



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E
AMBIENTAL

Síntese de *1H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoroetila
a partir de compostos triclorometil-1,3-dieletrófilos

Helena de Araújo Gonçalves

Orientador: Alex Fabiani Claro Flores

Abril de 2016

Síntese de *1H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoroetila
a partir de compostos triclorometil-1,3-dieletrófilos

por

HELENA DE ARAÚJO GONÇALVES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Química Tecnológica e Ambiental
da Universidade Federal do Rio Grande (RS),
como requisito parcial para a obtenção do título
de MESTRE EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E
AMBIENTAL

Orientadora: Prof Alex Fabiani Claro Flores

Co- orientador: Profa Darlene Correa Flores

Rio Grande, 2016.

Universidade Federal do Rio Grande

Escola de Química e Alimentos

Programa de Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, a minha Mãe Iemanjá, Santa Rita de Cássia, Nossa senhora de Fátima e Ganesha por me darem forças e por aumentarem a minha Fé durante esta etapa da minha vida, fazendo com que cada obstáculo tenha sido de muita aprendizagem e reflexão.

Agradecer a minha mãe Cláudia, meu pai José Francisco, padrasto Henrique, madrasta Dani e meu irmão Otávio por estarem sempre ao meu lado, me apoiando em todas as decisões, me aguentando de mau humor e acreditando sempre no meu potencial. Amo muito vocês!

A minha dinda Helena, por todas as vibrações, pelo apoio de sempre e também pelas velas acesas.

Ao Felipe, meu amigo, meu companheiro e meu amor, por toda paciência, por entender a minha ausência e por nunca deixar de acreditar em mim, mesmo quando nem eu mais acreditava. Te amo!

Aos meus filhos de quatro patas Tuca e Getúlio, meus melhores amigos, companheiros de todas as horas.

A minha tia Vera e os demais membros da minha família, pelos pensamentos positivos e orações.

Aos meus sogros e a família Jensen Teixeira por acreditarem e torcerem sempre por mim.

As minhas amigas, pela amizade de sempre, por estarem ao meu lado nas horas de comemorações, mas também nas horas de angústias, sempre me dando um suporte fundamental.

Ao meu orientador, Prof. Alex, por ter aceitado me orientar no mestrado, e agora também no doutorado, pela confiança depositada em mim, sem antes me conhecer, por todas as aprendizagens durante esse tempo, pela paciência sem fim, pela amizade, por todas as explicações e conversas, OBRIGADA!

A minha co-orientadora, Professora Darlene Correa Flores pelos ensinamentos, pelas explicações, pela amizade, por toda a ajuda tanto na parte experimental, quanto na parte pessoal.

Aos meus colegas e amigos do NEESH, Valéria, Bruna, Daiane, Wystan e Alcione, aos ICs Gabriele, Esther, Ana Maria, Ana Paula, Taís, Alessandra e Jorge, por me aguentarem no dia a dia, pelas conversas, desabafos, amizade, ajuda e torcida durante o mestrado. Aos demais colegas de laboratório, em especial, Paulão, Marcelo, Jéssica e Marcela pela amizade, pelo chimarrão compartilhado e pela companhia de sempre.

Aos colegas do Laboratório Kolbe, em especial Renata Ongaratto, Marieli, Tamara, Rafael, Patrick e Rui por toda a ajuda, pelas explicações, prévias, pelos empréstimos e conversas diárias.

As gurias da limpeza Marli e Dona Ana, sempre com um sorriso no rosto e uma boa conversa, tendo um papel fundamental na limpeza do ambiente de trabalho.

A banca avaliadora, professor Geonir Machado Siqueira e professora Rosilene Clementin por aceitarem o convite e por engrandecerem o meu trabalho.

A Universidade Federal de Santa Maria, pelas análises de RMN.

Ao Sidnei Moura, da Universidade de Caxias do Sul, pelas análises de Massas.

Ao Programa de Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, pelo auxílio e aos demais professores do programa, por todos os ensinamentos.

Ao CNPQ, CAPES e FAPERGS pelo suporte financeiro a pesquisa.

A lei da mente é implacável. O que você pensa, você cria;
o que você sente, você atrai; o que você acredita, torna-
se realidade.

Buda.

Aos meus avós Théo e Thereza, meus maiores exemplos, que mesmo não estando no mesmo plano que eu, estão sempre ao meu lado, me protegendo de tudo. Amo vocês!

Ao Prof. Alex F. C. Flores pela orientação, paciência e confiança depositada em mim durante o mestrado.

RESUMO

Este trabalho relata a síntese e o estudo estrutural para a preparação de uma série de *1H*-pirazóis-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, a partir da metodologia de ciclocondensação [3 + 2] entre blocos construtores [CCC + NN], partindo de precursores β -alcoxiviniltriclorometilcetonas e triclorometil-1,3-dicetonas, utilizando como solvente o 2,2,2-trifluoretanol (TFE) e sais de hidrazina. A partir dessa metodologia, quando são utilizados os precursores β -alcoxiviniltriclorometilcetonas são obtidas misturas de *1H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila e do respectivo álcool gerado a partir da β -alcoxiviniltriclorometilcetona usada, *1H*-pirazol-5-carboxilatos de metila ou etila. Porém, a partir dessa mesma metodologia de ciclocondensação, quando o precursor é uma triclorometil-1,3-dicetona, são obtidos somente os produtos alvo *1H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila. O uso do TFE como solvente ainda é pouco estudado, embora os dados da literatura mostrem que em comparação com outros álcoois, o TFE apresenta vantagens, principalmente por possuir propriedades químicas e físicas que favorecem aspectos como a reatividade e regioseletividade, além de aspectos operacionais como isolamento dos produtos e recuperação do solvente. Considerando o mecanismo já proposto para o processo de ciclocondensação [CCC + NN]/hidrólise do grupo $-CCl_3$, os resultados das reações estão de acordo com dados da literatura, mostrando evidências da menor nucleofilicidade do TFE em relação ao metanol e ao etanol. As estruturas moleculares dos produtos obtidos foram atribuídas através dos dados de RMN de $^1H/^{13}C$ e espectrometria de Massas.

Palavras chaves: *1H*-pirazol-5-carboxilatos, TFE, 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and structural study for the preparation of a series of 1H-pyrazoles 5-carboxylate 2,2,2-trifluoretila from the cyclocondensation method [3 + 2] between building blocks [NN CCC +], starting from β -alcoxiviniltriclorometilcetonas and trichloromethyl-1,3-diketones precursors, using as a solvent 2,2,2--trifluoretanol (TFE) and hydrazine salts. From this method, when used alcoxiviniltriclorometilcetonas the β -precursor mixtures are obtained 1H-pyrazole-5-carboxylates 2,2,2-trifluoretila and the corresponding alcohol generated from the β -used alcoxiviniltriclorometilcetona, 1H-pyrazol-5 carboxylates methyl or ethyl. However, from the same cyclocondensation method, when the precursor is a trichloromethyl-1,3-diketone are only obtained target product 1 H-pyrazol-5-carboxylates 2,2,2-trifluoretila. The use of TFE as solvent a few studies, although literature data show that compared with other alcohols, the FET is advantageous because of its chemical and physical properties that favor aspects such as reactivity and regioselectivity, and operational aspects as insulation products and recovery of the solvent. Whereas the mechanism already proposed for the cyclocondensation process [NN CCC +] / hydrolysis of the -CCl₃ group, the results of the reactions are in agreement with published data showing evidence of lower nucleophilicity of TFE in relation to methanol and ethanol. The molecular structures of the products obtained through the assigned data 1H NMR / 13C NMR and mass spectrometry.

Key words: 1H-pyrazol-5-carboxylates, TFE, 1,1,1-trichloro-4-alkoxy-3-Alquen-2-ones.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Esquema geral para obtenção de heterociclos pirazolínicos	5
Esquema 2. Reação entre diferentes compostos 1,3-dieletrófilos e hidrazina em TFE.....	7
Esquema 3. Síntese de β -alcoxiviniltriclorometil cetonas	11
Esquema 4. Síntese de enol éteres gerados <i>in situ</i>	11
Esquema 5. Síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas	12
Esquema 6. Síntese de série de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-onas	12
Esquema 7. Síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas, geradas <i>in situ</i>	13
Esquema 8. Síntese de compostos tricloroacetilados	13
Esquema 9. Reação de hidrólise das β -alcoxiviniltriclorometil cetonas	14
Esquema 10. Síntese de pirazois contendo mistura isomérica	15
Esquema 11. Síntese de pirazois-3(5)-carboxilatos de etila	16
Esquema 12. Síntese de pirazois-5-carboxilatos	17
Esquema 13. Síntese de pirazois contendo mistura no produto	18
Esquema 14. Síntese de 5-etoxi-3-tricloro-metil pirazol	18
Esquema 15. Síntese regioespecífica de 5-tricloro metil-3-alkuil-[aril]-1H-pirazol.....	19
Esquema 16. Síntese de 3-metil-5-triclorometil-pirazol	20
Esquema 17. Síntese de série de 1H-pirazol-5-carboxilato	21
Esquema 18. Síntese de novos aril pirazois utilizando TFE como solvente.....	22

Esquema 19. Síntese de novos derivados de hexafluor metil, utilizando TFE como solvente	24
Esquema 20. Reação entre o precursor 1h e $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em TFE	36
Esquema 21. Reação entre os precursores 1a-i , 1m , n com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em TFE.....	41
Esquema 22. Síntese de 4,4,4-tricloro-1,3-butanodionas e 2-tricloroacetilciclo alcanonas	45
Esquema 23. Reação do precursor 2h com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em TFE.....	45
Esquema 24. Reação de hidrólise de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-decen-2-ona	48
Esquema 25. Reação dos precursores triclorometil-1,3-dicetonas (2) com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em TFE	49
Esquema 26. Reação do precursor 1h com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em MME	56
Esquema 27. Mecanismo proposto para a obtenção dos 1H-pirazois-5-carboxilatos de 2,2,2,-trifluoretila, 3,4 e 5	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pirazois sintéticos com atividade comprovada	3
Figura 2. Pirazois naturais com atividade comprovada	3
Figura 3. Centros eletrofílicos de β -alcoxiviniltrialo alquil cetonas	10
Figura 4. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H da mistura 3h e 4h obtidos conforme a entrada 5 da Tabela 7	38
Figura 5. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H da mistura enriquecida com o produto 3h por recristalização seletiva em hexano	40
Figura 6. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do produto 3h	46
Figura 7. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C do produto 3h	47
Figura 8. Molécula de MME	55
Figura 9. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do produto 5h	58
Figura 10. Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C do produto 5h	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações a temperatura ambiente, utilizando 1 mmol de éster etílico do ácido 3-oxo-butírico, 1,2 mmol e 1,2 mmol de DMFDMA de fenil-hidrazina. b rendimentos referem-se a produtos isolados	23
Tabela 2. Estrutura e nomenclatura dos precursores 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, 1a-i, 1n	27
Tabela 3. Estrutura e nomenclatura dos precursores triclorometil-1,3-dicetonas, 2a, 2b, 2h, 2j-0	29
Tabela 4. Estrutura e nomenclatura dos compostos 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, 3a-o	31
Tabela 5. Estrutura e nomenclatura dos pirazóis, 4a-i	34
Tabela 6. Estrutura e nomenclatura do pirazol, 5h	35
Tabela 7. Variações de reagente, temperatura, volume de solvente e tempo de reação.....	37
Tabela 8. Proporção entre os produtos 3:4 na mistura obtida da ciclocondensação [CCC+NN] entre a série 1a-i e NH ₂ NH ₂ .HCl em 5 mL de TFE	42
Tabela 9. Dados selecionados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos produtos 1 <i>H</i> -pirazóis-5-carboxilato, 3a-i, 3m,n	43
Tabela 10. Dados selecionados de RMN ¹ H e ¹³ C dos produtos 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato, 4a-i, 4m,n	44
Tabela 11. Pontos de fusão, massa calculada, massa experimental e rendimentos dos compostos 3 e 4	50
Tabela 12. Dados selecionados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos produtos 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila 3a, 3b, 3h, 3j-l, 3n, 3o	54

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC: Sistema Nervoso Central

TFE: 2,2,2-trifluoretanol

MME: 2-metoxietanol

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. Objetivos	21
2.1. Objetivo Geral	21
2.2. Objetivos Específicos.....	21
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1. Síntese de β -alcoxiviniltrialometil cetonas	24
3.2. Síntese de 1H-Pirazóis	29
3.3. Síntese de compostos heterociclos em TFE	36
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1. Numeração e nomenclatura	41
4.2. Síntese dos compostos.....	50
4.3. Mecanismo proposto para a ciclocondensação de pirazóis.....	74
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	77
5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	77
5.2. Espectrometria de Massas.....	77
5.3. Ponto de Fusão	78
5.4. Reagentes e solventes utilizados	78
5.5. Precursores 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e triclorometil-1,3-dicetonas .	78
5.5.1. Reação de acilação do etilvinil éter: síntese da 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona. 78	
5.6. Reações de ciclocondensação [CCC + NN]: Síntese dos 1H-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila	79
5.7. Identificação dos compostos pirazolínicos	80
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
7. REFERÊNCIAS	88
8. ANEXOS	92

1. INTRODUÇÃO

Compostos Heterocíclicos, sejam eles de origem natural ou sintética, desempenham um papel importante nas Ciências Biológicas e Tecnológicas. De acordo com a *Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC)*, estima-se que 67% dos compostos listados na sua base de dados, contenham pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura.¹

A química sintética e aplicada dos heterociclos é um amplo campo de estudos, devido a diversidade molecular possível para essas substâncias. Os heterociclos nitrogenados são um exemplo disso e merecem atenção especial, pois derivam de muitas substâncias naturais, como por exemplo, alguns ácidos nucleicos, hormônios, neurotransmissores, esteroides e alcaloides.²

Entre os heterociclos nitrogenados existentes, podemos destacar os 1*H*-pirazóis e seus derivados, que são o objeto de estudo deste trabalho. Estes compostos vem atraindo cada vez mais o interesse de muitos pesquisadores em síntese orgânica, devido a relativa facilidade de obtenção e funcionalização, podendo também ser utilizados como intermediários sintéticos³. Dentre a diversidade de aplicações destas moléculas estão algumas propriedades farmacêuticas, como: antipirética, analgésica, anti-inflamatória, diurética, inibidores de úlceras e problemas cardiovasculares.⁴ Além disso, são amplamente utilizados como agroquímicos, como por exemplo, inseticidas, herbicidas e fungicidas.⁵

Dentre os 1*H*-pirazóis sintéticos com atividade comprovada, pode-se destacar o Fipronil, que tem sido utilizado como inseticida.⁶ O Celecoxib, um fármaco anti-inflamatório não esteroide, que é utilizado para tratar a dor ou inflamação com diversas origens, tais como: artrite, ou hormonal/menstrual.⁷ O Metamizol sódico ou dipirona sódica serve de analgésico e antipirético. Comercialmente, conhece-se pelos nomes Novalgina®, Neosaldina®, Lisador®, entre outros, e também pelo próprio nome Dipirona®⁸, como mostra na **Figura 1**.

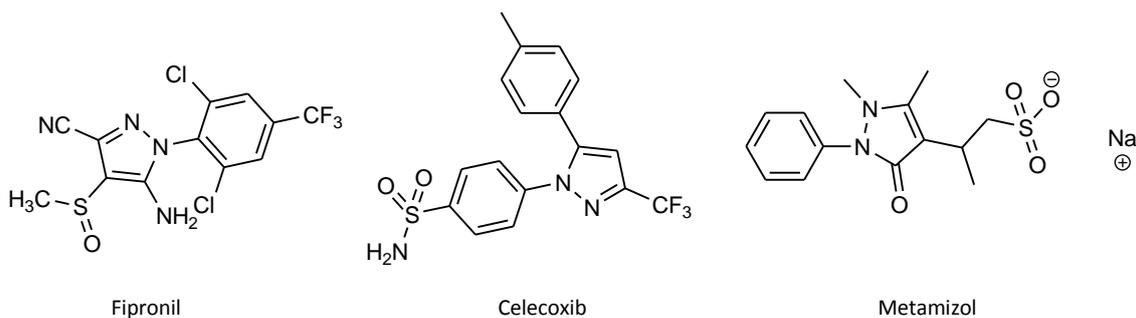


Figura 1: Pirazóis sintéticos com atividade comprovada.

Os pirazóis naturais são mais raros de serem encontrados, provavelmente pela dificuldade de formação da ligação N-N em organismos vivos. Entretanto, ainda assim existe uma quantidade considerável de trabalhos encontrados na literatura, relacionados à síntese e estudos da atividade biológica de substâncias contendo anéis pirazolínicos. O amino-ácido, ácido *L*-α-amino-β-(1*H*-pirazol-1-il)propanóico, isômero da histidina, isolado em 1957 do suco de mamão da espécie *Citrullus vulgaris* é um exemplo de pirazol obtido a partir de fontes naturais. Outro exemplo de compostos pirazolínicos naturais com atividade biológica importante são os alcalóides, extraídos da solanaceae *Withania somnifera dun*, que são depressores do SNC e do sistema circulatório. Os extratos da planta contendo os alcalóides *withasomnine* (R = H, OH e OMe) são usados na medicina ayurvédica contra várias patologias⁹, de acordo com a **Figura 2**.

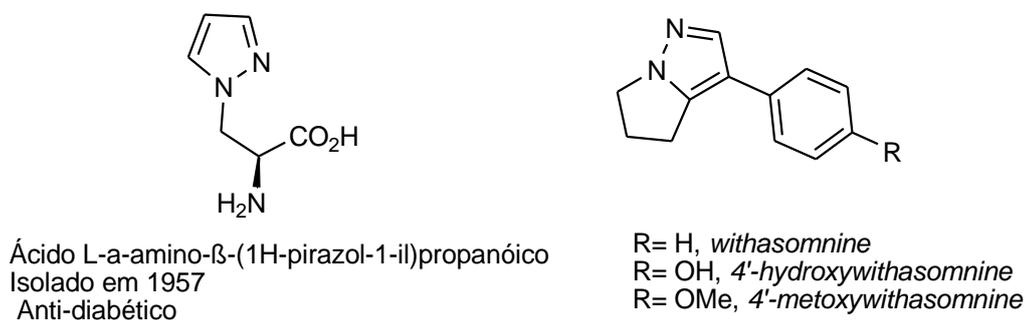


Figura 2: Pirazóis naturais com atividade comprovada.

Paralelamente ao desenvolvimento de pirazóis sintéticos, a preocupação ambiental associada à síntese orgânica tem tornado necessário o desenvolvimento de rotas sintéticas com menos impactos ambientais. Solventes fluorados estão atraindo cada vez mais a atenção no âmbito de “síntese verde” nos últimos anos. São considerados solventes alternativos, em uma ampla gama de reações catalíticas em síntese orgânica e também apresentam muitas vantagens em relação aos solventes mais utilizados, por suas propriedades químicas e físicas.¹⁰

Os álcoois fluorados têm mostrado um papel significativo no controle de reações, aumentando sua velocidade e permitindo o isolamento mais fácil de produtos, bem como a recuperação do solvente reacional. Dentre os álcoois fluorados, o 2,2,2-trifluoetanol (TFE) destaca-se por apresentar baixa nucleofilicidade, forte poder de ionização, capacidade de solvatação em água e baixo ponto de ebulição (77-80 °C), quando comparado aos outros álcoois não fluorados, como por exemplo, etanol e metanol.¹¹

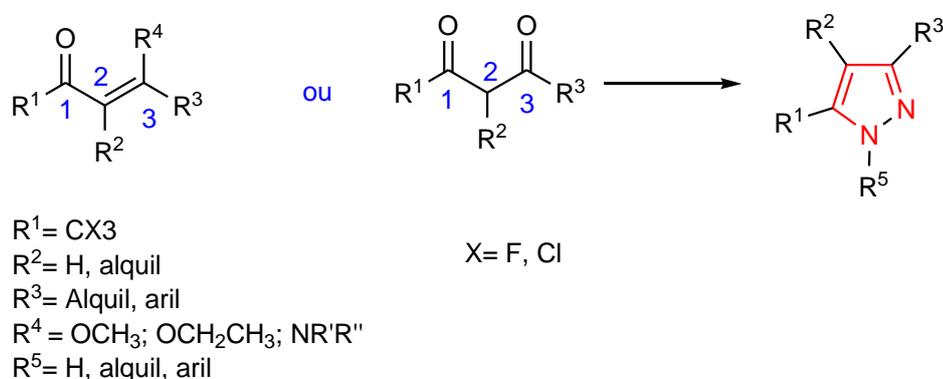
Assim sendo, este álcool tem mostrado que possui propriedades únicas devido ao grupo -CF₃, atuando como solvente, co-solvente, aditivo para vários processos catalíticos, em algumas reações como de oxidação com peróxido de hidrogênio, epoxidação de olefinas, transformações de sulfuretos em sulfóxidos, proteção e desproteção de grupamentos amina, ciclopropanação de alcenos.¹²

Em geral, a incorporação de um átomo de flúor tem sido utilizada pelos químicos medicinais para adaptar os perfis físicos e metabólicos de candidatos a fármacos. A adição de flúor no lugar de hidrogênio melhora as interações entre as ligações, a estabilidade metabólica e a penetração do fármaco no SNC. Compostos Heterocíclicos são de grande importância medicinal, principalmente por possuir uma estrutura rígida, permitindo uma melhor interação com as proteínas seletivas e outros receptores.¹³

Diante disso, o grupo de pesquisa NEESH (Núcleo de Estudo Estrutural e Síntese de Heterociclos), recentemente implantado na Escola de Química e Alimentos, na Universidade Federal do Rio Grande – FURG, tem dedicado esforços a obtenção sistemática de heterociclos e sistemas de heterociclos funcionalizados/halogenados.

O método mais utilizado para a síntese de 1H-pirazóis envolve reações de ciclocondensação [3+2], entre blocos construtores 1,3-dieletrófilos e blocos 1,2; 1,3 e 1,4-dinucleófilos. Esta rota sintética pode ser representada como [CCC + NN], onde o bloco CCC geralmente é proveniente de 1,3-dieletrófilos e o bloco NN de hidrazinas diferentemente substituídas. A hidrazina apropriada atua como dinucleófilo, reagindo com 1,3-dicarbonílicos (dicetonas, cetoaldeídos, cetoesteres), compostos carbonílicos α - β -insaturados (β -enaminonas, β -alcoxivinil cetonas) através de ciclocondensação¹⁴,

Esquema 1.



Esquema 1: Reação geral para obtenção de heterociclos pirazolínicos

Os precursores 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas, obtidos a partir das reações de acilação, já demonstraram ser blocos 1,3-dieletrófilos versáteis na construção de 1H-pirazóis. Esta rota sintética é altamente regioseletiva na formação dos isômeros 5-trialometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1H-pirazóis, 5-trialometil-1H-pirazóis e 1H-pirazol-5-carboxilatos. Esses precursores β -alcoxiviniltrialometil cetonas (1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas) são obtidos através de reações de enol éteres com agentes acilantes, em presença de piridina. A acilação do enol éter formado *in situ*, a partir de cetais, é uma rota alternativa para a obtenção de β -alcoxiviniltrialometil cetonas. Este procedimento além de evitar o isolamento do enol éter e outras reações competitivas à acilação, como por exemplo, auto-condensações e polimerizações.¹⁵ A síntese sistemática de novas 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas levou a síntese de derivados com longas cadeias alifáticas, proporcionando a obtenção de séries de

heterociclos com longas cadeias alifáticas. Esses derivados híbridos são de interesse por mimetizar substâncias naturais graxas.¹⁶

De modo geral, já foi observado que modificações do meio reacional das reações de ciclocondensação, incluindo mudanças de solventes, dos substituintes da hidrazina (bloco NN) ou do dieletrófilo, ou a temperatura de reação, podem levar a produtos finais diferentes. Por exemplo, a presença dos grupamentos trimetilados no precursor tem possibilitado a solução de alguns problemas sintéticos, como a regioseletividade e estabilidade de intermediários, e também efeitos desses substituintes no comportamento químico, físico-químico, espectroscópico e na atividade biológica dos compostos obtidos. A presença do grupamento triclorometil, por exemplo, frequentemente tem apresentado propriedades tóxicas nos compostos orgânicos, entretanto, este grupo é muito importante do ponto de vista sintético, principalmente como precursor para obtenção de ácidos carboxílicos, ésteres e amidas.¹⁷

Portanto, considerando o apresentado anteriormente, esse trabalho contempla o estudo das reações de uma série de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alqueno-2-onas e triclorometil-1,3-dicetonas, obtidas a partir de reações de acilação de cetais com cloreto de tricloroacetila, com hidrazina em 2,2,2-trifluoretanol (TFE) para a produção de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila.

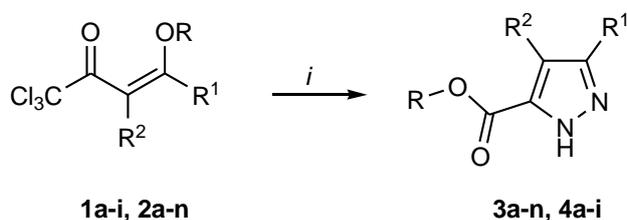
2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo geral ampliar e complementar o estudo sistemático de reações de ciclocondensação [3+2] entre β -alcoxiviniltrialometil cetonas e trialometil-1,3-dicetonas com hidrazinas, visando à formação de sistemas heterocíclicos, com diversificação molecular. Possibilitando a produção e sedimentação do conhecimento em síntese orgânica e em métodos espectroscópicos para identificação molecular.

2.2. Objetivos Específicos

- Estudar as reações de ciclocondensação entre hidrazina e compostos 1,3-dieletrófilos triclорометилados em 2,2,2-trifluoretol (TFE) como solvente.



$i = \text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, TFE

R = H ou Me

R¹ = H, Me, $n\text{C}_8\text{H}_{11}$, $n\text{C}_9\text{H}_{15}$, $n\text{C}_{10}\text{H}_{17}$, $n\text{C}_{11}\text{H}_{19}$, $n\text{C}_{13}\text{H}_{21}$, $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄

R² = H ou Me

Esquema 2: Reação entre diferentes compostos 1,3-dieletrófilos e cloridrato de hidrazina em TFE.

- Otimização das condições reacionais para síntese de 1H-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretil;
- Caracterização e atribuição por Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e MS-MS.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A metodologia sintética mais utilizada na obtenção de 1*H*-pirazóis é a ciclocondensação [3+2], utilizando, em geral, como componente CCC derivados de compostos β-dicarbonílicos, e como bloco NN, hidrazinas diferentemente substituídas.¹⁸

A ciclocondensação de 1,3-dicetonas é um dos principais métodos para a síntese de pirazóis. Esta rota se mostrou um método conveniente na preparação de 1*H*-pirazóis substituídos. De acordo com a literatura, quando 1,3-dicetonas não simétricas reagem com hidrazina, formam misturas de compostos pirazolínicos. A reatividade dos precursores da reação dependerá da diferença de eletrofilicidade dos carbonos 1,3 e também da diferença de nucleofilicidade entre os átomos de nitrogênio da hidrazina, no meio reacional.¹⁹

É importante ressaltar que a introdução de grupamentos halogenados nos compostos heterocíclicos é de suma importância, devido aos efeitos eletrônicos e estéricos únicos que esses grupo exercem.²⁰ A estratégia mais eficiente e versátil para síntese de heterociclos halogenados é o uso de precursores contendo halogênios, favorecendo a regioseletividade e a obtenção de intermediários estáveis. Além disso, a presença de um grupo trialometilado ligado diretamente ao anel heterocíclico significa um grupo carbonila em potencial. Nesse sentido, β-dicetonas trialometil-substituídas se tornam úteis como precursores de compostos heterocíclicos carboxilados.²¹ Porém, a utilização de precursores triclorometil-substituídos tem sido ainda pouco demonstrada na literatura. Nosso grupo de pesquisa é um dos poucos que tem demonstrado a utilização desses precursores na produção de azóis (isoxazóis e pirazóis) substituídos com ácidos carboxílicos, ésteres e amidas, além de explorar sua capacidade como bom grupo abandonador.²² A versatilidade determina a importância sintética dos precursores trihalogenados, principalmente para a produção de diversidade molecular visando aplicações tecnológicas.²³

Esta revisão da literatura exemplifica a preparação dos precursores 1,3-dieletrófilos triclororometil-substituídos e sua aplicação como blocos construtores de 1*H*-pirazóis, através da metodologia [CCC + NN]. Além disso, esta revisão também mostra estudos aplicando o TFE como solvente na preparação de heterociclos.

3.1. Síntese de β -alcoxiviniltrialometil cetonas

Assim como os pirazóis, que são os produtos principais deste trabalho, a síntese dos precursores também é muito importante. De acordo com a literatura, estes precursores são capazes de produzir pirazóis regioseletivos, como as β -alcoxiviniltrialometil cetonas, principalmente 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-ona.

Nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido publicados sobre essa classe de compostos, devido a reatividade distinta nos dois sítios eletrofílicos da molécula.

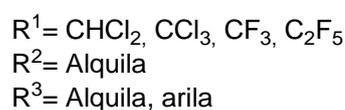
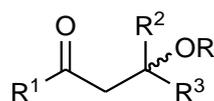
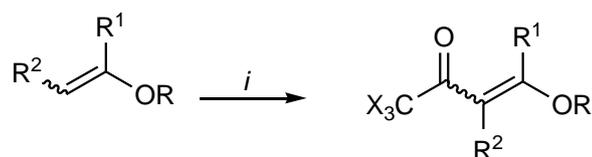


Figura 3: Centros eletrofílicos de β -alcoxivinilalquil cetona.

Devido a diferença de reatividade desses sítios, as reações são mais regioseletivas ou regioespecíficas, nas reações de ciclocondensação com diferentes nucleófilos.²⁴

A obtenção de β -alcoxiviniltrialometil cetonas pela trialoacetilação de enol éteres foi descrita inicialmente por dois grupos de pesquisa. Um deles coordenado por Efenberger²⁵ e outro por Hojo²⁶, **Esquema 3**.



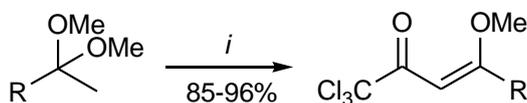
$i = \text{CX}_3\text{COZ}$, base, 0-25 °C, 4-48 h

X= F Z=CF₃COO ou
X=Cl Z= Cl

R, R¹, R²= Alquil, aril, cicloaril

Esquema 3: Síntese de β-alcoviniltrialometil cetonas.

Martins e colaboradores²⁷ estudaram a regioquímica da síntese de enol éteres, *in situ*, a partir do acetal de propanona, acetofenona ou ciclohexanona. De acordo com os autores, essa rota sintética é uma alternativa para obtenção de β-alcoviniltrialometil cetonas, apresentando grandes vantagens em relação a acilação direta de enol éteres, **Esquema 4**.



$i = \text{CCl}_3\text{COCl}$, C₅H₅N, CH₂Cl₂, 0-30 °C, 12h
R= Alquil, aril

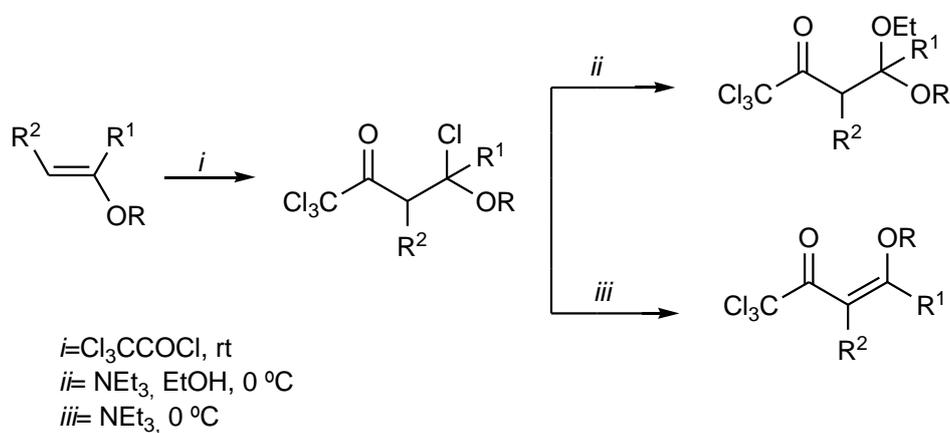
Esquema 4: Síntese de enol éteres gerado *in situ*

Em 1964, Maier e colaboradores²⁸ relataram pela primeira vez a síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas, com bons rendimentos, a partir da reação de acilação de éter etilvinílico com cloreto de tricloroacetila, **Esquema 5**.



Esquema 5: Síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas.

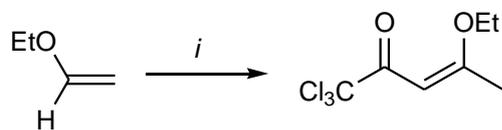
Em seguida, Effenberger e colaboradores²⁹ sintetizaram uma série de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-onas, a partir de reações de ésteres vinilalquil com cloreto de tricloroacetila, **Esquema 6**.



$\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alquil, aril, cicloaril}$

Esquema 6: Síntese de séries de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-buten-2-onas.

Spiegler e Gotz³⁰ sintetizaram 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas, *in situ*, a partir de reações de cloreto de tricloroacetila com éter etilvinílico, com tempo de reação menor e temperaturas menores, quando comparado com o método de Hojo e colaboradores, **Esquema 7**.

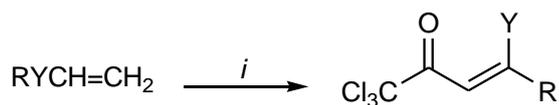


i = CCl_3COCl , py, 10-15 °C, 4h

Esquema 7: Síntese de 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-onas, *in situ*.

O produto obtido foi utilizado como precursor para a síntese do ácido isoxazol-5-carboxílico, que é um importante composto agroquímico.

Hojo e colaboradores³¹ relataram a síntese de uma série de compostos tricloroacetilados, a partir da reação de anidrido tricloroacético com éter etilvinílico ou N-vinil sulfonamidas em uma mistura de piridina e diclorometano como solvente, em excelentes rendimentos, **Esquema 8**.

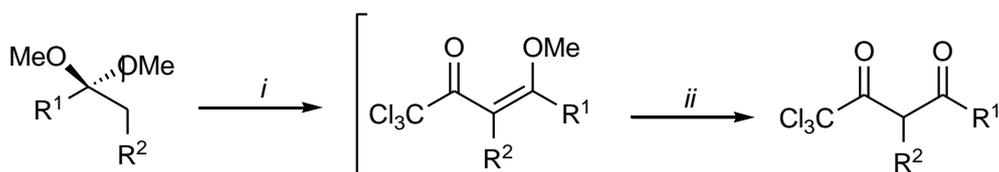


i = $(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , py, t.a., 24h

R	Y
H	OEt
4-NO ₂ C ₆ H ₄	OEt
H	N(Ph)SO ₂ -4-MeC ₆ H ₄
H	N(Ph)SO ₂ Me

Esquema 8: Síntese de compostos tricloroacetilados.

Ainda dentro desse contexto, Martins e colaboradores³² estudaram o método de acilação de acetais, que foi aplicado na obtenção de novas triclorometil- β -dicetonas. Em processo *one-pot*, foi possível sintetizar β -alcoxiviniltriclorometil cetonas e hidrolizá-las até as respectivas β -dicetonas. Após isolamento das β -alcoxiviniltriclorometil cetonas, as mesmas foram submetidas à reação de hidrólise utilizando uma solução aquosa de ácido sulfúrico 2M para então obtenção dos compostos dicarbonílicos desejados. O processo de hidrólise forneceu rendimentos semelhantes (75-95%) aqueles obtidos para o isolamento das β -alcoxiviniltriclorometil cetonas (85-95%), sem a etapa de hidrólise, **Esquema 9**.



i = Cl_3CCOCl , py, CHCl_3 , 0-50 °C, 10-12 h

ii = H_2SO_4 , (2mol/L), 80 °C, 2h

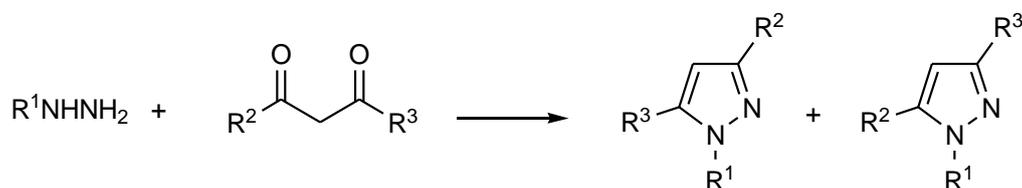
$\text{R}, \text{R}', \text{R}^2$ = Alquil, aril

Esquema 9: Reação de hidrólise das β -alcoxiviniltriclorometil cetonas.

3.2. Síntese de 1*H*-Pirazóis

Os 1*H*-pirazóis são relativamente fáceis de sintetizar e apresentam propriedades químicas e farmacológicas diversificadas. As metodologias sintéticas utilizadas para obtenção de anéis pirazolínicos são classificadas de acordo com o número e tipo de átomos em cada precursor.³³ Nessa revisão serão abordados somente exemplos da metodologia [3 + 2] envolvendo blocos [CCC + NN]. Geralmente utilizando precursores β-dicetonas ou cetonas α,β-insaturadas, que ao reagirem com hidrazinas levam diretamente a formação do ciclo pirazol.³⁴

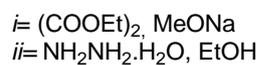
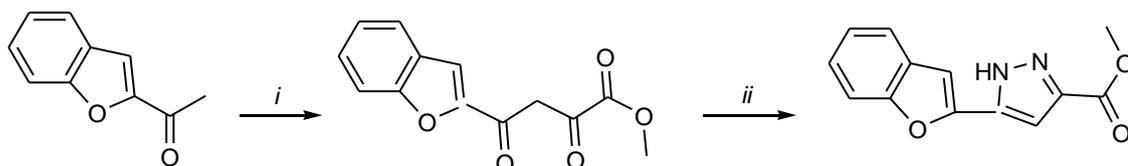
De modo geral, as reações entre hidrazinas monossubstituídas e β-dicarbonílicos não simétricos levam a formação de misturas de 1*H*-pirazóis isômeros, mesmo quando existe algum grau de seletividade, quando um dos produtos é formado em maior quantidade, geralmente a utilização desse processo em escala preparativa é prejudicada pela dificuldade de separação dos isômeros produzidos, **Esquema 10**.



Esquema 10: Síntese de pirazóis contendo mistura isomérica.

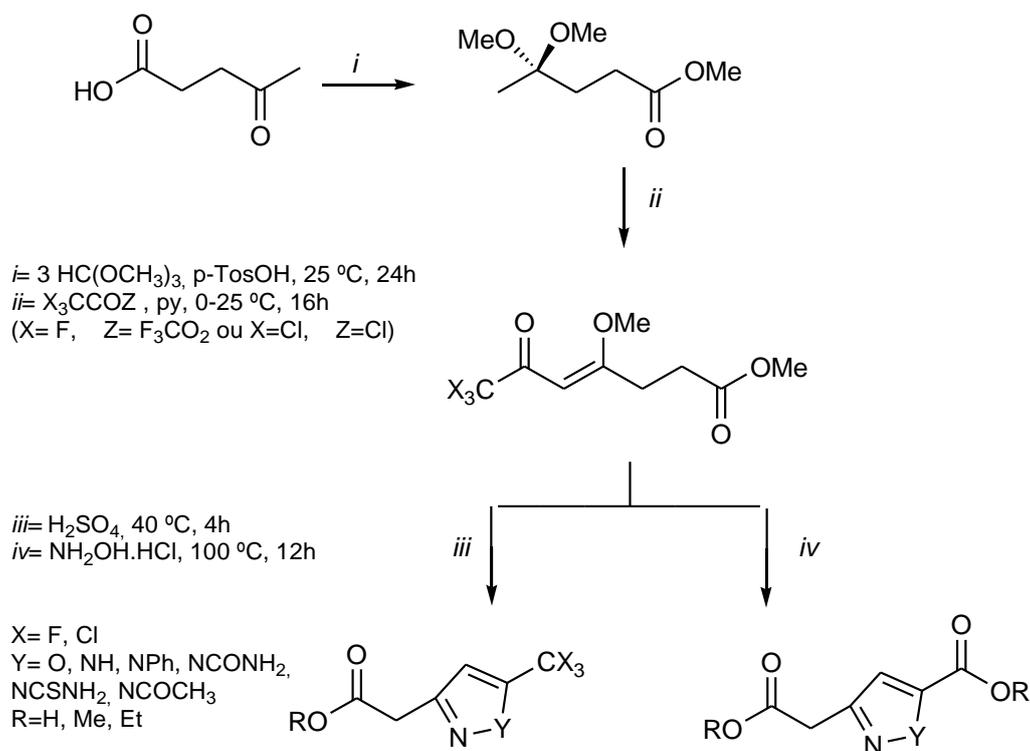
Já foi demonstrado experimentalmente e reportado na literatura que dependendo da substituição na hidrazina, há a possibilidade dela reagir inicialmente com qualquer um dos nitrogênios nucleofílicos e, além disso, o precursor 1,3-dicarbonílico pode apresentar no mínimo três tautômeros estáveis, cada um com dois centros reativos.³⁵

Siddiqui e colaboradores³⁶ relataram a síntese de novos derivados de pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila, a partir de 4-(benzofuran-2-il)-2,4-dioxobutanoato. O 4-(benzofurano-2-il) butanoato de etila reage com hidrato de hidrazina em etanol para a formação do pirazol carboxilato. Os compostos apresentaram atividade antibacteriana promissora *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, **Esquema 11**.



Esquema 11: Síntese de pirazóis-3(5)-carboxilatos de etila.

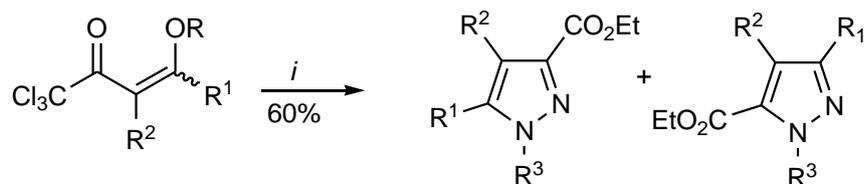
Flores e colaboradores³⁷ sintetizaram uma série de pirazóis-5-carboxilatos, a partir da metodologia de cetalização a partir do ácido levulínico, acilação e ciclocondensação, para formar novos pirazóis e isoxazóis, em bons rendimentos (70-95%), **Esquema 12**.



Esquema 12: Síntese de pirazóis 5-carboxilatos.

A síntese de pirazóis a partir de ciclocondensações de compostos 1,3-dicarbonílicos trialometil-substituídos com hidrazinas tem sido estudada e também estruturada por vários grupos de pesquisa.

Neste contexto Martins³⁸ e colaboradores relataram as primeiras reações feitas através de reações de ciclocondensação de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, com hidrazinas em etanol, mostrando que ocorreu a formação de mistura isomérica, **Esquema 13**.

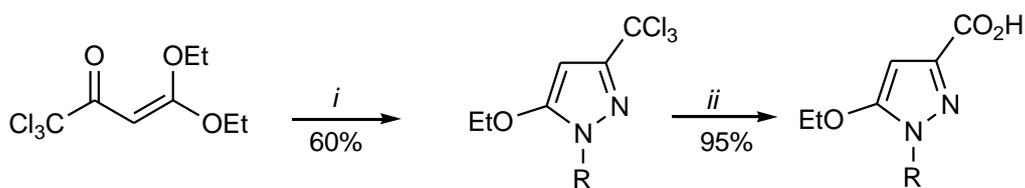


$i = \text{NH}_2\text{NHR}_3$, EtOH, 78 °C, 2-4h

R	R ¹	R ²	R ³
Et	H	H	H
Me	Me	H	Me
Et	H		Ph
Me	Ph		
Et ou H	-(CH ₂) ₄ -		

Esquema 13: Síntese de pirazóis contendo mistura no produto.

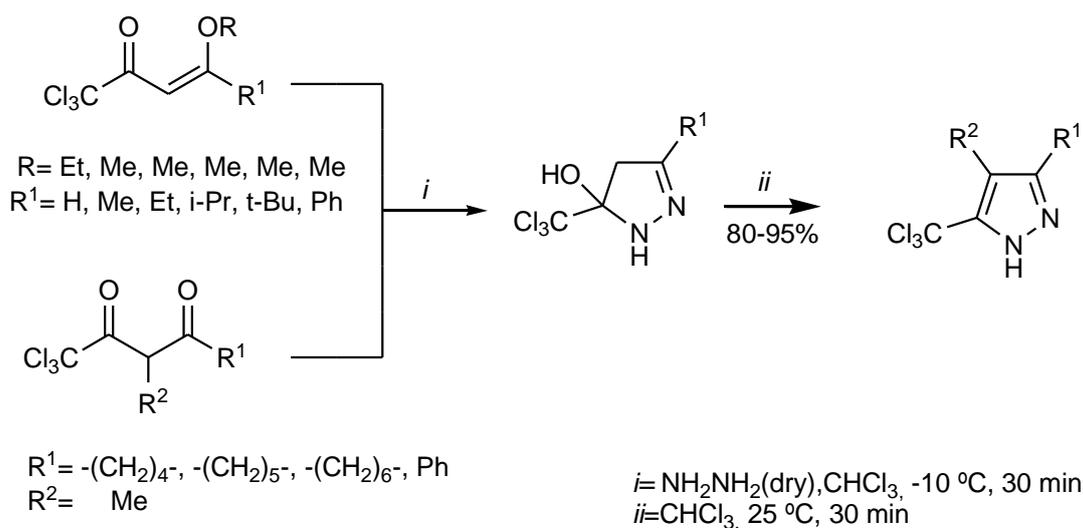
Os mesmos autores sintetizaram o 5-etóxi-3-triclorometil-1*H*-pirazol a partir da reação de 4,4-dietóxi-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona com diferentes hidrazinas em tetracloreto de carbono, **Esquema 14**.



$i = \text{NH}_2\text{NHR}_3$, Et, 78 °C, 2-4h

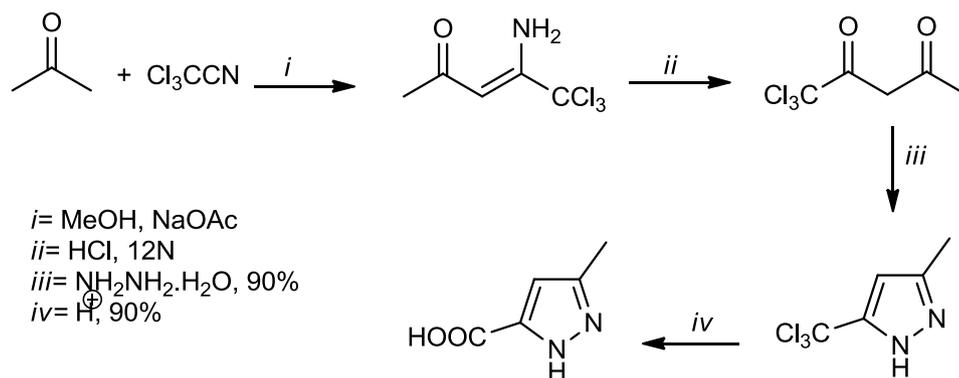
Esquema 14: Síntese de 5-etóxi-3-triclorometil pirazol.

Flores e colaboradores³⁹ obtiveram 5-triclorometil-3-alkil[aril]-1*H*-pirazóis, regioespecificamente, a partir de reações de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alken-2-onas ou triclorometil-1,3-dicetonas com hidrazina. Este trabalho mostrou que esse processo de ciclocondensação passa por intermediários 5-triclorometil-5-hidróxi-3-aryl[alkil]-4,5-diidro-1*H*-pirazol pouco estáveis, e que o grupo triclorometil ligado ao ciclo π-excessivo 1*H*-pirazol é muito vulnerável a hidrólise. Sendo possível mantê-lo somente em meio reacional pouco polar, que não possibilite o acesso da água formada durante a ciclocondensação ao triclorometil-1*H*-pirazol gerado no mesmo meio. Portanto, através desses trabalhos fica evidenciado que a tanto a aromatização do intermediário 5-triclorometil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazol (eliminação de água), quanto à conversão do grupo triclorometil em carboxila, depende da disponibilidade do per de elétrons do N-1 depois de constituído o ciclo 1*H*-pirazol **Esquema 15**.



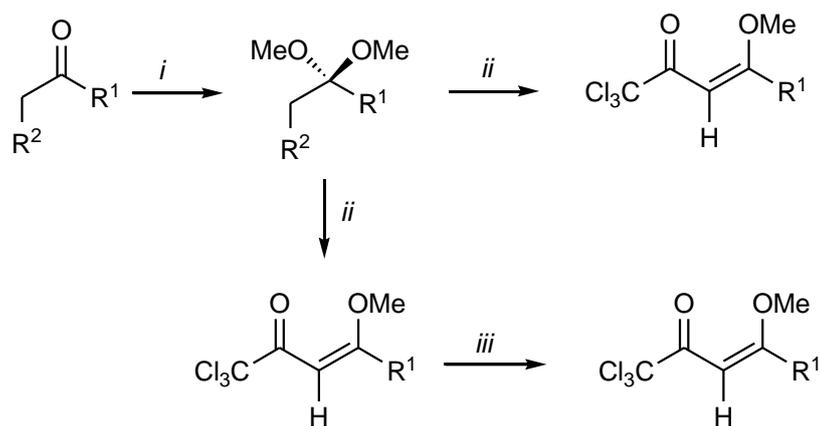
Esquema 15: Síntese regioespecífica de 5-triclorometil-3-alkil[aril]-1*H*-pirazóis.

Bush e Tauschr⁴⁰, sintetizaram 3-metil-5-triclorometil-pirazol a partir de ciclocondensações dos precursores 1,1,1-tricloropropanona com hidrato de hidrazina. Após a obtenção e isolamento do 3-metil-5-triclorometil-1*H*-pirazol, esse por sua vez foi colocado em meio aquoso ácido e o grupo triclorometil foi convertido em –COOH, por hidrólise ácida, **Esquema 16**.



Esquema 16: Síntese de 3-metil-5-carboxilato-1*H*-pirazol.

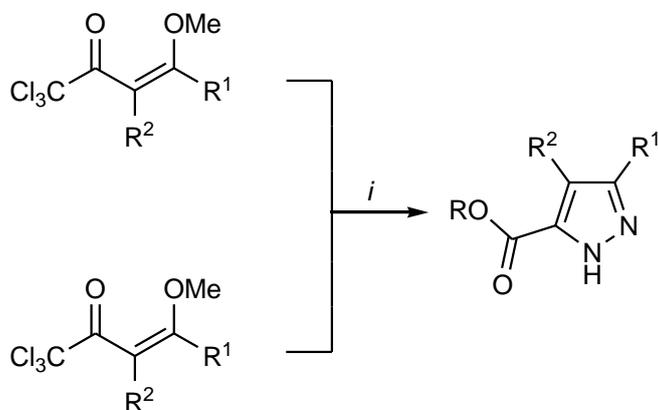
Blanco e colaboradores⁴¹, desenvolveram um método para a síntese de uma série de 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquem-2-onas, com importantes blocos construtores, contendo halogênios. Os enóis éteres foram sintetizados a partir de cetonas ou aldeídos simétricos, apresentando bons rendimentos (85-95%). As 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquem-2-onas foram utilizadas em reações de ciclocondensação, reagindo com cloridrato de hidrazina para obter os 1*H*-pirazóis-5-carboxilatos, produzindo uma classe de novos ésteres metílicos (FAMEs) e etílicos (FAEES) graxos não comuns, **Esquema 17**.



i = HC(OCH₃)₂

ii = cloreto de tricloro acetila, py, CHCl₃, 30-50 °C, 12h

iii = HCl, H₂O



i = NH₂NH₂.HCl, ROH (R=Me, Et), refluxo, 6h

R¹ = n-hexil (a), n-heptil (b), n-nonil (c), n-undecil (d), n-tridecil (e), R² = H

R¹ = n-pentil, R² = Me; R¹ = Et, R² = n-butyl (f)

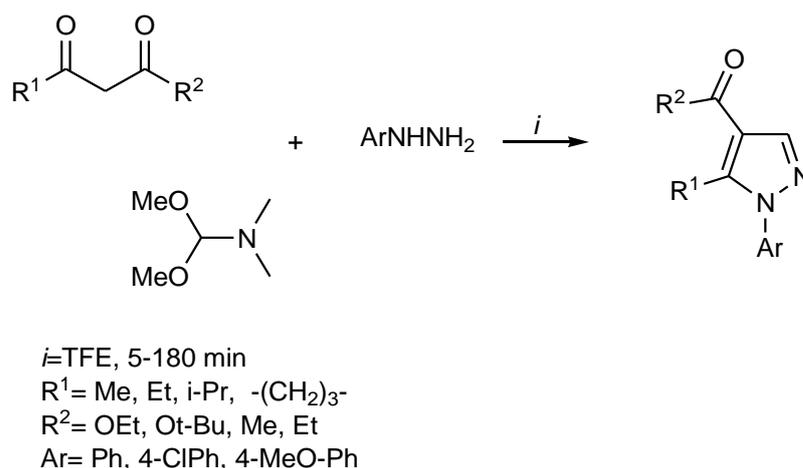
R¹ = n-butyl, R = n-propil (g)

Esquema 17: Síntese de nova série de 1*H*-pirazóis-5-carboxilatos.

3.3. Síntese de compostos heterociclos em TFE

Como dito anteriormente, o TFE tem sido utilizado para tornar processos mais ecológicos na síntese orgânica, sendo utilizados como solventes ou co-solventes nas reações químicas. Ainda existem poucos estudos sobre reações para a formação de compostos heterocíclicos utilizando como solvente o TFE.⁴²

Em 2011, Alinezhad e colaboradores⁴³ demonstraram que 1,4,5-pirazóis trissubstituídos foram sintetizados com bons rendimentos por meio de reações β -dicarbonílicos, NN-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) e derivados de hidrazina em TFE, sem utilização de catalisador, através da reação de condensação de 1,3-dicarbonílicos, **Esquema 18**.



Esquema 18: Síntese de arilpirazóis utilizando TFE como solvente.

Como é evidente a partir da **Tabela 1**, o alto valor de rendimento dos produtos obtidos ocorre em solventes fluorados. Foi possível observar que a utilização do TFE, além de provocar uma diminuição do tempo de reação, proporciona excelentes rendimentos, em comparação com outros solventes.

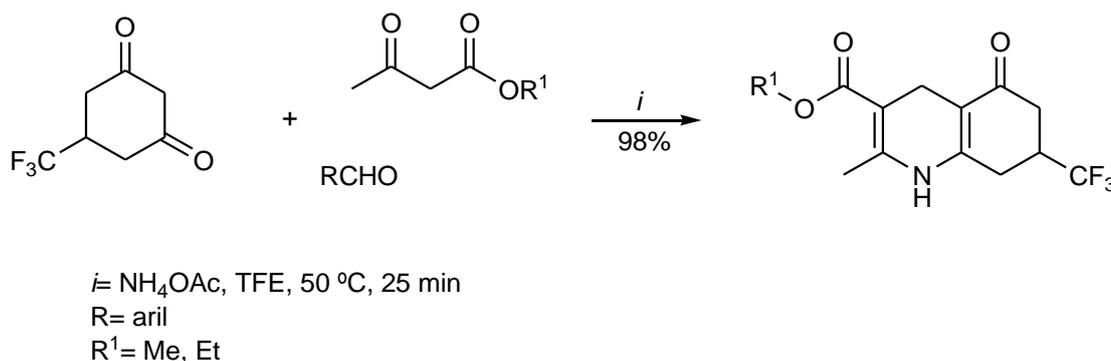
Tabela 1: A Reações a temperatura ambiente, utilizando 1 mmol de éster etílico do ácido 3-oxo-butírico e 1,2 mmol de DMFDMA de fenil-hidrazina.

-	Solvente	Tempo	Rendimento %
1	THF	5h	20
2	CH ₂ Cl ₂	5h	24
3	EtOH	4h	30
4	MeOH	4h	35
5	TFE	10 min	98
6	HFIP	10 min	80
7	EtOH/TFE (1:1)	2h	80

Quando o TFE foi usado como co-solvente, juntamente com o etanol, reduziu significativamente o aumento do tempo de reação e o rendimento do produto. As reações com solventes apróticos, como por exemplo THF e diclorometano, ocorrem mais lentamente e o rendimento do produto é baixo.

Este trabalho demonstrou através de valores de rendimentos, que a síntese de 1,4,5-pirazóis trissubstituídos a partir de diferentes β -cetoésteres ou β -dicetonas com hidrazinas diferentemente substituídas em TFE é viável, sem o uso de qualquer tipo de catalisador.

Okoro e colaboradores⁴⁴ descreveram a síntese de novos derivados de hexafluormetil, por via reação de Hantzsch, utilizando 5-trifluormetil-1,3-ciclohexadiona, como bloco construtor de -CF₃, benzaldeído não substituído em acetato de amônio e TFE como solvente, **Esquema 19**.



Esquema 19: Síntese de novos derivados de hexafluormetil, utilizando TFE como solvente.

As condições de reação são consideradas suaves e os rendimentos bastante elevados, o tempo de reação é relativamente rápido, quando comparado com outras reações sem o uso do TFE como solvente, e o isolamento e a purificação dos produtos são facilmente obtidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo inicialmente mostrará a sistemática utilizada para a numeração e a nomenclatura das séries de compostos que foram sintetizados. Além disso, serão apresentados os resultados obtidos na otimização do processo de síntese, a discussão desses resultados e dos produtos obtidos, e também os dados espectroscópicos utilizados na identificação estrutural desses produtos.

4.1. Numeração e nomenclatura

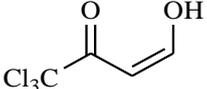
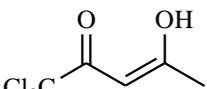
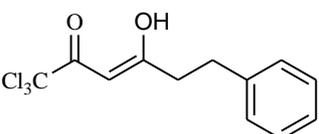
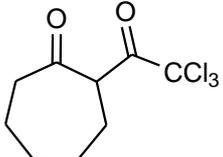
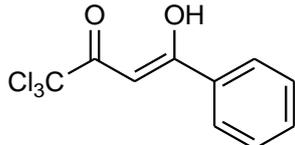
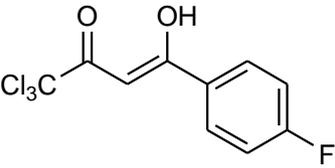
A nomenclatura dos compostos está de acordo com as regras do *Chemical Abstract*, como mostrado nas **Tabelas 2, 3, 4, 5 e 6**.

Tabela 2: Estrutura e nomenclatura dos precursores 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, **1a-i, 1n**.

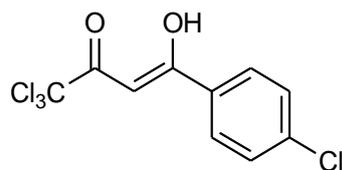
COMPOSTOS	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
1a		(Z)-1,1,1-tricloro-4- etoxibut-3-en-2-ona
1b		(Z)-1,1,1-tricloro-4- metoxipent-3-en- 2-ona
1c		(Z)-1,1,1-tricloro-4- metoxioct-3-en-2-ona
1d		(Z)-1,1,1-tricloro-4- metoxinon-3-en- 2-ona
1e		(Z)-1,1,1-tricloro-4- metoxidec-3-en- 2-ona
1f		(Z)-1,1,1-tricloro-4- metoxiundec-3-en- 2-ona

1g		(Z)-1,1,1-tricloro-4-metoxitridec-3-en-2-ona
1h		(Z)-1,1,1-tricloro-4-metoxi-6-fenilhex-3-en-2-ona
1i		(Z)-metil 7,7,7-tricloro-4-metoxi-6-oxohept-4-enoato
1n		(Z)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-tricloro-4-metoxibut-3-en-2-ona

Tabela 3: Estrutura e nomenclatura dos precursores triclorometil-1,3-dicetonas, **2a**, **2b**, **2h**, **2j-0**.

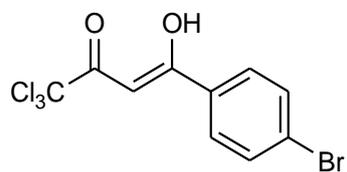
COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
2a		(Z)-1,1,1-tricloro-4-hidroxi-4-but-3-en-2-ona
2b		(Z)-1,1,1-tricloro-4-hidroxi-4-pent-3-en-2-ona
2h		(Z)-1,1,1-tricloro-4-hidroxi-6-fenilhex-3-en-2-ona
2j		2-(2,2,2-tricloroacetil)cicloheptanona
2k		(Z)-1,1,1-tricloro-4-hidroxi-4-fenilbut-3-en-2-ona
2l		(Z)-1,1,1-tricloro-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-4-but-3-en-2-ona

2m



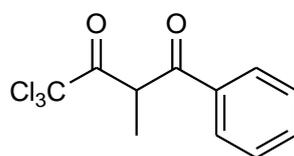
(Z)-1,1,1-tricloro-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-but-3-en-2-ona

2n



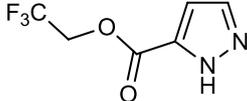
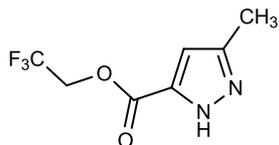
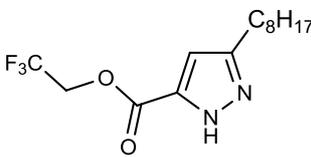
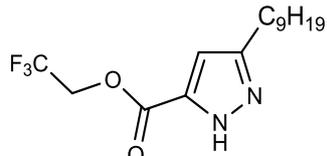
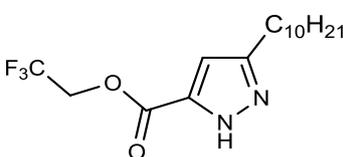
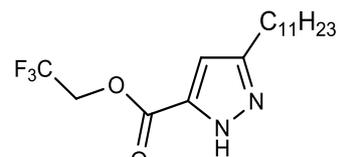
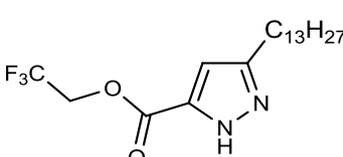
(Z)-4-(4-bromofenil)-1,1,1-tricloro-4-hidroxi-but-3-en-2-ona

2o

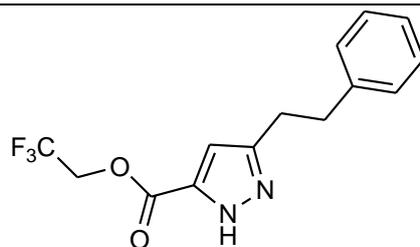


4,4,4-tricloro-2-metil-1-fenilbutano-1,3-diona

Tabela 4: Estrutura e nomenclatura dos compostos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, **3a-o**.

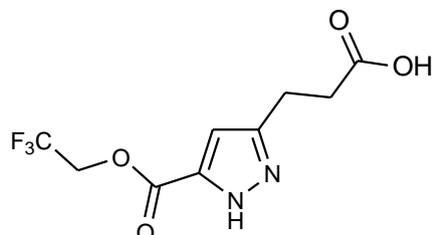
COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
3a		2,2,2-trifluoretil 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3b		2,2,2-trifluoretil 3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3c		2,2,2-trifluoretil 3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3d		2,2,2-trifluoretil 3-heptil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3e		2,2,2-trifluoretil 3-octil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3f		2,2,2-trifluoretil 3-nonil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
3g		3-decil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoretil

3h



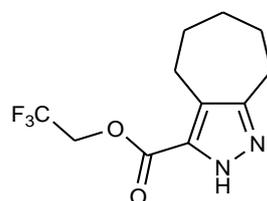
2,2,2-trifluoretil 3-feniletil-1H-pirazol-5-carboxilato

3i



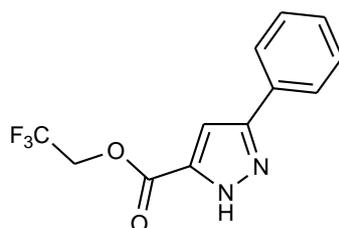
3-(5-((2,2,2-trifluoroetoxi)carbonil)-1H-pirazol-3-il) Acido propanoico

3j



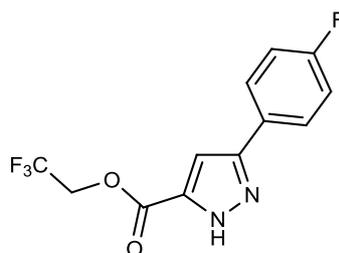
2,2,2-trifluoretil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta 1H-pirazol-3-carboxilato

3k



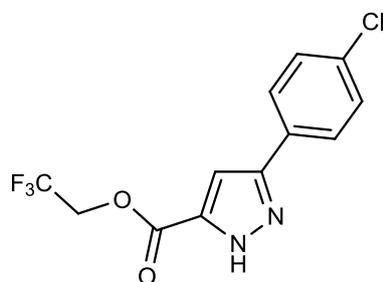
2,2,2-trifluoretil 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato

3l



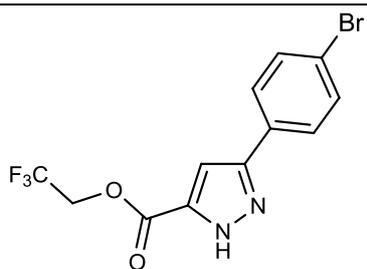
2,2,2-trifluoretil 3-(4-fluorfenil)-1H-pirazol-5-carboxilato

3m



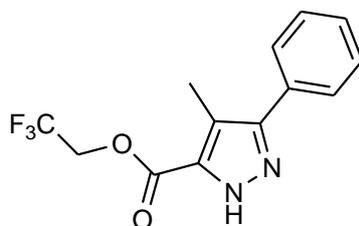
2,2,2-trifluoretil 3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato

3n



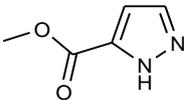
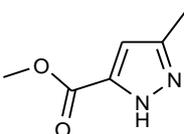
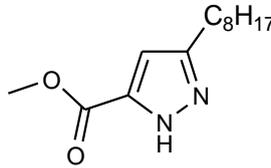
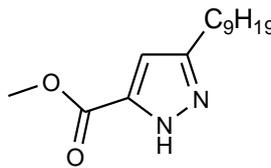
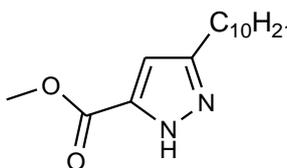
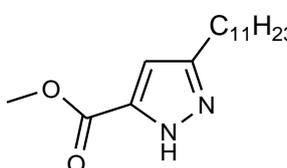
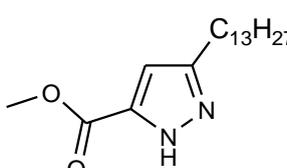
2,2,2-trifluoretil 3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato

3o

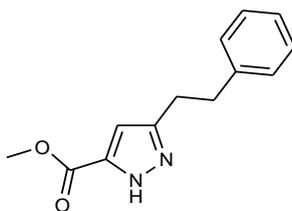


2,2,2-trifluoretil 4-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato

Tabela 5: Estrutura e nomenclatura dos pirazóis, **4a-i**.

