



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

**USO DE ENERGIA MICROONDAS NA SÍNTESE DE ENONAS
E DE 4,5-DIIDROPIRAZÓIS TRIALOMETIL-SUBSTITUÍDOS**

TESE DE DOUTORADO

Paulo Henrique Beck

Santa Maria, RS, Brasil

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**USO DE ENERGIA MICROONDAS NA SÍNTESE DE ENONAS
E DE 4,5-DIIDROPIRAZÓIS TRIALOMETIL-SUBSTITUÍDOS**

por

Paulo Henrique Beck

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. Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2007

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese

**USO DE ENERGIA MICROONDAS NA SÍNTESE DE ENONAS
E DE 4,5-DIIDROPIRAZÓIS TRIALOMETIL-SUBSTITUÍDOS**

elaborada por
Paulo Henrique Beck

Como requisito parcial para a obtenção
do grau de **Doutor em Química**

Comissão Examinadora:

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

Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Prof. Dr. Rogério A. Freitag – UFPel

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca – FURG

Santa Maria, 2007.

À minha família pelo apoio,
confiança, carinho e incentivo.

*A Elisangela por seu carinho, amor,
paciência e compreensão*

*Ao Prof. Marcos A. P. Martins
pela sua confiança, orientação,
dedicação e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Nilo Zanatta e Helio Bonacorso.

A Dayse, Pablo e Cleber, por toda ajuda na realização deste trabalho.

Aos amigos Sergio, Celson, Fernando, Rogelio, Hélio e Tielo pelo apoio e amizade e convivência.

Aos colegas e amigos de laboratório, Sergio Brondani, Clarissa Frizzo, Luciana Piovesan, Marcelo Rossatto, Fernanda Rosa, Lucas Pizzuti, Emerson Guarda, João Inácio Pereira, pela convivência.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso e Nilo Zanatta.

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

Aos funcionários do NAPO.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e FAPERGS pelo financiamento à pesquisa.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

USO DE ENERGIA MICROONDAS NA SÍNTESE DE ENONAS E DE 4,5-DIIDROPIRAZÓIS TRIALOMETIL-SUBSTITUÍDOS

AUTOR: PAULO HENRIQUE BECK
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 17 de agosto de 2007.

Este trabalho descreve a síntese regioespecífica de uma série de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**7 - 10**), por ciclocondensação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, [$CX_3COC(R)^2=C(R)^1OR$, com X = Cl, F; R = Me, Et; R² = H, Me; R¹ = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, *c*-Pr, Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, *i*-Pen, Pen, Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-F-Ph, H, OEt] com carboximetil ou pentafluorfenil hidrazinas. As condições reacionais utilizadas para a síntese dos 4,5-diidropirazóis envolveu técnicas ambientalmente corretas, em um único passo e na ausência de solvente, usando 1:1.2 de relação molar das β-alcovínil cetonas e hidrazinas, em um único passo com um tempo de 6-12 minutos, com bons rendimentos (70-98%). Foram demonstradas as vantagens da condição, sem solvente e com uso de irradiação de microondas sobre o método convencional. A síntese das 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**5 - 6**) foram obtidas por reações de cloreto de tricloro acetila ou anidrido trifluoroacético com enoleteres ou acetais na presença de piridina, livre de solvente e técnicas induzidas por microondas.

Palavras-chave: acilação; enonas; pirazóis; energia de microondas, sem o uso de solvente

ABSTRACT

DOCTOR THESIS IN CHEMISTRY
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

USE OF MICROWAVE IRRADIATION IN THE SYNTHESIS OF ENONES AND 4,5-DIHYDRO-1*H*-PYRAZOLES TRIHALOMETHYL-SUBSTITUTED

AUTHOR: PAULO HENRIQUE BECK
ADVISOR: MARCOS ANTONIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 17th August 2007.

The solvent-free microwave-assisted regiospecific synthesis of a series of 5-trihalomethyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole (**7 - 10**) from the cyclocondensation of 1,1,1-trihalo-4-alkoxy-3-alken-2-ones (**5 - 6**), [CX₃COC(R)²=C(R)¹OR, where X = Cl, F; R = Me, Et; R² = H, Me and R¹ = H, Me, Et, Pr, *iso*-Pr, Bu, *iso*-Bu, *tert*-Bu, *iso*-Pen, Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-F-Ph, H, OEt,] with carboxymethyl hydrazine or pentafluorophenyl hydrazine is described. The reaction was performed in a 1:1.2 molar ratio of alken-2-ones and hydrazine, in a single reaction step, for 6-12 minutes, in good yields (70-98%). The advantages obtained by using microwave irradiation under solvent-free conditions, rather than a conventional method, were also demonstrated. The 4-alkoxy-1,1,1-trihalo-3-alken-2-ones (**4-5**) were obtained from the reaction of cloreto de trichloroacetyl chloride or trifluoroacetic anhydride with enol ethers or acetals in presence of pyridine, solvent free and microwave induced techniques.

Key words: acylation; enones; pirazoles; microwave irradiation; solvent-free

SUMÁRIO

RESUMO	ii
ABSTRACT	ii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	5
2.2. Síntese de 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas	6
2.3. Síntese de Pirazóis Trialometil Substituídos	7
2.4. A Química Verde e Seus Princípios.....	12
2.5. Energia de microondas	15
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	23
3.1. Apresentação e Numeração dos Compostos	23
3.2. Síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas substituídas	34
3.2.1. Síntese de enonas a partir da acilação de enoleteres	34
3.2.2. Síntese de enonas a partir da acilação de acetais.....	37
3.3. Síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis	41
3.3.1. Determinação na relação entre tempo e potência do forno de microondas nas reações de ciclocondensação	41
3.3.2. Síntese dos 5-hidróxi-3-alquil(aril)-5-trialometil-4,5-diidro-1H- pirazóis substituídos.....	45
3.3.2.2. Síntese dos 5-hidróxi-3-alquil(aril)-5-trialometil-4,5-diidro-1H-1- (pentafluorfenil)pirazol substituídos.	58
4. MECANISMO PROPOSTO PARA OBTENÇÃO DOS 5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS	70
5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	72
5.1. Reagentes e Solventes Utilizados	72
5.1.1. Reagentes e solventes purificados.....	72
5.1.2. Reagentes e solventes não purificados.....	72
5.2. Equipamentos Utilizados	73
5.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	73
5.2.2. Cromatografia Gasosa-GC/MS	73
5.2.3. Aparelho de microondas.....	74
5.3. Síntese dos Compostos	74
5.3.1. Procedimento Geral para Acilação dos Acetais pela Metodologia Convencional, compostos 5c-n, 6c-n	74
5.3.2. Procedimento geral para acilação dos enoléteres pela metodologia convencional, compostos 5a, 5b, 6a e 6b.	74
5.3.3. Procedimento geral para acilação dos acetais utilizando irradiação de microondas, compostos 5 e 6.	75
5.3.4. Procedimento geral para acilação dos enoleteres utilizando irradiação de microondas, compostos 5a-b, 6a-b.	75
5.3.5. Procedimento geral para ciclocondensação das 5-tricloro[trifluor]- metil-3-alquil [aril]-5-hidroxi-4,5-diidropirazol, compostos 7, 8, 9 e 10.....	76
6. CONCLUSÃO	77
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sumário dos resultados mais relevantes com respeito à regioquímica de reações entre hidrazinas e β -dicetonas trialometil-substituídas.	9
Tabela 2. Comparação entre o método de microondas e o método clássico na síntese de 4,5 diidroisoxazóis.	21
Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 5a-n; 6a-e, g-h, j-n.	24
Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 9a-f, i, l-n; 10a-e, j, m-n.	30
Tabela 4. Rendimento dos compostos acilados a partir de enoléteres.	35
Tabela 6. Deslocamento de RMN ^1H (CDCl_3/TMS) dos compostos 5a,b e 6a,b.	37
Tabela 7. Rendimento das enonas 5, 6.	38
Tabela 8. Deslocamento de RMN ^1H das enonas a partir da acilação de acetais.	39
Tabela 9. Teste para determinação do melhor tempo reacional.	42
Tabela 10. Rendimentos e tempo reacional para os compostos, 5-hidróxi-3-alkuil (aril)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol 7.	46
Tabela 11. Rendimentos e tempo reacional para os compostos, 5-hidróxi-3-alkuil (aril)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboximetilpirazol 8.	46
Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 7.	51
Tabela 13. Rendimentos, constantes físicas e tempo reacional para a síntese dos compostos 9, 5-hidróxi-3-alkuil(aril)-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol.	58
Tabela 14. Rendimentos, constantes físicas e tempo reacional para a síntese dos compostos 10, 5-hidróxi-3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(pentafluorfenil)pirazol.	58
Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas de alguns pirazóis com atividade biológica.	1
Figura 2. Região de microondas no espectro eletromagnético [66].	16
Figura 3. Esquema de funcionamento de um equipamento de microondas [56].	17
Figura 4. Orientação das moléculas de água quando submetidas à ação de um campo elétrico.	17
Figura 5. Espectro de RMN ¹ H do composto 5a, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	36
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H do composto 5b, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	36
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H do composto 5d, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	39
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H da mistura dos composto 5b e 7b, em CDCl ₃ , 200 MHz, em tempo reacional de dois minutos.....	43
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H da mistura dos composto 5b e 7b, em CDCl ₃ , 200 MHz, em um tempo reacional de 4 minutos	43
Figura 10. Espectro de RMN ¹ H do produto 7b, em CDCl ₃ , 200 MHz, em um tempo reacional de 6 minutos.	44
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H do produto 7b, em CDCl ₃ , 200 MHz em um tempo reacional de 8 minutos.	44
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H do composto 7c, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	48
Figura 13. Espectro de ¹³ C do composto 7c, em CDCl ₃ , 400 MHz.....	49
Figura 14. Espectro de ¹³ C do composto 8c, em CDCl ₃ , 400 MHz.....	49
Figura 15. Fragmentação característica de pirazóis trialometil substituídos	50
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H do composto 10b, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	59
Figura 17. Espectro de RMN ¹ H do composto 9b, em CDCl ₃ , 200 MHz.....	59
Figura 18. Espectro de RMN ¹³ C do composto 10b, em CDCl ₃ , 400 MHz.	60
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C do composto 10b, em D ₃ CCOCD ₃ , 400 MHz.....	61
Figura 20. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7a.....	90
Figura 21. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol 7b.	90
Figura 22. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7c.	91
Figura 23. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1H-pirazol 7d.	91
Figura 24. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1H-pirazol 7e.	92
Figura 25. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7f.	92
Figura 26. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7g.....	93
Figura 27. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7j.	93

Figura 28. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7l.	94
Figura 29. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7m.	94
Figura 30. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8a.	195
Figura 31. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8b.	195
Figura 32. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8c.	196
Figura 33. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8d.	196
Figura 34. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8e.	197
Figura 35. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(1,1-dimetiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8g.	197
Figura 36. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(2-metilpropil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8h.	198
Figura 38. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8k.	199
Figura 39. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8l.	199
Figura 40. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8m.	200
Figura 41. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8n.	200
Figura 42. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9a.	202
Figura 43. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9b.	202
Figura 44. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9c.	203
Figura 45. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9d.	203
Figura 46. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9e.	204
Figura 47. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9f.	204
Figura 48. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(3-metil-butil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9i.	205
Figura 49. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9l.	205
Figura 50. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9m.	206
Figura 51. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9n.	206
Figura 52. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10a.	208

Figura 53. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10b.	208
Figura 54. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10c.	209
Figura 55. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10d.	209
Figura 56. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10e.	210
Figura 57. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10j.	210
Figura 58. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10m.	211
Figura 59. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10n.	211
Figura 60. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7a, em CDCl ₃	213
Figura 61. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7a, em CDCl ₃	214
Figura 62. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7b, em CDCl ₃	215
Figura 63. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7b, em CDCl ₃	216
Figura 64. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7c, em CDCl ₃	217
Figura 65. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7c, em CDCl ₃	218
Figura 66. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7d, em CDCl ₃	219
Figura 67. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7d, em CDCl ₃	220
Figura 68. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3- <i>iso</i> -propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7e, em CDCl ₃	221
Figura 69. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3- <i>iso</i> -propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7e, em CDCl ₃	222
Figura 70. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7f, em CDCl ₃	223
Figura 71. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7f, em CDCl ₃	224
Figura 72. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3- <i>iso</i> -butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7h, em CDCl ₃	225
Figura 73. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3- <i>iso</i> -butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7h, em CDCl ₃	226
Figura 74. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7g, em CDCl ₃	227
Figura 75. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7g, em CDCl ₃	228
Figura 76. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7j, em CDCl ₃	229

Figura 77. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7j, em CDCl ₃ .	230
Figura 78. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7l, em CDCl ₃ .	231
Figura 79. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7l, em CDCl ₃ .	232
Figura 80. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7m, em CDCl ₃ .	233
Figura 81. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 7m, em CDCl ₃ .	234
Figura 82. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8a, em CDCl ₃ .	235
Figura 83. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8a, em CDCl ₃ .	236
Figura 84. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8b, em CDCl ₃ .	237
Figura 85. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8b, em CDCl ₃ .	238
Figura 86. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8c, em CDCl ₃ .	239
Figura 87. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8c, em CDCl ₃ .	240
Figura 88. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8d, em CDCl ₃ .	241
Figura 89. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8d, em CDCl ₃ .	242
Figura 90. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8e, em CDCl ₃ .	243
Figura 91. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8e, em CDCl ₃ .	244
Figura 92. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(1,1-dimetiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8g, em CDCl ₃ .	245
Figura 93. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(1,1-dimetiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8g, em CDCl ₃ .	246
Figura 94. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(2-metilpropil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8h, em CDCl ₃ .	247
Figura 95. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-3-(2-metilpropil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8h, em CDCl ₃ .	248
Figura 96. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8j, em CDCl ₃ .	249
Figura 97. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8j, em CDCl ₃ .	250
Figura 98. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8k, em CDCl ₃ .	251
Figura 99. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8k, em CDCl ₃ .	252
Figura 100. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8l, em CDCl ₃ .	253

Figura 101. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8l, em CDCl ₃	254
Figura 102. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8m, em CDCl ₃	255
Figura 103. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8m, em CDCl ₃	256
Figura 104. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8n, em CDCl ₃	257
Figura 105. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 8n, em CDCl ₃	258
Figura 107. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9a, em CDCl ₃	260
Figura 108. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9a, em CDCl ₃	261
Figura 109. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9b, em CDCl ₃	262
Figura 110. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9b, em CDCl ₃	263
Figura 111. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9c, em CDCl ₃	264
Figura 112. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9c, em CDCl ₃	265
Figura 113. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9d, em CDCl ₃	266
Figura 114. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9d, em CDCl ₃	267
Figura 115. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9e, em CDCl ₃	268
Figura 116. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9e, em CDCl ₃	269
Figura 117. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9f, em CD ₃ COCD ₃	270
Figura 118. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9f, em CD ₃ COCD ₃	271
Figura 119. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(3-metil-butil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9i, em CD ₃ COCD ₃	272
Figura 120. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(3-metil-butil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9i, em CD ₃ COCD ₃	273
Figura 121. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9l, em CDCl ₃	274
Figura 122. Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-clorofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9l, em CDCl ₃	275
Figura 123. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9m, em CDCl ₃	276
Figura 124. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9m, em CDCl ₃	277
Figura 125. Espectro de RMN ¹ H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9n, em CD ₃ COCD ₃	278

Figura 126. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 9n, em CD_3COCD_3	279
Figura 127. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10a, em CD_3COCD_3	280
Figura 128. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10a, em CD_3COCD_3	281
Figura 129. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10b, em CD_3COCD_3	282
Figura 130. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10b, em CD_3COCD_3	283
Figura 131. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10c, em CD_3COCD_3	284
Figura 132. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10c, em CD_3COCD_3	285
Figura 133. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10d, em CD_3COCD_3	286
Figura 134. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10d, em CD_3COCD_3	287
Figura 135. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10e, em CDCl_3	288
Figura 136. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10e, em CDCl_3	289
Figura 137. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10j, em CDCl_3	290
Figura 138. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10j, em CDCl_3	291
Figura 139. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10m, em CDCl_3	292
Figura 140. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10m, em CDCl_3	293
Figura 141. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10n, em CDCl_3	294
Figura 142. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol 10n, em CDCl_3	295

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A Química dos compostos heterocíclicos possui um papel fundamental no desenvolvimento da vida em nosso planeta, pois são os principais constituintes de produtos naturais, materiais genéticos, vitaminas, pigmentos, açúcares, hormônios e fármacos naturais e sintéticos [1a].

Os heterociclos possuem larga utilização na agricultura, como herbicidas e fungicidas; na indústria farmacêutica em antibióticos, antidepressivos e antineoplásicos, além de muitas outras utilidades. Um dado muito significativo é que 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética, e dentre estes fármacos, 62% são heterociclos, 91% deles contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base [1a].

Entre os heterociclos mencionados neste trabalho, devem ser destacados os pirazóis, anéis de cinco membros que contêm dois átomos de nitrogênio, os quais estão localizados nas posições 1 e 2 do anel pirazolínico [1b,c].

Na última década, importantes fármacos contendo em sua estrutura núcleos pirazolínicos têm sido desenvolvidos. Alguns exemplos podem ser observados na Figura 1: Fipronil, inseticida de grande eficiência; Celecoxib, antiinflamatório e analgésico que possui mínimos efeitos colaterais sobre o estômago, intestinos e rins; Zaleplon, agente hipnótico usado no tratamento da insônia, o qual é rapidamente absorvido e metabolizado pelo organismo; Sildenafil, potente inibidor da 5-fosfodiesterase, eficaz no tratamento da disfunção erétil [1d,e].

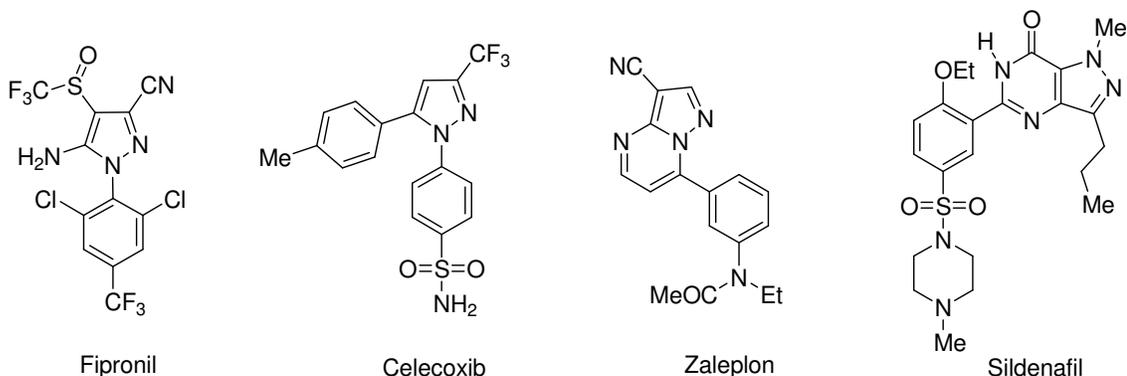


Figura 1. Estruturas de alguns pirazóis com atividade biológica.

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) há aproximadamente duas décadas têm realizado a síntese sistemática de heterociclos contendo grupos triometila [2-31], o qual confere mudanças nas propriedades físico-químicas destes compostos, como polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito destes substituintes, no comportamento químico, espectroscópico [3b] e na atividade farmacológica [3c] dos compostos obtidos.

A obtenção de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas e derivados tem sido realizada através de reações de acilação de enoléteres, acetais ou enaminas com acilantes halogenados, como anidrido trifluoracético, cloreto de tricloro- e dicloroacetila [2-12]. Estes compostos 1,3-dieletrófilicos possuem dois átomos de carbono com reatividade diferenciada (carbono carbonílico e carbono- β à carbonila), os quais reagem com dinucleófilos levando ao fechamento de anéis heterociclos com uma regioquímica bem definida.

Em 2004, Martins e colaboradores [2a] publicaram uma revisão sobre a síntese e aplicação das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas na síntese regioespecífica de diferentes heterociclos, como por exemplo: pirrolidinonas [24], isoselenazóis [8], isoxazóis [9a], pirazóis [25], cátions pirazolíneos [17,20], piridinas [9b], pirimidinas [22a,b], tiazolopirimidinas [9a], tiazina-1-óxido [6], benzo-quinolinas [23] e diazepinos [24].

As soluções desafiadoras consideram fundamentalmente que é necessário o desenvolvimento de alternativas para evitar ou minimizar a produção de resíduos, diminuindo, desta forma, os danos causados ao meio ambiente. Esta nova conduta, este sentimento para aprimorar os processos químicos a favor do meio ambiente, vem provocando mudanças de atitudes na sociedade civil, científica e política, sendo conhecida como Química Verde (*Green Chemistry*). Esta tem como conceito principal a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas [32-36]. Buscando otimizar os métodos de síntese, considerando razões econômicas e ambientais, o uso de energia de microondas em reações sem solvente, tem sido utilizado como uma importante ferramenta para efetuar transformações químicas de forma rápida e eficiente [32]. Uma das principais metas para o emprego desta metodologia, que está sendo cada vez mais utilizada na indústria e nos centros de pesquisa, é a busca pelo desenvolvimento auto-sustentável. A sua principal regra,

melhorar a qualidade de vida, através de uma nova consciência no tratamento de resíduos químicos, já está sendo consolidada.

Maximizar a eficiência, diminuindo custos e resíduos, constitui o maior desafio da química sintética moderna. Neste sentido, serão utilizados neste trabalho alguns princípios de Química Verde, com o objetivo de aplicar o processo em escala laboratorial de uma química limpa, voltada para a preservação do meio ambiente, através da utilização de um forno de microondas, possibilitando a diminuição do tempo reacional em reações sem solvente.

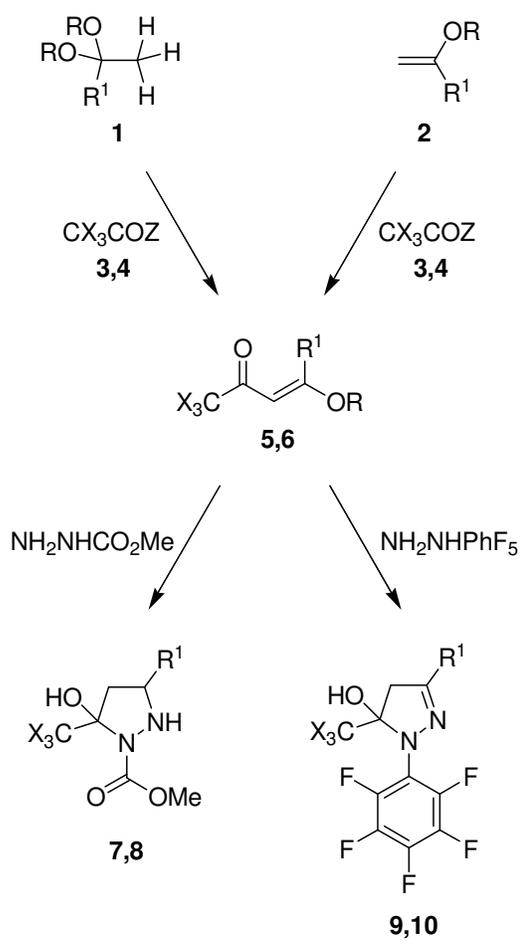
Assim, considerando a importância de compostos que contenham núcleos pirazolínicos, seus precursores e derivados, e também as novas tendências da Química Moderna, para este trabalho foi planejada a utilização de uma metodologia alternativa, onde energia de microondas é empregada, em reações sem solvente, os objetivos deste trabalho estão relacionados à:

1 – Síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialometil-3-alkil(aril)-3-alken-2-onas (**5,6**), a partir de reações de acilação de acetais (**1**) ou enoléteres (**2**), com anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila, comparando métodos convencionais com o método de irradiação microondas, sem o uso de solvente (Esquema 1).

2 - Desenvolver uma metodologia sintética que permita a obtenção dos compostos pirazolínicos (**7-10**), a partir da reação de ciclocondensação entre enonas (**5,6**) e as respectivas hidrazinas, em um único passo reacional utilizando o método de microondas, livre de solvente (Esquema 1).

3 – Caracterização das estruturas moleculares dos compostos inéditos 4-[3-alkil(aril)-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-1-carboximetil (**7,8**) e 1-pentafluorfenila (**9,10**), por Ressonância Magnética Nuclear e Espectroscopia de Massas.

Esquema 1.



COMP.	X	Z
3	Cl	Cl
4	F	OCOCF ₃
5,7,9	Cl	
6,8,10	F	

COMP.	1,2,5,6	1,2,5-10
	R	R ¹
a	Et	H
b	Me	Me
c	Me	Et
d	Me	Pr
e	Me	<i>iso</i> -Pr
f	Me	Bu
g	Me	<i>iso</i> -Bu
h	Me	<i>tert</i> -Bu
i	Me	<i>iso</i> -Pen
j	Me	Ph
k	Me	4-NO ₂ -Ph
l	Me	4-Cl-Ph
m	Me	4-Br-Ph
n	Me	4-F-Ph

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem como objetivo mostrar apenas referências relacionadas especificamente ao trabalho aqui desenvolvido. Inicialmente, serão abordados tópicos sobre a síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialometil-3-alquil(aril)-3-alquen-2-onas, seguido das reações de ciclocondensação destes precursores com dinucleófilos, para a obtenção de pirazóis. Na etapa final, será apresentado um breve histórico sobre a Química Verde e seus princípios, bem como o uso de energia de microondas na síntese de heterociclos.

Síntese de 1,1,1-trialometil-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas

Nas reações de compostos β -dicarbonílicos com hidrazinas há a possibilidade de gerar misturas isoméricas [23b]. Entretanto, a utilização de 1,1,1-trialometil-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas, proporciona uma regiosseletividade sintética devido aos efeitos eletrônicos do grupo trialometila. Neste sentido, as β -dicetonas halogenadas e as 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas são muito úteis como precursores de heterociclos [2a] como, por exemplo, pirazóis [25], isoxazóis [9], pirimidinas [22a,b], diazepinos [24], entre outros heterociclos contendo halogênios [20,26,19c,15b,16b].

Os compostos fluorados têm suas propriedades biológicas e lipofílicas melhoradas quando comparados aos clorados [37]. Além disso, a versatilidade do grupamento triclorometila, normalmente utilizado em síntese orgânica como precursor de ácidos carboxílicos, ésteres ou ainda como bom grupo de saída, demonstra a importância sintética deste [15b,16a,b], bem como uma atividade biológica promissora [19a].

A primeira reação de acilação do éter etil vinílico com cloreto de tricloroacetila foi realizada em 1964, por Maier [38a]. Spiegler e col. [39b], em 1986, ampliaram o escopo desta reação usando diferentes enoleteres, isolando o intermediário de adição. Na sequência, foram obtidas 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoleteres com anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila [2,5c,38b]. A mesma série de enoleteres foi acilada com cloreto de dicloroacetila, contudo, foram necessárias condições mais drásticas, uma

vez que alguns enoleteres não formaram as β -alcoxivinildiclorometil cetonas previstas [12b]. Hojo e col. [40] demonstraram a trialoacilação de acetais em presença de piridina e anidrido apropriado. Para este trabalho foi utilizado uma série de quatro acetais para a obtenção das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.

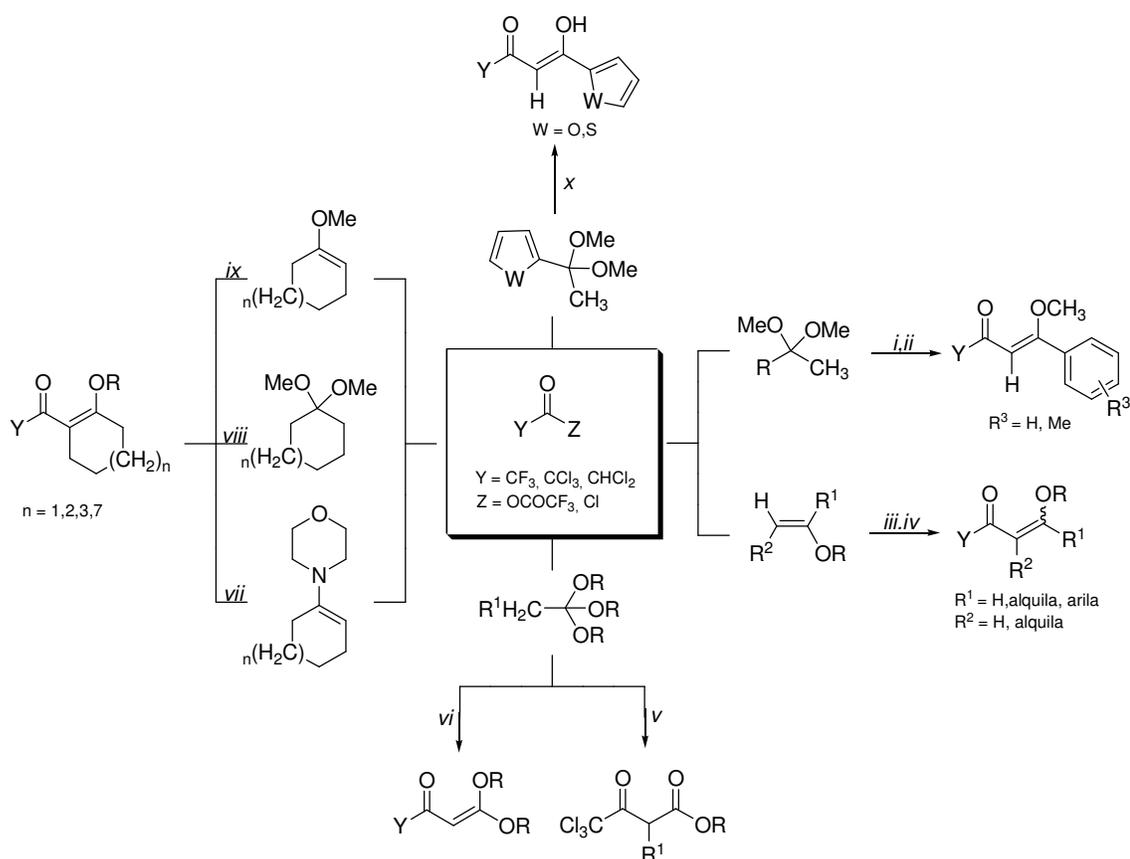
Os pesquisadores do NUQUIMHE [2-11] publicaram inúmeros resultados referentes à obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas derivados de metil alquil cetonas, acetofenonas substituídas, cetonas cíclicas, 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano [3-24]. Estes compostos foram obtidos a partir da acilação de enoleteres, acetais ou de enaminas provenientes das correspondentes cetonas (Esquema 2). Os compostos revelaram-se mais tarde excelentes materiais de partida na síntese regioespecífica de uma grande variedade de heterociclos [2-5, 5-21].

Síntese de 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas

Em 1986, Hojo e col. [41,42] sintetizaram 4,4-dietóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas através da reação de acilação do ortoacetato de etila com anidrido triflúor(cloro)acético em piridina, usando clorofórmio como solvente, a temperatura ambiente por 12-16 horas, conforme Esquema 2 .

Estas reações foram otimizadas pelos pesquisadores do NUQUIMHE [27], usando um pequeno excesso do acilante halogenado em relação ao enoleter ou acetal, em clorofórmio, éter ou tetracloreto de carbono e piridina a 0°C, obtendo as 4,4-dietóxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-ona, com bons rendimentos (Esquema 2).

Esquema 2.



	CONDICÕES	REF.		CONDICÕES	REF.
i	CCl ₃ COCl, 0 ^o C, 48 h	26g	vi	(CCl ₃ CO) ₂ O, CHCl ₃ , piridina, 25-30 ^o C, 3 a 48 h	27
ii	(CCl ₃ CO) ₂ O, 25 - 30 ^o C, CH ₂ Cl ₂ , piridina, 48 h	3	vii	CCl ₃ COCl, CHCl ₃ , piridina, 70 ^o C, 16 h	26e
iii	1 ^o) Cl ₃ CCOCl, 25 - 30 ^o C, 2 ^o) NEt ₃ , EtOH, 0 ^o C 3 ^o) NEt ₃ , 0 ^o C	27	viii	CCl ₃ COCl, CHCl ₃ , lutidina, -10 a 25-30 ^o C, 5 a 12 h	26e
iv	Cl ₃ CCOCl, 0 ^o C, piridina, 10-15 ^o C, 4 h	5a	ix	CCl ₃ COCl, CH ₂ Cl ₂ , piridina, 0 - 30 ^o C, 12 h	26e
v	Cl ₃ CCOCl, -10 a 0 ^o C, 15 min. 25-30 ^o C, 16 h	27	x	1 ^o) CCl ₃ COCl, CHCl ₃ , piridina, -10 - 0 ^o C, 4 h ou 0 - 30 ^o C, 8 h; 2 ^o) H ₂ SO ₄ 1 M, 50 ^o C, 5 h.	26f

Síntese de Pirazóis Trialometil Substituídos

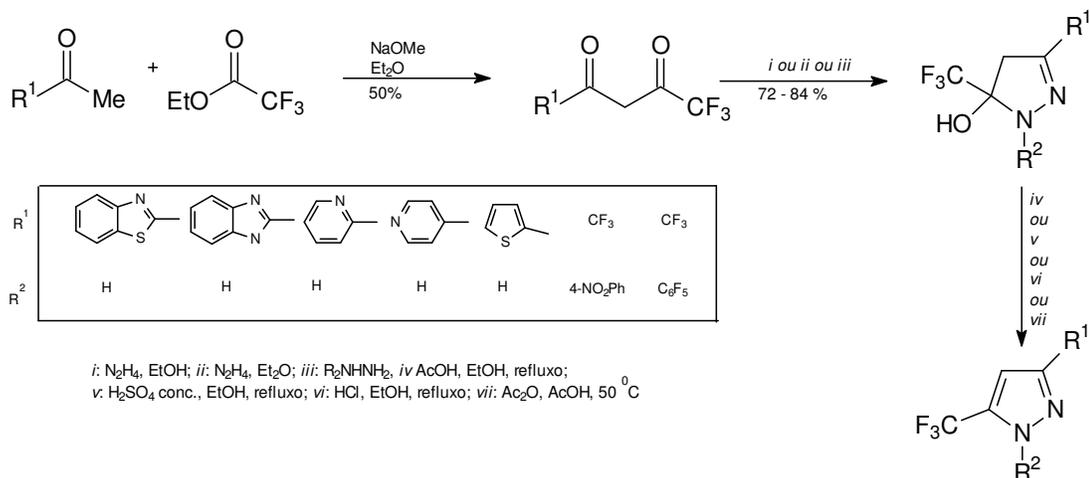
Azóis polialquil substituídos, em especial pirazóis, são heterociclos com histórica representatividade na química medicinal e atraem a atenção devido a sua ampla variedade de aplicações, incluindo efeitos analgésicos [43], antimicrobianos [44], antiinflamatórios [45] e na indústria de agroquímicos [46]. Para revisão ampla sobre pirazóis ver Referência [1a]. Vários métodos de síntese de pirazóis têm sido apresentados nos últimos anos, no entanto, grande parte destes nos levam a

misturas isoméricas, e como são moléculas candidatas a fármacos, requerem uma regioespecificidade sintética [1,2a,19].

As rotas sintéticas para obtenção de pirazóis podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazólicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, cetonas α,β -insaturadas, e 1,3-dicarbonílicos (β -cetoesteres) dieletrófilos (bloco CCC), e o outro, um 1,2-dinucleófilo (bloco NN), as hidrazinas [1a,1d].

Neste contexto, várias rotas sintéticas têm sido estudadas para preparação destes anéis pirazólicos funcionalizados [1,28,47]. Uma característica de grande importância é a regioquímica apresentada. Os resultados obtidos nas condensações de β -dicetonas trifluoralquil substituídas com hidrazinas demonstram que essas reações são regioseletivas, pois há formação de, principalmente, produtos com o grupo perfluoralquil na posição 5 do pirazol, conforme demonstrado por Singh e colaboradores [48a, 48l, 48j], Elguero e colaboradores [49] (Esquema 3).

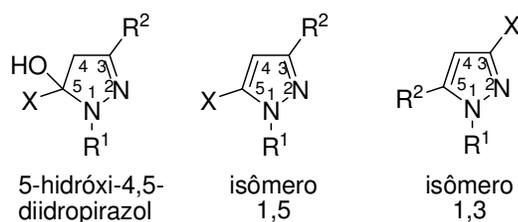
Esquema 3.



A presença de grupos perfluoralquila na posição 5 e grupos retiradores de elétrons na posição 1 do anel, leva a estabilização dos intermediários 5-hidroxi-4,5-diidropirazóis (Tabela 1). Além disso, estudos demonstraram que o grupo triclorometil tem comportamento similar ao do grupo trifluormetila, uma vez que este também leva a estabilização de 5-hidroxi-5-triclorometila-4,5-diidropirazóis (Tabela1) [10b,13,15,16c, 19, 27, 48],49 - 52].

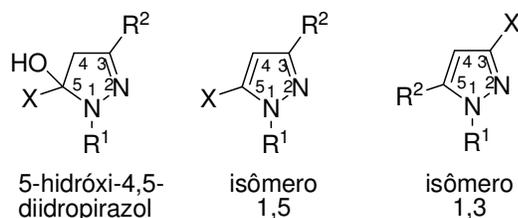
Alguns autores [49,52] em estudos sobre a regioseletividade de condensações, entre β -dicetonas trialometila substituídas e hidrazinas monosubstituídas, têm mostrado a dificuldade em racionalizar a proporção entre os isômeros 3-trifluormetila ou 5-trifluormetila-substituídos. Através do Esquema 3 e da Tabela 1 observa-se que a regioseletividade está relacionada ao isolamento da pirazolina, pois sempre que esta é isolada o isômero 5-trialometila substituído é obtido.

Tabela 1. Sumário dos resultados mais relevantes com respeito à regioquímica de reações entre hidrazinas e β -dicetonas trialometil-substituídas.



R ¹	R ²	X	Isola o 5-hidroxi-4,5- diidropirazol	Desidratação pirazol Isômero 1,3 ou 1,5	% isômero
Sacarinil ^b	Me	Me	Sim	Sim (3,5-diMe)	100
Ph	Me	CF ₃	Sim ^b	Sim (5-CF ₃)	85:15
Ph	Me	CF ₃	Sim	Não (H ₂ SO ₄)	100
4-FPh	Me	CF ₃	Não	(5-CF ₃ + 3-CF ₃)	80:20
4-ClPh	Me	CF ₃	Sim ^b	Sim (5-CF ₃)	80:20
4-NO ₂ Ph	Me	CF ₃	Sim	(5-CF ₃)	100
2-Benzotiazolil	Me	CF ₃	Sim	Sim (5-CF ₃)	100
-Quinolil	Me	CF ₃	Sim	Sim (5-CF ₃)	100
Sacarinil ^b	Me	CF ₃	Sim	Sim (perde R ²)	100
CSNH ₂	Ciclo	CF ₃	Sim	Sim (perde R ²)	100
Ph	Ph	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
4-FPh	Ph	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
4-NO ₂ Ph	Ph	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
2,4-(NO ₂) ₂ Ph	Ph	CF ₃	Sim	Sim (5-CF ₃)	100

Tabela 1. Sumário dos resultados mais relevantes com respeito à regioquímica de reações entre hidrazinas e β -dicetonas trialometil-substituídas. *Continuação*



R ¹	R ²	CX ₃	Isola o 5-hidroxi-4,5- diidropirazol	Desidratação pirazol Isômero 1,3 ou 1,5	% isômero (1,3:1,5)
2-Quinolil	Ph	CF ₃	Sim	Sim (5-CF ₃)	100
Sacarinil ^b	Ph	CF ₃	Sim	—	100
Ph	2-Tienil	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
4-FPh	2-Tienil	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
4-NO ₂ Ph	2-Tienil	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
2,4-(NO ₂) ₂ Ph	2-Tienil	CF ₃	Sim	(5-CF ₃)	100
Sacarinil	2-Tienil	CF ₃	Sim	Sim (perde R ²)	100
4-FPh	2-Piridil	CF ₃	Não	(3-CF ₃)	100
Sacarinil ^b	2-Piridil	CF ₃	Sim	Sim (perde R ²)	100
CONH ₂	Me	CCl ₃	Sim	—	100
CSNH ₂	Me	CCl ₃	Sim	—	100
C ₆ F ₅	CF ₃	CF ₃	Sim	Sim	100
4-FPh	CF ₃	CF ₃	Não	(3,5-di-CF ₃)	100
4-NO ₂ Ph	CF ₃	CF ₃	Sim	Sim (3,5-di-CF ₃)	100
2,4-(NO ₂) ₂ Ph	CF ₃	CF ₃	Sim	Sim	100
PhCO	CF ₃	CF ₃	Sim	—	100
2-Quinolil	CF ₃	CF ₃	Sim	Sim (3,5-di-CF ₃)	100
Sacarinil ^b	CF ₃	CF ₃	Sim	Sim (perde R ²)	100

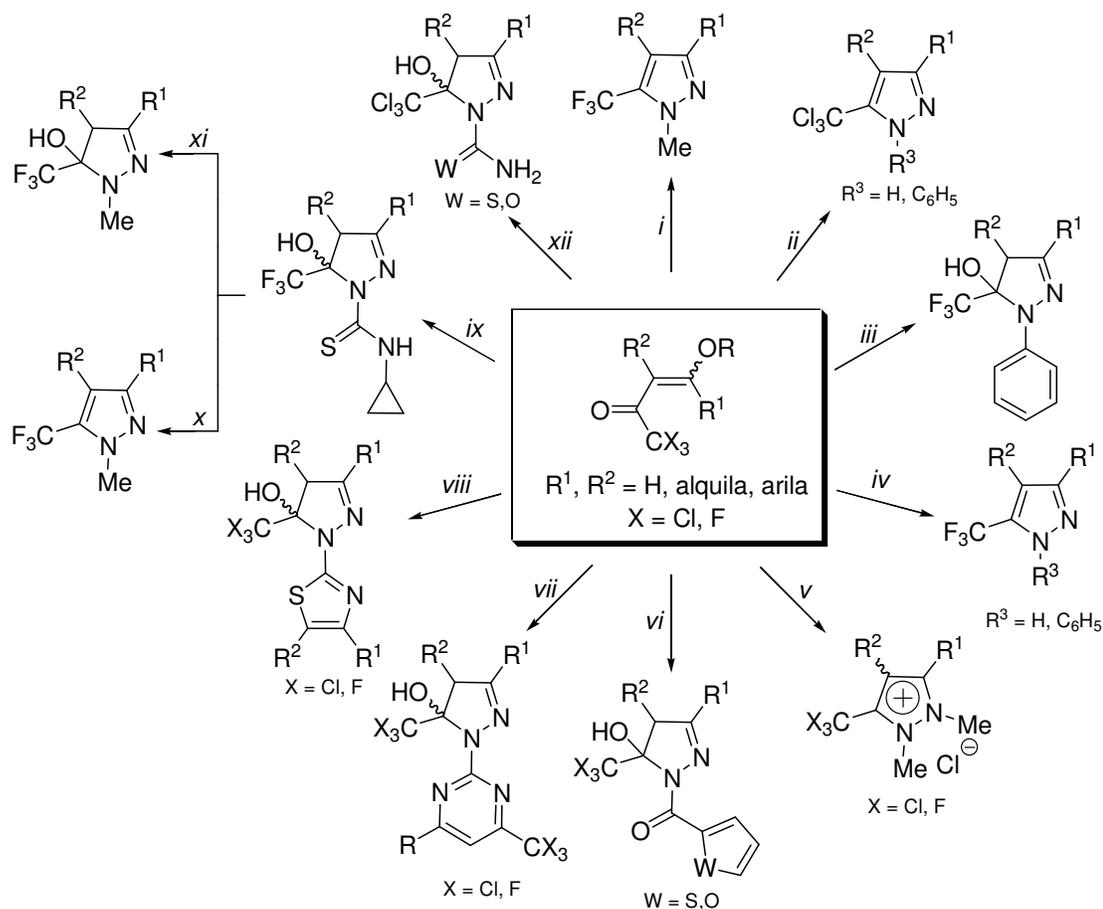
^a Tabela extraída da referência [49a]

^b Sacarinil = 1',1'-dióxido-1-(1',2'-benzotiazol-3'-il)

Ao longo dos vários estudos do grupo de pesquisa NUQUIMHE [28,19a,17,29], muitos trabalhos foram publicados descrevendo a síntese de núcleos pirazolínicos, empregando como precursores as 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e hidrazinas (Esquema 4). Os pesquisadores do NUQUIMHE [19c,16b,30] vêm explorando, de maneira sistemática, o potencial sintético de compostos precursores de heterociclos contendo grupamento -CX₃. As reações das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-

alquen-2-onas com hidrazinas, em condições brandas, levam ao isolamento de anéis pirazólicas com o grupo $-CX_3$ ligado diretamente ao anel [28,19a,17,29]. No caso do grupamento CCl_3 , foi possível a transformação *in situ* do grupamento triclorometil dos pirazóis em carboxialquila. Foi descrita também a reação de uma série de 2-tricloroacetil alcanonas com hidrazinas, dando origem a 4,5-diidropirazóis [26a].

Esquema 4.



	Condições reacionais	Referência	Condições reacionais	Referência
i	NH_2NHCH_3 , MeOH, refluxo, 90 min	[16a]	vii	2-hidrazopirimidina, MeOH, refluxo, 15-30 min
ii	NH_2NHR_3 , $CHCl_3$, $-10^\circ C$, 30 min	[17]	viii	$BrCHR_2C(O)R_1$, $CHCl_3$, $70^\circ C$, 48-72 h
iii	NH_2NHR , Acetona, refluxo, 12 h	[16b]	ix	$NH_2NHC(S)NH_2$, MeOH, $-45^\circ C$, 24 h
iv	NH_2NHR , Acetona, refluxo, 12 h	[16b]	x	H_2SO_4 , 4 h, refluxo
v	$CH_3NHNHCH_3$, tolueno, $110^\circ C$, 12 h	X = Cl [7] X = F [20]	xi	H_2SO_4 , 4 h, refluxo
vi	$NH_2NHC(O)-C_4H_3W$, MeOH, $20-25^\circ C$, 24 h, W = O, S	[16f]	xii	$NH_2NHC(W)NH_2.HCl$, MeOH, H_2O , $20-85^\circ C$, 16-20 h, W = O, S

Bonacorso e col. [19] demonstraram uma síntese regioespecífica de 5-triclorometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxilamidas e 5-triclorometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-tiocarboxilamidas a partir de reações de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-4-aryl[alquil]-3-buten-2-onas com cloreto de semicarbazida ou tiosemicarbazida, em metanol e água como solventes, com bons rendimentos (Esquema 4). A presença de grupamentos carboxiamidas e tiocarboxiamidas ligados ao átomo de nitrogênio -1 funcionou como grupo protetor, impedindo a aromatização do anel. Cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares AM1 para estes compostos demonstraram que a estrutura 1*S*, 5*S* / 1*R*, 5*R* são as mais estáveis. Esses dados foram confirmados por estruturas de Raios-X [31]. Estas substâncias apresentaram ação como hipotérmicos, antipiréticos e antinoceptiva, quando utilizadas em experimentos com ratos [19].

Flores e col. [17] obtiveram 3-alkil(aryl)-5-triclorometil-pirazóis regioespecificamente a partir de reações de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alken-2-onas com hidrazinas ($R^3 = H, Me, Ph$) (Esquema 4, II). Esse trabalho demonstrou que é possível a manutenção do grupamento triclorometil em pirazóis, em condições brandas. O mesmo também demonstrou a formação somente dos intermediários, 3-fenil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidropirazol, detectados por técnicas de Ressonância Magnética Nuclear, RMN de 1H .

A Química Verde e Seus Princípios

Considerando que a metodologia desenvolvida nesta tese, utiliza alguns dos princípios da Química Verde será apresentada uma breve elucidação dos princípios e fatos que nos últimos anos levaram ao desenvolvimento desta nova filosofia de trabalho, nas quais os fatores de impacto ambiental são levados em consideração no desenvolvimento de processos químicos.

A Química Verde (*Green Chemistry* - GC ou Química Sustentável) foi introduzida há cerca de dez anos nos Estados Unidos pela Agência de Proteção Ambiental Americana (*Environmental Protection Agency* - EPA), [32,35], em colaboração com a Sociedade Americana de Química (*American Chemical Society* - ACS) e o Instituto de Química Verde (*Green Chemistry Institute*).

A busca por um desenvolvimento auto-sustentável tem sido incorporada aos ideais modernos. Em encontros como a ECO-92, o Protocolo de Kyoto e a Rio+10

foram debatidas iniciativas que mostram a crescente preocupação mundial com as questões ambientais. A Química Verde deve ser encarada como a busca do desenvolvimento auto-sustentável [32, 34, 36]. Desta maneira, ao se desenvolver tecnologias que empregam os princípios da Química Verde, deve-se estar atento a três pontos principais [36]:

- O uso de rotas sintéticas alternativas, tais como: catálise e biocatálise; processos neutros (fotoquímica e síntese biomimética); matérias-primas alternativas, que sejam mais inócuas e renováveis (biomassa) [34,36b].
- O uso de condições reacionais alternativas para a Química Verde, tais como: evitar o uso de solventes e quando necessário que tenha um impacto reduzido na saúde humana e no meio ambiente; aumento da seletividade e redução da emissão de resíduos [36b].
- O desenvolvimento de produtos químicos que sejam menos tóxicos e biocumulativos que as alternativas atuais; além disso, devem ser mais seguros para evitar a ocorrência de um possível acidente.

Os itens citados acima se aplicam especialmente à produção industrial. Porém, tem-se buscado adaptar estas premissas para o ensino e pesquisa, visando uma melhor qualificação dos profissionais da área.

Ao longo dos anos foi criado um consenso sobre os principais pontos ou princípios básicos da Química Verde. Os pontos que precisam ser considerados quando se pretende implementar esta metodologia em uma indústria ou instituição de ensino e/ou pesquisa na área de química são os seguintes [53]: (*Princípios básicos que se enquadram na metodologia utilizada, para a realização deste trabalho)

- **Prevenção*** - é mais barato evitar a formação de resíduos tóxicos do que tratá-los depois que eles são produzidos.
- **Eficiência atômica** - as metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas de modo a incorporar o maior número possível de átomos dos reagentes no produto final.

- **Síntese segura** - devem-se desenvolver metodologias sintéticas que utilizam e geram substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade à saúde humana e ao meio ambiente.
- **Desenvolvimento de produtos seguros** - deve-se buscar o desenvolvimento de produtos que após realizarem a função desejada, não causem danos ao meio ambiente.
- **Uso de solventes e auxiliares seguros*** - a utilização de substâncias auxiliares como solventes, agentes de purificação e secantes precisam ser evitadas ao máximo; quando inevitável a sua utilização, estas substâncias devem ser inócuas ou facilmente reutilizadas;
- **Busca pela eficiência de energia*** - os impactos ambientais e econômicos causados pela geração da energia utilizada em um processo químico precisam ser considerados. É necessário o desenvolvimento de processos que ocorram à temperatura e pressão ambientes.
- **Usos de fontes de matérias-primas renováveis** - o uso de biomassa como matéria-prima deve ser priorizado no desenvolvimento de novas tecnologias e processos.
- **Evitar a formação de derivados*** - processos que envolvem a formação de intermediários com grupos bloqueadores, proteção/desproteção ou qualquer modificação temporária da molécula por processos físicos e/ou químicos devem ser evitados.
- **Catálise** - o uso de catalisadores (tão seletivos quanto possível) deve ser escolhido em substituição aos reagentes estequiométricos.
- **Produtos degradáveis** - os produtos químicos precisam ser projetados para a biocompatibilidade. Após sua utilização não devem permanecer no meio ambiente, degradando-se em produtos inócuos.
- **Análise em tempo real para a prevenção da poluição** - o monitoramento e controle em tempo real, dentro do processo, deverão ser viabilizados. A possibilidade de formação de substâncias tóxicas deverá ser detectada antes de sua geração.

- **Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes** - a escolha das substâncias, bem como sua utilização em um processo químico, deve procurar minimizar o risco de acidentes, como vazamentos, incêndios e explosões.

Com o avanço de novas tecnologias em química orgânica, como reações em água e em estado sólido, torna-se necessário abordar novas formas de transferência de energia mais eficientes, como energia de microondas e não necessariamente o aquecimento convencional [54].

As reações sem solvente são, basicamente, processos onde só os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional. Podem ser reações em fase líquida ou sólida, com ou sem pressão. Este conceito é economicamente importante para a indústria já que este setor é o maior gerador de resíduos que contaminam o meio ambiente [32, 34, 36].

Do ponto de vista estritamente reacional, a eficiência sintética está relacionada com o rendimento, seletividade e com a maximização da incorporação dos átomos dos reagentes no produto final, sendo que qualquer outro reagente deve ser usado cataliticamente [55].

Energia de microondas

A radiação de microondas vem sendo utilizada há mais de 40 anos como fonte de aquecimento em reações químicas, e há pelo menos 10 anos, usada para secagem de amostras ou materiais de laboratório [56].

O forno de microondas foi uma invenção baseada numa descoberta por acaso. Percy Spencer [56a], por volta de 1940, trabalhando numa companhia de radares, verificou o surgimento de calor numa antena de radar. A partir deste fato, nos anos de 1947 e 1955, surgiram os dois primeiros aparelhos de microondas baseados em uma patente também desenvolvida por Spencer.

No processo de aquecimento por indução eletromagnética e de histerese dielétrica, o material recebe um acréscimo de energia calorífica no próprio interior. O aquecimento é obtido através da irradiação do material com ondas eletromagnéticas. Estas ondas são da mesma natureza das ondas de rádio ou de luz, diferindo apenas na frequência (Figura 2) [57].

As microondas são radiações eletromagnéticas não ionizantes, que possuem uma variação de frequência entre 300 e 300.000 MHz, o que corresponde a comprimentos de onda de 1 mm a 1 m (Figura 2). A região de microondas situa-se entre a de infravermelho e a de ondas de rádio, no espectro eletromagnético [58].

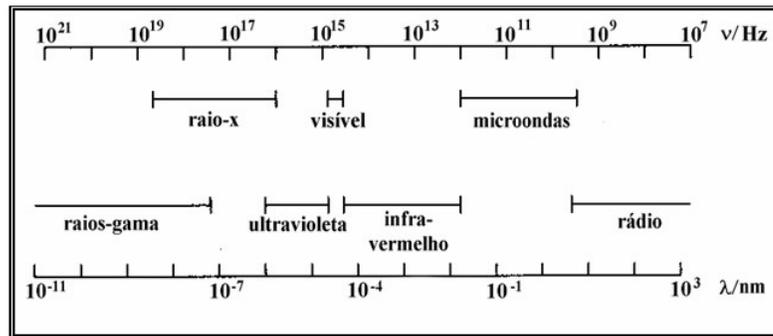


Figura 2. Região de microondas no espectro eletromagnético [66].

Um forno de microondas doméstico possui um gerador de microondas que converte energia elétrica de frequência 60 Hz em microondas, com frequência na ordem de 2450 MHz. O transporte da energia é feito através de ondas eletromagnéticas que se propagam em uma guia de ondas (linha de transmissão), até atingir o aplicador. Este aplicador é o dispositivo que substitui o trocador de calor convencional, porém, não há transferência de energia calorífica ao material, e sim energia eletromagnética, a qual penetra no interior do material transformando-se em calor, proporcionando o aumento de temperatura (Figura 3) [57].

A princípio, observa-se que não há limitação para a temperatura a que pode chegar o material. Basta que o gerador de microondas continue a fornecer energia eletromagnética e o aplicador consiga transferir essa energia ao material e que as perdas de calor por irradiação sejam inferiores ao acréscimo de energia calorífica do material.

Quando a energia eletromagnética penetra no material dielétrico, ocorre à transformação em calor por um conjunto de mecanismos em escala molecular e atômica, entre os quais sobressaem à condução iônica e a rotação dipolar. A esta última, sobretudo, associa-se a imagem de histerese dielétrica, termo que identifica o aquecimento de materiais dielétricos sob a ação de microondas.

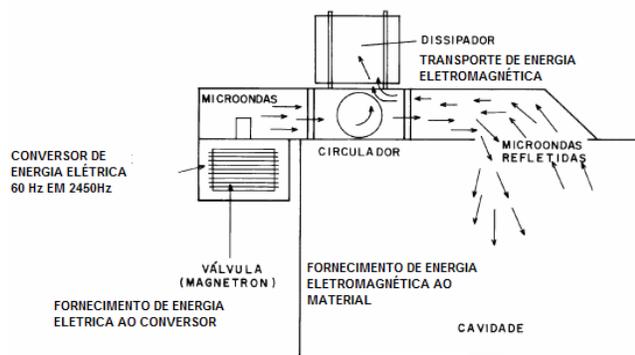


Figura 3. Esquema de funcionamento de um equipamento de microondas [56].

Um material pode ou não aquecer facilmente sob a ação de um campo elétrico variável, de alta frequência, dependendo do arranjo espacial das cargas elétricas na sua estrutura. Moléculas polares comportam-se como dipolos elétricos e sob a ação de um campo elétrico, estes tendem a orientar-se na direção do campo (Figura 4). Há dissipação de energia a cada ciclo de variação do campo, resultando no aumento de temperatura [56].

Moléculas de solventes como água, metanol, dimetilformamida, acetato de etila, acetona, clorofórmio, ácido acético são todos aquecidos quando irradiados, enquanto solventes como hexano, tolueno, éter etílico e tetracloreto de carbono, e materiais como o teflon não aquecem com a irradiação de microondas.

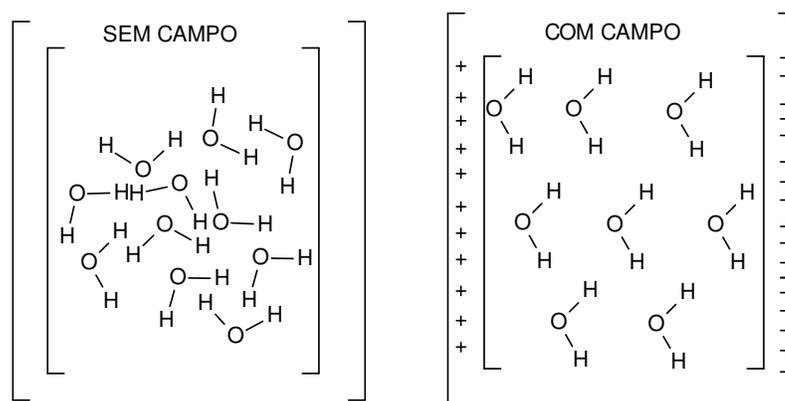


Figura 4. Orientação das moléculas de água quando submetidas à ação de um campo elétrico.

Laurent e col. [59] observaram que muitos dos exemplos de aumento de velocidade das reações podem ser atribuídos a efeitos térmicos.

Uma análise simplista desse modelo [57] permite entender por que moléculas polares podem ser facilmente aquecidas por microondas, ao passo que moléculas apolares comportam-se como substâncias “transparentes” às microondas.

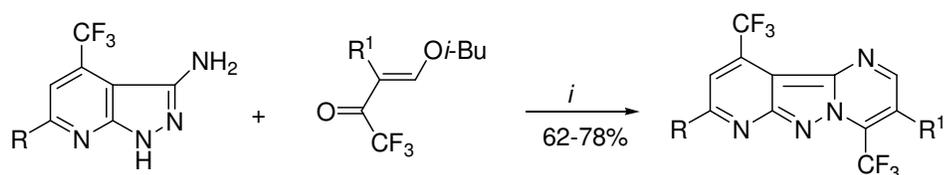
A comparação entre reações orgânicas em microondas e as que envolvem aquecimento convencional torna-se um problema, já que é difícil medir a temperatura interna, tendo em vista que a termólise das microondas proporciona uma distribuição de calor desigual. No entanto, a diversidade de reações que podem ser realizadas rapidamente, sob irradiação de microondas, demonstra significativa importância científica. Existem inúmeras reações que ocorrem em microondas, mas não são possíveis com calor por condução (Método Convencional).

2.5.1. Reações em Microondas para Obtenção de Heterociclos

Na maioria dos casos, usa-se solvente para dissolver o meio reacional e o aquecimento deste, fornece a energia necessária para que ocorra a reação. Porém, são as reações sem o uso de solvente que vêm crescendo exponencialmente devido ao surgimento da Química Verde [60]. Desde então, muitos trabalhos estão sendo desenvolvidos com o objetivo de minimizar a formação de resíduos provenientes das reações, como por exemplo, através do uso de microondas sem o uso de solvente na síntese de imidazóis, pirazolopirimidinas e bispirazóis [55a,61].

Reddy e col. [62] sintetizaram uma série de pirazolo[1,5-a]pirimidinas através de técnicas de microondas usando *o*-xileno como solvente. O tempo reacional foi reduzido em relação às técnicas convencionais e os rendimentos dos compostos obtidos variaram entre 60-75% (Esquema 5). A reação entre as aminopirazolo piridinas e as 4-isobutóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas em temperatura de refluxo do solvente, sem o uso de microondas, apresentaram baixos rendimentos (aproximadamente de 20%). Estes dados comprovam a eficiência das técnicas de microondas em comparação com condições convencionais.

Esquema 5.

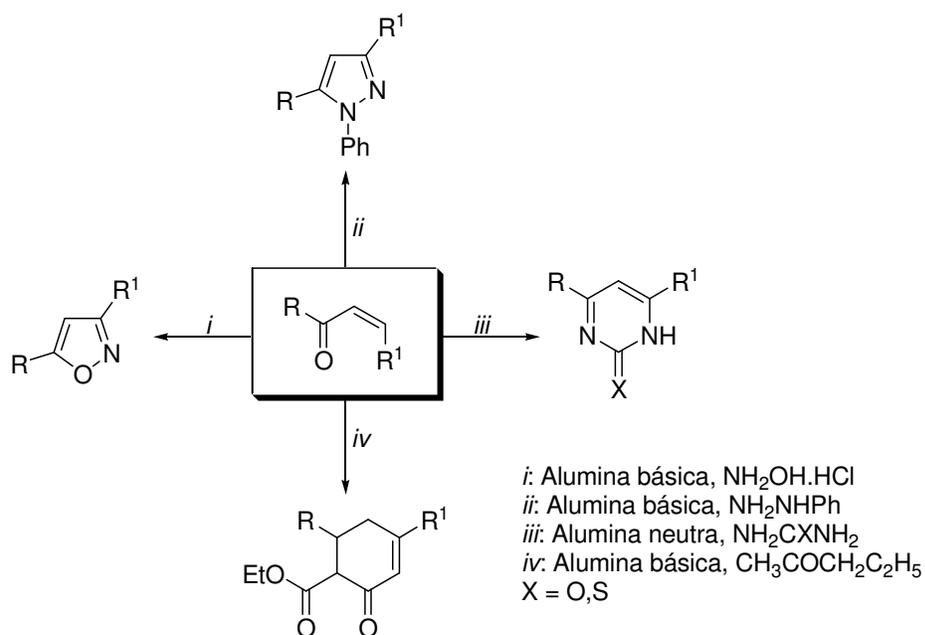


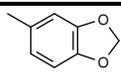
i: MO, *o*-xileno, 12-24 min

R	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-ClPh	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-ClPh
R ¹	H	H	H	H	COCF ₃	COCF ₃	COCF ₃	COCF ₃

Em 1999, Kidwai e col. [63] sintetizaram uma série de heterociclos, dentre os quais se destacam piridinas, 4,5-diidropirazóis e 4,5-diidroisoxazóis derivados de compostos 1,3 dieletrófilos com dinucleófilos. As reações foram feitas sem o uso de solvente, sob irradiação de microondas, conforme mostrado no Esquema 6.

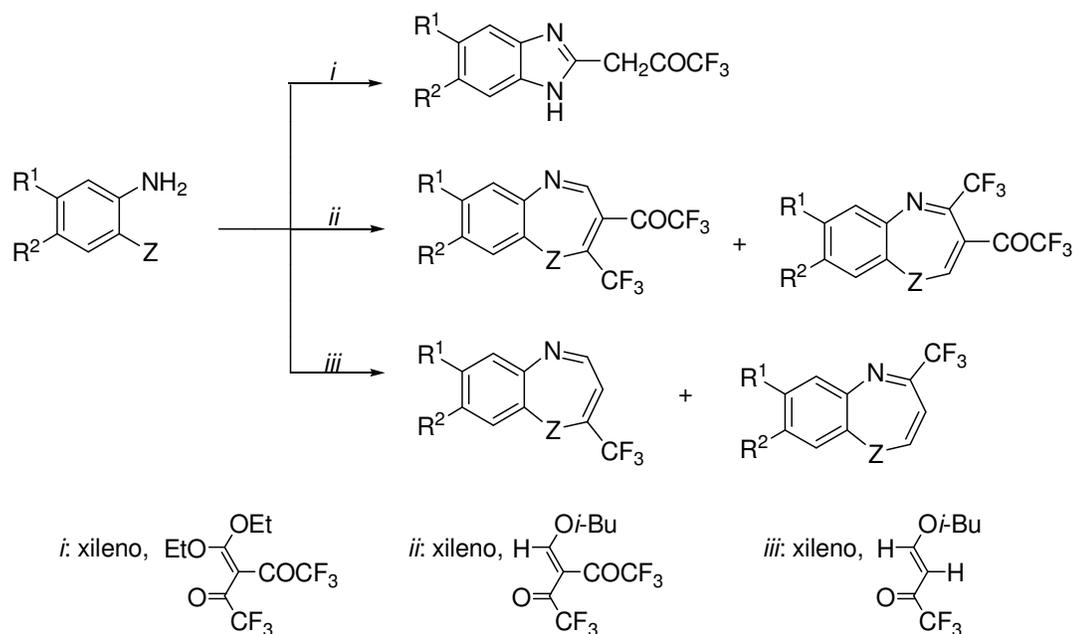
Esquema 6.



R	4-MeOPh	
R ¹	Ph	4-BrPh

Em 1997, Venkataratnam e col. [64] propuseram a síntese de uma série de heterociclos, contendo grupo trifluormetila como um dos substituintes, utilizando irradiação de microondas, conforme mostrado no Esquema 7.

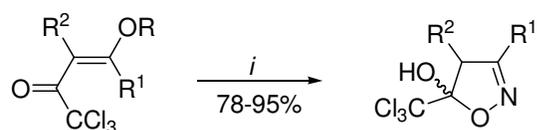
Esquema 7.



Z	NH ₂	HO	SH		
R ¹	H	Me			
R ²	H	Me	Cl	NO ₂	COPh

Em 2002, com o objetivo de demonstrar as vantagens do uso de energia de microondas na síntese de compostos heterocíclicos, Martins e col. [15c] propuseram a comparação entre metodologias energia de microondas e condições convencionais, em reações de ciclocondensação de uma série de 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazóis, as quais estão descritas no Esquema 8 e na Tabela 2.

Esquema 8.



$i = \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, tolueno, piridina, MO, 45 W, 80°C, 6 min.

R^1	H	Me	Et	Pr	<i>iso</i> -Pr	<i>cy</i> -Pr	Bu	<i>iso</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu	Hex	Ph	4-NO ₂ Ph	-(CH ₂) ₄ -
R^2	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	

Tabela 2. Comparação entre o método de microondas e o método clássico na síntese de 4,5 diidroisoxazóis.

R^1	Método de Microondas		Método Clássico	
	Tempo (min.)	Rend (%)	Tempo (horas)	Rend (%)*
H	6	80	16	78
Me	6	95	16	82
Et	6	90	16	86
Pr	6	90	16	86
<i>i</i> -Pr	6	95	16	81
<i>c</i> -Pr	6	90	16	79
Bu	6	85	16	80
<i>i</i> -Bu	6	90	16	86
<i>t</i> -Bu	6	95	16	81
Hex	6	85	16	80
fenil	6	90	16	90
4-NO ₂ Ph	6	85	16	87
-(CH ₂) ₄ -	6	90	8	60

*Rendimentos da literatura [15c].

Martins e col. [20b] sintetizaram triclorometilpirazóis e cátions pirazolíneos com o auxílio de irradiação de microondas (Esquema 9). A reação ocorreu em um forno de microondas doméstico com potência de 45 W por 5 minutos, apresentando rendimentos superiores aos encontrados na literatura para a reação no método convencional.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura dos precursores β -alcoxivinil cetonas **5,6** e dos 4,5-diidropirazóis **7-10** sintetizados neste trabalho. Posteriormente, serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos e o mecanismo das reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

Apresentação e Numeração dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 10**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enol éteres (**1**), acetais (**2**), enonas (**5,6**), carboximetil-pirazóis (**7,8**) e pentafluorfenil-pirazóis (**9,10**). As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 3-5**.

Esquema 10

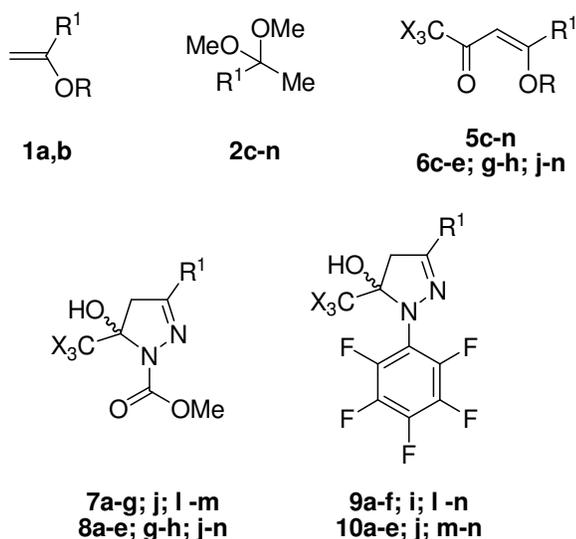


Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 5a-n; 6a-e, g-h, j-n.

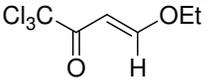
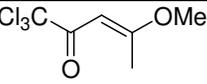
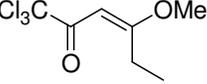
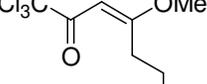
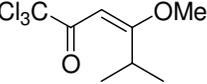
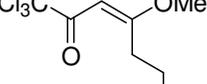
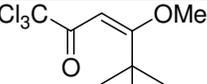
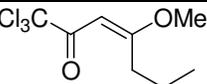
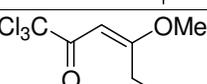
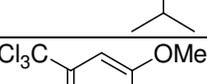
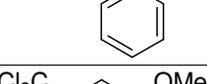
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a		(E)-1,1,1-tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona
5b		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona
5c		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hexen-2-ona
5d		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-hepten-2-ona
5e		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-5-metil-3-hexen-2-ona
5f		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-3-octen-2-ona
5g		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-6,6-dimetil-3-hexen-2-ona
5h		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-6-metil-3-hepten-2-ona
5i		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-7-metil-3-octen-2-ona
5j		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-fenil-3-buten-2-ona
5k		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos 5a-n; 6a-e, g-h, j-n (Cont.).

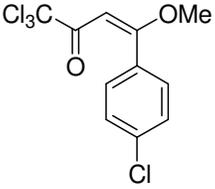
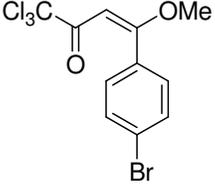
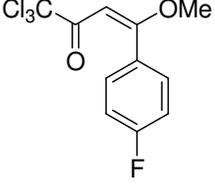
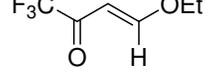
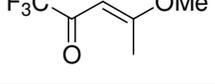
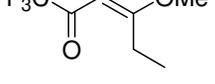
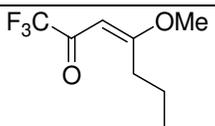
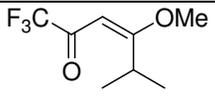
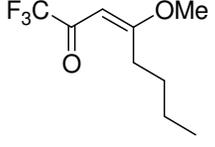
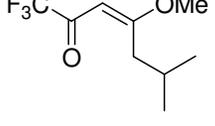
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5l		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-clorofenil)-3-buten-2-ona
5m		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-bromofenil)-3-buten-2-ona
5n		(E)-1,1,1-tricloro-4-metóxi-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona
6a		(E)-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
6b		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona
6c		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-hexen-2-ona
6d		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-hepten-2-ona
6e		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-5-metil-3-hexen-2-ona
6g		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-octen-2-ona
6h		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-6-metil-hepten-2-ona

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **5a-n**; **6a-e, g-h, j-n** (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6j		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-fenil-3-buten-2-ona
6k		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
6l		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-clorofenil)-3-buten-2-ona
6m		(E)-4-metóxi-1,1,1-trifluor-4-(4-bromofenil)-3-buten-2-ona
6n		(E)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-4-(4-fluorfenil)-3-buten-2-ona

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **7a-g, j, l-m**; **8a-e, g-h, j-n**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
7b		1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 7a-g, j, l-m; 8a-e, g-h, j-n (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7c		1-carboximetil-5-triclorometil-3-etil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
7d		1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1H-pirazol
7e		1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1-metiletil)-4,5-diidro-1H-pirazol
7f		1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
7g		1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-3-(1,1-dimetiletil)-4,5-diidro-1H-pirazol
7j		1-carboximetil-5-triclorometil-3-fenil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
7l		1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 7a-g, j, l-m; 8a-e, g-h, j-n (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7m		1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8a		1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8b		1-carboximetil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8c		1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8d		1-carboximetil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8e		1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8g		1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8h		1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 7a-g, j, l-m; 8a-e, g-h, j-n (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
8j		1-carboximetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8k		1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8l		1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8m		1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol
8n		1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 9a-f, i, l-n; 10a-e, j, m-n.

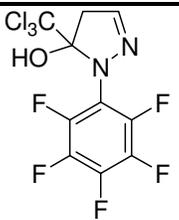
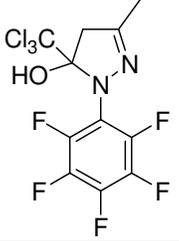
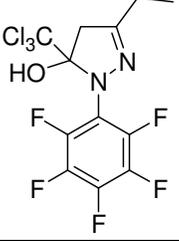
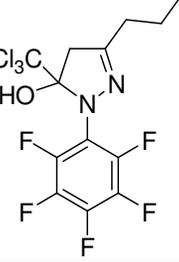
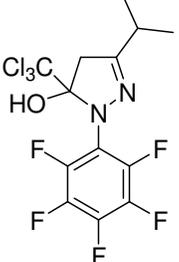
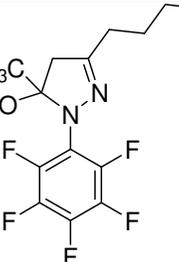
Composto	Estrutura	Nomenclatura
9a		1-pentafluorofenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9b		1-pentafluorofenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9c		1-pentafluorofenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9d		1-pentafluorofenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9e		1-pentafluorofenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9f		1-pentafluorofenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos **9a-f, i, l-n; 10a-e, j, m-n** (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
9i		1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9l		1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9m		1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
9n		1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 9a-f, i, l-n; 10a-e, j, m-n (Cont.).

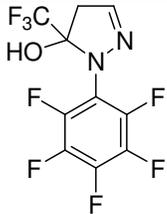
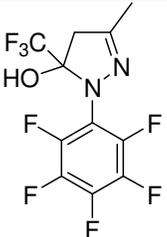
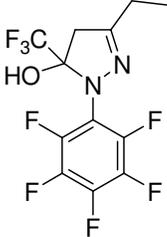
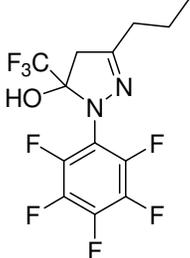
Composto	Estrutura	Nomenclatura
10a		1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10b		1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10c		1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10d		1-pentafluorfenil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10e		1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 9a-f, i, l-n; 10a-e, j, m-n (Cont.).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
10j		1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10m		1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
10n		1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

Síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas substituídas

A proposta de sistematização na síntese dos compostos 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas através do procedimento que utiliza energia de microondas é inovadora e visa utilizar a versatilidade do método, com menor geração de resíduos, economia no tempo no *work-up*. Foram feitos testes com enoleteres e acetais visando a produção das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. Inicialmente, foram realizadas as reações de acilação de enoleter **1a**, **1b**, que levaram às enonas **5a**, **5b**, e **6a,6b** descritos nos itens 3.2.1, e a seguir as reações dos acetais **2c-n**, com acilantes e piridina, para a obtenção das respectivas enonas nos item 3.2.2. Para as reações em microondas foi utilizado um aparelho de microondas doméstico da marca Eletrolux ME27F, calibrado conforme técnicas descritas na literatura [65].

