



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS

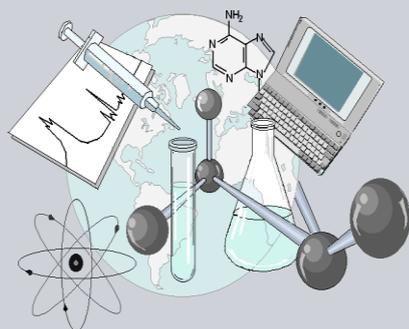
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Estudo da Regioquímica da Ciclocondensação de
Enaminodicetona Frente à Hidrazinas: Síntese de Pirazóis,
Pirazolopiridazinonas e Derivados com Potencial
Atividade Antitumoral**

Dissertação apresentada por
Michael Jackson Vieira da Silva ao
Programa de Pós-Graduação em
Química do Departamento de
Química do Centro de Ciências
Exatas da Universidade Estadual de
Maringá como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre
em Química

**C
C
E**



**Centro de
Ciências Exatas**

MARINGÁ, ABRIL/2014



Universidade Estadual de Maringá
Centro de Ciências Exatas/Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química - PQU

**Estudo da regioquímica da ciclocondensação de
Enaminodicetona Frente à Hidrazinas: Síntese de Pirazóis,
Pirazolopiridazinonas e Derivados com Potencial
Atividade Antitumoral**

Mestrando: Michael Jackson Vieira da Silva

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Andréia Rosa

Maringá, Abril de 2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)

S586e Silva, Michael Jackson Vieira da
Estudo da regioquímica da ciclocondensação de enaminodicetona frente à hidrazinas: síntese de pirazóis, pirazolopiridazinonas e derivados com potencial atividade antitumoral / Michael Jackson Vieira da Silva. -- Maringá, 2014.
169 f. : il. color., figs., tabs. + Anexos

Orientador: Prof.^a Dr.^a Fernanda Andreia Rosa.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2014.

1. Química orgânica. 2. β -enaminodicetona. 3. Pirazóis. 4. pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas. I. Rosa, Fernanda Andreia, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD 21.ed. 547

MN-001688

Um dia você aprende... Que o tempo não é algo que possa voltar. Portanto, plante seu jardim e decore sua alma, em vez de esperar que alguém lhe traga flores.

(William Shakespeare)

À minha orientadora e grande amiga Prof^a.
Dr^a. **Fernanda A. Rosa**, pela oportunidade
de realizar este trabalho, bem como o
crescimento profissional e pessoal
alcançados. A todos os meus familiares, em
especial aos meus pais **Walcineia M. da
Silva** e **Mauro V. da Silva**, mesmo
distantes, pelo total apoio em todas as
minhas decisões, incentivo, carinho e
dedicação.

AGRADECIMENTOS

- A todo do corpo docente do programa de pós-graduação em química da Universidade Estadual de Maringá, em especial aos professores **Emerson Meyer, Maria Helena Sarragiotto e Ernani Abicht Basso** pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho;
- Aos colegas e amigos do laboratório, **Davana S. Gonçalves, Diego A. dos S. Yamazaki, Mariane C. Bagatin, Narcimário P. Coelho, Thiago de C. Rozada, Thiago F. de Souza e Ulisses Z. Melo**, obrigado pelo acolhimento, amizade e convivência;
- Aos alunos de iniciação científica **Daniela H. Arita, Thais Pavani, Breno R. M. Oliveira, Rai G. M. da Silva e Carolina D. L. Norato** pela colaboração no trabalho experimental, convivência e amizade;
- Aos colegas do laboratório da professora Maria Helena Sarragiotto, pelos empréstimos de materiais e pelas agradáveis “conversas no corredor do bloco 31”;
- A professora **Debora Cristina Baldoqui** pela amizade e incentivo;
- A **Camila S. S. Tozatti, Juliana C. G. Moraes e Sabrina A. A. Batista** pelo apoio, incentivo e amizade;
- A **Ivânia T. A. Schuquel e Ana Maria A. Barelli** pelas análises de RMN, convivência e amizade;
- Aos órgãos financiadores CAPES, CNPQ e Fundação Araucária, pelo incentivo à pesquisa;
- E, sobretudo a minha orientadora Prof^a. Dr^a. **Fernanda Andreia Rosa**, pela oportunidade, confiança e dedicação. Por estar sempre disponível a ajudar e dar bons conselhos. Pela determinação e esforço em proporcionar tudo que foi necessário para a realização deste trabalho. O meu muito obrigado professora e AMIGA!



Universidade Estadual de Maringá

Centro de Ciências Exatas/Departamento de Química

Programa de Pós-Graduação em Química - PQU

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Michael Jackson Vieira da Silva**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 25 de abril de 2014.

COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Fernanda Andréa Rosa
Presidente - DQI/UEM

Profa. Dra. Maria Helena Sarragiotto
Membro - DQI/UEM

Prof. Dr. Cristiano Raminelli
Membro - UFSP

RESUMO

Estudo da Regioquímica da Ciclocondensação de Enaminodicetona Frente à Hidrazinas: Síntese de Pirazóis, Pirazolopiridazinonas e Derivados com Potencial Atividade Antitumoral

A obtenção do novo e versátil bloco precursor para síntese de heterociclos, β -enaminodicetona [EtCO₂C(O)C(=CHNMe₂)C(O)CO₂Et] (62%), foi possível a partir da reação de C-acilação da β -enaminocetona secundária [EtCO₂C(O)C(=CHNMe₂)] com cloreto de etil oxalila, em piridina, a baixa temperatura. A reação de ciclocondensação de tal precursor com monohidrato de hidrazina, fenilhidrazina e 4-clorofenilhidrazina, foi regioseletiva, levando à obtenção dos heterociclos 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazóis 1(R¹)-substituído (R¹= H, Ph, 4-ClC₆H₄) (67-75%), caracterizados através de técnicas de RMN como regioisômeros-1,5. Uma série de heterociclos fundidos 4-carboxietil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-onas 1(R¹),6(R²)-substituídos (R¹= Ph e 4-ClC₆H₄; R²= H, Ph, 4-ClC₆H₄), foi sintetizada a partir de dois caminhos reacionais: através da reação do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol 1(R¹)-substituídos com monohidrato de hidrazina, fenilhidrazina e 4-clorofenilhidrazina, sob refluxo de etanol, e catálise ácida (AcOH), quando R¹≠R² (69-89%), e através de metodologia *one-pot* a partir do bloco precursor β -enaminodicetona com fenilhidrazina e 4-clorofenilhidrazina, sob refluxo de etanol, e catálise ácida (AcOH), quando R¹=R² (53-65%). Os intermediários da reação da síntese dos compostos pirazolo[3,4-d]piridazinonas, hidrazonil-pirazóis, foram isolados e caracterizados como estereoisômeros *E* e *Z*, os quais, através de testes de reatividade, proporcionaram o entendimento do mecanismo da reação, que se procede apenas através do estereoisômero *E*. Também, foi realizado a síntese de derivados N-acilhidrazínico (98%) e N-acilhidrazônico (96%) do composto pirazolo[3,4-d]piridazinona, demonstrando o potencial sintético do bloco precursor β -enaminodicetona na síntese orgânica.

Palavras chave: β -enaminodicetona, reação de ciclocondensação, regioquímica, pirazol, pirazolo[3,4-d]piridazinona.

ABSTRACT

Study of the Regiochemistry of the Enaminodiketone Cyclocondensation Front Hydrazines: Synthesis of Pyrazoles, Pyrazolopyridazinones and Derivatives with Potential Antitumoral Activity

The new and versatile precursor block [EtCO₂C(O)C(=CHNMe₂)C(O)CO₂Et] (62%) for the synthesis of heterocycles was obtained from the C-acylation reaction of secondary β-enaminoketone [EtCO₂C(O)C(=CHNMe₂)] with ethyl oxalyl chloride in pyridine and low temperature. The cyclocondensation reaction of such precursor with hydrazine monohydrate, phenylhydrazine and 4-chlorophenylhydrazine was regioselective leading to the heterocycles 5-carboxyethyl-4-[(oxo)acethylethoxy]-1H-pyrazoles 1(R¹)-substituted (R¹= H, Ph, 4-ClC₆H₄) (67-75%) characterized using NMR techniques as regioisomers-1,5. A set of fused heterocycles 4-carboxyethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyridazin-7-ones 1(R¹),6(R²)-substituted (R¹= Ph e 4-ClC₆H₄; R²= H, Ph, 4-ClC₆H₄) was synthesized from two reaction paths: by the reaction of 5-carboxyethyl-4-[(oxo)acethylethoxy]-1H-pyrazole 1(R¹)-substituted with hydrazine monohydrate, phenylhydrazine and 4-chlorophenylhydrazine under ethanol reflux and acid catalysis (AcOH) when R¹≠R² (69-89%) and using an one-pot methodology from the precursor block β-enaminodiketone with phenylhydrazine and 4-chlorophenylhydrazine under ethanol reflux and acid catalysis (AcOH) when R¹=R² (53-65%). The hydrazonyl pyrazoles that are intermediates in the synthesis of compounds pyrazolo[3,4-d]pyridazinones were isolated and characterized as *E* and *Z* stereoisomers which, by tests of reactivity afford the understanding of the reaction mechanism, which proceeds only through the stereoisomer *E*. Synthesis of N-acylhydrazine derivative (98%) and N-acylhydrazone derivative (96%) of the compound pyrazolo[3,4-d]pyridazinone was also conducted, demonstrating the synthetic potential of the precursor block β-enaminodiketone in organic synthesis.

Key Words: β-enaminodiketone, cyclocondensation reaction, regiochemistry, pyrazole, pyrazolo[3,4-d]pyridazinone.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	01
1.1.	Introdução	02
1.2.	Objetivos	05
2.	REVISÃO DA LITERATURA	08
2.1.	Síntese de Pirazóis a partir de β-enaminodicetonas	09
2.2.	Síntese de Pirazolo[3,4-<i>d</i>]piridazinona a partir de Pirazóis Polifuncionalizados com Hidrazinas	12
3.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	17
3.1.	Numeração e Nomenclatura dos Compostos	19
3.2.	Síntese dos Compostos	22
3.2.1.	Bloco precursor β -enaminodicetona (2).....	22
3.2.2.	Pirazóis polifuncionalizados (3a-c): estudo da regioquímica da reação de β -enaminodicetona (2) com hidrazinas.....	24
3.2.3.	Síntese e isolamento dos intermediários hidrazonil-pirazóis 4b(E/Z)	27
3.2.4.	Pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas (5).....	29
3.2.5.	Derivado <i>N</i> -acilidrazônico (7i).....	34
3.3.	Caracterização Estrutural e Propriedades Físicas	36
3.3.1.	Bloco precursor β -enaminodicetona (2).....	36
3.3.2.	Pirazóis polifuncionalizados (3a-c).....	38
3.3.3.	Intermediários hidrazonil-pirazóis 4b(E/Z)	39
3.3.4.	Pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas (5b,c,e,f,h,i).....	42
3.3.5.	Hidrazida-pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinona (6i).....	43

3.3.6.	Derivado <i>N</i> -acilidrazônico (7i).....	43
4.	CONCLUSÕES	50
5.	PARTE EXPERIMENTAL	53
5.1.	Instrumentação e Reagentes	54
5.2.	Técnicas de Síntese	55
5.2.1.	Composto 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila (2).....	55
5.2.2.	Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol e 1-substituídos (3a-c).....	55
5.2.3.	Procedimento para síntese para mistura dos estereoisômeros 5-carboxietil-4-[(1 <i>E/Z</i>)-2-etoxi-2-oxo-feniletahidrazonil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (4b(E/Z)).....	56
5.2.4.	Procedimento geral para síntese dos 4-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazim-7-ona 1,6-disubstituídos (5b,c).....	57
5.2.5.	Procedimento geral para síntese dos 4-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazim-7-ona 1-substituídos 6-substituídos (5e,f,h,i).....	57
5.2.6.	Procedimento para síntese do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i).....	58
5.2.7.	Procedimento para síntese do 4-{carbo[(2 <i>E</i>)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (7i).....	58
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	20-22
Tabela 2 - Condições reacionais empregadas para otimização da síntese do pirazol polifuncionalizado 3	26
Tabela 3 - Otimização da síntese dos compostos hidrazonil-pirazóis 4b(E/Z)	28
Tabela 4 - Otimização da síntese <i>one-pot</i> dos compostos pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas (5b,c) a partir do bloco precursor 2	32
Tabela 5 - Otimização da síntese dos compostos pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas (5e,f,h,i) a partir do pirazol polifuncionalizado (3b,c).....	33
Tabela 6 - Otimização da síntese do composto carbohidrazinil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinona (6i).....	35
Tabela 7 - Rendimentos, peso molecular (PM) e faixa de fusão (°C).....	46
Tabela 8 - Dados de RMN de ¹ H e de ¹³ C dos compostos sintetizados.....	47-49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 .	Estrutura química de fármacos contendo núcleos heterocíclicos.....	02
Figura 2 .	Núcleos pirazolínicos e piridazinônico relatados na literatura com atividade antitumoral.....	03
Figura 3 .	Numeração da série de compostos.....	19
Figura 4 .	Nomenclatura da classe de compostos pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinona - 5e	20
Figura 5 .	Espectro de RMN de ¹ H do composto β-enaminodicetona (2).....	36
Figura 6 .	Espectro de RMN de ¹³ C do composto β-enaminodicetona (2).....	37
Figura 7 .	Espectros de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e análise [ESI(+)-MS/MS] do bloco precursor β-enaminodicetona (2).....	38
Figura 8 .	Principais fragmentações detectadas via espectrometria de massas da série de pirazóis (3a-c).....	39
Figura 9 .	Correlação espacial observada via NOESY do grupo amínico para os estereoisômeros E e Z	41
Figura 10 .	Correlação espacial observada via NOESY para o derivado <i>N</i> -acilidrazônico (7i).....	45
Figura 11 .	Principais fragmentações detectadas via espectrometria de massas para os compostos 6i e 7i	46
Figura 12 .	Espectro de RMN de ¹ H do (<i>E</i>)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila (1) em CDCl ₃	67
Figura 13 .	Espectro de RMN de ¹³ C do (<i>E</i>)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila (1) em CDCl ₃	68
Figura 14 .	Espectro de RMN de ¹ H do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila (2) em CDCl ₃	69

Figura 15 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila (2) em CDCl_3	70
Figura 16 .	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3a) em CDCl_3	71
Figura 17 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3a) em CDCl_3	72
Figura 18 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3a) em CDCl_3	73
Figura 19 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3a) em CDCl_3	74
Figura 20 .	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	75
Figura 21 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	76
Figura 22 .	Espectro de RMN NOESY 1D do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	77
Figura 23 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	78
Figura 24 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	79
Figura 25 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (3b) em CDCl_3	80
Figura 26 .	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3c) em CDCl_3	81
Figura 27 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3c) em CDCl_3	82

- Figura 28 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl₃.....83
- Figura 29 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl₃.....84
- Figura 30 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl₃.....85
- Figura 31 .** Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....86
- Figura 32 .** Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....87
- Figura 33 .** Espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....88
- Figura 34 .** Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....89
- Figura 35 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....90
- Figura 36 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....91
- Figura 37 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....92
- Figura 38 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃.....93
- Figura 39 .** Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-N-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....94
- Figura 40 .** Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-N-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....95

- Figura 41 .** Espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....96
- Figura 42 .** Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....97
- Figura 43 .** Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....98
- Figura 44 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....99
- Figura 45 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....100
- Figura 46 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....101
- Figura 47 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....102
- Figura 48 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl₃.....103
- Figura 49 .** Espectro de RMN de ¹H do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....104
- Figura 50 .** Espectro de RMN de ¹³C do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....105
- Figura 51 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....106
- Figura 52 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....107
- Figura 53 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....108

- Figura 54 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃.....109
- Figura 55 .** Espectro de RMN de ¹H do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....110
- Figura 56 .** Espectro de RMN de ¹³C do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....111
- Figura 57 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....112
- Figura 58 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....112
- Figura 59 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....114
- Figura 60 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃.....115
- Figura 61 .** Espectro de RMN de ¹H do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....116
- Figura 62 .** Espectro de RMN de ¹³C do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....117
- Figura 63 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....118
- Figura 64 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....119
- Figura 65 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....120
- Figura 66 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃.....121

Figura 67 .	Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	122
Figura 68 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	123
Figura 69 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	124
Figura 70 .	Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	125
Figura 71 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	126
Figura 72 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	127
Figura 73 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f) em DMSO- d_6	128
Figura 74 .	Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	129
Figura 75 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	130
Figura 76 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	131
Figura 77 .	Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	132
Figura 78 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	133
Figura 79 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h) em DMSO- d_6	134

Figura 80 .	Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	135
Figura 81 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	136
Figura 82 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	137
Figura 83 .	Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	138
Figura 84 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	139
Figura 85 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i) em CDCl_3	140
Figura 86 .	Espectro de RMN de ^1H do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	141
Figura 87 .	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	142
Figura 88 .	Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	143
Figura 89 .	Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	144
Figura 90 .	Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	145
Figura 91 .	Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i) em $\text{DMSO-}d_6$	146
Figura 92 .	Espectro de RMN de ^1H do 4-{carbo[(2 <i>E</i>)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (7i) em $\text{DMSO-}d_6$	147

- Figura 93 .** Espectro de RMN de ^{13}C do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6148
- Figura 94 .** Espectro de RMN 2D NOESY do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6149
- Figura 95 .** Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6150
- Figura 96 .** Espectro de RMN 2D HSQC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6151
- Figura 97 .** Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6152
- Figura 98 .** Espectro de RMN 2D HMBC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6153
- Figura 99 .** Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6154
- Figura 100 .** (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila (**2**).....156
- Figura 101 .** (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3a**).....157
- Figura 102 .** (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1*H*-pirazol (**3b**).....158

Figura 103 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol (3c).....	159
Figura 104 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(1 <i>E</i>)-2 etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (4b(E)).....	160
Figura 105 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(1 <i>Z</i>)-2 etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol (4b(Z)).....	161
Figura 106 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1,6-difenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5b).....	162
Figura 107 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5c).....	163
Figura 108 .	Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5e).....	164
Figura 109 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5f).....	165
Figura 110 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5h).....	166
Figura 111 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (5i).....	167
Figura 112 .	(a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (6i).....	168

Figura 113 . (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**).....169

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido acético;
BF₃.MeOH	Trifluoreto de boro em metanol;
Bn	Benzila;
Cat.	Catalisador;
CC	Cromatografia em Coluna;
CCD	Cromatografia em Camada Delgada;
DMFDEA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dietil acetal;
DMSO	Dimetilsulfóxido;
Eq.	Equivalente;
EtOH	Etanol;
Hz	Hertz;
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> ;
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> ;
HT29	Células de adenocarcinoma de colo;
<i>J</i>	Constante de acoplamento;
MCF-7	Células de adenocarcinoma de mama humano;
MeCN	Acetonitrila;
m/z	Relação massa carga em espectrometria de massas;
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i> ;
p.f.	Ponto de fusão;
PM	peso molecular;
PPA	Ácido polifosfórico;
ppm	parte por milhão;
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio;
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13;
SK-BR-3	Células de adenocarcinoma de colo;
t.a.	Temperatura ambiente.

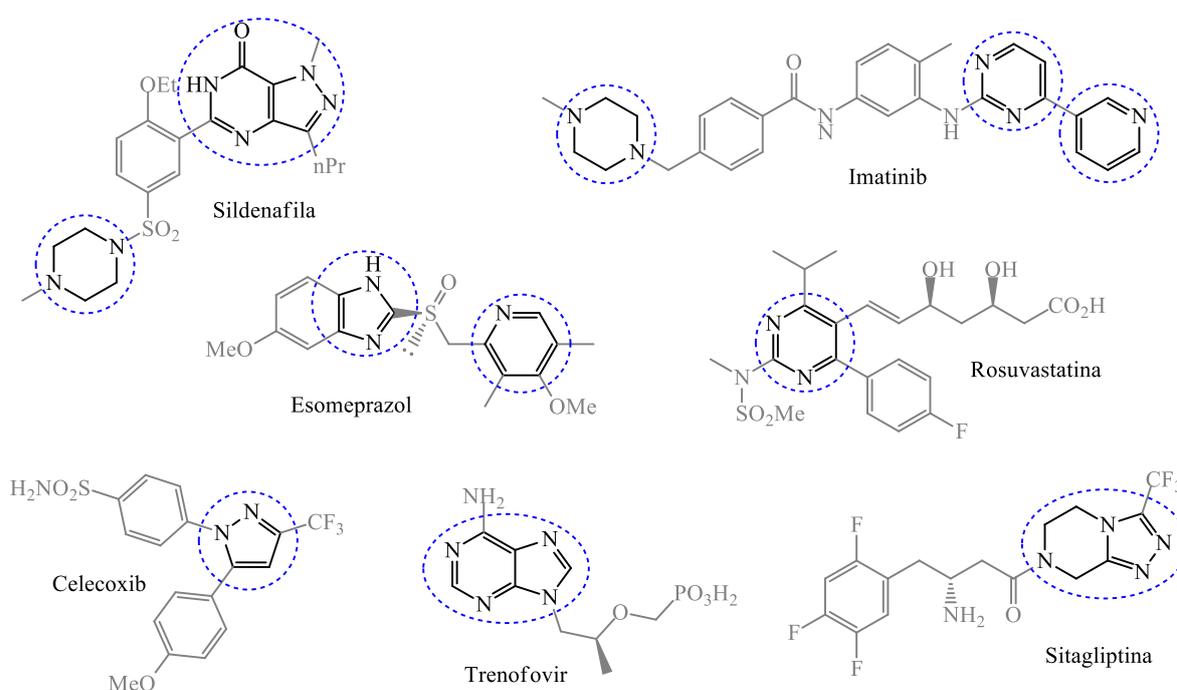
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1. Introdução

Grande parte dos compostos heterocíclicos são biologicamente ativos,¹⁻³ proporcionando a esses grande relevância na aplicação farmacológica e agrícola.^{1;4-10} Para se ter uma ideia da importância dessa classe de substâncias, uma pesquisa no “*Web of Science*”, uma das ferramentas de busca científica mais importante da internet,¹¹ indicou 89.300 citações no período de 1945-2013 para a palavra-chave “*heterocycle*”.

Nas últimas décadas, importantes fármacos estruturalmente nucleados por anéis heterocíclicos têm sido desenvolvidos, como por exemplo, o Sildenafil (Viagra®) – usado no tratamento da disfunção erétil,¹² o Imatinib (Gleevec®) – tratamento da leucemia,¹³ o Esomeprazol (Nexium®) – tratamento de refluxo gastroesofágico,¹⁴ Rosuvastatina (Crestor®) – tratamento de hipercolesterolemia,¹⁵ Celecoxib (Celebrex®) – anti-inflamatório,¹⁶ Tenofovir (Atripla®) – anti-HIV¹⁷ e Sitagliptina (Januvia®) – anti-hiperglicêmico¹⁸ (**Figura 1**), medicamentos os quais se encontram entre os mais vendidos no quarto trimestre de 2013 nos Estados Unidos da América, movimentando o valor montante de 5.424.572 dólares.¹⁹

Figura 1. Estrutura química de fármacos contendo núcleos heterocíclicos

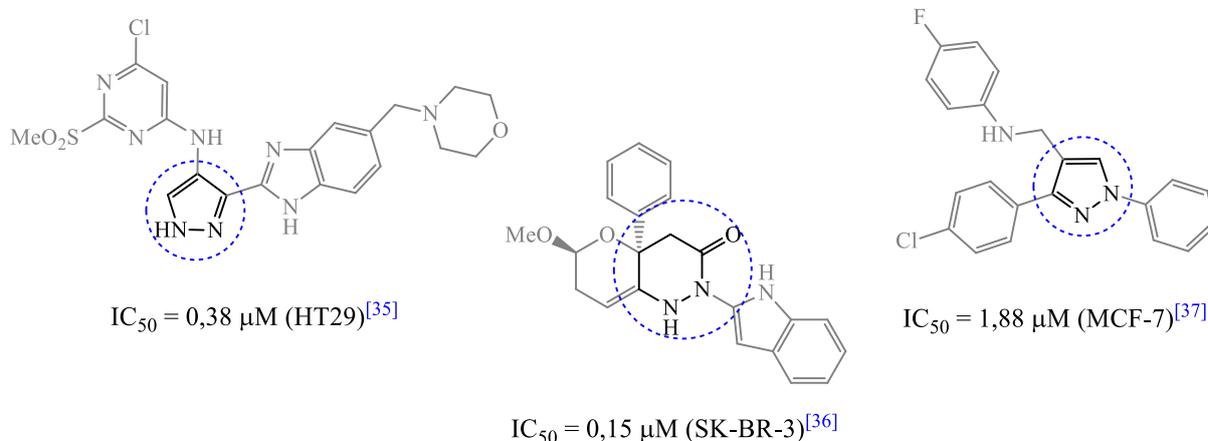


Ao analisar os núcleos heterocíclicos presentes nas estruturas mostradas na **Figura 1**, observa-se a predominância de aza-heterociclos, tais como: heterociclos

fundidos pirazolopirimidinona, imidazolopirimidina e pirazolopiperazina (Sildenafil, Trenofovir e Sitagliptina, respectivamente), núcleos piperazínicos (Sildenafil, Imatinib), pirimidínicos (Imatinib, Rosuvastatina), piridínicos (Imatinib, Esomeprazol), imidazólico (Ezomeprazol) e pirazolínico (Celecoxib).

Os aza-heterociclos, tais como os pirazóis, núcleos aromáticos de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio nas posições um e dois,²⁰ e piridazinonas, de seis membros, têm sido objetos de estudos nos últimos anos, reflexo da ampla aplicação em diversas áreas,²¹⁻²⁵ com destaque na química medicinal como agentes quimioterápicos.²⁶⁻³⁵ A **Figura 2** ilustra alguns exemplos (descritos na literatura) dessas classes de compostos, obtidos sinteticamente, com potencial atividade antitumoral frente a células de adenocarcinoma de colo (HT29) e de mama humano (SK-BR-3 e MCF-7).³⁵⁻³⁷

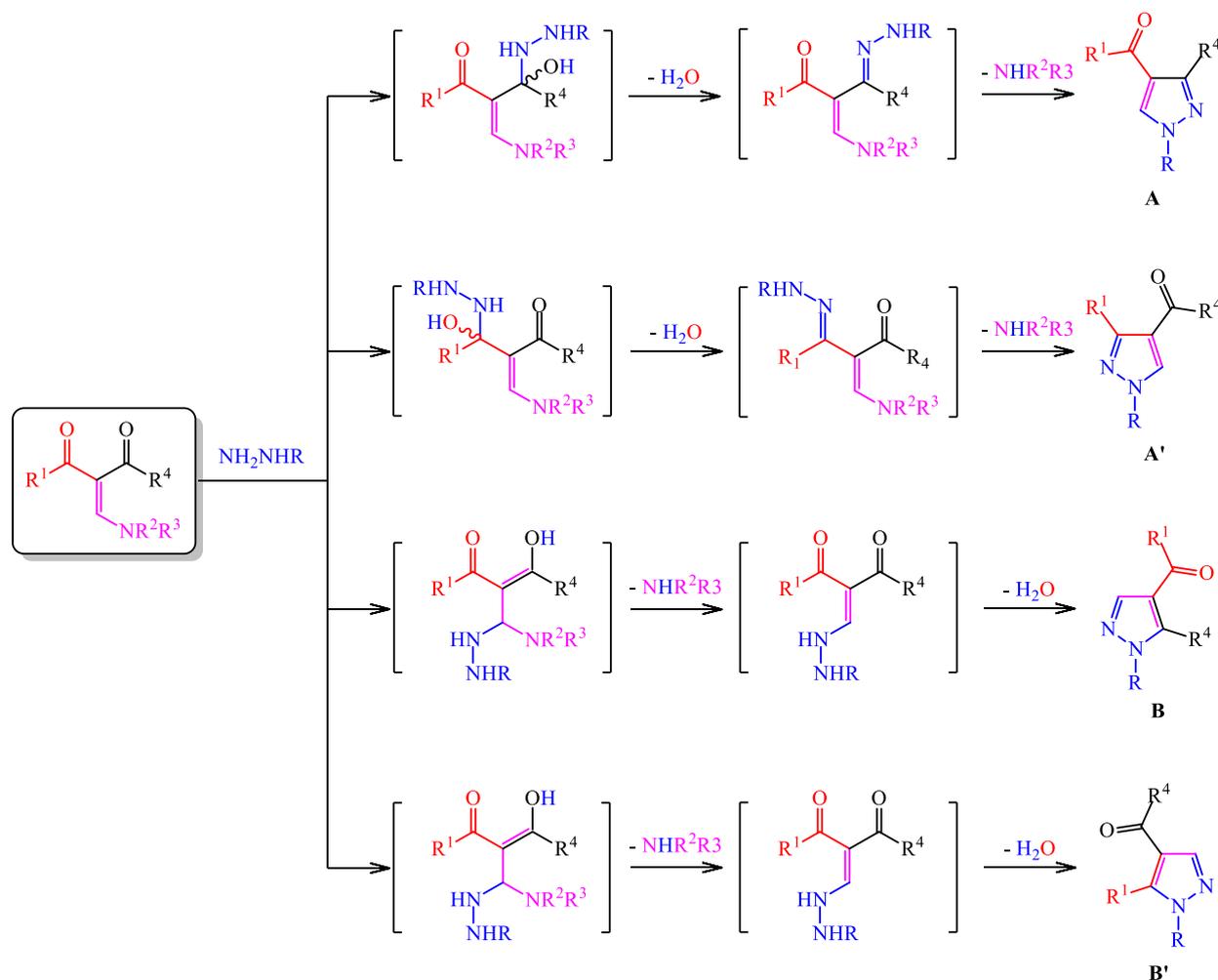
Figura 2. Núcleos pirazolínicos e piridazinônico relatados na literatura com atividade antitumoral



Com relação à síntese de núcleos pirazolínicos, dentre as principais reações empregadas, destaca-se a ciclocondensação 3+2, onde 3 corresponde a um bloco com reatividade 1,3-dieletrófila, constituído por três átomos de carbono, e 2 a um bloco com reatividade 1,2-dinucleofílica, contendo dois átomos de nitrogênio.³⁸ O **Esquema 1** descreve tal reação e os possíveis caminhos reacionais, através da utilização de compostos β -enaminodicetonas, os quais podem ser obtidos através da C-acilação de β -enaminocetonas,³⁹⁻⁴⁶ como blocos precursores dieletrofílicos frente a dinucleófilos hidrazinas.^{46;47} No entanto, a utilização de tais precursores torna-se limitada quando se objetiva a síntese de compostos específicos, visto que a reação pode prosseguir por

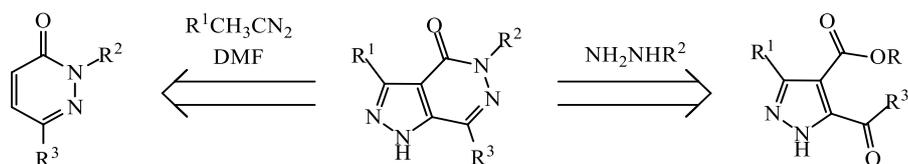
diferentes caminhos reacionais conduzindo a formação de produtos regioisômeros, **A** e **A'** – regioisômeros-1,3 e/ou **B** e **B'** – regioisômeros-1,5 (**Esquema 1**).

Esquema 1.



Os núcleos piridazinônicos, como descrito anteriormente, apresentam ampla aplicabilidade, com destaque a sua atividade farmacológica.⁴⁸⁻⁵² Tais núcleos, quando fundidos a outro heterociclo, tal como um anel pirazólico, designado pirazolo[3,4-*d*]piridazinona, são relatados na literatura farmacologicamente ativos, com propriedades anti-inflamatórias,⁵³⁻⁵⁵ antinociceptivas⁵⁶⁻⁵⁸ e cardiovasculares.⁵⁹ As pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas podem ser sintetizadas através da reação de cicloadição de diazoalcanos com piridazin-3(2H)-onas (**Esquema 2**).⁶⁰ No entanto, a reação de pirazóis polifuncionalizados, contendo em suas estruturas duas carbonilas vicinais, cetona e ácido carboxílico ou derivados, com hidrazinas (**Esquema 2**), tem se mostrado como um método bastante eficiente para síntese desses compostos.⁶¹⁻⁶⁶

Esquema 2.

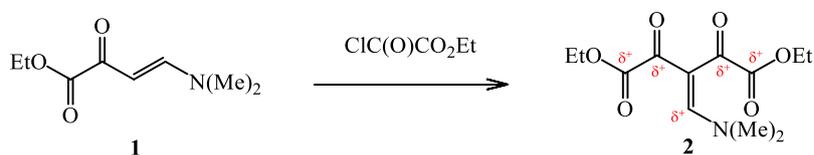


1.2. Objetivos

De acordo com a ampla aplicabilidade e importância farmacológica de compostos aza-heterocíclicos, o presente trabalho tem como objetivo a obtenção de estruturas inéditas polifuncionalizadas nucleadas por anéis aza-heterocíclicos, via:

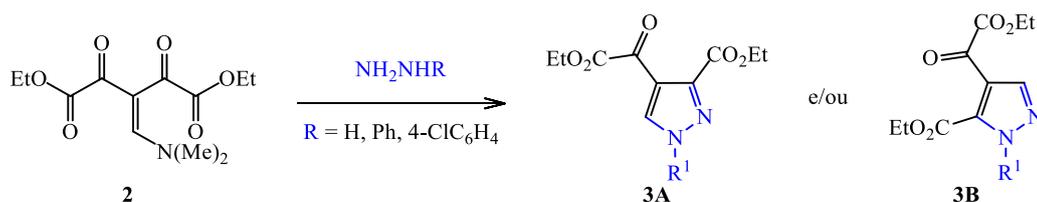
- 1- Obtenção de um novo e versátil bloco precursor β -enaminodicetona (**2**) a partir da C-acilação da β -enaminocetona **1** (**Esquema 3**), o qual frente à dinucleófilos apresenta potencial reatividade dieletrofílica;

Esquema 3.



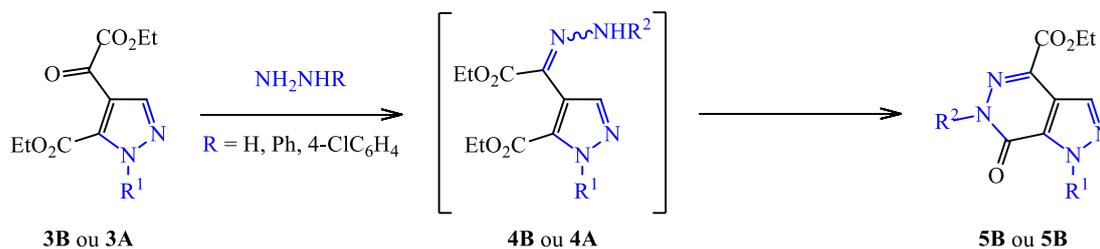
- 2- Estudo da regioquímica da reação de ciclocondensação desse precursor (**2**) frente à hidrazina e hidrazinas monossustituídas, visando à síntese de pirazóis polifuncionalizados (**3**) (**Esquema 4**);

Esquema 4.



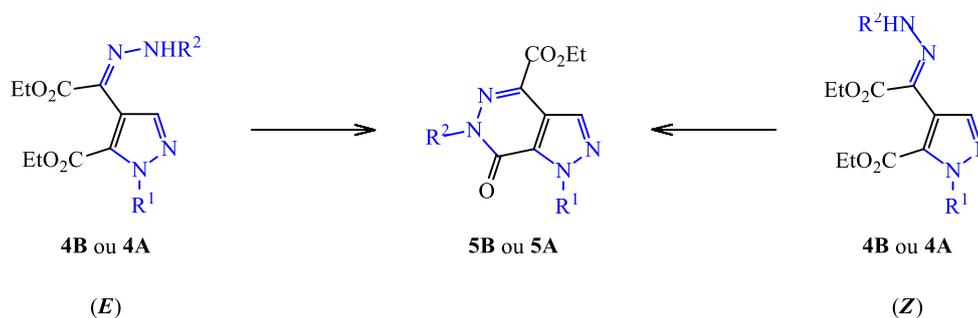
- 3- Obtenção de heterociclos fundidos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5**) via reação do pirazol, obtido no item 2, com hidrazinas (**Esquema 5**);

Esquema 5.



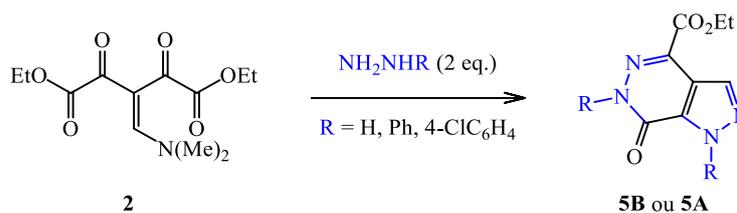
- 4- Isolamento, atribuição da estereoquímica e otimização da síntese do intermediário hidrazonil-pirazol (**4**);
- 5- Estudos do mecanismo da reação de heterociclização intramolecular a partir dos estereoisômeros *E* e *Z* do intermediário hidrazonil-pirazol (**4**) (**Esquema 6**);

Esquema 6.



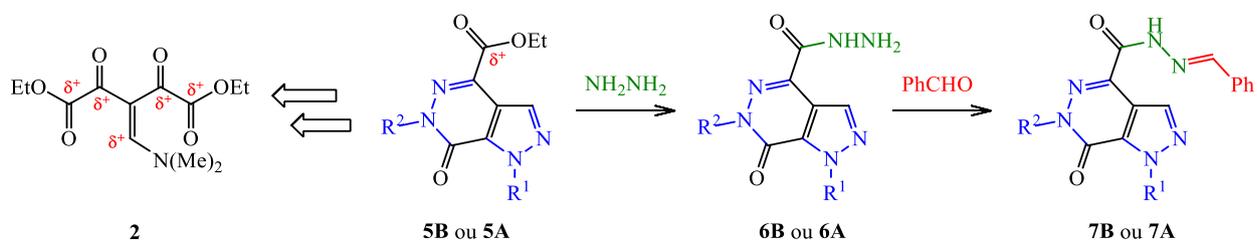
- 6- Obtenção da pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**5**) utilizando metodologia *one-pot* a partir do bloco precursor β-enaminodicetona (**2**) com hidrazinas (**Esquema 7**);

Esquema 7.



- 7- Obtenção de derivados do composto **5** a partir do centro eletrofílico remanescente do bloco precursor β -enaminodicetona (**2**) (**Esquema 8**), visando demonstrar a aplicação sintética do bloco precursor.

Esquema 8.



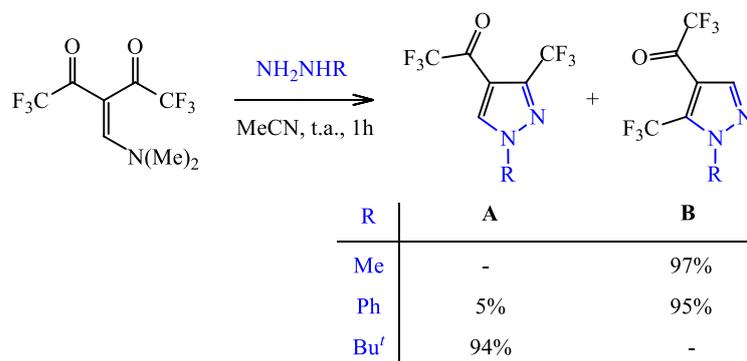
2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Síntese de Pirazóis a partir de β -enaminodicetonas

Através de uma breve revisão da literatura da síntese de pirazóis via ciclocondensação 3+2, utilizando blocos precursores β -enaminodicetonas e hidrazinas, observam-se inúmeras variáveis relacionadas com a regioseletividade de tal reação, dentre as quais, a natureza do substituinte do dinucleófilo hidrazina e dos substituintes do bloco precursor β -enaminodicetona, são determinantes.

Hojo e col.,⁶⁷ em 1992, publicaram a síntese de pirazóis a partir do bloco precursor 3-trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona com metilhidrazina, cloridrato *tert*-butilhidrazina e fenilhidrazina (**Esquema 9**). A reação foi feita em acetonitrila, a temperatura ambiente, por uma hora, e a reação com cloridrato *tert*-butilhidrazina foi feita em presença de trietilamina.

Esquema 9.

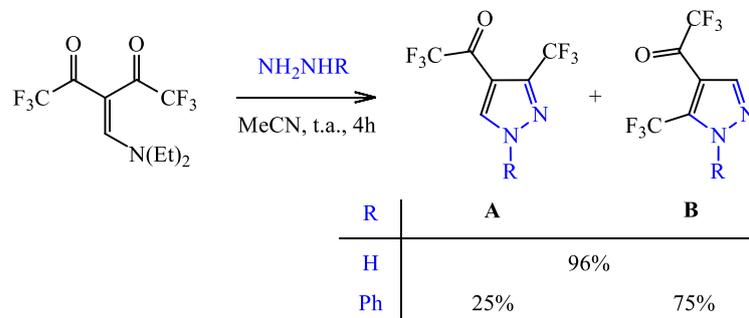


De acordo com os resultados publicados,⁶⁷ observa-se que quando foi empregado metilhidrazina como dinucleófilo, o caminho reacional limitou-se inicialmente ao ataque do grupamento amino mais reativo da metilhidrazina ao carbono- β do bloco precursor β -enaminodicetona, seguido da heterociclicização através do ataque intramolecular do segundo grupo amino ao carbono carbonílico, levando à obtenção do regioisômero-1,5 (**B** ou **B'** - **Esquema 1**). Por outro lado, quando foi utilizado cloridrato de *tert*-butilhidrazina, o caminho reacional se limitou a regioquímica inversa a obtenção do regioisômero-1,5, levando à obtenção do regioisômero-1,3 (**A** ou **A'** - **Esquema 1**). Em relação a tal diferença de reatividade relatada, dois fatores devem ser levados em consideração: a natureza do substituinte da hidrazina e a utilização de hidrazina na forma de cloridrato em meio à trietilamina. Quando foi

empregado fenilhidrazina como dinucleófilo, foi relatado à obtenção de mistura dos regioisômeros-1,3 e 1,5, sendo este último favorecido. Tal resultado, quando comparado a regioquímica definida para metilhidrazina reforça as evidências da influência da natureza do substituinte da hidrazina sobre a regioquímica da reação.

Lèvy e col.,⁶⁸ em 1993, relataram a síntese de pirazóis a partir do bloco precursor β -enaminodicetona 3-trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dietilamino-3-buten-2-ona com hidrazina e fenilhidrazina. A reação foi realizada a temperatura ambiente, por 4h em acetonitrila (**Esquema 10**). Ao analisar os resultados que foram obtidos, observa-se que a estrutura do pirazol proveniente da reação do bloco precursor β -enaminodicetona com hidrazina não traz informações quanto a regioquímica da reação, devido a efeito tautomérico ($A \rightleftharpoons B$). No entanto, quando foi empregado fenilhidrazina como dinucleófilo, foi obtido uma mistura dos regioisômeros-1,3 e 1,5 (**A e B – Esquema 1**), mostrando a influência do substituinte do dinucleófilo na regioquímica da reação.

Esquema 10.

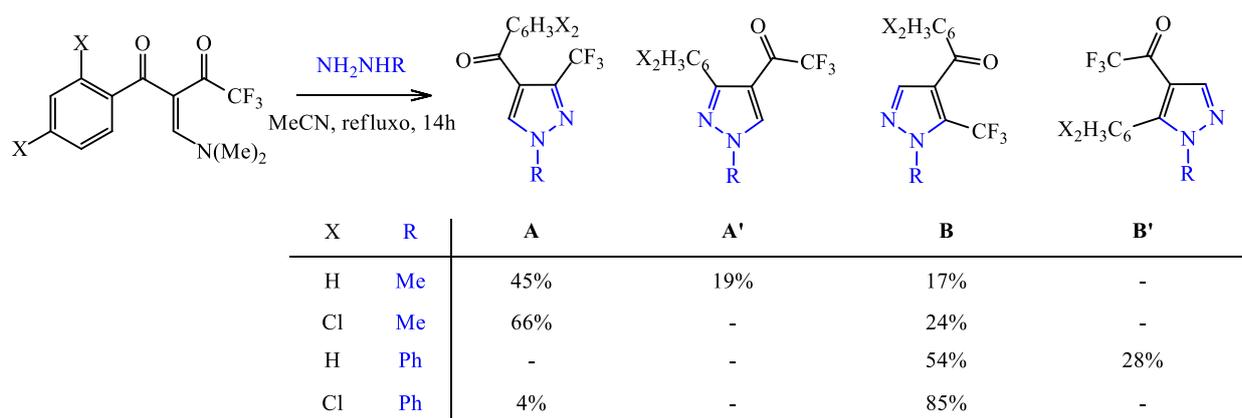


Comparando os resultados publicados por Lèvy e col.⁶⁸ com os que Hojo e col.⁶⁷ publicaram em 1992, observa-se que a troca dos substituintes metilas do grupamento amino por etilas, frente à fenilhidrazina, levou à obtenção de menor proporção do regioisômero 1,5 (**B – Esquema 1**). Tal variação deve estar relacionada com o maior impedimento estérico dos substituintes etilas, proporcionando ao carbono- β menor susceptibilidade ao ataque nucleofílico do dinucleófilo fenilhidrazina.

Em 2004, Mirand e col.⁶⁹ relataram a síntese de mistura de pirazóis regioisômeros através da reação dos blocos precursores β -enaminodicetonas 3-benzoil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona e 3-(2,4-diclorobenzoil)-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona com metilhidrazina e fenilhidrazina. Os resultados

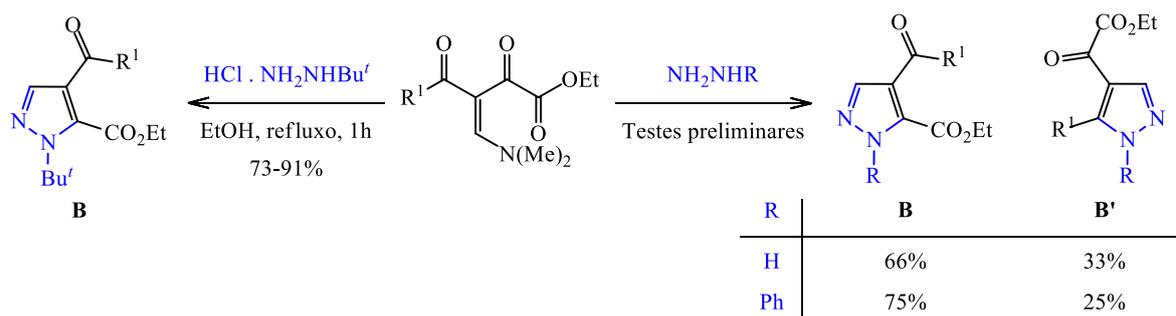
publicados mostraram que a inclusão dos átomos de cloro (X= Cl) proporcionaram menor reatividade ao centro eletrofílico do carbono carbonílico em que se encontram próximos. Fato evidenciado através da não formação do regioisômero **A'**, frente a metilhidrazina, e não formação do regioisômero **B'**, frente a fenilhidrazina, pois ambos regioisômeros foram formados quando X= H (**Esquema 11**).

Esquema 11.



Rosa e col.,⁷⁰ em 2008, publicaram a síntese regioseletiva de uma série de pirazóis através do bloco precursor β -enaminodietona, com variação em R¹, frente a cloridrato de *tert*-butilhidrazina, sob refluxo de etanol, por 1 hora. De acordo com os resultados publicados a variação em R¹ não influenciou na regioquímica da reação, conduzindo apenas ao regioisômero-1,5 (**B** - **Esquema 1**). Por outro lado, os autores relataram que através de testes preliminares foi observado que os compostos β -enaminodietonas frente à monohidrato de hidrazina e fenilhidrazina, conduziram à mistura de regioisômeros-1,5 (**B** e **B'**) (**Esquema 12**).

Esquema 12.

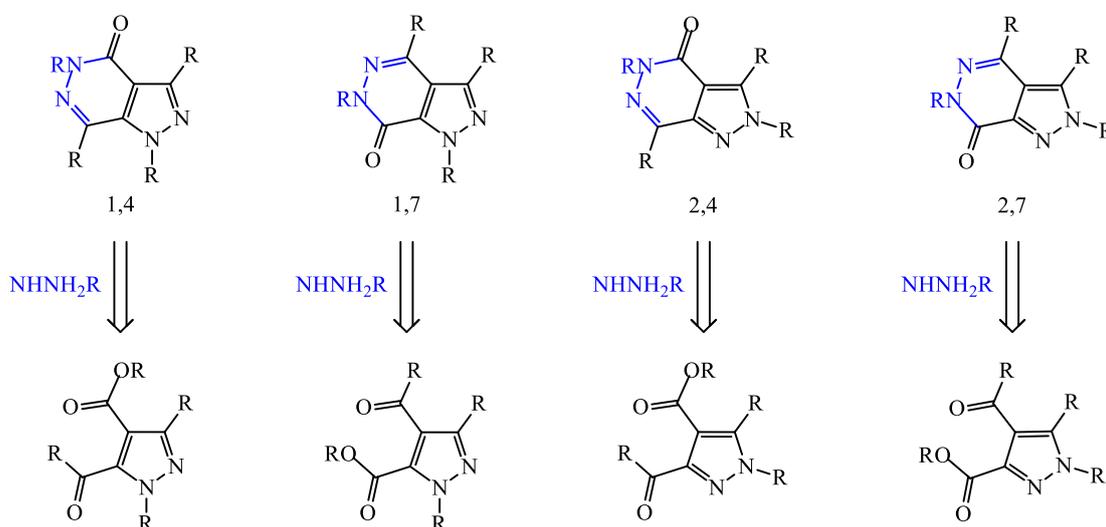


R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-tienila, 2-benzofurila, CCl₃, CF₃.

2.2. Síntese de Pirazolo[3,4-*d*]piridazinona a partir de Pirazóis Polifuncionalizados com Hidrazinas.

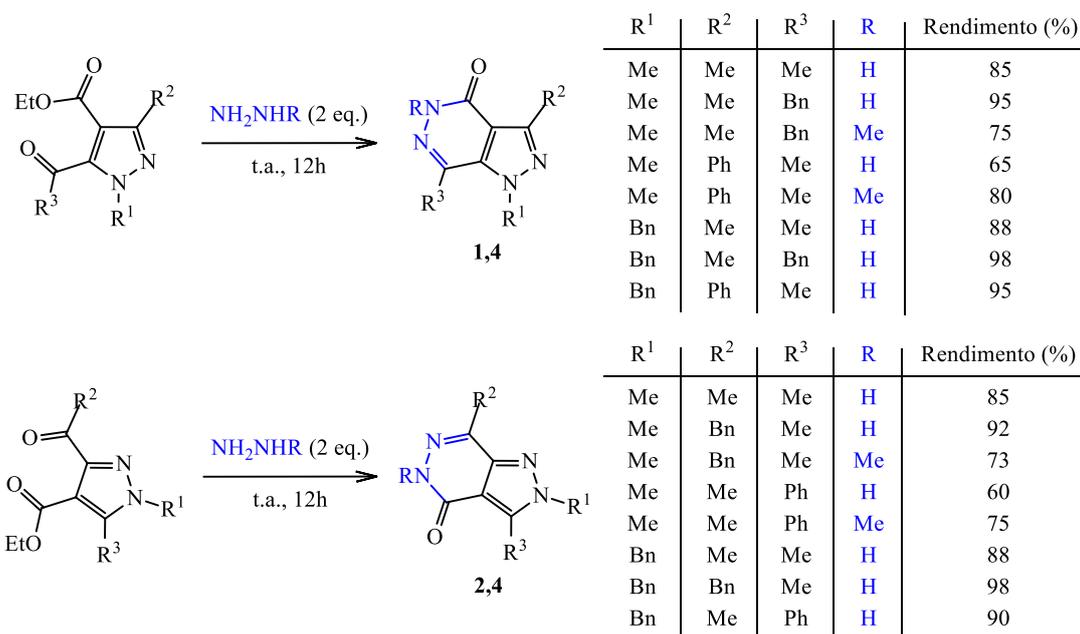
De acordo com **Esquema 2**, as pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas podem ser sintetizadas através da reação de cicloadição de diazoalcanos com piridazin-3(2*H*)-onas⁶⁰ e também através da reação de ciclocondensação de pirazóis polifuncionalizados com hidrazinas. No entanto, a revisão da literatura se restringiu a metodologia que equivale à reação de ciclocondensação de pirazóis polifuncionalizados com hidrazinas, visto que tal metodologia está relacionada com este trabalho. Vale ressaltar que as pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas podem ser obtidas em quatro formas isoméricas distintas, proveniente da posição dos centros carbonílicos presentes no substrato pirazol empregado. Para este trabalho, tais formas foram nomeadas com base na nomenclatura sistemática: **1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona** (isômero **1,4**), **1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona** (isômero **1,7**), **2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-ona** (isômero **2,4**) e **2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona** (isômero **2,7**), (**Esquema 13**).⁶¹⁻⁶⁶

Esquema 13.



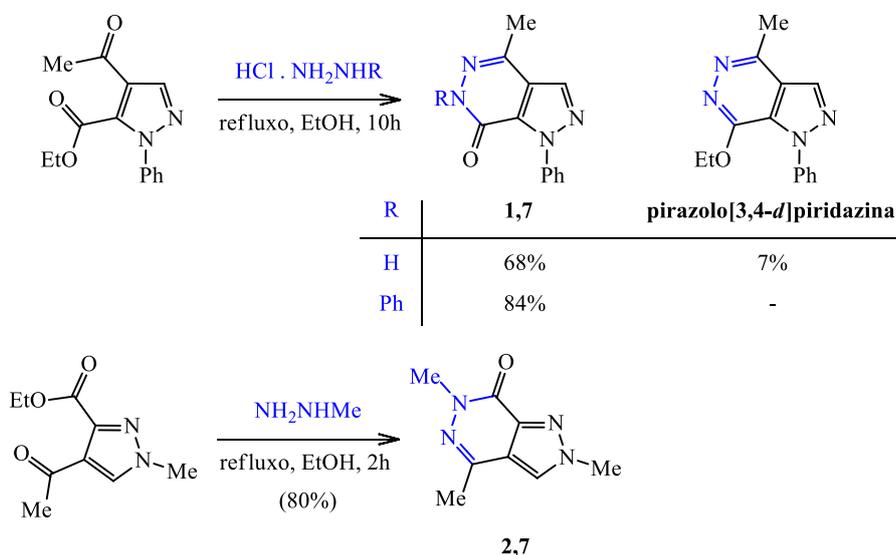
Gelin e col.,⁶¹ em 1978, publicaram a síntese das formas isoméricas 1,4 e 2,4 das pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas a partir das reações dos pirazóis regioisômeros 5-acil-4-carboxietil-1*H*-pirazol e 3-acil-4-carboxietil-1*H*-pirazol, respectivamente, com monidrato de hidrazina e metilhidrazina. As reações foram realizadas a temperatura ambiente e na ausência de solvente (**Esquema 14**).

Esquema 14.



Sakamoto e col.,⁶² em 1980, relataram a síntese do isômero 1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**1,7**) através das reações do 4-acetil-5-carboxietil-1-fenil-1*H*-pirazol com dicloridrato de hidrazina e cloridrato de fenilhidrazina, e também a síntese do isômero 2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**2,7**) via reação do 4-acetil-3-carboxietil-1-metil-1*H*-pirazol com metilhidrazina. As reações foram realizadas em refluxo de etanol com tempo reacional de dez horas, quando foram empregadas as formas cloridrato das hidrazinas, e duas horas quando foi utilizado hidrazina na forma livre (**Esquema 15**).

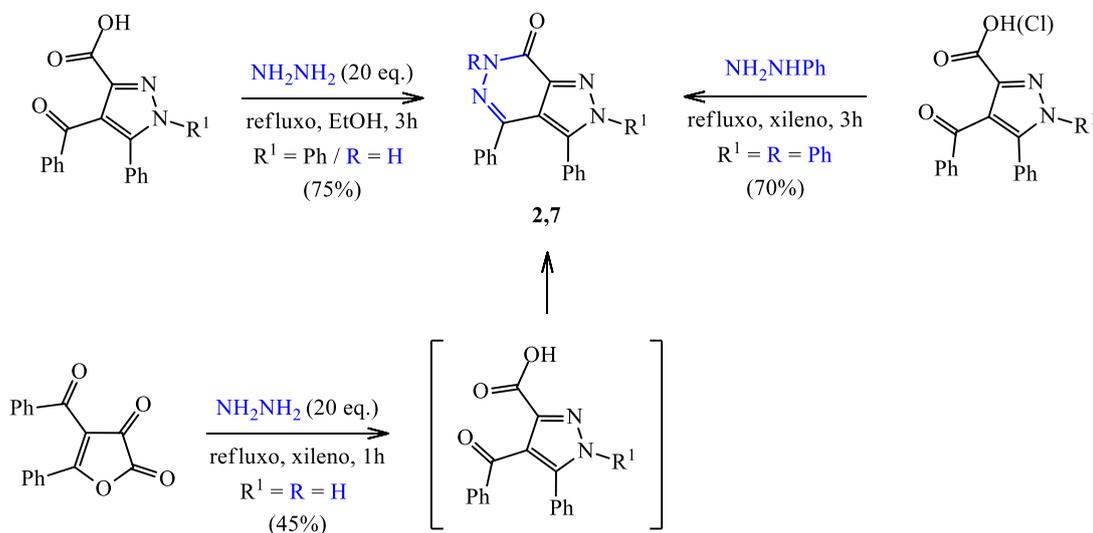
Esquema 15.



Os autores⁶² também relataram a formação do subproduto 7-etóxi-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazina a partir da reação do 4-acetil-5-carboxietil-1-fenil-1*H*-pirazol com dicloridrato de hidrazina (**Esquema 15**).

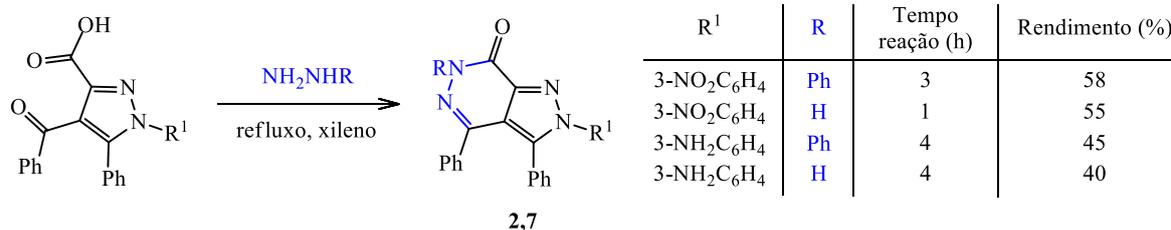
Kollenz e col.,⁶³ em 1997, relataram a síntese de 2,3,4,6-tetrafenil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona, isômero 2,7, a partir das reações do ácido 4-benzoil-1,5-difenil-pirazol-3-carboxílico e seu derivado, cloreto de ácido 4-benzoil-1,5-difenil-pirazol-3-carboxílico, com fenilhidrazina, sob refluxo de xileno, durante 3h. Ambos os substratos pirazóis, ácido carboxílico e seu derivado cloreto, proporcionaram rendimentos equivalentes (70%). Também, foi relatado a síntese dos compostos 2,3,4-trifenil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona e 2,3-difenil-2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona, ambos isômeros 2,7, através das reações dos ácido 4-benzoil-1,5-difenil-pirazol-3-carboxílico com monidrato de hidrazina, sob refluxo de etanol, durante 3h, e do ácido 4-benzoil-5-difenil-pirazol-3-carboxílico, gerado *in situ* via 4-benzoil-5-fenilfuran-2,3-diona, com monidrato de hidrazina, sob refluxo de xileno, durante 1h, respectivamente (**Esquema 16**).

Esquema 16.



Akçamur e col.,⁶⁴ em 2002, publicaram a obtenção da forma isomérica 2,7 dos compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas a partir das reações do ácido 4-benzoil-1-(4-nitrofenil)-5-fenil-1*H*-pirazol-3-benzóico e do ácido 1-(4-aminofenil)-4-benzoil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-benzóico com monidrato de hidrazina e fenilhidrazina, sob refluxo de xileno (**Esquema 17**).

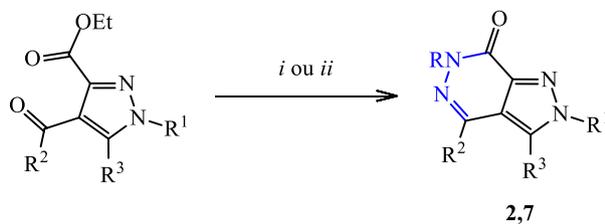
Esquema 17.



2,7

Giovannoni e col.,⁶⁵ em 2010, relataram a síntese de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas na forma isomérica 2,7 através das reações dos 3-carboxietil-1-(2-clorofenil)-4-(2-metoxiacetil)-1*H*-pirazol e 4-acetil-3-carboxietil-5-metil-1-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol com monidrato de hidrazina, em meio a etanol, a temperatura ambiente. Os autores relataram também a reação do 4-acetil-3-carboxietil-5-metil-1-(3-nitrofenil)-1*H*-pirazol com oxalato de etilhidrazina, em meio a ácido polifosfórico (PPA), a temperatura de 80-90 °C, que também levou à obtenção da pirazolo[3,4-*d*]piridazinona na forma isomérica 2,7 (**Esquema 18**).

Esquema 18.



2,7

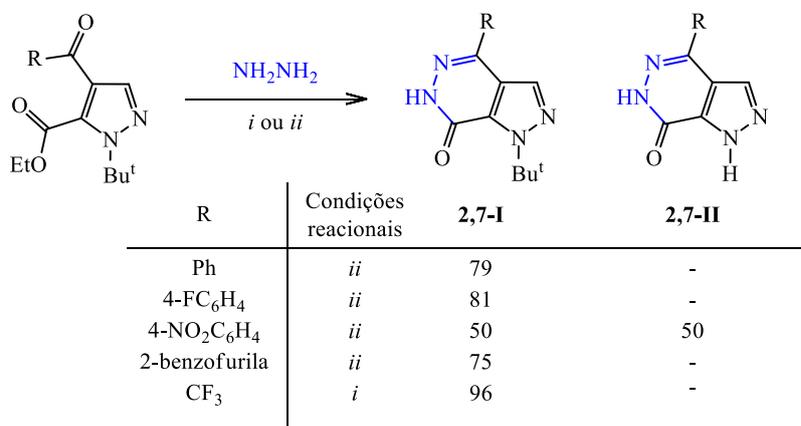
R ¹	R ²	R ³	R	Condições reacionais	Rendimento (%)
2-ClC ₆ H ₄	CH ₂ OMe	H	H	<i>i</i>	74
3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	H	<i>i</i>	81
3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	Et	<i>ii</i>	61

i = NH₂NH₂ (8-16 eq.), EtOH, t.a., 1-2h. / *ii* = NH₂NHEt . oxalato, PPA, 80-90 °C, 1h.

Frizzo e col.,⁶⁶ em 2013, relataram a síntese do isômero 1,7 das pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas a partir das reações do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol 4-acil substituído com monidrato de hidrazina. As condições reacionais empregadas foram: etanol, temperatura ambiente, por 16 horas, (R= CF₃) e refluxo de etanol, sob catalise de trifluoreto de boro dietilato (BF₃.OEt₂), por 16 horas, para os

demais substituintes. Os autores também relataram a formação do subproduto 4-(4-nitrofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**2,7-II**) (**Esquema 19**).

Esquema 19.



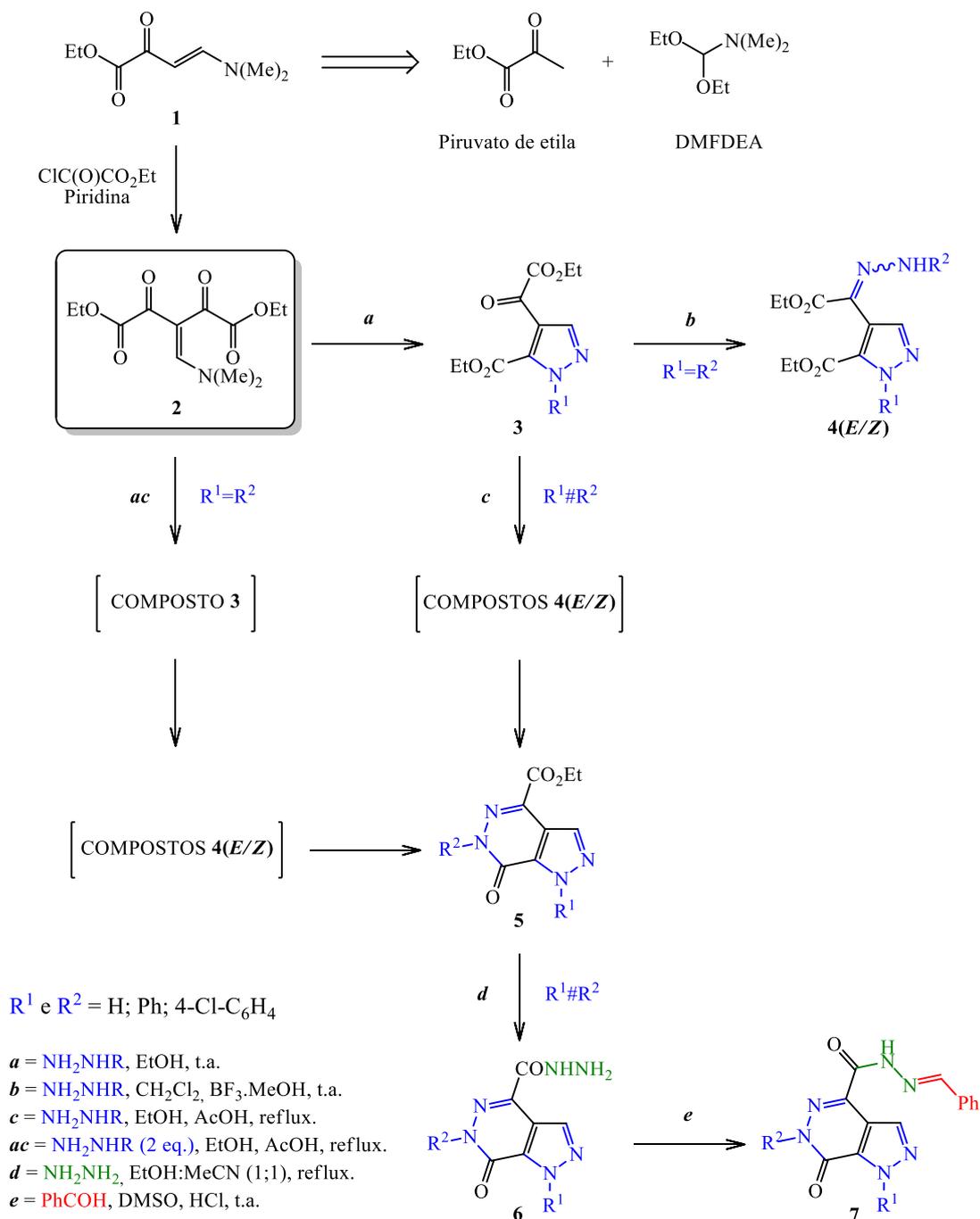
i = EtOH, t.a., 16h. *ii* = EtOH, refluxo, BF₃.OEt₂, 16h

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Neste capítulo serão apresentadas a numeração, nomenclatura, rota sintética, metodologia de síntese e a identificação estrutural dos compostos sintetizados (**Esquema 20**).

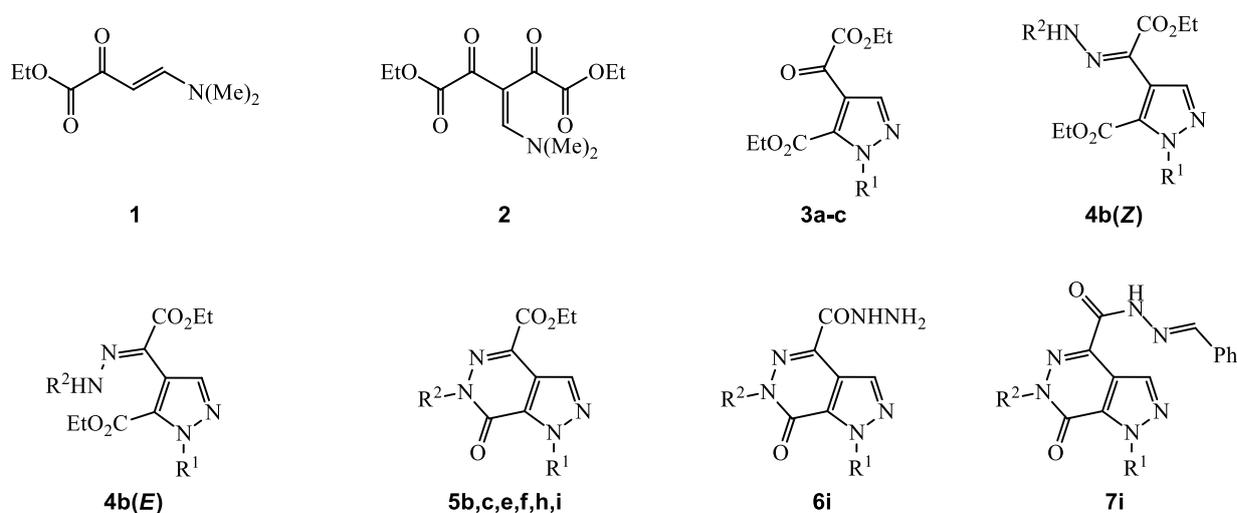
Esquema 20.



3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração da série de compostos sintetizados neste trabalho segue os seguintes critérios: sequência de números (**1-7**) para os diferentes compostos; letras (**a-i**) para variação em R¹ e R² e notação da estereoquímica (**E/Z**) para os compostos **4** (**Figura 3**).

Figura 3. Numeração da série de compostos



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄
R ²	H	Ph	4-ClC ₆ H ₄	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H	4-ClC ₆ H ₄	H	Ph

A nomenclatura segundo *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados se encontra descrita na **Tabela 1**. Sendo a nomenclatura dos compostos das séries **5** e dos compostos **6** e **7** determinadas conforme regras desenvolvidas por Hantzsch-Widman.⁷¹ As quais, estão representadas na **Figura 4** através da nomenclatura do composto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona **5e**, baseada nos seguintes passos: [1] o heterociclo condensado é separado em dois heterociclos no ponto de intersecção; [2] a seguir, é determinado qual heterociclo apresenta maior prioridade, baseado no maior número de átomos de nitrogênio seguido pelo maior número de átomos de carbono (anel maior é o prioritário); [3] os heterociclos são numerados separadamente, letras são colocadas nas ligações do heterociclo principal e números nos átomos do heterociclo secundário; [4] os átomos comuns aos heterociclos são representados por letras e números dentro de colchetes, onde a sequência de números

deve corresponder a direção das letras do heterociclo principal; [5] finalmente, o composto é numerado colocando no quadrante superior direito o maior número de nitrogênios possível.

