



UFSM

Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE ALGUNS PIRAZÓIS DERIVADOS DE 3-
TRIFLUORACETIL-4,5-DIIDROFURANO E 3-TRIFLUORACETIL-5,6-
DIIDRO-4*H*-PIRANO**

Carlos Eduardo Bencke

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



CARLOS EDUARDO BENCKE

**SÍNTESE DE ALGUNS PIRAZÓIS DERIVADOS DE 3-
TRIFLUORACETIL-4,5-DIIDROFURANO E 3-TRIFLUORACETIL-5,6-
DIIDRO-4H-PIRANO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2009

**SÍNTESE DE ALGUNS PIRAZÓIS DERIVADOS DE 3-
TRIFLUORACETIL-4,5-DIIDROFURANO E 3-TRIFLUORACETIL-5,6-
DIIDRO-4*H*-PIRANO**

Por

CARLOS EDUARDO BENCKE

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito para a obtenção do
grau de MESTRE EM QUÍMICA.**

Santa Maria, RS, Brasil

2009

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

SÍNTESE DE ALGUNS PIRAZÓIS DERIVADOS DE 3-
TRIFLUORACETIL-4,5-DIIDROFURANO E 3-TRIFLUORACETIL-5,6-
DIIDRO-4*H*-PIRANO

ELABORADA POR

CARLOS EDUARDO BENCKE

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UFSM

Prof. Dr. Alex F. C. Flores - UFSM

Santa Maria, 26 de Fevereiro de 2009.

“O ser humano vivência a si mesmo, seus pensamentos como algo separado do resto do universo - numa espécie de ilusão de ótica de sua consciência. E essa ilusão é uma espécie de prisão que nos restringe a nossos desejos pessoais, conceitos e ao afeto por pessoas mais próximas. Nossa principal tarefa é a de nos livrarmos dessa prisão, ampliando o nosso círculo de compaixão, para que ele abranja todos os seres vivos e toda a natureza em sua beleza. Ninguém conseguirá alcançar completamente esse objetivo, mas lutar pela sua realização já é por si só parte de nossa liberação e o alicerce de nossa segurança interior.”

(Albert Einstein)

“Uns são homens;
Alguns são professores;
Poucos são mestres.
Aos primeiros, escuta-se;
Aos segundos, respeita-se;
Aos últimos, segue-se.
Se hoje enxergo longe, é porque fui colocado em ombros de gigantes!”

(Desconhecido)

**Ao Professor Nilo, pela mão
estendida no momento que
precisei de ajuda; pela
orientação e exemplo de ética
a ser seguido.**

“A vocês, que me deram a vida e ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhassem sem medo e cheio de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudéssemos realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que acontece agora, quando se procura arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Amo vocês!”

(Desconhecido)

**Aos meus Pais agradeço
pelo apoio, carinho,
dedicação e educação
recebida. Muito Obrigado!**

Coisas do Coração

Quando o navio finalmente alcançar terra
E o mastro da nossa bandeira se enterrar no chão
Eu vou poder pegar em sua mão
Falar de coisas que eu não disse ainda não
Coisas do Coração
Coisas do Coração

Quando a gente se tornar rima perfeita
E assim virarmos de repente uma palavra só
Igual a um nó que nunca se desfaz
Famintos um do outro como canibais
Paixão e nada mais
Paixão e nada mais

Somos a resposta exata do que a gente perguntou
Entregues num abraço que sufoca o próprio amor
Cada um de nós é o resultado da união
De duas mãos coladas numa mesma oração
Coisas do Coração
Coisas do Coração

(Raul Seixas)

**À Andressa, o amor da
minha vida, pelos
momentos de apoio,
felicidade e compreensão.
Te amo!**

NUIT

Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!

Amo a guerra, adoro o fogo

Elemento natural do jogo, senhores:

Jamais me revelarei! Jamais me revelarei!

Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!

E quão longa é a noite.

A noite eterna do tempo

Se comparado ao curto sonho da vida

Chega enfeitando de azul

a grande amante dos homens

Guardando do sol, seu beijo incomum

Seja bom ou o que não presta

Acendo as luzes para nossa festa, senhores:

Eu sou o mistério do sol! Eu sou o mistério do sol!

Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia

Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!

Mas é com o sol que eu divido toda a minha energia

Eu sou a noite do tempo. Ele é o dia da vida

Ele é a luz que não morre quando chego e anoiteço

O sol dos dois horizontes a mais perfeita harmonia.....

Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia

(Raul Seixas)

**Aos Guerreiros do
Apocalipse pela
convivência e Amizade de
qualquer hora.**

Ouro de Tolo

Eu devia estar contente porque eu tenho um emprego
Sou um dito cidadão respeitável e ganho quatro mil cruzeiros por mês
Eu devia agradecer ao Senhor por ter tido sucesso na vida como artista
Eu devia estar feliz porque consegui comprar um Corcel 73
Eu devia estar alegre e satisfeito por morar em Ipanema
Depois de ter passado fome por dois anos aqui na Cidade Maravilhosa
Ah! Eu devia estar sorrindo e orgulhoso por ter finalmente vencido na vida
Mas eu acho isso uma grande piada e um tanto quanto perigosa
Eu devia estar contente por ter conseguido tudo o que eu quis
Mas confesso abestalhado que eu estou decepcionado
Porque foi tão fácil conseguir
E agora eu me pergunto: E daí?
Eu tenho uma porção de coisas grandes pra conquistar
E eu não posso ficar aí parado
Eu devia estar feliz pelo Senhor ter me concedido o domingo
Pra ir com a família ao Jardim Zoológico dar pipoca aos macacos
Ah! Mas que sujeito chato sou eu que não acha nada engraçado
Macaco praia, carro, jornal, tobogã
Eu acho tudo isso um saco
É você olhar no espelho, se sentir um grandessíssimo idiota
Saber que é humano, ridículo, limitado
Que só usa dez por cento de sua cabeça animal
E você ainda acredita que é um doutor, padre ou policial
Que está contribuindo com sua parte para nosso belo quadro social
Eu que não me sento no trono de um apartamento
Com a boca escancarada cheia de dentes, esperando a morte chegar
Porque longe das cercas embandeiradas que separam quintais
No cume calmo do meu olho que vê
Assenta a sombra sonora de um disco voador
(*Raul Seixas*)

**Aos Grandes Pesquisadores e
“Professores” desta Universidade,
pelos aprendizados de vida
repassados.**

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Nilo Zanatta pela valiosa orientação e acompanhamento.

Aos Professores Alex Flores e Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos amigos do laboratório, agradeço pela ótima convivência e coleguismo: Liana, Simone, Fabio, Leonardo, Ana, Patrícia, Josiane, Estefânia, Andréia, Mario, Cairo, Débora e Leida.

Ao querido amigo Marcelo de Godoi pela maravilhosa convivência, momentos de descontração, amizade sincera, leal e de todas as horas.

Agradecimento especial ao Adriano S. Vieira pelos preciosos ensinamentos durante a Iniciação Científica.

Aos Humildes pelos momentos de descontração e amizade vivenciados.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcos Martins, Prof. Helio Bonacorso, Prof. Braga e do Prof. Gilson, pelas trocas de conhecimentos, empréstimos de reagentes e companheirismo.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Química, em especial a Ademir e Valéria pela sua grandiosa competência.

A funcionária Maria Angélica de Lima e aos colegas do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pela amizade e experimentos.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa.

RESUMO

Título: “Síntese de alguns Pirazóis derivados do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano e 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano.”

Autora: Carlos Eduardo Bencke

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta uma estratégia sintética simples e versátil para a preparação de uma série inédita de 5-trifluormetilpirazóis 4 e 1*N*-substituídos.

Os pirazóis foram obtidos a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano e 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano com heteroaril(aril/alquil)hidrazinas (RNHNH₂, onde R= COCH₂CN, (4-Py)CO, (3-Py)CO, 4-Py(2-Cl)CO e (4-SO₂NH₂)Ph), com a presença de trifluorboro eterato em metanol, produzindo os respectivos pirazóis 5-trifluormetil-4-alquil-1*N*-substituídos com rendimentos moderados (17-59%). Os pirazóis obtidos neste trabalho foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 e Espectroscopia de Massas.

UNIVERSIDADE FEERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Autora: Carlos Eduardo Bencke

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: “Síntese de alguns Pirazóis derivados do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano e 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano.”

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Fevereiro, 2009.

ABSTRACT

Title: “Synthesis of some Pyrazoles derived of 3-Trifluoroacetyl-4,5-dihydrofuran and 3-Trifluoroacetyl-5,6-dihydro-4H-pyran”

Author: Carlos Eduardo Bencke

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents a simple and versatile strategy for the synthesis of new 4 and *N*-substituted 5-trifluoromethyl-pyrazoles. These compounds were obtained by the reaction of 3-trifluoroacetyl-4,5-dihydrofuran and 3-Trifluoroacetyl-5,6-dihydro-4H-pyran with heteroaryl(aryl/alkyl)hydrazines (RNHNH₂, where R= COCH₂CN, (4-Py)CO, (3-Py)CO, 4-Py(2-Cl)CO e (4-SO₂NH₂)Ph), in the presence of trifluoroboro-etherete in methanol, furnishing the respective 5-trifluoromethyl-4-alkyl-1*N*-substituted-pyrazoles, in moderate yields (17-59%). The pyrazoles obtained in this study were identified by NMR ¹H, NMR ¹³C and Mass Espectroscopy.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Author: Carlos Eduardo bencke

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Title: “Synthesis of some Pyrazoles derived of 3-Trifluoroacetyl-4,5-dihydrofuran and 3-Trifluoroacetyl-5,6-dihydro-4H-pyran”

Master Dissertation in Chemistry

Santa Maria, February, 2009.

Sumário

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
LISTA DE TABELAS	xv
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xix
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 SÍNTESE DE ENONAS TRIALOMETILADAS	7
2.2 SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE CETONAS α,β-INSATURADAS TRIFLUORMETILADAS	9
2.3 REAÇÕES DE β-ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS	14
2.4 APLICAÇÃO DE 3-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDROFURANO E DE 3-TRIFLUORACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO EM SÍNTESE ORGÂNICA	17
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	23
3.1 NOMENCLATURA	24
3.2 ACILAÇÃO DE ENOLÉTERES COM ANIDRIDO TRIFLUORACÉTICO E CLORETO DE TRICLOROACETILA	25
3.3 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS PRECURSORES DO BLOCO NN	27
3.3.1 SÍNTESE DAS HIDRAZIDAS 10-11 E 13-15	27
3.3.2 SÍNTESE DA HIDRAZINA 12	29

3.4 REAÇÕES DAS HETEROARIL(ARIL/ALQUIL)-HIDRAZIDAS 7,8,10,14 E 15 COM 3-TRIFLUOR-4,5-DIIDROFURANO (3) OU 3-TRIFLUOR-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4).....	31
3.5 REAÇÕES DOS CLORIDRATOS DE HIDRAZINAS 9, 12 E 13 COM 3-TRIFLUOR-4,5-DIIDROFURANO (3) OU 3-TRIFLUOR-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4).....	34
3.6 REAÇÃO DE ISONICOTINOIL HIDRAZIDA (7) OU NICOTINOIL HIDRAZIDA (8) COM 3-TRICLOROACETIL-4,5-DIIDROFURANO (5) OU 3-TRICLOROACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (6)	37
3.7 MECANISMOS PROPOSTOS DAS REAÇÕES DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	38
3.8 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE ESPECTROS SELECIONADOS.....	40
4 CONCLUSÃO	51
5 MATERIAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	53
5.1 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PUREZA.....	53
5.1.1 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	53
5.1.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS	53
5.1.3 SOLVENTES E REAGENTES.....	54
5.2.1 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO 3-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDROFURANO (3) E DO 3-TRIFLUORACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4)	54
5.2.2 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO 3-TRICLOROACETIL-3,4-DIIDROFURANO (5) E DO 3-TRICLOROACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (6).....	55

5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DA 2-CLOROISONICOTINOIL HIDRAZIDA (10) E DA 4-AMINO-2-HIDROXIBENZOIL HIDRAZIDA (15) A PARTIR DE SEUS RESPECTIVOS ÁCIDOS	56
5.2.4 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 4- HIDRAZINIL-BENZENOSSULFONAMIDA (12).....	57
5.2.5 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DA 2-CIANOACETO HIDRAZIDA (14).....	57
5.2.6 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 2- CIANOACETO HIDRAZIDA (13).....	58
5.2.7 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 16-18a-b	58
5.2.8 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 22-23a-b	59
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
Anexos	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados:.....	24
Tabela 2: Rendimento obtido na síntese das hidrazinas 10-15	30
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 16-20a-b	32
Tabela 4: Rendimentos dos compostos obtidos 16-18a-b	33
Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 21-23a-b	35
Tabela 6: Rendimentos dos compostos obtidos 22-23a-b	36
Tabela 7: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 24-25a-b	37
Tabela 8: Fórmula molecular, características, rendimento, ponto de fusão, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos 16-18a-b e 22-23a-b	46
Tabela 9: Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 16-18a-b e 22-23a-b	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura de alguns fármacos clássicos utilizados no tratamento da Tuberculose.....	2
Figura 2: Representação Estrutural para os 1-Isonicotinoil-3-alkil (aril/heteroaril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis.....	4
Figura 3: Alguns heterociclos nitrogenados de elevada atividade biológica.....	5
Figura 4: Estrutura dos precursores do bloco NN utilizados.	27
Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto 16a a 400MHz em DMSO- d_6	40
Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16a a 100MHz em DMSO- d_6	41
Figura 7: Espectro de massas (CI-, 70 eV) do composto 16a	42
Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto 22a a 400MHz em DMSO- d_6	42
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto 22a a 100MHz em DMSO- d_6	43
Figura 10: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 22a	44
Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto 17b a 400MHz em DMSO- d_6	45
Figura 12: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17b a 100MHz em DMSO- d_6	45
Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto 16a a 400MHz em DMSO- d_6	67
Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16a a 100MHz em DMSO- d_6	67
Figura 15: Cromatograma de íon totais do composto 16a	68
Figura 16: Espectro de massas (CI-, 70 eV) do composto 16a	68
Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto 16b a 400MHz em DMSO- d_6	69
Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16b a 100MHz em DMSO- d_6	69
Figura 19: Cromatograma de íon totais do composto 16b	70
Figura 20: Espectro de massas (CI-, 70 eV) do composto 16b	70
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 17a a 400MHz em DMSO- d_6	71

Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17a a 100MHz em DMSO- d_6	71
Figura 23: Espectro de massas (ESI+, MeOH:H $_2$ O [50:50]) do composto 17a	71
Figura 24: Espectro de RMN ^1H do composto 17b a 400MHz em DMSO- d_6	72
Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17b a 100MHz em DMSO- d_6	72
Figura 26: Espectro de RMN ^1H do composto 18a a 400MHz em DMSO- d_6	73
Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18a a 100MHz em DMSO- d_6	73
Figura 28: Cromatograma de íon totais do composto 18a	74
Figura 29: Espectro de massas (CI+, 70 eV) do composto 18a	74
Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto 18b a 400MHz em DMSO- d_6	75
Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18b a 100MHz em DMSO- d_6	75
Figura 32: Cromatograma de íon totais do composto 18b	76
Figura 33: Espectro de massas (CI+, 70 eV) do composto 18b	77
Figura 34: Espectro de RMN ^1H do composto 22a a 400MHz em DMSO- d_6	77
Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C do composto 22a a 100MHz em DMSO- d_6	78
Figura 36: Cromatograma de íon totais do composto 22a	78
Figura 37: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 22a	79
Figura 38: Espectro de RMN ^1H do composto 22b a 200MHz em DMSO- d_6	79
Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C do composto 22b a 100MHz em DMSO- d_6	80
Figura 40: Cromatograma de íon totais do composto 22b	80
Figura 41: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 22b	81
Figura 42: Espectro de RMN ^1H do composto 23a a 400MHz em DMSO- d_6	81
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23a a 50MHz em DMSO- d_6	82
Figura 44: Cromatograma de íon totais do composto 23a	82

Figura 45: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 23a	83
Figura 46: Espectro de RMN ^1H do composto 23b a 400MHz em DMSO- d_6	83
Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C do composto 23b a 100MHz em DMSO- d_6	84
Figura 48: Cromatograma de íon totais do composto 23b	84
Figura 49: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 23b	85

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RMN ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

DMSO_{d6}- Dimetilsulfóxido deuterado

δ- Deslocamento químico

J- Constante de acoplamento

TMS- Tetrametilsilano

d- Dubleto

dd – Dubleto de dubletos

t- Triplete

qua- Quarteto

quint- Quinteto

m- Multiplete

t.a.- Temperatura ambiente

CG-EM- Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas por Impacto de Elétrons.

CG-CI- Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas por Ionização Química.

Py- Piridina

Et₃N- Trietilamina

MeOH- Metanol

EtOH- Etanol

Me- Metila

Et- Etila

Pr- Propil

Bu-Butila

Ph- Fenila

ATFA- Anidrido Trifluoracético

CTCA- Cloreto de Tricloroacetila

TB- Tuberculose

LUMO- Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia

HOMO- Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A Tuberculose é uma doença infecciosa transmitida pelo ar, que pode atingir todos os órgãos, no entanto o bacilo responsável pela doença se reproduz e se desenvolve, preferencialmente, em áreas do corpo com muito oxigênio, como o pulmão. Seu contágio é feito pelo ar, através da tosse ou espirro de indivíduo infectado, onde o bacilo pode permanecer em suspensão durante horas.

A *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria causadora da tuberculose (TB), mata mais indivíduos em todo o mundo do que qualquer outro agente infeccioso sozinho. Estima-se que até aproximadamente o ano de 2020 cerca de 1 bilhão de pessoas serão infectadas com a *M. tuberculosis*; 200 milhões desenvolverão a TB e 70 milhões irão morrer em todo o mundo devido a esta doença.¹ Segundo a Organização Mundial da Saúde os óbitos devido a TB representam 25% de toda mortalidade evitável nos países em desenvolvimento, onde se registram 95% dos casos da doença. No Brasil, com 129.000 novos casos ao ano, ocupa o 13º lugar no ranking dos 22 países onde se estima que ocorram 80% dos casos de TB do mundo.

Devido às características inerentes ao microrganismo, o tratamento da TB dispõe de um reduzido arsenal terapêutico, além do que, se constitui num tratamento de longa duração (seis a nove meses). Estes dois aspectos dificultam o controle da doença, especialmente quando a tuberculose é causada por cepas resistentes ou multi resistentes aos fármacos disponíveis.

A busca de inovações para a solução das limitações terapêuticas no tratamento da TB é prioritária para os programas de Saúde Pública de nosso continente de uma maneira geral, e do Brasil em particular. A TB, devido às altas taxas de prevalência e incidência, determina um custo social e econômico relevante, visto que a enfermidade atinge fundamentalmente as faixas socioeconômicas mais

¹ (a) *WHO Tuberculosis Fact Sheet*, 2004. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. (b) *WHO Tuberculosis Fact Sheet*, 1998. <http://www.who.int/gtb/publications/factsheet/index.htm>. (c) Dolin, P. J.; Raviglione, M. C.; Kochi, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. WHO* 1994, 72, 213. (d) Daffe, M.; Draper, P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv. Microb. Physiol.* 1998, 39, 131. (e) Dye, C.; Scheele, S.; Dolin, P.; Pathania, V.; Raviglione, M. C. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999, 282, 677.

desfavorecidas, constituindo-se fundamentalmente numa doença relacionada à pobreza, além disso, a maioria dos enfermos encontra-se na faixa etária economicamente ativa (15-50 anos), determinando um elevado custo econômico que afeta a produção individual e coletiva.

O número de antimicrobianos utilizados para o tratamento da TB e outras micobacterioses é reduzido quando comparado àqueles disponíveis para outras enfermidades infecciosas. Embora a terapia com os clássicos fármacos anti-TB, tais como, isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, etionamida e estreptomicina² (**Figura 1**) curem cerca de 95% dos casos de TB, o longo tratamento e a localização intracelular do bacilo dificultam a esterilização da lesão.

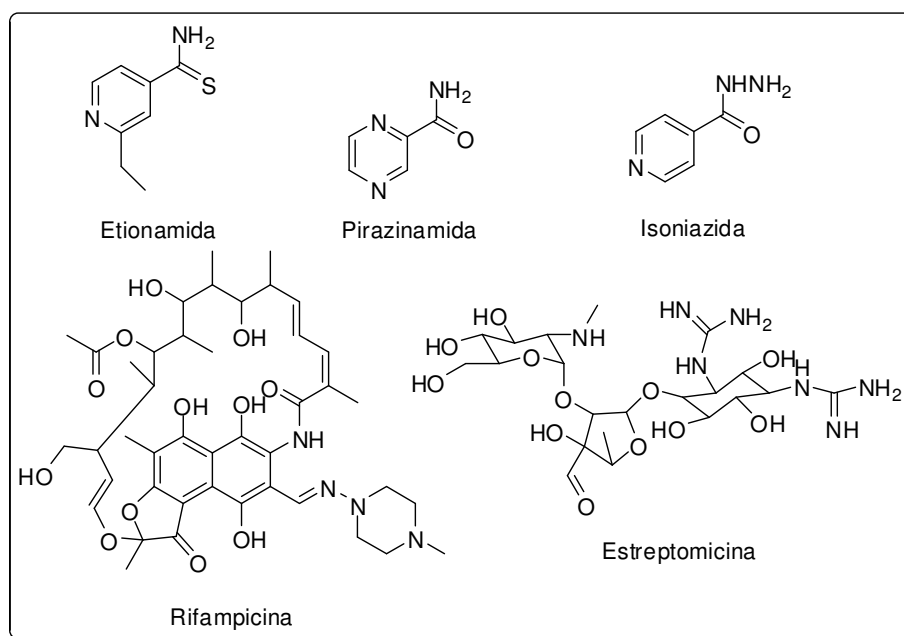


Figura 1: Estrutura de alguns fármacos clássicos utilizados no tratamento da Tuberculose.

Desenvolver novos fármacos para o tratamento da TB é prioridade estratégica, seja pela ameaça da doença como pela redução do tempo do tratamento. Cabe ressaltar, que trabalhos como estes trazem o progresso para a disseminação de novos conhecimentos, como contribuir para os saberes sobre a permeabilidade da membrana celular e constituição estrutural da *Mycobacterium tuberculosis*, visto que um dos problemas na produção de novos medicamentos se

² Khasnabis, S.; Escuyer, V. E.; Chatterjee, D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: Post-genomic era. *Expert Opin. Ther. Targets* **2002**, *6*, 21.

encontra na baixa permeabilidade da membrana do bacilo, dificultando o estudo do mecanismo de inibição de alguns medicamentos.³

A isoniazida, juntamente com a rifampicina e pirazinamida (**Figura 1**), constituem os principais fármacos no tratamento da TB. A isoniazida é constituída estruturalmente por um anel piridínico e um grupamento hidrazinil, e ambas as partes da molécula são essenciais para a sua alta atividade contra a *M. tuberculosis*.⁴

Um aspecto importante a destacar é que isoniazida é uma pró-droga antimicobacteriana cuja ação depende da sua ativação pela enzima micobacterial catalase-peroxidase (KatG), para assim, poder gerar uma gama de radicais reativos que atacam alvos múltiplos na bactéria *M. tuberculosis*.⁵

A principal atuação da isoniazida é sobre a síntese de ácidos micólicos, os quais são componentes essenciais da parede celular de micobactérias.⁶ Após vários anos de investigação, sabe-se que a isoniazida inibe a proteína transportadora enoil-acil redutase (InhA), e parte do sistema responsável pela síntese de ácidos micólicos (FASII).⁷

O desenvolvimento de novos medicamentos contra a tuberculose a partir de derivados de moléculas conhecidas, que já são comprovadamente utilizadas para o tratamento desta enfermidade, vem despertando o interesse de vários grupos de pesquisa seja pela importância econômica, farmacêutica ou medicinal de trabalhos com este escopo.

Desde a isoniazida, uma droga muito importante do arsenal terapêutico para o tratamento da TB, vários esforços estão sendo feitos em direção ao

³ (a) Hong, X.; Hopfinger, A. J. *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1066. (b) Riley, L. W. *J. Clinical Investigation* **2006**, *116*, 1475. (c) Morbidoni, H. R.; Vilchêze, C.; Kremer, L.; Bittman, R.; Sacchetti, J. C.; Jr., W. R. *J. Chem. Biology* **2006**, *13*, 297.

⁴ (a) Bernstein, J.; Lott, W. A.; Steinberg, B. A.; Yale, H. L. *Am Rev Tuberc*, **1952**, *65*, 357. (b) Wang, J. Y.; Burger, R. M.; Drlica, K. *Antimicrob Agents Chemother*, **1998**, *42*, 709. (c) Slayden, R. A.; Lee, R. E.; Barry III, C. E. *Mol. Microbiol.*, **2000**, *38*, 514. (d) Timmns, G. S.; Deretic, V. *Mol. Microbiol.*, **2006**, *62*, 1220.

⁵ Zhang, Y.; Heym, B.; Allen, B.; Young, D.; Cole, S. *Nature*, **1992**, *358*, 591. (b) Argyrou, A.; Vetting, M. W.; Aladegbami, B.; Blanchard, J. S. *Mol. Biol.*, **2006**, *13*, 408.

⁶ Takayama, K.; Wang, L.; David, H. L. *Antimicrob Agents Chemother*, **1972**, *2*, 29.

⁷ Vilchêze, C.; Wang, F.; Arai, M.; et al. *Nat. Med.*, **2006**, *12*, 1027.

desenvolvimento de novos derivados da isoniazida com maior atividade, menor toxicidade e menos efeitos colaterais.⁸

Recentemente, a molécula de isoniazida foi incorporada em núcleo pirazolínico, mostrando atividade contra ambos os tipos de *M. tuberculosis*, suscetível e resistente a isoniazida. Por outro lado, outros compostos com os grupamentos fenil-halogênio, também apresentaram excelente atividade.⁹

Em recente trabalho, foi observado que pirazóis trifluormetil substituídos apresentam melhor atividade contra *M. tuberculosis* do que seus respectivos pirazóis triclorometil substituídos. Além disso, foi observado que a atividade antimicrobiana desses pirazóis, principalmente no caso de cepas resistentes, depende do substituinte R¹ do anel pirazolínico (**Figura 2**), onde os compostos sintetizados que apresentaram melhor atividade foram aqueles com R¹ = H e 4-Me-Ph.¹⁰

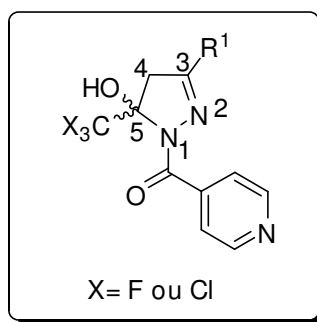


Figura 2: Representação Estrutural para os 1-Isonicotinoil-3-alkil (aril/heteroaril)-5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis.

Contudo, é aceitável que derivados de pirazolidinas devam apresentar menor toxicidade ao portador da enfermidade do que a própria isoniazida, pois neles o grupamento hidrazinil, o qual é altamente reativo, encontra-se quimicamente protegido como derivado pirazolidínico.

Além disso, núcleos pirazolínicos são muito importantes, uma vez que esses possuem representantes em várias ramificações da indústria farmacológica, sendo

⁸ (a) Chen, P.; Gearhart, J.; Protopopova, M.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother*, **2006**, *58*, 332. (b) Timmns, G. S.; Deretic, V. *Mol. Microbiol.*, **2006**, *62*, 1220.

⁹ Shaharyar, M.; Siddiqui, A. A.; Ali, M. A.; Sriram, D.; Yogeewari, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3947.

¹⁰ da Silva, P. E. A; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; de la Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins M. A. P. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2008**, *32*, 139.

encontrados como no celecoxib (Celebra[®]),¹¹ potente antiinflamatório de segunda geração, pois não gera problemas gastrointestinais e que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperoxido sintase-2 (PGHS-2); no zaleplon (Sonata[®]),¹² agente hipnótico não benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia; no sildenafil (Viagra[®]), usado contra a impotência masculina; no fipronil, inseticida (carrapaticida) que atua bloqueando o canal de cloro do ácido γ -aminobutíricos (GABA)¹³ (**Figura 3**).

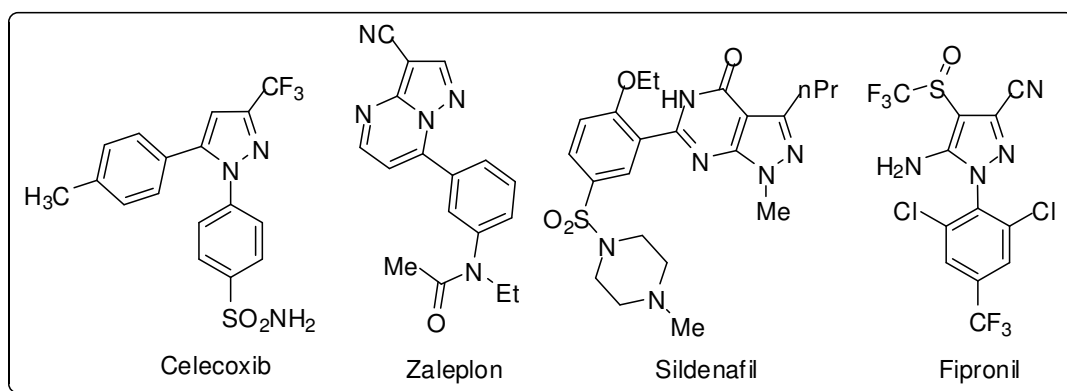


Figura 3: Alguns heterociclos nitrogenados de elevada atividade biológica.

No entanto, o efeito na atividade antimicrobiana de pirazóis com substituintes na posição 4 ainda não foi explorada. Assim, no presente estudo, iremos introduzir os grupos etan-2-ol e propan-3-ol na posição 4 de pirazóis ou pirazolininas enquanto se mantém, nas outras posições do anel pirazolínico, os grupos que forneceram as melhores atividades antimicrobiana, em estudos anteriores.¹⁰

Neste contexto, a síntese de 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis despertou o interesse do nosso grupo de pesquisas para, além da síntese, uma investigação do potencial farmacológico promissor dos núcleos pirazolínicos, através da variação dos substituintes trialometil e dos grupamentos funcionais de fármacos utilizados contra a tuberculose que serão inseridos na estrutura do pirazol.

Dessa maneira, apresenta-se como objetivo deste trabalho: sintetizar uma nova série de pirazóis e/ou pirazolininas a partir de reações de 3-trialoacetil-4,5-diidrofuranos e 3-trialoacetil-5,6-diidro-4*H*-piranos 4-substituídos com hidrazinas,

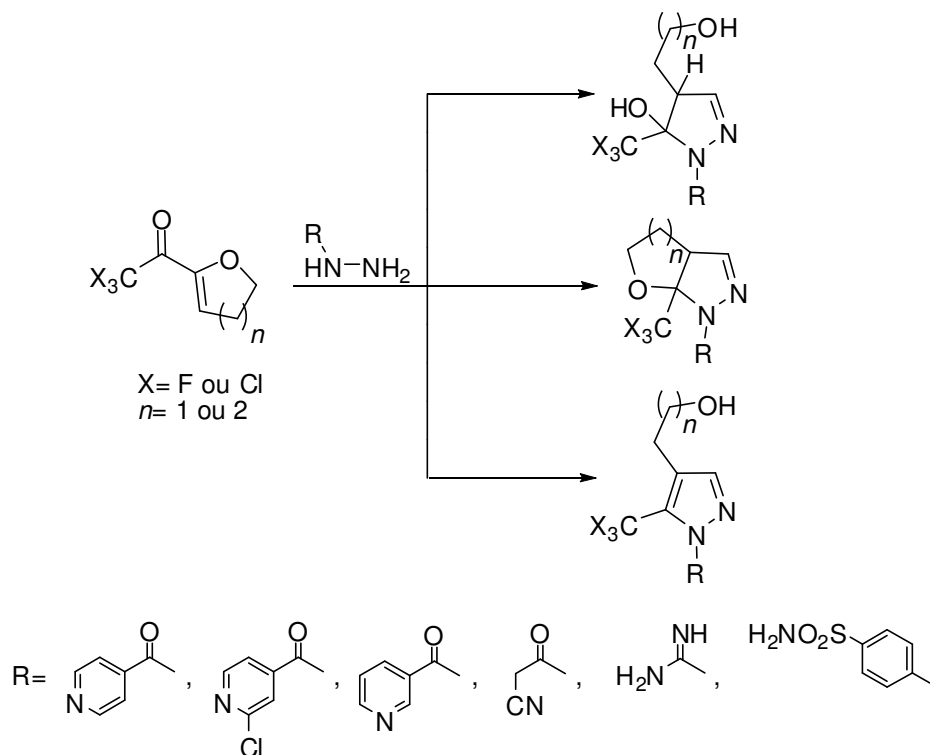
¹¹ Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347.

¹² George, C. F. P. *The Lancet*, **2001**, *357*, 1623.