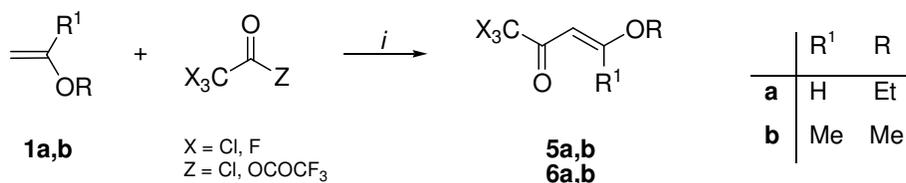
Como o objetivo principal deste trabalho é a comprovação da maior eficiência da metodologia de microondas sobre os métodos convencionais, julgou-se que não seria necessária a síntese de todos os compostos, apenas o suficiente para comprovar a eficiência do método proposto.

3.2.1. Síntese de enonas a partir da acilação de enoleteres

As enonas (**5a,b** e **6a,b**) foram obtidas a partir das reações de acilação dos enoleteres **1a** e **1b**, utilizando cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético em quantidades equimolares, na presença de piridina, conforme Esquema 12.

Após o tempo reacional, a solução foi lavada com água e extraída em clorofórmio ou diclorometano sendo obtido os compostos **5,6** com bons rendimentos (85-95%). Uma vez que os compostos apresentaram alto grau de pureza, não houve necessidade de purificação via destilação fracionada. Para encontrar as condições apropriadas de tempo de exposição às microondas, alguns experimentos foram testados e os melhores resultados apresentaram tempo de 5 minutos, em uma potência de 45 W, conforme a Tabela 4.

Esquema 12.



i = Piridina, 5 min, MO, P = 45 W

Tabela 4. Rendimento dos compostos acilados a partir de enoléteres.

Nº	R	R ¹	R ²	MÉTODO		MÉTODO	
				MICROONDAS		CONVENCIONAL	
				min	Rend. %	horas	Rend. %
5 a	Et	H	H	5	87	12 - 16	90
6 a				5	95	12 - 16	90
5 b	Me	Me	H	5	90	12 - 16	95
6 b				5	95	12 - 16	90

A identificação dos compostos **5a,b** e **6a,b** foi realizada através de ressonância magnética nuclear RMN ¹H. As Figuras 5 e 6 mostram os espectros de RMN ¹H das enonas **5a** e **5b**. Na Tabela 5 estão listados os deslocamentos químicos de RMN ¹H característicos destes compostos. Cabe ressaltar que não foi necessária a purificação dos produtos, sendo estes espectros dos produtos brutos após o isolamento reacional.

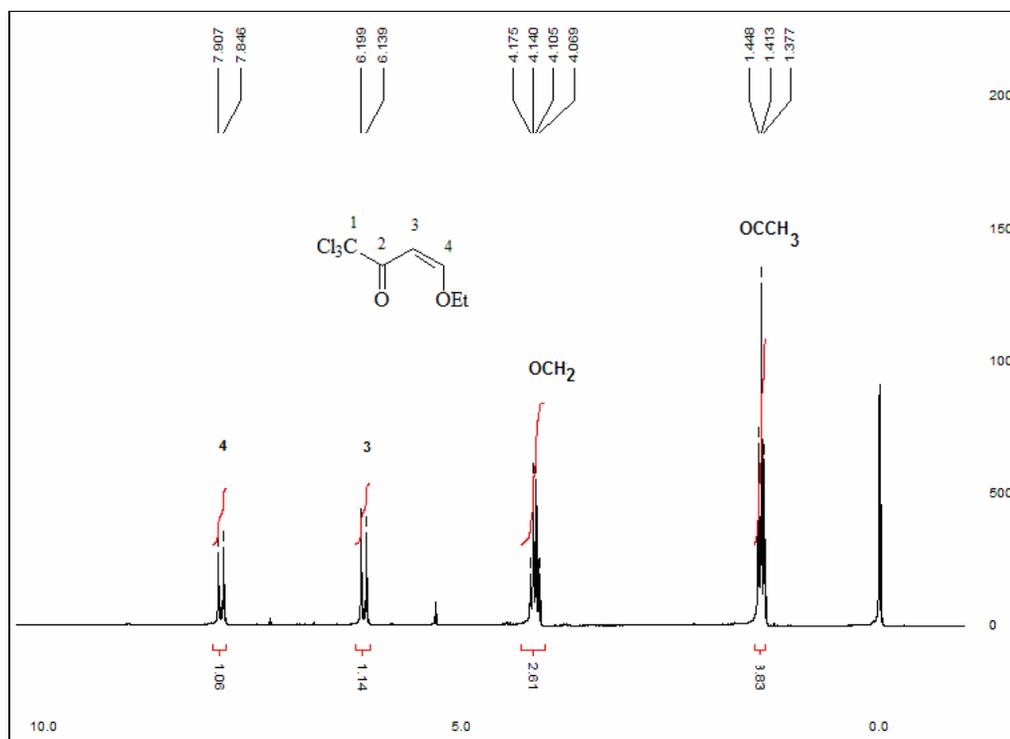


Figura 5. Espectro de RMN ^1H do composto 5a, em CDCl_3 , 200 MHz

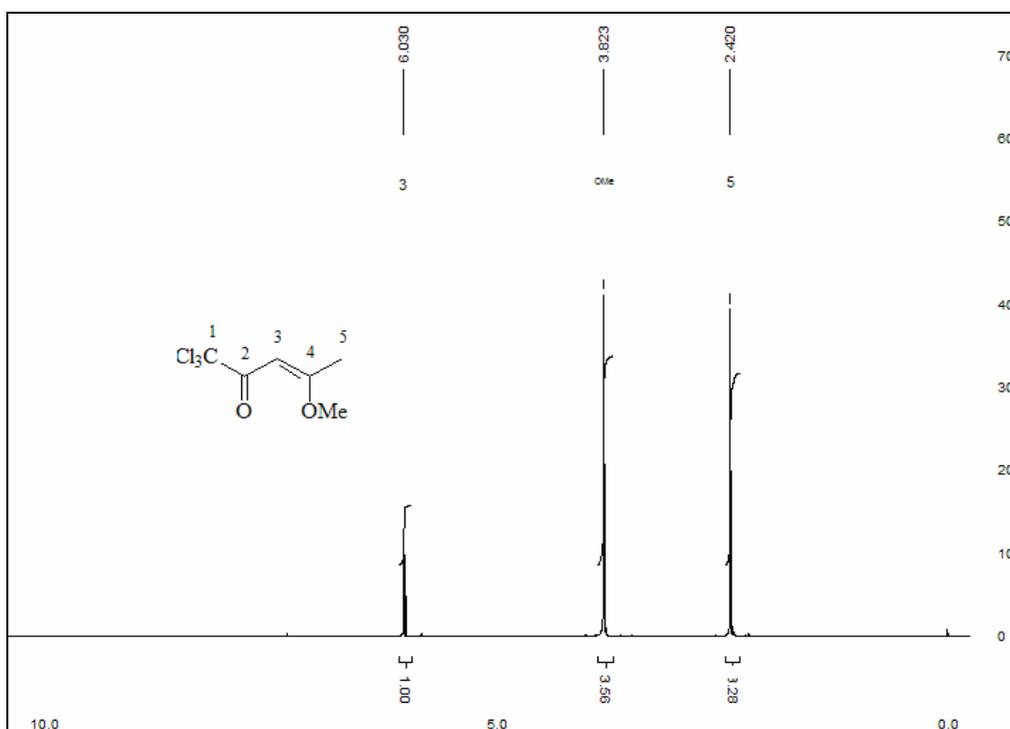
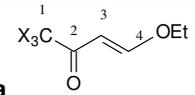
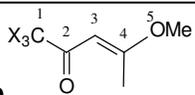


Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto 5b, em CDCl_3 , 200 MHz

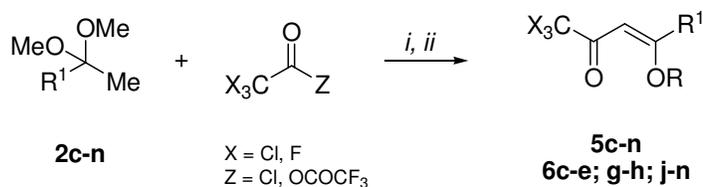
Tabela 6. Deslocamento de RMN ^1H (CDCl_3/TMS) dos compostos **5a,b** e **6a,b**.

Composto	5		6	
	X = Cl		X = F	
	δ (m. $n^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz))		δ (m. $n^\circ\text{H}$, J_{HH} (Hz))	
5a, 6a 	7,85 6,15 4,05 1,40	(d, 1H, H3, $J = 12$, H3), (q, 3H, H4, $J = 12$, H4), (q, 2H, OCH_2), (t, 3H, OCCH_3),	7,90 6,19 4,17 1,44	(d, 1H, H3, $J = 12$, H3), (d, 1H, H4, $J = 12$, H4), (q, 2H, OCH_2), (t, 3H, OCCH_3),
5b, 6b 	6,03 3,82 2,41	(s, 1 H, H3), (s, 3H, OMe), (s, 3H, H5),	5,69 3,80 2,41	(s, 1H, H3), (s, 3H, OMe), (s, 3H, H5),

3.2.2. Síntese de enonas a partir da acilação de acetais

As enonas **5c-n** e **6c-n** foram sintetizadas através da acilação de acetais **2c-n** utilizando cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoroacético na presença de piridina (Esquema 13).

Esquema 13.



i = 1^o, Piridina, acetal e acilante, 15 min;
 2^o, 5 min. MO, P = 45 W
ii = 1^o, Piridina, acetal e acilante, a 0^oC
 2^o 24 h.

5,6	c	d	e	f	g	h
R ¹	Et	Pr	<i>iso</i> -Pr	Bu	<i>tert</i> -Bu	<i>iso</i> -Bu
5,6	i	j	k	l	m	n
R ¹	<i>iso</i> -Pen	Ph	4-NO ₂ -Ph	4-Cl-Ph	4-Br-Ph	4-F-Ph

Dois equivalentes do agente acilante para um equivalente do acetal foram necessários para a obtenção das enonas pois, uma molécula do acilante levou a formação do enoléter *in situ*, a segunda molécula do acilante levou a formação da enona Tabela 7.

De modo geral, a acilação de enoleter e acetais, tem sido feita adicionando-se lentamente a solução do acetal em tetracloreto de carbono, tetraidrofurano, diclorometano ou clorofórmio com a piridina, sobre uma solução de acilante, previamente resfriado à temperatura de 0°C. Após a adição, a temperatura permanece a 30°C, durante 8 - 12 horas.

Neste trabalho, foi realizada a adição do acetal e piridina sobre o acilante, lentamente em temperaturas baixas, em torno de -5°C e, após a adição, o meio reacional foi submetido a irradiação de microondas, conforme descrito na Tabela 7 e no Esquema 13.

O uso de atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio para flambar o sistema, proporcionou um melhor rendimento dos produtos (85-95%).

Tabela 7. Rendimento das enonas **5**, **6**.

Nº	R ¹	CONVENCIONAL		MICROONDAS	
		Tempo horas	Rend. %	Tempo min	Rend. %
5c	Et	12 - 16	85	5	88
6c		12 - 16	88	5	90
5d	Pr	12 - 16	87	5	93
6d		12 - 16	90	5	90
5e	<i>i</i> -Pr	12 - 16	90	5	90
6e		12 - 16	90	5	86
5f	Bu	12 - 16	84	5	87
6f		12 - 16	86	5	88
5g	<i>iso</i> -Bu	12 - 16	90	5	90
5h	<i>tert</i> -Bu	12 - 16	80	5	83
6h		12 - 16	89	5	90
5i	<i>iso</i> -Pent	12 - 16	80	5	83
6j	Ph	12 - 16	85	5	85
6k	4-NO ₂ -Ph	12 - 16	83	5	80
6l	4-Cl-Ph	12 - 16	82	5	75

A Figura 7 mostra o espectro de RMN ^1H da 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-hepten-2-ona **5d**.

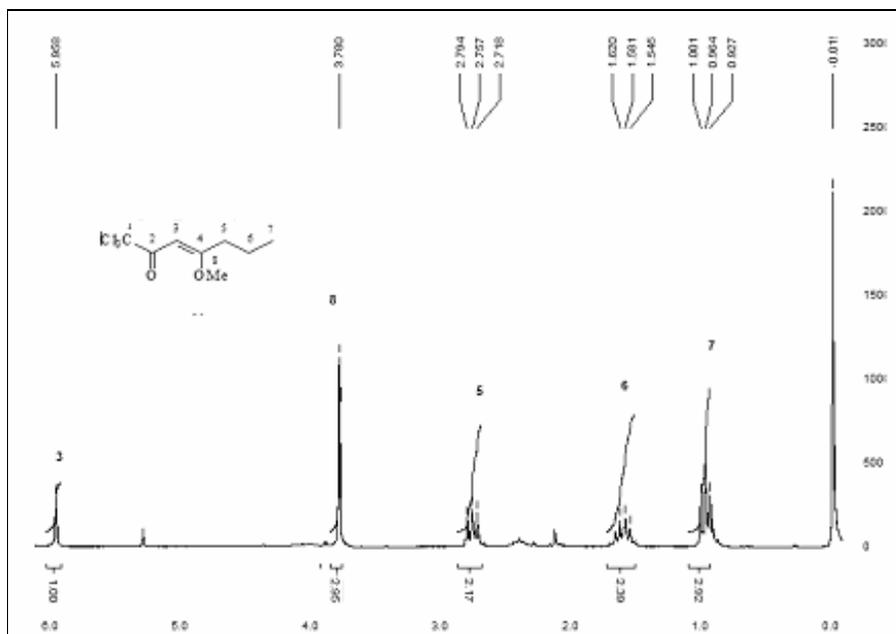


Figura 7. Espectro de RMN ^1H do composto **5d**, em CDCl_3 , 200 MHz

Os deslocamentos químicos de RMN ^1H dos compostos acilados são apresentados na Tabela 8. Cabe ressaltar que não houve a necessidade de purificação dos produtos após o isolamento reacional das β -alcoxiviniltrialometil cetonas.

Tabela 8. Deslocamento de RMN ^1H das enonas a partir da acilação de acetais

Composto	Estrutura	5		6	
		X = Cl		X = F	
		δ (m, n $^\circ$, ident.)		δ (m, n $^\circ$, ident.)	
5c, 6c		5,92	(s, 1H, H3)	5,63	(s, 1H, H3)
		3,77	(s, 3H, OMe)	3,81	(s, 3H, OMe)
		2,80	(q, 2H, H5)	2,83	(q, 2H, H5)
		1,40	(t, 3H, H6)	1,43	(t, 3H, H6)

5d, 6d		5,97 3,81 2,77 1,58 0,98	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (t, 2H, H5) (s, 2H, H6) (t, 3H, H7)	5,64 3,80 2,78 1,56 0,97	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (t, 2H, H5) (s, 2H, H6) (t, 3H, H7)
5e, 6e		5,97 3,95 3,88 3,10	(s, 1H, H3) (sept, 1H, H5) (s, 3H, OMe) (d, 6H, H6)	5,55 3,94 3,79 3,11	(s, 1H, H3) (sept, 1H, H5) (s, 3H, OMe) (d, 6H, 2H6)
5f, 6f		5,91 3,75 2,74 1,51 1,36 0,88	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (t, 2H, H5) (q, 2H, H6) (q, 2H, CH2) (t, 3H, CH3)	5,92 3,48 2,44 1,64 1,36 0,94	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (t, 2H, H5) (q, 2H, H6) (q, 2H, CH2) (t, 3H, CH3)
5g		6,15 4,00 1,20	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (s, 9H, H6)		
5h, 6h		6,00 3,80 2,70 2,03 0,96	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (d, 2H, H5) (m, H, H6) (d, 6H, H7)	5,66 3,79 2,71 2,01 0,95	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (d, 2H, H5) (m, H, H6) (d, 6H, H7)
5i		5,95 3,79 2,78 1,51 1,47 0,95	(s, 1H, H3) (s, 3H, OMe) (t, 2H, H5) (m, H, H6) (m, 2H, H7) (d, 6H, 2 H8)		
6j				7,90 6,55 3,89	(m, 5H, Ar) (s, 1H, H3) (s, 3H, OMe)
6k				7,64 - 8,29 5,93 4,02	(m, 4H, Ar) (s, 1H, H3) (s, 3H, OMe)
6l				7,43 - 7,90 5,29 3,87	(m, 4H, Ar) (s, 1H, H3) (s, 3H, OMe)

Síntese de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis

As reações entre enonas e hidrazinas são bem conhecidas pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE [16a,17,19,20,5b,24a,b,26a,d]. Estas reações de ciclocondensação ocorrem em condições brandas, meio ácido ou básico, obtendo os 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis, quando possuem grupos retiradores de elétrons ligados ao nitrogênio. Estudos demonstraram que a presença do grupo trialometil nos substratos é um dos fatores importante na estabilidade dos 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidropirazóis obtidos [7, 10, 15a,b,d]. As reações de ciclização das enonas é a etapa final na rota sintética dos heterociclos proposta neste trabalho.

A sistematização das reações entre as enonas, trialometil substituídas, com os dinucleófilos, hidrazinas, utilizando energia de microondas em reações livre de solvente, demonstraram a versatilidade do método, com menor geração de resíduos.

3.3.1. Determinação na relação entre tempo e potência do forno de microondas nas reações de ciclocondensação

Uma série de reações testes foram realizadas para encontrar o melhor tempo e potência nominal do forno de microondas, utilizando como reagentes a 4-metóxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona, **5b** e carboximetil hidrazina. As reações foram monitoradas através dos dados de RMN ¹H (Figuras 11, 12, 13 e 14) dos produtos, 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol, **7b**, na Tabela 8 estão descritas as observações no decorrer das reações.

A melhor potência nominal determinada foi a de 10% para realizar as reações e corresponde a uma potência real de aproximadamente 45 W, de acordo com a padronização do aparelho descritas na literatura [65].

A seguir, foram realizados testes onde foi modificado o tempo reacional de 2, 4, 6 e 8 minutos. Os melhores tempos reacionais foram de 6 minutos para as séries de compostos **7** e **8** Tabelas 9 embora os produtos **7a**, **8a** tenham sido obtidos em bons rendimentos para o tempo de 5 minutos.

Tabela 9. Teste para determinação do melhor tempo reacional

<i>Reações</i>	<i>Produto</i>	<i>Tempo (min.)</i>	<i>Observações</i>
1	7b	2	Com uma potência de 45 W e temperatura final da de 45°C, foi observado o início da dissolução da hidrazina. O espectro de RMN ¹ H, Figura 8, mostrou os sinais característicos da enona 5b , e o surgimento dos sinais dos hidrogênios diasterotópicos do composto 7b , conforme a ampliação da região entre 3 e 4 ppm.
2	7b	4	Foi constatado que, ocorreu a dissolução total da hidrazina, e uma temperatura final de 55°C sendo que o espectro de RMN ¹ H apresentou os sinais característicos das enonas (6,03 ppm) e do produto(3,4-3,5 ppm, d, 1H) e (3,3-3,2 ppm, d, 1H) em uma proporção de 1:1 conforme a Figura 9.
3	7b	6	Apresentou uma mudança na coloração do meio reacional e uma temperatura final de 80°C e os sinais característicos do produto foram visualizados no espectro de RMN ¹ H, conforme Figura 10.
4	7b	8	O meio reacional apresentou um escurecimento e uma temperatura final próxima os 83° C. A Figura 11 mostra o espectro de RMN ¹ H, onde aparecem os sinais característicos do produto.

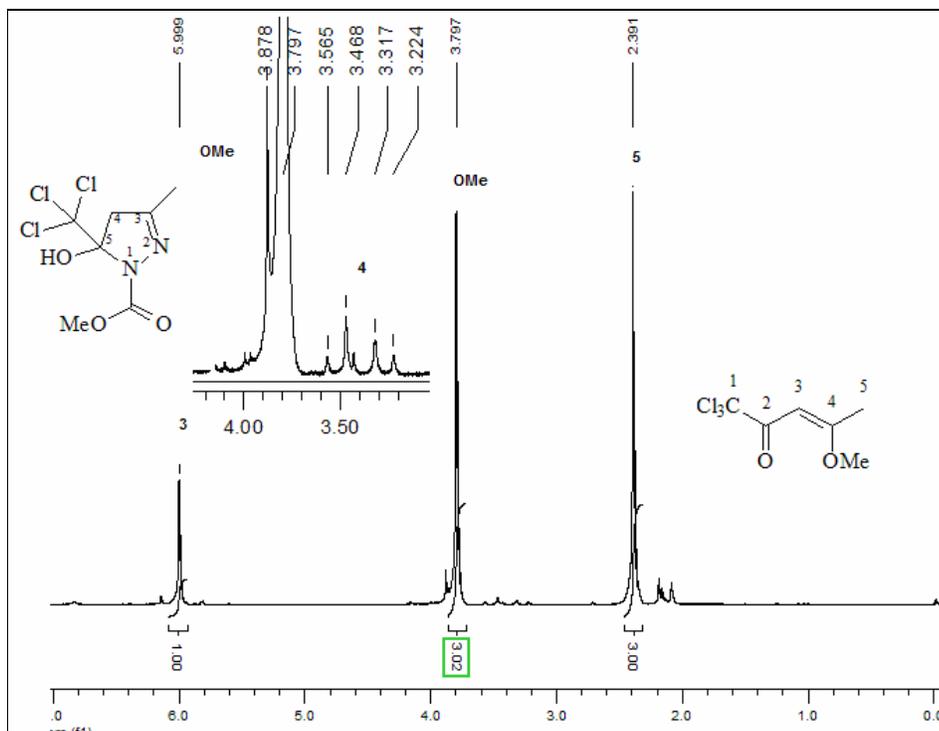


Figura 8. Espectro de RMN ^1H da mistura dos composto 5b e 7b, em CDCl_3 , 200 MHz, em tempo reacional de dois minutos.

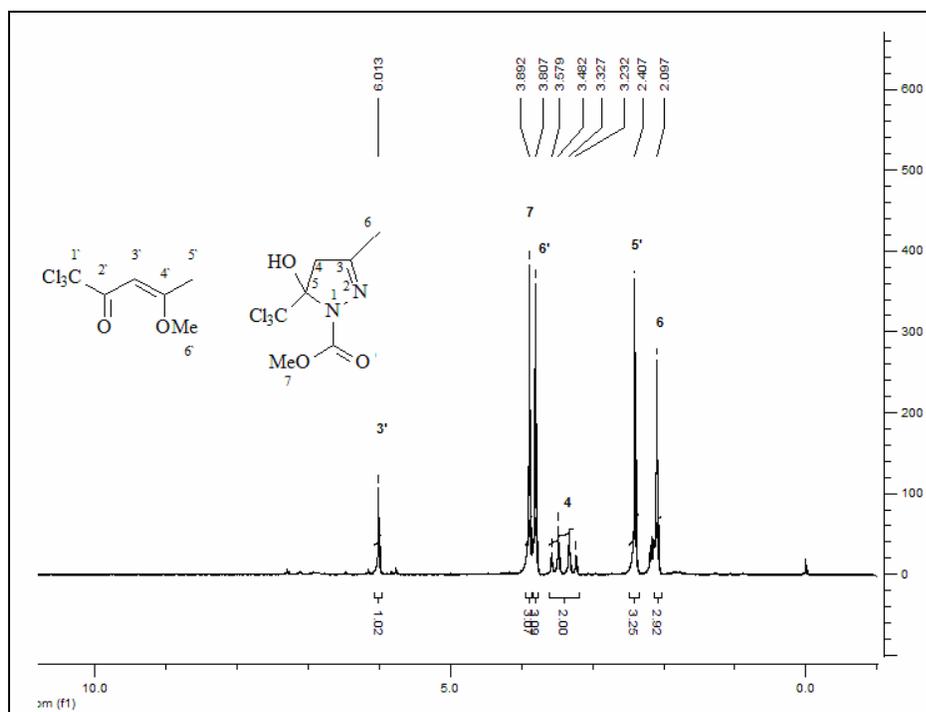


Figura 9. Espectro de RMN ^1H da mistura dos composto 5b e 7b, em CDCl_3 , 200 MHz, em um tempo reacional de 4 minutos

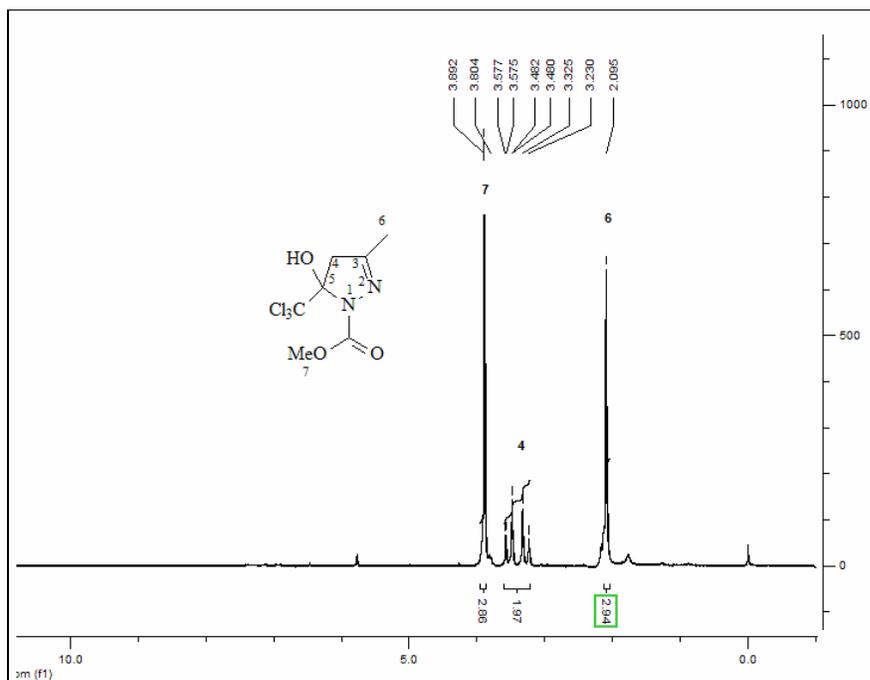


Figura 10. Espectro de RMN ^1H do produto 7b, em CDCl_3 , 200 MHz, em um tempo reacional de 6 minutos.

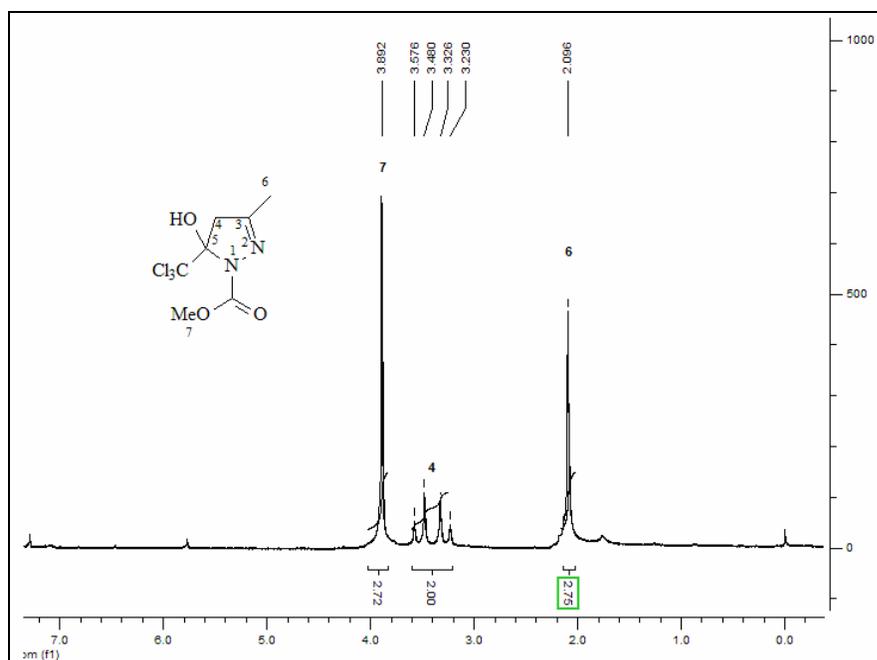


Figura 11. Espectro de RMN ^1H do produto 7b, em CDCl_3 , 200 MHz em um tempo reacional de 8 minutos.

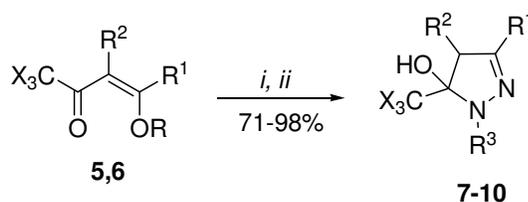
Para a reação das enonas com a pentafluorfenil hidrazina, o tempo de 6 minutos não foi suficiente para a formação do produto, então foram testados 8, 10 e 12 minutos. O tempo ficou determinado, para a serie em 11 minutos, embora os produtos **9a** e **10a**, tenham apresentado bons rendimentos com 10 minutos.

3.3.2. Síntese dos 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1H- pirazóis substituídos.

Os compostos 5-hidróxi-3-alkil(aril)-5-trialometil-4,5-diidro-1H-pirazóis **7-10** foram obtidos através das reações de ciclocondensação, entre as hidrazinas (em excesso) com enonas substituídas (**5**, **6**), sem a presença de solvente, onde a mistura foi submetida à irradiação de microondas, com potência de 45 W apresentando uma temperatura final de reação de 80 °C. Após, a solução foi lavada com água, extraída com clorofórmio ou diclorometano, seca com sulfato de magnésio anidro ou apenas lavados com hexano a quente. O solvente foi evaporado em um rota evaporador sob pressão reduzida. Os sólidos e óleos resultantes foram obtidos com bons rendimentos, conforme o Esquema 14.

As reações de ciclocondensação foram realizadas com alguns exemplos da serie de enonas (compostos **5** e **6**) onde diferentes substituintes R¹, hidrogênio, alquil e aril foram utilizados, formando séries de 8 a 12 compostos de acordo com as Tabelas 9 -14, o suficiente para comprovar a eficiência da metodologia proposta neste trabalho .

Esquema 14.



i = NH₂NHCO₂Me, 80 °C, 6 min, MO, 45 W (**7,8**)
ii = NH₂NHPhF₅, 80 °C, 11 min, MO, 45 W (**9,10**)

R	X		R ³
5,7,9	Cl	7,8	CO ₂ Me
6,8,10	F	9,10	PhF ₅

5-10	a	b	c	d	e	f	g
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	Et	Pr	<i>iso</i> -Pr	Bu	<i>tert</i> -Bu
R ²	H	H	H	H	H	H	H
5-10	h	i	j	k	l	m	n
R	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	<i>iso</i> -Bu	<i>iso</i> -Pen	Ph	4-NO ₂ -Ph	4-Cl-Ph	4-Br-Ph	4-F-Ph
R ²	H	H	H	H	H	H	H

3.3.2.1. Síntese dos 5-hidróxi-3-alkuil(aril)-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol substituídos.

Os rendimentos e os ponto de fusão dos compostos **7** e **8** são apresentados nas Tabelas 10 e 11 respectivamente.

Tabela 10. Rendimentos e tempo reacional para os compostos, 5-hidróxi-3-alkuil (aril)-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol **7**.

Nº	Tempo (min)	Rend. %	Ponto de Fusão (°C)	Análise elementar					
				Calculado			Experimental		
				C	H	N	C	H	N
7a	6	71	óleo	-	-	-	-	-	-
7b	6	95	101-103	30,52	3,29	10,17	30,64	3,29	10,17
7c	6	98	76-78	33,19	3,83	9,67	33,20	3,80	9,66
7d	6	92	59-61	37,82	4,76	8,82	37,86	4,73	8,87
7e	6	76	63-65	35,61	4,32	9,23	35,62	4,22	9,24
7f	6	86	59-61	35,61	4,32	9,23	35,65	4,33	9,24
7g	6	87	105-107	-	-	-	-	-	-
7j	6	80	141-143	-	-	-	-	-	-
7l	6	85	105-107	-	-	-	-	-	-
7m	6	90	142-143	-	-	-	-	-	-

Tabela 11. Rendimentos e tempo reacional para os compostos, 5-hidróxi-3-alkuil (aril)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol **8**.

Nº	Tempo (min)	Rend. %	Ponto de Fusão (°C)	Análise elementar					
				Calculado			Experimental		
				C	H	N	C	H	N
8a	6	85	óleo	-	-	-	-	-	-
8b	6	93	54-56	37,18	4,01	12,39	37,09	4,05	12,38
8c	6	92	82-84	-	-	-	-	-	-
8d	6	89	49-53	42,52	5,15	11,02	42,50	5,16	11,06
8e	6	90	69-71	-	-	-	-	-	-
8h	6	87	41-43	-	-	-	-	-	-
8g	6	80	97-99	44,78	5,64	10,44	44,68	5,69	10,49
8j	6	82	153-155	-	-	-	-	-	-
8k	6	73	180-182	-	-	-	-	-	-
8l	6	90	107-109	-	-	-	-	-	-
8m	6	85	148-151	-	-	-	-	-	-
8n	6	80	145-147	-	-	-	-	-	-

Para a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C foram utilizados dados descritos na literatura [2-31], tendo por base o espectro de RMN ^1H e ^{13}C do composto **7c** (Figuras 12 e 13).

Os espectros de RMN de ^1H dos 5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazol **6a-r** e **7a-r** foram identificados por apresentarem deslocamentos químicos característicos na faixa de 3,50 - 4,00 ppm para os prótons (H4a e H4b) apresentam-se na forma de dois dubletos com uma constante de acoplamento de aproximadamente 20 Hz, (d, 1H, *J* 19 Hz, H4a) e (d, 1H, *J* 19 Hz, H4b) como mostra a Figura 12. Estes deslocamentos comprovam a presença de um carbono com hidrogênios vizinhos a um centro quiral (**C5**), conhecidos como diastereotópicos. Estudos anteriores mostraram que o dubleto mais desblindado (campo baixo) corresponde ao hidrogênio que está *cis* em relação ao grupo OH. [26e]

Os compostos apresentam deslocamentos característicos entre 3,5 – 0,5 ppm, para os substituintes alquil e cicloalquil no **C3** quando substituintes são aril, os deslocamentos apresentam-se entre 7,0 ppm – 8,5 ppm.

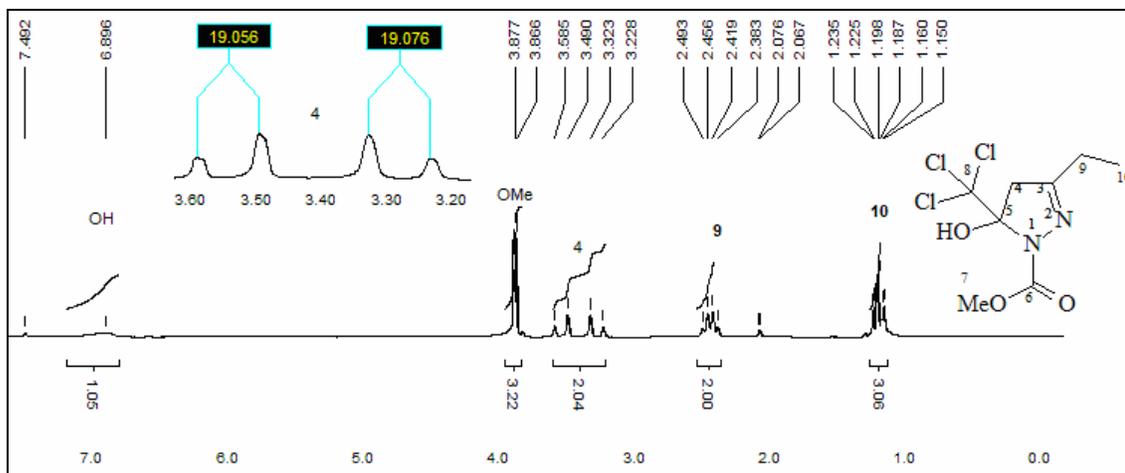


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto **7c**, em CDCl_3 , 200 MHz

Os espectros de RMN ^{13}C mostram deslocamentos característicos, como o **C8**, CCl_3 , na forma de um singletes próximo a 100 ppm, para o carbono **C7**, MeO, apresenta-se na região de 55 ppm, já o carbono carbonílico **C6**, apresenta um deslocamento característico, na forma de um singlete, próximo a 155 ppm, **C5**, carbonos ligado aos grupos CCl_3 e OH, apresenta seu deslocamento em campo baixo (desblindado) próximo 99 ppm, **C4** do heterociclo, é observado entre 45 e 49 ppm, entre 155 – 165 ppm temos o **C3**, que possui a uma hibridização sp^2 , apresentam-se na forma multipletes, na região de 14 – 30 ppm, porem, quando for arila, na posição **C3**, apresentam os deslocamentos na região de campo mais baixo, entre 115 - 150 ppm. A Tabela 11 mostra os deslocamentos químicos para estes compostos assim como os fragmentos característicos de massa.

Compostos que apresentam o grupo CF_3 ou CCl_3 ligado ao **C5** possuem deslocamentos semelhantes em espectros de RMN ^1H . Porém, para os espectros de RMN ^{13}C , observamos diferenças de deslocamentos e desdobramentos de sinais característicos, para os compostos com CF_3 , como: **C8** apresenta-se na forma de um quarteto próximo 117 – 125 ppm, com uma constante de acoplamento em torno de $^2J_{\text{CF}} = 280$ Hz já o **C5**, que apresenta como substituintes os grupos CCl_3 e OH, apresenta deslocamento químico diferenciado, deslocando-se para campo baixo (desblindado) próximo a 100 ppm quando tivermos o grupo CF_3 , apresenta-se forma de um quarteto com uma constante de acoplamento perto de $^2J_{\text{CF}} = 33$ Hz, como

observado na Figura 14. A Tabela 11 mostra os deslocamentos químicos e os fragmentos característicos da espectrometria de massa para estes compostos.

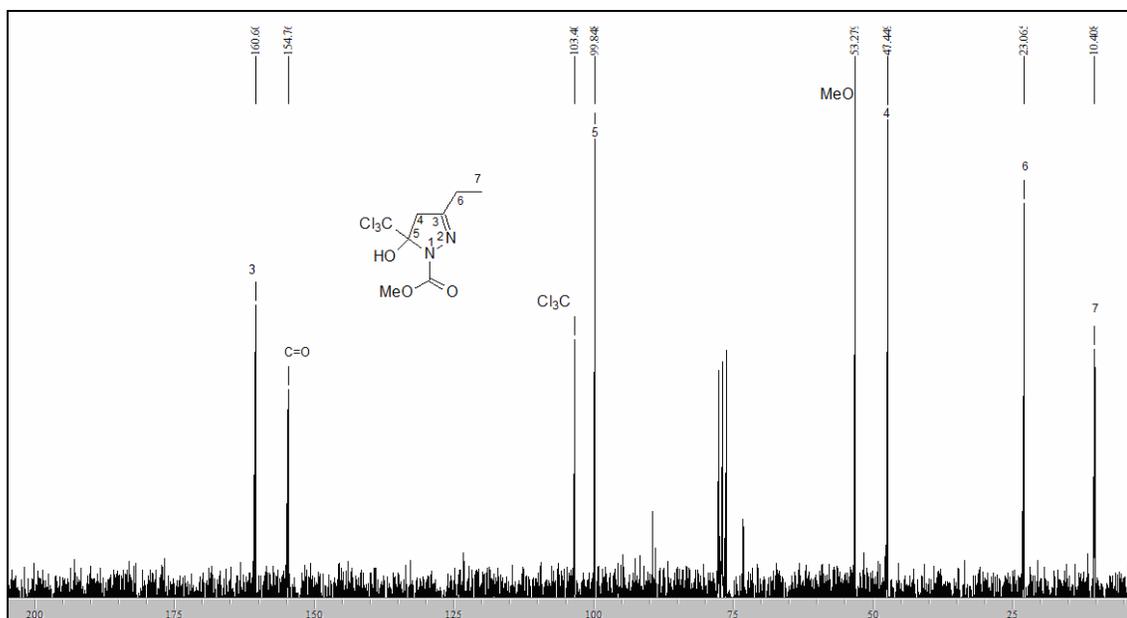


Figura 13. Espectro de ^{13}C do composto 7c, em CDCl_3 , 400 MHz

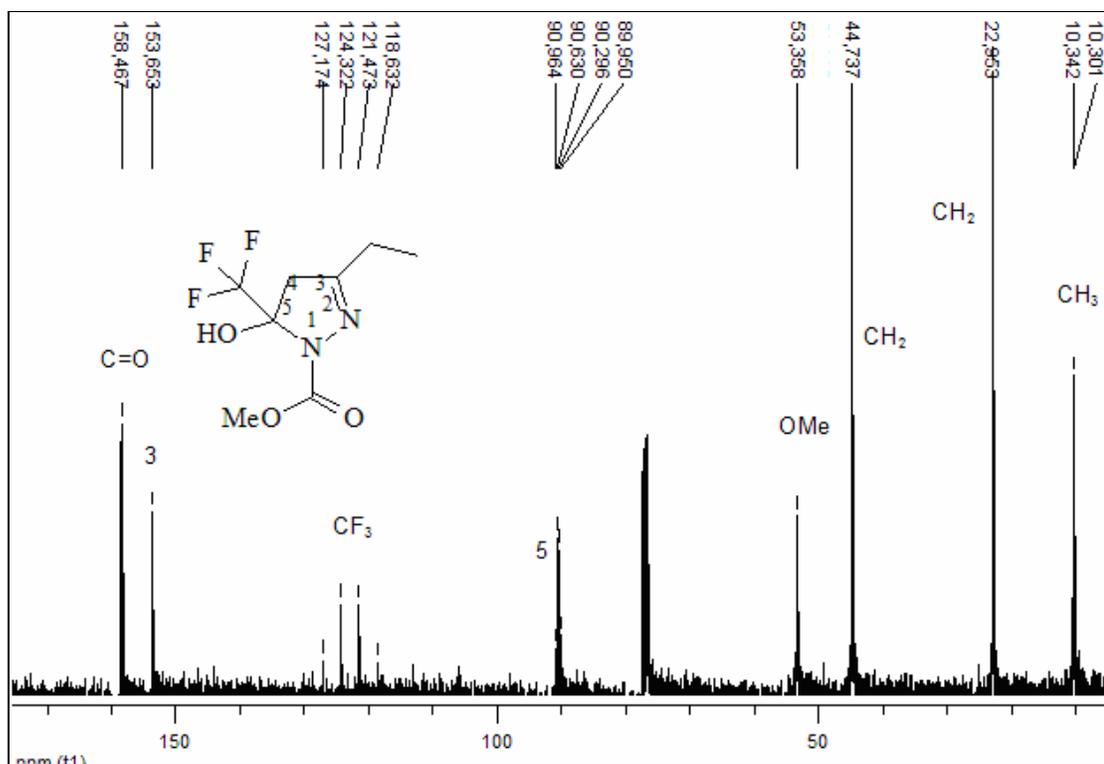


Figura 14. Espectro de ^{13}C do composto 8c, em CDCl_3 , 400 MHz

Para caracterização dos compostos por espectroscopia de massa foram considerados os principais fragmentos ionizados e as quebras características, (Figura 15), onde foi observada a perda dos grupos ligados ao anel pirazólico.

Na quebra em A, ocorre à perda de R^1 , em B a perda do grupo ligado a hidrazina (COOMe e PhF₅), em C a quebra leva ao anel pirazólico sem o grupo trialometil, e finalmente em D a perda de H₂O leva ao produto desidratado.

As Tabelas 12 mostram os dados de Massas para as séries 7 e 8.

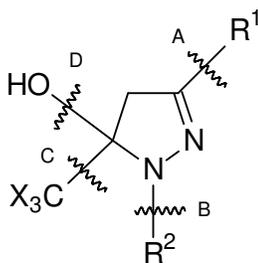


Figura 15. Fragmentação característica de pirazóis trialometil substituídos

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 7.

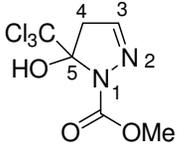
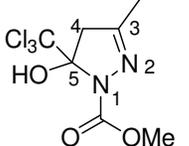
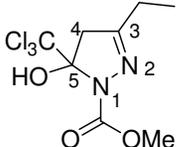
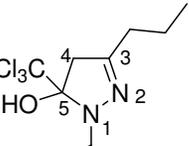
Composto	Estrutura	MS		NMR ¹ H		NMR ¹³ C			
		[m/z (%)]		δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)		(ident.)	δ (ppm) J _{CF} (Hz)		
7a		260 (1)	M ⁺	7,10	(s, 1H, H3)	C=O	154,8		
		143 (100)	M ⁺ - CCl ₃	3,90	(s, 3H, OMe)	C3	146,6		
		126 (2)	M ⁺ - CCl ₃ - OH	3,67	(d, 1H, ² J = 19, H4a)	CCl ₃	103,2		
		83 (20)	M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me	3,33	(d, 1H, ² J = 19, H4b)	C5	98,8		
	PM 261,49					OMe	53,6		
						C4	47,4		
7b		274 (1)	M ⁺ - H ⁺	3,88	(s, 3H, OMe)	C=O	156,7		
		157 (100)	M ⁺ - CCl ₃	3,54	(d, 1H, ² J = 19, H4a)	C3	154,6		
		125 (100)	M ⁺ - CCl ₃ - OH - Me	3,29	(d, 1H, ² J = 19, H4b)	CCl ₃	100,1		
		83 (35)	M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me - Me	2,11	(s, 3H, H9)	C5	99,9		
			PM 275,52					OMe	53,6
						C4	49,3		
						CH ₃	15,5		
7c		290 (1)	M ⁺ + H ⁺	3,76	(s, 3H, OMe)	C=O	160,6		
		171 (100)	M ⁺ - CCl ₃ - H	3,54	(d, 1H, ² J = 19, H4a)	C3	154,8		
		125 (2)	M ⁺ - CCl ₃ - OH - Et	3,27	(d, 1H, ² J = 19, H4b)	CCl ₃	103,4		
			PM 289,54					C5	98,8
								OMe	53,3
						C4	47,4		
						CH ₂	23,1		
						CH ₃	10,5		
7d		185 (100)	M ⁺ - CCl ₃	3,81	(s, 3H, OMe)	C=O	164,6		
		154 (5)	M ⁺ - CCl ₃ - OMe	3,54	(d, 1H, ² J = 19, H4a)	C3	159,9		
		153 (50)	M ⁺ - CCl ₃ - OH - Me	3,25	(d, 1H, ² J = 19, H4b)	CCl ₃	108,7		
		142 (1)	M ⁺ - CCl ₃ - Pro	2,38	(t, 2H, CH ₂ , H9)	C5	105,1		
		125 (5)	M ⁺ - CCl ₃ - OH - Pro	1,62	(q, 2H, CH ₂ , H10)	C4	58,5		
			PM 303,57					OMe	53,1
								CH ₂	36,8
						CH ₂	24,7		
						CH ₃	18,7		

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 7.

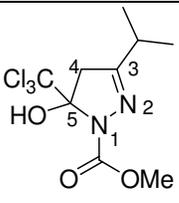
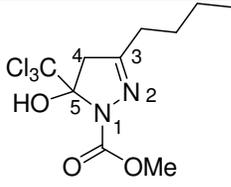
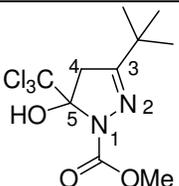
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	NMR ¹ H		NMR ¹³ C	
			δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)	(ident.)	δ (ppm)	J _{CF} (Hz)
7e	 PM 303,57	186 (10) M ⁺ - CCl ₃ + H ⁺ 185 (100) M ⁺ - CCl ₃ 153 (47) M ⁺ - CCl ₃ - OH - Me 143 (5) M ⁺ - CCl ₃ - <i>iso</i> -Pro 126 (2) M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me 125 (9,5) M ⁺ - CCl ₃ - OH - <i>iso</i> -Pro	3,88 3,54 3,23 2,79 1,18	(s, 3H, OMe) (d, 1H, ² J = 19, H4a) (d, 1H, ² J = 20, H4b) (q, 1H, CH, H9) (2d, 6H, 2CH ₃ , H10)	C=O 179,5 C3 155,1 CCl ₃ 103,7 C5 99,9 OMe 53,4 C4 45,5 CH 29,6 CH ₃ 19,6	
7f	 PM 317,59	317 (1) M ⁺ 199 (100) M ⁺ - CCl ₃ 183 (1) M ⁺ - CCl ₃ - OH 167 (38) M ⁺ - CCl ₃ - OH - Me 123 (9,5) M ⁺ - CCl ₃ - OH - <i>n</i> -But	3,88 3,54 3,25 2,40 1,57 1,30 0,88	(s, 3H, OMe) (d, 1H, ² J = 19, H4a) (d, 1H, ² J = 19, Hb4) (m, 2H, CH ₂ , H9) (m, 2H, CH ₂ , H10) (m, 2H, CH ₂ , H11) (m, 2H, CH ₂ , H12)	C=O 160,2 C3 155,2 CCl ₃ 103,7 C5 100,2 OMe 53,7 C4 48,1 CH ₂ 29,8; 28,5; 22,4 CH ₃ 13,7	
7g	 PM 317,59	199 (100) M ⁺ - CCl ₃ 167 (15) M ⁺ - CCl ₃ - OH - Me 140 (4) M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me 125 (5) M ⁺ - CCl ₃ - OH - <i>terc</i> -But	3,87 3,59 3,26 1,23	(s, 3H, OMe) (d, 1H, ² J = 19, H4a) (d, 1H, ² J = 19, H4b) (s, 9H, 3CH ₃ , H10)	C=O 156,7 C3 154,6 CCl ₃ 100,1 C5 99,9 OMe 53,6 C4 49,4 C 34,2 CH ₃ 15,5	

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 7.

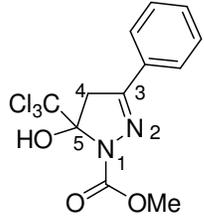
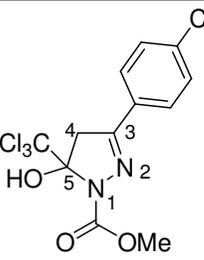
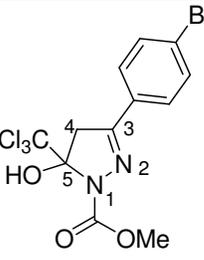
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	NMR ¹ H δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
7j	 <p>PM 335,58</p>	288 (81) M ⁺ - OH - OMe 219 (100) M ⁺ - CCl ₃ 160 (6) M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me 142 (9,5) M ⁺ - CCl ₃ - Ph	7,69-7,73 (m, 2H, H-Ar) 7,42-7,45 (m, 3H, H-Ar) 3,94 (s, 3H, OMe) 3,69 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,54 (d, 1H, ² J = 19, H4b)	C=O 155,0 C3 142,3 Ar 141,1;131,0;128,8;127,5 CCl ₃ 103,6 C5 100,7 OMe 53,8 C4 46,3
7l	 <p>PM 372,03</p>	253 (15) M ⁺ - CCl ₃ 252 (100) M ⁺ - CCl ₃ 194 (13) M ⁺ - CCl ₃ - CO ₂ Me 178 (9,5) M ⁺ - CCl ₃ - OH - CO ₂ Me 111 (15) M ⁺ - CCl ₃ - OMe - PhCl	7,68 (d, 2H, H-Ar) 7,41 (d, 2H, H-Ar) 3,93 (s, H, Me) 3,93 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,65 (d, 1H, ² J = 19, H4b)	C=O 155,1 C3 153,9 Ar 137,1;129,1;128,3;127,9 CCl ₃ 103,4 C5 100,8 OMe 53,9 C4 46,1
7m	 <p>PM 416,48</p>	366 (83) M ⁺ - OH - OMe 297 (100) M ⁺ - CCl ₃ 267 (24) M ⁺ - CCl ₃ - OMe 200 (20) M ⁺ - PhBr - CO ₂ Me 184 (33) M ⁺ - PhBr - OH - CO ₂ Me	7,57-7,63 (m, 4H, H-Ar) 3,93 (s, 3H, OMe) 3,93 (d, 1H, ² J = 18, H4a) 3,65 (d, 1H, ² J = 18, H4b)	C=O 155,0 C3 153,9 Ar 132,0;128,1;128,8;125,5 CCl ₃ 103,4 C5 100,8 OMe 53,8 C4 46,1

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 8.

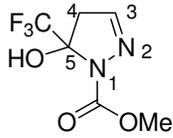
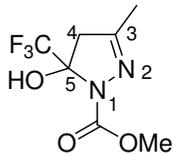
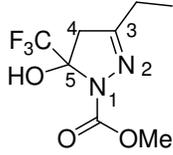
Composto	Estrutura	MS [m/z (%)]	NMR ¹ H δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
8a	 PM 212,12	212 (8) M ⁺ 181 (5) M ⁺ - OMe 143 (100) M ⁺ - CF ₃ 69 (25) M ⁺ - OH - CF ₃ - CO ₂ Me	6,95 (s, H, H3) 3,89 (s, 3H, OMe) 3,36 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,17 (d, 1H, ² J = 19, H4b)	C=O 153,5 C3 144,3 CF ₃ 122,85 (q, ¹ J = 286) C5 89,3 (q, ² J = 33) OMe 53,5 C4 44,8
8b	 PM 226,15	226 (23) M ⁺ 195 (5) M ⁺ - OMe 157 (100) M ⁺ - CF ₃ 126 (5) M ⁺ - OMe - CF ₃ 98 (10) M ⁺ - CF ₃ - CO ₂ Me 81 (18) M ⁺ - OH - CF ₃ - CO ₂ Me	3,88 (s, 3H, OMe) 3,38 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,13 (d, 1H, ² J = 19, H4b) 2,07 (t, 3H, CH ₃ , H9)	C=O 153,9 C3 153,4 CF ₃ 122,9 (q, ¹ J = 286) C5 90,6 (q, ² J = 34) OMe 53,3 C4 44,8 CH ₃ 15,1
8c	 PM 240,18	240 (15) M ⁺ 209 (5) M ⁺ - OMe 171 (100) M ⁺ - CF ₃ 112 (10) M ⁺ - CF ₃ - CO ₂ Me 95 (18) M ⁺ - OH - CF ₃ - CO ₂ Me	3,85 (s, 3H, OMe) 3,23 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,07 (d, 1H, ² J = 19, H4b) 2,43 (q, 2H, CH ₂ , H9) 1,17 (t, 3H, CH ₃ , H10)	C=O 158,5 C3 153,7 CF ₃ 122,9 (q, ¹ J = 286) C5 90,4 (q, ² J = 34) OMe 53,4 C4 44,7 CH ₂ 22,9 CH ₃ 10,3

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 8.

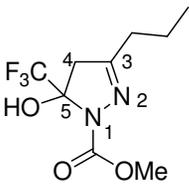
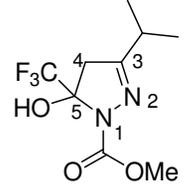
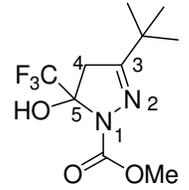
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	NMR ¹ H δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
8d	 PM 254,20	254 (19) M ⁺ 185 (100) M ⁺ - CF ₃ 153 (38) M ⁺ - CO ₂ Me - Pro 142 (10) M ⁺ - CF ₃ - Pro 125 (10) M ⁺ - CF ₃ - OH - Pro	3,87 (s, 3H, OMe) 3,24 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,08 (d, 1H, ² J = 19, H4b) 2,35 (t, 2H, CH ₂ , H9) 1,60 (q, 2H, CH ₂ , H10) 0,94 (t, 3H, CH ₃ , H11)	C=O 157,5 C3 153,8 CF ₃ 122,9 (q, ¹ J = 286) C5 90,4 (q, ² J = 34) OMe 53,4 C4 44,9 CH ₂ 31,4 CH ₂ 19,5 CH ₃ 13,2
8e	 PM 254,20	254 (30) M ⁺ 211 (5) M ⁺ - <i>iso</i> -Pro 185 (100) M ⁺ - CF ₃ 153 (38) M ⁺ - CF ₃ - OH - Me 126 (8,5) M ⁺ - CF ₃ - CO ₂ Me	3,88 (s, 3H, OMe) 3,27 (d, 1H, ² J = 18, H4a) 3,10 (d, 1H, ² J = 18, H4b) 2,76 (d, 1H, CH, H9) 1,18 (2s, 6H, 2CH ₃ , H10)	C=O 157,0 C3 153,6 CF ₃ 123,2 (q, ¹ J = 286) C5 90,4 (q, ² J = 34) OMe 53,5 C4 38,5 CH 22,3 CH ₃ 21,9 CH ₃ 26,4
8g	 PM 268,23	268 (19) M ⁺ 199 (100) M ⁺ - CF ₃ 167 (19) M ⁺ - CF ₃ - OH - Me 140 (10) M ⁺ - CF ₃ - CO ₂ Me	3,88 (s, 3H, OCH ₃) 3,29 (d, 1H, ² J = 18, H4a) 3,13 (d, 1H, ² J = 18, H4b) 1,21 (s, 9H, 3CH ₃ , H10)	C=O 164,2 C3 153,9 CF ₃ 123,1 (q, ¹ J = 286) C5 90,9 (q, ² J = 34) OMe 58,0 C4 42,5 3 CH ₃ 27,6

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 8.

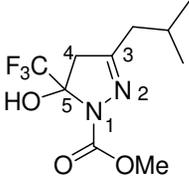
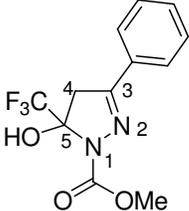
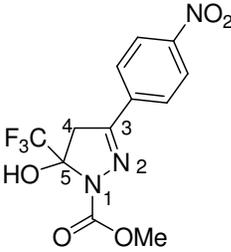
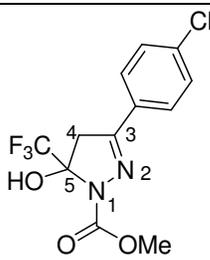
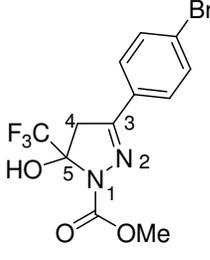
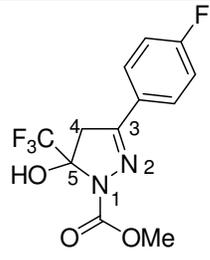
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	NMR ¹ H δ (ppm) (m. n ^o H, J _{HH} (Hz), ident.)	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
8h	 PM 268,23	268 (33) M ⁺ 251 (4,5) M ⁺ - OH 199 (100) M ⁺ - CF ₃ 167 (40) M ⁺ - CF ₃ - Me	3,91 (s, 3H, OCH ₃) 3,28 (d, 1H, ² J = 19, H4a) 3,12 (d, 1H, ² J = 19, H4b) 2,30 (t, 2H, CH ₂ , H9) 1,94 (q, 1H, CH, H10) 0,99 (2s, 6H, 2CH ₃ , H11)	C=O 157,35 C3 153,17 CF ₃ 122,7 (q, ¹ J = 286) C5 90,8 (q, ² J = 34) OMe 57,38 C4 45,06 CH ₂ 29,0; 28,0; 21,8 CH ₃ 13,1
8j	 PM 288,22	288 (85) M ⁺ 257 (2) M ⁺ - OMe 229 (2) M ⁺ - CO ₂ Me 219 (100) M ⁺ - CF ₃	7,69-7,73 (m, 2H, H-Ar) 7,43-7,45 (m, 3H, H-Ar) 3,94 (s, 3H, OCH ₃) 3,69 (d, 1H, ² J = 18, H4b) 3,55 (d, 1H, ² J = 18, H4a)	C=O 158,2 C3 152,9 Ar 130,9;129,7;128,7;126,6 CF ₃ 123,5 (q, ¹ J = 286) C5 91,6 (q, ² J = 34) OMe 53,8 C4 43,3
8k	 PM 333,22	333 (28) M ⁺ 316 (1) M ⁺ - OH 274 (1) M ⁺ - CO ₂ Me 264 (100) M ⁺ - CF ₃	8,20-8,31 (m, 4H, H-Ar) 3,97 (s, 3H, OCH ₃) 3,74 (d, 1H, ² J = 18, H4a) 3,59 (d, 1H, ² J = 18, H4b)	C=O 153,7 C3 148,9 Ar 150,5;135,7;127,5;124,0 CF ₃ 122,85 (q, ¹ J = 286) C5 92,0 (q, ² J = 34) OMe 54,1 C4 43,1

Tabela 12. Dados de espectroscopia para identificação dos compostos 8.

Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	NMR ¹ H δ (ppm) (m. n ^o H, <i>J</i> _{HH} (Hz), ident.)	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) <i>J</i> _{CF} (Hz)
8l	 PM 322,67	323 (30) M ⁺ + H ⁺ 322 (90) M ⁺ 253 (100) M ⁺ - CF ₃ 209 (70) M ⁺ - CO ₂ Me - OH - 2F 137 (60) M ⁺ - CO ₂ Me - OH - Ar	7,69 (d, 2H, H-Ar) 7,40 (d, 2H, H-Ar) 3,94 (s, 3H, OCH ₃) 3,66 (d, 1H, ² <i>J</i> = 19, H4b) 3,61 (d, 1H, ² <i>J</i> = 19, H4a)	C=O 153,9 C3 151,8 Ar 137,1;129,1;128,4;127,6 CF ₃ 124,3 (q, ¹ <i>J</i> = 286) C5 91,4 (q, ² <i>J</i> = 34) OMe 55,9 C4 43,2
8m	 PM 367,12	367 (82) M ⁺ 297 (100) M ⁺ - CF ₃ 280 (1) M ⁺ - CF ₃ - OH	7,56 (s, 4H, H-Ar) 3,94 (s, 3H, OCH ₃) 3,65 (d, 1H, ² <i>J</i> = 18, H4b) 3,51 (d, 1H, ² <i>J</i> = 18, H4a)	C=O 153,8 C3 151,8 Ar 132,1;128,8;128,1;125,5 CF ₃ 122,9 (q, ¹ <i>J</i> = 287) C5 90,4 (q, ² <i>J</i> = 32) OMe 53,8 C4 43,1
8n	 PM 306,21	306 (75) M ⁺ 237 (100) M ⁺ - CF ₃ 218 (6) M ⁺ - CF ₃ - F	7,72 (d, 2H, H-Ar) 7,11 (d, 2H, H-Ar) 3,94 (s, 3H, OCH ₃) 3,66 (d, 1H, ² <i>J</i> = 18, H4b) 3,52 (d, 1H, ² <i>J</i> = 18, H4a)	C=O 153,9 C3 151,8 Ar 165,6;163,1;128,8;115,9 CF ₃ 122,5 (q, ¹ <i>J</i> = 286) C5 91,3 (q, ² <i>J</i> = 34) OMe 53,8 C4 43,3

3.3.2.2. Síntese dos 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazol substituídos.

Os compostos 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-(2,3,4,5,6-pentafluorfenil)pirazol, **9** e **10** estão apresentados com seus rendimentos e ponto de fusão nas Tabelas 13 e 14 respectivamente.

Tabela 13. Rendimentos, constantes físicas e tempo reacional para a síntese dos compostos **9**, 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazol.

Composto	Tempo (min)	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)
9a	11	88	125-127
9b	11	85	109-110
9c	11	93	75-77
9d	11	94	106-108
9e	11	90	123-125
9f	11	73	59-61
9h	11	85	84-86
9i	11	80	91-93
9l	11	89	113-115
9m	11	90	113-115
9n	11	78	134-136

Tabela 14. Rendimentos, constantes físicas e tempo reacional para a síntese dos compostos **10**, 3-alkil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazol

Composto	Tempo (min)	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)
10a	11	90	Óleo
10b	11	94	130-131
10c	11	92	93-95
10d	11	85	103-105
10e	11	78	120-123
10i	11	80	98-101
10l	11	83	143-147
10n	11	75	145-147

Os espectros de RMN ¹H dos 5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-1-(pentafluorfenil)pirazóis **9** e **10** foram identificados por apresentarem deslocamentos químicos característicos na faixa de 3,00 a 4,00 ppm para os hidrogênios (H4a e H4b) na forma de dois dubletos com uma constante de acoplamento na ordem de

$^2J = 18,0$ Hz, o que comprova a presença de hidrogênios diastereotópicos, vizinhos ao carbono quiral **C5** (Figura 16, 17).

Os compostos também apresentam deslocamentos químicos característicos para os substituintes na posição 3, alquil e ciclo-alquil, entre 3,5 ppm e 0,5 ppm, e aril, entre 7,0 ppm a 8,5 ppm conforme mostra a Tabela 12.

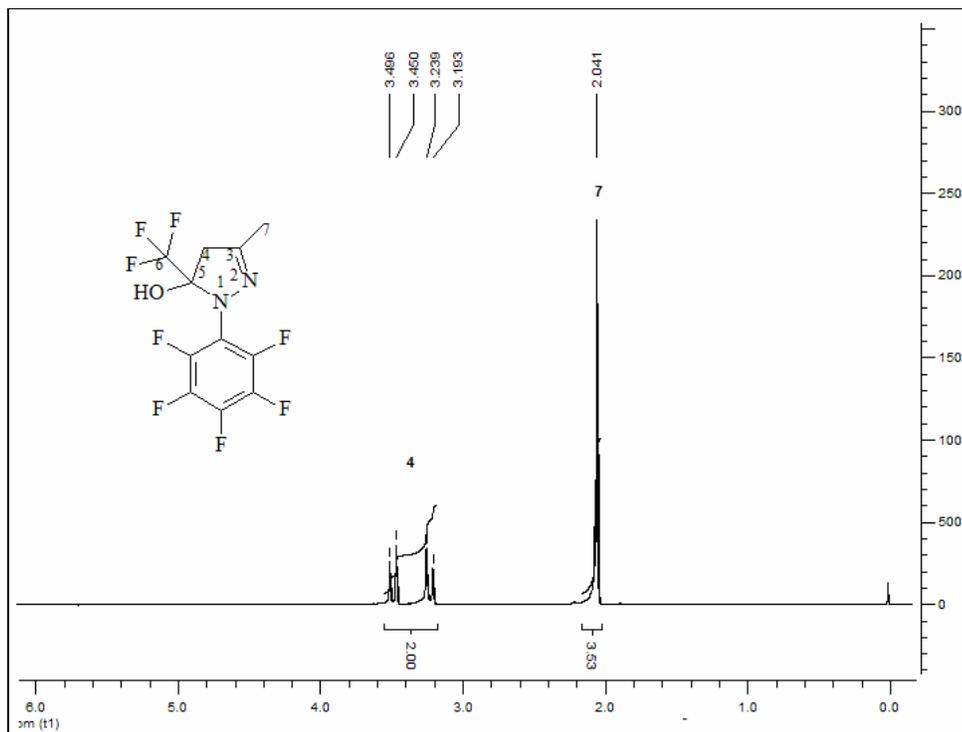


Figura 16. Espectro de RMN ^1H do composto 10b, em CDCl_3 , 200 MHz.

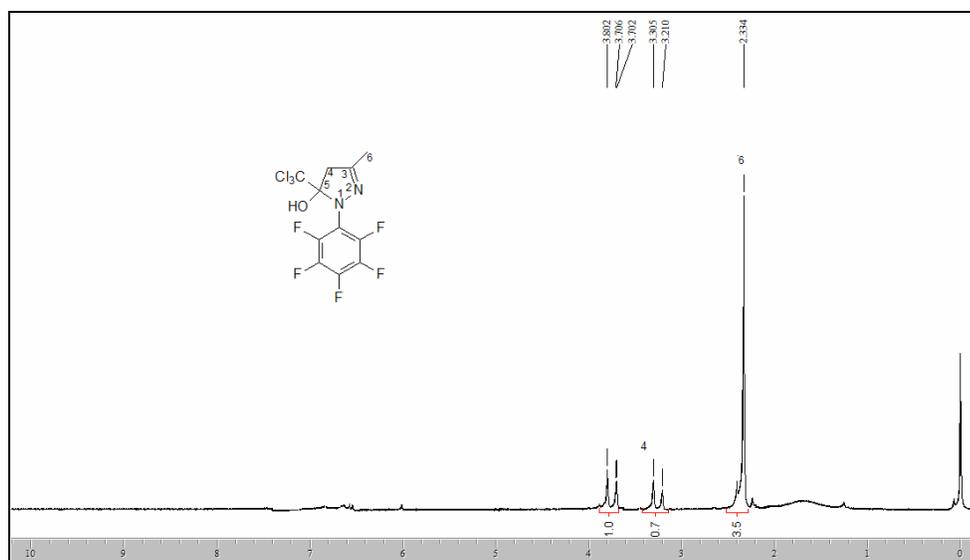


Figura 17. Espectro de RMN ^1H do composto 9b, em CDCl_3 , 200 MHz.

Para os espectros de RMN ^{13}C , também foram observados deslocamentos característicos, Figura 18, entre 45 e 49 ppm, observa-se o sinal do **C4**, para o CCl_3 , apresenta-se na forma de um singleto próximos 99 ppm, o carbono **C5**, onde estão os grupos substituintes, CCl_3 e OH, e apresentam deslocamentos químicos diferenciados, deslocado para campo baixo (desblindado) próximo 100 ppm na forma de um singleto, o carbono **C3** dos heterociclos, apresentam uma hibridização sp^2 ligado a um átomo de nitrogênio, possui um deslocamento entre 155 – 165 ppm, para os substituintes alquila, apresentam-se, na região entre 14 – 30 ppm, quando temos arilas estes sinais aparecem próximos a 120 – 145 ppm juntamente com o grupo pentafluorfenil, PhF_5 , que apresenta-se na forma de pequenos multipletos, quase imperceptíveis devido ao seu acoplamento com os átomos de flúor ligados aos carbonos do anel, como mostra a Figura 18.

Quando ocorre a troca do CCl_3 por CF_3 no C5, os espectros de RMN ^1H demonstram as mesmas características (Figuras 14 e 15).

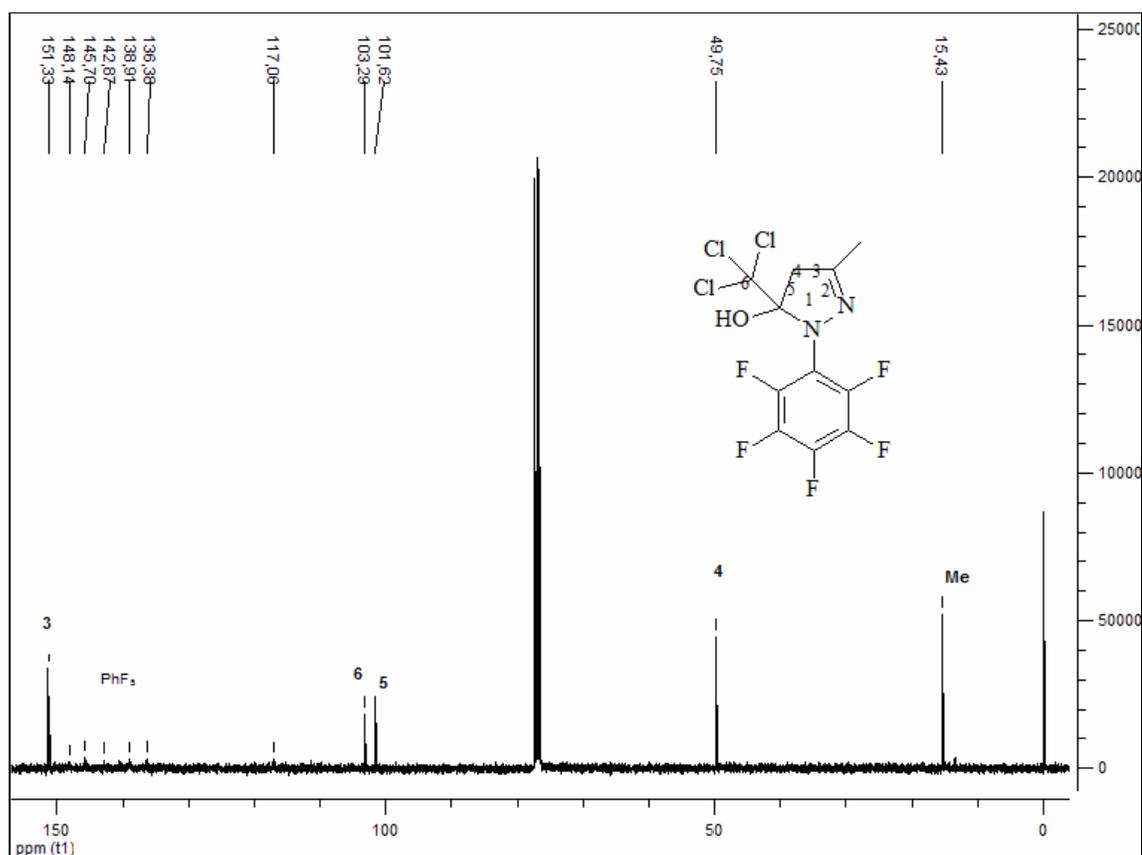


Figura 18. Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b, em CDCl_3 , 400 MHz.

Os espectros de RMN ^{13}C , dos compostos clorados e fluorados mostram deslocamentos químicos diferenciados e característicos, como os observados para os compostos **9**. O **C8**, CF_3 , apresenta-se na forma de um quarteto próximos 120 – 130 com uma constante de acoplamento em torno de $^1J_{\text{CF}} = 280 \text{ Hz}$ e para o **C5**, que está ligado aos grupos, CF_3 e OH , e apresentam deslocamento químico diferenciado, se deslocado para campo baixo (desblindado) entre 90 – 99 ppm na forma de um quarteto com uma constante de acoplamento próximo a $^2J_{\text{CF}} = 30 \text{ Hz}$, como podemos observar na Figura 19. A Tabela 14 mostra os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C , e os fragmentos característicos de massa, (Figura 15) para os compostos ciclizados com pentafluorfenil hidrazina as séries de compostos **9** e **10** respectivamente.

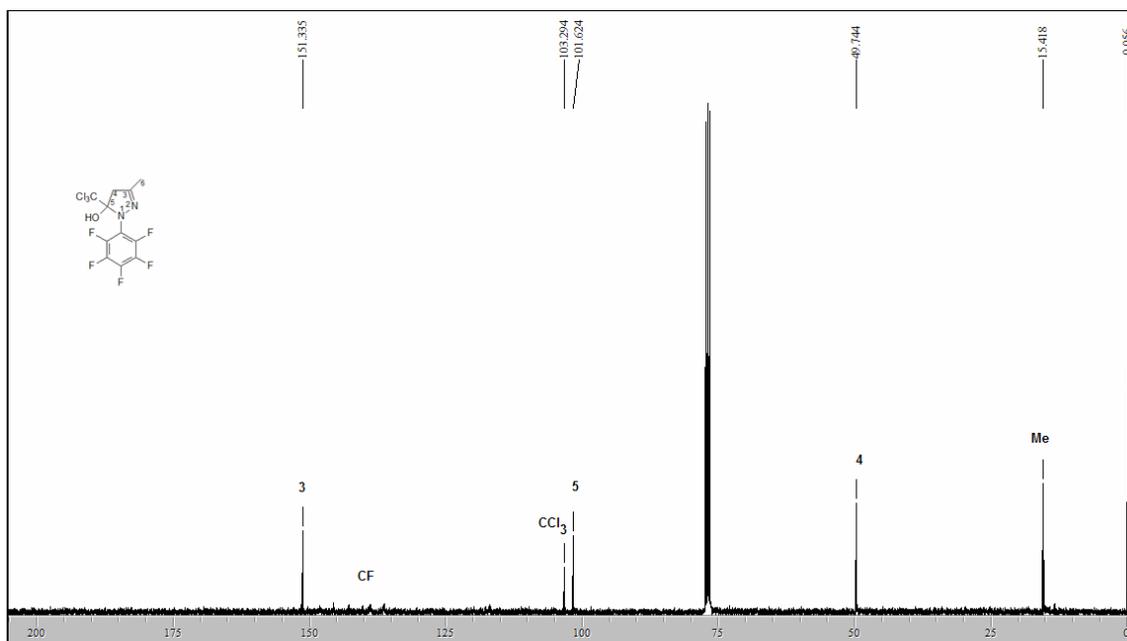


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b**, em D_3CCOCD_3 , 400 MHz.

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.

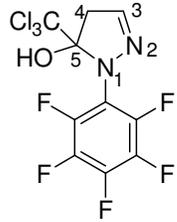
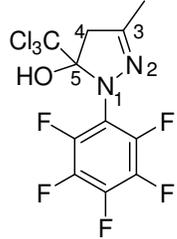
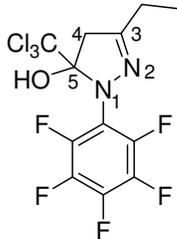
Composto	Estrutura	MS [m/z (%)]	δ	RMN ^1H (m. n ^0H , J $_{\text{HH}}$ (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J $_{\text{CF}}$ (Hz)
9a	 PM 369,50	351 (1) M $^+$ - OH 316 (60) M $^+$ - Cl - OH 315 (100) M $^+$ - Cl - OH 251 (1) M $^+$ - CCl $_3$	6,99 3,81 3,33	(s, 1H, H3) (d, 1H, $^2J = 19$, H4b) (d, 1H, $^2J = 19$, H4a)	C3 151,7 PhF $_5$ 138,9;136,4;130,9; 128,8;116,7 CCl $_3$ 103,2 C5 101,6 C4 49,7
9b	 PM 383,50	382 (1) M $^+$ - H $^+$ 330 (100) M $^+$ - Cl - OH 264 (100) M $^+$ - CCl $_3$ 83 (2) M $^+$ - CCl $_3$ - PhF $_5$ - Me	3,75 3,27 2,07	(d, 1H, $^2J = 19$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a) (s, 3H, H7)	C3 151,3 PhF $_5$ 145,7;142,8;138,9; 136,4;140,5;117,1 CCl $_3$ 103,3 C5 101,6 C4 49,7 CH $_3$ 15,4
9c	 PM 397,55	398 (1) M $^+$ + 1 380 (1) M $^+$ - OH 279 (100) M $^+$ - CCl $_3$	3,74 3,25 2,42 1,19	(d, 1H, $^2J = 20$, H4b) (d, 1H, $^2J = 20$, H4a) (q, 2H, CH $_2$, H7) (t, 3H, CH $_3$, H8)	C3 156,5 PhF $_5$ 145,8;142,8;138,9; 136,4;114,8 CCl $_3$ 103,4 C5 101,4 C4 48,1 CH $_2$ 23,2 CH $_3$ 10,6

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.