Figura 4. Nomenclatura da classe de compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinona - **5e**

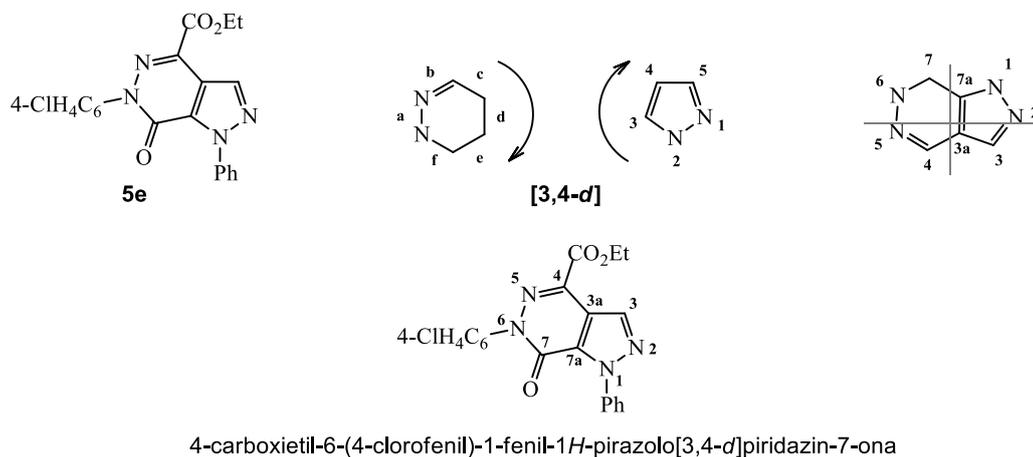


Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados

Composto	Estrutura	Nomenclatura
1		(<i>E</i>)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila
2		3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanoato de dietila
3a		5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol
3b		5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

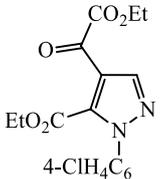
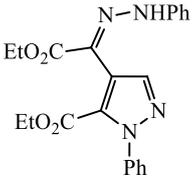
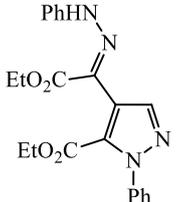
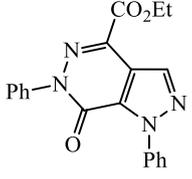
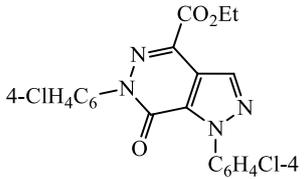
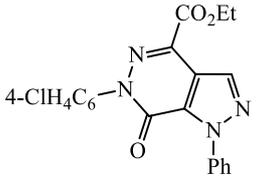
Composto	Estrutura	Nomenclatura
3c		5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1 <i>H</i> -pirazol
4b(<i>E</i>)		5-carboxietil-4-[(1 <i>E</i>)-2 etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
4b(<i>Z</i>)		5-carboxietil-4-[(1 <i>Z</i>)-2 etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
5b		4-carboxietil-1,6-difenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
5c		4-carboxietil-1,6- <i>bis</i> (4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
5e		4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5f		4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
5h		4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
5i		4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
6i		4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona
7i		4-{carbo[(2 <i>E</i>)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona

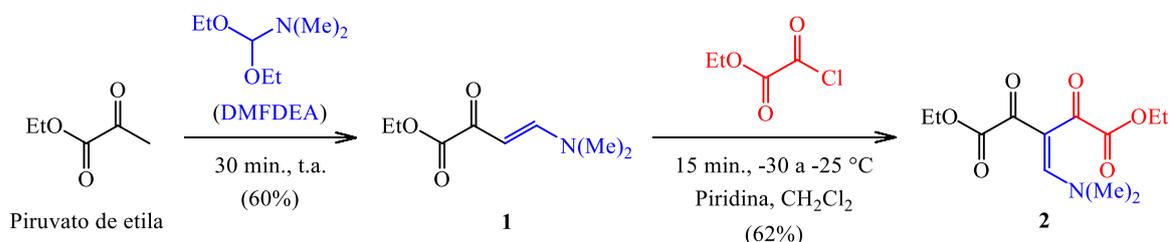
3.2. Síntese dos Compostos

3.2.1. Bloco precursor β -enaminodicetona (2)

Para síntese do bloco precursor β -enaminodicetona (2) foi necessário sintetizar, primeiramente, o material de partida β -enaminocetona (1). Este composto foi obtido conforme metodologia descrita na literatura⁷² (**Esquema 21**), com algumas

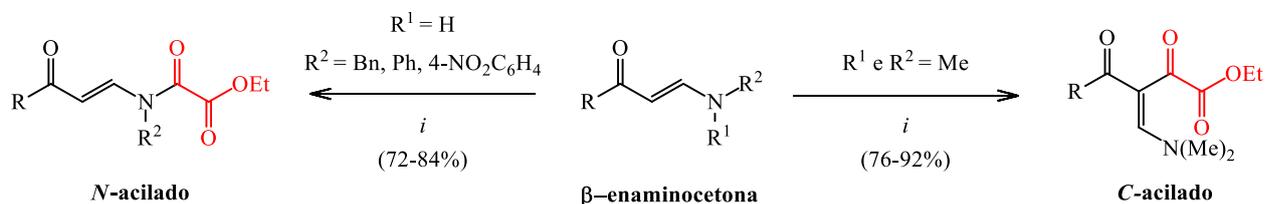
modificações: realização da reação na ausência de solvente e purificação via destilação a vácuo (156-160 °C, 0,6 mm Hg).

Esquema 21.



A reação de acilação do intermediário β -enaminocetona (**1**) baseou-se em dados da literatura, os quais relatam a C-acilação ou N-acilação de substratos β -enaminocetonas, utilizando cloreto de etil oxalila (**Esquema 22**).⁷³

Esquema 22.



R = CF₃, CCl₃, Ph, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, tien-2-il

i = ClC(O)CO₂Et, piridina, CH₂Cl₂, 25-40 °C

A regioquímica da reação depende do substrato β -enaminocetona, onde a presença do grupamento amino secundário conduz ao produto N-acilado, enquanto que o grupamento amino terciário conduz ao produto C-acilado (**Esquema 22**). Assim, a estrutura do intermediário β -enaminocetona (**1**) levará à formação do produto C-acilado (**Esquema 21**), fato que é observado experimentalmente.

Em relação à condição reacional empregada para obtenção do produto desejado, após testar inúmeras condições variando a estequiometria dos reagentes, temperatura e tempo, observou-se que, diferentemente das condições reacionais relatadas na literatura para C-acilação de compostos β -enaminocetonas,⁷³ a reação de C-acilação da β -enaminocetona **1** foi favorecida a baixa temperatura (-30 a -25 °C) e em curto intervalo de tempo. Sendo assim, foi possível a obtenção do novo

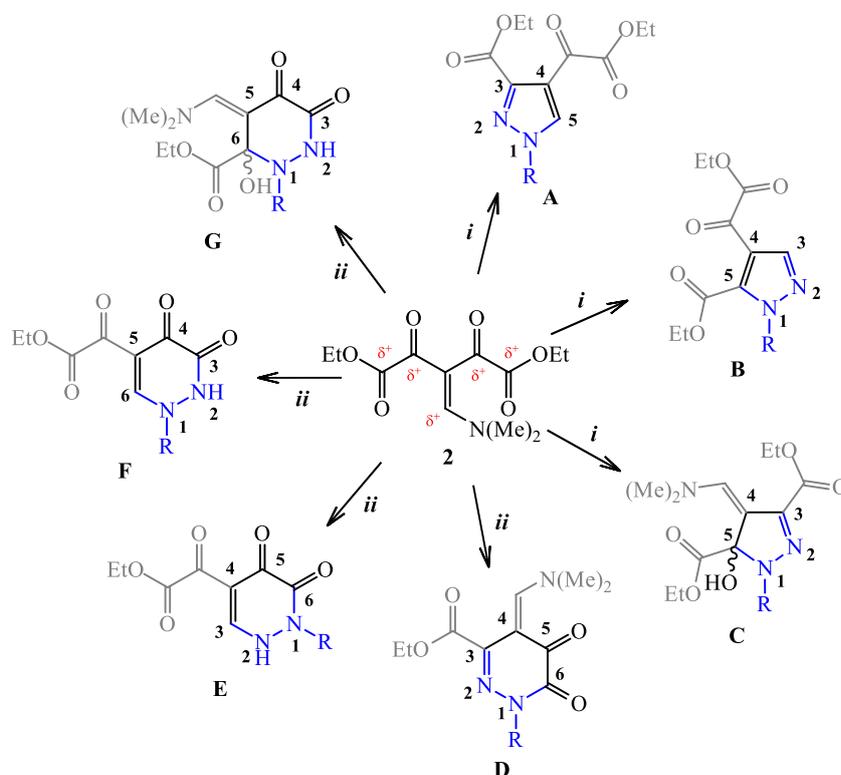
intermediário β -enaminodicetona com potencial aplicação na síntese de heterociclos, com rendimento moderado (62%) e tempo de reação de 15 minutos.

3.2.2. Pirazóis polifuncionalizados (3a-c): estudo da regioquímica da reação da β -enaminodicetona (2) com hidrazinas

Relatos da literatura descrevem que a reação de ciclocondensação de compostos β -enaminodicetonas com dinucleófilos, na maioria das vezes, leva à obtenção de mistura de produtos regioisoméricos,⁶⁷⁻⁶⁹ os quais, provém da diferença de reatividade dos centros eletrofílicos presentes no bloco precursor β -enaminodicetona⁶⁹ e/ou da reatividade do dinucleófilo empregado,^{67,68} tornando tal metodologia inviável quando se objetiva a síntese de compostos específicos.

O bloco precursor β -enaminodicetona (2) apresenta cinco centros eletrofílicos em sua estrutura, os quais conferem ao mesmo reatividade polieletrófila. O **Esquema 23** apresenta a análise de tal reatividade frente à hidrazina, onde são mostrados os possíveis comportamentos 1,3 e 1,4 dieletrófilo via ciclocondensação.

Esquema 23.



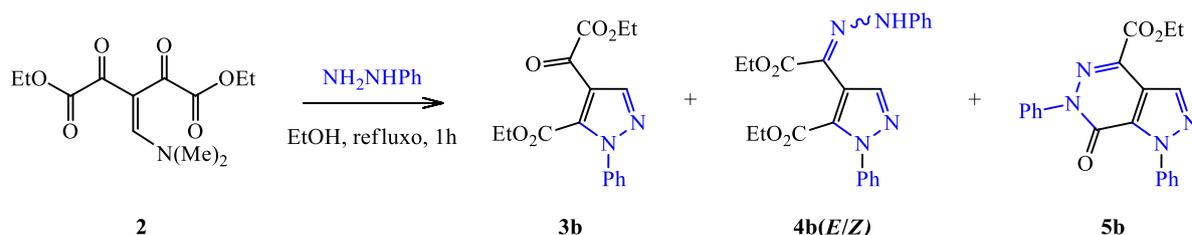
i = 1,3-dieletrófilo frente NH_2NHR ; *ii* = 1,4-dieletrófilo frente NH_2NHR .

No entanto, dados da literatura⁷⁰ demonstram que compostos β -enaminodicetonas frente a hidrazinas, apresentam comportamento 1,3-dieletrófilico, o que sugere a obtenção dos produtos pirazol regioisômero-1,3, pirazol regioisômero-1,5 e/ou diidropirazol (**A**, **B** e/ou **C**, respectivamente - **Esquema 23**).

Inicialmente a reatividade do bloco precursor (**2**) foi avaliada frente à fenilhidrazina, sob refluxo de etanol, metodologia baseada na literatura.^{70;74-80} Após 30 minutos de reação, via análise de CCD (Cromatografia em Camada Delgada), observou-se o total consumo dos reagentes e a formação de produtos, os quais foram isolados do meio reacional via métodos cromatográficos e cristalização fracionada.

Através de técnicas de RMN ¹H, ¹³C, NOESY, HSQC e HMBC, foi possível a elucidação estrutural dos produtos obtidos: pirazol (**3b**), produto de condensação/ciclização 1,3 do bloco enaminodicetona (**2**) com fenilhidrazina; hidrazonil-pirazóis (**4b**), isômeros **E** e **Z**, os quais provem da reação de condensação do produto **3b** com fenilhidrazina; e pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**5b**), heterociclo fundido proveniente da heterociclização intramolecular dos produtos hidrazonil-pirazóis (**4b**) (**Esquema 24**). Vale ressaltar, que o pirazol **3b** foi obtido regioseletivamente, regioisômero-1,5, o que torna a metodologia utilizada bastante atrativa para síntese de tais compostos.

Esquema 24.

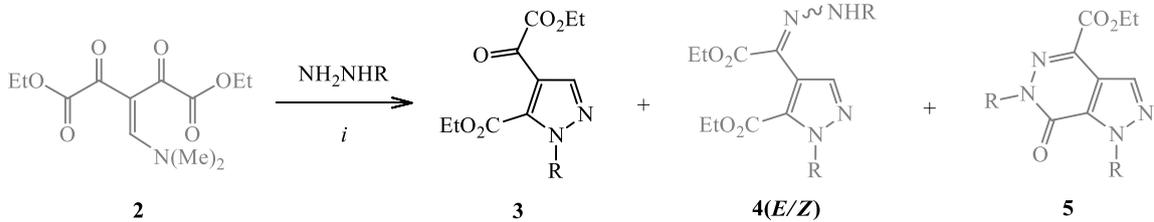


Assim, considerando que a reação entre o bloco precursor β -enaminodicetona (**2**) com fenilhidrazina levou à mistura de quatro compostos, a mesma foi otimizada com o objetivo de desenvolver metodologias específicas para obtenção dos aza-heterociclos de formas regioseletivas.

A **Tabela 2** apresenta as condições reacionais empregadas para otimização da síntese do núcleo pirazólico **3**, bem como a proporção dos compostos obtidos em cada condição. Através da análise de tais resultados observou-se a influência da quantidade de fenilhidrazina e da temperatura reacional na formação dos subprodutos

4b(E/Z) e **5b**, respectivamente (**entradas 1 e 2 - Tabela 2**). A obtenção do pirazol **3b** como único produto da reação foi possível quando utilizou-se pequeno excesso do reagente β -enaminodicetona (**2**) em relação à fenilhidrazina (**entrada 3 - Tabela 2**). Tal reação foi aplicada para os dinucleófilos monohidrato de hidrazina (**R = H**) e 4-clorofenilhidrazina (**R = 4-ClC₆H₄**), com objetivo de observar o efeito do grupamento **R** sobre a regioquímica da heterociclização. No entanto, a reação se mostrou regioseletiva, independentemente da estrutura de **R**, conduzindo, de forma semelhante à reação com fenilhidrazina, aos pirazóis regioisômeros-1,5, compostos **3a** e **3c** (**entradas 4 e 5**, respectivamente - **Tabela 2**).

Tabela 2. Condições reacionais empregadas para otimização da síntese do pirazol polifuncionalizado **3**

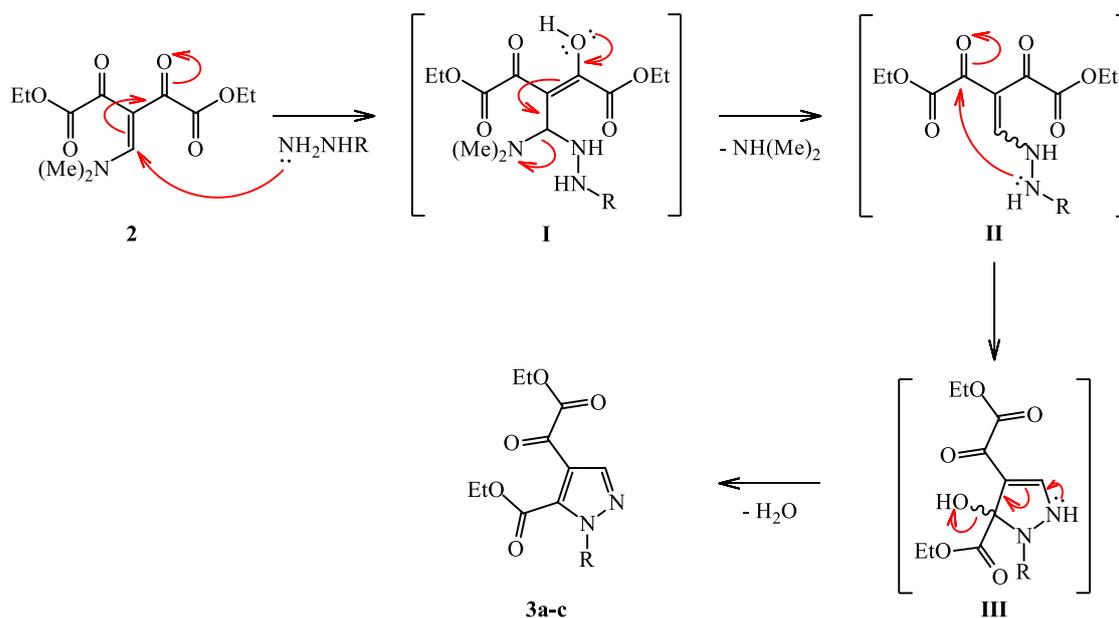


Entrada	Comp.	R	<i>i</i>	Produto (%) ^a				Rend. (%) ^b
				2	3	4(E/Z)	5	
1	3b	Ph	<i>a</i>	0	76,2	16,8	7,0	-
2	3b	Ph	<i>b</i>	0	75,5	24,2	0,3	-
3	3b	Ph	<i>c</i>	≤2	≥98	0	0	71
4	3a	H	<i>c</i>	≤2	≥98	0	0	75
5	3c	4-ClC ₆ H ₄	<i>c</i>	≤2	≥98	0	0	67

a = hidrazina: β -enaminodicetona (1,2:1), refluxo, EtOH, 30 min.; *b* = hidrazina: β -enaminodicetona (1,2:1), t.a., EtOH, 30 min.; *c* = hidrazina: β -enaminodicetona (1:1,1), t.a., EtOH, 30 min.; ^aObtido por análise de RMN de ¹H em CDCl₃; ^bRendimento (%) para o composto isolado via CC.

Com relação ao mecanismo da reação de síntese do núcleo pirazólico, baseado na literatura,⁷⁰ propõe-se que o grupo NH₂ da hidrazina, ataca o C- β do bloco precursor β -enaminodicetona **2** levando à formação do intermediário **I**, o qual sofre eliminação da dimetilamina formando a β -hidrazinocetona insaturada **II**. Assim, a subsequente heterociclização acontece com o ataque intramolecular do grupo NH ao carbono carbonílico vizinho ao grupo éster, conduzindo ao diidropirazol **III**, o qual através da eliminação de uma molécula de água estabelece o sistema aromático pirazol (**3a-c**) (**Esquema 25**).

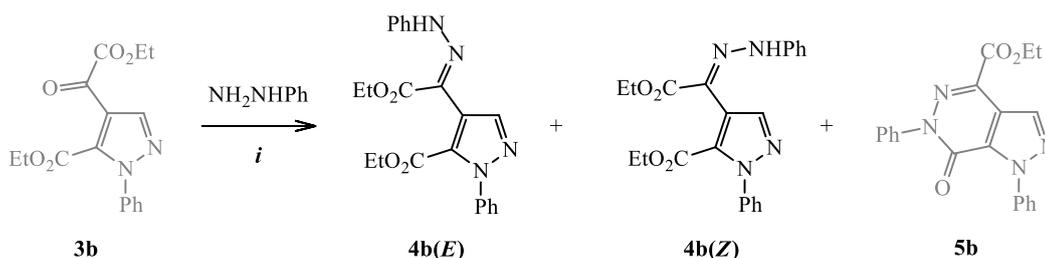
Esquema 25.



3.2.3. Síntese e isolamento dos intermediários hidrazonil-pirazóis **4b(E)** e **4b(Z)**

A obtenção dos estereoisômeros **4bE** e **4bZ**, intermediários envolvidos na formação do composto **5**, fundamentou-se na otimização da reação de condensação do pirazol **3b** com fenilhidrazina (condição *b* - Esquema 20).

Inicialmente, tomou-se por base as observações da síntese do composto **3**, ou seja, adotou-se como temperatura reacional a temperatura ambiente, visto que o aquecimento favorece a heterociclicização de tais intermediários levando à formação do composto **5**. Valendo-se de tal estratégia, empregou-se como solvente reacional diclorometano (CH_2Cl_2), devido ao seu baixo ponto de ebulição, facilitando a remoção do mesmo do meio reacional. Ao analisar o produto bruto da reação descrita na entrada **1** (Tabela 3), observou-se que apenas parte do reagente pirazol (**3b**) foi convertido aos produtos desejados hidrazonil-pirazóis (**4b-E/Z**). Sendo assim, no intuito de aumentar a conversão de tal reagente aos produtos desejados, a reação foi realizada sob catálise ácida, através da utilização do ácido de Lewis BF_3 ($\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$) (Entrada 2, Tabela 3), a qual levou à formação dos hidrazonil-pirazóis (99,3%). Visto a eficiência da utilização da catalise ácida, empregou-se o ácido prótico, ácido acético (AcOH), como catalisador (entrada 3, Tabela 3), no entanto, a reação de ciclização intramolecular dos produtos hidrazonil-pirazóis foi favorecida, levando à obtenção de maior proporção do composto **5b**, quando comparada a utilização do ácido de Lewis BF_3 (entrada 2 - Tabela 3).

Tabela 3. Otimização da síntese dos compostos hidrazonil-pirazóis **4b(E/Z)**

Entrada	<i>i</i>	Produto (%) ^a			Rend. (%) ^b	Rend. (%) ^c
		3b	4b(E/Z)	5b		
1	<i>a</i>	40,8	57,5	1,7	-	-
2	<i>b</i>	0	99,3	0,7	96	78/14
3	<i>c</i>	0	91,9	8,9	-	-

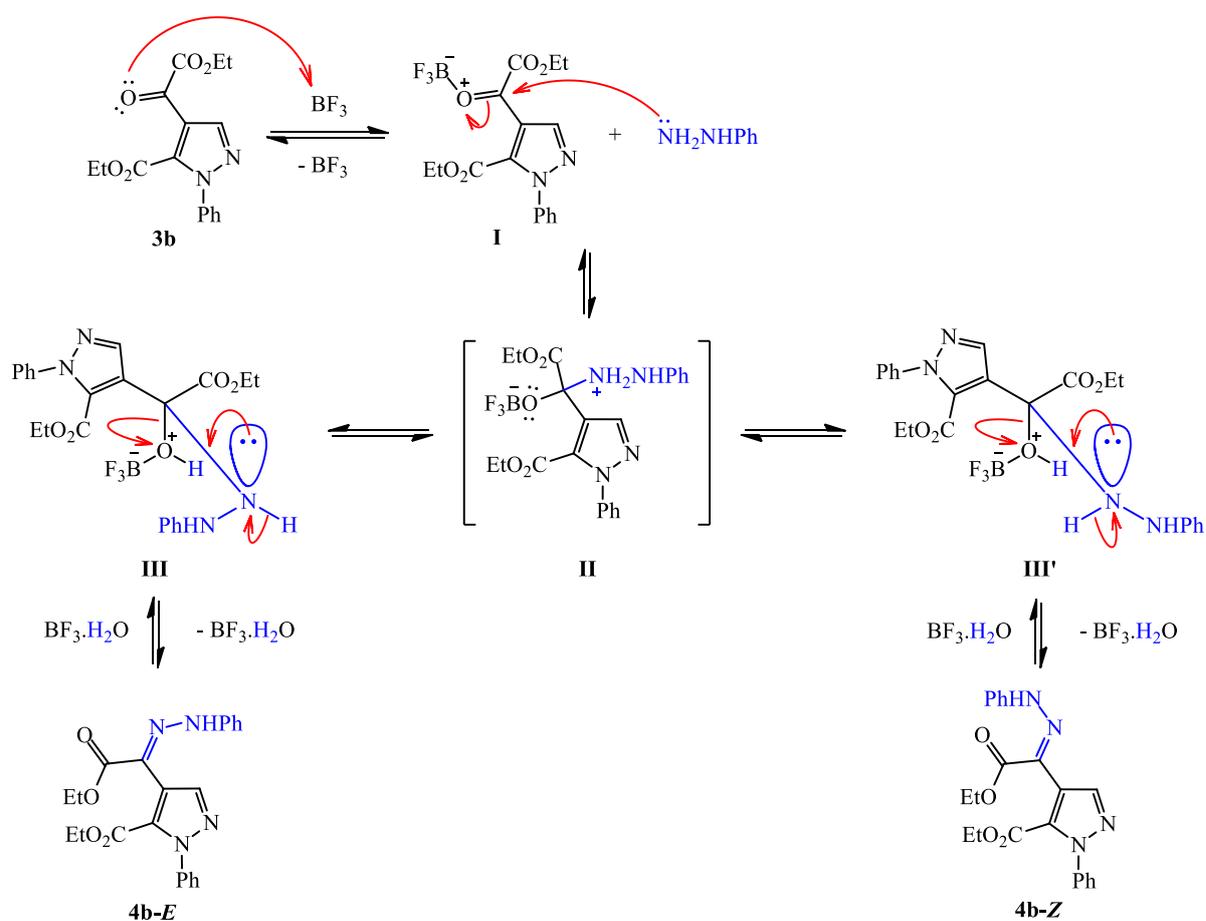
a = t.a., CH_2Cl_2 , 1h; *b* = t.a., CH_2Cl_2 , cat. $\text{BF}_3\cdot\text{MeOH}$, 1h; *c* = t.a., CH_2Cl_2 , cat. AcOH, 1h; ^aObtido por análise de RMN de ^1H em CDCl_3 ; ^bRendimento (%) para a mistura isomérica, ^cRendimento (%) para os isômeros *E/Z* separados por CC.

Com base no mecanismo, descrito na literatura,^{81;82} de adição de derivados nitrogenados a carbonilas de cetonas, sob catálise ácida, o **Esquema 26** apresenta uma proposta do mecanismo da reação de condensação entre as espécies pirazol **3b** e fenilhidrazina, sob catálise de ácido de Lewis BF_3 ($\text{BF}_3\cdot\text{MeOH}$). Inicialmente, o ácido de Lewis ativa a carbonila ao se ligar ao oxigênio da mesma. Na segunda etapa, o NH_2 da fenilhidrazina promove a adição nucleofílica ao carbono carbonílico ativado, conduzindo ao intermediário tetraédrico **II**. Em seguida, o oxigênio do grupo $\text{F}_3\text{B}\cdot\text{O}$ é protonado através da transferência de próton (prototropismo) do nitrogênio amínico, levando à formação dos intermediários **III** e **III'**, os quais apresentam diferentes arranjos conformacionais, grupos de maior prioridade (CO_2Et e NHPH) *anti* (**III**) ou *sin* (**III'**), de modo com que a formação da ligação dupla CN ocorra através de uma eliminação *anti*. Na última etapa os confôrmeros **III** e **III'** sofrem eliminação *anti* do grupamento ligado ao ácido de Lewis e subsequente neutralização através da perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio imínico, levando à obtenção do produto hidrazona nas formas estereoisoméricas **E** e **Z**, respectivamente, e o catalisador BF_3 é regenerado na forma de monidrato de trifluoreto de boro ($\text{BF}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$).

Com relação à quantificação estereoisomérica, vale ressaltar que as hidrazonas são passíveis de isomerização dinâmica, a qual pode ser causada termicamente, fotoquimicamente, por solventes polares, por catálise ácido-base, ou ainda via tautomerização hidrazona-azo e hidrazona-azoeno,^{83, 84} dificultando tal

determinação. Entretanto, para a mistura estereoisomérica **4b(E)/4b(Z)** obtida, foi possível observar que a formação do estereoisômero **E** ($\leq 85\%$) é favorecida sobre o **Z** ($\geq 15\%$), a qual pode ser explicada através da estabilidade conformacional dos intermediários tetraédricos **III** e **III'**, sendo o confôrmero **III**, que leva ao estereoisômero **E**, o que apresenta maior estabilidade - menor repulsão estérica entre os grupamentos CO_2Et e NHPH (**Esquema 26**).

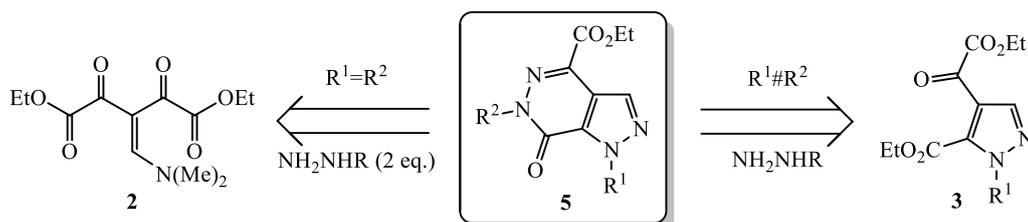
Esquema 26.



3.2.4. Pirazolo[3,4-d]piridazinonas (5)

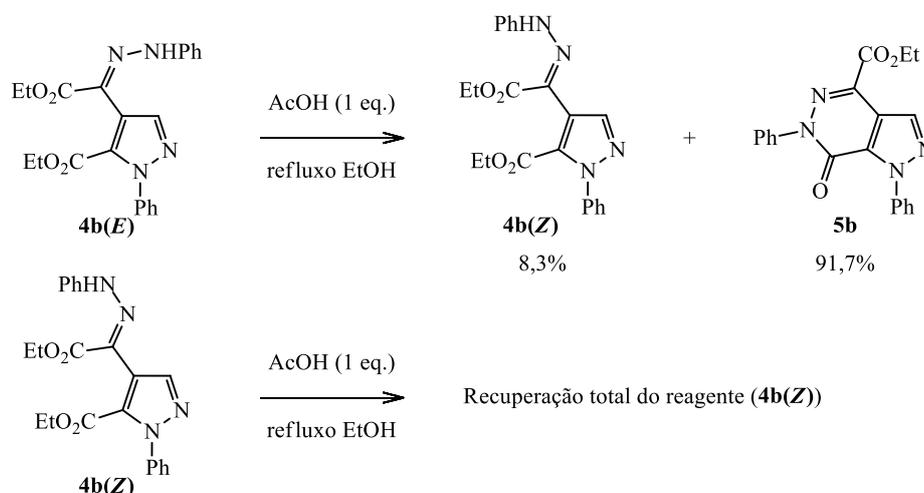
De acordo com as observações da síntese dos compostos **3** e **4**, os compostos pirazolo[3,4-d]piridazinonas (**5**), podem ser obtidos por dois caminhos reacionais: reação *one-pot* a partir do bloco precursor enaminodicetona **2** ($\text{R}^1=\text{R}^2$); ou a partir do pirazol polifuncionalizado **3** ($\text{R}^1\neq\text{R}^2$) (**Esquema 27**).

Esquema 27.



Embora ambos os caminhos reacionais tenham como reagentes diferentes substratos (**Esquema 27**), as duas rotas levam à formação dos hidrazonil-pirazóis (**4**) como intermediários. Portanto, para maior entendimento do mecanismo da reação e otimização das condições reacionais, tais intermediários (**4b**), estereoisômeros **E** e **Z**, obtidos e isolados anteriormente, foram avaliados quanto a reatividade frente a heterociclização intramolecular, reação a qual conduz ao produto **5b**. A condição reacional empregada para avaliação baseou-se nas observações da síntese dos compostos **3** e **4**, utilização de refluxo de etanol e catalise ácida (AcOH) (entrada **1** - **Tabela 2** e entrada **3** - **Tabela 3**). Após determinado o tempo reacional (48h), observou-se, através da análise de RMN de ¹H do produto bruto da reação, que o estereoisômero **Z** apresentou-se inativo frente à reação de heterociclização intramolecular e que o estereoisômero **E** foi convertido totalmente, ao produto desejado **5b** (91,7%), e ao estereoisômero **Z** (8,3%) (**Esquema 28**).

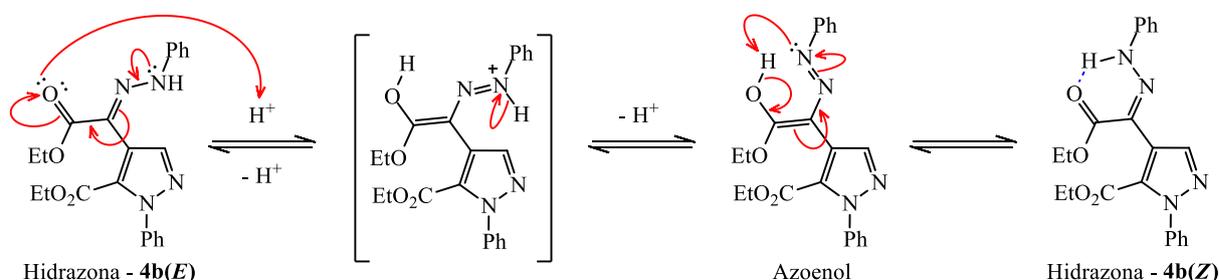
Esquema 28.



A “inatividade” do estereoisômero **Z** pode ser explicada em virtude do efeito estabilizante promovido pela ligação intramolecular de hidrogênio, entre o hidrogênio

amínico (NH) e oxigênio carbonílico, a qual resulta na formação de um pseudo-anel de seis membros, possibilitando o tautomerismo hidrazona-azoenol.⁸³ (**Esquema 29**) Esse efeito estabilizante justifica a interconversão do estereoisômero **E** para **Z**, a qual provavelmente se procede através do mecanismo proposto no **Esquema 29**, onde, inicialmente a carbonila adjacente ao grupo hidrazonil é protonada, promovendo a deslocalização dos elétrons π , tornando possível a livre rotação da ligação C-N. Com a perda do hidrogênio ligado ao nitrogênio amínico e rotação de 180° da ligação C-N, o tautomero azoenol é formado e se rearranja para a forma tautomérica hidrazona, com estereoquímica **Z**.

Esquema 29.



A heterociclização intramolecular do estereoisômero **E** corresponde à reação de substituição nucleofílica acilica intramolecular, via mecanismo proposto no **Esquema 30**, o qual é promovido através da ativação da carbonila do éster ligado diretamente ao núcleo pirazolínico, via catalise ácida, e subsequente adição nucleofílica intramolecular do grupo amínico (NH) a carbonila ativada. Na segunda etapa, sob efeito de prototropismo intramolecular, EtOH/H⁺ são eliminados, levando à molécula neutra do produto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**5**).

Tendo como base os resultados obtidos quanto à reatividade dos intermediários hidrazonil-pirazóis e objetivando a obtenção dos compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5a**, **5b** e **5c**) através de metodologia *one-pot* a partir do bloco precursor β -enaminodicetona **2**, alguns catalisadores foram testados (**Tabela 4**) no intuito de reduzir a formação do intermediário inativo hidrazonil-pirazol estereoisômero **Z**. No entanto, apenas a utilização de alta concentração (4-10 eq.) de ácido acético (AcOH) levou a obtenção de menor proporção do estereoisômero **Z** e obtenção do produto **5b** com rendimento moderado (53%) (entrada **5** e **6** – **Tabela 4**). Ao estender tal metodologia para síntese dos compostos **5a** e **5c**, apenas o composto **5c** foi obtido

(65%) (entrada **8** – **Tabela 4**), não sendo possível o isolamento e caracterização do composto **5a**.

Esquema 30.

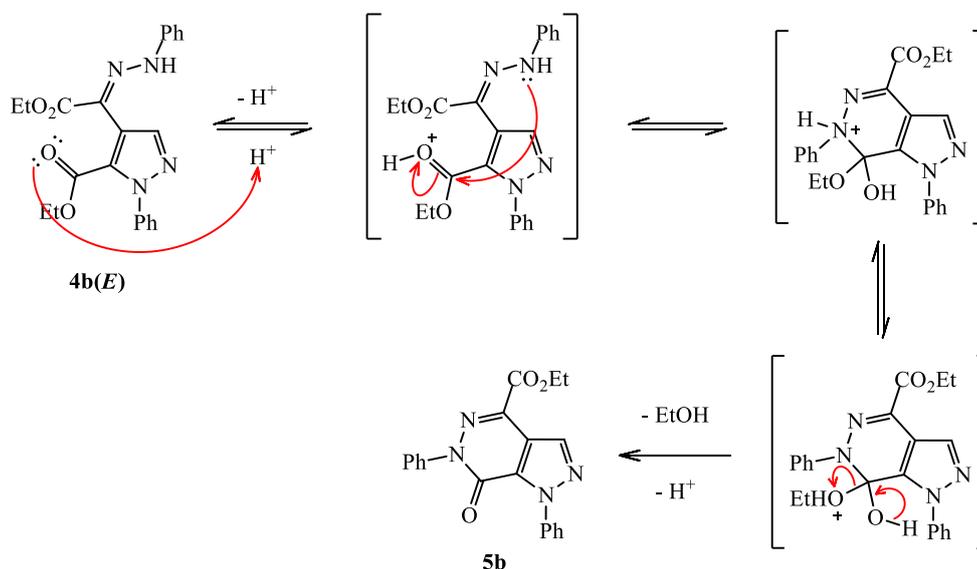
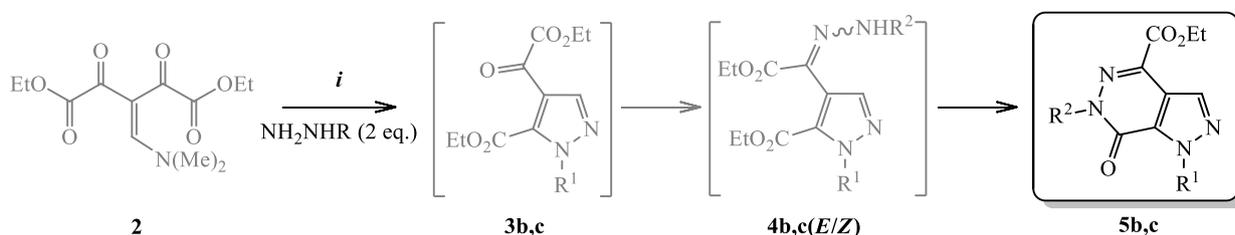


Tabela 4. Otimização da síntese *one-pot* dos compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5b,c**) a partir do bloco precursor **2**

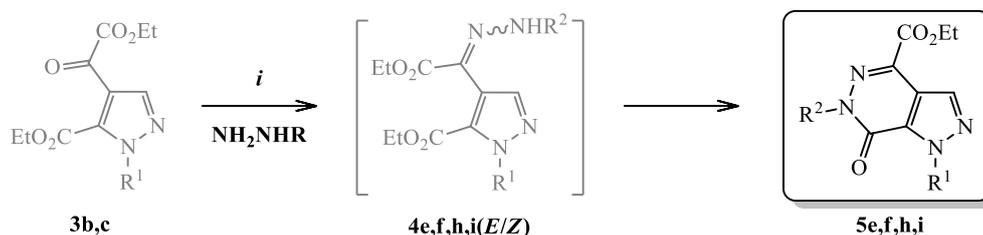


Entrada	Comp.	R ¹	R ²	<i>i</i>	Produto (%) ^a				Rend. (%) ^b
					3	4(E)	4(Z)	5	
1	5b	Ph	Ph	<i>a</i>	15,6	0	16,9	67,5	-
2	5b	Ph	Ph	<i>b</i>	0	9,5	21,6	68,9	-
3	5b	Ph	Ph	<i>c</i>	0	67,6	27,0	5,4	-
4	5b	Ph	Ph	<i>d</i>	0	54,6	33,9	11,5	-
5	5b	Ph	Ph	<i>e</i>	0	0	18,7	81,3	53
6	5b	Ph	Ph	<i>f</i>	0	0	19,0	81,0	-
7	5b	Ph	Ph	<i>g</i>	0	0	29,6	70,4	-
8	5c	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	<i>e</i>	0	0	17,3	82,7	65

a = AcOH (1 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *b* = HCO₂H (1 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *c* = CF₃CO₂H (1 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *d* = *p*-TSA (1 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *e* = AcOH (4 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *f* = AcOH (10 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *g* = AcOH, 80 °C, 1h; ^aObtido por análise de RMN de ¹H em CDCl₃; ^bRendimento (%) para o composto isolado via cristalização fracionada.

De acordo com o **Esquema 27**, os compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas que apresentam $R^1 \neq R^2$ (**5d-i**) podem ser obtidos através da reação do pirazol polifuncionalizado (**3a-c**) com a respectiva hidrazina. Ao aplicar as condições reacionais da síntese *one-pot* dos compostos **5** (condição *e* – **Tabela 4**) para formação do produto **5i**, observou-se pequena taxa de conversão ao produto final (**5i**) (entrada 1 – **Tabela 5**). Objetivando maior conversão do mesmo, variações na concentração do catalisador (AcOH) e no tempo reacional foram realizadas (entradas 2-6 – **Tabela 5**). A entrada 4 (**Tabela 5**) descreve a condição reacional mais eficiente, com bom rendimento (69%), visto que o aumento do tempo reacional (entradas 5 e 6 – **Tabela 5**) não proporcionou aumento significativo na taxa de conversão ao produto final (**5i**). Ao estender a metodologia para síntese dos demais compostos, resultados satisfatórios (rend. 69-89%) foram obtidos, no entanto os compostos em que $R^1 = H$ (**5a**, **5d** e **5g**) não foram isolados devido à dificuldade de purificação.

Tabela 5. Otimização da síntese dos compostos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5e,f,h,i**) a partir do pirazol polifuncionalizado (**3b,c**)



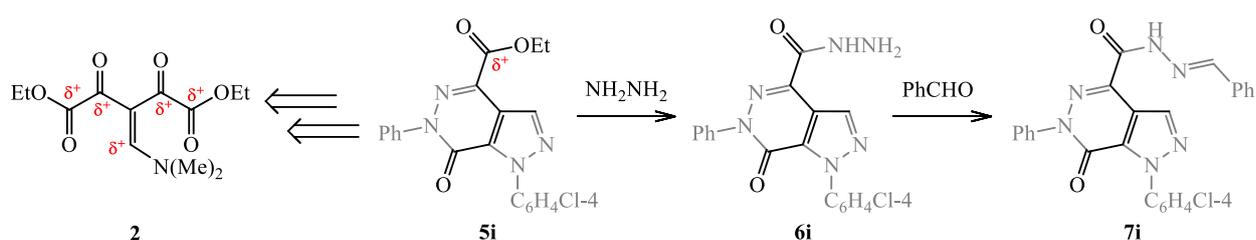
Entrada	Comp.	R ¹	R ²	<i>i</i>	Produto (%) ^a				Rend. (%) ^b
					3	4(E)	4(Z)	5	
1	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>a</i>	0	51,3	15,9	32,8	-
2	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>b</i>	0	67,6	14,2	18,2	-
3	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>c</i>	1,9	63,3	15,8	19,0	-
4	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>d</i>	0	6,2	16,9	76,9	69
5	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>e</i>	0	4,7	17,2	78,1	70
6	5i	4-ClC ₆ H ₄	Ph	<i>f</i>	0	0	17,9	82,1	73
7	5e	Ph	4-ClC ₆ H ₄	<i>d</i>	-	-	-	-	69
8	5f	4-ClC ₆ H ₄	H	<i>d</i>	-	-	-	-	89
9	5h	Ph	H	<i>d</i>	-	-	-	-	84

a = AcOH (4 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *b* = AcOH (1 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *c* = AcOH (10 eq.), EtOH, refluxo, 1h; *d* = AcOH (4 eq.), EtOH, refluxo, 12h; *e* = AcOH (4 eq.), EtOH, refluxo, 24h; *f* = AcOH (4 eq.), EtOH, refluxo, 48h; ^aObtido por análise de RMN de ¹H em CDCl₃; ^bRendimento (%) para o composto isolado via cristalização fracionada.

3.2.5. Derivado *N*-acilidrazônico (7i)

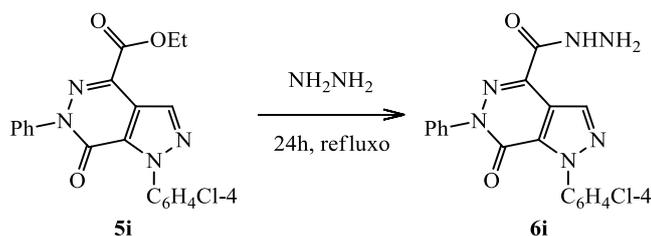
Com o intuito de explorar a funcionalidade remanescente do bloco precursor enaminodicetona (**2**) presente no produto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**5**), o composto **5i** foi submetido a subsequentes reações objetivando a obtenção do derivado *N*-acilidrazônico **7i** (**Esquema 31**). Este composto pertence à classe das Bases de Schiff, compostos de grande relevância na síntese orgânica, como reagentes versáteis em reações de adição radicalar, cicloadição, cianação, alilação, reação de Mannich e redução.⁸⁵ Vale também ressaltar a pronunciada aplicabilidade farmacológica de tais derivados, como antimicrobianos,⁸⁶ anticonvulsiantes,⁸⁷ analgésicos,⁸⁸ anti-inflamatórios,⁸⁹ antivirais,⁹⁰ antitumorais,⁹¹ antimaláricos,⁹² antidepressivos⁹³ e vasodilatadores.⁹⁴

Esquema 31.



A rota sintética proposta para obtenção do derivado *N*-acilidrazônico **7i**, envolve a reação de transformação do grupo éster, presente no composto **5i**, para hidrazida (**6i**) (**Esquema 31**). Reação a qual, refere-se à substituição nucleofílica acílica, descrita na literatura⁹⁵⁻⁹⁷ via refluxo de etanol e utilização de excesso de monodrato de hidrazina. A **Tabela 6** lista as condições reacionais empregadas para otimização da síntese do composto **6i**. Onde, a entrada **5** (**Tabela 6**) corresponde a condição reacional que conduziu a total conversão do reagente **5i** ao produto **6i** com excelente rendimento (98%), sendo necessário a utilização de grande excesso de monodrato de hidrazina (20 eq.) e mistura de solventes, sendo este último para promover maior homogeneidade dos reagentes, visto que o reagente **5i** apresenta baixa solubilidade em etanol e maior solubilidade em acetonitrila, contrariamente ao monodrato de hidrazina.

Tabela 6. Otimização da síntese do composto carboxidrazinil-pirazolo[3,4-d]piridazinona (**6i**)



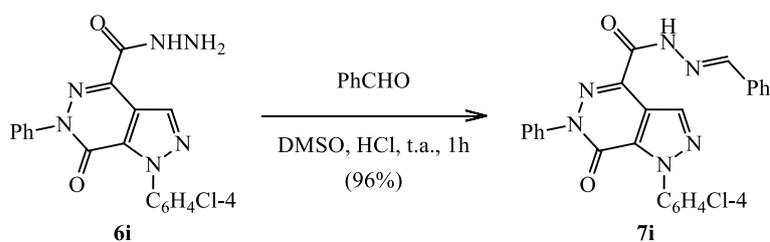
Entrada	NH ₂ NH ₂	Solvente	Produto (%) ^a		Rend. (%) ^b
			5i	6i	
1	5 eq.	EtOH	83	17	-
2	10 eq.	EtOH	64	36	-
4	10 eq.	MeCN: EtOH (1:1)	44	55	-
5	20 eq.	MeCN: EtOH (1:1)	0	100	98

^aObtido por análise de RMN de ¹H em CDCl₃; ^bRendimento (%) para o composto isolado via evaporação do solvente reacional.

A hidrazida obtida (**6i**) não se restringe apenas como intermediário da rota sintética do derivado *N*-acilidrazona (**7i**) (**Esquema 31**), pois, tal classe de compostos, devido reatividade 1,2-dinucleofílica, é amplamente relatada na literatura⁹⁸⁻¹⁰¹ como reagentes de grande relevância na síntese orgânica, o que proporciona ao composto **6i** grande aplicabilidade.

O derivado *N*-acilidrazona (**7i**) foi obtido com excelente rendimento (96%) a partir da reação de condensação da hidrazida **6i** com benzaldeído (**Esquema 32**). A condição reacional empregada baseou-se em dados da literatura:¹⁰² utilização de solvente polar (DMSO), catalise ácida (HCl) e temperatura ambiente.

Esquema 32.



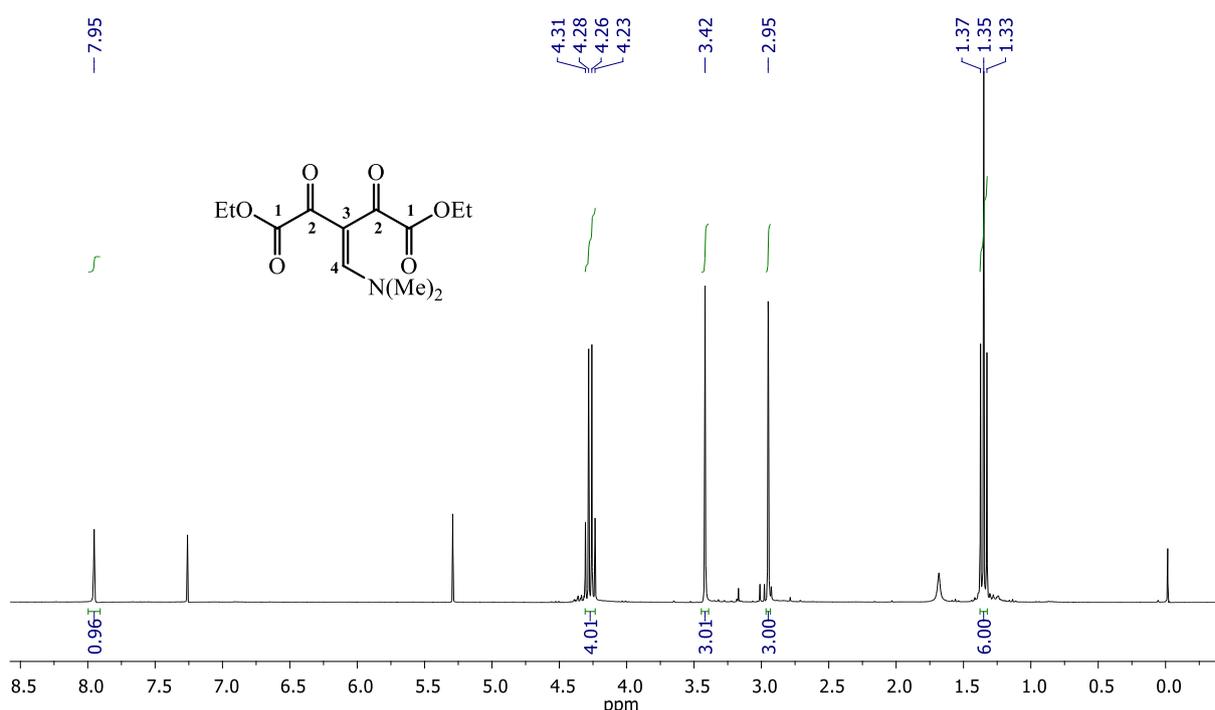
3.3. Caracterização Estrutural e Propriedades Físicas

A caracterização estrutural dos compostos obtidos foi feita via RMN uni (^1H , ^{13}C e NOESY 1D) e bidimensional (HSQC e HMBC), utilizando CDCl_3 ou DMSO-d_6 como solvente e espectrometria de massas de alta resolução. As propriedades físicas, tais como peso molecular e ponto de fusão, foram determinadas através de espectrometria de massas de alta resolução e aparelho ponto de fusão, respectivamente. As constantes físicas juntamente com os rendimentos (**Tabela 7**) e os dados espectroscópicos de RMN (**Tabela 8**) dos compostos obtidos se encontram listados nas páginas 46-49.

3.3.1. Bloco precursor β -enaminodicetona (**2**)

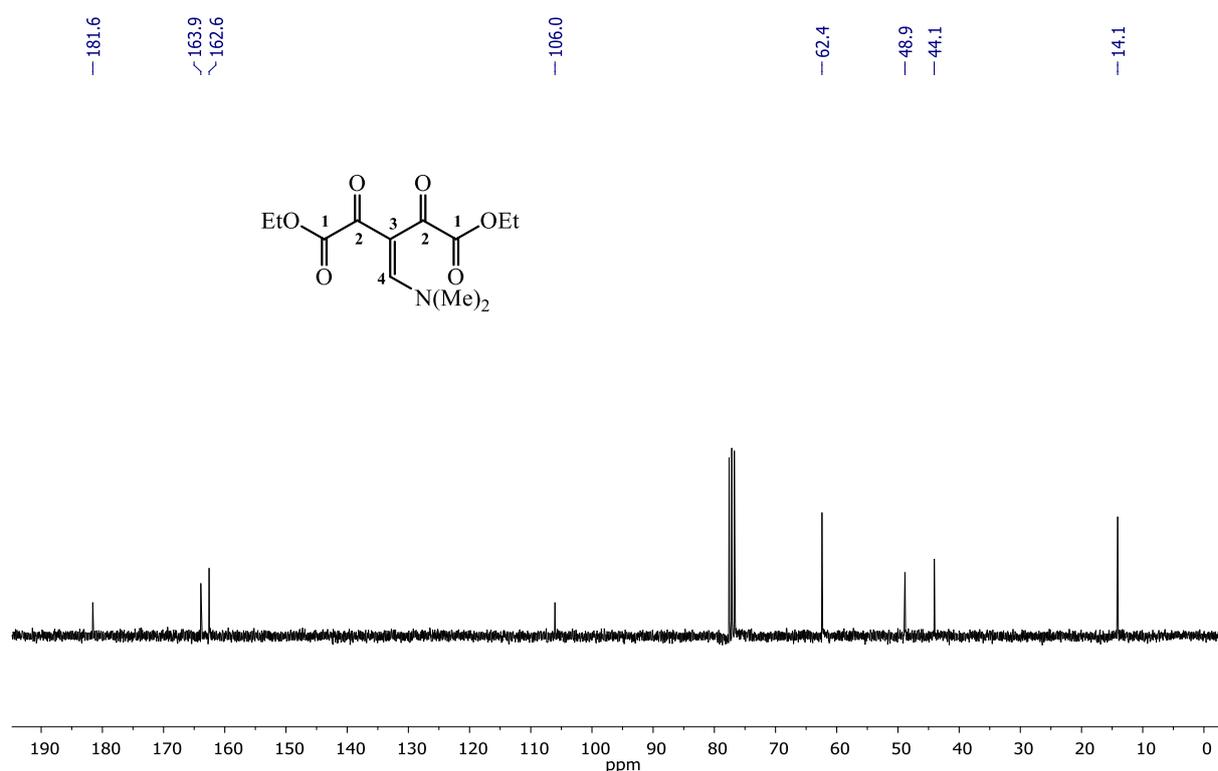
No espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 (**Figura 5**) do composto **2**, foi observado dois sinais referentes aos hidrogênios das duas metilas do grupamento $\text{N}(\text{Me})_2$ como dois simpletos, um com deslocamento químico de 2,95 ppm, e outro com 3,42 ppm. O sinal do hidrogênio vinílico foi observado em 7,95 ppm e os sinais referentes aos hidrogênios dos dois grupos etoxilas, o qual se apresenta como um conjunto de triplete e quarteto, foi observado em 1,35 ppm e 4,27 ppm, respectivamente, indicando que os grupamentos etoxilas são equivalentes.

Figura 5. Espectro de RMN de ^1H do composto β -enaminodicetona (**2**)



O espectro de RMN ^{13}C (**Figura 6**) apresentou os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, com deslocamento químico de 106,1 ppm para C3 e de 162,6 ppm para C4. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos foram observados em 164,0 ppm, carbonila de éster (C1), e em 181,6 ppm, carbonila cetônica (C2), ambos sinais se encontram em regiões característica da janela espectral de tais grupamentos.

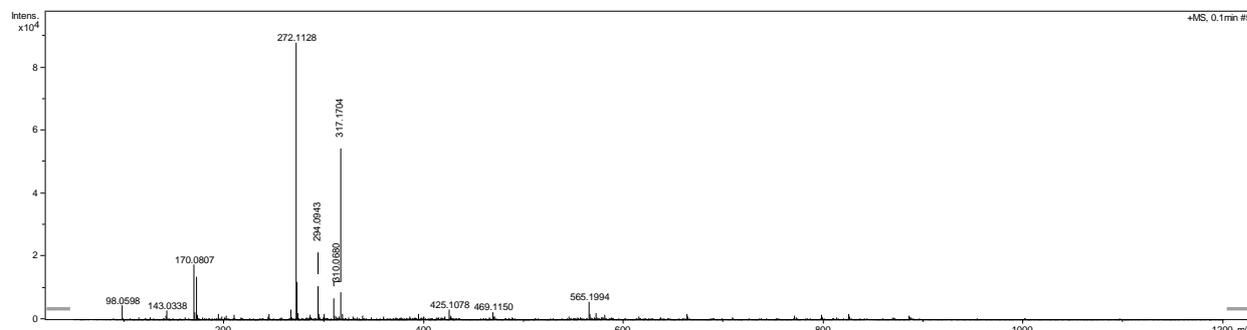
Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C do composto β -enaminodicetona (**2**)



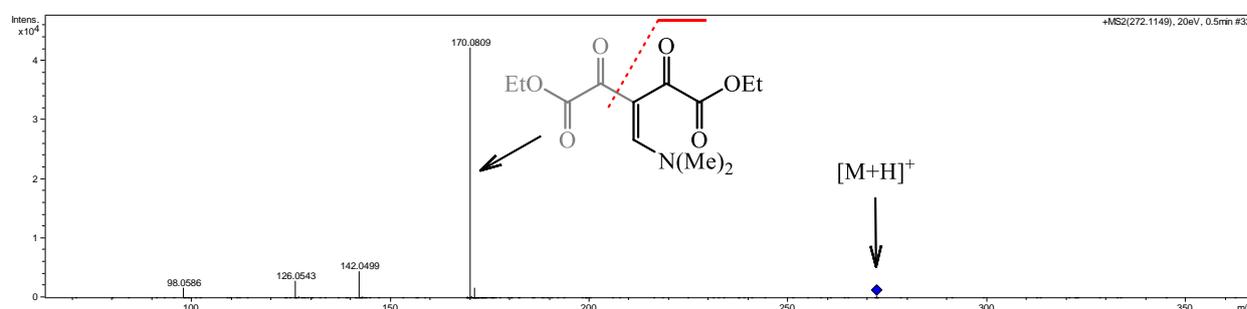
Através da espectrometria de massas de alta resolução confirmou-se a obtenção do bloco β -enaminodicetona (**2**). Na **Figura 7 - a** observa-se picos relativos ao íon molecular na forma protonada e cationizada: $[\text{M}+\text{H}]^+$ de m/z 272,1128 (calculado: 272,1134), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ de m/z 294,0943 (calculado: 294,0954) e $[\text{M}+\text{K}]^+$ de m/z 310,0680 (calculado: 310,0693). No espectro MS/MS do íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ (**Figura 7 - b**), observa-se que o fragmento mais estável, pico base em m/z 170,0809 (calculado: 170,0817), refere-se à perda do grupamento $\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$.

Figura 7. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do bloco precursor β -enaminodicetona (**2**)

(a)



(b)



3.3.2. Pirazóis polifuncionalizados (**3a-c**)

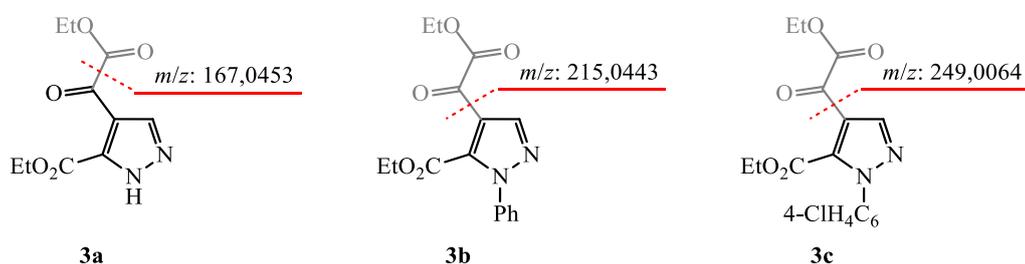
Os dados obtidos por RMN de ^1H em CDCl_3 (**Figuras 16, 20 e 26 – Anexos I**) apresentou conjunto de sinais característicos de um único composto, estrutura **A** ou **B** (**Esquema 23**): onde observou-se um simpleto com deslocamento químico no intervalo de 8,33–8,51 ppm, atribuído ao hidrogênio imínico H3; sinais característicos de hidrogênios aromáticos, com deslocamentos químicos na faixa de 7,46-7,49 ppm, como simpleto com integração de quatro hidrogênios, atribuído aos hidrogênios do substituinte 4-clorofenila (**3c**) e como simpleto alargado com integração de cinco hidrogênios atribuído aos hidrogênios do substituinte fenila (**3b**); e sinais característicos de grupamentos etoxilas, tripletos e quartetos, com deslocamentos na faixa de 1,23-1,40 ppm e 4,31-4,45 ppm, respectivamente. No entanto, esses dados não permitiram a distinção entre as estruturas **A** e **B** (**Esquema 23**) para os compostos **3b** e **3c**. Assim, utilizando a técnica de RMN NOESY 1D (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*) foi possível observar interações espaciais entre os hidrogênios do grupamento etoxila (O-C-CH_3 – δ 1,23 ppm) com os hidrogênios do substituinte fenila

(δ 7,49 ppm), correlação possível apenas para a estrutura **B**, a qual corresponde ao regioisômero-1,5 (**Figura 22 – Anexos I**).

Os espectros de ^{13}C (**Figuras 17, 21 e 27 – Anexos I**) apresentaram número de sinais equivalentes ao número de átomos de carbono das estruturas propostas, onde, os deslocamentos químicos na faixa de 13,8-14,2 ppm e 62,5-63,3 ppm correspondem aos carbonos metílicos e metilênicos, respectivamente. Deslocamentos na faixa de 120,5-142,7 correspondem aos carbonos aromáticos referentes aos substituintes fenila ou 4-clorofenila e ao núcleo pirazolínico e deslocamentos químico na faixa de 160,00-178,2 ppm para os carbonos carbonílicos, carbonilas de éster com deslocamentos próximos a 160 ppm e carbonilas de cetona próximo de 178 ppm.

A análise de espectrometria de massas de alta resolução (**Figuras 101 – 103 – Anexos II**) apresentou padrão de fragmentação para a série de pirazóis, tendo como pico base o íon molecular. Em relação às demais fragmentações observadas, a perda do grupamento $\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$ para os compostos **3b** e **3c** apresentou fragmentos relativamente estáveis, detectados em quantidades de 86,98% e 46,99%, respectivamente, em relação ao pico base. Já para o composto **3a**, a perda do grupamento carboetoxi conduziu a fragmento relativamente mais estável, detectado em quantidade de 54,15% em relação ao pico base, que a perda do grupamento $\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$, detectado em quantidade de 3,47% (**Figura 8**).

Figura 8. Principais fragmentações detectadas via espectrometria de massas da série de pirazóis (**3a-c**)



3.3.3. Intermediários hidrazonil-pirazóis (**4b(E/Z)**)

Os espectros de RMN de ^1H dos estereoisômeros hidrazonil-pirazóis em CDCl_3 (**4b(E)** e **4b(Z)**) (**Figuras 31 e 39 – Anexos I**) apresentaram sinais característicos de dois grupamentos etoxilas, tripletos e quartetos, com deslocamentos

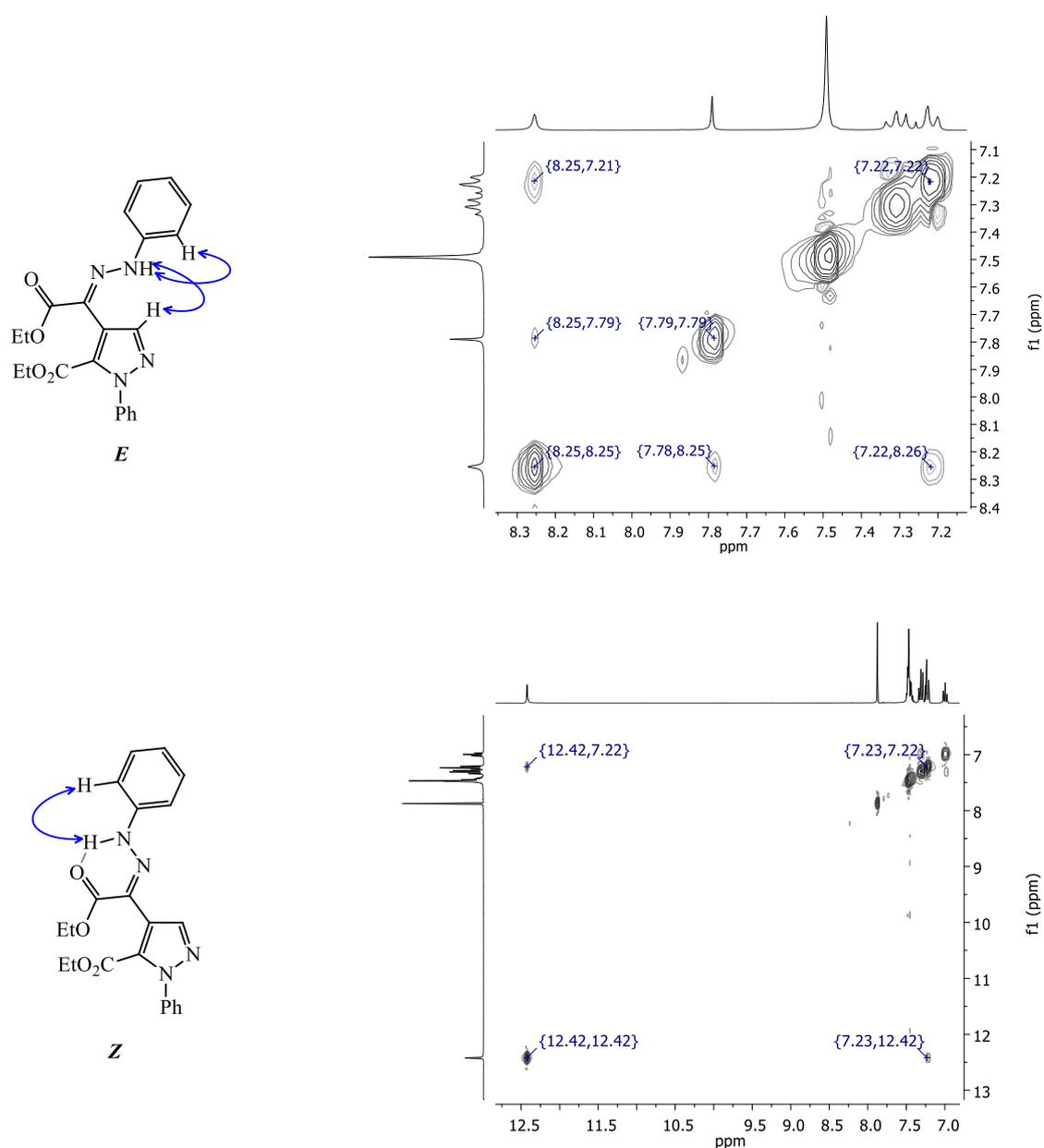
químicos no intervalo de 1,11-1,35 ppm e 4,15-4,32 ppm, respectivamente. Tais sinais são coerentes com as estruturas propostas, confirmando o isolamento dos intermediários hidrazonil-pirazóis, visto que a ciclização intramolecular dos mesmos leva à eliminação de um dos grupamentos etoxila. Na faixa de 7,79-7,87 ppm observou-se sinal referente ao hidrogênio imínico na forma de um simpleto. Na região característica de hidrogênios aromáticos observou-se sinais, padrão de segunda ordem, na forma de multipeto com integração equivalente a um hidrogênio e deslocamento químico na faixa de 6,97-7,02 ppm (**4b(E)** e **4b(Z)**), multipeto com integração de quatro hidrogênios na faixa de 7,20-7,34 ppm (**4b(E)** e **4b(Z)**) e multipeto (**4b(Z)**) ou simpleto alargado (**4b(E)**) com integração de cinco hidrogenios na faixa de 7,41-7,50 ppm. O sinal referente à NH, simpleto, foi observado em regiões distintas, 8,25 ppm e 12,42 ppm, a qual possibilitou a diferenciação dos estereoisômeros **E** e **Z**, pois, de acordo com a literatura,⁸³ o deslocamento químico do hidrogênio amínico em 12,42 ppm se deve a formação de uma ligação hidrogênio intramolecular, resultando na formação de um pseudo-anel de seis membros (**Esquema 29**), interação a qual pode ser observada apenas para o estereoisômero **Z**. Os espectros de NOESY 2D (**Figuras 33, 34, 41-43 – Anexos I**) confirmaram tal observação, pois, apenas o estereoisômero **E** apresentou interações espaciais entre o hidrogênio imínico (H3 – δ 7,79 ppm) e o hidrogênio amínico (δ 8,25 ppm) (**Figura 9**).

Os espectros de RMN de ^{13}C (**Figuras 32 e 40 – Anexos I**) apresentaram sinais condizentes ao número de átomos de carbono em relação às estruturas propostas, dentre os quais, os carbonos metílicos e metilênicos foram observados no intervalo de 13,8-14,5 ppm e 61,3-62,0 ppm, respectivamente. Os carbonos aromáticos referentes aos substituintes fenilas e ao núcleo pirazolínico se apresentaram com deslocamento químico na faixa de 114,3-143,1 ppm, atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 35-38 e 44-48 – Anexos I**). O sinal de carbono imínico foi observado na faixa de deslocamento de 120,8-126,6 ppm, atribuído via HMBC e os sinais referentes as carbonilas de éster na faixa de 158,8-164,4 ppm.

Os dados obtidos de espectrometria de massas de alta resolução (**Figuras 104 e 105 – Anexos II**), mostraram diferentes padrões de fragmentação para os estereoisômeros **E** e **Z**. Os íons moleculares de ambos os estereoisômeros foram detectados com uma unidade a mais, indicando que as moléculas foram protonadas, e em quantidades diferentes, 30,14% para **E** e 85,05% para **Z**, em relação aos correspondentes picos base. Observou-se que o fragmento de maior estabilidade, pico

base, para o estereoisômero **E**, corresponde à perda de uma etoxila, m/z 361,1290 (calculado: 361,1301). Já para o estereoisômero **Z**, o pico base corresponde ao fragmento protonado m/z 242,0938 (calculado: 241,0851), o qual equivale a perda de um dos grupamentos carboetoxi e do grupamento NHPH. Em relação ao mecanismo de fragmentação do pico base em m/z 242,0938, supõe-se que o mesmo deve estar relacionado à interação intramolecular de ligação hidrogênio presente no estereoisômero **Z** (**Figura 9**), no entanto estudos mais detalhados são necessários para confirmação de tal evidência e proposta de um mecanismo de fragmentação.

Figura 9. Correlação espacial observada via NOESY do grupo amínico para os estereoisômeros **E** e **Z**



3.3.4. Pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5b,c,e,f,h,i**)

Os espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 (**5b,c,e,i**) e DMSO-d_6 (**5f,h**) (**Figuras 49, 55, 61, 67, 74, 80 – Anexos I**) dos compostos apresentaram como características o sinal do hidrogênio imínico H3, obtido como um simpleto com deslocamento químico na região de 8,54-8,61 ppm. Na região de 7,37-7,77 ppm observou-se multipletos correspondente aos hidrogênios dos substituintes fenilas (**5b,e,h,i**) e 4-clorofenilas (**5c,e,f,i**). Também, foram observados sinais referentes a grupamento etoxila com deslocamentos químicos na região de 1,39-1,48 ppm (tripleto) e 4,43-4,55 ppm (quarteto). Para os compostos **5f,h**, observou-se um simpleto com deslocamento químico na região de 13,38-13,41 ppm, o qual refere-se ao hidrogênio do grupo NH.

Os espectros de RMN de ^{13}C (**Figuras 50, 56, 62, 68, 75, 81 – Anexos I**) apresentaram números de sinais equivalentes ao número de átomos de carbono da estrutura proposta e com deslocamentos químicos em faixas coerentes com a literatura.⁶¹⁻⁶⁶ Os sinais referentes aos carbonos metílicos e metilênicos foram observados nas regiões de 14,0-14,5 ppm e 61,7-62,8 ppm, respectivamente. Na faixa de 120,2-141,0 ppm observou-se sinais, atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 51-54, 57-60, 63-66, 69-73, 76-79 e 82-85 – Anexos I**), referentes aos carbonos dos sistemas aromáticos. Onde os sinais equivalentes ao sistema aromático pirazol se apresentaram com deslocamentos químicos nas faixas de 120,2-120,9 ppm para C3a, 131,4-132,2 ppm para C7a e 136,3-137,1 ppm para o carbono imínico C3. Os carbonos imínico C4 e carbonílicos de amida (C7) e de éster (CO_2Et), foram observados com deslocamentos químicos nas faixas de 131,6-133,6 ppm, 152,7-153,1 ppm e 162,0-162,5 ppm, respectivamente, sendo estas regiões das janelas espectrais características de tais funcionalidades.