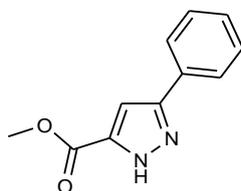
COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
4a		1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de etila
4b		3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
4c		3-octil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
4d		3-nonil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
4e		3-decil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
4f		3-undecil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila
4g		3-tridecil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato de metila

4h



3-feniletil-1*H*-pirazol-5-
carboxilato de metila

4i



3-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato
de metila

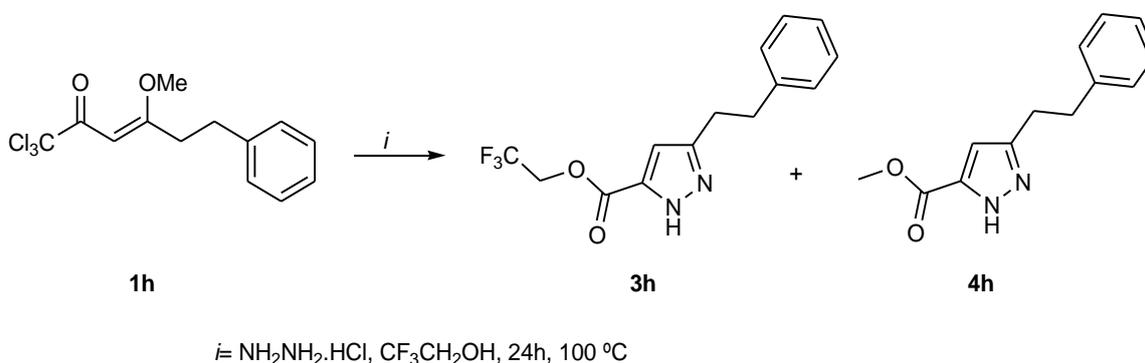
Tabela 6: Estrutura e nomenclatura do pirazol, **5h**.

COMPOSTO	ESTRUTURA	NOMENCLATURA
5h		3-(2-feniletil)-1 <i>H</i> - pirazol-5-carboxilato de 2-metoxietila

4.2. Síntese dos compostos

Para obtenção dos produtos alvos desse trabalho, a série de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, foram utilizados como precursores a série de β-alcoxiviniltriclorometil cetonas **1a-i** e **1n** e a série de triclorometil-1,3-dicetonas **2a, b, h, j-o**, sintetizados por nosso grupo de pesquisa, utilizando a metodologia de acilação de acetais.

As reações de ciclocondensação [CCC + NN] desses precursores com diferentes hidrazinas são objeto constante dos estudos em nosso grupo de pesquisa. Nesse trabalho, foi escolhido para otimização do processo reacional o precursor **1h**. Inicialmente a reação entre **1h** e NH₂NH₂.HCl em 10 mL de TFE foi conduzida a 50 °C por 12 h. Ao final do processo reacional, o TFE foi destilado e o resíduo sólido foi caracterizado por RMN ¹H como a mistura de dois produtos, 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoretila (**3h**) e 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila (**4h**), **Esquema 20**.



Esquema 20: Reação entre o precursor **1h** e NH₂NH₂.HCl em TFE.

Em seguida, foram testadas diferentes condições de reação, variando temperatura, tempo de reação e volume de TFE utilizado, com o propósito de achar a melhor condição reacional, considerando rendimento, pureza de produto, tempo e custo do processo (**Tabela 7**).

Nesse estudo de condições reacionais, foi observado que a 25 °C não acontece a solubilização do cloridrato de hidrazina em TFE, e mesmo com o triplo de volume de TFE, após 24h de agitação foram recuperados os reagentes de partida **1h** e NH₂NH₂.HCl (**Tabela 7**, entradas 1 e 2).

Tabela 7: Variações de reagente, temperatura, volume de solvente e tempo de reação.

-	NH ₂ NH ₂ .HX	Temperatura (°C)	Volume solvente (mL)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	HCl	25	5	16	- ^a
2	HCl	25	15	24	- ^a
3	HCl	50	20	24	84 (41:59)
4	HCl	100	15	12	81 (42:58)
5	HCl	100	5	16	97 (41:59)
6	H ₂ SO ₄	100	15	16	- ^a
7	H ₂ SO ₄	100	5	24	- ^a

^a Recuperação dos reagentes de partida.

Portanto, ficou determinado que a ciclocondensação/hidrólise do grupo -CCl₃ ocorre em TFE somente sob aquecimento, quando ocorre a solubilização do sal de hidrazina. Inicialmente, se concluiu que o meio reacional mais diluído, maior volume de TFE favoreceria o aumento de rendimento, porém, o rendimento foi menor e os produtos obtidos foram mais sujos, indicando alguma degradação dos produtos formados, mesmo com menor tempo de reação (**Tabela 7**, entradas 3 e 4).

O melhor rendimento da mistura pura dos produtos 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoretila (**3h**) e 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila (**4h**) foi obtido quando a reação foi conduzida em meio reacional mais concentrado, a mistura de **1h** e NH₂NH₂.HCl em somente 5 mL de TFE foi aquecida a 100 °C por 16 h levando aos produtos isolados, com 97% de rendimento. Outra observação relevante decorrente dos resultados desse estudo de otimização das condições reacionais diz

respeito à proporção entre os produtos **3h:4h**. Ficou determinado que a variação no volume de TFE usado na reação não altera significativamente a proporção **3h:4h**, obtida em todos os casos em 1:1, assim como é ilustrado com o espectro de RMN ^1H obtido da mistura resultante da reação na entrada 5 da **Tabela 7** (**Figura 4**).

Além dos testes usando **1h** e cloridrato de hidrazina, foram feitos também testes de ciclocondensação do precursor **1h** com sulfato de hidrazina. O sulfato de hidrazina é mais barato e mais disponível, quando comparado com o cloridrato de hidrazina. A condensação da hidrazina com o 1,3-dieletrófilo deve gerar ácido sulfúrico no meio reacional, favorecendo a ciclocondensação/hidrólise do $-\text{CCl}_3$. Entretanto, foi observado que o sulfato de hidrazina permanece insolúvel em TFE, mesmo após horas de refluxo (entradas 6 e 7 da **Tabela 7**). O acompanhamento do progresso da reação através de CCD demonstrou que mesmo após 24 h de reação em solução concentrada, sob refluxo, não ocorreu formação dos produtos de ciclocondensação.

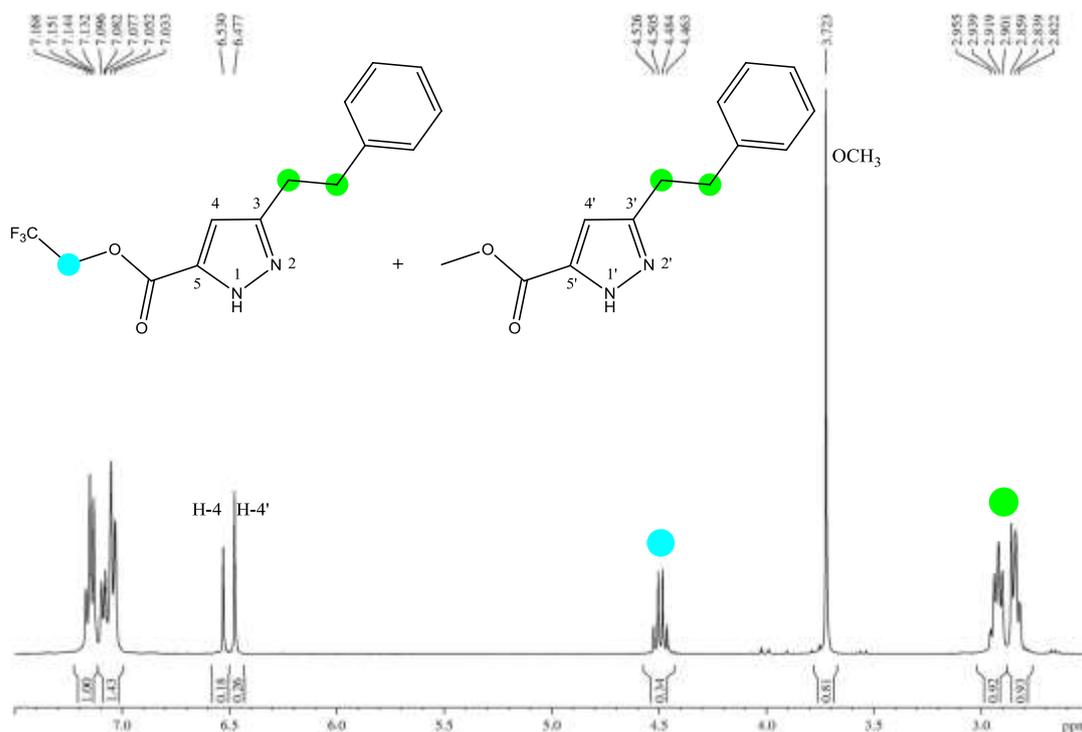


Figura 4: Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H da mistura de **3h** e **4h**, obtidos conforme a entrada 5 da **Tabela 7**.

A **Figura 4** mostra o espectro de RMN de ^1H da mistura de produtos **3h** e **4h** obtidos a partir da reação descrita na entrada 5 da **Tabela 7**. Os sinais observados estão de acordo com a estrutura proposta para os produtos formados. Os multipletos em 2,84 e 2,92 ppm são atribuídos as metilenas do grupo 2-feniletil nas posições-3 dos dois ciclos pirazóis formados. O singlete em 3,72 ppm é atribuído a metoxila do grupo carboximetil do 1*H*-pirazol-5-carboxilato de metila (**4h**), em seguida o quarteto a 4,49 ppm com $^3J_{\text{HF}} = 8,4$ Hz é característico do grupamento 2,2,2-trifluoroetoxila. Os dois singletos a 6,48 e 6,53 ppm são característicos dos hidrogênios ligados a posição-4 dos ciclos 1*H*-pirazóis. Através dos valores das integrais desses sinais e da sua proporção em relação aos valores das integrais do quarteto em 4,49 ppm e do singlete em 3,72 ppm é possível atribuir a cada sinal ao respectivo produto, **3h** ou **4h**. A proporção 3:1, devido aos 3H da metoxila em relação ao 1H da posição-4 do ciclo 1*H*-pirazol, acontece entre o singlete em 6,48 com integral 0,26, e o singlete em 3,72 com integral 0,81. Já a proporção 2:1, devido aos 2H da 2,2,2-trifluoroetoxila em relação ao 1H da posição-4 do ciclo 1*H*-pirazol, acontece entre o singlete em 6,53 com integral 0,18, e o quarteto em 4,49 com integral 0,34.

Após o isolamento dessa mistura foram feitas tentativas de separação e isolamento dos componentes via cromatografia preparativa, entretanto, considerando o tamanho da série de precursores estudados, essa metodologia não foi viável devido a semelhança estrutural entre os dois componentes da mistura que demandam a necessidade de um grande percurso cromatográfico e grandes volumes de eluente, gradientes entre acetato de etila e hexano, para a separação somente razoável. Por outro lado, para a mistura **3h:4h** foi possível enriquecer a mistura com o produto alvo **3h**, a partir de cristalização seletiva em hexano. Após dissolução a quente da mistura obtida, e posterior resfriamento até temperatura ambiente 27 °C, a lenta evaporação do solvente faz com que ocorra a cristalização preferencialmente do produto **3h**, conforme é mostrado na **Figura 5**, que contém o espectro de RMN ^1H do produto cristalizado em hexano, após 10 dias em repouso e sob lento processo de evaporação, o qual foi filtrado e seco em dessecador com CaCl_2 .

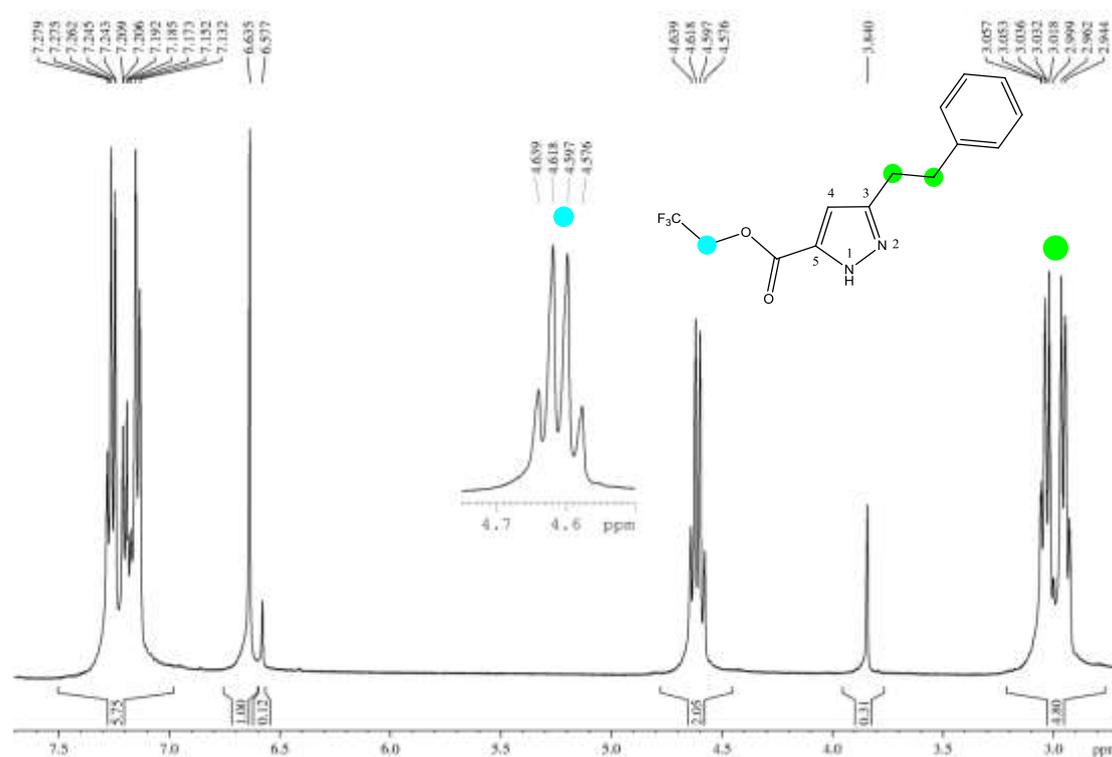


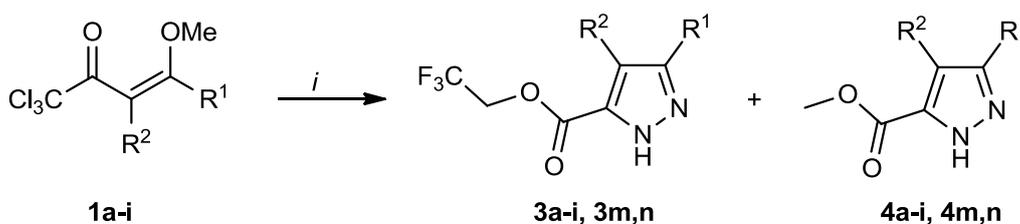
Figura 5: Espectro de RMN ^1H da mistura enriquecida com o produto **3h** por cristalização seletiva em hexano.

Nesse espectro é possível observar um sinal baixo e alargado em campo baixo com 12,2 ppm atribuído ao N-H do ciclo *1H*-pirazol (ver Anexo 1), além dos sinais característicos do produto alvo **3h**, constituindo 89% da mistura, conforme a proporção entre os valores das integrais dos sinais singletos em 6,63 e 6,57 ppm, 1,0 e 0,12, respectivamente.

O espectro de RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ dessa amostra, enriquecida por cristalização seletiva, apresentado na **Figura 5**, também mostra sinais que confirmam a estrutura dos constituintes da mistura, os *1H*-pirazol-5-carboxilatos **3h** e **4h**. Os sinais em 27,5 e 35,3 ppm são referentes as metilenas do grupo 2-feniletíl, confirmadas pelo experimento de RMN ^{13}C DEPT135 (ver Anexo 1). O sinal a 51,8 ppm é referente a metoxila do éster **4h**, em baixa intensidade devido ser o componente da mistura em menor proporção. Em seguida o quarteto a 60,3 ppm com o acoplamento característico $^2J_{\text{CF}}$ 36,2 Hz, referente a metileno do grupo 2,2,2-trifluoroetoxila. O sinal em 107,2 ppm é atribuído ao C-4 do ciclo *1H*-pirazol do produto **3h**, expandindo e ampliando essa região do espectro é possível visualizar o pequeno sinal em torno de 106,5 ppm referente ao C-4

do outro componente da mistura **4h**. O quarteto a 122,9 ppm com acoplamento J_{CF} 278,5 Hz é característico para grupos CF_3 . Em seguida os sinais a 126,4; 128,3; 128,5 e 140,4 são devido à fenila do grupo 2-feniletíl. Os sinais referentes aos carbonos C-3 e C-5 do ciclo 1*H*-pirazol desses modelos **3h** e **4h** se apresentam de modo diferenciado em relação aos sinais de RMN ^{13}C obtidos para outras amostras, esses foram pouco intensos e alargados, demonstrando a existência de processos dinâmicos envolvendo esses núcleos detectáveis no espectro de RMN ^{13}C , isso também é detectado em menor escala no sinal alargado da carboxila a 160,4 ppm, e no sinal a 27,5 ppm que foi atribuído à metilena do grupo 2-feniletíl ligada ao ciclo 1*H*-pirazol. O sinal alargado e desdobrado em 140,5 ppm foi atribuído ao C-5, e por sua vez o sinal alargado e desdobrado a 146,7 ppm foi atribuído ao C-3 do ciclo 1*H*-pirazol.

Essa metodologia foi estendida a toda a série de precursores 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **1a-i**, **1n**, em todos esses casos, ao final da reação de ciclocondensação com $NH_2NH_2.HCl$, foram obtidas misturas contendo o respectivo produto alvo 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila **3a-i**, **3n** e o 1*H*-pirazol-5-carboxilato do respectivo álcool formado a partir do precursor **1**, **Esquema 21**. A partir de **1a** forma-se o 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila (**4a**) e para o restante da série formam-se os ésteres metílicos (**4b-l**).



$i = NH_2NH_2.HCl, CF_3CH_2OH, 24h, 100\text{ }^\circ C$

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	H	Me	nC_8H_{11}	nC_9H_{15}	$nC_{10}H_{17}$	$nC_{11}H_{19}$	$nC_{13}H_{21}$	$(CH_2)_2Ph$	$(CH_2)_2CO_2H$
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	m		n						
R ¹	4-ClC ₆ H ₄		4-BrC ₆ H ₄						
R ²	H		H						

Esquema 21: Reação entre os precursores **1a-i**, **1-m,n** com $NH_2NH_2.HCl$ em TFE.

A **Tabela 8** mostra a proporção obtida entre os produtos **3:4**, demonstrando a competição entre os alcoóis no meio reacional.

Tabela 8: Proporção entre os produtos **3:4** na mistura obtida da ciclocondensação [CCC + NN] entre a série **1a-i, 1n** e $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em 5 mL TFE.

Precursor	R	Rendimento (%)	Proporção 3:4 ^a
1a	H	75	47:53
1b	CH ₃	79	51:49
1c	<i>n</i> -octil	64	45:55
1d	<i>n</i> -nonil	69	48:52
1e	<i>n</i> -decil	67	33:67
1f	<i>n</i> -undecil	71	-
1g	<i>n</i> -tridecil	67	58:42
1h	Ph(CH ₂) ₂	97	41:59
1i	HO ₂ C(CH ₂)	93	55:45
1n	4-BrC ₆ H ₄	92	34:66

^a Medida através da integração dos sinais do H-4 dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos.

A estrutura molecular dos produtos obtidos nessas ciclocondensações foram atribuídas através dos dados de RMN ¹H e ¹³C e espectrometria de massas de alta resolução (espectros no **Anexo 1**).

A **Tabela 9** mostra os dados de RMN ¹H e ¹³C dos produtos componentes das misturas isoladas.

Tabela 9: Dados^a selecionados de RMN ¹H e ¹³C dos produtos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos **3a-i, 3m,n**.

Comp.	¹ H ppm/ <i>J</i> _{HF} Hz		¹³ C ppm/ (<i>J</i> _{CF} Hz)					
	F ₃ CCH ₂	H-4	C-3	C-4	C-5	C=O	CH ₂	CF ₃
3a	4,70 (8,5)	6,86 ^b	131,3	108,3	140,7	160,6	60,4 (36,7)	122,9 (277,1)
3b	4,64 (8,4)	6,56	141,8	107,4	140,8	160,4	60,1 (36,8)	122,8 (277,4)
3c	4,67 (8,4)	6,62	147,6	106,7	140,7	160,5	60,3 (36,2)	122,9 (277,5)
3d	4,67 (8,4)	6,63	147,6	106,7	140,4	160,3	60,4 (36,1)	123,0 (278,1)
3e	4,65 (8,4)	6,60	147,3	106,6	140,4	160,4	60,3 (37,1)	123,0 (278,0)
3f	4, (8,4)	6,	147	106	140	160	60 (37,1)	122,9 (277,5)
3g	4,68 (8,4)	6,64	147,7	106,8	140,3	160,2	60,4 (37,1)	123,0 (277,1)
3h	4,5 (8,4)	6,54	146,8	107,2	140,4	160,4	60,4 (37,2)	122,9 (276,6)
3i^c	4,88 (8,8)	6,61	145,7	106,9	140,5	160,5	60,1 (36,2)	123,9 (278,3)
3m^c	4,95 (9,2)	7,30	145,7	105,9	139,9	159,8	60,4 (35,1)	123,9 (278,1)
3n^c	4,97 (8,8)	7,32	145,8	106,5	139,8	159,8	60,3 (35,1)	123,9 (277,1)

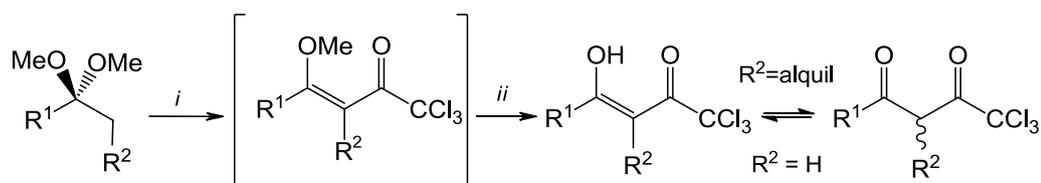
^a Soluções em CDCl₃ a 30 °C ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz; ^b dubleto, ³*J*_{HH} = 2,4 Hz; ^c Solução em DMSO-d₆ a 30 °C ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz.

Tabela 10. Dados^a selecionados de RMN ¹H e ¹³C dos produtos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos **4a-i**, **4m,n**.

Comp.	¹ H ppm			¹³ C ppm				Refer.
	CH ₃ O	H-4	C-3	C-4	C-5	C=O	CH ₃ O	
4a	4,37 ^b	6,79 ^c	131,7	107,6	141,9	162,1	60,8 ^b	36
4b	3,82	6,50	141,8	106,9	142,1	162,6	51,5	36
4c	3,87	6,57	147,3	106,7	141,6	162,5	51,6	Blanco
4d	3,88	6,58	147,6	106,3	141,2	162,2	51,5	Blanco
4e	3,86	6,55	147,8	106,2	141,2	162,2	51,5	Blanco
4f	4,23	6,5	147	106	140	160	51	Blanco
4g	3,89	6,60	148,3	106,4	141,0	162,0	51,6	Blanco
4h	3,72	6,47	146,8	107,2	140,4	160,4	51,8	-
4i^d	4,88	6,61	145,7	106,9	140,5	160,5	60,1	-
4m^d	4,95	7,30	145,7	105,9	139,9	159,8	60,4	-
4n^d	4,97	7,32	145,8	106,5	139,8	159,8	60,3	-

^a Soluções em CDCl₃ a 30 °C ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz; ^b metilena etoxila, sinal ¹H quarteto, ³J_{HH} = 7,2 Hz; ^c dubleto, ³J_{HH} = 2,4 Hz; ^d Solução em DMSO-d₆ a 30 °C ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz;

Considerando esses resultados obtidos com 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e os dados da literatura sobre a maior nucleofilicidade do TFE quando comparado à H₂O, nossa estratégia foi utilizar como precursores da ciclocondensações [3 + 2] para síntese de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila as triclorometil-1,3-dicetonas obtidas através da acilação de acetais com cloreto de tricloroacetila e posterior hidrólise ácida da respectiva 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-ona. Como já reportado alguns substratos 1,3-dieletrófilos triclorometil-substituídos têm preferência pela forma diceto enquanto outros tanto em solução como no estado sólido permanecem em forma enolizada, **Esquema 22**.



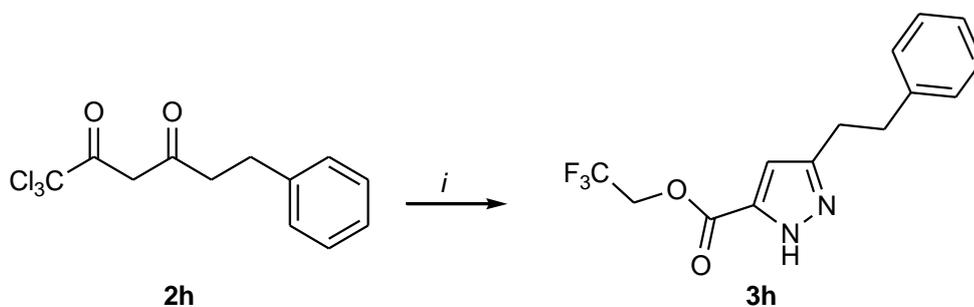
i. Cl_3CCOCl , pyridine, 0° to 25°C , 8 h.

ii. H_2SO_4 1 mol.L⁻¹, 2 h

	j	k	l	m	n	o
R ¹	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	Ph	Ph
R ²	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	H	Me

Esquema 22. Triclorometil-1,3-dicetonas: 4,4,4-tricloro-1,3-butanodionas e 2-tricloroacetil-cicloalcanonas.

Portanto, os testes de otimização das ciclocondensações entre triclorometil-1,3-dicetonas e cloridrato de hidrazina em TFE foram realizados com a 1,1,1-tricloro-6-fenil-2,4-hexanodiona (**2h**), nas as mesmas condições reacionais testadas com o precursor **1h**, na busca de uma metodologia eficiente e seletiva para a síntese dos 1H-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila e com o objetivo do isolamento desses alvos puros, **Esquema 23**.



i. $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, TFE, 24h, 100°C

Esquema 23: Reação do precursor **2h** com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ em meio TFE.

Após aplicar o melhor procedimento estabelecido para o precursor **1h** na reação com o precursor dicarbonílico **2h**, foi obtido somente o produto alvo, sem mistura com o possível ácido 1*H*-pirazol-5-carboxílico, derivado do ataque de moléculas de água ao cloreto de ácido proposto como intermediário na transformação do grupo CCl₃ em carboxila, conforme mostrado no **Esquema 21**, que mostra o mecanismo proposto para a ciclocondensação [CCC + NN] e posterior hidrólise do grupo CCl₃.

A **Figura 6** e a **Figura 7** mostram os espectros de RMN ¹H e de ¹³C do produto isolado após a reação, podem ser observados somente os sinais atribuídos ao produto **3h**.

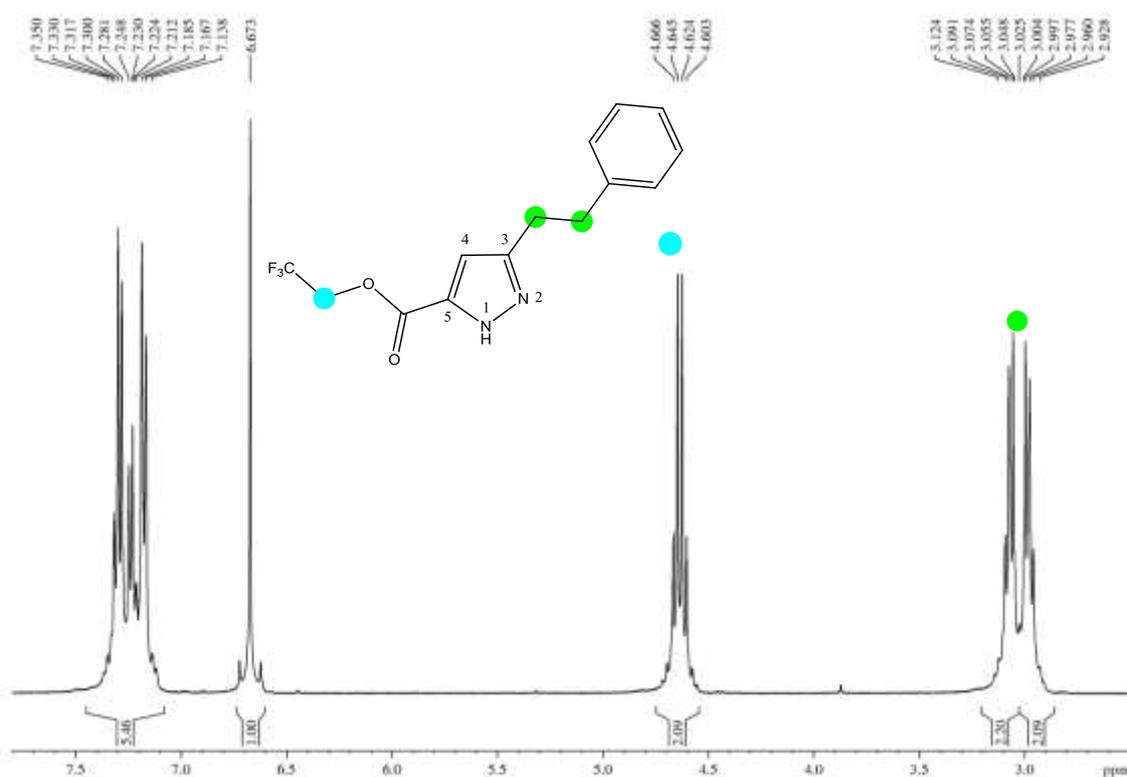


Figura 6: Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H do produto **3h**.

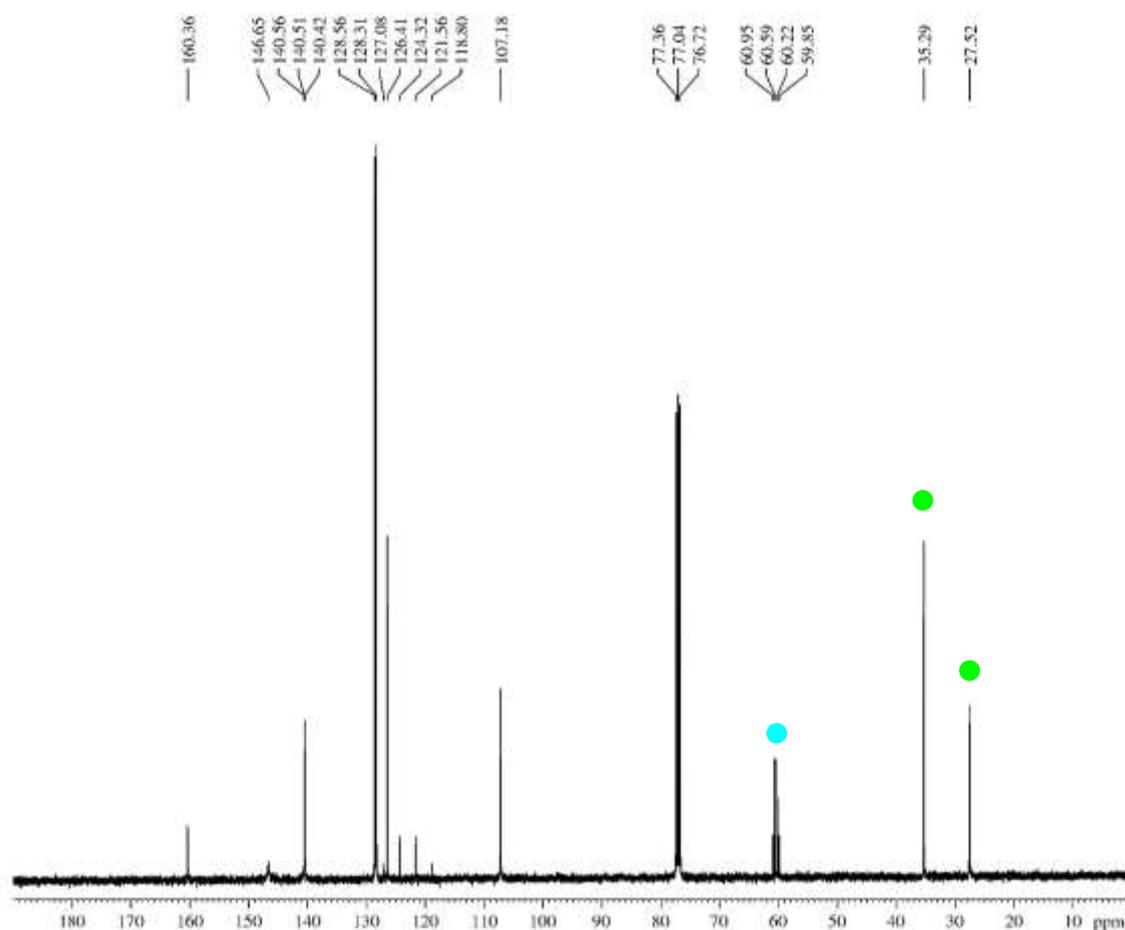
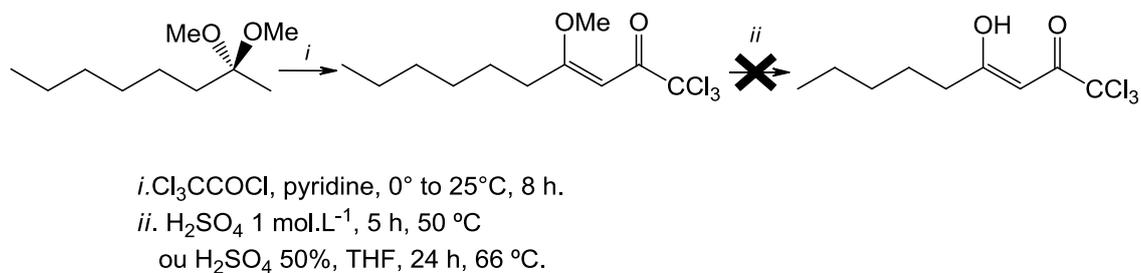


Figura 7: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoretila (**3h**).

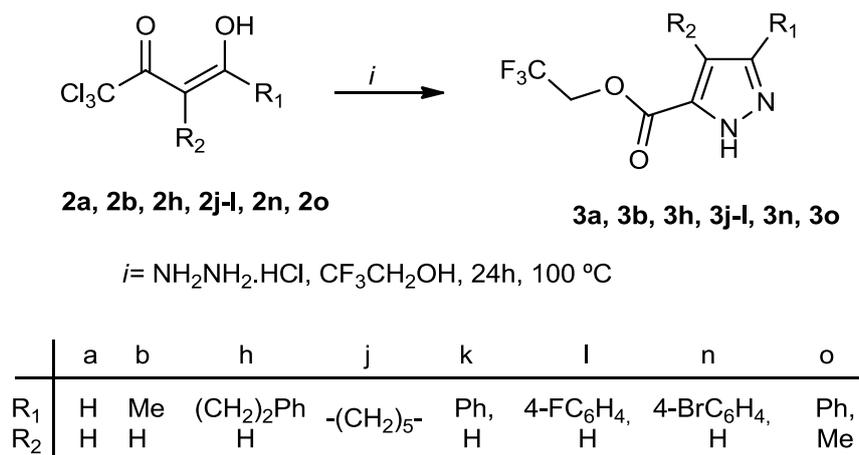
Assim, essa condição reacional foi estendida a todos os outros precursores triclorometil-1,3-dicetonas testados, e nesse ponto é importante destacar a limitação desse método quanto à diversificação de substituição dos produtos alvos, que é dependente da disponibilidade da triclorometil-1,3-dicetona, quando se deseja a produção do produto alvo seletivamente. Por exemplo, a série de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas **1c-g**, com longos substituintes alquila, não são facilmente hidrolizadas às respectivas triclorometil-1,3-dicetonas, limitando a possibilidade de obtenção dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila com essa substituição sem mistura com outro éster.

Nesse trabalho foram usadas triclorometil-1,3-dicetonas já disponíveis em nosso grupo de trabalho e foram feitas as hidrólises dos precursores **1a** e **1b**. Após isso, foram realizados testes para hidrólise dos precursores, **1c-g**, para a obtenção das respectivas triclorometil-1,3-dicetonas. Inicialmente, foram feitos testes de hidrólise para o precursor **1c**, usando solução de ácido sulfúrico 1M a 50 °C, acompanhando o consumo da 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-decen-2-ona até 10 h de reação, porém, durante esse período não houve a formação do produto esperado. Foi testado o uso de tetraidrofurano (THF, 66 °C) como solvente e sob refluxo, com solução de ácido sulfúrico 50 %, durante 24 h, mas não houve a hidrólise completa do substrato **1c** como esperado, **Esquema 24**.



Esquema 24: Reações de hidrólise de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-decen-2-ona.

O **Esquema 25** mostra a série de triclorometil-1,3-dicetonas utilizadas para ciclocondensação [CCC + NN] com cloridrato de hidrazina em TFE. Todos os produtos obtidos da serie de triclorometil-1,3-dicetonas (**2**) formaram sólidos marrons avermelhados ou brancos, esses produtos foram purificados por recristalização em hexano, fornecendo bons rendimentos 62-94 %.

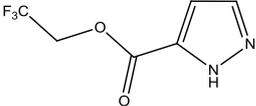
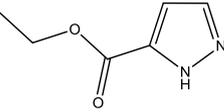
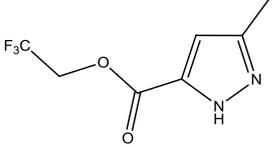
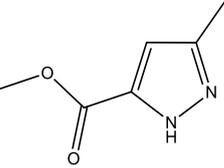
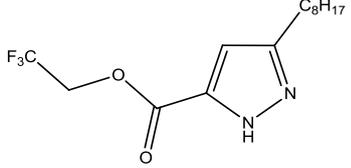
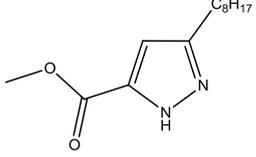
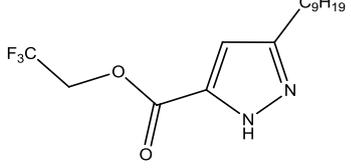
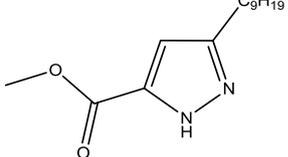


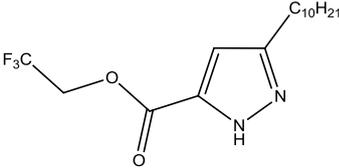
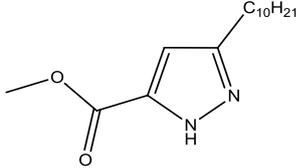
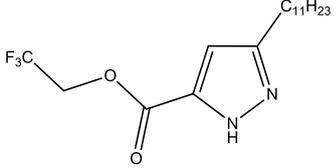
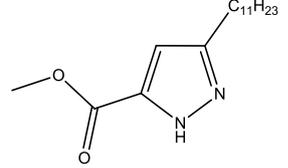
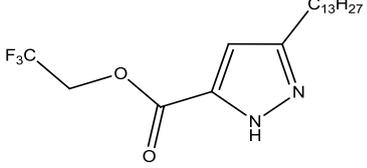
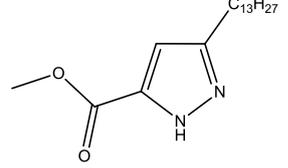
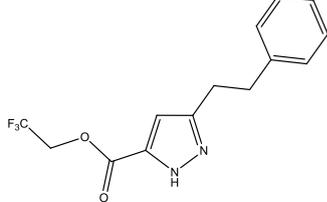
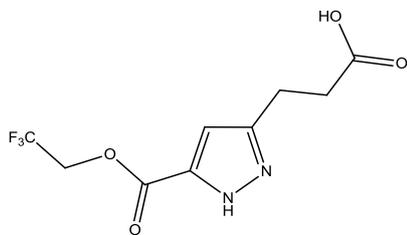
Esquema 25: Reação de precursores triclorometil-1,3-dicetonas (**2**) com $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, em TFE.

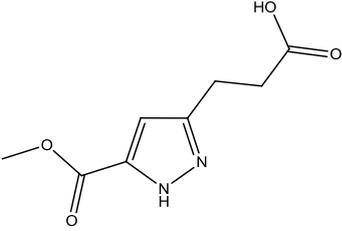
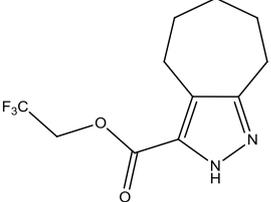
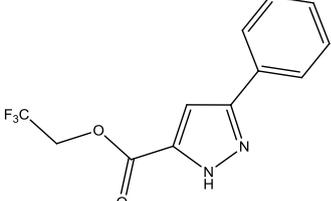
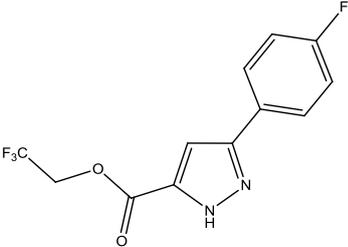
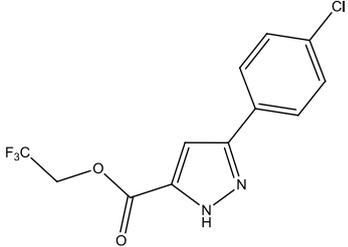
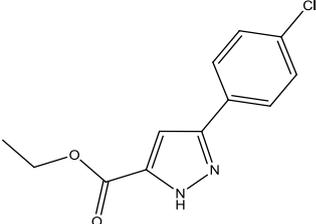
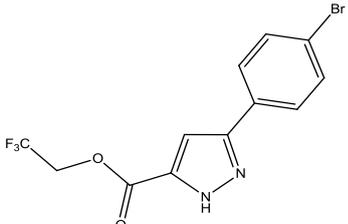
Os produtos **3a, 3b, 3h, 3j-l, 3n, 3o** foram obtidos com alto grau de pureza e não houve evidências de misturas ao final da reação.

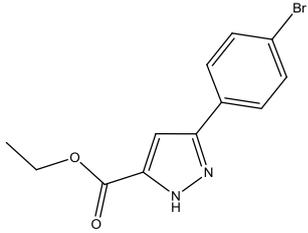
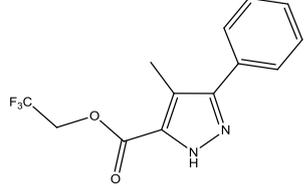
As **Tabelas 11** e **12** a seguir, apresentam as características físicas dos produtos obtidos.

Tabela 11: Pontos de fusão, massa calculada, massa experimental e rendimentos dos compostos **3** e **4**.

Comp.	Estrutura Molecular	Ponto de fusão ^a (°C)	Massa Calc. ^b (g/mol)	Massa Exper. ^c (g/mol)	Rend. (%)
3a		-	194,0303	195,0430	74 ^d
4a		-	140,0586	141,0646	- ^e
3b		121- 123	208,0460	209,0519	79 ^d
4b		-	140,0586	141,0655	- ^e
3c		98-101	306,1515	307,1632	64 ^d
4c		-	238,1681	239,1738	- ^e
3d		-	320,1712	321,1767	69 ^d
4d		-	252,1838	253,1903	- ^e

3e		114- 117	334,1868	335,1936	67 ^d
4e		-	266,1994	267,2058	- ^e
3f		180- 184	348,2025	349,2085	71 ^d
4f		-	280,2151	281,2213	- ^e
3g		-	376,2338	-	62 ^d
4g		-	308,2464	-	- ^e
3h		118- 121	298,0929	299,0991	97 ^d
3i		155- 157	266,0514	267,0575	83 ^d

4i		198,0641	199,0701	-	
3j		-	262,0929	263,1000	87 ^d
3k		95-99	270,0616	271,0683	92 ^d
3l		122- 125	288,0522	289,0591	94 ^d
3m		156- 170	304,0226	305,0300	87 ^e
4m		-	250,0509	251,0572	-
3n		134- 140	347,9721	348,9818	89 ^d

4n		279,9847	280,9881	-
3o		284,0773	285,0846	-

^b Massa Exata calculada a partir do *software* editor de estruturas moleculares ChemDraw Ultra 12.0; ^c Espectrômetro Bruker Micro-TOF por inserção direta, *ESI*, operando no modo de íon positivo (detalhes na parte experimental); ^d rendimento obtido a partir do precursor dicarbonílico; ^e rendimento da mistura **3+4**.

Tabela 12. Dados^a selecionados de RMN ¹H e ¹³C dos produtos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila **3a**, **3b**,**3h**, **3j-l**, **3n**, **3o**.

Comp.	¹ H ppm/(<i>J</i> _{HF} Hz)		¹³ C ppm/ (<i>J</i> _{CF} Hz)					
	F ₃ CCH ₂	H-4	C-3	C-4	C-5	C=O	CH ₂	CF ₃
3a^b	4,81 (8,8)	6,89 ^c	131,5	108,3	140,8	160,3	60,1 (36,7)	123,6 (277,1)
3b	4,64 (8,4)	6,56	141,8	107,4	140,8	160,4	60,1 (36,8)	122,8 (277,4)
3h	4,5 (8,4)	6,54	146,8	107,2	140,4	160,4	60,4 (37,2)	122,9 (276,6)
3j	4,65 (8,4)	6,60	147,3	106,6	140,4	160,4	60,3 (37,1)	123,0 (278,0)
3k	4,66 (8,4)	-	149,8	125,2	134,2	160,1	60,1 (37,1)	123,0 (278,2)
3l	4,69 (8,4)	7,03	146,4	105,6	139,7	160,2	60,5 (37,1)	122,9 (277,2)
3n^d	4,94 (9,2)	7,28	145,8	106,5	139,8	160,4	60,3 (35,1)	122,9 (277,1)
3o	4,97 (8,8)	7,32	145,0	118,0	139,8	160,0	60,2 (36,1)	122,9 (277,2)

^a Soluções em CDCl₃ a 30 °C ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz; ^b Solução em CD₃CN, 30 °C, ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz; ^c dubleto, ³*J*_{HH} = 2,4 Hz; ^d Solução em DMSO-d₆, 30 °C, ¹H a 400 MHz e ¹³C 100 MHz;

Embora os trabalhos da literatura mostrando a conversão direta de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alqueno-2-onas em 1*H*-pirazol-5-carboxilatos via ciclocondensações [CCC + NN], relatem que substratos que geram metanol no meio reacional, por exemplo, 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona (**1b**), quando reagem com NH₂NH₂.HCl em etanol formam somente o derivado 1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila, sem nenhuma quantidade detectável do derivado metílico. Entretanto, nesse trabalho com a finalidade de evidenciar o efeito da nucleofilicidade do solvente utilizado no processo de ciclização/hidrólise do grupo CCl₃, na formação de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos, foi buscado um álcool com características mais nucleofílicas do que o metanol ou o etanol. Optou-se por utilizar o 2-metoxietanol (também conhecido como etileno glicol monometil éter, MME). O MME é utilizado principalmente como solvente, e é conhecido por dissolver uma variedade de compostos orgânicos polares, e também pela sua miscibilidade com a água é componente constante de tensoativos não iônicos, **Figura 8**.

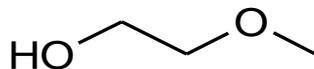
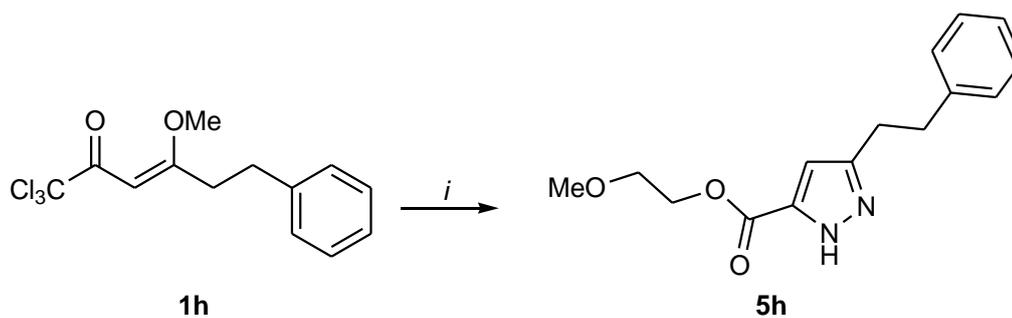


Figura 8: Molécula de MME

Então, foi feita a reação de ciclocondensação [CCC + NN] do precursor **1h** com NH₂NH₂.HCl em 5 mL de MME. Após a mistura dos reagentes foi observado que o cloridrato de hidrazina não dissolve completamente a temperatura ambiente em MME mesmo sob agitação intensa por 5 h, portanto, foi-se elevando a temperatura de reação juntamente com o acompanhamento do progresso da reação por CCD. Desse modo foi determinado que após 10 h a 50 °C, o consumo do reagente não havia terminado. Optou-se pela temperatura usada nas reações com o TFE e com o mesmo tempo reacional de 24 h, **Esquema 26**. Após esse período de reação o excesso de MME (p.e. 124-125 °C) foi evaporado. Cabe ressaltar ser este um processo muito mais demorado do que a destilação do TFE, e o resíduo sólido obtido foi analisado sem purificação.



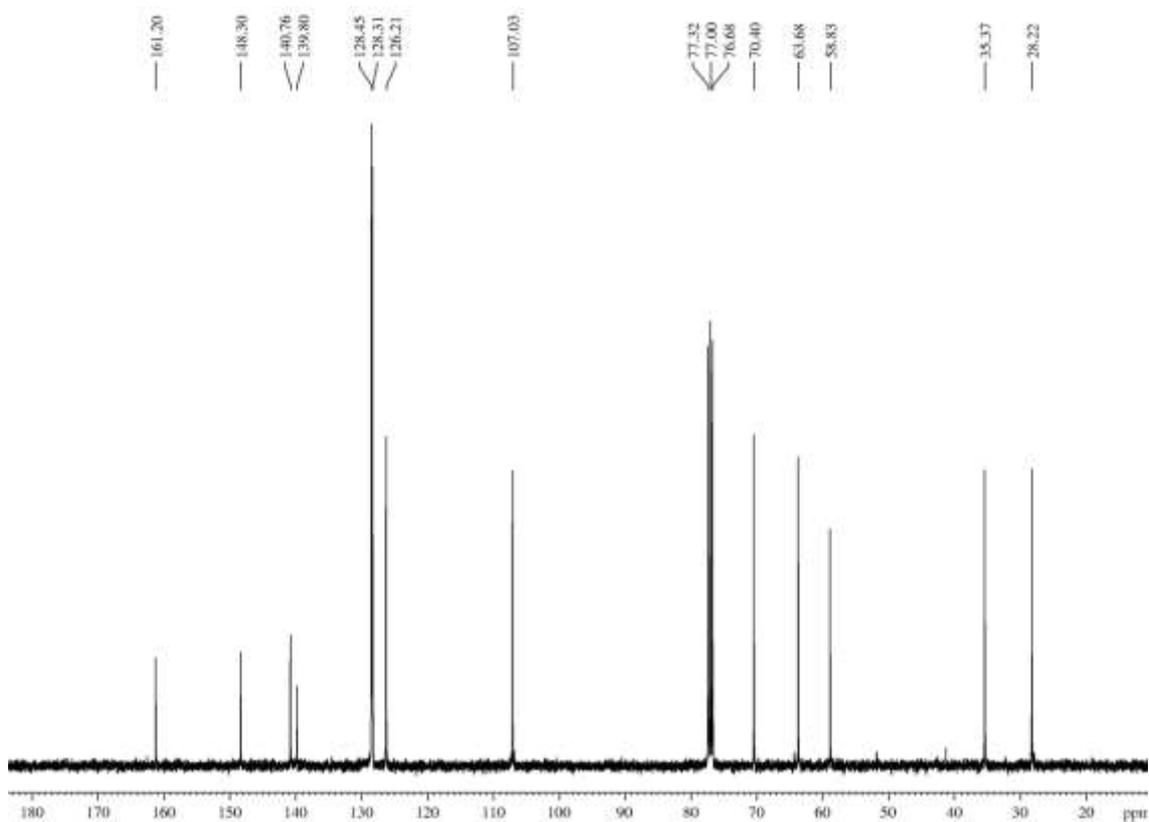
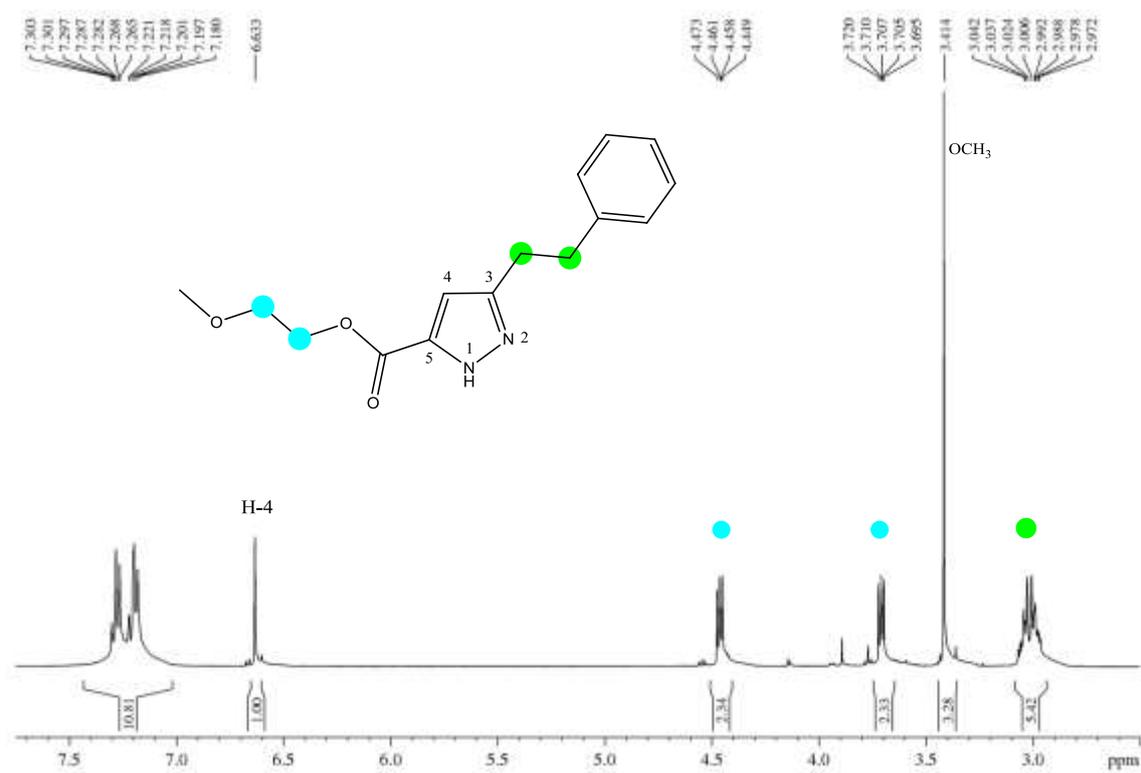
$i = \text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, MME, 24h, 124 °C

Esquema 26: Reação do precursor **1h** e $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ em MME.

No espectro de RMN ^1H é possível observar os sinais atribuídos à estrutura molecular do produto 3-(2-feniletil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2-metoxietil (**5h**), o multiplete a δ 3,0 ppm com integral correspondendo em torno de 4H corresponde as metilenas da porção 2-feniletil; o singlete alto a δ 3,41 ppm, com integral correspondendo a proximadamente a 3H, e os dois multipletos a δ 3,70 e 4,46 ppm com integrais em torno de 2H, são devido a porção 2-metoxietil; o singlete a δ 6,63 ppm com integral correspondendo a 1H é devido ao H-4 do ciclo 1*H*-pirazol e os multipletos a campo mais baixo, entre δ 7,18 – 7,30 ppm correspondem aos sinais dos hidrogênios da fenila. Os espectros de RMN ^{13}C (desacoplado e *DEPT135*) dessa amostra confirmam a estrutura proposta para **5h**, com os sinais para duas metilenas em 28,2 e 35,3 ppm, um sinal para metoxila em 58,8 ppm, outras duas metilenas em 63,8 e 70,4 ppm, estes últimos três sinais correspondem ao grupo do 2-metoxietanol. O sinal a 107 ppm é característico do C-4 (CH) do ciclo 1*H*-pirazol, em seguida os sinais da fenila em 126, 128 e 140 ppm. O sinal em 139,8 é devido ao C-5, em 148,3 ao C-3 e 161,2 ao carbono da carboxila.

Outros dados analíticos do produto **5h** são apresentados na Parte Experimental.

A **Figura 9** mostra o espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C obtido para esse produto.



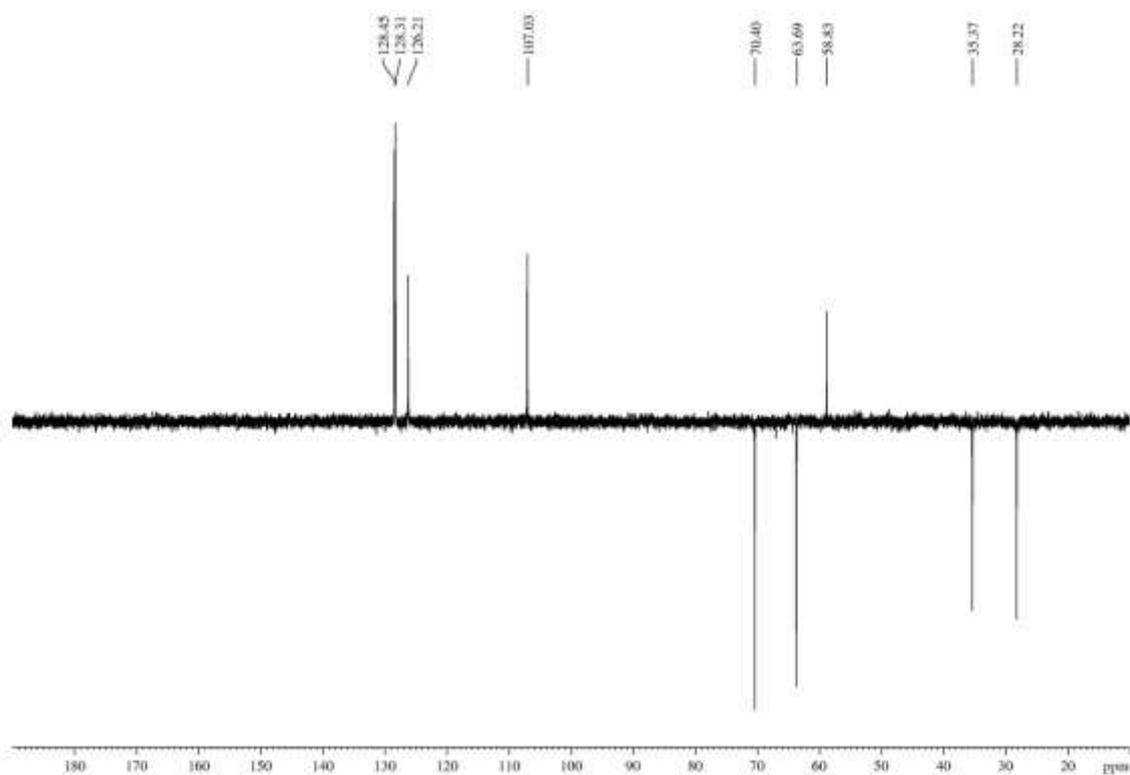


Figura 9: Espectro de ressonância magnética nuclear do produto **5h** DEPT 135

Estas mesmas condições reacionais foram aplicadas ao substrato dicarbonílico 4,4,4-tricloro-1-fenil-1,3-butanodiona (**2k**), e desse modo a ciclocondensação [CCC + NN] com cloridrato de hidrazina em 2-metoxietanol ocorreu, levando a formação do resíduo sólido atribuído como 4-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 3-metoxietanol (**5k**), o qual foi obtido em alto grau de pureza conforme dados de RMN ¹H. A **Figura 10** mostra esse espectro com os sinais que confirmam essa atribuição, o singlete a 3,35 ppm referente a metoxila, e os dois multipletos a 3,64 e 4,41 ppm com integrais proporcionais a 3:2:2 hidrogênios, respectivamente, comprovam a presença da porção 2-metoxietila na estrutura molecular. O singlete correspondendo a um hidrogênio a 7,06 ppm é característico do ciclo 1*H*-pirazol e os multipletos entre 7,30 e 7,75 ppm são referentes à fenila. Do mesmo modo o espectro de RMN ¹³C desacoplado apresenta os sinais que confirmam a atribuição da estrutura molecular do produto 4-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 3-metoxietanol (**5k**) conforme atribuição no espectro.

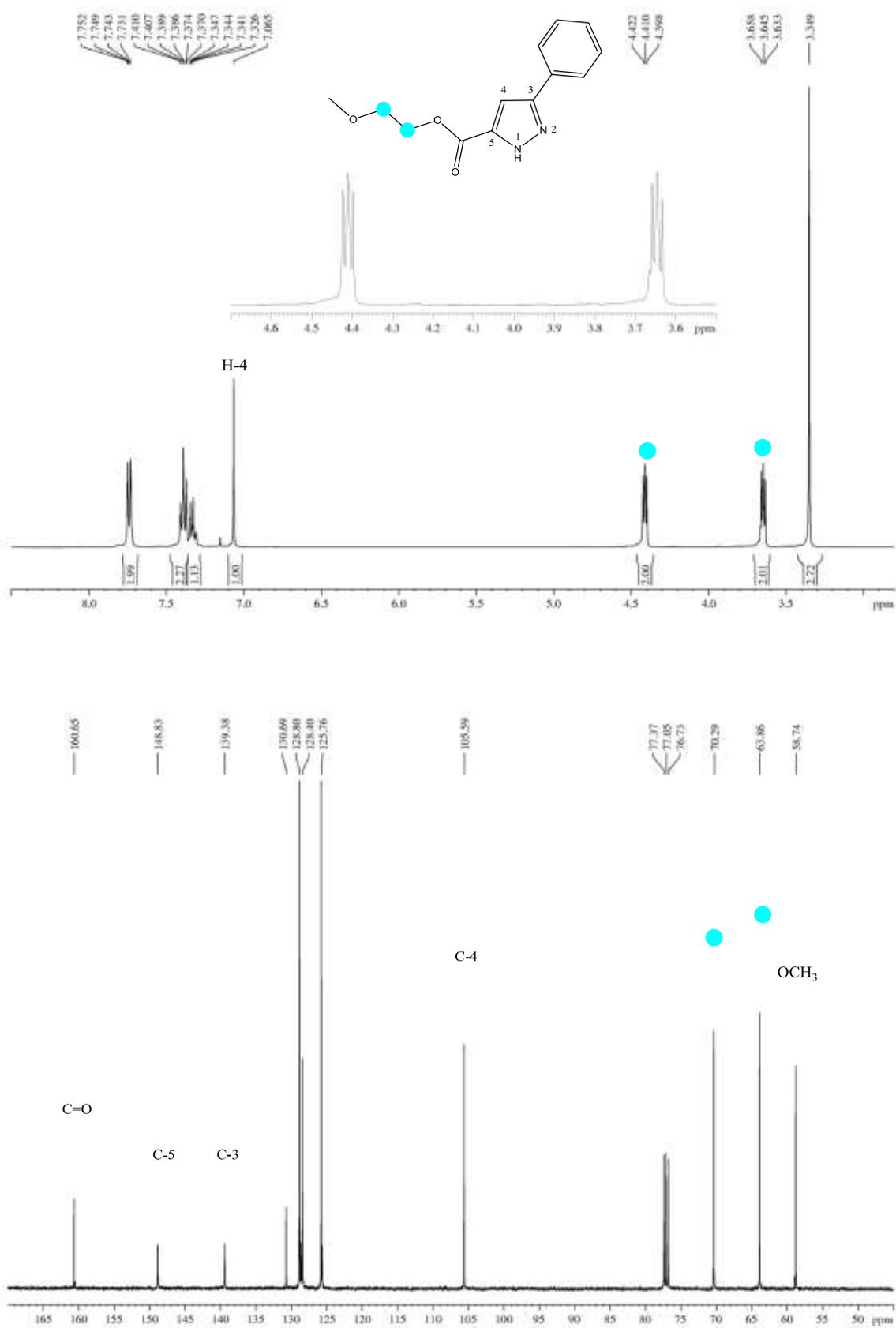
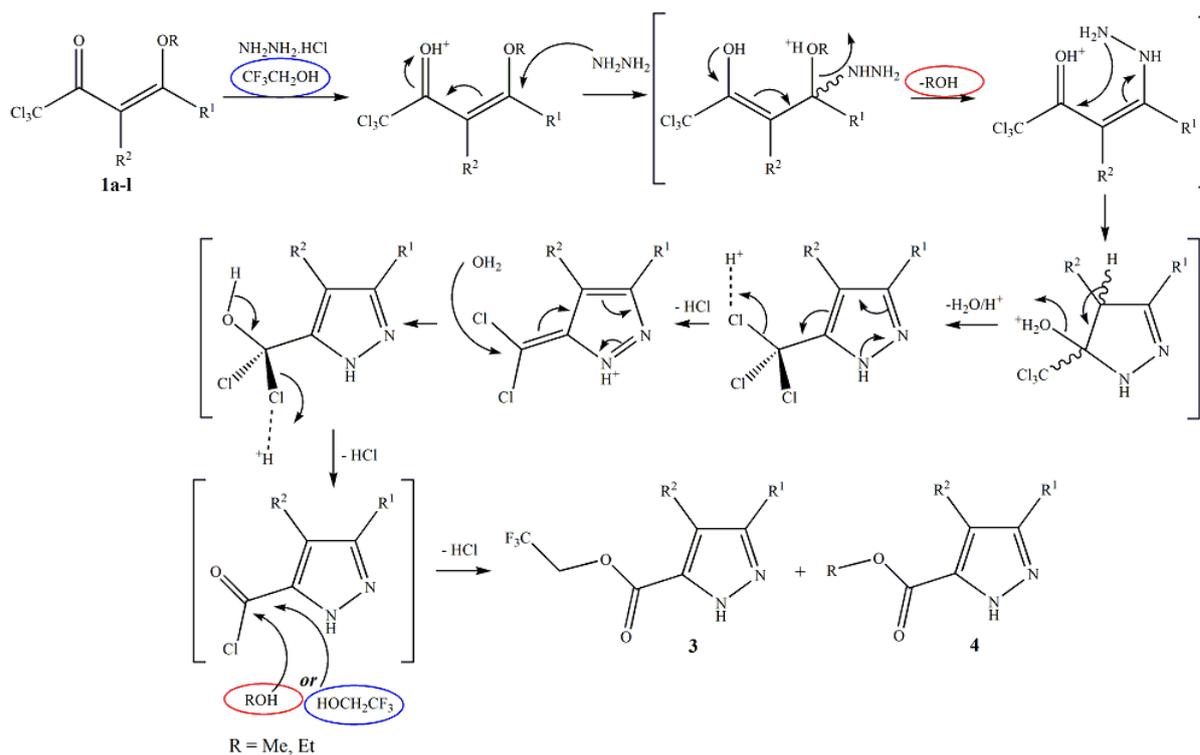


Figura 10: Espectros de RMN ^1H e ^{13}C do 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato de 2-metoxietanol (**5k**).

4.3. Mecanismo proposto para a ciclocondensação de pirazóis

O **Esquema 27** mostra o mecanismo proposto para a ciclocondensação entre 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**1**) e triclorometil-1,3-dicetonas (**2**) com cloridrato de hidrazina em TFE para obtenção de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos.



Esquema 27: Mecanismo proposto para obtenção dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos **3**, **4** e

5.

O processo de ciclocondensação envolvendo os nitrogênios e as carbonilas são bem descritos, o ataque nucleofílico inicial do nitrogênio ocorre na posição- β do precursor **1** ou de uma forma enólica do precursor **2**, gerando uma intermediário enamina e uma molécula de álcool ou água no meio reacional (ROH, onde R = H, Me ou Et). Em seguida, um processo de tautomerização e ataque do segundo nitrogênio nucleofílico, à carbonila triclorometil-substituída, gerando um intermediário 4,5-diidro-1*H*-pirazol, que nesse meio reacional é pouco estável e sofre aromatização com a liberação de uma molécula de água. Nesse ponto o processo de ciclocondensação já está completo, e assim o 5-triclorometil-1*H*-pirazol existe no meio reacional. Porém, como já observado previamente, nesse meio polar ácido, o grupo triclorometil é muito vulnerável à hidro-alcoólise, teoriza-se que o ciclo 1*H*-pirazol, π -excessivo, auxilie na estabilização de carbocátions originados na eliminação dos átomos de cloro do grupo triclorometil, até a formação do intermediário chave para a formação dos ésteres, o 1*H*-pirazol-5-clorocarboxílico. Esse por fim sofre os ataques nucleofílicos dos álcoois solventes. Gerando, dependendo do álcool e do tipo de precursor, os produtos **3**, **4** e **5**.

