



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

**OBTENÇÃO DE NOVOS BIS-HETEROCICLOS
DERIVADOS DO ÁCIDO LEVULÍNICO**

Tese de Doutorado

Leandro Marcon Frigo

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

OBTENÇÃO DE NOVOS BIS- HETEROCICLOS DERIVADOS DO ÁCIDO LEVULÍNICO

por

Leandro Marcon Frigo

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

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

**Santa Maria, RS, Brasil
2013**

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

Frigo, Leandro Marcon
Obtenção de novos bis- heterociclos derivados do ácido levulínico / Leandro Marcon Frigo.-2013.
211 p. ; 30cm

Orientador: Alex Fabiani Claro Flores
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, RS, 2013

1. Oxadiazóis. 2. Pirimidinas. 3. Pirazóis. 4. bis-heterociclos. I. Flores, Alex Fabiani Claro II. Título.

© 2013

Todos os direitos autorais reservados a Leandro Marcon Frigo. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte.

E-mail: leandrof@svs.iffarroupilha.edu.br

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**OBTENÇÃO DE NOVOS BIS-HETEROCICLOS DERIVADOS DO
ÁCIDO LEVULÍNICO**

Elaborada por
Leandro Marcon Frigo

como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

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

Prof. Dr. Ademir Farias Morel (UFSM)

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira (UFPeI)

Prof. Dr. Marco Aurélio Mostardeiro (UFS)

Prof. Dr. Paulo Henrique Beck (FURG)

Santa Maria, 30 de setembro de 2013.

“Toda nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil... é no entanto a coisa mais preciosa que temos”.

Albert Einstein
(1879-1955)

“Ad Augusta per Angusta”

*Por terem me ensinado o caminho
da honestidade dedico a meus pais:
Lison e Neila*

*À minha esposa Deise,
e a meus filhos Augusto e Gabriela.*

*Ao Prof. Dr. Alex F. C. Flores
Por ter continuado sua
impecável orientação.*

*A importância desse
Acontecimento não pode ser
Traduzida em palavras*

AGRADECIMENTOS

- Aos professores Ademir Farias Morel, Geonir Machado Siqueira, Marco Aurélio Mostardeiro, Paulo Henrique Beck, Pablo Machado e Lucas Pizzuti por aceitarem fazer parte da comissão examinadora do processo de defesa. É de grande honra poder construir um trabalho através de sugestões tão precisas e profissionais.
- Novamente aos professores Geonir Machado Siqueira, Lucas Pizzuti, Pablo Machado e Paulo Henrique Beck pela colaboração no exame de qualificação dessa Tese.
- À amiga e colega Juliana Limana Malavolta pela amizade e ajuda incondicional no enfrentamento das adversidades desse trabalho.
- À Maria Angélica Lima, sempre disposta a ajudar. Em momentos difíceis conhecemos os verdadeiros amigos.
- Aos funcionários da Coordenação da Pós-graduação, Ademir Sartori e Valéria Velásquez, pela amizade e profissionalismo.
- Aos demais amigos e colegas de laboratório: Alynne Alegre Souto, Débora Lombe de Mello, Bruna Pereira Kuhn, Laura Rossi e Mauro Janner Martins.
- Aos colegas dos outros laboratórios de química que também contribuíram para esse trabalho.
- Aos outros professores do PPGQ, que também contribuíram com a minha formação.
- Às entidades financiadoras: CAPES, CNPq, e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.
- E, acima tudo a Deus.

RESUMO

OBTENÇÃO DE NOVOS HETEROCICLOS DERIVADOS DO ÁCIDO LEVULÍNICO

AUTOR: Leandro Marcon Frigo
ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores
Santa Maria, 30 de setembro de 2013.

Este trabalho descreve a obtenção de 23 novos bis-heterociclos derivados do Ácido Levulínico: Bis-Pirazóis (6a-k) a partir da reação de ciclocondensação entre o 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propanohidrazida e uma série de β -alcoxiviniltrifluorometilcetonas substituídas; 1,3,4-oxadiazóis 2-5-dissubstituídos (8-11) via reações do tipo [4 + 1] [OCNN+C], através de reações de ciclocondensação entre a 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propanohidrazida com diferentes ortoésteres, bem como com dissulfeto de carbono. Foram produzidas ainda, hidrazidas (16c-d, g-h e 17c-d, g-h) derivadas de pirimidinas sintetizadas, para serem utilizadas como precursores na síntese de bis-heterociclos, derivatizados da reação destas com algumas β -alcoxiviniltrifluorometil cetonas. Os bis-heterociclos foram obtidos por metodologia convencional, com rendimentos entre 61-97%. Foram obtidos ainda outros compostos inéditos (3i-k, 5) utilizados como precursores nesse trabalho. As estruturas dos compostos sintetizados foram confirmadas por dados de RMN ^1H , ^{13}C , além de dados de espectrometria de massas.

Palavras-chave: Oxadiazóis. Pirimidinas. Pirazóis. bis-heterociclos.

Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, 30 de setembro de 2013.

ABSTRACT

ATTAINMENT OF NEW HETEROCYCLES DERIVED FROM LEVULINIC ACID

AUTHOR: Leandro Marcon Frigo
ACADEMIC ADVISOR: Prof. Dr. Alex F. C. Flores

This study describes the attainment of twenty three (23) bis-heterocycles derived from the Levulinic Acid: Bis-Pyrazoles (6a-k) by the reaction of cyclecondensation between the 3-(5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)propanohidrazidamand a series of replaced β -alcoxiviniltrifluorometilcetonas. 1,3,4-oxadiazole 2-5-disubstituted (8-11) by reactions like [4 + 1] [OCNN+C], through the reactions of cyclecondensation between the 3-(5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-3-yl)propanohidrazida with different orthoesters as well as with carbon disulfide. It was also produced hydrazides (16c-d, g-h e 17c-d, g-h) derived of synthesized pyrimidines, to be used as precursorsn in the synthesis of bis-heterocycles, derivatized of the reaction of those with some β - Ketones alcoxiviniltrifluormetil. The bis-heterocycles were obtained by the ordinary methodology, with efficiency between 61-97%.It was also gotten other original compounds (3i-k, 5), used as precursors in this study. The structure of these synthesized compounds were confirmed by the data of RMN ^1H , ^{13}C , besides the data of mass spectrometry.

Key words: Oxadiazole. Pyrimidines. Pyrazoles. bis-heterocycles.

Post-Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria, 30th September, 2013.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Acilação de éteres vinílicos e N-vinilamidas.....	13
Tabela 2.	Nomenclatura dos compostos 1-7	53
Tabela 3.	Nomenclatura dos compostos 8-11	55
Tabela 4.	Nomenclatura dos compostos 12-13	55
Tabela 5.	Nomenclatura dos compostos 14-15	56
Tabela 6.	Nomenclatura dos compostos 16-17	56
Tabela 7.	Condições reacionais para obtenção do composto 5	61
Tabela 8.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão do compostos 4 e 5	61
Tabela 9.	Dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4 e 5	64
Tabela 10.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 4 e 5 adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	65
Tabela 11.	Condições reacionais para a obtenção do composto 6b	67
Tabela 12.	Análise Elementar e Rendimento e pontos de fusão dos compostos 6a-k	68
Tabela 13.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 6a-k	73
Tabela 14.	Condições reacionais para a obtenção do composto 9	80
Tabela 15.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 8-11	81

Tabela 16.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 8-11	83
Tabela 17.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 12-13	87
Tabela 18.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 14-15	87
Tabela 19.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 12-13	88
Tabela 20.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 14-15	88
Tabela 21.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 12-13 adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	91
Tabela 22.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 8-9 adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	91
Tabela 23.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 16c-d,g-h	93
Tabela 24.	Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos 17c-d,g-h	94
Tabela 25.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 16c-d,g-h	98
Tabela 26.	Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos 17c-d,g-h	99
Tabela 27.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 16c-d,g-h adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	102
Tabela 28.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 17c-d,g-h adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.....	102

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Pirimidinas com atividade biológica.....	2
Figura 2.	Compostos pirazolínicos extraídos da natureza.....	3
Figura 3.	Pirazóis sintéticos.....	4
Figura 4.	Estrutura de compostos contendo núcleo oxadiazólico em estágio de estudo clínico.....	4
Figura 5.	Estrutura das β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas e respetivos centros reativos.....	16
Figura 6.	Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	23
Figura 7.	Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol para o correspondente pirazol.....	24
Figura 8.	5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.....	25
Figura 9.	Estrutura de uma pirimidina.....	36
Figura 10.	Estruturas de oxadiazóis.....	46
Figura 11.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 5	63
Figura 12.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ em CDCl_3 do composto 5	64
Figura 13.	Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 do composto 6f	70
Figura 14.	Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 do composto 6f	71
Figura 15.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ em DMSO- d_6 do composto 6f	72
Figura 16.	Espectro de DEPT-135 do composto 6f	73

Figura 17.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 9	82
Figura 18.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ em CDCl_3 do composto 9	83
Figura 19.	Espectro de massas para o composto 14	90
Figura 20.	Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 16c	96
Figura 21.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ em CDCl_3 do composto 16c	97
Figura 22.	Espectro de massas para o composto 16c	101

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xiii
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Síntese de β-alcoxivinil trialometil cetonas	12
<i>2.1.1 Síntese de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas</i>	14
<i>2.1.2 Síntese de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas e utilização na obtenção de heterocilos</i>	21
2.2 Síntese de pirazóis e 4,5-diidro-1H-pirazóis	23
<i>2.2.1 Síntese de 5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis a partir de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos e hidrazinas</i>	24
2.3 Síntese de pirimidinas derivadas de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas	35
2.4 Síntese de Hidrazino-1H-pirazóis e Bis-1H-pirazóis e Bi-heterociclos	38
2.5 Síntese de Oxadiazóis	46
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	50

3.1 Apresentação dos compostos sintetizados.....	50
<i>3.1.1 Numeração dos compostos sintetizados.....</i>	<i>50</i>
<i>3.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados.....</i>	<i>53</i>
3.2 Obtenção dos precursores 2 e 3a-k.....	58
3.3 Síntese do 3-(5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) propanohidrazida 5.....	59
<i>3.3.1 Identificação estrutural dos compostos 4 e 5.....</i>	<i>62</i>
3.4 Síntese dos Bis-pirazóis 6a-k.....	65
<i>3.4.1 Identificação estrutural dos compostos 6a-k.....</i>	<i>69</i>
<i>3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 6a-k.....</i>	<i>76</i>
3.5 Síntese de Oxadiazóis.....	78
<i>3.5.1 Identificação estrutural dos compostos 8-11.....</i>	<i>81</i>
<i>3.5.2 Mecanismo proposto para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.....</i>	<i>84</i>
3.6 Síntese das pirimidinas 12 e 13 e das hidrazidas 14 e 15.....	86
<i>3.6.1 Identificação estrutural dos compostos 12-15.....</i>	<i>88</i>
3.7 Síntese dos bis-heterociclos 16c-d, g-h e 17c-d, g-h.....	91
<i>3.7.1 Identificação estrutural dos compostos 16c-d, g-h e 17c-d, g-h.....</i>	<i>95</i>
4 CONCLUSÕES.....	104
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	106
5.1 Equipamentos.....	106
<i>5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	<i>106</i>
<i>5.1.2 Ponto de Fusão.....</i>	<i>107</i>

5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	107
5.1.4 Análise elementar.....	107
5.2 Reagentes e Solventes Utilizados.....	107
5.3 Técnicas de Síntese.....	108
5.3.1 Procedimento geral para síntese dos precursores 3a-k	108
5.3.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos pirazolínicos e isoxazolínicos 4 e 7	109
5.3.3 Procedimento geral para a síntese das pirimidinas 12 e 13	110
5.3.4 Procedimento geral para a síntese das hidrazidas 5, 14, 15	110
5.3.5 Procedimento geral para a síntese dos bis-pirazóis 6a-k e dos bi-heterociclos 16c-d, g-h e 17c-d, g-h	110
5.3.6 Procedimento geral para a síntese dos oxadiazóis 8-11	111
6 BIBLIOGRAFIA.....	114
7 ANEXOS.....	125

Introdução e Objetivos

1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química dos compostos heterocíclicos é importante campo de estudos na química orgânica. São substâncias de ampla aplicabilidade no nosso cotidiano, importantes para a vida humana, estão presentes em antioxidantes, medicamentos, vitaminas, pesticidas, tintas, solventes, plásticos, cosméticos, aditivos, entre outros.¹ Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente, os compostos heterocíclicos são comuns na química orgânica e muitos têm propriedades biológicas definidas.²

Dentre os sistemas heterocíclicos destacam-se as pirimidinas, oxadiazóis, os pirazóis e seus derivados, que atraem interesse de pesquisadores devido a sua importância medicinal e biológica.

No caso das pirimidinas, isso ocorre principalmente porque elas estão presentes em organismos vivos e muitas delas fazem parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA, os quais são essenciais na biossíntese de proteínas.^{3a-}

^b Podem ser utilizadas como agentes antimicrobianos,⁴ a exemplo do *Darapin*, ou ainda o *Ferinzone*, um conhecido praguicida.^{3a} (**Figura 1**)

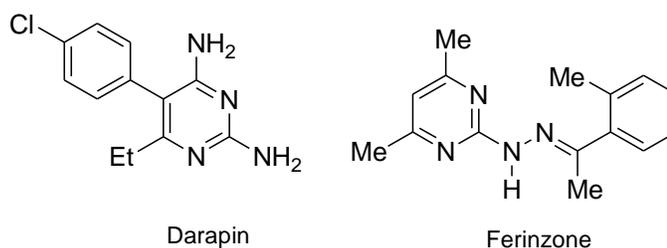


Figura 1: Pirimidinas com atividade biológica.

O destaque biológico dos pirazóis, pode ser evidenciado, através da existência de drogas terapêuticas constituídas por anel pirazolínico, mesmo esses compostos sendo escassos na natureza. Tem demonstrado ainda, serem precursores na preparação de polímeros, inseticidas, bactericidas, agentes analgésicos, anti-inflamatórios, antipiréticos, hipoglicêmicos, foto-estabilizadores, reguladores de crescimento de plantas e sedativos hipnóticos.⁵

Como exemplos de compostos pirazolínicos extraídos da natureza podemos citar o antibiótico Formicina A (1)⁶ e o 3-nonilpirazol (2). O composto em questão

revelou ter atividade biológica. No mesmo trabalho foi descoberto o *levo*- β -(1-pirazolil) alanina (3)⁷ (**Figura 2**).

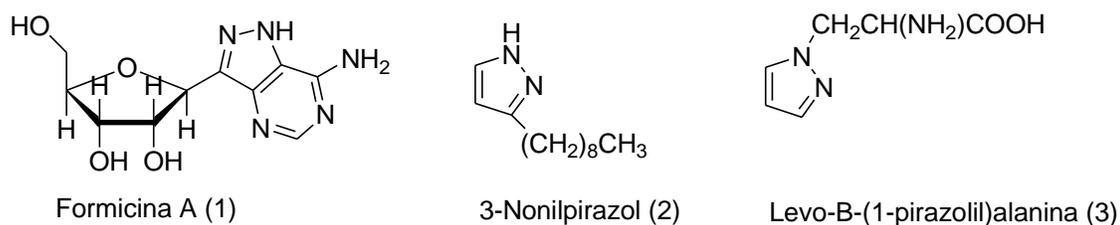


Figura 2: Compostos pirazolínicos extraídos da natureza.

Já os pirazóis sintéticos podem ser exemplificados por princípios ativos em várias formulações, que possuem nomes comerciais conhecidos (**Figura 3**):

Sildenafil (4), princípio ativo presente no Viagra®, que é utilizado principalmente no tratamento da disfunção erétil.

Celecoxib (5), com o nome comercial de Celebra®, é utilizado principalmente, devido a seus efeitos no alívio dos sinais e sintomas de osteoartrite; e alívio dos sinais e sintomas de artrite reumatóide em adultos.

Dipirona(6), comercialmente listado pelos nomes Dipidor®, Novalgina®, Neosaldina®, Lisador® e Nolotil®. A substância é utilizada no medicamento com o objetivo de propiciar efeito antitérmico e antipirético.⁸

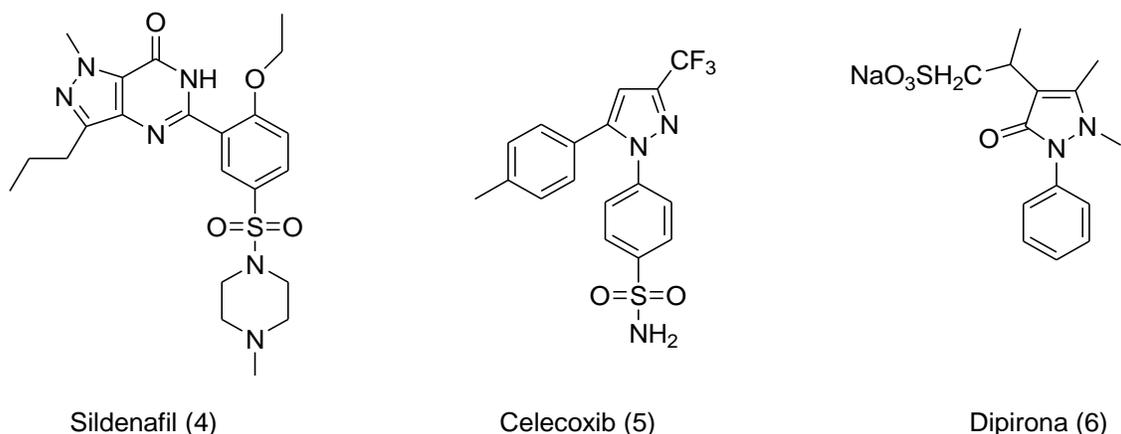


Figura 3: Pirazóis sintéticos.

Por sua vez, os oxadiazóis pertencem a uma classe de heterociclos com amplo espectro de atividades biológicas. Esses compostos tem revelado atividades anti-inflamatórias, analgésicas, anticonvulsivantes, hipoglicêmicas, antifúngicas, além de propriedades inseticidas.

Com o descobrimento e desenvolvimento de novas drogas, alguns compostos contendo o núcleo oxadiazólico em sua estrutura vêm sendo estudados em nível clínico, como por exemplo o Zibotentan,⁹ como agente anti câncer, e o Ataluren,¹⁰ utilizado para o tratamento da fibrose cística. Recentemente lançado no mercado, o Raltegravir,¹¹ uma droga retroviral usada para o tratamento de infecções por HIV, contem um núcleo oxadiazol na sua estrutura (**Figura 4**).¹²

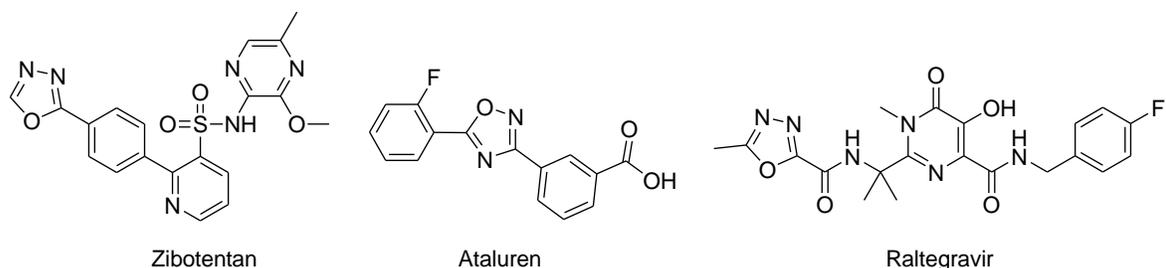


Figura 4. Estrutura de compostos contendo núcleo oxadiazólico em estágio de estudo clínico.

Dentre estes compostos destacam-se os 1,3,4-oxadiazóis, que apresentam características lipofílicas, isso para algumas drogas pode apresentar um impacto

significativo sobre a biodisponibilidade oral.¹³ Compostos lipofílicos também são susceptíveis de serem metabolizados rapidamente, mostrando assim uma baixa solubilidade e baixa absorção oral,¹⁴ porém estudos demonstram que essa característica lipofílica apresentada pelos 1,3,4-oxadiazóis pode ser diminuída, introduzindo átomos polares em sua molécula melhorando assim sua solubilidade a fim de facilitar a sua retenção e a afinidade para o sítio ativo alvo.¹⁵

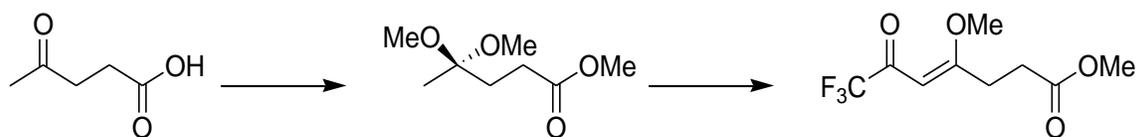
Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), através do método de acilação de acetais com cloreto de tricloroacetila e perfluoralquil anidridos (anidrido trifluoracético e anidrido pentafluorpropiónico), vêm obtendo β -alcoxiviniltrialometilcetonas a partir de vasta série de cetonas, objetivando a produção de heterociclos estrategicamente substituídos. As β -alcoxiviniltrialometilcetonas nos indicam probabilidades reacionais para diferentes novas substâncias com aplicação comprovada ou ainda compostos estruturalmente equivalentes de aplicação conhecida. Os acetais na presença dos agentes acilantes, sofrem eliminação de MeOH, gerando enoléteres. Os enoléteres gerados *in situ*, sofrem substituição eletrofílica no carbono *beta* à metoxila, formando a ligação carbono-carbono com o agente acilante (com o carbono carbonílico).

Estes blocos precursores 1,3-dieletrofílicos vêm sendo utilizados na obtenção de séries de heterociclos de 5-, 6- e 7- membros, a partir de reações de condensação com 1,2-, 1,3- e 1,4-dinucleófilos, além de outros compostos alifáticos, os quais na sua maioria apresentam o grupo trialometil em sua estrutura.¹⁶

Entretanto, pouca ênfase tem sido dada à aplicação do método de acilação de acetais como rota para obtenção de β -dicetonas trialometilsubstituídas. Os dois tipos de sistemas 1,3-dieletrofílicos, tanto as β -alcoxiviniltrialometilcetonas quanto as respectivas β -dicetonas são *synthons* equivalentes para produção de heterociclos,¹⁷ A revisão de literatura, demonstra que a aplicação do método de acilação de enolatos com trifluoracetatos de alquila é o mais utilizado para produção de trifluormetil- β -dicetonas, porém é um método limitado quanto à regioquímica, limitando a diversificação de sua aplicação sistemática.

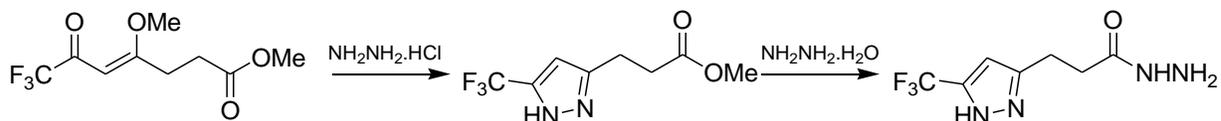
Em continuidade aos estudos que vem sendo realizados pelo Núcleo de Química de Heterociclos na produção de β -alcoxiviniltrialoalquilcetonas, bem como principalmente, na obtenção dos derivados heterocíclicos, os objetivos desse trabalho são:

- (i) Obtenção do 4,4-dimetoxi pentanoato de metila a partir da acetalização do Ácido Levulínico, com posterior aplicação do *Método de Acilação de Acetais* utilizando-se anidrido trifluoracético, na obtenção quimiosseletiva do produto acilado, com respectivo isolamento da β -alcoxiviniltrifluormetil cetona 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.



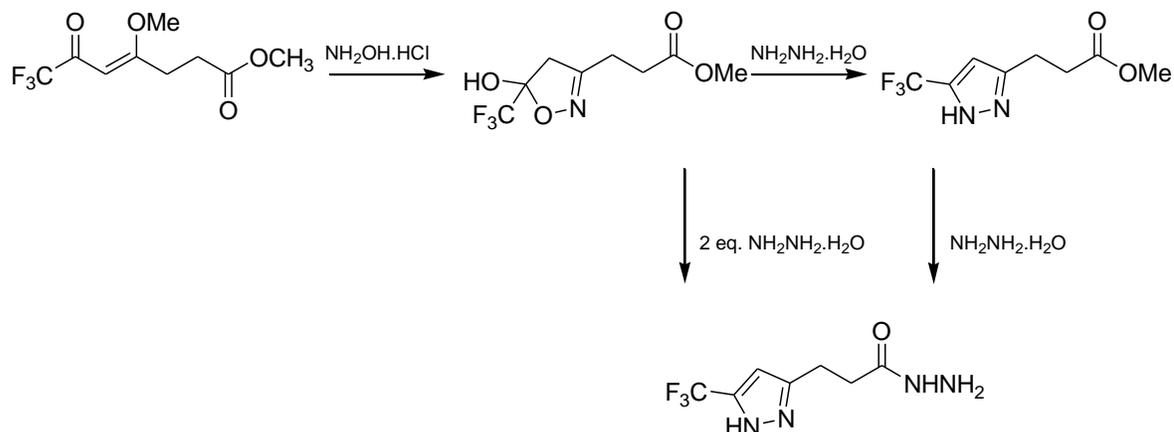
Esquema 1: Acetalização do Ácido Levulínico e obtenção da 7,7,7-trifluor-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila.

- (ii) Síntese do pirazol resultante de ciclização entre 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e monoclórato de hidrazina e obtenção do 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propanohidrazida por reação com monohidrato de hidrazina.



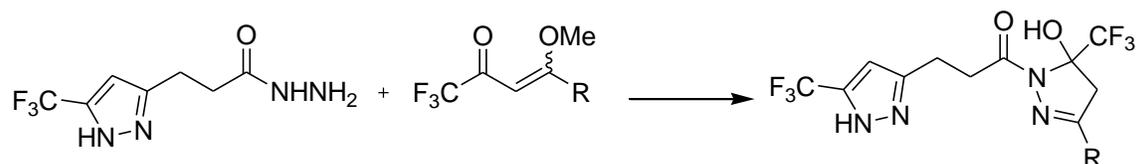
Esquema 2: Síntese do Pirazol e obtenção do 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo-3-il)propanohidrazida.

- (iii) Obtenção do Isoxazol 3-(5-hidroxi-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)propanoato, e posterior reação com monohidrato de hidrazina, para estudo comparativo com a reação análoga do pirazol correspondente na série de compostos.



Esquema 3: Síntese do Isoxazol, e obtenção do 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propanohidrazida.

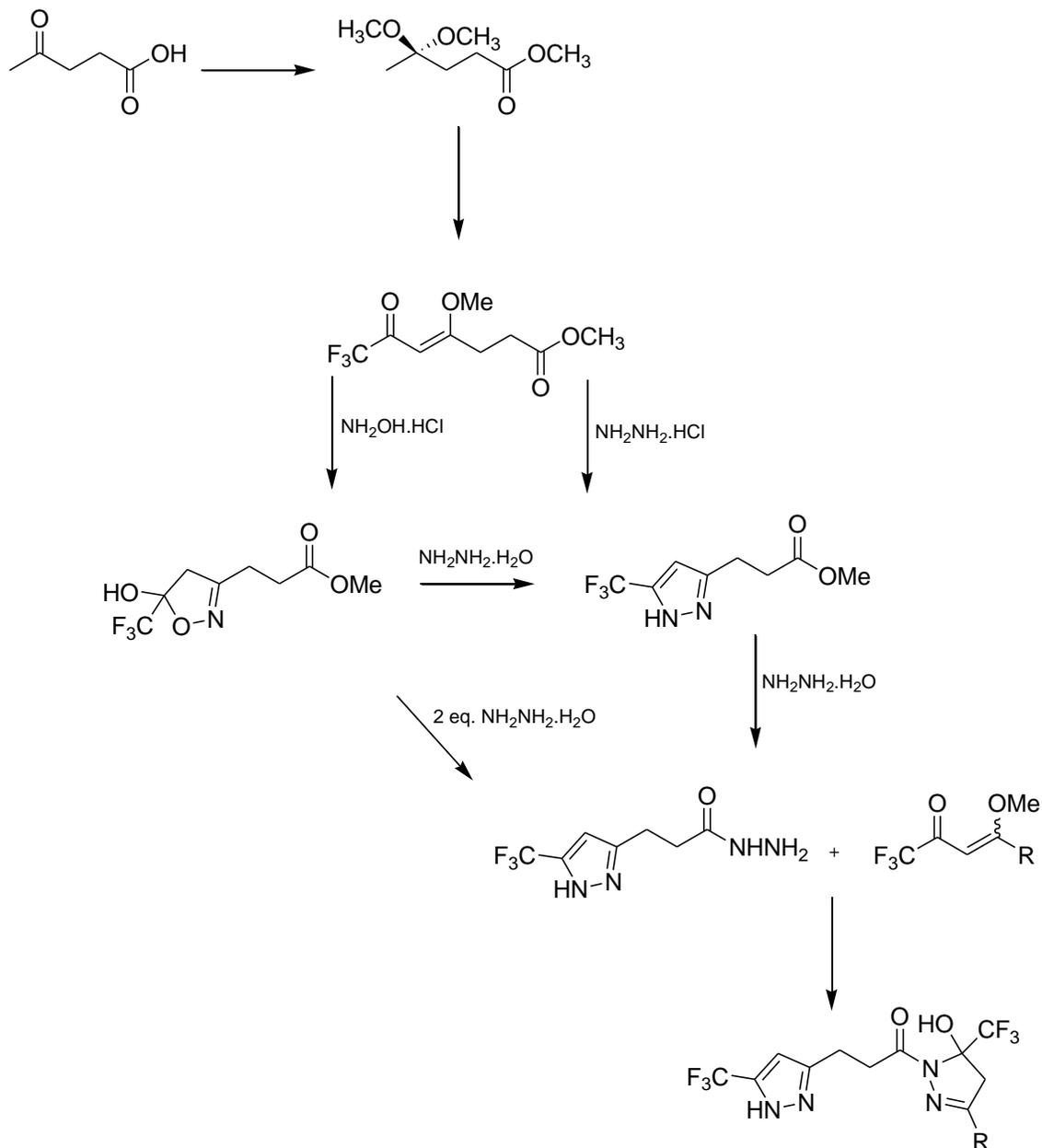
- (iv) Síntese dos compostos bis-pirazóis a partir da reação de ciclocondensação entre o 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propanohidrazida e uma série de β -alcoxiviniltrialometilcetonas substituídas.



R = H, CH₃, (CH₂)₂Ph, (CH₂)₂CO₂Me, Ph, OEt, (CH₂)₂CHC(CH₃)₂, -(CH₂)₅-, C₉H₁₉, C₁₁H₂₃, C₁₃H₂₇

Esquema 4: Síntese dos Bis-Pirazóis

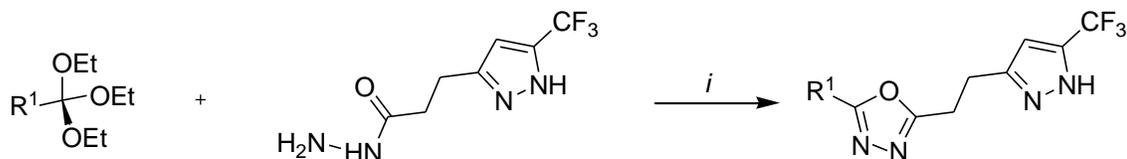
Os objetivos sintéticos deste trabalho (i-iv) estão resumidos no Esquema 5.



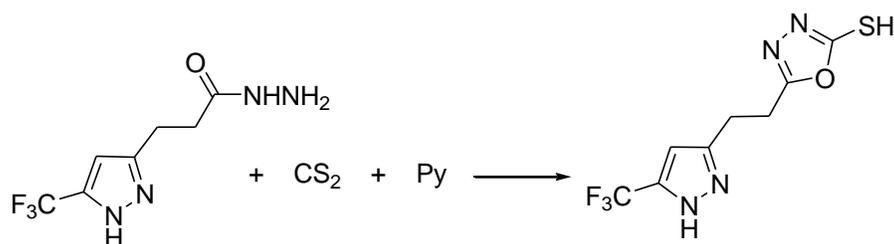
R = H, CH₃, (CH₂)₂Ph, (CH₂)₂CO₂Me, Ph, OEt, (CH₂)₂CHC(CH₃)₂, -(CH₂)₅-, C₉H₁₉, C₁₁H₂₃, C₁₃H₂₇

Esquema 5: Novos Bis Pirazóis perfluoroalquil-substituídos.

- (v) Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2-5-disubstituídos via reações do tipo [4 + 1] [OCNN+C], através de reações de ciclocondensação entre a 3-(5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)propanohidrazida com diferentes ortoésteres, bem como com dissulfeto de carbono.

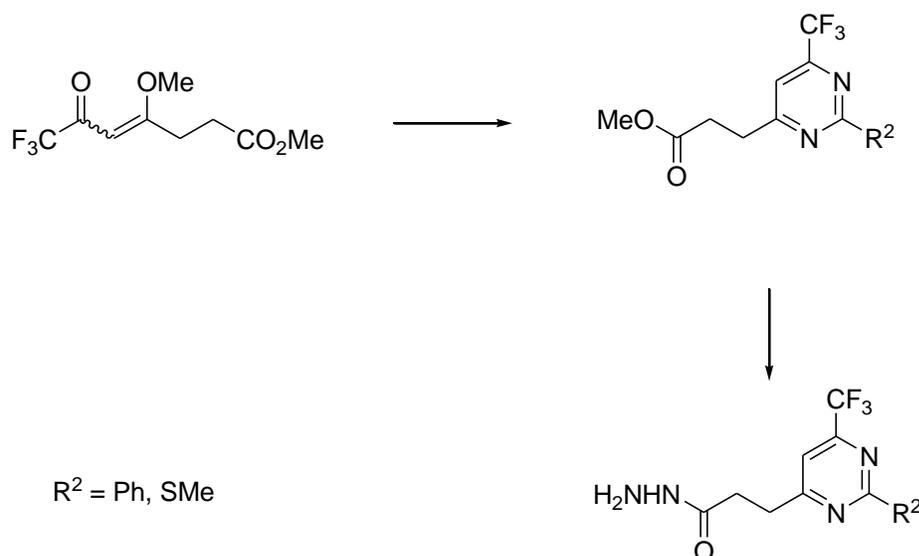


$R^1 = H, CH_3, Ph$



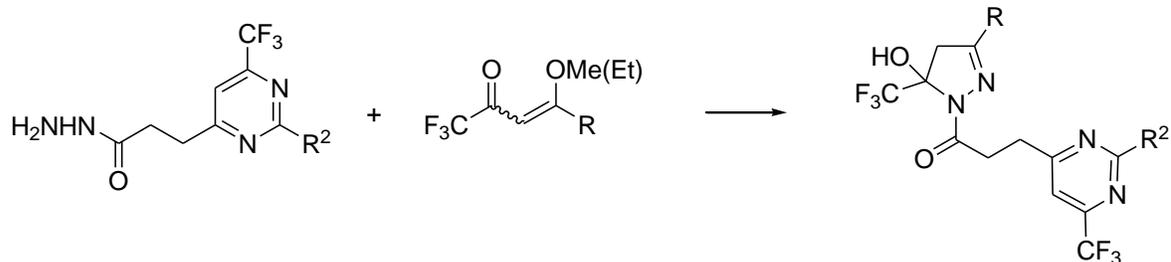
Esquema 6: Síntese de Oxadiazóis perfluoroalquil-substituídos

- (vi) Síntese de Pirimidinas derivadas do precursor 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila e posterior reação com hidrato de hidrazina para obtenção das respectivas hidrazidas.



Esquema 7: Síntese de Pirimidinas

- (vii) Utilizar as hidrazidas derivadas de pirimidinas como precursores para a síntese de bi-heterociclos, através da reação destas com algumas β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas.



$R = (\text{CH}_2)_2\text{Ph}, (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{CHC}(\text{CH}_3)_2, -(\text{CH}_2)_5-$
 $R^2 = \text{Ph, SMe}$

Esquema 8: Síntese de Pirazol Pirimidinas

- (viii) Caracterização das séries de compostos obtidos a partir de dados de RMN ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas.

Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

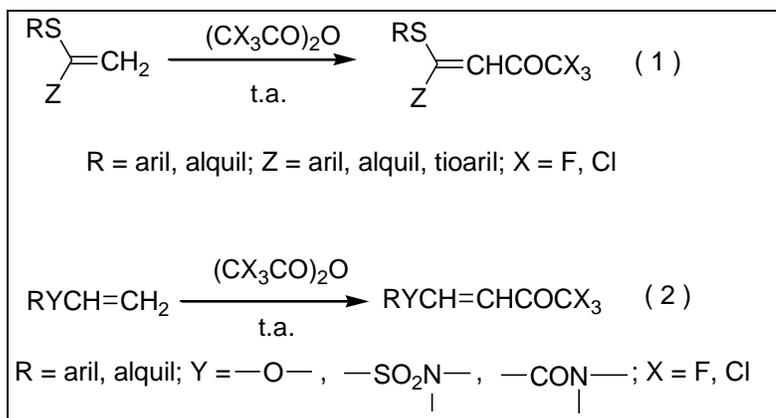
Esta revisão da literatura tem como objetivo mostrar trabalhos relacionados de maneira específica aos assuntos tratados nesta tese. Dessa forma, serão destacados trabalhos diretamente ligados à obtenção de β -Alcoxivinil Trialometil cetonas, pirazóis, pirazóis trialoalquil substituídos, e a metodologia [3+2] [CCC+NN]

Inicialmente, serão mostrados trabalhos relacionados a métodos sintéticos para a obtenção de β -Alcoxivinil Trialometil cetonas (precursores dieletrofílicos) produzidos a partir de enoléteres e acetais, Posteriormente serão discutidos trabalhos envolvendo anéis pirazolínicos, tema principal desse trabalho.

2.1 Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

As reações envolvendo enoléteres e acetais com derivados de ácidos trifluoracéticos e tricloroacéticos utilizados como agentes acilantes já tem sido relatada desde a década de 70, inicialmente sendo publicada por Effenberger e colaboradores¹⁸, e por Hojo e colaboradores.^{19,20}

Em 1976, Hojo e colaboradores.²⁰ relataram reações de éteres vinílicos, N-vinil-carboxamidas e de N-vinil sulfonamidas com anidrido trifluoracético (ou tricloroacético) à temperatura ambiente, obtendo os respectivos compostos β -trifluor ou tricloroacetilados com altos rendimentos (**Esquema 9**).

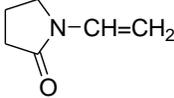
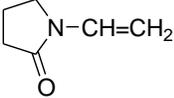
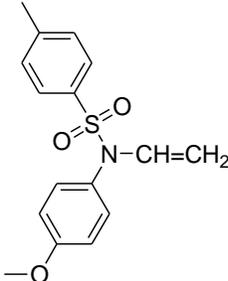
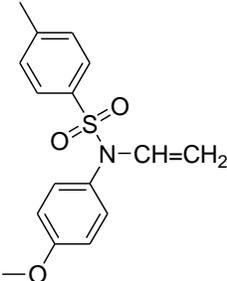


Esquema 9: Obtenção de trialometilcetonas α,β -insaturadas

Os autores utilizaram 2,2g de éter etílico e 0,8g de piridina sob agitação em diclorometano, onde foi feita a adição de anidrido trifluoracético à temperatura ambiente. O meio reacional foi deixado repousar durante a noite, verificando-se obtenção de rendimento quantitativo (5,1g) de trans $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CHCOCF}_3$. A tricloroacetilação de etil, vinil éter com anidrido tricloroacético produziu trans $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CHCOCCl}_3$ com 71% de rendimento. Similarmente, trifluor e tricloroacetilação dos triclorofenil-vinil éteres ocorreu facilmente, produzindo rendimentos quantitativos de $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CHCOCF}_3$ p.f. 79°C , e $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CHCOCCl}_3$ respectivamente, p.f. 109°C .

Tabela 1. Acilação de éteres vinílicos e N Vinil Amidas

Reagentes	Agentes Acilantes	Produtos	Rendimentos(%)
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CHCOCF}_3^a$	100
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$	$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CHCOCCl}_3^a$	71
$\text{C}_2\text{H}_5(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CHCOCF}_3^b$	100
$\text{C}_2\text{H}_5(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5(p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4)\text{C}=\text{CH}_2^b$	100
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2^a$	92
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}^c$	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2^a$	54
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CHCOCF}_3^a$	95

$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2$	$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}^c$	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{N}(\text{Ph})\text{C}=\text{CH}_2^a$	94
	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	 ^a	56
	CH_3COOCO CF_3	 ^a	100

^a Isômeros trans

^b Isomerismo geométrico não foi determinado

^c cloreto de tricloroacetila também pode ser usado

2.1.1 Síntese de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas

A síntese de compostos heterocíclicos, a partir de trifluormetilcetonas α , β -insaturadas, mais especificamente as β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas é um campo promissor, principalmente devido a sua grande utilidade sintética, resultando em uma ampla gama de publicações a partir dessa linha. Compostos heterocíclicos contendo um grupo trifluorometil são alvos atraentes para a química medicinal e na elaboração de novos métodos eficazes para a sua síntese e, por conseguinte, uma tarefa urgente e importante.²¹

O grupo trifluorometil, devido a sua propriedade estereoeletrônica única, é um dos mais importantes substituintes orgânicos.

A análise da literatura mostra que existem vários métodos básicos para síntese de trifluormetilcetonas α , β -insaturadas, por estarem no centro de diversas investigações, sendo que estes podem ser classificados a partir de diferentes estruturas de moléculas alvo. A alta eletronegatividade do grupo CF_3 na escala de Pauling, resulta numa densidade de elétrons completamente diferente em comparação ao análogo metil, alterando significativamente a reatividade da

molécula. A influência do grupo trifluormetil na atividade biológica é normalmente ocasionada pelo aumento da lipofilicidade que este substituinte provoca no sítio ativo. A melhoria das características de seu transporte *in vivo* e também a energia de ligação de C-F em comparação com C-H (116 e 100 kcal / mol, respectivamente), ajudam a evitar indesejáveis transformações metabólicas. Com relação a isso, a introdução de grupos trifluormetil em moléculas bioativas, especialmente nas posições responsáveis pelo perfil fisiológico, torna-se um caminho importante em estudos farmacêuticos, que estimulam trabalhos que são direcionados a elaboração de uma metodologia de síntese para vários compostos que contém grupos trifluormetil.

Os métodos para fluoração e trifluormetilação direta nem sempre permitem a introdução do grupo CF₃ na posição desejada. Dessa forma, uma abordagem sintética mais flexível com base na aplicação de materiais de partida contendo flúor, é uma alternativa interessante para a fluoração direta, e hoje ganha espaço. As $\alpha - \beta$ trifluormetilcetonas insaturadas estão prontamente disponíveis, e sua aplicação na síntese aumenta o arsenal de blocos de construção existentes, e demonstra a perspectiva e o potencial desta abordagem para a introdução de grupos trifluormetil em diferentes compostos.

A análise da literatura mostra que vários métodos básicos para síntese de trifluormetilcetonas $\alpha - \beta$ insaturadas são centro de muitas pesquisas.

Na geração de ligações C2-C3, compostos podem ser trifluoracetilados utilizando-se anidrido trifluoracético. Este método é amplamente utilizado devido a sua simplicidade e adaptabilidade para ampla gama de substratos.

Atualmente, apesar do fato deste método ser bastante conhecido, vários grupos de pesquisa continuam a investigação com anidrido trifluoracético na presença de piridinas.

Dessa forma, nos últimos anos, publicações significativas referentes à química das β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas foram relatadas. Esses compostos são análogos aos 1,3-dicarbonílicos, e ambas possuem sítios reativos bastante semelhantes, uma vez que o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4) são os

dois centros eletrofílicos, e o carbono- α (C3) é o centro nucleofílico desta molécula (**Figura 5**). Analogamente, podemos observar essa característica, também nos compostos 1,3-dicarbonílicos. Esta diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, a reação regioseletiva ou regioespecífica de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos.²¹

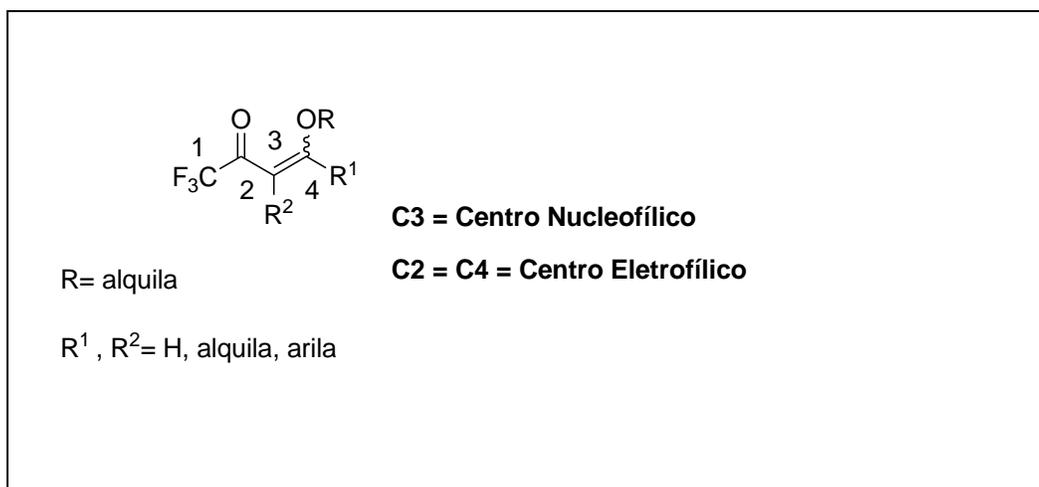
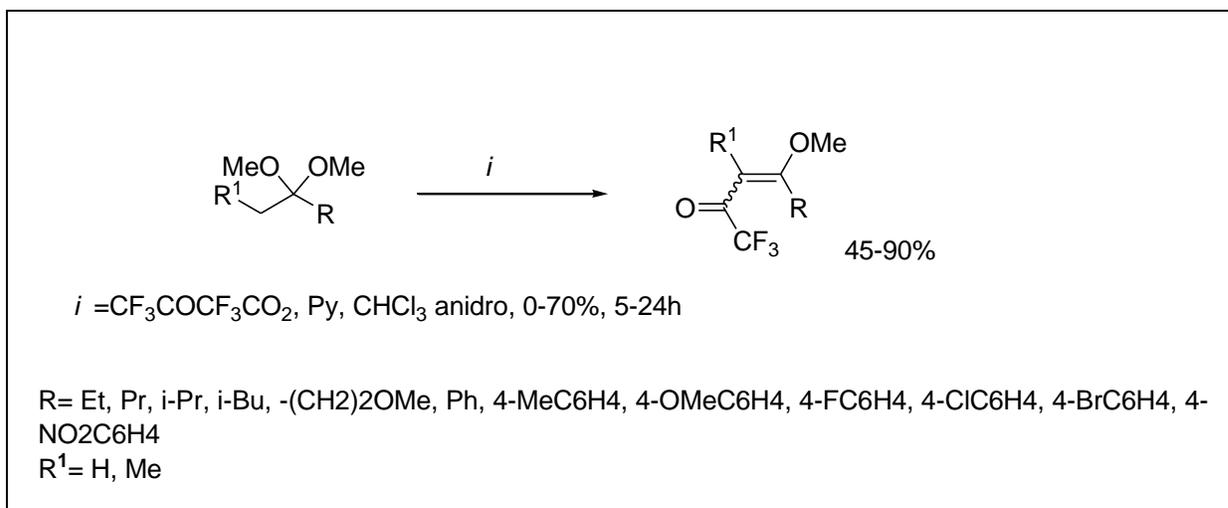


Figura 5: Estrutura das β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas e respectivos centros reativos

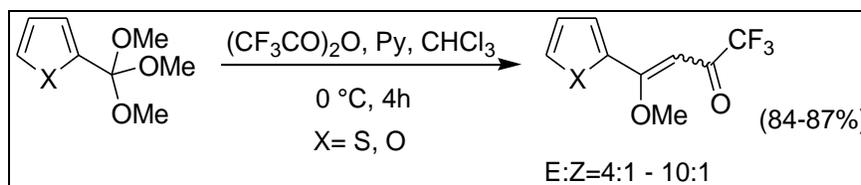
A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizados para preparação de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas com alto grau de pureza e bons rendimentos.

A metodologia desenvolvida por *Hojo e col.*²² foi ampliada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados da acetofenonas, propiofenonas *p*-substituídas e alquilcetonas (**Esquema 10**).^{23, 24, 25, 26}



Esquema 10: Preparação de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas

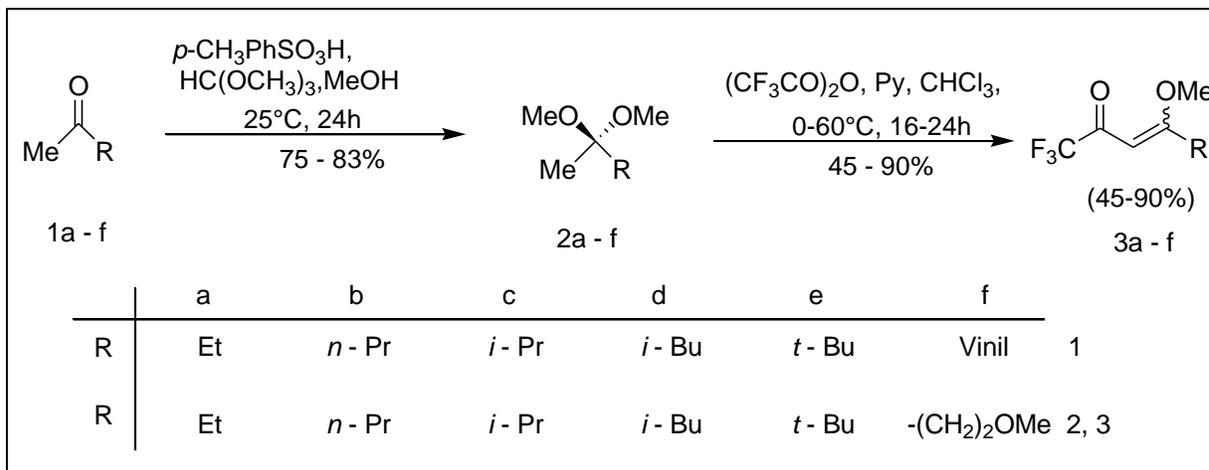
Em 2002, Flores e colaboradores²⁷ promoveram a síntese de 1,1,1-trifluor-4-(heteroaril)-but-3-en-2-onas, a partir dos dimetóxi acetais das cetonas correspondentes. Foram utilizados 2 equivalentes de agente acilante, pois o primeiro é consumido na geração do éter enólico, que é então trifluoracetilado com o segundo equivalente de TFAA. Os produtos foram obtidos como uma mistura de isômero Z e E, com predominância do isômero E. (**Esquema 11**).



Esquema 11: síntese de 1,1,1-trifluor-4-(heteroaril)-but-3-en-2-onas

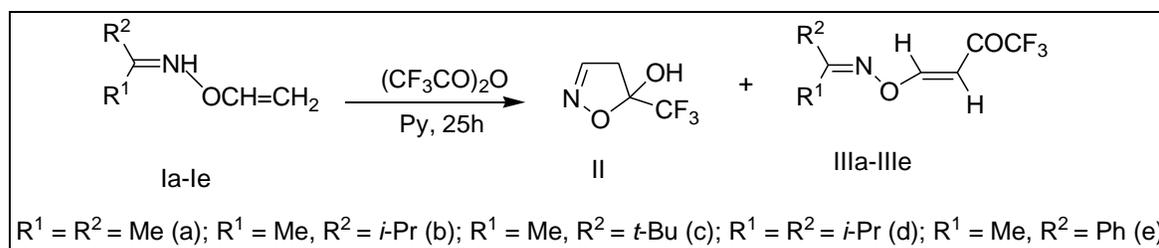
Em 1999, Bonacorso e colaboradores²⁸ utilizaram a mesma metodologia da trifluoracetilação de dimetóxi acetais na síntese de 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-4-alkil-3-buten-2-onas, onde os substratos constituídos por grupos alkila mais volumosos, necessitaram de temperatura em torno de 60° C, já os constituídos por substituintes alquílicos menos volumosos reagiram satisfatoriamente à temperatura ambiente. Não foi determinada a configuração Z e E para os produtos, sendo que a análise

elementar também não foi realizada devido aos produtos serem altamente voláteis (**Esquema 12**).



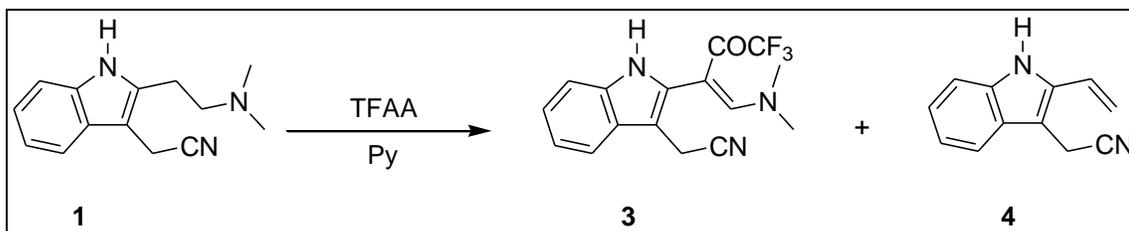
Esquema 12: Síntese de 1,1,1 -trifluoro-4-metoxi-4-alkil-3-buten-2-onas

Vasil'tsov e colaboradores²⁹ em 2001 desenvolveram acilação de diferentes *o*-vinil oximas com a formação das respectivas trifluormetilcetonas. A reação se mostrou estereosseletiva, e apenas um isômero estável *trans* se formou. Os rendimentos ficaram entre 43-53% (**Esquema 13**).



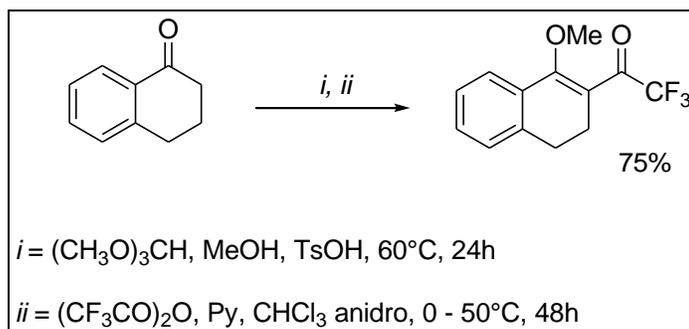
Esquema 13: Acilação de *o*-vinil oximas

Em 2002 Sapi e colaboradores³⁰ promoveram a acilação de 2-dimetilaminoetilindóis. Nesse trabalho, houve o tratamento com 5 equivalentes de TFAA na presença de piridina a 50°C de 2-5 dias, formando uma mistura de produtos com baixos rendimentos, além dos materiais de partida não reagidos (30-40%) detectados por cromatografia (**Esquema 14**).



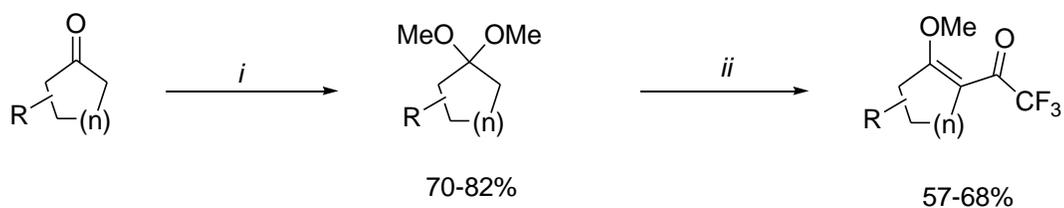
Esquema 14: Acilação de 2-dimetilaminoetilindóis.

Bonacorso e col. em 2005 através da acilação da α -tetralona, obtiveram o 1-metóxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno, com rendimento de 75%. Não foi necessário o isolamento do acetal (**Esquema 15**).³¹



Esquema 15: Obtenção do 1-metóxi-2-trifluoroacetil-3,4-diidronaftaleno.

Ainda em 2005, Bonacorso e colaboradores reportaram a acilação de acetais inéditos derivados de uma série de cicloalcanonas (**Esquema 16**).³²



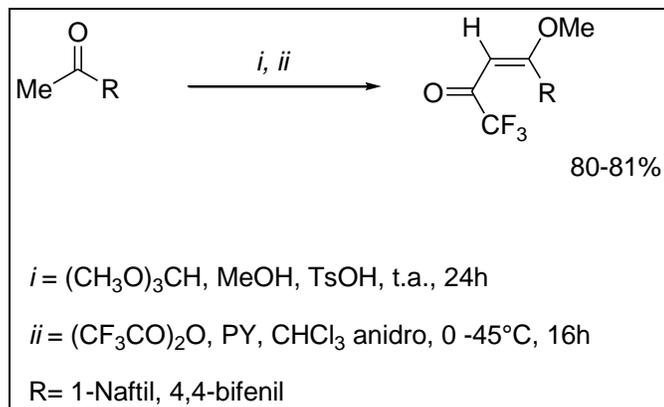
i = (CH₃O)₃CH, MeOH, TsOH, t.a., 24h

ii = (CF₃CO)₂O, PY, CHCl₃, anidro, 0 - 45°C, 16h

R = H, 6-Me, 4-Me, 4-t-Bu
 n = 1, 2, 3, 4, 6

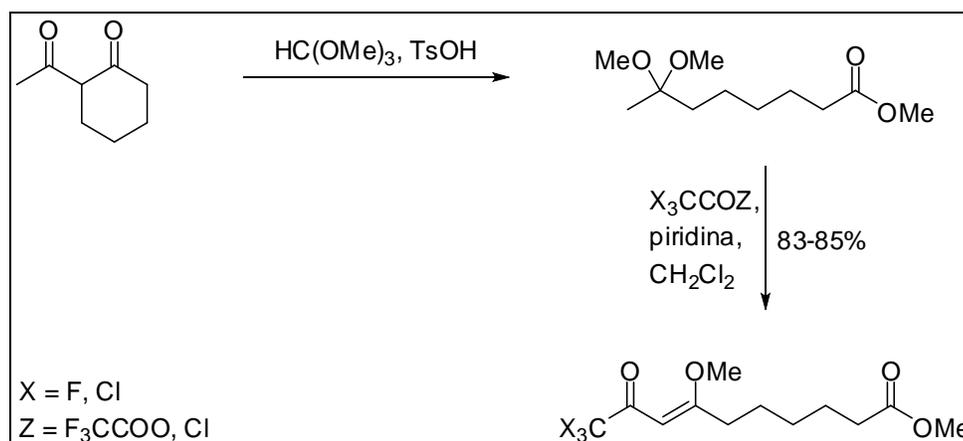
Esquema 16: Acilação de acetais inéditos derivados de uma série de cicloalcanonas.

No corrente ano, o mesmo grupo demonstrou a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno, com anidrido trifluoracético (**Esquema 17**).^{32 b}



Esquema 17: Acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno, com anidrido trifluoracético

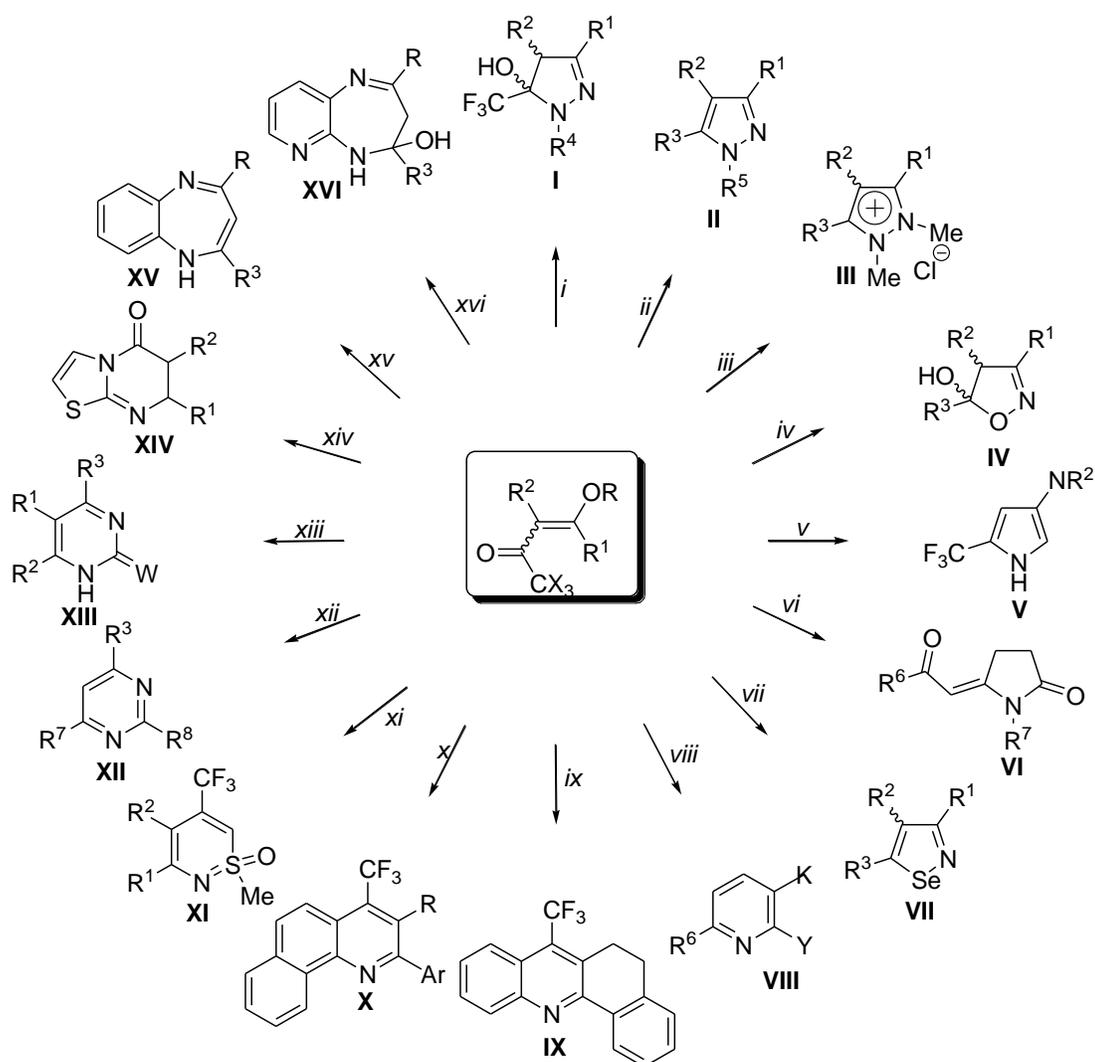
Martins e colaboradores, já em 1999, na obtenção de β -alcoxivinilcetonas trialometil substituídas, contendo a porção éster ao fim de uma cadeia carbônica, relataram a síntese de 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metóxi-7-decenoatos de metila pela acilação do 7,7-dimetoxioctanoato de metila obtido via reação da 2-acetilciclohexanona com trimetil ortoformiato e ácido *p*-toluenossulfônico (**Esquema 18**).³³



Esquema 18: Síntese de 10,10,10-trialo-9-oxo-7-metóxi-7-decenoatos de metila pela acilação do 7,7-dimetoxioctanoato de metila.

2.1.2 β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas e Utilização na Obtenção de Heterociclos

Os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes importantes blocos precursores 1,3-dieletrófilicos na síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos. Estes precursores fornecem uma estratégia importante para a obtenção de compostos heterocíclicos halometil-substituídos, devido a suas promissoras propriedades. Uma infinidade de heterociclos já foram sintetizados pelo NUQUIMHE através de reações destes precursores com os mais variados nucleófilos, sendo que alguns destes foram alvos de grande estudos e evidenciaram resultados tais como : As reações das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com hidrazinas substituídas por grupamentos retiradores de elétrons levam ao isolamento de 4,5-diidropirazóis (I) com o grupo $-CX_3$ ligado diretamente ao anel, enquanto que hidrazinas substituídas por grupamentos doadores de elétrons levam à formação de pirazóis desidratados (II).^{34e,35,36} A reação das enonas com cloridrato de N,N-dimetilidrazina levou a formação de uma série de sais de pirazolíneo (III).³⁷ A reação entre cloridrato de hidroxilamina e 4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alquen-2-onas também foi descrita, e a mesma originou séries de diidroisoxazóis (IV).^{34a,d,38a,39c,40a,b} Além de 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis, outros anéis heterocíclicos, como pirróis (V),^{35b} pirrolidinonas (VI),⁴¹ isoselenazóis (VII),^{34k} piridinas (VIII),⁴² acridinas (IX),^{36m} quinolinas (X),^{36g} tiazinas (XI),^{34g} pirimidinas (XII) e (tio)pirimidinonas (XIII),^{35,43} tiazopirimidinonas (XIV),^{34j} benzo(pirido)diazepinos (XV e XVI),^{36d,n} também têm sido obtidos a partir de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**Esquema 19**).



	R		K	CO ₂ Me, CN
R	H, Me, Ph		Y	OH, NHNHCOR (R=alquila,
R ¹	H, alquila, CH ₂ N ₃ , arila, heteroarila		W	arila)
R ²	H, alquila		Z	O, S
R ¹ , R ²	-(CH ₂) ₂ -, -(CH ₂) ₃			C, N
R ³	CF ₃ , CCl ₃ , CHCl ₂ , CO ₂ Et			
R ⁴	CHO, CO ₂ Me, CONH ₂ , CSNH ₂ , 2-pirazolil, 2-furoil, 2-tenoil, 2-isonocotinoil, 2-piridil, Ph, Me-4-PhSO ₂			
R ⁵	H, Me, Ph			
R ⁶	CCl ₃ , CF ₃			
R ⁷	n-Pr, CH ₂ Ph, arila			
R ⁸	SMe, Me, arila, NH ₂			

Esquema 19: Potencial sintético de blocos precusores 1,3 dieletrófilos na obtenção de uma variedade de heterociclos.

2.2 Síntese de pirazóis e 4,5-diidro-1H-pirazóis

Os pirazóis são compostos heterocíclicos de cinco membros, pertencentes à classe dos azóis, os quais contêm três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1,2 do anel (1,2-diazóis).⁴⁴ 4,5-Diidro-1H-pirazóis são derivados não aromáticos que possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4–C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-pirazolinas ou Δ^2 -pirazolinas (**Figura 6**).

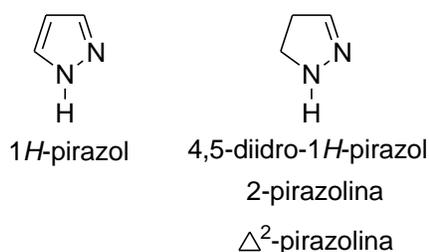
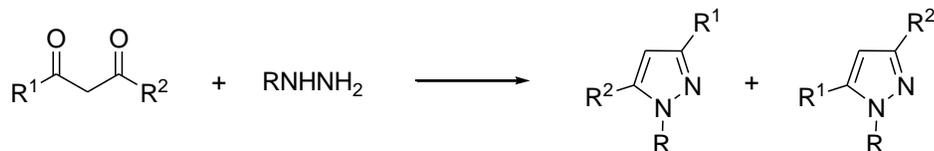


Figura 6. Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1H-pirazol.

As rotas de síntese de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazolínicos tem sido sintetizados a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, do tipo 1,3-dieletrofílico e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como do tipo [3+2], especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente do precursor 1,3-dieletrofílico e o bloco NN é proveniente do precursor 1,2-dinucleofílico. Além desta metodologia também já foram relatadas sínteses do tipo [3+2] usando outras combinações de átomos como reagentes de partida, como por exemplo, [CCN+CN] e [CNN+CC].^{45a}

O precursor 1,3-dieletrofílico utilizado nestas ciclocondensações geralmente provém de compostos como cetonas α,β -insaturadas, 1,3-dicarbonílicos e β -cetoésteres e os precursores 1,2-dinucleófilos provém de hidrazinas substituídas. No caso da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos ($R^1 \neq R^2$) com hidrazinas para a obtenção de pirazóis, há a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-

diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente a mistura isomérica de pirazóis como no **Esquema 20**.



Esquema 20: Reação de compostos 1,3-dicarbonílicos não simétricos ($R^1 \neq R^2$) com hidrazinas na obtenção de pirazóis.

Entretanto, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou ao C-5 do anel pirazolínico, foi possível o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.^{45b} Segundo *Singh e col.* a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, *E1* (**Figura 7**).⁴⁶ Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H₂O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico.⁴⁷

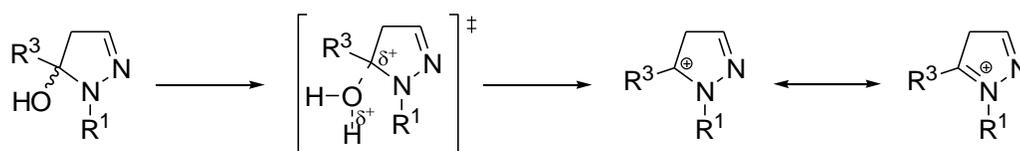


Figura 7. Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para o correspondente pirazol.

2.2.1 Síntese de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir de 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos e hidrazinas

O uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilas e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons

nas reações de ciclocondensação têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 8**).

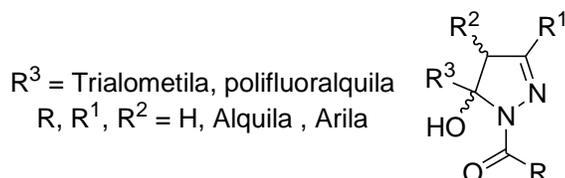
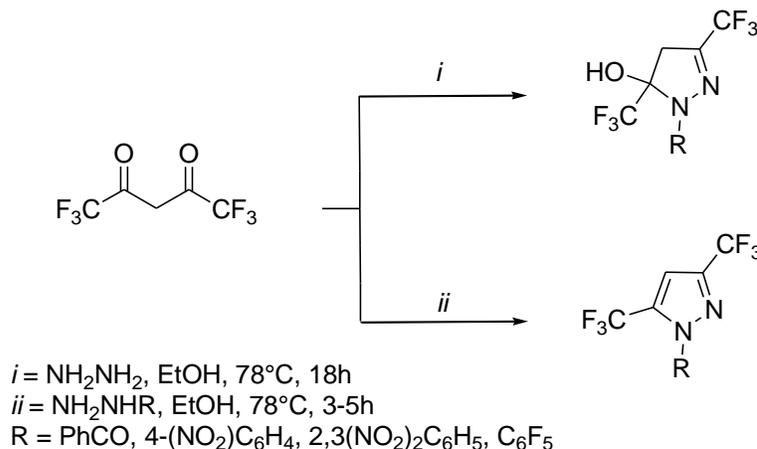


Figura 8. 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.

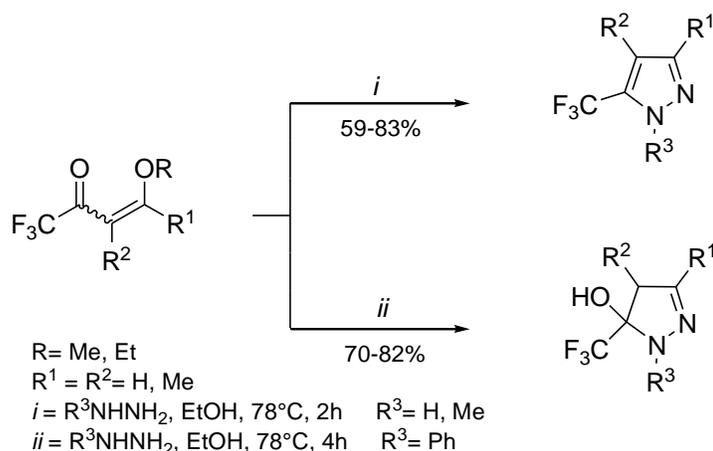
Em 1993, Threadgil e col.⁴⁸, estudaram a reação do composto 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona com hidrazinas substituídas e concluíram que dependendo do substituinte da hidrazina foram isolados os 5-hidroxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e também os 3,5-trifluormetil-pirazóis em bons rendimentos (**Esquema 21**). Os autores relatam que quando o substituinte R da hidrazina era hidrogênio (R = H) o produto isolado era o pirazol aromatizado e com as demais hidrazinas substituídas, os produtos isolados foram os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Em todas as reações a condição reacional foi refluxo de etanol variando-se os tempos de 3-18 horas dependendo do substituinte da hidrazina.



Esquema 21: Reação do composto 1,1,1,5,5,5-hexafluorpentano-2,4-diona com hidrazinas substituídas.

Além de β -dicetonas, as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas têm sido muito utilizadas na síntese de pirazóis, e o NUQUIMHE tem feito grandes colaborações nessa área.⁴⁹

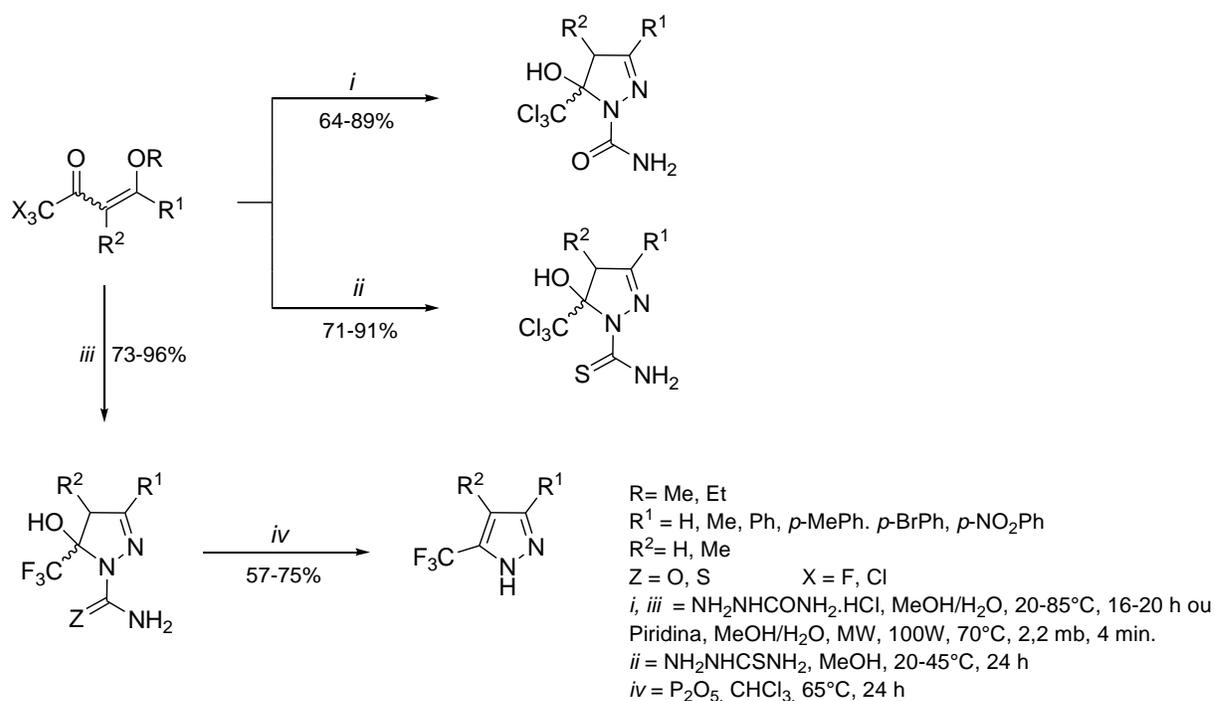
As reações entre β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas para obtenção de pirazóis substituídos com o grupo trifluormetila (**Esquema 22**)⁵⁰ foram estudadas inicialmente com aquelas β -alcoxivinil trialometil cetonas obtidas pela acilação de enoléteres comerciais. As reações dessas enonas com hidrazina e metilhidrazina levaram diretamente aos 1*H*-pirazóis, porém com fenilhidrazina levaram aos respectivos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Esses produtos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis são estáveis e não são facilmente aromatizados. Novamente, a dificuldade na desidratação desses intermediários foi atribuída ao efeito sinérgico dos substituintes retiradores de elétrons no heterociclo. O grupo trifluormetila estabiliza a porção aminocetal (posição 5 do pirazol) e a fenila na posição 1 compromete o par de elétrons não ligantes no nitrogênio 1 com a conjugação do sistema aromático, dificultando o processo de eliminação de água desse sistema.



Esquema 22: Reações entre β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas para obtenção de pirazóis substituídos com o grupo trifluormetila

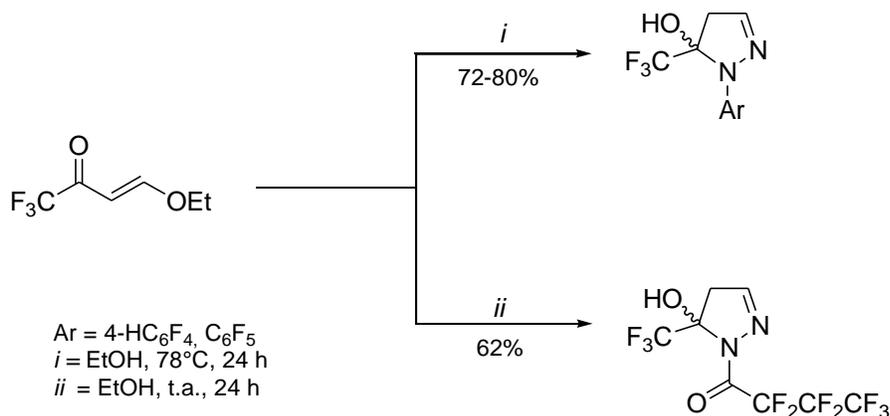
Em 1998, *Bonacorso e col.* sintetizaram regioseletivamente séries de 3-aryl(alquil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de

1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcóxi-4-aryl(alquil)-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida, em uma solução de metanol/água (3:1) como solvente para as reações com semicarbazida e metanol como solvente para as reações com tiosemicarbazida (**Esquema 23**).⁵¹ Neste trabalho observou-se que 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono C5 e também a carboxamida ou tiocarboxamida ligados ao nitrogênio N1 do respectivo anel. Estes grupos carboxamida e tiocarboxamida presentes no nitrogênio N1, atuaram como grupos protetores, impedindo a aromatização do anel pirazólico. A tentativa de obtenção de 5-trifluormetil-1-tiocarboxamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não foi bem sucedida, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol com o grupo tiocarboxamida, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida. Em 2008, também *Martins e col.* sintetizaram uma série de 3-aryl(alquil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis utilizando irradiação de microondas. Esta nova série de compostos trifluormetilados apresentou propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.⁵²



Esquema 23: Síntese regioseletiva de 3-aryl(alquil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.

