



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

**5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis:  
Planejamento, Síntese e Analgesia**

---

**Dissertação de Mestrado**

**Pablo Machado**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2007**

**5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis:  
Planejamento, Síntese e Analgesia**

**por**

**Pablo Machado**

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins**

**Santa Maria, RS, Brasil  
2007**

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

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

**5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis: Planejamento,  
Síntese e Analgesia**

elaborada por  
**Pablo Machado**

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

**Comissão Examinadora:**

---

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

---

Prof. Dr. Carlo Fernando Mello – UFSM

---

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 23 de fevereiro de 2007.

*À Mãe Natália e à Tia Preta  
por terem dado as condições morais e materiais  
para que eu pudesse alcançar meus objetivos.*

*Ao meu irmão Ronimar (in memorium)  
meu eterno exemplo de inteligência  
e força de vontade. Saudades...*

*A Fê pelo incentivo, paciência,  
Amor e Carinho*

*Ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins  
pela confiança, orientação  
e exemplo profissional*

## AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial ao Prof. Dr. Helio G. Bonacorso, Prof. Dr. Nilo Zanatta e Prof. Dr. Alex Flores pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Carlos Fernando Mello e Dr. Nilo Zanatta, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

Aos colegas e amigos de laboratório: Marcelo Rossatto, Lucas Pizzuti, Gabriela Fiss, Emerson Guarda, Paulo Beck, Clarissa Frizzo, Dayse das Neves, Daiane, Pâmela, Mara, Luciana A. Piovesan, Kelvis e a outros tantos que já passaram pelo laboratório do Prof. Marcos.

Ao aluno de iniciação científica, João Inácio Pereira, pela colaboração no trabalho experimental.

Aos integrantes do Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia-UFSM, em especial aos professores; Dr. Juliano Ferreira e Dr<sup>a</sup> Maribel A. Rubin e as alunas; Patrícia D. Sauzem e Gabriela da S. Sant'Anna pela inestimável ajuda com os ensaios farmacológicos.

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

À Maria Angélica pela oportunidade de trabalhar no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear.

Às entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS pelos auxílios concedidos.



*“The most fundamental and lasting  
objective of synthesis is not production  
of new compounds, but production of properties”*

George S. Hammond, Norris Award Lecture, 1968.

## RESUMO

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

### **5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis: Planejamento, Síntese e Analgesia**

AUTOR: Pablo Machado  
ORIENTADOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, 23 de fevereiro de 2007.

Este trabalho descreve um eficiente método para obter seis 4-alcóxi-2-oxo-3-butenosatos de etila  $[\text{EtO}_2\text{CC}(\text{O})\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^1)\text{OR}]$ , onde  $\text{R}^1/\text{R}^2/\text{R} = \text{Me}/\text{H}/\text{Me}$  (**2a**),  $\text{Ph}/\text{H}/\text{Me}$  (**2b**),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2c**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2d**),  $4\text{-FC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2e**),  $\text{H}/\text{Me}/\text{Et}$  (**2f**)] a partir da acilação de enoléteres e acetais com cloreto de etil oxalila. A reação de ciclocondensação desses substratos e seus análogos trifluormetilados (**5a-f**)  $[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{OR})\text{R}^1]$  com salicil hidrazida forneceu respectivamente as séries de 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis (**6**) e 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis (**7**). Adicionalmente aos dados espectroscópicos, a estrutura dos compostos foi confirmada por experimentos de raios-X. O planejamento desses compostos explora a hipótese de que a hibridização molecular do ácido salicílico com um núcleo 4,5-diidro-1*H*-pirazol pode fornecer novos potentes agentes analgésicos. A administração oral de um exemplo de cada série de pirazóis (**6a**, **7a**) causou um efeito analgésico significativo no teste das contorções abdominais em camundongos, o qual foi similar ao efeito analgésico apresentado pela aspirina.

**Palavras-chave:** pirazóis, enonas, ácido salicílico, raios-x, dor.

## ABSTRACT

Master Dissertation  
Graduate Program in Chemistry  
Universidade Federal de Santa Maria

### **5-hydroxy-4,5-dihydro-1*H*-1-(2-hydroxybenzoyl)pyrazoles: Design, Synthesis and Analgesia**

AUTHOR: Pablo Machado  
ADVISOR: Marcos Antônio Pinto Martins

Santa Maria, february 23, 2007.

An efficient method to obtain six 4-alkoxy-2-oxo-but-3-enoic acid ethyl esters  $[\text{EtO}_2\text{CC}(\text{O})\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{R}^1)\text{OR}]$ , where  $\text{R}^1/\text{R}^2/\text{R} = \text{Me}/\text{H}/\text{Me}$  (**2a**),  $\text{Ph}/\text{H}/\text{Me}$  (**2b**),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2c**),  $4\text{-BrC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2d**),  $4\text{-FC}_6\text{H}_4/\text{H}/\text{Me}$  (**2e**),  $\text{H}/\text{Me}/\text{Et}$  (**2f**)] from acylation of enol ethers or acetals with ethyl oxalyl chloride is reported. The cyclocondensation reaction of these substrates and their trifluormethylated analogues (**5a-f**)  $[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}^2)=\text{C}(\text{OR})\text{R}^1]$  with salicylic hydrazide furnished a series of ethyl 5-hydroxy-1-(2-hydroxybenzoyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-5-carboxylates (**6**) and 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1*H*-1-(2-hydroxybenzoyl)pyrazoles (**7**), respectively. The structure of the obtained compounds was determined by spectroscopy and confirmed by crystallographic studies. The design of these compounds explore the hypothesis that the hybridization of salicylic acid with an appropriate 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole scaffold can supply novel potent analgesic agents. The oral administration of one compound of each series of pyrazoles (**6a**, **7a**) caused significant analgesia in the writhing test in mice, which was similar to the analgesia caused by aspirin.

**Key words:** pyrazoles, enones, salicylic acid, X-ray, pain.

## SUMÁRIO

<b>Agradecimentos</b> .....	viii
<b>Resumo</b> .....	x
<b>Abstract</b> .....	xi
<b>Lista de Tabelas</b> .....	xiv
<b>Lista de Figuras</b> .....	xvi
<b>Lista de Abreviaturas e Símbolos</b> .....	xxii
<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1. Síntese de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.....	13
2.2. Síntese de 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis.....	15
2.3. Síntese de carboxietilpirazóis.....	22
2.4. Síntese de 4-etóxi-2-oxo-3-butenos de alquila.....	25
2.5. Atividade Antinociceptiva dos 5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis.....	26
2.6. Atividade Antinociceptiva dos carboxietilpirazóis.....	29
2.7. O Uso da Hibridização Molecular na Obtenção de Substâncias Bioativas.....	30
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	33
3.1. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados.....	36
3.2. Síntese dos 4-alcóxi-4-alquil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a-f</b> .....	41

3.3. Identificação estrutural dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a-f</b> .....	46
3.4. Síntese dos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis <b>6,7</b> .....	55
3.5. Identificação dos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis <b>6a-f, 7a-f</b> .....	60
3.6. Avaliação Antinociceptiva.....	67
<b>4. CONCLUSÕES</b> .....	71
<b>5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	73
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	75
6.1. Equipamentos.....	76
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	76
6.1.2. Difração de Raios-X.....	77
6.1.3. Ponto de Fusão.....	77
6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	77
6.1.5. Análise elementar.....	78
6.1.6. Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1).....	78
6.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....	78
6.3. Técnicas de Síntese.....	78
6.3.1. Procedimento geral para síntese dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a,f</b> .....	78
6.3.2. Procedimento geral para síntese dos 4-aril-4-metóxi-2-oxo-3-butenos de etila <b>2b-e</b> .....	79
6.3.3. Procedimento para síntese da salicil hidrazida <b>4</b> .....	79
6.3.4. Procedimento geral para síntese dos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis <b>6a-f, 7a-f</b> .....	80
6.4. Teste das Contorções Abdominais em Camundongos.....	80
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	81

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos compostos <b>2</b> .....	36
Tabela 2.	Nomenclatura dos compostos <b>6</b> .....	37
Tabela 3.	Nomenclatura dos compostos <b>7</b> .....	39
Tabela 4.	Experimentos realizados para otimização da síntese dos 4-alcóxi-4- alquil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a,f</b> .....	42
Tabela 5.	Experimentos realizados para otimização da síntese dos 4-aril-4- metóxi-2-oxo-3-butenos de etila <b>2b-e</b> .....	44
Tabela 6.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 4-alcóxi-4- alquil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a-f</b> .....	45
Tabela 7.	Comparação dos deslocamentos químicos de $^{13}\text{C}$ (ppm) do composto ( <i>E</i> )-4-etóxi-2-oxo-3-butenos de etila e seus análogos polialoalquil substituídos.....	47
Tabela 8.	Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos 4-alcóxi-4-alquil(aril)-2-oxo-3- butenos de etila <b>2a-f</b> .....	48
Tabela 9.	Energia, Ângulo Torcional em torno da ligação dupla e Coeficientes de LUMO dos 4-alcóxi-4-alquil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a-f</b> .....	51
Tabela 10.	Principais fragmentos obtidos para os compostos <b>2a-f</b> a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	53
Tabela 11.	Principais vibrações obtidas a partir da espectrometria no infravermelho dos 4-alcóxi-4alquil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila <b>2a- f</b> .....	54
Tabela 12.	Ponto de Fusão e Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ da salicil hidrazida <b>4</b> .....	56

Tabela 13.	Otimização das condições reacionais para síntese do composto 5-Etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6a</b> ).....	57
Tabela 14.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis <b>6a-f</b> , <b>7a-f</b> .....	59
Tabela 15.	Dados espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C dos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis <b>6a-f</b> , <b>7a-f</b> .....	61
Tabela 16.	Principais fragmentos obtidos para os compostos <b>6a-f</b> , <b>7a-f</b> por impacto de elétrons (70 eV).....	66

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas químicas da dipirona e do celecoxib.....	3
Figura 2.	Estruturas químicas de alguns de compostos contendo os núcleos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazol e 5-etóxi-pirazol sintetizados e avaliados em modelos de dor por nosso grupo de pesquisa.....	4
Figura 3.	Planejamento dos novos 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis a partir da hibridização molecular com o ácido salicílico.....	6
Figura 4.	Centros eletrofílicos de β-acoxivinil aloalquil cetonas.....	13
Figura 5.	Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol.....	15
Figura 6.	Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol para o correspondente pirazol.....	16
Figura 7.	5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.....	16
Figura 8.	Estruturas químicas do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboxiamidapirazol e do 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboxiamida pirazol.....	27
Figura 9.	Estruturas químicas do 3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboxiamidapirazol e do 4-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboxiamidapirazol.....	28
Figura 10.	Estruturas químicas dos 2-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]-tiazóis.....	28
Figura 11.	Carboxietilpirazóis avaliados no <i>Teste de Imersão de Cauda</i> em água a 55°C.....	29
Figura 12.	Hibridização molecular entre a cocaína e a serotonina no planejamento do fármaco topisetron.....	30



Figura 13.	Planejamento do indinavir (Crixivan <sup>®</sup> ) a partir do método de hibridização molecular.....	32
Figura 14.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do ( <i>E</i> )-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2e</b> ).....	50
Figura 15.	Densidade Total de Carga disposta ao longo da molécula do composto <b>2e</b> .....	52
Figura 16.	Formação do fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO <sub>2</sub> Et na espectrometria de massas do composto <b>2a</b> .....	53
Figura 17.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto <b>6e</b> .....	64
Figura 18.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto <b>7e</b> .....	65
Figura 19.	Estrutura química do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-carboxiamidapirazol.....	67
Figura 20.	Estruturas químicas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6a</b> ) e do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7a</b> ).....	68
Figura 21.	Efeito do ácido acetil salicílico (AAS) e dos compostos sintetizados <b>6a</b> e <b>7a</b> sobre o número de contorções abdominais em camundongos.....	70
Figura 22.	Espectro RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila ( <b>2a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	89
Figura 23.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila ( <b>2a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	90
Figura 24.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila ( <b>2b</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	91
Figura 25.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila ( <b>2b</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	92
Figura 26.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2c</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	93
Figura 27.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2c</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	94
Figura 28.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-	

	butenoato de etila ( <b>2d</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	95
Figura 29.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila ( <b>2d</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	96
Figura 30.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila ( <b>2e</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	97
Figura 31.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenoato de etila ( <b>2e</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	98
Figura 32.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do ( <i>E</i> )-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-butenoato de etila ( <b>2f</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	99
Figura 33.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do ( <i>E</i> )-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-butenoato de etila ( <b>2f</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	100
Figura 34.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6a</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	101
Figura 35.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6a</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	102
Figura 36.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6b</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	103
Figura 37.	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6b</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	104
Figura 38.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6c</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	105
Figura 39.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6c</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	106
Figura 40.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6d</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	107
Figura 41.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6d</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	108
Figura 42.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6e</b> ) em CDCl <sub>3</sub> .....	109
Figura 43.	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6e</b> ) em DMSO-d <sub>6</sub> .....	110

Figura 44.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6f</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	111
Figura 45.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6f</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	112
Figura 46.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7a</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	113
Figura 47.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7a</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	114
Figura 48.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7b</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 49.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7b</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	116
Figura 50.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7c</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	117
Figura 51.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7c</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	118
Figura 52.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7d</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	119
Figura 53.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7d</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	120
Figura 54.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7e</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	121
Figura 55.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7e</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	122
Figura 56.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ do 5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7f</b> ) em $\text{CDCl}_3$ .....	123
Figura 57.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do 5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7f</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	124
Figura 58.	Espectro de RMN $^1\text{H}$ da salicil hidrazida ( <b>4</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	125
Figura 59.	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da salicil hidrazida ( <b>4</b> ) em $\text{DMSO-d}_6$ .....	126

Figura 60.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila ( <b>2a</b> )..	128
Figura 61.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila ( <b>2b</b> ).....	128
Figura 62.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2c</b> ).....	129
Figura 63.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2d</b> ).....	129
Figura 64.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2e</b> ).....	130
Figura 65.	Espectro de massas do ( <i>E</i> )-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-butenato de etila ( <b>2f</b> ).....	130
Figura 66.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6a</b> ).....	131
Figura 67.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6b</b> ).....	131
Figura 68.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6c</b> ).....	132
Figura 69.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6d</b> ).....	132
Figura 70.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6e</b> ).....	133
Figura 71.	Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>6f</b> ).....	133
Figura 72.	Espectro de massas do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7a</b> ).....	134
Figura 73.	Espectro de massas do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7b</b> ).....	134
Figura 74.	Espectro de massas do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7c</b> ).....	135
Figura 75.	Espectro de massas do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7d</b> ).....	135

Figura 76.	Espectro de massas do 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7e</b> ).....	136
Figura 77.	Espectro de massas do 5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol ( <b>7f</b> ).....	136
Figura 78.	Espectro de massas da salicil hidrazida ( <b>4</b> ).....	137

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido Acetil Salicílico
AC <sub>2</sub> O	Anidrido Acético
AINEs	Antiinflamatórios não Esteroidais
AM1	Austin Model 1
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
COX-2	Ciclooxigenase-2
Equiv.	Equivalente
EtOH	Etanol
eV	Elétron Volts
5-HT	5-Hidróxi-triptamina (serotonina)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
Hz	Hertz
IASP	International Association for the Study of Pain
IC <sub>50</sub>	Concentração Inibitória 50%
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Me	Metila
MeOH	Metanol
MM	Massa Molecular
p.e.	Ponto de Ebulição
p.f.	Ponto de Fusão
PGHS-2	Prostaglandina Endoperóxido Sintase-2
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
SNK	Student-Newman-Keuls
t.a.	Temperatura Ambiente
W	Watts
δ	Deslocamento Químico
ν	Estiramento

---

## **Introdução e Objetivos**

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Embora a dor seja uma das principais complicações na prática clínica, o número de agentes analgésicos com atividade efetiva e segura, permanece ainda reduzido.<sup>1</sup>

Atualmente, três classes de fármacos estão disponíveis no mercado para o tratamento da dor: (i) os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) como o ácido acetil salicílico, diclofenaco, indometacina e celecoxib; (ii) os agente opióides, os quais incluem a morfina e seus congêneres; e (iii) os chamados adjuvantes analgésicos, que constituem uma classe de compostos onde estão incluídos os antidepressivos e anestésicos locais. Esta última classe tem sido utilizada, alternativamente, no tratamento da dor crônica quando os pacientes já não respondem a outros tratamentos.<sup>1</sup>

Todos os analgésicos, das três classes, apresentam algum nível de efeito colateral<sup>2</sup> e somente na classe dos AINEs foram produzidos novos princípios ativos comercialmente disponíveis para uso clínico nas últimas décadas.

O surgimento de novos AINEs ocorreu principalmente a partir da identificação de estruturas químicas capazes de inibir a isoforma 2 da prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS-2 ou COX-2). Esta enzima catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas que são conhecidos mediadores pró-inflamatórios.<sup>3</sup> Estes novos fármacos chegaram ao mercado no final dos anos 90 com a promessa de desenvolver sua atividade analgésica e antiinflamatória com efeitos colaterais reduzidos sobre o trato gastrointestinal.<sup>4</sup> Essa maior segurança deveria permitir o uso de tais substâncias por períodos prolongados de tratamento. Entretanto, a sua alta seletividade e potência em inibir a PGHS-2 têm sido relacionadas a disfunções do sistema cardiovascular quando administrados por longos períodos.<sup>5</sup> Essas disfunções envolvem principalmente infarto do miocárdio e derrame cerebral e culminaram com a retirada do mercado farmacêutico do Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) pela Merck em 2004 e a retirada do mercado farmacêutico americano do Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) pela Pfizer em 2005. Recentemente uma ampla revisão com relação aos riscos sobre os sistemas cardiovascular e renal a partir do uso dos inibidores seletivos da PGHS-2 foi publicada na literatura.<sup>6</sup>

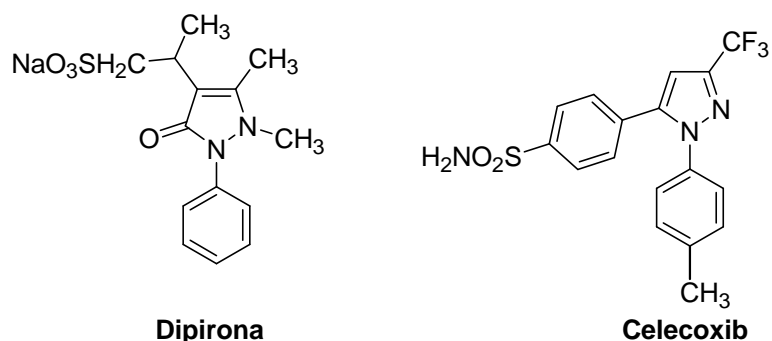
Com relação aos agentes opióides, mesmo passados 30 anos da elucidação desses receptores como potenciais alvos terapêuticos para o desenvolvimento de novos



analgésicos, até o início do ano 2000, menos de uma dezena de substâncias capazes de ativar estes receptores encontravam-se disponíveis no mercado farmacêutico ou sob vias de avaliação pelas agências regulamentadoras do mesmo.<sup>1</sup> Neste período, o principal avanço no tratamento da dor, via uso do sistema opioidérgico, foram a disponibilização no mercado de formulações e dosagens alternativas para princípios ativos já conhecidos como a morfina, loperamida, fentanil e tramadol, no intuito de reduzir os efeitos colaterais relacionados ao uso dessas substâncias.<sup>1</sup> Embora os investimentos da indústria farmacêutica cheguem a ca. de U.S. \$ 2,5 bilhões, não se conseguiu até agora conciliar a elevada efetividade analgésica dos agentes opióides com a diminuição de seus efeitos colaterais que envolvem a dependência, redução da atividade motora do intestino, depressão respiratória e tolerância.<sup>1</sup>

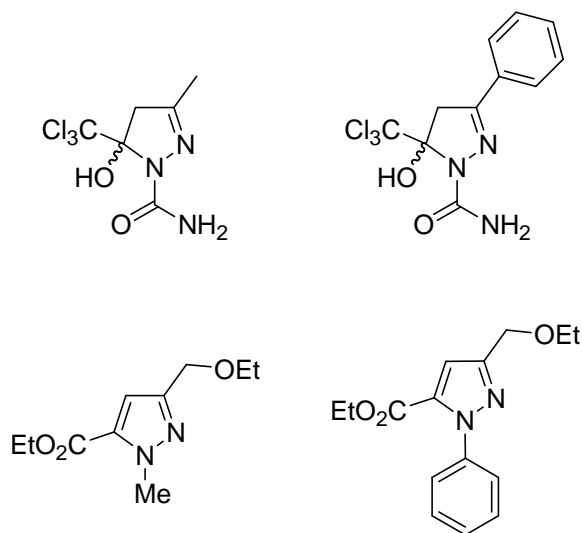
Assim, o planejamento e a identificação de novos compostos com comprovada atividade analgésica capazes de exercer essa ação com menores efeitos colaterais e, se possível, por mecanismos de ação inovadores, continua sendo uma importante área de pesquisa em química medicinal bem como no âmbito de sua aplicação biomédica. Assim, nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE - Núcleo de Química de Heterociclos) juntamente com o Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia da Universidade Federal de Santa Maria têm se especializado na síntese de derivados pirazolínicos bem como em sua avaliação em modelos de inflamação, febre e dor em roedores.<sup>7</sup>

A ação dos pirazóis e seus derivados como analgésicos e antipiréticos é amplamente conhecida e tem na dipirona e celecoxib dois de seus mais conhecidos exemplos comercialmente disponíveis (**Figura 1**).



**Figura 1.** Estruturas químicas da dipirona e do celecoxib.

Os dados provenientes de nossos laboratórios têm demonstrado que os compostos contendo os núcleos 4,5-diidro-1*H*-pirazol<sup>7a-c,e-f</sup> e 5-etóxi-pirazol<sup>7d</sup> possuem boas propriedades analgésicas e antipiréticas (**Figura 2**). Embora o termo antinocicepção, ao invés de analgesia, seja o mais adequado para descrever a ação de compostos em modelos de dor utilizando animais,<sup>8</sup> neste trabalho os dois termos serão usados como sinônimos. Recentemente, alguns estudos têm relacionado os efeitos dos 3-metil(fenil)-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazóis com ativação de receptores serotoninérgicos e  $\alpha_2$ -adrenérgicos espinhais<sup>7b</sup> e afastado a participação de receptores opióides na via de produção de sua atividade antinociceptiva.<sup>7a</sup> Por outro lado, o núcleo 5-etóxi-pirazol tem demonstrado ação antinociceptiva via participação do sistema opioidérgico uma vez que a ação do 3-etoximetil-1*H*-1-fenilpirazol pode ser prevenida com o uso de um antagonista não específico desses receptores como a naloxona.<sup>7d</sup>



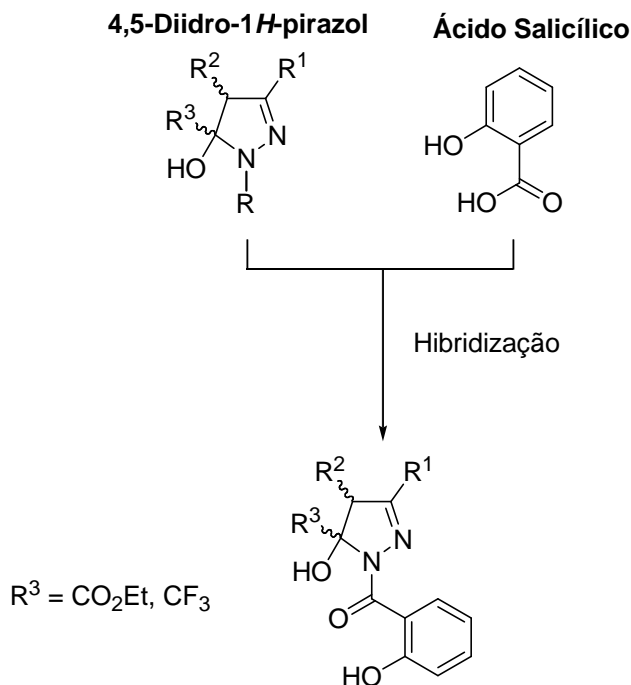
**Figura 2.** Estruturas químicas de alguns compostos contendo os núcleos 4,5-diidro-1*H*-1-pirazol e 5-etóxi-pirazol sintetizados e avaliados em modelos de dor por nosso grupo de pesquisa.

Em relação ao grupamento 5-trialometila, a semelhança entre os efeitos eletrônicos e físico-químicos dos grupamentos tricloro e trifluormetila têm possibilitado a obtenção

dos 5-triclorometil(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis com ações antinociceptivas semelhantes.<sup>7a,7e</sup> Um dado relevante, porém ainda não publicado a partir de nossas pesquisas, é que o grupamento trifluormetila confere um maior tempo de ação aos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis em relação a seus análogos triclorometilados. Esse maior tempo de ação pode ser devido a maior estabilidade química do grupamento trifluormetila em relação ao metabolismo e a depuração desses compostos.

Nos últimos anos, a identificação de novos compostos farmacologicamente ativos tem sofrido grandes avanços. No lugar das descobertas fortuitas, casuais, que governaram o a gênese de novos fármacos no passado, hoje, o planejamento racional de fármacos tem sido rotineiramente utilizado na obtenção de novas estruturas bioativas.<sup>9</sup> Dentre as diversas estratégias modernas disponíveis para o desenho molecular de novos fármacos, a hibridização molecular tem se mostrado útil na otimização e/ou obtenção desses compostos.<sup>10</sup> De forma análoga à recombinação genética, obtida a partir do cruzamento entre duas espécies de animais, a hibridização molecular tem por objetivo produzir uma segunda geração de moléculas conservando as propriedades farmacológicas das substâncias que lhe deram origem.<sup>10</sup> Tal herança é transmitida através de seus esqueletos moleculares os quais conferem às moléculas descendentes propriedades físico-químicas e eletrônicas que possibilitam perpetuar e aprimorar as propriedades farmacológicas das moléculas de partida. Pode-se esperar assim um possível sinergismo de ação a partir da formação de um híbrido entre duas substâncias com a mesma atividade farmacológica,<sup>10</sup> como por exemplo, a hibridização entre dois núcleos de conhecida atividade analgésica.

Assim, esta dissertação tem como objetivo central a síntese de novos compostos a partir da hibridização molecular entre um núcleo 5-etilcarboxilato(trifluormetil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol e o ácido salicílico visando obter novos compostos com potentes propriedades analgésicas (**Figura 3**).



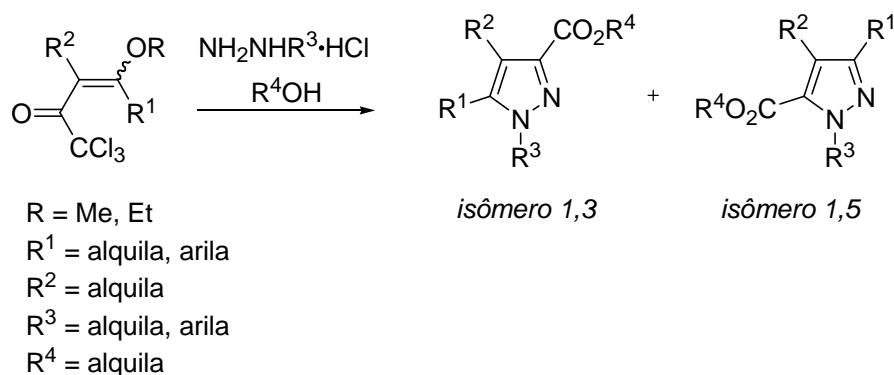
**Figura 3.** Planejamento dos novos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da hibridização molecular com o ácido salicílico.

O ácido salicílico é um salicilato dotado de uma ampla gama de propriedades farmacológicas podendo ser utilizado como: anti-reumático, uricosúrico, antiagregante plaquetário, queratolítico, anti-séptico, analgésico, antipirético e antiinflamatório.<sup>11</sup> Os salicilatos, em geral, têm sido utilizados na clínica principalmente como analgésicos e anti-térmicos e possuem a grande vantagem de serem moléculas relativamente simples, do ponto de vista estrutural, e não produzirem sedação, dependência ou tolerância.<sup>11</sup> Essa classe de compostos possui o ácido acetil salicílico (Aspirina®) como seu derivado mais empregado clinicamente o qual é utilizado na clínica desde 1899.<sup>11</sup>

Os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis planejados, conforme o esquema apresentado na **Figura 3**, podem ser obtidos facilmente a partir da ciclocondensação de uma enona, apropriadamente substituída, com a salicil hidrazida. Essa metodologia é conhecida por uma rota [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo dois átomos de nitrogênio.<sup>12</sup> Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente de um composto β-dicarbonílico ou análogo, e o bloco NN é uma hidrazina ou seus derivados. Nos últimos

anos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm usado a 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (um análogo de compostos  $\beta$ -dicarbonílicos) como bloco CCC na síntese de heterociclos,<sup>13</sup> em especial na síntese de azóis, entre estes os pirazóis<sup>14,15d,16c-d,17</sup> e seus análogos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis.<sup>14c-d,j,n-q,15d</sup> Os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis têm sido obtidos quando o anel pirazolínico apresenta grupamentos substituintes com características retiradoras de elétrons nas posições N-1 ou C-5.<sup>14q</sup> A presença destes grupamentos estabiliza o pirazolin-5-ol, dificultando a eliminação de água e conseqüente aromatização do anel. Os precursores  $\beta$ -alcoxivinil cetonas utilizados em nosso programa de pesquisa têm sido obtidos a partir da reação de enoléteres ou acetais com agentes halo-acilantes.<sup>15</sup>

Uma rota sintética acessível para obtenção de carboxipirazóis substituídos pode ser a partir da ciclocondensação dos precursores 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquen-2-onas com hidrazinas, seguido pela hidrólise do grupamento triclorometila que ocorre, muitas vezes, na presença de ácido sulfúrico, utilizando água ou álcoois como solvente.<sup>16</sup> Entretanto, em alguns casos, a obtenção de carboxipirazóis através deste método pode levar a perda da regioespecificidade no fechamento do anel pirazolínico. Assim, pode ser obtida uma mistura de isômeros onde a carboxila está presente na posição-3 (isômero-1,3) ou na posição-5 (isômero-1,5) do anel pirazolínico<sup>17</sup> (**Esquema 1**).

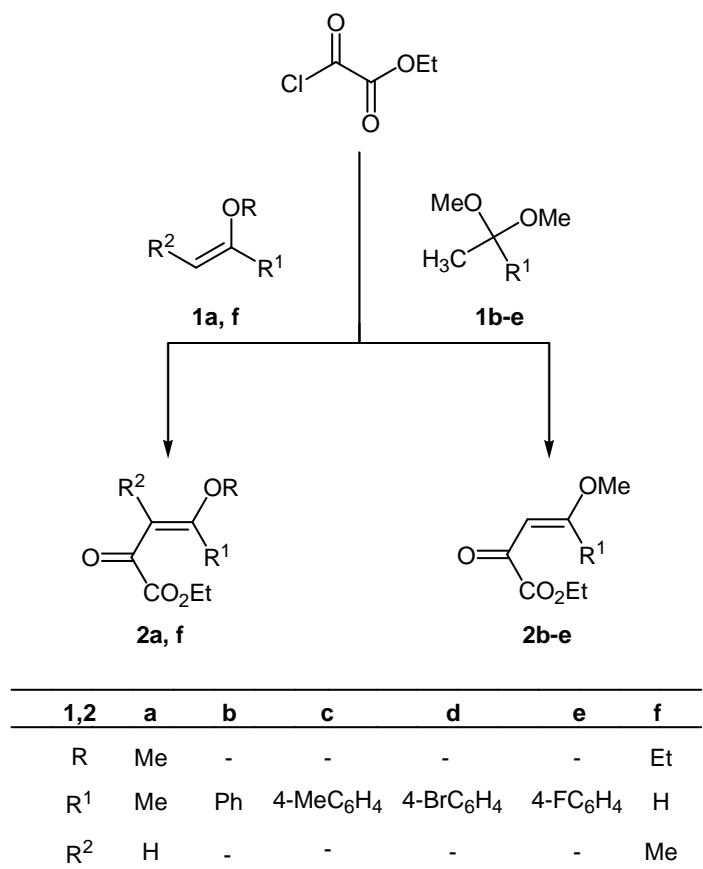


### Esquema 1.

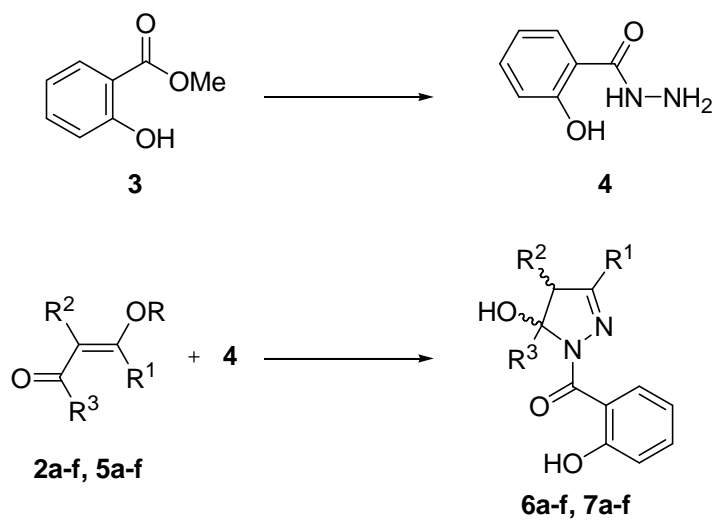
Desta forma, com base na dificuldade de obtenção regioespecífica dos carboxipirazóis e o uso de condições drásticas para hidrólise do grupo triclorometila, o que inviabiliza a

obtenção do diidro-1*H*-pirazol, uma etapa determinante para a síntese dos 5-etilcarboxilato-4,5-diidro-1*H*-pirazol seria a obtenção de precursores onde o bloco CCC já contivesse o grupamento carboxietila. Então, a reação de acilação de enoléteres e acetais com cloreto de etil oxalila (**Esquema 2**) mostrou-se como uma alternativa para obtenção de compostos 1,3-dieletrófilicos como os 4-alcóxi-2-oxo-3-butenosatos de etila.<sup>18</sup> Estes precursores podem ser, então, utilizados na síntese dos carboxietilpirazóis de interesse a partir de sua ciclocondensação com salicil hidrazida (**Esquema 3**). A mesma rota sintética a partir da reação desta hidrazida com as 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas pode fornecer também os compostos 5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Por fim, uma vez tendo sintetizado estes compostos, os ensaio de atividade antinociceptiva podem ser realizados no intuito de validar a hibridização como um método eficiente para obtenção de novos compostos dotados de boa atividade antinociceptiva. Assim, os objetivos deste trabalho seguem sumarizados abaixo:

- I. O planejamento de novos compostos a partir do método de hibridização entre um anel 5-etilcarboxilato(5-trifluormetil)4,5-diidro-1*H*-pirazol com o ácido salicílico.
- II. Sintetizar novos precursores dieletrofilicos substituídos com um grupamento etilcarboxilato objetivando a síntese dos carboxietilpirazóis por reação tipo *one-pot* (**Esquema 2**).
- III. Sintetizar a salicil hidrazida **4** a partir da reação do salicilato de metila com hidrato de hidrazina (**Esquema 3**).
- IV. Promover ciclocondensação dos substratos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenosato de etila **2a-f** com salicil hidrazida para formar os 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis **6** (**Esquema 3**).
- V. Sintetizar os 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazóis **7** a partir da ciclocondensação das 3-alkil(aril)-1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **5a-f** (**Esquema 3**).
- VI. Avaliar a atividade antinociceptiva dos compostos 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol **6a** e 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol **7a**.



**Esquema 2.**



2,6		5,7							
R <sup>3</sup>	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	5,6,7	a	b	c	d	e	f
			R	Me	Me	Me	Me	Me	Et
			R <sup>1</sup>	Me	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
			R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	Me

**Esquema 3.**



---

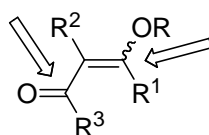
**Revisão da Literatura**

## 2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, serão mostrados os principais métodos para a síntese dos precursores 1,1,1-trialometil-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas, bem como dos compostos 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e carboxietilpirazóis. Finalmente, serão apresentados os principais dados obtidos na literatura em relação à atividade antinociceptiva dos 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis e dos carboxietilpirazóis.

## 2.1. Síntese de β-alcoxivinil trialometil cetonas

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos têm sido publicados sobre a síntese de β-alcoxivinil alometil cetonas, em especial, 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.<sup>15,19-20</sup> Este sistema, análogo aos dos compostos 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono-β. Esta diferença de reatividade tem conduzido, muitas vezes, à reações regioesletivas ou regioespecíficas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos (**Figura 4**).



$R^3 = \text{CHCl}_2, \text{CCl}_3, \text{CF}_3, \text{C}_2\text{F}_5$

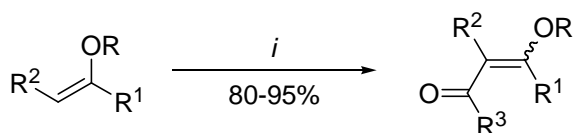
R = alquila

$R^1, R^2 = \text{alquila, arila}$

**Figura 4.** Centros eletrofílicos de β-alcoxivinil haloalquil cetonas.

A síntese de β-alcoxivinil haloalquil cetonas foi inicialmente publicada por Hojo e col.<sup>19</sup> e, a seguir, por Effenberger e col.,<sup>20</sup> a partir da reação de enoléteres ou acetais com agentes halo-acilantes. A partir da década de 90, os pesquisadores do NUQUIMHE têm desenvolvido metodologias de síntese de β-alcoxivinil haloalquil cetonas, bem como a sua utilização na obtenção de heterociclos de cinco, seis e sete membros.<sup>13</sup>

β-Alcoxivinil haloalquil cetonas foram obtidas, em bons rendimentos, a partir da reação de enoléteres com anidrido trifluoroacético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila (**Esquema 4**). Nas reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, a reação foi realizada usando diclorometano como solvente; e na reação com anidrido trifluoroacético o solvente escolhido foi o éter etílico.<sup>15a-b</sup>



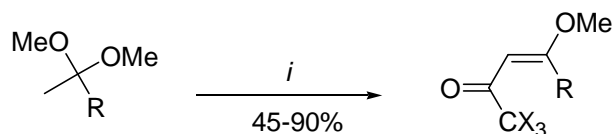
R <sup>3</sup>	Z
CHCl <sub>2</sub>	Cl
CCl <sub>3</sub>	Cl
CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Et	H	H
Me	H	H
Et	Me	Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		H

*i*: R<sup>3</sup>COZ, Piridina, -10-25°C, 16 h

#### Esquema 4.

Com base em metodologias desenvolvidas por Hojo e col., os pesquisadores do NUQUIMHE sistematizaram a acilação direta de acetais derivados de acetofenonas<sup>21</sup> e alquilcetonas<sup>15d</sup> com rendimento de moderados a bons (**Esquema 5**). Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas consultar também as referências 15c, 15e e 22.



X	Z
Cl	Cl
F	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>

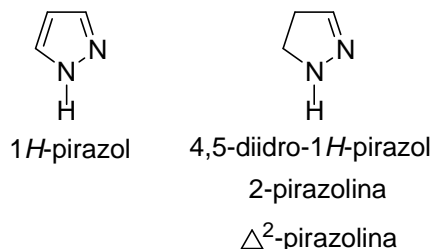
R	R
Et	4-Me-Ph
Pr	4-MeO-Ph
<i>i</i> -Pr	4-F-Ph
<i>i</i> -Bu	4-Cl-Ph
<i>t</i> -Bu	4-Br-Ph
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	4-NO <sub>2</sub> -Ph
Ph	

*i*: CX<sub>3</sub>COZ, Piridina, CHCl<sub>3</sub>, 0-70°C, 5-24 h.

#### Esquema 5.

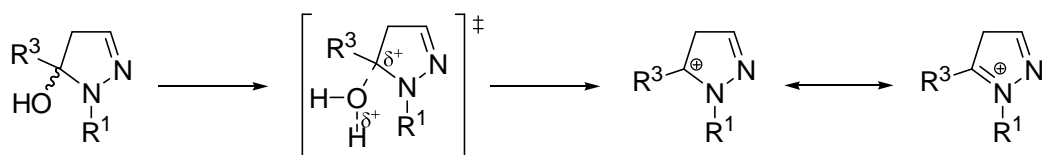
## 2.2. Síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis

4,5-Diidro-1*H*-pirazóis são pirazóis que contêm uma ligação saturada entre os carbonos C4–C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos por 2-pirazolinas ou  $\Delta^2$ -pirazolinas (**Figura 5**).



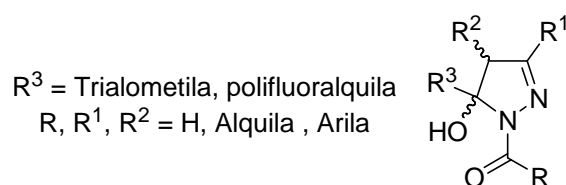
**Figura 5.** Estrutura de um pirazol e do seu análogo 4,5-diidro-1*H*-pirazol.

A síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis geralmente envolve uma reação de ciclocondensação de um composto 1,3-dieletrofílico com uma hidrazina. No caso da reação de compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus análogos com hidrazinas para a obtenção de pirazóis, há a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos, de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente ao pirazol. Entretanto, na presença de substituintes fortemente retiradores de elétrons ligado ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico, foi possível o isolamento dos 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis.<sup>12</sup> Segundo Singh e col.<sup>23</sup> a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, *E1* (**Figura 6**). Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila na forma de H<sub>2</sub>O e, conseqüente, aromatização do anel pirazolínico.<sup>14m</sup>



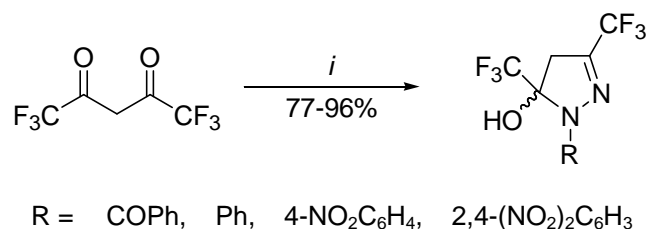
**Figura 6.** Complexo ativado e Intermediário catiônico na reação de desidratação do 4,5-diidro-1*H*-pirazol para o correspondente pirazol.

Desta forma, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos (ou análogos) contendo substituintes trialometilas e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. Nesses compostos, a presença de dois grupamentos que dificultam a reação de desidratação, torna os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados (**Figura 7**).



**Figura 7.** 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pirazóis estáveis devido à presença de grupos retiradores de elétrons nas posições 1 e 5 do anel.

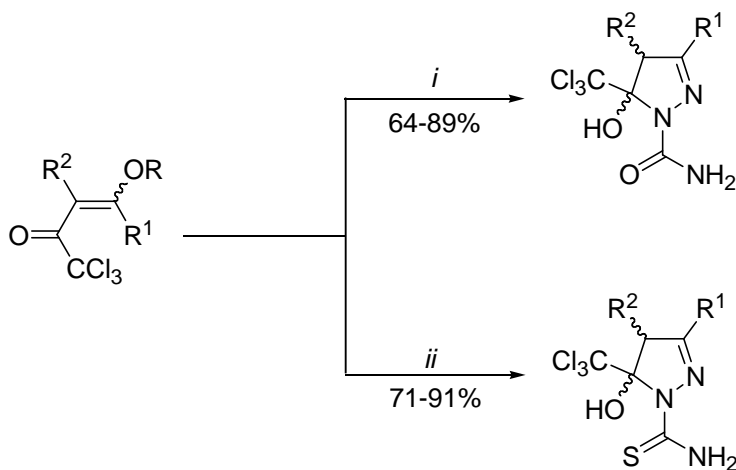
Em 1993, Threadgil e col.,<sup>24</sup> estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidróxi-3,5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis em bons rendimentos (**Esquema 6**).



*i*: NH<sub>2</sub>NH-R, EtOH, refluxo, 5 h.

### Esquema 6.

Em 1999, Bonacorso e col.<sup>14d</sup> sintetizaram duas series de 3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis reagindo 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-alquien-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida, em uma solução de metanol/água (3:1) como solvente (**Esquema 7**).

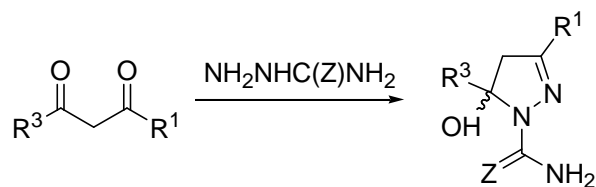


R	H	Me	H	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R <sup>1</sup>	H	H	Me	H	H	H	H
R <sup>2</sup>	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me

*i*: NH<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>·HCl, MeOH/H<sub>2</sub>O, 20-85°C, 16-20 h; *ii*: NH<sub>2</sub>NHCSNH<sub>2</sub>, MeOH, 20-45°C, 24 h.

### Esquema 7.

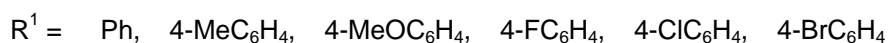
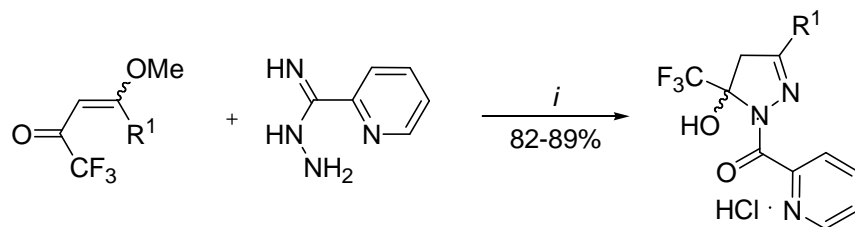
Em 2000, Pashkevich e col.<sup>25</sup> também sintetizaram séries de 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamida(tiocarboxiamida)pirazóis a partir da reação de compostos polifluoralquil-1,3-dicarbonílicos com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (**Esquema 8**).



Z	R³	R¹	Z	R³	R¹
O	CHF₂	CF₃	O	C₃F₇	Ph
O	CF₃	Me	O	C₄F₉	Me
O	CF₃	4-BrC₆H₄	S	CF₃	Me
O	C₂HF₄	Et	S	CF₃	4-BrC₆H₄
O	C₂HF₄	<i>t</i> -Bu	S	CF₃	Tien-2-il
O	C₂HF₄	CF₃	S	C₂HF₄	Et
O	C₂HF₄	C₂HF₄	S	C₂HF₄	<i>t</i> -Bu
O	C₂F₅	Ph	S	C₂HF₄	Ph
O	C₃F₇	Me	S	C₃F₇	Me

### Esquema 8.

Em 2003, Bonacorso e col.<sup>26</sup> sintetizaram uma série de cloretos de 3-*aril*-5-trifluormetil-5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-1-piconoilpirazóis em um único passo reacional e com bons rendimentos (82-89%), a partir da reação entre 1,1,1-trifluoro-4-metóxi-3-buten-2-onas e 2-piridinocarboxiamidrazona, utilizando uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente (**Esquema 9**).

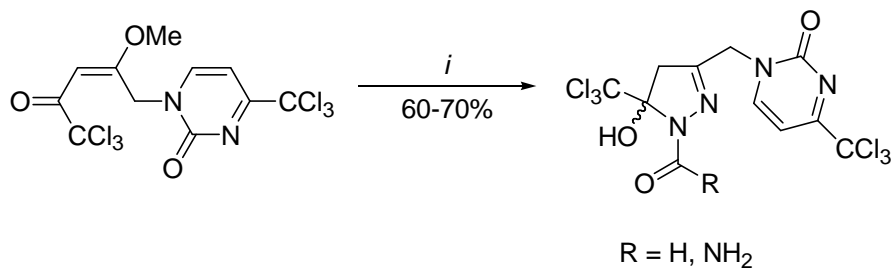


*i*: EtOH/HCl, 78°C, 2,5 h.