MATERIAIS E MÉTODOS

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 400: SF 400,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C , largura de pulso 90° , 8,0 μs (^1H) e 13,7 (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 segundos (^1H) e 7,6 segundos (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5.000 Hz (^{13}C); número de varreduras de 8-32 para ^1H e 2.000 a 20.0000 para ^{13}C ; dependendo do composto; número de pontos 65.536 com 65.536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 e 0,371260, temperatura 300 K. As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm com concentração de 0,5 Mol/L em clorofórmio deuterado ou dimetilsulfóxido deuterado utilizando tetrametilsilano a 0,1% como referência interna. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.2. Espectrometria de Massas

As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas na Universidade de Caxias do Sul (UCS) em espectrômetro Bruker Micro-TOF por inserção direta, equipado com uma fonte ESI (ionização electrospray), operando no modo de íon positivo. As amostras foram dissolvidas em uma solução de 50% (v/v) de acetonitrila para cromatografia (Tedia), 50% (v/v) de água desionizada e 0,1% de ácido fórmico e injetadas por meio de uma seringa com fluxo de $150 \mu\text{l min}^{-1}$. ESI(+)-MS e ESI(+)-MS/MS foram adquiridas usando uma alta resolução híbrida e alta precisão (5 mL/L) em espectrômetro de massas (Bruker® Scientific), microTof (Q-TOF) nas seguintes condições: capilares e voltagens do cone foram definidos para + 3500 V e + 40 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 100°C . Para ESI(+)-MS/MS, a energia de dissociação induzida por colisão (DIC) foi otimizada para cada componente. Para a aquisição e processamento de dados foi utilizado software de análise de dados (Bruker® Scientific) em QTOF-control. Os dados foram coletados na faixa de m/z 70-600 a uma velocidade de duas leituras por segundo, proporcionando a

resolução de 50,000 (FWHM) para m/z 200. Não foram observados íons importantes abaixo de m/z 100 ou acima de m/z 600, portanto os dados de ESI(+)-MS são mostrados na faixa de m/z 100-600.

5.3. Ponto de Fusão

Para a determinação dos pontos de fusão dos compostos sintetizados foi utilizado aparelho FIZATAM MOD. 431 D.

5.4. Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos deste trabalho foram de qualidade técnica ou P.A. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

5.5. Precursores 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e triclorometil-1,3-dicetonas

Os precursores 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas e triclorometil-1,3-dicetonas foram obtidos a partir do método de acilação de acetais já descrito na literatura. A série utilizada nesse trabalho foi produzida anteriormente e estava estocada em nosso laboratório, a exceção foi o precursor **1a**, obtido da acilação do etilvinil éter e purificado por destilação.

5.5.1. Reação de acilação do etilvinil éter: síntese da 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona.

Em um balão de 100 mL, foi adicionado o cloreto de tricloroacetila, e resfriado a 0 °C. Em seguida foi adicionado lentamente através de funil de adição uma solução contendo etilvinileter, piridina em clorofórmio anidro. O período de adição foi de aproximadamente 3 h. Após a adição dos reagentes, foi retirado o banho de resfriamento e a reação permaneceu sob agitação, até atingir a temperatura ambiente

e por mais 12 horas. Após o tempo de reação a mistura reacional foi transferida para um funil de extração e lavada com solução de ácido clorídrico 5% (3 x), e com água destilada (3 x). A solução de clorofórmio foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida o solvente evaporado. O líquido amarelo ouro obtido é usado sem purificações posteriores.

5.6. Reações de ciclocondensação [CCC + NN]: Síntese dos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila

Em um balão de 50 mL, foi adicionado o respectivo precursor triclorometil-substituído [1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-ona (**1**) ou triclorometil-1,3-dicetona (**2**)], cloridrato de hidrazina em proporção molar de 1:1,1, respectivamente, e 5 mL de TFE, essa mistura foi deixada em refluxo e sob intensa agitação por 24 horas. Após o tempo de reação o solvente foi evaporado e o resíduo analisado. Os dados analíticos são apresentados na forma descritiva a seguir.

5.7. Identificação dos compostos pirazolínicos

A identificação dos compostos da série **3a-n**, **4a-i** e **5h** foi feita através de dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C e espectros LC-MS/MS.

2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 4,5 (s, 1H); 4,8 (m, 1H, J 26,4 Hz); 6,9 (d, 1H, J 2,4 Hz); 7,7 (m, 1H, J 2,4 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 60,6; 76,5; 118,8; 121,6; 124,3; 127,1; 131,5; 140,6; 141,9; 160,5; 162,11.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,29 (s, 3H); 2,30 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,6 (m, 2H, J 24,8 Hz); 6,4 (s, 1H); 6,5 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 51,5; 60,2; 77,0; 106,9; 118,7; 121,4; 124,2; 127,0; 140,8; 142,0; 160,4; 162,6.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 0,87 (t, 3H, J 12,8 Hz); 1,27 (d, 2H, J 13,6 Hz); 1,3 (s, 2H); 1,61 (m, 2H, J 20,4 Hz); 2,7 (m, 2H, J 21,2 Hz); 3,8 (s, 3H); 4,6 (m, 2H, J 25,2 Hz); 6,5 (s, 1H); 6,6 (s, 1H); 10,19 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 13,9; 22,5; 25,5; 25,7; 29,0; 51,6; 60,1; 77,02; 106,1; 106,6; 118,8; 121,6; 124,36; 127,11; 140,6; 141,6; 147,2; 147,6; 160,4; 162,5.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,89 (m, 3H, J 14 Hz); 1,31 (m, 2H, J 33 Hz); 1,63 (m, 2H, J 21,6 Hz); 2,69 (m, 2H, J 20,8 Hz); 3,88 (s, 3H); 4,6 (m, 2H, J 25,2 Hz); 6,5 (s, 1H); 6,63 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 13,82; 22,5; 25,8; 29,1; 31,7; 51,5; 60,1; 76,96; 106,5; 118,8; 121,60; 124,36; 127,13; 140,4; 141,2; 147,5; 148,08; 160,32; 162,24.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,86 (m, 3H, J 12,8 Hz); 1,25 (s, 2H); 1,29 (s, 2H); 1,6 (m, 2H, J 21,6 Hz); 2,69 (m, 2H, J 15,2 Hz); 3,88 (s, 3H); 4,66 (m, 2H, J 25,6 Hz); 6,55 (s, 1H); 6,60 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 13,82; 22,5; 25,6; 29,04; 31,77; 51,55; 60,4; 77,0; 106,1; 106,6; 118,8; 121,6; 124,3; 127,15; 140,40; 141,18; 147,35; 147,84; 160,36; 162,18.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, 3H, J 14 Hz); 1,33 (m, 3H, J 4 Hz); 1,37 (s, 2H); 1,66 (m, 2H, J 30 Hz); 2,7 (m, 2H, J 20,8 Hz); 3,89 (s, 3H); 4,68 (m, 2H, J 20,8 Hz); 6,60 (s, 1H); 6,64 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 13,84; 22,53; 25,77; 26,05; 28,95; 28,98; 29,05; 29,20; 31,80; 51,6; 60,20; 76,95; 106,5; 118,83; 121,59; 124,3; 127,11; 140,3; 140,9; 147,7; 148,3; 160,1.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-pheniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato e metil 3(5)-(2-pheniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,83 (m, 2H, J 14,8 Hz); 2,93 (m, 2H, J 21,6 Hz); 3,7 (s, 3H); 4,48 (m, 2H, J 25,2 Hz); 6,4 (s, 1H); 6,5 (s, 1H); 7,0 (m, 2H, J 25,2 Hz); 7,1 (m, 2H, J 14,4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 27,54; 35,3; 51,84; 60,5; 76,9; 107,1; 118,7; 121,5; 124,3; 126,38; 127,1; 128,5; 140,3; 146,8; 160,4.

3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il)ácido propanóico

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,5 (m, 2H, J 44,8 Hz); 2,8 (m, 2H, J 24,8 Hz); 3,5 (s, 3H); 4,8 (m, 2H, J 27,2 Hz); 6,5 (s, 1H); 6,6 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 21,4; 33,3; 40,0; 51,7; 60,2; 60,2; 106,5; 119,8; 122,5; 125,3; 128,0; 140,4; 141,0; 145,7; 146,1; 160,5; 162,3; 173,8.

2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,6 (d, 2H, J 6 Hz); 1,8 (d, 2H, J 4,8 Hz); 2,7 (m, 2H, J 11,6 Hz); 2,9 (m, 2H, J 11,2 Hz); 4,6 (m, 2H, J 25,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 24,18; 26,9; 27,6; 28,11; 31,72; 60,2; 76,9; 118,8; 121,6; 124,3; 125,1; 127,1; 134,2; 149,7; 160,11.

2,2,2-trifluoroetil 3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,6 (m, 2H, J 25,2 Hz); 7,1 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (m, 2H, J 27,2 Hz); 7,7 (m, 2H, J 7,2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 60,4; 76,9; 106,05; 118,6; 121,4; 124,2; 125,7; 129,6; 139,1; 148,0; 159,1.

2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,7 (m, 2H, J 25,2 Hz); 7,0 (s, 2H); 7,1 (m, 1H, J 17,2 Hz); 7,2 (s, 1H); 7,7 (m, 1H, J 14 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 60,3; 76,9; 105,6; 115,8; 118,7; 121,5; 124,3; 127,5; 139,7; 146,3; 159,7; 161,8; 164,3.

2,2,2-trifluoroetil 3-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, 3H); 4,1 (s, 2H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,6 (m, 2H, J 17,2 Hz); 7,8 (m, 2H, J 18,8 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 39,6; 60,1; 106,5; 119,7; 122,1; 122,5; 125,2; 127,9; 129,2; 132,3; 139,8; 145,8; 159,8.

2,2,2-trifluoretil 4-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxilato

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3H); 4,4 (m, 1H, J 25,2 Hz); 7,3 (m, 3H, J 18,4 Hz); 7,4 (d, 2H, J 7,2 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 60,0; 77,0; 118,0; 118,7; 121,5; 124,3; 127,6; 128,36; 128,72; 129,9; 136,9; 145,0; 159,99.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações de ciclocondensação [CCC + NN] entre os precursores 1,3-dieletrófilos triclorometil-substituídos com cloridrato de hidrazina em meio alcoólico, levam a formação dos 1-*H*-pirazol-5-carboxilatos. Entretanto, quando se utiliza 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) como solvente nessas reações de ciclocondensação os produtos obtidos dependem da constituição do precursor 1,3-dieletrófilo utilizado; reações de ciclocondensação a partir de precursor β -alcoxiviniltriclorometilcetona produzem misturas de 1-*H*-pirazol-5-carboxilato de alquila, derivado do álcool formado *in situ* a partir do precursor, juntamente com o 1-*H*-pirazol-5-carboxilato de 2,2,2-trifluoretila a partir da reação do TFE. Esses resultados confirmam uma etapa mecanística dependente do ataque nucleofílico de álcoois presentes no meio reacional, durante o processo de hidro-alcoólise do grupo triclorometil ligado ao ciclo pirazol. Os resultados obtidos estão de acordo com dados encontrados na literatura com respeito à menor nucleofilicidade do TFE quando comparado com etanol e metanol, entretanto, em função da temperatura de reação ser de 100 °C, os álcoois nucleofílicos ao se formarem passavam a fase vapor. Não estando disponíveis na fase condensada onde ocorre a transformação, possibilitando a formação dos derivados do ataque do TFE.

De outro modo, quando o precursor triclorometil-substituído nas reações de ciclocondensação [CCC + NN] com cloridrato de hidrazina é dicarbonílico, e a condensação entre nitrogênios e carbonilas produz somente moléculas de água no meio reacional resulta somente na formação e isolamento de 1-*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, sem a formação dos respectivos ácidos 1-*H*-pirazol-5-carboxílicos, derivados do ataque da água ao intermediário cloreto de ácido proposto no mecanismo de reação. Esses resultados também estão de acordo com os dados da literatura que demonstram a maior nucleofilicidade do TFE em relação à água.

Portanto, nossos resultados demonstram a versatilidade dos precursores 1,1,1-ticloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (β -alcoxiviniltriclorometilcetonas) e respectivos dicarbonílicos na obtenção de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos, além disso forneceram dados que colaboram para a confirmação do mecanismo geral de ciclocondensação/hidrólise do grupo triclorometil durante a formação de 1*H*-pirazóis. Além de desenvolvermos um método eficiente (bons rendimentos e pureza) para síntese de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2,2,2-trifluoretila, compostos até o momento, considerando revistas acessíveis a nossa consulta (Periódicos CAPES, Chemical Abstracts), ainda não descritos na literatura.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Menegatti, Ricardo, Carlos Alberto Manssour FRAGA, and Eliezer J. BARREIRO. "A importância da síntese de fármacos." *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola* 3 (2001): 16-22;
2. Ayoob, Bazgir, A.; Ahadi, S.; Ghahremanzadeh R.; Reza, H.; Mirzaei, P.; *Ultrasonics Sonochem.* 2010, 17, 447;
3. Katrizky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press: Oxford 1984;
4. Lednicher, D. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, John Wiley e Sons: New York, 1995;
5. (a) Copping, L.; Kidd, H.; Tomilin, C.; Eds.; *The Pesticide Index*, British Crop Protection Council and The Royal Society of Chemistry, Cambridge: 1995;
- (b) Tomilin, C, Eds; *The Pesticide Manual*, British Crop Protection Council and The Royal Society of Chemistry e Cambridge, 1994;
6. 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; Vol. 6, pp 52–98;
7. Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12, 1936;
8. Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J. M.; Venkatesan, H.; Santillán Jr., A.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 2723;
9. 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; Vol. 6, pp 52–98.
- b) Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J. M.; Venkatesan, H.; Santillán Jr., A.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 2723;
10. Araki, Takeshi, and Noboru Kitamura.; *Journal of fluorine chemistry* 128.3 (2007): 164-169;
11. Khaksar, Samad, et al.; *Journal of Fluorine Chemistry* 131.1 (2010): 106-110;
12. Bentley, Michael D., and John A. Lacadie; *Tetrahedron Letters* 12.10 (1971): 741-744;

13. Alinezhad, Heshmatollah, Mahmood Tajbakhsh, and Mahboobeh Zare.; Journal of Fluorine Chemistry 132.11 (2011): 995-1000;
14. Chang, C., Cen, P., Ma, X. Bioresource Technol 2007, 98, 1448;
15. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Curr. Org. Synth. 2004, 1, 391-402;
16. Oliveira, G. A. Síntese de 1-[aril(heteroaril)]-5-(3,3,3-trifluor-2-oxo-propilideno)pirrolidin-2-onas a partir do ácido levulínico. Dissertação , Universidade Federal de Santa Maria, 2005;
17. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. Syntesis 1995;
18. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hoerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. Tetrahedron. 1999, 55, 345;
19. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithane, R.; Rozas, I.; Elguero, J.; Can. J. Chem. 2000, 78, 1190;
20. Melo, Carlos F.; Souza, Fabiane R.; Souza, Vanessa T.; Ratzlaff, Viviane; Borges, Lyzandro P.; Oliveira, Marli R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. European Journal of Pharmacology, 2002, 451, 141;
21. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorim, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Curr Org Synth 2004, 1, 391.;
22. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorim, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 293;
23. Braibante, M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar. G.; J. Heterocyclic Chem. 1993, 30, 1159.;
24. Maier, R. Diplomarbeit, Universität Stuttgart, 1964;
25. Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.-H.; Ziegler, T.Chem. Ber., 1982, 115, 2766;
26. Hojo M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. Syntesis 1986, 1016;
27. Martins, M. A., Bastos, G. P., Bonacorso, H. G., Zanatta, N., Flores, A. F., & Siqueira, G. M. (1999). Tetrahedron letters,40 (23), 4309-4312;
28. Maier, R. Diplomarbeit, Universität Stuttgart, 1964.
29. Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.-H.; Ziegler, T.Chem. Ber., 1982, 115;

30. Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis*, **1986**, **1**, **69**;
31. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, **499**;
32. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Ultrason Sonochem* **2006**, **13**, **364**;
33. Elguero, J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1.;
34. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorm, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr Org Synth* **2004**, **1**, **391**;
35. Maier, R. Diplomarbeit, Universität Stuttgart, 1964.
36. Siddiqui, Naqui-Jahan, et al. "Synthesis and antimicrobial activities of some new pyrazoles, oxadiazoles and isoxazole bearing benzofuran moiety." *South African Journal of Chemistry* **66** (2013): **248-253**;
37. Flores, Alex F. C., et al. "From Renewable Levulinic Acid to a Diversity of 3-(Azol-3-yl) Propanoates." *Journal of Heterocyclic Chemistry* **51.3** (2014): **733-740**;
38. Martins, Marcos AP, *Journal of the Brazilian Chemical Society* **17.2** (2006): **408-411**;
39. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Comm.*, **2002**, **32**, **1585**;
40. Busch, W.; Tauscher, M.; *Chemical Abstracts* **1976**, **85** (17), 123914;
41. Flores, Alex FC, et al. "Synthesis of fatty trichloromethyl- β -diketones and new 1H-pyrazoles as unusual FAMES and FAEEs." *Journal of the Brazilian Chemical Society* **24.12** (2013): **2059-2065**;
42. Okoro, Cosmas O., Mumiye A. Ogunwale, and Tasneem Siddiquee. "Synthesis of Some New Fluorinated Hexahydroquinoline and Acridinedione Derivatives in Trifluoroethanol." *Applied Sciences* **2.2** (2012): **368-374**.;
43. Alinezhad, H., Tajbakhsh, M., & Zare, M. (2011). *Journal of Fluorine Chemistry*, **132**(11), **995-1000**;

ANEXOS

8. ANEXOS

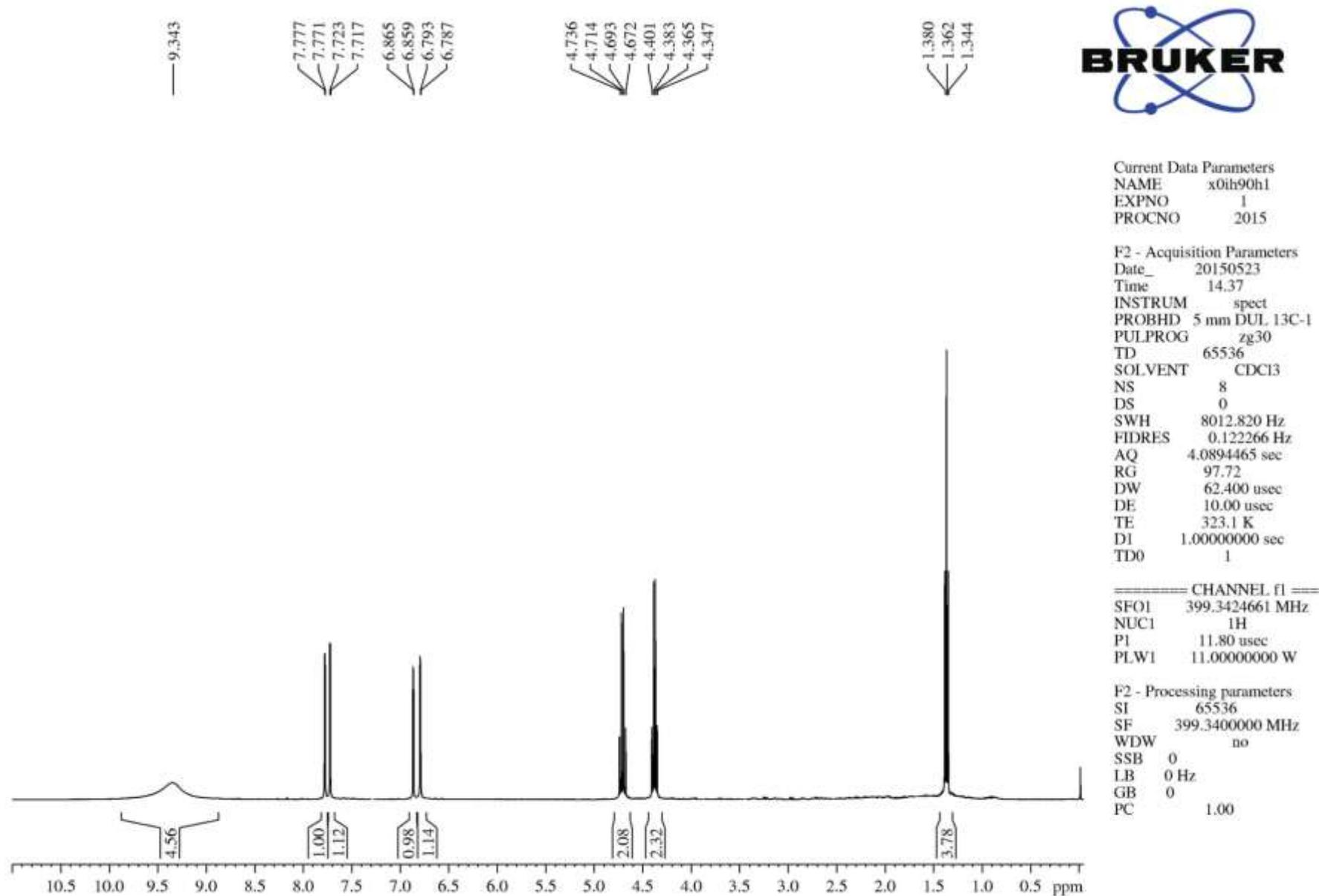


Figura 11: Espectro de RMN ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) em CDCl_3 .

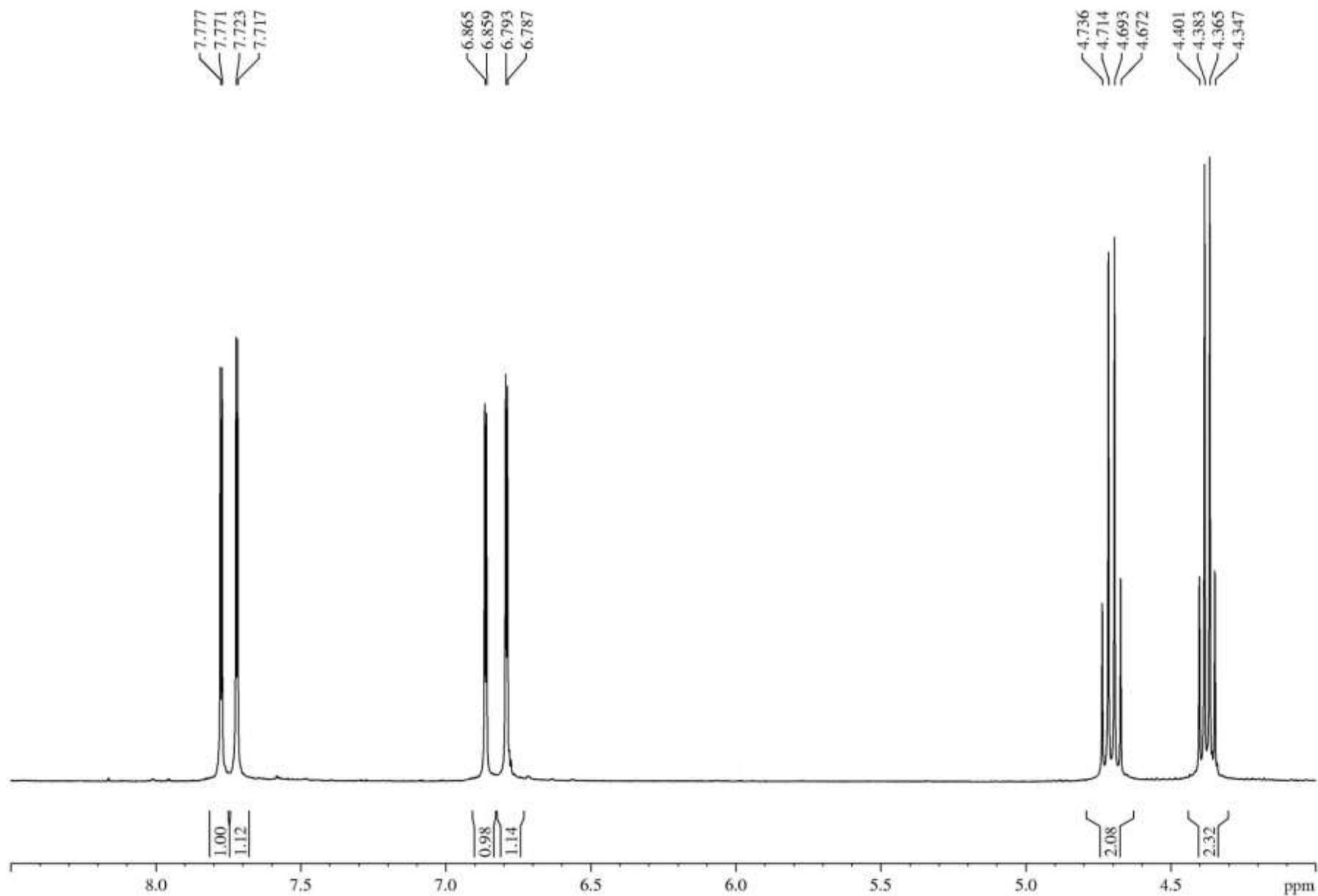


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) em CDCl_3 , expandido entre 4.0 e 8.5 ppm.

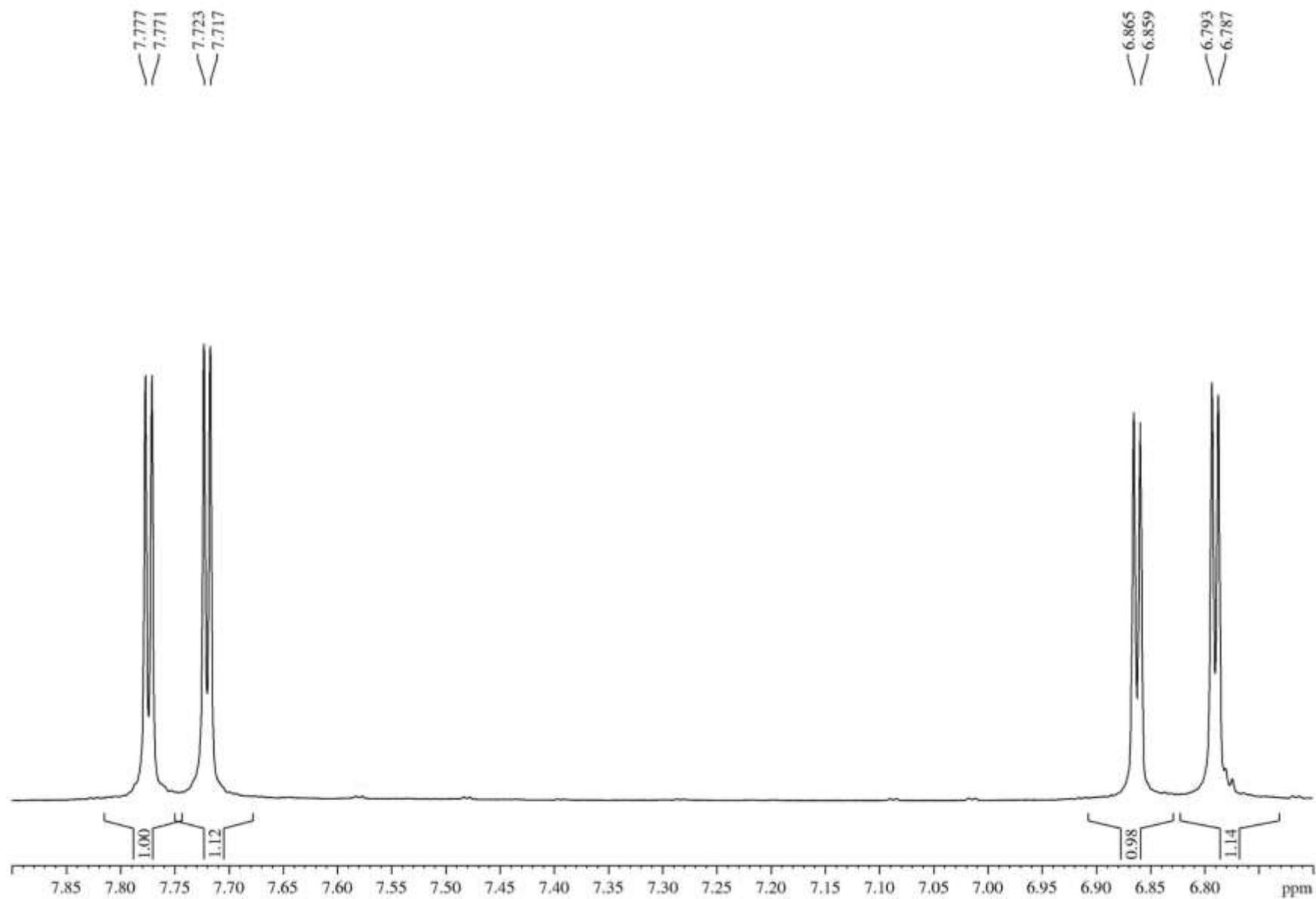


Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) e CDCl_3 , expandido entre 6.7 e 7.9 ppm.

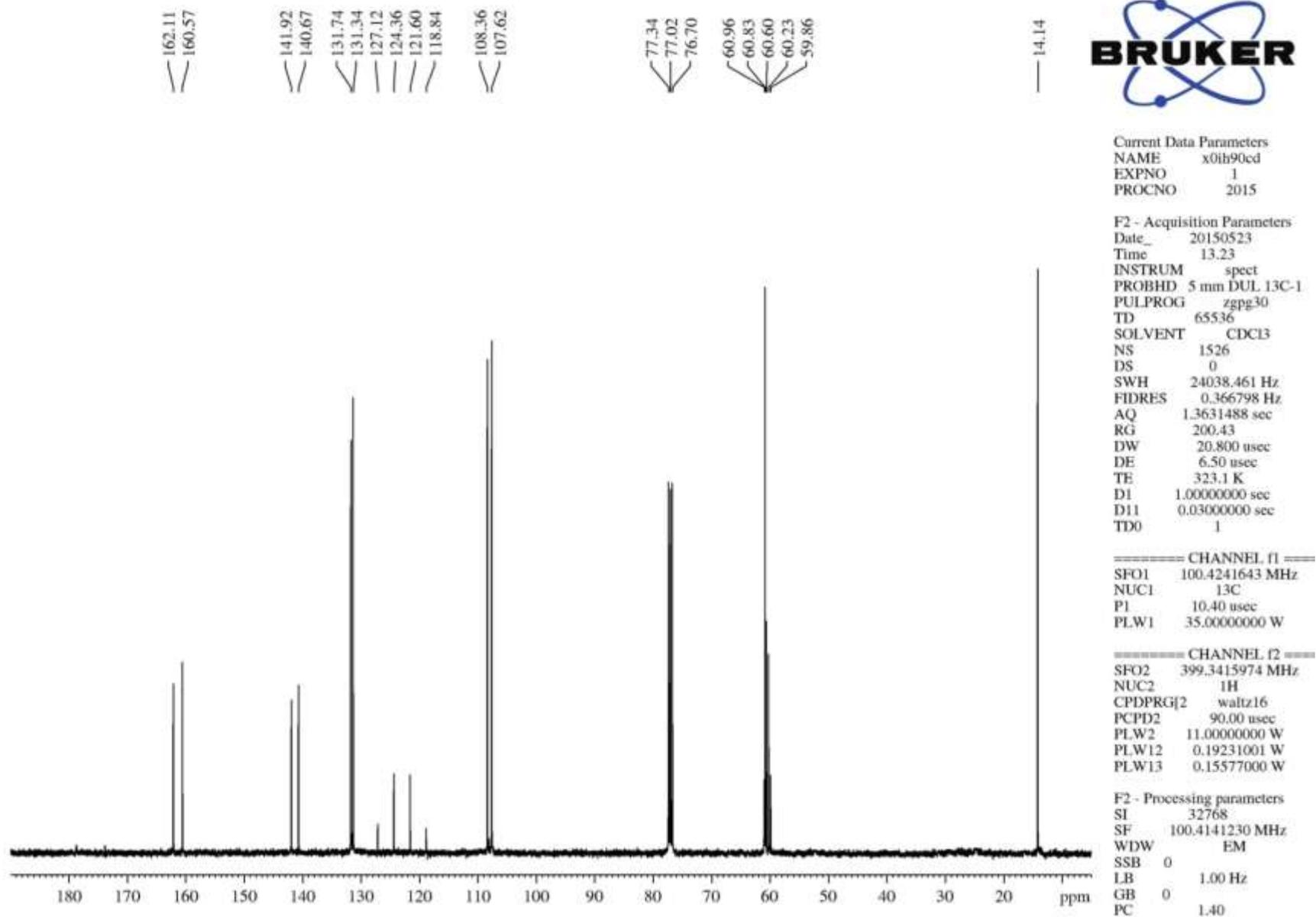


Figura 14: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) em CDCl_3 .

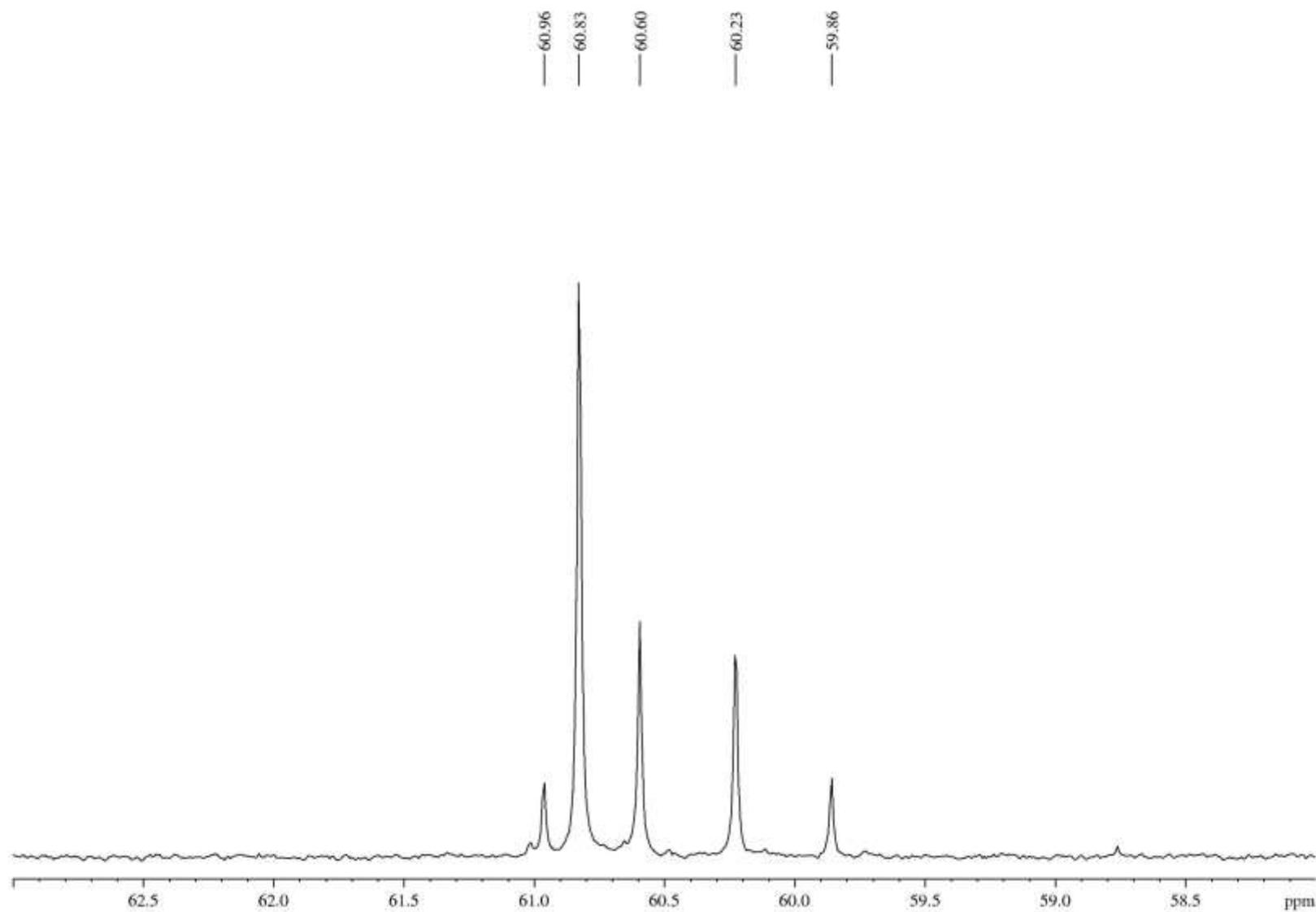


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) em CDCl_3 , expandido entre 58 a 63 ppm.

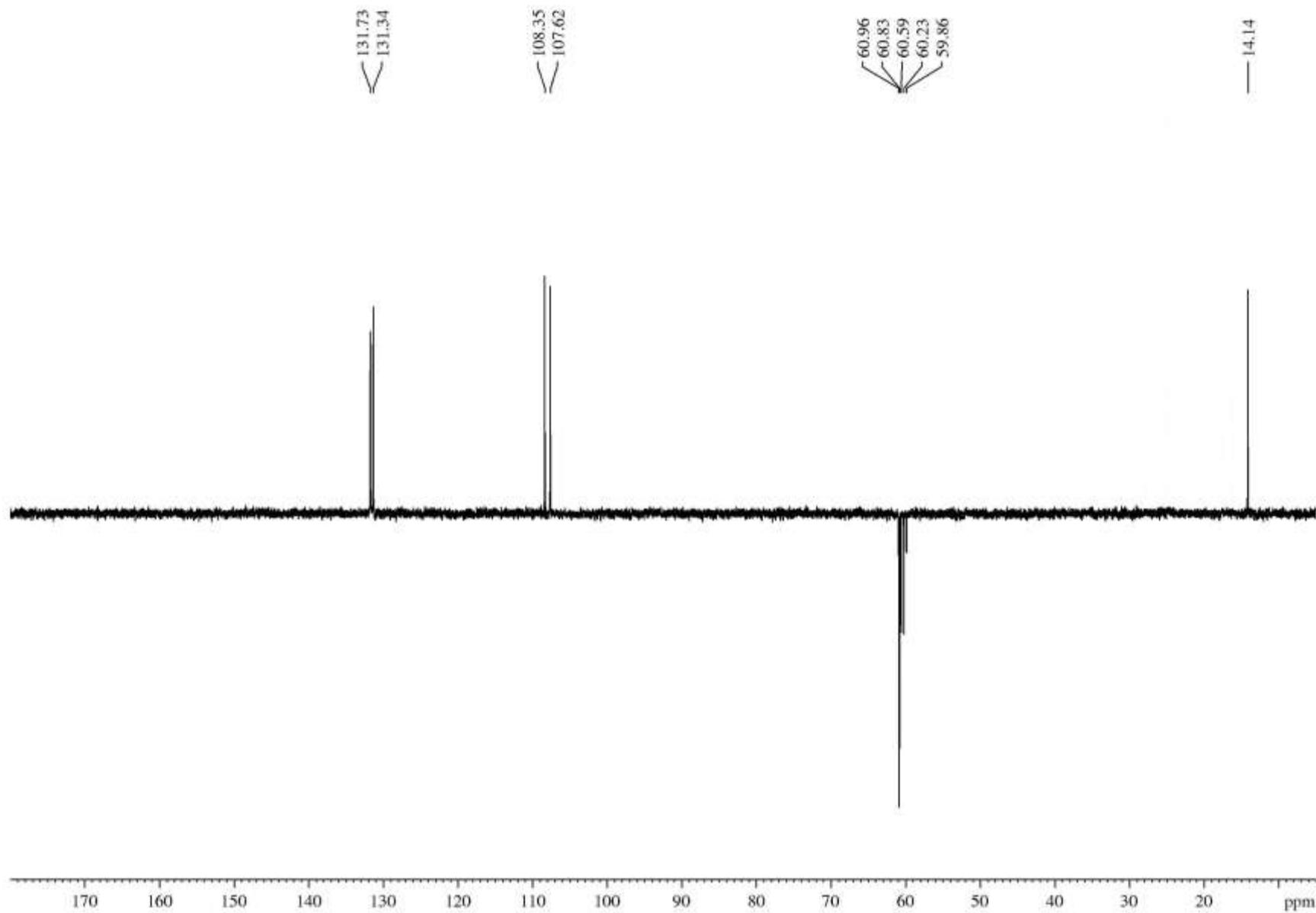
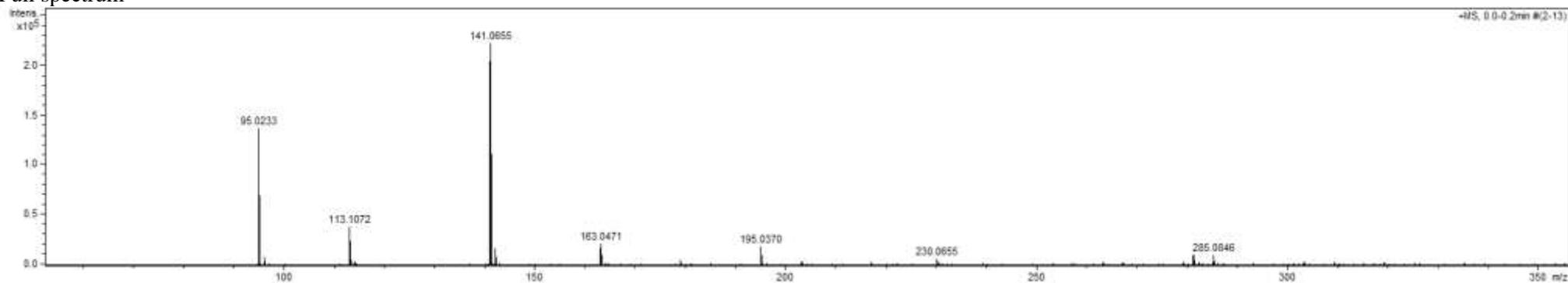


Figura 16: DEPT135 Espectro de RMN ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (47%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (53%) em CDCl_3 .

Full spectrum



MS-MS

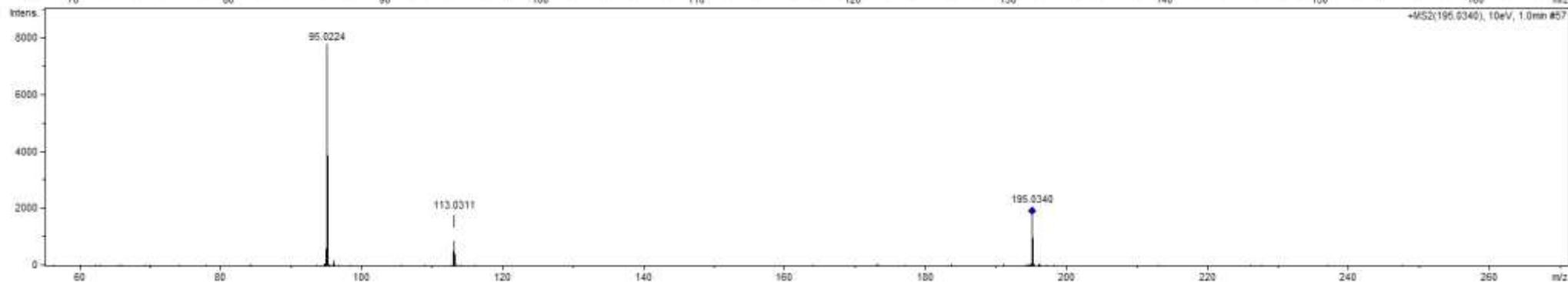
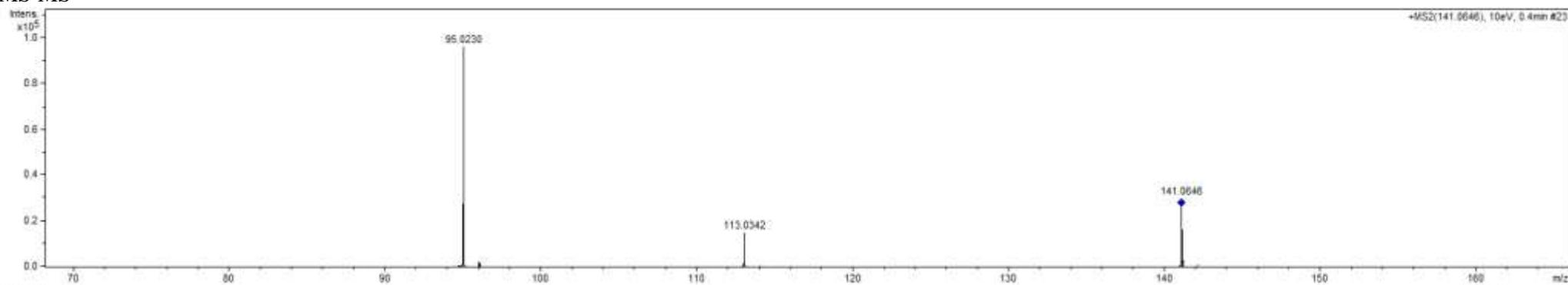


Figura 17: Espectro de Massas do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato.

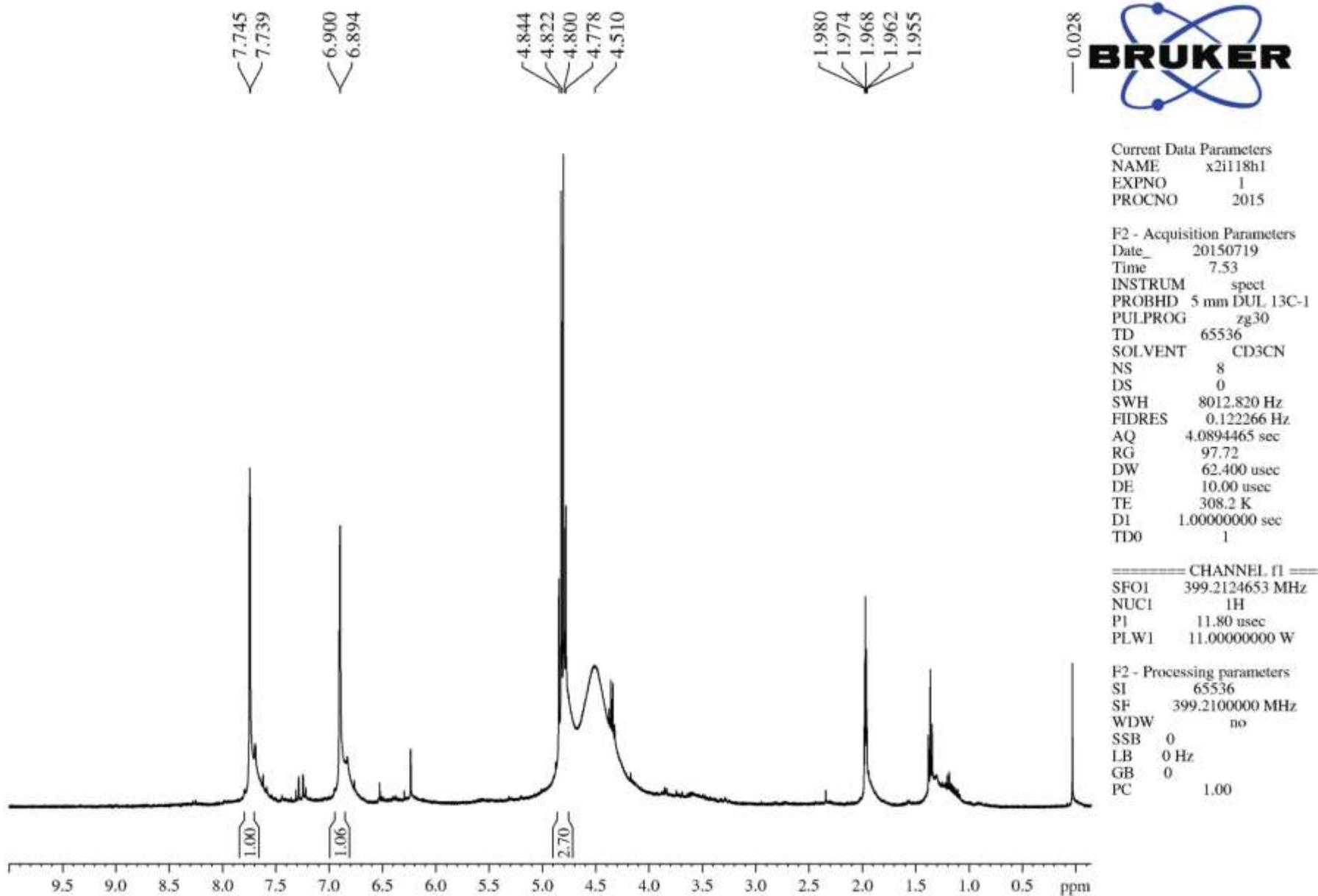


Figura 18: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (>90%) e etil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (<10%) em CD_3CN .

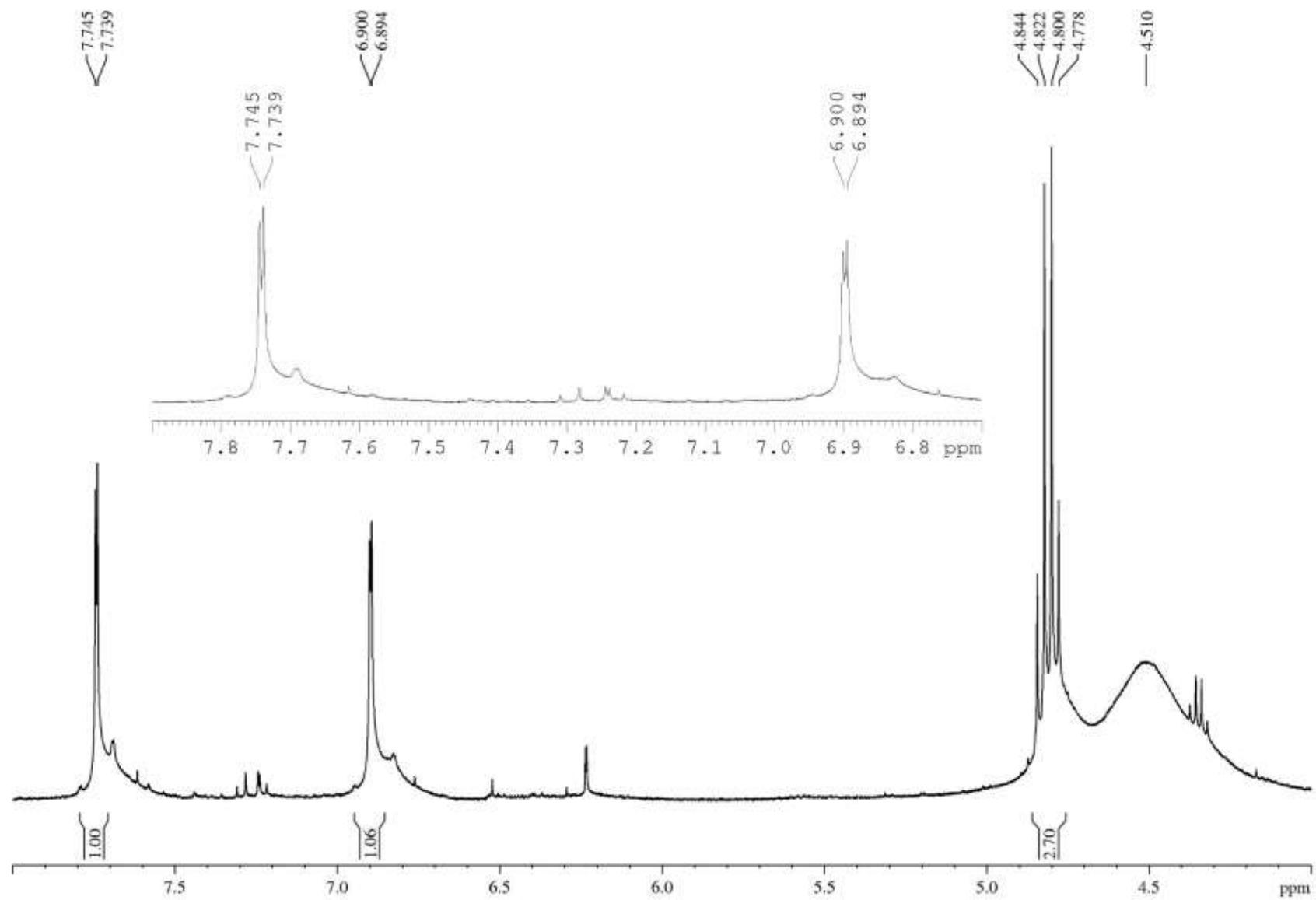


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H do 2,2,2-trifluoroetil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (>90%) e etil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (<10%) em CD₃CN, expandido entre 4.0 – 8.0 ppm.

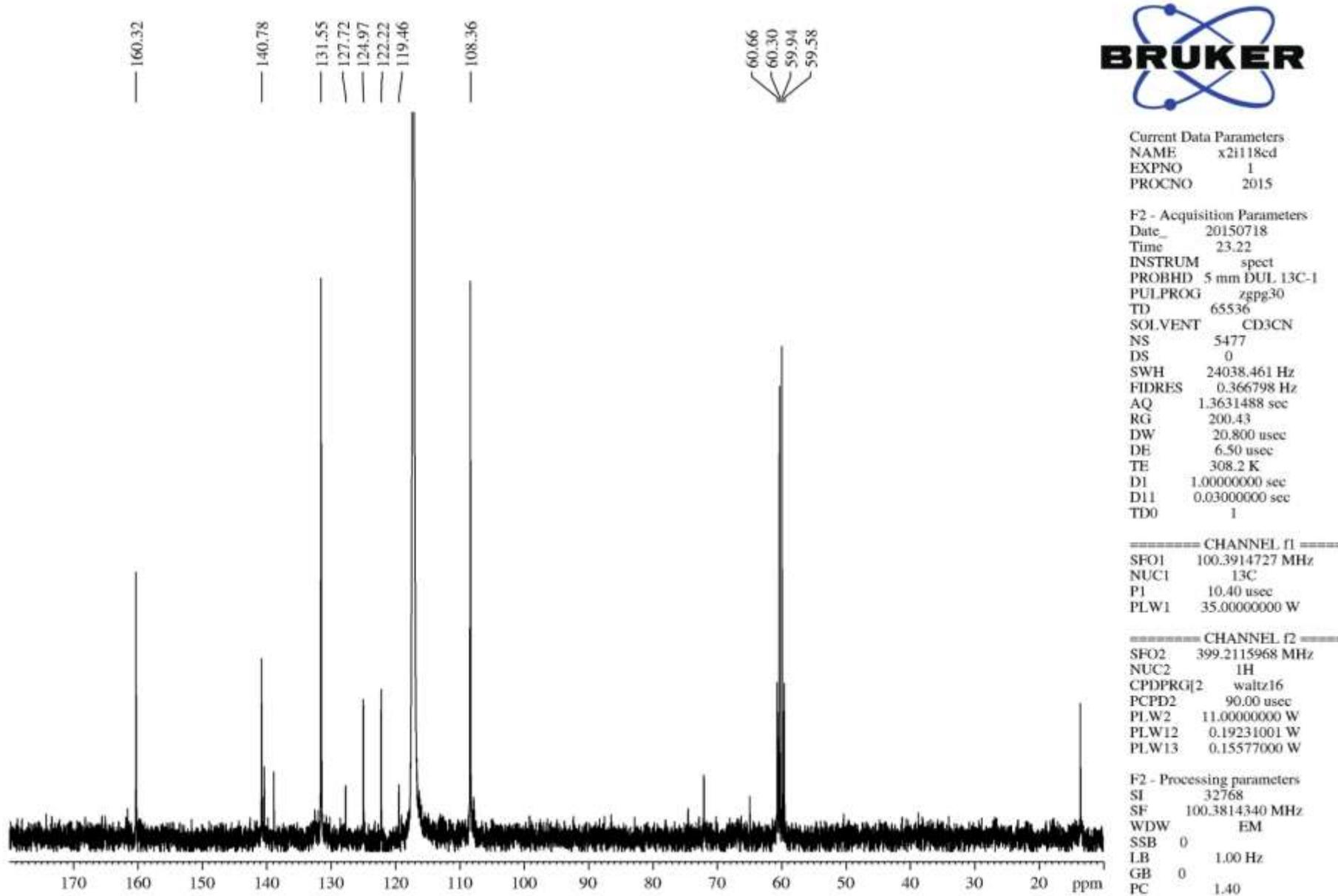


Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (>90%) e etil 1H-pirazol 5(3)-carboxilato (<10%) em CD_3CN .

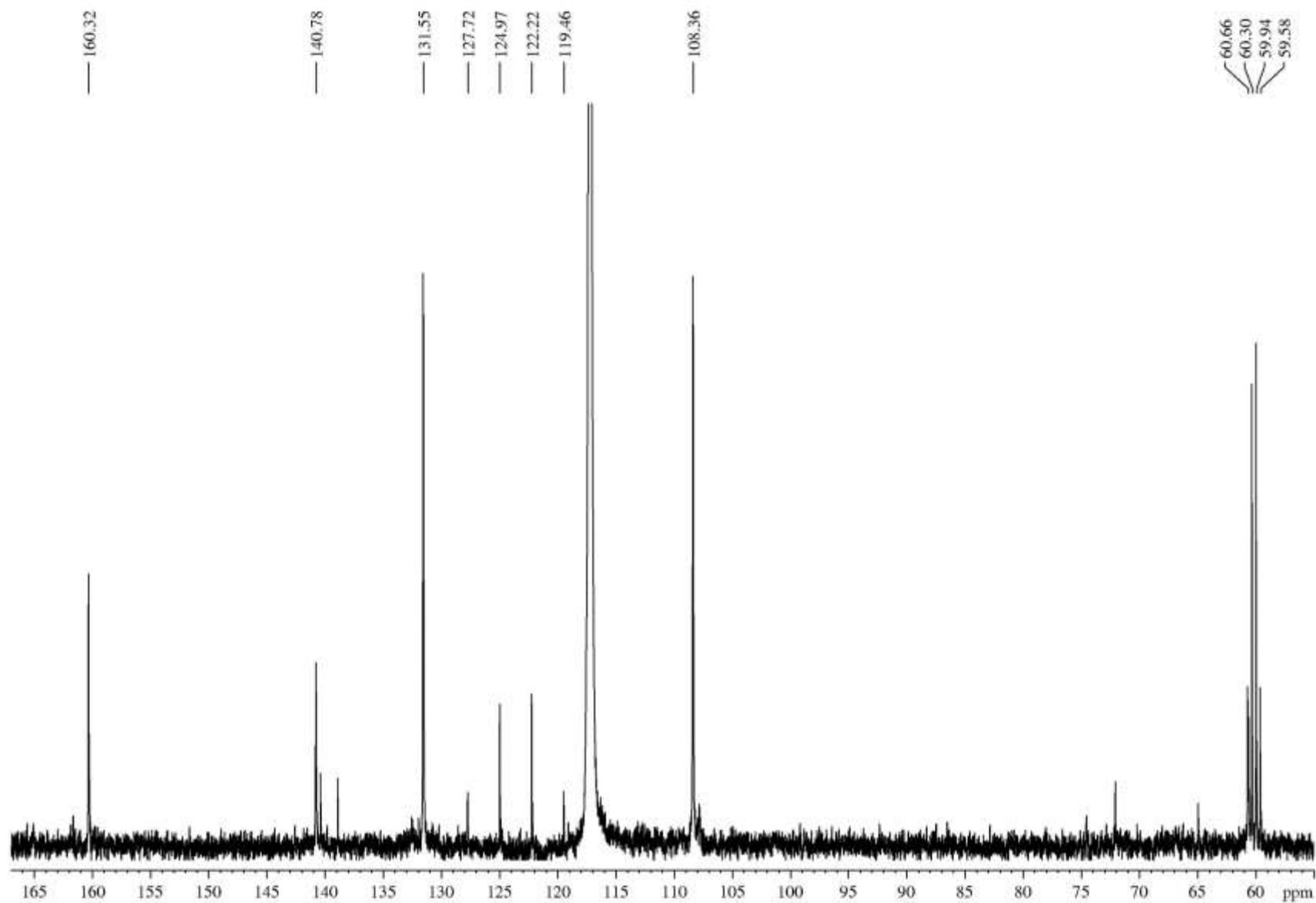


Figura 21: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (>90%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (<10%) em CD_3CN , expandida entre 55 – 167 ppm.

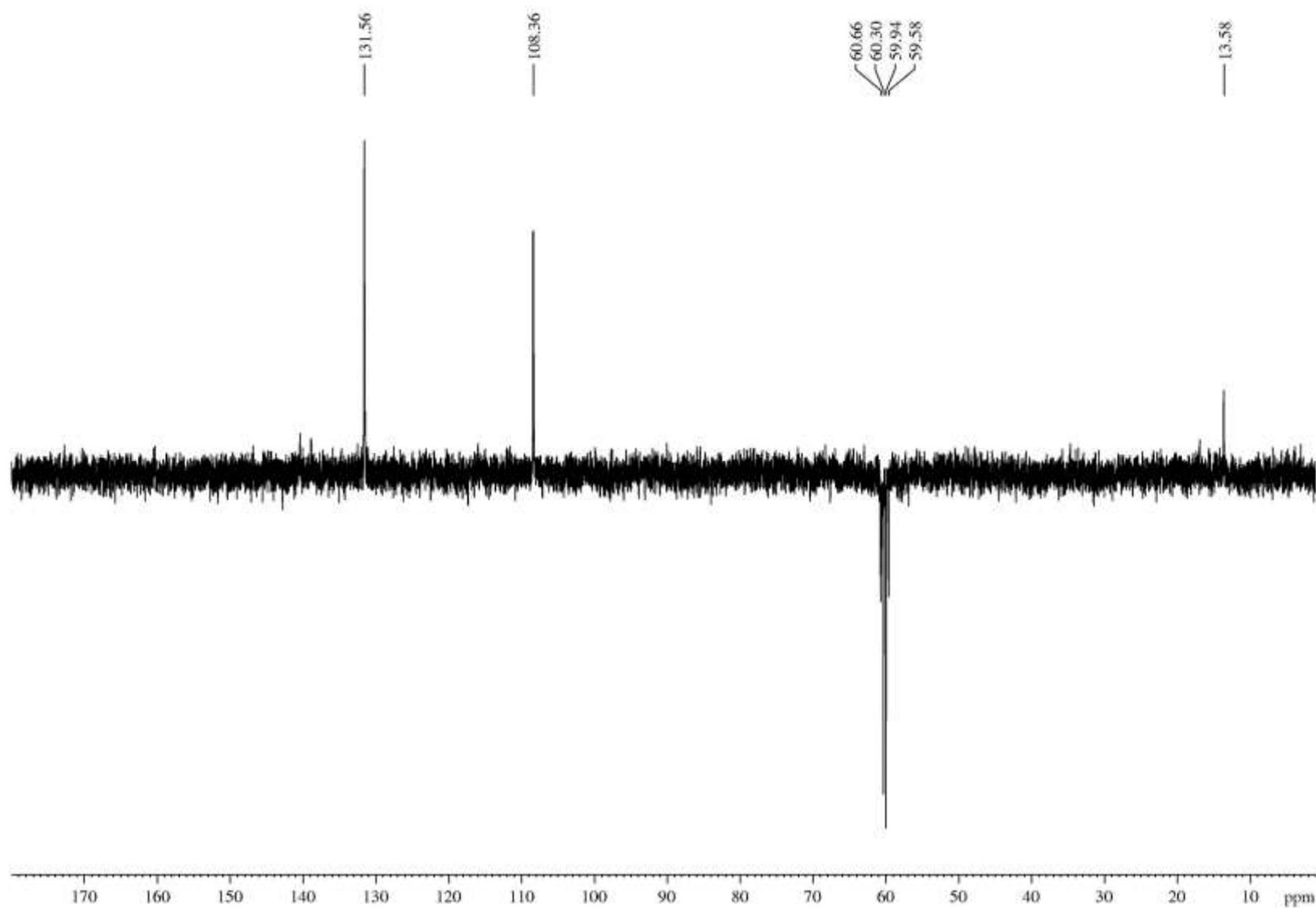
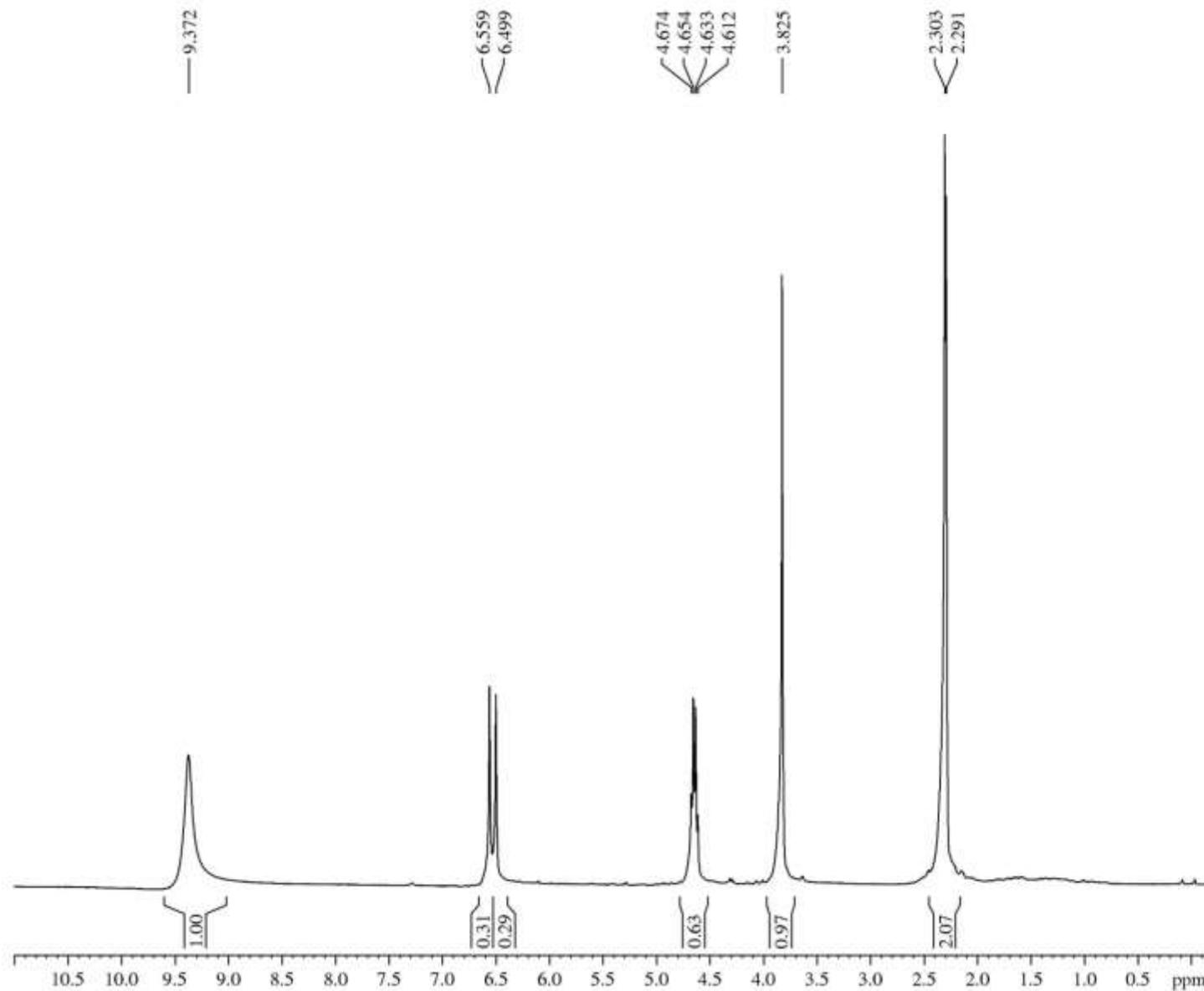


Figura 22: DEPT135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (>90%) e etil 1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (<10%) em CD₃CN.