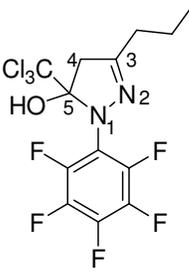
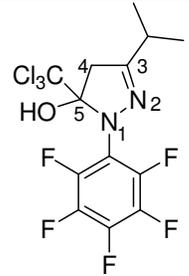
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	δ	RMN ^1H (m. $n^0\text{H}$, J_{HH} (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J_{CF} (Hz)
9d	 PM 411,58	410 (1) $\text{M}^+ - \text{H}^+$ 364 (100) $\text{M}^+ - \text{Et} - \text{OH}$ 358 (63) $\text{M}^+ - \text{Cl} - \text{OH}$ 293 (20) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3$ 83 (2) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3 - \text{PhF}_5 - \text{Pr}$	3,73 3,25 2,36 1,66 0,99	(d, 1H, $^2J = 20$, H4b) (d, 1H, $^2J = 20$, H4a) (t, 2H, CH_2 , H7) (q, 2H, CH_2 , H8) (t, 3H, CH_3 , H9)	C3 155,0 PhF ₅ 148,6;142,9;140,3; 139,0;136,5;117,2 CCl ₃ 103,4 C5 101,4 C4 48,3 CH ₂ 31,6 CH ₂ 19,8 CH ₃ 13,5
9e	 PM 411,58	367 (20) $\text{M}^+ - i\text{-Pro}$ 293 (100) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3$ 83 (5) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3 - \text{PhF}_5 - i\text{-Pro}$	3,73 3,26 2,69 1,19	(d, 1H, $^2J = 20$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a) (m, 1H, CH, H6) (d, 6H, 2CH ₃ , H7)	C3 159,6 PhF ₅ 148,2;146,4;145,6; 138,9;136,4;117,2 CCl ₃ 103,5 C5 101,4 C4 46,4 CH 29,6 CH ₃ 20,0 CH ₃ 19,9

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.

Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	δ	RMN ¹ H (m. n ^o H, J _{HH} (Hz))	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
9f	<p>PM 425,61</p>	406 (1) M ⁺ - OH 264 (100) M ⁺ - CCl ₃ - <i>n</i> -Pro 257 (1) M ⁺ - PhF ₅	3,74 3,25 2,38 1,58 1,41 0,94	(d, 1H, ² J = 20, H4b) (d, 1H, ² J = 20, H4a) (t, 2H, CH ₂ , H7) (q, 2H, CH ₂ , H8) (s, 2H, CH ₂ , H9) (t, 3H, CH ₃ , H10)	C3 156,8 PhF ₅ 148,3;144,3;141,8; 138,2;130,6;120,5 CCl ₃ 106,0 C5 103,5 C4 48,9 CH ₂ 32,6;29,2; 23,8 CH ₃ 15,0
9i	<p>PM 439,63</p>	320 (10) M ⁺ - CCl ₃ 304 (5) M ⁺ - CCl ₃ - OH 278 (5) M ⁺ - CCl ₃ - <i>iso</i> -Pro 264 (100) M ⁺ - CCl ₃ - <i>iso</i> -Bu 97 (15) M ⁺ - CCl ₃ - PhF ₅ - <i>iso</i> -Bu	3,74 3,25 2,37 1,54 1,50 0,91-0,94	(d, 1H, ² J = 20, H4b) (d, 1H, ² J = 18, H4a) (d, 2H, CH ₂ , H7) (m, 1H, CH, H9) (d, 2H, CH ₂ , H8) (d, 6H, 2CH ₃ , H11)	C3 156,90 PhF ₅ 144,3;141,8;140,6; 138,2;133,8;120,5 CCl ₃ 106,0 C5 103,6 C4 49,7 CH 36,9 CH ₂ 29,3;29,3 CH ₃ 23,6;23,5

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.

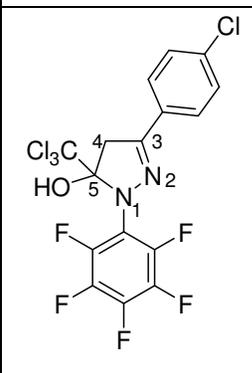
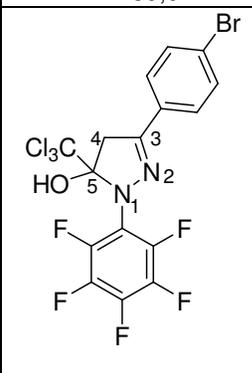
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	δ	RMN ¹ H (m. n ^o H, J _{HH} (Hz))	NMR ¹³ C (ident.) δ (ppm) J _{CF} (Hz)
9l	 PM 480,04	443 (40) M ⁺ - Cl 409 (100) M ⁺ - 2Cl 373 (10) M ⁺ - 3Cl 344 (1) M ⁺ - OH - CCl ₃	7,55 7,35 4,09 3,66	(d, 2H, H-Ar) (d, 2H, H-Ar) (d, 1H, ² J = 18, H4b) (d, 1H, ² J = 18, H4a)	C3 149,1 PhCl 136,0;129,2;127,3;102,1 PhF ₅ 148,1;145,5;143,1;140,5; 138,9;116,8 C5 106,9 CCl ₃ 102,8 C4 46,2
9m	 PM 524,49	505 (1) M ⁺ - OH 367 (75) M ⁺ - PhBr 338 (1) M ⁺ - PhF ₅ - OH 298 (100) M ⁺ - PhBr - 2Cl	7,50 4,10 3,69	(m, 4H, H-Ar) (d, 1H, ² J = 18, H4b) (d, 1H, ² J = 18, H4a)	C3 149,1 PhF ₅ 148,0;145,6;143,1;140,5; 138,9;116,8 PhBr 136,0;129,0;127,3;102,1 CCl ₃ 102,8 C5 106,9 C4 46,2

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 9.

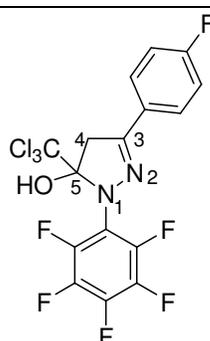
Composto	Estrutura	MS [<i>m/z</i> (%)]	δ	RMN ^1H (m. $n^0\text{H}$, J_{HH} (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J_{CF} (Hz)
9n	 <p>PM 463,59</p>	346 (30) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3$ 345 (100) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3$ 295 (1) $\text{M}^+ - \text{PhF}_5$ 83 (5) $\text{M}^+ - \text{CCl}_3 - \text{PhF}_5 - \text{PhF}$	7,63 7,09 4,12 3,69	(m, 2H, H-Ar) (m, 2H, H-Ar) (d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a)	C3 164,2 PhF 167,7;151,3;130,1;117,6; 105,4;104,2 PhF ₅ 145,7;141,8;140,7;136,9; 119,9;108,9 C5 104,3 CCl ₃ 105,4 C4 47,5

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 10.

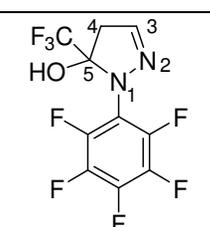
Composto	Estrutura	MS [<i>M/z</i> (%)]	δ	RMN ^1H (m. $n^0\text{H}$, J_{HH} (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J_{CF} (Hz)
10a	 <p>PM 320,19</p>	320 (35) M^+ 303 (1) $\text{M}^+ - \text{OH}$ 251 (100) $\text{M}^+ - \text{CF}_3$ 84 (5) $\text{M}^+ - \text{CF}_3 - \text{PhF}_5$	6,99 3,43 3,13	(s, 1H, H3) (d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a)	C3 147,3 PhF ₅ 149,8;147,3;141,3;140,8; 138,8;138,3 CF ₃ 125,5 (q, $^1J = 282$) C5 94,2 (q, $^2J = 31$) C4 46,0

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 10.

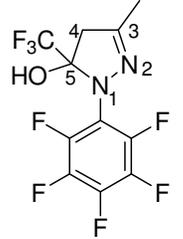
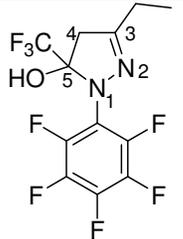
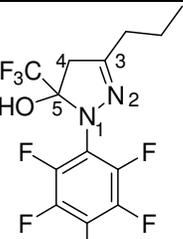
Composto	Estrutura	MS [M/z (%)]	δ	RMN ^1H (m. n ^0H , J $_{\text{HH}}$ (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J $_{\text{CF}}$ (Hz)
10b	 PM 334,35	334 (30) M $^+$ 317 (10) M $^+$ - OH 265 (100) M $^+$ - CF $_3$ 98 (1) M $^+$ - CF $_3$ - PhF $_5$	3,40 3,03 2,07	(d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a) (s, 3H, H7)	C3 152,9 PhF $_5$ 149,8;147,3;144,2;141,6; 140,8;138,2 CF $_3$ 125,4 (q, $^1J = 282$) C5 95,4 (q, $^2J = 31$) C4 48,2 C7 16,3
10c	 PM 348,05	348 (95) M $^+$ 331 (15) M $^+$ - OH 279 (100) M $^+$ - CF $_3$ 181 (100) M $^+$ - PhF $_5$ 112 (10) M $^+$ - CF $_3$ - PhF $_5$	3,40 3,03 2,41 1,19	(d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a) (q, 2H, CH $_2$, H7) (t, 3H, CH $_3$, H8)	C3 157,3 PhF $_5$ 149,9;147,3;144,1;140,8; 138,3;119,5 CF $_3$ 125,5 (q, $^1J = 282$) C5 95,2 (q, $^2J = 31$) C4 46,7 CH $_2$ 24,7 CH $_3$ 11,9
10d	 PM 362,06	362 (25) M $^+$ 345 (1) M $^+$ - OH 293 (100) M $^+$ - CF $_3$ 196 (15) M $^+$ - PhF $_5$	3,36 3,01 2,35 1,62 0,98	(d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a) (t, 2H, CH $_2$, H7) (q, 2H, CH $_2$, H8) (t, 3H, CH $_3$, H9)	C3 156,2 PhF $_5$ 149,8;147,3;144,1;140,7; 138,3;119,5 CF $_3$ 125,5 (q, $^1J = 282$) C5 95,1 (q, $^2J = 31$) C4 46,9 CH $_2$ 33,1 CH $_2$ 21,2 CH $_3$ 14,9

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 10.

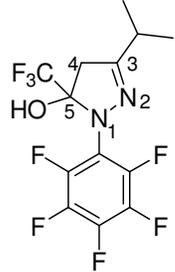
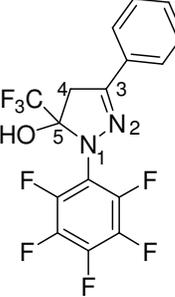
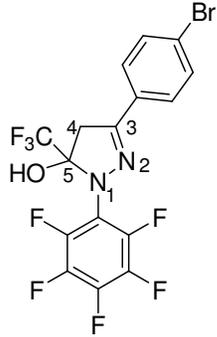
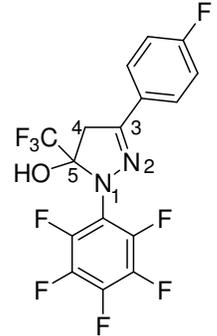
Composto	Estrutura	MS [m/z (%)]	RMN ¹ H		NMR ¹³ C	
			δ	(m. n ⁰ H, J _{HH} (Hz))	(ident.)	δ (ppm) J _{CF} (Hz)
10e	 PM 362,06	362 (90) M ⁺ 345 (1) M ⁺ - OH 303 (10) M ⁺ - OH - <i>iso</i> -Pro 293 (100) M ⁺ - CF ₃ 195 (15) M ⁺ - PhF ₅	3,39 3,03 2,69 1,19	(d, 1H, ² J = 18, H4b) (d, 1H, ² J = 18, H4a) (m, 1H, CH, H7) (d, 3H, CH ₃ , H8)	C3 158,7 PhF ₅ 147,7;145,2;142,6;138,9; 136,4 CF ₃ 122,0 (q, ¹ J = 282) C5 92,9 (q, ² J = 31) C4 43,7	
10j	 PM 396,05	396 (100) M ⁺ 379 (20) M ⁺ - OH 327 (80) M ⁺ - CF ₃ 141 (5) M ⁺ - OH - CF ₃ - PhF ₅	7,59-7,62 7,38-7,41 3,74 3,47	(m, 2H, H-Ar) (m, 3H, H-Ar) (d, 1H, ² J = 18, H4b) (d, 1H, ² J = 18, H4a)	C3 150,966 PhF ₅ 119,09 156,0 Ph 128,08 – 152,472 CF ₃ 131,030 (q, ¹ J = 283) C5 95,496 (q, ² J = 33) C4 43,2	

Tabela 15. Dados de espectroscopia para a identificação compostos 10.

Composto	Estrutura	MS [m/z (%)]	δ	RMN ^1H (m. n ^0H , J $_{\text{HH}}$ (Hz))	NMR ^{13}C (ident.) δ (ppm) J $_{\text{CF}}$ (Hz)
10m	 PM 475,13	475 (20) M $^+$ 472 (30) M $^+$ - H $^+$ 395 (10) M $^+$ - Br 308 (10) M $^+$ - PhF $_5$ 152 (10) M $^+$ - PhF $_5$ - PhBr	7,68 7,59 3,71 3,46	(d, 2H, H-Ar) (d, 2H, H-Ar) (d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a)	C3 151,5 PhF $_5$ 147,6;145,1;142,8; 138,9;136,5;132,0 Ph 140,3;129,5;127,4;124,5 CF $_3$ 122,6 (q, $^1J = 283$) C5 95,7 (q, $^2J = 33$) C4 44,3
10n	 PM 414,23	414 (20) M $^+$ 319 (10) M $^+$ - F 247 (10) M $^+$ - PhF $_5$ 152 (10) M $^+$ - PhF $_5$ - PhF	7,60-7,67 7,05-7,14 4,12 3,69	(m, 2H, H-Ar) (m, 2H, H-Ar) (d, 1H, $^2J = 18$, H4b) (d, 1H, $^2J = 18$, H4a)	C3 150,6 Ph 159,0;149,0;127,5;123,7 PhF $_5$ 147,74 - 136,49 CF $_3$ 122,8 (q, $^1J = 283$) C5 91,7 (q, $^2J = 33$) C4 43,1

4. MECANISMO PROPOSTO PARA OBTENÇÃO DOS 5-TRIALOMETIL-5-HIDROXI-4,5-DIIDROPIRAZÓIS

O mecanismo de reação proposto inicia com o ataque do nitrogênio não substituído do dinucleófilo (hidrazina) ao carbono **C4** oleofínico da enona (1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas), levando a um estado de transição **I**, que apresenta uma polarização parcial (Esquema 15).

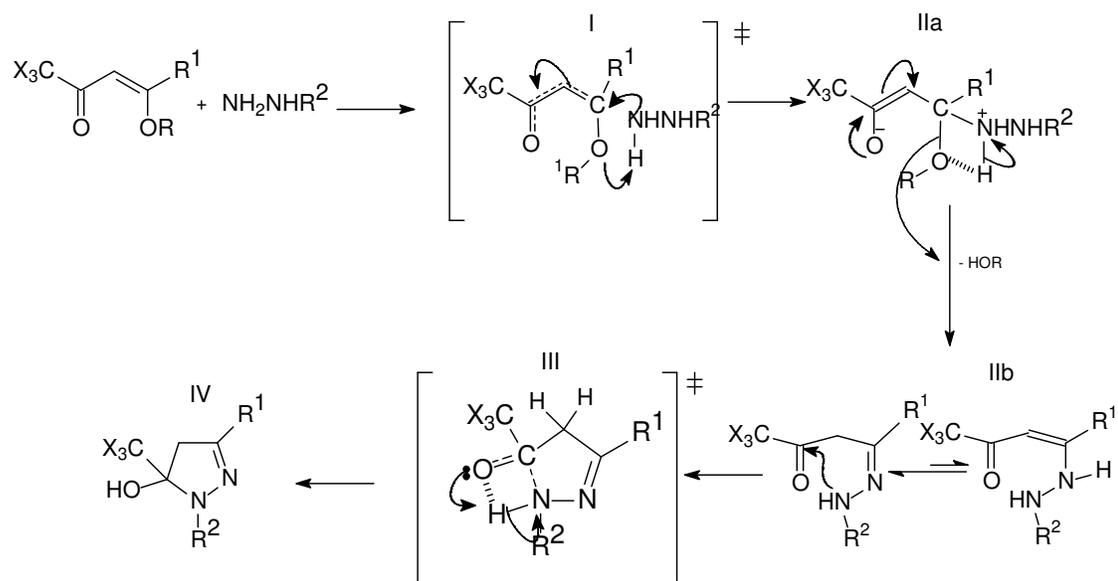
Após atingir o estado de transição **I**, ocorre um deslocamento de densidade eletrônica, com a captura de um próton pelo grupamento OR, grupamento de saída, demonstrado nas estruturas **II_a** e **II_b**, onde há a transferência de um próton do nitrogênio não substituído para o **C3**.

Como há um segundo centro nucleofílico, este ataca novamente a enona no carbono carbonílico, um centro eletrofílico (estrutura **II_b**), atingindo um novo estado de transição conforme estrutura **III**, que apresenta uma polarização parcial.

A partir do momento que o estado de transição **III** é atingido, ocorre a transferência de um próton do nitrogênio para o oxigênio, levando ao produto final.

Levando-se em consideração que ao atingir os estados de transição **I** e **III**, as estruturas apresentam uma maior polaridade devido as diferentes densidades eletrônicas, esta polarização quando submetida à irradiação de microondas, tem uma maior eficiência em transformar esta energia de microondas em energia de ativação fazendo com que a reação desloque-se rapidamente para o produto **IV**.

Esquema 15.



5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram de qualidade técnica ou para análise, purificados segundo procedimentos usuais do laboratório.

Reagentes e solventes purificados

- Acetais: sintetizados pelo método descrito na literatura, destilados antes das reações.
- Piridina, comercial: Merck, (p.e.= 115°C), P.M.= 79,00 g/Mol, d = 0,978g/mL. Destilada sobre KOH.
- Trietilamina: Vetec, p.e. 88 - 89°C , d. 0,73 g/mL. Destilada sob KOH.

5.1.2. Reagentes e solventes não purificados

- Acetato de etila P.A.: Synth, Vetec.
- Acetonitrila HPLC: Tedia.
- Acetonas variadas, Aldrich.
- Ácido p-Toluenossulfônico: Synth e Vetec.
- Cloridrato de hidrazina 98%: Acros, p.f. 89°C.
- Clorofórmio P.A.: (p.e.= 64°C), Synth, Vetec e Merck.
- Diclorometano, (p.e.= 39,8°-40 °C), d = 1,325g/mL.
- Éter etilvinil: Synth e Vetec.
- Etanol, (p.e.= 78°C), d = 0,790g/mL.
- Hexano P.A.: Synth e Vetec.
- Metoxi propeno: Synth e Vetec.
- Metanol, Merck, (p.e. = 65°C).
- Pentafluor fenil hidrazina 95%: Acros.
- Trietil ortoacetato: Aldrich, p.e. 142°C, d. = 0,885 g/mL

Equipamentos Utilizados

5.2.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 200 de 200,13 MHz para ^1H e/ou espectrômetro BRUKER DPX 400 de 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

As amostras de RMN foram dissolvidas em clorofórmio deuterado (CDCl_3), acetona deuterada ($\text{C}_2\text{D}_6\text{O}$) ou em dimetil sulfóxido deuterado (DMSO) formando soluções de 0,5 M para ^1H e 1 M para ^{13}C . Como referência interna foi usado o tetrametilsilano (TMS) a 0,1%. As condições usadas para ^1H no espectrômetro BRUKER DPX 200 foram: SF 200,13 MHz; lock interno pelo ^2D , largura do pulso 9,9 μs ; tempo de aquisição 3,89 s, janela espectral 965 Hz, número de varreduras 8 a 32, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875; temperatura de 300K.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,32 para ^{13}C ; lock interno pelo ^2D , largura do pulso 9,9 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,98 s (^1H) e 1,41 s (^{13}C), janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C), número de varreduras 8 a 32 (^1H) e 500 a 60000 para ^{13}C dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura de 300 K.

5.2.2. Cromatografia Gasosa-GC/MS

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

5.2.3. Aparelho de microondas

Foi utilizado um forno de microondas doméstico Eletrolux ME27F. A calibração ou seja o mapeamento do fluxo de microondas na cavidade do equipamento foi realizado conforme a literatura [65].

Determinação de metais e não-metais em produtos farmacêuticos após decomposição em sistema fechado por combustão iniciada por microondas, da UFSM, 2003.

Síntese dos Compostos

5.3.1. Procedimento Geral para Acilação dos Acetais pela Metodologia

Convencional, compostos **5c-n**, **6c-n**

Em um balão, previamente flambado sob gás inerte (nitrogênio ou argônio), munido de agitador magnético, foi colocado clorofórmio ou diclorometano previamente seco (50 mL) e anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila (100 mmol), foi resfriando à temperatura de 0° a -10°C. Em seguida, foi gotejado lentamente, através de um funil de adição, uma solução do acetal (50 mmol) e piridina (100 mmol - 8,0 g) em clorofórmio ou diclorometano previamente seco (50 mL). Após a adição total dos reagentes, a mistura foi deixada sob agitação magnética de 8 - 12 horas, a temperatura de 25°C. Ao final deste período, a mistura reacional foi lavada com água acida 10% (1 x 30 mL) e com água destilada (2 x 30 mL). Após a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e removido o solvente em rota evaporador, sob vácuo. O produto obtido, óleo escuro, purificado por destilação fracionada a pressão reduzida de acordo com a literatura.

5.3.2. Procedimento geral para acilação dos enoléteres pela metodologia convencional, compostos 5a, 5b, 6a e 6b.

Em um balão, previamente flambado sob gás inerte (nitrogênio ou argônio), munido de agitador magnético foi colocado clorofórmio ou diclorometano previamente seco (50 mL) e anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila (50 mmol), foi resfriado à temperatura de 0° a -10°C. Em seguida, foi gotejado lentamente, através de um funil de adição, uma solução do enoléter (50 mmol) e piridina (50 mmol - 4,0 g) em clorofórmio ou diclorometano previamente seco (50 mL). Após a adição total dos reagentes, ficou sob agitação magnética de 8 - 12

horas, a temperatura de 25⁰C (TA). Ao final deste período a mistura reacional foi lavada com água acida 10% (1 x 30 mL) e com água destilada (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido em rota evaporador. O produto obtido, óleo escuro, foi purificado por destilação fracionada a pressão reduzida de acordo com a literatura.

5.3.3. Procedimento geral para acilação dos acetais utilizando irradiação de microondas, compostos 5 e 6.

Em um balão, previamente flambado sob gás inerte (nitrogênio ou argônio), foi colocado o anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila (100 mmol), sob agitação magnética, à temperatura de 0^o a -20^oC. Em seguida, foi gotejada lentamente, através de um funil de adição, uma solução do acetal (50 mmol) e piridina (100 mmol - 8,0 g). Após o meio reacional foi submetida a irradiação de microondas por 5 minutos a uma potencia de 45 W. Ao final do procedimento inicial o meio reacional foi lavado com uma solução de água acida 10% (1 x 30 mL) e com água destilada (2 x 30 mL), e foi extraído com clorofórmio ou cloreto metileno (2 x 20 mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido em rota evaporador, sob vácuo por 4 horas. O produto obtido na forma de um óleo.

5.3.4. Procedimento geral para acilação dos enoleteres utilizando irradiação de microondas, compostos 5a-b, 6a-b.

Em um balão, previamente flambado sob gás inerte (nitrogênio ou argônio), foi colocado o anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila (50 mmol), sob agitação magnética, à temperatura de 0^o a -20^oC. Em seguida, foi gotejado lentamente, através de um funil de adição, uma solução do enoléter (50 mmol) e piridina (50 mmol - 4,0 g). Logo após este foi submetido a irradiação de microondas por 5 minutos a uma potencia de 45 W. Após, o procedimento inicial o meio reacional foi lavado com uma solução de água acida 10% (1 x 30 mL) e com água destilada (2 x 30 mL), sendo extraída em clorofórmio ou diclorometano, a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente foi removido em rota evaporador. O produto obtido na forma de um óleo.

5.3.5. Procedimento geral para ciclocondensação das 5-tricloro[trifluor]- metil-3-alkil [aril]-5-hidroxi-4,5-diidropirazol, compostos 7, 8, 9 e 10.

Sobre 1,1,1-tricloro[trifluor]-4-alcoxi-4-[3-buten-2-onas (1,0 mmol), foi adicionada a hidrazina (1,2 mmol) temperatura de 25°C em um tubo de ensaio. Com o auxílio de um becker, coloca-se em um forno de microondas.

Após a irradiação de microondas dois procedimentos foram efetuados com o meio reacional:

a) O meio reacional foi lavado com água e extraído com diclorometano, clorofórmio ou acetato de etila (2 x 20 mL) a fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido em rota evaporador. Os produtos obtidos na forma de óleo, ao atingirem a temperatura de 25⁰C, solidificam-se com um alto grau de pureza.

b) Acrescenta-se hexano ou ciclohexano ao meio reacional, esta solução foi aquecida e permaneceu em repouso para a precipitação do excesso de hidrazina. A solução foi filtrada, permanecendo em repouso para evaporação do solvente e precipitação do produto, que foi colocado sob alto vácuo, por aproximadamente 4 horas, para secagem dos compostos.

Dados físicos de RMN ¹H e ¹³C, que comprovam a existência dos compostos, estão nas Tabelas 13, 16.

Devemos ressaltar que a padronização do aparelho de microondas foi elaborada de acordo com o a literatura [65] e que todas as reações foram realizadas na posição central da cavidade do equipamento onde se constatou uma potência real média de 45 W para uma potência nominal de 10% do equipamento.

6. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos e analisando os resultados obtidos neste trabalho pode-se chegar às seguintes conclusões quanto aos aspectos metodológicos, via microondas e considerando alguns conceitos de Química Verde, comparando com o método descritas na literatura.

- As reações de acilação para a obtenção de uma série de enonas **5,6** via microondas foi um desafio sintético, pois chegamos à molécula alvo aplicando algumas idéias de Química Verde e desenvolvemos uma metodologia viável gerando os precursores 1,3 dieletrófilos já conhecidos na literatura, de maneira a agredir o mínimo possível o meio ambiente e apresentando as seguintes vantagens: altos rendimentos, menor tempo reacional e menor volume de solventes orgânicos nas reações.
- As reações de ciclocondensação de 4-metoxi 1,1,1-trialometil -3-buten-2-onas **5** e **6** com hidrazinas em microondas, metodologias aqui desenvolvidas, reúnem processos operacionais simples e de fácil elaboração experimental, ocorrem de forma regioespecífica levando a obtenção de 4,5 diidro-1*H*-pirazóis, **7 - 10**, com menor tempo reacional e menor volume de solventes orgânicos nas reações com bons rendimentos. Portanto, essa metodologia, busca uma química limpa quando comparada ao método já utilizado pelos pesquisadores do NUQUIMHE.

Traçando um comparativo entre as metodologias utilizadas (em microondas e sem o uso de solventes) com a metodologia convencional descrita na literatura, e considerando-se os conceitos de Química Verde observa-se que:

A metodologia de síntese aqui proposta torna-se viável e importante em três aspectos:

- no científico, devido a grande utilização dos compostos heterociclos na rota sintética de fármacos, fungicidas, inseticidas e carrapaticidas, com o menor tempo de reação para a síntese dos intermediários e produtos;
- no âmbito acadêmico, com redução nos custos e tempo nas praticas laboratoriais;

- no campo industrial, com a menor geração de resíduos e menor utilização de solventes, com tratamento para a purificação dos mesmos, melhor aproveitamento de mão-de-obra e equipamentos, o que leva a um menor custo da rota sintética.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- (a) Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p. 53-81.
- (b) Katritzky, A.R.; Rees, C.W. and Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1996**, 3, 5;
- (c) Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* vol. 5 cap. 4.04-4.05-Pirazóis, vol. 6 cap. 4.16-Isoxazóis, *Pergamon Press*, New York, **1984**
- (d) Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Willey Interscience, **1988**, 2,152
- (e) Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529
- 2- (a) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391;
- (b) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483;
- (c) Martins, M.A.P.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, 6, 789.
- 3- (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24.
- (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, 40, 182.
- (c) Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, 8, 1;
- 4- Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 298.
- 5- (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309;
- (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177;
- (c) Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsenberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Willey-Interscience, New York, **1991**;
- (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Spectroscopy Lett.* **1998**, 31, 621.

- 6- Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
- 7- Martins, M. A. P.; Sinhoin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
- 8- Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220.
- 9- (a) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.
(b) Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
- 10- Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
- 11- Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
- 12- (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 731;
(b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 739.
- 13- Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
- 14- Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 261, 265.
- 15- (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1619;
(b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293;
(c) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005;
(d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A.; H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1223.

- 16- (a) Braibante M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar. G; *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1159;
- (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217;
- (c) Bonacorso, H.G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Naue, J. A.; *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23;
- (d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
- (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079.
- (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.
- 17- Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.
- 18- Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
- 19- (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345;
- (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894;
- (c) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491;
- (d) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.*, **2002**, *451*, 141;
- (e) Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M.R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, *68*, 525.
- 20- (a) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69;
- (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.

- 21- Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1998**, 765.
- 22- (a)Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1213;
- (b)Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943;
- (c)Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29;
- (d)Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohan, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451.
- 23- Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
- 24- (a)Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155;
- (b)Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 45;
- (c)Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
- 25- (a)Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735;
- (b)Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509;
- (c)Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855.
- 26- (a)Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005;
- (b)Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, *10*, 1915;
- (c)Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689;
- (d)Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457;
- (e)Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova* **1994**, *17*, 298;

- (f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701;
- (g) Emerich, D. *Tese de Doutorado*, UFSM, Brasil, **2003**.
- 27- Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353.
- 28
28-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.
- 29- Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 419.
- 30- Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossatto, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2004**; 10, 1915;
- 31- Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. *J. Spectrosc. Lett.* **1999**, 32, 851.
- 32- Lenardão, E. J.; Freitag, A. R.; Silveira, C. C. *Química Nova* **2003**, 26, 129.
- 33- Dupont, J., *Quim. Nova* **2000**, 23, 6.
- 34- Para uma revisão sobre a aplicação de biocatalisadores em processos industriais veja: Sime, J. T. *J. Chem. Educ.* **1999**, 76, 1658.
- 35- Collins, T.J. *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 965.
- 36- (a) Para saber mais sobre a utilização de catalisadores e prevenção de poluição, veja: Sheldon, R.A. *Chem. Ind.* **1997**, 12; Cusumano, J.A. *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 959.
- (b) Para uma revisão sobre a utilização de CO₂ supercrítico como solvente "verde" veja: Wells, S.L.; De Simone, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 518; para informações sobre a utilização de água próxima do estado supercrítico como solvente em reações orgânicas, veja: Eckert, C.A.; Liotta, C.L.; Brown, J.S. *Chem. Ind.* **2000**, 94.
- 37- (a) Nenajdenko, V.G.; Sanin, A.V.; Balenkova, E.S. *Molecules* **1997**, 2, 186;
- (b) Elguero, J.; Fruchier, A.; Jagerovic, N.; Werner, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27, 33;
- (c) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3635;
- (d) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
- 38- (a) Maier, R. *Diplomarbeit*, Universität Stuttgart, 1964;

- (b) Effenberger, E. *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 374.
- 39- (a) Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, *1*, 69;
- (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.-H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
- 40- (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013;
- (b) Schetinger, M. R. C.; Porto, N. M.; Moretto, M. B.; Morsch, V. M.; Rocha, J. B. T.; Vieira, V.; Moro, F.; Neis, R. T.; Bittencourt, S. R. T.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Neurochem. Res.* **2000**, *25*, 919.
- 41- (a) Hojo, M.; Masuda, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 963;
- (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- 42- (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013;
- (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; MoriMoto, K.; Okada, K. *Synthesis* **1990**, 195.
- 43
- 43-Menozzi, G.; Schenone, P.; Mosti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 997.
- 44- Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27.
- 45- Nargund, L. V. G.; Hariprasad, V.; Reddy, G. R. N. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81*, 892.
- 46- (a) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.; Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975;
- (b) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116.
- 47- Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, *23*, 3121.
- 48- (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199;

- (b)Karp, G. M.; Samant, D.; Mukhopadhyay, S.; Condon, M. E.; Kleemann, A. *Synthesis* **2000**, *8*, 1078;
- (c)Sloop, J. C.; Bumgardner, C. L.; Loehle, W. D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135;
- (d)Bravo, P.; Diliddo, D.; Resnati, G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8827;
- (e)Burgart, Y. V.; Fokin, A. S.; Kuzueva, O. G.; Chupakhin, O. N.; Saloutin, V. I. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 101;
- (f)Bumgardner, C. L.; Sloop, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 141;
- (g)Foces-Foces, C.; Trofimenko, S.; López, C.; Santa María, M. D.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. *J. Mol. Structure* **2000**, *526*, 59;
- (h)Denisova, A. B.; Sosnovskikh, V. Y.; Dehaen, W.; Toppet, S.; Van Meervelt, L.; Bakulev, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 183;
- (i)Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M. I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenthaler, G.-V. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 183;
- (j) Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109;
- (l)Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
- 49- Elguero, J.; Yranzo, G. I. *J. Chem. Res. Synop.* **1990**, 120.
- 50- (a)Bonaccorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646;
- (b)Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonaccorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249;
- (c)Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonaccorso, H. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261;
- (d)Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961.
- 51- Umada, R.; Okamo, T; Eguchi, S. *Synthesis* **1994**, 1457.
- 52- Threadgill, M. D.; Sing, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73.
- 53- Dupont, J.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825

- 54- (a)Bose, A. K.; Banic, B. K.; Lavlinskaia, N., *CHEMTECH*, September, **1997**, vol. 18.
- (b) Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2000**, 23. 1.
- 55- (a)Anastas, P.T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, pg 36, 1998.
- (b)Warner, J. C.; Cannon, A. S.; Dye, K. M.; *Environmental Impact Assessment Review* **2004**, 24, 775.
- 56- (a) Kingston, H. M.; Jassie, L. B. *Introduction to Microwave Sample Preparation—Theory and Practice*; ACS: Washington, 1988. Pecoraro, E.; Davolos, M. R.; Jafellicci, M. J. *Quimica Nova*. **1997**, 20, 89.
- (b) Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A.; Müller, U.; *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 579.
- 57- Senise, J. T.; *Revista Brasileira de Engenharia Química* **1985**, 8, 51.
- 58- Sanseverino, A. M.; *Quim. Nova* **2002**, 25. 4.
- 59- Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefreuve, S.; Andhuy, M.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7099.
- 60- (a)Clark, J. H. *Green Chem.* **1999**, 1.
- (b)Warner, J. C. Cannon, A. S. Dye, K. M.; *Environmental Impact Assessment Review.* **2004**, 24, 775.
- 61- (a)Díaz-Ortis, A.; de la Hoz, A.; Langa, F. *Green Chem.* **2000**, 2, 165.
- 62- A. C. S.; Narsaiah, B.; Venkataratnam, R. V.; *J. Fluorine Chem.* **1997**, 86, 127.
- 63- Kidwai, M.; Misra, P.; *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3237.
- 64- Reddy, S.C.; Rao, S.; Venkataratnam, V. R.; *Tetrahedron* **1997**, 53, 5847.
- 65- Barin, J. S.;Dissertação de Mestrado, UFSM, 2003. Determinação de metais e não-metals em produtos farmacêuticos após decomposição em sistema fechado por combustão iniciada por microondas

PRODUÇÃO CIENTÍFICA DE PAULO HENRIQUE BECK

Trabalhos completos em anais de eventos

- 1 BECK, Paulo Henrique. Novo Procedimento para a Síntese de 5-Hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidroisoxazol. In: XXVI CONGRESSO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA E 27º REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Salvador, 2004.
- 2 BECK, Paulo Henrique. Uso de Microondas na Síntese de 5-Hidroxi- 3-alkil-5-diidro-1H-1-pirazol-carboxiamida. In: XXVI LATINOAMERICANO DE QUÍMICA E 27º REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Salvador, 2004.
- 3 BECK, Paulo Henrique. 1º Fórum de Profissionais da Área Química. In: FÓRUM DE PROFISSIONAIS NA ÁREA DE QUÍMICA, Santa Maria, 2003.
- 4 BECK, Paulo Henrique. 26ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 5 BECK, Paulo Henrique. Química Medicinal. Fundamento do Planejamento de Fármacos. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 6 BECK, Paulo Henrique. Síntese 5-Alcoxi-1,1,1,2,2,-pentafluor-4-alquen-2-onas e Aplicação na Síntese de Heterociclos. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 7 BECK, Paulo Henrique. Síntese de 4-Amino-5-hidroxi-5-triclorometil 4,5-dihidroisoxazóis. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 8 BECK, Paulo Henrique. Síntese de Enamino Cetonas e Heterociclos Derivados do 1,1,1-Tricloroacetil-3-penten-2-onas. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 9 BECK, Paulo Henrique. Síntese de Pirazóis Carboxi Amidas Substituídos. In: 26º REUNIÃO ANUAL DA SOCIDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, Poços de Caldas, 2003.
- 10 BECK, Paulo Henrique. VIII Escola de Verão em Química & Química Medicinal. In: VIII ESCOLA DE VERÃO EM QUÍMICA FARMACÊUTICA & QUÍMICA MEDICINAL, Rio de Janeiro, 2002.

Artigos completos publicados em periódicos

1. BECK, Paulo Henrique. Synthesis of Polifluorinated Heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **2005**.
2. Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; **Beck, P.**; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhlorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. One-pot Synthesis of Pyrazole-5(3)-carboxamides. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1915.
3. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; **Beck, P.**; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.. Microwave-assisted Synthesis of 5-Trichloromethyl Substituted 1-Phenyl-1*H*-pyrazoles and 1,2-Dimethylpyrazolium Chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
4. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; **Beck, P.**; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Regiospecific Synthesis of Polyfluorinated Heterocycles. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
5. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. 5-Trifluoromethyl-1,2-dimethyl-1*H*-pyrazolium Chlorides: Synthesis and ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ³⁵Cl NMR Chemical Shifts. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69.
6. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhlorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Microwave Assisted Synthesis of 5-Hydroxy-5-trichloromethyl-4,5-dihydroisoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
7. Martins, M. A. P.; **Beck, P.**; Sinhlorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Regiospecific allylic mono and dibromination of 4-methoxy-1,1,1-trihalo-3-alken-2-ones and 5-methoxy-1,1,1,2,2-pentafluoro-4-hexen-2-one, and their applications to the synthesis of heterocycles. *Synthesis-Stuttgart* **2002**, *16*, 2353.

Colaboração em Dissertações e Teses

1. Uso de Microondas na Síntese de 3-Alquil(aril)-5-hidroxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-carboxiamida.
Paulo Isaias Rossato Muraro (Dissertação)
2. Preparação de 1,1,1-Tricloro-4-etoxi-4-amino-3-buten-2-onas e Síntese Regioespecífica de Azóis Polialoalquil Substituídos.
Cláudio M. P. de Pereira (Tese)
3. Síntese de Aminoazóis Trifluormetilados e sua Aplicação na Obtenção de Pirazolo [1,5-a]Pirimidinas.
Wilson João Cunico Filho (Tese)

ANEXO I

Espectros de massa dos compostos 7

1-carboximetil-3-alkuil(aril)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol

PAG.	FIG.	N°	COMPOSTO
79	20	7a	1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
79	21	7b	1-carboximetil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
80	22	7c	1-carboximetil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
80	23	7d	1-carboximetil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
81	24	7e	1-carboximetil-3- <i>iso</i> -propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
81	25	7f	1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
82	26	7g	1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
82	27	7j	1-carboximetil-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
83	28	7l	1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
83	29	7m	1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

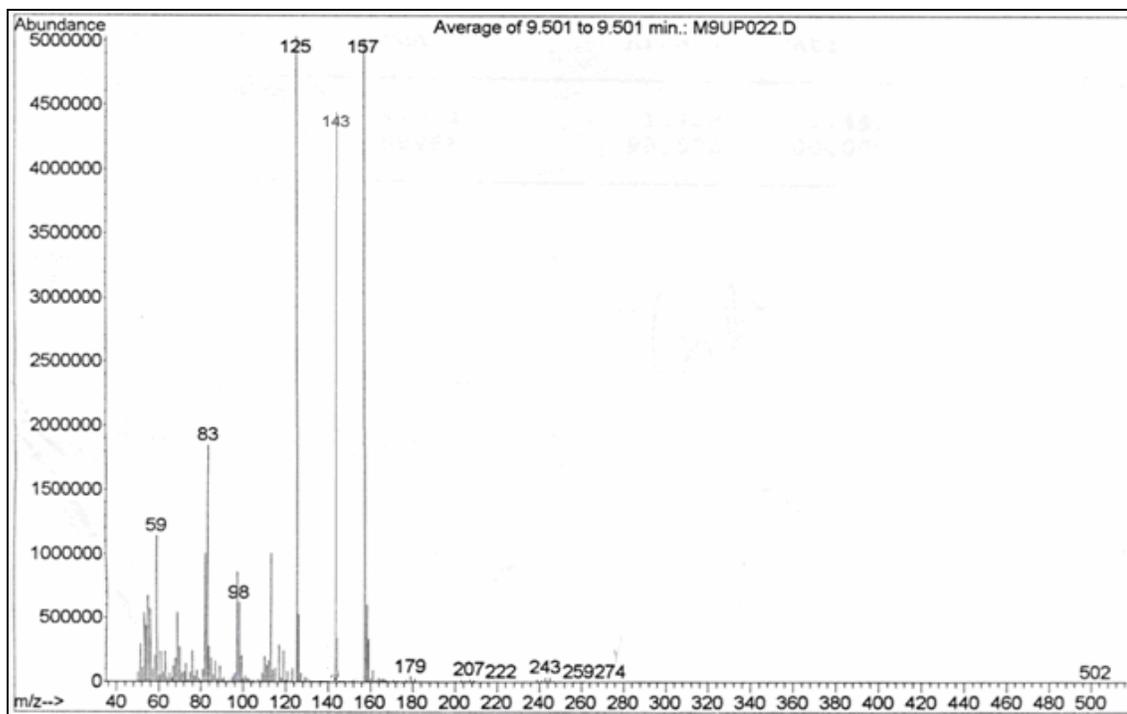


Figura 20. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7a**.

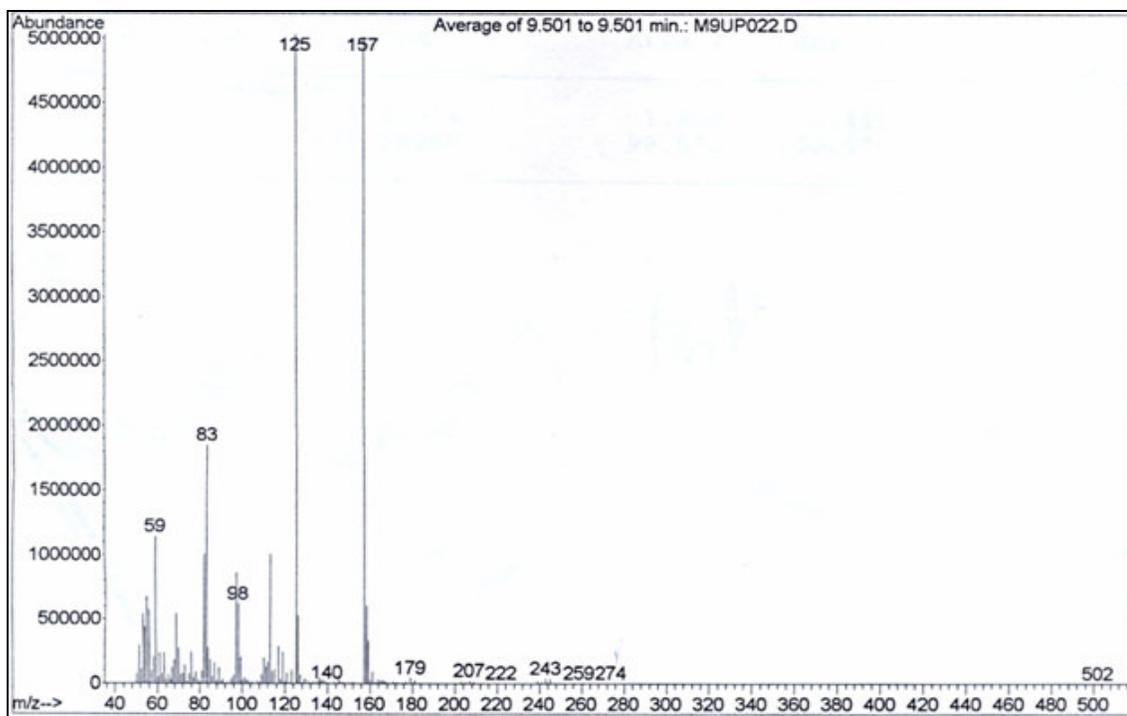


Figura 21. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7b**.

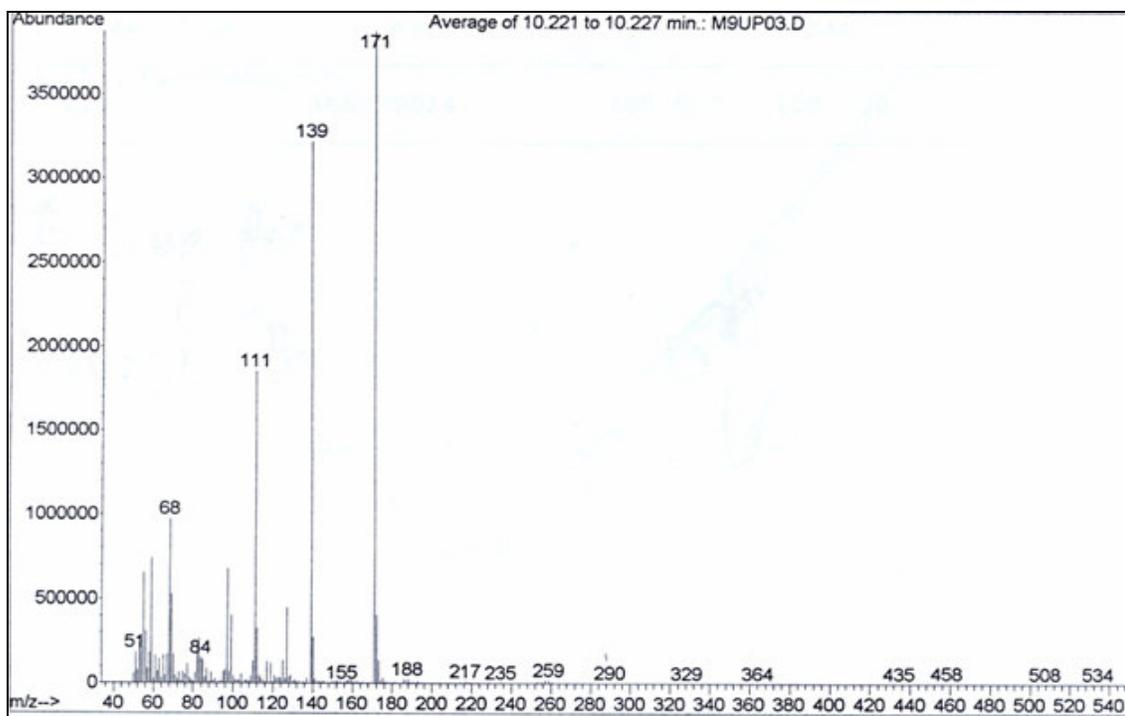


Figura 22. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7c**.

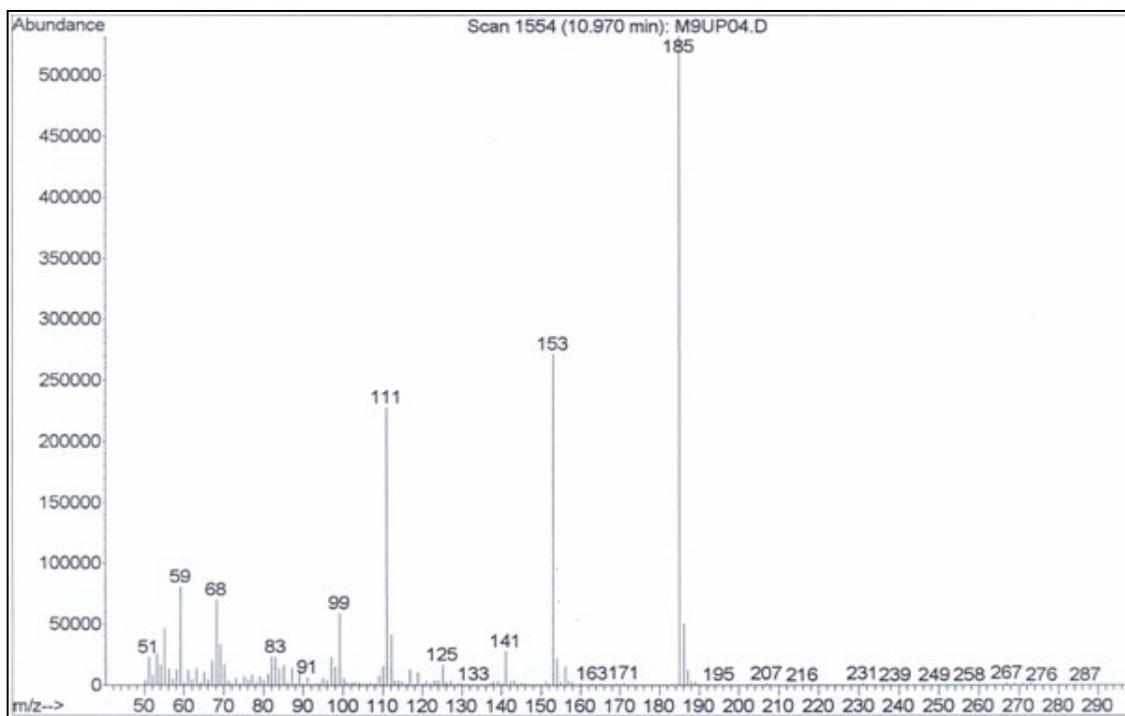


Figura 23. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7d**.

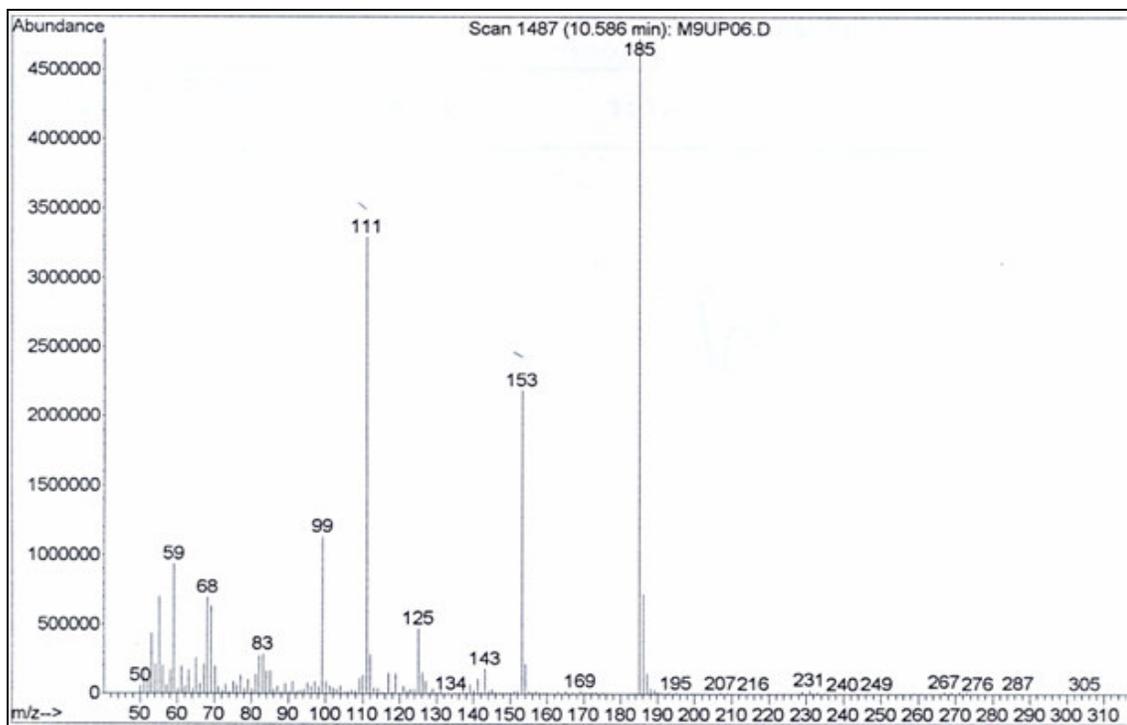


Figura 24. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7e**.

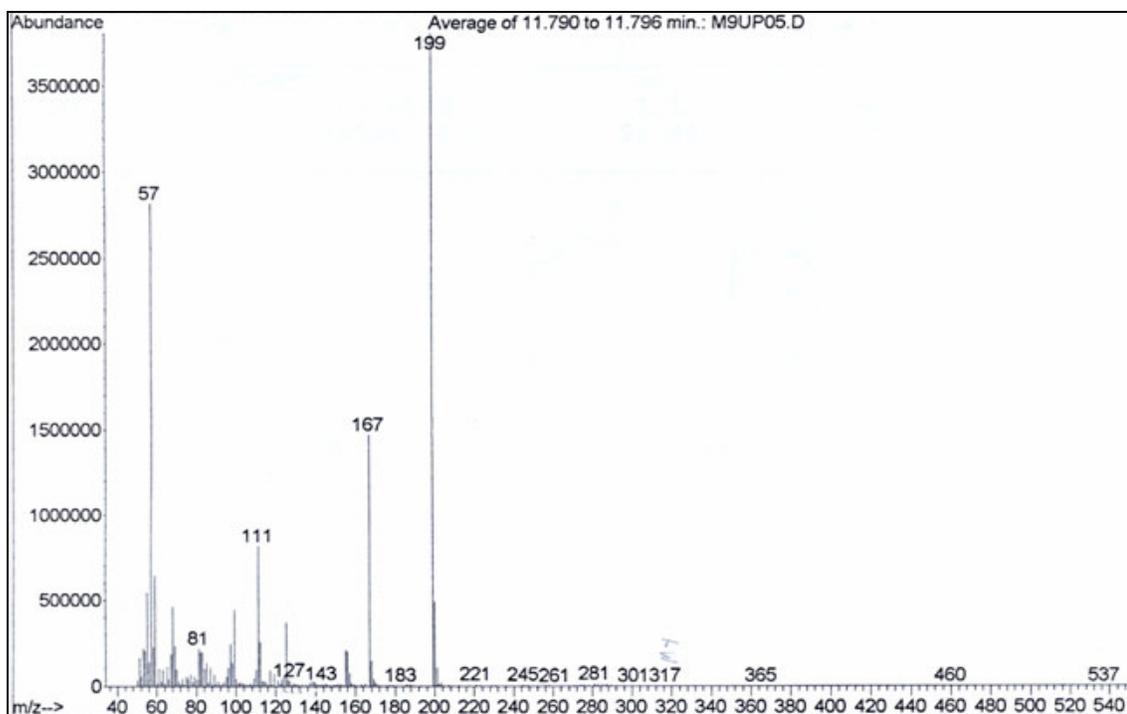


Figura 25. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7f**.

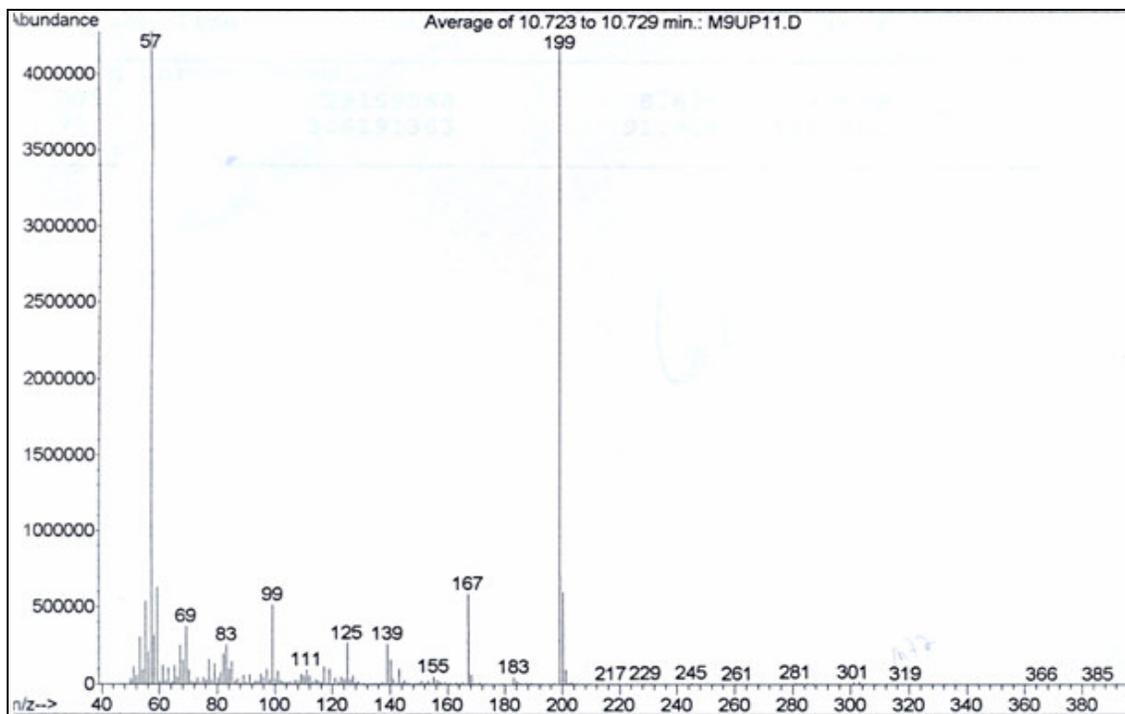


Figura 26. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7g**.

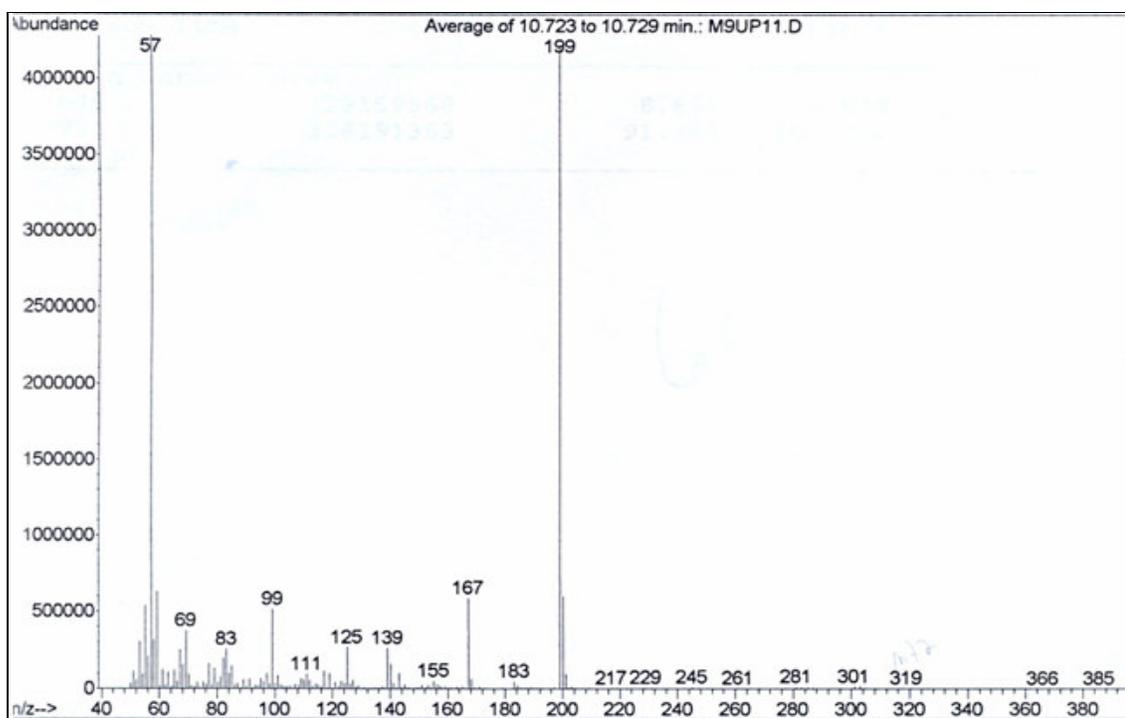


Figura 27. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7j**.

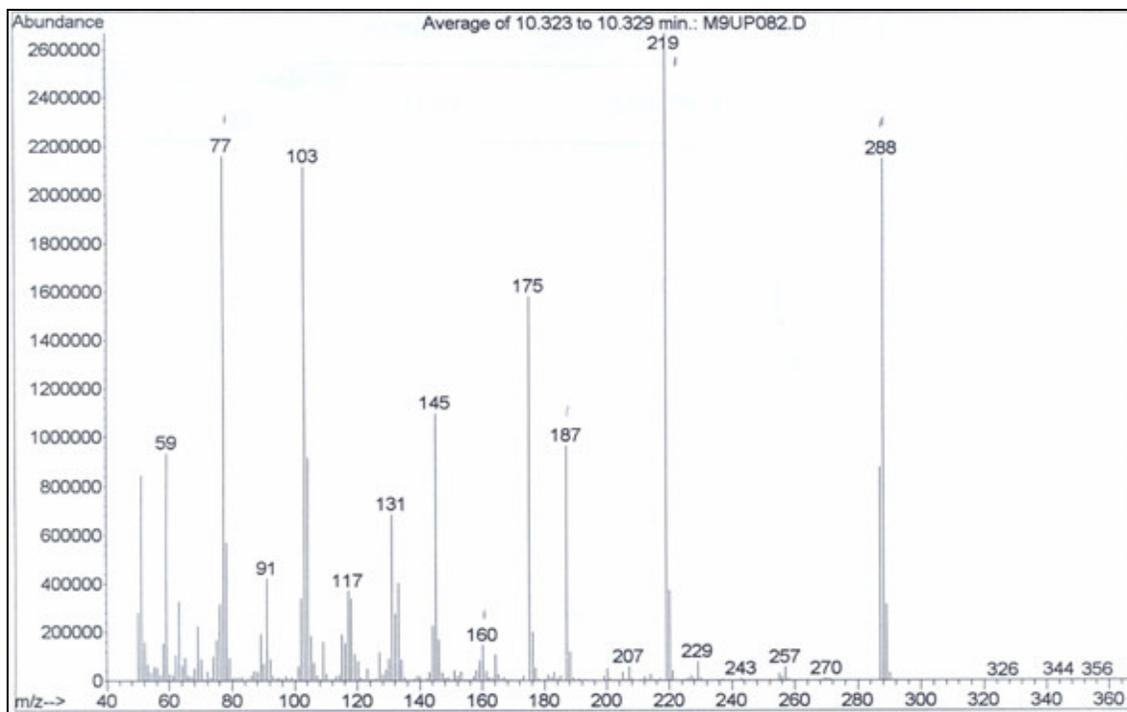


Figura 28. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7l**.

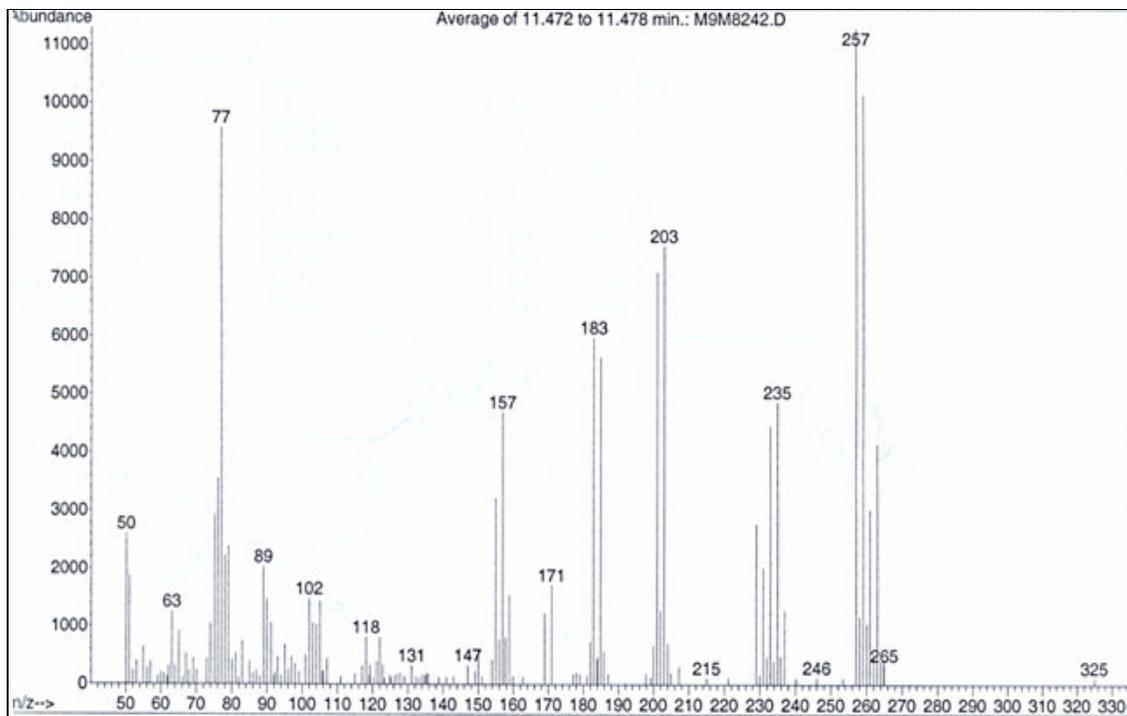


Figura 29. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **7m**.

ANEXO I

Espectros de massa dos compostos **8**

1-carboximetil-3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 *H*-pirazol

PAG.	FIG.	N°	COMPOSTO
85	30	8a	1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
85	31	8b	1-carboximetil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
86	32	8c	1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
86	33	8d	1-carboximetil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
87	34	8e	1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
87	35	8g	1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
88	36	8h	1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
88	37	8j	1-carboximetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
89	38	8k	1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
89	39	8l	1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
90	40	8m	1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi- 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
90	41	8n	1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

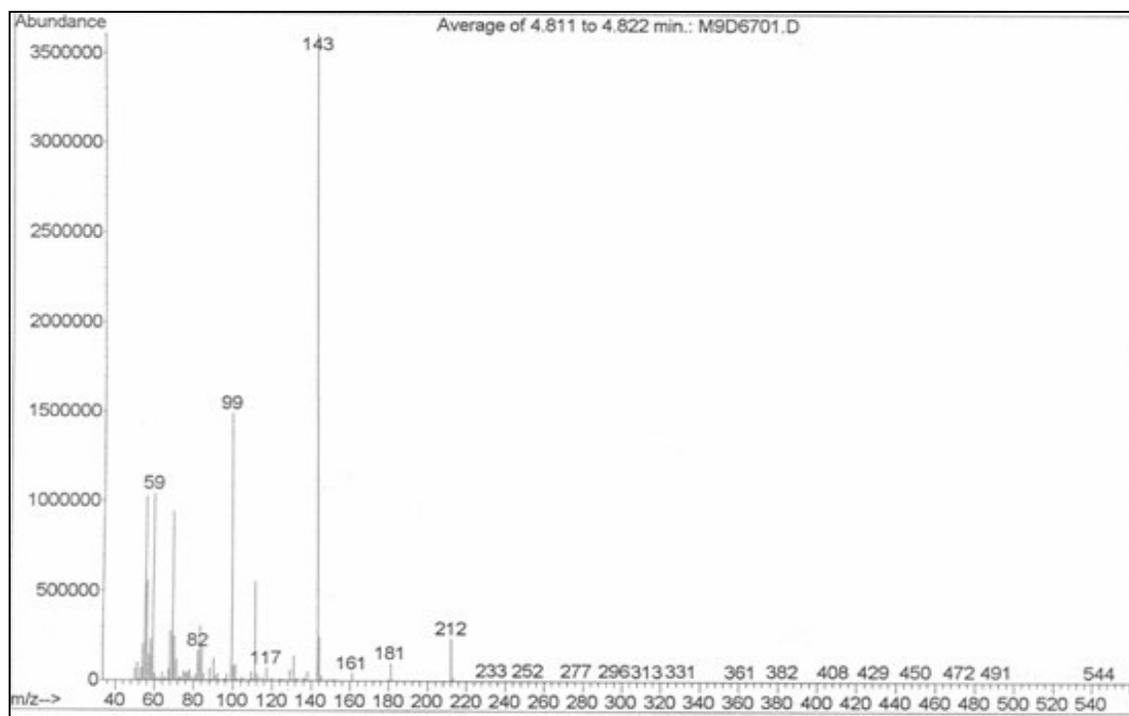


Figura 30. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8a**.

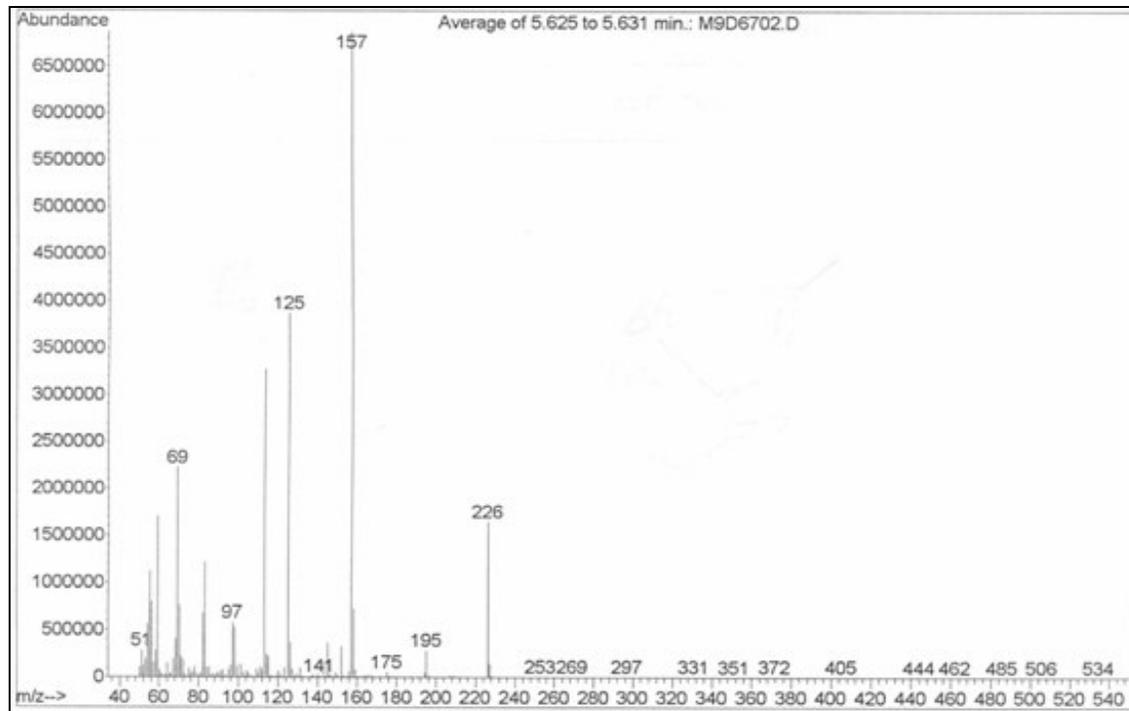


Figura 31. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8b**.

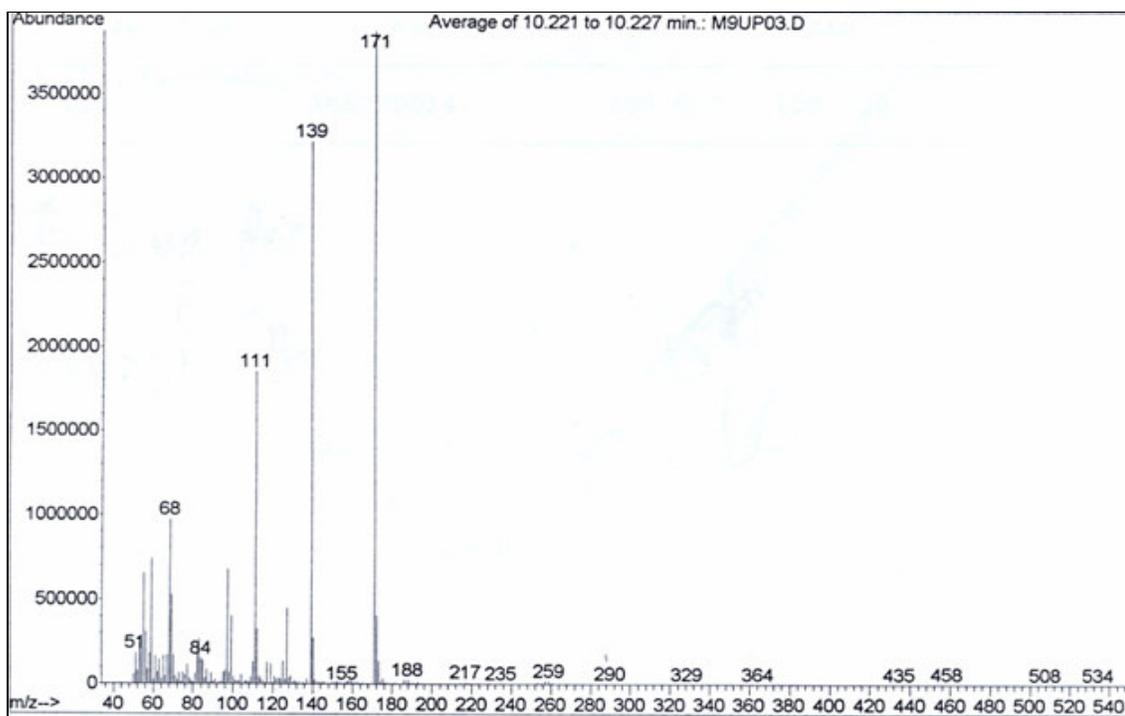


Figura 32. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8c**.

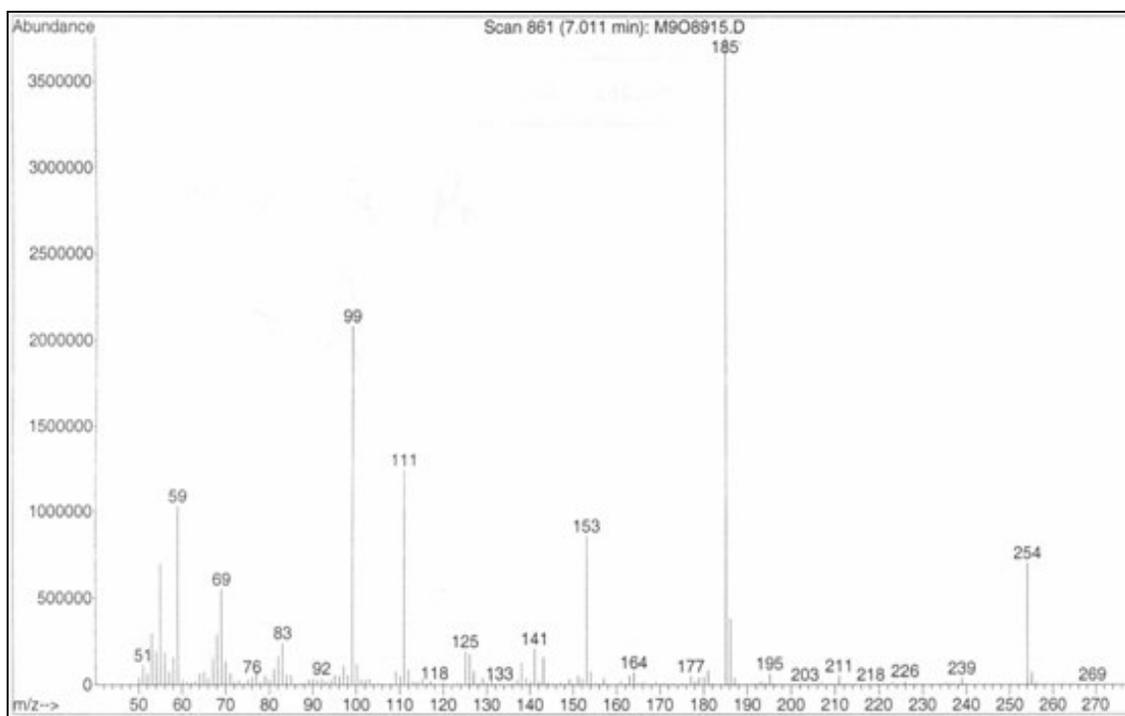


Figura 33. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8d**.