### Esquema 9.



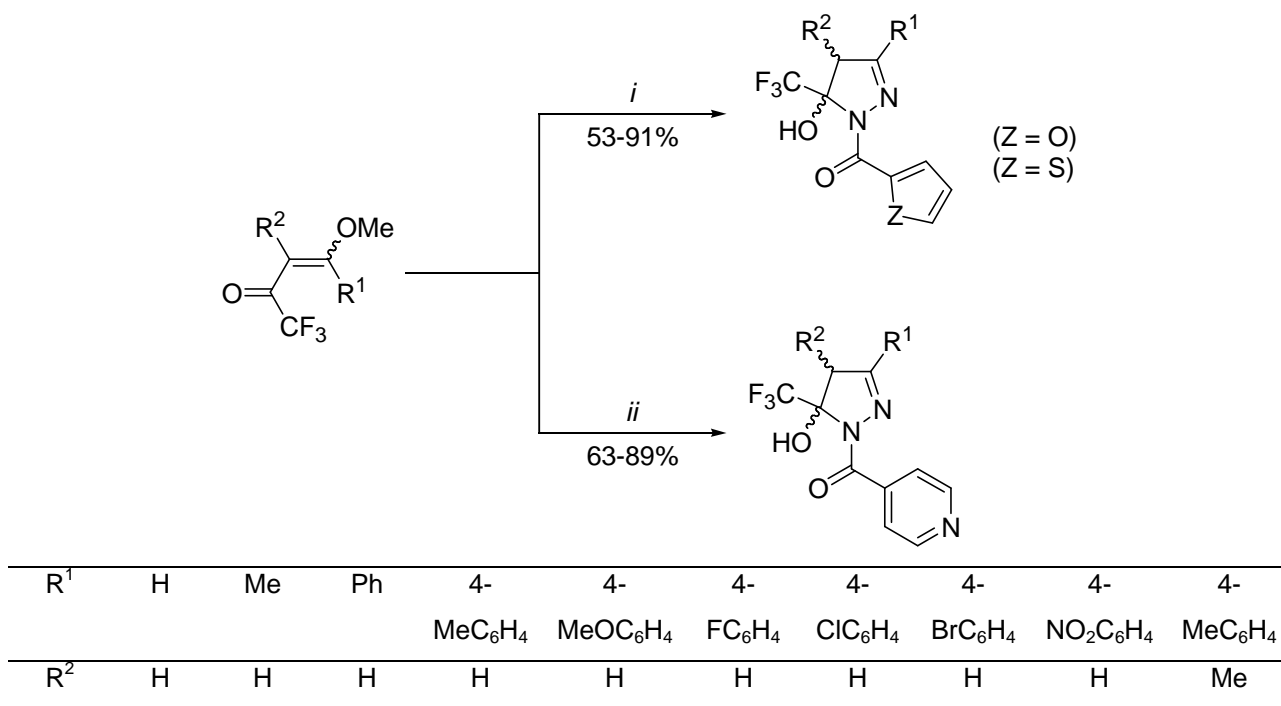
Em 2005, Zanatta e col.<sup>27</sup> sintetizaram o 4,5-diidro-1*H*-1-carbaldeidopirazol e o 4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol, a partir da reação da 1-[(*E*)-5,5,5-tricloro-2-metóxi-4-oxo-penten-2-il]-4-triclorometil-1,2-diidro-1*H*-pirimidi-2-ona com formil hidrazina e cloridrato de semicarbazida, respectivamente (**Esquema 10**).



*i*: NH<sub>2</sub>NHCOR, EtOH.

#### Esquema 10.

Também em 2005, Bonacorso e col.,<sup>140</sup> propuseram a síntese de séries de 1-(2-tenoil)-, 1-(2-furil)- e 1-(2-isonicotinoil)- 3-alquil(aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-buten-2-onas com tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando uma relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e enonas e metanol como solvente, levando a obtenção dos produtos de maneira regioespecífica, em um passo reacional e com rendimentos de moderados a bons (**Esquema 11**).

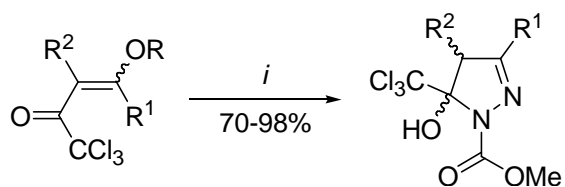


*i*: NH<sub>2</sub>NHCOC<sub>4</sub>H<sub>5</sub>Z, MeOH, t.a., 48 h; ou 60-65°C, 16 h.

*ii* = NH<sub>2</sub>NHCOC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, MeOH, t.a.; ou 60-65°C, 16 h.

### Esquema 11.

Martins e col.<sup>14p</sup> publicaram recentemente um trabalho demonstrando a utilização da energia proveniente da irradiação de microondas na síntese de uma série de 5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis. A reação entre as 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas e carboximetilhidrazina foi realizada em um forno de microondas doméstico sem a necessidade do uso de qualquer tipo de solvente. A mistura foi aquecida por 6 minutos fornecendo os 4,5-diidro-1*H*-1-carboximetilpirazóis em bons rendimentos. O uso desta metodologia reduziu drasticamente o tempo reacional, que no método convencional requeria 24 h em refluxo de metanol, e, além disso, aumentou os rendimentos em aproximadamente 10% (**Esquema 12**).

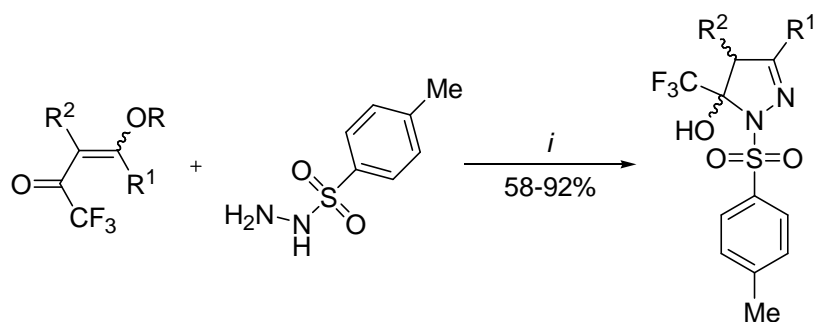


R <sup>1</sup>	H	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>ciclo</i> -Pr	Bu	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	H	Ph	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	H	H
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Et	Me	Me

*i*: NH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Me, 45 W, 50-55°C, 6 min.

### Esquema 12.

Em 2006, Bonacorso e col.<sup>14q</sup> sintetizaram uma série de 4-fenil-3-alkil(aril)-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazóis a partir da ciclocondensação das 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-buten-2-onas com *p*-tosilhidrazina, em benzeno como solvente. (**Esquema 13**). Os compostos sintetizados tiveram suas atividades avaliadas *in vitro* contra leveduras, bactérias e algas. O composto *p*-F-fenil substituído na posição 3 do anel pirazolínico, apresentou uma atividade promissora nos ensaios realizados.



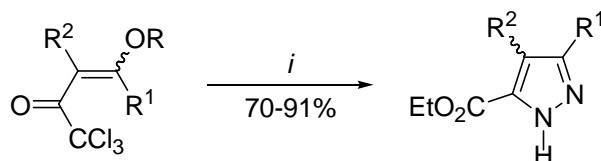
R <sup>1</sup>	H	Me	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me

*i*: Tolueno, refluxo, 4 h.

### Esquema 13.

### 2.3. Síntese de carboxietilpirazóis

Os carboxipirazóis e seus derivados são importantes intermediários para preparação de agroquímicos como: herbicidas, reguladores do crescimento de plantas, defensivos agrícolas e outros.<sup>28</sup> Desde 1995,<sup>16c</sup> os pesquisadores do NUQUIMHE têm desenvolvido metodologias para obtenção de carboxietilpirazóis a partir da reação de 1,1,1-tricloro-4-alcóxi-3-buten-2-onas com hidrazinas na presença de etanol como solvente. Uma vez que, o grupamento triclorometila pode sofrer hidrólise na presença de ácidos e ou álcoois<sup>15f,14j,16</sup> esta reação pode ser utilizada para obtenção dos carboxietilpirazóis em um processo envolvendo uma etapa reacional (**Esquema 14**).

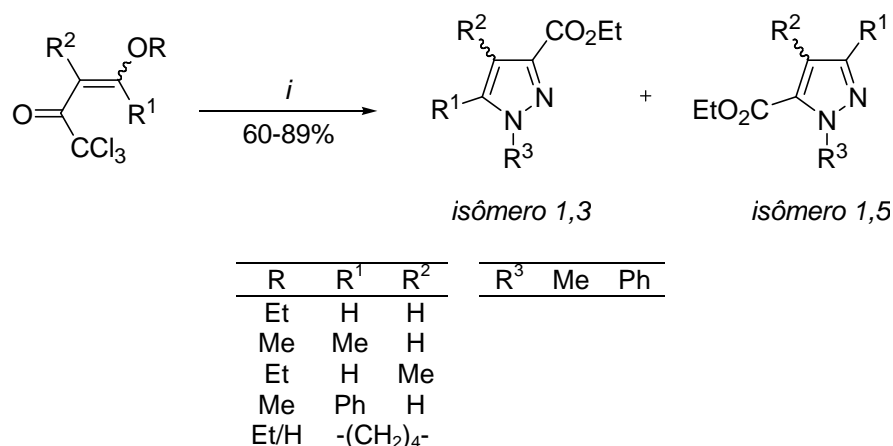


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Et	H	H
Me	Me	H
Et	H	Me
Me	Ph	H
Et/H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	

*i*: NH<sub>2</sub>NH•HCl, EtOH, Refluxo, 4 h.

#### Esquema 14.

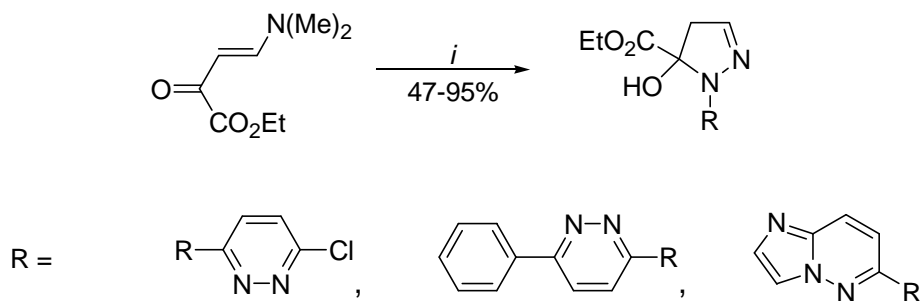
Entretanto, quando a mesma reação de ciclocondensação é realizada com hidrazinas monossustituídas foi obtido uma mistura de regioisômeros onde o grupo etilcarboxilato estava ligado nas posições 3 ou 5 do anel pirazolínico (**Esquema 15**). Houve uma predominância na obtenção do isômero-1,3, onde o grupo carboxietila estava ligado no carbono-3 do anel, provavelmente, porque há uma tendência de, primeiramente, o nitrogênio mais nucleofílico da hidrazina atacar o carbono-β da enona.<sup>17</sup>



*i*: NH<sub>2</sub>NH-R<sup>3</sup>•HCl, EtOH, Refluxo, 2-4 h.

### Esquema 15.

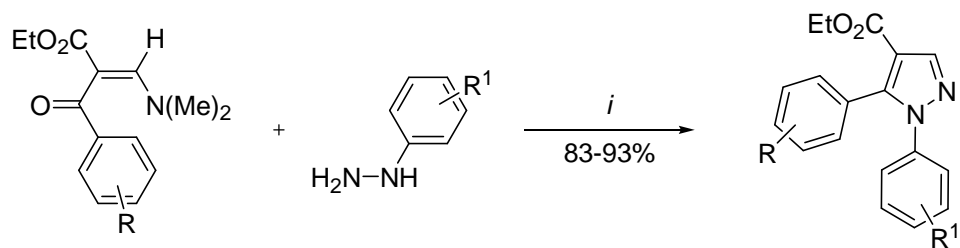
Em 2003, Hanzlowsky e col.<sup>29</sup> sintetizaram três 5-etilcarboxilato-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da reação entre (*E*)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila e heteroaril hidrazinas. A reação foi realizada em uma solução de etanol e ácido clorídrico como solvente, a temperatura ambiente e com rendimentos variando entre 47-95% (**Esquema 16**).



*i*: EtOH, HCl (37%, ~ 1 equiv.), t. a., 24 h.

### Esquema 16.

Em 2004, Menozzi e col.<sup>30</sup> descreveram a síntese de 4-etilcarboxilato-1,5-diarilpirazóis a partir da ciclocondensação de enaminonas com aril hidrazinas, em etanol como solvente (**Esquema 17**). As enaminonas foram obtidas a partir da reação de arilacetatos de etila com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal.



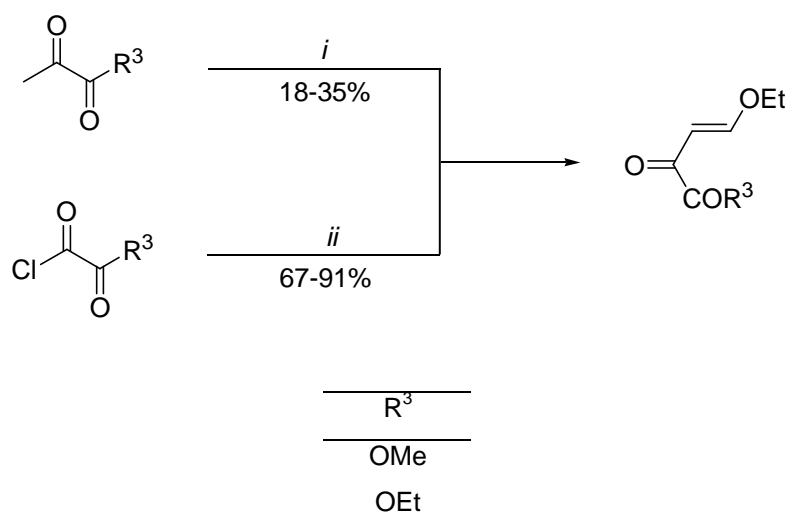
R	R <sup>1</sup>	R	R <sup>1</sup>
2-Cl	-	4-F	H
4-Cl	-	2-Cl	2-Cl
2-F	-	2-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>
4-F	-	4-Cl	4-Cl
2-Cl	H	4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>
4-Cl	H	2-F	2-F
2-F	H	4-F	4-F

*i*: EtOH, refluxo, 2 h.

### Esquema 17.

## 2.4. Síntese dos 4-etóxi-2-oxo-3-butenosatos de alquila

Em 1988, Tietze e col.,<sup>18</sup> publicaram a síntese do 4-etóxi-2-oxo-3-butenosato de etila(metila) a partir da: (i) acilação do etil vinil éter com cloreto de etil(metil) oxalila; e (ii) a partir da condensação do etil(metil) piruvato com trietil ortoformiato. No primeiro método, a acilação foi realizada sem o uso de solvente e em uma relação molar de 2:1 do enoléter em relação ao agente acilante. Após 12 h sob agitação, o produto foi isolado e destilado, sob pressão reduzida, para fornecer os produtos com rendimentos de 91% para o etil derivado e 67% para o metil derivado (**Esquema 18**). No segundo método, o rendimento dos respectivos produtos foi reduzido significativamente: o butenoato de etila foi obtido em 18% de rendimento e o butenoato de metila foi obtido em 35% de rendimento (**Esquema 18**).



*i*:  $\text{HC}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , 24 h

*ii*: Etil vinil éter,  $0-25^\circ\text{C}$ , 12 h.

**Esquema 18.**

## 2.5. Atividade Antinociceptiva dos 5-trialometil-4,5-diidro-1H-pirazóis

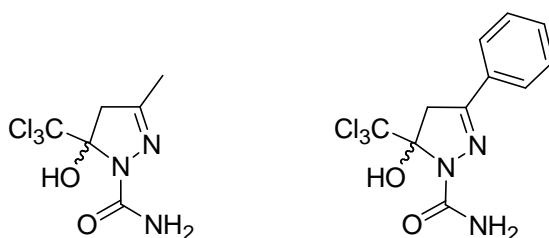
Segundo a IASP (*International Association for the Study of Pain*), a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada à lesão real ou potencial dos tecidos.<sup>31</sup> Sendo assim, é possível afirmar que a dor é uma resposta que alerta os indivíduos para a ocorrência de alterações na integridade e na funcionalidade do organismo, permitindo que mecanismos de defesa ou de fuga sejam adotados.<sup>32,8</sup>

A dor, por possuir um componente emocional, é uma experiência complexa e, muitas vezes, subjetiva, incluindo componentes afetivos, culturais e psicológicos. Uma vez que os animais não são capazes de verbalizar os componentes subjetivos da dor os modelos experimentais em animais, são baseados na quantificação da resposta do mesmo a um determinado estímulo doloroso através de comportamentos típicos como: lamber e morder a região dolorida, vocalização, contorção ou reflexo de retirada da parte do corpo agredida por tais estímulos. Essas respostas são devidas à estimulação mecânica, química ou térmica dos receptores específicos da dor, chamados nociceptores, que conduzem este estímulo pelas fibras aferentes primárias até a medula dorsal. Assim, o termo antinocicepção tem sido empregado para descrever a ação de substâncias capazes de reduzir os comportamentos obtidos pelo experimentador como sendo respostas do animal aos estímulos dolorosos.<sup>8</sup> Por sua vez, o termo analgesia fica, corretamente empregado, para descrever um evento de supressão da dor em humanos.

Em 2001, Souza e col.,<sup>7a</sup> publicaram o primeiro relato da atividade antinociceptiva de 5-trialometil-4,5-diidro-1H-pirazóis. Neste trabalho foi demonstrando que administração subcutânea de 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1H-1-carboxiamidapirazol (**Figura 8**) induzia a antinocicepção nas fases neurogênica e inflamatória do *Teste da Formalina*. Neste trabalho, também foi sugerido que a ação desse diidro-1H-pirazol não envolvia os receptores opióides, uma vez que sua antinocicepção não era revertida pela administração prévia de naloxona, um antagonista não seletivo dos receptores opióides. Apesar do bom perfil antinociceptivo em camundongos, esse composto não possuía atividade antiinflamatória pois não reduziu o edema induzido por carragenina. Seguindo os estudos com essa classe de compostos, Godoy e col.,<sup>7b</sup> demonstraram que o 3-

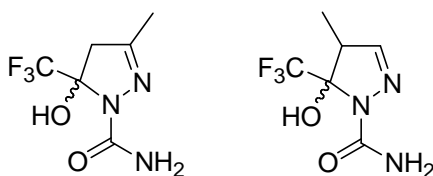


metil- e seu análogo 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol (**Figura 8**) apresentavam efeito antinociceptivo no *Teste das Contorções Abdominais* em camundongos. Os resultados provenientes desse trabalho sugeriam que receptores serotoninérgicos e  $\alpha_2$ -adrenérgicos espinhais estavam envolvidos na antinocicepção induzida por esses compostos. Além disso, os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**Figura 8**) na quantidade de 0,15 mmol/kg revertiam a febre induzida por lipopolissacarídeo, quando administrados subcutaneamente (s.c.) ou intracerebroventricularmente (i.c.v.) em camundongos.<sup>7C</sup>



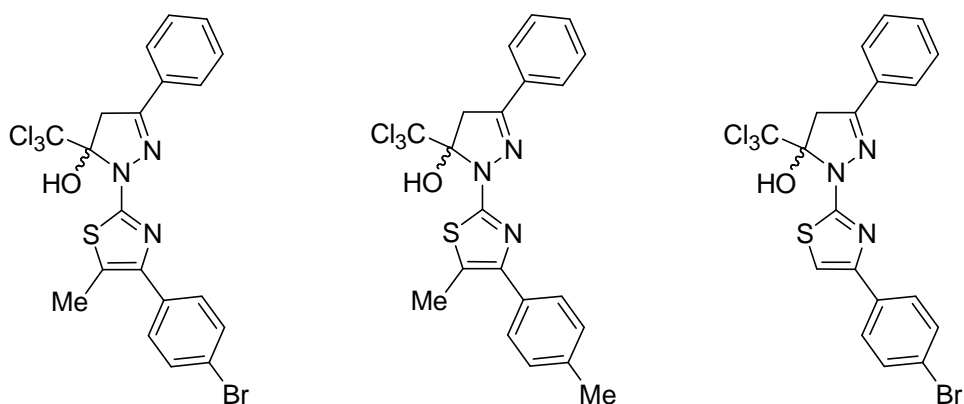
**Figura 8.** Estruturas químicas do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol e 3-fenil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol.

Sauzem, em sua dissertação de mestrado,<sup>7e</sup> avaliou a atividade antinociceptiva de dois 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazóis, os quais diferem dos compostos anteriormente estudados (**Figura 8**) por possuírem um grupamento trifluormetila em substituição ao grupamento triclorometila e também uma metila nas posições 3 ou 4 do anel pirazolínico (**Figura 9**). A boa atividade antinociceptiva dos pirazóis trifluormetil-substituídos comprovou o bioisosterismo (grupos com características físico-químicas e eletrônicas semelhantes que exercem a mesma atividade farmacológica em um dado sistema) existente entre os grupamentos trifluormetila e triclorometila.



**Figura 9.** Estruturas químicas do 3-metil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol e 4-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol.

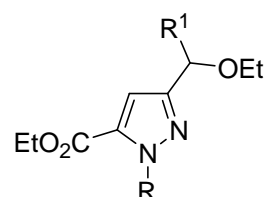
A atividade antinociceptiva de 4,5-diidro-1*H*-pirazoltiazóis também têm sido recentemente estudados por pesquisadores associados ao NUQUIMHE. Os 2-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-tiazóis (**Figura 10**), foram testados, e somente o 2-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-4-(4-bromofenil)-5-metiltiazol apresentou uma atividade antinociceptiva relevante. Essa ação foi determinada de maneira dose dependente, ou seja, quanto maior a dose utilizada maior o efeito antinociceptivo (0,08; 0,23; 0,8 mmol/kg, s.c.) no *Teste das Contorções Abdominais* induzidas por ácido acético em camundongos. Ainda, o efeito antinociceptivo desse composto foi prevenido pela administração de naloxona sugerindo que o seu mecanismo de ação envolve a participação do sistema opioidérgico.<sup>79</sup>



**Figura 10.** Estruturas químicas dos 2-[5-triclorometil-5-hidróxi-3-fenil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il]-tiazóis.

## 2.6 Atividade Antinociceptiva dos carboxietilpirazóis

Em 2004, Tabarelli e col.<sup>7d</sup> avaliaram a atividade antinociceptiva de seis carboxietilpirazóis no *Teste da Imersão de Cauda* em água a 55°C (**Figura 11**). A administração subcutânea de 1,5 mmol/Kg do 5-etilcarboxilato-3-etoximetil-1*H*-1-metilpirazol e do 5-etilcarboxilato-3-etoximetil-1*H*-1-fenilpirazol causaram significante antinocicepção no referido teste. Este trabalho sugeriu também que o efeito antinociceptivo do 3-etoximetil-1*H*-1-fenilpirazol, diferentemente do 3-etoximetil-1*H*-1-metilpirazol, envolveu a participação de mecanismos opióides.



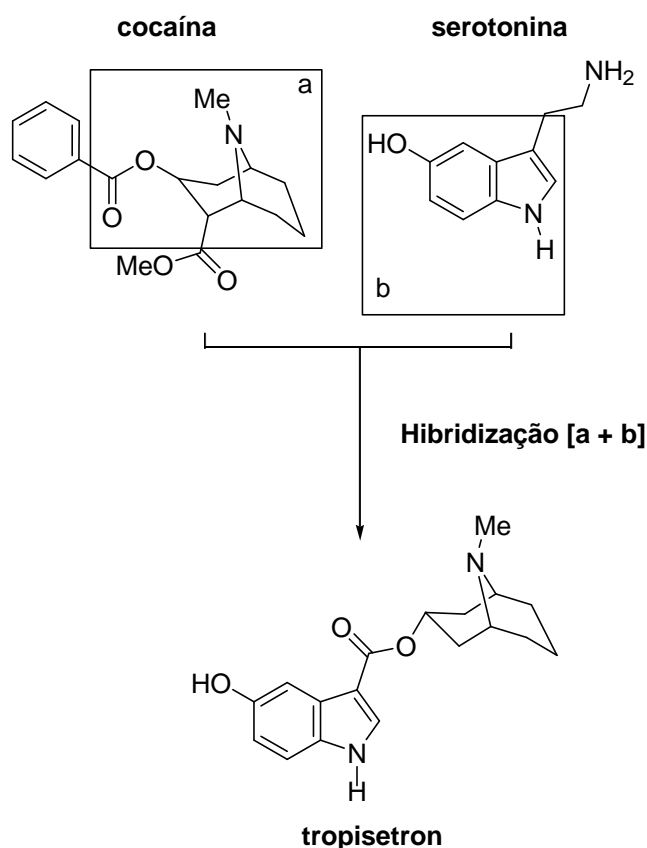
R	R <sup>1</sup>	R	R <sup>1</sup>
H	H	H	Me
Me	H	Me	Me
Ph	H	Ph	Me

**Figura 11.** Carboxietilpirazóis avaliados no *Teste de Imersão de Cauda* em água a 55°C.

## 2.7. O Uso da Hibridização Molecular na Obtenção de Substâncias Bioativas

A conjugação de características estruturais definidas de dois compostos bioativos distintos, em uma nova molécula, representa a estratégia de hibridização molecular, útil no desenho da arquitetura molecular de novos compostos protótipos.<sup>10</sup>

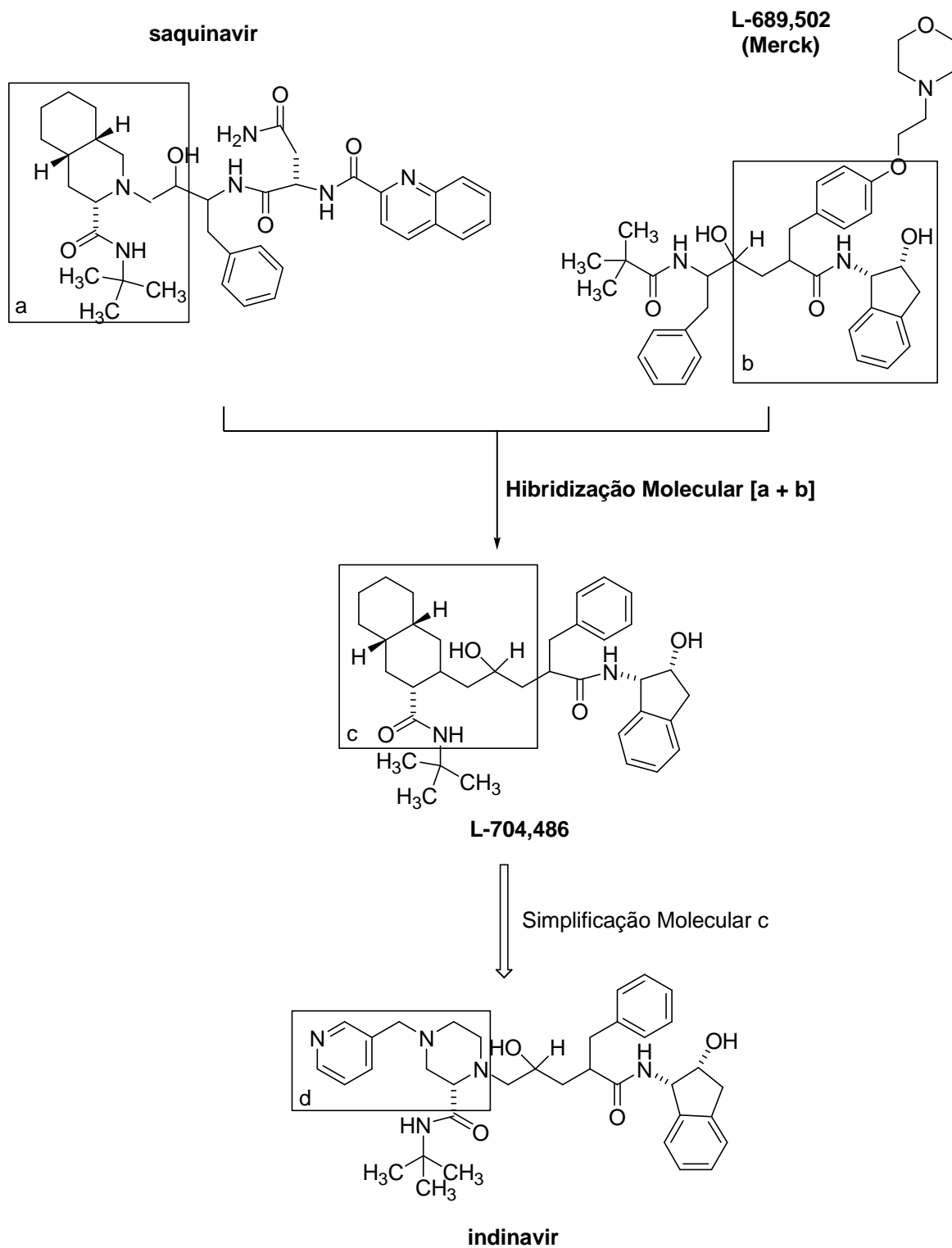
Esta estratégia foi utilizada com sucesso no desenho molecular do tropisetron nos laboratórios Sandoz, em 1983.<sup>33</sup> Este fármaco foi planejado a partir da hibridização molecular entre a cocaína e a serotonina, reunindo o núcleo indólico desta última, com o sistema bicíclico aza [3.2.1] octano bem como a função éster presente na cocaína (**Figura 12**). Este novo composto mostrou-se um bom antagonista dos receptores 5-HT<sub>3</sub> apresentando assim propriedades antieméticas acentuadas.



**Figura 12.** Hibridização molecular entre a cocaína e a serotonina no planejamento do fármaco tropisetron.

Outro exemplo de hibridização molecular empregado com sucesso foi o planejamento do indinavir (Crixivan®), importante conquista terapêutica recente para o tratamento da AIDS, atuando como inibidor seletivo de proteases do retrovírus.<sup>34</sup> O indinavir foi resultado de um programa de pesquisas iniciado em 1987 nos laboratórios Merck, o primeiro composto protótipo foi o L-689,502 o qual se mostrou efetivo como inibidor de protease viral com  $IC_{50}$  de 0,45 nM, e, quando administrado por via endovenosa em cães, o nível de concentração plasmática indicou *ca.* 5% de biodisponibilidade. Este composto foi o primeiro derivado ativo que apresentou alguma biodisponibilidade.

Anos mais tarde, a Merck a partir desse protótipo, e considerando que o saquinavir, descrito pelos laboratórios Hoffmann-La Roche, possuía biodisponibilidade adequada, propôs a hibridização molecular entre essas duas estruturas (**Figura 13**). Desta forma, o híbrido L-704,486 foi sintetizado e apresentou  $IC_{50}$  de 7,8 nM nos ensaios *in vitro* com biodisponibilidade de 15 % em cães. Esse novo composto foi otimizado em termos de suas propriedades farmacocinéticas com a introdução do anel piridínico terminal (d) como novo sítio hidrofílico na subunidade 4-(3-pirimidilmetil)-2-tert-butilcarboxamidino-piperazina. O novo composto (indinavir) apresentou  $IC_{50}$  de 0,3 nM com biodisponibilidade superior a 70% em cães.



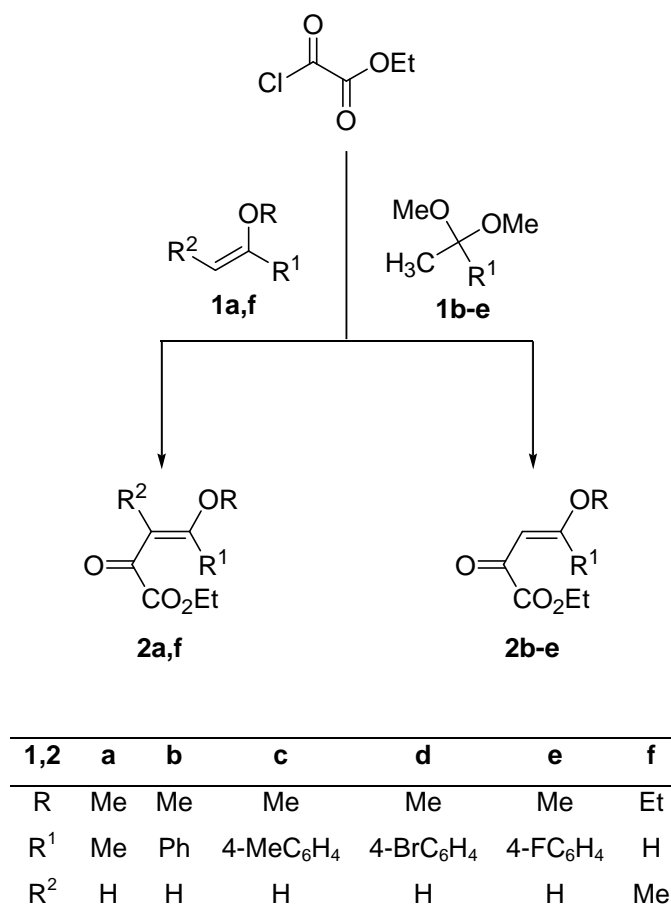
**Figura 13.** Planejamento do indinavir (Crixivan®) a partir do método de hibridização molecular.

---

## **Apresentação e Discussão dos Resultados**

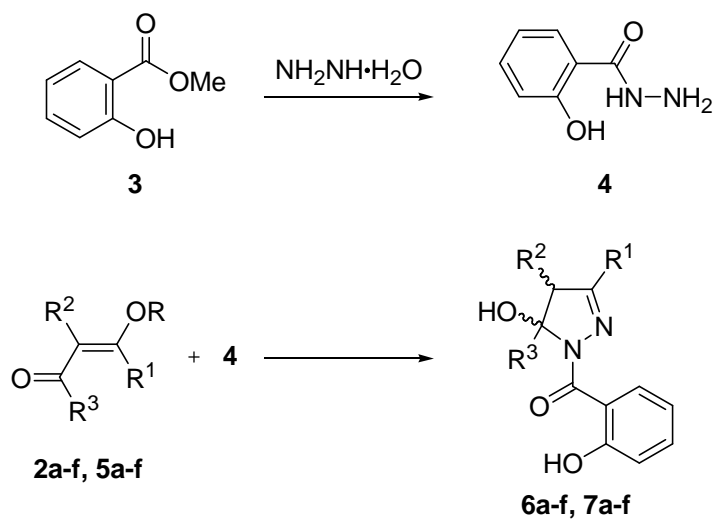
### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão apresentadas a nomenclatura e a numeração dos 4-alcóxi-4-alkuil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** e dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f** sintetizados neste trabalho (**Esquema 19** e **Esquema 20**, respectivamente). Posteriormente será detalhada a metodologia sintética bem como a identificação estrutural dos compostos sintetizados. Finalmente, serão apresentados os resultados farmacológicos obtidos a partir da avaliação antinociceptiva de dois 4,5-diidro-1*H*-pirazóis selecionados (**6a**, **7a**).



**Esquema 19.**





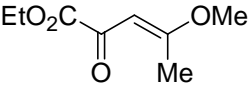
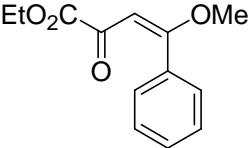
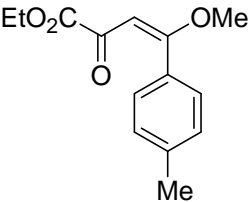
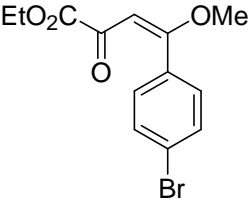
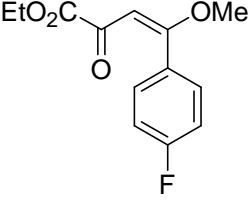
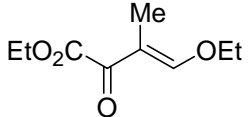
2,6		5,7							
R <sup>3</sup>	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	5,6,7	a	b	c	d	e	f
			R	Me	Me	Me	Me	Me	Et
			R <sup>1</sup>	Me	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
			R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	Me

**Esquema 20.**

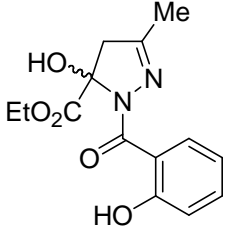
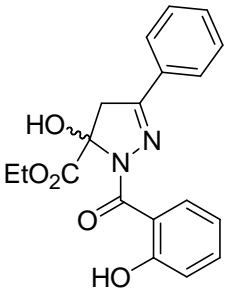
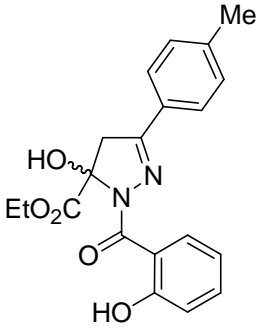
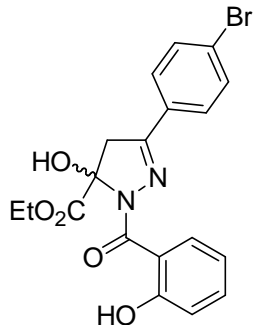
### 3.1. Nomenclatura dos Compostos 2,6,7

A nomenclatura dos compostos sintetizados segundo o *Chemical Abstracts* está apresentada nas **Tabelas 1, 2, 3**.

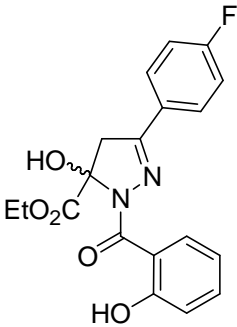
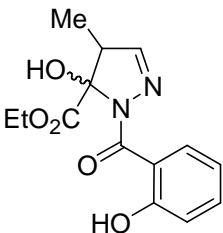
**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos 2

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		(E)-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila
2b		(E)-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila
2c		(E)-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila
2d		(E)-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila
2e		(E)-4-(4-fluorofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila
2f		(E)-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-butenato de etila

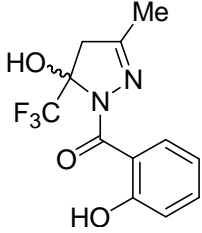
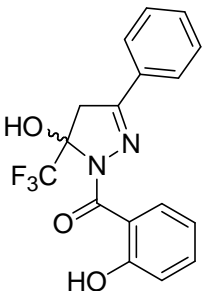
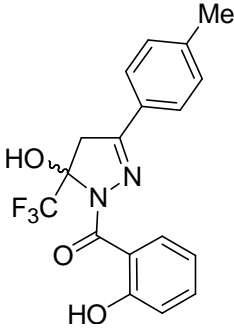
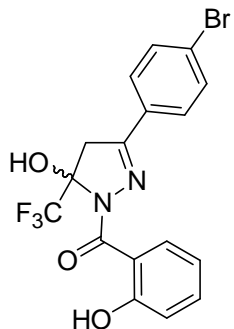
**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **6**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6a		5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6b		5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6c		5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6d		5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

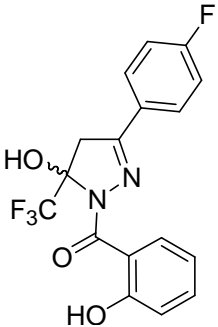
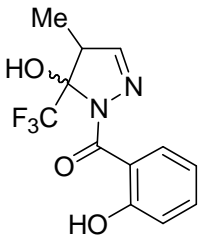
**Tabela 2.** Nomenclatura dos compostos **6** (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6e		5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol
6f		5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol

**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **7**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>7a</b>		5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol
<b>7b</b>		5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol
<b>7c</b>		5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol
<b>7d</b>		3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol

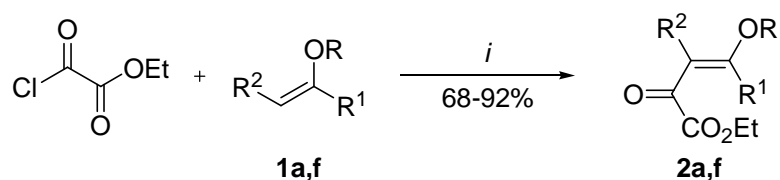
**Tabela 3.** Nomenclatura dos compostos **7** (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>7e</b>		3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol
<b>7f</b>		5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-hidroxibenzoil)pirazol

### 3.2. Síntese dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenosatos de etila 2a-f

A síntese dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenosatos de etila a partir da acilação de enoléteres com cloreto de etil oxalila já foi publicada por Tietze e col.<sup>18</sup>. Neste trabalho, os autores demonstraram que o tratamento do cloreto de etil oxalila com dois equivalentes do etil vinil éter, sem o uso de qualquer solvente, fornecia o (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila em bom rendimento (91%). A metodologia utilizada consistiu na agitação da mistura por 12 h e, após este tempo de reação, o resíduo foi destilado sob pressão reduzida levando ao produto na forma de um óleo viscoso. A configuração *E* proposta pelos autores para a ligação dupla, foi baseada na magnitude da constante de acoplamento  $^3J_{HH} = 12$  Hz, entre os hidrogênios vinílicos. Esse método de acilação, apesar de eficiente, foi restrito para a obtenção desse único produto, o qual foi utilizado, principalmente, em reações hetero Diels-Alder catalisadas por metais.<sup>35</sup>

O método de Tietze<sup>18</sup> foi reproduzido em nosso laboratório utilizando o enoléter 2-metoxi-propeno (**1a**). Após 12 horas sob agitação a mistura reacional apresentava cor escura e era muito viscosa. As tentativas de destilação não levaram a obtenção de qualquer produto, sugerindo que ocorrera polimerização. Assim, foram testadas as metodologias previamente estudadas em nossos laboratórios<sup>15</sup> para a acilação de enoléteres. A acilação de 2-metoxi-propeno **2a** foi realizada em uma relação molar 1:1 (acilante e enoléter),<sup>15</sup> em presença de 1 equiv. de piridina e em clorofórmio como solvente (**Esquema 21a**). Os melhores resultados foram obtidos quando o composto **1a**, depois de adicionado sobre o cloreto de etil oxalila a 0°C, foi agitado por 18 h a 35°C. Essa mesma metodologia foi estendida para o enoléter **1f**, para o qual o melhor rendimento foi obtido quando agitado por 16 h a temperatura ambiente. Os tempos reacionais foram otimizados de acordo com os experimentos descritos na **Tabela 4**. Tanto o composto **2a** como **2f** foram obtidos como óleos a temperatura ambiente e não necessitaram qualquer tipo de purificação adicional sendo utilizados desta forma nas reações de ciclocondensação.



1,2	a	f
R	Me	Et
R <sup>1</sup>	Me	H
R <sup>2</sup>	H	Me

*i*: CHCl<sub>3</sub>, Piridina, 0-35°C, 16-18 h

### Esquema 21a.

**Tabela 4.** Condições reacionais testadas para a otimização da síntese dos 4-alcóxi-4-alquil(aril)-2-oxo-3-butenosatos de etila **2a,f**.

Reação <sup>a</sup>	Substrato	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1	1a	24	0-35	75
2	1a	18	0-35	91
3	1f	24	0-35	<sup>c</sup>
4	1f	18	0-35	<sup>c</sup>
5	1f	24	0-25	40 <sup>d</sup>
6	1f	16	0-25	68

<sup>a</sup>Reação entre o enoléter e cloreto de etil oxalila (1:1), em presença de 1 equiv. de piridina, em clorofórmio como solvente.

<sup>b</sup>Rendimento do produto isolado.

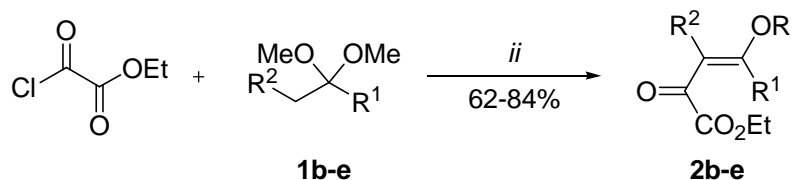
<sup>c</sup>Produto não identificado.

<sup>d</sup>Mistura com produtos não identificados.

Tendo em vista que a preparação de enoléteres pode se tornar um processo difícil devido ao longo tempo de reação e, também, as dificuldades no seu isolamento/purificação,<sup>36</sup> a acilação de acetais tem sido uma boa rota alternativa na obtenção de β-alcovivinil halometil cetonas. Esta rota alternativa de síntese tem como vantagens: (i) evitar a necessidade de isolamento/purificação do enoléter e (ii) a minimização de reações laterais comuns a enoléteres como, por exemplo, hidrólise e polimerização,<sup>37</sup> uma vez que este composto é gerado *in situ*.



Assim, utilizando a rota alternativa mencionada, a acilação de acetais derivados de acetofenonas com cloreto de etil oxalila foi realizada e forneceu os 4-aryl-4-metóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2b-e** em bons rendimentos (**Esquema 22b**). A síntese dos acetais **1b-e** foram realizadas a partir da reação da correspondente cetona com trimetil ortoformiato em presença de quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico.<sup>15d,36</sup>



1,2	b	c	d	e
R	Me	Me	Me	Me
R <sup>1</sup>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
R <sup>2</sup>	H	H	H	H

*ii*: CHCl<sub>3</sub>, Piridina, 0-65°C, 5 h.

### Esquema 22b.

A acilação dos acetais **1b-e** foram realizadas utilizando o agente acilante, piridina e o acetal na relação molar de 2:2:1, respectivamente, em clorofórmio como solvente. Os melhores rendimentos foram obtidos quando a mistura reacional foi agitada por um período de 5 h a 65°C (**Tabela 5**). O mecanismo proposto para a reação envolve, primeiramente, a utilização de uma molécula de acilante na formação do enoléter, com a conseqüente saída do oxalato de etila e metila. A seguir, uma segunda molécula do cloreto de etil oxalila reage com o enoléter (formado *in situ*) para formar os 4-aryl-4-metóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2b-e**.<sup>21a</sup>

**Tabela 5.** Condições reacionais testadas para a otimização da síntese dos 4-aril-4-metóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2b-e**.<sup>a</sup>

Reação <sup>b</sup>	Substrato	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento <sup>c</sup> (%)
1	1b	24	0-25	<sup>d</sup>
2	1b	48	0-25	<sup>d</sup>
3	1b	24	0-65	74 <sup>e</sup>
4	1b	16	0-65	76
<b>5</b>	<b>1b</b>	<b>5</b>	<b>0-65</b>	<b>80</b>

<sup>a</sup>A tabela exemplifica as condições testadas para o substrato **1b** as quais foram repetidas para os demais acetais.

<sup>b</sup>Reação entre o acetal e cloreto de etil oxalila e piridina (relação molar 1:2:2) em clorofórmio como solvente.

<sup>c</sup>Rendimento do produto isolado.

<sup>d</sup>Mistura de produto e reagentes de partida.

<sup>e</sup>Mistura de isômeros (E/Z) com produtos não identificados.

A piridina no meio reacional funciona como base para neutralização do ácido clorídrico formado nas duas etapas reacionais.<sup>21a</sup> A purificação dos produtos foi realizada por destilação sob pressão reduzida, dessa forma, o oxalato de etila e metila formado durante o curso da reação, foi facilmente separado do produto (ver Parte Experimental). As constantes físicas e rendimentos dos compostos **2a-f** estão listados na **Tabela 6**.

**Tabela 6.** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenóatos de etila **2a-f**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	p.e. (°C) (Pressão)	Rend. <sup>a</sup> (%)	Análise elementar (%)	
					Calculado/Experimental	
					C	H
<b>2a</b>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	Óleo	-	92%	55,81/	7,03/
	172,16				55,67	6,88
<b>2b</b>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	Óleo	169-171 (6,0 mbar)	80%	66,66/	6,02/
	234,24				66,35	6,00
<b>2c</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>	Óleo	180-182 (6,0 mbar)	70%	67,73/	6,50/
	248,26				67,41	6,36
<b>2d</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>4</sub>	68-70	196-198 (5,9 mbar)	62%	49,87/	4,18/
	313,13				49,60	3,91
<b>2e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> FO <sub>4</sub>	45-47	174-176 (6,8 mbar)	84%	61,91/	5,20/
	252,23				61,60	4,98
<b>2f</b>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	Óleo	-	68%	58,06/	7,58/
	186,19				57,76	7,52

<sup>a</sup>Rendimentos dos produtos isolados.

### 3.3. Identificação estrutural dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f**

A identificação dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , Difração de Raios-X em monocristal, Espectrometria de Massas e Espectrometria no Infravermelho. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 6**).

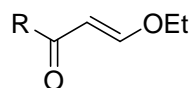
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos sintetizados apresentam conjuntos de sinais característicos para as estruturas propostas e foram obtidos em 200.13 MHz ou 400.13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram observados os sinais da etila do éster como um tripleto com deslocamento químico no intervalo 1,24-1,38 ppm e um quarteto no intervalo 4,04-4,33 ppm. Os sinais atribuídos dos hidrogênios vinílicos foram observados no intervalo 6,13-6,28 ppm, para os compostos **2a-e**, e com deslocamento químico em 7,59 ppm para o composto **2f**. Os grupamentos alkila e arila, presentes em  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$ , apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **2a-f** apresentam os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos, em média, em 102,5 ppm para o C-3 (C- $\alpha$ ) e 172,0 ppm para o C-4 (C- $\beta$ ). O sinal referente ao carbono carbonílico foi obtido na faixa de 161,7-164,0 ppm.