¹³ Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.*, **1998**, *11*, 1529.

para a obtenção de compostos com potencial para atividade antimicrobacteriana e antimicrobiana, conforme o **Esquema 1**.

Esquema 1



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura descrita neste capítulo tem como objetivo relatar as principais metodologias empregadas na síntese de pirazóis derivados de β -alcoxivinil trialometil cetonas semelhantes aos obtidos neste trabalho, bem como de seus precursores sintéticos. Além de ressaltar, sempre que possível, a sistemática abordada neste trabalho juntamente com o potencial biológico apresentado pelos compostos heterocíclicos produzidos.

2.1 SÍNTESE DE ENONAS TRIALOMETILADAS

As β -alcoxivinil trialometil cetonas possuem um grande potencial sintético, pois possuem semelhante reatividade com os sistemas 1,3-dicarbonílicos. No entanto, se diferenciam por apresentarem reatividade distinta em seus dois centros eletrofílicos e, portanto, conduzem à reações mais regioseletivas. Comparado-as às cetonas α,β -insaturadas possuem maior reatividade, pois apresentam o grupo alcóxido na posição β , o qual auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. São obtidas através da reação de acilação de enoléteres¹⁴ ou acetais¹⁵ com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam-se como versáteis precursores para a obtenção de diversos sistemas contendo na sua estrutura o grupo trialometil, sendo que a maior utilização das mesmas, em nosso grupo de pesquisas, encontra-se como precursor na síntese de compostos heterocíclicos.¹⁶

Hojo e colaboradores iniciaram uma metodologia de acilação,¹⁷ onde demonstraram a tricloroacetilação de acetais em presença de piridina e anidrido

¹⁴ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 6, 483.

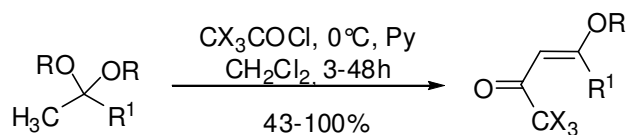
¹⁵ (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8701.

¹⁶ (a) 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. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 123, 261.

¹⁷ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.

apropriado, onde foram utilizados uma série de quatro acetais¹⁸ para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**Esquema 2**).

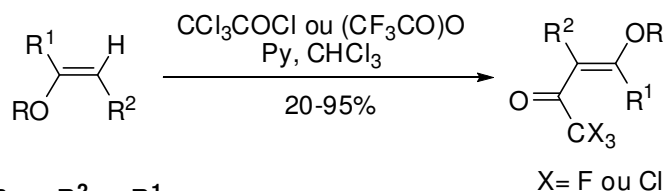
Esquema 2.



R	R ¹	X
Et	Ph	F
Me	Me	F
Et	Ph	Cl
Me	Me	Cl

Posteriormente, *Martins* e colaboradores relataram um trabalho descrevendo a trialoacilação de uma serie de enoléteres, onde obtiveram 1,1,1-tricloro(flúor)-4-alcóxi -3-alquen-2-onas, 3-tricloro[trifluor]acetil-4,5-diidrofuranos e 3-tricloro(trifluor)acetil-5,6-diidro-4*H*-piranos (**Esquema 3**), obtendo compostos que mais tarde demonstraram-se excelentes precursores na síntese de heterociclos.¹⁴

Esquema 3.



R	R ²	R ¹
Et	H	H
Me	H	Me
Et	Me	H
-(CH ₂) ₂ -	H	
-(CH ₂) ₃ -	H	

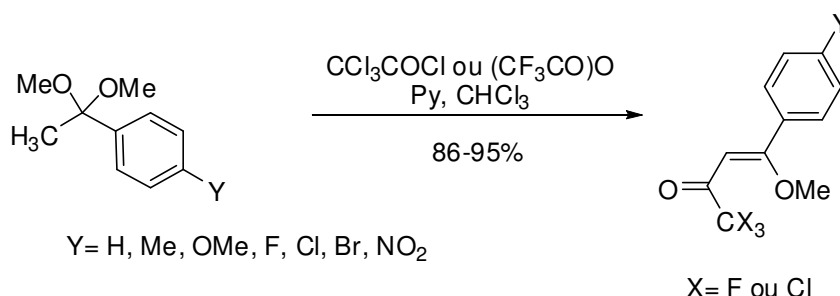
Em seguida, *Martins* e colaboradores produziram, em condições semelhantes as das reações de acilação descritas no esquema acima, uma série de enonas¹⁹

¹⁸ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.

¹⁹ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24. *Chem. Abstr.*, **1995**, *122*, 187063a.

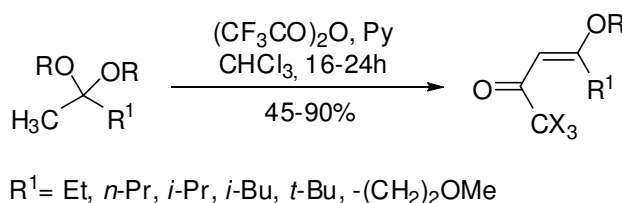
através de reações de acetais derivados de acetofenonas substituídas com haloacilantes (**Esquema 4**).

Esquema 4.



Seguindo esta sistemática reacional, *Bonacorso* e colaboradores demonstraram a preparação de uma nova série de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas, derivadas de cetais de cetonas não simétricas (**Esquema 5**). Através do qual, demonstrou que as enonas são bons precursores de pirimidinonas, diidroisoxazóis e pirazóis.²⁰

Esquema 5.



2.2 SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE CETONAS α,β -INSATURADAS TRIFLUORMETILADAS

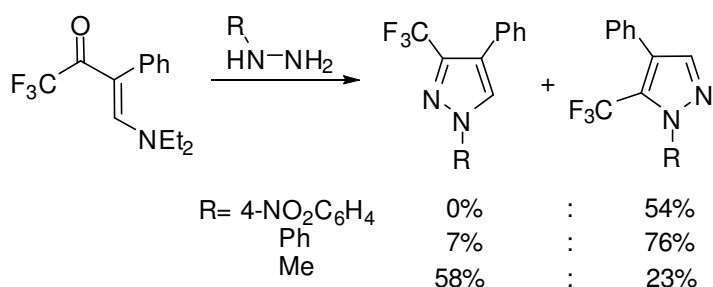
A mais notável aplicação das cetonas α,β -insaturadas trifluormetiladas é na área da síntese de compostos heterocíclicos, principalmente devido a sua ampla utilidade sintética, resultando em uma grande quantidade de trabalhos dedicados a esta aplicação. Compostos heterocíclicos contendo um grupo trifluorometil são alvos atraentes para a química medicinal e a elaboração de novos métodos eficazes para a sua síntese é, portanto, uma tarefa urgente e importante.²¹

²⁰ 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.

²¹ Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.

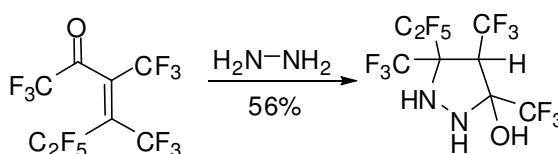
A β -enaminovinil trifluormetil cetona reage com hidrazinas substituídas, formando uma rota simples e eficaz para vários pirazóis. Como podemos observar no **Esquema 6**, estas reações se apresentam de maneira regioseletiva, onde dependendo da estrutura da hidrazina, há a formação de um único isômero do pirazol ou uma mistura de regioisômeros,²² o que é resultado de efeitos estéricos e eletrônicos dos substituintes da hidrazina.

Esquema 6



Numerosas reações de trifluormetil enonas perfluoradas foram estudadas com hidrazinas foram estudadas,²³ obtendo-se o respectivo derivado pirazólico perfluorado. Este composto é um sólido estável, com sublimação no vácuo sem decomposição, o que se atribui à presença de átomos de flúor na molécula (**Esquema 7**).

Esquema 7



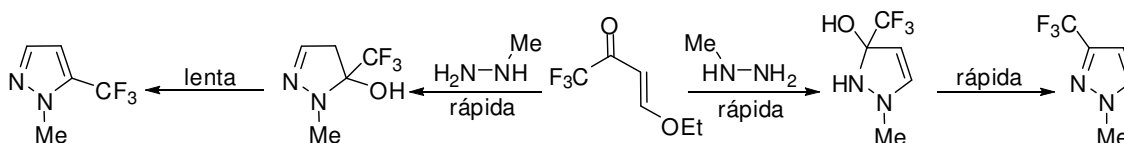
Em um estudo feito em reações de β -etoxivinil trifluormetil cetonas com a *N*-metil hidrazina, o qual demonstrou que além da formação dos dois isômeros diidropirazóis em diversas proporções, que estas pirazolinias sofrem desidratação em taxas diferentes para formar os respectivos pirazóis (**Esquema 8**).

²² (a) Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 1299.

(b) Pashkevich, K. I.; Filyakova, V. I.; Kuznetsova, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 2868.

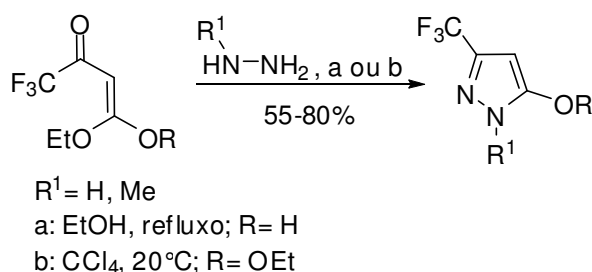
²³ Coe, P. L.; Owen, I. R.; Till, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1529.

Esquema 8



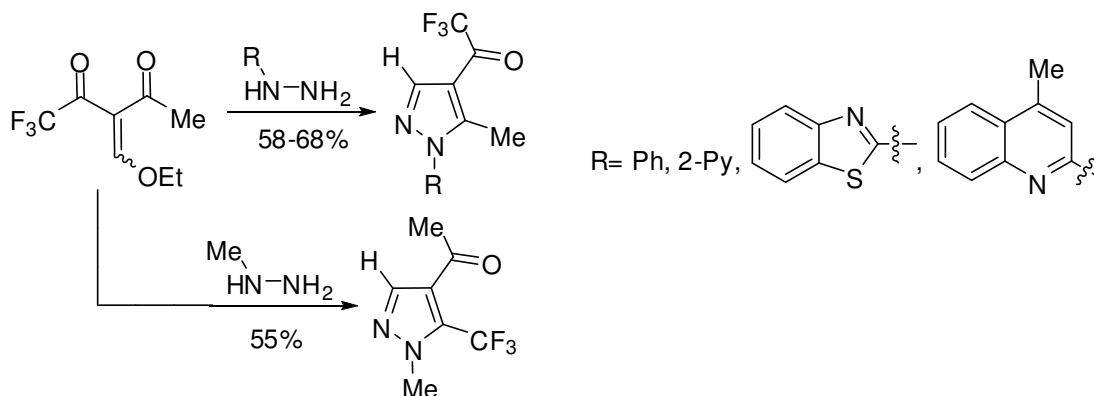
Em outro trabalho conduzido com as mesmas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas²⁴ foram utilizados outros sistemas de solventes, onde verificou-se que, usando etanol ou CCl_4 como solvente, ocorre um aumento no rendimento destas reações, bem como na seletividade da reação (**Esquema 9**).

Esquema 9



Posteriormente em reações de vários aril e heteroaril hidrazinas substituídas com β -etoxivinil trifluormetil cetona contendo um grupo acetil na posição α foram investigadas.²⁵ Com isso, foi estabelecido que devido a efeitos estéricos a heterociclização é direcionada pelo grupo acetil em aril hidrazinas e pelo grupo trifluoracetil para *N*-metil-hidrazina (**Esquema 10**).

Esquema 10

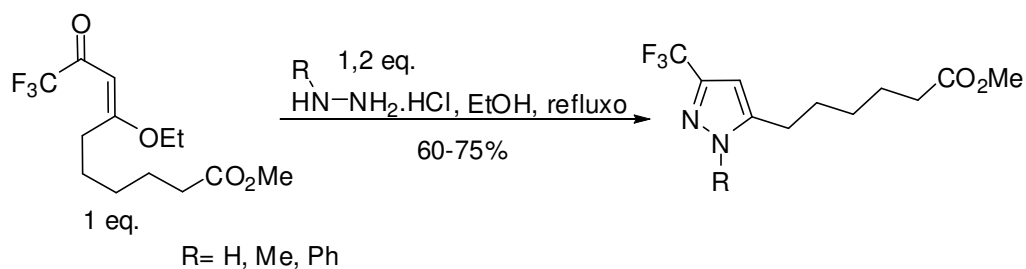


²⁴ Pavlik, J. W.; Ayudhya, T. I. N.; Tantaynon, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1087.

²⁵ Singh, S. P.; Kumar, D. *J. Chem. Res., Synop.*, **1997**, 142.

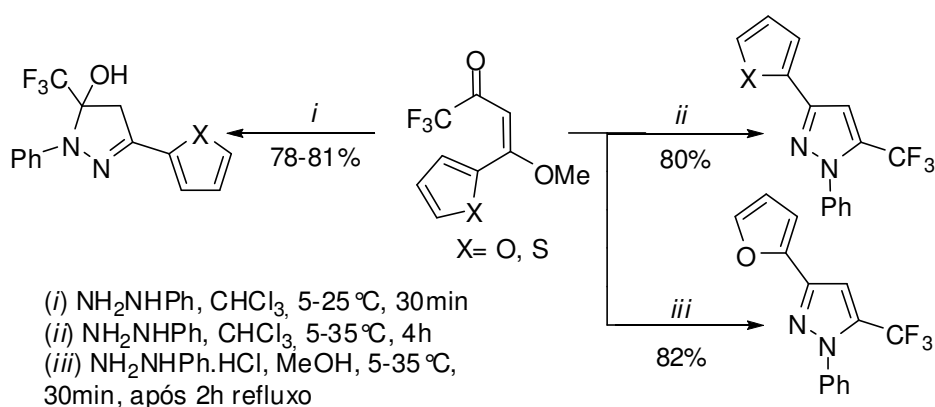
Em outra pesquisa vários pirazóis foram preparados, por reação de ciclocondensação de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas com cloridrato de hidrazina, metilhidrazina e fenilhidrazina. Através deste estudo foi possível determinar que para tais reações, com cloridratos, é essencial um excesso de hidrazina para a obtenção dos produtos desejados com bons rendimentos (**Esquema 11**).²⁶

Esquema 11



Reações de β -metoxivinil trifluormetil cetonas com Fenilhidrazina foram estudadas. Dessa maneira, foram determinadas as melhores condições para a preparação de pirazóis e pirazolinas.²⁷ Assim obteve-se que em reações com tempo reacional curto e menor temperatura com fenilhidrazina, resultam na formação de pirazolinas, enquanto em reações a quente ou utilizando o cloridrato de fenilhidrazina ocorre a formação de pirazóis (**Esquema 12**).

Esquema 12

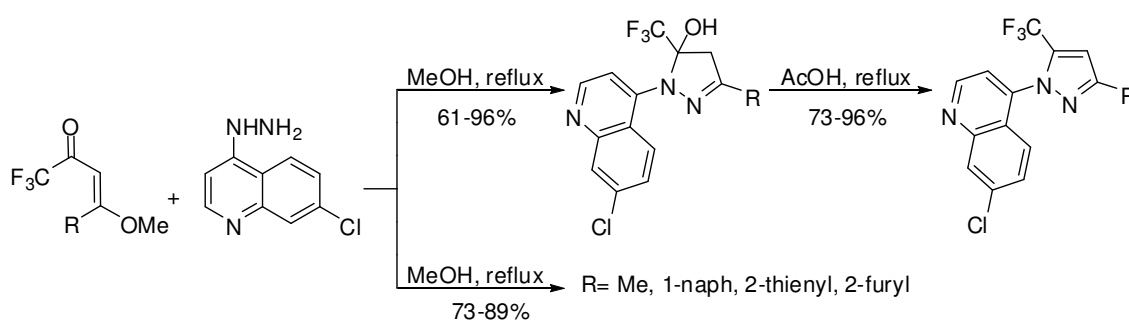


²⁶ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Senhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 123, 249.

²⁷ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis*, **2005**, 2744.

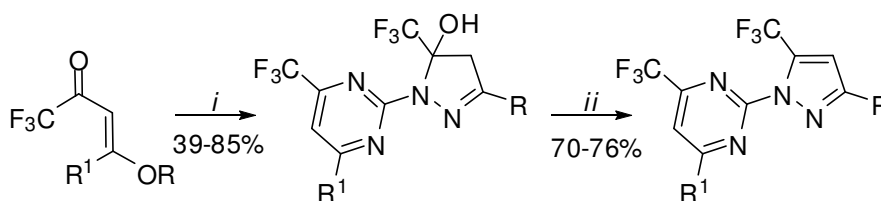
Em estudo de reações de 4-hidrazo-7-cloroquinolina com várias β -metoxivinil trifluormetil cetonas,²⁸ com o objetivo de gerar novos compostos antimaláricos, observou-se que os rendimentos reacionais dependem do substituinte inicial da β -metoxivinil trifluormetil cetona. Também foi observado que a desidratação dos respectivos pirazóis sintetizados pode ser realizada sob refluxo em ácido acético. Em alguns casos, uma desidratação simultânea foi observado na fase de refluxo em metanol (**Esquema 13**).

Esquema 13



Em reações de hidrocarbonato de aminoguanidina, utilizando um excesso (1:2) de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-buten-2-onas observa-se a formação de pirazolinilpirimidinas. Estes compostos podem ser facilmente desidratados nas pirazolilpirimidinas correspondente (**Esquema 15**).²⁹ Esta transformação permite a criação simultânea dos dois sistemas heterocíclicos em uma etapa. Além disso, muitos dos derivados 2-pirazolilpirimidínicos apresentam uma elevada atividade fisiológica.

Esquema 14



R= alquila, arila

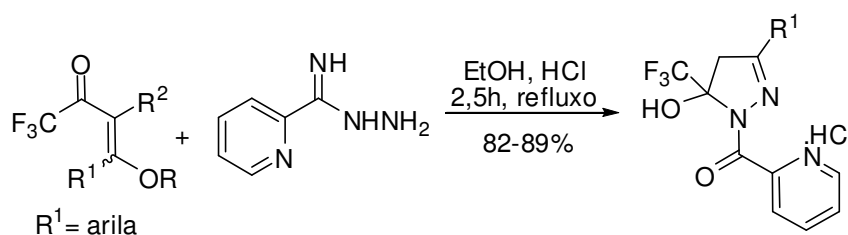
- (i) $\text{NH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2 \cdot \text{H}_3\text{CO}_2$, EtOH, 4h, refluxo
(ii) H_2SO_4 (conc.), CH_2Cl_2 , 4h, refluxo

²⁸ Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, 42, 1055.

²⁹ Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2001**, 1505.

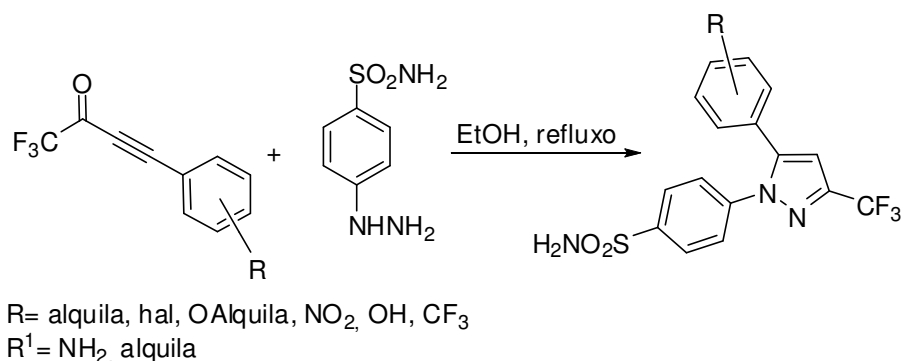
Na reação de β -alcoxivinil trifluormetil cetona, com $R^2 = H$, e 2-piridilcarboxamidrazonas é observada a formação predominante do derivado pirazolínico,³⁰ independentemente do fato das amidrazonas possuírem três átomos de nitrogênio reativos (**Esquema 15**). As tentativas de desidratação destes produtos utilizando bases livres, para a formação do respectivo pirazol, se apresentaram infrutíferas.

Esquema 15



Também foi relatada a preparação de pirazóis contendo aril substituintes, onde reagiram acetilenil trifluormetil cetonas com 4-hidrazinil-benzenossulfonamida sobre refluxo em etanol (**Esquema 16**).³¹

Esquema 16



2.3 REAÇÕES DE β -ALCOXIVINIL TRIALOMETIL CETONAS

Visando explorar a potencialidade sintética das β -alcoxivinil trialometil cetonas como precursores na produção de novos heterociclos trialometilados de elevado potencial farmacológico, várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas visando o

³⁰ Bonacorso, H. G.; Lewandrowski, 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.

³¹ (a) Reddy, M.; Bell, S. *WO Patent 03,024,958 A2*, **2003**. (b) Reddy, M.; Bell, S. *WO Patent 03,024,400 A2*, **2003**.

descobrimto de caminhos reacionais para a obtenção de pirazóis,³² carboxipirazóis,³³ isoxazóis,³⁴ isoxazonas,³⁵ carboxisoxazóis,³⁶ derivados de vinil cetonas,³⁷ pirrolidinonas,³⁸ pirimidinas,³⁹ piridinas,⁴⁰ tiazinas,⁴¹ tiazóis,⁴² quinolinas,⁴³ diazepinos⁴⁴ e enaminonas⁴⁵ com diferentes substituintes em sua estrutura utilizando as β -alcoxivinil trialometil cetonas.

Muitos destes trabalhos se referem a síntese de núcleos pirazonílicos, nos quais foram utilizados como precursores as β -alcoxivinil trialometil cetonas em condições reacionais variadas (**Esquema 17**), onde sistematicamente se explorou o potencial sintético do grupamento $-CCl_3$ e $-CF_3$.⁴⁶ As β -alcoxivinil triclorometil cetonas reagem com hidrazinas, podendo levar ao isolamento de anéis pirazonílicos com grupo $-CCl_3$ ligado diretamente ao anel,⁴⁷ ou podem levar a transformação *in situ* do grupamento triclorometil do pirazol a carboxialquil⁴⁸ ou carboxiamino.⁴⁹

³² 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.

³³ Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 217.

³⁴ Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 425.

³⁵ Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5005.

³⁶ Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 293.

³⁷ Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 961.

³⁸ Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beaux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 2402.

³⁹ Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2003**, *6*, 894.

⁴⁰ Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **1999**, *5*, 765.

⁴¹ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2000**, 1431.

⁴² Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chemistry*, **2003**, *14*, 6.

⁴³ Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *8*, 1037.

⁴⁴ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 45.

⁴⁵ Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 2409.

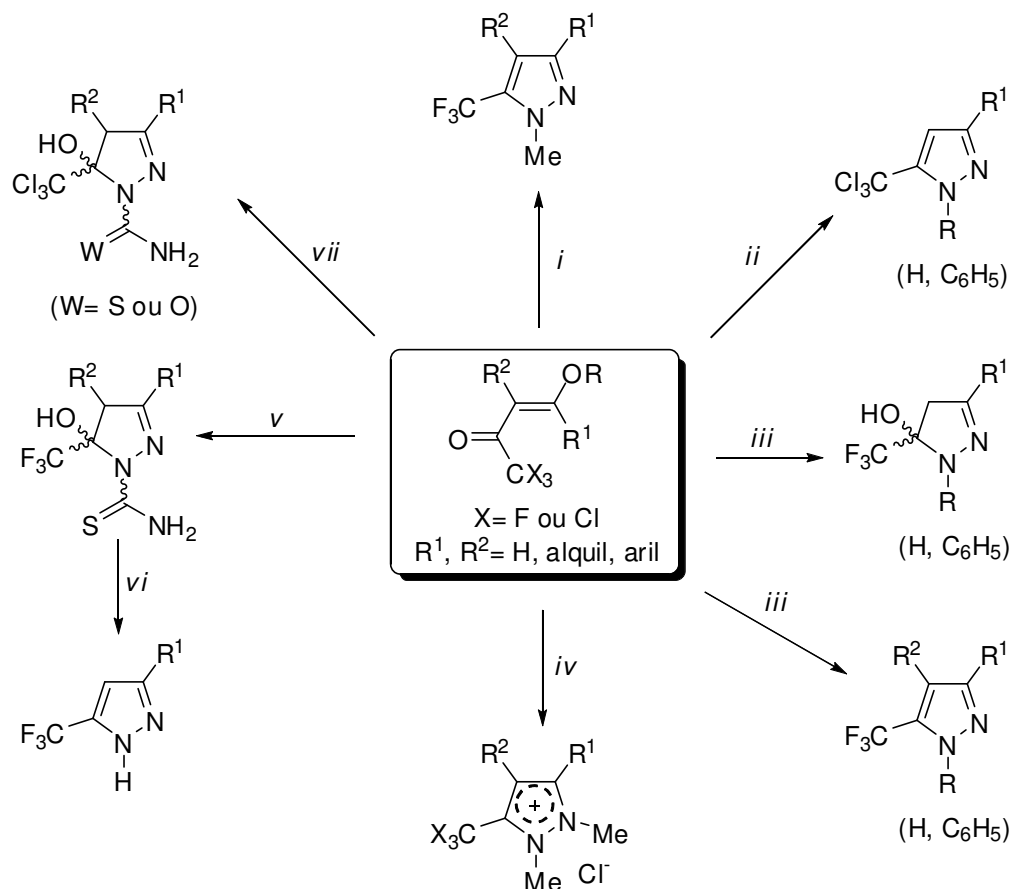
⁴⁶ Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacology*, **2002**, 141.

⁴⁷ Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 1585.

⁴⁸ Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 217.

⁴⁹ Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cúnico, W.; Rossatto, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.*, **2004**.

Esquema 17.



Reagentes

- i NH_2NHMe ⁵⁰
 ii NH_2NHR , R= H, C_6H_5 ⁵¹
 iii NH_2NHR , R= H, C_6H_5 ⁵²
 iv $\text{CH}_3\text{NHNHCH}_3$, X= Cl⁵³ X= F⁵⁴
 v $\text{NH}_2\text{NHC(S)NH}_2$ ⁵⁵
 vi H_2SO_4 ³²
 vii $\text{NH}_2\text{NHC(W)NH}_2$ ⁵⁶

⁵⁰ Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.*, **2000**, 301, 457.

⁵¹ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483.

⁵² Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1159.

⁵³ 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.

⁵⁴ Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cúnico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 118, 69.

⁵⁵ Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.*, **1998**, 92, 23.

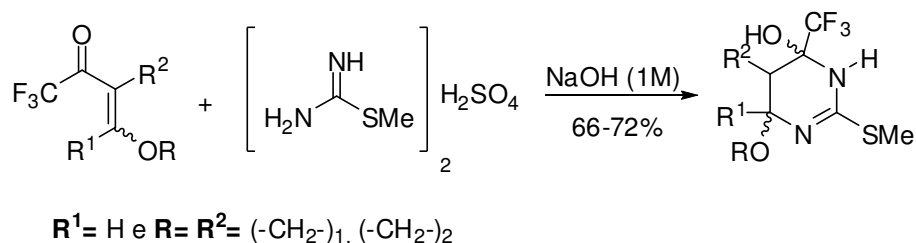
⁵⁶ Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 217.

2.4 APLICAÇÃO DE 3-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDROFURANO E DE 3-TRIFLUORACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO EM SÍNTESE ORGÂNICA

Como vimos, as β -alcoxivinil trifluorometil cetonas vêm despertando interesse de vários grupos de pesquisa por sua potencialidade de aplicação sintética na produção de vários compostos com potencial farmacológico, neste aspecto tem-se nos 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano e 3-trialoacetil-5,6-diidro-4H-pirano um método promissor, e não muito explorado, de obtenção compostos heterociclos e alifáticos contendo em suas estruturas o grupamento $-\text{CF}_3$.

O 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano e o 3-trialoacetil-5,6-diidro-4H-pirano em recente estudo demonstraram serem precursores de grande importância em síntese. Consistindo em um método eficiente, de uma etapa reacional, de produção de tetraidropirimidinas em bons rendimentos, visto que os métodos convencionais envolvem várias etapas reacionais, além de possuírem rendimento inferior (**Esquema 18**).⁵⁷

Esquema 18



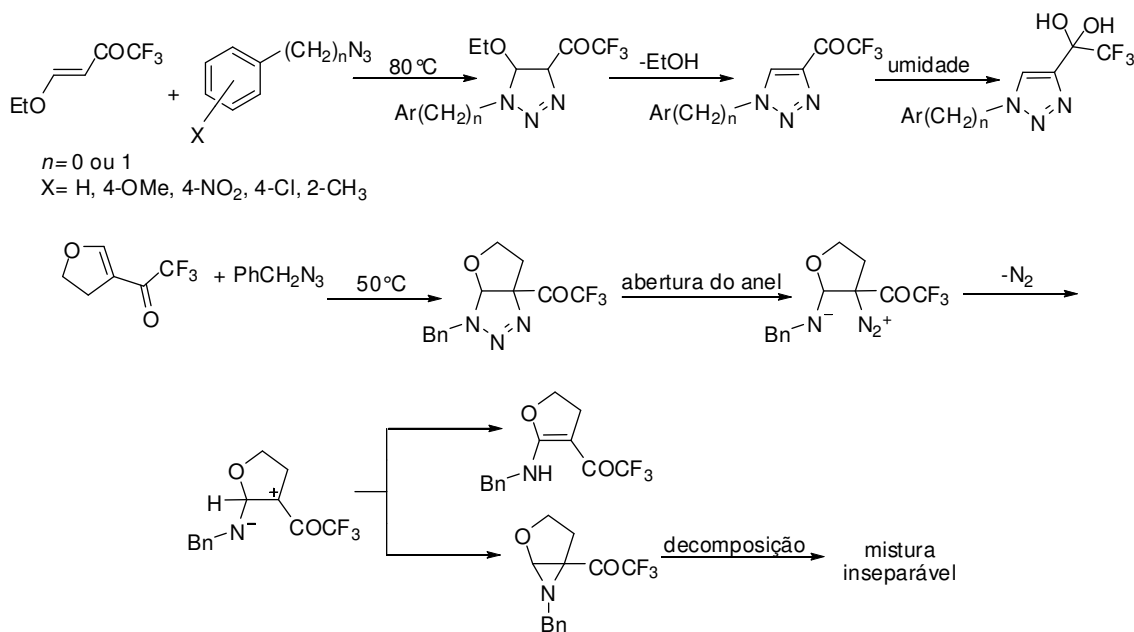
Estas mesmas β -alcoxivinil trifluorometil cetonas cíclicas, também demonstraram serem excelentes precursores sintéticos de compostos com significativa atividade biológica e farmacológica, como foi observado em trabalho realizado por *Zanatta* e colaboradores na síntese de 2-(trifluorometil)pirimido[1,2-a]benzimidazóis e pirimido[1,2-a]benzimidazol-2(1H)-onas por ciclização de 4-alcoxivinil-trifluor(cloro)metil-cetonas com 2-aminobenzimidazóis, onde grande parte

⁵⁷ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. S.; Fernandes, L. da S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 45(1), 221.

dos produtos obtidos exibiu significativa atividade inibitória da DNA topoisomerase-I.⁵⁸

Em outro trabalho, realizado por Peng e colaboradores, as β -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, o 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano e o 3-trialoacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano, demonstraram possuir regioesletividade e reatividade distintas das β -alcoxivinil trialometil cetonas alifáticas. Visto que, em 1,3-dipolar cicloadição de aril(benzil)azidas com 1,1,1-trifluor-4-etóxi-3-butan-2-ona em aquecimento brando sem solvente, obteve-se aril(benzil)trifluoracetil triazóis regioespecificamente com bons rendimentos, observando uma rápida hidrólise destes produtos pelo contato com o ar. Em contraste, a reação de benzil azida com 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano apresentou baixo rendimento, para o 3-trifluoracetil-2-benzilamino-4,5-diidrofurano, além de formar uma mistura de produtos inseparável. E o 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano se demonstrou inerte em reação com benzil azida sob mesmas condições (Esquema 19).⁵⁹

Esquema 19

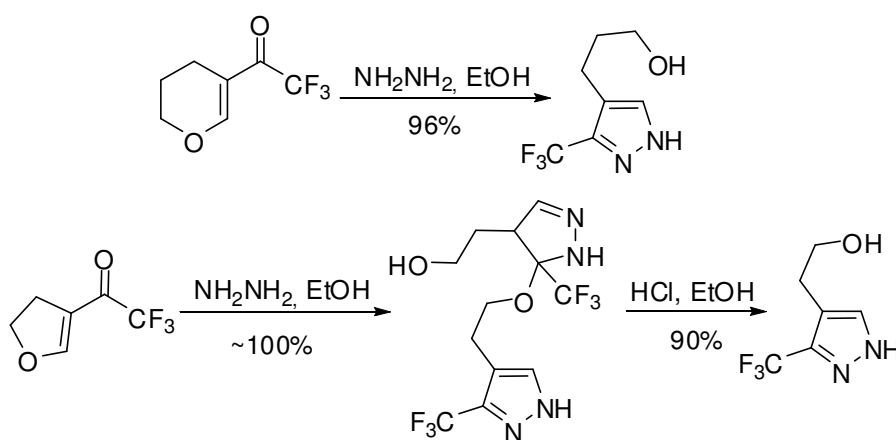


⁵⁸ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2006**, *14*, 2305.