Current Data Parameters
 NAME x0ffc1h1
 EXPNO 1
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140712
 Time 15.20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 19.77
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 308.1 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ====
 SFO1 399.8624693 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.80 usec
 PLW1 11.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 399.8600000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figura 23: Espectro de RMN de ¹H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-metil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (52%) e metil 3(5)-metil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (48%) em CDCl₃.

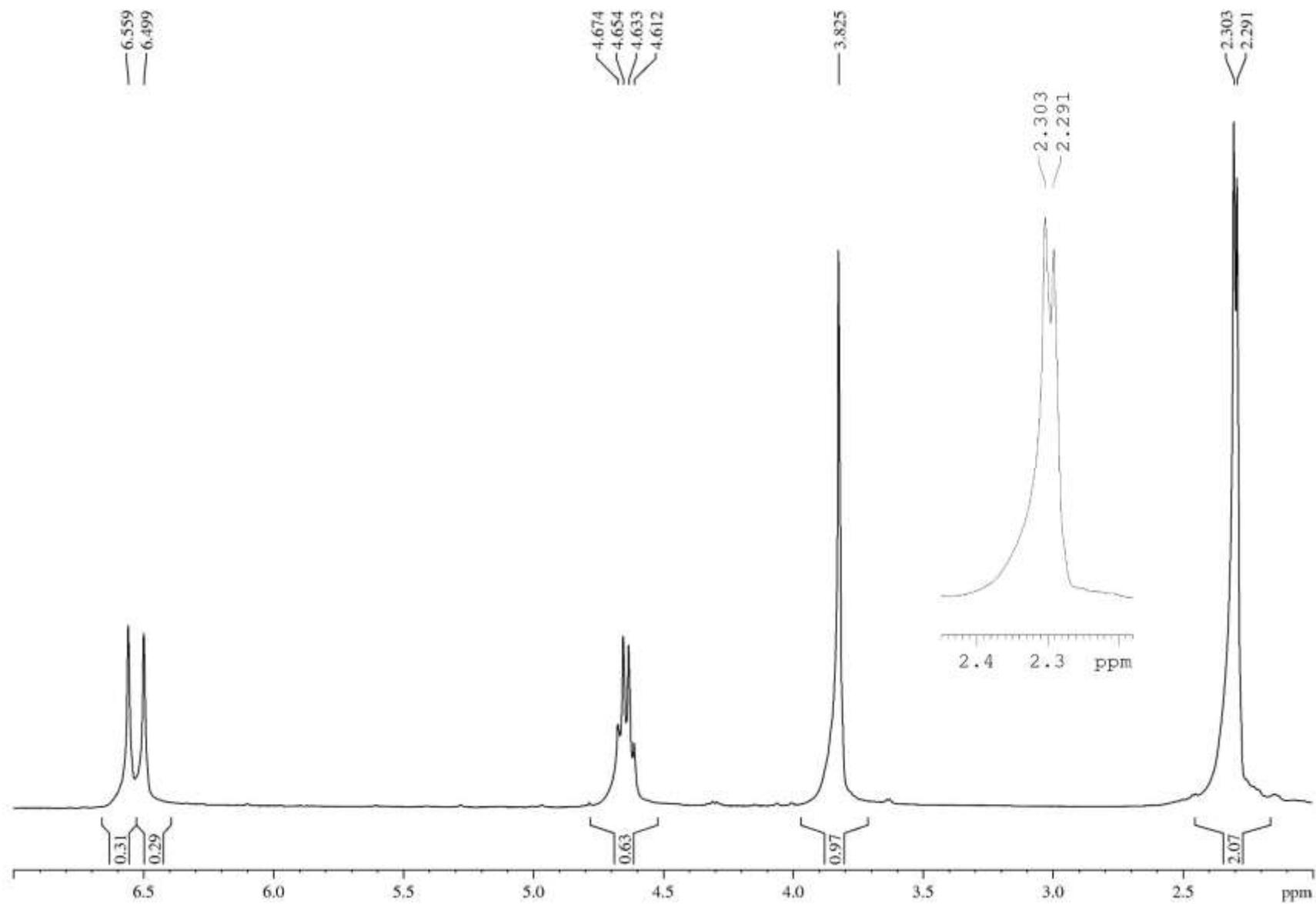


Figura 24: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (52%) e metil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (48%) em CDCl_3 , expandido entre 2.0 e 7.0 ppm.

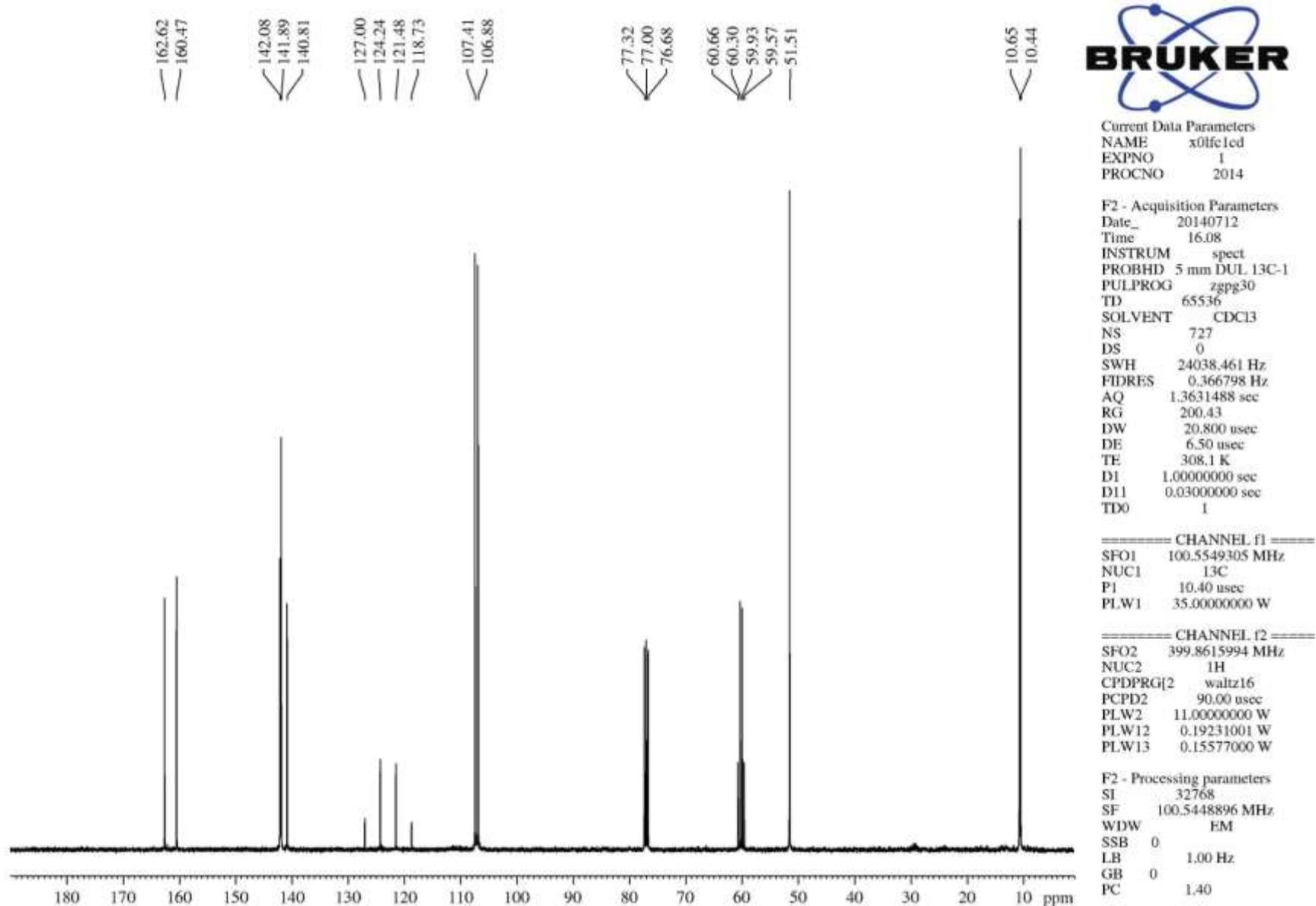


Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-metil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (52%) e metil 3(5)-metil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (48%) em CDCl_3 .

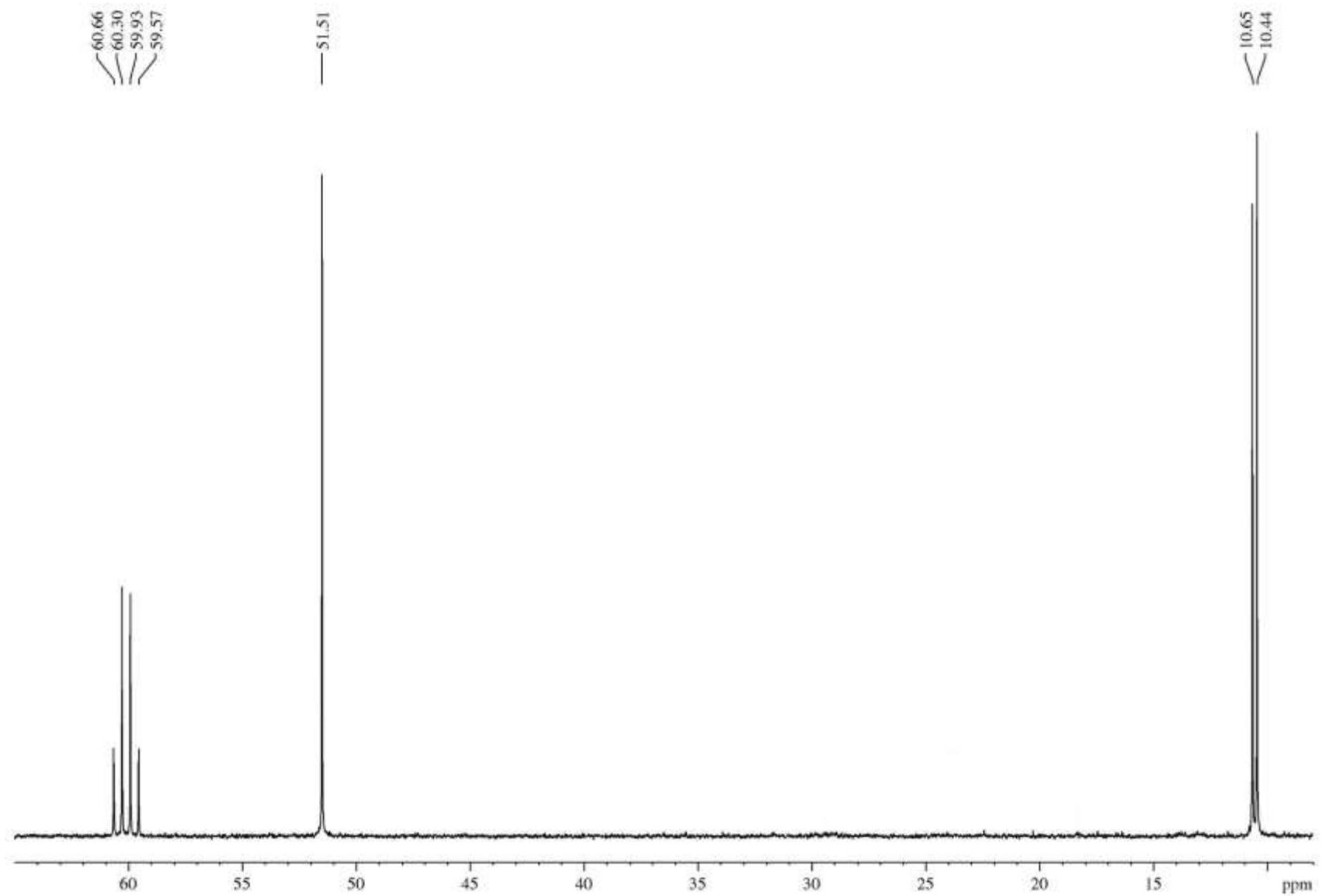
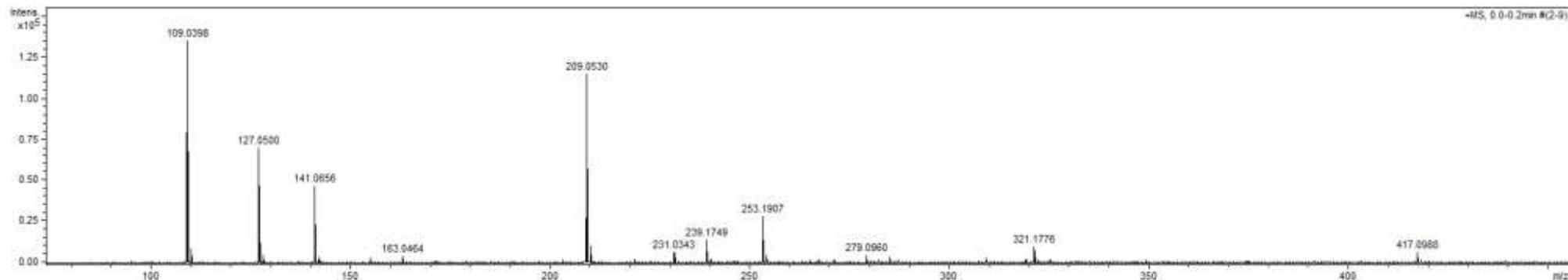
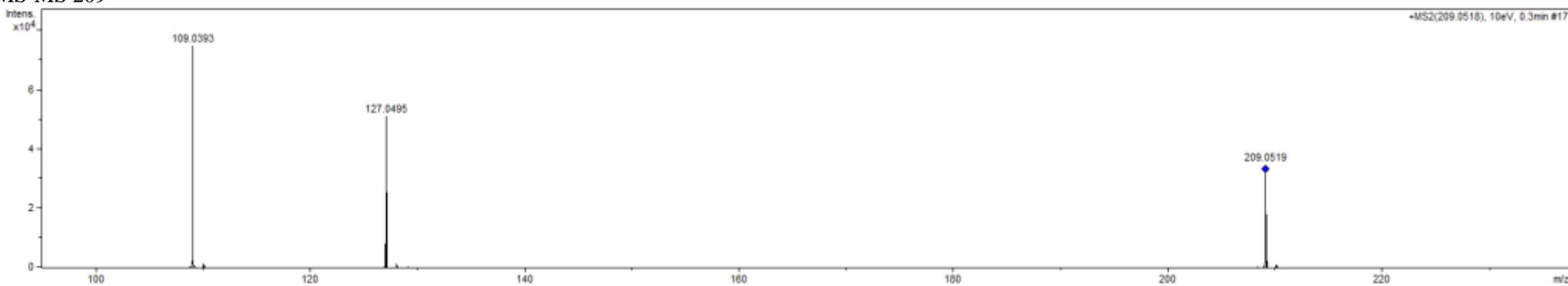


Figura 26: Espectro de RMN de ¹³C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (52%) e metil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (48%) em CDCl₃, expandido entre 8 - 65 ppm.

Full



MS-MS 209



MS-MS 141

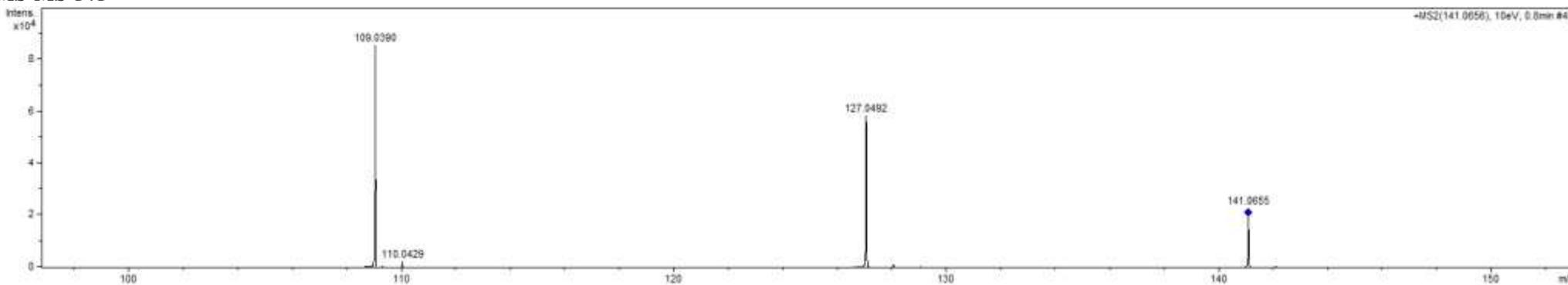


Figura 27: HRMS do 2,2,2-trifluoroethyl 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (52%) e metil 3(5)-metil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (48%).

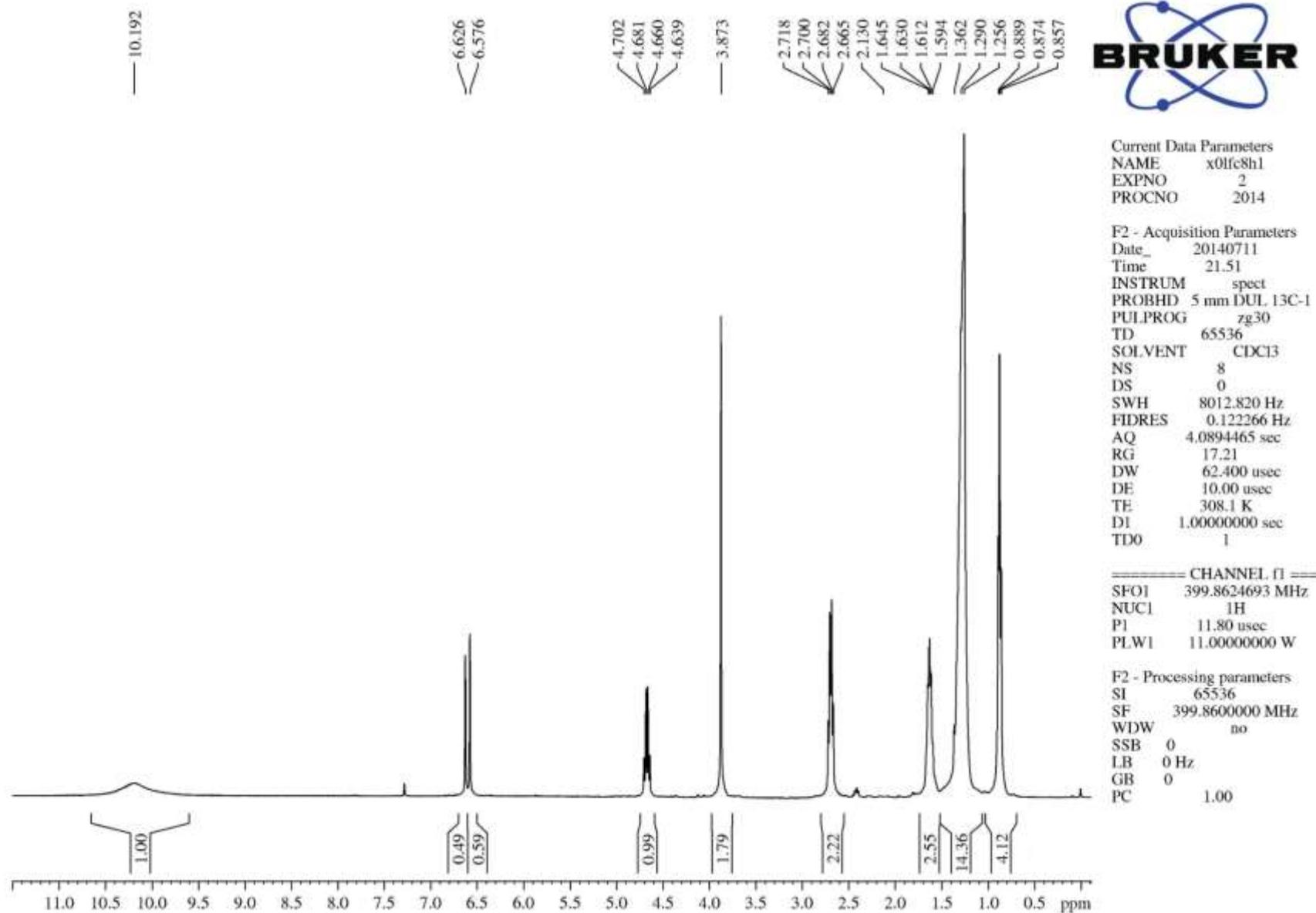


Figura 28: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 .

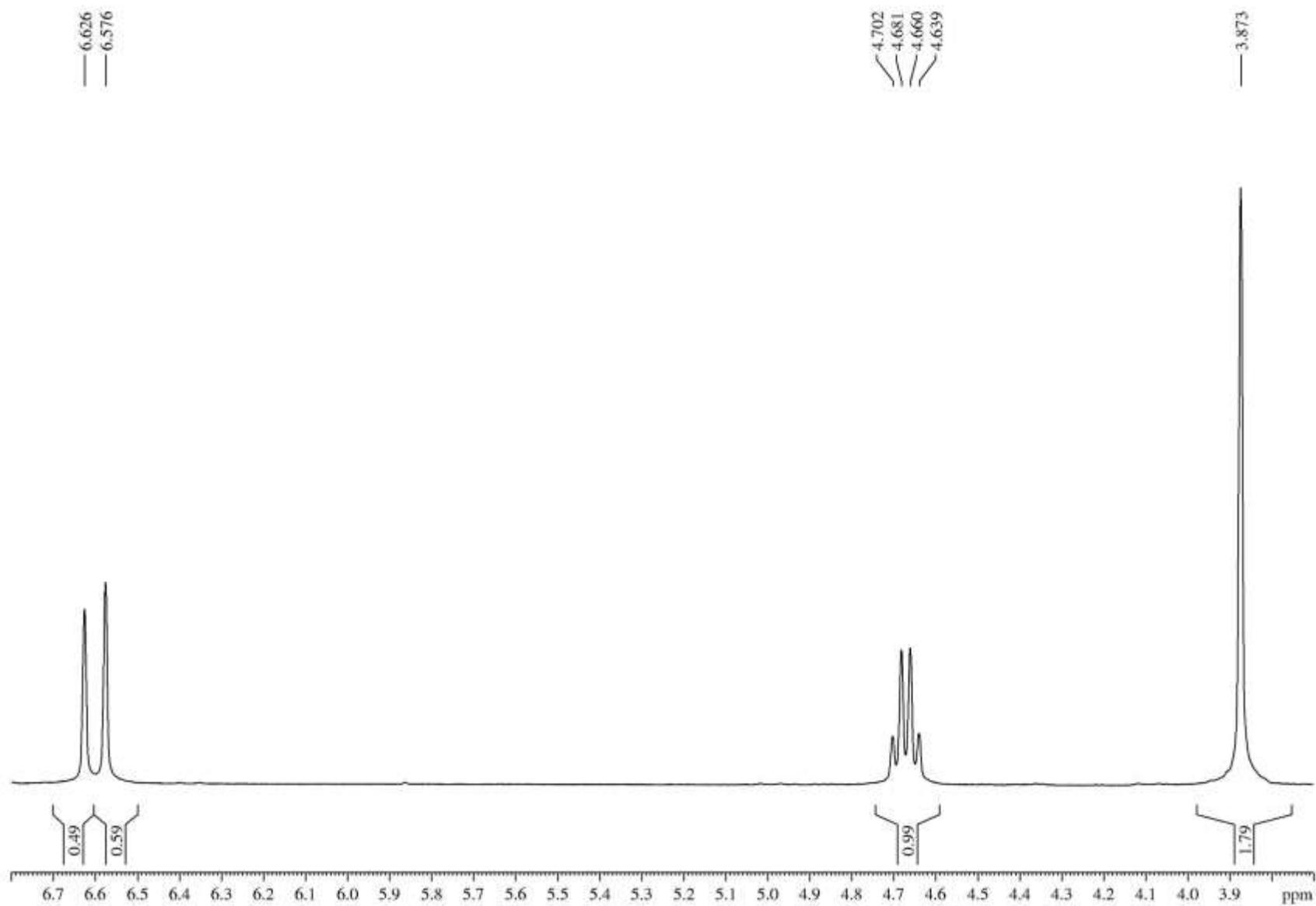
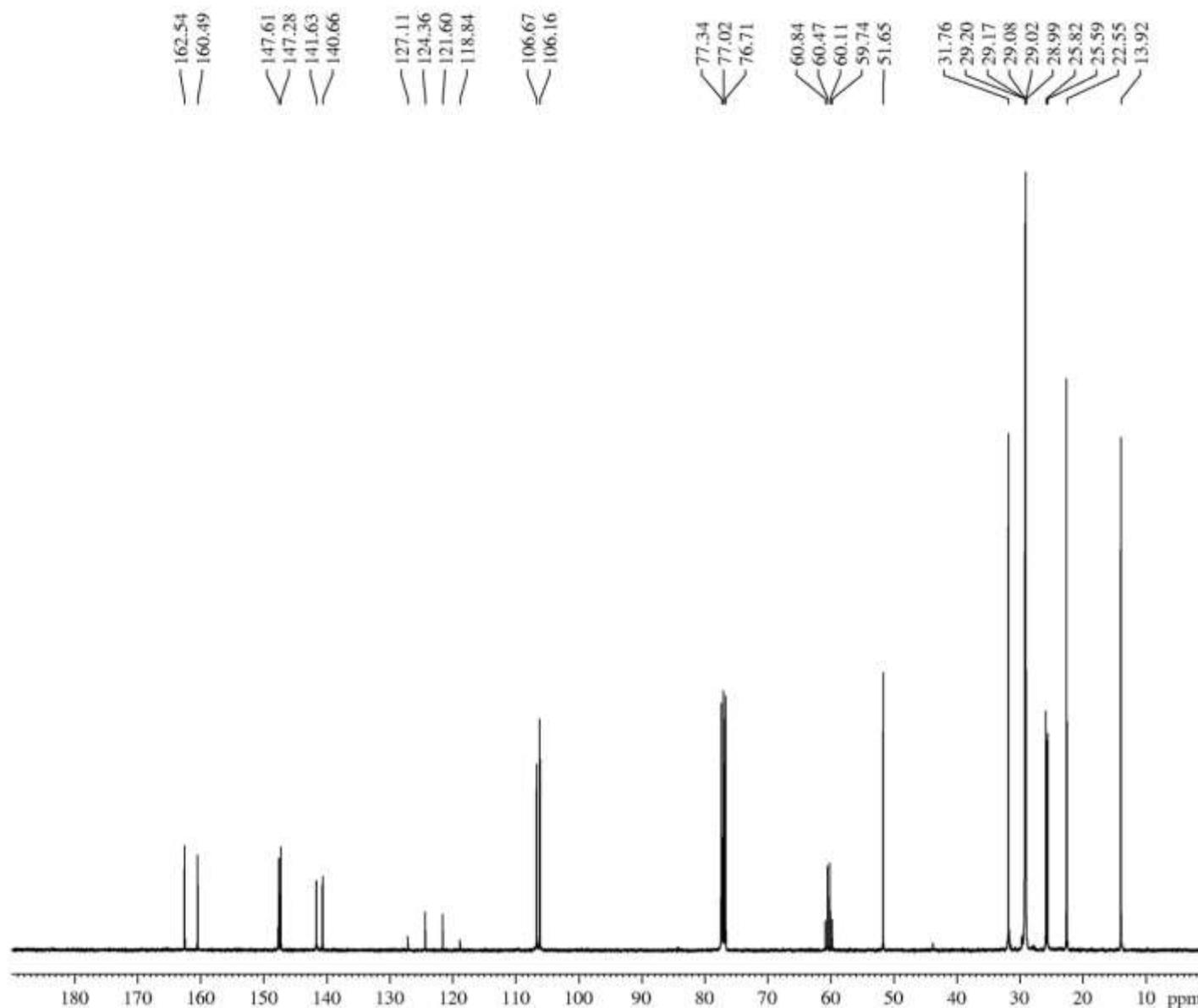


Figura 29: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 , expandido entre 3.7 e 6.8 ppm.



Current Data Parameters
 NAME x0lfc8ed
 EXPNO 2
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140711
 Time 20.00
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1897
 DS 0
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.43
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 308.2 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.5549305 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 PLW1 35.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 399.8615994 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W
 PLW13 0.15577000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.5448770 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 30: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 .

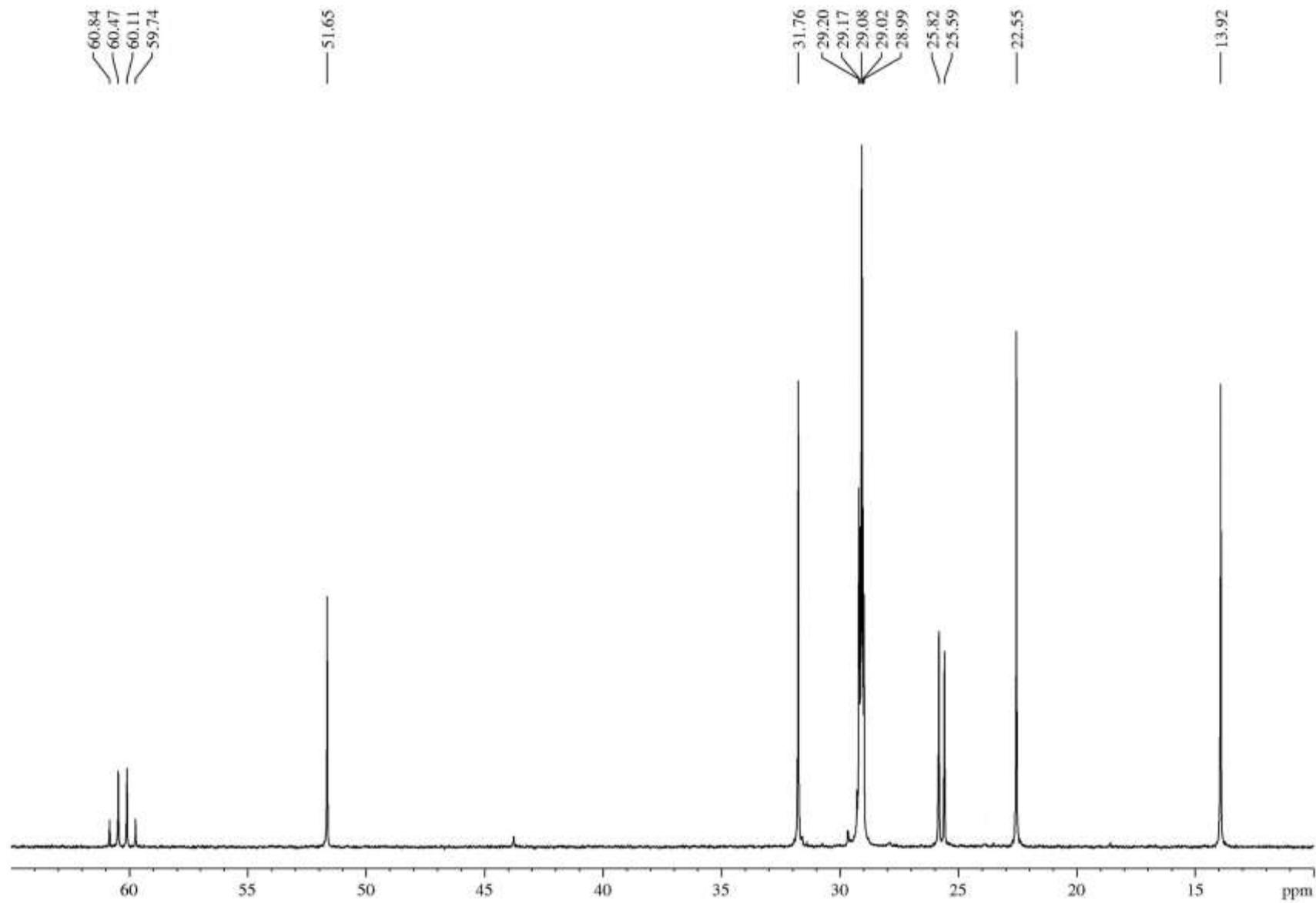


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 , expandido entre 10 e 65 ppm.

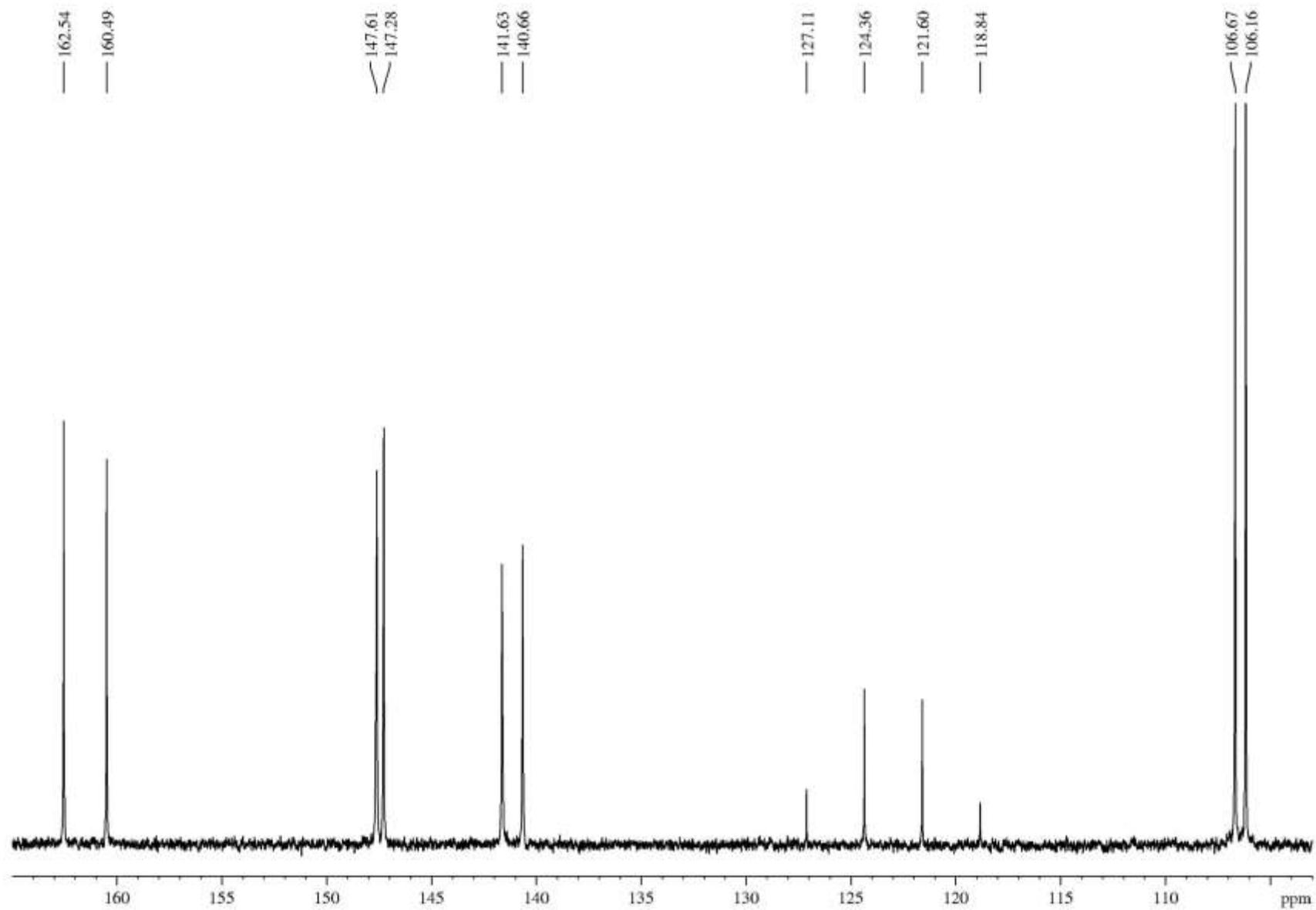
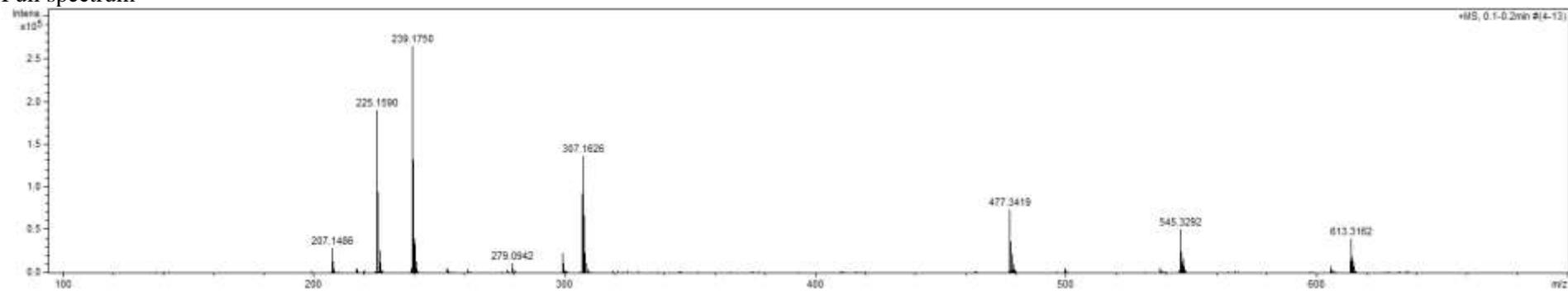
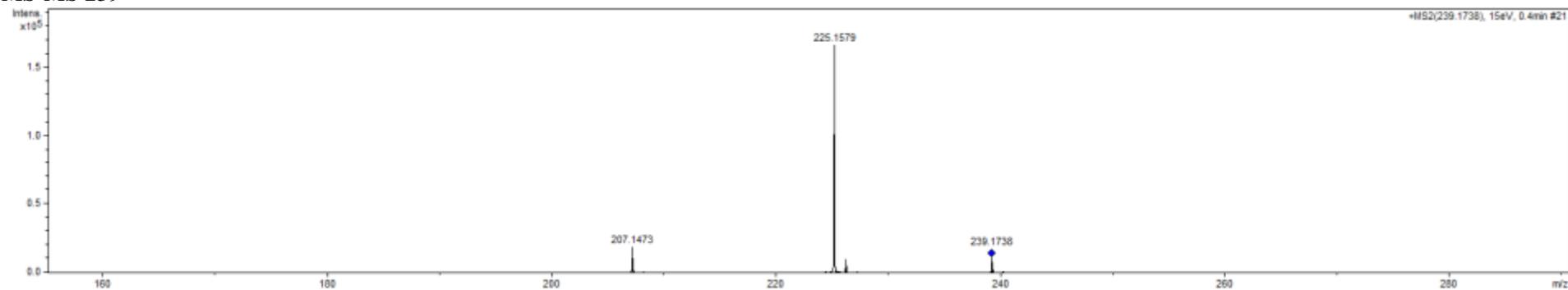


Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 , expandido entre 103 e 165 ppm.

Full spectrum



MS-MS 239



MS-MS 307

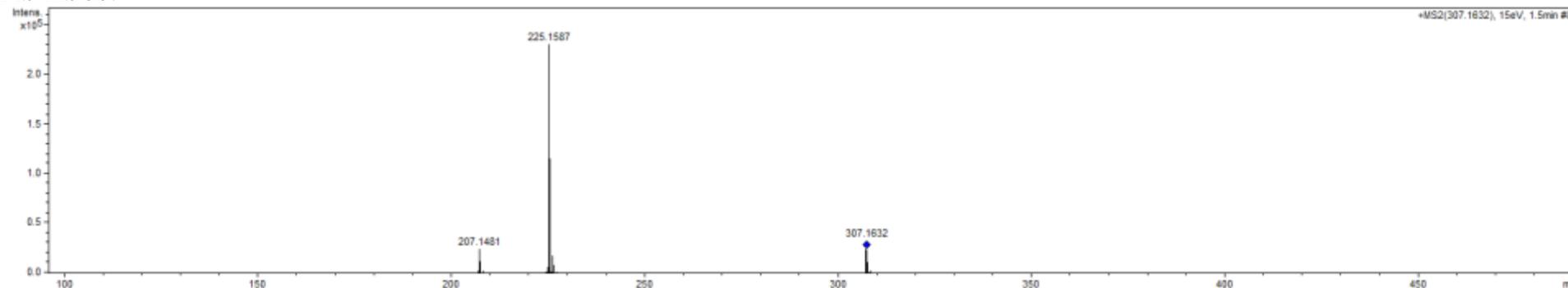


Figura 33: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-octil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (55 %).

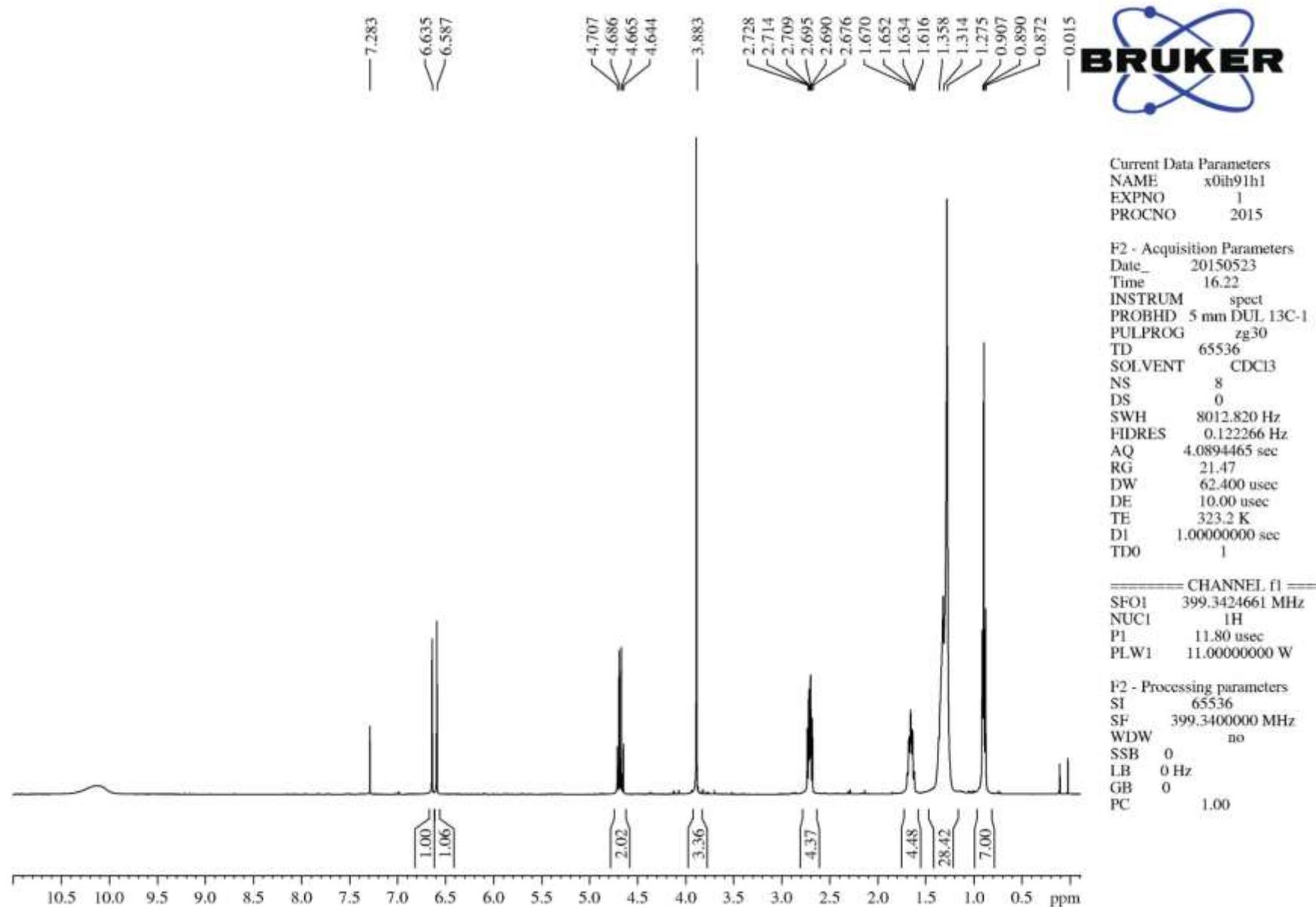


Figura 34: Espectro de RMN de ^1H NMR do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (49%) e metil 3(5)-nonil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (51%) em CDCl_3 .

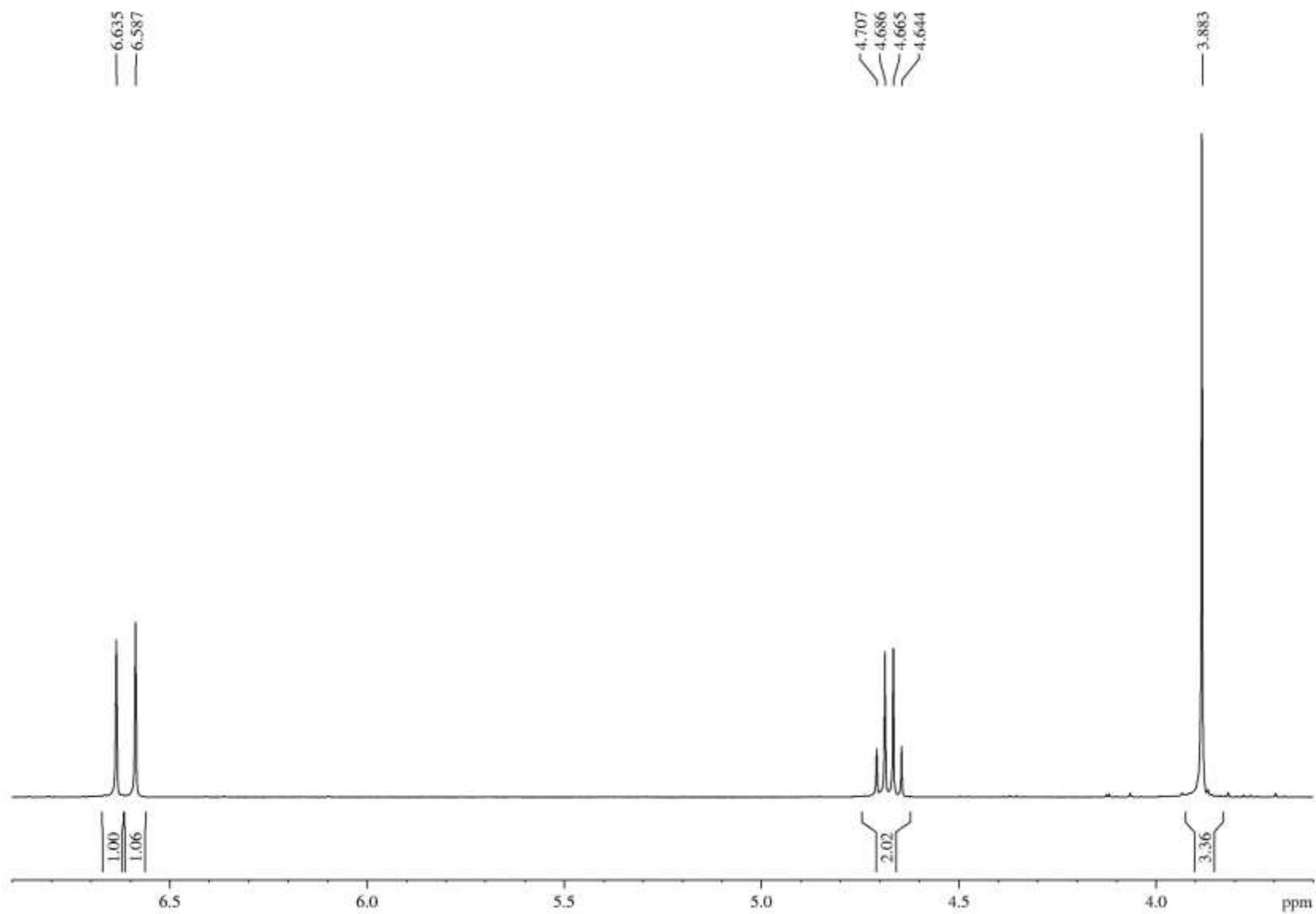


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (49%) e metil 3(5)-nonil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (51%) em CDCl_3 , expandido entre 3.6 e 6.9 ppm.

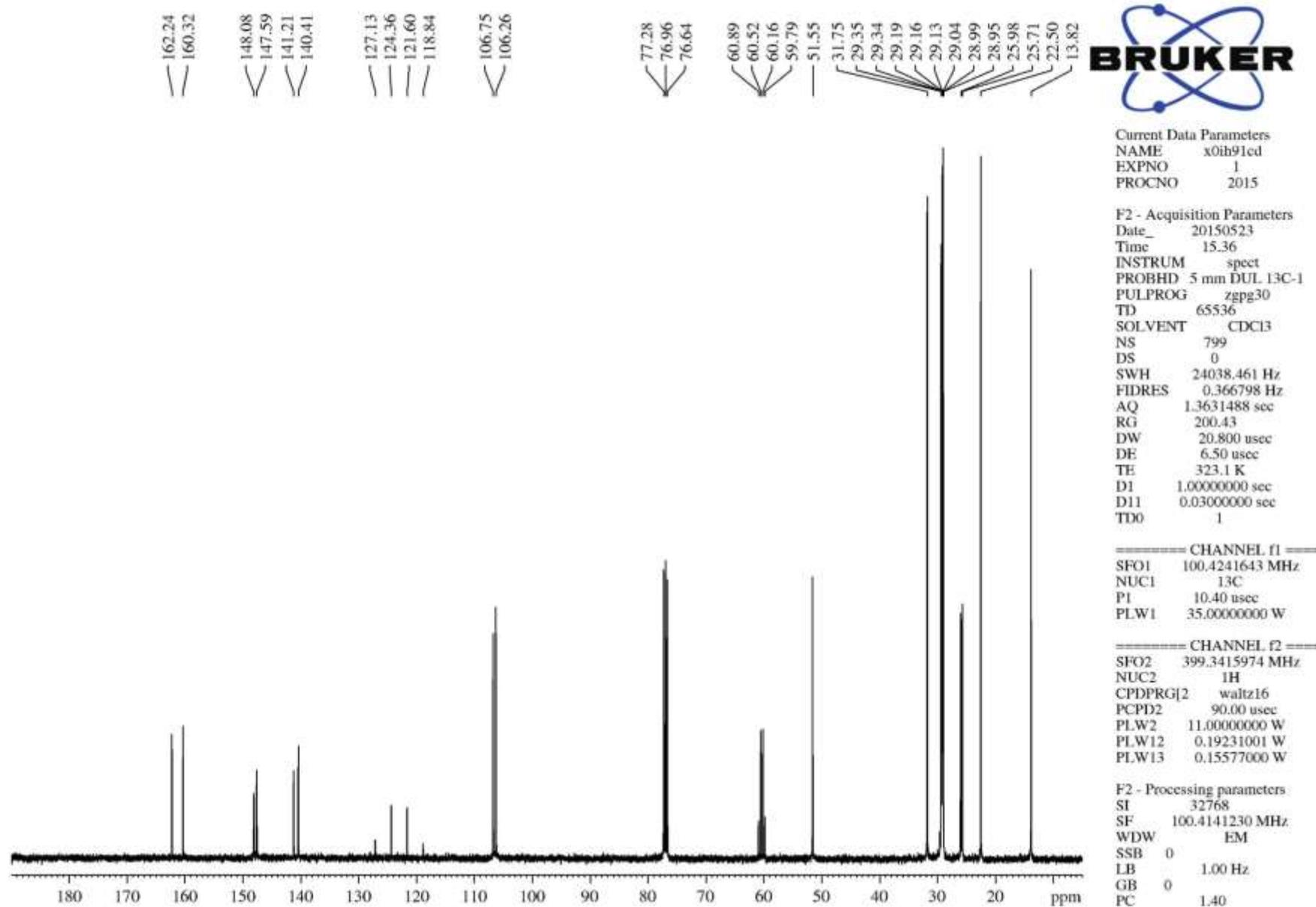


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 .

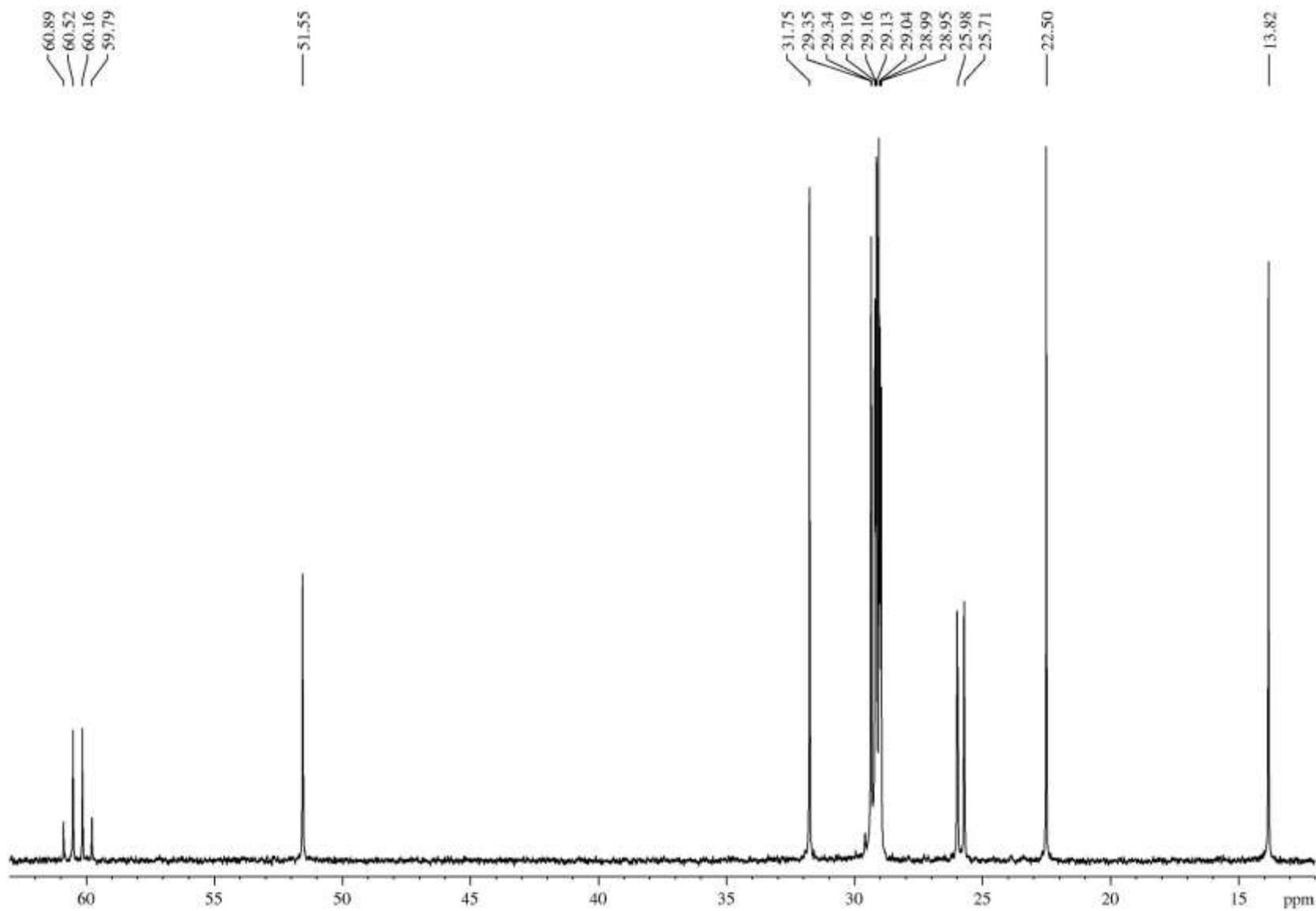


Figura 38: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 , expandido entre 12 e 63 ppm.

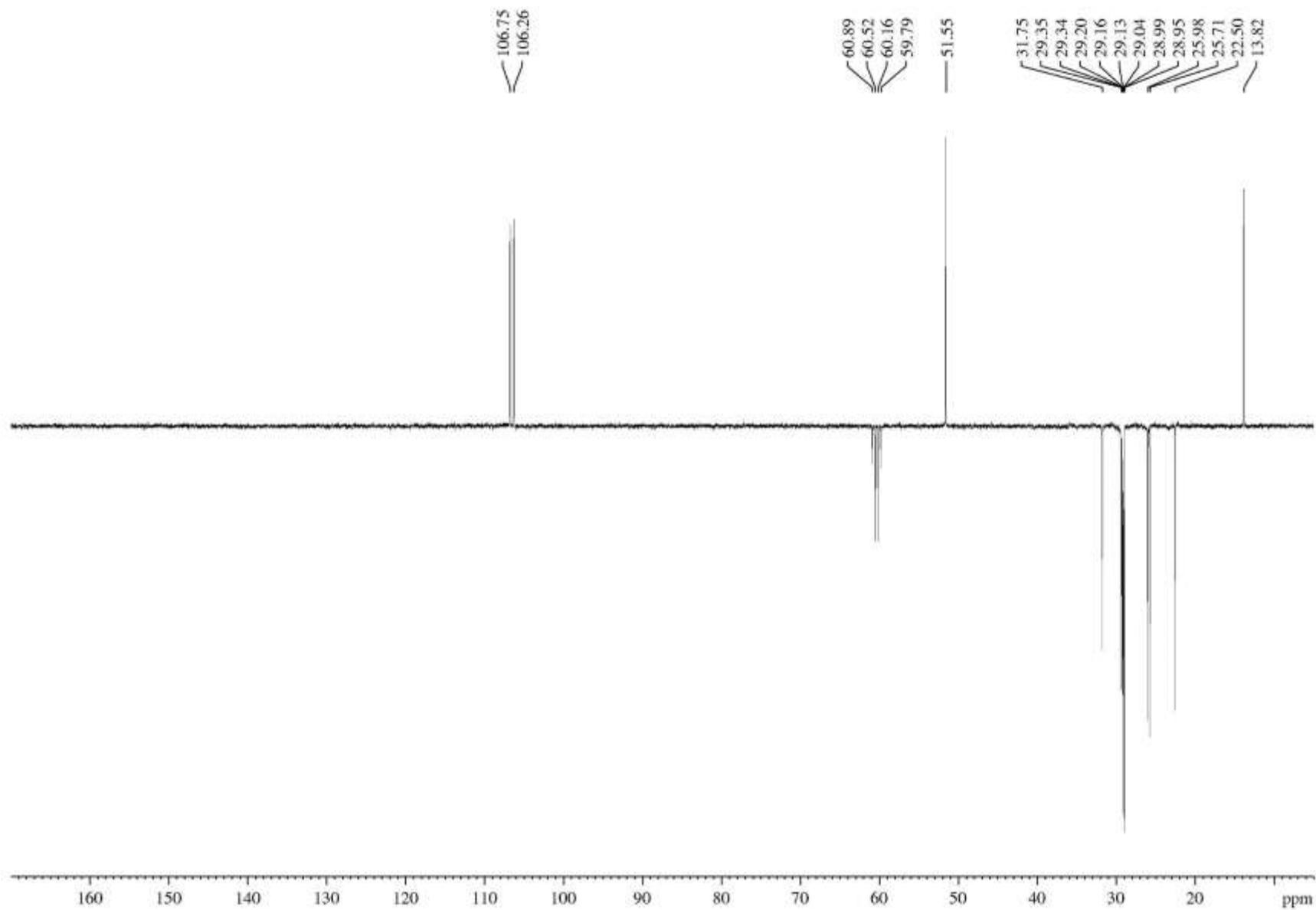
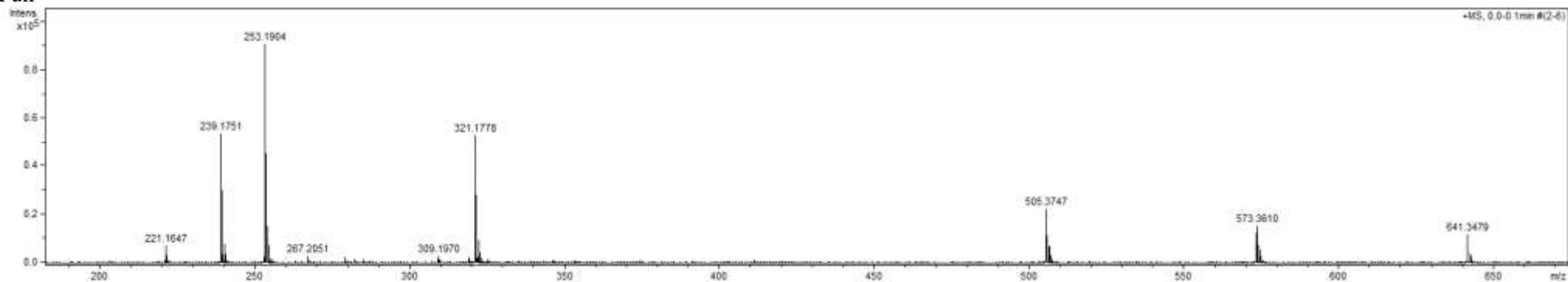
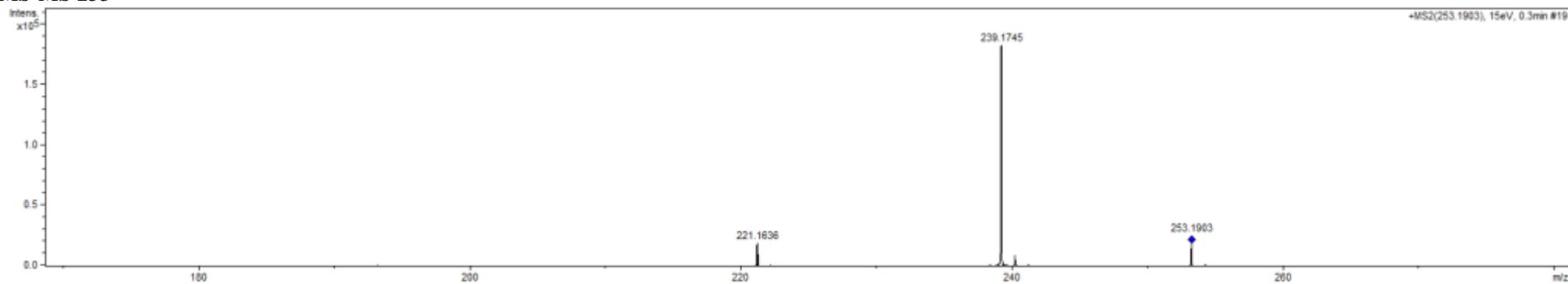


Figura 39: DEPT135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-nonil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (55%) em CDCl_3 .

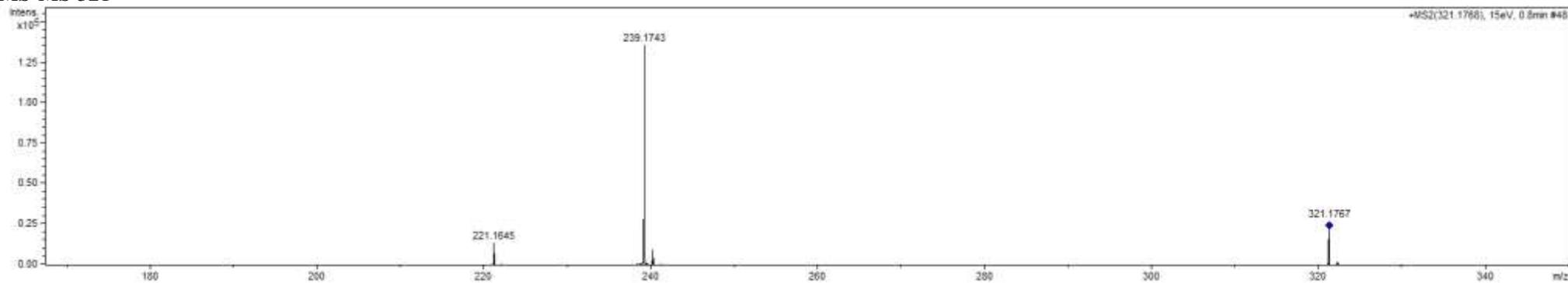
Full



MS-MS 253



MS-MS 321



HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-nonyl-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (45%) e metil 3(5)-nonyl-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (55 %).

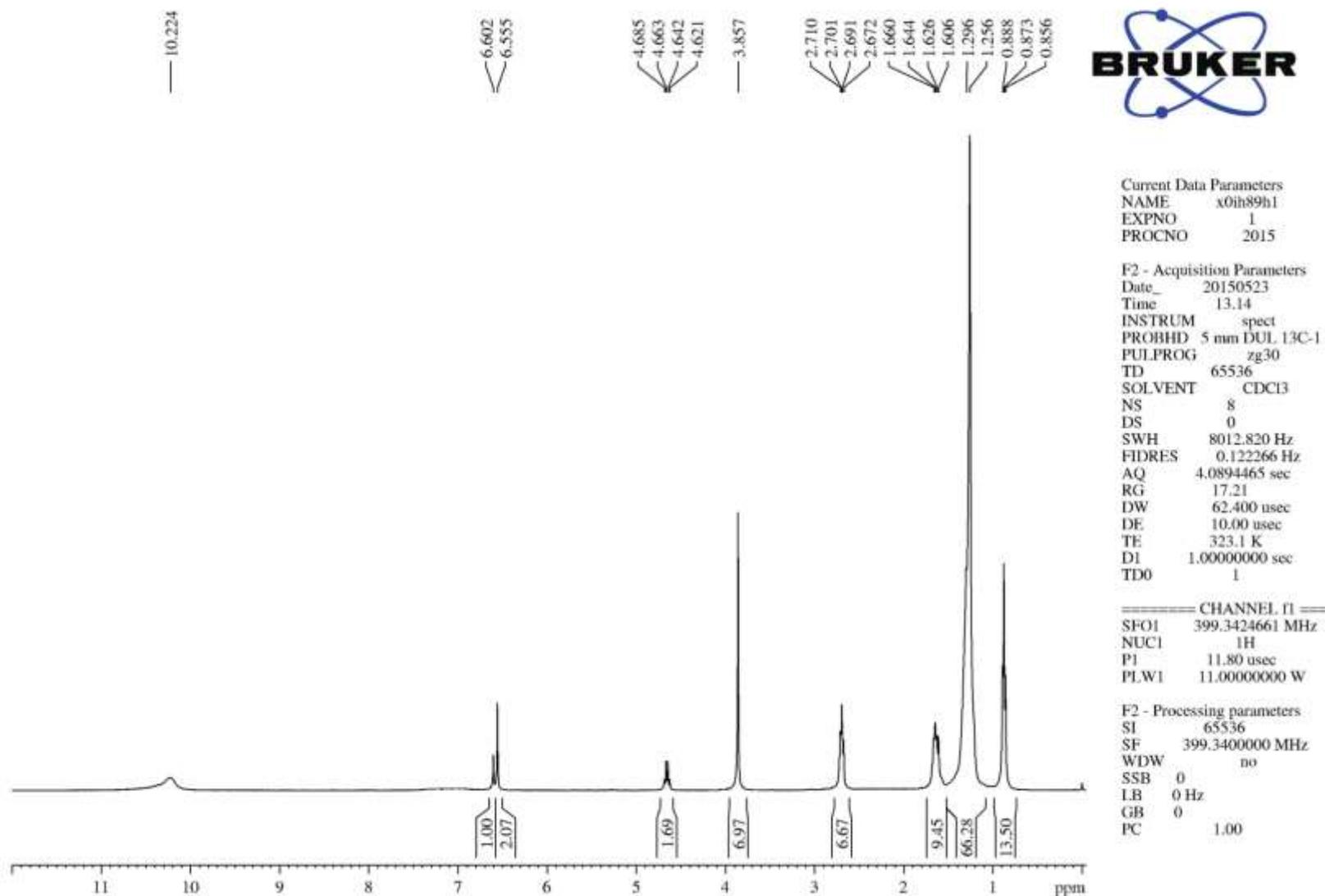


Figura 40: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (33%) e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (67%) em CDCl_3 .

