



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

**ACILENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO
DE PIRAZÓIS, PIRAZOLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E
PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS**

Tese de Doutorado

Fernanda Andreia Rosa

**Santa Maria, RS, Brasil
2008**

**ACILENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO
DE PIRAZÓIS, PIRAZOLO[3,4-*d*]PIRIDAZINONAS E
PIRAZOLO[1,5-*a*]PIRIMIDINAS**

por

Fernanda Andreia Rosa

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2008**

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**Acilenaminonas: Síntese e Aplicação na Obtenção de Pirazóis,
Pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas e pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas**

elaborada por
Fernanda Andreia Rosa

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

Comissão Examinadora:

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

Prof. Dr. Helio G. Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Prof. Dr. Alana Neto Zoch - UPF

Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel

Santa Maria, 19 maio de 2008.

Aos meus pais
José Antônio e Carmem Lúcia,
*aos meus irmãos **Anderson e Rafael,***
*às minhas irmãs **Juliana e Chaiene***
*e ao meu querido sobrinho **Lucas***
por todo o incentivo, paciência,
amor e carinho.

*Ao **Pablo**, por toda ajuda e apoio
no decorrer deste trabalho, pela paciência,
incentivo, companheirismo e carinho*

*Ao Prof. Dr. **Marcos A. P. Martins**
pela oportunidade de realizar este
trabalho, confiança, orientação
e exemplo profissional*

AGRADECIMENTOS

A todo corpo docente da pós-graduação em química, em especial ao Prof. Dr. Helio G. Bonacorso, Prof. Dr. Nilo Zanatta pela contribuição direta ou indireta na realização deste trabalho e pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

Aos professores Dr. Eder João Lenardão e Dr. Alana Neto Zoch, pela disponibilidade de participar do exame de qualificação e pelas sugestões.

À amiga Rubia, pela convivência, paciência, apoio, eterna amizade e carinho; muito obrigada por tudo.

À Lu, pela amizade e agradável convivência.

Às alunas de iniciação científica Pâmela Vargas e Tanize Fernandes pela colaboração no trabalho experimental, convivência e amizade.

Aos colegas e amigos de laboratório, Marcelo Rossatto, Lucas Pizzuti, Emerson Guarda, Paulo Beck, Clarissa Frizzo, Dayse das Neves, Gabriela Fiss, Carolini Baccin, Glauber R. Lima, Patrick T. Campos, Mara R. B. Marzari, Daiane Balconi, Magale Rambo, Mara Marzari, Kelvis Longhi e a outros tantos que já passaram pelo laboratório do Prof. Marcos, obrigada pela convivência.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Hélio Bonacorso, Nilo Zanatta e Alex Flores, pelos empréstimos de materiais e pelas agradáveis conversas no “corredor do 18”.

À Coordenação do Programa de Pós-graduação em Química, em especial ao funcionário Ademir Sartori, pela competência e paciência.

Aos funcionários e colegas do RMN, em especial à Maria Angélica pela oportunidade e disponibilidade de trabalho.

Aos funcionários do NAPO, pela competência na realização das análises de CG/MS.

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

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Acilenaminonas: Síntese e Aplicação na Obtenção de Pirazóis, Pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas e Pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas

AUTOR: Fernanda Andreia Rosa
ORIENTADOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, 19 maio de 2008.

A síntese de uma série de 14 enaminonas *N*-aciladas regioespecificamente (52-88%) foi realizada a partir da reação de acilação de enaminonas secundárias [RC(O)CH=CHNR¹R²; R = Ph, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, tien-2-il, CCl₃, CF₃; R¹ = H; R² = Bn, Ph, 4-NO₂C₆H₄] com anidrido trifluoracético e com cloreto de etil oxalila em piridina. Quando foram utilizados como precursores enaminonas terciárias [R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, tien-2-il, benzofur-2-il, CCl₃, CF₃; R¹,R² = Me] a reação de acilação levou à obtenção regioespecífica de 17 enaminonas *C*-aciladas (75-95%). Uma série de 5-carboxietil-1*H*-pirazol 4-substituídos foi obtida regioespecificamente (73-94%) a partir da ciclocondensação das enaminodicetonas não simétricas [RC(O)C(=CHNMe₂)C(O)CO₂Et; R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, tien-2-il, benzofur-2-il, CCl₃, CF₃] com *tert*-butilidrazina ou carboximetilidrazina. A reação destes pirazóis (R = 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, benzofur-2-il, CF₃) com hidrazina monodrato levou à síntese de pirazolo[3,4-*d*]piridazinona 4-substituídas (74-96%). Também foi realizada a reação de ciclocondensação de enaminodicetonas (R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, tien-2-il, benzofur-2-il) com 3-amino-5-metilpirazol onde as 7-carboxietil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas 6-substituídas foram obtidas regioespecificamente (53-79%).