⁵⁹ Peng, W.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *116*(1), 81.

Através das reações de hidrazina com 3-trifluoracetil-4,5-diidropirano e 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano realizadas em solução de etanol,⁶⁰ foi demonstrado, no caso de 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano, que a reação forma de maneira direta o correspondente pirazol, enquanto que, na utilização de 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano, há a formação numa primeira etapa de um dímero intermediário. O qual com o tratamento em etanol e ácido clorídrico leva a formação do pirazol em sua forma monomérica (**Esquema 20**).

Esquema 20

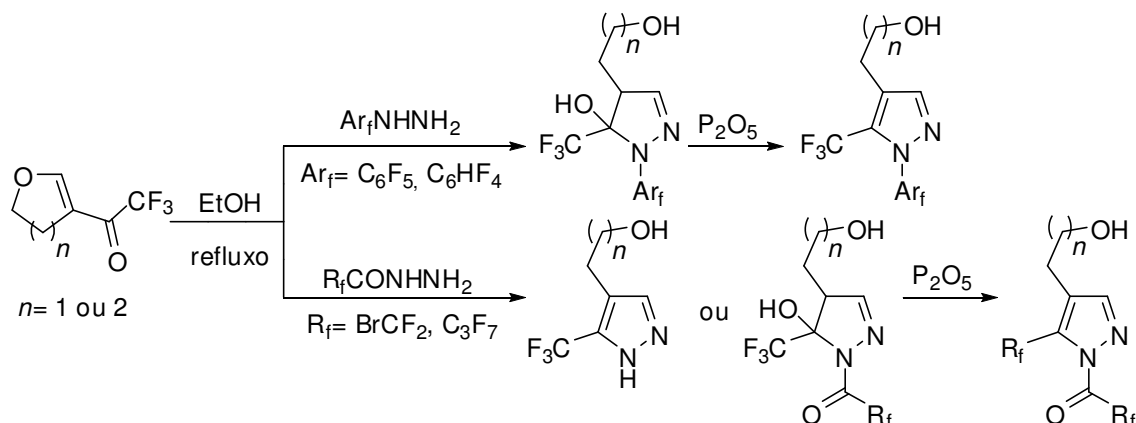


Em reações de 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano ou 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano com pentafluorfenilidrazina, ou per(poli)fluoracetilidrazina, foram obtidos 5-hidróxi-5-trifluormetil heterociclos *N*-substituídos (**Esquema 21**), além de se observar a desidratação dos heterociclos formados por tratamento com P₂O₅ ou SOCl₂, levando a formação de 5-trifluormetil pirazóis *1N*-substituídos com bons rendimentos.⁶¹

⁶⁰ Jones, B. G.; Branch, S. K.; Thompson, A. S.; Threadgill, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2685.

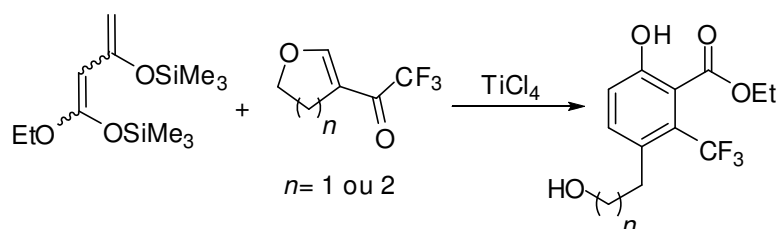
⁶¹ Song, L. P.; Chu, Q. L.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107(1), 107.

Esquema 21



Em recente trabalho, o 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano e o 3-trialoacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano, destacaram-se como bons precursores na produção de 3-(trifluormetil)fenóis funcionalizados, através do método de ciclização [3+3] com 1,3-bis(silil enol etéres). Onde na reação de 3-trifluoroacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano com 1,3-bis(silil enol etéres) contatou-se a formação de novos diidropiranos funcionalizados, através de um processo em cadeia (**Esquema 22**).⁶²

Esquema 22



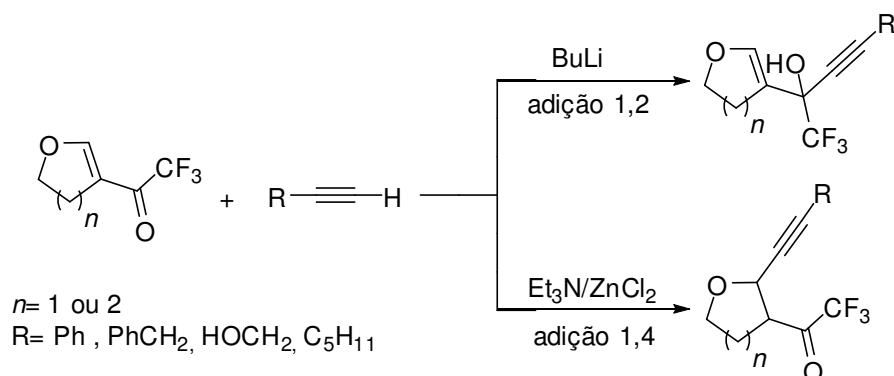
Aliás, também observam-se uma série de estudos sobre regioseletividade das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas cíclicas frente reações de adição 1,2 e 1,4 à carbonila utilizando alquinil lítio ou alquinil zinco, como o realizado por *Zhu* e colaboradores (**Esquema 23**),⁶³ onde através de reações de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas cíclicas, como 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano e 3-trialoacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano, com alcinos terminais obteve-se informações sobre a regioseletividade destas cetonas neste tipo de reação. Sendo observado que formam-se

⁶² Mamat, C.; Pundt, T.; Dang, T. H. T.; Klassen, R.; Reinke, H.; Koeckerling, M.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3, 492.

⁶³ Zhu, S.; Jin, G.; Jiang, H. *Canad. J. Chem.*, **2005**, 83(12), 2127.

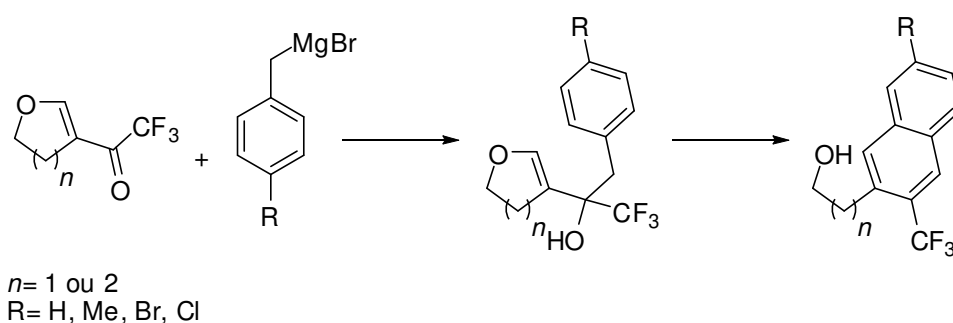
principalmente os produtos de adição 1,2 em presença de BuLi, e diante ZnCl₂/Et₃N predominam os produtos de adição 1,4.

Esquema 23



Em estudos de alquil e aril reagentes de Grignard com β -alcóxi- cetonas α,β -insaturadas cíclicas, constatou-se que com o uso de reagentes de Grignard com substituintes arila se obtêm predominantemente o produto de adição 1,2⁶⁴ e também, se observou uma posterior desidratação do respectivo produto formado, resultando em um intermediário dieno, o qual sofre uma ciclização intramolecular, levando a formação dos respectivos trifluorometil naftalenos (**Esquema 24**).⁶⁵

Esquema 24



Contudo, as β -alcoxivinil trifluorometil cetonas cíclicas demonstram-se precursores versáteis em síntese orgânica, além de representarem uma rota simples e eficaz para vários compostos, como demonstrado em trabalhos, como o de síntese

⁶⁴ (a) Coles, S. J.; Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E. D. M.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56(51), 10057. (b) Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E. D. M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(38), 7383.

⁶⁵ Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E. S. H.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56(51), 10067.

de 3-alcóxi-5-hidróxi-trifluorometil-pirolidin-2-onas,⁶⁶ de síntese de (2-pirimidinil)[4-(trialometil)-2-pirimidinil]aminas⁶⁷ e de síntese de 4-benzotiazina (ou 4*H*-1,4-tiazina)-trifluoroacetil substituídas⁶⁸.

⁶⁶ Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *16*, 2404.

⁶⁷ Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*(5), 943.

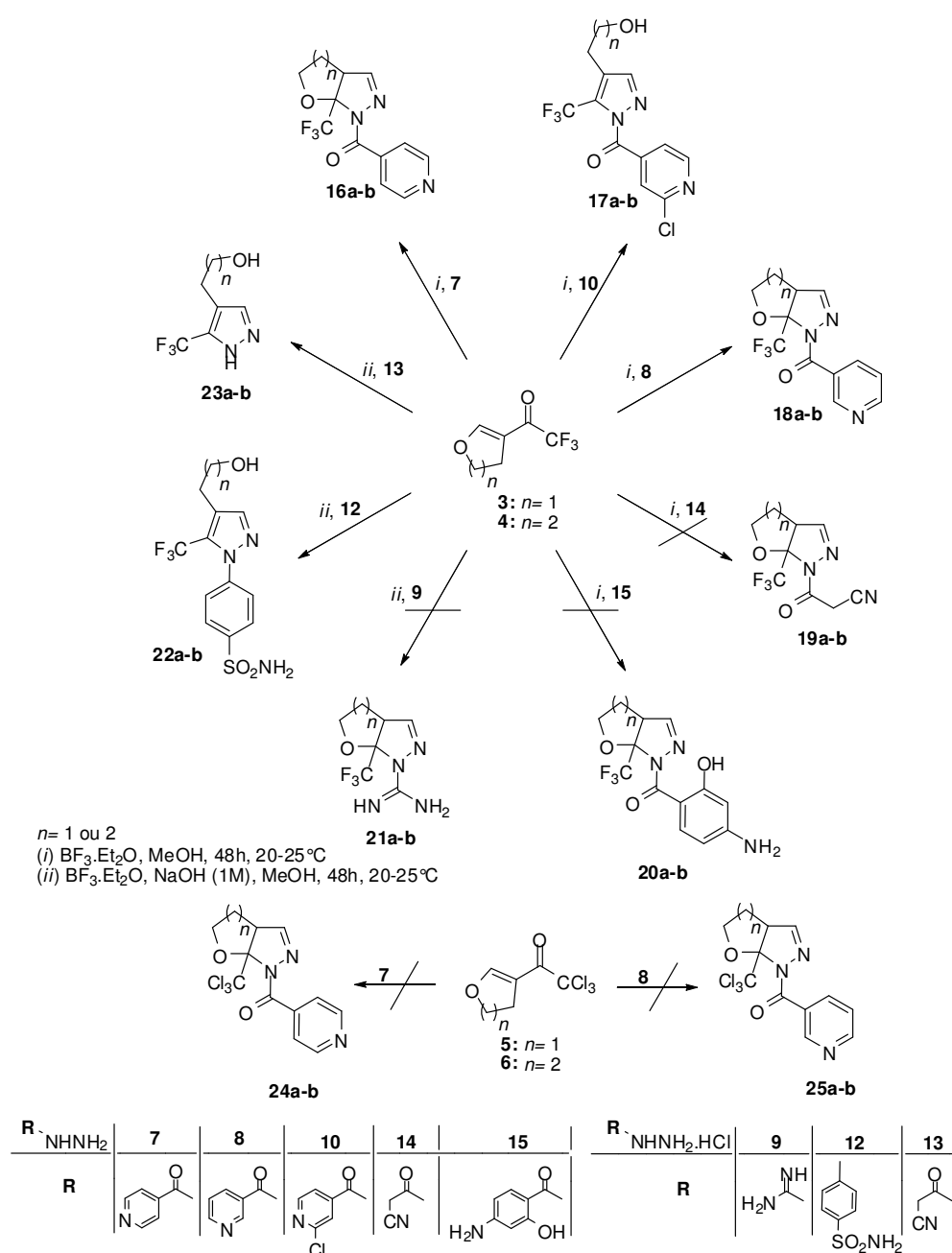
⁶⁸ Chu, Q.; Song, L.; Jin, G.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *108*(1), 51.

**APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Neste capítulo serão relatados os métodos reacionais adotados para a obtenção dos precursores sintéticos dos compostos pirazolínicos, além de discutir a metodologia adotada na obtenção dos compostos (**Esquema 25**), também serão apresentados os mecanismos propostos para esta síntese e sua identificação.

Esquema 25



3.1 NOMENCLATURA

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho esta descrita na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados:

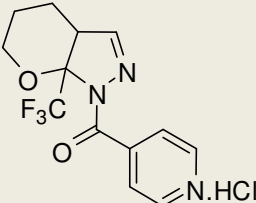
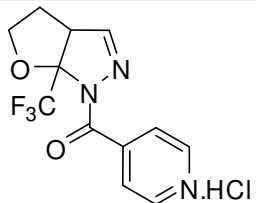
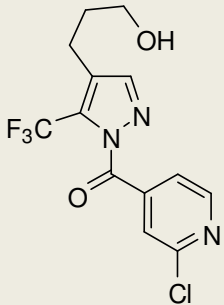
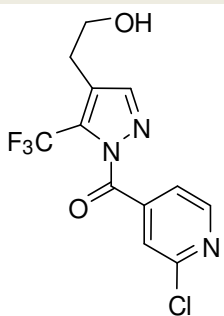
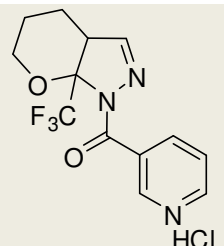
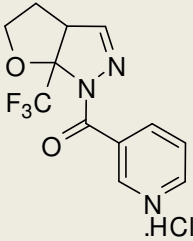
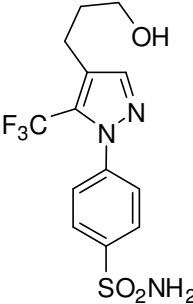
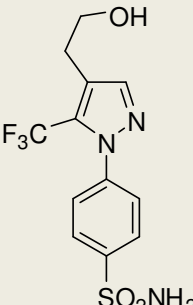
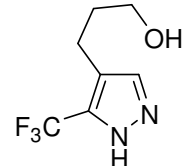
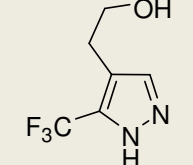
Composto	Estrutura	Nomenclatura
16a		Cloridrato de piridin-4-il(7a-(trifluormetil)-3a,4,5,6-tetraidropirano[2,3-c]pirazol-1(7aH)-il)metanona
16b		Cloridrato de piridin-4-il(6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetraidro-1H-furo[2,3-c]pirazol-1-il)metanona
17a		(2-Cloropiridin-4-il)(4-(3-hidroxiopropil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)metanona
17b		(2-Cloropiridin-4-il)(4-(2-hidroxi-etil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)metanona
18a		Cloridrato de piridin-3-il(7a-(trifluormetil)-3a,4,5,6-tetraidropirano[2,3-c]pirazol-1(7aH)-il)metanona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

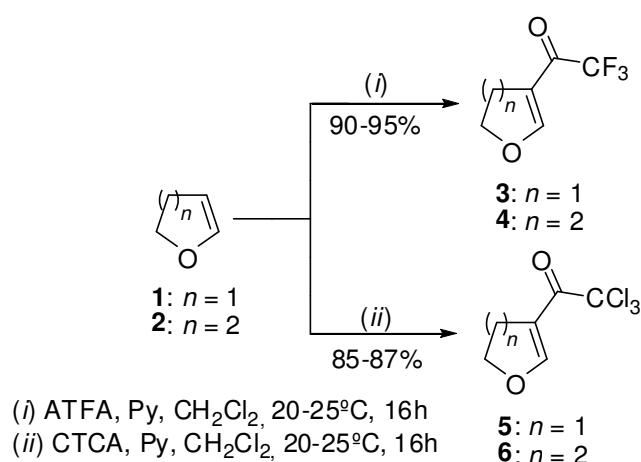
Composto	Estrutura	Nomenclatura
18b		Cloridrato de piridin-3-il(6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetraidro-1H-furo[2,3-c]pirazol-1-il)metanona
22a		4-(4-(3-Hidroxiopropil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida
22b		4-(4-(2-Hidroxietil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenossulfonamida
23a		3-(5-(Trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol
23b		2-(5-(Trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)etanol

3.2 ACILAÇÃO DE ENOLÉTERES COM ANDRIDO TRIFLUORACÉTICO E CLORETO DE TRICLOROACETILA

O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**3**), bem como o 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (**4**) utilizados como reagentes de partida foram obtidos, respectivamente,

através da acilação do 2,3-diidrofurano (**1**) e do 3,4-diidro-2*H*-pirano (**2**) com anidrido trifluoracético conforme as condições desenvolvidas por *Martins* e colaboradores (**Esquema 26**).¹⁴ Enquanto, a síntese do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**5**) e do 3-tricloroacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**6**) foi realizada através da acilação, respectivamente, do 2,3-diidrofurano (**1**) e do 3,4-diidro-2*H*-pirano (**2**) com cloreto de tricloroacetila conforme condições também desenvolvidas por *Martins* e colaboradores (**Esquema 26**).¹⁴

Esquema 26



Para estes procedimentos devem-se observar alguns cuidados relativos à umidade, pois durante o desenvolvimento da metodologia de acilação foi observado pelos autores a ocorrência de reações paralelas promovida pela umidade presente durante a reação, como o ataque nucleofílico da H₂O ao agente acilante, e desta maneira, ocorrendo grande perda de rendimento do produto. Por esse motivo, deve-se utilizar vidraria bem seca em estufa ou flambada e os solventes devem estar purificados e secos.

O 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano e o 3-trifluoroacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano foram obtidos na forma de óleos amarelados, necessitando sua purificação através de destilação, obtendo após a purificação óleos incolores e rendimentos entre 90 e 95%. Por outro lado, o 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**5**) e do 3-tricloroacetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**6**) foram obtidos na forma de óleos de tonalidade marrom, também necessitando de purificação por destilação, obtendo-os após a purificação como óleos amarelados e rendimentos entre 85 e 87%.

3.3 OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS PRECURSORES DO BLOCO NN

A isonicotinoil hidrazida (**7**) e de seu isômero a nicotinoil hidrazida (**8**), bem como do cloridrato de amino guanidina (**9**) foram obtidas comercialmente (**Figura 4**). No entanto, os demais precursores (**10-15**), foram obtidos através de metodologias sintéticas descritas na literatura, necessitando, em alguns casos, otimização das condições reacionais, visando proporcionar similar ou superior rendimento.

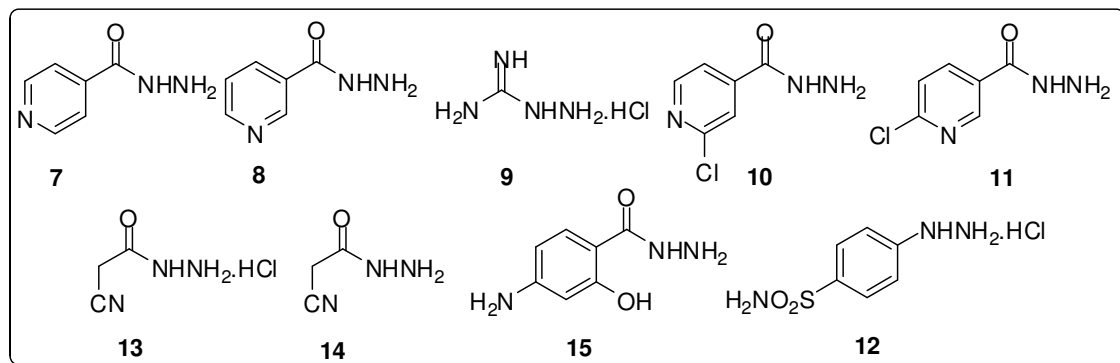


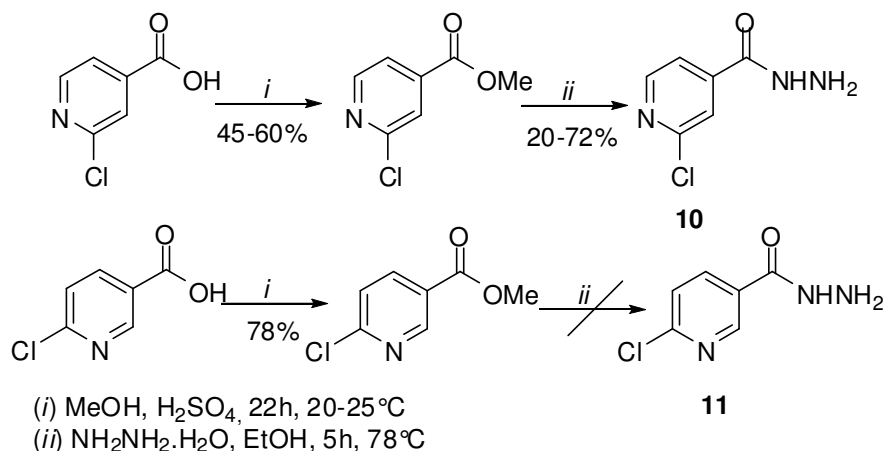
Figura 4: Estrutura dos precursores do bloco NN utilizados.

3.3.1 SÍNTESE DAS HIDRAZIDAS 10-11 E 13-15

A síntese da 2-cloroisonicotinoil hidrazida (**10**) e da 6-cloronicotinoil hidrazida (**11**) foi realizada com base em metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, usando como material de partida os respectivos ácidos, os quais são transformados primeiramente em seus respectivos ésteres e finalmente no precursor esperado, através da reação dos ésteres com hidrazina monoidratada, como descrito no **Esquema 27**.⁶⁹ O término das reações foi determinado por cromatografia em camada delgada (CCD).

⁶⁹ Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Machado P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; da Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J. *ARKIVOC*, **2007**, *16*, 281.

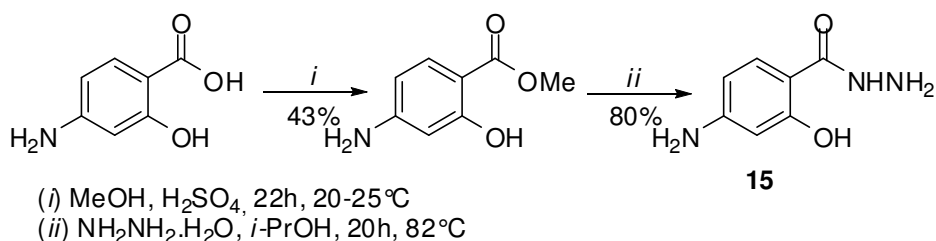
Esquema 27



Nas reações do **Esquema 27**, os ésteres foram obtidos com bons rendimentos, no entanto, a hidrazida **10** foi obtida primeiramente com baixo rendimento e a hidrazida **11** não pode ser obtida.

Seguindo esta mesma sistemática reacional foi realizada a síntese da 4-amino-2-hidroxibenzoil hidrazida (**15**) baseada em metodologia utilizada por Knölker e colaboradores,⁷⁰ dessa maneira, partiu-se do respectivo ácido carboxílico para obter o éster e posteriormente, através uma reação de adição/eliminação a carbonila com hidrazina, obteve-se a hidrazida **15** com bom rendimento (**Esquema 28**). A purificação da hidrazida **15** foi realizada por coluna cromatográfica contendo sílica.

Esquema 28

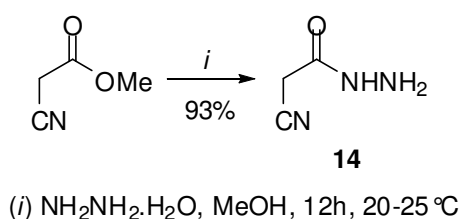


O baixo rendimento observado na primeira etapa da reação para obtenção da hidrazida **15**, provavelmente se deve a natureza básica (-NH₂) e ácida (-OH) dos grupos substituintes do anel aromático e a formação do produto na forma de um sal, dificultando a extração do composto da mistura reacional. No entanto, a literatura reporta rendimentos de 87% para essa etapa da reação.⁷⁰

⁷⁰ Knölker, H. J.; Wolpert, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5317.

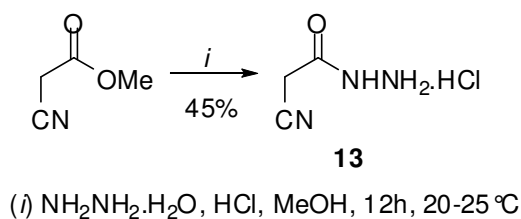
Contudo, para a obtenção da 2-cianoaceto hidrazida (**14**) seguiu-se metodologia desenvolvida por *Gorobets* e colaboradores⁷¹ como descrito no **Esquema 29**, onde se observa a obtenção desta hidrazida através de uma reação de substituição a carbonila do respectivo éster, o qual é encontrado comercialmente. O término das reações foi determinado por cromatografia em camada delgada (CCD). Foi obtido a hidrazida com excelente rendimento, a qual foi purificada por coluna cromatográfica contendo sílica.

Esquema 29



Para síntese da 2-cianoaceto hidrazida (**13**) utilizaram-se condições reacionais descritas por *Gorobets* e colaboradores, o precursor da hidrazida é o correspondente éster metílico, o qual através de uma reação de substituição na carbonila, na presença de ácido clorídrico (**Esquema 30**),⁷¹ fornecendo o cloridrato **13** com bom rendimento e pureza. O término da reação foi determinado por cromatografia em camada delgada (CCD).

Esquema 30



3.3.2 SÍNTESE DA HIDRAZINA 12

O cloridrato de 4-hidrazinil-benzenossulfonamida (**12**) foi preparado segundo metodologia descrita por Soliman e colaboradores, na qual parte-se inicialmente da respectiva sulfanilamida, a qual através de uma reação de diazotação seguida, *in situ*, de uma reação de redução com cloreto de estanho em presença de ácido

⁷¹ Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F; Kappe, O. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8633.

clorídrico (**Esquema 31**),⁷² levou à formação do cloridrato desejado com grande grau de pureza.

Esquema 31

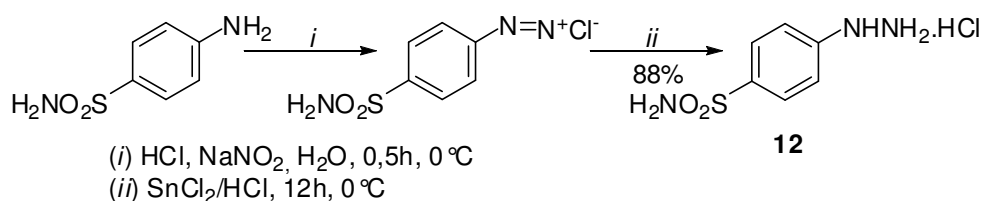


Tabela 2: Rendimento obtido na síntese das hidrazinas 10-15.

Hidrazina	Rendimento na Síntese do Éster ^a (%)	Rendimento na Síntese da Hidrazina ^a (%)
 10	b/45-60	b/20-72
 11	b/78	b/-
 12	b/-	88/88
 13	76-100/-	b/45
 14	76-100/-	70-93/93
 15	87%/43%	54%/80%

^a Rendimento após purificação (literatura/experimental).

^b Dado não obtido.

⁷² Soliman, R. *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 321.

3.4 REAÇÕES DAS HETEROARIL(ARIL/ALQUIL)-HIDRAZIDAS 7,8,10,14 E 15 COM 3-TRIFLUOR-4,5-DIIDROFURANO (3) OU 3-TRIFLUOR-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4)

Para realizar essa síntese foi necessário primeiramente uma otimização das condições reacionais a serem utilizadas. Para tal, foram testadas: variação de solvente, temperatura, tempo reacional e, por fim, a presença de catalisador.

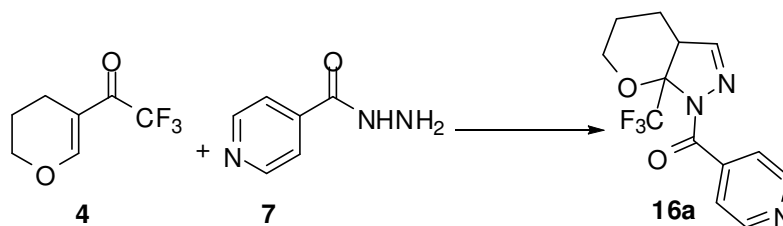
Normalmente as condições clássicas para este tipo de reação de condensação utilizam apenas a presença dos reagentes, precursores do bloco CCC e do bloco NN, juntamente com um solvente prótico como metanol ou etanol, além de tempos reacionais compreendidos entre 16 a 48h e temperatura ambiente.

Inicialmente foram testados dois tipos de solvente próticos como o metanol e etanol, devido à solubilidade dos compostos precursores do bloco NN nesses solventes. Dessa maneira, foi obtido um melhor resultado, tanto em solubilidade quanto em rendimento com o uso de metanol.

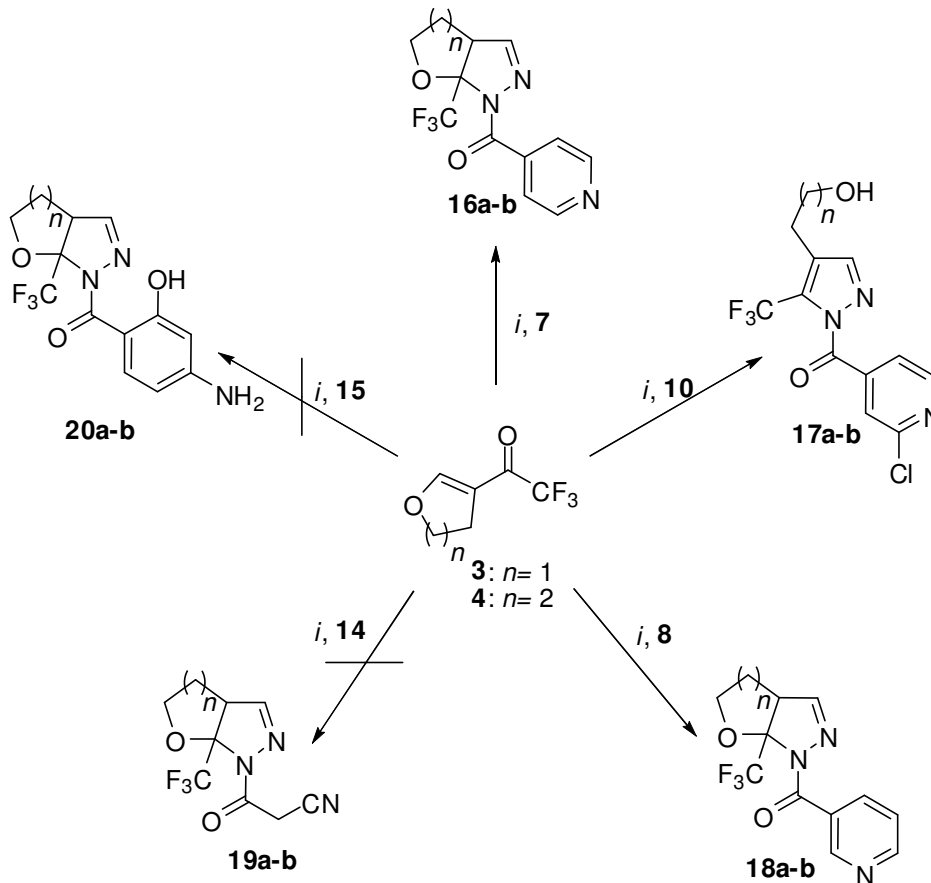
Após foram avaliados o efeito da temperatura (com e sem refluxo) e do tempo reacional. Todas as reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada (CCD). Assim, obtiveram-se rendimentos similares em tempos reacionais de 16 horas, com refluxo, e de 48 horas a temperatura ambiente.

Finalmente, a reação foi testada na presença de um catalisador para os precursores do bloco CCC. Para tal avaliação, foi utilizado o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ pelo fato deste já ter sido usado com sucesso em outras reações com enonas, além da facilidade de remoção deste catalisador, com tempo reacional de 48 horas. Com o emprego do catalisador obteve-se o produto esperado com melhor rendimento.

A **Tabela 3** apresenta as condições reacionais para o processo de otimização dos rendimentos da reação dos compostos **3** e **4** com hidrazidas, conforme **Esquema 32**.