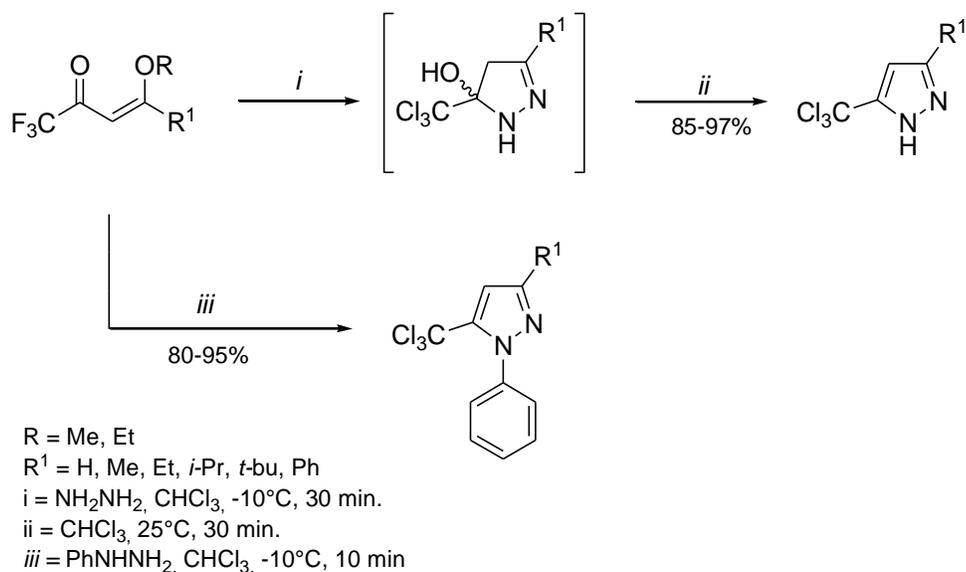
A síntese de trifluormetilpirazóis a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas foi estudada em 2001 por *Song e col.* para avaliar o efeito do grupo substituinte na hidrazina sobre a estabilidade do intermediário 5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e a regioespecificidade da ciclocondensação (**Esquema 24**).⁵³ As reações foram realizadas a partir de hidrazinas substituídas (tetrafluor- e pentafluorfenil hidrazina) e 4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, em refluxo de etanol durante 24 horas. As reações com fenil hidrazina levaram a obtenção direta dos 1-fenil-5-trifluormetilpirazóis. Já no caso das reações com pentafluorfenil hidrazina, por exemplo, a reação foi regioespecífica, levando somente aos produtos 5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, os quais posteriormente foram desidratados somente através de reação com pentóxido de fósforo ou cloreto de tionila.



Esquema 24: Síntese de trifluormetilpirazóis a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas e hidrazinas.

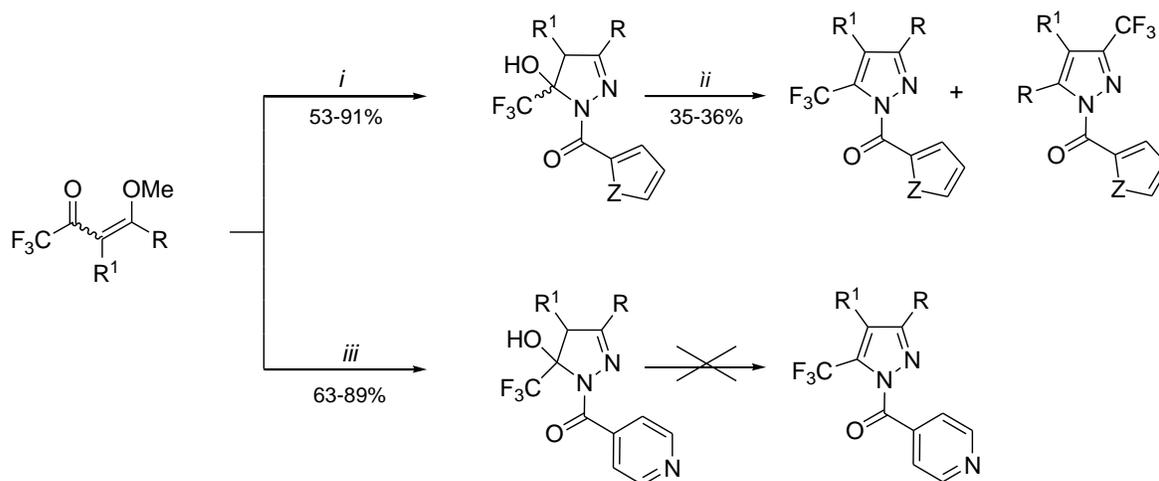
A possibilidade de manutenção do grupo triclorometila em reações de ciclocondensação a partir de dieletrófilos triclorometilados com hidrazinas foi estudada por nosso grupo de pesquisa (**Esquema 25**).⁵⁴ Para tanto foi proposta a síntese regioespecífica de séries de pirazóis a partir da ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidrazina e fenil hidrazina. As reações foram monitoradas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear para a observação da formação dos intermediários 5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, sendo realizadas a baixas temperaturas, em condições anidras e período de

tempo curto. Os resultados confirmaram a manutenção do grupo triclorometila nessas condições.



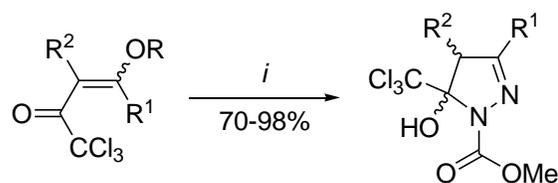
Esquema 25: Síntese regioespecífica de séries de pirazóis a partir da ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com hidrazina e fenil hidrazina.

Em 2005 e 2008, Bonacorso e col.⁵⁵, propuseram a síntese de séries de 1-(2-tenoil-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-alkuil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas com tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e as enonas, utilizando metanol como solvente, levando a obtenção dos produtos de maneira regioseletiva, em um único passo reacional com rendimentos de moderados a bons. As 2-pirazolininas foram submetidas a condições de desidratação para a obtenção do pirazol, utilizando clorofórmio como solvente e pentóxido de fósforo a 65°C por 24 horas. A reação de eliminação de água não ocorreu para o isonicotioil-pirazol, entretanto a desidratação de tenoil- e furoilpirazóis levou a uma mistura de isômeros na proporção de 1:1. A série de compostos derivada da isonicotinoilhidrazina foi submetida a ensaios biológicos contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, e alguns derivados apresentaram ótima atividade antibacteriana *in vitro*^{55c} (**Esquema 26**).



Esquema 26: Síntese de 1-(2-tenoil-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)-3-alkuil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazóis.

Martins e col. publicaram em 2006 um trabalho demonstrando a utilização da energia proveniente da irradiação de micro-ondas na síntese de uma série de 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-carboximetilpirazóis.⁵⁶ A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de micro-ondas doméstico sem a necessidade do uso de qualquer tipo de solvente. A mistura foi aquecida por 6 minutos fornecendo os 4,5-diidro-1H-1-carboximetilpirazóis em bons rendimentos. O uso desta metodologia reduziu drasticamente o tempo reacional, que no método convencional requeria 24 h em refluxo de metanol, e, além disso, aumentou os rendimentos em aproximadamente 10% (**Esquema 27**).



i: NH₂NHCO₂Me, 45 W, 50-55°C, 6 min.

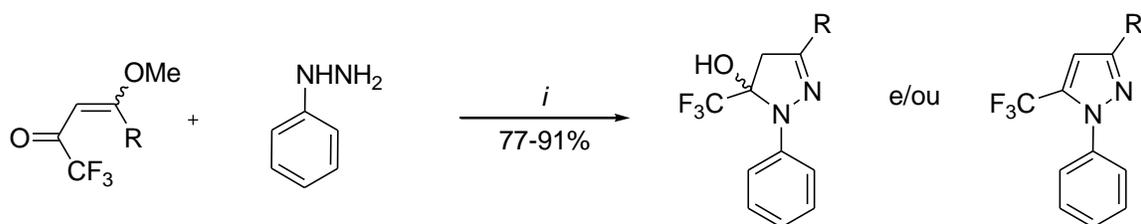
R = Me, Et

R¹ = H, Me, Et, Pr, i-Pr, ciclo-Pr, Bu, i-Bu, t-Bu, Ph, 4-NO₂C₆H₅

R² = H, Me

Esquema 27: Síntese de uma série de 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis.

A síntese de trifluormetilpirazóis com o uso de irradiação de micro-ondas foi estudada em 2007 por *Martins e col.*⁵⁷ A reação descrita foi entre enonas trifluormetiladas e fenilhidrazina utilizando tolueno como solvente (**Esquema 28**). Os autores realizaram também a síntese em método convencional a fim de comparar as duas metodologias, no entanto, utilizando micro-ondas, os rendimentos foram superiores com a drástica diminuição do tempo reacional de 4-5 horas para 3-15 minutos. Houve a formação de mistura dos 4,5-diidropirazóis e pirazóis desidratados em alguns casos.

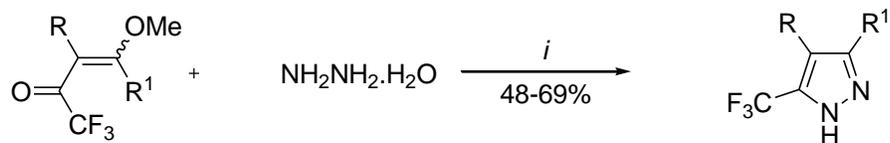


R = H, Me, Et, Pr, i-Pr, Bu, Ph

i: Tolueno, MO, 3-15 min.

Esquema 28: Síntese de trifluormetilpirazóis com o uso de irradiação de micro-ondas.

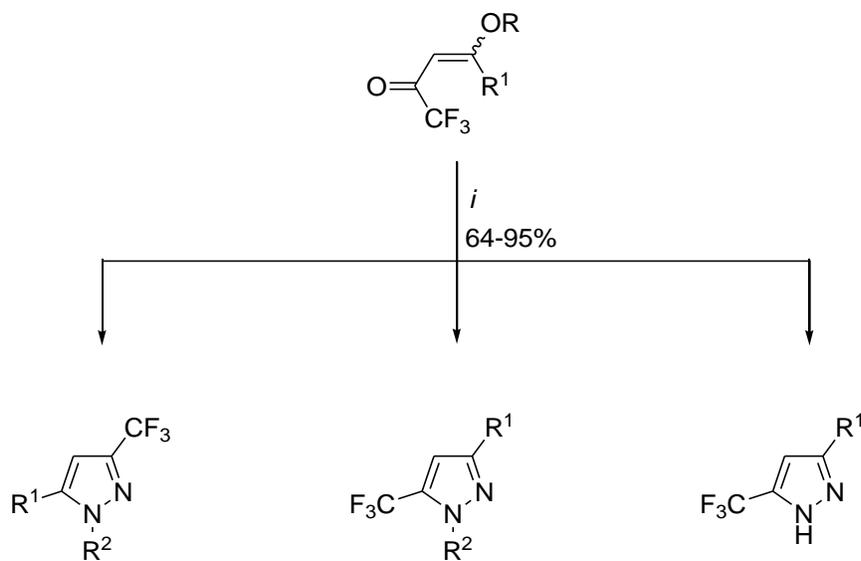
Em 2009, *Bonacorso e col.* publicaram a síntese de pirazóis a partir de enonas trifluormetiladas cíclicas (**Esquema 29**).⁵⁸ Os autores realizaram a síntese entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos com cloridrato de hidrazina na presença de piridina. A reação foi realizada a uma temperatura de 80°C durante 8 horas em etanol como solvente.



R, R¹ = -(CH₂)_n-, onde n = 5, 6 ou 10
i: Py, EtOH, refluxo, 8h.

Esquema 29: Síntese de pirazóis a partir de enonas trifluorometiladas cíclicas.

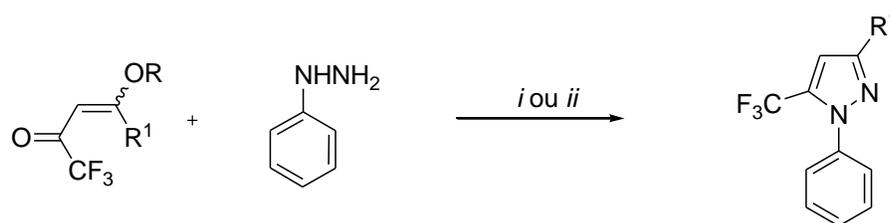
Em 2010, *Martins e col.* relataram a síntese de pirazóis trifluorometilados utilizando irradiação micro-ondas na ausência de solvente.⁵⁹ Os autores realizaram a síntese em micro-ondas e fizeram a comparação com o método de aquecimento convencional e com micro-ondas doméstico, e observaram que os rendimentos foram superiores quando se utilizou micro-ondas para síntese. Além disso, os autores relataram que se observou, em alguns casos, dependendo da condição empregada, a formação de diferentes produtos (**Esquema 30**).



i: NH₂NHR², MO, 50-200°C, 1-12 min.
 R = Me, Et
 R₁ = H, Me, Ph
 R₂ = CO₂Me, Ph, (CH₂)₂OH

Esquema 30: Síntese de pirazóis trifluorometilados utilizando irradiação micro-ondas na ausência de solvente.

Em 2011, *Martins e col.* decreveram a síntese de trifluormetil pirazóis utilizando irradiação de micro-ondas na presença de líquido iônico [BMIM][BF₄] (**Esquema 31**).⁶⁰ Os autores compararam primeiramente a utilização de LI e solventes moleculares pela metodologia de aquecimento convencional e observaram a redução de tempo reacional e aumento de rendimentos para a obtenção dos compostos na presença de LI. Em um segundo momento os autores compararam a utilização de LI em aquecimento convencional e a utilização de LI utilizando irradiação de micro-ondas, sendo que, observaram diminuição do tempo de reação e aumento dos rendimentos, os quais foram similares aos resultados obtidos anteriormente quando se utilizou micro-ondas em meio reacional sem solvente.



i: [BMIM][BF₄], 25-150°C, 1-3 h (72-96%).

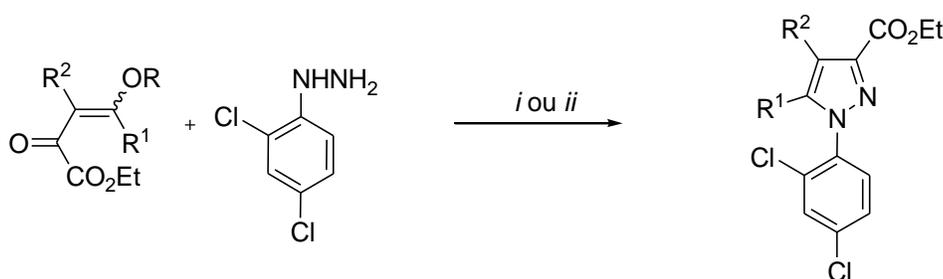
ii: [BMIM][BF₄], MO, 100-200°C, 6 min. (56-96%).

R = Me, Et

R¹ = H, Me, Bu, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-furil

Esquema 31: Síntese de trifluormetil pirazóis utilizando irradiação de micro-ondas na presença de líquido iônico

Ainda no mesmo ano, o mesmo grupo publicou a síntese de pirazóis utilizando irradiação de ultrassom (**Esquema 32**).⁶¹ Os autores compararam os resultados da reação em aquecimento convencional e irradiação ultrassom e relataram os benefícios da utilização de ultrassom como diminuição na proporção de reagentes, alta pureza e regiosseletividade, além de diminuição do tempo reacional e rendimentos satisfatórios.



i: EtOH,))) , 10-12 min.(71-92%).

ii: EtOH, refluxo, 2,5-3 h.(72-90%).

R = H, Me

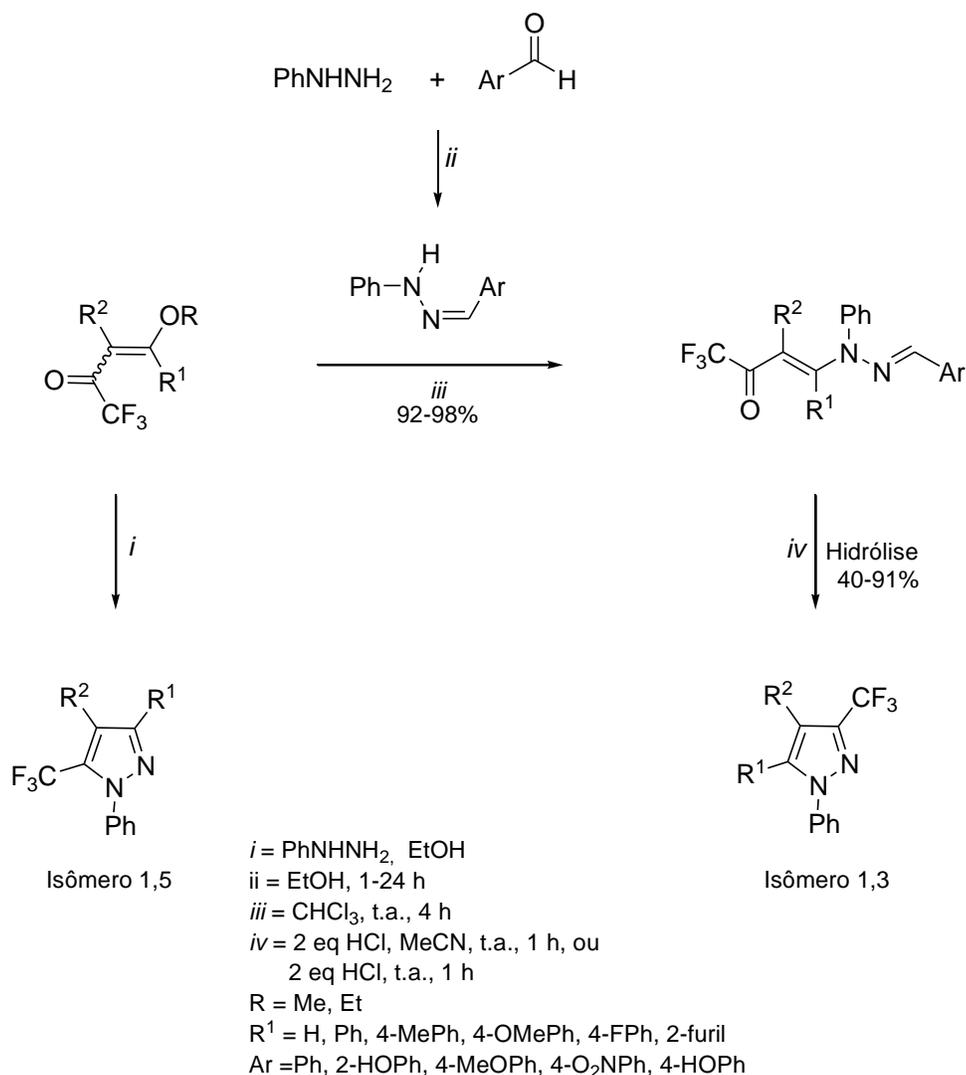
R¹ = Pr, Ph, 4-MeO-Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-NO₂-Ph, 2-Furil,

-CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₂CH₂-, -CH₂(CH₂)₃CH₂-, -CH₂(CH₂)₄CH₂-

R² = H

Esquema 32: Síntese de pirazóis utilizando irradiação de ultrassom

Em 2013, Zanatta e col.⁶², realizaram um estudo sobre a regioseletividade na síntese de 1-fenil-3-trifluormetil-1*H*-pirazóis. Neste trabalho os autores demonstraram a síntese dos respectivos isômeros 1,3 e 1,5. Em um primeiro momento os autores reagiram uma série de 1,1,1-trifluor-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com fenil hidrazina obtendo os pirazóis com o grupamento trifluormetila na posição 5 do anel pirazolínico (isômero 1,5). Em um segundo momento os autores reagiram as mesmas enonas com hidrazonas, previamente sintetizadas, obtendo os intermediários do tipo enaminona, os quais sofreram hidrólise levando aos respectivos pirazóis com o grupamento trifluormetila na posição 3 do anel pirazolínico (isômero 1,3) (**Esquema 33**). As hidrazonas foram utilizadas especificamente para a síntese dos isômeros 1,3, pois nestes compostos o nitrogênio está protegido pela presença da porção provinda do aldeído, assim a enona sofre condensação com o nitrogênio ligado a fenila provinda da fenil hidrazina. No passo final de hidrólise do intermediário do tipo enaminona ocorre a desproteção deste nitrogênio levando ao isômero 1,3 do pirazol.



Esquema 33: Obtenção de pirazóis com o grupamento trifluormetila na posição 3 e 5 do anel pirazolínico.

2.3 Síntese de pirimidinas derivadas de β-alcoxivinil trialometil cetonas

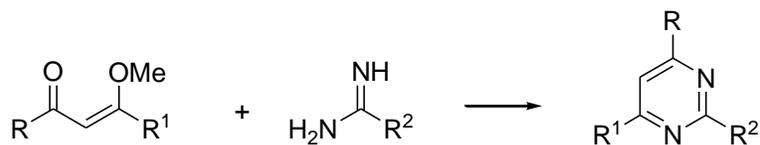
As pirimidinas são compostos heterocíclicos de seis membros os quais possuem quatro átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio nas posições 1,3 do anel (**Figura 9**).



Pirimidina

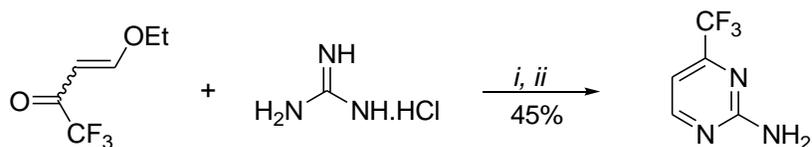
Figura 9. Estrutura de uma pirimidina.

O método mais comum e versátil para a obtenção do sistema pirimidínico envolve reações de ciclização do tipo [3+3] entre precursores 1,3-dieletrófilicos (CCC), como por exemplo β -alcoxivinil cetonas, e precursores 1,3-dinucleofílicos (NCN), como amidinas e uréia (**Esquema 34**). As reações são, geralmente, efetuadas em condições alcalinas ou neutras e com solventes alcoólicos.⁶³



Esquema 34: Obtenção do sistema pirimidínico via reações de ciclização do tipo [3+3]

Em 1992, *Gerus e col.* sintetizaram 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas com rendimentos moderados, a partir da reação de 1,1,1-trifluor-4-etóxi-3-buten-2-ona com cloridrato de guanidina em condições básicas (**Esquema 35**).⁶⁴



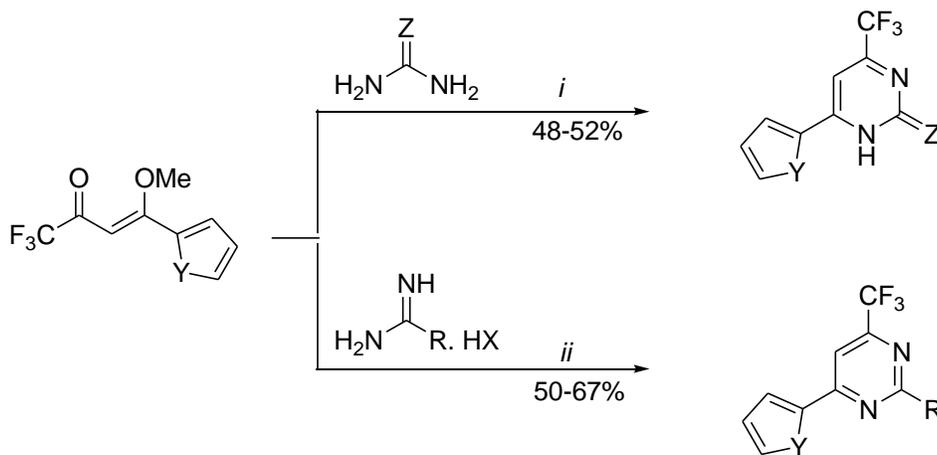
i: EtOH, Na, t.a., 3 h.

ii: EtOH, 60°C, 2 h.

Esquema 35: Síntese 4-trifluormetil-2-aminopirimidinas.

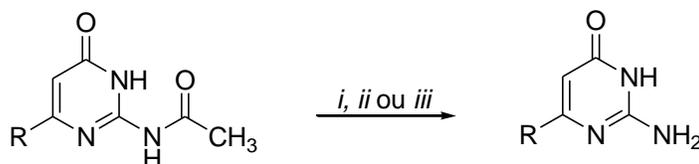
Em 2007, *Flores e col.*, demonstraram a síntese de heteroarilpirimidinas derivadas do furano e tiofeno (**Esquema 36**).⁶⁵ Utilizou-se diferentes amidinas para a reação de ciclocondensação. Os autores relatam, que a utilização de MeOH ou *i*-PrOH como solventes, bem como a utilização de HCl ou BF₃OEt₂ como catalisador

não foram efetivas para a obtenção das pirimidinas, sendo que a metodologia utilizada então, foi MeOH como solvente e utilizou-se NaOH 1 M, pois as amidinas encontravam-se na forma salina.



i: *i*-PrOH, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 45-50°C, 20 h.
ii: MeOH, NaOH 1M, t.a.-50°C, 1 h.
 Y = O, S
 R = Me, Ph, NH_2 , SMe. Pirazol

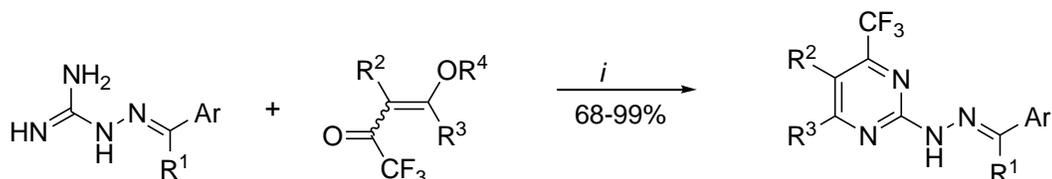
Esquema 36: Síntese de heteroarilpirimidinas derivadas do furano e tiofeno.



i: $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 40°C, 24 h (55-69%).
ii: NaOH 1M, EtOH/ H_2O , refluxo, 20 h (55-70%).
iii: HCl conc., EtOH, refluxo, 20 h (53-82%).
 R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Esquema 37: Obtenção de pirimidinonas

Em 2008, *Zanatta e col.* obtiveram uma série de 2-(*N'*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas através da reação entre β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas com diferentes *N*-guanidinabenziliminas (**Esquema 38**).⁶⁶



i: EtOH, t.a., 1-24 h.

Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Ph	H	H	H	Et
2-Me-Ph	H	Me	H	Et
2-OH-Ph	H	H	Me	Me
2-OMe-Ph	H			
4-Me-Ph	H			
4-Cl-Ph	H			
4-OMe-Ph	H			
4-NO ₂ -Ph	H			
Ph	Me			

Esquema 38: Obtenção de uma série de 2-(*N'*-benzilidenohidrazino)-4-trifluormetilpirimidinas

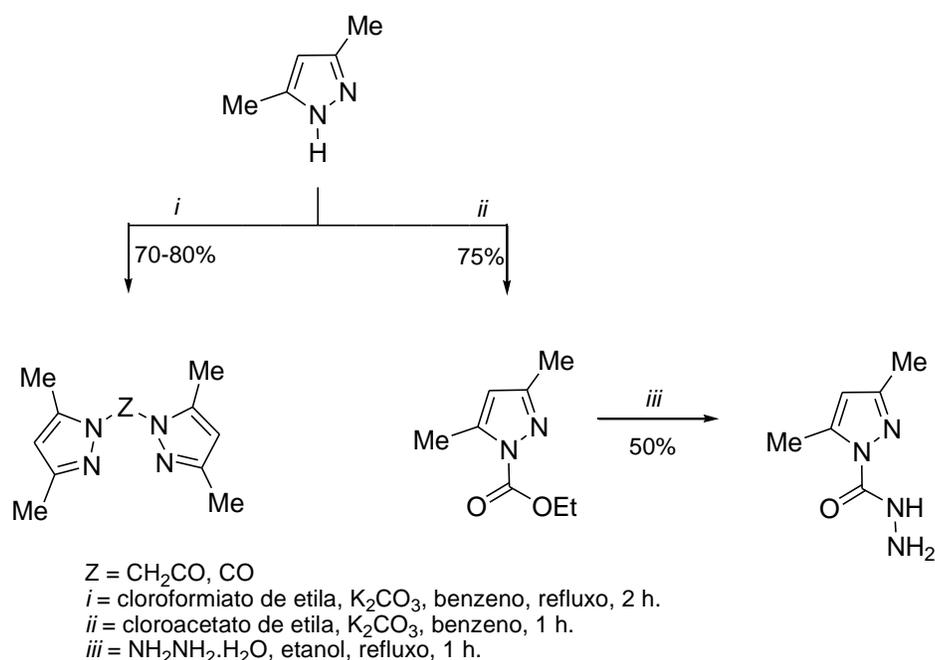
2.4 Síntese de Hidrazino-1*H*-pirazóis e Bis-1*H*-pirazóis e Bis-heterociclos

Bi-heterociclos possuem em sua estrutura molecular dois heterociclos ligados através de grupos alquílicos, derivados carbonílicos ou diretamente ligados entre si.

Na literatura existem poucos trabalhos acerca de Hidrazino-1*H*-pirazóis, Bis-1*H*-pirazóis e Bi-heterociclos, mais especificamente, este tipo de compostos contendo o grupo trialometil em suas estruturas são praticamente inéditos. Sendo assim, nesta revisão da literatura serão abordados trabalhos que tratam da síntese deste compostos dando ênfase aos que apresentem em sua estrutura molecular grupos carbonil derivados ligando os dois heterociclos.

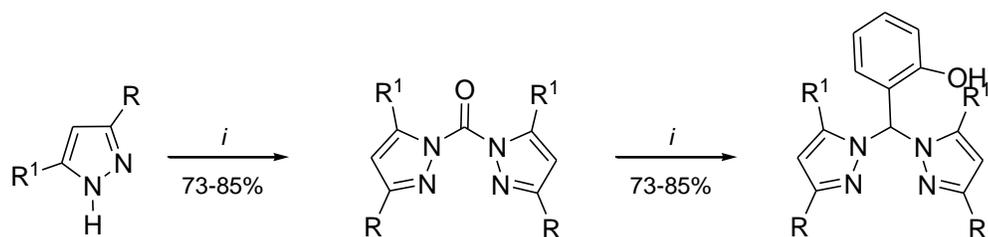
Em 1983, Soliman e Darwish⁶⁷, reportaram a síntese de Hidrazino-1*H*-pirazóis e Bis-1*H*-pirazóis, a partir de 3,5-dimetilpirazol, que apresentaram pronunciada atividade antidiabética. Inicialmente é descrita a síntese de Bis-3,5-dimetilpirazóis, a

partir de reações de substituição entre cloroformiato de etila e 3,5-dimetilpirazol, na proporção molar de 1:2, respectivamente, utilizando carbonato de potássio, benzeno anidro, refluxo e tempo reacional de 1 h. Na seqüência é apresentada a síntese de 3,5-dimetilpirazol-1-carbohidrazida a partir da reação de substituição entre 3,5-dimetilpirazol e cloroacetato de etila, isolando assim o éster intermediário. Na seqüência, ocorre uma nova reação substituição com hidrazina hidratada, em etanol, refluxo e tempo reacional de 1 h, isolando assim o composto desejado (**Esquema 39**).



Esquema 39: Síntese de Hidrazino-1*H*-pirazóis e Bis-1*H*-pirazóis.

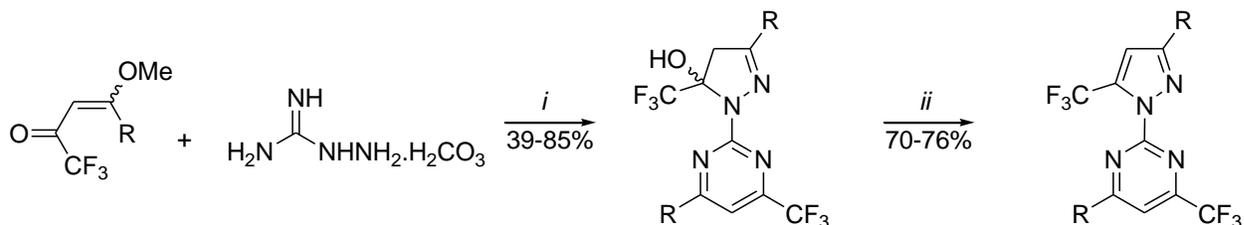
Carrano e col.⁶⁸, em 1997 descreveram a síntese completa de ligantes metálicos 2-hidroxifenil-bis-pirazolil metano. Os bis-pirazóis foram isolados a partir de reações de substituição entre 1*H*-pirazóis assimétricos e fosfogênio, em trietilamina e THF anidro como solvente e tempo reacional de 5 h. Em uma segunda etapa os autores realizaram a reação de acoplamento, via cloreto de cobalto, isolando o ligante desejado (**Esquema 40**).



R = R¹ = H, Me, i-Pr
i = Et₃N, fosfogênio, THF, 5 h.
ii = 1% CoCl₂.6H₂O, aldeído salicílico.

Esquema 40: Síntese completa de ligantes metálicos 2-hidroxifenil-bis-pirazolil metano.

No ano de 2001, *Bonacorso e col.* reportaram a síntese de pirazolil-pirimidinas derivadas da reação de β-alcoxiviniltrifluormetil cetonas e bicarbonato de aminoguanidina (**Esquema 41**).⁶⁹ Os autores relatam que o intermediário formado é passível de ser isolado, provavelmente, devido à presença do substituinte trifluormetil no anel pirazolinico. No mesmo trabalho os autores relatam ainda, que foi testada a utilização de β-alcoxivinil cetonas triclорadas, sob as mesmas condições reacionais, no entanto o produto isolado era uma mistura a qual não foi possível identificação.



i: EtOH, refluxo, 4 h.

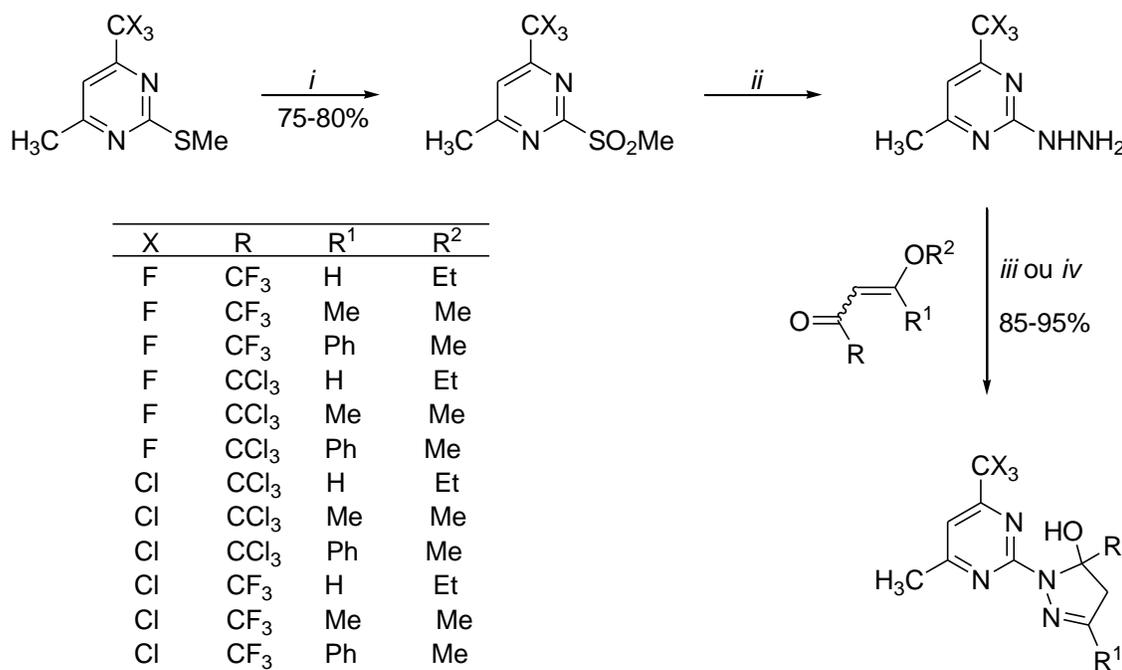
ii: H₂SO₄ conc. CH₂Cl₂, refluxo, 4 h.

R ¹	Me	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄
----------------	----	--------------	--------------	----	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------

Esquema 41: Síntese de pirazolil-pirimidinas.

Em 2003 *Zanatta e col.* sintetizaram uma nova série de pirazolil-pirimidinas trialometiladas em quatro passos reacionais, sendo que o último envolve a ciclocondensação de 6-trifluor(cloro)metil-2-hidrazino pirimidina com 4-alcóxi-1,1,1-

trifluor(cloro)-3-alquen-2-onas. As 4-trifluor(cloro)-2-(5-hidroxi-5-trifluor(cloro)metil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-pirimidinas foram obtidas via duas diferentes condições reacionais. Um método utilizando refluxo de metanol com tempo reacional de 4 horas e outro usando clorofórmio com tempo reacional de 24 horas.⁷⁰ As duas condições reacionais levaram aos produtos com bons rendimentos. Este trabalho permitiu uma variação na inclusão dos substituintes trifluor- e triclorometil no pirazol e na pirimidina. Apesar de o estudo abordar substituintes alquílicos e arílicos no anel pirazolínico, o anel pirimidínico foi restringido a substituição única na posição 4 (Me) (**Esquema 42**).



i: MCPBA, CHCl₃, t.a. 24 h.

ii: NH₂NH₂.H₂O, EtOH, refluxo, 4 h.

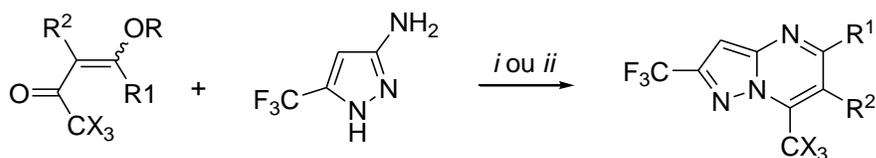
iii: MeOH, refluxo, 4 h.

iv: CHCl₃, refluxo, 24 h.

Esquema 42: Síntese uma nova série de pirazolil-pirimidinas trialometiladas.

Em 2006 *Martins e col.* reportaram a síntese de pirazolo-pirimidinas fazendo um comparativo entre utilização de irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional (**Esquema 43**).⁷¹ Os autores relataram que a síntese apresentada

neste trabalho é muito regioselectiva, prática e simples e, ainda, que a utilização de irradiação de micro-ondas ao invés da metodologia de aquecimento convencional é um método rápido, devido à drástica diminuição do tempo reacional e proporciona rendimentos similares e/ou superiores à metodologia convencional. Os autores observam ainda, que com a metodologia descrita não ocorre eliminação do grupamento triclorometila via reações de halofórmio.



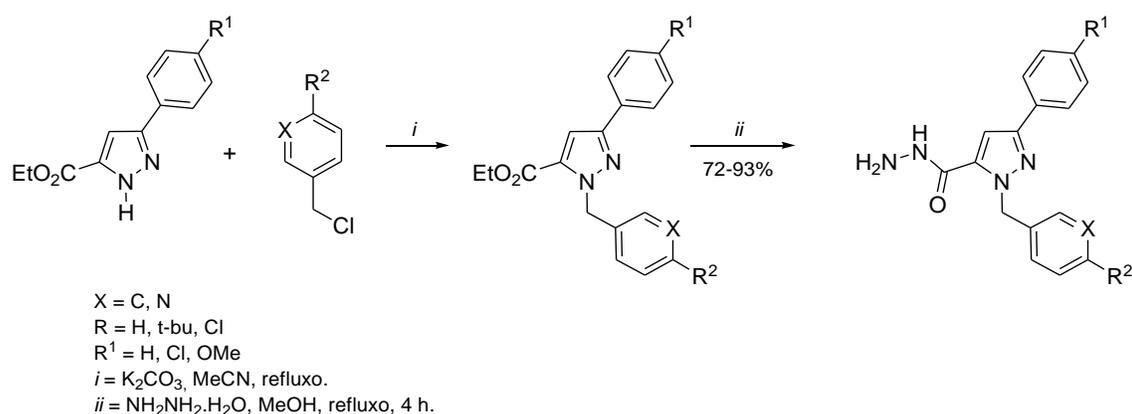
i: MO, tolueno, 6 min. (79-95%).

ii: CH₃CN, 67°C, 24 h. (59-72%).

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	H	4-MePh
R ²	H	H	H	H	Me	Me

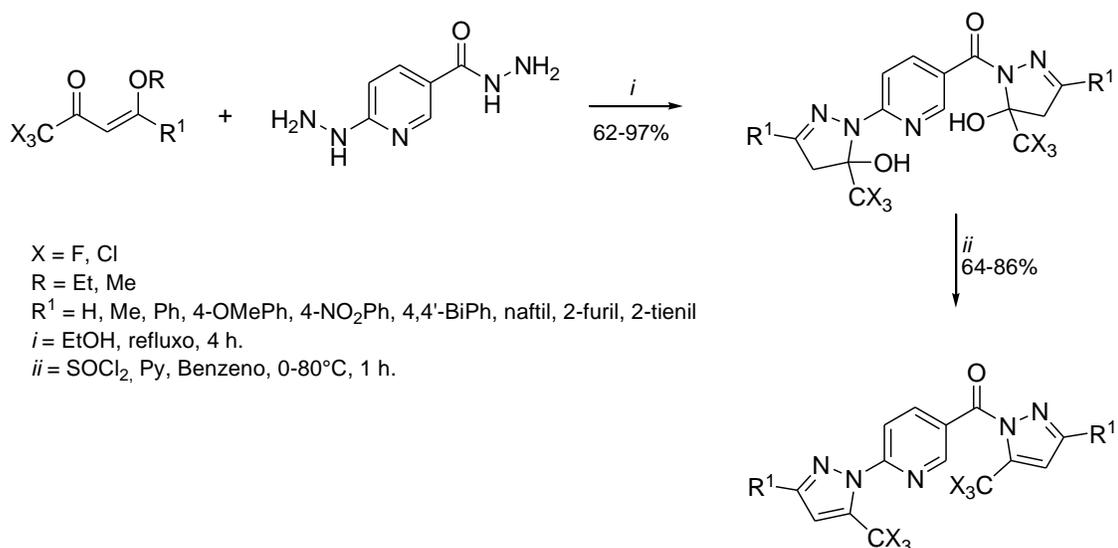
Esquema 43: Síntese de pirazolo-pirimidinas.

A síntese de uma série de 1-metil(aril)-3-aril-1*H*-pirazol-5-carbohidrazida e o estudo de suas atividades como agentes potencias contra câncer de pulmão de células A549 foi estudada por Xia e col.⁷² em 2007. Os autores sintetizaram a série de carbohidrazidas através de reação entre pirazóis previamente sintetizados e hidrato de hidrazina utilizando metanol como solvente e refluxo em um tempo reacional de 4 h (**Esquema 44**). Os pirazóis utilizados como precursores para a síntese das carbohidrazidas foram previamente preparados através da reação entre aril derivados clorados e pirazóis, ambos comerciais em meio básico a utilizando acetonitrila como solvente. Os compostos sintetizados foram testados frente a células tumorais A549, inibindo o crescimento das mesmas.



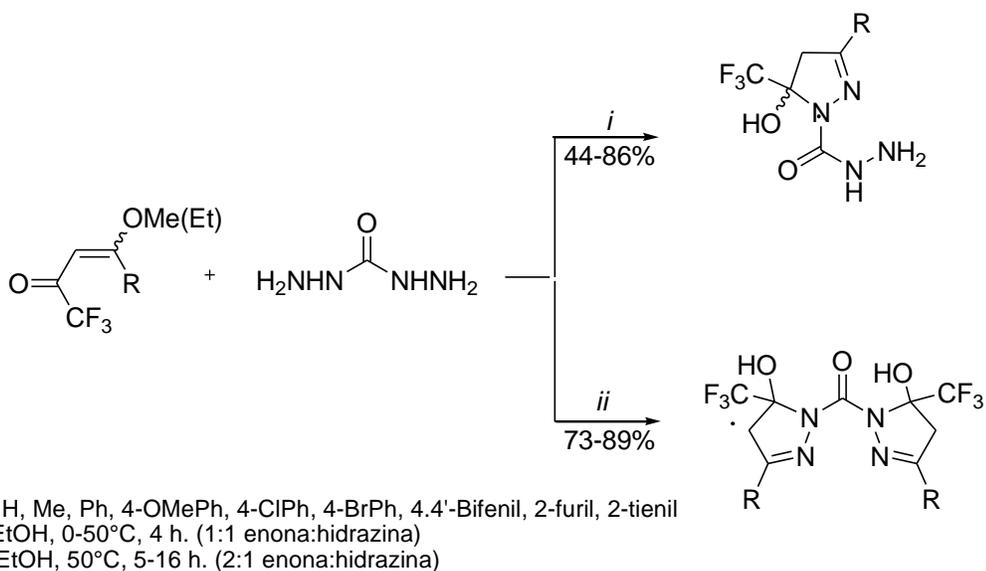
Esquema 44: Síntese de uma série de 1-metil(aril)-3-aril-1*H*-pirazol-5-carbohidrazida.

Bonacorso e col.⁷³ publicaram em 2009 a síntese de 2,5-bis(4,5-diidro-pirazolil)piridinas trifluor(cloro)metil substituídas através da reação de ciclocondensação entre 1,1,1-trifluor(cloro)-4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas com hidrato de hidrazida 6-hidrazino-nicotínica e subsequente reação de desidratação intramolecular para obter as pirazolil-piridinas aromáticas (**Esquema 45**). As β -alcoxivinil trialometil cetonas foram levadas a reação com a hidrazida na proporção molar de 2:1, respectivamente, em etanol como solvente, refluxo em um tempo reacional de 4 h. Para a síntese das pirazolil-piridinas aromáticas através da reação de desidratação foi utilizado cloreto de tionila e piridina a 80°C durante 1 h em benzeno como solvente. Os autores relatam que em sua maioria, as metodologias descritas na literatura para obtenção de piridinas 2,6-dissubstituídas requerem condições drásticas e tempo reacional de 12 horas a 5 dias, além de envolverem muitos passos reacionais e utilizar atmosfera inerte, contudo, a metodologia descrita neste trabalho desenvolve um método simples que possibilita a obtenção de novas piridinas 2,5-dissubstituídas em apenas um passo reacional e com bons rendimentos.



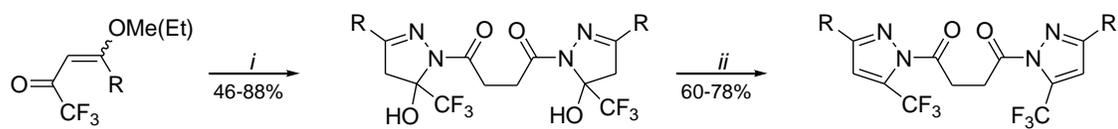
Esquema 45: Síntese de 2,5-bis(4,5-diidro-pirazolil)piridinas trifluor(cloro)metil substituídas.

Em 2009, *Bonacorso e col.* obtiveram uma série de bis-pirazóis e pirazolil-carbohidrazidas através da reação de 4-alcoxi-4-aryl(heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas com carbohidrazida em etanol como solvente (**Esquema 46**).⁷⁴ Os autores observaram que quando utilizava-se a proporção molar de 1:1 da enona:carbohidrazida os produtos isolados eram as pirazolil-carbohidrazidas e quando utilizava-se a proporção molar de 2:1 da enona:carbohidrazida os produtos isolados eram os bis-pirazóis.

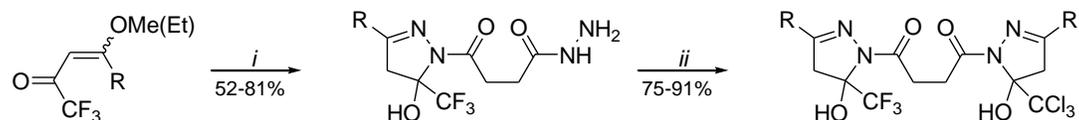


Esquema 46: Obtenção de uma série de bis-pirazóis e pirazolil-carbohidrazidas.

Em 2010 *Bonacorso e col.* reportaram a síntese de bis-pirazóis simétricos e não simétricos utilizando succinildiidrazida e β -alcoxiviniltriflor(cloro)metil cetonas na proporção de 1:2 respectivamente (**Esquema 47**).⁷⁵ Os autores relatam que a metodologia possibilita variações no substituinte trialometilado na posição 5 do anel pirazolínico formado, devido à utilização de diferentes precursores 1,3-dieletrofilicos, podendo-se inserir em uma mesma molécula um grupamento CF_3 e um grupamento CCl_3 , obtendo-se assim, bis-pirazóis simétricos e não simétricos. Os autores demonstram ainda a reação de desidratação dos bis-pirazóis simétricos formados em bons rendimentos.



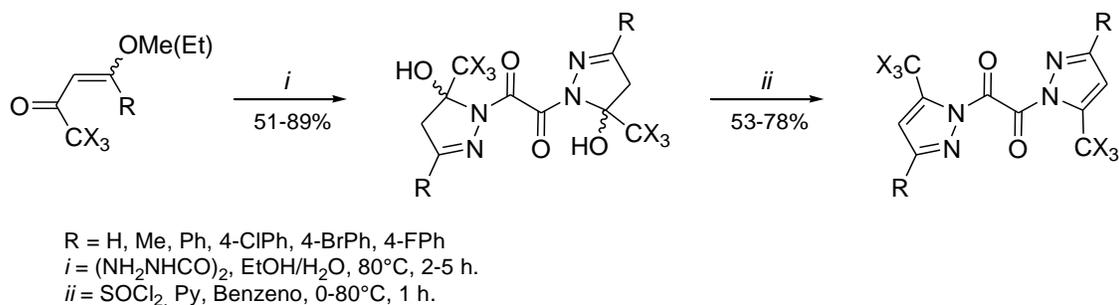
R = H, Me, Ph, 4-OMePh, 4-NO₂Ph, 4-FPh, 4-ClPh, 2-furil, 2-naftilil
i = $(\text{NH}_2\text{NHCOCH}_2)_2$, EtOH, refluxo, 5-10 h.
ii = SOCl_2 , Py, Benzeno, 0-80°C, 1 h.



R = Me, Ph, 4-OMePh, 4-NO₂Ph
i = $(\text{NH}_2\text{NHCOCH}_2)_2$, EtOH, 0-50°C, 4 h.
ii = $\text{CCl}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{OMe})\text{R}$, EtOH, 50°C, 16 h.

Esquema 47: Síntese de bis-pirazóis simétricos e não simétricos.

Em 2011, os mesmos autores obtiveram em apenas um passo reacional uma série de bis-pirazóis trialometilados através da reação de 4-alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflor(cloro)-3-alquen-2-onas com oxalildiidrazida utilizando etanol/água (20:1 v/v) como solvente (**Esquema 48**).⁷⁶ Os autores relataram que tanto para os compostos trifluorados quanto para os triclorados a reação de desidratação foi possível, obtendo-se os bis-pirazóis aromáticos em bons rendimentos.



Esquema 48: Obtenção de bis-pirazóis trialometilados.

2.5 Síntese de 1,3,4- Oxadiazóis

Os compostos oxadiazólicos compreendem uma classe de compostos heterocíclicos que são constituídos por um anel de cinco membros com um átomo de oxigênio e dois átomos de nitrogênio, podendo existir na forma de diferentes regiõesômeros: 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ou 1,3,4- (**Figura 10**).^{12,77}

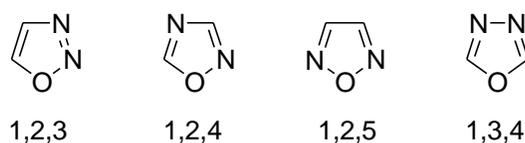
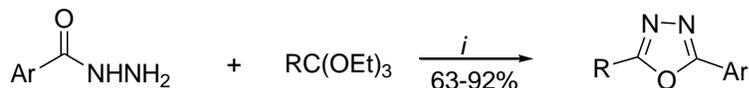


Figura 10. Estruturas de oxadiazóis.

As rotas sintéticas clássicas para a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-dissubstituídos envolvem reações de ciclização. Os métodos mais comumente utilizados para esta síntese são ciclodehidratação de 1,2-diacil-hidrazinas com vários agentes de acoplamento (cloreto de tionila,⁷⁸ ácido sulfúrico,⁷⁹ oxiclreto de fósforo,⁸⁰ pentóxido de fósforo,⁸¹ trifenilfosfina,⁸² cloreto de tosila⁸³), oxidação de N-acilhidrazonas com diferentes agentes oxidantes e, reação direta de cloridratos de acila ou ácidos carboxílicos com hidrazidas ou hidrazidas ácidas.⁸⁴

Em 1955, Ainsworth⁸⁵ preparou 2-aril-1,3,4-oxadiazóis com bons rendimentos (63-92%), a partir da condensação de uma hidrazida aromática com excesso de ortoformiato de trietila (**Esquema 49**). Os autores relatam que devido aos bons

rendimentos desta síntese, a reação foi estendida para outros ortoésteres, levando à formação de 2-alkil-5-aryl-1,3,4-oxadiazóis.



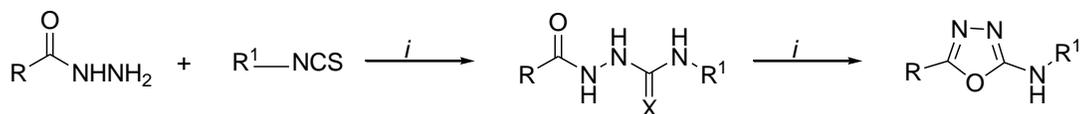
i = refluxo, 16h

Ar = Ph, 2-OMePh, 4-ClPh, 4-NO₂Ph, 1-naftila, 4-piridila, 3-piridila, 2-quinolila

R = H, Me, Et

Esquema 49: Preparação 2-aryl-1,3,4-oxadiazóis.

Dolman e col.⁸⁶ descreveram em 2006 a síntese de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis através de uma metodologia baseada na acilação de uma hidrazida, levando à obtenção de uma semicarbazida e/ou tiosemicarbazida, seguida de uma ciclização utilizando cloreto de tosila e piridina em THF, levando ao produto desejado (**Esquema 50**). Essa síntese também foi obtida one-pot sem o isolamento do intermediário em bons rendimentos.



i = THF, 22°C X = O; 23% conv. 20h

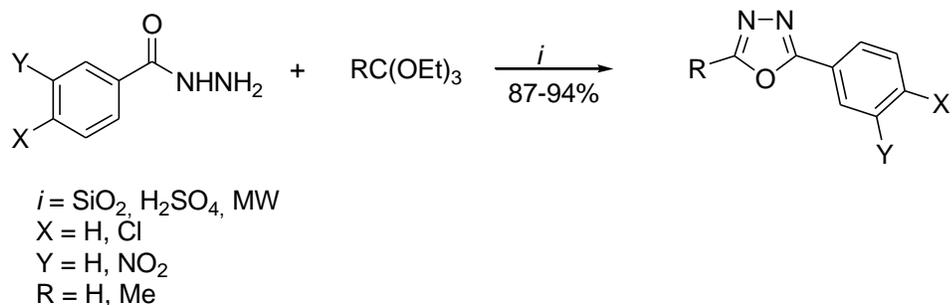
X = S; 99% conv. 5h

ii = TsCl, Py, THF, 65-70°C

R, R¹ = alkil, aril

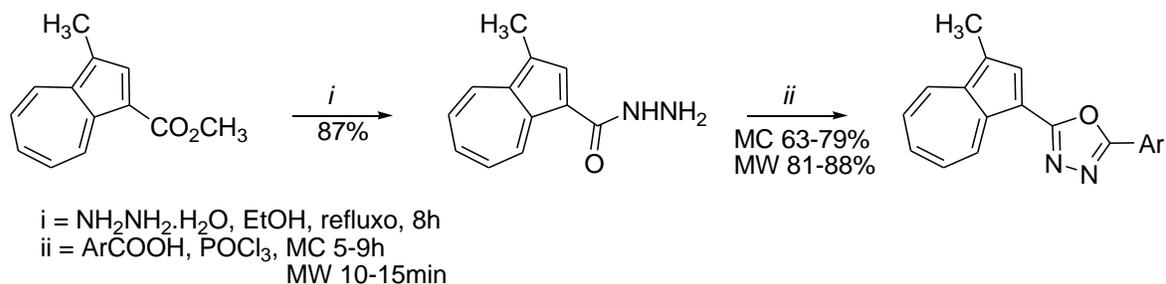
Esquema 50: Síntese de 2-amino-1,3,4-oxadiazóis.

Em 2008, Montarezi e Rad-Moghadam⁸⁷ publicaram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-disubstituídos utilizando sílica suportada em ácido sulfúrico (H₂SO₄ e SiO₂), livre de solvente na presença de benzoil-hidrazidas e ortoésteres (**Esquema 51**).



Esquema 51: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis 2,5-disubstituídos.

Recentemente Wang e col.⁸⁸ descreveram a síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir do azuleno funcionalizado (**Esquema 52**). Os autores realizaram esta síntese através do tratamento inicial do éster com hidrato de hidrazina, para obtenção da respectiva hidrazida. A hidrazida obtida foi tratada com diferentes ácidos carboxílicos na presença de POCl_3 , as reações foram realizadas no método convencional e utilizando irradiação micro-ondas. O autor observou um aumento significativo do rendimento e diminuição do tempo reacional quando fez uso de micro-ondas.



Esquema 52: Síntese de 1,3,4-oxadiazóis a partir do azuleno funcionalizado.

Apresentação e Discussão dos Resultados

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

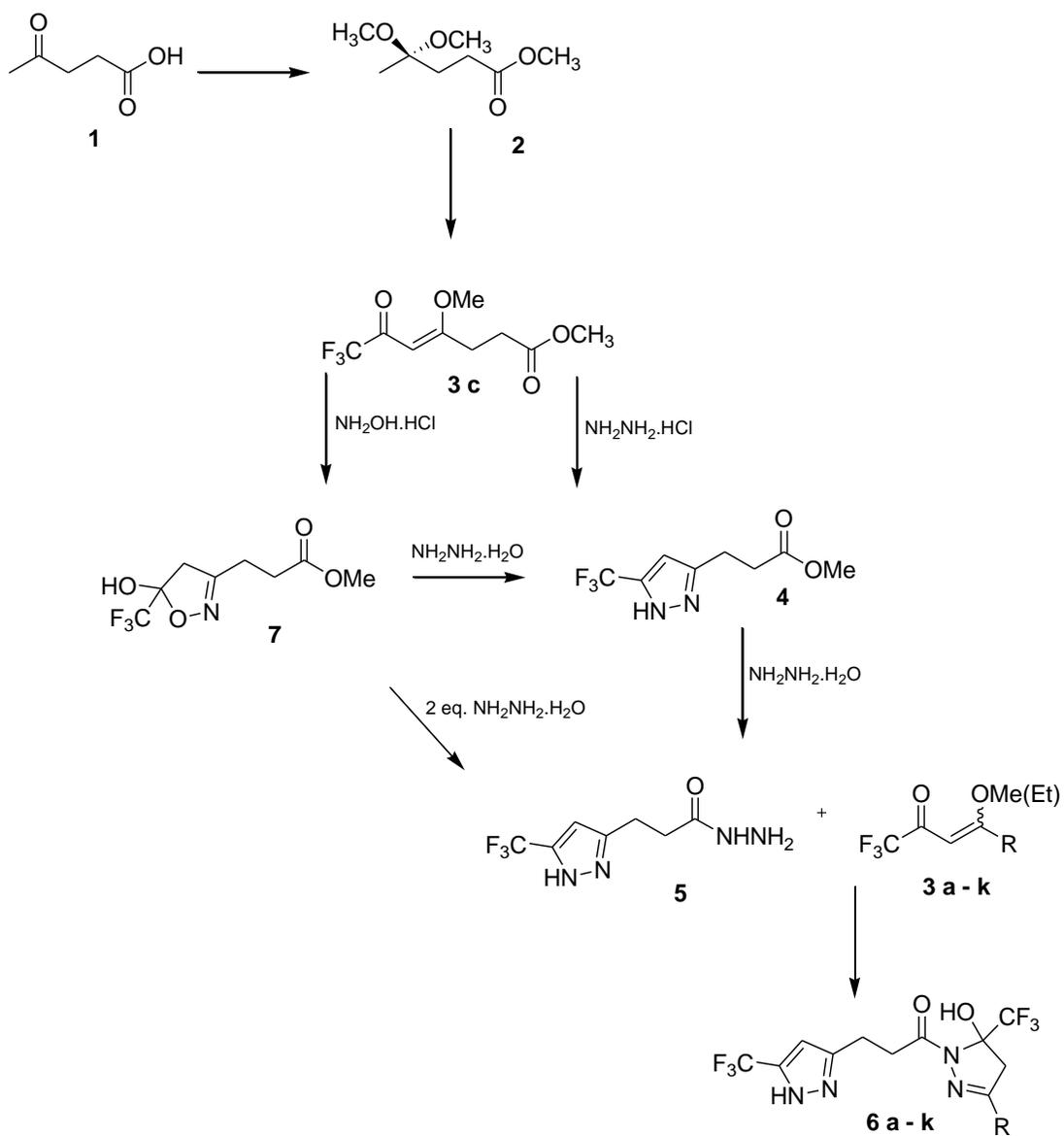
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

3.1.1 Numeração dos compostos

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

- (a) Sequencia de números: os compostos tiveram sua numeração de 1-17, sendo que para os oxadiazóis utilizou-se apenas os números para designar cada composto sintetizado.
- (b) Sequência de letras: referente ao R³, além dos números, no que abrange os compostos que envolvem os objetivos (i-iv) de obtenção de bis-pirazóis
- (c) Sequência de letras: referente ao R¹, além dos números 12 e 13, no que se refere aos substituintes R das Pirazol Pirimidinas

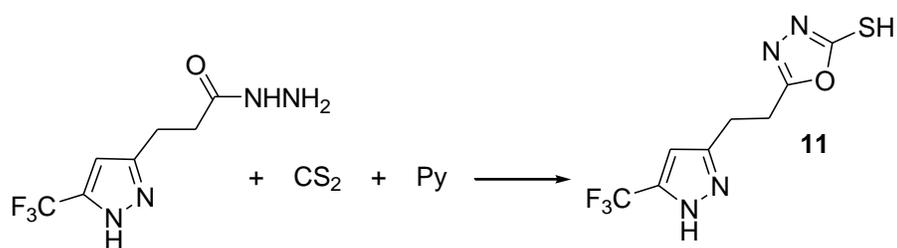
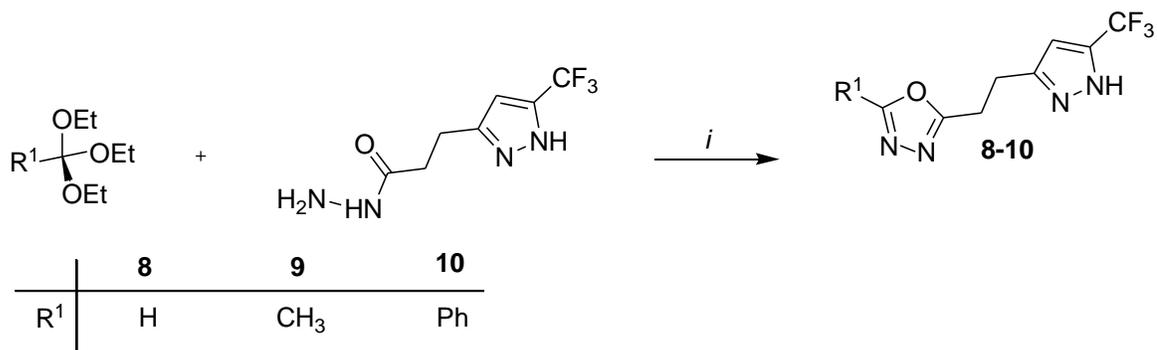
O critério geral utilizado para a numeração dos compostos sintetizados está representado nos **Esquemas 53-55**



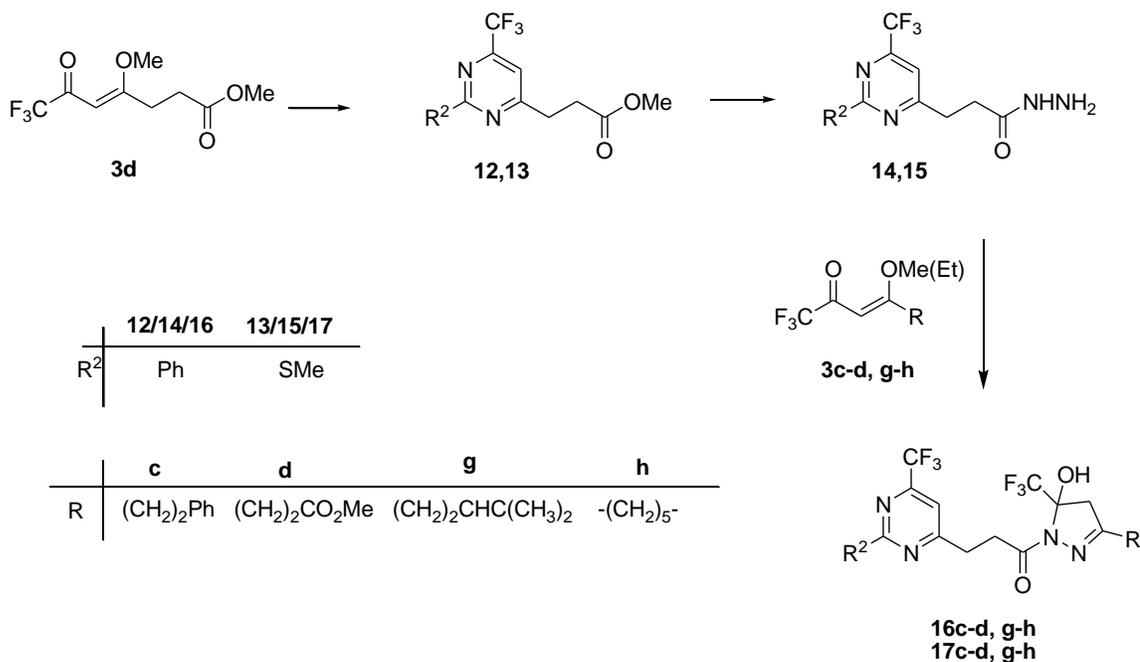
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	OEt	(CH ₂) ₂ CHC(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -	C ₉ H ₁₉	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₃ H ₂₇

Esquema 53: Síntese dos pirazóis perfluoroalquilsubstituídos 6a-k.

Síntese de Oxadiazóis por reação [4 + 1] [OCNN+C]



Esquema 54.: Síntese de Oxadiazóis perfluoralquil-substituídos 8-11.

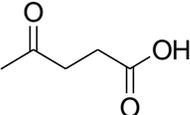
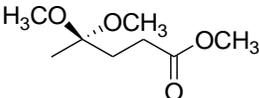
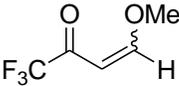
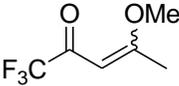
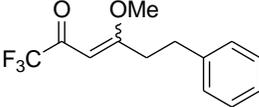
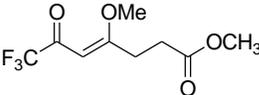
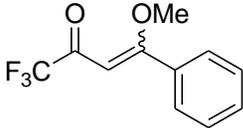
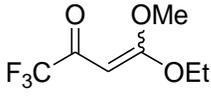
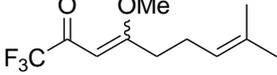
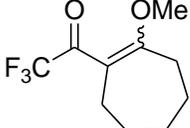
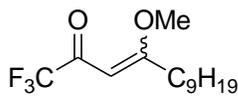
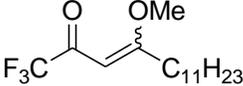


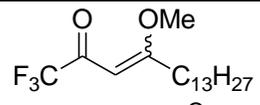
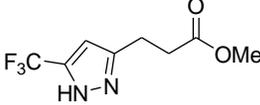
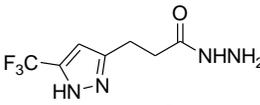
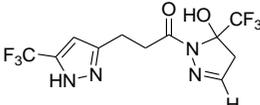
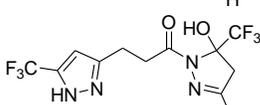
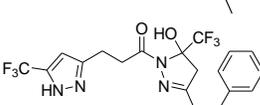
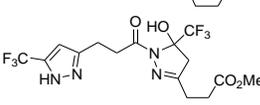
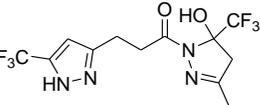
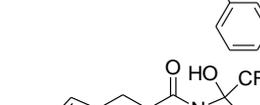
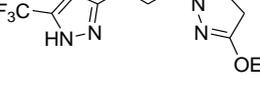
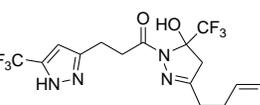
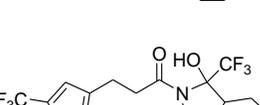
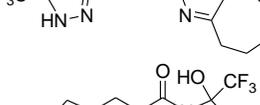
Esquema 55.: Síntese dos Bis-Heterociclos 16c-d, g-h e 17c-d, g-h.

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e é apresentada nas Tabelas:

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos 1-7.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	1	Ácido 4-oxopentanóico
	2	4,4-dimetoxipentanoato de metila
	3a	1,1,1-trifluor-4-metoxi3-buten-2-ona
	3b	1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-penten-2-ona
	3c	1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-fenil-3-hexen-2-ona
	3d	7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila
	3e	1,1,1-trifluor-4-metoxi-4-fenil-3-buten-2-ona
	3f	4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-buten-2-ona
	3g	1,1,1-trifluor-4-metoxi-7-metila-3-octen-2-ona
	3h	2,2,2-trifluor-1-(2-metoxiciclohept-1-enil)etanona
	3i	1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-tridecen-2-ona
	3j	1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-pentadecen-2-ona

Composto	Numeração	Nomenclatura
	3k	1,1,1-trifluor-4-metoxi-3-heptadecen-2-ona
	4	3-(5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)propanoato de metila
	5	3-(5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)propanohidrazida
	6a	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6b	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6c	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6d	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-propanoato de metila-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6e	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6f	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-etoxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6g	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpenten-3-il)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6h	4-[1-(3-(trifluorometil)-3-hidroxi-3a,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[<i>c</i>]pirazol-2(3 <i>H</i>)-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6i	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-nonil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol
	6j	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-undecil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazol

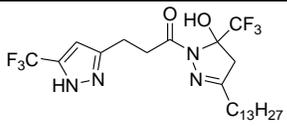
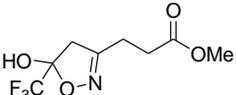
Composto	Numeração	Nomenclatura
	6k	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-tridecil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-5-trifluorometil-1H-pirazol
	7	3-(5-hidroxi-5-(trifluorometil)-4,5-diidroisoxazol-3-il)propanoato de metila

Tabela 3: Nomenclatura dos compostos **8-11**.

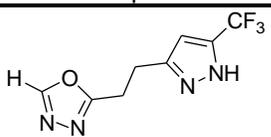
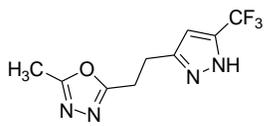
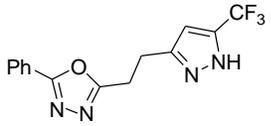
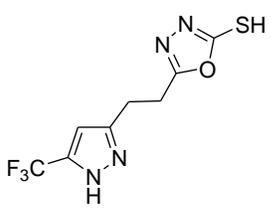
Composto	Numeração	Nomenclatura
	8	2-(2-(5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol
	9	2-metil-5-(2-(5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol
	10	2-fenil-5-(2-(5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol
	11	5-(2-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-tiol

Tabela 4: Nomenclatura dos compostos **12-13**.

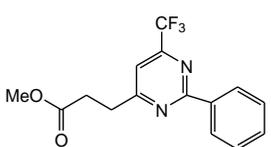
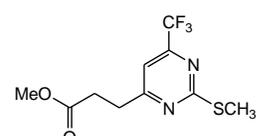
Composto	Numeração	Nomenclatura
	12	2-fenil-4-(propanoato-3-il de metila)-6-trifluorometilpirimidina
	13	4-(propanoato-3-il de metila)-2-tiometil-6-trifluorometilpirimidina

Tabela 5: Nomenclatura dos compostos 14-15.

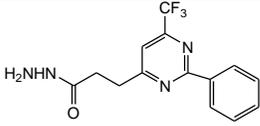
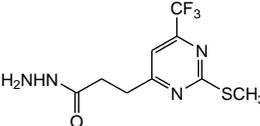
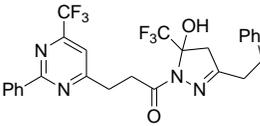
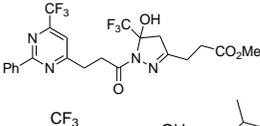
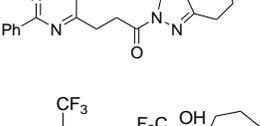
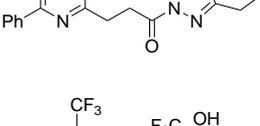
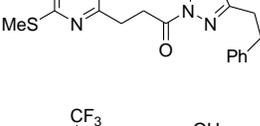
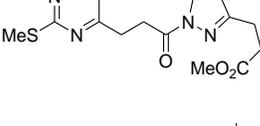
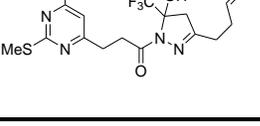
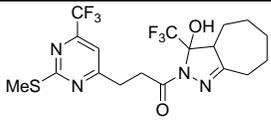
Composto	Numeração	Nomenclatura
	14	2-fenil-6-trifluorometilpirimidina-4-propanohidrazida
	15	2-tiometil-6-trifluorometilpirimidina-4-propanohidrazida

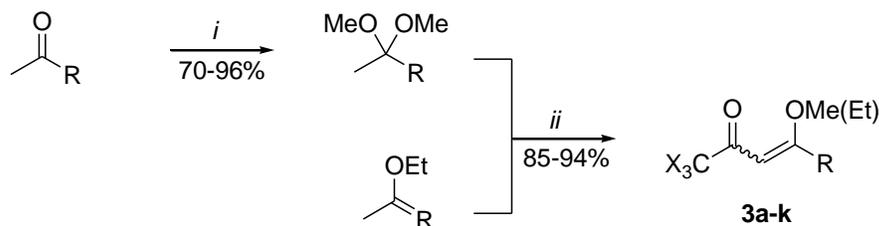
Tabela 6: Nomenclatura dos compostos 16 -17.

Composto	Numeração	Nomenclatura
	16c	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	16d	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-propanoato de metila-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	16g	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpenten-3-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-3-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	16h	4-[1-(3-(trifluorometil)-3-hidroxi-3a,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-2(3H)-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-fenil-6-(trifluorometil)pirimidina
	17c	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-fenil-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	17d	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-propanoato de metila-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina
	17g	4-[(5-(trifluorometil)-5-hidroxi-3-(4-metilpenten-3-il)-4,5-diidro-1H-pirazol-1-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina

Composto	Numeração	Nomenclatura
	17h	4-[1-(3-(trifluorometil)-3-hidroxi-3a,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-2(3H)-il)-1-propan-1-ona-3-il]-2-tiometil-6-(trifluorometil)pirimidina

3.2 Obtenção dos precursores 2 e 3a-k.

O ácido 4-oxopentanóico ou ácido levulínico foi utilizado como material de partida para a obtenção do precursor 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila (**3d**) através de uma reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enol éter gerado *in situ*. Os demais precursores (**3a-c**; **e-k**) foram sintetizados utilizando cetonas alquílicas e arílicas através da reação de acetalização da carbonila cetônica, seguida pela acilação do enoléter, gerado *in situ* a partir do acetal, com anidrido trifluoracético, e também pela acilação direta de enoléteres conforme procedimentos já estabelecidos em nossos laboratórios e mostrado no **Esquema 56**^{34a,d,f,e,i,m}, que serve como base na obtenção dos precursores utilizados neste trabalho. Vale ressaltar que o ácido levulínico é um produto de origem vegetal, originado da hidrólise da celulose, sendo, portanto, oriundo de fonte renovável.



i. CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, t.a., 24 h.

ii. (F₃CCO)₂O, piridina, CHCl₃, -10 a 0°C, 20 h t.a.

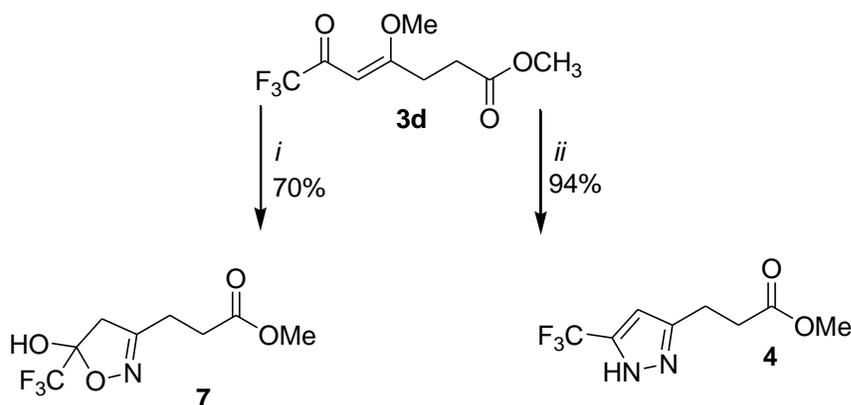
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	OEt	(CH ₂) ₂ CHC(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -	C ₉ H ₁₉	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₃ H ₂₇

Esquema 56

3.3 Síntese do 3-(5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il) propanohidrazida **5**

Na tentativa de obtenção de novos precursores 1,2-dinucleofílicos partiu-se para reações de ciclocondensação do precursor **3d** com hidrazina e hidroxilamina para obtenção dos respectivos pirazóis e isoxazóis, a fim de explorar a reatividade da porção éster destes compostos na obtenção de novas hidrazidas.

Assim, os compostos pirazolínico **4** e isoxazolínico **7** foram obtidos via reações de ciclocondensação do tipo [3+2] entre o precursor 1,3-dieletrofílico do tipo heptenoato de metila **3d** com cloridrato de hidrazina e cloridrato de hidroxilamina, utilizando metanol como solvente para a síntese dos compostos pirazolínico **4** isoxazolínico **7**, respectivamente, como descrito por Piovesan, L. A. em sua Tese de Doutorado⁹², sendo as rotas sintéticas apresentadas no **Esquema 57**.



i = NH₂OH.HCl, Py, MeOH, refluxo, 18 h.

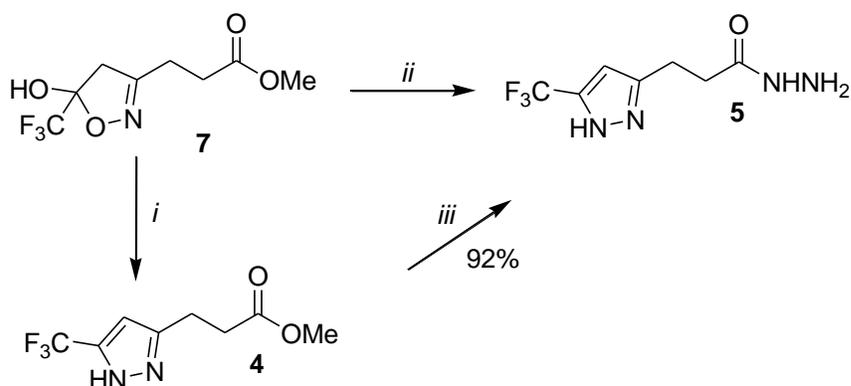
ii = NH₂NH₂.HCl, MeOH, refluxo, 18 h.

