



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

**SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1H-PIRAZÓIS
EM LÍQUIDOS IÔNICOS**

Dissertação de Mestrado

Mara Regina Bonini Marzari

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1*H*-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

por

Mara Regina Bonini Marzari

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1*H*-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

elaborada por

Mara Regina Bonini Marzari

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

Prof^ª. Dr^ª. Yohandra Reyes Torres – UNICENTRO

Prof. Dr. Ademir Farias Morel – UFSM

Santa Maria, 2010.

*Dedico esta dissertação aos meus pais, **Leda e Armando**,
às minhas irmãs **Marisa e Marcia**, a minha avó **Cândida**,
à minha querida sobrinha **Cecília** e à **Zenaide**
por todo o incentivo, paciência, amor e carinho*

*Dedico esta dissertação ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**
pela confiança, orientação, dedicação, incentivo
e pelo seu exemplo profissional e de ética*

AGRADECIMENTOS

Aos professores do curso de pós-graduação em química, em especial aos professores Ademir Farias Morel e Helio Gauze Bonacorso pela avaliação durante o exame de qualificação.

A Clarissa P. Frizzo por todo o ensinamento durante os anos de iniciação científica e por toda a ajuda na realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos de laboratório, Lilian Buriol, Kelvis Longhi, Patrick Campos, Dayse Moreira, Pâmela Vargas, Glauber Lima, Jefferson Trindade, Pablo Machado, Liziê Prola, e aos alunos de iniciação científica pela convivência.

Aos colegas dos outros laboratórios em especial Liliane Porte.

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

Aos funcionários do NAPO, em especial ao Sergio Brondani e Geovana Marla Pinheiro.

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

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE 1,1-DIMETILETIL-1H-PIRAZÓIS EM LÍQUIDOS IÔNICOS

AUTOR: Mara Regina Bonini Marzari

ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, julho de 2010

Este trabalho descreve a síntese de uma série de pirazóis a partir da reação de enamionas (RC(O)CH=CHNMe_2 onde R = hexil, dimetoximetil, Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-O₂N-Ph, tien-2-il, fur-2-il, pirrol-2-il, piridin-2-il) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina. As reações foram realizadas em diferentes líquidos iônicos ([BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [OMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [DBMIM][Br], [DBMIM][BF₄], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄] e [HMIM][CF₃CO₂]) com propriedades físicas e químicas diferentes a fim de estabelecer as melhores condições para a reação. O comportamento de cada tipo de líquido iônico foi discutido e o melhor rendimento para a reação de ciclocondensação estudada foi obtido utilizando [BMIM][BF₄].

Além disso, foi realizada uma série de *N-tert*-pirazóis a partir da reação de enonas trifluormetiladas ($[\text{CF}_3\text{C(O)CH=C(R)(OR}^1]$, onde R¹ = Me, Et e R = H, Me, Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, fur-2-il, tien-2-il e naftil) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina na presença de piridina e LI. Os produtos foram obtidos como uma mistura de isômeros. Em alguns casos foi possível a separação por cristalização em hexano e identificação do isômero.

Palavras-chaves: pirazóis, líquidos iônicos, ciclocondensação

ABSTRACT

Master Dissertation
Post-Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF 1,1-DIMETHYLETHYL-1*H*-PIRAZOLES IN IONIC LIQUIDS

AUTHOR: Mara Regina Bonini Marzari

ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 30th July 2010

This work describes the synthesis of a series of pyrazoles originating from enaminoketones (RC(O)CH=CHNMe_2 where R = hexyl, dimethoxymethyl, Ph, 4-Me-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-O₂N-Ph, thien-2-yl, fur-2-yl, pyrrol-2-yl, pyridin-2-yl) and *N-tert*-butylhydrazine hydrochloride. To this were tested different ionic liquids ([BMIM][BF₄], [BMIM][Br], [OMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [DBMIM][Br], [DBMIM][BF₄], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄] and [HMIM][CF₃CO₂]) with different physical and chemical properties in order to get the best reaction medium. The behavior of each type of ionic liquid was discussed and the best yields for the cyclocondensation reaction studied were obtained using [BMIM][BF₄].

Furthermore, also was a series of pyrazoles originated of the enones ($[\text{CF}_3\text{C(O)CH=C(R)(OR}_1]$, where R¹ = Me, Et and R = H, Me, Ph, 4-Me-Ph, 4-MeO-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, furan-2-yl, thien-2-yl and naphthalen-2-yl) and hydrochloride *N-tert*-butylhydrazine in the presence of pyridine. The products were obtained as a mixture of isomers. In some cases, the isomers are separated by crystallization with hexane to characterization.

Key words: pyrazoles, ionic liquids, cyclocondensation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos Líquidos Iônicos.....	52
Tabela 2.	Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis 3a-l e 4a	53
Tabela 3.	Nomenclatura dos 3-triflúormetil-1 <i>H</i> -pirazol 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n	55
Tabela 4.	Nomenclatura dos 5-triflúormetil-1 <i>H</i> -pirazol 7c-g , 7m	57
Tabela 5.	Rendimentos dos pirazóis 3a-l	62
Tabela 6.	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis 3a-l e 4a	65
Tabela 7.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 3a-l e 4a , quando submetidos a uma energia de 70eV.....	69
Tabela 8.	Dados físicos dos compostos 3a-l e 4a	70
Tabela 9.	Determinação da melhor condição reacional.....	74
Tabela 10.	Rendimentos e proporções dos isômeros em [BMIM][BF ₄].....	75
Tabela 11.	Pontos de Fusão dos compostos 6c , 6f-g	76
Tabela 12.	Dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}^a$ dos pirazóis 6c-d , 6m , 6e-g	83
Tabela 13.	Dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}^a$ dos pirazóis 7c-d , 7m , 7e-f	85
Tabela 14.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n , quando submetidos a uma energia de 70eV.....	89
Tabela 15.	Principais fragmentos iônicos observados para os compostos 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n , quando submetidos a uma energia de 70eV.....	89
Tabela 16.	Massa e fórmula molecular, análise elementar dos pirazóis 6c-g , 6i , 6j , 6m , 6n e 7c-g , 7i , 7j , 7m , 7n	90

Tabela 17. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto.....	169
Tabela 18. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 3h	170
Tabela 19. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o composto 3h	171
Tabela 20. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 3h	172
Tabela 21. Ângulos de torção para o composto 3h	173
Tabela 22. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 6c	176
Tabela 23. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6c	177
Tabela 24. Comprimentos de ligação [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o composto 6c	178
Tabela 25. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6c	179
Tabela 26. Ângulos de torção para o composto 6c	180

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas do Fipronil e Celecoxib.....	22
Figura 2.	Centros reativos das enonas e enaminonas.....	26
Figura 3.	Alguns cátions utilizados como Líquidos Iônicos.....	30
Figura 4.	Gerações dos líquidos iônicos.....	41
Figura 5.	Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.....	43
Figura 6.	Estruturas de isômeros <i>1,3</i> - e <i>1,5</i>	45
Figura 7.	Estrutura de isômeros <i>1,5</i> - e <i>1,7</i>	46
Figura 8.	Deslocamentos químicos de ¹³ C de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas.....	47
Figura 9.	Comparação do deslocamento químico de ¹³ C de pirazolo[1,5 <i>a</i>]pirimidinas substituídas.....	47
Figura 10.	Representação do acoplamentos C-F através do espaço....	48
Figura 11.	O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazolínico, observado nos espectros de massa dos N- alquil-3,5-dimetilpirazóis.....	49
Figura 12.	Cátions pirazolíneos observados no espectro de massa do N-butil-3(5)trifluormetil-3(5)-metil-1 <i>H</i> -pirazol.....	50
Figura 13.	Numeração de reagentes e produtos deste trabalho.....	52
Figura 14.	Divisão em grupos dos líquidos iônicos, de acordo com as suas propriedades físicas e químicas.....	61
Figura 15.	Representação esquemática dos isômeros <i>1,3</i> e <i>1,5</i>	64
Figura 16.	Comparação de deslocamentos químicos.....	65
Figura 17.	Principais fragmentações dos pirazóis 3 <i>c</i> -l.....	69
Figura 18.	ORTEP obtido a partir da Difração de Raios-X em monocristal do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol (composto 3h) [63].....	72
Figura 19.	Comparação de deslocamentos químicos.....	77
Figura 20.	Sinais de RMN de ¹³ C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6 <i>c</i> e 7 <i>c</i> na região de 29 – 30 ppm.....	78
Figura 21.	Sinais de RMN de ¹³ C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6 <i>d</i> e 7 <i>d</i> na região de 29 – 30 ppm.....	79

Figura 22.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6m e 7m na região de 29 – 30 ppm.....	79
Figura 23.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6e e 7e na região de 29 – 30 ppm.....	80
Figura 24.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6f e 7f na região de 29 – 30 ppm.....	80
Figura 25.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6g e 7g na região de 29 – 30 ppm.....	81
Figura 26.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6i e 7i na região de 29 – 30 ppm.....	81
Figura 27.	Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6j e 7j na região de 29 – 30 ppm.....	82
Figura 28.	Principais fragmentações observadas para os pirazóis trifluormetilados.....	89
Figura 29.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 5-fenil-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6c	92
Figura 30.	Espectro de RMN de ^1H do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3a e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 4a em CDCl_3	109
Figura 31.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3a e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 4a em CDCl_3	110
Figura 32.	Espectro de RMN de ^1H do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3b em CDCl_3	111
Figura 33.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3b em CDCl_3	112
Figura 34.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol 3c em CDCl_3	113
Figura 35.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol 3c em CDCl_3	114
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3d em CDCl_3	115

Figura 37.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3d em CDCl_3	116
Figura 38.	Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3e em CDCl_3	117
Figura 39.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3e em CDCl_3	118
Figura 40.	Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3f em CDCl_3	119
Figura 41.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3f em CDCl_3	120
Figura 42.	Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3g em CDCl_3	121
Figura 43.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3g em CDCl_3	122
Figura 44.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3h em CDCl_3	123
Figura 45.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3h em CDCl_3	124
Figura 46.	Espectro de RMN de ^1H do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3i em CDCl_3	125
Figura 47.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3i em CDCl_3	126
Figura 48.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3j em CDCl_3	127
Figura 49.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3j em CDCl_3	128
Figura 50.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3k em CDCl_3	129
Figura 51.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3k em CDCl_3	130
Figura 52.	Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 3l em CDCl_3	131

Figura 53.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 3i em CDCl_3	132
Figura 54.	Espectro de RMN de ^1H da mistura 5-fenil- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6c) e 3-fenil-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7c) em CDCl_3	133
Figura 55.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 5-fenil- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6c) e 3-fenil-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7c) em CDCl_3	134
Figura 56.	Espectro de RMN de ^1H da mistura do 3-triflúormetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6d) e 5-triflúormetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7d) em CDCl_3	135
Figura 57.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura do 3-triflúormetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6d) e 5-triflúormetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7d) em CDCl_3	136
Figura 58.	Espectro de RMN de ^1H da mistura do 3-triflúormetil-5-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6m) e 5-triflúormetil-3-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7m) em CDCl_3	137
Figura 59.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura do 3-triflúormetil-5-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6m) e 5-triflúormetil-3-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7m) em CDCl_3	138
Figura 60.	Espectro de RMN de ^1H da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6e) e 3-(4-flúorfenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7e) em CDCl_3	139
Figura 61.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6e) e 3-(4-flúorfenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7e) em CDCl_3	140

Figura 62. Espectro de RMN de ^1H da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6f) e 3-(4-clorofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7f) em CDCl_3	141
Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6f) e 3-(4-clorofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7f) em CDCl_3	142
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H da mistura 5-(4-bromofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6g) e 3-(4-bromofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7g) em CDCl_3	143
Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 5-(4-bromofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6g) e 3-(4-bromofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7g) em CDCl_3	144
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H da mistura do 3-triflúormetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6i) e 5-triflúormetil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7i) em CDCl_3	145
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura do 3-triflúormetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6i) e 5-triflúormetil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7i) em CDCl_3	146
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H da mistura do 3-triflúormetil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6j) e 5-triflúormetil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7j) em CDCl_3	147
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C da mistura do 3-triflúormetil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (5j) e 5-triflúormetil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6j) em CDCl_3	148

Figura 70.	Espectro de RMN de ^1H da mistura 3-triflúormetil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6n) e 5-triflúormetil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7n) em CDCl_3	149
Figura 71.	Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 3-triflúormetil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (6n) e 5-triflúormetil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (7n) em CDCl_3	150
Figura 72.	Espectro de Massas do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3a	152
Figura 73.	Espectro de Massas do 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 5a	152
Figura 74.	Espectro de Massas do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3b	153
Figura 75.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol 3c	153
Figura 76.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3d	154
Figura 77.	Espectro de Massas do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3e	154
Figura 78.	Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3f	155
Figura 79.	Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3g	155
Figura 80.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol 3h	156
Figura 81.	Espectro de Massas do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 3i	156
Figura 82.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3j	157
Figura 83.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1 <i>H</i> -pirazol 3k	157
Figura 84.	Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 3l	158

Figura 85.	Espectro de Massas do 5-fenil- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6c	158
Figura 86.	Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6d	159
Figura 87.	Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6m	159
Figura 88.	Espectro de Massas do 5-(4-flúorfenil)-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6e	160
Figura 89.	Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6f	160
Figura 90.	Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6g	161
Figura 91.	Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6i	161
Figura 92.	Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6j	162
Figura 93.	Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 6n	162
Figura 94.	Espectro de Massas do 3-fenil- 5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7c	163
Figura 95.	Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7d	163
Figura 96.	Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-(4-metóxifenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7l	164
Figura 97.	Espectro de Massas do 3-(4-flúorfenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7e	164
Figura 98.	Espectro de Massas do 3-(4-clorofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7f	165
Figura 99.	Espectro de Massas do 3-(4-bromofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7g	165
Figura 100.	Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7j	166

Figura 101. Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7m	166
Figura 102. Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 7i	167

LISTA DE ABREVIATURAS

[BMIM][BF₄]	Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]	Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]	Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][PF₆]	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][SCN]	Tiocianato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][BF₄]	Di(tetrafluoroborato)-1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][Br]	Dibrometo de 1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[HMIM][CF₃CO₂]	Trifluoroacetato de 1 <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
[HMIM][HSO₄]	Hidrogênio Sulfato de 1 <i>H</i> -3-metilimidazolíneo
[OMIM][BF₄]	Tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo
CG-EM	Cromatografia Gasosa acoplada Espectroscopia de Massas
LI	Líquido iônico.
LIs	Líquidos iônicos.
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plotting
RMN	Ressonância Magnética Nuclear

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	19
I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	23
II. REVISÃO DA LITERATURA	26
1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ALCOXIENONAS E ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO	27
2. REGIOQUÍMICA DA FORMAÇÃO DE PIRAZÓIS	31
3. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE PIRAZÓIS E 4,5-DIIDROPIRAZÓIS	40
4. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS.....	46
4.1.1. DESLOCAMENTO QUÍMICO DE ^1H , ^{13}C E ^{19}F	46
4.1.2. ACOPLAMENTO ^{13}C - ^{19}F ATRAVÉS DO ESPAÇO	49
III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	52
1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS.....	53
2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS (5)(3)-ARIL(ALQUIL)PIRAZÓIS	61
2.1. <i>Síntese dos (5)(3)-aril(alquil)pirazóis</i>	61
2.2. <i>Efeitos dos Diferentes Líquidos Iônicos na Reação de Ciclocondensação</i>	62
3. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS	66
3.1. <i>Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis 3a-I e 4a</i>	66
2.4 <i>Dados de Espectrometria de Massas dos pirazóis 3a-I e 4a</i>	69
2.5. <i>Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis 3a-I e 4a</i>	71
3.5. <i>Dados de Raios-X</i>	72
3.6. <i>Mecanismo proposto de reação para a formação dos pirazóis 3a-I</i> 74	

4. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 3(5)-TRIFLUORMETIL-5(3)-ARILPIRAZÓIS	75
4.1. <i>Síntese dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....</i>	75
4.2. <i>Identificação dos isômeros 1,3 e 1,5.....</i>	78
4.3. <i>Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos Compostos 6 e 7</i>	83
4.5. <i>Dados de Fragmentação na Espectrometria de Massas dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n).....</i>	89
4.6. <i>Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis 6 e 7.</i>	92
4.7. <i>Dados de Raios-X.....</i>	92
4.8. <i>Mecanismo de reação para a formação dos pirazóis 6 e 7.</i>	94
IV. CONCLUSÕES	95
V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	96
VI. PARTE EXPERIMENTAL	97
1. EQUIPAMENTOS	97
1.1. <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....</i>	97
1.2. <i>Difração de Raios-X.....</i>	98
1.3. <i>Ponto de Fusão</i>	98
1.4. <i>Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....</i>	98
1.5. <i>Análise Elementar.....</i>	99
2. REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS.....	99
3. TÉCNICAS DE SÍNTESE	99
3.1. <i>Procedimento geral para síntese do 1-(1,1-Dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol 3c em etanol:.....</i>	99
3.2. <i>Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-5-aryl(alquil)pirazóis 3a-l e 4a em LI.....</i>	100
3.3. <i>Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-3(5)-Trifluormetilpirazóis 6p, 6c, 6o e 7p, 7c, 7o em etanol.....</i>	100
3.4. <i>Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-3(5)-Trifluormetilpirazóis 6c-g, 6i, 6j, 6m-p e 7c-g, 7i, 7j, 7m-p em [BMIM][BF₄].....</i>	101
VII. REFERÊNCIAS.....	101

ANEXOS.....107

I. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A obtenção de heterociclos contendo nitrogênio tem sido um grande interesse devido à vasta aplicabilidade em áreas como a farmacêutica e a agroquímica [1]. Nos últimos anos, derivados pirazolínicos, têm sido cada vez mais investigados devido à ampla aplicabilidade na preparação de novos materiais biológicos [2]. O anel pirazolínico está presente em numerosos compostos farmacêuticos e agroquímicos, devido à sua grande variedade de atividades biológicas, incluindo hipoglicêmicos, antimicrobiana, anti-inflamatórios, atividades analgésicas [1]. Dentre estas podemos destacar o seu uso como inibidores da transcriptase reversa, utilizada no tratamento contra HIV [3]. Além disso, compostos que contém pirazolínicos são utilizados como partes de diversas drogas, tais como *Fipronil* [4] usado como inseticida e o *Celecoxib* usado como anti-inflamatório [5] (**Figura 1**).

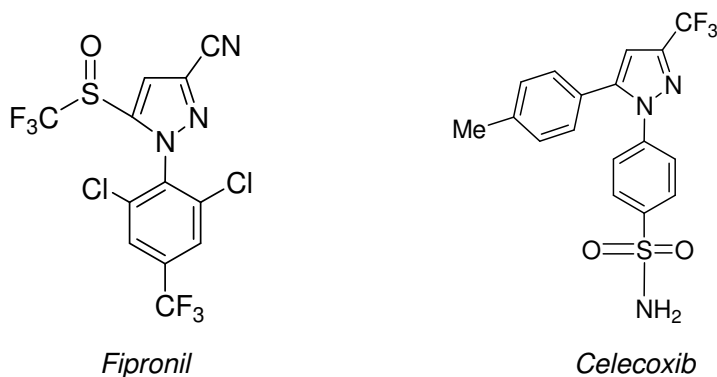


Figura 1. Estruturas do Fipronil e Celecoxib.

Além disso, a presença de um grupo trifluormetila em compostos heterociclos tornou-se um aspecto bastante importante para a investigação farmacêutica, devido às propriedades únicas físicas e biológicas do flúor [6]. A reação entre os compostos 1,3-dieletrofílicos e/ou seus derivados, com hidrazinas constitui a principal abordagem sintética para a obtenção do anel pirazol. Este método é bem conhecido na literatura e é chamado [3 + 2], onde o fragmento dieletrofílico normalmente provém de dicetonas [7], enamionas [8], enonas [9]; contribui com três átomos de carbono, enquanto que o fragmento

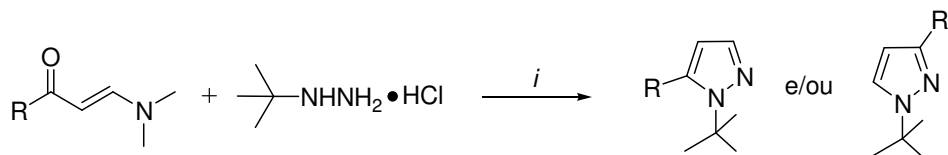
nucleofílico, normalmente, hidrazinas, contribui com os dois átomos de nitrogênio.

Em geral no caso de um composto 1,3-dieletrofilico substituído não simetricamente, a reação pode levar a uma mistura de isômeros de posição (1,3- e 1,5-) [10]. Isso pode ser explicado não só pela pequena diferença no eletrofilicidade do carbono carbonílico e do carbono β das enonas e enamionas, mas também pela diferença de nucleofilicidade dos átomos de nitrogênio da hidrazina. Nosso grupo de pesquisa tem estudado exaustivamente a síntese de pirazóis com diferentes hidrazinas e tem observado que em geral, metil e fenil hidrazinas produzem misturas de isômeros [11]. Recentemente, os pesquisadores do NUQUIMHE demonstraram o uso cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina com enaminodicetonas em etanol, e foi demonstrado que a reação foi altamente regioseletiva, levando à formação *N-tert*-butil-1*H*-pirazóis-4,5-dissubstituído [8].

Na última década, o uso de líquidos iônicos tem atraído um interesse crescente como "solventes verdes" devido às suas vantagens como reciclabilidade, pressão de vapor desprezível e facilidade no *work-up* da reação [12]. Além disso, estes solventes têm um aumento significativo na regioseletividade e nos rendimentos das reações, devido à polaridade variável entre alcoóis de cadeia curta e solvente apróticos como DMF [12]. Recentemente, pesquisadores do NUQUIMHE têm líquidos iônicos como uma alternativa ambientalmente correta para obter blocos precursores úteis na síntese de heterociclos [13], nestes trabalhos foi evidenciado que os líquidos iônicos reduziram o tempo de reação e melhoram o *work-up* destas reações.

Considerando os pontos descritos, esta dissertação tem os seguintes objetivos:

(i) Estudar o efeito de diferentes líquidos iônicos na reação de ciclocondensação entre enamionona e cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina, com a finalidade de determinar a melhor condição reacional para a síntese de (5)(3)-(alquil)arilpirazóis (**Esquema 1**);

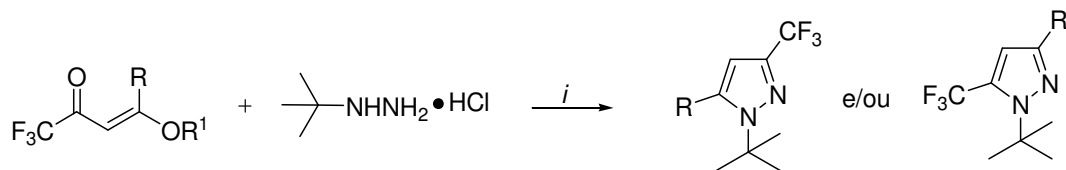


i: [BMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [DBMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][Br], [DBMIM][Br], [BMIM][OH], [BMIM][SCN], [HMIM][HSO₄], [HMIM][CF₃CO₂] e Etanol

R = alquil, aril, heteroaril

Esquema 1

(ii) Estudar a reação de ciclocondensação entre enonas e cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina em líquido iônico ou etanol, para determinar a melhor condição reacional, na obtenção de dos 3(5)-trifluormetil-5(3)-(alquil)arilpirazóis (**Esquema 2**);



i: LI ou Etanol

R = H, alquil, aril

R¹ = Me, Et

Esquema 2

II. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de abordar as referências bibliográficas que estão relacionadas à realização desta dissertação. Neste capítulo serão mostrados os principais métodos para *(i)* síntese de pirazóis a partir de alcóxienonas e enaminonas através de reações de ciclocondensação; *(ii)* regioquímica na formação de pirazóis; *(iii)* utilização de líquidos iônicos na síntese; *(iv)* identificação de isômeros.

1. SÍNTESE DE PIRAZÓIS A PARTIR DE ALCOXIENONAS E ENAMINONAS ATRAVÉS DE REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO

A reação de ciclocondensação entre compostos 1,3-dieletrofilicos com hidrazinas é rota de síntese de pirazóis mais conhecida e descrita na literatura [14-16]. Os compostos dieletrofilicos mais comumente empregados para esta síntese são os compostos 1,3-dicarbonílicos, alcóxi enonas e enaminonas. As alcóxi enonas e enaminonas particularmente são compostos versáteis na síntese de heterociclos, por possuem sítios com reatividade bastante diferenciados e fornecem heterociclos polisubstituídos. Tanto alcóxi enonas quanto enaminonas possuem dois centros eletrofilicos, o carbono carbonílico (C2) e o carbono- β (C4) e um centro nucleofílico, o carbono- α (C3). Estes centros reativos podem ser visualizados na **Figura 2**.

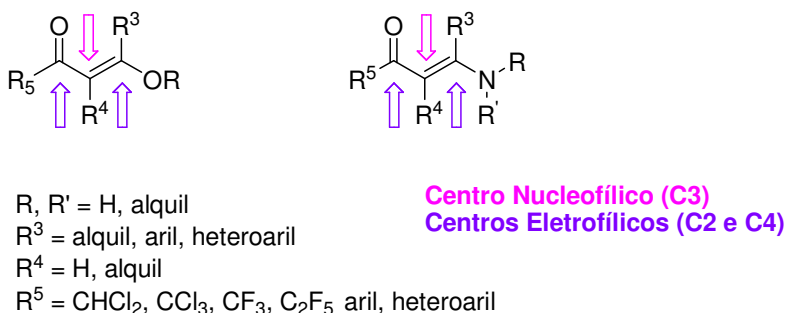


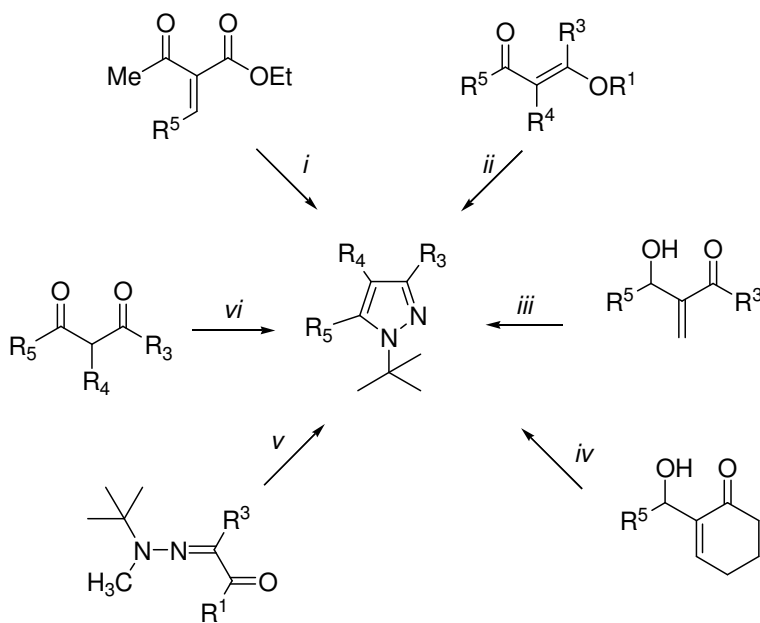
Figura 2. Centros reativos de alcóxi enonas e enaminonas.

As alcóxi enonas [15] e enaminonas [17] podem ser obtidas por uma ampla variedade de rotas e métodos sintéticos que são amplamente descritos na literatura. Uma vez que os precursores alcóxi enonas e enaminonas usadas nesta tese foram sintetizadas por métodos descritos na literatura, não serão abordados nesta revisão métodos de síntese de precursores.

A síntese de pirazóis a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos, particularmente as alcóxi enonas e enaminonas foi abordada em alguns artigos de revisão publicados na última década. O primeiro deles publicado por *Martins e col.* [14], em 2004, aborda os métodos de síntese dos precursores 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e sua aplicação na síntese de compostos

heterocíclis por reações de ciclocondensação. No mesmo ano, *Stanovnik e col.* [16] e *Ferraz e col.* [17b] revisaram a síntese de diferentes heterocíclis contendo nitrogênio e/ou oxigênio a partir de enaminonas. Já em 2007, *Druzhinin e col.* [15] publicaram um trabalho de revisão mostrando a síntese de alcóxi-enonas e enaminonas trifluormetiladas e a sua aplicação na síntese de heterocíclis, entre eles pirazóis.

Particularmente, 1,1-dimetiletilpirazóis, os quais são objetos de estudo nesta Dissertação podem ser sintetizados através de diferentes tipos de reações, no entanto, nesta revisão da literatura será abordada apenas a síntese a partir de reações de ciclocondensação. No **Esquema 3**, estão mostrados os principais precursores e as metodologias.

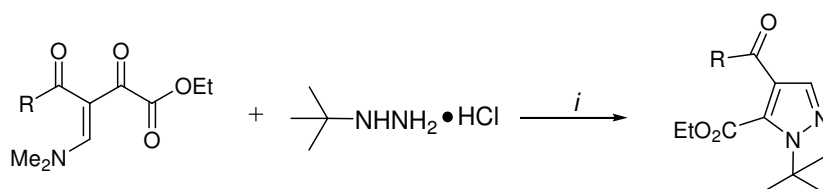


<i>i</i>	NH ₂ NH ₂ Bu ^t , EtOH, 16h, 80 °C	R ⁵ = NH ₂ , Cl	[18]
<i>ii</i>	EtOH, 48h, 80 °C	R ³ =Me, R ⁴ =H, R ⁵ =CCl ₃	[19]
<i>iii</i>	NH ₂ NH ₂ Bu ^t , DCM, 20h, 50 °C	R ³ =Me, Et R ⁴ =H, R ⁵ =Ph	[20]
<i>iv</i>	NH ₂ NH ₂ Bu ^t , DCM, 50 °C, 8-20h	R ³ =R ⁴ =(CH ₂) ₄ -, H, R ⁵ =Ph	[21]
<i>v</i>	TFAA, Py, ta, CHCl ₃ , 4-48h	R ¹ =CO ₂ Et, CF ₃ , R ³ =toluol, Bn, <i>i</i> -Pr, Et	[22]
<i>vi</i>	Et ₃ N, EtOH, ta	R ³ =Me R ⁴ = H R ⁵ = <i>c</i> -hexil- <i>N</i> -boc,	[23]

Esquema 3

Os trabalhos mais atuais que descrevem a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis apresentam o emprego de enaminonas como precursores e foram publicados por *Martins e col.* [8,24].

Em 2008 foi relatada a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis a partir de enaminonas C-aciladas. Os autores reportaram a reação como altamente regioseletiva, formando apenas um isômero, conforme **Esquema 4**. Os autores também estudaram a síntese entre enaminonas C-aciladas e carboximetilhidrazina nas mesmas condições, mas em todos os casos houve a perda do grupo carboximetil, levando a formação de NH-pirazóis [8].

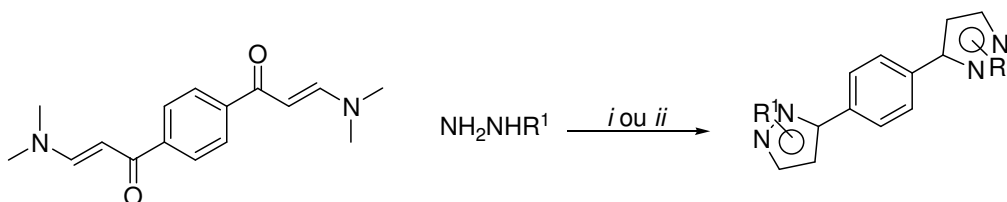


i: EtOH refluxo, 1h (76-91%)

R = Ph, 4-MeO-Ph, 4-Cl-Ph, 4-F-Ph, 4-O₂N-Ph, benzofur-2-il, tien-2-il, CCl₃, CF₃

Esquema 4

Em 2010, foi publicada a síntese de pirazóis a partir de enaminonas em líquidos iônicos. Os autores reportaram a síntese entre hidrazina hidrogenossulfato e fenilhidrazina com enaminonas derivadas do 1,4-diacetilbenzeno em [BMIM][BF₄] e em [HMIM][HSO₄] para a obtenção de NH-pirazóis e pirazóis N-substituídos (**Esquema 5**) [24].

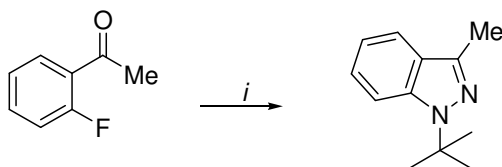


i: [BMIM][BF₄], HCl, 0.5-2h, (72-86%) *ii*: [HMIM][HSO₄], 1-3h, (60-88%)

R¹: Bu^t, CH₂CH₂OH, Ph, 4-O₂N-Ph, CO₂Me, CONH₂

Esquema 5

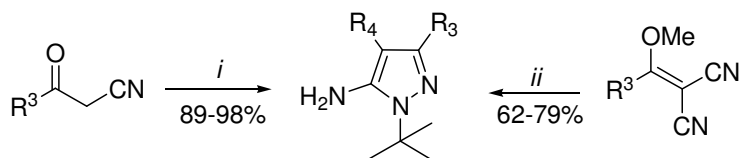
Além dos precursores para a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis descritos no **Esquema 5**, outros como o 2-haloarilcarbonílico descrito por Viña e col. [25] Neste trabalho, a síntese de 1,1-dimetiletilpirazóis foi realizada a partir de 2-haloarilcarbonílico e *tert*-butilhidrazina, usando óxido de cobre como catalisador e carbonato de potássio, em atmosfera inerte. O produto foi obtido com 22% de rendimento (**Esquema 6**).



i: NH_2NHBU^t , CuO , K_2CO_3 , atmosfera inerte

Esquema 6

Hanefeld e col. [26a] e Bagley e col. [26b] em 1996 e 2006, relataram a reação de precursores como α -cianoacetonas e metilidenomalononitrilas com cloridrato de *tert*-butilhidrazina para a obtenção de 5-amino-dimetiletilpirazóis. As condições reacionais e os substituintes estão descritos no **Esquema 7**.



<i>i</i>	NH_2NHBU^t , MeOH, MO, 120°C, 40min	$\text{R}^3=\text{Bu}^t$, Ph $\text{R}^4=\text{Ph}$	[26a]
<i>ii</i>	NH_2NHBU^t , Et_3N , refluxo, 2h	$\text{R}^3=\text{Ar}$ $\text{R}^4=\text{CN}$	[26b]

Esquema 7

2. REGIOQUÍMICA DA FORMAÇÃO DE PIRAZÓIS

No entanto, a utilização de blocos precursores não simétricos, ou seja, com diferenças de eletrofilicidade pode levar a mistura de regioisômeros. No entanto, parece claro que a obtenção da mistura regioisomérica não depende apenas da diferença de reatividade dos centros eletrofílicos dos precursores. Sabe-se que a proporção desta mistura é bastante sensível a alteração de fatores como: o tipo de substituinte presente na hidrazina [27]; a estrutura do composto 1,3-dieletrofílico [28]; o tipo de solvente [29] e a mudança de pH do meio reacional [24, 30].

Nesta revisão, será discutido particularmente o caso da obtenção de misturas regioisoméricas a partir da reação de 4-alcóxi enonas trifluormetiladas e 1-aryl/alquil enaminonas (**Figura 3**).

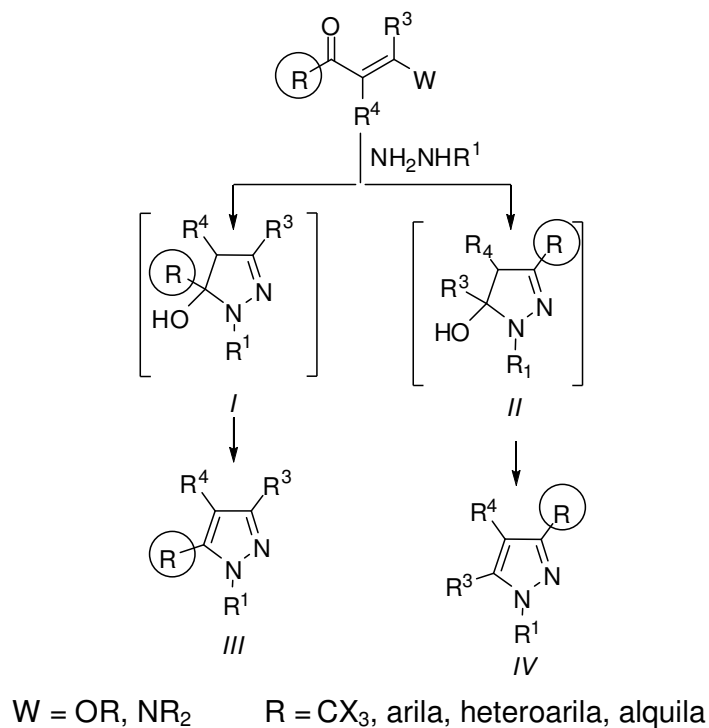


Figura 2. Diferentes produtos a partir da reação de alcóxi enonas trifluormetiladas ou enaminonas com hidrazinas.

2.1. Regioquímica de trifluormetilpirazóis a partir de alcóxienonas

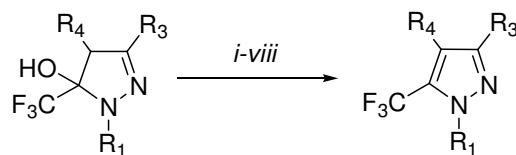
A reação de alcóxienonas trifluormetiladas ou enaminonas poderia levar a obtenção de quatro produtos diferentes: 4,5-diidropirazóis **I** e **II** e pirazóis **III** e **IV**.

2.1.1. Estrutura do Composto 1,3-dieletrofílico

O fator predominante na regioquímica destas reações está na presença do grupo trifluormetila que é altamente retirador de elétrons na estrutura da alcóxi enona. Geralmente, intermediários 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis são obtidos quando há um grupo trifluormetila presente na posição-2 da alcóxi enona. Este grupo estabiliza o intermediário 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e dificulta a eliminação de água que resulta na aromatização do anel pirazolínico [28]. Além disso, presença de um grupo fortemente retirador de elétrons como o CF₃, na posição-5 do intermediário, desestabilizaria qualquer caráter de carbocátion em um mecanismo E1-like. Devido a isso, em alguns casos, o intermediário 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol pode ser isolado, diferentemente do 3-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol que até hoje não foi isolado.

2.1.2. Efeito do substituinte da hidrazina (R¹)

A natureza eletrônica do substituinte presente na hidrazina também pode influenciar fortemente a regioquímica da reação de ciclocondensação entre alcóxi enonas e hidrazinas. Hidrazinas com grupos fortemente retiradores de elétrons, particularmente carbóxi hidrazinas permitem a formação e isolamento somente dos 5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis quando reagem com alcóxi enonas trifluormetiladas [27]. Quando estes intermediários são formados, podem ser facilmente desidratados por ácidos fortes (**Esquema 8**), fornecendo 5-trifluorometil-1-carbóxi-1*H*-pirazóis, ou seja pirazóis com regioquímica definida (regioisômeros 1,5).

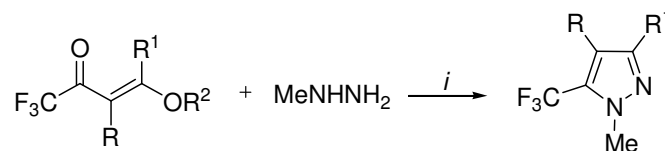


	Condição	R ¹ /R ³ /R ⁴	Ref
<i>i</i>	P ₂ O ₅ , CHCl ₃ , Refluxo, 4h (95%)	C ₆ F ₄ /tien-2-il/H	[27a]
<i>ii</i>	H ₂ SO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 2h, (75%)	Ph/ <i>c</i> -Bu/H	[27b]
<i>iii</i>	AcOH, refluxo, 2h	4-NO ₂ -Ph/4-Me-Ph/H	[27c]
<i>iv</i>	HCl, THF, Refluxo, 0.5h, (91-98%)	Me/Furan-2-il/H	[2]
<i>v</i>	SOCl ₂ , Py, Benzeno, 0 °C-refluxo, 2h (49%)	Ts _s /4-F-Ph/H	[27d]
<i>vi</i>	AcOH, H ₂ SO ₄ , 4h, (72-75%)	4-Me-quinolina/H, Me, CF ₃ , Ph ou tiofen-2-il/H	[27e]
<i>vii</i>	AcOH, H ₂ SO ₄ , HCl ou Ac ₂ O em EtOH, 3d (72-96%)	H, 4-NO ₂ -Ph, C ₆ F ₅ /2-Py, 4-Py, CF ₃ , tiofen-2-il, benzotiazol ou Me-benzotiazol/H	[27f]
<i>viii</i>	MeOH/HCl refluxo ou Ac ₂ O, refluxo	Tiazol/furano ou tiofeno/H	[27g]
<i>viii</i>	SOCl ₂ , Py, Benzeno, 0 °C-refluxo, 2h	2-furanoil/Ph	[27h]

Esquema 8

Por outro lado alquil e/ou fenil hidrazinas geralmente não permitem o isolamento do intermediário 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol, com algumas exceções que ocorreram quando as reações foram realizadas sob irradiação de microondas. Mesmo que o intermediário não tenha sido isolado, 5-trifluormetil-1-alkil/fenil-1*H*-pirazóis foram os produtos obtidos, como pode ser verificado nos artigos relatados a seguir.

A obtenção de metilpirazóis a partir da reação entre enonas trifluormetiladas e metilhidrazina foi relatada em 1993 por *Martins e col.* [31]. A síntese foi feita em etanol e apenas o isômero 1,5- foi formado (**Esquema 9**).

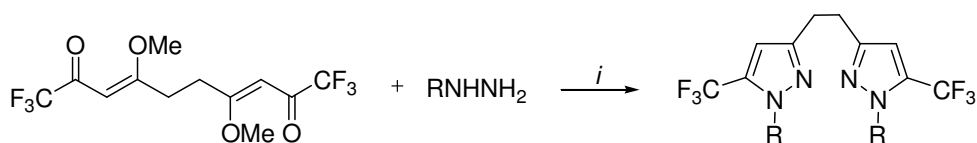


i: EtOH, refluxo (65-98%)

R = R¹ = H, Me; R² = Me, Et

Esquema 9

Em 2005, biapirazóis trifluormetilados foram sintetizados regioespecificamente a partir da reação de bis-enonas com hidrazinas [32]. A reação foi realizada utilizando clorofórmio como solvente a uma temperatura de zero grau centígrados e um tempo de 4 horas (**Esquema 10**).

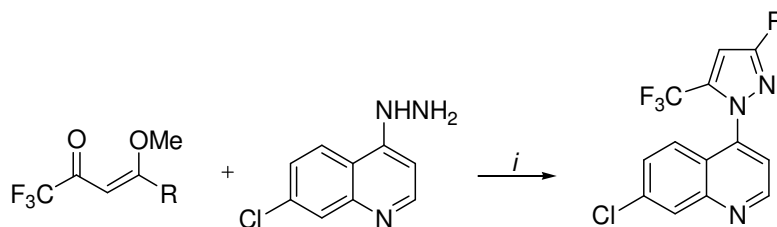


i: CHCl₃, 0°C, 4h

R = H, Ph (69-77%)

Esquema 10

Em 2005, a síntese de *N*-cloroquinolinas a partir de enonas trifluormetiladas e 4-hidrazino-7-cloroquinolina foi publicada por *Bonacorso e col.* [33]. A reação foi realizada sob refluxo de metanol durante 15-30 minutos (**Esquema 11**). Neste caso também houve a formação de apenas um dos isômeros (1,5-) com rendimentos de 73-89%.

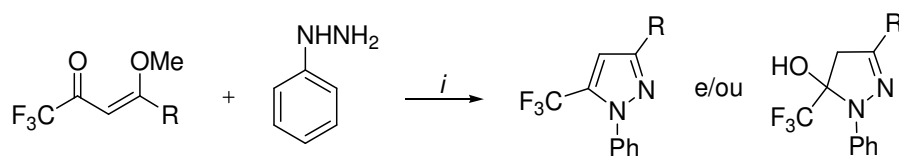


i: MeOH, refluxo, 15-30 min

R = 4-OMe-Ph, 4-O₂N-Ph, 4-bifenil, naftil, tien-2-il, fur-2-il

Esquema 11

A síntese de trifluormetilpirazóis com o uso de irradiação de micro-ondas foi estudada em 2007 por *Martins e col.* [34]. A reação descrita foi entre enonas trifluormetiladas e fenilidrazina utilizando tolueno como solvente (**Esquema 12**). Os autores realizaram a síntese também em método convencional a fim de comparar as duas metodologias, no entanto, utilizando micro-ondas, os rendimentos foram superiores com a drástica diminuição do tempo reacional de 5-4 horas para 3-15 minutos. Houve a formação de mistura do 4,5-diidropirazóis e pirazóis desidratados em alguns casos.

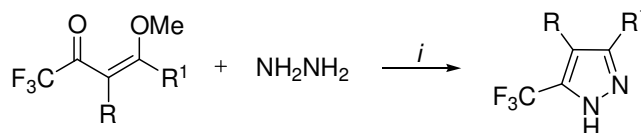


i: tolueno, MO, 3-15 min (77-91%)

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

Esquema 12

Em 2009, *Bonacorso e col.* [35] reportaram a síntese de pirazóis a partir de enonas trifluormetiladas cíclicas (**Esquema 13**). Os autores realizaram a síntese entre 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos com cloridrato de hidrazina na presença de piridina. A reação foi realizada a uma temperatura de 80 °C durante 8h em etanol como solvente.

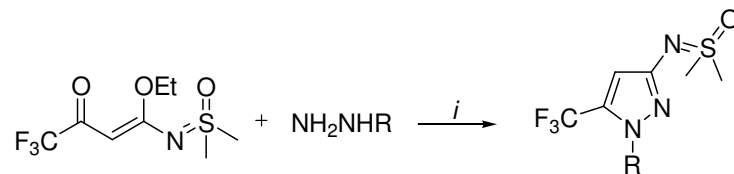


i: Py, EtOH, refluxo, 8h (48-69%)

R, R¹ = -(CH₂)_n- onde n = 5, 6 ou 10

Esquema 13

Bonacorso e col. [36], no mesmo ano, publicaram a síntese trifluormetilpirazóis, a partir de alcóxi enonas substituídas e hidrazinas (**Esquema 14**). Neste caso também apenas um dos isômeros (1,5-) foi formado.

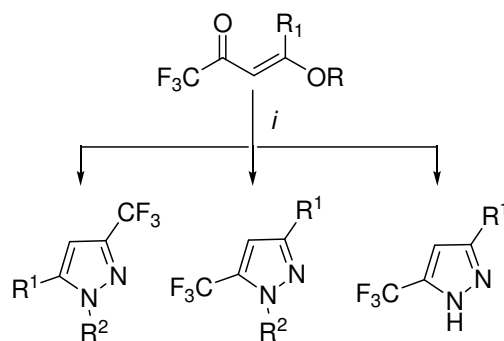


i: EtOH, refluxo, 3-16h (78-89%)

R = H, Ph

Esquema 14

Em 2010, *Martins e col.* [37] relataram a síntese de pirazóis trifluormetilados utilizando irradiação de micro-ondas. Os autores realizaram a síntese em micro-ondas para síntese e fizeram a comparação com o método de aquecimento convencional e com micro-ondas doméstico, os rendimentos observados foram superiores em micro-ondas para síntese. Foi observado que em alguns casos, dependendo da condição empregada, houve a formação de diferentes produtos (**Esquema 15**).



i: NH_2NHR^2 solvent-free, MO, 50-200 °C, 1-12min

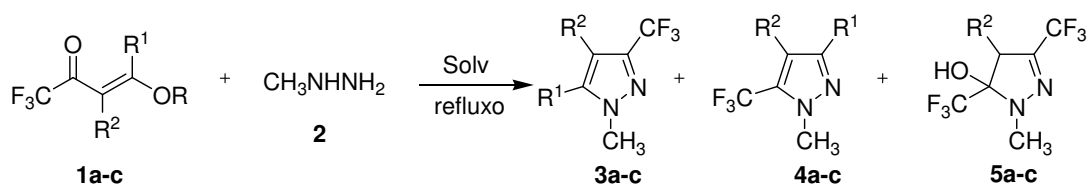
R/R¹ = Et/H, Me/Me, Me/Ph

R² = CO₂Me, Ph, (CH₂)₂OH

Esquema 15

2.1.3. Efeito do Solvente

Em 2003, Pavlik e *col.* [11b] estudaram a mudança na regioseletividade dos produtos formados de acordo com o solvente empregado. Os autores estudaram a reação entre enonas trifluorometiladas e metilhidrazina em diferentes solventes (**Esquema 16**).



Produto	EtOH	CH ₂ Cl ₂	THF
3a	56	73	66
4a	21	14	19
5a	9	7	8
3b	32	65	60
4b	7	11	12
3c	40	68	62
4c	7	0	0
5c	4	3	3

a: R=Et/R¹=R²=H
 b: R=R¹=Me/R²=H
 c: R=Et/R¹=H/R²=Me

Esquema 16

De acordo com os autores, em todos os solventes testados, a regioquímica para a formação do isômero 1,3- é favorecida. A quantidade de produto 1,3- foi favorecida com a troca de solvente de etanol para diclorometano e THF. Segundo os autores, ocorre competição da reação para a formação do isômero 1,3- e 1,5-. A adição 1,2- (produto cinético), leva à formação do isômero 1,3-, enquanto que a adição 1,4- (termodinâmico) leva à formação do isômero 1,5-. O uso de solvente menos polar e solvente polar aprótico favorecem a condição cinética da reação, enquanto que a condição termodinâmica é favorecida com o uso de solventes mais polares.

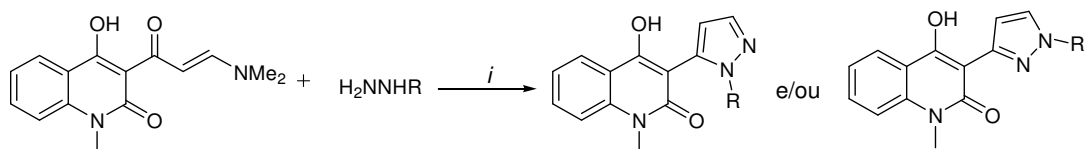
2.1.4. Efeito do pH

Não foram encontrados na literatura, artigos que relatam o estudo do efeito do pH do meio na síntese de pirazóis a partir de alcoxienonas. No entanto, foram encontrados alguns trabalhos que descrevem como a adição de ácido ou de base pode alterar a regioquímica da reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas [27c, 30]. Os resultados dos estudos realizados por Habeeb e col. [27c] mostraram que de maneira geral, a condição ácida favorece a formação do isômero 1,3. Por outro lado, Sloop e col. [30] fizeram um estudo altamente detalhado sobre a cinética destas reações e demonstraram que condições mais ácidas favorecem a formação do isômero 1,5 e condições neutras ou básicas favorecem a formação do isômero 1,3.

2.1. Regioquímica da Formação de pirazóis a partir de enaminonas

As reações de ciclocondensação entre 1-alkil/aryl enaminonas e hidrazinas para a obtenção de pirazóis também parece não ter uma regioquímica definida. Muitas vezes não são isolados intermediários, e as reações resultam na mistura regioisomérica, sendo, portanto, influenciada pelos substituintes da hidrazina, mas invariável quanto aos substituintes da enaminonas, a natureza do solvente e ao pH do meio. A seguir serão descritos os trabalhos encontrados na literatura que relataram a reação entre 1-alkil/aryl enaminonas e hidrazinas.

Em 2006, Chimichi e col. [38] estudaram a reação entre enaminoquinolinonas com hidrazina não-substituída, metil e fenilhidrazina em etanol ou na mistura de etanol e ácido acético. Este trabalho relata que dependendo das condições da estrutura da hidrazina é obtido apenas um isômero ou na forma de mistura (**Esquema 17**).

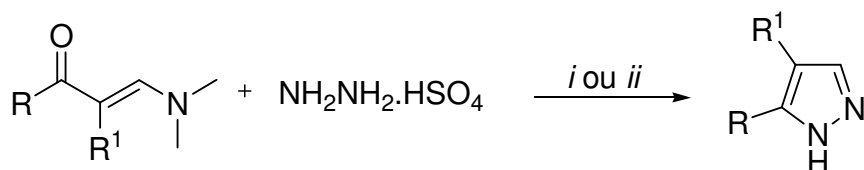


i: EtOH ou EtOH/AcOH, refluxo, 3h (70-90%)

R = H, Me, Ph

Esquema 17

Em 2010, *Martins e col* [39] publicaram a síntese de *NH*-pirazóis a partir de β -dimetilaminovinilcetonas com hidrazina utilizando *grinding*. As reações foram realizadas utilizando hidrogenosulfato de hidrazina e ácido *p*-toluenossulfônico a temperatura ambiente (**Esquema 18**). Os autores também realizaram as reações em método convencional (refluxo de etanol) para comparar e em todos os casos, as reações sob *grinding* foram mais eficiente.

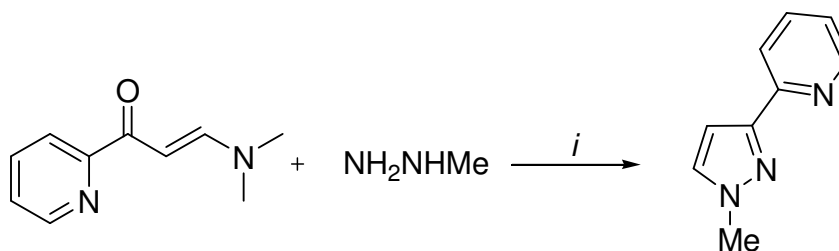


i: APTs, grinding, ta, 6min, (60-92%) *ii*: APTs, Etanol, refluxo, 2-6h (51-81%)

R = Ph, 3-OMe-Ph, 4-Me-Ph, 4-OMe-Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-O₂N-Ph, fur-2-il, tien-2-il, Me; R¹ = H, 2-OMe-Ph; R=R¹ = -(CH₂)₃C(O)-

Esquema 18

Em 2010, *Franchini e col* [40] publicaram a síntese de pirazóis a partir da reação da β -dimetilaminovinilcetonas derivada da piridina e metilidrazina. A reação foi realizada sob condições de refluxo de 2-metoxietanol durante 3 horas (**Esquema 19**).



i: 2-metoxietanol, 3h, refluxo (64%)

Esquema 19.

3. UTILIZAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS NA SÍNTESE DE PIRAZÓIS E 4,5-DIIDROPIRAZÓIS

Os líquidos iônicos têm atraído crescente interesse no contexto da síntese orgânica “verde”. O interesse principal dos pesquisadores está direcionado na possibilidade de usar líquidos iônicos como solventes e/ou catalisadores de reações orgânicas, o que representa uma alternativa menos poluente em relação à solventes orgânicos voláteis, por exemplo. Eles podem ser definidos como eletrólitos líquidos, constituídos exclusivamente por íons. A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura são constituídos por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria [12]. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio (1), imidazólico (2), piridíneo (3), triazolíneo (4), oxazolíneo (5), tiazolíneo (6), pirrolidíneo (7) pirazolíneo (8) com diferentes substituintes (**Figura 6**). Quanto aos ânions são tipicamente inorgânicos e poliatômicos, entre os mais comuns estão: PF_6^- , BF_4^- , CF_3SO_3^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$, halogênios, e alguns orgânicos como RCO_2^- .