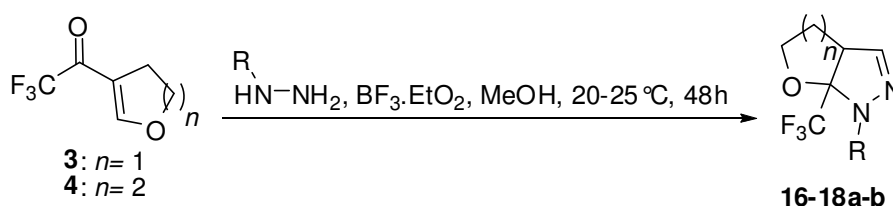
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **16-20a-b**

Produto Esperado	Enona	Hidrazina	Condições Reacionais ^a	Rendimento ^b (%)
16a	4	7	EtOH, 16h, 20-25 °C	35
16a	4	7	MeOH, 16h, 20-25 °C	40
16a	4	7	MeOH, 16h, 65 °C	47
16a	4	7	MeOH, 48h, 20-25 °C	45
16a	4	7	BF ₃ .Et ₂ O, MeOH, 48h, 20-25 °C	56

^a Relação molar enona-hidrazida (1:1).^b Rendimento após purificação.**Esquema 32**(i) BF₃.Et₂O, MeOH, 48h, 20-25 °C

A purificação dos compostos desta série foi realizada através de coluna cromatográfica com sílica, seguida de recristalização MeOH/AcOEt (1:10) para os compostos **16a-b** e MeOH/CHCl₃ (1:10) para os compostos **18a-b**. Enquanto, os compostos **17a-b** foram purificados por extração básica e coluna cromatográfica com sílica, obtendo os compostos **16-18a-b** com bons rendimentos (**Tabela 4**). A identificação destes compostos foi realizada através espectros de RMN ¹H e de RMN ¹³C, espectros de massa por impacto de elétrons ou por ionização química e análise elementar.

Tabela 4: Rendimentos dos compostos obtidos **16-18a-b**.



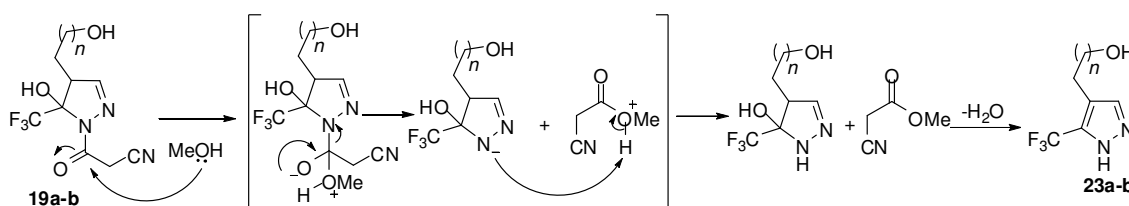
Produto	Enona ^a	Hidrazina ^a	R	Rendimento ^b (%)
16a	4	7	1-(piridin-4-il)acila	56
16b	3	7	1-(piridin-4-il)acila	49
17a	4	10	3-cloro-1-(piridin-3-il)acila	20
17b	3	10	3-cloro-1-(piridin-3-il)acila	17
18a	4	8	1-(piridin-3-il)acila	45
18b	3	8	1-(piridin-3-il)acila	47

^a Relação molar enona-hidrazida (1:1).

^b Rendimento após purificação.

Um fato importante foi observado na reação das enonas **3** e **4** com α -ciano hidrazida **14**, onde esperava-se obter os compostos **19a-b** obteve-se os compostos **23a-b**, o que provavelmente foi resultado do ataque nucleofílico do solvente ao grupo cianoacetil (**Esquema 33**).

Esquema 33



3.5 REAÇÕES DOS CLORIDRATOS DE HIDRAZINAS 9, 12 E 13 COM 3-TRIFLUOR-4,5-DIIDROFURANO (3) OU 3-TRIFLUOR-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4)

Para a síntese destes compostos **21-23a-b** foram adotadas similares condições reacionais utilizadas na síntese dos compostos **16-20a-b**, sendo apenas necessária uma otimização da base a ser utilizada na liberação do cloridrato do precursor do bloco NN e do tempo reacional adequado para esta síntese.

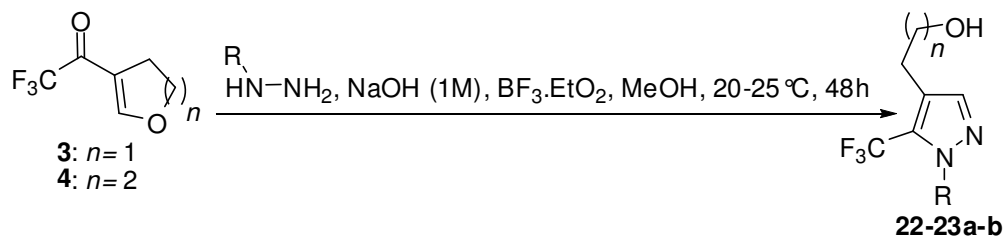
Inicialmente foi avaliado o efeito do tempo reacional. Todas as reações foram acompanhadas através de cromatografia em camada delgada (CCD). Assim, obtiveram-se rendimentos similares nos tempos reacionais de 16 horas, 24 horas e de 48 horas a temperatura ambiente.

Finalmente, foi testada a base a ser utilizada para liberação do cloridrato. Para isto foram selecionadas três bases: hidróxido, trietilamina e piridina. Assim, o hidróxido foi a base que apresentou os melhores rendimentos.

Com base nos dados coletados (**Tabela 5**), as condições reacionais que apresentaram melhor resultado, para a reação da enona **4** com o cloridrato **12** são as seguintes: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, solução de NaOH (1M), metanol, temperatura ambiente e tempo reacional de 48h, e através destas condições reacionais foram sintetizados os demais compostos **21b** e **22a-b** (**Esquema 34**).

A purificação dos compostos **22-23a-b** foi realizada também através de coluna cromatográfica com sílica, obtendo bons rendimentos (**Tabela 6**) e a identificação desta série foi realizada através espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C , espectros de massa por impacto de elétrons ou por ionização química e análise elementar.

Tabela 6: Rendimentos dos compostos obtidos **22-23a-b**.



Produto	Enona ^a	Hidrazina ^a	R	Rendimento ^b (%)
22a	4	12	4-sulfamoil-fenila	54
22b	3	12	4-sulfamoil-fenila	51
23a	4	13	H	50
23b	3	13	H	59

^a Relação molar enona-hidrazina (1:1,2) e relação molar hidrazina-base (1:1).

^b Rendimento após purificação.

Apesar de se ter determinado as melhores condições para a obtenção dos compostos **22-23a-b**, a síntese dos compostos contendo o grupamento guanido (**20a-b**), não foi possível no momento. Visto que, foram testadas condições com as três bases (hidróxido, trietilamina e piridina), com e sem aquecimento, em etanol e metanol e até com ativadores diferentes como brometo de zinco, e nenhuma forneceu o produto esperado. No entanto, com o emprego de novas condições reacionais no futuro fica a perspectiva de êxito na síntese dos compostos **20a-b**.

Um fato importante novamente foi observado na reação das enonas **3** e **4** com o cloridrato de 2-cianoaceto-hidrazida (**13**), onde foram obtidos os compostos **22a-b**, em que o grupo cianoacetil, foi eliminado na forma de seu éster metílico, provavelmente devido ao ataque nucleofílico do solvente.

3.6 REAÇÃO DE ISONICOTINOIL HIDRAZIDA (7) OU NICOTINOIL HIDRAZIDA (8) COM 3-TRICLOROACETIL-4,5-DIIDROFURANO (5) OU 3-TRICLOROACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (6)

Para estes compostos não foi possível a otimização de condições reacionais devido a não formação dos produtos esperados em nenhuma das condições testadas (**Tabela 7**). Contudo, se espera que através de um posterior estudo mais aprofundado destas reações consiga-se viabilizar a síntese dos compostos **24-25a-b** (**Esquema 35**).

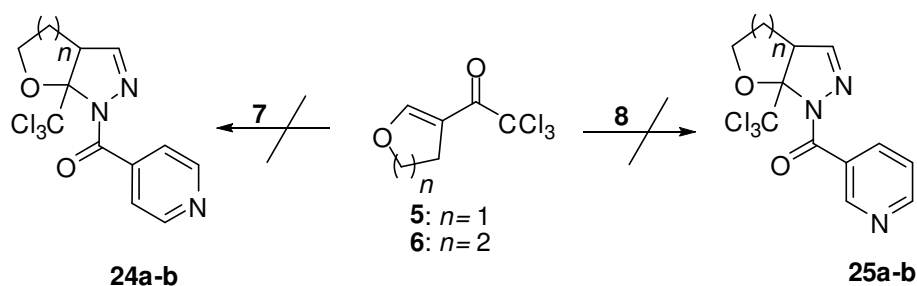
Tabela 7: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **24-25a-b**.

Produto Esperado	Enona	Hidrazida	Condições Reacionais ^a	Rendimento ^b (%)
25a	6	7	EtOH, 16h, 20-25 °C	0
25a	6	7	MeOH, 16h, 20-25 °C	0
25b	5	7	MeOH, 16h, 20-25 °C	0
24a	6	8	MeOH, 16h, 20-25 °C	0
24b	5	8	MeOH, 16h, 20-25 °C	0
25a	6	7	MeOH, 16h, 65 °C	0
25a	6	7	MeOH, 24h, 65 °C	0
25a	6	7	MeOH, 24h, 20-25 °C	0
25a	6	7	MeOH, 48h, 20-25 °C	0
25a	6	7	BF ₃ .Et ₂ O, MeOH, 48h, 20-25 °C	0

^a Relação molar enona-hidrazida (1:1).

^b Rendimento após purificação.

Esquema 35

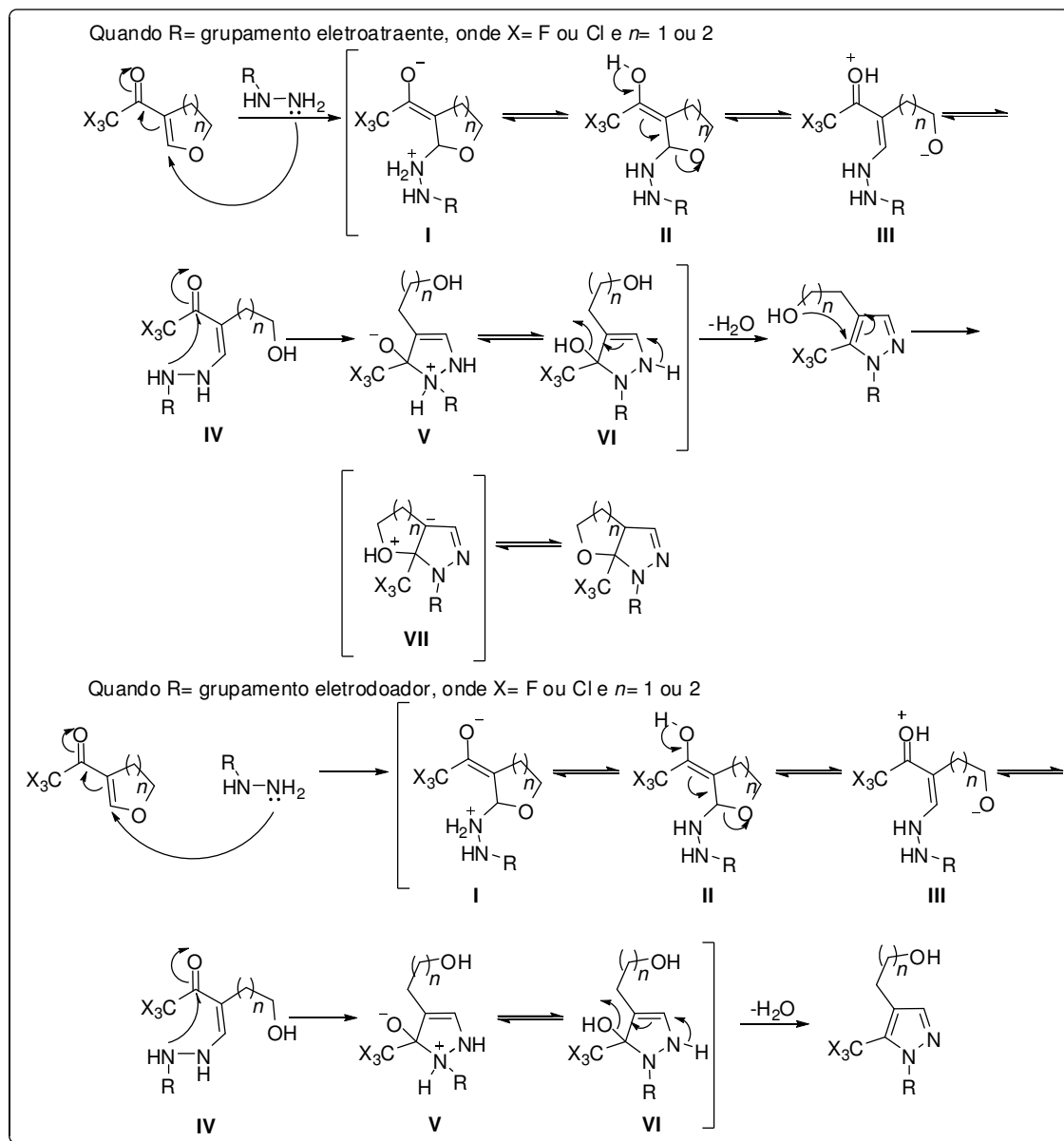


3.7 MECANISMOS PROPOSTOS DAS REAÇÕES DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

Neste trabalho foram obtidos dois tipos de compostos, os quais se diferenciam pelos seus grupamentos funcionais, bem como pelos seus mecanismos de reação, como pode ser observado no **Esquema 36**. Em ambos, a primeira etapa da reação proposta consiste num ataque nucleofílico ao sistema carbonílico α,β -insaturado para a formação de um íon enolato (intermediário **I**). Este por sua vez, através de prototropismo, leva ao intermediário **II**. Posterior a este intermediário, é restabelecida a ligação π entre o oxigênio e o carbono ocasionando a abertura do éter cíclico e a formação do intermediário **III**, uma espécie iônica, a qual por reação intramolecular de prototropismo resulta na formação do intermediário **IV** (**Esquema 36**).

Após, por intermédio de um ataque nucleofílico ao orbital LUMO do carbono da carbonila, ocorre uma ciclização e a formação do anel pirazolínico (intermediário **V**). Este, através de uma reação de prototropismo, forma o intermediário **VI**, o qual finalmente sofre uma reação de desidratação levando a formação dos respectivos pirazóis, etapa que é determinada pelo substituinte R da hidrazina, podendo levar ainda, a formação de uma pirazolina através do ataque intramolecular do oxigênio ao carbono da dupla ligação, ocorrendo a formação de um intermediário com mais um anel heterocíclico (intermediário **VII**), que por sua vez, por prototropismo gera a respectiva pirazolina (**Esquema 36**).

Esquema 36



Esta divergência de mecanismos se deve ao efeito eletrônico causado pelo tipo de substituinte ligado ao grupamento hidrazina, sendo possível observar que quando este substituinte é um grupo eletroatraente, tem-se a ocorrência do primeiro mecanismo, e a formação de uma pirazolina. No entanto, quando este substituinte é um grupo eletrodoador há a ocorrência do segundo mecanismo e a formação de um pirazol.

3.8 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE ESPECTROS SELECIONADOS

Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , espectros de massa por impacto de elétrons ou por ionização química e por análise elementar. Para apresentação dos resultados obtidos foram selecionados alguns espectros de RMN e de massa, nos quais serão apresentadas informações úteis na identificação dos produtos sintetizados. Como podemos observar no espectro de RMN ^1H do composto **16a**, onde se visualiza o hidrogênio 6 como um quinteto em 2,65 ppm com uma constante de acoplamento de 5,4Hz, os hidrogênios 7, 8 e 9, respectivamente como multipletos entre 1,85-1,93 ppm, 1,85-1,93 ppm e 3,76-3,88 ppm, em seus deslocamentos químicos e multiplicidades características de hidrogênios de anéis. Além disso, podemos observar deslocamento químico característico do hidrogênio 5 de N=C-H como um dubleto em 7,62 ppm com constante de acoplamento de 1,6Hz, o que confirma a formação do anel pirazolínico (**Figura 5**).

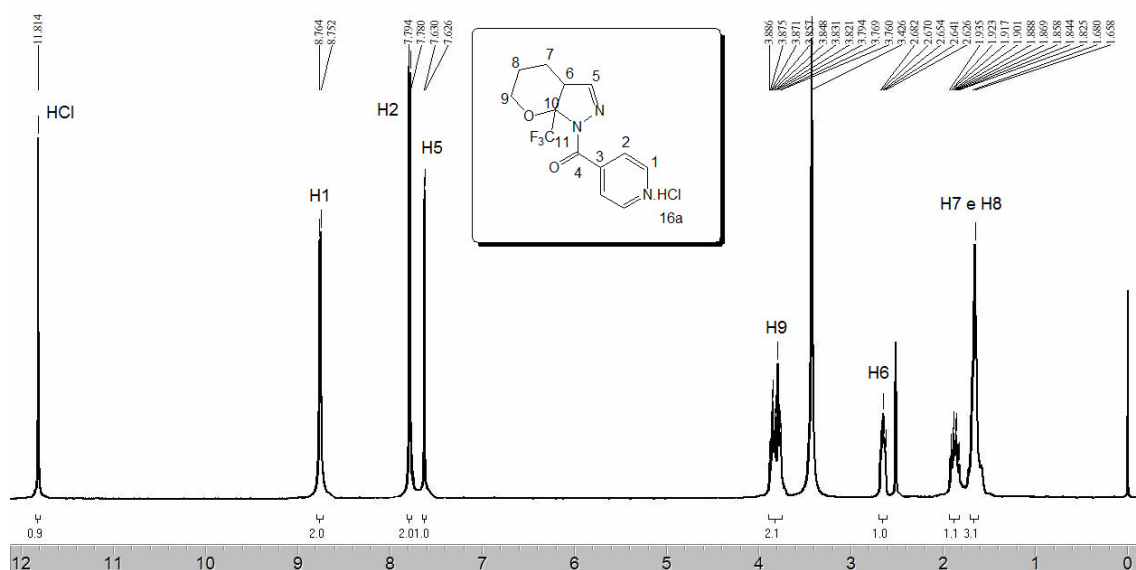


Figura 5: Espectro de RMN ^1H do composto **16a** a 400MHz em DMSO- d_6 .

Também podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ^{13}C , com a presença do carbono 10 como um quarteto em 93,5 ppm com constante de acoplamento de 30Hz e do carbono 6 em 42,1 ppm, ambos em campo mais alto, o que caracteriza o fechamento do anel pirazolínico, bem como do deslocamento químico do carbono 9 em 60,2 ppm, aproximadamente 10 ppm em campo mais alto do que se esperaria para um carbono alifático (**Figura 6**).

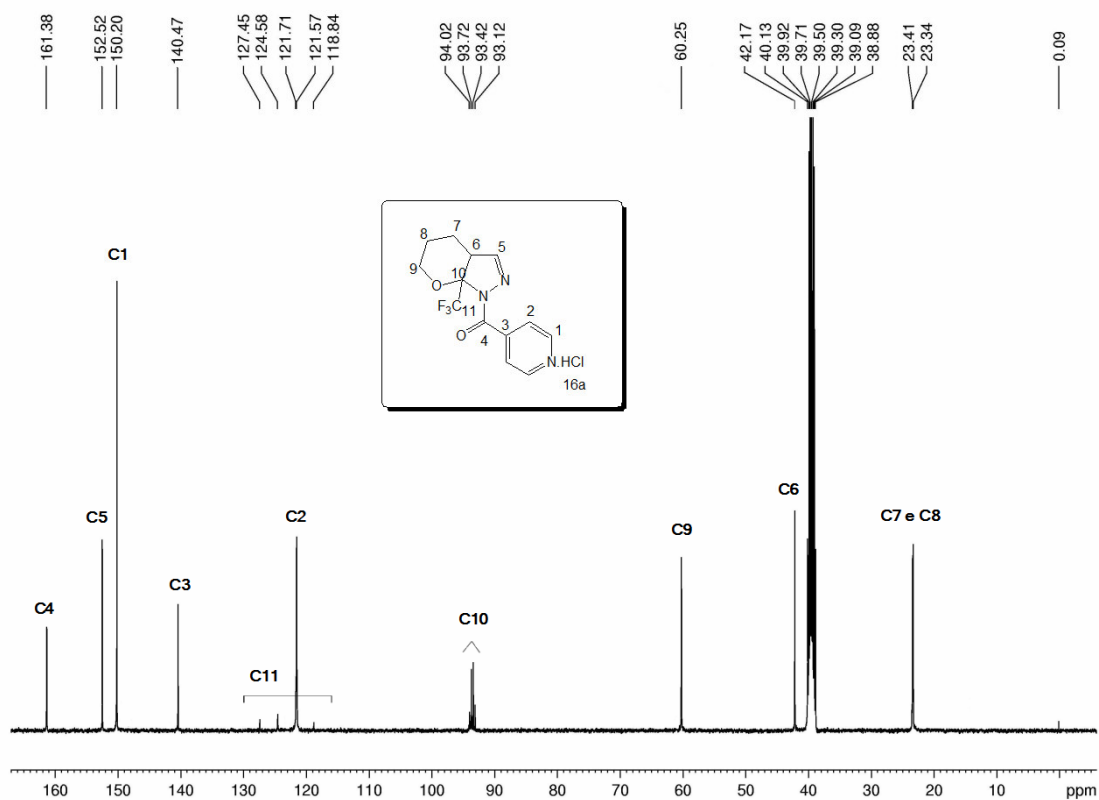


Figura 6: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16a** a 100MHz em DMSO-d_6 .

Outra técnica analítica em que se conseguiu constatar a formação no composto alvo **16a**, foi através do espectro de massas, registrado pelo método da ionização química, onde claramente observa-se o íon molecular ($\text{M} + \text{H}$) deste composto e fragmentos como do grupamento heteroarilacila de 106 m/z, da perda do grupamento CF_3 e CH_2O de 141 e 172 m/z respectivamente (**Figura 7**).

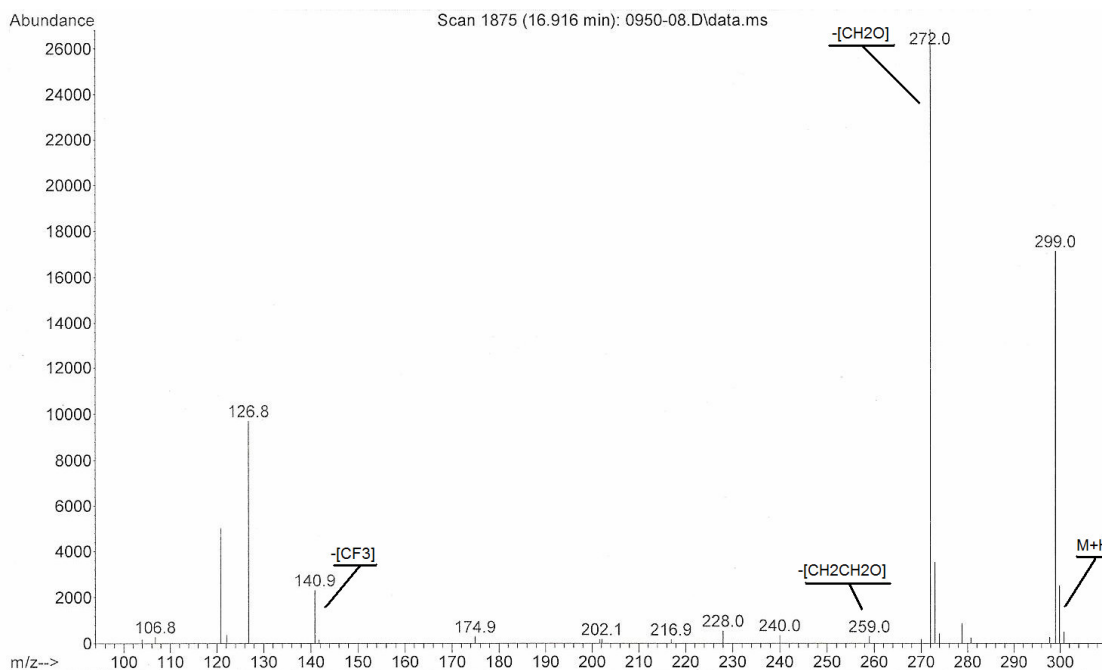


Figura 7: Espectro de massas (Cl⁻, 70 eV) do composto **16a**.

Os espectros do composto **22a** igualmente nos fornecem informações que comprovam a sua síntese. Observa-se no seu espectro de RMN ¹H os hidrogênios 7 como um tripleto em 2,68 ppm com constante de acoplamento de 7,2Hz, os hidrogênios 8 como um quinteto em 1,76 ppm com constante de acoplamento de 8,0Hz e o hidrogênio 9 como um tripleto em 3,49 com constante de acoplamento de 6,0Hz, multiplicidades e deslocamentos químicos característicos de uma cadeia lateral alifática. E referente à formação do anel do pirazol formado se observa o hidrogênio 5 como um singlete em 7,87 ppm (**Figura 8**).

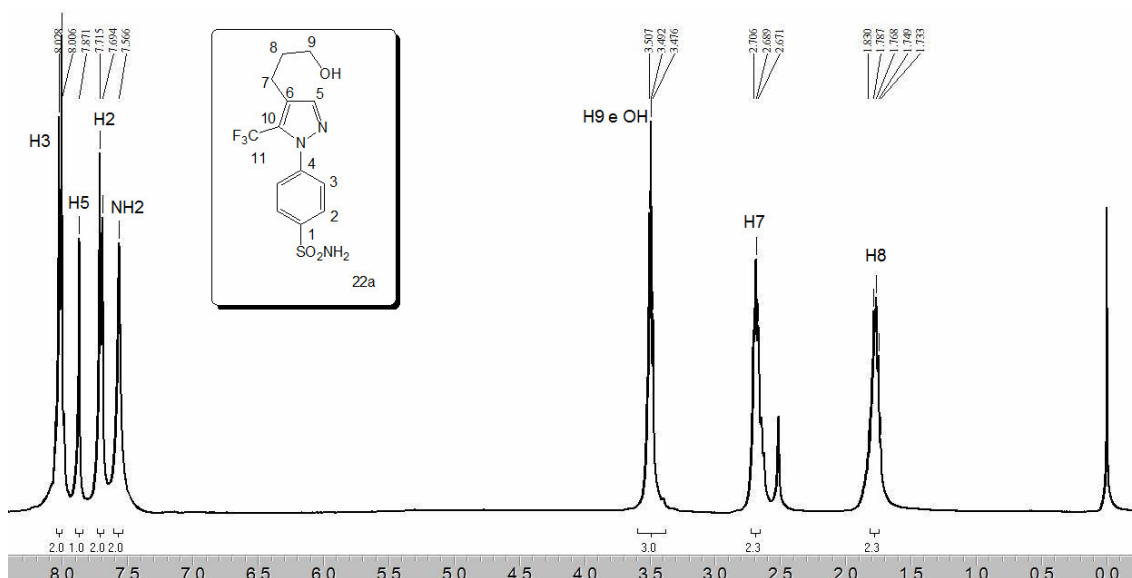


Figura 8: Espectro de RMN ¹H do composto **22a** a 400MHz em DMSO-d₆.

No espectro de RMN ^{13}C deste mesmo composto notam-se características nos deslocamentos dos carbonos que nos remetem a estrutura esperada, como o aparecimento do carbono 10 como um quarteto em 141,1 ppm com constante de acoplamento de 29,8Hz, em campo bem mais alto se este composto fosse alifático ou uma pirazolina, caracterizando desta forma a estrutura do anel de um pirazol, bem como o surgimento do carbono 5 em 140,0 ppm e do carbono 9 em ~60,0 ppm, característico de carbono ligado a uma hidroxila (**Figura 9**).

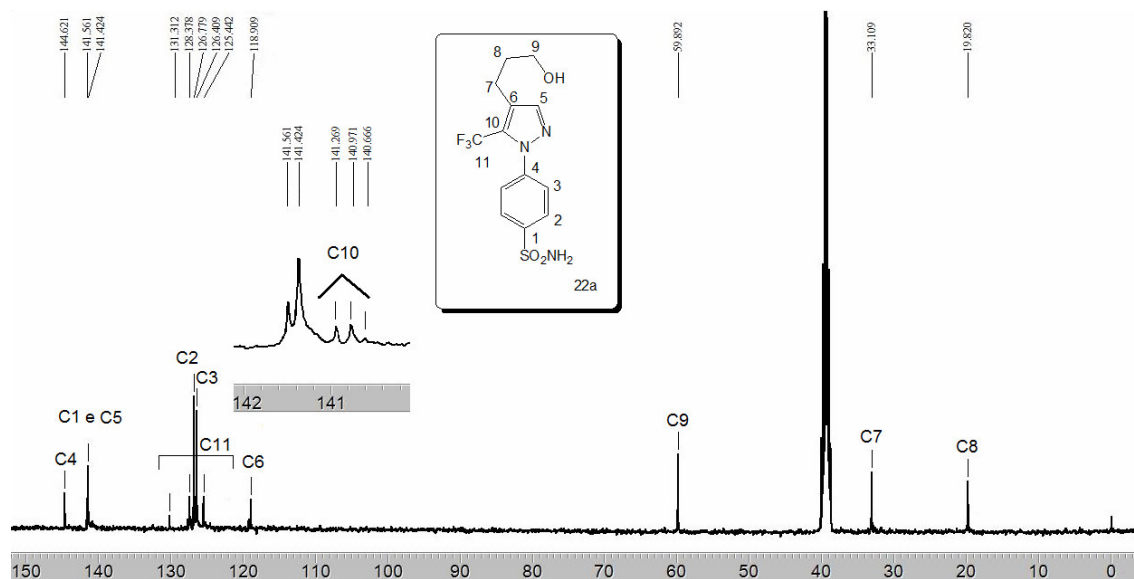


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto **22a** a 100MHz em DMSO- d_6 .

Constata-se a síntese desta molécula através do seu espectro de massas, registrado pelo método de impacto de elétrons, onde nota-se a presença do seu íon molecular (M^+), dos fragmentos da perda da hidroxila (-OH), do grupamento CF_3 e $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ respectivamente de 331, 280 e 304 m/z e também da fragmentação do grupamento arilssulfonamina de 155 m/z da molécula (**Figura 10**).

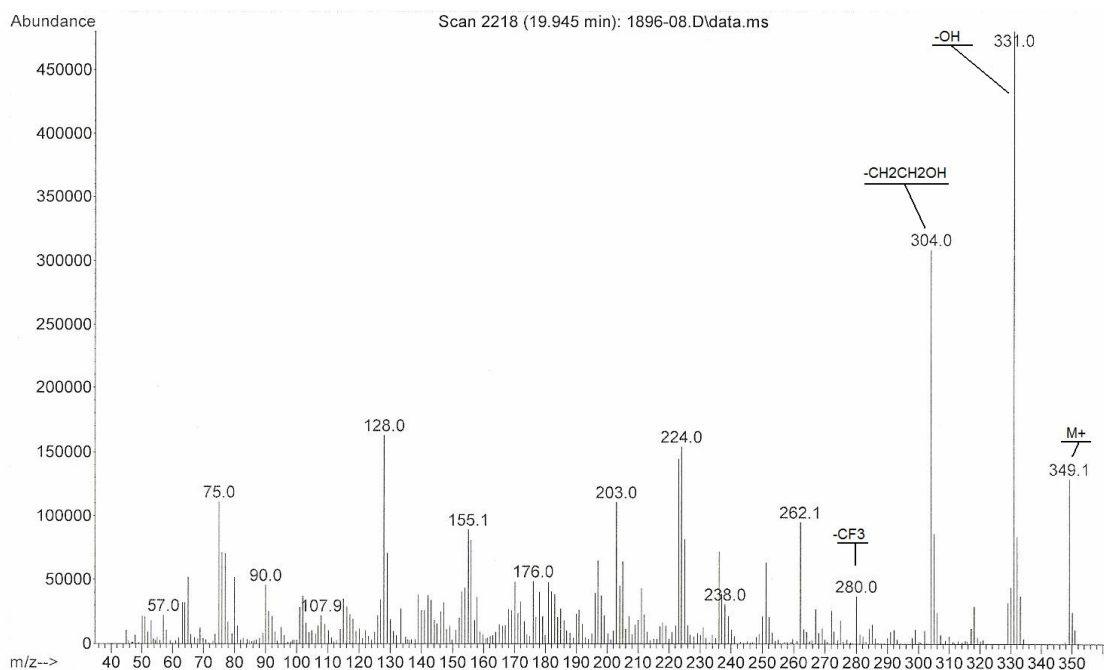


Figura 10: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **22a**.

Contudo, os espectros RMN do composto **17b** merecem destaque, pois nestes observam-se características que provam sua estrutura incomum apresentada neste trabalho, visto que substituintes eletroatratores na hidrazina promovem a formação de um cadeia lateral cíclica no centro pirazolínico. Dessa forma no seu espectro de RMN H^1 observa-se os hidrogênios 7 como um tripleto em 2,69 ppm com constante de acoplamento de 6,8Hz e os hidrogênios 8 como um tripleto em 3,59 ppm com constante de acoplamento de 7,2Hz, multiplicidades e deslocamentos característicos de cadeias carbônicas abertas, além da presença do hidrogênio 5, um singleto em 7,80 ppm, característico de hidrogênio de um anel pirazolínico (**Figura 11**).