Esquema 57

Para a obtenção de novos compostos 1,2-dinucleofílicos, os compostos **4** e **7**, foram levados à reação com hidrato de hidrazina para obtenção de novas hidrazidas através da funcionalização da porção éster destes compostos.

Quando o composto isoxazolínico **7** foi levado à reação com 1 equivalente de hidrato de hidrazina na tentativa de formação da hidrazida ocorreu a formação do composto pirazolínico **4** e não da hidrazida esperada. Assim, testou-se a utilização de

um excesso de hidrazina na tentativa de obtenção da hidrazida derivada do pirazol **4** obtido e observou-se que utilizando-se um excesso de hidrazina o produto isolado era a hidrazida **5**, bem como, quando utilizou-se um grande excesso de hidrazina para reação com o isoxazol **7**, o produto obtido foi sempre a mesma hidrazida **5** (**Esquema 58**).



i = 1 eq. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, refluxo, 8 h.
ii = 3 eq. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, refluxo, 8 h.
iii = 2 eq $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, refluxo, 2 h.

Esquema 58.

De posse deste resultado, partiu-se para tentativa otimização das condições reacionais de obtenção da hidrazida **5** derivada apenas do composto pirazólico **4**.

O composto **4**, foi submetido à reação na presença de monohidrato de hidrazina sob refluxo de etanol durante 5 h, utilizando-se a proporção de 1:2 equivalentes de material de partida **4** e monohidrato de hidrazina, respectivamente, obtendo-se o produto desejado com 94% de rendimento. No intuito de otimizar as condições reacionais, testou-se diminuição na proporção de reagentes pirazol:monohidrato de hidrazina, tempo reacional e temperatura (**Tabela 7**).

Testou-se então uma diminuição na proporção dos reagentes de 1:2 para 1:1,5 (pirazol **4**: monohidrato de hidrazina) e observou-se através de espectros de RMN uma mistura de produto e material de partida na proporção de aproximadamente 1:1, sendo assim, observou-se que para a completa reação entre os reagentes seria necessário manter a proporção inicial de 1:2. Buscou-se então uma diminuição na temperatura e

mudança no solvente utilizado, utilizando-se metanol a 50°C e mantendo-se o tempo reacional, no entanto, observou-se uma considerável diminuição no rendimento de 94% para 81%. Em uma última tentativa, testou-se manter etanol como solvente e a temperatura de 78°C e diminuir o tempo reacional, o qual teve condição ótima quando se deixou a mistura reacional sob refluxo durante 2 h, tendo uma diminuição desconsiderável no rendimento, o qual passou de 94 para 92%. Sendo assim, a condição reacional utilizada foi de refluxo durante 2 h utilizando a proporção de reagentes de 1:2 pirazol:hidrazina.

Tabela 7: Condições reacionais para a obtenção do composto **5**.

Número	Proporção 4: NH ₂ NH ₂ .H ₂ O	Solvente	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	1:2	Etanol	Refluxo	5	94
2	1:1,5	Etanol	Refluxo	5	- ^a
3	1:2	Metanol	50	5	81
4	1:2	Etanol	Refluxo	2	92

^a Mistura de produto e material de partida observados por Espectroscopia de RMN.

Os compostos **4** e **5** apresentaram rendimentos satisfatórios de 94% e 92%, respectivamente. O composto **4** obtido é um óleo de coloração amarelo claro e o composto **5** é um sólido com coloração branca. Na **Tabela 8** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para os compostos **4** e **5**.

Tabela 8: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão do compostos **4** e **5**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
		Calculado				
		C	H	N		
4	C ₈ H ₉ F ₃ N ₂ O ₂ 222,16	43,25	4,08	12,61	- ^a	94
		43,19	4,10	12,59		
5	C ₇ H ₉ F ₃ N ₄ O 222,17	37,84	4,08	25,22	127,6 - 130,2	92
		37,90	4,09	25,19		

^a Produto obtido na forma de óleo.

^b Rendimentos dos compostos isolados.

3.3.1 Identificação estrutural dos compostos **4** e **5**.

A identificação dos compostos **4** e **5** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas.

A atribuição de sinais para o composto **5** foi baseada no composto **4**, já descrito na literatura, sendo que a formação do composto **5** é confirmada nos espectros de RMN através do desaparecimento do sinal referente ao grupamento metoxila do composto pirazolínico **4** e aparecimento dos sinais dos hidrogênios ligados aos nitrogênios da porção hidrazida.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **5** (**Figura 11**) apresenta um singlete referente ao H4 do anel pirazolínico com deslocamento químico (δ) 6,39 ppm. Foi observado também o sinal dos hidrogênios das duas metilenas que, como esperado, apresentaram-se como dois tripletos com δ 2,88 e 2,38 ppm e, por fim, ainda foi observado o sinal referente ao hidrogênios ligado ao nitrogênio do anel pirazolínico, que apresentou-se como um singlete alargado em 8,94 ppm. No espectro analisado não foi possível observar os hidrogênios ligados aos nitrogênios da porção hidrazida, mas a ausência do sinal referente à metoxila do propanoato do material de partida, comprova a formação da hidrazida **5**.

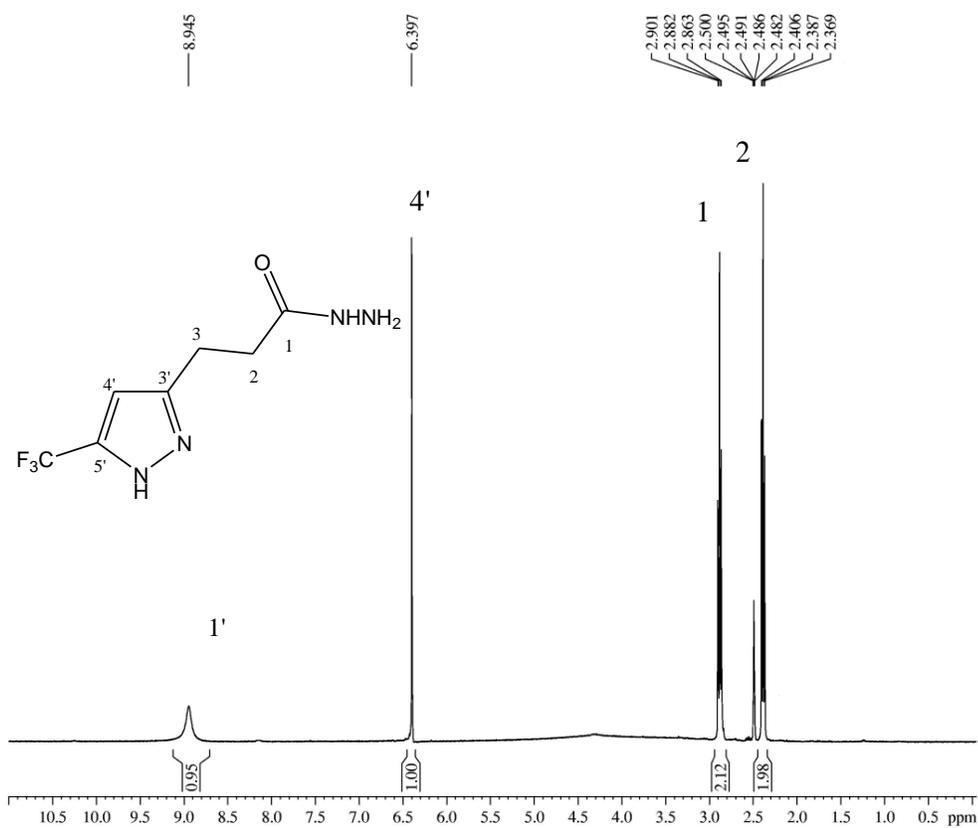


Figura 11: Espectro de RMN ^1H da 3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)propano hidrazida (**5**) em DMSO-d₆.

No espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **5** (**Figura 12**) observou-se em uma região de campo alto os carbonos referentes às duas metilenas do composto com δ 32,8 e 21,1 ppm. O carbono C4 do anel pirazolínico apareceu em 101,7 ppm e o carbono do grupamento CF_3 apareceu como um quarteto em 121,8 ppm com $J_{\text{C-F}} = 267,8$ Hz, bem como para o C5, com δ 141,4 ppm, $J_{\text{C-F}} = 36,5$ Hz. Por fim ainda foi observado em campo mais baixo os sinais referentes ao carbono C3 do anel pirazolínico e o carbono carbonílico com δ 145,0 ppm e 170,5 ppm respectivamente.

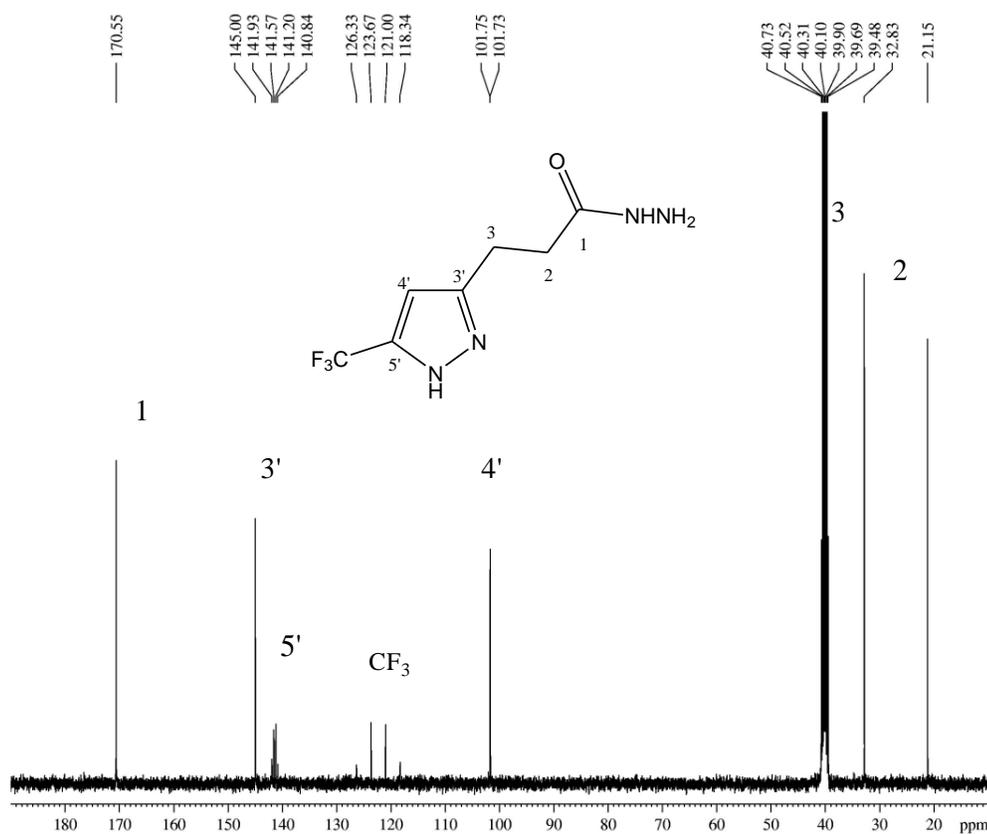
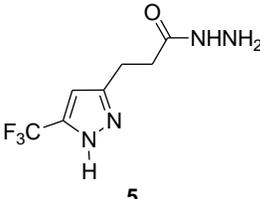


Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C da 3-(5-trifluormetil-1H-pirazol-3-il)propano hidrazida (5) em DMSO-d₆.

A Tabela 9 mostra os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e a Tabela 10 mostra os dados de espectrometria de massas para os compostos sintetizados.

Tabela 9: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos 4 e 5.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN ^{13}C δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
<p>4</p>	6,33 (s, 1H, H ₄); 3,71 (s, 3H, OCH ₃); 3,00 (t, 2H, CH ₂); 2,68 (t, 2H, CH ₂)	173,3 (CO); 143,8 (C ₃); 143,0 (q, $J = 38$ C ₅); 121,2 (q, $J = 268,4$ CF ₃); 102,2 (C ₄); 52,0 (OCH ₃); 33,0 (CH ₂); 20,4 (CH ₂)

Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, n ^o H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">5</p>	8,94 (s, 1H, NH); 6,39 (s, 1H, H4); 2,88 (t, 2H, CH ₂); 2,38 (t, 2H, CH ₂)	170,5 (CO); 145,0 (C3); 141,4 (q, J = 36,5 C5); 121,8 (q, J = 267,8 CF ₃); 101,7 (C4); 32,8 (CH ₂); 21,1 (CH ₂)

Para os espectros de massas dos compostos **4-5** foi possível observar o mesmo padrão de fragmentação.

O composto **5** apresenta um pico base corresponde a saída do fragmento NHNH₂, sendo que para este não foi identificado o íon molecular. Observou-se um pico base com $m/z = 191$ correspondendo ao composto sem a porção hidrazina, após observa-se o pico com $m/z = 163$, o qual corresponde à perda do grupamento carbonila. Os demais picos observados correspondem a rearranjos e/ou decomposição do composto, os quais aparecem com baixa intensidade.

Tabela 10. Dados de espectrometria de massas dos compostos **4** e **5** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
4	222 (M ⁺ , 14), 163 (100), 69 (<5).
5	191 (100), 163 (85)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

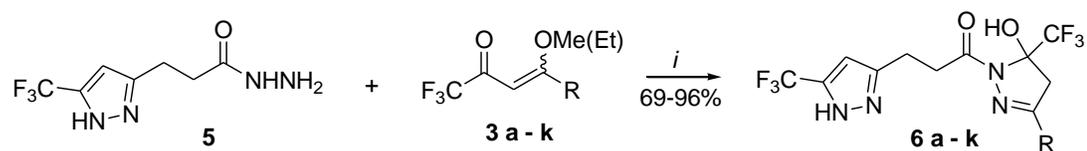
3.4 Síntese dos Bis-pirazóis 6a-k.

A obtenção de pirazóis e 4,5-diidro-1*H*-pirazóis através de reações de ciclocondensação entre compostos α,β-insaturados halogenados e hidrazinas já é bem conhecida por nosso grupo de pesquisa.^{89,90} Nesses trabalhos a obtenção dos compostos ocorreu de maneira altamente regioseletiva com o grupamento haloalquila

presente na posição 5 do anel pirazolínico, e geralmente envolveu o uso de condições brandas como, por exemplo, refluxo de etanol ou metanol.

Seguindo os objetivos desse trabalho em obter compostos bis-pirazolínicos, foi proposta a ciclocondensação entre a nova hidrazida **5** e as diferentes enonas triafluormetiladas **3a-k**.

A ciclocondensação da hidrazida **5** com as 1,1,1-trifluormetil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas **3a-k** foi realizada em etanol a 50°C por 16 h (**Esquema 59**).



i: EtOH, 50°C, 16 h.

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	OEt	(CH ₂) ₂ CHC(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -	C ₉ H ₁₉	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₃ H ₂₇

Esquema 59: Condições reacionais para obtenção dos bis pirazóis 6a-k

As condições reacionais foram testadas para a reação entre a hidrazida **5** e a enona **3b**, afim de obter o composto bis-heterocíclico **6b**, e após estendida para o restante da série.

A otimização das condições reacionais foi feita de acordo com os experimentos relatados na **Tabela 11**.

Os primeiros testes foram realizados em metanol como solvente tendo variações na temperatura e tempo reacional. Quando o composto **5** e a enona **3b** na proporção de 1:1,2 (3b:5) foram agitados por 5-16 h a temperatura ambiente somente foi possível o isolamento dos materiais de partida sem qualquer traço da formação do produto desejado. A partir de 24 h de agitação a temperatura ambiente observou-se a formação do produto desejado, porém, em baixo rendimento, possibilitando o isolamento de uma mistura de produto e materiais de partida. Com esse resultado observou-se a necessidade de utilizar aquecimento nas reações, assim testou-se utilizar refluxo de

metanol por 16 h, metodologia essa que possibilitou o isolamento do produto desejado em bom rendimento e pureza satisfatória. Sendo assim, testou-se diminuir a proporção de reagentes de 1:1,2 de **3b:5** para 1:1 e ainda, uma pequena diminuição na temperatura, que passou de refluxo (65°C) para 50°C, o que levou à obtenção do produto **6b** com rendimento similar e alto grau de pureza, sendo então esta a melhor metodologia para a síntese dos compostos. Dessa forma, a metodologia utilizada para o restante da série foi de 16 h a 50°C. Esses resultados foram satisfatórios tanto para a utilização de etanol como metanol e assim, o solvente escolhido foi o etanol, por ser menos tóxico que o metanol, apresentando resultados igualmente satisfatórios.

Tabela 11: Condições reacionais para a obtenção do composto **6b**.

Número	Solvente	Proporção 3b:5	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Metanol	1:1,2	25	5	– ^a
2	Metanol	1:1,2	25	16	– ^a
3	Metanol	1:1,2	25	24	– ^b
4	Metanol	1:1,2	65	16	76
5	Metanol	1:1	50	16	71
6	Etanol	1:1	50	16	69

^a Recuperação do material de partida

^b Mistura de produto e material de partida

Tendo estabelecido a melhor condição reacional estendeu-se a metodologia para a obtenção dos compostos **6a-k** a fim de explorar a influência dos diferentes substituintes utilizados na formação dos bis-heterociclos. No entanto, quando levou-se à reação a hidrazida **5** com as enonas trifluormetiladas **3j-k** nesta mesma condição reacional, observou-se sobra de materiais de partidas, sendo necessário para estes dois casos a utilização de temperatura de refluxo de etanol para que houvesse formação de produto sem traços de materiais de partida.

Os compostos foram isolados a partir do tratamento do meio reacional com água destilada que foi então extraído com diclorometano (observar Técnicas de Síntese em 5.3 dessa Tese). Após evaporação do solvente alguns compostos foram obtidos na

forma de sólidos brancos, sendo alguns deles higroscópicos e outros na forma de óleos com colorações variando entre o branco e amarelo claro. A purificação dos compostos, quando necessária, foi feita através de recristalização em hexano a quente e carvão ativo para os compostos sólidos e através de filtração com sílica gel para os compostos na forma de óleo utilizando hexano:diclorometano como eluente (10:2 v/v).

Os compostos **6a-k** foram obtidos com bons rendimentos e com boa pureza, a qual foi assegurada pela análise elementar de alguns dos produtos.

Na **Tabela 12** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **6a-k**.

Tabela 12: Análise Elementar e Rendimento e pontos de fusão dos compostos **6a-k**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%) ^a
		Calculado				
		Experimental				
C	H	N				
6a	C ₁₁ H ₁₀ F ₆ N ₄ O ₂ 344,21	38,38	2,93	16,28	63-64	83
		38,70	3,00	16,00		
6b	C ₁₂ H ₁₂ F ₆ N ₄ O ₂ 358,24	40,23	3,38	15,64	79-81	68
		40,50	3,65	15,40		
6c	C ₁₉ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂ 448,36	50,90	4,05	12,50	_b	93
		51,30	4,25	12,28		
6d	C ₁₅ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₄ 430,3	41,87	3,75	13,02	_b	92
		42,00	3,90	13,12		
6e	C ₁₇ H ₁₄ F ₆ N ₄ O ₂ 420,31	48,58	3,36	13,33	137,4-138,2	87
		48,80	3,50	13,40		
6f	C ₁₈ H ₁₄ F ₆ N ₄ O ₂ 432,1	50,01	3,26	12,96	63-64	81
		50,20	3,31	13,00		
6g	C ₁₇ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₂ 426,36	47,89	4,73	13,14	79-81	70
		48,09	4,95	12,90		
6h	C ₁₆ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₂ 412,33	46,61	4,40	13,59	68-70	89
		46,40	4,35	13,60		
6i	C ₂₀ H ₂₈ F ₆ N ₄ O ₂ 470,21	51,06	6,00	11,91	_c	91
		51,12	5,91	11,89		

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%) ^a
		Calculado				
		Experimental				
		C	H	N		
6j	C ₂₂ H ₃₂ F ₆ N ₄ O ₂ 498,24	53,01	6,47	11,24	- ^c	88
		52,98	6,50	11,21		
6k	C ₂₄ H ₃₆ F ₆ N ₄ O ₂ 526,27	54,74	6,89	10,64	- ^c	92
		54,79	6,94	10,68		

^a Rendimentos dos compostos isolados.

^b Produto obtido na forma de óleo.

^c Produto obtido na forma de sólido higroscópico.

3.4.1. Identificação estrutural dos compostos **6a-k**

A identificação dos compostos **6a-k** foi feita através de técnicas de RMN ¹H e ¹³C {¹H} e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **6f**, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de compostos.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **6f** (**Figura 13**) apresenta dois singletos com deslocamento químico δ 13,30 ppm e δ 7,88 ppm referentes ao hidrogênios do grupamento OH substituinte da posição 5 do anel pirazolínico e do NH na posição 1 do outro anel pirazolínico. Foi observado também um singlete referente ao hidrogênio vinílico H4 do anel pirazolínico aromático com δ 6,44 ppm. Com deslocamento δ 4,20 ppm e δ 1,29 ppm aparecem os sinais do CH₂ e CH₃, quarteto e tripleto, respectivamente, referente à etoxila, substituinte na posição 3 do 4,5-diidro-1*H*-pirazol formado. Na região entre 2,90-2,49 ppm encontram-se os sinais referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, as quais apresentam-se sobrepostas e não como dois tripletos como no material de partida, além da metilena diastereotópica na posição 4 do anel pirazolínico com um deslocamento de 3,43 e 3,11ppm, sendo que esta metilena diastereotópica apresenta-se como um dubleto para

cada hidrogênio, como característico para esta classe de compostos, comprovando assim, a formação do produto desejado.

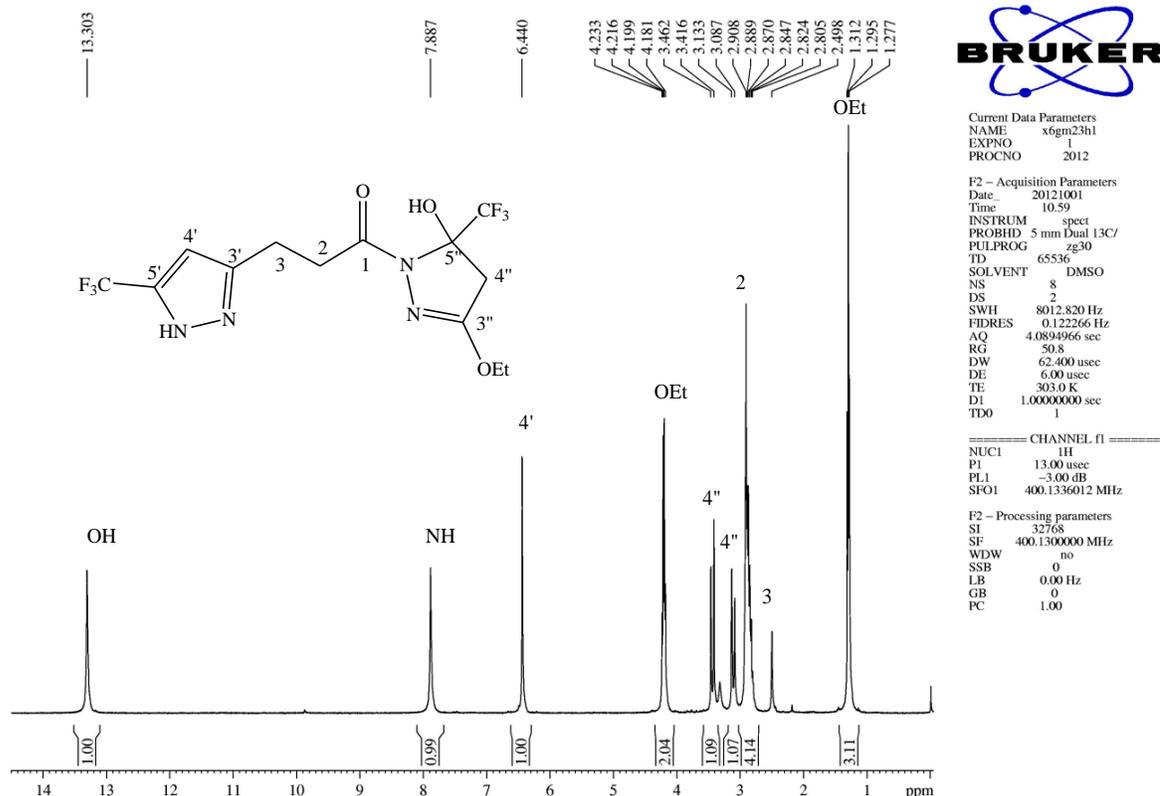


Figura 13: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **6f**.

A expansão da região das metilenas do espectro de RMN ^1H para o composto **6f** permite-nos uma melhor visualização destes sinais. Analisando-se a **Figura 14**, observa-se perfeitamente os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H4a e H4b presentes na posição 4 do anel pirazolínico. Como esperado, estes sinais apresentam-se como dois dubletos com valores de integração de 1 para cada dubleto e com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais típica de aproximadamente $J_{\text{HaHb}}=19$ Hz. Ainda é possível observar que os sinais referentes ao hidrogênios das duas metilenas que encontram-se entre os dois heterociclos apresentam-se como um multipletto, devido a sobreposição destes sinais e não como dois tripletos como esperado e como observados nos espectros dos materiais de partida discutidos anteriormente nesta tese.

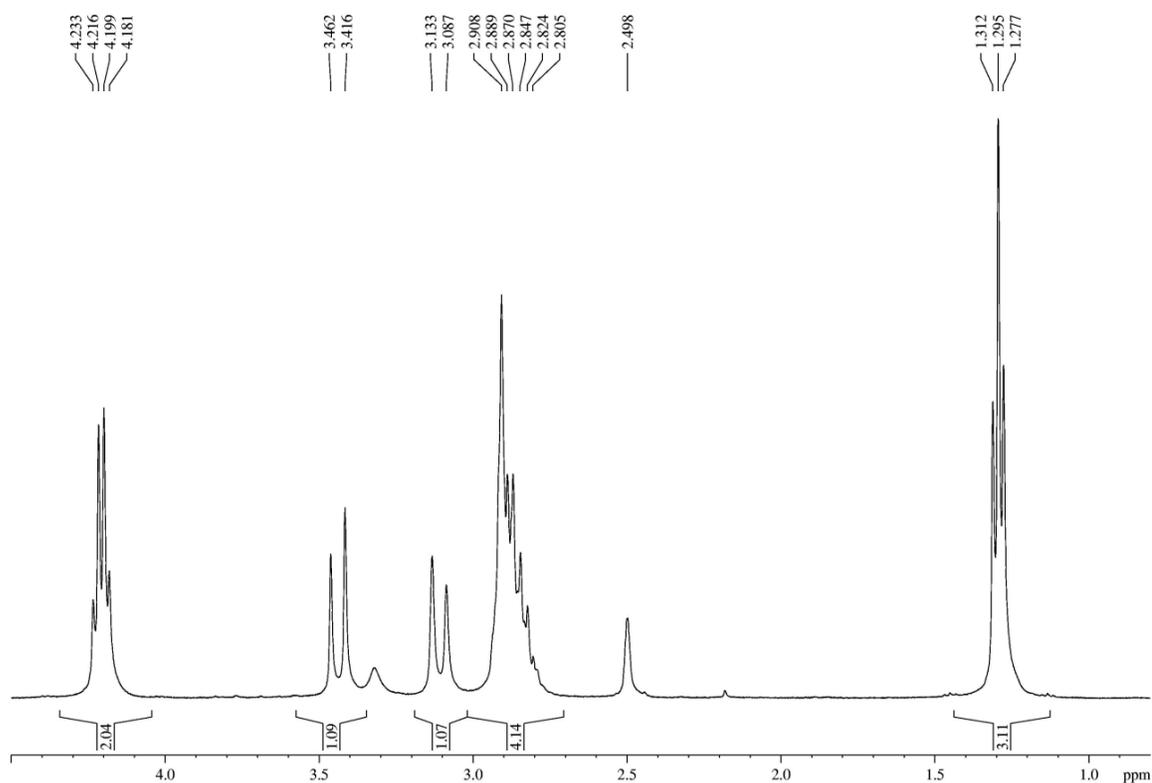


Figura 14: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **6f**. Expansão entre 0,8 e 4,5 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **6f** (**Figura 15**) foi identificado o sinal referente ao carbono carbonílico e os sinais referentes aos carbonos C-3 do 4,5-diidro-1*H*-pirazol e do C-3 do anel pirazolínico aromático com δ 169,4 ppm, δ 160,3 ppm e δ 144,8 ppm, respectivamente. Em 141,4 ppm observa-se o quarteto referente ao C-5 do anel pirazolínico aromático com $J_{\text{C-F}} = 35,7$ Hz, além de outro dois quartetos dos dois grupamentos CF_3 que apresentam-se com δ 123,3 ppm e $J_{\text{C-F}} = 287,1$ Hz para o CF_3 do 4,5-diidro-1*H*-pirazol e δ 122,1 ppm e $J_{\text{C-F}} = 275,1$ Hz para o CF_3 do outro anel pirazolínico. Em 101,9 ppm observa-se o sinal referente ao C4 do anel pirazolínico aromático e, ainda nesta mesma região observa-se um outro quarteto em 91,3 ppm referente C5 do diidro-pirazol com $J_{\text{C-F}} = 34,5$ Hz, além do C4 deste mesmo anel em 41,9 ppm. A análise do espectro de carbono apresenta ainda os sinais referente ao grupamento etoxila, substituinte na posição 3 do anel com δ 65,8 ppm para o CH_2 e δ 14,35 ppm para o CH_3 e, finalmente os sinais referentes as duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos com δ 34,3 ppm e δ 20,1 ppm.

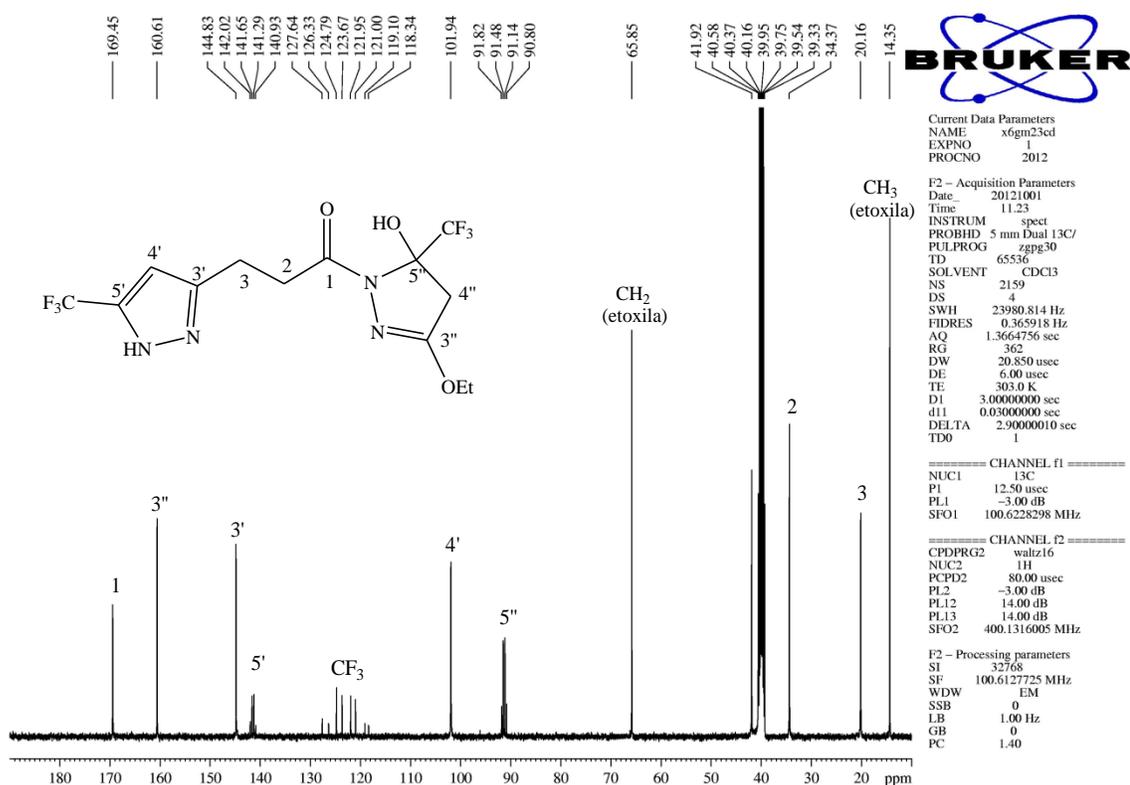


Figura 15 Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **6f**.

A fim de confirmar a estrutura do composto obtido e também a correta atribuição dos sinais, fez-se uso de RMN DEPT-135 para elucidação estrutural.

A **Figura 16** mostra o espectro de DEPT-135 do composto **6f** o qual mostra dois sinais na fase positiva do espectro com δ 101,9 ppm e δ 14,4 ppm, confirmando que estes correspondem ao CH do carbono C-4 do anel pirazolínico aromático e ao CH₃ do grupamento etoxila. O espectro mostra ainda sinais na fase negativa que correspondem às metilenas presentes no composto, sendo que estas e seus deslocamentos químicos condizem com os sinais referentes às duas metilenas que ligam os dois heterociclos, além do CH₂ diastereotópico e do CH₂ do substituinte etoxila. Como esperado, o espectro nenhum outro sinal, pois os demais carbonos da molécula são carbonos não hidrogenados, confirmando assim a análise estrutural feita do composto.

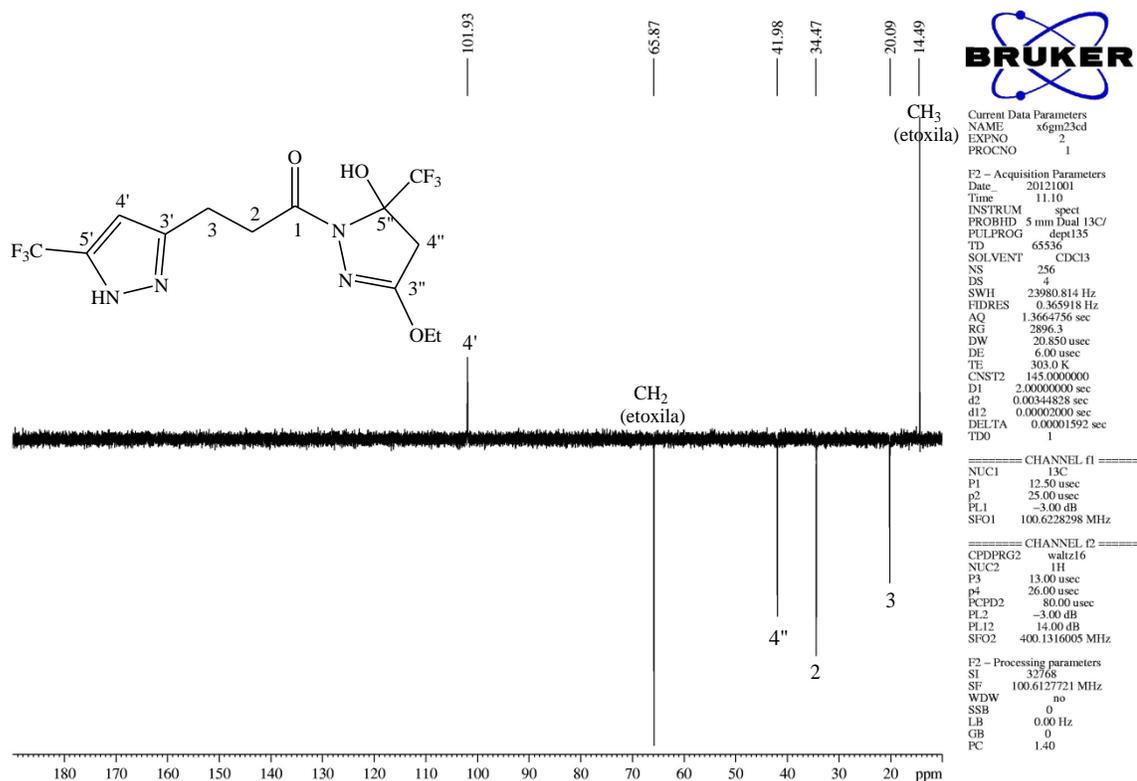
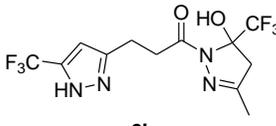
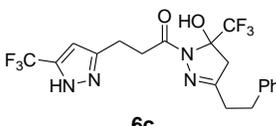
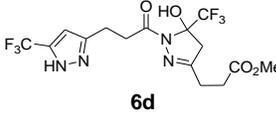
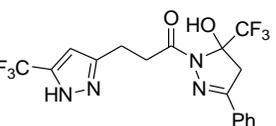
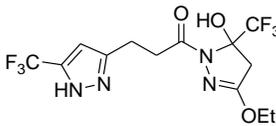


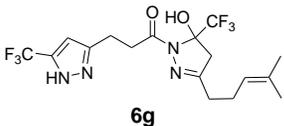
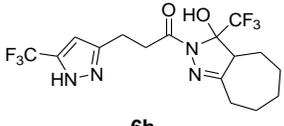
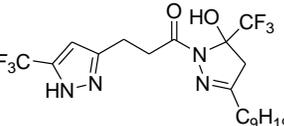
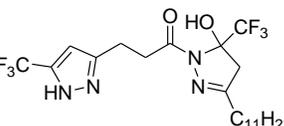
Figura 16: Espectro de RMN ¹³C DEPT135 em DMSO-d₆ do composto **6f**.

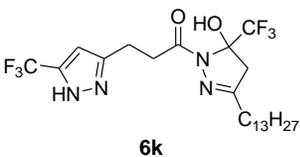
A Tabela 13 mostra os dados de RMN ¹H e ¹³C{¹H} para os demais compostos da série, com algumas pequenas variações nos deslocamentos químicos, devido aos diferentes substituintes utilizados

Tabela 13: Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{¹H} dos compostos **6a-k**.

Composto	RMN ¹ H ^a δ (ppm) (m, n ^o H, identificação)	RMN ¹³ C ^a δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
<p>6a</p>	Pirazol: 6,96 (s, 1H, H4); 3,16-2,93 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1H-pirazol: 6,34 (t, 1H, H3), 3,35 (d, 1H, H4a); 3,19 (d, 1H, H4b)	Pirazol; 173,5 (CO); 143,8 (C3); 142,4 (q, J = 35,7 C5); 122,9 (q, J = 275,1 CF ₃); 102,4 (C4); 34,5 (CH ₂); 19,5 (CH ₂) 4,5-diidro-1H-pirazol: 145,2 (C3); 121,1 (q, J = 283,0 CF ₃); 90,2 (q, J = 34,2 C5); 45,4 (C4)

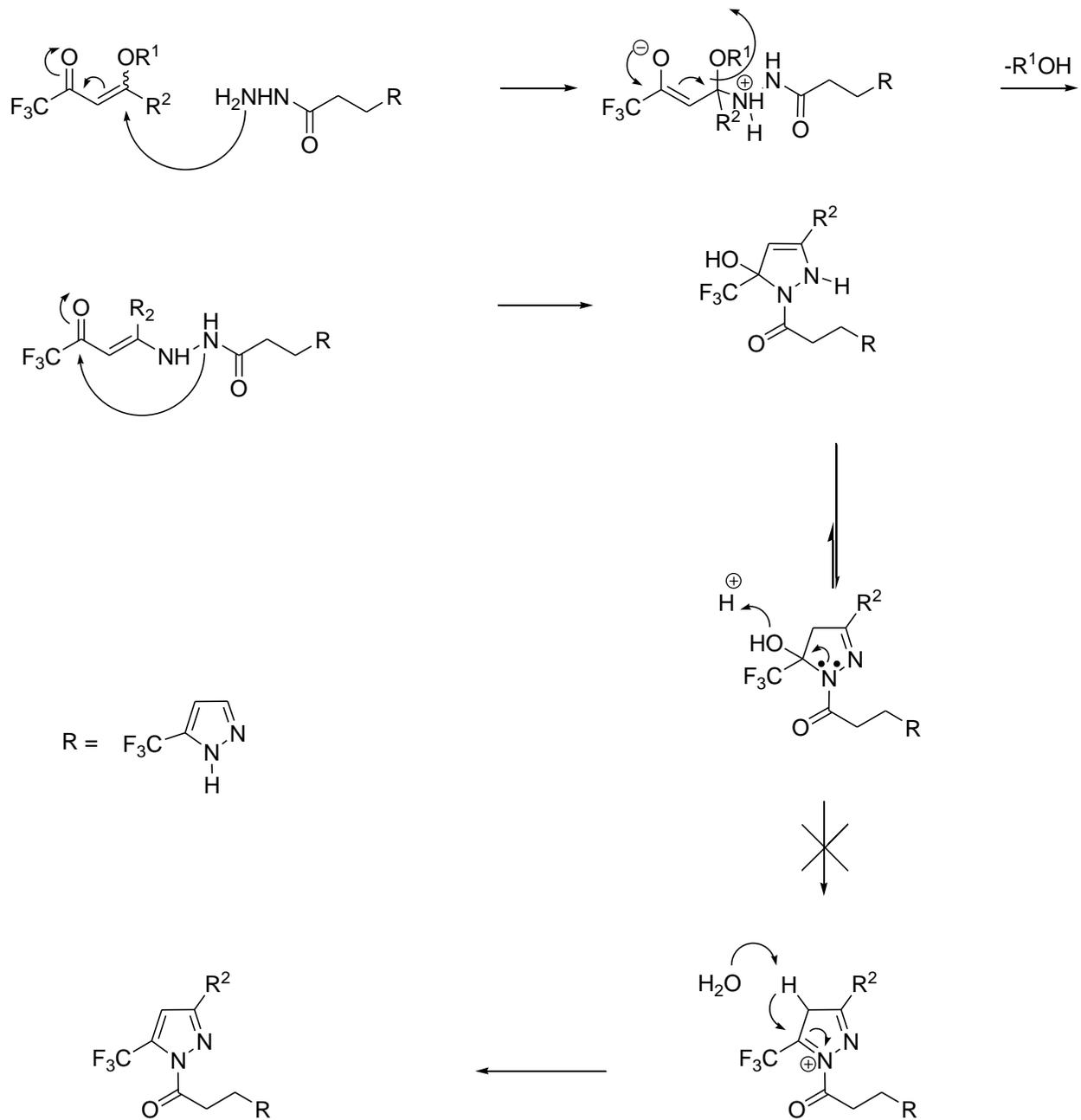
Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 6b	Pirazol: 7,18 (s, 1H, NH); 6,24 (s, 1H, H4); 2,98-2,93 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 3,08 (d, 1H, H4a); 2,98 (d, 1H, H4b) 1,95 (s, 3H, CH ₃)	Pirazol; 173,3 (CO); 143,8 (C3); 143,5 (q, $J = 35,5$ C5); 122,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,3 (CH ₂); 19,6 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 155,1 (C3); 121,2 (q, $J = 285,1$ CF ₃); 91,6 (q, $J = 35,5$ C5); 47,3 (C4); 15,4 (CH ₃)
 6c	Pirazol: 6,33 (s, 1H, H4); 3,12-2,94 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 7,35-7,13 (m, 5H, Ph); 3,21 (d, 1H, H4a); 3,14 (d, 1H, H4b); 2,90-2,61 (m, 4H, CH ₂ CH ₂)	Pirazol; 173,3 (CO); 143,8 (C3); 142,5 (q, $J = 35,5$ C5); 122,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,5 (CH ₂); 19,6 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 157,8 (C3); 139,9-126,5 (Ph); 121,2 (q, $J = 285,1$ CF ₃); 91,3 (q, $J = 35,6$ C5); 46,3 (C4); 32,1 (CH ₂); 31,5 (CH ₂)
 6d	Pirazol: 6,31 (s, 1H, H4); 3,10-2,93 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 3,27 (d, 1H, H4a); 3,20 (d, 1H, H4b); 3,68 (s, 3H, OCH ₃); 2,66-2,65 (m, 4H, CH ₂ CH ₂)	Pirazol; 173,0 (CO); 143,7 (C3); 142,3 (q, $J = 35,5$ C5); 122,9 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,7 (CH ₂); 19,5 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 172,4 (CO); 156,8 (C3); 121,2 (q, $J = 285,1$ CF ₃); 91,4 (q, $J = 35,6$ C5); 51,8 (OCH ₃); 46,4 (C4); 29,8 (CH ₂); 2495 (CH ₂)
 6e	Pirazol: 6,27 (s, 1H, H4); 3,13-2,93 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 7,44-7,30 (m, 5H, Ph); 3,59 (d, 1H, H4a); 3,44 (d, 1H, H4b)	Pirazol; 173,6 (CO); 143,9 (C3); 142,5 (q, $J = 35,7$ C5); 123,2 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,5 (C4); 34,2 (CH ₂); 19,9 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 153,7 (C3); 131,2-126,3 (Ph); 121,1 (q, $J = 285,5$ CF ₃); 92,1 (q, $J = 35,5$ C5); 43,9 (C4)
 6f	Pirazol: 7,88 (s, 1H, NH); 6,44 (s, 1H, H4); 2,90-2,49 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 13,30 (s, 1H, OH), 3,43 (d, 1H, H4a); 3,11 (d, 1H, H4b); 4,20 (q, 2H, OCH ₂), 1,29(t, 3H, CH ₃)	Pirazol; 169,4 (CO); 144,8 (C3); 141,4 (q, $J = 35,7$ C5); 123,3 (q, $J = 275,1$ CF ₃); 101,9 (C4); 34,3 (CH ₂); 20,1 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 160,3 (C3), 122,1 (q, $J=287,1$ CF ₃), 91,3 (q, $J=34,5$ C5), 41,9 (C4),

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
	Pirazol: 6,24 (s, 1H, H4); 3,02-2,87 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 4,98 (t, 1H, CH); 3,15 (d, 1H, H4a); 3,04 (d, 1H, H4b); 2,28 (t, 2H, CH ₂); 2,18 (t, 2H, CH ₂); 1,60 (s, 1H, CH ₃); 1,53 (s, 1H, CH ₃)	65,8 (OCH ₂), 14,35 (CH ₃) Pirazol; 173,3 (CO); 142,6 (C3); 141,5 (q, $J = 35,5$ C5); 123,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,5 (CH ₂); 19,6 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 158,6 (C3); 133,6 (C); 121,9 (q, $J = 281,5$ CF ₃); 121,9 (CH); 91,1 (q, $J = 34,5$ C5); 46,2 (C4); ; 25,5 (CH ₂); 24,6 (CH ₂); 29,9 (CH ₃); 17,4 (CH ₃)
	Pirazol: 6,32 (s, 1H, H4); 3,12-3,03 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 3,14 – 3,12 (m, 1H, H4); 2,57 – 1,42 ((CH ₂) ₅);	Pirazol; 173,7 (CO); 144,0 (C3); 142,6 (q, $J = 35,5$ C5); 123,3 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,3 (C4); 34,2 (CH ₂); 19,8 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 163,9 (C3); 121,3 (q, $J = 282,5$ CF ₃); 91,5 (q, $J = 35,2$ C5); 55,0 (C4); 29,7 – 25,1 ((CH ₂) ₅);
	Pirazol: 6,32 (s, 1H, H4); 3,13-2,94 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 3,23 (d, 1H, H4a); 3,15 (d, 1H, H4b); 2,32 (t, 2H, CH ₂); 1,56 (qui, 2H, CH ₂); 1,31-1,27 (m, 12H, (CH ₂) ₆); 0,88 (t, 3H, CH ₃)	Pirazol; 173,1 (CO); 143,9 (C3); 142,4 (q, $J = 35,5$ C5); 123,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,7 (CH ₂); 19,6 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 158,7 (C3); 133,6 (C); 121,3 (q, $J = 281,5$ CF ₃); 121,9 (CH); 91,3 (q, $J = 34,5$ C5); 46,3 (C4); 31,8-22,6 ((CH ₂) ₈); 13,99 (CH ₃)
	Pirazol: 7,62 (s, 1H, NH); 6,32 (s, 1H, H4); 3,14-2,91 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 12,07 (s, 1H, OH); 3,22 (d, 1H, H4a); 3,16 (d, 1H, H4b); 2,32 (t, 2H, CH ₂); 1,58 (qui, 2H, CH ₂); 1,54-1,30 (m, 16H, (CH ₂) ₈); 0,88 (t, 3H, CH ₃)	Pirazol; 173,0 (CO); 143,9 (C3); 142,4 (q, $J = 35,5$ C5); 123,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,7 (CH ₂); 19,5 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 158,6 (C3); 133,6 (C); 121,3 (q, $J = 281,5$ CF ₃); 121,9 (CH); 91,3 (q, $J = 34,5$ C5); 46,3 (C4); 31,8-22,6 ((CH ₂) ₁₀); 13,9 (CH ₃)

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">6k</p>	Pirazol: 7,54 (s, 1H, NH); 6,31 (s, 1H, H4); 3,15-2,92 (m, 4H, CH ₂ CH ₂). 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 12,06 (s, 1H, OH); 3,22 (d, 1H, H4a); 3,16 (d, 1H, H4b); 2,33 (t, 2H, CH ₂); 1,56 (qui, 2H, CH ₂); 1,54-1,30 (m, 18H, (CH ₂) ₁₀); 0,88 (t, 3H, CH ₃)	Pirazol; 172,9 (CO); 143,8 (C3); 142,3 (q, $J = 35,5$ C5); 123,1 (q, $J = 275,5$ CF ₃); 102,4 (C4); 34,7 (CH ₂); 19,5 (CH ₂) 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol: 158,6 (C3); 133,6 (C); 121,3 (q, $J = 281,5$ CF ₃); 121,9 (CH); 91,3 (q, $J = 34,5$ C5); 46,3 (C4); 31,9-22,6 ((CH ₂) ₁₂); 14,0 (CH ₃)

3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **6a-k**.

A regioquímica de obtenção dos compostos **6a-k** está de acordo com o esperado a partir dos dados da literatura, onde o grupamento CF₃ estabeleceu a regioquímica para o fechamento do anel pirazolínico.⁴³ Devido às diferentes reatividades existentes nos dois centros nucleofílicos das hidrazinas e nos dois centros eletrofílicos das β -alcoxiviniltrialometil cetonas; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio mais livre ao carbono β com posterior eliminação de metanol formando o intermediário do tipo enamínona. A seguir ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio ao carbono carbonílico, levando à formação do anel de cinco membros. O grupamento CF₃ na posição 5 do anel pirazolínico ajudou a estabilizar o intermediário 5-diidro-1*H*-pirazol contendo o grupamento hidróxido ligado ao carbono 5 do anel pirazolínico. Além disso, os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis intermediários são estabilizados pelo grupamento carbonila presente no nitrogênio 1 do anel. Os efeitos retiradores de elétrons do grupo CF₃ ligado ao C5, e do grupo carbonila ligado ao N1 do anel pirazolínico, tornam difícil a formação do carbocátion, requerido na sequência do mecanismo de reação que levaria ao composto aromático proposto pelo **Esquema 60**.



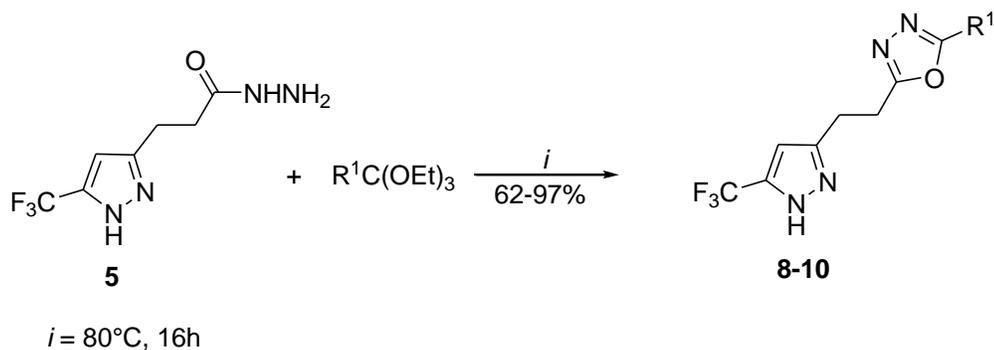
Esquema 60: Proposta de mecanismo para a obtenção dos compostos **6a-k**

3.5 Síntese de Oxadiazóis.

Em continuidade ao estudo da utilização de novos compostos 1,2-dinucleofílicos na síntese de novos heterociclos, passou-se a explorar a utilização da hidrazida **5**, sintetizada nesta tese, na síntese de oxadiazóis.

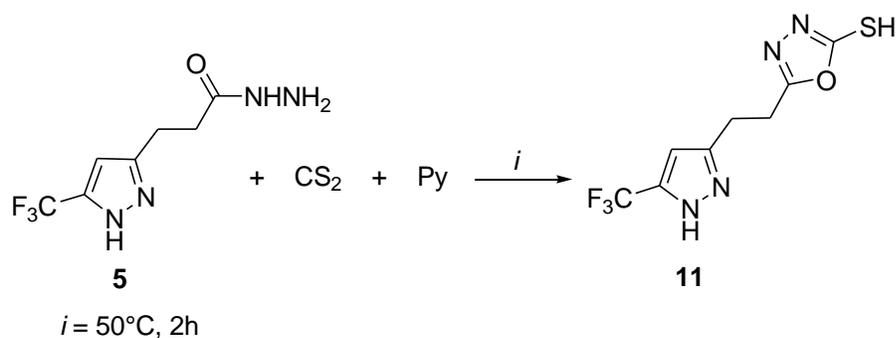
Como descrito anteriormente na revisão da literatura, o sistema oxadiazólico pode ser preparado através de várias rotas sintéticas, dentre elas o método mais comumente utilizado são as reações de ciclocondensação do tipo [4+1] entre hidrazidas e ortoésteres, o qual é utilizado nesta tese.

Para obtenção dos 1,3,4-oxadiazóis **8-10** a hidrazida **5** foi levada à reação com trietil ortoformiato, trietil ortoacetato e trietil ortobenzoato, respectivamente, sendo estes utilizados como reagente/solvente por um tempo reacional de 16 horas a uma temperatura de 80°C conforme **Esquema 61**. Já o composto 1,3,4-oxadiazol **11** foi sintetizado através da reação da mesma hidrazida **5** com dissulfeto de carbono em piridina por um tempo reacional de 2 horas a 50°C como mostra o **Esquema 62**.



	8	9	10
R^1	H	Me	Ph

Esquema 61: Condições reacionais para a obtenção dos compostos 8-10.



Esquema 62

As condições reacionais para obtenção da série de oxadiazóis foram testadas para a reação entre a hidrazida **5** e trietil ortoacetato ($R^1 = \text{Me}$), afim de obter o composto oxadiazólico **9** (Tabela 14), e após estendida para o restante da série.

Os primeiros testes foram realizados utilizando o ortoacetato de trietila como reagente/solvente em quantidade suficiente para completa solubilização da hidrazida por um tempo reacional de 24 h a 100°C , levando a formação do produto desejado com rendimento de 98%. Posteriormente foram feitos alguns testes na tentativa de diminuir tempo reacional e temperatura utilizada, chegando-se a um tempo reacional de 16 h a uma temperatura de 80°C sem perdas no rendimento.

Testou-se então utilizar o ortoacetato de trietila apenas como reagente e utilizando etanol como solvente. Ao utilizar a proporção molar de 1:1 (hidrazida:ortoacetato) em etanol como solvente sob refluxo durante 24h observou-se uma mistura materiais de partida com apenas alguns traços de produto. Na tentativa de converter todo material de partida em produto utilizou-se o ortoacetato de trietila em excesso (1:3/hidrazida:ortoacetato), mantendo-se a temperatura de refluxo de etanol por 24 horas, onde observou-se a formação do produto sem traços de material de partida, no entanto com um decréscimo acentuado no rendimento, o qual foi de 45%.

Sendo assim, optou-se pela utilização de ortoacetato como solvente/reagente a uma temperatura de 80°C por um tempo de 16 h.

Tabela 14: Condições reacionais para a obtenção do composto **9**.

Número	Solvente	Proporção 5:ortoacetato	Temperatura(°C)	Tempo(h)	Rendimento(%)
1	Ortoacetato	-	100	24	98
2	Ortoacetato	-	80	16	97
3	Etanol	1:1	79	24	- ^a
4	Etanol	1:3	79	24	45

^a Mistura de produto e material de partida

Tendo estabelecido a melhor condição reacional estendeu-se a metodologia para a obtenção dos compostos **8** e **10** a fim de explorar a influência dos diferentes substituintes utilizados na formação dos oxadiazóis.

Já para a síntese do composto **11** utilizou-se piridina como solvente e dissulfeto de carbono como reagente a uma temperatura de 50°C durante 2 h, conforme descrito na literatura⁸⁶, otimizando-se tempo e condições reacionais.

Os compostos **8-9** foram isolados do meio reacional a partir do tratamento com água ácida 20% e extraído com diclorometano, devido ao alto ponto de ebulição dos reagentes utilizados como solvente (trietil ortoformiato e trietil ortoacetato) os quais não foi possível remoção do meio reacional através da evaporação em evaporador rotatório, sendo necessário este tratamento com água ácida para retirada do mesmo. Para obtenção do composto **10** não foi necessário este tratamento pois houve precipitação do produto no meio reacional, o qual foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

O tratamento dado ao composto **11** para isolamento do meio reacional foi verter a mistura reacional em água gelada e acidificá-la gotejando ácido clorídrico. Com isso o produto precipita ao chegar em pH ácido e é então, filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado.

Após tratamentos, os compostos **8-9** foram obtidos na forma de sólidos higroscópicos e os compostos **10-11** na forma de sólidos com coloração que variam entre o amarelo e branco, todos com bons rendimentos e alto grau de pureza.

Na **Tabela 15** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para a série de compostos **8-11**.

Tabela 15: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **8-11**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			Ponto de fusão (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
		Calculado				
		Experimental				
		C	H	N		
8	C ₈ H ₇ F ₃ N ₄ O 232,06	41,39	3,04	24,13	- ^a	62%
		41,35	3,10	24,16		
9	C ₉ H ₉ F ₃ N ₄ O 246,07	43,91	3,68	22,76	- ^a	97%
		43,98	3,70	22,69		
10	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₄ O 308,09	54,55	3,60	18,18	172,9-175	78%
		54,59	3,55	18,20		
11	C ₈ H ₇ F ₃ N ₄ OS 264,03	36,36	2,67	21,20	Decompõe a 201,7°C	69%
		36,31	2,70	21,17		

^a Compostos obtidos na forma de sólidos higroscópicos.

^b Rendimentos dos compostos isolados.

3.5.1 Identificação estrutural dos compostos **8-11**.

A identificação dos compostos **8-11** foi feita através de RMN ¹H e ¹³C {¹H}. A atribuição dos sinais foi definida para o composto **9** baseada na atribuição feita nos materiais de partida. Para esta série de compostos não foi possível identificação através de espectrometria de massas devido à provável decomposição dos mesmos ao ser submetido a este tipo de experimento.

O espectro de RMN de ¹H para o composto **9** (**Figura 17**) apresenta um singlete referente ao H4 do anel pirazolínico com deslocamento químico (δ) 6,36 ppm e valor de integração 1. Foi observado também os sinais dos hidrogênios das duas metilenas que fazem ligação entre os dois heterociclos, estes sinais apareceram como dois tripletos com δ 3,25 e 3,16 ppm. Por fim foi observado o singlete referente à metila substituinte na posição 2 do anel oxadiazólico com valor de integração igual a 3 com δ 2,50 ppm. Todos os sinais do espectro de RMN ¹H do composto **9** apresentaram-se com os desdobramentos e em regiões esperadas, característicos deste tipo de compostos.

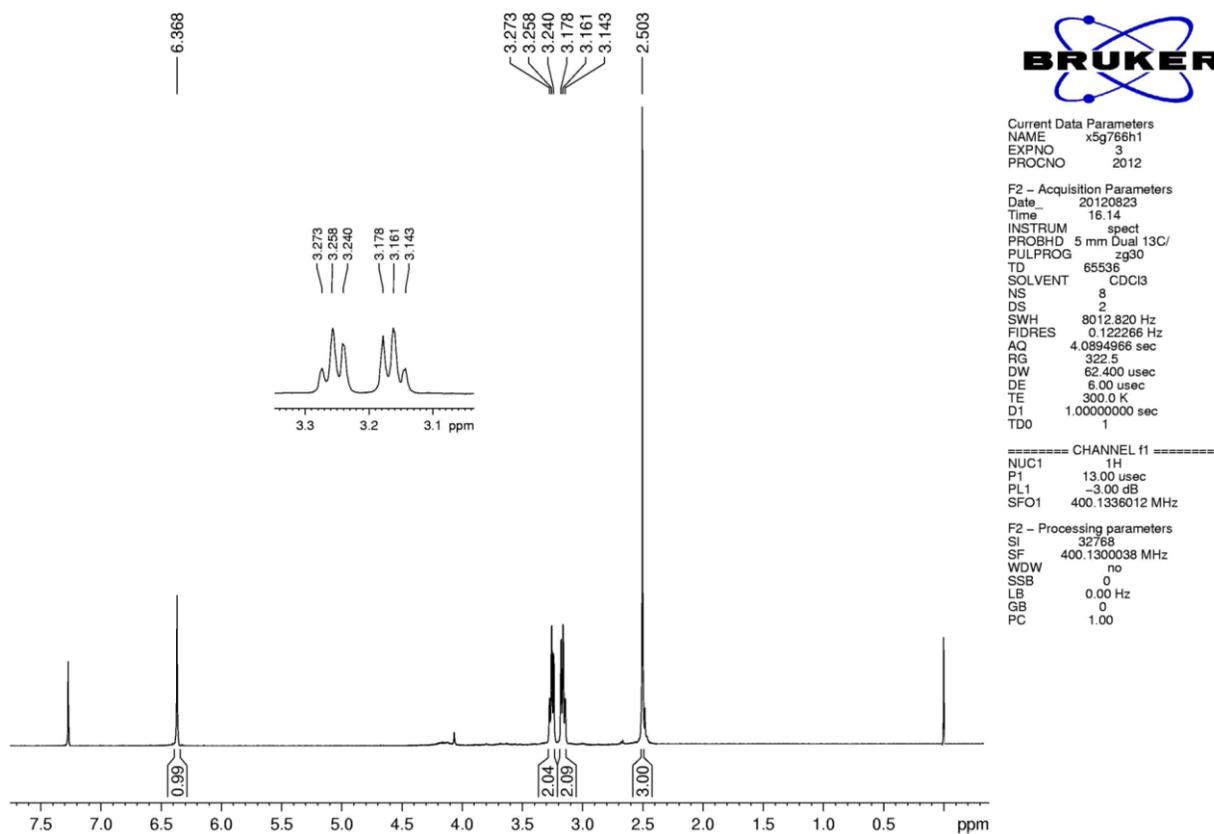


Figura 17: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto 9.

No espectro de RMN de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto **9** (Figura 18) observou-se em uma região de alta blindagem os carbonos referentes às duas metilenas do composto que fazem a ligação entre os dois heterociclos com δ 21,7 e 25,2 ppm e o carbono referente à metila, substituído na posição 2 do anel oxadiazólico com δ 10,7 ppm. O carbono do grupo CF_3 apareceu como um quarteto em 121,1 ppm com $J_{\text{C-F}} = 275,2$ Hz, bem como para o C5 do anel pirazolínico, com δ 142,5 ppm, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz. Os carbonos C3 e C4 do anel pirazolínico apareceram em 143,6 ppm e 102,5 ppm, respectivamente. Foi observado ainda em campo mais baixo os sinais referentes aos carbonos C2 e C5 do anel oxadiazólico δ 166,1 ppm, e δ 164,2 ppm, respectivamente, confirmando assim, a formação do produto desejado.

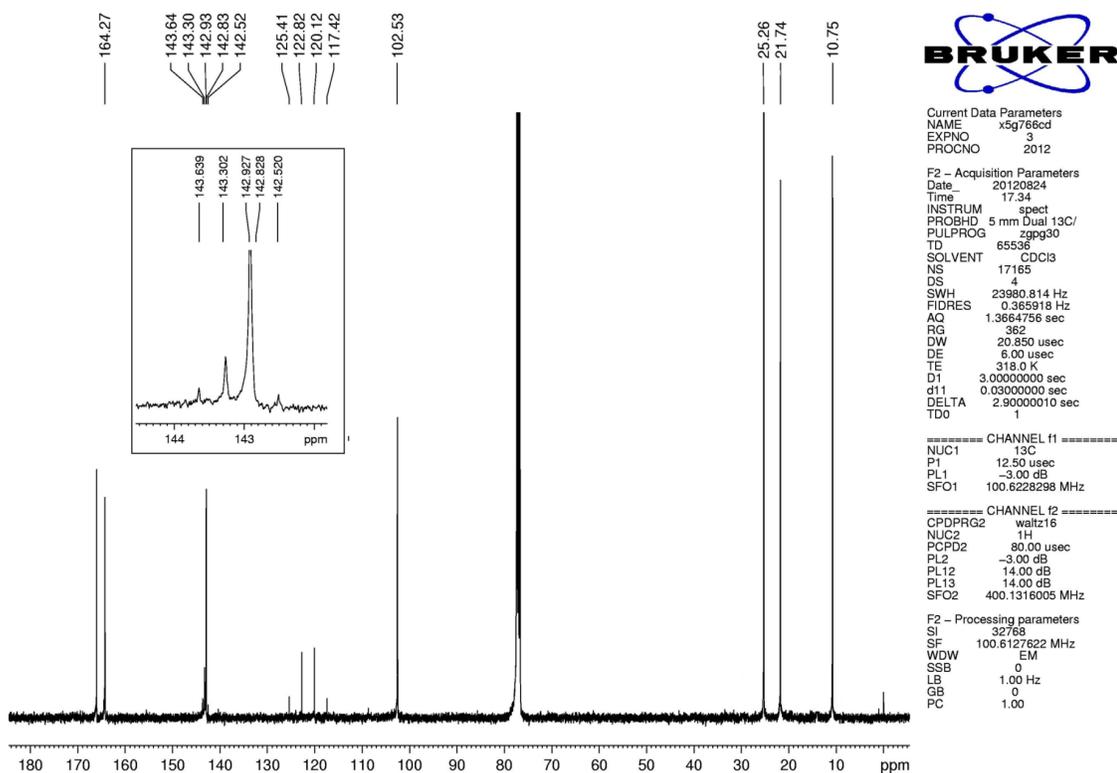
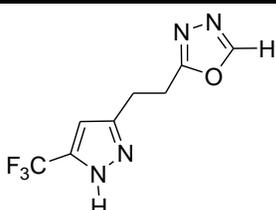


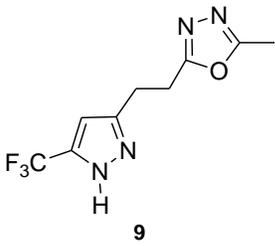
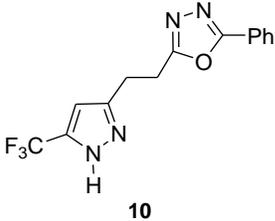
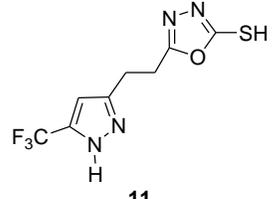
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto 9.

Pequenas variações nos deslocamentos químicos foram observadas para os demais compostos da série de oxadiazóis devido aos diferentes ortoésteres utilizados, os quais conferem diferentes substituintes na posição 2 do anel oxadiazólico.

A **Tabela 16** mostra em detalhes os dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para os demais compostos da série de oxadiazóis **8-11**.

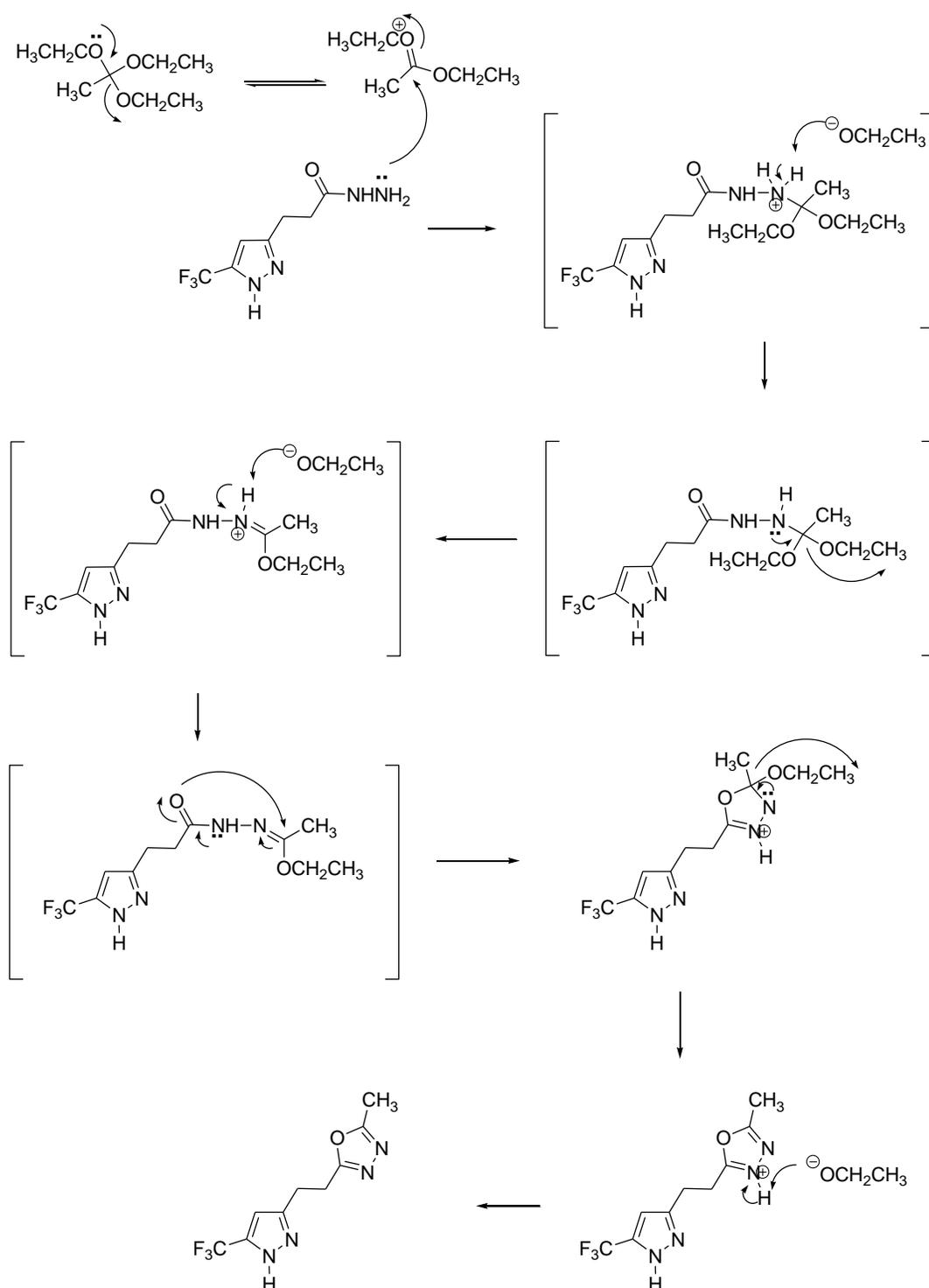
Tabela 16: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **8-11**.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN ^{13}C δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>8</p>	Oxadiazol: 8,41 (s, 1H, H2); Pirazol: 6,37 (s, 1H, H4); 3,29 – 3,23 (m, 4H, CH_2CH_2)	Oxadiazol: 153,3 (C2), 165,8 (C5); Pirazol: 143,46 (C3); 142,7 (q, $J = 2,5$, C5); 121,2 (q, $J = 275,2$, CF_3); 102,4 (C4); 24,9 (CH_2); 21,7 (CH_2)

Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, n ^o H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p>9</p>	Oxadiazol: 2,50 (s, 3H, CH ₃); Pirazol: 6,36 (s, 1H, H4); 3,25 (t, 2H, CH ₂); 3,15 (t, 2H, CH ₂)	Oxadiazol: 166,1 (C2), 164,2 (C5); 10,7 (CH ₃) Pirazol: 143,6 (C3); 142,5 (q, J = 2,5, C5); 121,1 (q, J = 275,2, CF ₃); 102,5 (C4); 25,2 (CH ₂); 21,7 (CH ₂)
 <p>10</p>	Oxadiazol: 7,95 - 7,54 (m, 5H, Ph); Pirazol: 13,4 (s, 1H, NH) 6,56 (s, 1H, H4); 3,34 (t, 2H, CH ₂); 3,22 (t, 2H, CH ₂)	Oxadiazol: 166,1 (C2), 164,6 (C5); 123,9 – 132,1 (Ph) Pirazol: 143,6 (C3); 141,7 (q, J = 2,5, C5); 122,3 (q, J = 275,2, CF ₃); 102,2 (C4); 24,9 (CH ₂); 22,2 (CH ₂)
 <p>11</p>	Oxadiazol: - Pirazol: 13,3 (s, 1H, NH) 6,53 (s, 1H, H4); 3,15 – 3,06 (m, 4H, CH ₂ CH ₂)	Oxadiazol: 177,8 (C2), 162,8 (C5); Pirazol: 142,9 (C3); 141,1 (q, J = 2,5, C5); 121,7 (q, J = 275,2, CF ₃); 101,8 (C4); 24,3 (CH ₂); 20,8 (CH ₂)

3.5.2 Mecanismo proposto para a síntese dos 1,3,4-oxadiazóis.

Considerando a alta reatividade de hidrazidas em presença de carbonos eletrofílicos, podemos dizer que o primeiro passo reacional do mecanismo de formação dos oxadiazóis é o ataque nucleofílico do nitrogênio ao carbono eletrofílico do ortoacetato de trietila com saída do grupamento etóxi (OEt). A seguir ocorrem reações de transferência de elétrons, com posterior ataque do oxigênio da carbonila, formando um anel de cinco membros, que sofre posterior ataque de outro ânion etóxido, ocorrendo a aromatização do anel, através da eliminação de EtOH (**Esquema 63**).



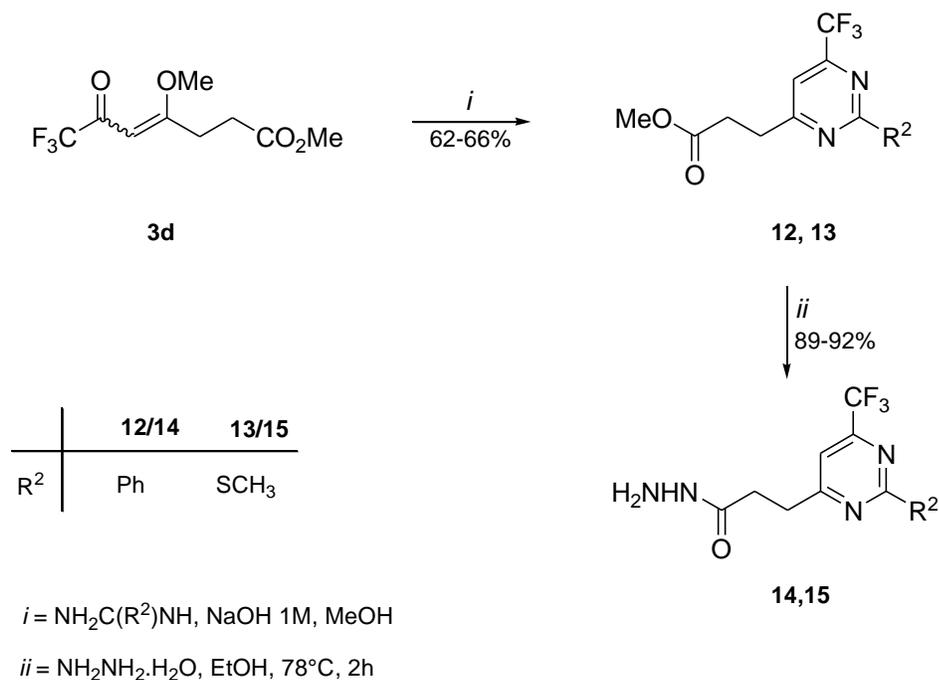
Esquema 63: Proposta de mecanismo para a síntese de 1,3,4 oxadiazóis

3.6 Síntese das pirimidinas **12** e **13** e das hidrazidas **14** e **15**.

Dando continuidade à síntese de Bi-heterociclos proposta nesta tese, passou-se à tentativa de síntese de novos precursores 1,2-dinucleofílicos derivados de anéis pirimidínicos, para isso, sintetizou-se uma série de pirimidinas trifluormetiladas derivadas do composto **3d** do tipo heptenoato de metila, que foram levadas à reação com hidrato de hidrazina, para obter-se novas hidrazidas, de maneira análoga à hidrazida **5** obtida anteriormente nesta tese.

A pirimidinas fluoradas **12** e **13** obtidas foram sintetizadas através da reação da β -alcoxiviniltrialometil cetona **3d** com amidinas via reações de ciclocondensação do tipo [3+3] como descrito por Malavolta, J. L. em sua Dissertação de Mestrado.⁹⁴

As hidrazidas **14** e **15** derivadas das pirimidinas **12** e **13**, previamente sintetizadas, foram obtidas da mesma maneira que foi obtida a hidrazida 3-(5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)propanohidrazida **5** (Esquema 64) através da reação com hidrato de hidrazina em etanol.



Esquema 64

Os compostos **12**, **13**, **14** e **15** apresentaram rendimentos satisfatórios de 62-66% e 89%-92%, respectivamente e alto grau de pureza. O composto **13** apresentou-se na forma de óleo viscoso, enquanto que os demais compostos apresentaram-se na forma de sólidos estáveis de coloração clara. Nas **Tabelas 17** e **18** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para os compostos **12-13** e **14-15**, respectivamente.

Tabela 17: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **12-13**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C)	Rendimento (%) ^b
		Calculado				
		C	H	N		
12	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ 310,09	58,07	4,22	9,03	58-60	62
		57,53	4,15	8,77		
13	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S 280,05	42,85	3,96	10,00	- ^a	66
		42,81	3,90	10,05		

^a Produto obtido na forma de óleo

^b Rendimentos dos compostos isolados.

Tabela 18: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **14-15**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a
		Calculado				
		C	H	N		
14	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₄ O 310,1	54,19	4,22	18,06	73-75	92
		54,20	4,19	18,10		
15	C ₉ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS 280,06	38,57	3,96	19,99	113-114	89
		37,93	3,94	18,56		

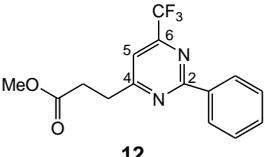
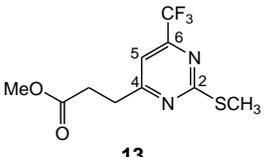
^a Rendimentos dos compostos isolados.

3.6.1 Identificação estrutural dos compostos 12-15.

A identificação dos compostos **12-15** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas.

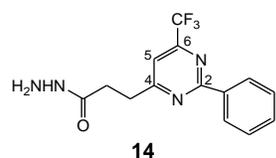
A **Tabela 19** mostra os dados de RMN dos compostos **12-13** e a **Tabela 20** apresenta os dados dos compostos **14-15**.