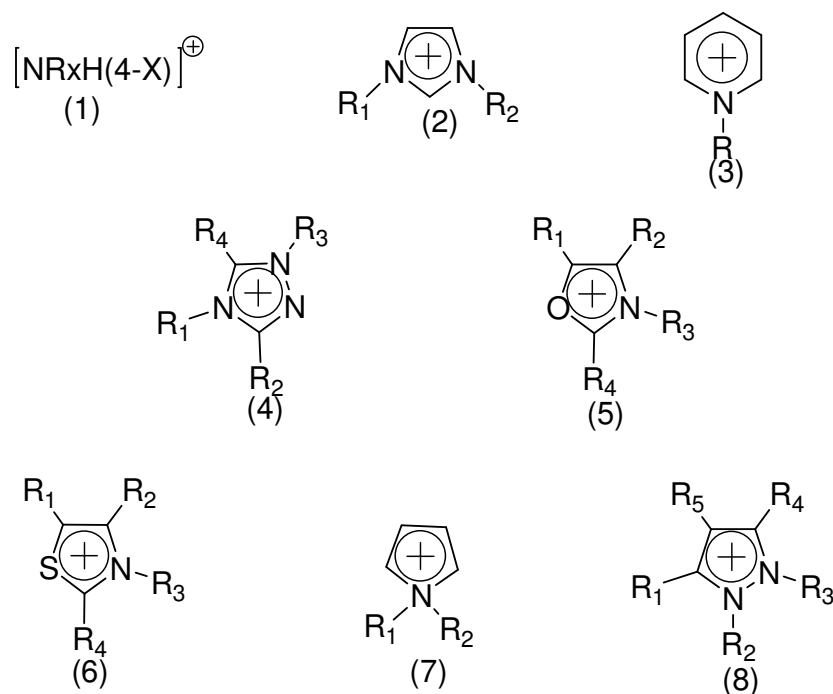


Figura 3. Alguns cátions utilizados como Líquidos Iônicos.

Os líquidos iônicos foram introduzidos como uma alternativa de meio reacional mais "verde", devido as suas propriedades físicas e químicas singulares de baixa viscosidade, baixa ou desprezível pressão de vapor, sua alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica. Outra característica dos líquidos iônicos que deve ser considerada é a sua capacidade de ser recuperado e reutilizado várias vezes. Hoje eles já ultrapassaram esta fronteira, mostrando o seu importante papel em reações químicas tanto como solvente quanto catalisador [40]. A síntese de líquidos iônicos baseados em sais de 1-alkil-3-metilimidazolium foi reportada pela primeira vez em 1982 por *Wilkes e col.*, os tetracloroaluminatos (1ª geração), entretanto estes compostos possuíam grande sensibilidade a misturas e a água, o que tornava inviável sua reciclabilidade [41]. A substituição do ânion dos cloroaluminatos pelo íon tetrafluorborato e por outros ânions levou, em 1982, à segunda geração de líquidos iônicos. Estes são estáveis e solúveis em meio aquoso e ao ar [41], os quais, desde então, tem encontrado crescente

aplicação como meio reacional para diferentes tipos de reações orgânicas. O conceito de líquidos iônicos *task-specific* foi introduzido por Davis [42]. Estes compostos são definidos como líquidos iônicos onde o ânion, o cátion, ou ambos possuem um grupo funcional incorporado covalentemente como parte da sua estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas quanto químicas em termos de reatividade. A **Figura 4** ilustra estas três gerações de líquidos iônicos [42,43].

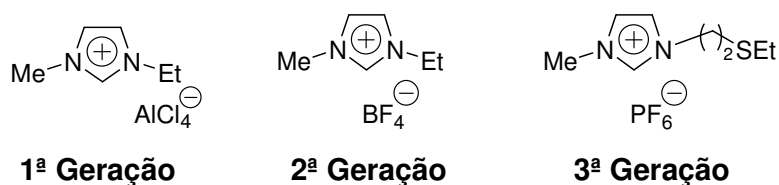


Figura 4. Gerações dos líquidos iônicos.

Ainda não está claro como os líquidos iônicos atuam nas reações orgânicas, mas os autores concordam que dados sobre as propriedades, tais como, constante dielétrica, polaridade, entre outras, não é suficiente para explicar o efeito solvente/catalisador dos líquidos iônicos em transformações orgânicas. Alguns têm sugerido que os líquidos iônicos atuam como organocatalisadores [44]. Por outro lado, Welton [45] tem estudado os líquidos iônicos em reações que necessitam de catalisadores e afirmou que a utilização do líquido iônico em catálise se dá através de uma combinação de seu potencial como solvente e catalisador. A partir desta informação pode-se inferir que, quando a mudança de solvente leva ao aumento da velocidade da reação, o novo solvente pode ser considerado como um catalisador.

Assim, muitos estudos sobre as propriedades dos líquidos iônicos têm sido desenvolvidas. Há, sem dúvida, uma grande quantidade de dados sobre propriedades como constante dielétrica e polaridade, obtidas através de diferentes métodos. Alguns estudos indicam que os líquidos iônicos possuem polaridade similar aos alcoóis de cadeia curta e outros solventes polares apróticos (DMSO, DMF) e a sua polaridade é intermediária entre a água e solventes orgânicos clorados, variando de acordo com a natureza de seus componentes [40,46]. Outros estudos relataram que eles exibem força de

solvente tão grande ou maior que o mais polar dos solventes apróticos (acetonitrila) [47]. Ainda outros tem os classificados como solventes de polaridade moderada [48]. Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais (ligações de H, interações dipolo-dipolo, e interações Van der Waals), líquidos iônicos possuem interações adicionais como: mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que eles sejam muito miscíveis com substâncias polares. Ao mesmo tempo a presença da cadeia alquílica no cátion determina sua solubilidade em solventes menos polares [48].

Em 2008, Martins e col. [12c] publicaram um artigo de revisão abordando reações de ciclocondensação em líquidos iônicos. A partir da análise dos resultados relatados nos artigos da revisão, os autores observaram que nas reações de ciclocondensação, o aumento na velocidade das reações é resultado de um decréscimo da energia de ativação na etapa lenta da reação. Esta conclusão complementa dados prévios de que o efeito de alterar o caminho reacional esperado pelos ILs pode ser observado em reações que envolvam intermediários polares ou carregados, tais como carbocátions e carbânions, os quais poderiam tornar-se espécies ainda mais estáveis neste meio [12c]. Assim, conclui-se que para as reações de ciclocondensação, maneira geral, é possível projetar os resultados em um simples modelo qualitativo de solvatação desenvolvido por Hughes e Ingold [50], onde são consideradas apenas interações eletrostáticas entre íons e moléculas dipolares no início e nos estados de transição. Baseado neste modelo, o efeito do solvente (líquido iônico) sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como (**Figura 6**):

- (i) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um decréscimo da velocidade das reações, onde a densidade de carga é menor no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (*I*);
- (ii) Um aumento na polaridade do solvente resulta em um aumento na velocidade das reações onde a densidade de carga é maior no estado de transição do que nas moléculas reagentes iniciais (*II*);

- (iii) Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, oriunda dos reagentes no estado de transição.

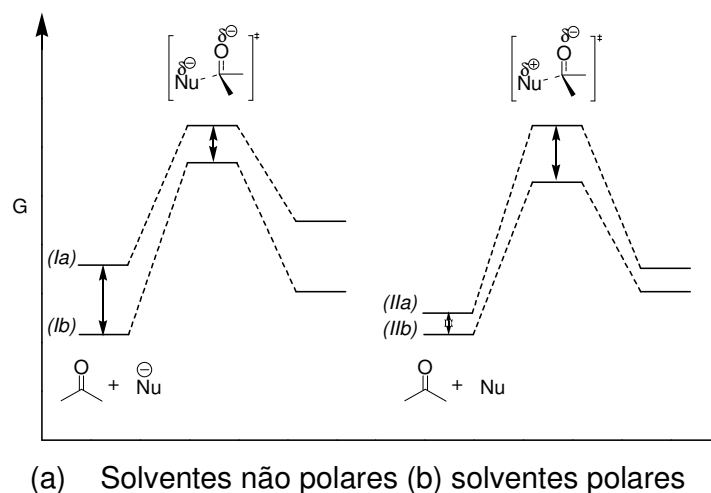
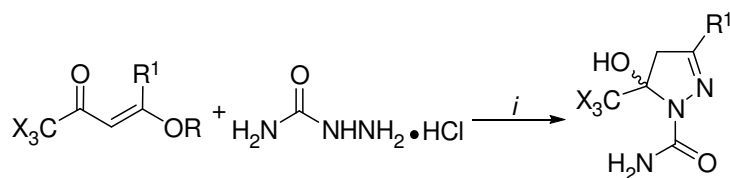


Figura 5. Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.

Outra importante conclusão deste trabalho de revisão foi que do total de resultados encontrados com a palavra chave *ionic liquids*, apenas 1% representavam artigos relatando reações de ciclocondensação em LI. Ainda neste 1% não havia nenhum relato da síntese de pirazóis e/ou 4,5-dihidro-1H-pirazóis. Então, na mesma publicação (revisão), *Martins e col.* [12c] apresentaram resultados da síntese de 4,5-dihidro-1H-pirazóis em líquido iônico. Os 4,5-dihidro-1H-pirazóis foram obtidos a partir da reação de alcóxi enonas com cloridrato de semicarbazida na presença de quantidade equimolar de LI. Como mostrado no **Esquema 20**, o método apresentou vantagens como maiores rendimentos, menor tempo de reação e ausência de piridina em relação ao método convencional.



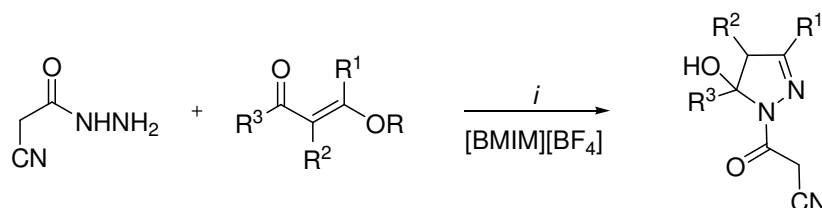
i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1 h

R	R1	X	Rend (%) ^a	
			LI	Método Convencional
Et	H	Cl	78	65
Me	Me	Cl	73	71
Me	Ph	Cl	86	89
Et	H	F	85	73
Me	Me	F	80	65
Me	Ph	F	80	-

^aRefluxo (EtOH), Py, 16 h [51].

Esquema 20

A seguir, então *Martins e col.* [52] publicaram a síntese de 1-cianoacetil-5-halometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazóis em líquido iônico. Os autores realizaram a reação entre cianoacetilhidrazida e enonas halometiladas em [BMIM][BF₄] a uma temperatura de 50 °C durante 10-180 minutos na presença de HCl para obtenção de 4,5-diidropirazóis com 62-95% de rendimento (**Esquema 21**).



i: HCl, 50 °C, 10-180 min

R: Me, Et; R¹: H, Me, Et, Pr; R²: H, Me; R¹ = R² :- (CH₂)₄-; R³: CF₃, CCl₃, CHCl₂, CO₂Et

Esquema 21

4. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS

4.1. Ressonância Magnética Nuclear

4.1.1. Deslocamento Químico de ^1H , ^{13}C e ^{19}F

O desenvolvimento das técnicas de RMN tem possibilitado a atribuição sistemática de sinais de um variado número de sistema moleculares. Devido a este fato, a RMN tem desempenhado papel importante na identificação de isômeros de posição [53, 54]. O deslocamento químico de núcleos como ^1H , ^{13}C e ^{19}F em alguns sistemas moleculares apresentam variações no deslocamento químico em determinadas condições experimentais. A posição de um grupo funcional em uma molécula pode ser atribuída por diferenças nos valores de deslocamento químico e por multiplicidade dos sinais decorrente do acoplamento dos spins. Um exemplo bastante claro deste fato é mostrado no trabalho publicado por Bonacorso e col. [53] (Figura 6).

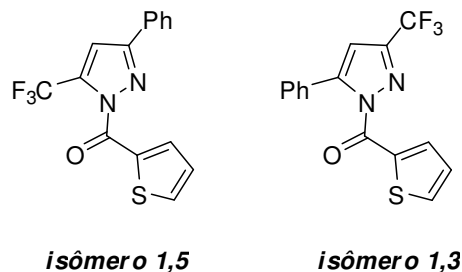


Figura 6. Estruturas de isômeros 1,3- e 1,5.

Os isômeros foram obtidos na proporção de 1:1 e foram facilmente identificados por deslocamento químico de RMN de ^{19}F . Os átomos de flúor do grupo CF_3 ligado em C5 ressonaram em -58,0 ppm e os ligados em C3 em -61,4 ppm. O espectro de RMN de ^1H em DMSO-d_6 dos isômeros também foi diferente com a diferença mais notável no deslocamento químico do H4 que foi de 7,99 ppm para isômero 1,5 e 7,27 ppm para o isômero 1,3. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C obtidos em DMSO-d_6 dos isômeros também apresentaram diferenças que possibilitaram a

identificação dos isômeros, principalmente nos carbonos C3 e C5 do anel pirazolínico. Para o isômero 1,5, C3 apresentou um $\delta = 152,8$ e C5 um $\delta = 134,3$; para o isômero 1,3 C3 apresentou $\delta = 143,2$ e C5 $\delta = 148,2$.

Outro exemplo claro da identificação de isômeros de posição por espectroscopia de RMN foi mostrado por Emelina e *col.* [54] em um extenso trabalho de estudo de regioquímica e identificação de isômeros (1,5 e 1,7) de pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

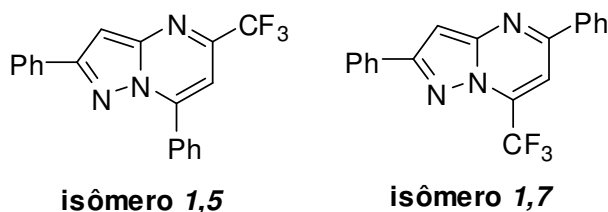


Figura 7. Estrutura de isômeros 1,5- e 1,7.

Neste trabalho, a determinação da regio-estrutura das pirazolopirimidinas foi baseada no deslocamento químico de hidrogênio e carbonos de anéis pirimidinas e grupos metilas com deslocamento químico característico observado previamente em espectros de RMN de compostos modelo 2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidinas: 5-metil, 7-metil-5,7-dimetil, com $C^5Me = \delta^1H \approx 2.6-2.7$ ppm, $\delta^{13}C \approx 24$ e ≈ 158 ppm e $C^7Me = \delta^1H \approx 2.8-2.9$ ppm, $\delta^{13}C \approx 17$ e ≈ 147 ppm. A comparação do deslocamento químico de 1H e ^{13}C dos compostos modelo e as pirazolopirimidinas sintetizadas mostraram que o isômero formado em maior quantidade era aquela que possuía o grupo trifluormetila na posição-7. A atribuição dos sinais de carbono do grupo trifluormetila e para os carbonos C5 e C7 ligados a este grupo foi fácil, pois eles aparecem como quartetos característicos com constantes de acoplamento de $J(C-F) \approx 280$ Hz e $J(C-CF_3) \approx 37$ Hz. A comparação dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos em estudo com os compostos modelo revelou que a introdução do grupo trifluormetila na posição-5 e -7, respectivamente, mudam o deslocamento químico por 10-12 ppm (**Figura 8**).

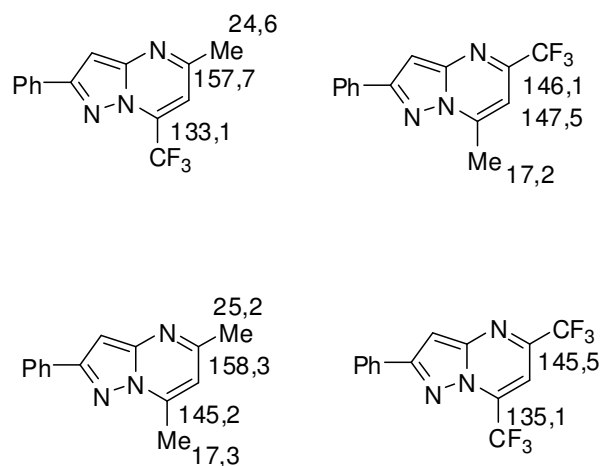


Figura 8. Deslocamentos químicos de ^{13}C de pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

Os sinais de ^{13}C observados nas pirazolopirimidinas para o C^5 e C^7 , quando ligados ao grupo CF_3 , aparecem como quartetos característicos com deslocamentos químicos consideravelmente diferentes: $\text{C}^5 \text{CF}_3\text{-C} \approx 147 \text{ ppm}$ e $\text{C}^7 \text{CF}_3\text{-C} \approx 134 \text{ ppm}$. A regioestrutura de pirazolopirimidinas que possuem grupos arila nas posições-5 ou 7 pode ser determinada pela atribuição do carbono *ipso* do anel arila ($\text{C}^5 \text{C}_{ipso} \approx 136 \text{ ppm}$, $\text{C}^7 \text{C}_{ipso} \approx 131 \text{ ppm}$) (**Figura 2**).

A análise do espectro de ^{19}F dos compostos em estudo mostrou que o deslocamento químico de ^{19}F dos grupos CF_3 são muito similares. Por exemplo: $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ -65,64 (isômero 1,7 $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{Me}$), $\delta^{19}\text{F} \text{C}^5\text{CF}_3$ -65,54 ppm (isômero 1,5 $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{Me}$). $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ -65,02 ($\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R} = \text{CF}_3$) e $\delta^{19}\text{F} \text{C}^5\text{CF}_3$ e $\delta^{19}\text{F} \text{C}^7\text{CF}_3$ dos compostos modelo -65,03 e -65,82 ppm respectivamente. Assim, foi concluído a partir deste trabalho, que a análise do espectro de RMN de ^{13}C permite a identificação exata da estrutura de cada isômero.

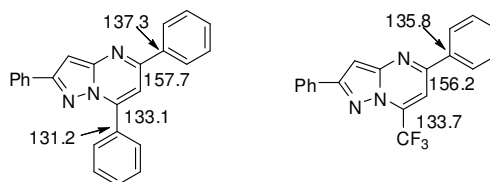


Figura 9 . Comparação do deslocamento químico de ^{13}C de pirazolo[1,5a]pirimidinas substituídas.

4.1.2. Acoplamento ^{13}C - ^{19}F através do espaço

Moléculas contendo átomos de carbono e de flúor podem apresentar o fenômeno de acoplamento de spins. Esse acoplamento pode ser descrito como sendo o acoplamento indireto dos spins através de elétrons de ligação e normalmente não é importante além de três ligações [55]. Este tipo de acoplamento depende de alguns fatores como o número de ligações separando os dois núcleos, a geometria entre eles, e ainda, as propriedades eletrônicas dos substituinte ligado no sistema.

Usualmente, a informação sobre os estados dos spins é transmitida através de elétrons ligantes, mas em alguns casos, essa transmissão pode ser realizada predominantemente *através do espaço* [56], devido a proximidade dos núcleos, especialmente em alguns casos essa pode ser uma importante ferramenta para a identificação de moléculas.

Diversos exemplos de acoplamento F-F, F-H e C-F têm sido reportados na literatura. Este tipo de interação pode ser utilizado na identificação de isômeros de posição [57]. Na Figura 7 estão descritas algumas estruturas que apresentam este tipo de interação, além das constantes de acoplamento.

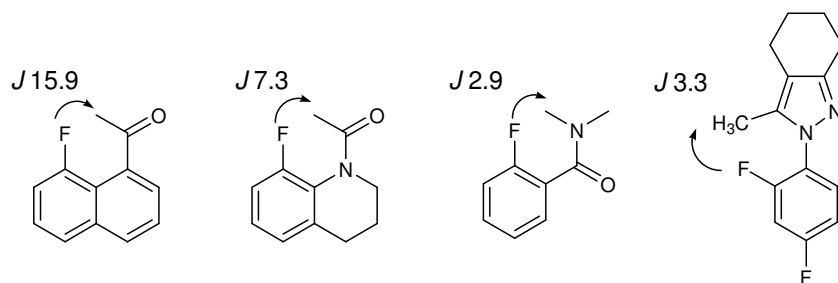


Figura 10. Representação do acoplamentos C-F através do espaço.

É perceptível que baseado em relatos da literatura, este acoplamento é sempre entre um átomo fixo e um grupo que tenha rotação livre. Portanto, a possibilidade de acoplamento entre dois grupos que contenham livre rotação, como por exemplo, CF_3 e *tert*-butila seria inédita.

4.2. Espectrometria de Massas

A espectrometria de massas tem sido usada algumas vezes na identificação e caracterização de isômeros de posição. Em 2009, Martins e col. [58] publicaram um trabalho mostrando que a identificação de regioisômeros 1,3 e 1,5 de alquil-1*H*-pirazóis foi possível através da análise do espectro de massas destes compostos. O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazolínico, observado nos espectros de massa dos N-alquil-3,5-dimetilpirazóis (**Figura 11**), por exemplo poderia facilmente identificar os isômeros N-alquil-3(5)trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazóis.

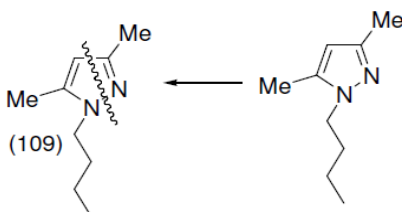


Figura 11. O fragmento iônico resultante do rompimento do anel pirazolínico, observado nos espectros de massa dos N-alquil-3,5-dimetilpirazóis.

Porém está quebra típica de pirazóis não foi observada nos espectros de massa dos N-alquil-3(5)trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazóis estudados (**Figura 12**). Por outro lado, foi observada a formação de outros fragmentos dos como a perda dos grupos metila e/ou trifluormetila cuja abundância foi diferente para cada isômero (**Figura 12**).

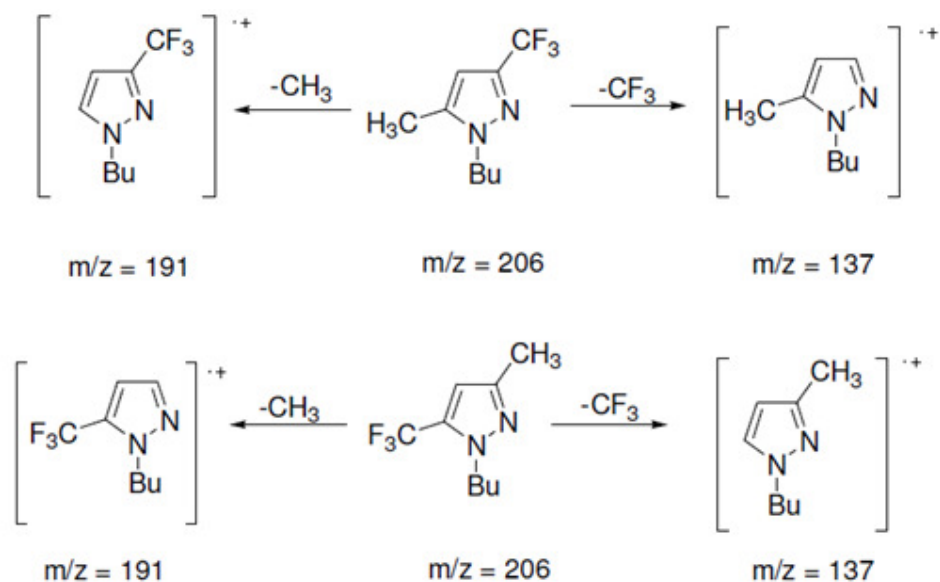


Figura 12. Cátions pirazolíneos observados no espectro de massa do N-butil-3(5)trifluormetil-3(5)-metil-1*H*-pirazol.

As diferenças de estabilidade e a abundância dos fragmentos permitiu a identificação dos isômeros 1,3 e 1,5. A estabilidade dos cátions formados foi confirmada pela determinação da energia destes por cálculos semi-empíricos de orbitais moleculares usando o método AM1 através do Pacote HyperChem 7.52 (Hypercube Inc., USA) [59].

III. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo inicialmente será apresentada a numeração e nomenclatura dos *N*-tert-butil-(5)-Aрил(Alquil)pirazóis (**3** e **4**) e *N*-tert-butil-3(5)-trifluormetilpirazóis (**6**, **7**), sintetizados neste trabalho. A seguir será mostrada a síntese destes compostos, discutindo condições reacionais, a influência dos líquidos iônicos no resultado das respectivas reações e, ainda, a identificação dos compostos obtidos. Além disso, será apresentada uma proposta para o mecanismo destas reações. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS

A numeração dos reagentes e produtos deste trabalho é apresentada na **Figura 13**. Foi estabelecida a seguinte numeração: enamionas (**1a-l**), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina (**2**), (5)(3)-Aрил(Alquil)pirazóis (**3** e **4**), enonas (**5**), 3-trifluormetil-5-arilpirazóis (**6**) e 5-trifluormetil-3-arilpirazóis (**7**). Os LIs não foram numerados, pois foi considerado que o uso de sua sigla é estabelecida e amplamente divulgado na literatura.

A obtenção das enonas [14], enamionas [17] e dos líquidos iônicos seguiram procedimento descrito na literatura. [60]

As nomenclaturas utilizadas dos compostos obtidos nesta dissertação, bem como a dos líquidos iônicos utilizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 1-4**.

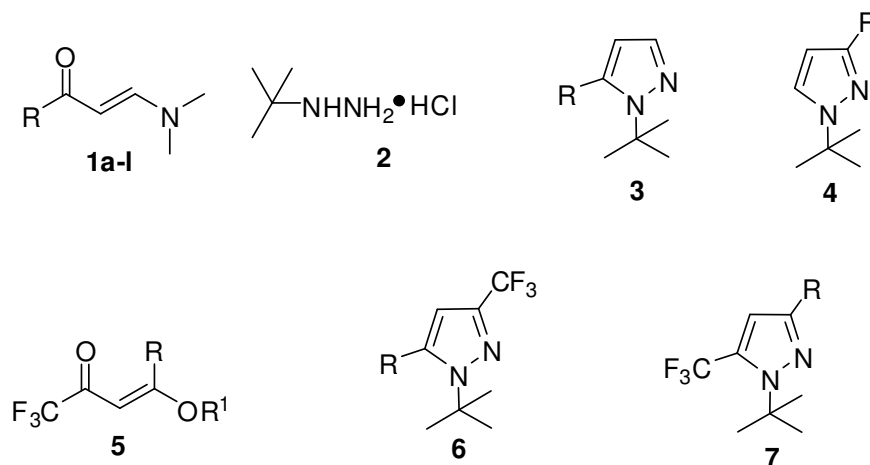


Figura 13. Numeração de reagentes e produtos deste trabalho.

Tabela 1. Nomenclatura dos Líquidos Iônicos.

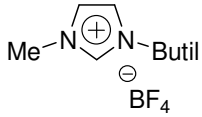
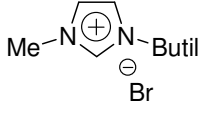
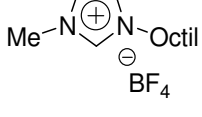
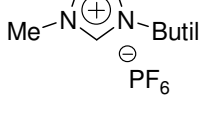
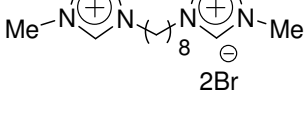
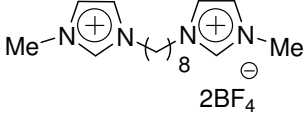
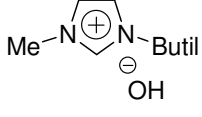
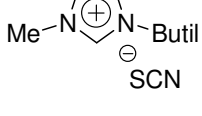
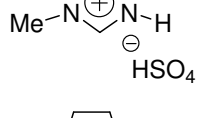
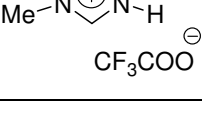
Sigla	Estrutura	Nomenclatura
[BMIM][BF ₄]		Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][Br]		Brometo de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[OMIM][BF ₄]		Tetrafluoroborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][PF ₆]		Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][Br]		Dibrometo de 1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[DBMIM][BF ₄]		Di(tetrafluoroborato)-1-bisbutil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][OH]		Hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[BMIM][SCN]		Tiocianato de 1-butil-3-metilimidazolíneo
[HMIM][HSO ₄]		Hidrogênio Sulfato de 1H-3-metilimidazolíneo
[HMIM][CF ₃ CO ₂]		Trifluoroacetato de 1H-3-metilimidazolíneo

Tabela 2: Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis **3a-l** e **4a**.

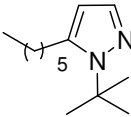
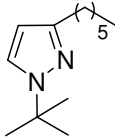
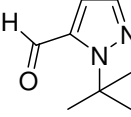
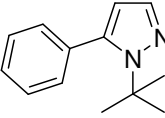
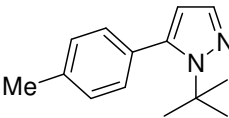
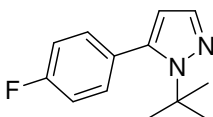
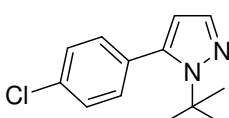
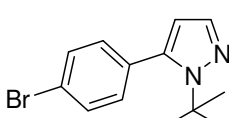
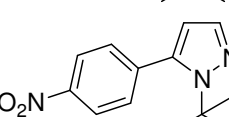
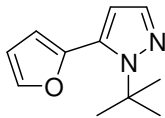
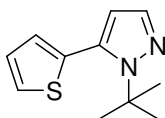
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		5-Hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
4a		3-Hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3b		5-Formil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3c		5-fenil-1-(1,1-Dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3d		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3e		5-(4-Fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3f		5-(4-Clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3g		5-(4-Bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3h		1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
3i		5-Fur-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
3j		1-(1,1-dimetiletil)-5-(tien-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 2: Nomenclatura dos 5-Aril(Alquil)pirazóis **3l**.

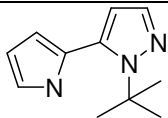
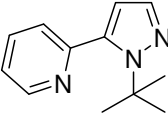
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3k		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(pirrol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol
3l		1-(1,1-Dimetiletil)-5-(pirid-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 3. Nomenclatura dos 3-trifluórmetil-1*H*-pirazol **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6c		5-Fenil- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6d		3-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
6m		3-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol
6e		5-(4-Fluorfenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6f		5-(4-Clorofenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6g		5-(4-Bromofenil)- 3-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6i		3-Trifluormetil-5-(fur-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
6j		3-Trifluormetil-5-(tien-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 3. Nomenclatura dos 3-trifluórmetil-1*H*-pirazol **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n**.

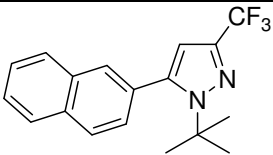
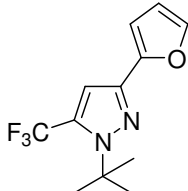
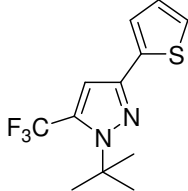
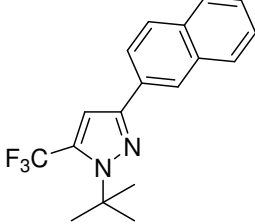
Composto	Estrutura	Nomenclatura
6n		3-Trifluorometil-1-(1,1-dimetiletil)-5-(naft-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos 5-trifluórmetil-1*H*-pirazol **7c-g**, **7m**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7c		3-Fenil- 5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)- 1 <i>H</i> -pirazol
7d		5-Trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(4- metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
7m		5-Trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(4- metoxifenil)- 1 <i>H</i> -pirazol
7e		3-(4-Fluórfenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7f		3-(4-Clorofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7g		3-(4-Bromofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1- dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol

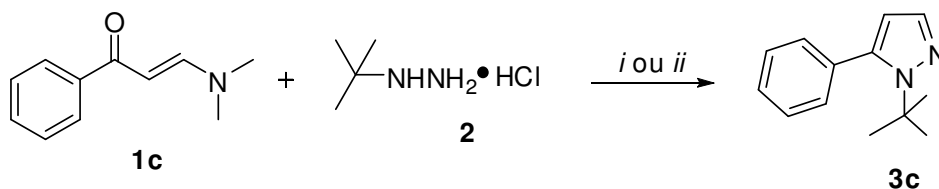
Tabela 4. Nomenclatura dos 5-trifluórmetil-1*H*-pirazol **7i,7j** e **7n**.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
7i		5-Trifluormetil-3-(fur-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7j		5-Trifluormetil-3-(tien-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
7n		5-Trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-3-(naft-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol

2. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS (5)(3)-ARIL(ALQUIL)PIRAZÓIS

2.1. Síntese dos (5)(3)-aril(alquil)pirazóis

A reação de ciclocondensação da enaminona **1c** (R=Ph) com cloridrato *N-tert*-butilhidrazina **2** foi realizada na presença de dez diferentes líquidos iônicos (**Esquema 21**). A partir deste estudo foi possível determinar a melhor condição reacional. A reação foi realizada a uma temperatura de 80 °C durante 1 hora, utilizando os LIs descritos no **Esquema 21** observou-se total conversão dos reagentes nos pirazóis desejados com rendimentos de 55-96% (**Esquema 21**). A mesma reação foi testada também utilizando etanol como solvente a 80 °C de temperatura, um rendimento de 77% foi observado. A relação molar utilizada nestes experimentos foi de 1mmol da enaminona, 1.2 mmol da hidrazina em 1mmol de líquido iônico ou em 5mL de etanol.



i: LI, 80 °C, 1h

ii: Etanol, 80 °C, 1h

Meio Reacional	Rendimento (%)	Meio Reacional	Rendimento (%)
[BMIM][BF ₄]	96	[HMIM][HSO ₄]	81
[OMIM][BF ₄]	55	[HMIM][CF ₃ CO ₂]	73
[DBMIM][BF ₄]	78	[BMIM][OH]	85
[BMIM][PF ₆]	62	[BMIM][SCN]	75
[BMIM][Br]	79	Etanol	77
[DBMIM][Br]	75		

Esquema 21

2.2. Efeitos dos Diferentes Líquidos Iônicos na Reação de Ciclocondensação

Através dos resultados descritos no **Esquema 22**, é possível observar que houve variação nos rendimentos observados, dependendo do tipo de líquido iônico utilizado. Para melhor explicação destes resultados, os líquidos iônicos serão divididos em três grupos distintos, e dentre estes serão discutidos as diferenças estruturais (variação de cátions e ânions), as quais levam a diferentes propriedades físicas e químicas e portanto uma diferença na atividade catalítica. Os LI foram classificados dependendo do tipo de ânio e cátion que apresentam.

No **Grupo 1** estão os líquidos iônicos que contém um cátion o qual apresenta acidez de Lewis, ou seja, um cátion capaz de receber um par de elétrons. Já no **Grupo 2** estão os líquidos iônicos que contém um cátion o qual apresenta acidez de Brønsted, ou seja, cátions capazes de doar um próton. Diferentemente destes dois grupos, no **Grupo 3** estão os líquidos iônicos que apresentam basicidade de Lewis, ou seja apresentam o ânion com capacidade de doar par de elétrons (**Figura 14**).

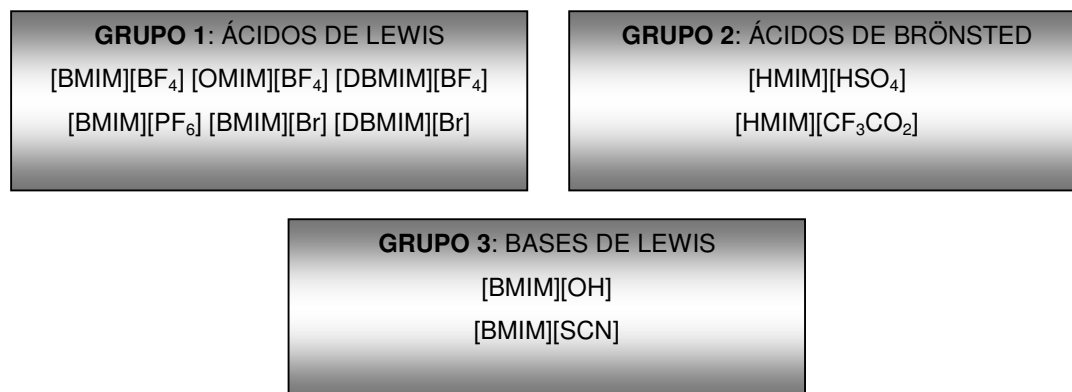
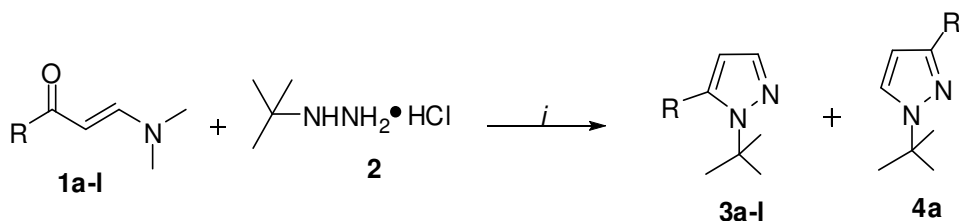


Figura 14. Divisão em grupos dos líquidos iônicos, de acordo com as suas propriedades físicas e químicas.

Entre os líquidos iônicos que estão no **Grupo 1**, [BMIM][BF₄], [OMIM][BF₄], [DBMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][Br] e [DBMIM][Br] foi possível observar diferença nos rendimentos na reação. O LI [BMIM][BF₄] apresentou o

melhor rendimento da reação, quando comparado com o [OMIM][BF₄], [DBMIM][BF₄], [BMIM][PF₆], [BMIM][Br] e [DBMIM][Br] para a reação de ciclocondensação entre **1c** e **2**. Provavelmente este resultado seja resultante da diferença de polaridade apresentadas pelos diferentes LI. Os LI como [OMIM][BF₄] e [DBMIM][BF₄] apresentam uma cadeia alquílica longa e com isso diminui a sua polaridade, conseqüentemente diminui a sua capacidade de solvatação e solubilização dos reagentes [12]. Já quando comparamos [BMIM][BF₄] com [BMIM][PF₆], a diferença de polaridade pode ser atribuída ao ânion. O íon BF₄ é mais polar do que PF₆, devido a sua geometria [12]. [DBMIM][Br] e [DBMIM][BF₄] apresentaram rendimentos similares, o que sugere que o troca de ânion não afeta significativamente a reação. Lis que apresentam características de ácidos de Brønsted no cátion (**Grupo 2**) também apresentaram diferenças nos rendimentos. Por exemplo, [HMIM][HSO₄] teve melhor rendimento, comparando com [HMIM][CF₃CO₂].

No **Grupo 3** estão os líquidos iônicos que apresentam basicidade de Lewis (classificação de acordo com o ânion). O LI [BMIM][OH] apresentou melhor rendimento quando comparado com [BMIM][SCN], isto pode ser atribuído a maior basicidade (pKa) do ânion ⁻OH (H₂O, pKa = 15,7) em relação ao ⁻SCN (HSCN, pKa = -1,28) [61], pois um maior valor de pKa reflete uma maior capacidade de coordenação do ânion. Avaliando todos esses resultados, foi possível observar que o melhor LI para esta reação de ciclocondensação é o [BMIM][BF₄]. Então, foi realizada a síntese de uma série de pirazóis provindos de diferentes enaminonas **1b-I** com *N-ter*tbutilhidrazina **2** a uma temperatura de 80°C durante uma hora (**Esquema 22**). Os rendimentos dos pirazóis **3a-I** e **4a** estão descritos na **Tabela 5**.



i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1h

1	a	b	c	d	e	f	g
R	Hexil	Dimetoximetil	Ph	4-Me-Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-Br-Ph
3	a	b	c	d	e	f	g
R	Hexil	CHO	Ph	4-Me-Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-Br-Ph

1	h	i	J	k	l
R	4-O ₂ N-Ph	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Piridin-2-il
3	h	i	J	k	l
R	4-O ₂ N-Ph	Fur-2-il	Tien-2-il	Pirrol-2-il	Pirid-2-il

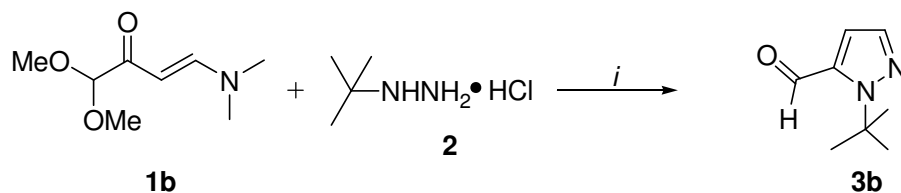
Esquema 22

Tabela 5. Rendimentos dos pirazóis **3a-l**.

Entrada	R	Rend. (%)	Entrada	R	Rend. (%)^a
1	Hexil	73 ^b	7	4-Br-Ph	95
2	CHO	55	8	4-O ₂ N-Ph	72
3	Ph	96	9	Fur-2-il	79
4	4-Me-Ph	96	10	Tien-2-il	81
5	4-F-Ph	85	11	Pirrol-2-il	78
6	4-Cl-Ph	93	12	Piridin-2-il	92

^aRendimento do produto isolado. ^bMistura de isômeros 1,5- e 1,3- na proporção de 7:1 (determinada através de RMN).

De acordo com a **Tabela 5**, é possível observar que de maneira geral os rendimentos foram bons (72–96%), com exceção do pirazol derivado da enaminona **1b** (R = dimetoximetil) o qual sofreu reação de hidrólise, resultando na formação de um aldeído com rendimento de 55%. **Esquema 23**.



i: [BMIM][BF₄], 80 °C, 1h

Esquema 23

A reação com a enaminona **1a** (R = Hexil) foi a única que apresentou mistura de isômeros 1,5- e 1,3- (**Figura 15**) na proporção de 7:1 do isômero 1,5- em relação ao 1,3-.

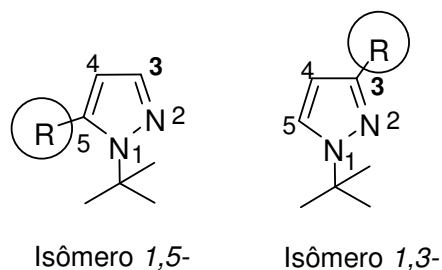


Figura 15. Representação esquemática dos isômeros 1,3- e 1,5-.

3. IDENTIFICAÇÃO DOS ISÔMEROS

A identificação dos produtos obtidos foi realizada através de técnicas de ressonância magnética nuclear e Difração de Raios-X.

3.1. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-l** e **4a**

A atribuição do isômero formado foi realizada através de comparação com dados da literatura de deslocamento químico de RMN ^1H e ^{13}C (**Figura 16**) [62]. Os dados de RMN ^1H e ^{13}C para os pirazóis **3a-l** estão descritos na **Tabela 6**.

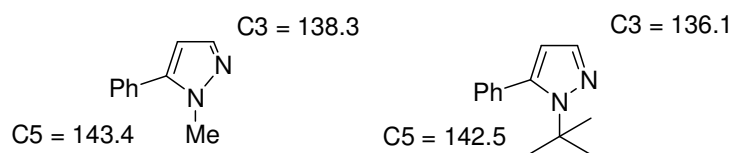


Figura 16. Comparação de deslocamentos químicos

Através dos espectros de RMN ^1H foi possível observar o aparecimento de sinais característicos para os dois hidrogênios vinílicos, H3 e H4 (compostos **3a-l**) na faixa de 6,12 a 7,03 ppm para o H4 e 7,20 a 7,49 ppm para o H3. Já para o composto **4a** o deslocamento químico foi de 5,99 ppm para o H4 e 7,39 ppm para o H5. Estes sinais foram identificados com o desdobramento na forma de dubletos devido ao acoplamento vicinal (3J), com constantes de acoplamento na faixa de 1,6 – 1,9 Hz. As metilas (do grupamento *tert*-butila) são hidrogênios quimicamente equivalentes, ou seja, apareceram na forma de um singlete relativo a 9H na faixa de 1,52 a 1,64 ppm.

Os sinais de RMN ^{13}C dos pirazóis referentes ao grupamento *tert*butila permaneceram na faixa de 29,3 a 30,3 ppm, também quimicamente equivalentes. Os sinais referentes aos C3 de 136,1 a 138,0 ppm, C4 na faixa de 105,9 a 119,1 ppm e C5 entre 133,7 e 141,6. Os dados de deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para cada composto estão descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-l** e **4a**.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
3a		0,89-0,90 (m, 6H, 2CH ₃), 1,26-1,35 (m, 8H, 6CH ₂); 1,54-1,56 (m, 1H, CH ₂), 1,63 (s, 9H, Bu ^t), 2,75-2,82 (m, 1H, CH ₂), 6,08 (s, H4), 7,20 (s, H3)	13,9 (CH ₃), 22,5 (CH ₂), 24,8 (CH ₂), 29,2 (CH ₂), 29,9 (CH ₂), 30,3 (Bu ^t), 31,8 (CH ₂), 59,6 (C), 105,9 (C4), 136,2 (C3), 143,2 (C5)
4a		0,89-0,90 (m, 6H, 2CH ₃), 1,26-1,35 (m, 8H, 6CH ₂); 1,54-1,56 (m, 1H, CH ₂), 1,64 (s, 9H, Bu ^t), 2,75-2,82 (m, 1H, CH ₂), 5,99 (d, H4), 7,39 (d, H5)	12,2 (CH ₃), 22,4 (CH ₂), 23,9 (CH ₂), 28,1 (CH ₂), 29,1 (CH ₂), 29,7 (CH ₂), 30,2 (Bu ^t), 59,3 (C), 105,9 (C4), 136,2 (C3), 135,8 (C5);
3b		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 7,03 (s, 1H, H4), 7,48 (s, 1H, H3), 9,91 (s, 1H, CHO)	29,3 (Bu ^t), 68,9 (C), 119,1 (C4), 136,1(C3), 139,8 (C5), 178,5 (CO);
3c		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,14 (d, $J = 1.7$, H4), 7,35-7,36 (m, 5H, Ar), 7,47 (d, $J = 1.7$, H3)	31,0 (Bu ^t), 60,9 (C), 109,1 (C4), 127,6, 128,2, 130,3, 134,2 (Ar), 136,1 (C3), 142,5 (C5)
3d		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 2,40 (s, 3H, CH ₃), 6,12 (d, $J = 1.6$, H4), 7,15-7,26 (m, 4H, Ar) 7,46 (d, $J = 1.6$, H3);	21,2 (CH ₃), 31,0 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,2 (C4), 128,3, 130,2, 131,2, 136,2 (Ar), 138,0 (C3), 142,6 (C5)
3e		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, $J =$ 1,7, H4), 7,03-7,35 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, $J = 1.7$, H3)	31,0 (Bu ^t), 60,9 (C), 109,4 (C4), 114,7 (d, $^2J = 21$, Ar), 130,1 (d, $^4J = 3$, Ar), 132,0 (d, 3J $= 8$, Ar), 136,2 (C3), 141,3 (C5), 162,6 (d, $^1J = 248$, Ar)

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis 3a-l e 4a.

Composto	Estrutura	RMN ^1H $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
3f		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,12 (d, $J = 1.6$, H4), 7,25-7,38 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, $J = 1.6$, H3)	31,1 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,3 (C4), 127,9, 131,6, 132,7, 134,4 (Ar), 136,3 (C3), 141,1 (C5)
3g		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, $J = 1.7$, H4), 7,22-7,52 (m, 4H, Ar), 7,46 (d, $J = 1.7$, H3)	31,1 (Bu ^t); 61,1 (C), 109,4 (C4); 122,6, 130,9, 132,0, 133,2 (Ar), 136,4 (C3), 141,2 (C5);
3h		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,13 (d, $J = 1.7$, H4), 7,76 (d, $J = 1.7$, H3), 7,30-7,39 (m, 4H, Ar)	31,0 (Bu ^t), 61,0 (C), 109,3 (C4), 127,9, 131,6, 132,6, 134,3 (Ar), 136,3 (C3), 141,1 (C5)
3i		1,52 (s, 9H, Bu ^t), 6,35 (d, $J = 1.8$, H4), 6,45 (m, 1H, fur-2-il), 6,47 (m, 1H, fur-2-il), 7,46 (d, $J = 1.8$, H3), 7,53 (m, 1H, fur-2-il)	29,8 (Bu ^t), 60,7 (C), 110,7 (C4), 111,0, 111,2, 142,3, 144,9 (C6, C7, C8, C9), 136,1 (C3), 144,6 (C5);
3j		1,54 (s, 9H, Bu ^t), 6,30 (d, $J = 1.8$, H4), 7,05-7,07 (m, 1H, tien-2-il), 7,41 (d, $J=1.5$, 1H, tien-2-il), 7,43 (d, $J = 1.5$, 1H, tien-2-il), 7,46 (d, $J = 1.8$, H3)	30,6 (Bu ^t), 61,2 (C), 111,5 (C4), 126,4; 127,0, 129,6, 134,2 (C6, C7, C8, C9), 133,7 (C5), 136,1 (C3)

Tabela 6. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos pirazóis **3a-I** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
3k		1,51 (s, 9H, Bu ^t), 6,31-6,35 (m, 1H, pirrol-2-il), 6,25 (d, $J = 2.3$, 1H, pirrol-2-il), 6,19-6,22 (m, 1H, H4), 6,76-6,79 (m, 1H, pirrol-2-il), 7,37 (d, $J = 1.8$, 1H, H3), 9,03 (s, N-H)	30,3 (Bu ^t), 60,7 (C), 108,6 (C4), 110,8, 111,4, 118,1, 139,8 (C6, C7, C8, C9), 136,1 (C3), 134,5 (C5);
3l		1,53 (s, 9H, Bu ^t), 6,28 (d, $J = 1.7$, H4), 7,29 (t, 1H, pirid-2-il), 7,40 (d, $J = 1.7$, 1H, pirid-2-il), 7,49 (d, $J = 1.7$, H3), 7,72 (t, 1H, pirid-2-il), 8,66-8,68 (m, 1H)	30,6 (Bu ^t), 61,2 (C), 109,2 (C4), 122,8, 125,1, 136,1, 148,8, 153,2 (C6, C7, C8, C9, C10), 136,4 (C3), 141,6 (C5)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

2.4 Dados de Espectrometria de Massas dos pirazóis **3a-I** e **4a**

Na espectrometria de massas, os pirazóis **3c-I** seguem um padrão de fragmentação exemplificado pelo composto **3c**, descrito na **Figura 10**. Com base nela, podemos observar que as perdas mais características são:

- (i) fragmento de m/z 56 referente a perda do grupamento *tert*-butila, o qual origina um radical terciário, bastante estável;
- (ii) fragmento de m/z 15 referente a perda de uma metila;
- (iii) fragmento de m/z 85 referente ao rompimento das ligações N2C3 e C5N1.

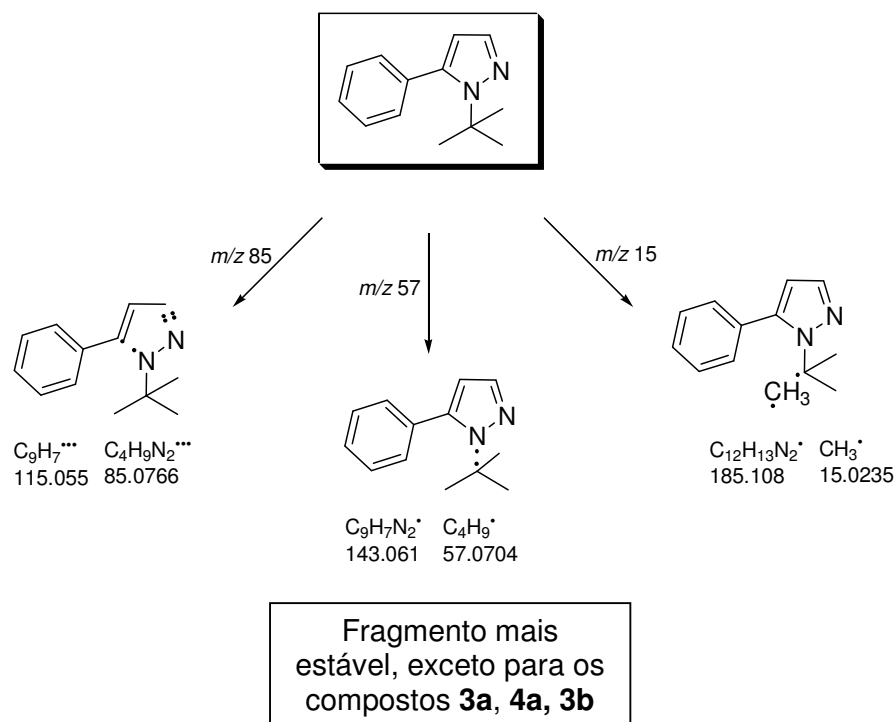


Figura 17. Principais fragmentações dos pirazóis **3c-I**

Para os pirazóis **3a/4a** e **3b**, a fragmentação ocorreu parcialmente semelhante quando comparado com o padrão descrito acima. Para o composto **3a/4a**, além da fragmentação descrita na **Figura 12 (i)**: perda de um fragmento de m/z 56 referente ao grupamento *tert*butila; **(ii)**: fragmento de m/z 15 referente à perda de uma metila) também foi possível observar a fragmentação da cadeia alquílica, originando fragmentos de m/z 14 unidades. Ainda, para o pirazol **3b**, a única fragmentação foi a perda do grupamento *tert*butila. Na **Tabela 7**, estão descritas as fragmentações encontradas para os pirazóis **3a-I** e **4a**, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Tabela 7. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **3a-l** e **4a**, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Composto	EM ^a [m/z (%)]
3a	208 (M ⁺ , 12), 193 (13), 153 (17), 123 (13), 82 (100)
4a	208 (M ⁺ , 35), 193 (32), 151 (25), 123 (13), 82 (100)
3b	151 (M ⁺ , 19), 95 (100), 57 (17)
3c	200 (M ⁺ , 17), 185 (10), 144 (100), 115 (12)
3d	214 (M ⁺ , 11), 199 (6), 158 (100), 128 (15)
3e	218 (M ⁺ , 22), 203 (12), 162 (100), 133 (22)
3f	234 (M ⁺ , 20), 219 (9), 178 (100), 149 (5)
3g	279 (M ⁺ , 15), 263 (5), 223 (100), 195 (6)
3h	245 (M ⁺ , 13), 230 (14), 189 (100), 159 (25)
3i	190 (M ⁺ , 52), 174 (4), 134 (100), 105 (24)
3j	206 (M ⁺ , 25), 191 (3), 150 (100), 121 (11)
3k	189 (M ⁺ , 22), 174 (1), 133 (100), 104 (25)
3l	201 (M ⁺ , 28), 186 (9), 145 (100), 117 (26)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890.

2.5. Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis 3a-l e 4a

Os compostos obtidos também tiveram a sua pureza confirmada através de Análise Elementar e Pontos de Fusão, descrito na **Tabela 8**. Além disso, abaixo também está determinada a Fórmula e Massa Molecular de todos os compostos.

Tabela 8. Dados físicos dos compostos **3a-l** e **4a**

Comp.	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g/mol)	Ponto de Fusão (°C)	Análise Elementar (%)		
				Calculado	Experimental	
				C	H	N
3a/4a	C ₁₃ H ₂₄ N ₂	208,34	óleo	74,94/74,65	11,61/11,20	13,45/14,15
3b	C ₈ H ₁₂ N ₂ O	152,19	óleo	63,13/62,98	7,95/7,85	18,41/18,02
3c	C ₁₃ H ₁₆ N ₂	200,28	95-97	77,96/77,74	8,05/8,05	13,99/14,23
3d	C ₁₄ H ₁₈ N ₂	214,31	92-94	78,46/77,73	8,47/8,43	13,07/13,84
3e	C ₁₃ H ₁₅ FN ₂	218,27	75-77	71,53/71,16	6,93/6,86	12,83/13,11
3f	C ₁₃ H ₁₅ ClN ₂	234,72	138-140	66,52/66,40	6,44/6,59	11,93/12,24
3g	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂	279,18	164-166	55,93/55,98	5,42/5,41	10,03/10,15
3h	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂	245,28	148-150	63,66/63,72	6,16/6,34	17,13/17,12
3i	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	190,24	óleo	69,45/69,18	7,42/7,23	14,73/14,87
3j	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	206,31	óleo	64,04/64,00	6,84/6,63	13,58/13,87
3k	C ₁₁ H ₁₅ N ₃	189,26	óleo	69,81/69,95	7,99/8,23	22,20/22,46
3l	C ₁₂ H ₁₅ N ₃	201,27	óleo	71,61/72,02	7,51/7,44	20,88/20,54

3.5. Dados de Raios-X

A obtenção dos pirazóis **3a-l** e **4a** pôde ser confirmada também, com base no experimento de Difração de Raios-X. O ORTEP apresentado na **Figura 11** foi obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do pirazol **3h**. A partir disto, é possível inferir que o isômero formado é o *1,5*- e no caso do composto **4a**, identificado como isômero *1,3*-.