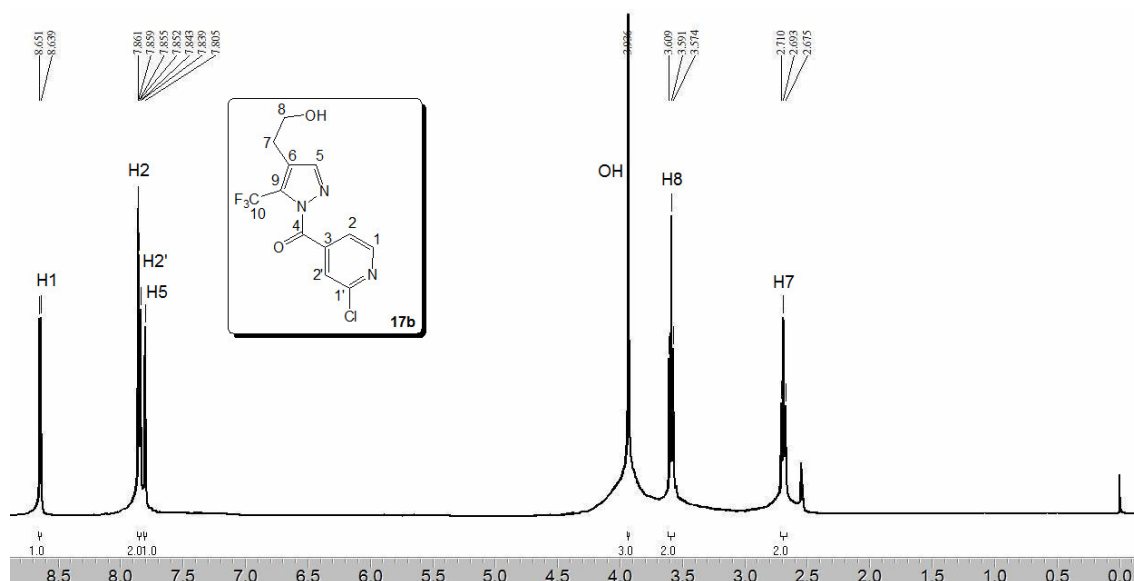


Figura 11: Espectro de RMN ¹H do composto **17b** a 400MHz em DMSO-d₆.

Esta estrutura também é confirmada ao analisarmos o espectro de RMN ¹³C desta substância e observarmos o deslocamento químico do carbono 9 como um quarteto em 139,4 com constante de acoplamento de ~30Hz, característico para esse tipo de anel pirazolínico e também o aparecimento do carbono 7 em 26,5 ppm, campo baixo, e do carbono 8 em ~60ppm, caracterizando respectivamente uma cadeia alifática e um carbono ligado a uma hidroxila (**Figura 12**).

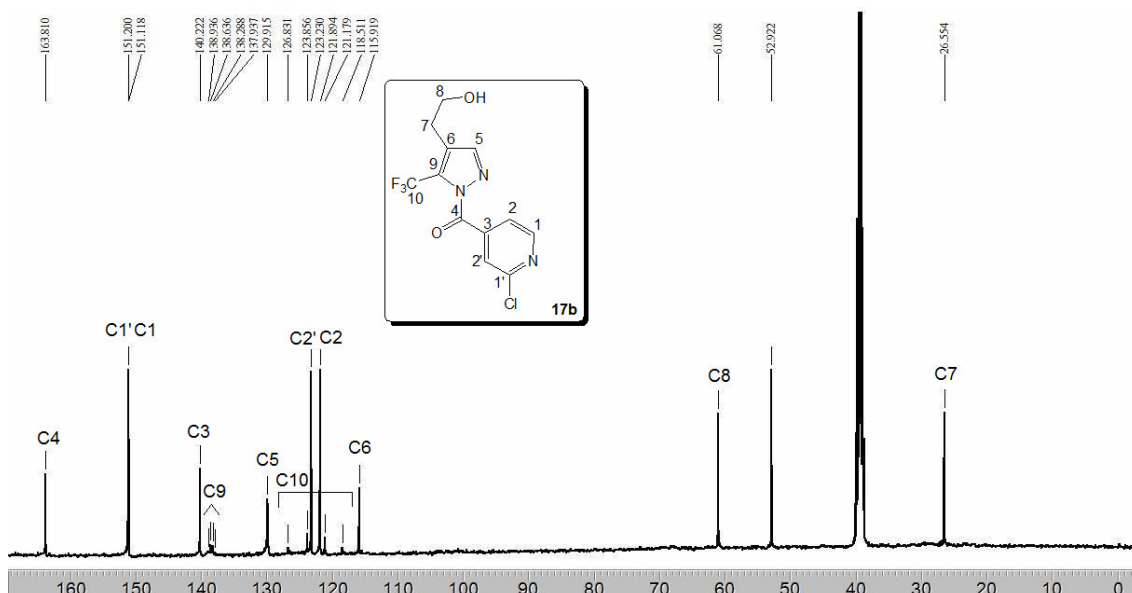


Figura 12: Espectro de RMN ¹³C do composto **17b** a 100MHz em DMSO-d₆.

Tabela 8: Fórmula molecular, características, rendimento, ponto de fusão, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos **16-18a-b** e **22-23a-b**.

Composto	Formula Molecular (g/mol)	Rendimento ^c	Características	CG-MS IE 70 eV [m/z(%)]
		P.F.	Análise Elementar ^d	
16a	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ ClN ₃ O ₂	56%	sólido amarelado	300(MH ⁺ , 11); 299,09(69); 272(100); 126,8(55). ^a
	299,09	135-139 °C	C:46,51; H:3,90; N:12,42 C:46,75; H:4,44; N:12,31	
16b	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ ClN ₃ O ₂	49%	sólido amarelado	286(MH ⁺ , 15); 258(72); 126,8(29). ^a
	285,07	120-125 °C	C:44,80; H:3,45; N:13,06 C:44,22; H:4,20; N:12,54	
17a	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ ClN ₃ O ₂	20%	óleo marrom	334,0570/ 334,0574 ^b
	333,05	-	e	
17b	C ₁₂ H ₉ F ₃ ClN ₃ O ₂	17%	óleo marrom	-
	319,03	-	e	
18a	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	45%	sólido amarelado	300(MH ⁺ , 62); 177,9(87); 105(50); 57(100). ^a
	299,09	125-129 °C	e	
18b	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ ClN ₃ O ₃	47%	sólido amarelado	286(MH ⁺ , 50); 268(16); 57(100). ^a
	285,07	118-121 °C	C:42,43; H:3,86; N:12,36 C:41,46; H:3,57; N:11,49	

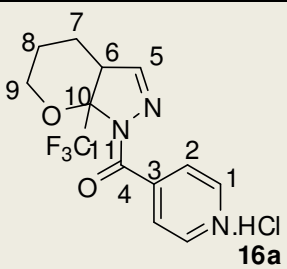
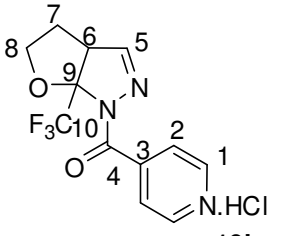
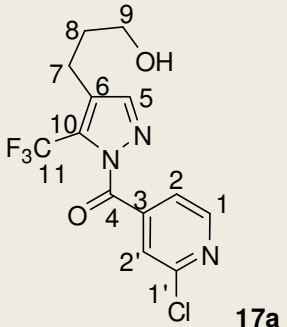
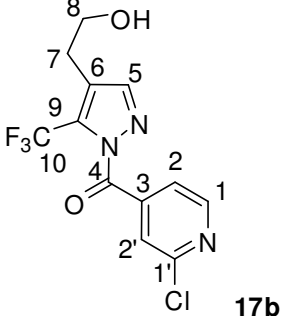
^aCG-MS: CI (Metano), 70 eV, MH⁺.^bCG-MS: ESI⁺, MeOH:H₂O (50:50), valor calculado/ valor experimental.^cO rendimento do produto após a purificação.^dAnálise Elementar C, H, N: valor calculado/ valor experimental.^eDado não obtido.

Tabela 8: Fórmula molecular, características, rendimento, ponto de fusão, dados de CG-EM e de Análise Elementar dos compostos **16-18a-b** e **22-23a-b**. (Continuação)

Composto	Formula Molecular	Rendimento ^c	Características	CG-MS IE 70 eV [m/z(%)]
	(g/mol)	P.F.	Análise Elementar ^d	
22a	$C_{13}H_{16}F_3N_3O_4S$	54%	sólido amarelo higroscópico	349(M ⁺ , 30); 331(100); 304(70); 224(34); 128(34).
	349,07	164-168 °C	C:42,50; H:4,39; N:11,44; S:8,73 C:43,00; H:4,15; N:11,31; S:7,89	
22b	$C_{12}H_{14}F_3N_3O_4S$	51%	sólido amarelado higroscópico	335(M ⁺ , 25); 304(100); 224(29); 128(34).
	335,06	157-162 °C	C:40,79; H:3,99; N:11,89; S:9,07 C:40,13; H:3,81; N:11,47; S:8,00	
23a	$C_7H_{13}F_3N_2O_3$	50%	sólido amarelado	194(M ⁺ , 20); 176(100); 149(99); 107(30).
	194,07	135-140 °C	C: 36,52; H:5,69; N:12,17 C:35,47; H:4,25; N:10,17	
23b	$C_6H_7F_3N_2O$	59%	sólido branco	180(M ⁺ , 13); 149(100); 79(27); 53(30).
	180,05	113-119 °C	C:40,01; H:3,92; N:15,55 C:39,86; H:3,62; N:15,15	

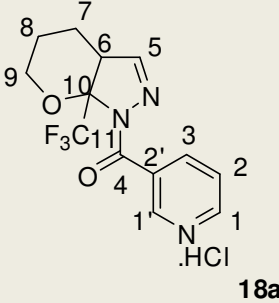
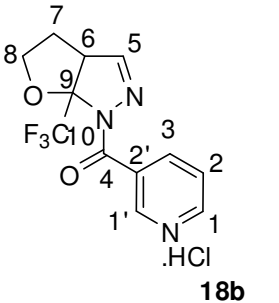
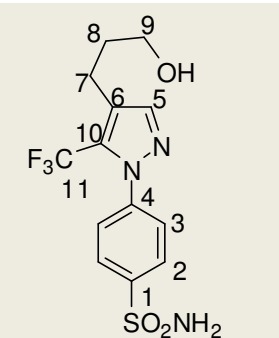
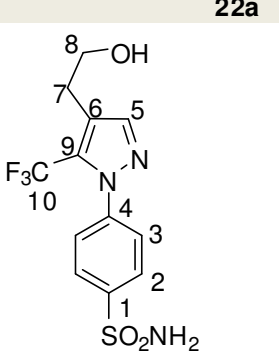
^aCG-MS: CI (Metano), 70 eV, MH⁺.^bCG-MS: ESI⁺, MeOH:H₂O (50:50), valor calculado/ valor experimental.^cO rendimento do produto após a purificação.^dAnálise Elementar C, H, N: valor calculado/ valor experimental.^eDado não obtido.

Tabela 9: Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 16-18a-b e 22-23a-b.

Composto	RMN ¹ H (<i>m</i> , n ^o H, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>16a</p>	11,81 (s, 1H, HCl); 8,76 (d, 2H, 4,8Hz, H1); 7,78 (d, 2H, 5,6Hz, H2); 7,62 (d, 1H, 1,6Hz, H5); 3,76-3,88 (m, 2H, H9); 2,65 (quint, 1H, 5,4Hz, H6); 1,85-1,93 (m, 2H, H7); 1,75-1,85 (m, 2H, H8).	161,3 (C4); 152,5 (C5); 150,2 (C1); 140,4 (C3); 123,1 (qua, ¹ J _{CF} = 287,0Hz, C11); 121,7 (C2); 93,5 (qua, ² J _{CF} = 30,0Hz, C10); 60,2 (C9); 42,1 (C6); 23,41 (C8); 23,34 (C7).
 <p>16b</p>	11,92 (s, 1H, HCl); 8,76 (d, 2H, 4,4Hz, H1); 7,80 (d, 2H, 4,8Hz, H2); 7,63 (s, 1H, H5); 4,19 e 3,94 (2quint., 2H, 2,4 e 1,6Hz, H8); 3,18-3,24 (m, 1H, H6); 2,23-2,35 (m, 2H, H7).	161,3 (C4); 150,1 (C1); 149,7 (C5); 140,3 (C3); 123,2 (qua, ¹ J _{CF} = 284,6Hz, C10); 121,4 (C2); 101,0 (qua, ² J _{CF} = 31,5Hz, C9); 68,4 (C8); 46,7 (C6); 28,0 (C7).
 <p>17a</p>	8,64 (d, 1H, 4,8Hz, H1); 7,86 (d, 1H, 4,8Hz, H2); 7,84 (s, 1H, H2'); 7,78 (s, 1H, H5); 3,99 (s, 1H, OH); 3,46 (t, 2H, 6,4Hz, H7); 2,56 (t, 2H, 7,6Hz, H9); 1,70 (quint., 2H, 8,0Hz, H8).	164,1 (C4); 151,2 (C1'); 151,1 (C1); 140,3 (C3); 138,2 (qua, ² J _{CF} = 34,9Hz, C10); 129,6 (C5); 123,3 (C2'); 122,3 (qua, ¹ J _{CF} = 288,6Hz, C11); 121,9 (C2); 119,0 (C6); 60,4 (C9); 33,5 (C7); 19,2 (C8).
 <p>17b</p>	8,64 (d, 1H, 4,8Hz, H1); 7,85 (m, 1H, H2); 7,84 (d, 1H, 1,6Hz, H2'); 7,80 (s, 1H, H5); 3,93 (s, 1H, OH); 3,59 (t, 2H, 7,2Hz, H8); 2,69 (t, 2H, 6,8Hz, H7).	163,8 (C4); 151,2 (C1'); 151,1 (C1); 140,2 (C3); 138,4 (qua, ² J _{CF} = 33,3Hz, C9); 129,9 (C5); 123,2 (C2'); 122,6 (qua, ¹ J _{CF} = 277,3Hz, C10); 121,8 (C2); 115,9 (C6); 61,0 (C8); 26,5 (C7).

^aRMN ¹H (DMSO-d₆, 200MHz).^bRMN ¹³C (DMSO-d₆, 50MHz).

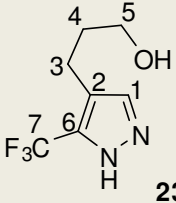
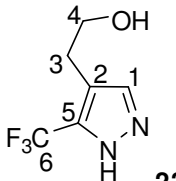
Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **16-18a-b** e **22-23a-b**.
(Continuação)

Compostos	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°, <i>J</i> (Hz), identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p style="text-align: center;">18a</p>	11,81 (s, 1H, HCl); 9,05 (s, 1H, H1'); 8,76 (d, 1H, 4Hz, H1); 8,24 (d, 1H, 8Hz, H3); 7,57 (d, 1H, 5,2Hz, H2) 7,55 (d, 1H, 4,4Hz, H5); 4,22 (t, 2H, 5,2Hz, H9); 2,65 (quint., 1H, 6,4Hz, H6); 1,86-1,93 (m, 2H, H7); 1,65-1,72 (m, 2H, H8).	161,4 (C4); 152,2 (C1'); 148,4 (C1); 144,0 (C3); 135,2 (C2'); 129,0 (C2); 123,4 (C5); 120,0 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 268,0\text{Hz}$, C11); 94,0 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 31,5\text{Hz}$, C10); 60,4 (C9); 42,8 (C6); 20,1 (C8); 19,4 (C7).
 <p style="text-align: center;">18b</p>	11,85 (s, 1H, HCl); 9,01 (s, 1H, H1'); 8,74 (d, 1H, 1,6Hz, H1); 8,21 (d, 1H, 7,4Hz, H3); 7,62 (s, 2H, H5) 7,53 (m, 1H, H2); 3,89-4,20 (m, 2H, H8); 3,17-3,23 (m, 1H, H6); 2,19-2,33 (m, 2H, H7).	161,9 (C4); 152,6 (C5); 149,6 (C1'); 148,9 (C1); 135,8 (C3); 129,4 (C2'); 124,0 (C2); 123,7 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 284,7\text{Hz}$, C10); 101,0 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 31,3\text{Hz}$, C9); 68,9 (C8); 46,9 (C6); 28,6 (C7).
 <p style="text-align: center;">22a</p>	8,01 (d, 2H, 8Hz, H3); 7,87 (s, 1H, H5); 7,70 (d, 2H, 7,6Hz, H2); 7,56 (s, 1H, NH ₂) 3,49 (t, 2H, 6,0Hz, H9) 3,49 (s, 1H, OH); 2,68 (t, 2H, 7,2Hz, H7); 1,76 (quint, 2H, 8,0Hz, H8).	144,6 (C4); 141,5 (C1); 141,4 (C5); 141,1 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 30,1\text{Hz}$, C10); 126,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 293,5\text{Hz}$, C11); 126,7 (C2); 126,4 (C3); 118,9 (C6); 59,8 (C9); 33,1 (C7); 19,8 (C8).
 <p style="text-align: center;">22b</p>	8,00 (d, 2H, 8,4Hz, H3); 7,87 (s, 1H, H5); 7,69 (d, 2H, 8,4Hz, H2); 7,56 (s, 1H, NH ₂) 3,64 (t, 2H, 6,6Hz, H8) 3,64 (s, 1H, OH); 2,78 (t, 2H, 6,8Hz, H7). ^a	144,6 (C4); 141,9 (C1); 141,6 (C5); 128,2 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 33,4\text{Hz}$, C9); 126,8 (C2); 126,4 (C3); 122,0 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 285,1\text{Hz}$, C10); 118,9 (C6); 60,7 (C8); 27,0 (C7).

^aRMN ^1H (DMSO-*d*₆, 200MHz).

^bRMN ^{13}C (DMSO-*d*₆, 50MHz).

Tabela 9: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **16-18a-b** e **22-23a-b**.
(Continuação)

Compostos	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação)
 <p>23a</p>	13,39 (s, 1H, NH); 7,76 (s, 1H, H1); 3,43 (t, 2H, 6,4Hz, H5); 2,54 (t, 2H, 8Hz, H3) 2,51 (s, 1H, OH); 1,67 (quint., 2H, 6,8Hz, H4).	138,1 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 35,5\text{Hz}$, C6); 129,3 (C1); 122,5 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 266,7\text{Hz}$, C6); 116,0 (C2); 61,2 (C4); 33,1 (C4); 19,1 (C3). ^b
 <p>23b</p>	13,35 (s, 1H, NH); 7,78 (s, 1H, H1); 4,46 (s, 1H, OH); 3,56 (t, 2H, 6,8Hz, H4); 2,67 (t, 2H, 6,8Hz, H3).	138,5 (qua, $^2J_{\text{CF}}= 34,6\text{Hz}$, C5); 130,2 (C1); 122,7 (qua, $^1J_{\text{CF}}= 266,0\text{Hz}$, C7); 118,8 (C2); 59,9 (C5); 26,7 (C3).

^aRMN ^1H (DMSO- d_6 , 200MHz).

^bRMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz).

CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

Tendo-se como base os objetivos propostos para a realização deste trabalho e a análise da discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Foi possível a síntese da série de 5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **16-18a-b**, e de 5-(trifluormetil)-1*H*-pirazóis **22-23a-b**, obtidos com rendimentos moderados, a partir de reação regioseletiva das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **3** e **4** com hidrazinas substituídas. A metodologia empregada proporcionou a formação do produto de adição conjugada da hidrazina, seguida da condensação e formação dos centros pirazolínicos correspondentes;
- Não se conseguiu obter, até o momento, com as condições reacionais empregadas a formação dos produtos esperados **19-20a-b**;
- Na reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**3**) ou 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**4**) com o cloridrato de hidrazinil-2-cianoaceto (**13**) ou o cloridrato de 4-hidrazinil-benzenossulfonamida (**12**) observou-se a formação dos produtos de desidratação das respectivas 5-hidróxi-pirazolininas e a formação dos compostos **22-23a-b**.
- Além de, na reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**3**) ou 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**4**) com 2-cloroisonicotinoil hidrazida (**10**) ocorrer a inesperada formação dos produtos **17a-b** possuindo cadeia carbônica lateral aberta na posição 4 do pirazol, pois é de se esperar anéis pirazolínicos com grupamentos alcóxido na posição 4 do anel, quando esses possuírem na posição 1 do anel um substituinte eletrodoador ou fracamente eletroatraente, e quando na posição 1 do anel encontra-se um substituinte eletroatraente, ocorre a ciclização do grupamento alcóxido e a formação do respectivo éter cíclico.

- Na reação entre o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**3**) ou 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**4**) com o cloridrato de hidrazinil-2-cianoaceto (**13**) foi observado nos compostos **23a-b** a formação do pirazol sem o substituinte esperado, devido à clivagem da ligação do grupo N-carbonil resultado da reação de substituição a carbonila ocorrida, provavelmente levando a formação do respectivo éster.
- Os compostos inéditos **16-18a-b** e **22-23a-b** obtidos neste trabalho possuem grupamentos estruturais semelhantes a fármacos existentes que possuem elevada atividade antimicrobacteriana e analgésica, podendo estes também possuírem mesma atividade.

**MATERIAIS UTILIZADOS E
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

5 MATERIAIS UTILIZADOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1 MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO E DETERMINAÇÃO DE PUREZA

5.1.1 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 MHz e BRUKER DPX 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de ^1H), e solventes deuterados (para espectros de ^{13}C). As amostras foram analisadas em tubos de 5mm.

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

Espectrômetro BRUKER DPX-200: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32MHz para ^{13}C , largura do pulso 90° , $9,0\mu\text{s}$ (^1H) e $19,5\mu\text{s}$ (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s (^1H) e 2,8s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 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 300K.

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62MHz para ^{13}C , largura do pulso 90° , $8,0\mu\text{s}$ (^1H) e $13,7\mu\text{s}$ (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s (^1H) e 7,6s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,6777065 (^1H) e 0,371260 (^{13}C); temperatura 300K.

5.1.2 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30m x 0,30mm x 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de

2mL/min, pressão de 5,0psi. Temperatura do injetor 250°C. Seringa de 10µL com injeção de 1µL. Temperatura inicial do forno 70°C/min. E após aquecimento de 12°C/min até 280°C. para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de massas.

As análises mencionadas acima foram realizadas, nos respectivos aparelhos, pertencentes ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

5.1.3 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁷³ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

Foram utilizadas placas para cromatografia em camada delgada para a identificação dos compostos, de alumina e/ou sílica gel. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

As colunas cromatográficas para purificação foram realizadas com alumina básica, usando éter etílico como eluente.

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO 3-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDROFURANO (3) E DO 3-TRIFLUORACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (4)⁷³

Cabe ressaltar que todo material utilizado foi cuidadosamente seco em estufa ou flambado, para evitar a umidade no meio a qual induz a formação de produtos de reações paralelas, como o produto resultante do ataque nucleofílico da molécula de água ao agente acilante.

Uma mistura de 2,3-diidrofurano (**1**) (9,82mL, 130mmol) ou 3,4-diidro-2H-pirano (**2**) (11,86mL, 130mmol) e piridina previamente seca (10,50mL, 130mmol) foi adicionada lentamente sobre uma mistura de anidrido trifluoracético (18,06mL, 130mmol) diclorometano seco (50mL) a temperatura de 0°C e agitação constante. Após o termino da adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação por 16 horas a temperatura ambiente. As fases foram separadas em funil de extração, sendo

⁷³ Perrin, D.; Armarengo, W. L. Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press, New York.

extraída a fase orgânica três vezes com água ácida (3x100mL solução HCl 3%) e três vezes com água destilada (3x100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto foi obtido como óleos amarelados, necessitando sua purificação através de destilação, obtendo após a purificação óleos incolores.

3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (3): Rendimento 90-95%.

3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (4): Rendimento 90%.

5.2.2 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO 3-TRICLOROACETIL-3,4-DIIDROFURANO (5) E DO 3-TRICLOROACETIL-5,6-DIIDRO-4H-PIRANO (6)⁷³

Cabe ressaltar que todo material utilizado foi cuidadosamente seco em estufa ou flambado, para evitar a umidade no meio a qual induz a formação de produtos de reações paralelas, como o produto resultante do ataque nucleofílico da molécula de água ao agente acilante.

Uma mistura de 2,3-diidrofurano (1) (9,82mL, 130mmol) ou 3,4-diidro-2H-pirano (2) (11,86mL, 130mmol) e piridina previamente seca (10,50mL, 130mmol) foi adicionada lentamente sobre uma mistura de cloreto de 2,2,2-tricloroacetila (14,59mL, 130mmol) em diclorometano seco (50mL) a temperatura de 0°C e agitação constante. Após o termino da adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação por 16 horas a temperatura ambiente. As fases foram separadas em funil de extração, sendo extraída a fase orgânica três vezes com água ácida (3x100mL solução HCl 3%) e três vezes com água destilada (3x100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto foi obtido como óleos amarelados, necessitando sua purificação através de destilação, obtendo após a purificação óleos incolores.

3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (5): Rendimento 87%.

3-tricloroacetil-5,6-diidro-4H-pirano (6): Rendimento 85%.

5.2.3 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DA 2-CLOROISONICOTINOIL HIDRAZIDA (10) E DA 4-AMINO-2-HIDROXIBENZOIL HIDRAZIDA (15) A PARTIR DE SEUS RESPECTIVOS ÁCIDOS

5.2.3.1 Procedimento Geral de Síntese dos Respectivos Ésteres da 2-Cloroisonicotinoil Hidrazida (10) e da 4-Amino-2-Hidroxibenzoil Hidrazida (15)

Em um balão de 50mL, sob agitação e temperatura ambiente, foi dissolvido o ácido (20mmol) em metanol seco (12mL) e em seguida foi adicionado de ácido sulfúrico concentrado (4mL, 1,2 equiv.), após a reação foi deixada sob agitação constante e temperatura ambiente por 22 horas. Ao término do tempo reacional, as fases da reação foram separadas por extração com diclorometano (50mL) e solução de carbonato de cálcio 1M (3x100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto é obtido como um óleo amarelado para o respectivo éster precursor da 2-cloroisonicotinoil hidrazida (10) e como um sólido higroscópico marrom para a 4-amino-2-hidroxibenzoil hidrazida (15), ambos com ótimo grau de pureza.

2-Cloroisonicotinoilato de metila: Rendimento 45-60%.

4-Amino-2-hidroxibenzoilato de metila: Rendimento 43%.

5.2.3.2 Procedimento Geral de Síntese da 2-Cloroisonicotinoil Hidrazida (10) e da 4-Amino-2-Hidroxibenzoil Hidrazida (15)

Em um balão de 50mL, sob agitação constante, uma mistura do éster e monohidrato de hidrazina (2 equiv.), em metanol para o 2-Cloroisonicotinoilato de metila e em isopropanol para o 4-Amino-2-hidroxibenzoilato de metila, foi aquecida a temperatura de refluxo por 16 e 20 horas, respectivamente. Na reação de formação da 4-amino-2-hidroxibenzoil hidrazida (15), ao término do tempo reacional, foram separadas as fases da reação por extração básica com diclorometano e solução de hidróxido de sódio (1M). E na reação de formação da 2-cloroisonicotinoil hidrazida (10), o produto foi separado e purificado por lavagem com éter etílico e filtração a vácuo do precipitado formado. A hidrazida 10 foi obtida na forma de um sólido amarelado e a hidrazida 15 na forma de um sólido vermelho intenso, ambos com ótimo grau de pureza.

2-Cloroisonicotinoil hidrazida (10): Rendimento 20-72%.

4-Amino-2-hidroxibenzoil hidrazida (15): Rendimento 80%.

5.2.4 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 4-HIDRAZINIL-BENZENOSSULFONAMIDA (12)

A temperatura de 0°C e sob agitação constante uma mistura de sulfanilamida (3,42g, 20mmol), ácido clorídrico (10mL) e gelo moído (20g) foi diazotada com a adição gota-a-gota nitrito de sódio (1,4g, 1 equiv.) em água (2,5mL) por 30 minutos. Após, à solução fria do sal de diazônio foi adicionado, a temperatura de 0°C, o cloreto estanoso (10g) em ácido clorídrico (15mL) sob vigorosa agitação por 12 horas a temperatura de 0-5°C. Ao término do tempo reacional o cloridrato de 4-hidrazinil-benzenosulfonamida (**12**) precipitado foi coletado lavado com éter etílico e filtrado a vácuo. O produto foi obtido na forma de cristais brancos com ponto de fusão 225°C.

4-hidrazinil-benzenosulfonamida (12): Rendimento 88%.

5.2.5 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DA 2-CIANOACETO HIDRAZIDA (14)

Em um balão de 50mL, sob agitação constante, uma mistura do 2-cianoacetato de metila (15mmol) e monohidrato de hidrazina (1,45mL, 30mmol), em metanol (20mL) foi deixada a temperatura por 12 horas. Ao término do tempo reacional a mistura foi deixada em repouso de 12 horas na temperatura de 5-10°C, após as fases da reação foram separadas por filtração e evaporação do filtrado no rotaevaporador. A hidrazida **14** foi obtida na forma de um sólido amarelado, o qual foi purificado por coluna cromatográfica com sílica em MeOH/CHCl₃.

2-Cianoaceto hidrazida (14): Rendimento 93%.

5.2.6 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DO CLORIDRATO DE 2-CIANOACETO HIDRAZIDA (13)

Em um balão de 50mL, sob agitação constante, uma mistura do 2-cianoacetato de metila (15mmol), ácido clorídrico (1,27mL, 15mmol) e monoidrato de hidrazina (1,45mL, 30mmol), em metanol (20mL) foi deixada a temperatura ambiente por 12 horas. Ao término do tempo reacional o cloridrato de 2-cianoaceto hidrazida (**13**) precipitado foi coletado lavado com éter etílico e filtrado a vácuo. O produto foi obtido na forma de cristais brancos com ponto de fusão 108-110°C.

Cloreto de 2-cianoaceto hidrazida (13): Rendimento 45%.

5.2.7 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 16-18a-b

Uma mistura da β -alcoxivinil-trifluormetil-cetona cíclica **3** ou **4** (4mmol) com trifluorboro eterato (1 equiv.) em metanol (10mL) foi deixada sob agitação constante e temperatura ambiente por 48 horas. Ao término do tempo reacional foi evaporado o solvente no rotaevaporador, e a mistura reacional foi purificada através de coluna cromatográfica com sílica em MeOH/CHCl₃, seguida de recristalização MeOH/AcOEt (1:10) para os compostos **16a-b** e MeOH/CHCl₃ (1:10) para os compostos **18a-b**. Na reação de formação do compostos **17a-b** a separação de fases foi realizada por extração com acetato de etila e solução de carbonato de sódio (1M), e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente retirado em rotaevaporador. Os compostos **16a-b** e **18a-b** foram obtidos como sólidos amarelados e os compostos **17a-b** foram obtidos como óleos amarelados.

Piridin-4-il(7a-(trifluormetil)-3a,4,5,6-tetraidropirano[2,3-c]pirazol-1(7aH)-il)metanona (16a): Rendimento 56%

Piridin-4-il(6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetraidro-1H-furo[2,3-c]pirazol-1-il)metanona (16b): Rendimento 49%

(2-Cloropiridin-4-il)(4-(3-hidroxiopropil)-5-(trifluormethyl)-1H-pirazol-1-il)metanona (17a): Rendimento 20%

(2-Cloropiridin-4-il)(4-(2-hidroxietil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)metanona (17b): Rendimento 17%

Piridin-3-il(7a-(trifluormetil)-3a,4,5,6-tetrahidropirano[2,3-c]pirazol-1(7aH)-il)metanona (18a): Rendimento 45%

Piridin-3-il(6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetraidro-1H-furo[2,3-c]pirazol-1-il)metanona (18b): Rendimento 47%

5.2.8 PROCEDIMENTO GERAL DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS 22-23a-b

Concomitantemente, duas misturas são deixadas sob agitação constante e temperatura ambiente por 30 minutos, uma de β -alcoxivinil-trifluormetil-cetona cíclica **3** ou **4** (4mmol) com trifluorboro eterato (1 equiv.) em metanol (5mL) e outra com 1,2 equivalentes do cloridrato **12** ou **13** com solução de hidróxido de sódio (1M, 4,8mL) em metanol (5mL). Após, foram unidas as duas reações no mesmo balão sob agitação constante e temperatura ambiente por 48 horas. Ao término do tempo reacional foi evaporado o solvente no rotaevaporador, e a mistura reacional foi purificada através de coluna cromatográfica com sílica em MeOH/CHCl₃. Os compostos **22a-b** foram obtidos como sólidos amarelados e higroscópicos, o composto **23a** foi obtido como sólido branco e o composto **23b** como um sólido amarelado.