Os dados de espectrometria de massas de alta resolução dos compostos **5b** e **5e** (**Figuras 106 e 108 – Anexos II**) mostraram que os fragmentos mais estáveis, m/z 361,1283 (calculado: 361,1295) e m/z 395,0905 (calculado: 395,0905), respectivamente, referem-se ao íon molecular, detectado com uma unidade a mais, indicando que as moléculas foram protonadas $[\text{M}+\text{H}]^+$. Para os compostos **5c**, **5f** e **5h** (**Figuras 107, 109 e 110 – Anexos II**) os picos bases correspondem aos fragmentos m/z 401,0190 (calculado: 401,0203), m/z 291,0246 (calculado: 291,0279) e m/z 257,0671 (calculado: 257,2243), respectivamente, os quais equivalem a fragmentos protonados provenientes da perda do grupamento etila da função éster. Já para o

composto **5i** (**Figura 111 – Anexos II**) o pico base, m/z 321,0905 (calculado: 321,0538), corresponde à perda do grupamento carboetoxila.

3.3.5. Hidrazida-pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**6i**)

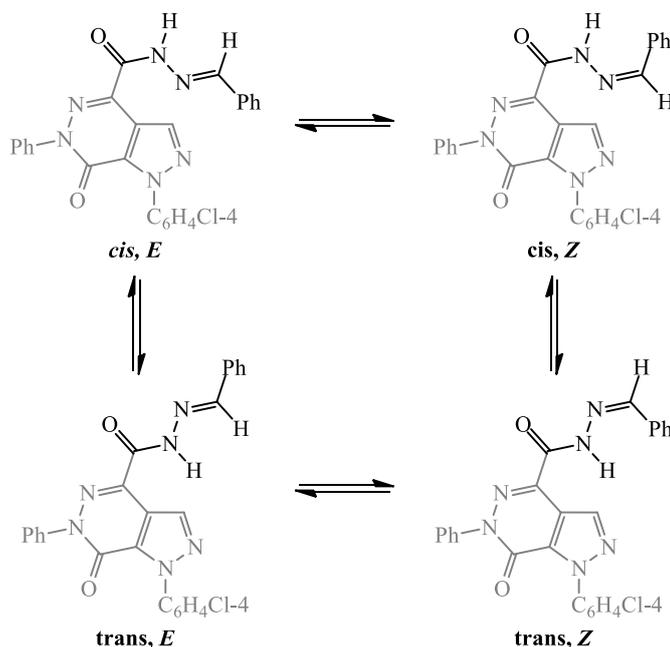
O espectro de RMN de ^1H (**Figura 86 – Anexos I**) apresentou sinais característicos, simpletos alargados, dos hidrogênios referentes aos grupos NH_2 e NH , como deslocamentos químico de 4,65 ppm e 9,94 ppm, respectivamente. O sinal do hidrogênio imínico H3, atribuído via HSQC (**Figuras 88, 89 – Anexos I**), foi observado como simpleto com deslocamento químico de 8,63 ppm. Na faixa de 7,40-7,81 ppm observou-se multipletos referente aos hidrogênios dos substituintes aromáticos fenila e 4-clorofenila.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 87 – Anexos I**) apresentou 14 sinais, quantidade equivalente ao número de carbonos para estrutura proposta. Os sinais atribuídos aos carbonos aromáticos C3a, C7a e C3, via HSQC e HMBC (**Figuras 88-91 – Anexos I**), foram observados com deslocamentos químicos de 119,6 ppm, 132,5 ppm e 136,6 ppm, respectivamente, e os sinais atribuídos aos carbonos dos substituintes fenila e 4-clorofenila, via HSQC e HMBC, foram observados na faixa de 126,5-140,9 ppm. Os sinais referentes aos carbonos imínico C4 e carbonílicos de amida (C7) e hidrazida (CNHNH_2), foram observados com deslocamentos químicos de 134,8 ppm, 152,0 ppm e 160,7 ppm, respectivamente, valores condizentes com tais funcionalidades.

3.3.6. Derivado *N*-acilidrazônico (**7i**)

O espectro de RMN de ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (**Figura 92 – Anexos I**) apresentou dois simpletos na região característica de hidrogênios imínicos, os quais foram atribuídos via HSQC e HMBC (**Figuras 96-99 – Anexos I**) aos hidrogênios H8' com deslocamento químico de 8,59 ppm e H3 com deslocamento químico de 8,72 ppm. Na faixa de 7,43-7,84 ppm observou-se multipletos, atribuídos aos hidrogênios aromáticos dos substituintes fenilas e 4-clorofenila. Observou-se também um simpleto em 11,95 ppm, o qual foi atribuído ao hidrogênio amídico. Em relação à disposição espacial do grupamento *N*-acilidrazona, de acordo com a literatura,¹⁰³ quatro diferentes arranjos são possíveis, dois conformacionais e dois configuracionais (**Esquema 33**).

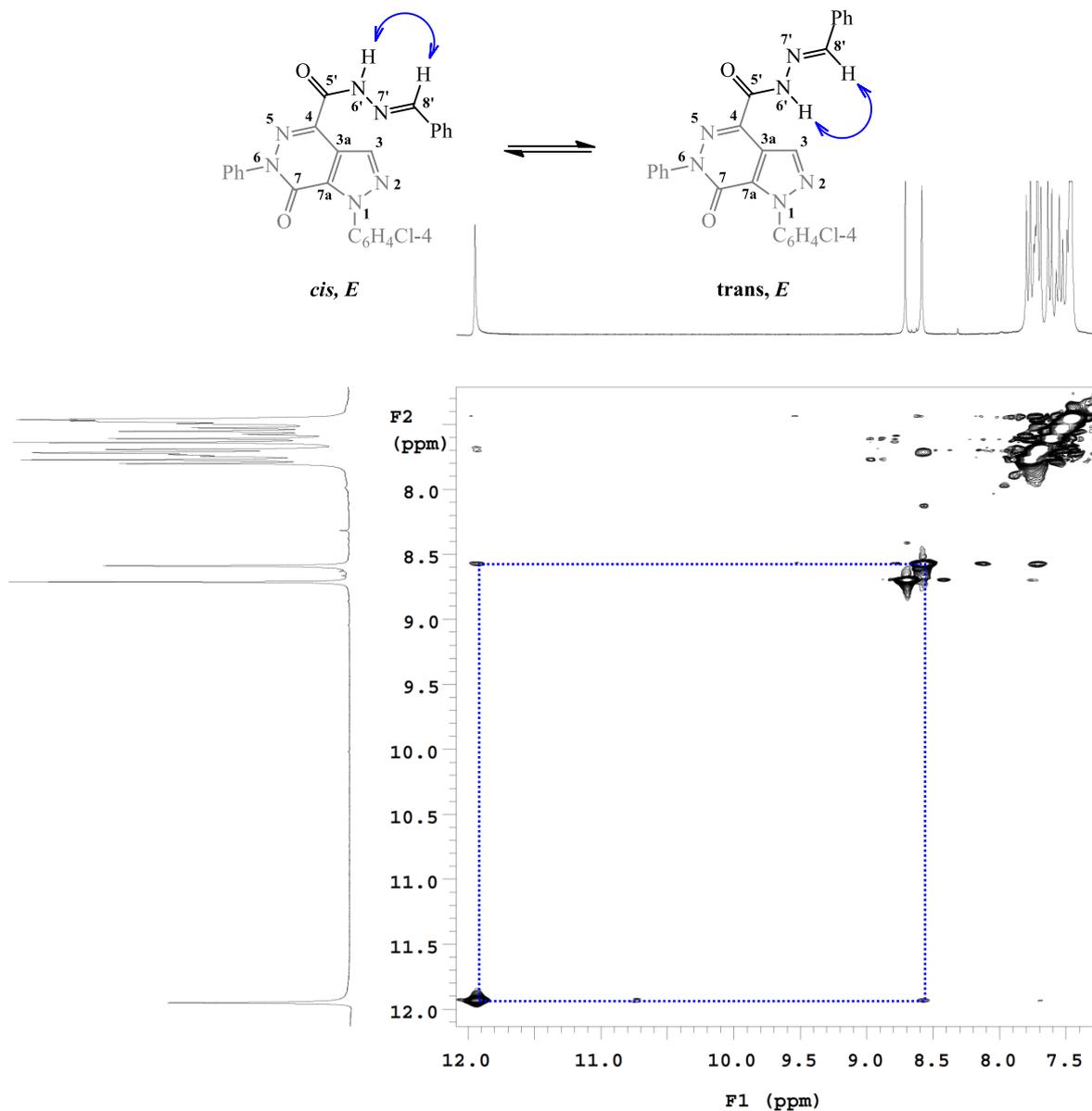
Esquema 33.



No entanto, através da atribuição do conjunto de sinais dispostos no espectro de RMN de ^1H , observou-se que a estrutura do composto **7i** corresponde a um único isômero. O qual, foi atribuído através da técnica de RMN NOESY 2D (**Figura 10**), ao estereoisômero *E*, devido a interação espacial observada entre o hidrogênio amídico (11,95 ppm) com o hidrogênio amínico (8,59 ppm) (**Figura 10**), possível apenas para tal estereoisômero. Em relação à isomeria conformacional, são necessários estudos mais aprofundados envolvendo cálculos computacionais e análises de RMN sob controle de temperatura em diferentes solventes.

De acordo com a estrutura proposta, 19 átomos de carbonos em ambientes químicos diferentes são possíveis, valor o qual foi observado no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 93 – Anexos I**). A atribuição dos 19 sinais fundamentou-se nas técnicas de HSQC e HMBC (**Figuras 96-99 – Anexos I**). Aos carbonos dos heterociclos fundidos pirazolo[3,4-*d*]piridazinona, C3 (imínico), C3a, C4 (imínico), C7(amídico) e C7a, os deslocamentos de 136,8 ppm, 119,7 ppm, 134,4 ppm, 152,1 ppm e 132,5 ppm foram atribuídos, respectivamente. Na faixa de 126,8-140,8 ppm observou-se sinais que foram atribuídos aos carbonos aromáticos dos substituintes fenilas e 4-clororofenila. Os carbonos C5' (amídico) e C8' (imínico) do grupo *N*-acilidrazono foram atribuídos aos sinais com deslocamentos químico de 158,4 ppm e 149,6 ppm, respectivamente.

Figura 10. Correlação espacial observada via NOESY para o derivado *N*-acilidrazônico (**7i**)



Por fim, os compostos Hidrazida-pirazolo[3,4-*d*]piridazinona (**6i**) e derivado *N*-acilidrazônico (**7i**) foram submetidos a análises de espectrometria de massas de alta resolução para determinação dos pesos moleculares e dos padrões de fragmentação. Os espectros obtidos, de ambos os compostos, apresentaram íons moleculares com uma unidade a mais $[M+H]^+$, m/z 381,0861 (calculado: 381,0861) - **6i** e m/z 469,1167 (calculado: 469,1174) - **7i**, indicando que as moléculas foram protonadas (**Figuras 112a e 113a – Anexos II**). Os espectro MS/MS de tais íons moleculares $[M+H]^+$ (**Figuras 112b e 113b – Anexos II**), mostraram que os fragmentos de maior estabilidade, picos base, correspondem à quebra da ligação nitrogênio-nitrogênio

presente nos grupamentos hidrazida (**6i**) e *N*-acilidrazônico (**7i**) (**Figura 11**). As demais fragmentações detectadas correspondem principalmente a perda dos grupamentos hidrazida m/z 321,0527 (calculado: 321,0543), hidrazida + cloro m/z 286,0849 (calculado: 286,0855) - (**6i**), *N*-acilidrazona m/z 321,0531 (calculado: 321,0543) e *N*-acilidrazona + cloro m/z 286,0859 (calculado: 286,0855) - (**7i**).

Figura 11. Principais fragmentações detectadas via espectrometria de massas para os compostos **6i** e **7i**

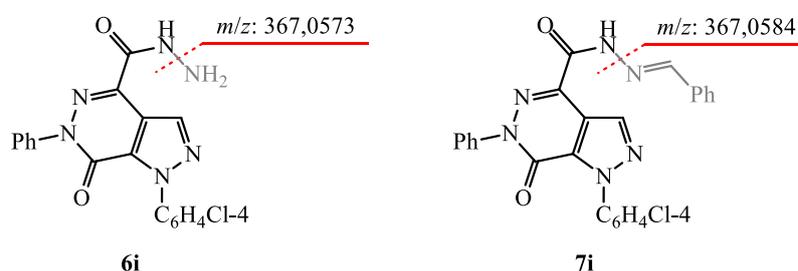
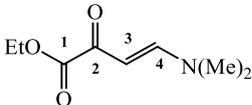
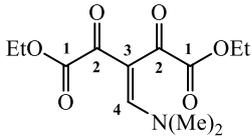
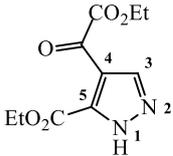
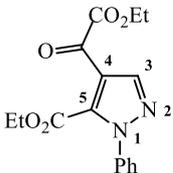
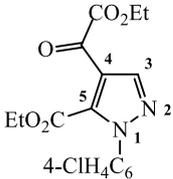


Tabela 7. Rendimento, peso molecular ($[M+H]^+$) e faixa de fusão

Comp.	Rend. (%)	Fórmula Molecular	$[M+H]^+$ Calculado	$[M+H]^+$ Experimental ^a	Faixa de fusão (° C) ^b
2	62	C ₁₂ H ₁₇ NO ₆	272,1129	272,1128	- ^c
3a	75	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₅	241,0819	241,0823	107,7 - 109,8
3b	71	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	317,1132	317,1125	38,4 - 39,1
3c	67	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	351,0742	351,0754	57,2 - 59,0
4b(<i>E</i>)	78	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407,1714	407,1710	124,0 - 126,5
4b(<i>Z</i>)	14	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄	407,1714	407,1720	101,2 - 104,1
5b	53	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	361,1295	361,1283	179,3 - 181,9
5c	65	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃	429,0516	429,0511	239,8 - 241,4
5e	69	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	395,0905	395,0905	220,1 - 223,0
5f	89	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	319,0592	319,0587	265,3 - 267,8
5h	84	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	285,0982	285,0991	214,6 - 217,5
5i	69	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₄ O ₃	395,0905	395,0905	197,3 - 200,1
6i	98	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₆ O ₂	381,0861	381,0861	283,6 - 286,0
7i	96	C ₂₅ H ₁₇ ClN ₆ O ₂	469,1174	469,1167	265,2 - 267,4

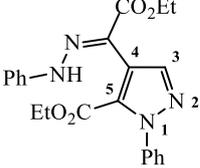
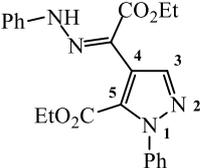
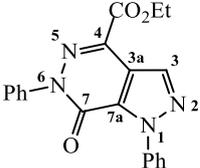
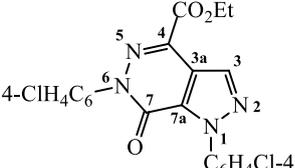
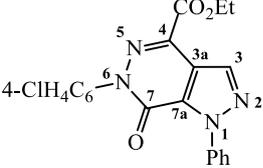
^aadquiridos através de espectrômetro de massas híbrido (Bruker Scientific) de alta resolução e alta precisão (5 μ L) microToF (Q-TOF); ^bdeterminados via aparelho de ponto de fusão tendo como padrão interno ácido benzoico; ^ccomposto obtido na forma de óleo.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados^a

Composto	Estrutura	RMN ^1H , δ , J (Hz)	RMN ^{13}C , δ
1		1,37 [1,36] ^c (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 2,95 (s, 3H, NMe), 3,19 (s, 3H, NMe), 4,30 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 5,82 (dl, 1H, $J = 12,4$ Hz, H3), 7,83 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H4)	14,3 (O-CH ₂ -CH ₃), 37,8 (NMe), 45,6 (NMe), 61,9 (O-CH ₂ -CH ₃), 91,8 (C3), 156,3 (C4), 164,7 (C1), 178,2 (C2).
2		1,37 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 2,97 (s, 3H, NMe), 3,43 (s, 3H, NMe), 4,29 (q, 4H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,97 (s, 1H, H4).	14,2 (O-CH ₂ -CH ₃), 44,1 (NMe), 48,9 (NMe), 62,5 (O-CH ₂ -CH ₃), 106,1 (C3), 162,6 (C4), 164,0 (C1), 181,6 (C2).
3a		1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 1,41 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,45 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 8,51 (s, 1H, H3), 14,01 (sl, 1H, NH).	14,2 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 14,3 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 62,5 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 62,8 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 119,3 (C4), 136,5 (C3), 143,2 (C5), 161,7 (COOEt), 162,3 (COOEt), 180,0 (CO).
3b		1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,31 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,41 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,49 (sl, 5H, Ar), 8,34 (s, 1H, H3).	13,8 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 14,2 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 62,9 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 63,1 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 120,5 (C4), 124,7; 129,5; 129,7; 138,8 (Ar), 138,0 (C5), 142,6 (C3), 160,2 (COOEt), 161,7 (COOEt), 178,2 (CO).
3c		1,26 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 1,42 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,33 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,46 (sl, 4H, Ar), 8,33 (s, 1H, H3).	13,9 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 14,2 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 63,0 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 63,3 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 120,8 (C4), 126,0; 129,6; 135,6; 137,3 (Ar), 137,9 (C5), 142,7 (C3), 160,0 (COOEt), 161,5 (COOEt), 178,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ^1H (300,06 MHz) e ^{13}C (75,46 MHz) foram registrados em Espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus, usando CDCl_3 como solvente ou $^b\text{DMSO-d}_6$.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ^1H , δ , J (Hz)	RMN ^{13}C , δ
4b(E)		1,12 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 1,35 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,15 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,32 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 6,97-7,02 (m, 1H, Ar), 7,20-7,34 (m, 4H, Ar), 7,49 (sl, 5H, Ar) 7,79 (s, 1H, H3), 8,25 (s, 1H, NH).	13,8 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 14,5 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 61,5 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 62,0 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 114,4; 122,6; 125,8; 129,0; 129,3; 129,5; 140,0; 142,8 (Ar), 114,8 (C4), 126,6 (C=N), 132,8 (C5), 139,8 (C3), 158,8 (COOEt), 164,4 (COOEt).
4b(Z)		1,11 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 1,32 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,16 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,29 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 6,97-7,02 (m, 1H, Ar), 7,21-7,34 (m, 4H, Ar), 7,41-7,50 (m, 5H, Ar) 7,87 (s, 1H, H3), 12,42 (s, 1H, NH).	14,0 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 14,2 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 61,3 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 61,7 (1C, O-CH ₂ -CH ₃), 114,3; 122,8; 125,5; 128,7; 128,9; 129,5; 140,3; 143,1 (Ar), 120,8 (C=N), 122,5 (C4), 132,2 (C5), 140,5 (C3), 160,7 (COOEt), 163,5 (COOEt)
5b		1,48 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,54 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,37-7,71 (m, 10H, Ar), 8,60 (s, 1H, H3).	14,5 (O-CH ₂ -CH ₃), 62,6 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,7 (C3a), 125,8; 126,5; 128,7; 128,8 129,1(2C); 138,7; 141,0 (Ar), 131,9 (C7a), 132,9 (C4), 136,8 (C3), 152,8 (C7), 162,5 (COOEt).
5c		1,48 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,55 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,43-7,49 (m, 4H, Ar), 7,54-7,58 (m, 2H, Ar), 7,63-7,67 (m, 2H, Ar) 8,61 (s, 1H, H3).	14,5 (O-CH ₂ -CH ₃), 62,8 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,9 (C3a), 127,0; 127,8; 129,1; 129,3; 134,7; 135,2; 137,0; 139,3 (Ar), 131,8 (C7a), 133,3 (C4), 137,2 (C3), 152,7 (C7), 162,3 (COOEt).
5e		1,48 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,54 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,42-7,59 (m, 7H, Ar), 7,65-7,70 (m, 2H, Ar), 8,60 (s, 1H, H3).	14,5 (O-CH ₂ -CH ₃), 62,8 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,6 (C3a), 125,7; 127,8; 128,8; 129,2(2C); 134,5; 138,5; 139,4 (Ar), 131,8 (C7a), 133,2 (C4), 136,9 (C3), 152,7 (C7), 162,3 (COOEt).

^aOs espectros de RMN de ^1H (300,06 MHz) e ^{13}C (75,46 MHz) foram registrados em Espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus, usando CDCl_3 como solvente ou $^b\text{DMSO-d}_6$.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ^1H , δ , J (Hz)	RMN ^{13}C , δ
5f ^b		1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,63 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar), 7,76 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ar), 8,55 (s, 1H, H3), 13,41 (s, 1H, NH).	14,0 (O-CH ₂ -CH ₃), 61,7 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,3 (C3a), 127,1; 128,6; 133,1; 137,1 (Ar), 132,2 (C7a), 131,6 (C4), 136,5 (C3), 153,1 (C7), 162,0 (COOEt).
5h ^b		1,39 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,48-7,61 (m, 3H, Ar), 7,68-7,75 (m, 2H, Ar), 8,54 (s, 1H, H3), 13,38 (s, 1H, NH).	14,1 (O-CH ₂ -CH ₃), 61,7 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,2 (C3a), 125,4; 128,6(2C); 138,3 (Ar), 131,4 (C7a), 132,2 (C4), 136,3 (C3), 153,1 (C7), 162,0 (COOEt).
5i		1,48 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 4,54 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, O-CH ₂ -CH ₃), 7,39-7,69 (m, 9H, Ar), 8,60 (s, 1H, H3).	14,5 (O-CH ₂ -CH ₃), 62,7 (O-CH ₂ -CH ₃), 120,9 (C3a), 126,5; 126,9; 128,9; 129,0; 129,1; 135,0; 137,1; 140,9 (Ar), 131,9 (C7a), 132,9 (C4), 137,1 (C3), 152,8 (C7), 162,4 (COOEt).
6i ^b		4,65 (sl, 2H, NH ₂), 7,40-7,81 (m, 9H, Ar), 8,63 (s, 1H, H3), 9,94 (s, 1H, NH).	119,6 (C3a), 126,5; 127,4; 128,0; 128,4; 128,5; 133,2; 137,2; 140,9 (Ar), 132,5 (C7a), 134,8 (C4), 136,6 (C3), 152,0 (C7), 160,7 (CNHNH ₂).
7i ^b		7,43-7,84 (m, 14H, Ar), 8,59 (s, 1H, H8'), 8,72 (s, 1H, H3), 11,95 (s, 1H, NH).	119,7 (C3a), 126,8; 127,2; 127,4; 128,3; 128,5; 128,6; 128,9; 130,4; 133,2; 134,2; 137,2 140,8 (Ar), 132,5 (C7a), 134,4 (C4), 136,8 (C3), 149,6 (C8'), 152,1 (C7), 158,4 (CONH).

^aOs espectros de RMN de ^1H (300,06 MHz) e ^{13}C (75,46 MHz) foram registrados em Espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus, usando CDCl_3 como solvente ou $^b\text{DMSO-d}_6$.

4. CONCLUSÕES

4. Conclusões

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

- A reação de acilação da β -enaminocetona **1**, conduziu ao produto C-acilado, obtendo o novo e versátil bloco precursor β -enaminodicetona (**2**) com rendimento moderado (62%);
- O bloco β -enaminodicetona (**2**) obtido, apresenta cinco centros eletrofílicos em sua estrutura, o que torna tal composto potencial precursor a síntese de heterociclos polifuncionalizados via reação de ciclocondensação com nucleófilos/dinucleófilos;
- Apesar dos diferentes centros eletrofílicos presentes na estrutura do bloco precursor β -enaminodicetona (**2**), a reação de ciclocondensação com hidrazinas, conduziu à síntese regioseletiva de núcleos pirazolínicos polifuncionalizados (**3a-c**), com bons rendimentos (67-75%);
- As metodologias desenvolvidas permitiram um controle da regioseletividade da reação do precursor β -enaminodicetona (**2**) com hidrazina, levando a formação de pirazóis polifuncionalizados (**3a-c**), hidrazonil-pirazóis (**4b(E/Z)**), ou pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas (**5b,c,e,f,h,i**);
- O sistema 1,4-dicarbonílico presente nos pirazóis polifuncionalizados (**3b,c**), confere a estes compostos potencial reatividade, frente a dinucleófilos, para síntese de heterociclos fundidos, tais como pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas, através da reação com hidrazinas;
- Duas eficientes metodologias foram desenvolvidas possibilitando a obtenção de heterociclos fundidos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas 1(R¹),6(R²)-substituídos: a partir da reação dos pirazóis polifuncionalizados (**3b,c**) com diferentes hidrazinas (rend. 69-89%), para R¹≠R² (**5e,f,h,i**), e através de metodologia *one-pot* a partir do bloco precursor β -enaminodicetona (**2**) com dois equivalentes de hidrazinas (rend. 53-65%), para R¹=R² (**5b,c**);

- Através do desenvolvimento de metodologia específica, foi possível a obtenção e isolamento do intermediário da síntese do composto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona, o qual foi caracterizado, via RMN e espectrometria de massa de alta resolução, como hidrazonil-pirazol (**4b**) nas formas estereoisoméricas **E** e **Z** (*E/Z* - 78/14%) ;
- Estudos da reatividade dos estereoisômeros **E** e **Z** dos intermediários hidrazonil-pirazóis, demonstraram que o estereoisômero **Z** se apresenta inativo, e que apenas o estereoisômero **E** leva ao produto pirazolo[3,4-*d*]piridazinona, possibilitando assim o entendimento do mecanismo da reação;
- A partir da derivatização da pirazolo[3,4-*d*]piridazinona **5i**, foi possível a obtenção dos derivados *N*-acilhidrazínico **6i** (98%) e *N*-acilhidrazônico **7i** (96%) com excelentes rendimentos. Sendo que tais compostos apresentam potencial sintético e farmacológico;
- Por fim, a partir das metodologias propostas foi possível a síntese de 13 aza-heterociclos, sendo todos inéditos, os quais possuem potencial atividade antitumoral.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. Parte Experimental

5.1. Instrumentação e Reagentes

Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Acros Organics, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear, Vetec e Synth). Diclorometano seco e Piridina purificada foram obtidos seguindo a literatura.¹⁰⁴ Reagentes e demais solventes foram utilizados sem prévia purificação.

Para reação realizada a baixa temperatura, empregou-se banho de acetona com nitrogênio líquido.

As reações foram monitoradas por CCD em placas de vidro de 5,0 x 20,0 cm. A espessura da camada de gel de sílica (sílica gel 60G e 60GF254 – Merck) utilizada na confecção das placas foi de aproximadamente 0,25 milímetros. As revelações das placas foram feitas com iodo ressublimado.

As cromatografias em coluna foram realizadas em colunas de vidro, utilizando sílica gel 60 (0,063 – 0,200 mm) da Merck, como fase estacionária. O diâmetro interno e altura da coluna variaram de acordo com a quantidade de material a ser cromatografado. As eluições foram realizadas com solventes orgânicos puros ou combinados em ordem crescente de polaridade e as frações coletadas foram evaporadas a pressão reduzida em evaporador rotativo.

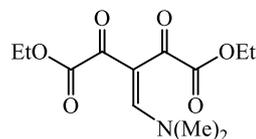
Os espectros de RMN de ^1H (300,06 MHz) e RMN de ^{13}C (75,46 MHz) foram registrados com um espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus. As amostras foram submetidas à análise de RMN utilizando solventes deuterados (CDCl_3 e DMSO-d_6) empregando tetrametilsilano como padrão interno. Os padrões de acoplamento foram designados como: s (simpleto); sl (simpleto largo); d (duplete); dl (duplete largo); t (triplete); q (quarteto) e m (multiplete).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro de alta resolução e alta precisão (5 $\mu\text{L/L}$) microTof (Q-TOF) Bruker Scientific via injeção de amostra por HPLC (Shymadzu).

O ponto de fusão foi determinado através do aparelho de ponto de fusão MQAPF-307 – Microquímica, tendo como padrão interno ácido benzoico (Sigma-Aldrich).

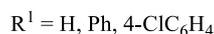
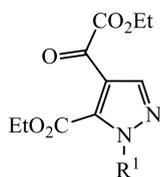
5.2. Técnicas de Síntese

5.2.1. Composto 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanodioato de dietila (2)



A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (0,37 mL, 3,3 mmol) em diclorometano seco (5 mL), sob agitação, atmosfera inerte de nitrogênio, temperatura entre -30 e -25 °C, foi adicionado, no período de 1 h, uma mistura da β -enaminocetona **1** (0,514 g, 3,0 mmol) e piridina tratada (0,6 mL, 7,26 mmol) em diclorometano seco (10 mL). Após o término da adição, a mistura foi mantida durante 15 minutos, entre -30 e -25 °C, sob agitação. Em seguida a mistura foi lavada com solução aquosa 10% HCl (3 x 20 mL) e posteriormente com solução aquosa saturada de NaCl (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura 70:30 de acetato de etila:hexano como eluente. Após purificação, o produto foi obtido como óleo amarelo viscoso (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

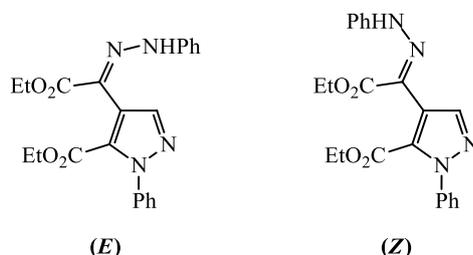
5.2.2. Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol e 1-substituídos (3a-c)



Uma mistura do composto **2** (0,271 g, 1 mmol) e hidrazina (hidrazina monohidrato: 0,036 g; fenilhidrazina: 0,099 g; 4-clorofenilhidrazina: 0,131 g - 0,9 mmol) em etanol (3 mL), foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Após este período, o

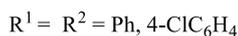
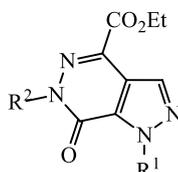
solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), extraído com acetato de etila (3 x 20 mL) e seco com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado novamente sob pressão reduzida e o produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura 90:10 de hexano:acetato de etila como eluente. Após purificação, o produto foi obtido como sólido amorfo amarelo para **3b,c** e branco para **3a** (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

5.2.3. Procedimento para síntese dos estereoisômeros 5-carboxietil-4-[(1*E/Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletahidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E/Z)**)



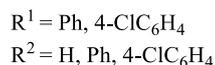
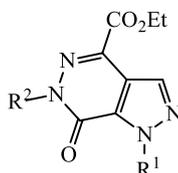
Em uma solução de diclorometano (1 mL) do composto **3b** (0,158 g, 0,5 mmol), sob agitação, e a temperatura ambiente, foram adicionadas gotas de solução metanólica de trifluoreto de boro (20%) e fenilhidrazina (0,067 g, 0,6 mmol) em solução de diclorometano (1 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação, por 1 h. Ao término do tempo reacional, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL), e seco com sulfato de sódio anidro. Após filtração, novamente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e os produtos obtidos foram isolados em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se uma mistura 90:10 de hexano:acetato de etila como eluente. Os produtos foram obtidos como um sólido amorfo amarelo (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

5.2.4. Procedimento geral para síntese dos 4-carboxietil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazim-7-ona 1,6-disubstituídos (5b,c)



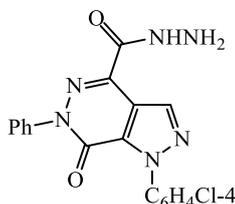
Uma mistura do composto **2** (0,50 mmol, 0,136 g), hidrazina (1,1 mmol – fenilhidrazina: 0,121 g; 4-clorofenilhidrazina: 0,160 g) e ácido acético (2 mmol – 0,1 mL), em etanol (5 mL), foi agitada sob refluxo durante 1h. Em seguida a reação foi resfriada em banho de gelo e o sólido obtido foi filtrado, lavado com etanol gelado (10 mL) e seco sob vácuo (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

5.2.5. Procedimento geral para síntese dos 4-carboxietil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazim-7-ona 1-substituídos 6-substituídos (5e,f,h,i)



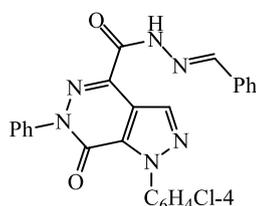
Uma mistura do composto **3** (0,50 mmol - **3b**: 0,158 g; **3c**: 0,175 g), hidrazina (0,55 mmol – fenilhidrazina: 0,61 g; 4-clorofenilhidrazina: 0,80 g) e ácido acético (2 mmol, 0,1 mL), em etanol (5 mL), foi agitada sob refluxo durante 12h. Em seguida a reação foi resfriada em banho de gelo e o sólido obtido foi filtrado, lavado com etanol gelado (10 mL) e seco sob vácuo (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

5.2.6. Procedimento para síntese do 4-carboxihidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (6i)



Em um balão contendo uma solução do composto **5i** (0,3 mmol, 0,118 g) em 5 mL de etanol:acetonitrila (1:1), foi adicionado monoidrato de hidrazina (6 mmol, 0,25 mL). A mistura foi mantida sob refluxo e agitação por 24h. Após resfriamento a t.a., o solvente foi evaporado via pressão reduzida e o produto foi obtido na forma de um sólido branco amorfo, o qual foi seco sob vácuo (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

5.2.7. Procedimento para síntese do 4-{carboxi[(2E)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (7i)



A uma solução do composto **6i** (0,3 mmol, 0,114 g) em dimetilsulfóxido (1 mL), sob agitação, a temperatura ambiente, foi adicionado 2 gotas de ácido clorídrico (37%), e em seguida benzaldeído (0,36 mmol, 0,039 g) em solução de dimetilsulfóxido (1 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente, sob agitação, por 1h. Após este período, foi adicionada água destilada gelada (20 mL) ao meio reacional, levando à precipitação do produto, na forma de um sólido branco amorfo, o qual foi filtrado, lavado com água gelada e seco sob vácuo (rendimento, propriedades físicas e dados espectroscópicos constam nas **Tabelas 7 e 8** – pg. 46-49).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Referências Bibliográficas

1. Bhat, G. A.; Montero, J. L. G.; Panzica, R. P.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1165.
2. Petrie III, C. R.; Cottam, H. B.; McKernan, P. A.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1010.
3. 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. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
4. Isacson, O.; Brundin, P.; Kelly, P. A.; Gage, F. H.; Bjorklund, A. *Nature* **1984**, *311*, 458.
5. Patel, J. B.; Malick, J. B.; Salama, A. I.; Goldberg, M. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1985**, *23*, 675.
6. Becker, A.; Grecksch, G.; Bernstein, H. G.; Holtt, V.; Bogerts, B. *Psychopharmacology* **1999**, *144*, 333.
7. Vicentini, C. B.; Mares, D.; Tartari, A.; Manfrini, M.; Forlani, G. *J. Agri. Food. Chem.* **2004**, *52*, 1898.
8. Dadiboyena, S.; Xu, J.; Hamme II, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1295.
9. Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4697.
10. Dadiboyena, S.; Hamme II, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2536.
11. <http://apps.webofknowledge.com> - Via portal de Periódicos Capes
<http://www.periodicos.capes.gov.br>. (accessed Março 02, 2014).
12. <http://www.drugs.com/viagra.html>. (accessed Março 02, 2014).
13. <http://www.drugs.com/gleevec.html>. (accessed Março 02, 2014).
14. <http://www.drugs.com/nexium.html>. (accessed Março 02, 2014).
15. <http://www.drugs.com/crestor.html>. (accessed Março 02, 2014).
16. <http://www.drugs.com/celebrex.html>. (accessed Março 02, 2014).
17. <http://www.drugs.com/atripla.html>. (accessed Março 02, 2014).
18. <http://www.drugs.com/januvia.html>. (accessed Março 02, 2014).
19. <http://www.drugs.com/stats/top100/2013/q4/sales>. (accessed Março 02, 2014).
20. Davies, D. T. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*; Oxford Science Publication: Oxford, 1992; p cap. 4.

21. Catalán, J.; Fabero, F.; Claramunt, R. M.; Maria, M. D. S. M.; Foces-Foces, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5039.
22. Catalán, J.; Fabero, F.; Guijarro, M. S.; Claramunt, R. M.; Maria, M. D. S.; Foces-Foces, M. d. I. C.; Cano, F. H.; Elguero, J.; Sastre, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 747.
23. Palacios, F.; Retana, A. M. O.; Pagalday, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14451.
24. Mey, M. V. d.; Hatzelmann, A.; Laan, I. J. V. d.; Sterk, G. J.; Thibaut, U.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2511.
25. Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Biancalani, C.; Cesari, N.; Graziano, A.; Biagini, P.; Gracia, J.; Gavaldà, A.; Piaz, V. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5363.
26. F., S. A.; Rostom, S. A. F.; Shalaby, M. A.; El-Demellawy, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 959.
27. Baraldi, P. G.; Beria, I.; Cozzi, P.; Geroni, C.; Espinosa, A.; Gallo, M. A.; Entrena, A.; Bingham, J. P.; Hartley, J. A.; Romagnolia, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3911.
28. Kreuzsch, A.; Han, S.; Brinker, A.; Zhou, V.; Choi, H.; He, Y.; Lesley, S. A.; Caldwell, J.; Gu, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1475.
29. McDonald, E.; Jonesa, K.; Broughb, P. A.; Drysdaleb, M. J.; Workmana, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1193.
30. Xia, Y.; Fan, C. D.; Zhao, B. X.; Zhao, J.; Shin, D. S.; Miao, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2347.
31. Ding, X. L.; Zhang, H. Y.; Qi, L.; Zhao, B. X.; Lian, S.; Lv, H. S.; Miao, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5325.
32. Insuasty, B.; Tigreros, A.; Orozco, F.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Nogueras, M.; Sanchez, A.; Cobo, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4965.
33. Zhang, D.; Wang, G.; Zhao, G.; Xu, W.; Huo, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5868.
34. Thaher, B. A.; Arnsmann, M.; Totzke, F.; Ehlert, J. E.; Kubbutat, M. H. G.; Schachtele, C. S.; Zimmermann, M. O.; Koch, P.; Boeckler, F. M.; Laufer, S. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 961.
35. Zheng, Y.; Zheng, M.; Ling, X.; Liu, Y.; Xue, Y.; An, L.; Gu, N.; Jin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3523.
36. Al-Tel, T. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5724.
37. Huang, X.-F.; Lu, X.; Zhang, Y.; Song, G.-Q.; He, Q.-L.; Li, Q.-S.; Yang, X.-H.; Wei, Y.; Zhu, H.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4895.
38. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Elsevier

Science: New York, 1996; Vol. 3, p 1.

39. Palmieri, G.; Cimorelli, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 915.
40. Soufyane, M.; Van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445.
41. Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7267.
42. Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt, S.; Aubertin, A. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369.
43. Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.
44. Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Guglielmetti, R.; Samat, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8543.
45. Hogenkamp, D. J.; Johnstone, T. B. C.; Huang, J. -C.; Li, W. -Y.; Tran, M.; Whittemore, E. R.; Bagnera, R. E.; Ge, K. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3369.
46. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Rosa, F. A.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375.
47. Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
48. Yamamoto, A.; Iwama, T.; Takeda, H.; Nagai, H. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, *68*, 47.
49. Horino, H.; Mimura, T.; Kagechika, K.; Ohta, M.; Kubo, H.; Kitagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 602.
50. Akahane, A.; Katayama, H.; Mitsunaga, T.; Kato, T.; Kinoshita, T.; Kita, Y.; Kusunoki, T.; Terai, T.; Yoshida, K.; Shiokawa, Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 779.
51. Tsubaki, K.; Taniguchi, K.; Tabuchi, S.; Okitsu, O.; Hattori, K.; Seki, J.; Sakane, K.; Tanaka, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2787.
52. Piaz, V. D.; Vergelli, C.; Giovannoni, M. P.; Scheideler, M. A.; Petrone, G.; Zaratini, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 1063.
53. Pieretti, S.; Dominici, L.; Giannuario, A.; Cesari, N.; Piaz, V. D. *Life Sci.* **2006**, *79*, 791.
54. Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417.
55. Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; Palacios, J. M.; Beleta, J.; Doménich, T.; Segarra, V. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 789.
56. Vegelli, C.; Giovannoni, M. P.; Pieretti, S.; Giannuario, A.; Piaz, V. D.; Biagini, P.; Biancalani, C.; Graziona, A.; Cesari, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5563.
57. Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Bartolini, A.; Piaz, V. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1055.

58. Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Cicianil, G.; Barlocco, D.; Giardina, G.; Petrone, G.; Clarke, G. D. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65.
59. Abouzid, K.; Hakeem, M. A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 382.
60. Stanovnik, B.; Stimac, A.; Tisler, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 427.
61. Gelin, S.; Hatmam, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 813.
62. Kurihara, T.; Uno, T.; Sakomoto, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 231.
63. Akaçamur, Y.; Sener, A.; Ipekoglu, A. M.; Kollenz, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 221.
64. Sener, A.; Kasimogullari, R.; Sener, M. K.; Bildirici, I.; Akaçamur, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 869.
65. Biagini, P.; Biancalani, C.; Graziano, A.; Cesari, N.; Giovannoni, M. P.; Cilibrizzi, A.; Piaz, V. D.; Vergelli, C.; Crocetti, L.; Delcanale, M.; Armani, E.; Rizzi, A.; Puccini, P.; Gallo, P. M.; Spinabelli, D.; Caruso, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3506.
66. Frizzo, C. P.; Villetti, M. A.; Tier, A. Z.; Gindri, I. M.; Buriol, L.; Rosa, F. A.; Claramunt, R. M.; Sanz, D.; Martins, M. A. P. *Thermochim. Acta* **2013**, *574*, 63-72.
67. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 791.
68. Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737.
69. Touzo, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.
70. Rosa, F. A.; Machado, P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, *11*, 1673.
71. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1995.
72. Hanzlowsky, A.; Jelencic, B.; Recnick, S.; Svete, J.; Golobic, A.; Stanovnik, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 487.
73. Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, S. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, *20*, 3165.
74. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
75. Martins, M. A. P.; Fretag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *30*, 1159.
76. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N. M. M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.

77. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, N. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457.
78. Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.
79. 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.
80. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
81. CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 4th ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, 2000; pp 456-462.
82. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*; Bookman: Porto Alegre, 2003.
83. Mahmudov, K. T.; Maharramov, A. M.; Aliyeva, R. A.; Chyragov, F. M.; Askerov, R. K.; Hasanov, P. Q.; Kopylovich, M. N.; Pombeiro, A. J. L. *J. Mol. Struct.* **2011**, *1006*, 576.
84. Demange, C. D. a. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
85. Kobayashi, M. S. a. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176-5189.
86. Vicini, P.; Zani, F.; Cozzini, P.; Doytchinova, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 553-564.
87. Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 241-248.
88. Silva, G. A.; Costa, L. M. M.; Brito, F. C. F.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3149-3158.
89. Duarte, C. D.; Tributino, J. L. M.; Lacerda, D. I.; Martins, M. V.; Alexandre-Moreira, M. S.; Dutra, F.; Bechara, E. J. H.; De-Paula, F. S.; Goulart, M. O. F.; Ferreira, J.; Calixto, J. B.; Nunes, M. P.; Bertho, A. L.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2421-2433.
90. Abdel-Aal, M. T.; El-Sayed, W. A.; El-Ashry, E. H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 656-663.
91. Terzioğlu, N.; Gürsoy, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 781-786.
92. Bernardino, A.; Gomes, A. C. K.; Freitas, A.; Machado, G.; Canto-Cavalheiro, M.; Leon, L.; Amaral, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 80-87.
93. Ergenç, N.; Günay, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 143-148.
94. Silva, A. G.; Zapata-Suto, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431-3437.

95. Yale, H. L.; Lose, K.; Martins, J.; Holsing, M.; Perry, M. F.; Bernstein, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1933-1942.
96. Bukowski, L.; Janowiec, M. *Pharmazie* **1996**, *51*, 27-30.
97. Yoshida, S.; Ohgashi, A.; Morinaga, Y.; Hashimoto, N.; Takahashi, T. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1252-1260.
98. Abd alla, M. S. M.; Hegab, M. I. H.; Taleb, N. A. A.; Hasabelnaby, S. M.; Goudah, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1267-1277.
99. Guo, S.; Wang, J.; Guo, D.; Zhang, X.; Fan, X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7768-7774.
100. Mlostón, G.; Pieczonka, A. M.; Wróblewska, A.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 795-801.
101. Kudelko, A.; Zielinski, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 76-77.
102. Unsal-Tan, O.; Ozden, K.; Rauk, A.; Balkan, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2345-2352.
103. Palla, G.; Predieri, G.; Domiano, P.; Vignali, C.; Turner, W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3649-3654.
104. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed.; Pergamon Press: New York, 1996.

ANEXOS I

Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , NOESY 1D e 2D, HSQC e HMBC

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do (*E*)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila (**1**) em CDCl_3

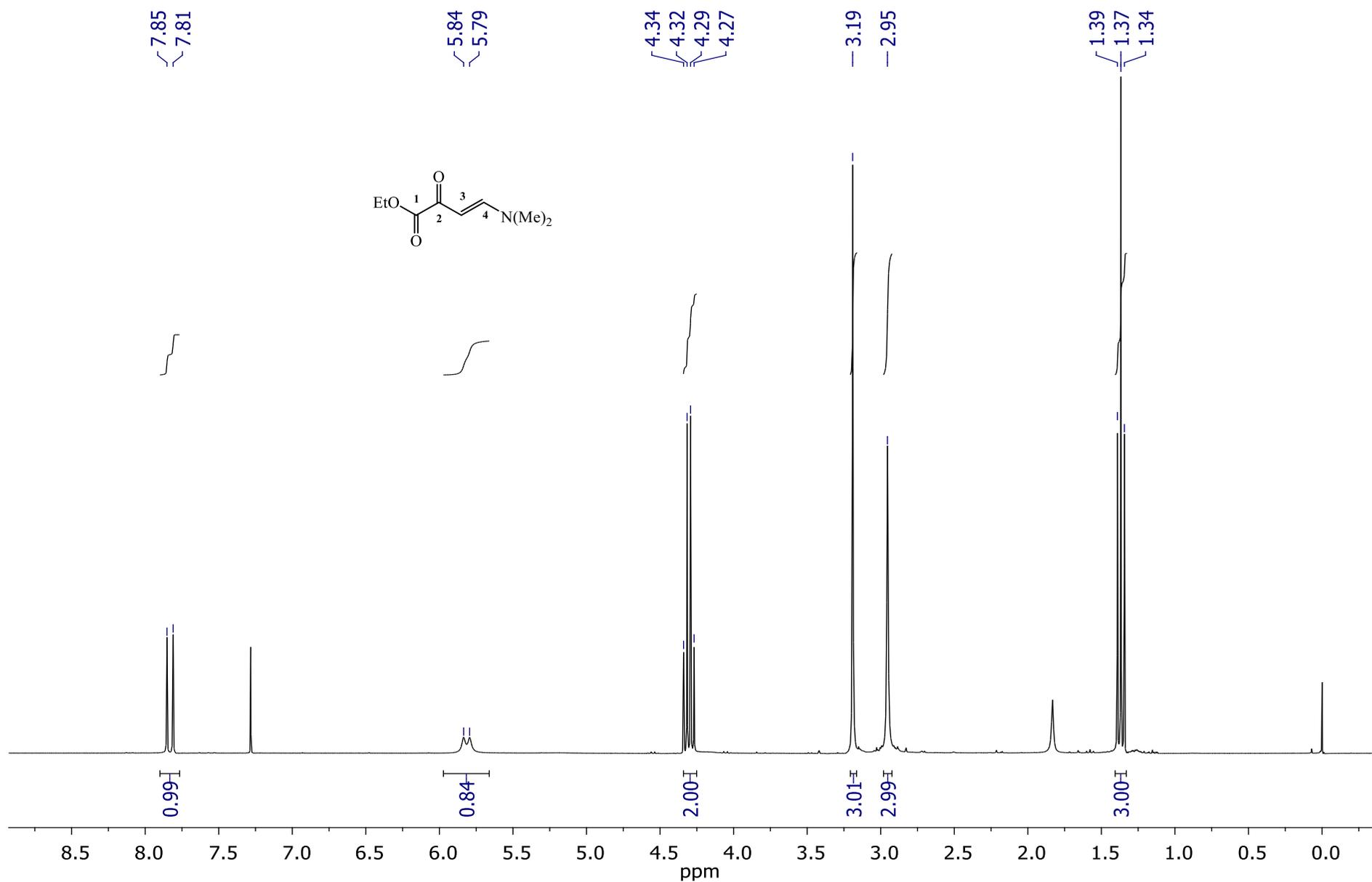


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C do (*E*)-4-(dimetilamino)-2-oxobut-3-enoato de etila (**1**) em CDCl_3

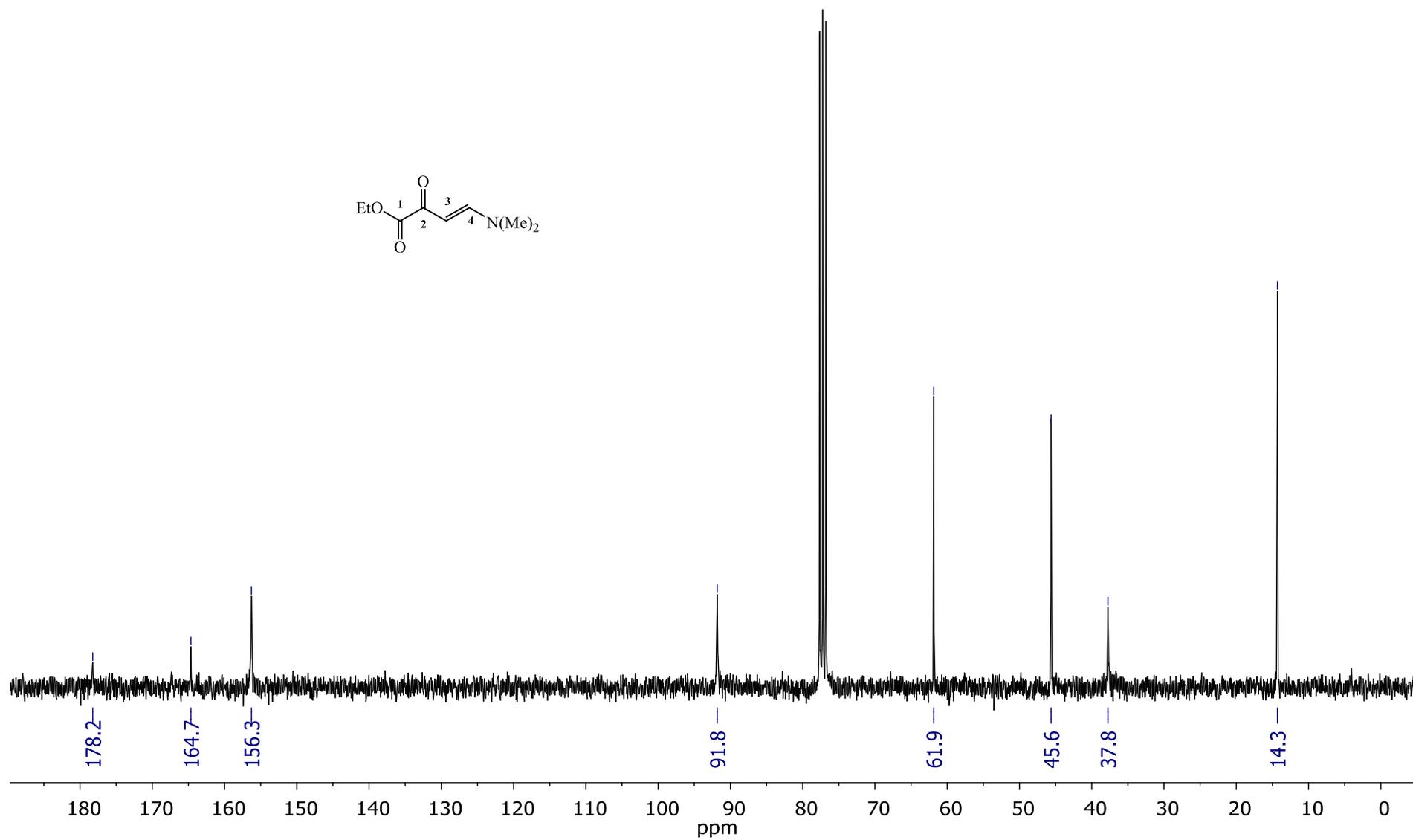


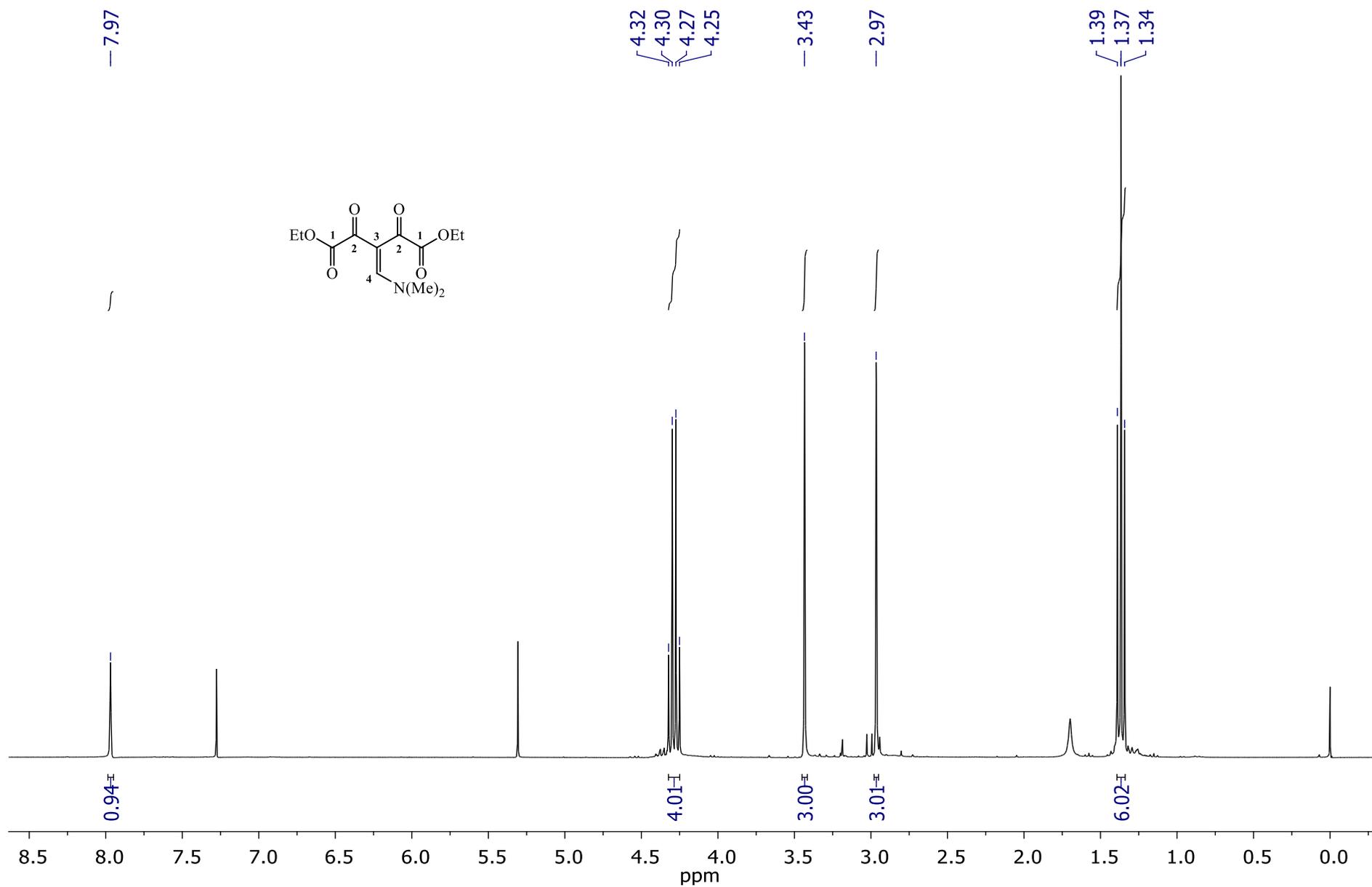
Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanoato de dietila (**2**) em CDCl_3 

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanoato de dietila (**2**) em CDCl_3

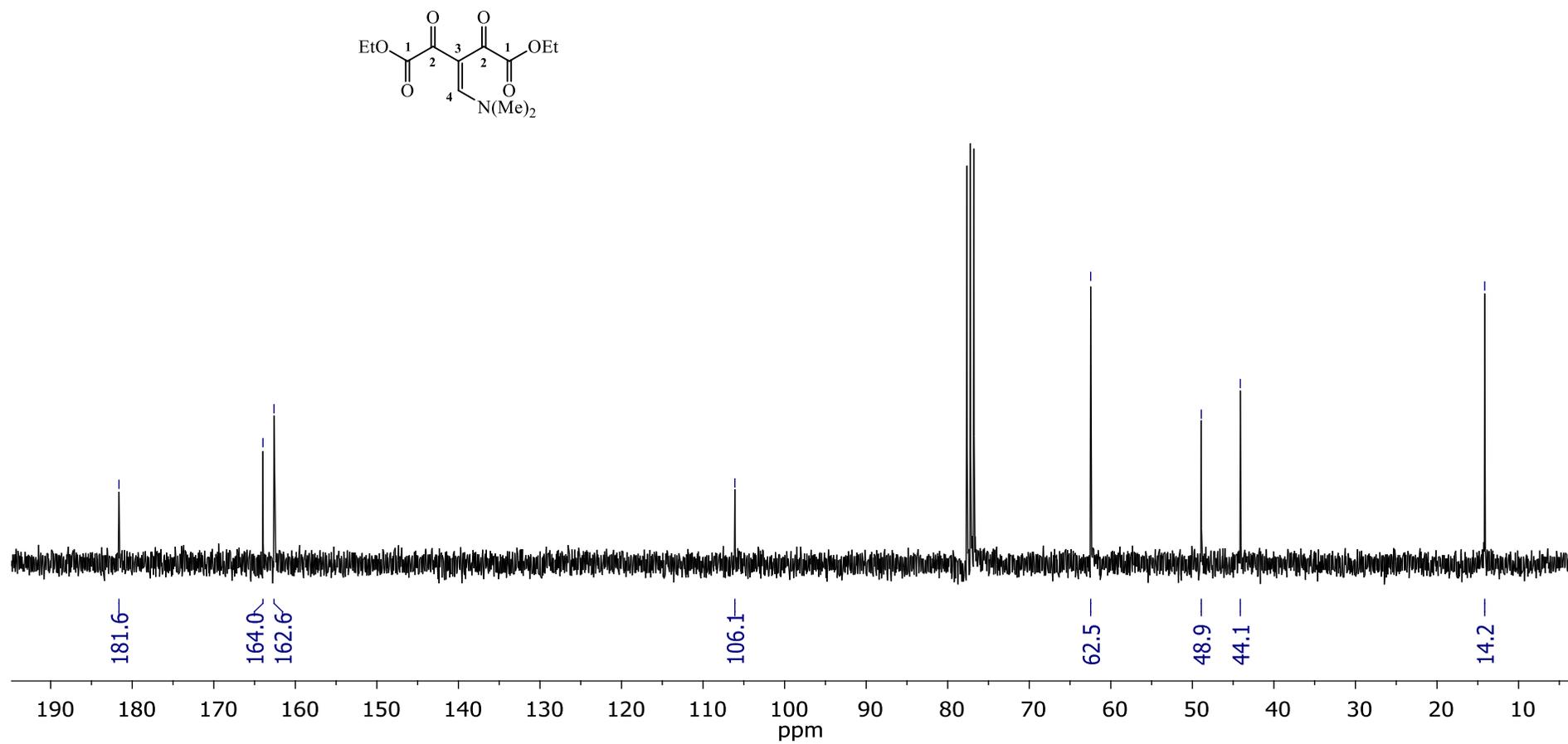


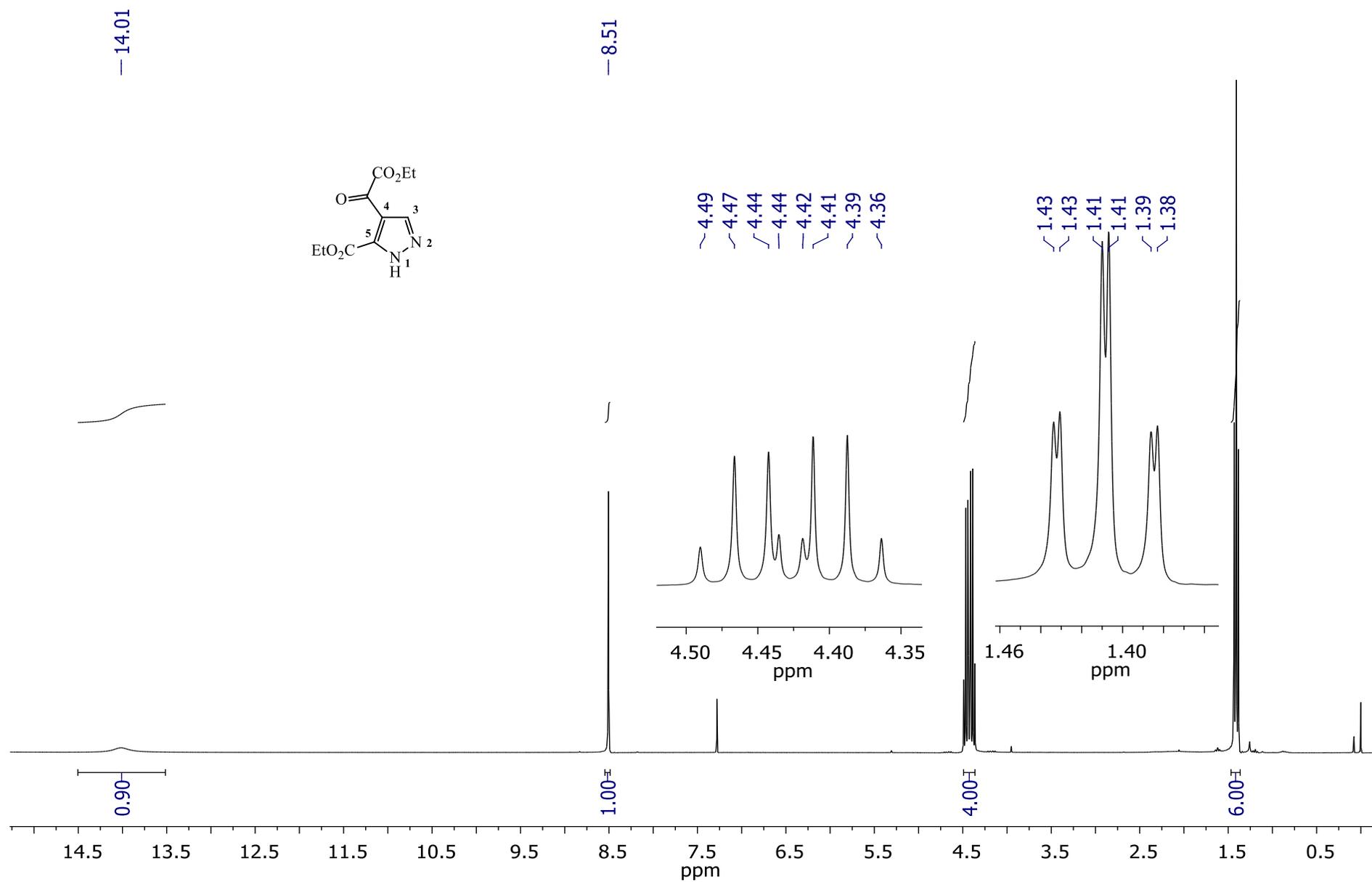
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3a**) em CDCl_3 

Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3a**) em CDCl_3

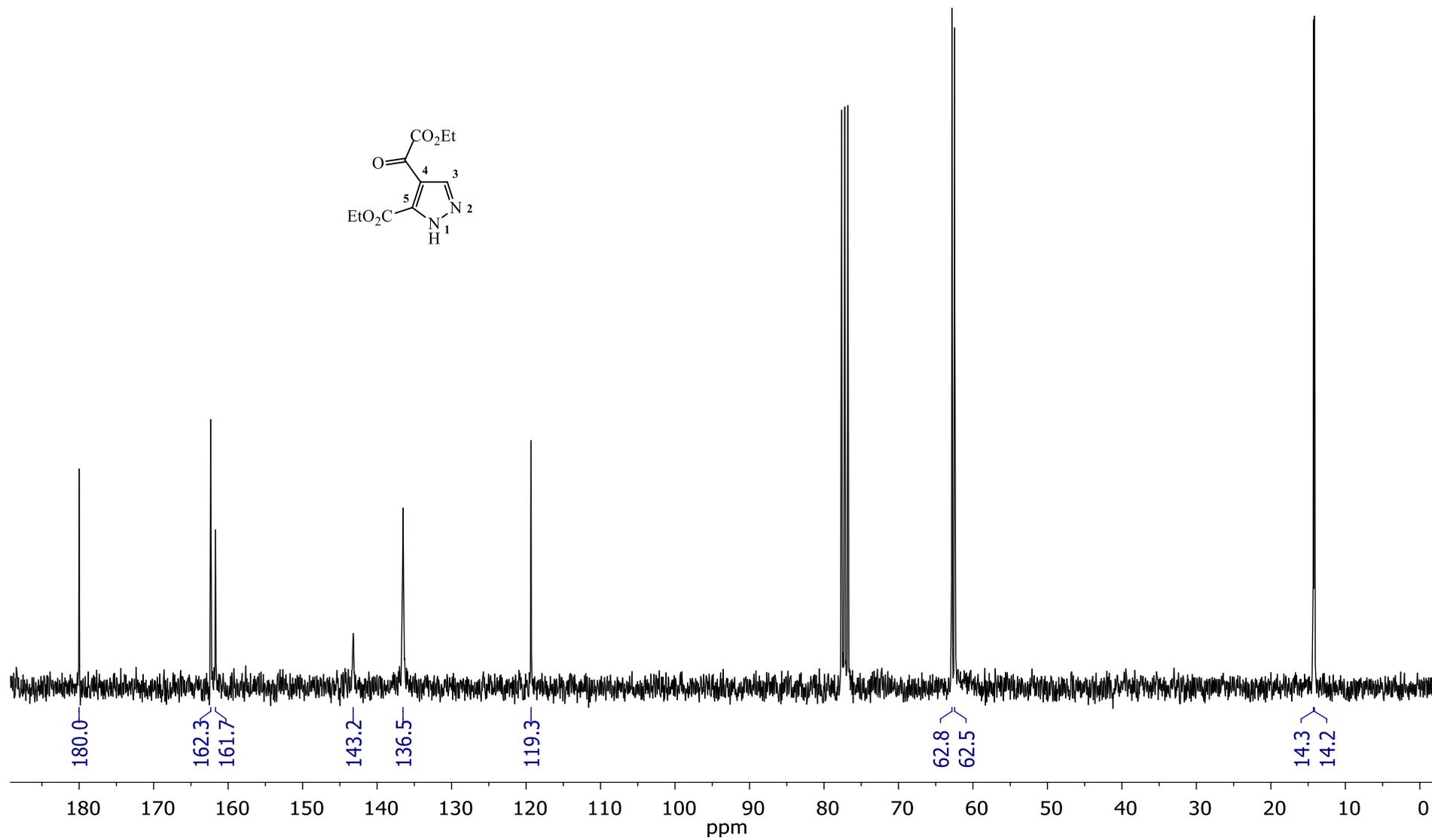


Figura 18. Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol (3a) em CDCl₃

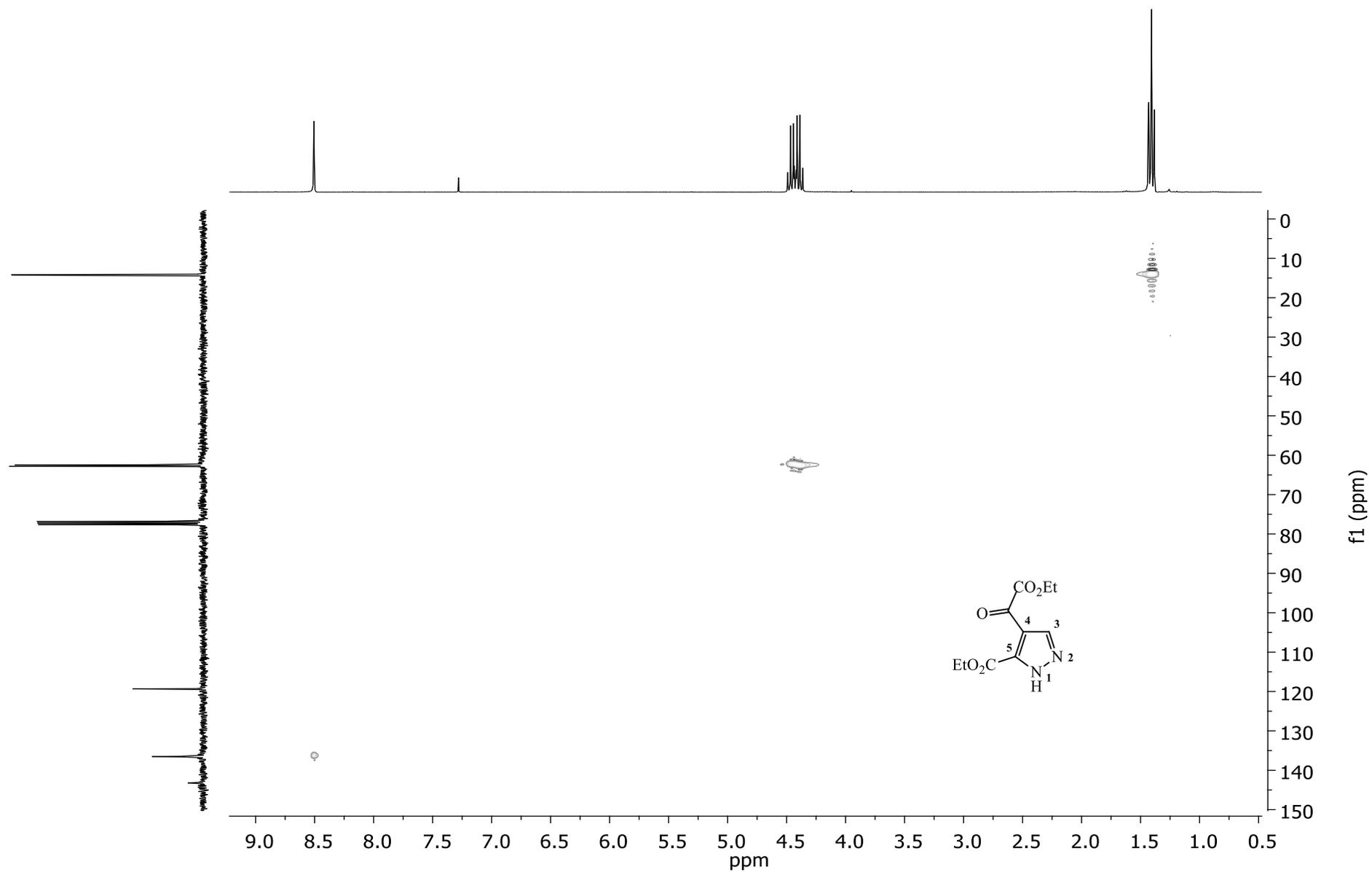


Figura 19. Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol (3a) em CDCl₃

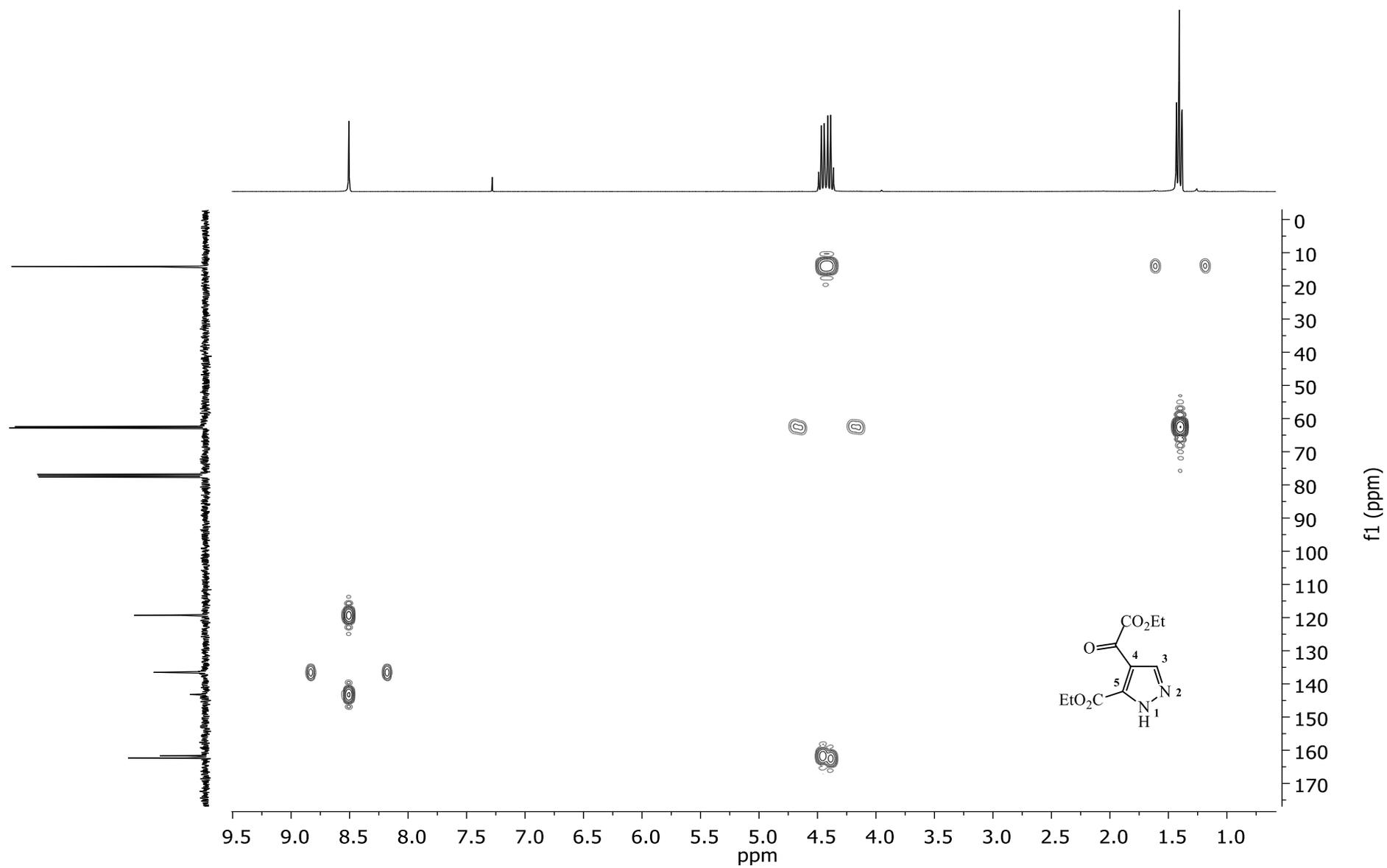


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1*H*-pirazol (**3b**) em CDCl_3