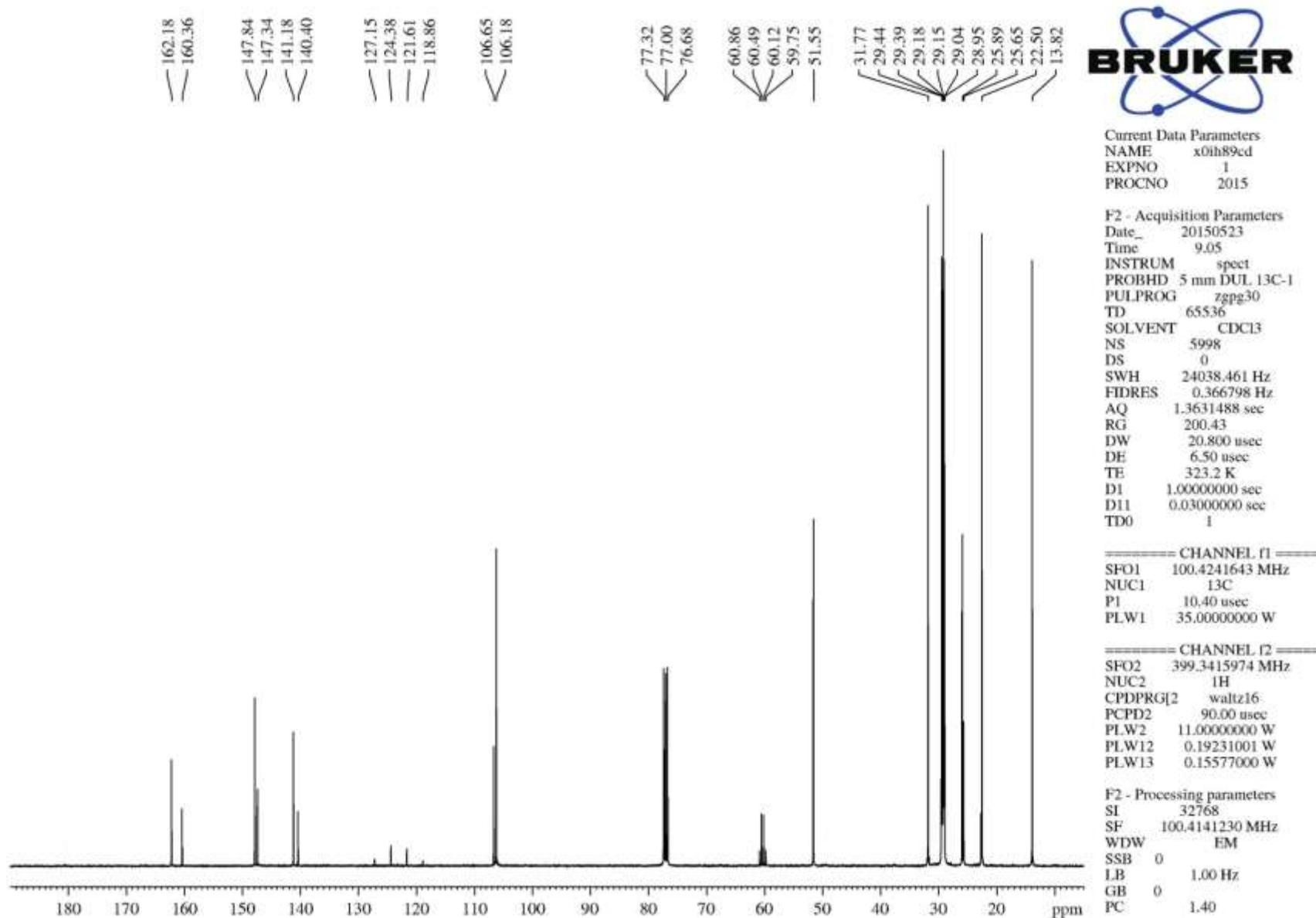


Figura 41: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (33%) e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (67%) em CDCl_3 .

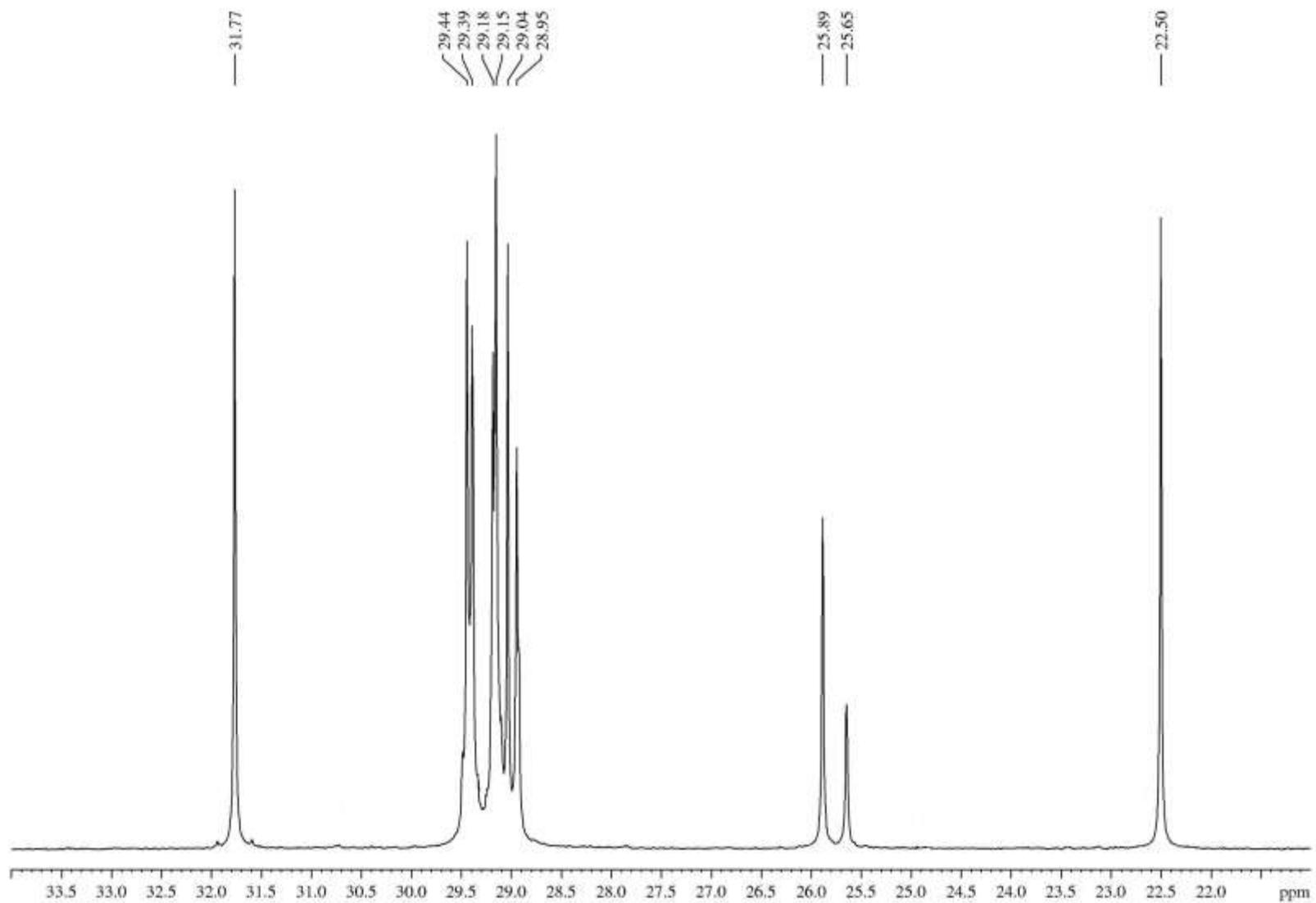


Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (33%) e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (67%) em CDCl_3 , expandido entre 21 e 34 ppm.

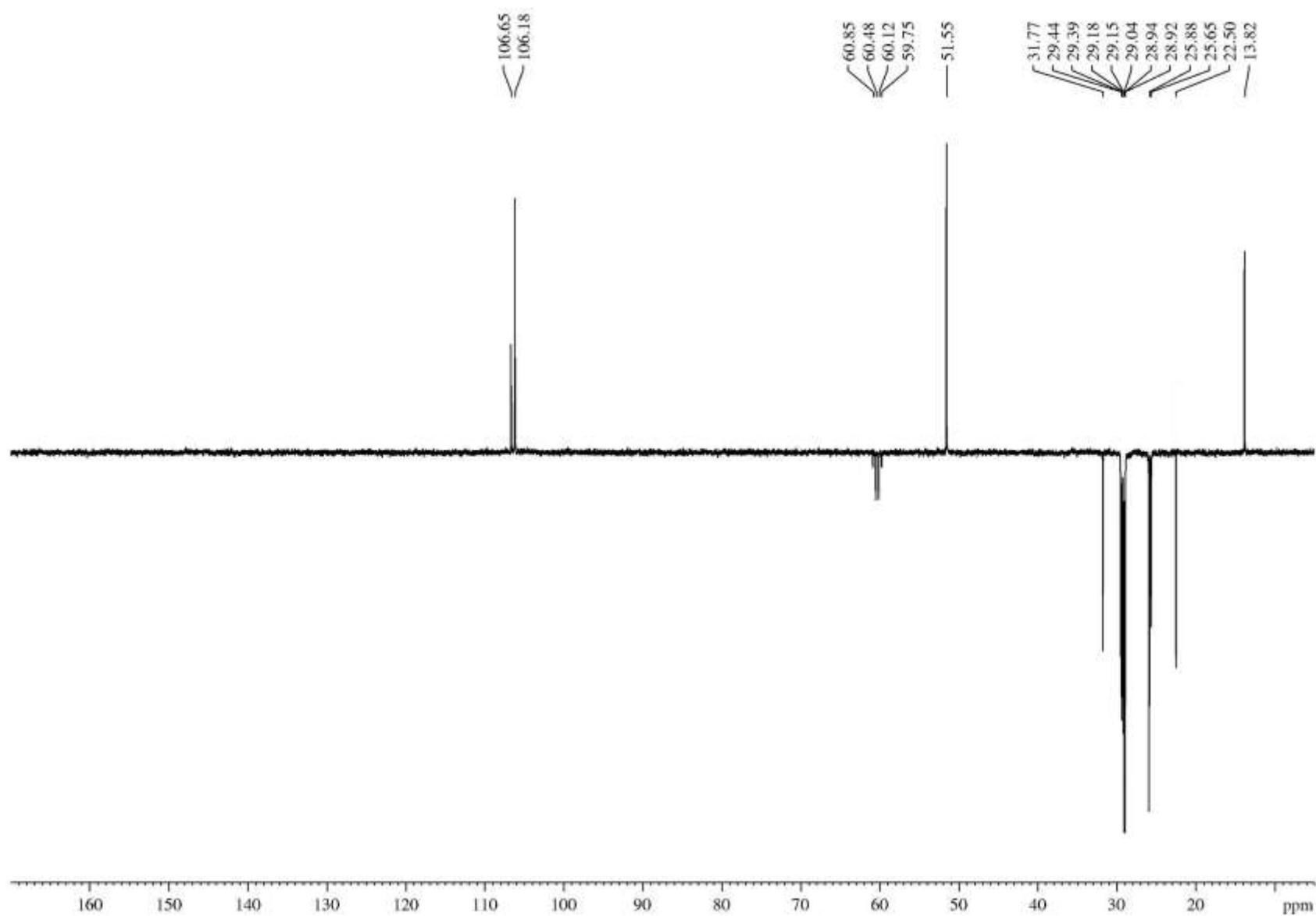
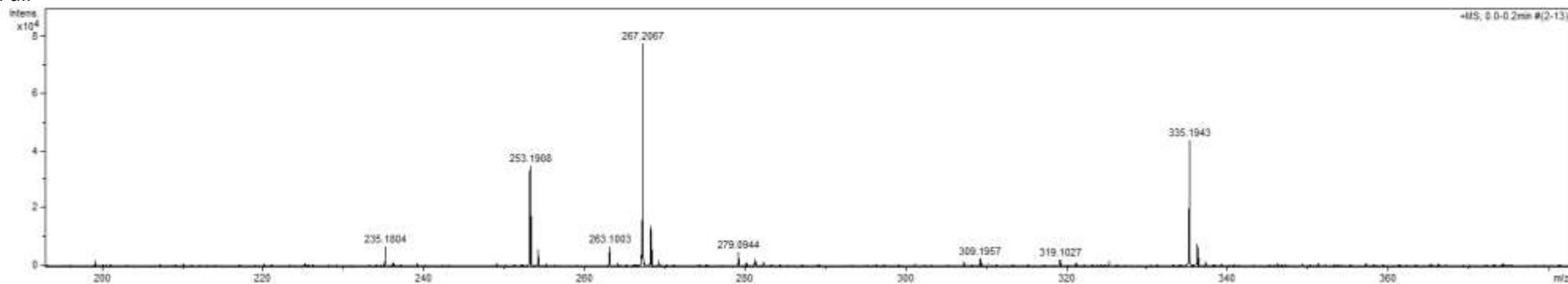
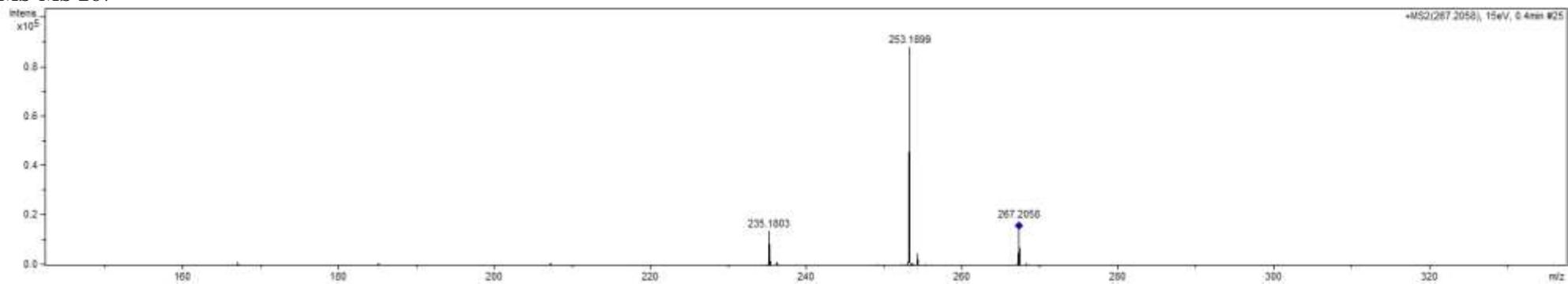


Figura 43: DEPT Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (33%) e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (67%) em CDCl_3 .

Full



MS-MS 267



MS-MS 335

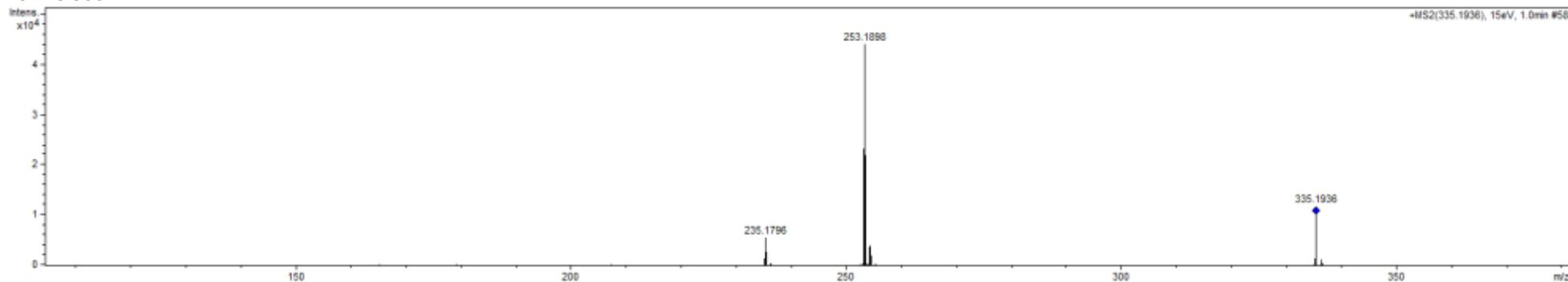


Figura 44: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (33%) e metil 3(5)-decil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (67%).

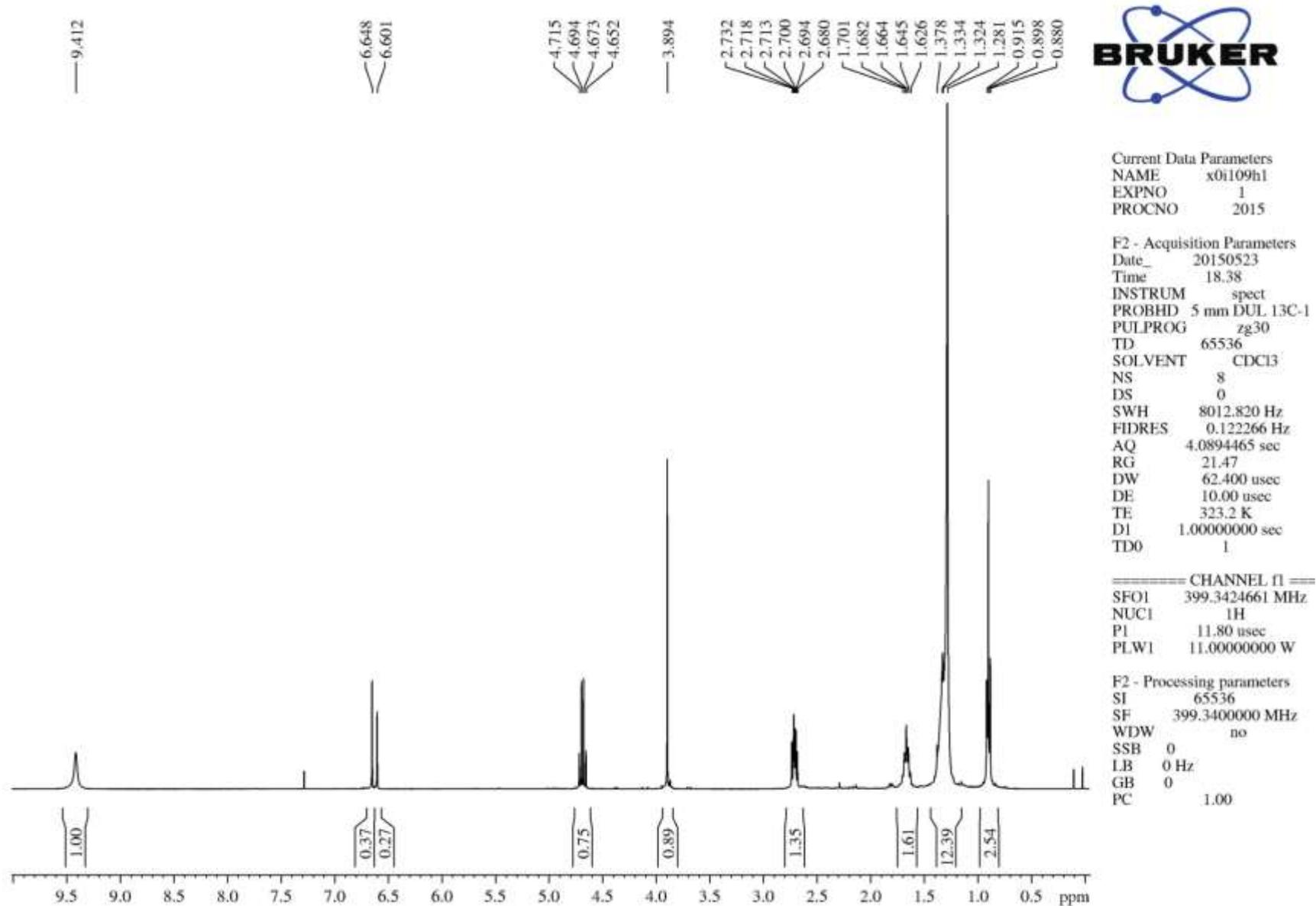


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (57%) e metil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (43%) em CDCl_3 .

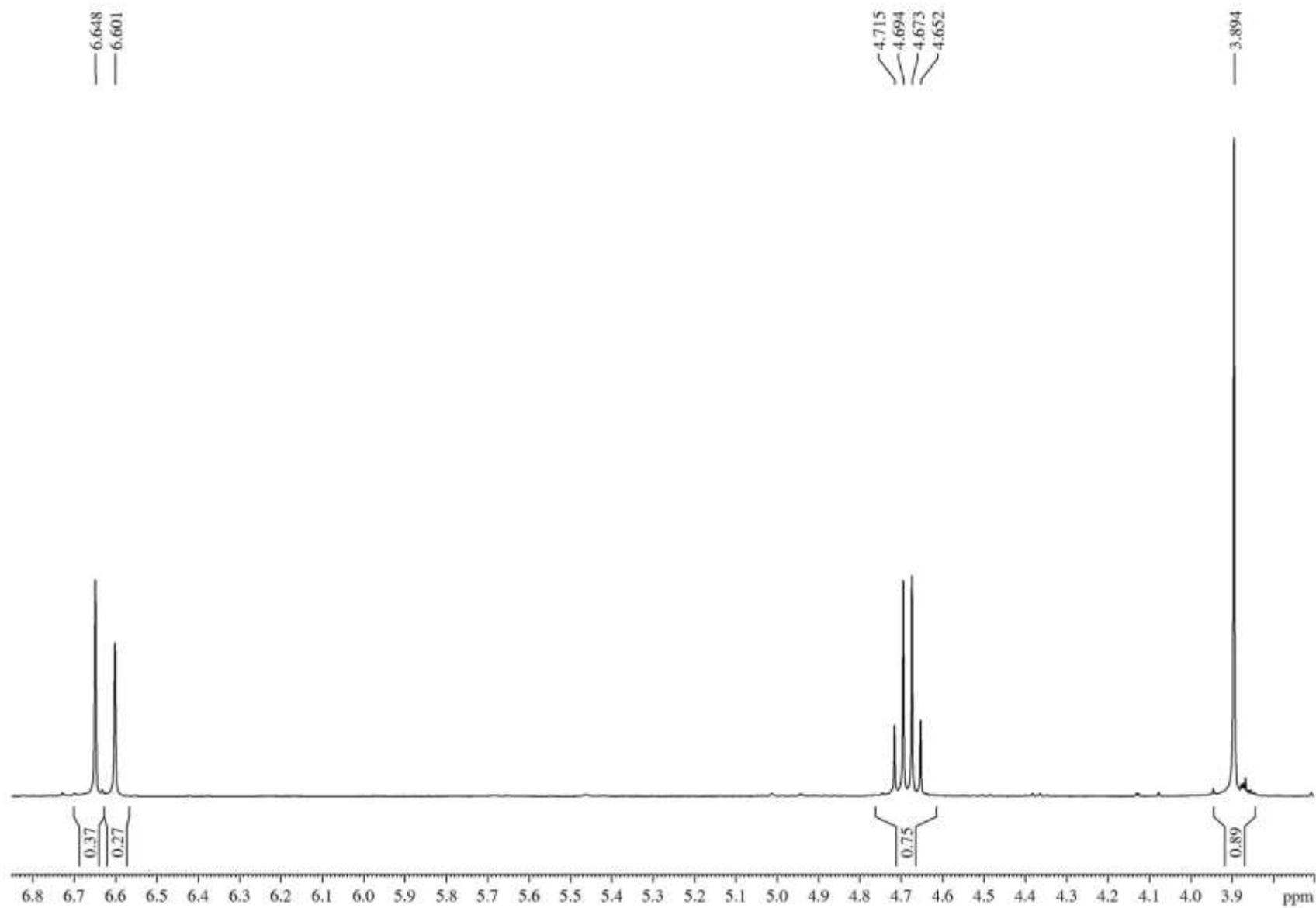


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-undecil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (57%) e metil 3(5)-undecil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (43%) em CDCl_3 , expandido entre 3.7 – 6.85 ppm.

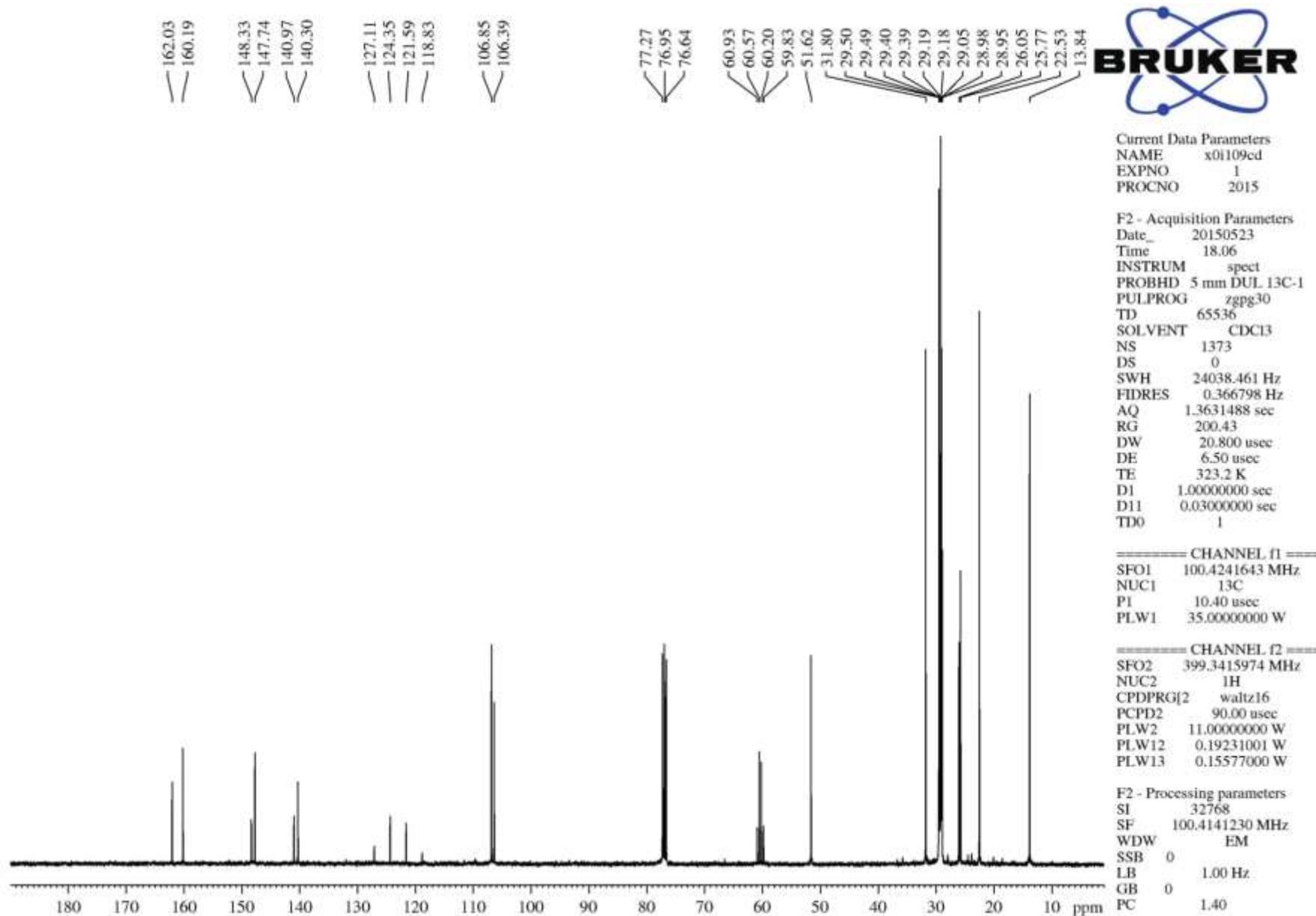


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (57%) e metil 3(5)-undecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (43%) em CDCl_3 .

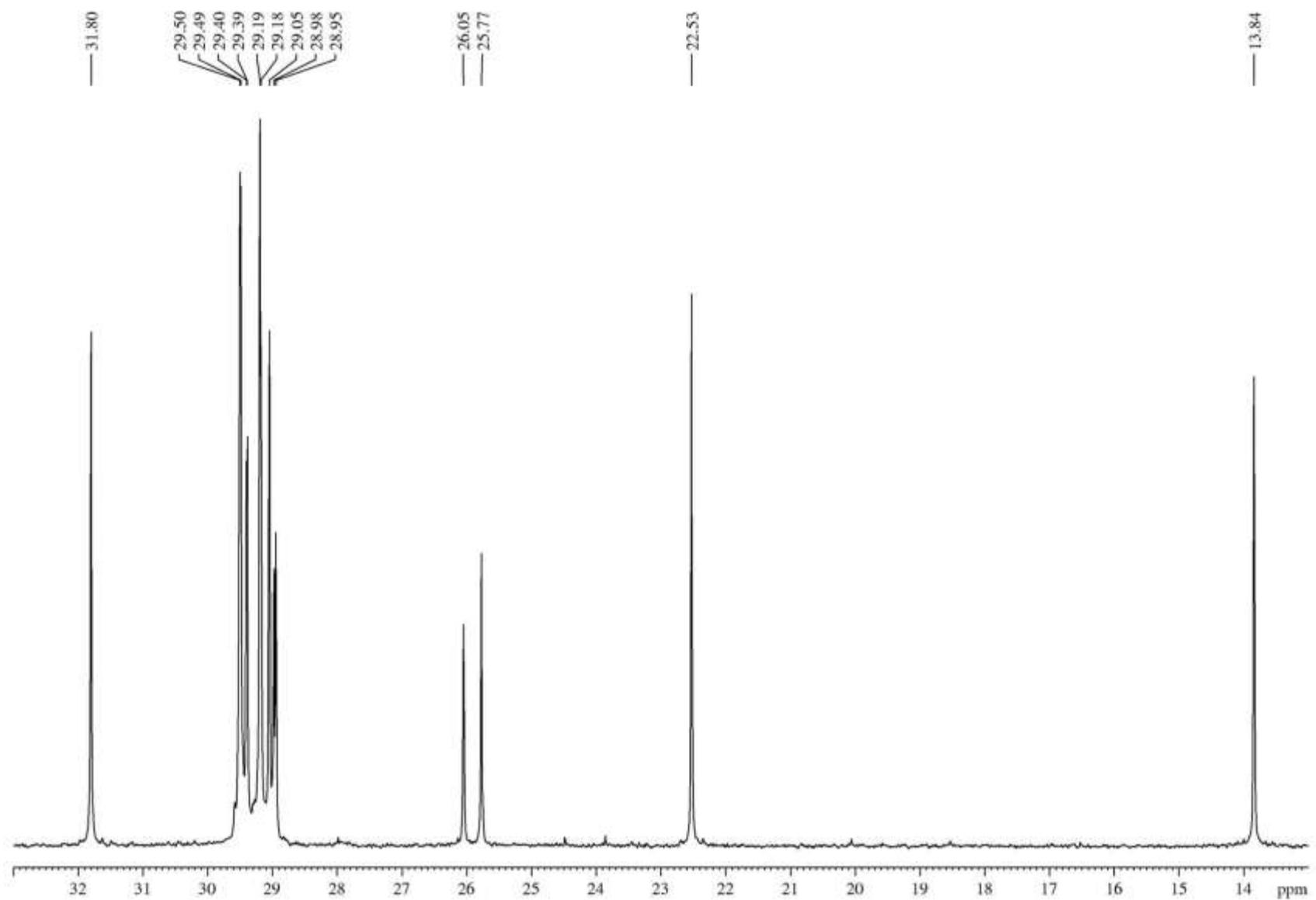
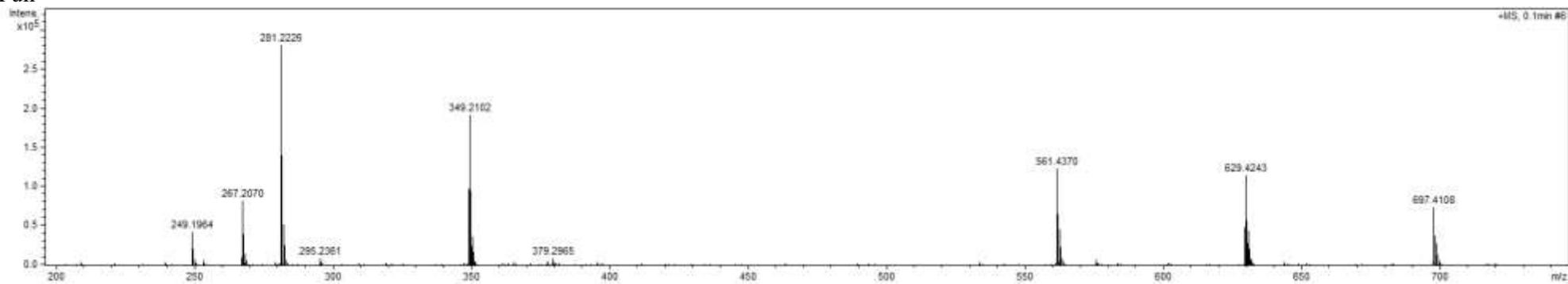
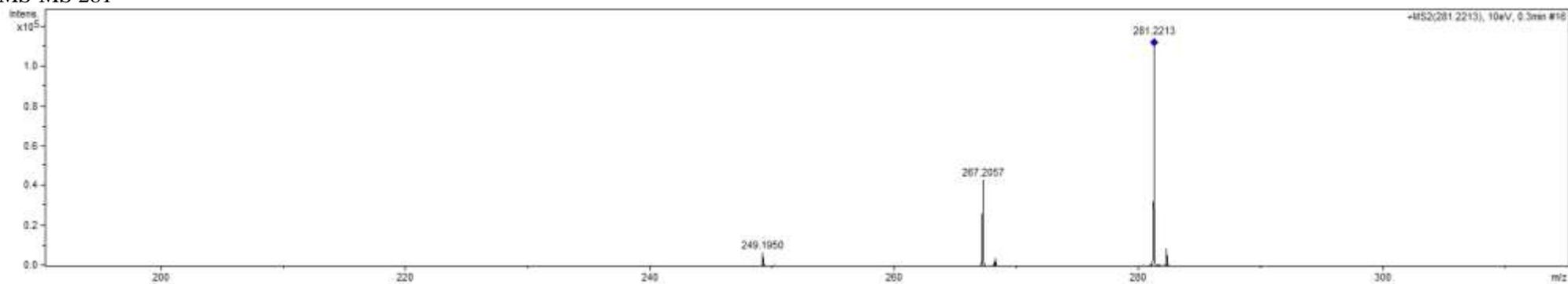


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-undecil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (57%) e metil 3(5)-undecil-1*H*-pirazol 5(3)-carboxilato (43%) em CDCl_3 , expandido entre 13 – 33 ppm.

Full



MS-MS 281



MS-MS 349

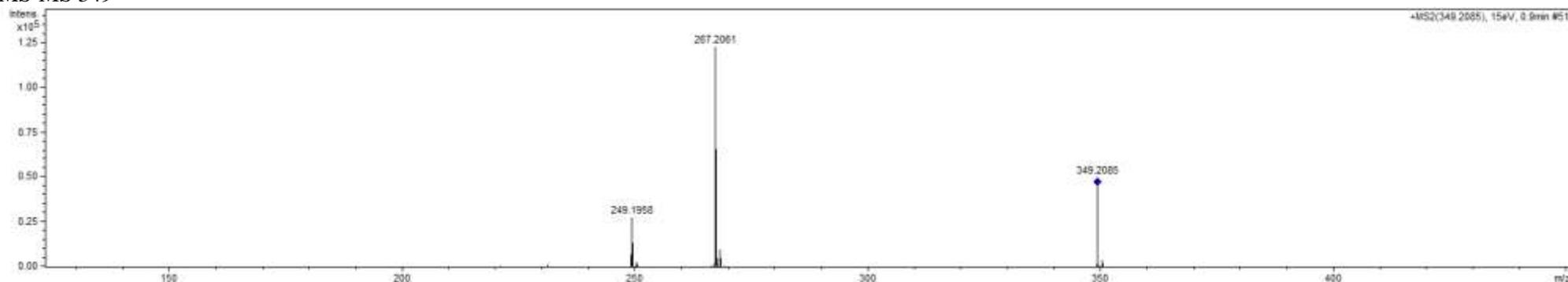


Figura 49: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-tridecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (57%) e metil 3(5)-tridecil-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (43%).

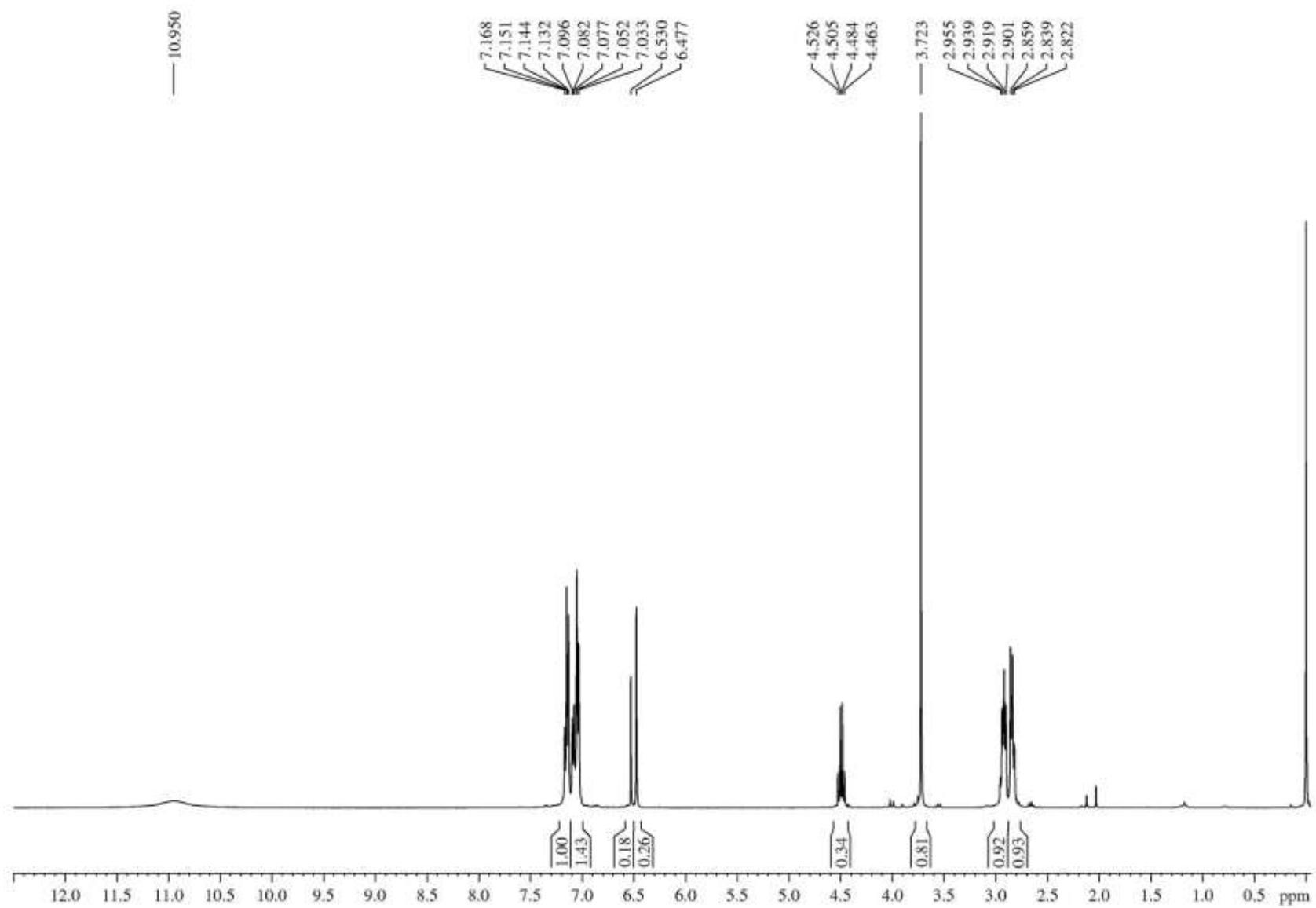


Figura 49: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-pheniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (41%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (59%) em CDCl_3 .

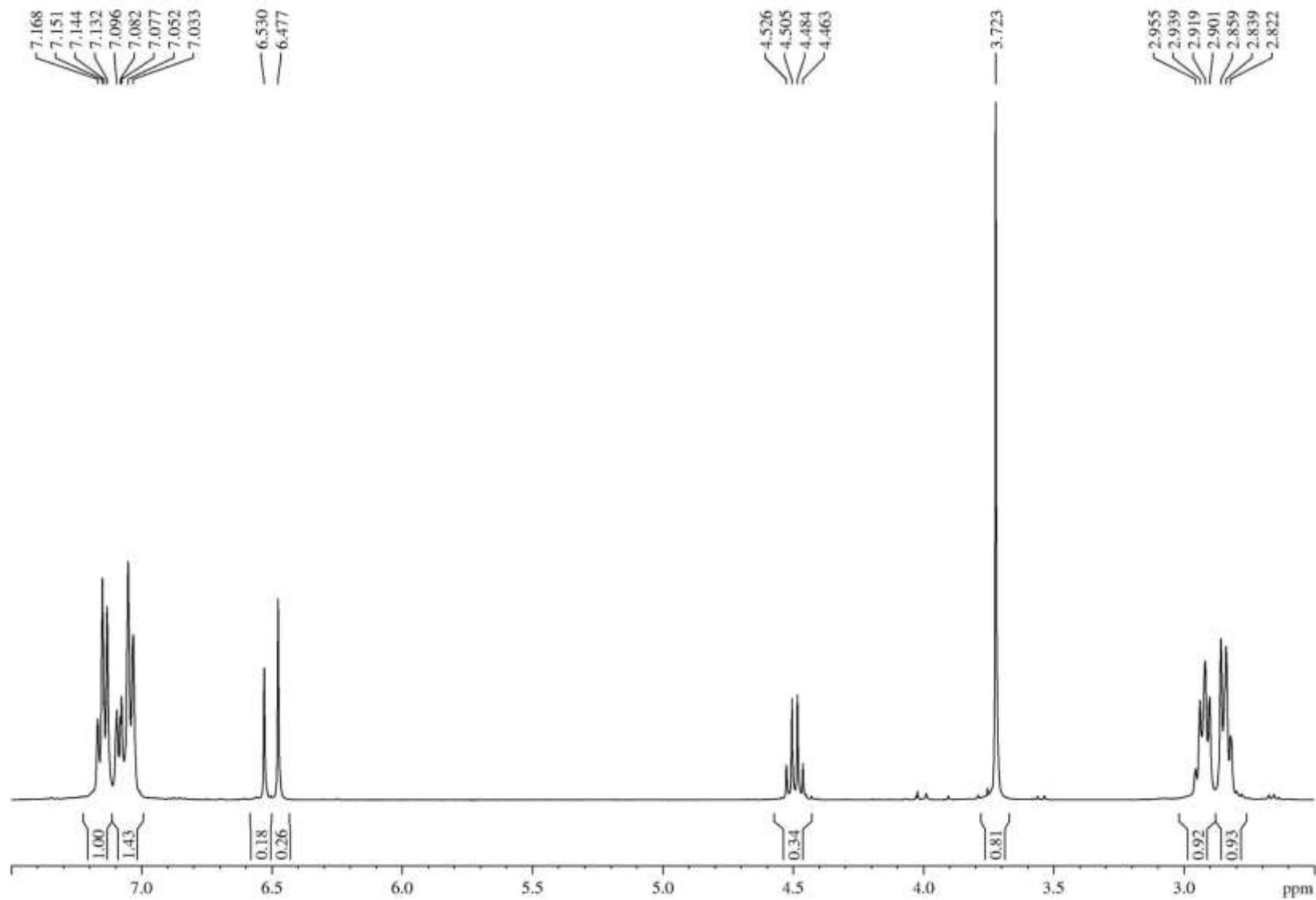


Figura 50: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (41%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (59%) em CDCl_3 , expandido entre 2.5 – 7.5 ppm.

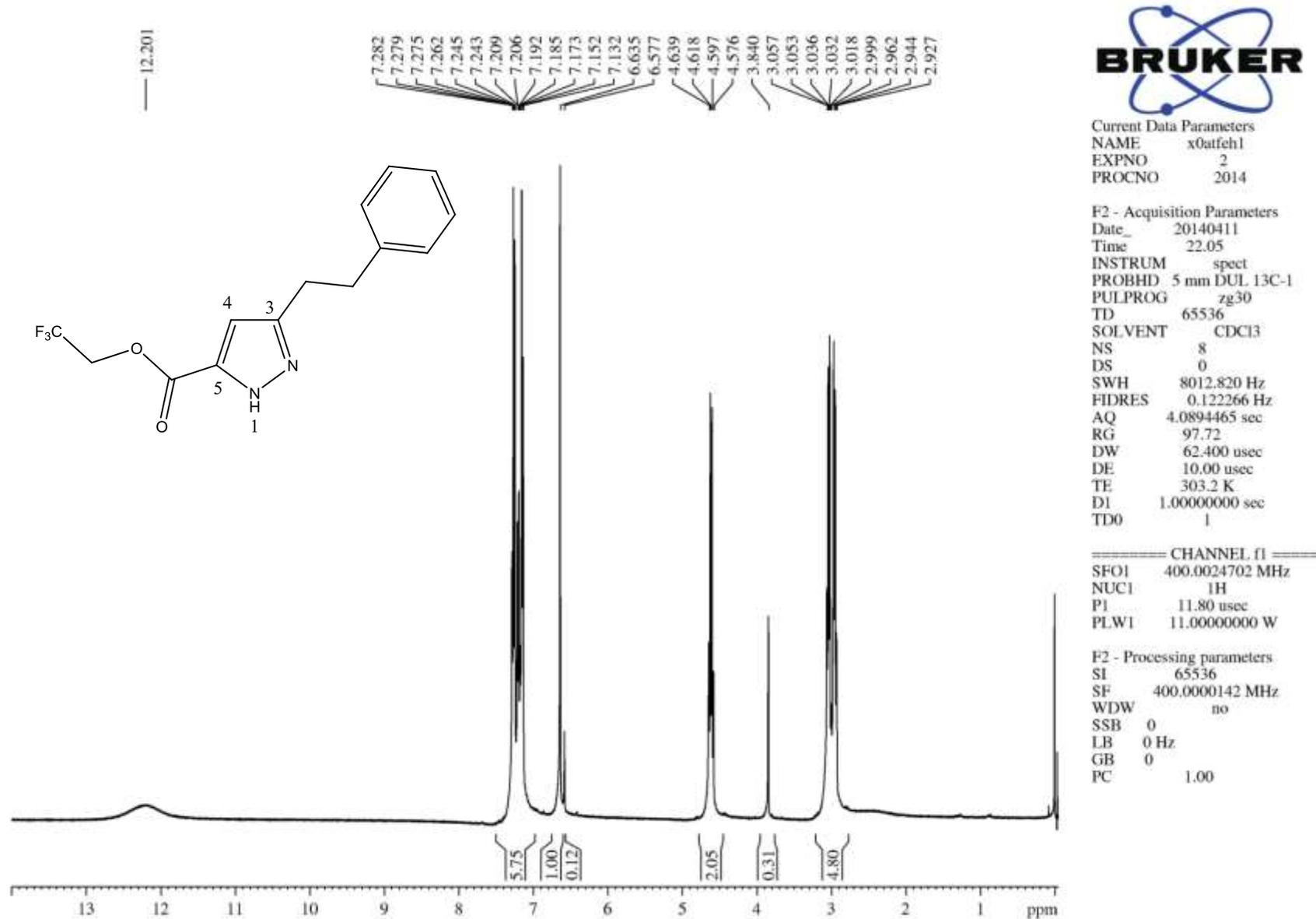


Figura 51: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl_3 . Depois da recristalização em hexano.

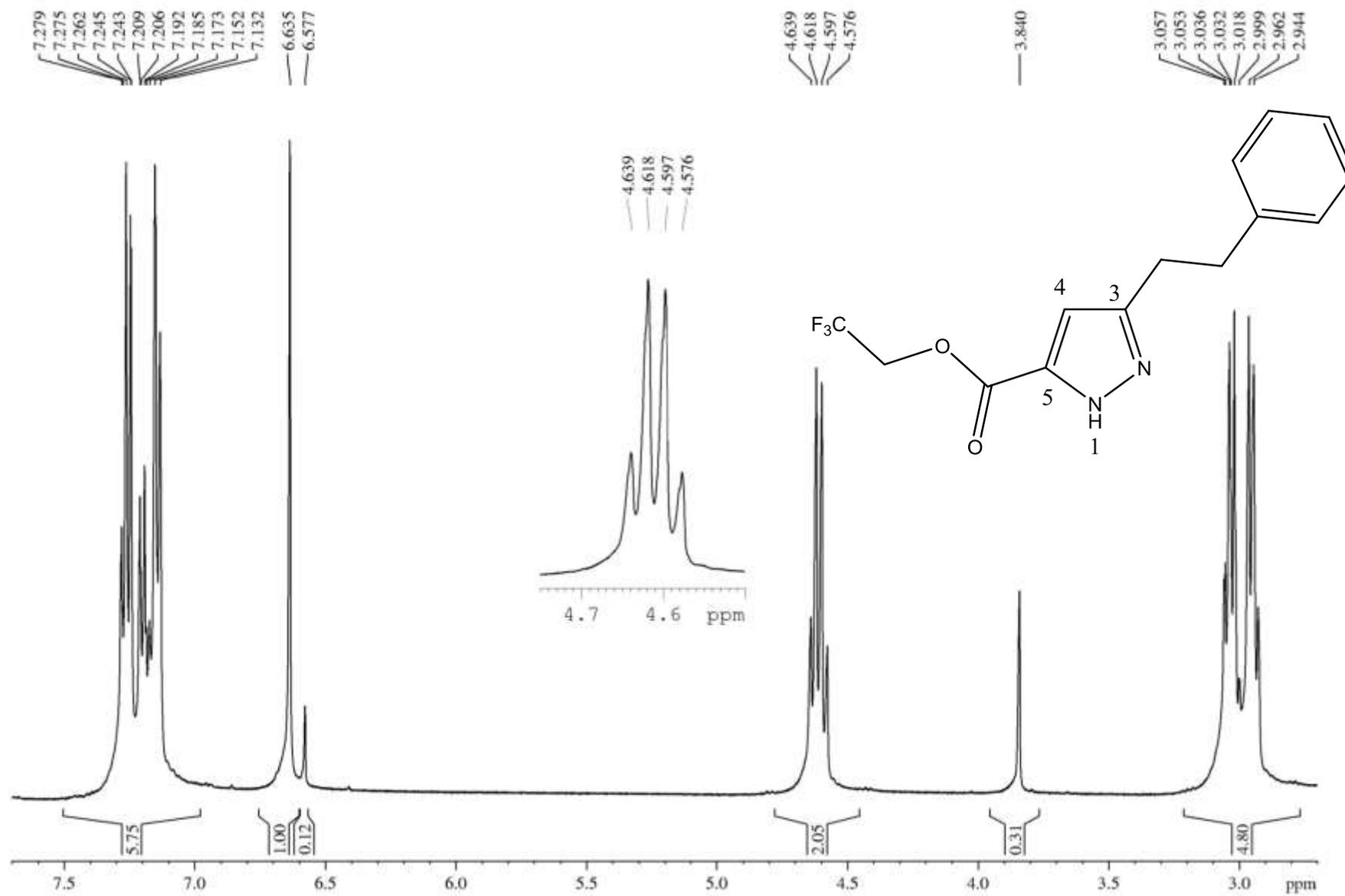
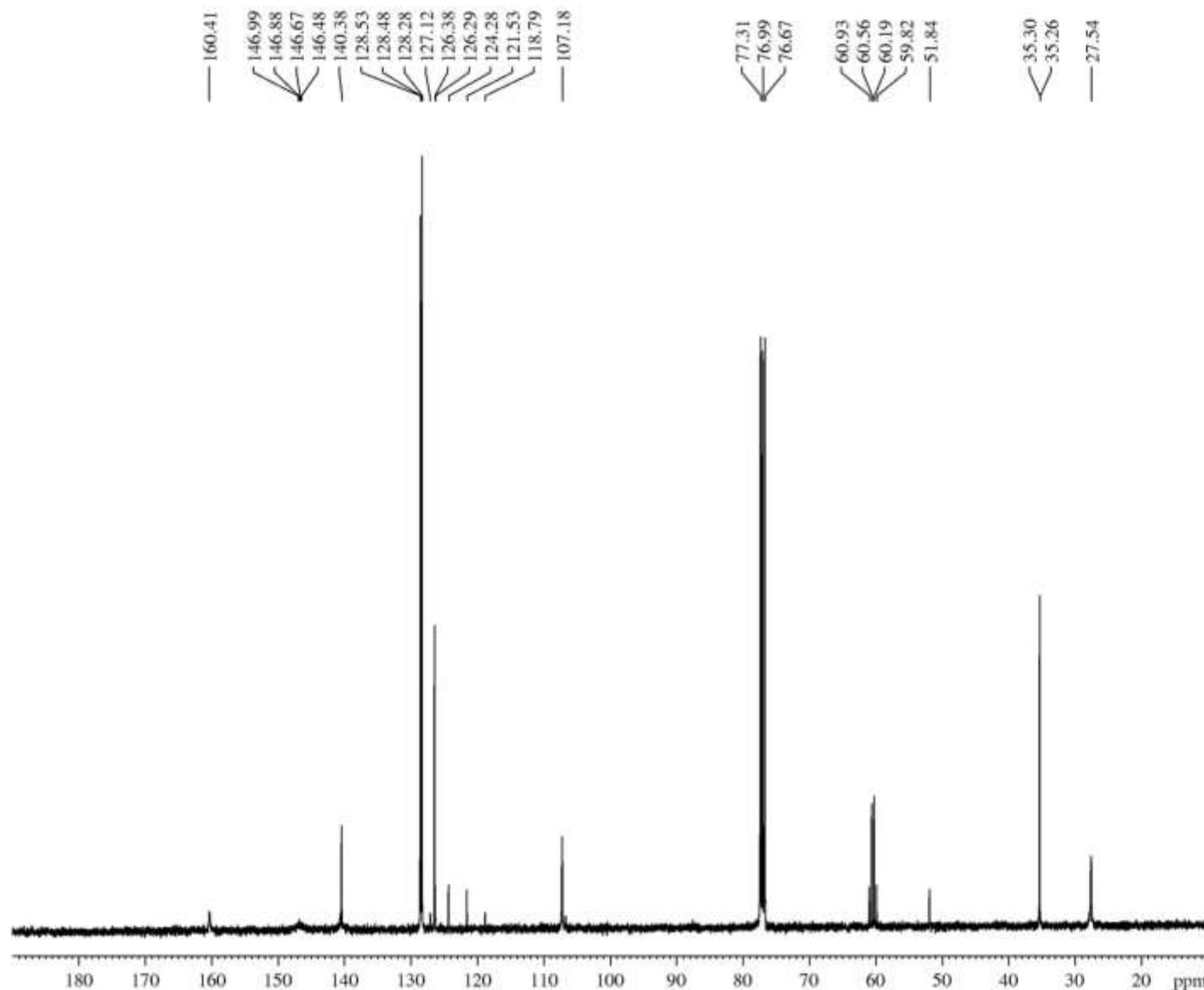


Figura 52: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletíl)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletíl)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl_3 , expandido entre 2.7 e 7.7 ppm.



Current Data Parameters
 NAME x0atfeed
 EXPNO 2
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140411
 Time 22.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 959
 DS 0
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.43
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 303.1 K
 D1 3.0000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.5901371 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 PLW1 35.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.0016000 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W
 PLW13 0.15577000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.5800832 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 53: Espectro de RMN de ¹³C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl₃.

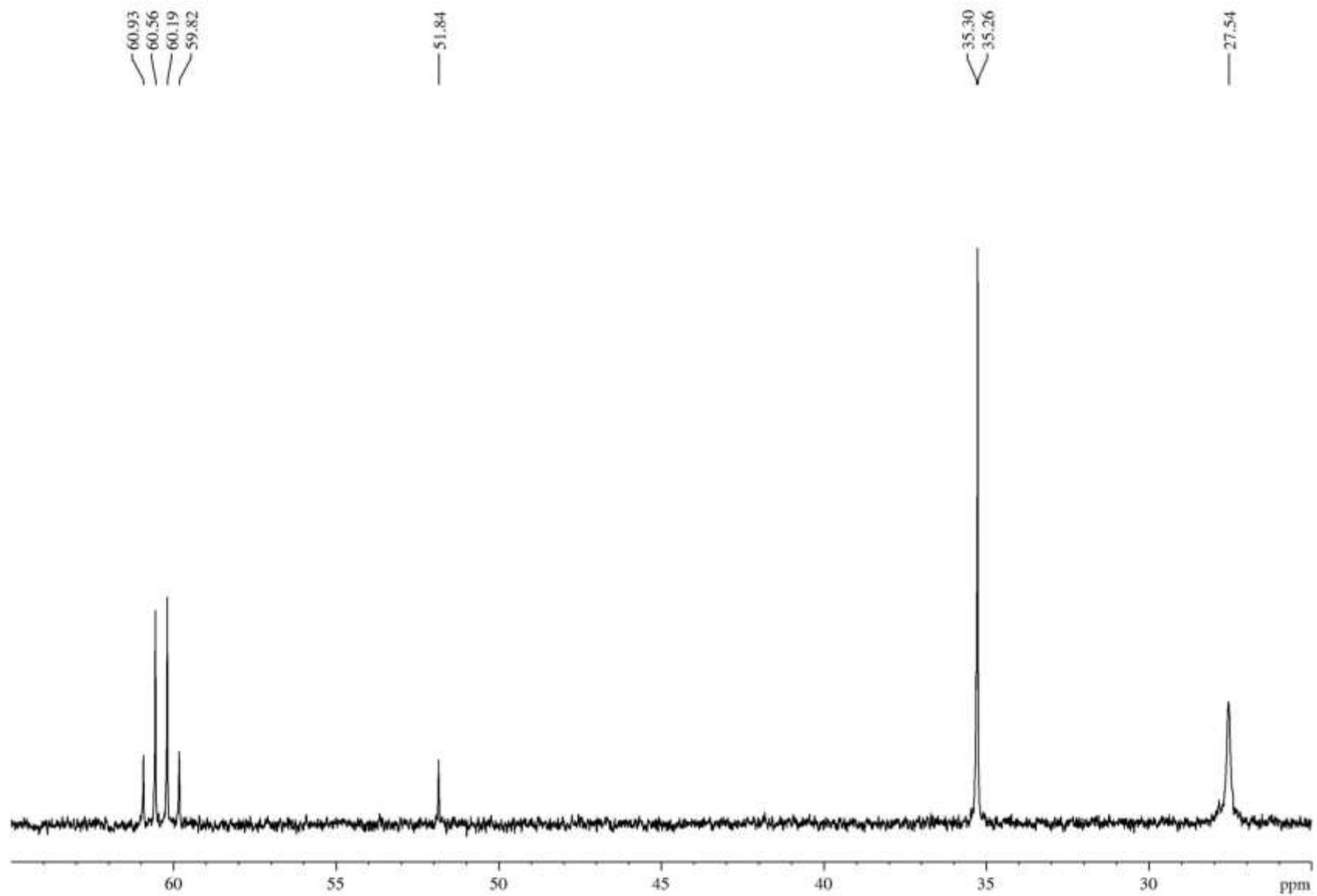


Figura 54: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl_3 , expandido entre 25 e 65 ppm.

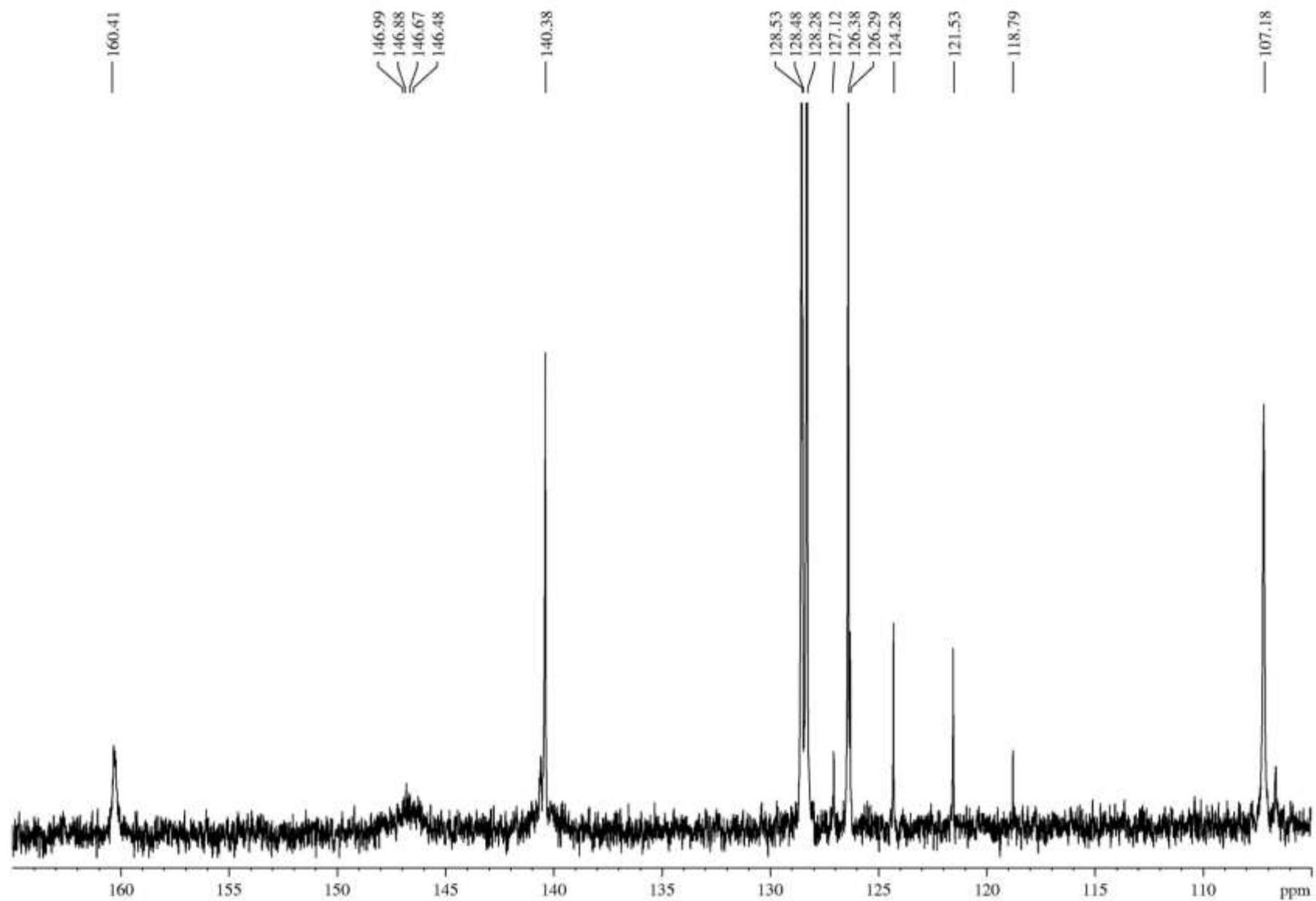


Figura 55: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl_3 , expandido entre 105 e 165 ppm.

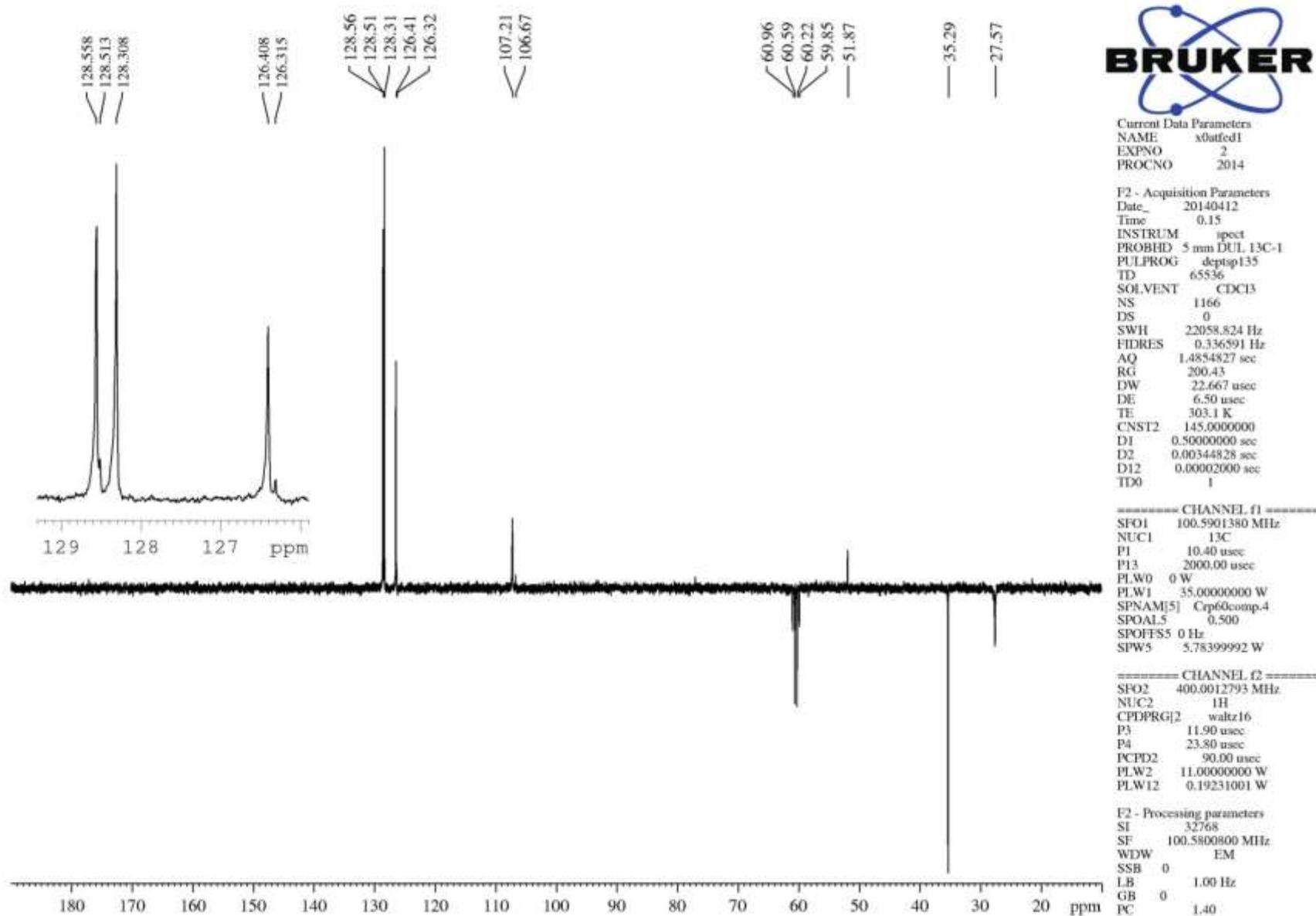
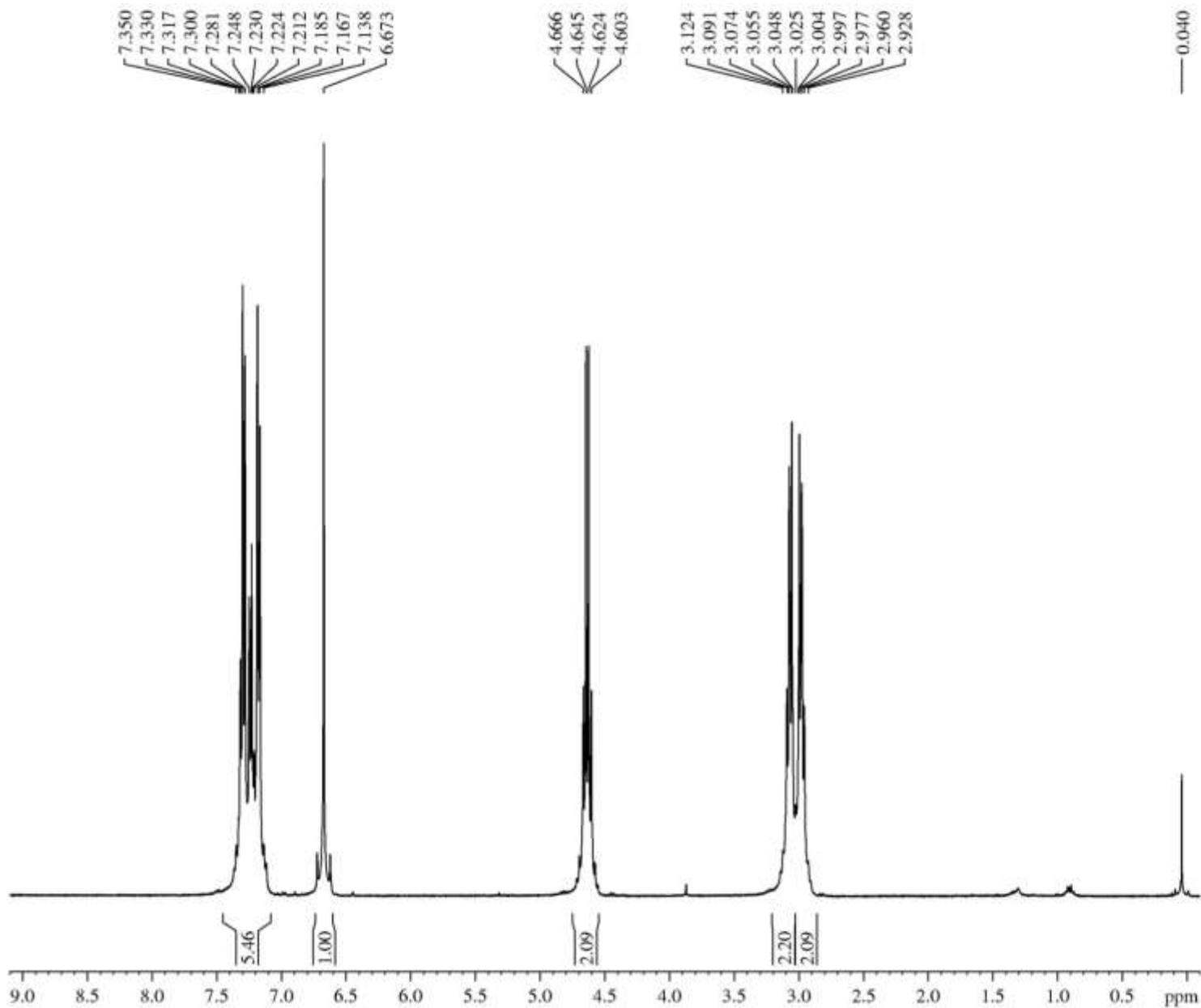


Figura 56: DEPT 135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (89%) e metil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato (11%) em CDCl_3 .