A comparação entre os deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  de  $\beta$ -alcovinil cetonas com diferentes substituintes ligados à carbonila ( $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ , Haloalkil), sugeriram que há semelhanças nos efeitos eletrônicos dos substituintes  $\text{CO}_2\text{Et}$  e Haloalkil. Os dados presentes na **Tabela 7** compara os deslocamentos químicos do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila,<sup>35a</sup> com seus análogos polialoalkil substituídos.<sup>38</sup> Estes dados demonstram que o aumento do efeito indutivo do grupo ligado a carbonila tende a deslocar o sinal do C- $\beta$  para campo baixo, evidenciando o efeito de desblindagem sobre o mesmo. Levando em consideração que esse efeito ocorre a partir do aumento relativo da carga parcial positiva sobre o núcleo observado, é possível presumir que o aumento

do efeito retirador de elétrons do grupamento ligado á carbonila aumenta a eletrofilicidade do C-β.

**Tabela 7.** Comparação dos deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila e seus análogos polialoalquil substituídos.

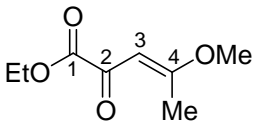
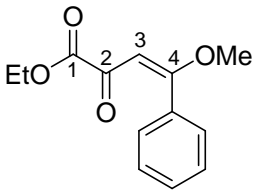
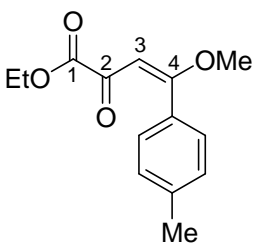
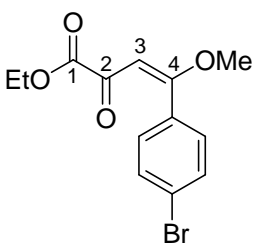
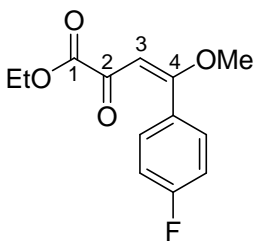


R	CO	C-α	C-β
CH <sub>3</sub>	196,2	105,8	162,6
CHF <sub>2</sub>	187,3	98,8	166,1
CH(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	182,4	103,7	166,2
<b>CO<sub>2</sub>Et</b>	<b>182,4</b>	<b>107,4</b>	<b>166,6</b>
CCl <sub>3</sub>	180,7	95,82	167,4
C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	181,2	98,7	168,0
CF <sub>3</sub>	180,2	97,7	168,4
C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	182,6	98,9	168,6

Assim, como os deslocamentos químicos dos C-α e C-β do composto (*E*)-4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila foram semelhantes aos dos compostos haloalquil substituídos (em especial para R = CCl<sub>3</sub> e CF<sub>3</sub>), é possível prever para os compostos **2a-f** um comportamento reacional similar em relação à reações de adição nucleofílica.

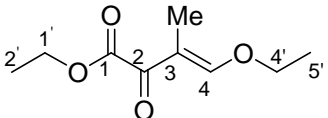
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenatos de etila **2a-f** estão listados na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos 4-alcóxi-4-alkuil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f**.

Composto	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C, δ (ppm), J <sub>CF</sub> (Hz)
<b>2a</b>		1,38 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> ), 2,38 (s, 3H, Me), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,32 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,25 (s, 1H, H <sub>3</sub> ).	13,6 (O-C-CH <sub>3</sub> ); 20,2 (Me); 55,9 (OMe); 61,7 (OCH <sub>2</sub> ); 94,4 (C3); 162,7 (C1); 178,9 (C4); 180,3 (C2).
<b>2b</b>		1,24 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> ), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,04 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,17 (s, 1H, H <sub>3</sub> ), 7,33-7,51 (m, 5H, Ph).	13,5 (O-C-CH <sub>3</sub> ); 56,8 (OMe); 61,6 (OCH <sub>2</sub> ); 96,9 (C3); 127,6; 128,8; 130,5; 133,9 (Ph); 163,2 (C1); 175,5 (C4); 181,8 (C2).
<b>2c</b>		1,24 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> ), 2,37 (s, 3H, 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3,92 (s, 3H, OMe), 4,04 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,13 (s, 1H, H <sub>3</sub> ), 7,16-7,40 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).	13,4 (O-C-CH <sub>3</sub> ); 21,0 (4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 56,6 (OMe); 61,5 (OCH <sub>2</sub> ); 96,6 (C3); 128,2; 128,8; 130,9; 140,9 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 163,2 (C1); 175,6 (C4); 181,8 (C2).
<b>2d</b>		1,30 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> ), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,16 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,28 (s, 1H, H <sub>3</sub> ), 7,33-7,57 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).	13,7 (O-C-CH <sub>3</sub> ); 57,0 (OMe); 62,0 (OCH <sub>2</sub> ); 96,5 (C3); 125,1; 130,5; 130,9; 132,8 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 163,0 (C1); 174,3 (C4); 180,7 (C2).
<b>2e</b>		1,29 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> ), 3,94 (s, 3H, OMe), 4,15 (q, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,26 (s, 1H, H <sub>3</sub> ), 7,02-7,54 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ).	13,5 (O-C-CH <sub>3</sub> ); 56,8 (OMe); 61,8 (OCH <sub>2</sub> ); 96,2 (C3); 114,6 (d, <sup>2</sup> J = 22, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 129,8 (d, <sup>4</sup> J = 3, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 131,2 (d, <sup>3</sup> J = 9, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 163,0 (C1); 163,8 (d, <sup>1</sup> J = 251, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 174,3 (C4); 180,7 (C2).

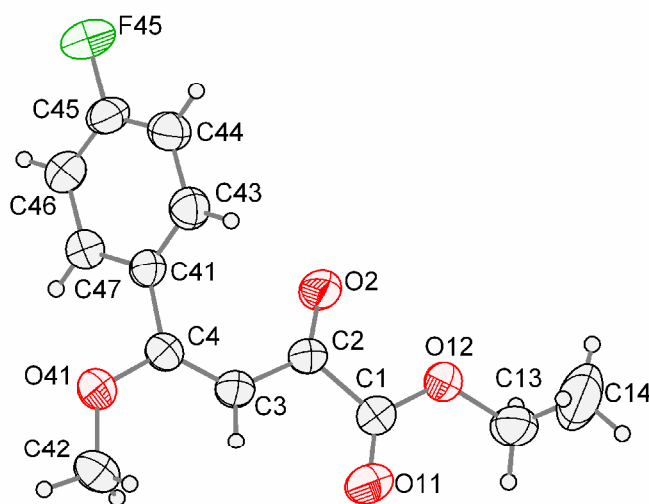
<sup>a</sup>Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para <sup>1</sup>H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para <sup>13</sup>C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl<sub>3</sub> como solvente.

**Tabela 8.** Dados<sup>a</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos 4-alcóxi-4-alkuil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, δ (ppm)	RMN <sup>13</sup> C, δ (ppm), J <sub>CF</sub> (Hz)
<b>2f</b>		1,38 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> , 5'), 1,39 (t, 3H, O-C-CH <sub>3</sub> , 2'), 1,76 (s, 3H, Me), 4,30-4,41 (m, 4H, 2(OCH <sub>2</sub> ), 4', 1'), 7,57 (s, 1H, H4).	7,1 (Me); 13,6 (O-C-CH <sub>3</sub> , 2'); 15,0 (O-C-CH <sub>3</sub> , 5'); 61,7 (OCH <sub>2</sub> , 1'); 71,2 (OCH <sub>2</sub> , 4'); 127,0 (C3); 164,0 (C1); 165,8 (C4); 186,2 (C2).

<sup>a</sup>Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para <sup>1</sup>H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para <sup>13</sup>C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl<sub>3</sub> como solvente.

A configuração da ligação dupla nos compostos **2a-f** foi estabelecida com base no experimento de difração de raios-X. De forma análoga à molécula sintetizada por Tietze e col.<sup>18</sup> e às β-alcoxivinil trialometil cetonas<sup>15a</sup>, os compostos **2a-f** apresentam configuração *E*. Conforme mostrado na **Figura 10**, o grupamento metóxido [O(41)-C(42)] está localizado *trans*, em relação ao grupo carbonila [C(2)-O(2)]. Trabalhos anteriores têm demonstrado que nesses sistemas ocorre a predominância do isômero *E*.<sup>15a,39</sup> Este fato tem sido explicado pela interação de ressonância mais efetiva (*'push-pull resonance interaction'*) entre o grupoceptor de elétrons RCO- e o grupo doador -OR no isômero de estrutura *E* do que no isômero *Z*.<sup>39</sup> A partir dos dados de difração de raios-X foi possível determinar que a ligação do grupo metoxila com o carbono-β (ligação O41-C4, **Figura 14**) e a ligação do grupo carbonila com o carbono-α (ligação C2-C3, **Figura 14**) formam entre si um ângulo torcional de 172,6(15)° no composto **2e**.

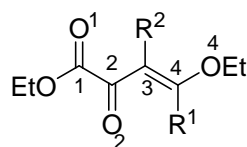


**Figura 14.** ORTEP<sup>40</sup> obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do (*E*)-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2e**).

Os 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenatos de etila **2a-f** são estruturas que possuem 3 centros eletrofílicos, entretanto, apenas o carbono-4 e o carbono carbonílico sofrem ataque nucleofílico. Com o objetivo de entender as razões da reatividade menor do carbono da carbonila do éster presente nesses compostos, cálculos de orbitais moleculares do tipo AM1 (Austin Model 1)<sup>41</sup> foram realizados. A partir destes cálculos foram obtidos dados de coeficientes de LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*) dos diferentes centros eletrofílicos presentes na molécula. O termo coeficiente descreve a contribuição de um orbital atômico individual num orbital molecular. Assim, quanto maior o valor do coeficiente maior a densidade eletrônica no HOMO (*highest occupied molecular orbital*) e menor a densidade eletrônica no LUMO. Os cálculos dos coeficientes de LUMO foram feito sobre a estrutura totalmente minimizada dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenatos de etila **2a-f**, e os resultados apresentados na **Tabela 9** demonstram que esses compostos exibem centros eletrofílicos com reatividades bastante diferenciadas.



**Tabela 9.** Energia<sup>a</sup>, Ângulo Torcional em torno da ligação dupla e Coeficientes de LUMO<sup>a,b</sup> ( $C_{LUMO}$ ) dos 4-alcóxi-4-alkil(aril)-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f**.



Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Energia (kcal•mol <sup>-1</sup> )	Ângulos (O1C1)-(C2O2)	Torcionais (°) (O4C4)-(C3C2)	$C_{LUMO}$ C4	$C_{LUMO}$ C2	$C_{LUMO}$ C1
<b>2a</b>	Me	H	-2380,55	101,4	179,8	0,564	0,480	0,057
<b>2b</b>	Ph	H	-3303,17	116,5	177,9	0,236	0,034	0,004
<b>2c</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-3581,96	116,1	177,8	0,184	0,077	0,037
<b>2d</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-3268,28	115,9	178,3	0,462	0,299	0,091
<b>2e</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	-3315,25	116,3	177,8 <sup>c</sup>	0,337	0,149	0,009
<b>2f</b>	H	Me	-2662,19	115,1	179,9	0,156	0,018	0,017

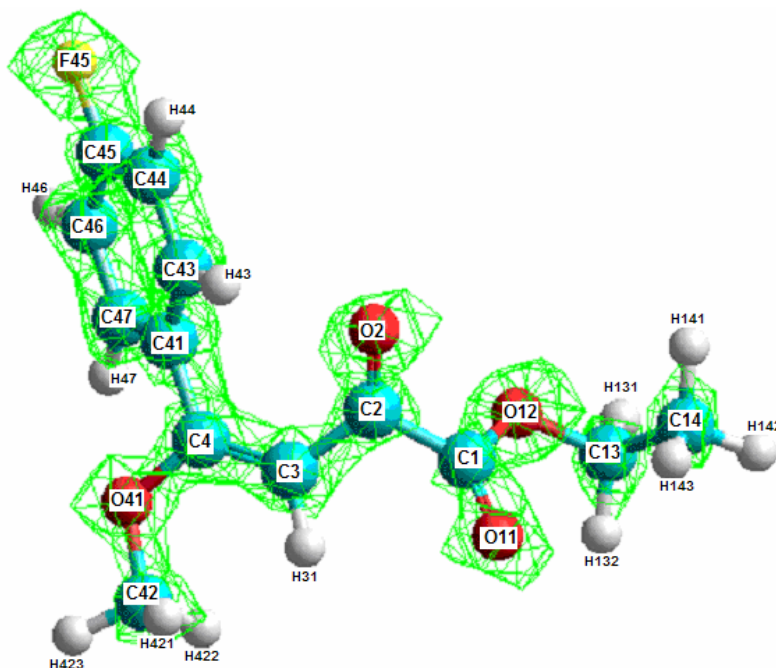
<sup>a</sup>Dados referente à estrutura mais estável minimizada através de cálculos de orbitais moleculares semi-empíricos AM1 (ver Parte Experimental).

<sup>b</sup>Dados apresentados em valores absolutos.

<sup>c</sup>Valor experimental de 172,6(15)° (obtido por difração de raios-X).

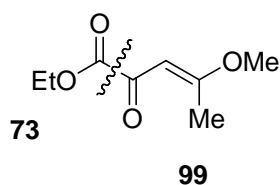
A partir da **Tabela 9** é possível observar que o C4 apresenta o maior coeficiente de LUMO, o que evidencia uma maior reatividade para adição nucleofílica deste centro em relação ao C2 (grupo carbonila da cetona) e C1 (grupo carbonila do éster). Desta forma, é esperado que, em uma ciclocondensação desses substratos com hidrazinas, o nitrogênio mais nucleofílico (de maior coeficiente de HOMO), ataque primeiro o C4 e, em seguida, o segundo nitrogênio deverá atacar o C2 da carbonila. Os cálculos também mostraram a reatividade menor do C1 do grupo éster, que apresenta um coeficiente de LUMO bastante baixo em relação aos demais centros eletrofílicos, em especial, nos compostos **2a-e**. Uma explicação para o valor baixo de coeficiente de LUMO do C1 pode estar ligado a pouca conjugação desse centro eletrofílico com o restante da molécula. Os dados de AM1 e de difração de raios-X mostraram que o ângulo torcional na ligação O1C1–C2O2 era de 116,3° (AM1) e de 150,0(17)° (raios-X), evidenciando a dificuldade de ressonância entre os grupos carbonilas da cetona e do éster.

A **Figura 15** mostra a densidade total de carga positiva na molécula **2e** com a conjugação interrompida na ligação C1–C2. Assim, com base também nestes dados teóricos é esperado que o C1 apresente uma reatividade menor com nucleofílicos.



**Figura 15.** Densidade Total de Carga disposta ao longo da molécula do composto **2e**.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **2a-f** estão apresentados na **Tabela 10**. Através desses dados é possível observar que o fragmento ionizado mais estável corresponde a perda do grupamento carboxietila ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ) (**Figura 16**), exceto para o composto **2f**, o qual apresenta como pico base o fragmento correspondente a perda do grupamento  $\text{COCO}_2\text{Et}$ . Os íons moleculares ( $\text{M}^+$ ) dos compostos **2a-f** se mostraram pouco estáveis sendo detectados em quantidades menores que 3% em relação ao pico base.



**Figura 16.** Formação do fragmento ionizado mais estável a partir da perda do grupamento CO<sub>2</sub>Et na espectrometria de massas do composto **2a**.

**Tabela 10.** Dados de espectrometria de massas dos compostos **2a-f** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>2a</b>	172 (M <sup>+</sup> , 3), 99 (100, -CO <sub>2</sub> Et), 67 (11), 59 (63).
<b>2b</b>	234 (M <sup>+</sup> , 1), 161 (100, -CO <sub>2</sub> Et), 131 (9), 115 (79), 105 (54), 77 (76), 59 (56).
<b>2c</b>	248 (M <sup>+</sup> , 1), 175 (100, -CO <sub>2</sub> Et), 132 (12), 115 (75), 91 (78), 59 (39).
<b>2d</b>	314 (M <sup>+</sup> , 1), 241 (100, -CO <sub>2</sub> Et), 183 (43), 160 (30), 116 (82), 89 (88), 59 (90).
<b>2e</b>	252 (M <sup>+</sup> , 1), 179 (100, -CO <sub>2</sub> Et), 149 (9), 133 (33), 123 (58), 95 (48), 59 (76).
<b>2f</b>	186 (M <sup>+</sup> , 1), 113 (54), 85 (100, -C(O)CO <sub>2</sub> Et), 55 (17).

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

Os espectros no infravermelho dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** mostraram como principais bandas de estiramento: (i) as bandas de deformação axial C-H em torno de 3000 cm<sup>-1</sup>; (ii) a banda de absorção da C=O do éster em aproximadamente 1730 cm<sup>-1</sup>; (iii) as bandas de deformação axial C=O atribuídas á cetonas conjugadas variando entre 1625-1680 cm<sup>-1</sup>; (iv) a banda de absorção da ligação C=C conjugada. (v) as bandas de deformação axial de C-O dos ésteres obtidos em torno de 1200 cm<sup>-1</sup>; e (vi) as bandas de deformação axial da ligação C-H de alquenos variando entre 720-777 cm<sup>-1</sup>. As referidas bandas para os compostos **2a-f** são apresentadas na **Tabela 11**.

**Tabela 11.** Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho<sup>a</sup> dos 4-alcóxi-4alquil(aril)-2-oxo-3-butenosatos de etila **2a-f**

Composto	$\nu$ , $\text{cm}^{-1}$
<b>2a<sup>b</sup></b>	2986, 1745, 1638, 1601, 1269, 1209, 777.
<b>2b<sup>b</sup></b>	2984, 1732, 1684, 1646, 1285, 1190, 1081, 765.
<b>2c<sup>c</sup></b>	3056, 1728, 1680, 1629, 1588, 1273, 1197, 747.
<b>2d<sup>c</sup></b>	2993, 1719, 1674, 1549, 1293, 1141, 1080, 764.
<b>2e<sup>c</sup></b>	2984, 1721, 1675, 1282, 1226, 1081, 774.
<b>2f<sup>b</sup></b>	2985, 1735, 1625, 1218, 1050, 1016, 720.

<sup>a</sup>Os dados de espectrometria no infravermelho foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Tensor 27.

<sup>b</sup>Espectros obtidos a partir de filme dos compostos.

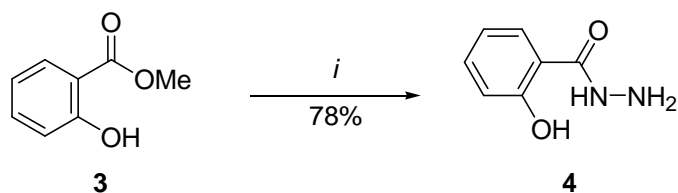
<sup>c</sup>Espectros obtido a partir de discos prensados dos compostos com KBr.

### 3.4. Síntese dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis 6,7

Nosso grupo de pesquisa tem se especializado na síntese de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados halogenados com hidrazinas.<sup>14c-d,j,n-q,15d</sup> Nesses trabalhos a obtenção dos compostos ocorreu de maneira regioespecífica com o grupamento haloalquila presente na posição 5 do anel pirazolínico e geralmente envolveu o uso de condições reacionais brandas como por exemplo, refluxo de Etanol ou Metanol.

Seguindo o objetivo desse trabalho em obter compostos híbridos a partir do ácido salicílico e um derivado pirazolínico, a síntese da salicil hidrazida **4** a partir da reação do salicilato de metila **3** e hidrato de hidrazina foi proposta (**Esquema 22**). Apesar de comercialmente disponível essa hidrazida pode ser obtida a partir de metodologias previamente publicadas.<sup>42</sup> Em acordo com as metodologias descritas, a reação foi realizada a partir da mistura de dois equivalentes do hidrato de hidrazina para um equivalente do agente acilante (um éster), em refluxo de etanol por 5 h. Após completo o tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo lavado com água para retirar o excesso de hidrazina. A salicil hidrazida (**4**), um sólido branco insolúvel na água, foi seca sob vácuo, sendo obtida em bom grau de pureza e com um rendimento de 78%.

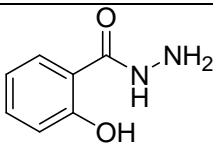
Os dados espectroscópicos e o ponto de fusão da salicil hidrazida estão apresentados na **Tabela 12**. Testes feitos em nosso laboratório demonstraram que a síntese de hidrazidas a partir da reação de ésteres com hidrato de hidrazina são mais viáveis do que a acilação direta com cloretos de ácidos, uma vez que, este método promove, muitas vezes, a formação da hidrazina diacilada.



*i*:  $\text{NH}_2\text{NH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, refluxo, 5 h.

**Esquema 22.**

**Tabela 12.** Ponto de fusão e dados de RMN de  $^1\text{H}^a$  e de  $^{13}\text{C}^b$  da salicil hidrazida **4**.

Composto	Estrutura	p.f. (C°)	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (ppm) <sup>a</sup>	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (ppm) <sup>b</sup>
<b>4</b>		146-148	4,68 (sa, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6,83-6,92 (m, 2H, benzoila), 7,34-7,39 (m, 1H, benzoila), 7,78-7,83 (m, 1H, benzoila), 10,09 (sa, 1H, OH).	114,4; 117,3; 118,6; 127,1; 133,4; 159,6 (2-OH-benzoila); 168,0 (C=O).

<sup>a</sup>Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 (200.13 MHz para  $^1\text{H}$ ) utilizando DMSO- $d_6$  como solvente.

<sup>b</sup>Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (100.63 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) utilizando DMSO- $d_6$  como solvente.

A ciclocondensação dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** bem com seus análogos trifluormetilados (1,1,1-trifluormetil-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **5a-f**) com a salicil hidrazida **4** foi realizada sob refluxo de metanol ou etanol por 16 h (**Esquema 23**).

As 1,1,1-trifluormetil-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **5a-f** foram sintetizadas a partir da acilação dos enoléteres **2a,f** ou dos acetais **2b-e** com anidrido trifluoracético de acordo com as metodologias previamente descritas na literatura.<sup>15a,15d</sup>

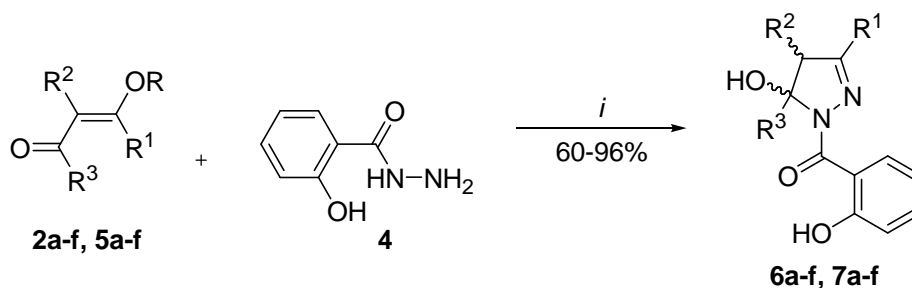
As condições reacionais usada para síntese dos 4,5-diidro-1H-pirazóis **6,7** estão de acordo com as metodologias previamente publicadas por Bonacorso e col. que sintetizaram compostos 4,5-diidro-1H-pirazóis utilizando refluxo de metanol<sup>14o</sup> e também de etanol obtendo os produtos em bons rendimentos.<sup>26</sup>

A otimização do tempo reacional da ciclocondensação foi feita de acordo com os experimentos apresentados na **Tabela 13**. Quando o composto **2a** e salicil hidrazida **4** foram agitados por 5-16 h, a temperatura ambiente, somente os materiais de partida (MP) foram isolados. A partir de 24 h de agitação a temperatura ambiente o produto desejado começou a ser formado porém, em pequenos rendimentos possibilitando o isolamento de uma mistura contendo os materiais de partida e o composto desejado. O melhor rendimento foi obtido com refluxo de metanol por 16 h. Quando a mistura reacional foi refluxada por 48 h uma mistura de produtos não identificados foi obtida. Tanto metanol como etanol foram efetivos na obtenção do composto **6a** uma vez que os rendimentos da reação utilizando um ou outro solvente foram praticamente os mesmos (65% e 62%, respectivamente).

**Tabela 13.** Otimização das condições reacionais para síntese do composto 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6a**).

Reação <sup>a</sup>	Reagentes	Relação molar 2a : 4	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Solvente	Produtos
1	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	t.a.	5	MeOH	MP
2	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	t.a.	16	MeOH	MP
3	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	t.a.	24	MeOH	<b>2a + 6a</b>
4	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	65	5	MeOH	<b>2a + 6a</b>
5	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	<b>65</b>	<b>16</b>	<b>MeOH</b>	<b>6a</b>
6	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	<b>65</b>	<b>16</b>	<b>EtOH</b>	<b>6a</b>
7	<b>2a + 4</b>	1 : 1,2	65	48	MeOH	<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Mistura de produtos não identificados.



	2,6	5,7	2,5,6,7	a	b	c	d	e	f
R <sup>3</sup>	CO <sub>2</sub> Et	CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup>	Me	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
			R <sup>2</sup>	H	H	H	H	H	Me
	2a-e, 5a-e	2f, 5f							
R	Me	Et							

*i*: MeOH (EtOH), refluxo 16 h.

### Esquema 23.

Os produtos foram isolados a partir do tratamento da mistura reacional com água, o que levou a uma mistura turva e esbranquiçada, a qual foi, então, extraída com diclorometano. Após evaporação do solvente com o auxílio de rotaevaporador, foi obtido um sólido amarelo claro. A purificação dos compostos foi feita por recristalização utilizando uma solução de hexano e acetato de etila (10:1) a quente.

Os compostos **6a-f** e **7a-f** foram obtidos com bons rendimentos 60-96% e com boa pureza, a qual foi assegurada pela análise elementar dos produtos.

[illegible]

58



Finalmente, os compostos escolhidos para avaliação da atividade antinociceptiva foram deixados em dessecador sob vácuo por um período de aproximadamente 48 h.

As constantes físicas e rendimentos dos compostos **6a-f**, **7a-f** estão listados na **Tabela 14**.

**Tabela 14.** Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
<b>6a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	124-126	65	57,53/	5,52/	9,58/
	292,27			57,14	5,17	9,75
<b>6b</b>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	109-111	78	64,40/	5,12/	7,91/
	354,34			64,34	5,09	7,74
<b>6c</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	116-118	73	65,21/	5,47/	7,60/
	368,37			64,84	5,44	7,56
<b>6d</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	138-140	89	52,68/	3,96/	6,47/
	433,24			52,45	3,94	6,44
<b>6e</b>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	128-130	85	61,29/	4,60/	7,52/
	372,33			61,31	4,42	7,43
<b>6f</b>	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	88-90	60	57,53/	5,52/	9,58/
	292,27			57,68	5,84	9,69
<b>7a</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	74-76	90	50,01/	3,85/	9,72/
	288,22			50,03	3,57	9,65
<b>7b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	114-116	96	58,29/	3,74/	8,00/
	350,29			57,97	3,72	7,95
<b>7c</b>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	119-121	91	59,34/	4,15/	7,69/
	364,31			58,99	3,74	7,58
<b>7d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	131-133	89	47,57/	2,82/	6,53/
	429,18			47,33	2,67	6,35
<b>7e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	122-124	85	55,44/	3,28/	7,61/
	368,28			55,44	3,09	7,62
<b>7f</b>	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	83-85	87	50,01/	3,85/	9,72/
	288,22			50,31	3,97	9,75

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado.

### 3.5. Identificação dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f**

A identificação dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , difração de raios-X em monocristal e espectrometria de massas.

Os dados RMN de  $^1\text{H}$  dos compostos sintetizados apresentaram como característica principal, exceto para os compostos **6f** e **7f**, a presença dos sinais referentes aos hidrogênios diasterotópicos H4a e H4b na forma de dois dubletos com deslocamentos químicos no intervalo de 2,97 – 3,55 ppm para o hidrogênio em campo mais alto e no intervalo de 3,20 – 3,75 ppm para o hidrogênio em campo mais baixo. Estes hidrogênios apresentaram um sistema de spins do tipo AB com um acoplamento geminal de 18 a 19 Hz. Trabalhos anteriores demonstraram que o sinal do hidrogênio em campo mais baixo correspondia ao hidrogênio que está *cis* ao grupo OH ligado ao C5 do anel pirazolínico.<sup>44</sup>

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentaram como sinais característicos dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis o C3 na região de 157,0 ppm do espectro; o C-4 em 46,4 ppm; o C-5 (compostos **6**) em 88,4 ppm e 91,2 ppm (compostos **7**); o C1 do grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$  na região de 168,2 ppm e 123,5 ppm para o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$ .

Os compostos **7a-f** mostraram no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  como característica importante os sinais do carbono do grupo  $\text{CF}_3$  e do C5 do anel pirazolínico na forma de quartetos devido aos acoplamentos de uma ligação ( $^1J = 286 \text{ Hz}$ ) e duas ligações ( $^2J = 34 \text{ Hz}$ ) de distância entre os átomos de carbono e flúor.

Também é importante destacar, que o C5 nas duas séries de compostos sintetizados mostraram deslocamentos químicos próximos (88,4 ppm para **6** e 91,2 ppm para **7**), com uma diferença média de 2,8 ppm. Isto reforça a idéia da semelhança existente entre os efeitos retiradores de elétrons dos grupamentos carboxietila e trifluormetila. Conforme já mencionado anteriormente, esta semelhança no efeito eletrônico foi traduzida na estabilização dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e pelo estabelecimento de uma regioquímica bem definida no fechamento do anel.

Os dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f** estão listados na **Tabela 15**.

**Tabela 15.** Dados<sup>a</sup> espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis 6a-f, 7a-f.

Composto	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz) <sup>b</sup>	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz) <sup>c</sup>
6a		1,28 (t, 3H, H8), 2,16 (s, 3H, Me), 2,97 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4a), 3,20 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4b), 4,24-4,40 (m, 2H, H7), 6,83-6,98 (m, 2H, benzoila), 7,36-7,44 (m, 1H, benzoila), 8,43-8,47 (m, 1H, benzoila).	13,9 (C8); 15,4 (Me); 49,4 (C4); 61,3 (C7); 88,0 (C5); 116,2; 118,2; 120,7; 129,1; 131,5; 155,4 (benzoila); 156,3 (C9); 165,2 (C6); 169,3 (C3).
6b		1,29 (t, 3H, H8), 3,44 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4a), 3,60 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4b), 4,29-4,42 (m, 2H, H7), 6,93-7,01 (m, 2H, benzoila), 7,43-7,54 (m, 5H, Ph), 7,75-7,78 (m, 1H, benzoila), 8,60-8,63 (m, 1H, benzoila), 11,48 (s, 1H, 2-OH-benzoila).	13,9 (C8); 45,9 (C4); 61,5 (C7); 88,6 (C5); 116,3; 118,3; 120,3; 131,9; 153,1 (benzoila); 126,6; 128,8; 129,5; 130,5 (Ph); 156,7 (C3); 165,7 (C9); 169,1 (C6).
6c		1,29 (t, 3H, H8), 2,42 (s, 3H, 4-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 3,41 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4a), 3,59 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4b), 4,22-4,46 (m, 2H, H7), 6,90-7,02 (m, 2H, benzoila), 7,24-7,28 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,40-7,48 (m, 1H, benzoila), 7,64-7,67 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,60-8,64 (m, 1H, benzoila).	13,9 (C8); 21,0 (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 45,9 (C4); 61,5 (C7); 88,6 (C5); 116,3; 118,3; 120,2; 129,3; 132,0; 153,2 (benzoila); 126,6; 127,7; 129,6; 140,4 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 156,9 (C3); 165,7 (C9); 169,1 (C6).
6d		1,29 (t, 3H, H8), 3,39 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4a), 3,58 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 18, H4b), 4,23-4,47 (m, 2H, H7), 6,88-7,04 (m, 2H, benzoila), 7,41-7,49 (m, 1H, benzoila), 7,60 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,52-8,57 (m, 1H, benzoila).	13,9 (C8); 45,8 (C4); 61,6 (C7); 88,7 (C5); 116,3; 118,3; 120,6; 129,3; 129,7; 152,1 (benzoila); 123,9; 128,3; 128,5; 131,8 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 156,4 (C3); 165,8 (C9); 169,0 (C6).

<sup>a</sup>Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para <sup>1</sup>H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para <sup>13</sup>C, respectivamente).

<sup>b</sup>Obtidos em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup>Obtidos em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

**Tabela 15.** Dados<sup>a</sup> espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6a-f**, **7a-f** (continuação).

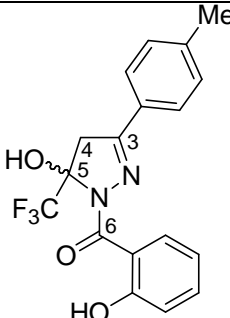
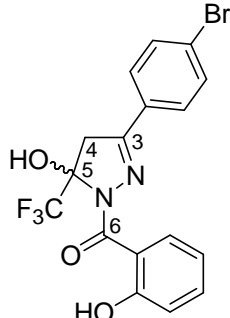
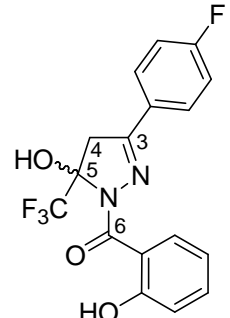
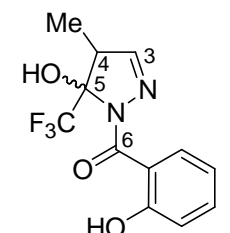
Composto	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz) <sup>b</sup>	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz) <sup>c</sup>
<b>6e</b>		1,29 (t, 3H, H8), 3,40 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 18, H4a), 3,59 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 18, H4b), 4,23-4,47 (m, 2H, H7), 6,91-7,01 (m, 2H, benzoila), 7,11-7,20 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,40-7,49 (m, 1H, benzoila), 7,72-7,79 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,54-8,58 (m, 1H, <i>J</i> = 8, <i>J</i> = 2, benzoila).	13,9 (C8); 46,0 (C4); 61,6 (C7); 88,7 (C5); 115,9 (d, <sup>2</sup> <i>J</i> = 22); 127,2 (d, <sup>4</sup> <i>J</i> = 3); 129,0 (d, <sup>3</sup> <i>J</i> = 8); 163,3 (d, <sup>1</sup> <i>J</i> = 248) (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 116,3; 118,3; 120,6; 129,6; 131,9; 152,2 (benzoila); 156,5 (C3); 165,8 (C9); 169,1 (C6).
<b>6f</b>		1,22-1,45 (m, 3H, H8), 1,30 (d, 3H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 7, Me), 3,41 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 7, H-4), 4,25-4,44 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 6,89 (q, <i>J</i> = 7, 1H, H-3), 6,95-6,99 (m, 2H, benzoila), 7,37-7,45 (m, 1H, benzoila), 8,33-8,38 (m, 1H, benzoila).	8,9 (Me); 13,9 (C8); 50,1 (C4); 61,5 (C7); 87,5 (C5); 116,1; 118,2; 121,3; 129,0; 131,4; 151,1 (benzoila); 155,8 (C3); 166,0 (C9); 169,7 (C6).
<b>7a</b>		2,11 (s, 3H, Me), 3,12 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 19, H4a), 3,31 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 19, H4b), 6,55 (s, 1H, OH), 6,84-7,00 (m, 2H, benzoila), 7,38-7,47 (m, 1H, benzoila), 8,14-8,19 (m, 1H, benzoila), 10,69 (s, 1H, 2-OH-benzoila).	15,2 (Me); 47,8 (C4); 90,8 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 34, C5); 115,9; 118,3; 124,3; 128,2; 130,7; 153,7 (benzoila); 123,5 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> = 286, CF <sub>3</sub> ); 154,6 (C3); 167,0 (C6).
<b>7b</b>		3,55 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 19, H4a), 3,75 (d, 1H, <sup>2</sup> <i>J</i> = 19, H4b), 6,58 (sa, 1H, OH), 6,91-7,03 (m, 2H, benzoila), 7,44-7,50 (m, 5H, Ph), 7,67-7,72 (m, 1H, benzoila), 8,30-8,35 (m, 1H, benzoila), 10,78 (sa, 1H, 2-OH-benzoila).	44,4 (C4); 91,7 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 34, C5); 116,0; 118,4; 123,9 128,7; 130,6; 151,4 (benzoila); 123,6 (q, <sup>1</sup> <i>J</i> = 286, CF <sub>3</sub> ); 126,6; 128,8; 130,4; 131,2 (Ph); 155,1 (C3); 167,4 (C6).

<sup>a</sup>Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para <sup>1</sup>H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para <sup>13</sup>C, respectivamente).

<sup>b</sup>Obtidos em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

<sup>c</sup>Obtidos em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

**Tabela 15.** Dados<sup>a</sup> espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis 6a-f, 7a-f (continuação).

Composto	Estrutura	RMN <sup>1</sup> H, $\delta$ (ppm), $J_{HH}$ (Hz) <sup>b</sup>	RMN <sup>13</sup> C, $\delta$ (ppm), $J_{CF}$ (Hz) <sup>c</sup>
7c		2,40 (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3,53 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4a), 3,73 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4b), 6,55 (s, 1H, OH), 6,90-7,04 (m, 2H, benzoila), 7,23-7,27 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,42-7,51 (m, 1H, benzoila), 7,57-7,61 (d, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,31-8,36 (m, 1H, benzoila), 10,80 (s, 1H, 2-OH-benzoila).	21,0 (4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 44,4 (C4); 91,5 (q, <sup>2</sup> J = 34, C5); 115,9; 118,3; 124,0; 128,6; 131,0; 151,3 (benzoila); 123,5 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ); 126,5; 127,6; 129,3; 140,4 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 154,9 (C3); 167,2 (C6).
7d		3,52 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4a), 3,72 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4b), 6,54 (sa, 1H, OH), 6,91-7,04 (m, 2H, benzoila), 7,43-7,52 (m, 1H, benzoila), 7,57-7,62 (m, 4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,24-8,28 (m, 1H, benzoila), 10,70 (s, 1H, 2-OH-benzoila).	44,2 (C4); 91,7 (q, <sup>2</sup> J = 34, C5); 115,8; 118,3; 124,0; 128,5; 131,1; 150,5 (benzoila); 123,3 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ); 128,3; 129,5; 131,8 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 154,8 (C3); 167,2 (C6).
7e		3,53 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4a), 3,73 (d, 1H, <sup>2</sup> J = 19, H4b), 6,54 (s, 1H, OH), 6,91-7,04 (m, 2H, benzoila), 7,11-7,19 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,44-7,52 (m, 1H, benzoila), 7,67-7,74 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,26-8,31 (m, 1H, J = 7, J = 2, benzoila), 10,72 (s, 1H, 2-OH-benzoila).	44,4 (C4); 91,7 (q, <sup>2</sup> J = 35, C5); 115,9 (d, <sup>2</sup> J = 22, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 126,9 (d, <sup>4</sup> J = 3, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 128,9 (d, <sup>3</sup> J = 9, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 163,4 (d, <sup>1</sup> J = 249, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 123,4 ( <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ); 115,9; 118,4; 124,0; 128,6; 131,1; 150,5 (benzoila); 154,9 (C3); 167,2 (C6).
7f		1,30 (d, 3H, <sup>2</sup> J = 7, Me), 3,48 (q, <sup>2</sup> J = 7, H-4), 6,54 (sa, 1H, OH), 6,84-7,01 (m, 2H, benzoila), 6,97 (s, 1H, H3), 7,39-7,47 (m, 1H, benzoila), 8,04-8,09 (m, 1H, benzoila), 10,52 (sa, 1H, 2-OH-benzoila).	9,5 (Me); 48,3 (C4); 89,9 (q, <sup>2</sup> J = 33, C5); 115,8; 118,3; 124,2; 128,2; 130,7; 149,6 (benzoila); 123,7 (q, <sup>1</sup> J = 286, CF <sub>3</sub> ); 154,4 (C3); 167,8 (C6).

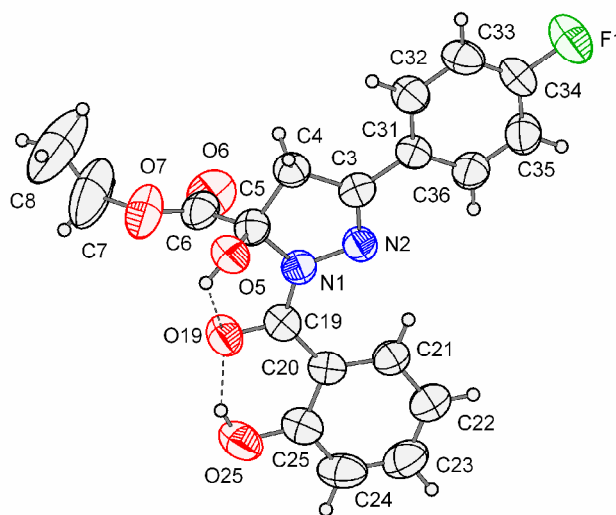
<sup>a</sup>Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para <sup>1</sup>H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para <sup>13</sup>C, respectivamente).

<sup>b</sup>Obtidos em CDCl<sub>3</sub> como solvente.

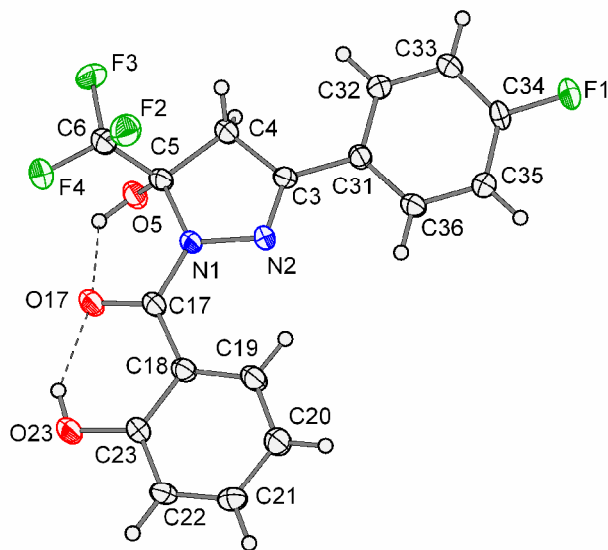
<sup>c</sup>Obtidos em DMSO-d<sub>6</sub> como solvente.

Os experimentos de difração de raios-X em monocristal dos compostos **6e** e **7e** confirmaram a existência de uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila fenólica e o oxigênio da carbonila da benzoila que está ligada na posição-1 do anel pirazolínico. A existência desta ligação de hidrogênio intramolecular nos compostos **6,7** foi primeiramente sugerida a partir dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  onde o sinal referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica apareceu em, aproximadamente, 10,5 ppm. Geralmente, as hidroxilas de fenóis possuem deslocamentos químicos variando na faixa de 4,0 - 7,5 ppm.<sup>45</sup>

Os dados de difração de raios-X também mostraram outra ligação de hidrogênio envolvendo o hidrogênio da hidroxila ligada ao C5 do anel pirazolínico e o oxigênio da carbonila da benzoila. As ligações de hidrogênio intramoleculares estão arranjadas para formarem dois anéis de seis membros (**Figuras 17 e 18**). Essas ligações possuem os comprimentos de 1,76 Å [O(25)-H(25)---O(19)], 2,45 Å [O(5)-H(5)---O(19)] no composto **6e** e 1,82 Å [O(23)-H(23)---O(17)], 2,25 Å [O(5)-H(5)---O(17)] no composto trifluormetilado **7e**.



**Figura 17.** ORTEP<sup>40</sup> obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto **6e**.



**Figura 18.** ORTEP<sup>40</sup> obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do composto **7e**.

Em concordância com dados de publicações anteriores,<sup>14d</sup> os dados de difração de raios-X dos anéis pirazolínicos dos compostos **6e** e **7e** mostraram que a soma dos ângulos internos [N(1)-N(2)-C(3)-C(4)-C(5)] está muito próxima de 540° (de 539,21° para **6e**; e 539,49° para **7e**), evidenciando que o anel apresenta uma estrutura plana. Todos os dados obtidos a partir da difração de raios-X, bem como os métodos de coleta estão descritos no Anexo 3.

Os dados referentes à espectrometria de massas dos compostos **6a-f**, **7a-f** estão apresentados na **Tabela 16**. A partir destes dados foi possível observar que o fragmento iônico mais estável (pico base) para a maioria dos compostos correspondeu a perda do grupo 4,5-diidro-1*H*-pirazol, levando a um fragmento de  $m/z = 121$ .

**Tabela 16.** Principais fragmentos obtidos para os compostos **6a-f**, **7a-f** por impacto de elétrons (70 eV).

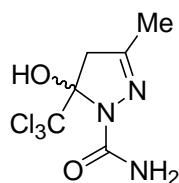
Composto	MS <sup>a</sup> [m/z (%)]
<b>6a</b>	292 (M <sup>+</sup> , 14), 219 (11), 201 (77), 177 (15), 121 (100), 99 (98), 65 (51).
<b>6b</b>	354 (M <sup>+</sup> , 6), 281 (6), 263 (18), 161 (100), 121 (63), 65 (20).
<b>6c</b>	368 (M <sup>+</sup> , 5), 248 (6), 230 (7), 179 (15), 121 (100), 101 (8), 65 (28).
<b>6d</b>	434 (M <sup>+</sup> , 4), 361 (5), 341 (7), 314 (9), 241 (40), 121 (100), 93 (21), 65 (40).
<b>6e</b>	372 (M <sup>+</sup> , 10), 299 (10), 281 (25), 252 (24), 179 (100), 121 (100), 93 (33), 65 (65).
<b>6f</b>	292 (M <sup>+</sup> , 10), 219 (13), 201 (71), 163 (38), 121 (100), 93 (58), 65 (100).
<b>7a</b>	288 (M <sup>+</sup> , 19), 177 (9), 121 (100), 93 (20), 65 (38).
<b>7b</b>	350 (M <sup>+</sup> , 49.5), 230 (89), 213 (71), 161 (100), 138 (20), 121 (100), 93 (69), 65 (88).
<b>7c</b>	364 (M <sup>+</sup> , 9), 244 (40), 226 (25), 175 (59), 121 (100), 65 (30).
<b>7d</b>	428 (M <sup>+</sup> , 29), 308 (76), 292 (62), 239 (74), 138 (43), 121 (100), 93 (85), 65 (89).
<b>7e</b>	368 (M <sup>+</sup> , 34), 248 (62), 230 (46), 179 (91), 138 (36), 121 (100), 93 (84), 65 (97).
<b>7f</b>	288 (M <sup>+</sup> , 20), 163 (39), 121 (100), 93 (30), 65 (47).

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



### 3.6. Avaliação Antinociceptiva

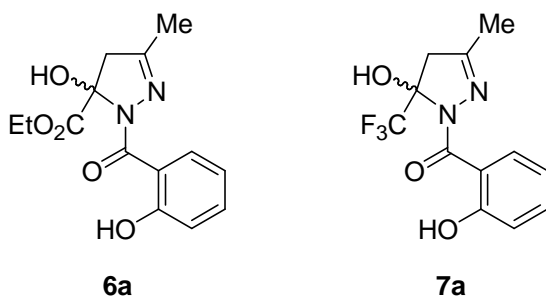
Com a finalidade de validar nosso método de hibridização como uma forma de obter novos compostos de boa atividade antinociceptiva, dois compostos foram escolhidos e ensaiados no teste das contorções abdominais em camundongos. A escolha dos 4,5-diidro-1*H*-pirazóis para avaliação antinociceptiva segue a lógica de dados anteriores provenientes de nossos laboratórios, que apontam o composto 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol (**Figura 19**) como um composto promissor, dotado de boa atividade antinociceptiva e antipirética em modelos de febre e dor em roedores.<sup>7a-c,f</sup> Ainda, tem sido sugerido que esse composto tem ação antinociceptiva via receptores serotoninérgicos e  $\alpha_2$ -adrenérgicos.<sup>7b</sup>



**Figura 19.** Estrutura química do 3-metil-5-hidróxi-5-triclorometil-4,5-diidro-1*H*-1-carboxiamidapirazol.

Assim, por analogia ao composto mostrado na **Figura 19**, os compostos 3-metil substituídos **6a** e **7a** (**Figura 20**) foram os compostos escolhidos para primeira avaliação quanto ao potencial antinociceptivo dessa nova classe de compostos híbridos no teste das contorções abdominais.

O teste consta da administração intraperitoneal de uma solução 0,8% de ácido acético em salina (NaCl 0,9%) que causa contorções abdominais no animal as quais são interpretadas pelo experimentador como sua resposta de dor. O número de contorções é então contado por um período de 10 minutos.<sup>46</sup> A comparação estatística entre grupos de animais que receberam os compostos testados com o grupo que recebeu apenas o veículo utilizado na administração (branco) demonstrará se os compostos são capazes de reduzir o comportamento indicativo de dor por parte do animal, e, desta forma, os compostos serão ditos de ação antinociceptiva.<sup>46</sup>



**Figura 20.** Estruturas químicas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6a**) e do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7a**).