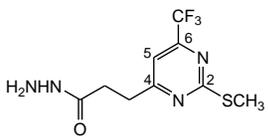
Tabela 19: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **12-13**.

Composto	RMN $^1\text{H}^a$ δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN $^{13}\text{C}^a$ δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>12</p>	8,50–7,47 (m, 5H, Ph); 7,36 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,24 (t, 2H, CH ₂); 2,94 (t, 2H, CH ₂)	173,0 (CO); 171,2 (C4); 164,9 (C2); 155,6 (q, $J = 35,7$, C6); 136,6, 131,4, 128,5 (Ph); 120,7 (q, $J = 275,1$, CF ₃); 113,7 (q, $J = 2,7$, C5); 51,7 (MeO); 32,3 (CH ₂); 31,1 (CH ₂)
 <p>13</p>	7,16 (s, 1H, H5); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 3,13 (t, 2H, CH ₂); 2,86 (t, 3H, CH ₂); 2,57 (s, 3H, SCH ₃)	173,9 (CO); 172,7 (C2); 171,3 (C4); 155,3 (q, $J = 35,9$, C6); 120,3 (q, $J = 275,2$, CF ₃); 111,0 (q, $J = 2,7$, C5); 51,8 (MeO); 32,2 (CH ₂); 31,1 (CH ₂); 14,0 (SCH ₃)

^a Amostras em CDCl₃.

Tabela 20: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ dos compostos **14-15**.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN ^{13}C δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>14</p>	8.40–7.39 (m, 5H, Ph); 7.29 (s, 1H, H5); 7.17 (s, 1H, NH); 3.35 (s, 2H, NH ₂); 3.19 (t, 2H, CH ₂); 2.68 (t, 2H, CH ₂)	172.4 (CO); 171.4 (C4); 165.1 (C2); 155.9 (q, $J = 35.6$ C6); 136.4 - 128.6 (Ph); 120.7 (q, $J = 275.5$ CF ₃); 113.8 (q, $J = 2.6$ C5); 32.7 (CH ₂); 31.4 (CH ₂)

Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, n ^o H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">15</p>	7.44 (s, 1H, NH); 7.17 (s, 1H, H5); 3.54 (s, 2H, NH ₂); 3.15 (t, 2H, CH ₂); 2.67 (t, 2H, CH ₂) 2.57 (s, 3H, SCH ₃)	173.9 (CO); 172.3 (C2); 171.5 (C4); 155.4 (q, J = 35.6 C6); 120.3 (q, J = 275.5 CF ₃); 111.2 (q, J = 2.6 C5); 32.5 (CH ₂); 31.4 (CH ₂); 14.0 (SCH ₃)

Para os espectros de massas dos compostos **14-15** foi possível observar que o pico base corresponde a saída do fragmento NHNH₂, sendo que para esta série não foi identificado o íon molecular. Assim, foi possível identificar o mesmo padrão de fragmentação para os dois compostos **14-15** da mesma maneira que para o composto **5** discutido anteriormente.

A **Figura 19** mostra o espectro de massas do composto **14** e o **Esquema 65** mostra a proposta de fragmentação com os principais fragmentos para o mesmo, onde observa-se o pico base com $m/z = 279$ correspondendo ao composto sem a porção hidrazina, após observa-se o pico com $m/z = 251,1$, o qual corresponde à perda do grupamento carbonila. Os demais picos observados correspondem a rearranjos e/ou decomposição do composto, os quais aparecem com baixa intensidade.

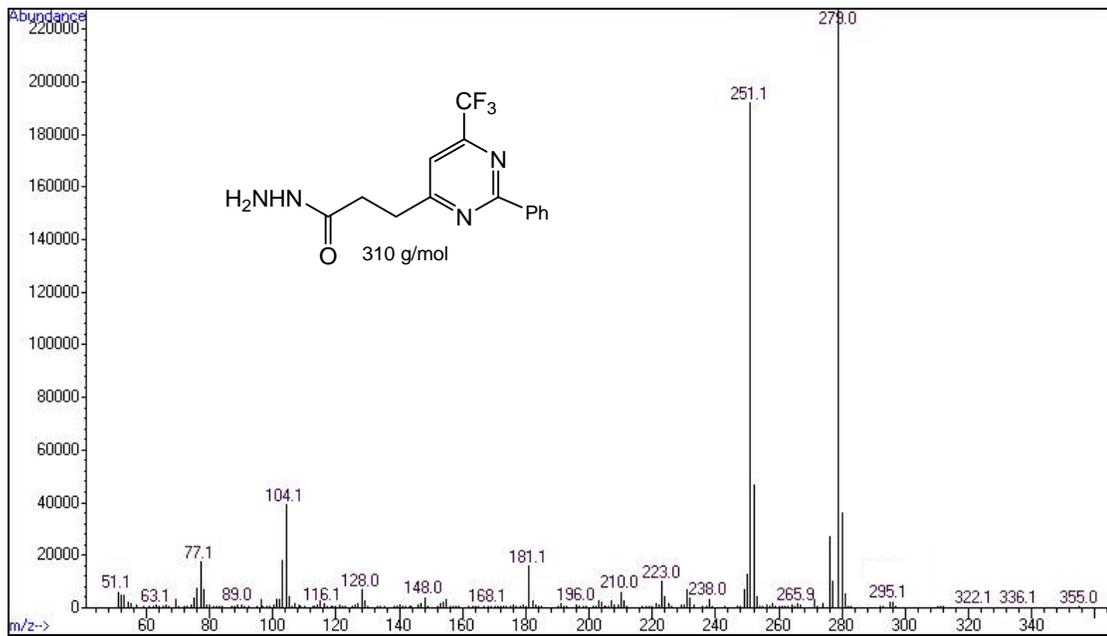
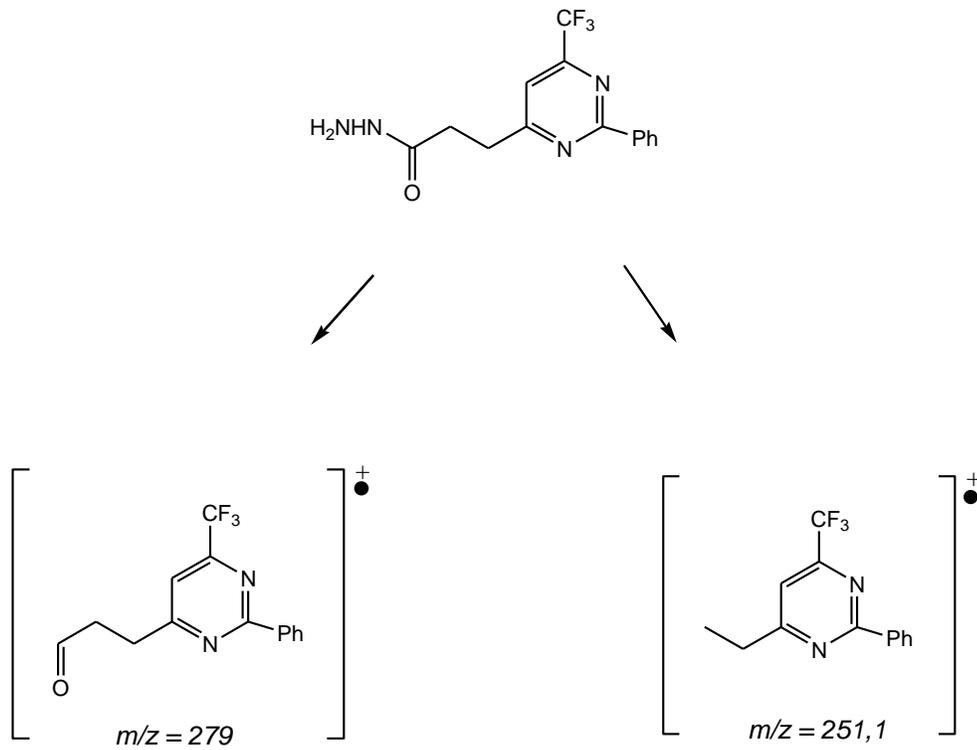


Figura 19. Espectro de massas do composto 14.



Esquema 65. Proposta de fragmentação do composto 14.

Os dados de espectrometria de massas estão descritos na **Tabela 21** para os compostos **12-13** e na **Tabela 22** para os compostos **14-15**.

Tabela 21. Dados de espectrometria de massas dos compostos **12-13** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
12	310 (M ⁺ , 50), 291 (5), 251 (100), 223 (>5), 104 (21), 69 (>5)
13	280 (M ⁺ 88), 261 (9), 221 (100), 206 (27), 174 (33), 69 (7)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

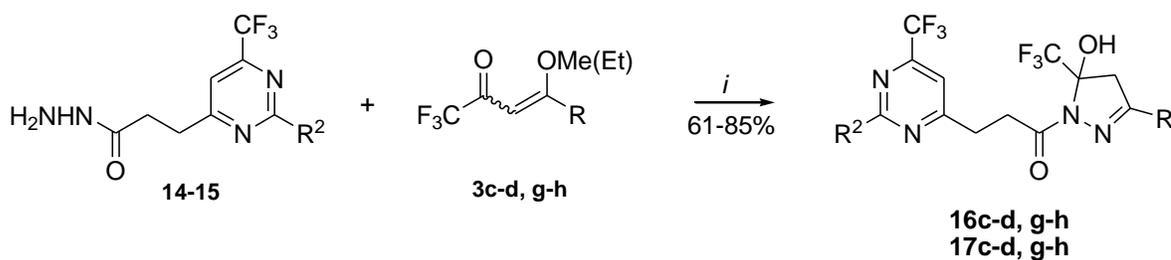
Tabela 22. Dados de espectrometria de massas dos compostos **8-9** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
14	279 (100), 251 (82)
15	248(100), 220 (37)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

3.7 Síntese dos Bis-heterociclos **16c-d, g-h** e **17c-d, g-h**.

As séries de Bi-heterociclos **16c-d, g-h** e **17c-d, g-h** derivados das hidrazidas **14-15**, foram obtidos da mesma maneira que foram obtidos os bis-pirazóis **6a-k** (**Esquema 66**) através da reação das hidrazidas **14-15** com algumas enonas trifluormetiladas **3c-d, g-h** selecionadas apenas para demonstrar o comportamento das hidrazidas **14-15** frente à β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas.



i: EtOH, 50°C, 16 h

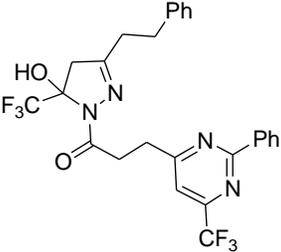
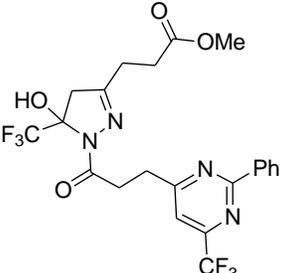
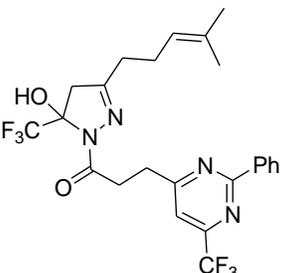
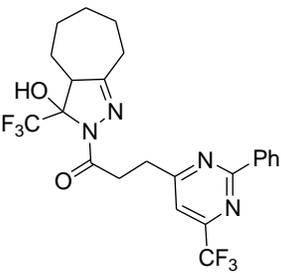
	14/16	15/17
R ²	Ph	SMe

	c	d	g	h
R	(CH ₂) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ CHC(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₅ -

Esquema 66

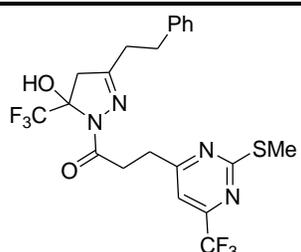
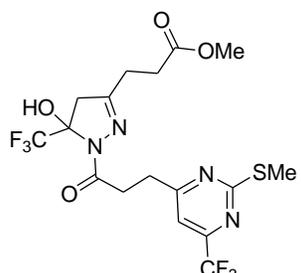
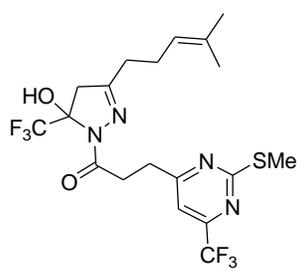
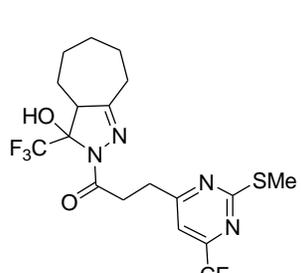
Os compostos bi-heterocíclicos **16c-d,g-h** e **17c-d,g-h** apresentaram rendimentos satisfatórios de 61-85% e alto grau de pureza. O composto **16d** apresentou-se na forma de sólido de coloração branca, enquanto que os demais compostos apresentaram-se na forma de óleos e sólidos higroscópicos, os quais não foi possível realização de experimentos como ponto de fusão. Nas **Tabelas 23** e **24** constam os dados de análise elementar, rendimento e ponto de fusão para os compostos **16c-d,g-h** e **17c-d,g-h**, respectivamente.

Tabela 23: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **16c-d,g-h**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
		Calculado				
		Experimental				
C	H	N				
 16c	$C_{26}H_{22}F_6N_4O_2$ 536,16	58,21 58,19	4,13 4,10	10,44 10,45	- ^a	74
 16d	$C_{22}H_{20}F_6N_4O_4$ 518,14	50,97 50,99	3,89 3,92	10,81 10,80	86,5 - 88,8	85
 16g	$C_{24}H_{24}F_6N_4O_2$ 514,18	56,03 56,05	4,70 4,68	10,89 10,91	- ^a	83
 16h	$C_{23}H_{23}F_6N_4O_2$ 500,16	55,20 55,19	4,43 4,44	11,20 11,17	- ^a	70

^a Compostos obtidos na forma de óleos/sólidos higroscópicos^b Rendimentos dos compostos isolados.

Tabela 24: Análise elementar, rendimento e pontos de fusão dos compostos **17c-d,g-h**.

Composto	Fórmula Molecular PM (g.mol ⁻¹)	Análise Elementar (%)			p.f. (°C) ^a	Rendimento (%) ^b
		Calculado				
		C	H	N		
 <p>17c</p>	$C_{21}H_{20}F_6N_4O_2$ S 506,12	49,80 49,79	3,98 3,97	11,06 11,09	- ^a	85
 <p>17d</p>	$C_{17}H_{18}F_6N_4O_4$ S 488,1	41,81 41,83	3,71 3,74	11,47 11,42	- ^a	82
 <p>17g</p>	$C_{19}H_{22}F_6N_4O_2$ S 484,14	47,10 47,08	4,58 4,55	11,56 11,53	- ^a	72
 <p>17h</p>	$C_{18}H_{20}F_6N_4O_2$ S 470,12	245,96 245,88	4,98 4,95	11,91 11,89	- ^a	61

^a Compostos obtidos na forma de sólidos higroscópicos^b Rendimentos dos compostos isolados.

3.7.1 Identificação estrutural dos compostos **16c-d,g-h** e **17c-d,g-h**.

A identificação dos compostos **16c-d, g-h** e **17c-d, g-h** foi feita através de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas. A atribuição de sinais para os compostos foi feita a partir do composto **16c**, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico desta classe de substâncias com base nos compostos bis-pirazolínicos discutidos anteriormente nesta tese.

O espectro de RMN de ^1H para o composto **16c** (**Figura 20**) apresenta múltiplos com deslocamento químico (δ) 8,50-7,15 ppm referentes aos dois substituintes fenila na posição 2 do anel pirimidínico e na posição 3 do anel pirazolínico. Foi observado também um singlete referente ao hidrogênio vinílico H5 do anel pirimidínico com δ 7,37 ppm. Na região entre 3,32-3,22 ppm encontram-se os sinais referentes às duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos, as quais apresentam-se como um múltiplo com valor de integração 4 devido a sobreposição dos sinais, além de dois tripletos com δ 2,89 ppm e δ 2,64 ppm referente as metilenas substituinte na posição 3 do anel pirazolínico. O espectro apresenta ainda os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H4a e H4b presentes na posição 4 do anel pirazolínico com δ 3,14 ppm e δ 3,01 ppm, como esperado, estes sinais apresentam-se como dois dubletos com valores de integração de 1 para cada dubleto e com constante de acoplamento entre os hidrogênios geminais típica de aproximadamente $J_{\text{HaHb}}=19$ Hz, confirmando assim, a formação do produto desejado.

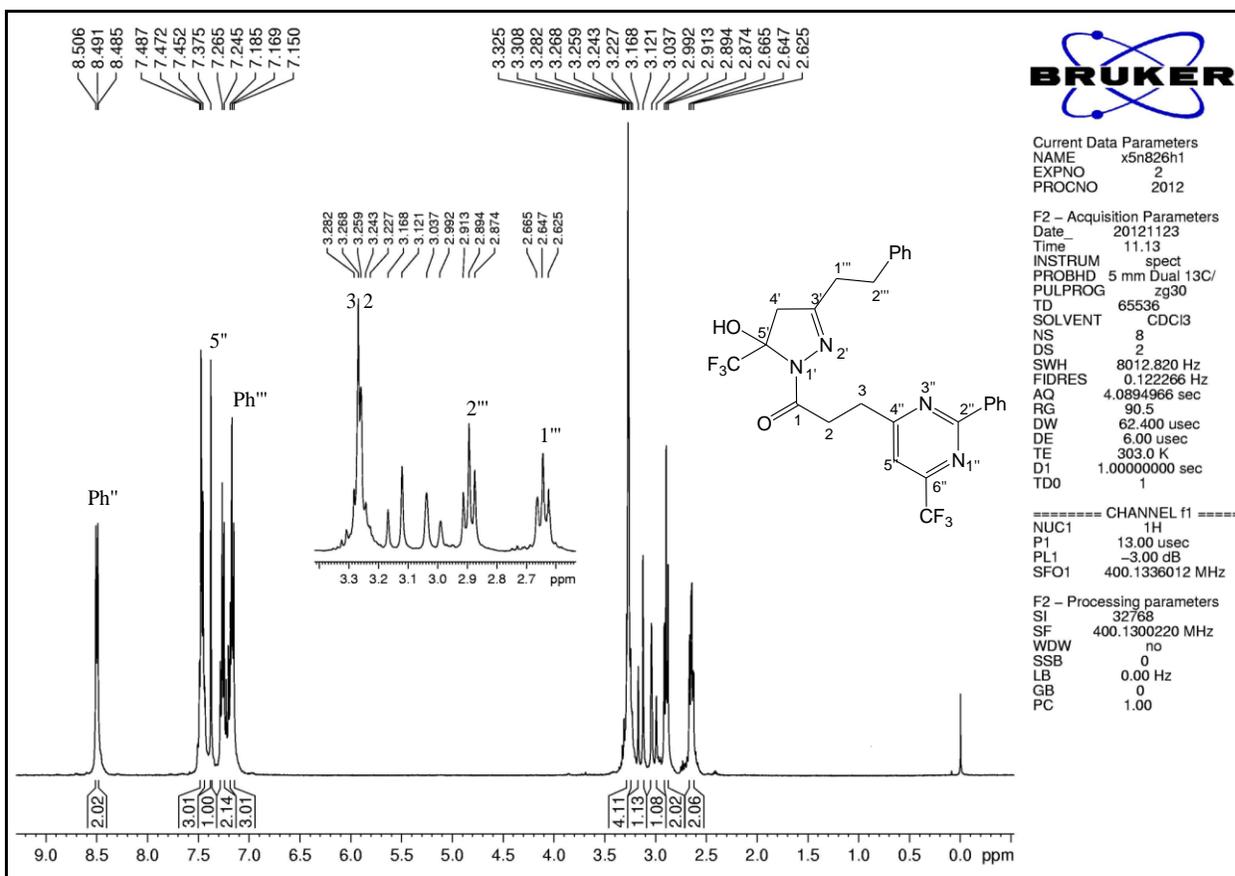


Figura 20: Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 do composto **16c**.

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **16c** (Figura 21) foi identificado o sinal referente ao carbono carbonílico e os sinais referentes aos carbonos C-4 e C-2 do anel pirimidínico com δ 173,7 ppm, δ 171,7 ppm e δ 165,1 ppm, respectivamente. Em 155,8 ppm observa-se o quarteto referente ao C-6 do anel pirimidínico com $J_{\text{C-F}} = 35,5$ Hz, ainda nesta mesma região observa-se o sinal referente ao C-3 do anel pirazolínico δ 157,3 ppm. O espectro apresenta ainda os sinais referentes aos dois substituintes fenila ligados ao C-2 do anel pirimidínico e ao C3 do anel pirazolínico com deslocamento δ 139,9-127,4 ppm. Os dois grupamentos CF_3 apresentam-se como quartetos com δ 122,9 ppm e $J_{\text{C-F}}=282,5$ Hz para o CF_3 do pirazol e δ 120,8 ppm e $J_{\text{C-F}}=275,3$ Hz para o CF_3 do anel pirimidínico, além dos sinais referentes ao C-5 do anel pirimidínico e do anel pirazolínico que também apresentam-se como quartetos com

deslocamento químico δ 113,7 ppm e $J_{C-F}=2,5$ Hz e δ 91,3 ppm e $J_{C-F}=34,2$ Hz, respectivamente. A análise do espectro de carbono apresenta ainda o sinal referente ao C-4 do anel pirazolínico δ 45,7 ppm e, finalmente os sinais referentes as duas metilenas que fazem a ligação entre os dois heterociclos com δ 32,3 ppm e δ 32,1 ppm e, ainda os sinais referente as outras duas metilenas substituinte do C-3 do anel pirazolínico com δ 32,0 ppm e δ 31,4 ppm. Os dados observados no espectro de ^{13}C para o composto em questão, comprova a formação do mesmo e exhibe as características espectroscópicas esperadas para esta classe de compostos.

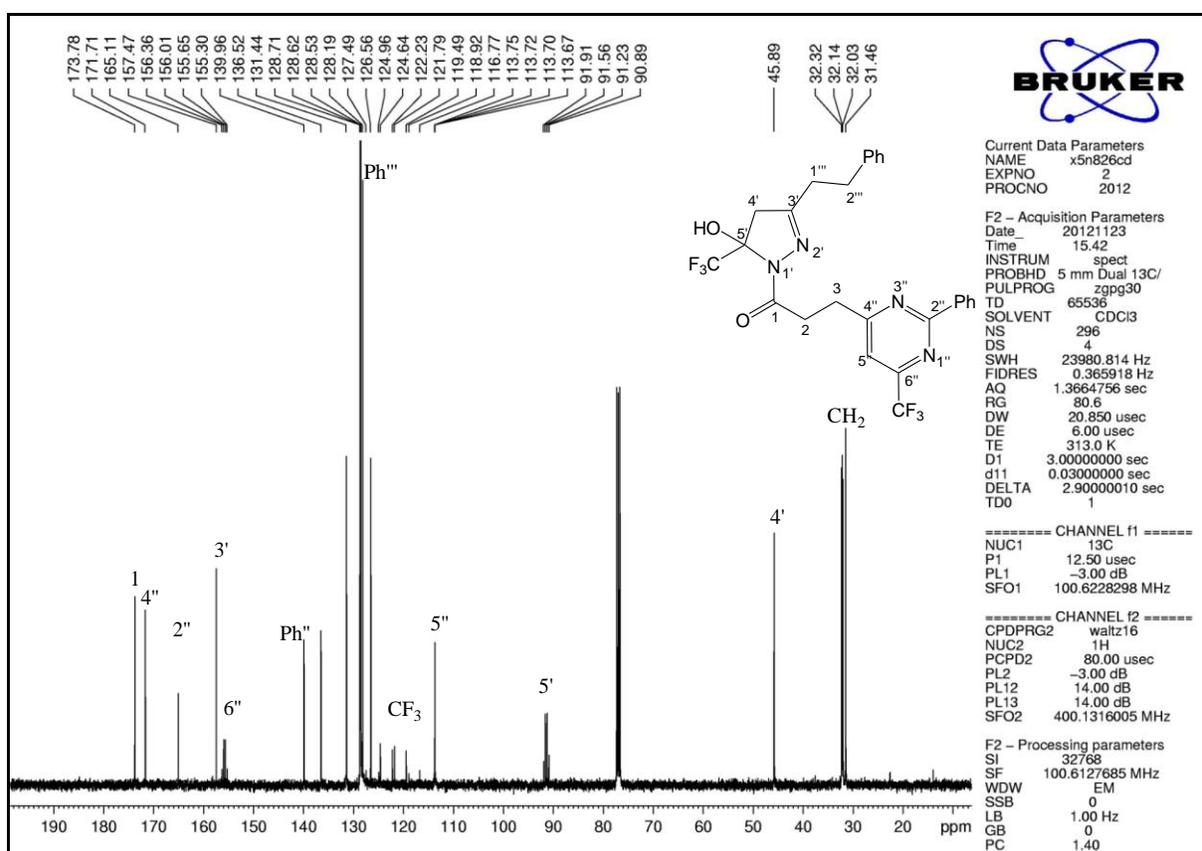
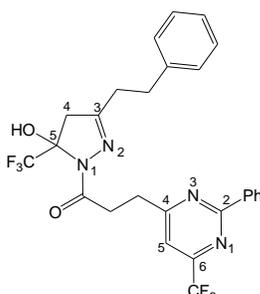
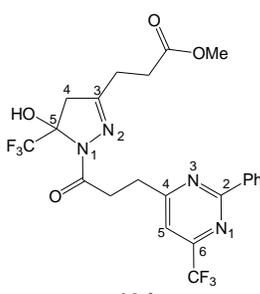
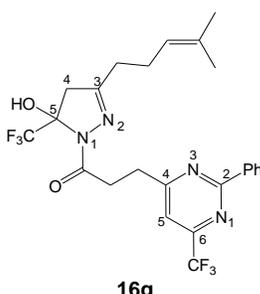


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C em $CDCl_3$ do composto 16c.

A **Tabela 25** traz os dados de RMN dos compostos **16c-d,g-h** e a **Tabela 26** traz ao dados dos compostos **17c-d,g-h**, os quais possuem pequenas variações de deslocamento químico devido aos diferentes substituintes utilizados.

Tabela 25: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dos compostos **16c-d,g-h** .

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, identificação)	RMN ^{13}C δ (ppm) (m, J_{CF} (Hz), identificação)
 <p>16c</p>	Pirazol: 8.50 – 7.15 (m, 5H, Ph); 3.14 (d, 1H, H4a); 3.01 (d, 1H, H4b); 2.89 (t, 2H, CH ₂); 2.64 (t, 2H, CH ₂); Pirimidina: 8.50 – 7.15 (m, 5H, Ph); 7.37 (s, 1H, H5); 3.32 – 3.22 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 157.4 (C3); 139.9 – 127.4 (Ph); 122.9 (q, $J = 282.5$ CF ₃); 91.3 (q, $J = 34.2$ C5); 45.7 (C4); 32.0 (CH ₂); 31.4 (CH ₂); Pirimidina: 171.7 (C4); 165.1 (C2); 155.8 (q, $J = 35.5$ C6); 139.9 – 127.4 (Ph); 120.8 (q, $J = 275.3$ CF ₃); 113.7 (q, $J = 2.5$ C5); 173.7 (CO); 32.3 (CH ₂); 32.1 (CH ₂);
 <p>16d</p>	Pirazol: 3.65 (s, 3H, OCH ₃); 3.30 – 3.08 (m, 2H, H4a/H4b); 3.30 – 3.23 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); Pirimidina: 8.50 – 7.45 (m, 1H, Ph); 7.40 (s, 1H, H5); 2.67 - 2,63 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 173.5 (CO); 156.7 (C3); 123.1 (q, $J = 281.7$ CF ₃); 91.4 (q, $J = 34.2$ C5); 51.7 (OCH ₃); 45.8 (C4); 29.8 (CH ₂); 24.9 (CH ₂); Pirimidina: 171.6 (C4); 165.0 (C2); 155.6 (q, $J = 35.5$ C6); 136.3 – 128.4 (Ph); 120.7 (q, $J = 275.5$ CF ₃); 113.7 (q, $J = 2.7$ C5); 172.2 (CO); 32.1 (CH ₂); 31.8 (CH ₂);
 <p>16g</p>	Pirazol: 5.10 (t, 1H, CH); 3.24 (d, 1H, H4a); 3.08 (d, 1H, H4b); 2.41 (t, 2H, CH ₂); 2.29 (t, 2H, CH ₂); 1.70 (s, 1H, CH ₃); 1.63 (s, 1H, CH ₃); Pirimidina: 8.54 – 7.47 (m, 5H, Ph); 7.42 (s, 1H, H5); 3.37 – 3.32 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 158.2 (C3); 133.6 (C); 123.2 (q, $J = 281.7$ CF ₃); 121.7 (CH); 91,2 (q, $J = 34.2$ C5); 45.6 (C4); 29.9 (CH ₂); 25.5 (CH ₃); 24.6 (CH ₃); 17.6 (CH ₂); Pirimidina: 171.6 (C4); 164.9 (C2); 155.6 (q, $J = 35.5$ C6); 136.3 – 128.4 (Ph); 120.7 (q, $J = 275.4$ CF ₃); 113.7 (q, $J = 2.7$ C5); 173.6 (CO); 32.1 (CH ₂); 31.9 (CH ₂);

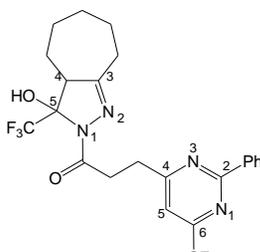
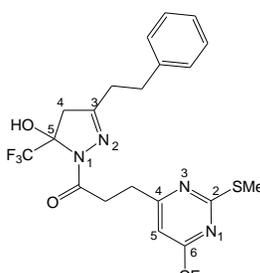
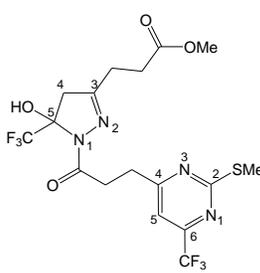
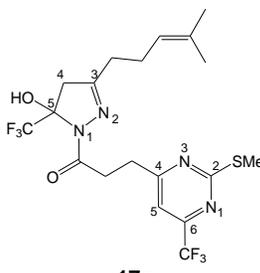
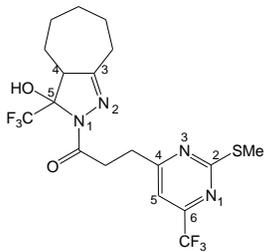
Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, n° H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p>16h</p>	Pirazol: 3.30 – 3.23 (m, 1H, H4); 2.04 – 1.41 ((CH ₂) ₅); Pirimidina: 8.50 – 7.43 (m, 5h, Ph); 7.38 (s, 1H, H5); 3.30 - 3.23 (m, 4H, CH ₂ CH ₂);	Pirazol: 163.6 (C3); 120.3 (q, J = 282.5 CF ₃); 91.4 (q, J = 34.2 C5); 54.6 (C4); 29.55 – 25.3 ((CH ₂) ₅); Pirimidina: 171.7 (C4); 165.0 (C2); 155.7 (q, J = 35.7 C6); 136.4 – 128.4 (Ph); 120.3 (q, J = 275.3 CF ₃); 113.7 (q, J = 2.5 C5); 173.9 (CO); 32.2 (CH ₂); 31.9 (CH ₂);

Tabela 26: Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C{H} dos compostos **17c-d,g-h**.

Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, n° H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p>17c</p>	Pirazol: 7.18 – 7.30 (m, 5H, Ph); 3.19 – 3.01 (m, 2H, H4a/H4b); 2.92 (t, 2H, CH ₂); 2.67 (t, 2H, CH ₂); Pirimidina: 7.14 (s, 1H, H5); 3.19 – 3.01 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2.54 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 157.5 (C3); 129.2 – 127.3 (Ph); 122.8 (q, J = 282.5 CF ₃); 91.2 (q, J = 34.2 C5); 45.7 (C4); 31.71 (CH ₂); 31.4 (CH ₂); Pirimidina: 173.4 (C2); 171.6 (C4); 155.3 (q, J = 35.5 C6); 120.4 (q, J = 275.3 CF ₃); 111.0 (q, J = 2.5 C5); 173.9 (CO); 32.0 (CH ₂); 32.0 (CH ₂); 13.9 (SCH ₃)
 <p>17d</p>	Pirazol: 3.69 (s, 3H, OCH ₃); 3.29 – 3.13 (m, 2H, H4a/H4b); 2.7 – 2.65 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); Pirimidina: 7.17 (s, 1H, H5); 3.19 - 3,13 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2.56 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 173.6 (CO); 156.7 (C3); 122.9 (q, J = 281.7 CF ₃); 91.7 (q, J = 34.2 C5); 51.7 (OCH ₃); 45.8 (C4); 29.8 (CH ₂); 24.9 (CH ₂); Pirimidina: 173.0 (C2); 171.6 (C4); 155.0 (q, J = 35.5 C6); 120.2 (q, J = 275.5 CF ₃); 110.8 (q, J = 2.7 C5); 173.0 (CO); 32.1 (CH ₂); 31.8 (CH ₂); 13.8 (SCH ₃)
 <p>17g</p>	Pirazol: 4.96 (t, 1H, CH); 3.13 – 2.92 (m, 2H, H4a/H4b); 2.26 (t, 2H, CH ₂); 2.17 (t, 2H, CH ₂); 1.55 (s, 1H, CH ₃); 1.49 (s, 1H, CH ₃); Pirimidina: 7.05 (s, 1H, H5); 3.13 – 3.01 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2.42 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 158.1 (C3); 133.2 (C); 123.1 (q, J = 281.7 CF ₃); 121.6 (CH); 91,1 (q, J = 34.2 C5); 45.9 (C4); 29.6 (CH ₂); 25.1 (CH ₃); 24.4 (CH ₃); 17.1 (CH ₂) Pirimidina: 173.0 (C2); 171.7 (C4); 155.1 (q, J = 35.5 C6); 120.4 (q, J = 275.4 CF ₃); 110.7 (q, J = 2.7 C5); 173.7 (CO); 31.9 (CH ₂); 31.6 (CH ₂); 13.5 (SCH ₃)

Composto	RMN ¹ H δ (ppm) (m, nº H, identificação)	RMN ¹³ C δ (ppm) (m, J _{CF} (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">17h</p>	Pirazol: 3.23 – 3.16 (m, 1H, H4); 2.03 – 1.44 ((CH ₂) ₅); Pirimidina: 7.16 (s, 1H, H5); 3.22 -3.16 (m, 4H, CH ₂ CH ₂); 2.56 (s, 3H, SCH ₃)	Pirazol: 163.6 (C3); 123.1 (q, J = 282.5 CF ₃); 91.3 (q, J = 34.2 C5); 54.5 (C4); 30.8 – 25.3 ((CH ₂) ₅); Pirimidina: 173.8 (C2); 171.7 (C4); 155.3 (q, J = 35.7 C6); 120.5 (q, J = 275.3 CF ₃); 110.0 (q, J = 2.5 C5); 174.1 (CO); 32.0 (CH ₂); 31.7 (CH ₂); 14.0 (SCH ₃)

A análise dos dados de espectrometria de massas dos **16c-d,g-h** e **17c-d,g-h** confirmou o peso molecular das substâncias, sendo observado seus íons moleculares. A quebra entre a ligação C=O e N1 do anel pirazolínico forneceu o pico base dos espectros de massas das séries de compostos **16** (M⁺ - 279), e o pico base dos espectros de massas das séries de compostos **17** (M⁺ - 249), além disso, as séries apresentam uma quebra (M⁺ - 251) para os compostos **16** e (M⁺ - 221) para os compostos **17**, as quais correspondem à quebra da ligação entre a C=O e o CH₂ que faz ligação entre os dois heterociclos. Sendo assim, foi possível observar o mesmo padrão de fragmentação para as duas séries de compostos fluorados derivadas das duas pirimidinas.

A **Figura 22** mostra o espectro de massas para o composto **16c** e o **Esquema 67** apresenta a proposta de fragmentação para o mesmo com os principais fragmentos eliminados.

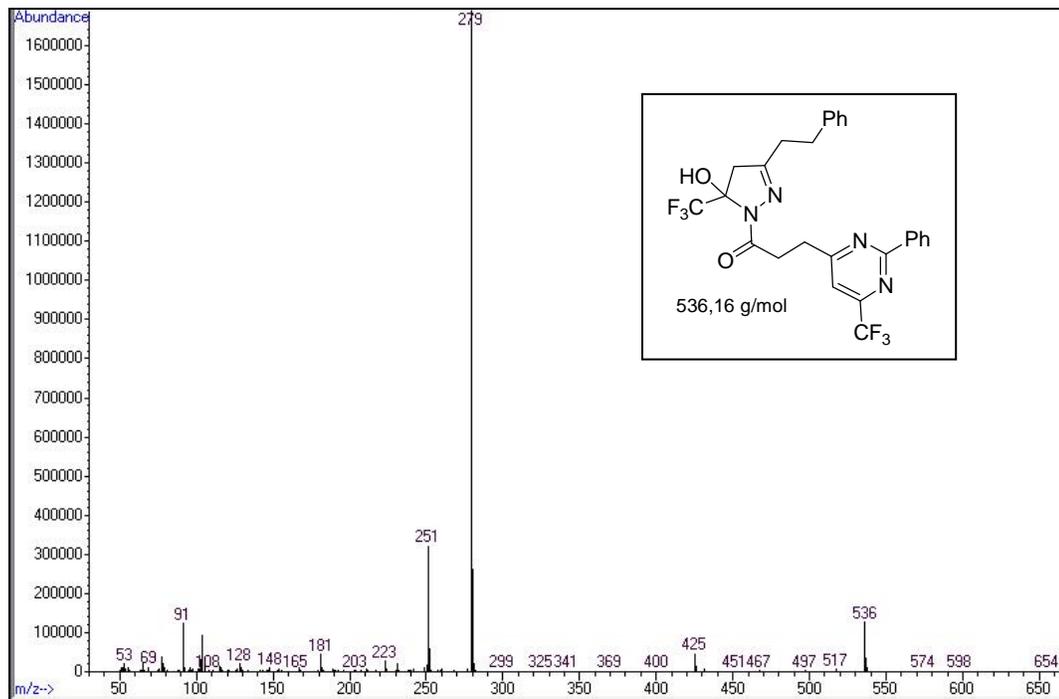
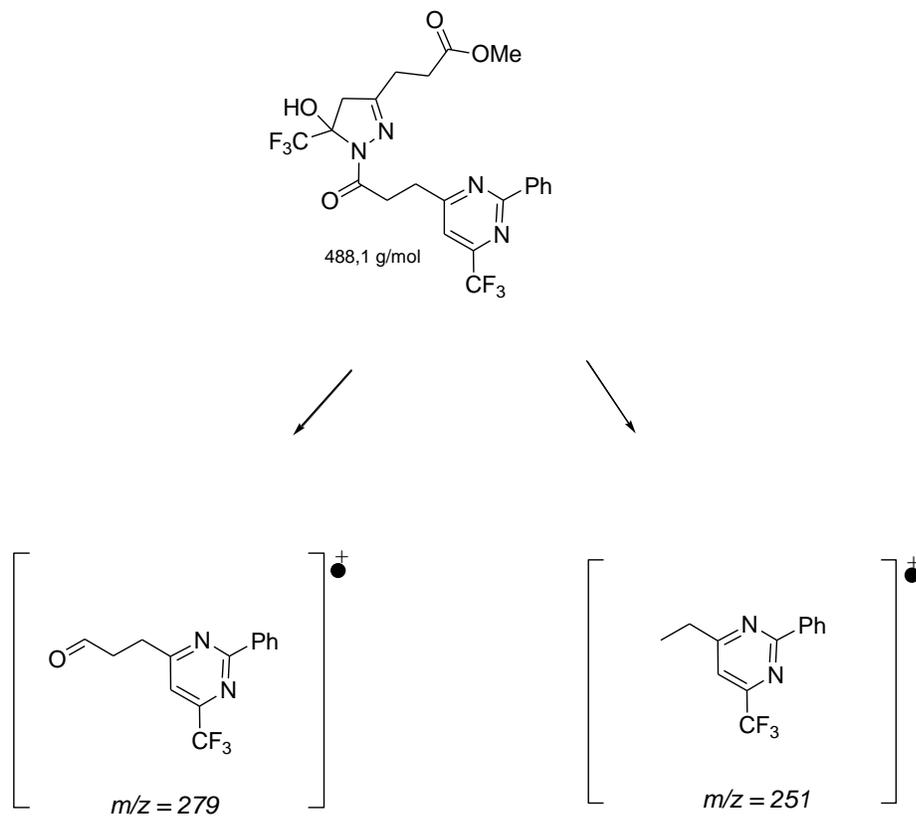


Figura 22: Espectro de massas para o composto 16c



Esquema 67

As **Tabelas 27** e **28** mostram os dados de espectrometria de massas para os compostos **16c-d,g-h** e **17c-d,g-h** com os principais fragmentos ionizados.

Tabela 27. Dados de espectrometria de massas dos compostos **16c-d,g-h** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	Massa calc. (g.mol ⁻¹)	Massa exp. (<i>m/z</i>)
16c	536,16	536 (8,3), 425 (3,8), 279 (100), 251 (20), 181 (2,7), 91 (8,3)
16d	518,14	518 (0,8), 407 (4,3), 279 (100), 251 (17,3), 181 (2,6), 104 (6)
16g	514,18	514 (4,3), 446 (2,6), 279 (100), 251 (23,4), 181 (2,6), 104 (6)
16h	500,16	500 (3), 431 (0,8), 279 (100), 251 (30), 181 (4,3), 153 (6), 104 (8,6)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Tabela 28. Dados de espectrometria de massas dos compostos **17c-d,g-h** adquirido por impacto de elétrons de 70 eV.

Composto	Massa calc. (g.mol ⁻¹)	Massa exp. (<i>m/z</i>)
17c	506,12	506 (4,3), 249 (100), 221 (13), 91 (7)
17d	488,1	488 (0,8), 249 (100), 221 (13)
17g	484,14	484 (2,6), 496 (2,6), 249 (100), 221 (13), 69 (5,2)
17h	470,12	470 (0,8), 249 (100), 221 (13), 153 (4,3)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890.

Conclusões

4 CONCLUSÕES

Conforme os objetivos propostos e os resultados obtidos nesta tese, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- A síntese de hidrazidas via reação de ésteres é uma forma simples e, relativamente, de baixo custo para obtenção de novos dinucleófilos para serem utilizados na síntese de pirazóis e seus análogos.
- A metodologia desenvolvida para a síntese de bis-pirazóis é um método eficiente fornecendo os produtos em bons rendimentos e alto grau de pureza.
- A metodologia de síntese das pirimidinas é um método rápido e eficiente, fazendo uso de condições reacionais brandas, sendo possível o isolamento de pirimidinas trifluormetiladas em bons rendimentos.
- O grupamento carbonila ligado ao N-1 do anel pirazolínico, além do grupamento CF₃ ligado ao C-5 apresentam efeito retirador de elétrons, capaz de estabilizar o 4,5-diidro-1*H*-pirazol e impedir a formação dos pirazóis desidratados através de eliminação de água.
- A obtenção de oxadiazóis também demonstrou ser eficiente e com bons rendimentos
- As técnicas de identificação utilizadas, como RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas foram suficientes para a elucidação estrutural dos compostos.

Parte Experimental

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5m de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) a 0,1% como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C , *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz para ^1H e 23000 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.1.2 Ponto de Fusão

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

5.1.3 Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de Ph Me Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0,32 mm, 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi. Temperatura de injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.4 Análise elementar

As amostras para análise elementar dos compostos foram realizadas no Instituto de Química, USP, São Paulo, em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN.

5.2 Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos descritos por Perrin e Armarego.⁹¹

5.3 Técnicas de síntese

5.3.1 Procedimento geral para a síntese dos precursores **3a-k**.

Método A: A partir de enoléteres

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

Método B: A partir de acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado agente acilante (60 mmol). A mistura foi agitada durante 14 horas, a temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida, e os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

5.3.2 Procedimento geral para a síntese dos compostos pirazolínicos e isoxazolínicos **4** e **7**.

Síntese do Isoxazol **7**:

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado o precursor 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **3d** (2 mmol), cloridrato de hidroxilamina (3 mmol) e piridina (3 mmol) em metanol ou etanol. A mistura reacional foi aquecida a refluxo (65 ou 78°C), permanecendo sob agitação por 18 - 24 horas. Após esse período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, lavado uma vez com uma solução de ácido clorídrico 1,0 M, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório, sendo o propanoato de metila **7** obtido na forma de sólido escuro. Após purificação por recristalização em hexano houve a formação de cristais pequenos brancos.

Síntese do Pirazol **4**:

Uma mistura de 7,7,7-trifluor-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato de metila **3d** (2 mmol) e monoidrato de hidrazina (2 mmol) em metanol ou etanol foi adicionada a um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo. A mistura reacional foi agitada sob temperatura de refluxo (65 ou 78°C) por 16 horas. Após o tempo de reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio, seco com sulfato de sódio anidro e filtrado. Então, o clorofórmio foi removido em evaporador rotatório e o produto foi mantido em dessecador sob vácuo, para secagem e retirada de subprodutos. O propanoato de metila **4** foi obtido na forma de óleo amarelo puro, não sendo necessário ser submetidos a técnicas de purificação.

5.3.3 Procedimento geral para a síntese das pirimidinas **12,13**.

Em um béquer dissolveu-se o sal da amidina (3 mmol, 1 equiv.) em uma solução 1 M de hidróxido de sódio (3 mL) e adicionou-se sobre a β -alcoxiviltrifluormetil cetona **3d** (3 mmol, 1 equiv.) previamente solubilizada em metanol (6 mL). Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente por 1 h para obtenção das pirimidinas **12** e **13**. Durante o tempo reacional observou-se formação de precipitado para ambas reações. Passado o tempo reacional removeu-se o metanol sob pressão reduzida. Então dissolveu-se o composto obtido em diclorometano (30 mL) e lavou-se com solução de HCl 0,1 M (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O composto **12** apresentou-se como sólido de coloração amarelo clara, já o composto **13b** apresentou-se como óleo e não fez-se necessário purificação dos mesmos.

5.3.4 Procedimento geral para a síntese das hidrazidas **5, 14, 15**.

A um balão de vidro acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se os precursores pirazolínico **4** e pirimidínicos **14-15** (3 mmol, 1 equiv.), monohidrato de hidrazina (6 mmol, 2 equiv.) e etanol (6 mL) e refluxou-se a mistura reacional por 2 h. Após o tempo de reação removeu-se o solvente em evaporador rotatório e o resíduo foi lavado abundantemente com água destilada para remoção do excesso de hidrazina e após filtrado a vácuo, obtendo-se as hidrazidas **5, 14** e **15**, as quais apresentaram-se como sólidos com colorações que variam do branco ao amarelo claro

5.3.5 Procedimento geral para a síntese dos bis-pirazóis **6a-k** e dos bi-heterociclos **16c-d, g-h** e **17c-d, g-h**.

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se 1,1,1-trifluormetil-4-alkuil(aril)-4-metoxi(etoxi)-3-alkuen-2-ona **3a-k** para os bis-pirazóis e **3c-d, g-h** para os bi-heterociclos (3 mmol, 1

equiv.) e a hidrazida (3 mmol, 1 equiv.) **5**, **14**, **15** correspondente, previamente sintetizada e etanol seco (10 mL). Aqueceu-se a mistura reacional à 50°C por 16 h, exceto quando utilizou-se as enonas **3j-k**, que fez necessário refluxo. Após o tempo reacional o solvente foi removido em evaporador rotatório e os compostos obtidos solubilizados em diclorometano e lavados com água destilada (1 X 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Alguns compostos apresentaram-se como sólidos e foram recristalizados em hexano à quente utilizando-se carvão ativo e os que apresentaram-se na forma de óleo foram purificados por filtração com sílica gel utilizando hexano:diclorometano 10:2 como eluente.

5.3.6 Procedimento geral para a síntese dos oxadiazóis **8-11**.

Síntese dos oxadiazóis 8-10:

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se a hidrazida **5** previamente sintetizada e ao poucos foi sendo adicionado os ortoésteres como reagente/solvente até que houvesse completa solubilização da hidrazida. Após solubilização a temperatura foi elevada a 80°C por 16h. Transcorrido o tempo reacional houve formação de precipitado para o composto **10**, o qual foi filtrado a vácuo e lavado com etanol gelado. Já para os compostos **8-9** não houve formação de precipitado e não foi possível a remoção do ortoéster em evaporador rotatório devido seus altos pontos de ebulição, assim tratou-se a mistura reacional com água ácida para remoção do excesso do ortoéster e o produto foi isolado em diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e o solvente foi então removido sob pressão reduzida. Os compostos **8-9** foram obtidos na forma de sólidos higroscópicos e o composto **10** na forma de sólido amarelo claro.

Síntese do oxadiazol 11:

Em um balão de vidro munido de agitação magnética e acoplado a um condensador de refluxo, adicionou-se a hidrazida **5** previamente sintetizada (2 mmol, 1 eq.) e 5 mL de piridina como solvente. Após solubilização da hidrazina em piridina adicionou-se o dissulfeto de carbono (4 mmol, 2 eq.) e a temperatura foi elevada a 50°C por 2h. Transcorrido o tempo reacional a mistura reacional foi vertida em água destilada gelada e foi sendo adicionado aos poucos gotas de ácido clorídrico até pH 5, quando houve a precipitação do produto **11**. O sólido formado foi filtrado a vácuo e lavado abundantemente com água gelada e posteriormente levado ao dessecador para secagem e remoção do excesso de água. O composto **11** foi obtido na forma de um sólido de coloração branca.

Bibliografia

6. BIBLIOGRAFIA

1. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**. Vol. 6 (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Scriver, E.F.V.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1996**. Vol. 1-8.
2. (a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley e Sons, NY, **1997**, vol. 1-3. (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.
3. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Eds.; Pergamon Press: NY, **1984**; Vol. 6. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rens, C. W.; Scriver, E. F. V.; Eds.; Pergamon: NY, **1996**; Vol.1-8. (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777. (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391. (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.
4. Brown, D. J. "Pirimidines and Their Benzo Derivatives", *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**
5. Palacios, F., Retana, A. M. O., Pagalday, J. *Tetrahedron* **1999**, 55(50), 14451-14458
6. Brown, E. G.; Diffin, F. M. *Phytochemistry* **1990**, 29(2), 469-478.
7. Behr, L. C., Fusco, R., Jarboe, C. H. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*, Wiley Interscience Publishers, New York, 196
8. <http://adoratual.wordpress.com/nomes-comerciais-de-medicamentos> acessado em 18-09-2013
9. James, N. D.; Growcott, J. W. *Drugs Future* **2009**, 34, 624.
10. Jones, A. M.; Helm, J. M. *Drugs* **2009**, 69, 1903.

11. Summa, V.; Petrocchi, A.; Bonelli, F.; Crescenzi, B.; Donghi, M.; Ferrara, M.; Fiore, F.; Gardelli, C.; Paz, O. G.; Hazuda, D. J.; Jones, P.; Kinzel, O.; Laufer, R.; Monteagudo, E.; Muraglia, E.; Nizi, E.; Orvieto, F.; Pace, P.; Pescatore, G.; Scarpelli, R.; Stillmock, K.; Witmer, M. V.; Rowley, M. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5843.
12. Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.
13. Hughes, L. D.; Blagg, J.; Price, D. A.; Bailey, S.; Decrescenzo, G. A.; Devraj, R. V.; Ellsworth, E.; Fobian, Y. M.; Gibbs, M. E.; Gilles, R. W.; Greene, N.; Huang, E.; Krieger-Burke, T.; Loesel, J.; Wager, T.; Whiteley, L.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4872.
14. Leeson, P. D.; Springthorpe, B. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 881.
15. Giordanetto, F.; Broström, J.; Tyrchan, C. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 722.
16. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, D. C. *Synthesis* **2005**, 2744-2750. (c) Bonacorso, H. G.; Chechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055-1061. (d) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, 3079-3082. (e) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Siqueira, G. M.; Leidens, V. L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 275-279. (f) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868-873. (g) Zanatta, N.; Squiani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Borchhardt, D. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1255-1261. (h) Martins, Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358-362. (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*,

- 408-411. (j) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Chechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233-236. (k) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 1195-1199. (l) Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*. (m) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 221-227.
17. (a) De, A. K.; Khopkar, S. M.; Chalmers, R. A. *Solvent Extractions of Metals*, Van Nostrand: London, **1970**. (b) Banks, R. E., Ed *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Ellis Horwood, New York, **1979**. (c) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123-3197. (d) Delarosa, M. J.; Bousman, K. S.; Welch, J. T.; Toscano, P. J. *J. Coord. Chem.* **2002**, *55*, 781-793. (e) Bhattacharya, A.; Banerjee, S.; Mohapatra, P. K.; Basu, S.; Manchanda, V. K. *S. Ext. Ion Exc.* **2003**, *21*, 687-705. (f) Fernandes, J. A.; Ferreira, R. A. S.; Pillinger, M.; Carlos, L. D.; Jepsen, J.; Hazell, A.; Ribeiro-Claro, P.; Gonçalves, I. S. *J. Lumin.* **2005**, *113*, 50-63. (g) Bedoya, C.; Condorelli, G. G.; Di Mauro, A.; Anastasi, G.; Fragala, I. L.; Lisoni, J. G.; Wouters, D. *Mater. Sci. Eng. B* **2005**, *118*, 264-269. (h) Higashiya, S.; Banger, K. K.; Ngo, S. C.; Lim, P. N.; Toscano, P. J.; Welch, J. T. *Inorg. Chem. Acta* **2003**, *351*, 291-304. (i) Lenaerts, P.; Ryckebosch, E.; Driesen K.; Van Deun, R.; Nockemann, P.; Görrler- Walrand, C.; Binnemans, K. *J. Lumin.* **2005**, *114*, 77-84. (j) Myagmarsuren, G.; Tkach, V. S.; Shmidt, F. K.; Mohamad, M.; Suslov, D. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *235*, 154-160.
18. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
19. Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013 e 1016.
20. Hojo, M. Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chemistry Lett*, **1976**, 499.

21. Tetrahedron 63 (2007) 7753–7808 Review do flúor
22. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, 12, 1023.
23. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 499.
24. Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quim. Nova*, **1994**, 17, 24.
25. Martins, M.A.P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483.
26. Bonacorso, H.G.; Lopes, I.S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
27. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701–8705.
28. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177–182.
29. Vasil'tsov, A. M.; Shmidt, E. Yu.; Mikhaleva, A. I.; Zaitsev, A. B.; Tarasova, O. A.; Afonin, A. V.; Toryashinova, D.-S. D.; Il'icheva, L. N.; Trofimov, B. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 334–338.
30. Vasileva, E.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y.; Mirand, C.; Levy, J. *Monatsh. Chem.* **2002**, 133, 151–156.
31. Bonacorso, H.G.; Drekenner, R.L.; Rodríguez, I.R.; Vezzosi, R.P.; Costa, M.B.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1384.
32. (a) Bonacorso, H.G.; Costa, M.B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1396. (b) Bonacorso, H.G.; Cechinel, C.A.; Costa, M.B.; Oliveira, M.R.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 1055.
33. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* 1999, 6, 789.
34. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, 17, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.;

- Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) 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. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (k) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (l) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (m) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935. (n) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M.F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
35. (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (b) Zanatta, N.; Schneider, J. M.F.M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
36. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223. (c) Zanatta, N.; Madruga, C.

C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735. (d) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155. (e) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R. L.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005. (f) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 425. (g) Martins, m. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2220. (h) Martins, M. A. P; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapin, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8991. (i) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (j) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, *5*, 809. (k) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573. (l) Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, *14*, 2349. (m) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel. C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves. S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (n) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.

37. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 1619..
38. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**

39. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. J. *Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
40. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
41. Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
42. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
43. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
44. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.
45. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Five-Membered Heterocycles*; Wiley-VCH: New York, **2003**.
46. (a) Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriver, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 3,5. (b) Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriver, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 1,8.
47. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
48. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
49. (a) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoro, A. P.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (c) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, *5*, 809. (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.;

- Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
50. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
51. Bonacorso, H. G.; Wastowski, N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
52. Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237.
53. (a) Song, L. P.; Zhhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 201. (b) Song, L. P.; Chu, Q. L., Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem* **2001**, *107*, 107.
54. Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth Commun* **2002**, *32*, 1585.
55. (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekenner, R. L.; da Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 132. (c) Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Microbiol. Agents* **2008**, *32*, 139.
56. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
57. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195.
58. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 158.
59. Martins, M. A. P.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1037

60. Martins, M. A. P.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Prola, L. D. T.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1130.
61. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2011**, *18*, 293.
62. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J. M.; da Silva, A. M. P. W.; Schneider, J. M. F. M.; Fernandes, L. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4076.
63. Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
64. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gobumova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocyclic Compounds*, **1991**, *27*, 398.
65. Flores, A. F. C.; Pizzuti, L.; Brondani, S.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1316.
66. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Santos, J. M.; Mello, D. L.; Fernandes, L. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A. D.; Borchhardt, D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236.
67. Soliman, R.; Darwish, S. A. S. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1659.
68. Carrano, C. J.; Higgs, T. C. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 291.
69. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505.
70. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
71. M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358.
72. Xia, Y.; Dong, Z. W.; Zhao, B. X.; Xiao, G.; Meng, N.; Shin, D. S.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6893.
73. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Guerra, C. Z.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.

74. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; Luz, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Arkivoc*, **2009**, 174.
75. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Pittaluga, E. P.; Ferla, A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 1656.
76. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Navarini, J.; Andrighetto, R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Monatsh Chem.* **2011**, *142*, 277.
77. (a) Gaonkar, S. L.; Rai, K. M. L.; Prabhuswamy, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 841. (b) Sahin, G.; Palaska, E.; Ekizoglu, M.; Özalp, M. *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 539. (c) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Chem. Commun.* **2003**, *14*, 1716.
78. Brog, S.; Vollinga, R. C.; Labarre, M.; Payza, K.; Luthman, L.; Terenius, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4331.
79. Sharma, S.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 689.
80. He, D. -H.; Zhu, Y. -C.; Yang, Z. -R.; Hu, A. -X.; Cao, G. *Turk. J. Chem.* **2009**, *33*, 1.
81. Liras, S.; Allen, M. P.; Segelstein, B. E. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 437.
82. Dumciute, J.; Martynaitis, V.; Holzer, W.; Mangelinckx, S.; Dekimpe, N.; Sanckus, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3309.
83. Wolkenberg, S. E.; Boger, D. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7361.
84. Zarudnitskii, E. V.; Pervak, I. I.; Merkulov, A. S.; Yurchenko, A. A.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10431.
85. Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1148.
86. Dolman, S. J.; Gosselin, F.; Shea, P. D.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9548.
87. Montarezi, N.; Rad-Moghadam, K. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 1143.
88. Xu, J.; Wang, D.; Imafuku, K. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2196.
89. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2011**, *18*, 293.

90. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. S.; Rubin, M.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Arkivoc*, **2007**, 281.
91. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.
92. Piovesan, L. A. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria, 2009.
93. Malavolta, J. L. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria, 2012.

ANEXO I
ESPECTROS DE RMN

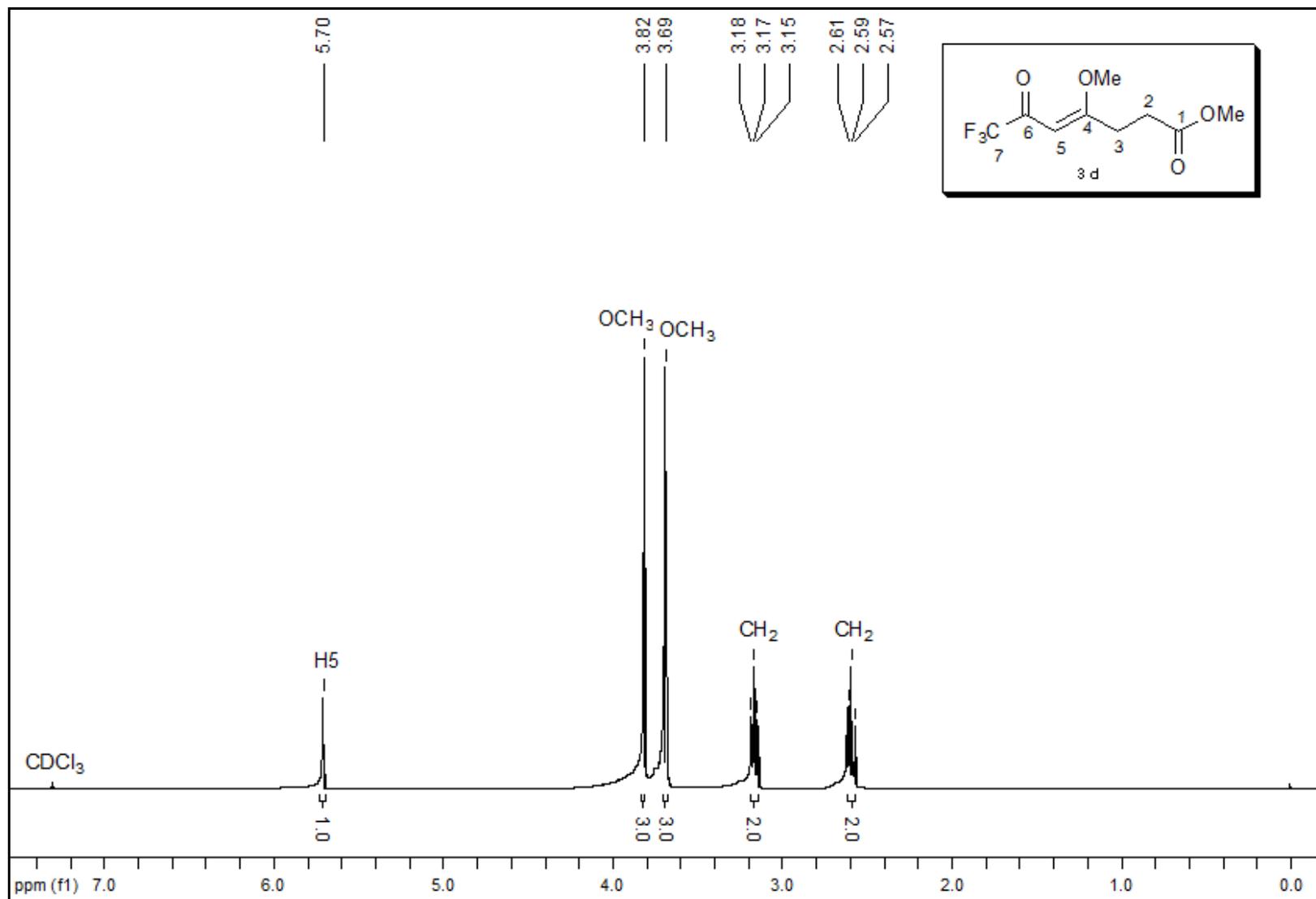


Figura A1. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 .

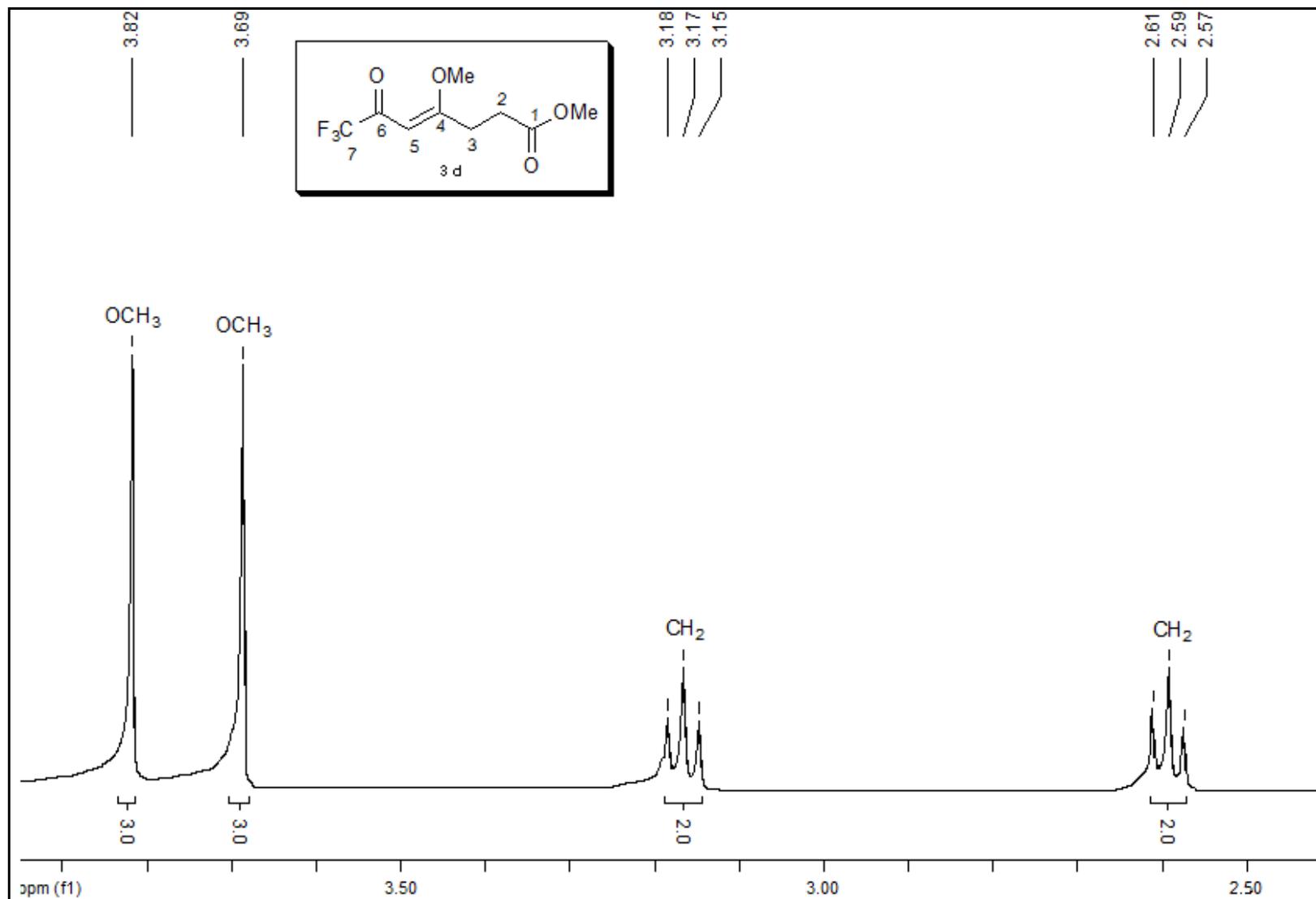


Figura A2. Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 , expansão entre 2,4 e 4 ppm.

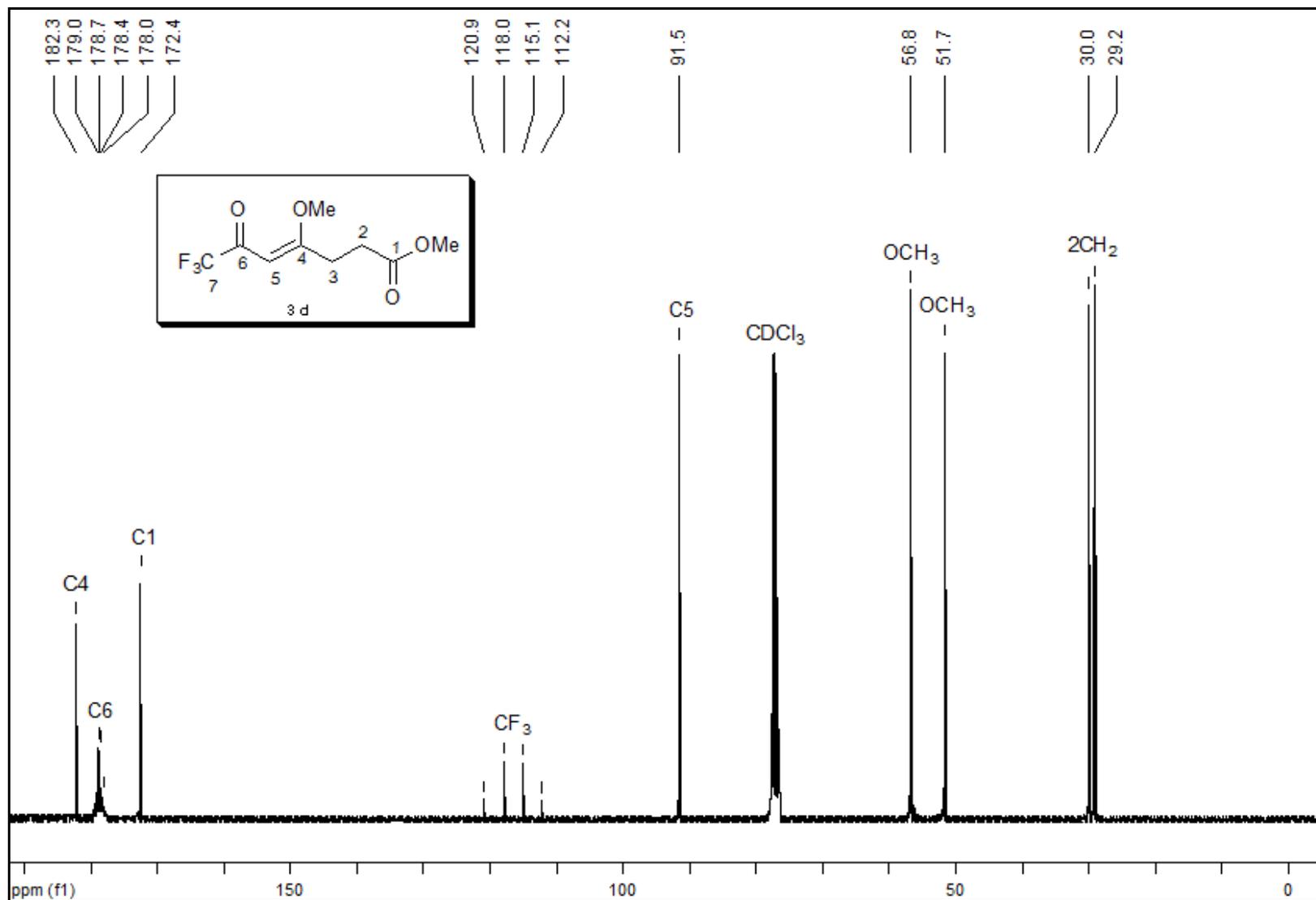


Figura A3. Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 .

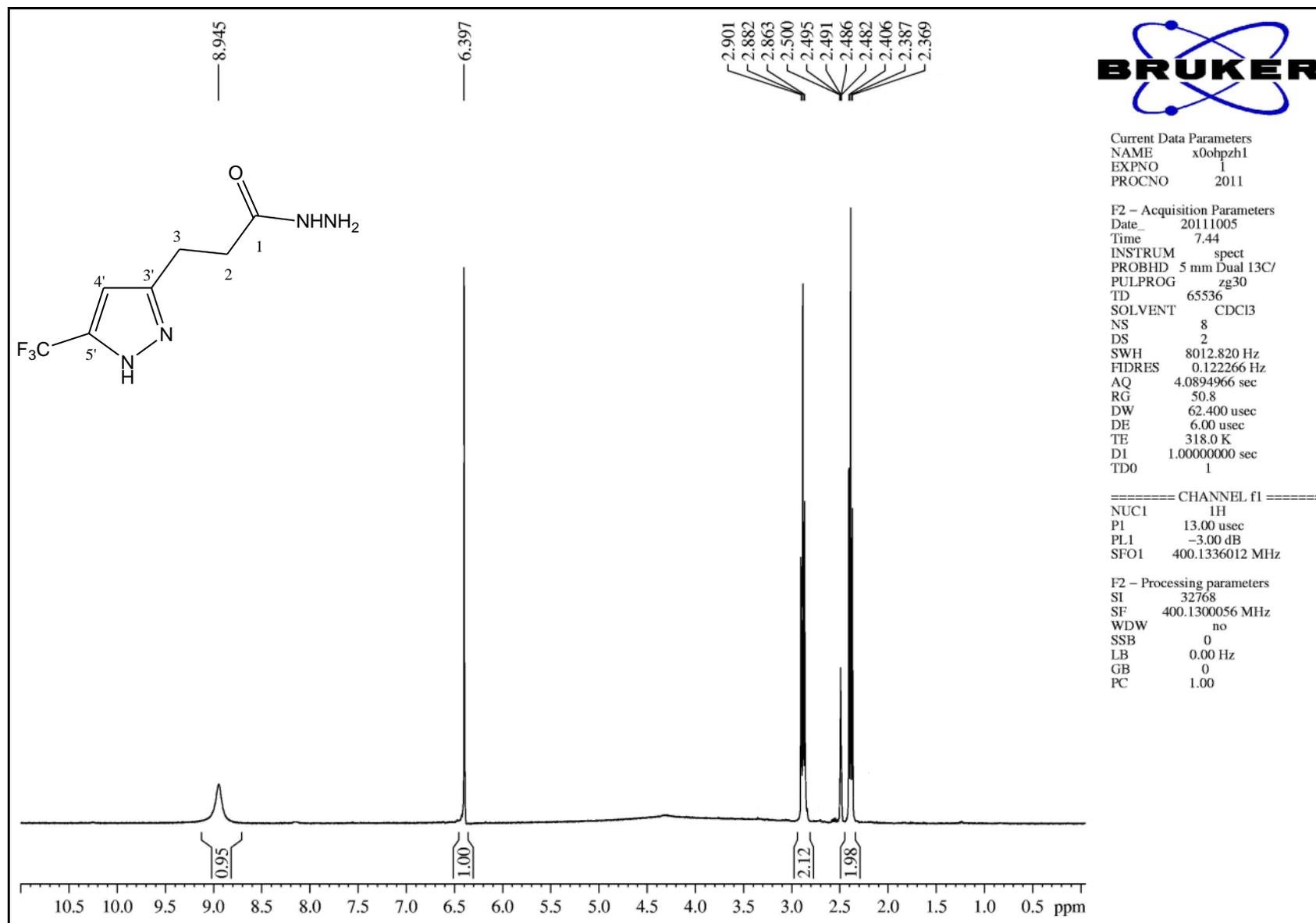


Figura A4. Espectro de RMN ^1H do composto 5 em DMSO- d_6 .

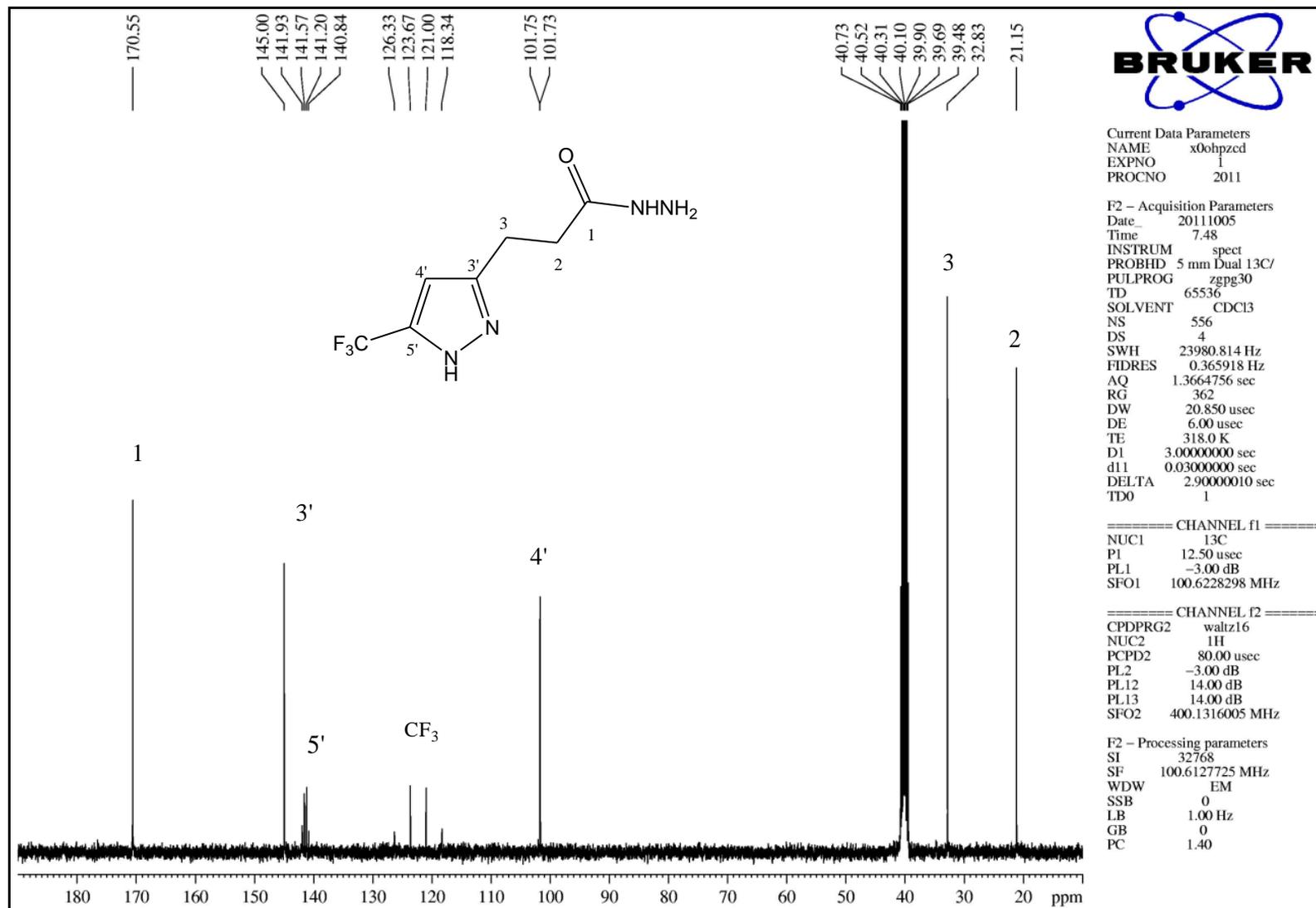


Figura A5. Espectro de RMN ¹³C do composto 5 em DMSO-d₆.

