</sup>C).

Os dados de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d<sub>6</sub>) ou Clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>), utilizando Tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna.

As amostras foram diluídas em CDCl<sub>3</sub>, formando soluções de para 0,1 M espectros de hidrogênio e 0,5 M para espectros de carbono, com trimetilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna.

Os espectros contidos no Anexo I, foram fotocopiados via scanner HP, HAWLETT PACKARD, Scanjet 4C acoplado a computador Dell.

### **7.2.2 Ponto de Fusão**

Os compostos sólidos obtidos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho KOFLER REICHERT-THERMOVAR, (termômetro não aferido).

### **7.2.3 Cromatografia Gasosa-GC/MS**

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (GC/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C – (30m × 0.32mm, 0,25µm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min., pressão de 505 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70°C por 1min. e, após aquecimento, de 12°C por min. até 280°C. Para fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de Massas.

#### 7.2.4 Índice de Refração

Os compostos oleosos, tiveram seu índice de refração determinado em um aparelho Refratômetro Abbe 3L Bauch & Lomb (D. Q. – UFSM), à temperatura constante de 20°C (aparelho aferido com alfa-bromo naftalina e água destilada).

### 7.3 Síntese e Purificação dos Compostos

#### Purificação do 2-Acetilfurano e 2-Acetiltofeno

Tanto o 2-acetilfurano (sólido) como o 2-acetiltofeno (líquido) tendem a escurecer, devido aos processos oxidativos provocados pela incidência de raios solares.

O composto 2-acetilfurano (**a**) à temperatura ambiente (25°C) é sólido incolor, que pode ser destilado a 26°-28°C/10mmHg e que, após, mantém-se por certo tempo na forma líquida, enquanto que o 2-acetiltofeno (**b**), a temperatura ambiente (25°C) é líquido incolor, quando aquecido pode ser destilado a 83°-84°C/10mmHg.

#### 7.3.1 Procedimento Geral para Síntese de Acetais

Sobre o 2-acetiltofeno ou 2-acetilfurano (70 mmol) e metanol (15 mL) previamente seco, sob agitação magnética foi adicionado trimetilortoformiato (140 mmol) em quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico (0,02g). A mistura reacional foi deixada em repouso por 24 horas à temperatura ambiente (25°C). Após o tempo reacional, foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8g) agitado e deixado por duas horas em repouso, após filtrado e evaporado o metanol no rotaevaporador e o produto bruto (óleo escuro), foi destilado sob pressão reduzida (10 mm Hg), resultando em um líquido incolor.

#### 7.3.2 Procedimento Geral para Acilação dos Acetais

Sobre clorofórmio previamente seco (15 mL) e anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila (100 mmol), sob agitação magnética, foi resfriado à temperatura de zero a -10°C. Em seguida, foi gotejado lentamente, através de um

funil de adição de 100 mL, uma solução do acetal (50 mmol) e clorofórmio previamente seco (20 mL) e piridina (100 mmol, 8,0 g). Após a total adição dos reagentes, a mistura foi deixada sob agitação magnética por mais 8-12 horas, com temperatura de 25°- 30°C. Ao final deste período, a mistura reacional foi lavada com água destilada (2 × 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e o solvente foi removido em rotaevaporador, sob vácuo por 8 horas. O produto obtido, óleo escuro ou cristais, foi recristalizado com hexano e carvão ativo, à temperatura de 50°-60 °C.

De modo geral, a acilação foi feita gotejando-se a solução do acetal em piridina sobre o acilante previamente resfriado à temperatura de -10 °C e variando a 30 °C por 8-12 horas, em diclorometano ou clorofórmio como solventes.

Neste trabalho, a inversão do processo tradicional de adição, onde adicionou-se o acilante sobre o acetal e piridina, com o uso de atmosfera inerte de nitrogênio, proporcionou uma melhoria de rendimento dos produtos isolados, fornecendo produtos mais puros (85-95%).

Dados físicos estão na Tabela 3 ,dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão nas Tabelas 4, 5, 6.

### 7.3.3 Reações de Ciclocondensação

#### a. Procedimento Geral para Síntese de 5-tricloro[trifluor]-metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis

Sobre 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2**, **3** e 2,4-dionas **4**, **5** (5,0 mmol) dissolvidos em metanol ou etanol (15 mL) previamente seco, sob agitação magnética e à temperatura ambiente (25 °C), foi adicionado o cloridrato de hidroxilamina (0,38g, 5,5 mmol). Com o auxílio de um funil de adição, foi adicionado ácido clorídrico 12M (0,3 mL, 3,3 mmol). Após solubilizados os reagentes, a mistura foi deixada sob agitação magnética por 8 horas, à temperatura de 70°-85 °C. O solvente (metanol ou etanol) foi removido em rotaevaporador sob vácuo, e o produto final foi recristalizado em hexano e carvão ativo à temperatura de 50°-60 °C e novamente o solvente (hexano) foi removido em dessecador sob vácuo.