O teste das contorções abdominais, como outros ensaios *in vivo*, possui a vantagem de excluir já num primeiro momento os compostos que possuem dissolução reduzida (fase que antecede a absorção de uma molécula em um organismo) e baixa permeabilidade nas membranas lipoprotéicas. Desta forma, tais moléculas possuem dificuldade de absorção e a distribuição em condições fisiológicas, acarretando sua baixa concentração no local onde deve exercer sua ação farmacológica.<sup>47</sup> Como a dissolução é uma das principais causas de fracassos no processo de desenvolvimento de novos fármacos, moléculas que possuem ação em ensaios *in vivo* já possuem, no mínimo, boas propriedades de dissolução nos líquidos da biofase, outros parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção demandam maiores estudos. A avaliação dessas características é prejudicada quando a avaliação farmacológica é feita em testes *in vitro* pois, nestes ensaios, as moléculas são colocadas quase que diretamente em contato com o alvo terapêutico (principalmente enzimas). Moléculas que possuem então alta afinidade por esse alvo, em muitos casos, não se traduzem em compostos de boa atividade *in vivo* em virtude, muitas vezes, de sua reduzida dissolução e permeabilidade o que acarreta baixa absorção e distribuição pelo organismo.

Os compostos **6a** e **7a** foram testados via administração oral nos camundongos uma vez que essa via representa a via de administração mais bem aceita na prática clínica. As administrações orais dos compostos **6a** e **7a** (500  $\mu\text{mol/Kg}$ ) causaram uma significativa atividade antinociceptiva ( $P < 0.001$  [ $F(3,4) = 6,20$ ]) no teste das contorções abdominais em camundongos (**Figura 21**). Nesse teste como controle positivo foi

utilizado o ácido acetil salicílico (AAS), um salicilato de conhecida atividade analgésica e amplamente utilizado na clínica. Os dois compostos apresentaram boa atividade antinociceptiva sendo semelhante à atividade apresentada pelo AAS. A dose de AAS utilizada (500  $\mu\text{mol/Kg}$ ) corresponde a aproximadamente 100 mg/Kg de animal. Entre os dois compostos testados, este estudo preliminar indicou uma maior efetividade do composto **7a** em relação ao **6a**. Entretanto maiores investigações serão necessárias para comprovar a melhor efetividade dos compostos **7** ( $\text{R}^3 = \text{CF}_3$ ) em relação aos compostos **6** ( $\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$ ).

Adicionalmente, os compostos **6a** e **7a** foram também avaliados quanto a capacidade de provocar sedação ou relaxamento muscular nos animais. Essa ação pode induzir a uma interpretação errônea dos dados. Substâncias que induzem sedação ou relaxamento muscular fazem com que os animais não respondam aos estímulos de dor e essa ação se confunde com a ação antinociceptiva. Desta forma, os animais que receberam tratamento com os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis foram avaliados no teste da locomoção forçada em cilindro giratório (*rotarod*).<sup>48</sup> Dados provenientes deste teste comprovaram que os compostos **6a** e **7a** não alteram a atividade locomotora dos animais afastando qualquer tipo de atividade músculo-relaxante e/ou sedativa, por parte dos compostos. Os dados obtidos no teste do *rotarod* não serão discutidos nessa dissertação.



**Figura 21.** Efeito do ácido acetil salicílico (AAS) e dos compostos sintetizados **6a** e **7a** sobre o número de contorções abdominais em camundongos. Os dados são apresentados como as médias dos grupos  $\pm$  o erro padrão da média.  $n = 9-12$  animais por grupo. \* indica  $p < 0,001$  em relação ao veículo, pelo teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

---

**Conclusões**

#### 4. Conclusões

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

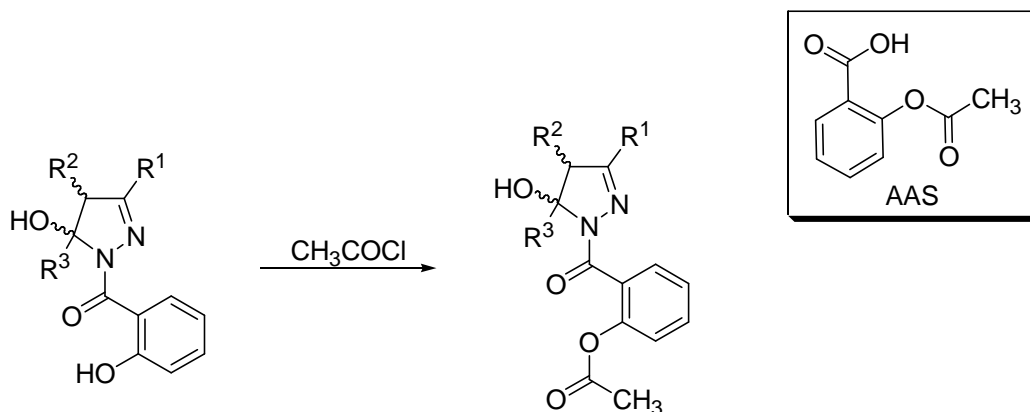
- A acilação de enoléteres e acetais com cloreto de etil oxalila é um eficiente método para obtenção dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de etila **2a-f** fornecendo os produto em bons rendimentos.
- Com base no experimento de difração de raios-X do composto **2e** foi estabelecido que a ligação dupla desses compostos possui configuração *E*.
- A síntese de hidrazidas via reação de ésteres e hidrato de hidrazina é uma forma simples e, relativamente, de baixo custo para obtenção de novos dinucleófilos para serem utilizados na síntese de pirazóis e seus análogos.
- A ciclocondensação da salicil hidrazida com os substratos **2** ocorre em refluxo de metanol ou etanol por 16 h fornecendo de maneira regioespecífica os 5-etilcarboxilato-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **6** em bons rendimentos.
- O grupamento etilcarboxilato apresenta efeito retirador de elétrons capaz de estabilizar o 4,5-diidro-1*H*-pirazol.
- Os dados de difração de raios-X do composto **6e,7e** mostraram ligações de hidrogênio intramoleculares.
- O ciclocondensação das 1,1,1-trifluormetil-4-alcóxi-3-alquen-2-onas **5** com salicil hidrazina ocorre em refluxo de metanol ou etanol por 16 h fornecendo os compostos 5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis **7** em bons rendimentos.
- A administração oral dos compostos **6a** e **7a** causam significativa antinocicepção no teste de contorções abdominais em camundongos. Essa atividade foi similar a atividade apresentada pelo ácido acetil salicílico .
- A hibridização molecular entre dois núcleos de conhecida atividade analgésica produziu novos compostos de promissora atividade o que validou este método para obtenção de novas moléculas dotadas de atividade antinociceptiva.
- Os resultados dos testes preliminares fazem dos compostos **6a** e, principalmente do **7a**, protótipos para o tratamento farmacológico da dor.

---

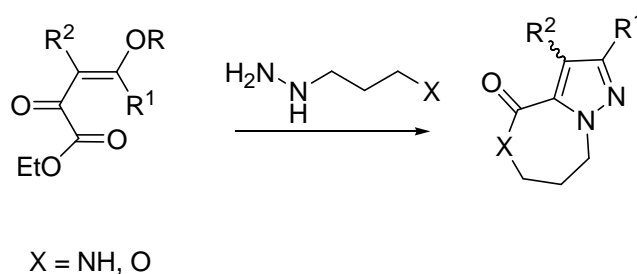
## **Sugestões para Continuidade do Trabalho**

## 5- Sugestões para Continuidade do Trabalho

- Avaliação dos compostos sintetizados em outros modelos de dor envolvendo dor aguda e crônica, testando outras vias de administração bem como tentar elucidar o mecanismo de ação antinociceptiva desses compostos.
- Avaliar todos os compostos da série possibilitando, assim, a produção de modelos de Relação Quantitativa entre Estrutura química e Atividade (QSAR) com intuito de propor modificações químicas que venham aumentar a potência desses novos híbridos.
- Sintetizar compostos derivados do ácido acetil salicílico a partir da acilação seletiva da hidroxila presente no substituinte 2-hidroxibenzoil para ensaio da atividade antinociceptiva.



- Sintetizar a partir da ciclocondensação dos compostos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de etila os tetraidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]diazepinos e seus análogos pirazolopirazinas.





---

## Parte Experimental

## 6. Parte Experimental

### 6.1. Equipamentos

#### 6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 19,5  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9 s para  $^1\text{H}$  e 2,8 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para  $^1\text{H}$  e 0,17994 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, 0,5 M em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para  $^1\text{H}$  e 13,7  $\mu\text{s}$  para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5 s para  $^1\text{H}$  e 7,6 s para  $^{13}\text{C}$ ; janela espectral 2400 Hz para  $^1\text{H}$  e 11500 Hz para  $^{13}\text{C}$ ; número de varreduras de 8 a 32 para  $^1\text{H}$  e 2000 a 20000 para  $^{13}\text{C}$ ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para  $^1\text{H}$  e 0,371260 para  $^{13}\text{C}$ . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de  $\pm 0,01$  ppm.

### 6.1.2. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **2e**, **6e** e **7e** foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ )<sup>49</sup> instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.<sup>50</sup> Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.<sup>50</sup> As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.<sup>40</sup>

### 6.1.3. Ponto de Fusão

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

### 6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

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

#### 6.1.5. Análise elementar

As análises elementares para os compostos foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

#### 6.1.6. Cálculos Semi-empíricos de Orbitais Moleculares (AM1)

Os cálculos de orbitais moleculares foram realizados utilizando o método semi-empírico (AM1), implementado no pacote 7.52 (2002) do *HyperChem*.<sup>51</sup> As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar qualquer parâmetro. O protocolo de minimização empregou o algoritmo de Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local está normalizada para quando o gradiente de energia for  $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ . Os cálculos foram realizados em um computador Dell OPTIPLEX GX 280, Pentium IV 2,8 GHz.

### 6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.<sup>52</sup>

### 6.3. Técnicas de Síntese

#### 6.3.1. Procedimento geral para síntese dos 4-alcóxi-2-oxo-3-butenosatos de etila **2a,f**

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (2,34 mL, 21 mmol) em clorofórmio seco (20 mL) a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução do enoléter **1** (20 mmol), piridina (1,7 mL, 21 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição a mistura foi mantida a 0°C por 2 h e, em seguida, foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 16 h para o composto **2f**. Para o composto **2a**, mistura reacional foi

aquecida gradualmente até 35°C e mantida sob agitação por 18 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) e com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **2a,f** foram obtidos com pureza satisfatória e foram utilizados nas reações de ciclocondensação sem purificação adicional. Os compostos **2a,f** foram armazenados a -4 °C por até trinta dias sem modificações em sua estrutura.

#### *6.3.2. Procedimento geral para síntese dos 4-metóxi-4-aril-2-oxo-3-butenos de etila **2b-e***

A uma solução de cloreto de etil oxalila (4,6 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (25 mL) a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução do acetal **1** (20 mmol), piridina (3,25 mL, 41 mmol) em clorofórmio seco (15 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi mantida a 0°C por 1 h e, em seguida, aquecida gradualmente para temperatura de 65°C, sendo mantida sob agitação nesta temperatura por 5 h. Depois de completado o tempo reacional, a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) e com água destilada (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O resíduo foi então destilado sob pressão reduzida fornecendo os 4-metóxi-4-aril-2-oxo-3-butenos de etila **2b-e** em grande pureza. Os compostos **2b-e** foram armazenados a -4 °C por até trinta dias sem modificações em sua estrutura.

O metil etil oxalato formado durante o curso da reação é destilado a 50°C em uma pressão de 6,2 mbar.

#### *6.3.3. Procedimento para síntese da Salicil Hidrazida **4***

Uma mistura de salicilato de metila **3** (4,56 g, 30 mmol) e hidrazina (3,0 g, 60 mmol) foi agitada sob refluxo de etanol (25 mL) por 5 h. Após remover o solvente sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório o resíduo foi lavado com água destilada (4 x 15 mL) e um sólido branco, cristalino, foi coletado por filtração. A

hidrazida **4** foi seca sob vácuo por 6-8 h e foi utilizada nas reações de ciclicocondensação sem a necessidade de purificação adicional.

#### *6.3.4. Procedimento geral para síntese dos 4,5-diidro-1H-pirazóis **6a-f**, **7a-f***

Uma mistura do composto **2** ou **5** (5 mmol) e salicil hidrazida **4** (492 mg, 6 mmol) foi agitada sob refluxo em metanol ou etanol (30 mL) por 16 h. Após retornar a temperatura ambiente a mistura reacional foi diluída com água (20 mL) e extraída com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro e, a seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram recristalizados com uma solução de hexano/acetato de etila (10:1).

#### **6.4. Teste das Contorções Abdominais em Camundongos (Realizado no Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia-UFSM)**

Trinta minutos após a administração dos compostos **6a** (500 µmol/kg), **7a** (500 µmol/kg) ou veículo, os camundongos foram submetidos ao teste das contorções abdominais, realizado conforme previamente publicado.<sup>46</sup> Os animais receberam injeção intraperitoneal de ácido acético a 0,8%, e cinco minutos após foram transferidos para um campo aberto (arena retangular medindo 28 x 18 x 12 cm, dividida em 15 quadrados de igual tamanho). Durante 10 minutos observou-se o número de contorções abdominais, de cruzamentos e de respostas de levantar apoiando-se nas patas traseiras. As contorções abdominais são consideradas como indicativo de dor, enquanto que o número de cruzamentos e de respostas de levantar reflete as atividades locomotora e exploratória, respectivamente. A contorção era considerada quando havia contração dos músculos abdominais, seguida de alongamento do corpo e estiramento das patas traseiras. Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Student-Newman-Keuls (SNK).

---

## Bibliografia

## 7. Bibliografia.

1. Williams, M; Kowaluk, E. A.; Arneric, S. P. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1481.
2. (a) Hoskin, P. J.; Hanks, G. W. *Drugs* **1991**, 41, 326. (b) Borne, R. F., Em *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., Eds.; Williams and Wilkins: Baltimore, **1995**.
3. Prasit, P.; Riendeau, D. *Annu. Rep. Med. Chem.* **1997**, 32, 211.
4. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
5. Fitzgerald, G.A. *N. Engl. J. Med.* **2004**, 351, 1709.
6. Zhang, J.; Ding, L. E. Song, Y. *JAMA*, **2006**, 296, 1619.
7. (a) Souza, F. R.; Figuera, M. R.; Lima, T. T. F.; Bastiani, J.; Barcellos, I. B.; Almeida, C. E.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. E.; Mello, C. F. *Pharm. Biochem. Behav.* **2001**, 68, 525. (b) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 496, 93. (c) Souza, F. R.; Ratzlaff, V. T.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 451, 141. (d) Tabarelli, Z.; Rubin, M. A.; Berlese, D. B.; Sauzem, P. D.; Missio, T. P.; Teixeira, M. V.; Sinhorin, A. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2004**, 37, 1531. (e) Sauzem, P. D. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, **2004**. (f) Tomazetti, J.; Ávila, D. S.; Ferreira, A. P. O.; Martins, J. S.; Souza, F. R.; Royer, C.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Mello, C. F. *J. Neurosci. Meth.* **2005**, 147, 29. (g) Prokopp, C. R.; Rubin, M. A.; Sauzem, P. D.; Souza, A. H. de; Berlese, D. B.; Lourega, R. V.; Muniz, M. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2006**, 39, 795.
8. Lipton, S. *Br. Med. Bull* **1991**, 47, i.



9. Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, Ed. Artmed:Porto Alegre, **2001**, pp 83-123. (b) Patrick, G. L. Em *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Ed. Oxford:New York, **2001**, pp 143-190.
10. Lazar, C.; Kluczyk, A.; Kiota, T.; Konishi, Y. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6973.
11. Silva, P. Em *Farmacologia*, 5ª edição; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **2000**, pp 457-460.
12. Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1.
13. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
14. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159 (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457 (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505. (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261. (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353. (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorganic Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646. (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (n) Bonacorso, H. G.; Muniz,

- M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom. Chem.* **2003**, 14, 132. (o) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 631. (p) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 408. (q) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, 127, 1066.
15. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739. (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177. (e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 16, 2353. (g) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.
16. (a) Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 69. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293. (c) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (d) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005; (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2004**, 10, 1915; (f) Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689. (g) Martins, M. A. P.; Brondani, S.;

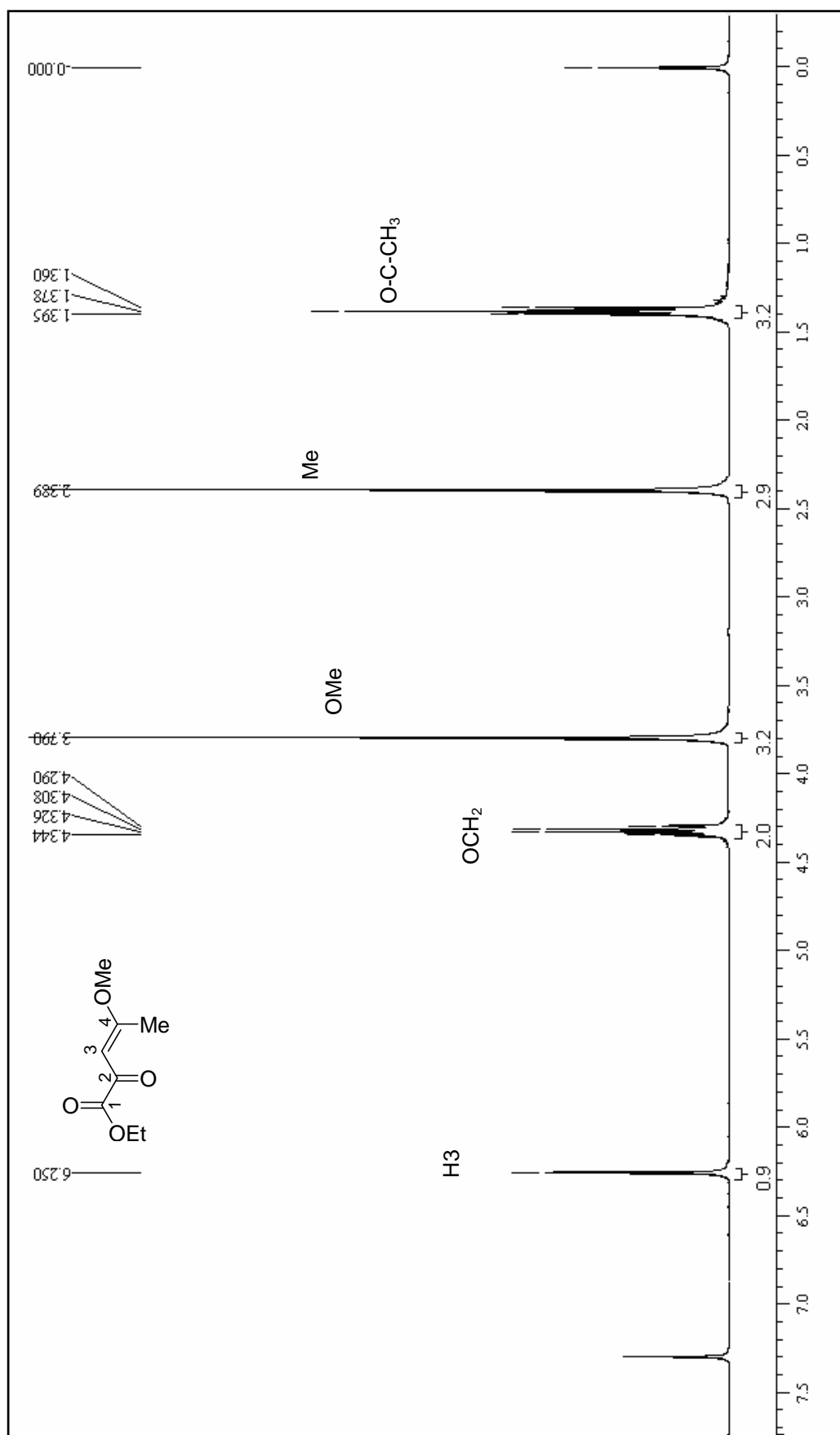
- Leidens, V. L.; Flores, D.; Moura, S.; Zanatta, N.; Hörner, M.; Flores, A. F. C. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 1.
17. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217.
  18. Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
  19. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
  20. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270.
  21. (a) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Química Nova* **1994**, 17, 24. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, 17, 298.
  22. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, 2, 186.
  23. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J.; *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109.
  24. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 65, 21.
  25. Pashkevich, K. I.; Khomutov, O. G.; Sevenard, D. V.; *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 1144.
  26. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. P. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159.
  27. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, 20, 3079.
  28. (a) Moser, H.; Boehner, B.; Forey, W. *Eur. Pat. Appl. EP* 268 554; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 23879; (b) Ishii, T.; Shimotori, H.; Tanaka, Y.; Ishikawa, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 01168675; *Chem. Abstr.* **1989**, 112, 35854; (c) Okada, I.; Yoshida, K.; Sekine, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 02292263; *Chem. Abstr.* **1990**, 114, 185497.
  29. Hanszlowisky, A.; Jeleneie, B.; Reenik, S.; Svete, J.; Golobie, A.; stanovnik, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, 40, 487.

30. Menozzi, G.; Merello, L.; Fossa, P.; Schenone, S.; Ranise, A.; Mosti, L.; Bondavali, F.; Loddo, R.; Murgioni, C.; Mascia, V.; Colla, P.; Tamburini, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5465.
31. Millan, M. *Prog. Neurobiol.* **1999**, *57*, 1.
32. Jones, S. L. *Em Acute Pain: Mechanisms & Management* Sinatra, R S; Hord, A H; Ginsberg, B; Prebele, L. St. Louis: Mosby–Year Book, **1992**.
33. Strupezewski, J. D.; Ellis, D. B.; Allen, R. C. *Ann. Rept. Med. Chem.* **1991**, *26*, 297.
34. Lin, J. H.; Ostovic, D.; Vacca, J. P., *The integration of Medicinal Chemistry, Drug Metabolism, and Pharmaceutica Research and Development in Drug Discovery and Development: The Story of Crixivan, An HIV Protease Inhibitor, Em Integration of Pharmaceutical and Discovery and Development: Case Histories*, Borchard, R. T.; Freidinger, R. M.; Sawyer, T. K.; Smith, P. L., Plenum Press: New York, **1998**, pp. 233-255.
35. (a) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635. (b) Hughes, K. D.; Nguyen, T.-L. N.; Dyckman, D.; Dulay, D.; Boyko, W. J.; Giuliano, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 273.
36. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
37. Fischer, P. *Enolethers-Structure, Synthesis and Reactions Em The Chemistry of Functional Groups*, Parte 2, Ed. Wiley-interscience, **1980**.
38. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Synthesis*, **2000**, 738.
39. Fischer, P; Clar, G.; Colla, A.; Martins, M. A. P. *Química Nova*, **1988**, *11*, 348.
40. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
41. Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *107*, 3902.
42. Khan, K. M.; Rasheed, M.; Ullah.-Z.; Hayat, S.; Kaukab, F.; Choudhary, M. I.; - Rahman, -A.-ur; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1381.
43. Dang, T. T.; Albrecht, U.; Langer, P. *Synthesis*, **2006**, 2515.
44. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *Spectroscopy Lett.* **1998**, *31*, 621.

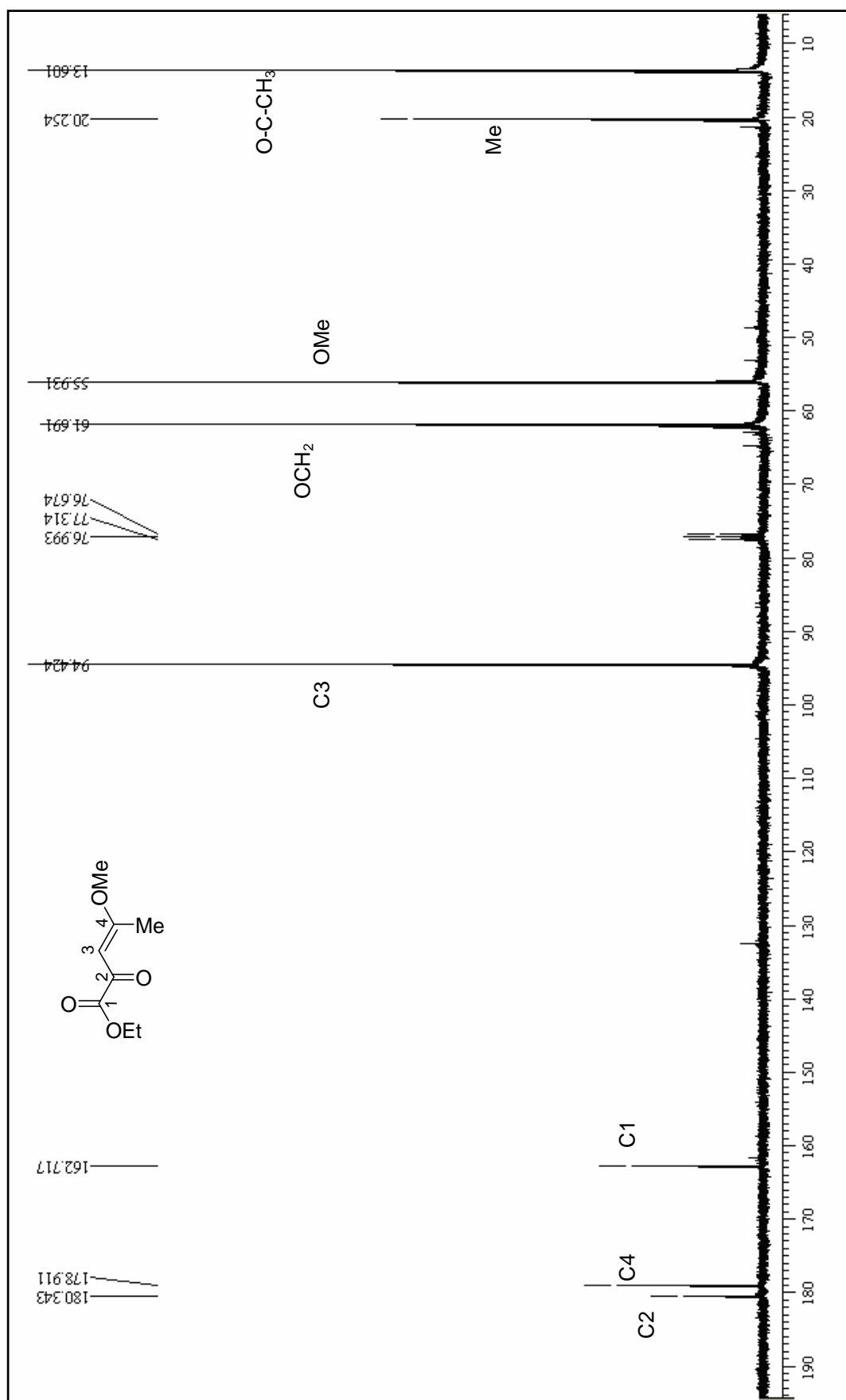
45. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. Em *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª edição, Ed. LTC:Rio de Janeiro, **2000**, pp. 154.
46. Hayashi, G.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* **1971**, 16, 63.
47. Storpirtis, S. Em *Biofarmacotécnica: fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos*. São Paulo: s.n, **1999**, 78p.
48. (a) Tabarelli, Z.; Berlese, D. B.; Sauzem, P. D.; Mello, C. F.; Rubin, M. A. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2003**, 36,119. (b) Tsuda, M.; Suzuki, T.; Misawa, M.; Nagase, H. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 307, 7.
49. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06ª) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
50. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
51. *HyperChem 7.52*. Hypercube: Gainesville, F L, **2002**.
52. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

## **ANEXO 1**

**Espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos Compostos Obtidos Nesta Dissertação**

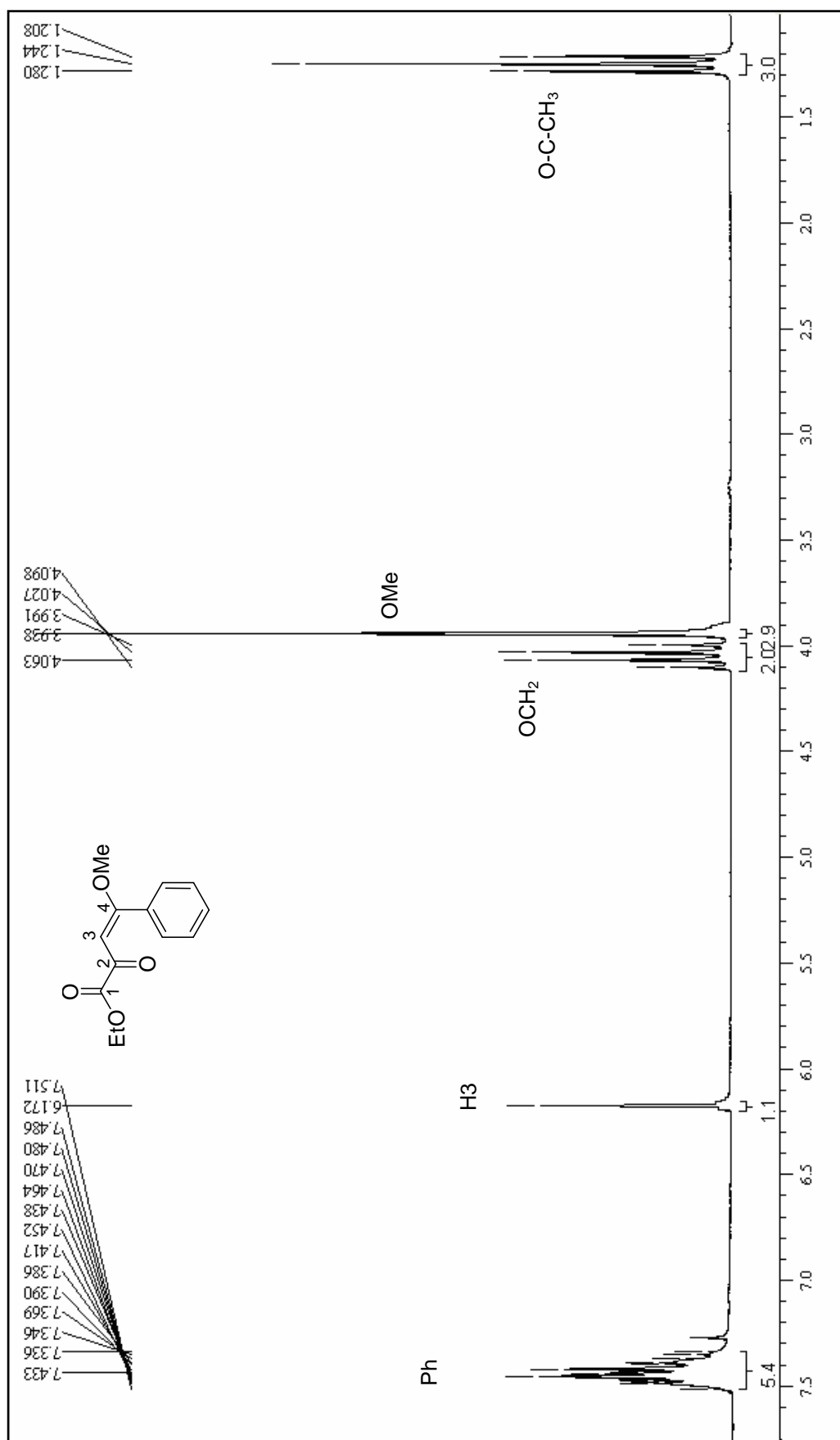


**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (E)-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila (**2a**) em CDCl<sub>3</sub>.

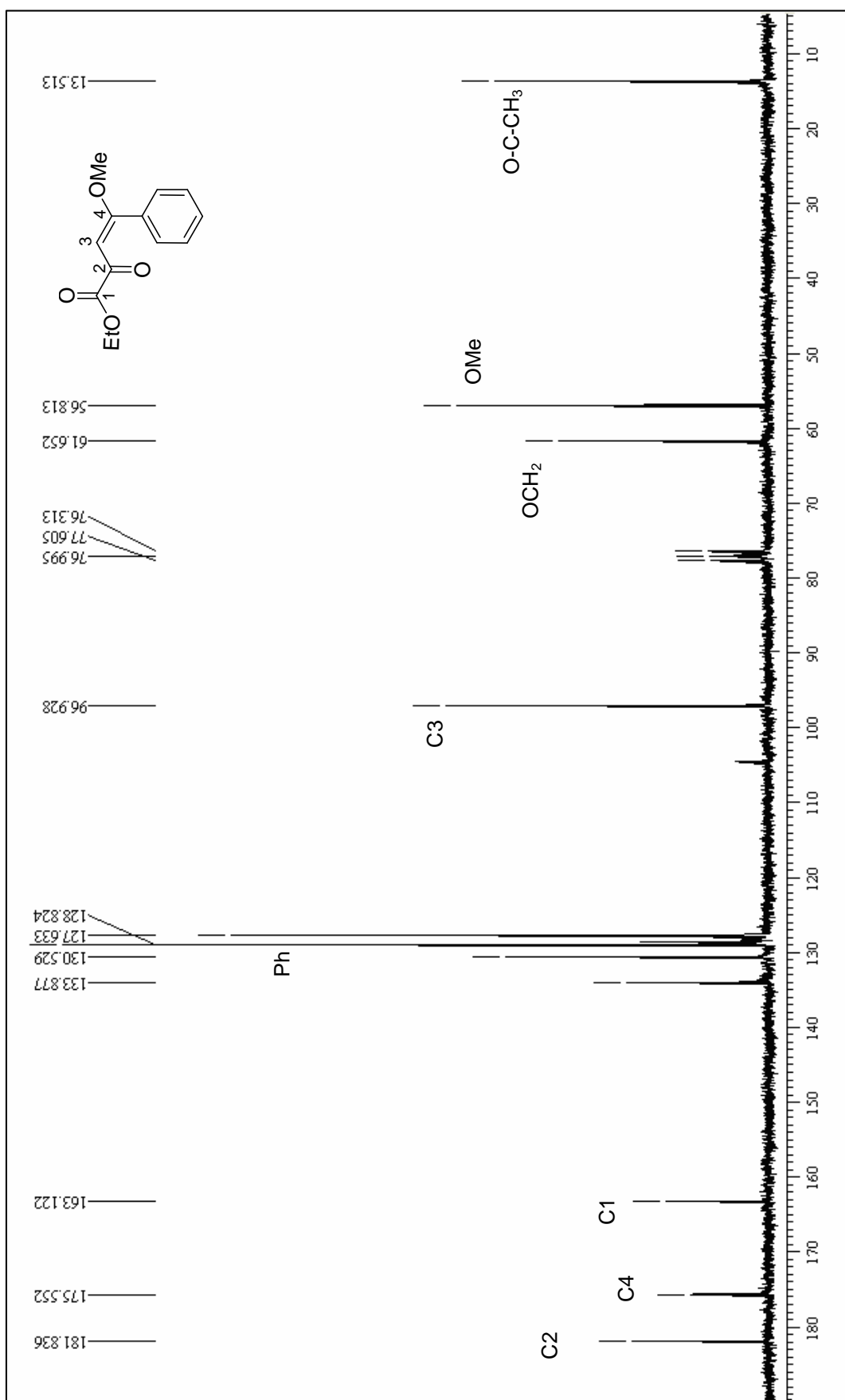


**Figura 23.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (E)-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila (2a) em CDCl<sub>3</sub>.

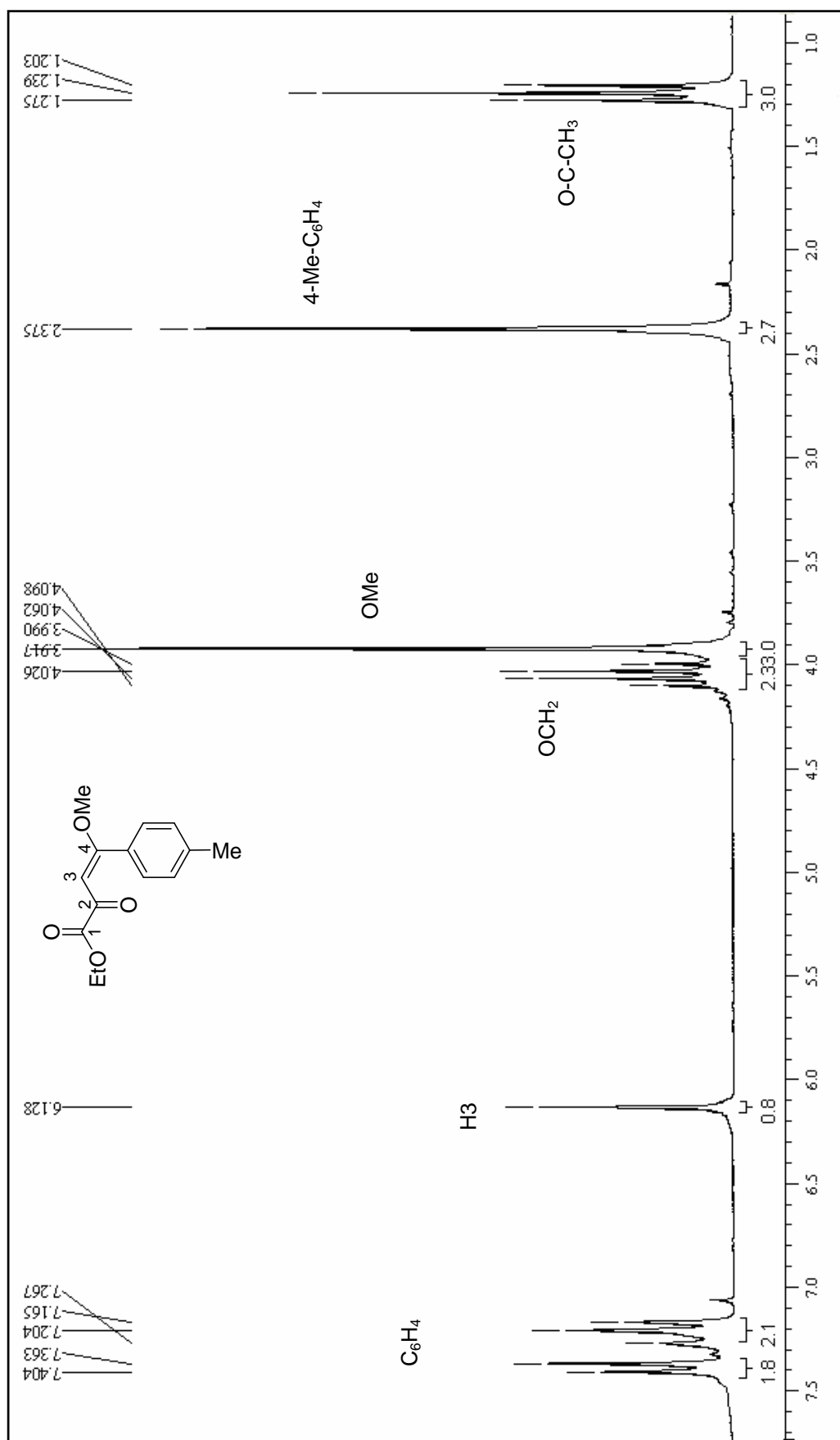




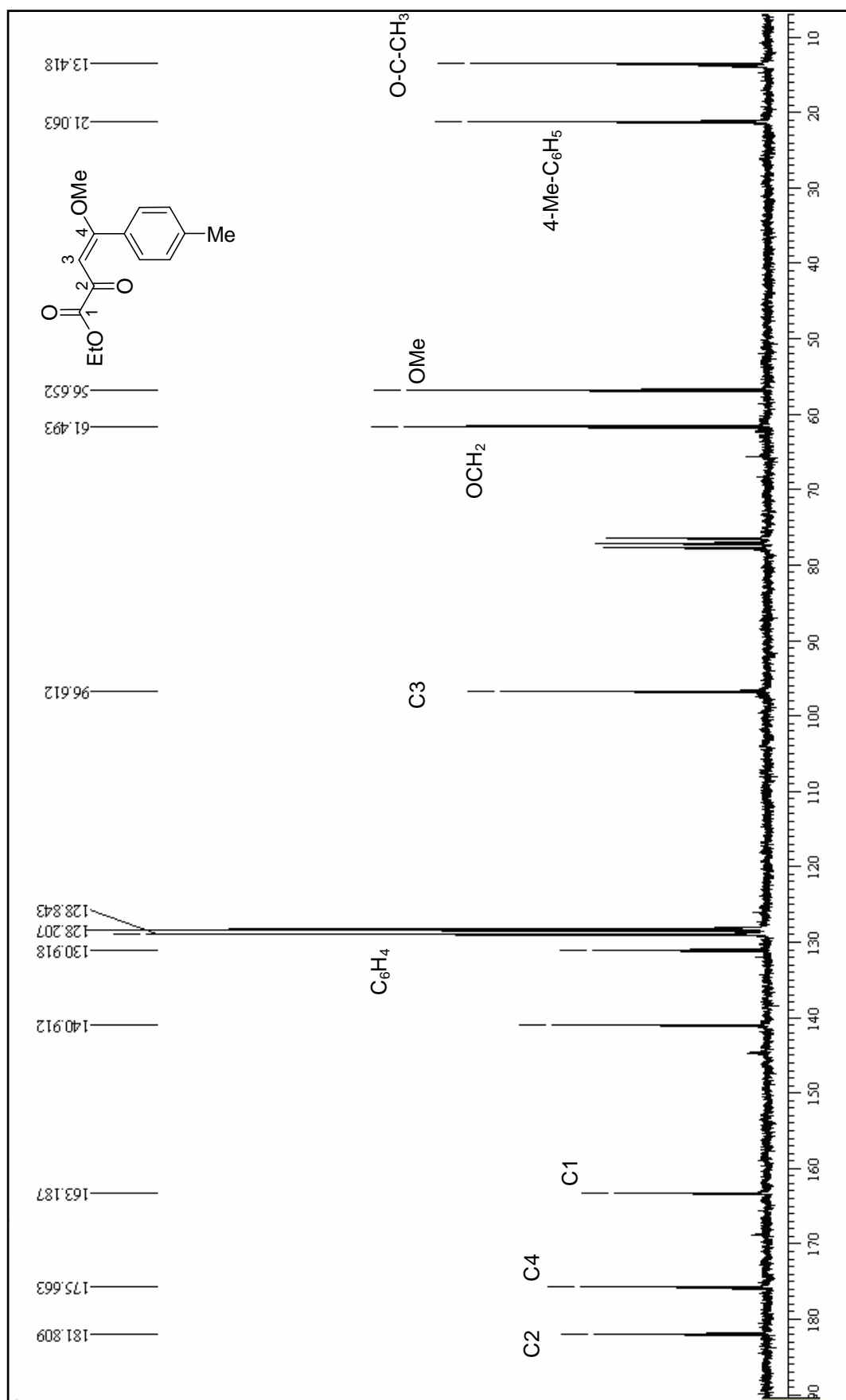
**Figura 24.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (*E*)-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila (**2b**) em CDCl<sub>3</sub>.



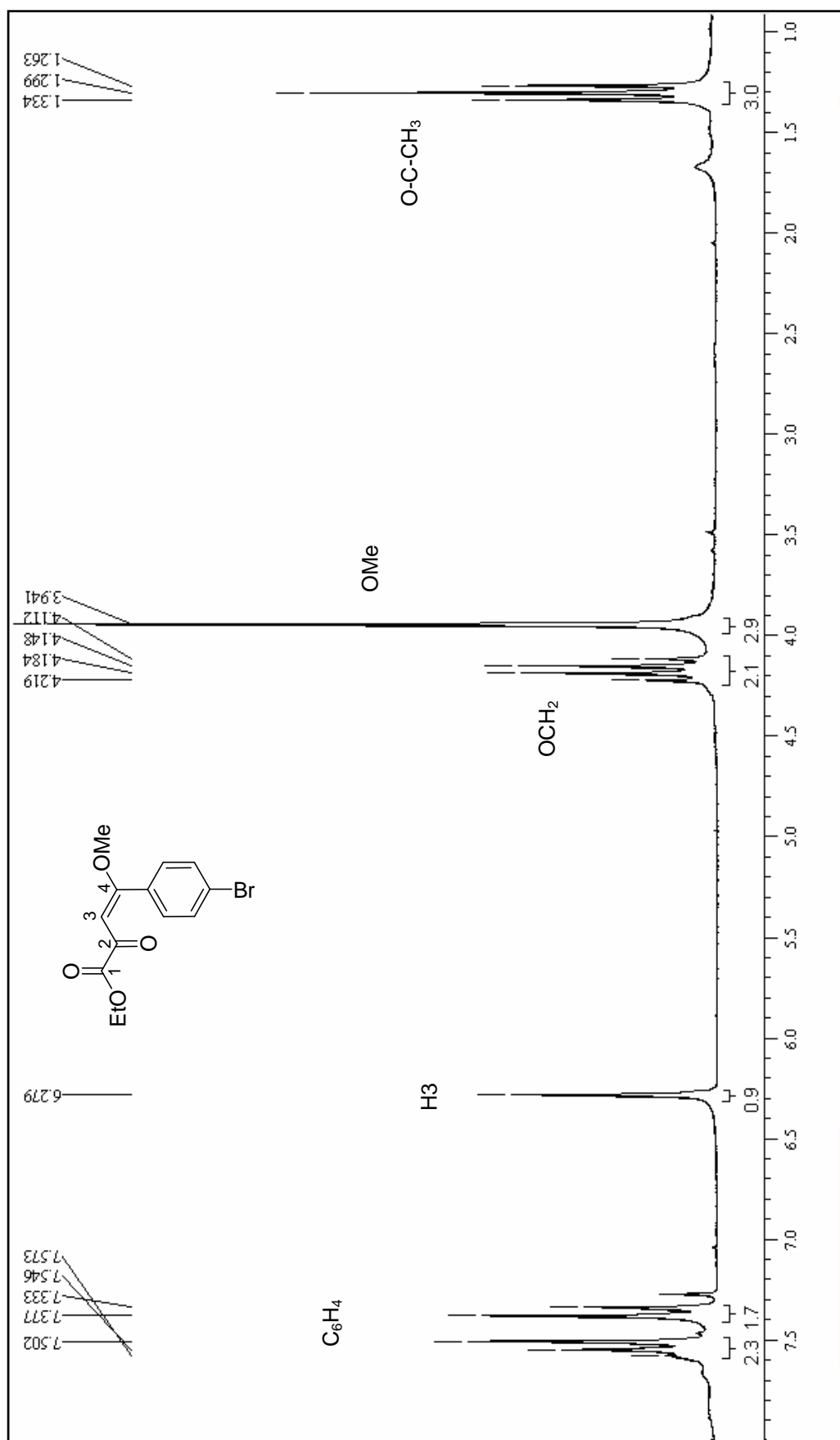
**Figura 25.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (E)-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila (**2b**) em CDCl<sub>3</sub>.



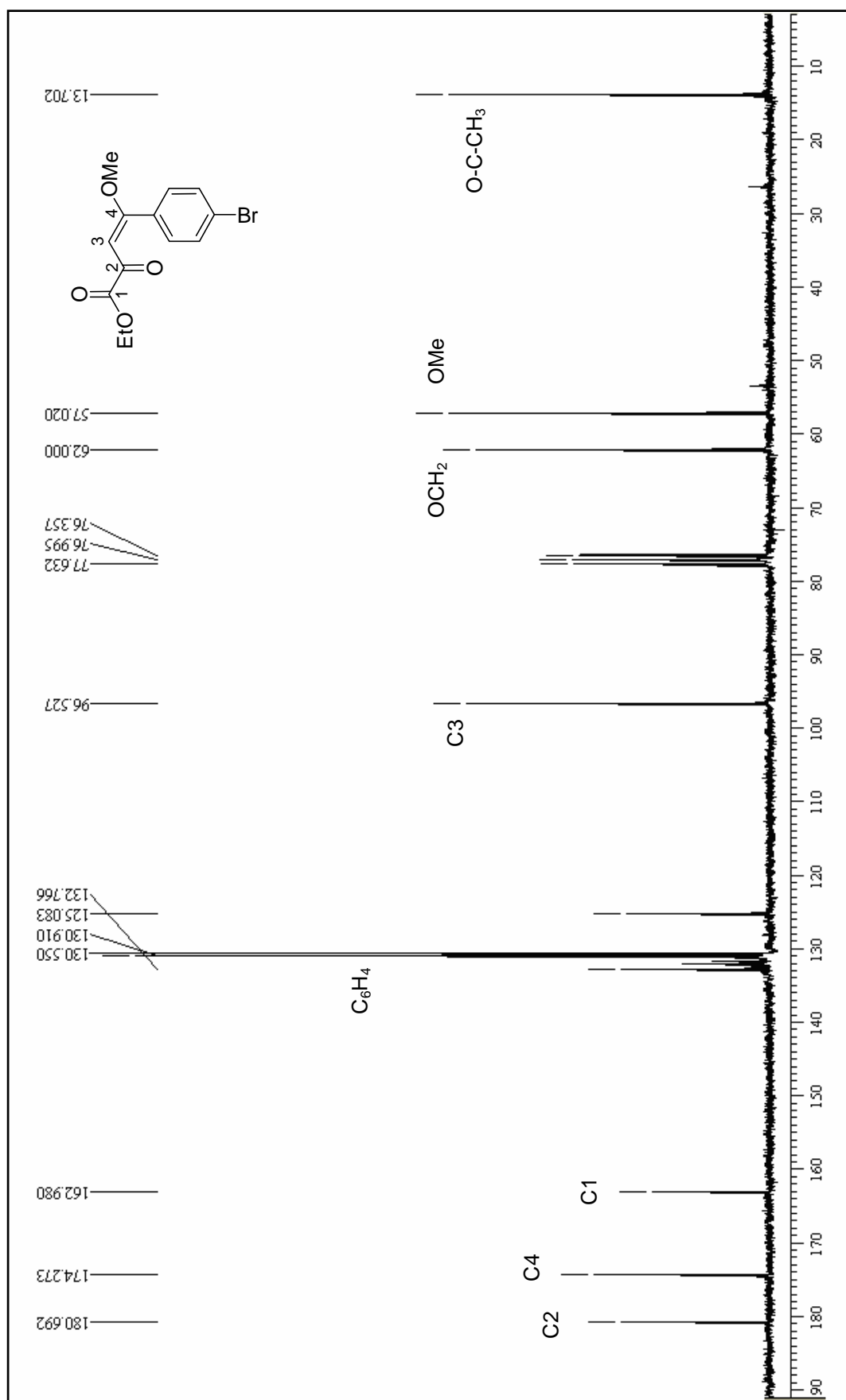
**Figura 26.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (E)-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (2c) em CDCl<sub>3</sub>.