Palavras-chave: enonas, acilação, regioseletividade, enaminodicetonas, ciclocondensação, pirazóis, pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas.

ABSTRACT

Doctoral Thesis
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

Acylenaminones: Synthesis and Application in the Obtaining of Pyrazoles,
Pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones and Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines

AUTHOR: Fernanda Andreia Rosa
ADVISOR: Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, May 19, 2008.

The regioespecific synthesis of a series of 14 *N*-acylated enaminones (52-88%) from the acylation reaction of secondary β -enamino ketones [$\text{RC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHNR}^1\text{R}^2$; R = Ph, 4-FC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, thien-2-yl, CCl₃, CF₃; R¹ = H; R² = Bn, Ph, 4-NO₂C₆H₄] with trifluoroacetic anhydride or ethyl oxalyl chloride in pyridine is reported. On the other hand, when tertiary enaminone precursors [R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, thien-2-yl, benzofur-2-yl, CCl₃, CF₃; R¹,R² = Me] were used, the acylation reaction led to a series of 17 *C*-acylated enaminones (75-95%). A series of 4-substituted-1*H*-pyrazole-5-carboxylates (73-94%) were obtained regiospecifically from the cyclocondensation reaction of non symmetrical enamindiketones [$\text{RC}(\text{O})\text{C}(\text{=CHNMe}_2)\text{C}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$; R = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, thien-2-yl, benzofur-2-yl, CCl₃, CF₃] with *tert*-butylhydrazine or carboxymethylhydrazine. The reaction of these pyrazole-5-carboxylates (R = 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, benzofur-2-yl, CF₃) with hydrazine lead to synthesis of 4-substituted-pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones (74-96%). In addition, the reaction of enamindiketones (R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, thien-2-yl, benzofur-2-yl) with 3-amino-5-methylpyrazole was performed, where a series of pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-carboxylates were obtained regiospecifically (53-79%).

Key words: enones, acylation, regioselectivity, cyclocondensation, pyrazoles, pyrazolo[3,4-*d*]pyridazinones, pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines.

SUMÁRIO

Resumo	ix
Abstract	x
Lista de Tabelas	xiv
Lista de Figuras	xvii
Lista de Abreviatura e Símbolos	xxx
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1. Síntese de β -enamino cetonas.....	10
2.2. Acilação de β -enamino compostos.....	12
2.3. Acilação de β -enamino cetonas e β -enamino ésteres.....	12
2.4. Síntese de pirazóis a partir de α -acil-enamino compostos.....	22
2.5. Síntese de pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas.....	27
2.6. Síntese de pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas.....	31
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	33
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	35
3.2. Síntese das enamionas C-aciladas 5a-k e 6a,f-h,j,k e N-aciladas 7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k e 12k	49
3.3. Identificação estrutural das enamionas C-aciladas 5a-k e 6a,f-h,j,k e N- aciladas 7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k e 12k	60

3.4. Síntese de heterociclos a partir das enaminonas C-aciladas 5a-k	74
3.5. Síntese de pirazóis.....	74
3.6. Identificação estrutural dos 5-carboxietil-1- <i>tert</i> -butil-1 <i>H</i> -pirazol 4-substituídos 13a,c,e-k	79
3.7. Identificação estrutural dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazol 4-substituídos 14a,c,e-i	88
3.8. Síntese de Pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinonas.....	93
3.9. Identificação estrutural das 6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-onas 15f,i,k e 16c	95
3.10. Síntese de Pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas.....	98
3.11. Identificação estrutural das 7-carboxietil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 17a-i	101
4. CONCLUSÕES	106
5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	109
6. PARTE EXPERIMENTAL	112
6.1. Equipamentos.....	113
6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	113
6.1.2. Difração de Raios-X.....	114
6.1.3. Ponto de Fusão.....	114
6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	114
6.1.5. Análise elementar.....	115
6.2. Reagentes e Solventes Utilizados.....	115
6.3. Técnicas de Síntese.....	115
6.3.1. Procedimento geral para síntese dos 4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila 3-substituídos 5a-k	115
6.3.2. Procedimento geral para síntese dos 1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona 3-substituídos 6a,f-h,j,k	115