Dados físicos estão na Tabela 7, dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão nas Tabelas 8, 9.

#### **b. Procedimento Geral para Reações dos 5-tricloro[trifluor]-metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazóis 6, 7 com Ácido Sulfúrico**

Sobre 5-tricloro[trifluor]-metil-3-(2-heteroaril)-5-hidroxi-4,5-diidroisoxazol **6, 7** (3,5 mmol) à temperatura ambiente (25 °C) e sob agitação magnética, foi adicionado o ácido sulfúrico 98% (3,0 mL, 56 mmol) gota a gota, a mistura reacional foi aquecida de 25°-100 °C por 3-5 horas. Após a mistura reacional atingir a temperatura ambiente (25 °C), com o auxílio de um banho de gelo, adicionou-se lentamente pela parede do balão água destilada gelada (10 mL), filtrou-se e o composto precipitado permaneceu em dessecador sob vácuo. Os compostos **9**, foram purificados por recristalização a partir de solução de hexano aquecido (45 °C).

A síntese dos compostos **6, 7** com hidroxilamina em meio etanol, tanto para clorados como fluorados, foram obtidos diretamente as isoxazolininas. Para a obtenção do isoxazol, precisa de um meio mais drástico para desidratar ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  1M e 85°-100 °C).

Dados físicos estão na Tabela 10, dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão nas Tabelas 11, 12.

#### **c. Procedimento Geral para Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Hidrazina**

Sobre 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2, 3** (5,0 mmol), diluído em metanol ou etanol (15 mL) previamente seco, à temperatura ambiente (25 °C) e sob agitação magnética, foi adicionado cloridrato de hidrazina (0,41g, 6,0 mmol). Após solubilizados por 30 minutos à temperatura ambiente (25 °C), a mistura reacional foi refluxada (50°-65 °C) por 3-5 horas. Ao término do tempo, o etanol foi evaporado à pressão reduzida em rotaevaporador.

Os compostos 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2, 3**, ao reagirem com hidrazina monoidratada, possuem um

comportamento diferenciado. Quando o halometil for  $-\text{CF}_3$ , a variável é o tempo de reação: se a reação permanecer por um tempo curto, obtém-se uma mistura de pirazolina e pirazol, mas se a reação permanecer por um tempo mais prolongado, obtém-se o pirazol **11**.

Se o halometil for cloreto, a variável será o solvente utilizado na reação. Com solvente apolar, tipo diclorometano ou clorofórmio, podemos observar a manutenção do grupamento  $-\text{CCl}_3$  **10**. Quando foi usado um solvente polar, tipo etanol, não mantém o grupamento  $-\text{CCl}_3$  no anel pirazolínico, leva ao carboxi **16**, **18**.

Dados físicos estão na Tabela 13, 16, os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão nas Tabelas 14, 15.

#### **d. Procedimento Geral para Reações de Ciclocondensação com Hidrazina Monoidratada**

Sobre 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2**, **3** (5,0 mmol) diluído em metanol ou etanol (15 mL) previamente seco e sob agitação magnética a uma temperatura de 25 °C, foi adicionado hidrazina monoidratada (3,0g, 6,0 mmol). Após solubilizados por 30 minutos foi mantida a temperatura entre 10°-25 °C por 1-3 horas. Ao término do tempo reacional, o etanol foi evaporado à pressão reduzida em rotaevaporador.

Dados físicos estão nas Tabelas 13, 16, dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  estão nas Tabelas 14, 15, 17, 18.

#### **e. Procedimento Geral para Reações de Ciclocondensação com Cloridrato de Fenilhidrazina**

Sobre 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2**, **3** (5,0 mmol) dissolvido em metanol ou etanol (15mL) previamente seco, sob agitação magnética e à temperatura de 25 °C, foi adicionado cloridrato de fenilhidrazina (0,87g, 6,0 mmol). Com os precursores **2**, **4** manteve-se a temperatura entre 25°-30 °C, durante 3 horas levou ao composto **14**. Neste mesmo meio reacional ao elevar a temperatura a 50 °C, levou ao **19**. As ciclocondensações de **2** em metanol sob refluxo (65°-70 °C) levaram aos ésteres

**17.** Neste mesmo meio reacional, foram realizadas as ciclocondensações de **3, 5** em etanol a temperaturas (25°-70 °C) durante 3 horas e levaram aos derivados do **15**.