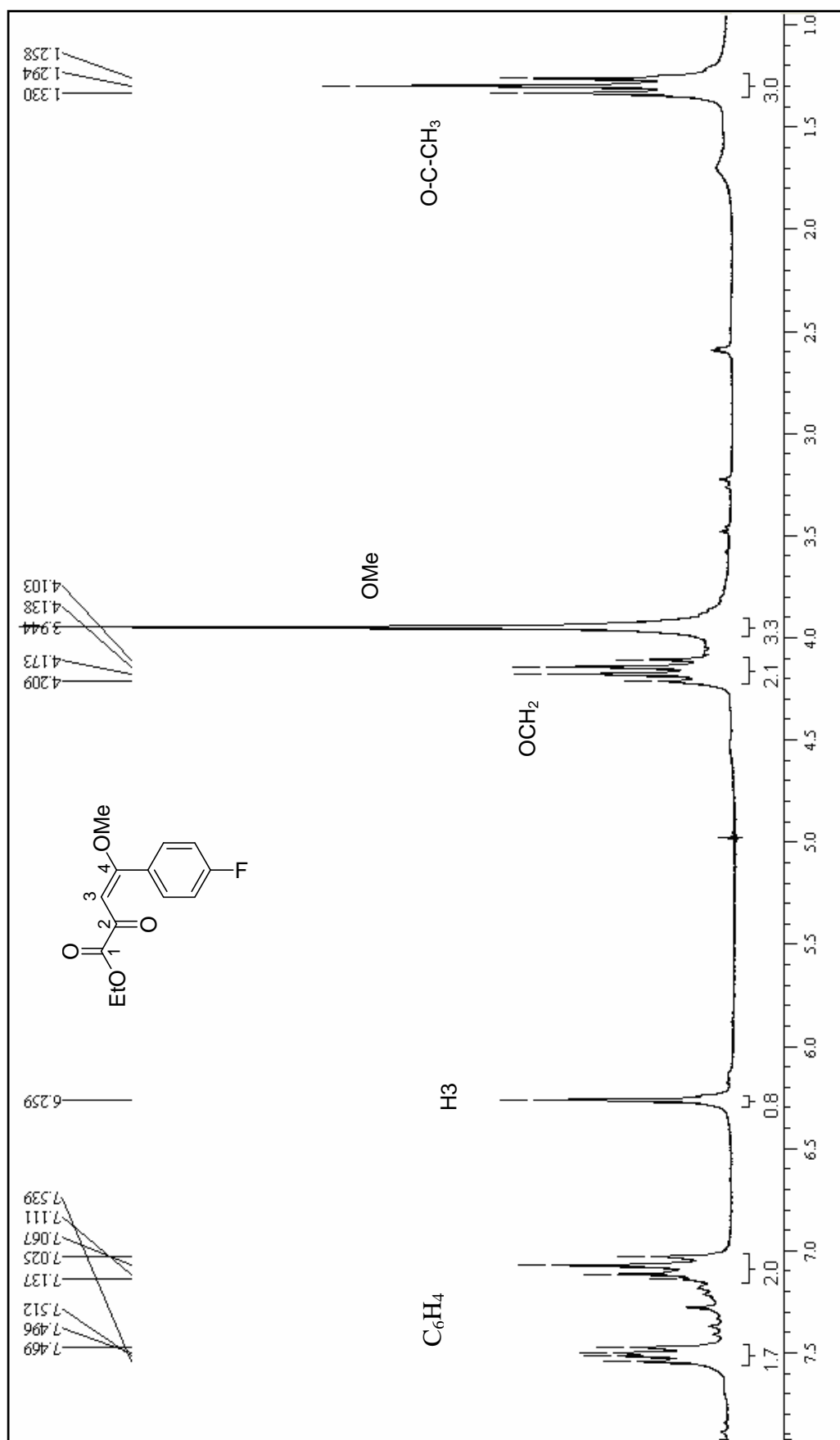
**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (E)-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2c**) em  $\text{CDCl}_3$ .



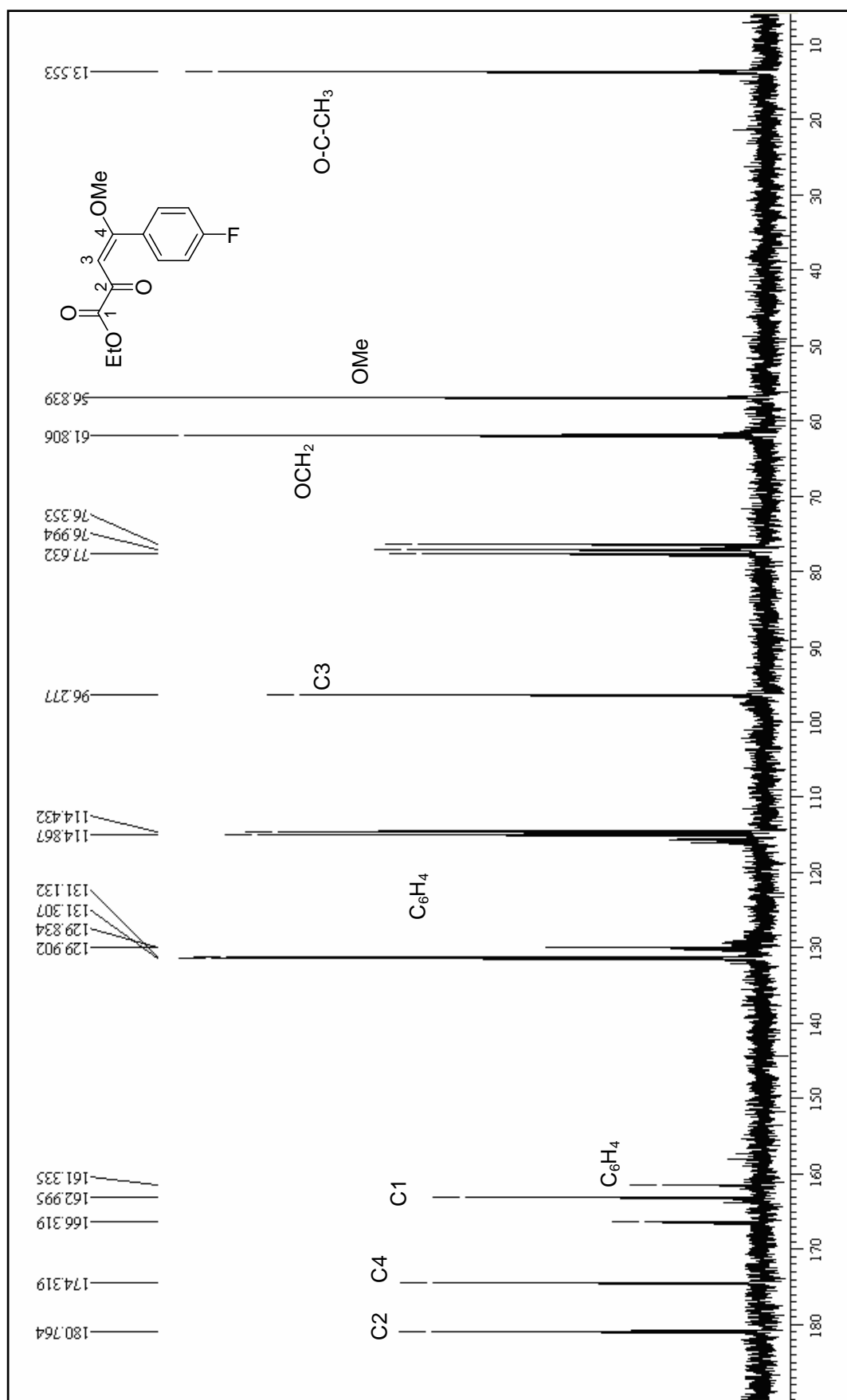
**Figura 28.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (E)-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2d**) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 29.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (E)-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (2d) em CDCl<sub>3</sub>.

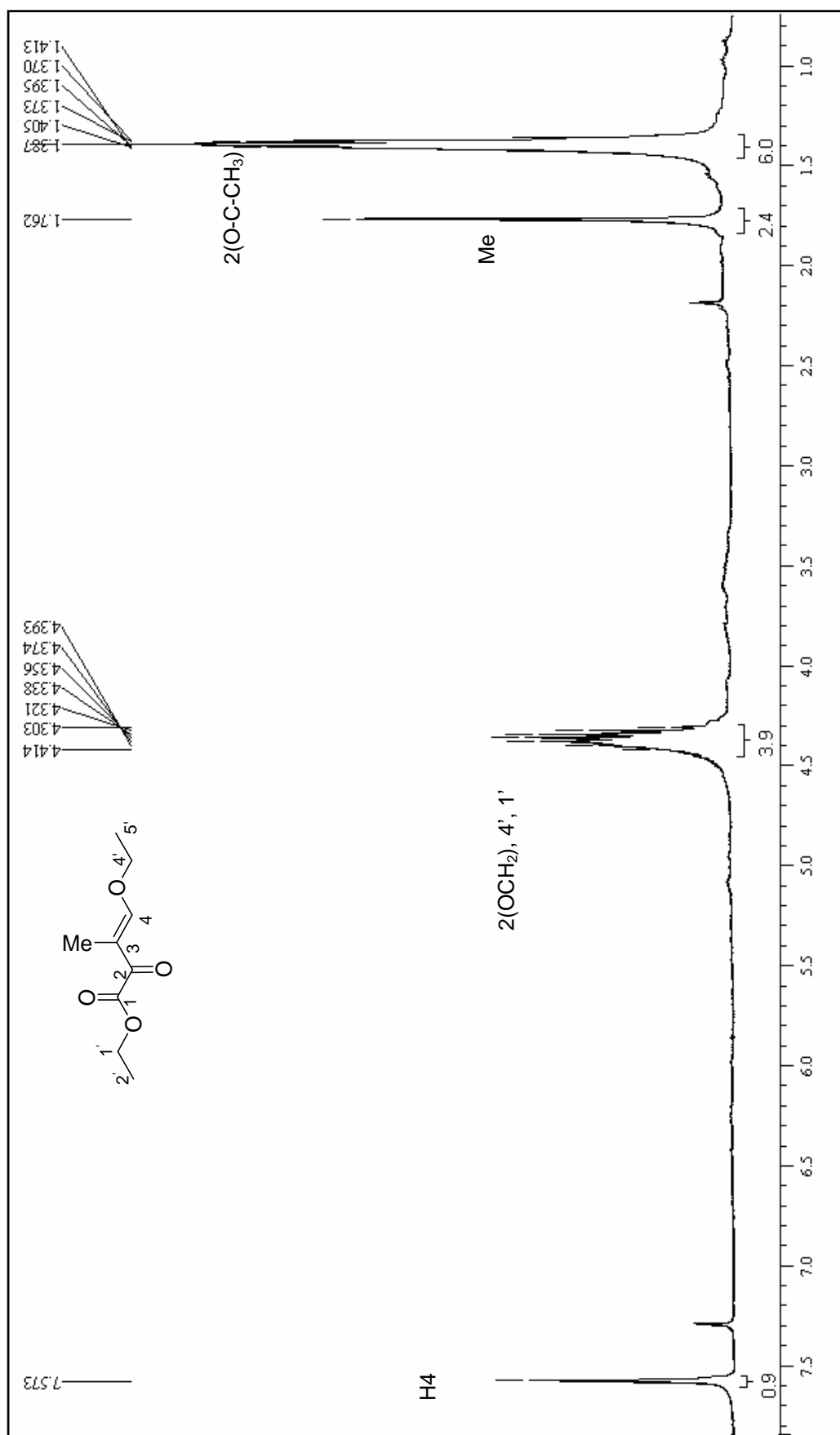


**Figura 30.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (E)-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2e**) em CDCl<sub>3</sub>.

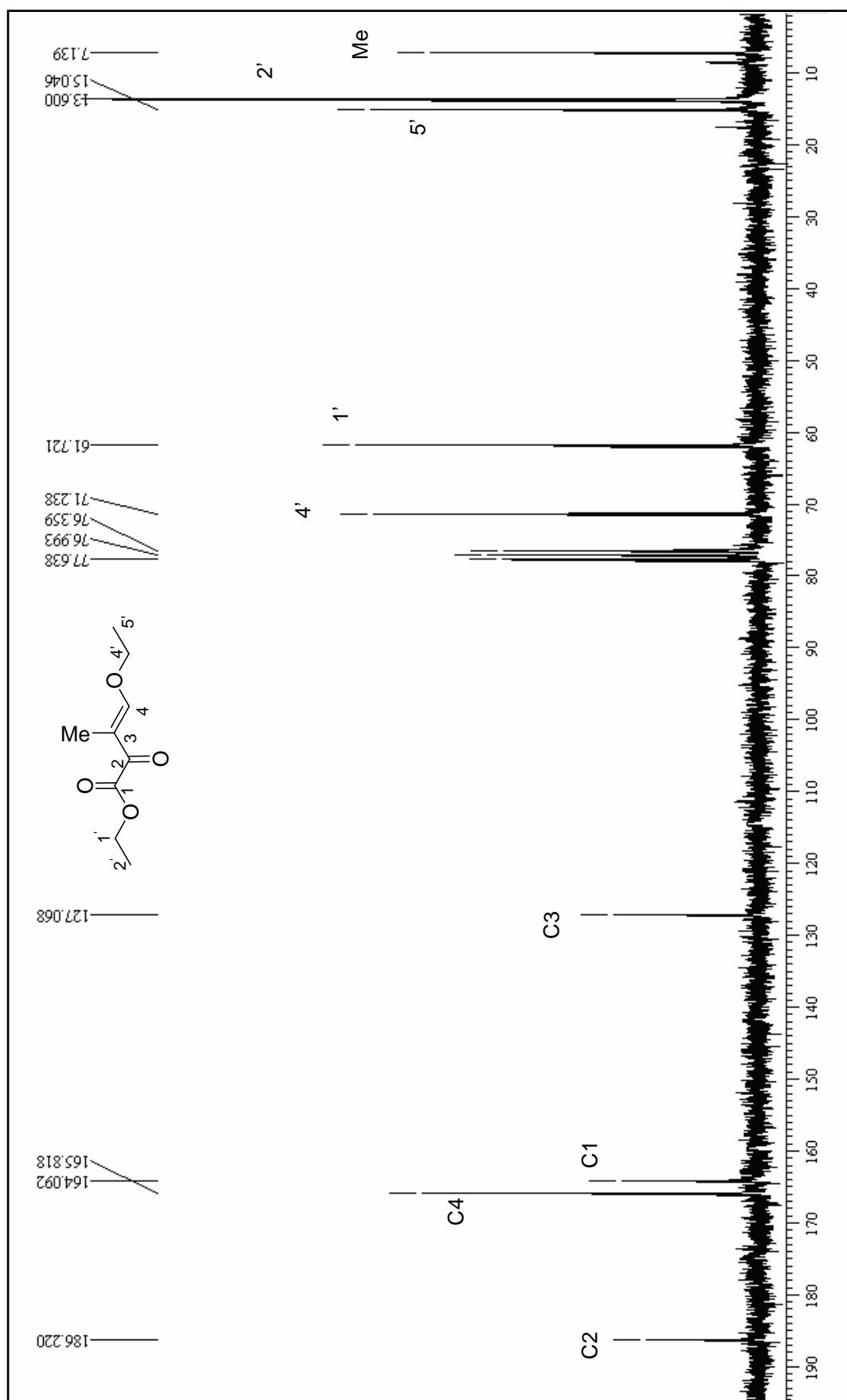


**Figura 31.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (E)-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (2e) em CDCl<sub>3</sub>.

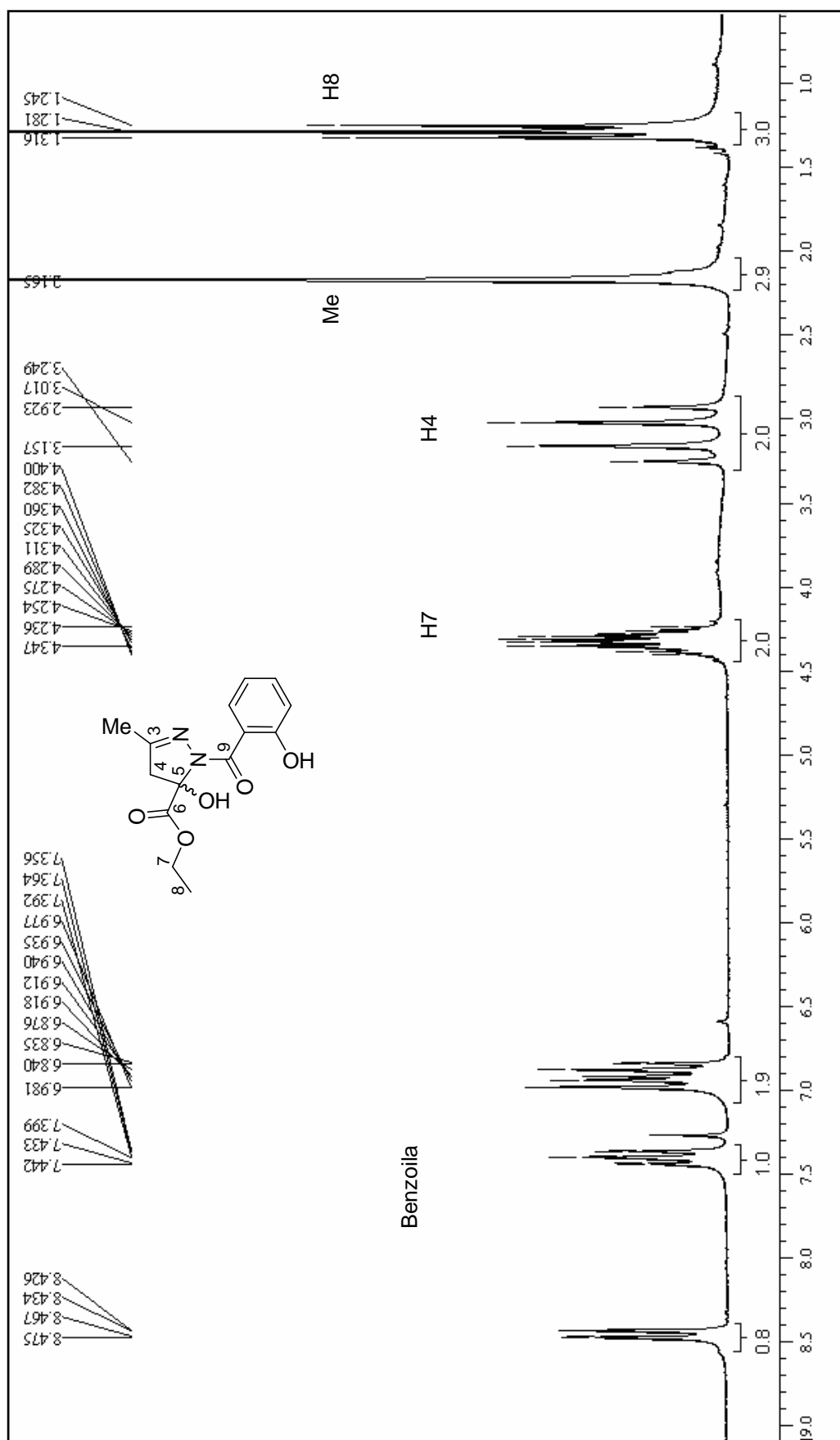




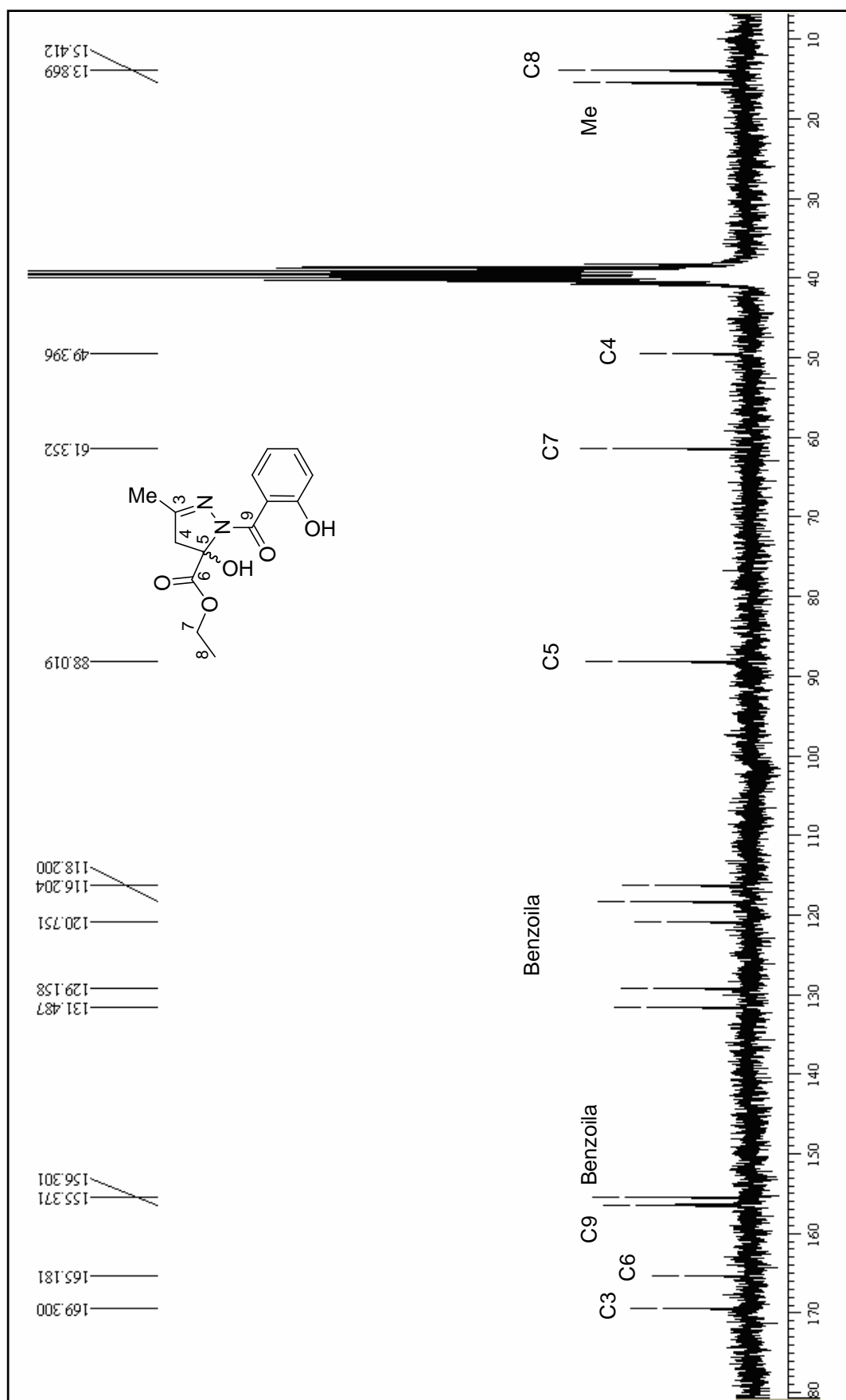
**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do *(E)*-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-buten-1-ol de etila (**2f**) em  $\text{CDCl}_3$ .



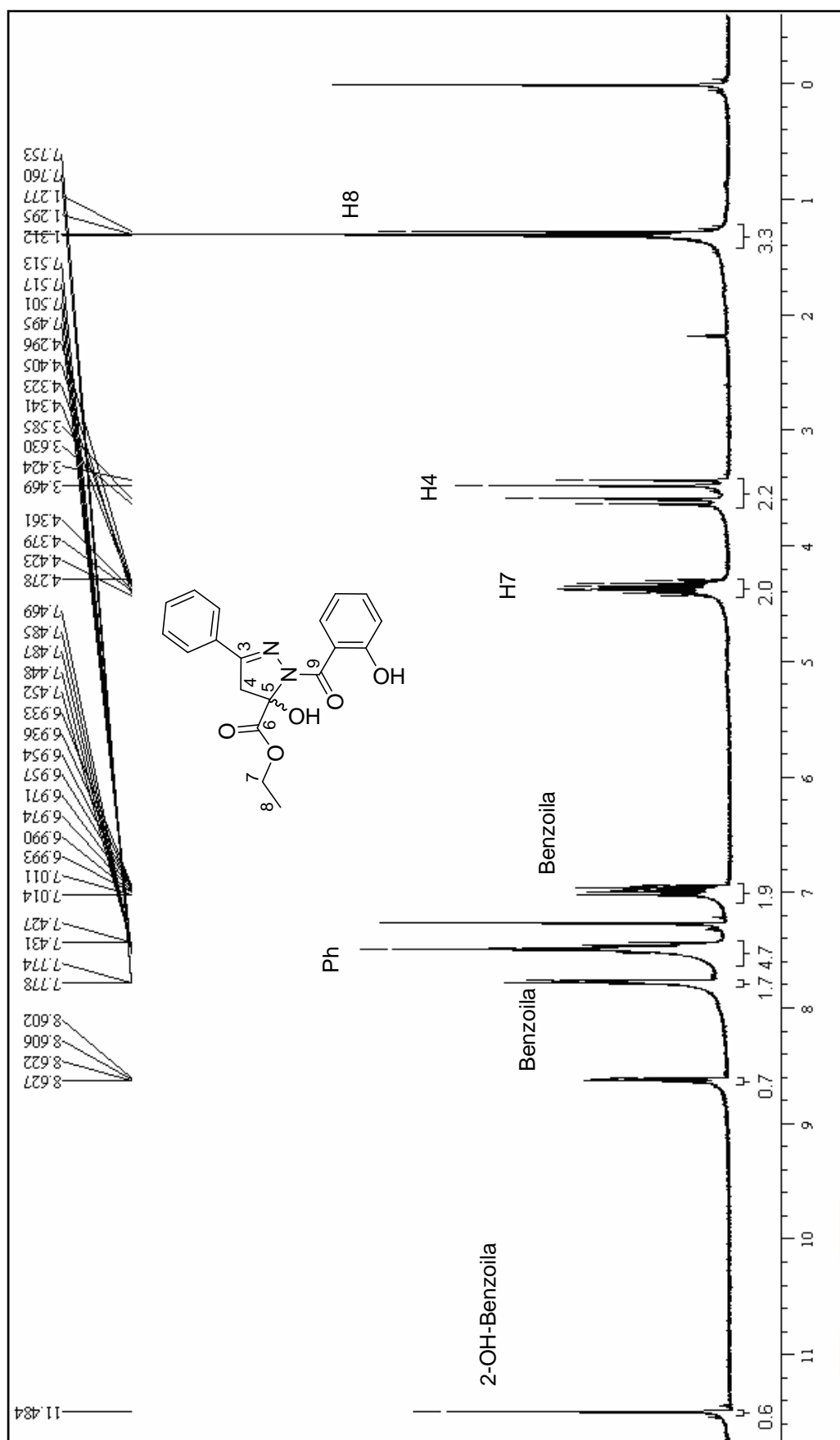
**Figura 33.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do (E)-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-buten-1-ol (2f) em CDCl<sub>3</sub>.



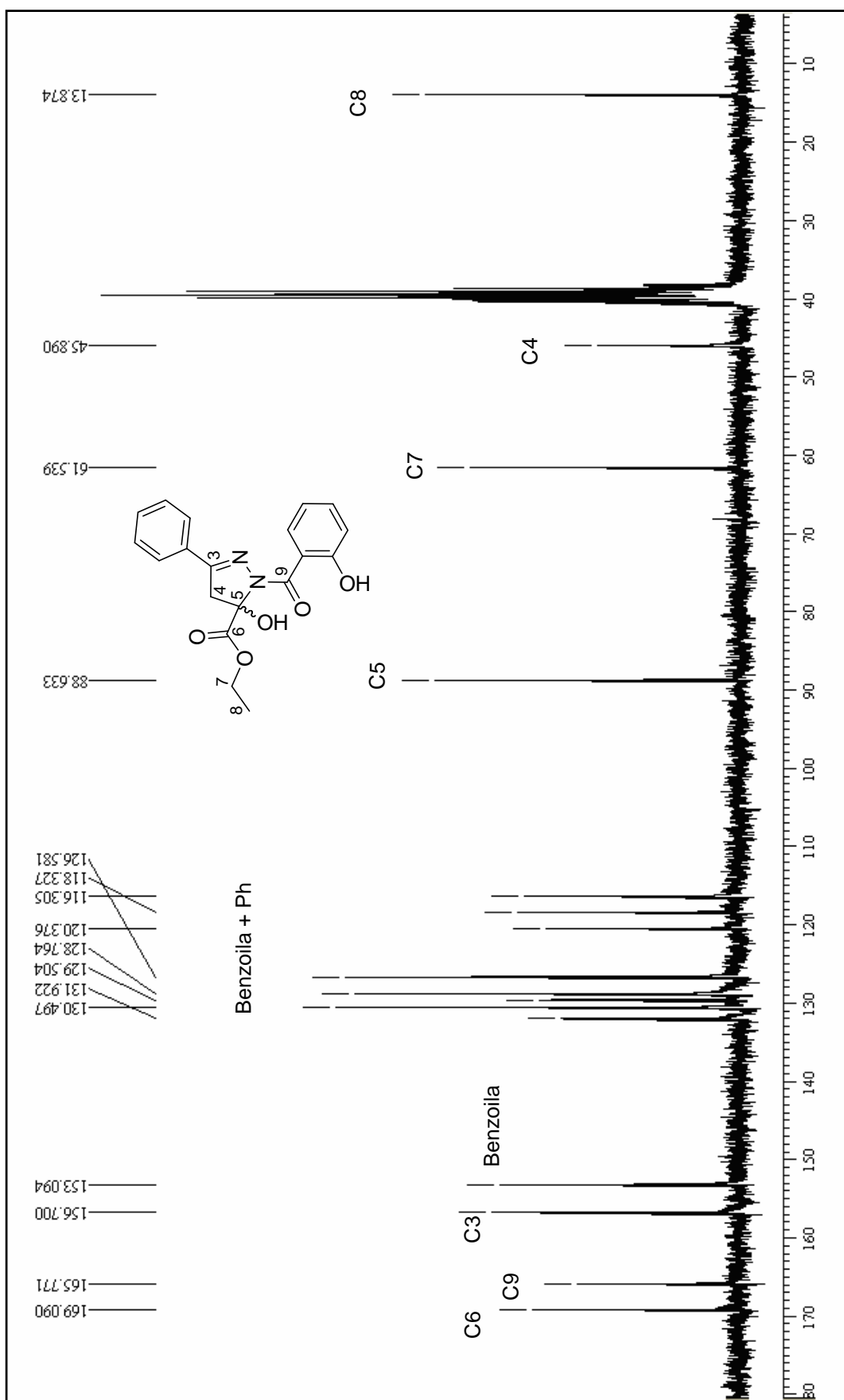
**Figura 34.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6a**) em CDCl<sub>3</sub>.



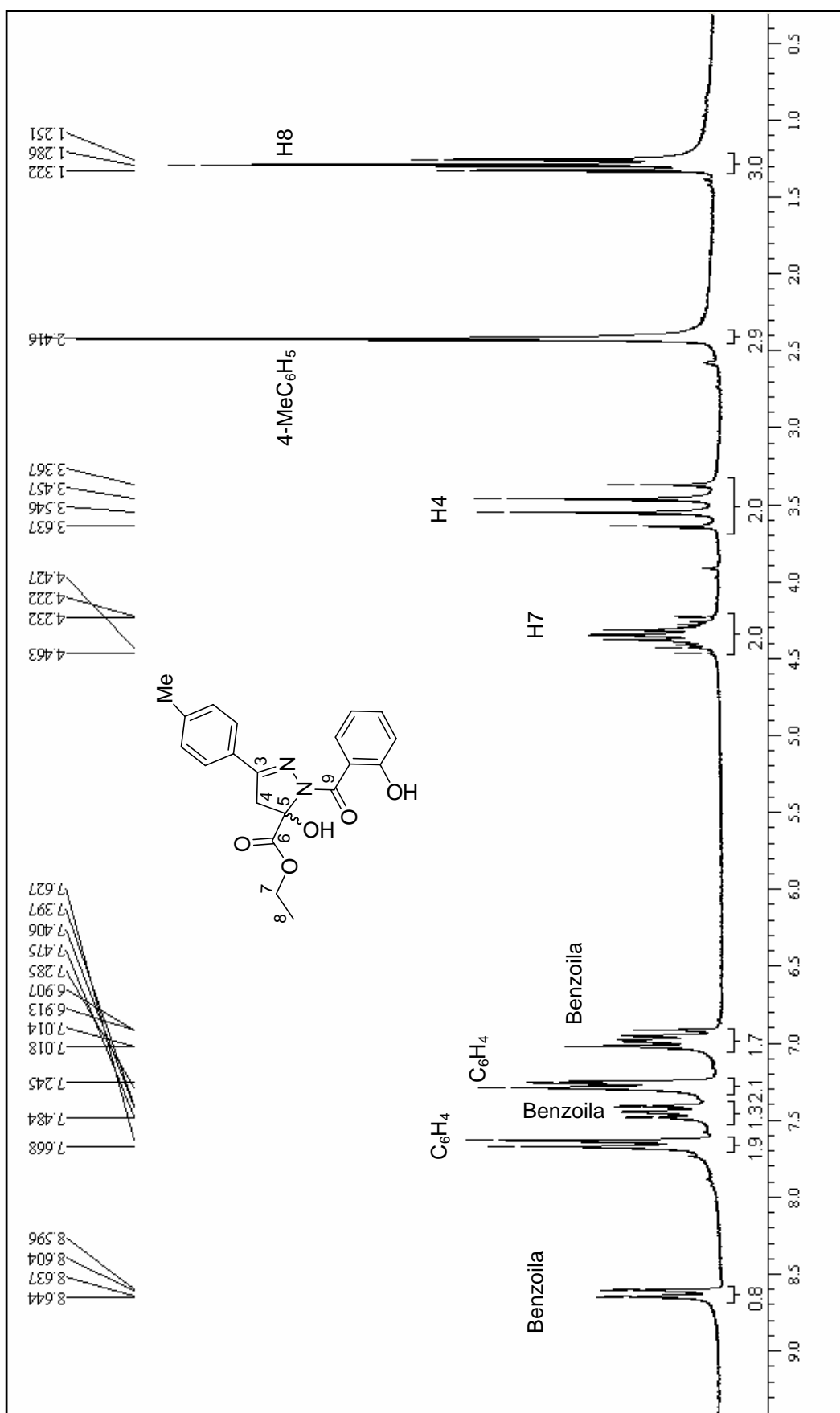
**Figura 35.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxi-benzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6a) em DMSO-d<sub>6</sub>.



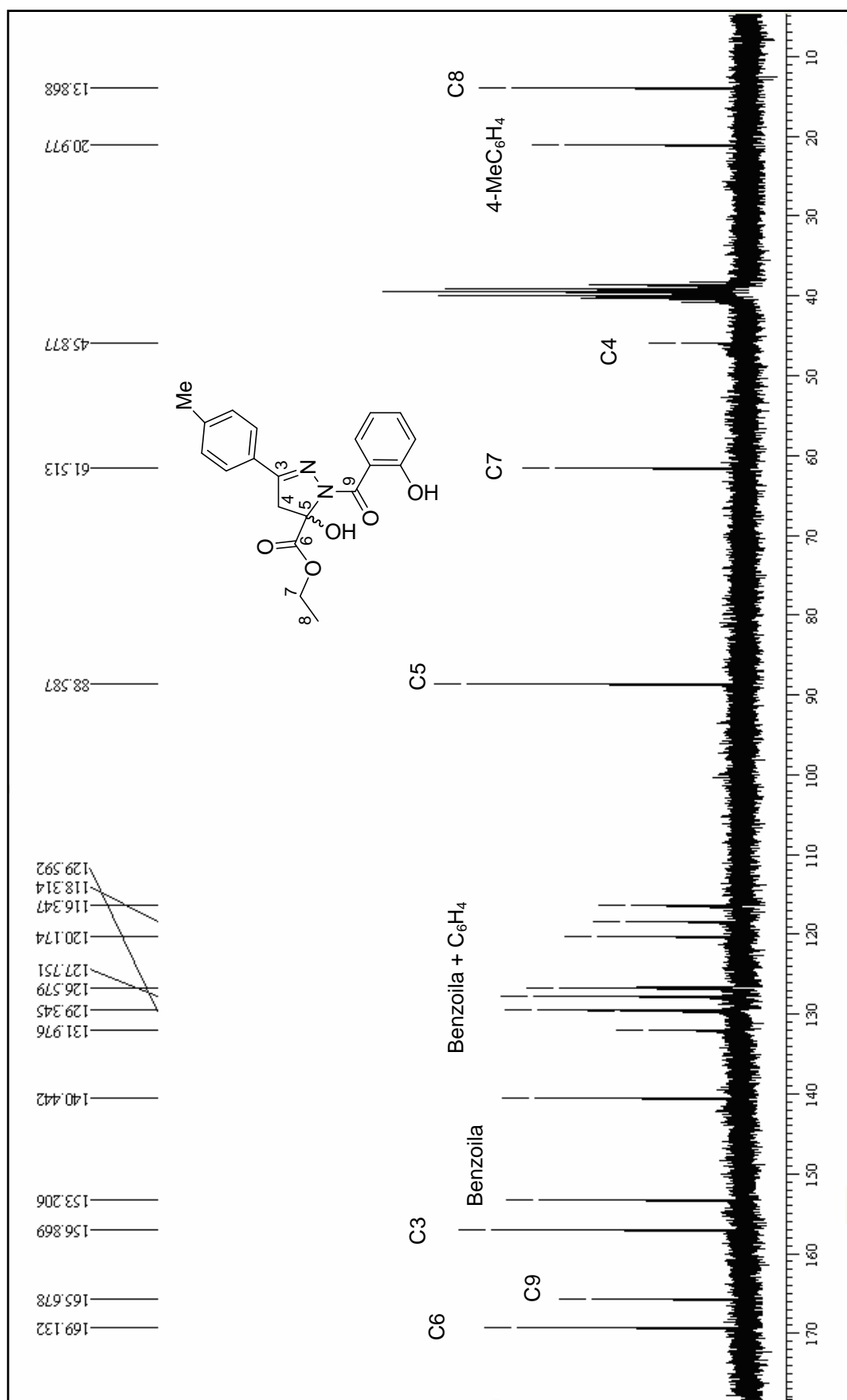
**Figura 36.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-etilcarboxilato-5-hidroxi-3-fenil-1-(2-hidroxi-benzoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (**6b**) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 37.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6b**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

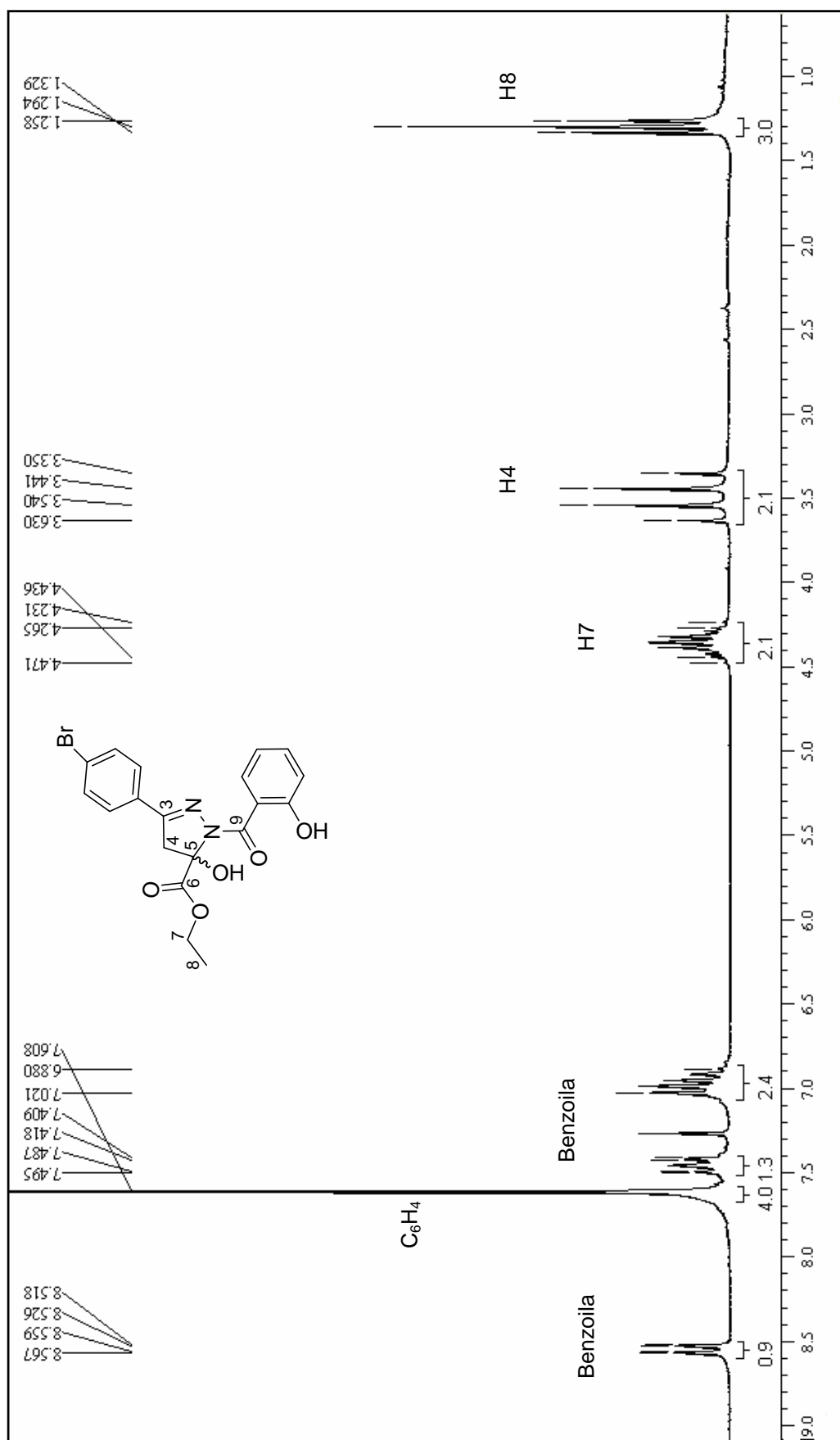


**Figura 38.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (6c) em CDCl<sub>3</sub>.

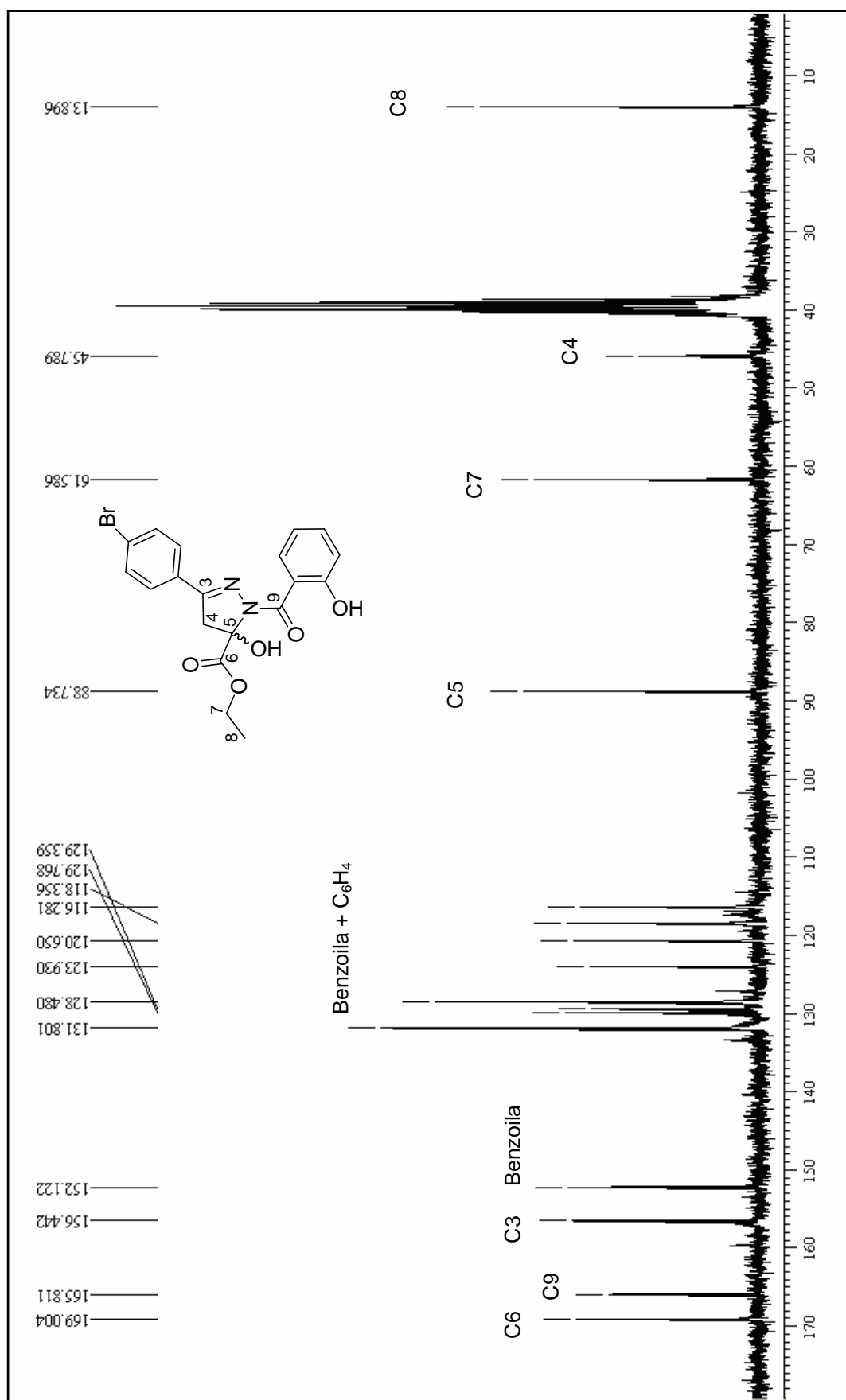


**Figura 39.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (6c) em DMSO- $\text{d}_6$ .

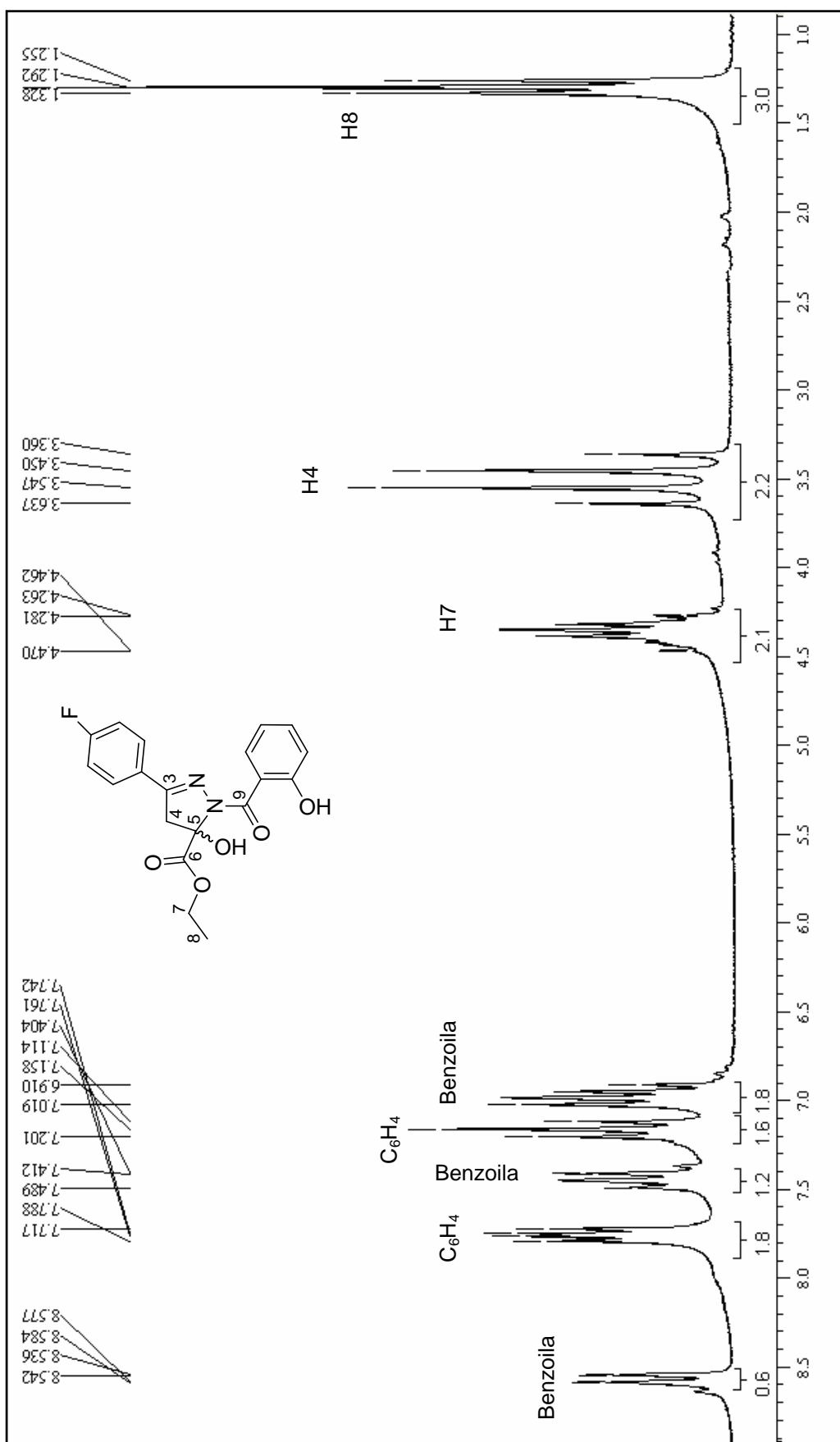




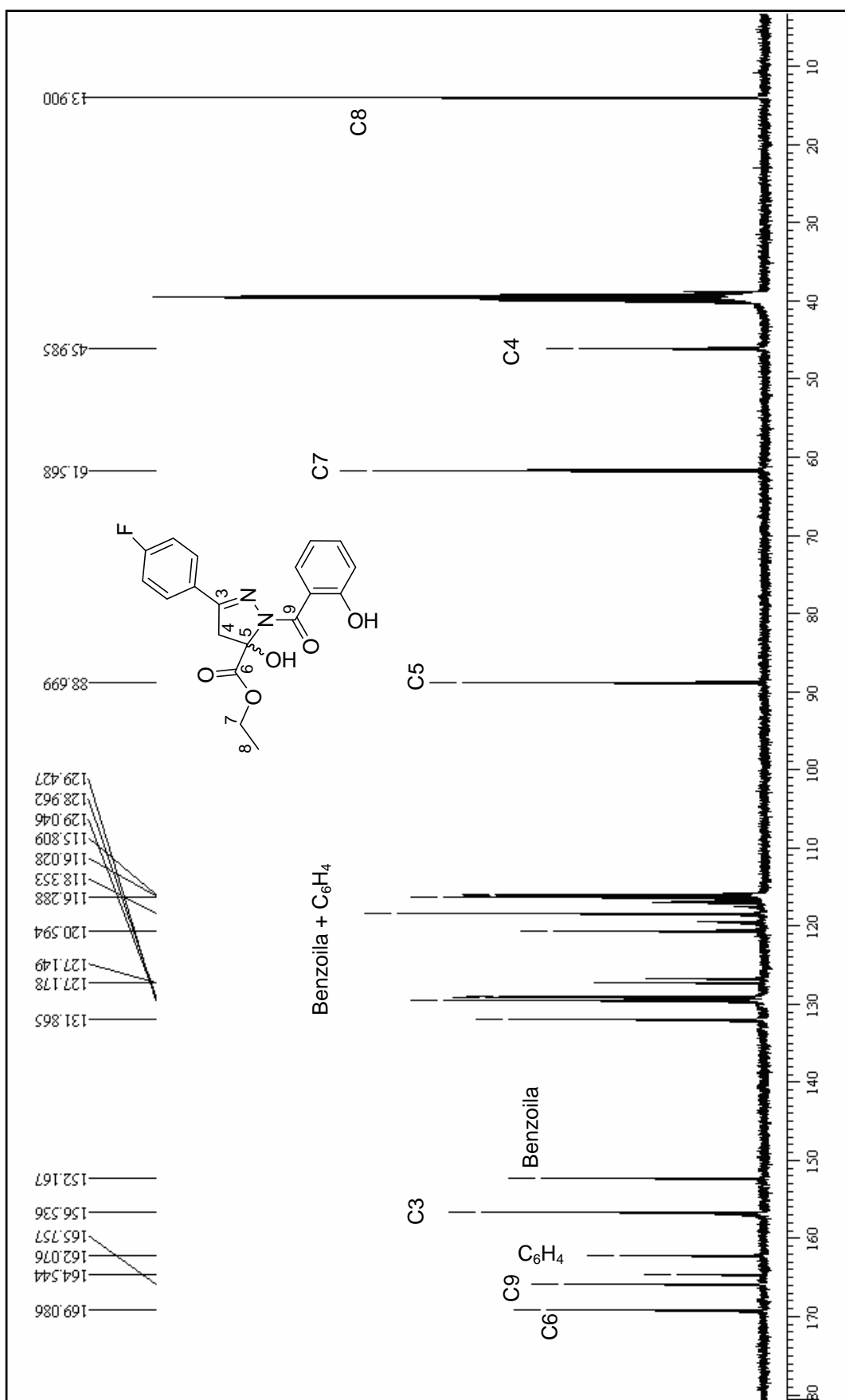
**Figura 40.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (6d) em CDCl<sub>3</sub>.