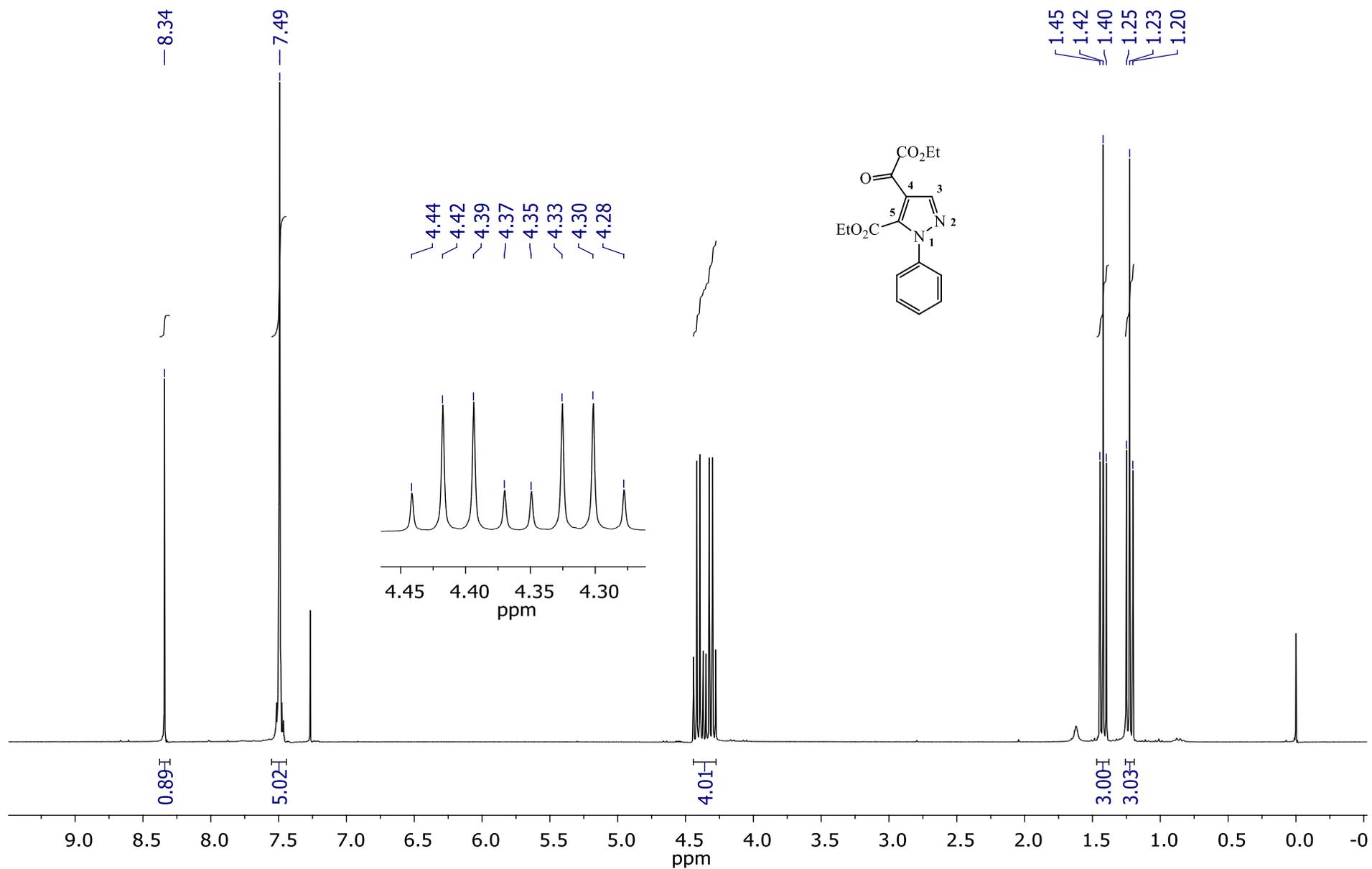


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1H-pirazol (**3b**) em CDCl_3

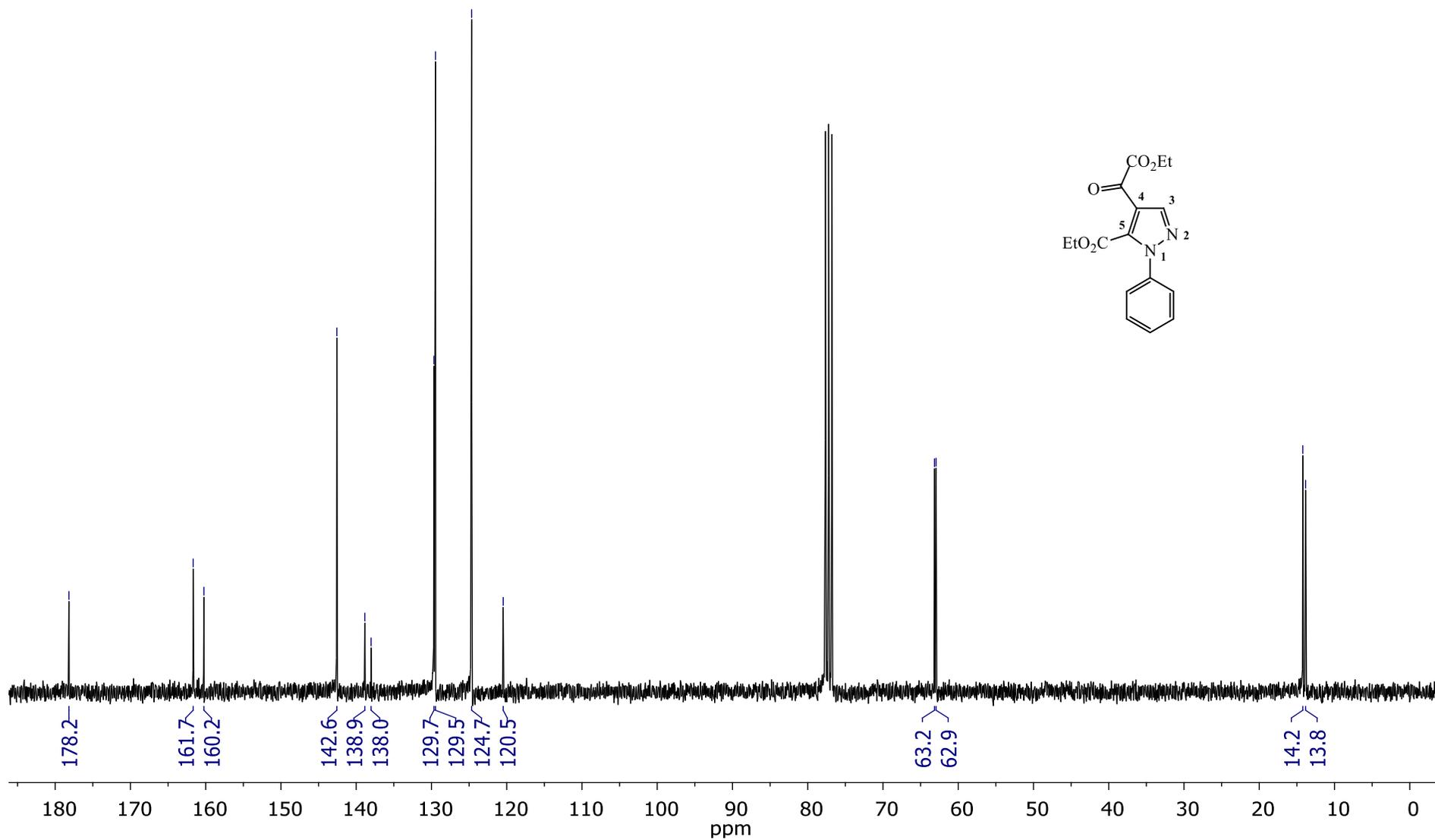


Figura 22. Espectro de RMN NOESY 1D do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1*H*-pirazol (**3b**) em CDCl₃

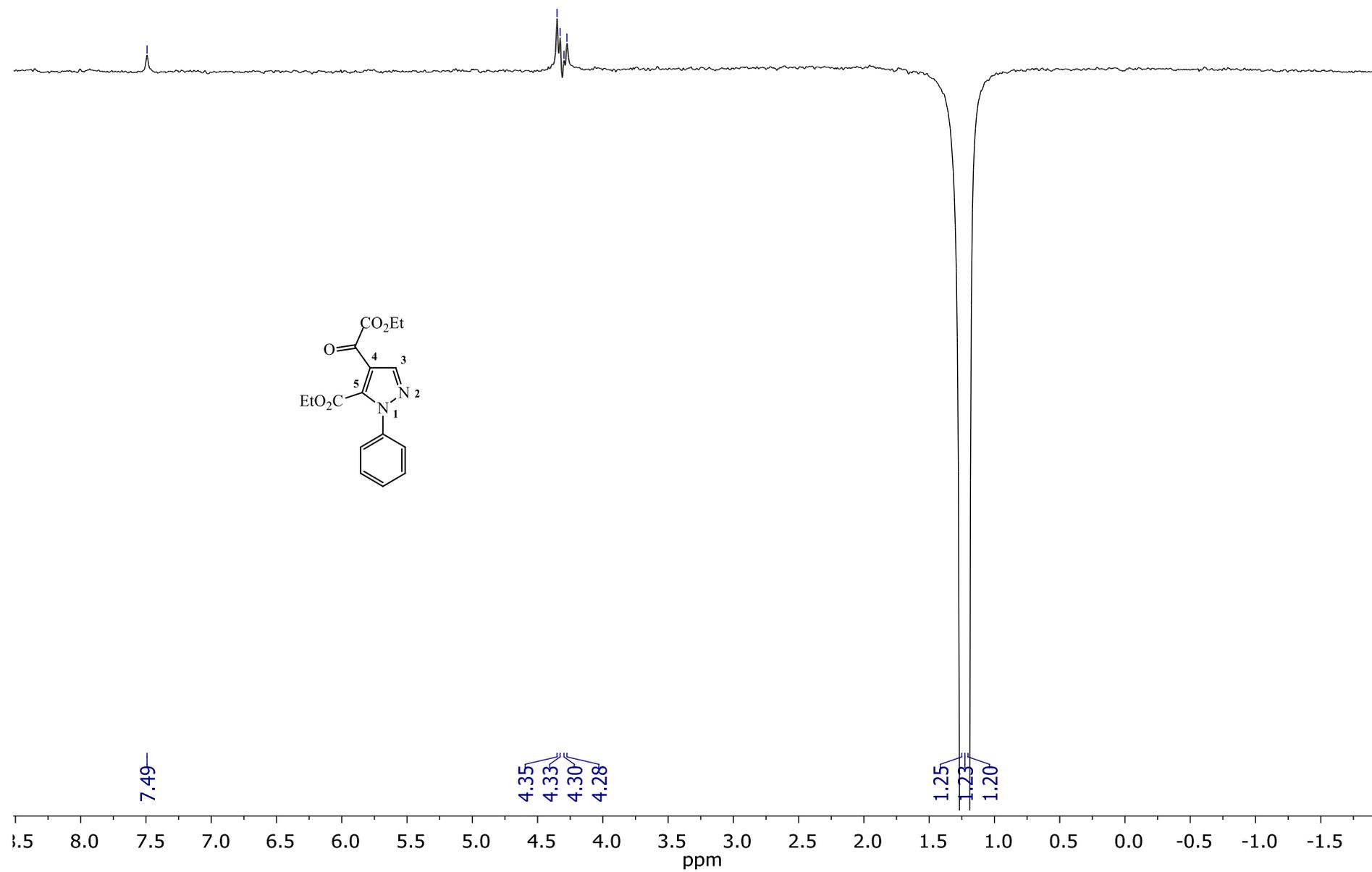


Figura 23. Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetilatoxi]-1-fenil-1H-pirazol (**3b**) em CDCl₃

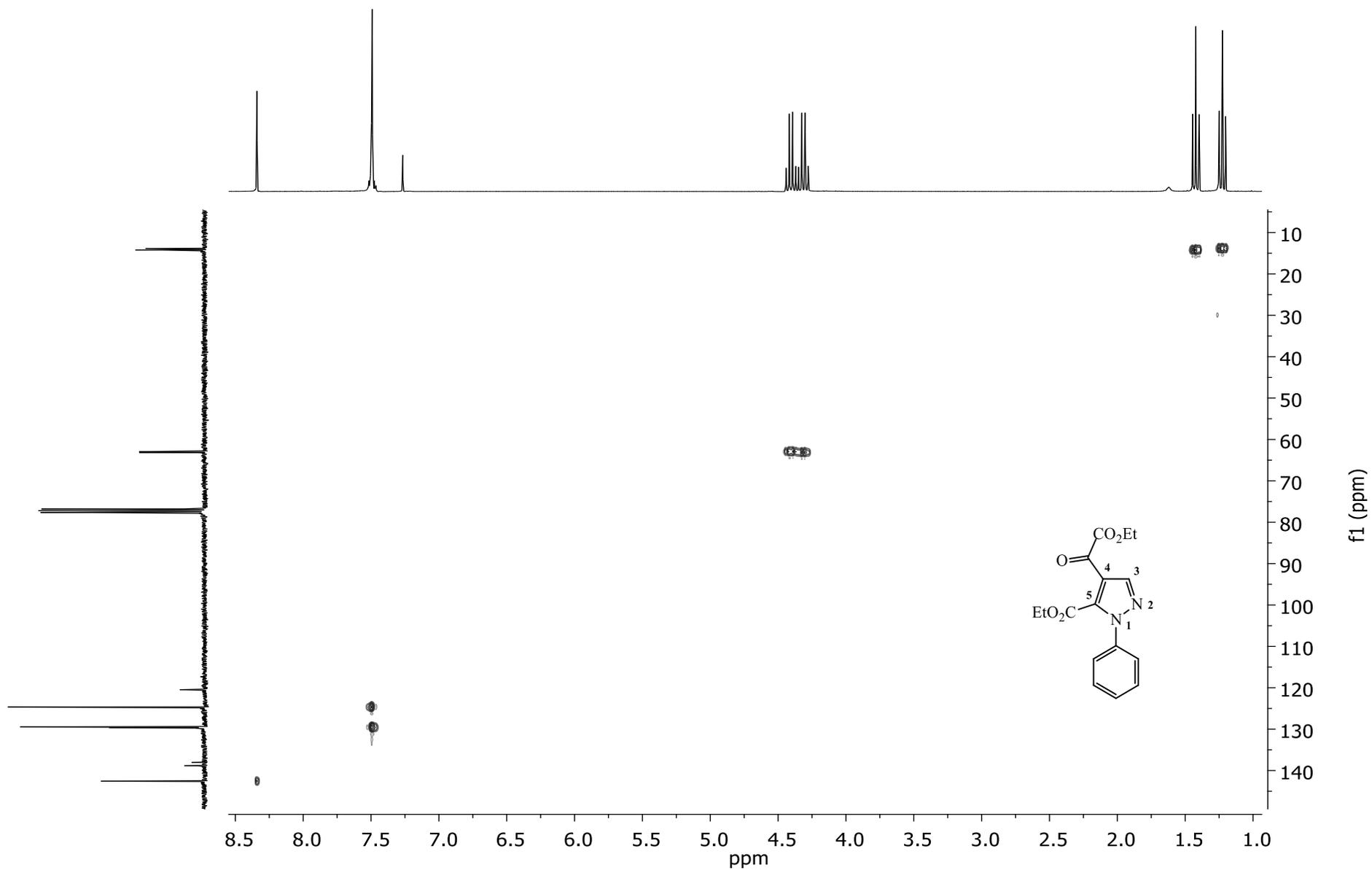


Figura 24. Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1H-pirazol (**3b**) em CDCl₃

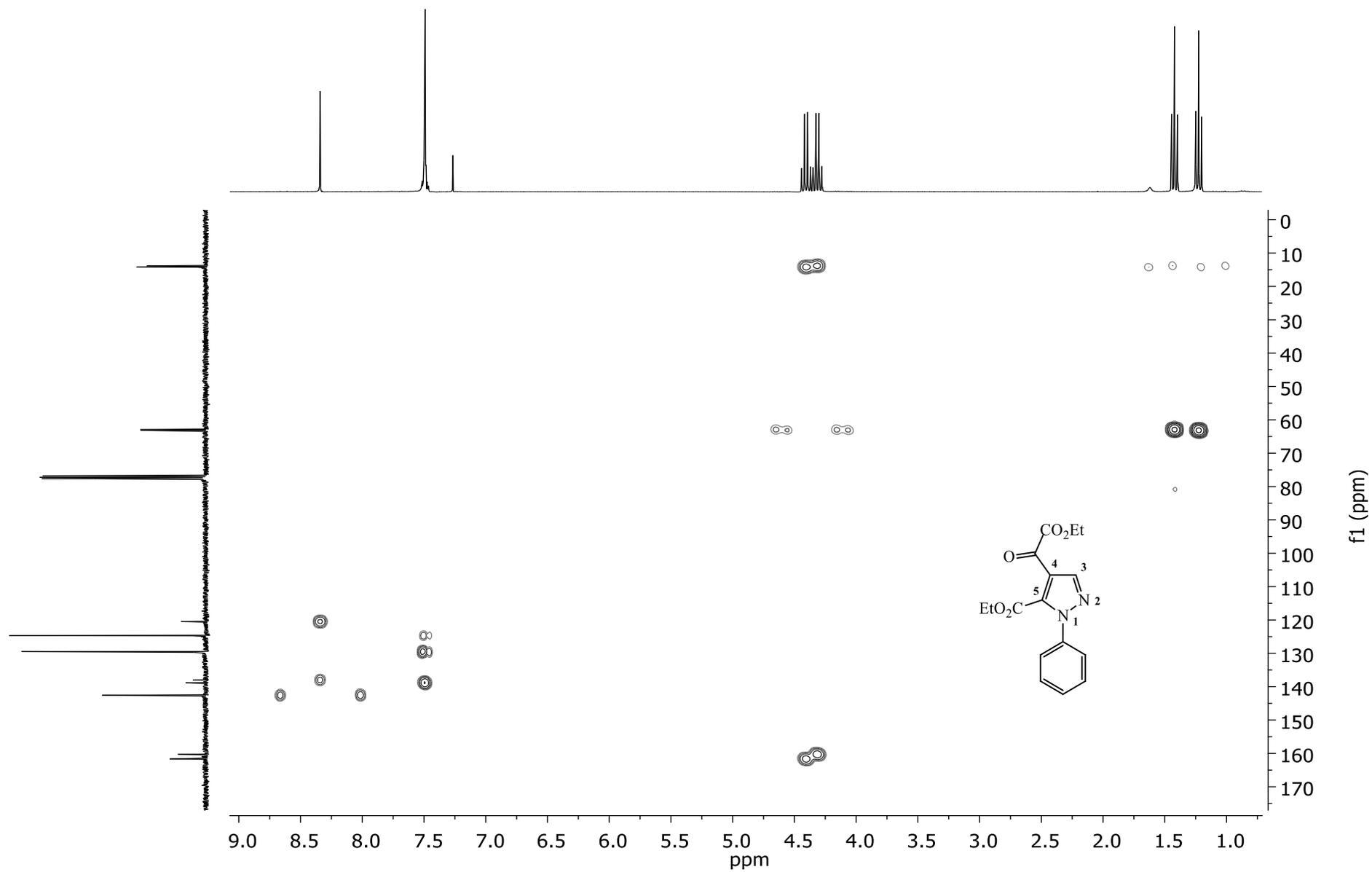


Figura 25. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1*H*-pirazol (**3b**) em CDCl₃

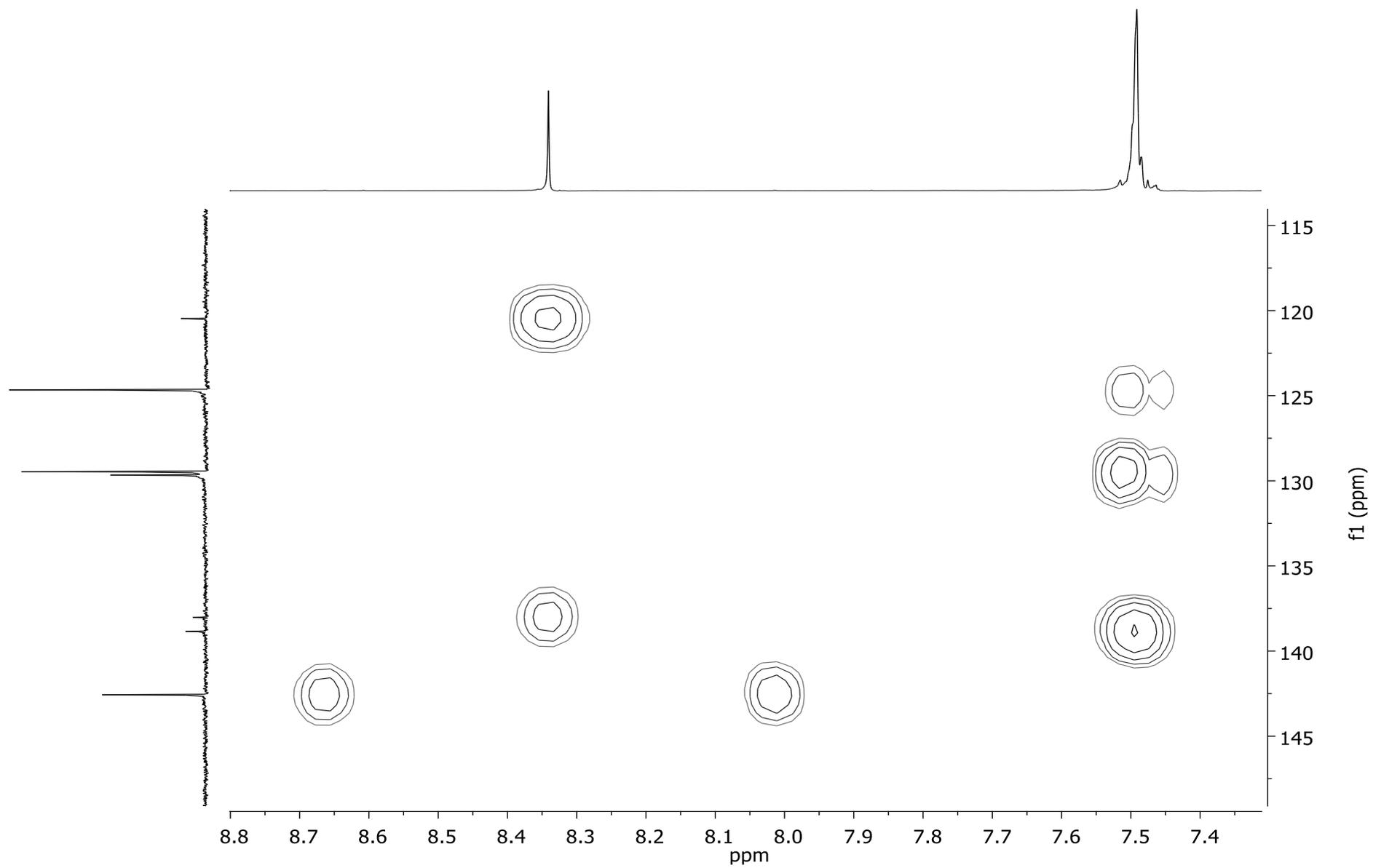


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol (**3c**) em CDCl_3

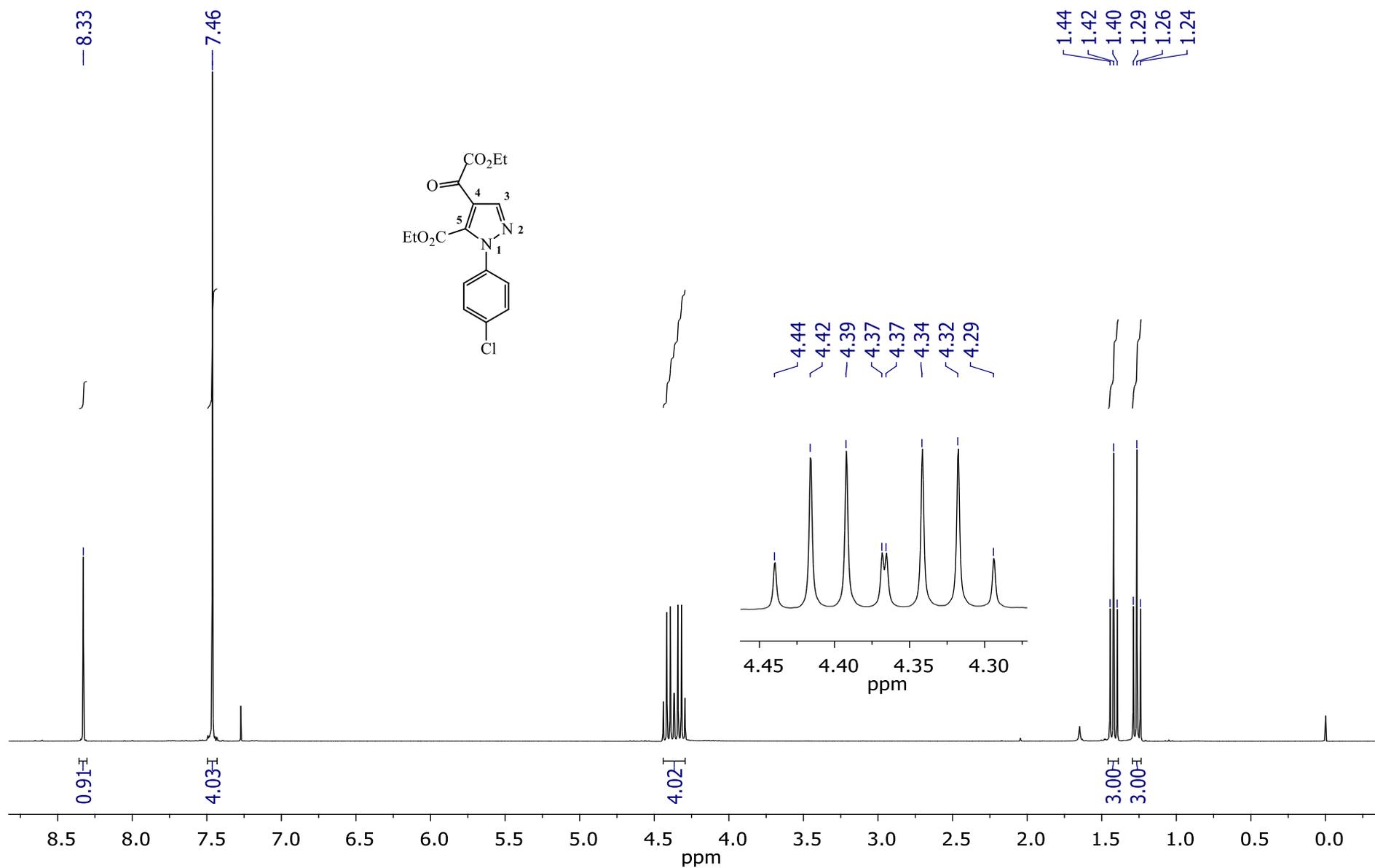


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (3c) em CDCl_3

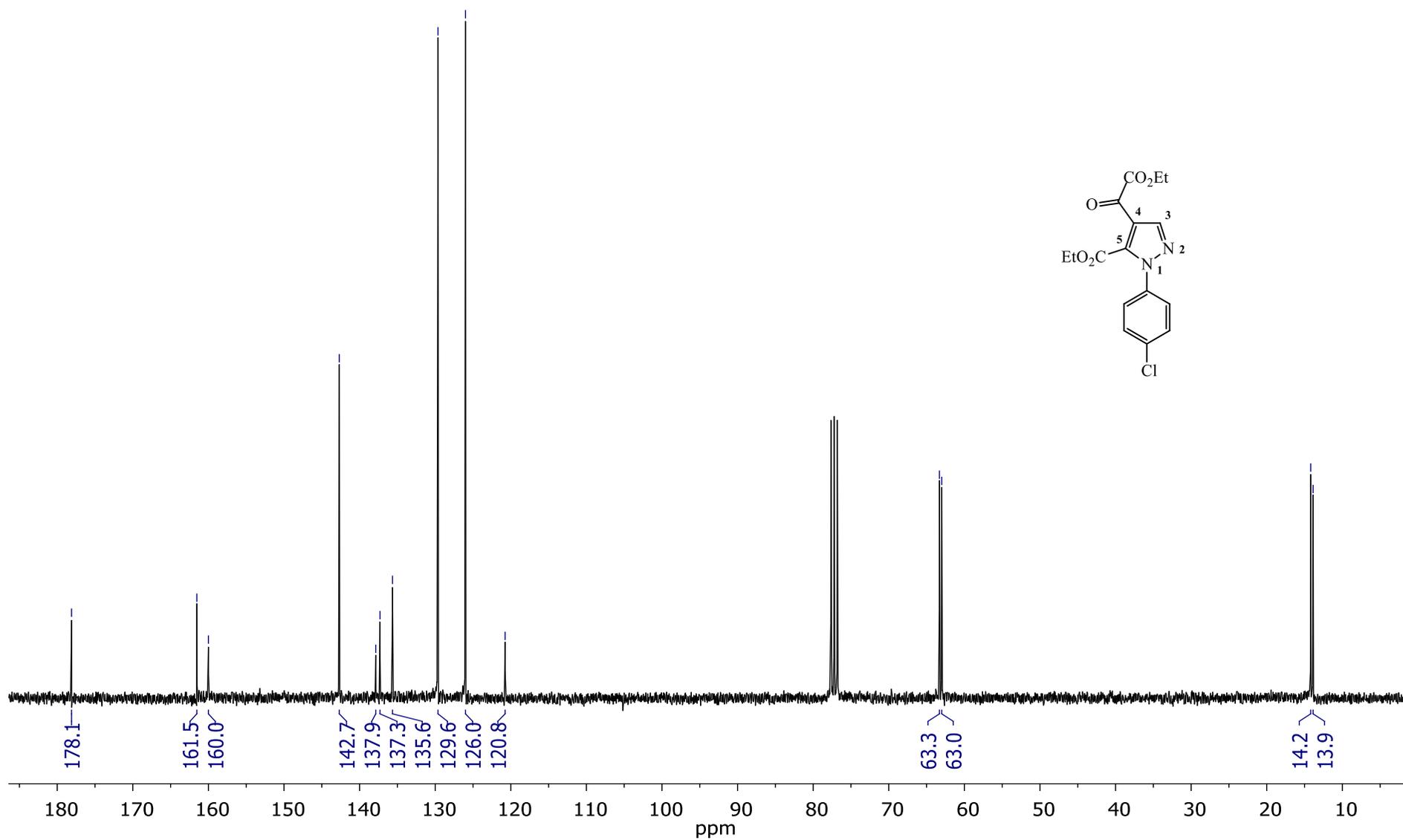


Figura 28. Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl₃

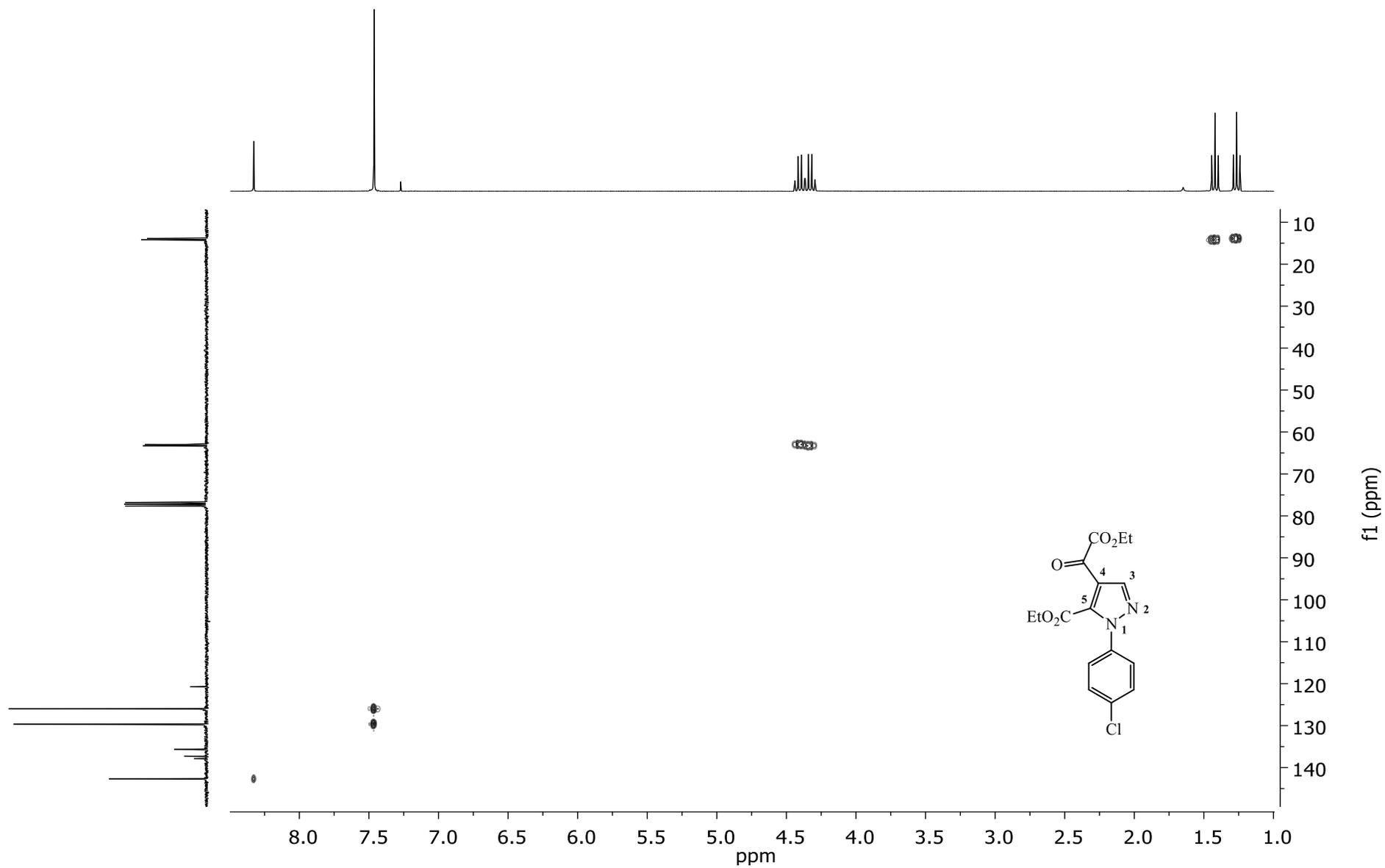


Figura 29. Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl_3

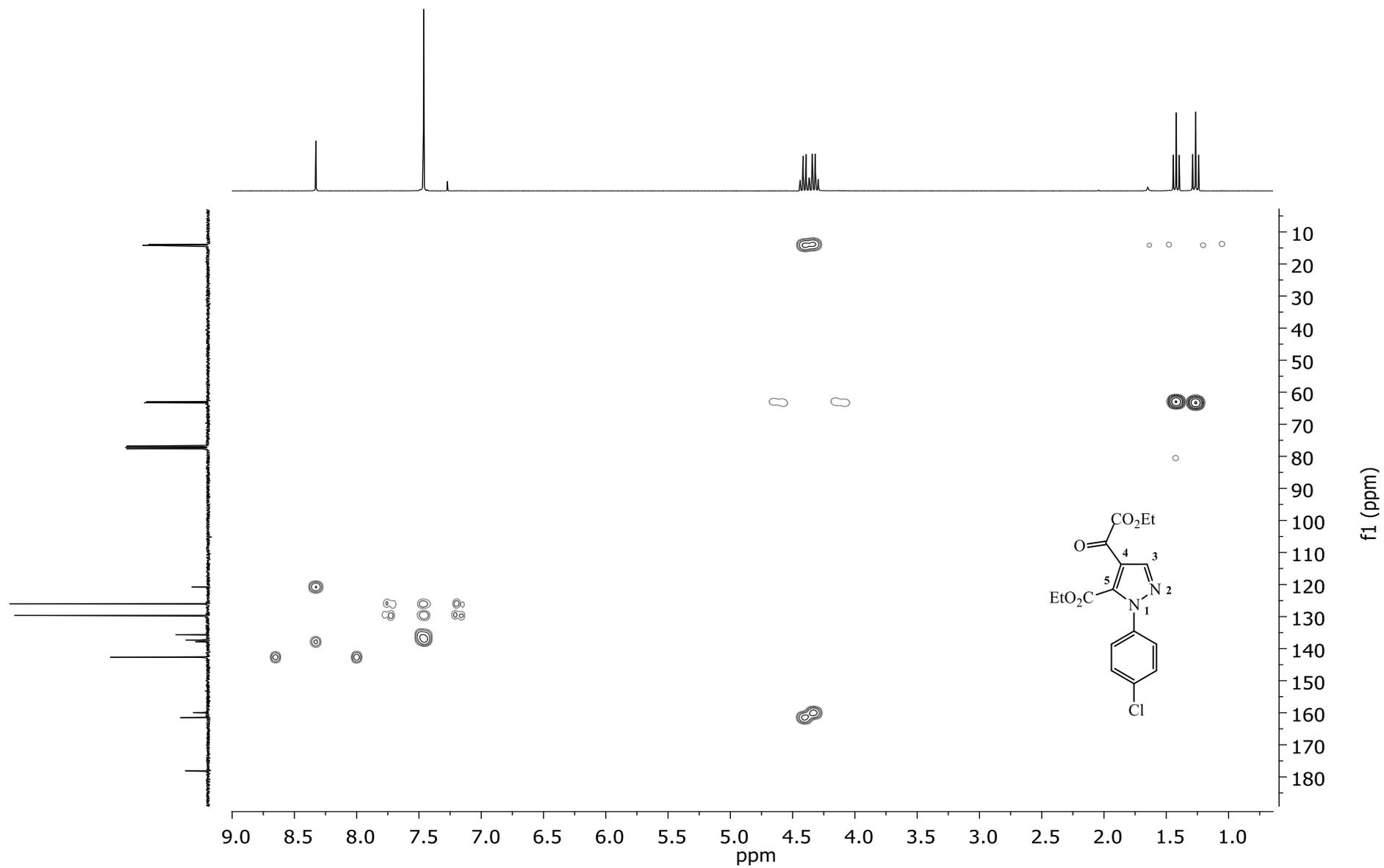


Figura 30. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3c**) em CDCl₃

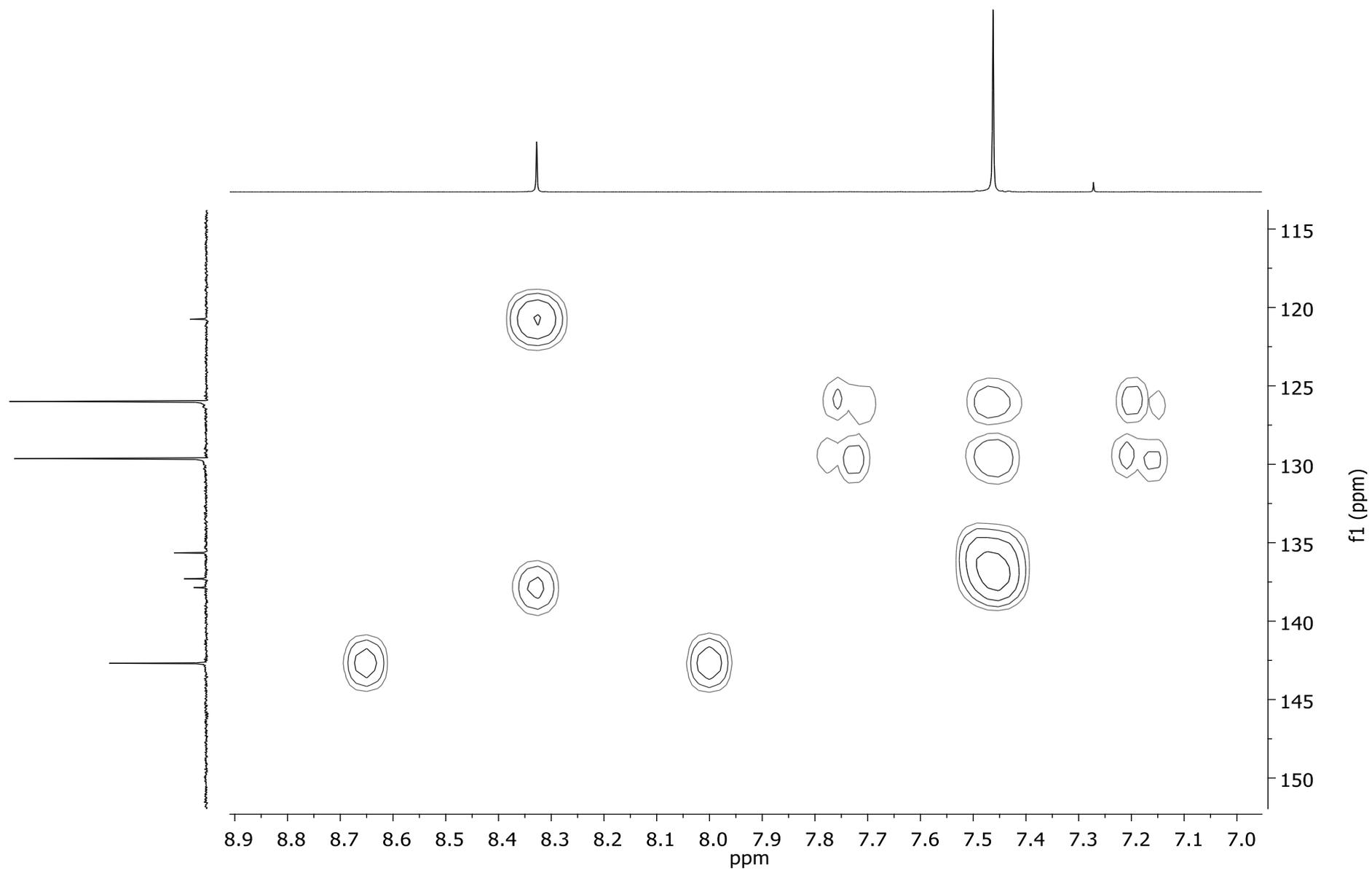


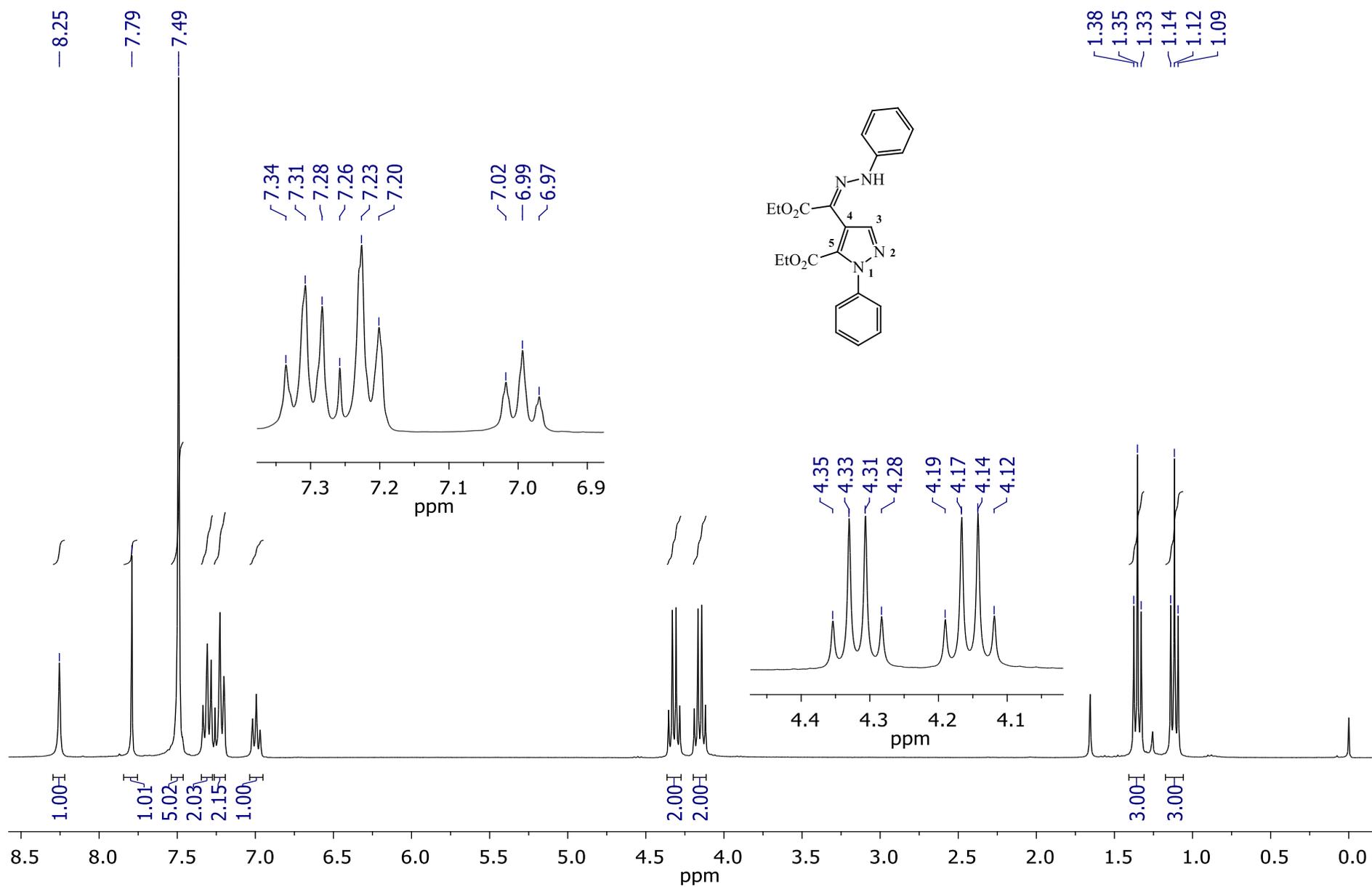
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl_3 

Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl_3

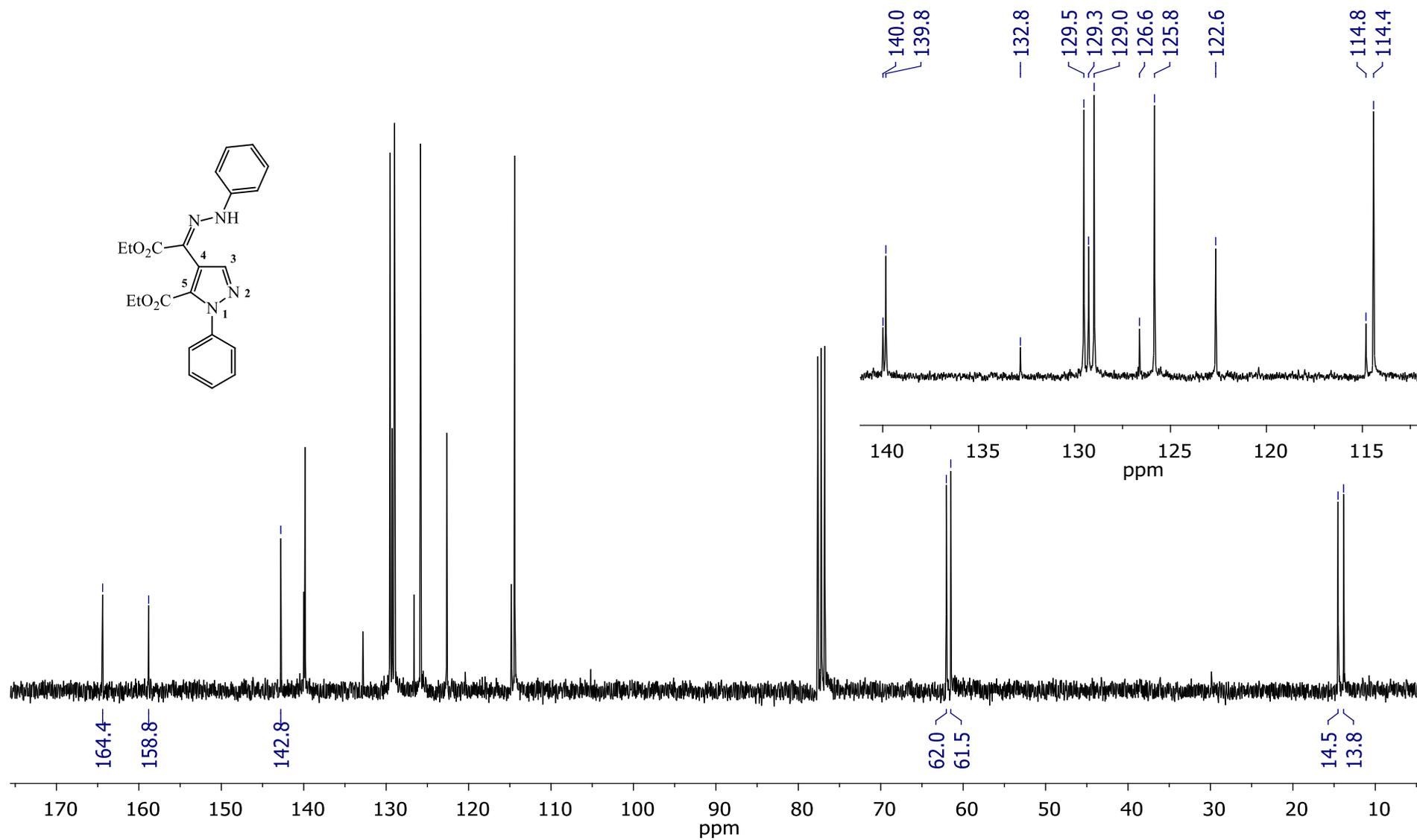


Figura 33. Espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl_3

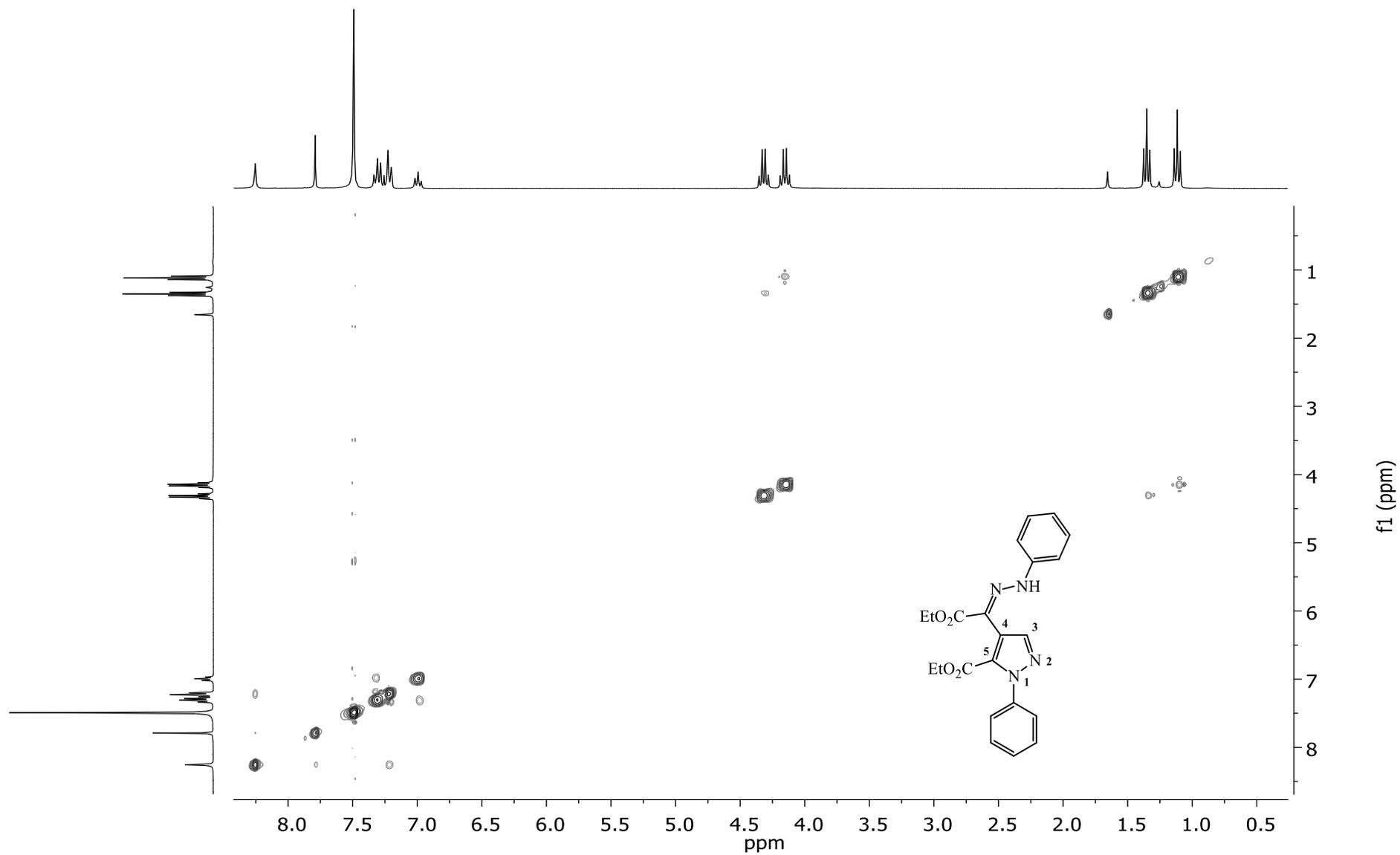


Figura 34. Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃

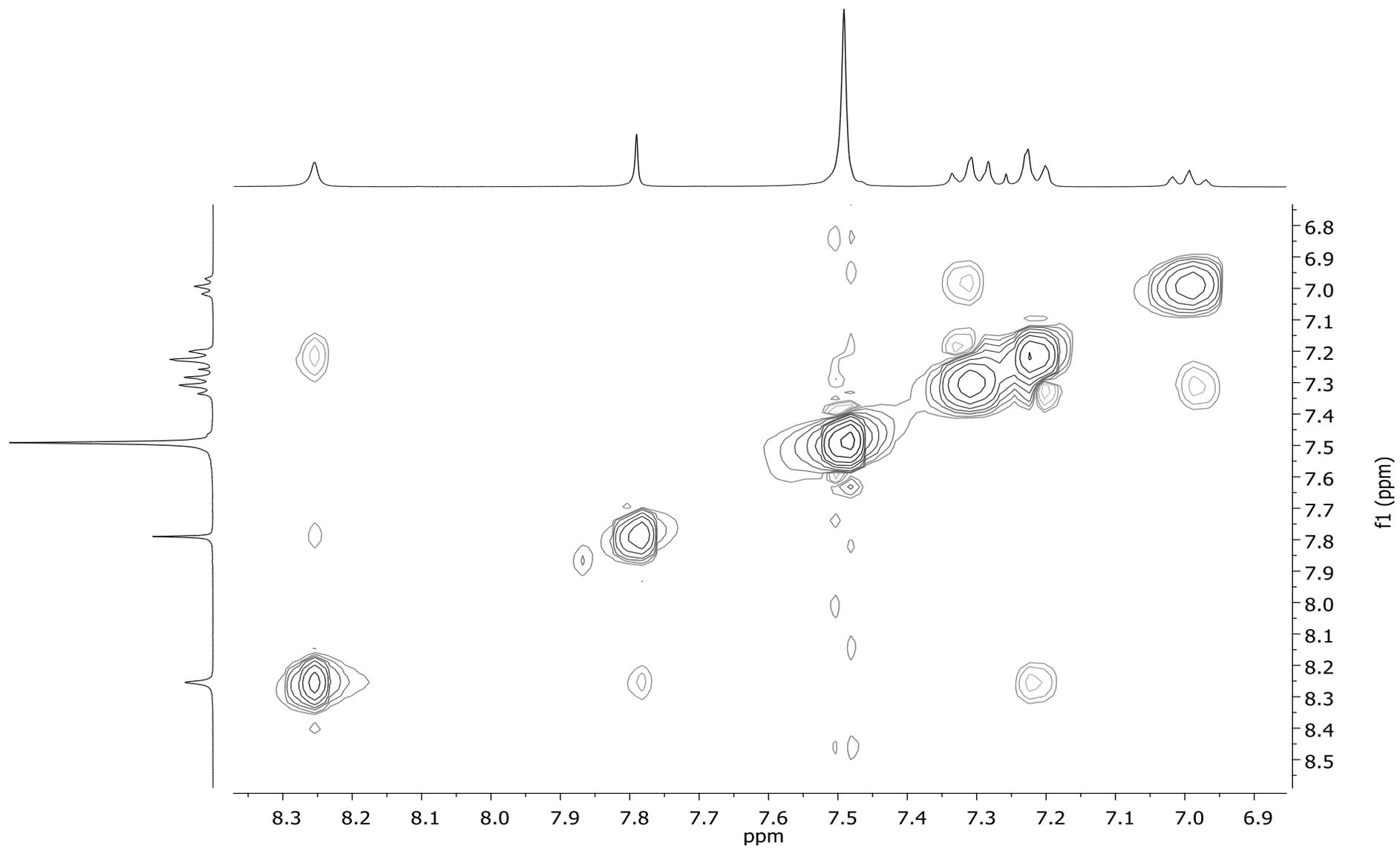


Figura 35. Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl_3

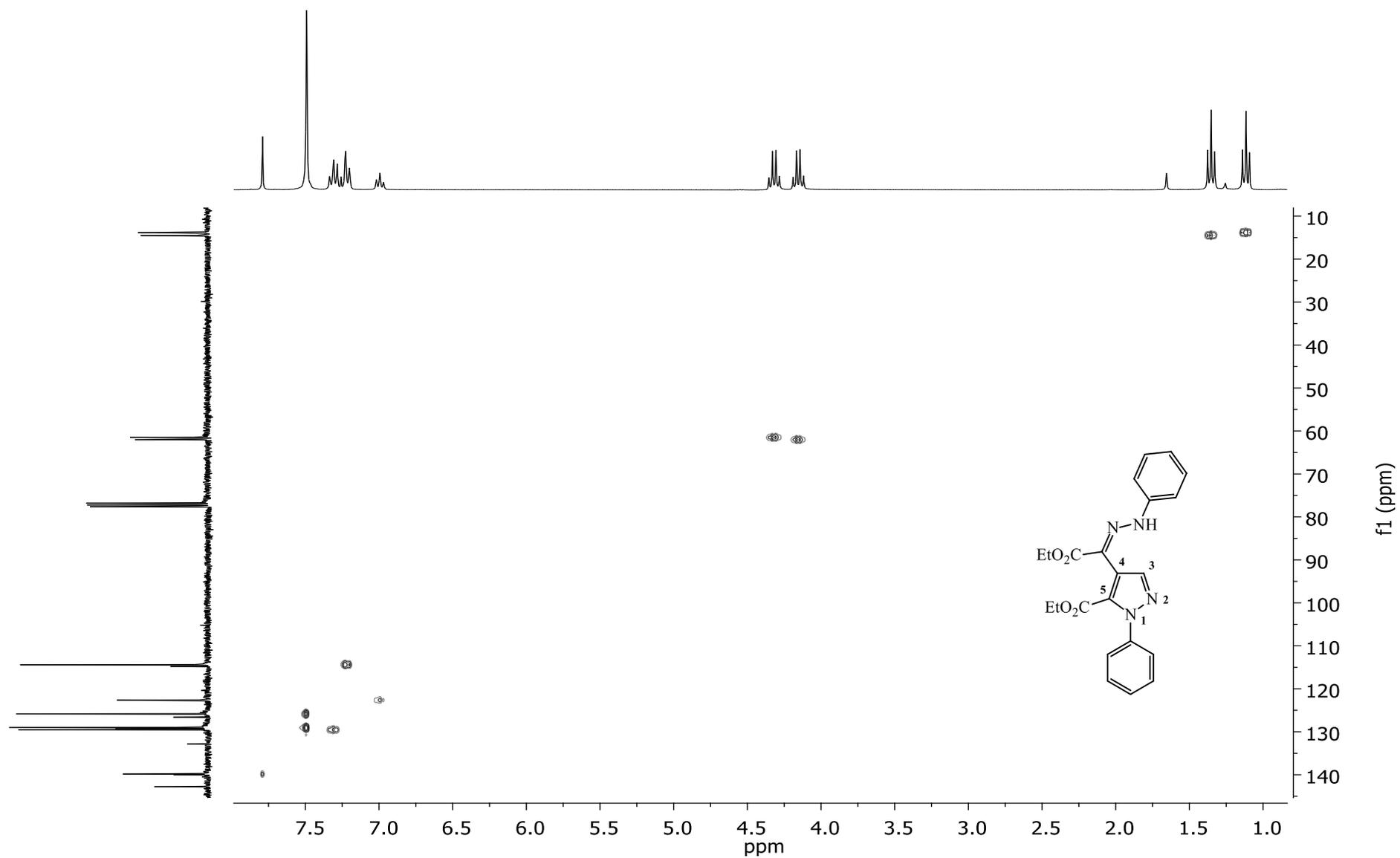


Figura 36. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (4b(*E*)) em CDCl₃

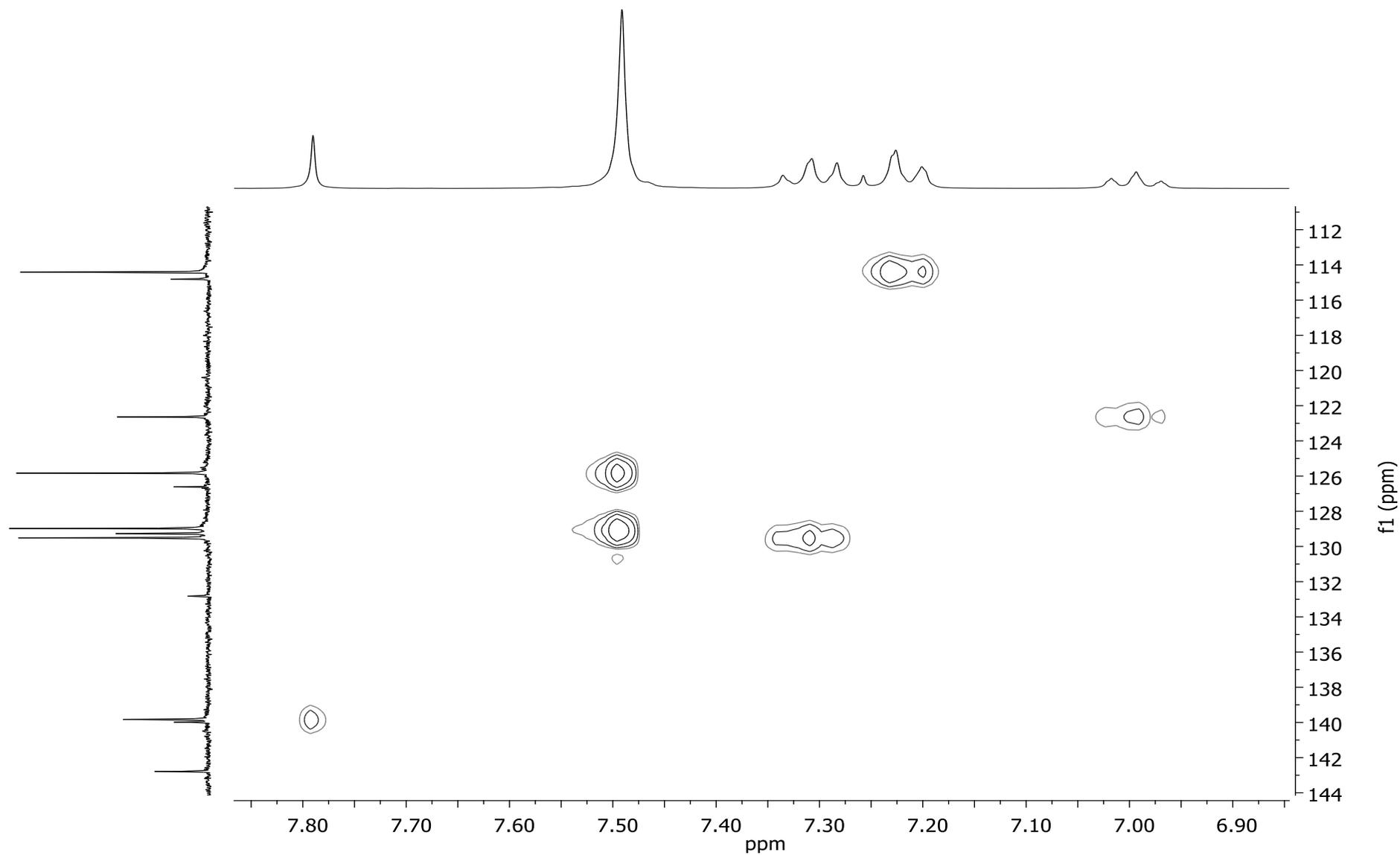


Figura 37. Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃

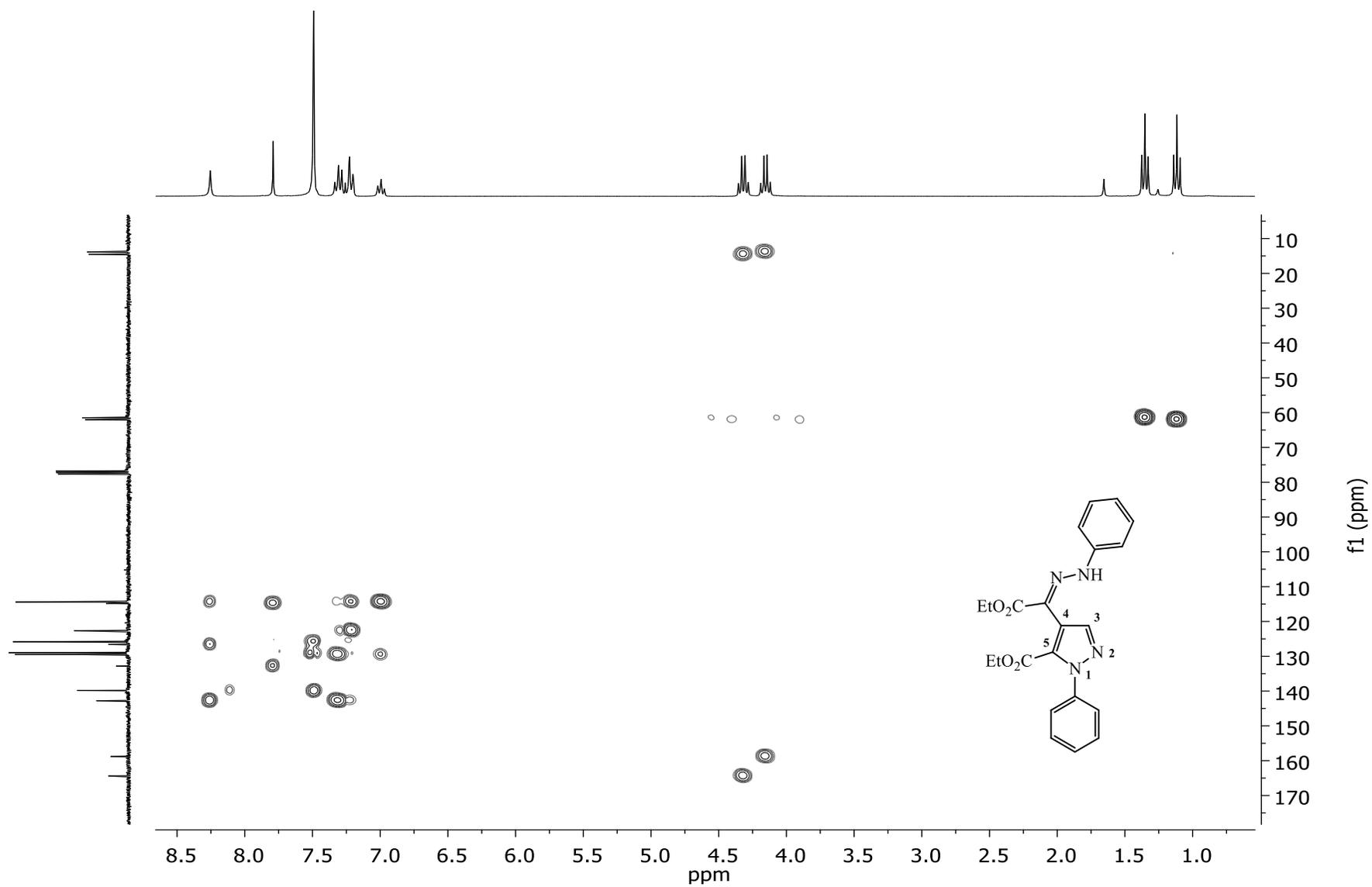


Figura 38. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**) em CDCl₃

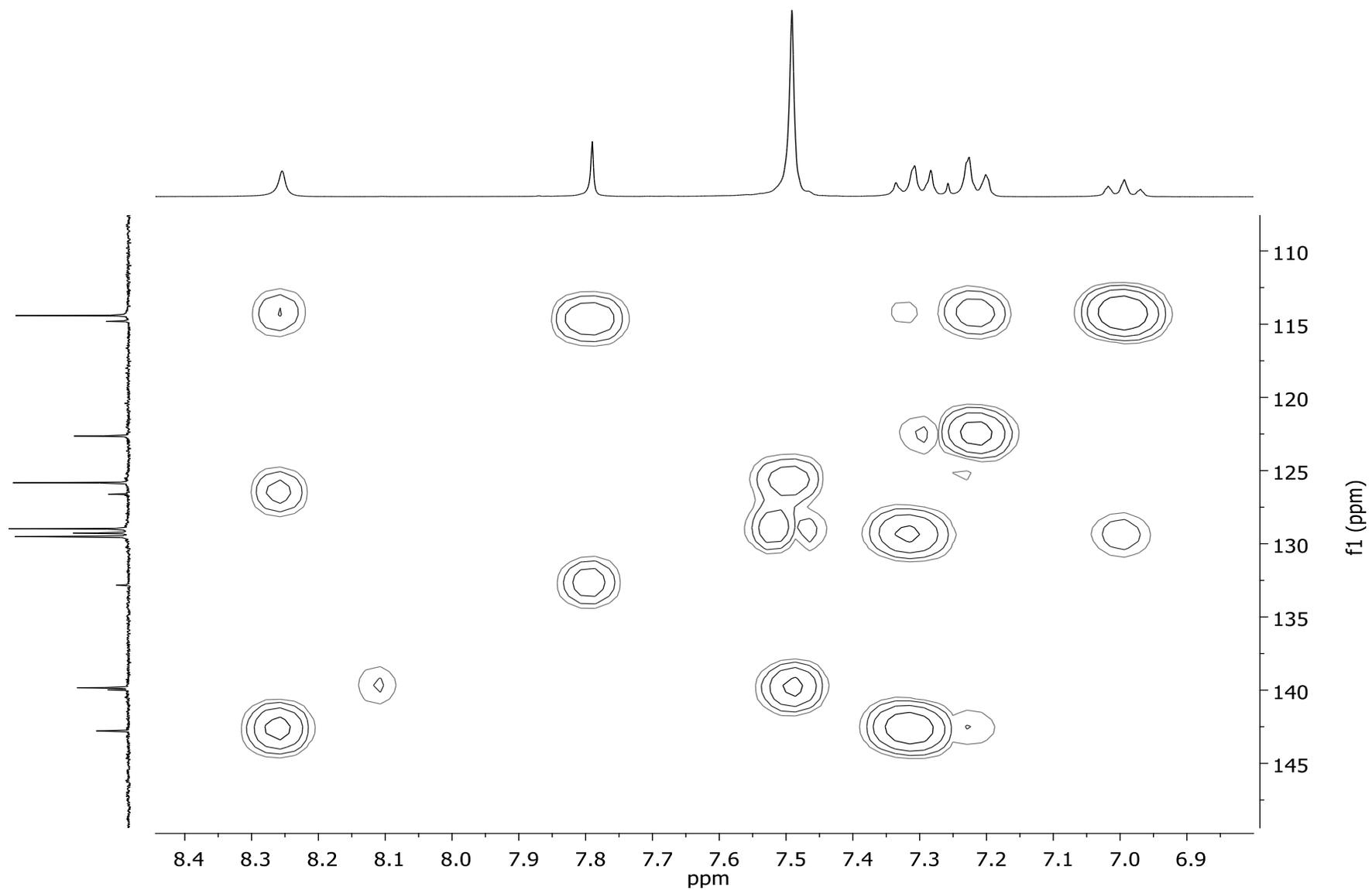


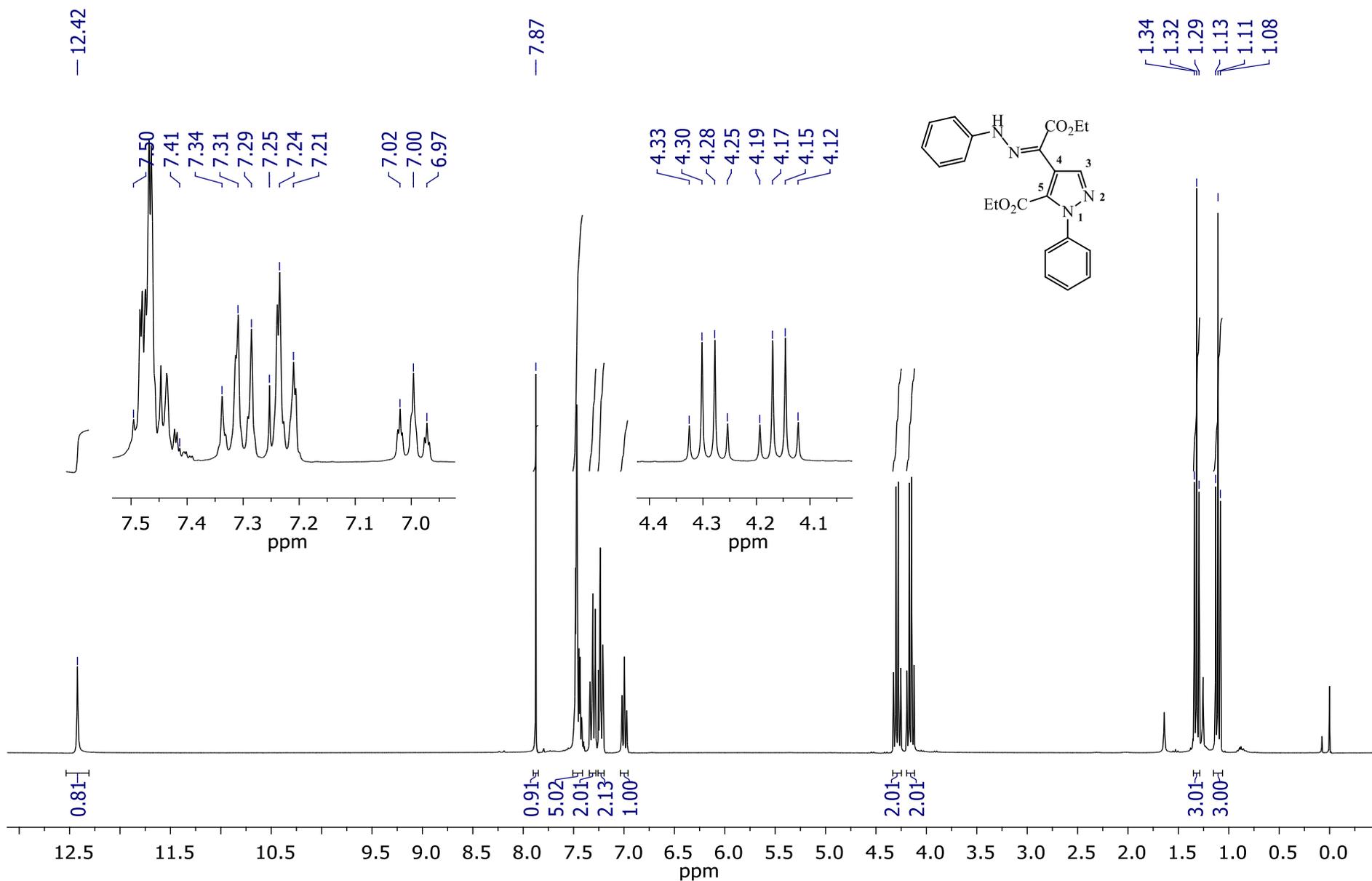
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-*N*-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3 

Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-[(1Z)-2-etoxi-2-oxo-N-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1H-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3

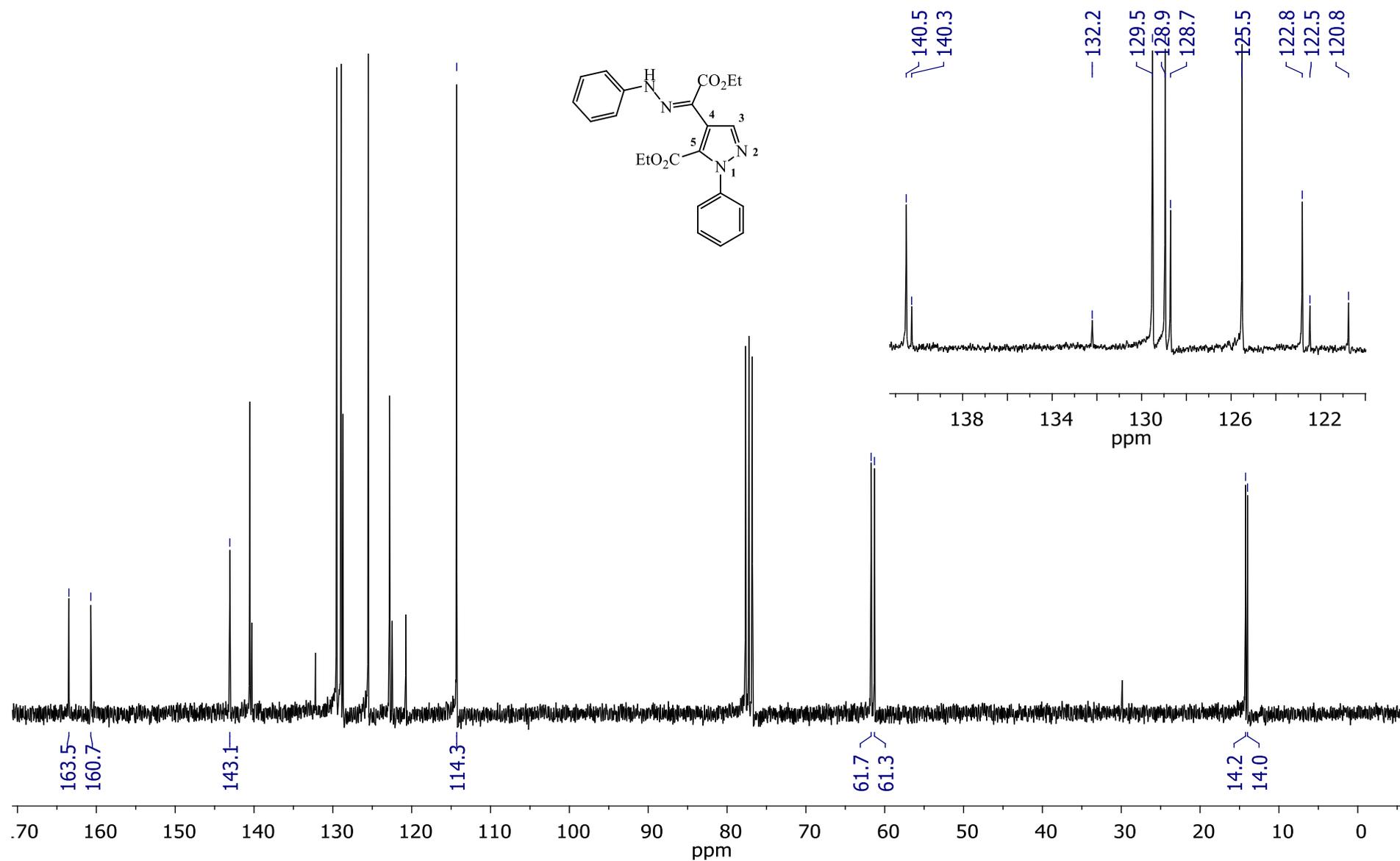


Figura 41. Espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1Z)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1H-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3

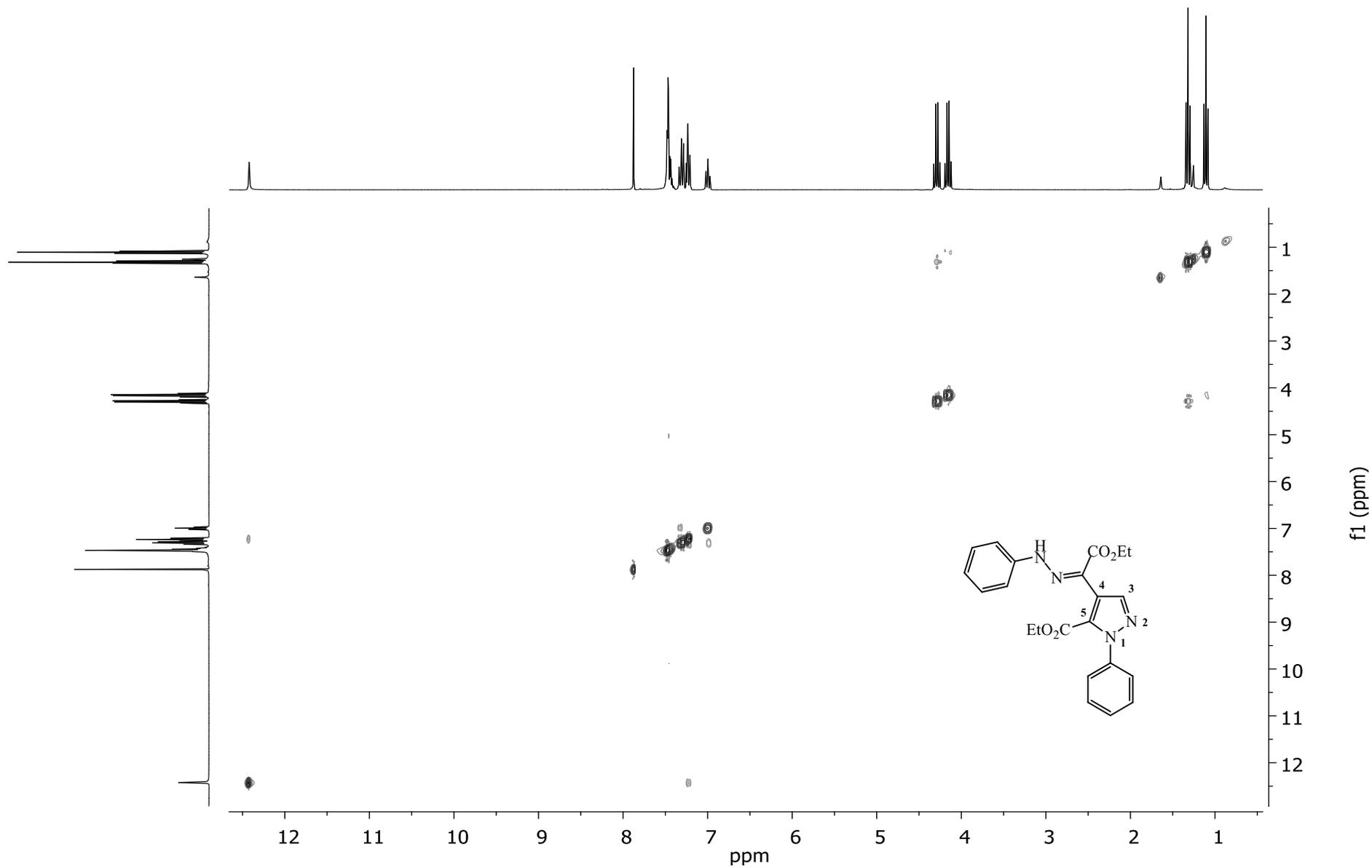


Figura 42. Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (4b(*Z*)) em CDCl_3

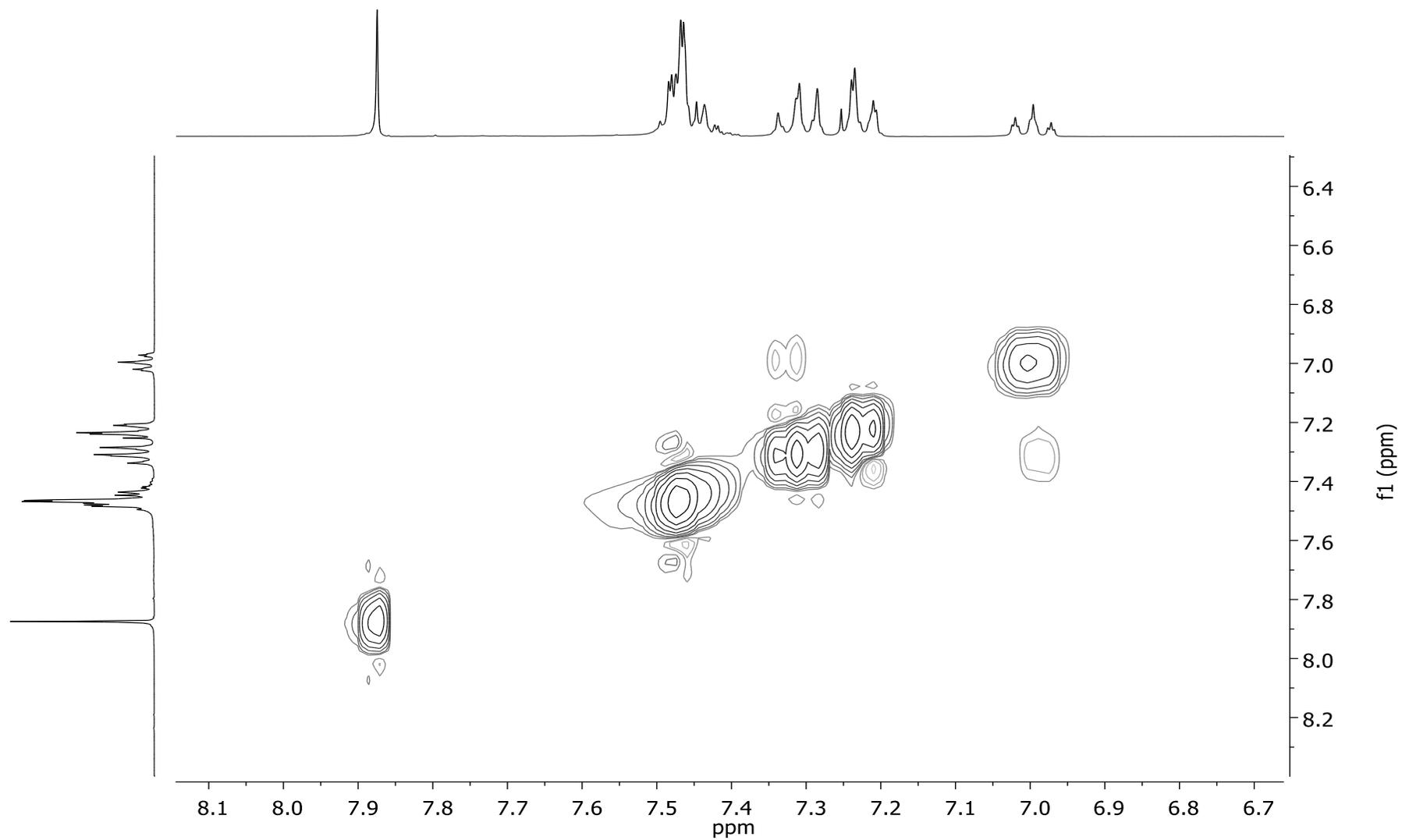


Figura 43. Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (4b(*Z*)) em CDCl₃

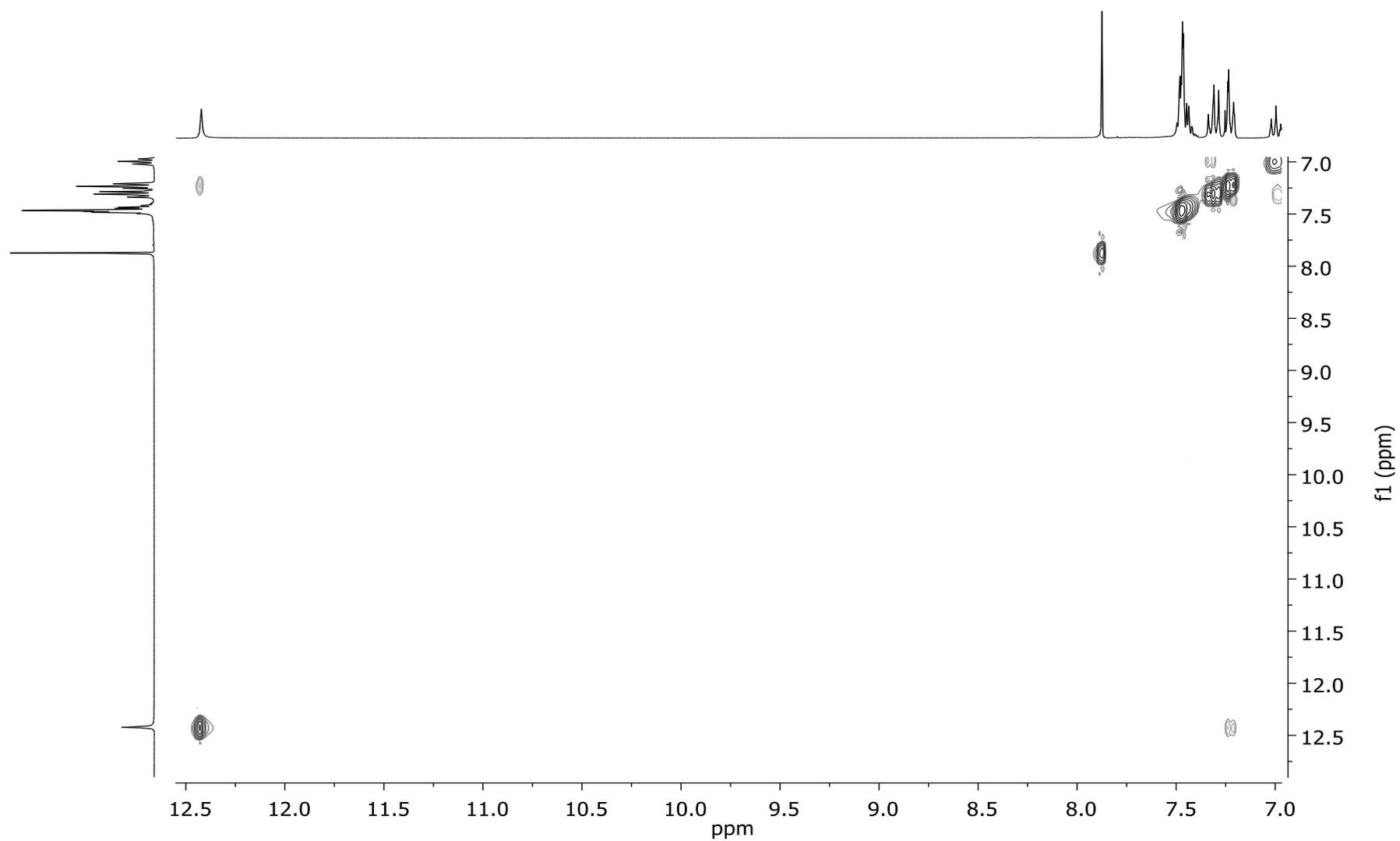


Figura 44. Espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3

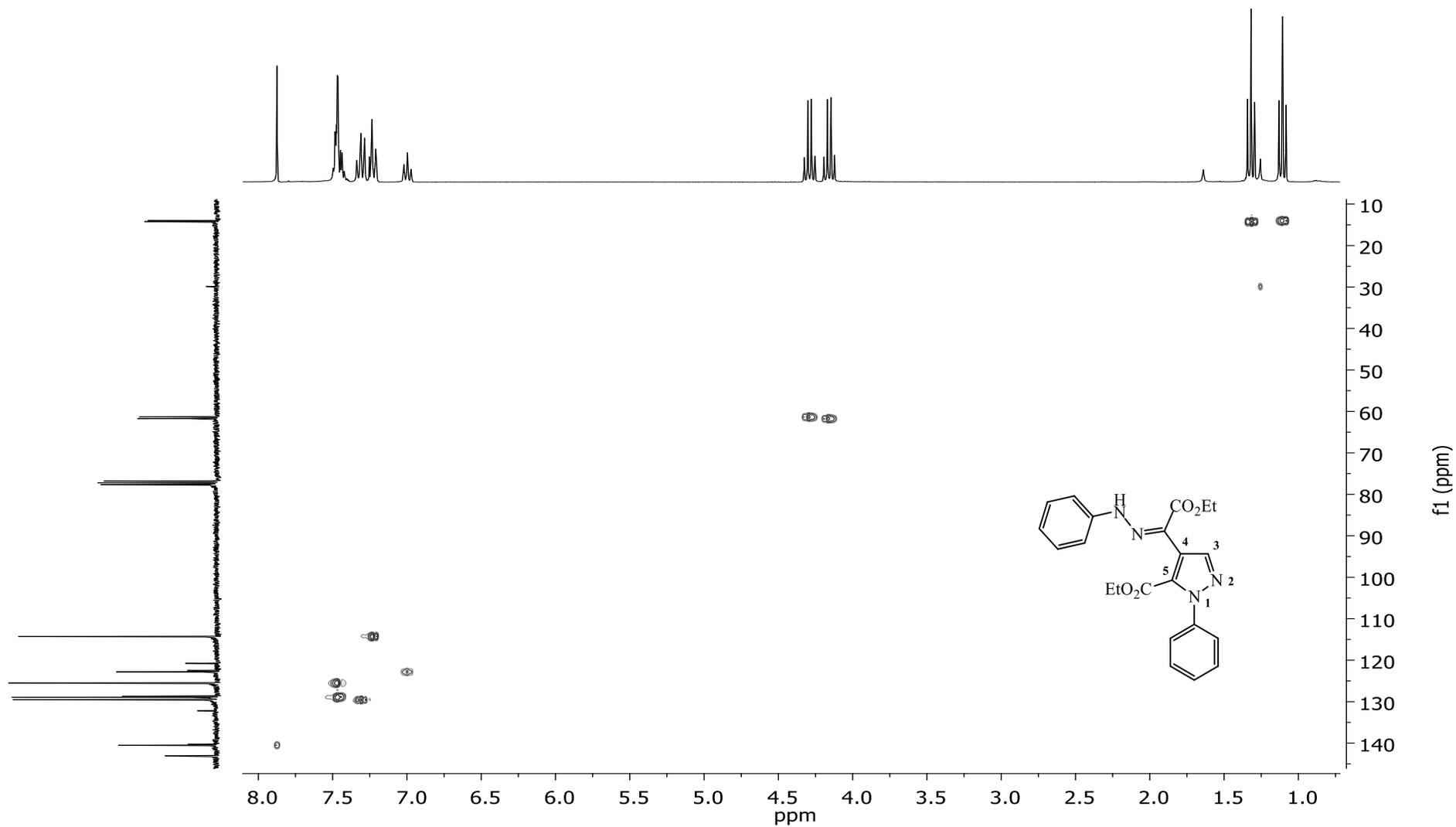


Figura 45. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (4b(*Z*)) em CDCl₃

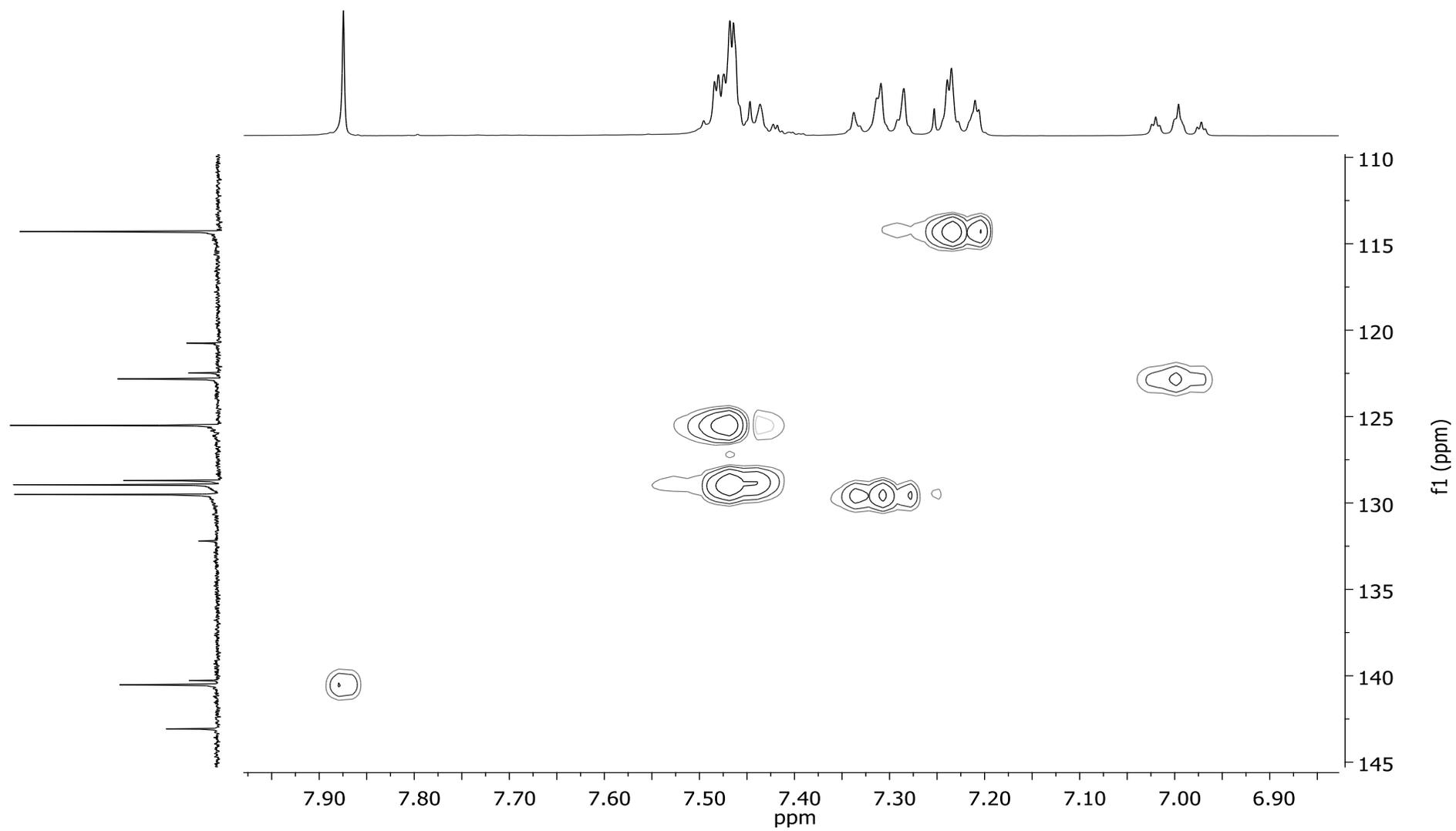


Figura 46. Espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3

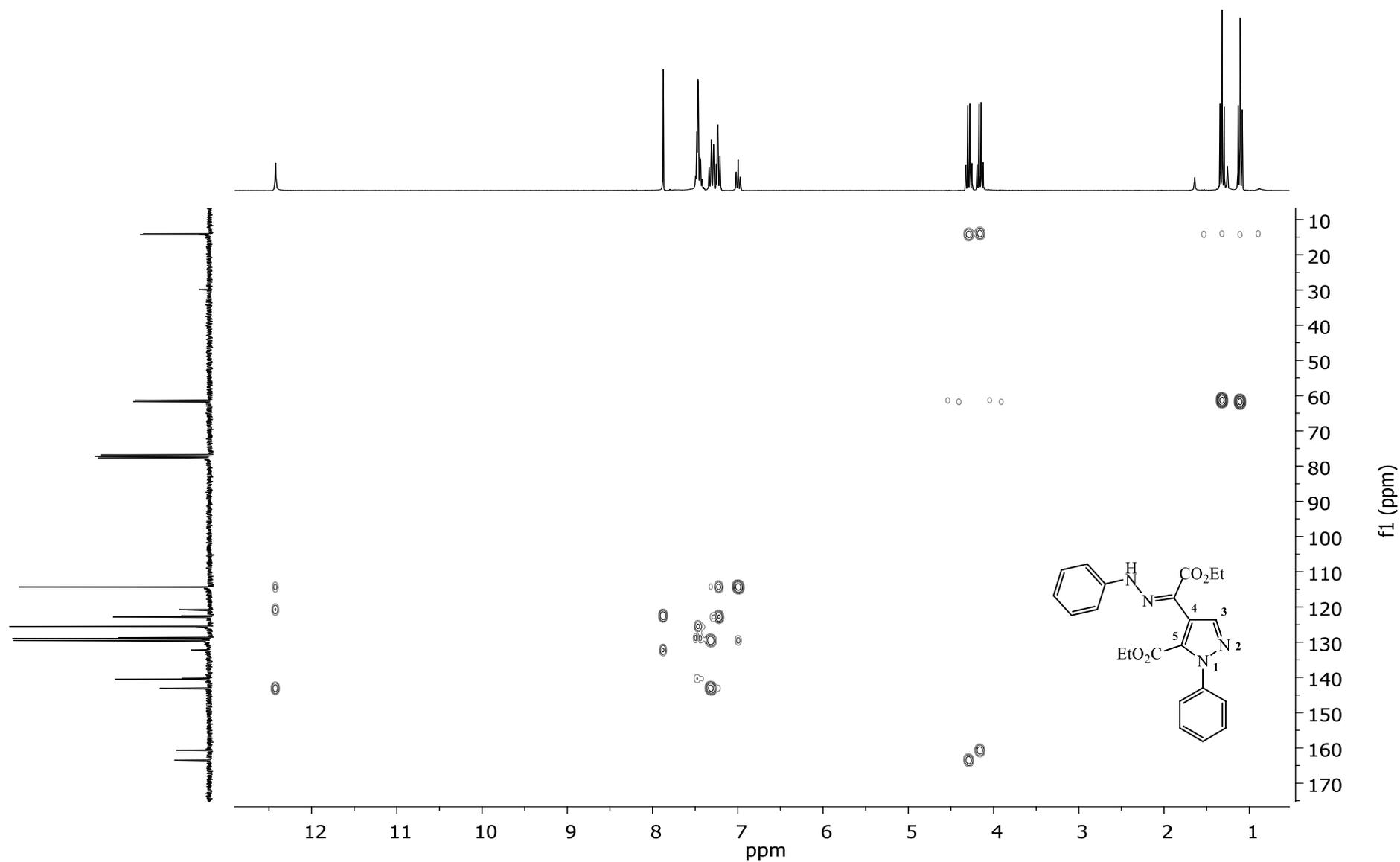


Figura 47. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (4b(*Z*)) em CDCl₃