Dados físicos estão nas Tabelas 20, 23, dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão nas Tabelas 21, 22, 24, 25.

#### **f. Reações de Ciclocondensação com Fenilhidrazina**

Sobre 1,1,1-tricloro-4-[2-furil(tienil)]-4-metoxi-3-buten-2-onas **2, 4** (5,0 mmol) dissolvido em metanol ou etanol (15mL) previamente seco, sob agitação magnética e a temperatura de 25°-50 °C, por 1-3 horas, foi adicionado fenilhidrazina (0,87g, 6,0 mmol), obteve-se o **17, 19**.

Os substratos 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-[2-furil(tienil)]-3-buten-2,4-dionas **4, 5** dissolvidos em clorofórmio ou diclorometano (15mL) e fenilhidrazina (0,87g, 6,0 mmol) à temperatura de 0°-30 °C, durante 2-4 horas, leva até os compostos **14, 13 e 15**.

Dados físicos estão nas Tabelas 20, 23, dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão nas Tabelas 21, 22, 24, 25.



Tabela 26. Resumo das reações de ciclocondensação.

Precursor	Dinucleófilo	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Prod. Final	Rend. %
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> OH.HCl	MeOH/EtOH	70 - 85	8	6	90-95
<b>3,5</b>	NH <sub>2</sub> OH.HCl	MeOH/EtOH	70 - 85	8	7	90-95
<b>2a, 4a</b>	NH <sub>2</sub> OH.HCl (Piridina)	H <sub>2</sub> O	35	8	6a	75-80
<b>6</b>	-	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 98%	25 - 35	5	8	87-91
<b>7b</b>	-	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 98%	85 - 100	3 - 5	9b	80-90
<b>7a</b>	-	-	-	-	9a	-
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NH.HCl (HCl)	EtOH MeOH	50 - 65	3 - 5	16 18	81-84
<b>3,5</b>	NH <sub>2</sub> NH.HCl (HCl)	EtOH/MeOH	50 - 65	3 - 5	11	80-84
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	25 - 30	30-90 min	10	95
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	EtOH MeOH	10 - 25	1 - 3	16 18	81-84
<b>2a, 4a</b>	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	MeOH	50 - 65	1 - 3	16a e 18a	75-80
<b>3,5</b>	NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O	EtOH/MeOH CHCl <sub>3</sub>	25 - 30	1 - 3	11	80-84 71-80
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NHPh.HCl	EtOH/MeOH	25 - 30	3	14	79-82
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NHPh.HCl	EtOH MeOH	65 - 70 50	2	17 19	76-89
<b>3,5a</b>	NH <sub>2</sub> NHPh.HCl	EtOH	25 - 30 65-70	3 2	15a 15a [1,3] e [1,5]	89-95 80-90
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NHPh	EtOH	25 - 30	3	17	95
<b>2,4</b>	NH <sub>2</sub> NHPh	EtOH	50	1	17	76-89
<b>2</b>	NH <sub>2</sub> NHPh	MeOH	25 - 30	1	19	83-90
<b>4,5</b>	NH <sub>2</sub> NHPh	CHCl <sub>3</sub>	0 - 25	3 - 4	12, 14	79-82
<b>4,5</b>	NH <sub>2</sub> NHPh	EtOH	25 - 30	4	13	78-82
<b>13</b>		H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 98%	25 - 30	2	15	80

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* vol. 5 cap. 4.04-4.05-Pirazóis, vol. 6 cap. 4.16-Isoxazóis, *Pergamon Press*, New York, **1984**. b) Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* vol.3, cap. 3.01-Pirazóis e 3.03-Isoxazóis, *Pergamon Press*, New York, **1996**.
2. a) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, *Logman*, Harlow, **1985**. b) Davies, D. T. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, *Oxford Science Publications*, Oxford, **1992**.
3. a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*(1), 24. b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*(4), 298. c) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
4. a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
5. *Isoxazóis*: a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 731. b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1223. c) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619. d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 837. e) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959. f) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7005.
6. *Pirazóis*: a) Braibante, M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1159. b) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.;

- Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. c) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 419. e) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69. f) Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. g) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.
7. Piridinas: Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, (5), 765.
8. Isoselenazóis: Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *15*, 2220.
9. 2-(1*H*-Pirazol-1-il)tiázóis: Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *8*, 1079.
10. Pirimidinas: a) Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735. b) Zanatta, N.; Corteline, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509. c) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Hellensohn, R.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451. d) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1213. e) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943. f) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.
11. 2-(1*H*-Pirazol-1-il)-Pirimidinas: a) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894. b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505.