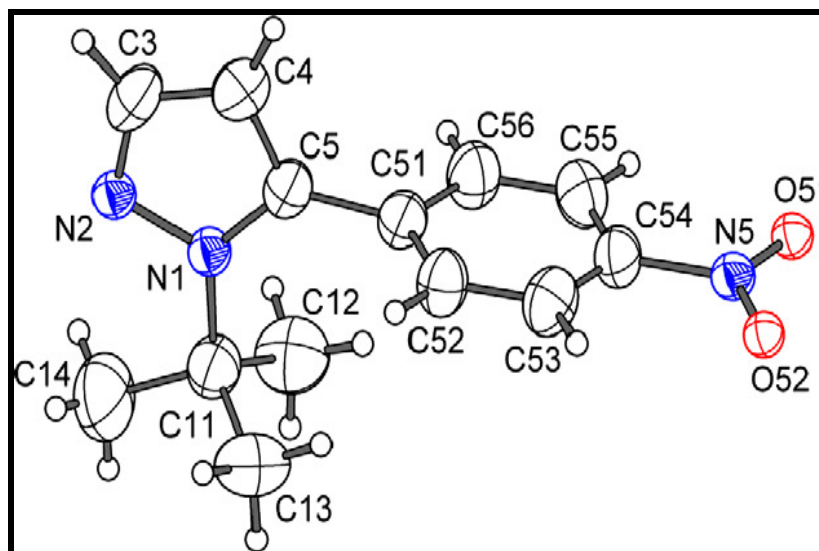
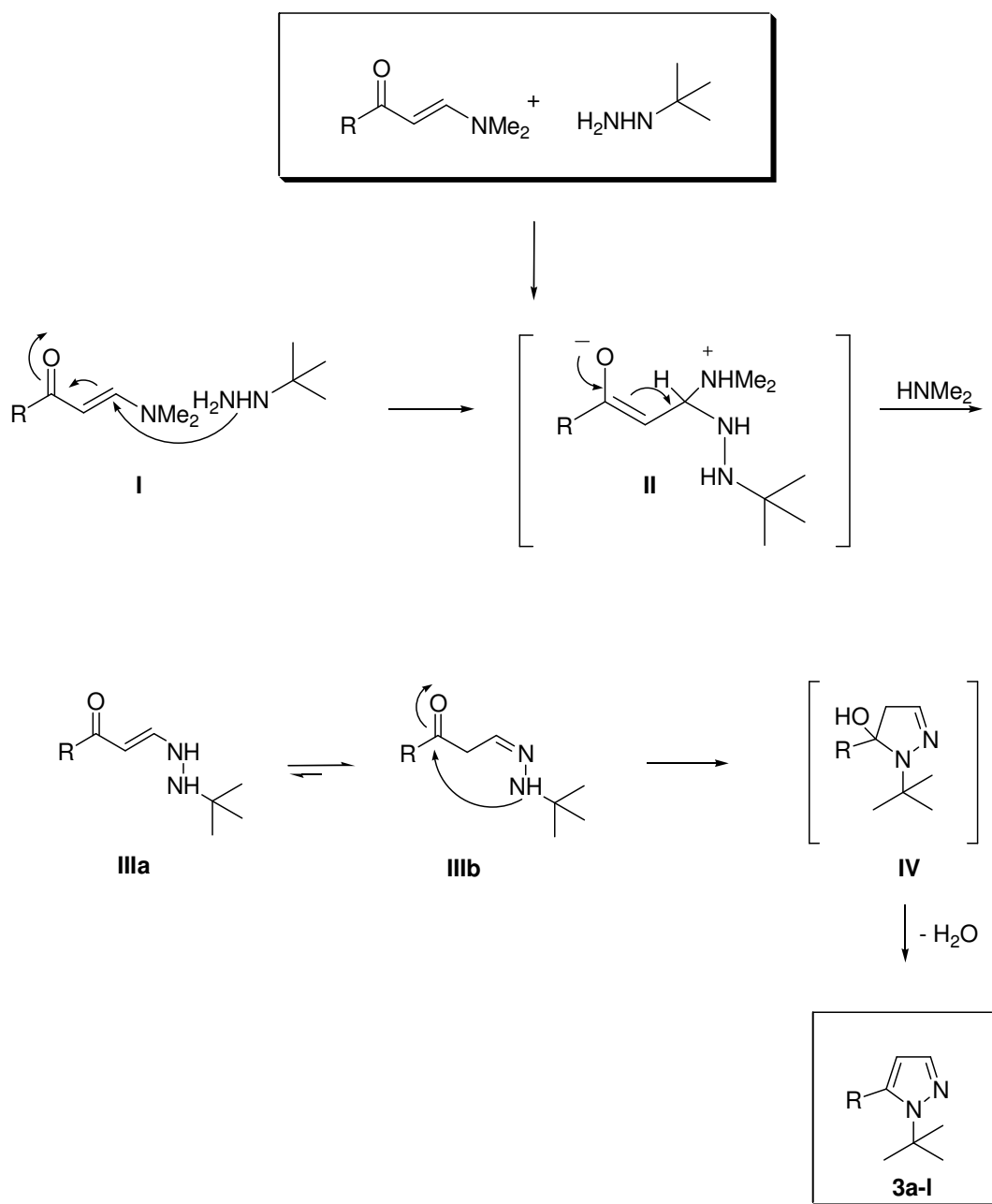


Figura 18. ORTEP obtido a partir da Difração de Raios-X em monocristal do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol (composto 3h) [63]

O trabalho referente a esta parte da dissertação já está publicado, conforme referência [64].

3.6. Mecanismo proposto de reação para a formação dos pirazóis 3a-I

Abaixo está o **Esquema 24**, o qual representa o mecanismo proposto de formação para os pirazóis **3a-I**.

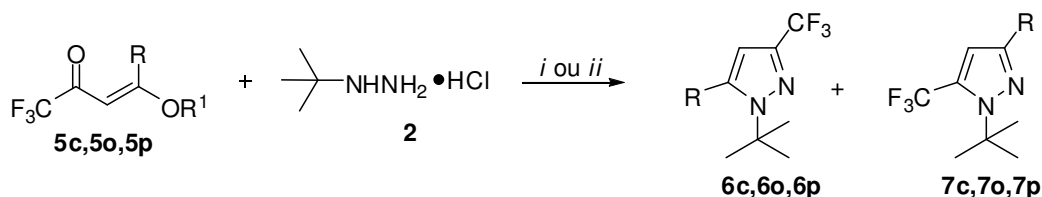


Esquema 24

4. SÍNTESE E IDENTIFICAÇÃO DOS 3(5)-TRIFLUORMETIL-5(3)-ARILPIRAZÓIS

4.1. Síntese dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n)

Em um primeiro momento, foi realizada uma série de experimentos para avaliar a reatividade de três enonas (**5c**, **5o**, **5p**) com cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina, definindo, assim, a melhor condição reacional para a síntese dos pirazóis **6c**, **6o**, **6p** e **7c**, **7o**, **7p** (Esquema 25). Foram escolhidas três enonas com diferentes substituintes na posição 4 da enona: (i) com fenila (**5c**), (ii) metila (**5o**); (iii) e hidrogênio (**5p**) utilizando [BMIM][BF₄] ou EtOH como solventes. Foi realizada a reação entre estas três enonas **5c**, **5o**, **5p** com **2**, na presença de piridina a temperatura ambiente em etanol e em [BMIM][BF₄], no entanto nos dois solventes, não houve total conversão do material de partida nos produtos desejados (Tabela 9). As mesmas reações foram realizadas utilizando 78 °C de temperatura (ponto de ebulição do etanol). A esta temperatura foi determinado um tempo necessário de 15 horas para completa conversão das enonas nos pirazóis desejados.



i: Piridina, [BMIM][BF₄], 78 °C, 15 h

ii: Piridina, Etanol, 78 °C, 15 h

Esquema 25

A perda do grupo *tert*-butila pode ter sido causada pelas condições reacionais bastante ácidas, devido à presença do HCl proveniente do cloridrato de *tert*-butilhidrazina [65]. Quando a reação com a enona **5p** (R=H) foi realizada em EtOH, subprodutos não identificados foram observados. Além disso, podemos observar que os rendimentos em etanol deram bastantes

baixos quando comparado com o Líquido Iônico. Também foi observado que a enona contendo grupo fenila na posição 4 (**5c**) apresentou o melhor rendimento, quando comparada com **5o** e **5p** (**Tabela 9**). Portanto com base nisso, pôde-se inferir que a melhor condição da reação foi utilizando a enona **5c** (1mmol) com N-tertbutilhidrazina (1.5mmol) na presença de piridina (1.5mmol), a 78 °C durante 15h (**Tabela 9**).

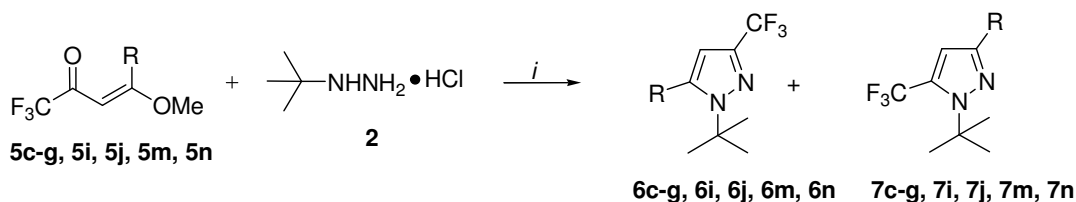
Tabela 9. Determinação da melhor condição da reação entre **5p,o,c** e **2**.

	R ¹ /R	Etanol			[BMIM][BF ₄]		
		Prod.	Razão Molar 6:7	Rend ^a (%)	Prod.	Razão Molar 6:7	Rend ^a (%)
5p	Et/H	(6p + 7p) + subprodutos ^b			6p + 7p	75 : 25	44
5o	Me/Me	6o + 7o	24 : 76	56	6o + 7o	66 : 34	58
5c	Me/Ph	6c + 7c	36 : 64	65	6c + 7c	15 : 85	85

^aRendimento do produto isolado

^bRendimento não foi determinado devido a presença de subprodutos

A reação das enonas **5c**, **5o**, **5p** forneceu uma mistura de produtos (isômeros **1,3-** e **1,5** (**Esquema 26**). Devido a estas observações, a reação foi estendida para uma série de enonas contendo diferentes grupos arilas (tanto doadores quanto retiradores de elétrons e heteroarilas) na posição-4 da enona com a hidrazina, com conforme **Esquema 26**.



5,6,7	c	d	m	e	f	g	h	i
R ¹	Ph	4-Me-Ph	4-MeO-Ph	4-F-Ph	4-Cl-Ph	4-Br-Ph	Fur-2-il	Tien-2-il

5,6,7	n
R ¹	Naft-2-il

Esquema 26

A **Tabela 10** mostra os rendimentos dos pirazóis obtidos, além das proporções relativas dos isômeros (determinada através de RMN).

Tabela 10: Rendimentos e proporções dos isômeros em [BMIM][BF₄]

Enona	R ¹	Razão Molar 6:7	Rend. (%) ^a
5c	Ph	15 : 85	85
5d	4-Me-Ph	43 : 57	72
5m	4-MeO-Ph	44 : 56	72
5e	4-F-Ph	30 : 70	81
5f	4-Cl-Ph	36 : 64	93
5g	4-Br-Ph	39 : 61	93
5i	Fur-2-il	25 : 75	70
5j	Tien-2-il	57 : 43	75
5n	Naft-2-il	47 : 53	84

^aRendimento do produto isolado

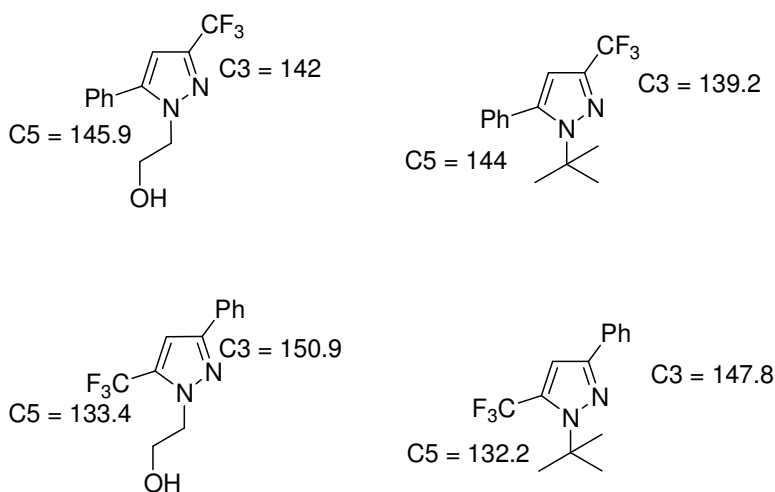
Após a extração dos produtos, os isômeros formados a partir das enonas **5c**, **5e-g** foram separados por lavagem com hexano a frio, pois o isômero *1,3* apresentou-se na forma de sólido, enquanto que o isômero *1,5* apresentou-se na forma de óleo. A confirmação do estado físico (sólido) do isômero *1,3* foi possível devido a sua cristalização e análise por difratometria de Raios-X. Os pontos de fusão dos isômeros obtidos na forma de sólidos (**6c**, **6e-g**) estão listados abaixo na **Tabela 11**.

Tabela 11: Pontos de Fusão dos compostos **6c**, **6f-g**.

Composto	R ¹	p.f. °C
6c	Ph	87-89
6f	4-F-Ph	96-97
6g	4-Cl -Ph	139-141
6h	4- Br -Ph	141-143

4.2. Identificação dos isômeros 1,3 e 1,5

A identificação dos isômeros obtidos foi realizada através de técnicas de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas e Difração de Raios-X. A determinação dos isômeros foi realizada através da comparação de dados de deslocamentos químicos de ¹³C relatados na literatura (**Figura 19**) [37].

**Figura 19.** Comparação de deslocamentos químicos

A atribuição dos dados de RMN ¹H e ¹³C para a identificação dos isômeros **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** foi possível também devido a presença de acoplamento ¹³C-¹⁹F através do espaço. Nos espectros de RMN de ¹³C dos compostos **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, também se observou o desdobramento na forma de um quarteto do grupo *tert*-butila em *apenas* um dos isômeros com

constante média de J 2 Hz. Isto pode ser atribuído a um acoplamento do C com os três átomos de flúor através do espaço. Este fenômeno pode ser atribuído, pela proximidade do grupo CF_3 , ao isômero 1,5-, uma vez que seria inviável no caso do isômero 1,3-. Este dado condiz com espectro de ^{13}C do isômero 1,3- pois neste não aparece este tipo de acoplamento (os sinais das metilas aparecem como um singlete) **Figuras 20-27**.

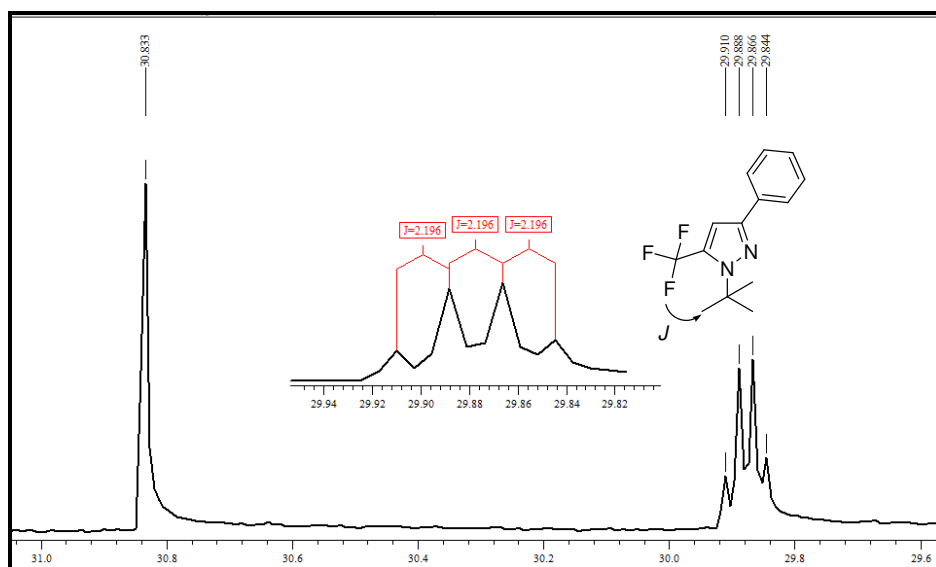


Figura 20. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6c e 7c na região de 29 – 30 ppm.

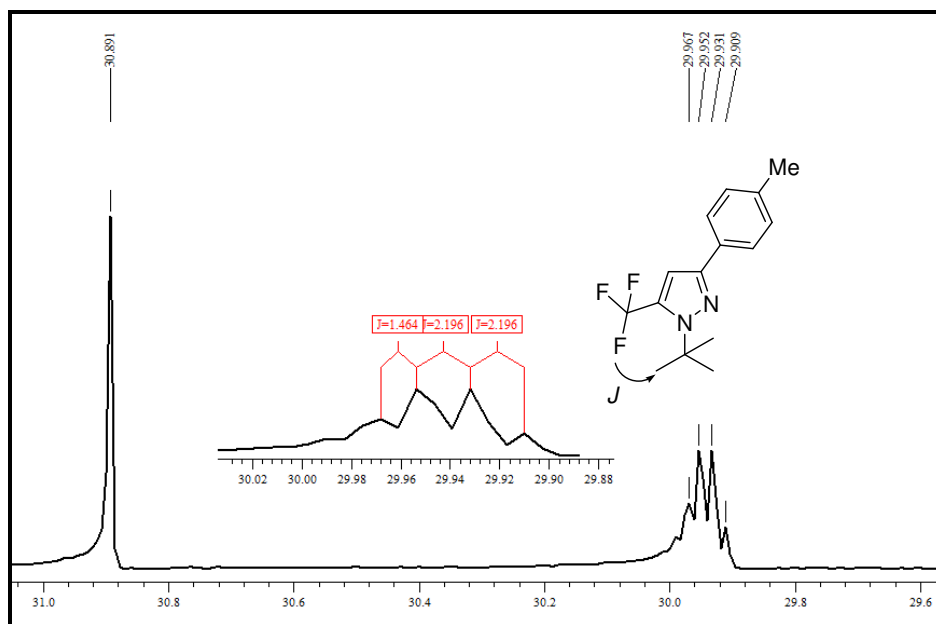


Figura 21. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6d e 7d na região de 29 – 30 ppm.

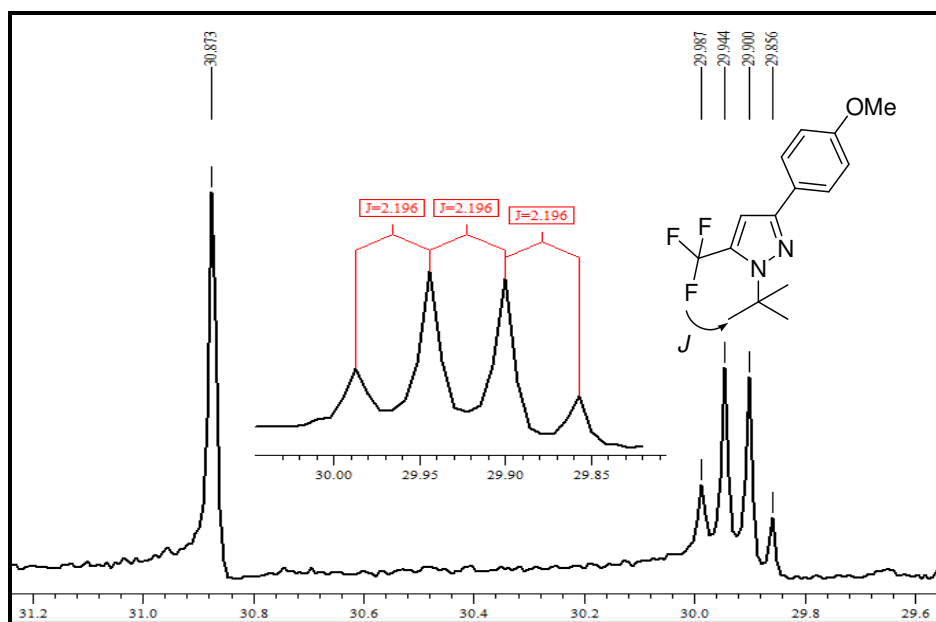


Figura 22. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6m e 7m na região de 29 – 30 ppm.

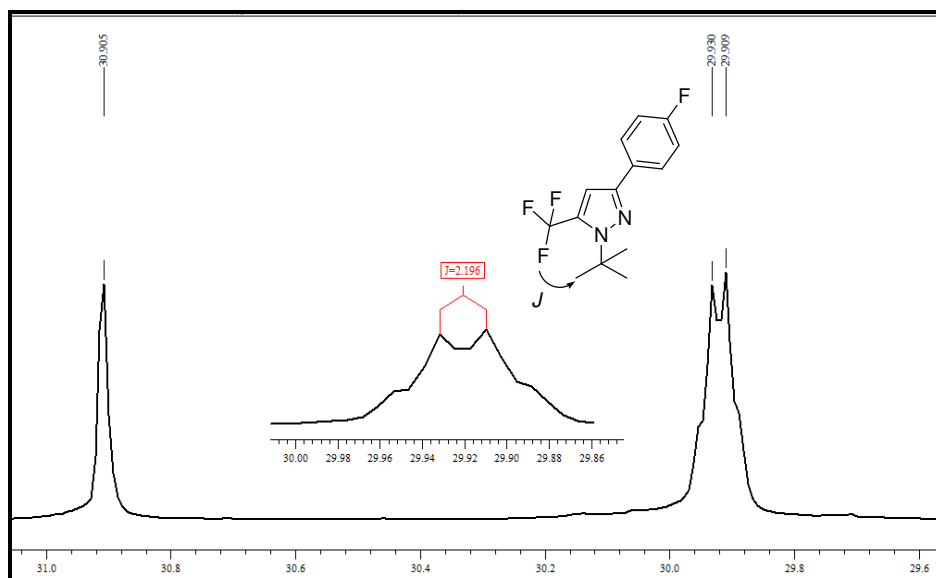


Figura 23. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6e e 7e na região de 29 – 30 ppm.

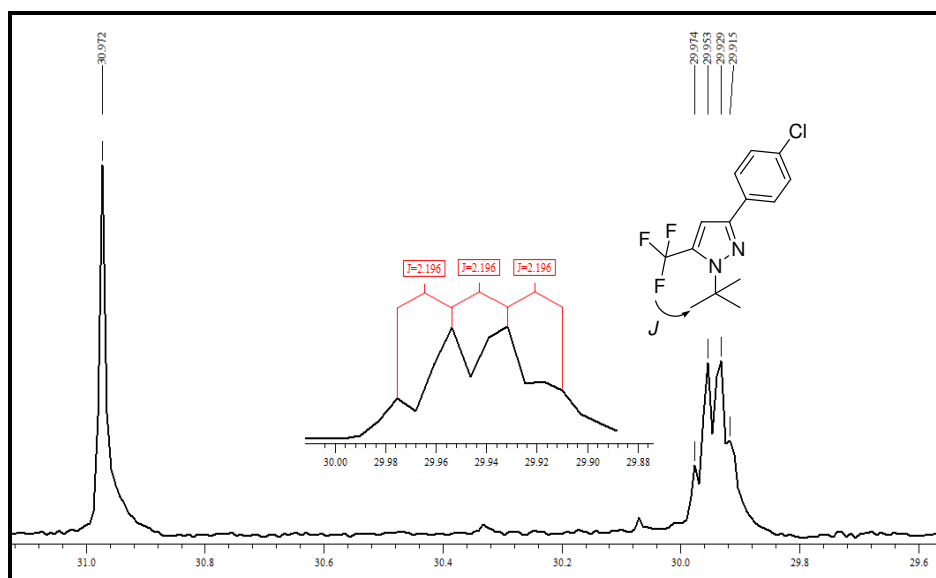


Figura 24. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6f e 7f na região de 29 – 30 ppm.

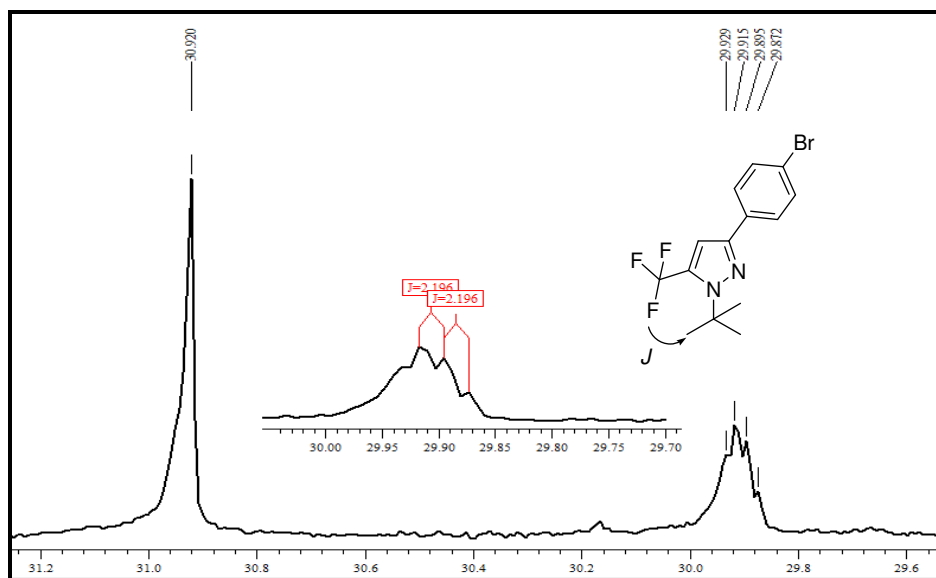


Figura 25. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6g e 7g na região de 29 – 30 ppm.

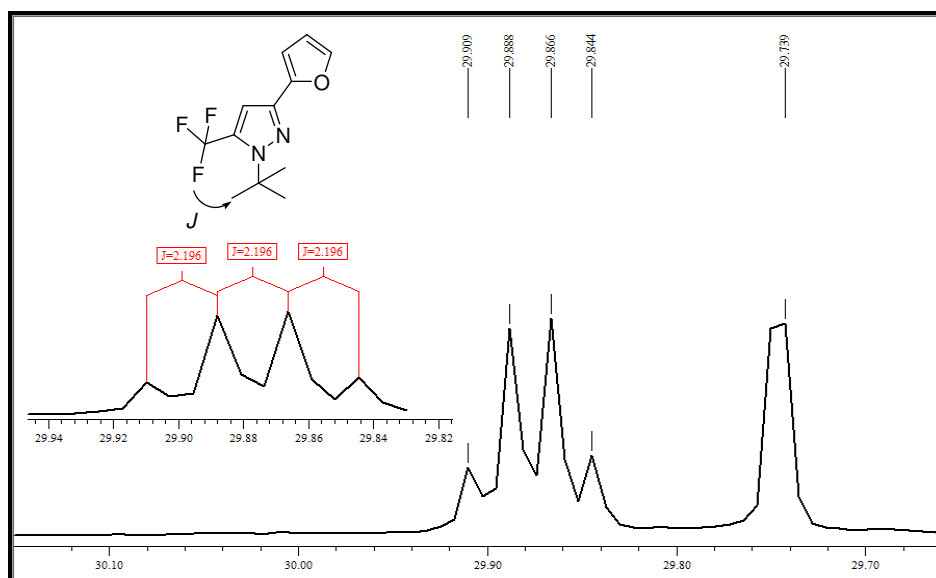


Figura 26. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6i e 7i na região de 29 – 30 ppm.

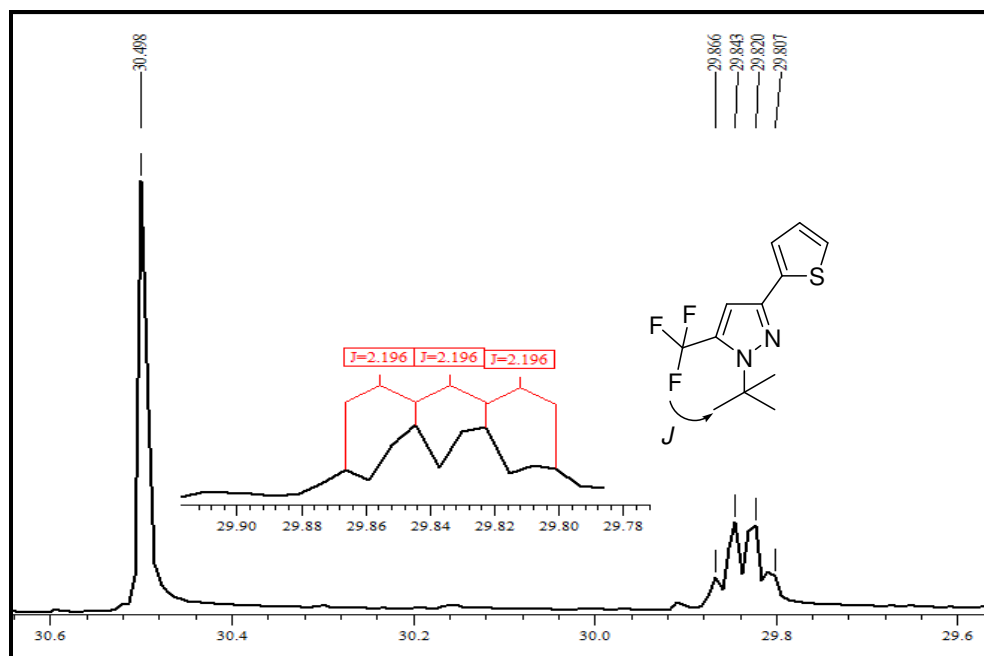


Figura 27. Sinais de RMN de ^{13}C das metilas da mistura de isômeros dos compostos 6j e 7j na região de 29 – 30 ppm.

4.3. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos 6 e 7

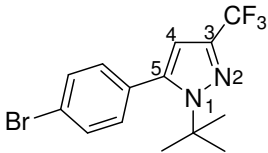
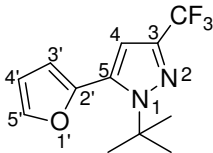
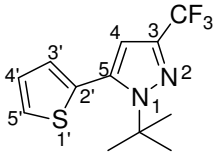
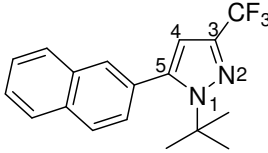
Os espectros de RMN ^1H mostraram que o deslocamento químico do grupo *t*-butila apareceu na faixa de δ 1.47–1.54 ppm para o isômero *1,3*-, enquanto que o mesmo grupo na faixa de δ 1.69–1.71 ppm para o isômero *1,5*-. Além disso, o deslocamento do hidrogênio vinílico H4 para o isômero mostrou faixas de deslocamentos de δ 6.37-6.59 ppm e δ 6.87-6.98 ppm para o isômero *1,3*- e *1,5*- respectivamente. Já os deslocamentos químicos do grupo *t*-butila no RMN de ^{13}C mostrou uma faixa de δ 29.7-30.9 ppm para o isômero *1,3*- e em torno de 29.8 ou 29.9 ppm para o isômero *1,5*-. O carbono não hidrogenado do *tert*butila ficou na faixa de 62.5 – 62.8 ppm para o *1,3*- e 63.0 – 63.4 ppm no caso do *1,5*-. Também foi possível observar o desdobramento no sinal de carbono na forma de um quarteto com constante em torno de 268 Hz devido ao acoplamento C-F referente a uma ligação (1J). Este tipo de acoplamento também apareceu nos carbonos C3 (isômero *1,3*-) e C5 (isômero *1,5*-) referente a duas ligações (2J) com uma constata média de 38 Hz. Em

todos os compostos, também se observou o acoplamento a longa distância do C4, referente a três ligações (3J) com uma constante de 1-2 Hz para o isômero 1,3- e 3-4 Hz para o 1,5-. Os dados de deslocamentos químicos estão descrito na **Tabela 12**.

Tabela 12. Dados de RMN ^1H e $^{13}\text{C}^a$ dos pirazóis **6c-d**, **6m**, **6e-g**.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
6c		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 6,38 (s, H4), 7,31-7,44 (m, 5H, Ar)	30,1 (Bu ^t), 62,7 (C), 107,3 (q, 3J 2, C4), 121,7 (q, 1J 268, CF ₃), 125,4, 127,9, 128,6, 132,5 (C Ar), 139,2 (q, 2J 38, C3), 144 (C5)
6d		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 2,41 (s, 3H, CH ₃), 6,35 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	21,2 (Me), 30,9 (Bu ^t), 62,6 (C), 107,4 (q, 3J 2, C4), 121,7 (q, 1J 268, CF ₃), 125,4, 128,6, 129,7, 138,9 (C Ar), 139,1 (q, 2J 39, C3), 144,1 (C5)
5m		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 3,83 (s, 3H, CH ₃), 6,50 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 55,2 (OMe) 62,5 (C), 107,4 (q, 3J 2,2, C4), 121,7 (q, 1J 268, CF ₃), 114,0, 126,7, 130,5, 159,5 (C Ar), 139,0 (q, 2J 37, C3), 143,8 (C5)
6e		1,46 (s, 9H, Bu ^t), 6,38 (s, H4), 7,06-7,36 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 62,7 (C), 107,6 (q, 3J 2, C4), 121,5 (q, 1J 268, CF ₃), 115,2 (d, 2J 21, C Ar), 128,6 (d, 4J 3, C Ar), 132,3 (d, 3J 8, C Ar), 163,0 (d, 1J 248, C Ar), 139,3 (q, 2J 38, C3), 142,7 (C5)
6f		1,47 (s, 9H, Bu ^t), 6,37 (s, H4), 7,20-7,64 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu ^t), 62,8 (C), 107,5 (q, 3J 1,4, C4), 121,5 (q, 1J 268, CF ₃), 121,9, 127,0, 131,5, 131,7 (C Ar), 139,4 (q, 2J 38, C3), 142,6 (C5)

Tabela 12. Dados de RMN ^1H e ^{13}C ^a dos pirazóis **6g**, **6i**, **6j**, **6n**.

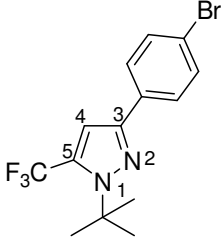
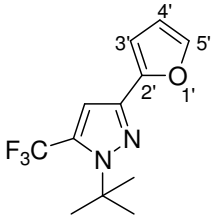
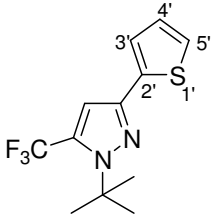
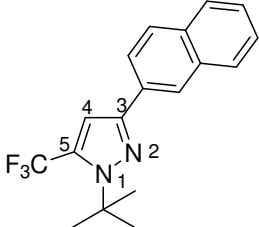
Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
6g		1,47 (s, 9H, Bu [†]), 6,37 (s, H4), 7,20-7,64 (m, 4H, Ar)	30,9 (Bu [†]), 62,8 (C), 107,5 (q, 3J 2, C4), 121,5 (q, 1J 267, CF ₃), 126,7, 126,9, 128,7, 131,7 (C Ar), 139,3 (q, 2J 37, C3), 142,7 (C5)
6i		1,57 (s, 9H, But), 6,49 (s, H4), 6,45 (dd, 1H, Arom), 6,65 (d, 1H, Arom), 7,45 (d, 1H, Arom)	29,7 (Bu [†]), 62,5 (C), 108,9 (q, 3J 2, C4), 121,4 (q, 1J 267, CF ₃), 106,1, 111,2, 142,0, 143,1 (C 2',3',4',5'), 139,2 (q, 2J 38, C3), 133,3 (C5)
6j		1,54 (s, 9H, Bu [†]), 6,86 (s, H4), 7,02-7,11 (m, 1H, Arom), 7,27 (d, 1H, Arom), 7,30 (d, 1H, Arom)	30,5 (Bu [†]), 63,0 (C), 109,6 (q, 3J 2, C4), 121,4 (q, 1J 268, CF ₃), 123,8, 124,7, 127,7, 131,5 (C 2',3',4',5'), 139,6 (q, 2J 38, C3), 135,6 (C5)
6n		1,49 (s, 9H, Bu [†]), 6,45 (s, H4), 7,40-8,21 (m, 7H, Ar)	30,9 (Bu [†]), 62,7 (C), 107,6-107,7 (m, C4), 121,8 (q, 1J 267, CF ₃), 125,9, 126,2, 127,7, 127,7, 128,1, 128,3, 129,7, 133,0, 133,1, 133,5 (C Ar), 139,3 (q, 2J 38, C3), 143,9 (C5)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

Tabela 13 Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos pirazóis 7c-d, 7m, 7e-f.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
7c		1,71 (s, 9H, Bu ^t), 6,98 (s, H4), 7,31-7,32 (m, 5H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,1 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 127,9, 128,9, 130,4, 132,7 (C Ar), 132,2 (q, 2J 38, C5), 147,8 (C3)
7d		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 2,36 (s, 3H, CH ₃), 6,94 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	21,2 (Me), 29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,0 (C), 107,3 (q, 3J 4, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 129,3, 129,7, 130,2, 137,7 (C Ar), 132,1 (q, 2J 39, C5), 147,9 (C3)
7m		1,68 (s, 9H, Bu ^t), 3,85 (s, 3H, CH ₃), 6,35 (s, H4), 7,25-7,70 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 55,2 (OMe), 62,9 (C), 106,9 (q, 3J 4, C4), 120,4 (q, 1J 268, CF ₃), 113,3, 129,9, 131,7, 160,0 (C Ar), 132,1 (q, 2J 39, C5), 147,6 (C3)
7e		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,93 (s, H4), 7,04-7,80 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,2 (C), 107,6 (q, 3J 2, C4), 120,4 (q, 1J 268, CF ₃), 115,5 (d, 2J 22, C Ar), 127,2 (d, 3J 8, C Ar), 128,8 (d, 4J 3, C Ar), 162,7 (d, 1J 248, C Ar), 132,4 (q, 2J 38, C5), 147 (C3)
7f		1,70 (s, 9H, Bu ^t), 6,95 (s, H4), 7,26-7,38 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2.2, Bu ^t), 63,4 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 123,4, 131,3, 131,6, 132,0 (C Ar), 132,5 (q, 2J 38, C5), 146,7 (C3)

Tabela 13. Dados de RMN ^1H e ^{13}C ^a dos pirazóis **7g**, **7i**, **7j**, **7n**.

Comp.	Estrutura	RMN ^1H δ $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	RMN ^{13}C δ $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
7g		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,95 (s, H4), 7,48-7,56 (m, 4H, Ar)	29,9 (q, J 2,2, Bu ^t), 63,4 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 128,3, 129,4, 131,4, 133,6 (C Ar), 131,1 (q, 2J 38, C5), 146,7 (C3)
7i		1,73 (s, 9H, Bu ^t), 6,94 (s, H4), 6,48-6,59 (m, 2H, Arom), 7,55 (m, 1H, Arom)	29,8 (q, J 2,2, Bu ^t), 63,3 (C), 107,5 (q, 3J 4, C4), 120,3 (q, 1J 268, CF ₃), 111,3, 112,2, 142,3, 147,9 (C 2',3',4',5'), 139,2 (q, 2J 38, C5), 140,8 (C3)
7j		1,69 (s, 9H, Bu ^t), 6,91 (s, H4), 6,48-6,59 (m, 2H, Arom), 7,55 (m, 1H, Arom)	29,8 (q, J 2,2, Bu ^t), 63,2 (C), 107,4 (q, 3J 4, C4), 120,2 (q, 1J 269, CF ₃), 126,7, 127,3, 130,4, 135,9 (C 2',3',4',5'), 139,6 (q, 2J 38, C5), 143,4 (C3)
7n		1,74 (s, 9H, Bu ^t), 7,12 (s, H4), 7,40-8,21 (m, 7H, Ar)	29,9 (Bu ^t), 63,2 (C), 107,6-107,7 (m, C4), 120,5 (q, 1J 268, CF ₃), 123,7, 124,1, 126,8, 126,9, 127,5, 127,7, 128,0, 129,9, 129,9, 132,4 (C Ar), 132,2 (q, 2J 39, C5), 147,8 (C3)

^aOs espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 e 100.63 MHz respectivamente. Os espectros foram obtidos usando CDCl_3 como solvente.

4.4. Dados de Espectrometria de Massas do Compostos 6 e 7

Com base nos dados de fragmentação de massas, não foi possível a identificação dos isômeros, pois os fragmentos formados foram sempre os mesmos, porém as intensidades foram diferentes para cada isômero. O espectro de massa apenas do isômero 1,3 (para os compostos com R = Ph e 4-F-Ph) apresentou um íon molecular bem menos estável que o isômero 1,5 (através de comparação dos espectros), Logo pode-se inferir que o isômero 1,5 é mais estável e a partir daí foram atribuído os espectros.

4.5. Dados de Fragmentação na Espectrometria de Massas dos pirazóis (6c-g, 6i, 6j, 6m, 6n) e (7c-g, 7i, 7j, 7m, 7n)

Os espectros de massas para todos os compostos, com exceção do **6m/7m** foram caracterizados pela presença do íon molecular M^+ e por uma fragmentação representada na **Figura 21** pelo composto **6c**.

Com base nela, podemos observar que as perdas mais características são:

- (i) fragmento de m/z 57 referente a perda do grupamento *tert*butila, o qual origina um radical terciário, bastante estável;
- (ii) fragmento de m/z 75 referente a perda do grupamento *tert*butila e de um átomo de flúor;
- (iii) fragmento de m/z 104 referente a perda do grupamento *tert*butila, de um átomo de flúor e de uma molécula de N_2 (cisão das ligações $N2C3$ e $C5N1$);

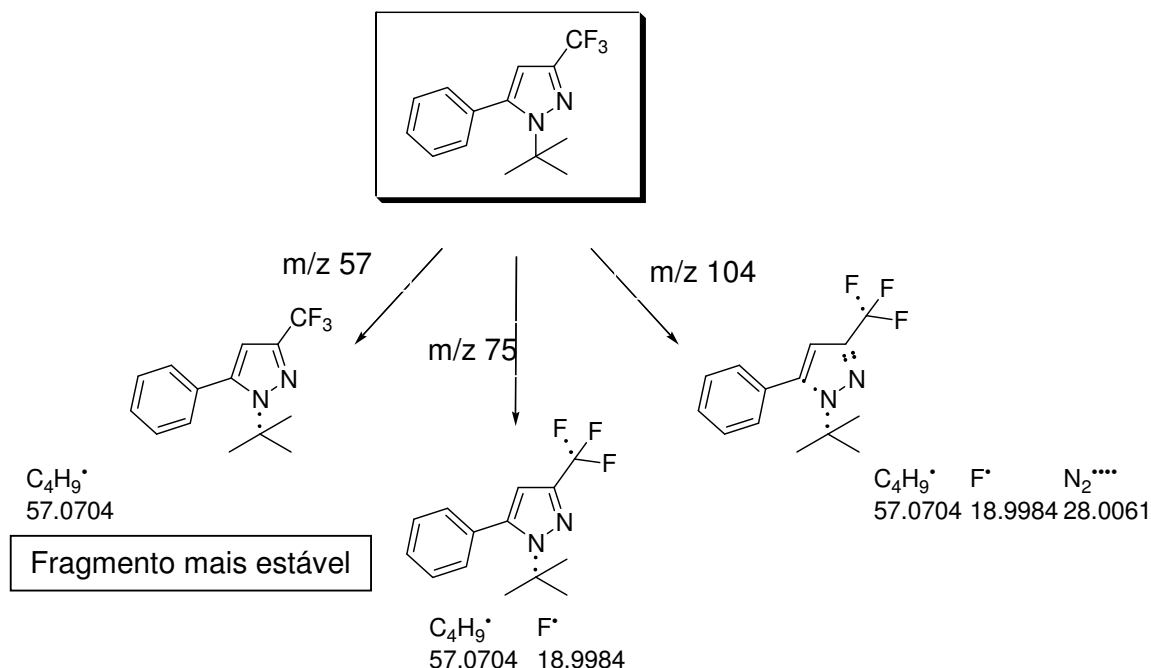


Figura 28. Principais fragmentações observadas para os pirazóis trifluormetilados.

Ainda para os compostos **c-g** e **j**, foi possível observar o fragmento m/z 125, provindo da perda dos grupamentos *tert*-butila e CF_3 . No caso do composto **6m/7m**, o fragmentação característica foi o aparecimento do íon molecular, a perda do grupamento *tert*-butila (m/z 56), a perda do *tert*-butila e um átomo de flúor (m/z 75), e a perda da metila do grupamento metóxi (m/z 71). Nas **Tabelas 14 e 15** estão descritos os fragmentos encontrados para a série de pirazóis 6 e 7.

Tabela 14. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **6**, quando submetidos a uma energia de 70eV.

Composto	EM^a [m/z (%)]
6c	268 (M ⁺ , 36), 212 (100), 193 (40), 164 (49)
6d	282 (M ⁺ , 23), 226 (100), 207 (17), 178 (8)
6m	298 (M ⁺ , 25), 242 (100), 227 (63), 223 (10)
6e	286 (M ⁺ , 12), 230 (100), 211 (17), 182 (22)
6f	302 (M ⁺ , 23), 248 (100), 227 (23), 198 (24)
6g	346 (M ⁺ , 7), 290 (100), 273 (4), 242 (2)
6i	258 (M ⁺ , 6), 202 (100), 183 (5), 154 (7)
6j	274 (M ⁺ , 5), 218 (100), 199 (3), 170 (9)
6n	318 (M ⁺ , 64), 262 (100), 243 (13), 214 (15)

Tabela 15. Principais fragmentos iônicos observados para os compostos **7**, quando submetidos a uma energia de 70eV

Composto	EM^a [m/z (%)]
7c	268 (M ⁺ , 97), 212 (100), 193 (36), 164 (74)
7d	282 (M ⁺ , 52), 226 (100), 206 (20), 177 (11)
7m	298 (M ⁺ , 42), 242 (100), 227 (77), 223 (6)
7e	286 (M ⁺ , 71), 230 (100), 211 (32), 182 (76)
7f	302 (M ⁺ , 35), 248 (100), 227 (12), 198 (20)
7g	346 (M ⁺ , 10), 290 (100), 271 (2), 242 (2)
7i	258 (M ⁺ , 11), 202 (100), 183 (5), 154 (6)
7j	274 (M ⁺ , 22), 218 (100), 199 (6), 170 (20)
7n	318 (M ⁺ , 98), 262 (100), 243 (16), 214 (26)

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos em um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um espectrofotômetro de Massas HP 5373 (CG/EM), com injetor automático HP 6890

4.6. Pontos de Fusão e Análise Elementar dos pirazóis 6 e 7.

As constantes físicas dos compostos **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** estão listadas na **Tabela 16**

Tabela 16. Massa e fórmula molecular, análise elementar dos pirazóis **6 e 7**.

Comp	Fórmula Molecular	Massa Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)		
			Calculado/Experimental		
			C	H	N
6c/7c	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂	268,28	62,68/62,21	5,64/5,67	10,44/10,45
6d/7d	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂	282,3	63,82/64,66	6,07/6,05	9,92/9,29
6m/7m	C ₁₅ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	298,3	60,40/60,60	5,74/5,76	9,39/8,81
6e/7e	C ₁₄ H ₁₄ F ₄ N ₂	286,27	58,74/58,59	4,93/4,94	9,79/9,77
6f/7f	C ₁₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₂	302,72	55,55/55,26	4,66/4,70	9,25/9,13
6g/7g	C ₁₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₂	347,17	48,43/48,37	4,06/4,08	8,07/7,94
6i/7i	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O	258,24	55,81/54,43	5,07/5,06	10,85/9,66
6j/7j	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ S	274,31	52,54/52,25	4,78/4,64	10,21/9,82
6n/7n	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂	318,34	67,91/67,93	5,38/5,28	8,80/8,51

4.7. Dados de Raios-X

A regioquímica pirazóis **6c-g**, **6i**, **6j**, **6m**, **6n** e **7c-g**, **7i**, **7j**, **7m**, **7n** pode ser confirmada também, com base no experimento de difração de raios-X, uma vez que foi possível a separação dos isômeros **6c**, **6e-g**. O ORTEP apresentado na **Figura 22** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocrystal do pirazol **6c**. A partir disto, foi possível confirmar que o isômero obtido na forma de sólido é o *1,3-*, enquanto que o *1,5-* é um óleo.

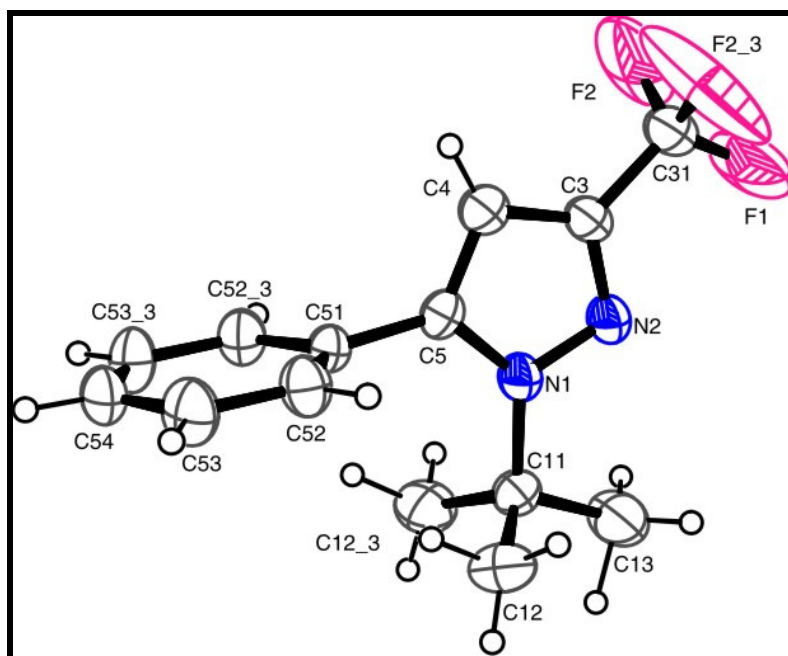
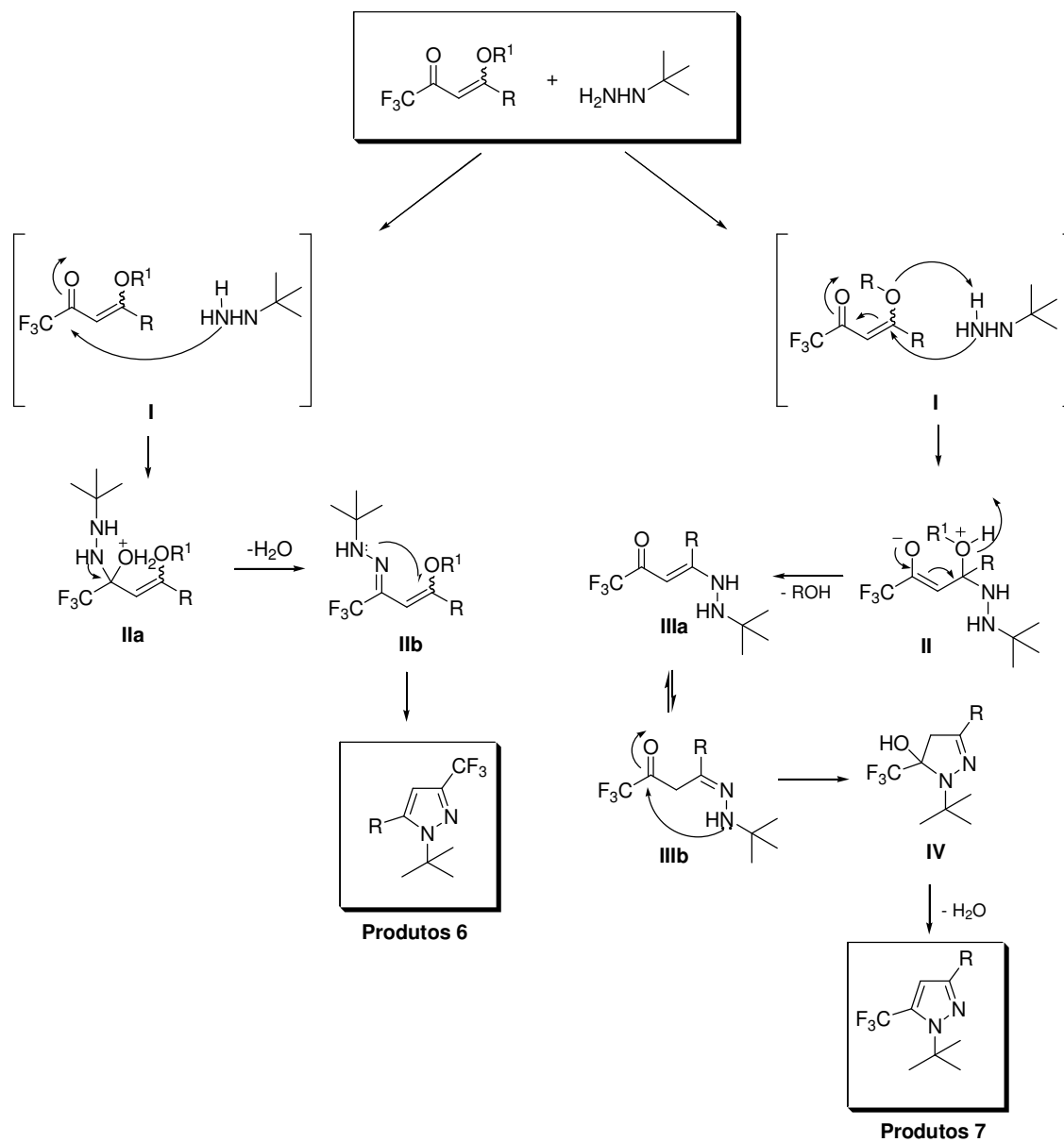


Figura 29. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X em monocristal do composto 5-fenil- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6c** [66].

4.8. Mecanismo de reação para a formação dos pirazóis 6 e 7.

A proposta do mecanismo abaixo é baseada em um trabalho relatado na literatura [29b] (Esquema 27).



Esquema 27

IV. CONCLUSÕES

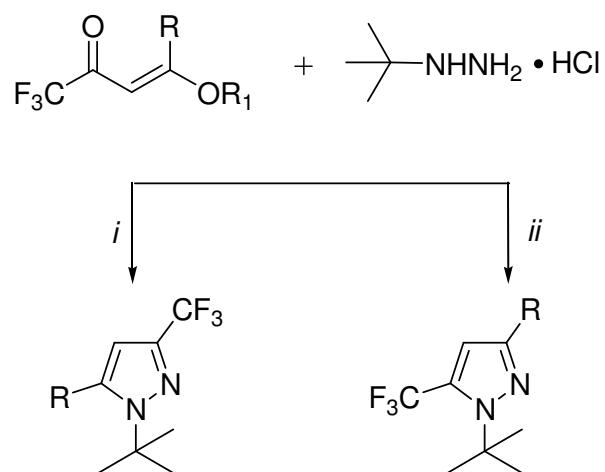
A partir dos resultados obtidos nesta dissertação, as seguintes conclusões podem ser apresentadas:

- ✓ Dos Líquidos Iônicos e do etanol testados para a determinação da melhor condição reacional entre **1c** e **2**, o [BMIM][BF₄] mostrou ser o melhor, em relação aos outros líquidos iônicos testados;
- ✓ Para a série de compostos provinda das enaminonas, a reação mostrou-se altamente regioseletiva, com exceção da enaminona **1a** com R = Hexil, a qual originou uma mistura de isômeros na proporção de 7:1;
- ✓ Dentre as condições testadas para a obtenção dos pirazóis provindos de enonas, o [BMIM][BF₄] mostrou ser mais eficiente quando comparado com o etanol, pois apresentou o melhor rendimento, além de ser o meio mais ambientalmente seguro;
- ✓ As reações realizadas em líquidos iônicos tornam a síntese mais economicamente viável, visto que, as quantidades de necessária de LI foram em quantidades estequiométricas;
- ✓ A série de compostos obtidos a partir das enonas **5c-g**, **5i**, **5j**, **5m**, **5n** apresentaram-se como de mistura de isômeros (1,3- e 1,5-) e no caso dos pirazóis oriundos das enonas **5c**, **5e-g** esta mistura pode ser separada, visto que, o isômero 1,5- é um óleo, enquanto que o 1,3- é sólido (dado obtido a partir de Difração de Raios-X);
- ✓ Os isômeros puderam ser totalmente identificados e atribuídos, pois além dos dados de Raios-X para o composto **3c**, através dos espectros de carbono, pode-se observar o acoplamento através do espaço do grupo CF₃ com o grupamento *tert*-butila, interação que só pode ocorrer para o isômero 1,5-.

V. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

A partir desta dissertação e pelo que foi observado na literatura para a síntese de pirazóis, sugere-se que o trabalho continue em direção à:

- ✓ determinação do mecanismo da reação, identificando os intermediários de reação;
- ✓ otimização da reação para obtenção de apenas um isômero, variando as condições do meio reacional, conforme **Esquema 24**.



R = H, alquil, aril; R¹ = Me, Et

i: TsOH

ii: NaOH

Esquema 24

VI. PARTE EXPERIMENTAL

1. Equipamentos

1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e/ou BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm. Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

1.2. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **3h** e **5c** foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97 [67]. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows* [68].

1.3. Ponto de Fusão

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

1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 μ m). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 μ L, com injeção de 1 μ L; Temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

1.5. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório desenvolvidos conforme literatura [69].

3. Técnicas de Síntese

3.1. Procedimento geral para síntese do 1-(1,1-Dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol **3c** em etanol:

A mistura de enaminona **1c** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.2 mmol) e etanol (5ml) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **3c** de forma pura.

3.2. Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-5- aril(alquil)pirazóis 3a-l e 4a em LI

A mistura de enaminona **1a-l** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.2 mmol) e o Líquido Iônico (1mmol) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **3a-l** e **4a** desejados de forma pura. Porém quando necessário, o produto foi filtrado em coluna de sílica gel, com diclorometano como eluente. A água utilizada na extração foi armazenada para posterior recuperação e reutilização do líquido iônico.

3.3 Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-3(5)- Trifluormetilpirazóis 6p, 6c, 6o e 7p, 7c, 7o em etanol

A mistura das enonas **5p**, **5c**, **5o** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.5 mmol), piridina (1.5 mmol) e etanol (5ml) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 80°C durante 1 hora. Depois de completado o tempo reacional, o etanol foi evaporado a pressão reduzida. Posteriormente, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção dos pirazóis **6p**, **6c**, **6o** e **7p**, **7c**, **7o**.

3.4 Procedimento geral para síntese dos 1-(1,1-Dimetiletil)-3(5)-Trifluormetilpirazóis 6c-g, 6i, 6j, 6m-p e 7c-g, 7i, 7j, 7m-p em [BMIM][BF₄]

A mistura de enona **5c-g**, **5i**, **5j**, **5m-p** (1mmol), cloridrato de *N-tert*-butilhidrazina **2** (1.5 mmol), piridina (1.5 mmol) e o [BMIM][BF₄] (0.5mmol) foi adicionada a um balão com um condensador de refluxo acoplado. Posteriormente essa mistura foi aquecida e agitada a uma temperatura de 78°C durante 15 horas. Depois de completado o tempo reacional, adicionou-se clorofórmio (2mL) e a mistura resultante foi lavada com água destilada por três vezes. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrou-se e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção da mistura de isômeros 1,3- e 1,5- (**6** e **7**) foi obtida de forma pura. Porém quando necessário, o produto foi filtrado em coluna de sílica gel, com diclorometano como eluente. A água utilizada na extração foi armazenada para posterior recuperação e reutilização do líquido iônico.

VII. REFERÊNCIAS

- [1] J. Elguero, in: A.R. Katritzky (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, New York, **1984**, 5, 291.
- [2] Fustero, S., Román, R., Sanz-Cervera, J.F., Simón-Fuertes, A., Cunat, A.C., Villanova, S., Murguía, M., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 3523.
- [3] (a) Genin, M.J.; Biles, C.; Keiser, B.J.; Poppe, S.M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D.L. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1034.
- [4] Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, 11, 1529.
- [5] (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A.M.S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; *Italian Society of Chemistry*, **2002**; 6, 52;
- [6] (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635. (b) McAtee, J.J.; Schinazi, R. F.; Liotta, D.C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2161. (c) Arnone, A.; Bernardi,

- R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.
- [7] (a) Wang D-J., Zheng C-Y., Fan L. *Journal of Molecular Structure* **2009**, *938*, 311; (b) Wang D-J, Fan L., Zheng C-Y, Fang Z-D, *J. Fluorine Chem*, **2010**, *131*, 584; (c) Polshettiwar V., Varma, R.S. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 397
- [8] Rosa F.A., Machado P., Vargas P.S., Zanatta N., Bonacorso H.G., M.A.P. Martins, *Synlett*, **2008**, *11*, 1673.
- [9] (a) Bonacorso H.G., Porte L.M.F., Cechinel C.A., Paim G.R., Deon E.D., N. Zanatta, Martins M.A.P. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1392; (b) Bonacorso H.G., Vezzosi, R.P., Rodrigues I.R., Drekenner R.L., Porte L.M.F., Flores A.F.C., Zanatta N., Martins M.A.P., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1370
- [10] (a) Khabeb, A.G.; Rao, P.N.P.; Knaus, E.E., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039; (b) Zora, M., Pinar, A.N., Odabasoglu, M., Buyukgungo, O., Turgut, G., *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 145
- [11] (a) Martins, M.A.P., Freitag, R.A., Rosa. A., Flores, A.F.C., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 217; (b) Pavlik J. W., Na Ayudhya, T.I., Tantayanon, S., *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 1087; (b) Martins, M.A.P., Emmerich, D. Beck .P, Cunico, W., Pereira C.M.P., Sinhoin, A.P., Brondani, S., Peres, R., Teixeira, M.V.M., Bonacorso, H.G., Zanatta, N. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 1915
- [12] (a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (b) Gordon, C. *Appl. Catal., A* **2001**, *222*, 101; (b) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772; Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.F.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
- [13] Martins, M.A.P, Guarda, E.A., Frizzo, C.P.F., Moreira, D.N., Marzari, M.R.B., N., Bonacorso, H.G. *Catal Lett*, **2009**, *130*, 93
- [14] Martins, M.A.P., Cunico, W., Pereira, C.M.P., Sinhoin, A.P., Flores, A.F.C., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., *Current Organic Synthesis*, **2004**, *1*, 391
- [15] Druzhinin S.V., Balenkova, E.S., Nenajdenko, V.G., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753
- [16] B. Stanovnik, J. Svete *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433
- [17] (a) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8463.; (b) Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C., *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89

- [18] Beck, J.R., Lyneh, M.P., *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 693
- [19] Moura, S., Flores, A.F.C., Favero R.P., Pinto, E., Machado, P., Martins, M.A.P., *Lett. Org. Chem.*, **2008**, *5*, 91
- [20] Lee, K.Y., Kim, J.M, Kim, J.N., *Tetrahedron Lett* **2003**, *44*, 6737
- [21] Lee, K.Y., Gowrisankar, S., Kim, J.N., *Tetrahedron Lett* **2005**, *46*, 5387
- [22] Kamitori, Y., Hojo, M., Masuda, R., Ohara, S., Kawasaki, K., Yoshikawa, N., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5281
- [23] Dirat, O., Clipson, A., Elliott, J.M., Garrett, S., Jones, A.B., Reader, M.I, Shaw, D., *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 1729
- [24] Moreira D.N., Longhi K., Frizzo, C.P., Bonacorso H.G., Zanatta N., Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 476
- [25] Viña, D., Olmo, E., Lopez-Perez, J.L., Feliciano, A.S., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 525
- [26] (a) Bagley, M.C., Davis, T., Dix, M.C., Widdowson, C.S., Kipling, D., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 4158; (b) Hanefeld, U., Rees, C.W., White, A.J.P., Williams, D.J., *J. Chem. SOC. Perkin Trans. I* , **1996**, 1545
- [27] (a) Song, L.P.,Zhu, S.Z, *J. Fluorine Chem*, **2001**, *111*, 201; (b) Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P., Bittencourt, S.R.T., Lourega, R.V., Zanatta, N., Flores, A.F.C., *J. Fluorine Chem*, **1999**, *99*, 177; (c) Habeeb, A.G., Rao, P.N., Knaus, E.E., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039; (d) Bonacorso, H.G., Wentz, A.P., Lourega, R.V., Cechinel, C.A., Moraes, T.S., Coelho, H.S., Zanatta, N., Martins, M.A.P., Hoerner, M., Alves, S.H., *J. Fluorine Chem*, **2006**, *127*, 1066; (e) Singh, S.P.; Kapoor, J.K.; Kumar, D.,; Theadgill, M.D.; *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 73; (f) Singh, S.P.; Kumar, D.; Jonesb, B.G., Theadgill, M.D.; *J. Fluorine Chem*, **1999**, *94*, 199; (h) H.G. Bonacorso, Porte, L.M.F., Cechinel, C.A., Paim, G.R., Deon, E.D., Zanatta, N., , Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50*, 1392.
- [28] (a) Sloop, J.C., Bumgardner, C.L., Loehle, W.D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 135; (b) Singh, S.K., Reddy, M.S., Shivaramakrishna, S., Kavitha, D., Vasudev, R., Babu, J.M., Sivalakshmidevi, A., Rao, Y.K., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7679; (c) Song, L.P., Zhu, S.Z., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *111*, 201

- [29] (a) Zora, M., Pinar, A., M. Odabas, Buyukgungo, O., Turgut, G., *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693*, 145; (b) Pavlick, J.W., Ayudhya, T.I.N., Tantayanon, S., *J. Heterocyclic Chem.*, **2003**, *40*, 1087
- [30] (a) Sloop, J.C., Lechner, B., Waschington, G., Bumgardner, C.L., Loehle, W.D., Creasy, W., *Int. J. Chem. Kinet.* **2008**, *118*, 370; DOI: 10.1002/kin
- [31] Martins, M.A.P., Baribante, M.E.F., Gunter, C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1993**, *30*, 1159
- [32] Martins, M.A.P., Cunico, W., Siqueira, G.M., Leidens, V.L., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Flores, A.F.C., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, *16*, 275
- [33] Bonacorso, H.G., Cechinel, C.A., Oliveira, M.R., Costa, M.B., Martins, M.A.P., Zanatta, N., Flores, A.F.C., *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 1055
- [34] Martins, M.A.P., Pereira, C.M.P., Moura, S., Frizzo, C.P., Beck, P., N. Zanatta, Bonacorso, H.G., Flores, A.F.C. *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, *44*, 1195
- [35] Bonacorso, H.G., Costa, M.B., Cechinel, C.A., Sehnem, R.C., Martins, M.A.P., Zanatta, N., *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 158
- [36] Bonacorso, H.G., Vezzosi, R.P., Rodrigues, I.R., Drekenner, R.L., Porte, L.M.F., Flores, A.F.C., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *46*, 1370
- [37] L. Buriol, C.P. Frizzo, M.R.B. Marzari, D.N. Moreira, L.D.T. Prola, N., Zanatta, H.G. Bonacorso, M.A.P. Martins *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21* 1037
- [38] Chimichi, S, Bocalini, M., Hassan, M.M.M., Viola, G., Dall'Acqua, F., Curini, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 90
- [39] Longhi, K., Moreira, D.N., Marzari, M.R. B., Floss, V. M., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., , M.A.P. Martins *Tetrahedron Lett*, **2010**, *51*, 3193
- [40] Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263
- [41] Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [42] Davis Jr., J. H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072.
- [43] Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A.; Davis Jr., J. H.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **1992**, 965.
- [44] (a) Dalko, P.I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) Schreiner, P.R. *Chem Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.

- [45] Welton, T. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2459;
- [46] (a) Xiao, Y.; Sanjay, V.M.J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609; (b) Mali, K.S.; Dutt, G.B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
- [47] Aki, S.N.V.K.; Brennecke, J.F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
- [48] (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Ott, M.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingärtner, H. *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 5824.
- [49] Marsh, K. N.; Boxall, J.A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, *219*, 93.
- [50] Hughes; D.E., Ingold; C.K. *J. Chem. Soc.* **1935**, 244.
- [51] Sanin, A.V.; Nenaienko, V.G.; Kuzmin, V.S.; Balenkova, E. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1998**, *34*, 558.
- [52] Moreira D.N., Frizzo C.P., Longhi K., Zanatta N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P. *Monatsh Chem*, **2008**, *139*, 1049
- [53] Bonacorso, H.G., Oliveira, M.R., Costa, M.B., Da Silva L.B., Wastowski, A.D., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, *42*, 631
- [54] Emelina, E.E., Petrov, A.A., A.V. Firsov *Russ. J. Org Chem.*, **2001**, *37*, 8523858
- [55] Silverstein, R.M., Webster, F.X., Keinle, D.J., (Ed.), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, vol. 1, 7thEd. John Wiley & Sons, **2005**
- [56] (a) Robins, R.K., Schweizer, M.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5896, (b) Szczecinski, P., Maminski, M., *J. Chem. Research (s)*, **2001**, 88; (c) Lyga, J.W., Henrie, R.N., Meier, G.A., Creekmore, R.W., Patera R.M., *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 323; (d) Rae, I.D., Weigold, J.A., Contreras, R.H., Biekofsky, R.R., Lyga, J.W., Henrie, R.N., Meier, G.A., Creekmores, R.W., Patera, R.M., *Magn. Reson. Chem.*, **1993**, *31*, 836.
- [57] (a) Rae, I.D., Weigold, J.A., Contreris, R.H., Yamamoto, G., *Magn. Reson. Chem.*, **1992**, *30*, 1047 (b) *Spectrochimica Acta part A*, **2002**, *56*, 1167
- [58] Frizzo, C.P., Moreira, D.N., Guarda, E.A., Fiss G.F., Marzari, M.R.B., Zanatta N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1153

- [59] J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 221. HYPERCHEMTM Professional 7.52 (2002), Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601, USA.
- [60] Souza, R., Suarez, P.A.Z., Consorti, C.S., Dupont, J., *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.; (b) Hajipour, A.R., Khazdooz, L., Ruoho, A.E., *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 89.; (d) Zhao, G., Jiang, T., Gao, H., Han, B., Huang, J., Sun, D., *Green Chem.* **2004**, *6*, 75.; (e) Mehnert, C.P., Dispenziere, N.C., Cook, R.A., *Chem. Commun.* **2002**, 1610.; (f) Brindaban, R.C., Banerjee, S., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3049.; (g) Kamal, A., Chouhan, G., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1489
- [61] Chiang, Y., Kresge, A.J., *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1627.
- [62] Font-Sanchis, E., Cespedes-Guirao, F.J., Sastre-Santos, A., Fernandez-Lazaro, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3589.
- [63] Dados cristalográficos para estrutura **3h** está depositada no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC **721171**) deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- [64] Frizzo, C.P., Marzari, M.R.B., Buriol, L., Moreira, D.N., Rosa, F.A., Vargas, P.S., Zanatta, N., Bonacorso, H.G., Martins, M.A.P., *Catal. Comum.* **2009**, *10*, 1967.
- [65] Rosa, F.A., Machado, P., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.*, **2008**, *45*, 879.
- [66] Dados cristalográficos para estrutura **6c** está depositada no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC **780275**) deposit@ccdc.cam.ac.uk.
- [67] Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- [68] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr* **1997**, *30*, 565.
- [69] Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

ANEXOS

ANEXO 1

**Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos
nesta dissertação**

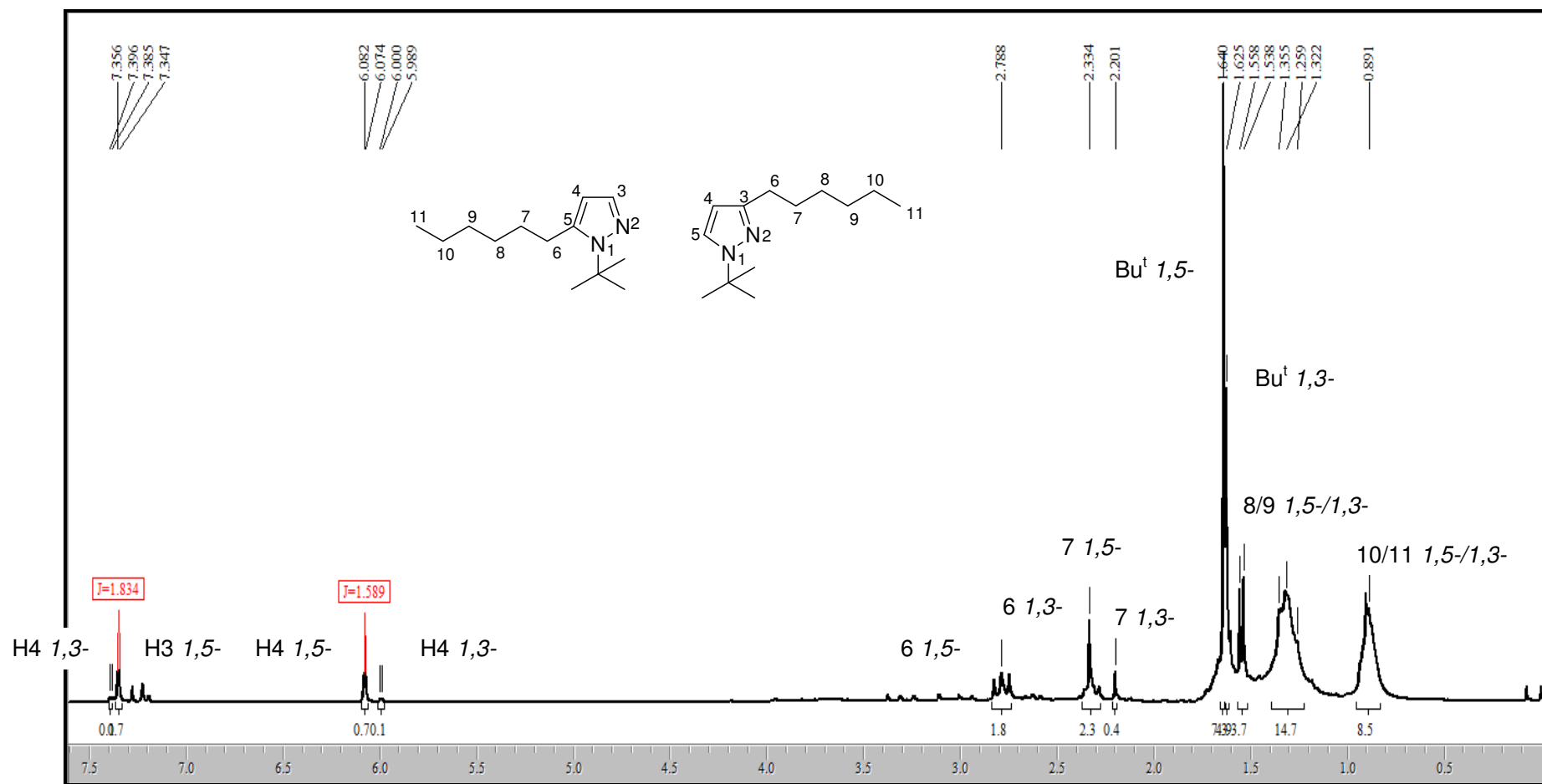


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a** e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **5a** em CDCl_3

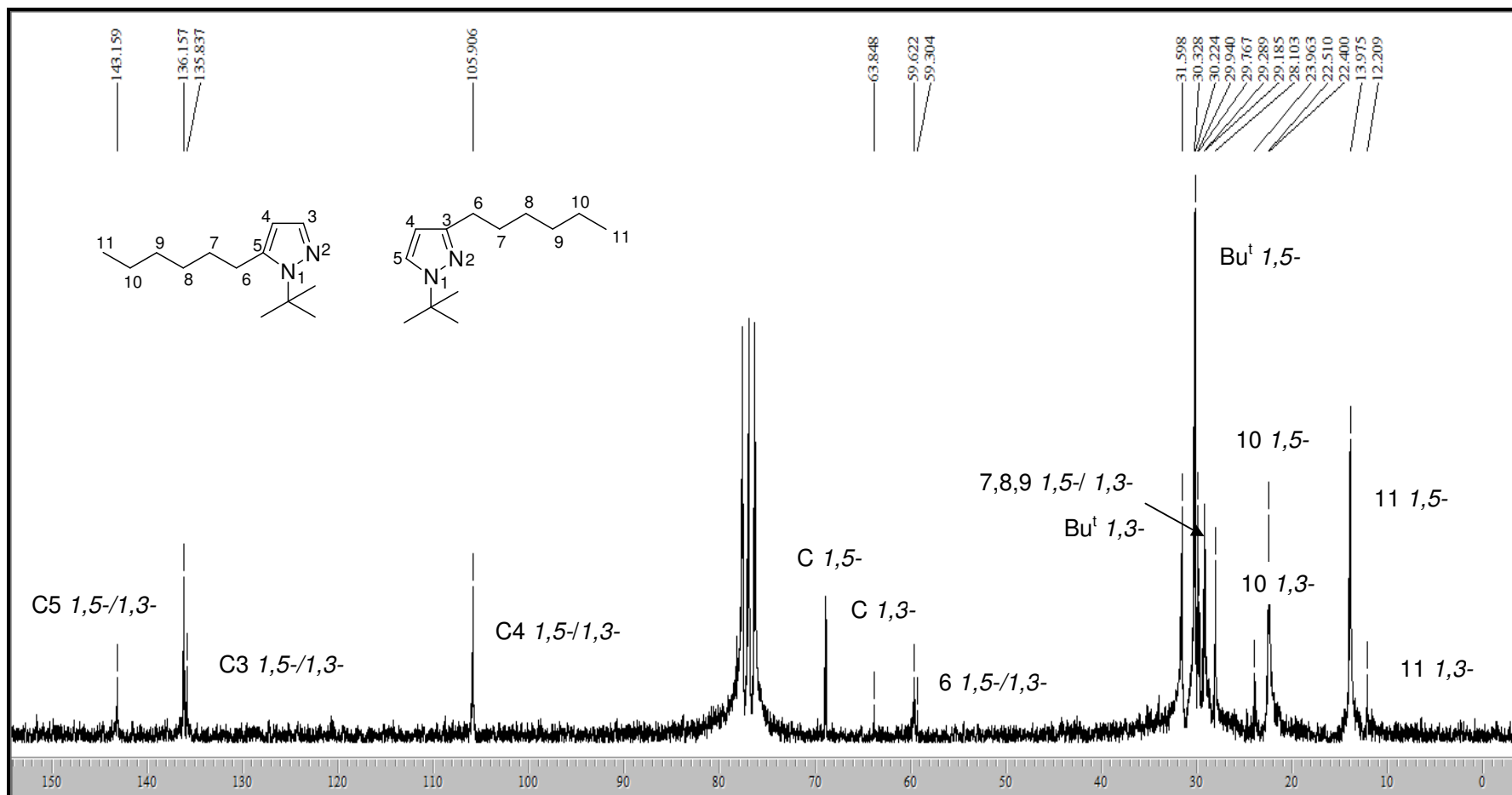


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a** e 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **5a** em CDCl_3

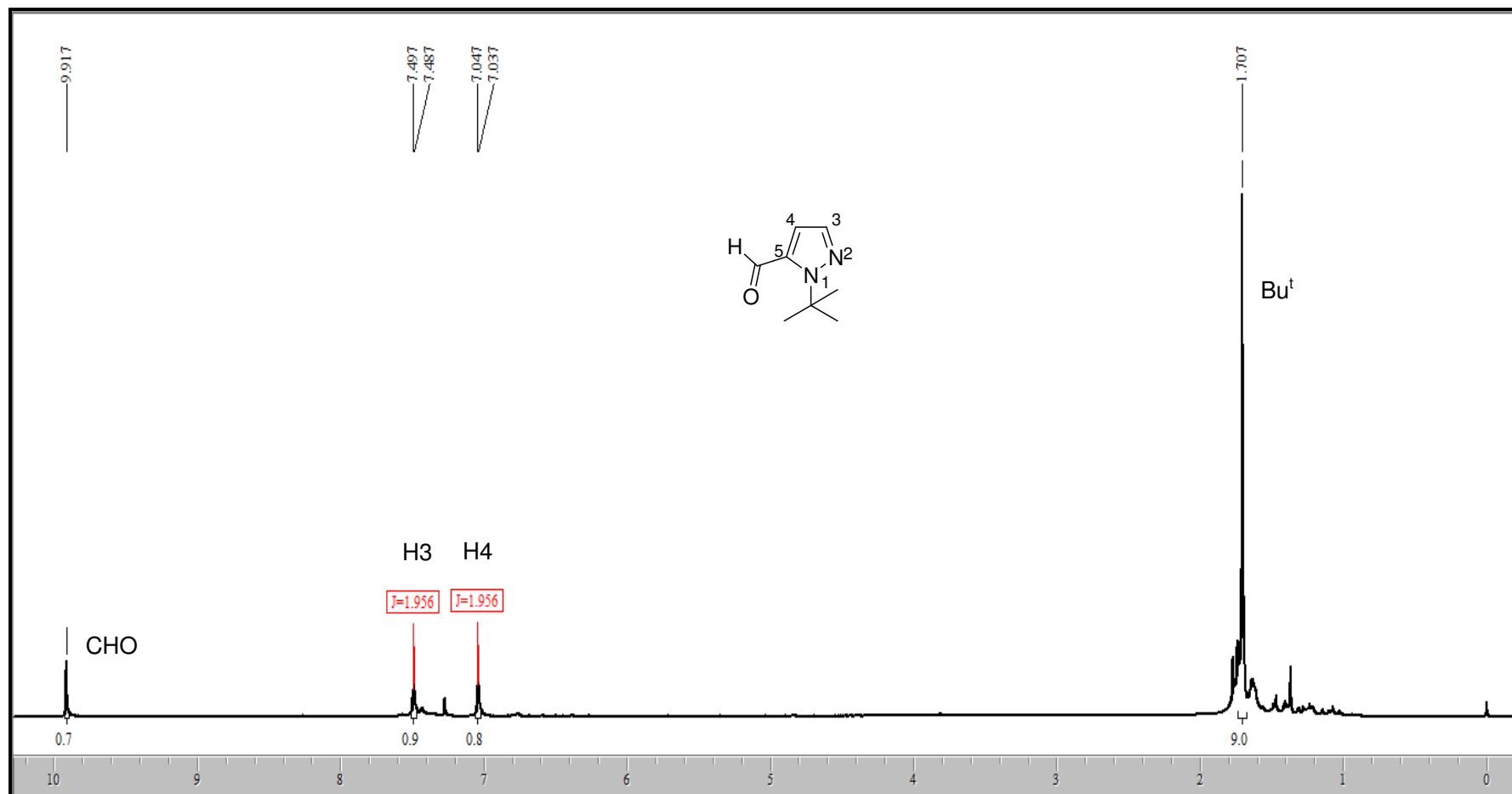


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3b** em CDCl_3

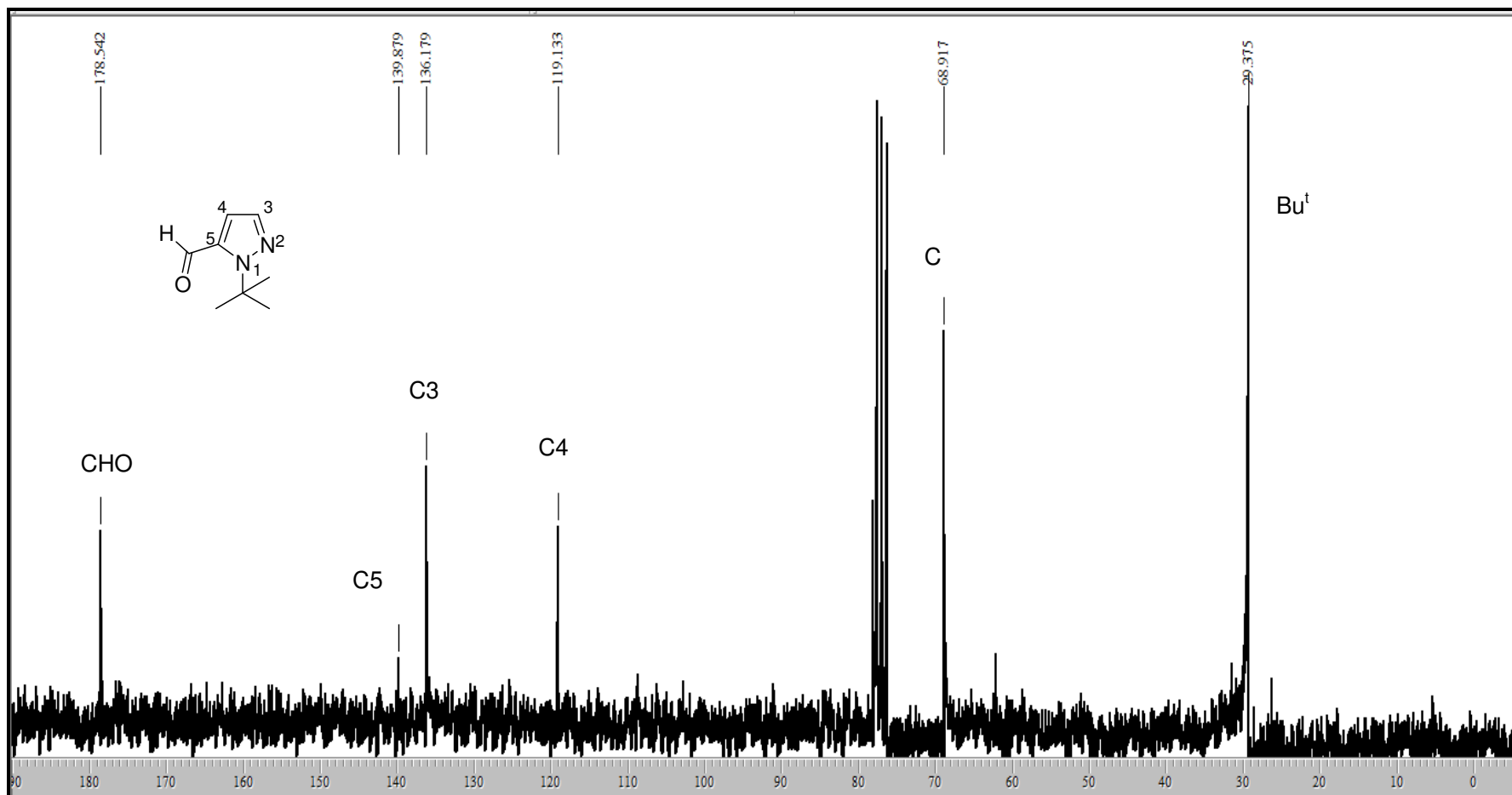


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3b** em CDCl_3

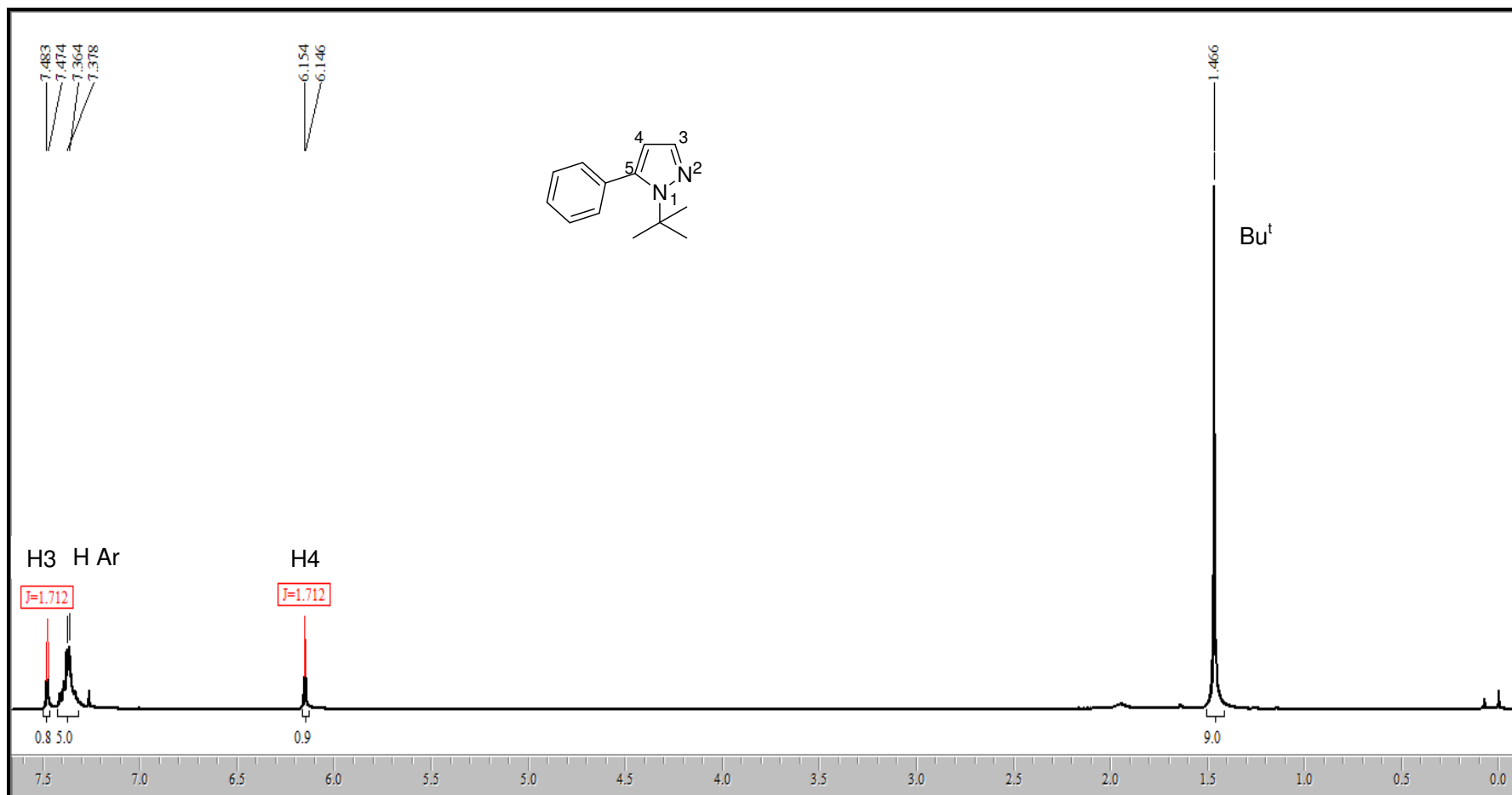


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-fenil-1H-pirazol **3c** em CDCl_3