4-(4-(3-hidroxiopropil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (22a):
Rendimento 54%

4-(4-(2-hidroxietil)-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-1-il)benzenosulfonamida (22a):
Rendimento 51%

3-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ol (23a): Rendimento 50%

2-(5-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il)etanol (23b): Rendimento 59%

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. (a) WHO Tuberculosis Fact Sheet, 2004. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. (b) WHO Tuberculosis Fact Sheet, 1998. <http://www.who.int/gtb/publications/factsheet/index.htm>. (c) Dolin, P. J.; Raviglione, M. C.; Kochi, A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. WHO* **1994**, 72, 213. (d) Daffe, M.; Draper, P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv. Microb. Physiol.* **1998**, 39, 131. (e) Dye, C.; Scheele, S.; Dolin, P.; Pathania, V.; Raviglione, M. C. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* **1999**, 282, 677.
- [2]. Khasnobis, S.; Escuyer, V. E.; Chatterjee, D. Emerging therapeutic targets in tuberculosis: Post-genomic era. *Expert Opin. Ther. Targets* **2002**, 6, 21.
- [3]. (a) Hong, X.; Hopfinger, A. J. *Biomacromolecules* **2004**, 5, 1066. (b) Riley, L. W. *J. Clinical Investigation* **2006**, 116, 1475. (c) Morbidoni, H. R.; Vilchèze, C.; Kremer, L.; Bittman, R.; Sacchettini, J. C.; Jr., W. R. *J. Chem. Biology* **2006**, 13, 297.
- [4]. (a) Bernstein, J.; Lott, W. A.; Steinberg, B. A.; Yale, H. L. *Am Rev Tuberc*, **1952**; 65, 357. (b) Wang, J. Y.; Burger, R. M.; Drlica, K. *Antimicrob Agents Chemother*, **1998**, 42, 709. (c) Slayden, R. A.; Lee, R. E.; Barry III, C. E. *Mol. Microbiol.*, **2000**, 38, 514. (d) Timmns, G. S.; Deretic, V. *Mol. Microbiol.*, **2006**, 62, 1220.
- [5]. Zhang, Y; Heym, B.; Allen, B.; Young, D.; Cole, S. *Nature*, **1992**, 358, 591. (b) Argyrou, A.; Vetting, M. W.; Aladegbami, B.; Blanchard, J. S. *Mol. Biol.*, **2006**, 13, 408.
- [6]. Takayama, K.; Wang, L.; David, H. L. *Antimicrob Agents Chemother*, **1972**, 2, 29.
- [7]. Vilchèze, C.; Wang, F.; Arai, M.; et al. *Nat. Med.*, **2006**, 12, 1027.

- [8]. (a) Chen, P.; Gearhart, J.; Protopopova, M.; Einck, L.; Nacy, C. A. *J. Antimicrob. Chemother*, **2006**, *58*, 332. (b) Timmns, G. S.; Deretic, V. *Mol. Microbiol.*, **2006**, *62*, 1220.
- [9]. Shaharyar, M.; Siddiqui, A. A.; Ali, M. A.; Sriram, D.; Yogeewari, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 3947.
- [10]. da Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; de la Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins M. A. P. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2008**, *32*, 139.
- [11]. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 1347.
- [12]. George, C. F. P. *The Lancet*, **2001**, *357*, 1623.
- [13]. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.*, **1998**, *11*, 1529.
- [14]. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483.
- [15]. (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) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8701.
- [16]. (a) 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. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *123*, 261.
- [17]. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499.

- [18]. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.
- [19]. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Química Nova*, **1994**, *17*, 24. *Chem. Abstr.*, **1995**, *122*, 187063a.
- [20]. 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.
- [21]. Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
- [22]. (a) Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 1299. (b) Pashkevich, K. I.; Filyakova, V. I.; Kuznetsova, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 2868.
- [23]. Coe, P. L.; Owen, I. R.; Till, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1529.
- [24]. Pavlik, J. W.; Ayudhya, T. I. N.; Tantaynon, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 1087.
- [25]. Singh, S. P.; Kumar, D. *J. Chem. Res., Synop.* **1997**, 142.
- [26]. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *123*, 249.
- [27]. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis*, **2005**, 2744.
- [28]. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, *42*, 1055.
- [29]. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2001**, 1505.
- [30]. Bonacorso, H. G.; Lewandrowski, 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.

- [31]. (a) Reddy, M.; Bell, S. *WO Patent 03,024,958 A2*, **2003**. (b) Reddy, M.; Bell, S. *WO Patent 03,024,400 A2*, **2003**.
- [32]. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekener, 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.
- [33]. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 217.
- [34]. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 425.
- [35]. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5005.
- [36]. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 293.
- [37]. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 961.
- [38]. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beaux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 2402.
- [39]. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2003**, *6*, 894.
- [40]. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **1999**, *5*, 765.
- [41]. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2000**, 1431.
- [42]. Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chemistry*, **2003**, *14*, 6.
- [43]. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, *8*, 1037.

- [44]. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 45.
- [45]. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 2409.
- [46]. Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacology*, **2002**, 141.
- [47]. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 1585.
- [48]. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Heterocycl. Chem.*, **1999**, *36*, 217.
- [49]. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cúnico, W.; Rossatto, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.*, **2004**.
- [50]. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.*, **2000**, *301*, 457.
- [51]. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis*, **1991**, 483.
- [52]. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *Heterocycl. Chem.*, **1993**, *30*, 1159.
- [53]. 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.
- [54]. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cúnico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *118*, 69.
- [55]. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.*, **1998**, *92*, 23.

- [56]. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 217.
- [57]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. S.; Fernandes, L. da S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2008**, 45(1), 221.
- [58]. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2006**, 14, 2305.
- [59]. Peng, W.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 116(1), 81.
- [60]. Jones, B. G.; Branch, S. K.; Thompson, A. S.; Threadgill, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2685.
- [61]. Song, L. P.; Chu, Q. L.; Zhu, S. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 107(1), 107.
- [62]. Mamat, C.; Pundt, T.; Dang, T. H. T.; Klassen, R.; Reinke, H.; Koeckerling, M.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3, 492.
- [63]. Zhu, S.; Jin, G.; Jiang, H. *Canad. J. Chem.*, **2005**, 83(12), 2127.
- [64]. (a) Coles, S. J.; Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E. D. M.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56(51), 10057. (b) Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E. D. M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41(38), 7383.
- [65]. Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E. S. H.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56(51), 10067.
- [66]. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 16, 2404.
- [67]. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39(5), 943.
- [68]. Chu, Q.; Song, L.; Jin, G.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 108(1), 51.

- [69]. Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Machado P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; da Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J. *ARKIVOC*, **2007**, *16*, 281.
- [70]. Knölker, H. J.; Wolpert, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5317.
- [71]. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F; Kappe, O. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8633.
- [72]. Soliman, R. *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 321.
- [73]. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

ANEXOS

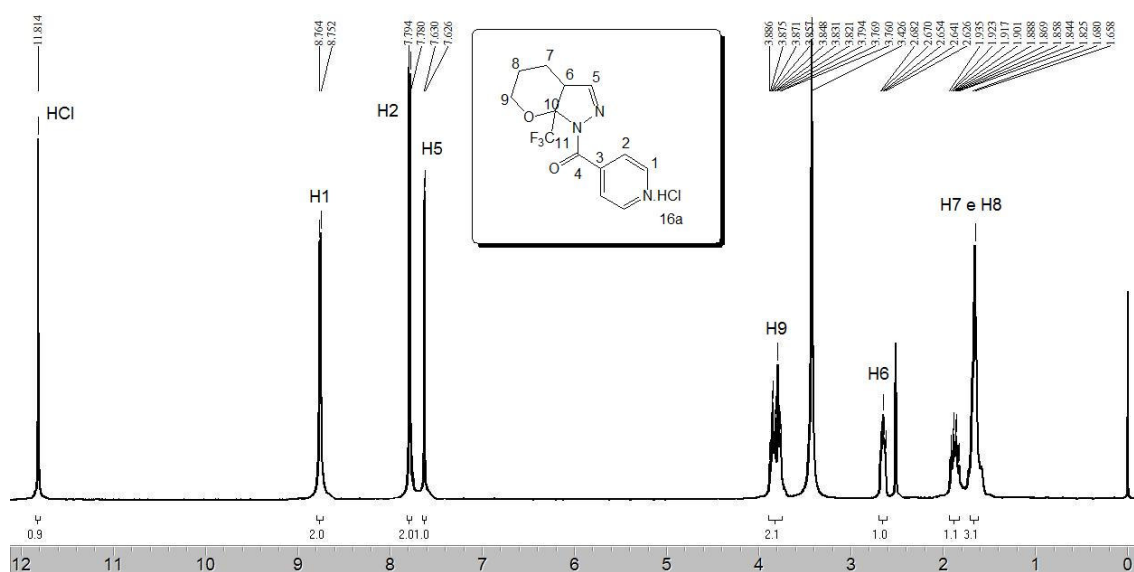


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **16a** a 400MHz em DMSO- d_6 .

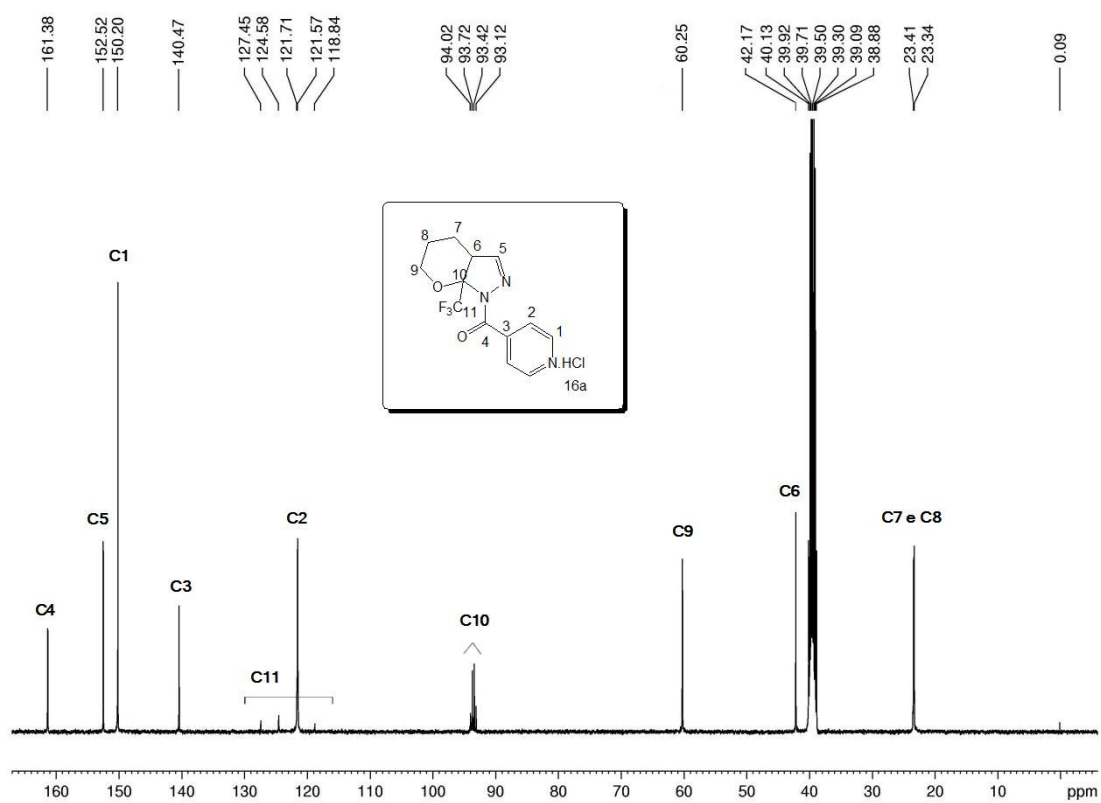


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16a** a 100MHz em DMSO- d_6 .

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	5.333	26	39	53	BV	7303	176698	6.66%	2.317%
2	6.253	176	185	193	PV	11620	206456	7.78%	2.707%
3	7.220	334	338	350	PV	13863	259784	9.79%	3.407%
4	9.883	752	760	766	PV	9301	151520	5.71%	1.987%
5	15.604	1618	1667	1675	PV 2	6672	860082	32.40%	11.278%
6	15.690	1675	1681	1692	VV 5	6891	350507	13.20%	4.596%
7	15.800	1692	1698	1706	VV 4	6293	272087	10.25%	3.568%
8	15.868	1706	1709	1713	VV 2	5825	137758	5.19%	1.806%
9	15.924	1713	1718	1726	VV 3	8709	314587	11.85%	4.125%
10	16.165	1731	1756	1791	VV 5	10464	1123822	42.34%	14.737%
11	16.920	1868	1876	1915	PV 2	57682	2654580	100.00%	34.810%
12	17.677	1986	1996	2015	PV 5	14070	542721	20.44%	7.117%
13	19.131	2213	2226	2246	PV 3	9431	575324	21.67%	7.544%

Sum of corrected areas: 7625927

GERAL-CI-.M Tue Oct 14 10:41:09 2008

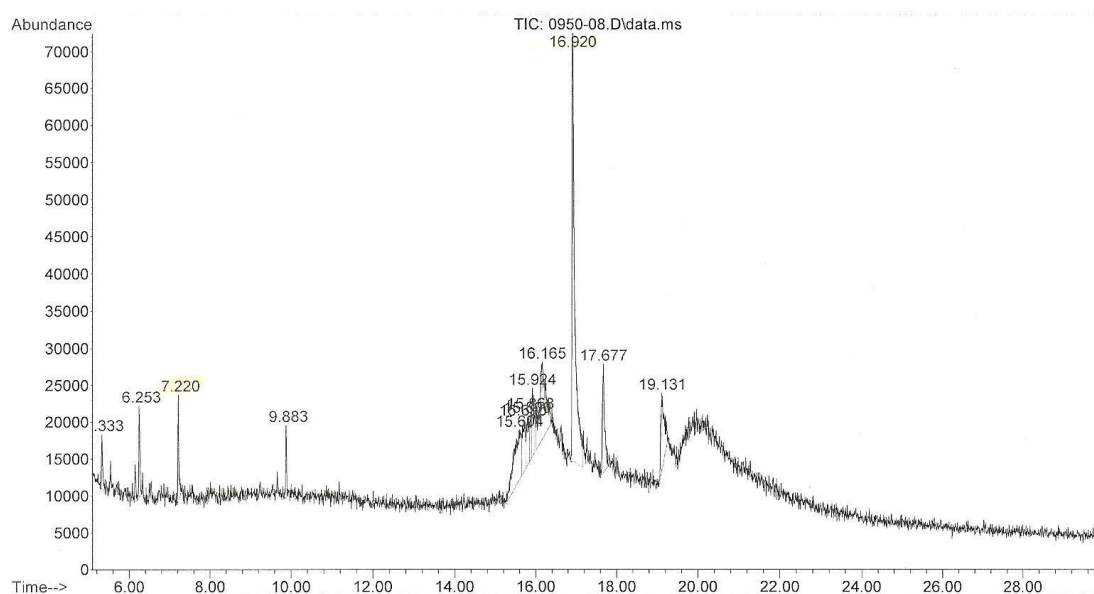


Figura 15: Cromatograma de íon totais do composto 16a.

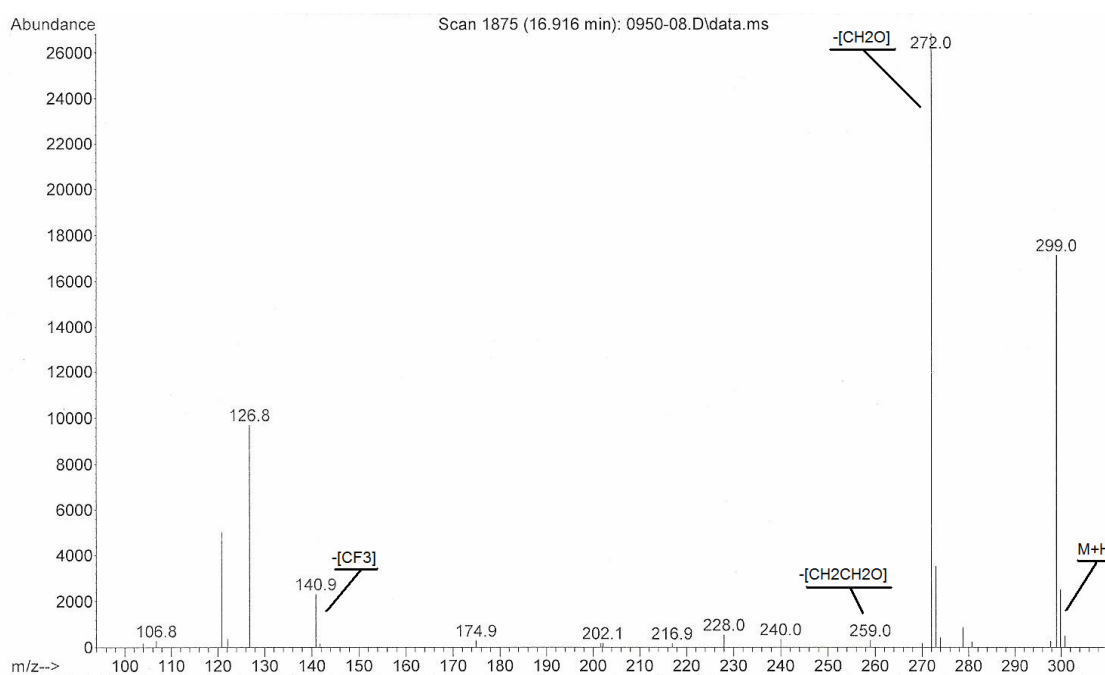


Figura 16: Espectro de massas (CI-, 70 eV) do composto 16a.

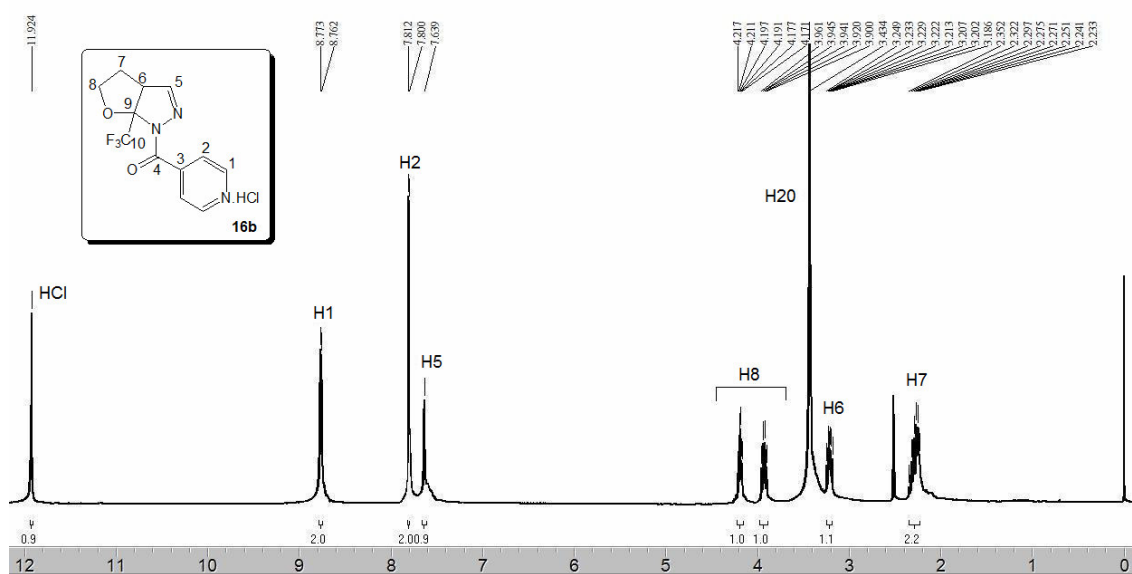


Figura 17: Espectro de RMN ¹H do composto **16b** a 400MHz em DMSO-d₆.

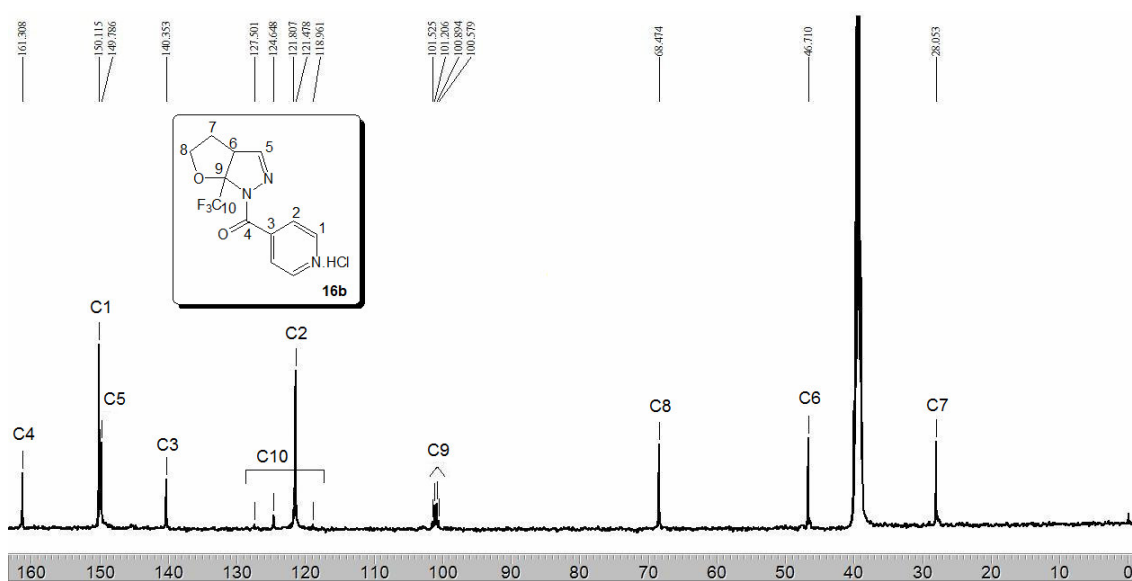


Figura 18: Espectro de RMN ¹³C do composto **16b** a 100MHz em DMSO-d₆.

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	5.308	27	35	50	VV 2	61768	1291986	9.92%	2.439%
2	5.853	115	121	135	VV	204878	3804093	29.20%	7.182%
3	7.105	311	320	333	PV	102378	3408120	26.16%	6.434%
4	7.218	333	338	359	VV 2	54644	1454594	11.17%	2.746%
5	7.973	448	458	476	VV 2	120815	2742768	21.05%	5.178%
6	15.360	1621	1628	1648	PV	99967	2640664	20.27%	4.985%
7	15.530	1648	1655	1670	PV 4	74750	3194704	24.52%	6.031%
8	15.652	1670	1675	1690	VV 6	23405	1048174	8.05%	1.979%
9	16.293	1767	1776	1807	PV 2	144523	5912599	45.39%	11.162%
10	16.544	1807	1816	1821	VV 7	5975	184399	1.42%	0.348%
11	17.693	1972	1998	2000	PV 2	47486	3019075	23.17%	5.700%
12	17.917	2000	2034	2050	VV 6	83558	13027550	100.00%	24.595%
13	18.177	2050	2075	2084	VV 3	74996	7337590	56.32%	13.853%
14	18.302	2084	2095	2107	VV 5	35263	2039055	15.65%	3.850%
15	18.466	2107	2121	2125	PV 4	14743	759089	5.83%	1.433%
16	18.502	2125	2126	2131	VV 4	13701	245072	1.88%	0.463%
17	18.581	2131	2139	2142	VV 4	13282	464830	3.57%	0.878%
18	18.636	2142	2148	2155	VB 6	11326	394696	3.03%	0.745%

Sum of corrected areas: 52969057

GERAL-CI-.M Tue Oct 14 10:38:10 2008

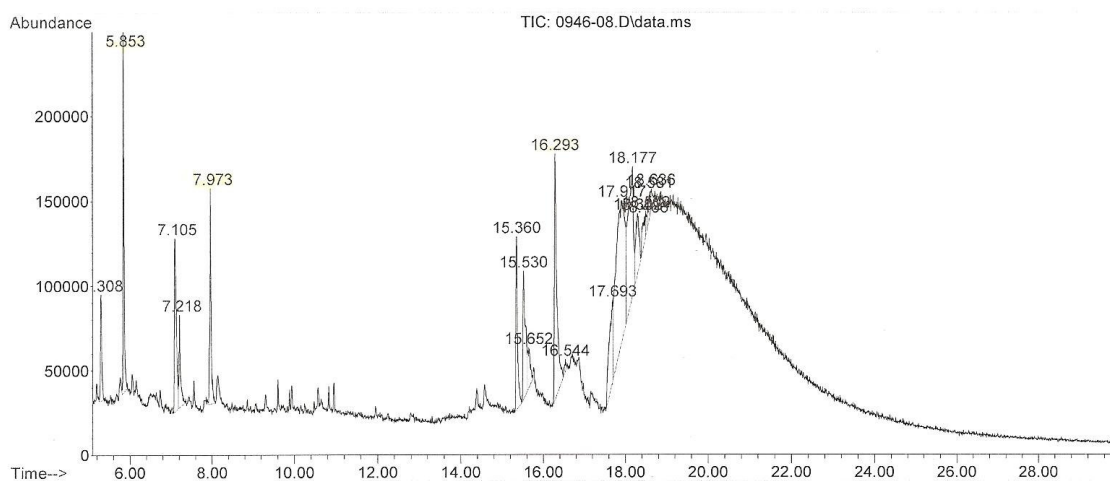


Figura 19: Cromatograma de íon totais do composto **16b**.

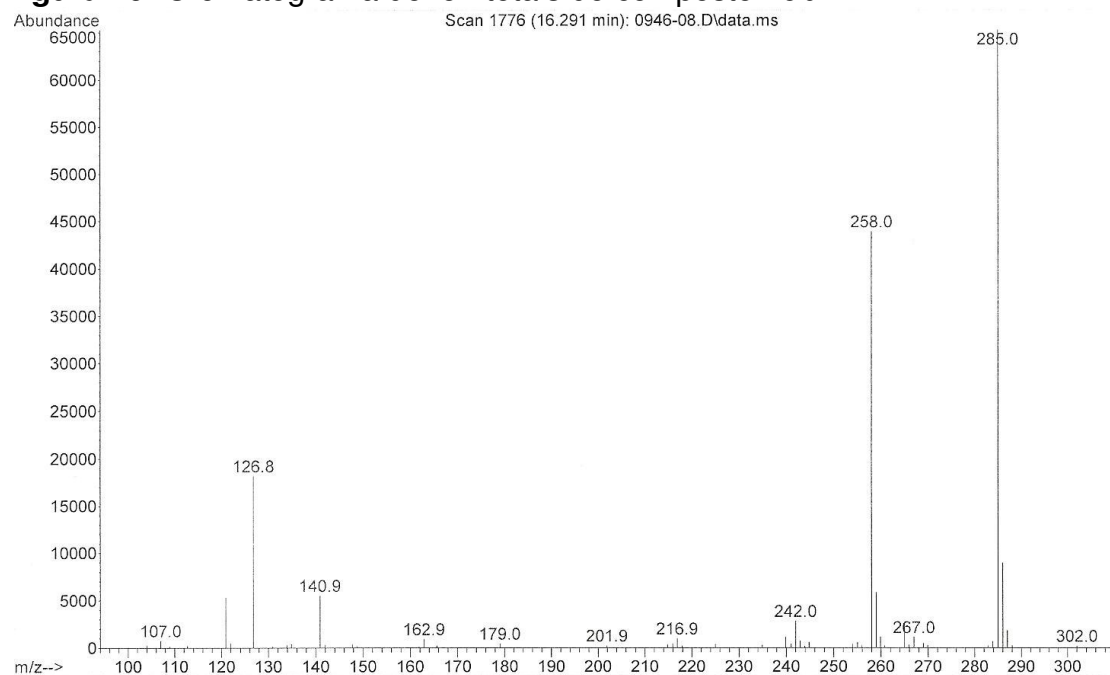


Figura 20: Espectro de massas (CI-, 70 eV) do composto **16b**.

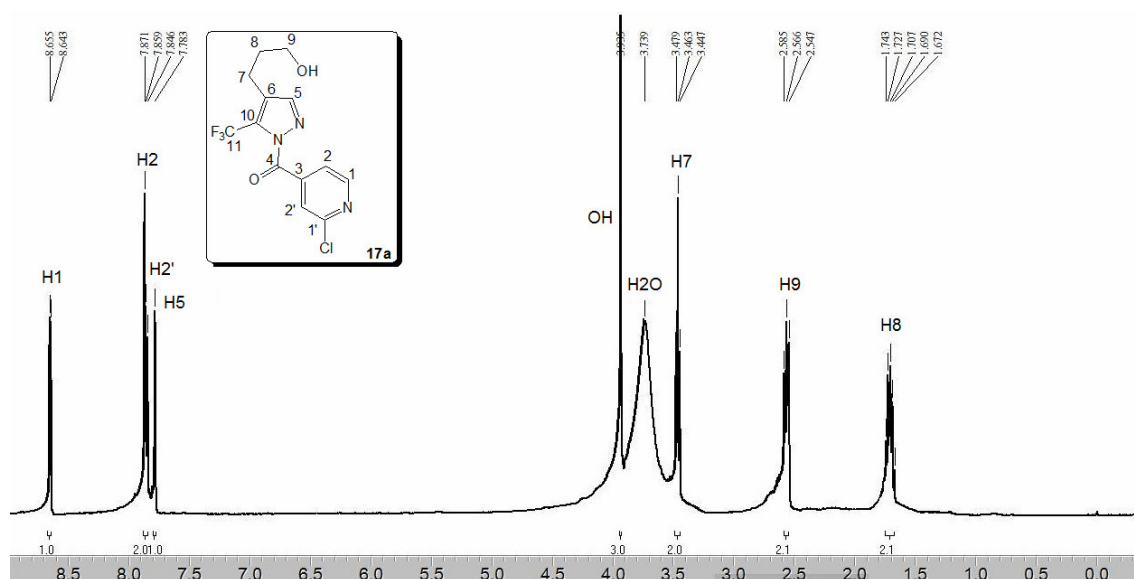


Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 17a a 400MHz em DMSO- d_6 .

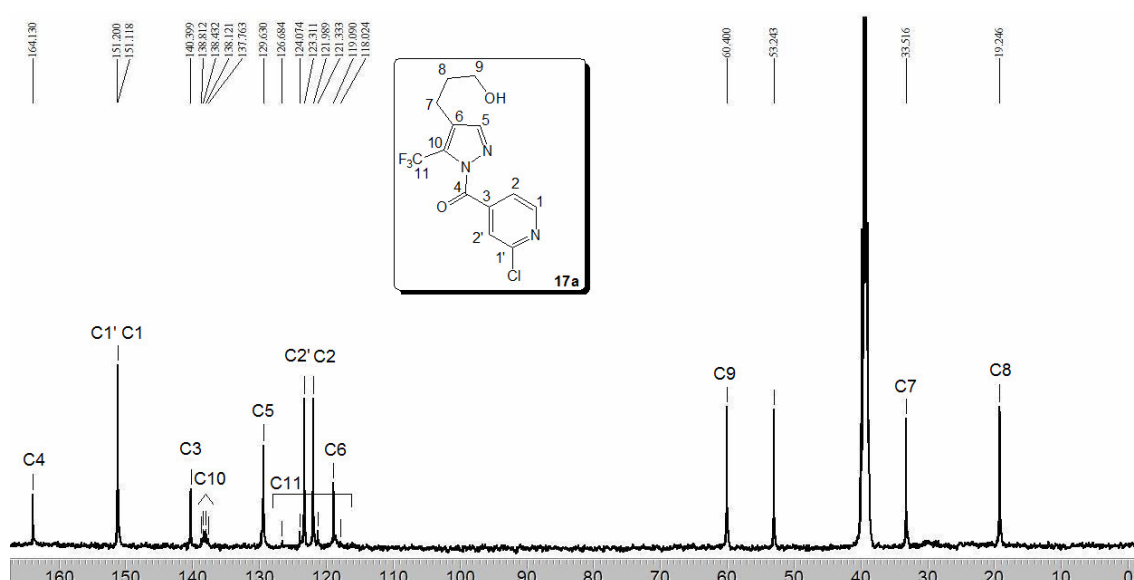


Figura 22: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17a a 100MHz em DMSO- d_6 .