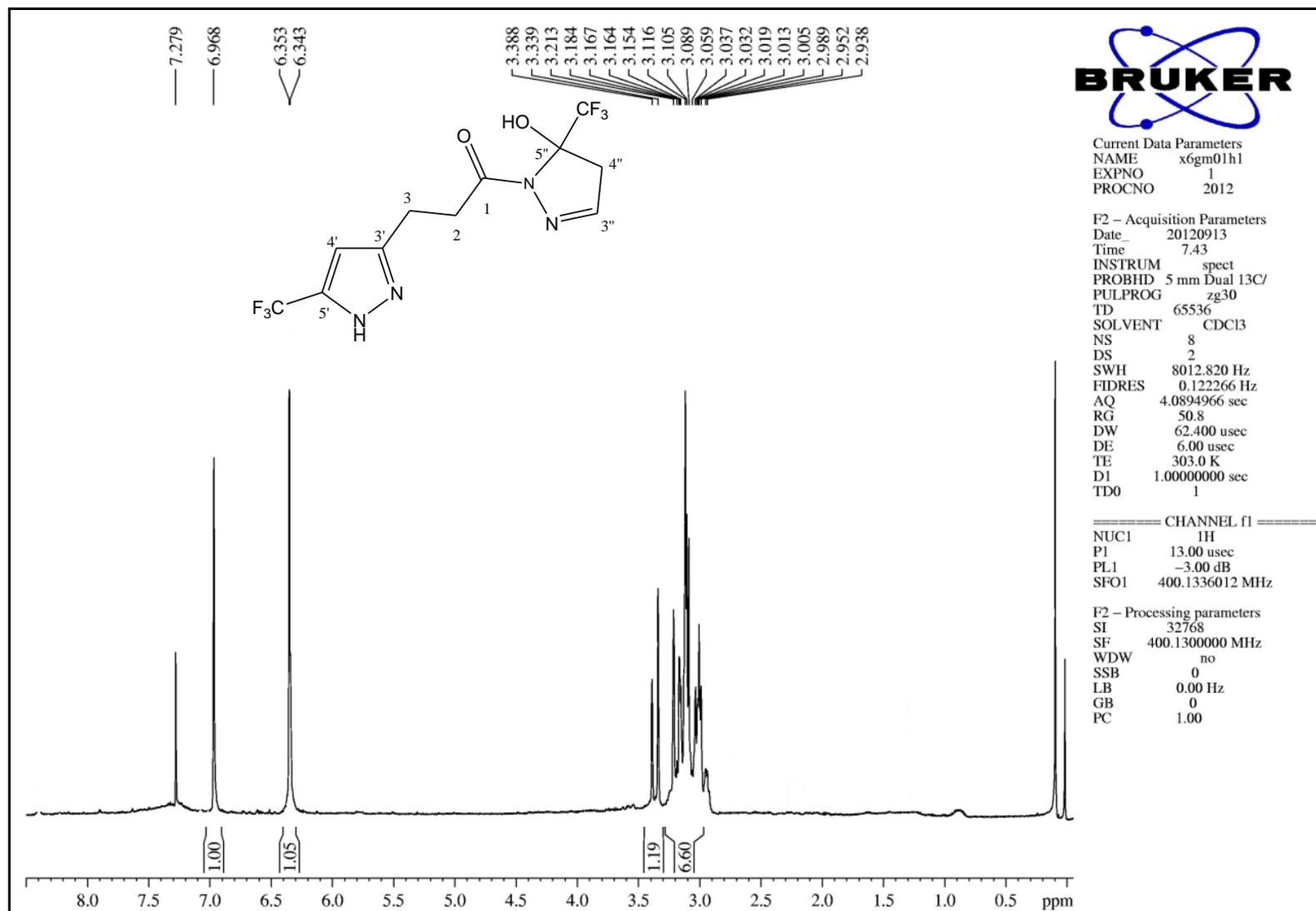


Figura A6. Espectro de RMN ¹H do composto 6a em CDCl₃.

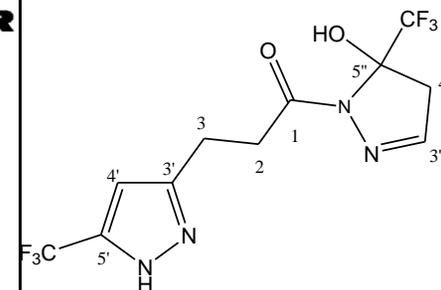
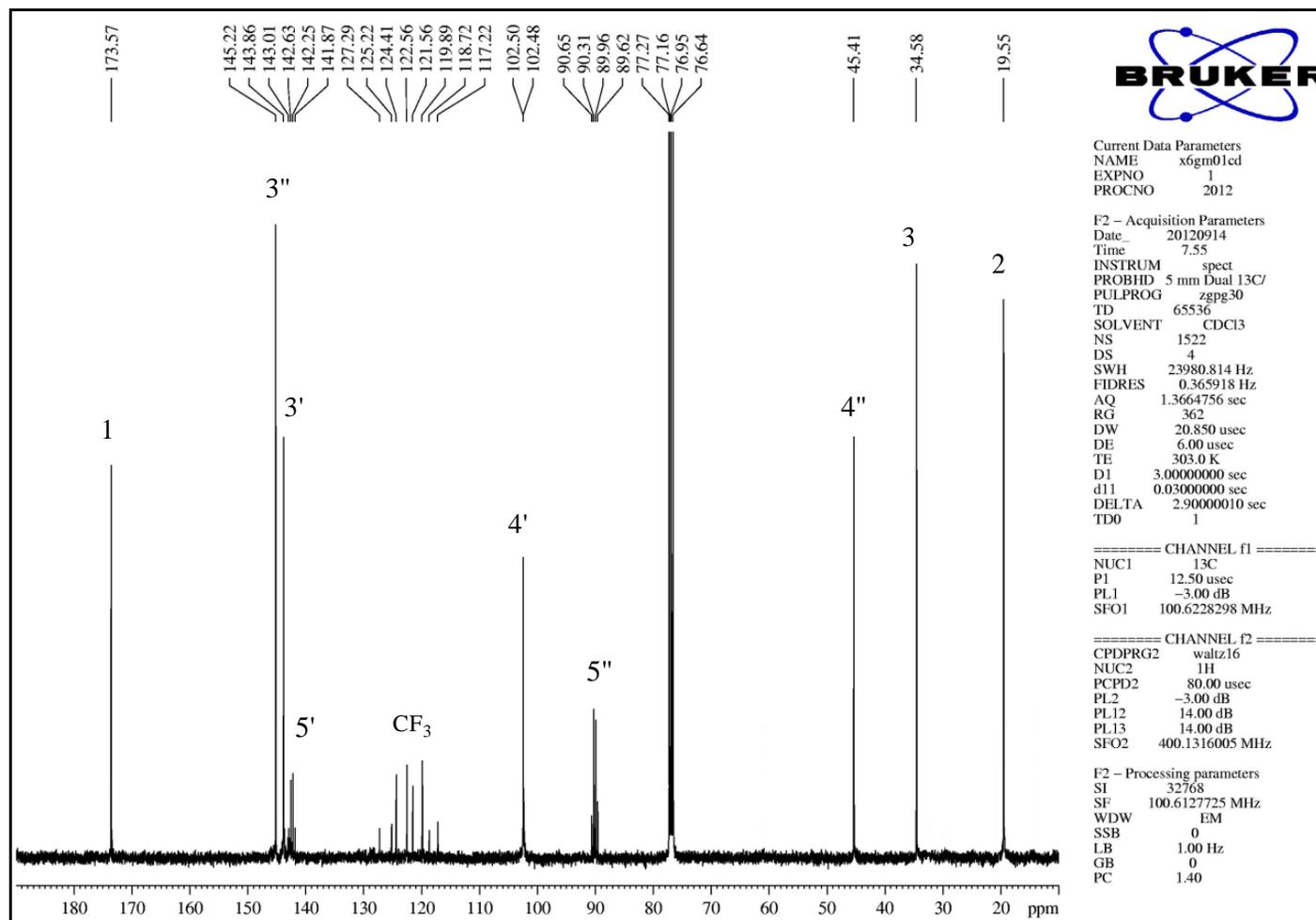


Figura A7. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 .

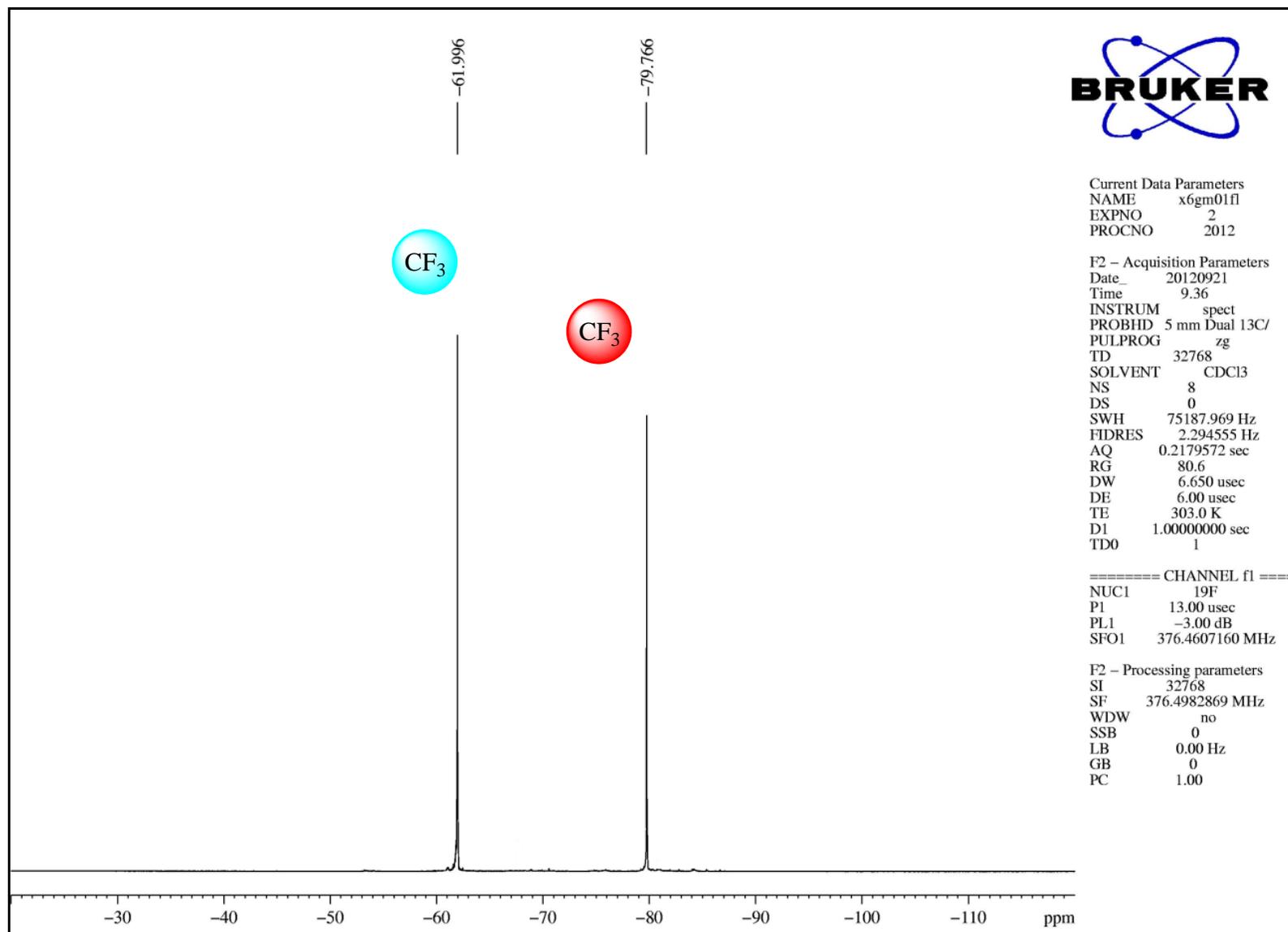


Figura A8. Espectro de RMN ¹⁹F do composto **6a** em CDCl₃.

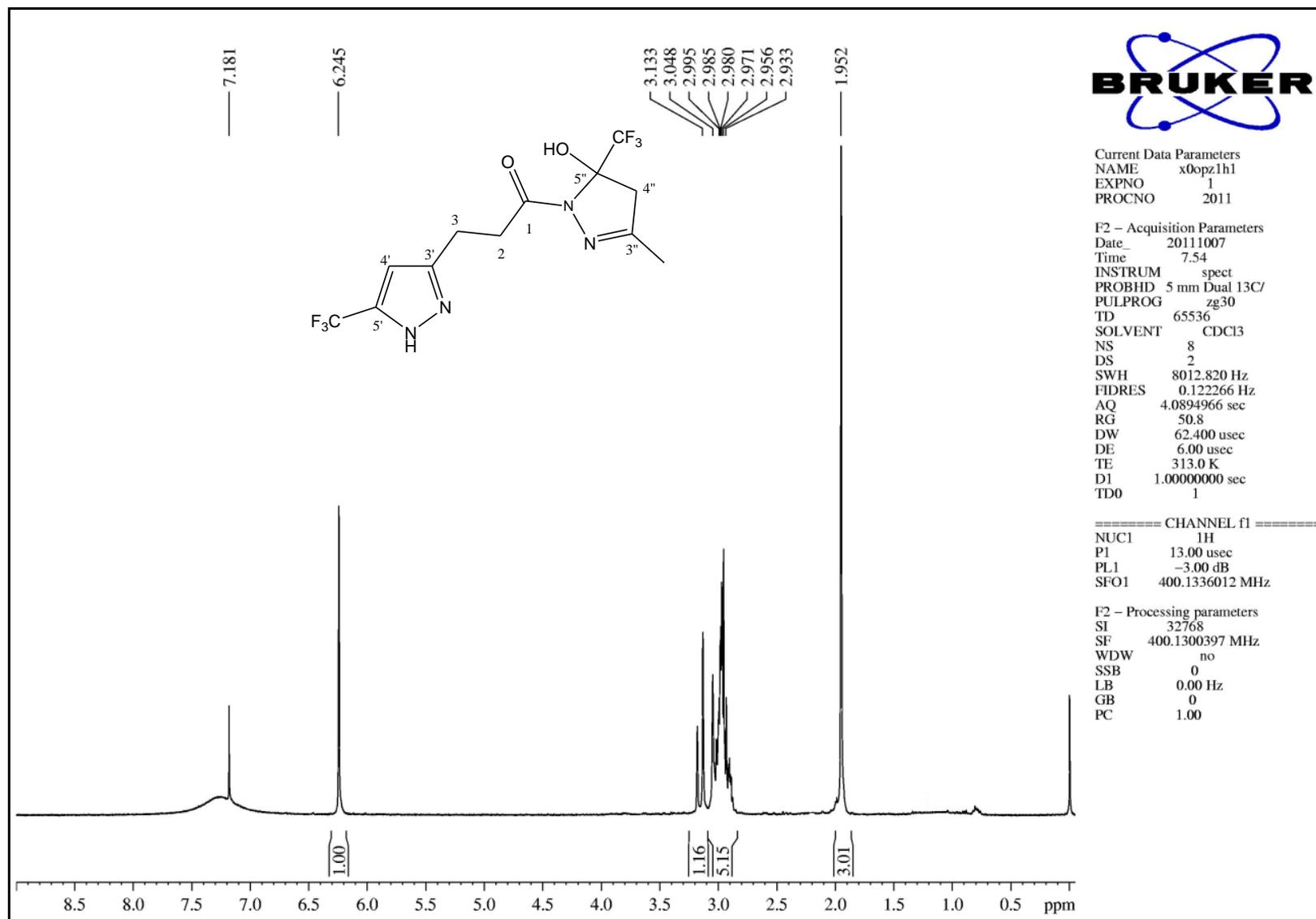


Figura A9. Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 .

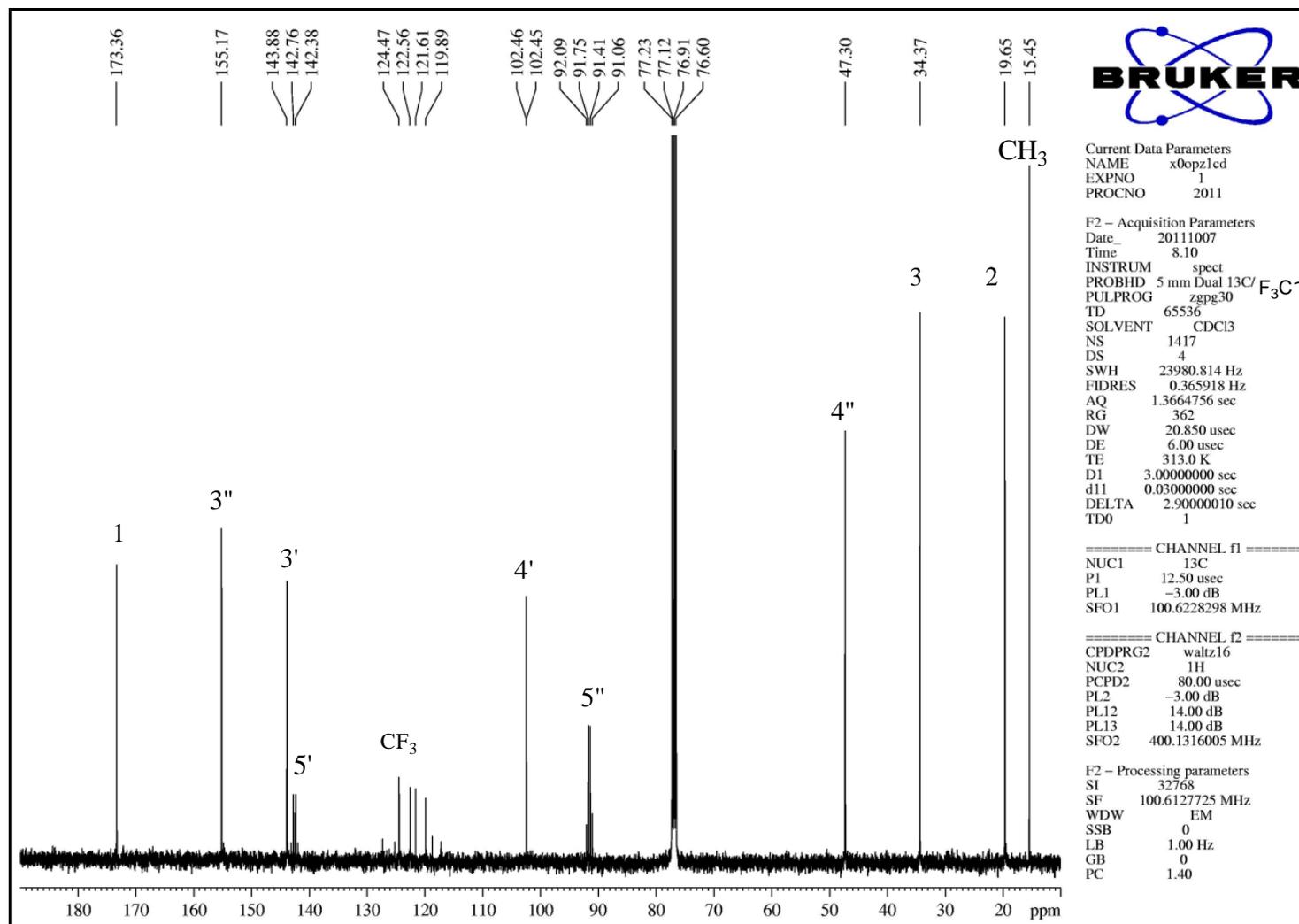


Figura A10. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 .

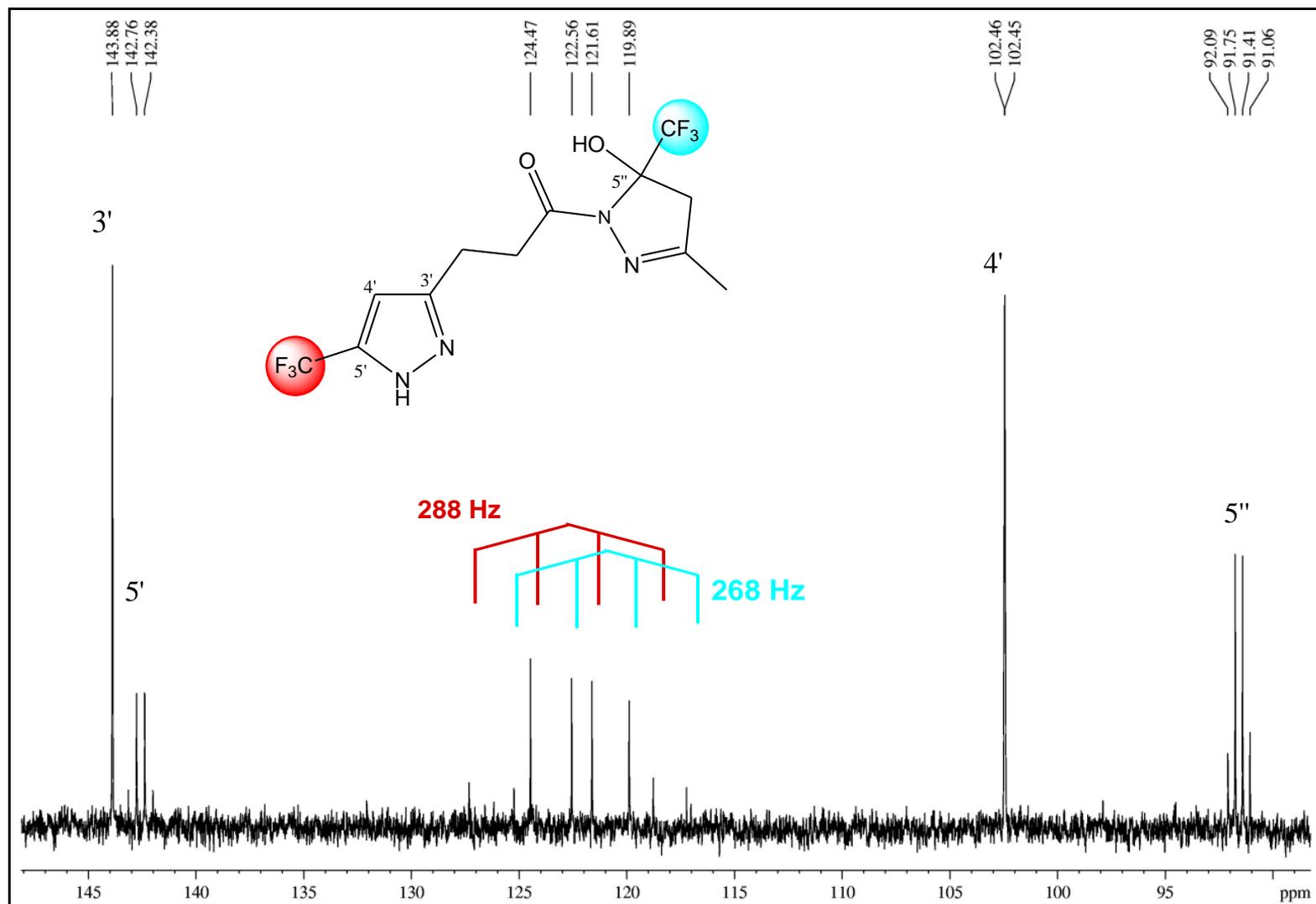


Figura A11. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 , expansão entre 88 e 148 ppm.

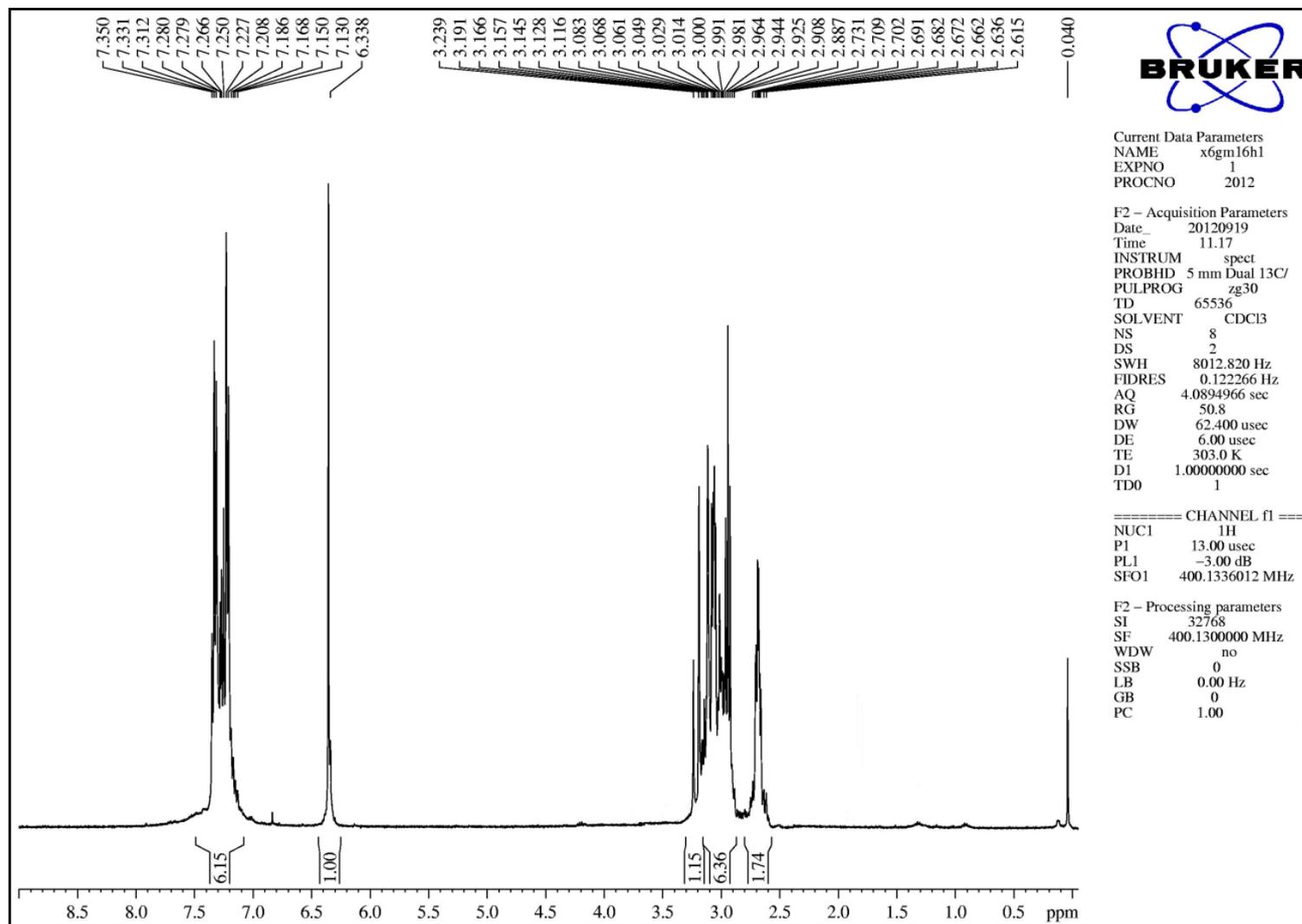


Figura A12. Espectro de RMN ^1H do composto **6c** em CDCl_3 .

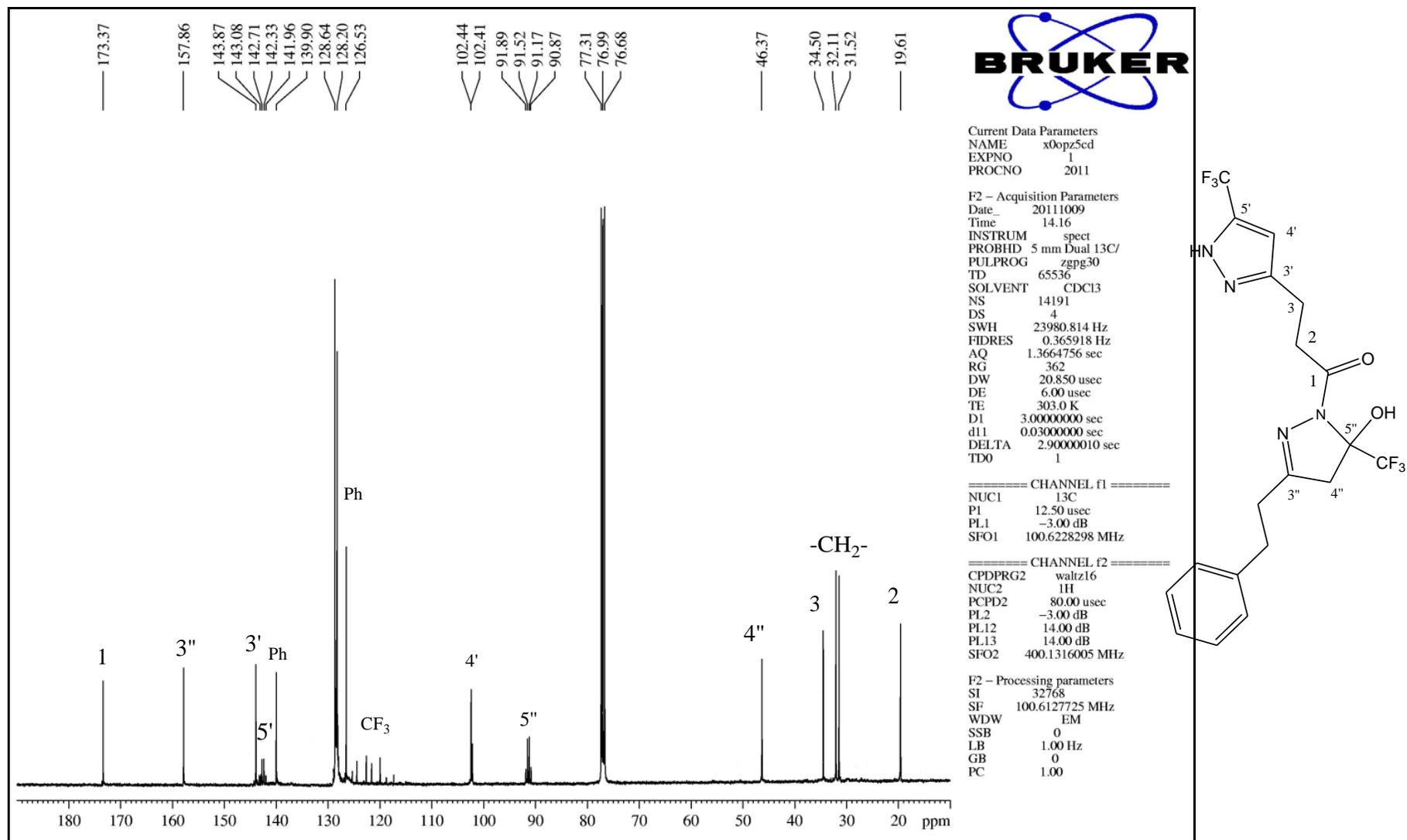


Figura A31. Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** em CDCl₃.

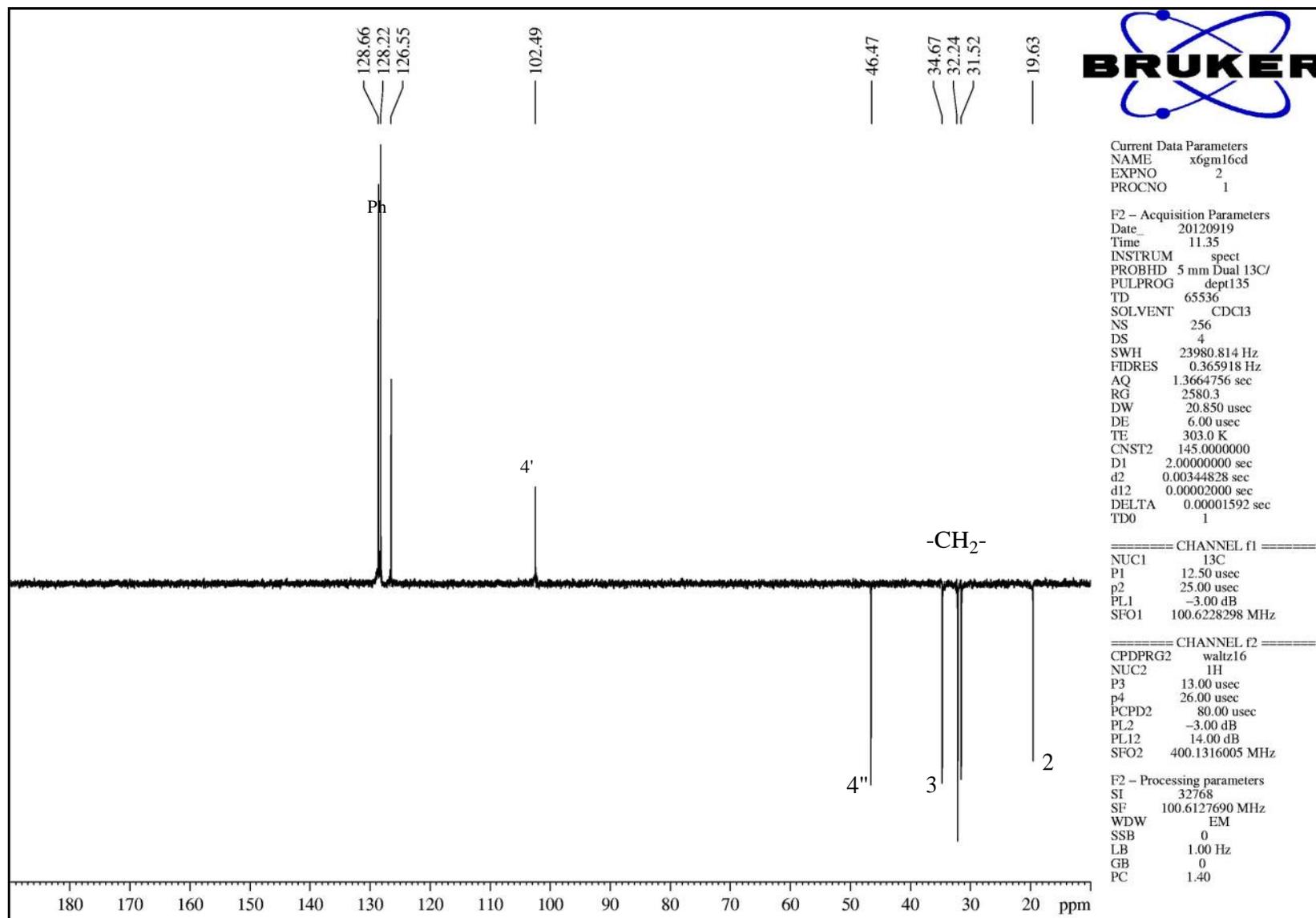


Figura A14. Espectro de RMN ¹³C DEPT 135 do composto **6c** em CDCl₃.

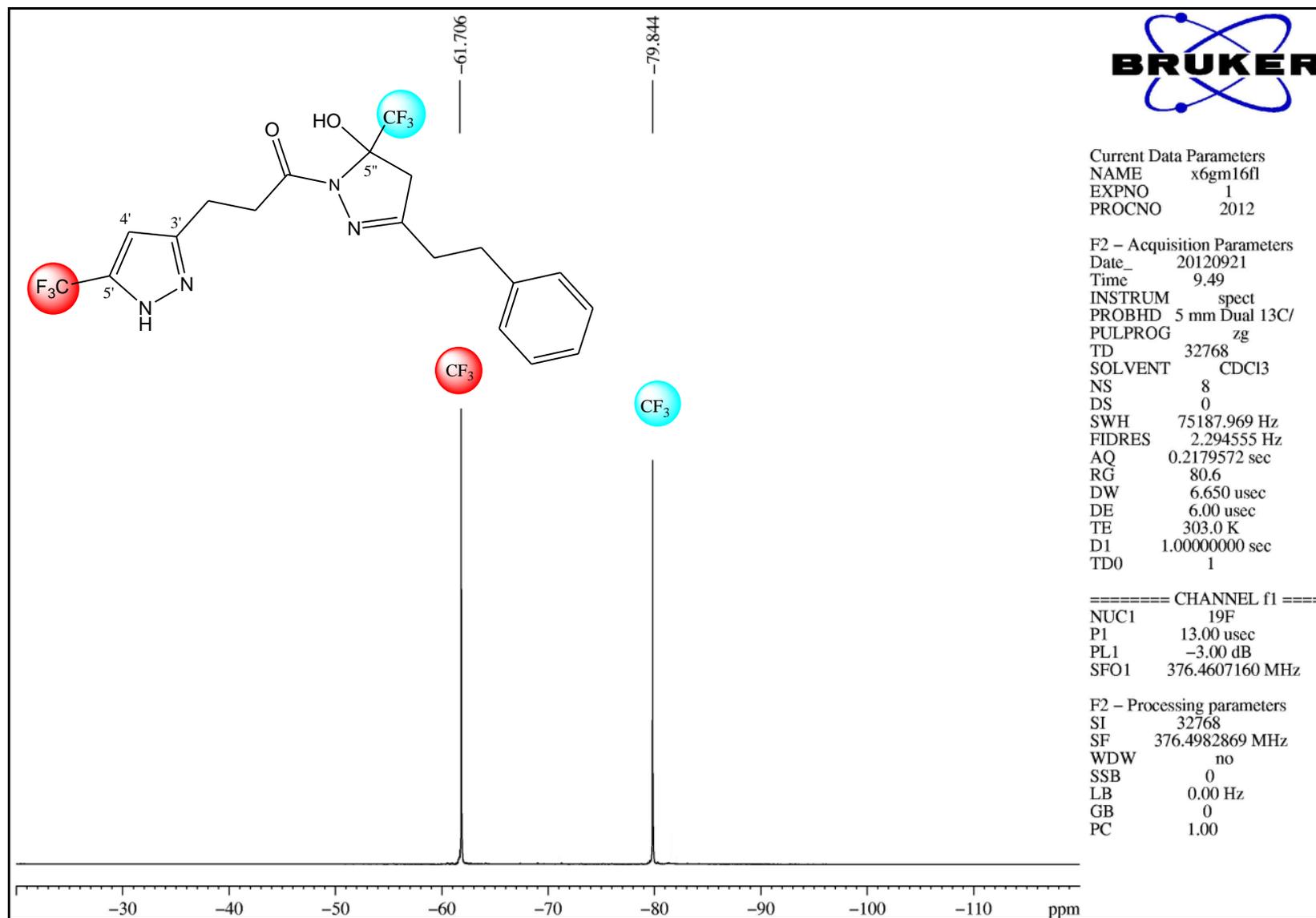


Figura A15. Espectro de RMN ^{19}F do composto **6c** em CDCl_3 .

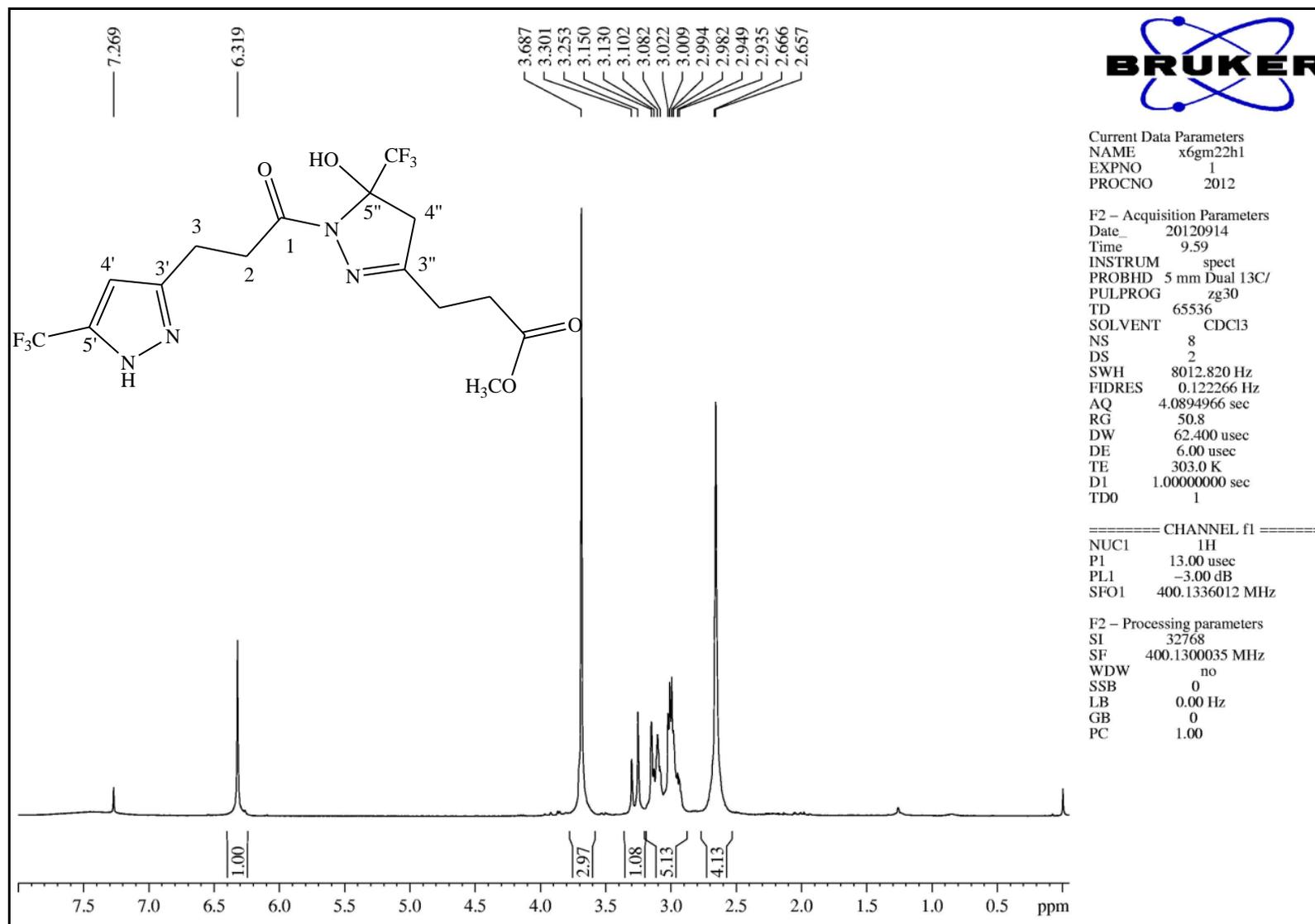


Figura A16. Espectro de RMN ^1H do composto **6d** em CDCl_3 .

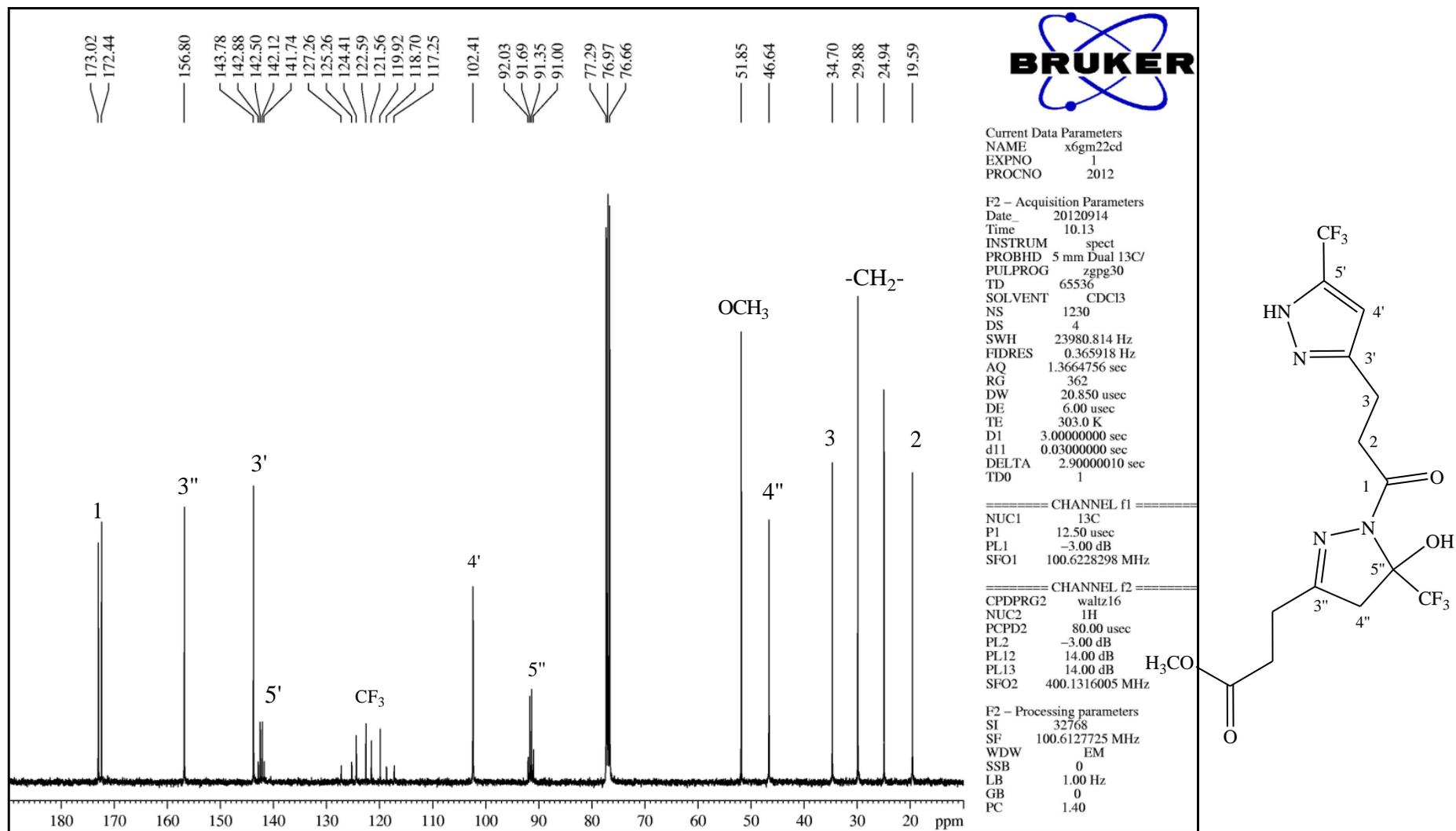


Figura A17. Espectro de RMN ¹³C do composto **6d** em CDCl₃.

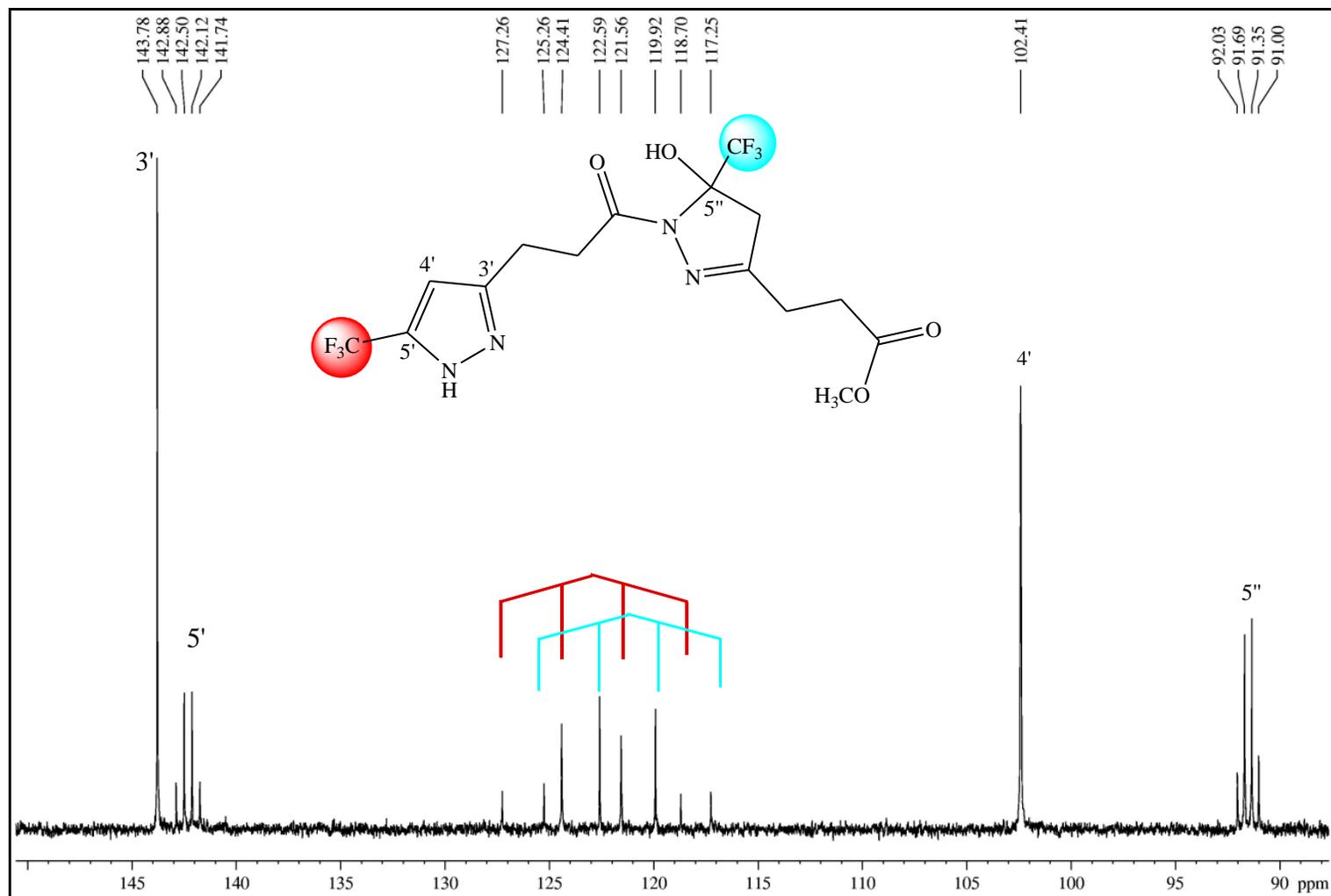


Figura A18. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** em CDCl_3 . Expansão entre 88 e 150 ppm.

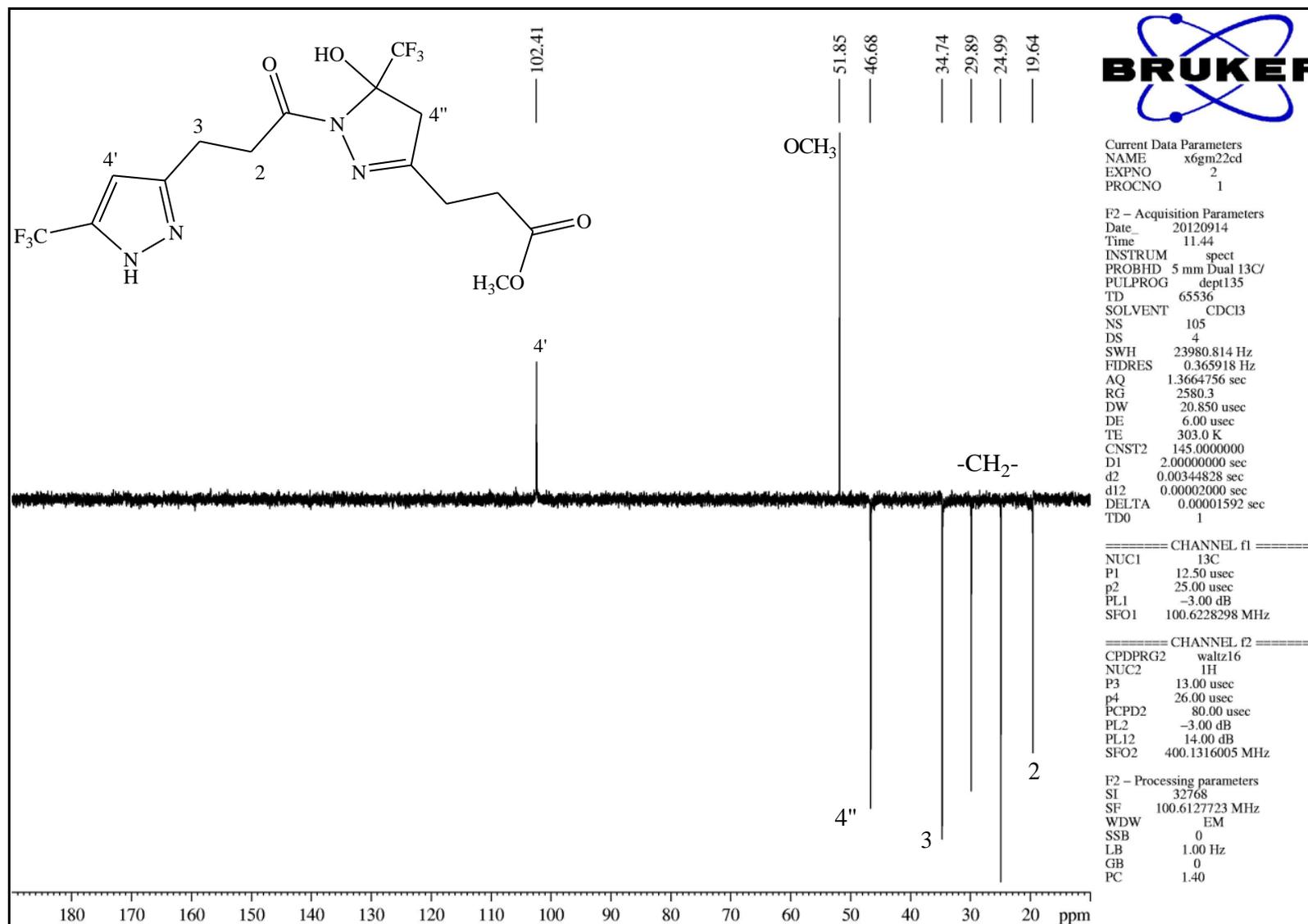


Figura A19. Espectro de RMN ^{13}C DEPT 135 do composto **6d** em CDCl_3 .

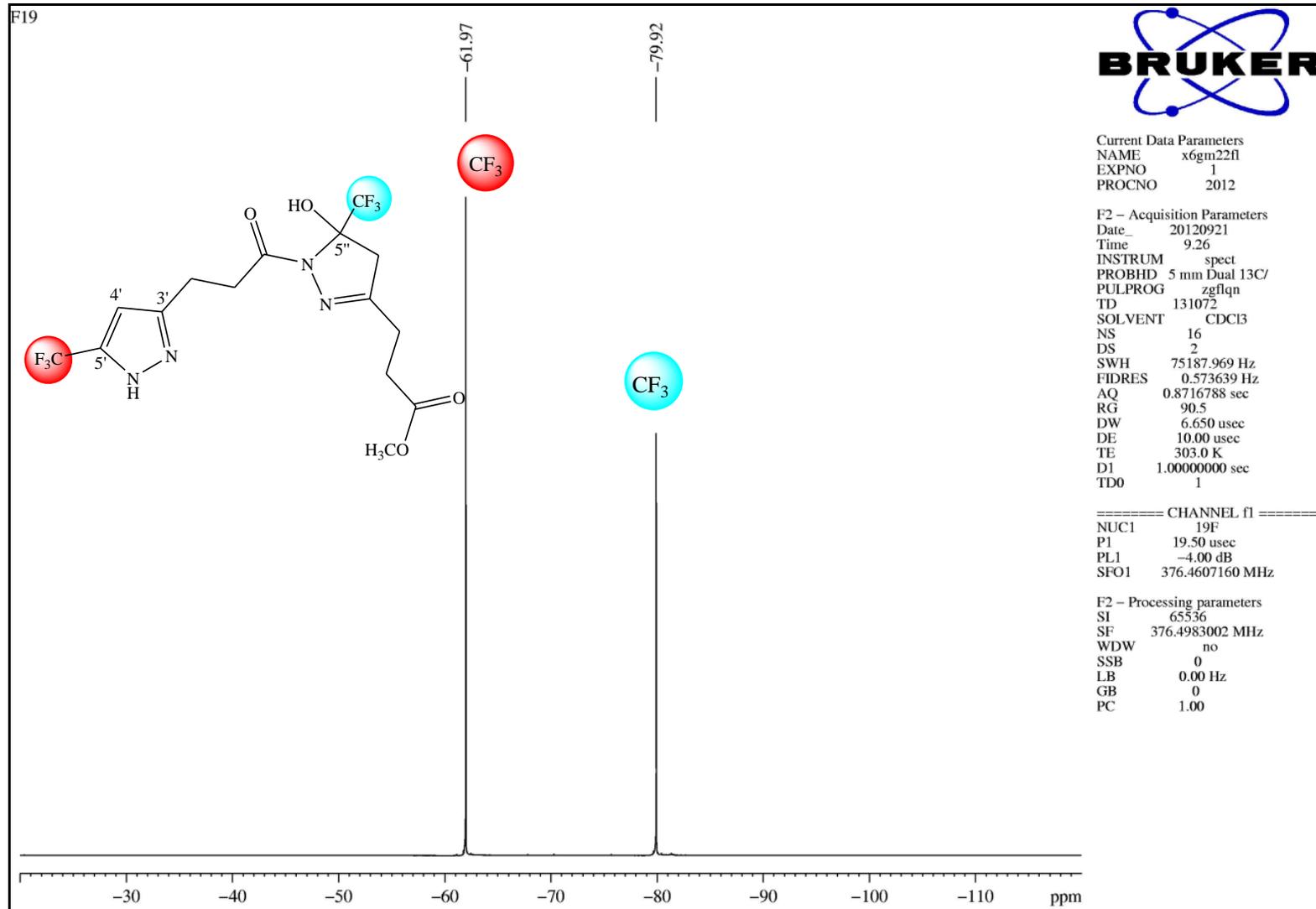


Figura A20. Espectro de RMN ^{19}F do composto **6d** em $CDCl_3$.

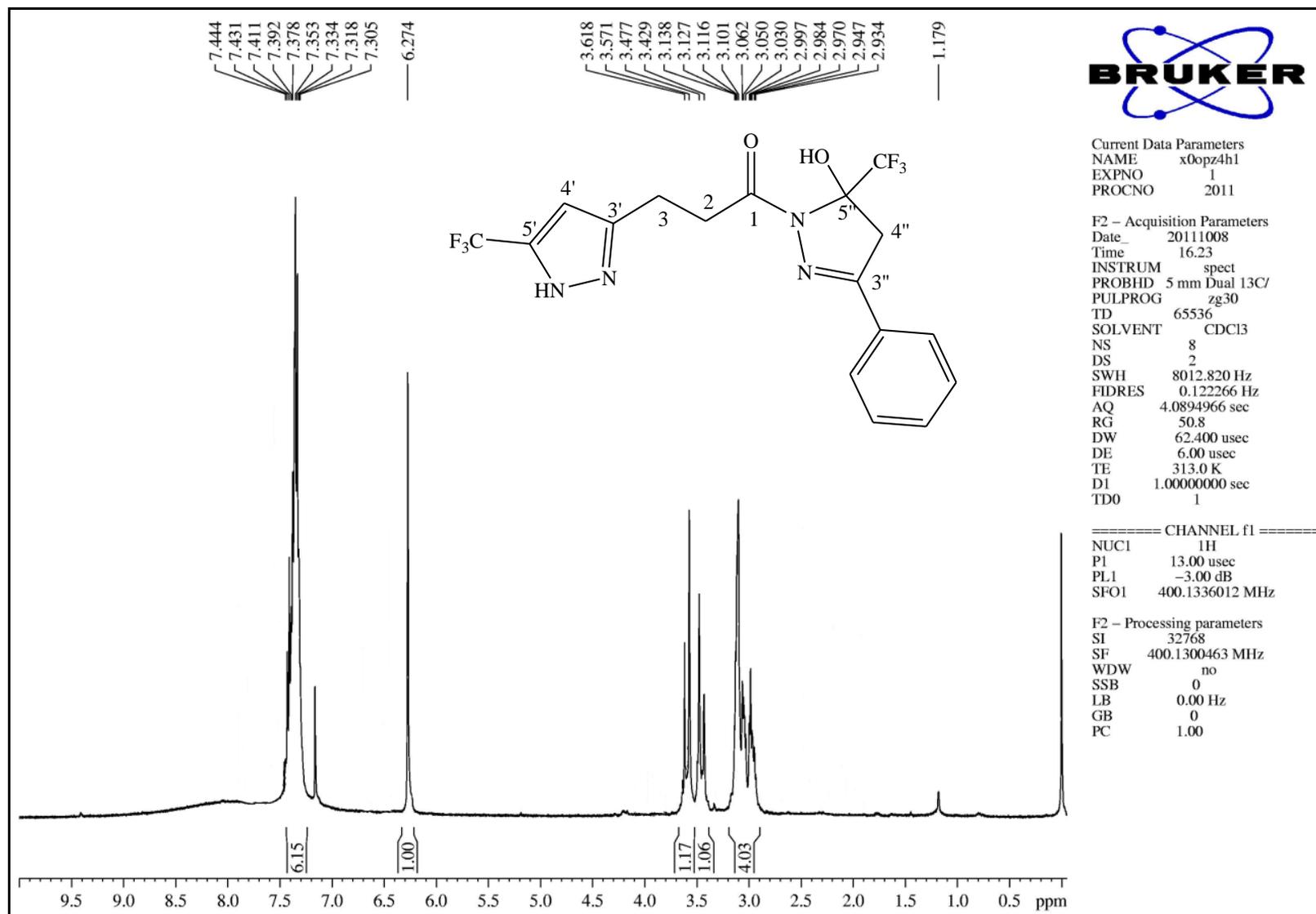


Figura A21. Espectro de RMN ^1H do composto **6e** em CDCl_3 .

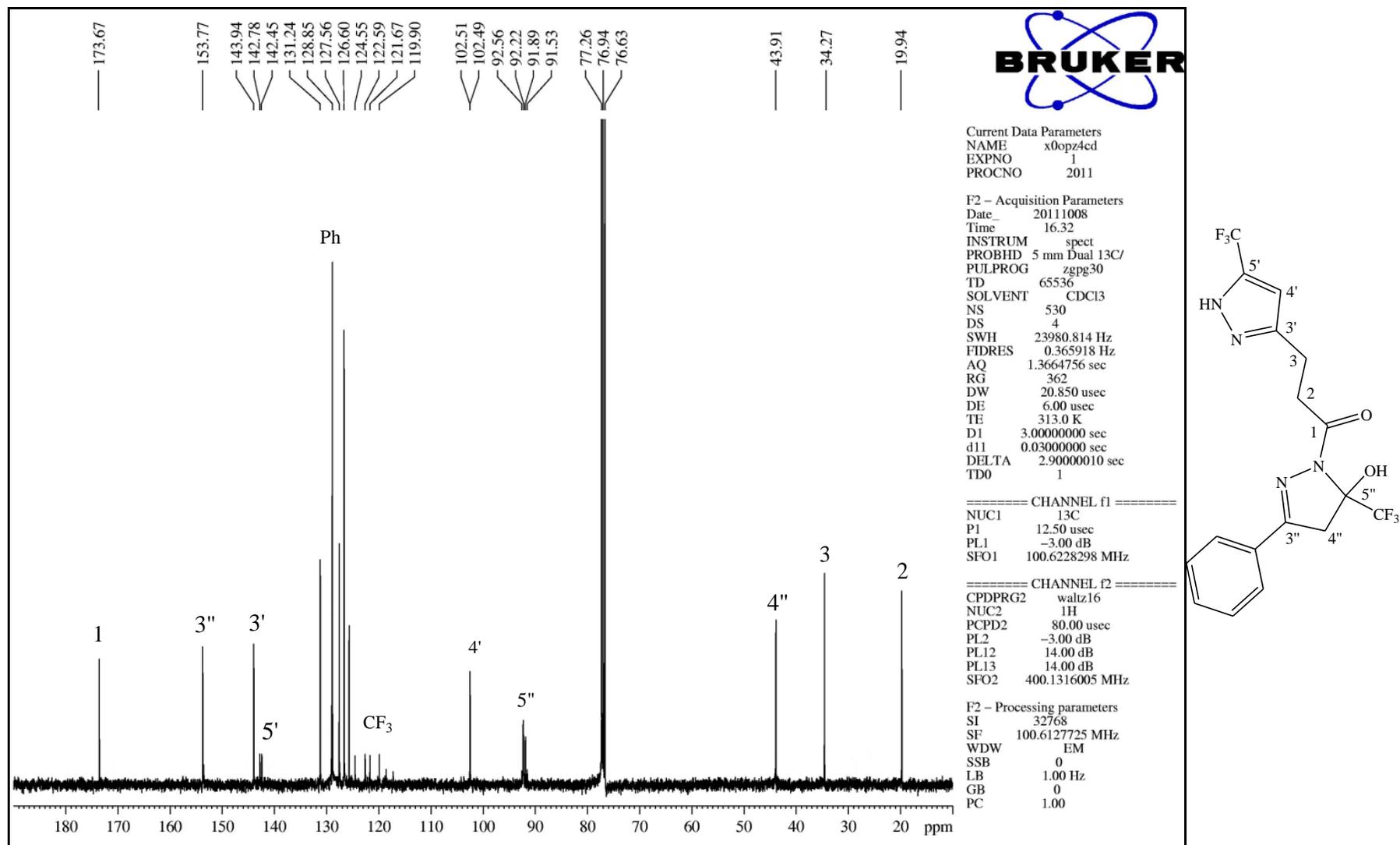


Figura A22. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 .

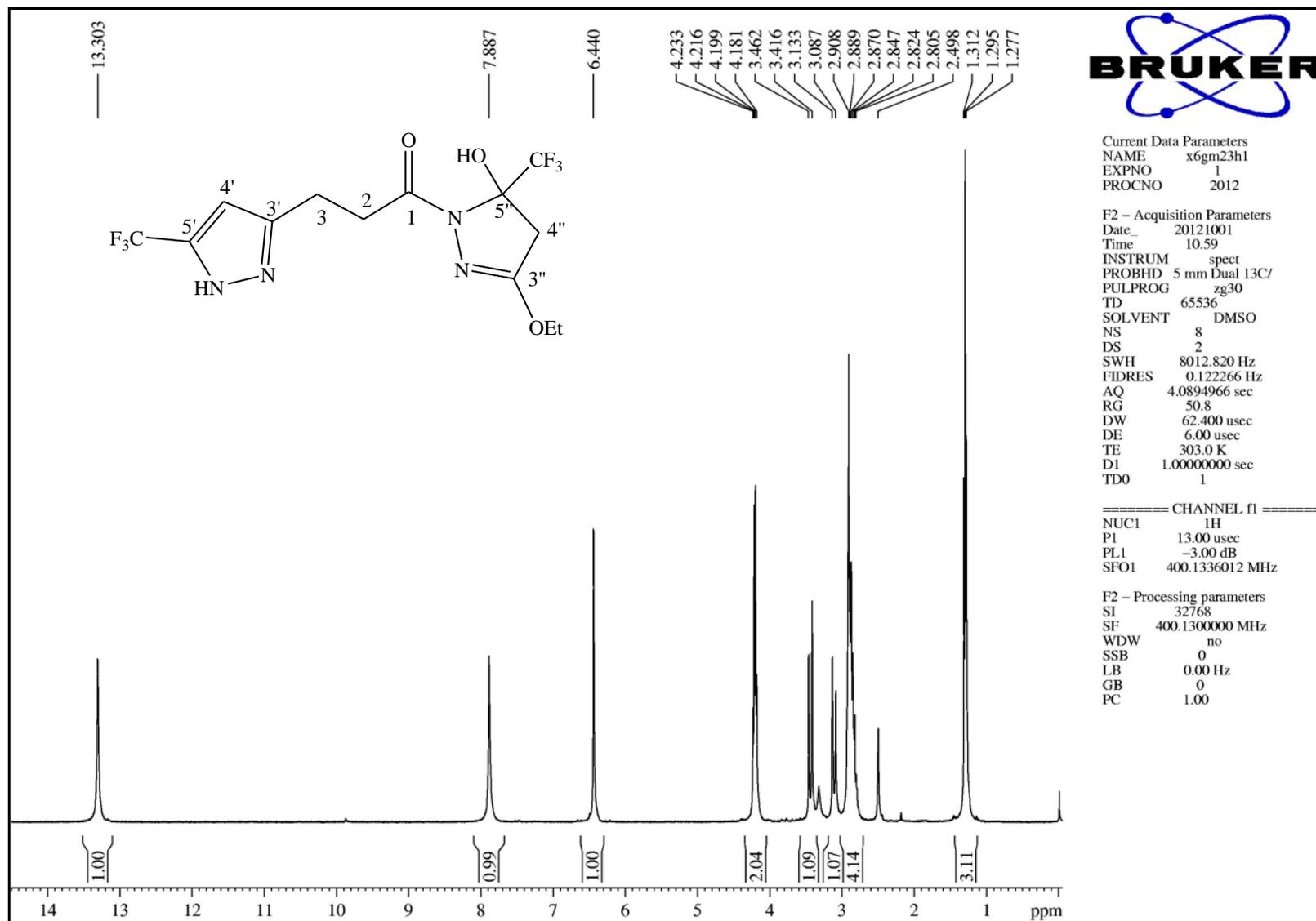


Figura A23. Espectro de RMN ^1H do composto **6f** em DMSO.

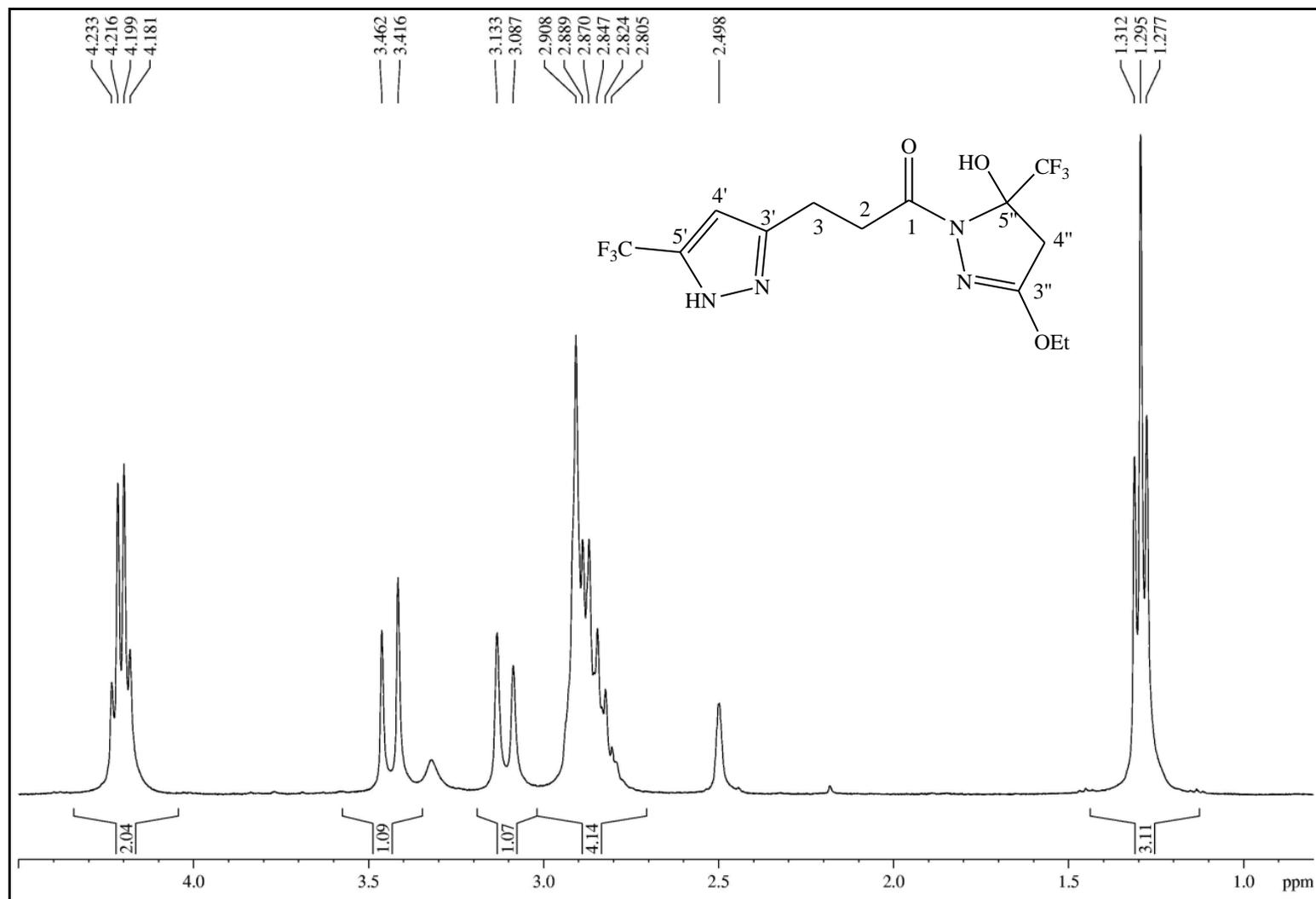


Figura A24. Espectro de RMN ^1H do composto **6f** em DMSO. Expansão entre 0,8 e 4,5 ppm.

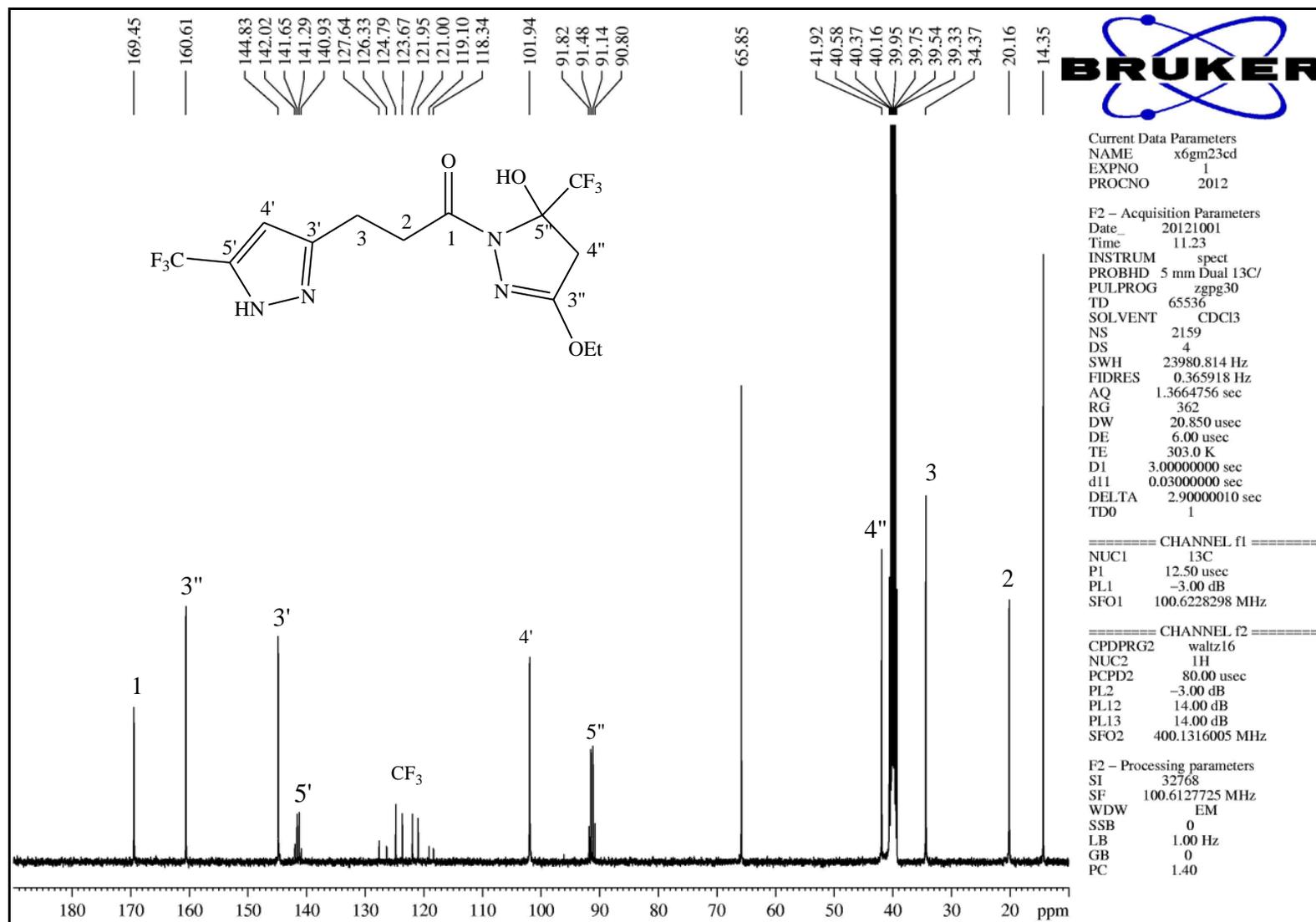


Figura A25. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6f** em DMSO- d_6 .

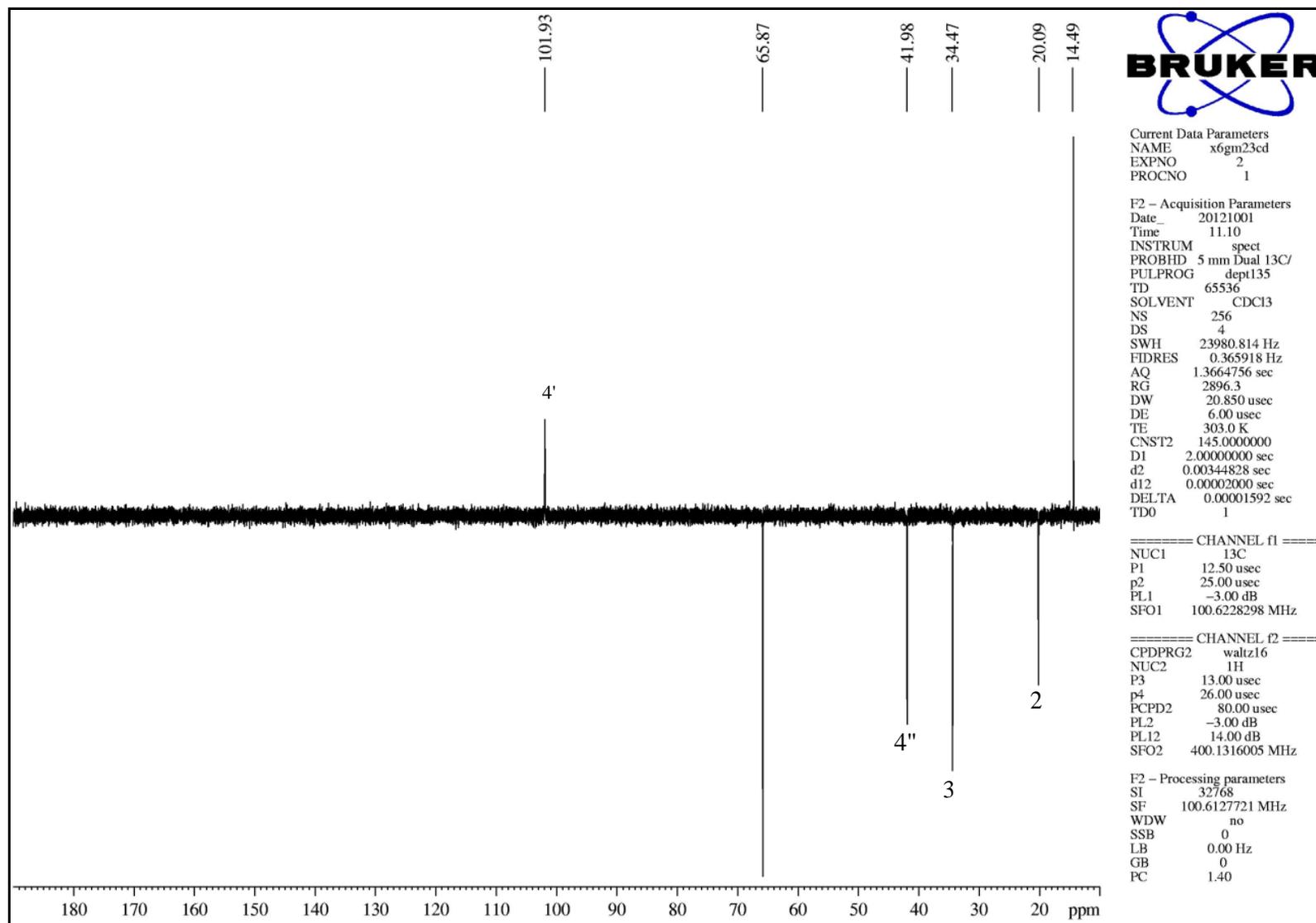


Figura A26. Espectro de RMN ^{13}C DEPT135 do composto **6f** em DMSO- d_6 .