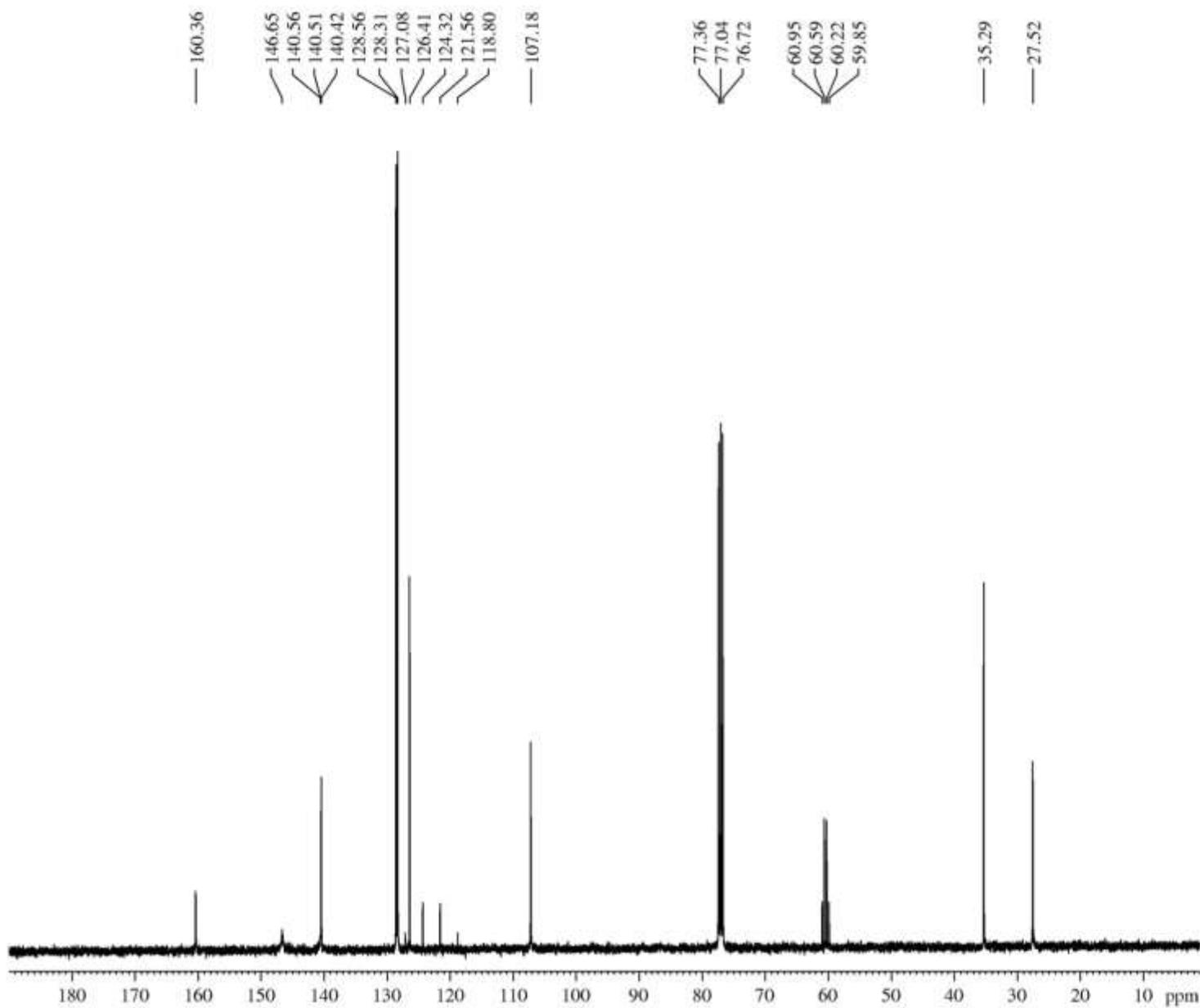
Current Data Parameters
 NAME x0oh40h1
 EXPNO 1
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141003
 Time 19.42
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 97.72
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 399.7324685 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.80 usec
 PLW1 11.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 399.7300000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figura 57: Espectro de RMN de ¹H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato em CDCl₃.



Current Data Parameters
 NAME x0oh40cd
 EXPNO 1
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141003
 Time 19.56
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 568
 DS 0
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.43
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 D1 3.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.5222387 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 PLW1 35.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 399.7315989 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W
 PLW13 0.15577000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.5121880 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 58: Espectro de RMN de ¹³C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato em CDCl₃.

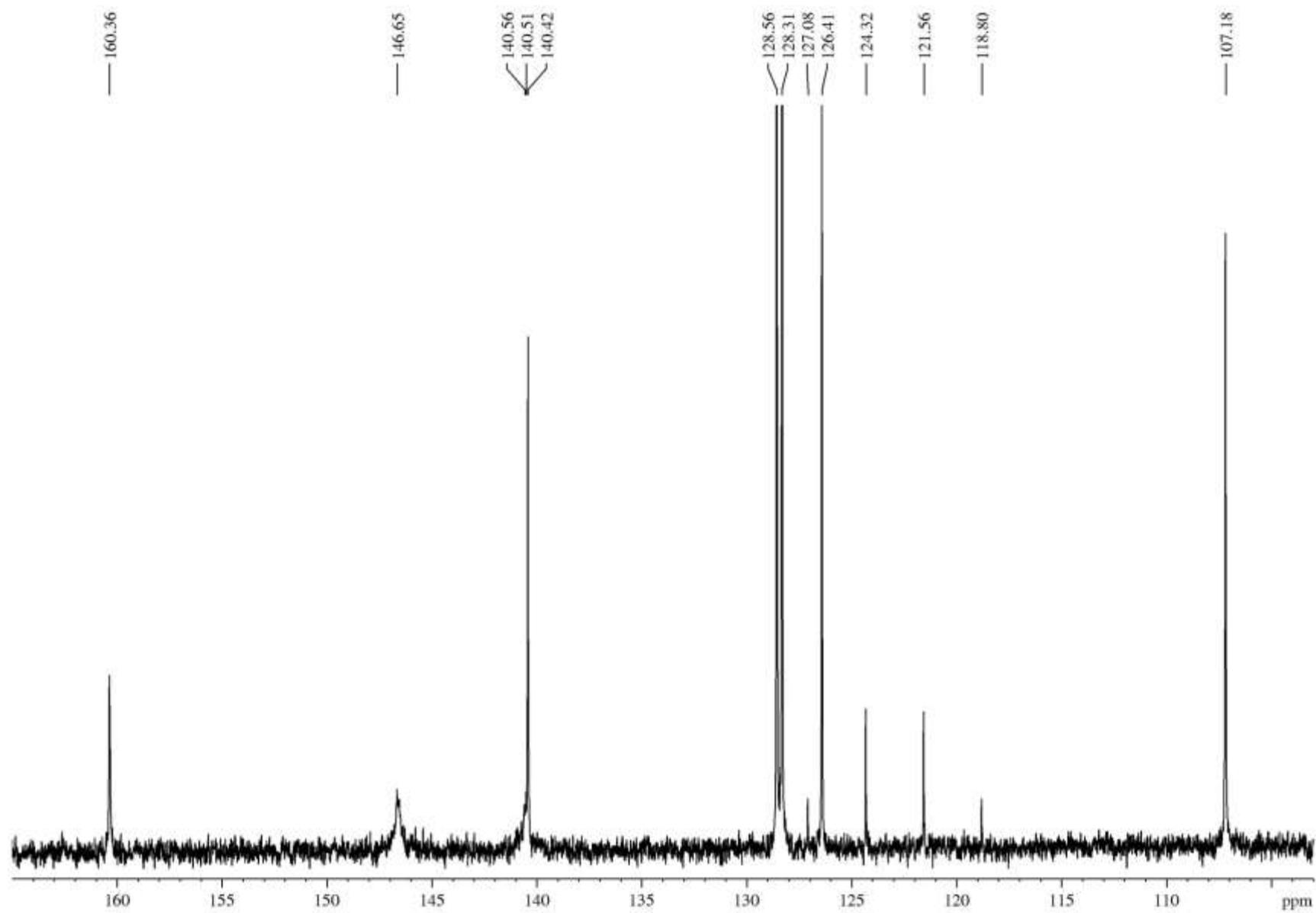
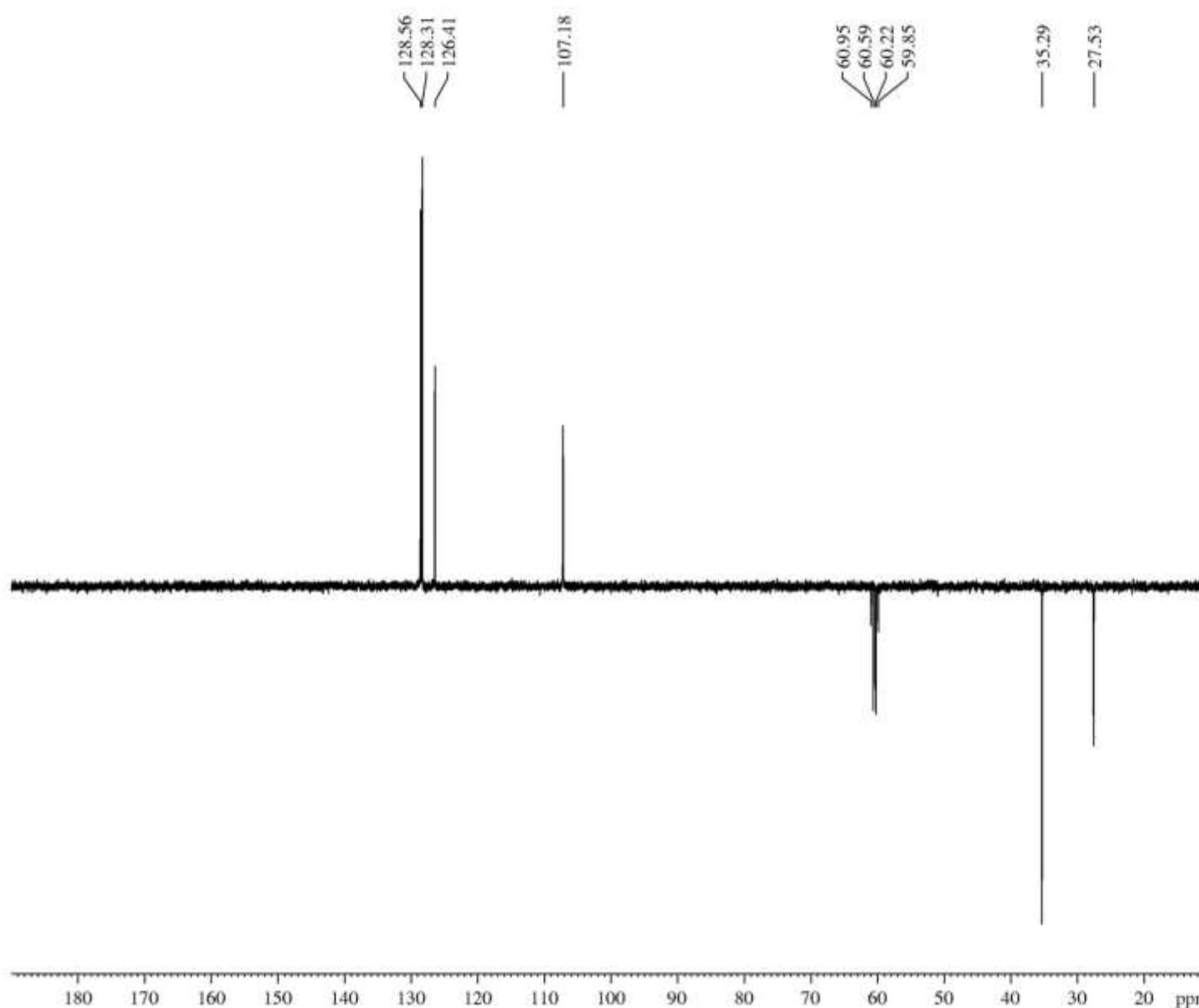


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 107 e 165 ppm.



Current Data Parameters
 NAME xDob40d1
 EXPNO 1
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141003
 Time 20.49
 INSTRUM spect
 PROBHID 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 554
 DS 0
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 200.43
 DW 22.667 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 CNST2 145.0000000
 D1 0.50000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.5222396 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.00000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.78399992 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 399.7312784 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 11.90 usec
 P4 23.80 usec
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.5121880 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 60: DEPT 135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 107 e 165 ppm.

MS-MS

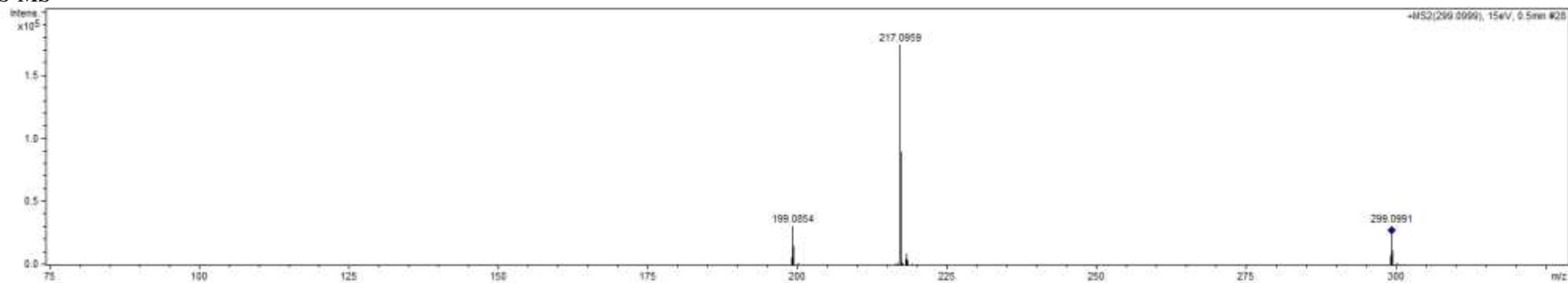
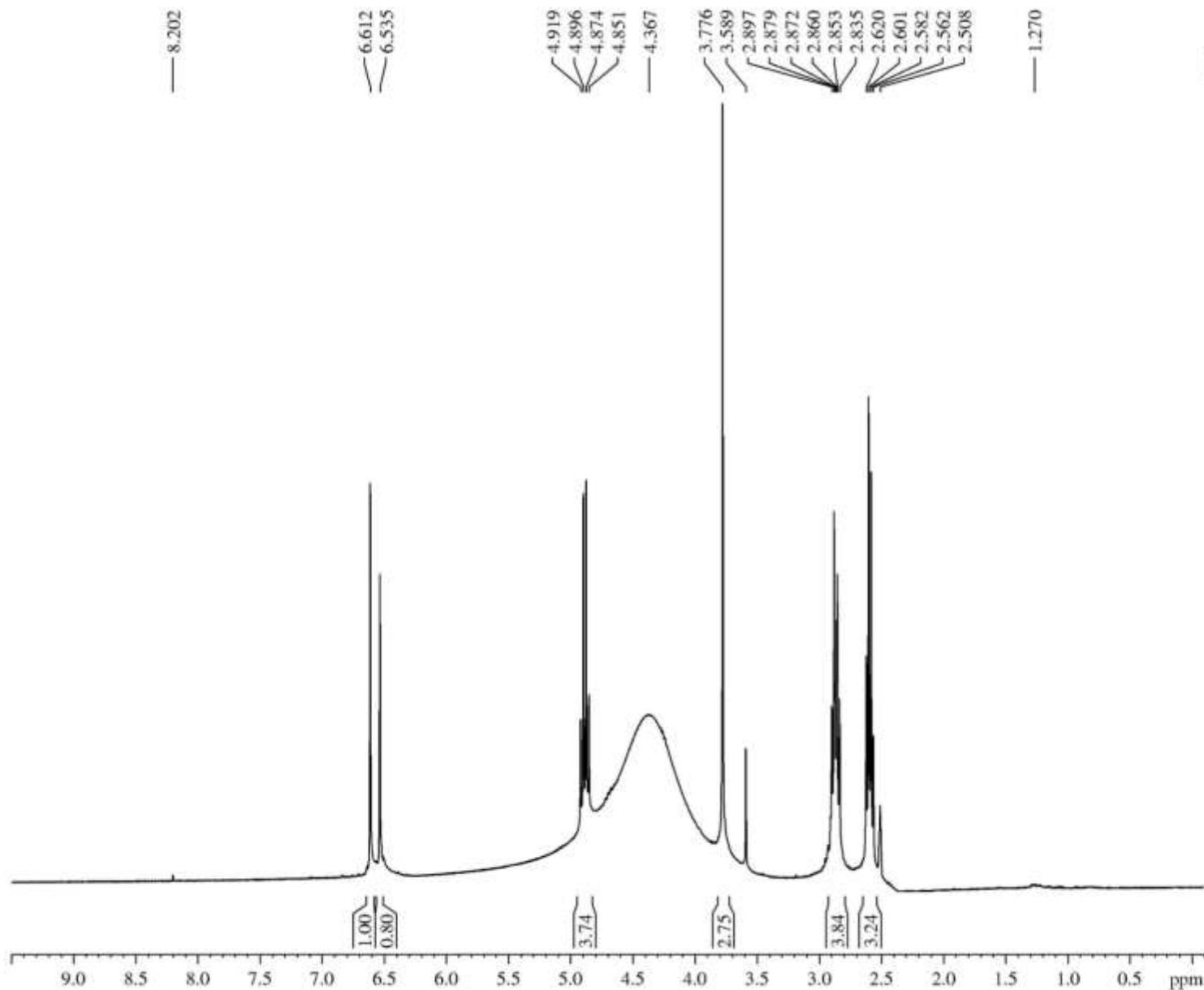


Figura 61: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(2-feniletil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato.



Current Data Parameters

NAME x0dh60h1
EXPNO 1
PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20141221
Time 15.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 0
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 97.72
DW 62.400 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====

SFO1 399.6024677 MHz
NUC1 1H
P1 11.80 usec
PLW1 11.00000000 W

F2 - Processing parameters

SI 65536
SF 399.6000000 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00

Figura 62: Espectro de RMN de ¹H do 3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonyl)-1H-pirazol-3-il)ácido propanóico em CDCl₃.

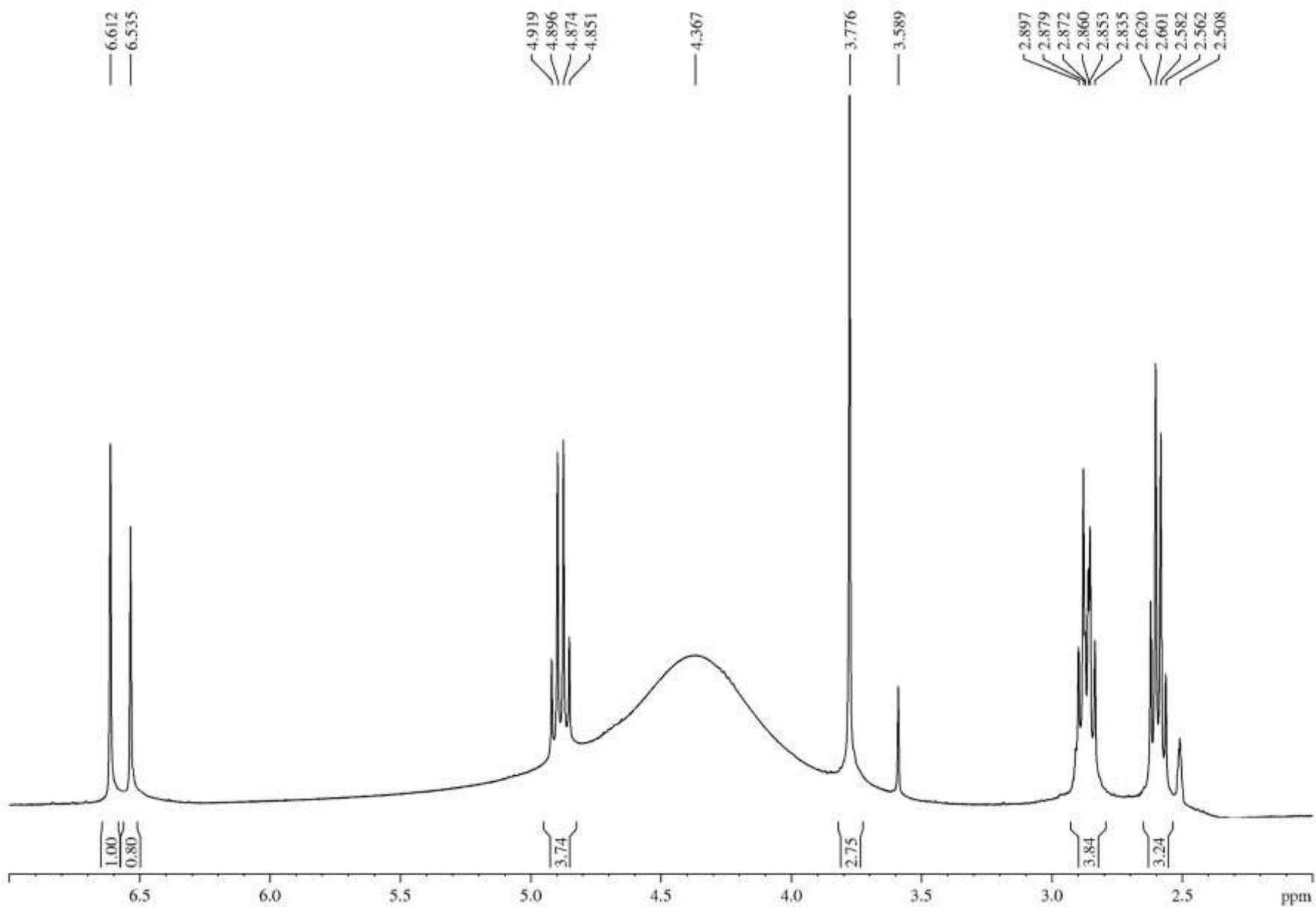


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H do 3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3-il) ácido propanóico em CDCl_3 , expandido entre 2.0 e 7.0 ppm.

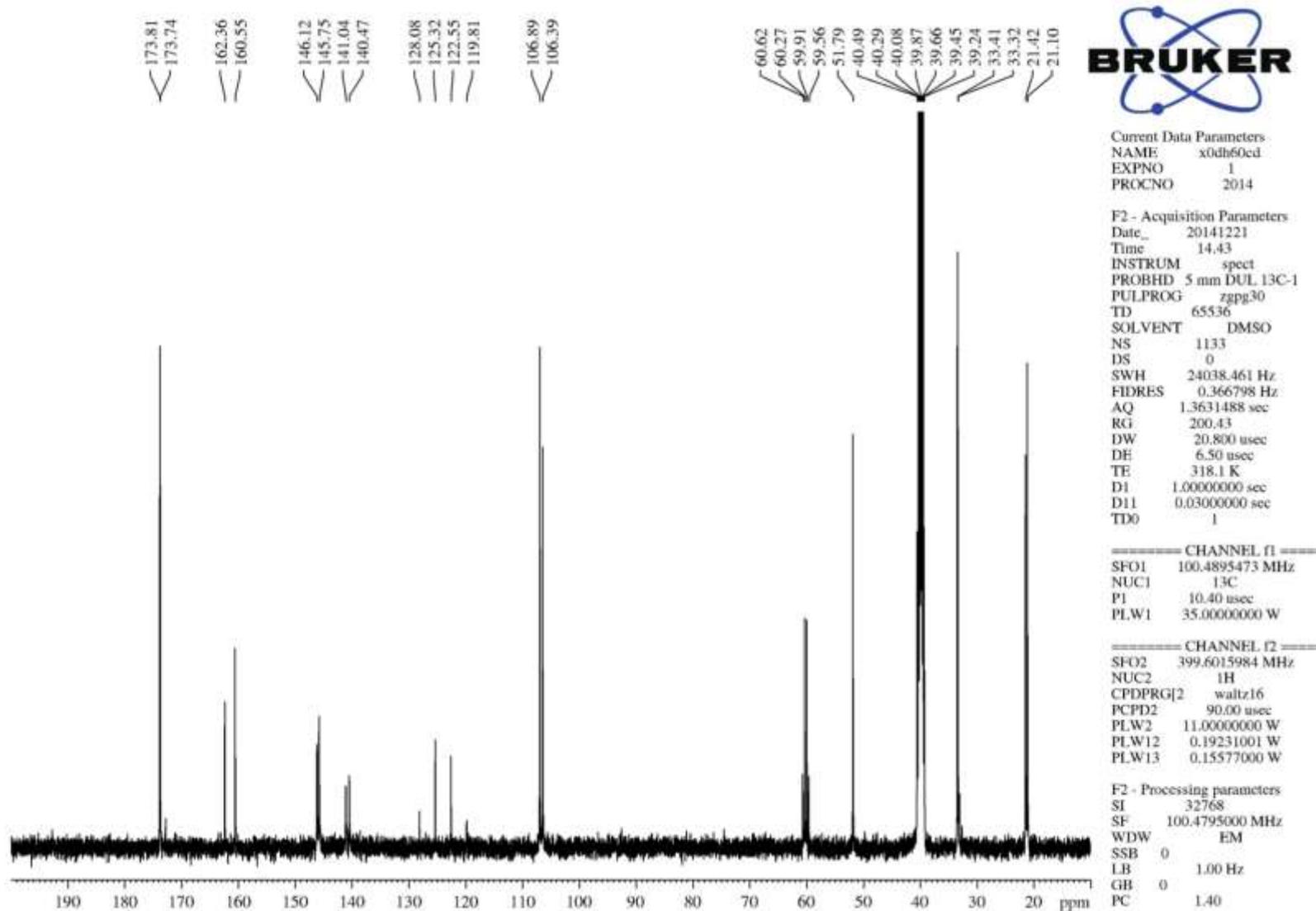


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il) acidopropanoico e 3-(5 (3)-(metóxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico 3- em CDCl_3 .

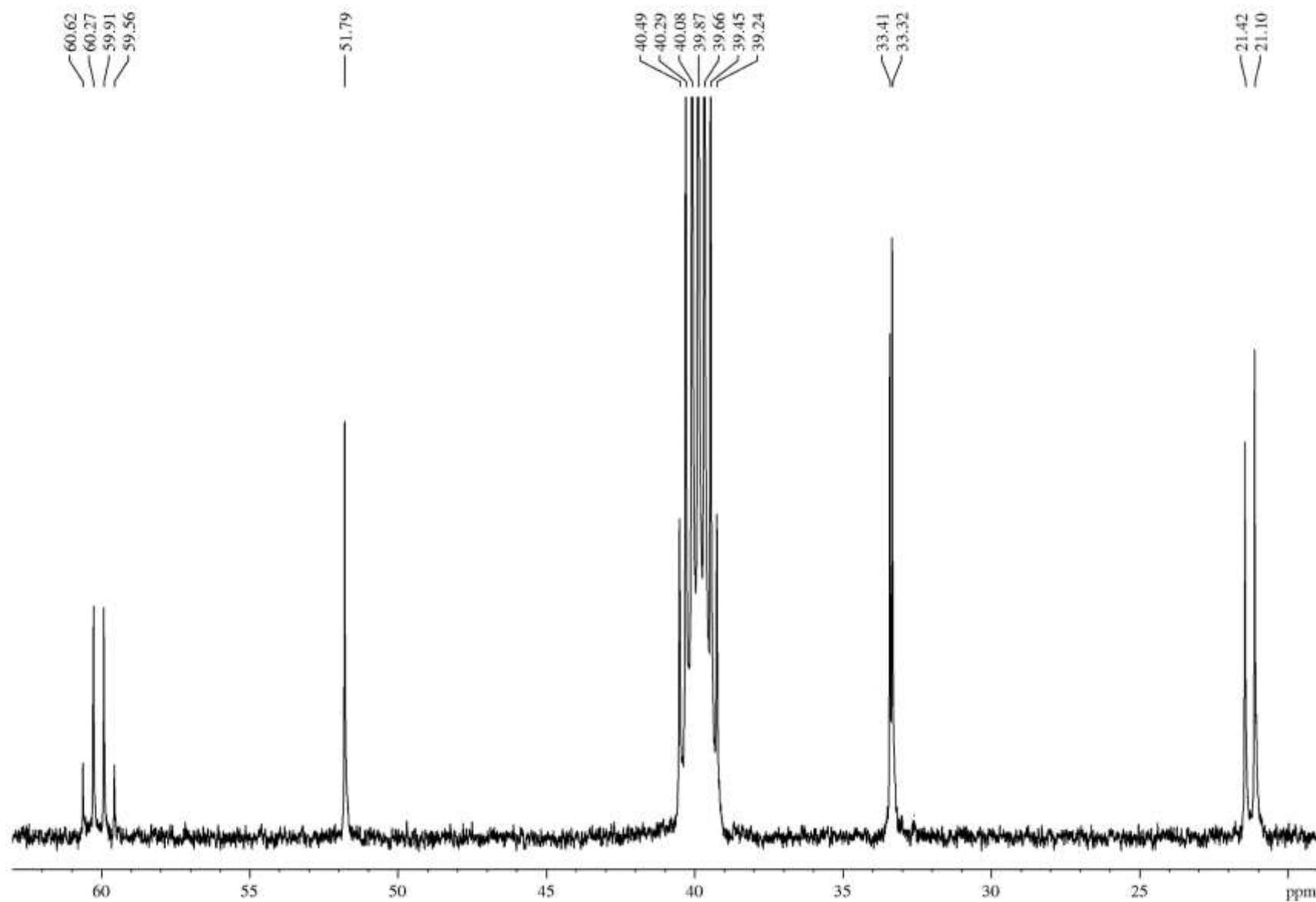


Figura 65: Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico e 3-(5 (3)-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico 3- em CDCl_3 , expandido entre 19 e 63 ppm.

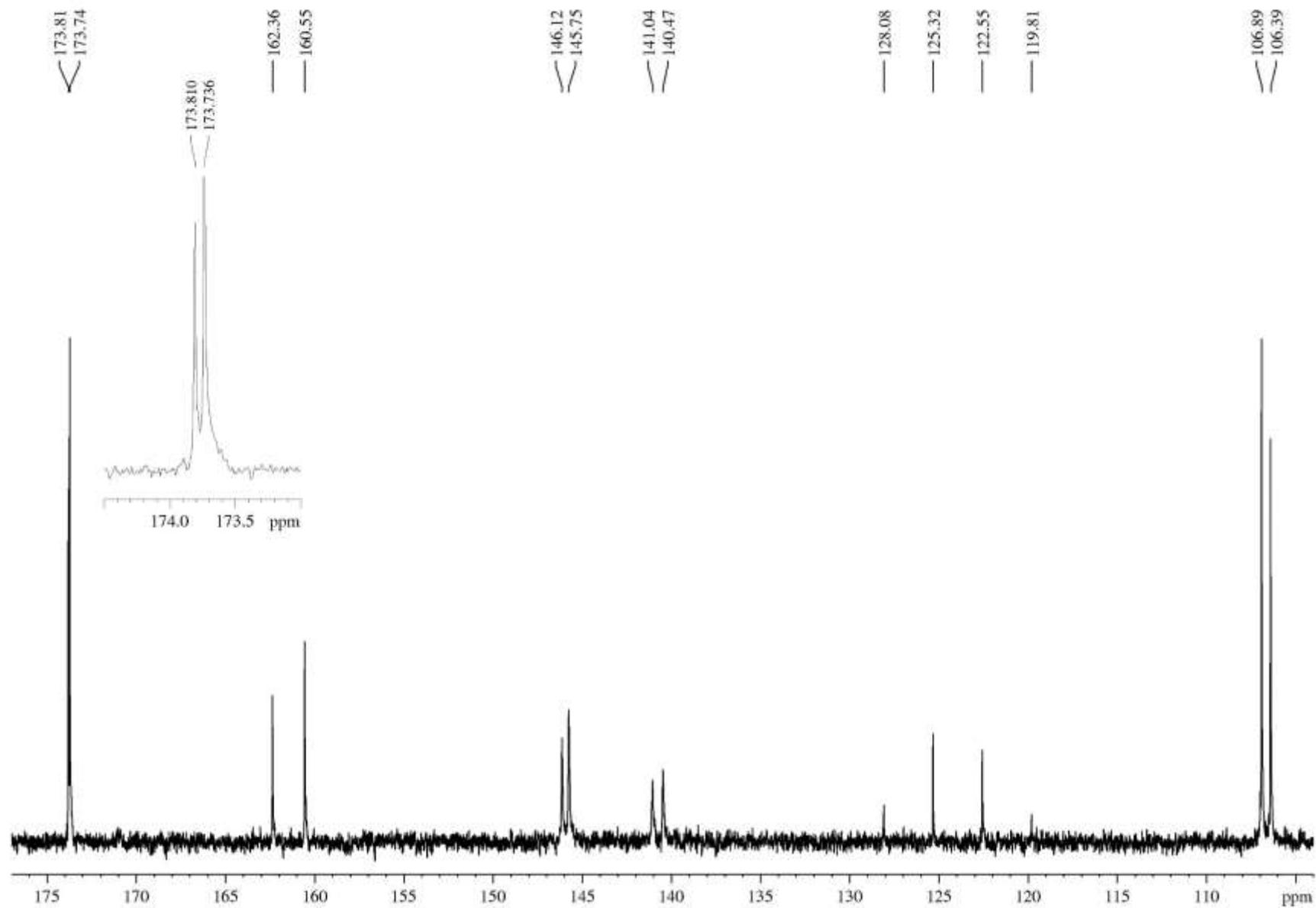


Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico e 3-(5 (3)-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico 3- em CDCl_3 , expandido entre 104 e 177 ppm.

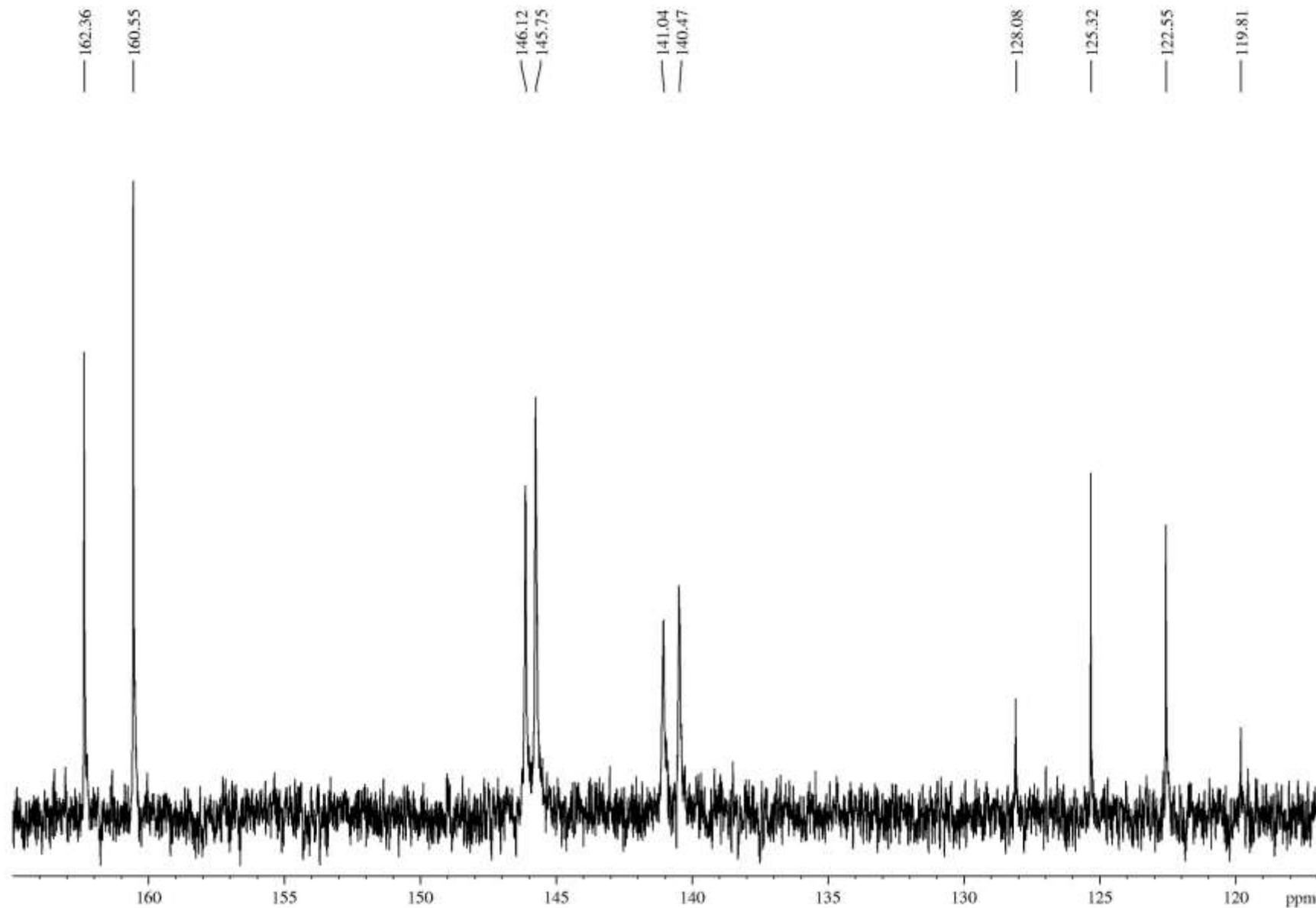


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico e 3-(5 (3)-(metoxicarbonil)-1*H*-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico 3- em CDCl_3 , expandido entre 117 e 165 ppm.

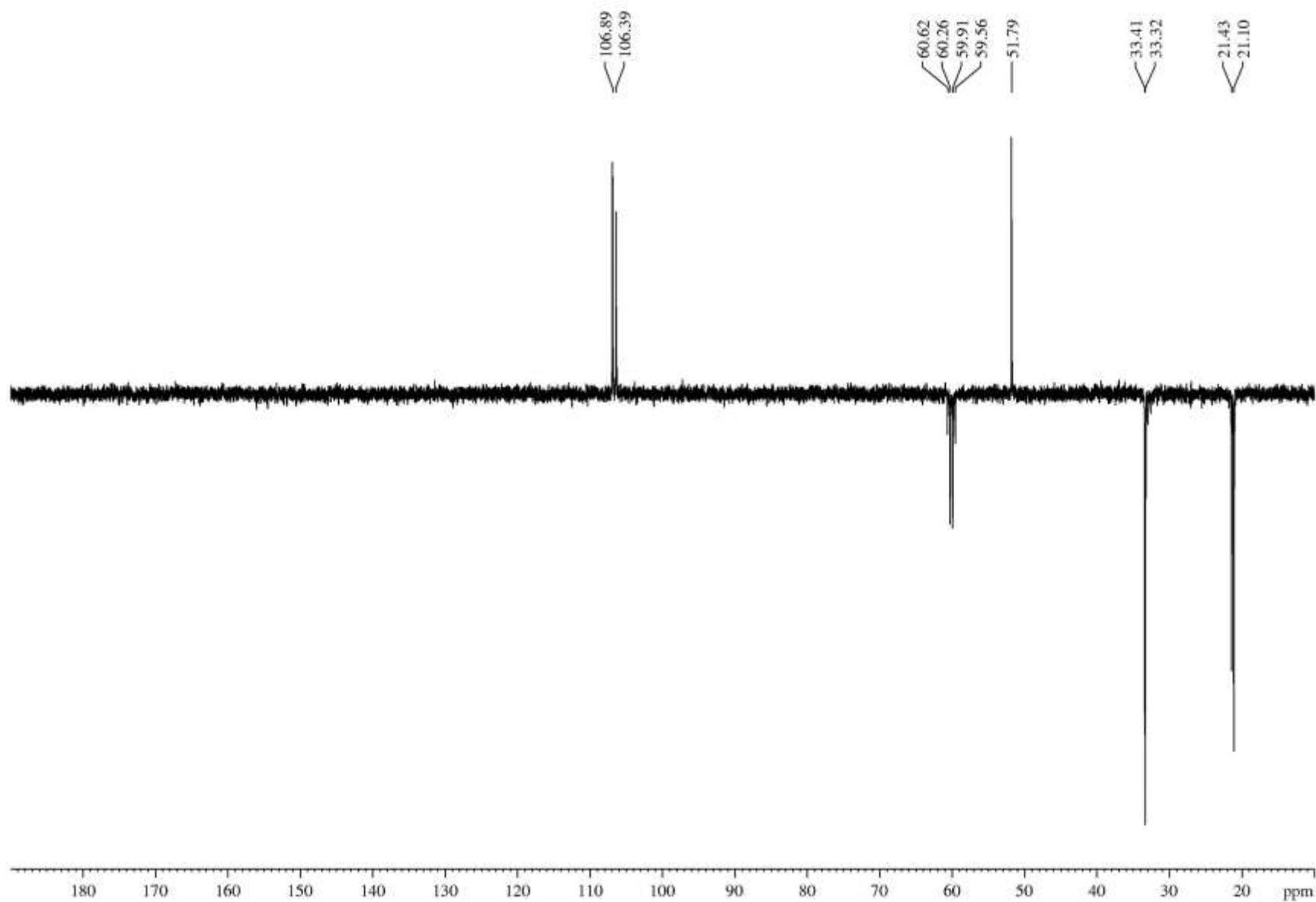
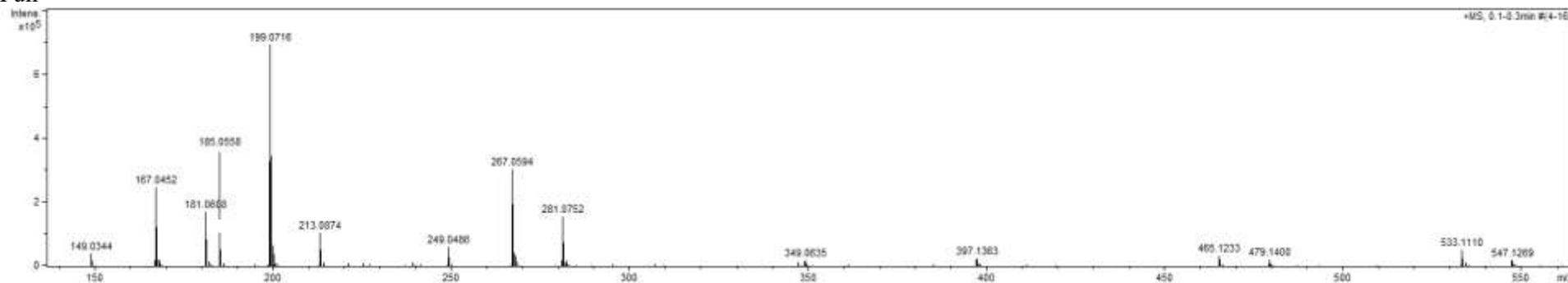
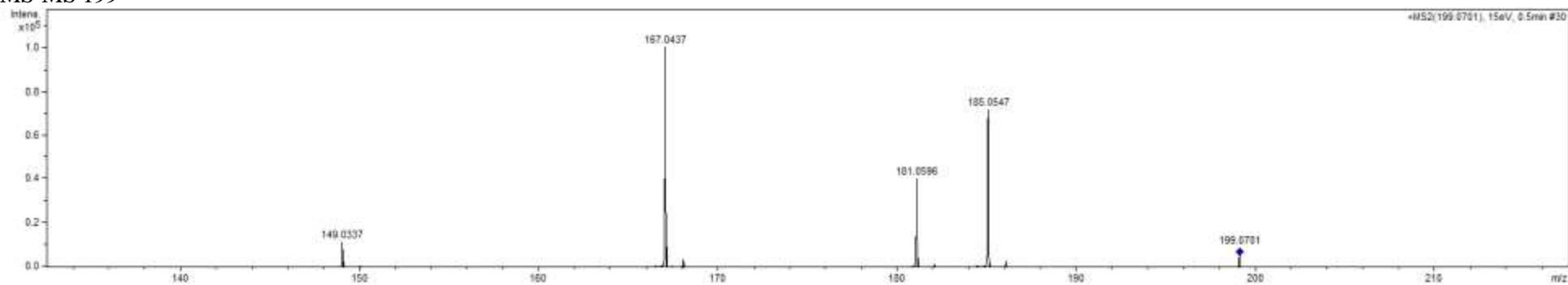


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C DEPT 135 do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroetoxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico e 3-(5 (3)-(metoxicarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico em CDCl_3 .

Full



MS-MS 199



MS-MS 267

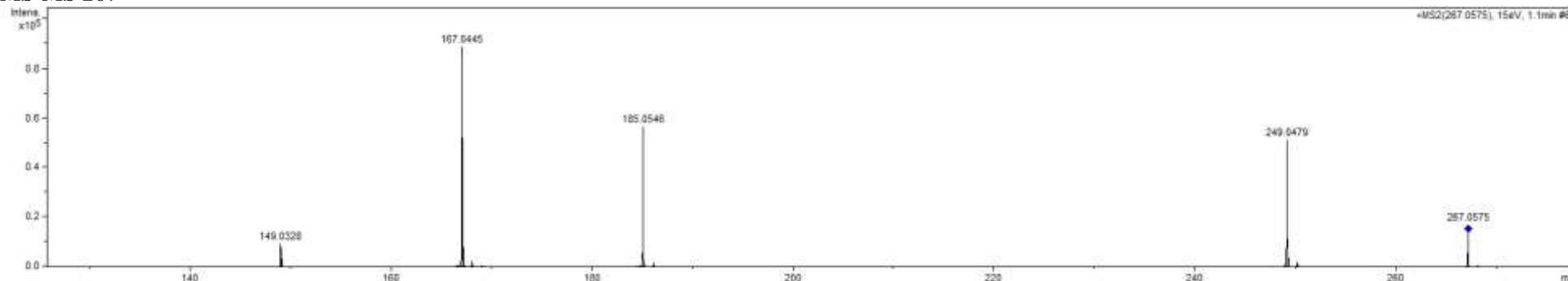


Figura 69: HRMS do 3-(5 (3)-(2,2,2-trifluoroethoxycarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico e 3-(5 (3)-(metoxycarbonil)-1H-pirazol-3(5)-il)ácido propanóico

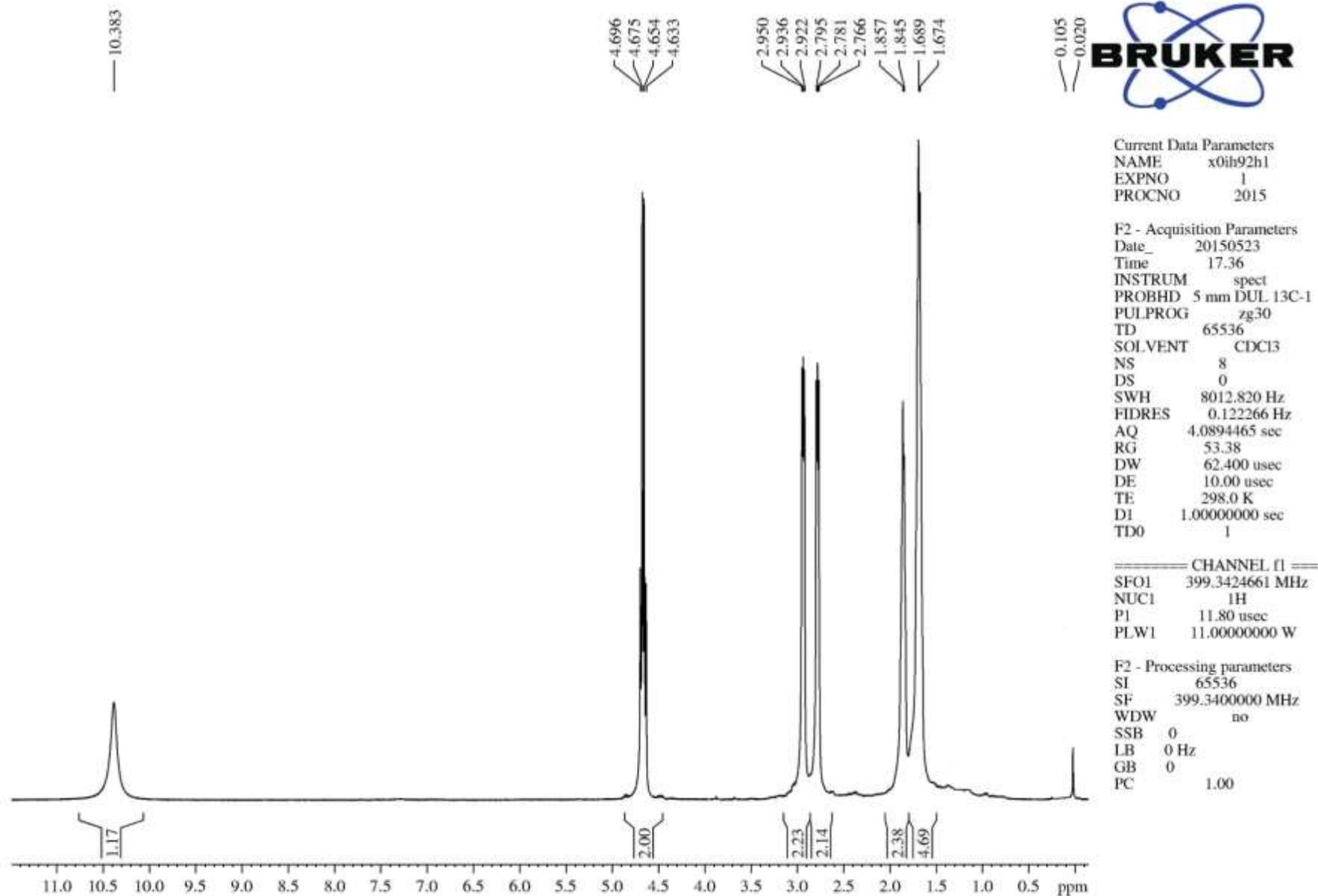


Figura 70: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato em CDCl_3 .

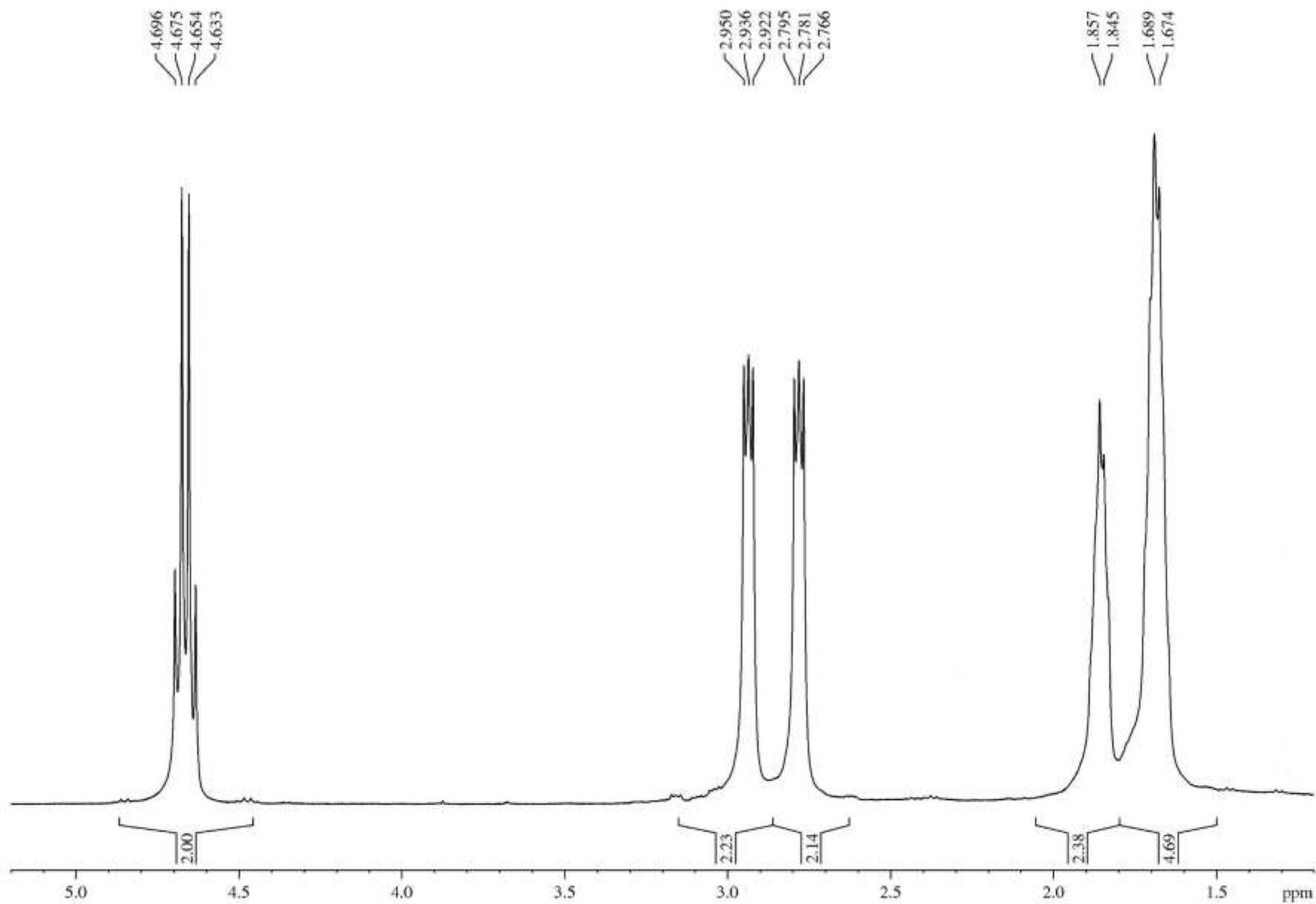


Figura 71: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 1.0 – 5.2 ppm.

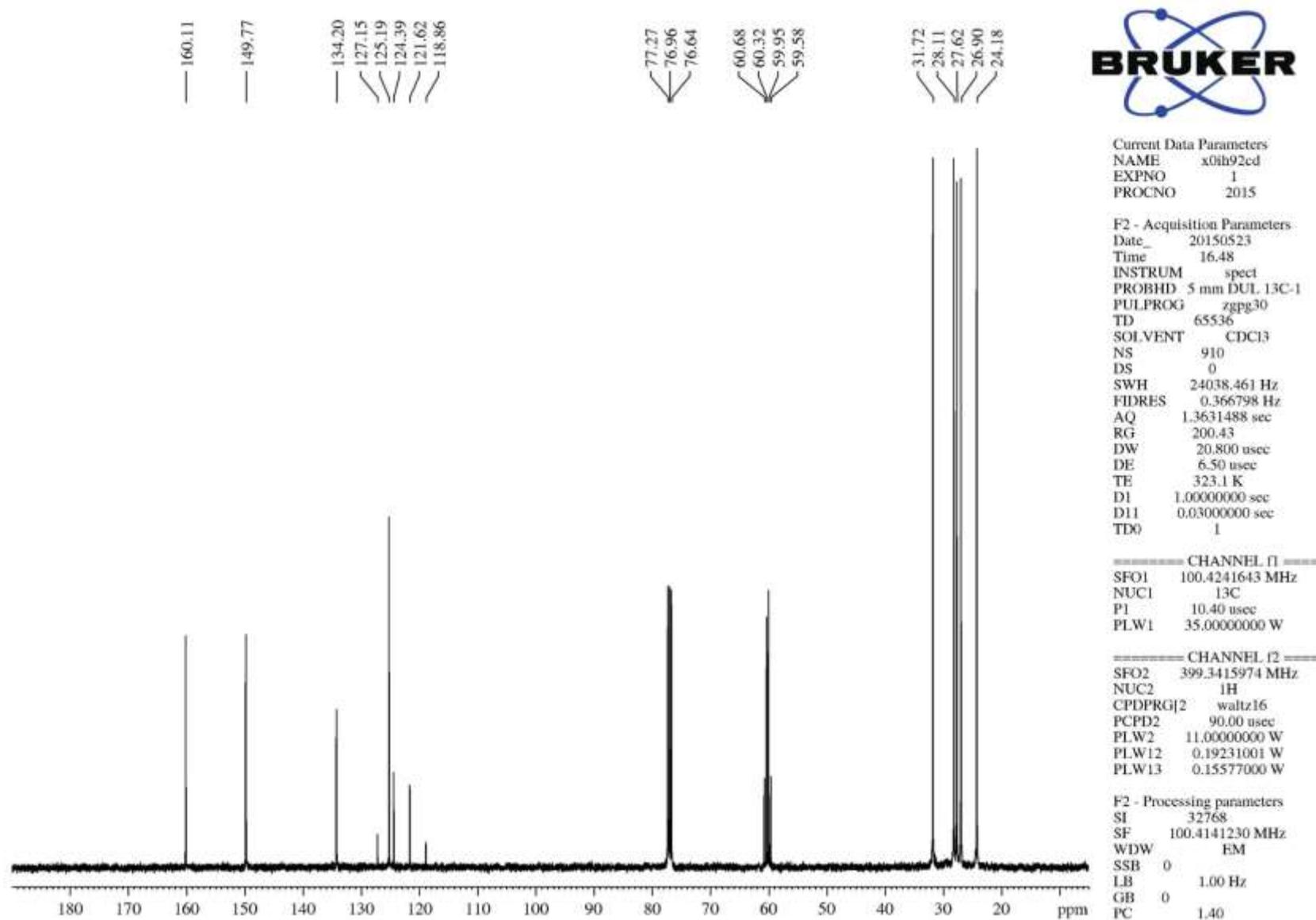


Figura 72: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}[\text{H}]$ do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato em CDCl_3 .

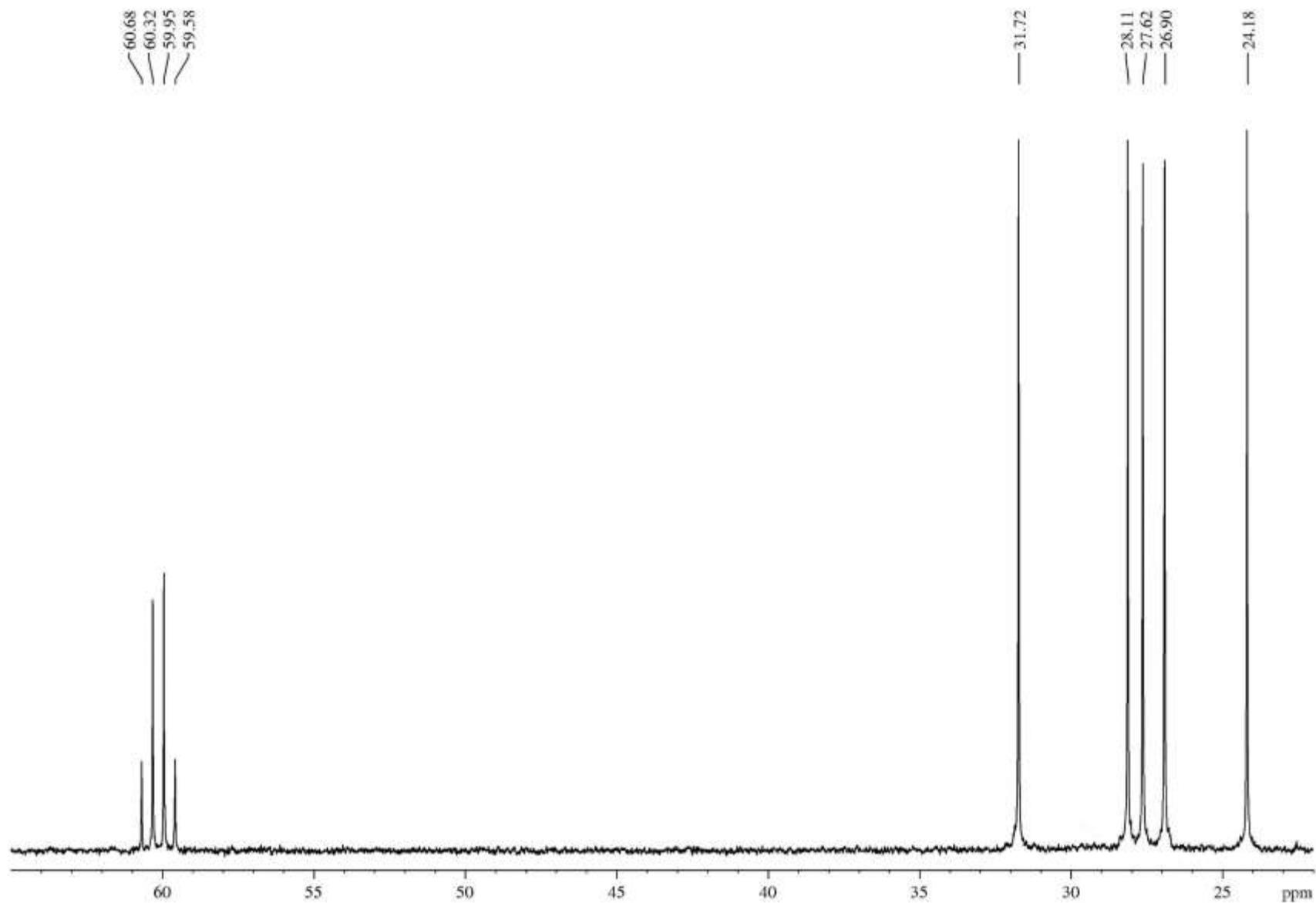


Figura 73: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}[\text{H}]$ do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 22 – 65 ppm.

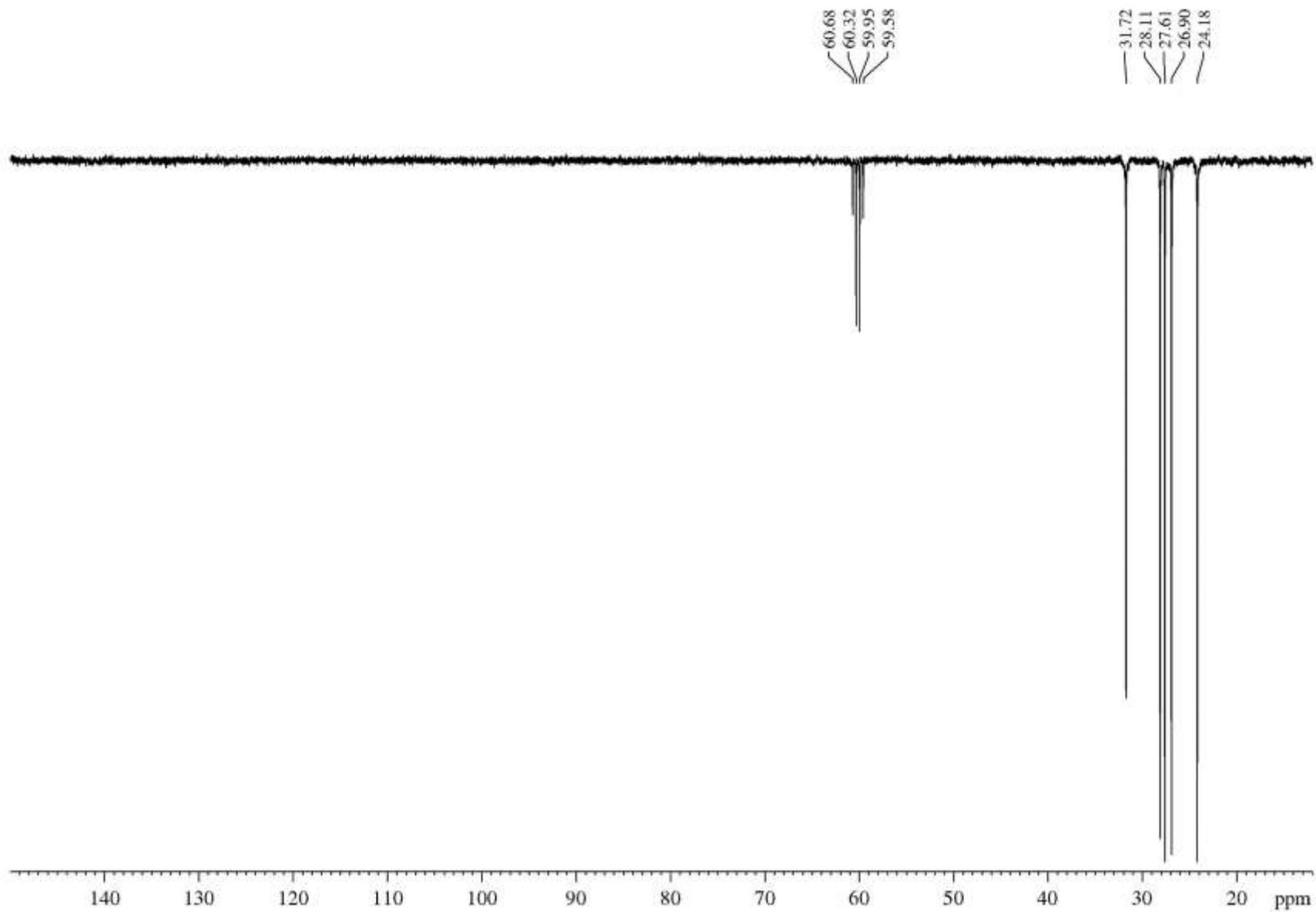
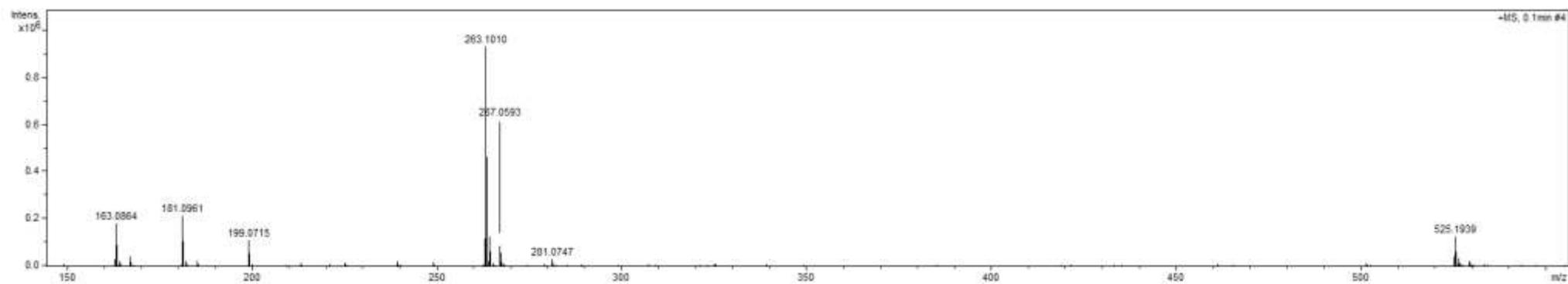


Figura 74: Espectro de RMN de ^{13}C DEPT135 do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato em CDCl_3 .