6.3.3. Procedimento geral para síntese dos 3-amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-2-propen-1-ona 1-substituídos 7a,f,h,j,k	116
6.3.4. Procedimento geral para síntese dos 3-amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-2-propen-1-ona 1-substituídos 8a,f,h,j,k	116
6.3.5. Procedimento para síntese da 4-amino- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona 9k	117
6.3.6. Procedimento para síntese da 4-amino-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona 10k	117
6.3.7. Procedimento para síntese da 4-amino- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona 11k	118
6.3.8. Procedimento para síntese da 4-amino- <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona 12k	118
6.3.9. Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol 4-substituídos 13a,c,e,k	119
6.3.10. Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazol 4-substituídos 1aa,c,e-i	119
6.3.11. Procedimento geral para síntese das 6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona 4-substituídas 15f,i,k e 16c	119
6.3.12. Procedimento geral para síntese das 7-carboxietil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina 6-substituídas 17a-i	120
7. BIBLIOGRAFIA	121
ANEXO 1	129
ANEXO 2	250

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Nomenclatura dos compostos 5 e 6	37
Tabela 2.	Nomenclatura dos compostos 7 e 8	39
Tabela 3.	Nomenclatura dos compostos 9,10,11 e 12	41
Tabela 4.	Nomenclatura dos compostos 13	42
Tabela 5.	Nomenclatura dos compostos 14	44
Tabela 6.	Nomenclatura dos compostos 15 e 16	45
Tabela 7.	Nomenclatura dos compostos 17	46
Tabela 8.	Condições reacionais testadas para otimização da reação de acilação da enaminona 1a com anidrido trifluoracético.....	51
Tabela 9.	Reação de C-acilação e N-acilação das enaminonas 1-4 com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético.....	52
Tabela 10.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das enaminonas C-aciladas 5a-k, 6a,f-h,j,k	57
Tabela 11.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das enaminonas N-aciladas 7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k; 12k	59
Tabela 12.	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C das enaminonas C-aciladas 5a-k, 6a,f-h,j,k	62
Tabela 13.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 5a-k, 6a,f-h,j,k a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	66
Tabela 14.	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C das enaminonas N-aciladas 7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k; 12k	69

Tabela 15.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 7a,f,h,j,k ; 8a,f,h,j,k ; 9k ; 10k ; 11k ; 12k a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	72
Tabela 16.	Reação das enaminodicetonas 5a,c,e-k com cloridrato de <i>tert</i> -butilhidrazina.....	76
Tabela 17.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 13a,c,e-k	77
Tabela 18.	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 13a,c,e-k	81
Tabela 19.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 13a,c,e-k a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	84
Tabela 20.	Reação das enaminodicetonas 5a,c,e-k com carboximetilhidrazina.....	86
Tabela 21.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 14a,c,e-i	87
Tabela 22.	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos 5-carboxietil-1 <i>H</i> -pirazóis 14a,c,e-i	89
Tabela 23.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 14a,c,e-i a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV ou a partir da ionização química negativa (ICN, CH ₄).....	92
Tabela 24.	Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15f).....	93
Tabela 25.	Reação dos pirazóis 13f,i,k , e 14c com hidrazina monoidrato.....	94
Tabela 26.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das 6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-onas 15f,i,k e 16c	94
Tabela 27.	Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C das 6,7-diidro-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-onas 15f,i,k e 16c	96
Tabela 28.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 15f,i,k e 16c a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	97
Tabela 29.	Reação das enaminodicetonas 5a-i com 3-amino-5-metilpirazol.....	99

Tabela 30.	Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das 7-carboxietil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 17a-i	100
Tabela 31.	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C das 7-carboxietil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 17a-i	102
Tabela 32.	Dados de espectrometria de massas dos compostos 17a-i a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.....	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas de alguns heterociclos, de interesse para esta tese, utilizados comercialmente.....	3
Figura 2.	Possíveis estruturas tautoméricas da pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinona.....	29
Figura 3.	Numeração dos compostos sintetizados nesta tese.....	35
Figura 4.	Nomenclatura dos compostos das séries 15 , 16 e 17	36
Figura 5.	Principais fragmentações observadas nos espectros de massas dos compostos das séries 5 e 6	65
Figura 6.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona <i>C</i> -acilada 6g	67
Figura 7.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona <i>N</i> -acilada 8j	73
Figura 8.	Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura do composto 5	74
Figura 9.	Representação dos possíveis isômeros formados a partir da reação da enaminodiketona 5 com hidrazina.....	79
Figura 10.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol 13j	84
Figura 11.	ORTEP obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol 14f	92
Figura 12.	Espectro de RMN de ¹ H do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5a) em CDCl ₃	130
Figura 13.	Espectro de RMN de ¹³ C do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5a) em CDCl ₃	131

Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5b) em CDCl_3	132
Figura 15.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5b) em CDCl_3	133
Figura 16.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5c) em CDCl_3	134
Figura 17.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5c) em CDCl_3	135
Figura 18.	Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5d) em CDCl_3	136
Figura 19.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5d) em CDCl_3	137
Figura 20.	Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5e) em CDCl_3	138
Figura 21.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5e) em CDCl_3	139
Figura 22.	Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-Fluorbenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5f) em CDCl_3	140
Figura 23.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(4-Fluorbenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5f) em CDCl_3	141
Figura 24.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5g) em CDCl_3	142
Figura 25.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5g) em CDCl_3	143
Figura 26.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenoato de etila (5h) em CDCl_3	144
Figura 27.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenoato de etila (5h) em CDCl_3	145
Figura 28.	Espectro de RMN de ^1H do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5i) em CDCl_3	146

Figura 29.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5i) em CDCl_3	147
Figura 30.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5j) em CDCl_3	148
Figura 31.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5j) em CDCl_3	149
Figura 32.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Trifluoroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5k) em CDCl_3	150
Figura 33.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Trifluoroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5k) em CDCl_3	151
Figura 34.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Benzoil-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6a) em CDCl_3	152
Figura 35.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Benzoil-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6a) em CDCl_3	153
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-Fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6f) em CDCl_3	154
Figura 37.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(4-Fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6f) em CDCl_3	155
Figura 38.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrofluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona (6g) em CDCl_3	156
Figura 39.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrofluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona (6g) em CDCl_3	157
Figura 40.	Espectro de RMN de ^1H do 1,1,1-Trifluormetil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (6h) em CDCl_3	158
Figura 41.	Espectro de RMN de ^{13}C do 1,1,1-Trifluormetil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (6h) em CDCl_3	159
Figura 42.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6j) em CDCl_3	160
Figura 43.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6j) em CDCl_3	161

Figura 44.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6k) em CDCl_3	162
Figura 45.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6k) em CDCl_3	163
Figura 46.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (7a) em CDCl_3	164
Figura 47.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (7a) em CDCl_3	165
Figura 48.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (7f) em CDCl_3	166
Figura 49.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (7f) em CDCl_3	167
Figura 50.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (7h) em CDCl_3	168
Figura 51.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (7h) em CDCl_3	169
Figura 52.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-3-buten-2-ona (7j) em CDCl_3	170
Figura 53.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-3-buten-2-ona (7j) em CDCl_3	171
Figura 54.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (7k) em CDCl_3	172
Figura 55.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (7k) em CDCl_3	173
Figura 56.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -fenil-1-fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-2-propen-1-ona (8a) em CDCl_3	174
Figura 57.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -fenil-1-fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-2-propen-1-ona (8a) em CDCl_3	175
Figura 58.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (8f) em CDCl_3	176

Figura 59.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (8f) em CDCl_3	177
Figura 60.	Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (8h) em CDCl_3	178
Figura 61.	Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (8h) em CDCl_3	179
Figura 62.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8j) em CDCl_3	180
Figura 63.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8j) em CDCl_3	181
Figura 64.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8k) em CDCl_3	182
Figura 65.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8k) em CDCl_3	183
Figura 66.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (9k) em CDCl_3	184
Figura 67.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (9k) em CDCl_3	185
Figura 68.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (10k) em CDCl_3	186
Figura 69.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (10k) em CDCl_3	187
Figura 70.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11k) em CDCl_3	188
Figura 71.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11k) em CDCl_3	189
Figura 72.	Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino- <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (12k) em CDCl_3	190
Figura 73.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino- <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (12k) em CDCl_3	191

Figura 74.	Espectro de RMN de ^1H do 4-benzoil-5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13a) em CDCl_3	192
Figura 75.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-benzoil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13a) em CDCl_3	193
Figura 76.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13c) em CDCl_3	194
Figura 77.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13c) em CDCl_3	195
Figura 78.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13e) em CDCl_3	196
Figura 79.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13e) em CDCl_3	197
Figura 80.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-fluorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13f) em CDCl_3	198
Figura 81.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-fluorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13f) em CDCl_3	199
Figura 82.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13g) em CDCl_3	200
Figura 83.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13g) em CDCl_3	201
Figura 84.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13h) em CDCl_3	202
Figura 85.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13h) em CDCl_3	203
Figura 86.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13i) em CDCl_3	204
Figura 87.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13i) em CDCl_3	205
Figura 88.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13j) em CDCl_3	206