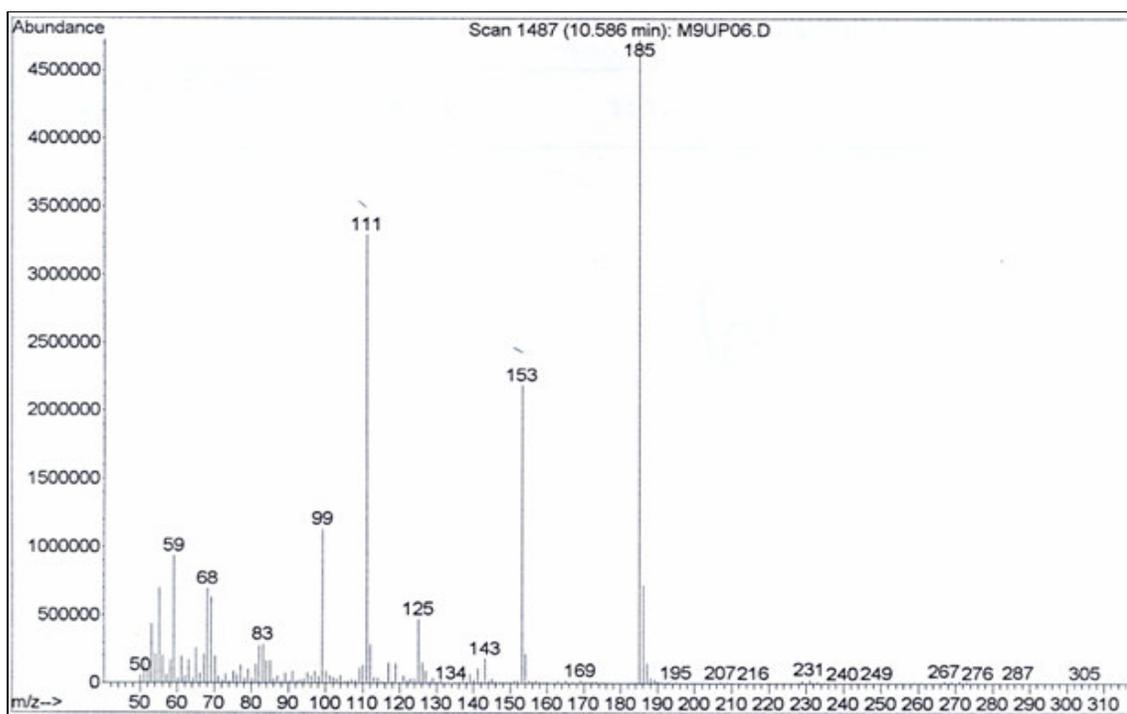


Figura 34. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8e**.

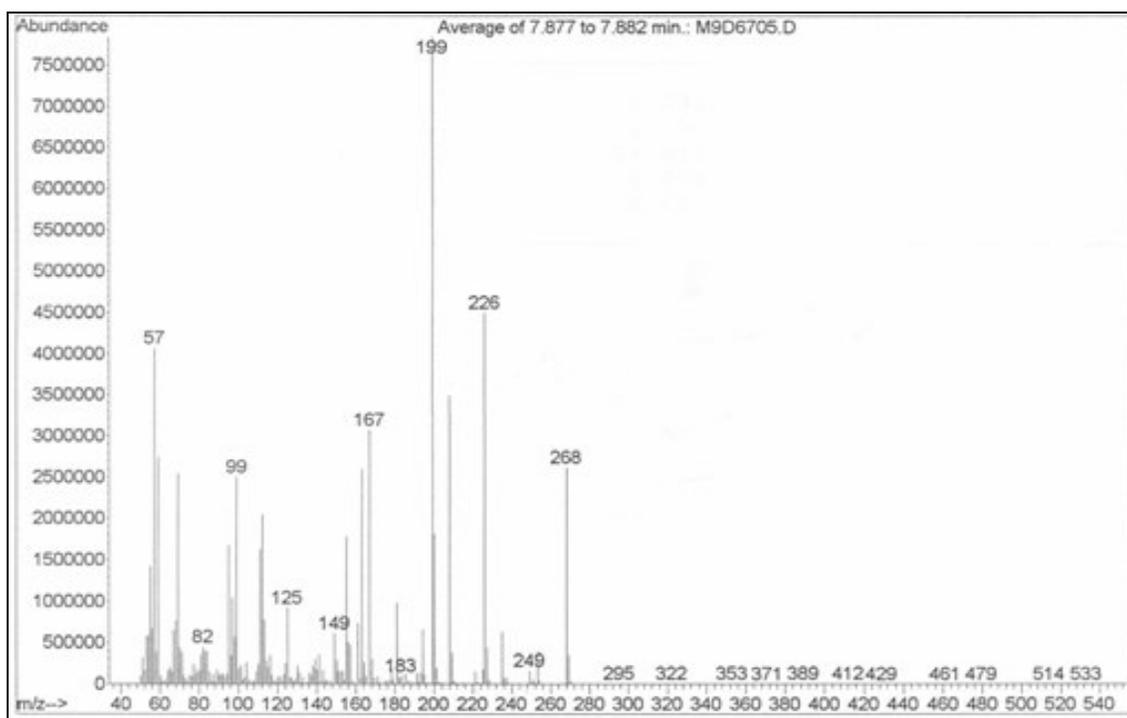


Figura 35. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8g**.

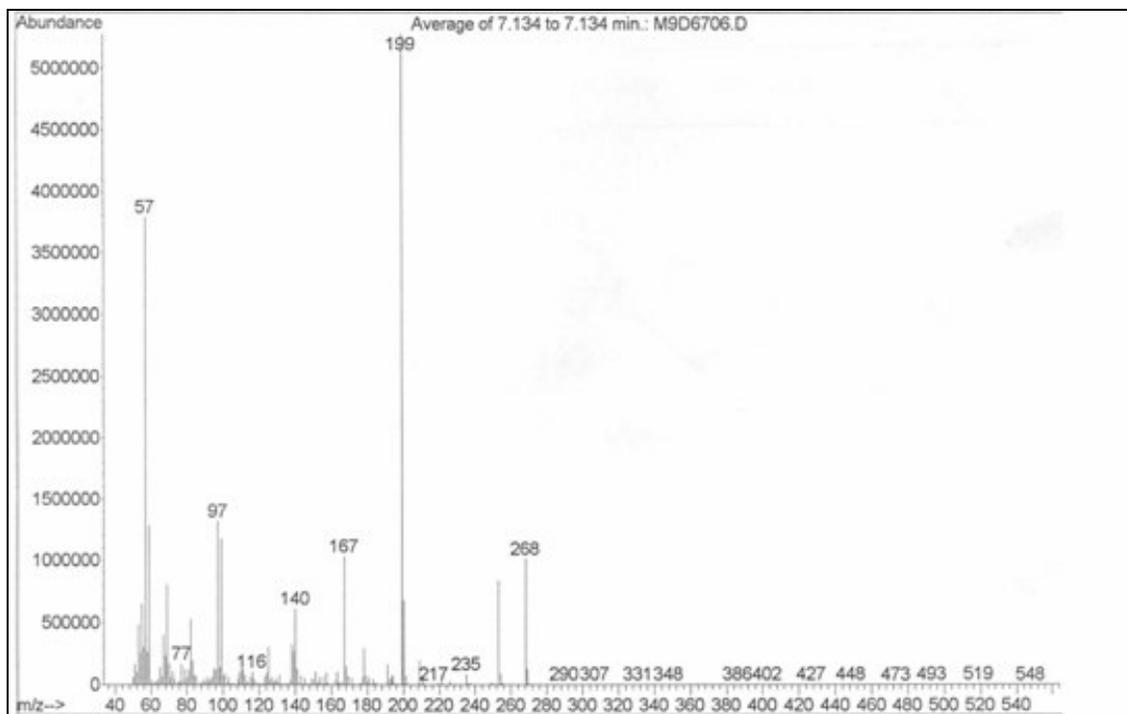


Figura 36. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8h**.

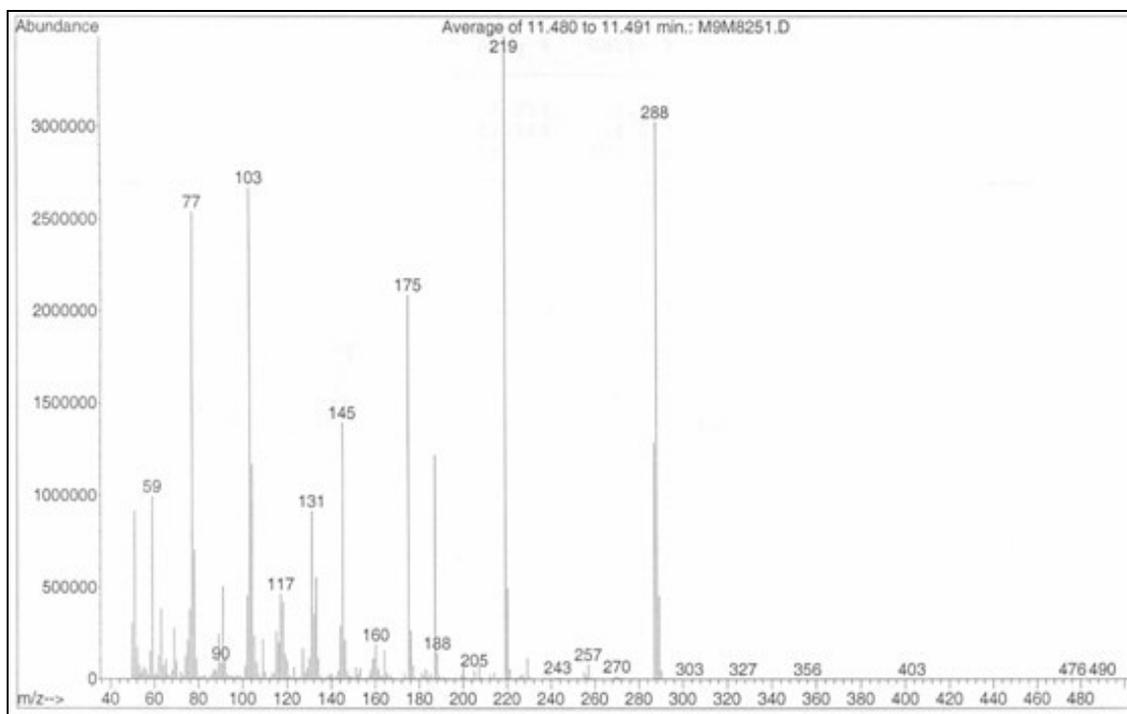


Figura 37. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8j**.

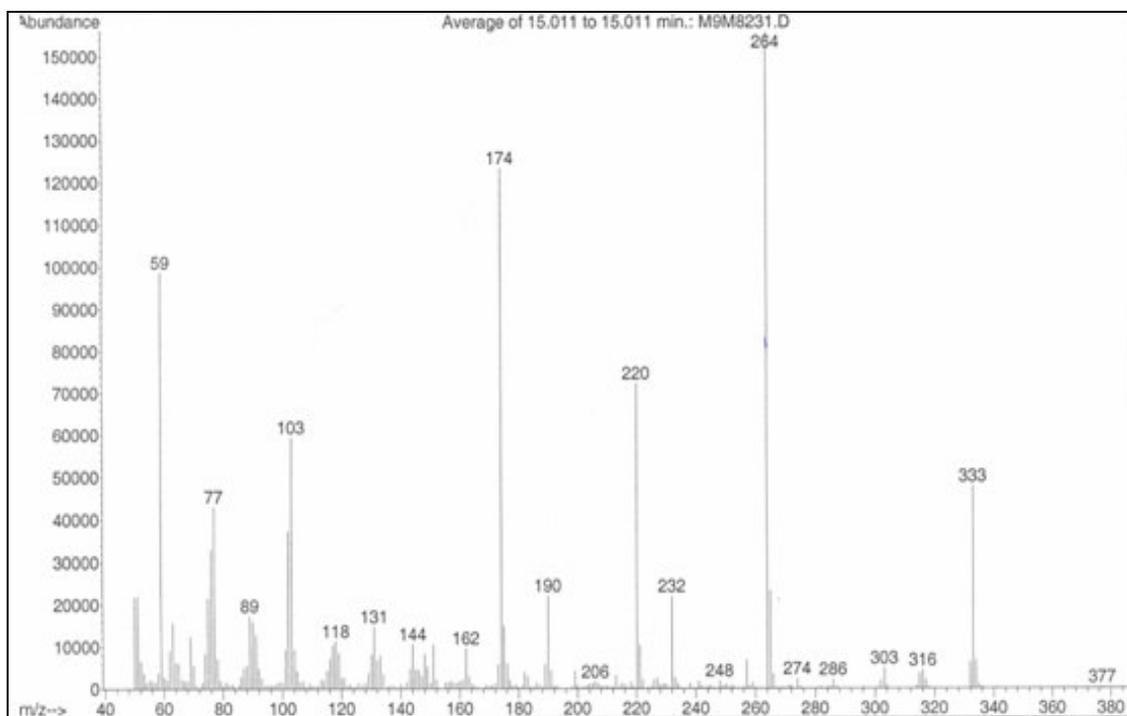


Figura 38. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8k**.

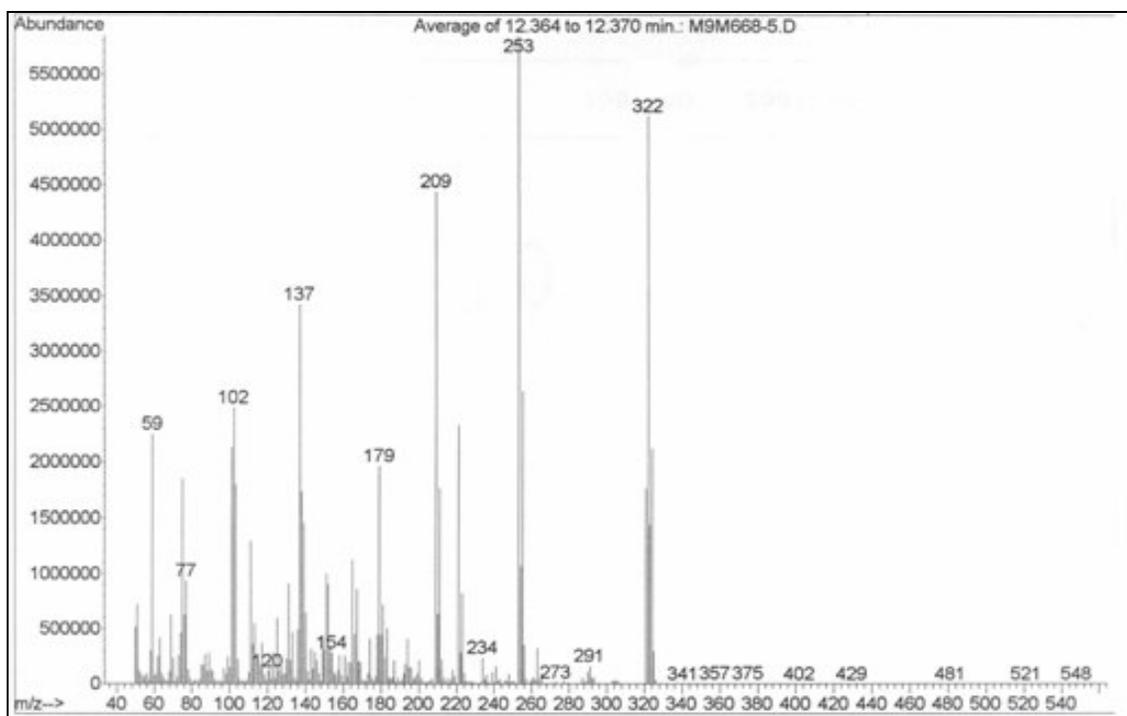


Figura 39. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **8l**.

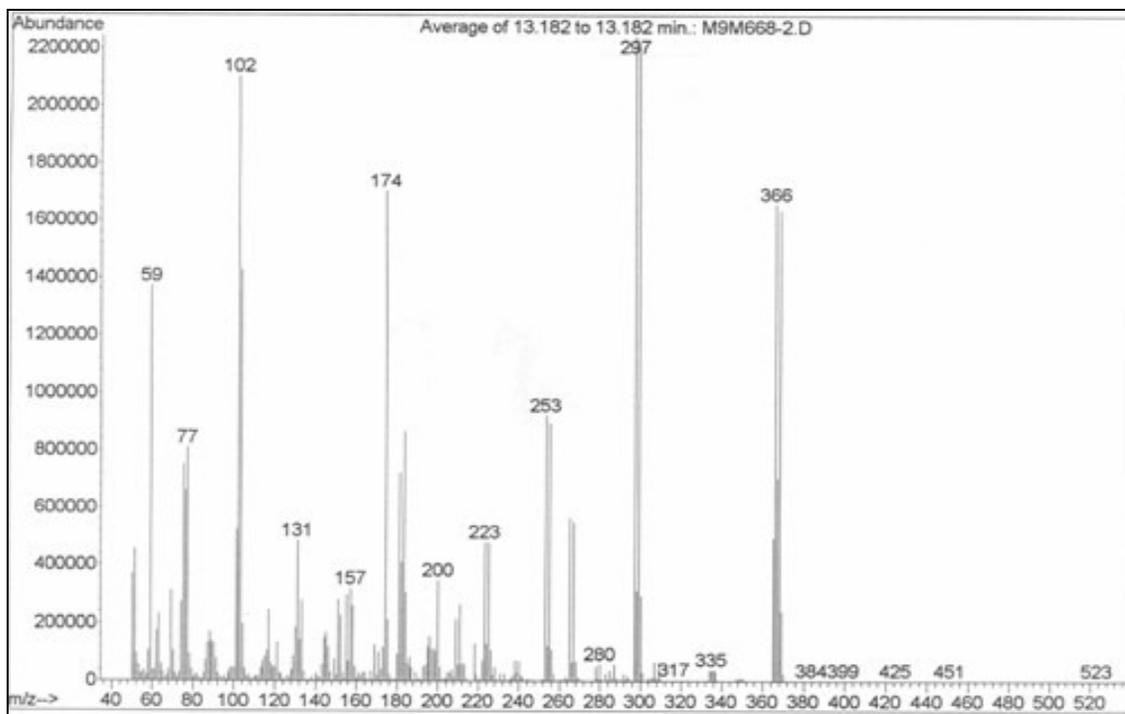


Figura 40. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol **8m**.

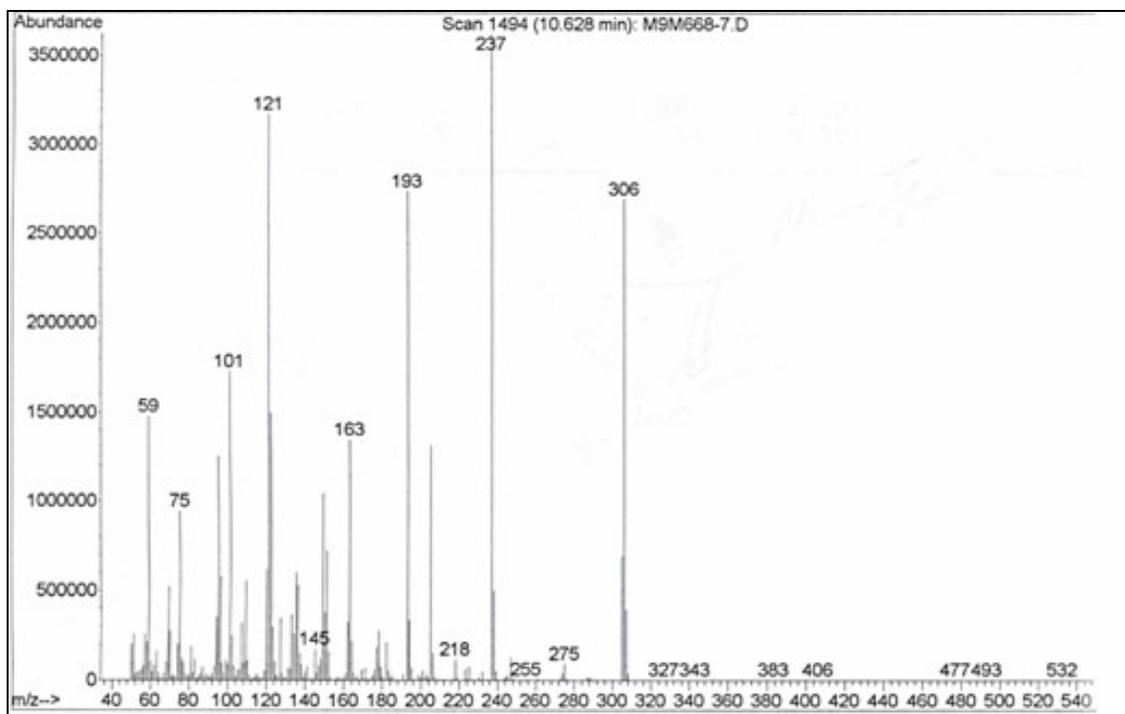


Figura 41. Espectro de massa do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol **8n**.

ANEXO I

Espectros de massa dos compostos **9**

1-pentafluorfenil-3-alquil(aril)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol

PAG.	FIG.	N°	COMPOSTO
92	42	9a	1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
92	43	9b	1-pentafluorfenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
93	44	9c	1-pentafluorfenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
93	45	9d	1-pentafluorfenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
94	46	9e	1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
94	47	9f	1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
95	48	9i	1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
95	49	9l	1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil-5-triclorometil-)-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
96	50	9m	1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
96	51	9n	1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

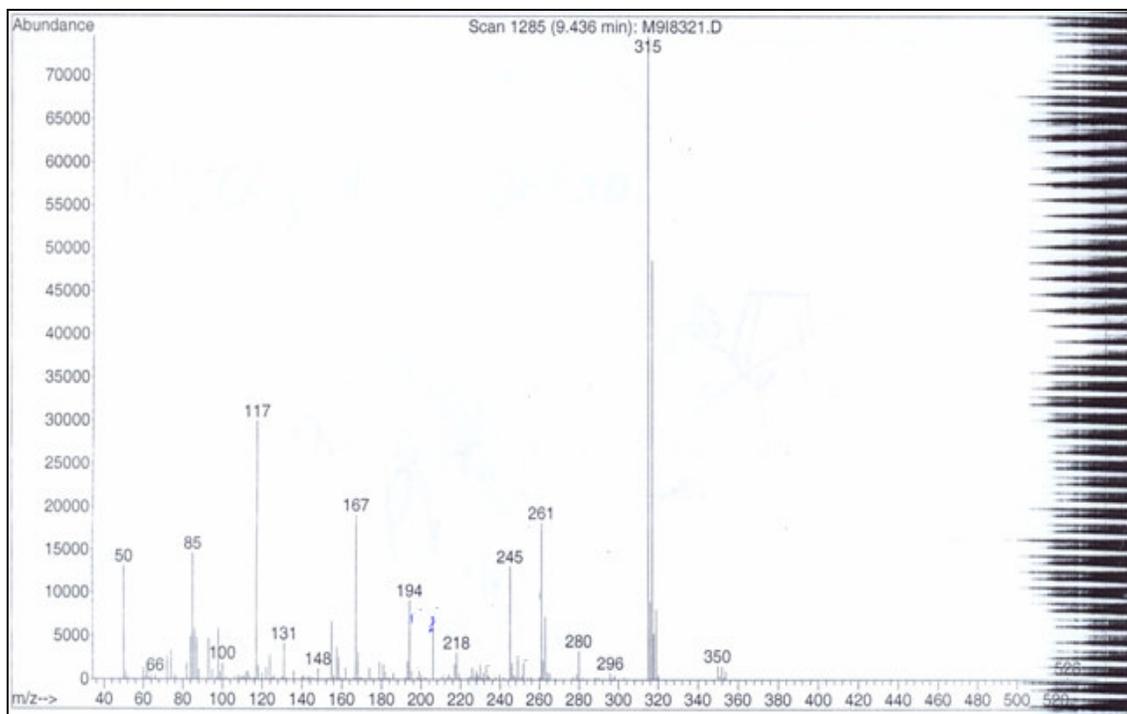


Figura 42. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9a**.

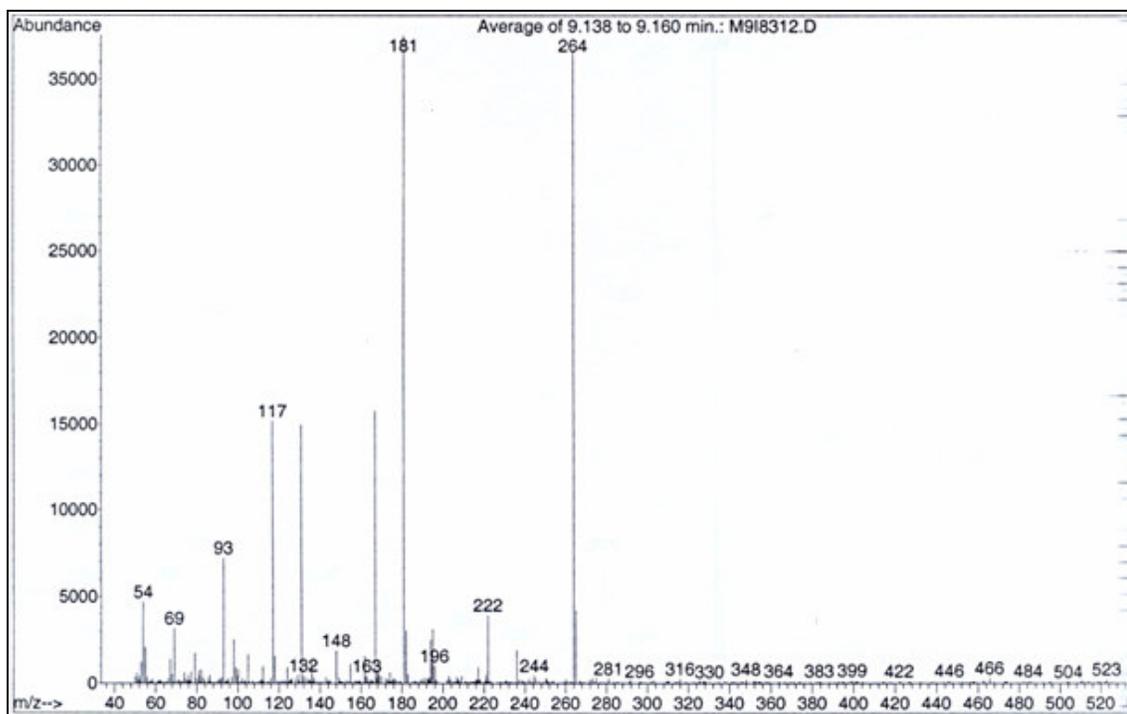


Figura 43. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9b**.

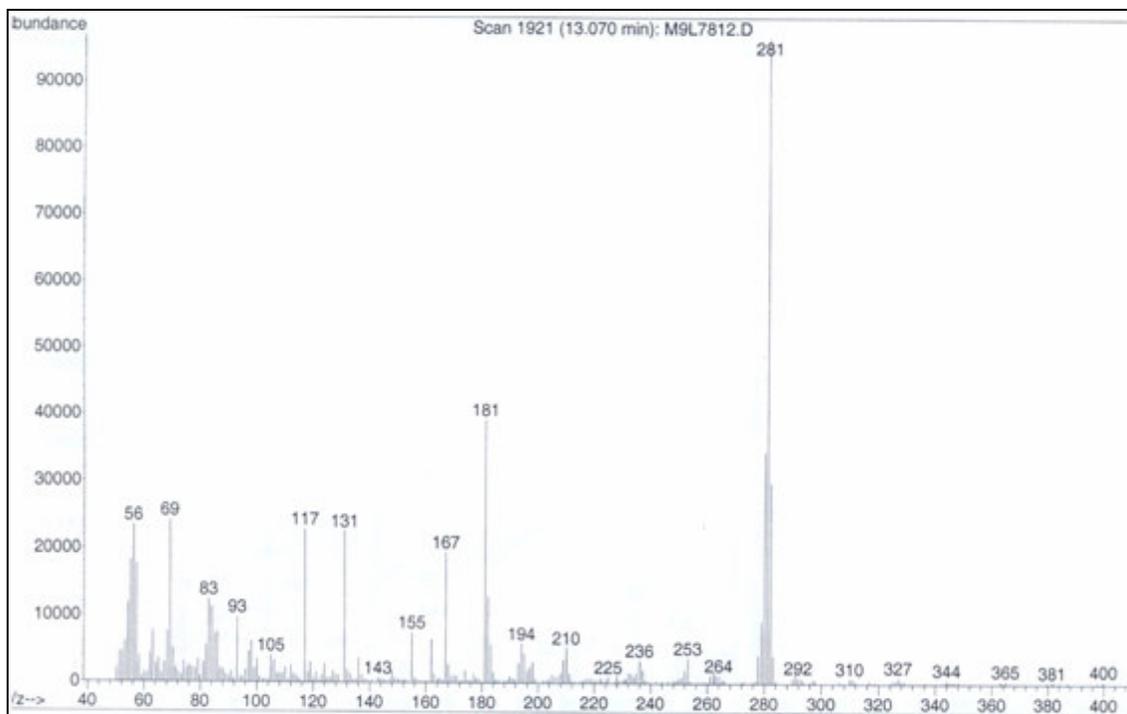


Figura 44. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9c**.

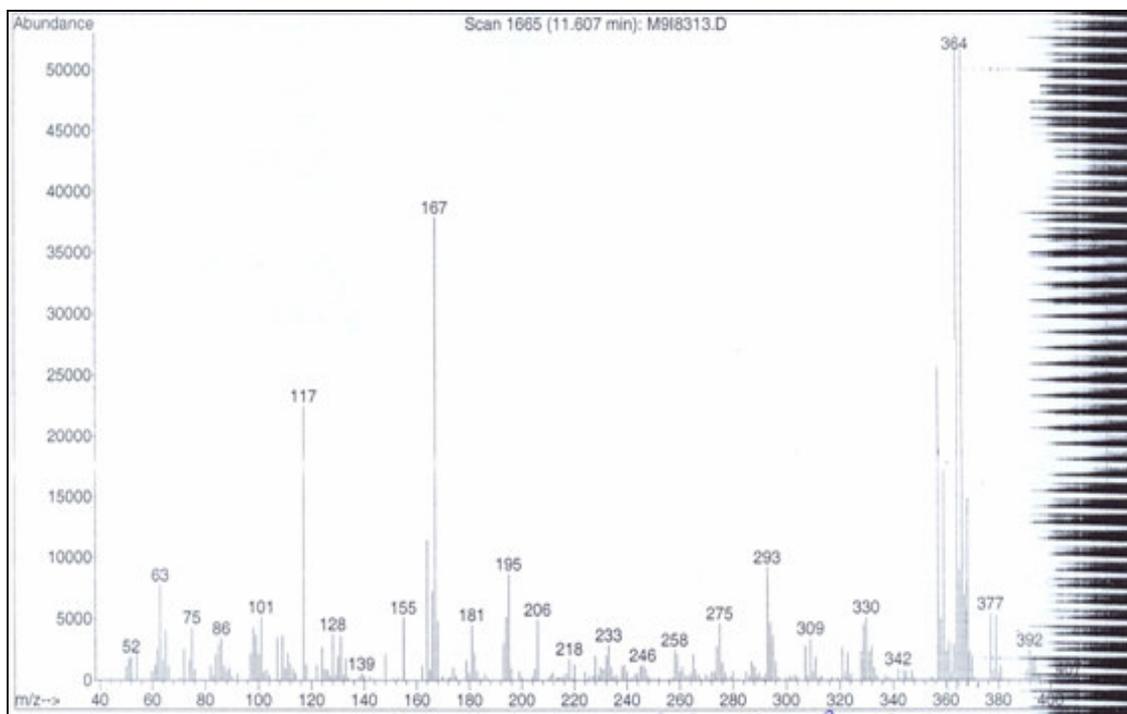


Figura 45. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9d**.

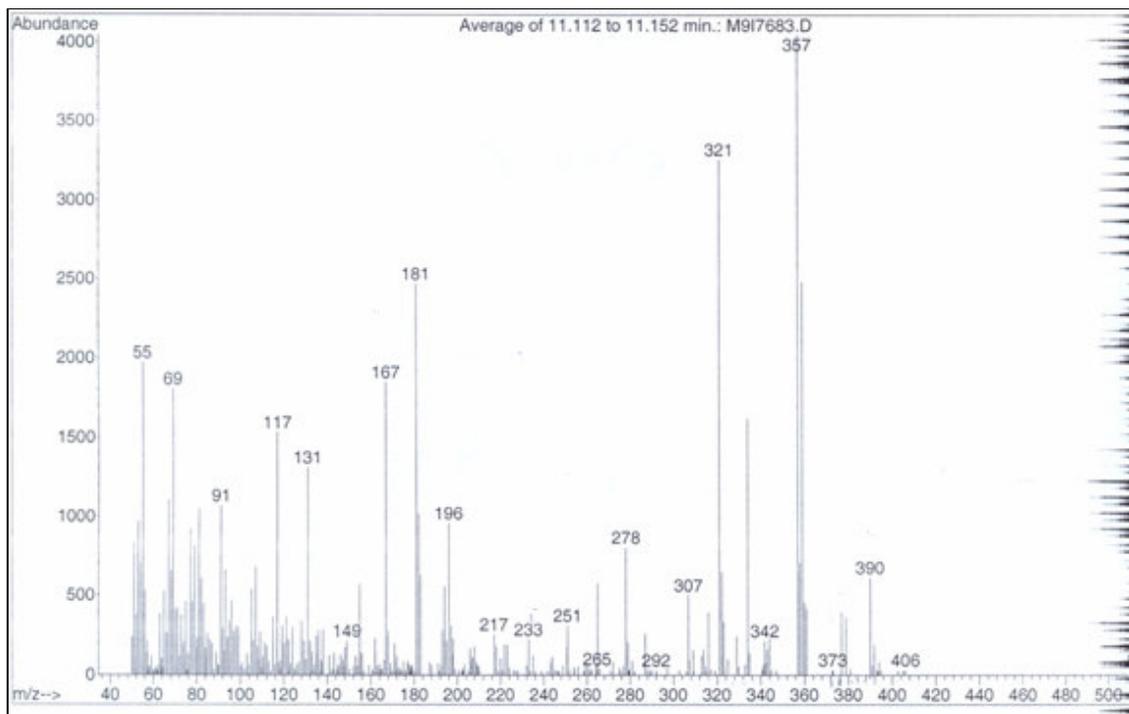


Figura 46. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9e**.

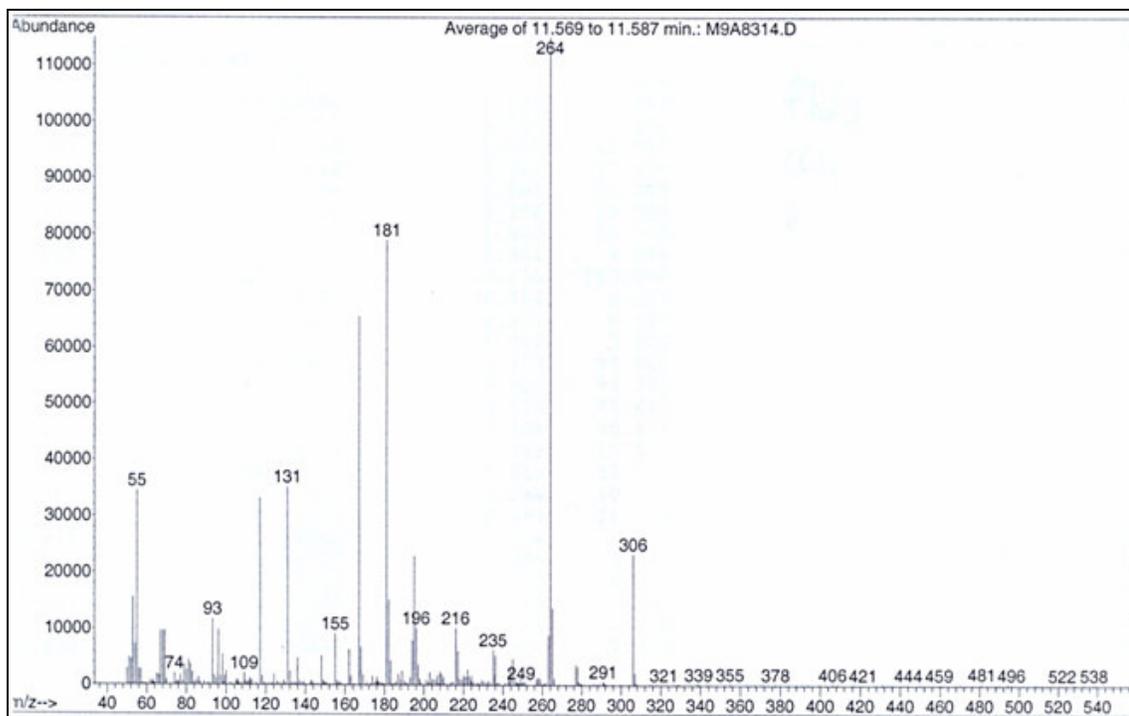


Figura 47. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9f**.

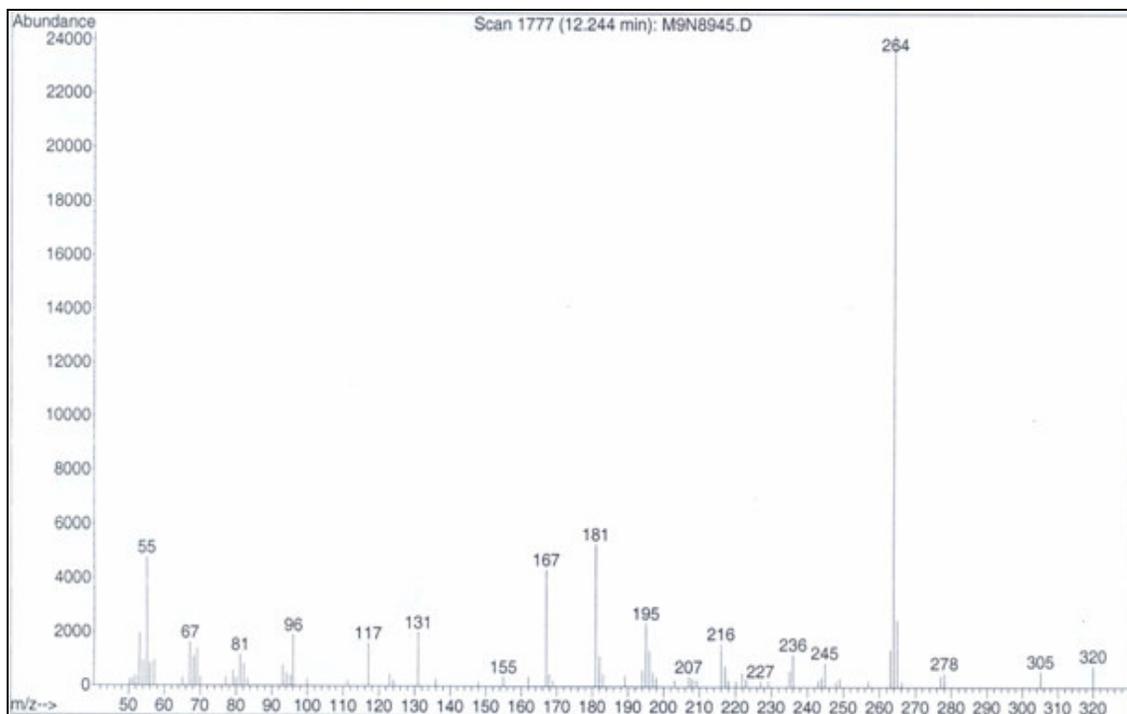


Figura 48. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)- 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9i**.

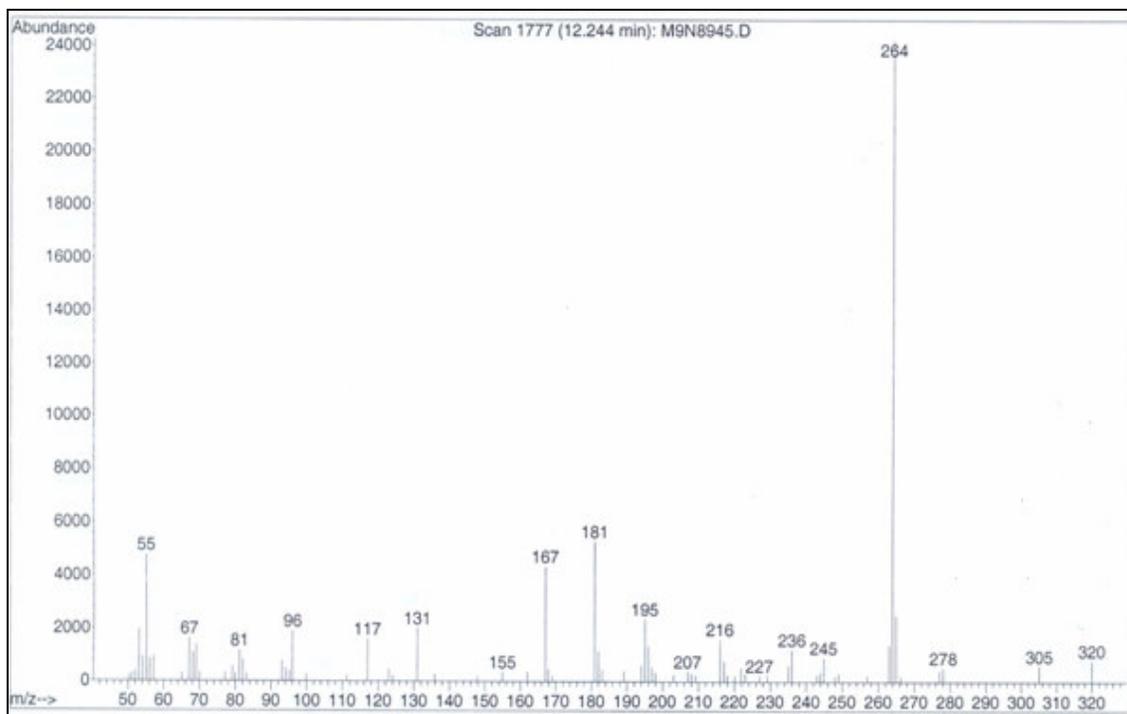


Figura 49. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9l**.

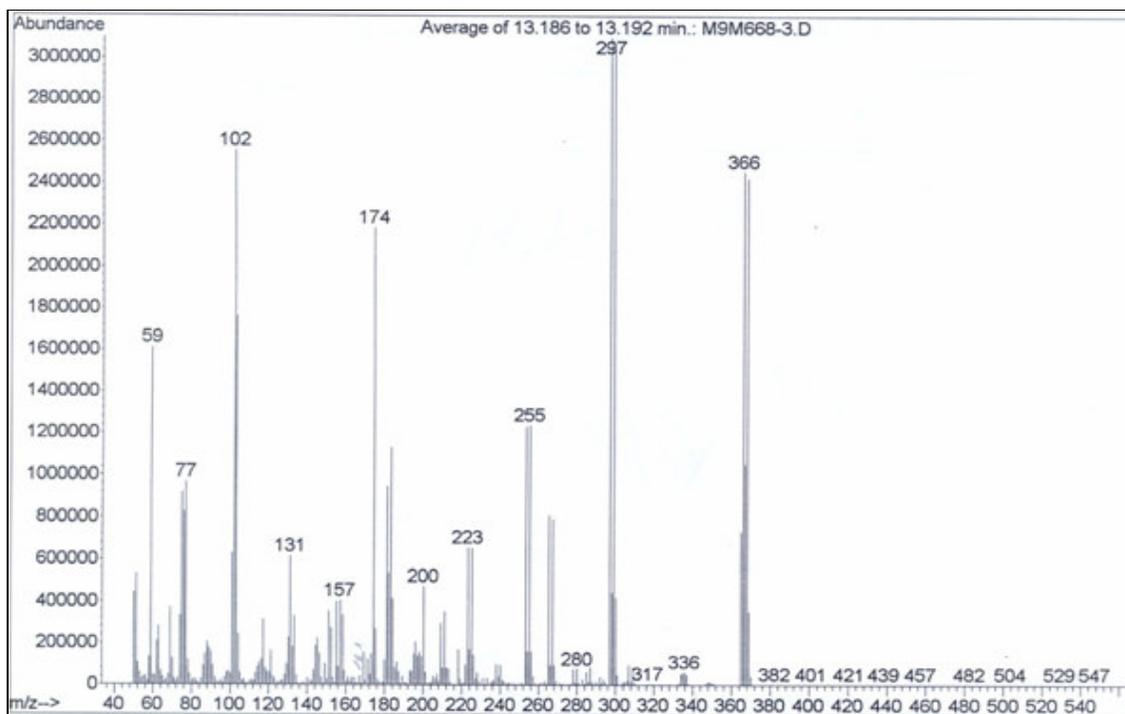


Figura 50. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9m**.

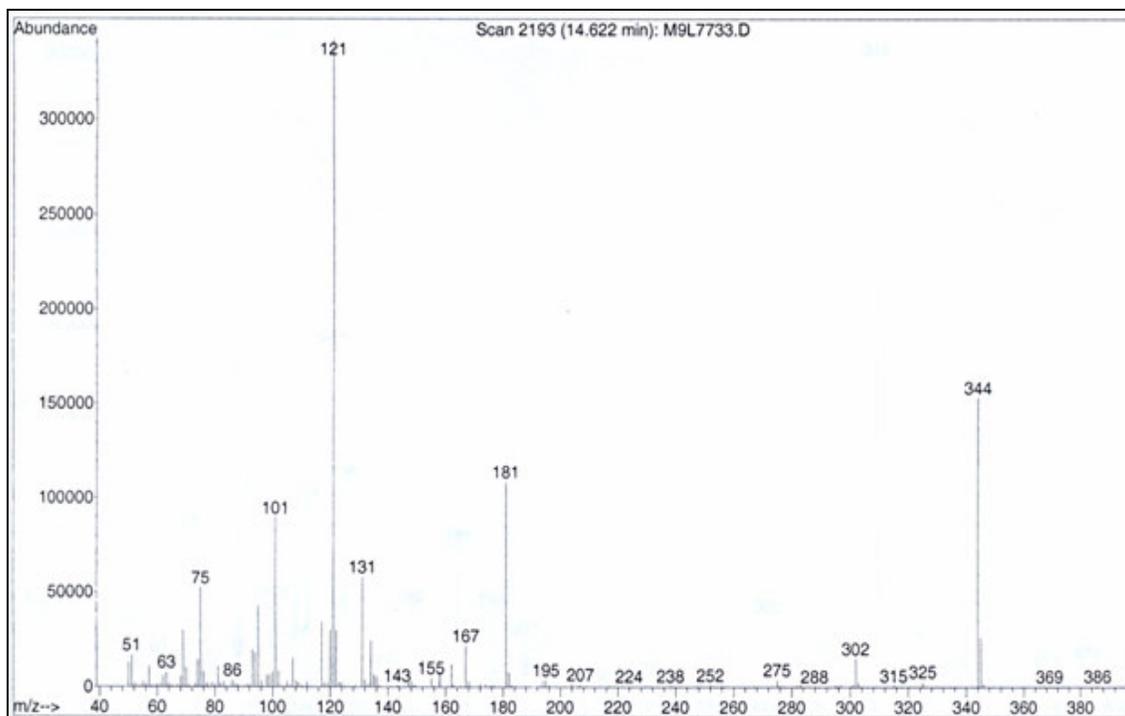


Figura 51. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **9n**.

ANEXO I

Espectros de massa dos compostos **10**.

1-pentafluorfenil-3-alquil(aril)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 *H*-pirazol

PAG.	FIG.	N°	COMPOSTOS
98	52	10a	1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
98	53	10b	1-pentafluorfenil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
99	54	10c	1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
99	55	10d	1-pentafluorfenil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
100	56	10e	1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
100	57	10j	1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
101	58	10m	1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
101	59	10n	1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

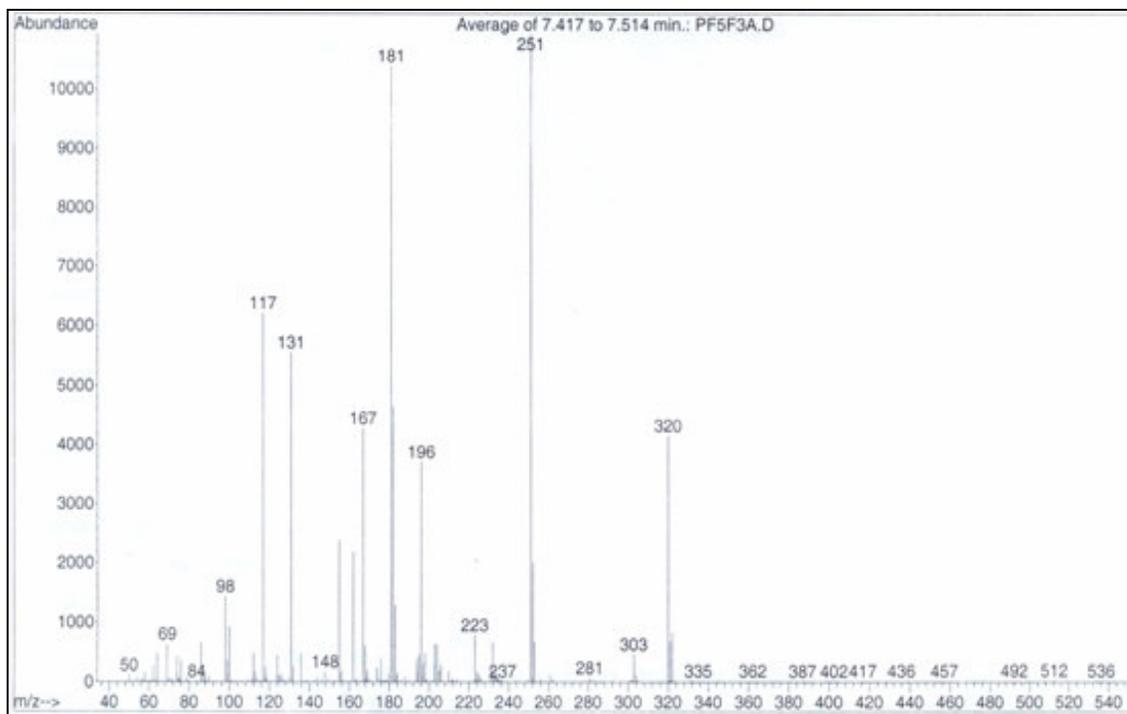


Figura 52. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10a**.

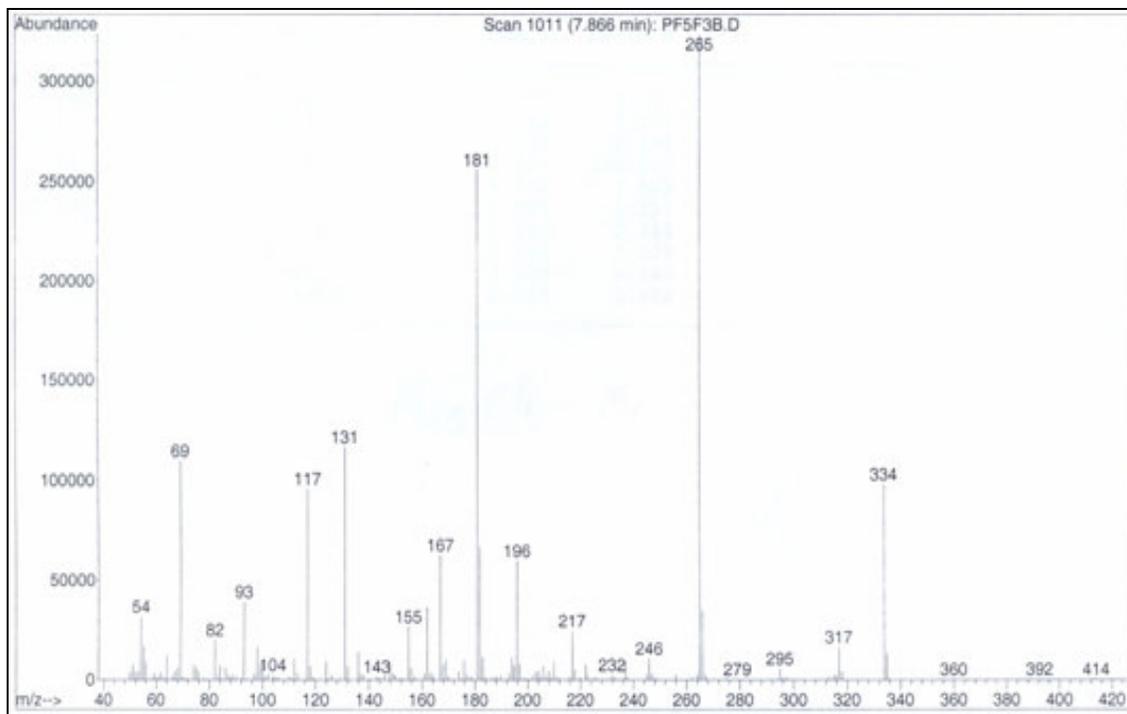


Figura 53. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10b**.

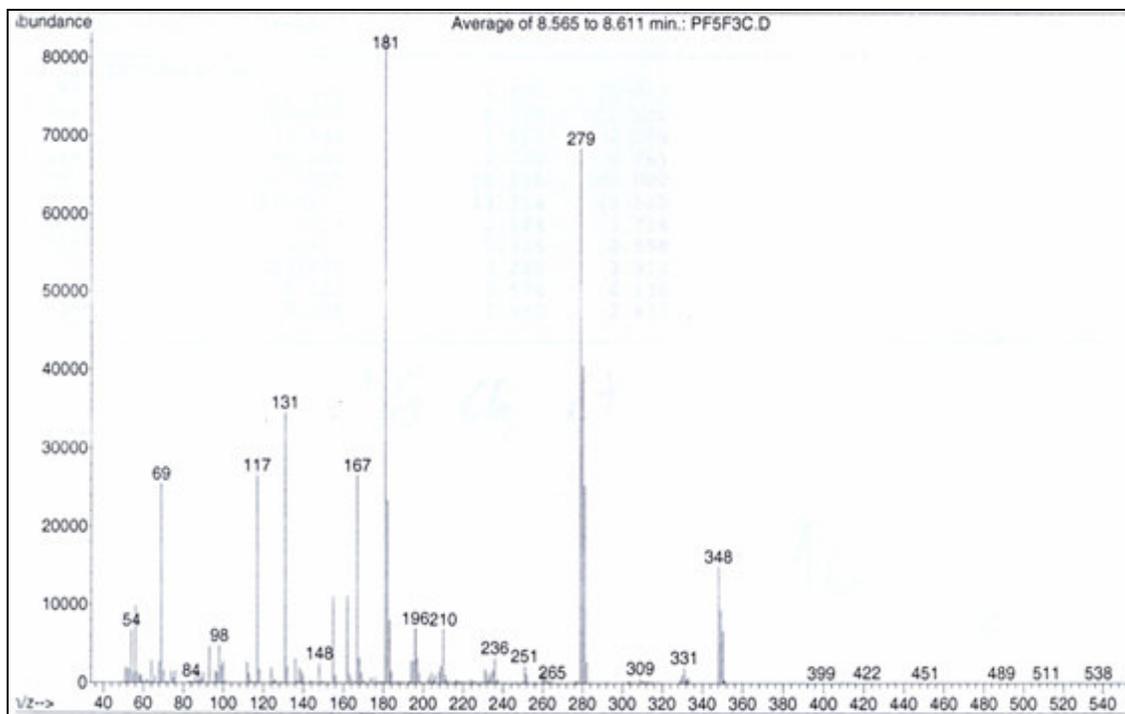


Figura 54. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10c**.

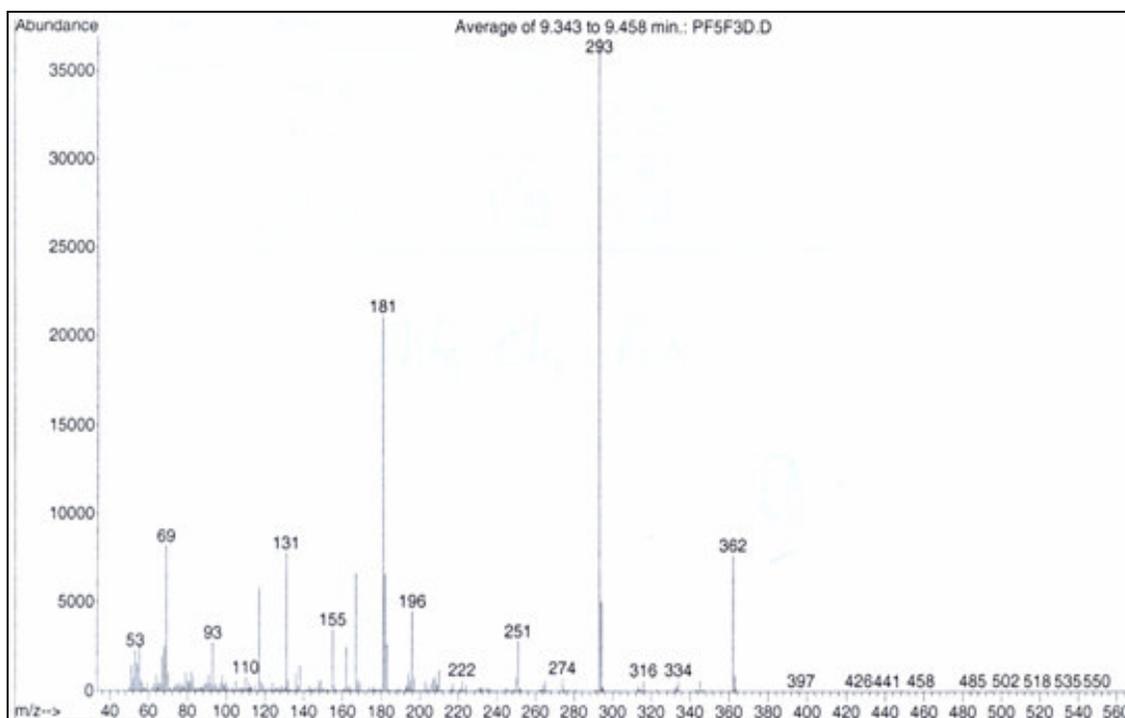


Figura 55. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10d**.

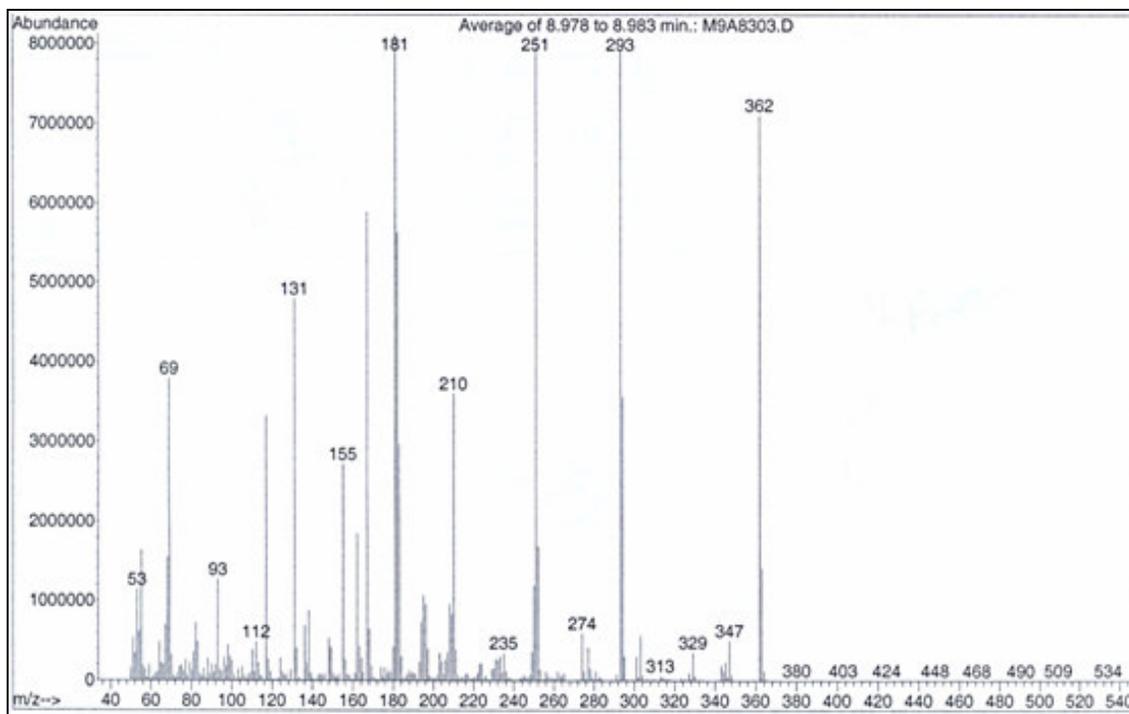


Figura 56. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10e**.

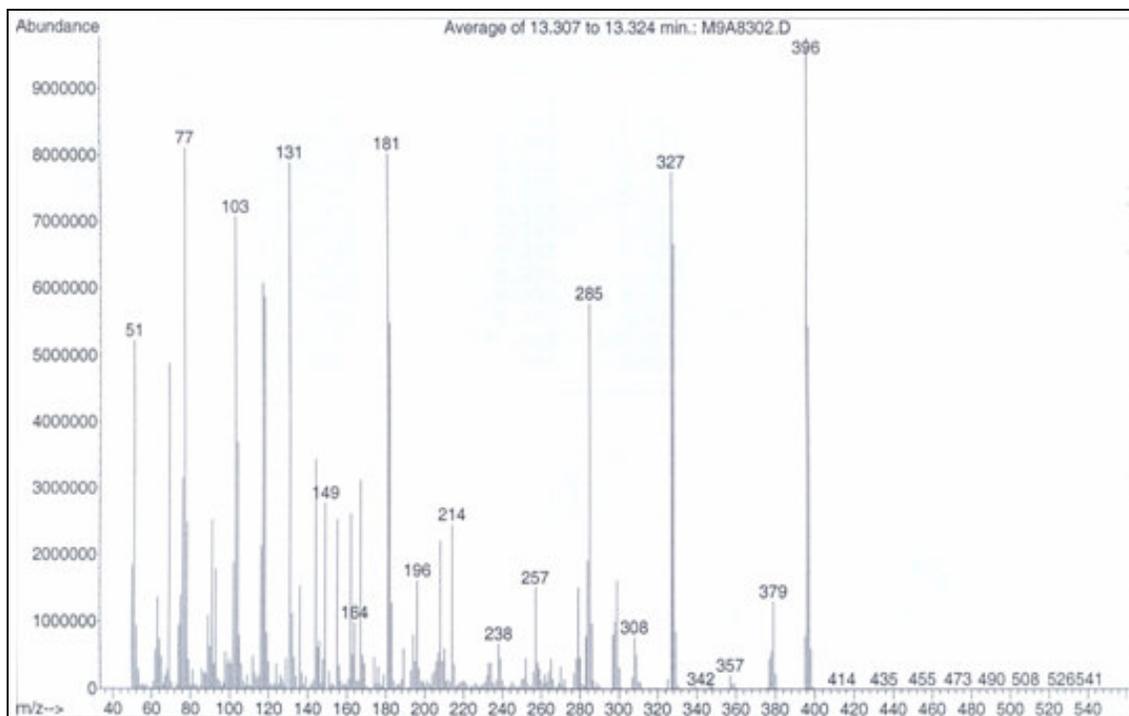


Figura 57. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol **10j**.

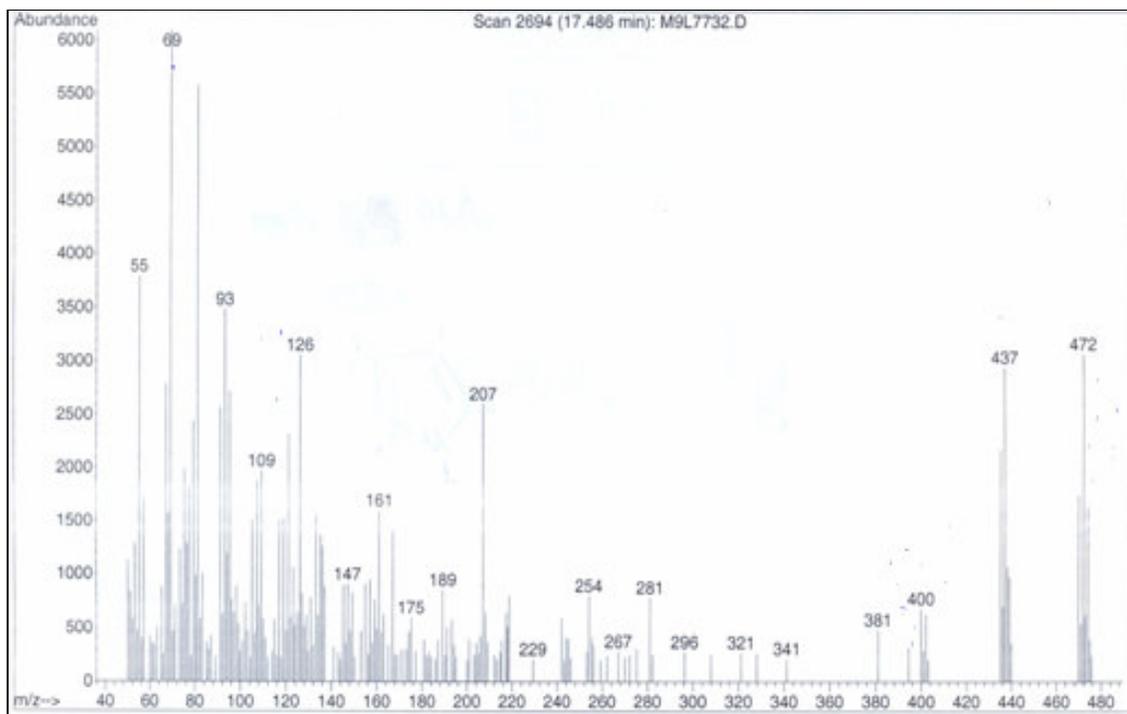


Figura 58. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazol **10m**.

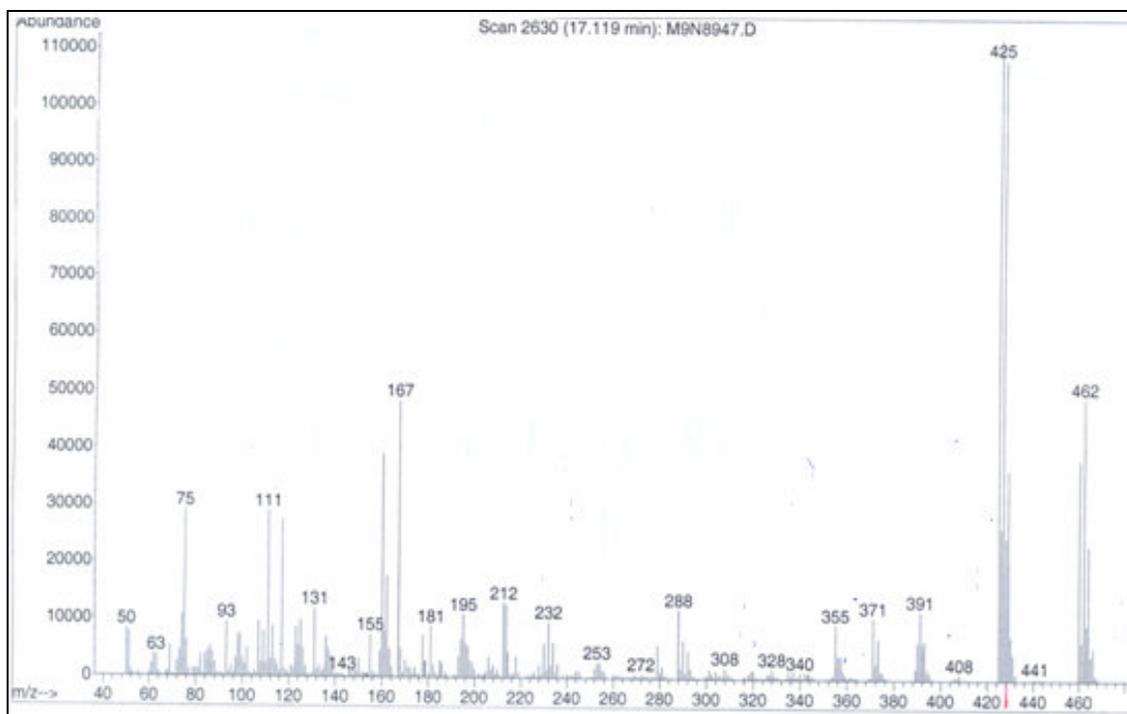


Figura 59. Espectro de massa do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1*H*-pirazol **10n**.

ANEXO II

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos **8**

1-carboximetil-3-alkuil(aril)-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 *H*-pirazol

FIG.	N°	COMPOSTO
60,61	7a	1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
62,63	7b	1-carboximetil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
64,65	7c	1-carboximetil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
66,67	7d	1-carboximetil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
68,69	7e	1-carboximetil-3- <i>iso</i> -propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
70,71	7f	1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
72,73	7h	1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
74,75	7g	1-carboximetil-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
76,77	7j	1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
78,79	7l	1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
80,81	7m	1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
82,83	8a	1-carboximetil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
84,85	8b	1-carboximetil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
86,87	8c	1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
88,89	8d	1-carboximetil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
90,91	8e	1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
92,93	8g	1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
94,95	8h	1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
96,97	8j	1-carboximetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
98,99	8k	1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
100,101	8l	1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
102,103	8m	1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
104,105	8n	1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

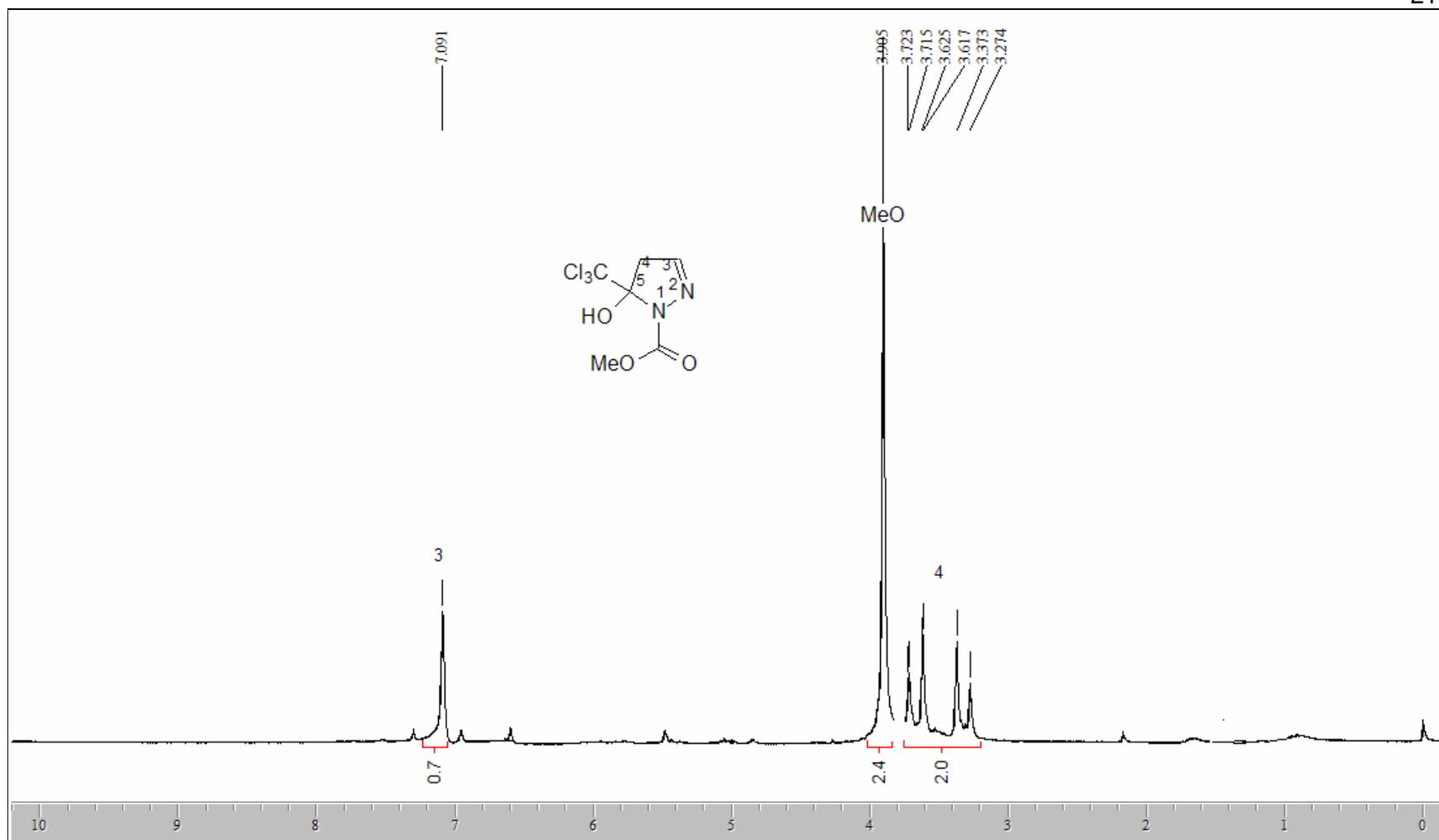


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7a, em CDCl_3 .

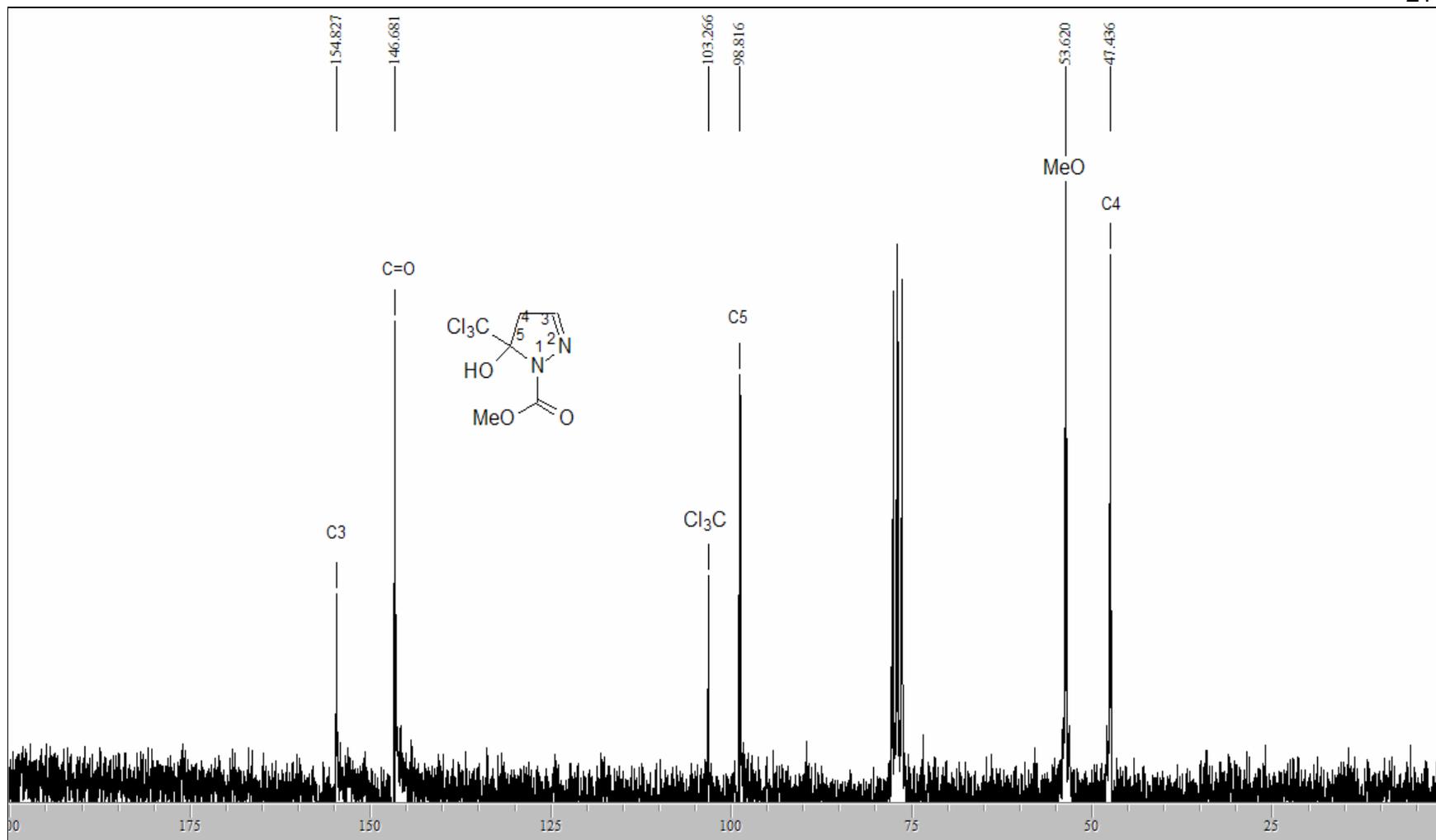


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 7a, em CDCl_3 .