Full



MS-MS 263

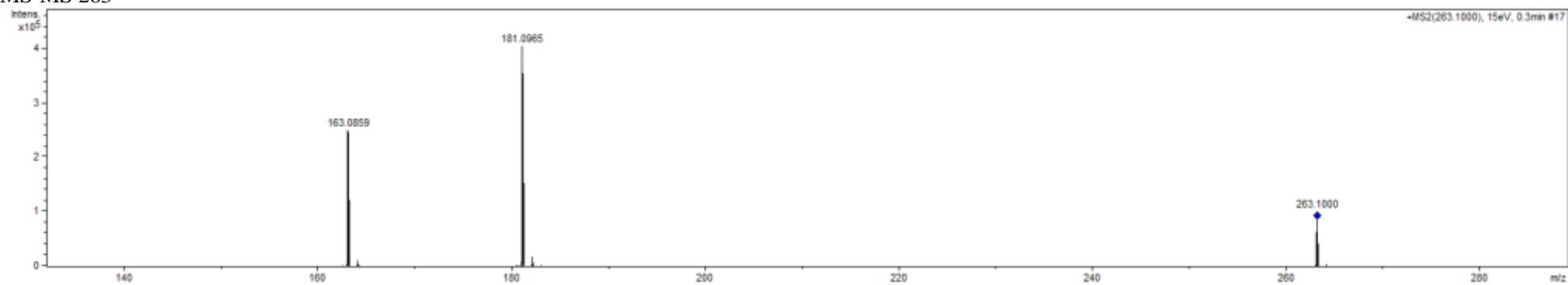


Figura 75: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 2,4,5,6,7,8-hexahidrociclohepta[c]pirazol-3-carboxilato.

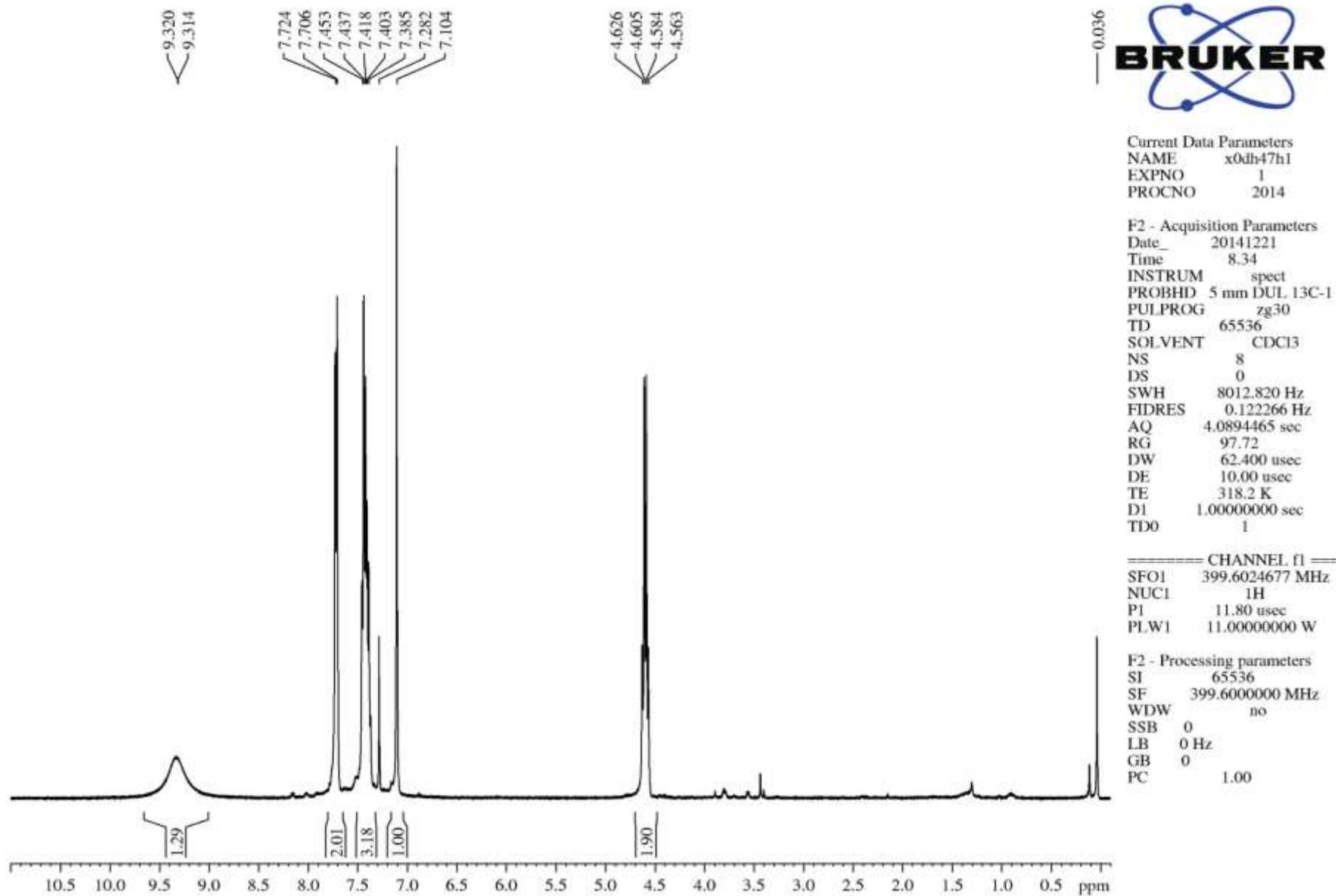


Figura 76: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

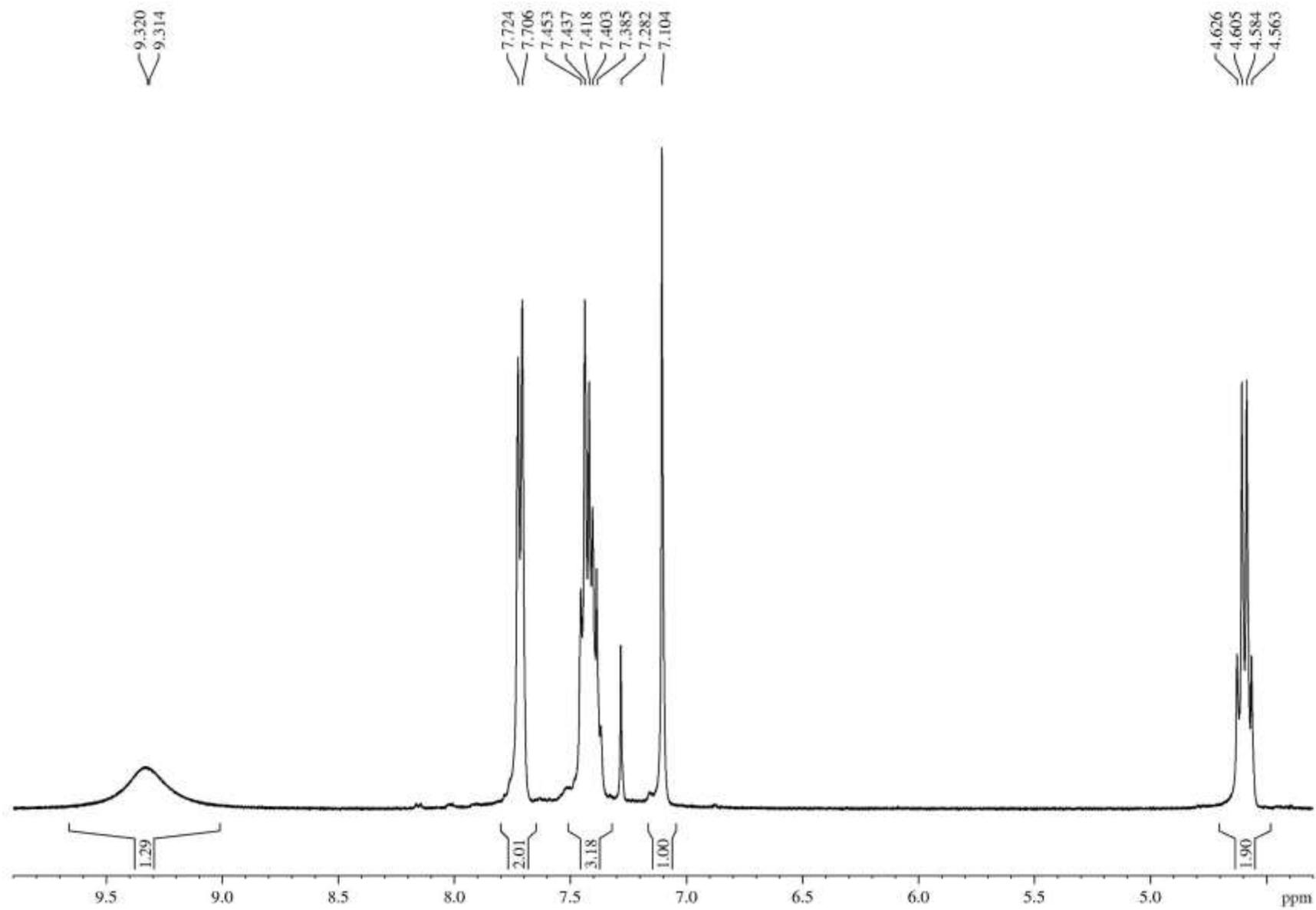
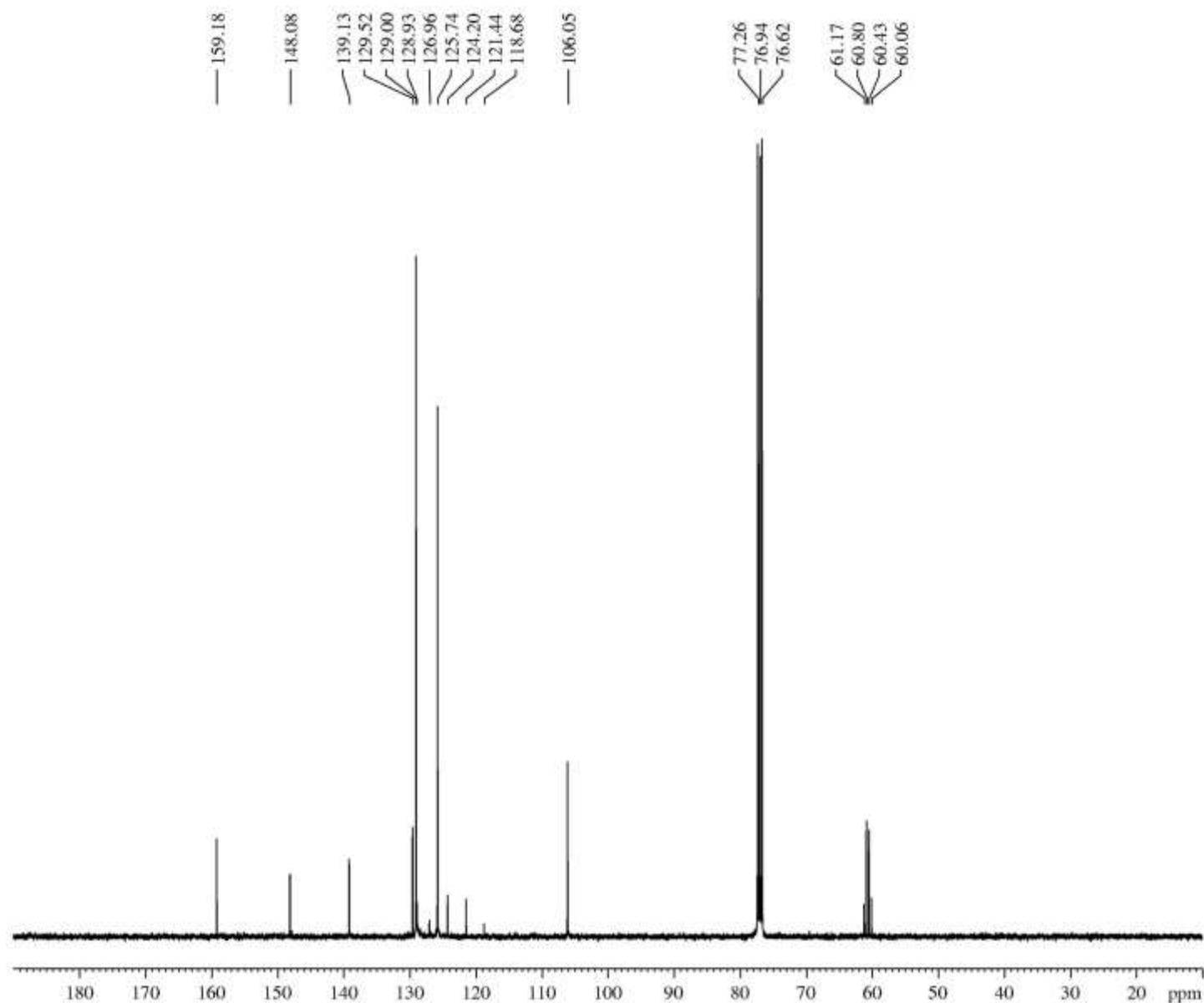


Figura 77: Espectro de RMN de ¹H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl₃, expandido entre 4.3 e 9.9 ppm.



Current Data Parameters
 NAME x0db47cd
 EXPNO 1
 PROCNO 2014

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141221
 Time 5.20
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 3238
 DS 0
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.43
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 318.1 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.4895473 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 PLW1 35.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 399.6015984 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W
 PLW13 0.15577000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.4795000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 ,

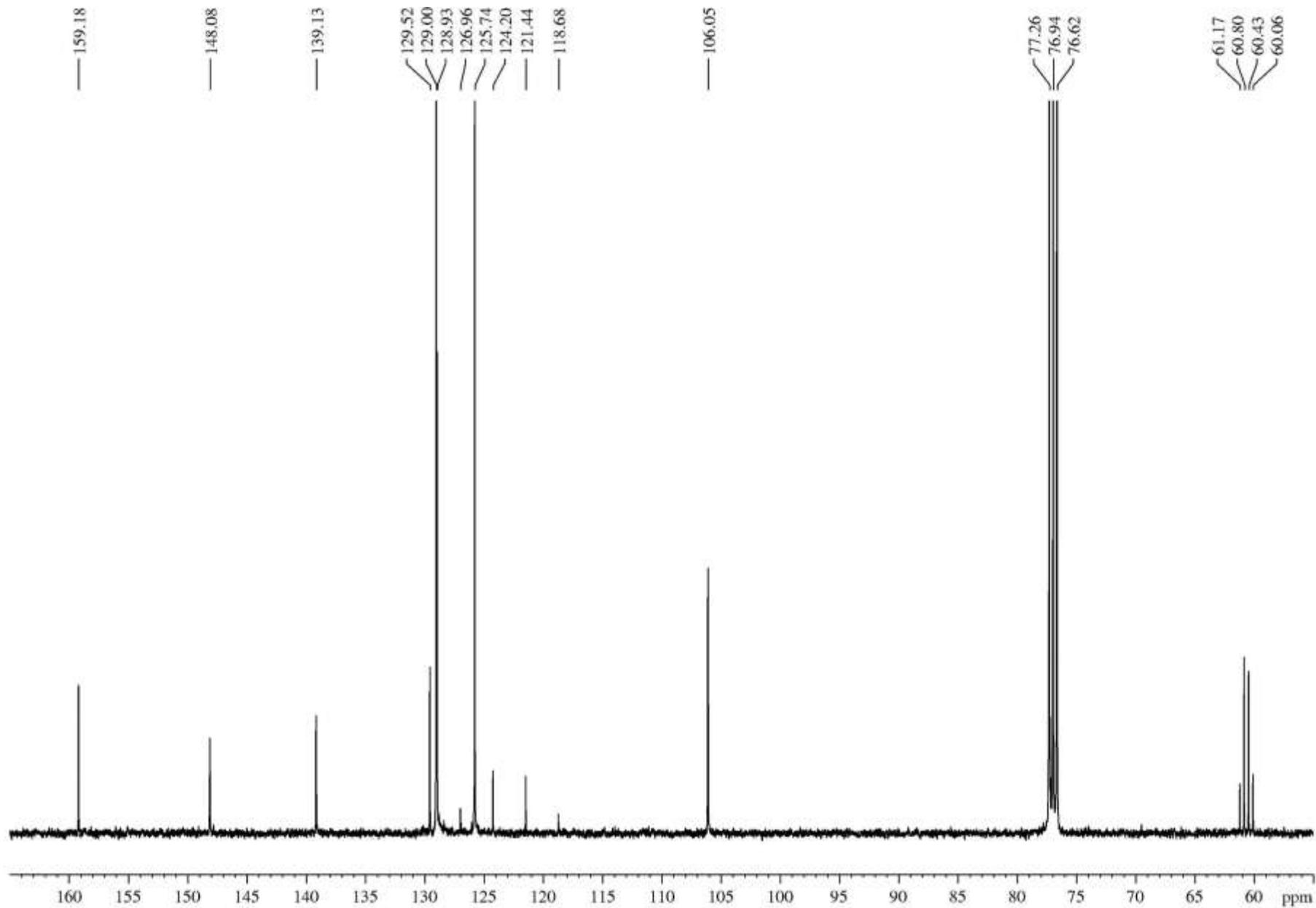


Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1*H*-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 55 e 165 ppm.

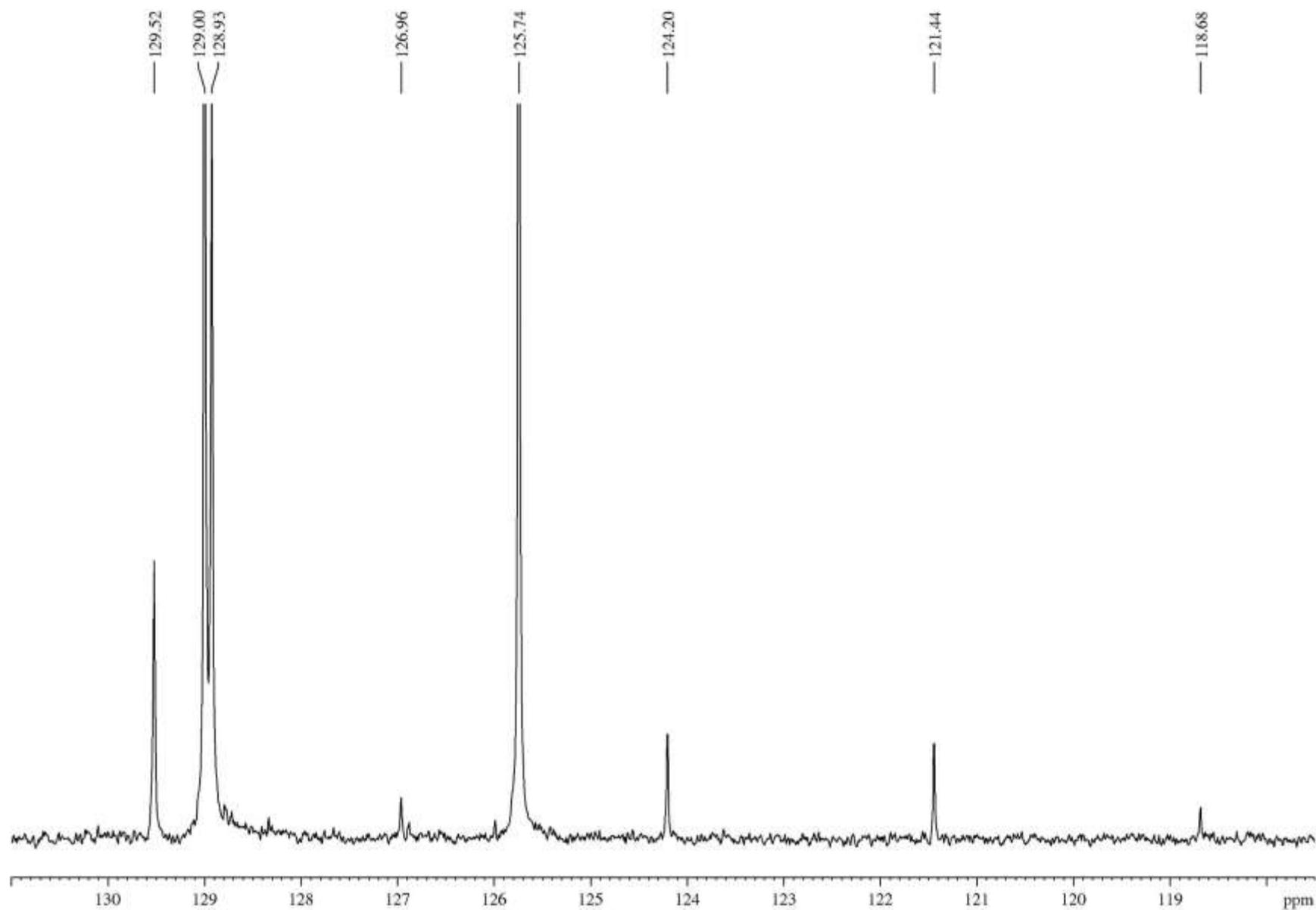


Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 117.5 e 131 ppm.

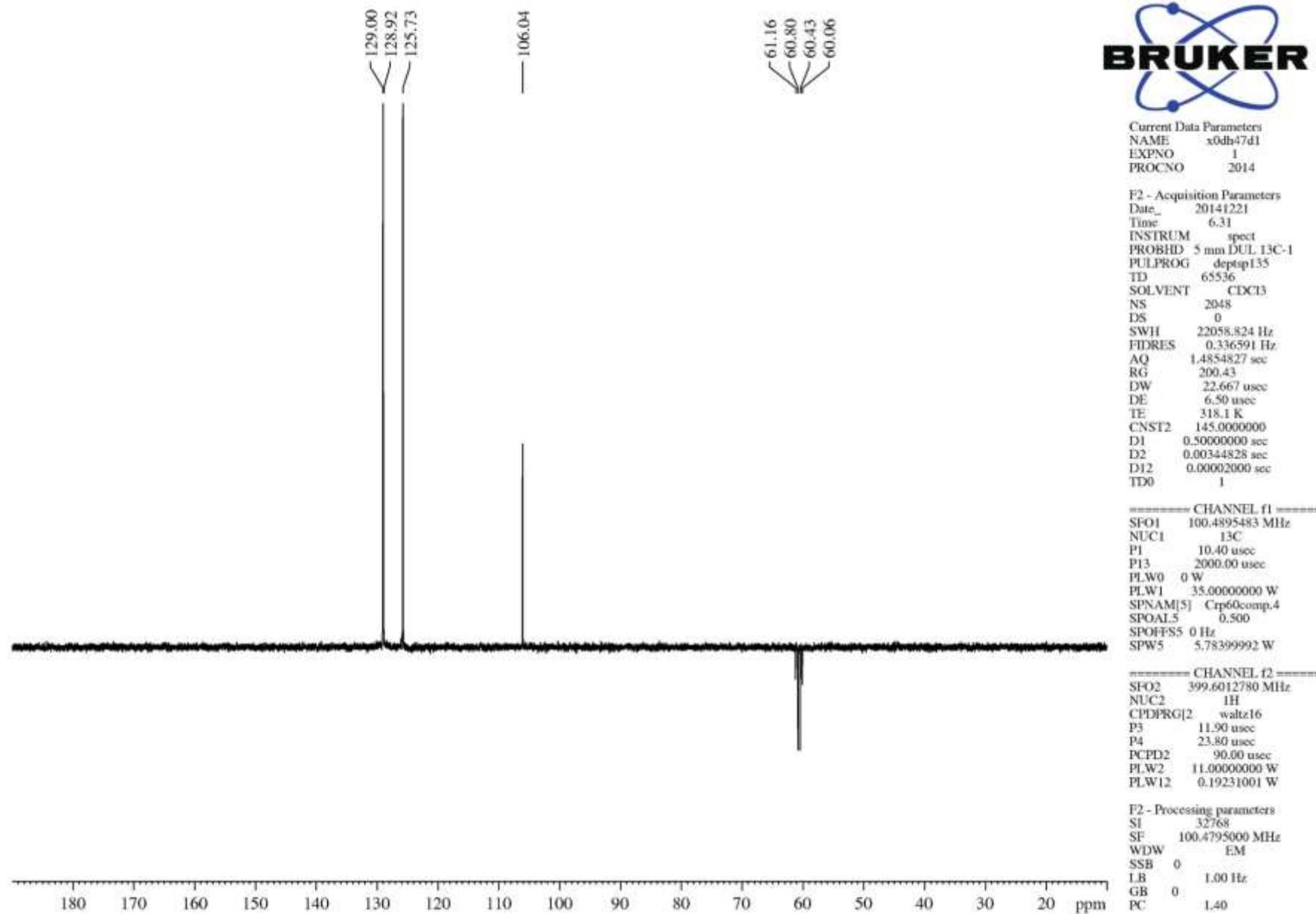
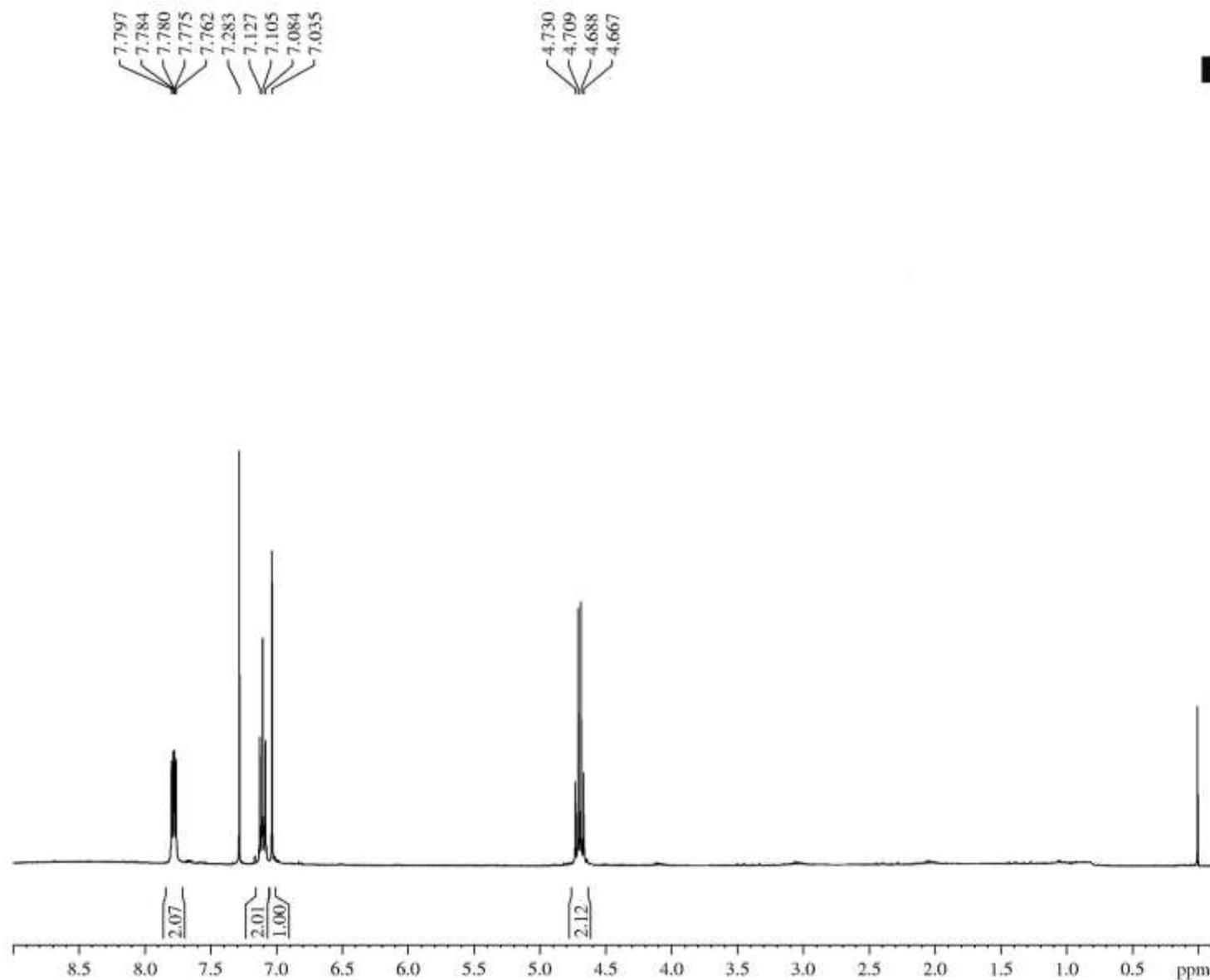


Figura 81: DEPT Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .



Current Data Parameters
 NAME x0ih85h1
 EXPNO 1
 PROCNO 2015

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150524
 Time 2.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 97.72
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 323.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 ====
 SFO1 399.3424661 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.80 usec
 PLW1 11.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 399.3400000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figura 82: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

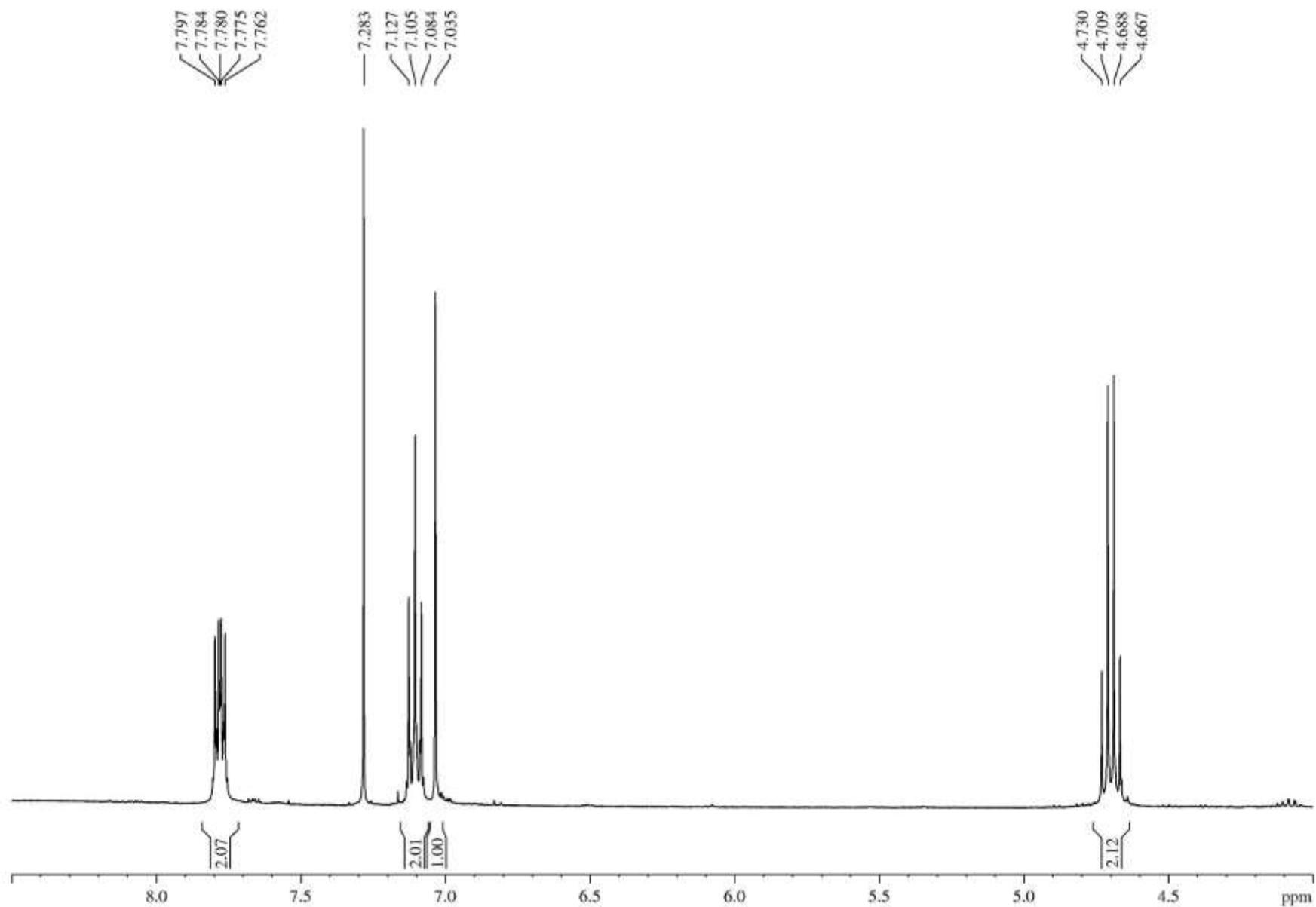


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 4.0 e 8.5 ppm.

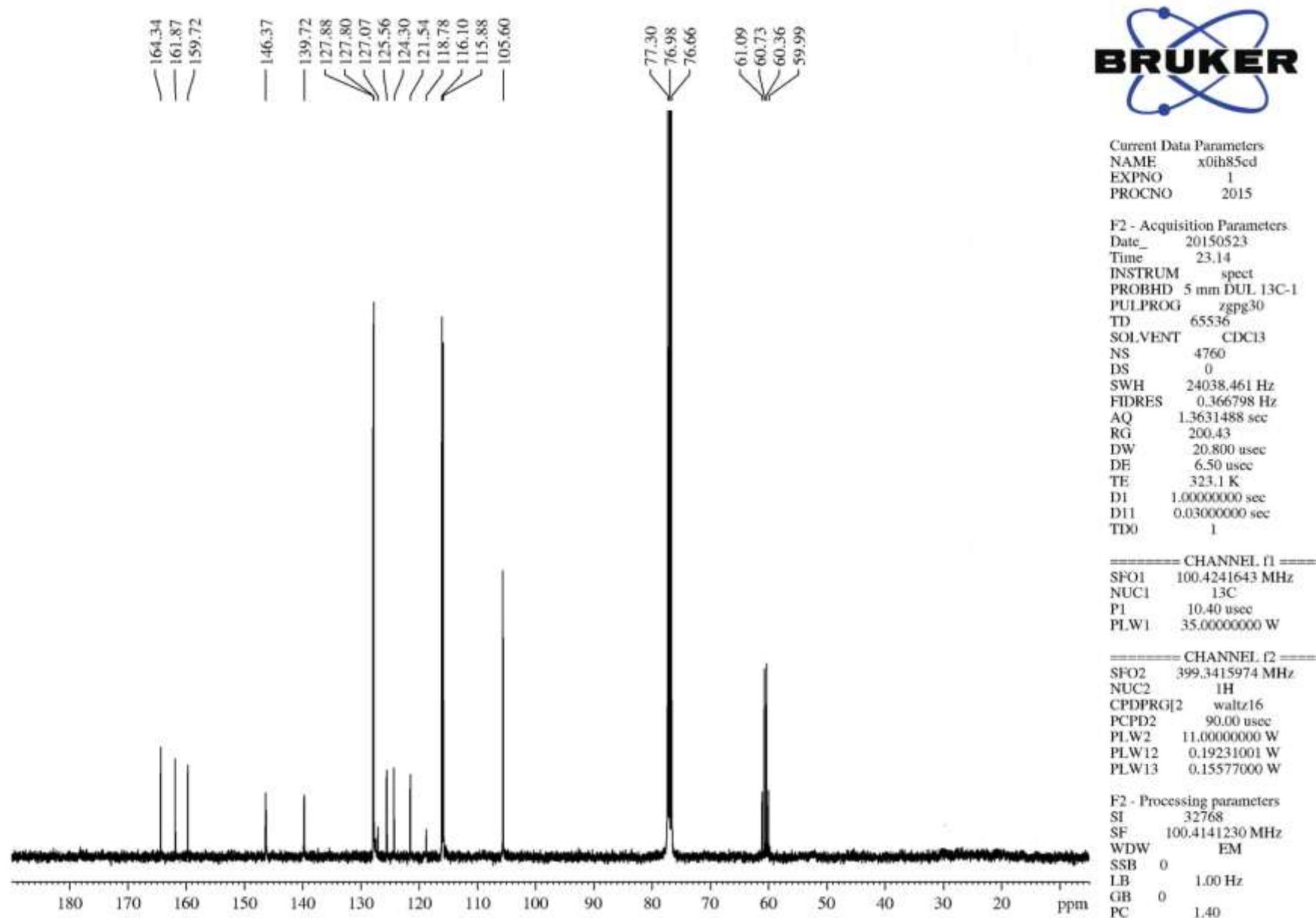


Figura 84: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

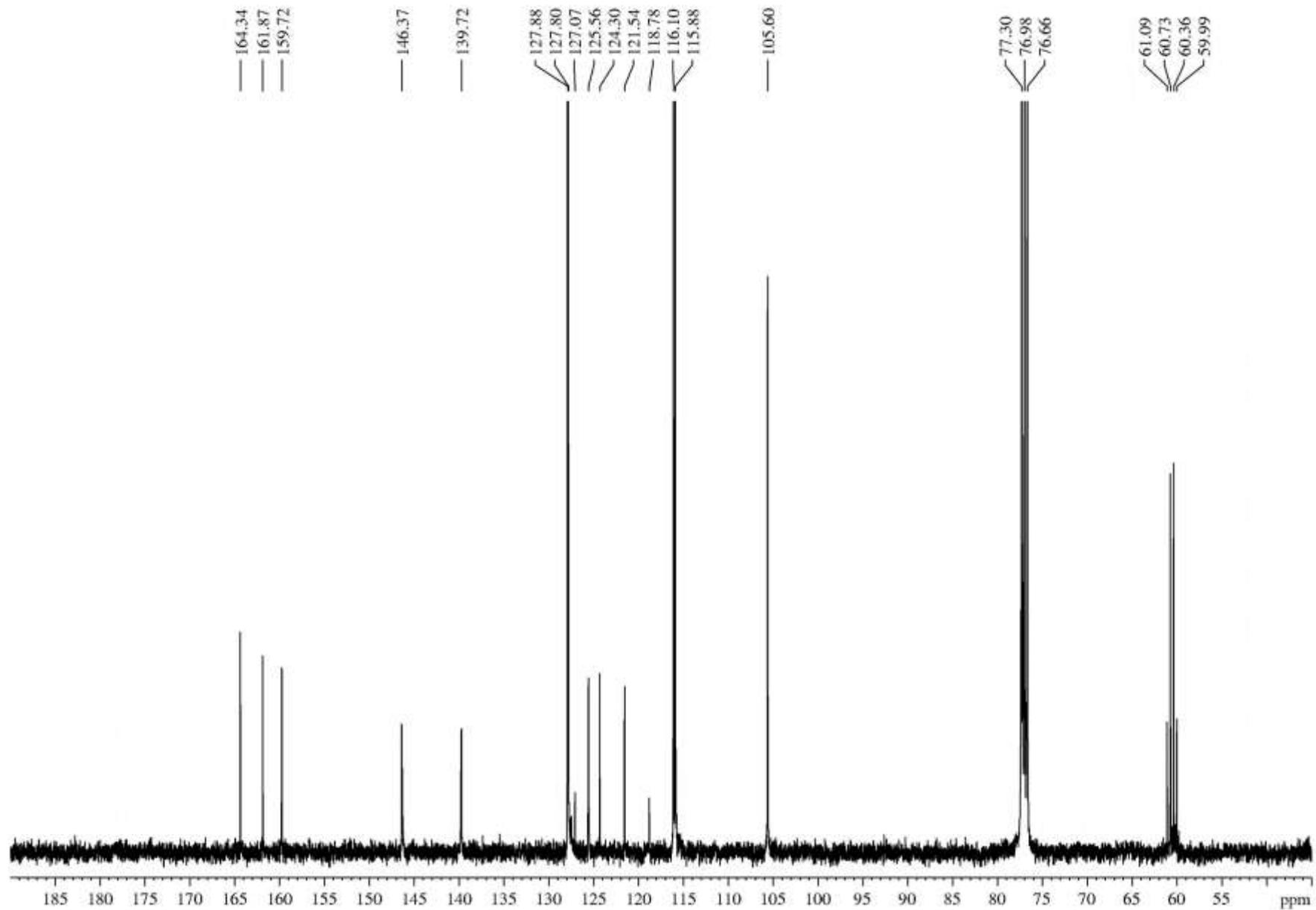


Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 45-190 ppm.

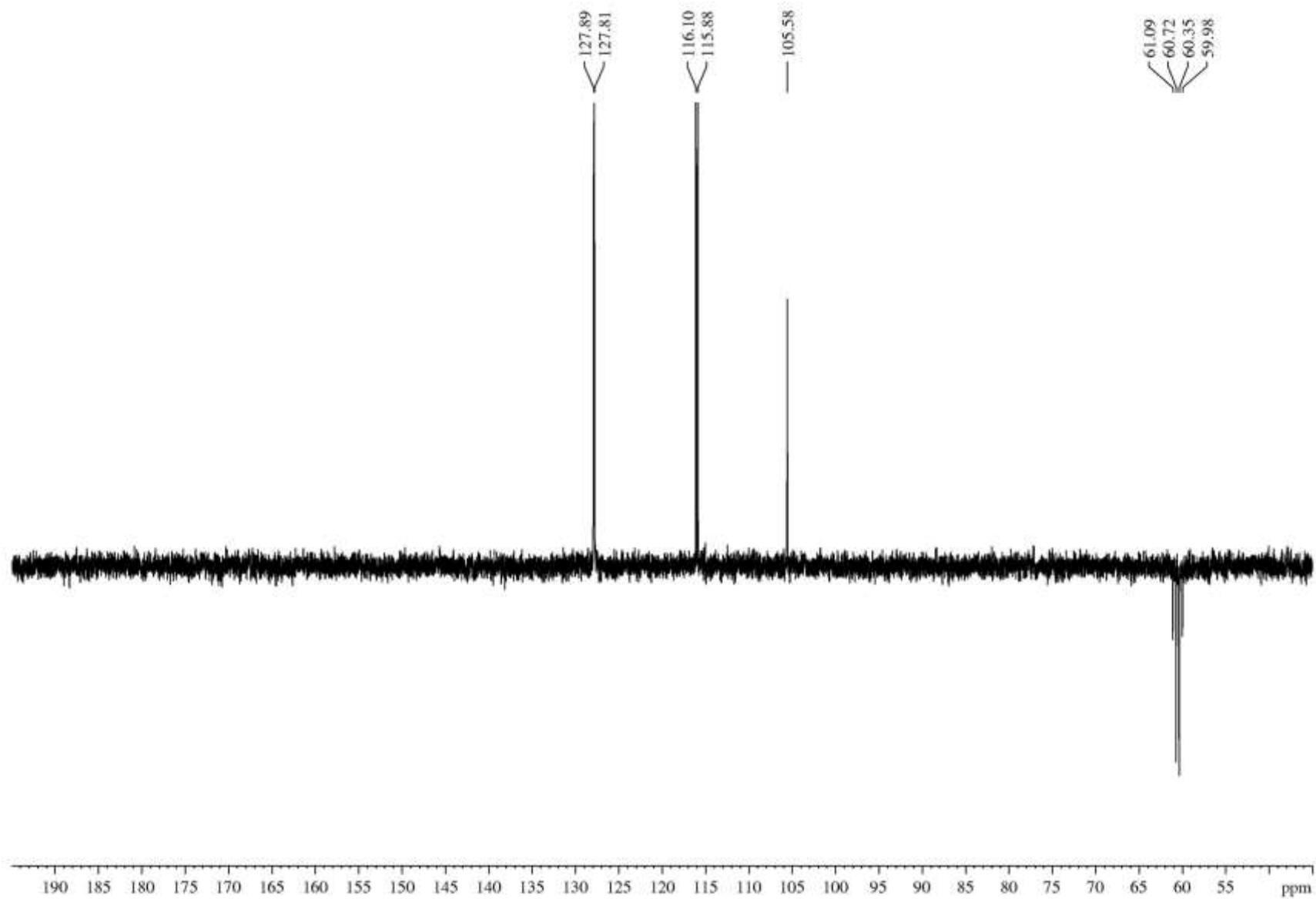
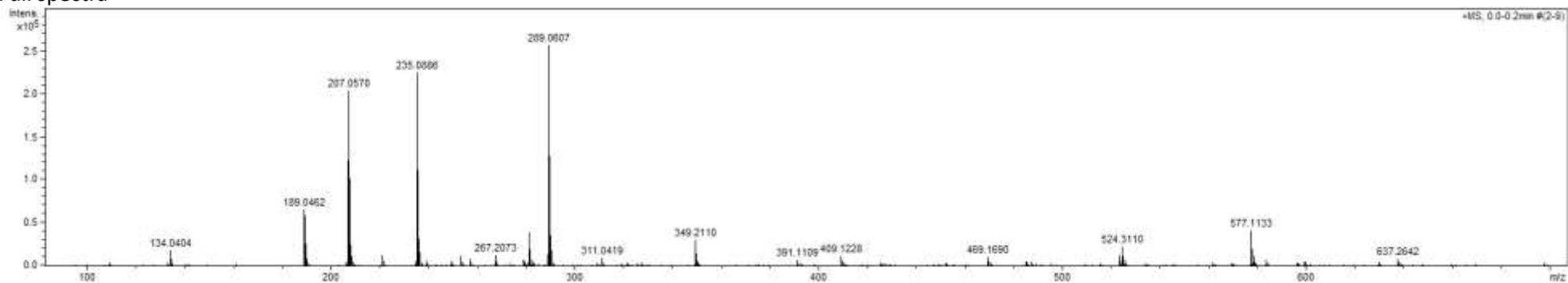
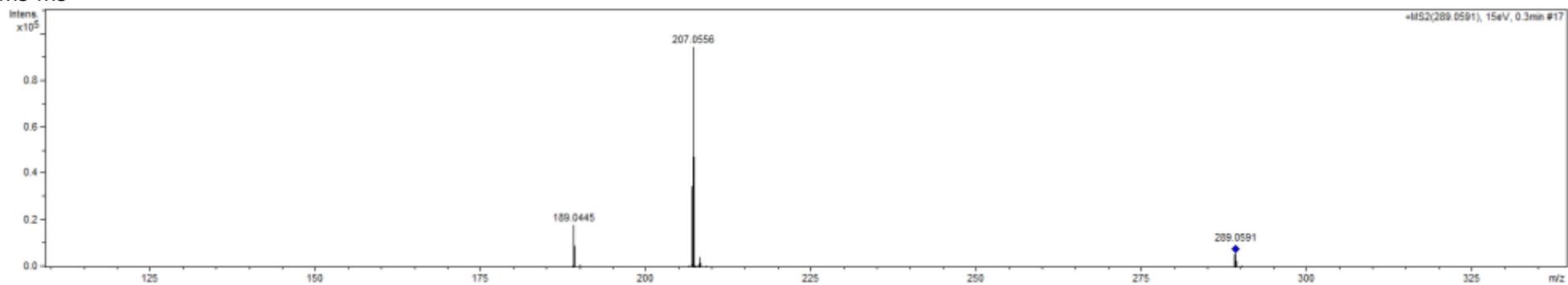


Figura 86: DEPT135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxiato em CDCl_3 .

Full spectra



MS-MS



MS-MS

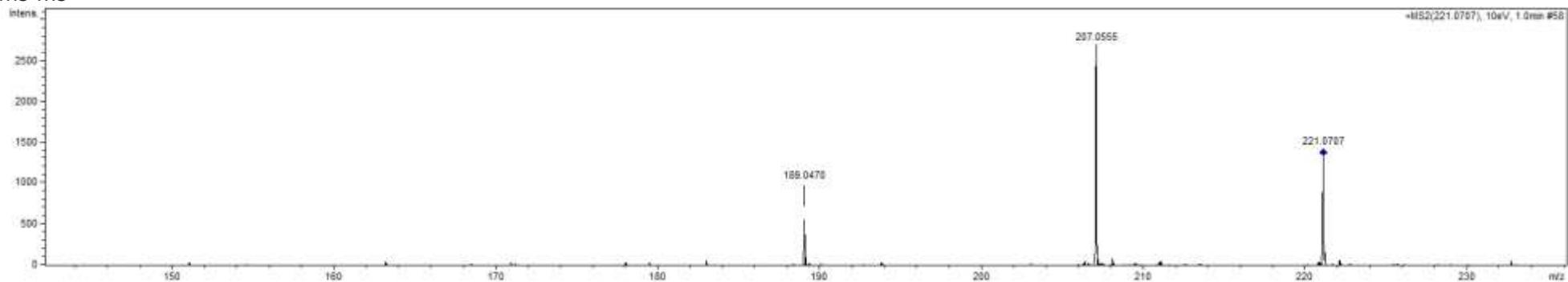


Figura 87: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato.

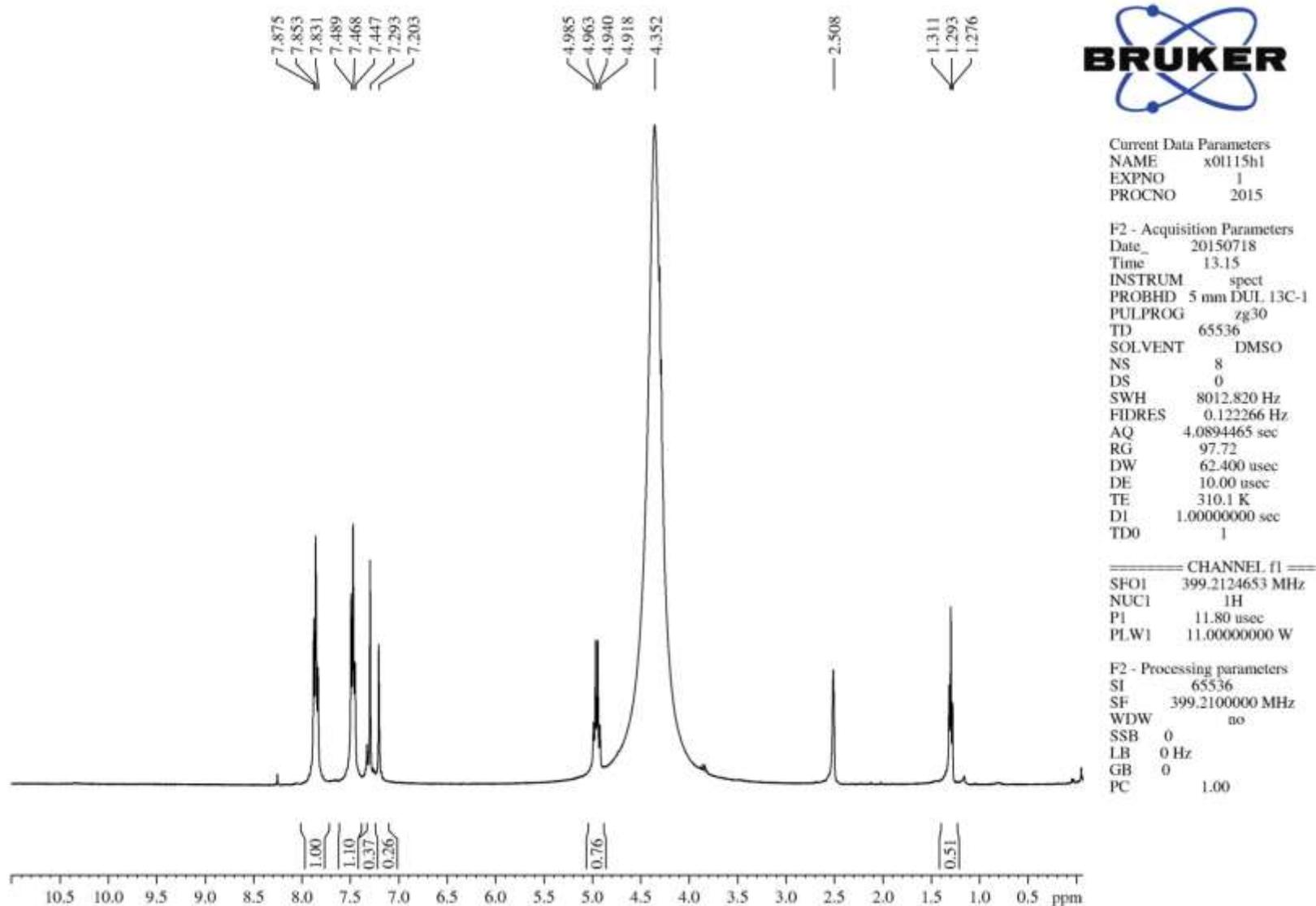


Figura 88: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (59 %) e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (41 %) em DMSO.

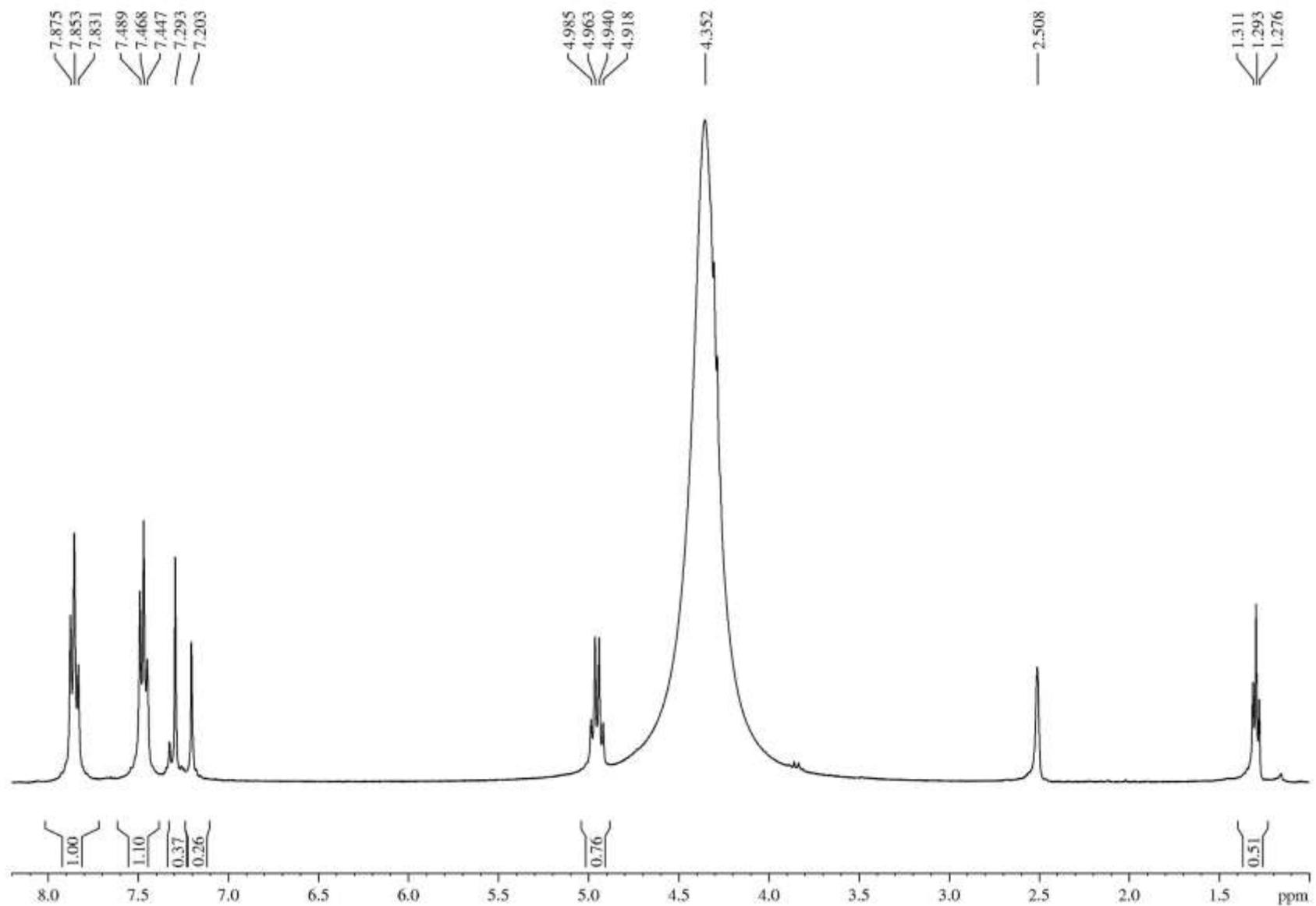


Figura 89: Espectro de RMN de ¹H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (59 %) e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (41 %) em DMSO.

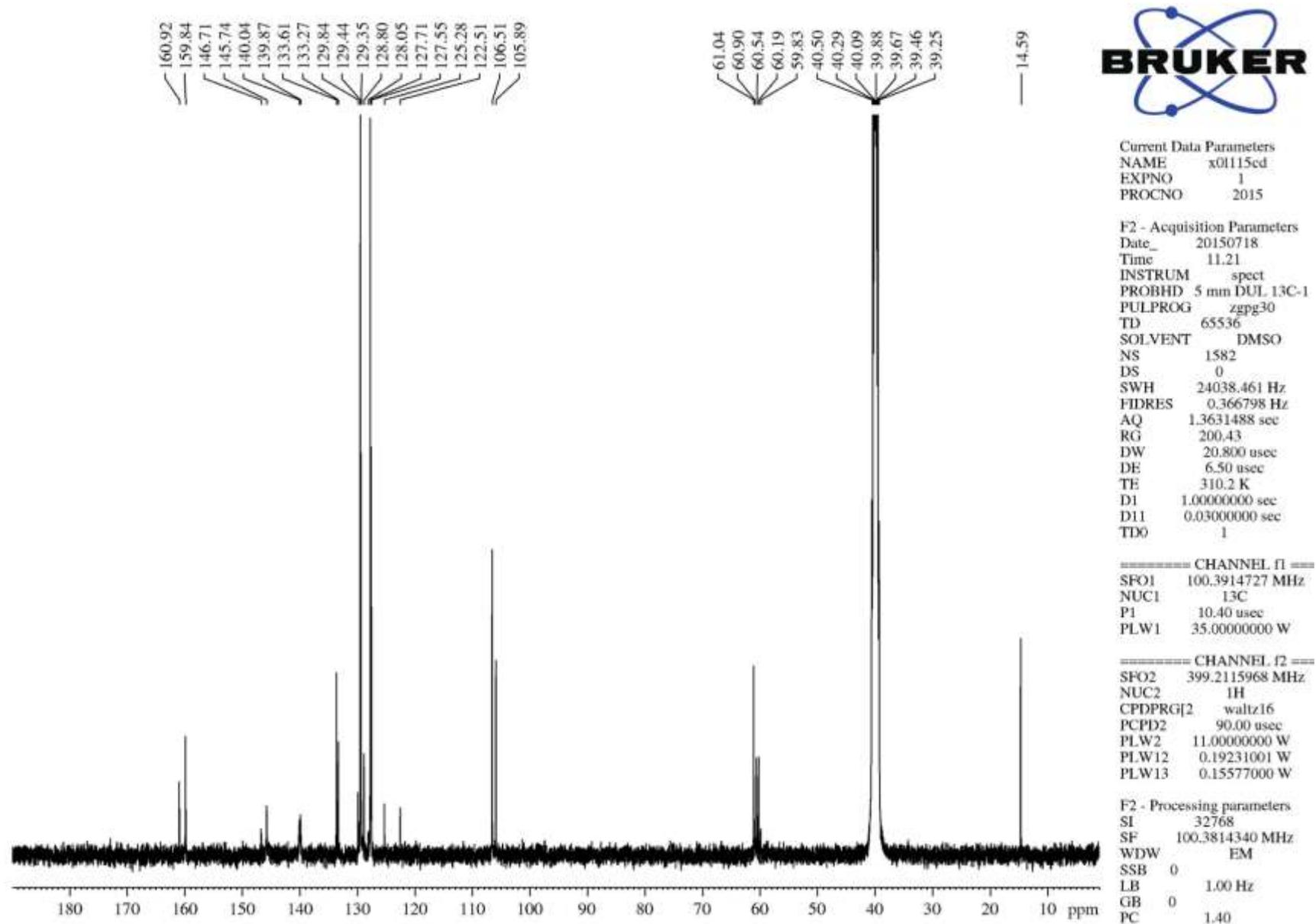


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO.

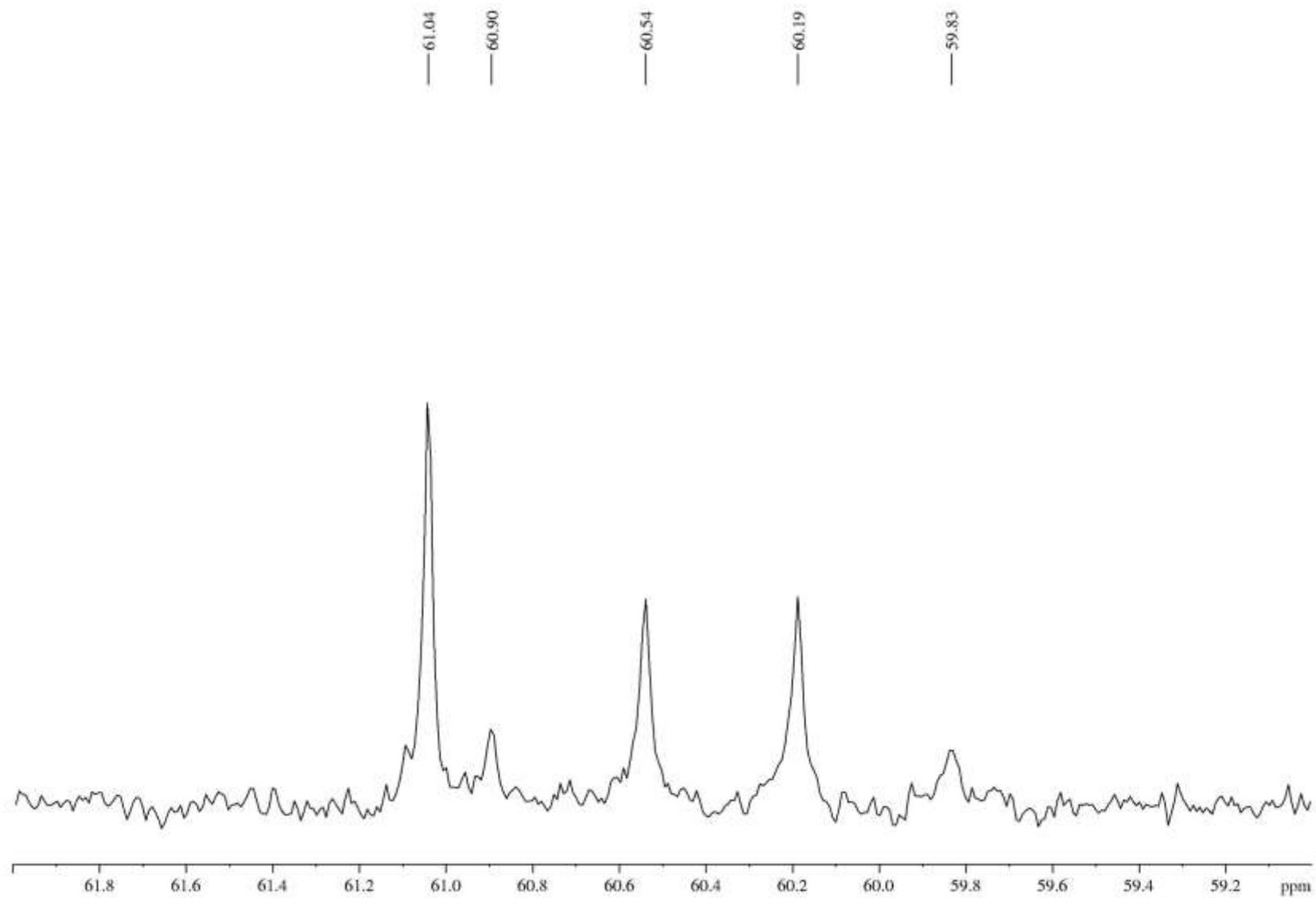


Figura 91: Espectro de RMN de ¹³C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO, expandido entre 59 – 62 ppm.

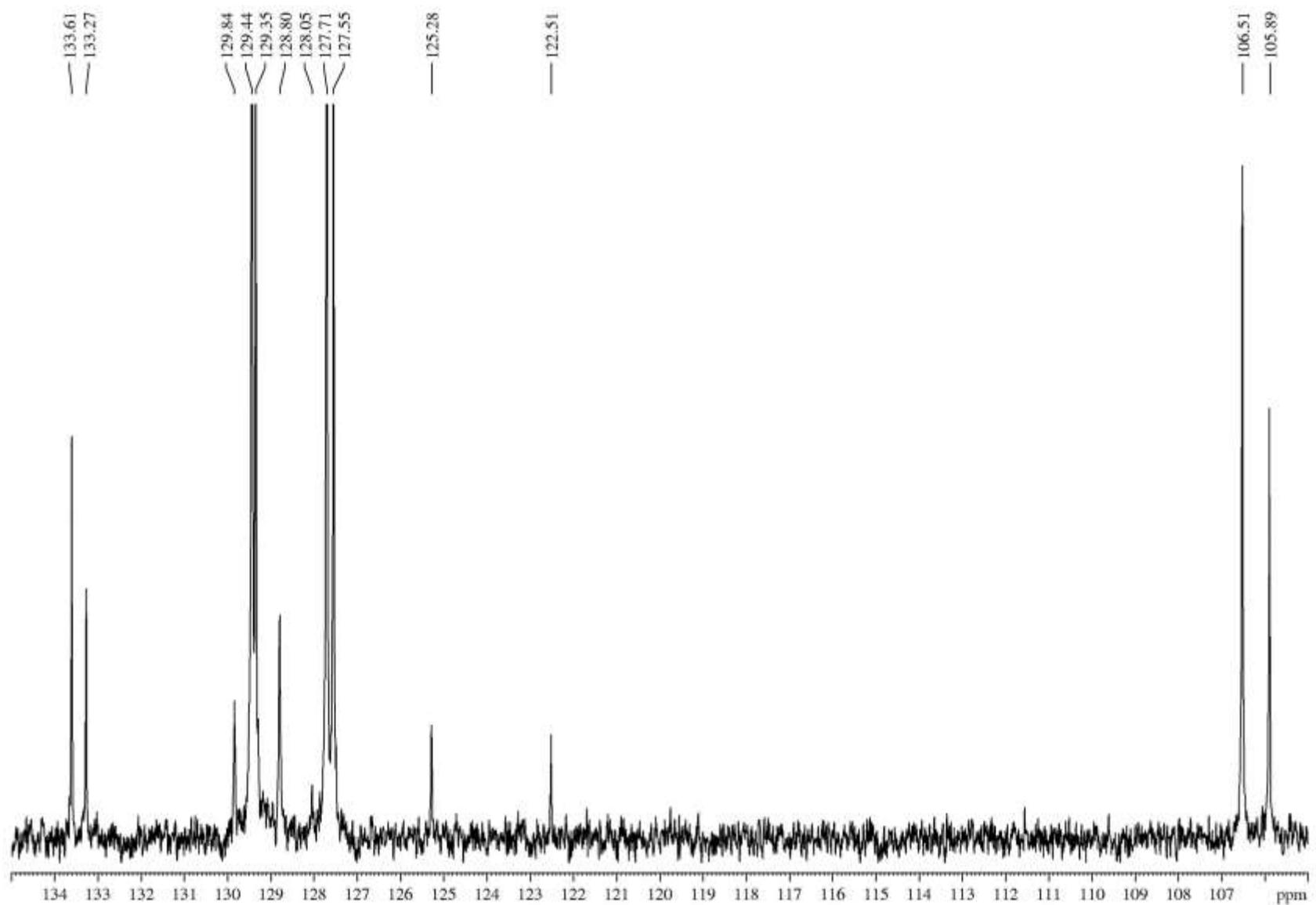


Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (59 %) e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (41 %) em DMSO, expandido entre 105 – 135 ppm.