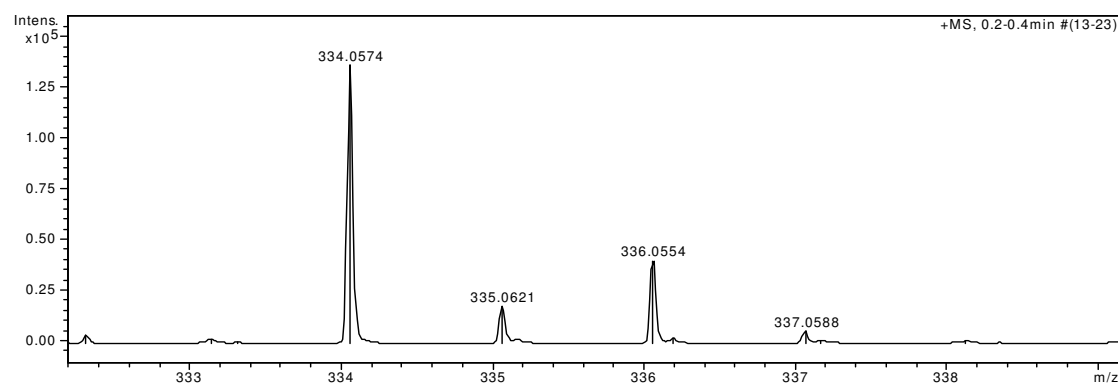


Figura 23: Espectro de massas (ESI+, MeOH:H₂O [50:50]) do composto 17a.

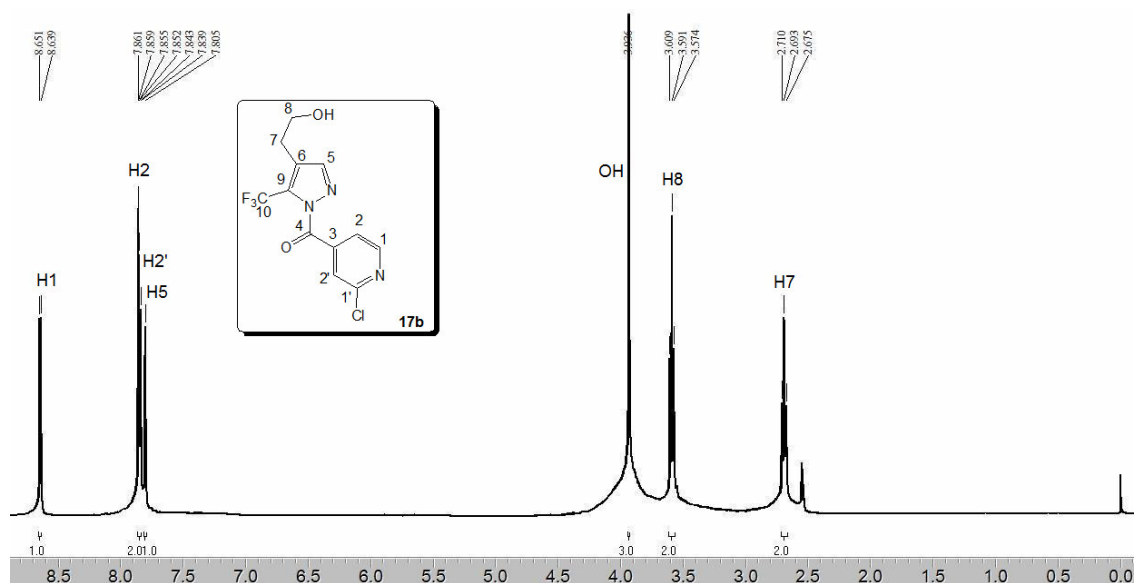


Figura 24: Espectro de RMN ¹H do composto **17b** a 400MHz em DMSO-d₆.

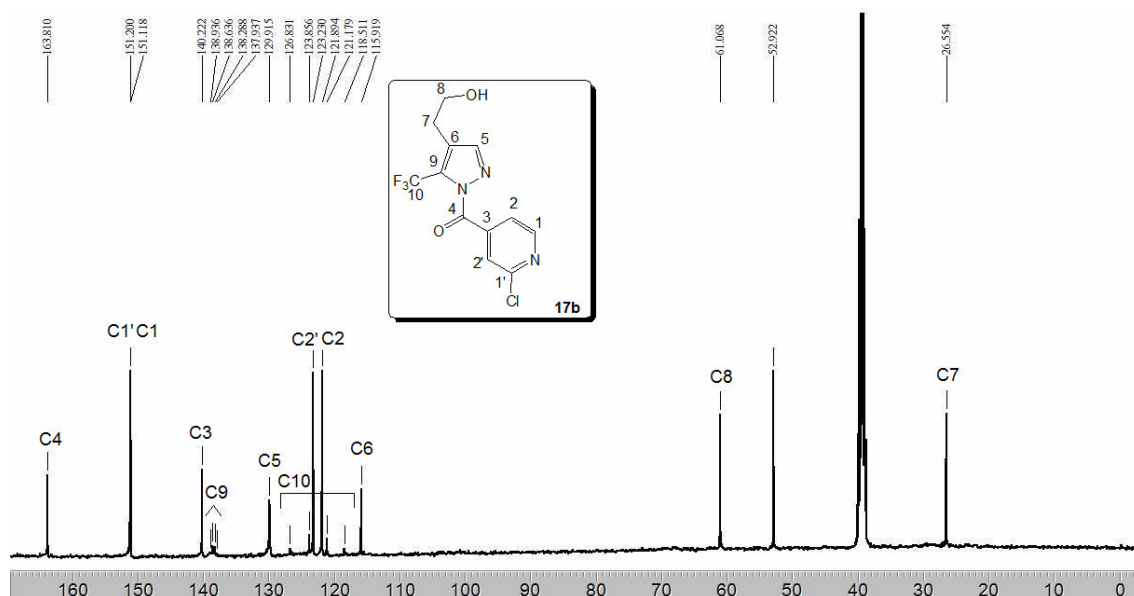


Figura 25: Espectro de RMN ¹³C do composto **17b** a 100MHz em DMSO-d₆.

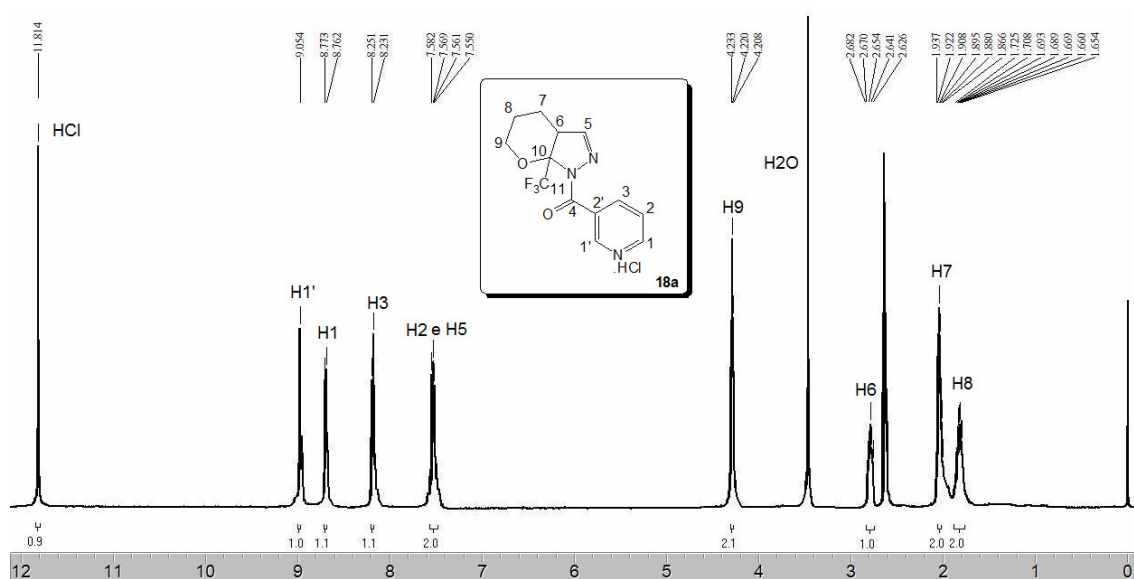


Figura 26: Espectro de RMN ¹H do composto **18a** a 400MHz em DMSO-d₆.

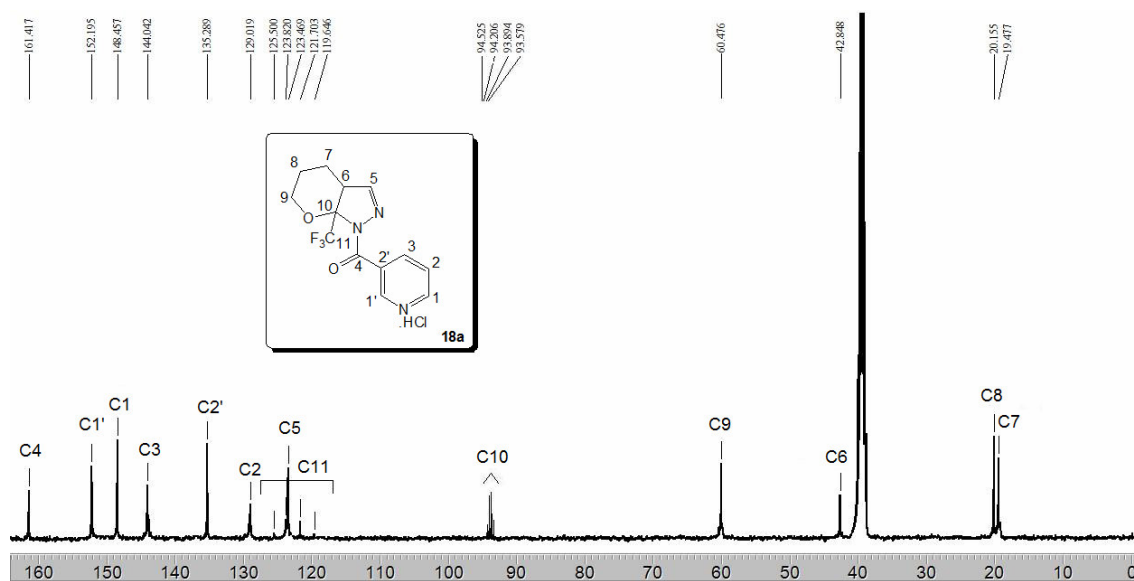


Figura 27: Espectro de RMN ¹³C do composto **18a** a 100MHz em DMSO-d₆.

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	5.517	58	68	84	BV	521114	8006044	84.91%	41.678%
2	7.507	374	384	460	BB	94343	9429112	100.00%	49.086%
3	15.231	1602	1608	1620	BB	54486	815601	8.65%	4.246%
4	15.703	1669	1683	1695	BB	48056	887323	9.41%	4.619%
5	18.203	2055	2079	2084	BV 9	5799	71329	0.76%	0.371%

Sum of corrected areas: 19209410

GERAL-CI+.M Thu Dec 04 15:58:09 2008

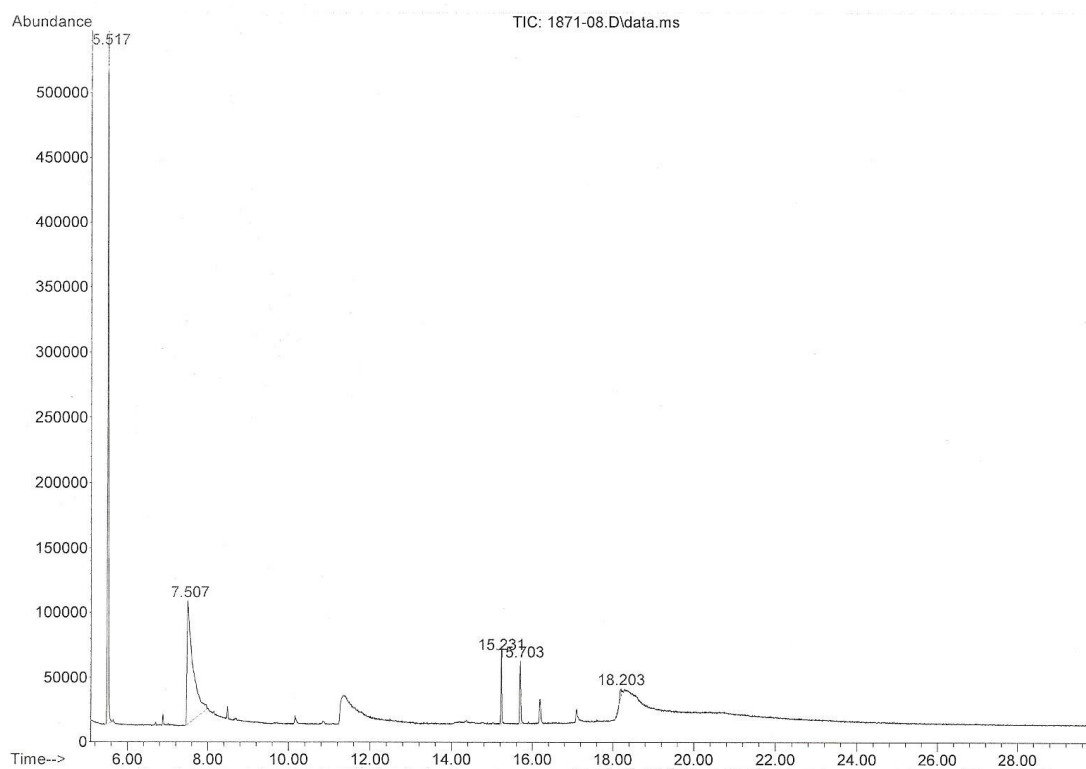


Figura 28: Cromatograma de íon totais do composto **18a**.

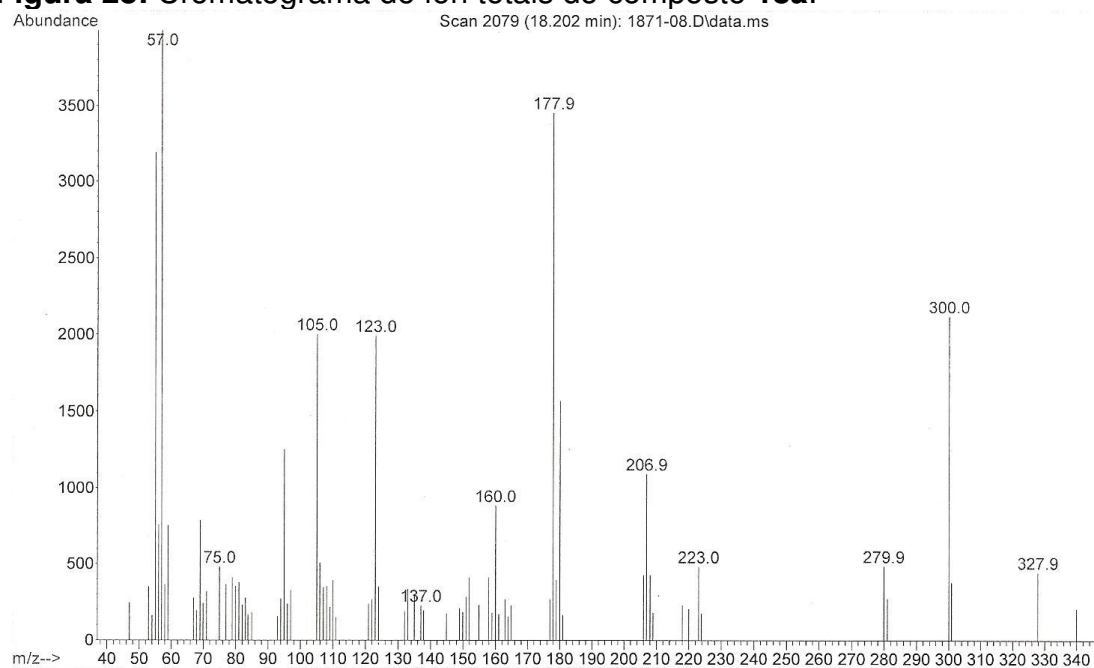


Figura 29: Espectro de massas (CI+, 70 eV) do composto **18a**.

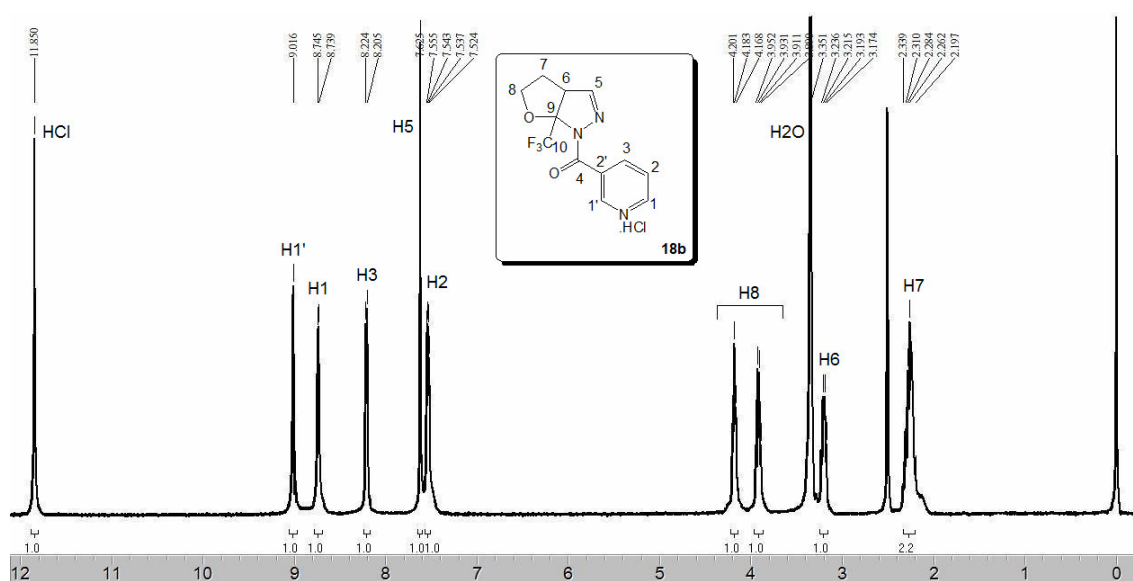


Figura 30: Espectro de RMN ¹H do composto **18b** a 400MHz em DMSO-d₆.

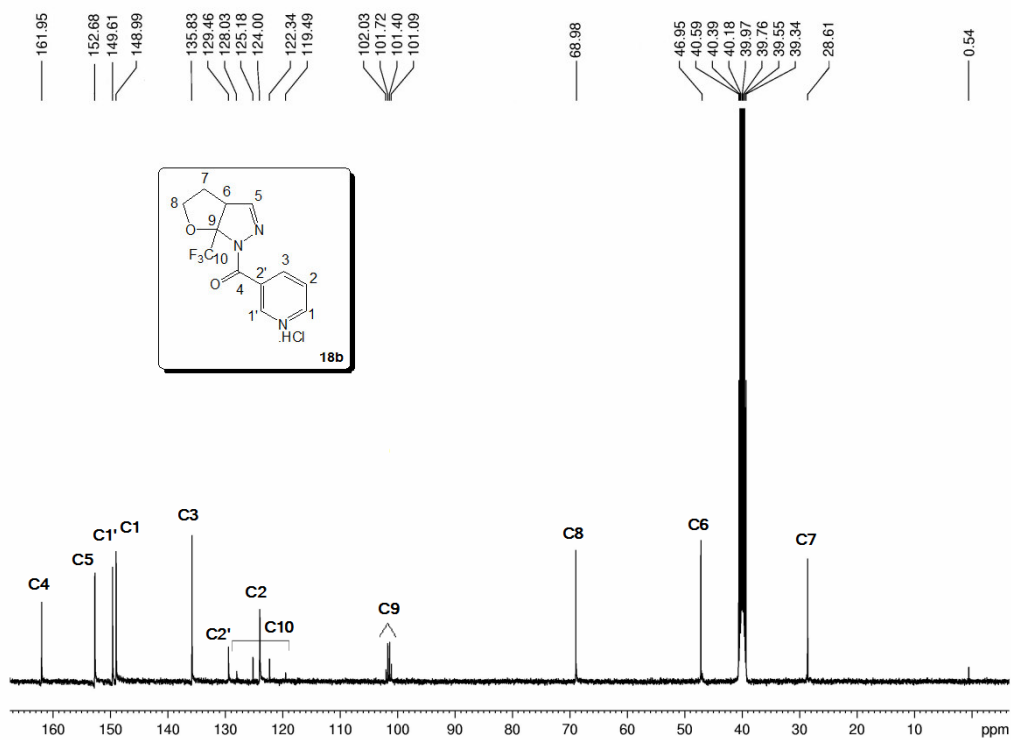


Figura 31: Espectro de RMN ¹³C do composto **18b** a 100MHz em DMSO-d₆.

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	7.473	364	378	390	BV	101500	1662661	13.29%	11.354%
2	15.644	1665	1673	1738	BV	389872	12506867	100.00%	85.404%
3	16.447	1779	1801	1812	PB 2	20855	474850	3.80%	3.243%

Sum of corrected areas: 14644379

GERAL-CI+.M Thu Nov 06 11:31:20 2008

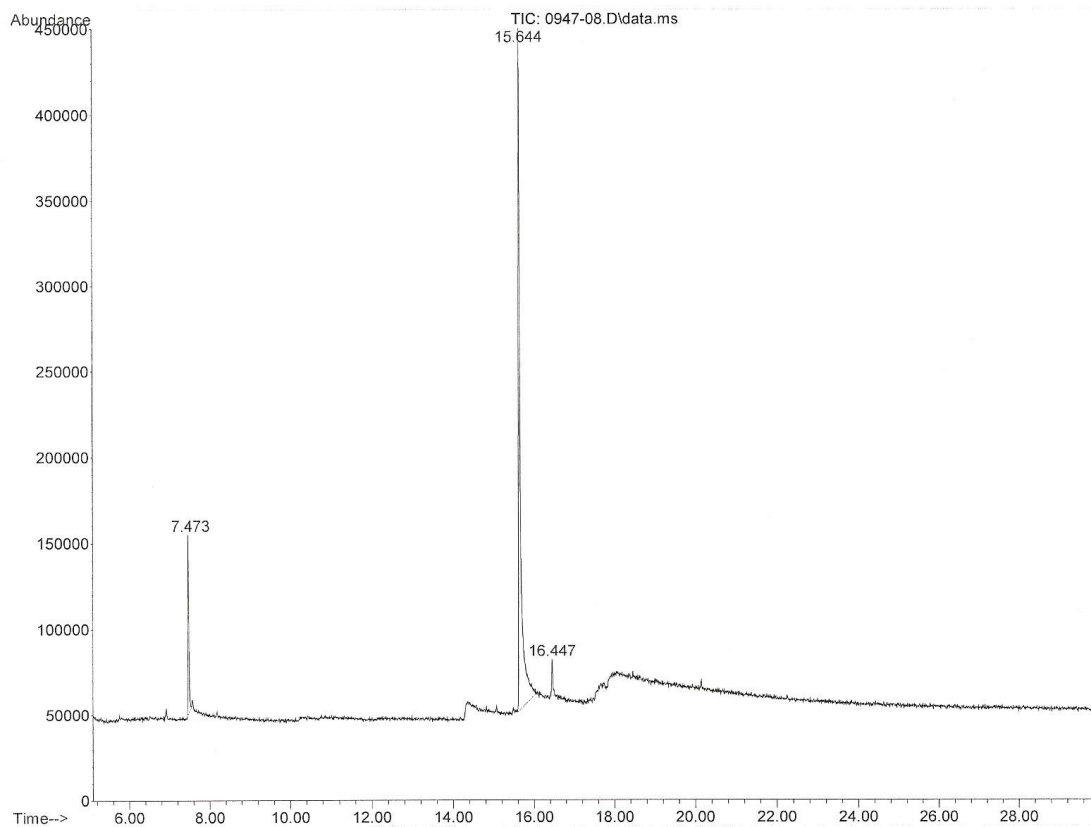


Figura 32: Cromatograma de íon totais do composto **18b**.

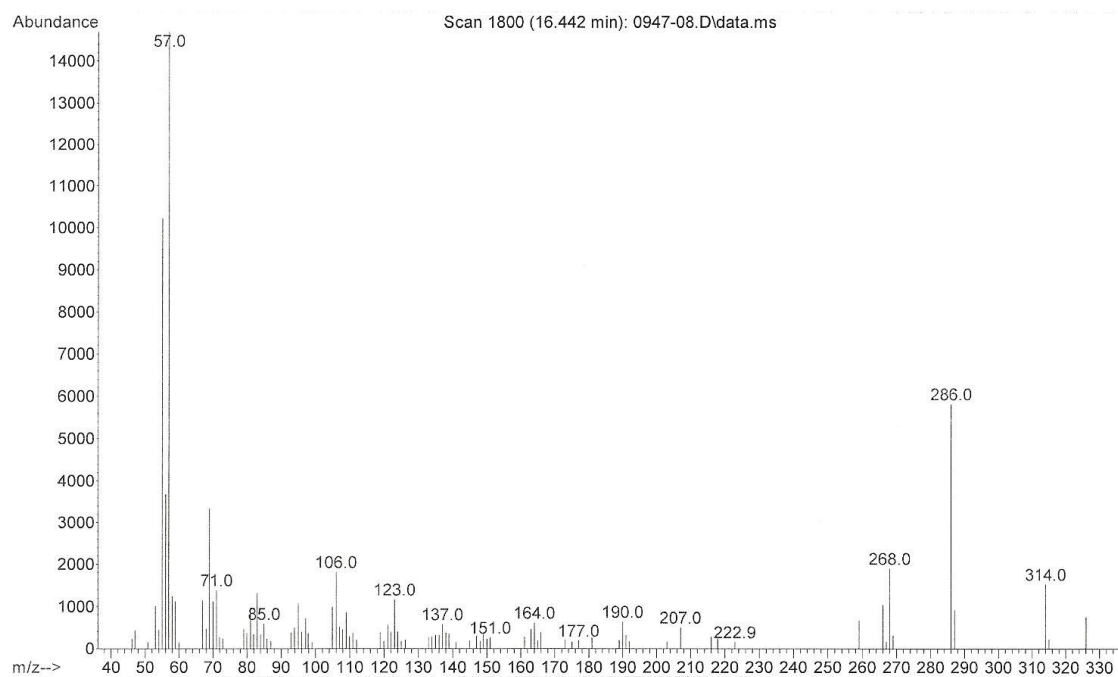


Figura 33: Espectro de massas (CI+, 70 eV) do composto **18b**.

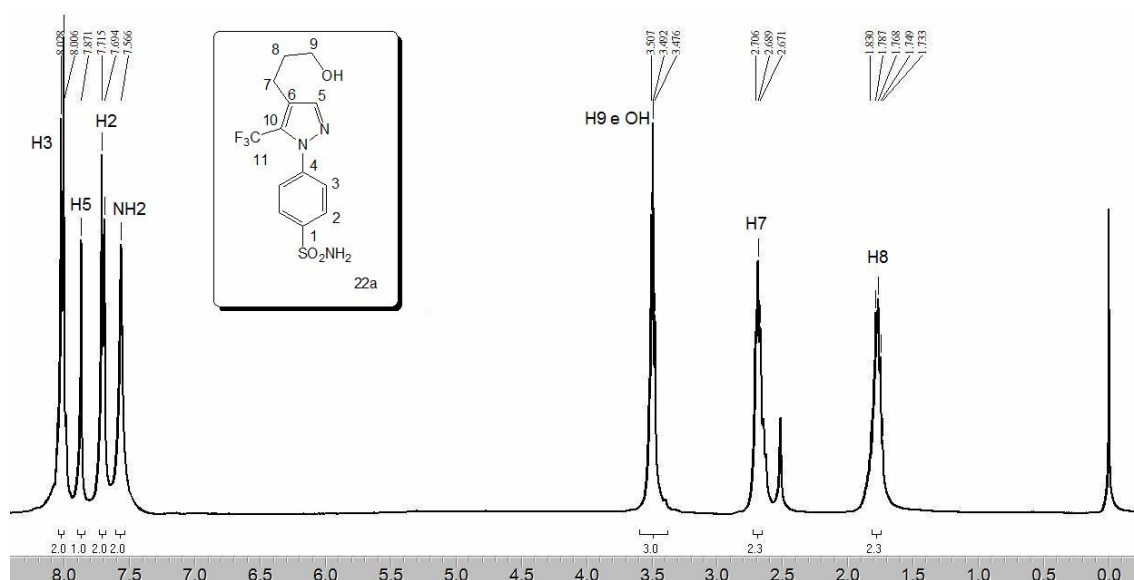


Figura 34: Espectro de RMN ^1H do composto **22a** a 400MHz em DMSO-d_6 .

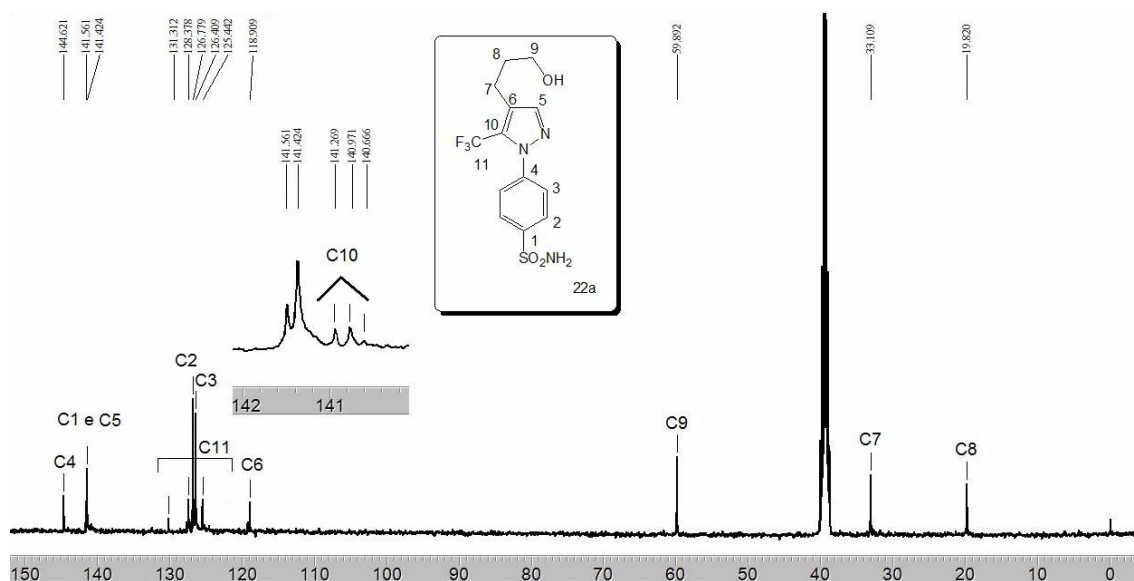


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C do composto **22a** a 100MHz em DMSO-d_6 .

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	19.951	2203	2219	2273	BV 3	6046105	302135902	100.00%	100.000%

Sum of corrected areas: 302135902

GERAL-EI-CI.M Tue Dec 09 12:28:51 2008

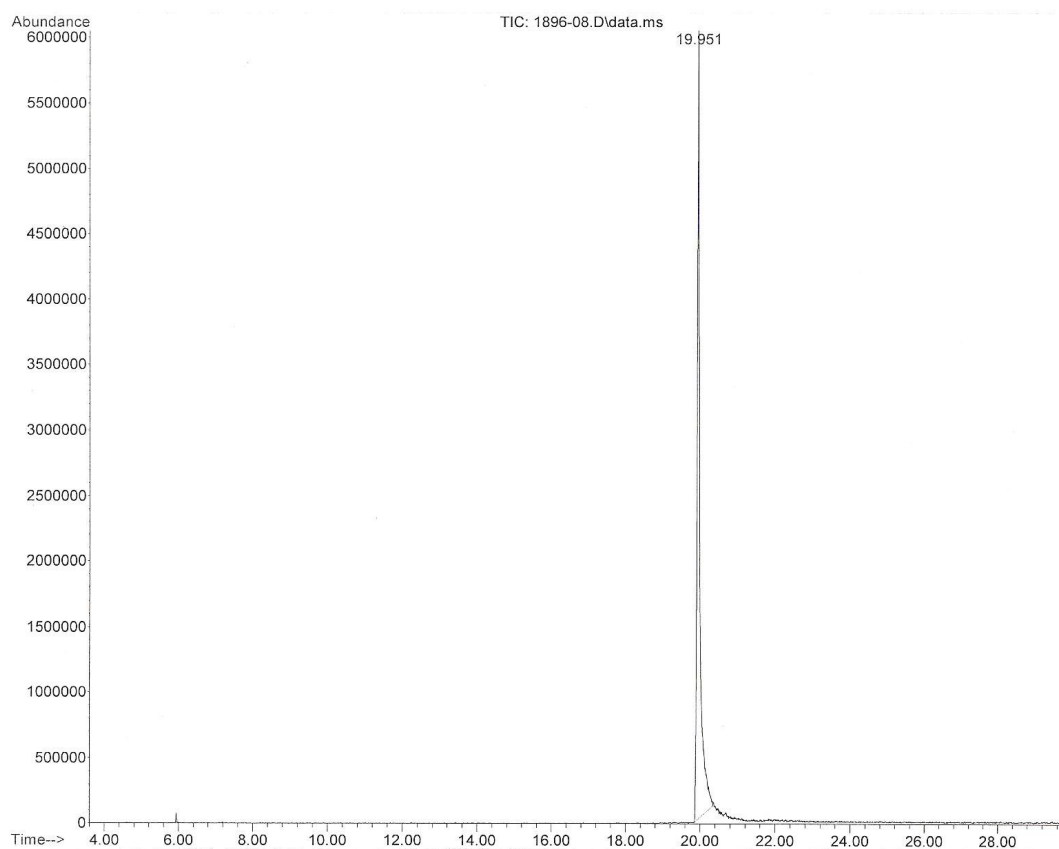


Figura 36: Cromatograma de íon totais do composto **22a**.