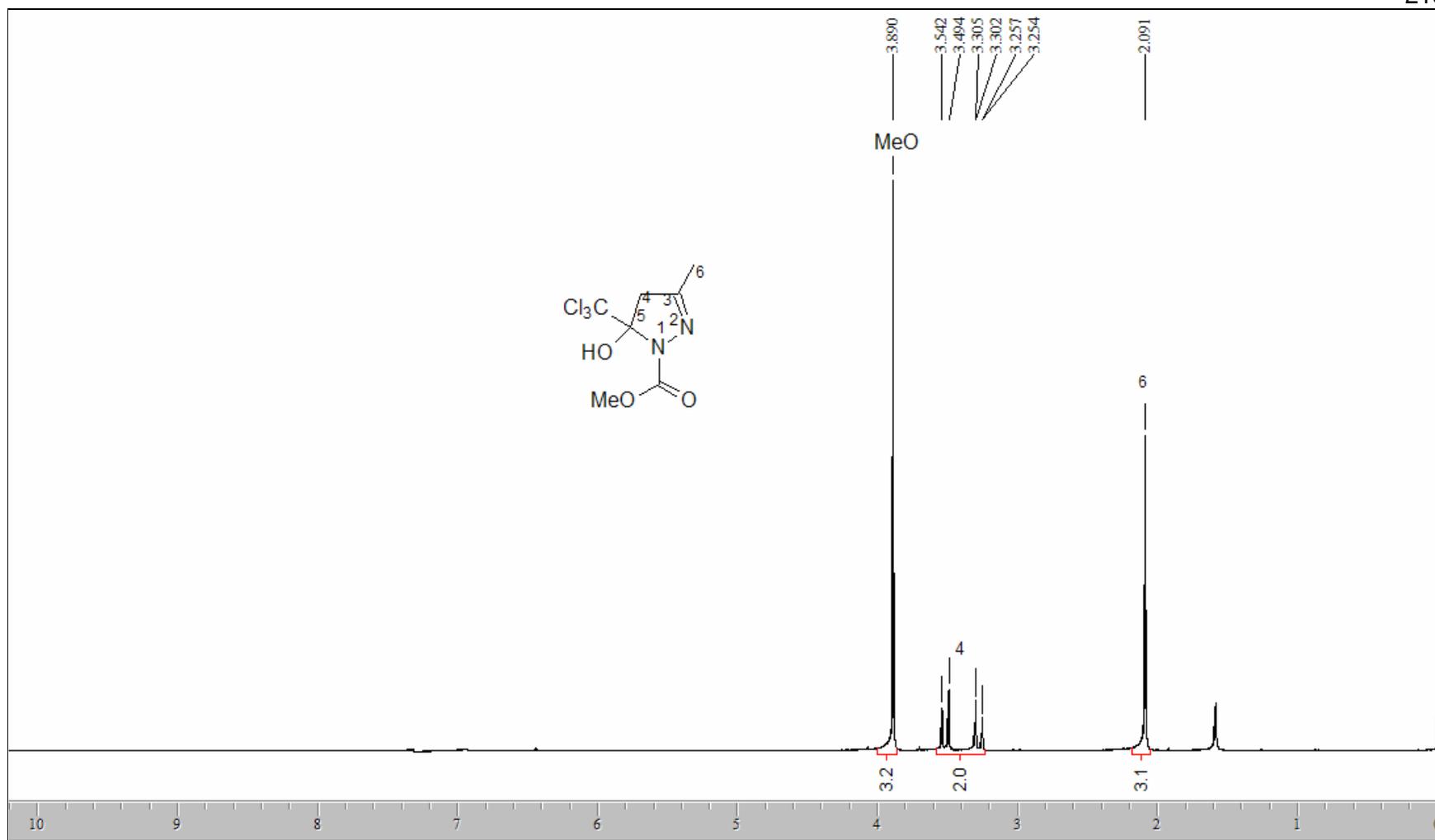


Figura 62. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7b, em CDCl_3 .

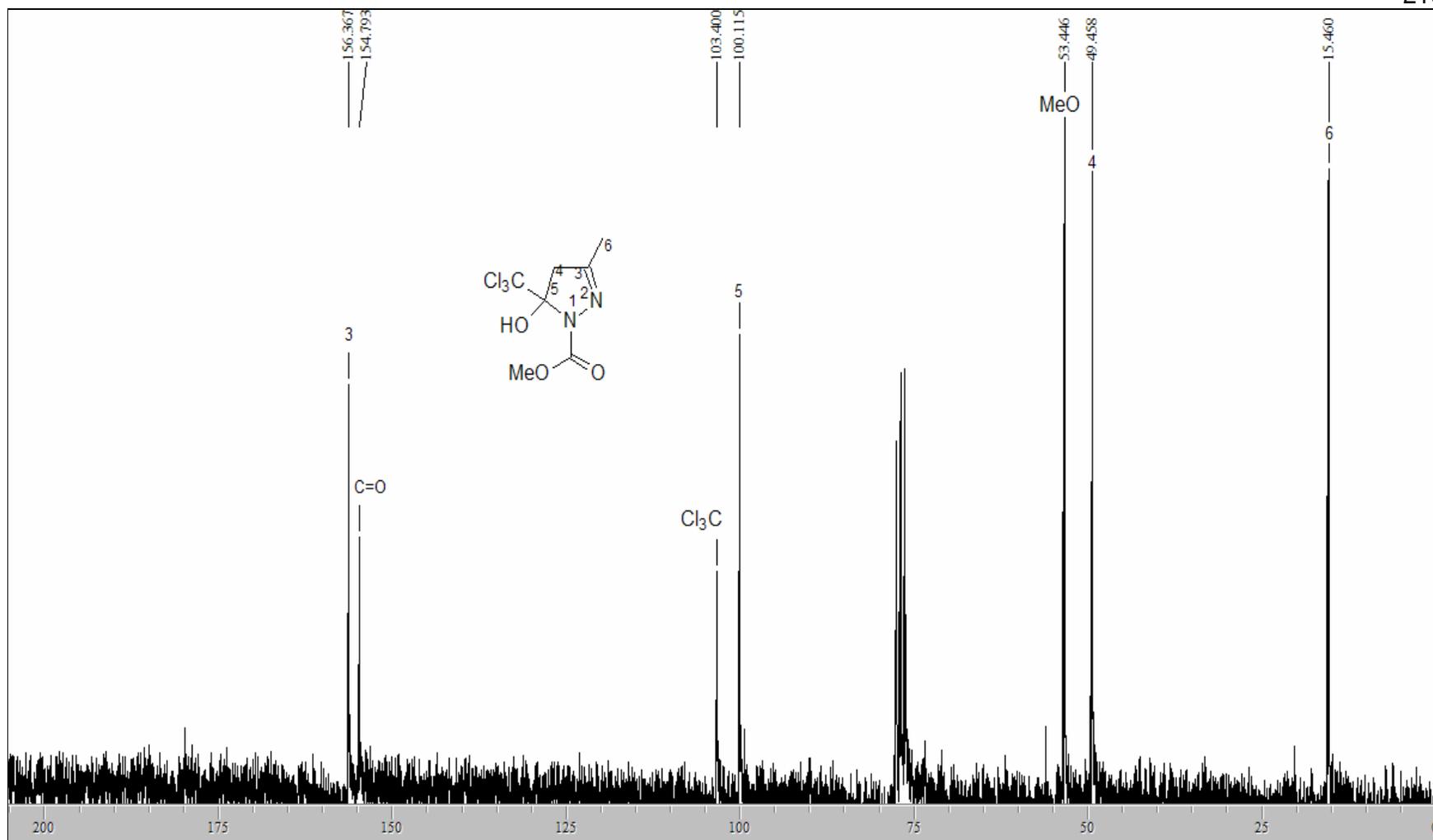


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7b, em CDCl_3 .

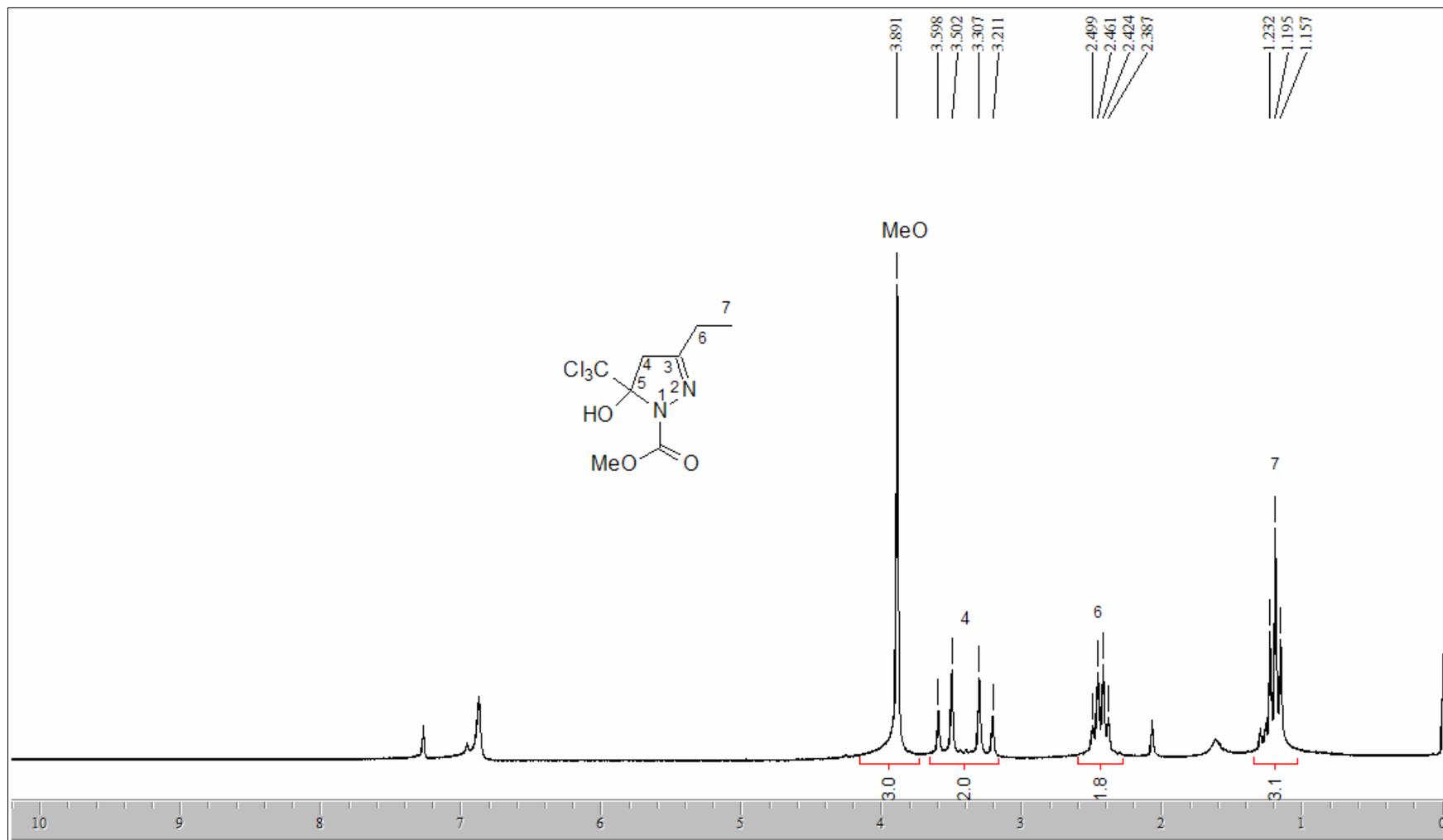


Figura 64. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7c, em CDCl_3 .

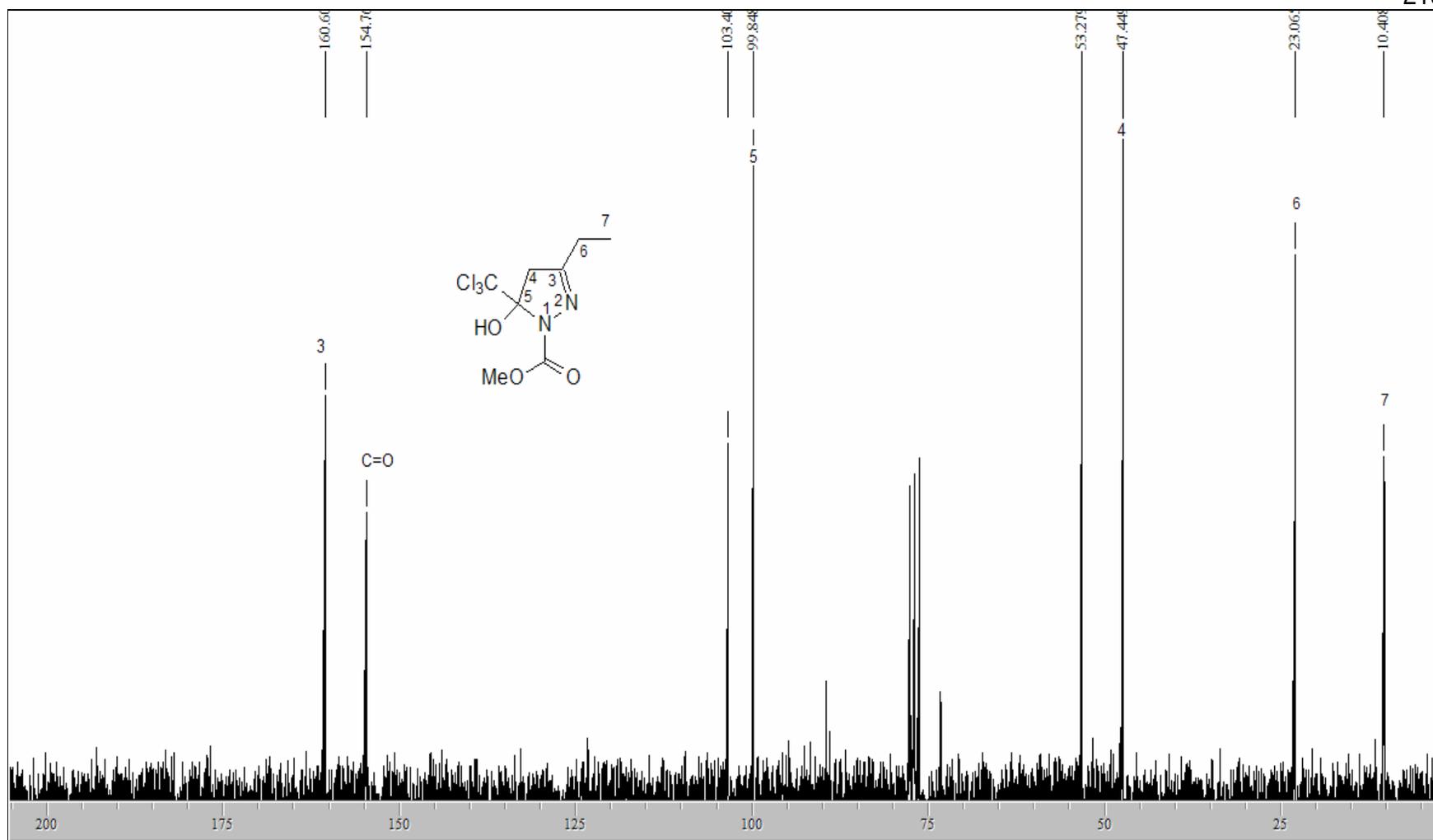


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7c, em CDCl_3 .

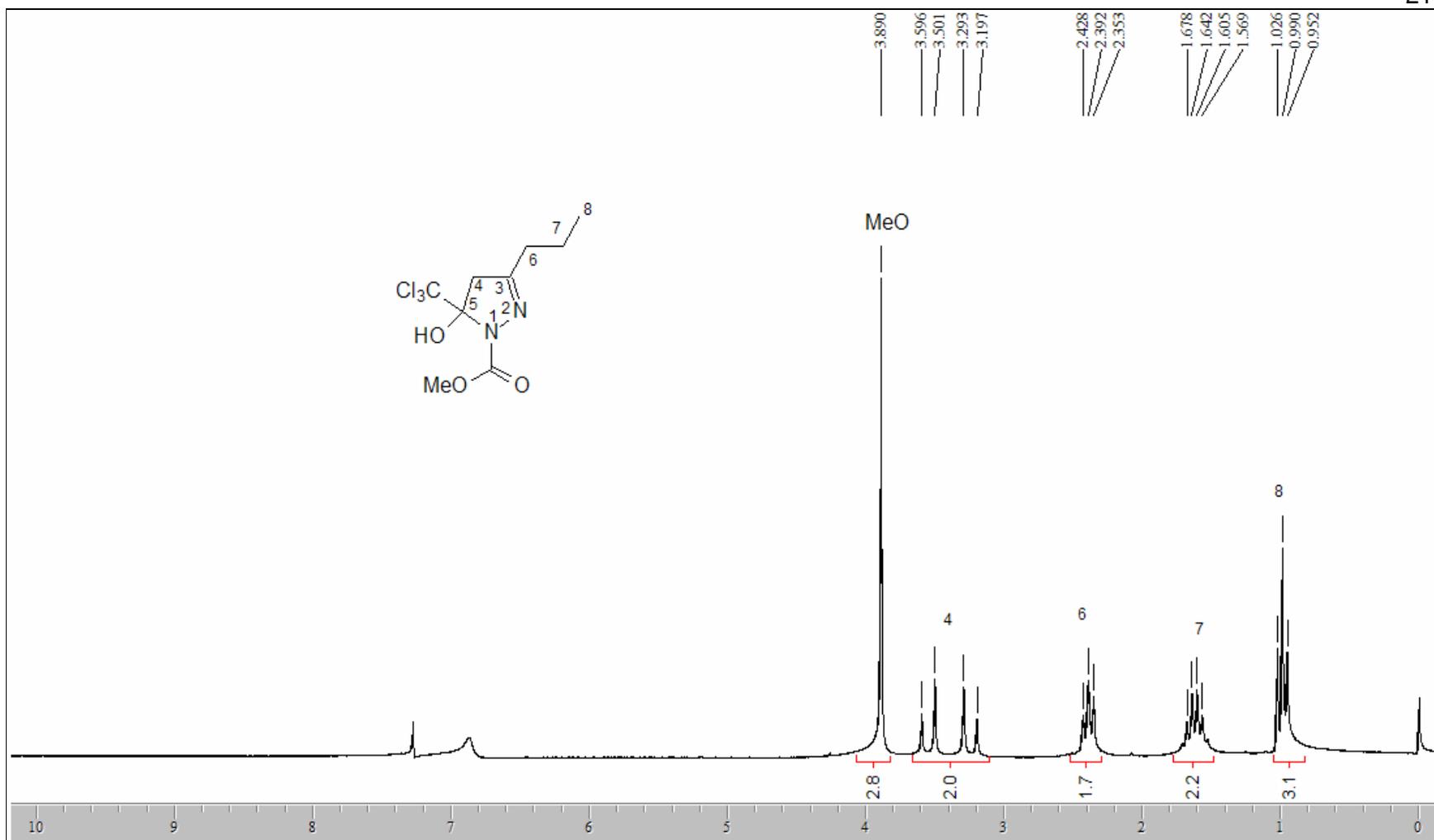


Figura 66. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7d, em CDCl_3 .

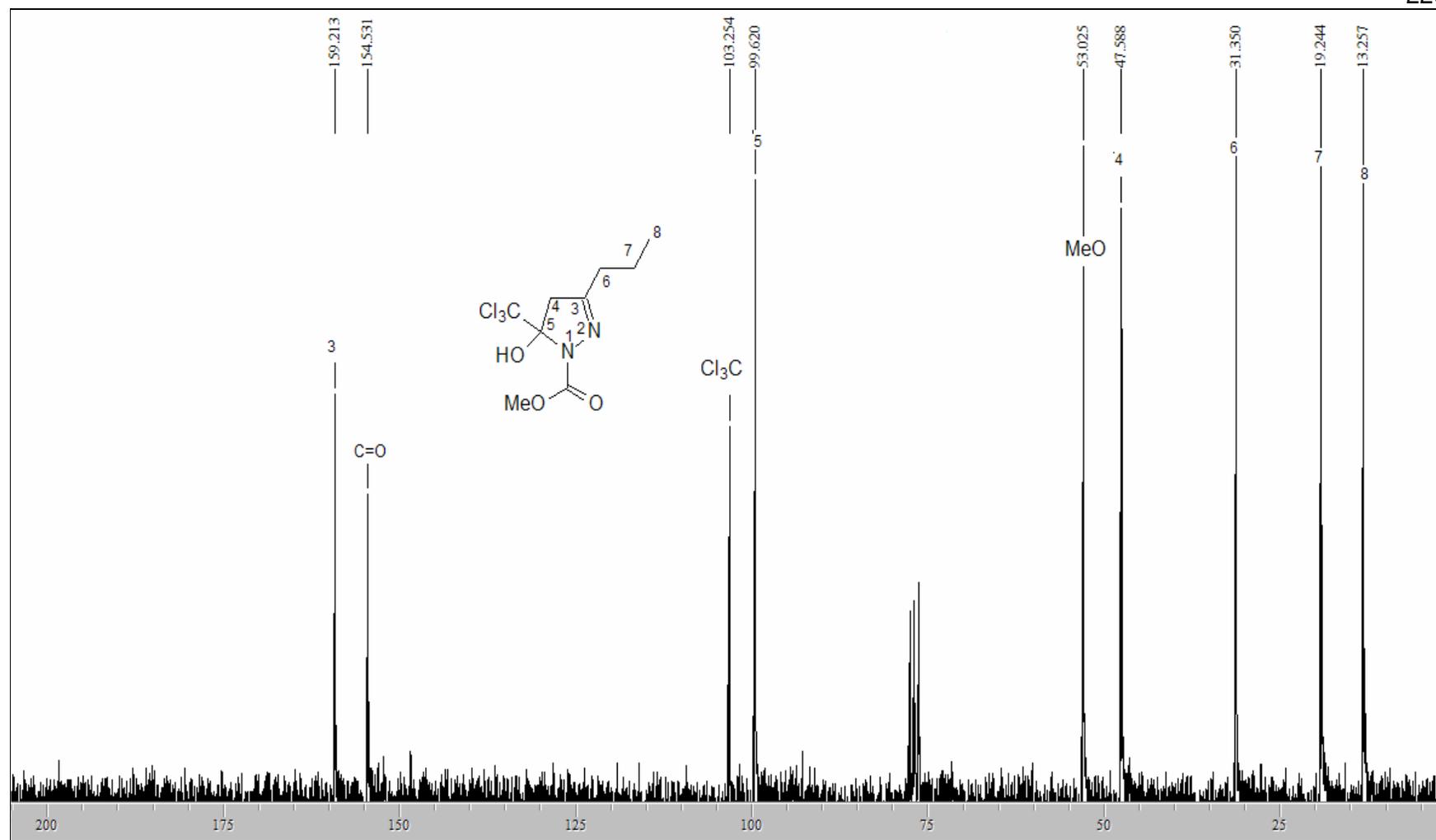


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7d, em CDCl_3 .

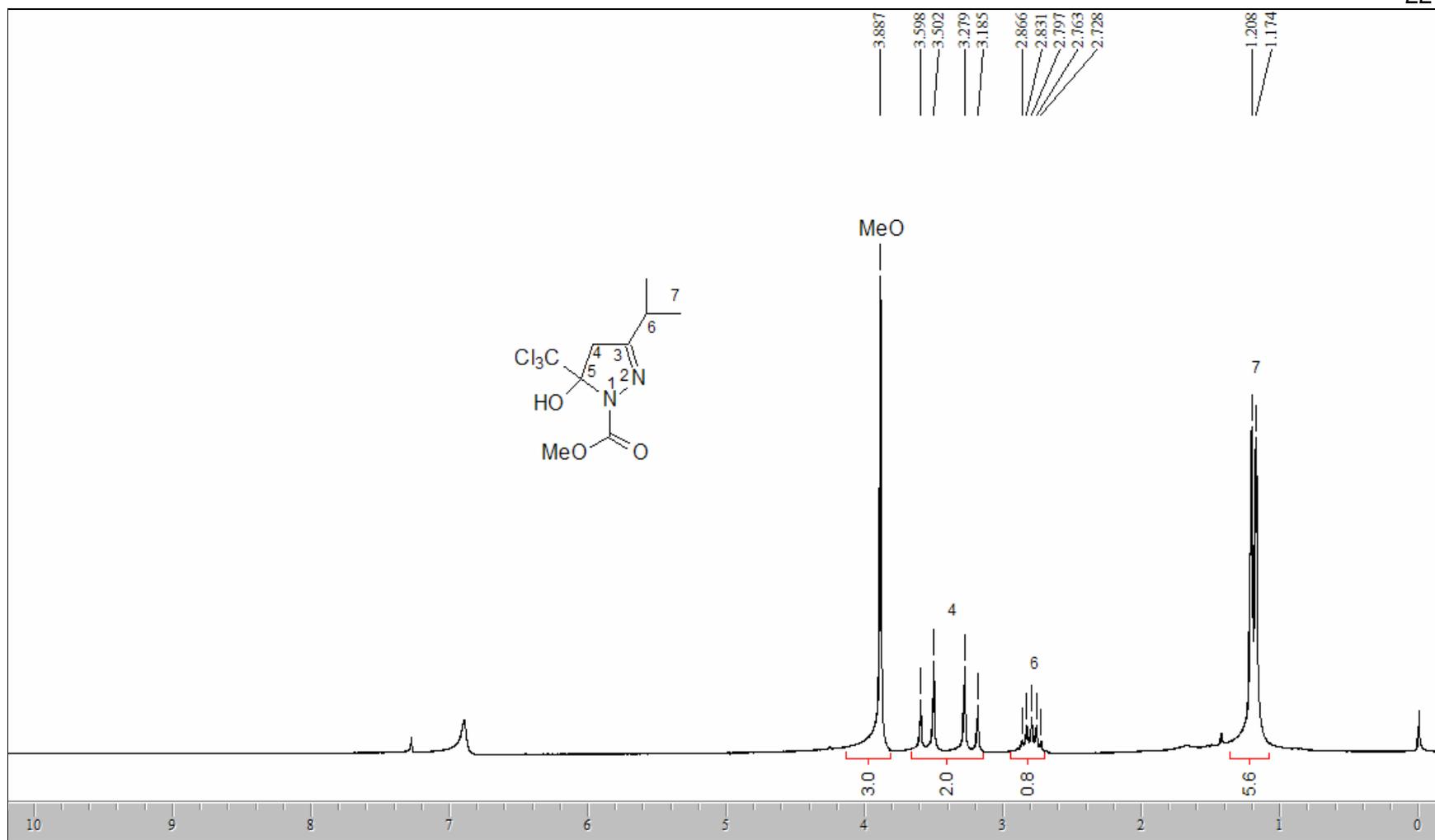


Figura 68. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-*iso*-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 7e, em CDCl_3 .

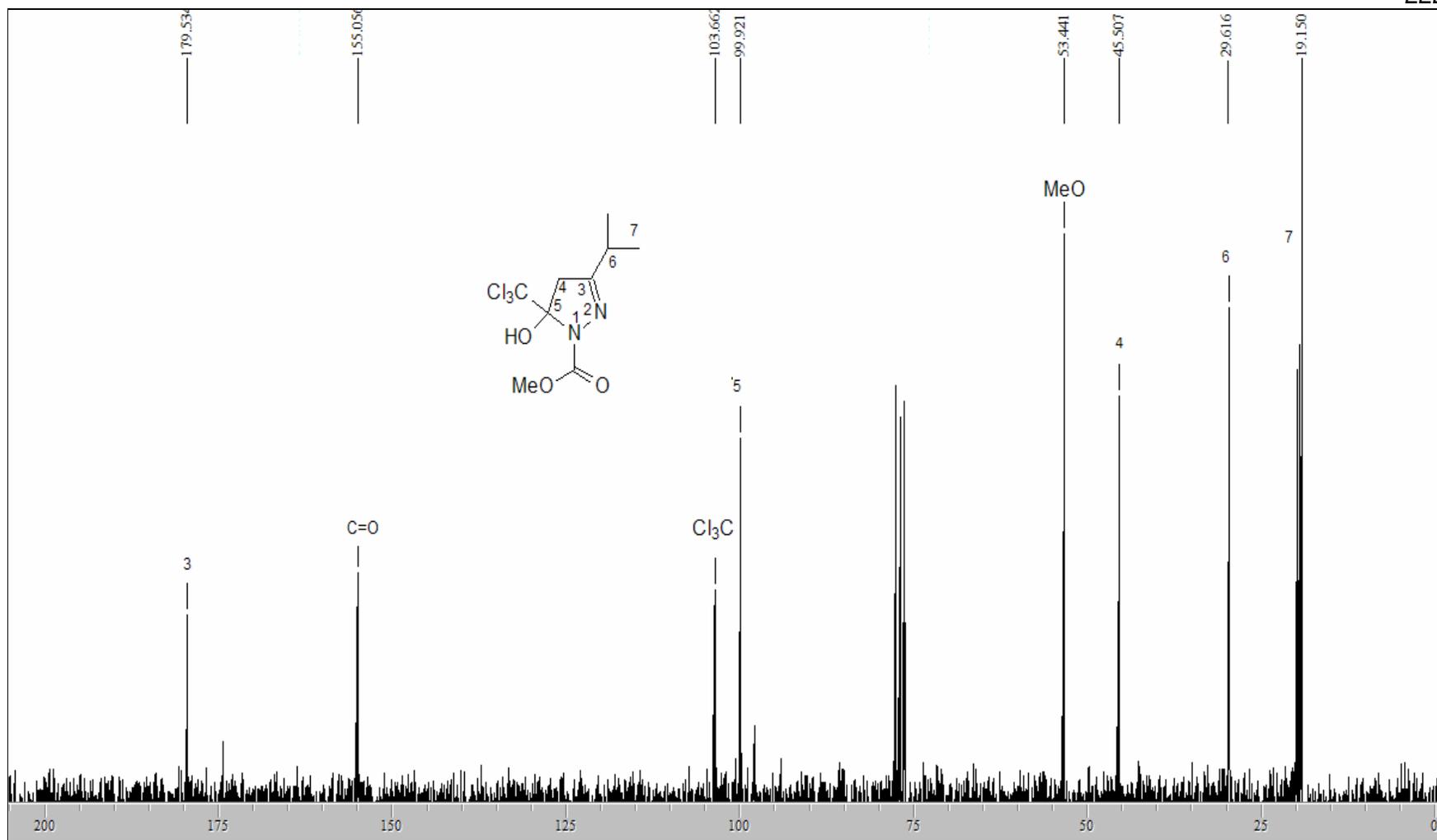


Figura 69. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-*iso*-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7e, em CDCl_3 .

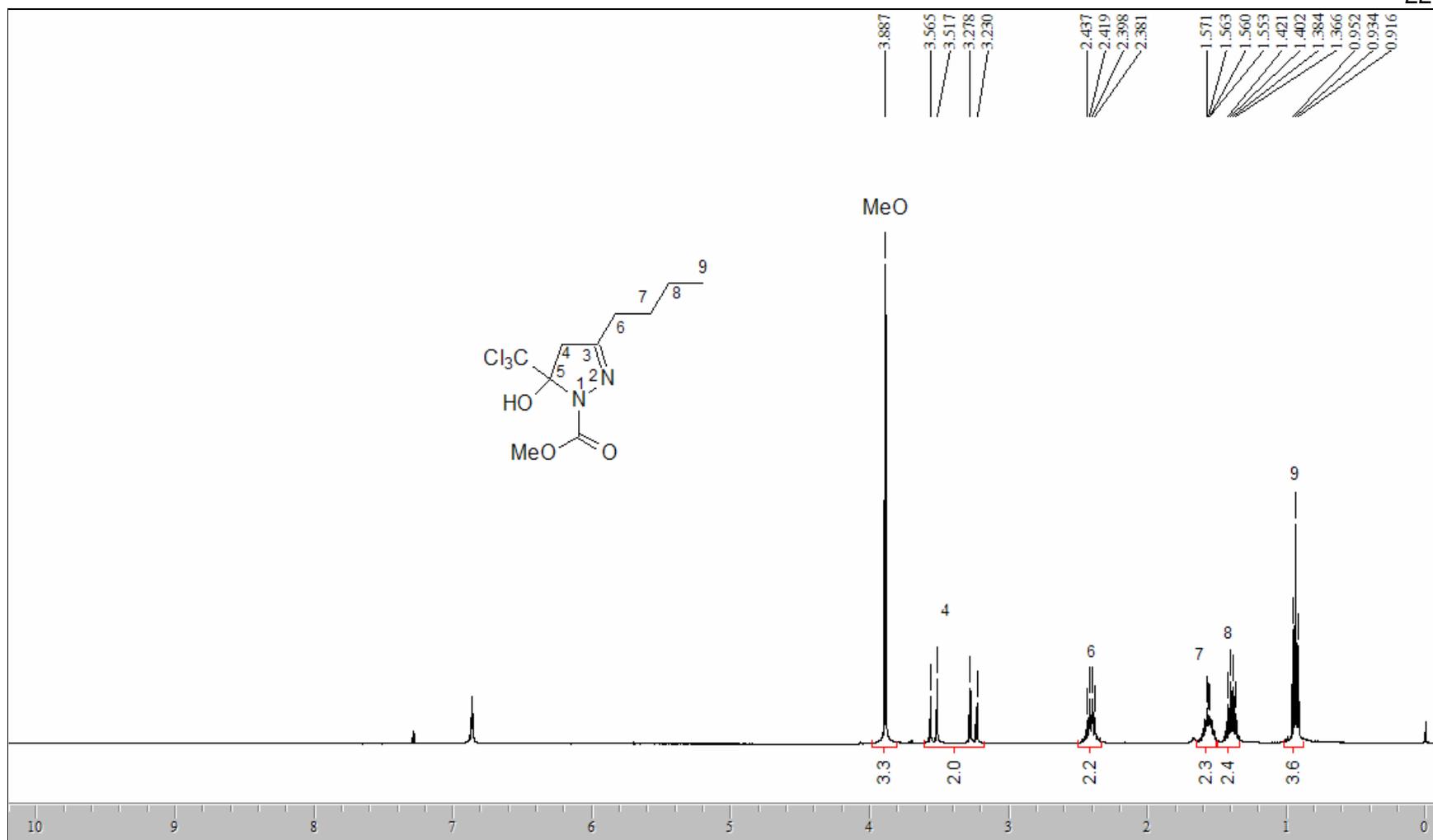


Figura 70. Espectro de RMN ¹H do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 7f, em CDCl₃.

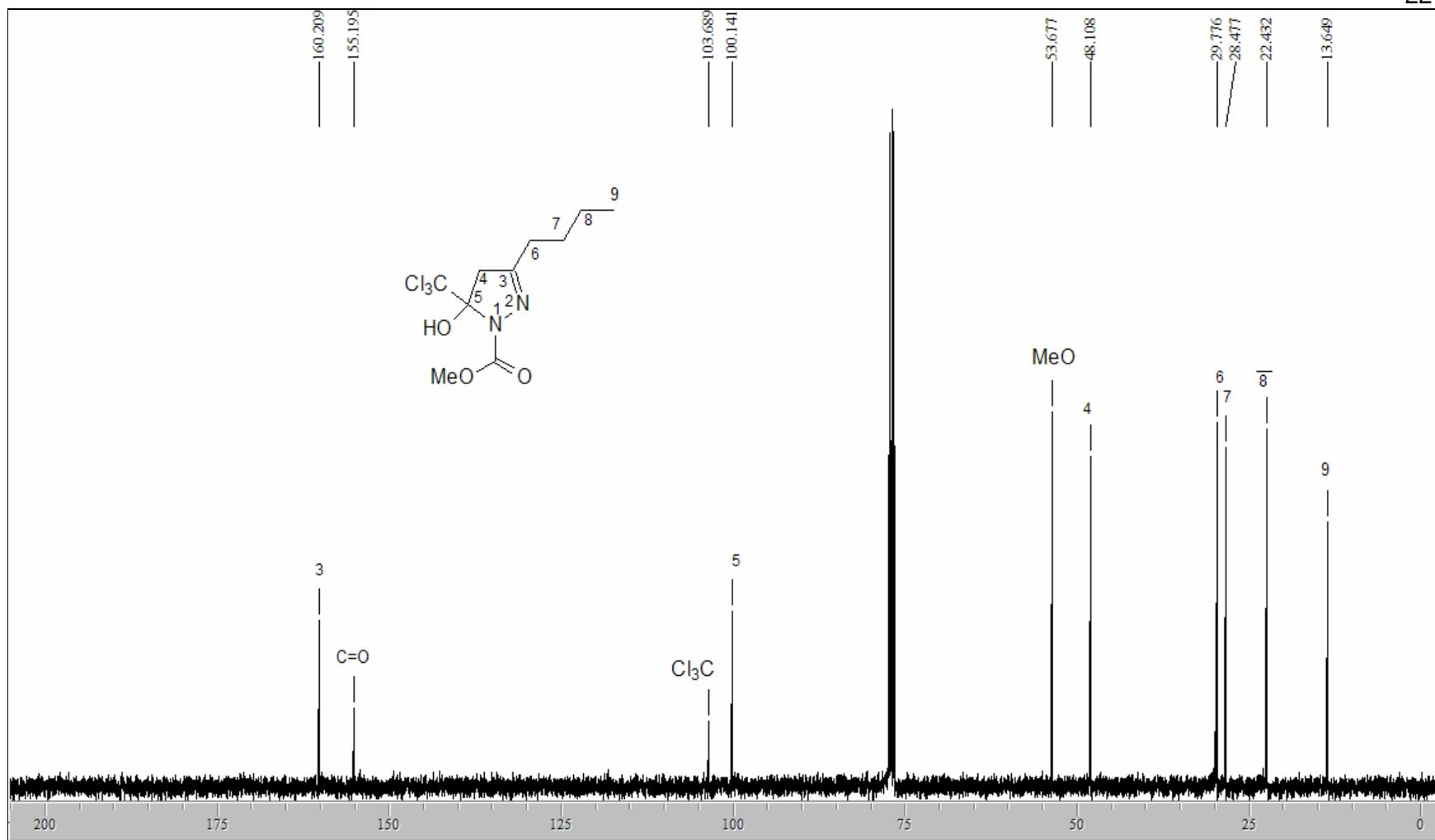


Figura 71. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 7f, em CDCl_3 .

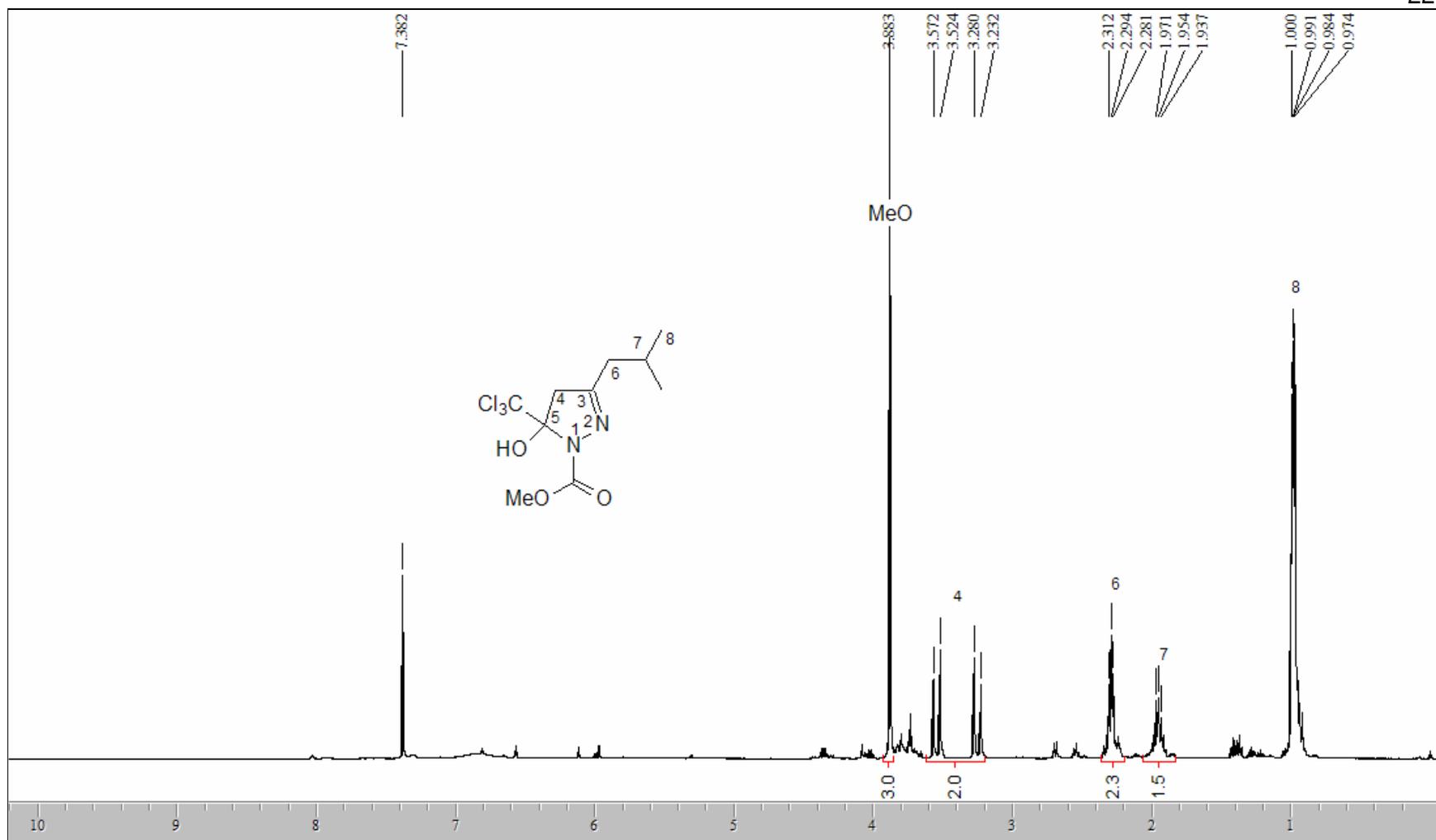


Figura 72. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-*iso*-butil-5-triclorometil--5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazol 7h, em CDCl_3 .

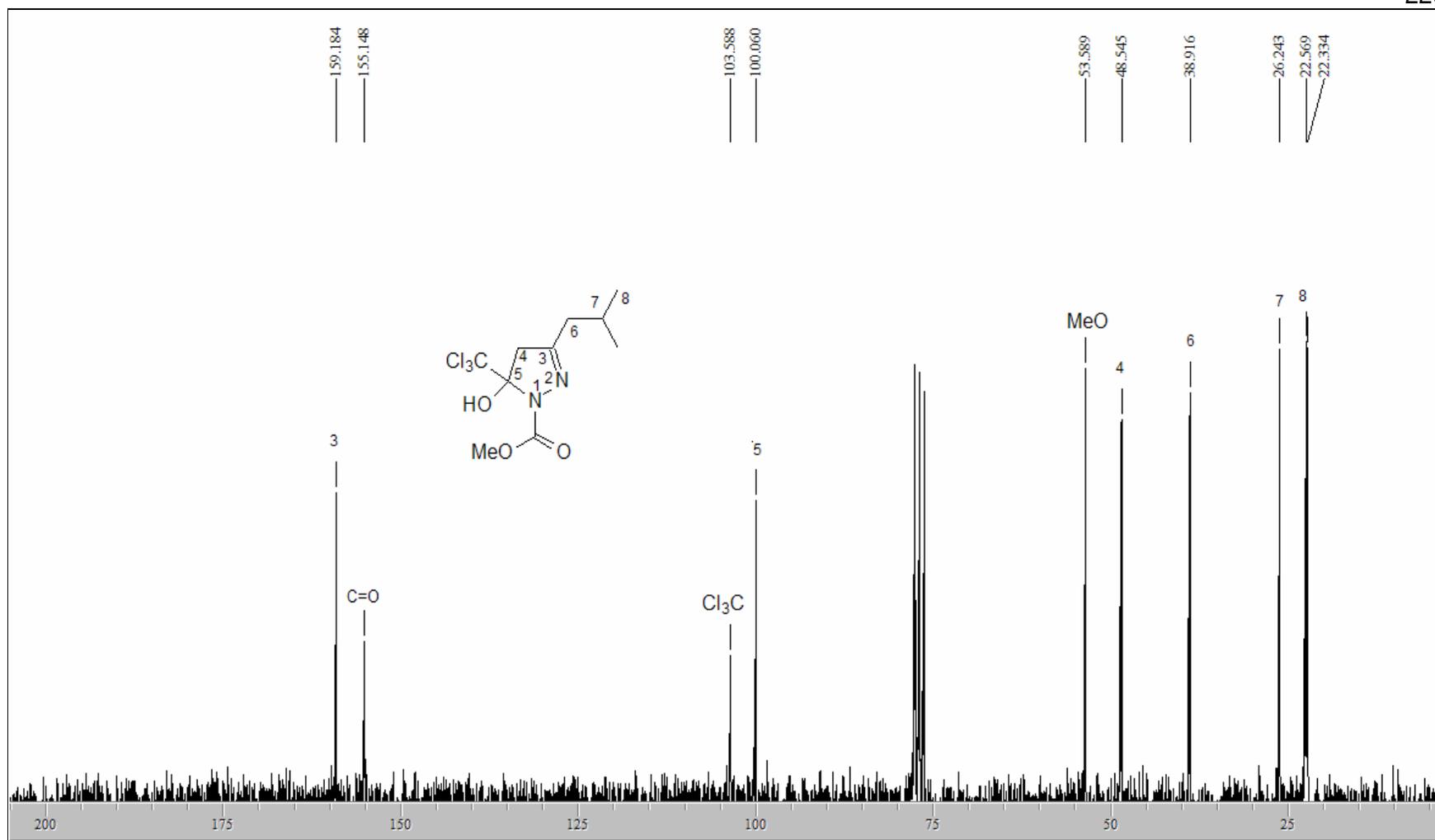


Figura 73. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-*iso*-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 7h, em CDCl_3 .

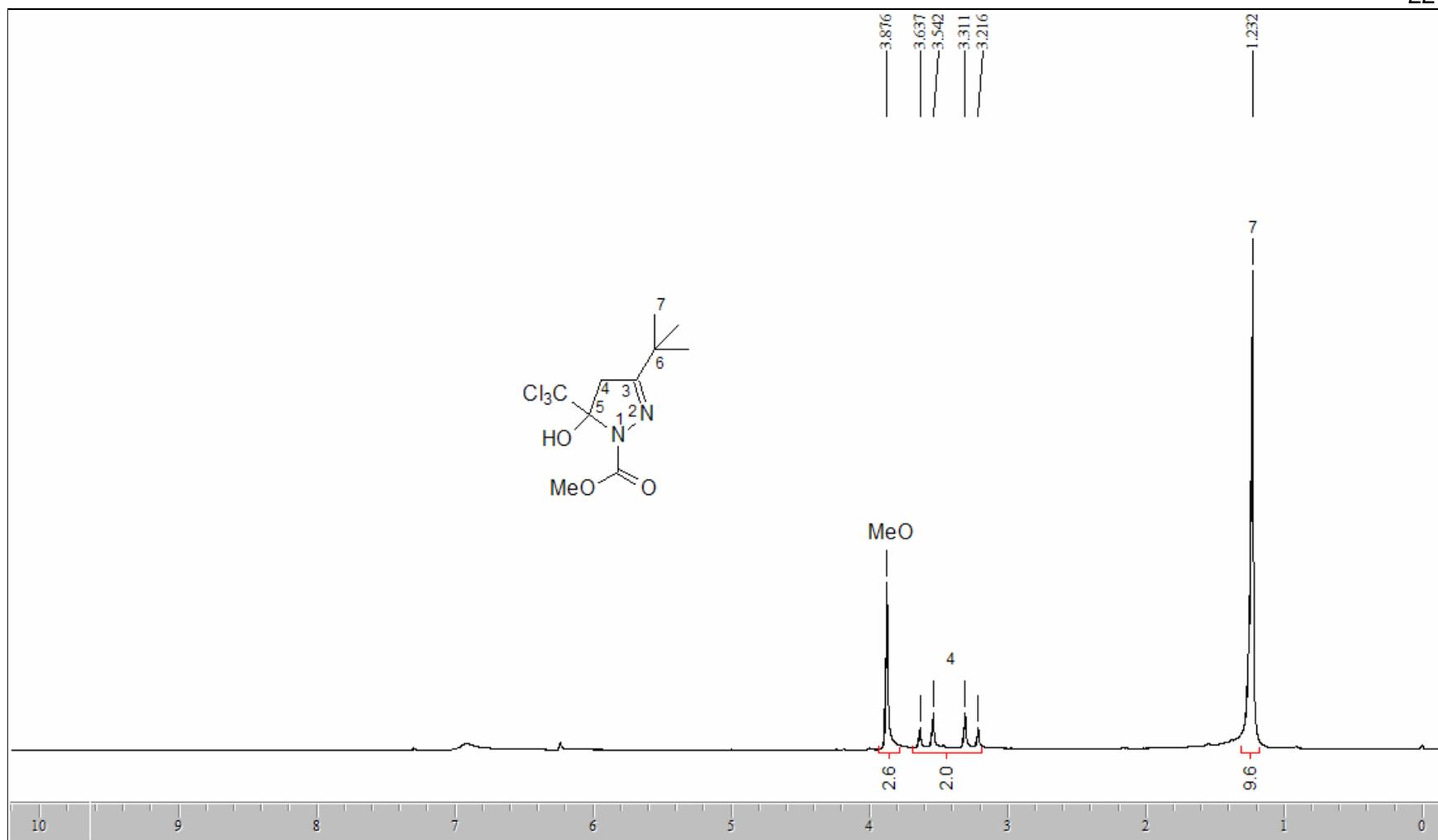


Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7g, em CDCl_3 .

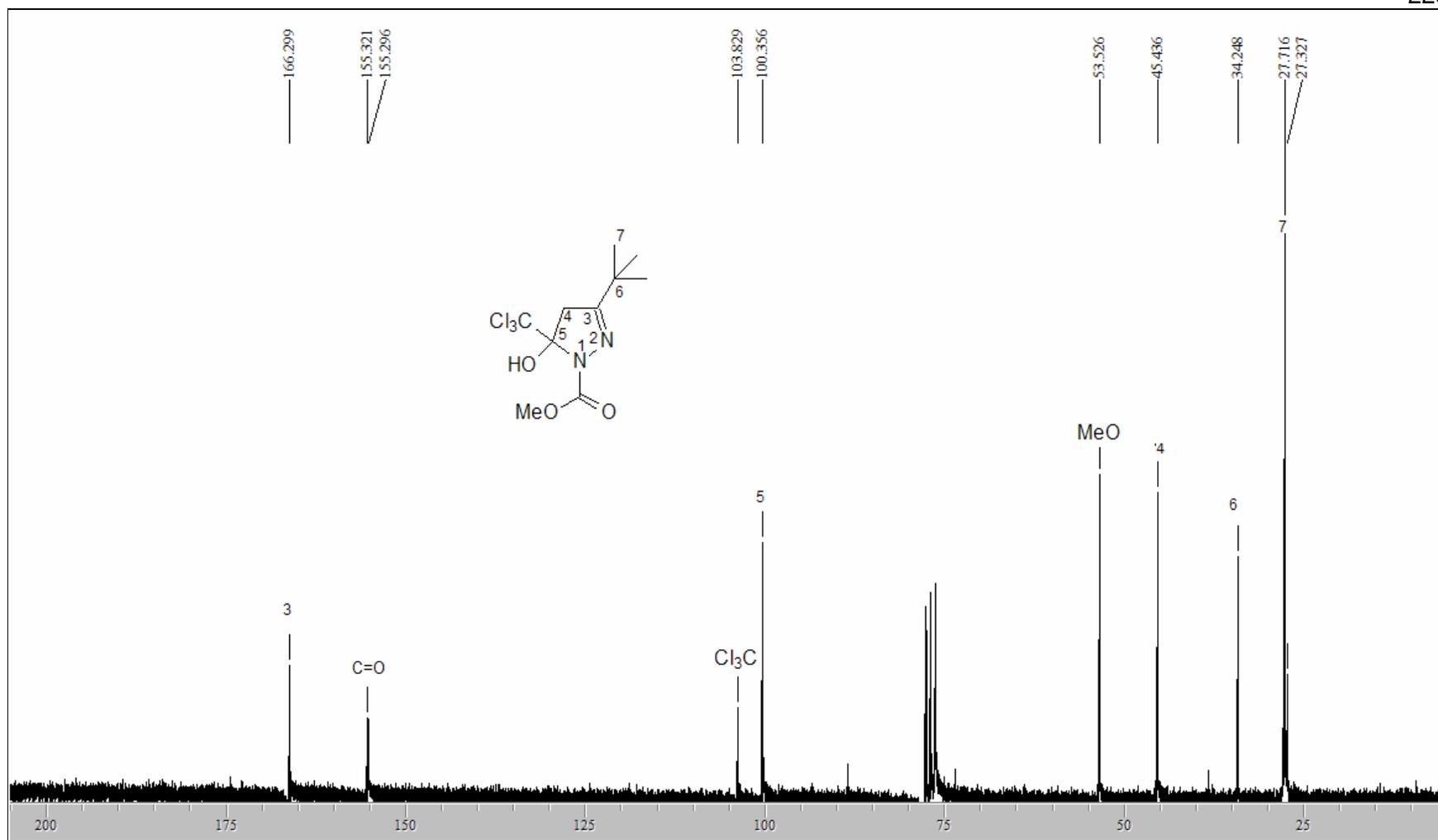


Figura 75. Espectro de RMN ¹³C do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 7g, em CDCl₃.

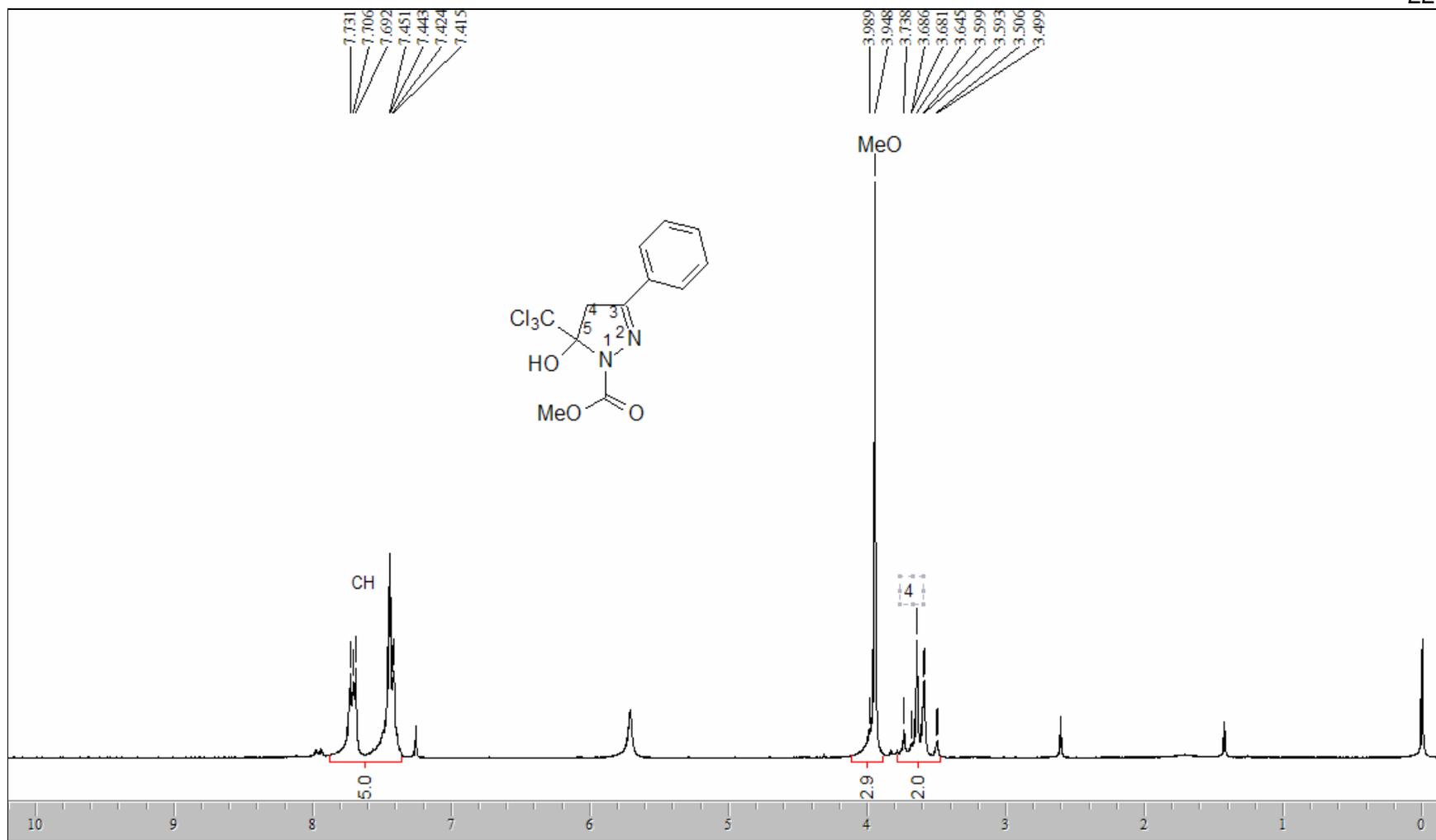


Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7j, em CDCl_3 .

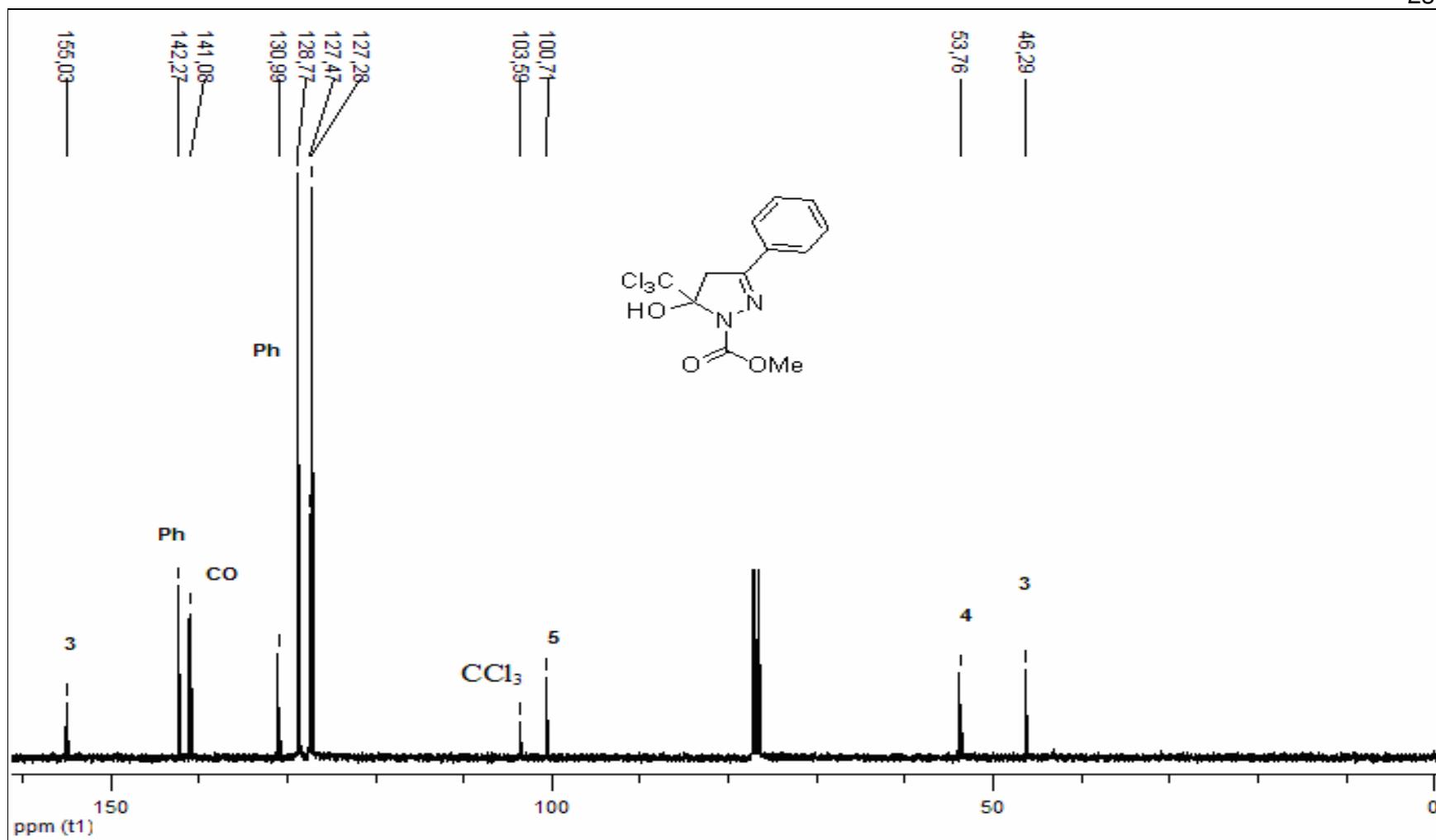


Figura 77. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7j, em CDCl_3 .

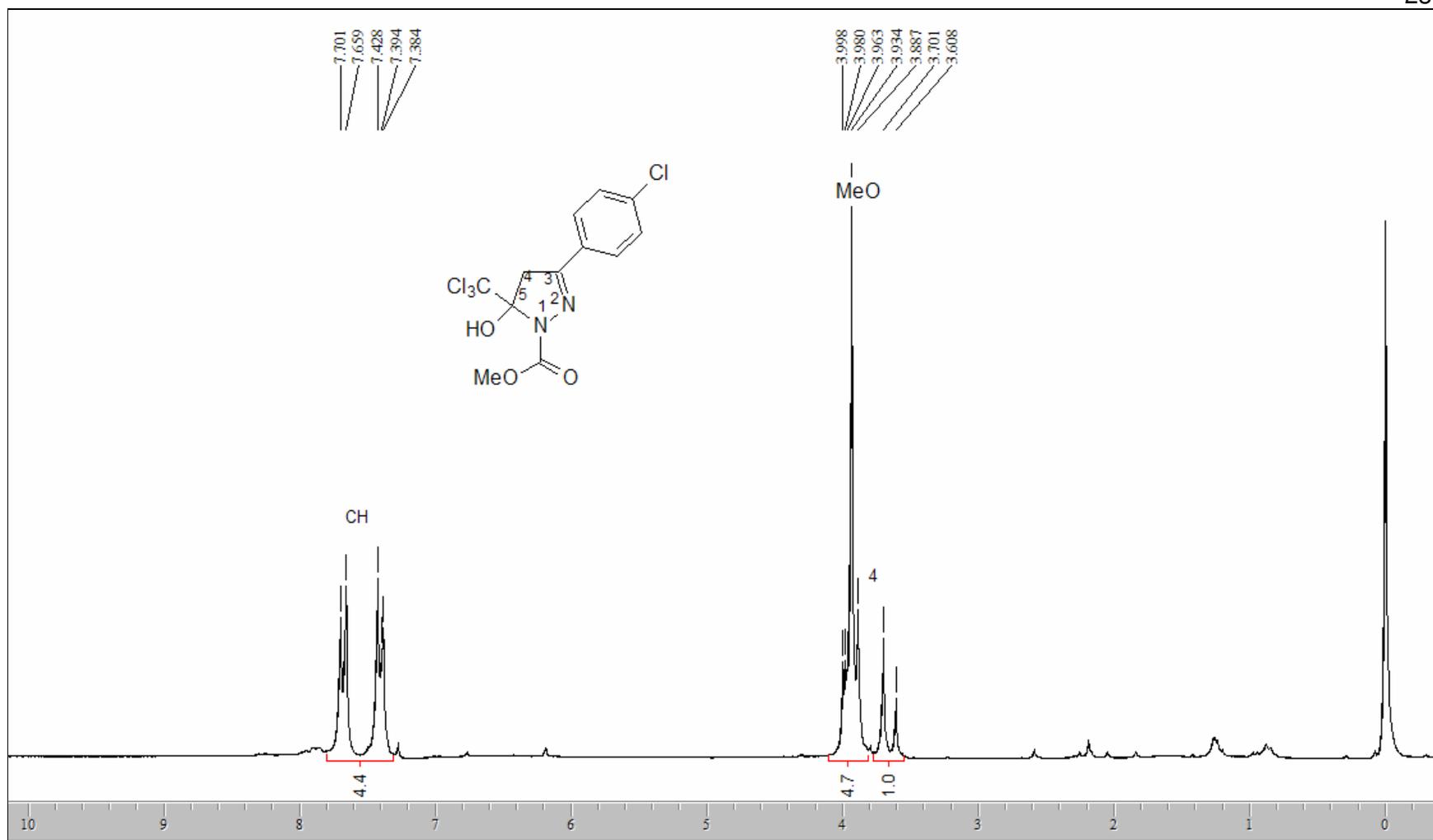


Figura 78. Espectro de RMN ¹H do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 7l, em CDCl₃.

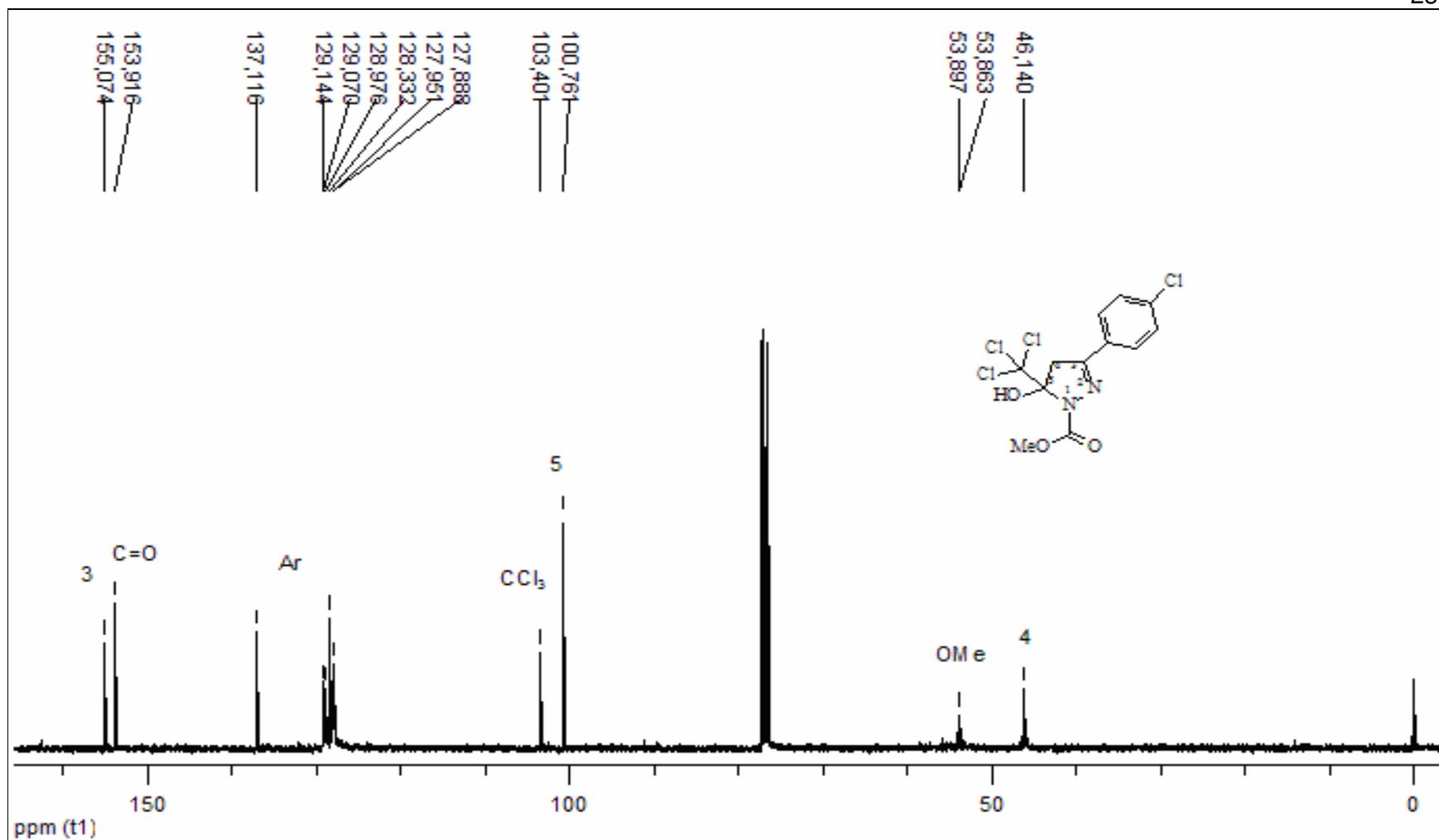


Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-didro-1H-pirazol 71, em CDCl_3 .

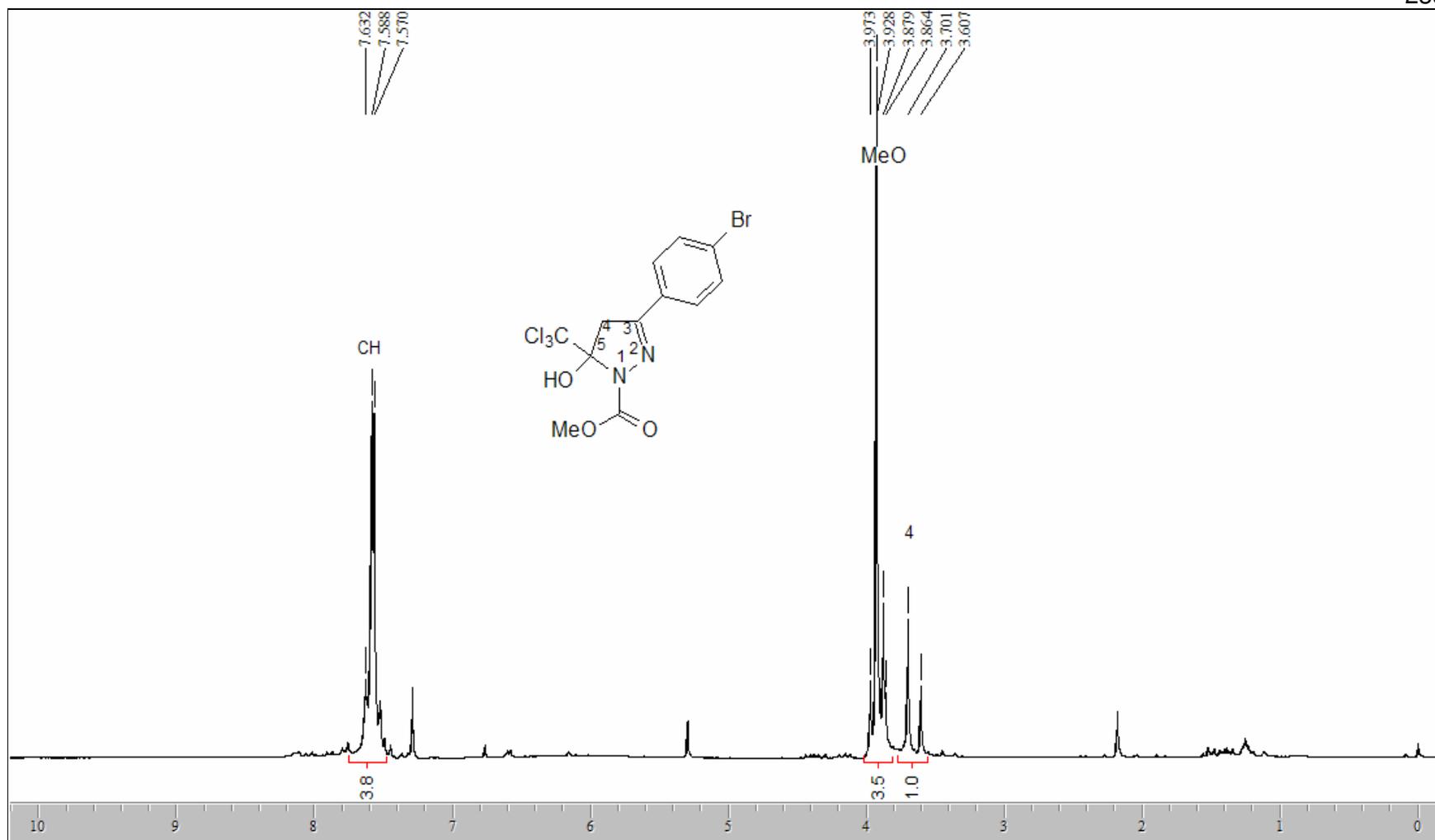


Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7m, em CDCl_3 .

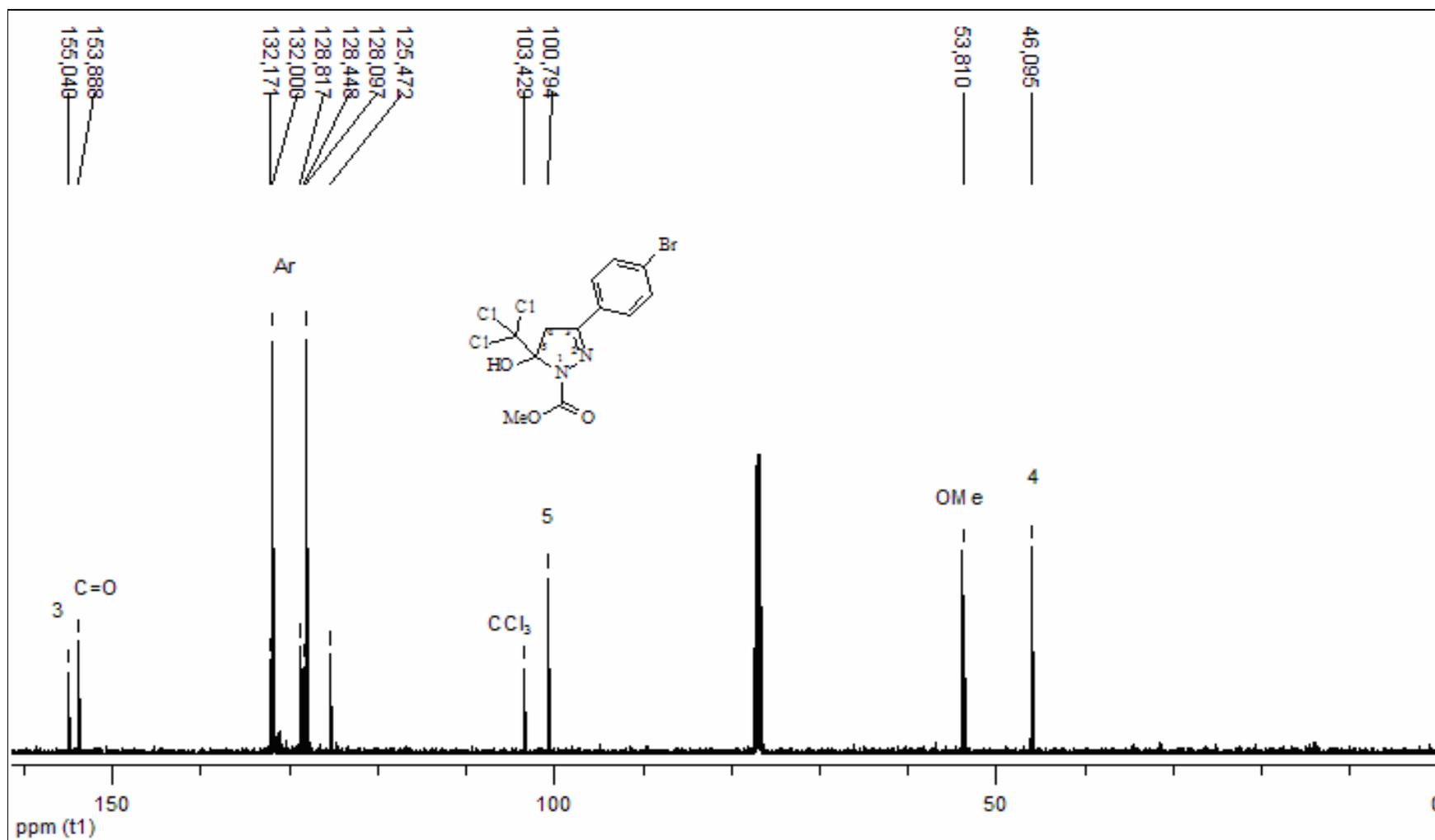


Figura 81. Espectro de RMN ¹H do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 7m, em CDCl₃.