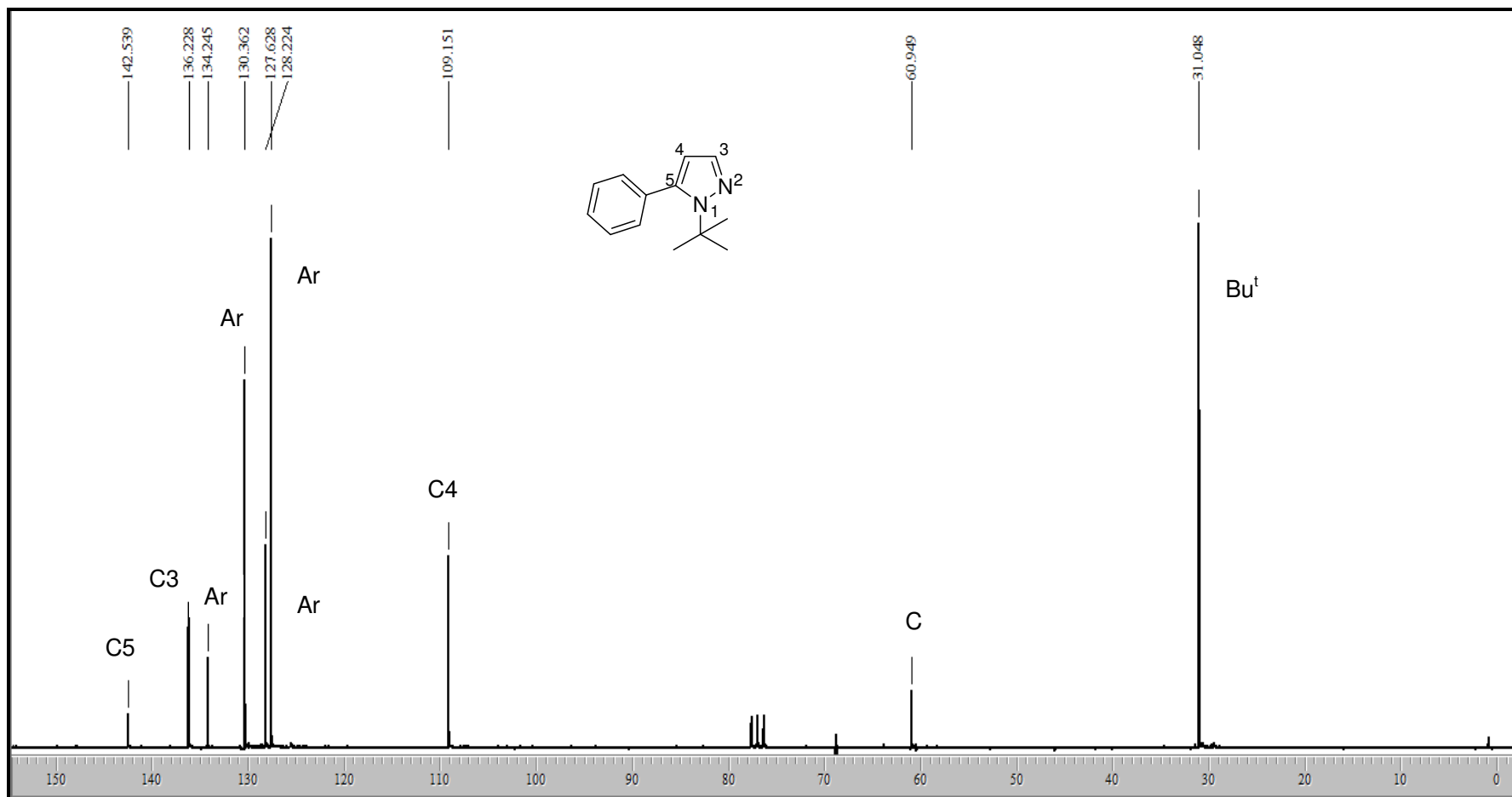


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol **3c** em CDCl_3

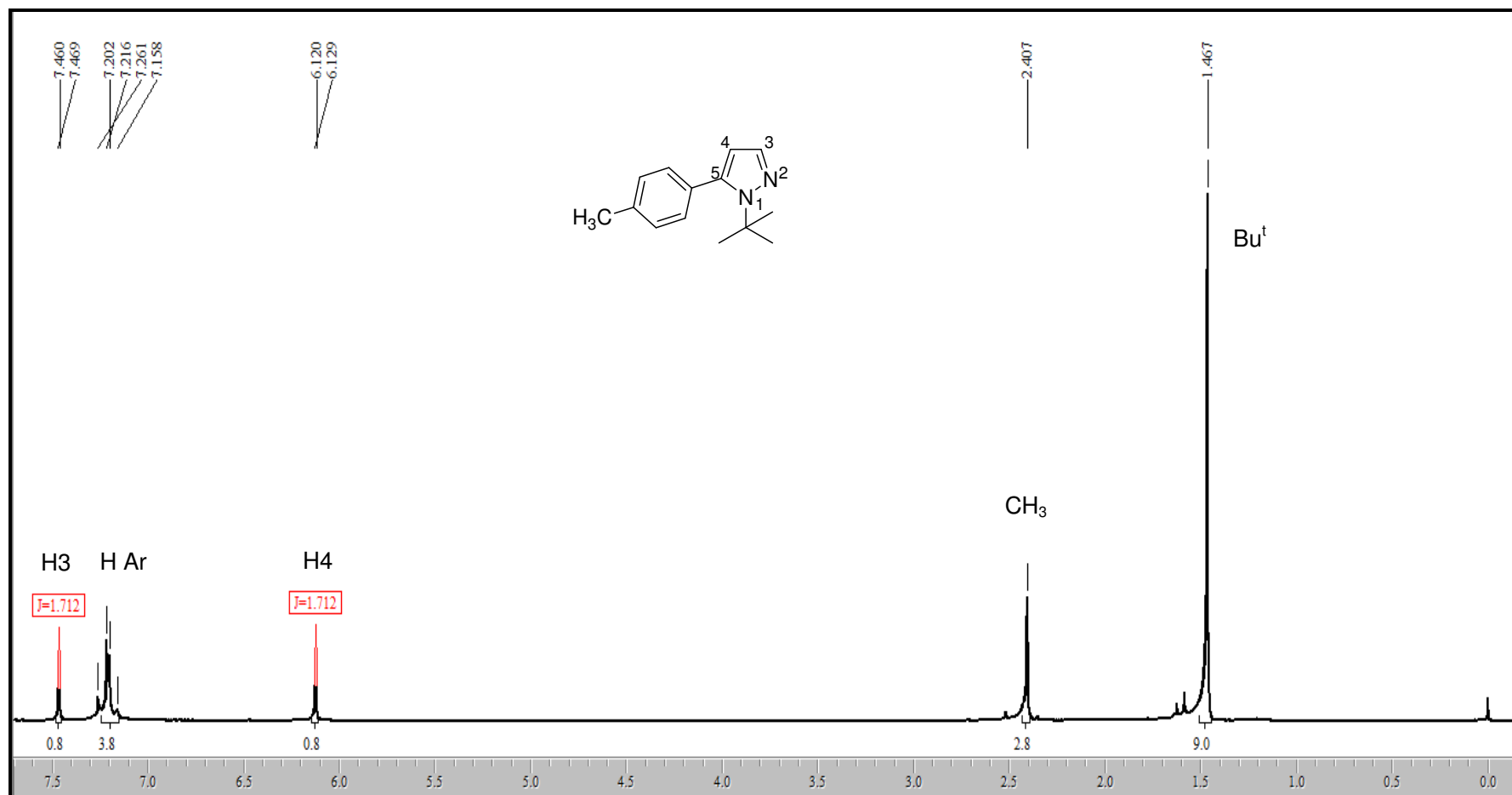


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol **3d** em CDCl_3

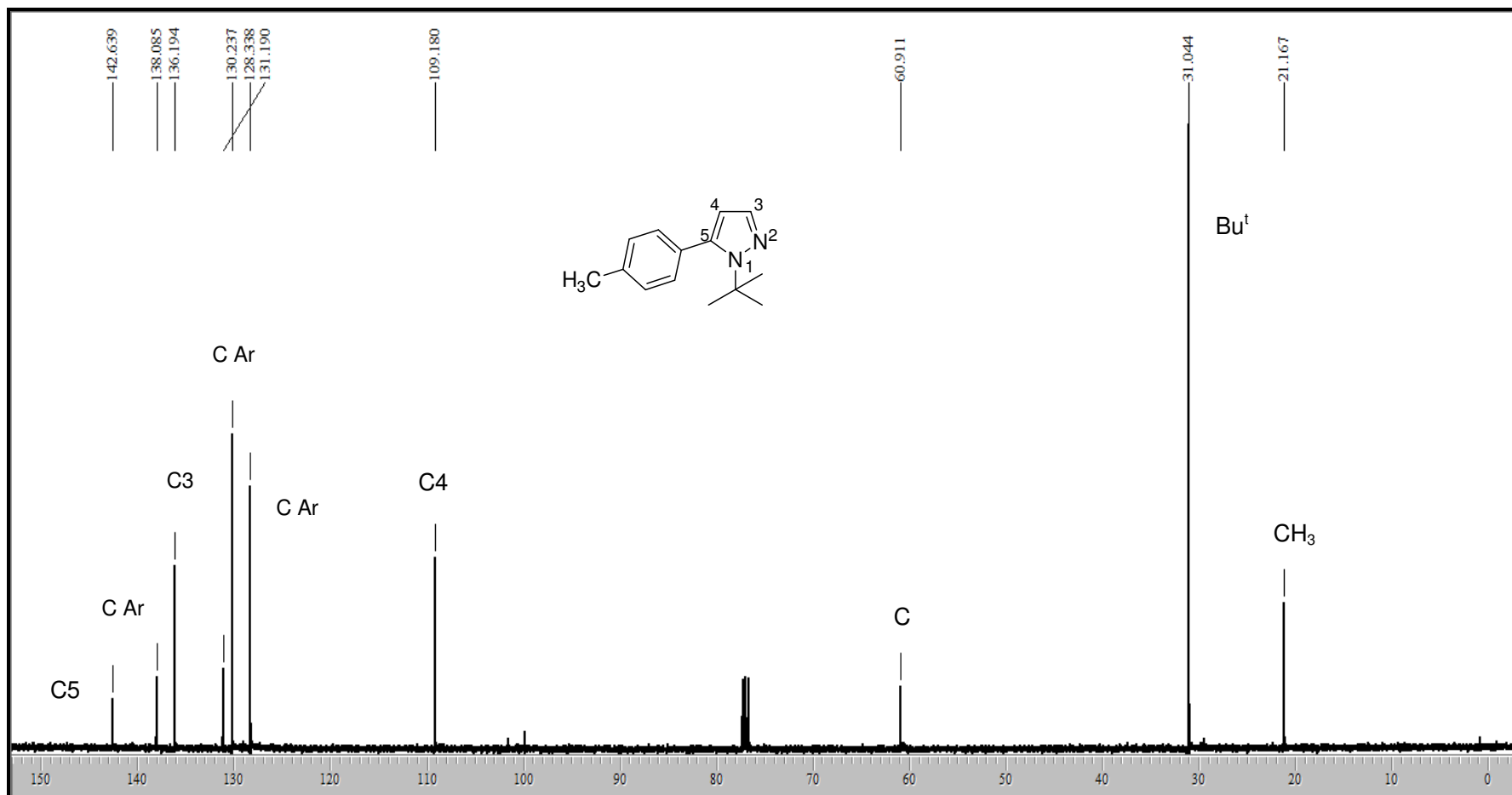


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol **3d** em CDCl_3

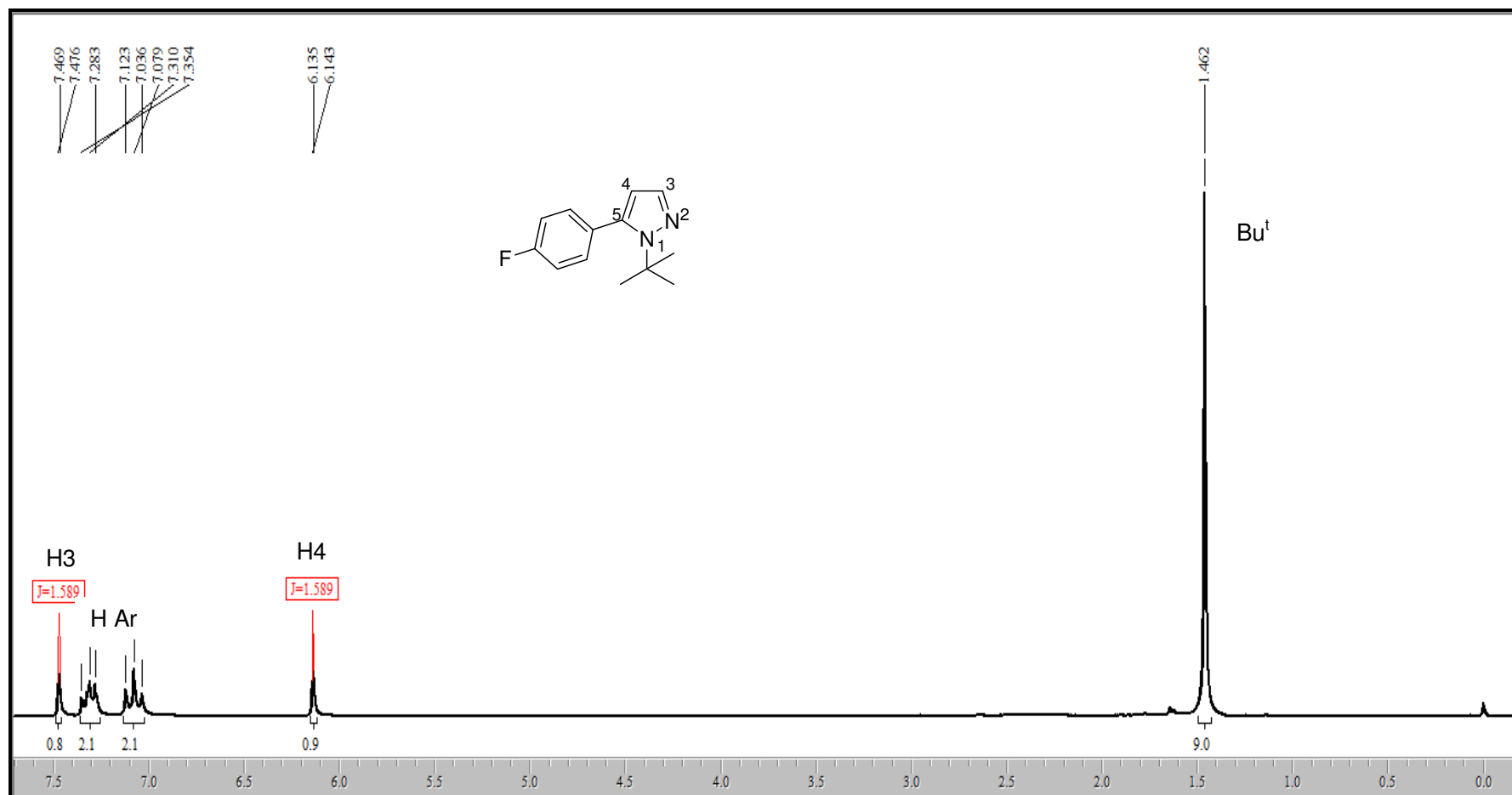


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3e** em CDCl_3

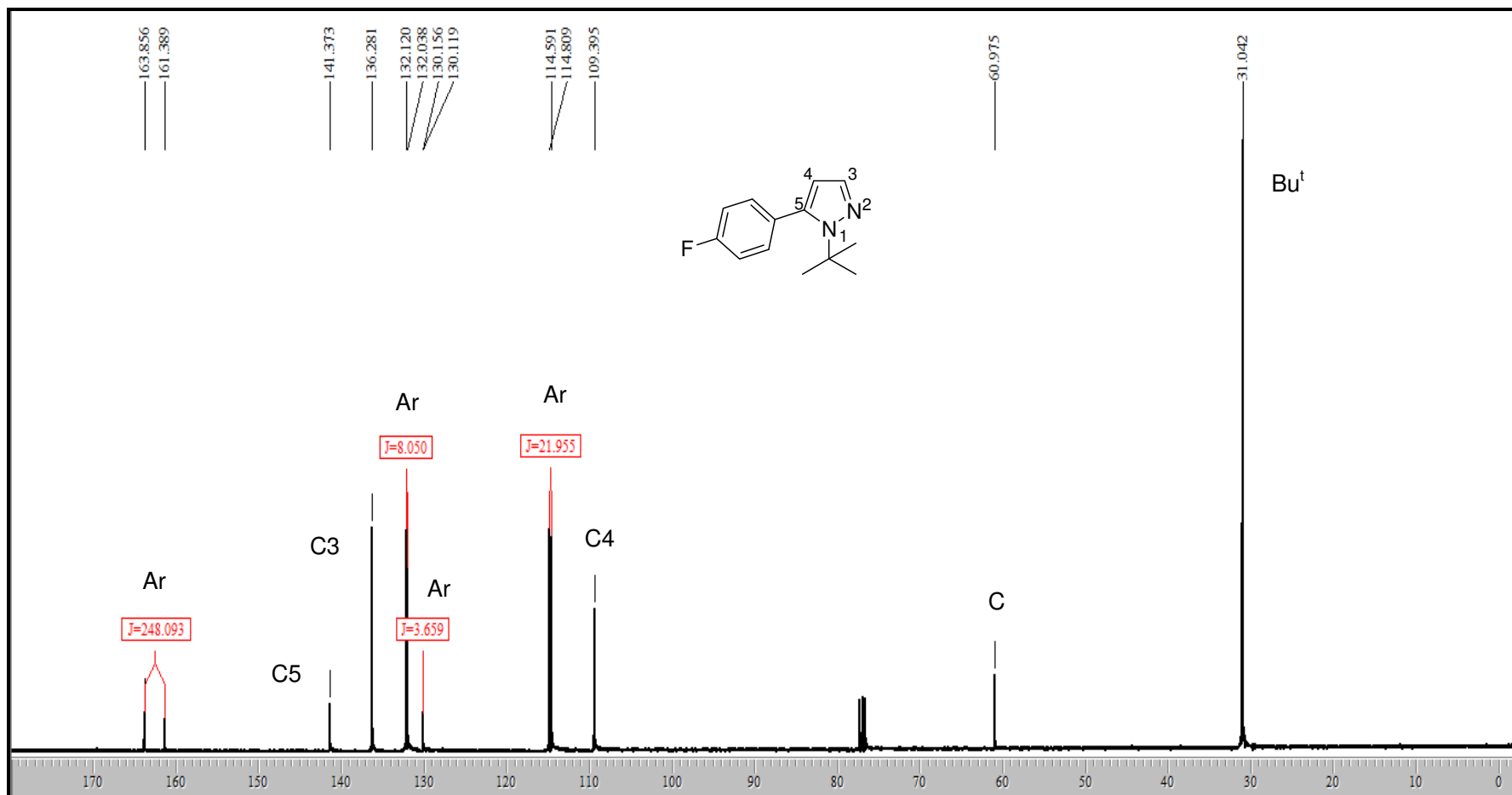


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3e** em CDCl₃

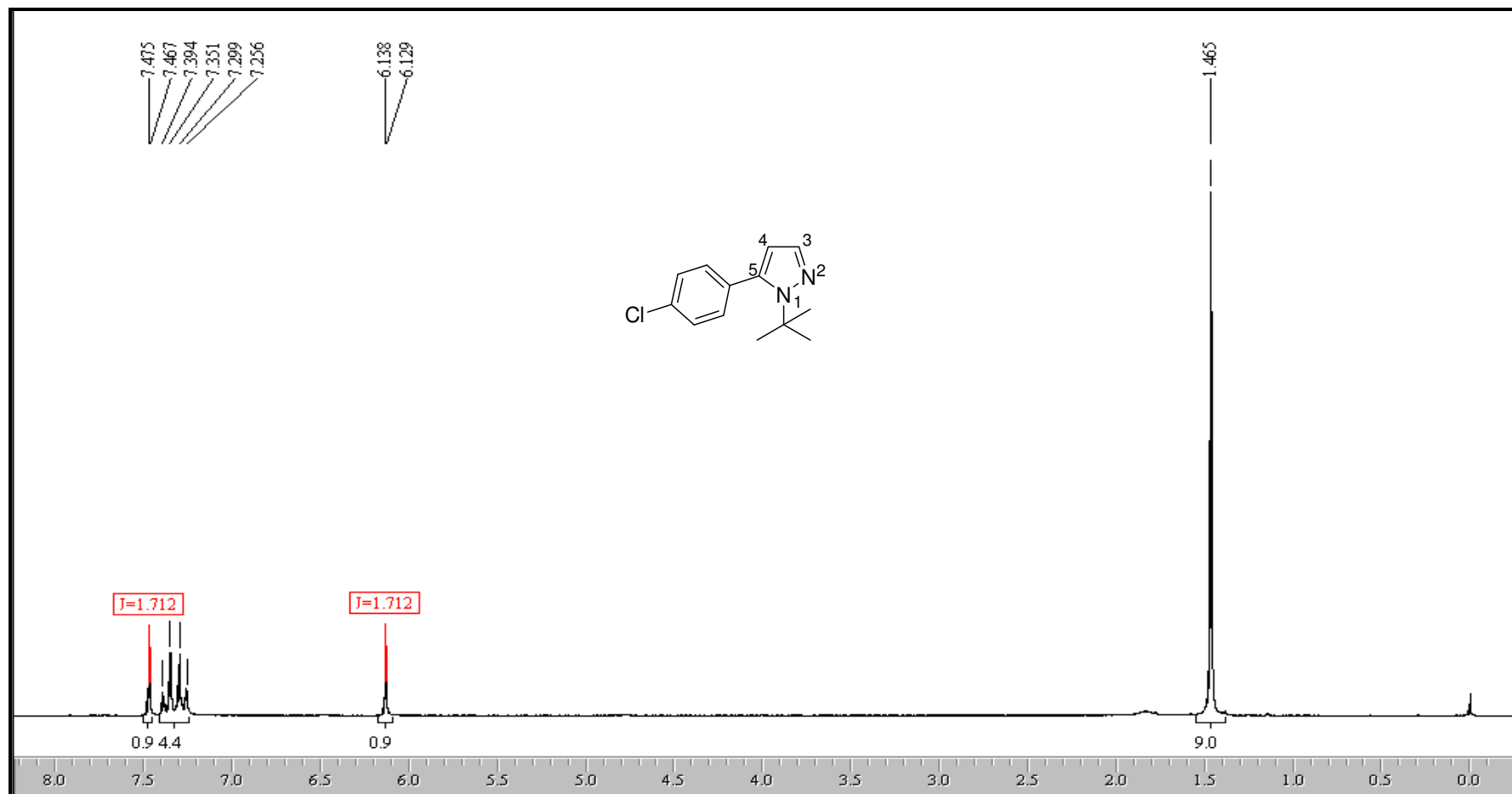


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f** em CDCl_3

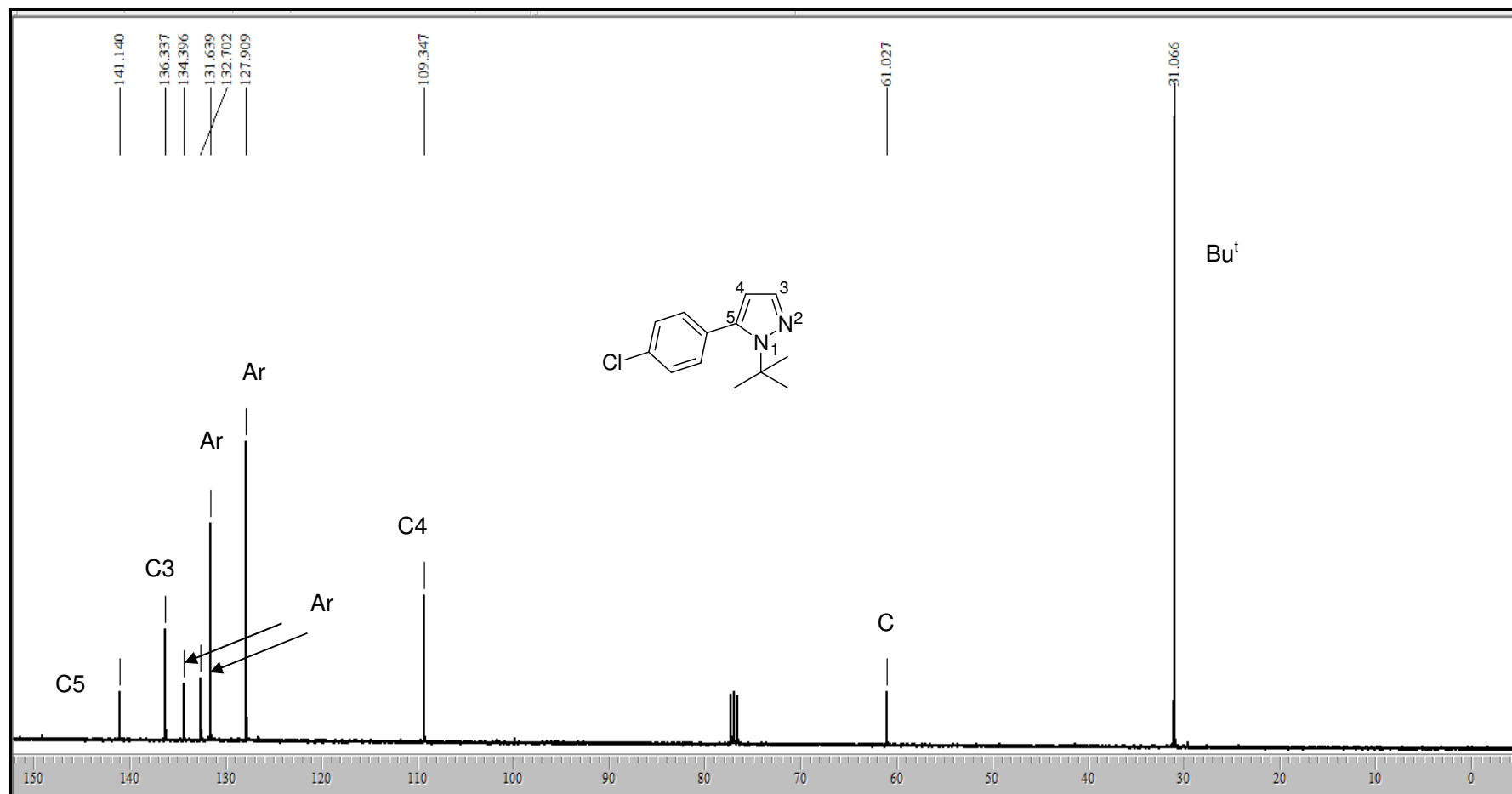


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f** em CDCl_3

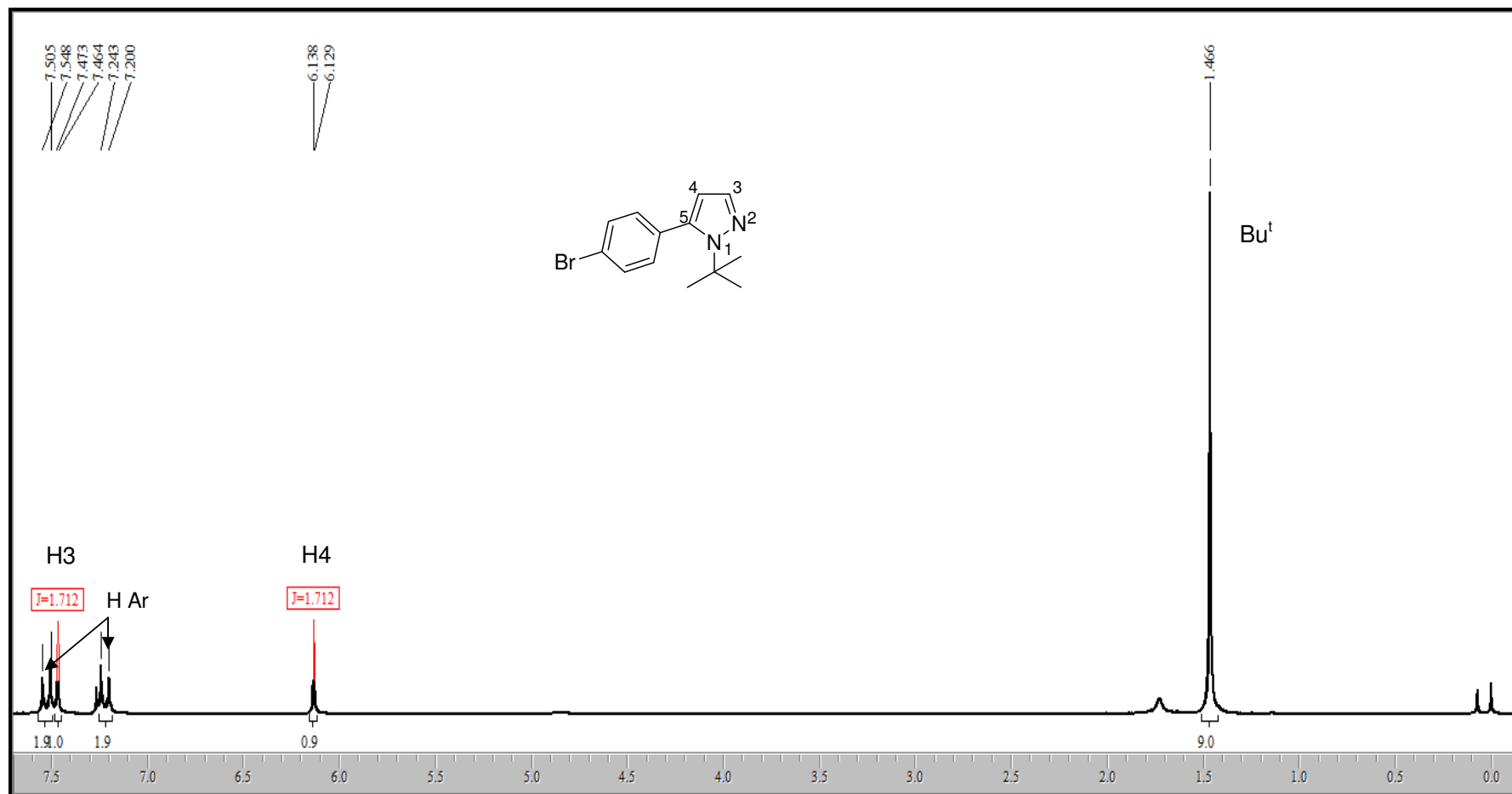


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g** em CDCl_3

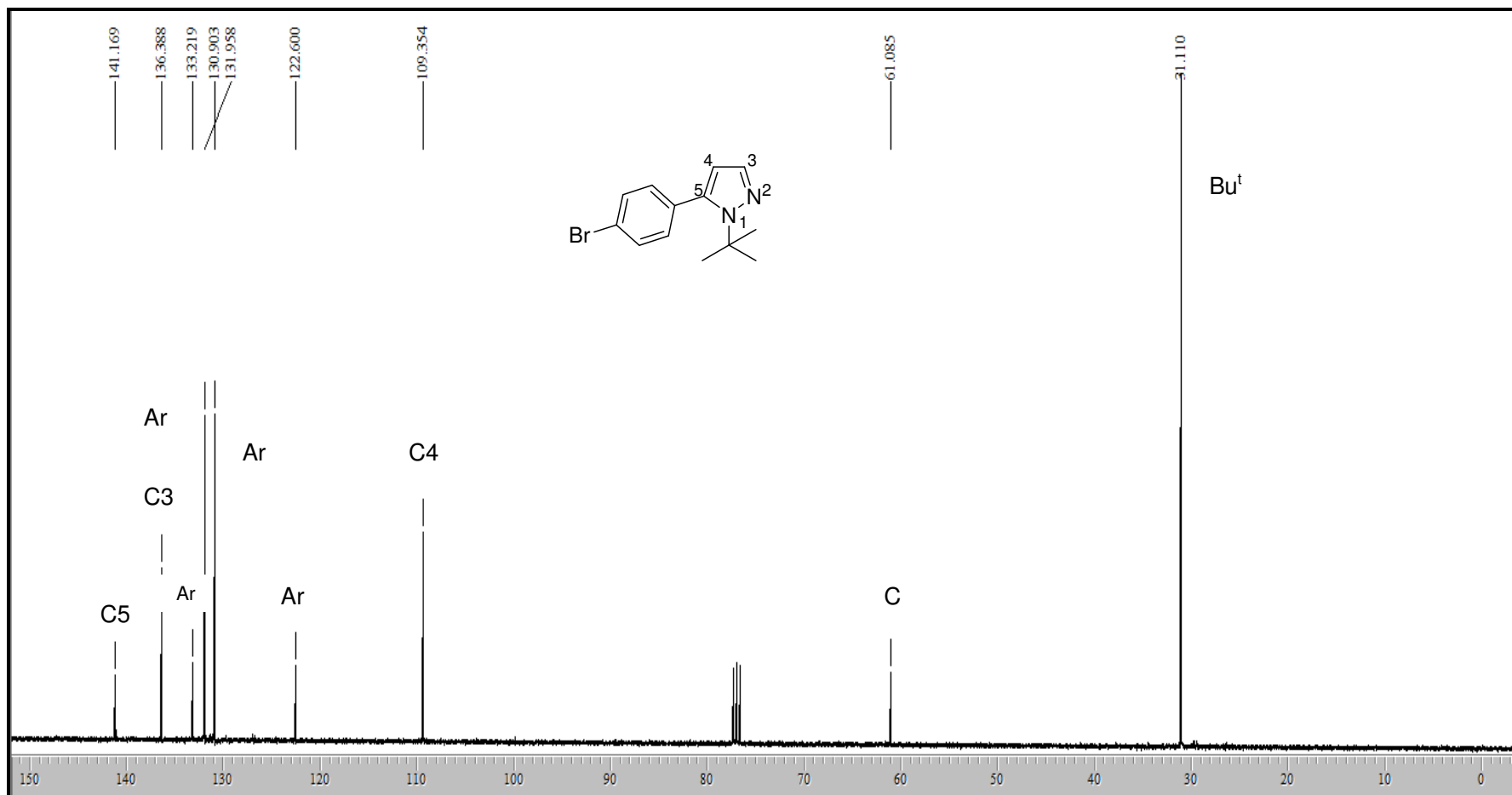


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g** em CDCl_3

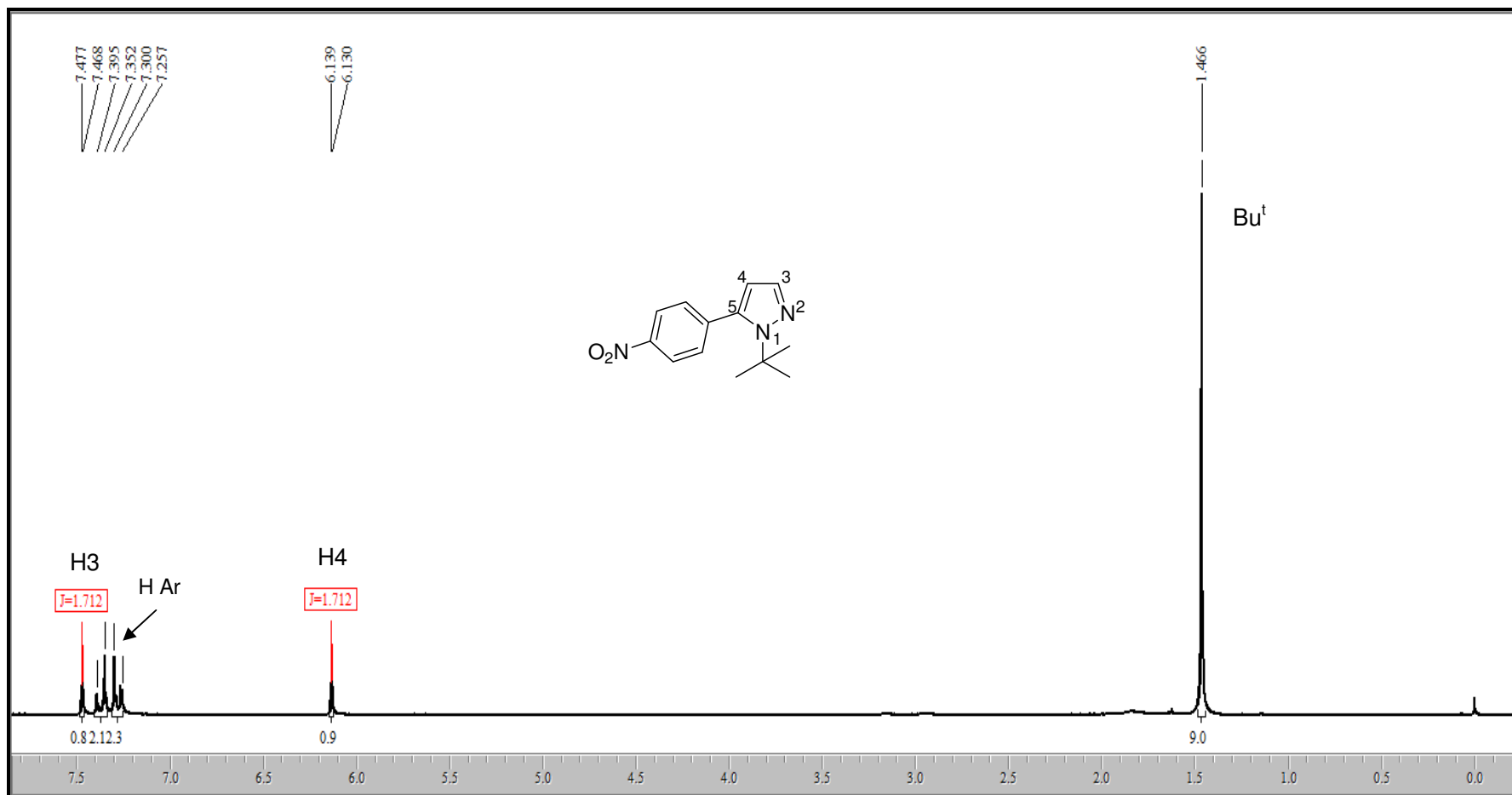


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol **3h** em CDCl_3

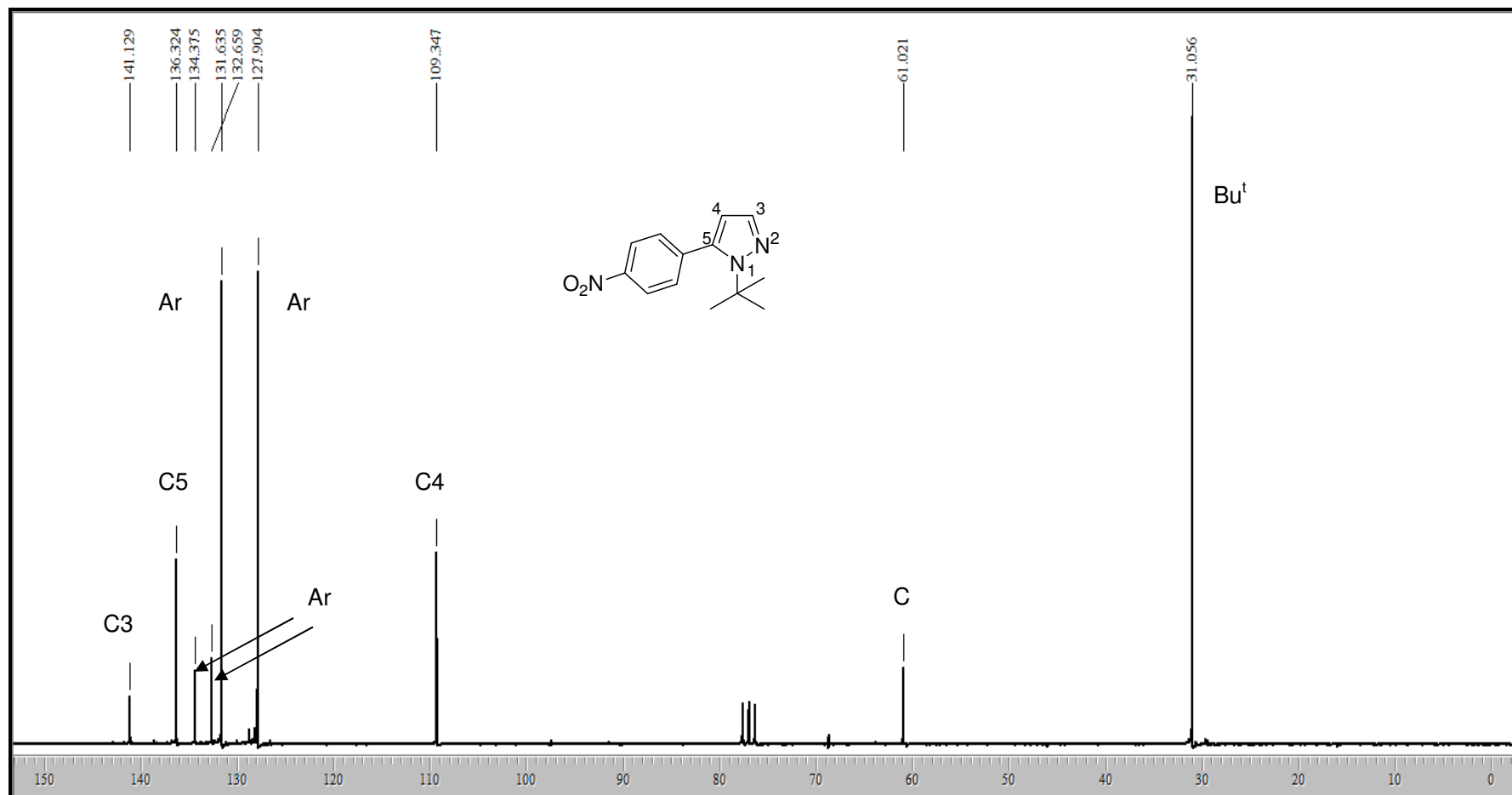


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirazol **3h** em CDCl_3

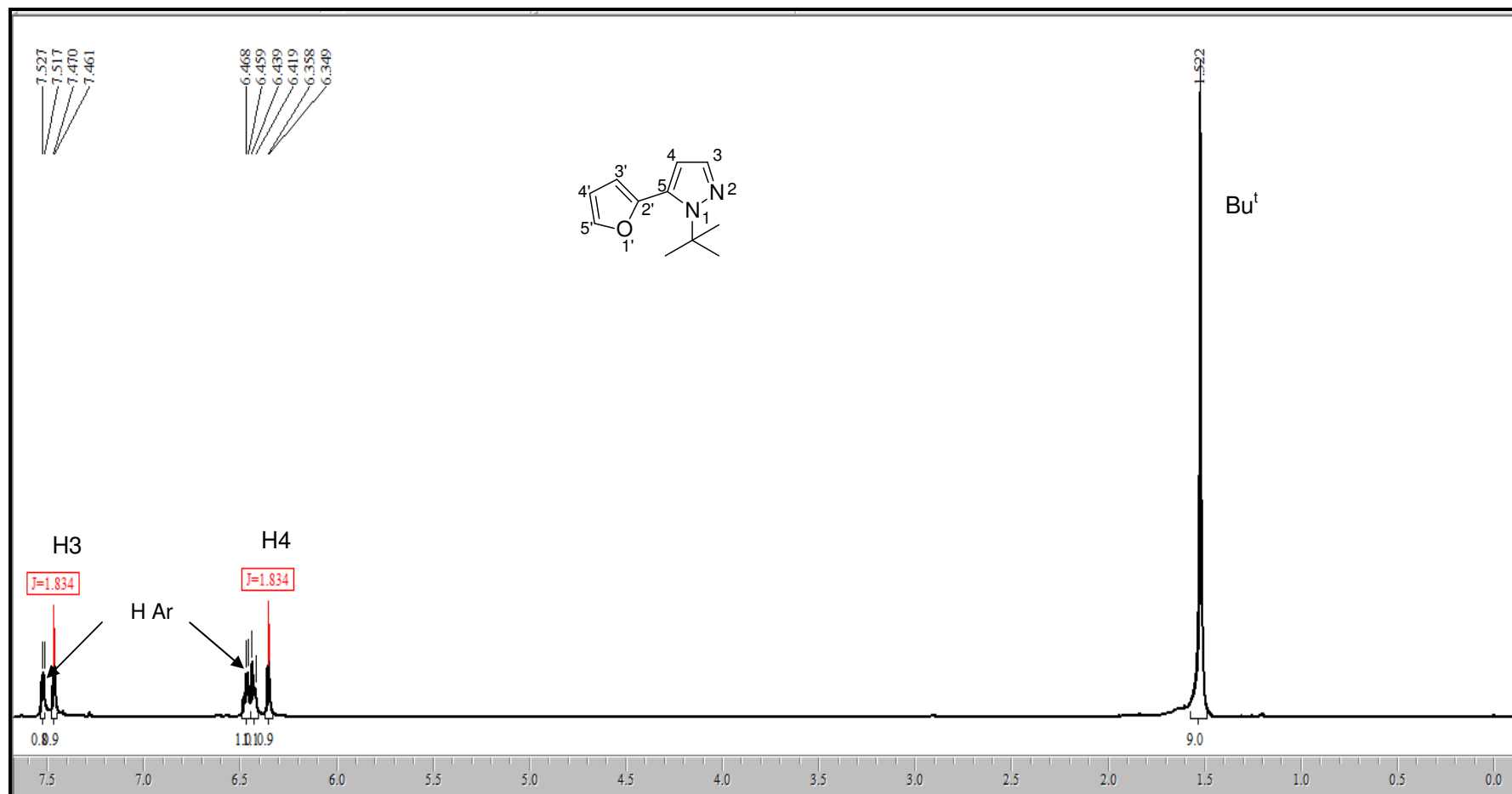


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3i** em CDCl_3

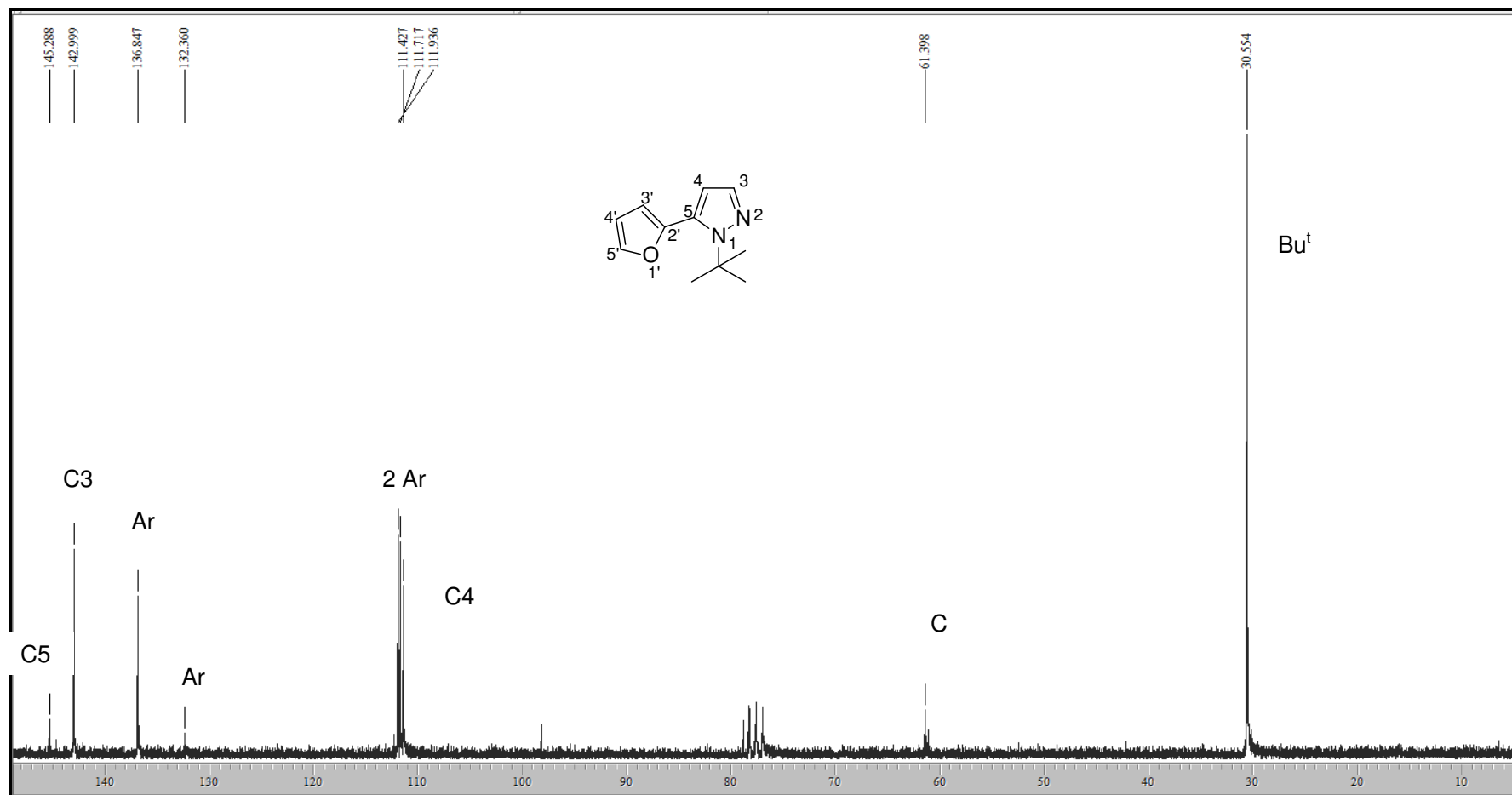


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3i** em CDCl_3

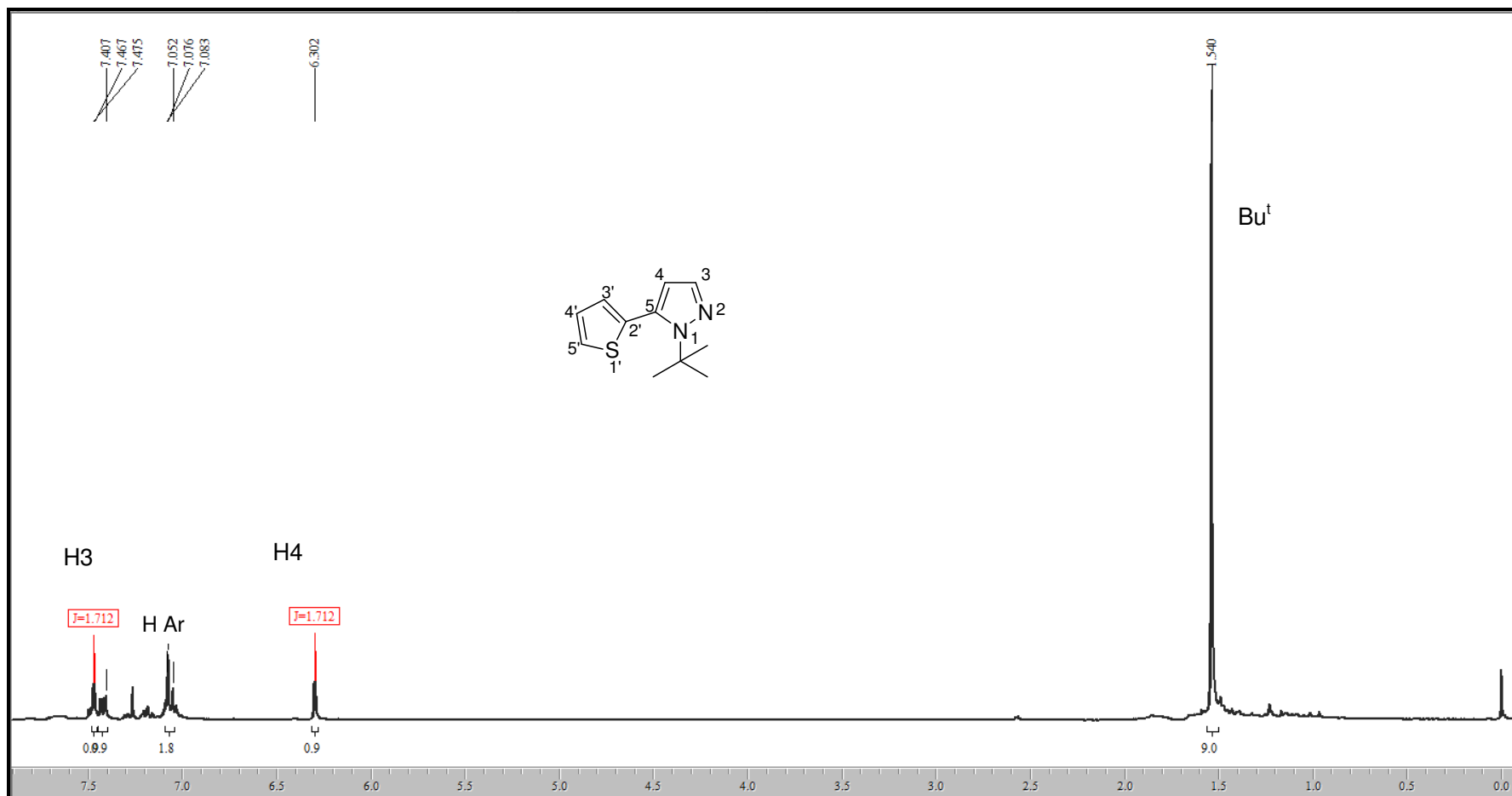


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1H-pirazol **3j** em CDCl_3

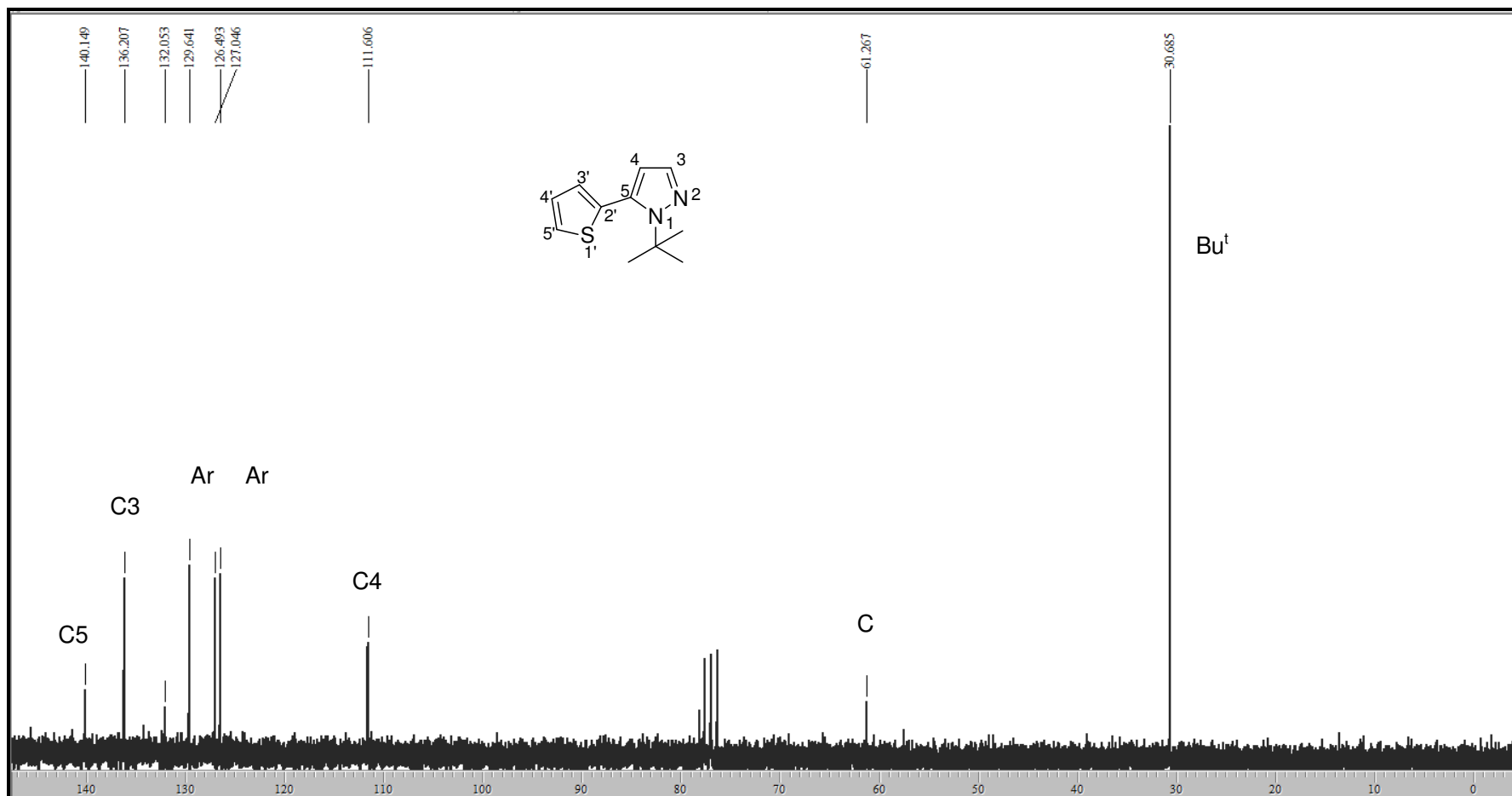


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1H-pirazol **3j** em CDCl_3

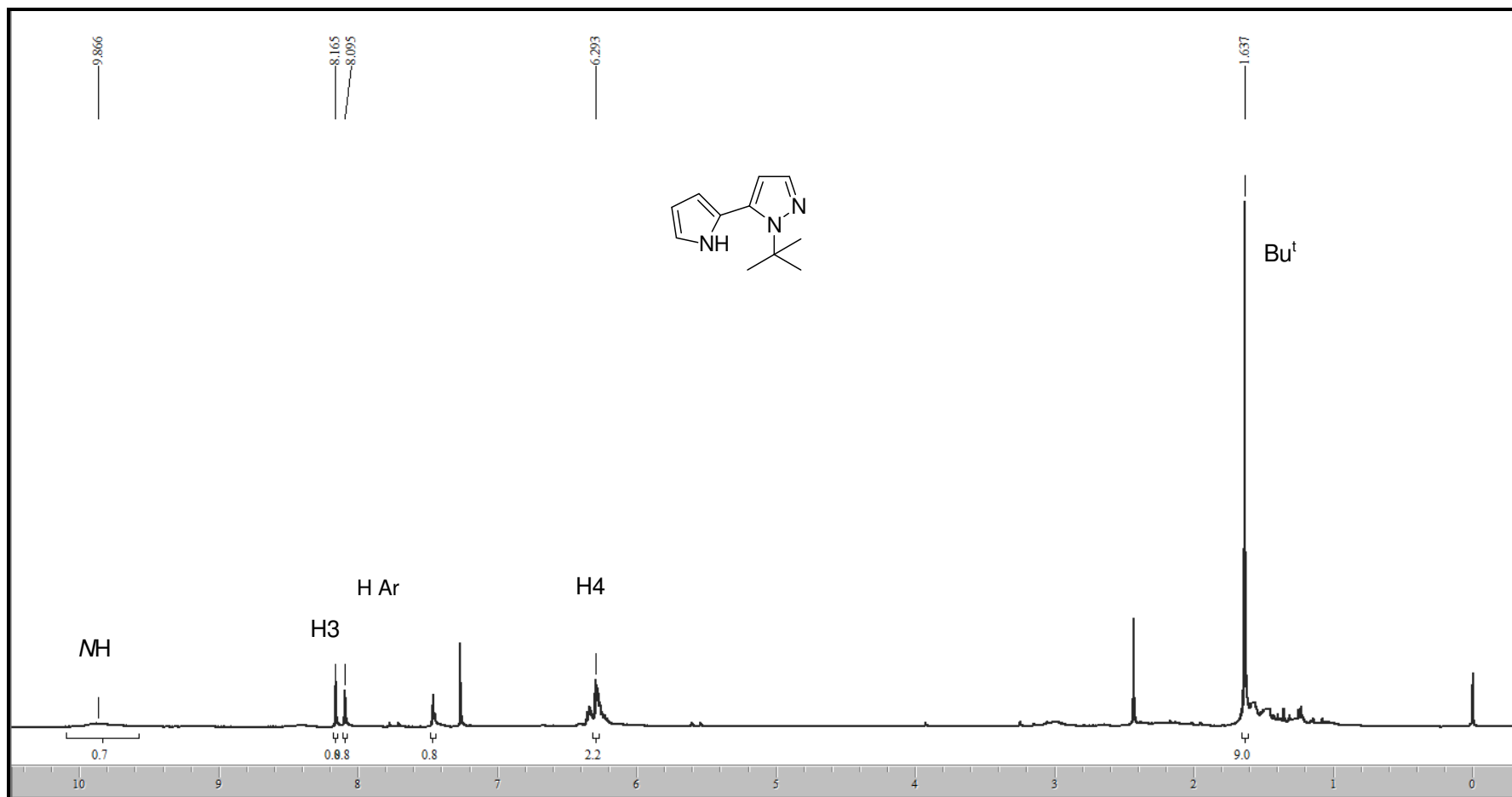


Figura 50.: Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1H-pirazol **3k** em CDCl_3

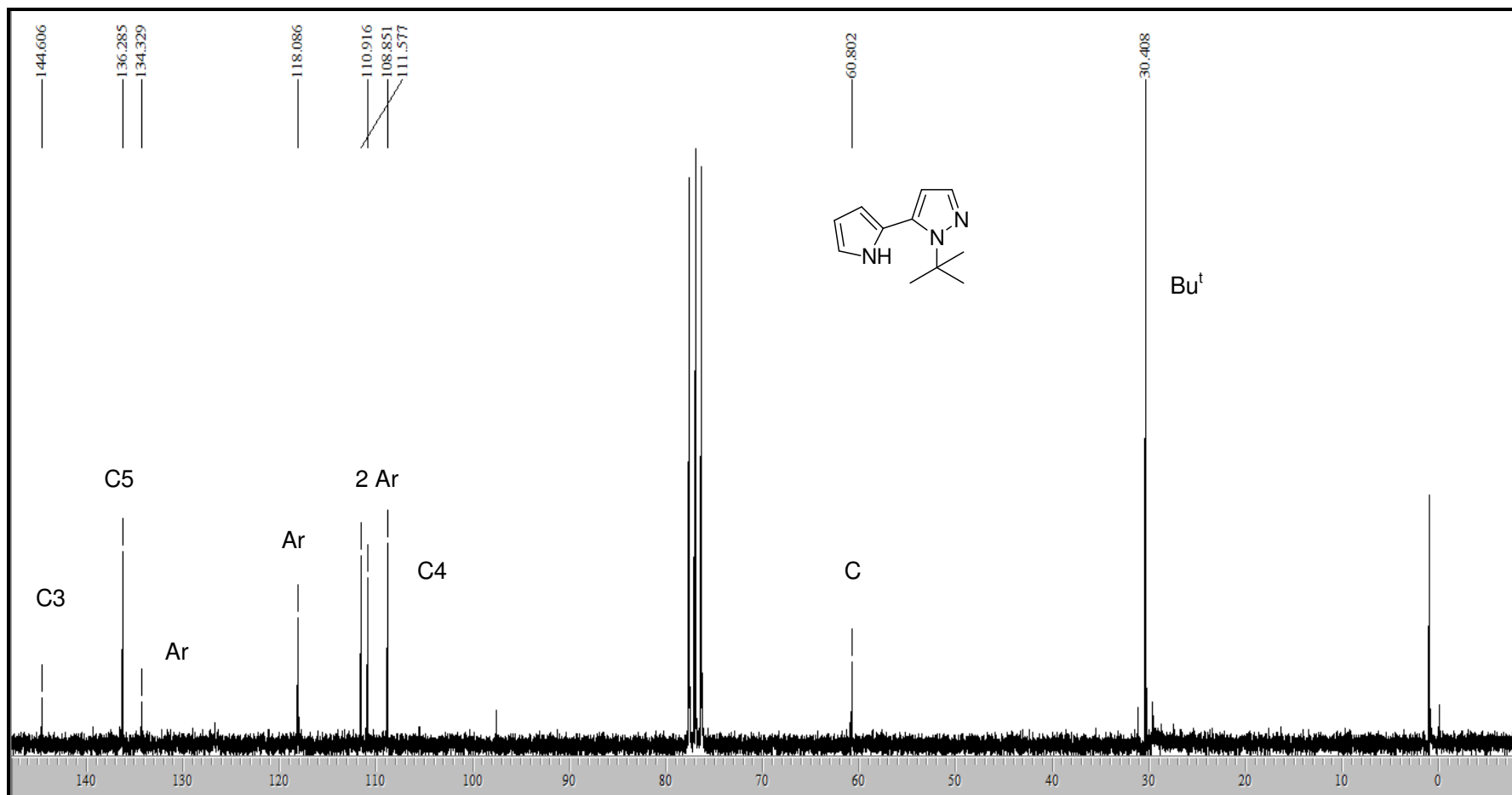


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1H-pirazol **3k** em CDCl_3

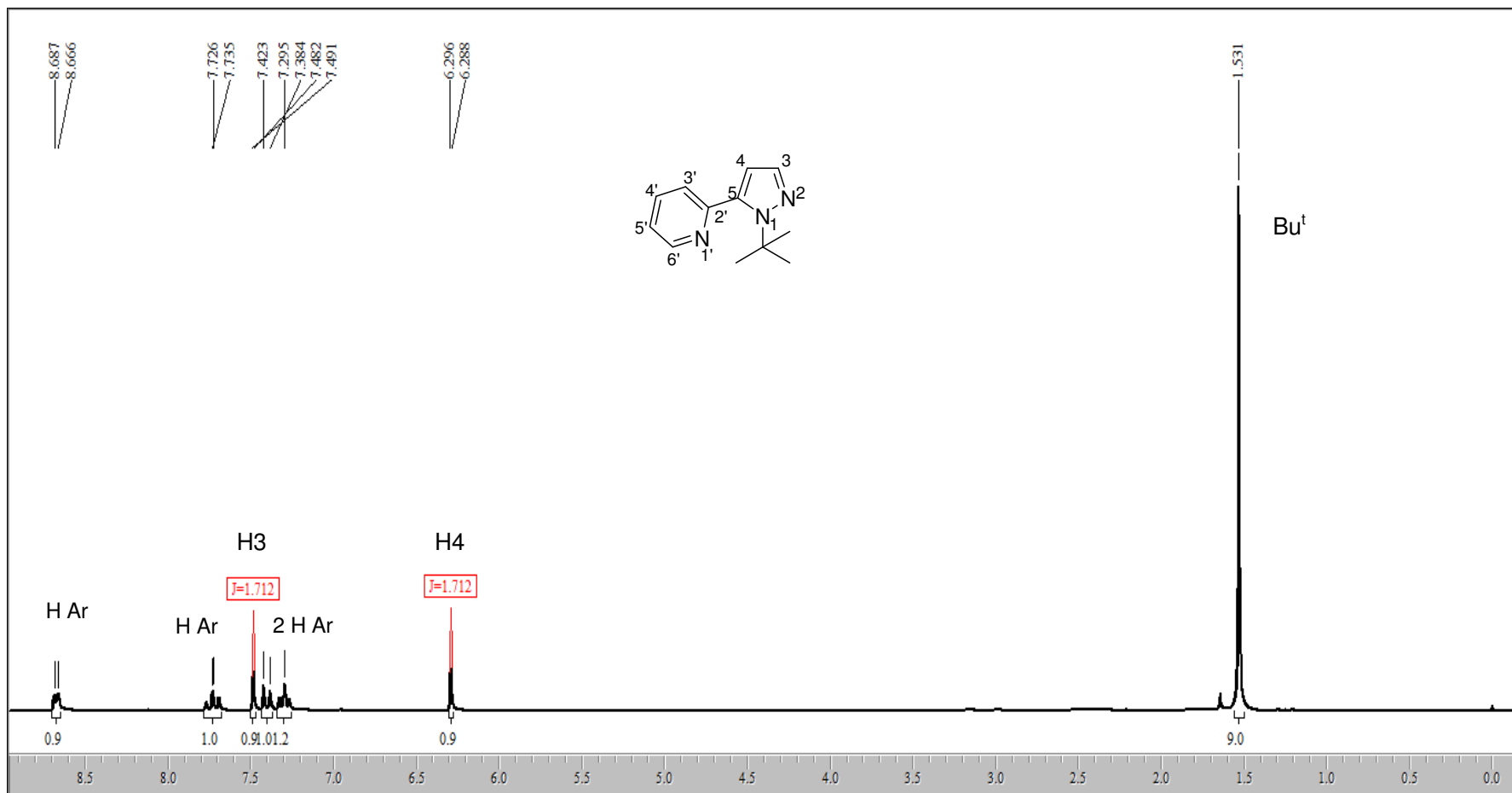


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do 1-(1,1-dimeteil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol **3I** em CDCl_3

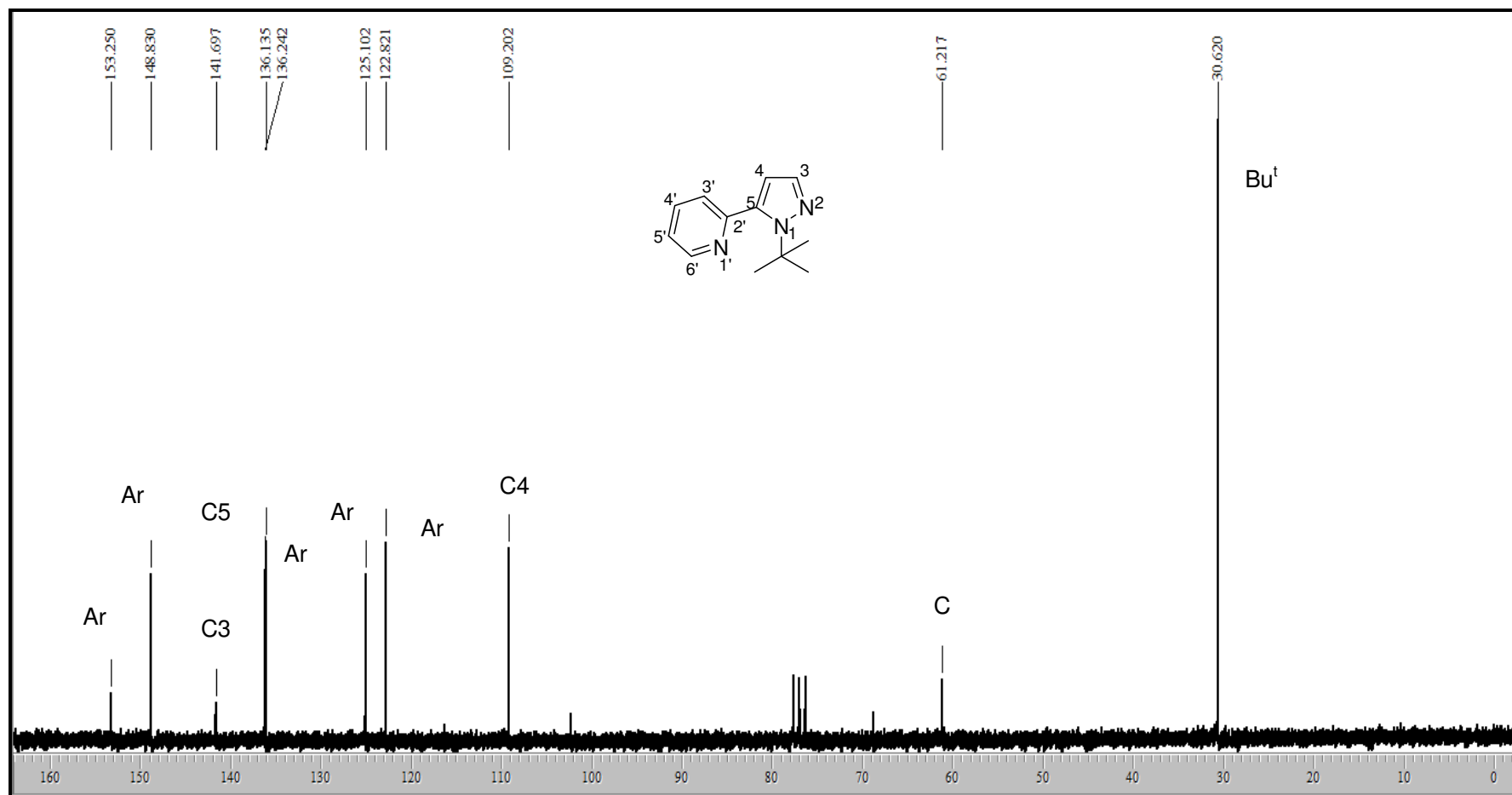


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol **3I** em CDCl_3

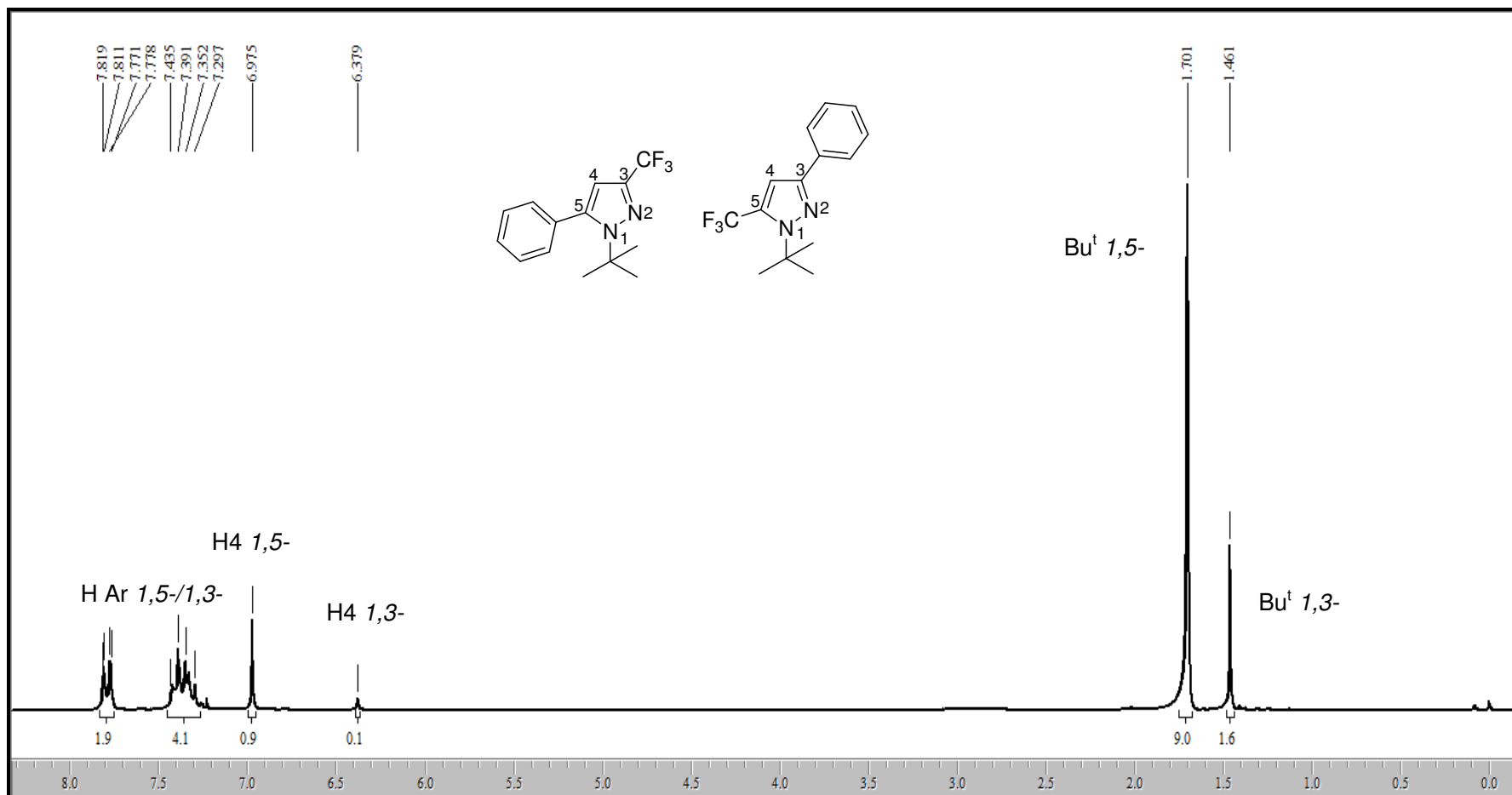


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-fenil-3-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5c**) e 3-fenil-5-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6c**)