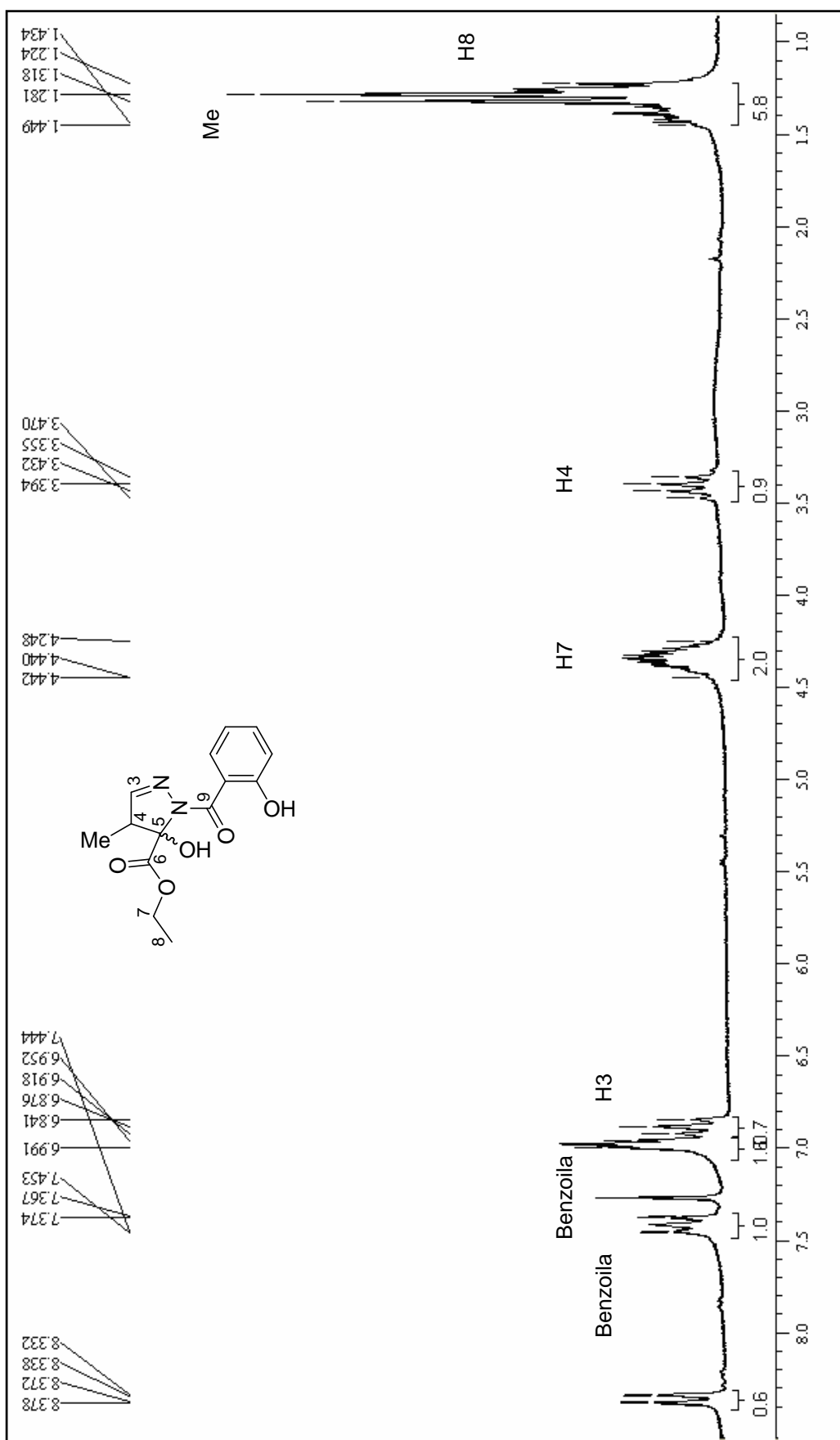
**Figura 41.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidróxi-1-(2-hidróxi-benzoin)-4,5-diidro-1-H-pirazol (6d) em DMSO-d<sub>6</sub>.

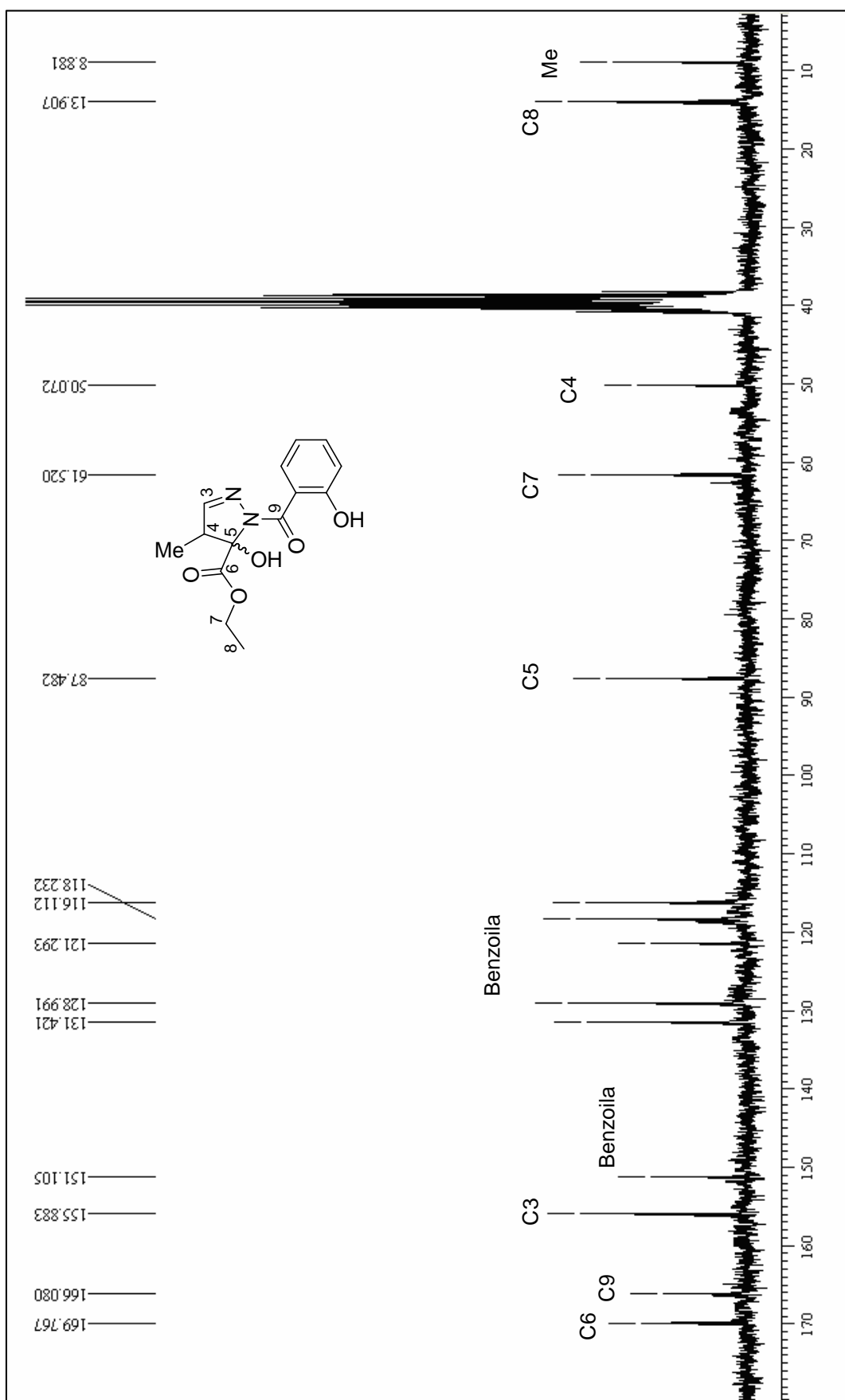


**Figura 42.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6e**) em  $\text{CDCl}_3$ .

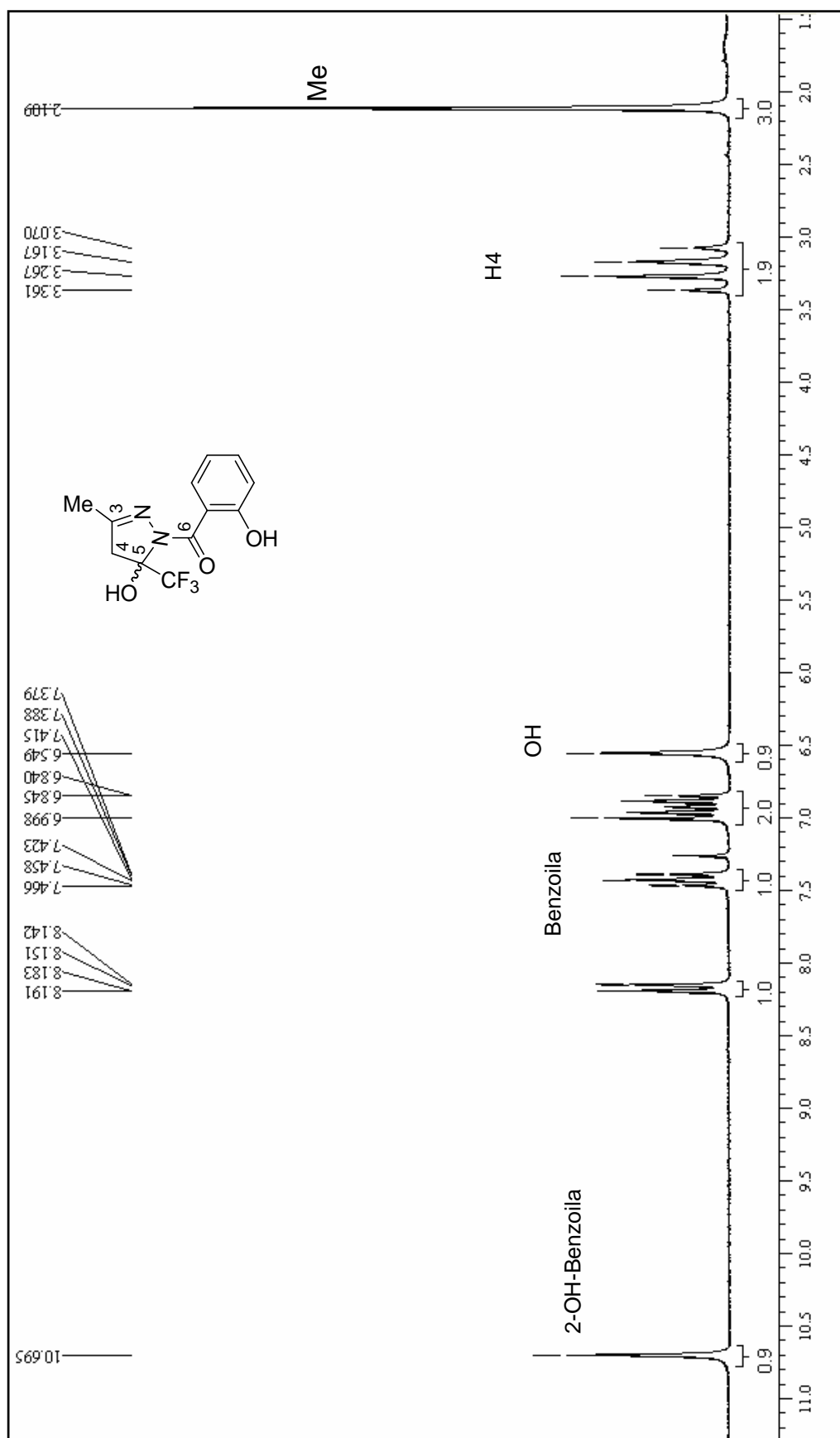


**Figura 43.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidróxi-benzoil)-4,5-diidro-1-H-pirazol (6e) em DMSO-d<sub>6</sub>.

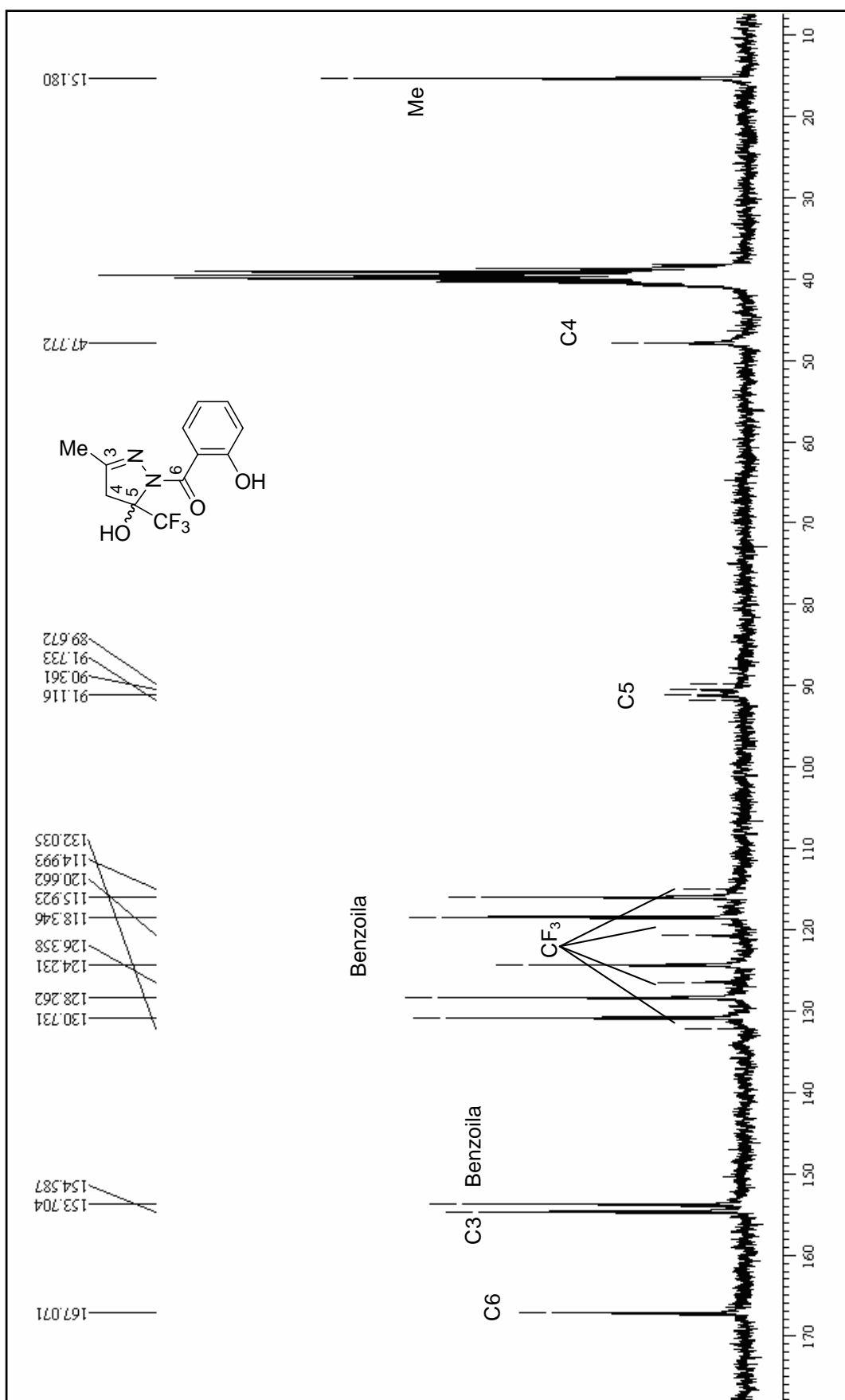




**Figura 45.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1-H-pirazol (**6f**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

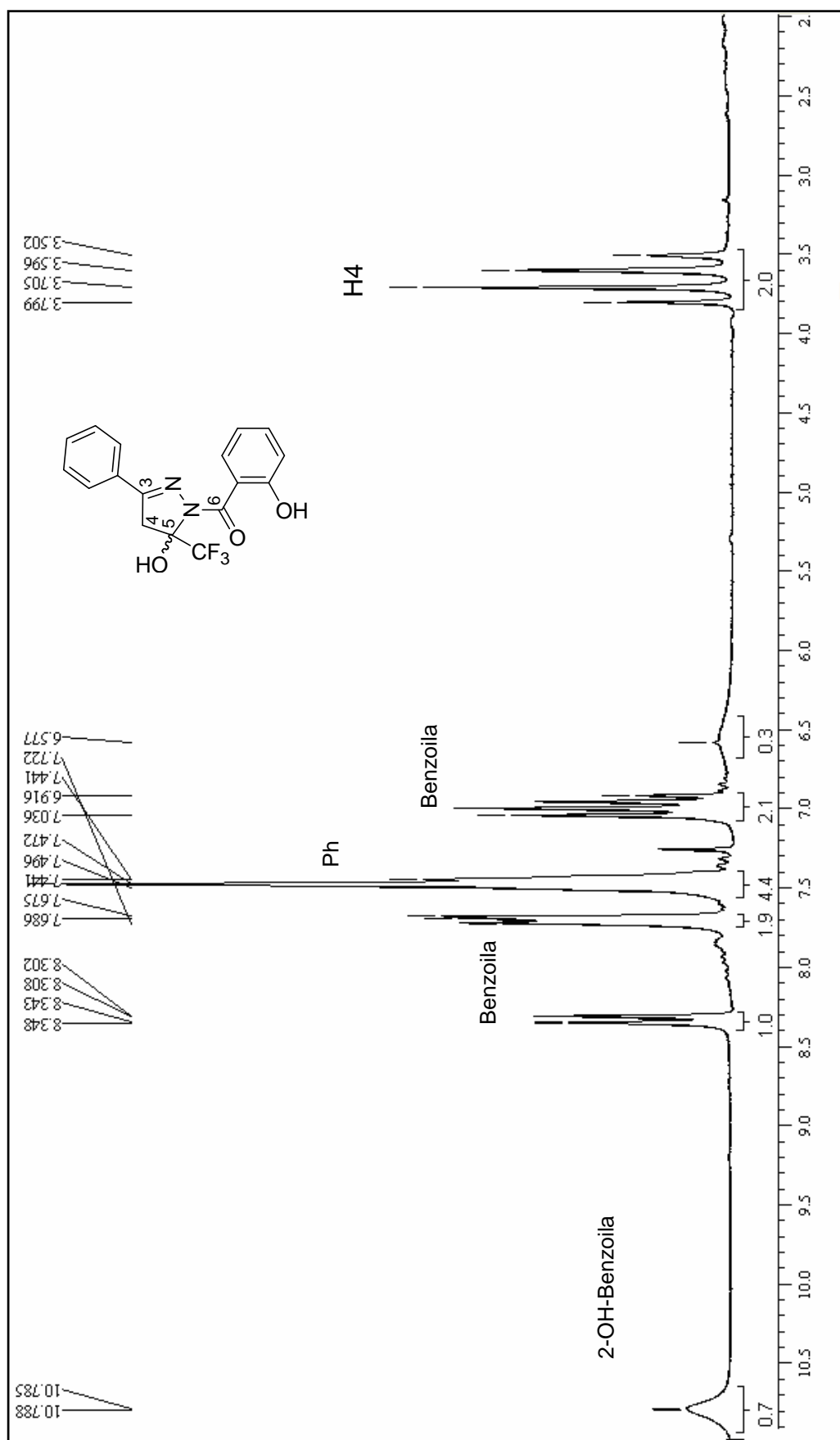


**Figura 46.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 *H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7a**) em CDCl<sub>3</sub>.

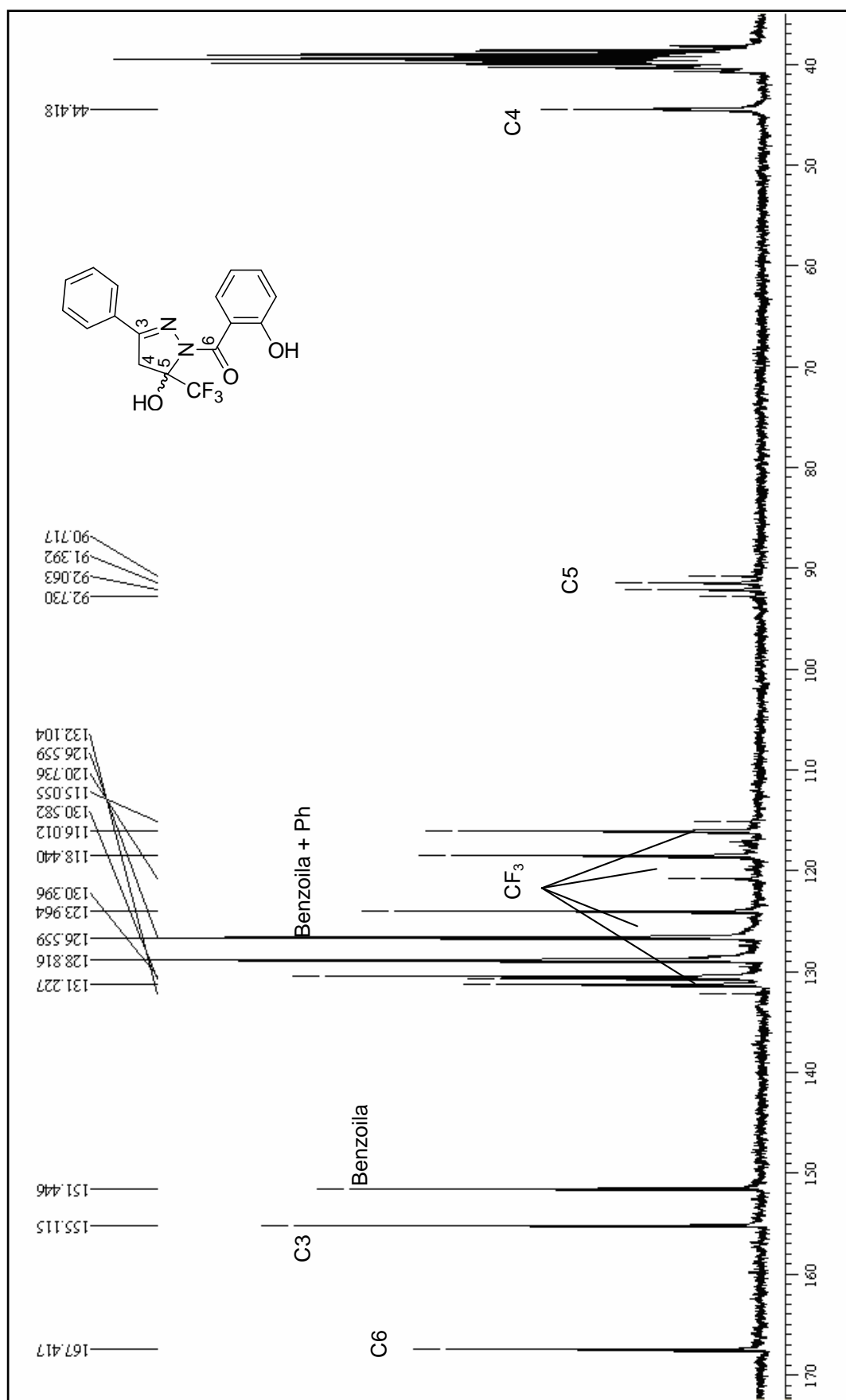


**Figura 47.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-hidroxi-3-metil-4,5-diidro-1 *H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7a**) em DMSO-d<sub>6</sub>.

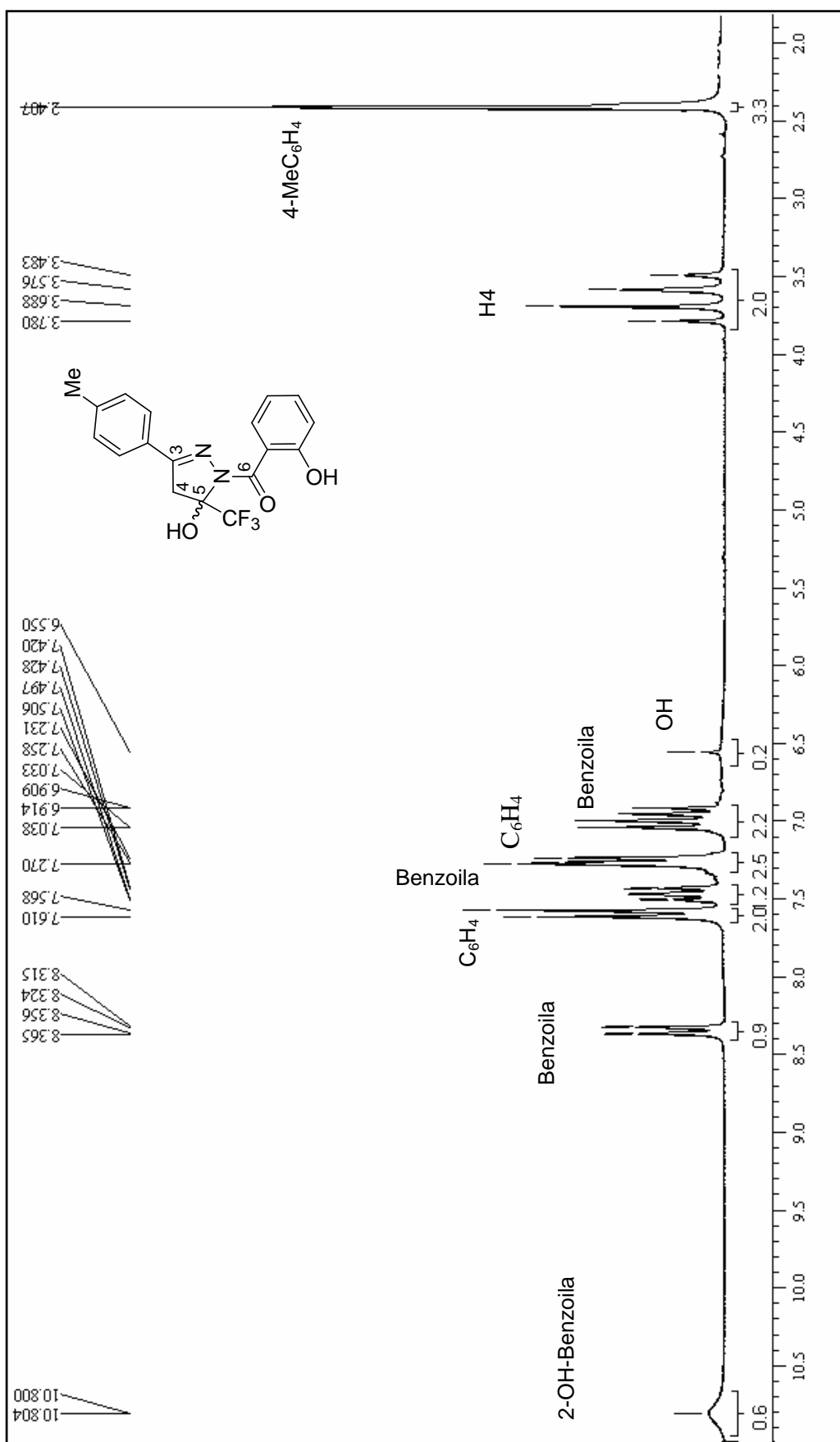




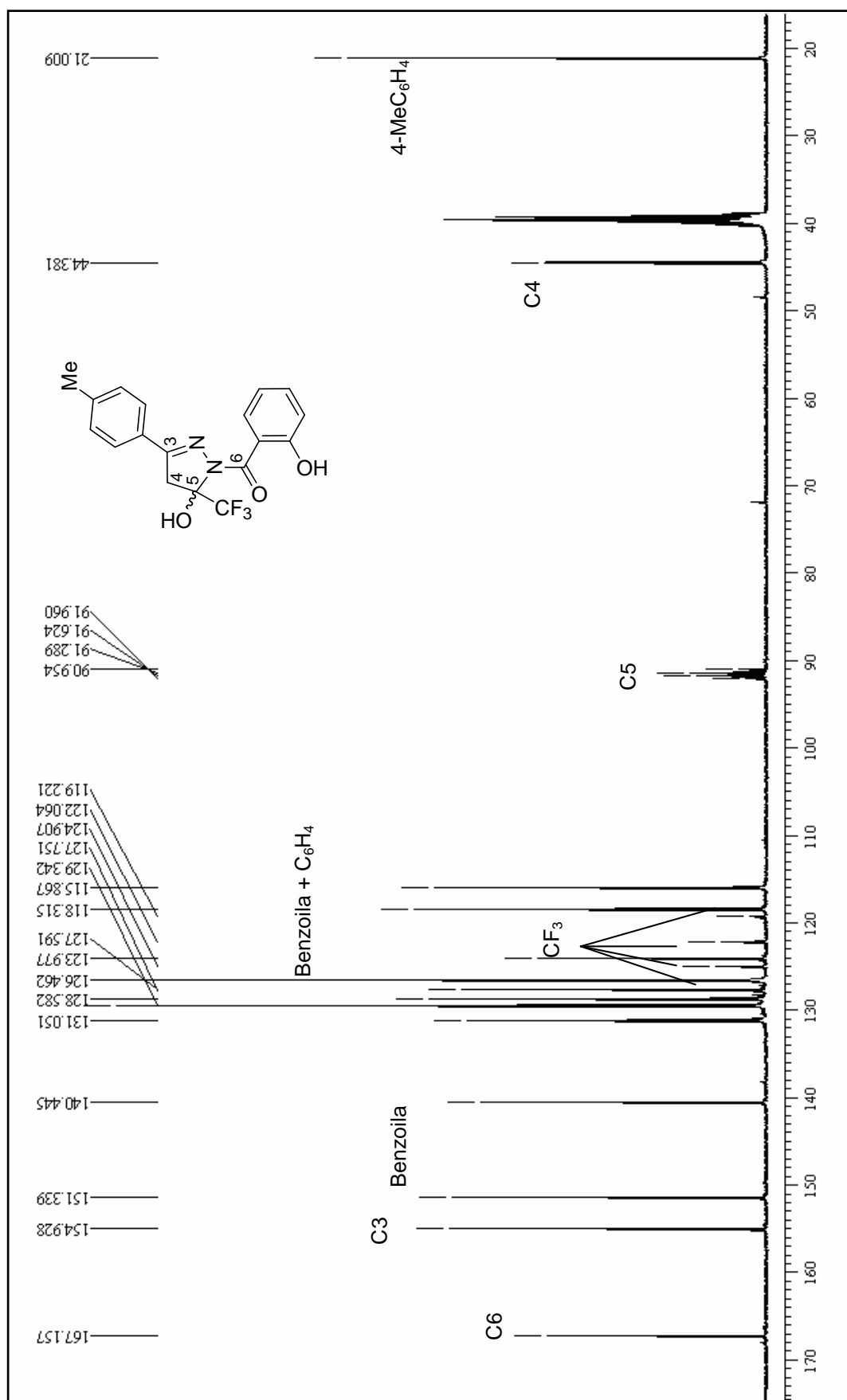
**Figura 48.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7b**) em CDCl<sub>3</sub>.



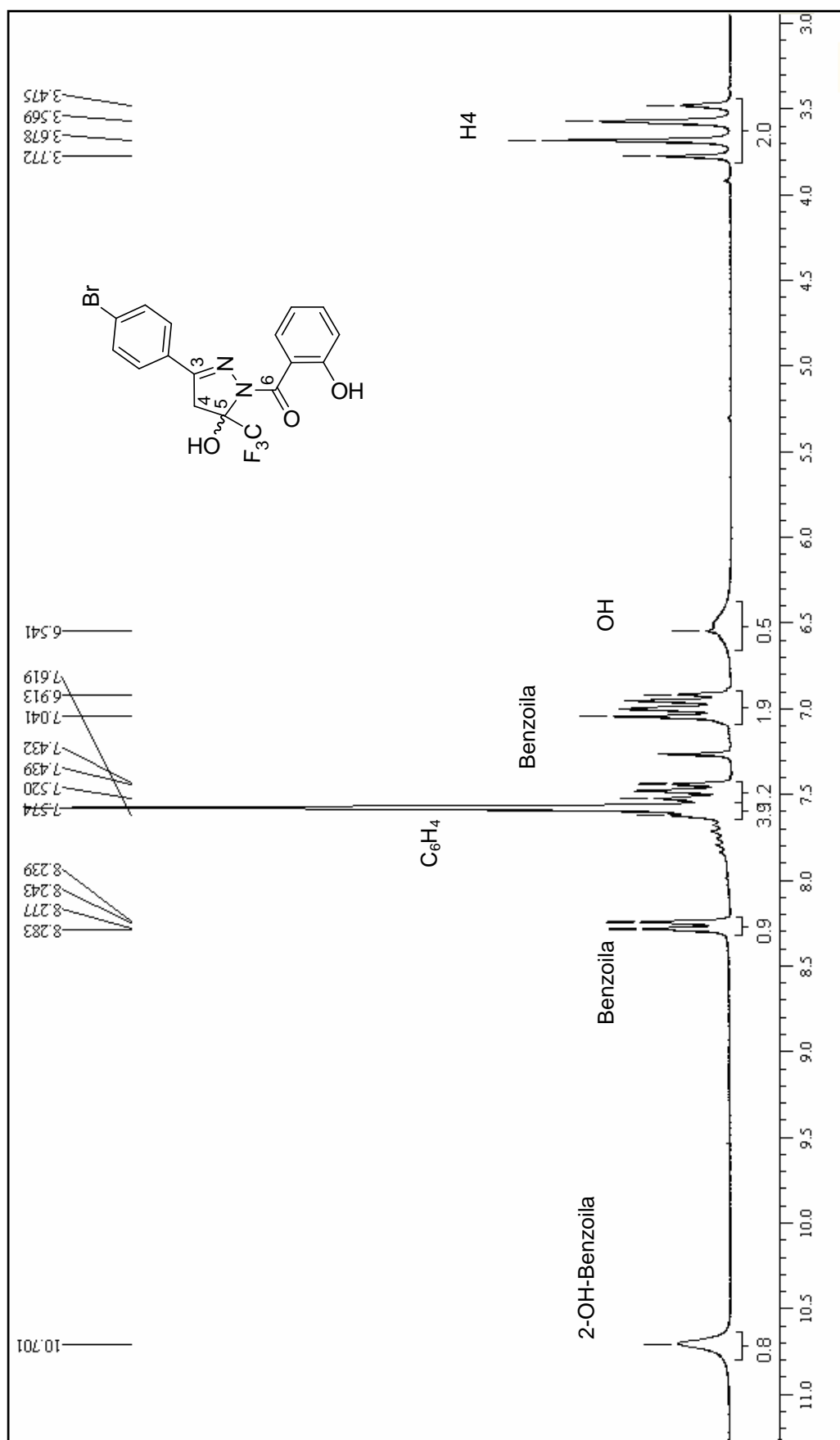
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 5-hidroxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (7b) em  $\text{DMSO-d}_6$ .



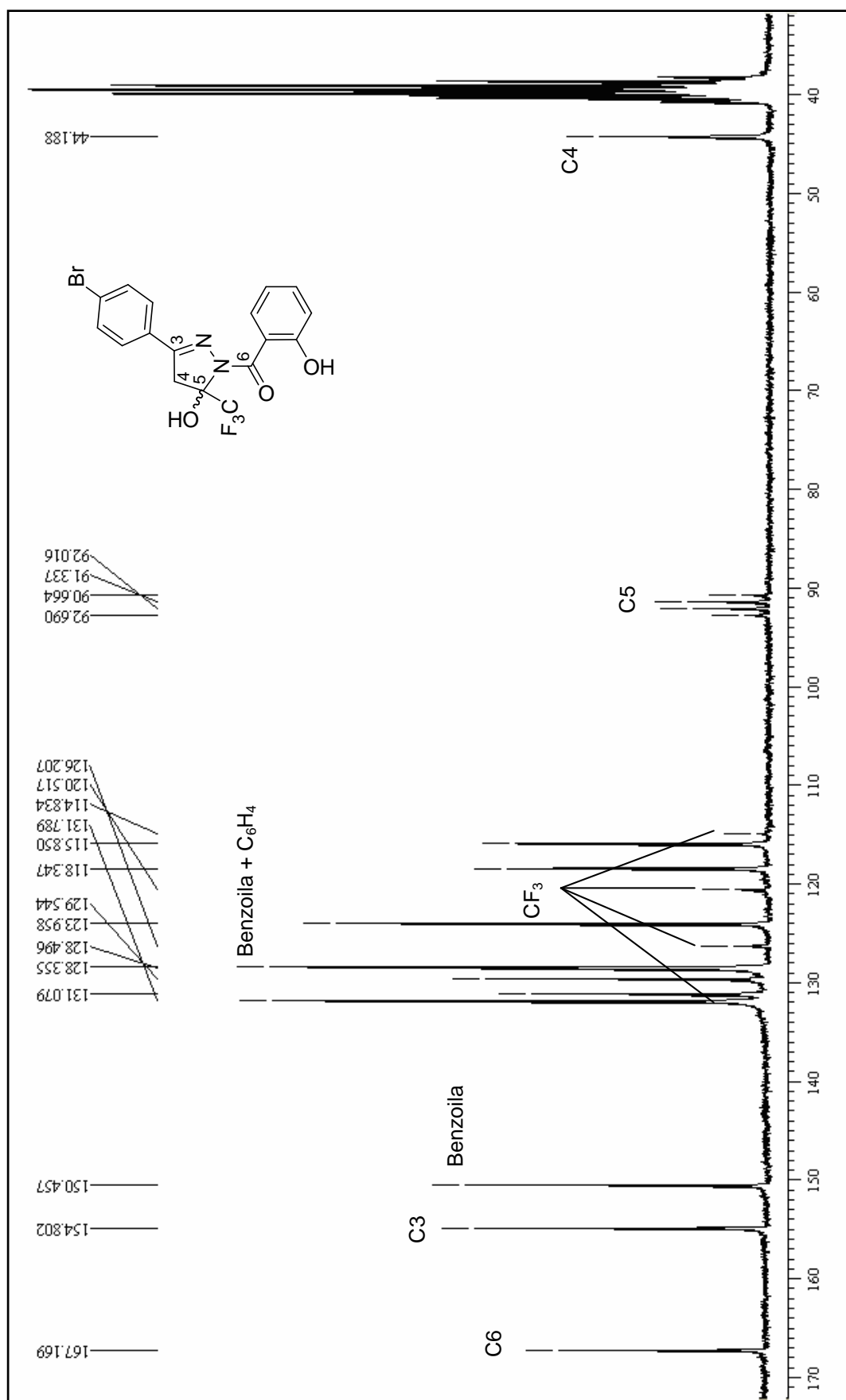
**Figura 50.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7c**) em CDCl<sub>3</sub>.



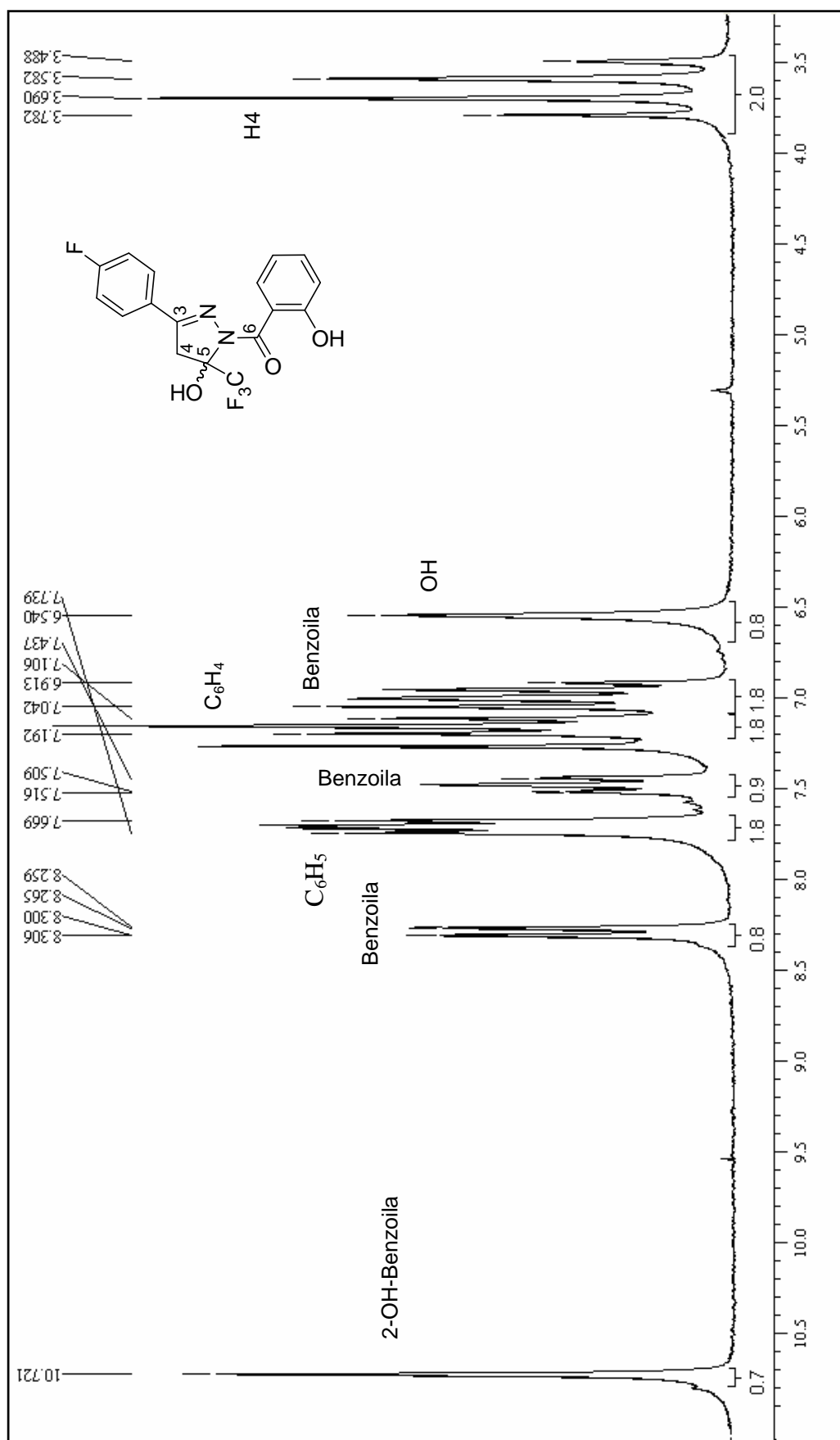
**Figura 51.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-hidróxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7c**) em DMSO-d<sub>6</sub>.