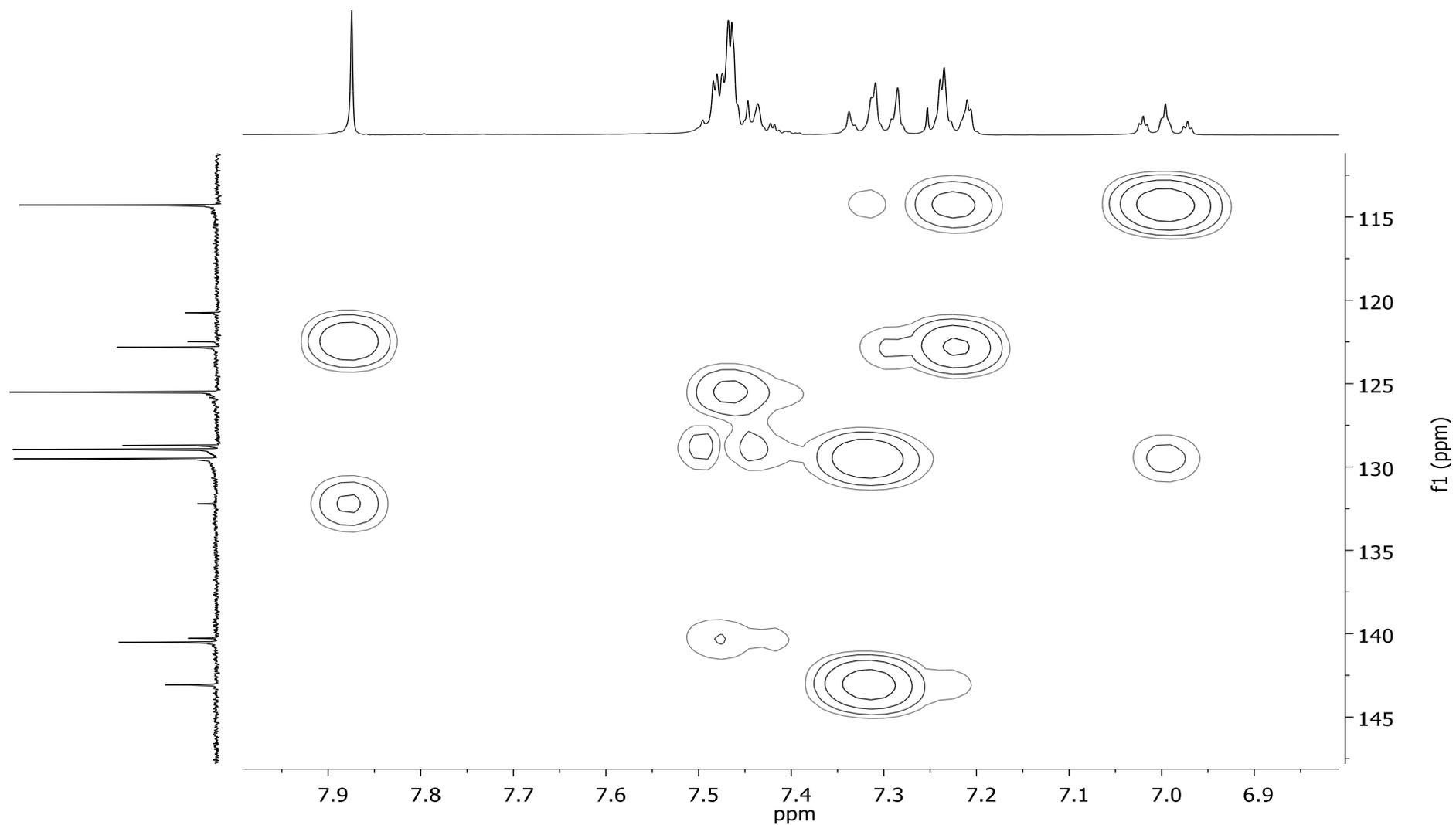


Figura 48. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**) em CDCl_3

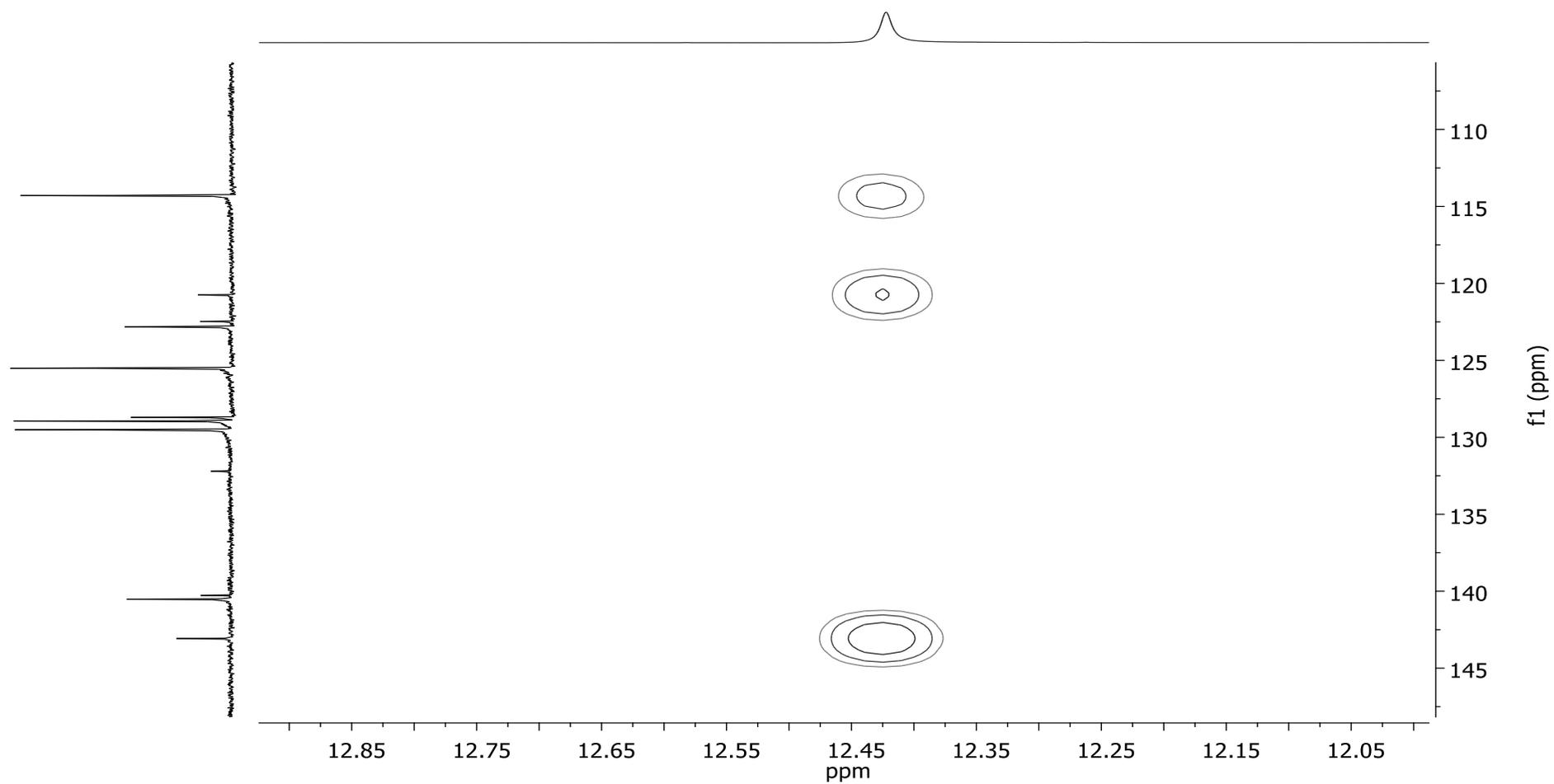


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl_3

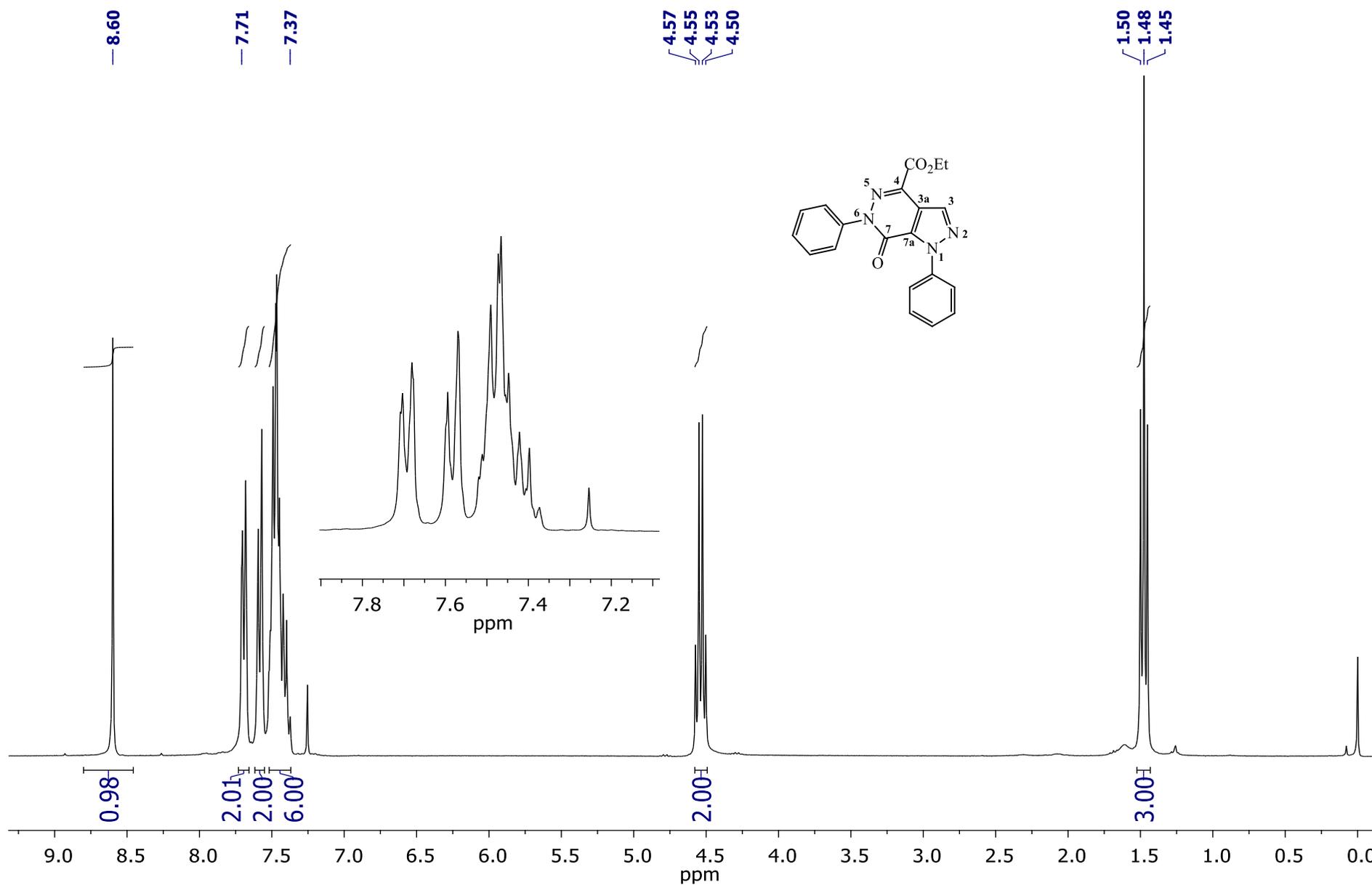


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl_3

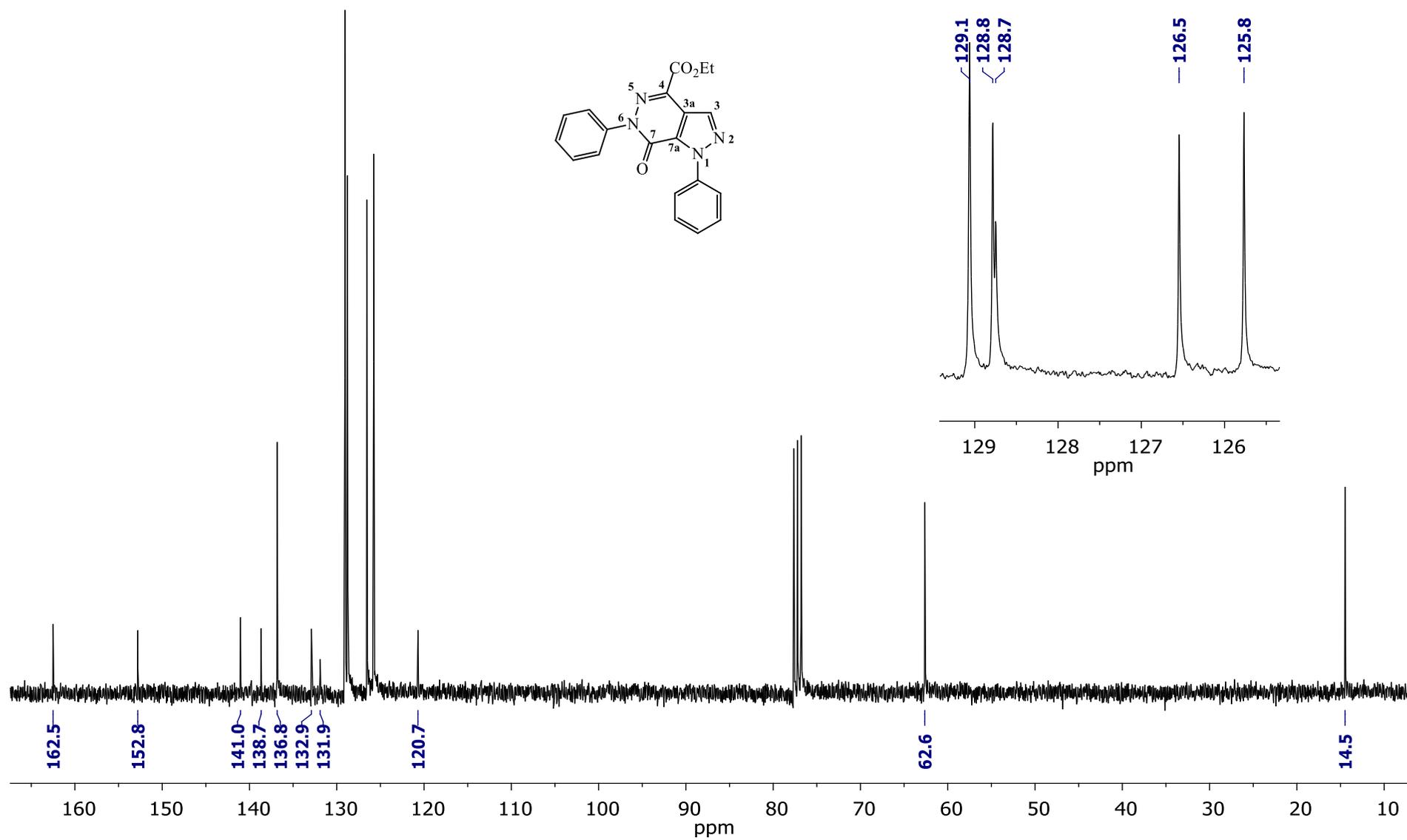


Figura 51. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃

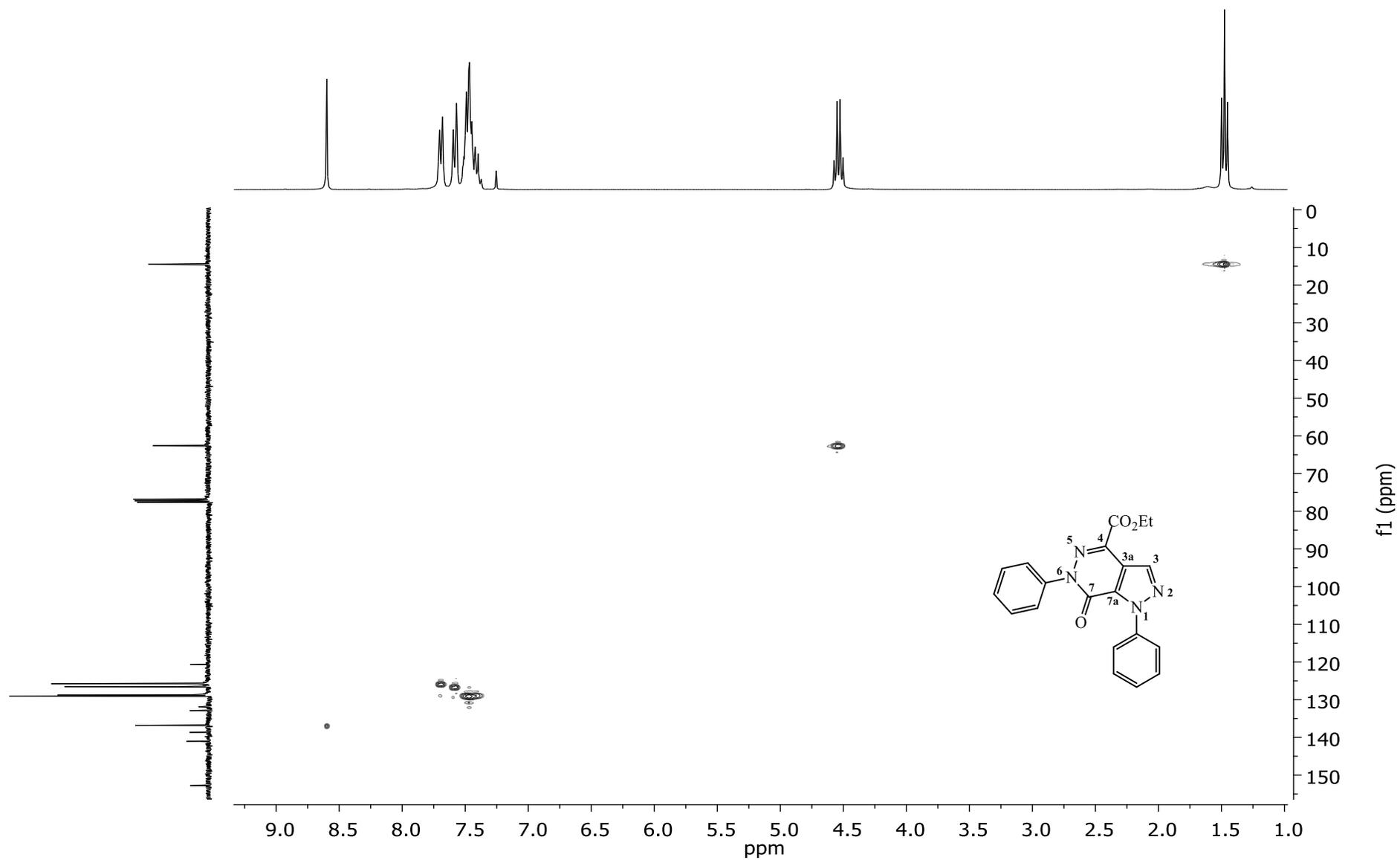


Figura 52. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃

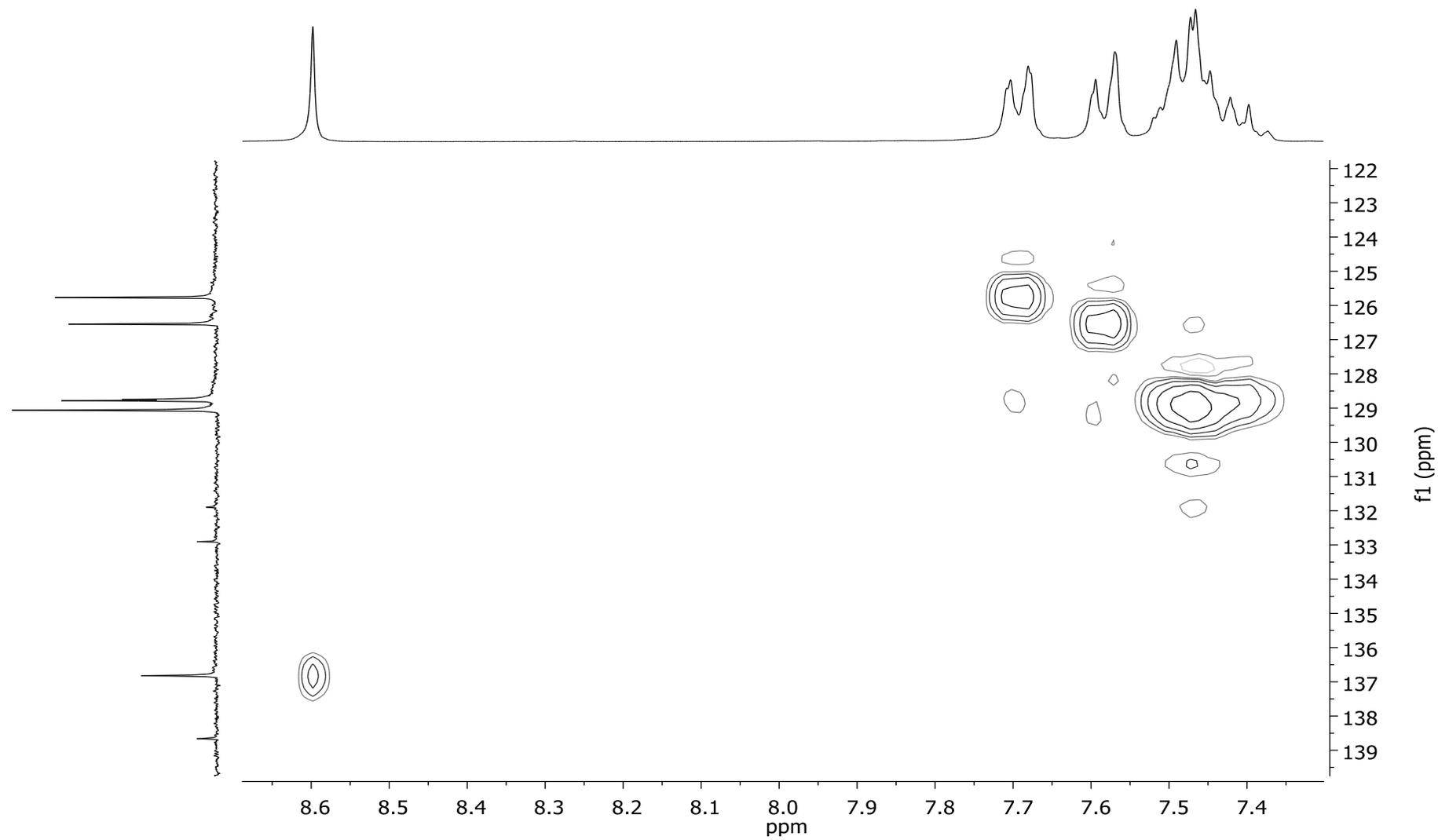


Figura 53. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃

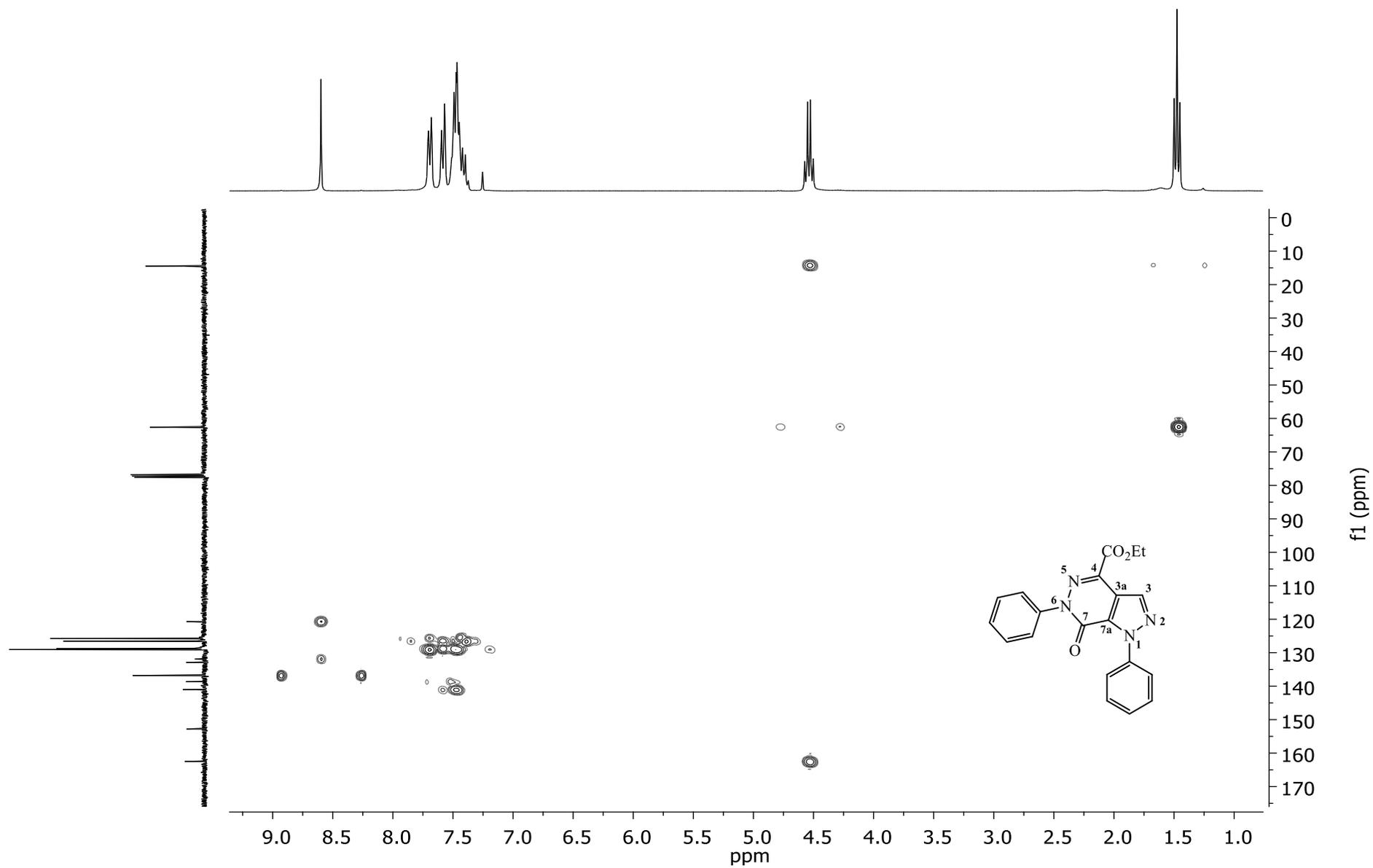


Figura 54. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**) em CDCl₃

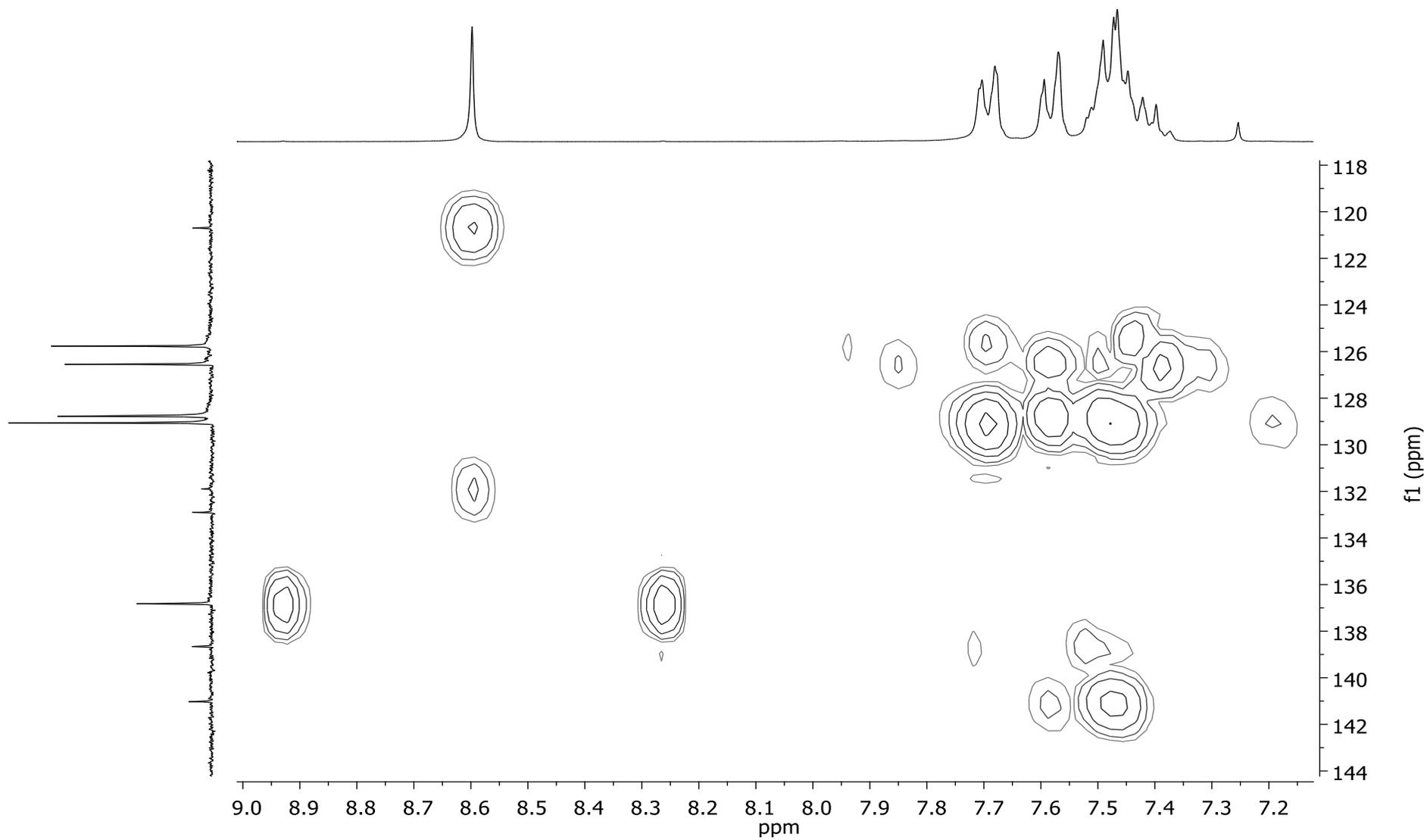


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl_3

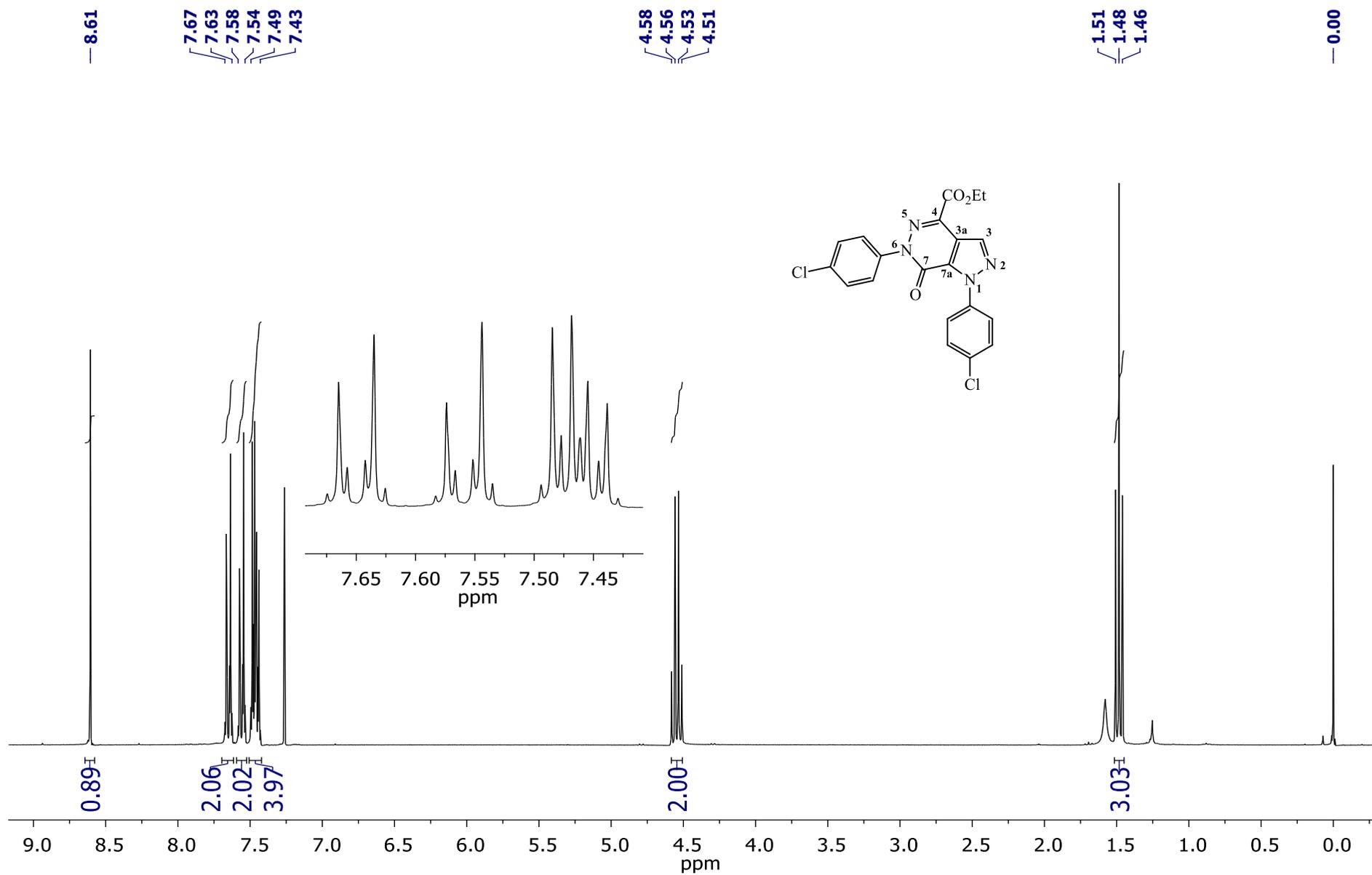


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl_3

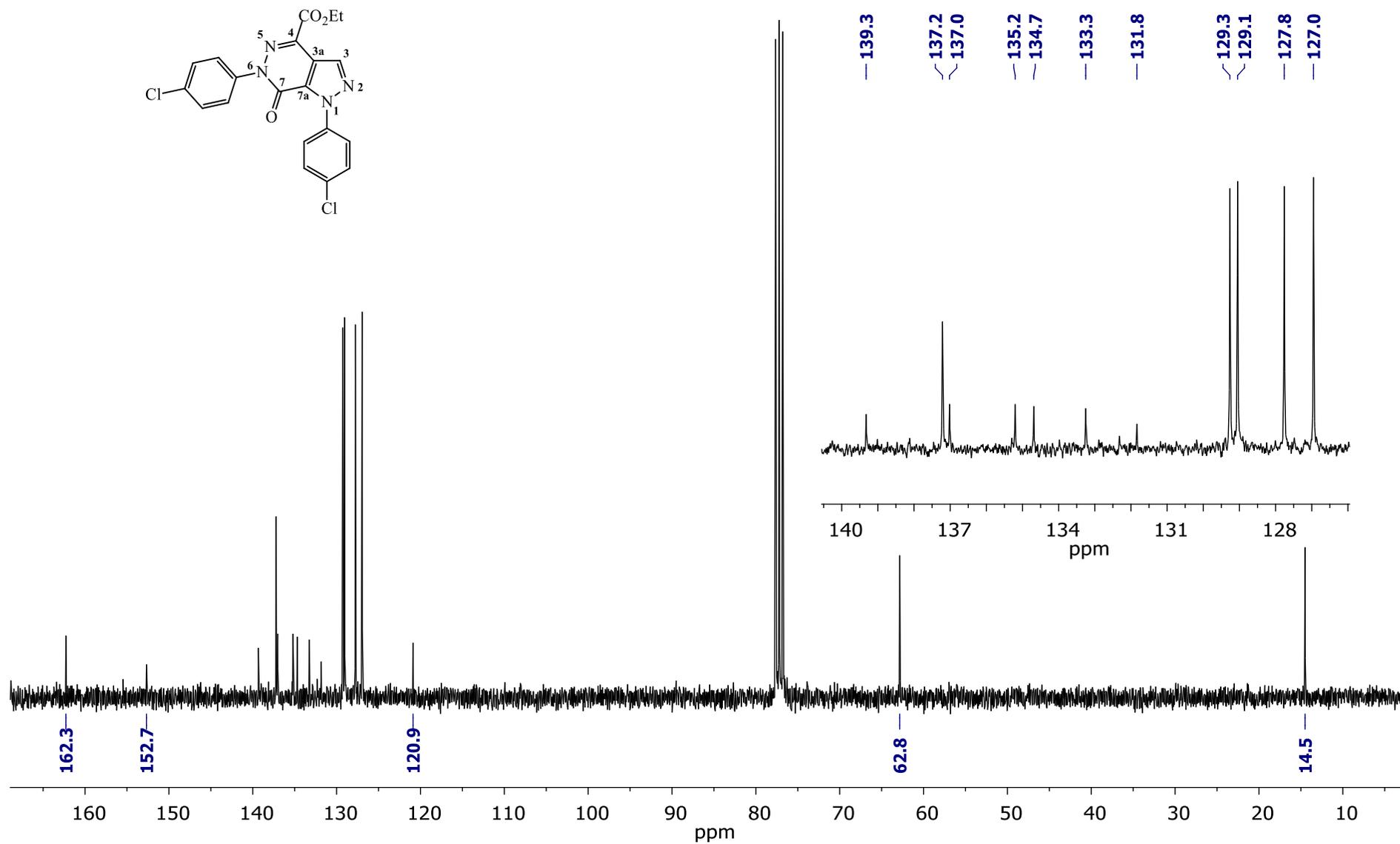


Figura 57. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃

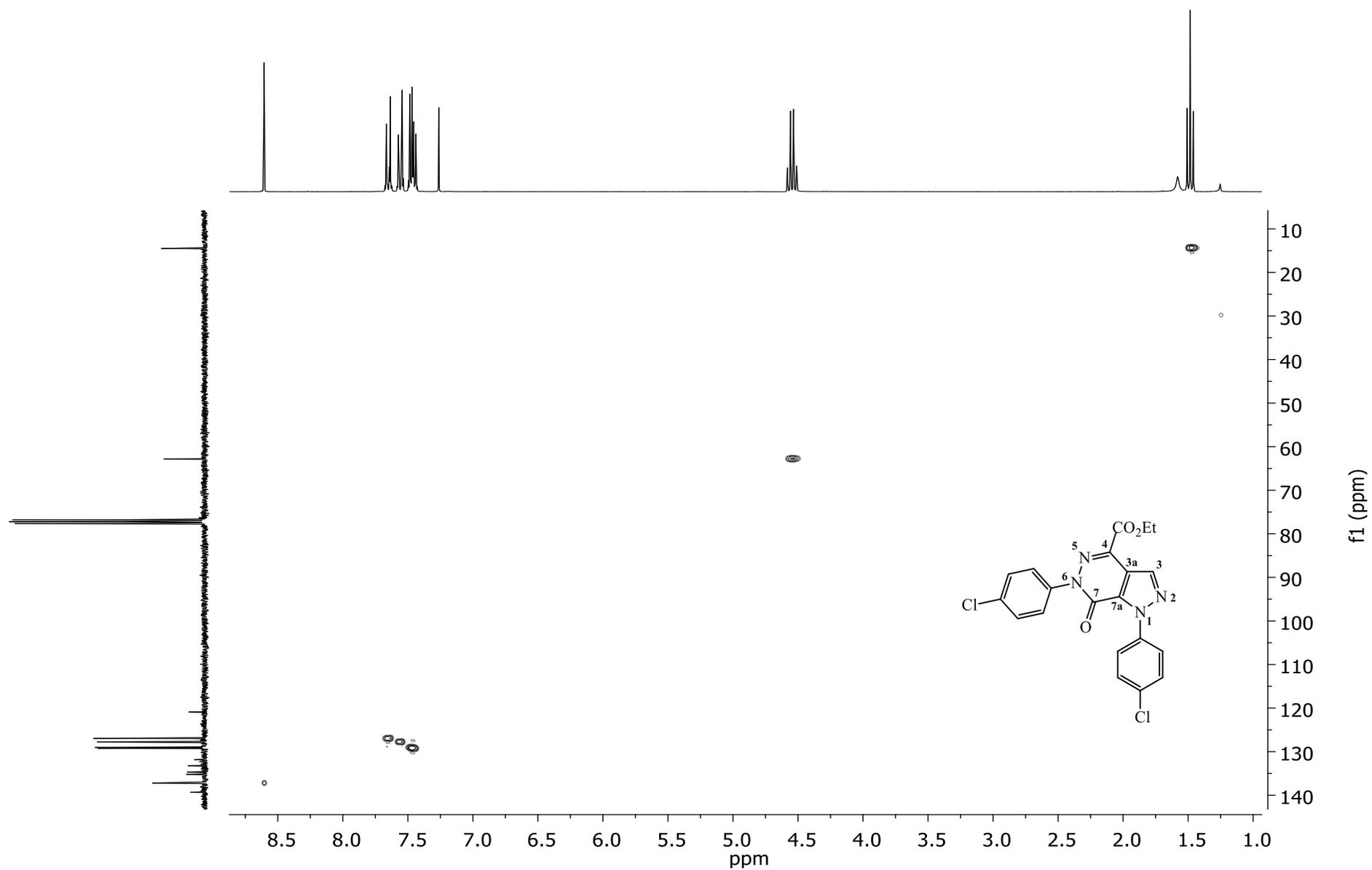


Figura 58. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃

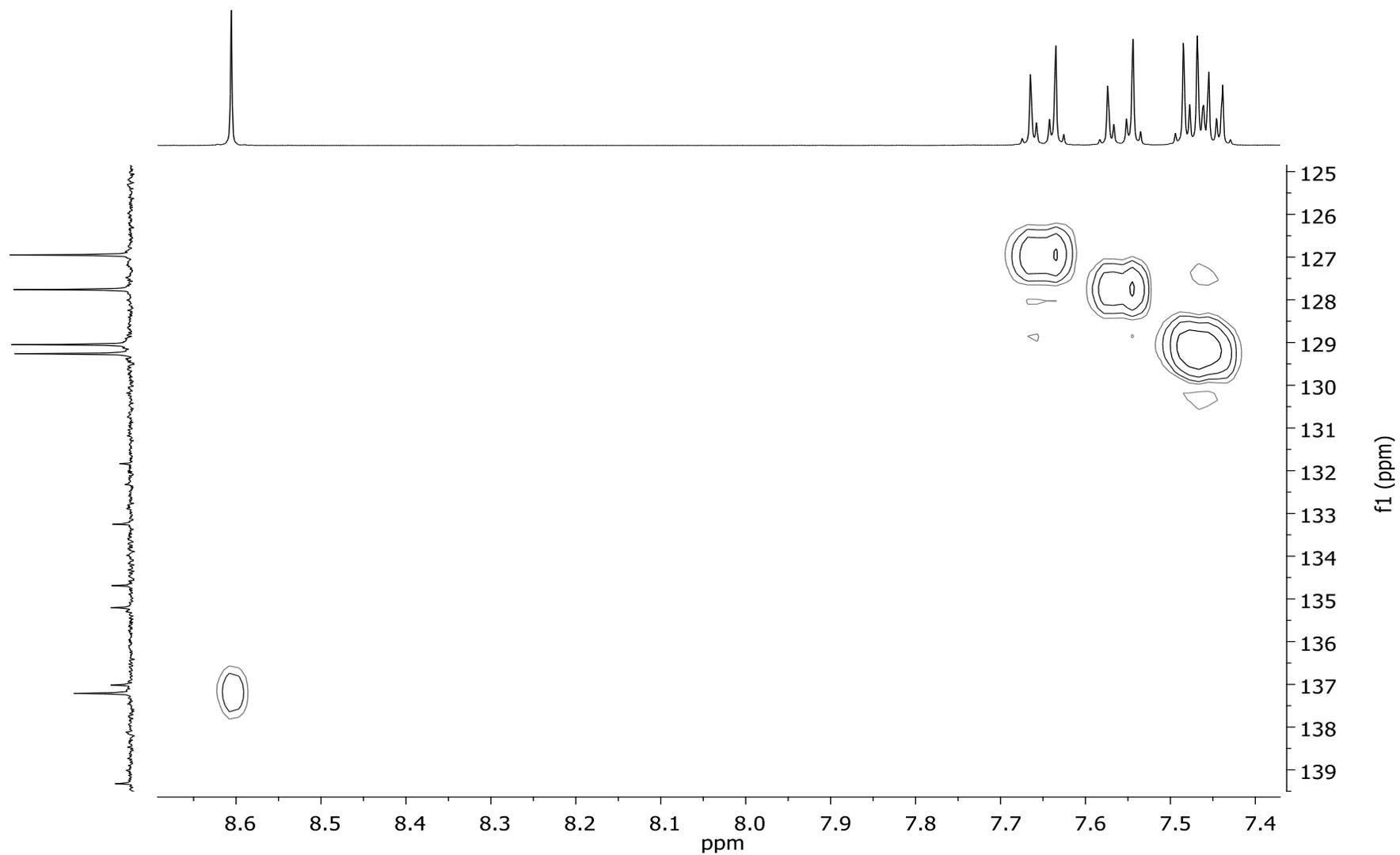


Figura 59. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl₃

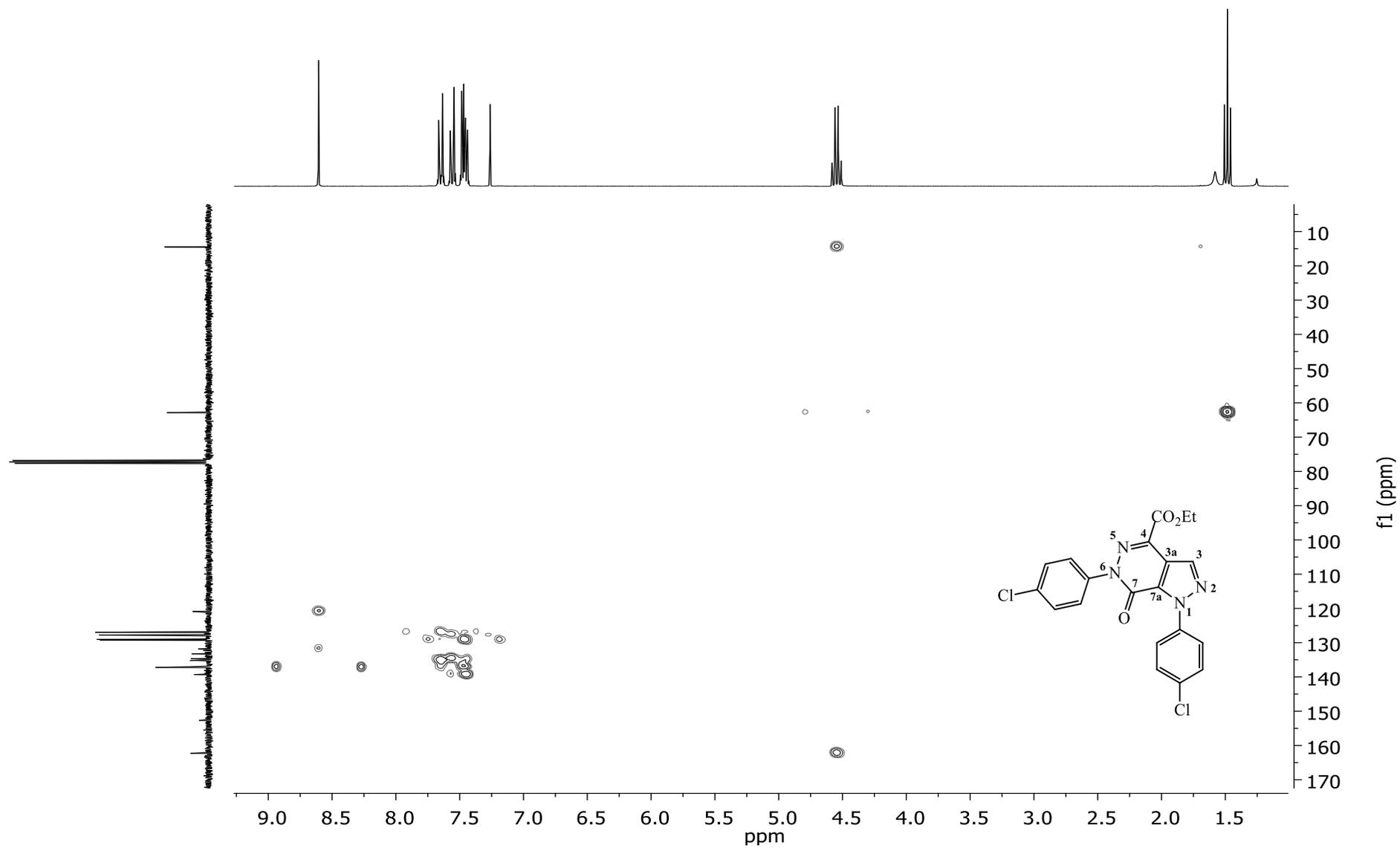


Figura 60. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**) em CDCl_3

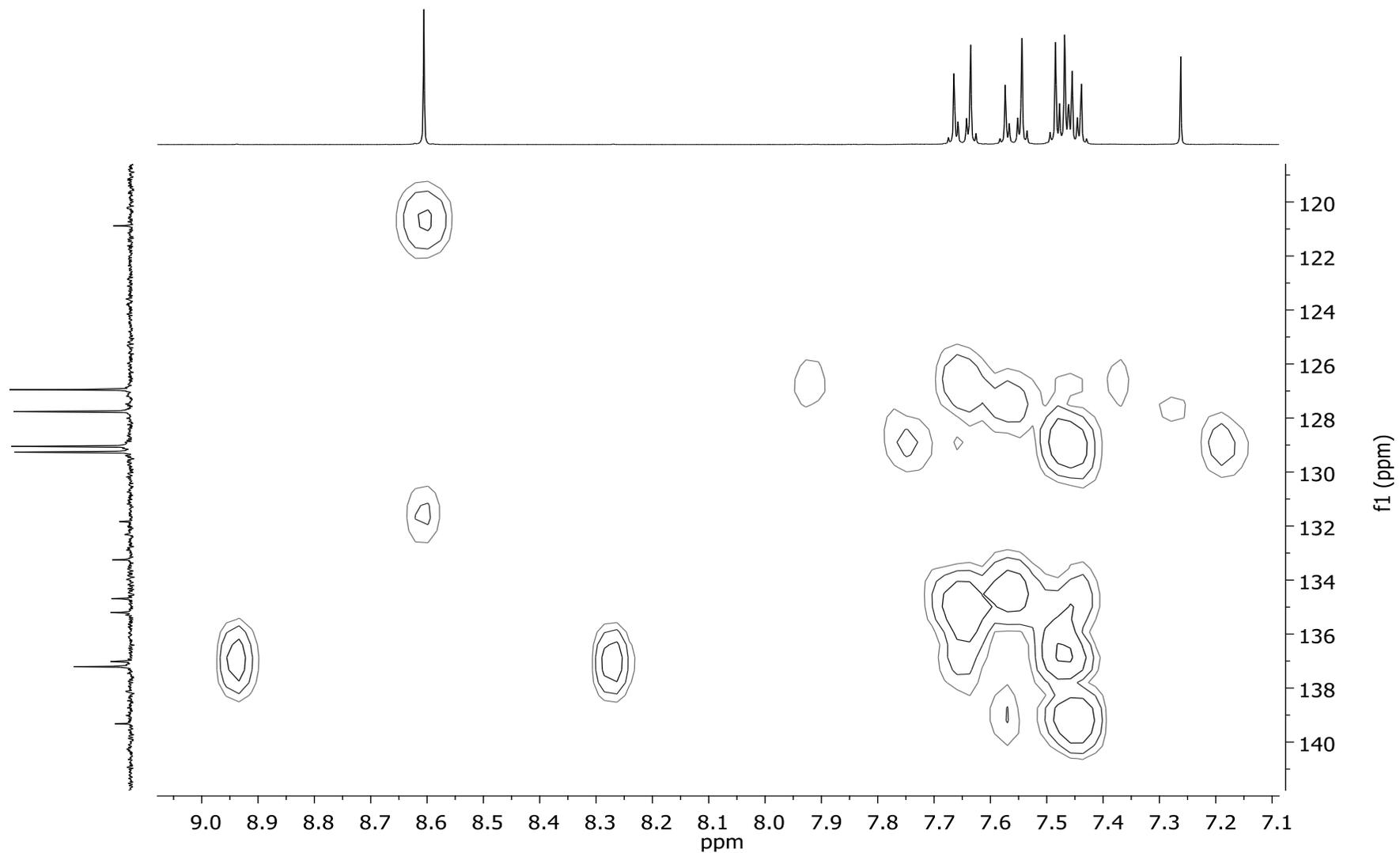


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl_3

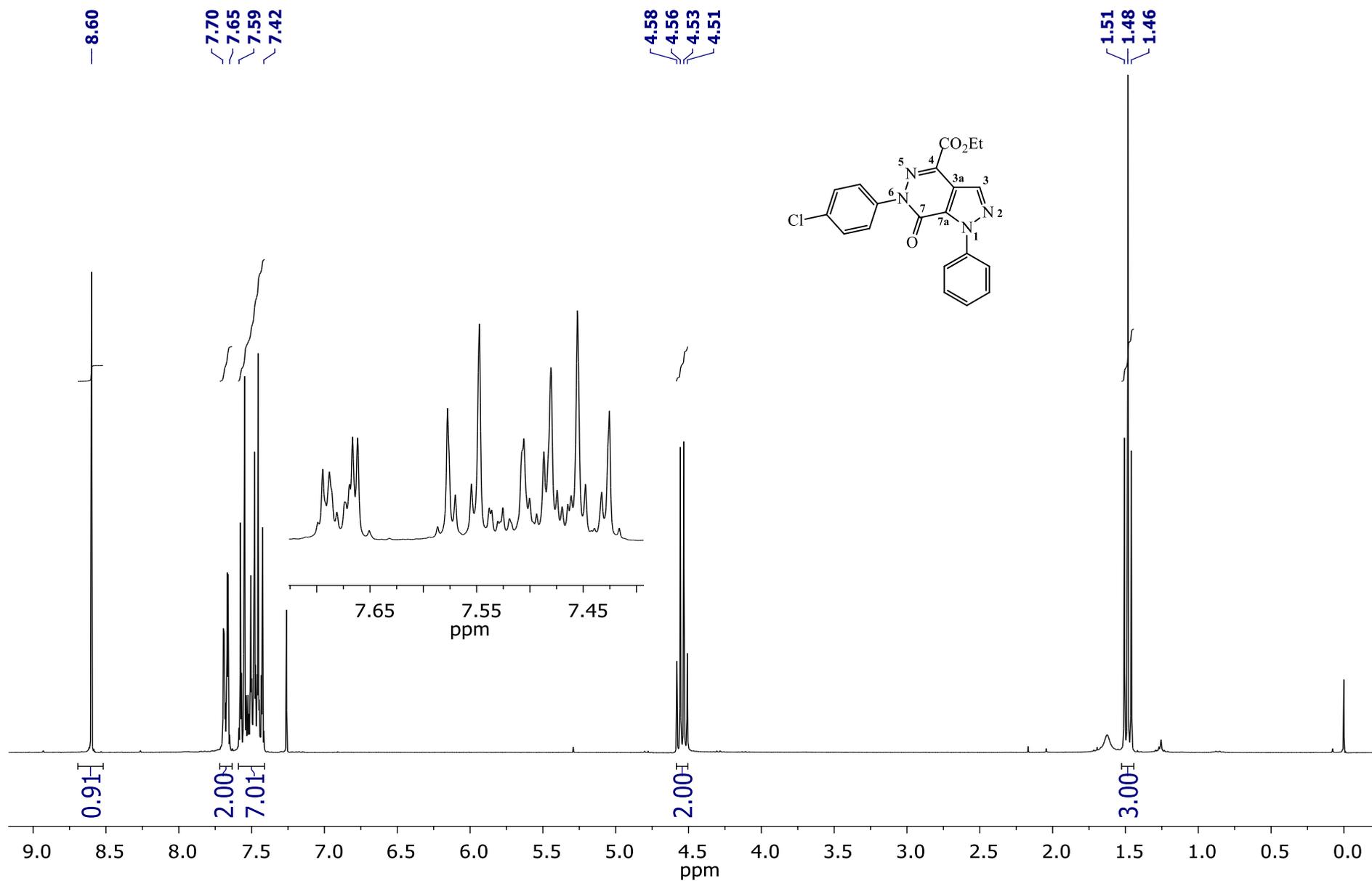


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (5e) em CDCl_3

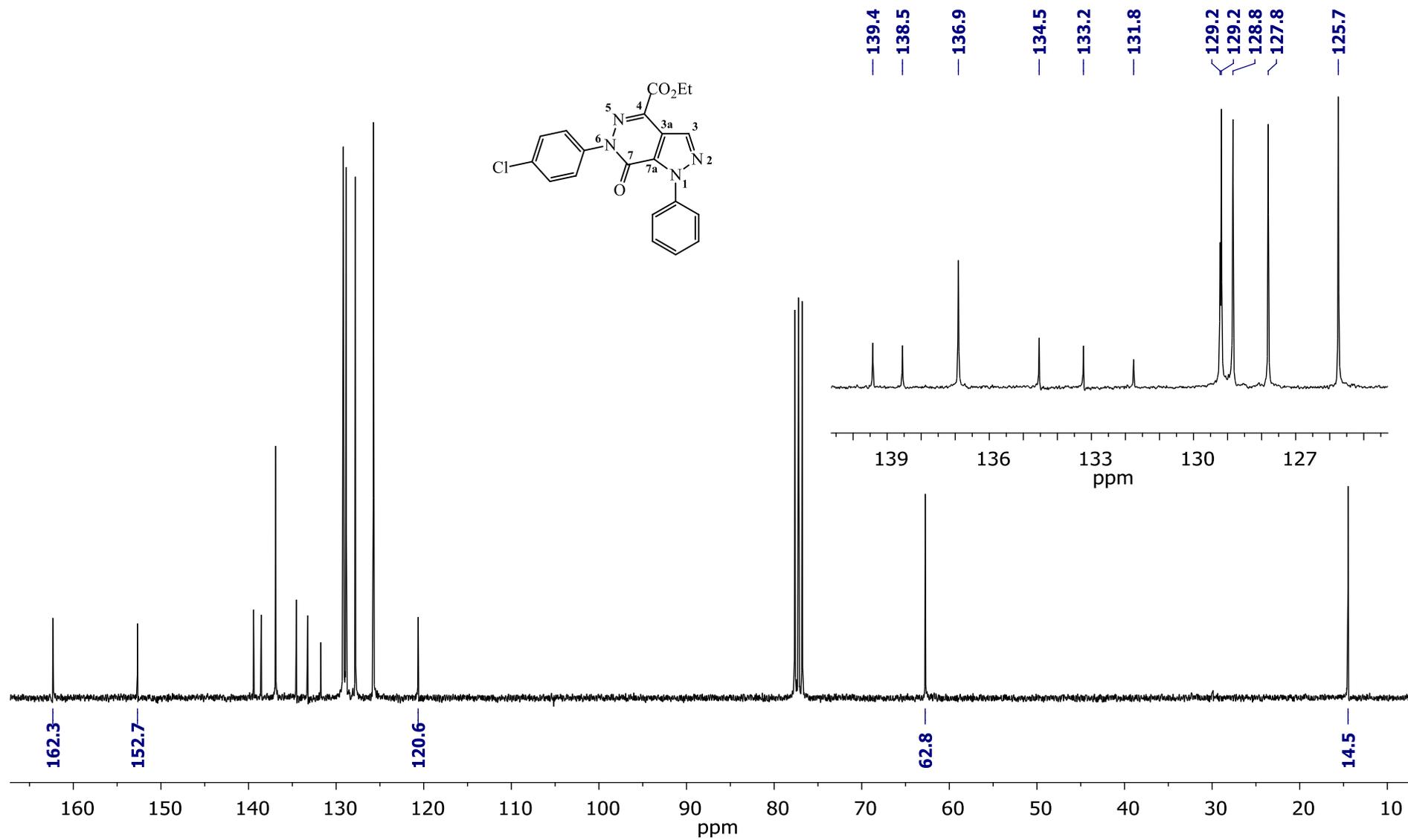


Figura 63. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃

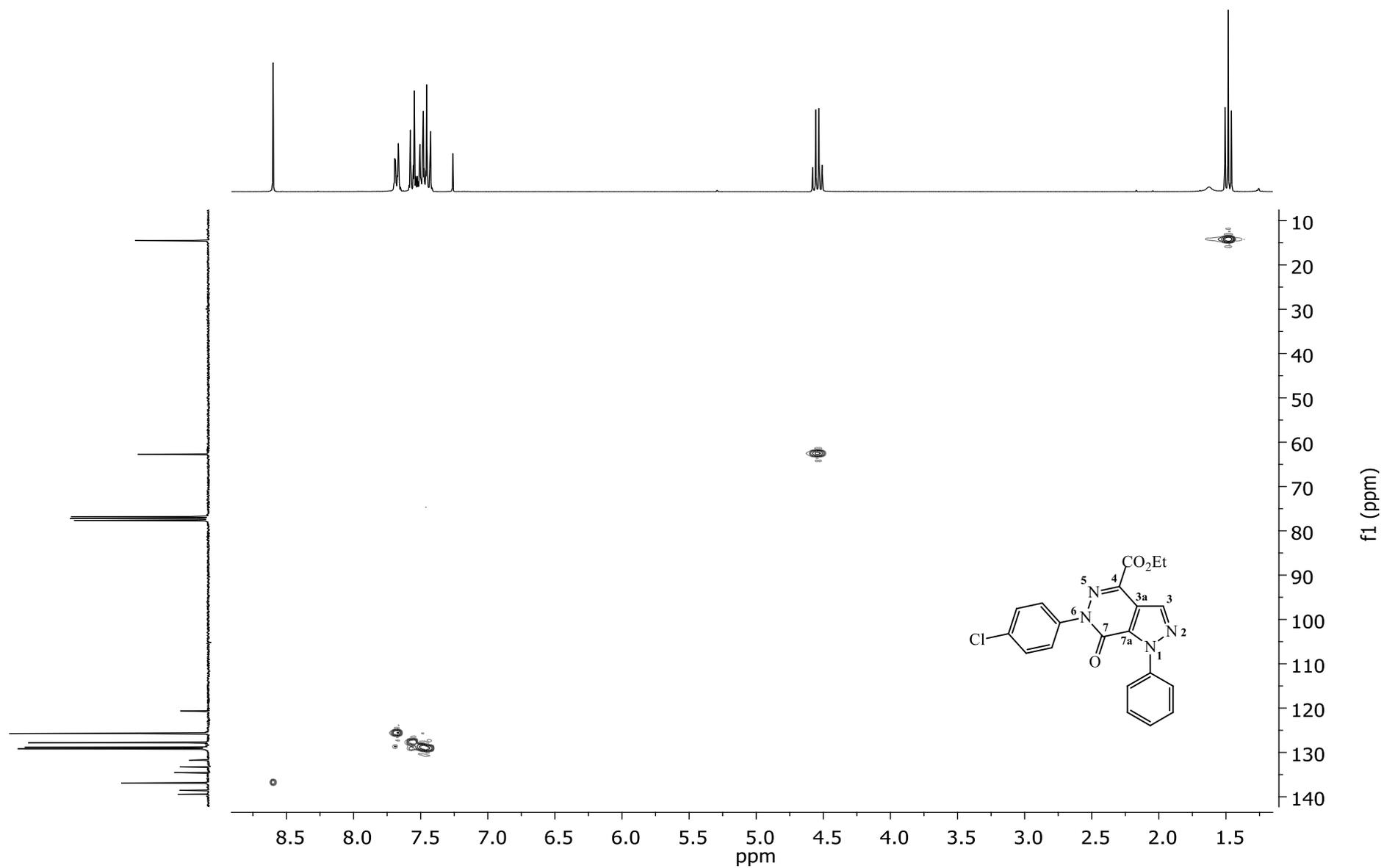


Figura 64. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃

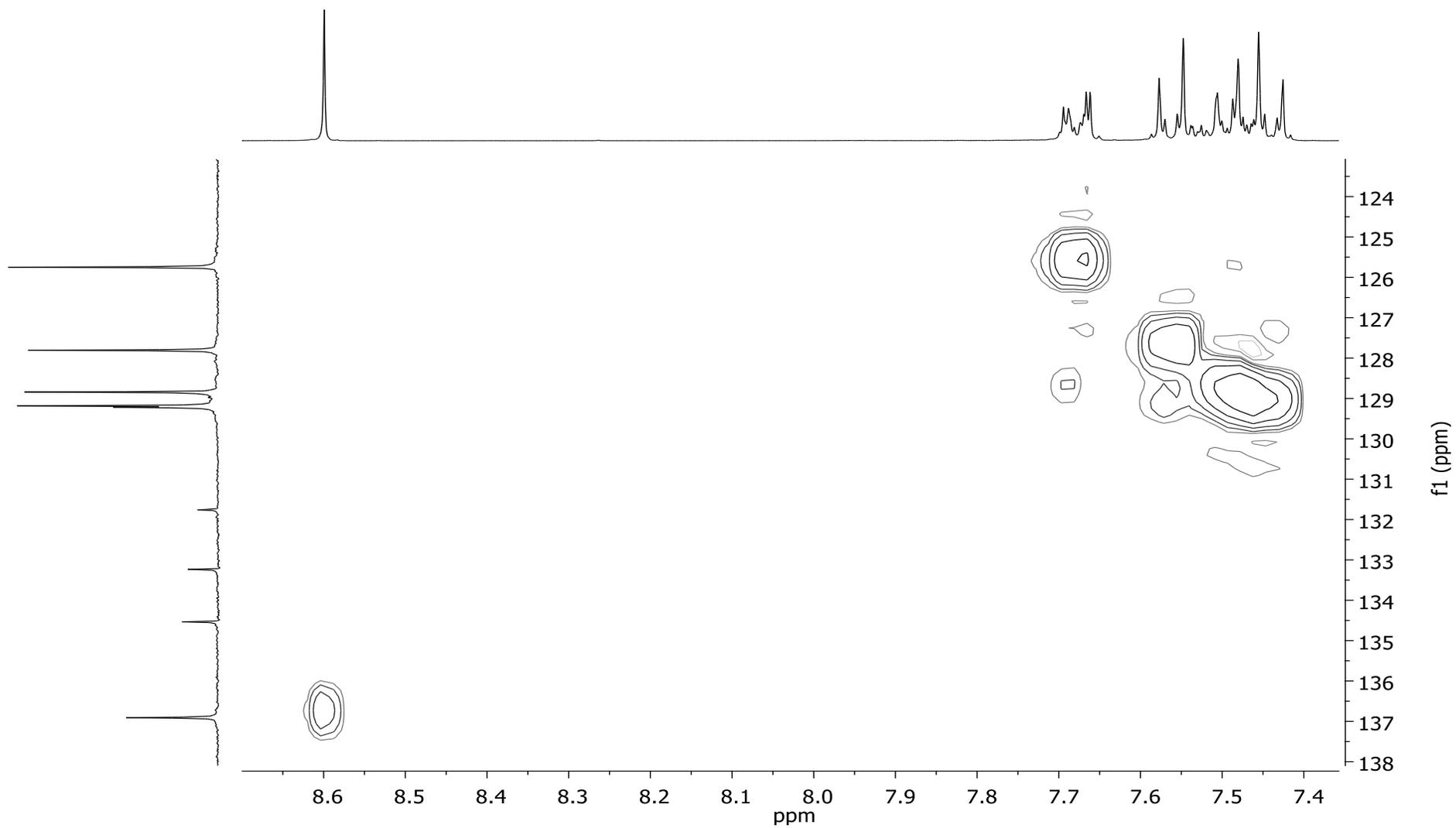


Figura 65. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃

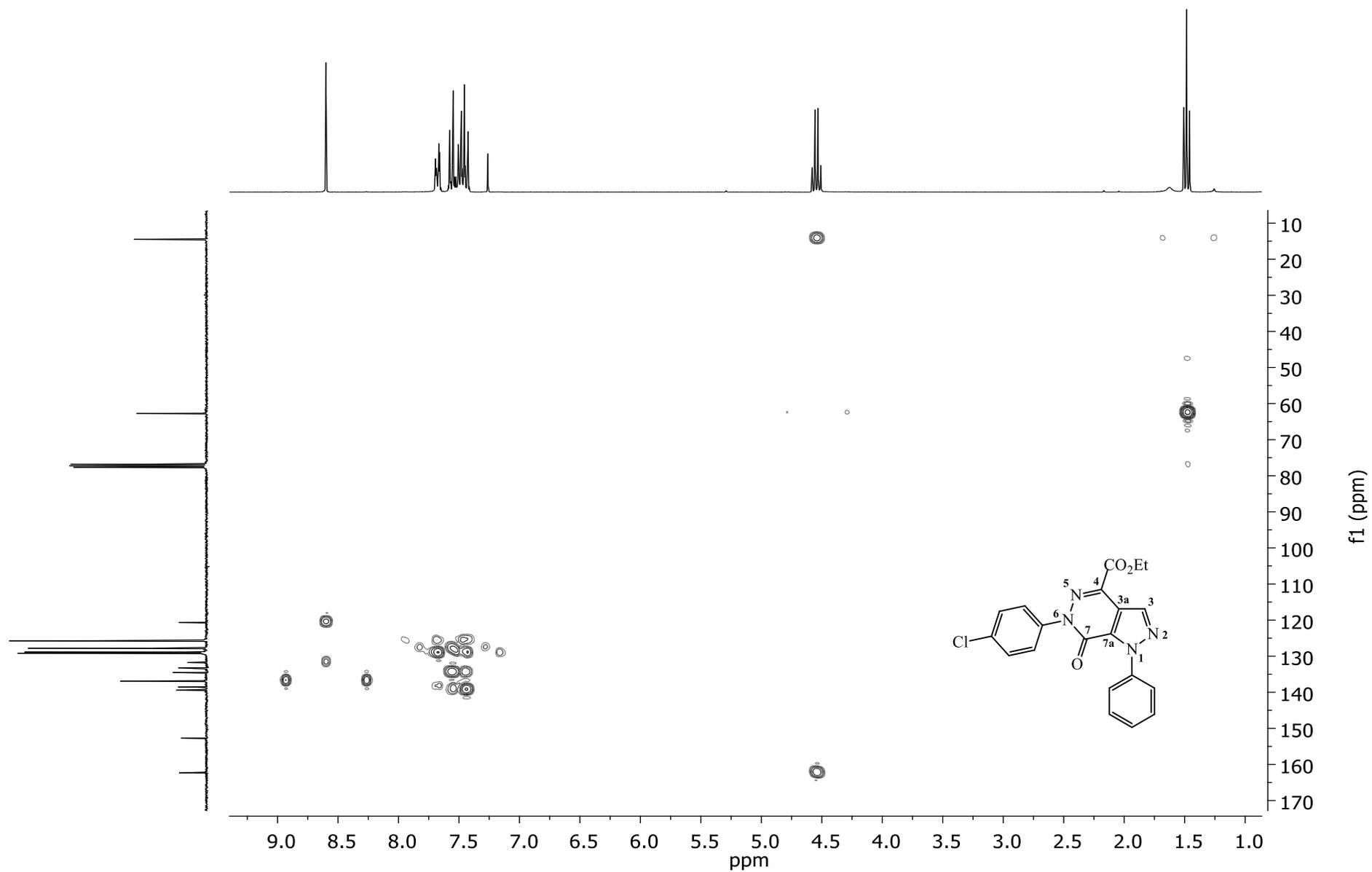


Figura 66. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**) em CDCl₃

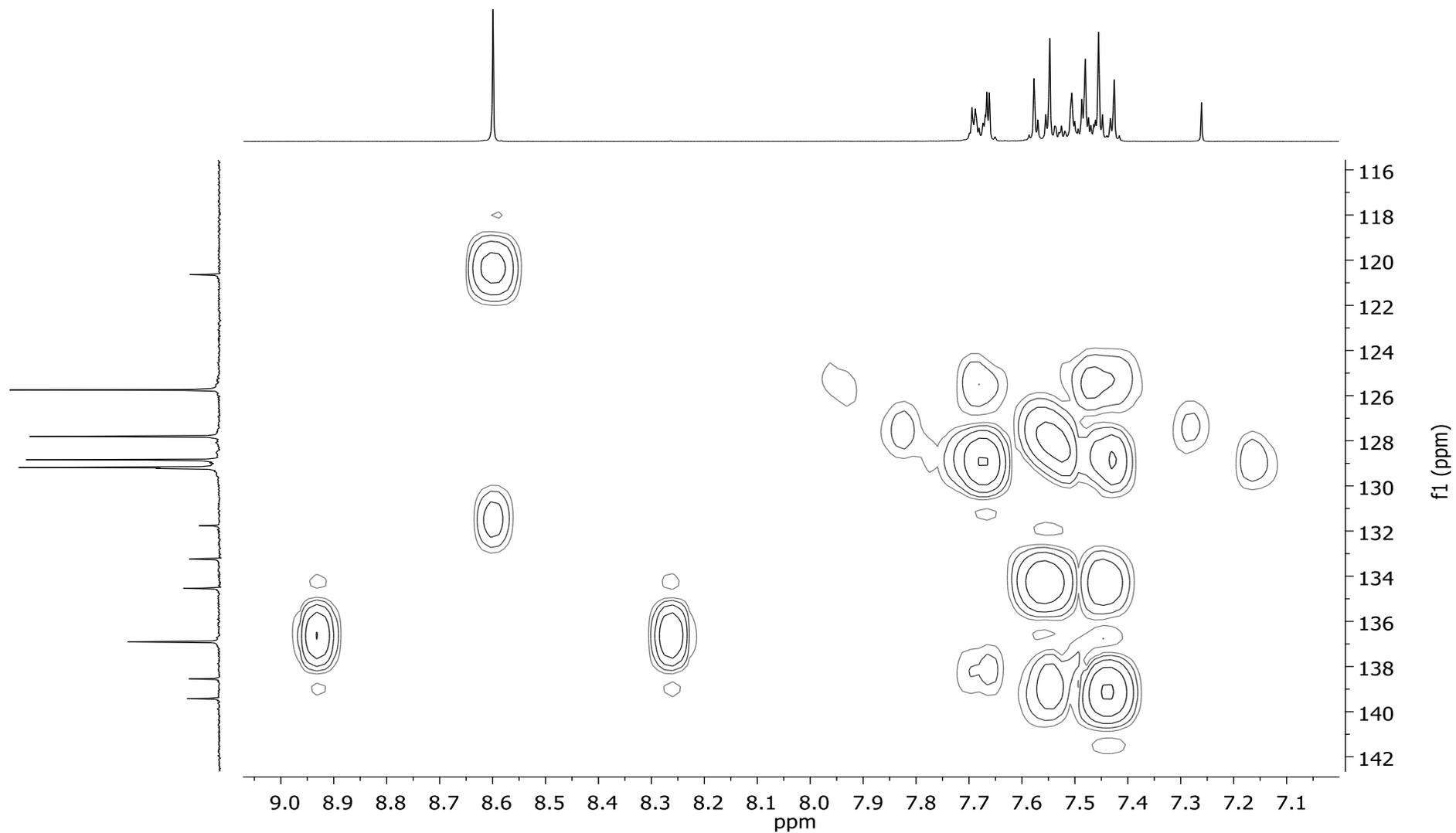


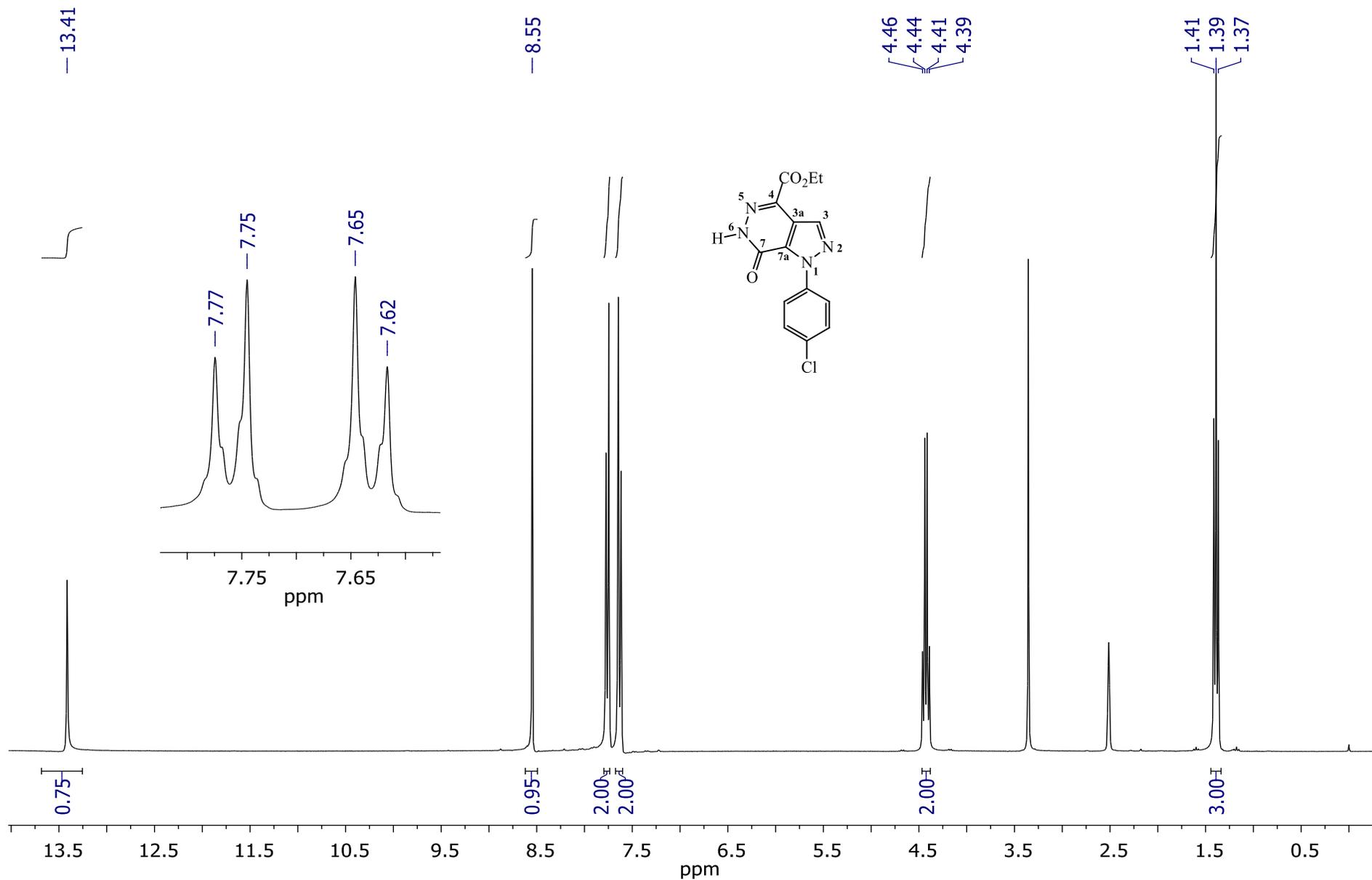
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em $\text{DMSO-}d_6$ 

Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em $\text{DMSO-}d_6$

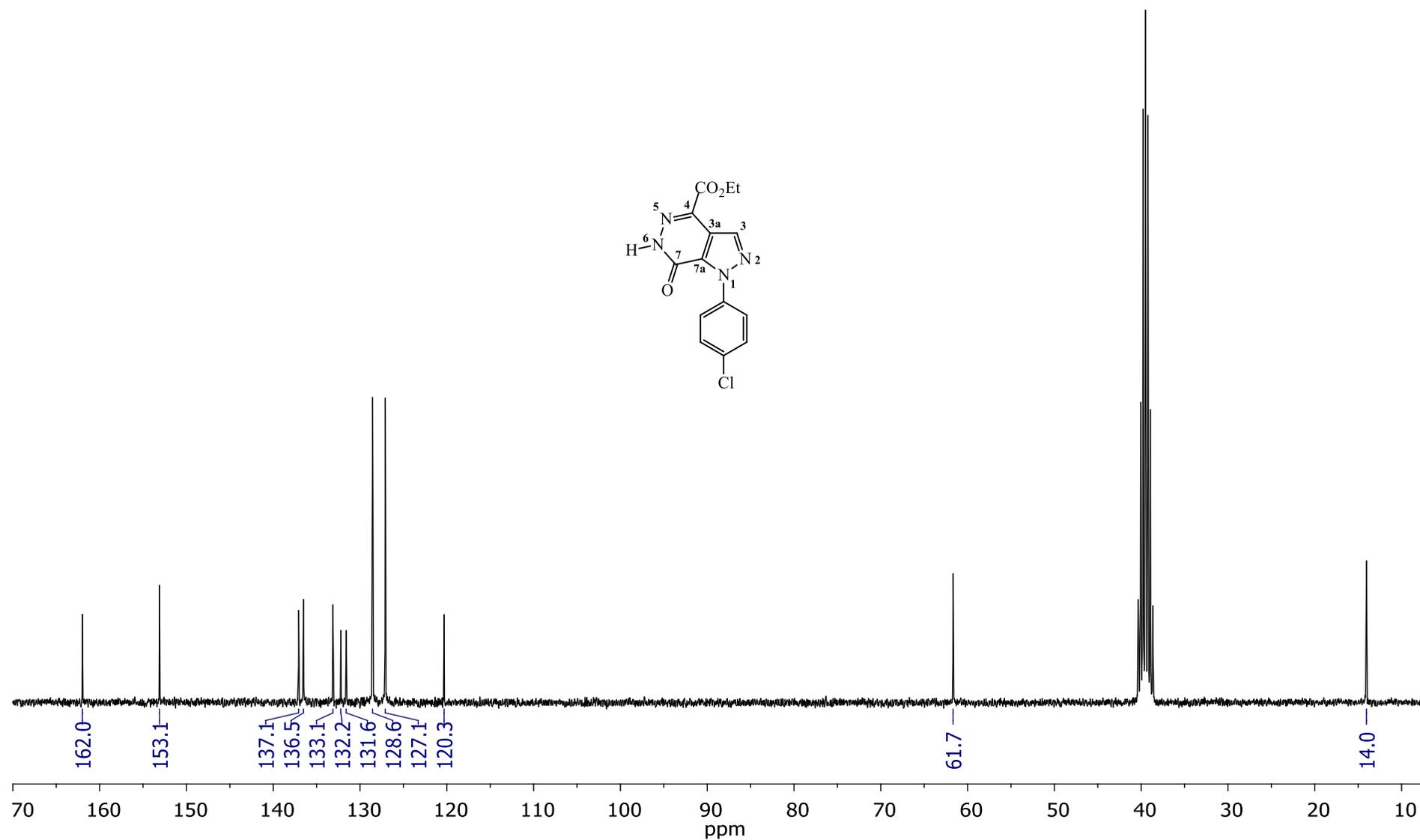


Figura 69. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em DMSO-*d*₆

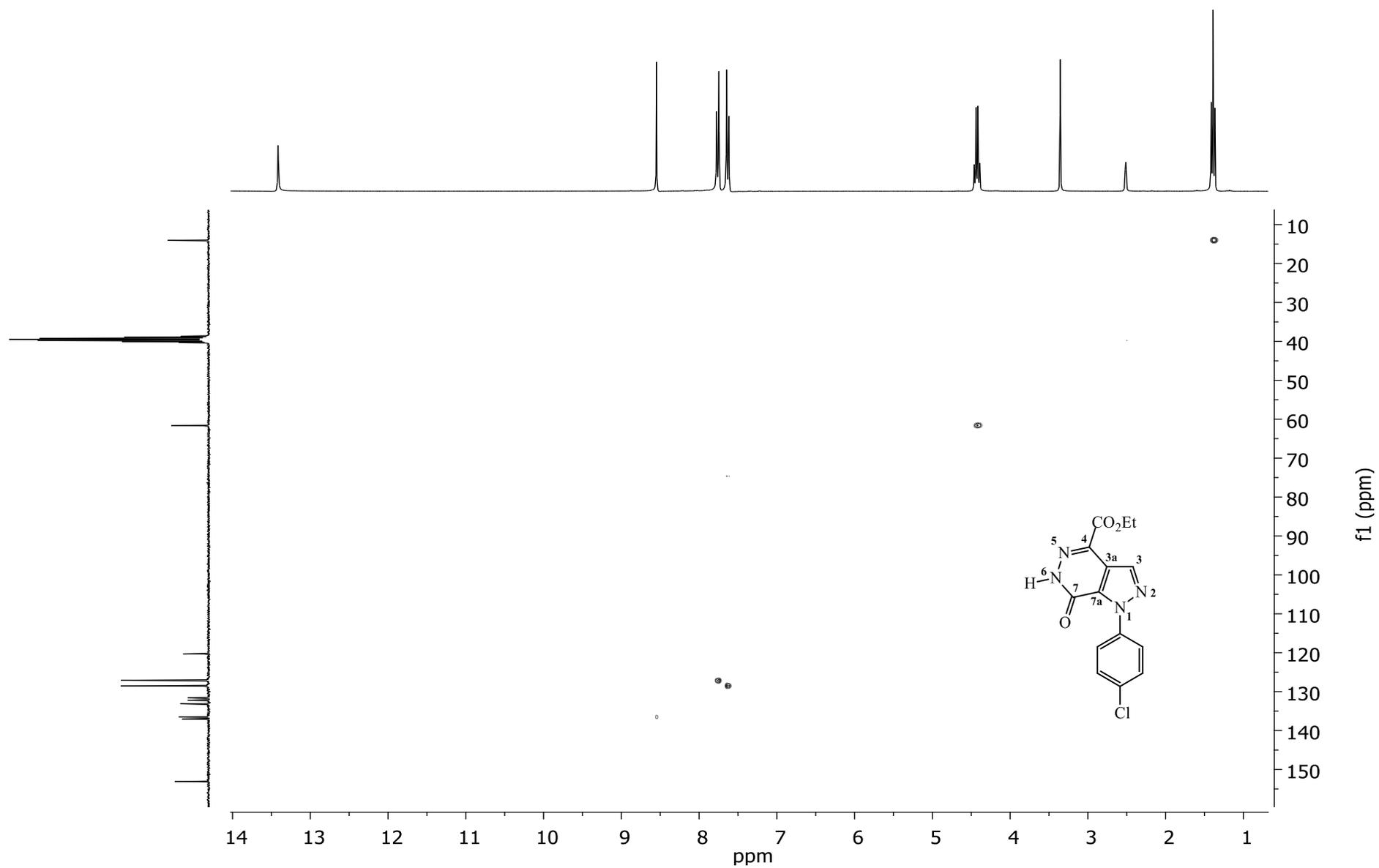


Figura 70. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em DMSO- d_6

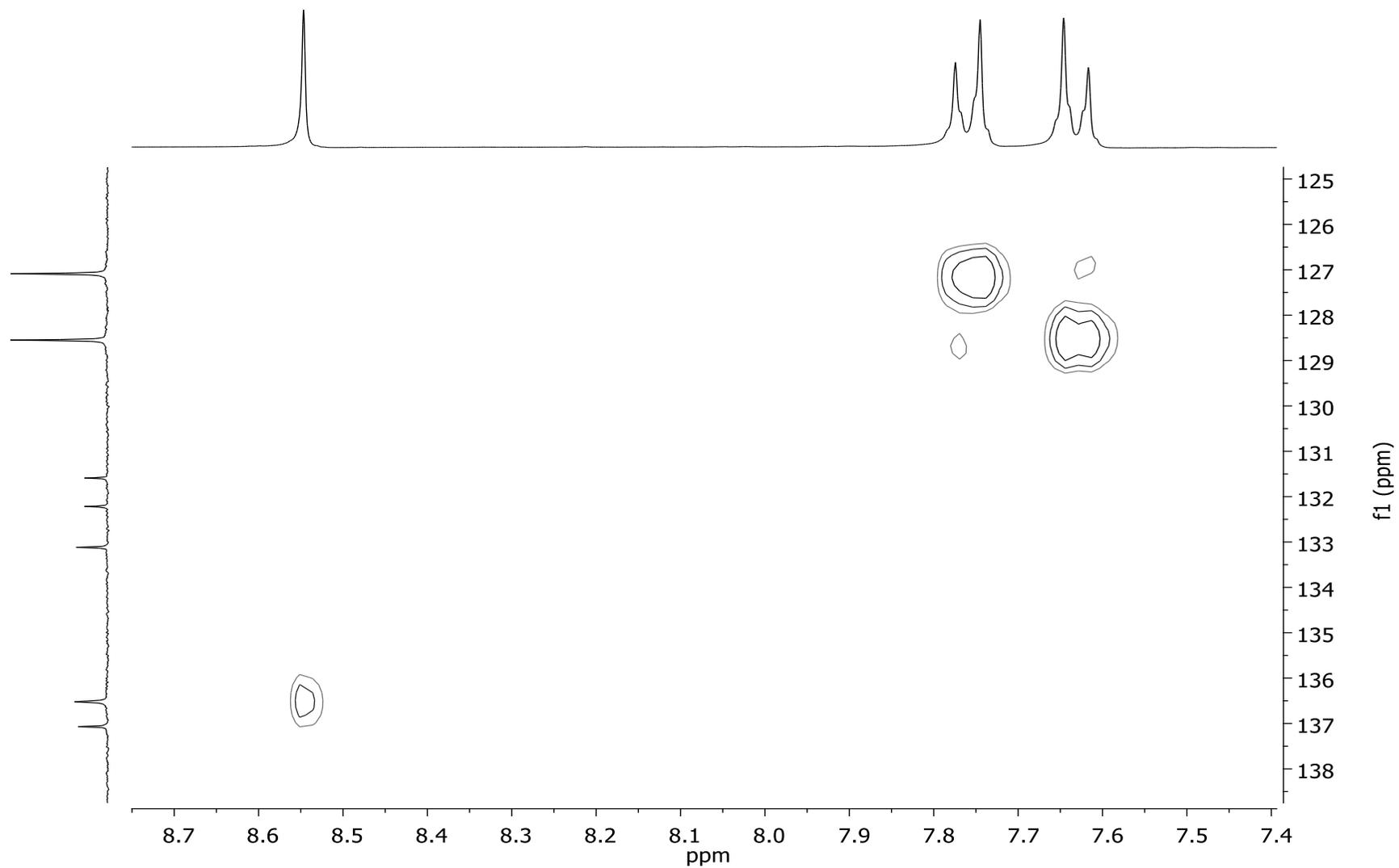


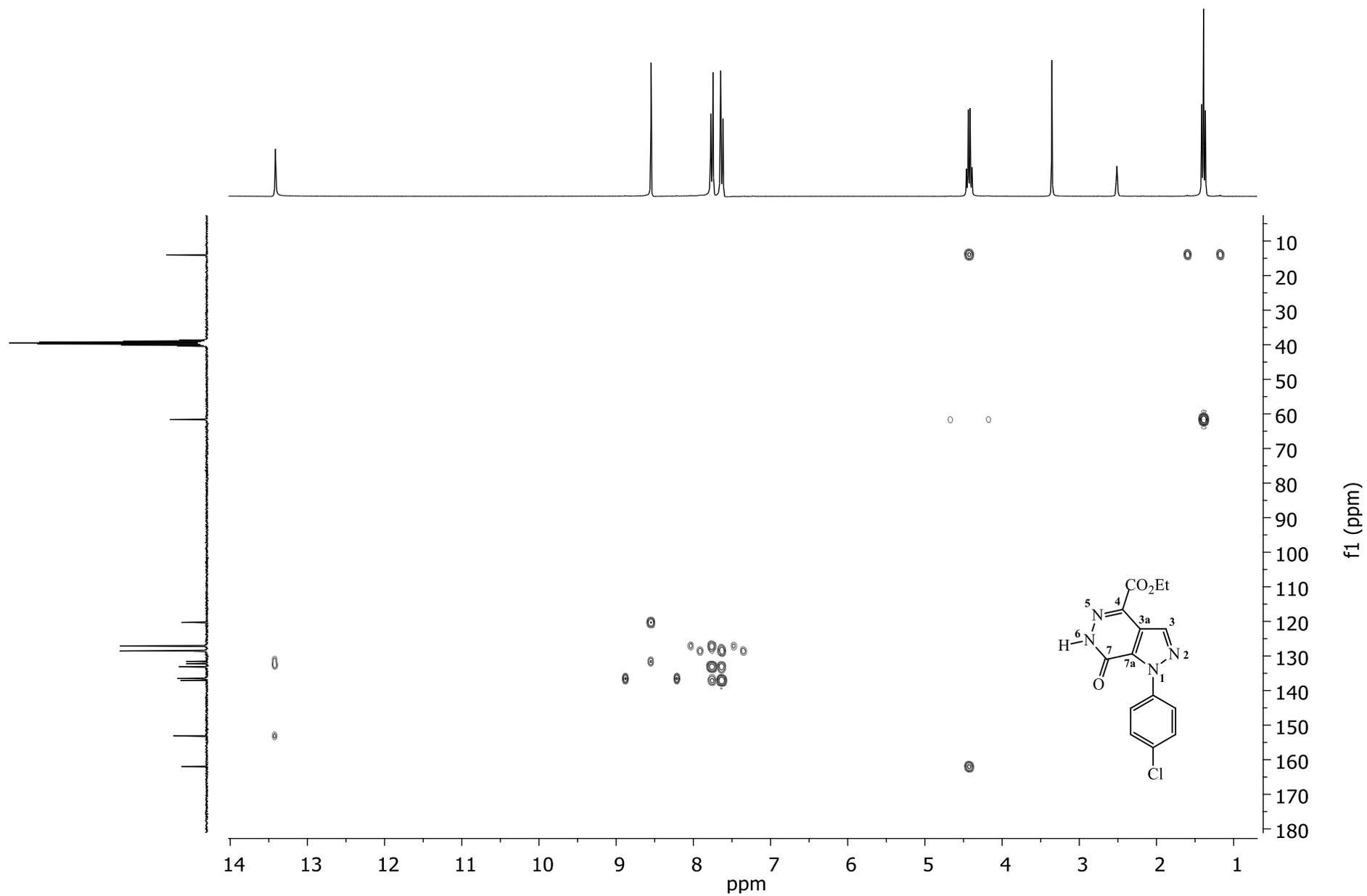
Figura 71. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em DMSO-*d*₆

Figura 72. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em DMSO- d_6

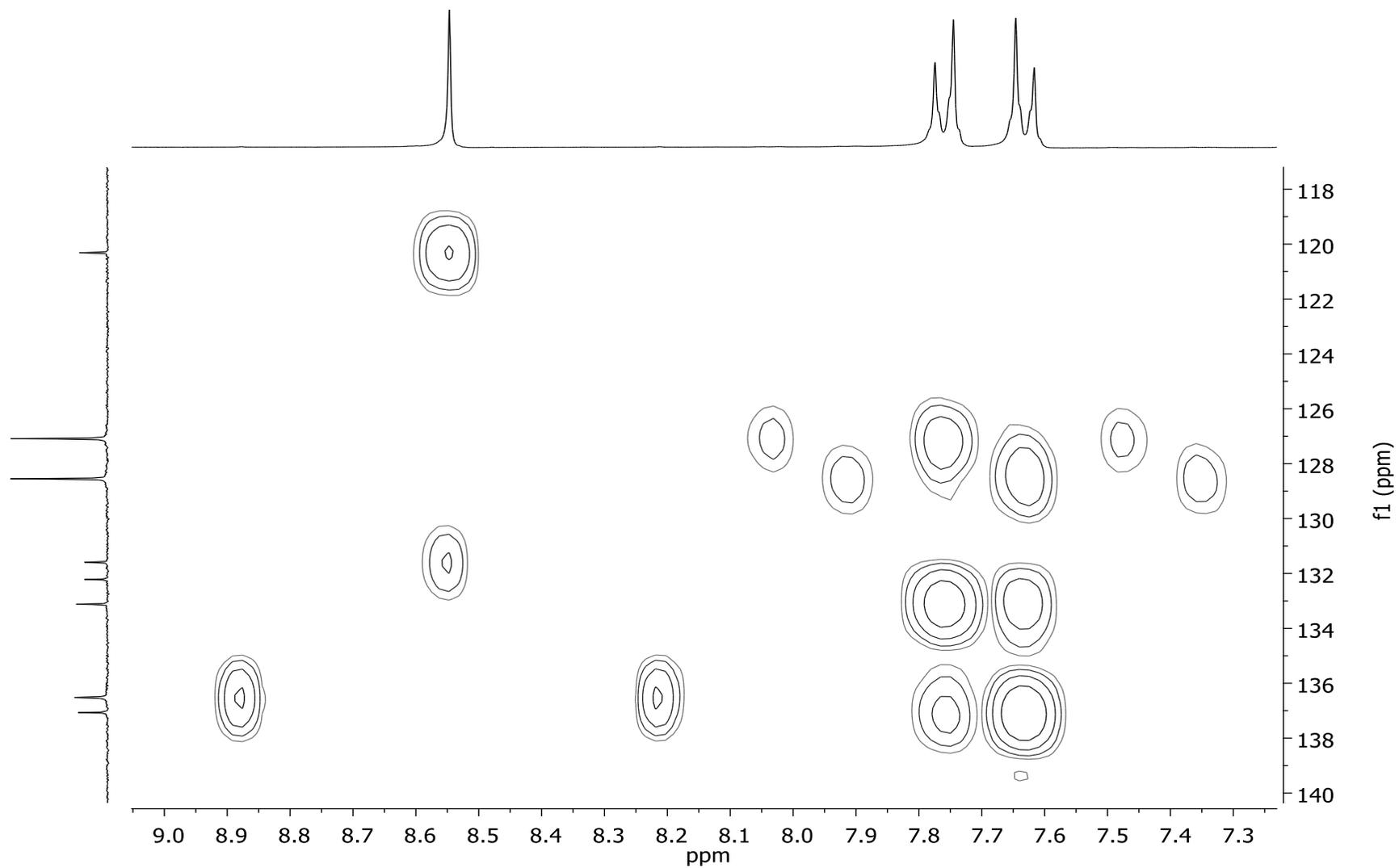


Figura 73. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**) em DMSO- d_6

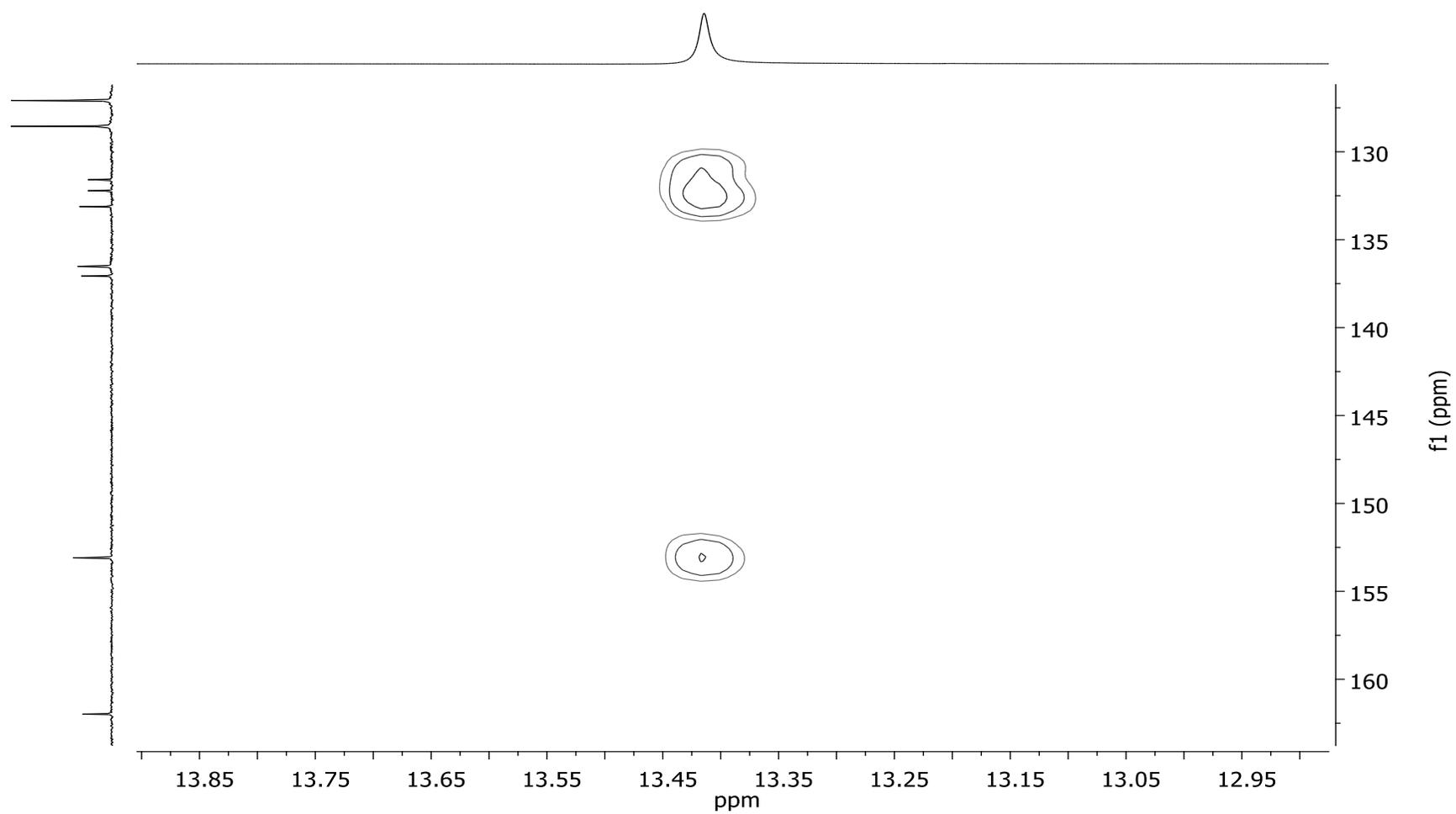


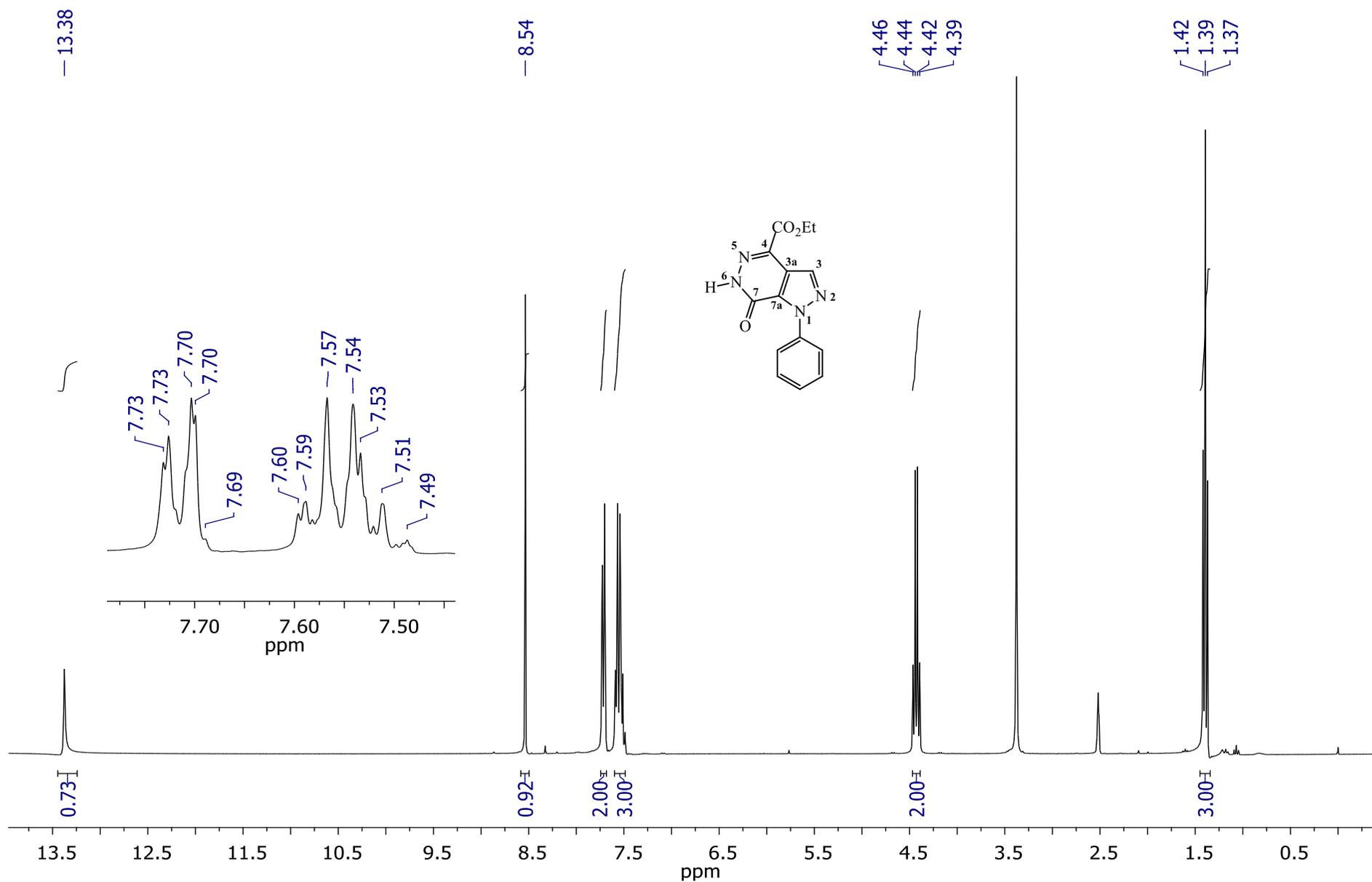
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em $\text{DMSO-}d_6$ 

Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em DMSO-d_6

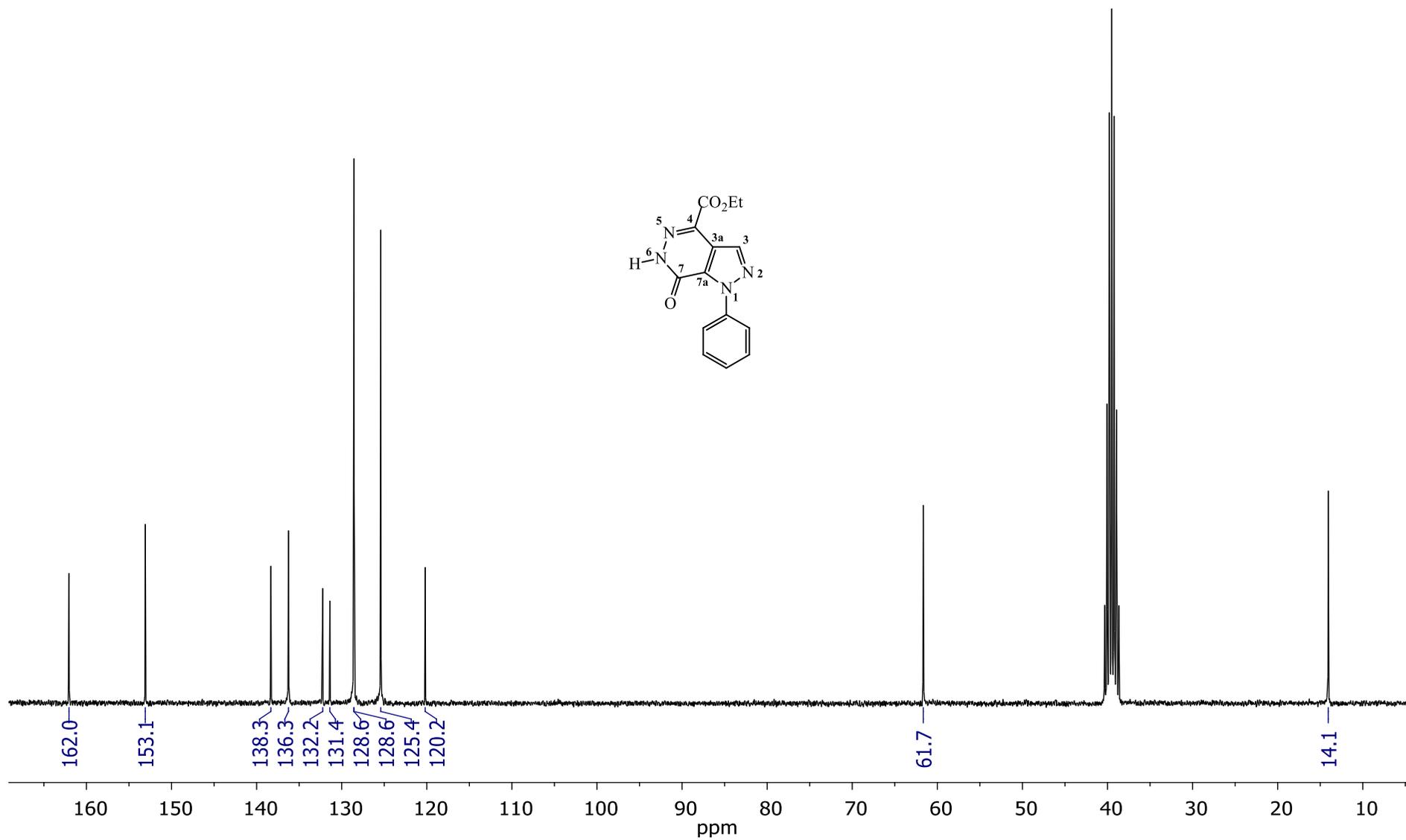


Figura 76. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em DMSO-*d*₆

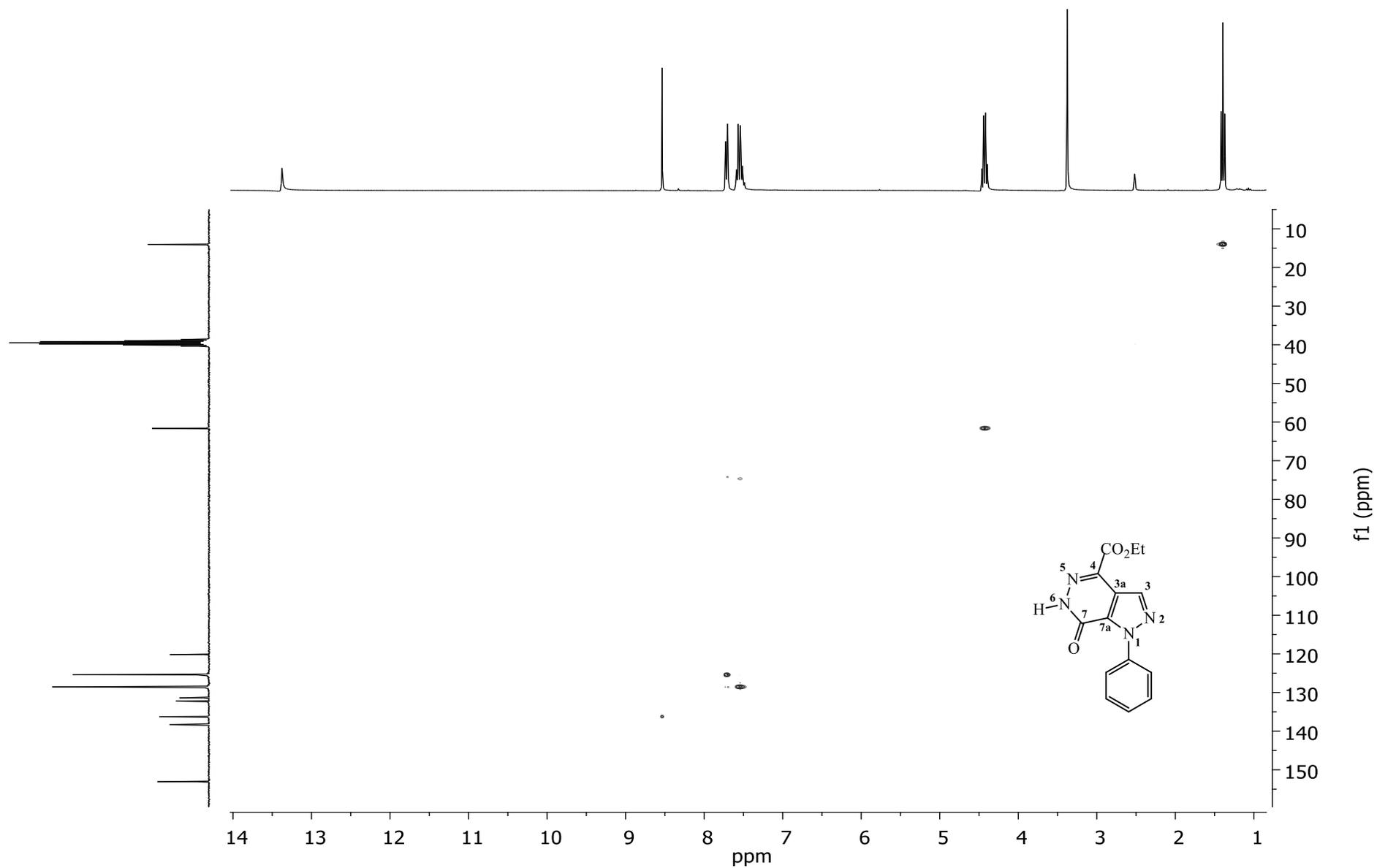


Figura 77. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em DMSO- d_6

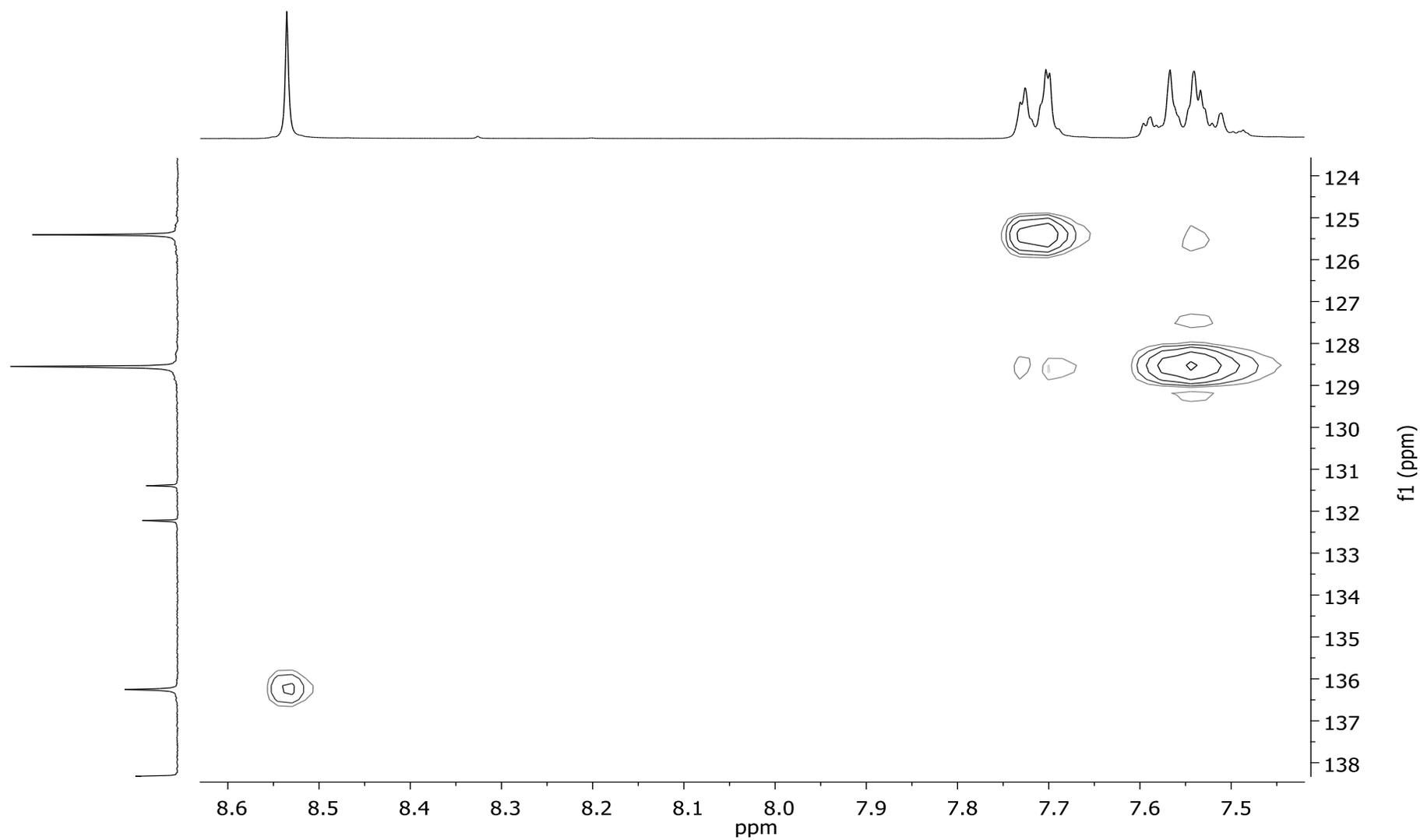


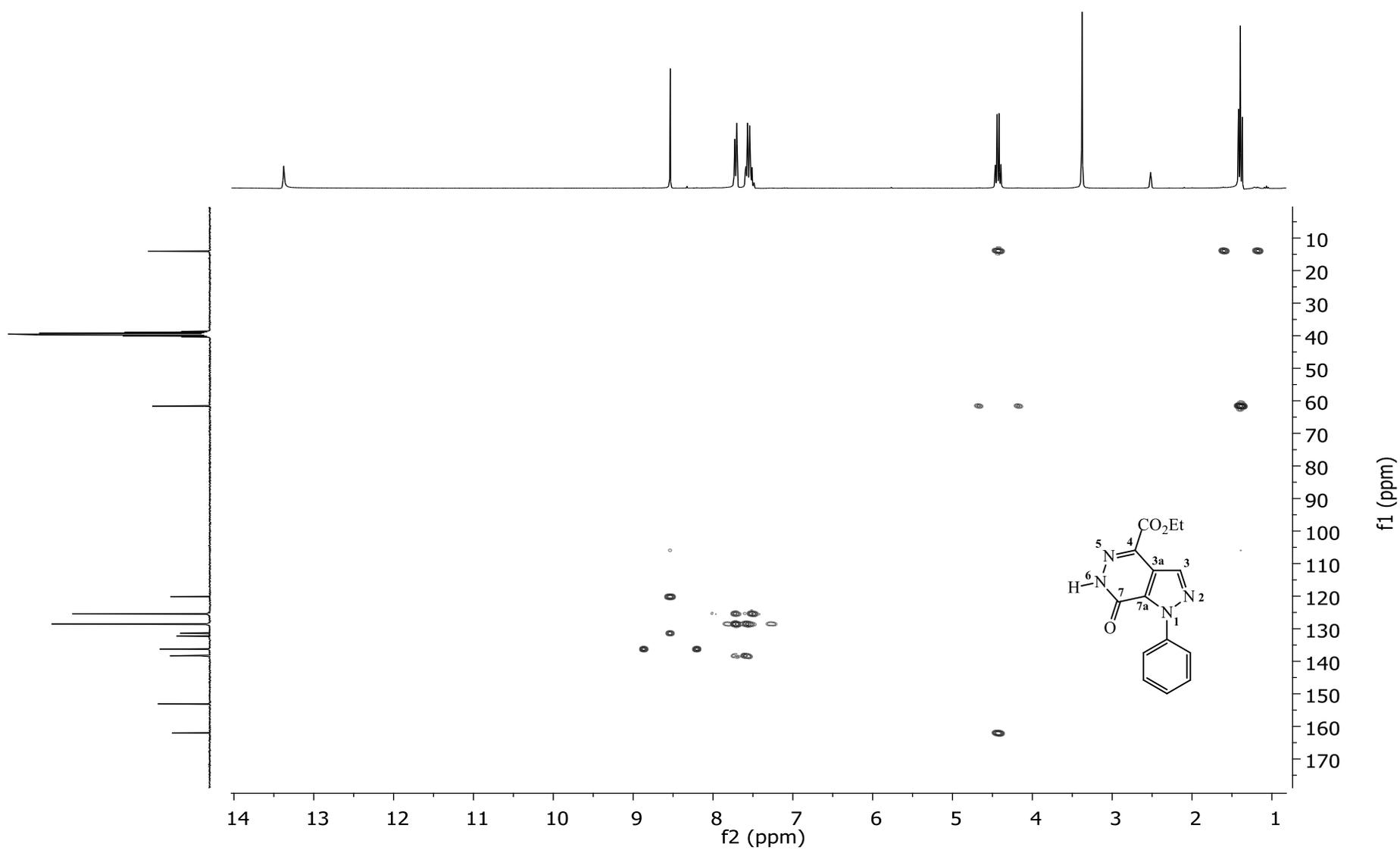
Figura 78. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em DMSO-*d*₆

Figura 79. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**) em DMSO- d_6

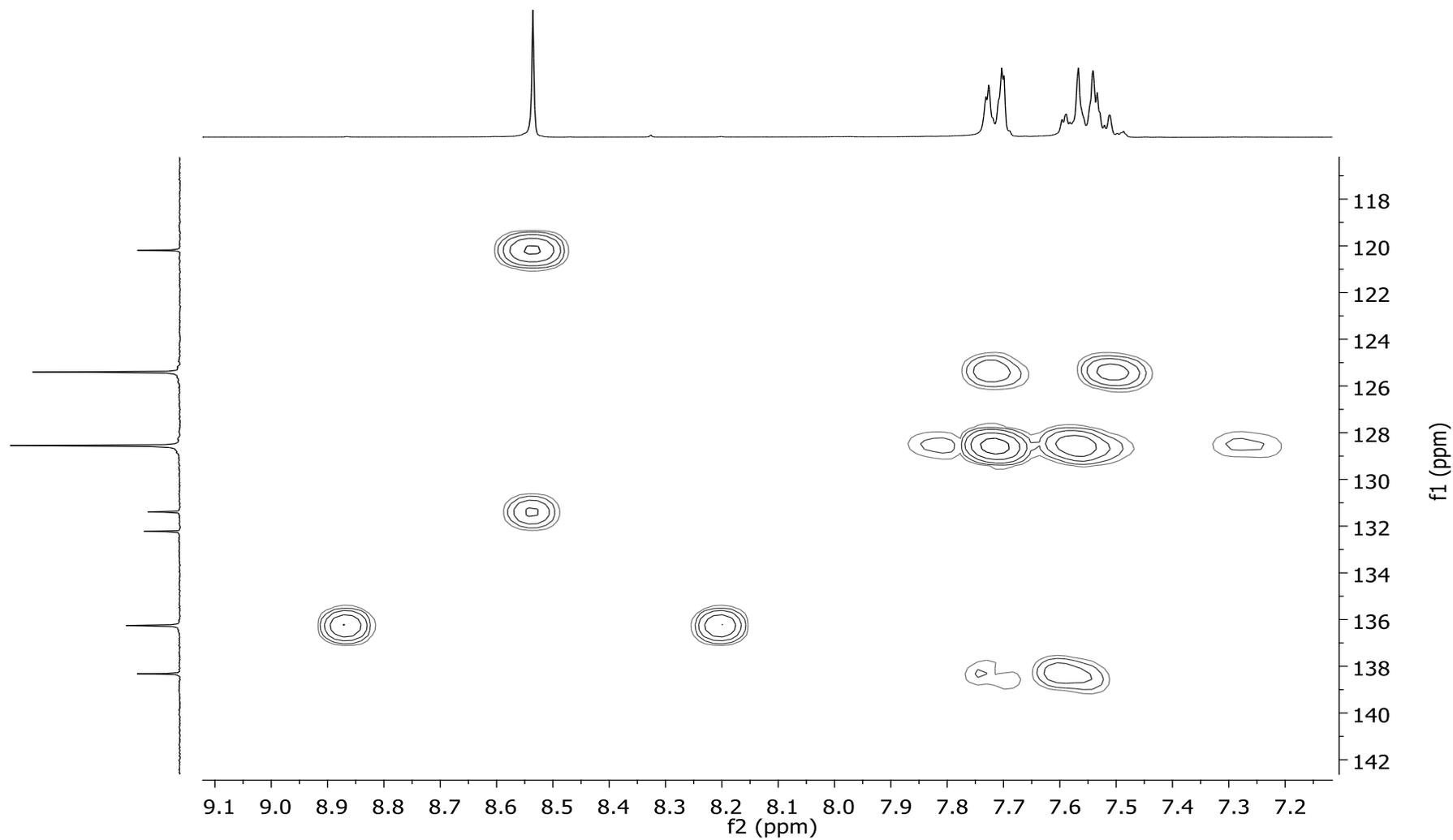


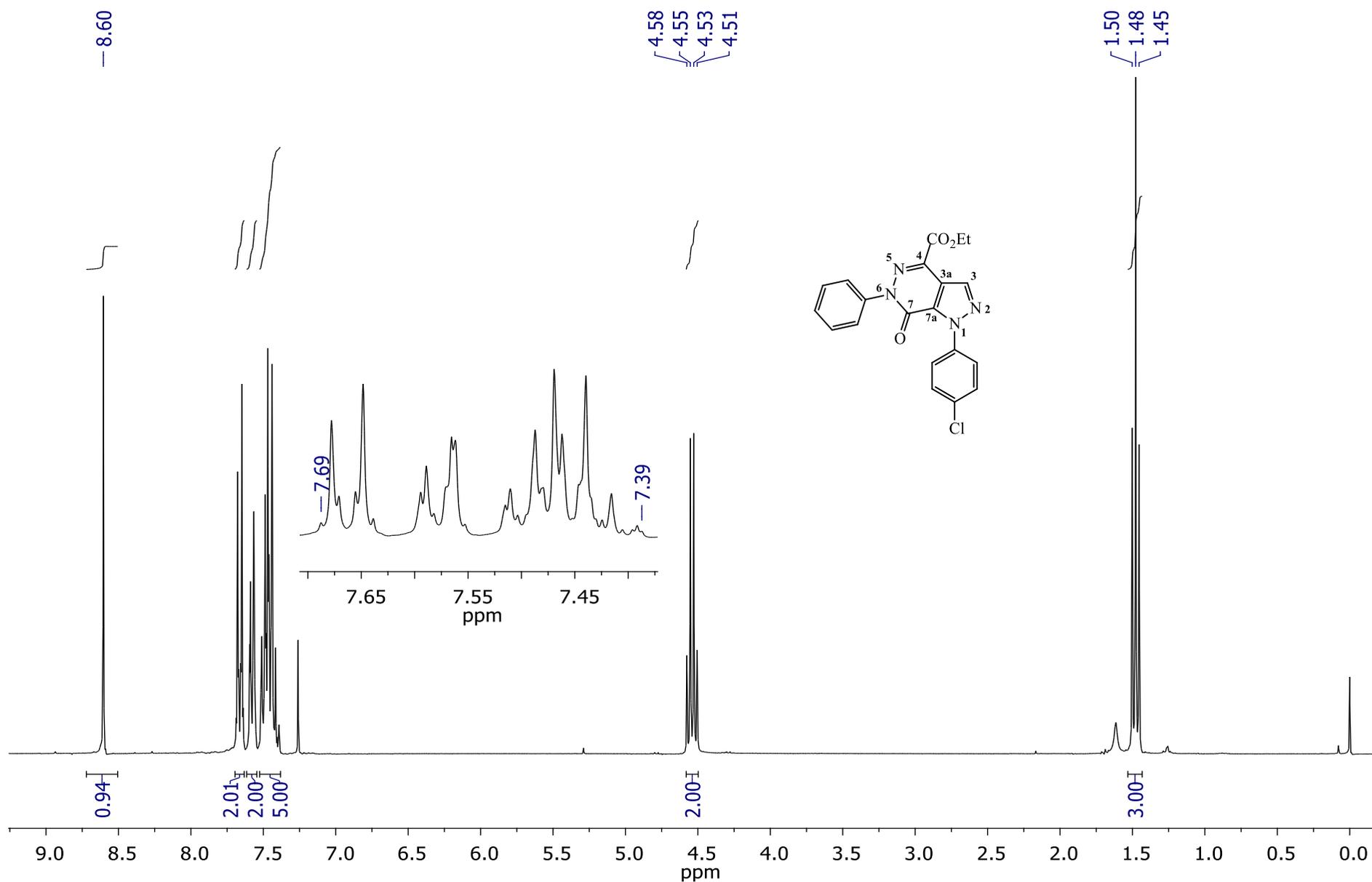
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl_3 

Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl_3

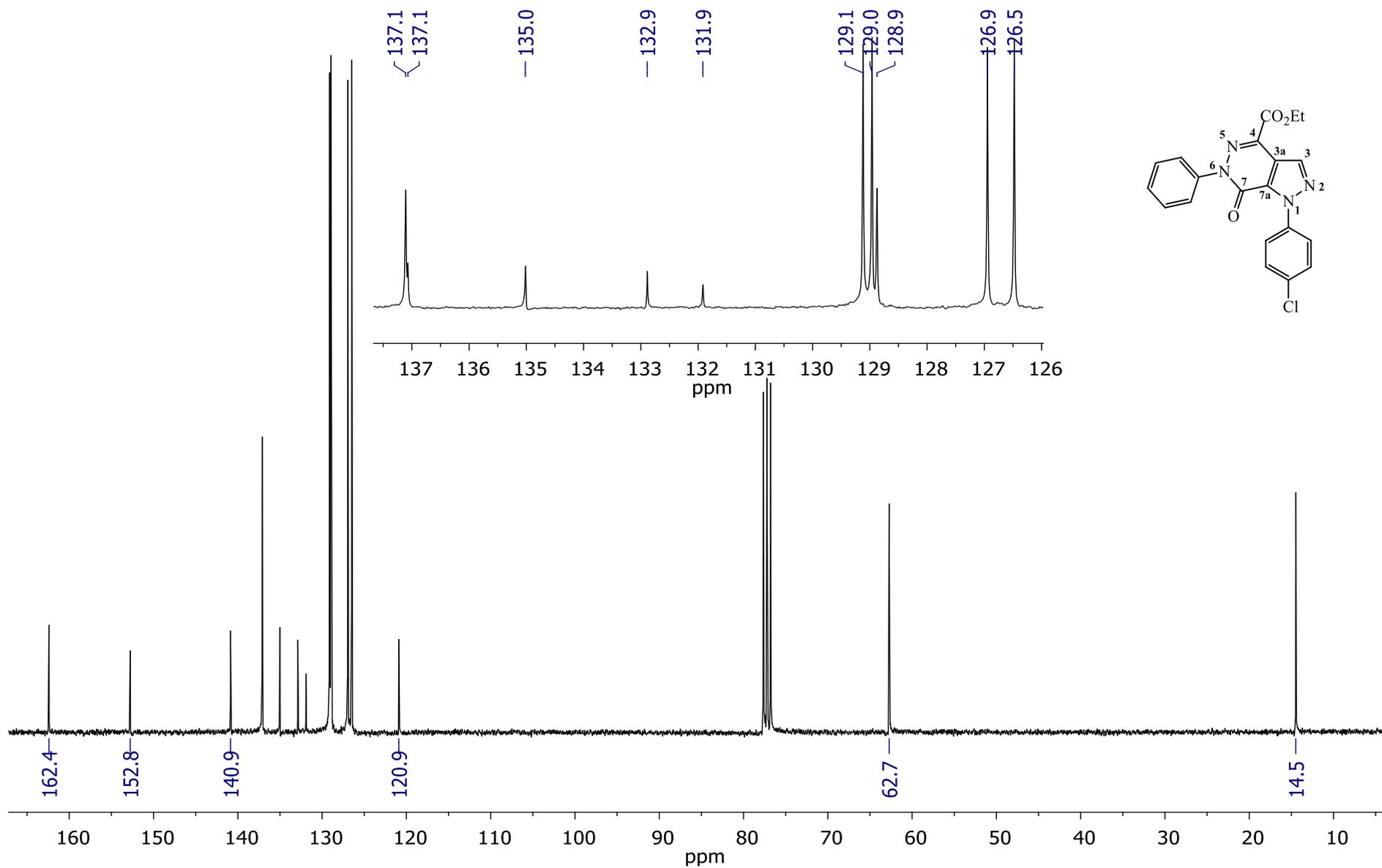


Figura 82. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl₃

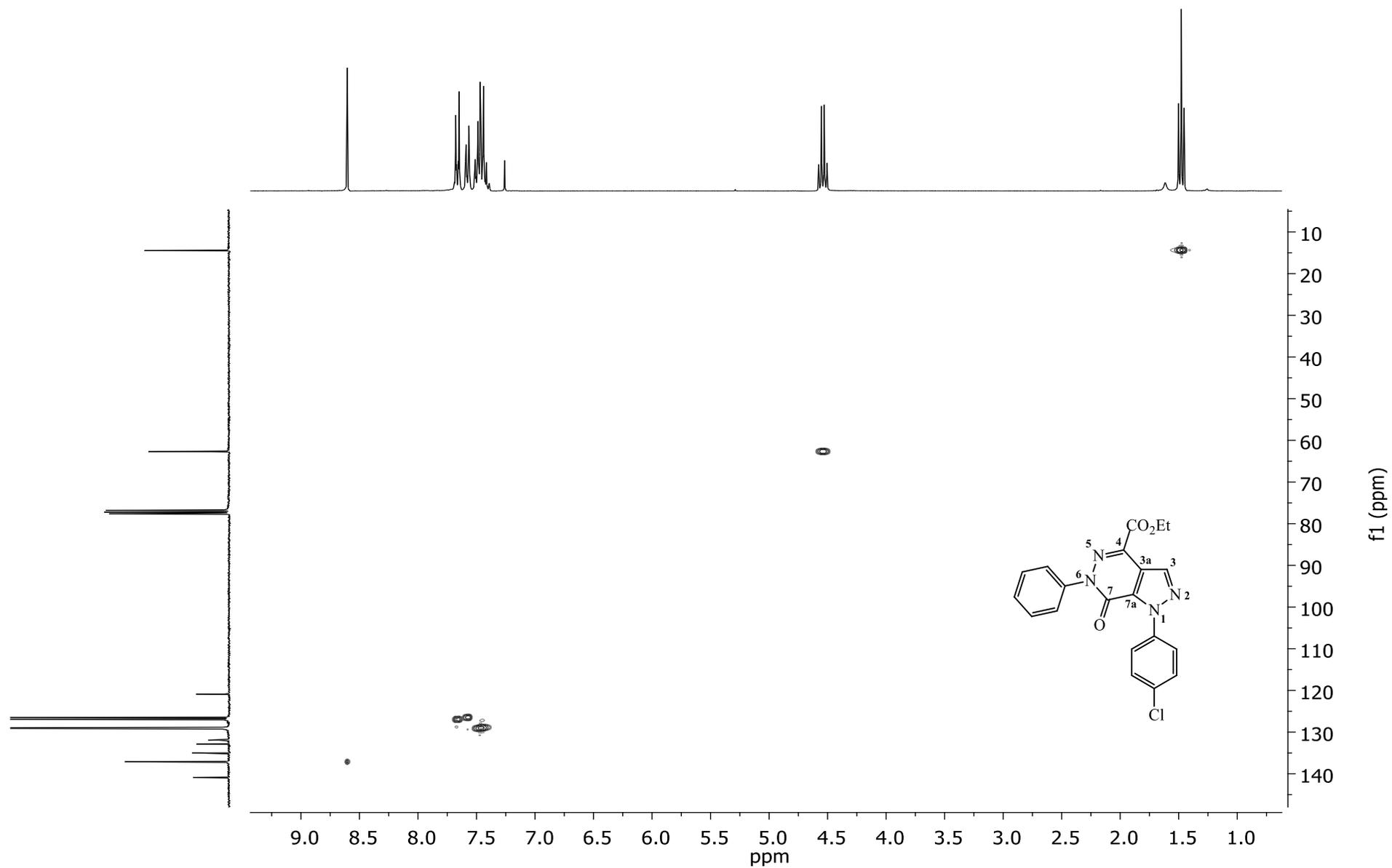


Figura 83. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl₃

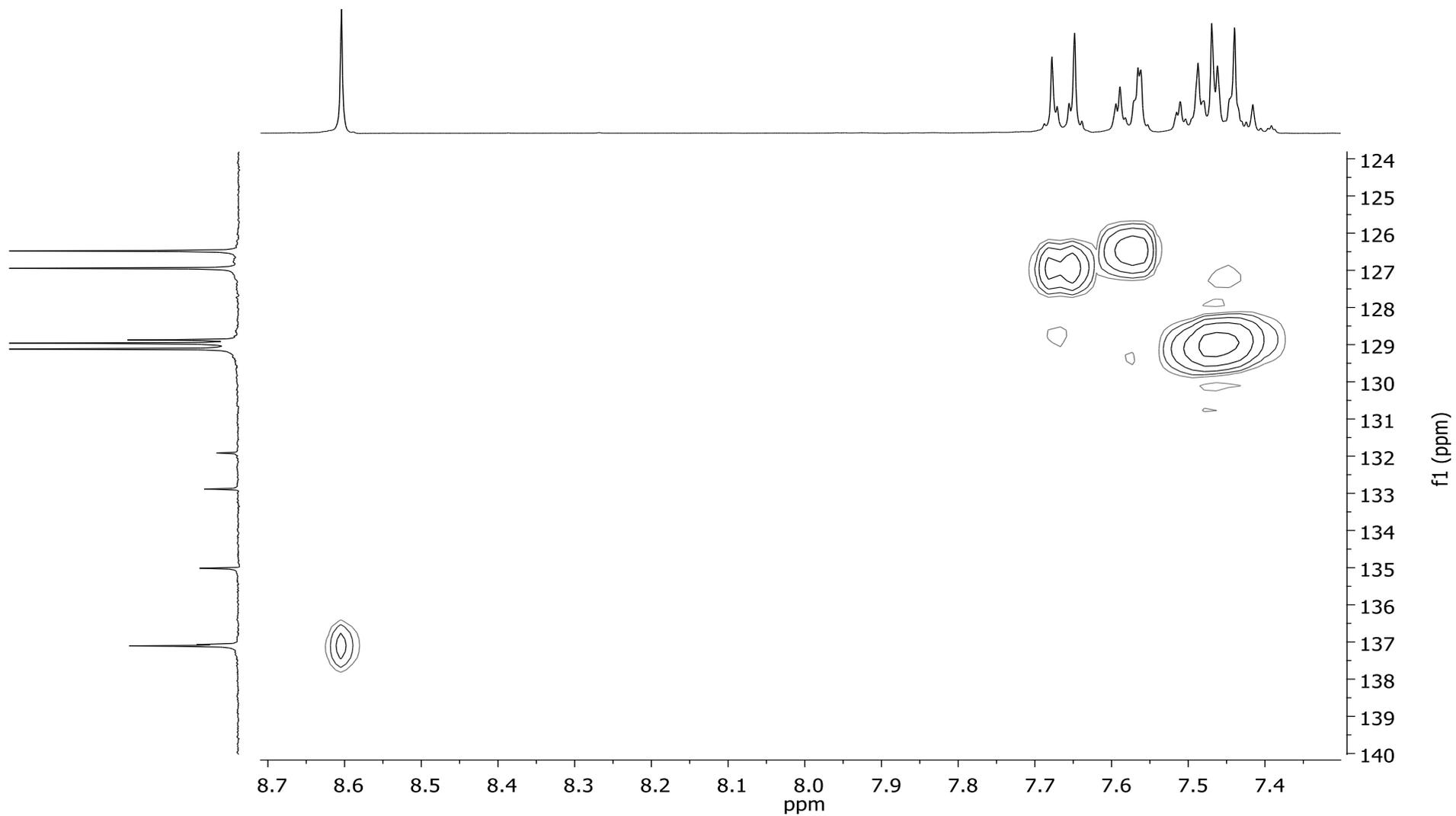


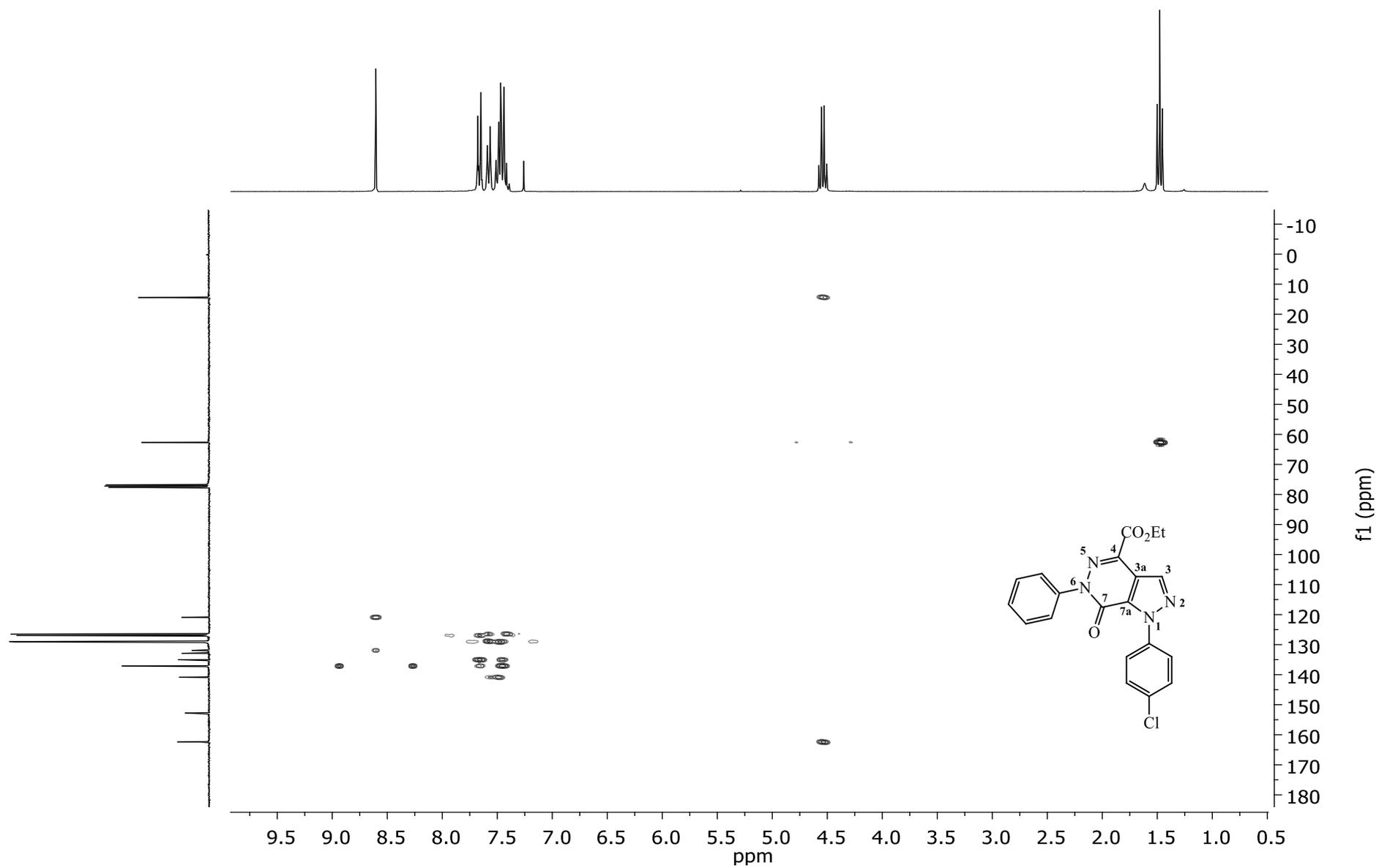
Figura 84. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl₃

Figura 85. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5i**) em CDCl₃

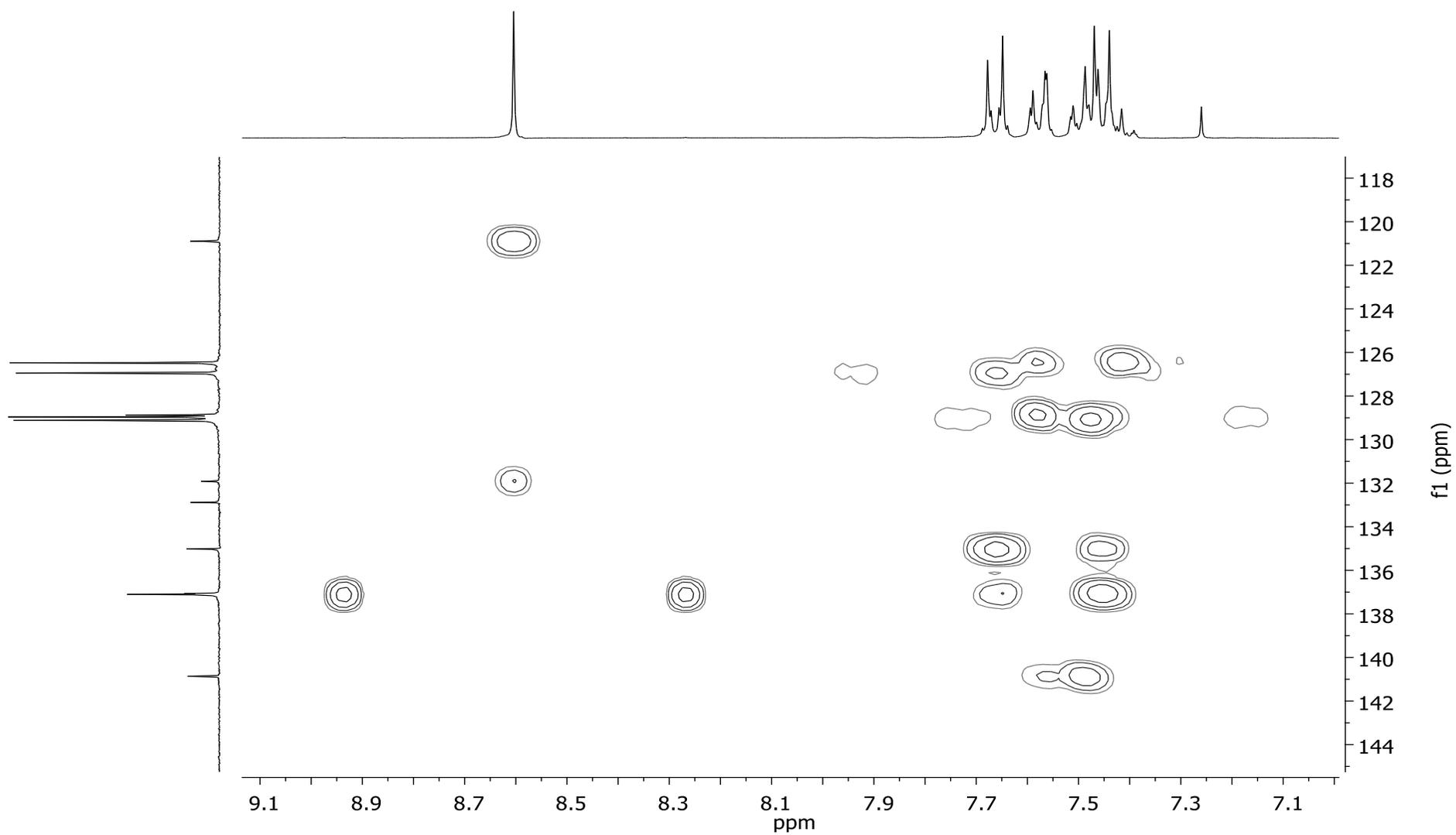


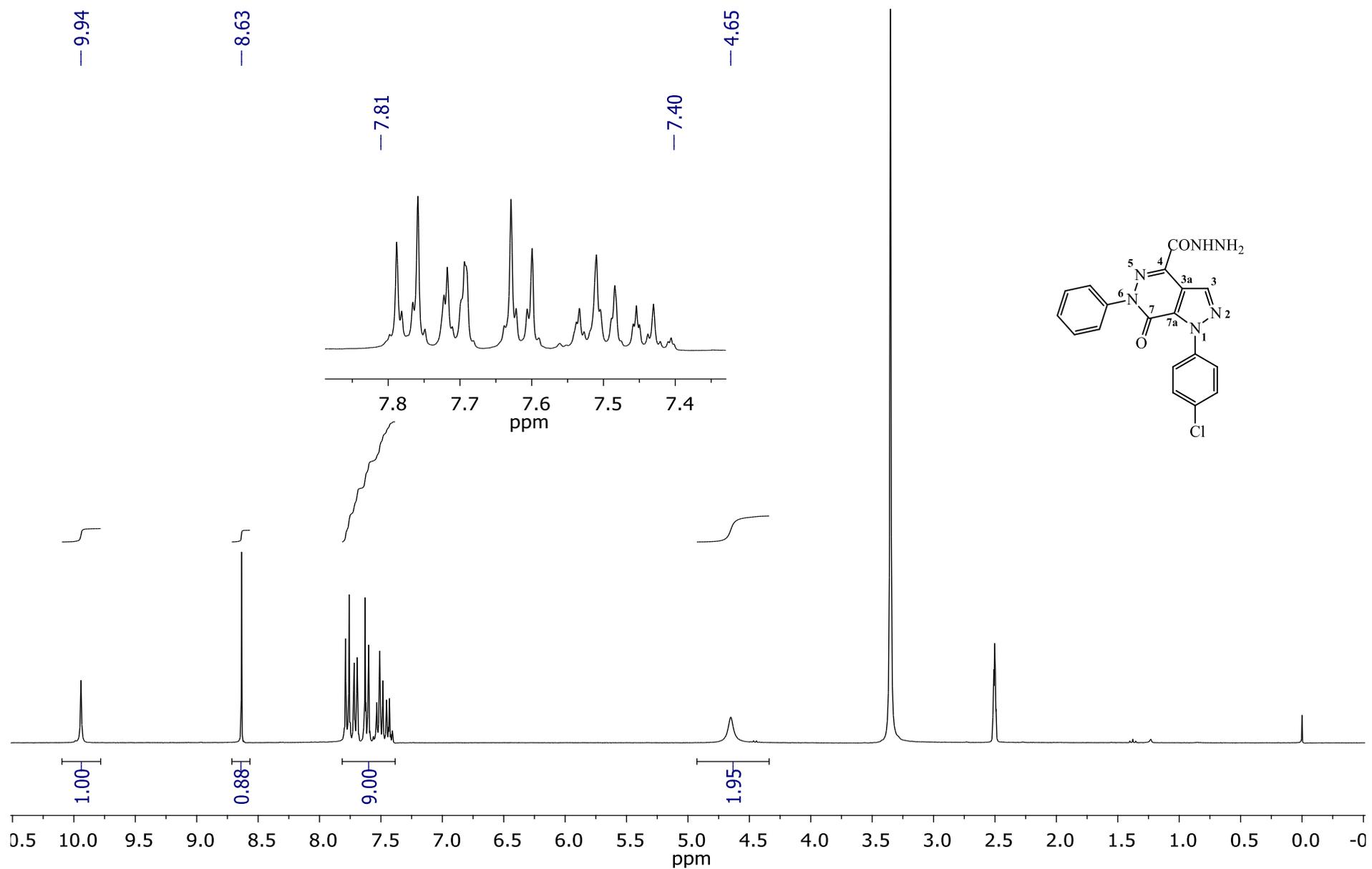
Figura 86. Espectro de RMN de ^1H do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em $\text{DMSO-}d_6$ 

Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em $\text{DMSO-}d_6$

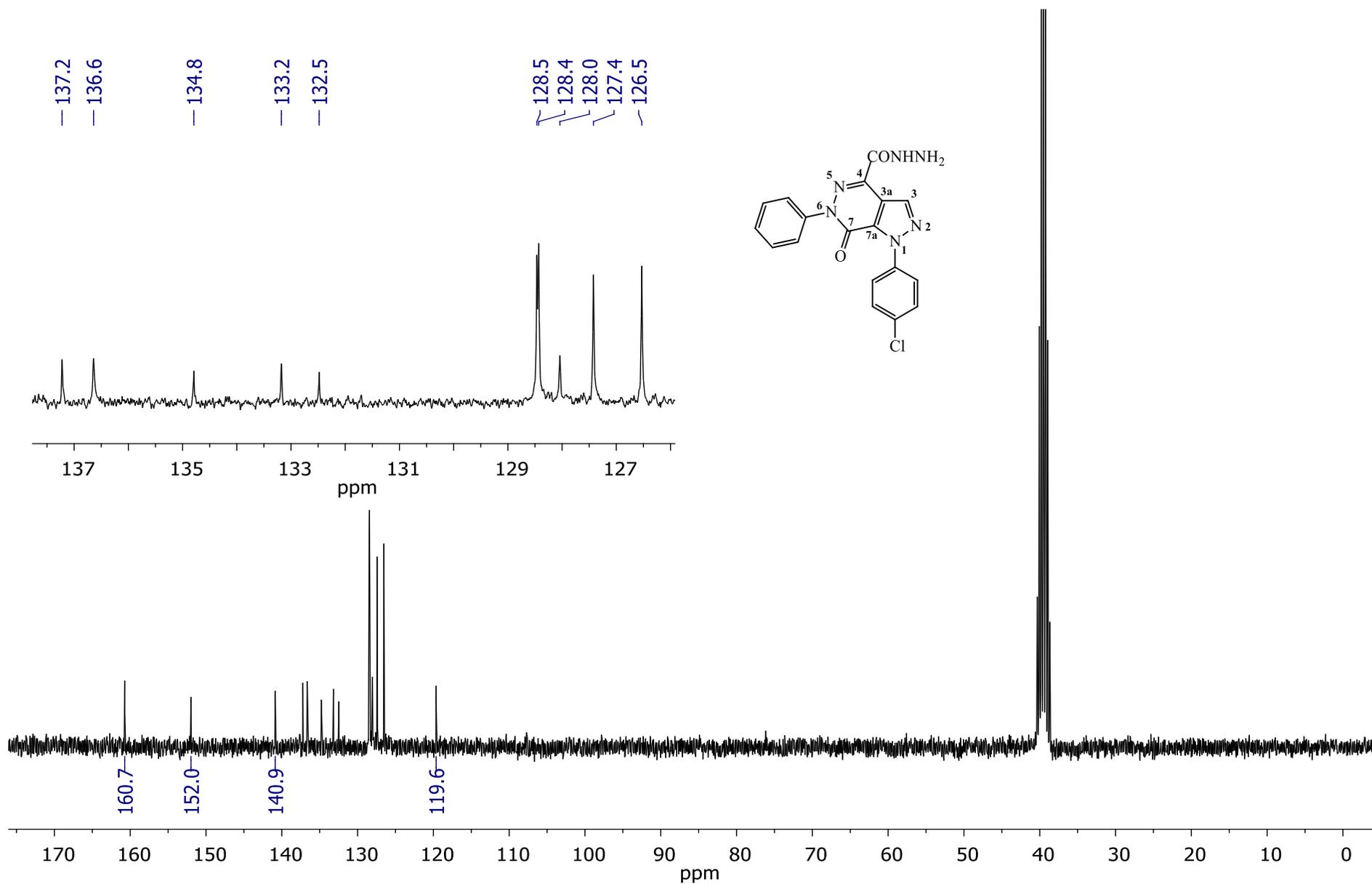


Figura 88. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em DMSO- d_6

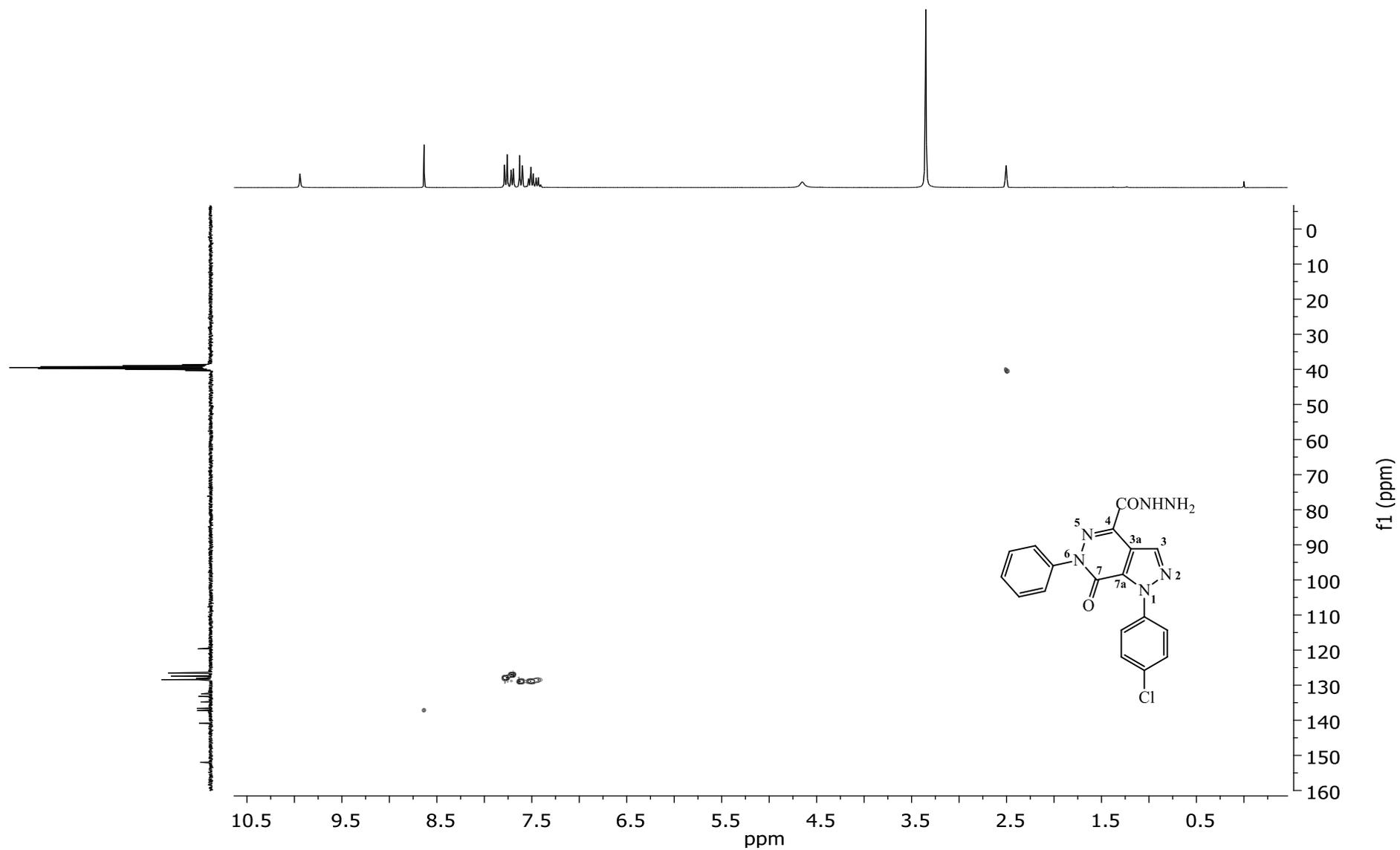


Figura 89. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em DMSO- d_6

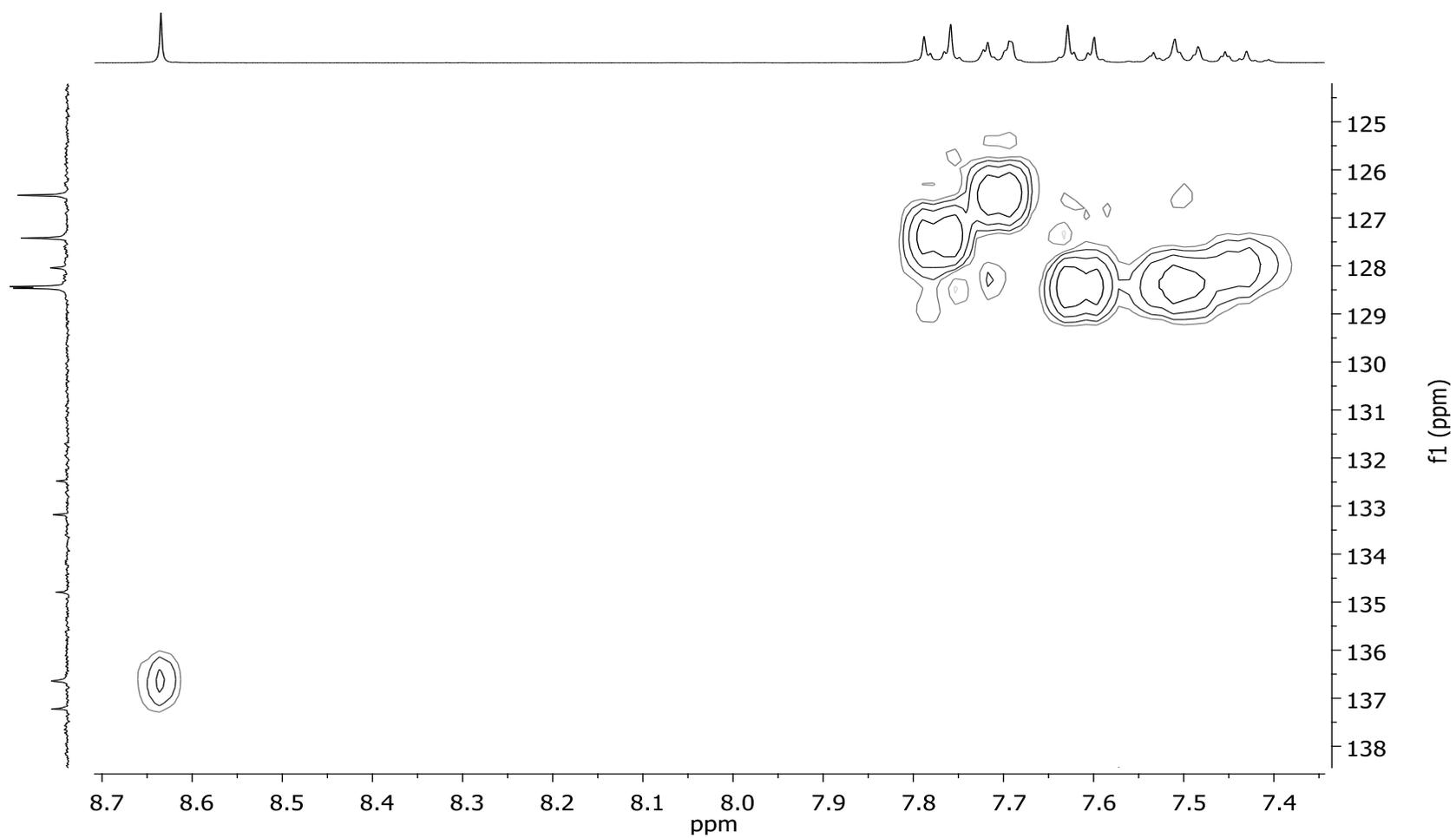


Figura 90. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em DMSO-*d*₆

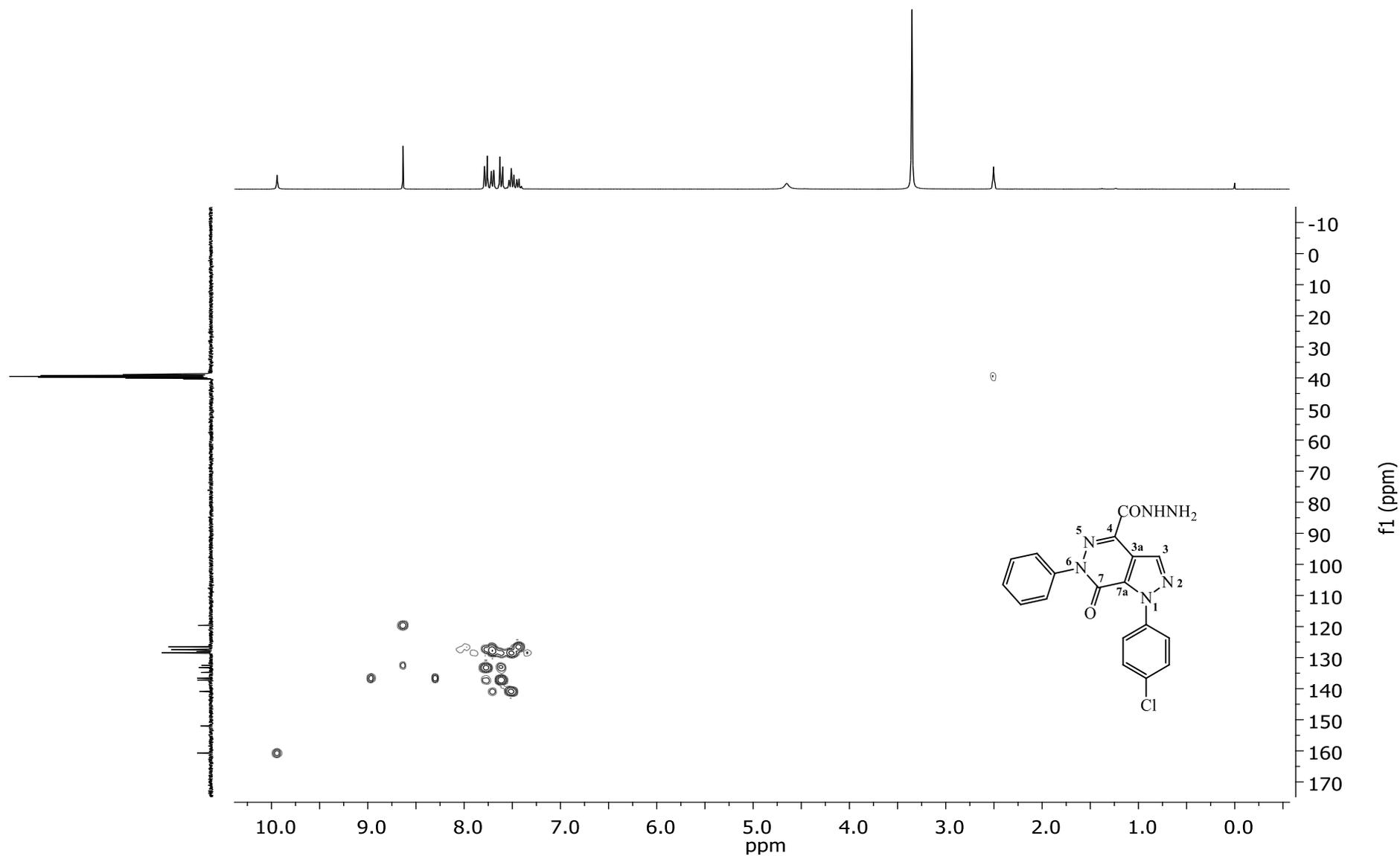


Figura 91. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**) em DMSO- d_6

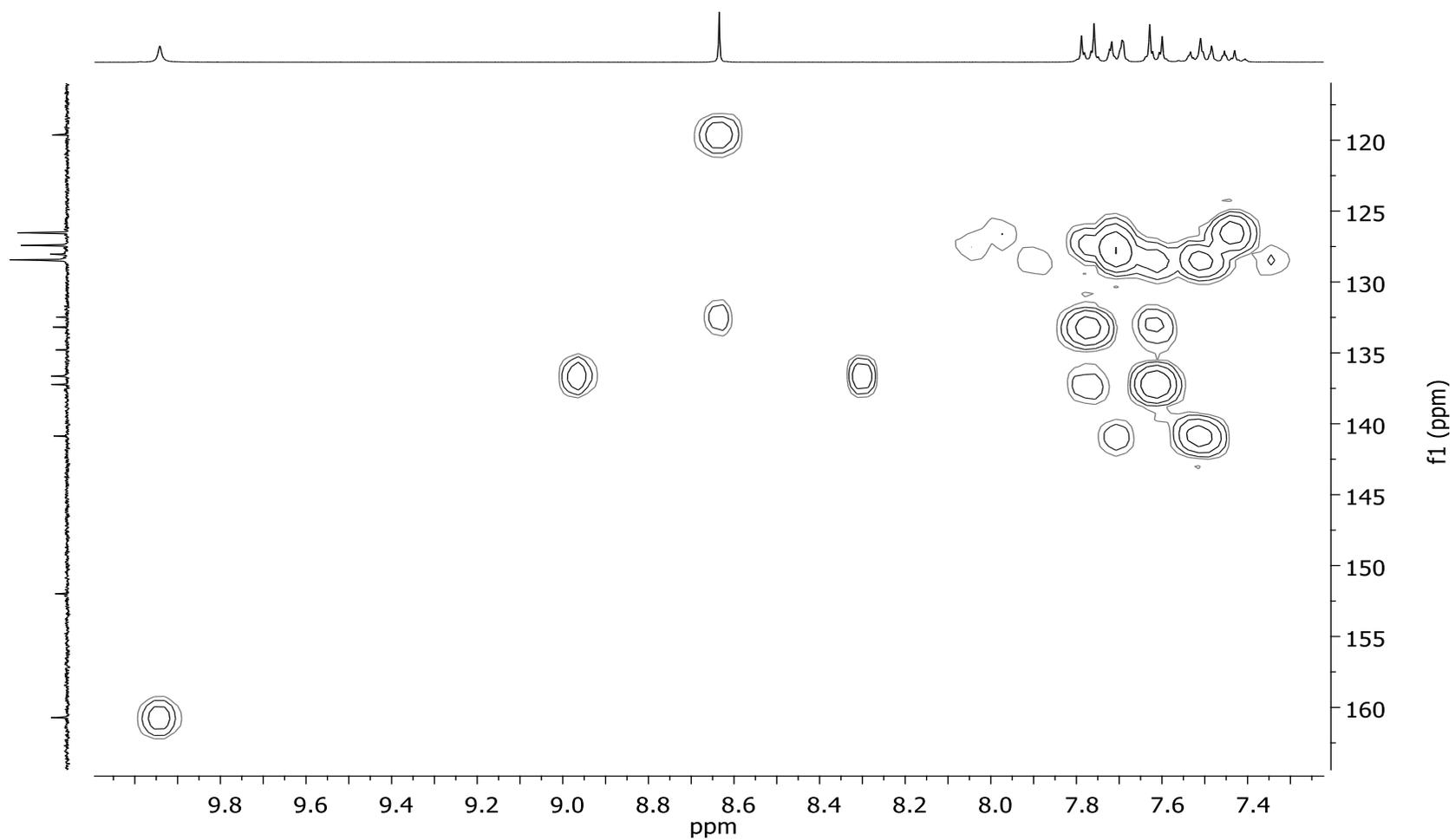


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (7i) em $\text{DMSO-}d_6$

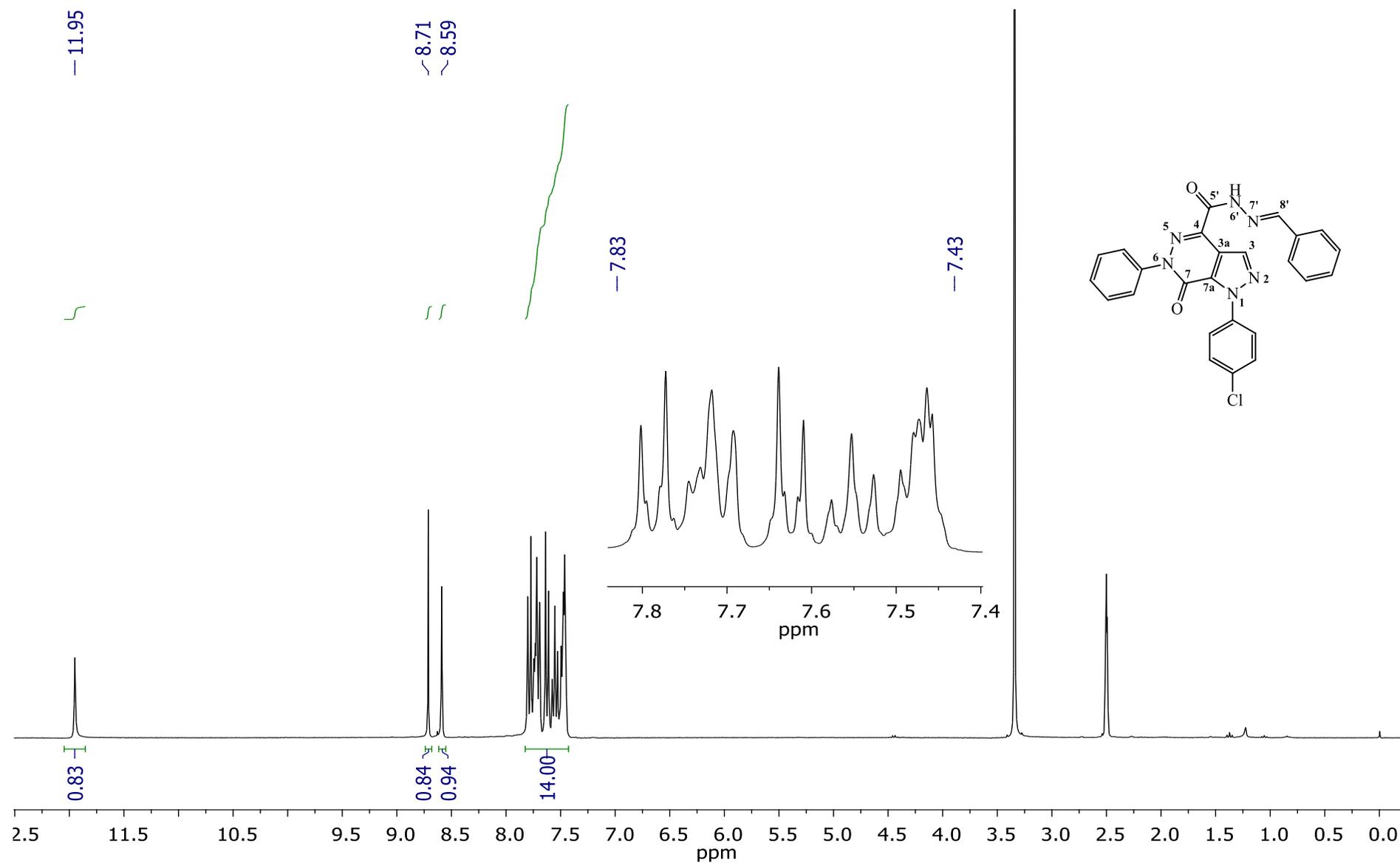


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (7i) em DMSO- d_6

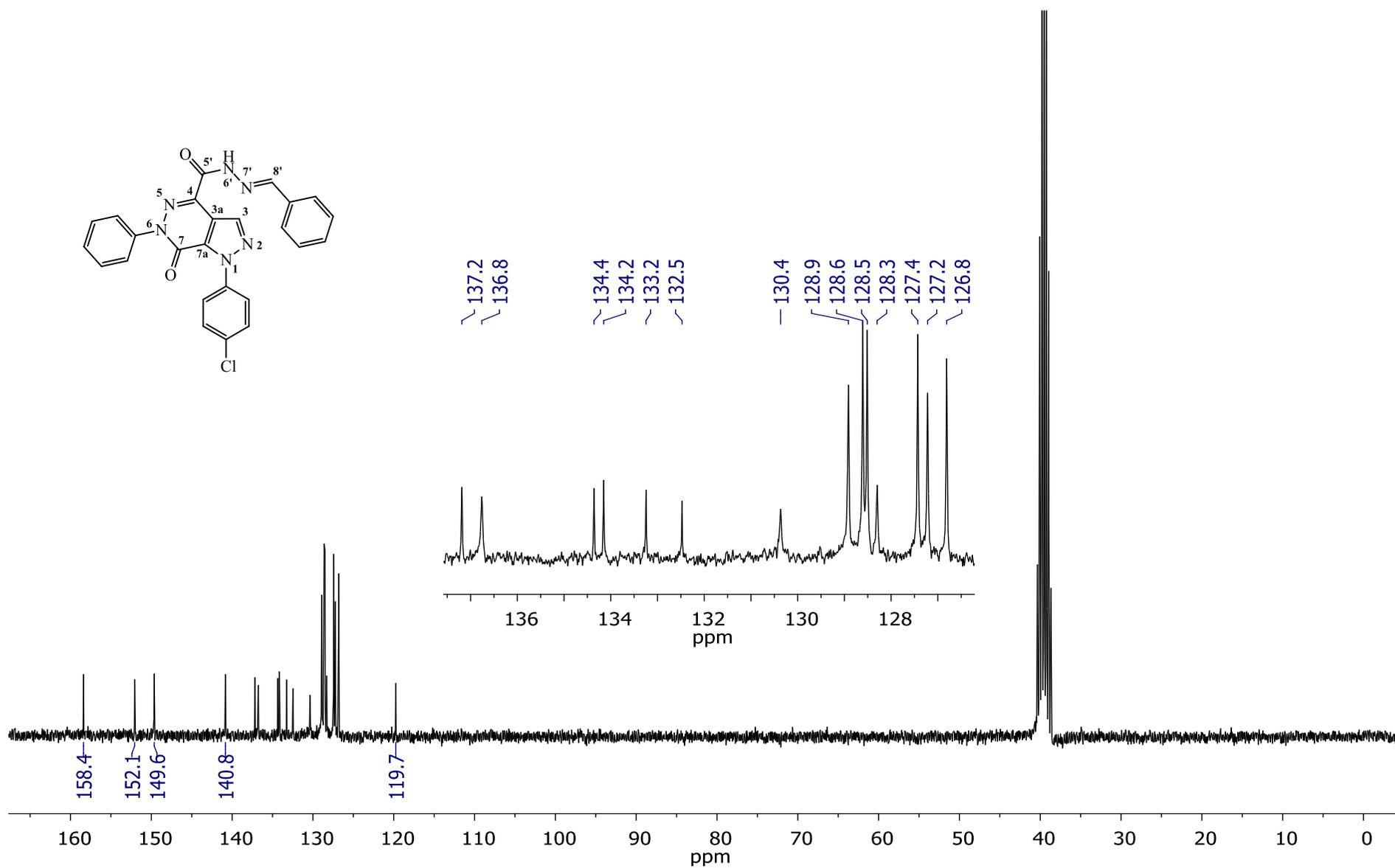


Figura 94. Espectro de RMN 2D NOESY do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6

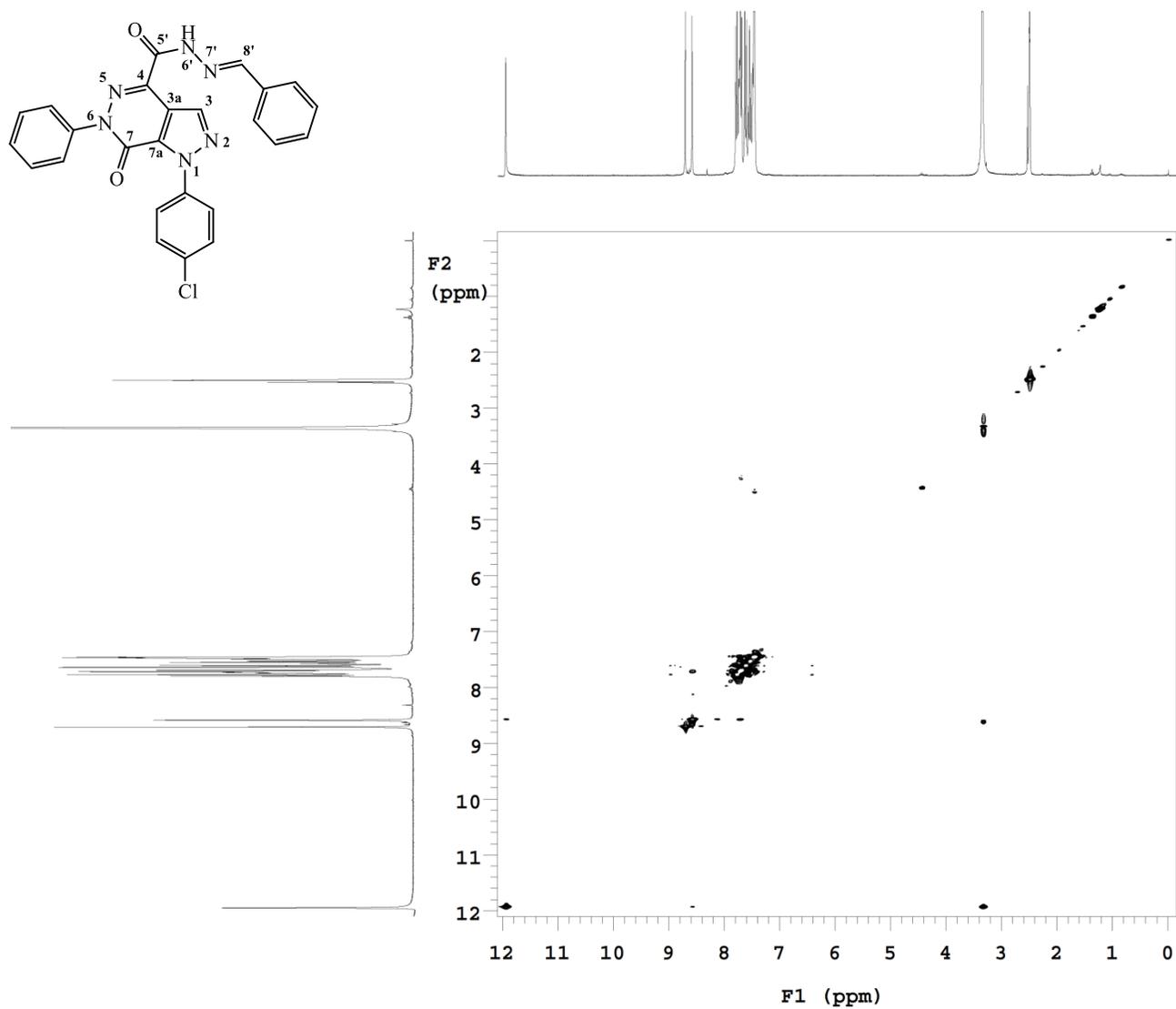


Figura 95. Expansão do espectro de RMN 2D NOESY do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO-*d*₆