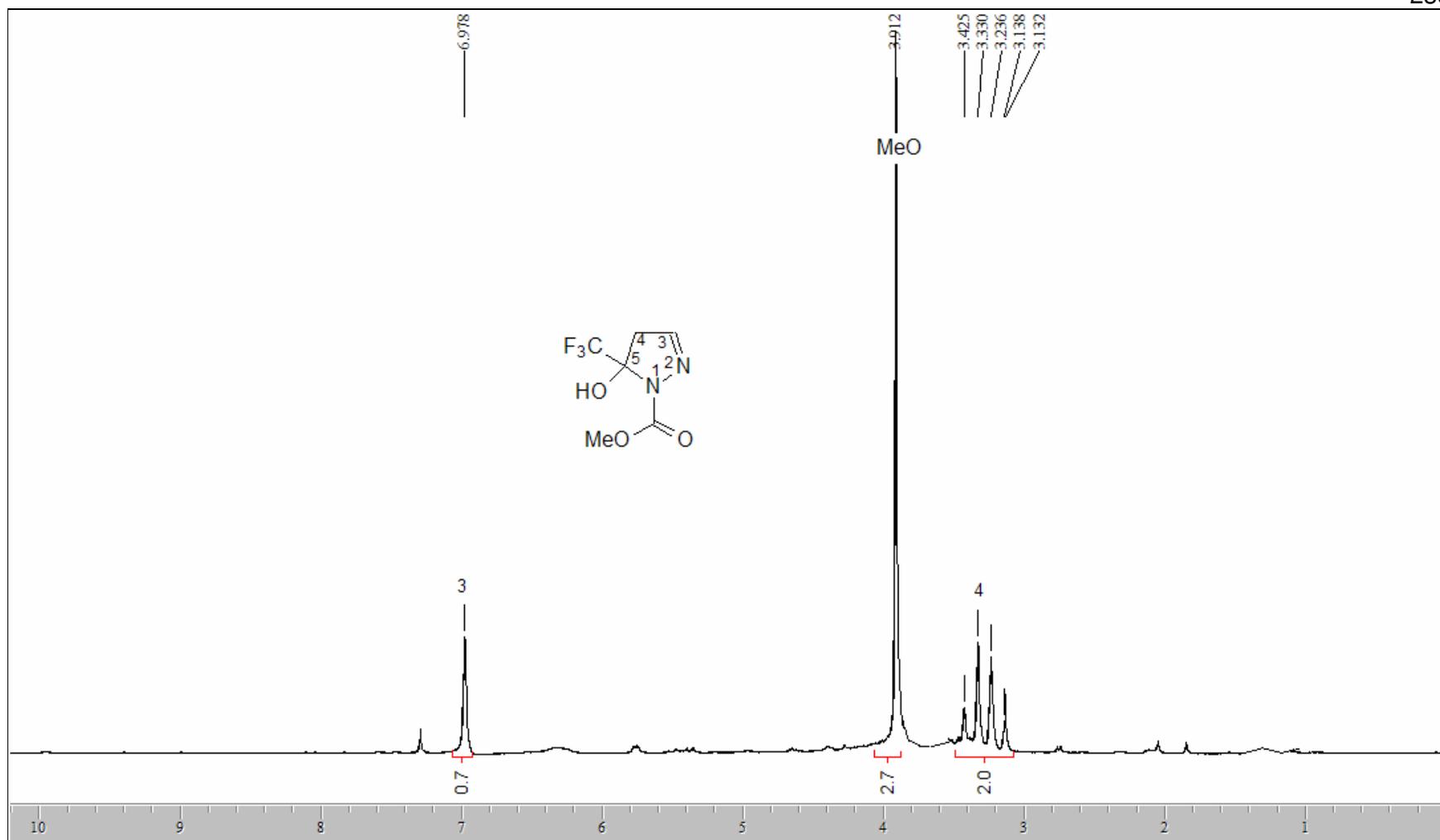


Figura 82. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 8a, em CDCl_3 .

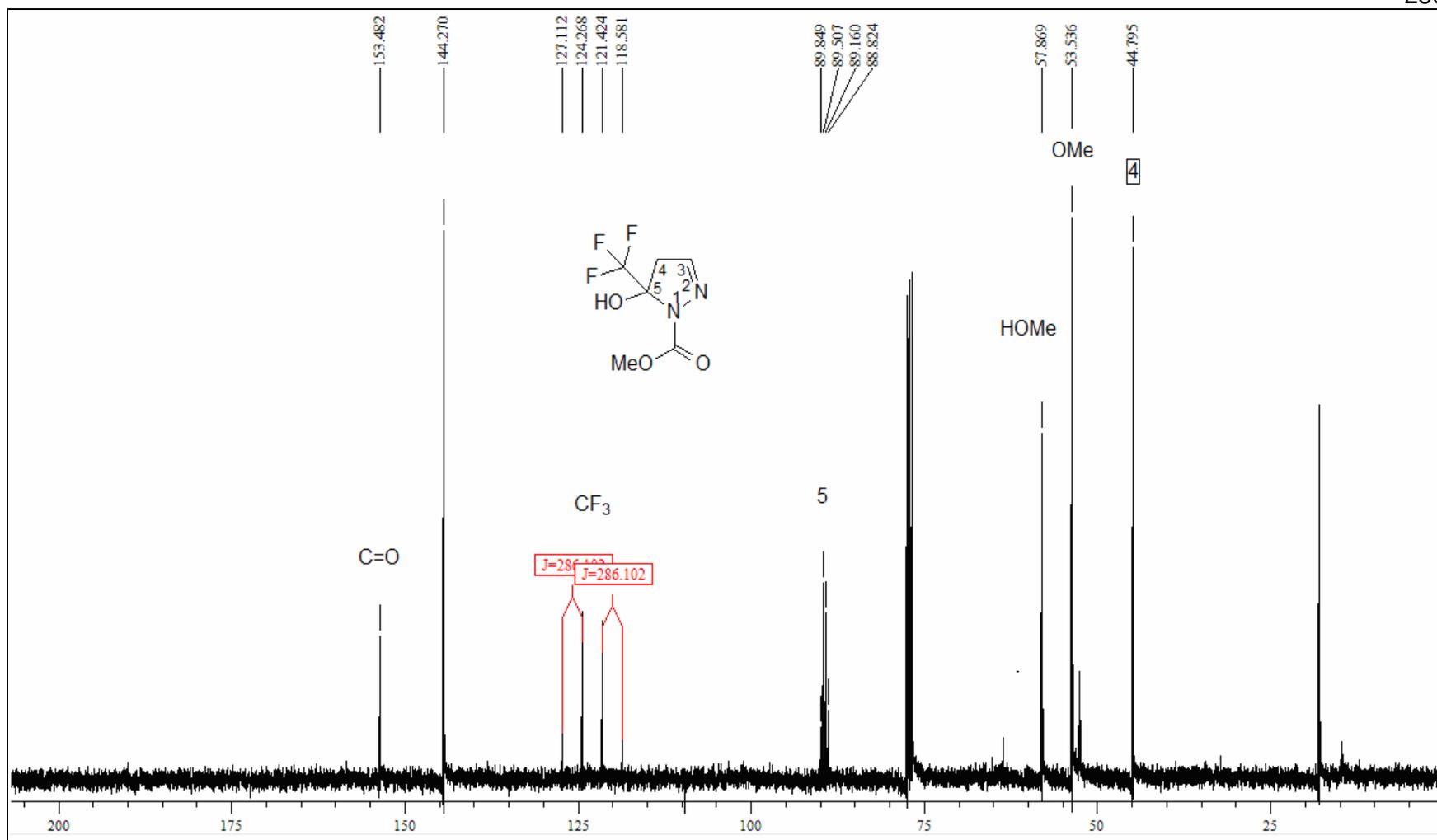


Figura 83. Espectro de RMN ¹³C do composto 1-carboximetil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8a, em CDCl₃.

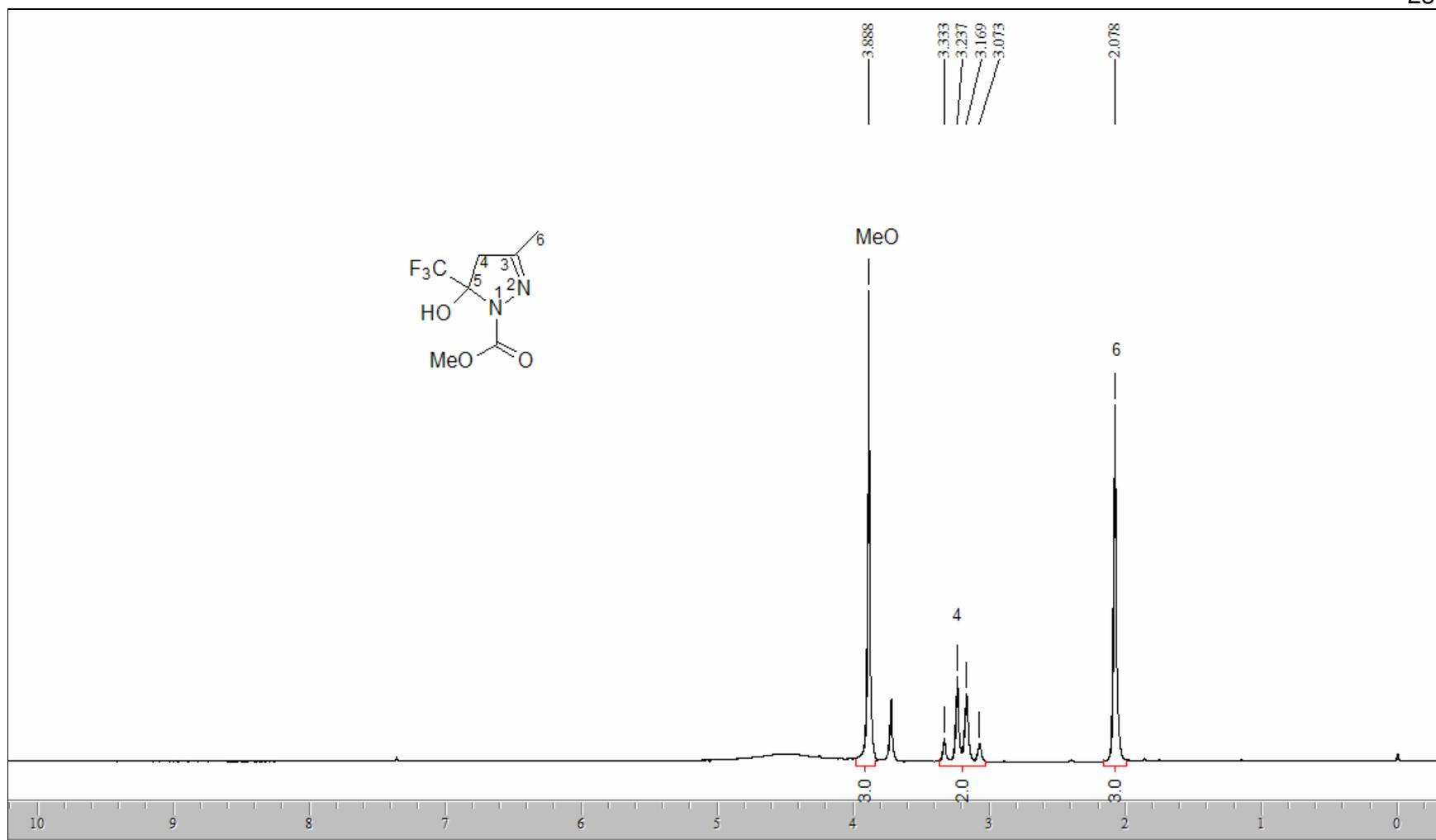


Figura 84. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8b, em CDCl_3 .

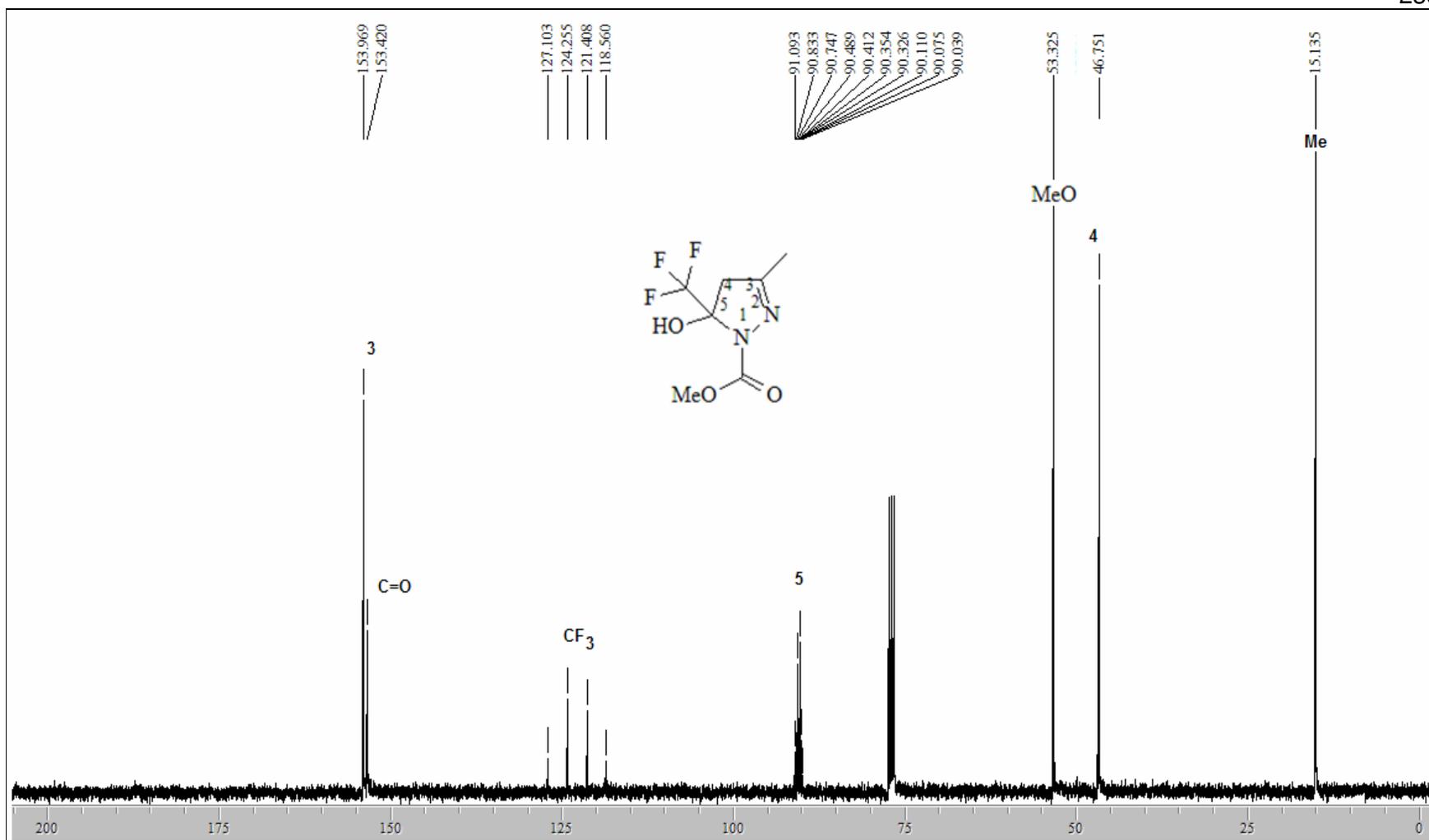


Figura 85. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-metil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8b, em CDCl_3 .

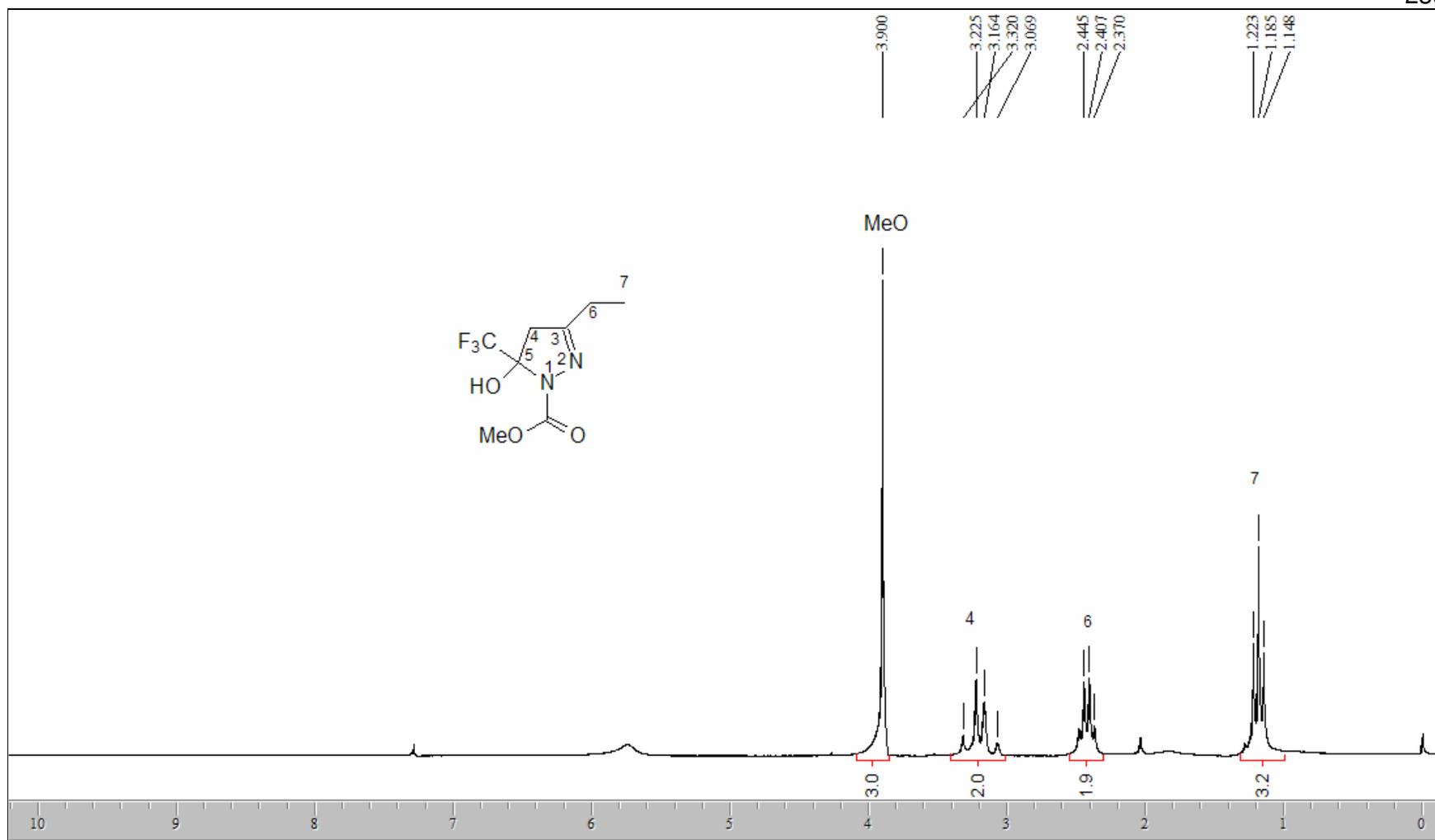


Figura 86. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8c, em CDCl_3 .

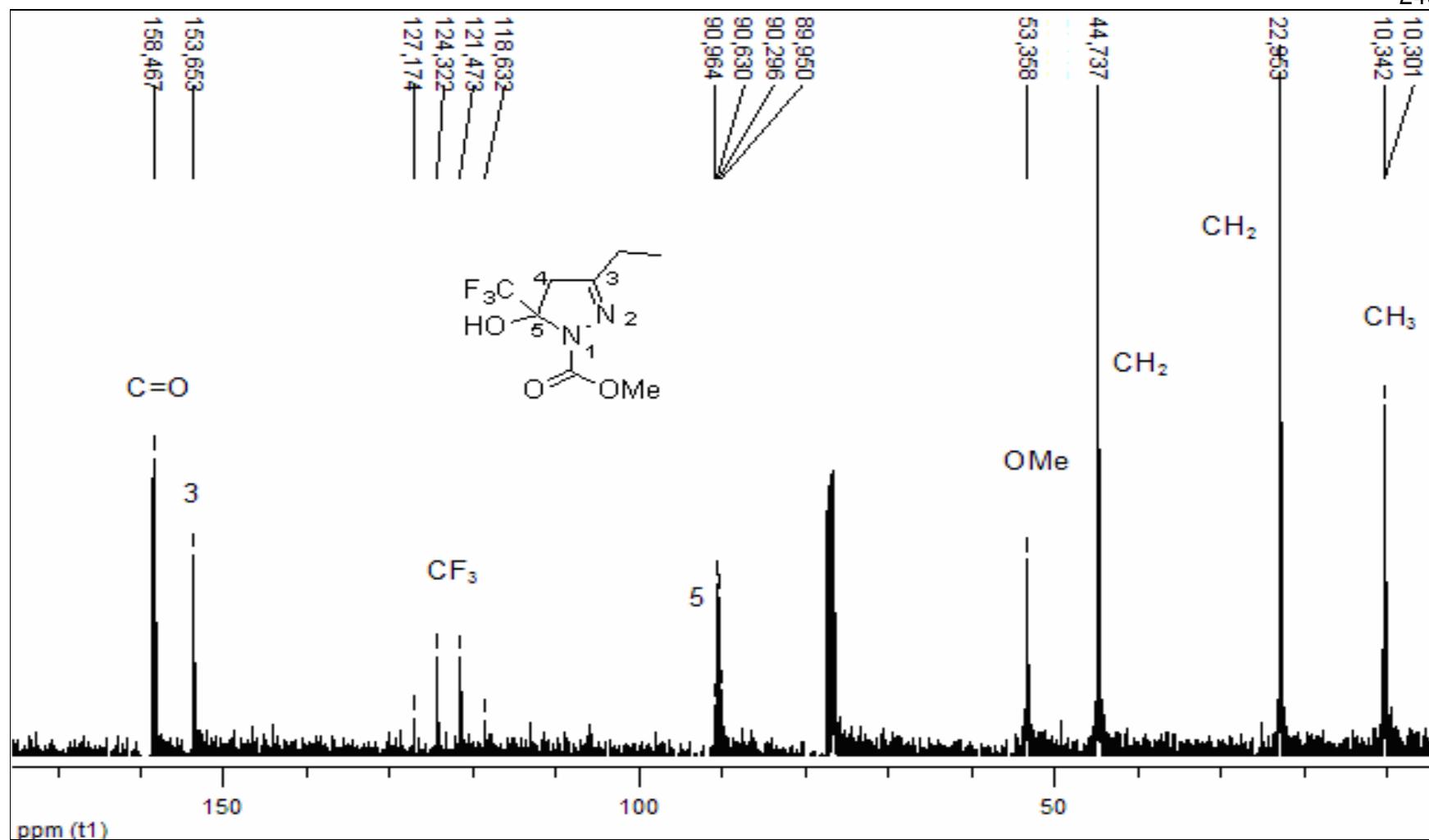


Figura 87. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8c, em CDCl_3 .

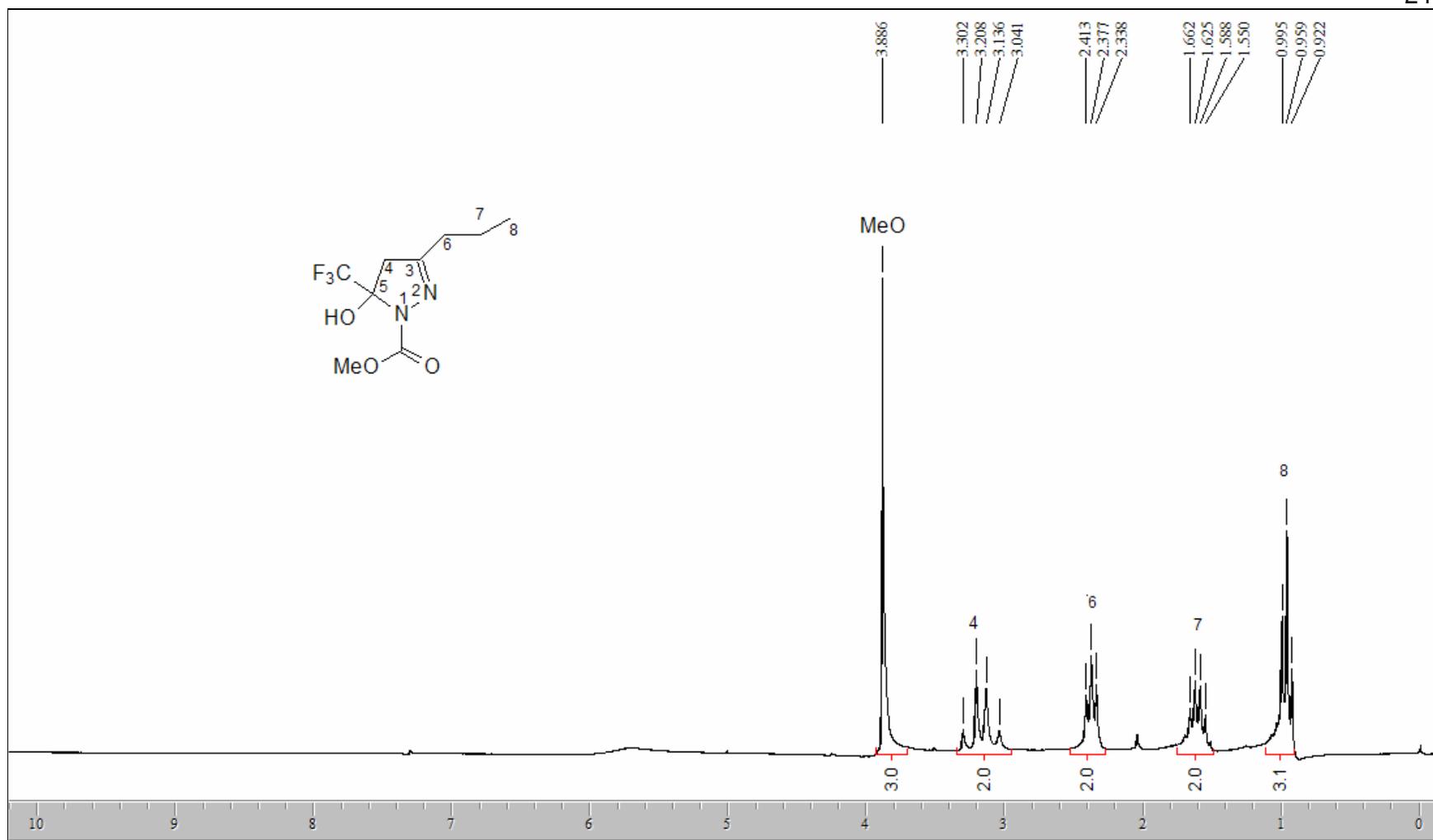


Figura 88. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8d, em CDCl_3 .

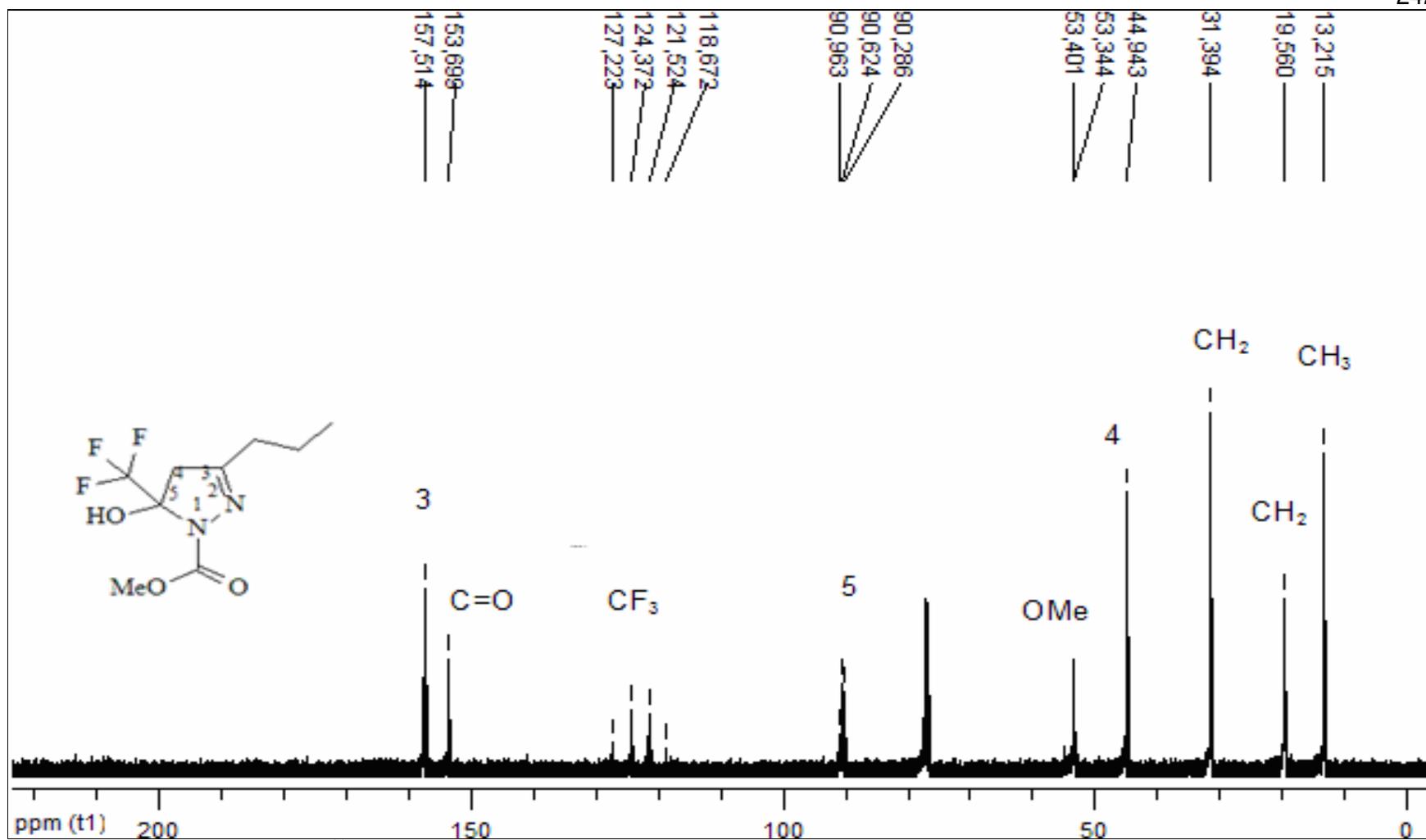


Figura 89. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-propil 5-trifluorometil-5-hidróxi- -4,5-diidro-1H-pirazol 8d, em CDCl_3 .

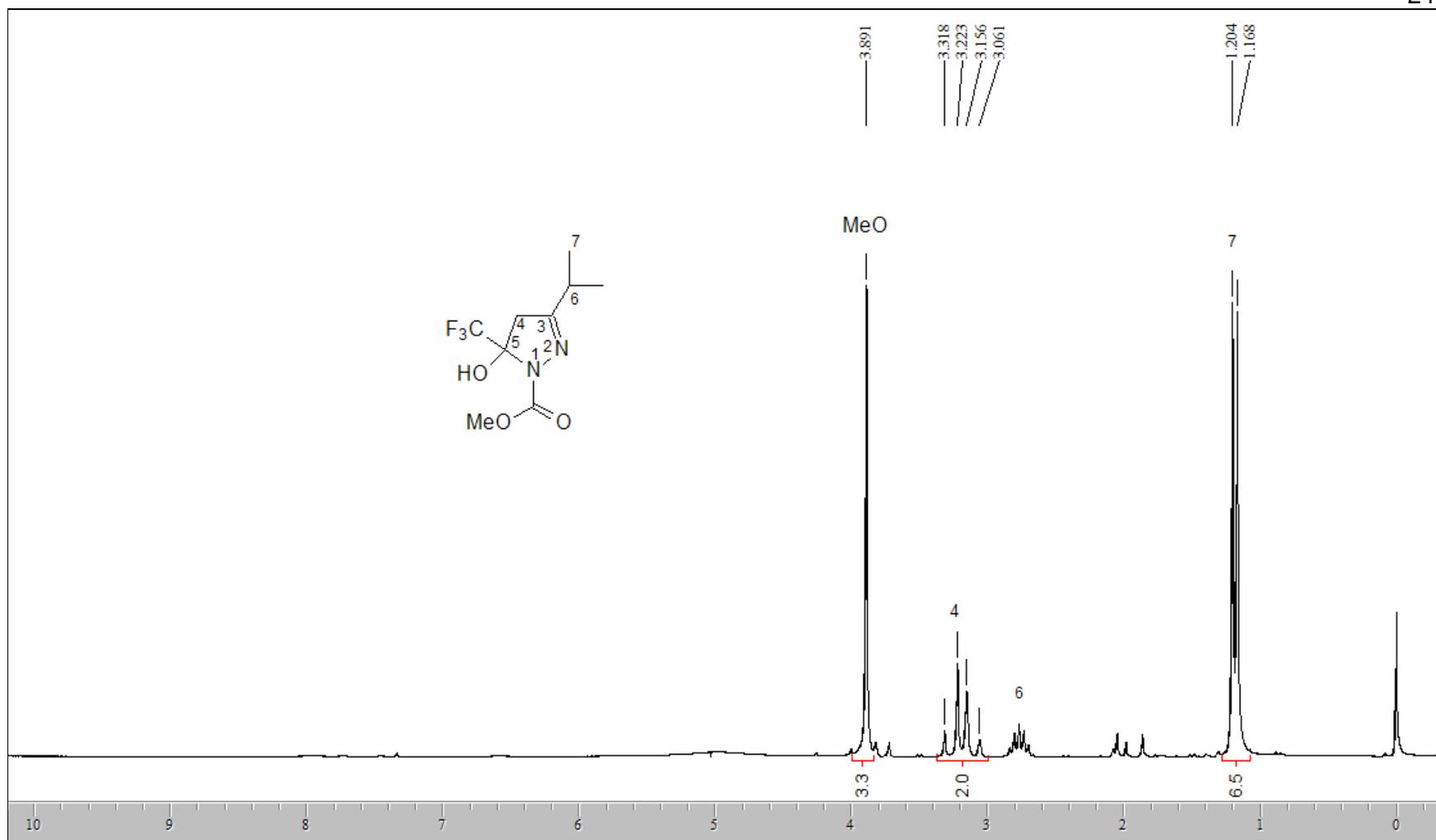


Figura 90. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8e, em CDCl_3 .

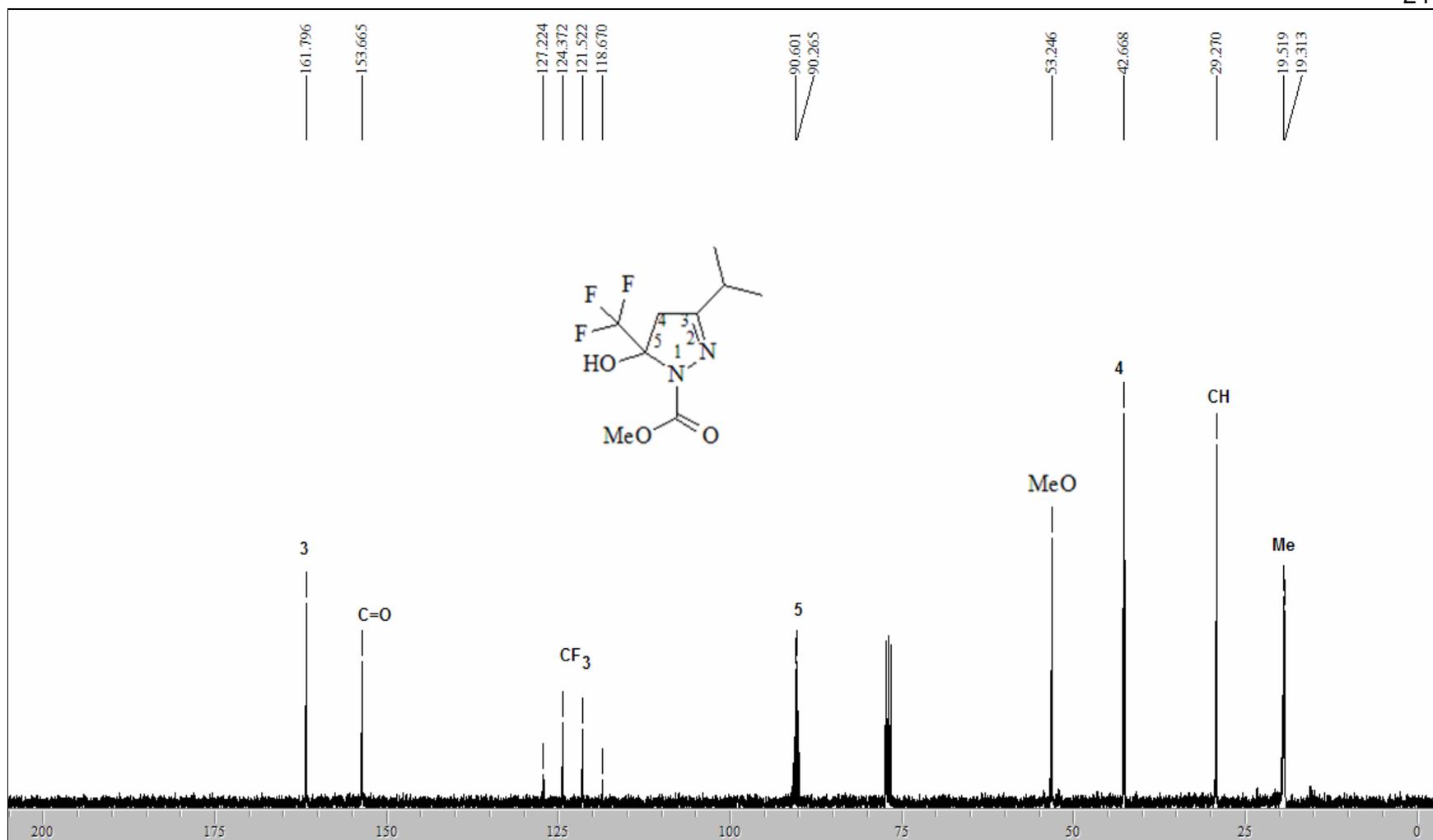


Figura 91. Espectro de RMN ¹³C do composto 1-carboximetil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8e, em CDCl₃.

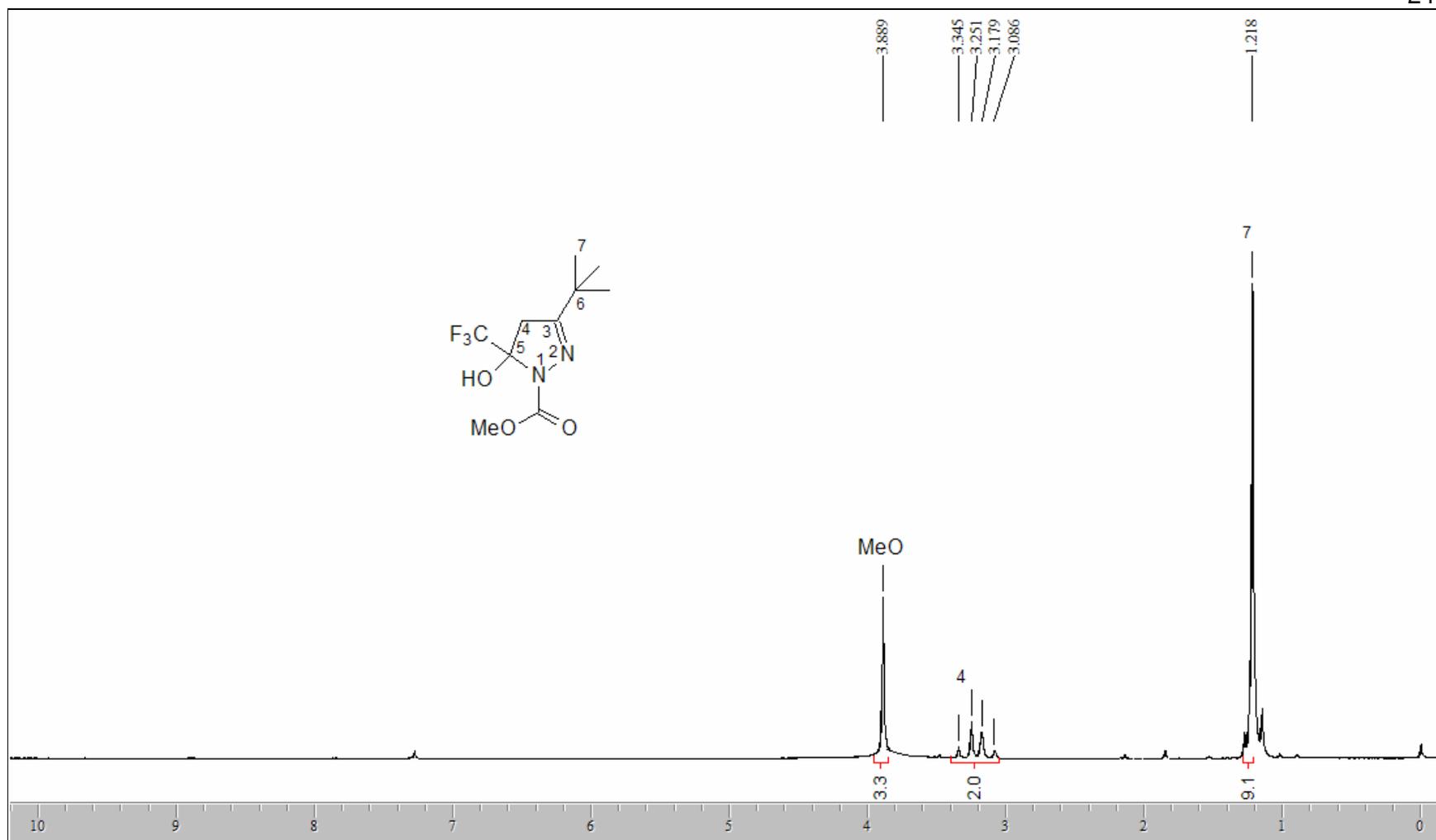


Figura 92. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8g, em CDCl_3 .

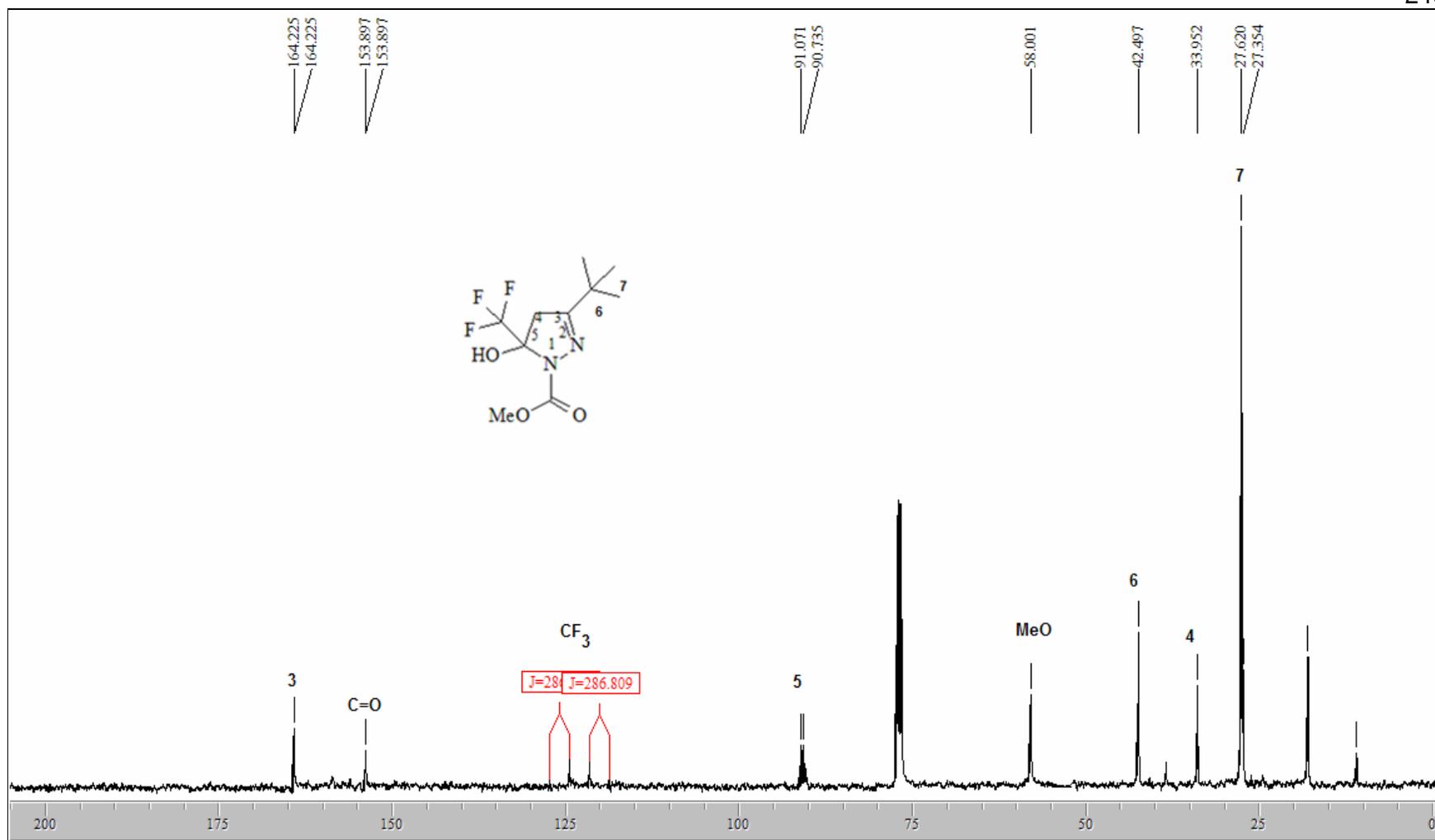


Figura 93. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(1,1-dimetiletil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8g, em CDCl_3 .

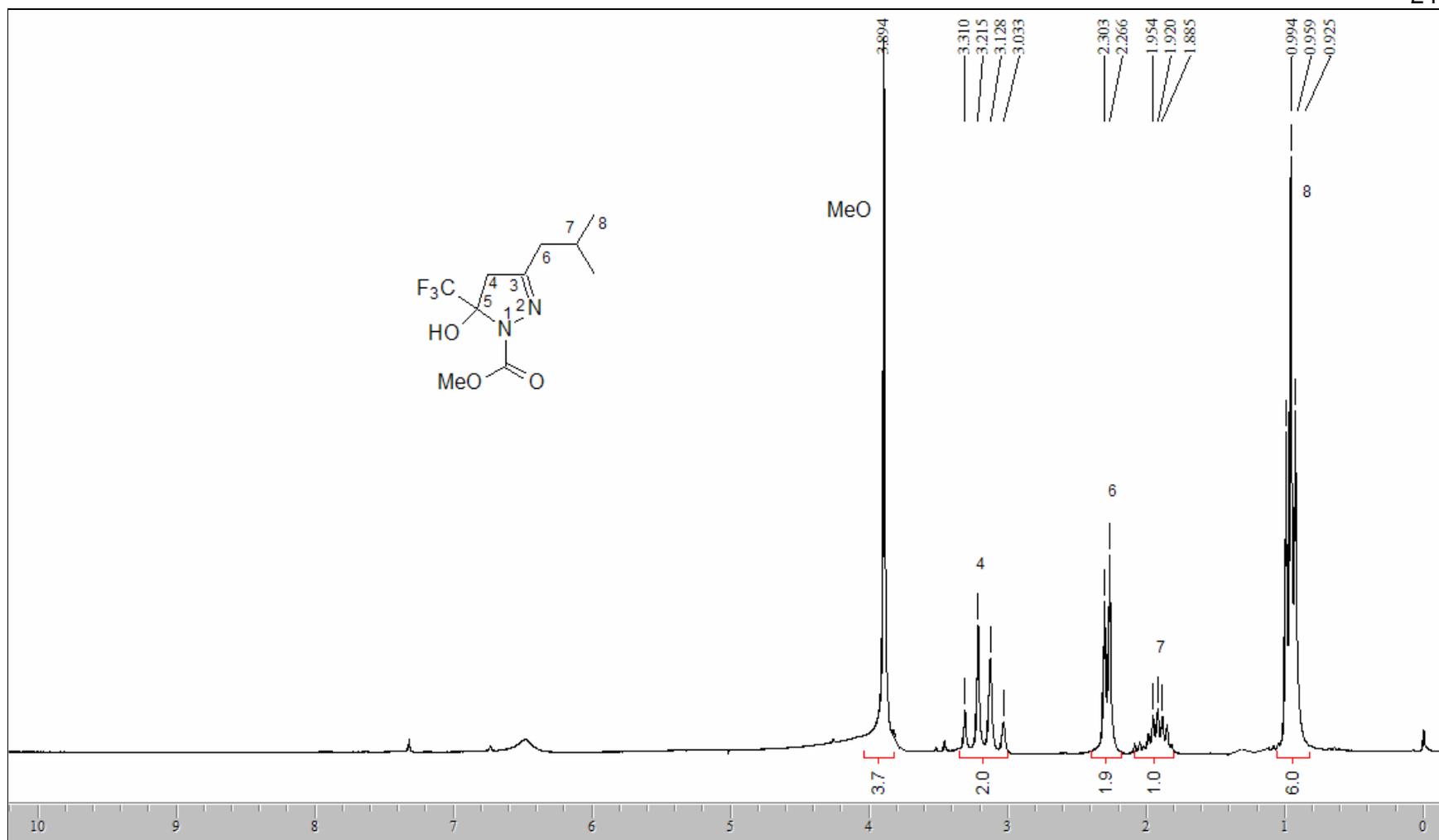


Figura 94. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8h, em CDCl_3 .

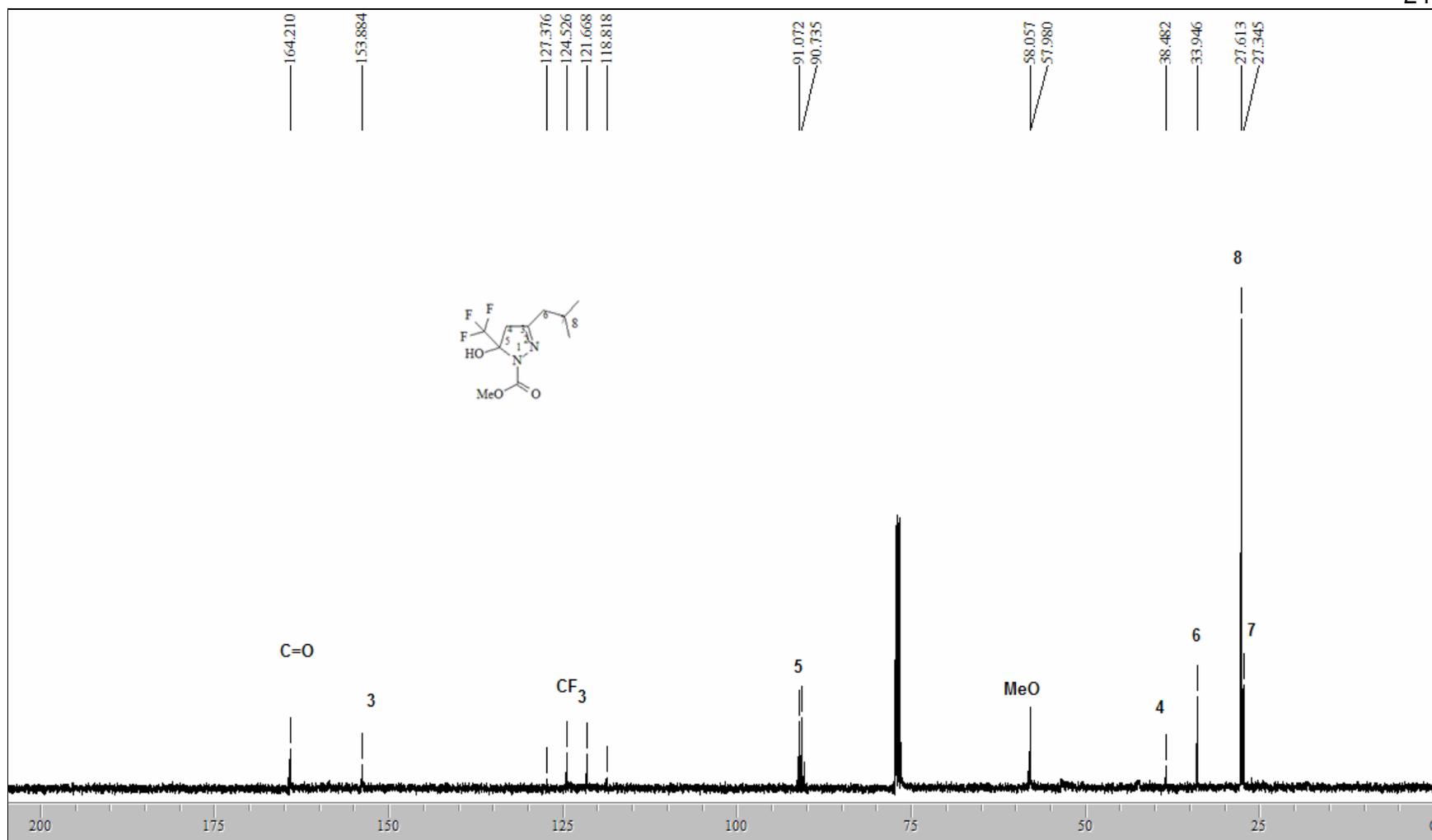


Figura 95. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(2-metilpropil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8h, em CDCl_3 .

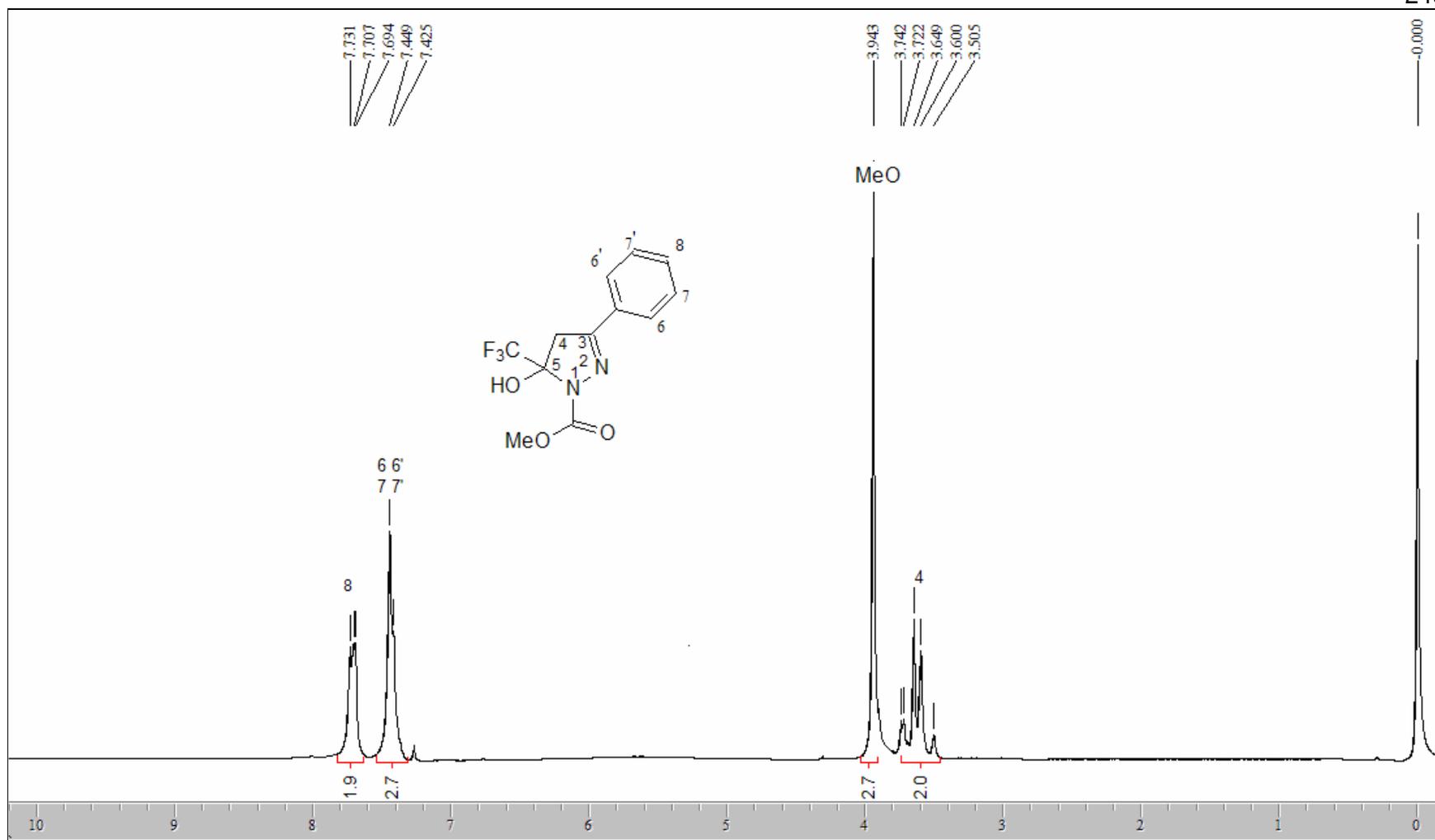


Figura 96. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8j, em CDCl_3 .

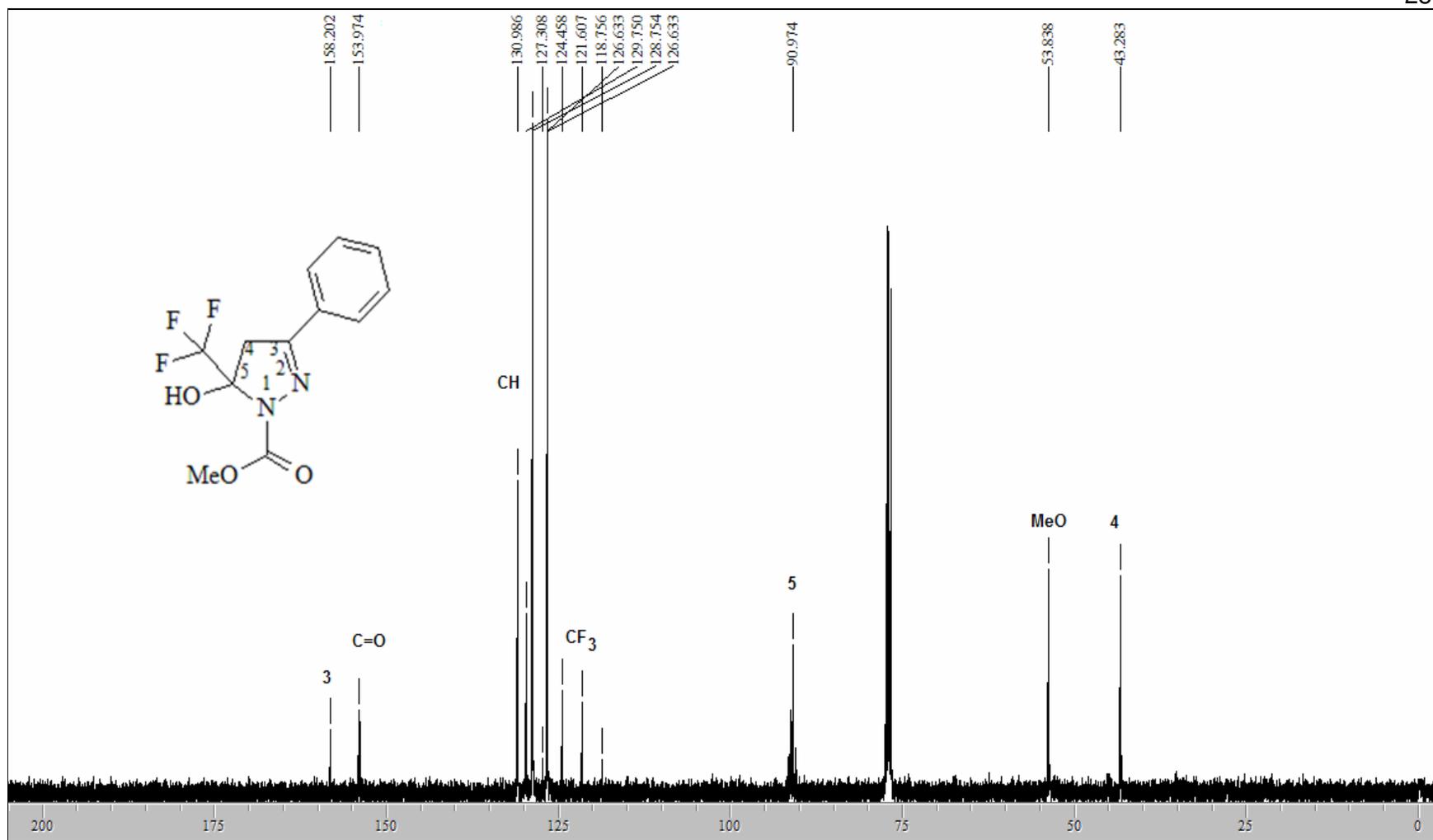


Figura 97. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8j, em CDCl_3 .

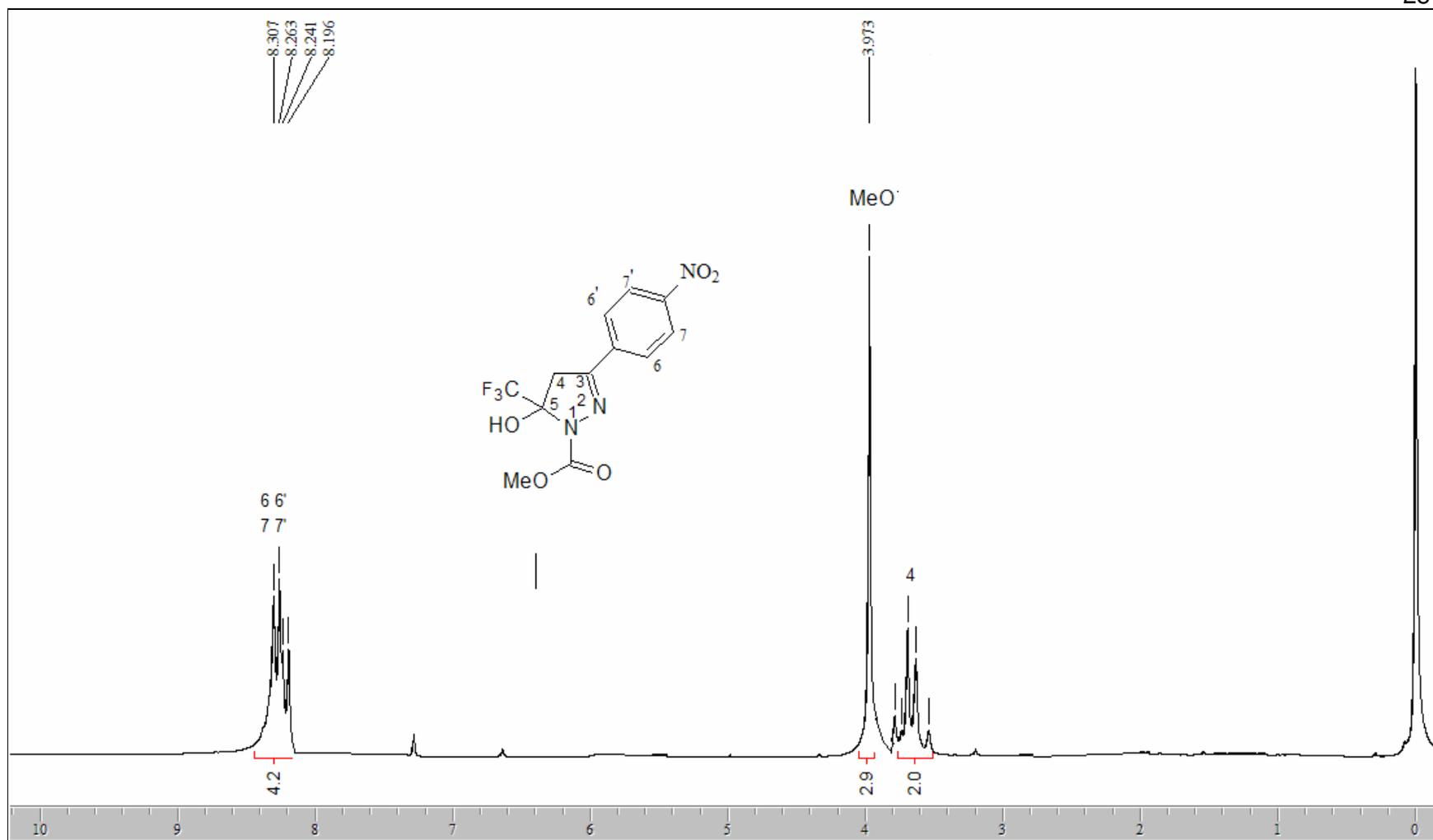


Figura 98. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 8k, em CDCl_3 .

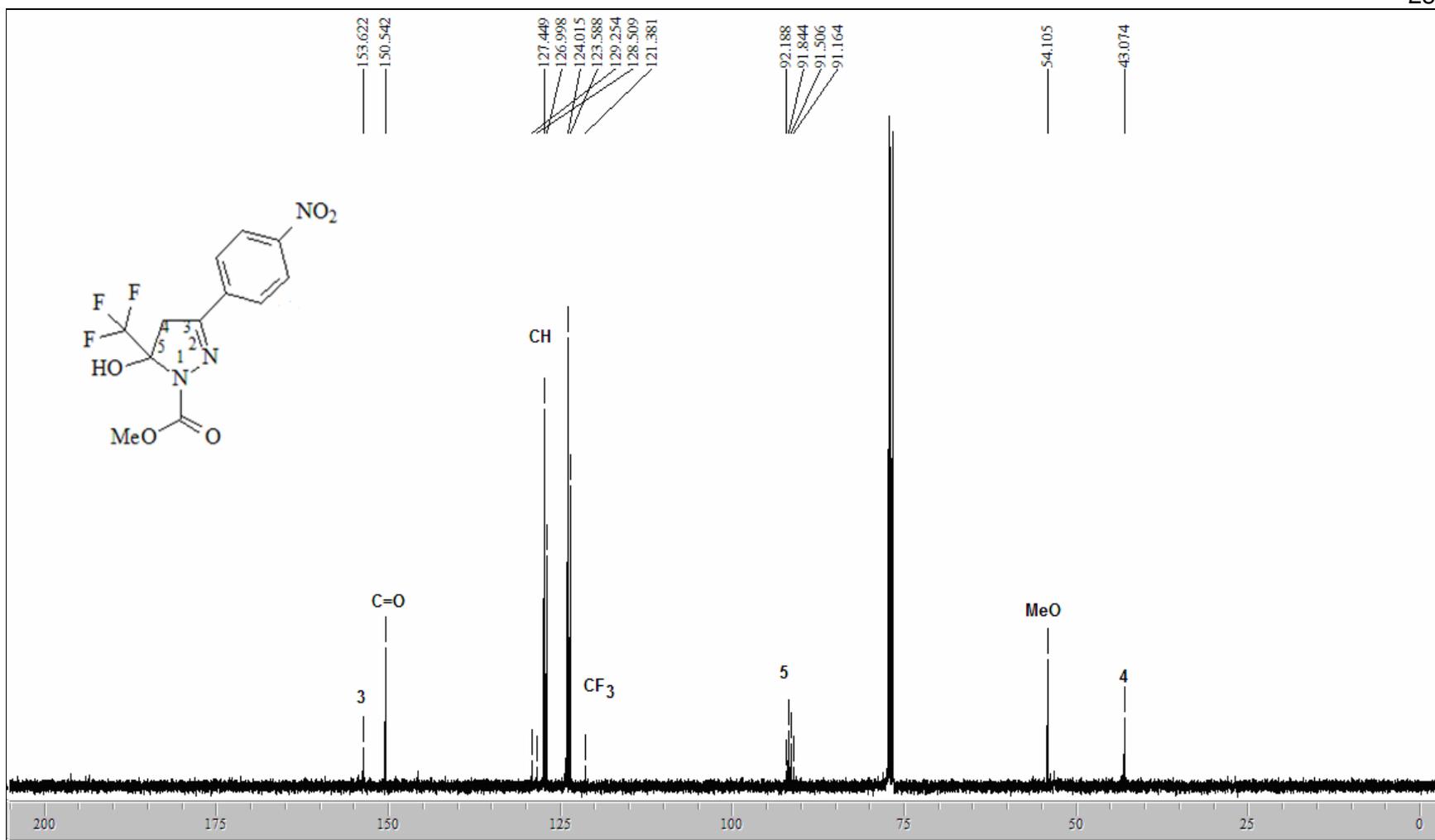


Figura 99. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(4-nitrofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 8k, em CDCl_3 .

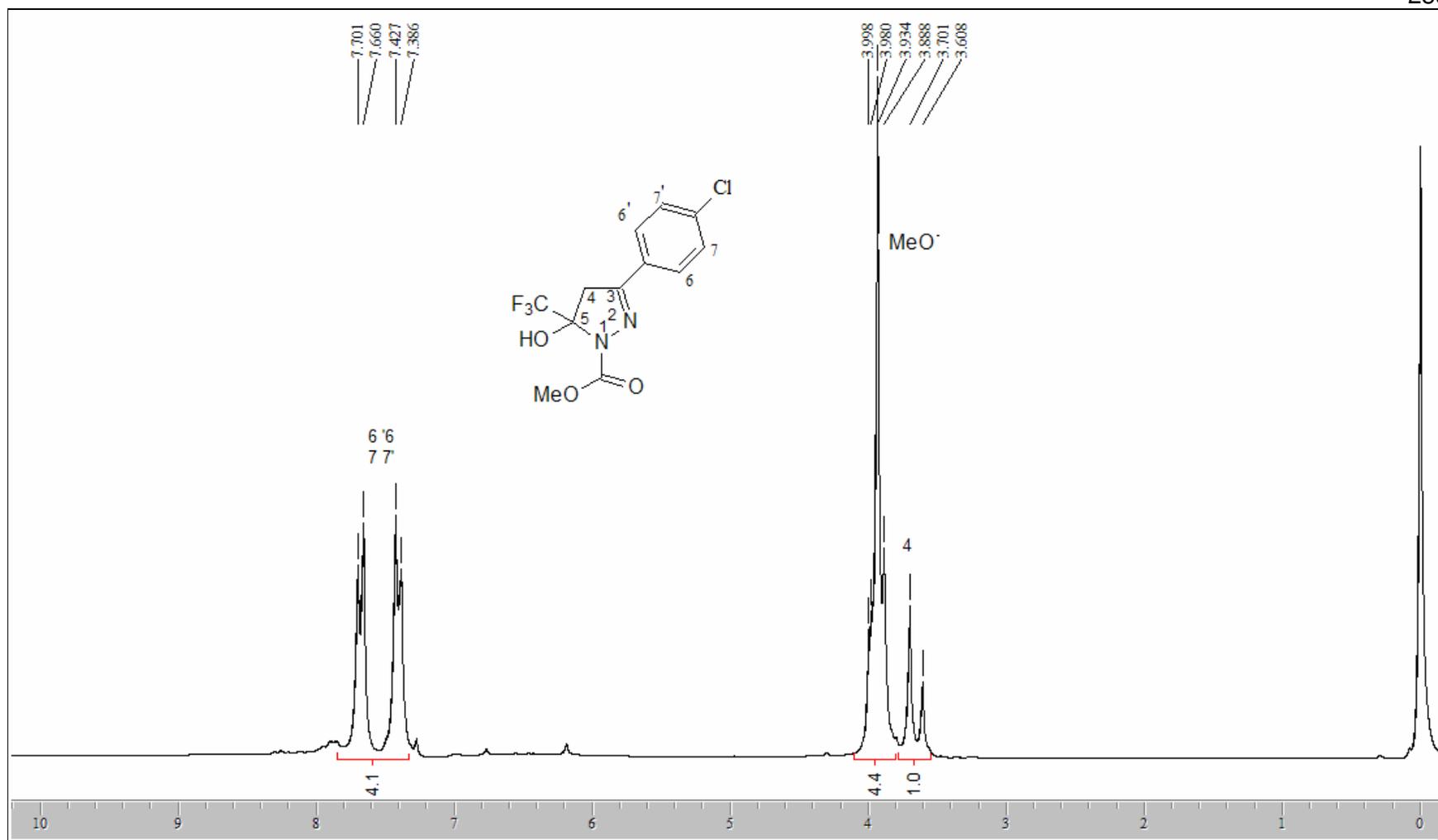


Figura 100. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8I, em CDCl_3 .

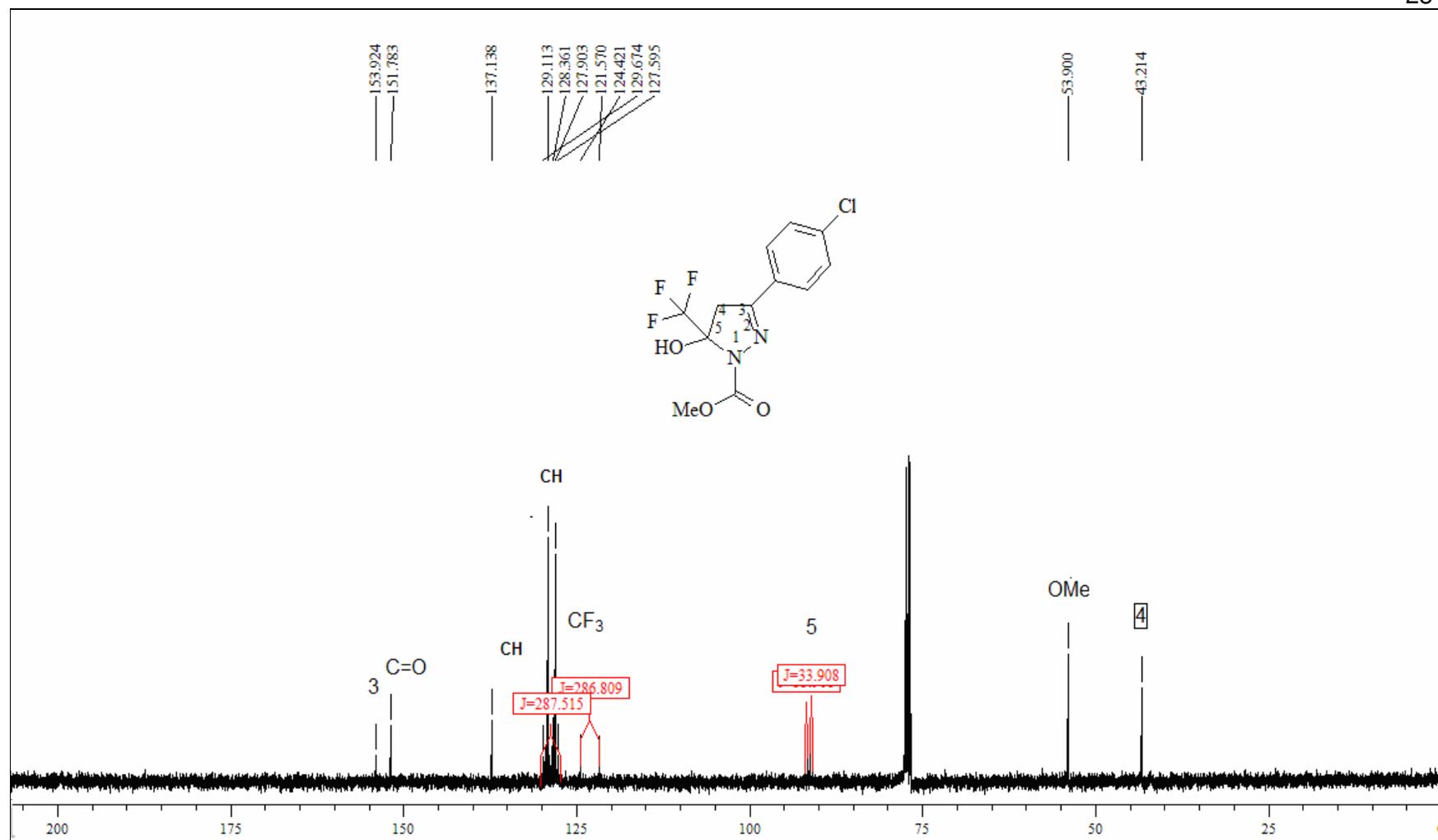


Figura 101. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 8l, em CDCl_3 .