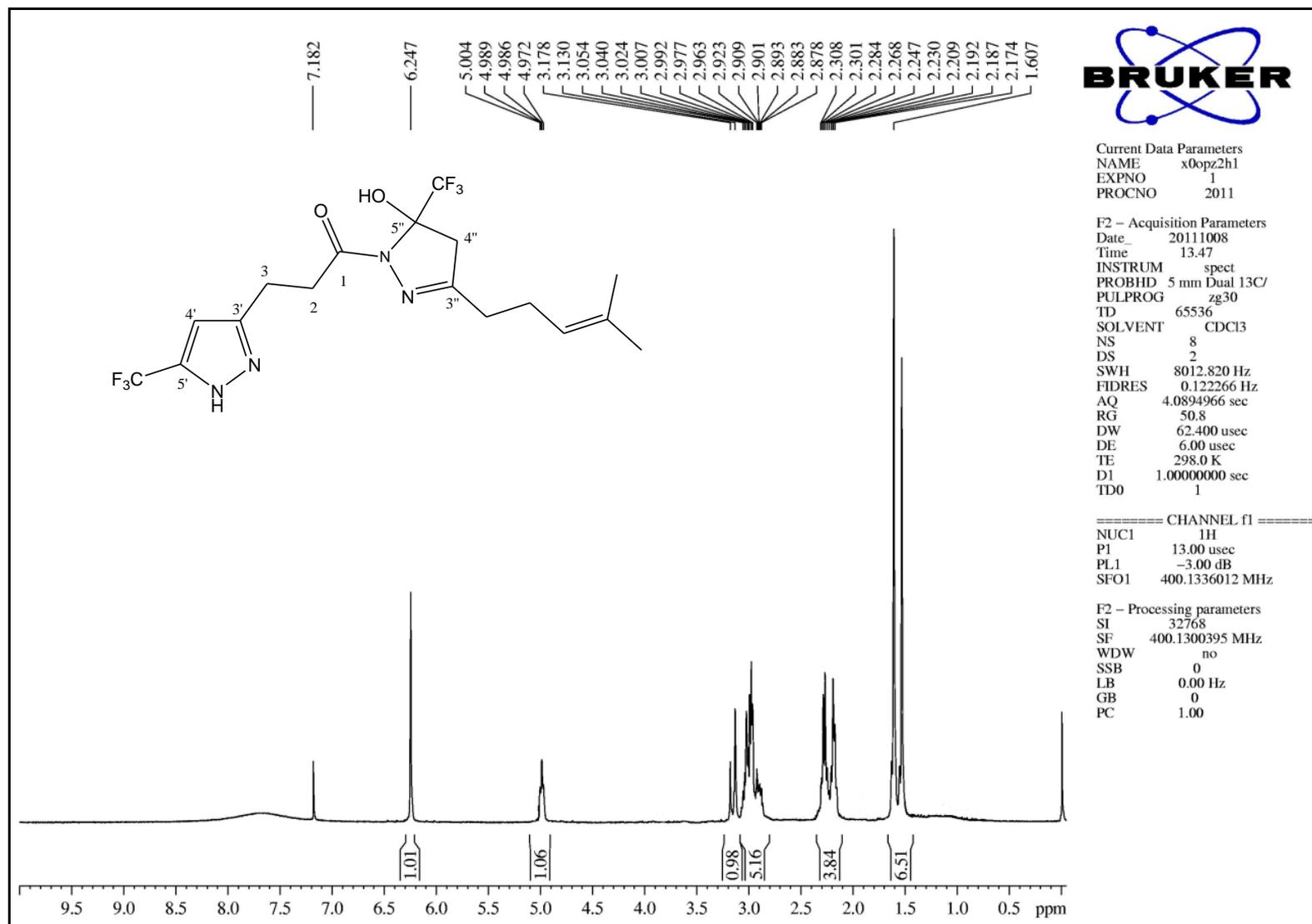


Figura A27. Espectro de RMN ^1H do composto **6g** em CDCl_3 .

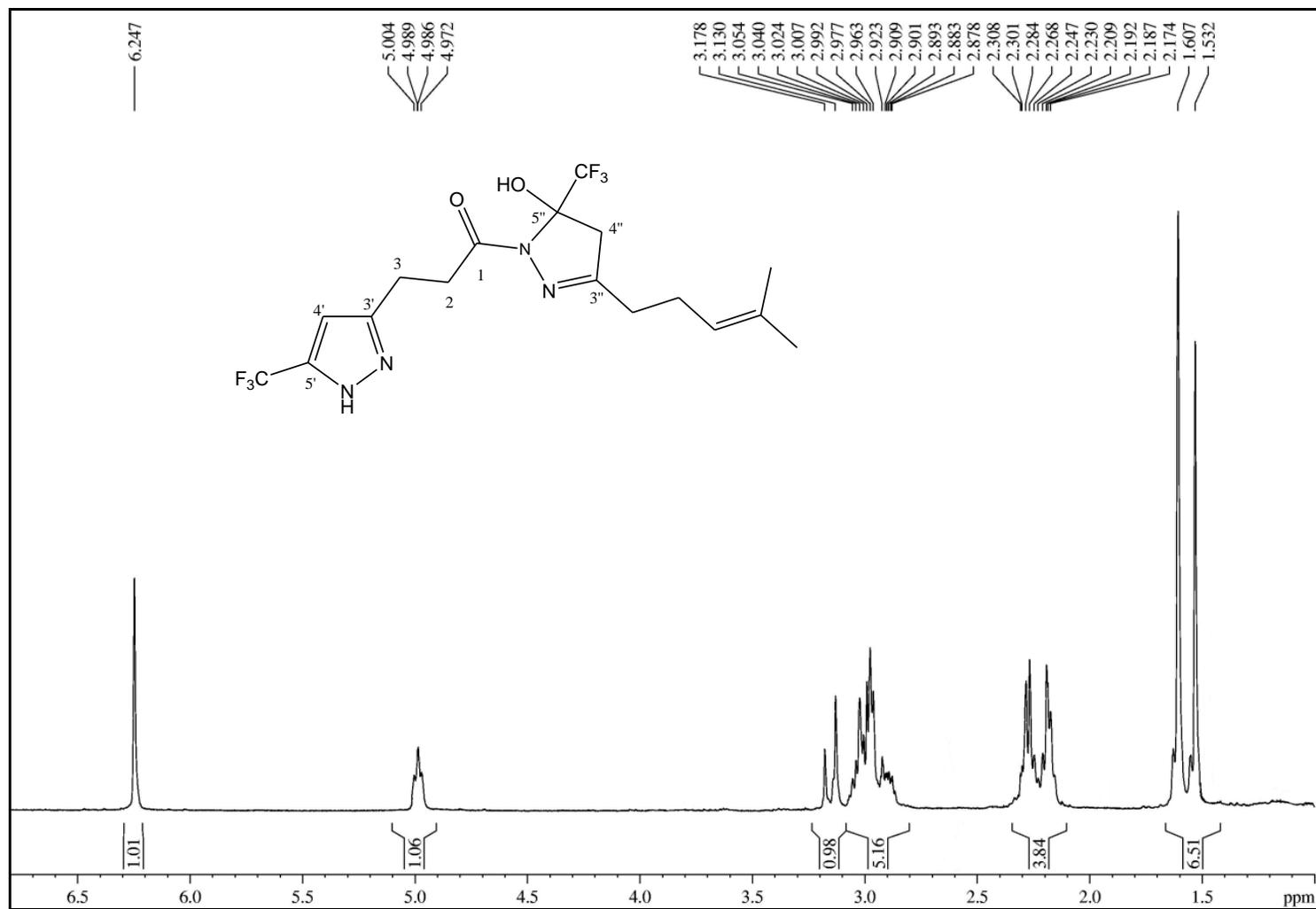


Figura A28. Espectro de RMN ^1H do composto **6g** em CDCl_3 .

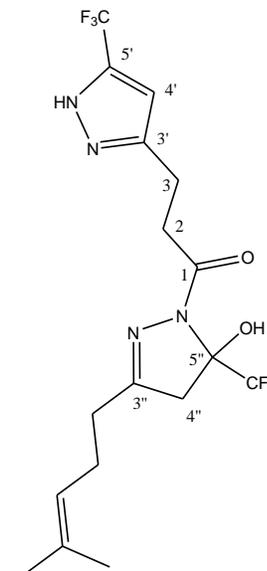
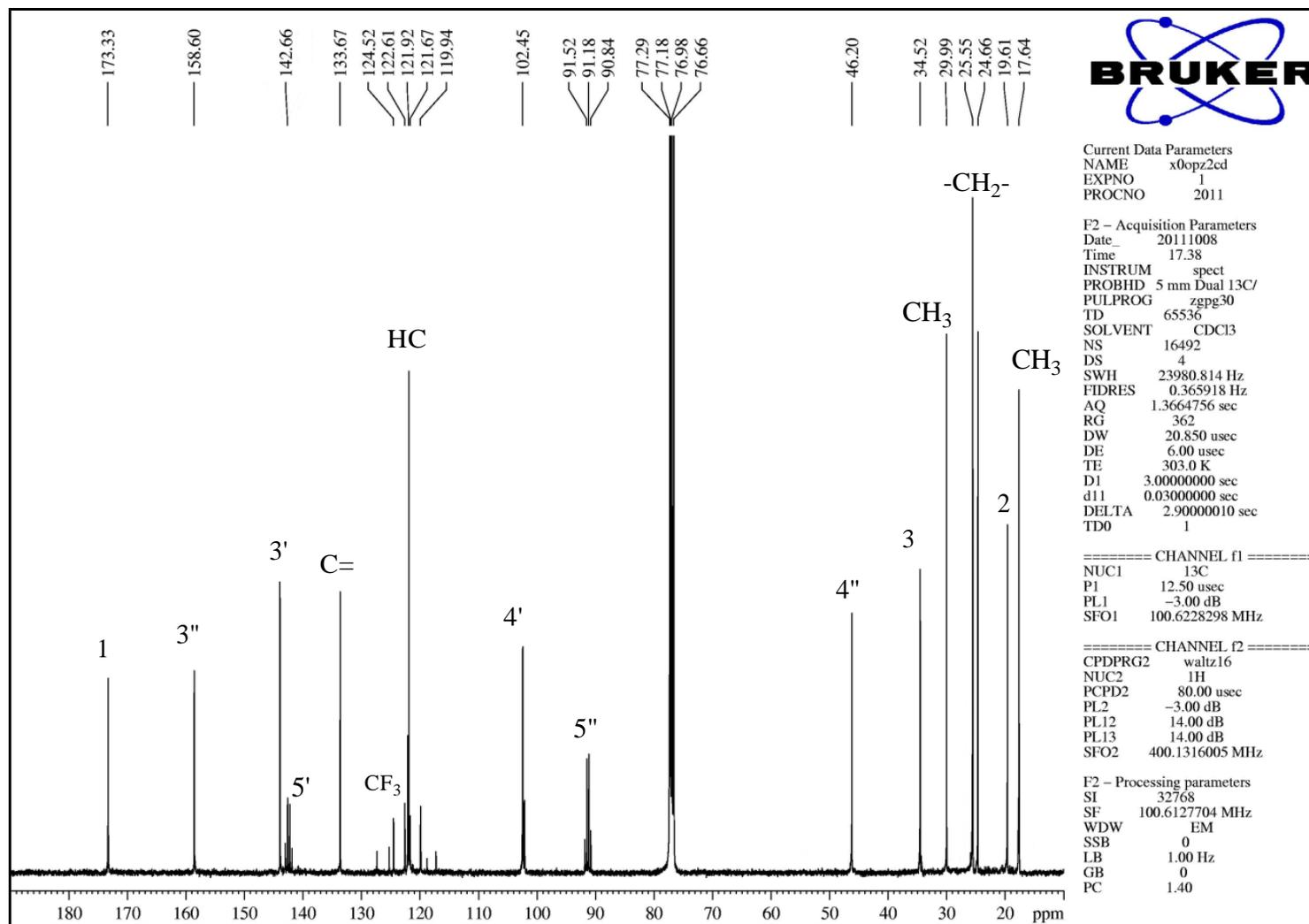


Figura A29. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** em CDCl_3 .

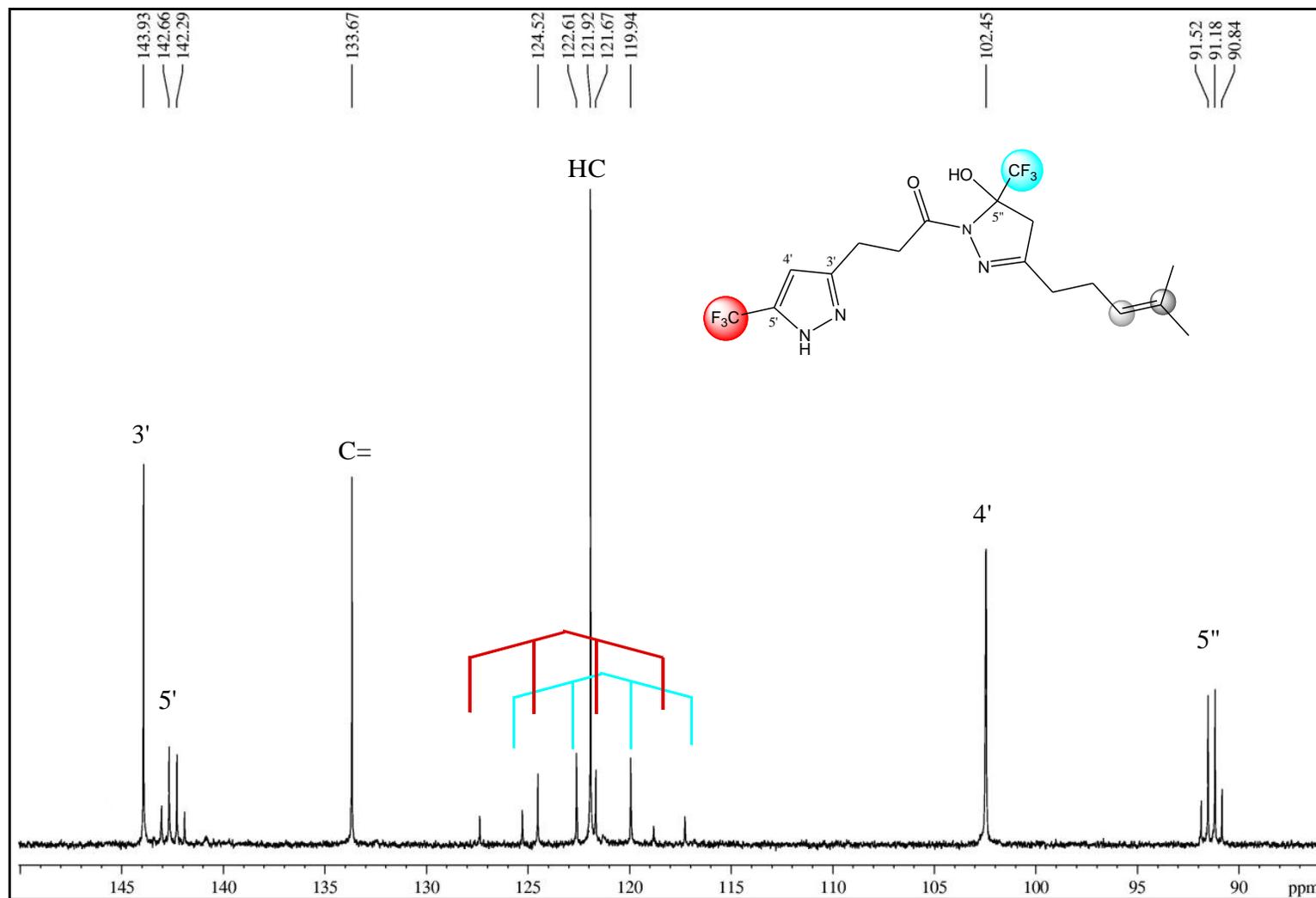


Figura A30. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** em CDCl_3 .

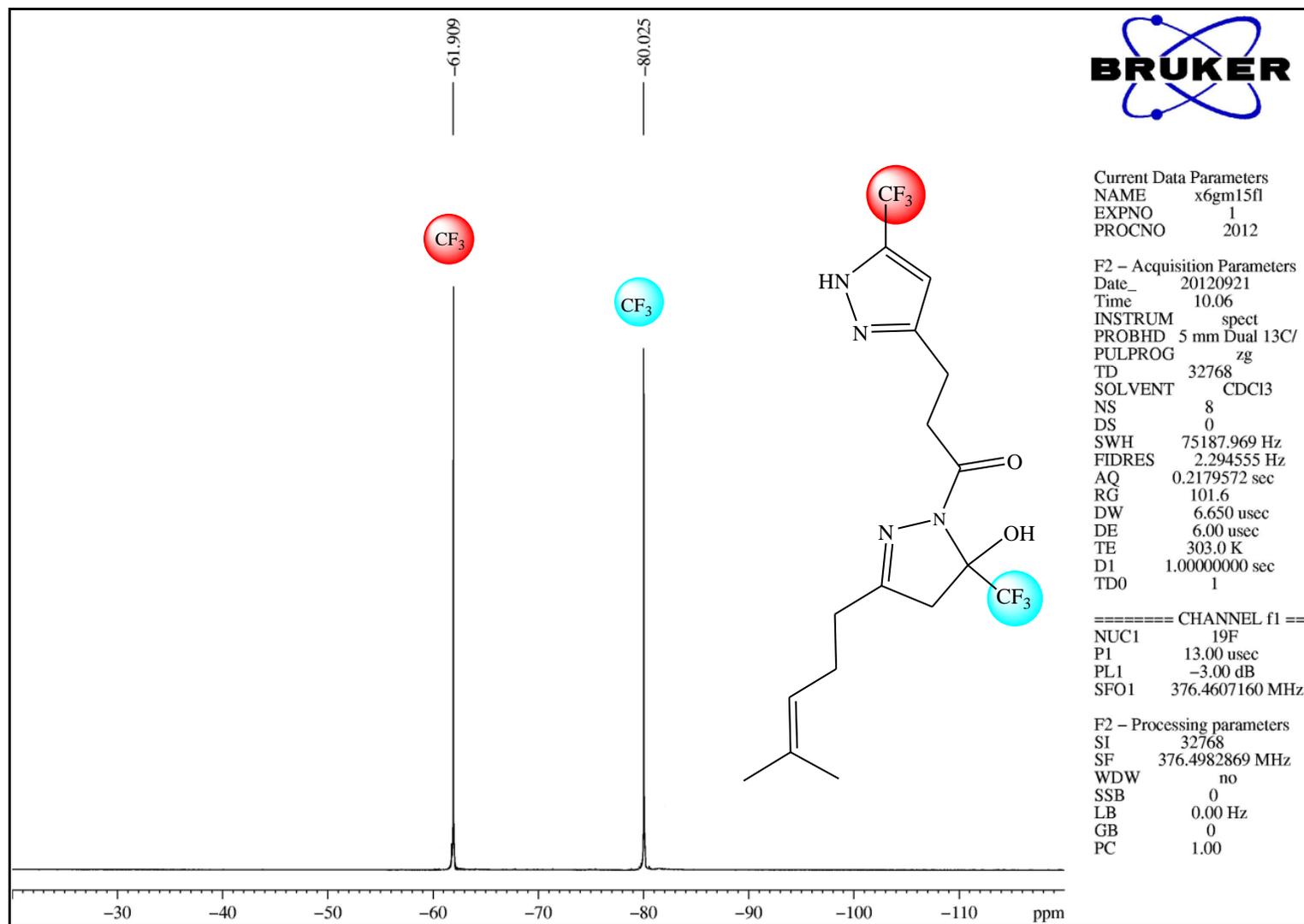


Figura A31. Espectro de RMN ^{19}F do composto 6g em CDCl_3 .

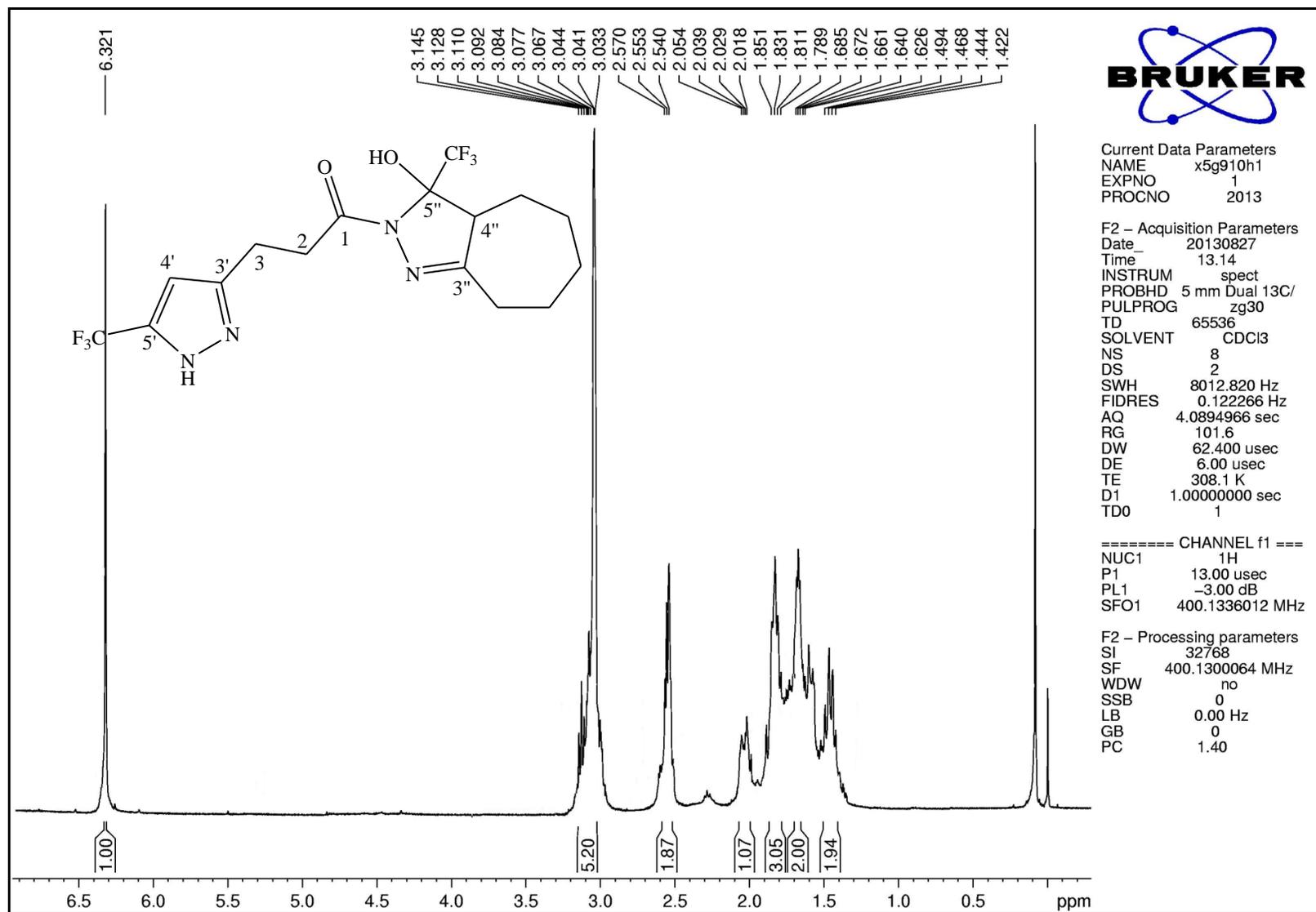
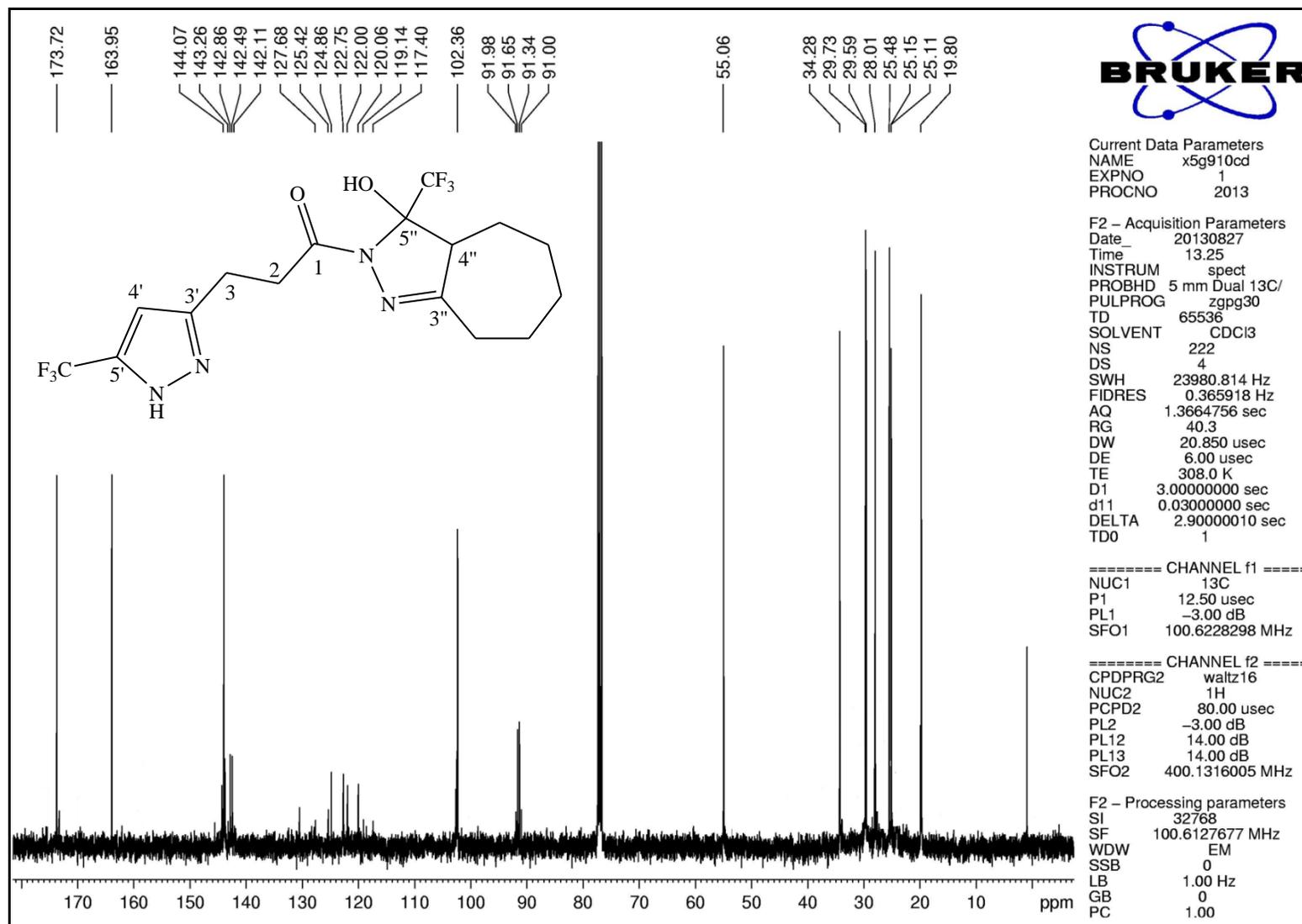


Figura A32. Espectro de RMN ^1H do composto **6h** em CDCl_3 .



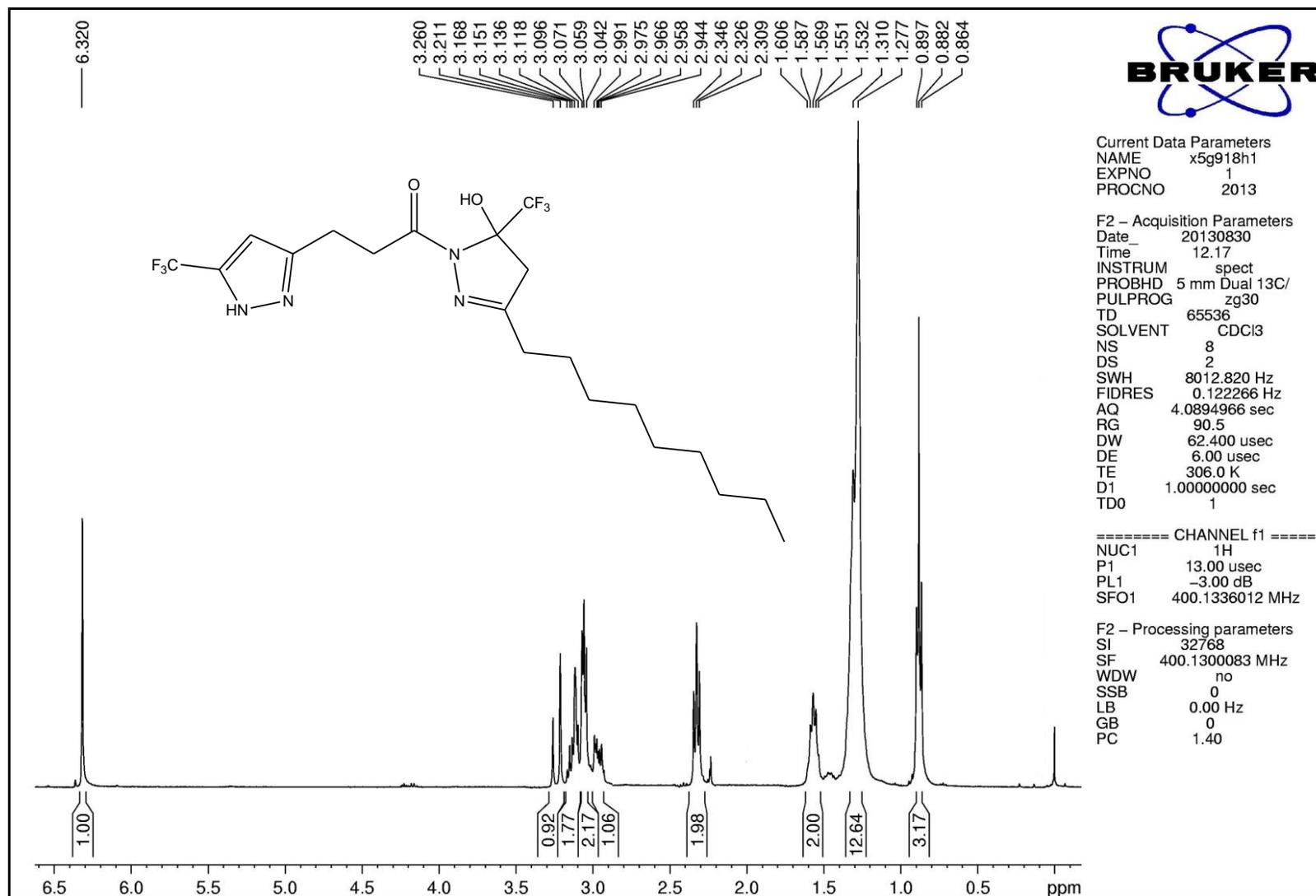


Figura A34. Espectro de RMN ^1H do composto **6i** em CDCl_3 .

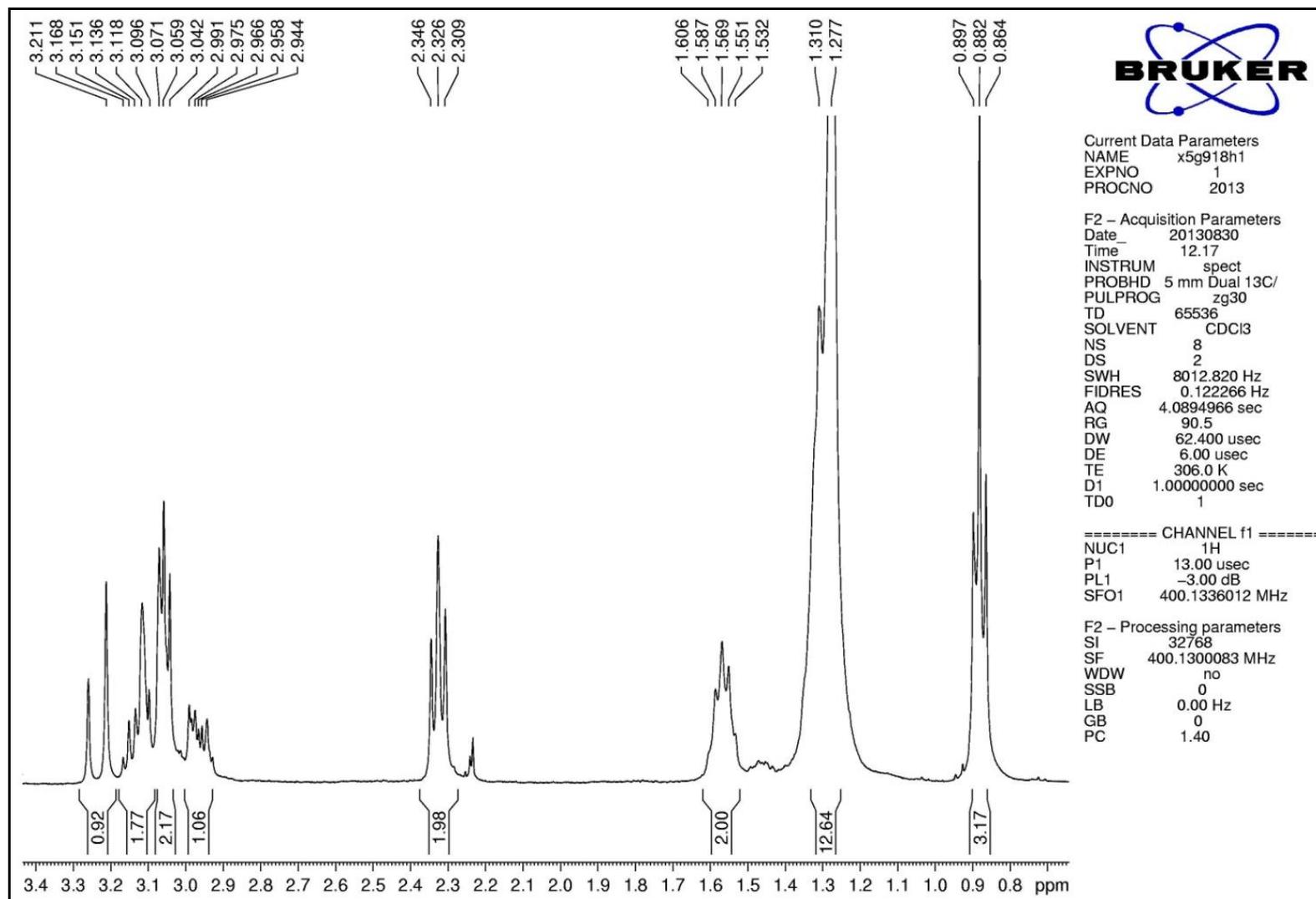


Figura A35. Espectro de RMN ^1H do composto **6i** em CDCl_3 . Expansão entre 0.7 e 3.4 ppm.

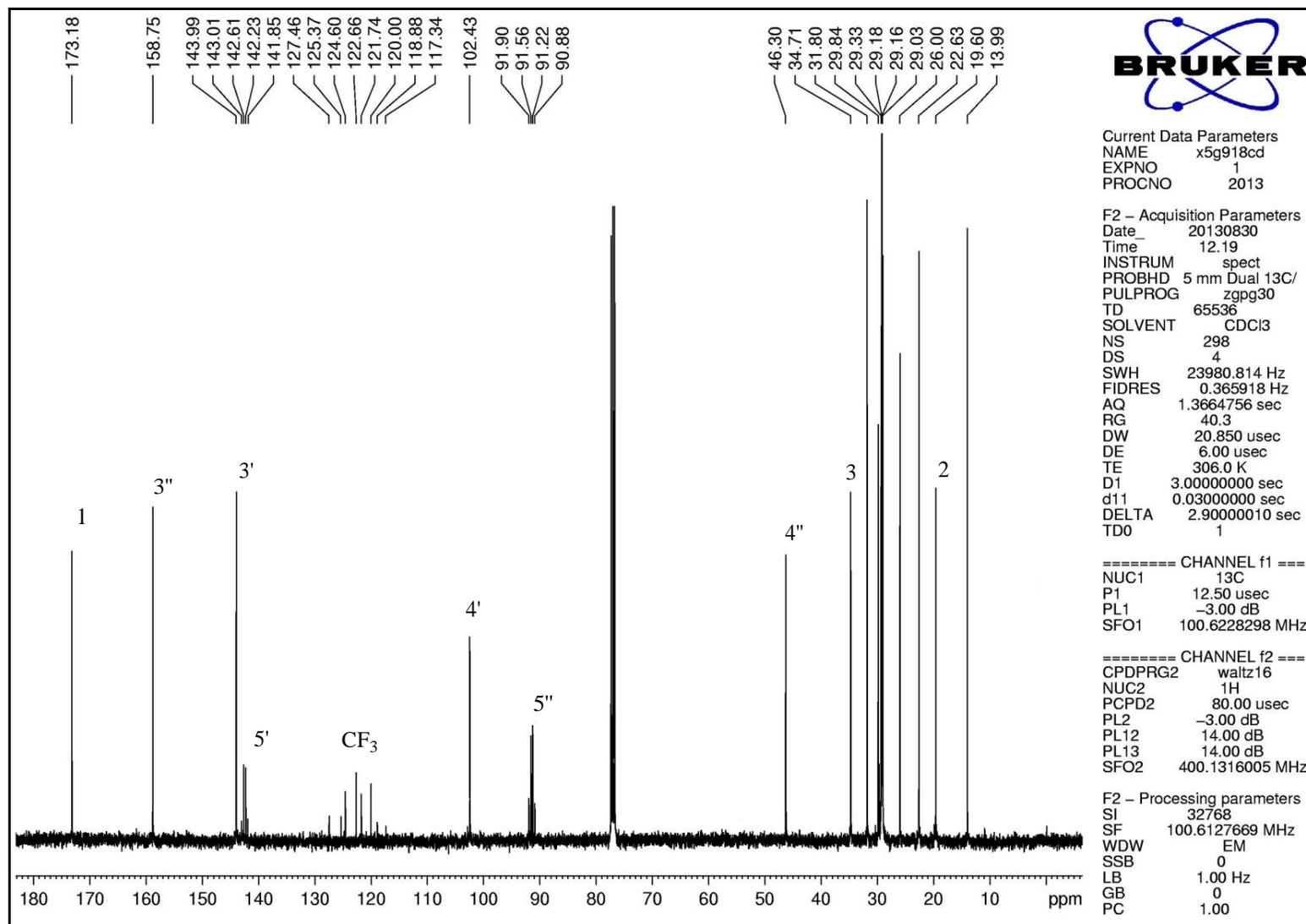


Figura A36. Espectro de RMN ¹³C do composto **6i** em CDCl₃.

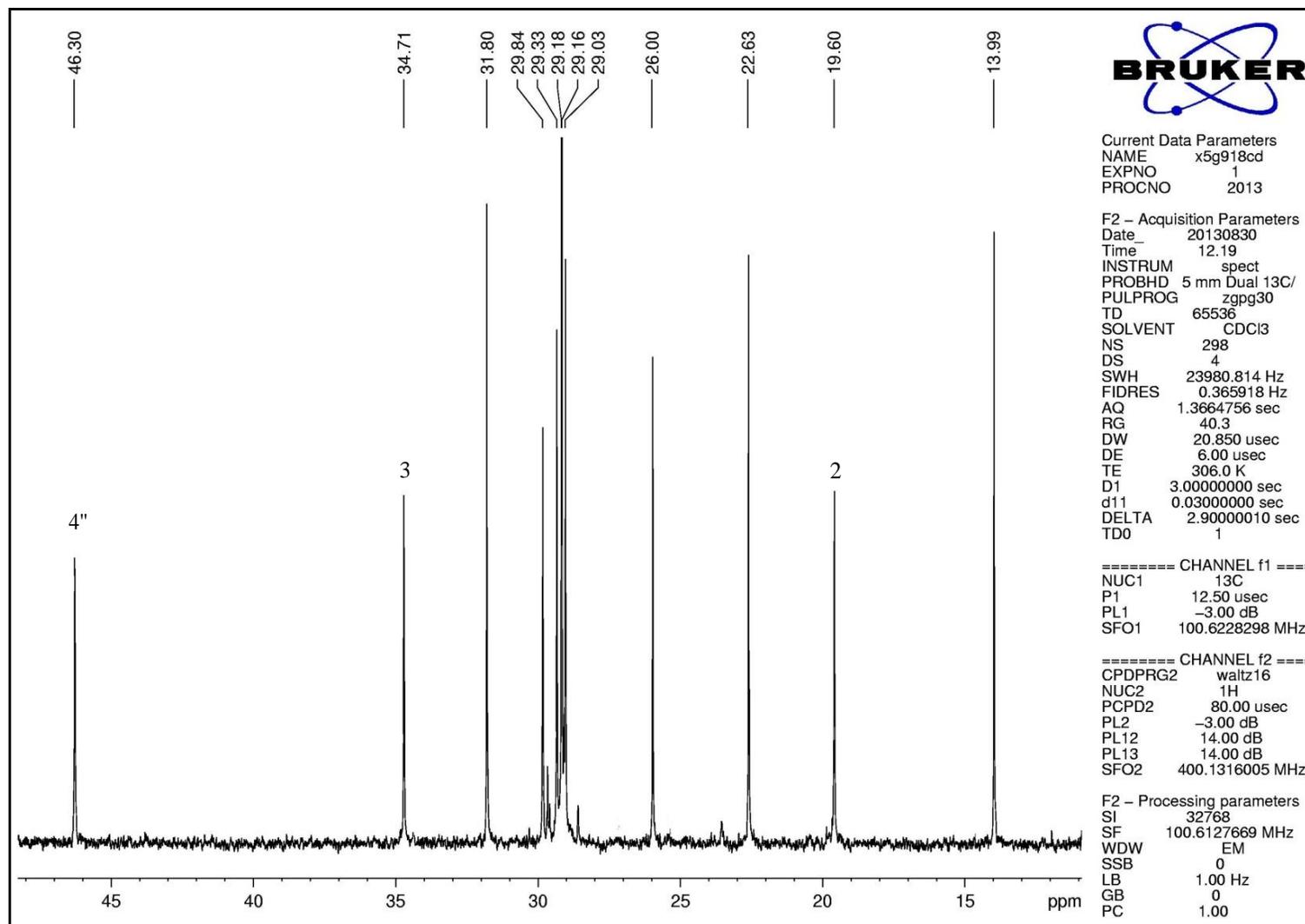


Figura A37. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6i** em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 48 ppm.

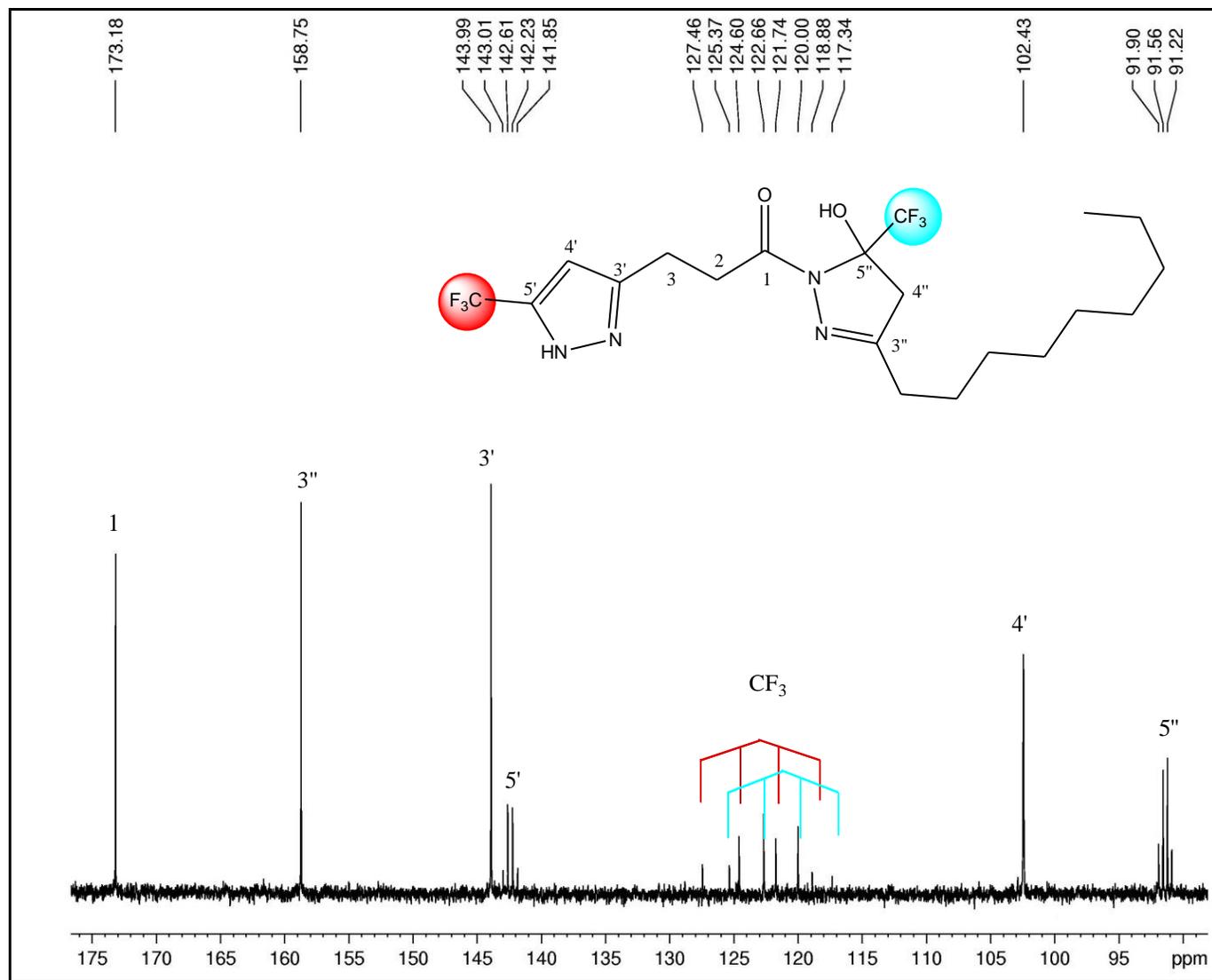


Figura A38. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6i** em CDCl_3 . Expansão entre 88 e 176 ppm.

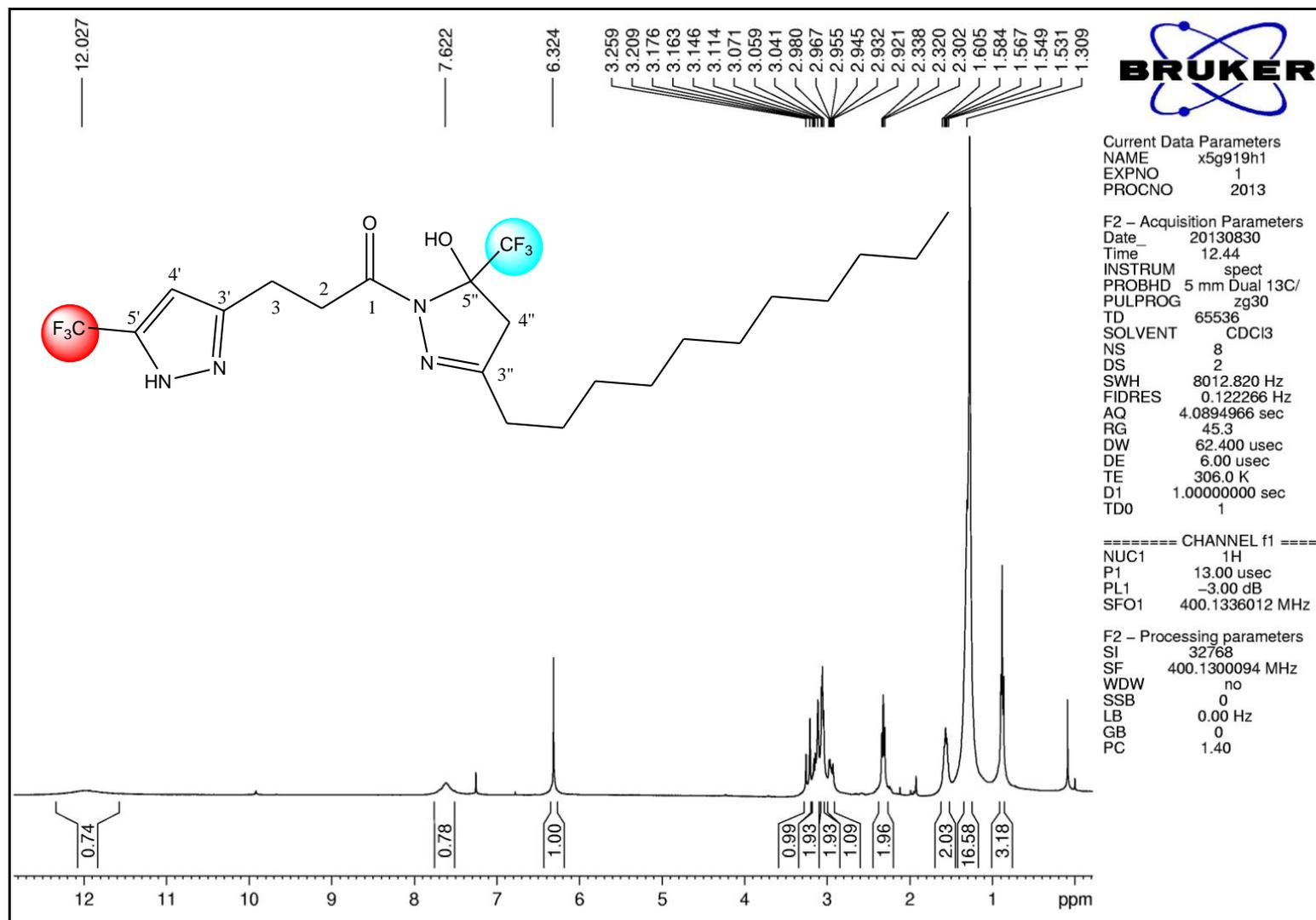


Figura A39. Espectro de RMN ¹H do composto **6j** em CDCl₃.

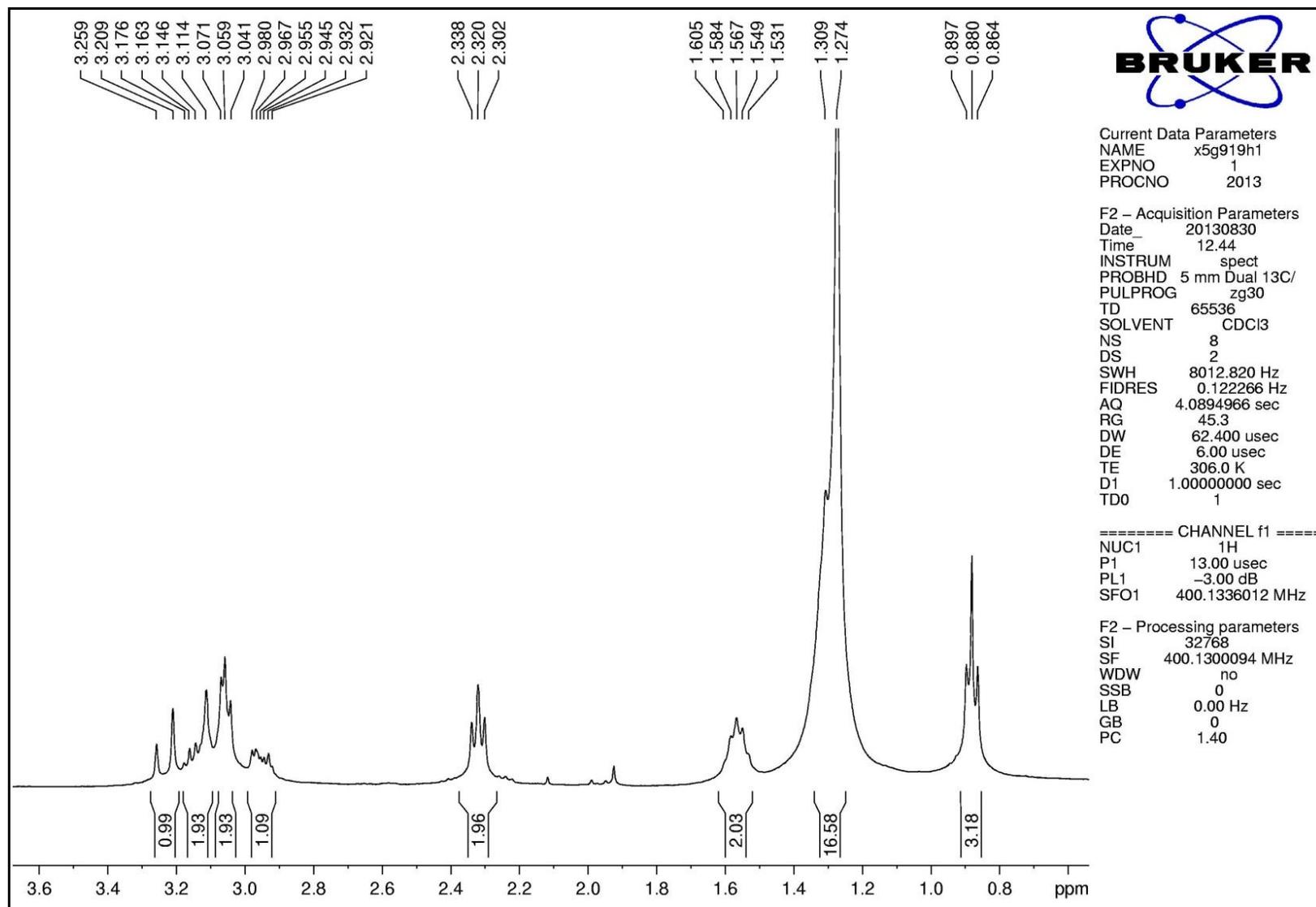


Figura A40. Espectro de RMN do composto **6j** em CDCl_3 . Expansão entre 0.7 e 3.65 ppm.

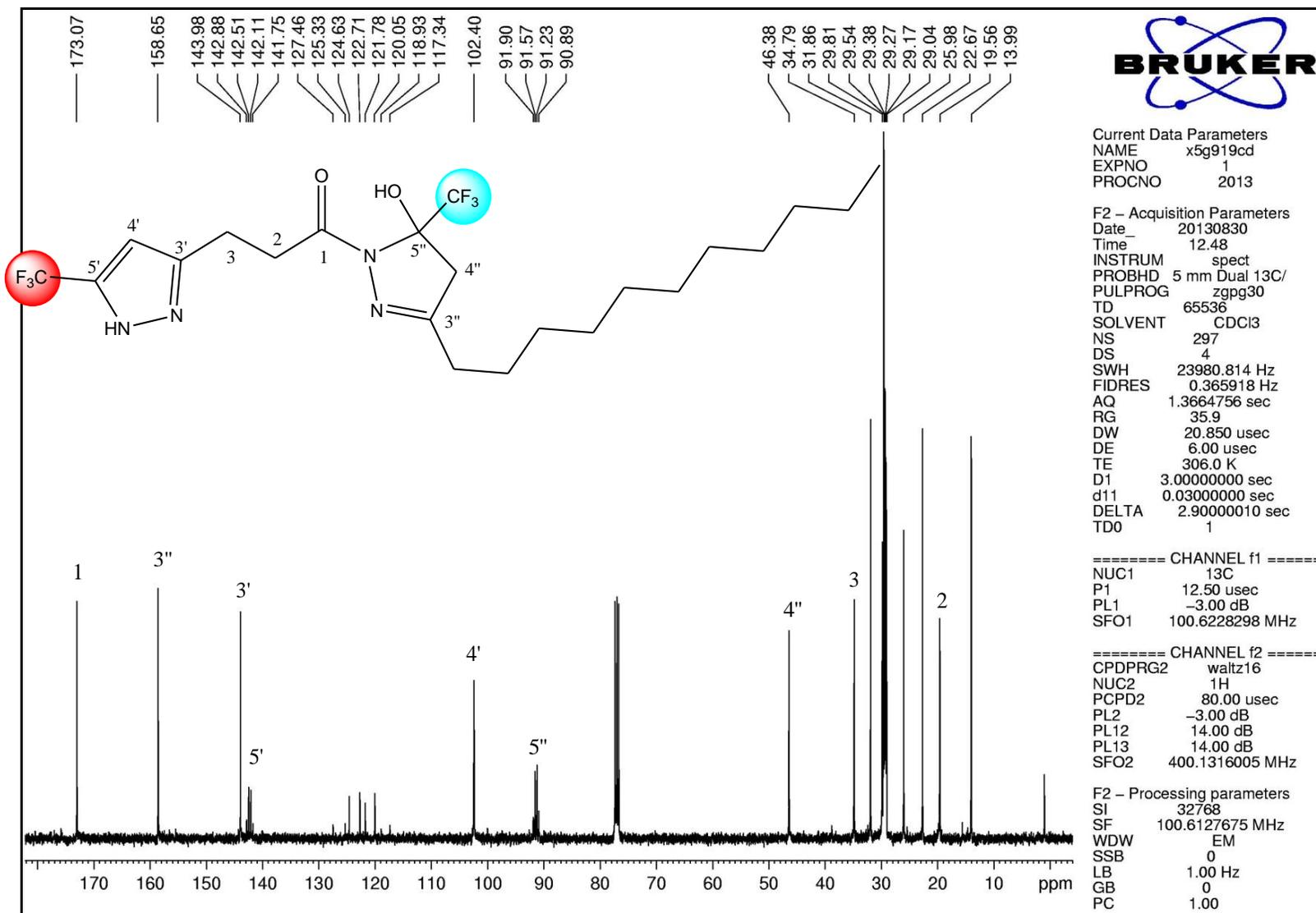


Figura A41. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6j** em CDCl_3 .

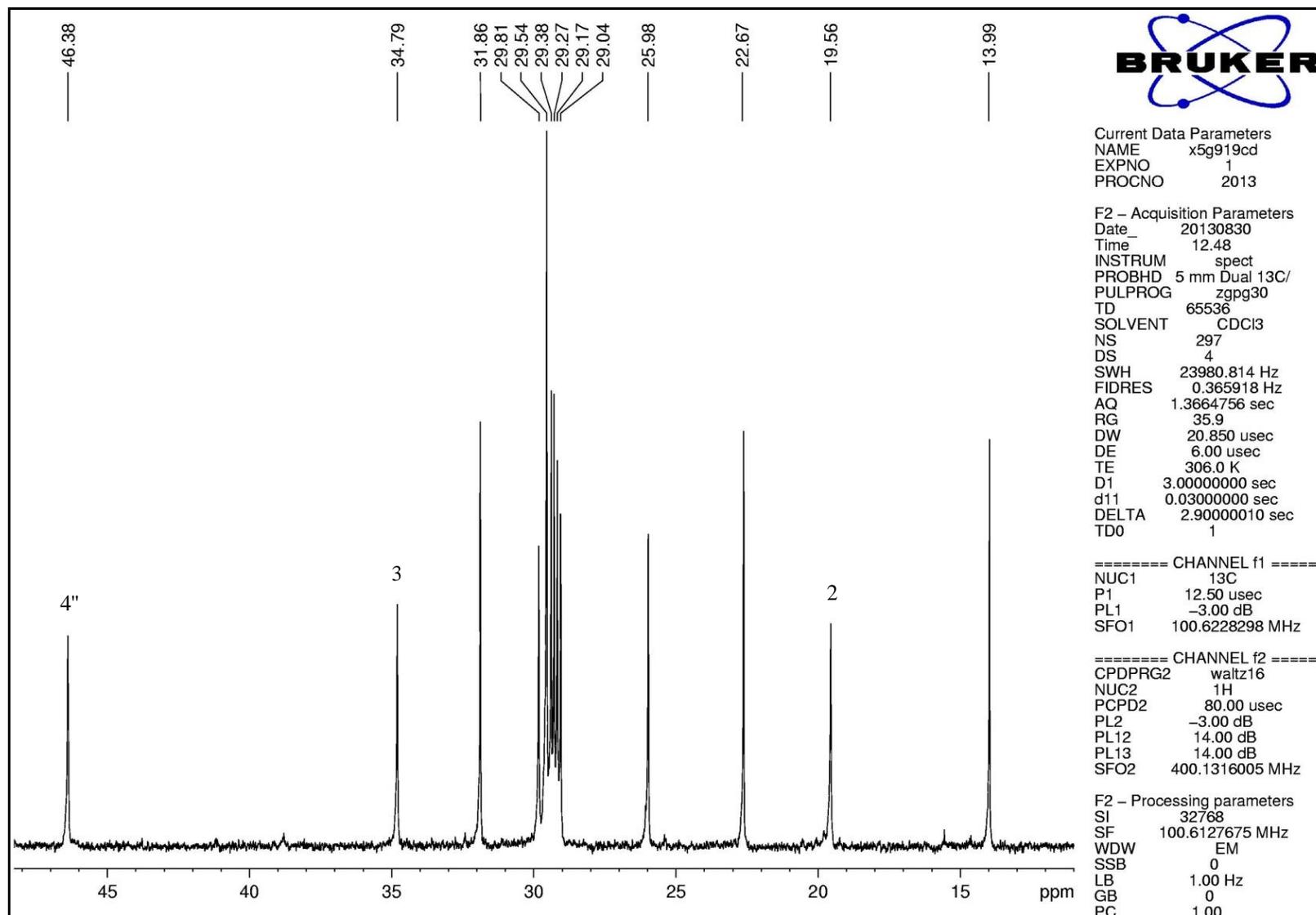


Figura A42. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6j** em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 48 ppm.

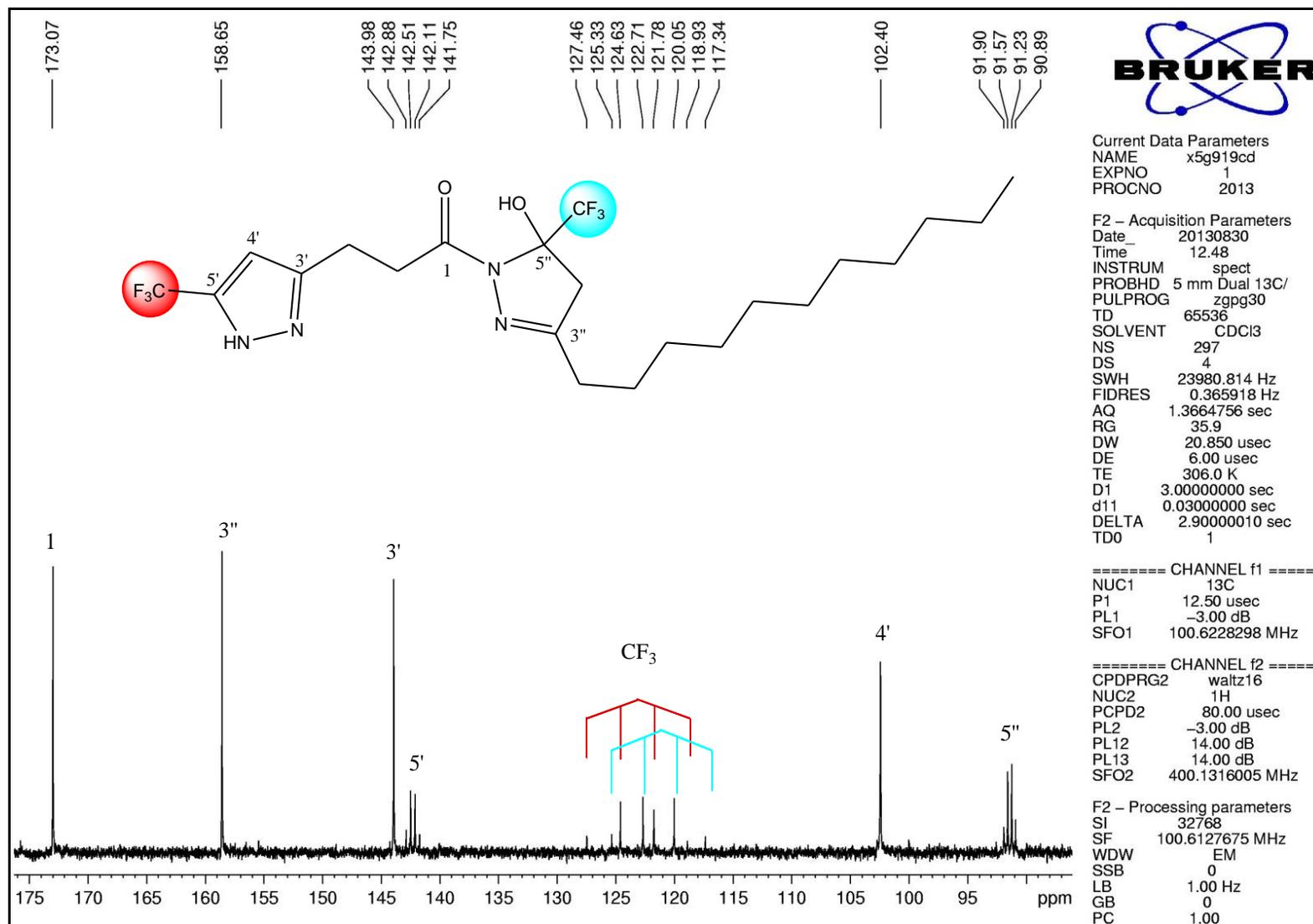


Figura A43. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6j** em CDCl_3 . Expansão entre 85 e 175 ppm.

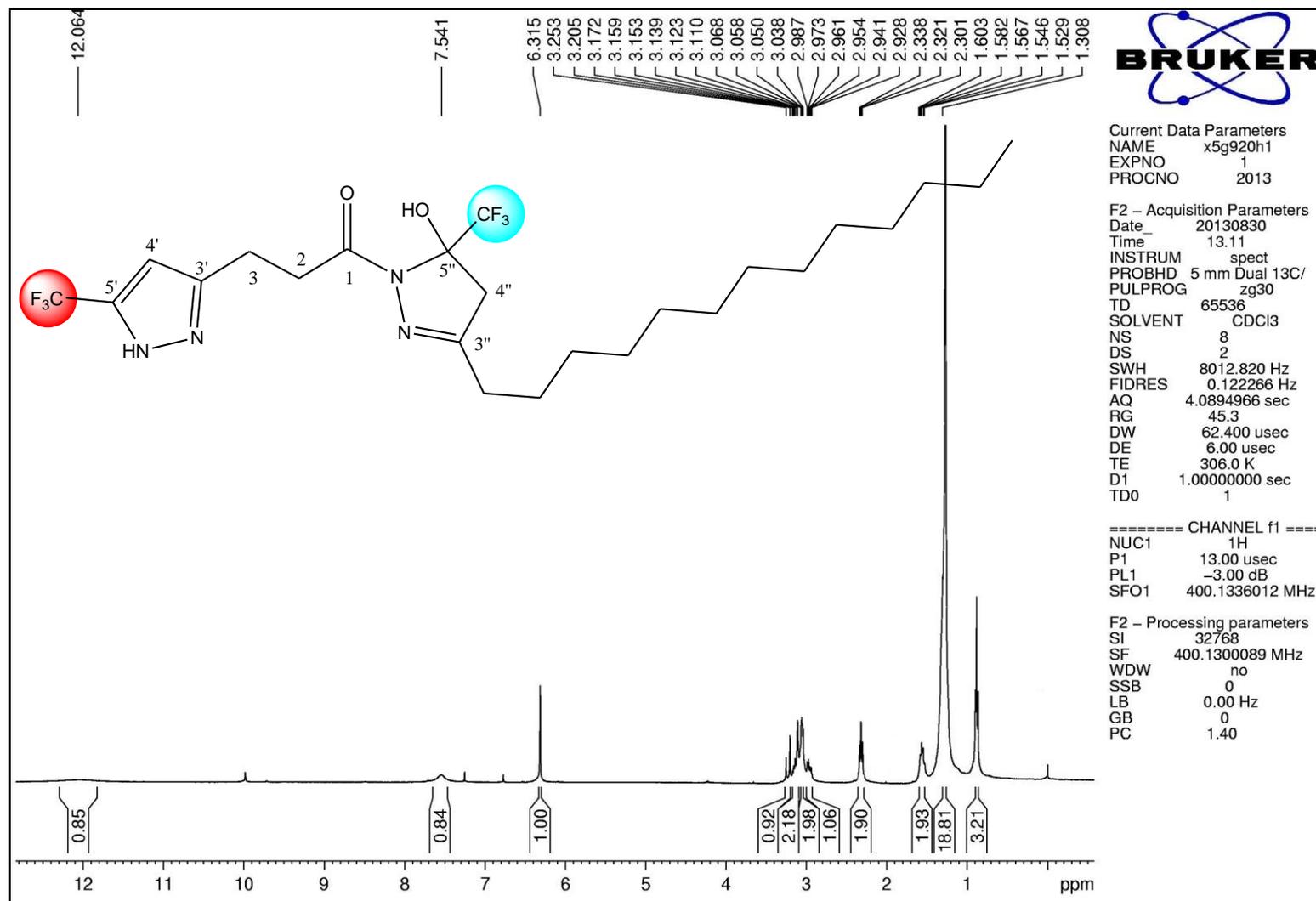


Figura A44. Espectro de RMN ¹H do composto **6k** em CDCl₃.

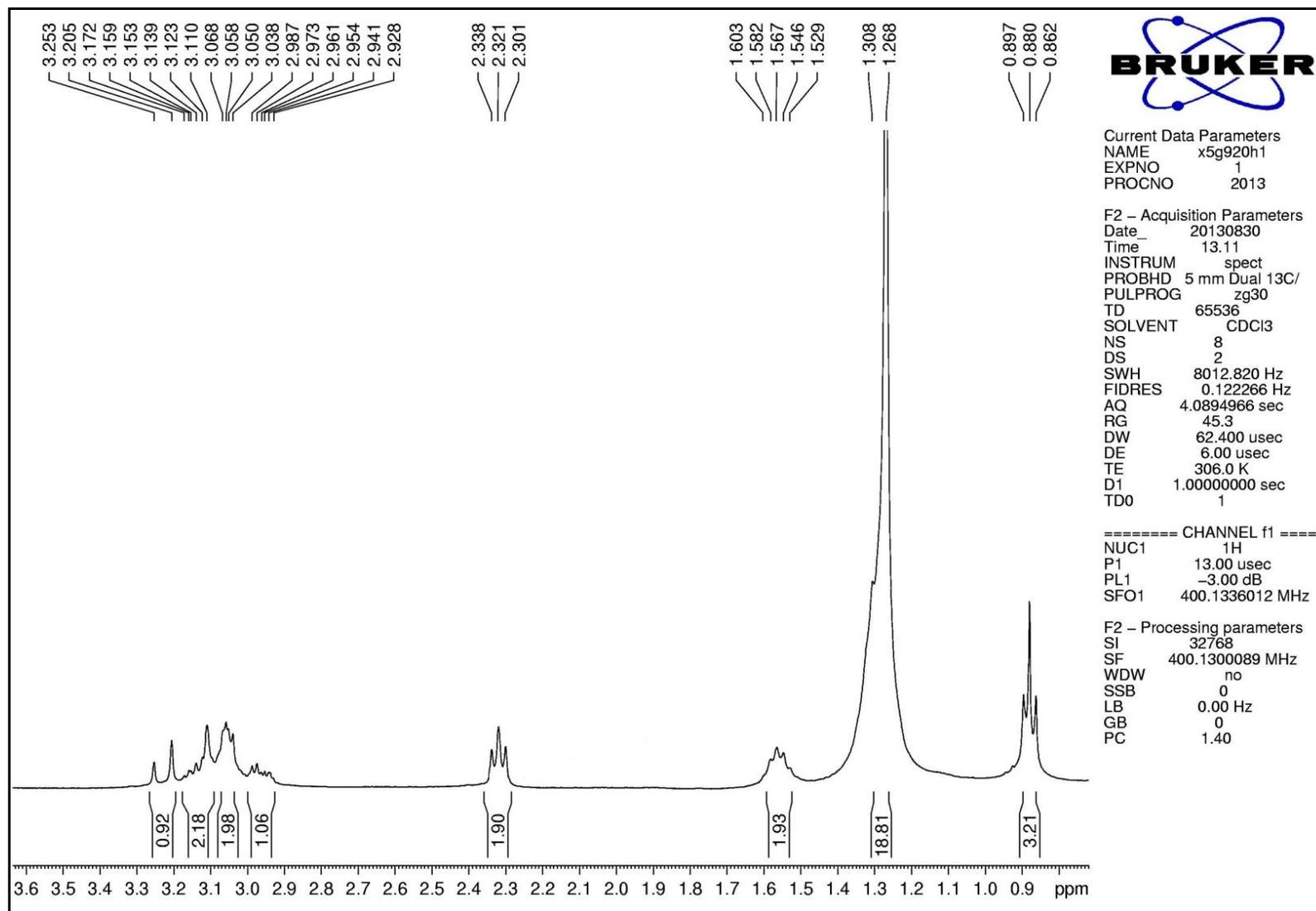


Figura A45. Espectro de RMN ^1H do composto **6k** em CDCl_3 . Expansão entre 0,7 e 3,65 ppm.

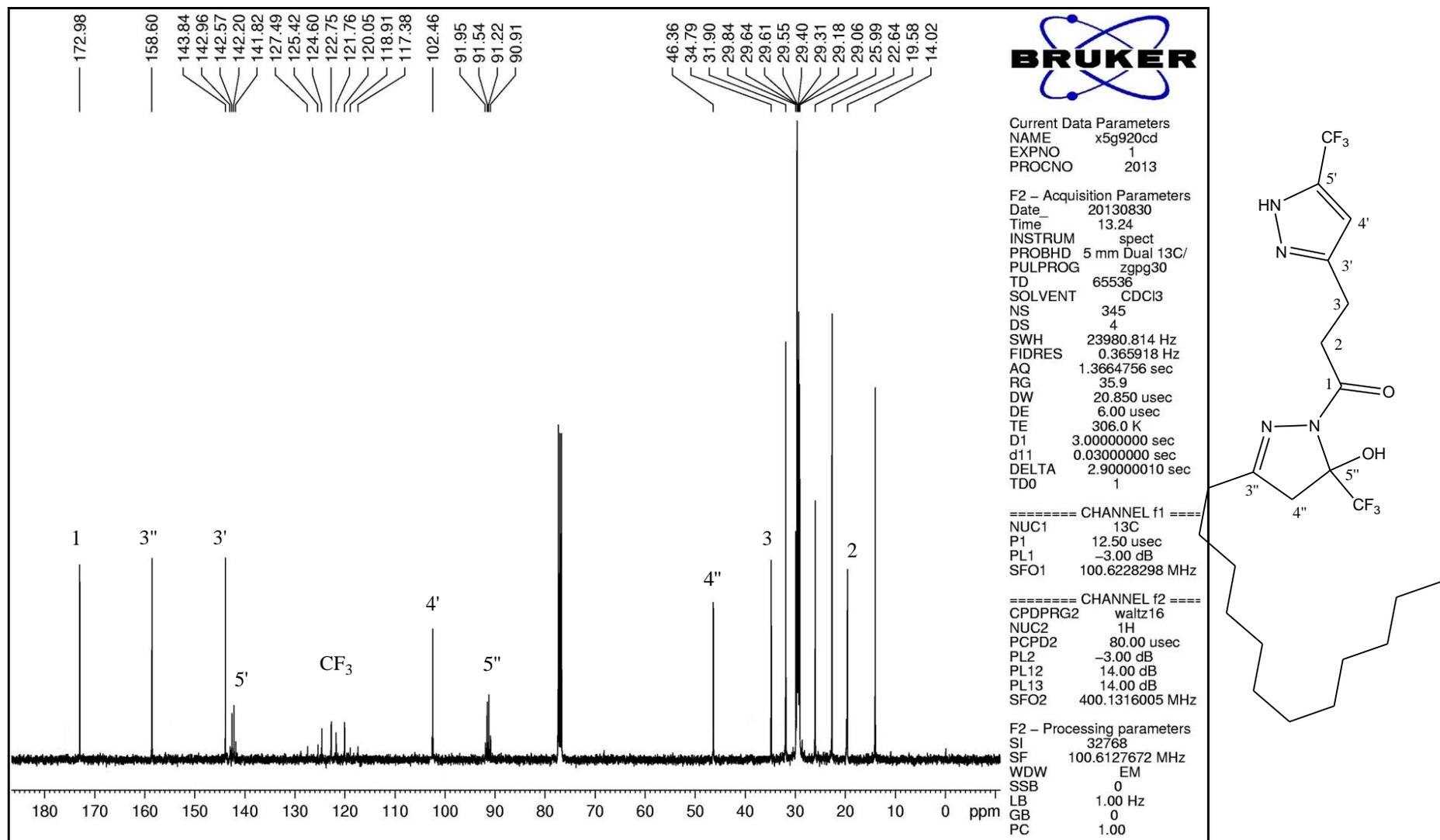


Figura A46. Espectro de RMN ¹³C do composto **6k** em CDCl₃.