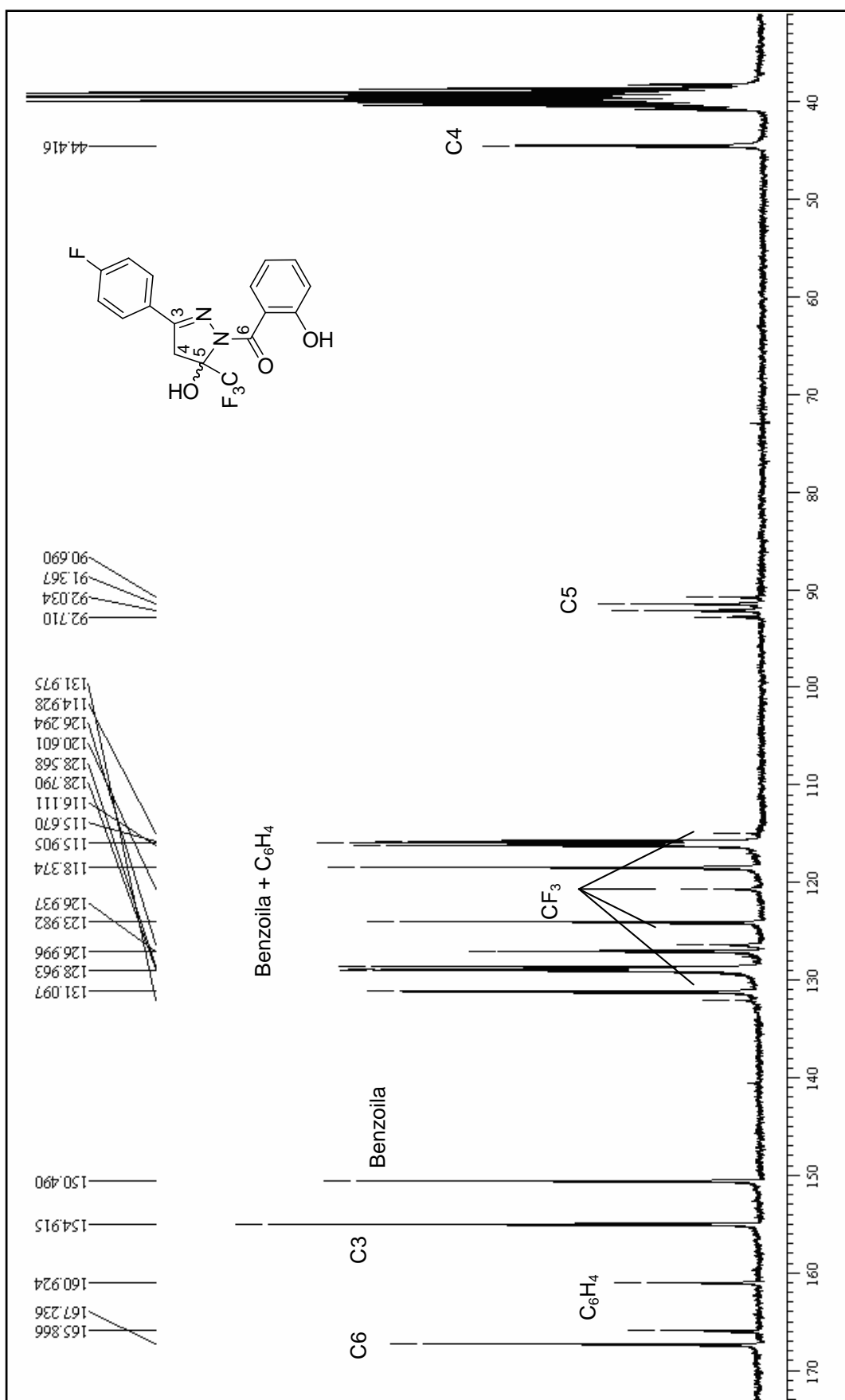
**Figura 52.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 3-(4-bromofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (7d) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 53.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 3-(4-bromofenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (7d) em DMSO-d<sub>6</sub>.

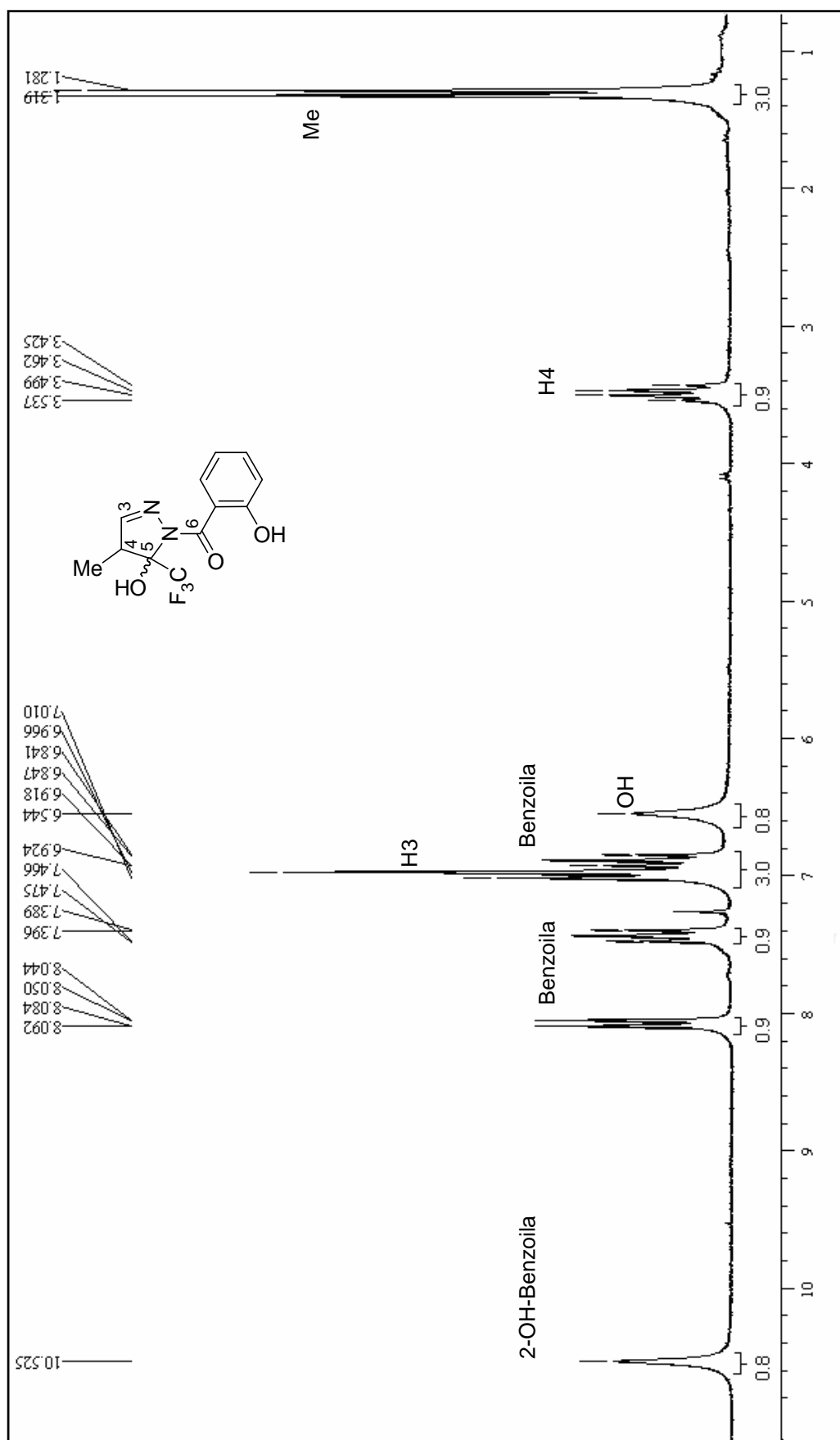


**Figura 54.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7e**) em CDCl<sub>3</sub>.

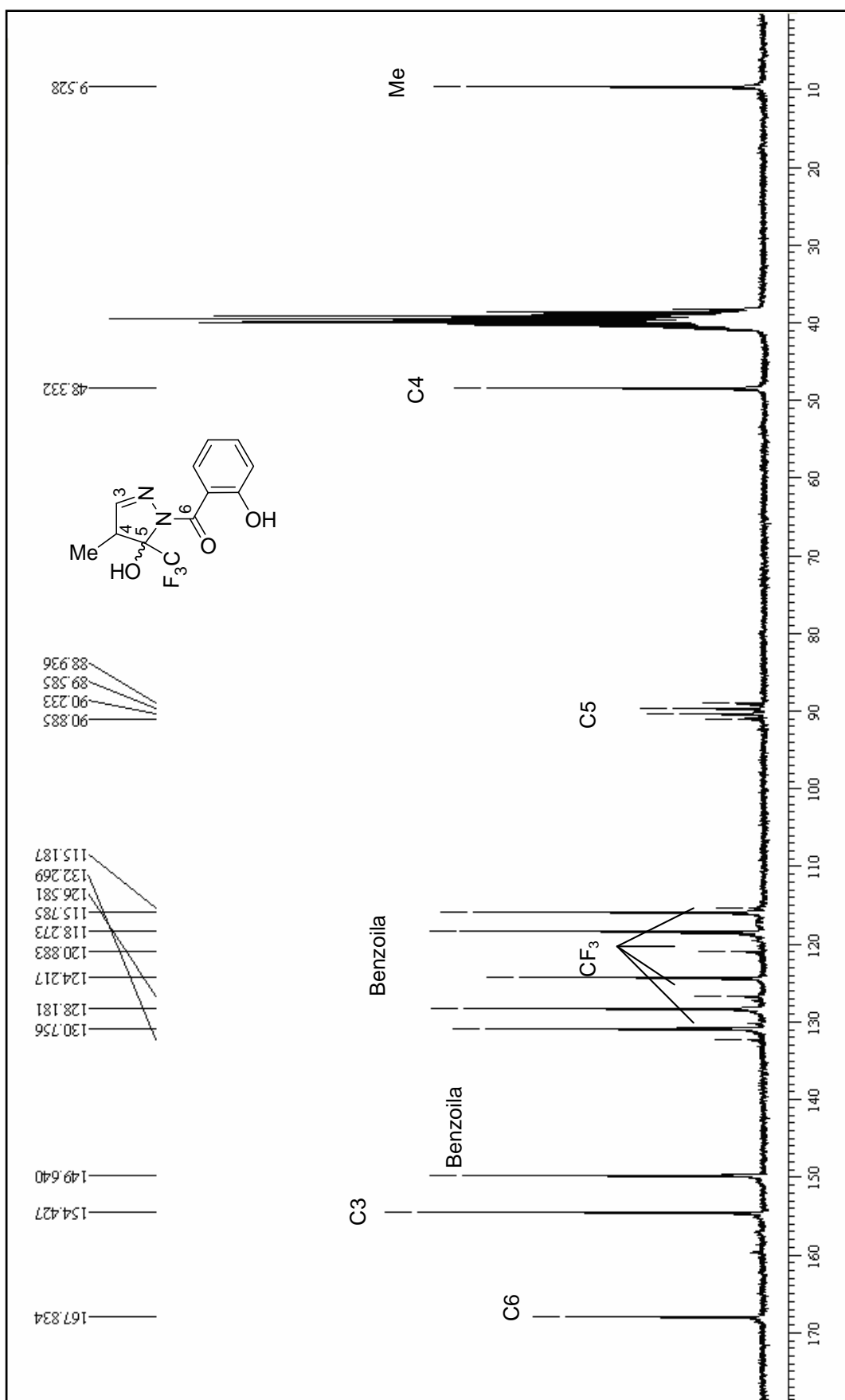


**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 3-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7e**) em  $\text{DMSO-d}_6$ .

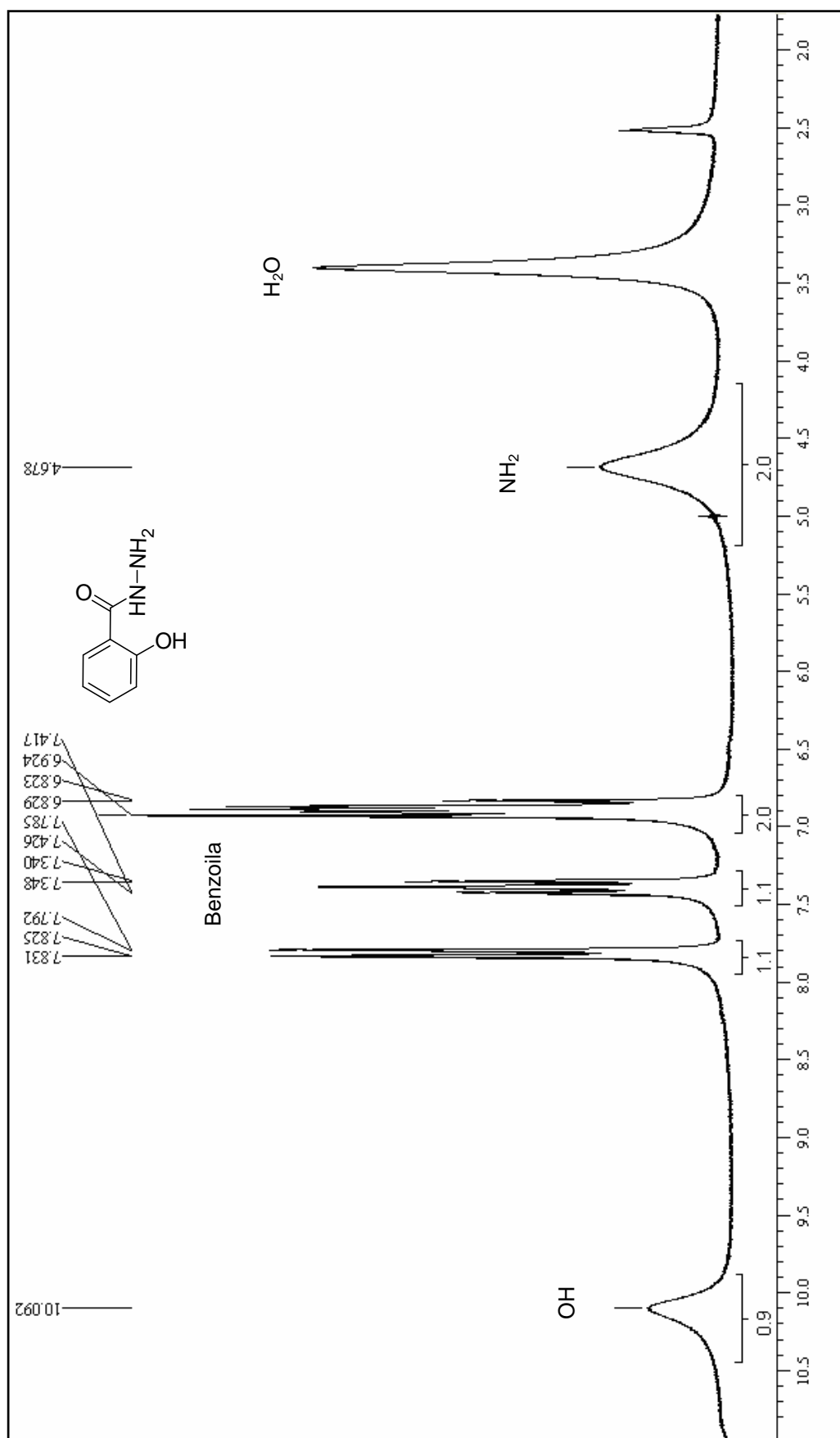




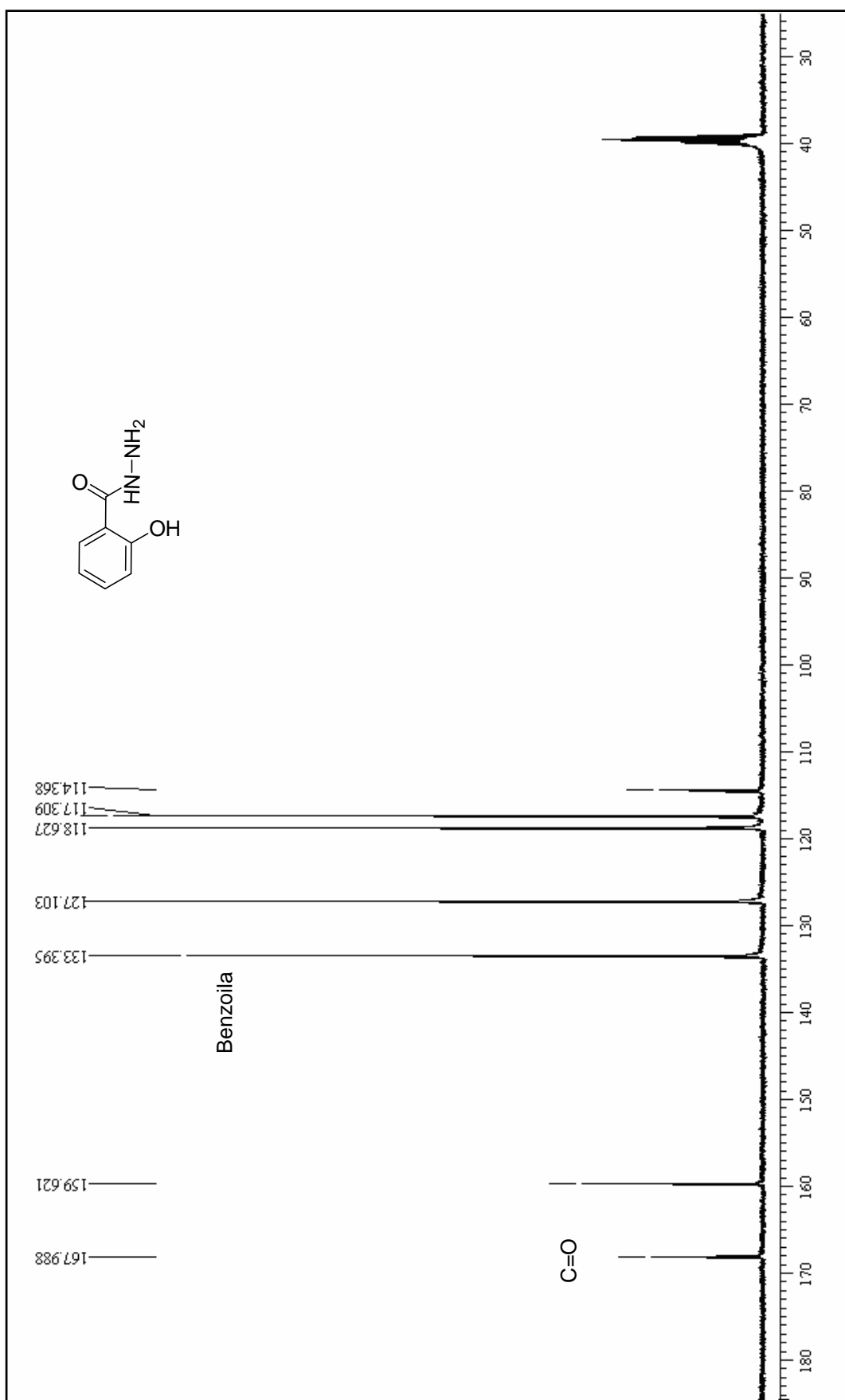
**Figura 56.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7f**) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 57.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do 5-hidróxi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 *H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7f**) em DMSO-d<sub>6</sub>.



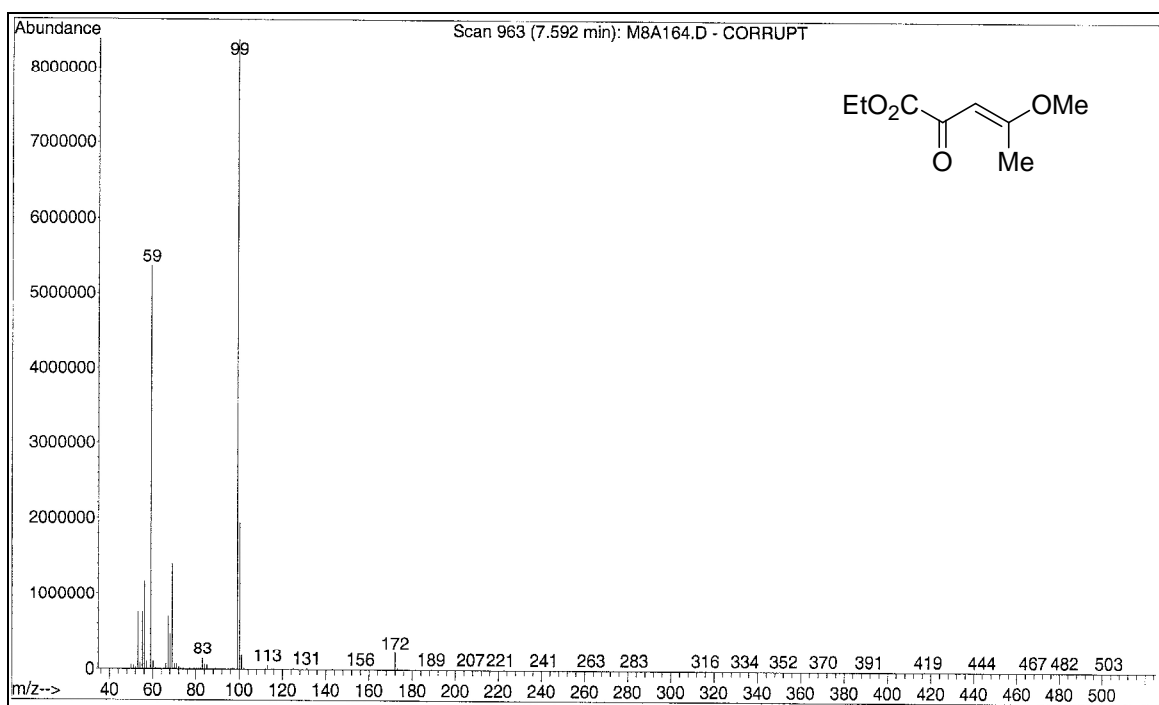
**Figura 58.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da salicil hidrazida (4) em DMSO-d<sub>6</sub>.



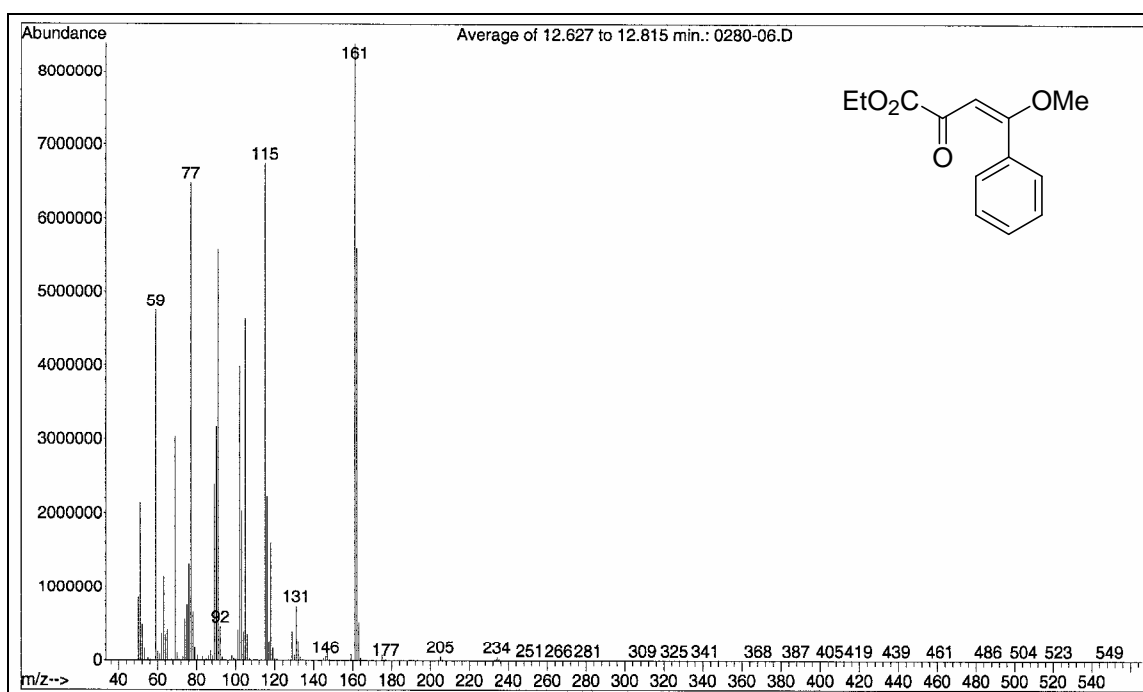
**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da salicil hidrazida (4) em  $\text{DMSO}-d_6$ .

## **ANEXO 2**

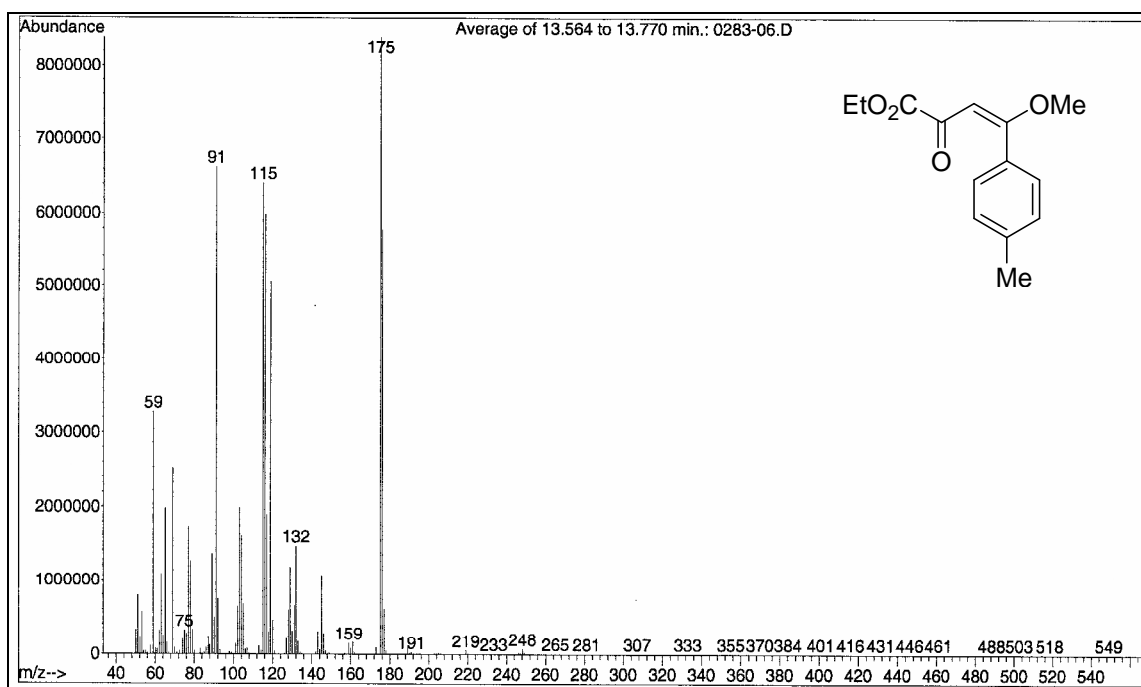
### **Espectros de Massas dos Compostos Obtidos Nesta Dissertação**



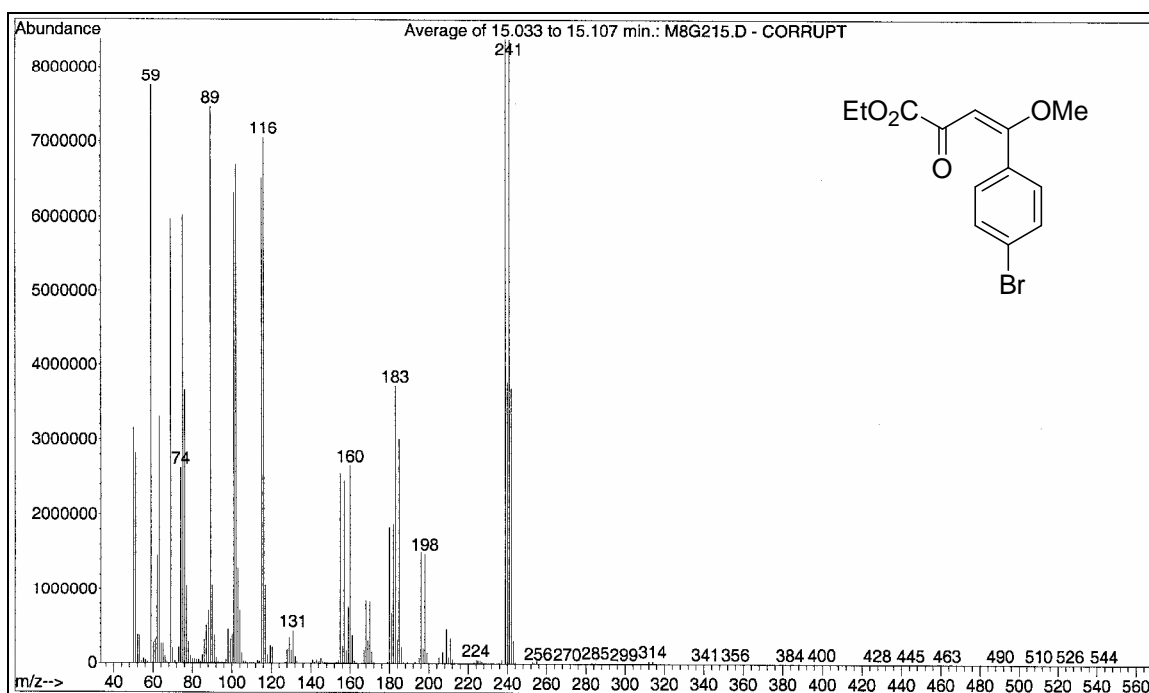
**Figura 60.** Espectro de massas do (*E*)-4-metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila (**2a**).



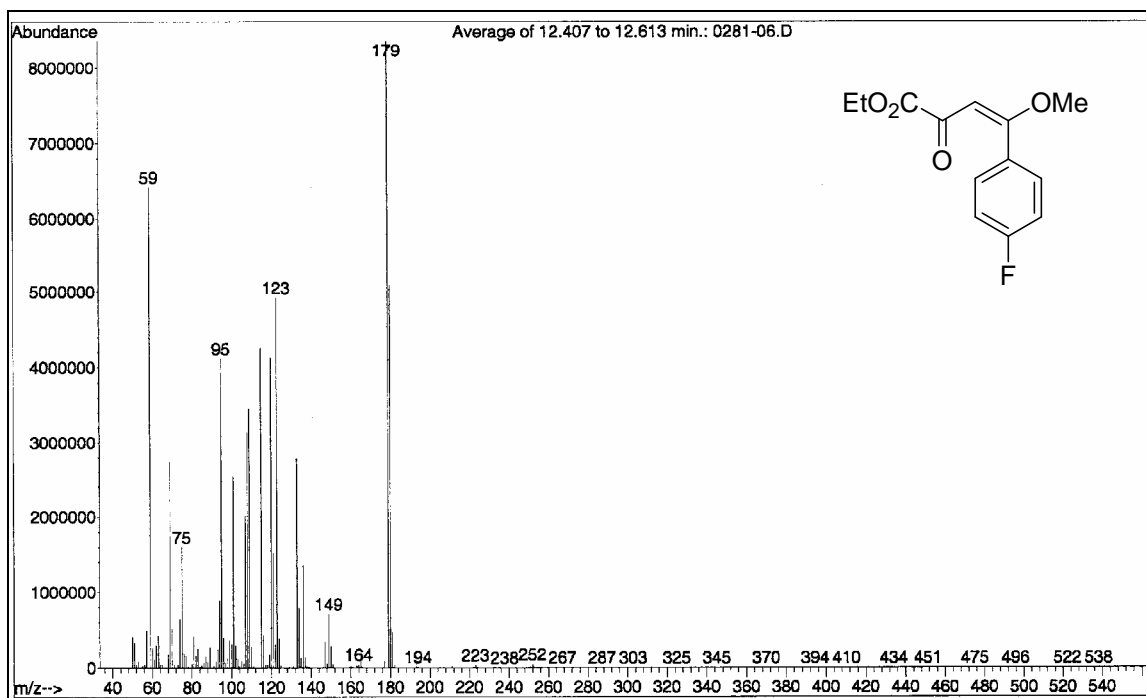
**Figura 61.** Espectro de massas do (*E*)-4-metóxi-2-oxo-4-fenil-3-butenato de etila (**2b**).



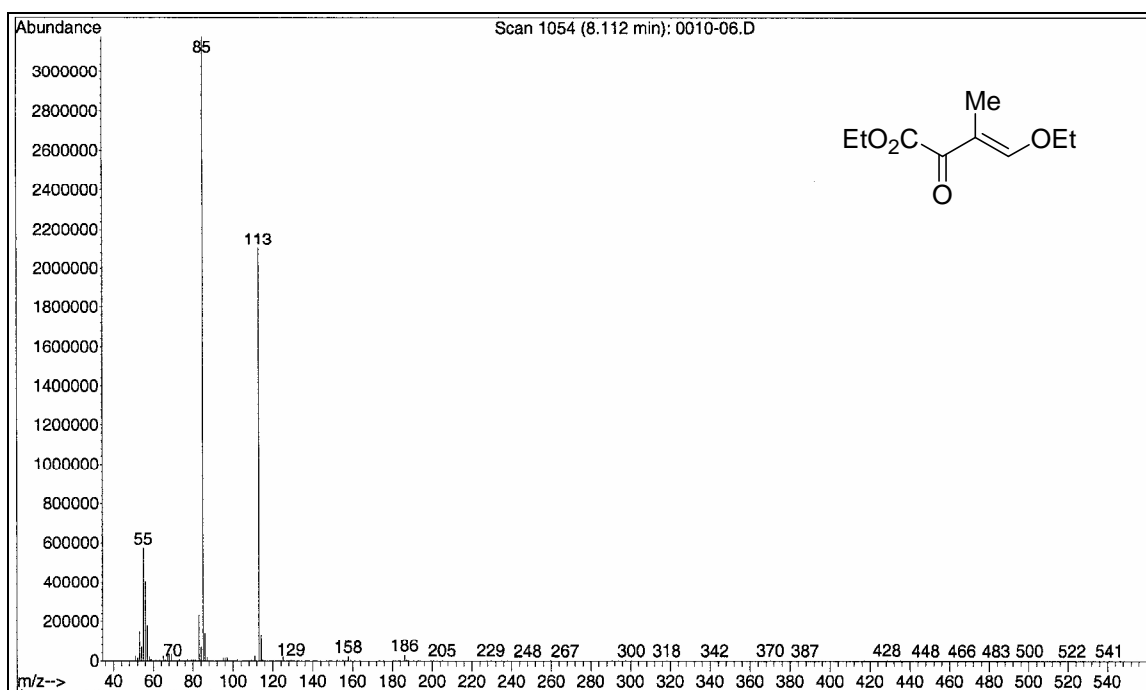
**Figura 62.** Espectro de massas do (*E*)-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2c**).



**Figura 63.** Espectro de massas do (*E*)-4-(4-bromofenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (**2d**).

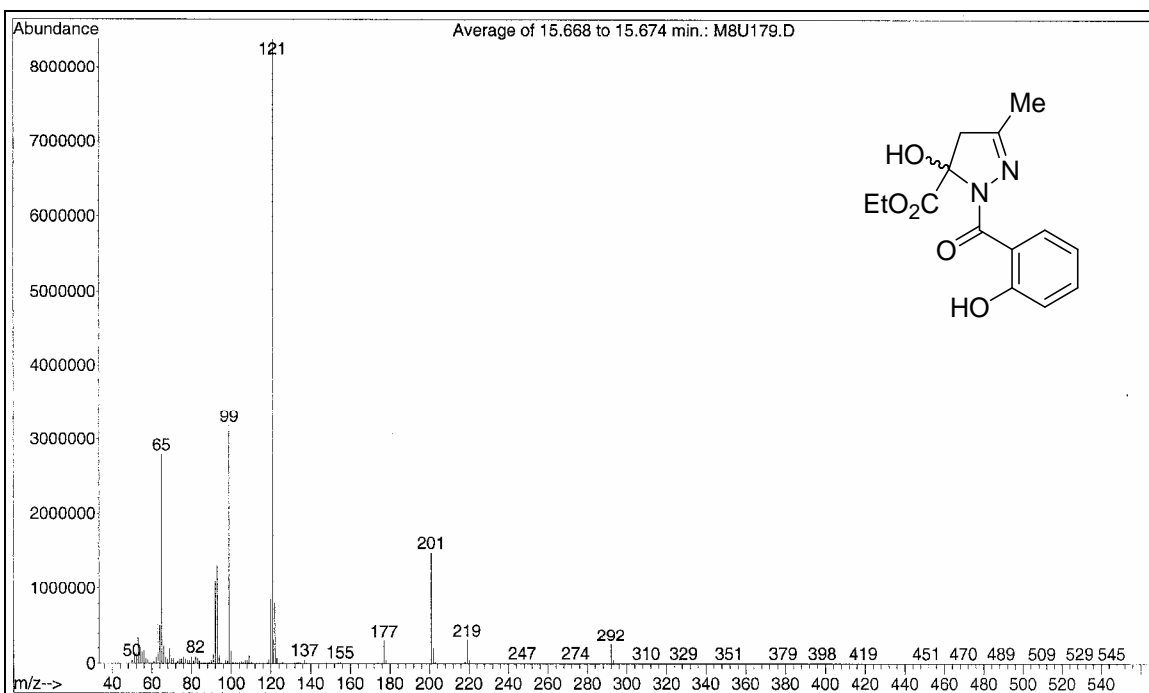


**Figura 64.** Espectro de massas do (E)-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-2-oxo-3-butenato de etila (2e).

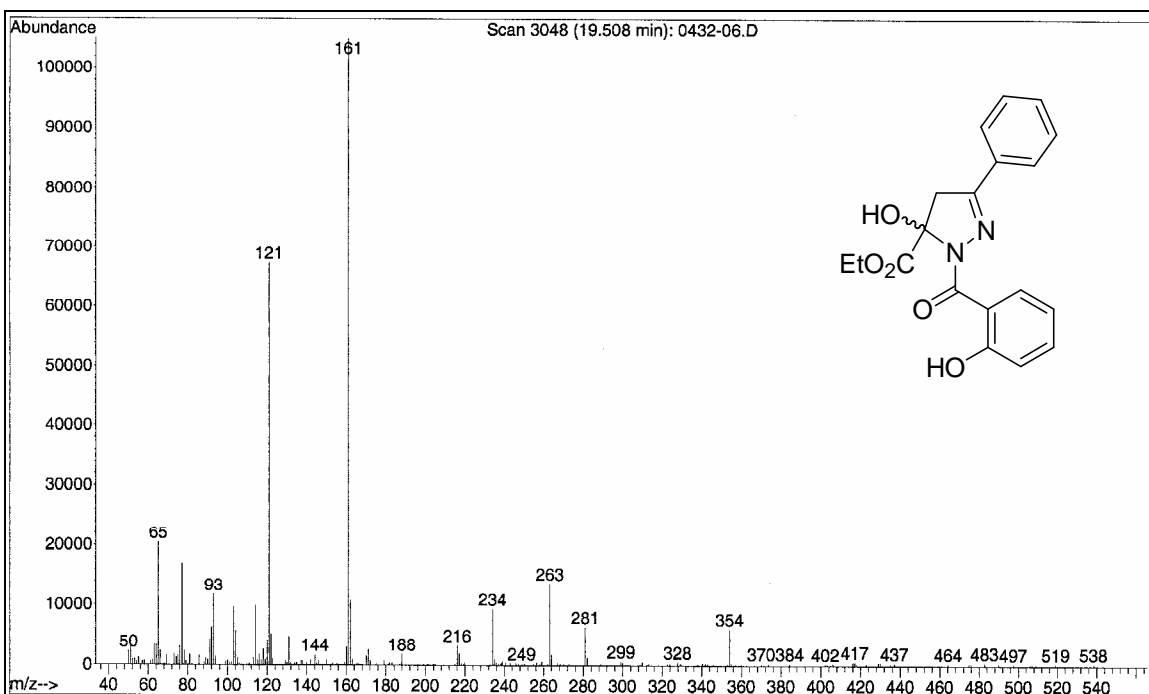


**Figura 65.** Espectro de massas do (E)-4-etóxi-3-metil-2-oxo-3-butenato de etila (2f).

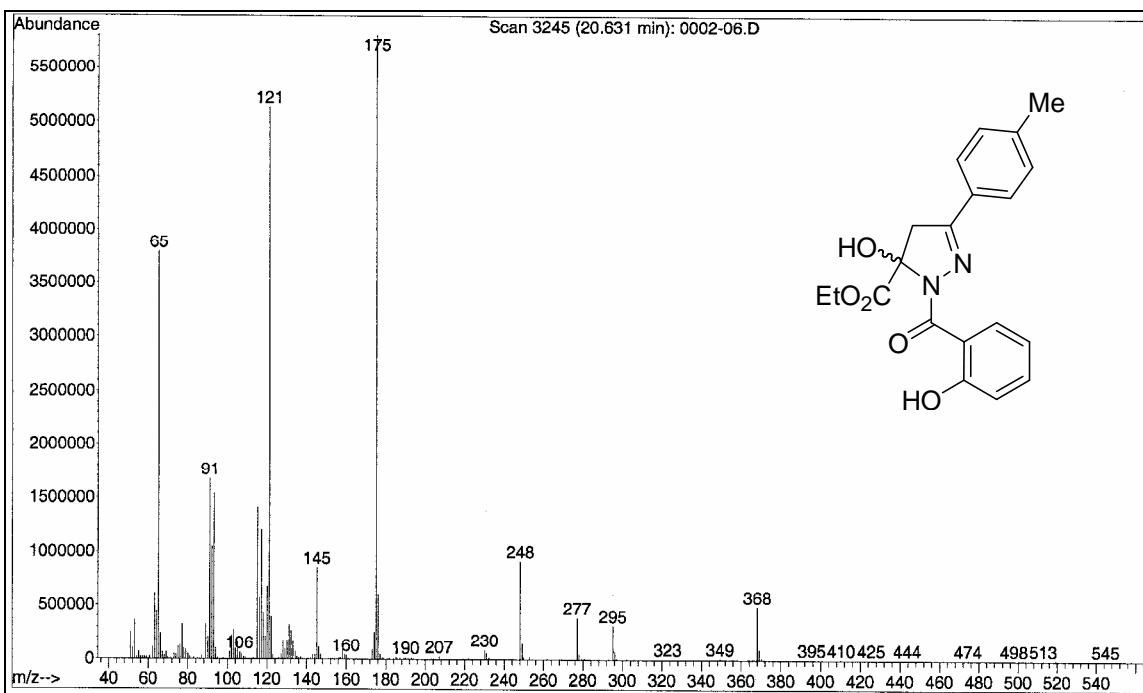




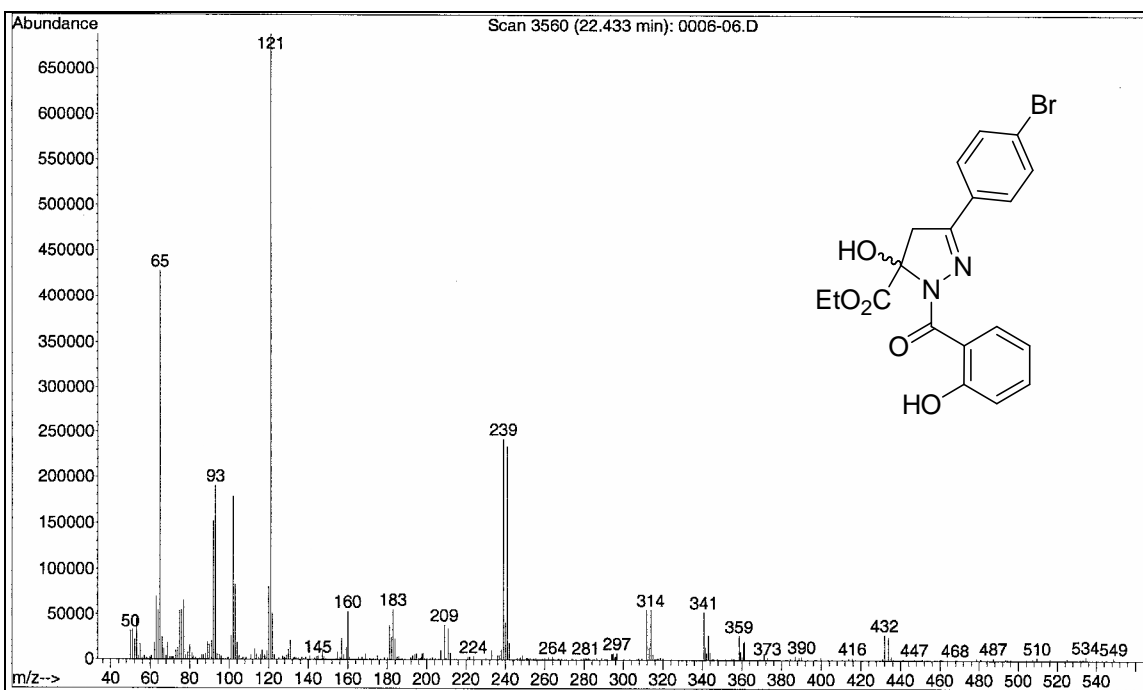
**Figura 66.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6a**).



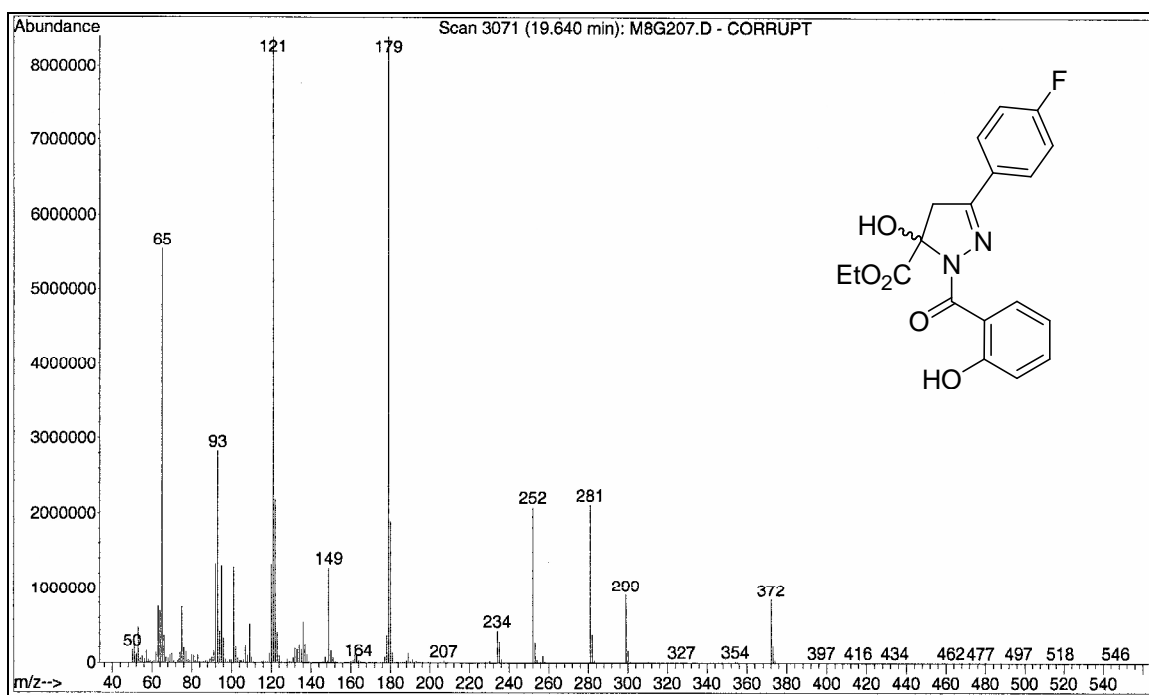
**Figura 67.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-3-fenil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6b**).