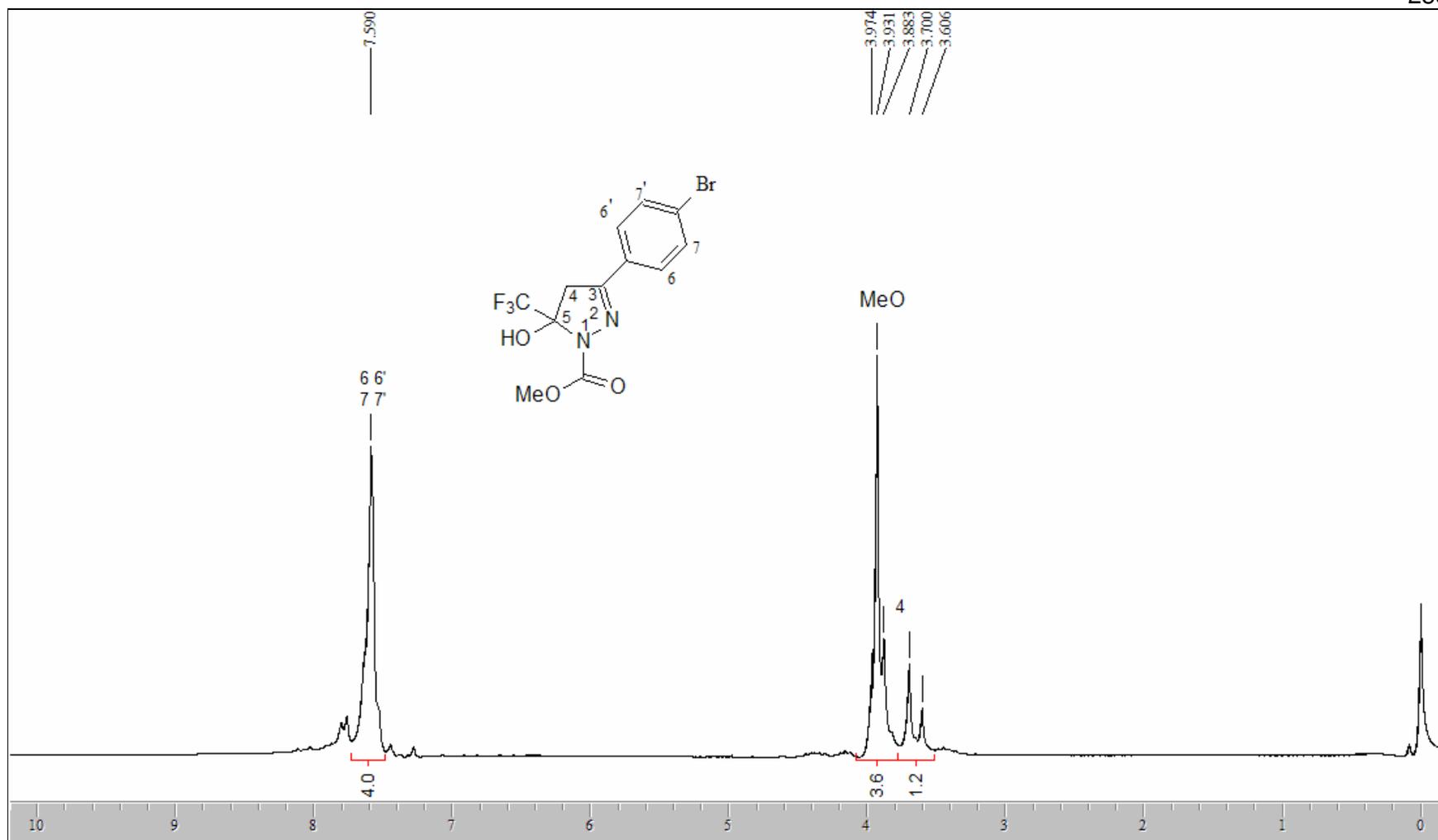


Figura 102. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi- 4,5-diidro-1H-pirazol 8m, em CDCl_3 .

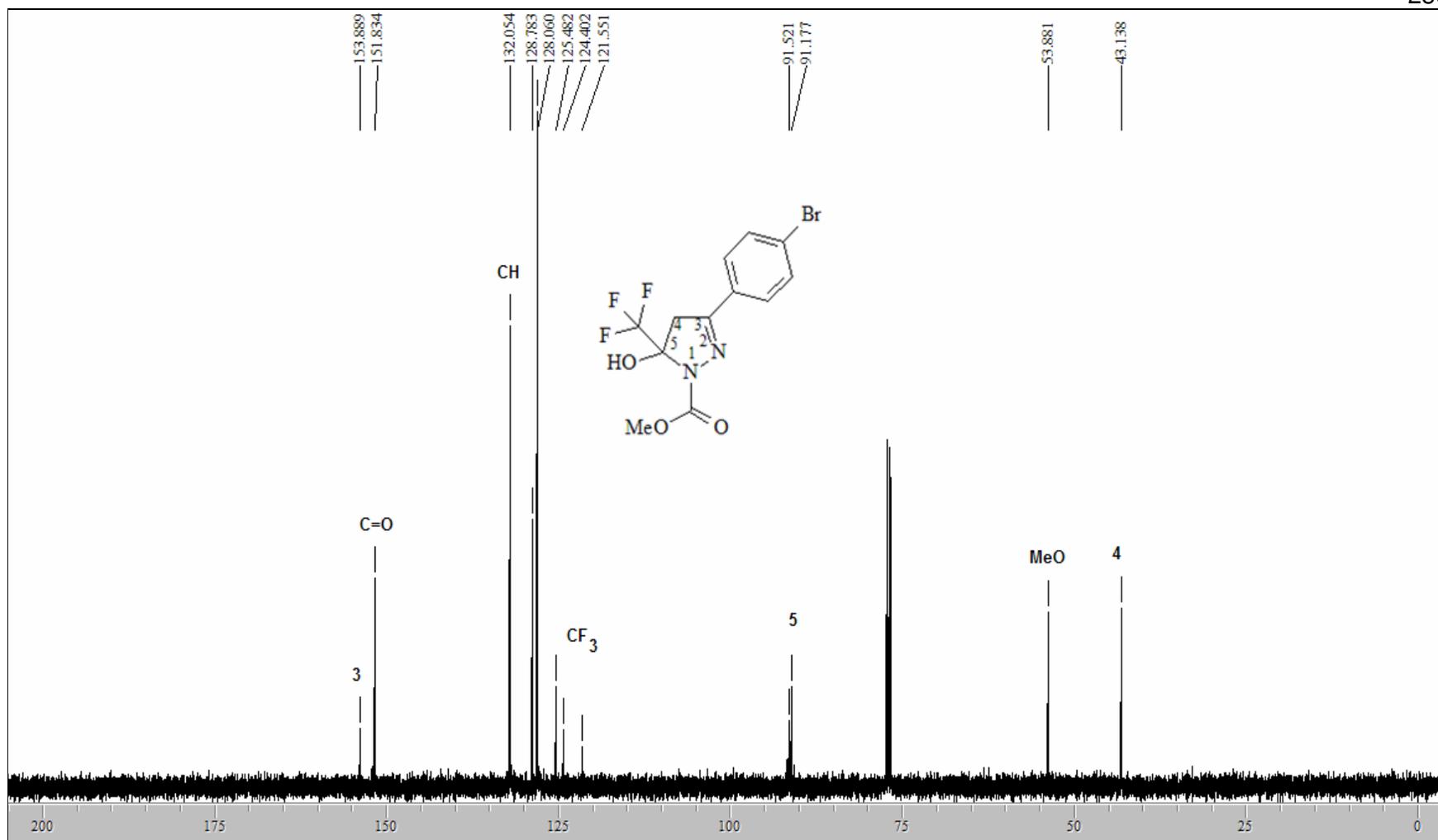


Figura 103. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-carboximetil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidr3xi- 4,5-diidro-1H-pirazol 8m, em CDCl_3 .

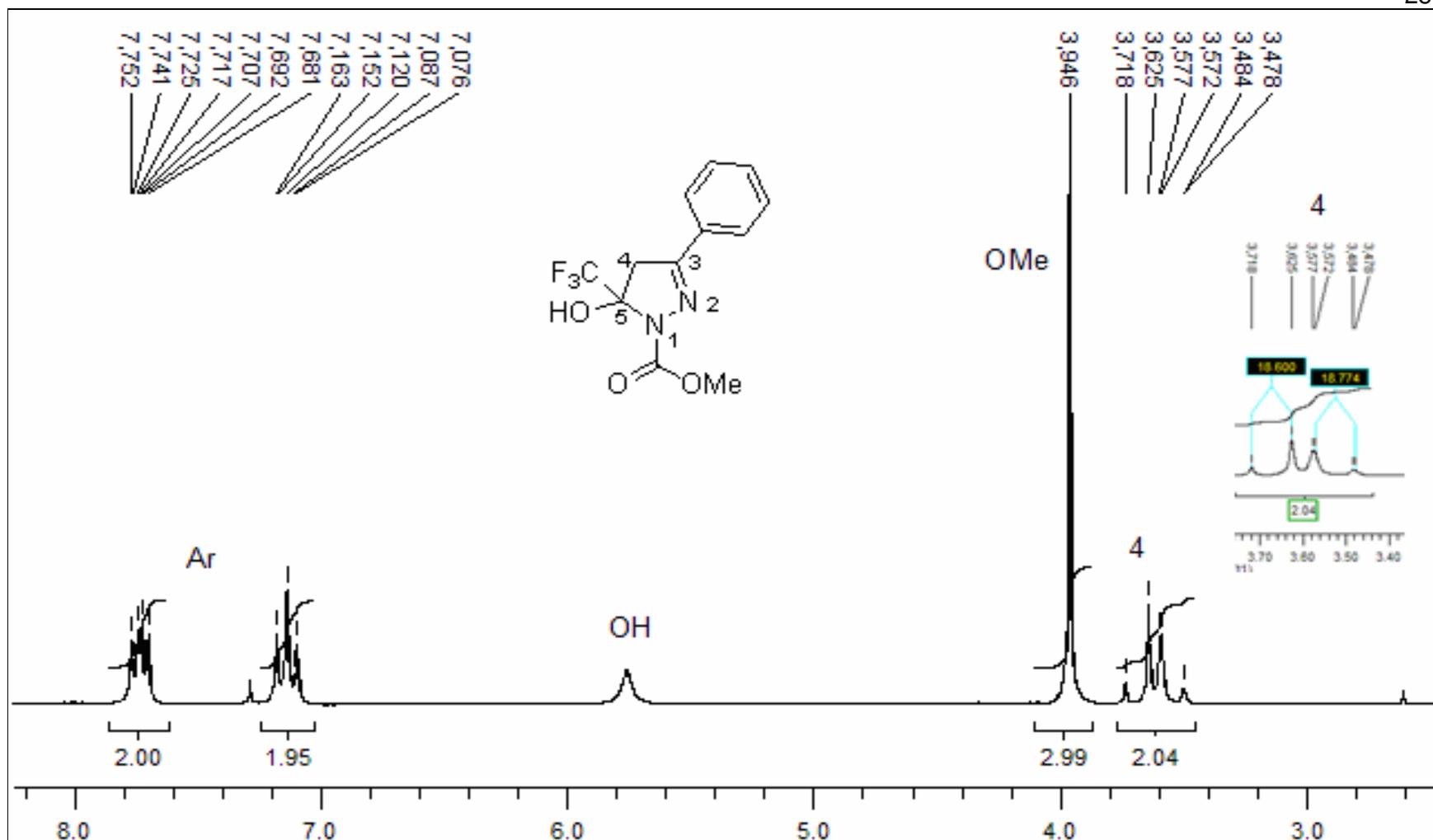


Figura 104. Espectro de RMN ^1H do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol-8n, em CDCl_3 .

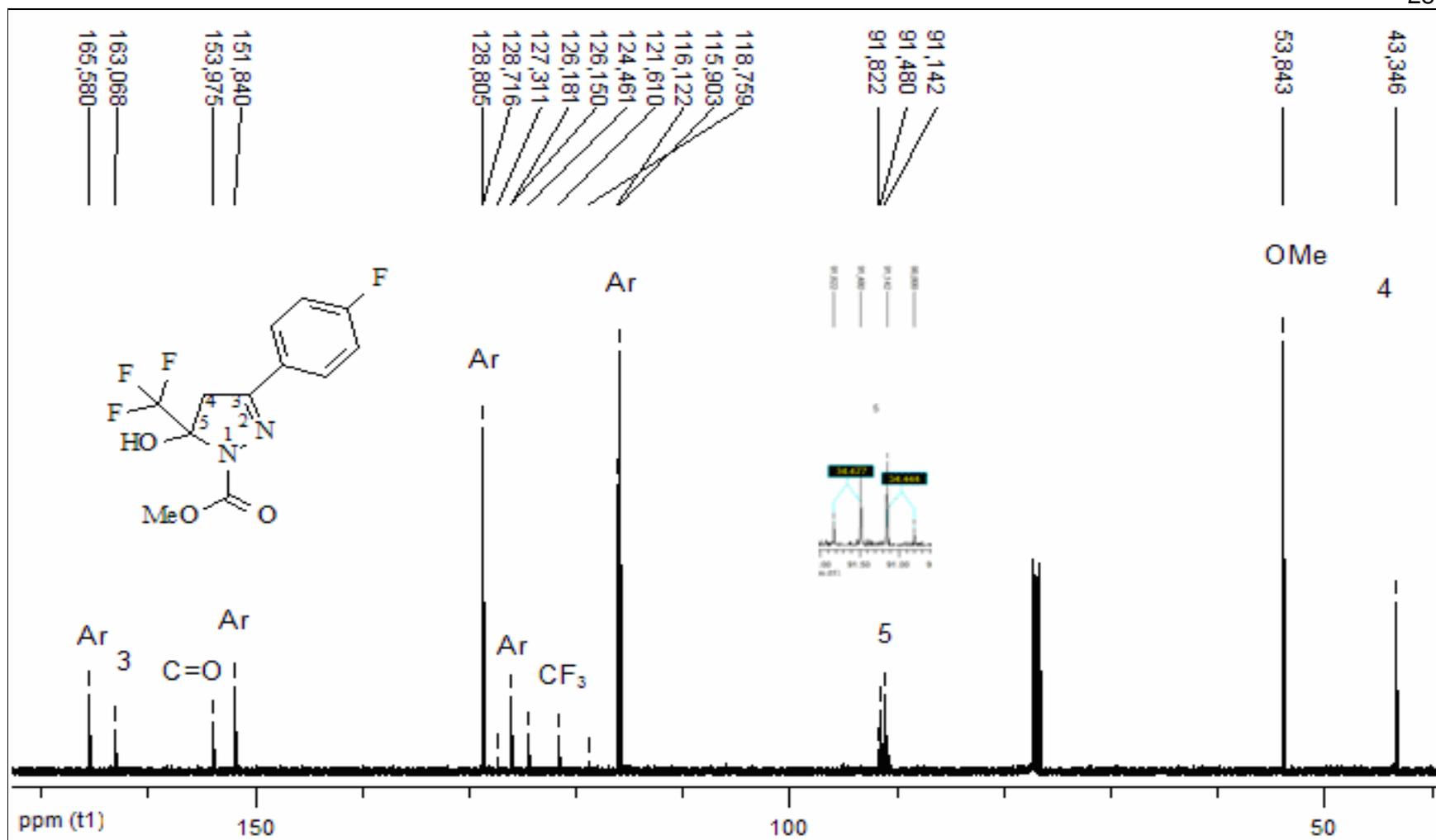


Figura 105. Espectro de RMN ¹³C do composto 1-carboximetil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 8n, em CDCl₃.

ANEXO III

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos **9**1-pentafluorfenil-3-alquil(aril)-5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 *H*-pirazol

Figura	N°	COMPOSTO
107,108	9a	1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
109,110	9b	1-pentafluorfenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
111,112	9c	1-pentafluorfenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
113,114	9d	1-pentafluorfenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
115,116	9e	1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
117,118	9f	1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
119,120	9i	1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
121,122	9l	1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
123,124	9m	1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
125,126	9n	1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
127,128	10a	1-pentafluorfenil-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
129,130	10b	1-pentafluorfenil-3-metil-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
131,132	10c	1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
133,134	10d	1-pentafluorfenil-5-trifluometil-5-hidróxi-3-propil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
135,136	10e	1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
137,138	10j	1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
139,140	10m	1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
141,142	10n	1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

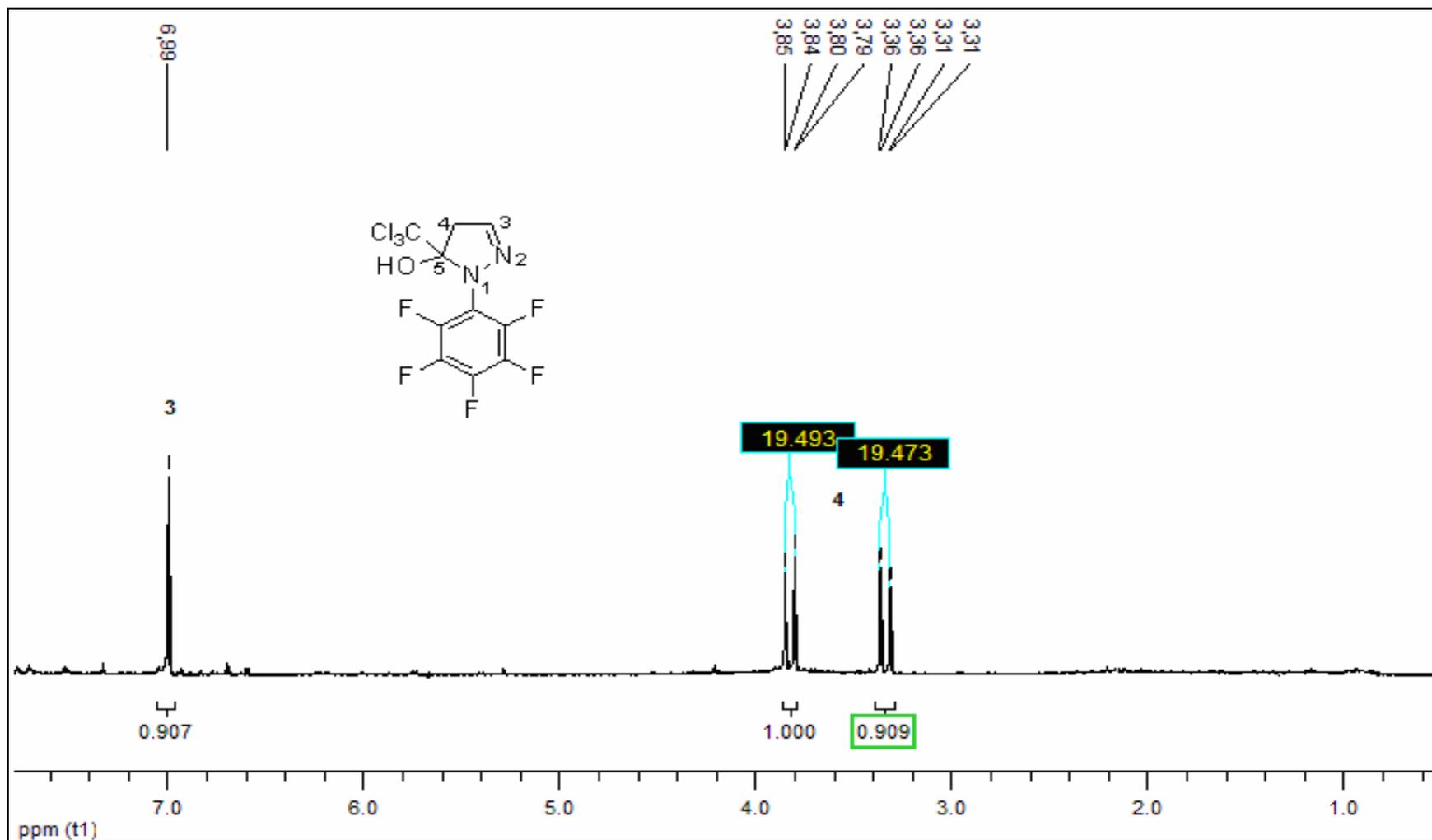


Figura 107. Espectro de RMN 1H do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 9a, em CDCl₃.

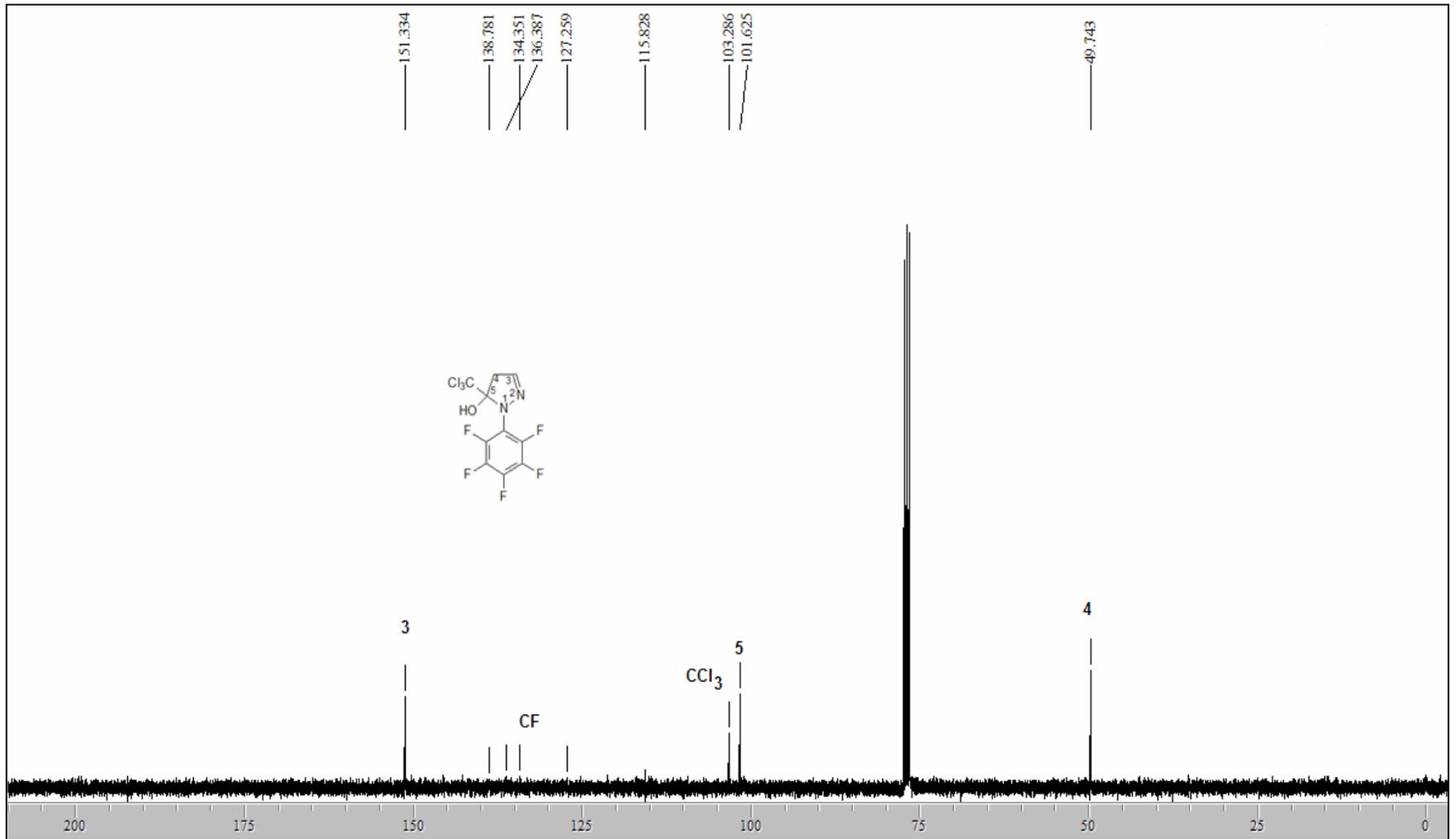


Figura 108. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9a, em CDCl_3 .

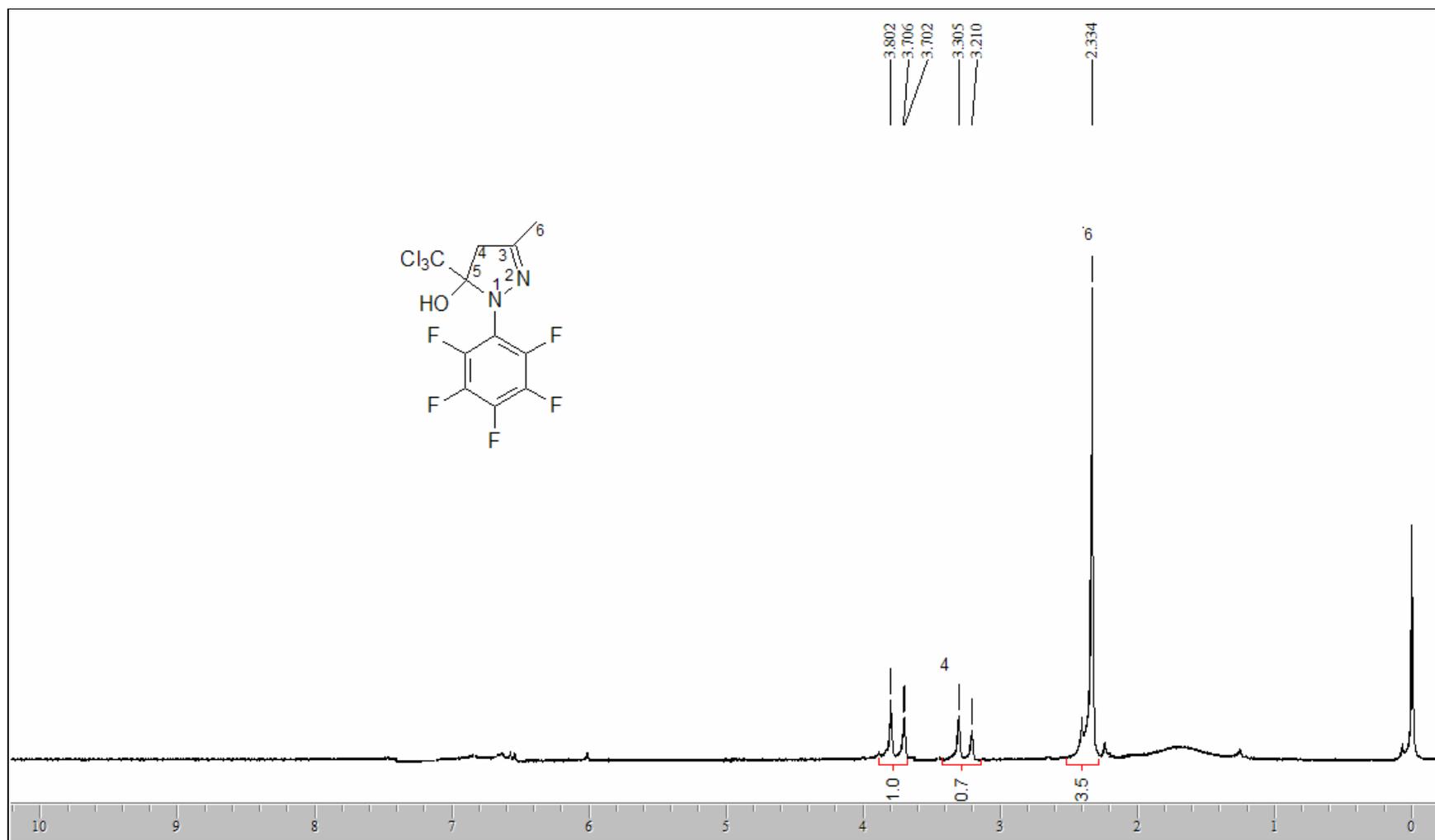


Figura 109. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9b, em CDCl_3 .

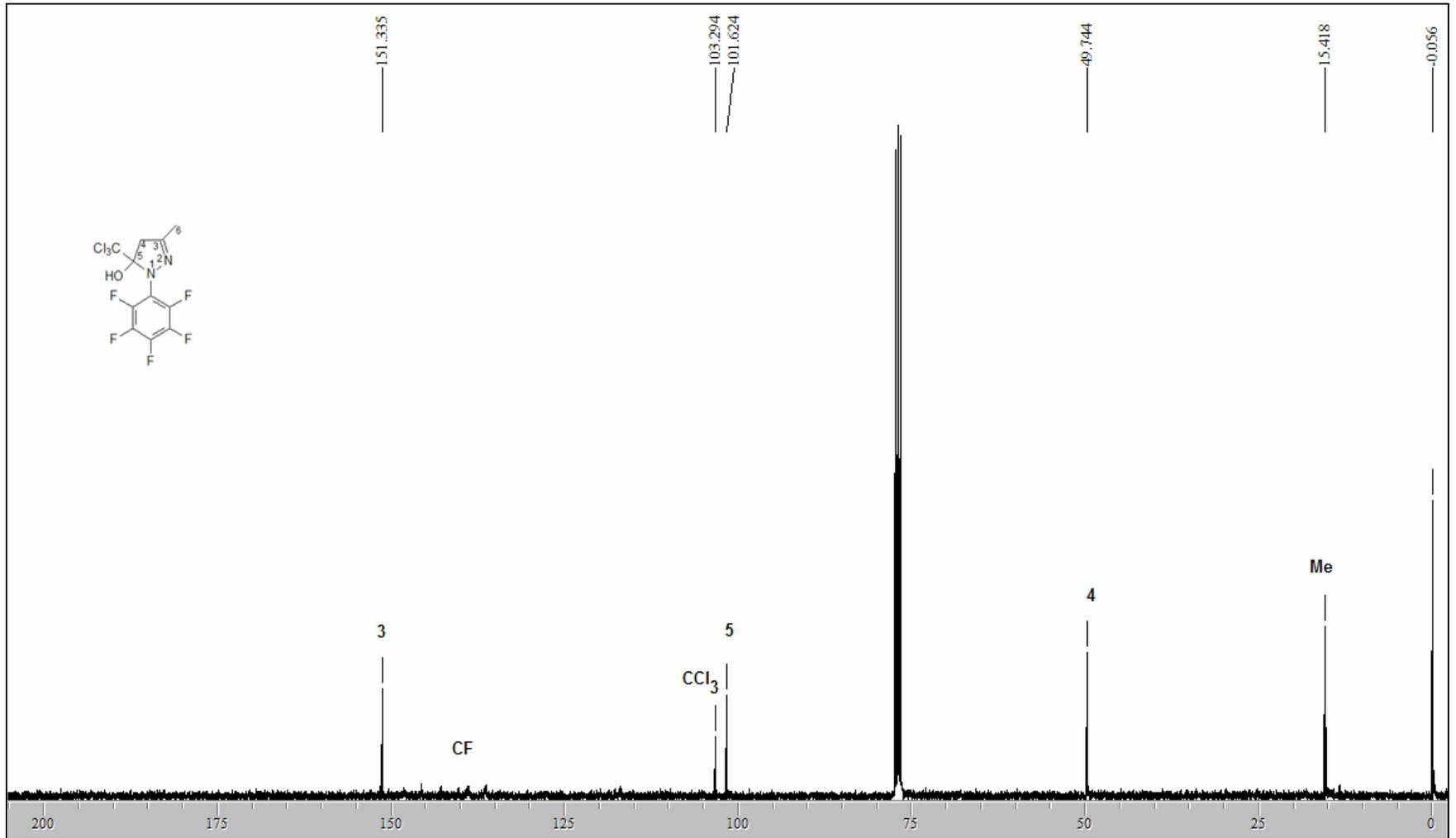


Figura 110. Espectro de RMN ¹³C do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 9b, em CDCl₃.

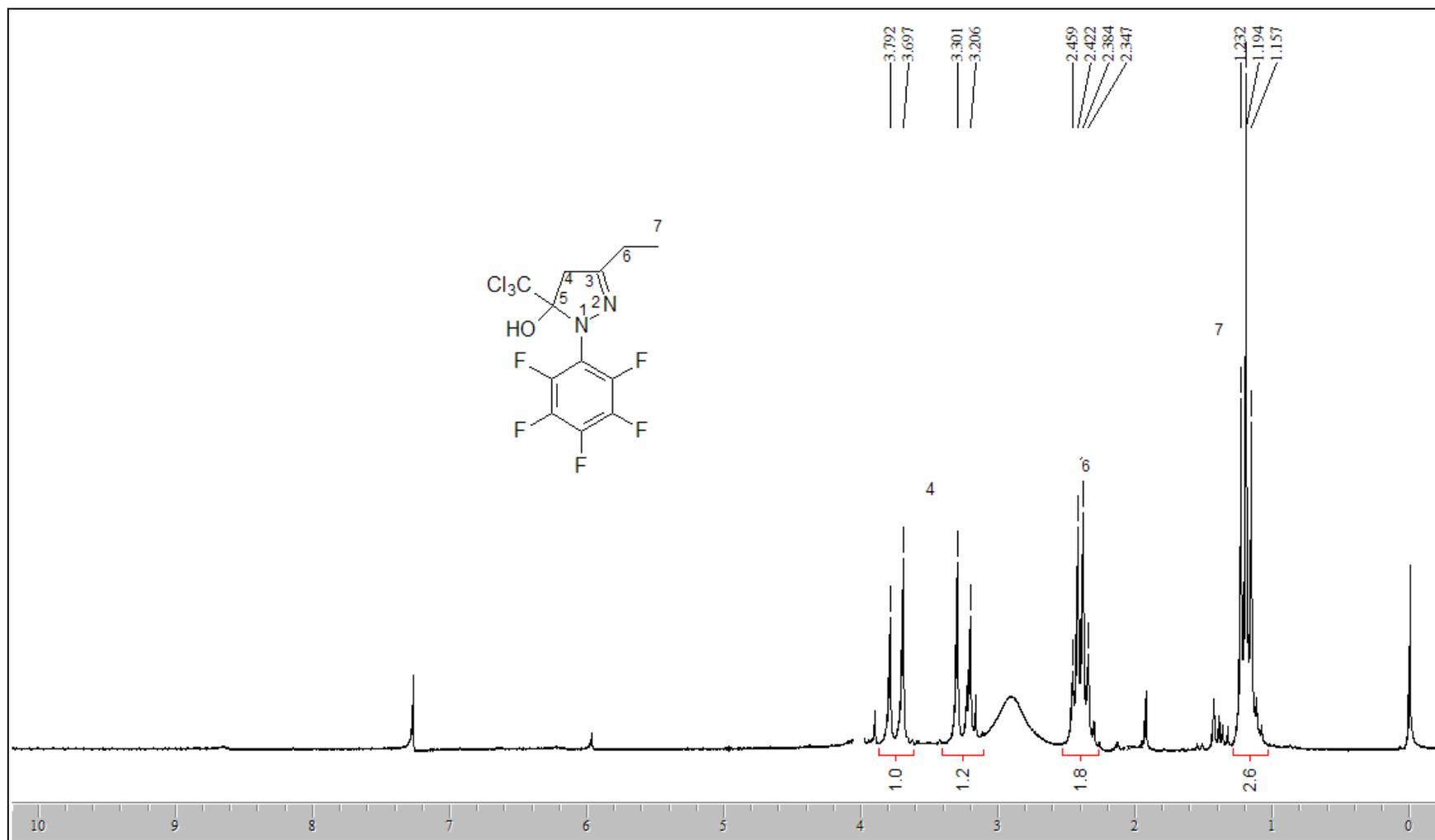


Figura 111. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9c, em CDCl_3 .

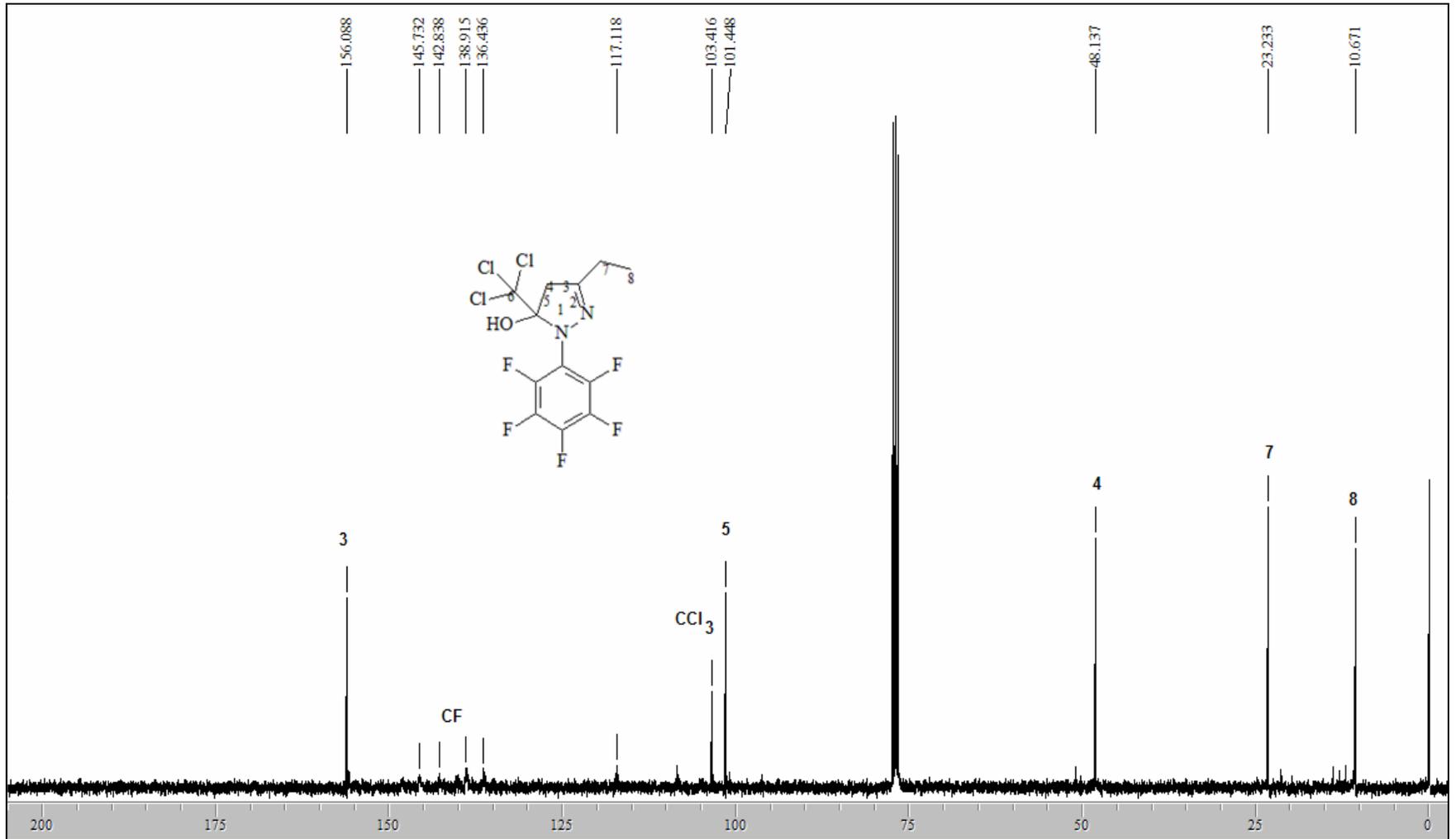


Figura 112. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9c, em CDCl_3 .

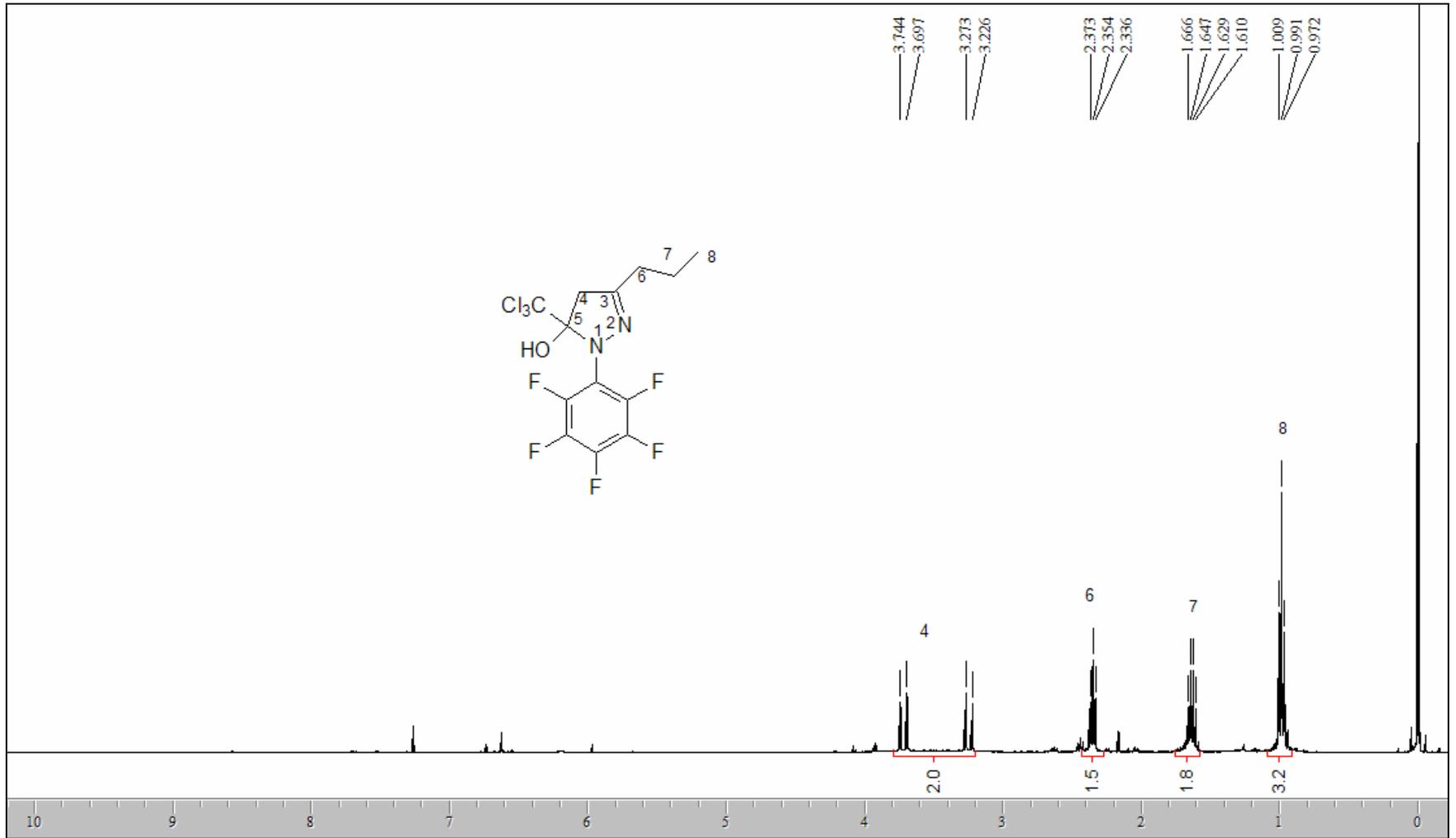


Figura 113. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9d, em CDCl_3 .

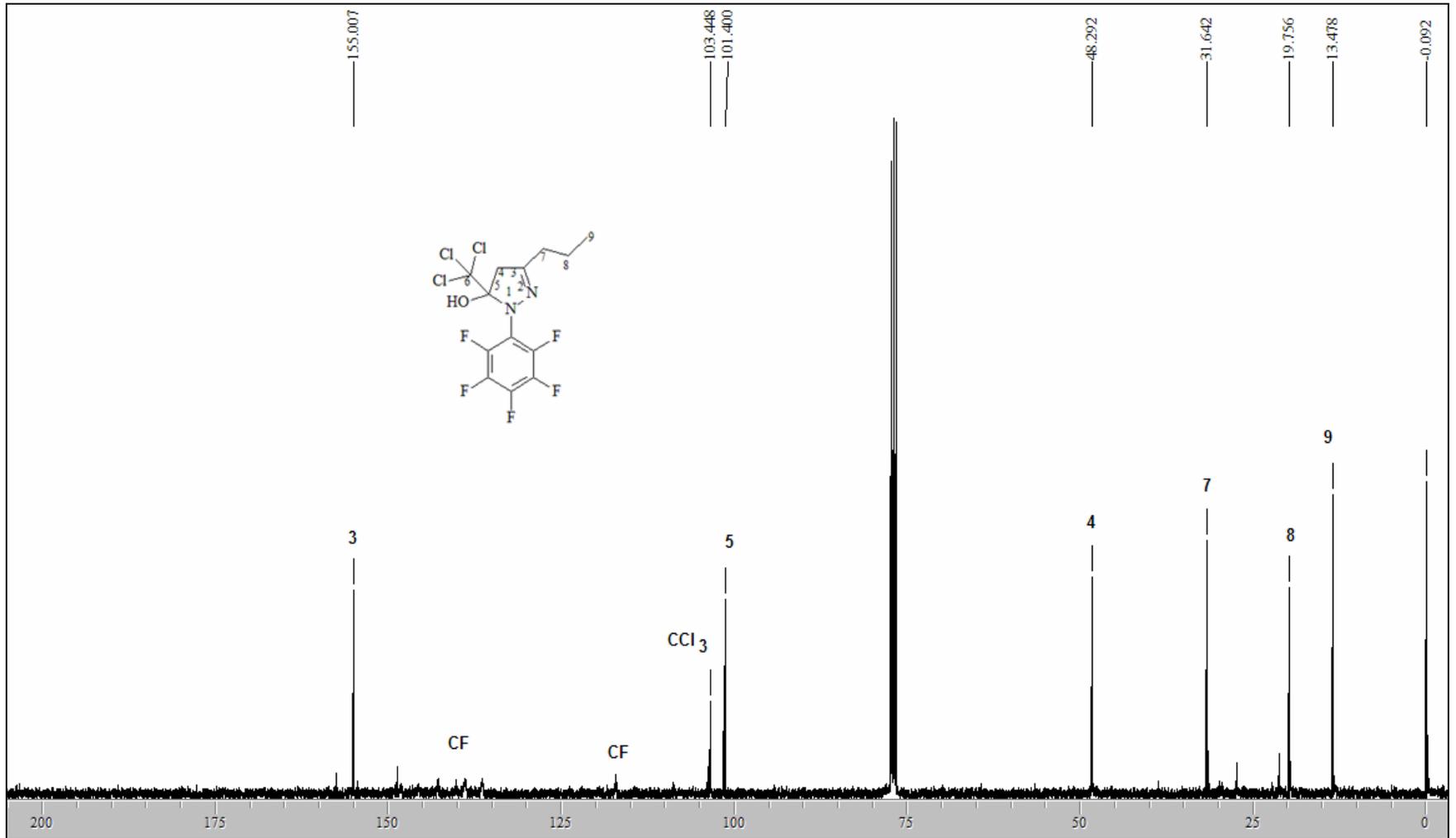


Figura 114. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 9d, em CDCl_3 .

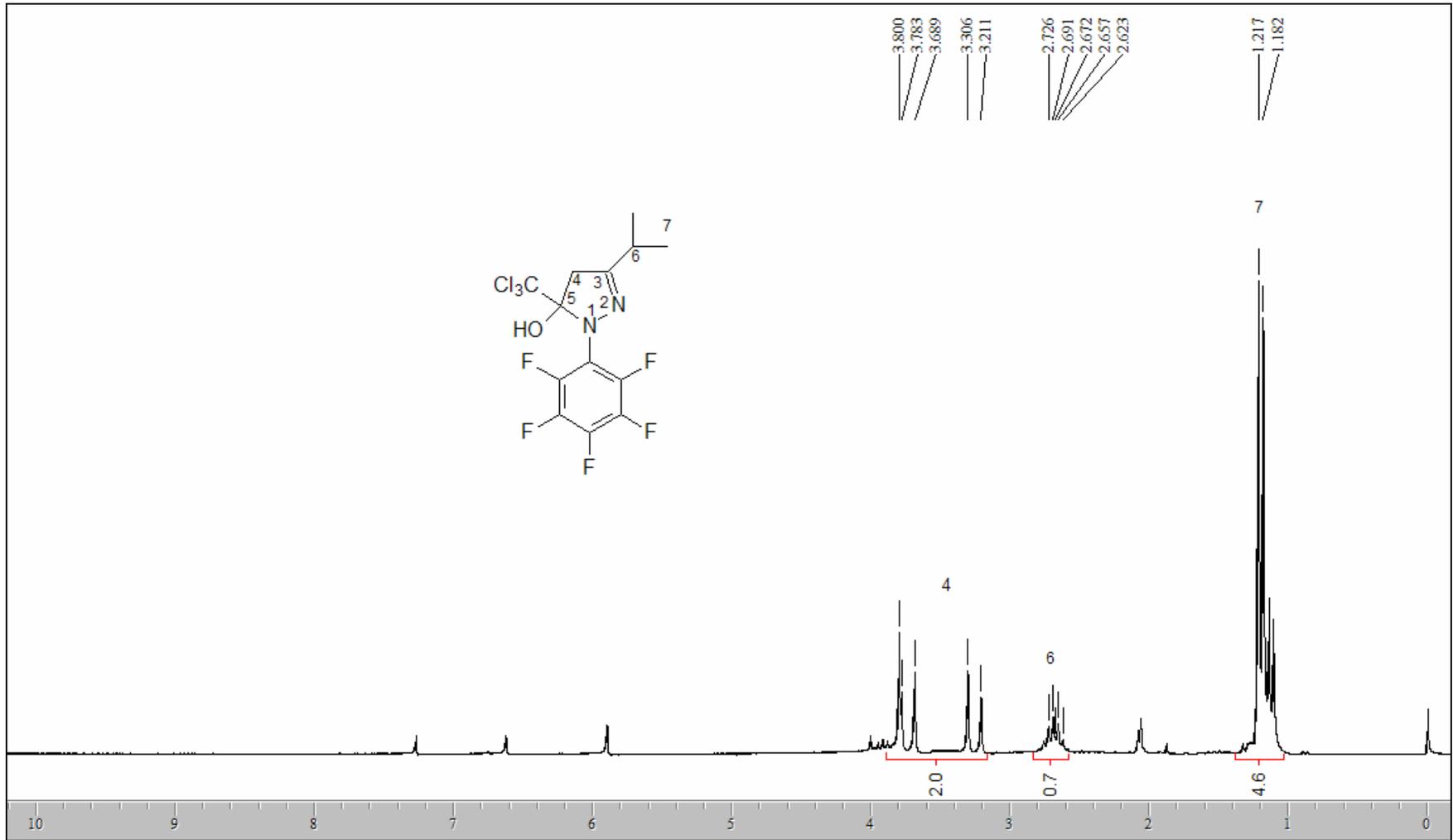


Figura 115. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9e, em CDCl_3 .

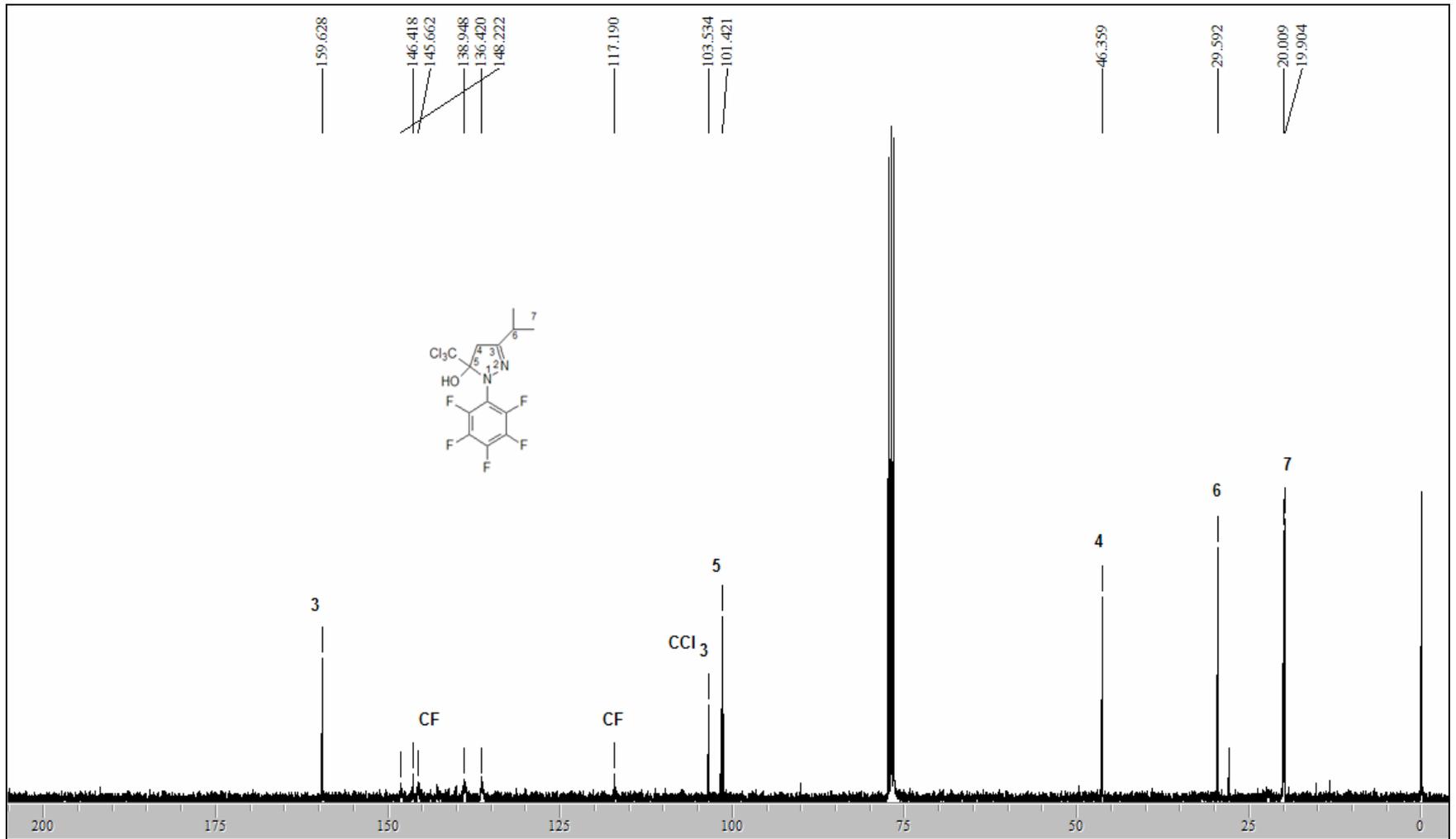


Figura 116. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 9e, em CDCl_3 .

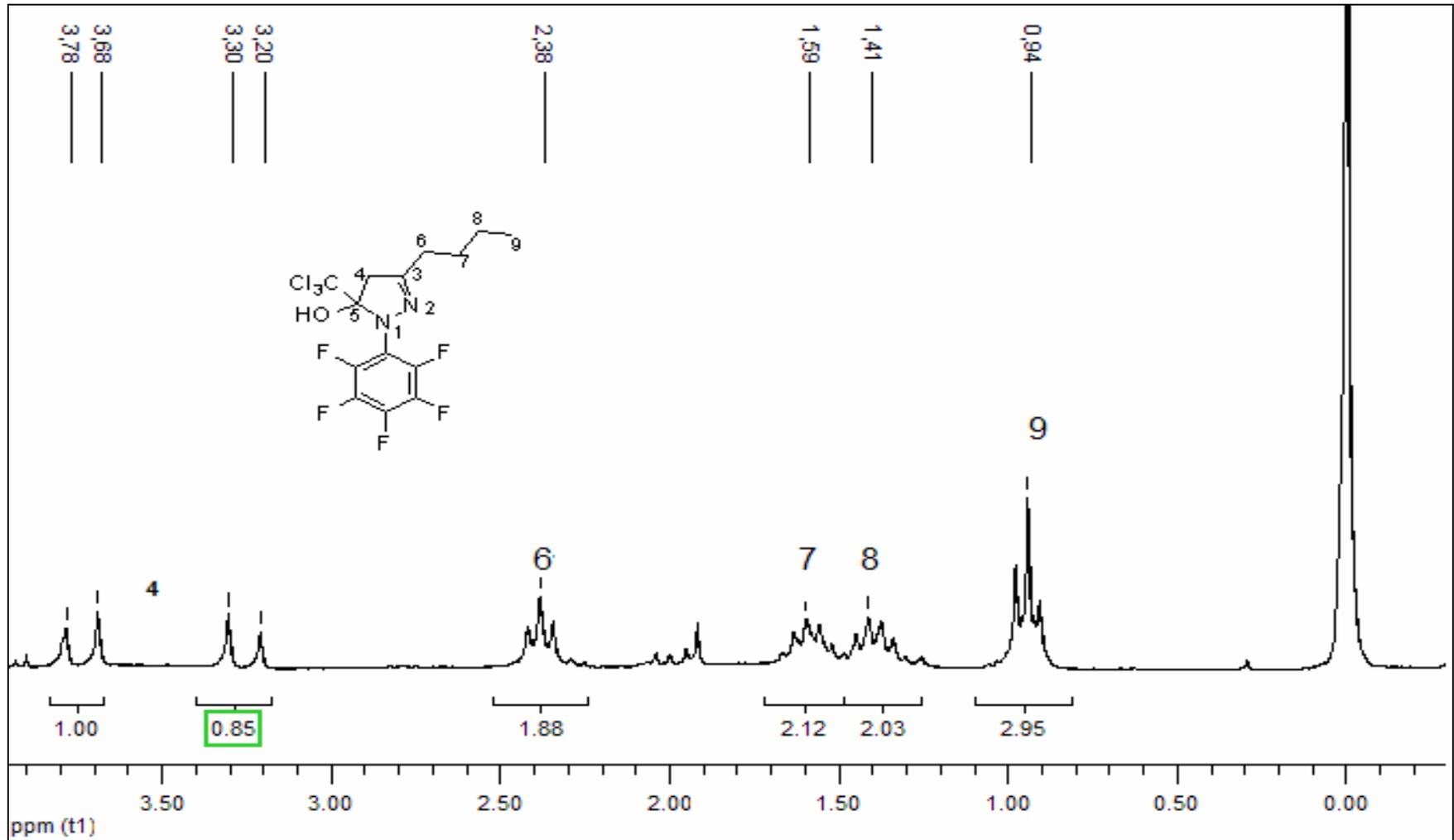


Figura 117. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 9f, em CD_3COCD_3 .

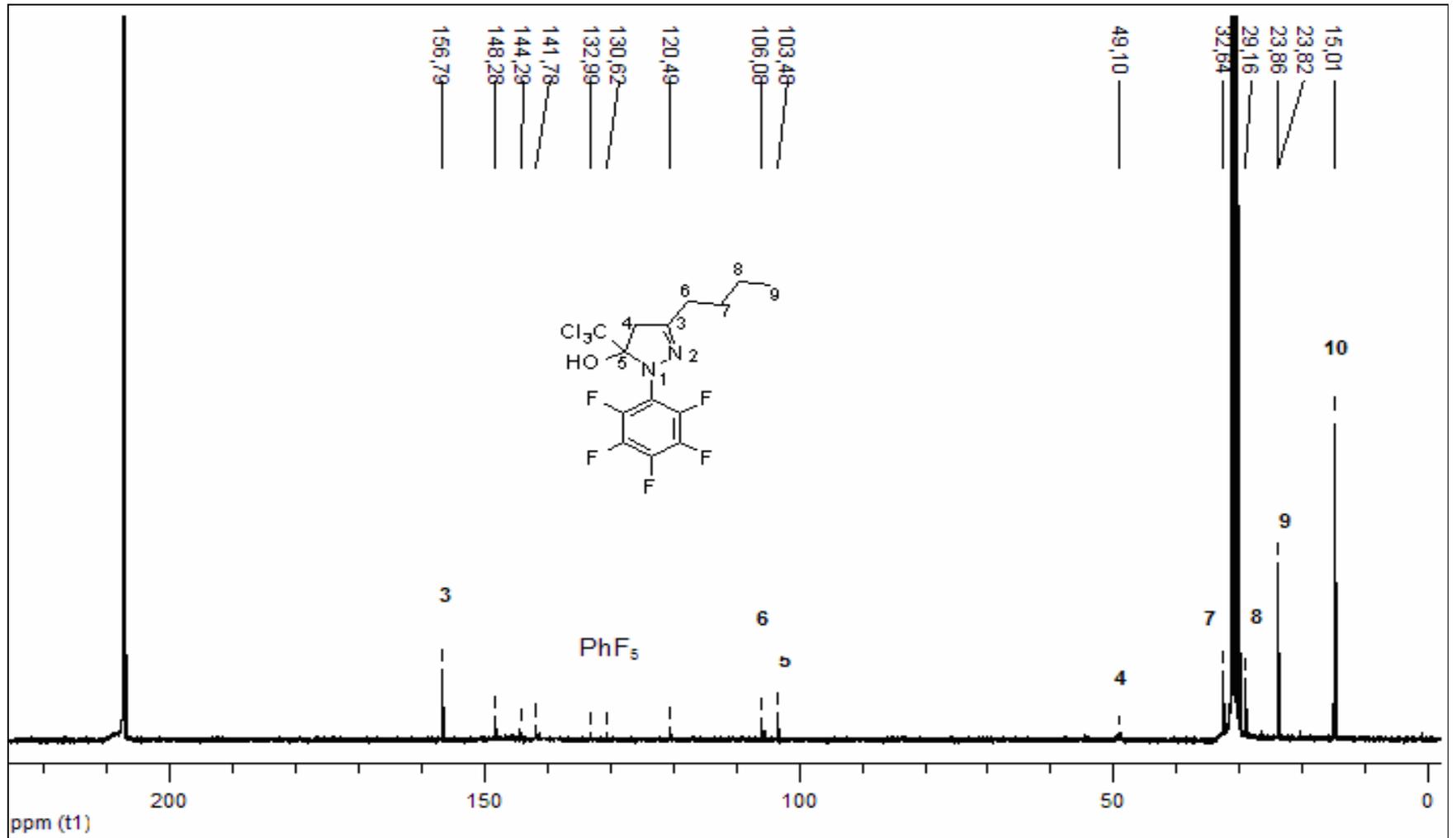


Figura 118. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-butil-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9f, em CD_3COCD_3 .

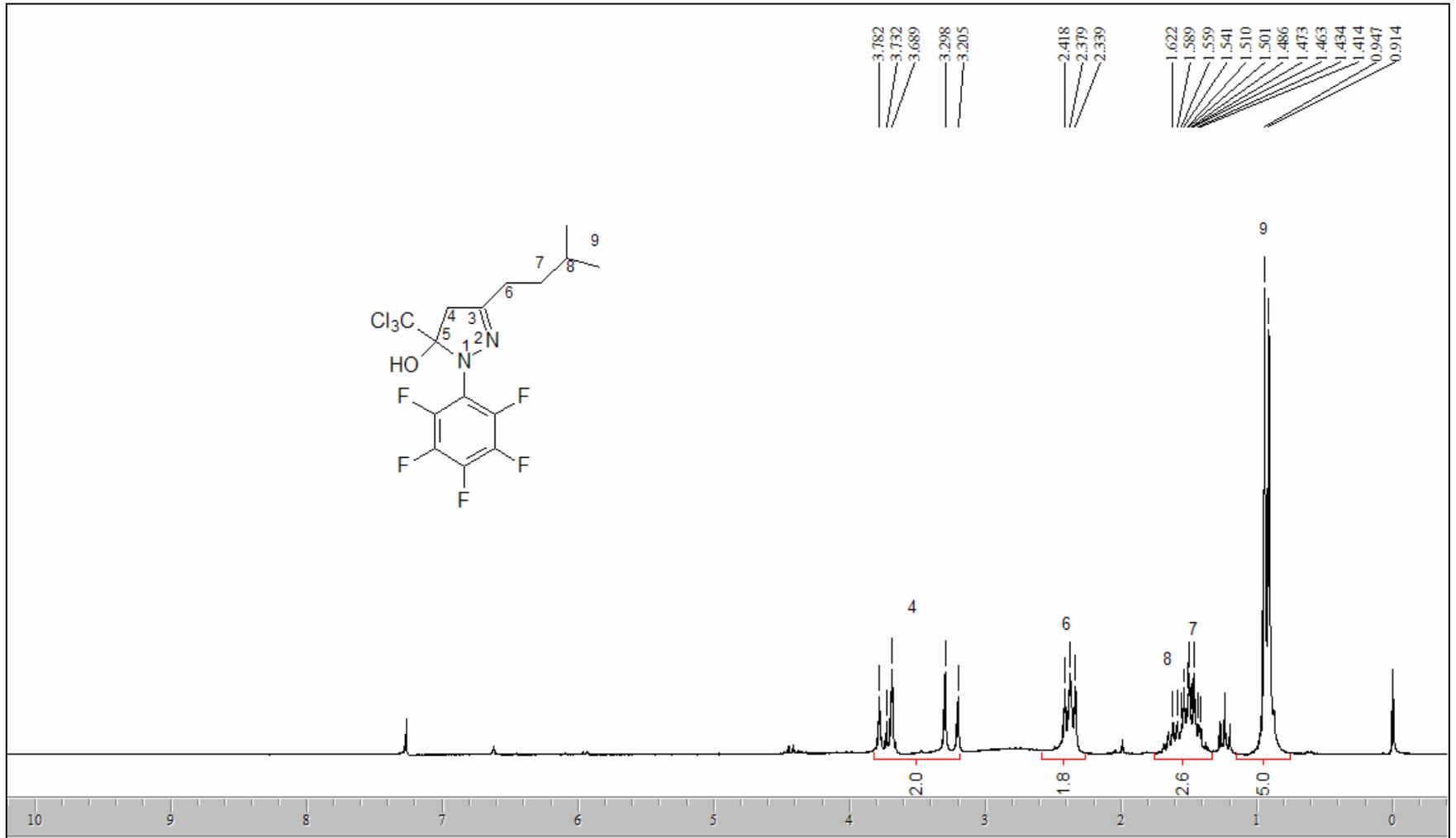


Figura 119. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)- 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 9i, em CD_3COCD_3 .

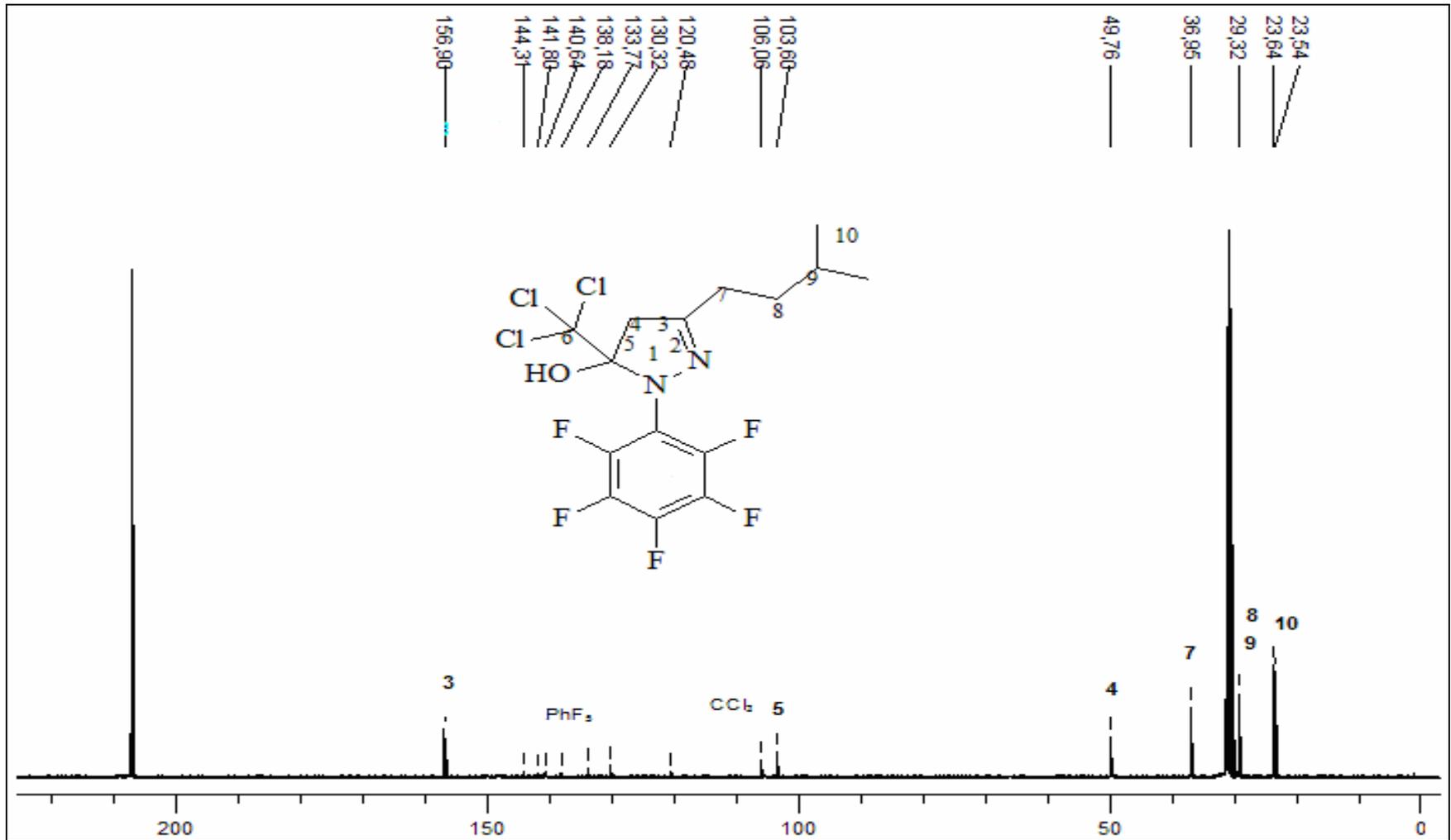


Figura 120. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(3-metil-butil)- 5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9i, em CD_3COCD_3 .

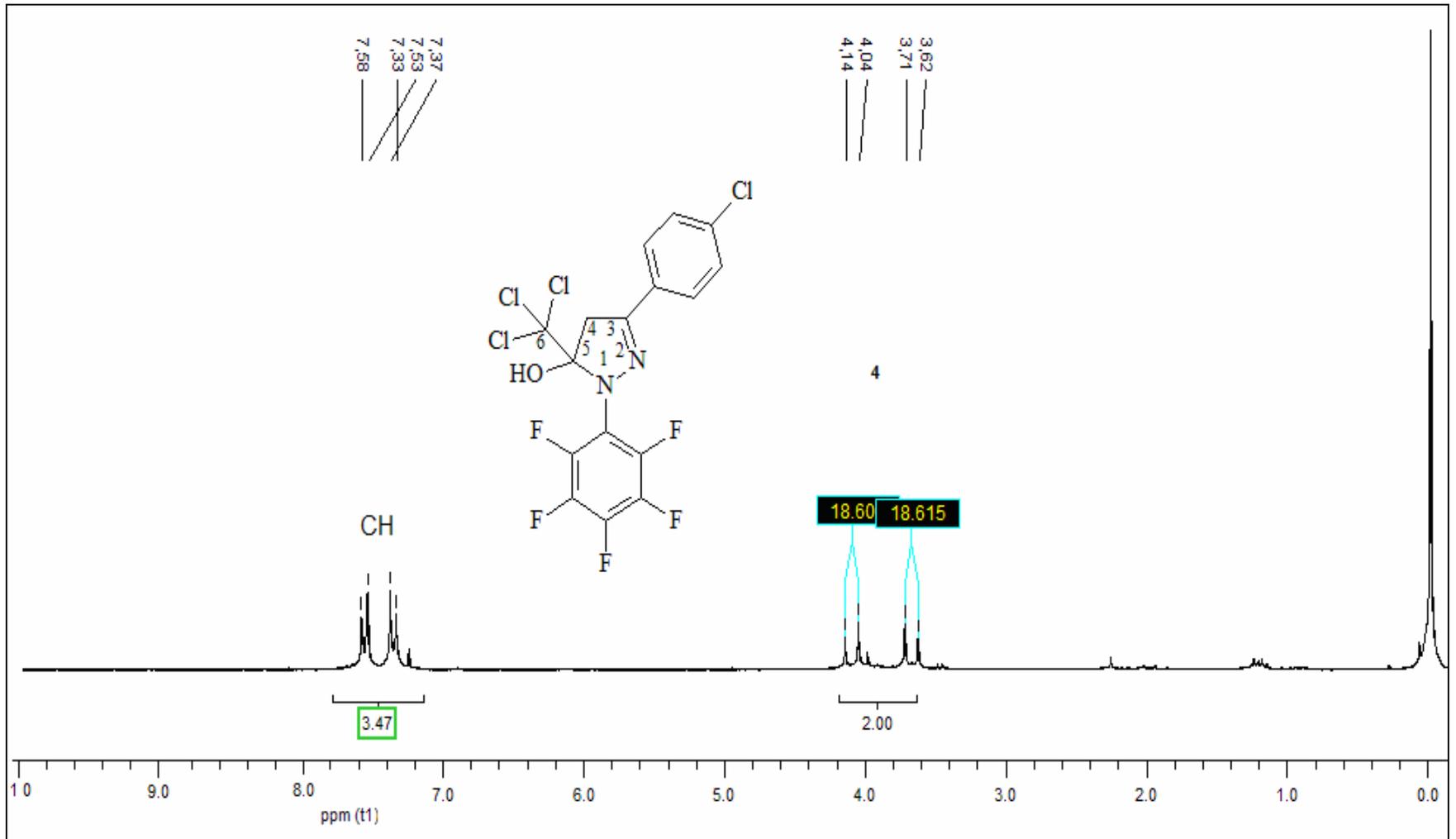


Figura 121. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9l, em CDCl_3 .

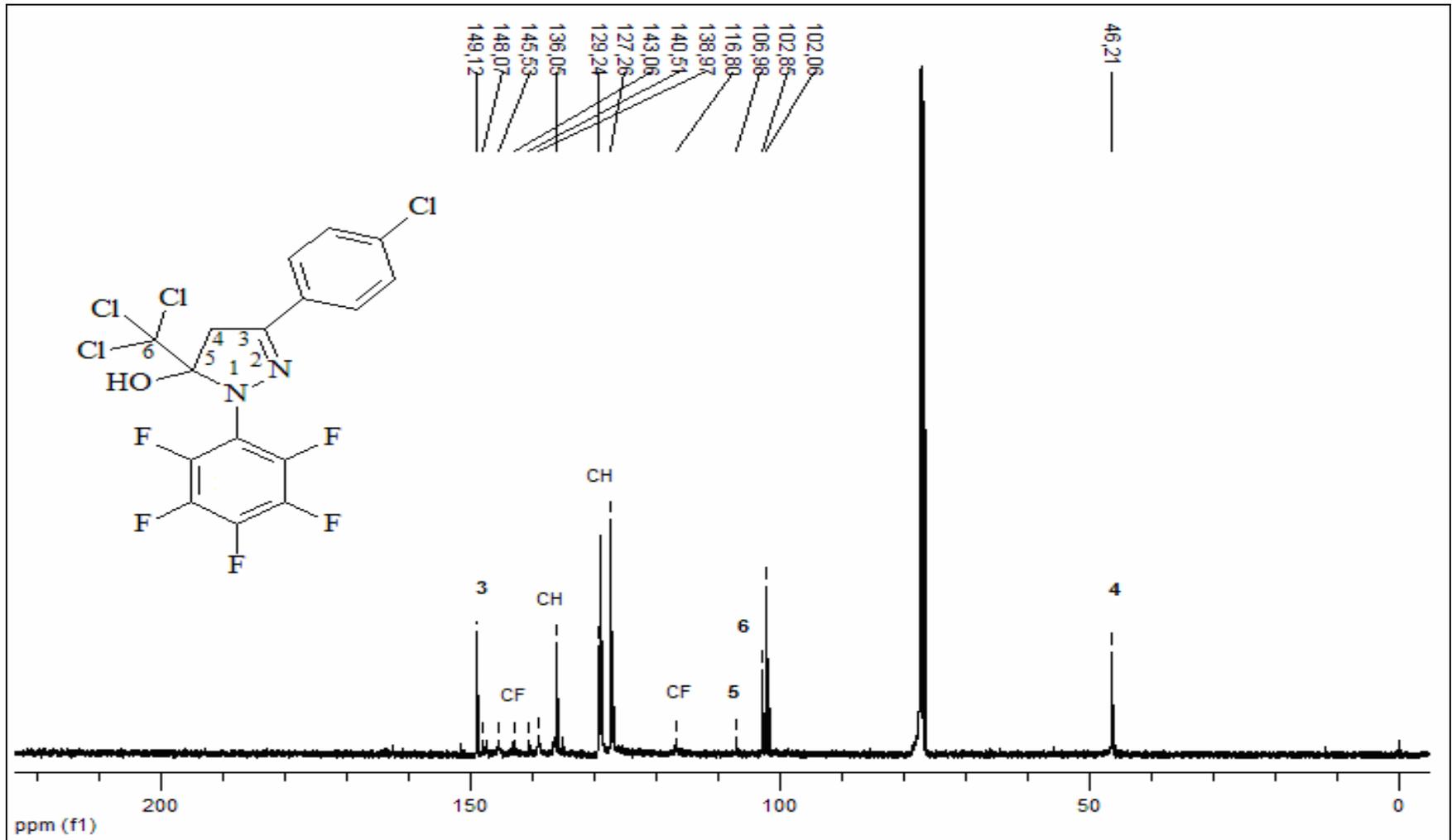


Figura 122. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-clorofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 9l, em CDCl_3 .