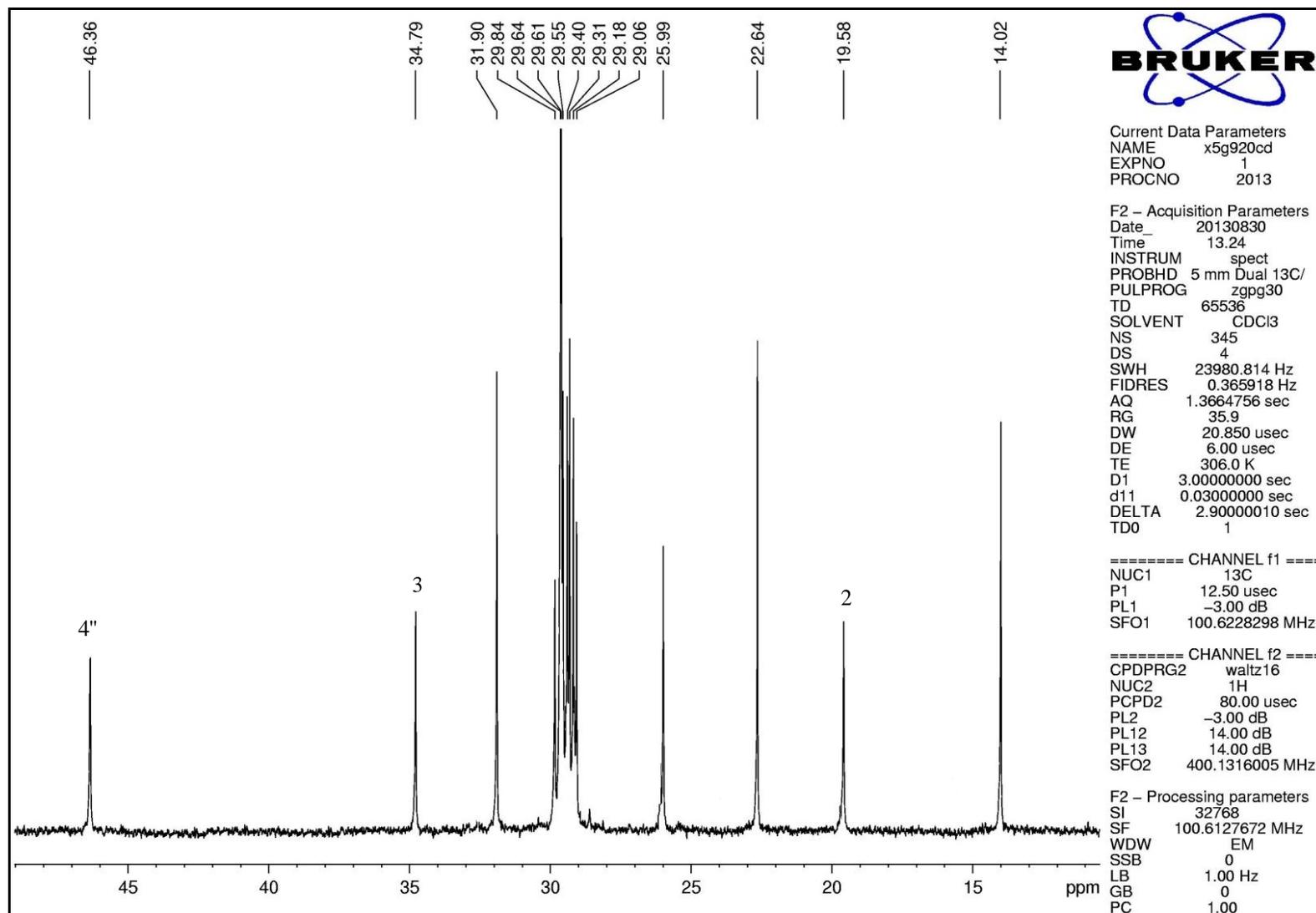


Figura A47. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6k** em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 49 ppm.

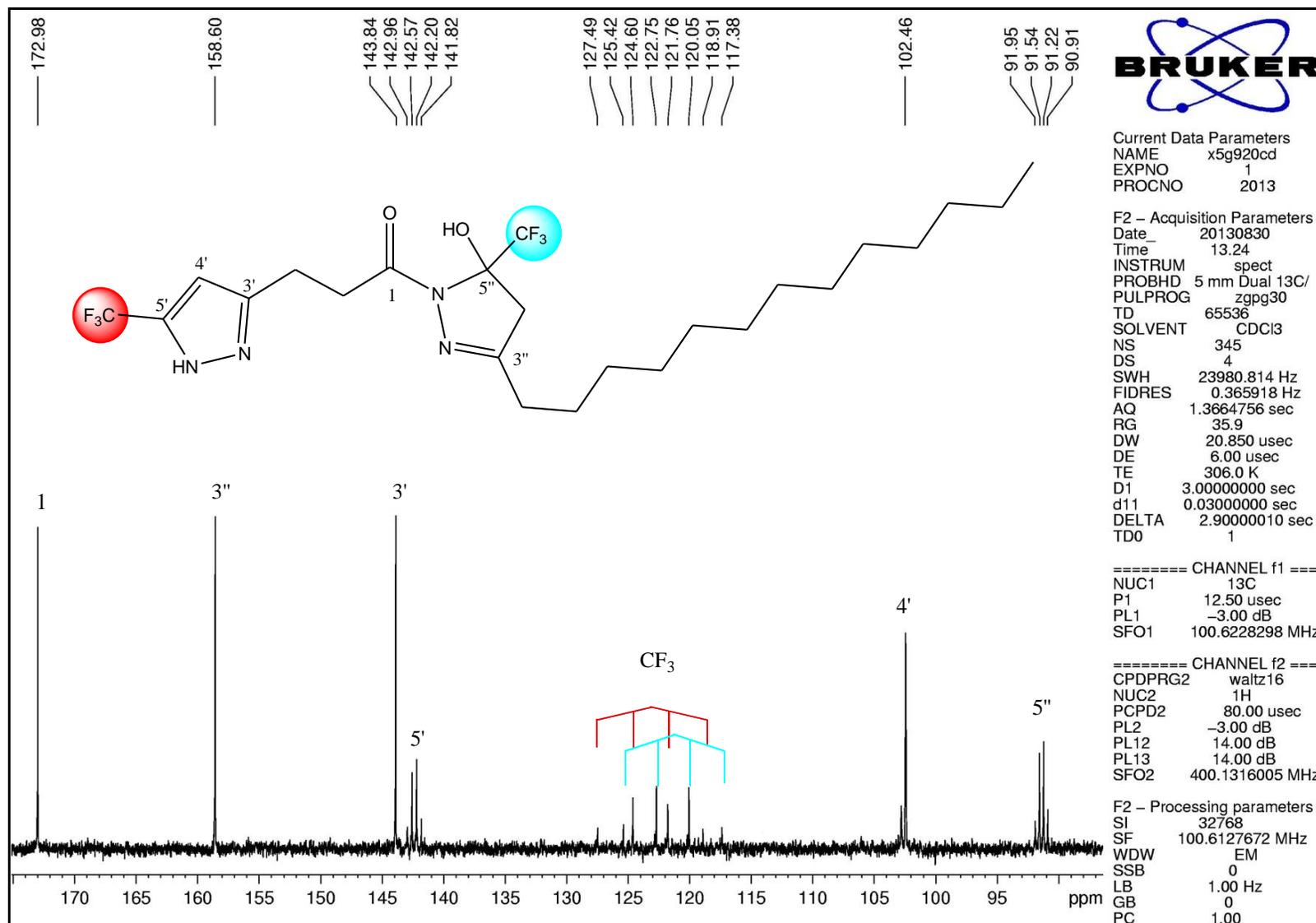


Figura A48. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6k** em CDCl_3 . Expansão entre 10 e 49 ppm.

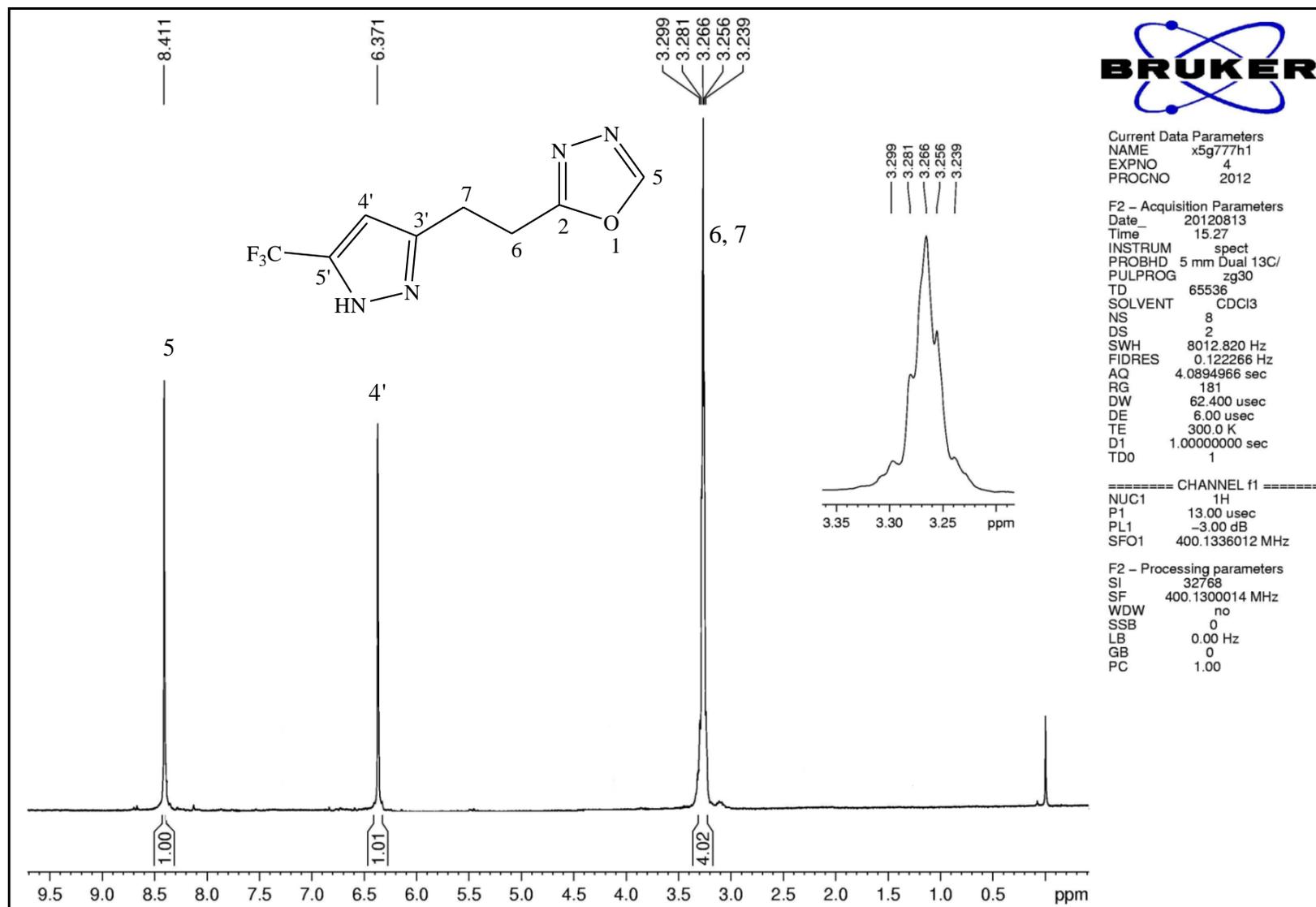


Figura A49. Espectro de RMN ¹H do composto **8** em CDCl₃.

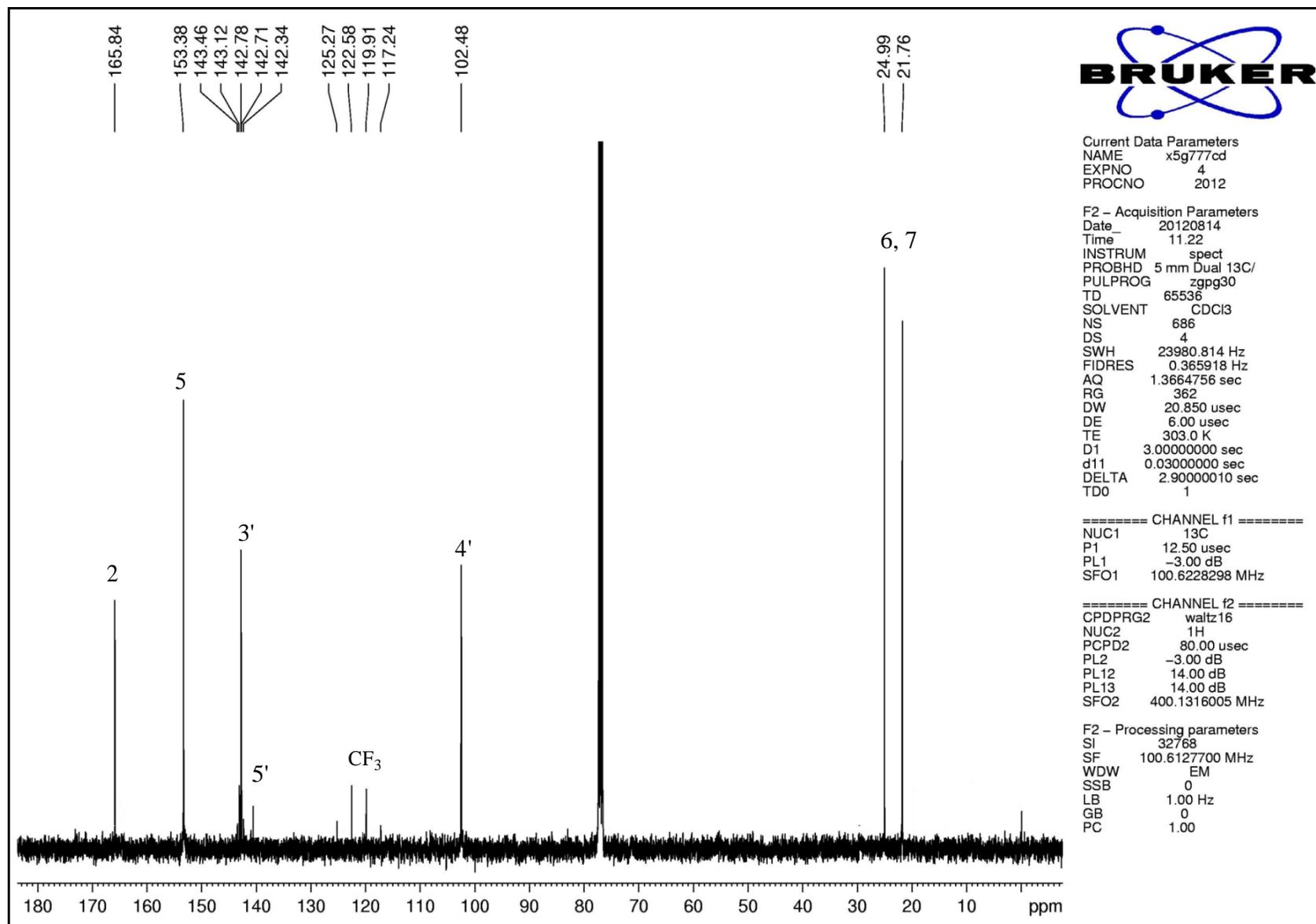


Figura A50. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8** em CDCl_3 .

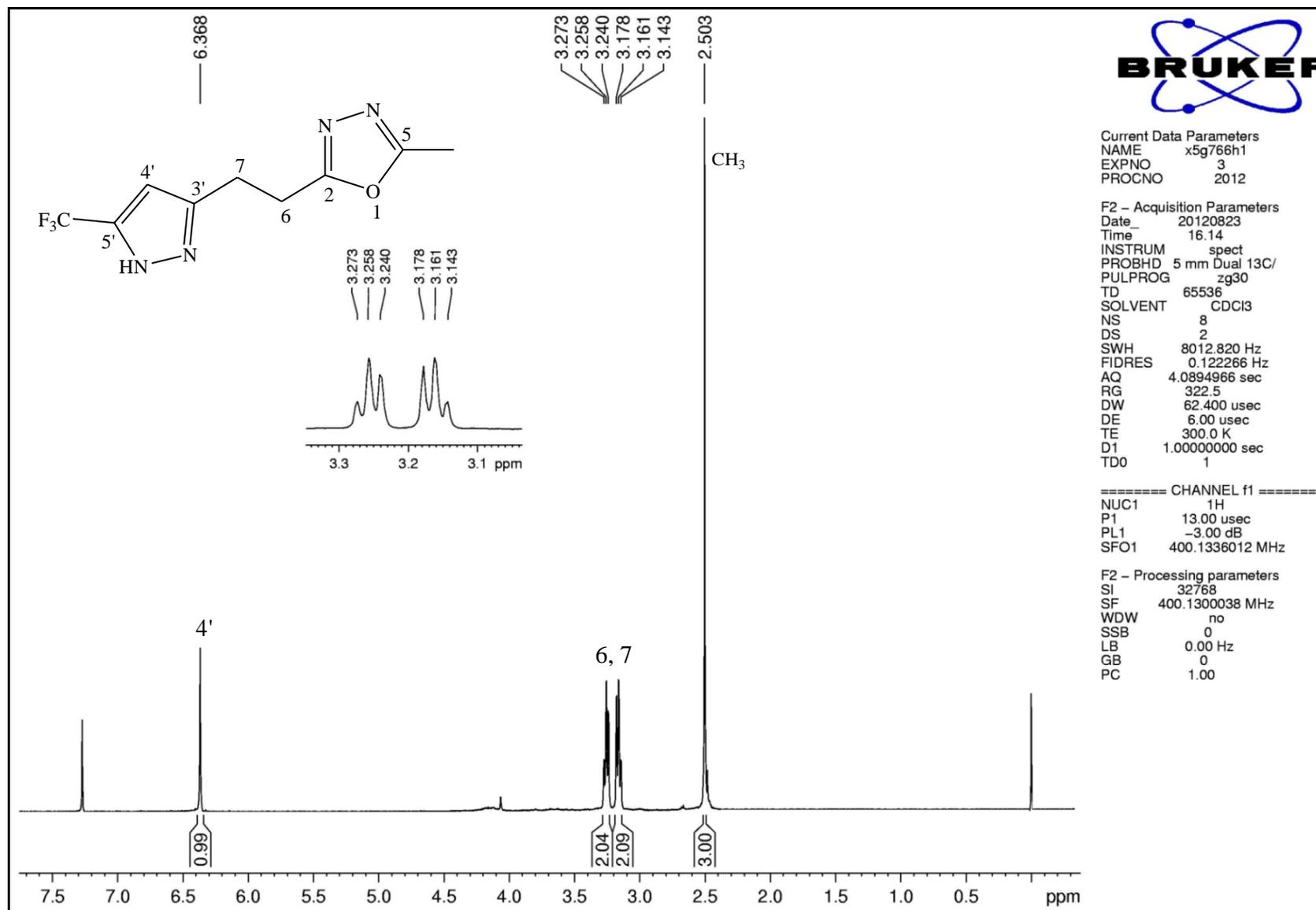


Figura A51. Espectro de RMN ¹H do composto 9 em CDCl₃.

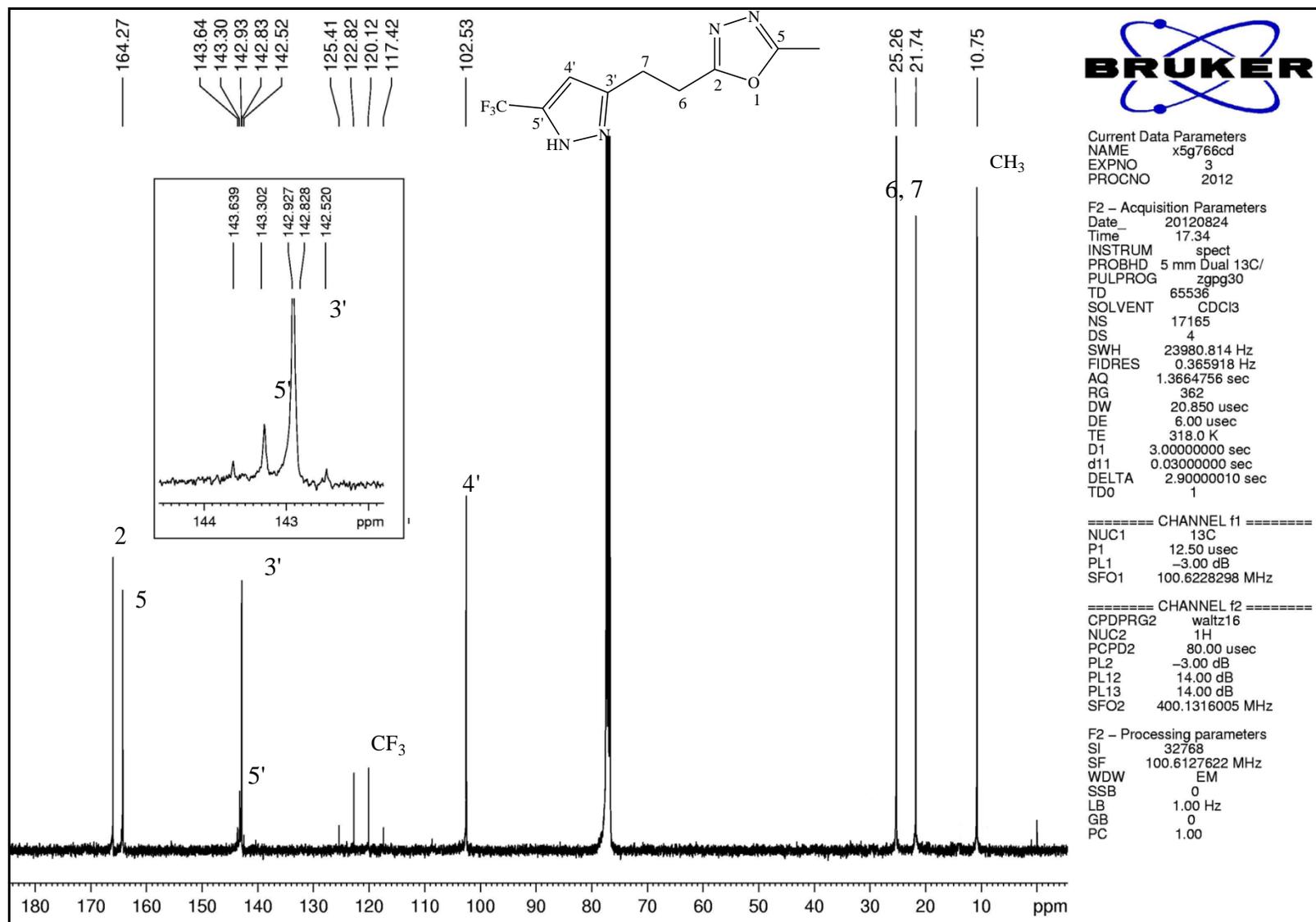


Figura A52. Espectro de RMN ¹³C do composto 9 em CDCl₃.

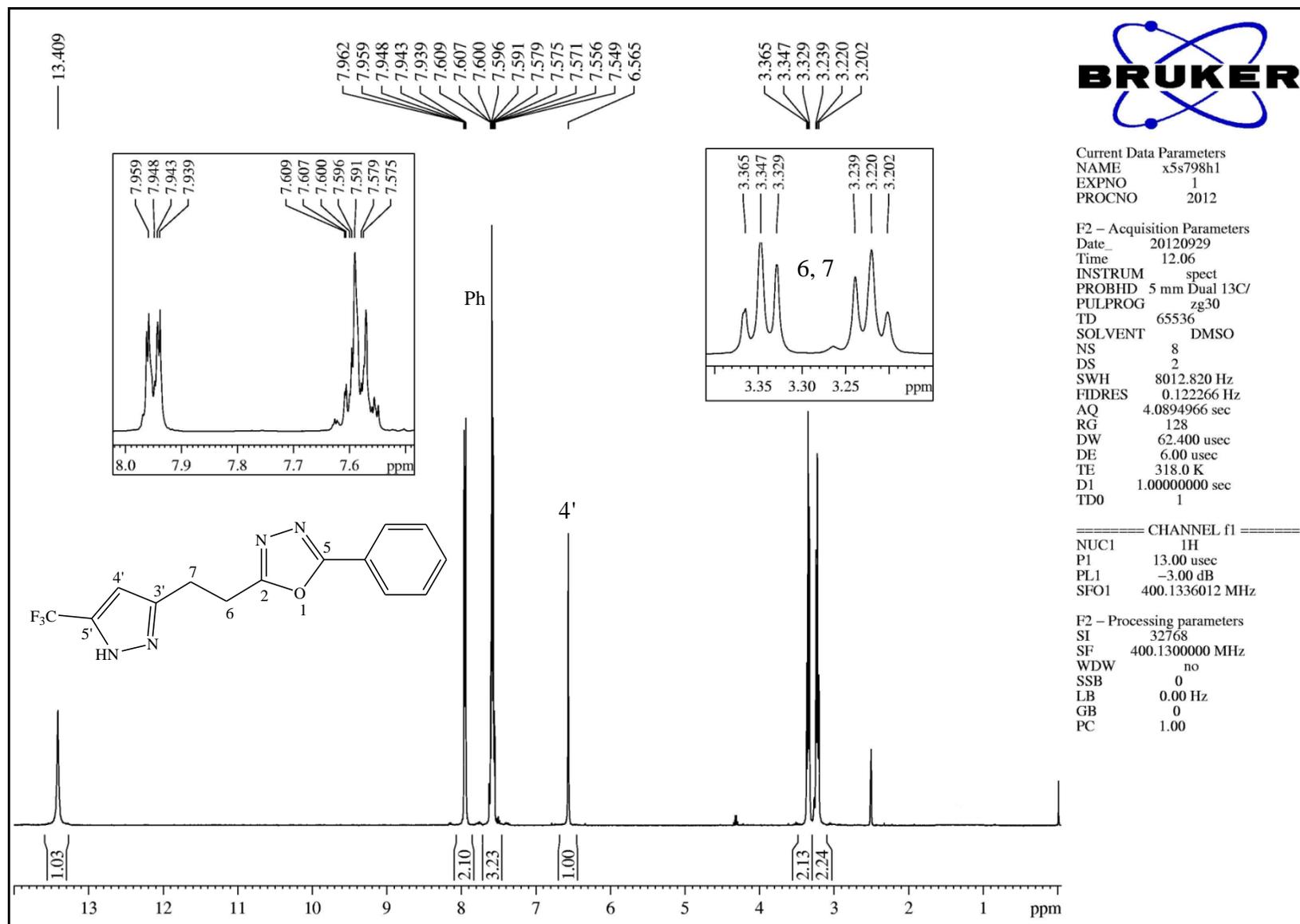


Figura A53. Espectro de RMN ^1H do composto 10 em DMSO- d_6 .

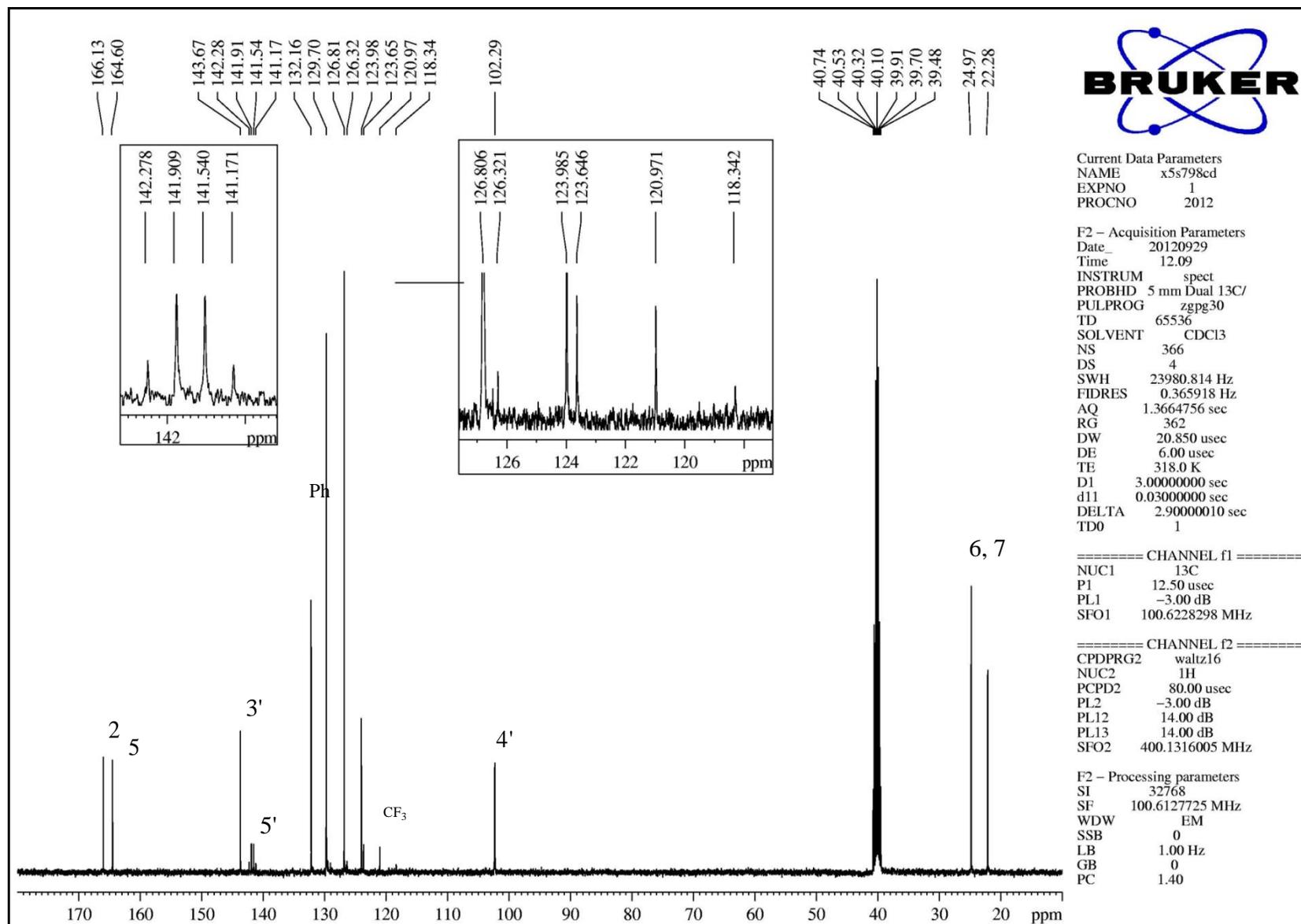


Figura A54. Espectro de RMN ¹³C do composto 10 em DMSO-d₆.

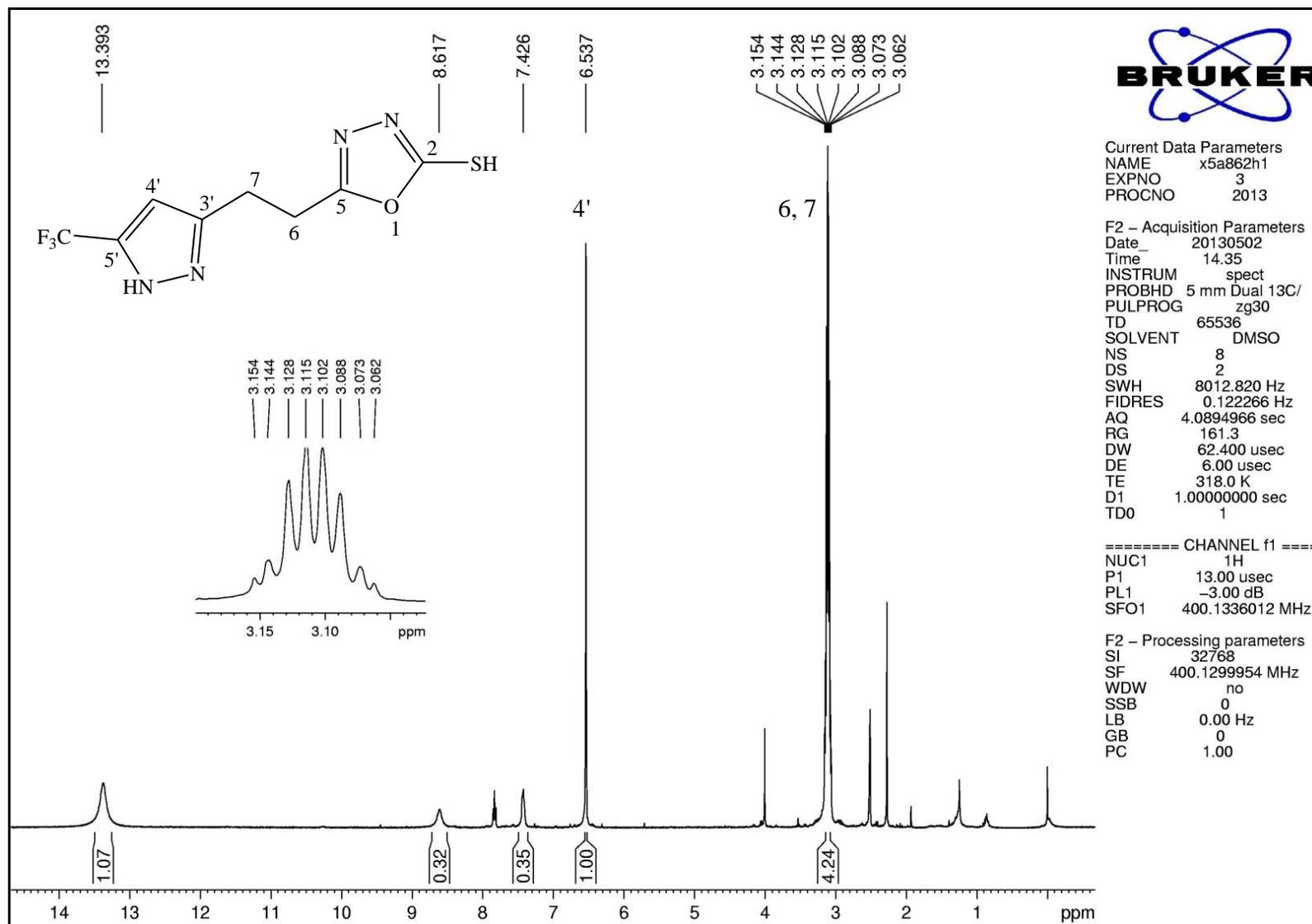


Figura A55. Espectro de RMN ^1H do composto 11 em DMSO- d_6 .

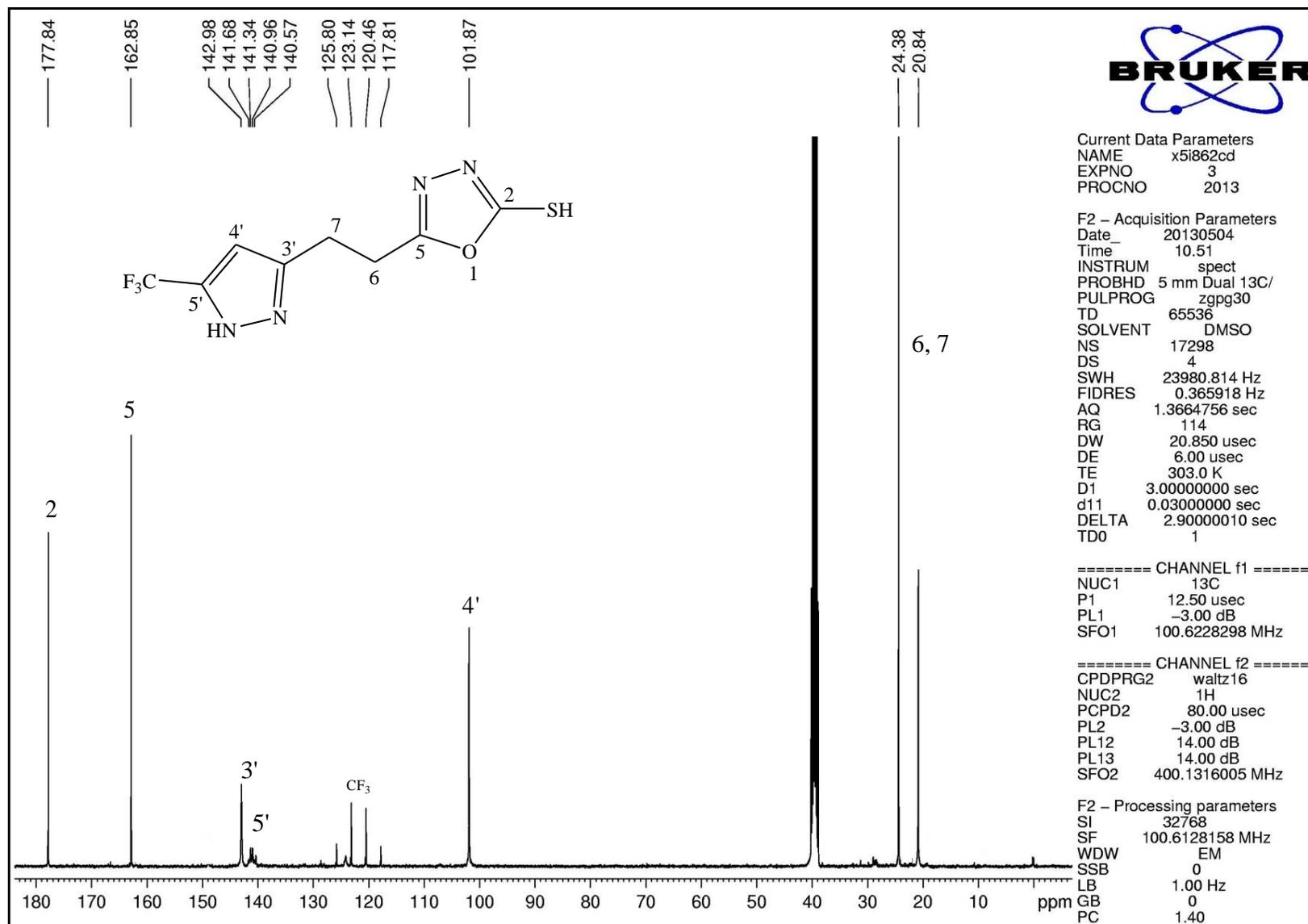


Figura A56. Espectro de RMN ¹³C composto 11 em DMSO-d₆.

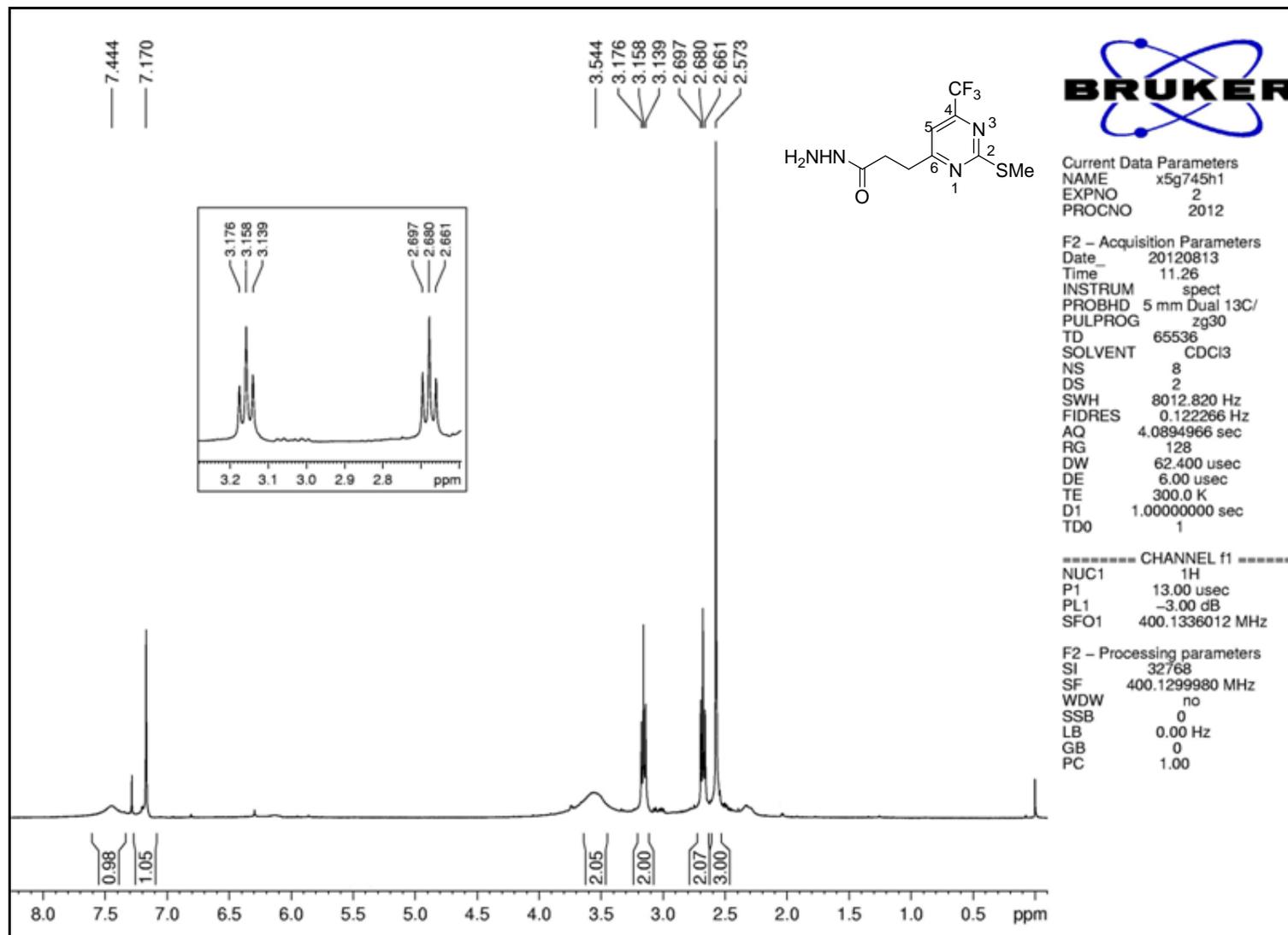


Figura A57. Espectro de RMN ^1H do composto **15** em CDCl_3 .

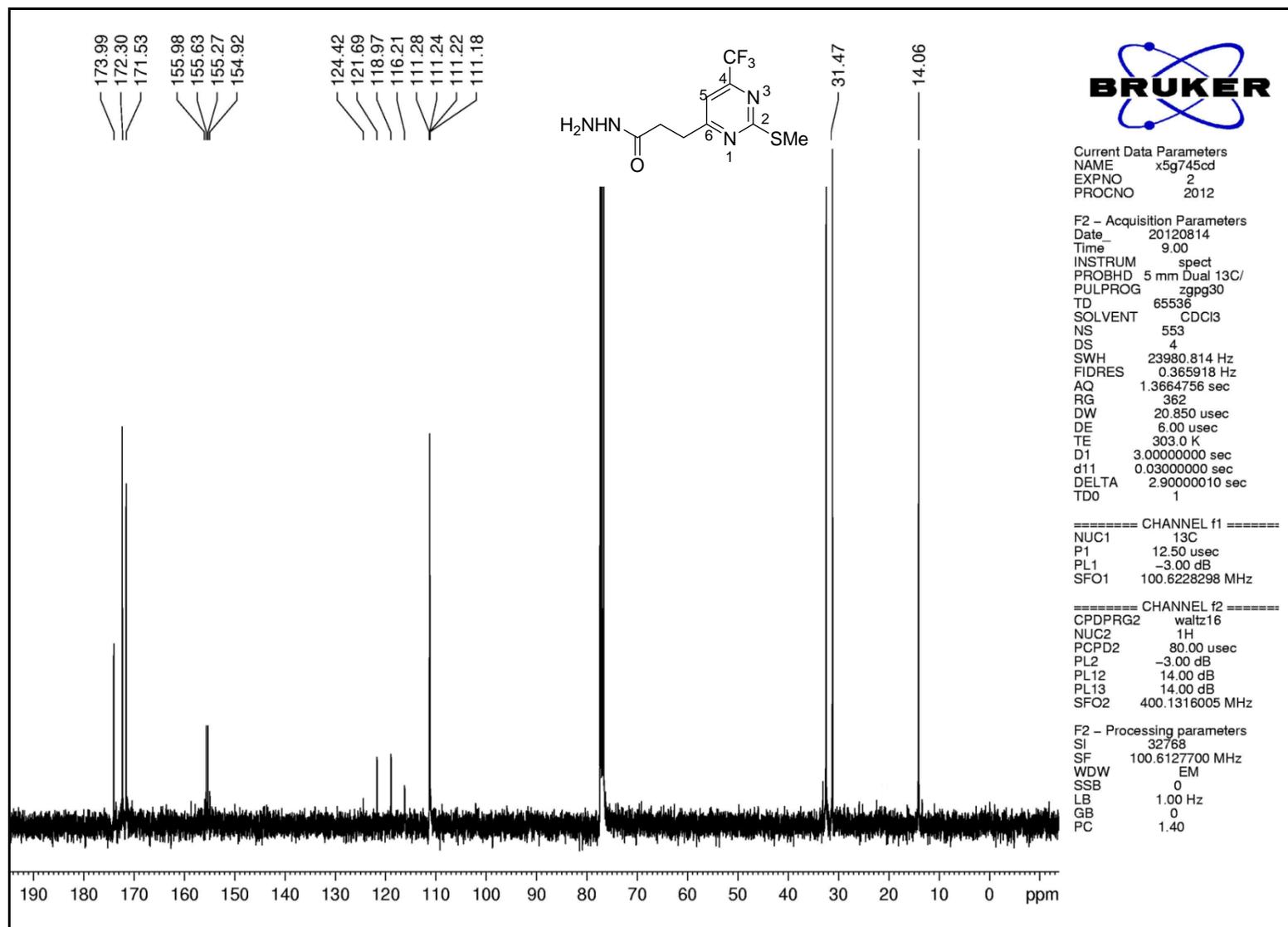


Figura A58. Espectro de RMN ¹³C do composto **15** em CDCl₃.