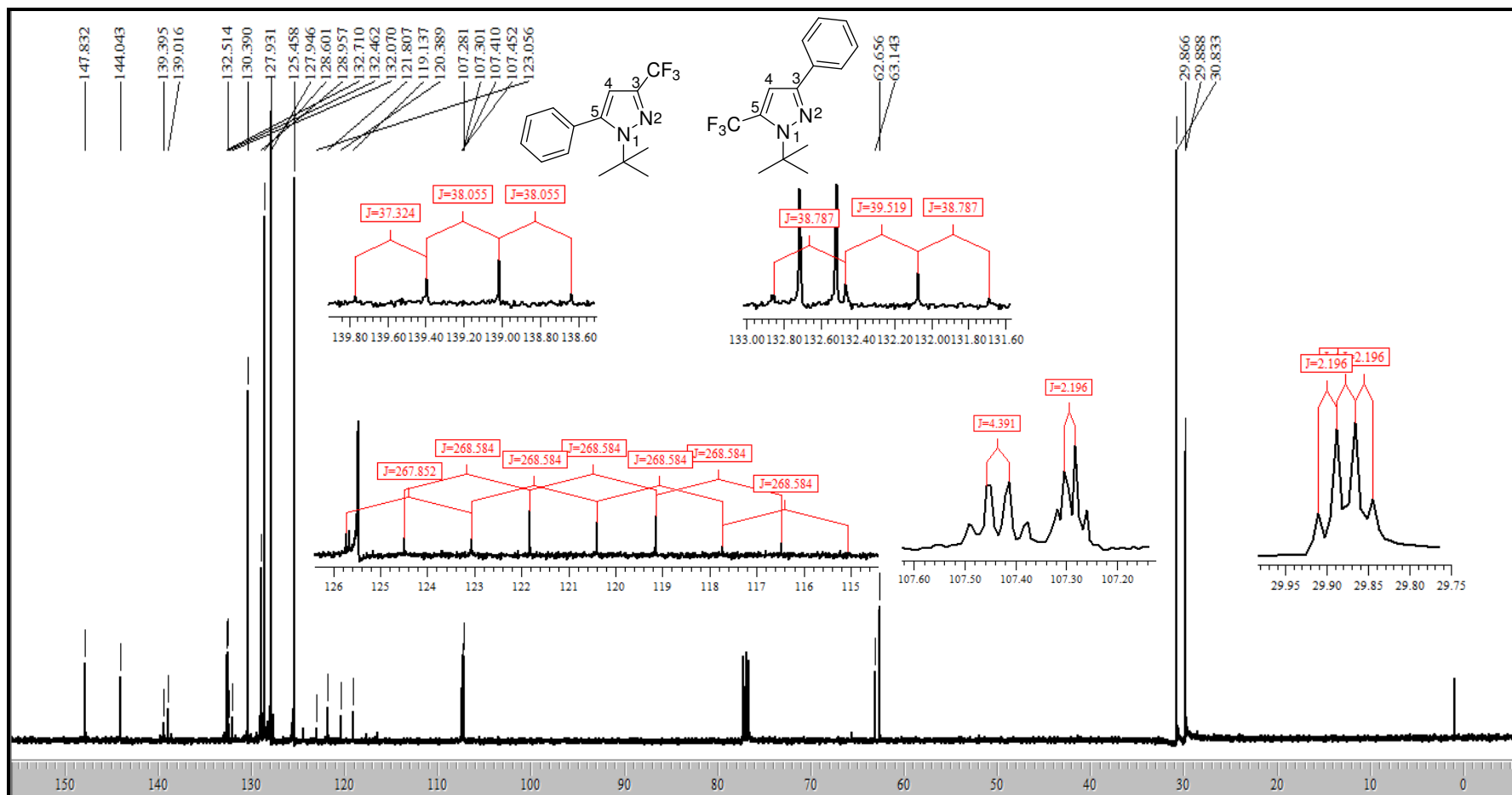


Figura 55 Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-fenil- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5c**) e 3-fenil-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6c**)

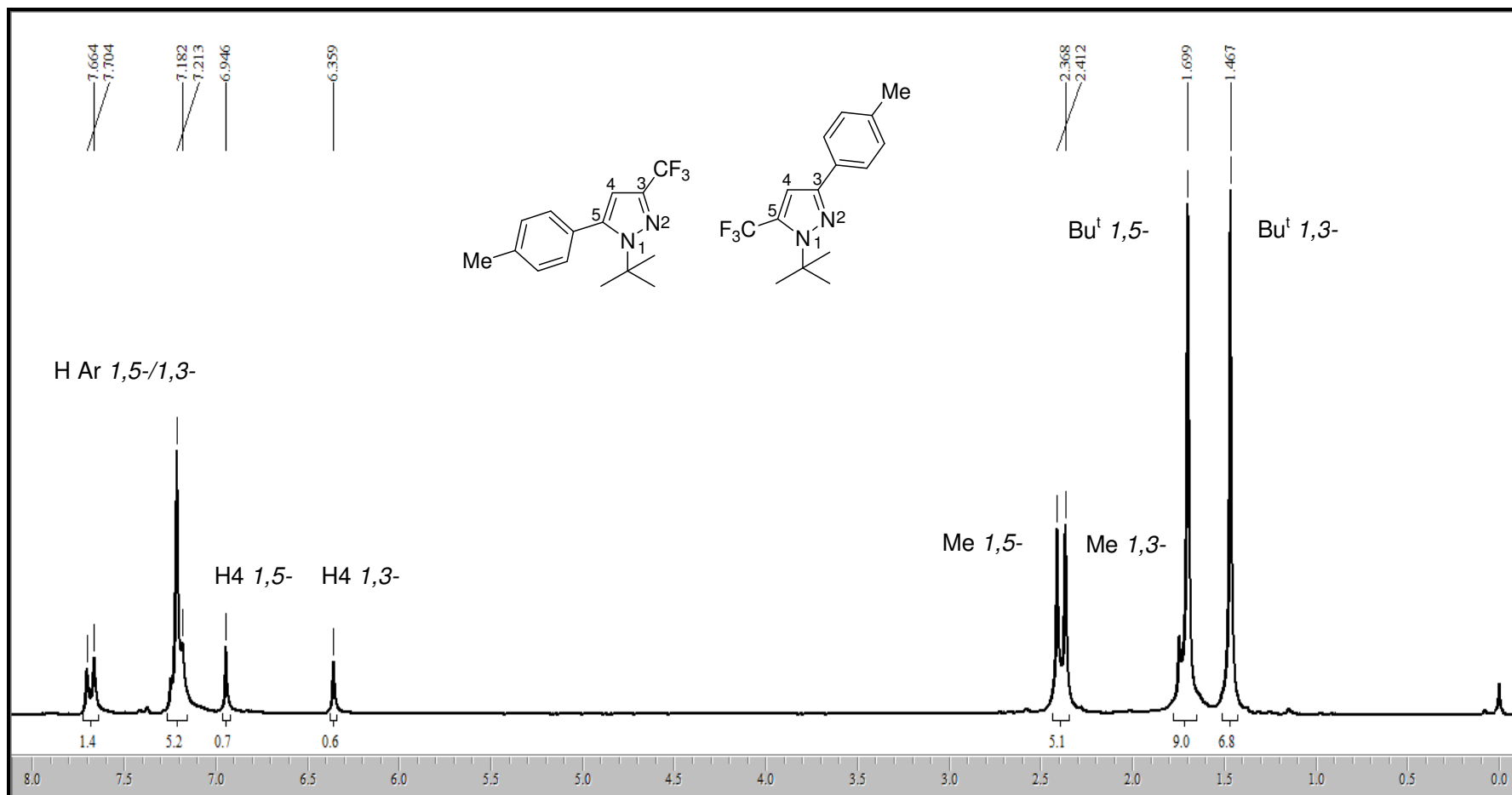


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5d**) e 5-trifluórometil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6d**)

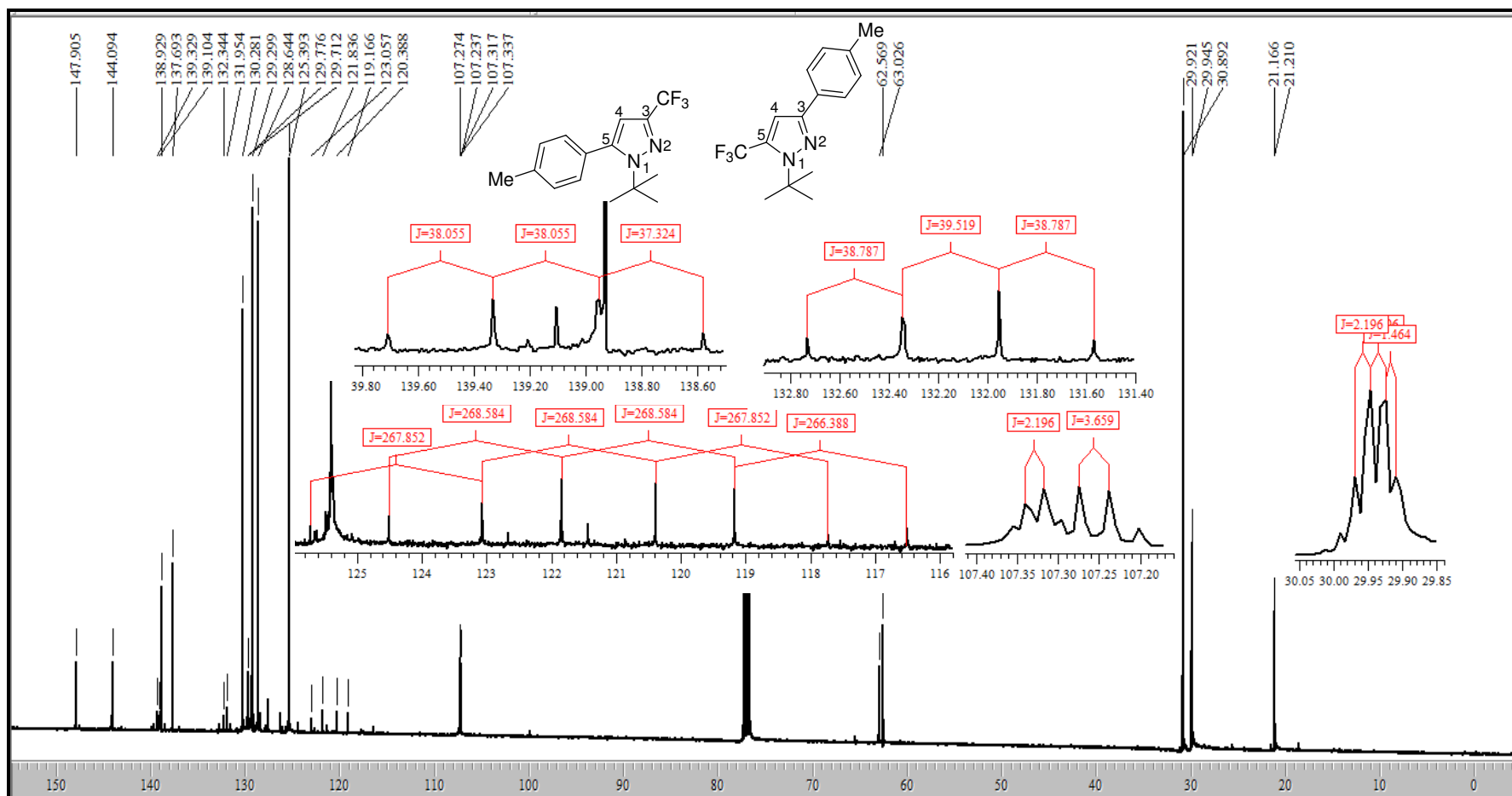


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5d**) e 5-trifluórometil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6d**)

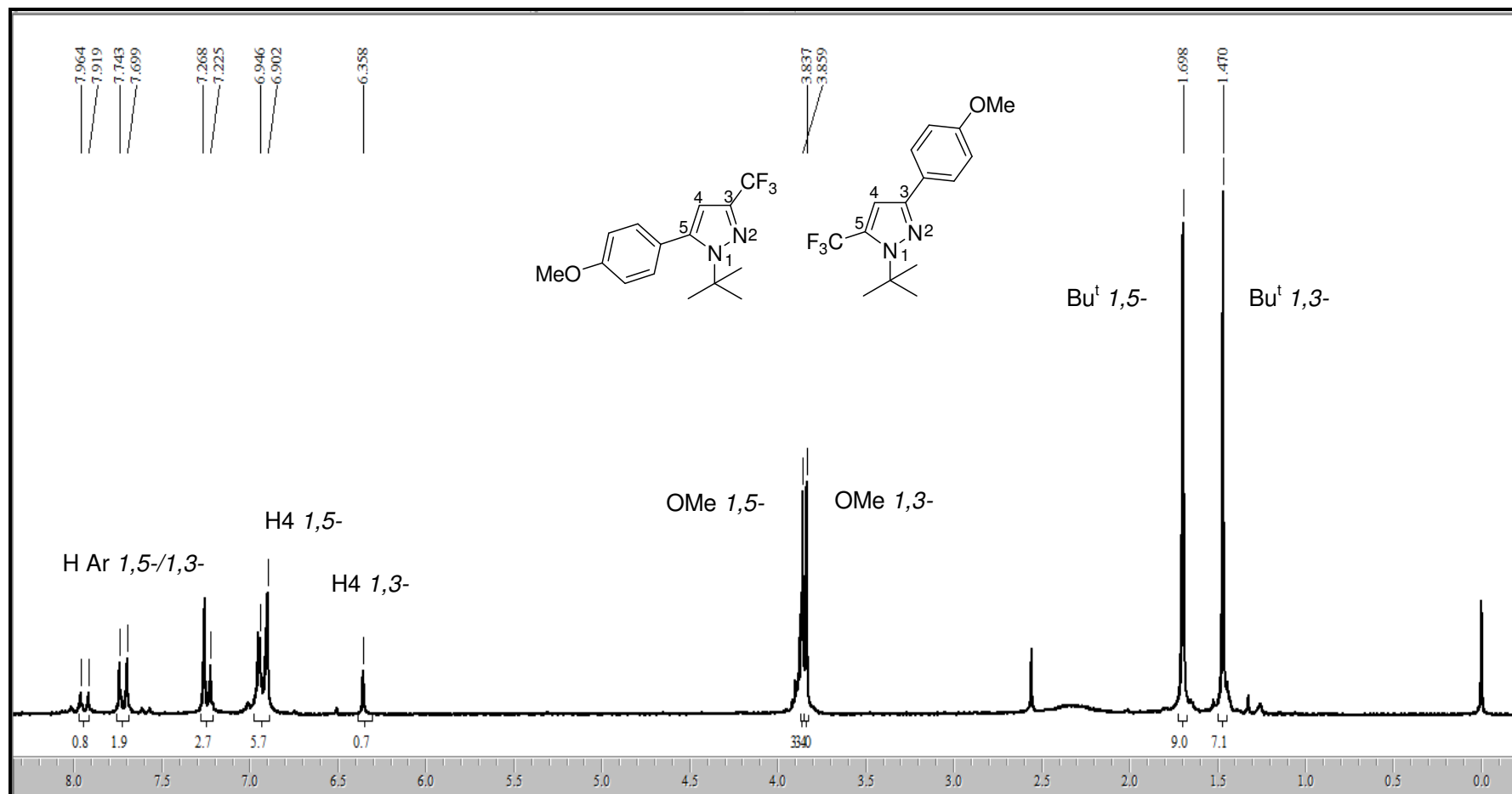


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórmetil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5m**) e 5-trifluórmetil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6m**)

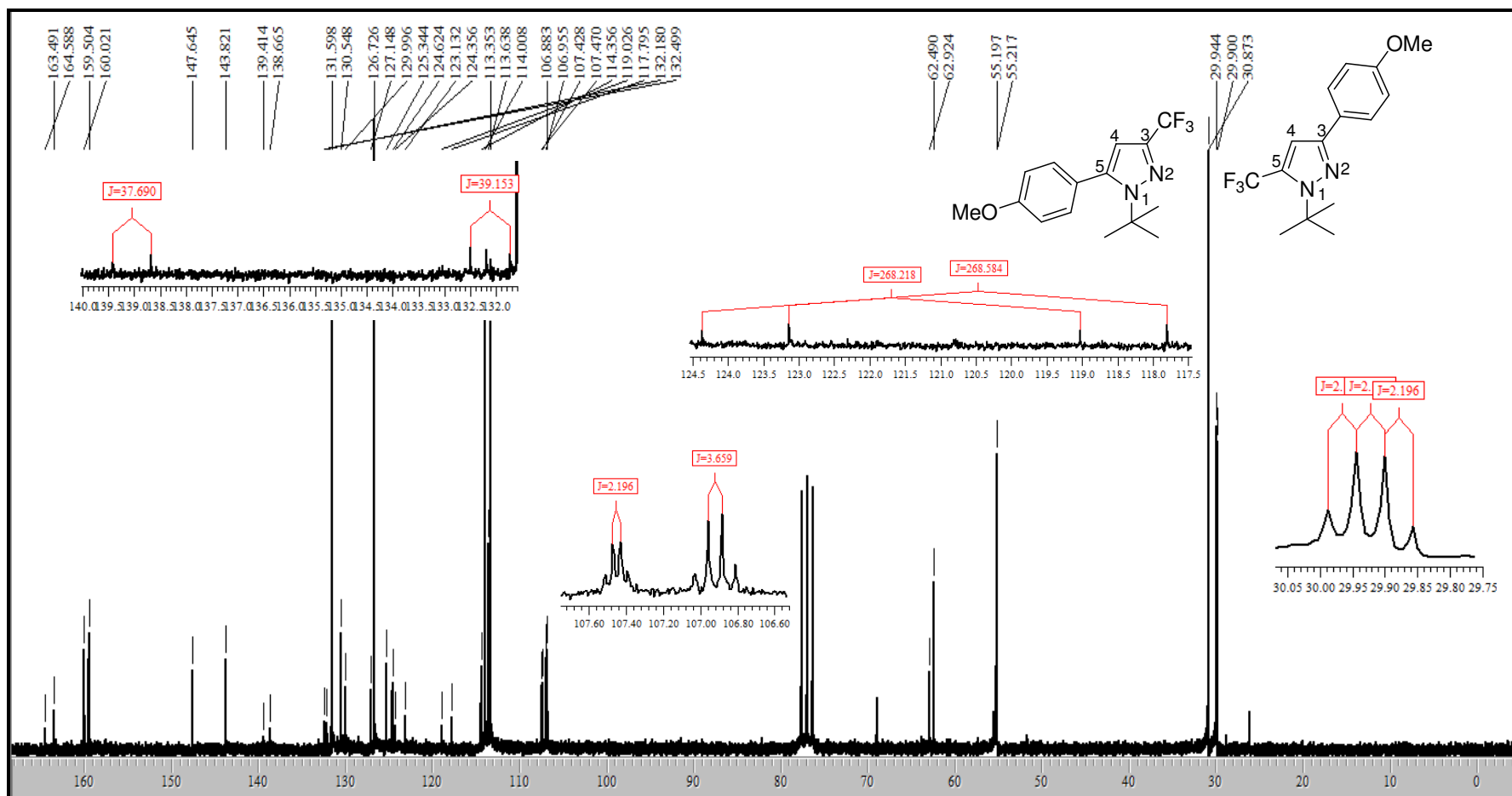


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórmetil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5m**) e 5-trifluórmetil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6m**)

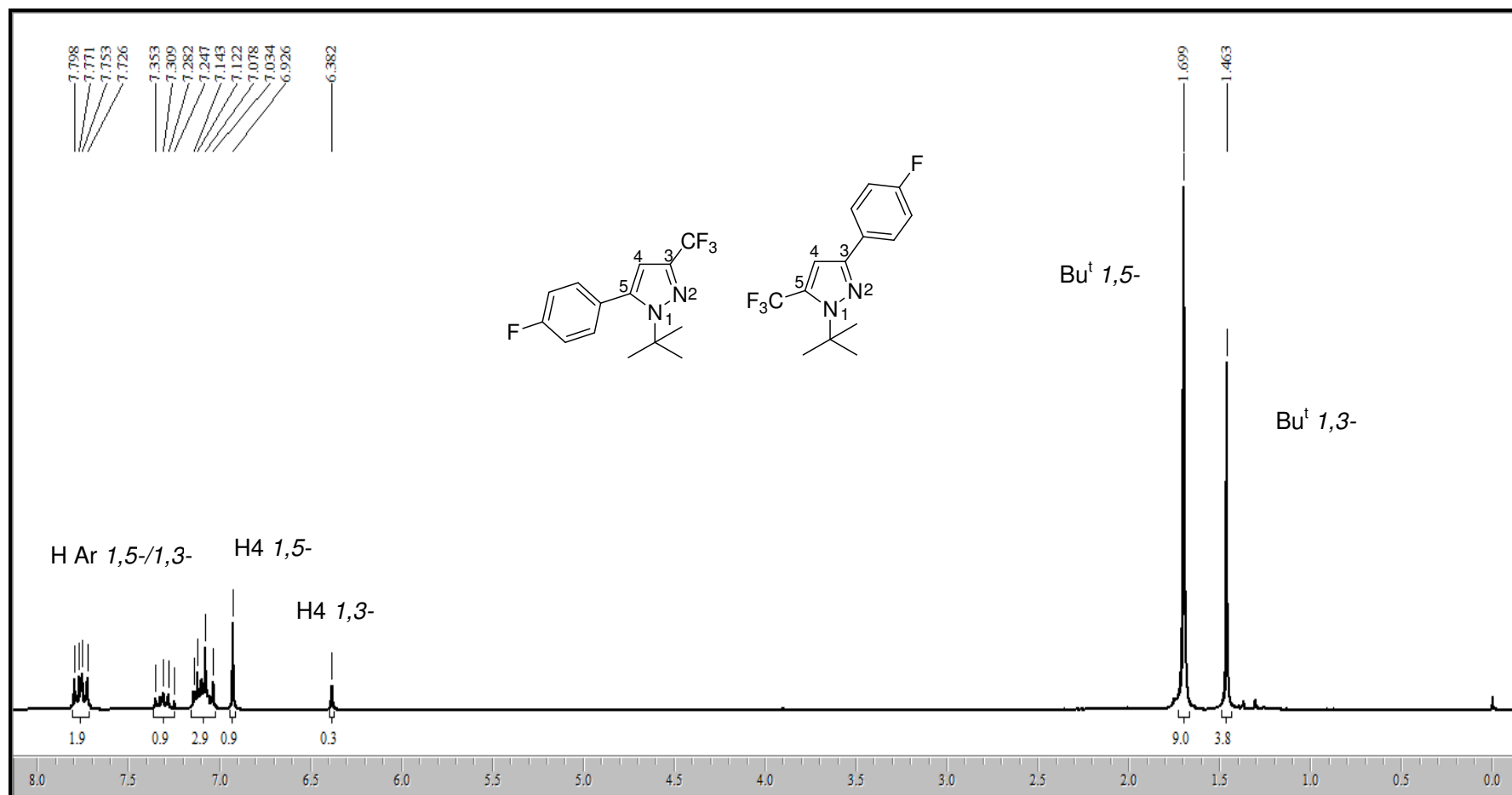


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5e**) e 3-(4-flúorfenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6e**)

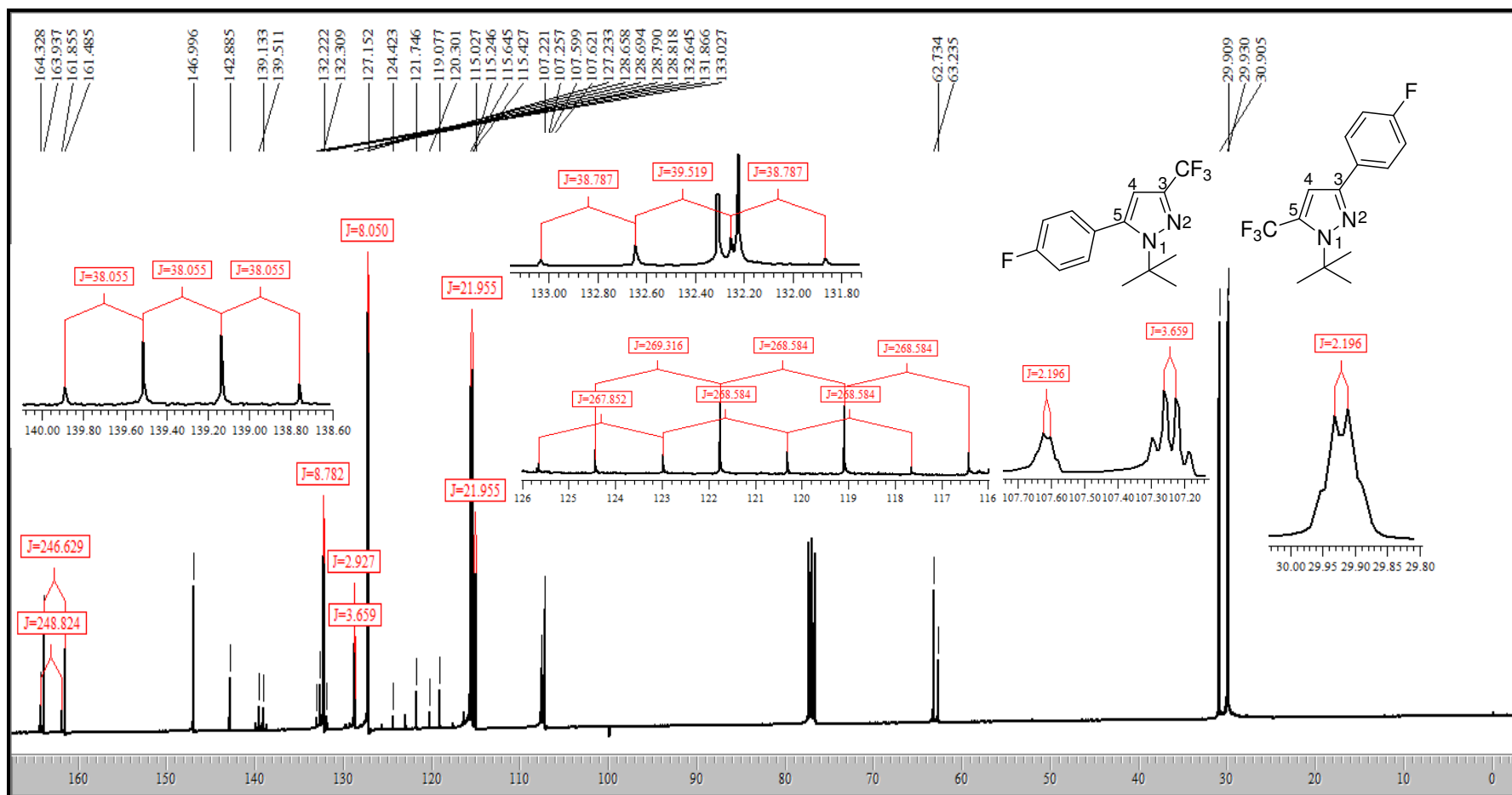


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-flúorfenil)-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5e**) e 3-(4-flúorfenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6e**)

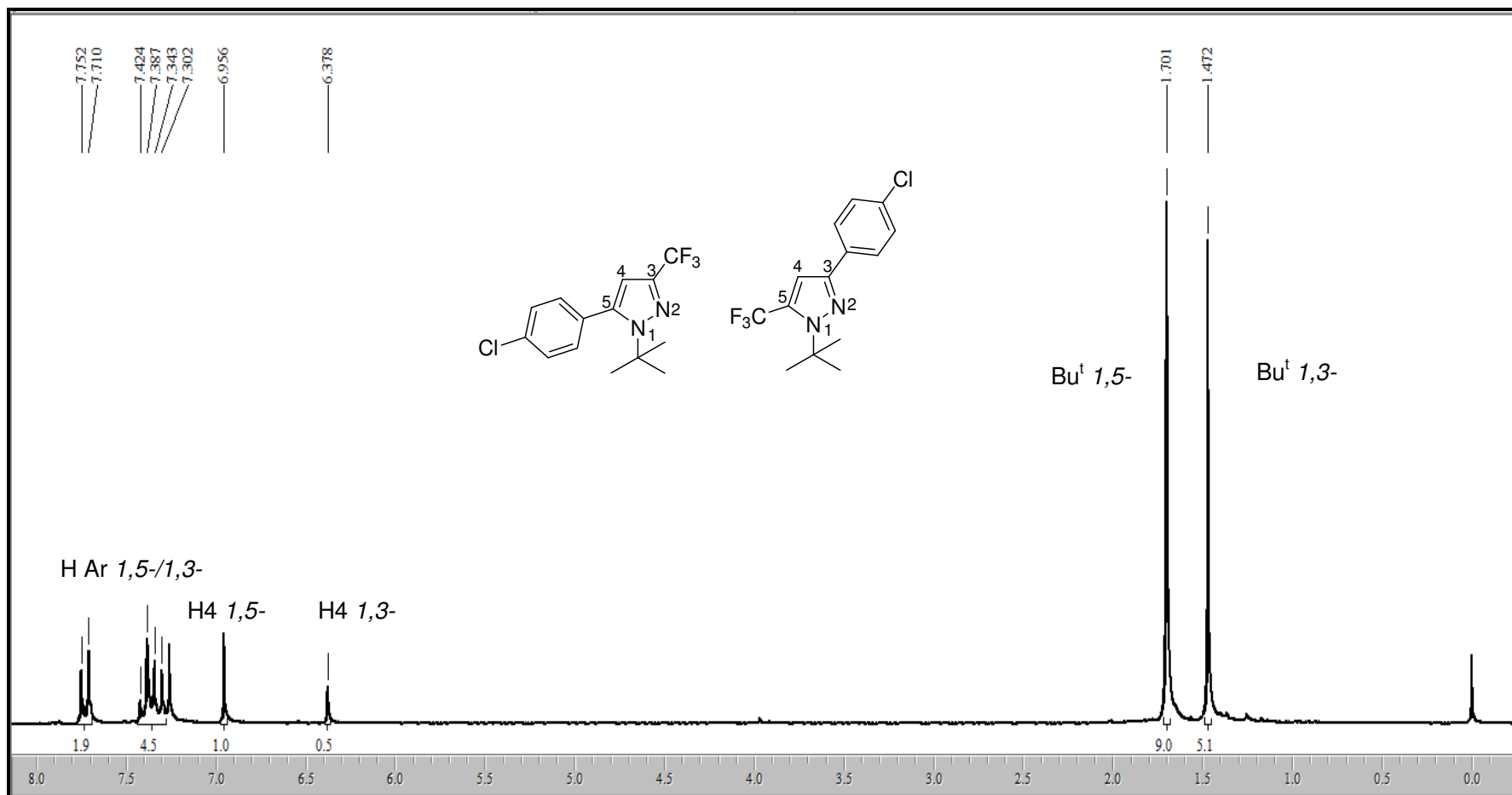


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5f**) e 3-(4-clorofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6f**)

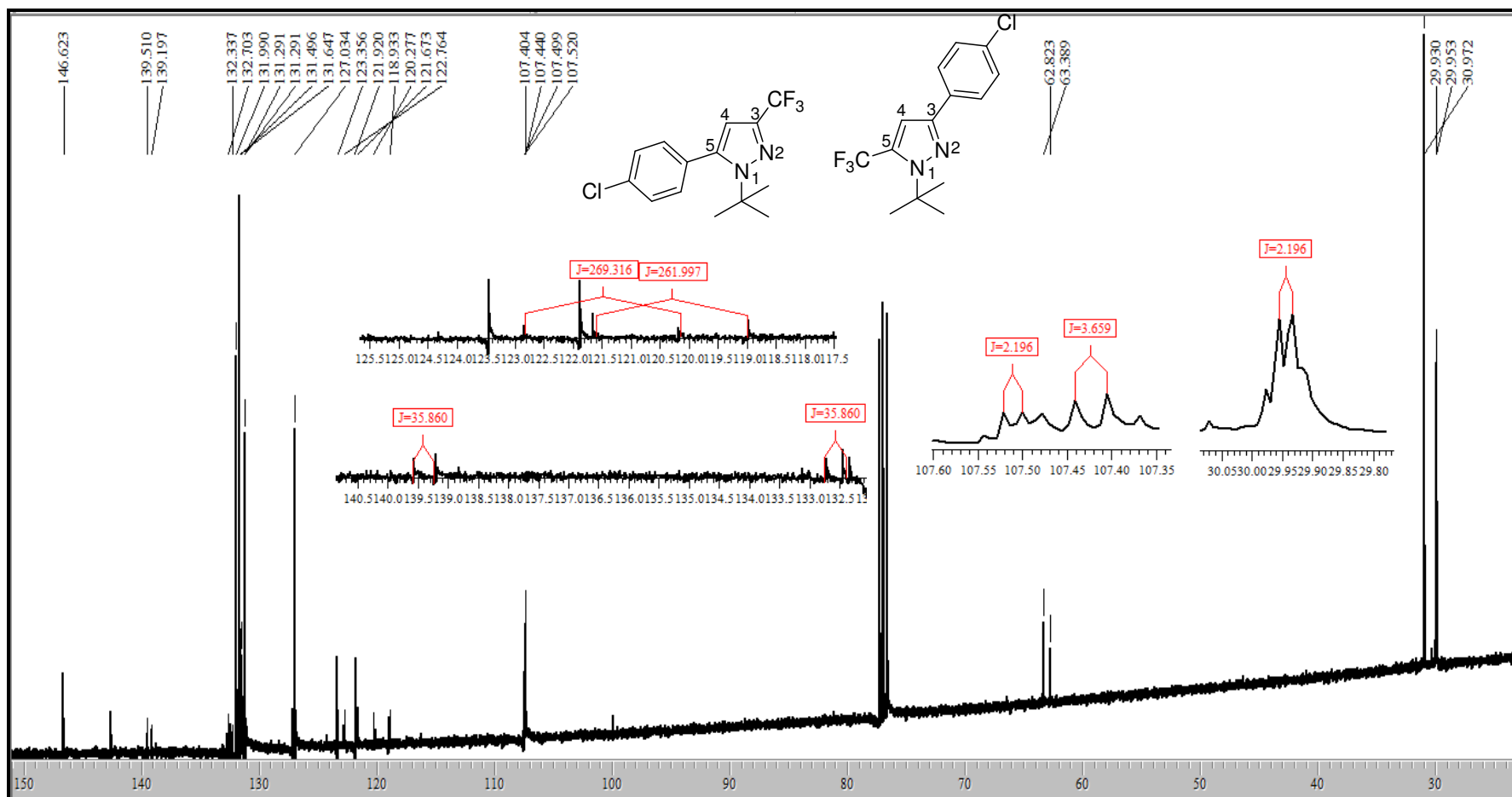


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-clorofenil)- 3-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5f**) e 3-(4-clorofenil)-5-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6f**)

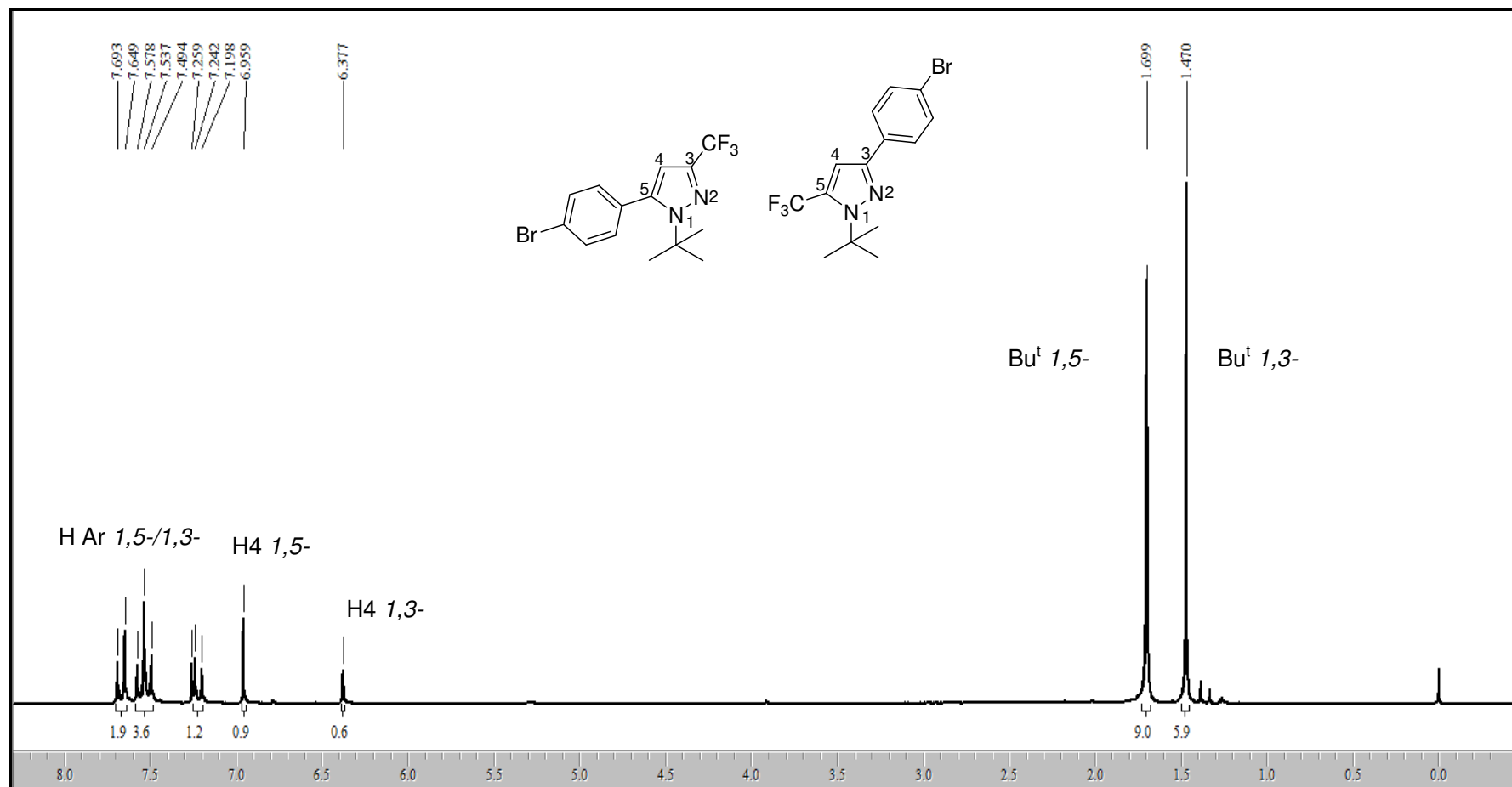


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 5-(4-bromofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5g**) e 3-(4-bromofenil)-5-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6g**)

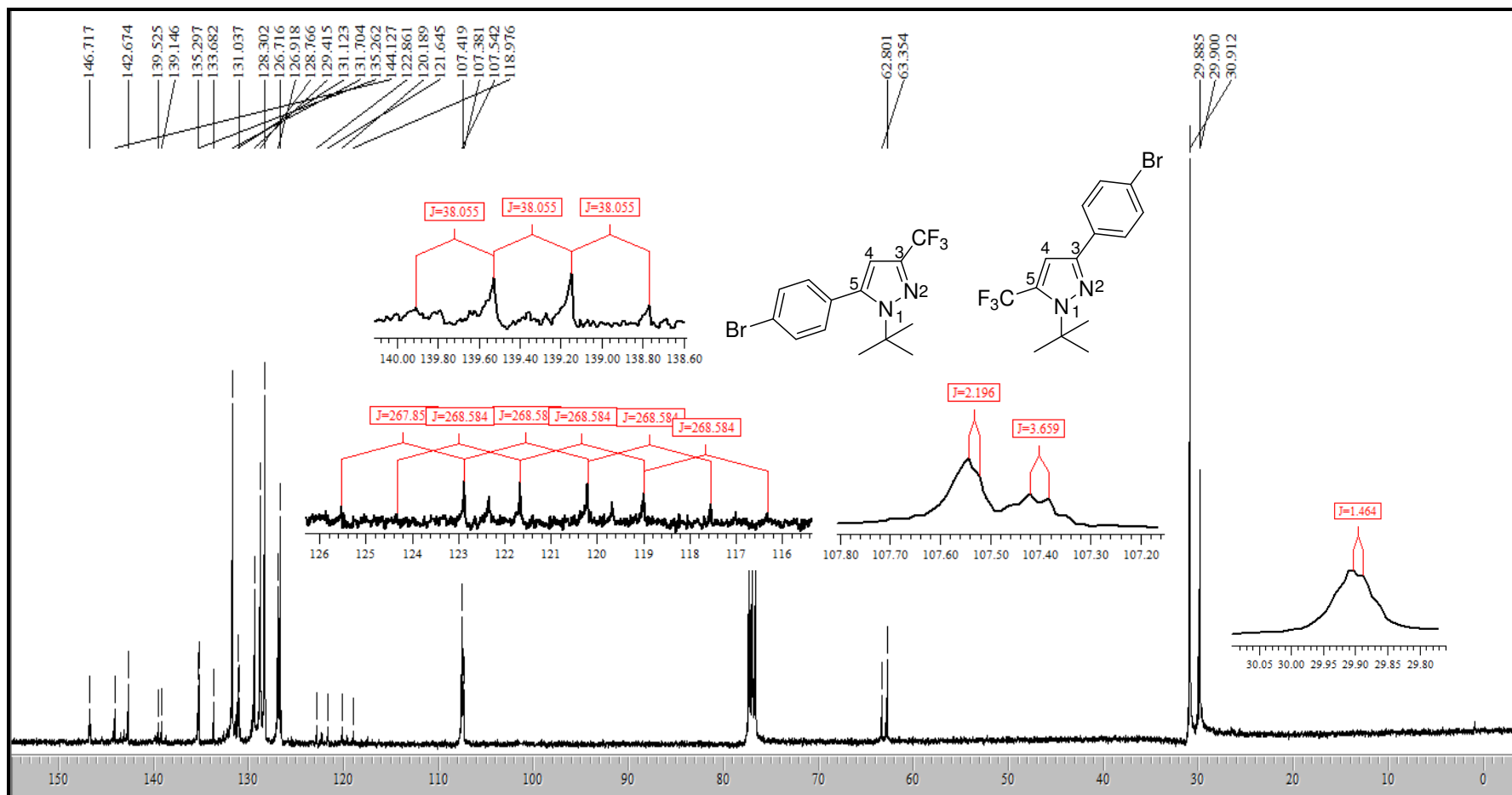


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 5-(4-bromofenil)-3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5g**) e 3-(4-bromofenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6g**)

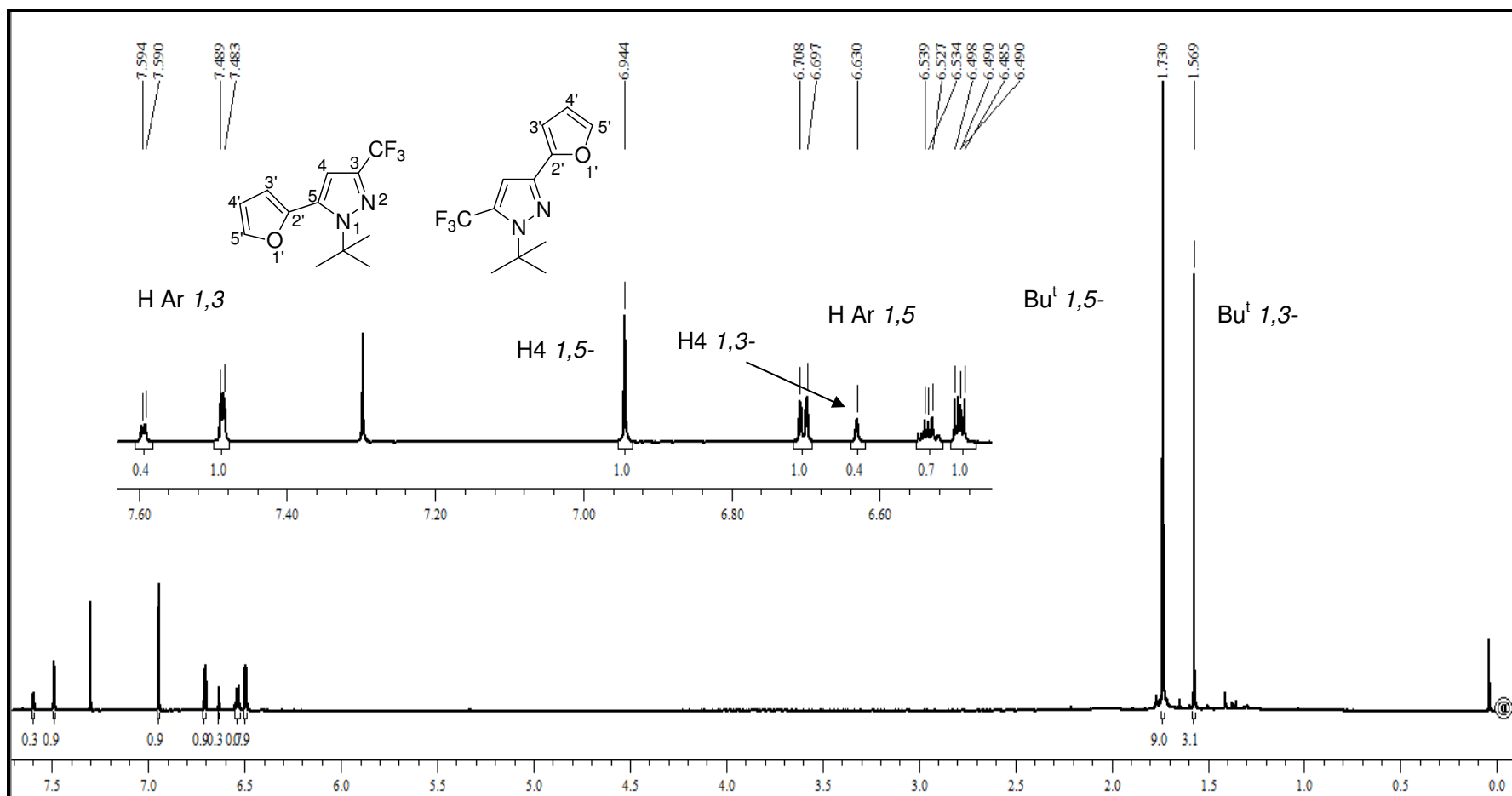


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5i**) e 5-trifluórometil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6i**)

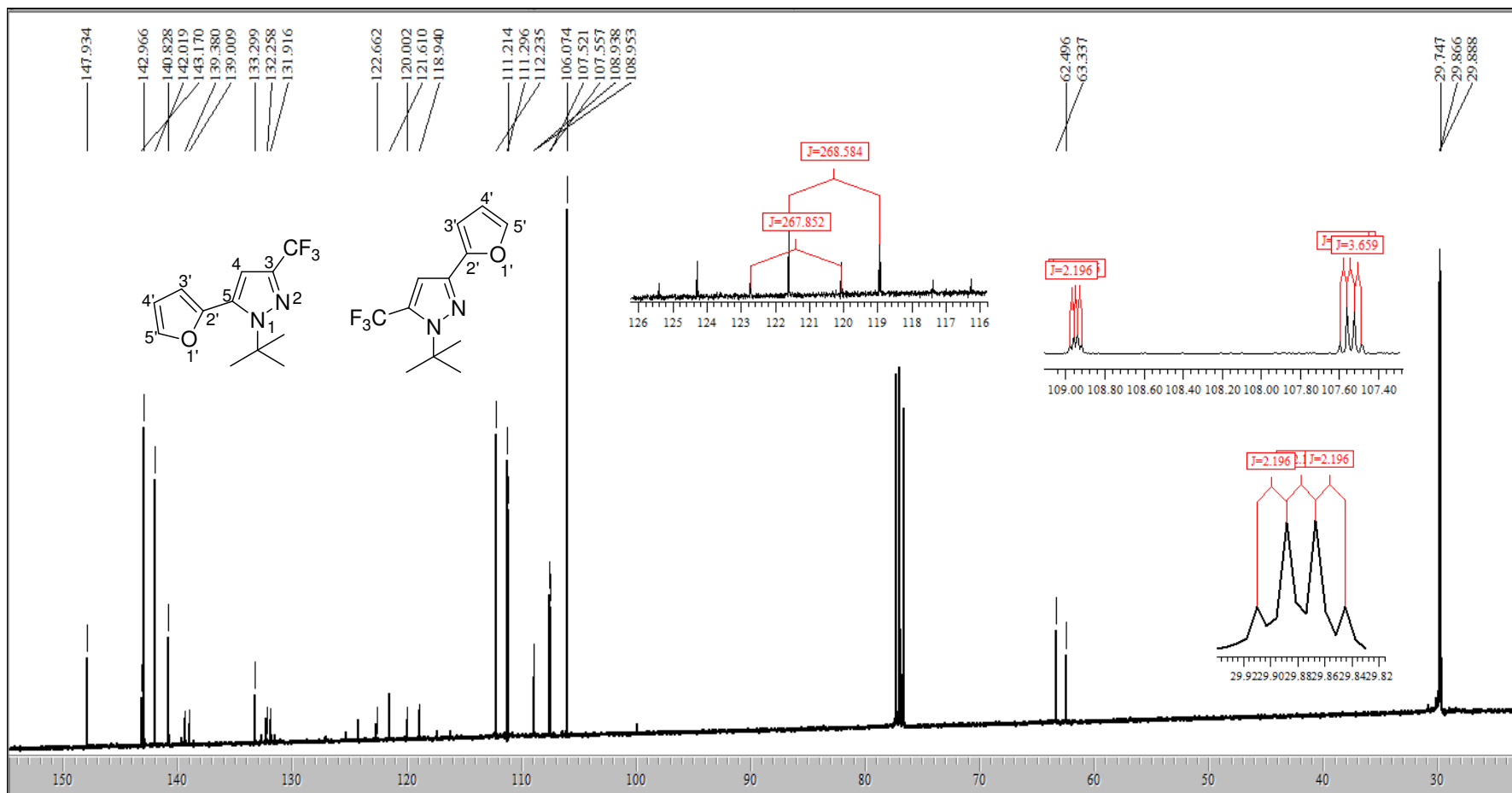


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5i**) e 5-trifluórometil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6i**)

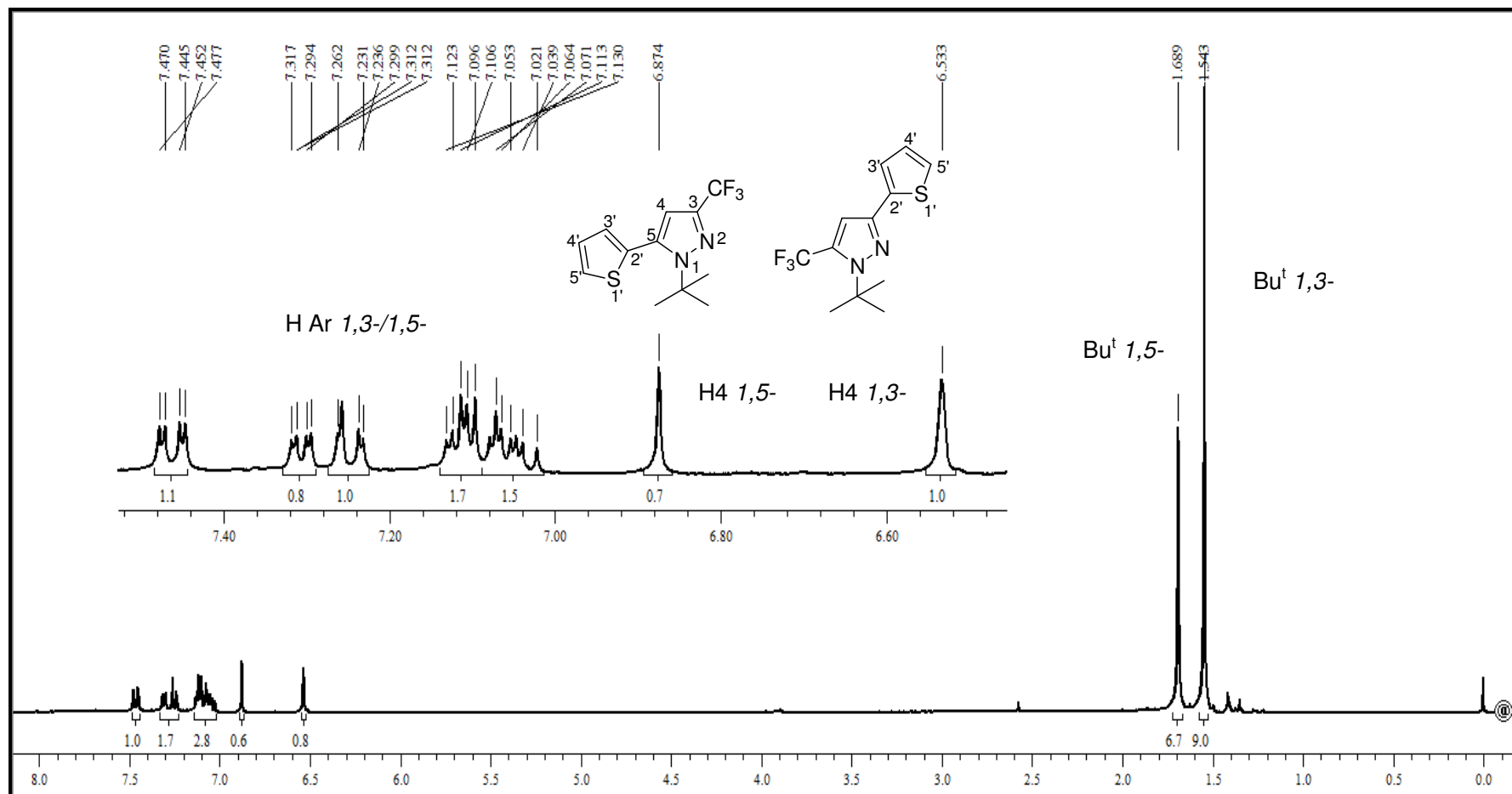


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5j**) e 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6i**)

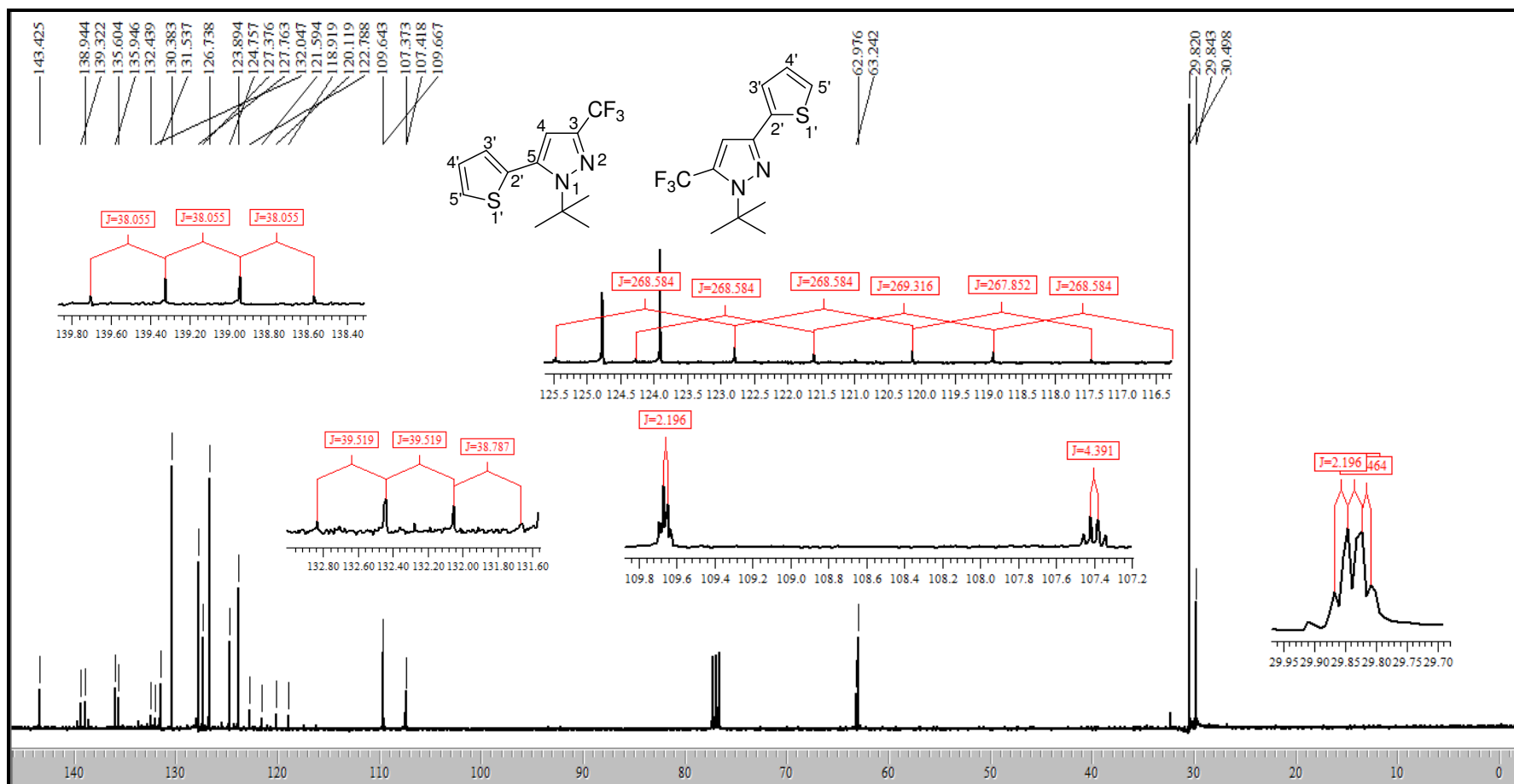


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura do 3-trifluórometil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**5j**) e 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (**6j**)