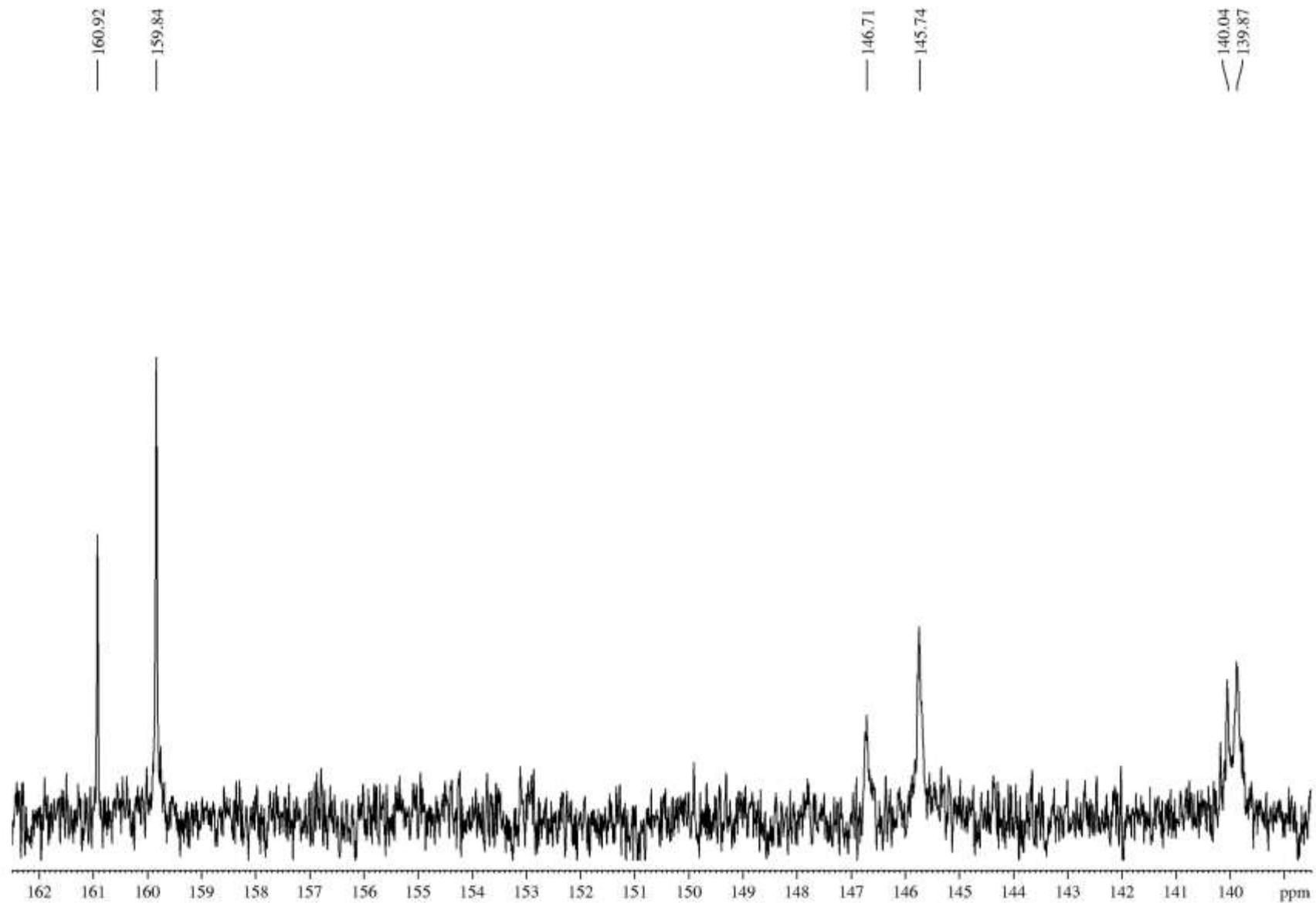


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (59 %) e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (41 %) em DMSO, expandido entre 105 – 135 ppm.

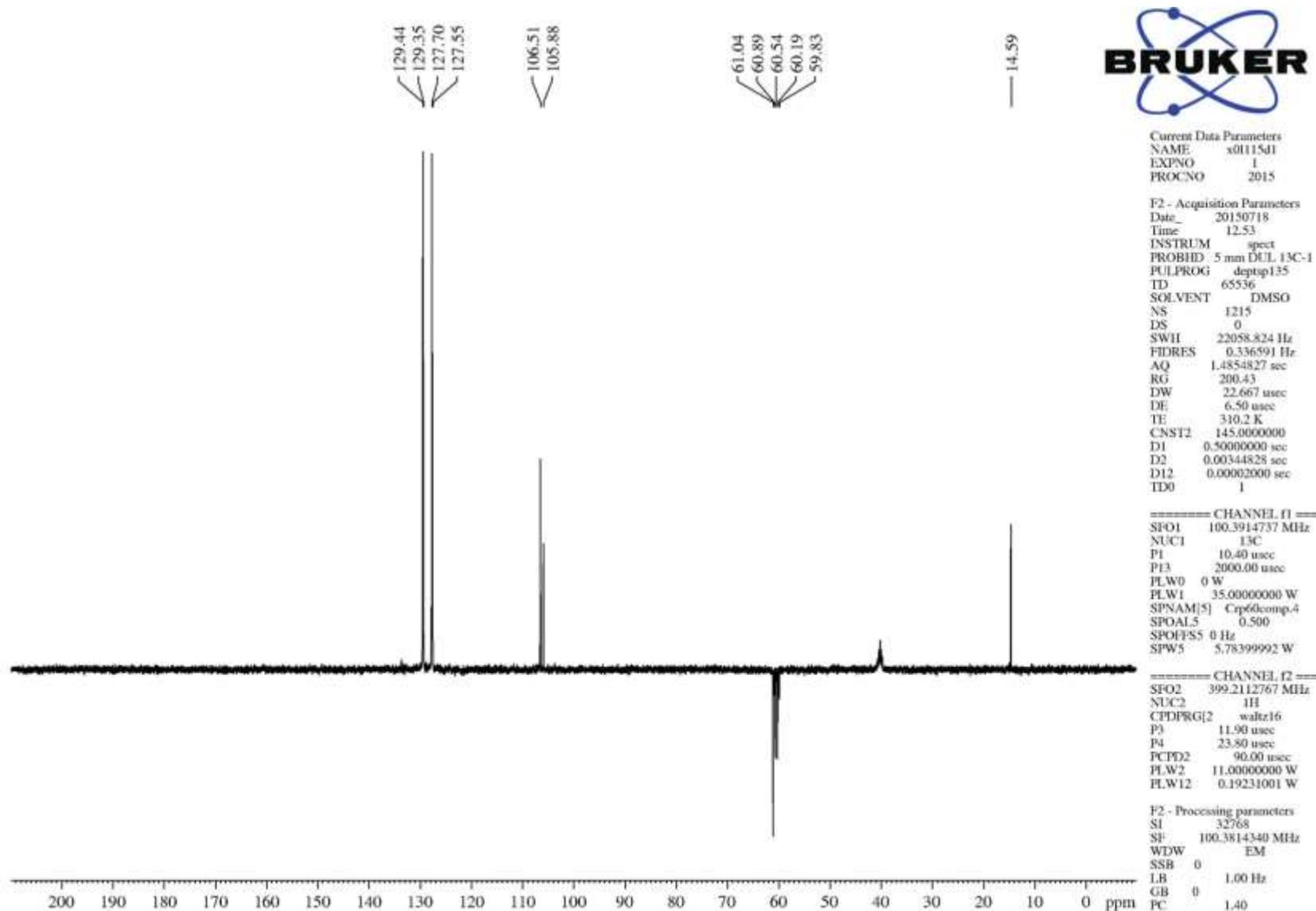
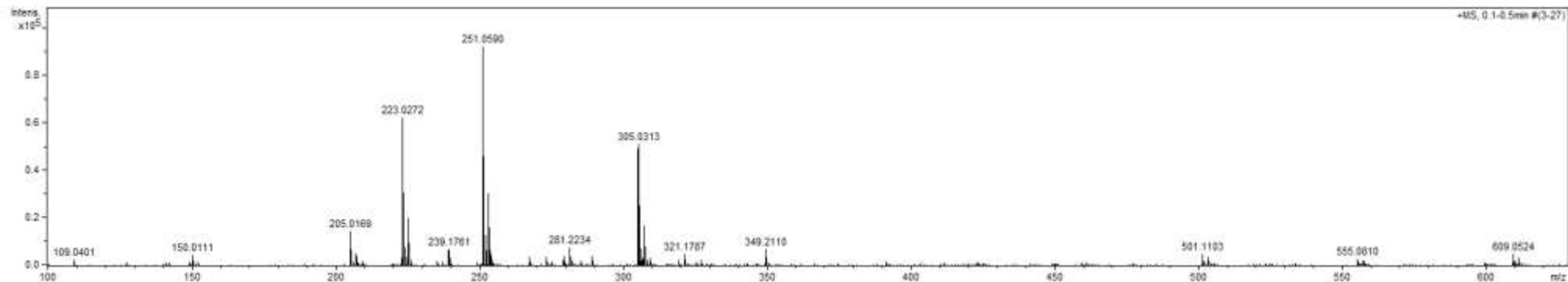
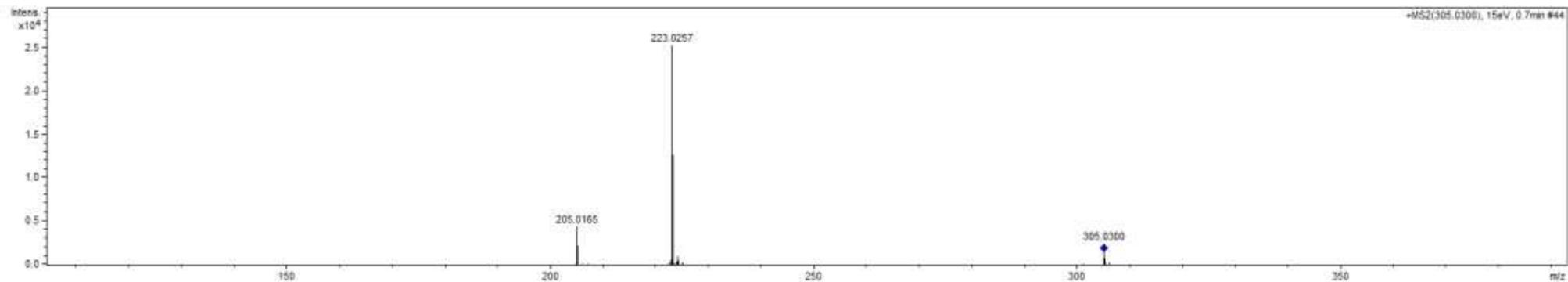


Figura 94: DEPT135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (59 %) e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (41 %) em DMSO, expandido entre 105 – 135 ppm.

Full



MS-MS 305



MS-MS 251

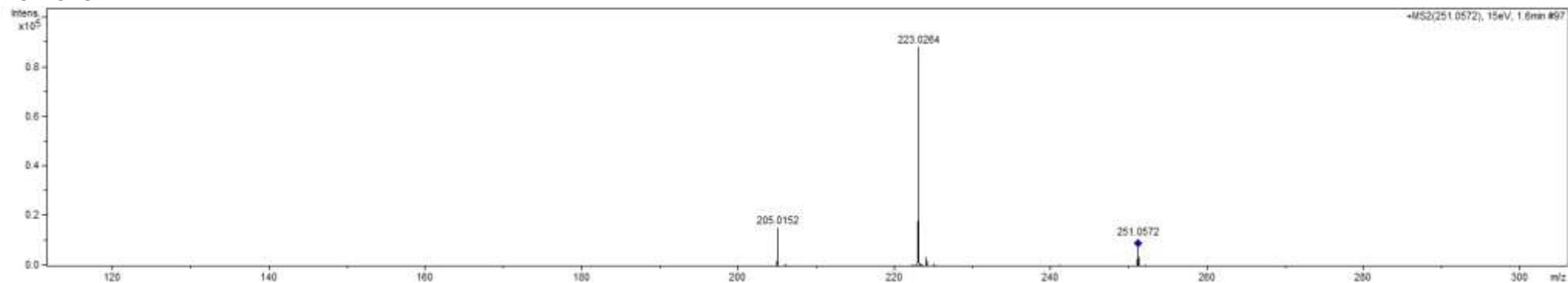


Figura 95: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato e etil 3(5)-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato.

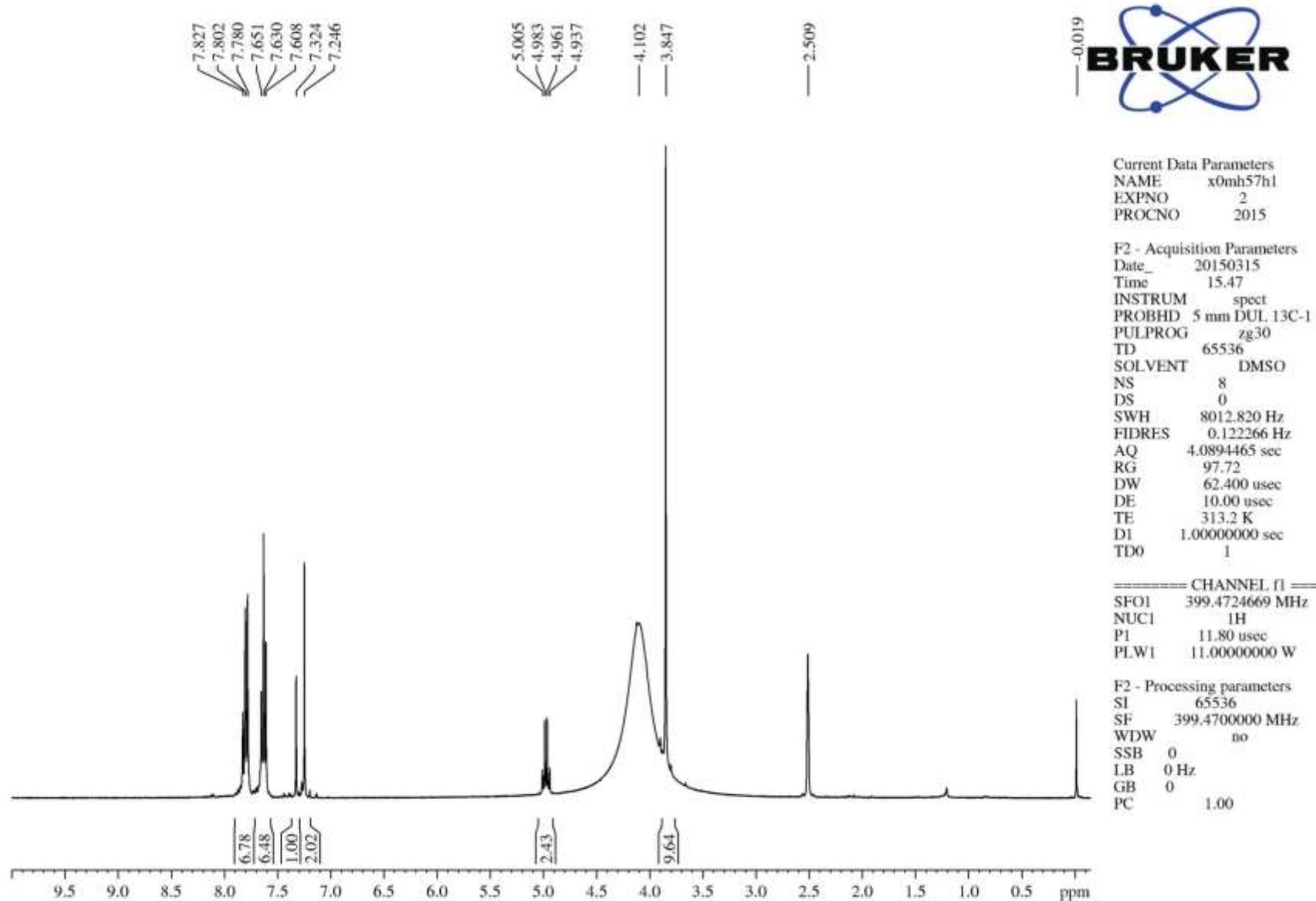


Figura 96: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (34 %) e 4-metil-3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (66 %) em DMSO.

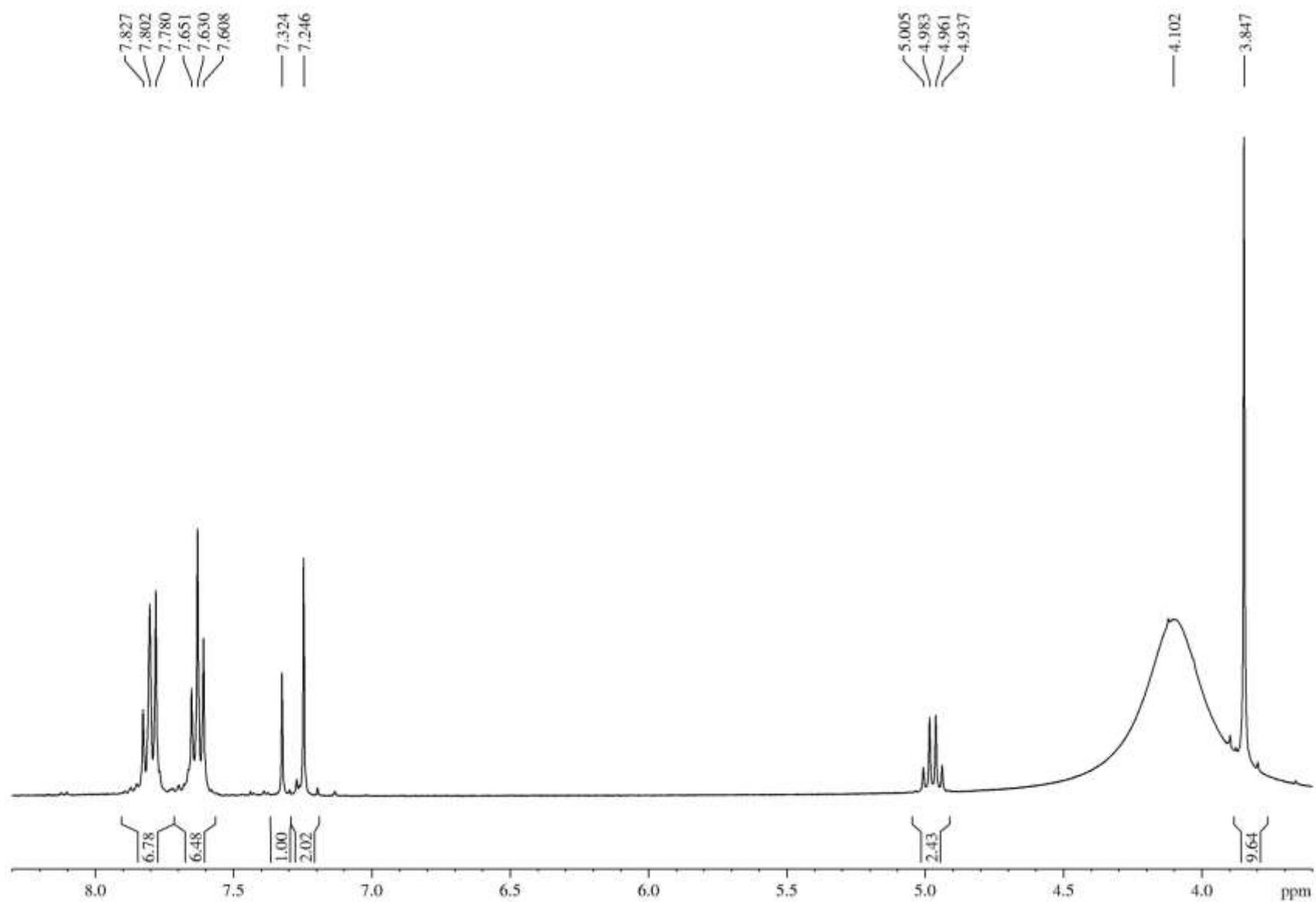


Figura 97: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (34%) e metil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato (66 %) em DMSO.

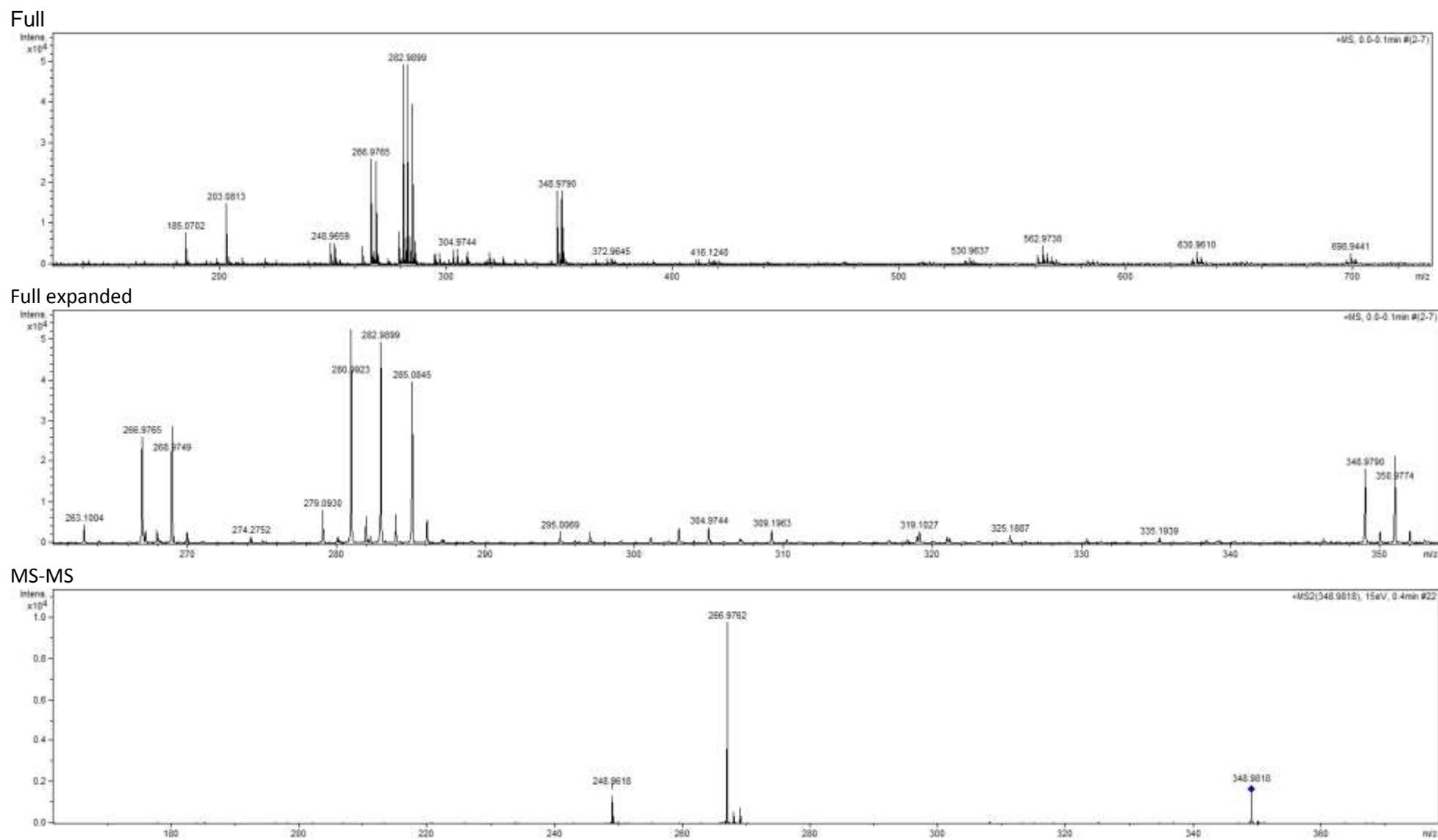


Figura 98: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-5(3)-carboxilato e metil 4-metil-3(5)-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-5(3)-carboxilato.

MS-MS

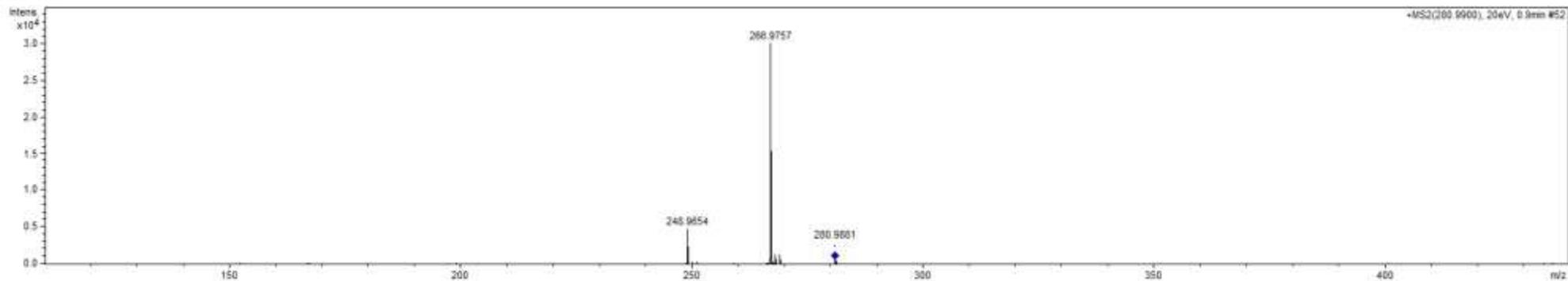
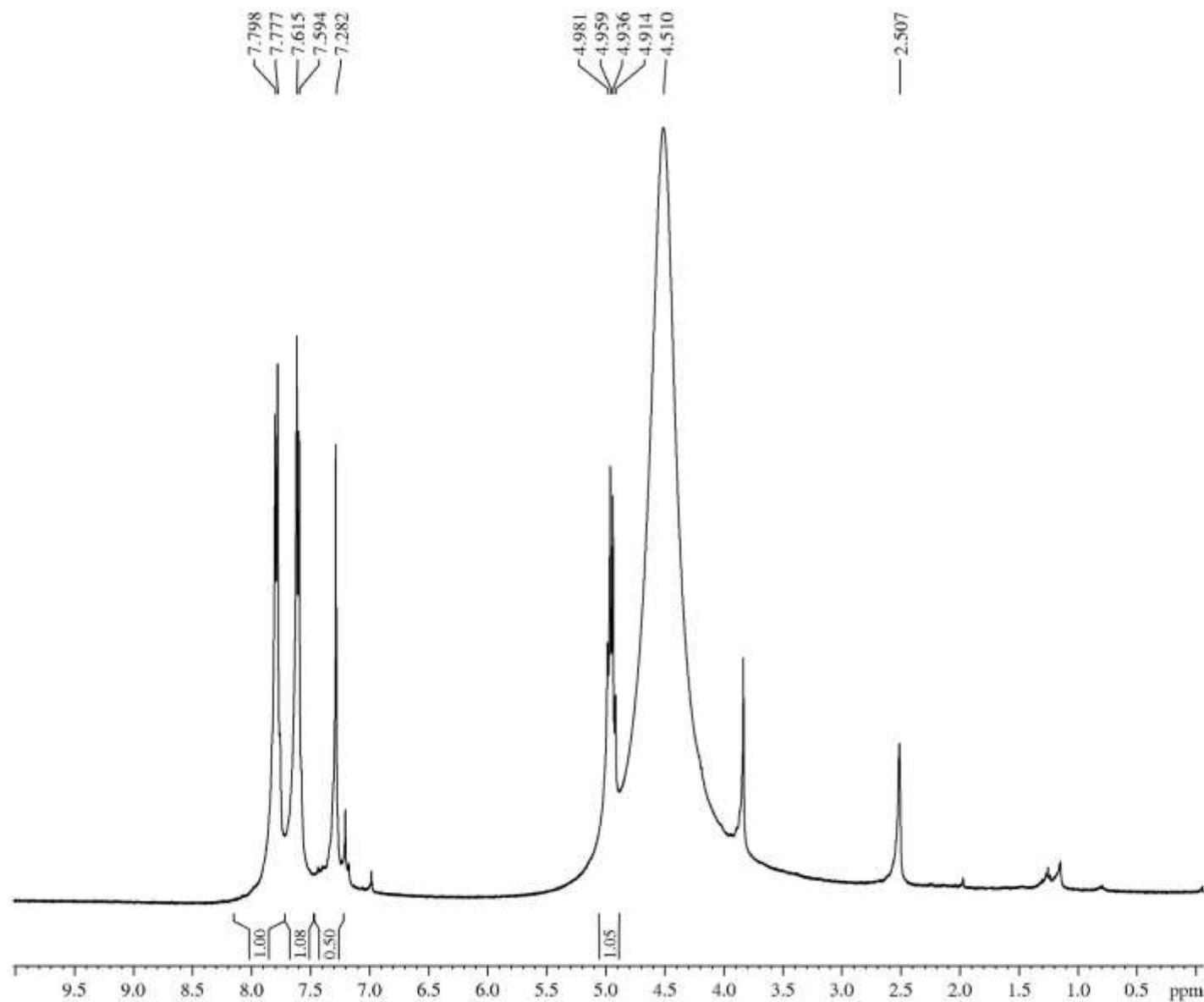


Figura 99: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato e metil 4-metil-3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato.



Current Data Parameters
 NAME x01117h1
 EXPNO 1
 PROCNO 2015

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150718
 Time 20.18
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 0
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 97.72
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 318.1 K
 D1 1.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 399.2124653 MHz
 NUC1 1H
 P1 11.80 usec
 PLW1 11.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 399.2100000 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Figura 100: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO.

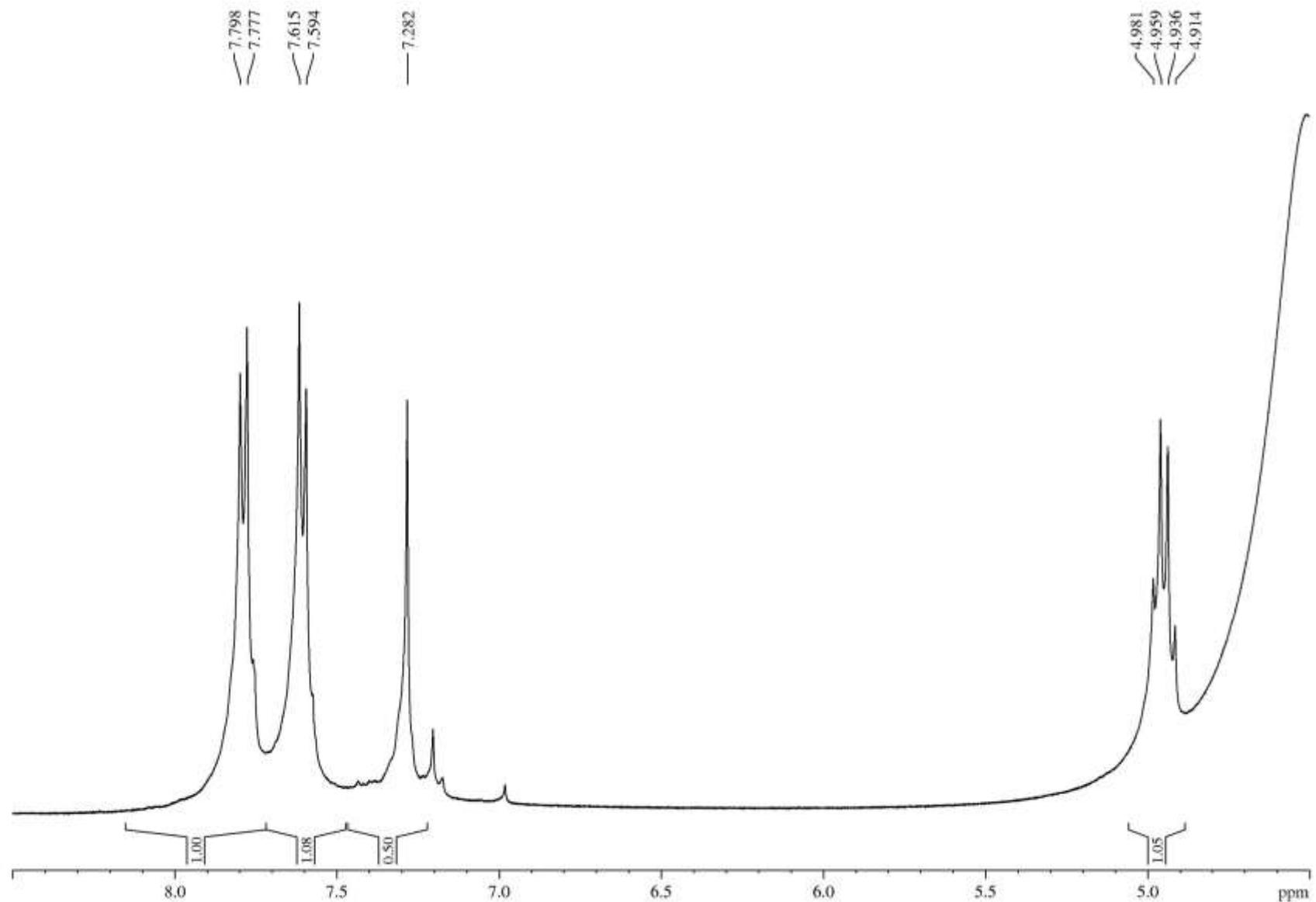


Figura 101: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO, expandido entre 4.5 – 8.5 ppm.

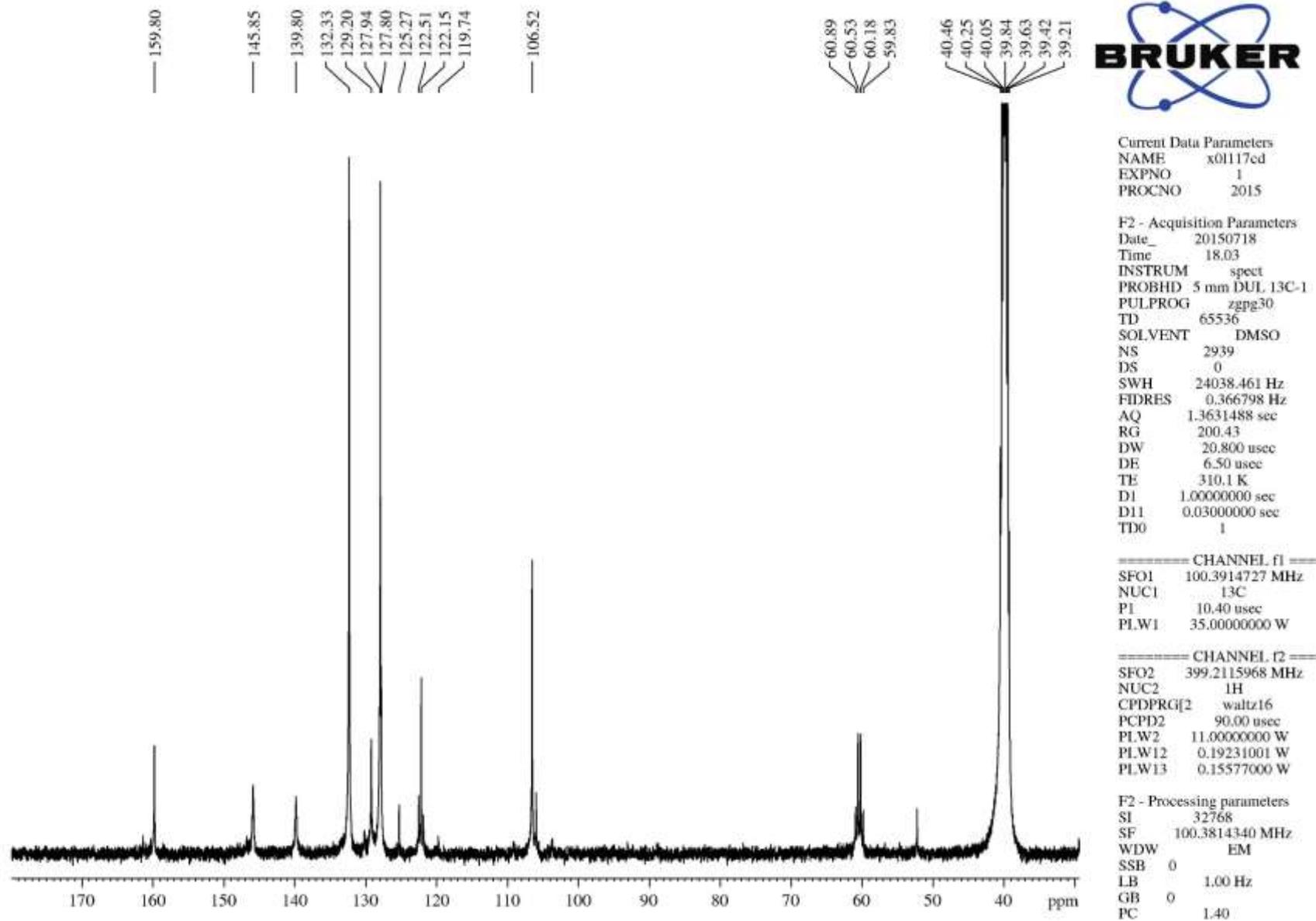


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol 5(3)-carboxilato em DMSO.

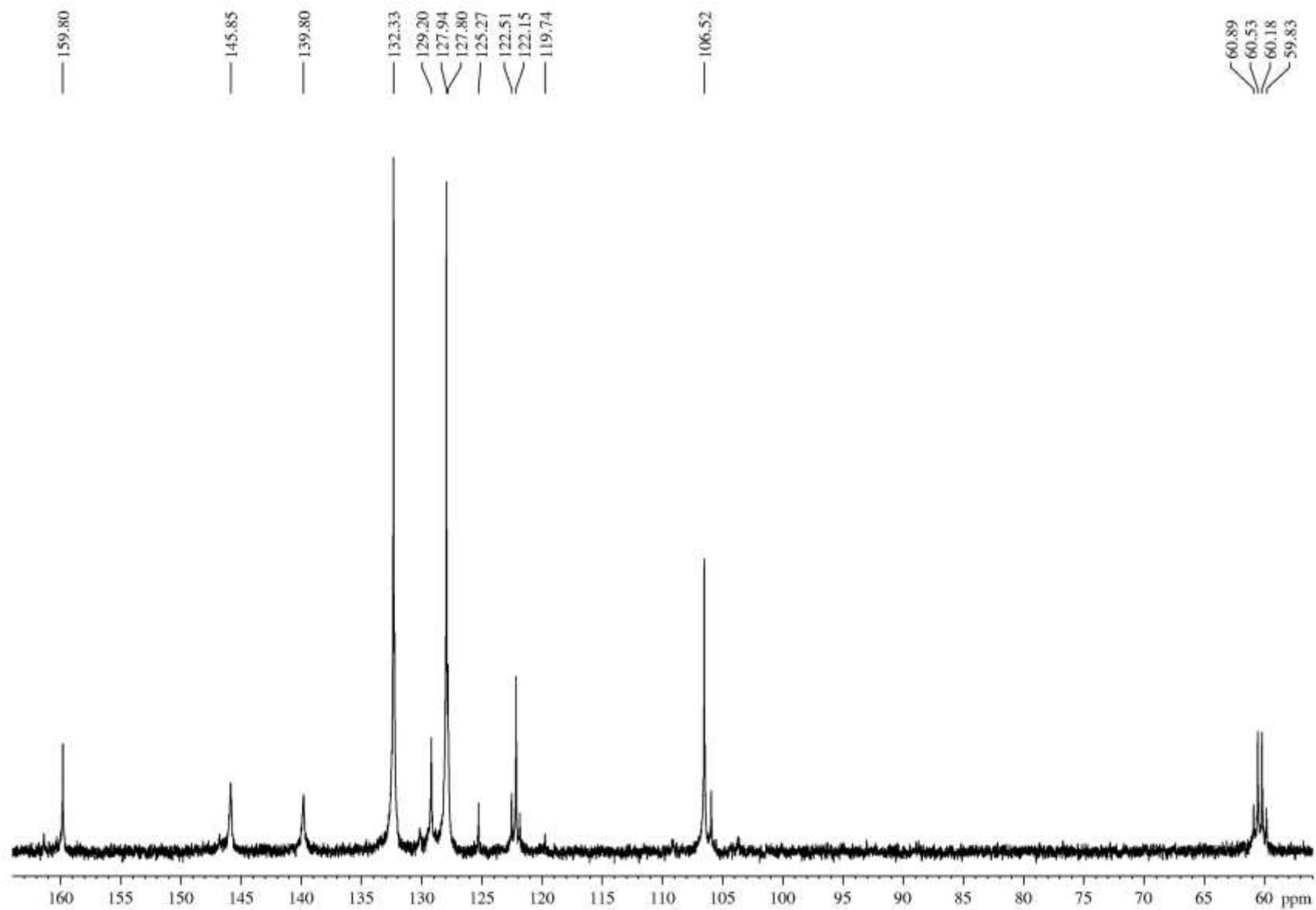


Figura 103: Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO.

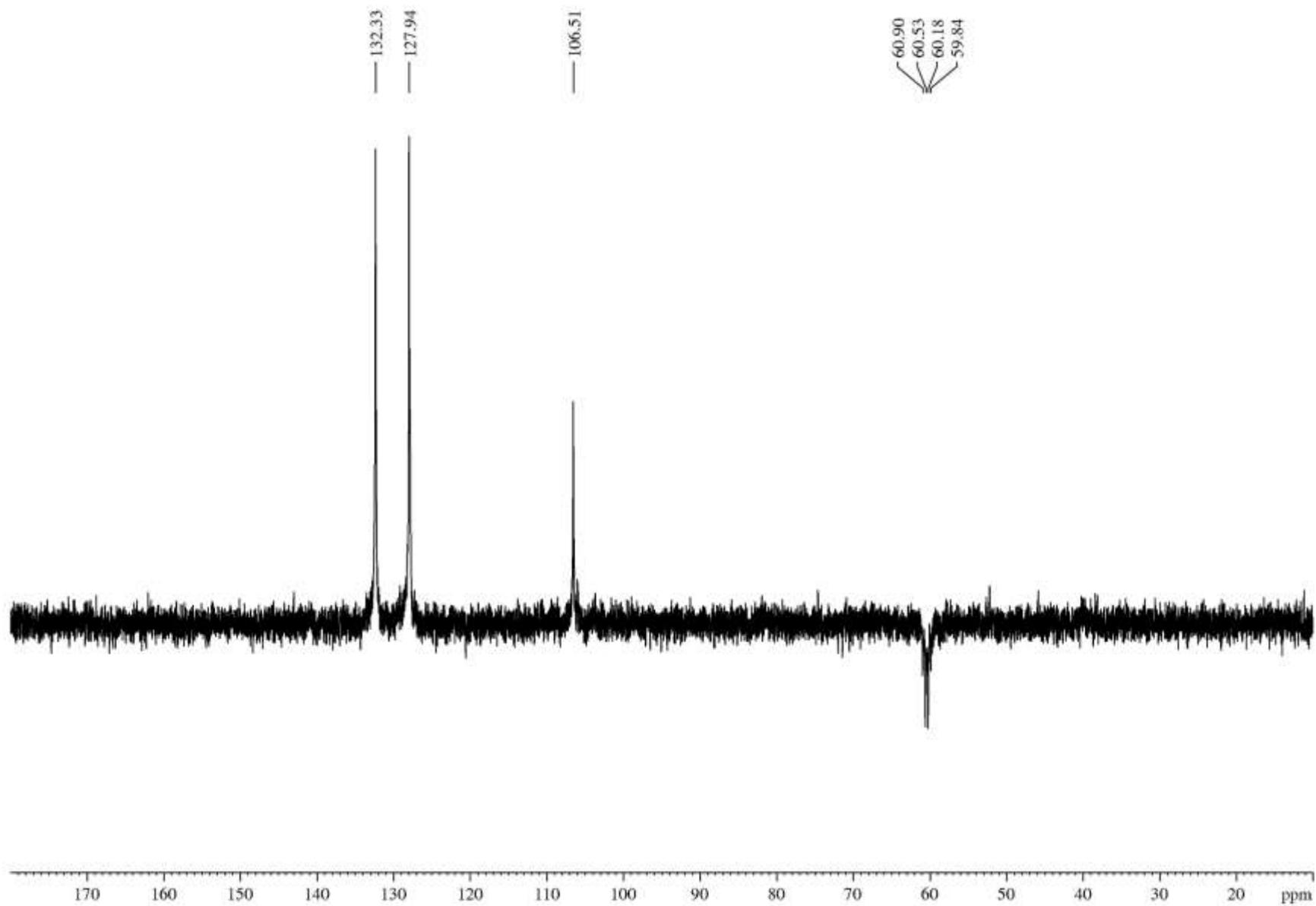


Figura 104: Espectro de RMN de ^{13}C DEPT135 do 2,2,2-trifluoroetil 3(5)-(4-bromofenil)-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em DMSO.

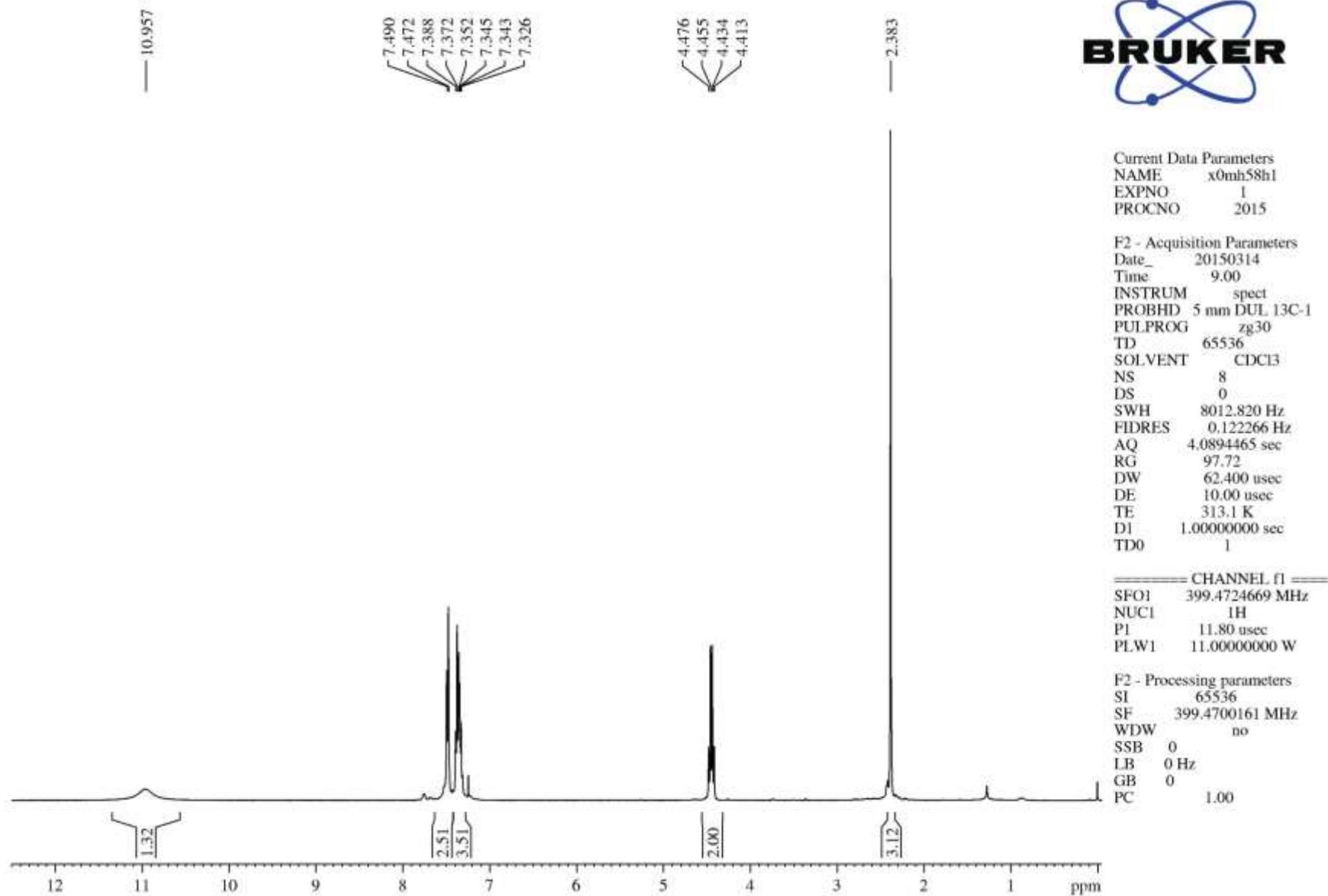


Figura 105: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

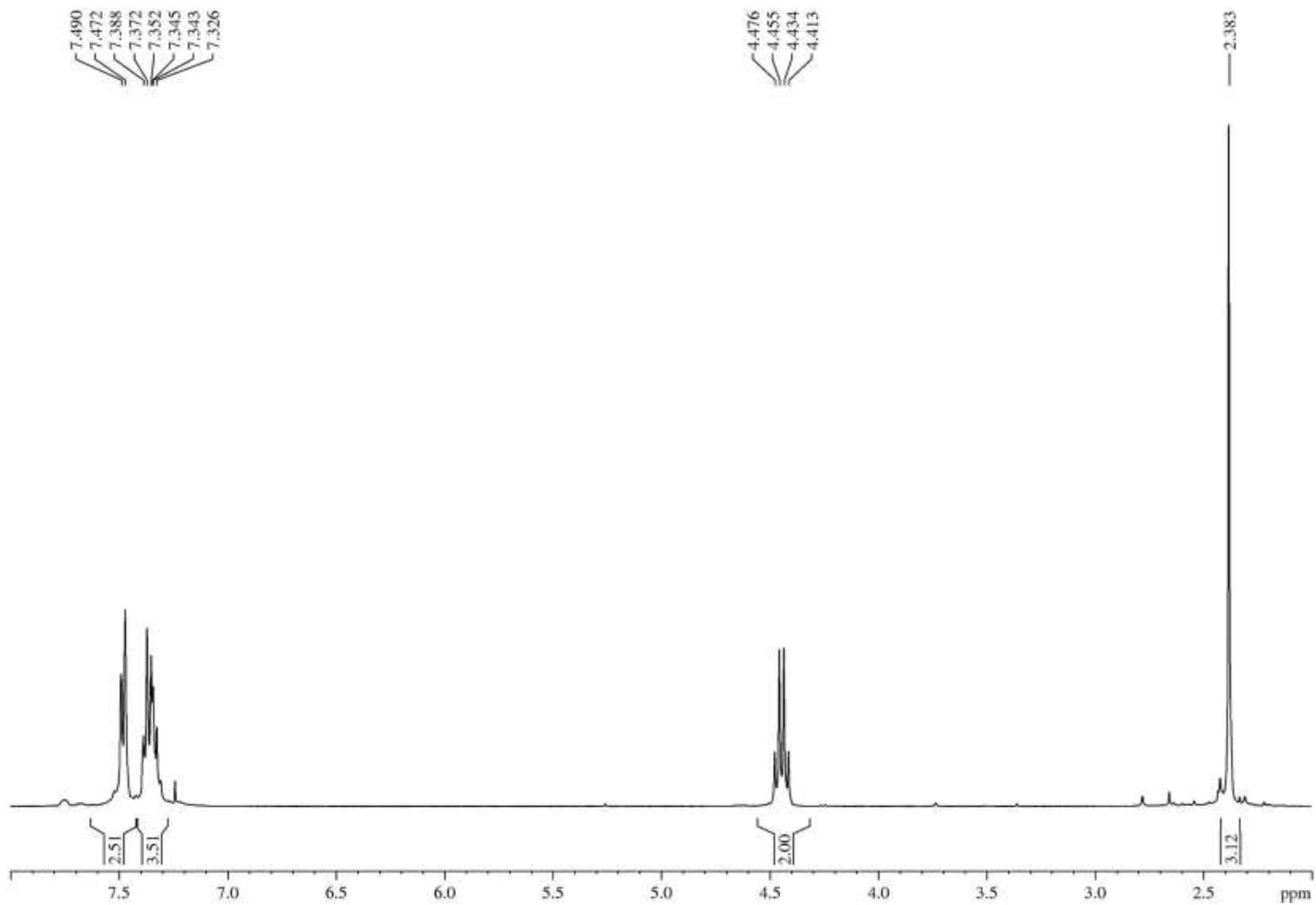
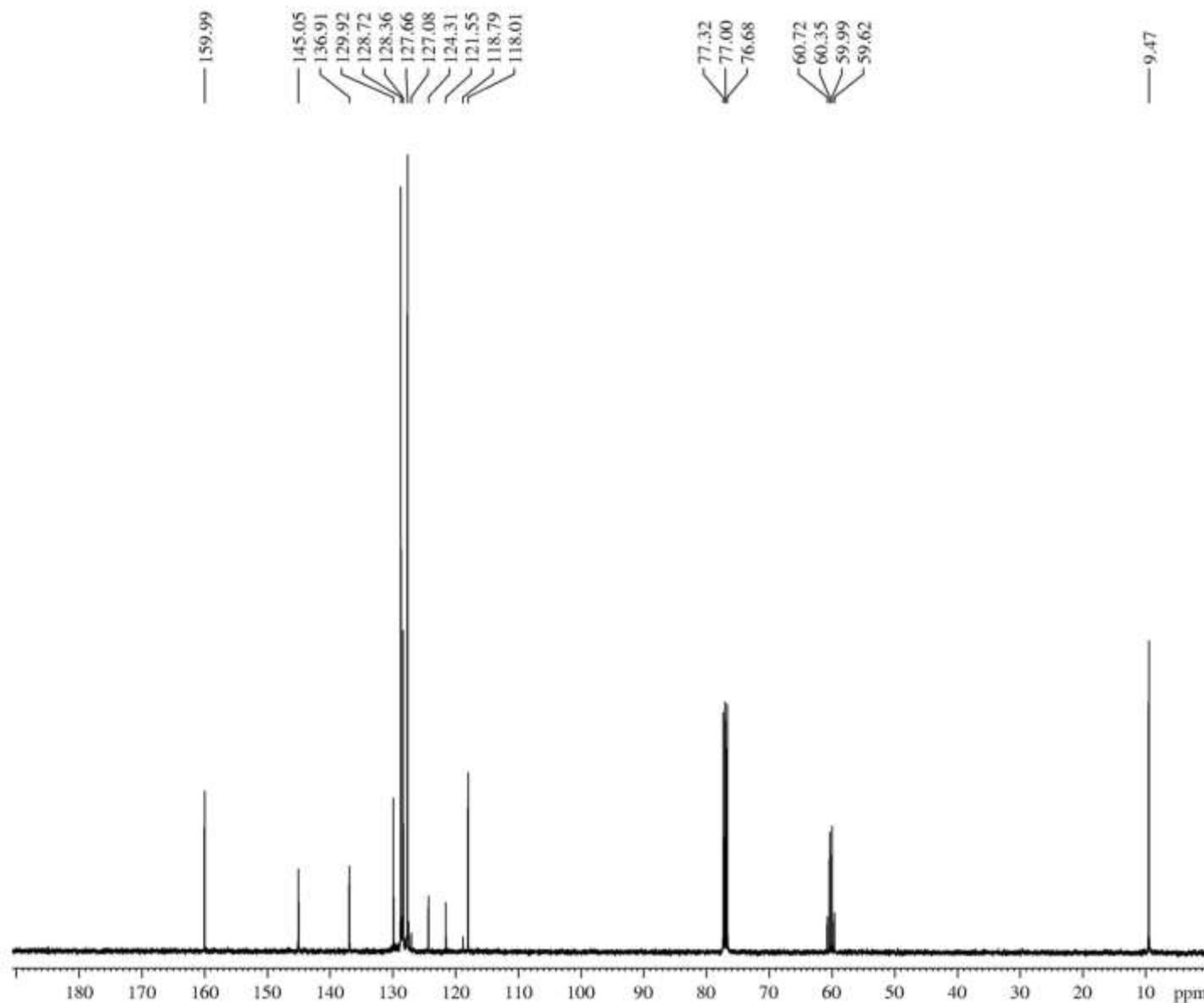


Figura 106: Espectro de RMN de ^1H do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 2.0 – 8.0 ppm.



Current Data Parameters
 NAME x0mh58cd
 EXPNO 1
 PROCNO 2015

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150314
 Time 9.09
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 504
 DS 0
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.43
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 313.2 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.4568559 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.40 usec
 PLW1 35.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 399.4715979 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 11.00000000 W
 PLW12 0.19231001 W
 PLW13 0.15577000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.4468120 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Figura 107: Espectro de RMN de ^{13}C [H] do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

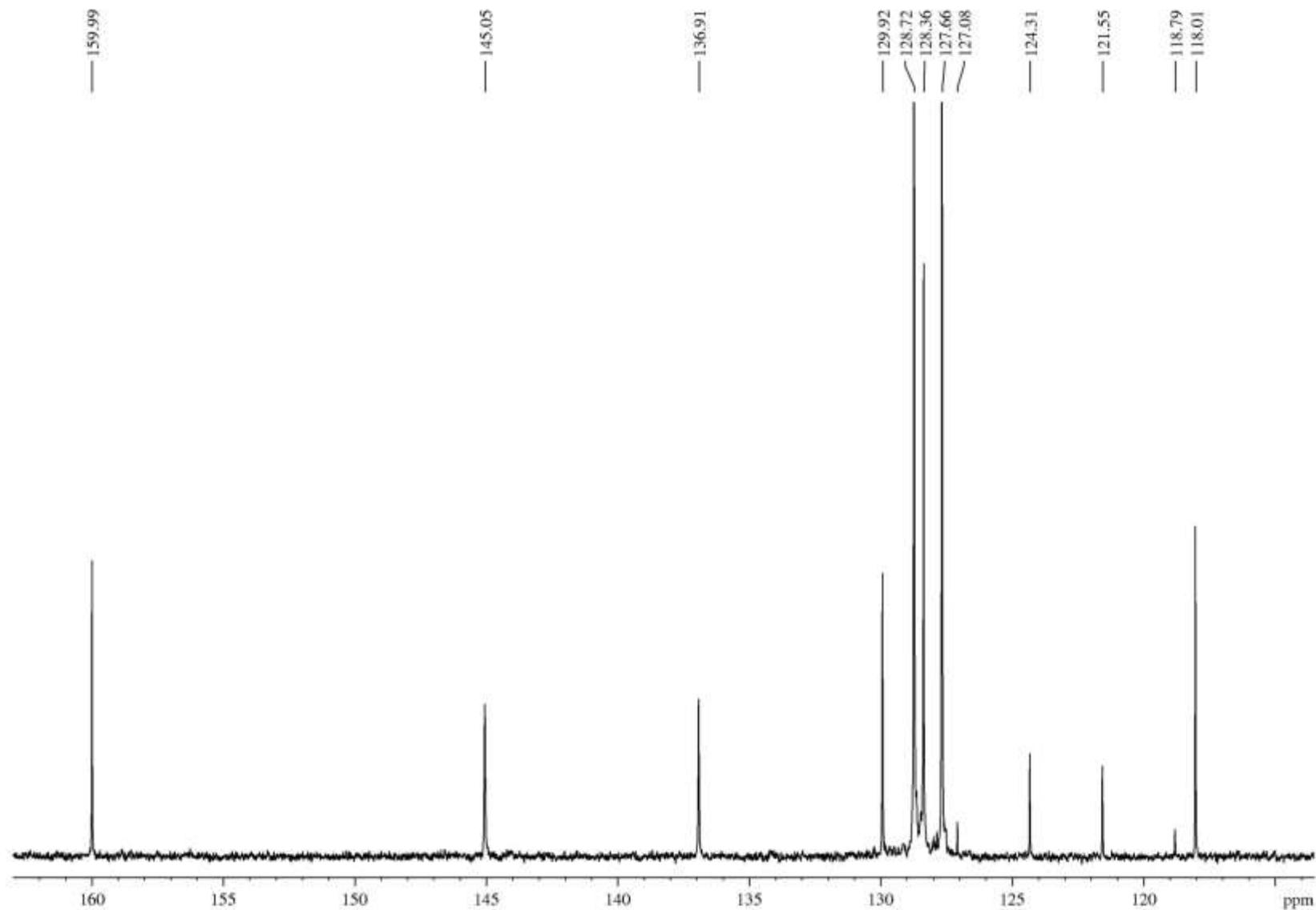


Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C [H] do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 , expandido entre 114-163 ppm.

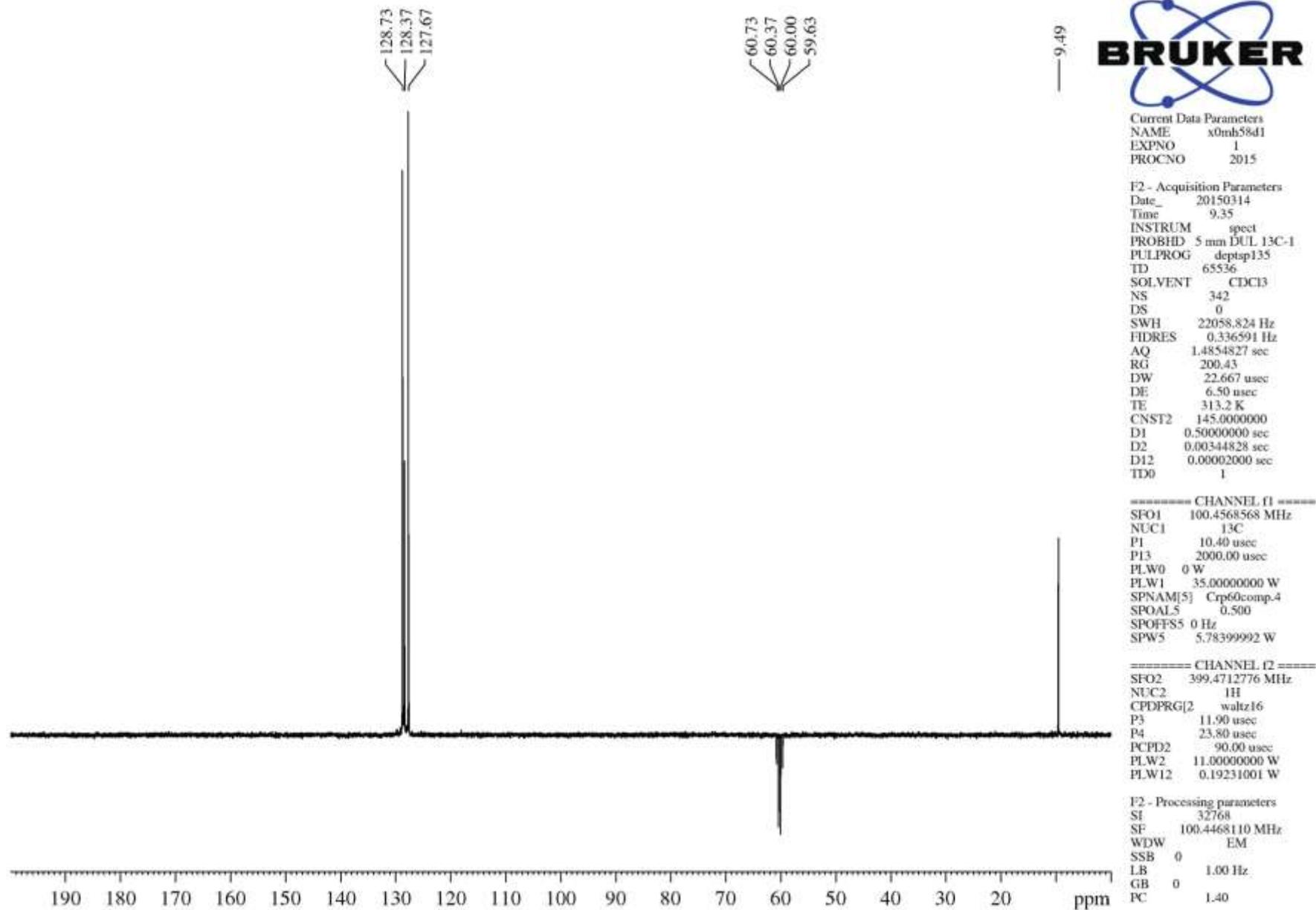
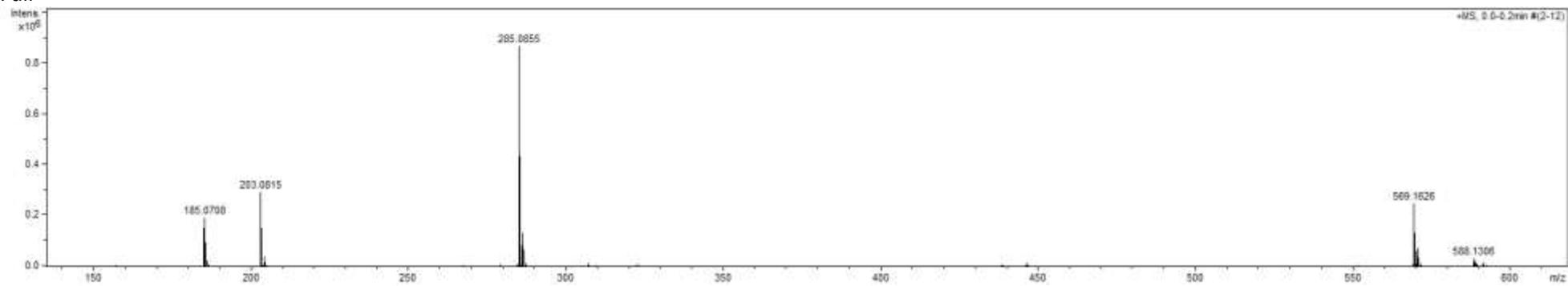


Figura 109: DEPT135 Espectro de RMN de ^{13}C do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1H-pirazol-5(3)-carboxilato em CDCl_3 .

Full



MS-MS

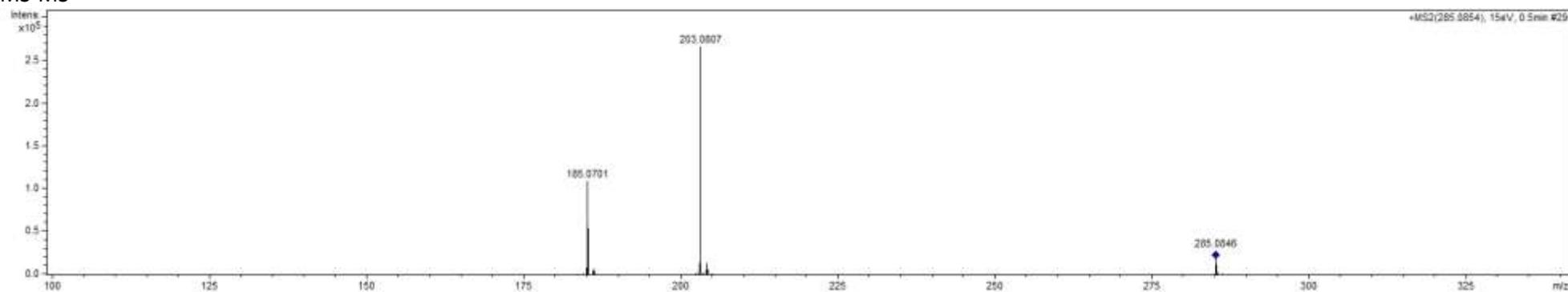


Figura 110: HRMS do 2,2,2-trifluoroetil 4-metil-3(5)-fenil-1*H*-pirazol-5(3)-carboxilato.