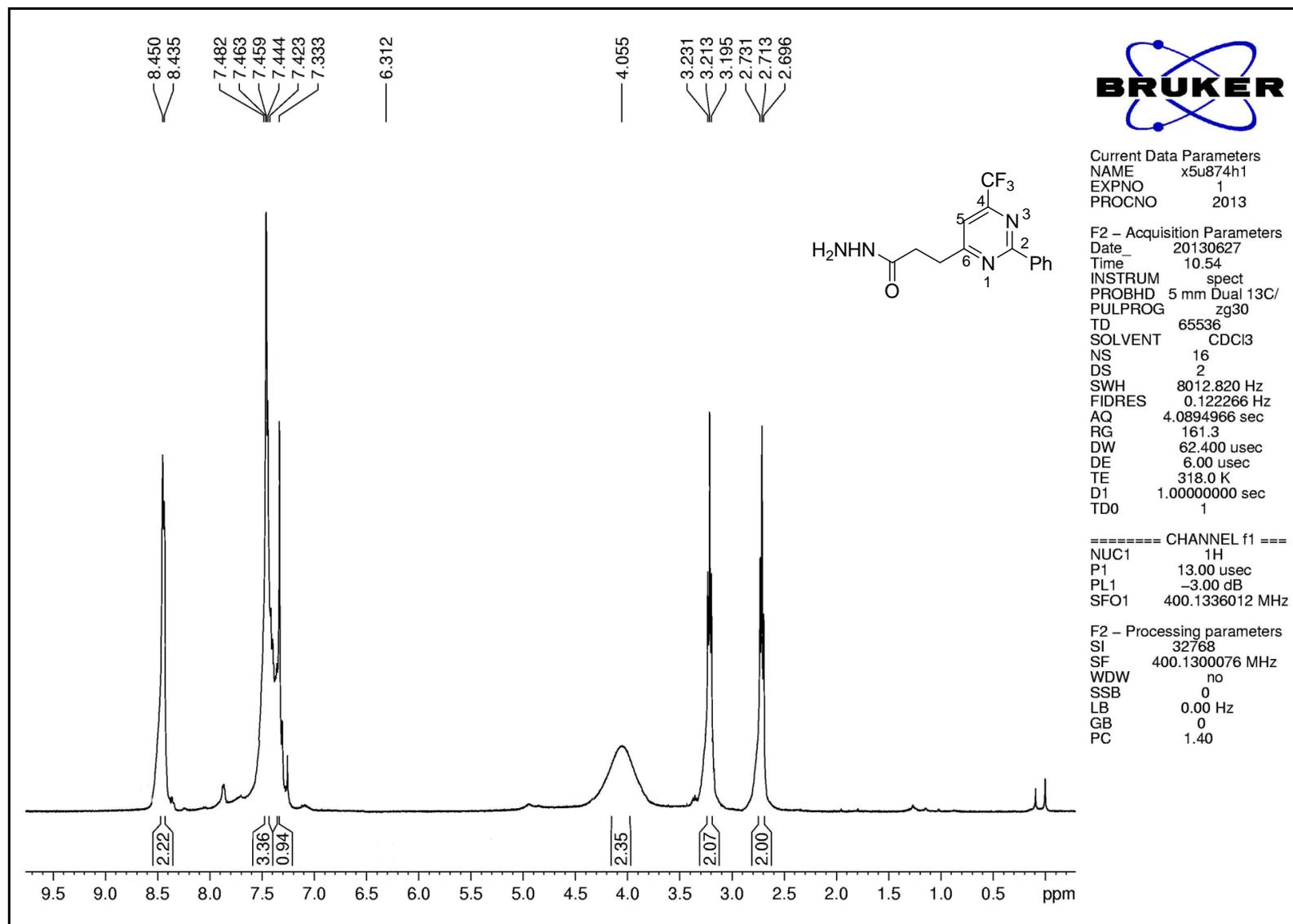


Figura A59. Espectro de RMN ^1H do composto **14** em CDCl_3

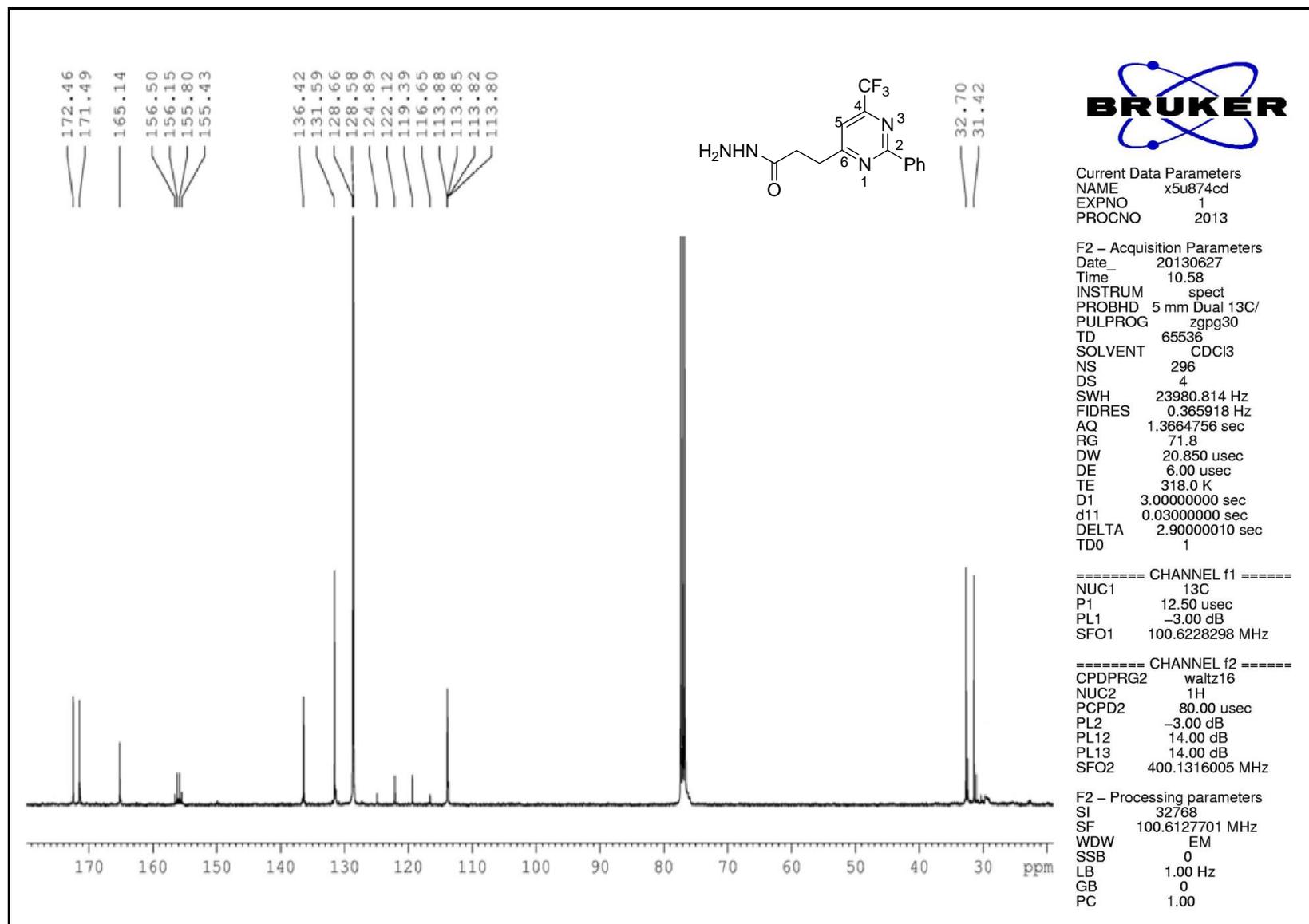


Figura A60. Espectro de RMN ^{13}C do composto **14** em CDCl_3

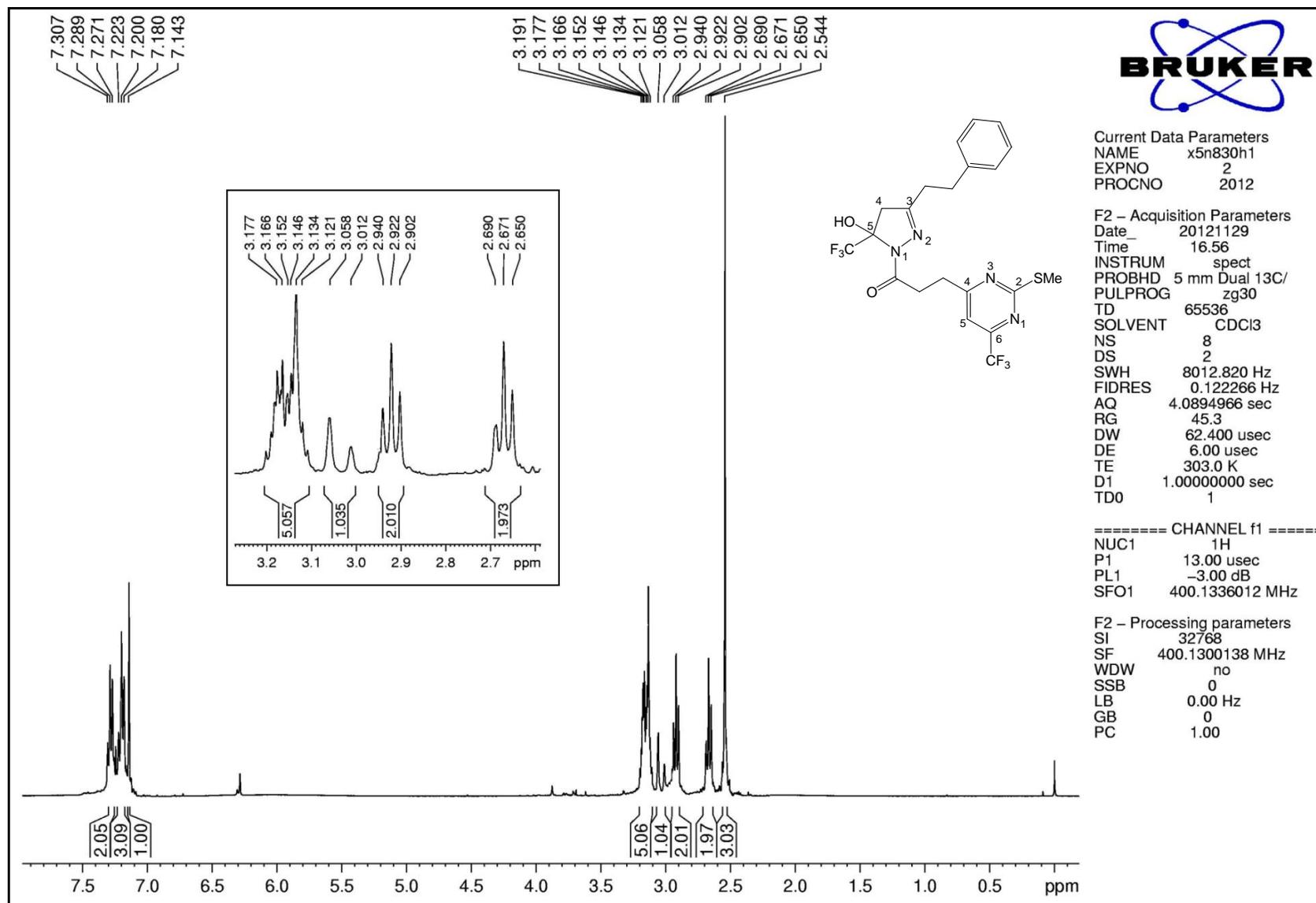


Figura A61. Espectro de RMN ^1H do composto **17c** em CDCl_3

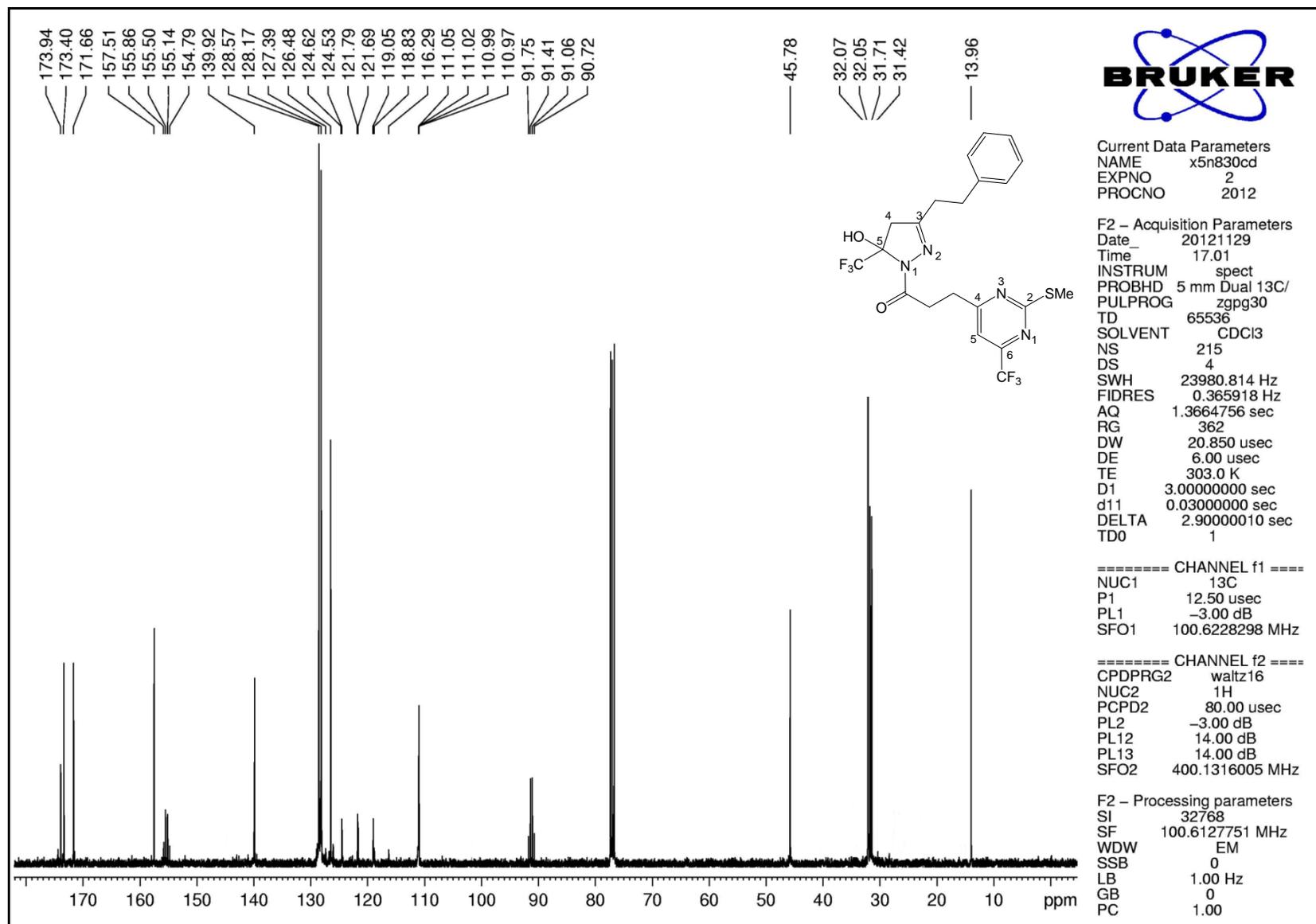


Figura A62. Espectro de RMN ¹³C do composto **17c** em CDCl₃

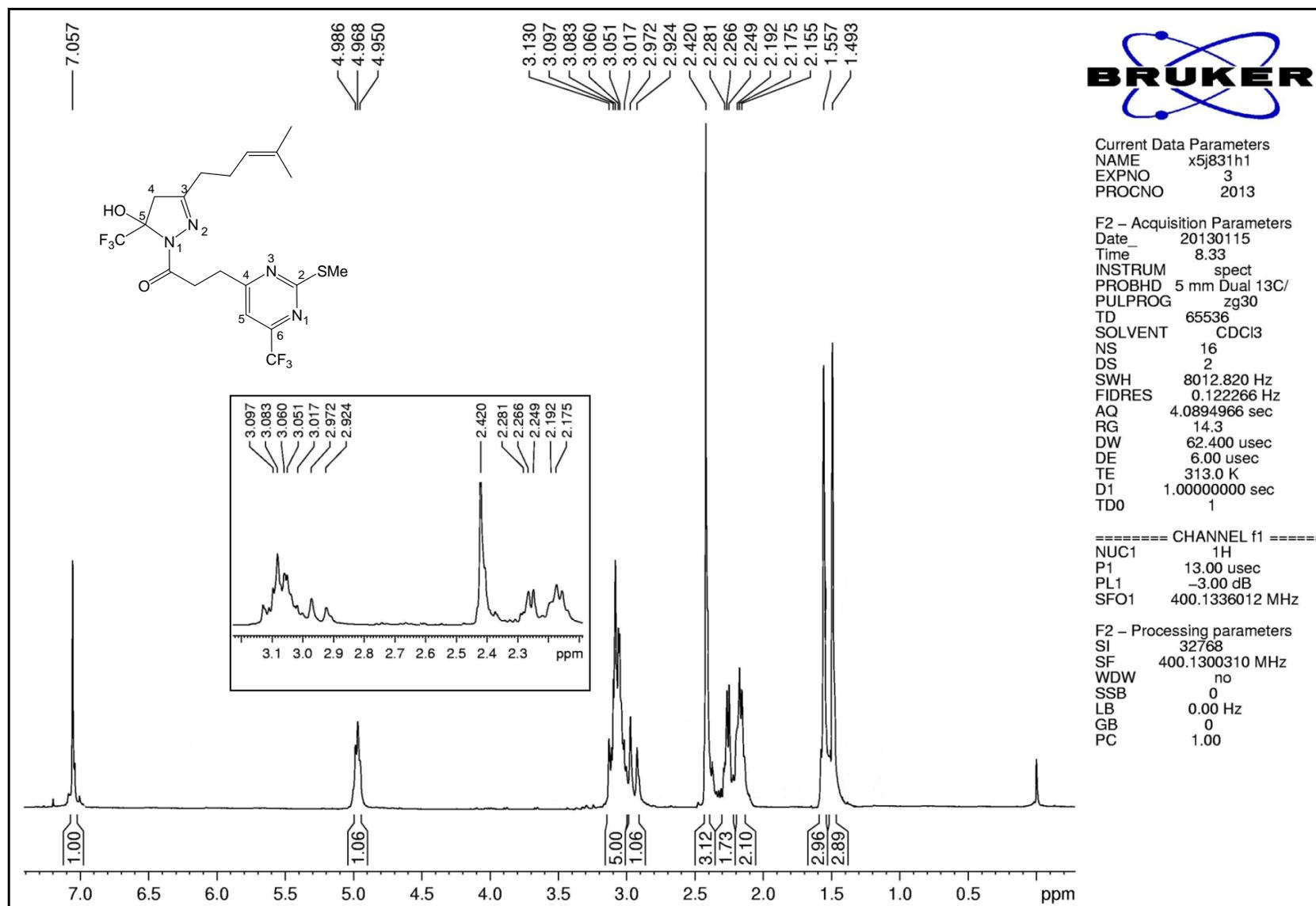


Figura A63. Espectro de RMN ¹H do composto 17g em CDCl₃

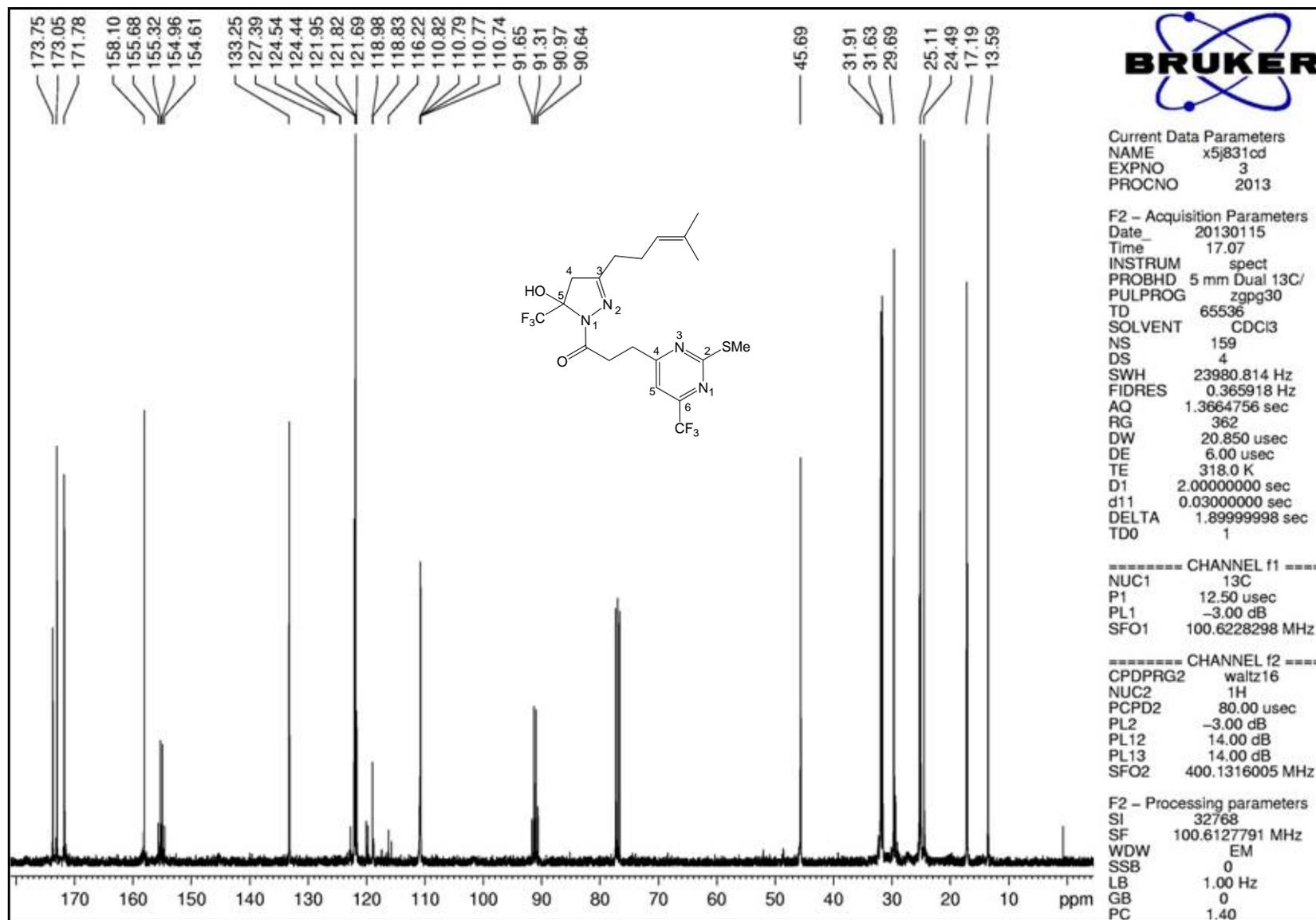


Figura A64. Espectro de RMN ^{13}C do composto **17g** em CDCl_3

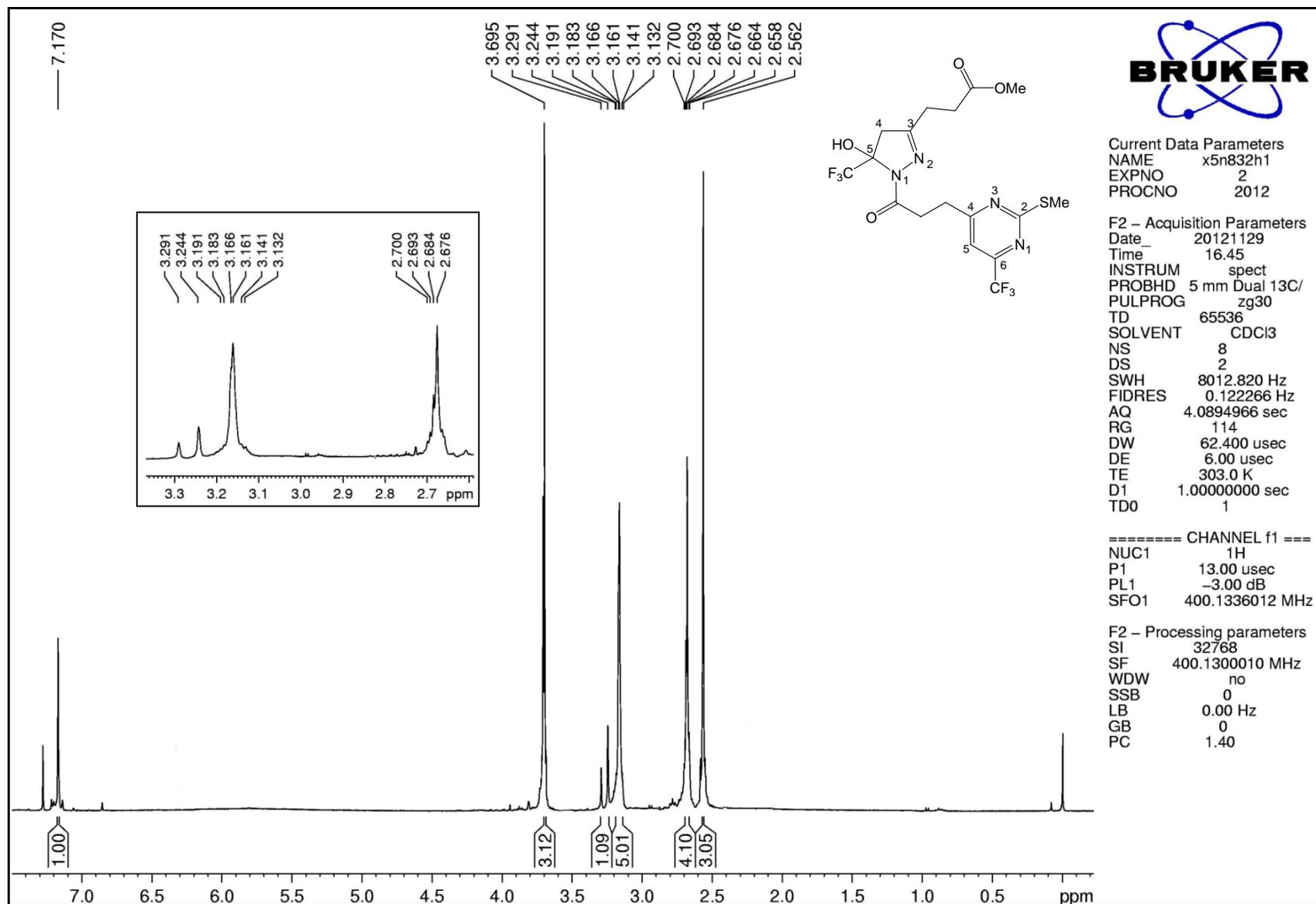


Figura A65. Espectro de RMN ^1H do composto **17d** em CDCl_3

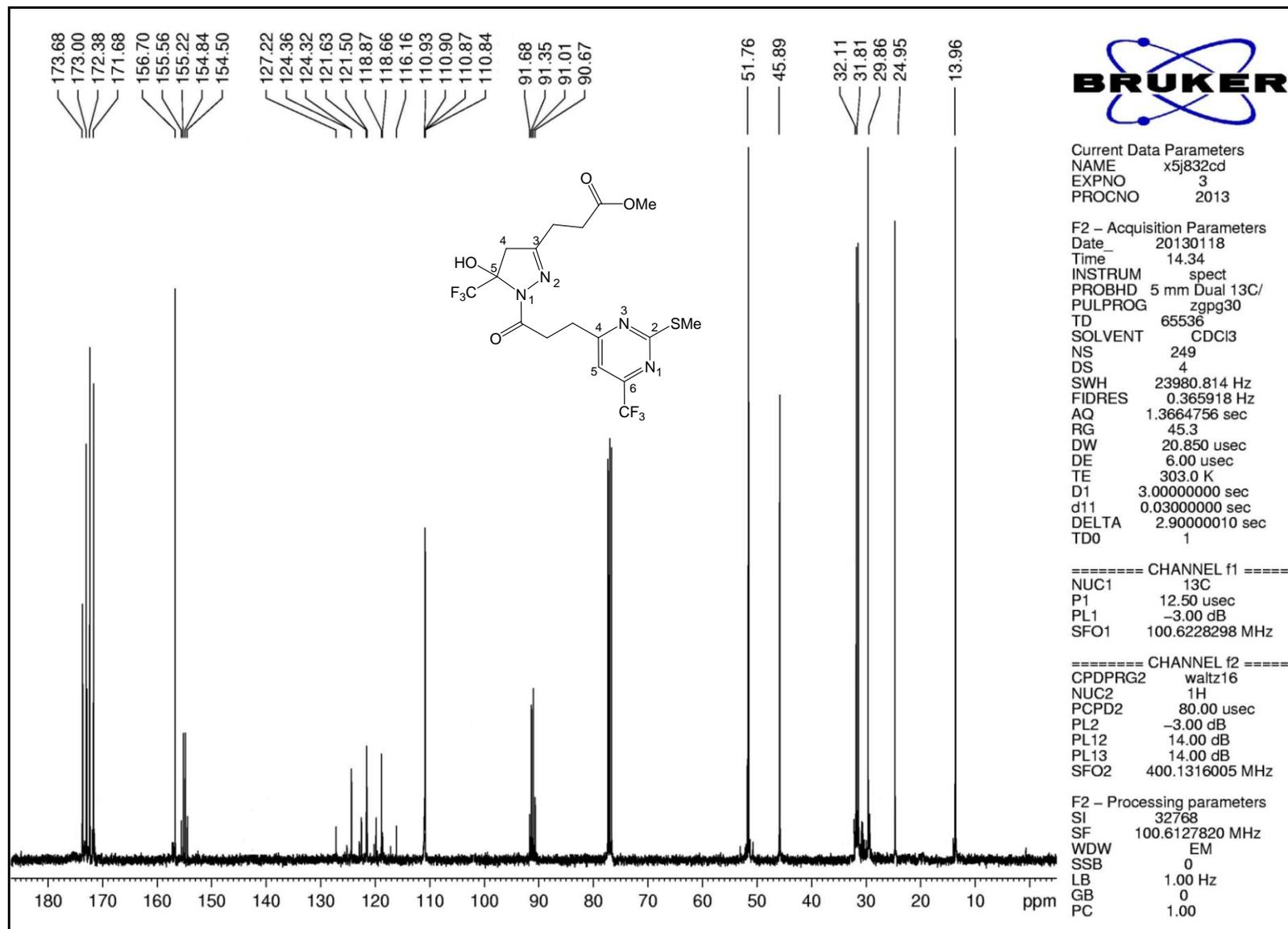


Figura A66. Espectro de RMN ^{13}C do composto **17d** em CDCl_3

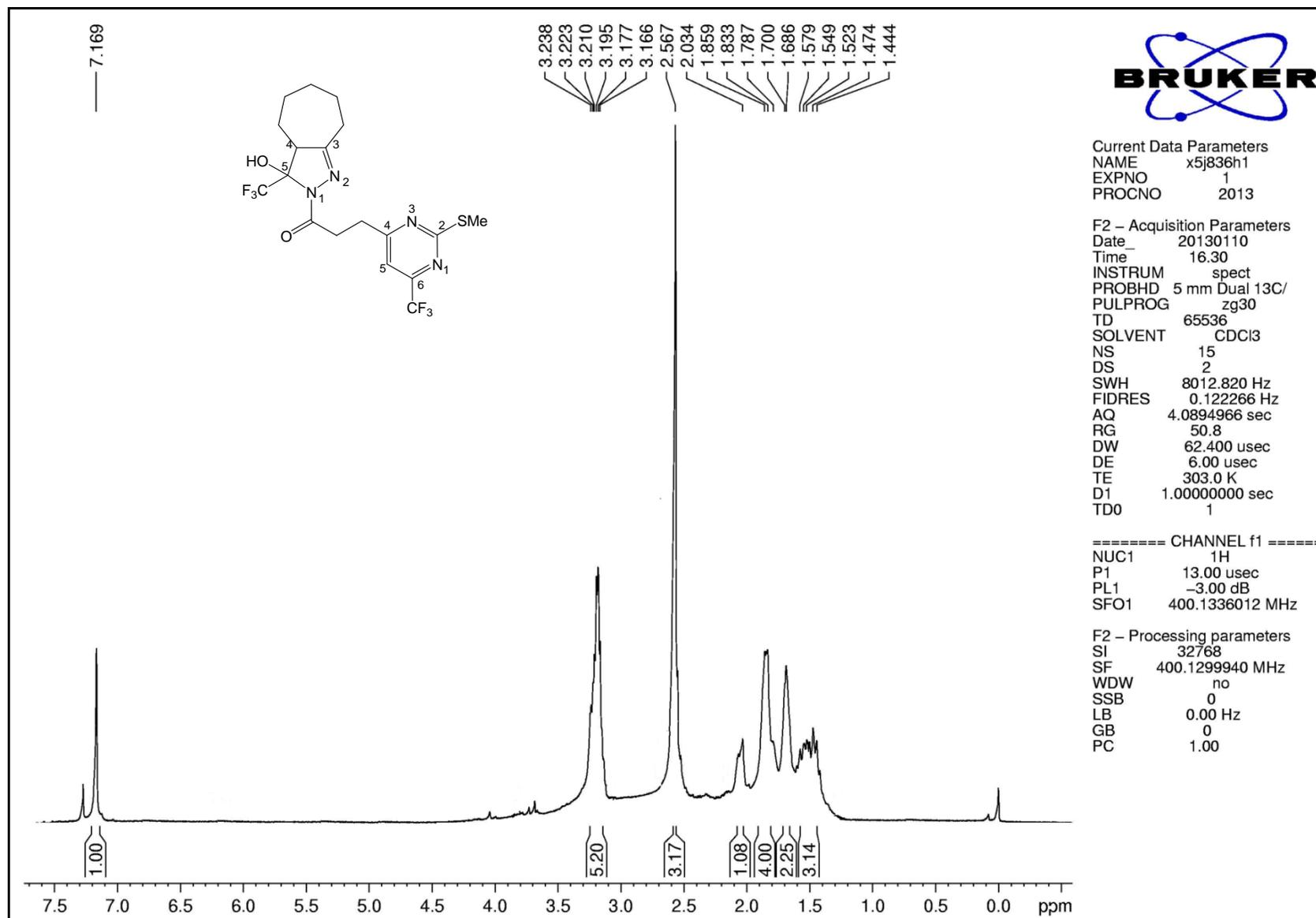


Figura A67. Espectro de RMN ¹H do composto 17h em CDCl₃

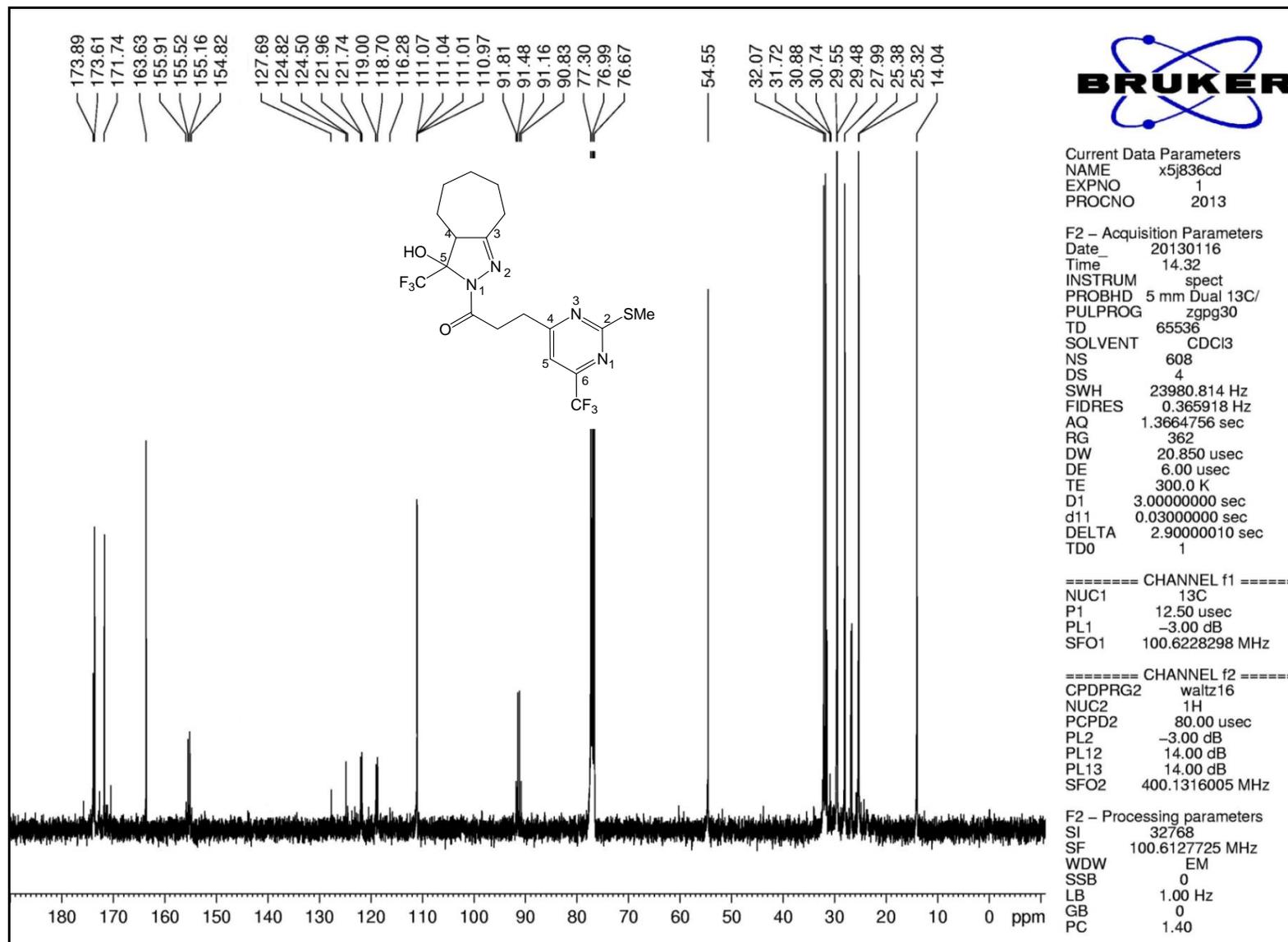


Figura A68. Espectro de RMN ^{13}C do composto **17h** em CDCl_3

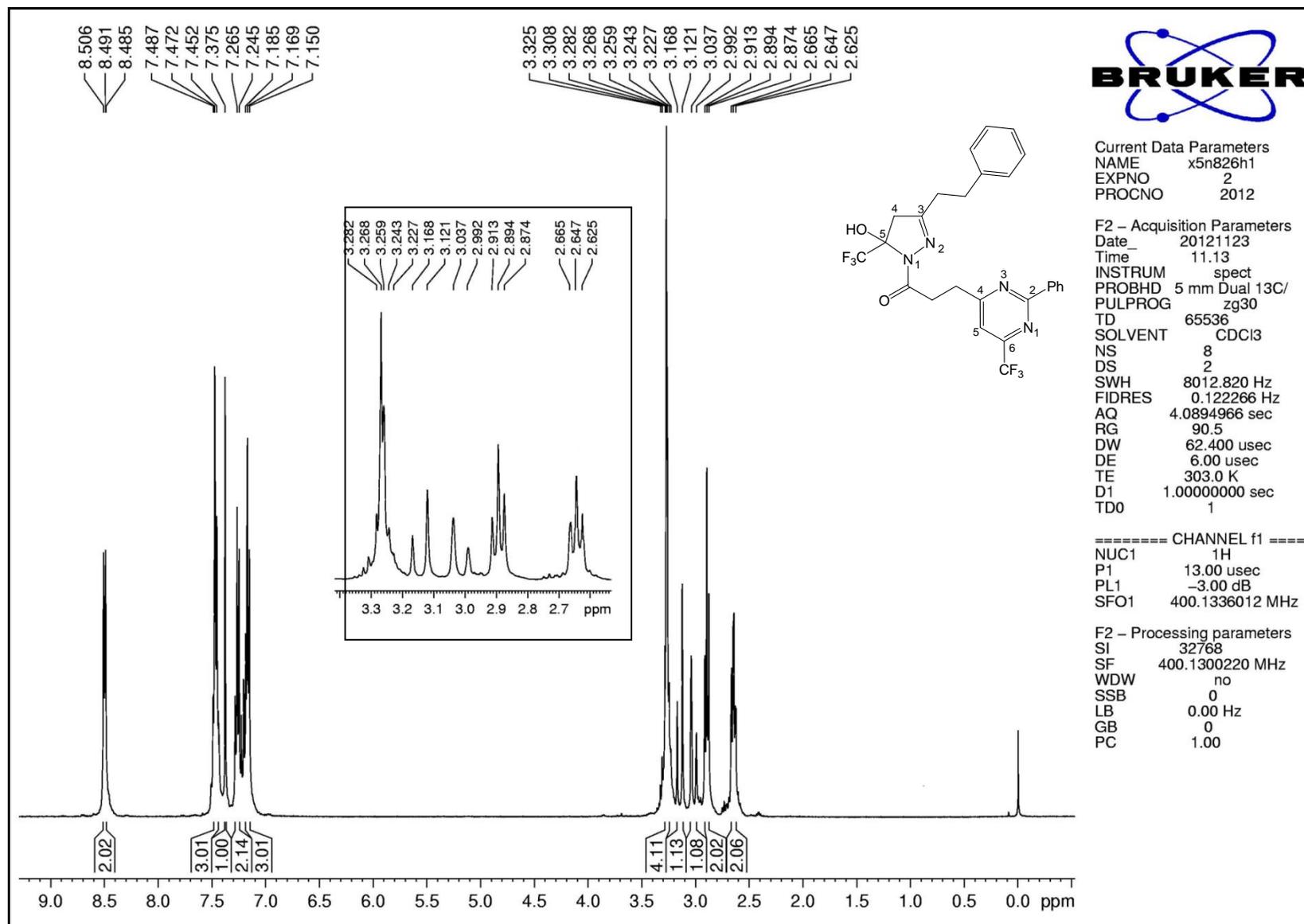


Figura A69. Espectro de RMN ^1H do composto **17c** em CDCl_3

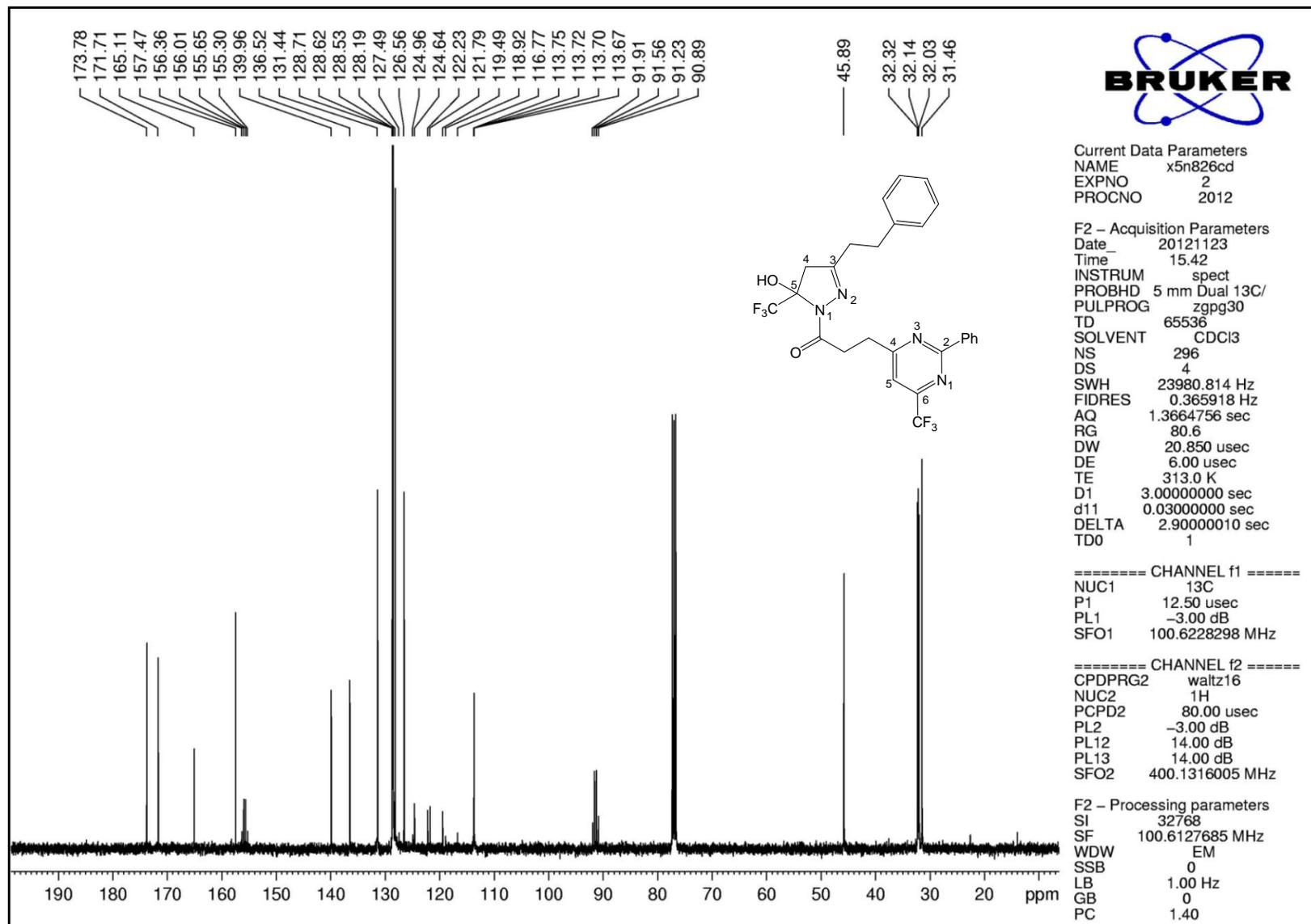


Figura A70. Espectro de RMN ^{13}C do composto **17c** em CDCl_3

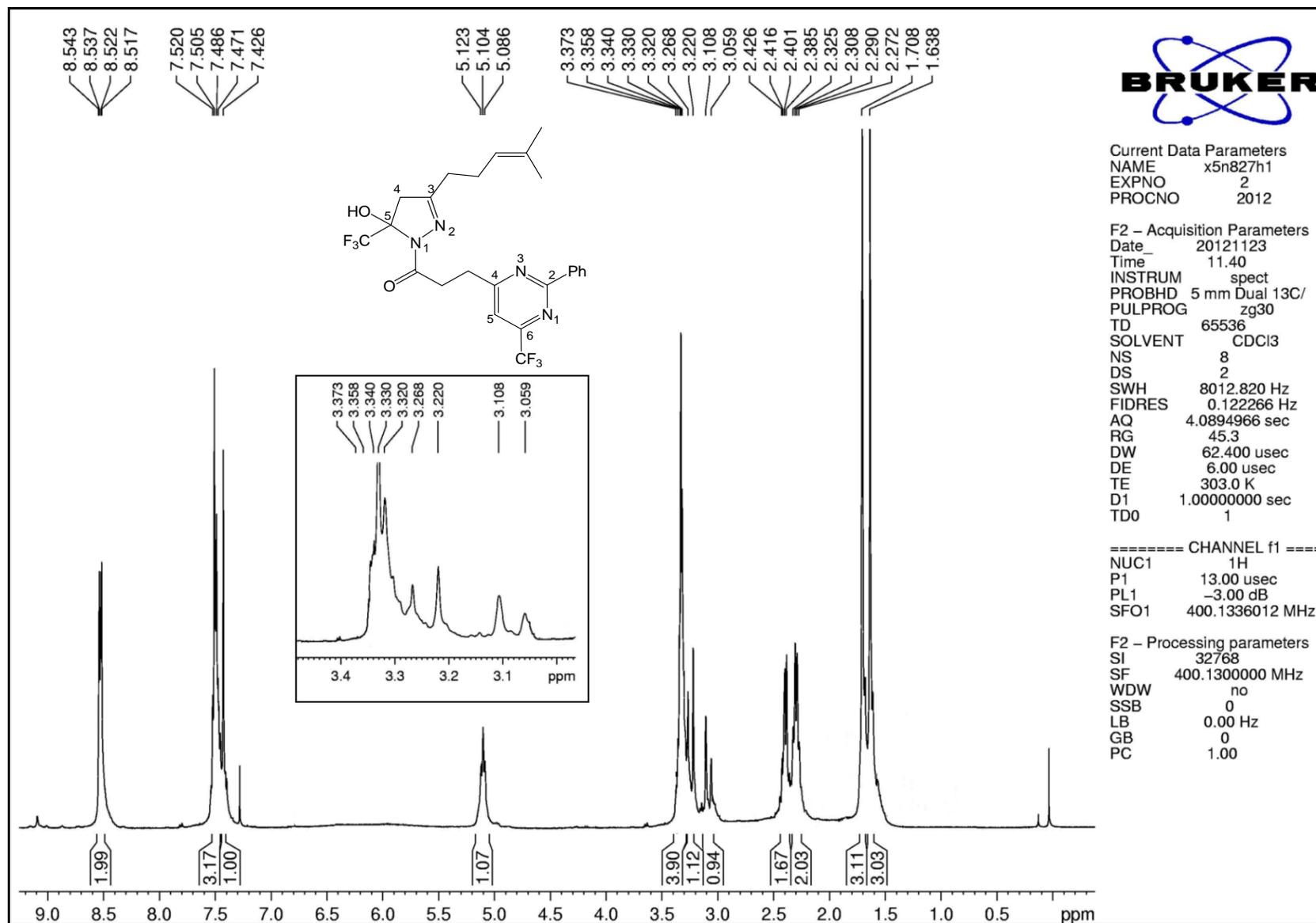
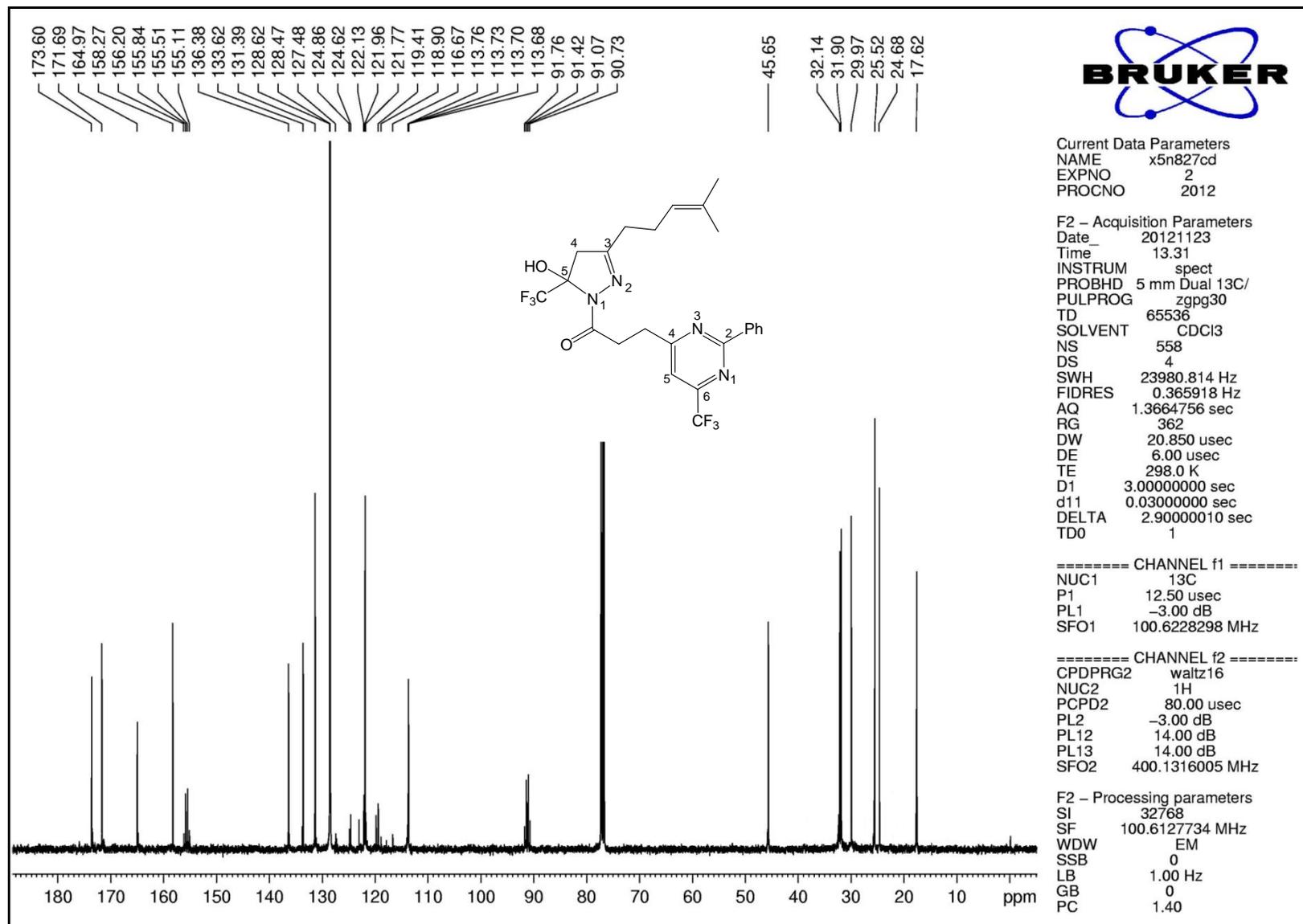


Figura A71. Espectro de RMN ^1H do composto **16g** em CDCl_3

Figura A72. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16g** em CDCl_3

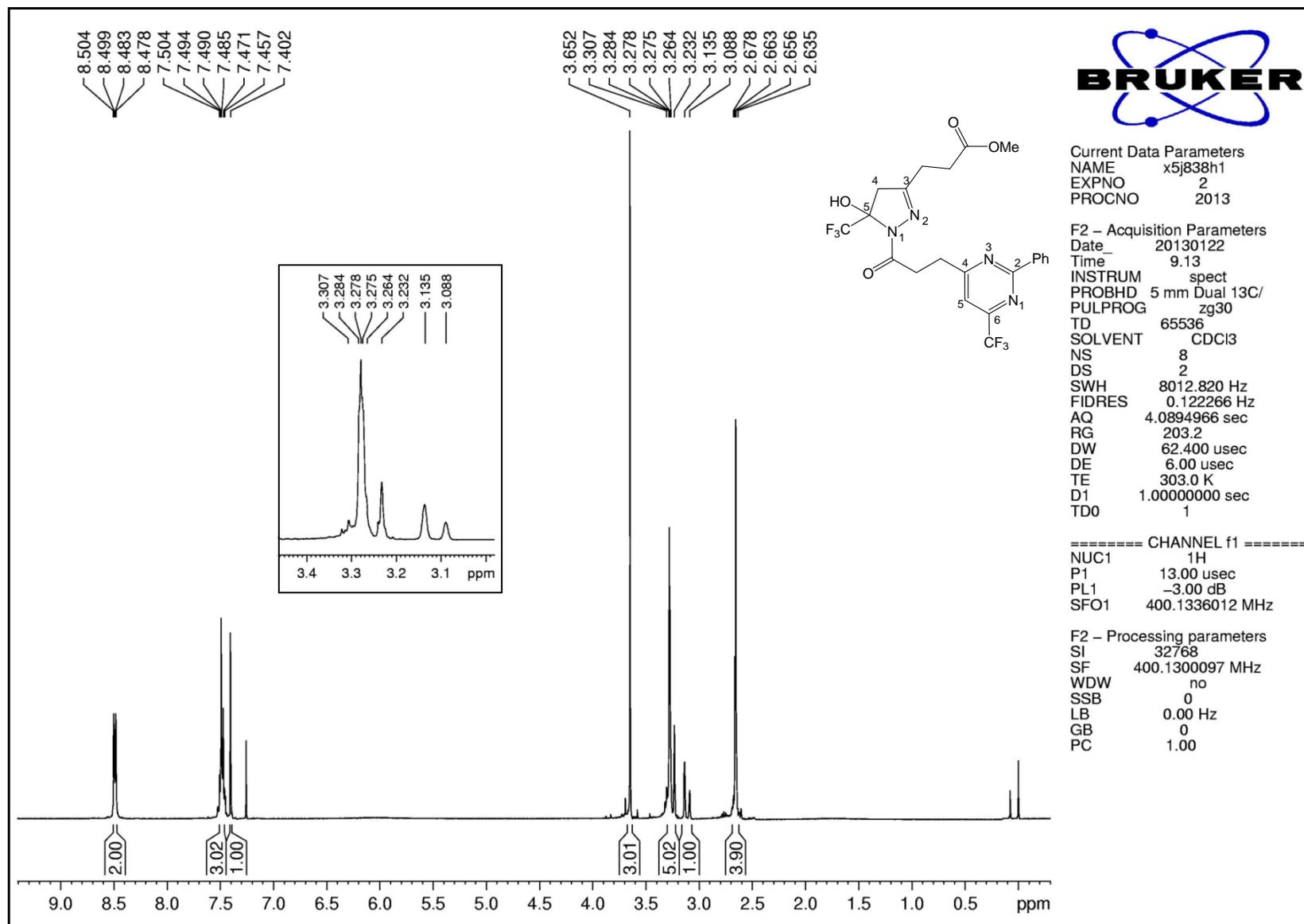


Figura A73. Espectro de RMN ¹H do composto **16d** em CDCl₃

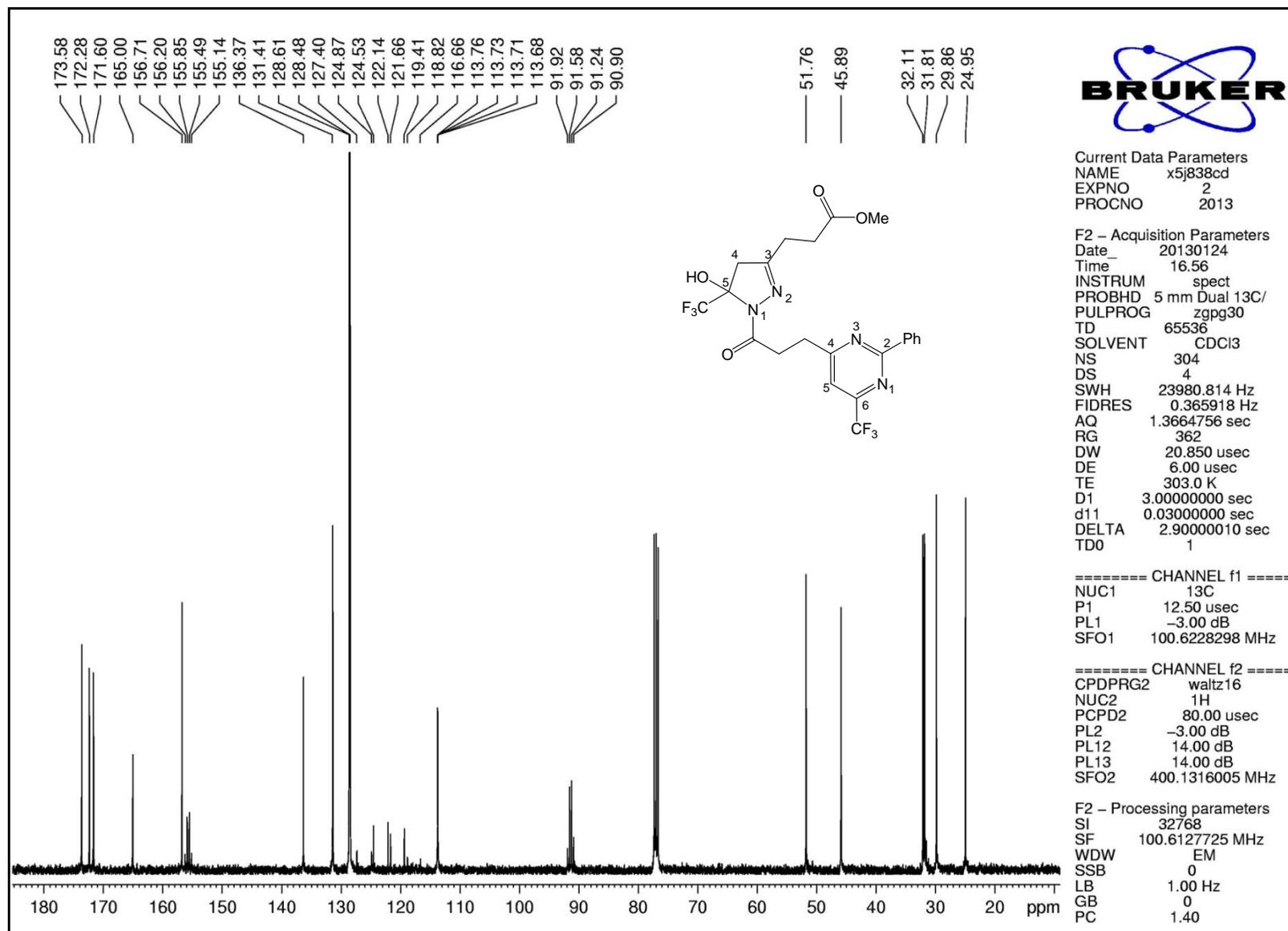


Figura A74. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16d** em CDCl_3

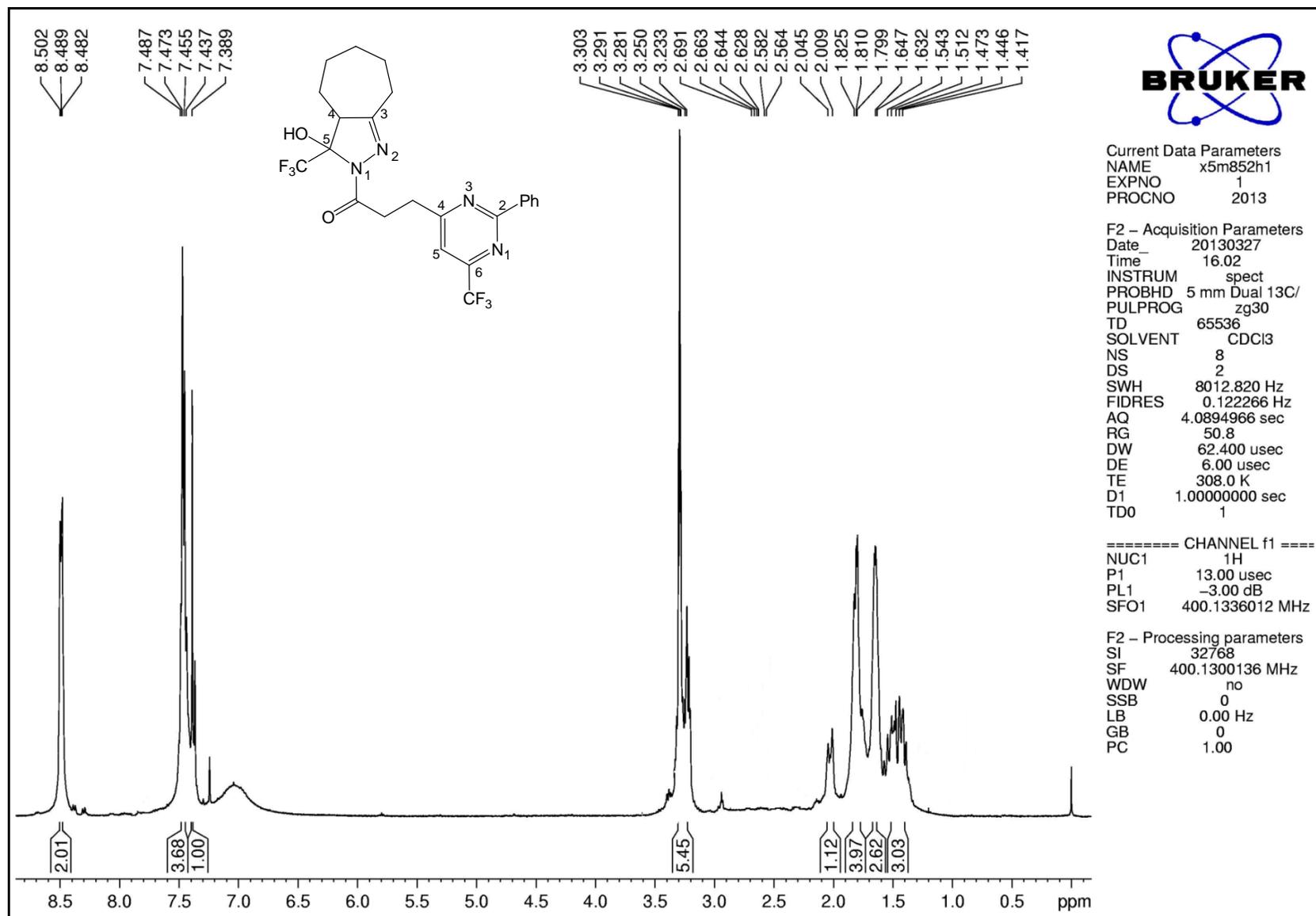


Figura A75. Espectro de RMN ¹H do composto 16h em CDCl₃

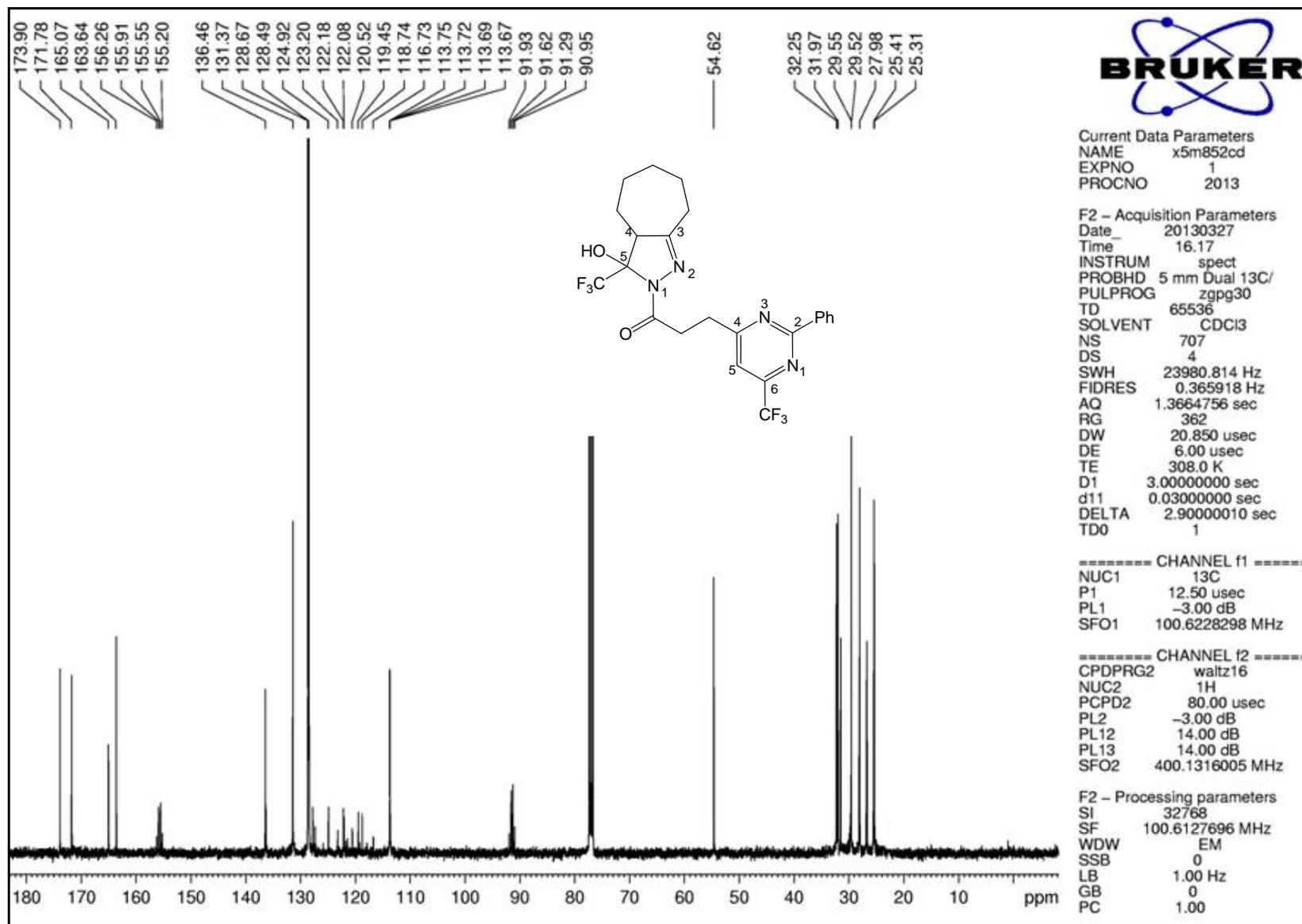


Figura A76. Espectro de RMN ^{13}C do composto **16h** em CDCl_3

ANEXO II
ESPECTROS DE MASSAS

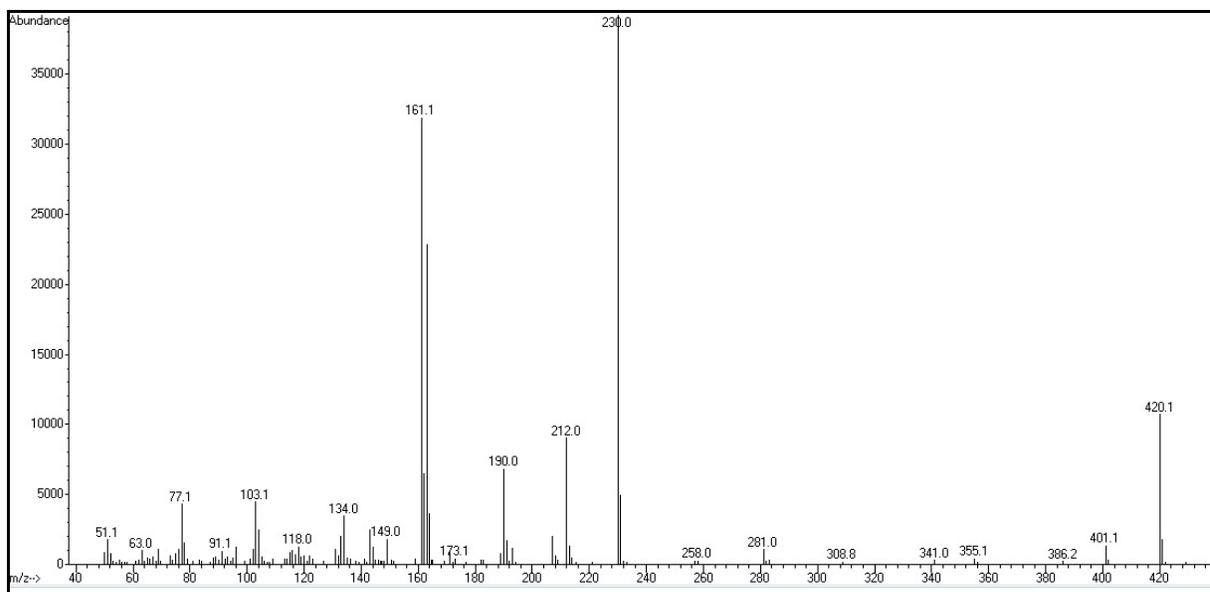


Figura B1. Espectro de massas do composto 6e.

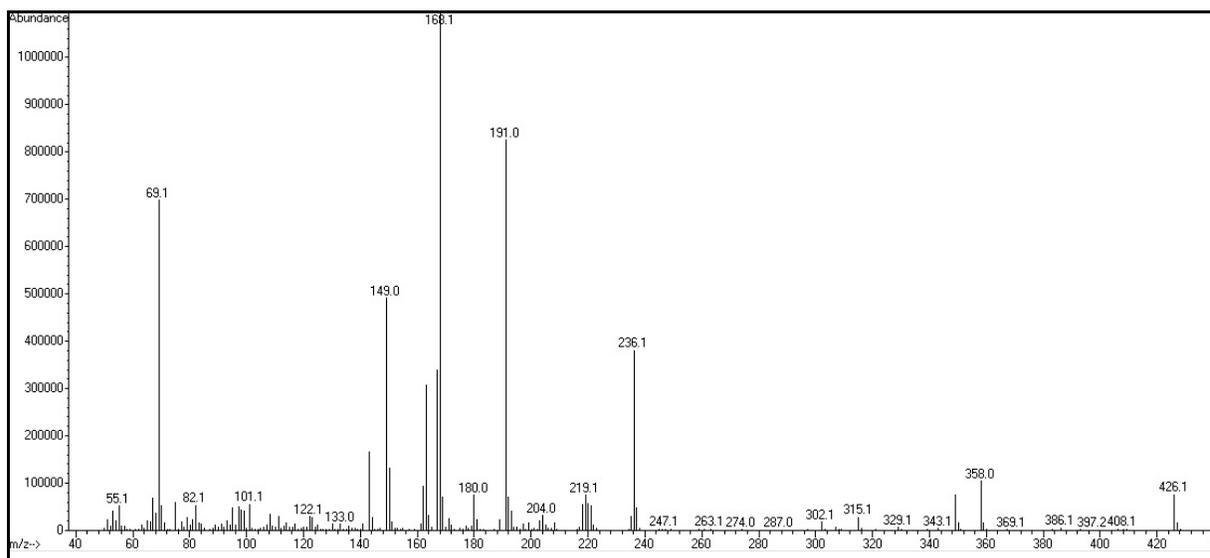


Figura B2. Espectro de massas do composto 6g.

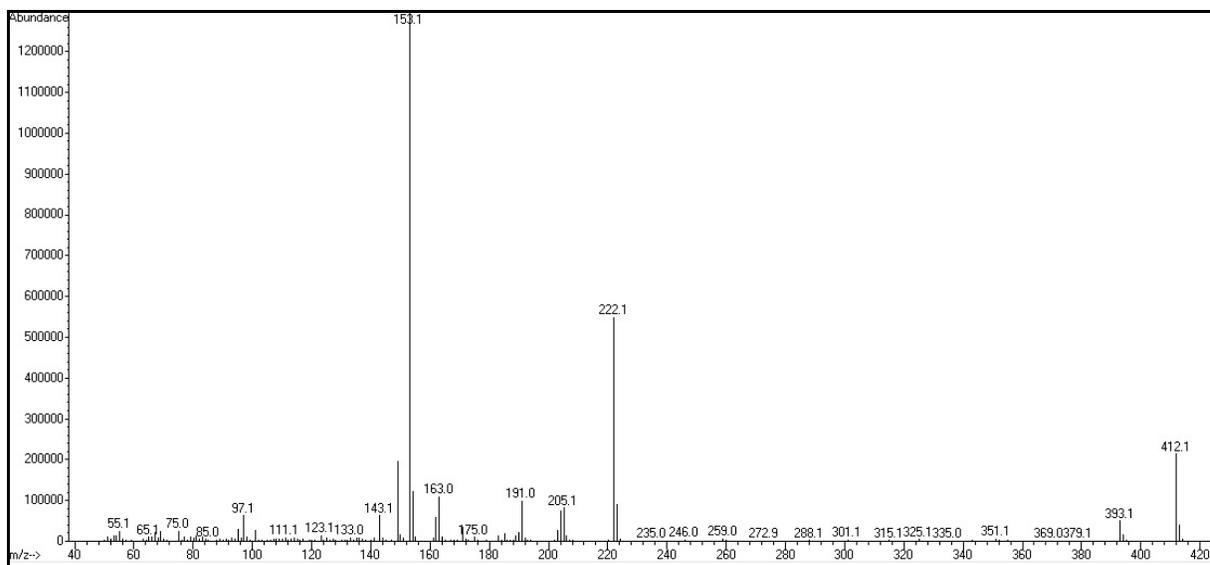


Figura B3. Espectro de massas do composto 6h.

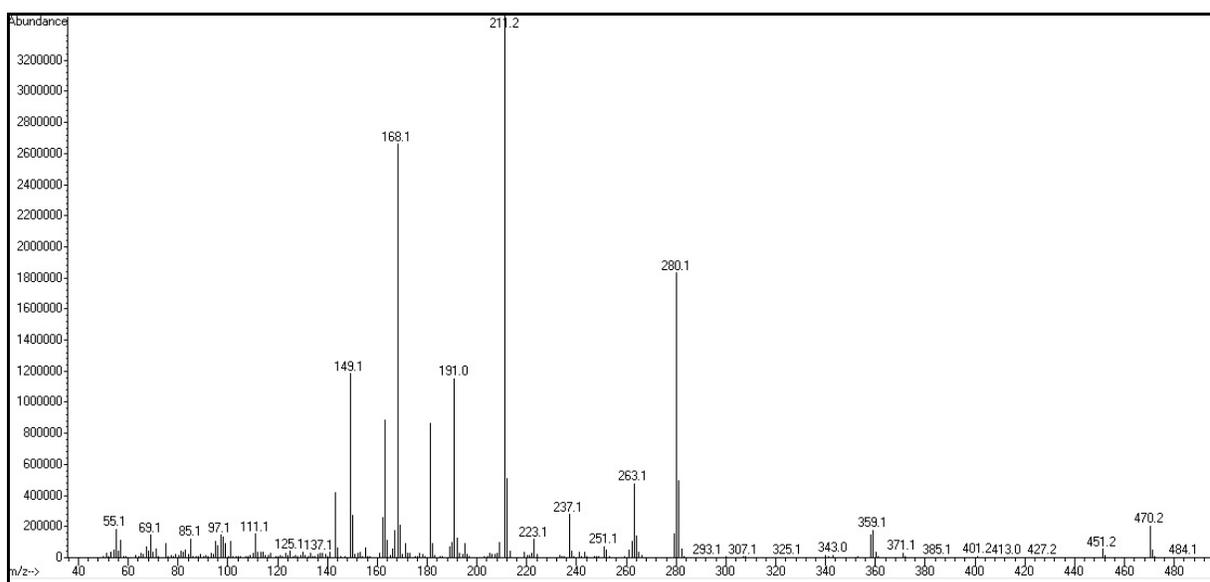


Figura B4. Espectro de massas do composto 6i.

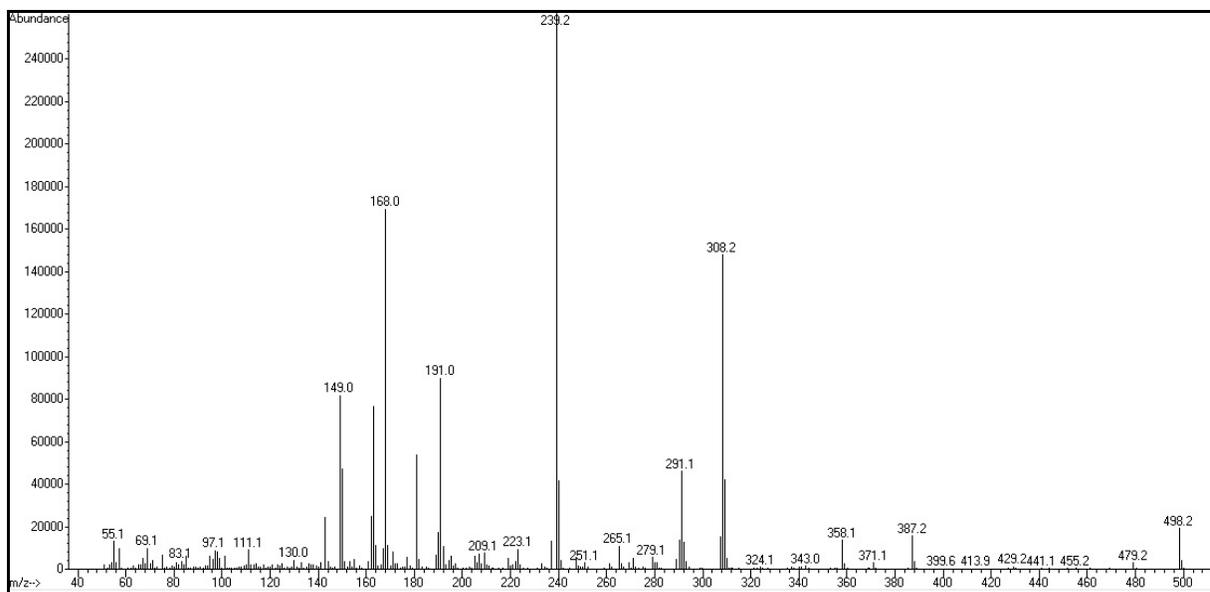


Figura B5. Espectro de massas do composto 6j.

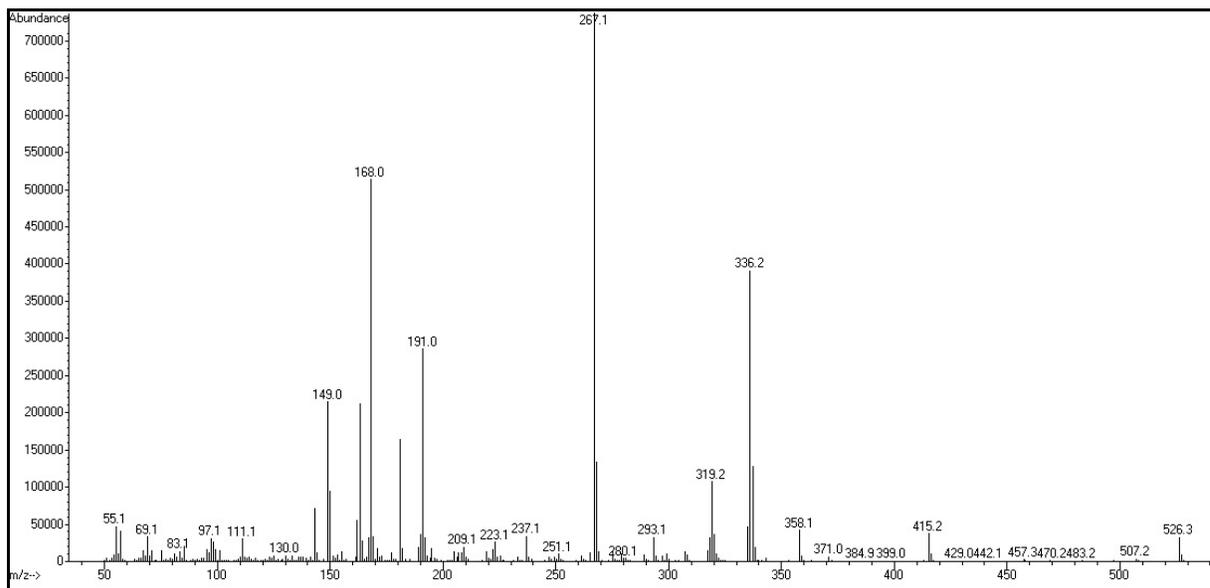


Figura B6. Espectro de massas do composto 6k.

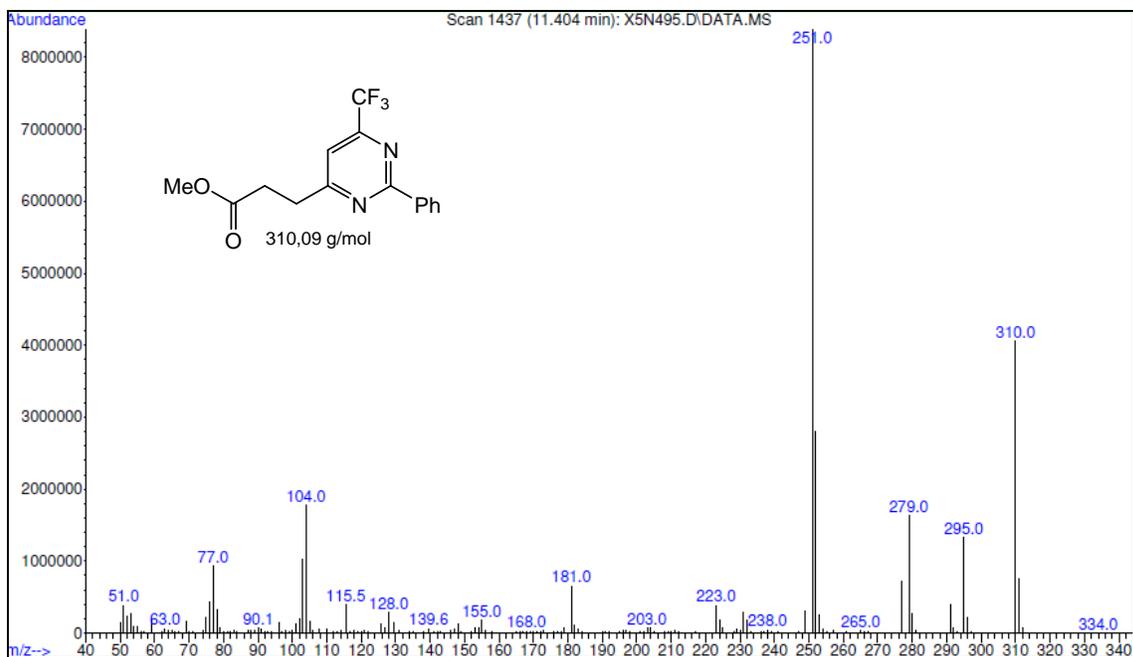


Figura B7. Espectro de massas do composto 12.

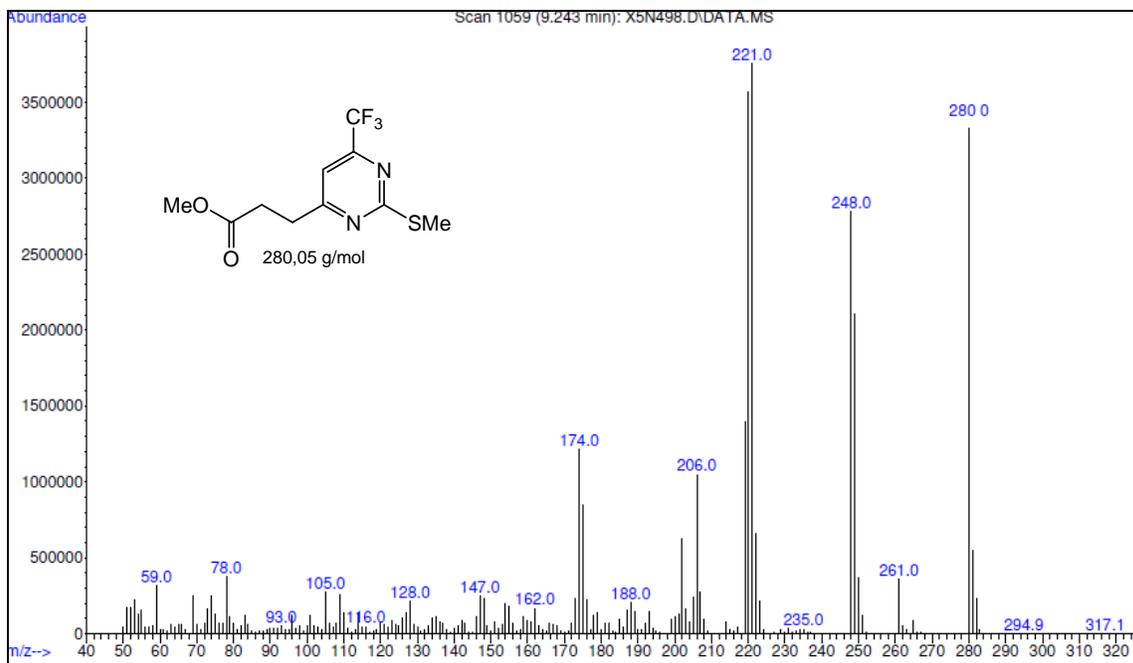


Figura B8. Espectro de massas do composto 13.

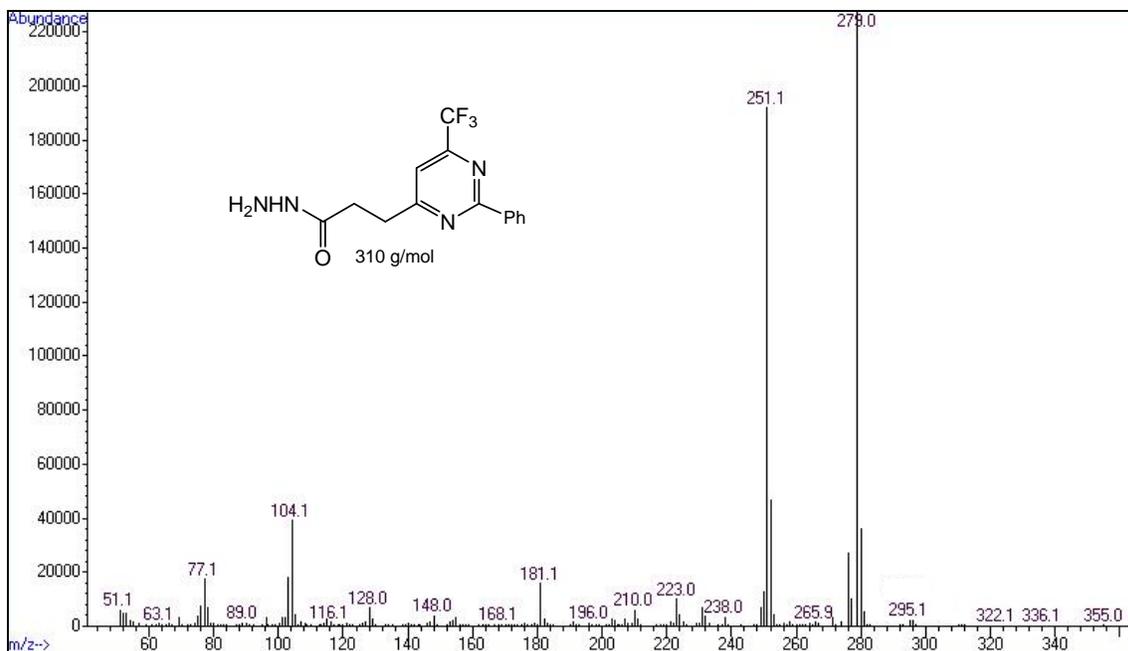


Figura B9. Espectro de massas do composto 14

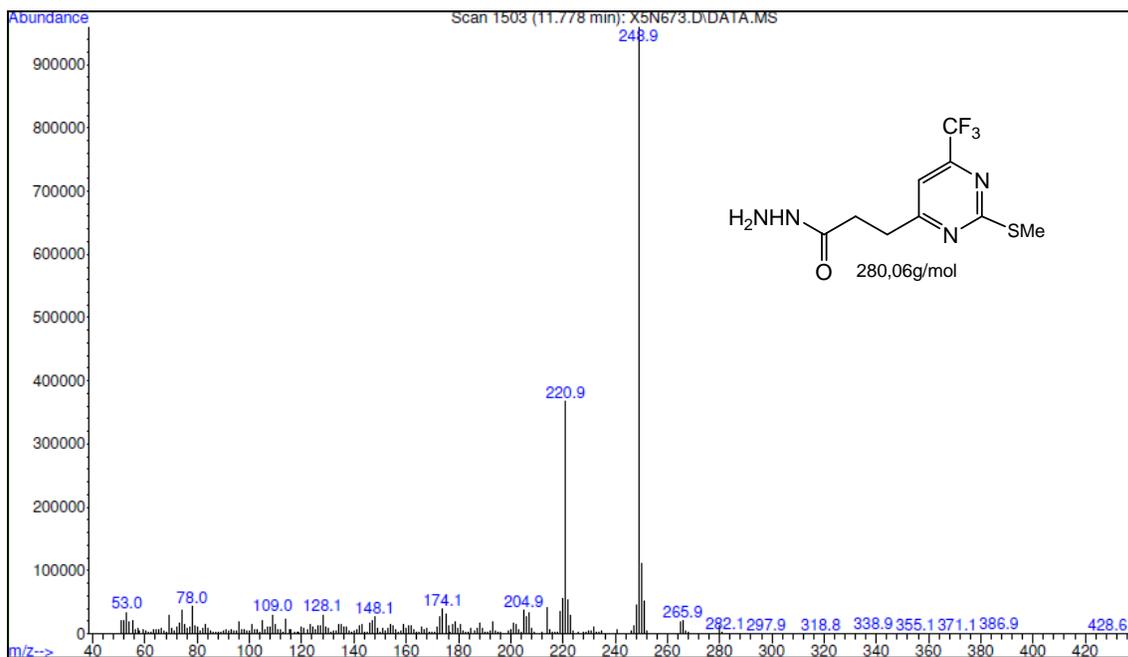


Figura B10. Espectro de massas do composto 15

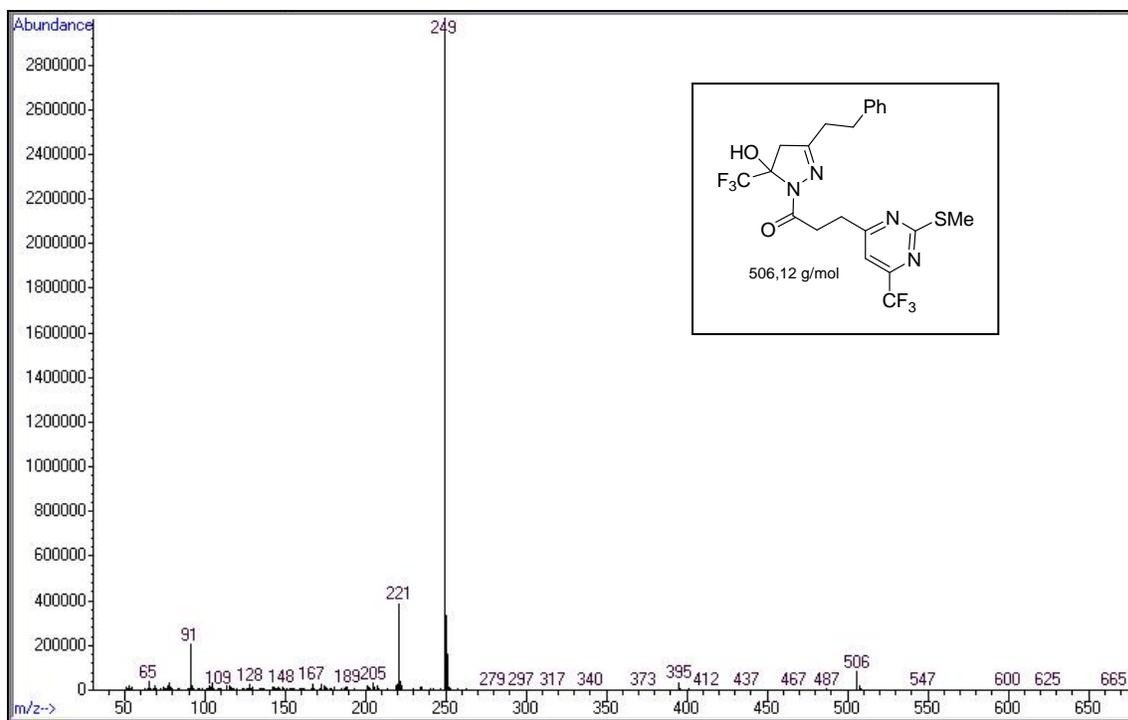


Figura B11. Espectro de massas do composto 17c

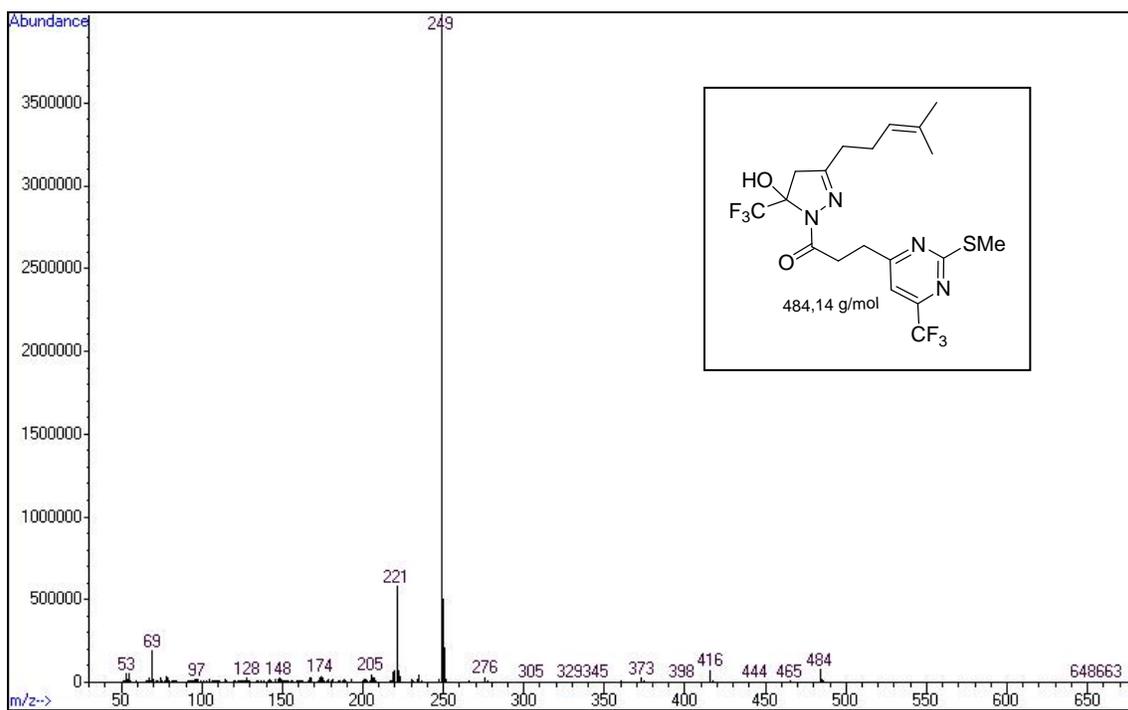


Figura B12. Espectro de massas do composto 17g

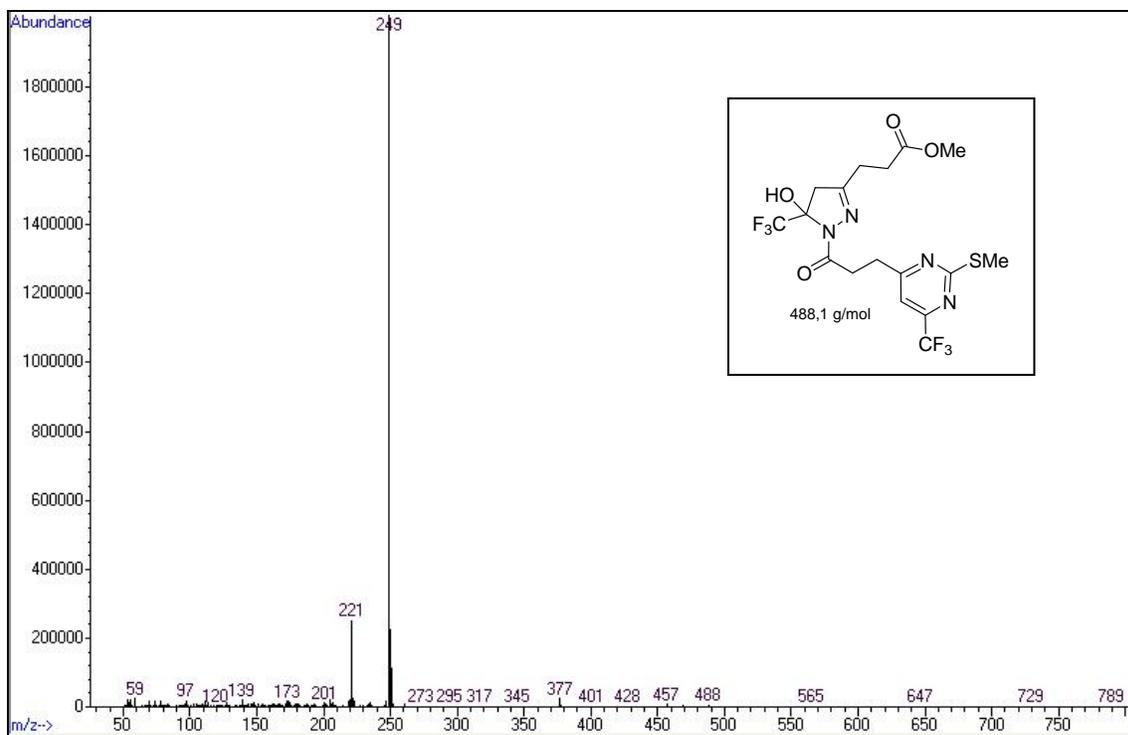


Figura B13. Espectro de massas do composto 17d

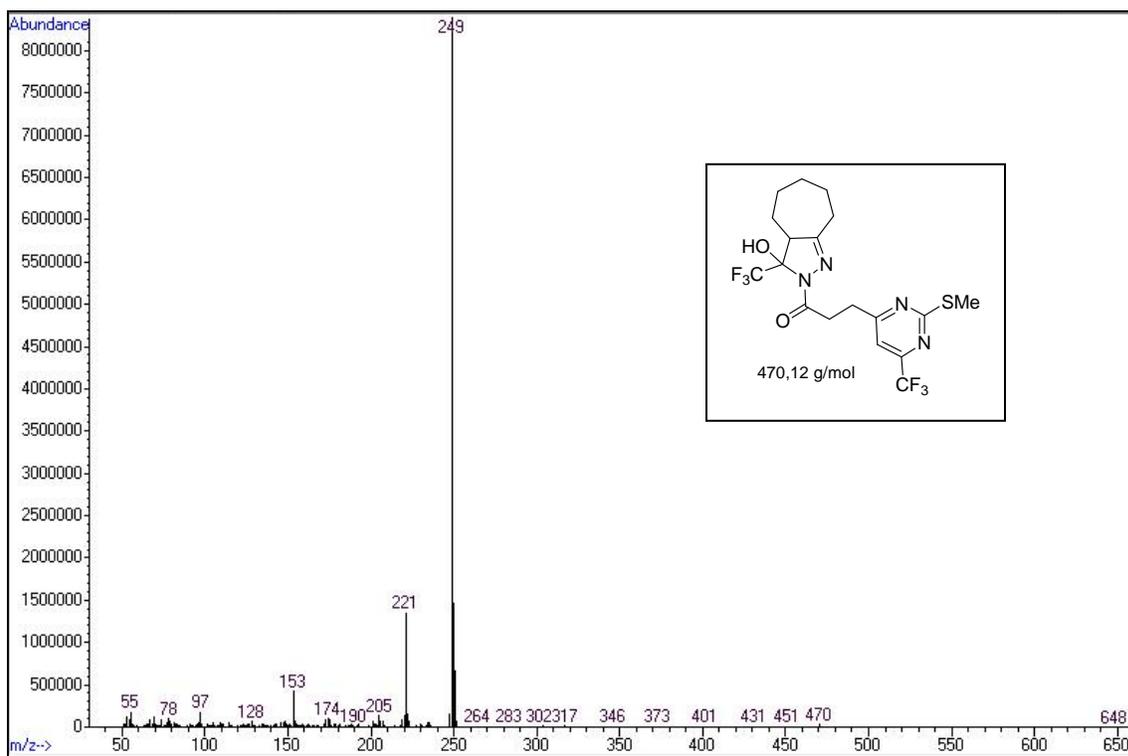


Figura B14. Espectro de massas do composto 17h

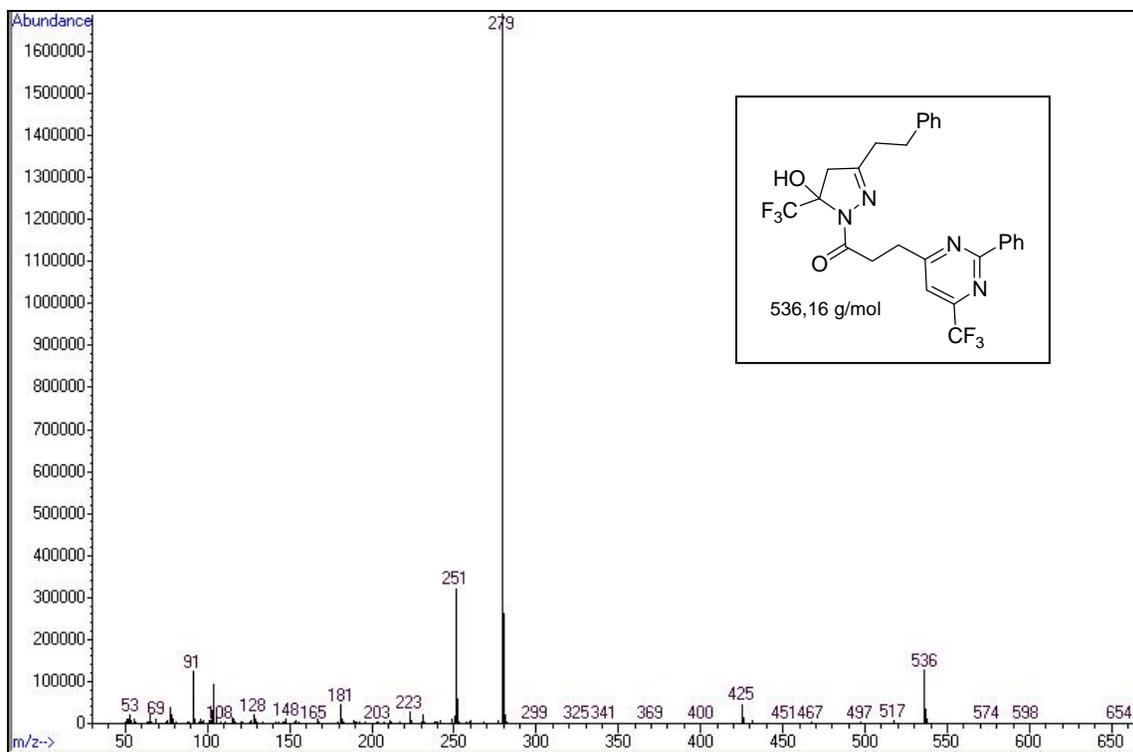


Figura B15. Espectro de massas do composto 16c

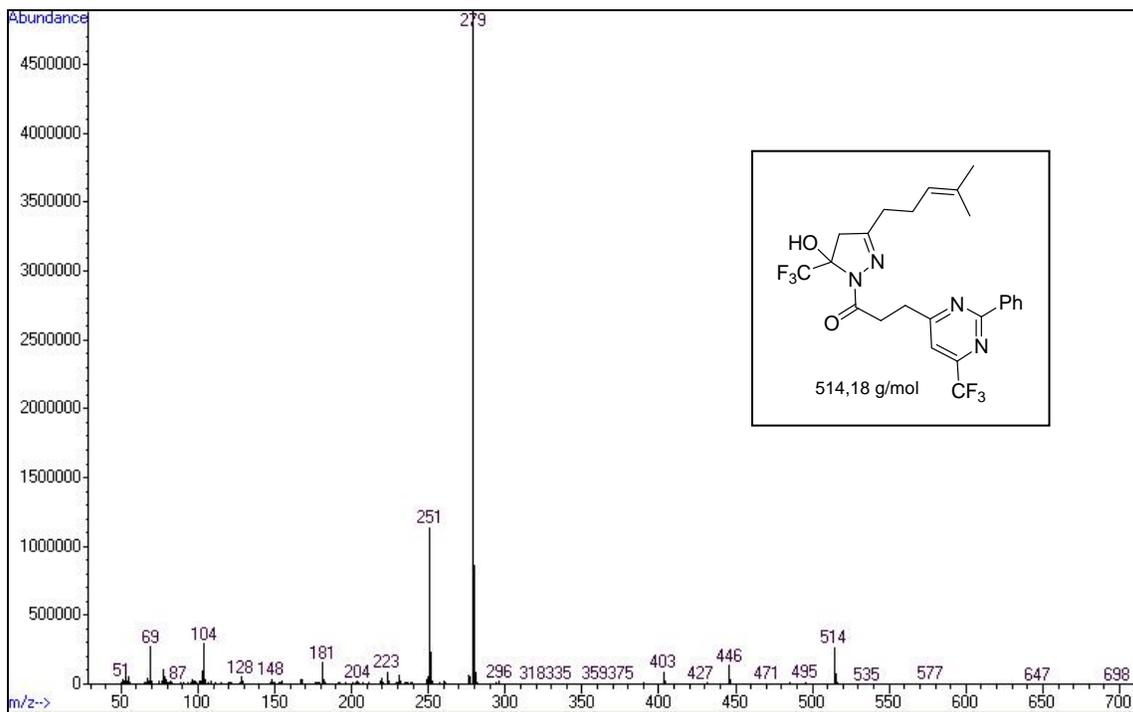


Figura B16. Espectro de massas do composto 16g

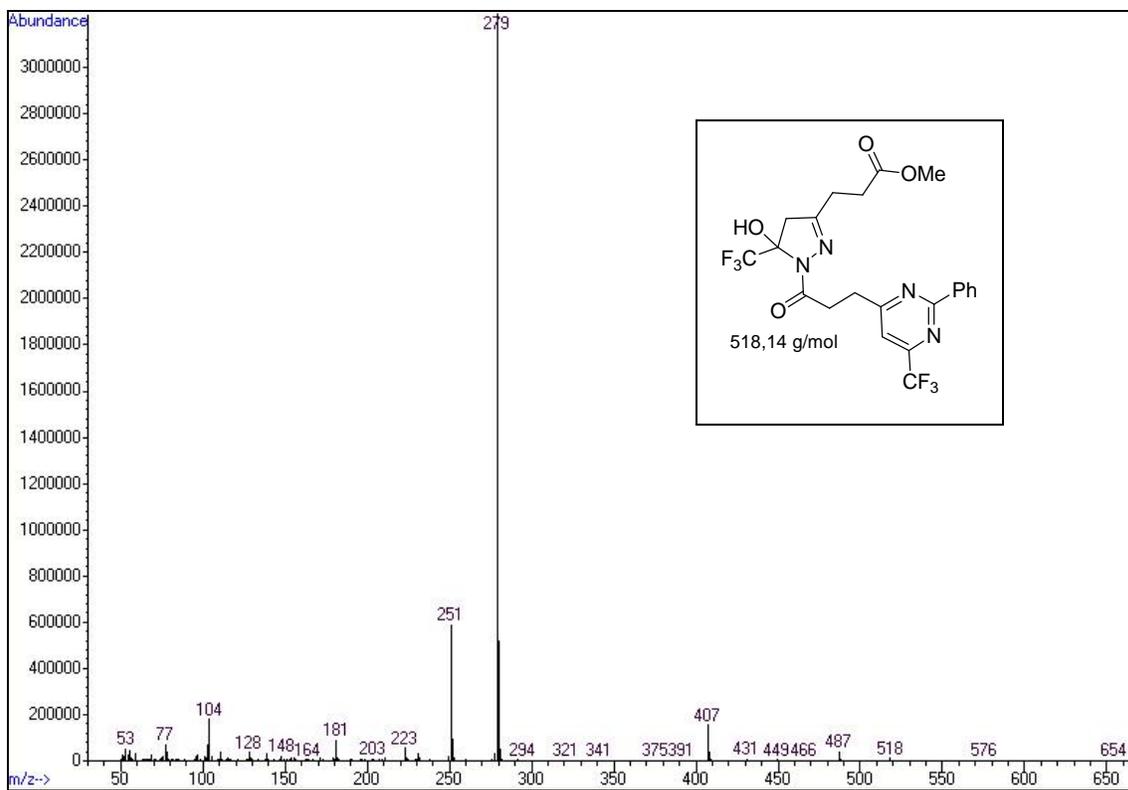


Figura B17. Espectro de massas do composto 16d

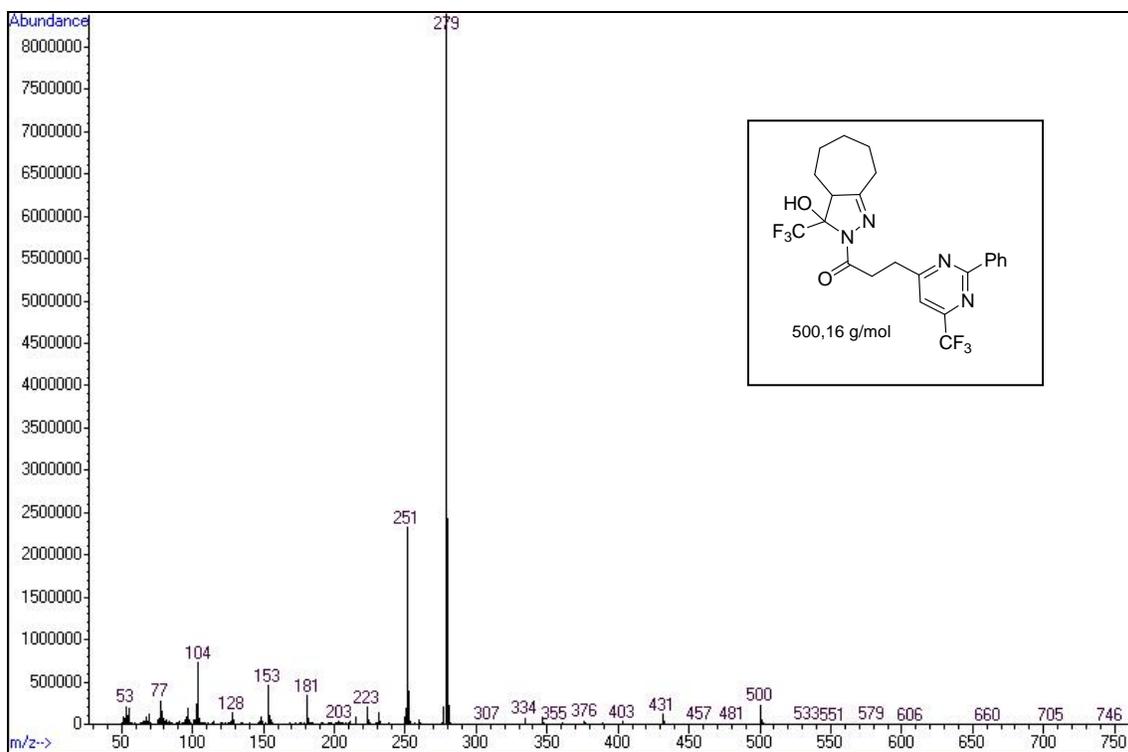


Figura B18. Espectro de massas do composto 16h