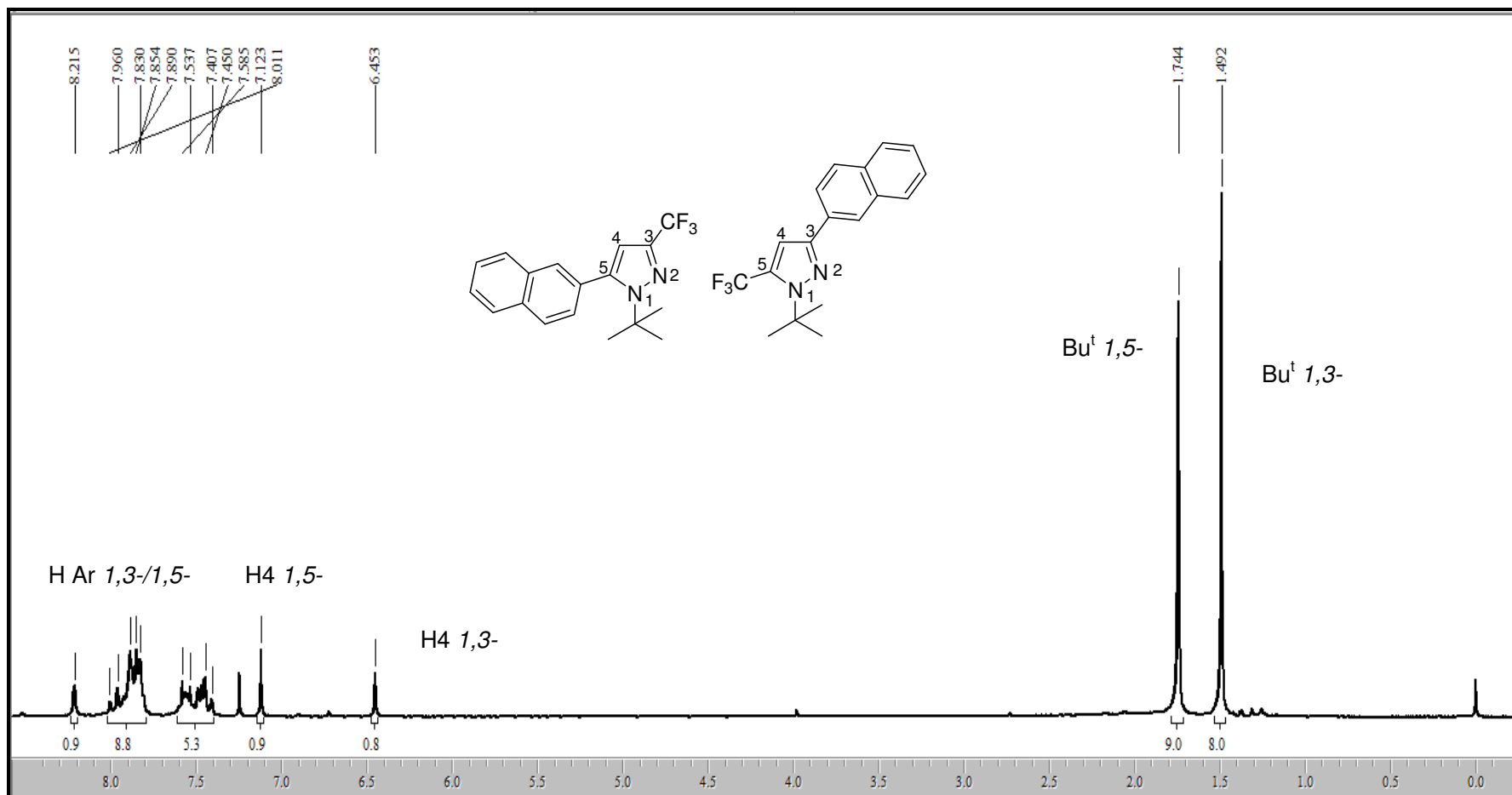


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 da mistura 3-trifluórometil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5n**) e 5-trifluórometil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6n**)

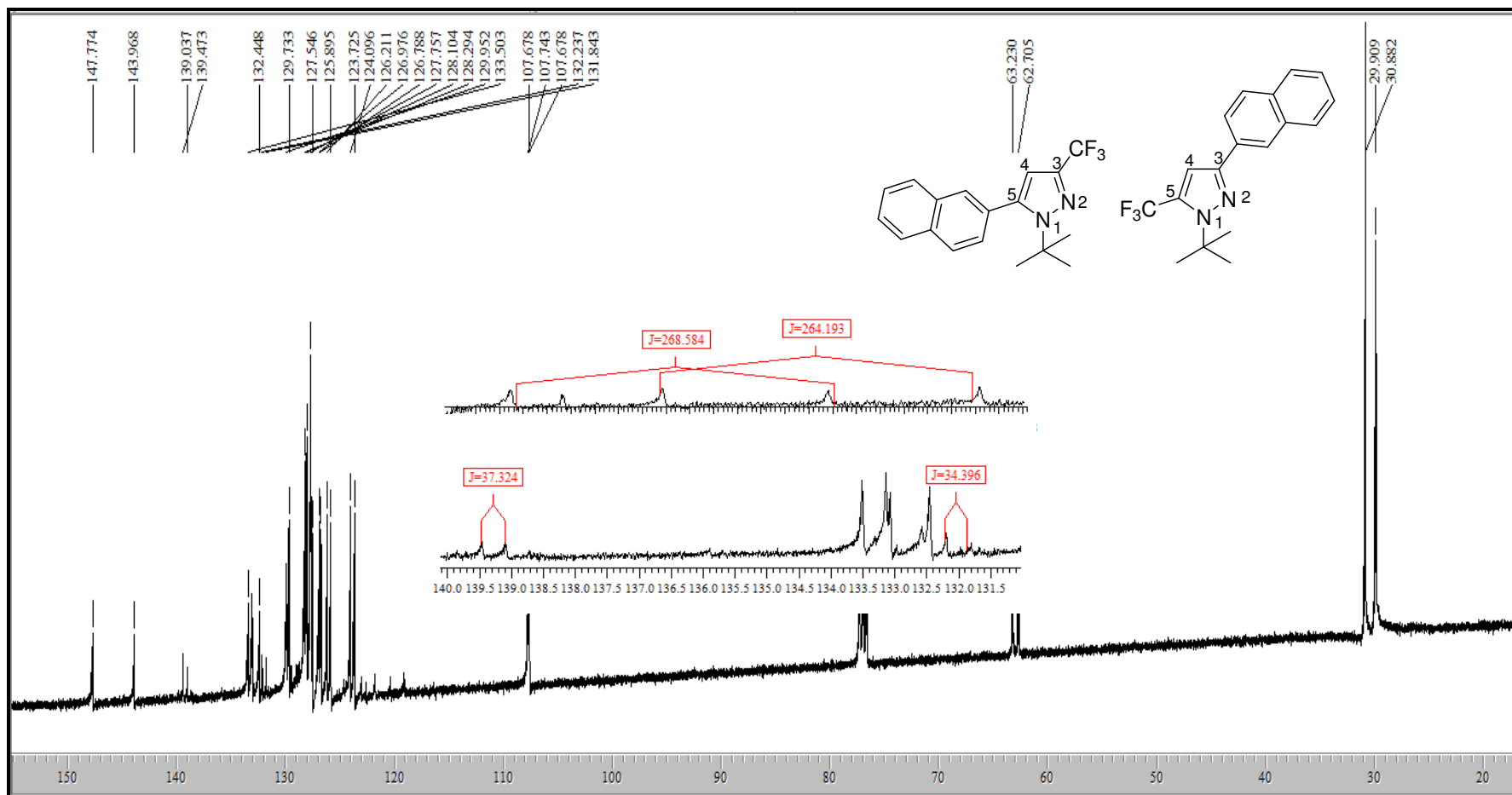


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 da mistura 3-trifluórometil-5-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**5n**) e 5-trifluórometil-3-naftil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**6n**)

ANEXO 2

**Espectros de Massas dos compostos obtidos nesta
dissertação**

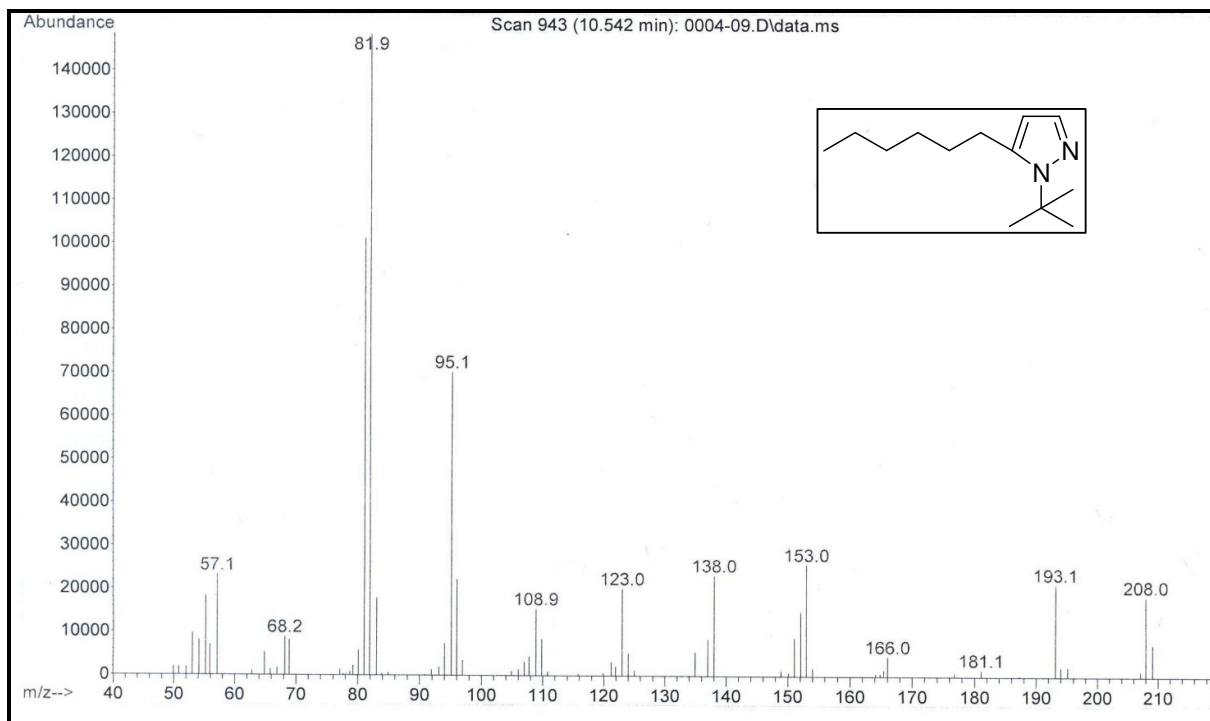


Figura 72. Espectro de Massas do 5-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3a**

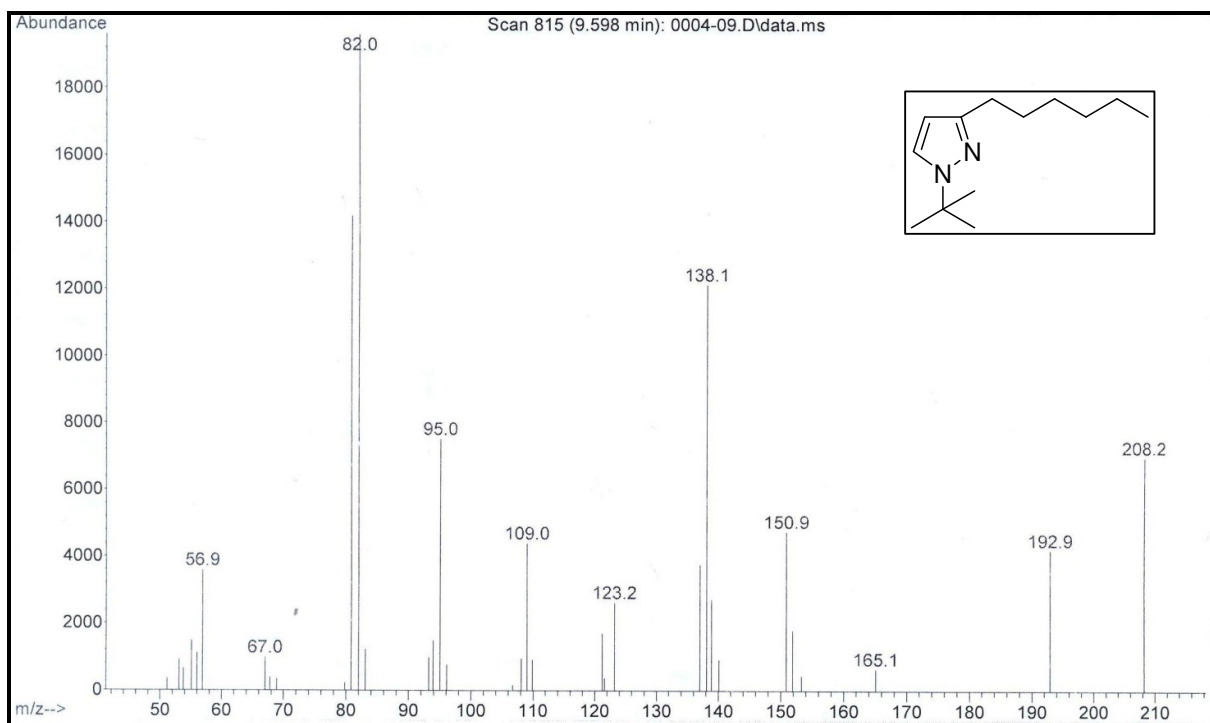


Figura 73. Espectro de Massas do 3-hexil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **4a**

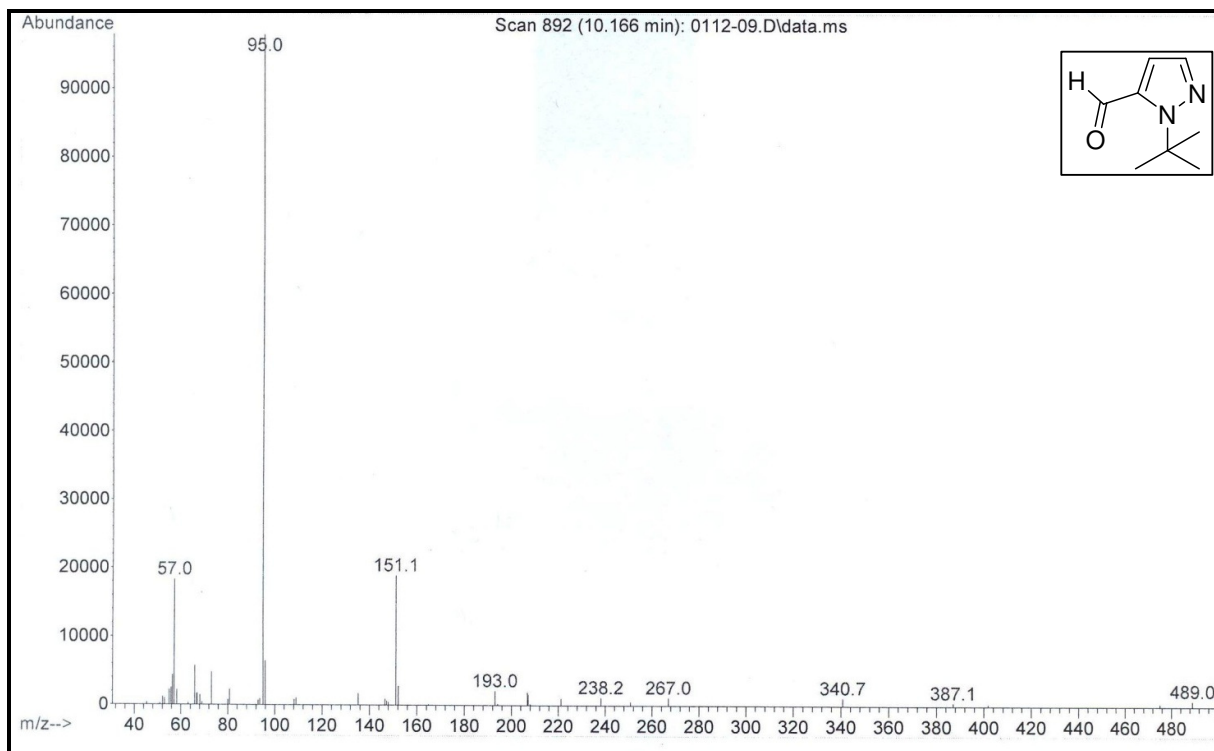


Figura 74. Espectro de Massas do 5-(formil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3b**

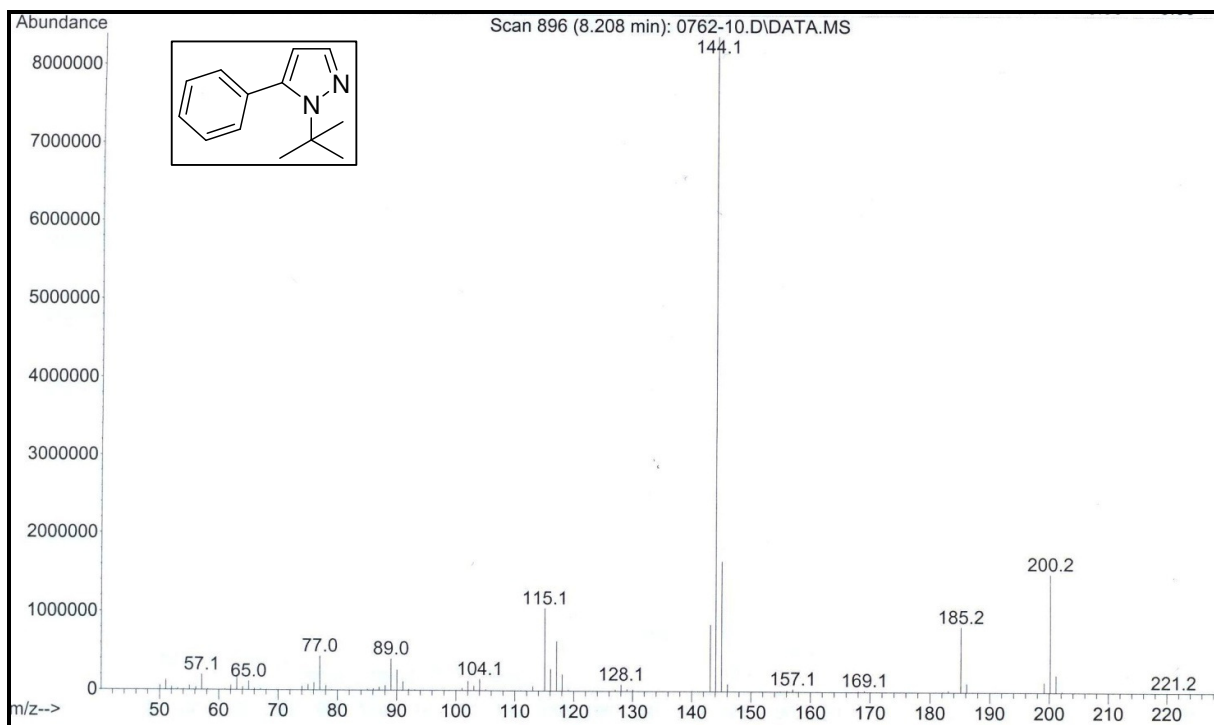


Figura 75. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-fenil-1H-pirazol **3c**

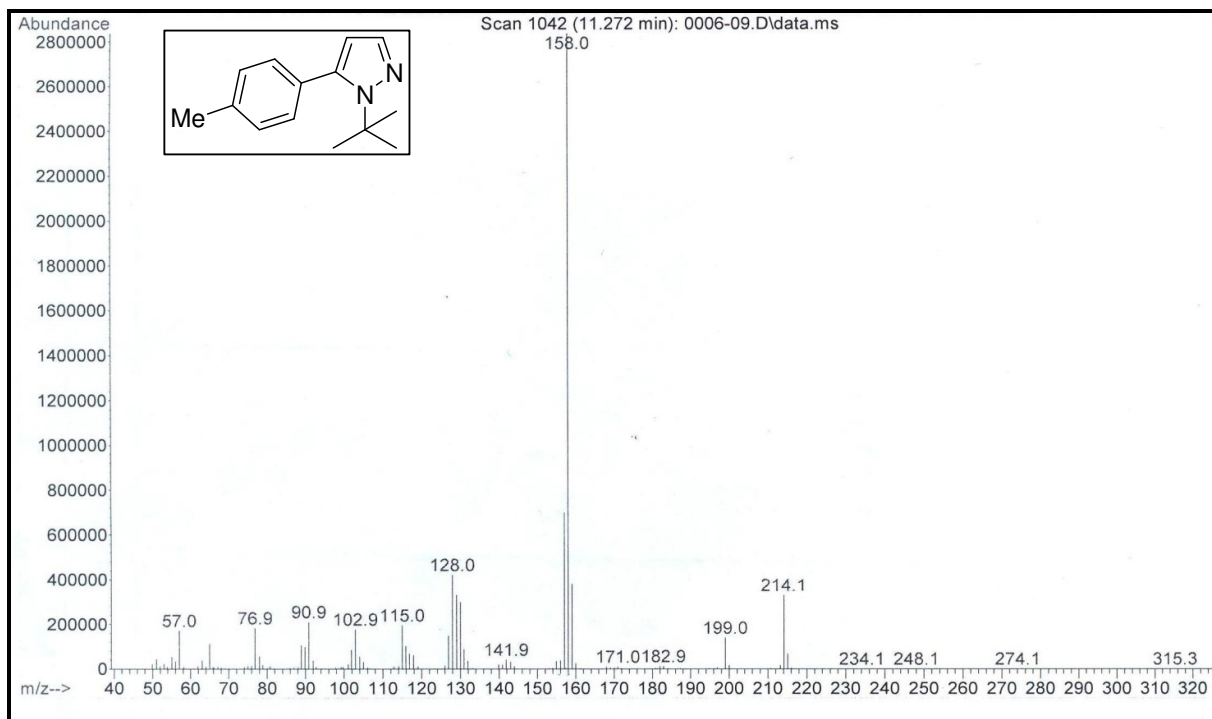


Figura 76. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol 3d

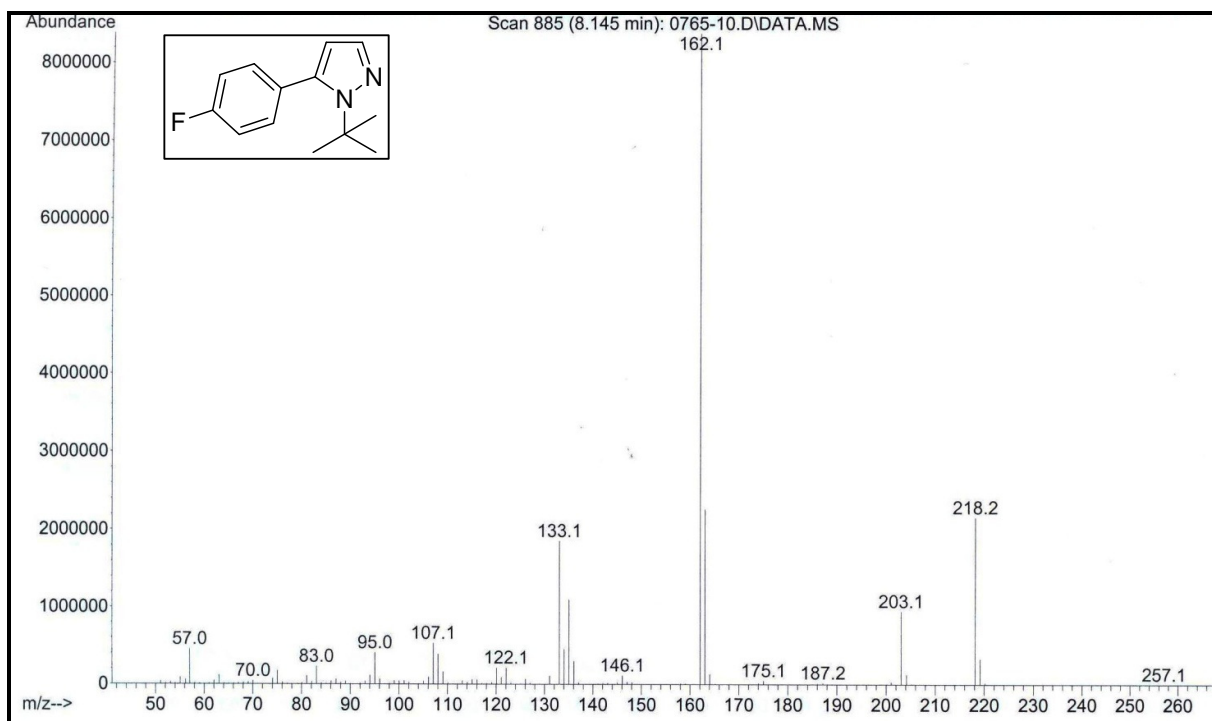


Figura 77. Espectro de Massas do 5-(4-fluorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol 3e

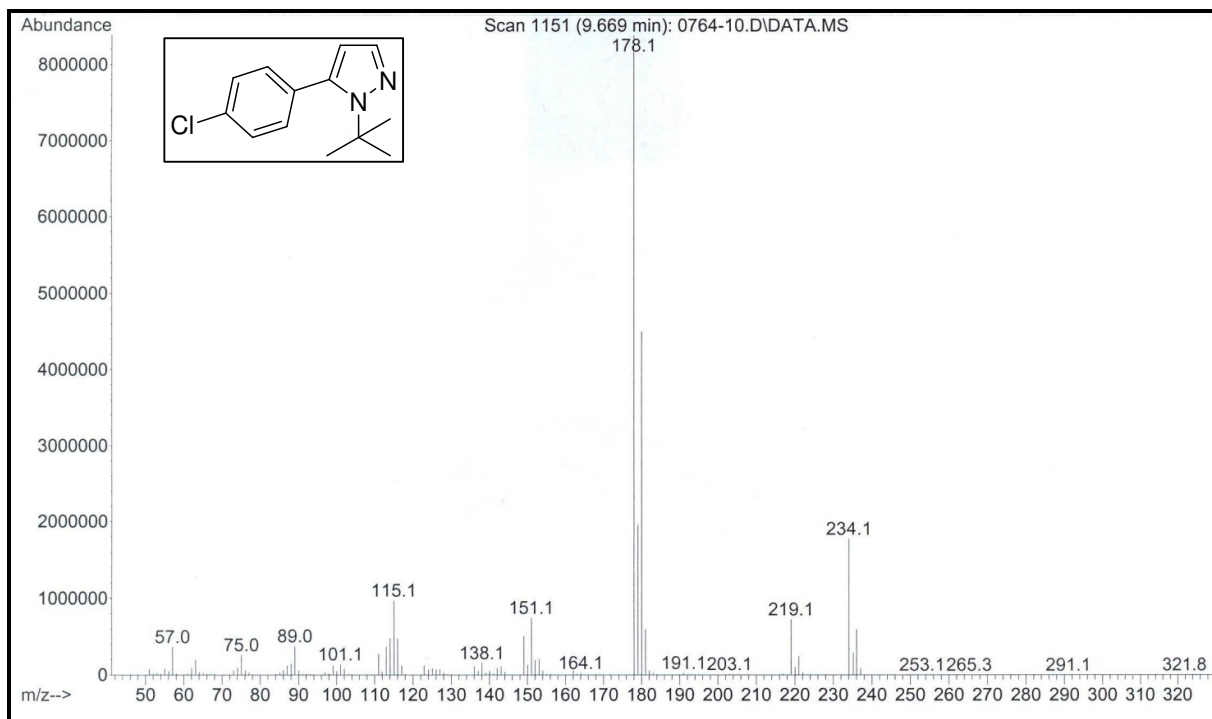


Figura 78. Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3f**

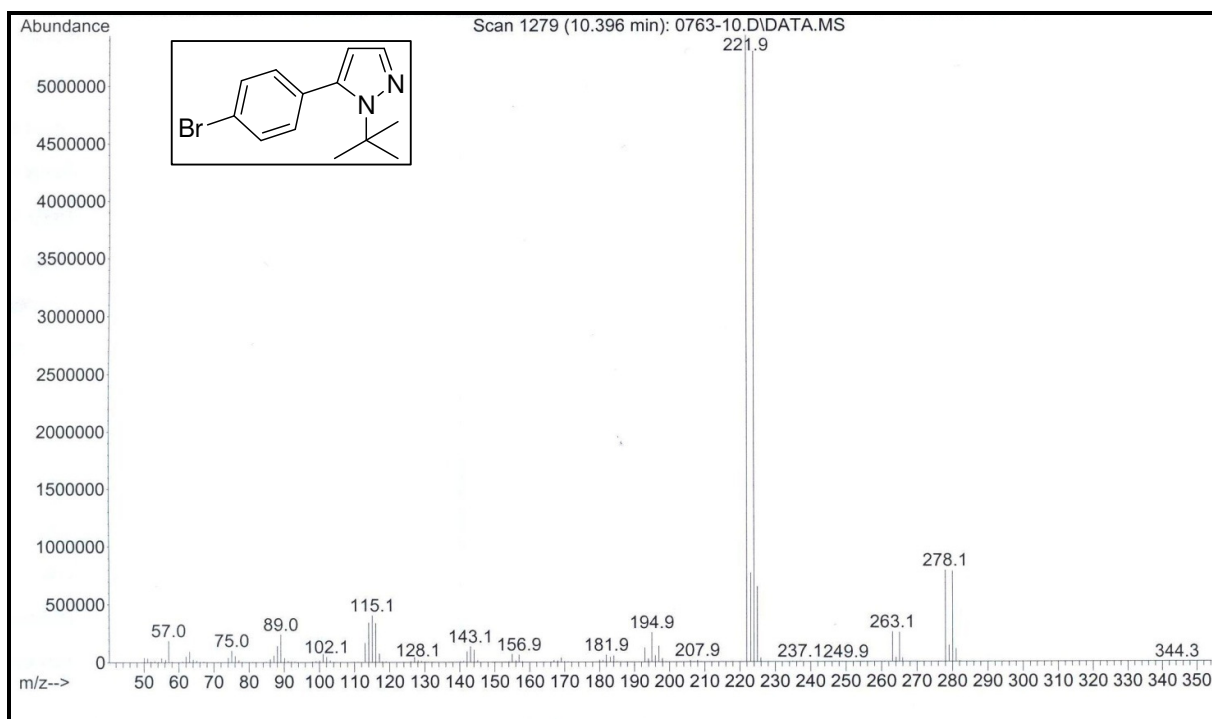


Figura 79. Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **3g**

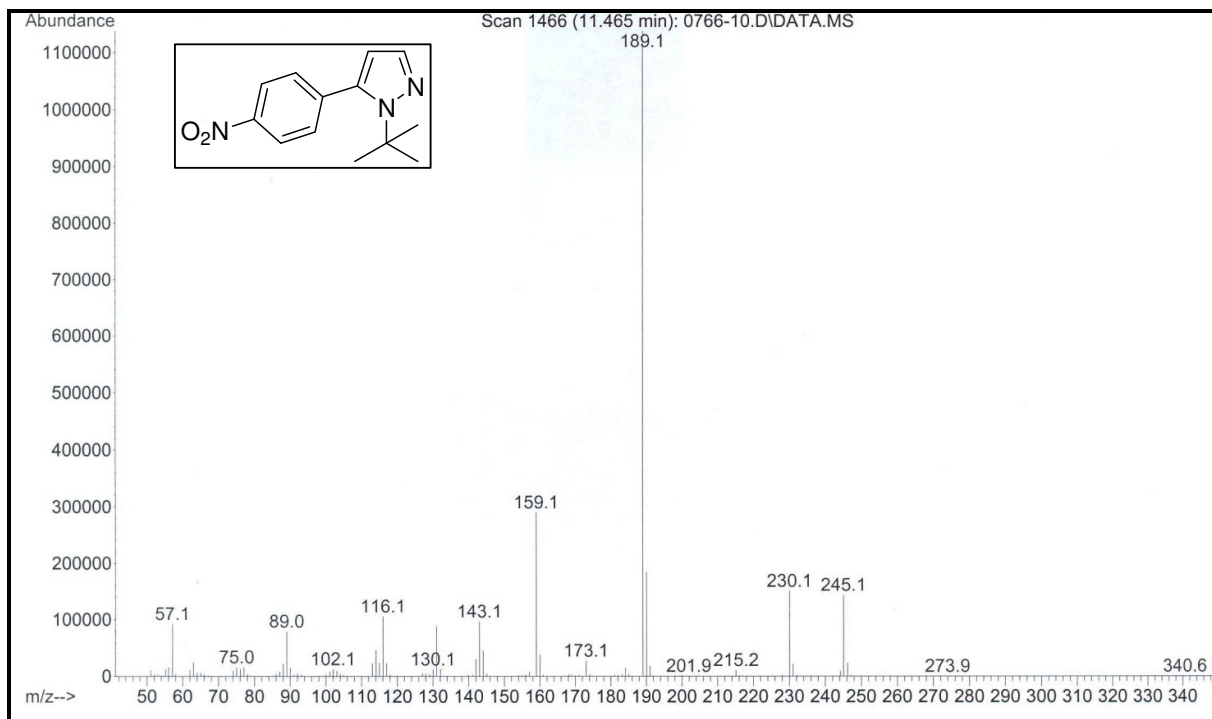


Figura 80. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazol **3h**

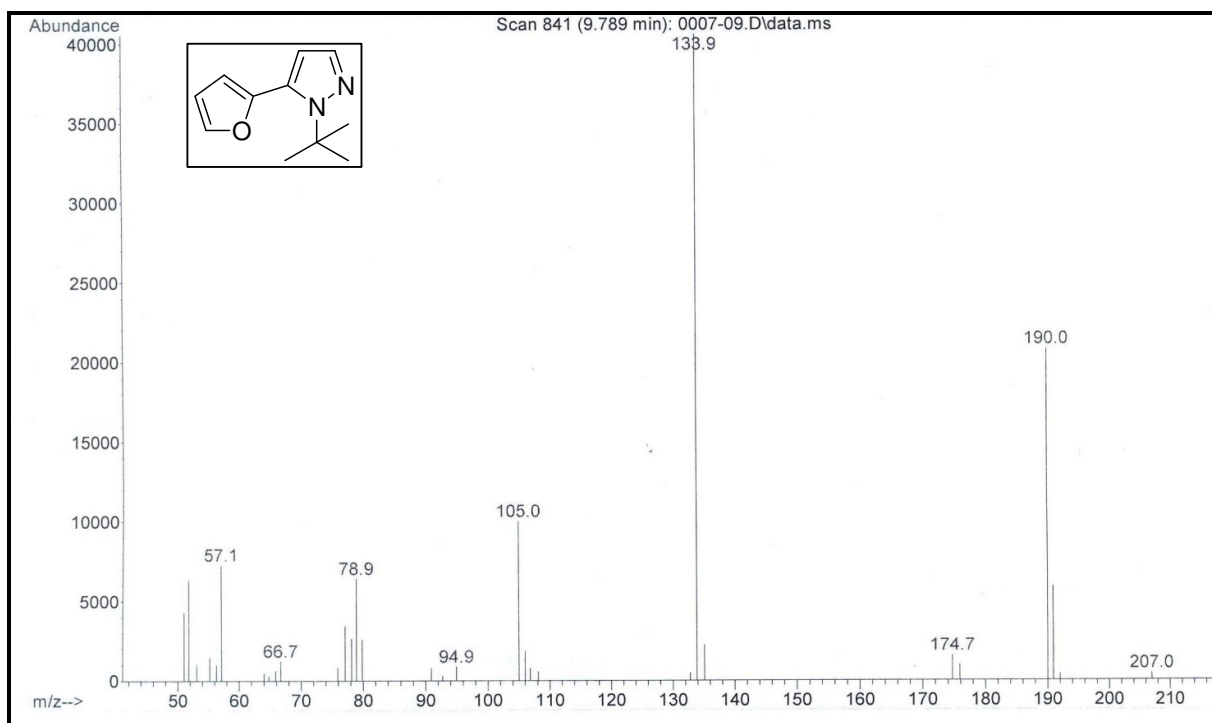


Figura 81. Espectro de Massas do 5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **3i**

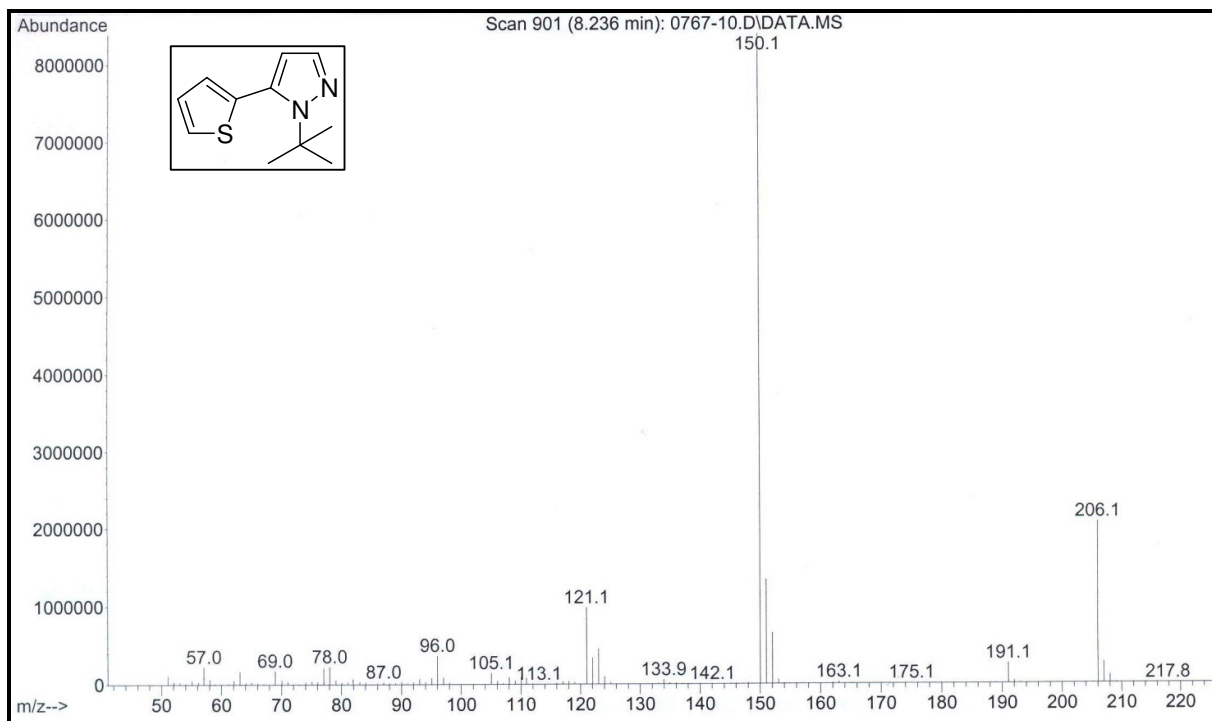


Figura 82. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-tien-2-il-1*H*-pirazol **3j**

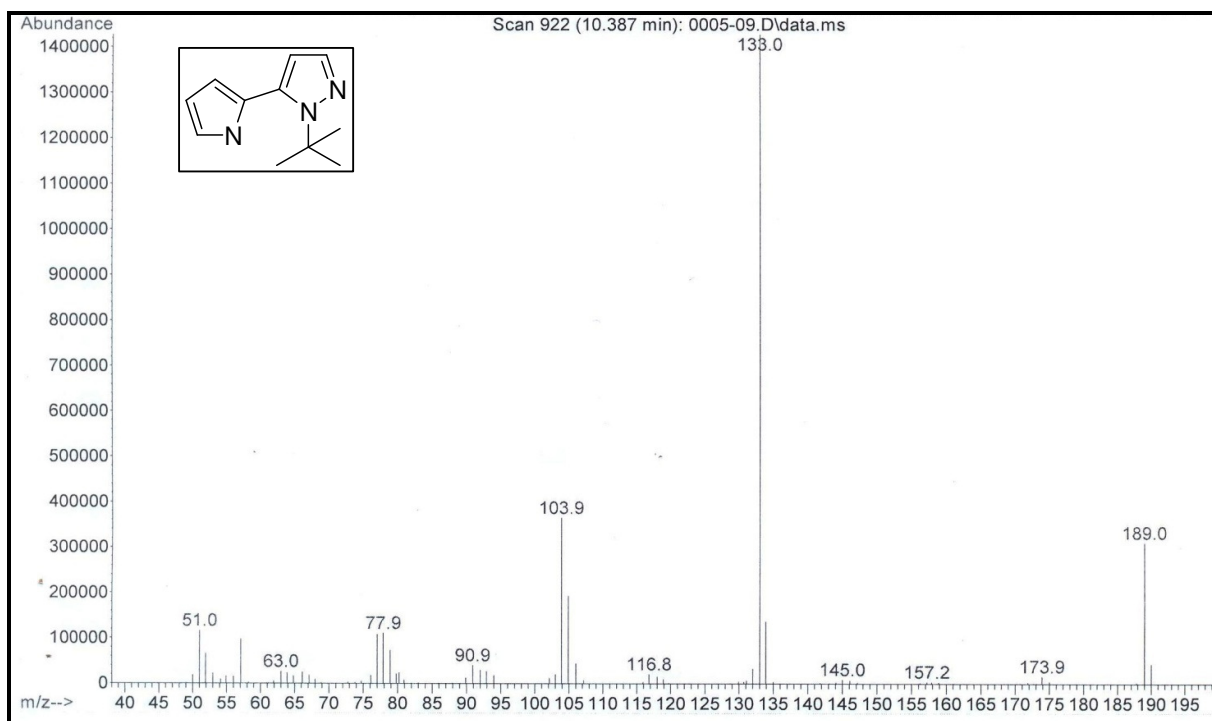


Figura 83. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-pirrol-2-il-1*H*-pirazol **3k**

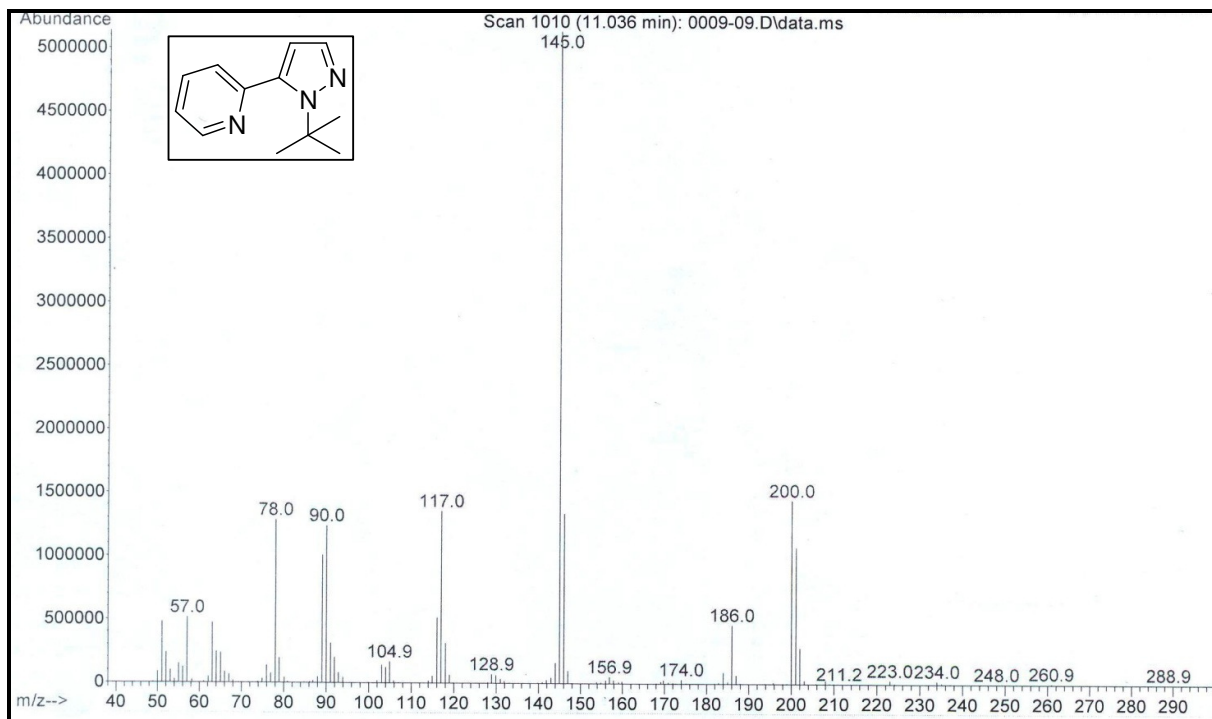


Figura 84. Espectro de Massas do 1-(1,1-dimetiletil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol **3I**

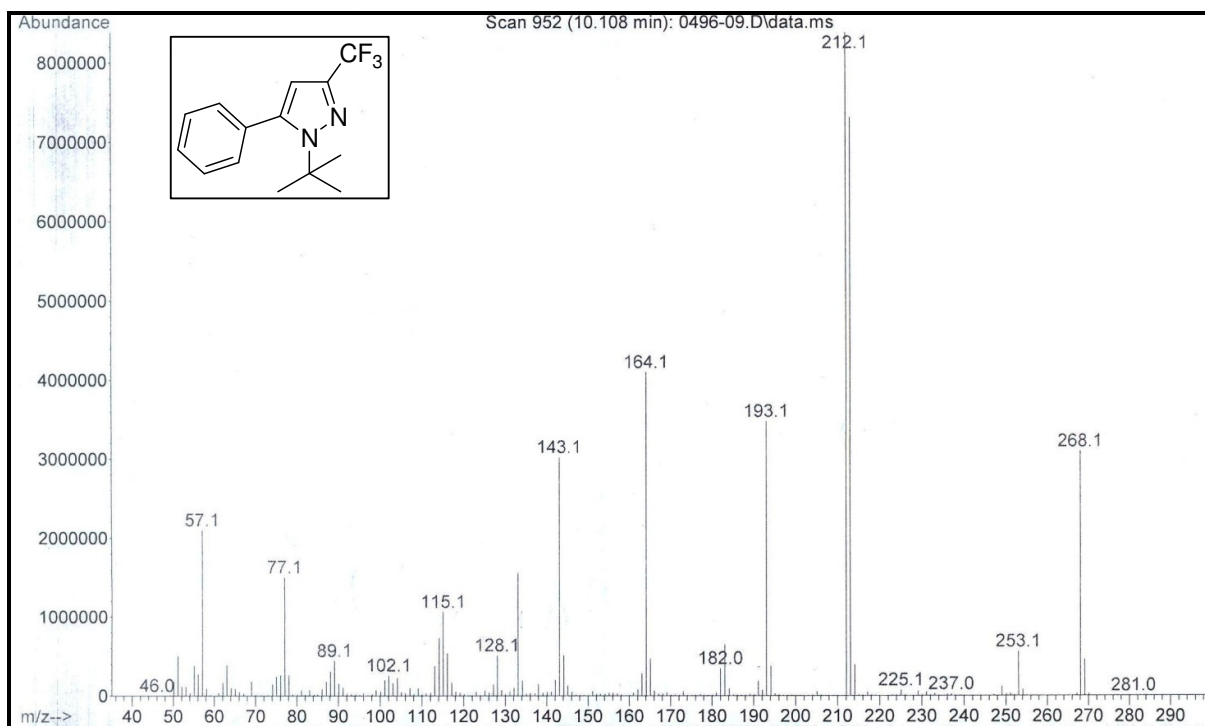


Figura 85. Espectro de Massas do 5-fenil- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6c**

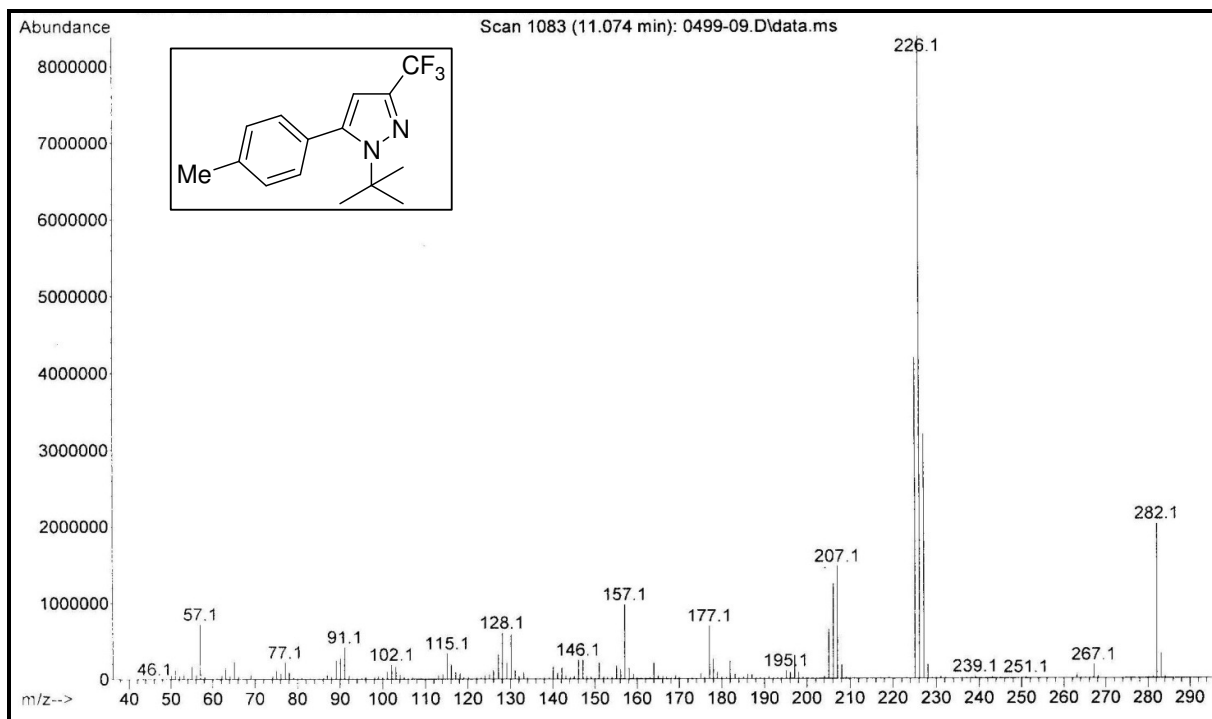


Figura 86. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol 6d

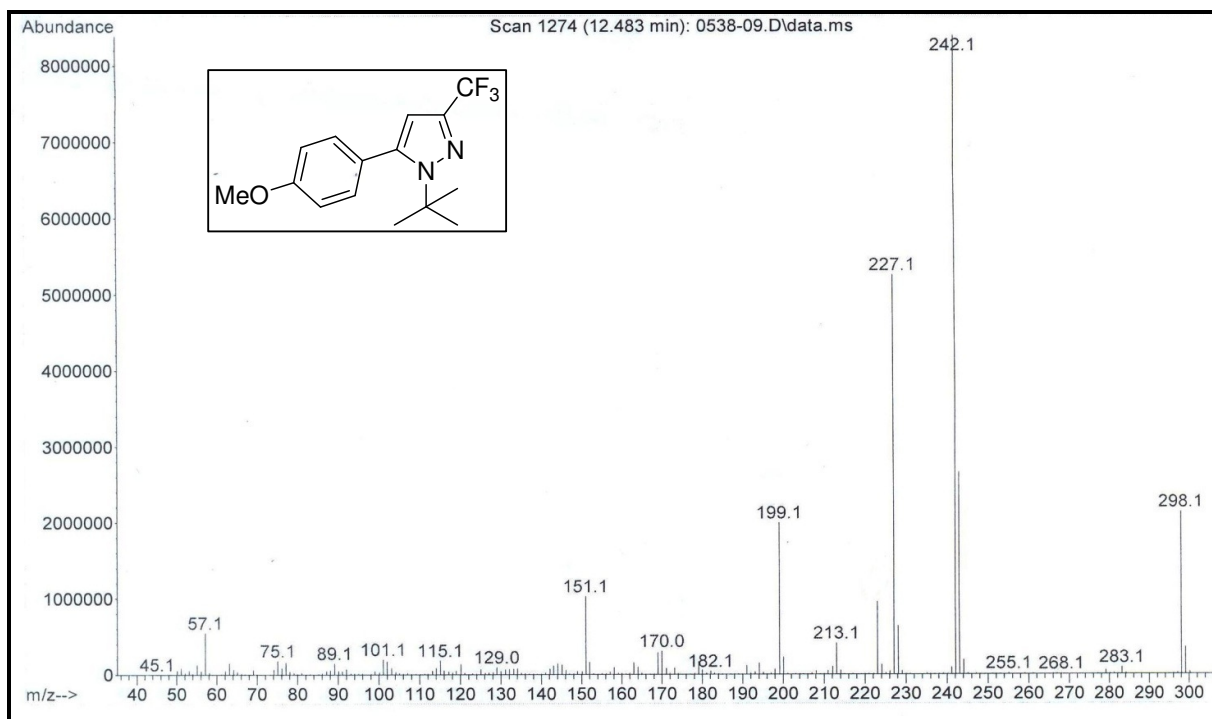


Figura 87. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol 6m

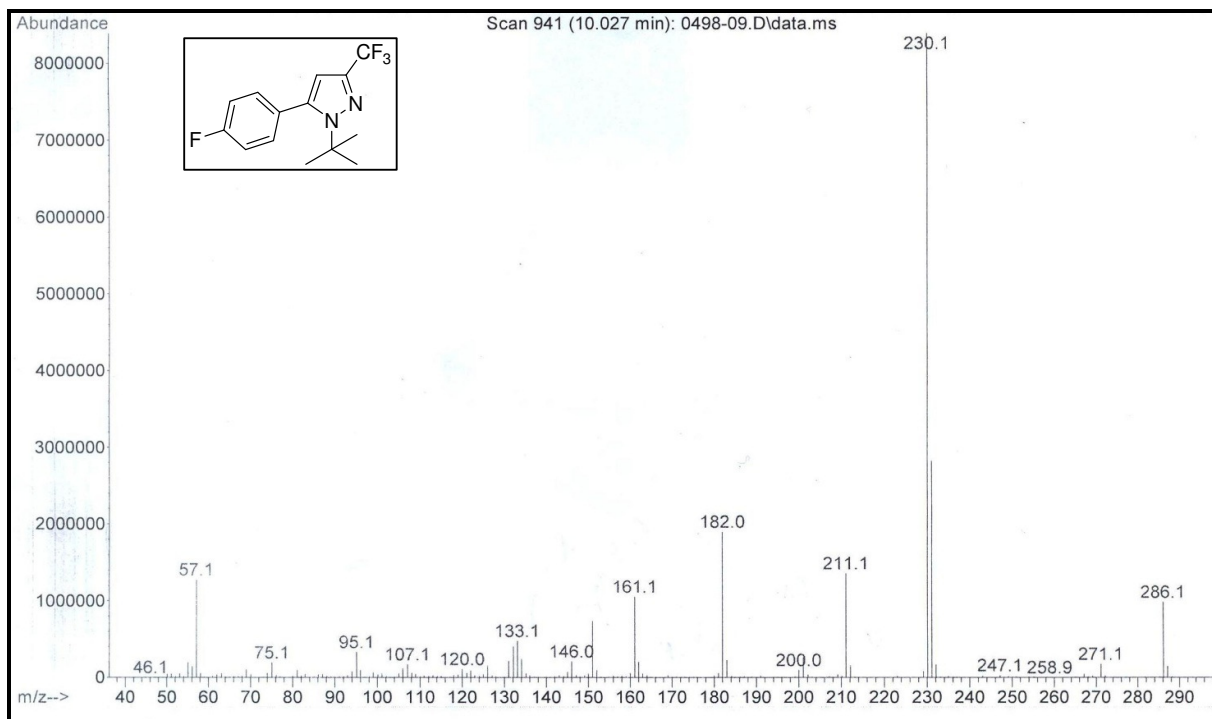


Figura 88. Espectro de Massas do 5-(4-flúorfenil)-3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
6e