12. *Tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-onas*: Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
13. *2-Pirrolidinonas*: Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, *12*, 2404.
14. *Diazepinos*: a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155. b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N. Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 45.
15. a) Martins, M. A. P.; Frietag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. b) Martins, M. A. P.; Frietag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217. c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
16. *Pirazolíneos*: a) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *118*, 69. b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, Adilson P.; Rosa, Adriano O.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, *40*, 182. d) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, Adilson P.; Bastos, Giovanni, P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, Adriano O.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.*, **2002**, *32(3)*, 419.
17. *Atividade biológica*: a) Mello, Carlos F.; Souza, Fabiane R.; Souza, Vanessa T.; Ratzlaff, Viviane; Borges, Lyzandro P.; Oliveira, Marli R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *European Journal of Pharmacology*, **2002**, *451*, 141. b) Morsch, Vera M.; Cechin, Sirlene R.; Schetinger, Maria Rosa C.; Zanatta, N.; Madruga, Claudia C.; Pacholski, Iraci L.; Flores, Darlene C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Chem. Res. Toxicol.*, **2003**, *16*, 1433. c)

- Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* , **2001**, *68*, 525;
18. Bernard, A.; Cocco, M. T.; Maccioni, A.; Plumitallo, A. *Farmaco* **1985**, *40* (4), 259.
19. Estenne, G.; Dodey, P.; Renaut, P.; Leclerc, G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1995**, *5* (1), 15.
20. Pirazóis: Foces-Foces, C.; Trofimenko, S.; López, C.; Santa Maria, M. D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. J. *Mol. Structure*, **2000**, *526*, 59.
21. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. The Chemistry of Heterocyclic Compounds – Isoxazoles, Weissenberger and Taylor Eds., Willey-Interscience, New York, **1991**.
22. Sorensen, U. S.; Falch, E.; Kroggaard-Larsen, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1003.; Katritzky, A.R.; Barczynski, P.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4037.
23. a) Sato, K.; Sugai, S.; Tomita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 1831. b) Jacobsen, N.; Kolind-Andersen, H.; Christensen, J. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1940.
24. a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199. b) Karp, G. M.; Samant, D.; Mukhopadhyay, S.; Condon, M. E.; Kleemann, A. *Synthesis* **2000**, *8*, 1078. c) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73. d) Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis* **1994**, 1457. e) Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135. f) Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (29), 8827. g) Burgart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101. h) Bumgardner, C. L.; Sloop, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 141. i) Foces-Foces, C.; Trofimenko, S.; López, C.; Santa María, M. D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. J. *Mol. Structure* **2000**, *526*, 59. j) Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Van Meervelt, L.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183. k) Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.;

- Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenthaler, G.-V. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 183.
25. a) Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis* **1994**, 1457. b) Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron* **1994**, *50* (29), 8827.
26. Escale, R.; Jacquier, R.; Ly, B.; Petrus, F. *Tetrahedron* **1974**, *32*, 1369.
27. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
28. Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Ershov, B. A.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 709.
29. Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenthaler, G. -V. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 183.
30. a) Song, Li-pnig, Chu Quian-li, Zhu, Shi-sheng, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*,107. b) Threadgill, Michel D. Heer Amandeep K. Jones, Brian G.; *J Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
31. Bailey, T. R. *Synthesis*, **1991**, *3*, 242.
32. Zohdi, Hussein F.; Afeefy, Hussein Y.; Abdelhamid, Abdou O. *J. Chem. Research*, **1993**, 76.
33. Pirazoliltiazóis: Desinova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Meervelt, L. V.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *5743*, 1.
34. Wohl, R. A., *Synthesis*, **1974**, 38.
35. *Acilações β-dicetonas*: a) Levine, R.; Conroy, J. A.; Adams, J. T.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1510. b) Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4753. c) Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 40, 8827. d) [T2,700-6] Thenoyltrifluoroacetate-4,4,4-trifluoro-1-[2-thienyl]-1,3-butanedione; e) [42,601-6]-4,4,4-trifluoro-1-[2-furyl]-1,3-butanedione, Aldrich-Handbook of fine chemicals and laboratory equipamente, **2003-2004**, (18d) p.1769, (18e) p.1831, São Paulo, Brasil.
36. *Espectroscopia*: Claramunt, R. M.; Lopez, C.; Trofimenko, S.; Elguero, J. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 678.
37. Hypercube, Inc., HyperChem 4.5 package, Waterloo, Ontario, Canada, **1995**.

HyperChem Manual, Computational Chemistry, Waterloo, Ontario, Canada,  
**1994.**