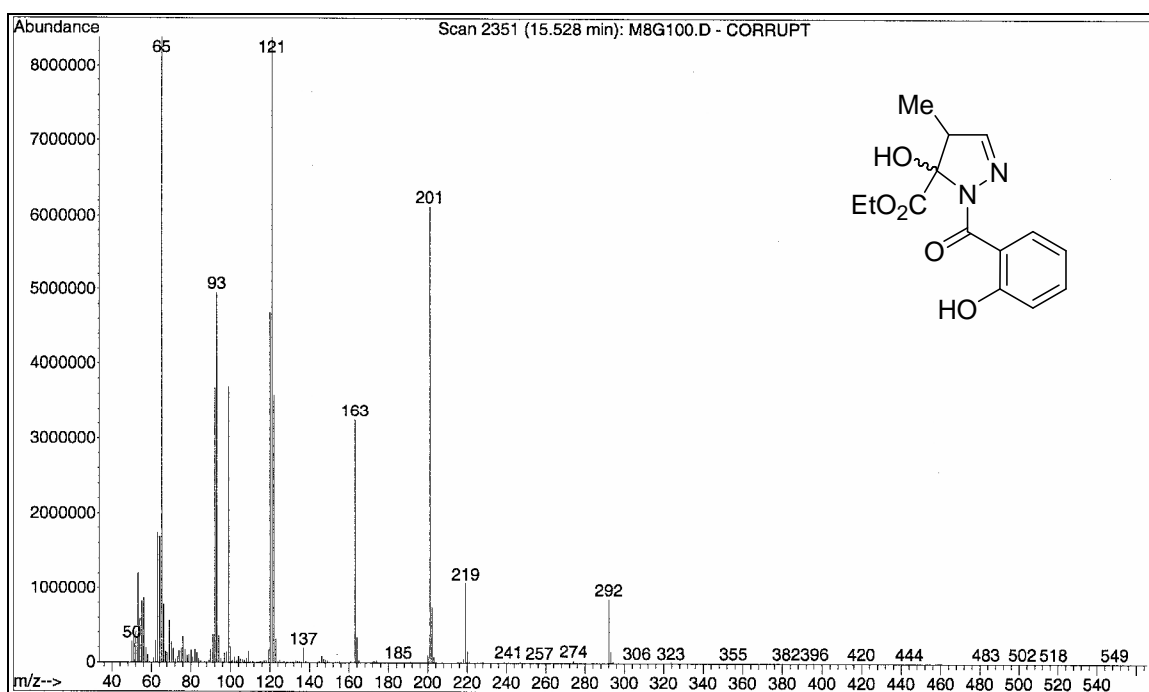
**Figura 68.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidr3xi-3-(4-metilfenil)-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6c**).



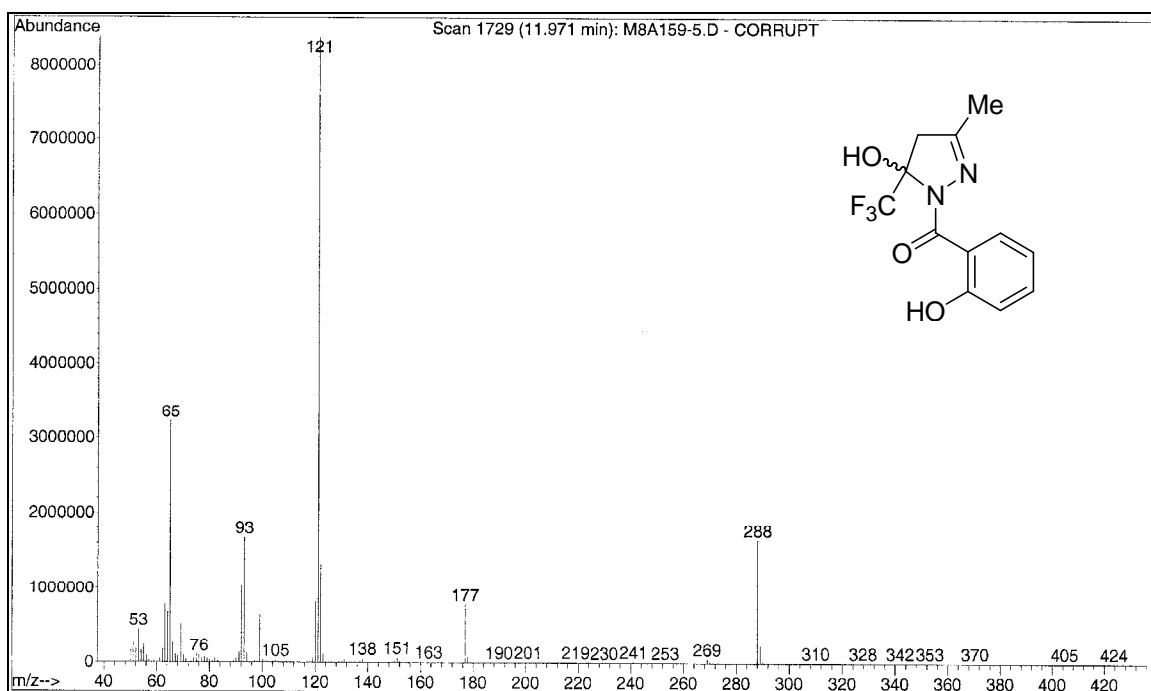
**Figura 69.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-(4-bromofenil)-5-hidr3xi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6d**).



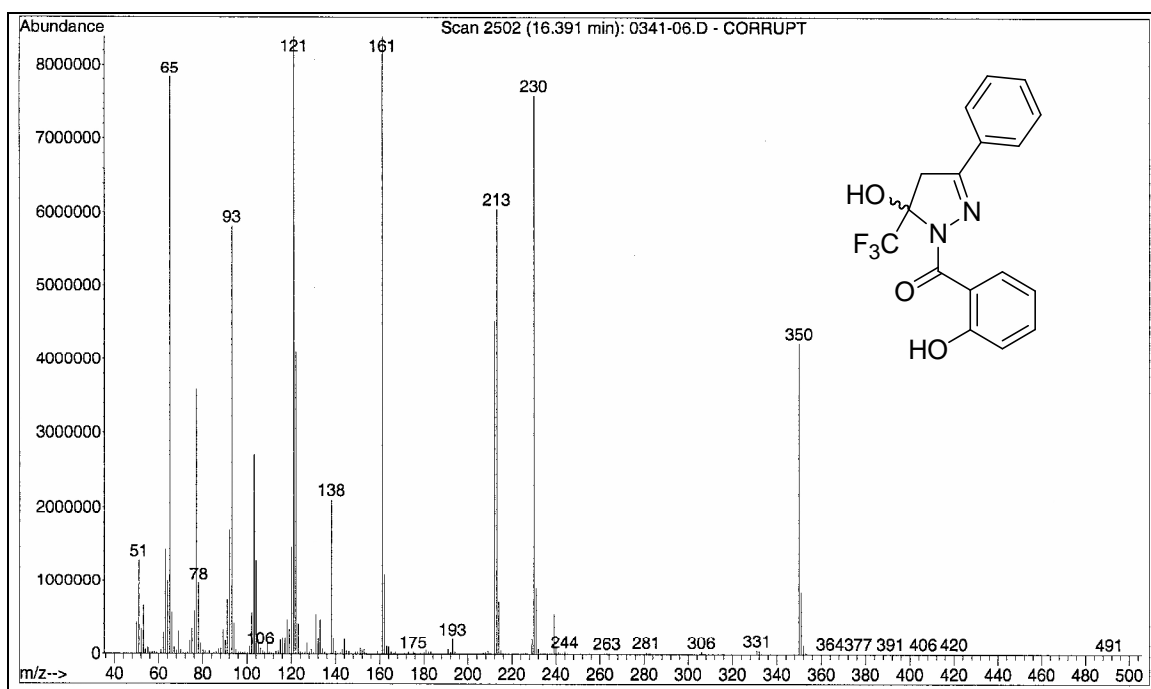
**Figura 70.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6e**).



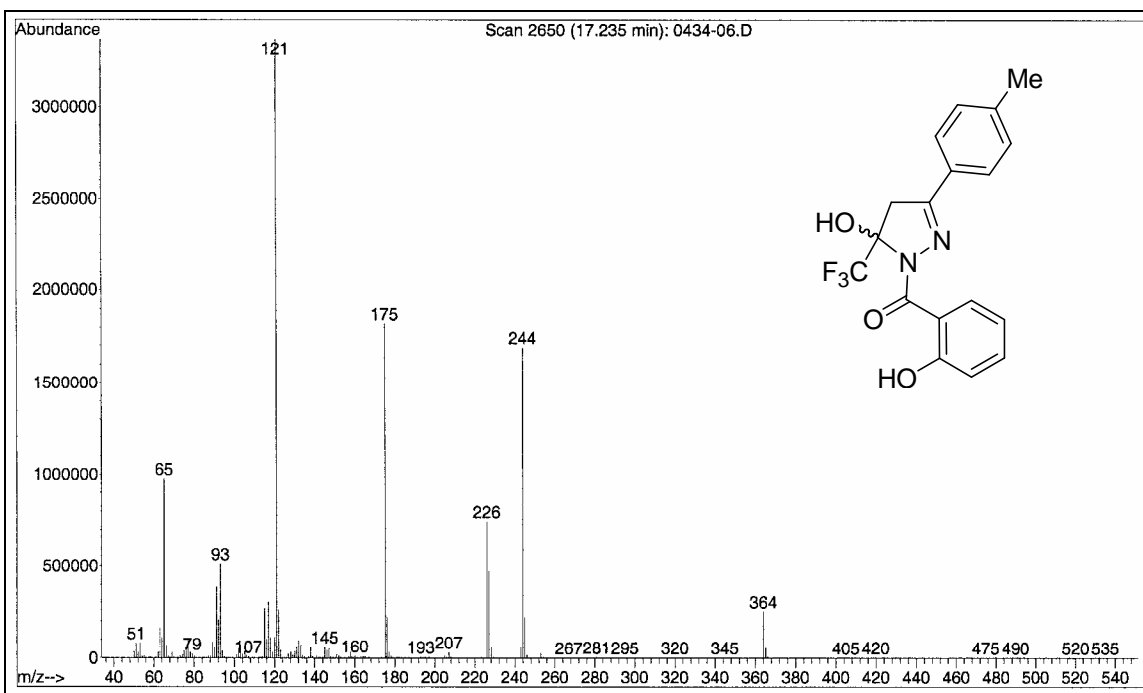
**Figura 71.** Espectro de massas do 5-etilcarboxilato-5-hidróxi-4-metil-1-(2-hidroxibenzoil)-4,5-diidro-1H-pirazol (**6f**).



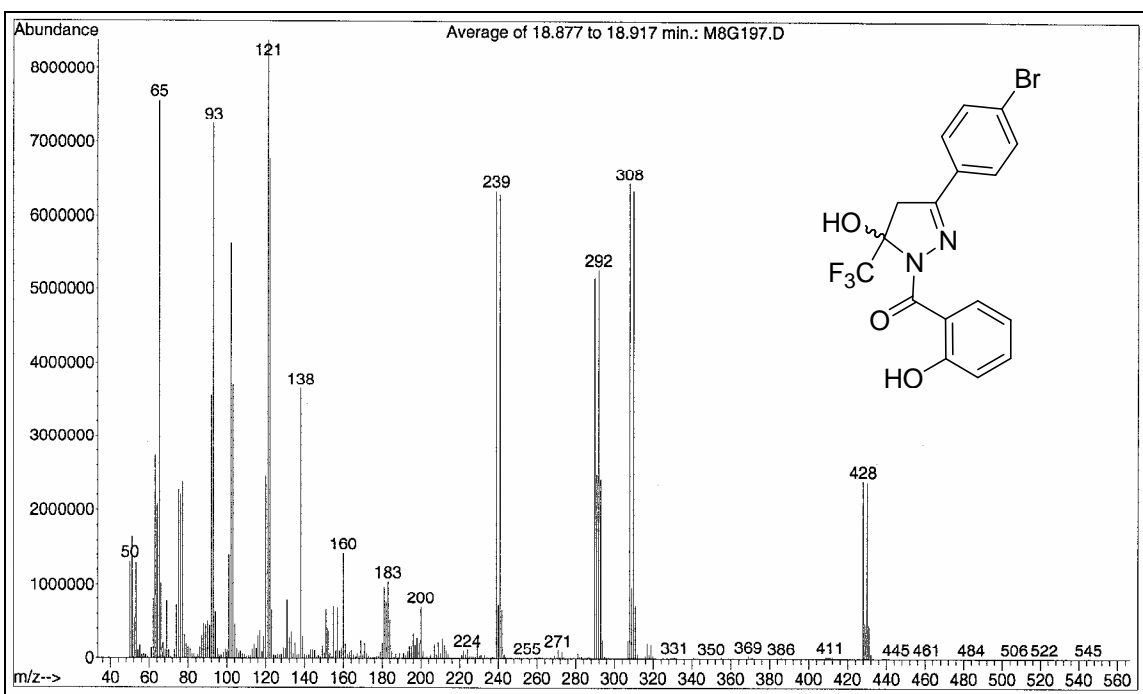
**Figura 72.** Espectro de massas do 5-hidróxi-3-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7a**).



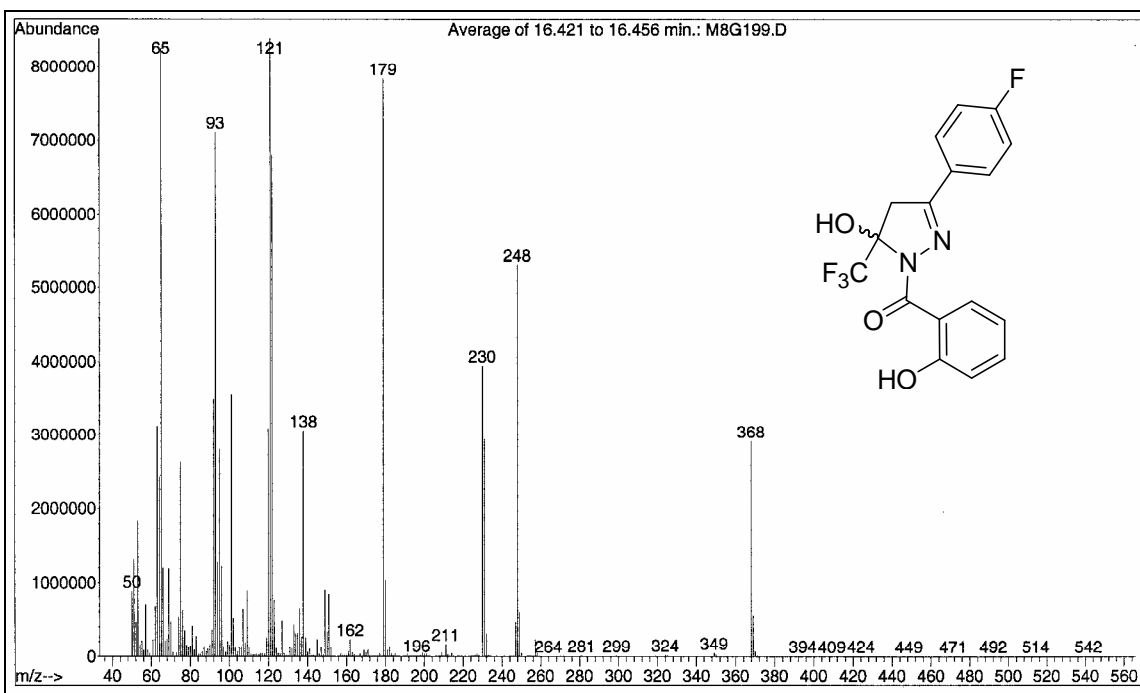
**Figura 73.** Espectro de massas do 5-hidróxi-3-fenil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7b**).



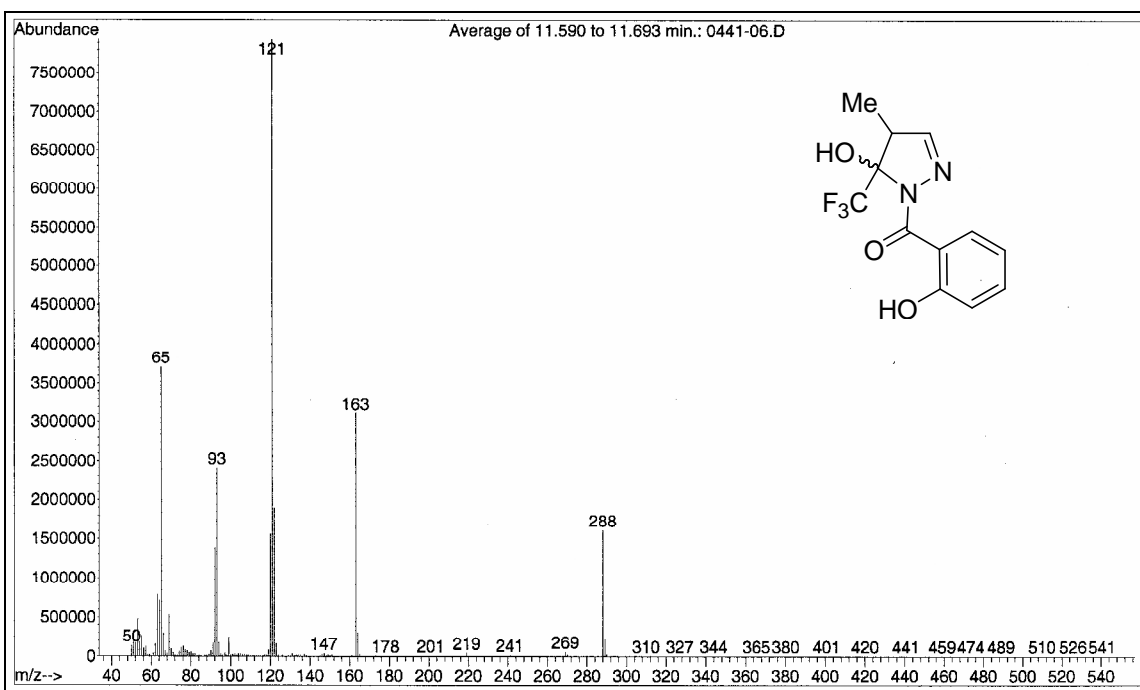
**Figura 74.** Espectro de massas do 5-hidroxi-3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7c**).



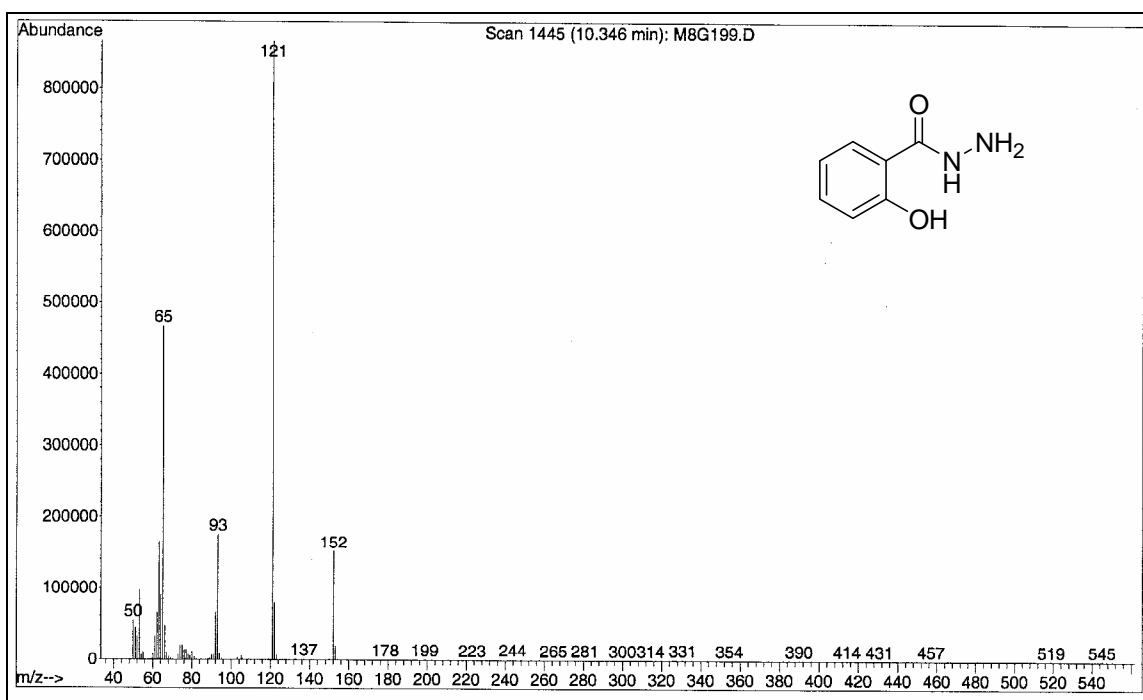
**Figura 75.** Espectro de massas do 3-(4-bromofenil)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxibenzoil)pirazol (**7d**).



**Figura 76.** Espectro de massas do 3-(4-fluorfenil)-5-hidr3xi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxi benzoil)pirazol (**7e**).



**Figura 77.** Espectro de massas do 5-hidr3xi-4-metil-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-(2-hidroxi benzoil)pirazol (**7f**).



**Figura 78.** Espectro de massas da salicil hidrazida (4).

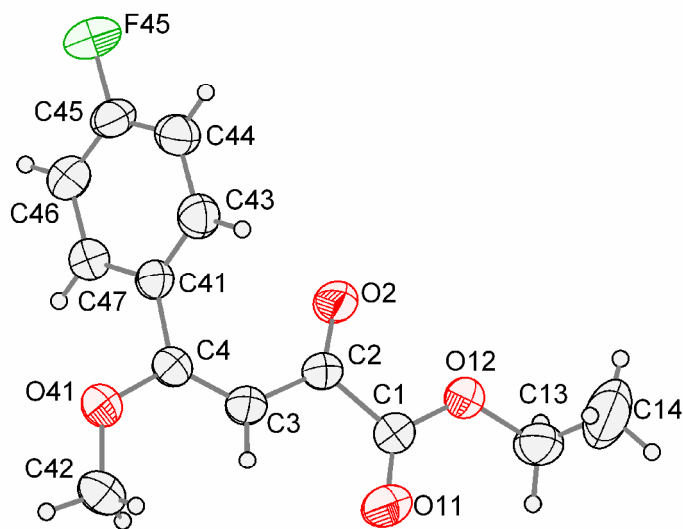
### **ANEXO 3**

#### **Dados Cristalográficos dos Compostos 2e, 6e e 7e**



Dados cristalográficos e métodos de refinamento das estruturas **2e**, **6e** e **7e**.

Dados	<b>2e</b>	<b>6e</b>	<b>7e</b>
Fórmula Molecular	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> FO <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Temperatura de Aquisição	294(2) K	294(2) K	100(2) K
Cor	Translúcida	Translúcida	Translúcida
Dimensões do Cristal (mm)	0,38 x 0,20 x 0,08	0,265 x 0,155 x 0,063	0,34 x 0,21 x 0,07
Sistema Cristalino	Monoclínico, P2(1)/c	Triclínico, P-1	Monoclínico, P2(1)/n
Dimensões da Cella	a = 9,608(3) a = 90°. b = 15,834(6) β = 106,35(2)°. c = 8,538(4) γ = 90°.	a = 11,128(3) a = 97.33(2)°. b = 13,014(4) β = 109.2(2)°. c = 14,479(4) γ = 108.44(2)°.	a = 10,940(5) a = 90°. b = 9,663(4) β = 96.68(2)°. c = 14,672(7) γ = 90°.
Volume da Cella Elementar	1246,60(8) Å <sup>3</sup>	1814,13(9) Å <sup>3</sup>	1540,54(12) Å <sup>3</sup>
Densidade (calculada)	1,344 g•cm <sup>-3</sup>	1,363 g•cm <sup>-3</sup>	1,588 g•cm <sup>-3</sup>
Coeficiente de Absorção	0,109 mm <sup>-1</sup>	0,106 mm <sup>-1</sup>	0,142 mm <sup>-1</sup>
Reflexões Coletadas	13234	40598	15713
Resolução	Métodos Diretos SHELXS-97	Métodos Diretos SHELXS-97	Métodos Diretos SHELXS-97
Método de Refinamento	Diferencial de Fourier	Diferencial de Fourier	Diferencial de Fourier
R Índices Finais [I > 2σ (I)]	R1 = 0,0446, wR2 = 0,1337	R1 = 0,0452, wR2 = 0,1178	R1 = 0,0387, wR2 = 0,0936
R Índices (todos os dados)	R1 = 0,0756, wR2 = 0,1441	R1 = 0,1453, wR2 = 0,1409	R1 = 0,0671, wR2 = 0,1005



ORTEP do composto **2e**.

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **2e**.

---

F(45)-C(45)	1,3663(17)
C(14)-C(13)	1,336(4)
C(14)-H(1A)	0,9600
C(14)-H(1B)	0,9600
C(14)-H(1C)	0,9600
C(13)-O(12)	1,518(9)
C(13)-H(2A)	0,9700
C(13)-H(2B)	0,9700
O(12)-C(1)	1,338(7)
C(1)-O(11)	1,1987(18)
C(1)-C(2)	1,538(2)
C(2)-O(2)	1,2123(16)
C(2)-C(3)	1,438(2)
C(3)-C(4)	1,354(2)
C(3)-H(8)	0,9300
C(4)-O(41)	1,3428(17)

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **2e** (continuação).

---

C(4)-C(41)	1,478(2)
O(41)-C(42)	1,4341(19)
C(42)-H(11A)	0,9600
C(42)-H(11B)	0,9600
C(42)-H(11C)	0,9600
C(41)-C(47)	1,386(2)
C(41)-C(43)	1,390(2)
C(47)-C(46)	1,378(2)
C(47)-H(13)	0,9300
C(46)-C(45)	1,363(2)
C(46)-H(14)	0,9300
C(45)-C(44)	1,368(2)
C(44)-C(43)	1,382(2)
C(44)-H(16)	0,9300
C(43)-H(17)	0,9300
C(14)-C(13)-O(12)	110,9(4)
C(14)-C(13)-H(2A)	109,5
C(1)-O(12)-C(13)	108,8(6)
O(11)-C(1)-O(12)	123,8(3)
O(11)-C(1)-C(2)	124,06(14)
O(12B)-C(1)-C(2)	109,5(7)
O(12)-C(1)-C(2)	111,8(3)
O(2)-C(2)-C(3)	128,13(14)
O(2)-C(2)-C(1)	118,01(13)
C(3)-C(2)-C(1)	113,82(13)
C(4)-C(3)-C(2)	126,42(13)
C(4)-C(3)-H(8)	116,8
C(2)-C(3)-H(8)	116,8
O(41)-C(4)-C(3)	122,88(13)
O(41)-C(4)-C(41)	109,30(12)
C(3)-C(4)-C(41)	127,81(13)
C(4)-O(41)-C(42)	119,90(12)
C(47)-C(41)-C(43)	119,24(14)

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **2e** (continuação).

---

C(47)-C(41)-C(4)	118,69(13)
C(43)-C(41)-C(4)	121,97(14)
C(46)-C(47)-C(41)	120,54(14)
C(46)-C(47)-H(13)	119,7
C(41)-C(47)-H(13)	119,7
C(45)-C(46)-C(47)	118,46(15)
C(45)-C(46)-H(14)	120,8
C(47)-C(46)-H(14)	120,8
C(46)-C(45)-F(45)	118,46(15)
C(46)-C(45)-C(44)	123,14(15)
F(45)-C(45)-C(44)	118,40(15)
C(45)-C(44)-C(43)	118,13(14)
C(45)-C(44)-H(16)	120,9
C(43)-C(44)-H(16)	120,9
C(44)-C(43)-C(41)	120,48(15)
C(44)-C(43)-H(17)	119,8
C(41)-C(43)-H(17)	119,8

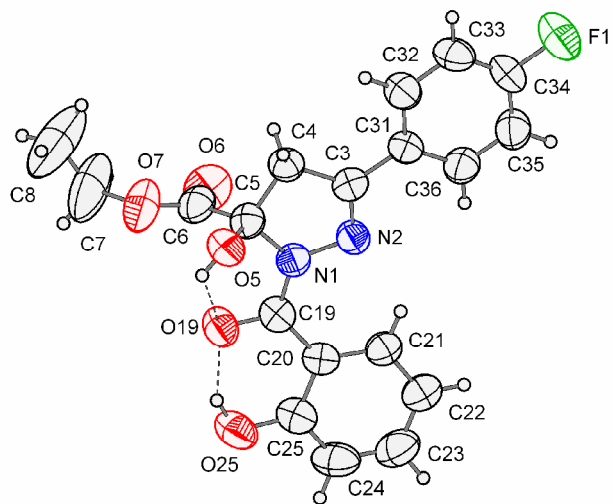
---

Ângulos torcionais (°) do composto **2e**.

---

C(14)-C(13)-O(12)-C(1)	-158,6(5)
C(13B)-O(12B)-C(1)-O(11)	52,5(12)
C(13B)-O(12B)-C(1)-O(12)	-44(2)
C(13B)-O(12B)-C(1)-C(2)	-143,6(7)
C(13)-O(12)-C(1)-O(11)	-21,2(10)
C(13)-O(12)-C(1)-O(12B)	78(3)
C(13)-O(12)-C(1)-C(2)	166,0(6)
O(11)-C(1)-C(2)-O(2)	-150,03(17)
O(12B)-C(1)-C(2)-O(2)	26,0(7)
O(12)-C(1)-C(2)-O(2)	2,7(4)
O(11)-C(1)-C(2)-C(3)	7,8(2)
O(12B)-C(1)-C(2)-C(3)	-156,1(6)
O(12)-C(1)-C(2)-C(3)	-179,5(4)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	1,5(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-176,02(15)
C(2)-C(3)-C(4)-O(41)	172,63(15)
C(2)-C(3)-C(4)-C(41)	-6,4(3)
C(3)-C(4)-O(41)-C(42)	-3,0(2)
C(41)-C(4)-O(41)-C(42)	176,18(15)
O(41)-C(4)-C(41)-C(47)	-47,36(18)
C(3)-C(4)-C(41)-C(47)	131,75(17)
O(41)-C(4)-C(41)-C(43)	128,85(15)
C(3)-C(4)-C(41)-C(43)	-52,0(2)
C(43)-C(41)-C(47)-C(46)	1,1(2)
C(4)-C(41)-C(47)-C(46)	177,43(15)
C(41)-C(47)-C(46)-C(45)	-1,2(3)
C(47)-C(46)-C(45)-F(45)	-179,40(15)
C(47)-C(46)-C(45)-C(44)	0,3(3)
C(46)-C(45)-C(44)-C(43)	0,6(3)
F(45)-C(45)-C(44)-C(43)	-179,71(14)
C(45)-C(44)-C(43)-C(41)	-0,6(2)
C(47)-C(41)-C(43)-C(44)	-0,2(2)
C(4)-C(41)-C(43)-C(44)	-176,38(14)

---



ORTEP do composto **6e**.

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **6e**.

---

C(25)-O(25)	1,351(3)
C(25)-C(24)	1,383(3)
C(25)-C(20)	1,408(3)
O(25)-H(25)	0,8200
C(24)-C(23)	1,369(3)
C(24)-H(24)	0,9300
C(23)-C(22)	1,374(3)
C(23)-H(23)	0,9300
C(22)-C(21)	1,376(3)
C(22)-H(22)	0,9300
C(21)-C(20)	1,389(3)
C(21)-H(21)	0,9300
C(20)-C(19)	1,482(3)
C(19)-O(19)	1,260(2)
C(19)-N(1)	1,351(3)
N(1)-N(2)	1,392(2)
N(1)-C(5)	1,480(2)

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **6e** (continuação).

---

N(2)-C(3)	1,286(2)
C(3)-C(31)	1,464(3)
C(3)-C(4)	1,501(3)
C(31)-C(36)	1,386(3)
C(31)-C(32)	1,387(3)
C(36)-C(35)	1,370(3)
C(36)-H(36)	0,9300
C(35)-C(34)	1,378(3)
C(35)-H(35)	0,9300
C(34)-C(33)	1,356(3)
C(34)-F(1)	1,382(2)
C(33)-C(32)	1,380(3)
C(33)-H(33)	0,9300
C(32)-H(32)	0,9300
C(4)-C(5)	1,525(3)
C(4)-H(4B)	0,9700
C(4)-H(4A)	0,9700
C(5)-O(5)	1,395(2)
C(5)-C(6)	1,537(3)
O(5)-H(5)	0,8200
C(6)-O(6)	1,194(3)
C(6)-O(7)	1,320(3)
O(7)-C(7)	1,475(3)
C(7)-C(8)	1,304(4)
C(7)-H(7A)	0,9700
C(7)-H(7B)	0,9700
C(8)-H(8B)	0,9600
C(8)-H(8A)	0,9600
C(8)-H(8C)	0,9600
O(25)-C(25)-C(24)	117,1(2)
O(25)-C(25)-C(20)	123,0(2)
C(24)-C(25)-C(20)	119,9(2)
C(25)-O(25)-H(25)	109,5

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **6e** (continuação).

---

C(23)-C(24)-C(25)	120,9(2)
C(23)-C(24)-H(24)	119,6
C(25)-C(24)-H(24)	119,6
C(24)-C(23)-C(22)	120,2(2)
C(24)-C(23)-H(23)	119,9
C(22)-C(23)-H(23)	119,9
C(23)-C(22)-C(21)	119,6(2)
C(23)-C(22)-H(22)	120,2
C(21)-C(22)-H(22)	120,2
C(22)-C(21)-C(20)	121,8(2)
C(22)-C(21)-H(21)	119,1
C(20)-C(21)-H(21)	119,1
C(21)-C(20)-C(25)	117,7(2)
C(21)-C(20)-C(19)	125,0(2)
C(25)-C(20)-C(19)	117,4(2)
O(19)-C(19)-N(1)	114,74(19)
O(19)-C(19)-C(20)	120,4(2)
N(1)-C(19)-C(20)	124,9(2)
C(19)-N(1)-N(2)	125,61(17)
C(19)-N(1)-C(5)	121,33(17)
N(2)-N(1)-C(5)	112,83(16)
C(3)-N(2)-N(1)	107,83(16)
N(2)-C(3)-C(31)	121,18(18)
N(2)-C(3)-C(4)	114,12(18)
C(31)-C(3)-C(4)	124,62(18)
C(36)-C(31)-C(32)	118,6(2)
C(36)-C(31)-C(3)	120,54(19)
C(32)-C(31)-C(3)	120,79(19)
C(35)-C(36)-C(31)	121,1(2)
C(35)-C(36)-H(36)	119,5
C(31)-C(36)-H(36)	119,5
C(36)-C(35)-C(34)	118,4(2)
C(36)-C(35)-H(35)	120,8

---



Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **6e** (continuação).

---

C(34)-C(35)-H(35)	120,8
C(33)-C(34)-C(35)	122,5(2)
C(33)-C(34)-F(1)	119,4(2)
C(35)-C(34)-F(1)	118,1(2)
C(34)-C(33)-C(32)	118,5(2)
C(34)-C(33)-H(33)	120,7
C(32)-C(33)-H(33)	120,7
C(33)-C(32)-C(31)	120,9(2)
C(33)-C(32)-H(32)	119,5
C(31)-C(32)-H(32)	119,5
C(3)-C(4)-C(5)	103,01(16)
C(3)-C(4)-H(4B)	111,2
C(5)-C(4)-H(4B)	111,2
C(3)-C(4)-H(4A)	111,2
C(5)-C(4)-H(4A)	111,2
H(4B)-C(4)-H(4A)	109,1
O(5)-C(5)-N(1)	112,16(16)
O(5)-C(5)-C(4)	108,84(16)
N(1)-C(5)-C(4)	101,42(15)
O(5)-C(5)-C(6)	114,50(18)
N(1)-C(5)-C(6)	108,45(17)
C(4)-C(5)-C(6)	110,70(17)
C(5)-O(5)-H(5)	109,5
O(6)-C(6)-O(7)	125,7(2)
O(6)-C(6)-C(5)	122,7(2)
O(7)-C(6)-C(5)	111,4(2)
C(6)-O(7)-C(7)	115,3(2)
C(8)-C(7)-O(7)	114,7(3)
C(8)-C(7)-H(7A)	108,6
O(7)-C(7)-H(7A)	108,6
C(8)-C(7)-H(7B)	108,6
O(7)-C(7)-H(7B)	108,6
H(7A)-C(7)-H(7B)	107,6

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **6e** (continuação).

---

C(7)-C(8)-H(8B)	109,5
C(7)-C(8)-H(8A)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8A)	109,5
C(7)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109,5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109,5

---

Ângulos torcionais (°) do composto **6e**.

---

O(25)-C(25)-C(24)-C(23)	178,8(2)
C(20)-C(25)-C(24)-C(23)	-1,5(3)
C(25)-C(24)-C(23)-C(22)	0,6(4)
C(24)-C(23)-C(22)-C(21)	0,0(4)
C(23)-C(22)-C(21)-C(20)	0,4(3)
C(22)-C(21)-C(20)-C(25)	-1,2(3)
C(22)-C(21)-C(20)-C(19)	178,39(18)
O(25)-C(25)-C(20)-C(21)	-178,55(19)
C(24)-C(25)-C(20)-C(21)	1,8(3)
O(25)-C(25)-C(20)-C(19)	1,8(3)
C(24)-C(25)-C(20)-C(19)	-177,91(19)
C(21)-C(20)-C(19)-O(19)	177,25(19)
C(25)-C(20)-C(19)-O(19)	-3,1(3)
C(21)-C(20)-C(19)-N(1)	-4,0(3)
C(25)-C(20)-C(19)-N(1)	175,63(18)
O(19)-C(19)-N(1)-N(2)	177,65(17)
C(20)-C(19)-N(1)-N(2)	-1,2(3)
O(19)-C(19)-N(1)-C(5)	3,5(3)
C(20)-C(19)-N(1)-C(5)	-175,28(17)
C(19)-N(1)-N(2)-C(3)	179,52(18)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	-5,9(2)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	-176,89(16)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	-0,1(2)
N(2)-C(3)-C(31)-C(36)	5,9(3)
C(4)-C(3)-C(31)-C(36)	-170,55(19)
N(2)-C(3)-C(31)-C(32)	-177,87(18)
C(4)-C(3)-C(31)-C(32)	5,7(3)
C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	-0,5(3)
C(3)-C(31)-C(36)-C(35)	175,86(19)
C(31)-C(36)-C(35)-C(34)	0,2(3)
C(36)-C(35)-C(34)-C(33)	0,8(3)
C(36)-C(35)-C(34)-F(1)	-178,78(19)
C(35)-C(34)-C(33)-C(32)	-1,5(3)

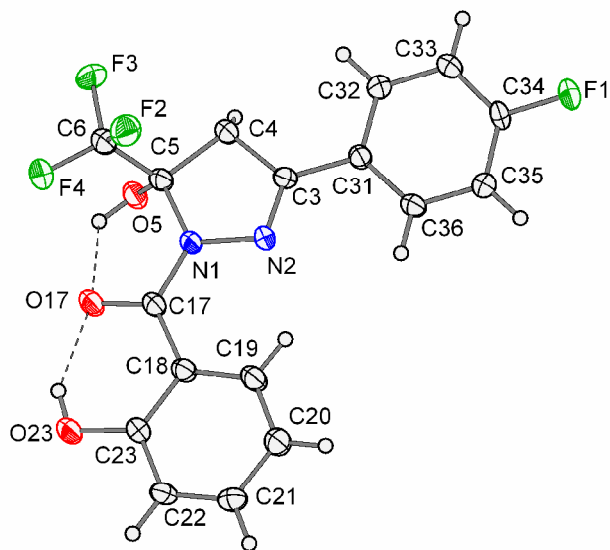
---

Ângulos torcionais (°) do composto **6e** (continuação).

---

F(1)-C(34)-C(33)-C(32)	178,07(19)
C(34)-C(33)-C(32)-C(31)	1,2(3)
C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	-0,3(3)
C(3)-C(31)-C(32)-C(33)	-176,57(19)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	5,6(2)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	-177,75(17)
C(19)-N(1)-C(5)-O(5)	67,8(2)
N(2)-N(1)-C(5)-O(5)	-107,05(18)
C(19)-N(1)-C(5)-C(4)	-176,25(17)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	8,9(2)
C(19)-N(1)-C(5)-C(6)	-59,7(2)
N(2)-N(1)-C(5)-C(6)	125,51(18)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	110,37(17)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-8,02(19)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-122,95(18)
O(5)-C(5)-C(6)-O(6)	-170,5(2)
N(1)-C(5)-C(6)-O(6)	-44,5(3)
C(4)-C(5)-C(6)-O(6)	66,0(3)
O(5)-C(5)-C(6)-O(7)	13,9(3)
N(1)-C(5)-C(6)-O(7)	140,02(19)
C(4)-C(5)-C(6)-O(7)	-109,5(2)
O(6)-C(6)-O(7)-C(7)	2,6(4)
C(5)-C(6)-O(7)-C(7)	178,0(2)
C(6)-O(7)-C(7)-C(8)	-124,0(4)

---



ORTEP composto **7e**.

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **7e**.

---

N(1)-C(17)	1,3791(18)
N(1)-N(2)	1,4008(17)
N(1)-C(5)	1,4915(19)
N(2)-C(3)	1,2862(18)
C(3)-C(31)	1,466(2)
C(3)-C(4)	1,493(2)
C(4)-C(5)	1,535(2)
C(4)-H(4A)	0,9900
C(4)-H(4B)	0,9900
C(5)-O(5)	1,4013(18)
C(5)-C(6)	1,537(2)
O(5)-H(5)	0,8400
C(6)-F(4)	1,3295(18)
C(6)-F(2)	1,3442(19)
C(6)-F(3)	1,3464(18)
C(17)-O(17)	1,2489(18)
C(17)-C(18)	1,483(2)

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **7e** (continuação).

---

C(23)-O(23)	1,3518(18)
C(23)-C(22)	1,399(2)
C(23)-C(18)	1,423(2)
C(22)-C(21)	1,371(2)
C(22)-H(22)	0,9500
C(21)-C(20)	1,391(2)
C(21)-H(21)	0,9500
C(18)-C(19)	1,404(2)
C(20)-C(19)	1,378(2)
C(20)-H(20)	0,9500
C(19)-H(19)	0,9500
O(23)-H(23)	0,8400
C(31)-C(32)	1,394(2)
C(31)-C(36)	1,398(2)
C(36)-C(35)	1,385(2)
C(36)-H(36)	0,9500
C(32)-C(33)	1,384(2)
C(32)-H(32)	0,9500
C(34)-F(1)	1,3645(17)
C(34)-C(33)	1,372(2)
C(34)-C(35)	1,382(2)
C(33)-H(33)	0,9500
C(35)-H(35)	0,9500
C(17)-N(1)-N(2)	122,98(12)
C(17)-N(1)-C(5)	122,21(12)
N(2)-N(1)-C(5)	111,79(11)
C(3)-N(2)-N(1)	108,52(12)
N(2)-C(3)-C(31)	121,93(14)
N(2)-C(3)-C(4)	114,37(14)
C(31)-C(3)-C(4)	123,70(13)
C(3)-C(4)-C(5)	103,07(12)
C(3)-C(4)-H(4A)	111,2
C(5)-C(4)-H(4A)	111,2

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **7e** (continuação).

---

C(3)-C(4)-H(4B)	111,2
C(5)-C(4)-H(4B)	111,2
H(4A)-C(4)-H(4B)	109,1
O(5)-C(5)-N(1)	113,53(12)
O(5)-C(5)-C(4)	109,54(13)
N(1)-C(5)-C(4)	101,74(12)
O(5)-C(5)-C(6)	109,85(13)
N(1)-C(5)-C(6)	112,48(13)
C(4)-C(5)-C(6)	109,35(13)
C(5)-O(5)-H(5)	109,5
F(4)-C(6)-F(2)	107,56(14)
F(4)-C(6)-F(3)	106,28(13)
F(2)-C(6)-F(3)	106,58(13)
F(4)-C(6)-C(5)	115,37(14)
F(2)-C(6)-C(5)	111,09(13)
F(3)-C(6)-C(5)	109,51(13)
O(17)-C(17)-N(1)	115,37(13)
O(17)-C(17)-C(18)	120,77(13)
N(1)-C(17)-C(18)	123,84(13)
O(23)-C(23)-C(22)	115,34(13)
O(23)-C(23)-C(18)	124,44(14)
C(22)-C(23)-C(18)	120,21(14)
C(21)-C(22)-C(23)	120,83(14)
C(21)-C(22)-H(22)	119,6
C(23)-C(22)-H(22)	119,6
C(22)-C(21)-C(20)	119,95(15)
C(22)-C(21)-H(21)	120,0
C(20)-C(21)-H(21)	120,0
C(19)-C(18)-C(23)	116,98(14)
C(19)-C(18)-C(17)	125,61(14)
C(23)-C(18)-C(17)	117,41(14)
C(19)-C(20)-C(21)	119,99(15)
C(19)-C(20)-H(20)	120,0

---

Comprimentos (Å) e ângulos de ligações (°) do composto **7e** (continuação).

---

C(21)-C(20)-H(20)	120,0
C(20)-C(19)-C(18)	122,03(15)
C(20)-C(19)-H(19)	119,0
C(18)-C(19)-H(19)	119,0
C(23)-O(23)-H(23)	109,5
C(32)-C(31)-C(36)	119,09(14)
C(32)-C(31)-C(3)	120,08(14)
C(36)-C(31)-C(3)	120,83(14)
C(35)-C(36)-C(31)	120,53(14)
C(35)-C(36)-H(36)	119,7
C(31)-C(36)-H(36)	119,7
C(33)-C(32)-C(31)	121,01(15)
C(33)-C(32)-H(32)	119,5
C(31)-C(32)-H(32)	119,5
F(1)-C(34)-C(33)	118,23(14)
F(1)-C(34)-C(35)	118,54(14)
C(33)-C(34)-C(35)	123,23(14)
C(34)-C(33)-C(32)	118,00(15)
C(34)-C(33)-H(33)	121,0
C(32)-C(33)-H(33)	121,0
C(34)-C(35)-C(36)	118,11(14)
C(34)-C(35)-H(35)	120,9
C(36)-C(35)-H(35)	120,9

---



Ângulos torcionais (°) do composto **7e**.

---

C(17)-N(1)-N(2)-C(3)	165,10(14)
C(5)-N(1)-N(2)-C(3)	4,42(17)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	-179,66(13)
N(1)-N(2)-C(3)-C(4)	0,43(18)
N(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-4,76(18)
C(31)-C(3)-C(4)-C(5)	175,34(14)
C(17)-N(1)-C(5)-O(5)	-50,24(19)
N(2)-N(1)-C(5)-O(5)	110,61(14)
C(17)-N(1)-C(5)-C(4)	-167,83(14)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	-6,98(16)
C(17)-N(1)-C(5)-C(6)	75,29(18)
N(2)-N(1)-C(5)-C(6)	-123,86(13)
C(3)-C(4)-C(5)-O(5)	-113,89(14)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	6,54(16)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	125,68(14)
O(5)-C(5)-C(6)-F(4)	52,66(17)
N(1)-C(5)-C(6)-F(4)	-74,85(18)
C(4)-C(5)-C(6)-F(4)	172,91(13)
O(5)-C(5)-C(6)-F(2)	175,40(12)
N(1)-C(5)-C(6)-F(2)	47,89(17)
C(4)-C(5)-C(6)-F(2)	-64,36(16)
O(5)-C(5)-C(6)-F(3)	-67,15(16)
N(1)-C(5)-C(6)-F(3)	165,34(12)
C(4)-C(5)-C(6)-F(3)	53,10(17)
N(2)-N(1)-C(17)-O(17)	-165,49(14)
C(5)-N(1)-C(17)-O(17)	-6,8(2)
N(2)-N(1)-C(17)-C(18)	16,1(2)
C(5)-N(1)-C(17)-C(18)	174,84(14)
O(23)-C(23)-C(22)-C(21)	-179,52(15)
C(18)-C(23)-C(22)-C(21)	-0,2(2)
C(23)-C(22)-C(21)-C(20)	0,4(3)
O(23)-C(23)-C(18)-C(19)	178,99(15)
C(22)-C(23)-C(18)-C(19)	-0,2(2)

---

Ângulos torcionais (°) do composto **7e** (continuação).

---

O(23)-C(23)-C(18)-C(17)	-1,6(2)
C(22)-C(23)-C(18)-C(17)	179,18(15)
O(17)-C(17)-C(18)-C(19)	177,98(16)
N(1)-C(17)-C(18)-C(19)	-3,7(3)
O(17)-C(17)-C(18)-C(23)	-1,4(2)
N(1)-C(17)-C(18)-C(23)	176,91(14)
C(22)-C(21)-C(20)-C(19)	-0,1(3)
C(21)-C(20)-C(19)-C(18)	-0,4(3)
C(23)-C(18)-C(19)-C(20)	0,5(2)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-178,82(17)
N(2)-C(3)-C(31)-C(32)	-171,20(14)
C(4)-C(3)-C(31)-C(32)	8,7(2)
N(2)-C(3)-C(31)-C(36)	8,8(2)
C(4)-C(3)-C(31)-C(36)	-171,31(16)
C(32)-C(31)-C(36)-C(35)	1,0(2)
C(3)-C(31)-C(36)-C(35)	-179,01(14)
C(36)-C(31)-C(32)-C(33)	-1,6(2)
C(3)-C(31)-C(32)-C(33)	178,40(15)
F(1)-C(34)-C(33)-C(32)	-179,12(14)
C(35)-C(34)-C(33)-C(32)	0,5(3)
C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	0,9(3)
F(1)-C(34)-C(35)-C(36)	178,55(14)
C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	-1,1(3)
C(31)-C(36)-C(35)-C(34)	0,3(2)

---

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.