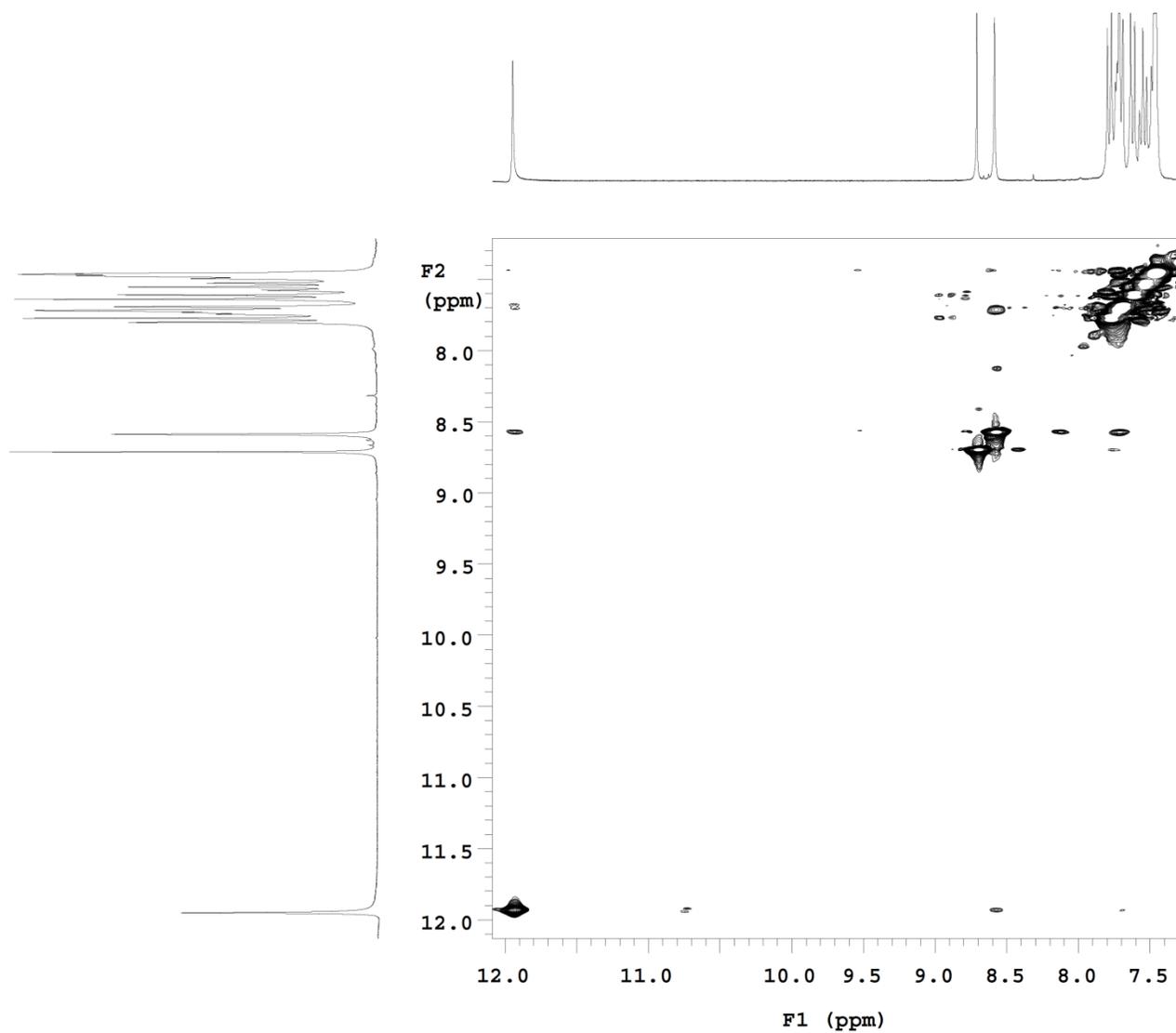


Figura 96. Espectro de RMN 2D HSQC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO-*d*₆

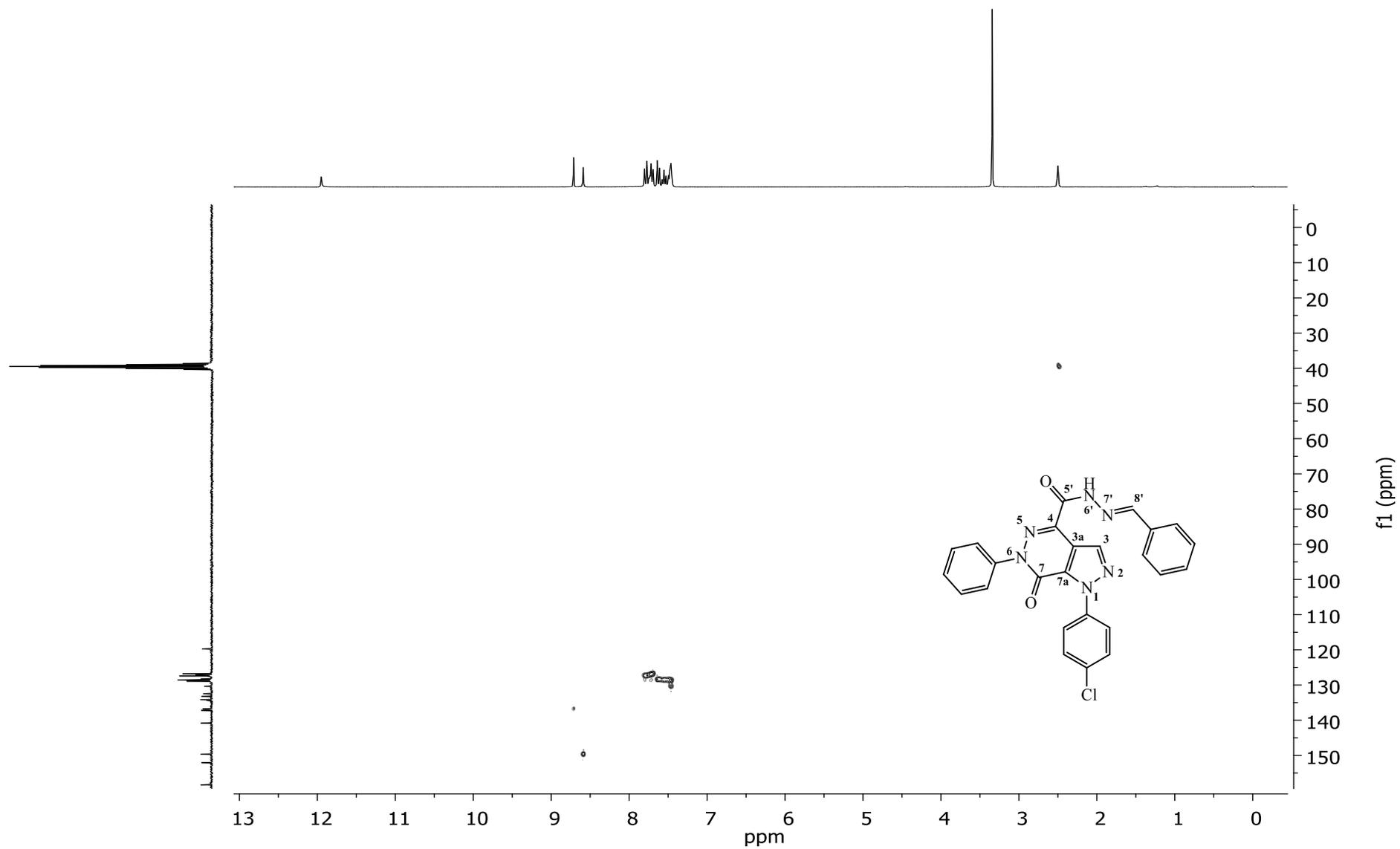


Figura 97. Expansão do espectro de RMN 2D HSQC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO- d_6

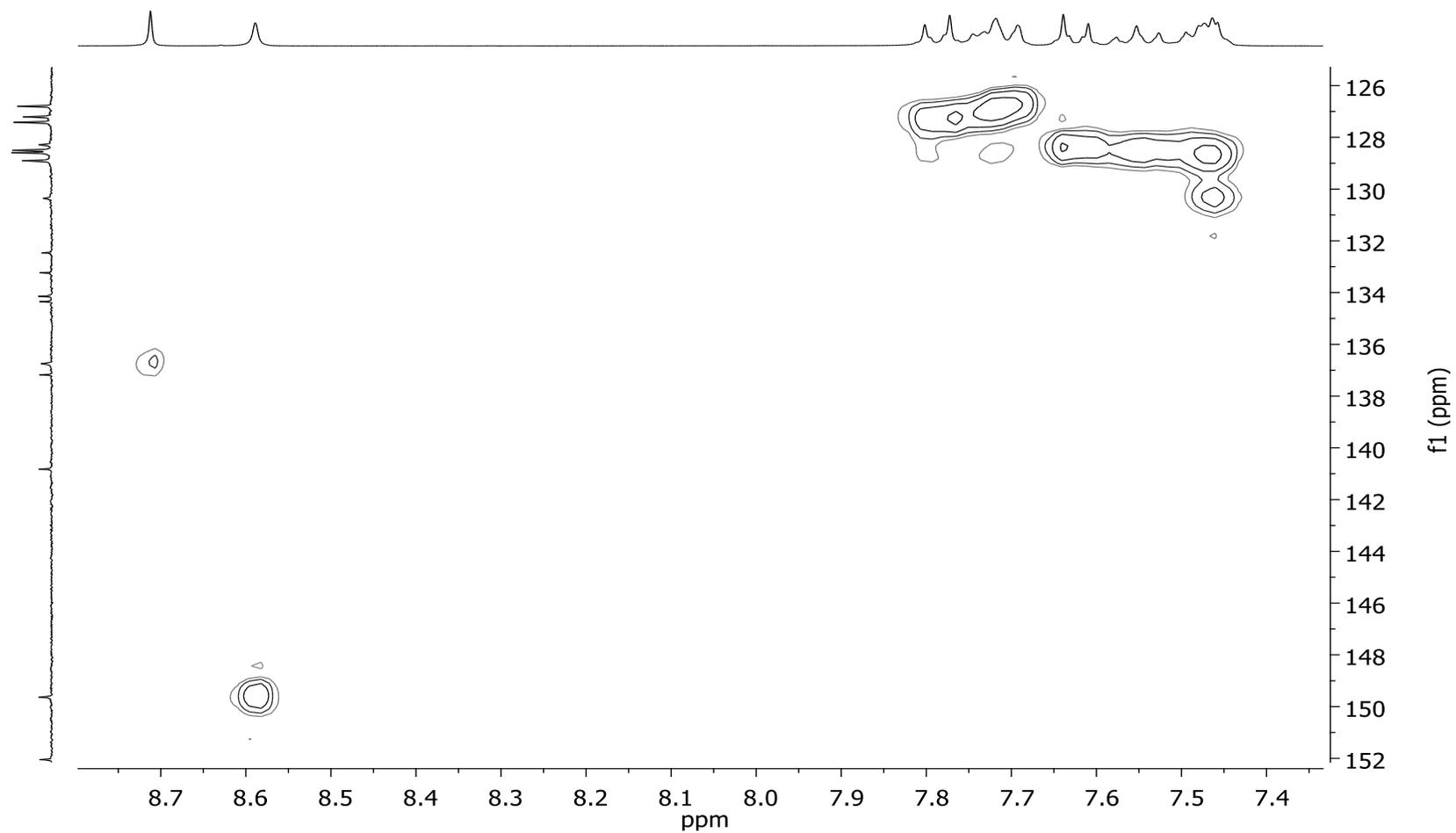


Figura 98. Espectro de RMN 2D HMBC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenohidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO-*d*₆

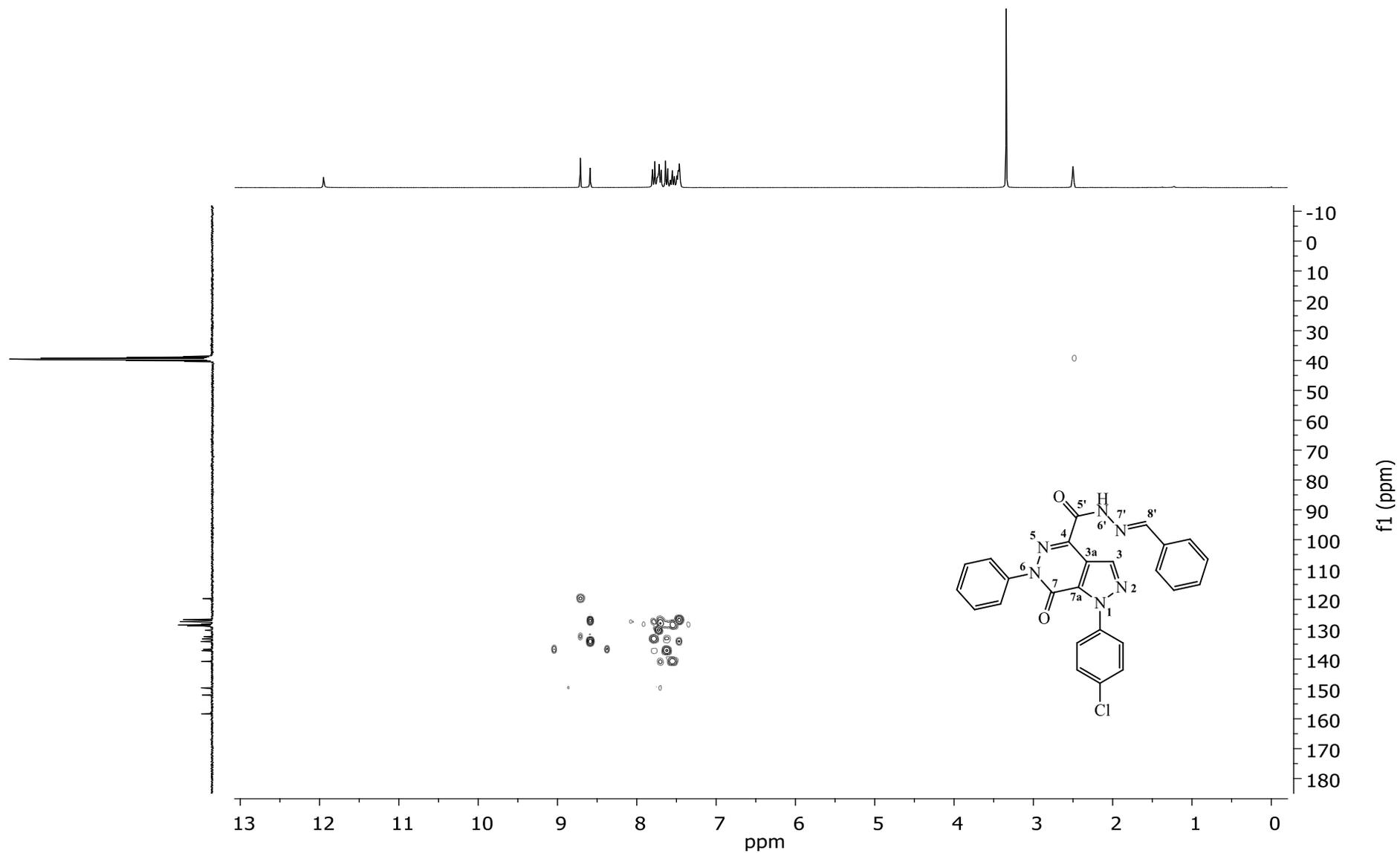
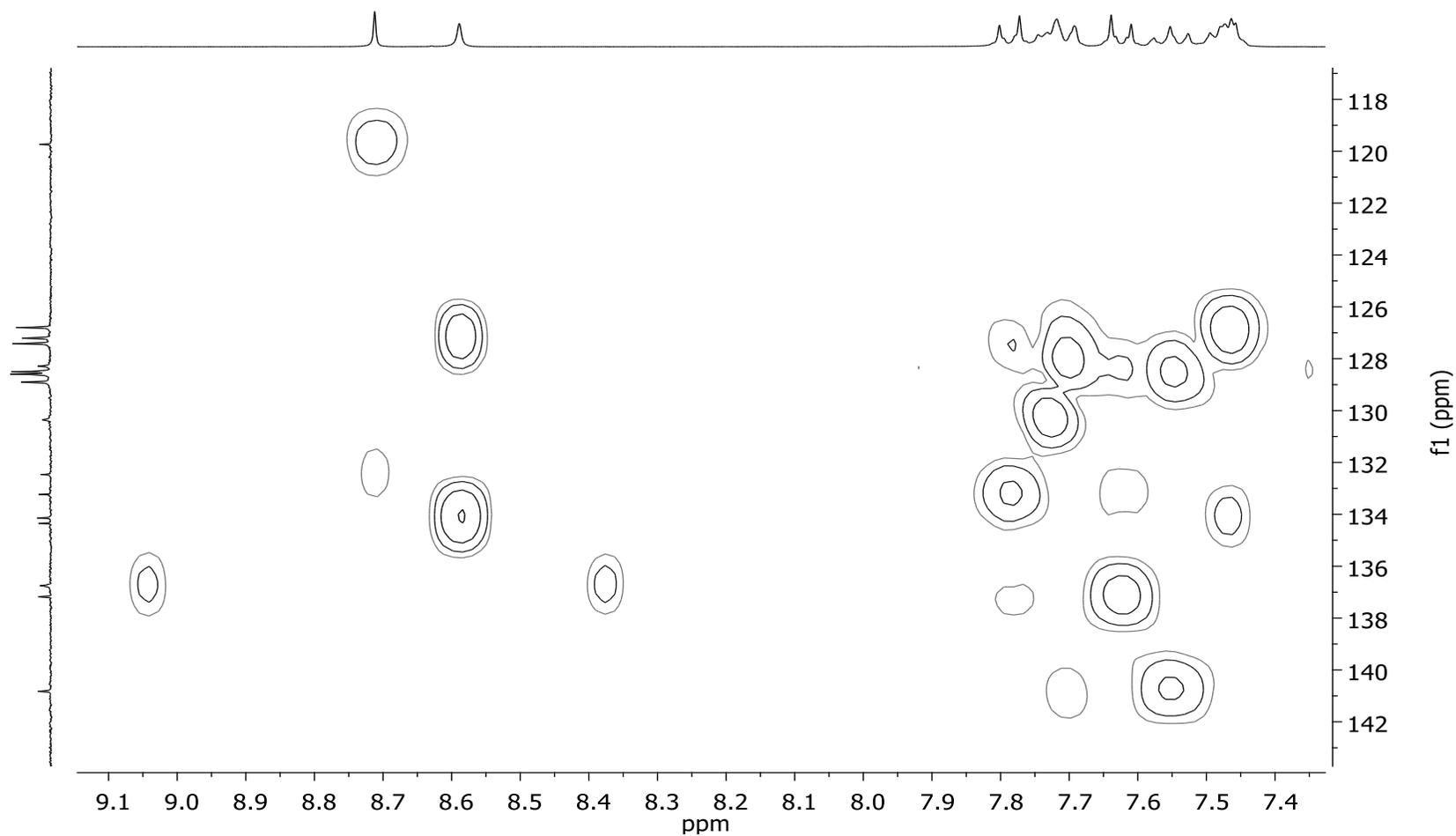


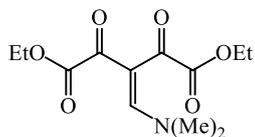
Figura 99. Expansão do espectro de RMN 2D HMBC do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**) em DMSO-*d*₆



ANEXOS II

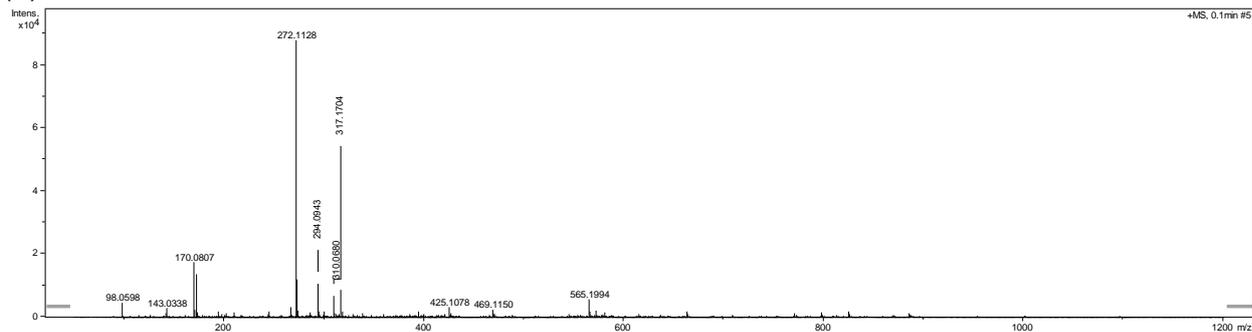
Espectros de Massas de Alta Resolução

Figura 100. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 3-[(dimetilamino)metilideno]-2,4-dioxopentanoato de dietila (**2**)

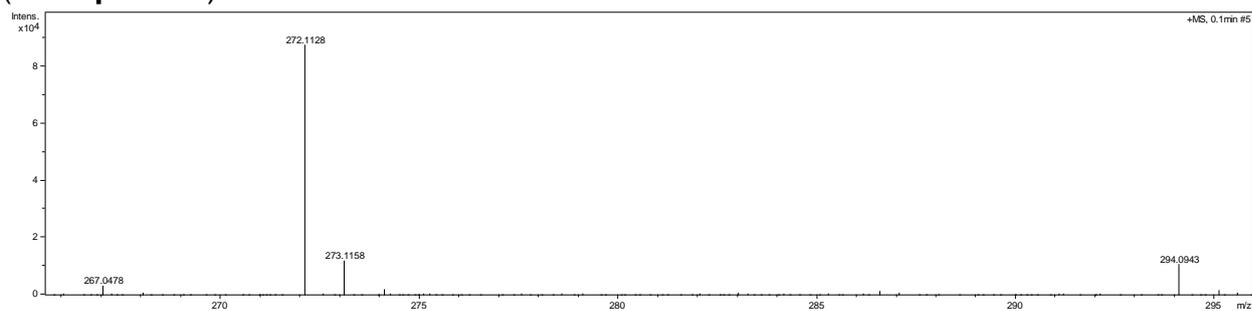


Chemical Formula: $C_{12}H_{17}NO_6$
Exact Mass: 271,1056

(a)



(a - expansão)



(b)

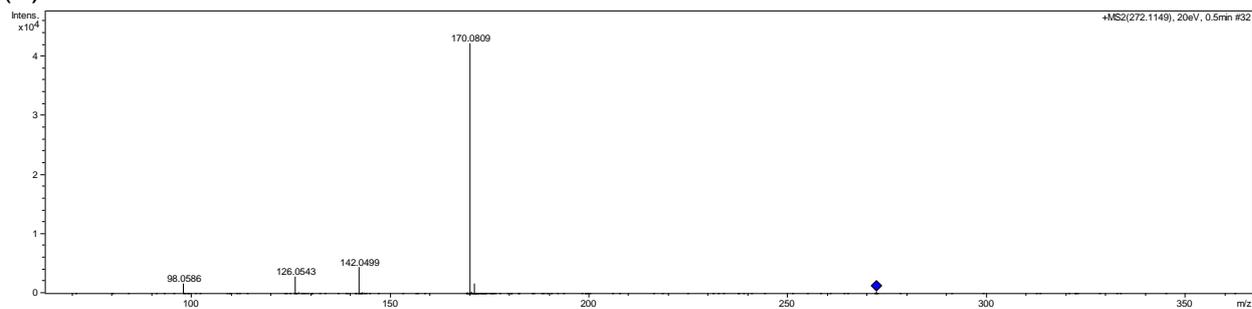
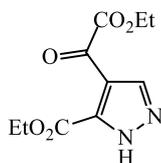


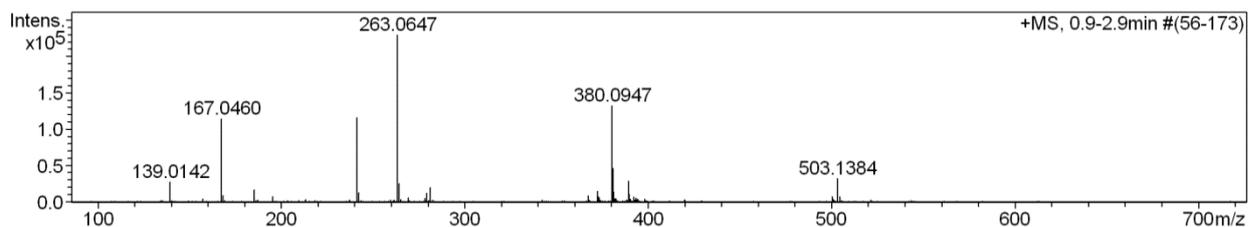
Figura 101. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1*H*-pirazol (**3a**)



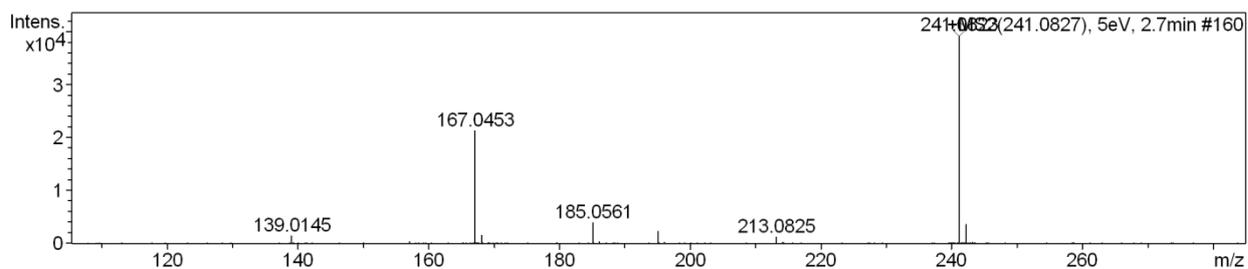
Chemical Formula: C₁₀H₁₂N₂O₅

Exact Mass: 240,0746

(a)



(b)



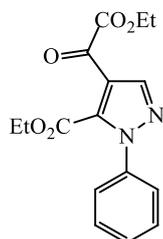
+MS, 0,9-2,9min

#	m/z	I
1	139.0142	26659
2	167.0460	112781
3	168.0481	8853
4	185.0560	16039
5	241.0826	114344
6	242.0847	12561
7	263.0647	228587
8	264.0665	24598
9	279.0382	11560
10	281.0737	18919
11	367.0860	7683
12	372.1054	14013
13	380.0947	132355
14	380.5953	46207
15	381.0962	12975
16	389.0990	27659
17	389.6000	9782
18	500.1309	7094
19	503.1384	32051
20	504.1409	7130

+MS2 (241,0823)

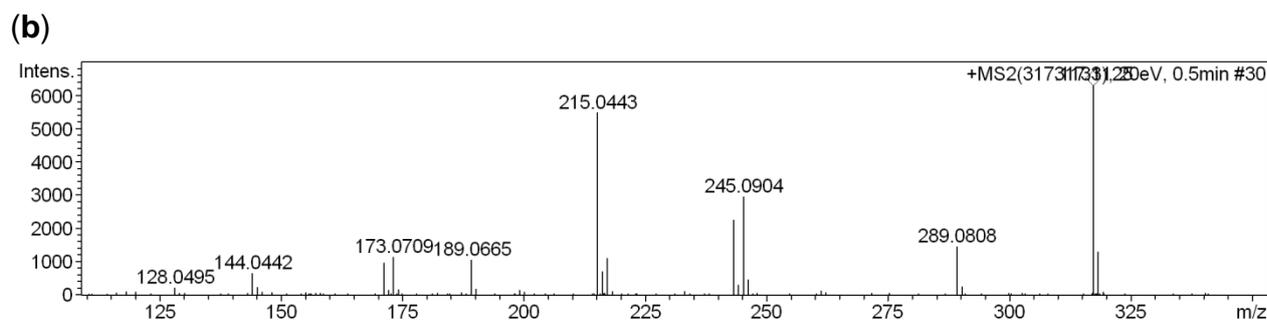
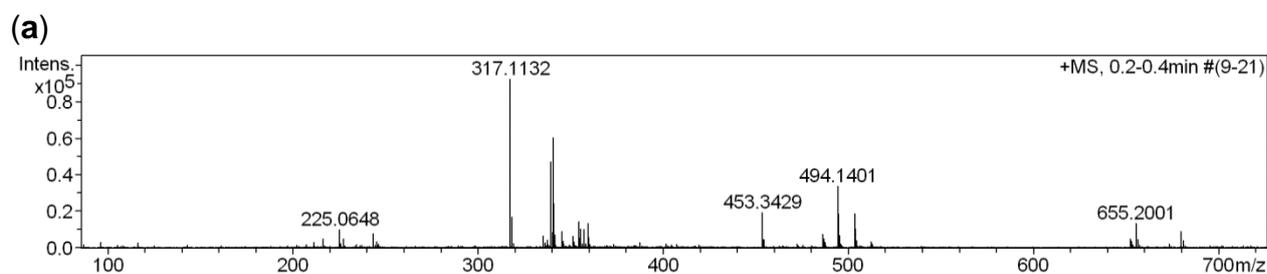
#	m/z	I
1	139.0145	1354
2	140.0211	46
3	157.0248	185
4	167.0453	21127
5	168.0483	1437
6	185.0561	3839
7	186.0572	201
8	195.0402	2208
9	196.0422	120
10	200.0453	52
11	213.0825	1041
12	214.0866	108
13	227.0906	47
14	240.9304	52
15	241.0823	39018
16	242.0850	3444
17	243.0869	146
18	276.8266	46
19	312.0779	50
20	429.5391	43

Figura 102. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(oxo)acetiletoxi]-1-fenil-1*H*-pirazol (**3b**)



Chemical Formula: C₁₆H₁₆N₂O₅

Exact Mass: 316,1059

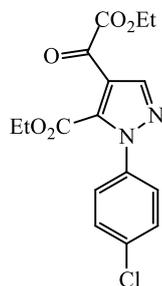


+MS, 0,2-0,4min

+MS2 (317,1125)

#	m/z	I	#	m/z	I
1	225.0648	9728	1	128.0495	190
2	243.0759	7273	2	144.0442	636
3	317.1131	88378	3	145.0743	204
4	318.1161	16167	4	171.0549	940
5	339.0951	45379	5	172.0604	129
6	340.0966	8557	6	173.0709	1112
7	340.2599	59964	7	174.0728	139
8	340.7610	23423	8	189.0665	1028
9	345.0910	8638	9	190.0686	165
10	354.0969	13999	10	215.0443	5453
11	355.0711	9582	11	216.0481	674
12	357.1025	9548	12	217.0670	1085
13	359.2338	12951	13	243.0771	2234
14	453.3430	19224	14	244.0775	273
15	494.1398	31525	15	245.0904	2937
16	494.6409	17397	16	246.0924	428
17	503.1446	17629	17	289.0808	1429
18	503.6461	9785	18	290.0867	233
19	655.2004	12567	19	317.1125	6269
20	679.5092	8701	20	318.1139	1274

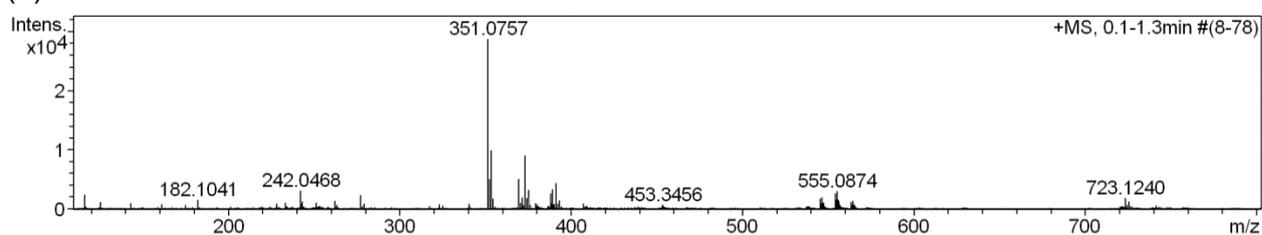
Figura 103. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-1-(4-clorofenil)-4-[(oxo)acetiletoxi]-1H-pirazol (**3c**)



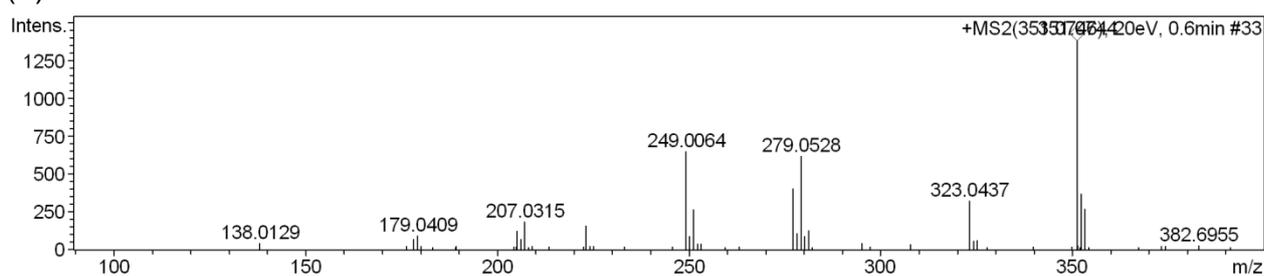
Chemical Formula: $C_{16}H_{15}ClN_2O_5$

Exact Mass: 350,0669

(a)



(b)

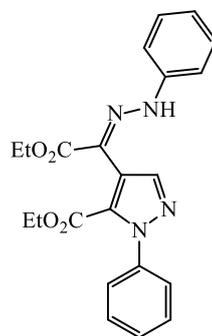


+MS, 0,1-1,3min

+MS2 (351,0754)

#	m/z	I	#	m/z	I
1	87.0278	1400	1	178.0053	65
2	96.0334	3307	2	179.0409	88
3	105.0398	1701	3	205.0157	119
4	116.0501	2588	4	206.0205	67
5	125.0554	1265	5	207.0315	180
6	182.1040	3647	6	223.0279	153
7	242.0469	2185	7	249.0064	647
8	351.0753	12131	8	250.0056	84
9	352.0785	2213	9	251.0261	263
10	353.0732	4171	10	277.0394	398
11	369.0858	2697	11	278.0356	102
12	373.0577	6786	12	279.0528	615
13	374.0602	1225	13	280.0488	83
14	375.0551	2474	14	281.0536	123
15	388.0592	1334	15	323.0437	320
16	389.0390	2739	16	324.0527	54
17	391.0598	2940	17	325.0412	57
18	554.0878	1028	18	351.0744	1377
19	555.0862	1041	19	352.0782	365
20	723.1254	1008	20	353.0704	265

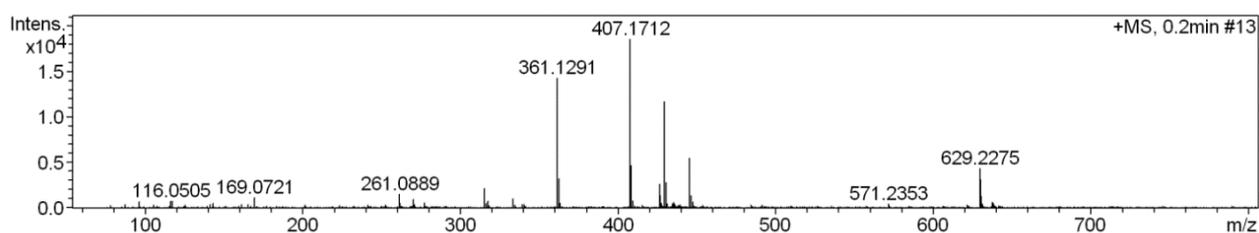
Figura 104. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(1*E*)-2-etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(E)**)



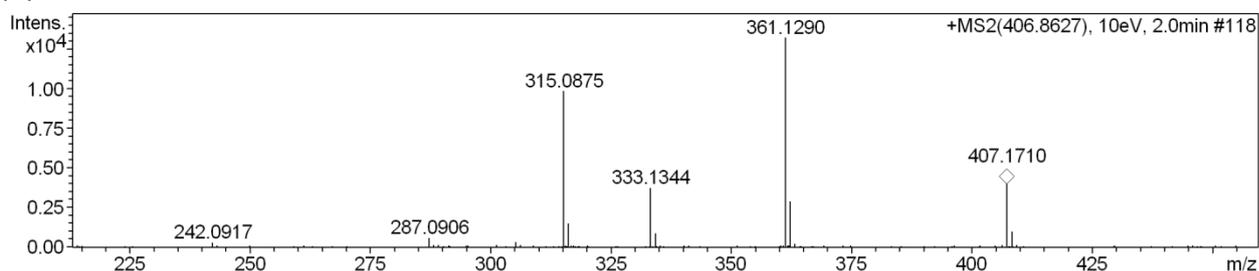
Chemical Formula: C₂₂H₂₂N₄O₄

Exact Mass: 406,1641

(a)



(b)

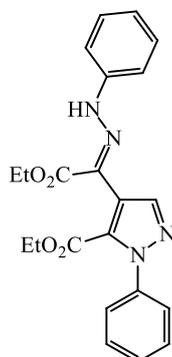


+MS, 0,2min

+MS2 (406,8627)

#	m/z	I	#	m/z	I
1	169.0721	1044	1	92.0501	293
2	261.0889	1470	2	105.0424	56
3	315.0873	2085	3	214.0563	81
4	333.1340	911	4	242.0917	204
5	361.1291	14186	5	287.0906	512
6	362.1317	3130	6	288.0967	82
7	407.1712	18489	7	289.1037	84
8	408.1736	4574	8	305.1036	240
9	426.1455	2484	9	306.0981	81
10	426.6463	1257	10	315.0875	9785
11	429.1528	11596	11	316.0914	1446
12	430.1555	2678	12	333.1344	3660
13	445.1265	5393	13	334.1369	798
14	446.1285	1281	14	361.1290	13145
15	629.2275	4245	15	362.1324	2833
16	629.7281	3093	16	363.1380	157
17	630.2297	1287	17	406.1572	56
18	835.3158	8380	18	407.1710	3962
19	836.3190	4028	19	408.1724	934
20	837.3198	1033	20	409.1778	69

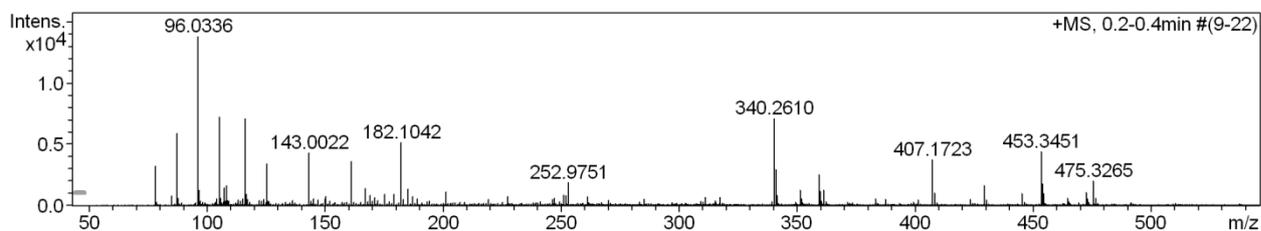
Figura 105. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 5-carboxietil-4-[(1*Z*)-2 etoxi-2-oxo-feniletanohidrazonil]-1-fenil-1*H*-pirazol (**4b(Z)**)



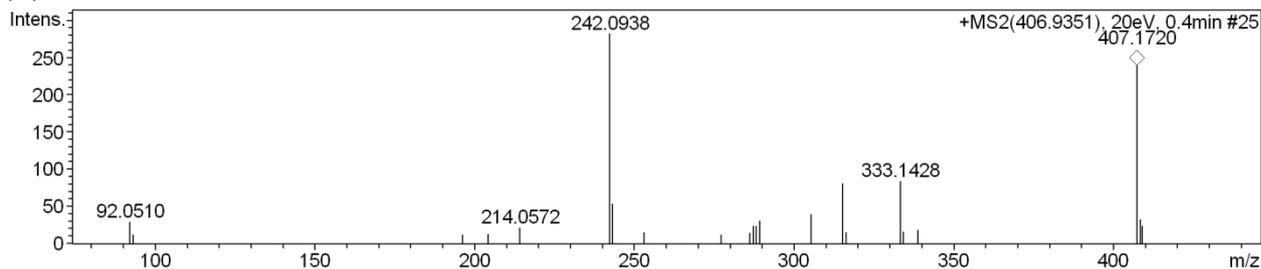
Chemical Formula: C₂₂H₂₂N₄O₄

Exact Mass: 406,1641

(a)



(b)



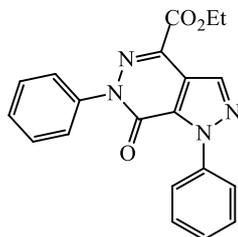
+MS, 0,2-0,4min

#	m/z	I
1	78.0226	3091
2	87.0279	5965
3	96.0337	14012
4	105.0395	7017
5	108.0605	1661
6	116.0501	7275
7	125.0554	3445
8	143.0023	4474
9	161.0128	3673
10	182.1043	5720
11	252.9750	1790
12	340.2606	7696
13	340.7629	3114
14	351.2505	1332
15	359.2357	2800
16	407.1721	3992
17	429.1541	1773
18	453.3455	5108
19	453.8473	2022
20	475.3266	2467

+MS2 (406,9351)

#	m/z	I
1	92.0510	28
2	204.1096	12
3	214.0572	20
4	242.0938	281
5	243.0868	52
6	252.9742	14
7	285.9451	13
8	287.0966	23
9	288.0940	23
10	289.0986	30
11	305.1019	38
12	315.0908	80
13	316.0988	14
14	333.1428	83
15	334.1179	15
16	338.5520	17
17	407.1720	239
18	408.1828	31
19	408.7356	23
20	547.9252	24

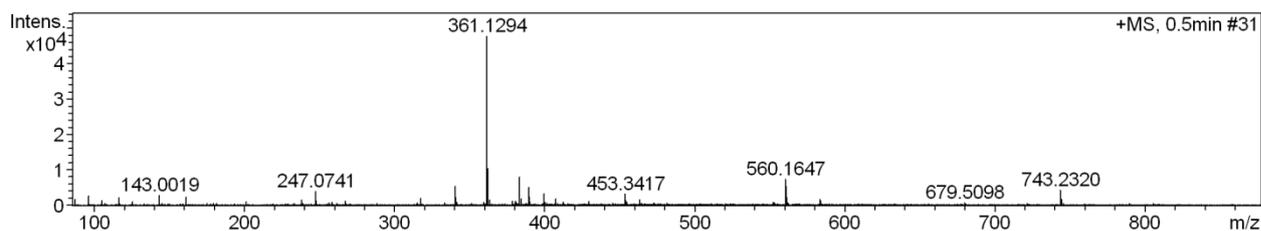
Figura 106. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1,6-difenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5b**)



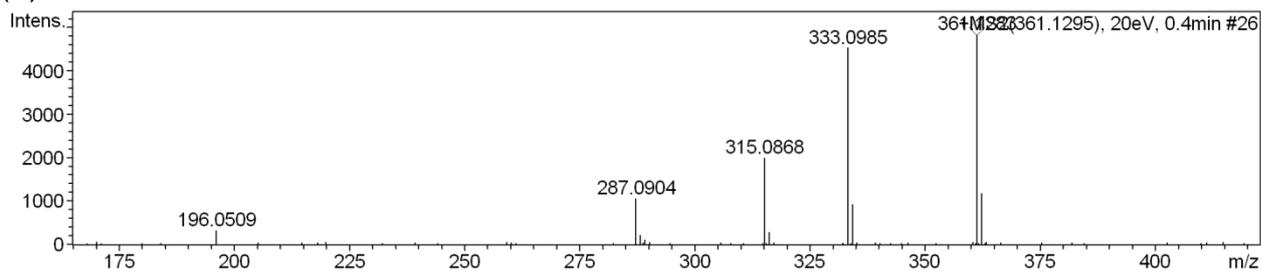
Chemical Formula: C₂₀H₁₆N₄O₃

Exact Mass: 360,1222

(a)

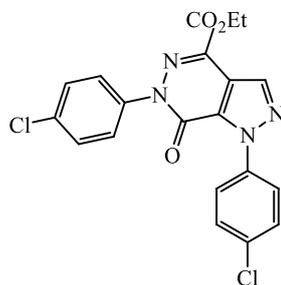


(b)



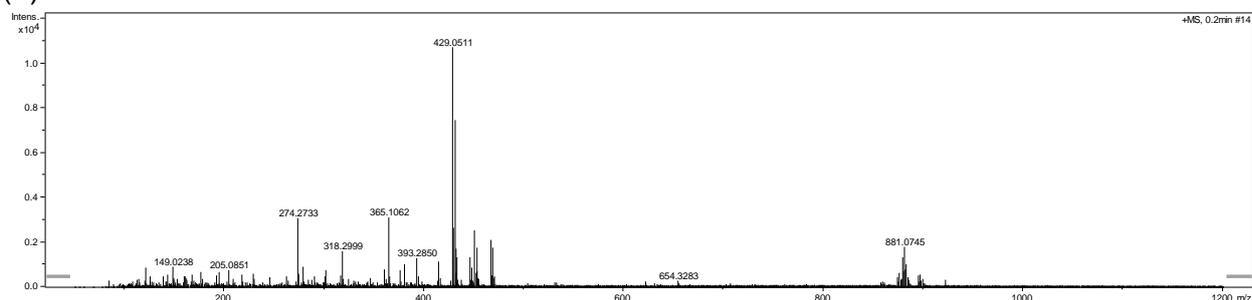
+MS, 0,5min			+MS2 (361,1295)		
#	m/z	I	#	m/z	I
1	96.0334	2473	1	84.3009	44
2	116.0501	2412	2	93.0347	80
3	143.0024	3434	3	170.0705	56
4	161.0125	2637	4	196.0509	301
5	247.0735	4314	5	219.8807	38
6	340.2579	5954	6	259.1035	35
7	361.1296	64111	7	287.0904	1042
8	362.1322	13417	8	288.0957	201
9	383.1108	9299	9	289.1067	89
10	389.1079	5421	10	290.1100	38
11	399.0852	3947	11	315.0868	1974
12	407.1709	7224	12	316.0903	272
13	429.1521	3981	13	333.0985	4509
14	445.1205	2416	14	334.1003	912
15	453.3461	3686	15	360.2293	46
16	560.1645	7739	16	361.1283	4809
17	560.6649	5083	17	362.1312	1168
18	583.1838	4349	18	363.1362	42
19	583.6874	3305	19	414.5874	41
20	743.2326	4108	20	607.1525	34

Figura 107. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1,6-bis(4-clorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5c**)

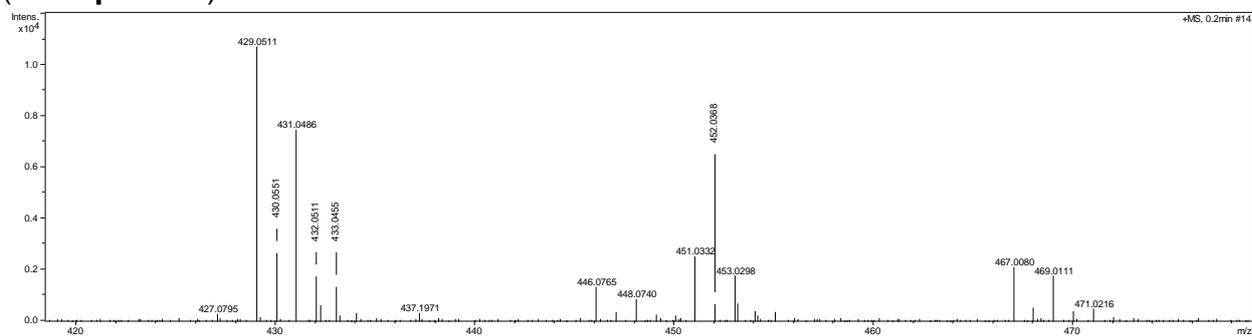


Chemical Formula: $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O_3$
Exact Mass: 428,0443

(a)



(a - expansão)



(b)

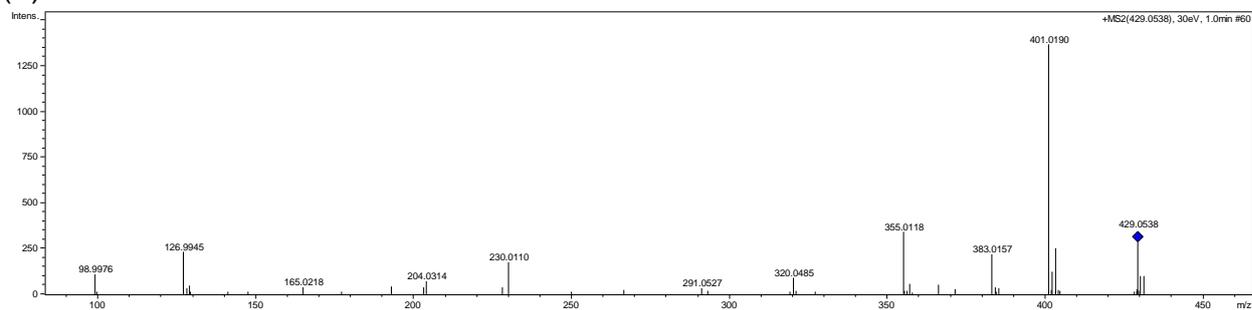
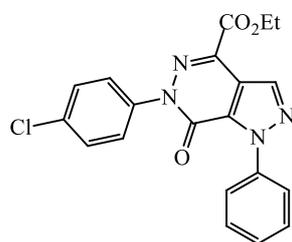


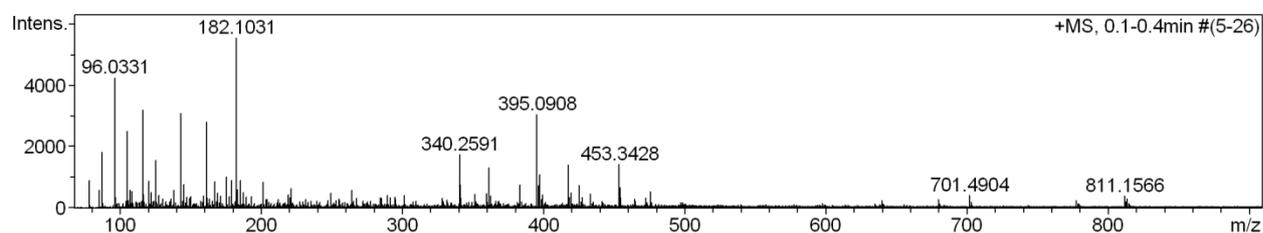
Figura 108. (a) Espectros de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-6-(4-clorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5e**)



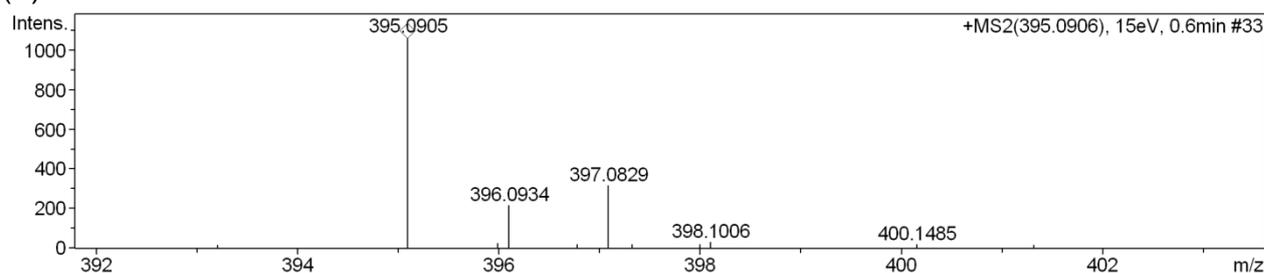
Chemical Formula: C₂₀H₁₅ClN₄O₃

Exact Mass: 394,0833

(a)

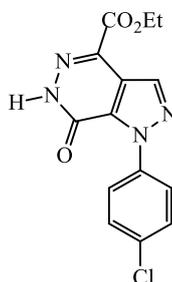


(b)



+MS, 0,1-0,4min			+MS2 (395,0906)		
#	m/z	I	#	m/z	I
1	78.0226	909	1	326.0551	79
2	87.0274	1807	2	335.1028	26
3	96.0333	4482	3	337.0634	32
4	105.0391	2460	4	349.0457	78
5	116.0494	3136	5	359.2435	55
6	120.0483	891	6	367.0543	159
7	125.0549	1513	7	369.0550	43
8	143.0017	3008	8	378.5149	27
9	161.0119	2821	9	381.6283	37
10	166.9690	859	10	381.8785	34
11	175.0191	1004	11	386.6370	28
12	182.1031	5590	12	395.0905	1055
13	184.9783	882	13	396.0934	213
14	201.0436	885	14	397.0829	313
15	340.2596	1775	15	398.1006	27
16	361.1291	1370	16	443.6980	37
17	395.0913	3047	17	613.7017	28
18	397.0900	1087	18	669.1284	27
19	417.0731	1391	19	985.1355	31
20	453.3442	1389	20	1101.6617	28

Figura 109. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do carboxietil-1-(4-clorofenil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5f**)



Chemical Formula: $C_{14}H_{11}ClN_4O_3$

Exact Mass: 318,0520

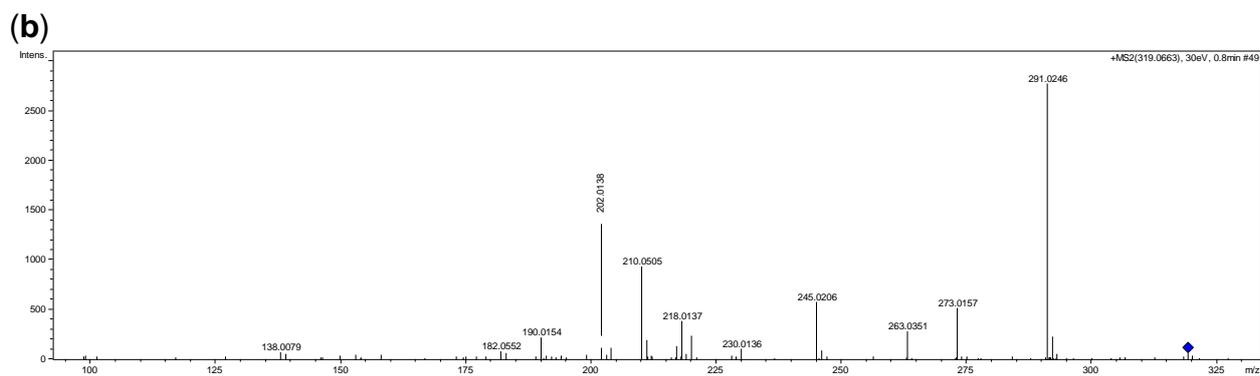
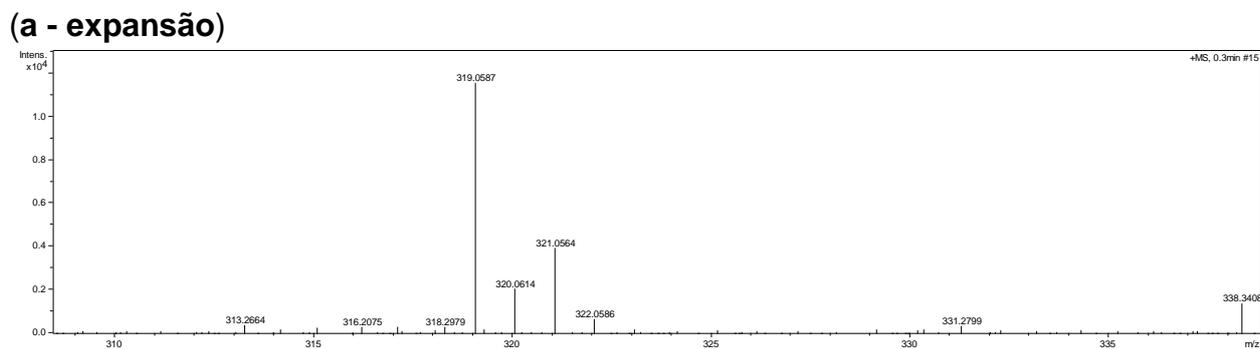
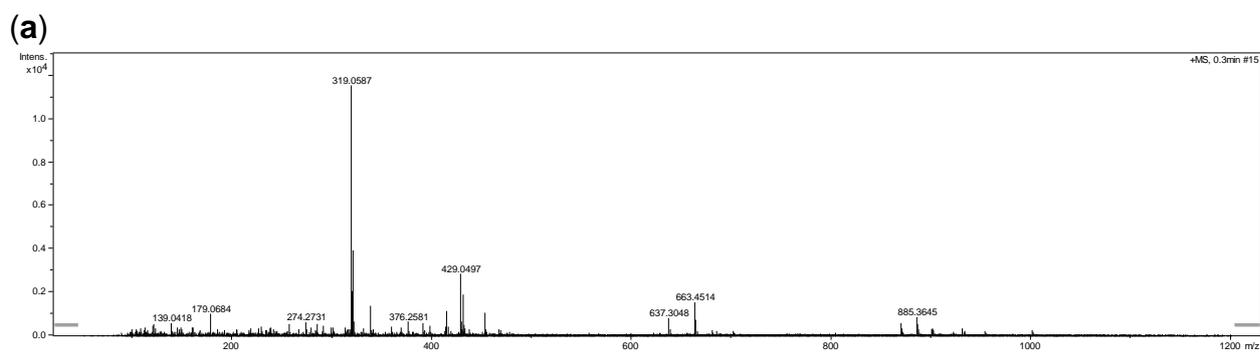
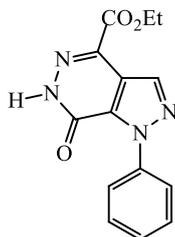


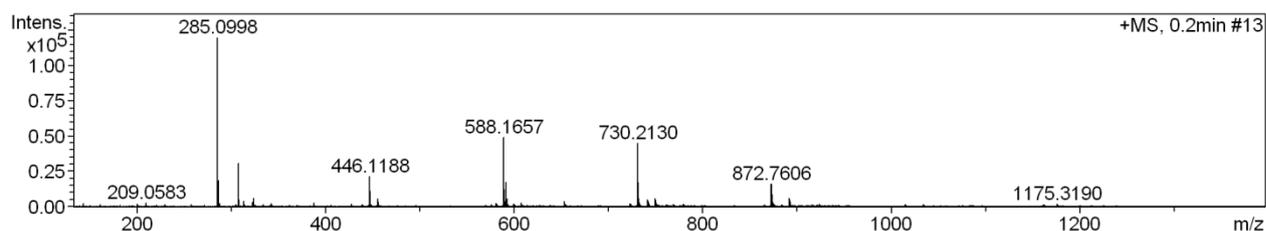
Figura 110. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1-fenil-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**5h**)



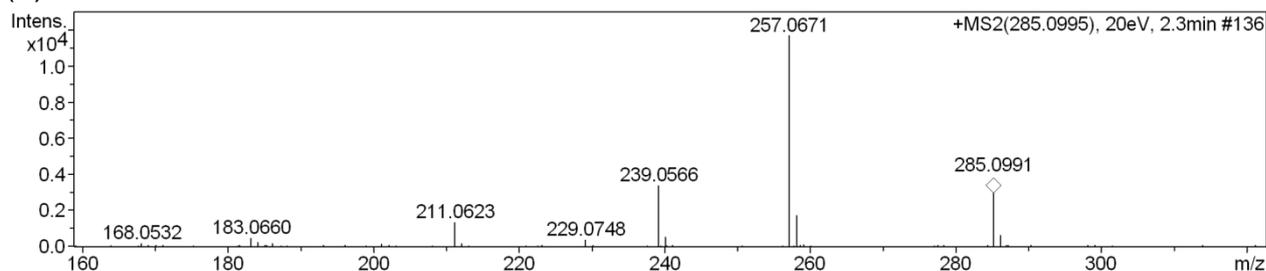
Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₄O₃

Exact Mass: 284,0909

(a)



(b)

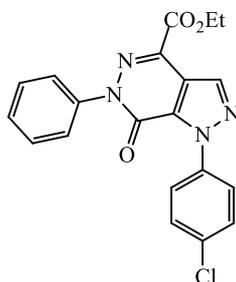


+MS, 0,2min

+MS2 (285,0995)

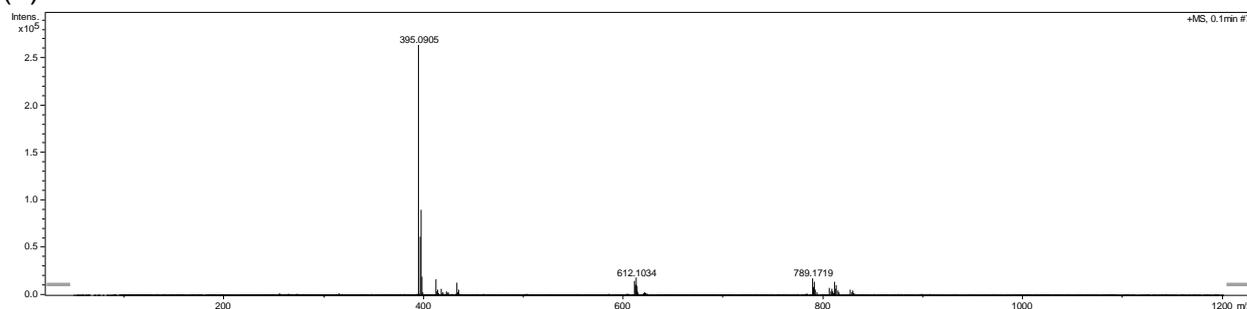
#	m/z	I	#	m/z	I
1	285.0998	117843	1	93.0327	73
2	286.1021	18255	2	104.0488	71
3	307.0809	30272	3	141.0484	60
4	323.0563	5653	4	156.0571	215
5	446.1188	21247	5	157.0389	80
6	446.6204	10668	6	168.0532	144
7	455.1244	5210	7	183.0660	433
8	588.1658	48602	8	184.0599	179
9	588.6672	32056	9	186.0685	135
10	589.1678	11667	10	201.0645	91
11	591.1723	16934	11	211.0623	1281
12	592.1749	5230	12	212.0656	123
13	730.2132	44425	13	229.0748	309
14	730.7142	35793	14	239.0566	3332
15	731.2154	16359	15	240.0603	477
16	731.7153	5231	16	257.0671	11652
17	872.2590	15405	17	258.0688	1672
18	872.7608	15481	18	259.0728	50
19	873.2615	8327	19	285.0991	2947
20	891.2325	5410	20	286.1003	571

Figura 111. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carboxietil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (5i)

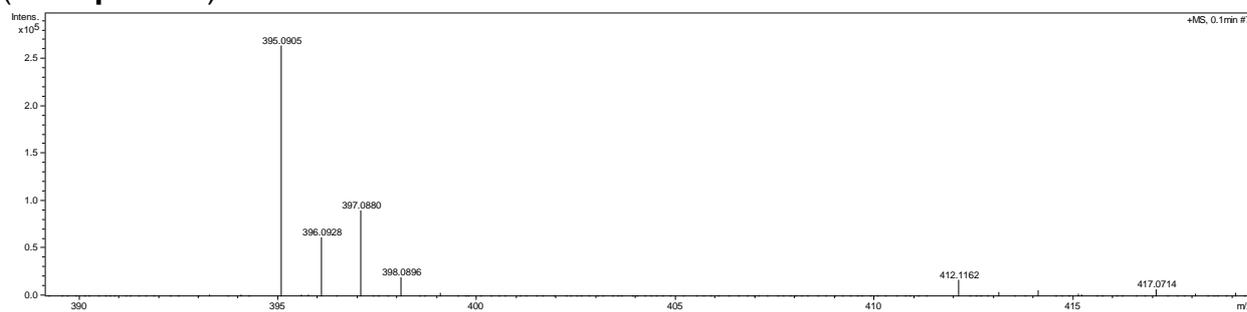


Chemical Formula: $C_{20}H_{15}ClN_4O_3$
Exact Mass: 394,0833

(a)



(a - expansão)



(b)

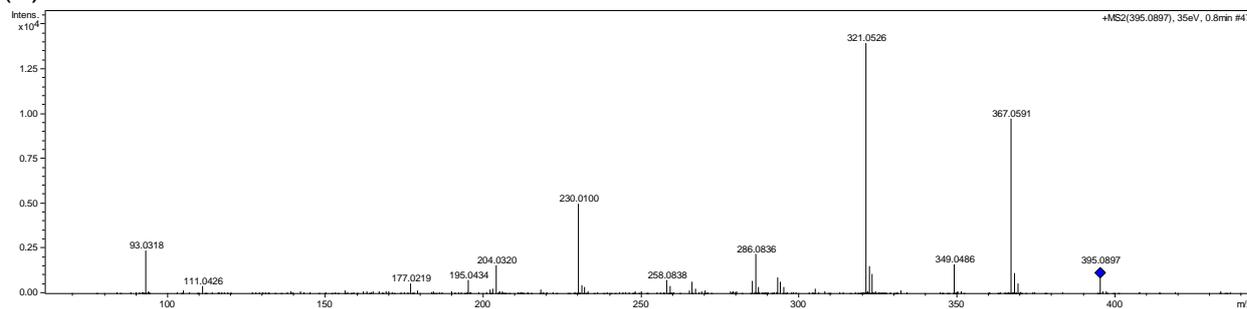
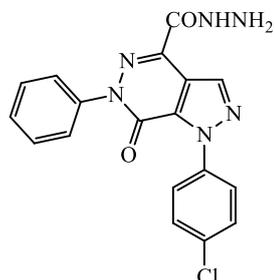
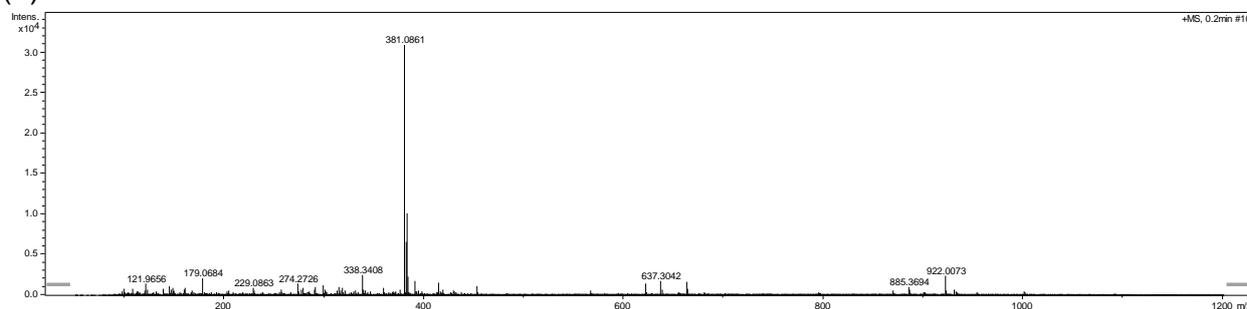


Figura 112. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-carbohidrazinil-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**6i**)

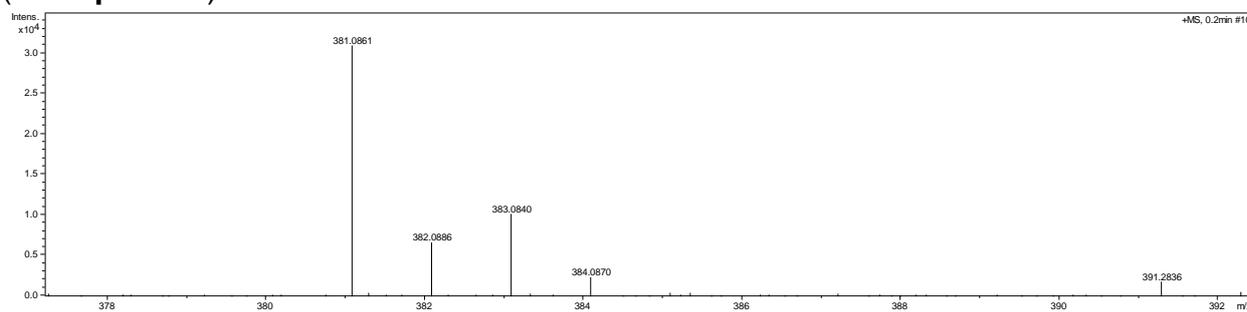


Chemical Formula: $C_{18}H_{13}ClN_6O_2$
Exact Mass: 380,0789

(a)



(a - expansão)



(b)

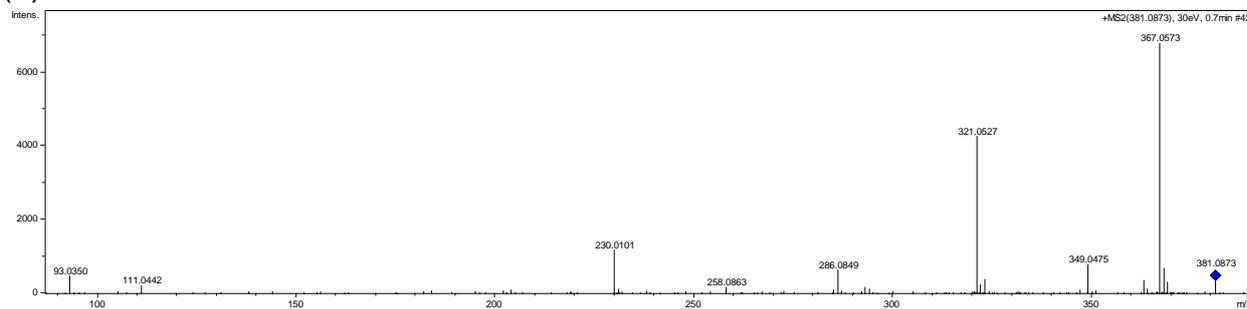
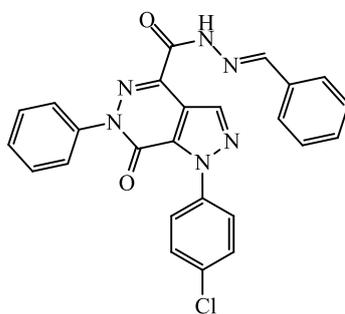


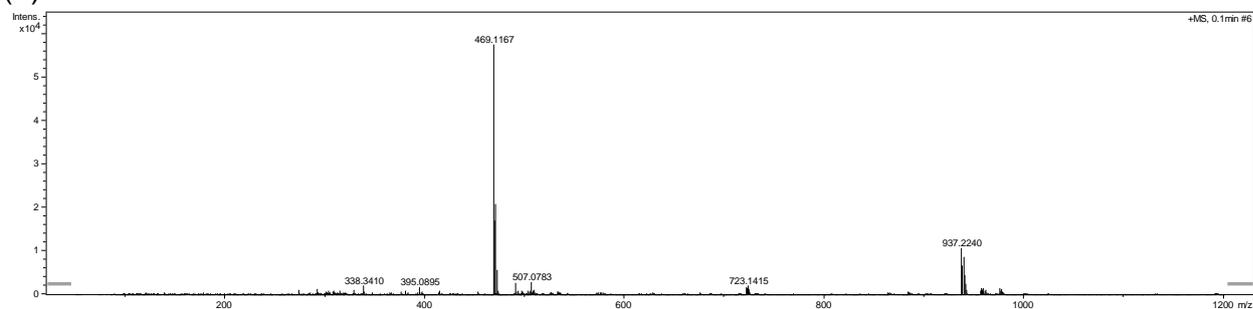
Figura 113. (a) Espectro de massas de alta resolução [ESI(+)-MS] e (b) análise [ESI(+)-MS/MS] do 4-{carbo[(2*E*)-2-benzilidenhidrazinil]}-1-(4-clorofenil)-6-fenil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**7i**)



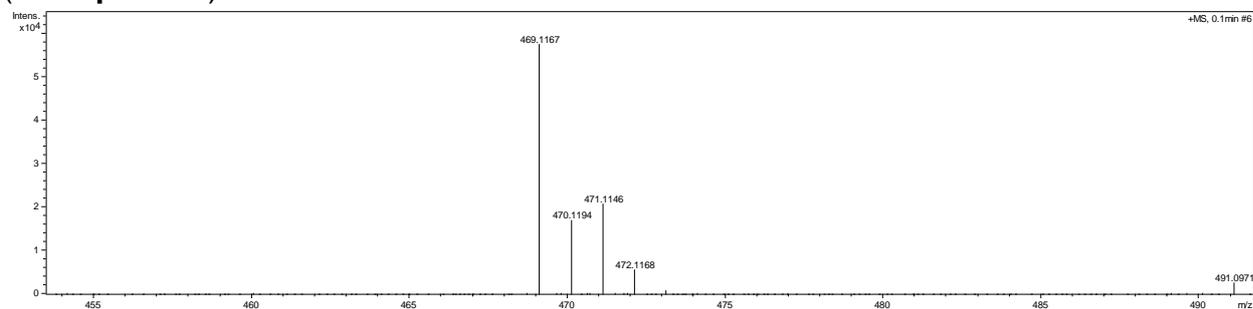
Chemical Formula: C₂₅H₁₇ClN₆O₂

Exact Mass: 468,1102

(a)



(a - expansão)



(b)