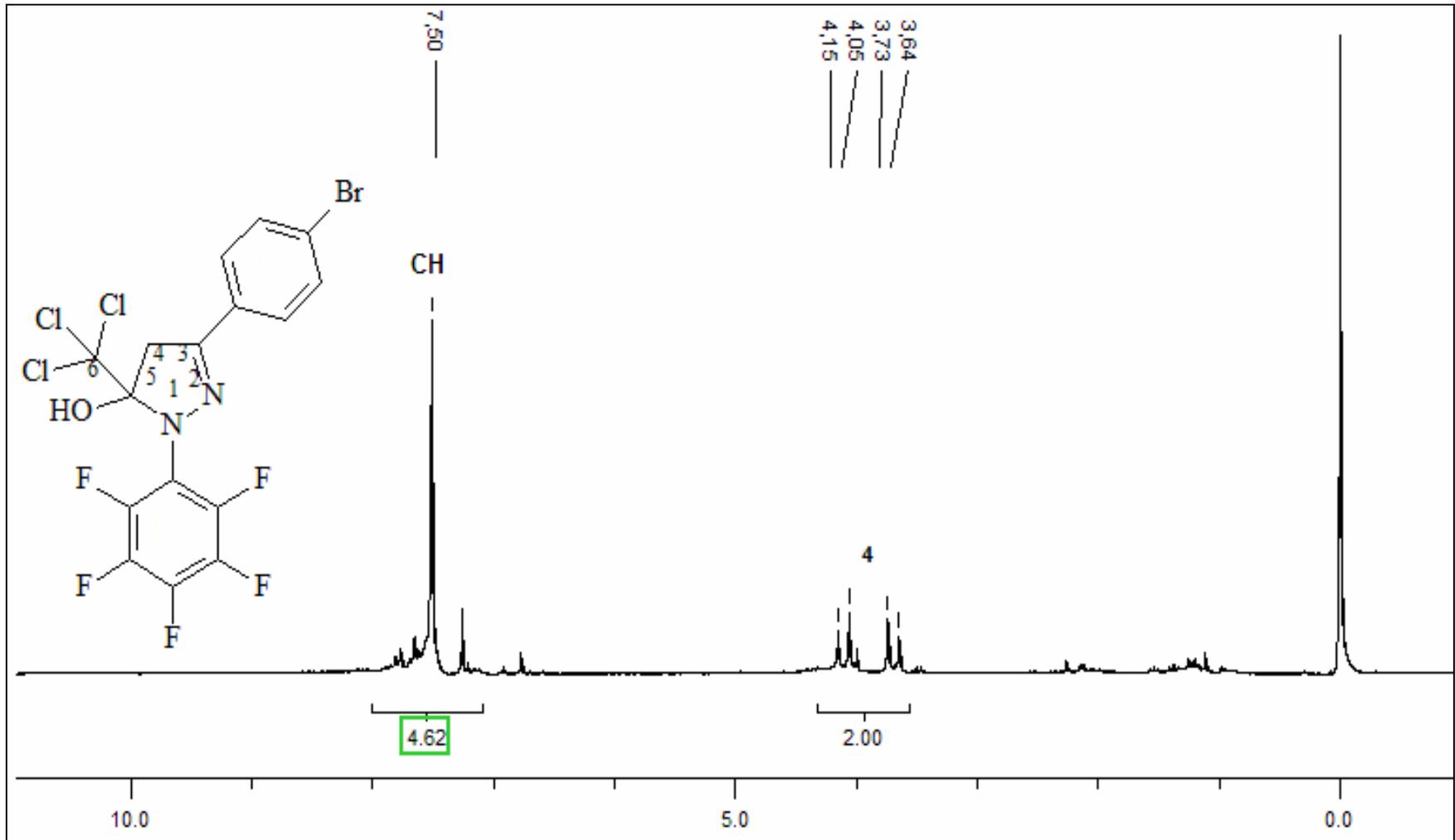


Figura 123. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9m, em CDCl_3 .

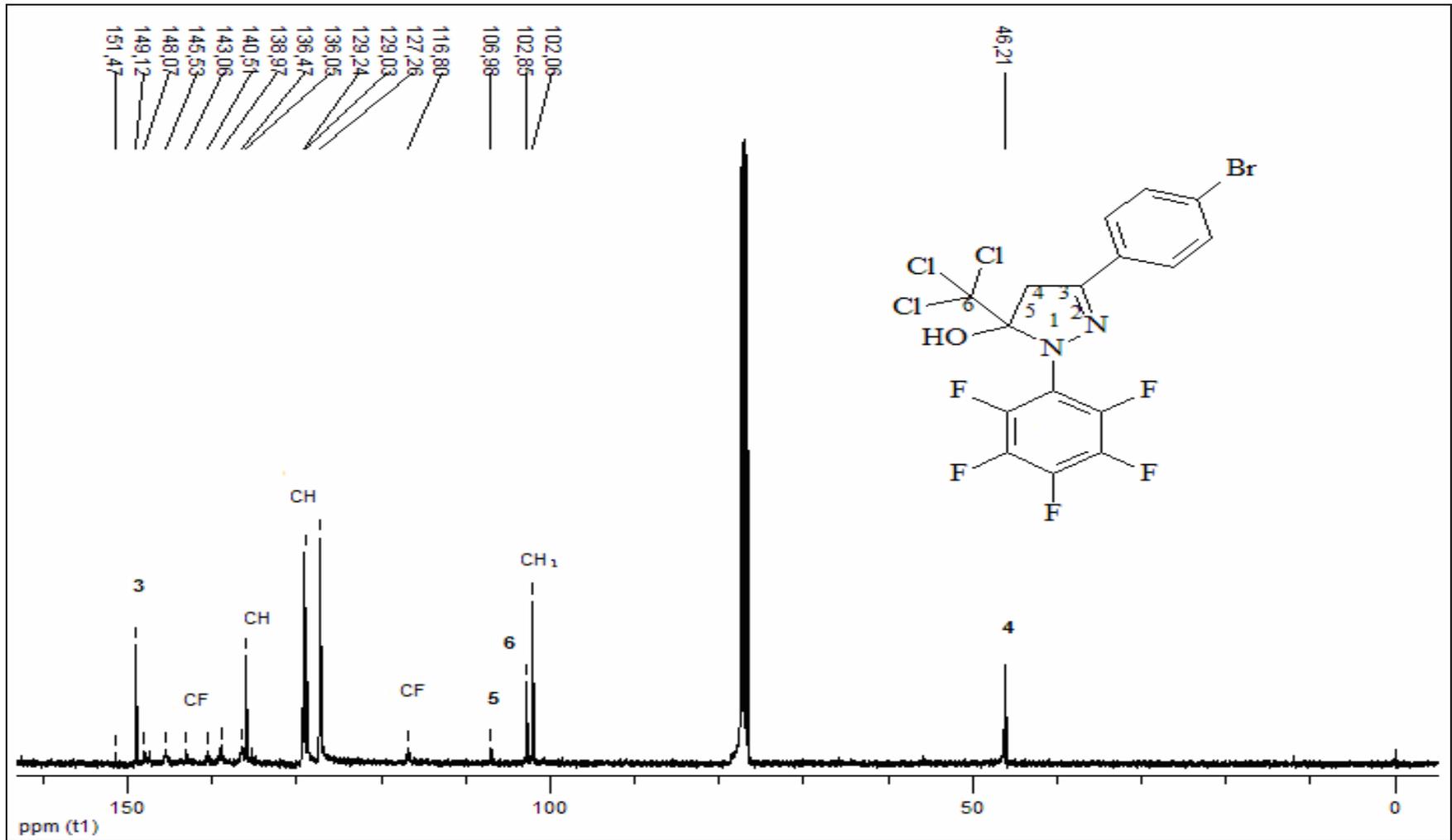


Figura 124. Espectro de RMN ¹H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-triclorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 9m, em CDCl₃.

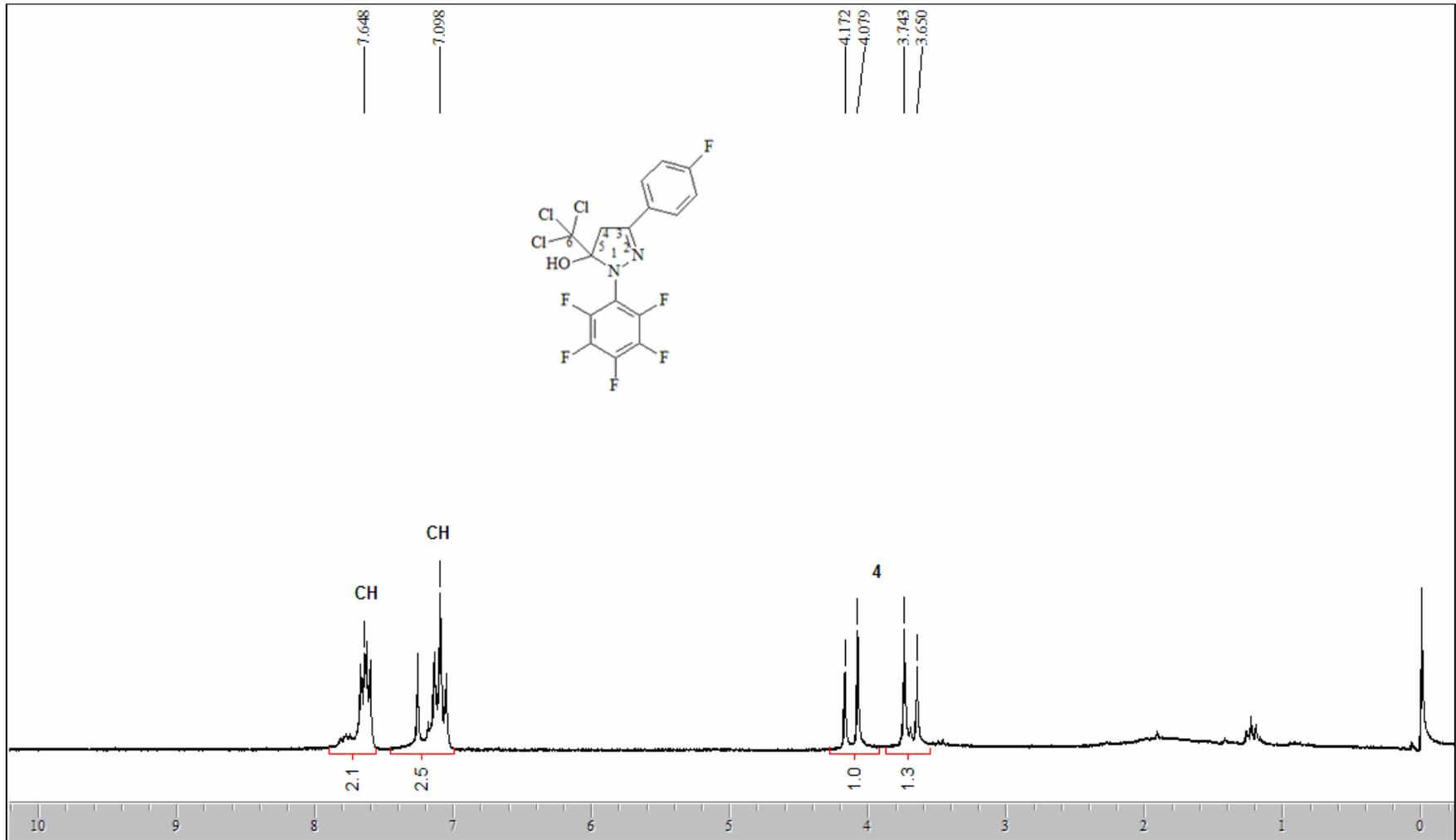


Figura 125. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 9n, em CD_3COCD_3 .

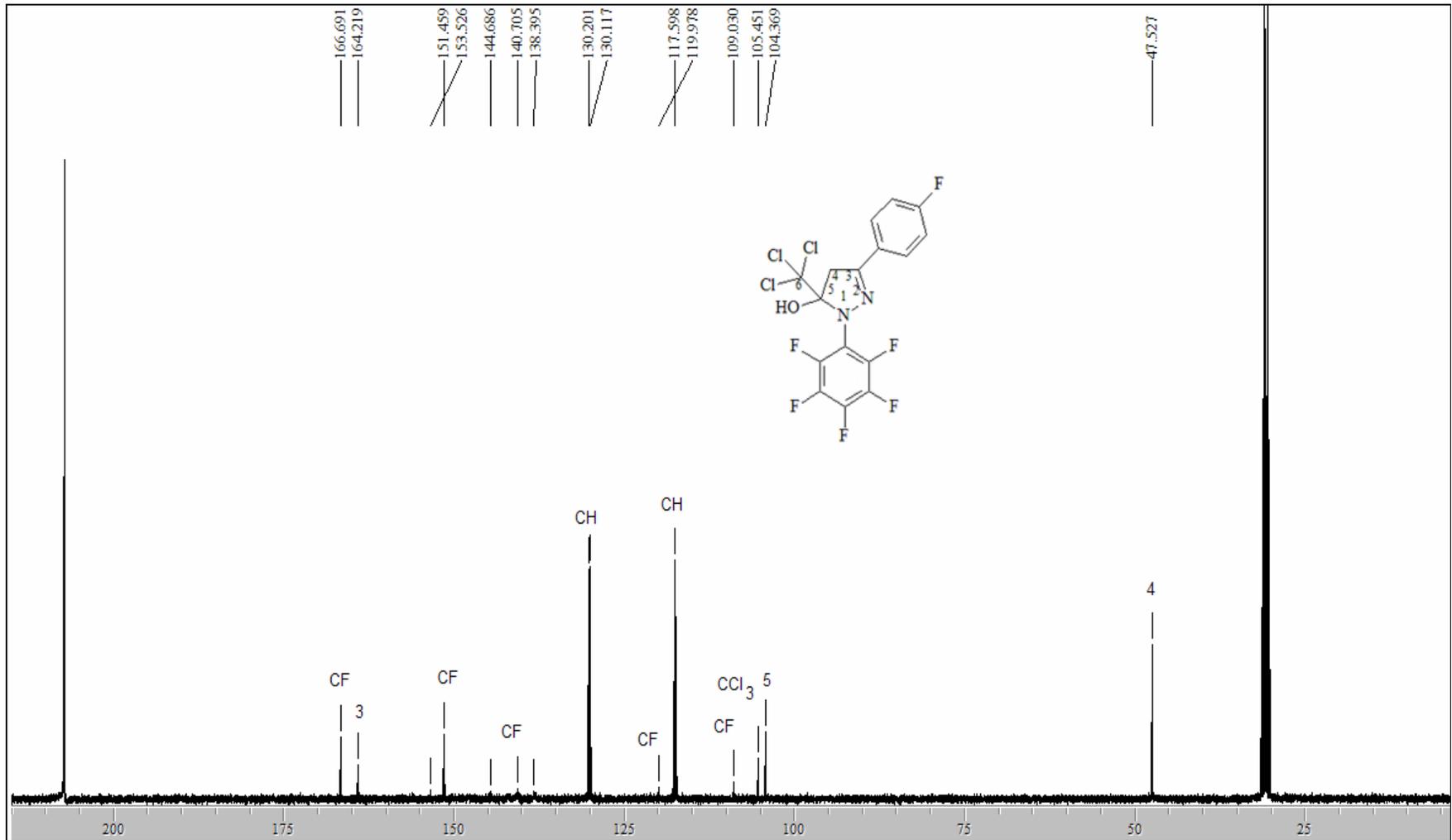


Figura 126. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-triclorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 9n, em CD_3COCD_3 .

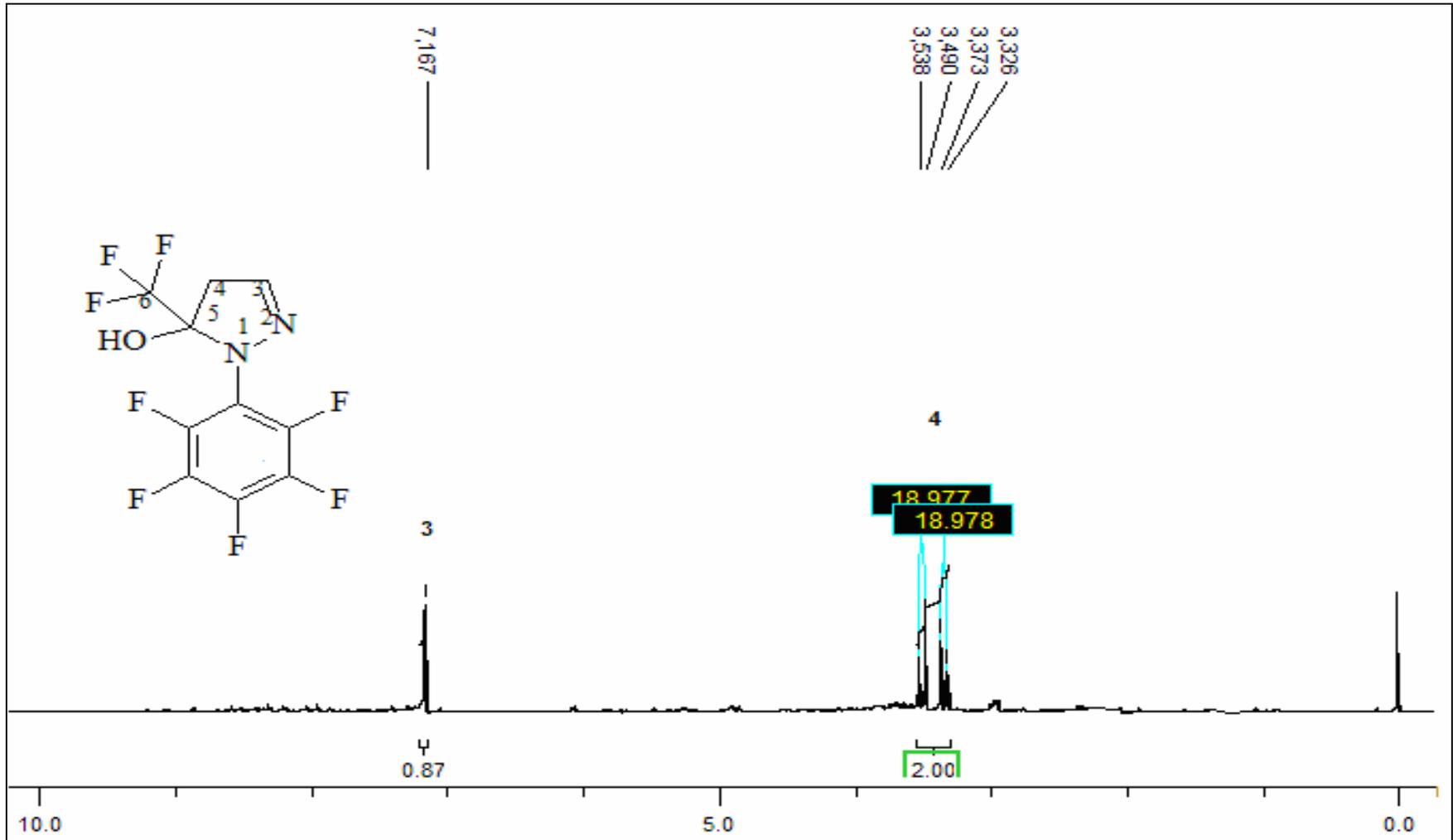


Figura 127. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 10a, em CD_3COCD_3 .

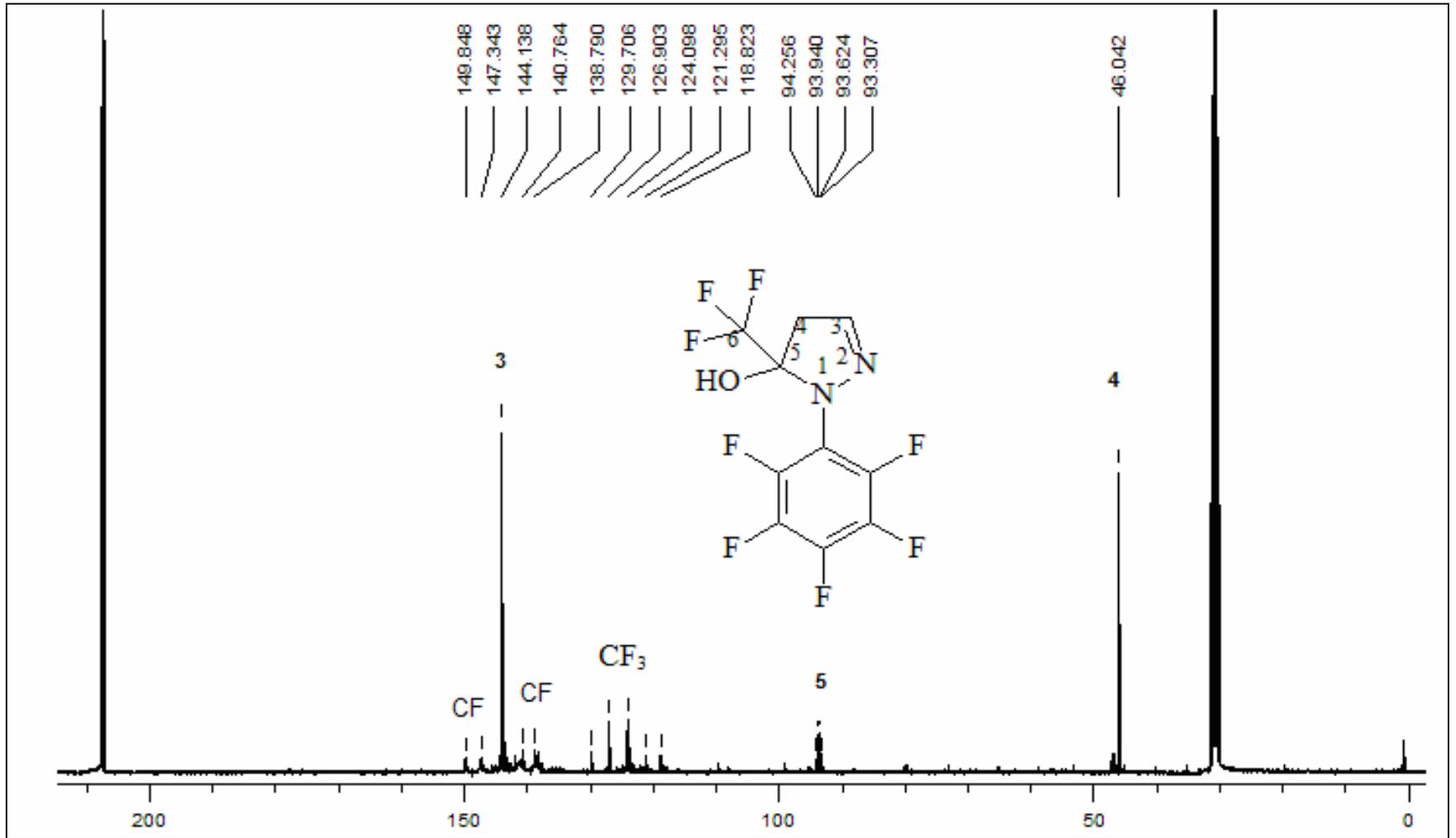


Figura 128. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-5-hidr3xi-4,5-diidro-1H-pirazol 10a, em CD_3COCD_3 .

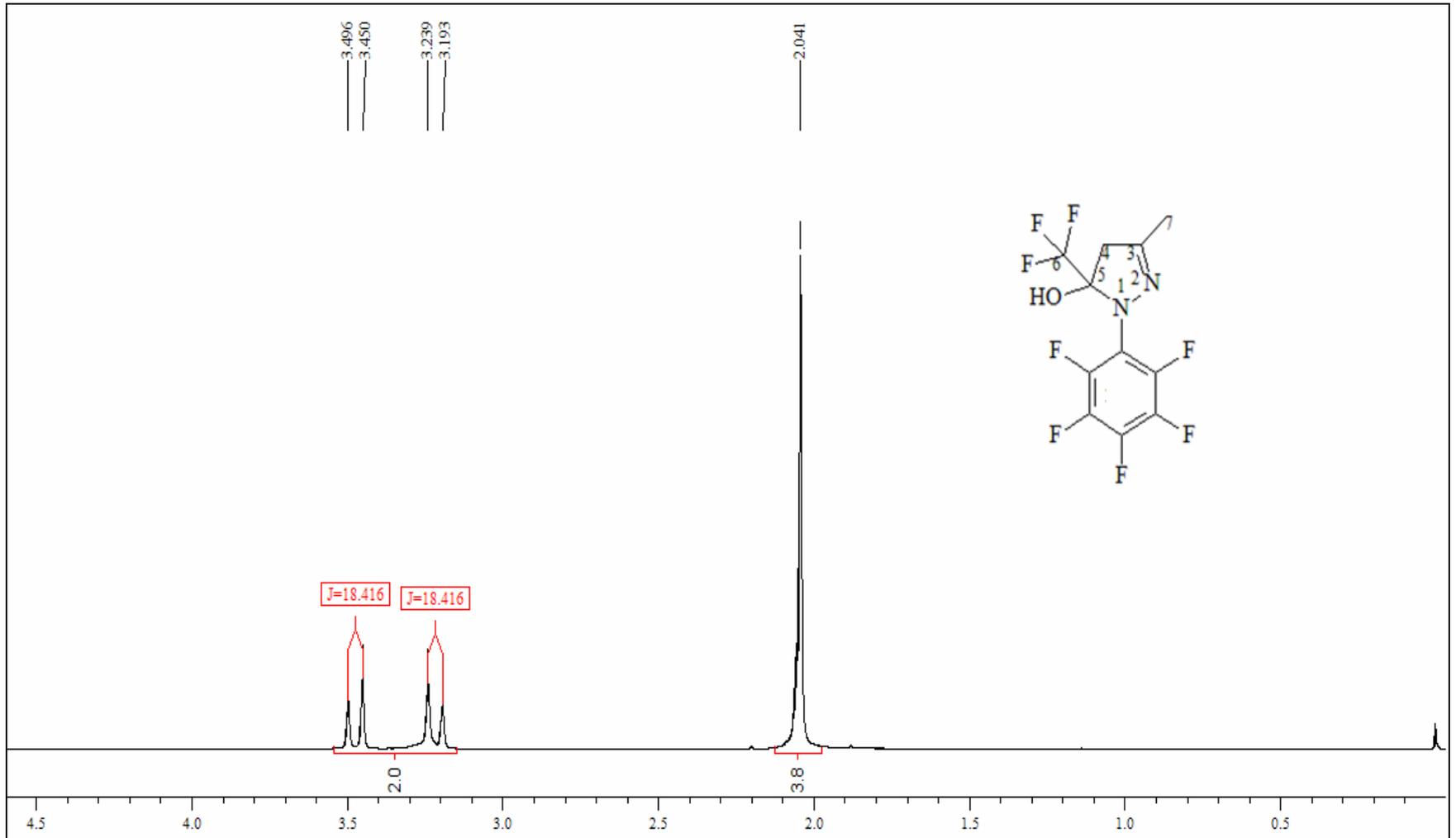


Figura 129. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10b, em CD_3COCD_3 .

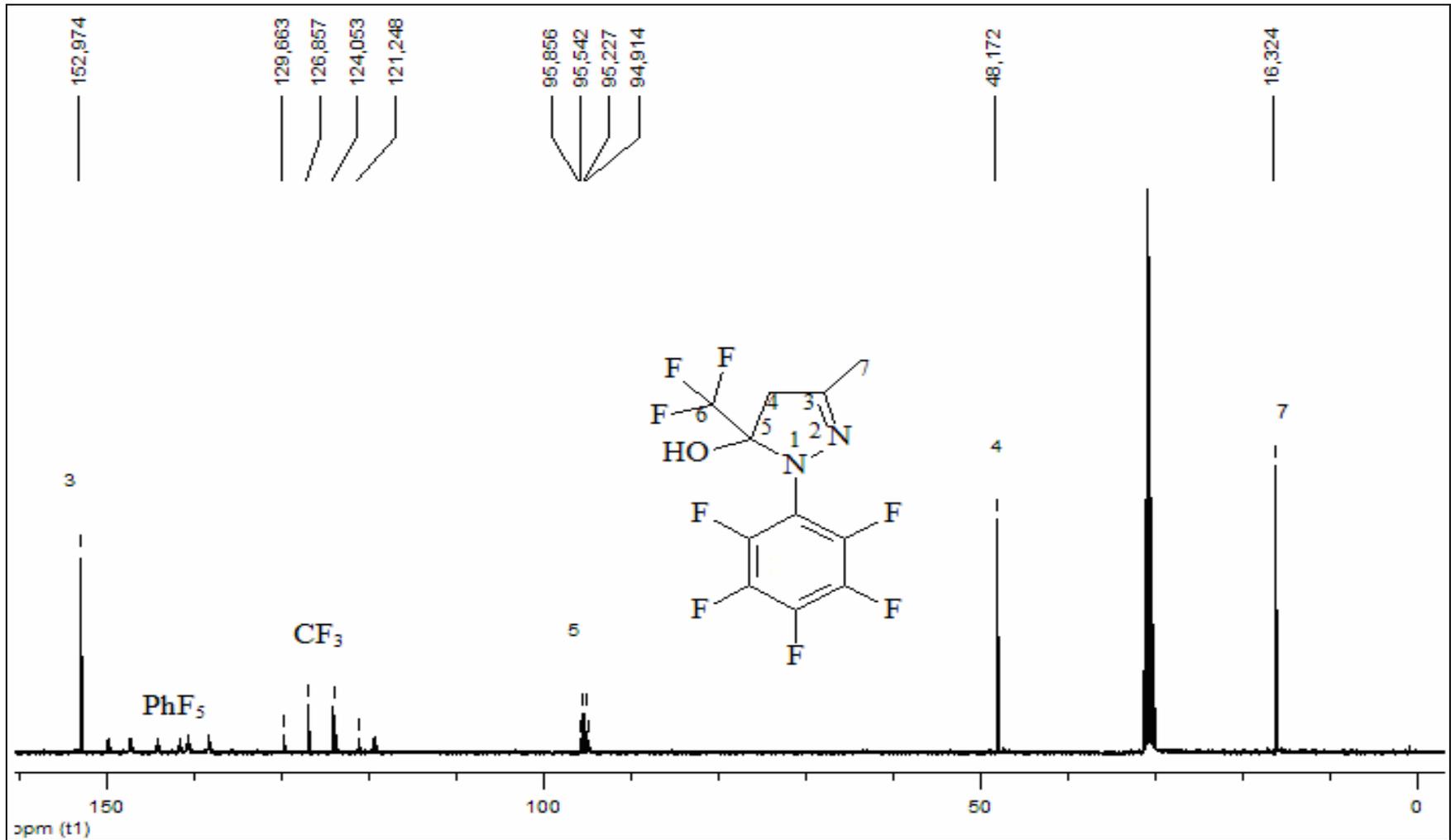


Figura 130. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-metil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10b, em CD_3COCD_3 .

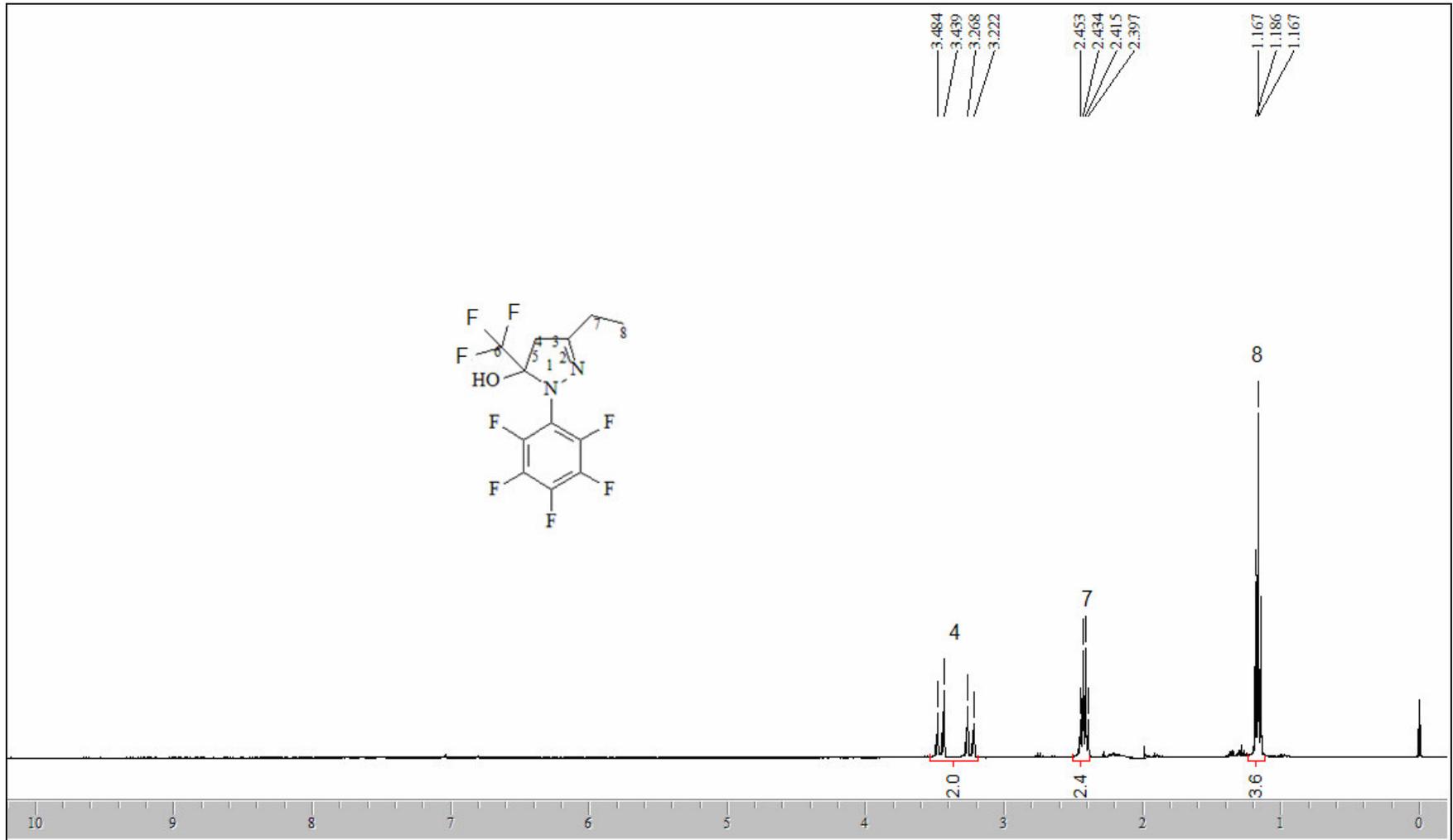


Figura 131. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10c, em CD_3COCD_3 .

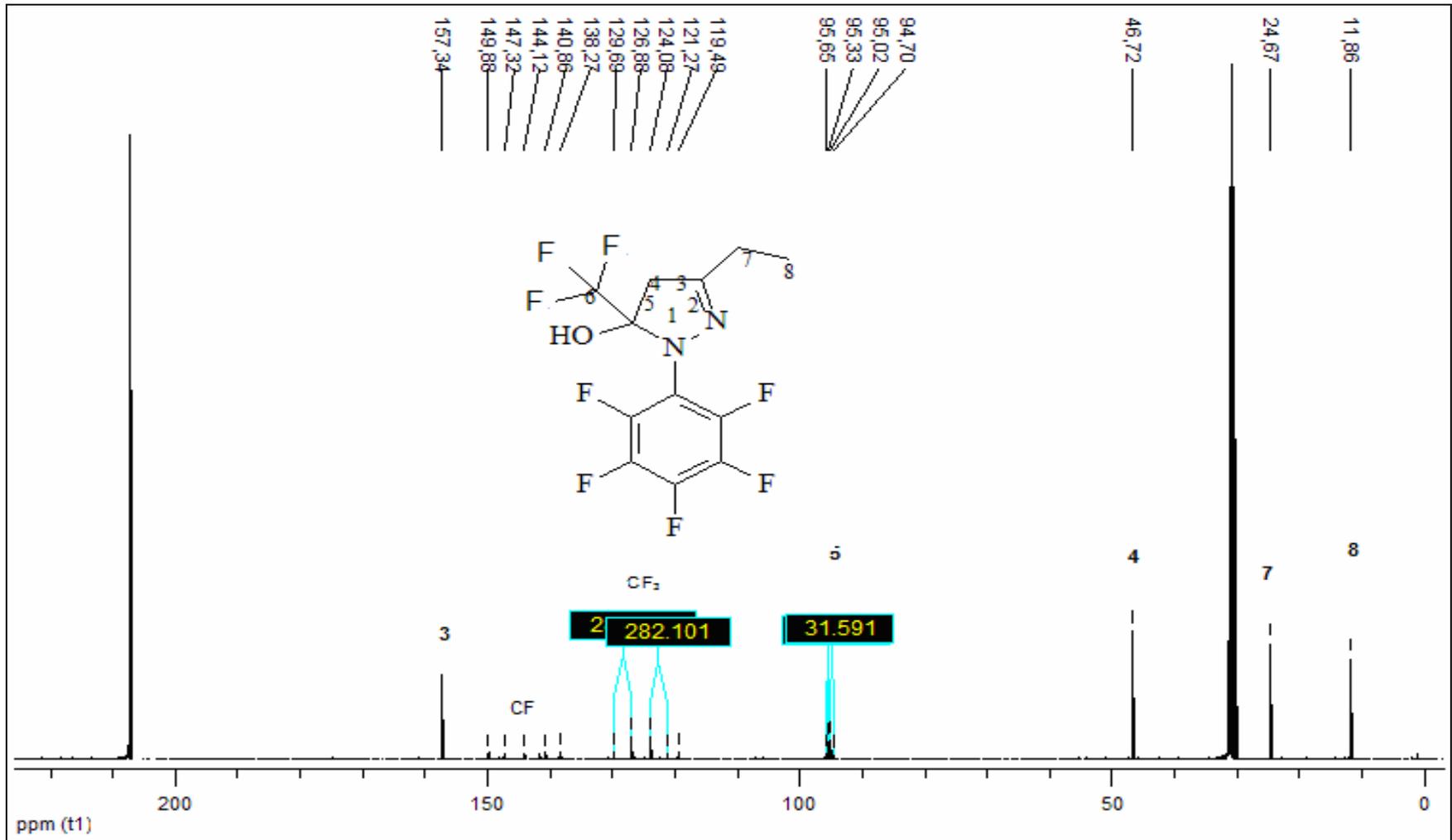


Figura 132. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-etil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10c, em CD_3COCD_3 .

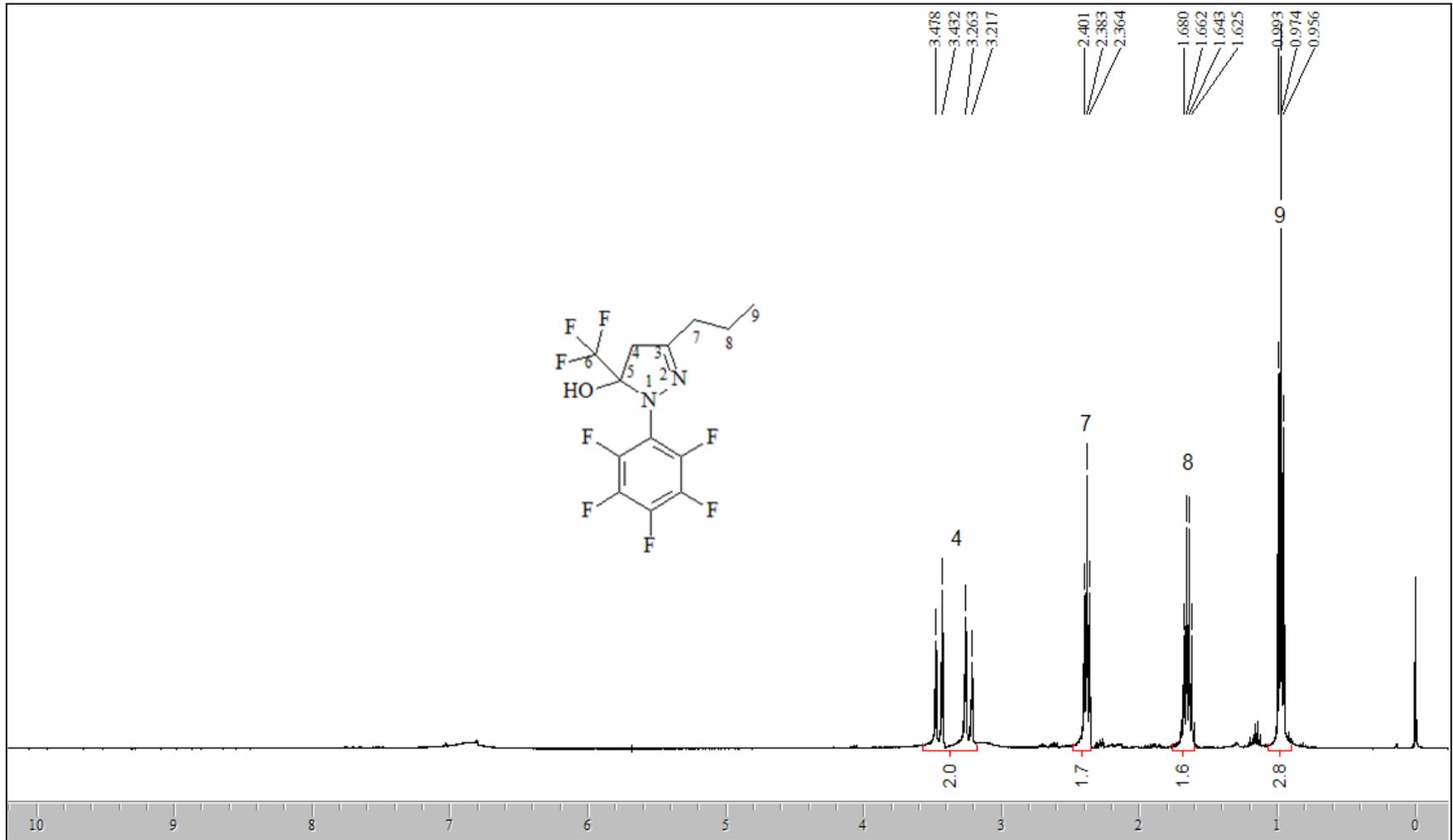


Figura 133. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 10d, em CD_3COCD_3 .

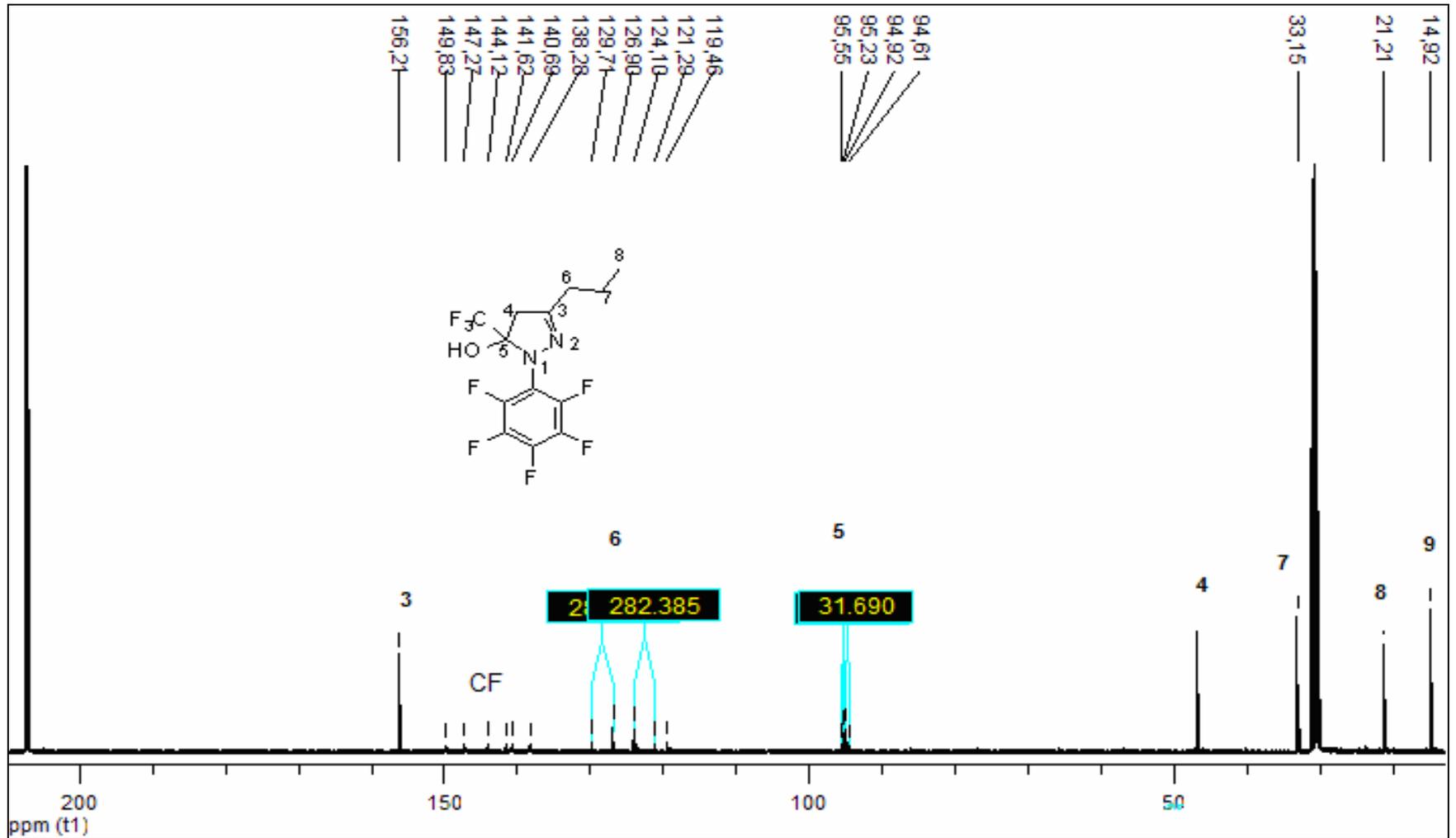


Figura 134. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-propil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10d, em CD_3COCD_3 .

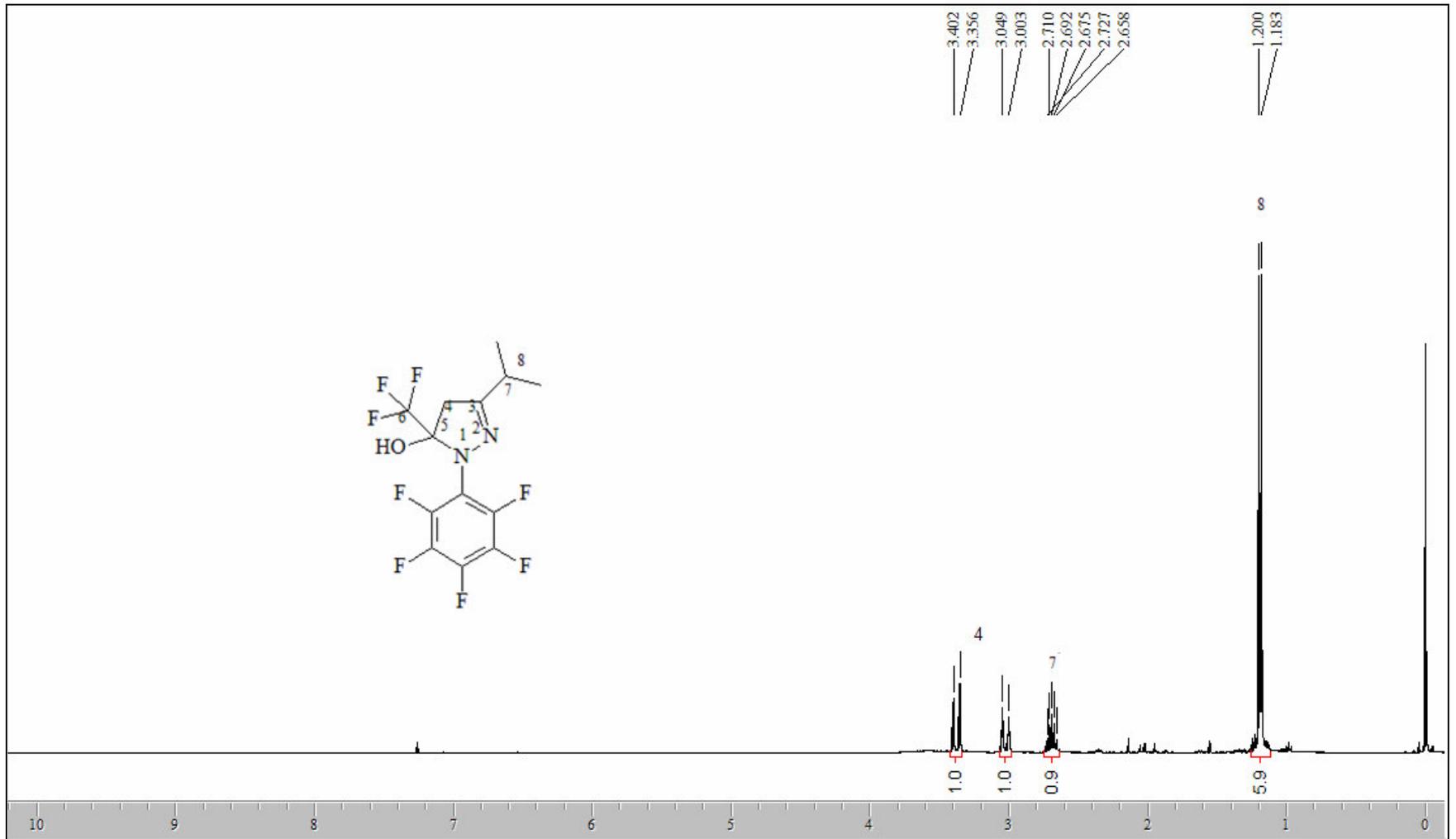


Figura 135. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10e, em CDCl_3 .

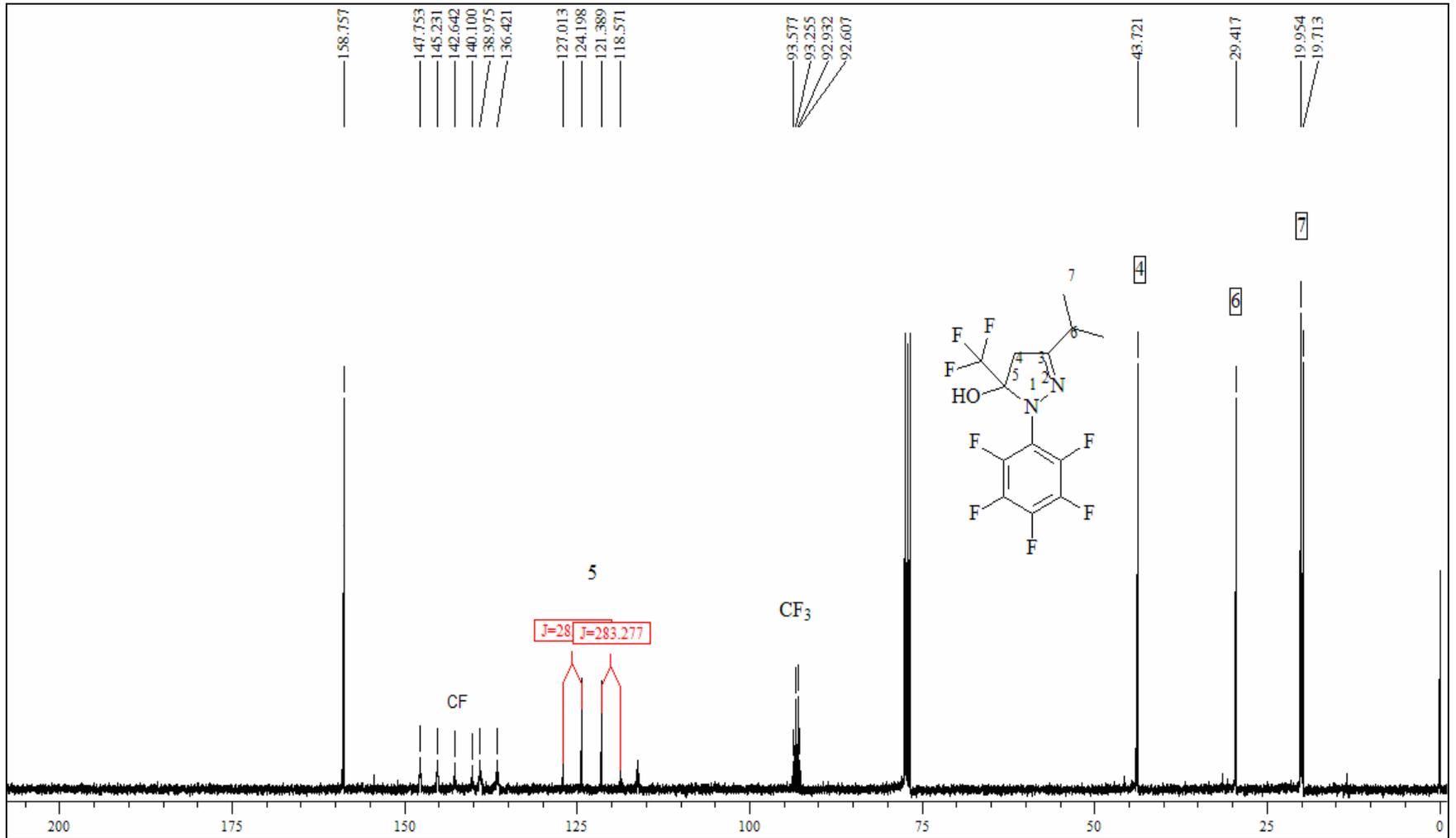


Figura 136. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(1-metiletil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol 10e, em CDCl_3 .

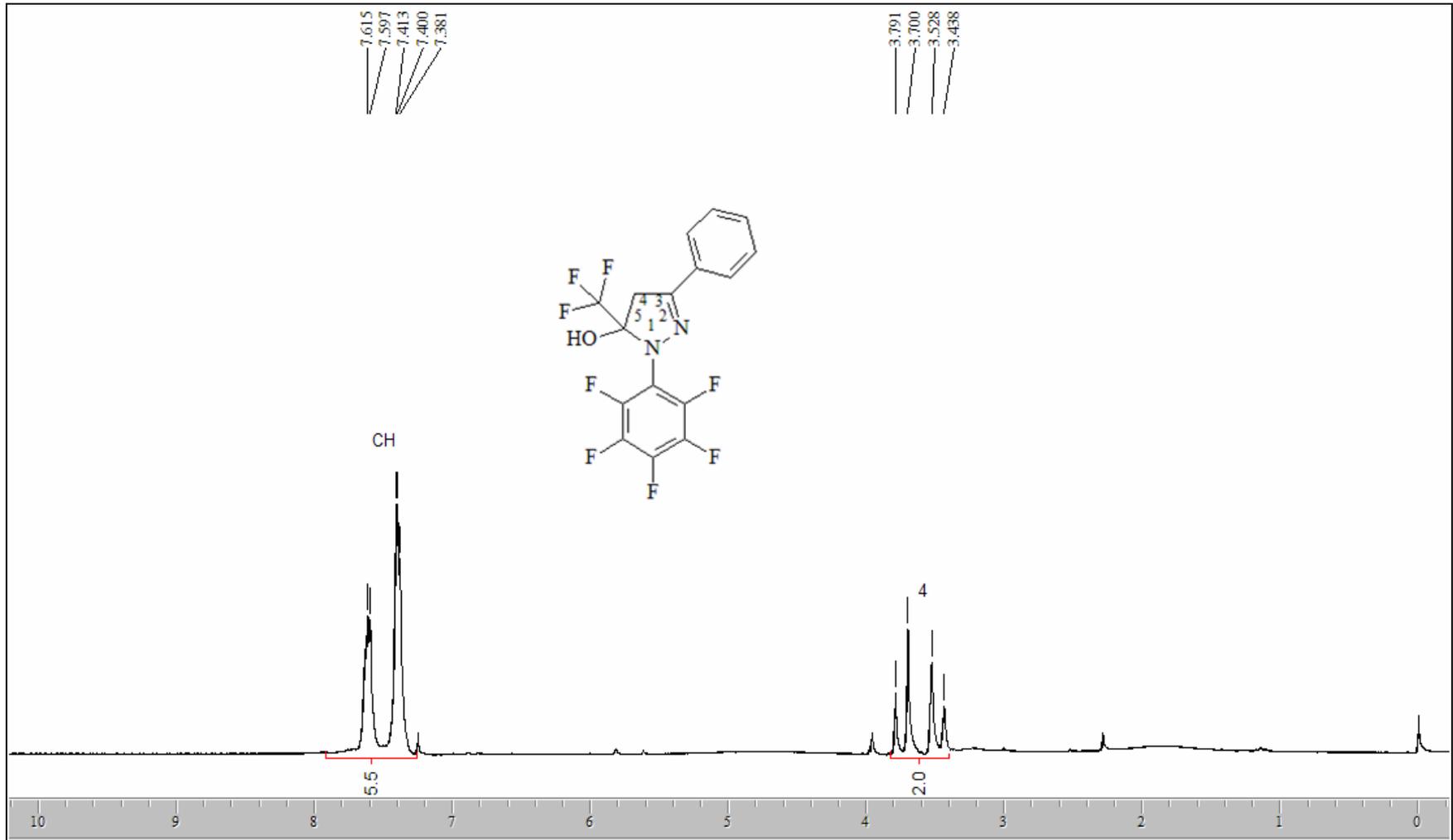


Figura 137. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10j, em CDCl_3 .

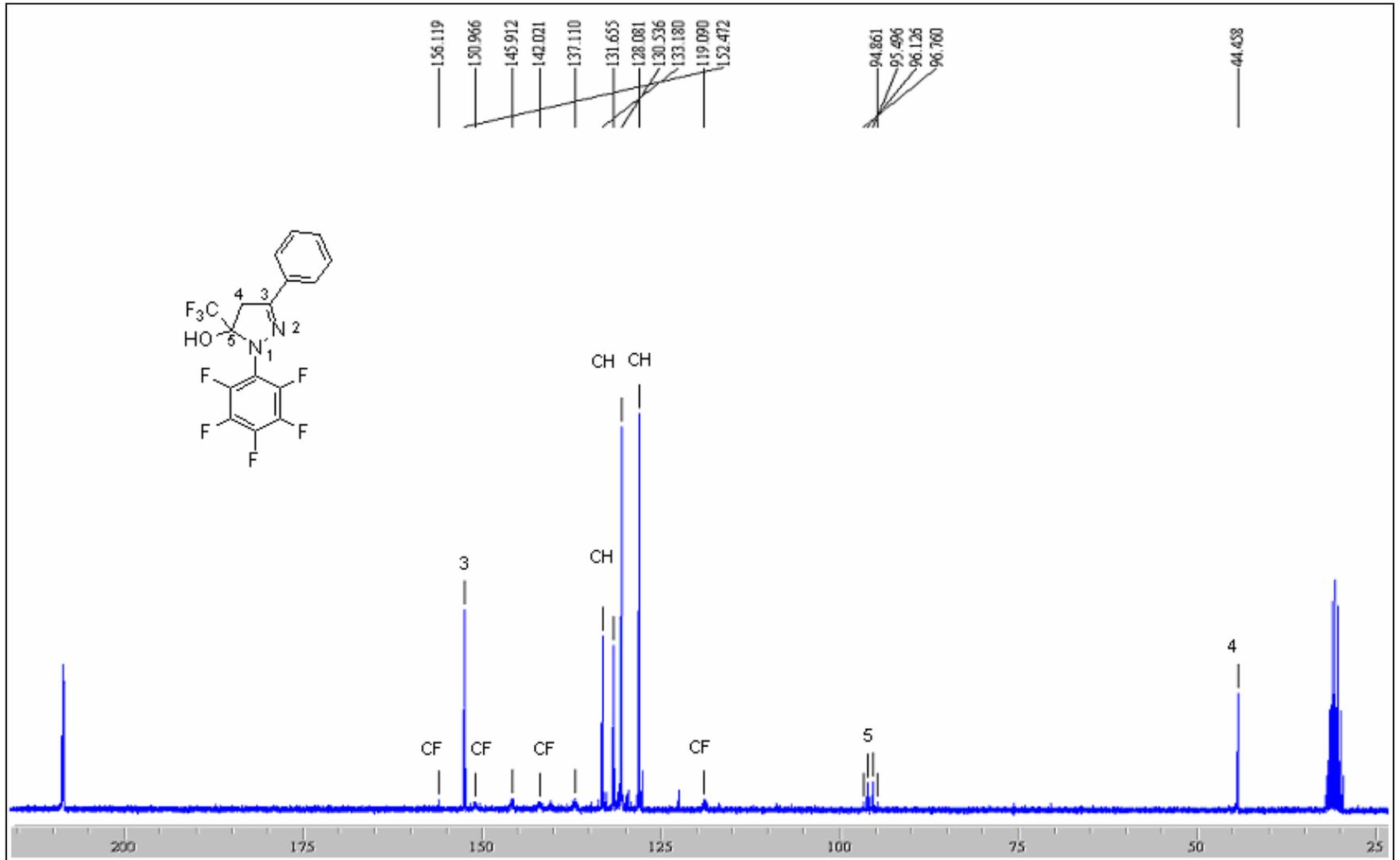


Figura 138. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10j, em CDCl_3 .

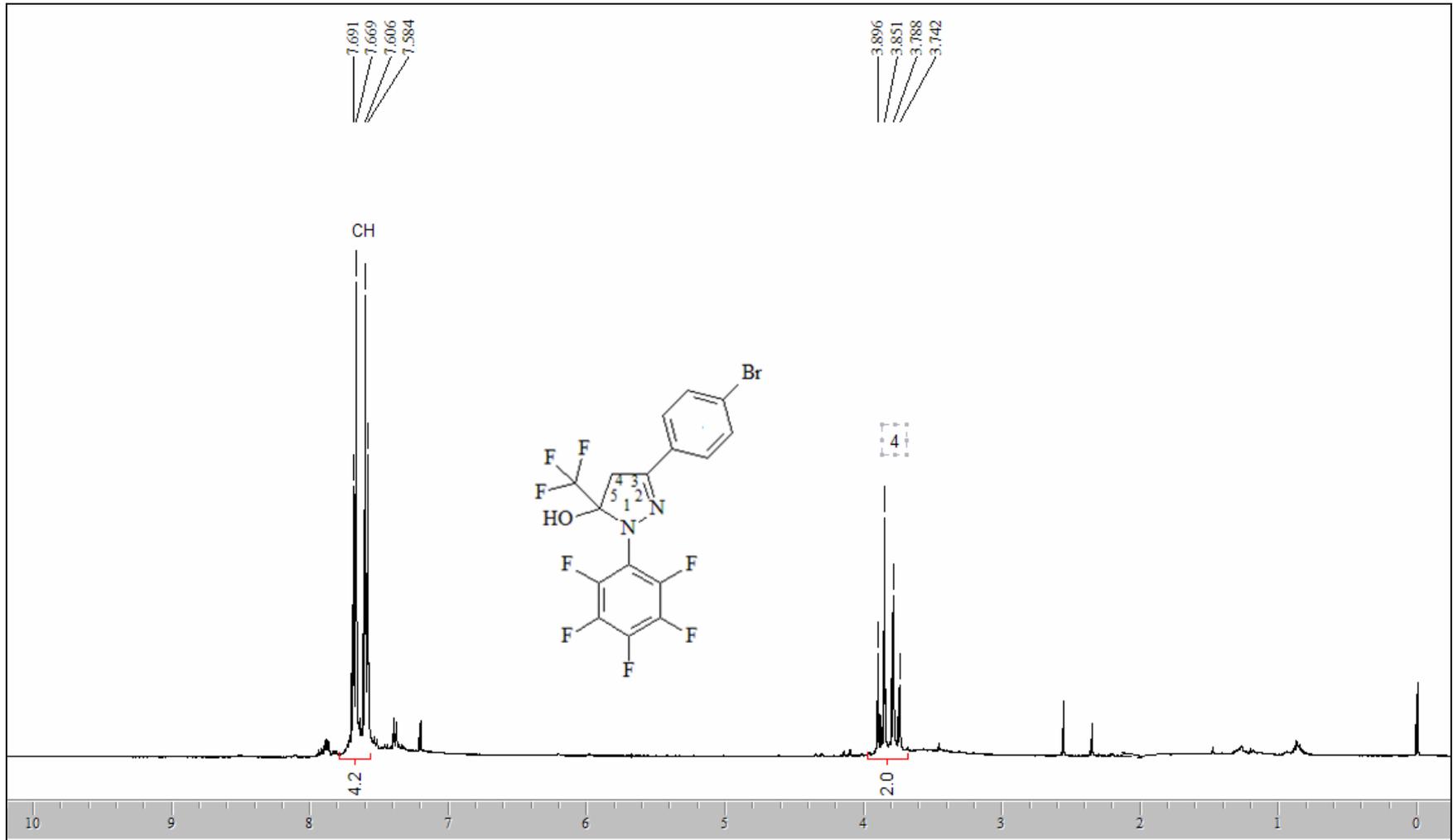


Figura 139. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 10m, em CDCl_3 .

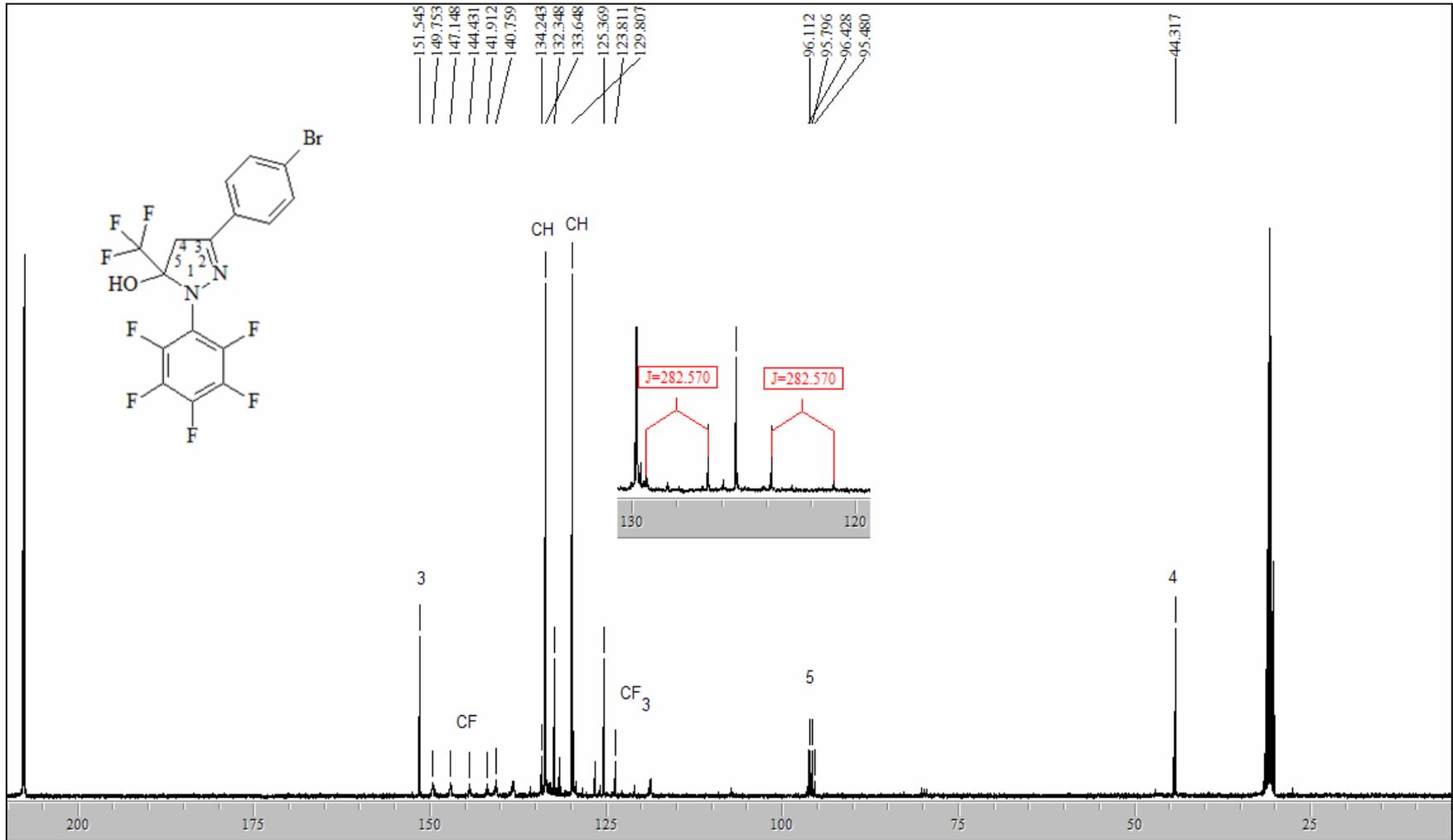


Figura 140. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10m, em CDCl₃.

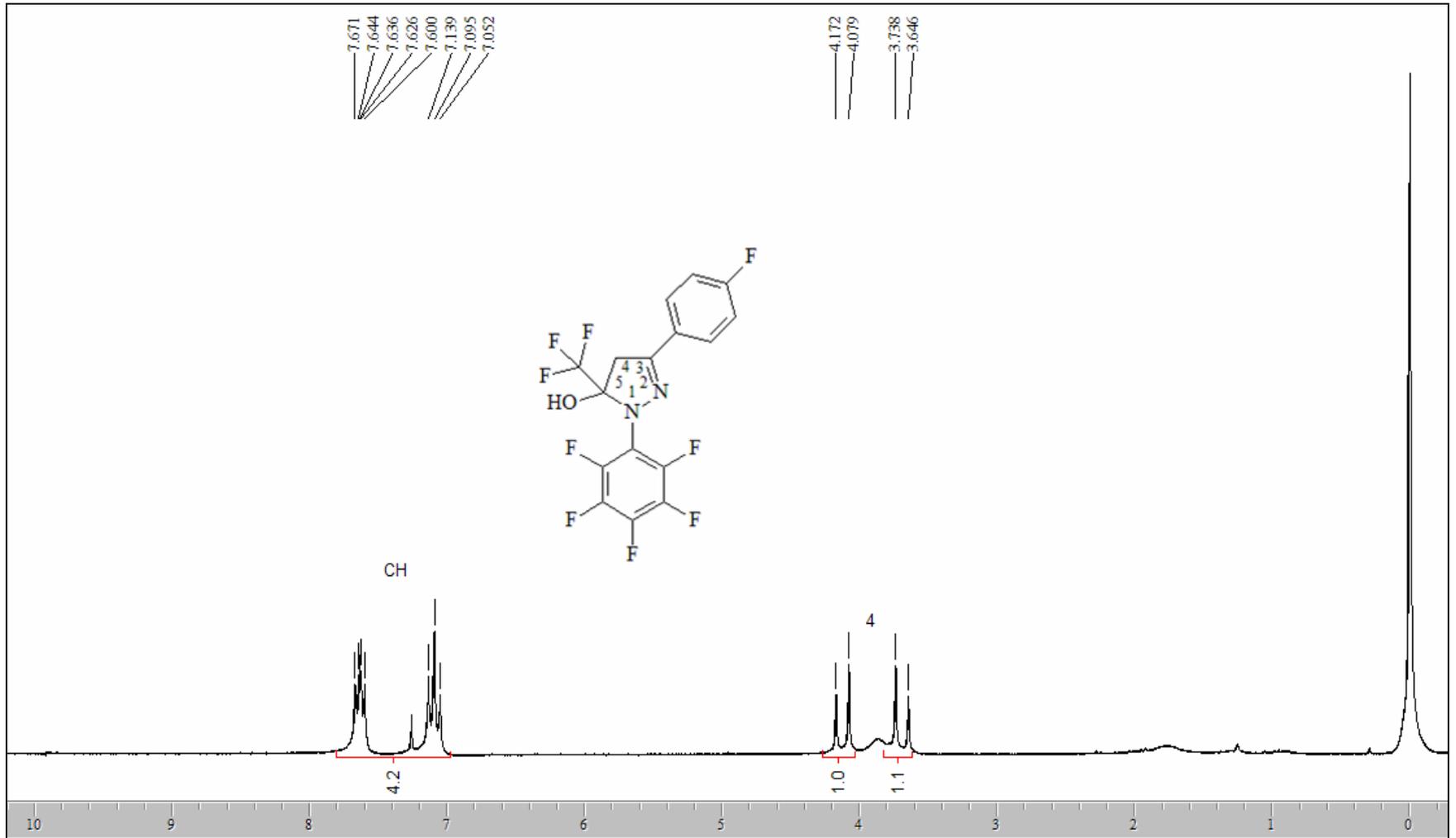


Figura 141. Espectro de RMN ^1H do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazol 10n, em CDCl_3 .

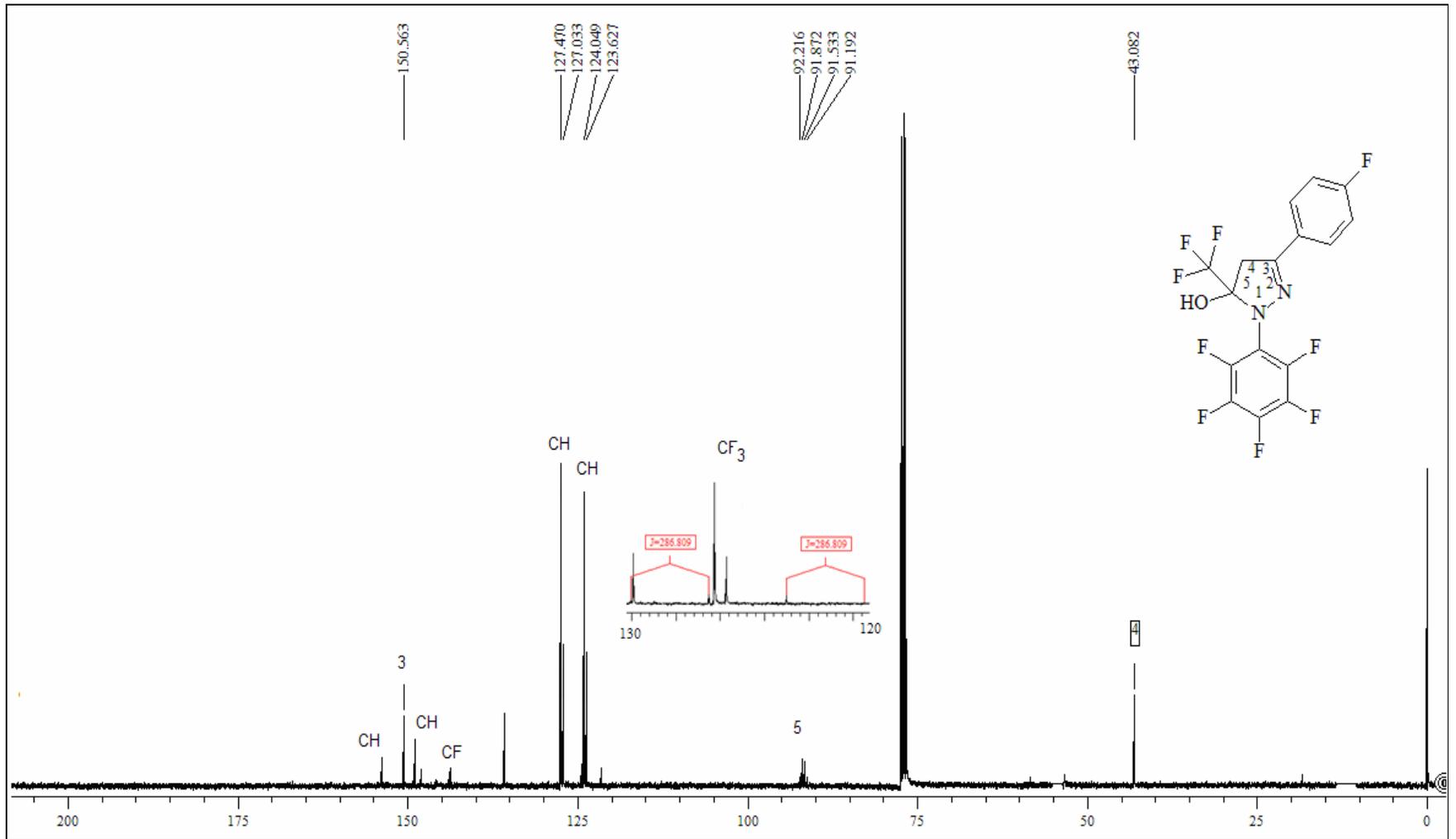


Figura 142. Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-pentafluorfenil-3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-dihidro-1H-pirazol 10n, em CDCl_3 .

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)