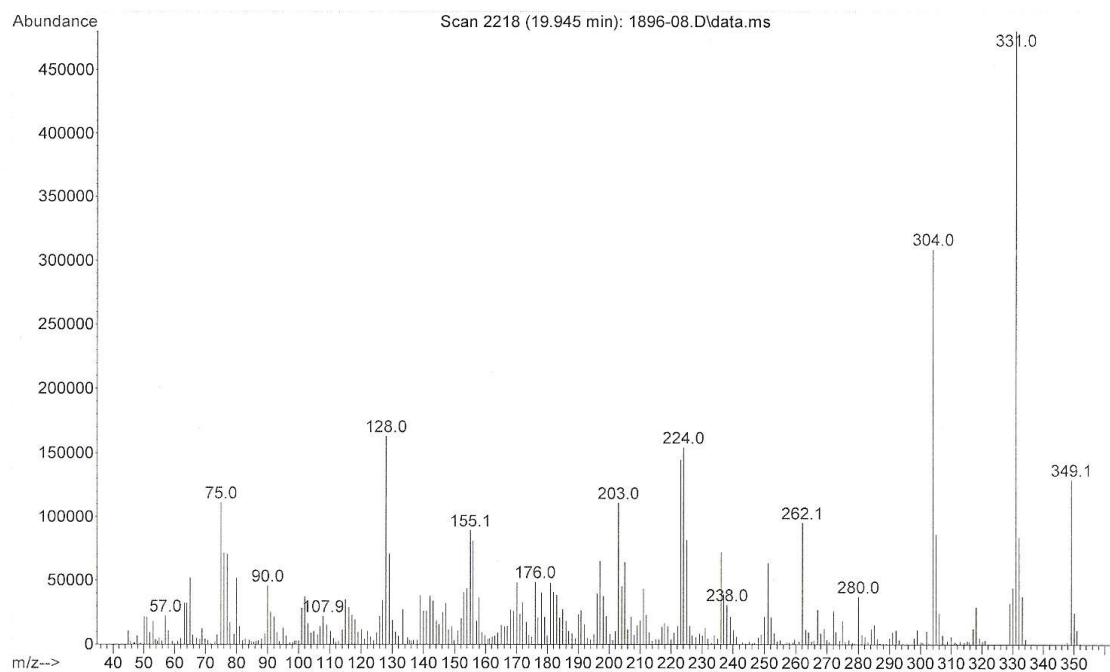


Figura 37: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **22a**.

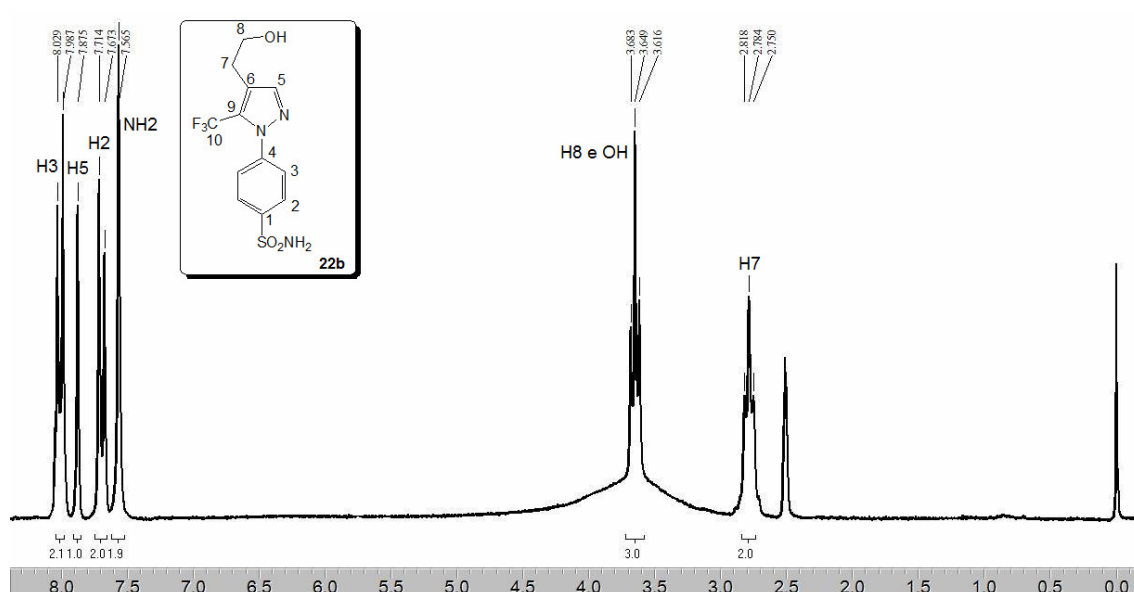


Figura 38: Espectro de RMN ^1H do composto **22b** a 200MHz em DMSO-d_6 .

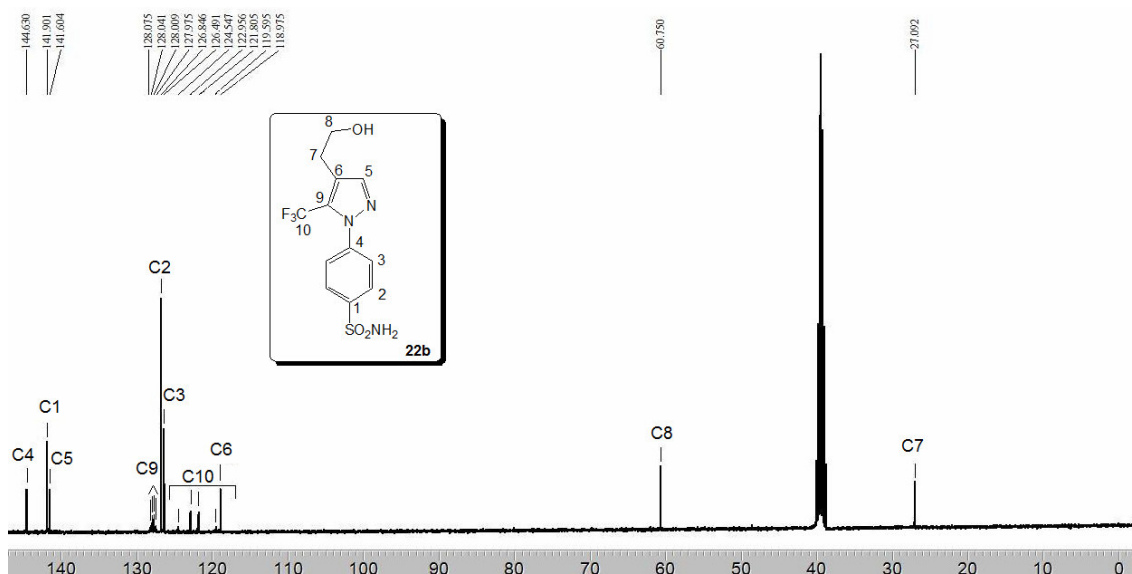


Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C do composto **22b** a 100MHz em DMSO-d_6 .

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	19.367	2104	2140	2243	BB 3	12017910	1141616059	100.00%	100.000%

Sum of corrected areas: 1141616059

GERAL-EI-CI.M Thu Nov 27 08:32:24 2008

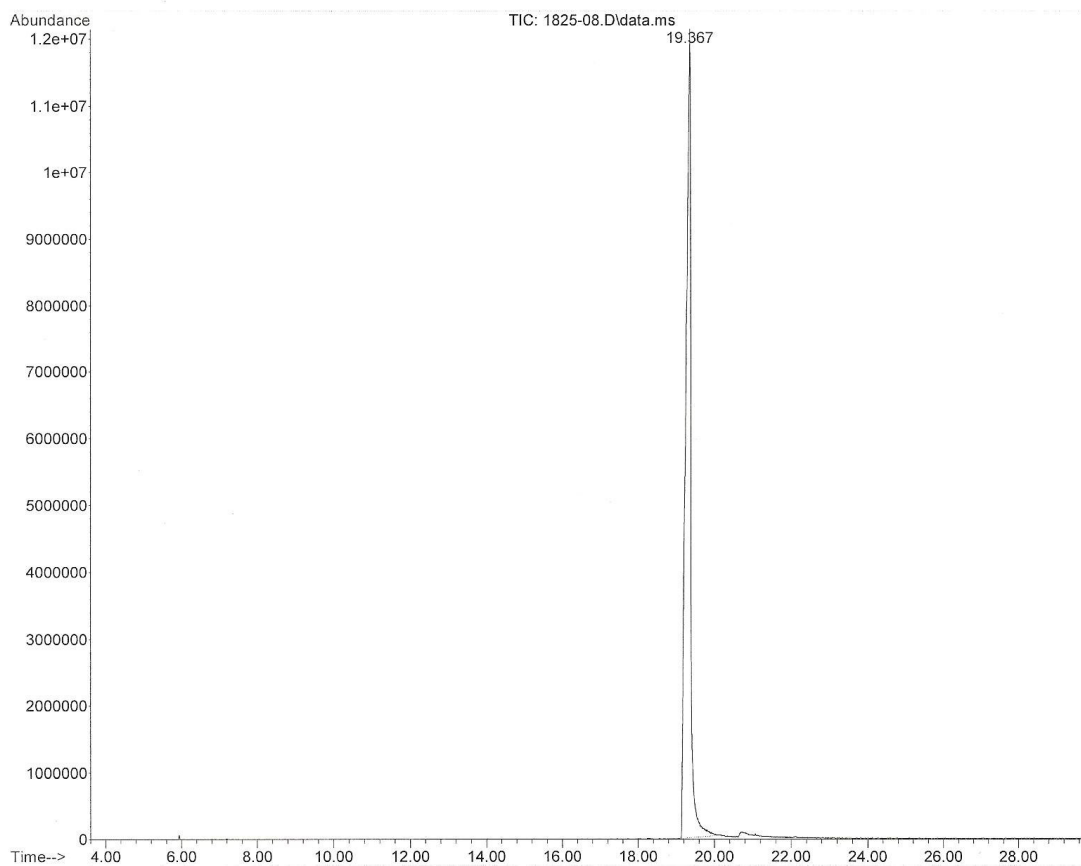


Figura 40: Cromatograma de íon totais do composto **22b**.

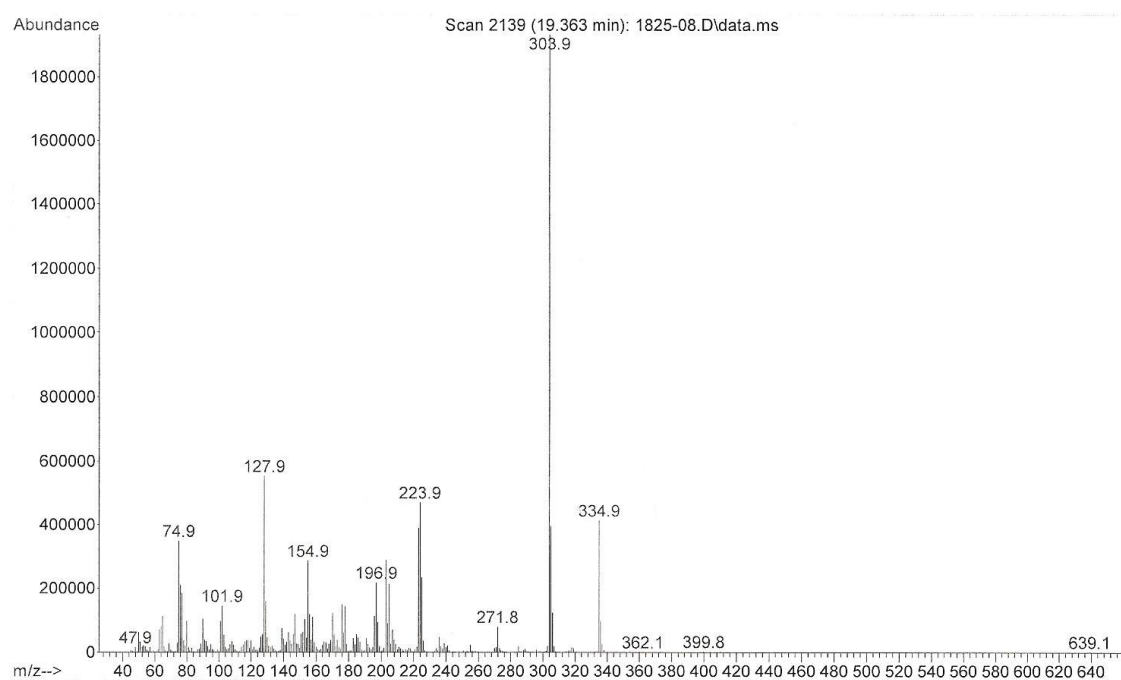


Figura 41: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **22b**.

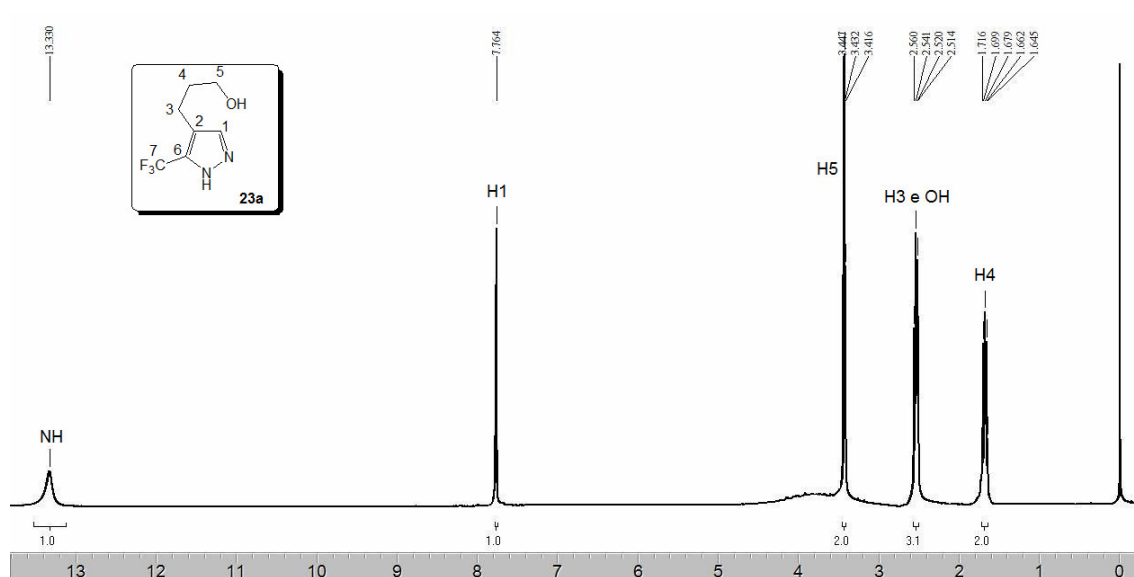


Figura 42: Espectro de RMN ¹H do composto **23a** a 400MHz em DMSO-d₆.

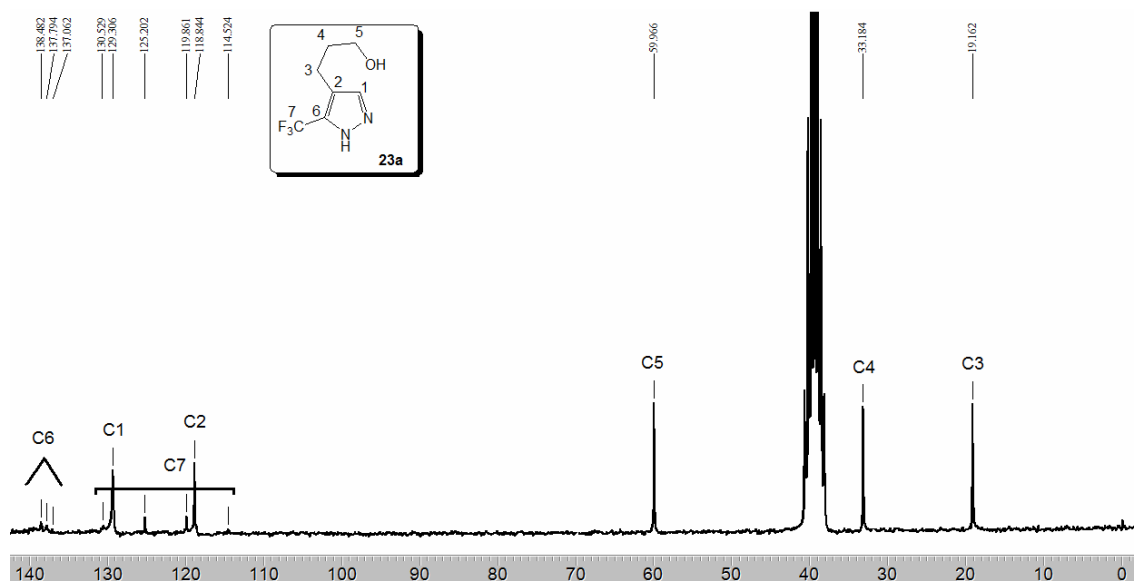


Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto **23a** a 50MHz em DMSO- d_6 .

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.215	891	899	932	BB	1728145	54841091	100.00%	100.000%

Sum of corrected areas: 54841091

GERAL-EI-CI.M Tue Dec 09 12:29:41 2008

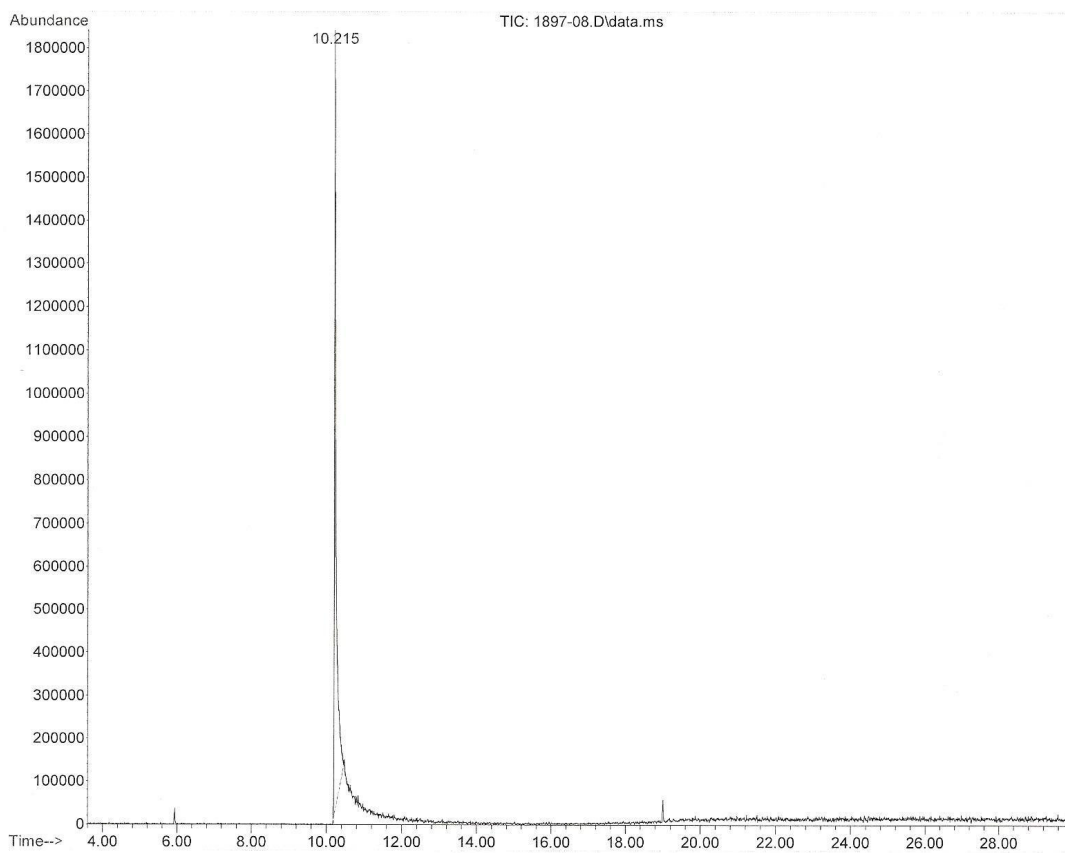


Figura 44: Cromatograma de íon totais do composto **23a**.

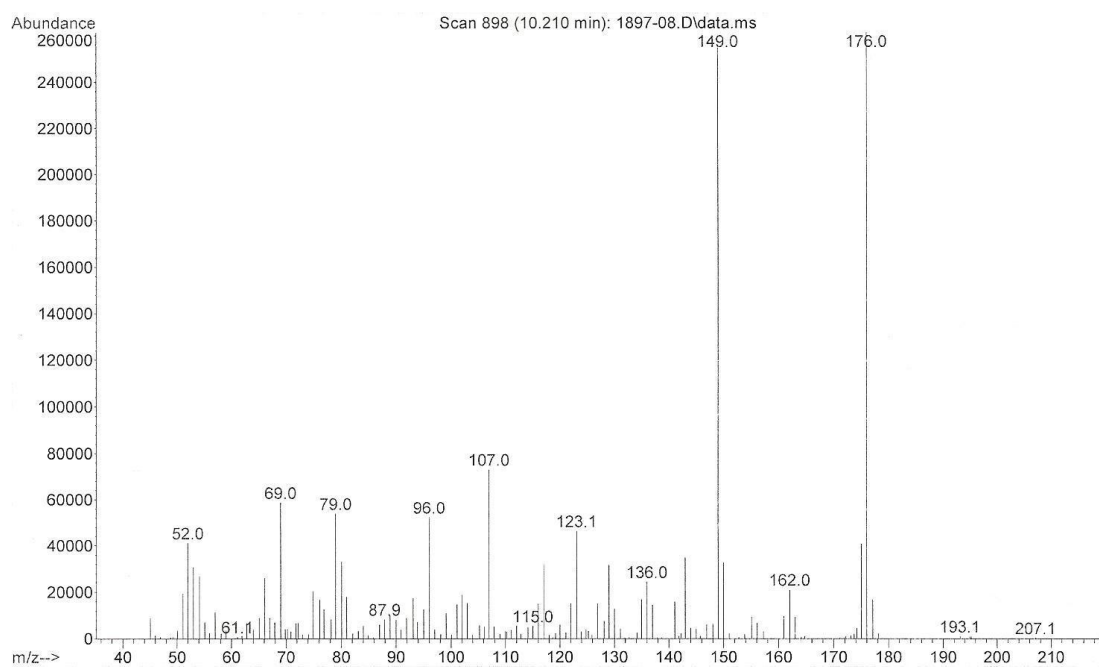


Figura 45: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **23a**.

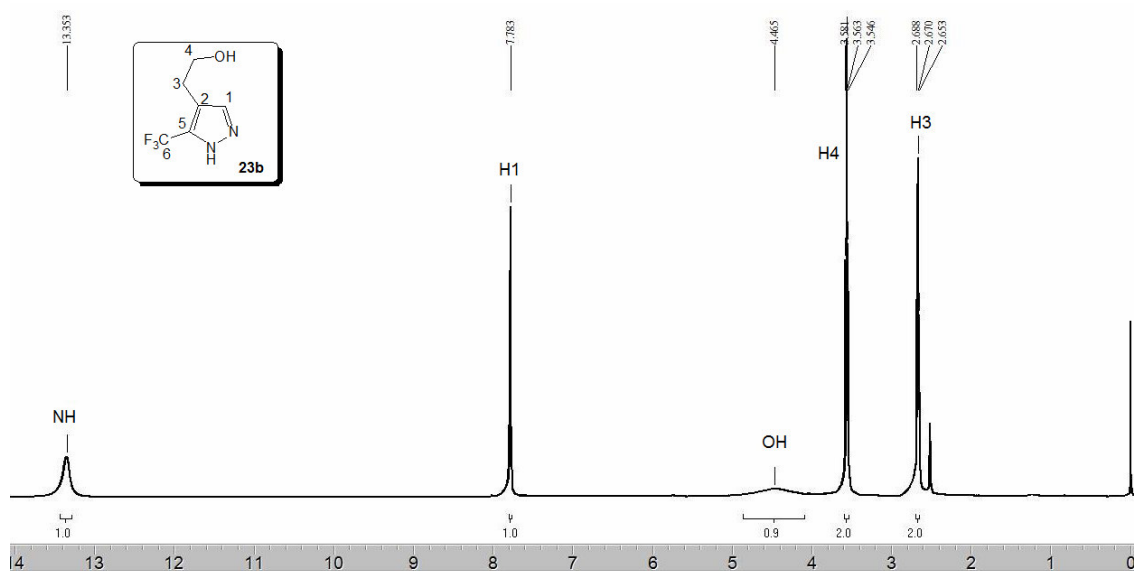


Figura 46: Espectro de RMN ^1H do composto **23b** a 400MHz em DMSO-d_6 .

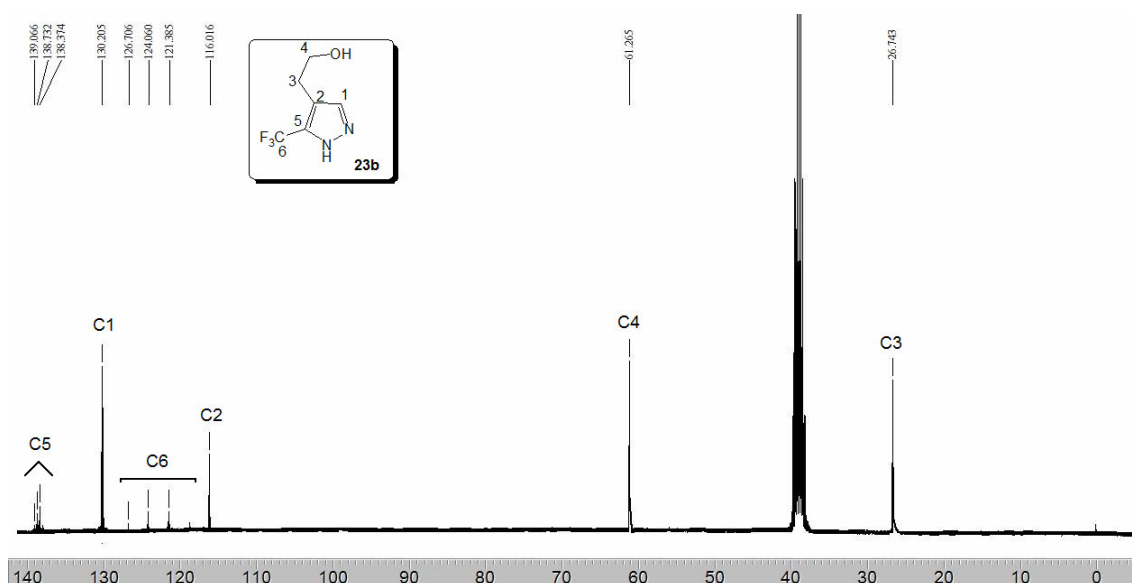


Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C do composto **23b** a 100MHz em DMSO-d_6 .

peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	9.188	749	759	798	BB	6052370	186119857	100.00%	100.000%

Sum of corrected areas: 186119857

GERAL-EI-CI.M Tue Dec 09 12:31:05 2008

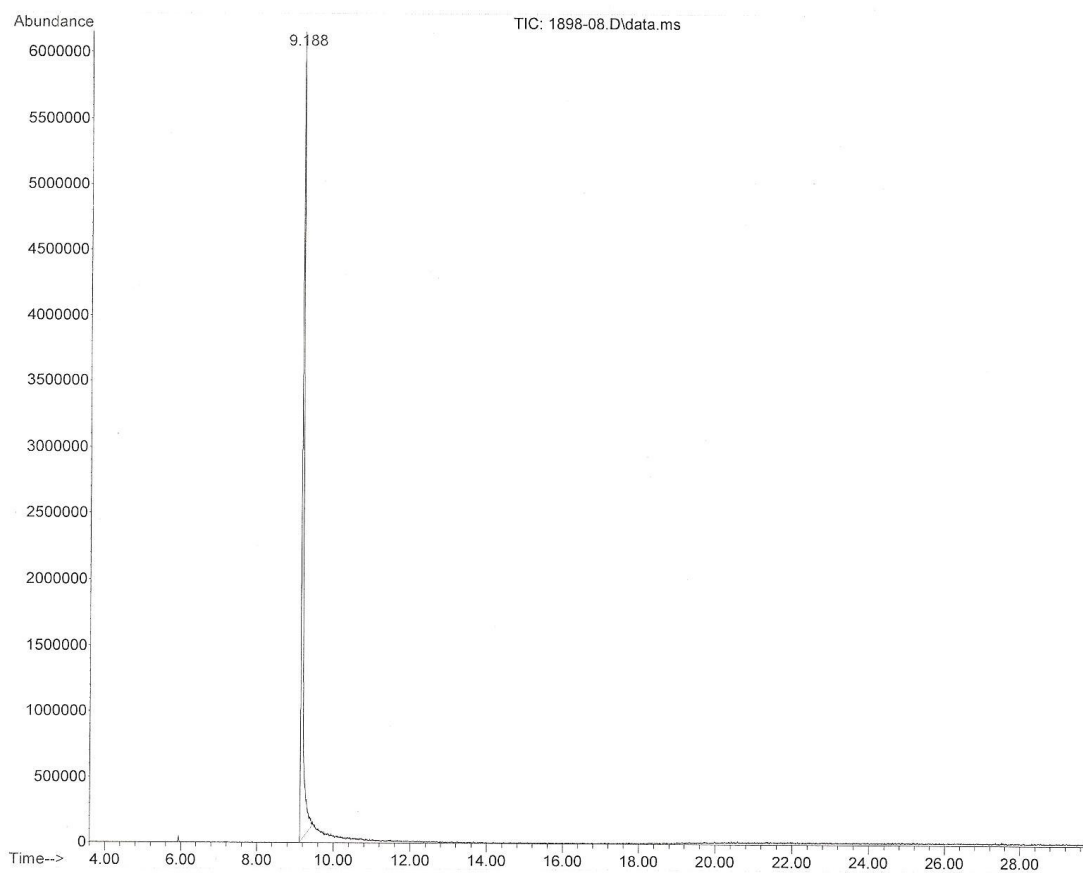


Figura 48: Cromatograma de íon totais do composto **23b**.

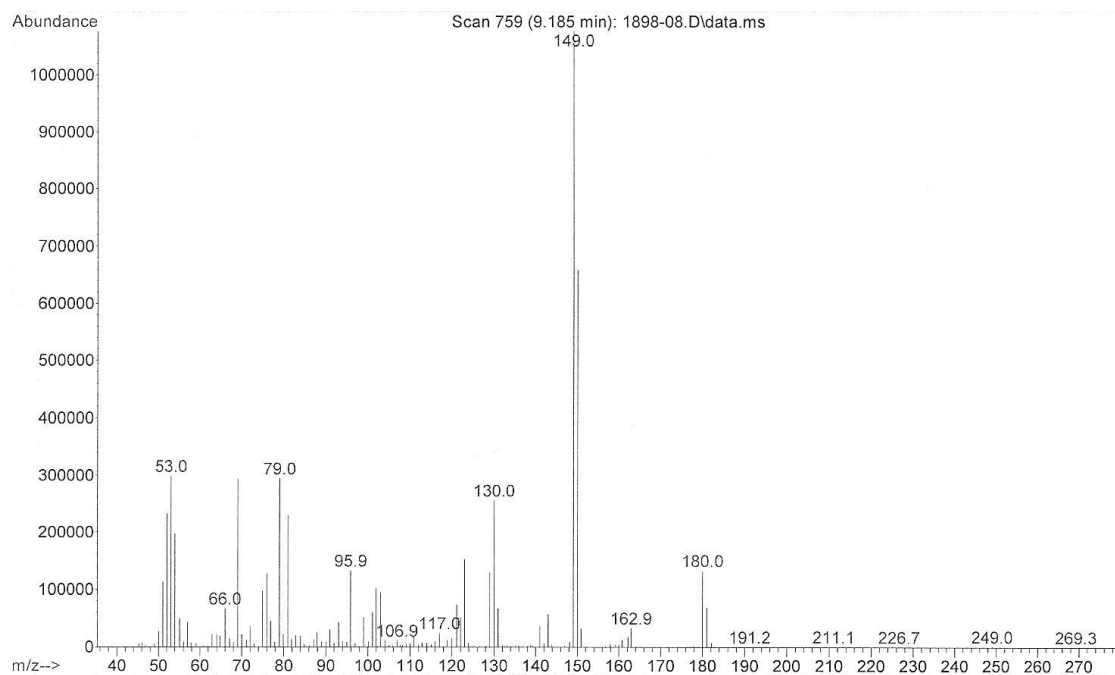


Figura 49: Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **23b**.

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](#)