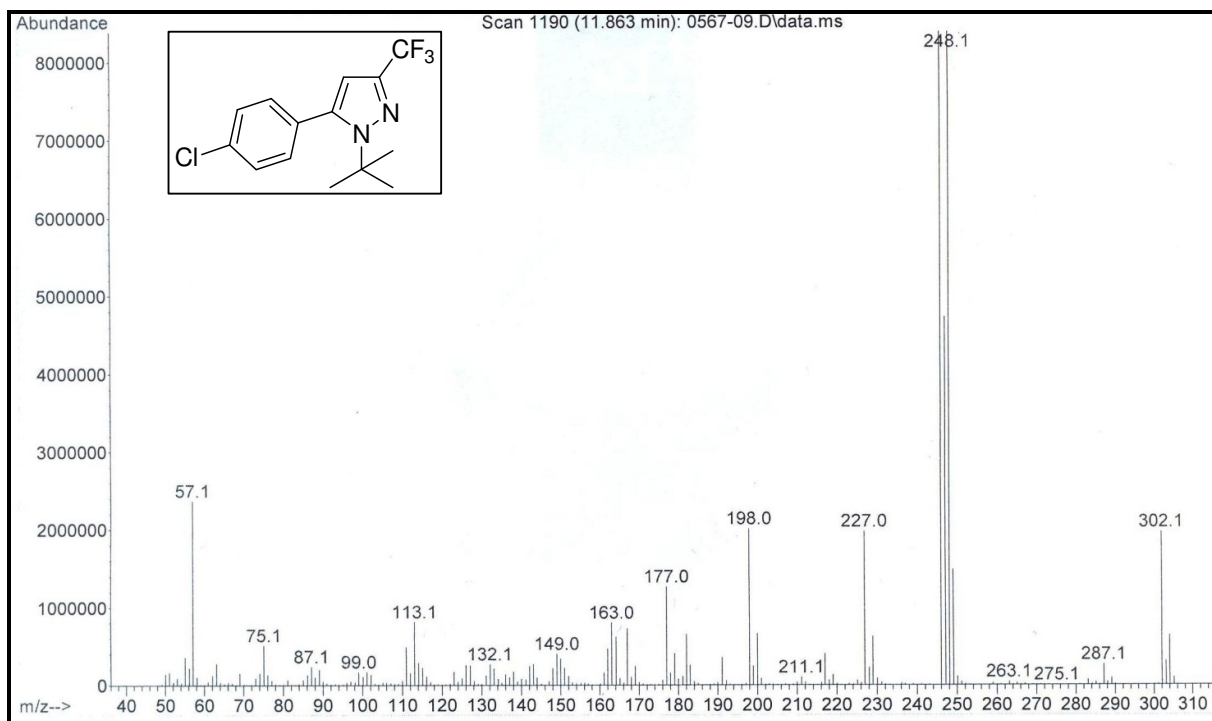


Figura 89. Espectro de Massas do 5-(4-clorofenil)- 3-triflúormetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
6f

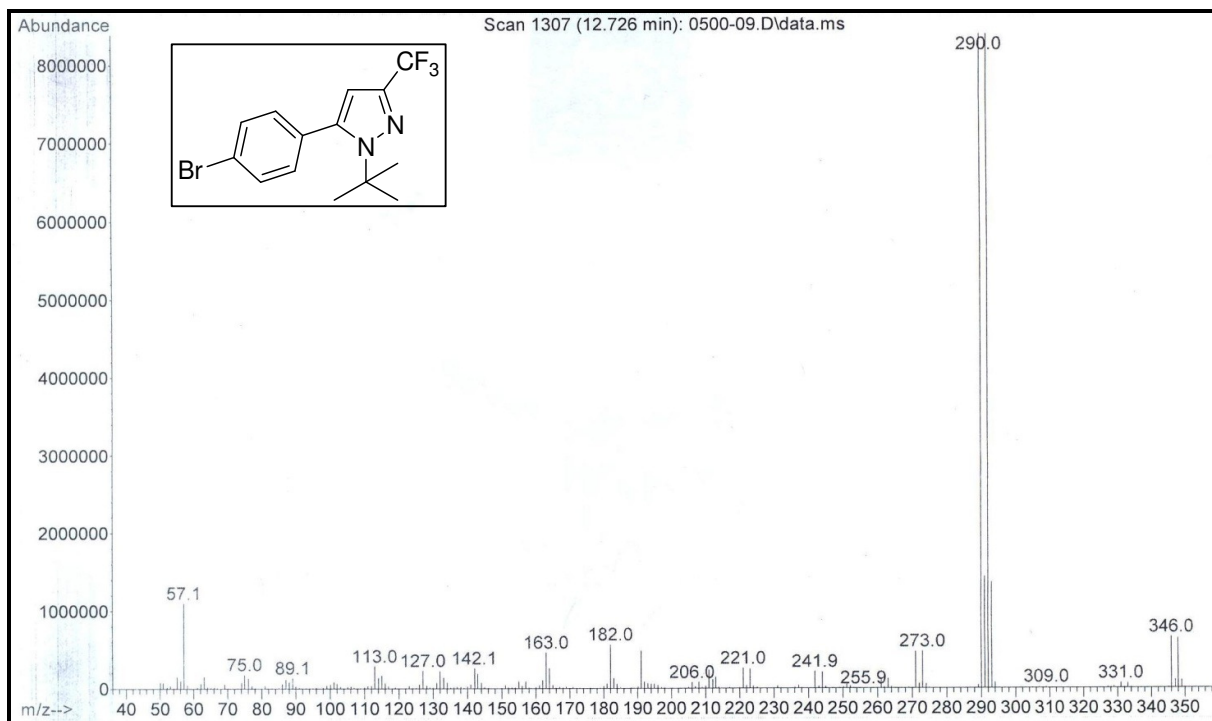


Figura 90. Espectro de Massas do 5-(4-bromofenil)- 3-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6g**

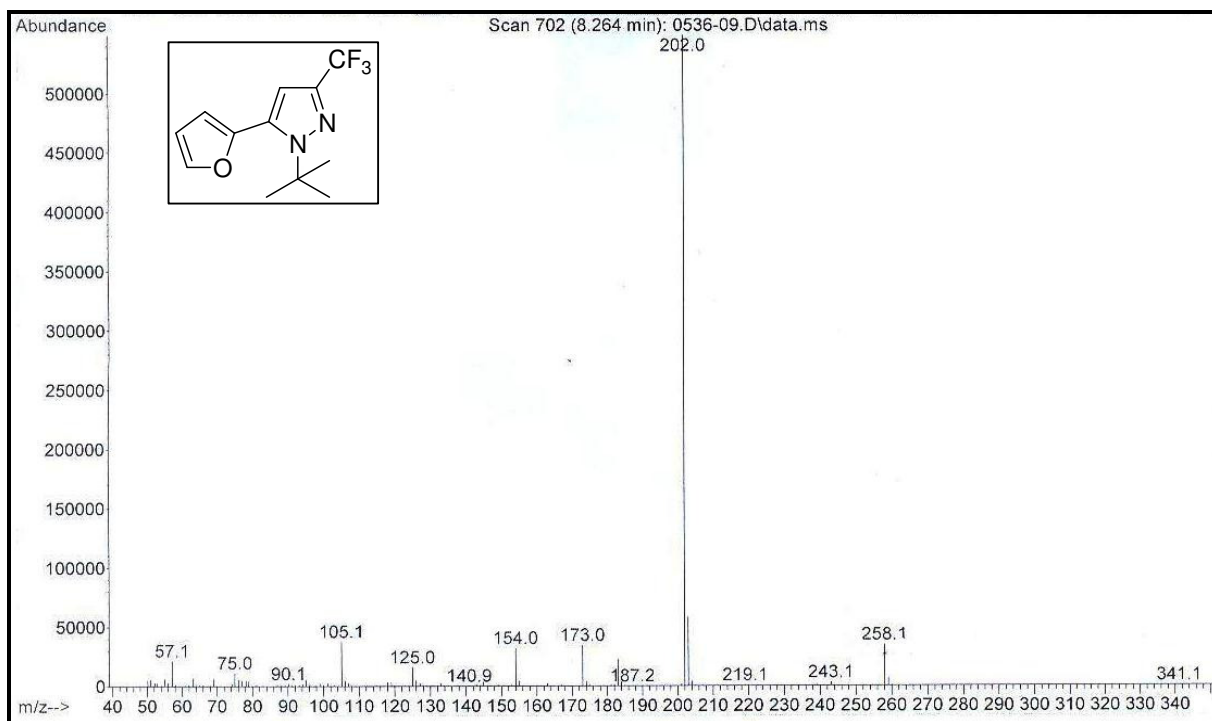


Figura 91. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6i**

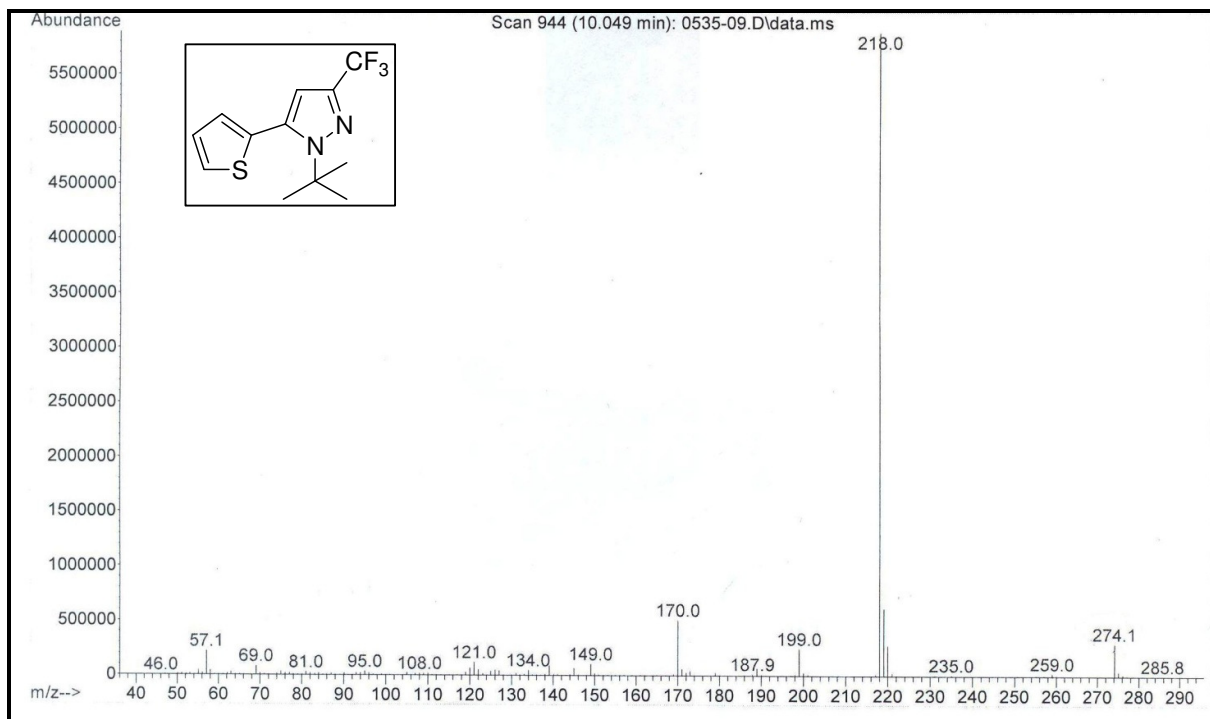


Figura 92. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6j**

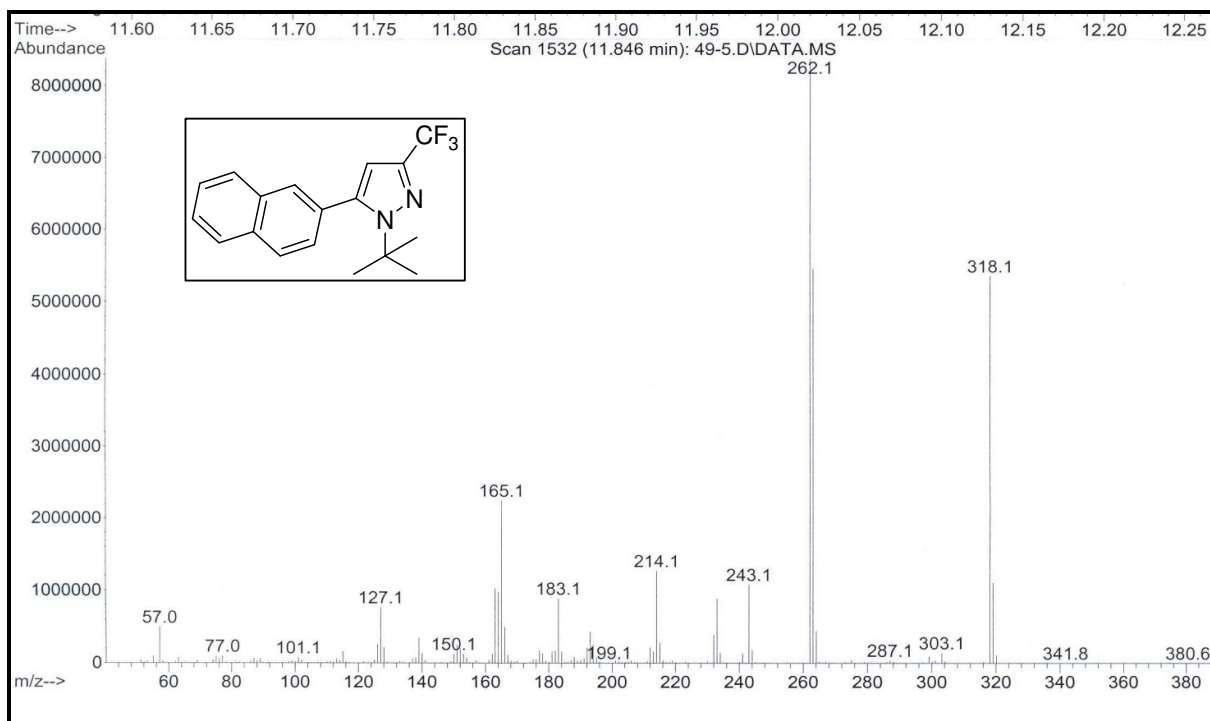


Figura 93. Espectro de Massas do 3-trifluórmetil-5-naft-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **6n**

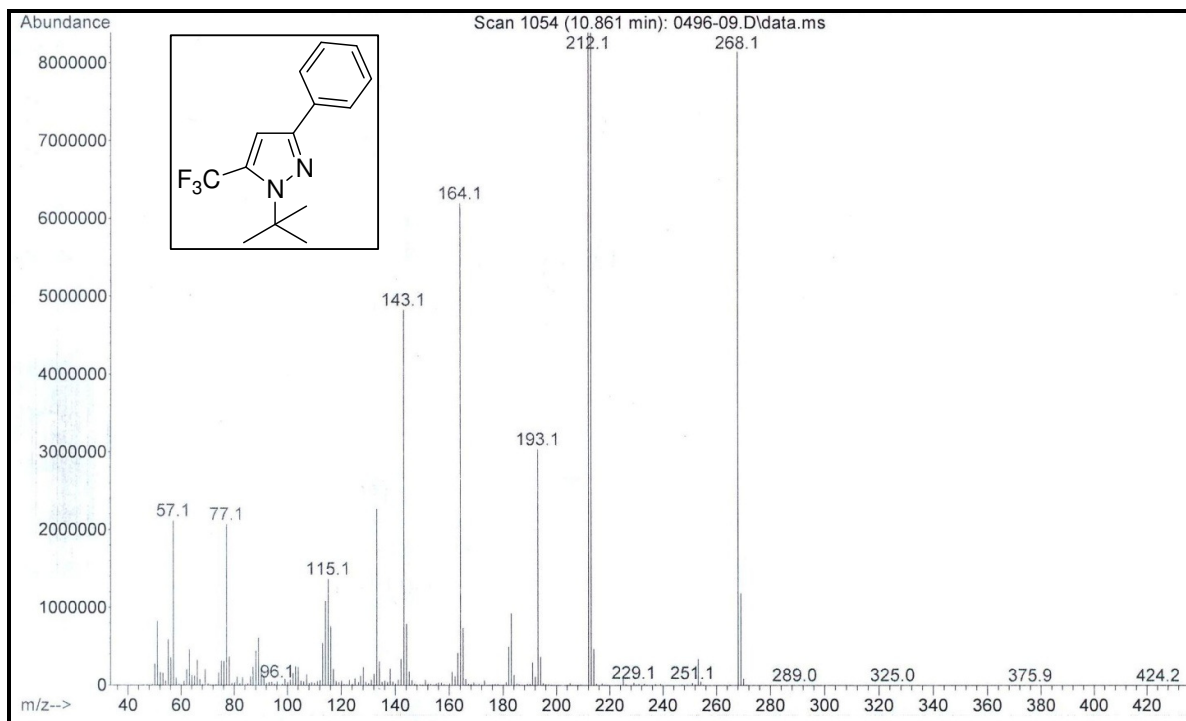


Figura 94. Espectro de Massas do 3-fenil- 5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7c**

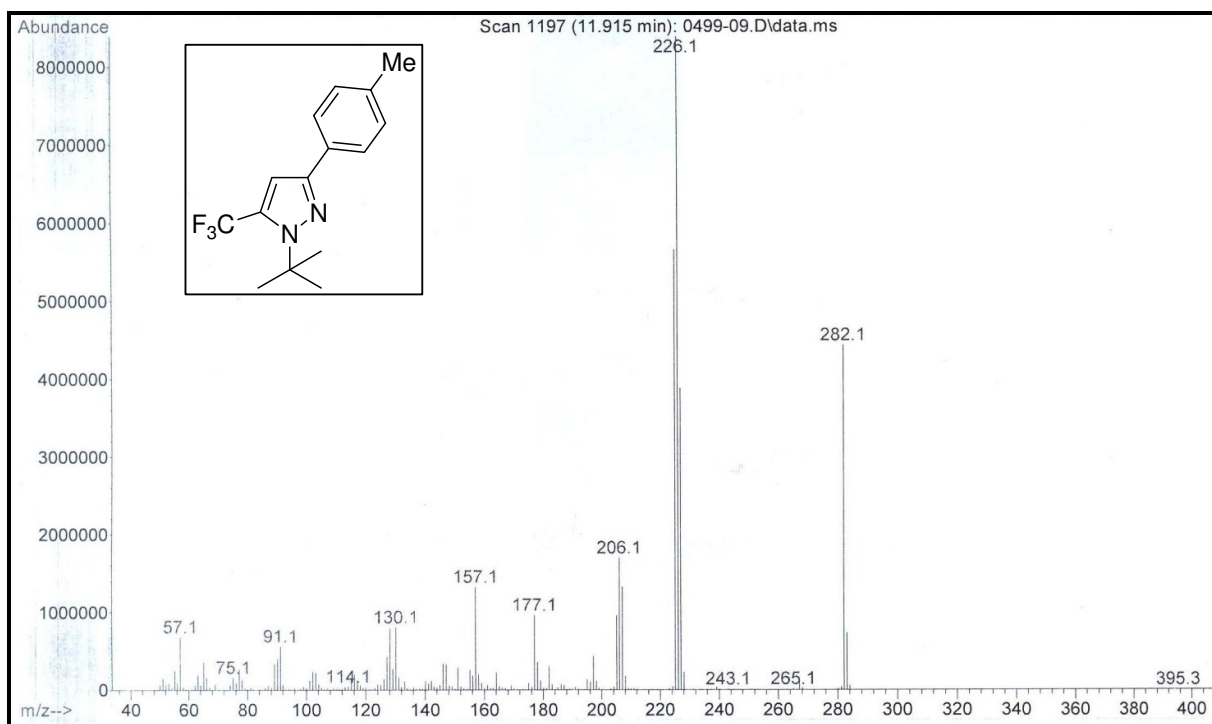


Figura 95. Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-(4-metilfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7d**

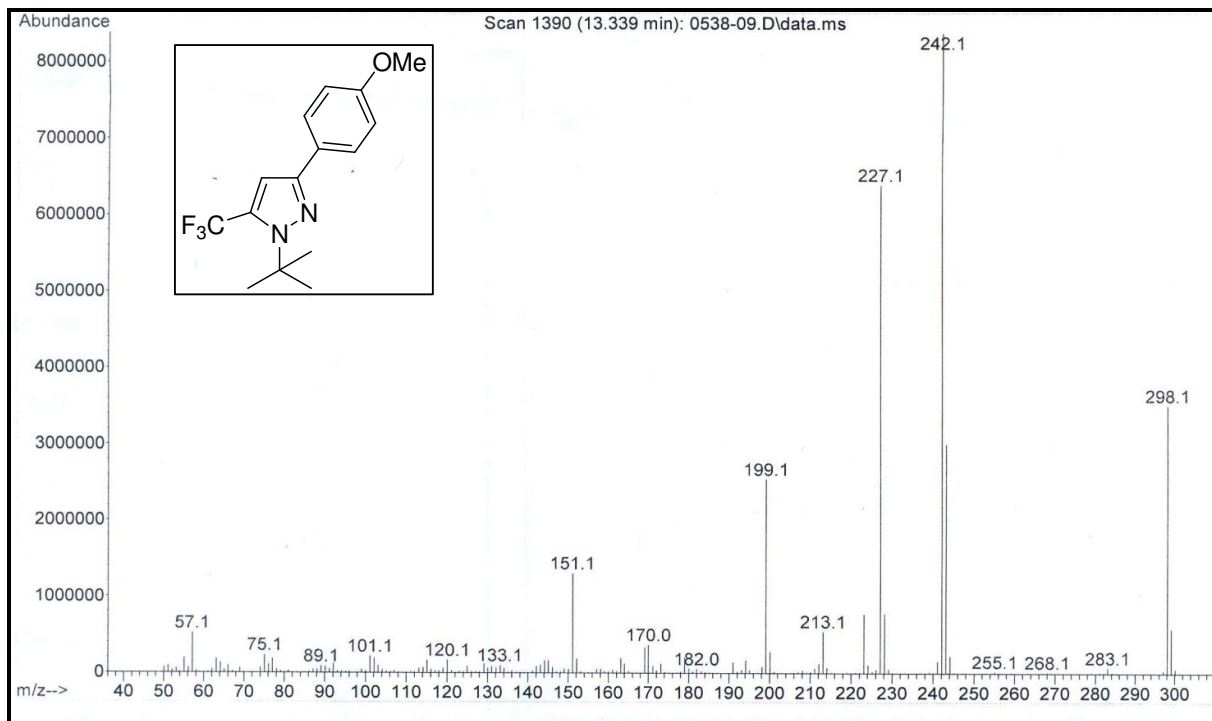


Figura 96. Espectro de Massas do 5-trifluórmetil-3-(4-metóxfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
7m

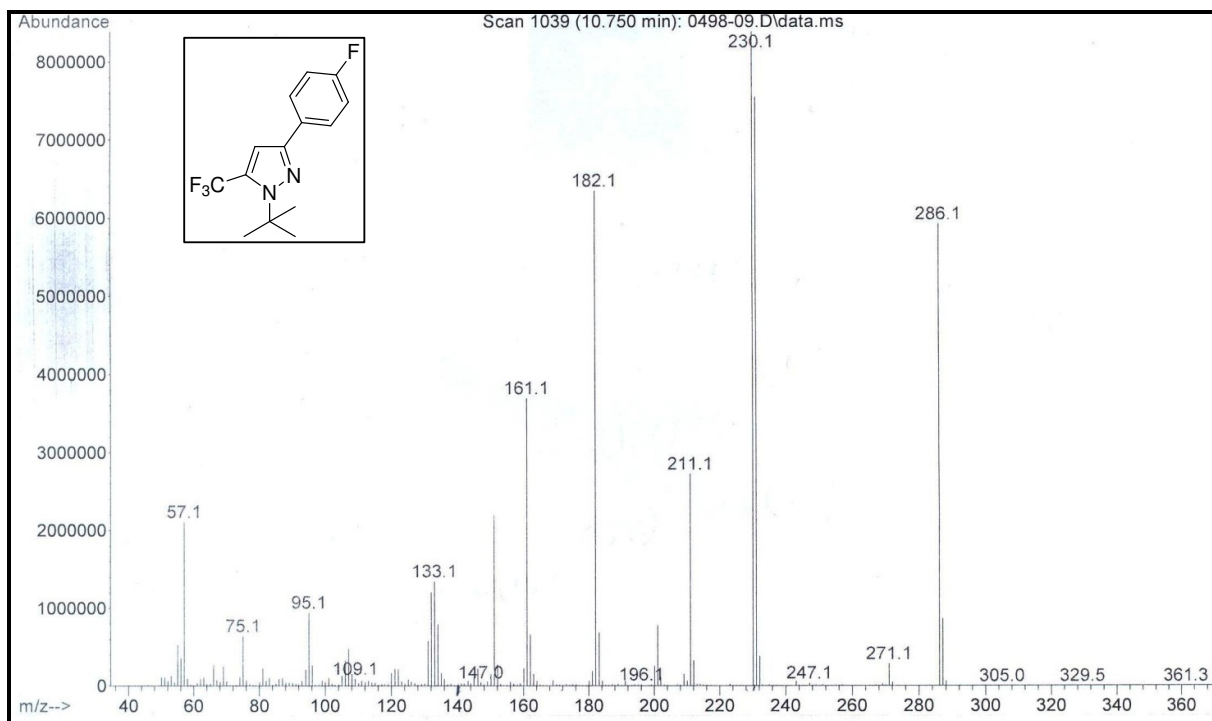


Figura 97. Espectro de Massas do 3-(4-flúorfenil)-5-trifluórmetil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
7e

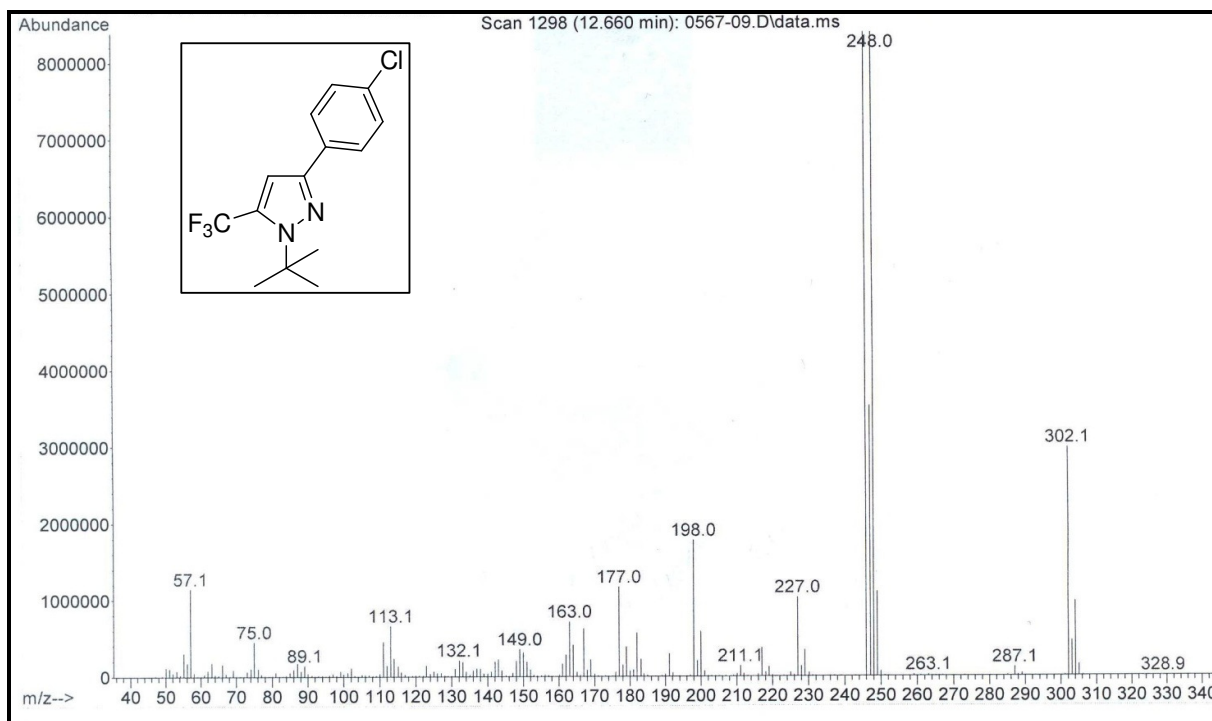


Figura 98. Espectro de Massas do 3-(4-clorofenil)-5-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
7f

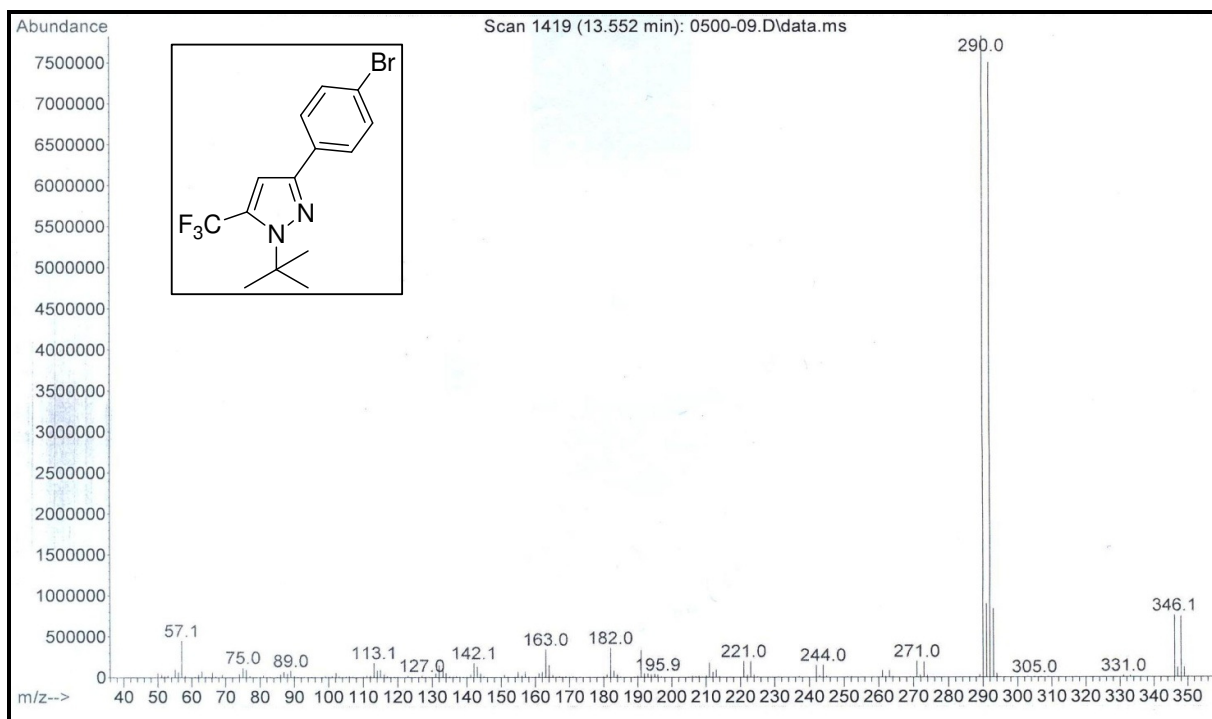


Figura 99. Espectro de Massas do 3-(4-bromofenil)-5-trifluórometil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol
7g

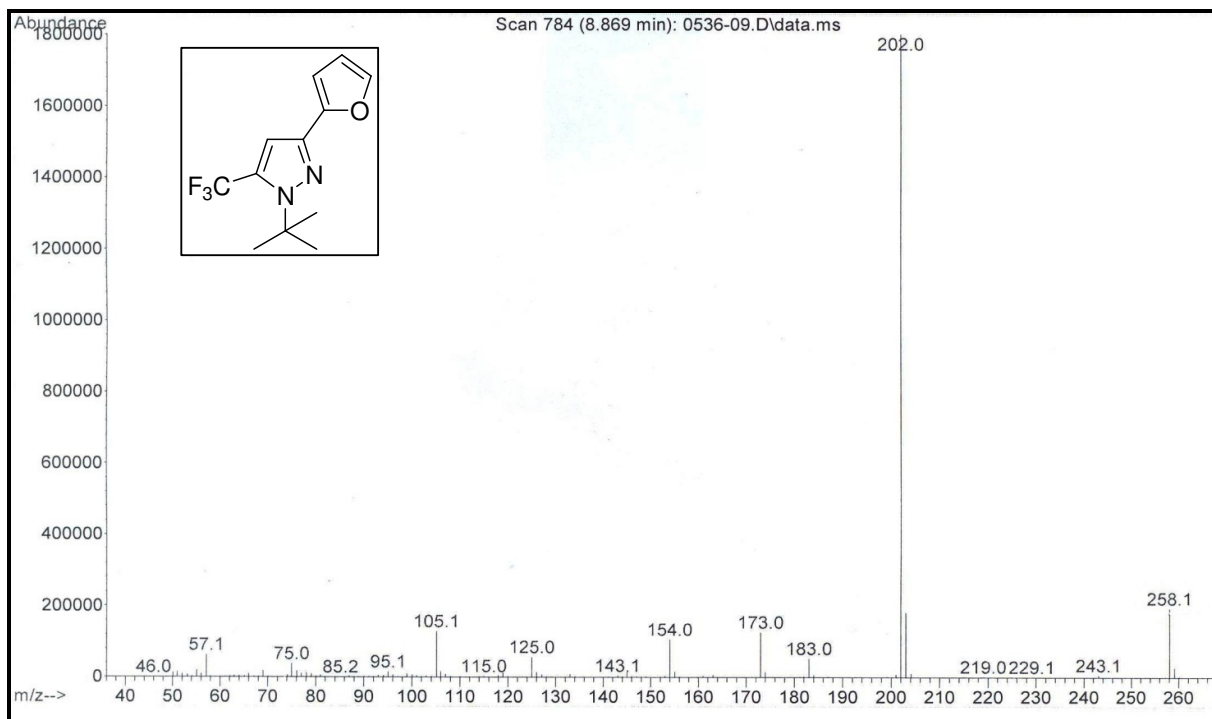


Figura 100. Espectro de Massas do 5-trifluórometil-3-furan-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **7i**

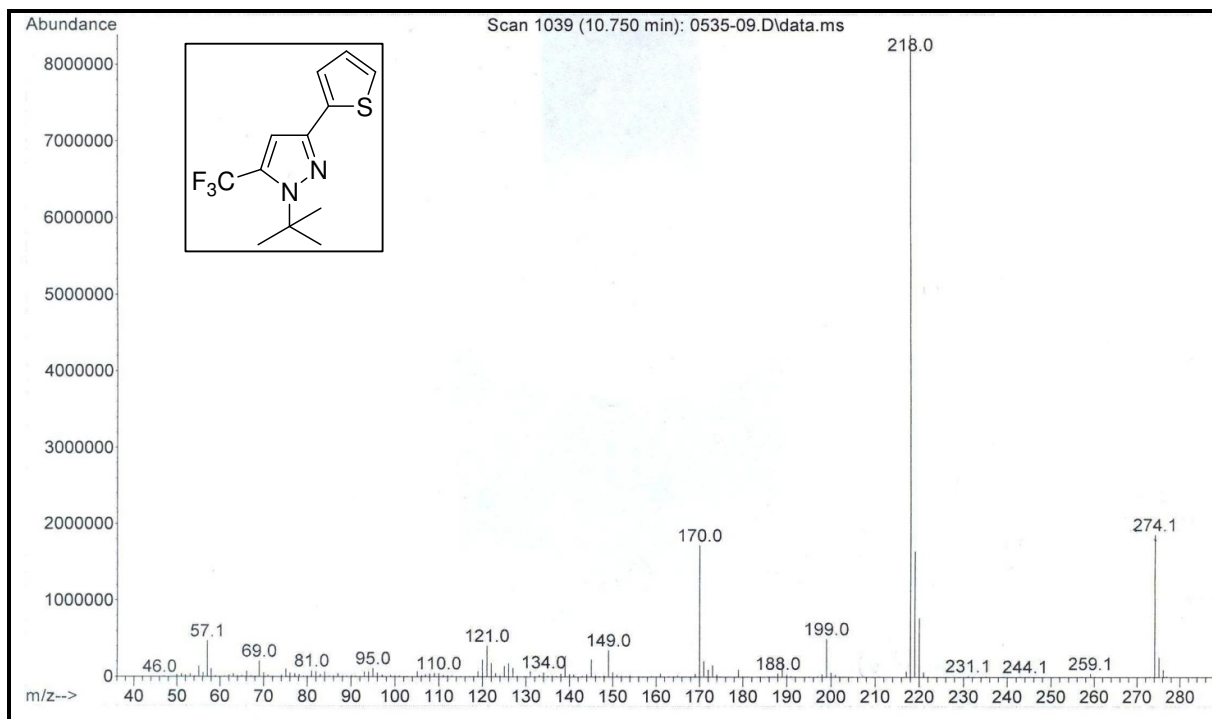


Figura 101. Espectro de Massas do 5-trifluórometil-3-tiofen-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol **7j**

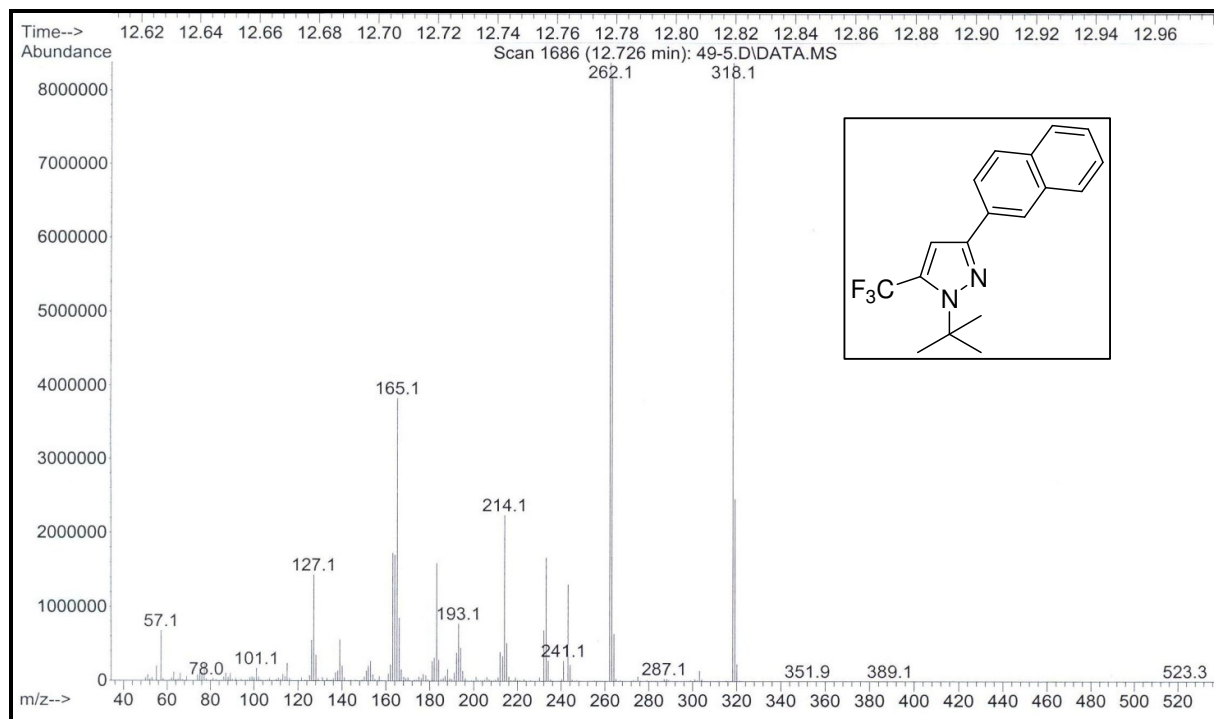


Figura 102. Espectro de Massas do 5-triflúormetil-3-naft-2-il-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol **7n**

ANEXO 3**Dados de Difração de Raios-X**

**Dados Cristalográficos e ORTEP do
composto 3h**

Tabela 17. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **3h**

Identification code	3h
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂
Formula weight	245.28
Temperature	295(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.1347(4) Å α = 106.516(4)° b = 9.5170(6) Å β = 102.420(3)° c = 10.2211(5) Å γ = 114.697(3)°
Volume	636.62(6) Å ³
Z	2
Calculated density	1.280 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹
F(000)	260
Crystal size	0.25 x 0.23 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.78 to 30.74 deg.
Limiting indices	- 11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	16610 / 3924 [R(int) = 0.0404]
Completeness to theta = 30.74	98.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9912 and 0.9781
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3924 / 0 / 167
Goodness-of-fit on F ²	1.092
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1401
R indices (all data)	R1 = 0.1095, wR2 = 0.1624
Extinction coefficient	0.039(8)
Largest diff. peak and hole	0.196 and -0.154 e.Å ⁻³

Tabela 18. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	3451(2)	3147(1)	11446(1)	46(1)
N(2)	3095(2)	4163(1)	12433(1)	56(1)
C(5)	2281(2)	2659(2)	10036(1)	43(1)
C(4)	1153(2)	3393(2)	10138(2)	55(1)
C(3)	1719(2)	4303(2)	11628(2)	58(1)
C(11)	4944(2)	2710(2)	12006(2)	52(1)
C(14)	6518(2)	3279(2)	11380(2)	78(1)
C(13)	3949(3)	784(2)	11503(2)	75(1)
C(12)	5854(4)	3609(3)	13677(2)	104(1)
C(51)	2235(2)	1568(2)	8646(1)	44(1)
C(54)	1895(2)	-405(2)	5937(1)	51(1)
C(52)	906(2)	-181(2)	7965(2)	51(1)
C(53)	735(2)	-1172(2)	6604(2)	56(1)
C(56)	3388(2)	2294(2)	7935(2)	54(1)
C(55)	3233(2)	1318(2)	6579(2)	60(1)
N(51)	1711(2)	-1458(2)	4484(1)	71(1)
O(52)	583(2)	-2972(2)	3951(2)	109(1)
O(51)	2710(3)	-788(2)	3891(2)	124(1)

Tabela 19. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **6c**

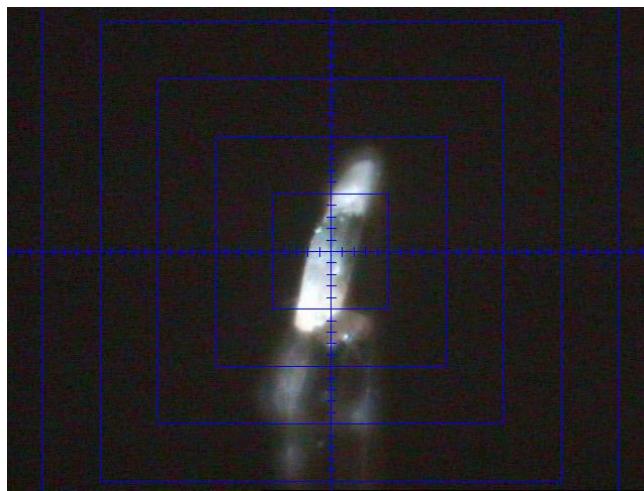
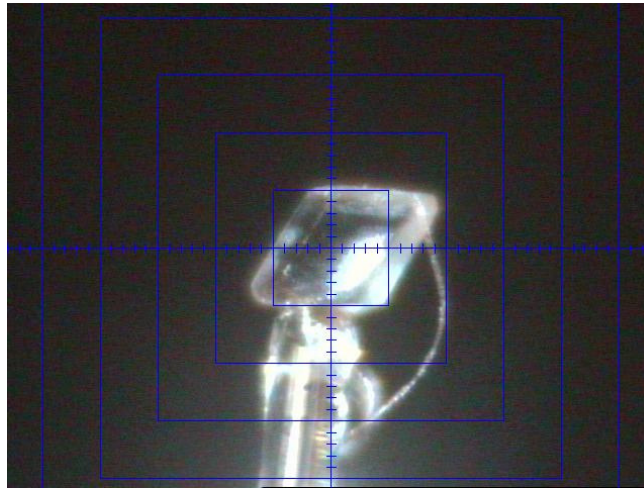
N(1)-N(2)	1.3571(14)	N(1)-C(5)-C(51)	127.44(12)
N(1)-C(5)	1.3629(17)	C(4)-C(5)-C(51)	125.90(13)
N(1)-C(11)	1.4947(17)	C(5)-C(4)-C(3)	105.41(13)
N(2)-C(3)	1.3187(19)	N(2)-C(3)-C(4)	112.02(12)
C(5)-C(4)	1.3697(18)	N(1)-C(11)-C(12)	109.12(12)
C(5)-C(51)	1.4848(18)	N(1)-C(11)-C(14)	109.46(12)
C(4)-C(3)	1.377(2)	C(12)-C(11)-C(14)	109.87(16)
C(11)-C(12)	1.514(2)	N(1)-C(11)-C(13)	109.10(11)
C(11)-C(14)	1.520(2)	C(12)-C(11)-C(13)	110.13(15)
C(11)-C(13)	1.525(2)	C(14)-C(11)-C(13)	109.14(13)
C(51)-C(56)	1.3865(19)	C(56)-C(51)-C(52)	118.80(12)
C(51)-C(52)	1.3920(18)	C(56)-C(51)-C(5)	120.46(12)
C(54)-C(53)	1.368(2)	C(52)-C(51)-C(5)	120.48(12)
C(54)-C(55)	1.376(2)	C(53)-C(54)-C(55)	122.32(13)
C(54)-N(51)	1.4715(18)	C(53)-C(54)-N(51)	118.94(14)
C(52)-C(53)	1.3801(19)	C(55)-C(54)-N(51)	118.74(14)
C(56)-C(55)	1.3767(19)	C(53)-C(52)-C(51)	120.54(13)
N(51)-O(51)	1.197(2)	C(54)-C(53)-C(52)	118.84(13)
N(51)-O(52)	1.2038(19)	C(55)-C(56)-C(51)	121.15(13)
N(2)-N(1)-C(5)	110.68(11)	C(54)-C(55)-C(56)	118.34(14)
N(2)-N(1)-C(11)	118.96(11)	O(51)-N(51)-O(52)	122.49(16)
C(5)-N(1)-C(11)	130.35(11)	O(51)-N(51)-C(54)	119.08(16)
C(3)-N(2)-N(1)	105.23(11)	O(52)-N(51)-C(54)	118.41(16)
N(1)-C(5)-C(4)	106.65(12)		

Tabela 20. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	52(1)	48(1)	39(1)	13(1)	21(1)	29(1)
N(2)	65(1)	53(1)	50(1)	13(1)	30(1)	32(1)
C(5)	46(1)	41(1)	43(1)	17(1)	21(1)	22(1)
C(4)	55(1)	56(1)	59(1)	23(1)	24(1)	34(1)
C(3)	64(1)	53(1)	66(1)	20(1)	36(1)	36(1)
C(11)	54(1)	55(1)	46(1)	17(1)	16(1)	30(1)
C(14)	58(1)	90(1)	96(1)	46(1)	32(1)	41(1)
C(13)	76(1)	68(1)	87(1)	40(1)	25(1)	41(1)
C(12)	127(2)	140(2)	48(1)	19(1)	12(1)	94(2)
C(51)	47(1)	46(1)	39(1)	16(1)	17(1)	27(1)
C(54)	61(1)	64(1)	34(1)	16(1)	15(1)	41(1)
C(52)	50(1)	48(1)	47(1)	16(1)	23(1)	20(1)
C(53)	55(1)	49(1)	45(1)	9(1)	12(1)	22(1)
C(56)	68(1)	46(1)	51(1)	21(1)	30(1)	26(1)
C(55)	75(1)	66(1)	51(1)	30(1)	35(1)	38(1)
N(51)	88(1)	88(1)	40(1)	17(1)	21(1)	55(1)
O(52)	114(1)	88(1)	72(1)	-12(1)	33(1)	40(1)
O(51)	189(2)	124(1)	70(1)	37(1)	83(1)	74(1)

Tabela 21. Ângulos de torção para o composto **6c**

C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	-0.32(14)
C(11)-N(1)-N(2)-C(3)	-179.24(11)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.07(14)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	178.82(12)
N(2)-N(1)-C(5)-C(51)	179.20(12)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	-2.0(2)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.20(15)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	-178.94(13)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	0.46(16)
C(5)-C(4)-C(3)-N(2)	-0.43(17)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	-2.0(2)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	179.34(16)
N(2)-N(1)-C(11)-C(14)	-122.25(14)
C(5)-N(1)-C(11)-C(14)	59.07(18)
N(2)-N(1)-C(11)-C(13)	118.38(14)
C(5)-N(1)-C(11)-C(13)	-60.29(18)
N(1)-C(5)-C(51)-C(56)	-91.59(17)
C(4)-C(5)-C(51)-C(56)	87.38(18)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)	94.26(17)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)	-86.77(18)
C(56)-C(51)-C(52)-C(53)	-0.3(2)
C(5)-C(51)-C(52)-C(53)	173.93(12)
C(55)-C(54)-C(53)-C(52)	0.3(2)
N(51)-C(54)-C(53)-C(52)	-179.83(12)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	0.1(2)
C(52)-C(51)-C(56)-C(55)	0.2(2)
C(5)-C(51)-C(56)-C(55)	-174.08(13)
C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	-0.5(2)
N(51)-C(54)-C(55)-C(56)	179.69(12)
C(51)-C(56)-C(55)-C(54)	0.2(2)
C(53)-C(54)-N(51)-O(51)	179.23(16)
C(55)-C(54)-N(51)-O(51)	-0.9(2)
C(53)-C(54)-N(51)-O(52)	-2.2(2)
C(55)-C(54)-N(51)-O(52)	177.63(14)



**Dados Cristalográficos e ORTEP
do composto 6c**

Tabela 22. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **6c**

Identification code	6c
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₅ F ₃ N ₂
Formula weight	268.28
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
space group	Cmc2(1)
Unit cell dimensions	a = 9.4818(2) Å α = 90° b = 13.8288(3) Å β = 90° c = 10.4259(2) Å γ = 90°
Volume	1367.06(5) Å ³
Z	4
Calculated density	1.303 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹
F(000)	560
Crystal size	0.554 x 0.274 x 0.270 mm
Theta range for data collection	2.60 to 26.40°
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 11, -17 ≤ k ≤ 17, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected / unique	5934 / 1458 [R(int) = 0.0217]
Completeness to theta = 26.40	99.1 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6642
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1458 / 1 / 114
Goodness-of-fit on F ²	1.102
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0738, wR2 = 0.2197
R indices (all data)	R1 = 0.0801, wR2 = 0.2284
Absolute structure parameter	0.00
Extinction coefficient	0.003(3)
Largest diff. peak and hole	0.606 and -0.439 e.Å ⁻³

Tabela 23. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	x	y	z	U (eq)
N(1)	0	7103(3)	9722(4)	46(1)
N(2)	0	7599(3)	10838(4)	47(1)
C(5)	0	7715(3)	8687(5)	42(1)
C(54)	0	7146(4)	4669(5)	57(1)
C(11)	0	6023(3)	9764(5)	51(1)
C(4)	0	8639(4)	9148(5)	53(1)
C(52)	-1256(4)	7370(3)	6634(4)	53(1)
C(53)	-1262(4)	7208(4)	5319(4)	62(1)
C(3)	0	8525(4)	10489(5)	47(1)
C(51)	0	7456(3)	7312(4)	41(1)
C(12)	-1321(6)	5649(4)	9094(6)	72(1)
F(1)	0	8990(5)	12597(6)	200
F(2)	1002(7)	9831(6)	11423(8)	236
C(31)	0	9309(4)	11497(6)	59(1)
C(13)	0	5705(5)	11133(7)	101(4)

Tabela 24. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **6c**

N(1)-N(2)	1.351(6)	C(4)-C(3)-C(31)	127.6(5)
N(1)-C(5)	1.372(6)	C(52)-C(51)-C(52)#1	117.9(4)
N(1)-C(11)	1.495(6)	C(52)-C(51)-C(5)	120.9(2)
N(2)-C(3)	1.331(7)	C(52)#1-C(51)-C(5)	120.9(2)
C(5)-C(4)	1.365(7)	F(2)-C(31)-F(2)#1	105.3(10)
C(5)-C(51)	1.478(7)	F(2)-C(31)-F(1)	106.1(6)
C(54)-C(53)#1	1.378(5)	F(2)#1-C(31)-F(1)	106.1(6)
C(54)-C(53)	1.378(5)	F(2)-C(31)-C(3)	112.9(4)
C(11)-C(13)	1.493(9)	F(2)#1-C(31)-C(3)	112.9(4)
C(11)-C(12)	1.525(6)	F(1)-C(31)-C(3)	113.0(5)
C(11)-C(12)#1	1.525(6)		
C(4)-C(3)	1.408(7)		
C(52)-C(51)	1.389(4)		
C(52)-C(53)	1.390(5)		
C(3)-C(31)	1.510(7)		
C(51)-C(52)#1	1.389(4)		
F(1)-C(31)	1.229(9)		
F(2)-C(31)	1.195(5)		
C(31)-F(2)#1	1.195(5)		
N(2)-N(1)-C(5)	111.4(4)		
N(2)-N(1)-C(11)	118.9(4)		
C(5)-N(1)-C(11)	129.8(4)		
C(3)-N(2)-N(1)	104.7(4)		
C(4)-C(5)-N(1)	107.5(4)		
C(4)-C(5)-C(51)	124.6(4)		
N(1)-C(5)-C(51)	127.8(4)		
C(53)#1-C(54)-C(53)	120.6(5)		
C(13)-C(11)-N(1)	108.8(5)		
C(13)-C(11)-C(12)	109.8(3)		
N(1)-C(11)-C(12)	109.0(3)		
C(13)-C(11)-C(12)#1	109.8(3)		
N(1)-C(11)-C(12)#1	109.0(3)		
C(12)-C(11)-C(12)#1	110.4(6)		
C(5)-C(4)-C(3)	104.1(5)		
C(51)-C(52)-C(53)	121.3(3)		
C(54)-C(53)-C(52)	119.4(4)		
N(2)-C(3)-C(4)	112.3(5)		
N(2)-C(3)-C(31)	120.1(5)		

Tabela 25. Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6c**

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
N(1)	59(2)	46(2)	34(2)	-1(2)	0	0
N(2)	57(2)	48(2)	35(2)	-3(2)	0	0
C(5)	45(2)	46(2)	36(2)	7(2)	0	0
C(54)	76(3)	61(3)	34(2)	-1(2)	0	0
C(11)	68(3)	41(2)	44(3)	7(2)	0	0
C(4)	68(3)	46(2)	45(3)	3(2)	0	0
C(52)	48(2)	66(2)	45(2)	-3(2)	-2(2)	3(2)
C(53)	58(2)	82(3)	46(2)	-1(2)	-14(2)	-3(2)
C(3)	57(3)	42(2)	44(3)	-7(2)	0	0
C(51)	50(2)	41(2)	32(2)	1(2)	0	0
C(12)	80(3)	51(2)	87(3)	1(2)	-2(3)	-4(2)
F(1)	447	85	67	-30	0	0
F(2)	255	214	238	-171	131	-160
C(31)	70(3)	49(3)	57(3)	-10(2)	0	0
C(13)	200(12)	52(4)	52(4)	6(3)	0	0

Tabela 26. Ângulos de torção para o composto **6c**

C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	0.000(3)
C(11)-N(1)-N(2)-C(3)	180.000(2)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.000(3)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	180.000(3)
N(2)-N(1)-C(5)-C(51)	180.000(3)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	0.000(3)
N(2)-N(1)-C(11)-C(13)	0.000(3)
C(5)-N(1)-C(11)-C(13)	180.000(3)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)	119.7(4)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)	-60.3(4)
N(2)-N(1)-C(11)-C(12)#1	-119.7(4)
C(5)-N(1)-C(11)-C(12)#1	60.3(4)
N(1)-C(5)-C(4)-C(3)	0.000(3)
C(51)-C(5)-C(4)-C(3)	180.000(3)
C(53)#1-C(54)-C(53)-C(52)	2.3(9)
C(51)-C(52)-C(53)-C(54)	-1.0(7)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	0.000(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	180.000(3)
C(5)-C(4)-C(3)-N(2)	0.000(3)
C(5)-C(4)-C(3)-C(31)	180.000(3)
C(53)-C(52)-C(51)-C(52)#1	-0.3(7)
C(53)-C(52)-C(51)-C(5)	174.4(4)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)	-87.3(4)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)	92.7(4)
C(4)-C(5)-C(51)-C(52)#1	87.3(4)
N(1)-C(5)-C(51)-C(52)#1	-92.7(4)
N(2)-C(3)-C(31)-F(2)	120.4(7)
C(4)-C(3)-C(31)-F(2)	-59.6(7)
N(2)-C(3)-C(31)-F(2)#1	-120.4(7)
C(4)-C(3)-C(31)-F(2)#1	59.6(7)
N(2)-C(3)-C(31)-F(1)	0.000(5)
C(4)-C(3)-C(31)-F(1)	180.000(4)

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](#)