Figura 89.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13j) em CDCl_3	207
Figura 90.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13k) em CDCl_3	208
Figura 91.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13k) em CDCl_3	209
Figura 92.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-benzoil-1 <i>H</i> -pirazol (14a) em CDCl_3	210
Figura 93.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-benzoil-1 <i>H</i> -pirazol (14a) em CDCl_3	211
Figura 94.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14c) em CDCl_3	212
Figura 95.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14c) em CDCl_3	213
Figura 96.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14e) em CDCl_3	214
Figura 97.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14e) em $\text{DMSO}-d_6$	215
Figura 98.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14f) em CDCl_3	216
Figura 99.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14f) em $\text{DMSO}-d_6$	217
Figura100.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14g) em CDCl_3	218
Figura101.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14g) em CDCl_3	219
Figura102.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14h) em CDCl_3	220
Figura103.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14h) em CDCl_3	221

Figura104.	Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14i) em CDCl_3	222
Figura105.	Espectro de RMN de ^{13}C do 5-carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14i) em CDCl_3	223
Figura106.	Espectro de RMN de ^1H do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15f) em $\text{DMSO-}d_6$	224
Figura107.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15f) em $\text{DMSO-}d_6$	225
Figura108.	Espectro de RMN de ^1H do 4-(2-benzofuril)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15i) em $\text{DMSO-}d_6$	226
Figura109.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(2-benzofuril)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15i) em $\text{DMSO-}d_6$	227
Figura110.	Espectro de RMN de ^1H do 4-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15k) em CDCl_3	228
Figura111.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15k) em CDCl_3	229
Figura112.	Espectro de RMN de ^1H do 4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (16c) em $\text{DMSO-}d_6$	230
Figura113.	Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (16c) em $\text{DMSO}d_6$	231
Figura114.	Espectro de RMN de ^1H do 6-benzoil-7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17a) em CDCl_3	232
Figura115.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-6-benzoil-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17a) em CDCl_3	233
Figura116.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17b) em CDCl_3	234
Figura117.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17b) em CDCl_3	235
Figura118.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17c) em CDCl_3	236

Figura119.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17c) em CDCl_3	237
Figura120.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17d) em CDCl_3	238
Figura121.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17d) em CDCl_3	239
Figura122.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17e) em CDCl_3	240
Figura123.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17e) em CDCl_3	241
Figura124.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17f) em CDCl_3	242
Figura125.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17f) em CDCl_3	243
Figura126.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17g) em CDCl_3	244
Figura127.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17g) em CDCl_3	245
Figura128.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17h) em CDCl_3	246
Figura129.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17h) em CDCl_3	247
Figura130.	Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17i) em CDCl_3	248
Figura131.	Espectro de RMN de ^{13}C do 7-carboxietil-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17i) em CDCl_3	249
Figura132.	Espectro de Massas do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5a).....	251
Figura133.	Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila (5b).....	251

Figura134.	Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5c).....	252
Figura135.	Espectro de Massas do 3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5d).....	252
Figura136.	Espectro de Massas do 3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5e).....	253
Figura137.	Espectro de Massas do 3-(4-Fluorbenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5f).....	253
Figura138.	Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila (5g).....	254
Figura139.	Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenoato de etila (5h).....	254
Figura140.	Espectro de Massas do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5i).....	255
Figura141.	Espectro de Massas do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5j).....	255
Figura142.	Espectro de Massas do 3-Trifluoracetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5k).....	256
Figura143.	Espectro de Massas do 3-Benzoil-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6a).....	256
Figura144.	Espectro de Massas do 3-(4-Fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6f).....	257
Figura145.	Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona (6g).....	257
Figura146.	Espectro de Massas do 1,1,1-Trifluormetil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (6h).....	258
Figura147.	Espectro de Massas do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6j).....	258
Figura148.	Espectro de Massas do 3-Trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6k).....	259

Figura149.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (7a).....	259
Figura150.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (7f).....	260
Figura151.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (7h).....	260
Figura152.	Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-3-buten-2-ona (7j).....	261
Figura153.	Espectro de Massas do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (7k).....	261
Figura154.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -fenil-1-fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-2-propen-1-ona (8a).....	262
Figura155.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (8f).....	262
Figura156.	Espectro de Massas do 3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (8h).....	263
Figura157.	Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8j).....	263
Figura158.	Espectro de Massas do 4-Amino- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (8k).....	264
Figura159.	Espectro de Massas do 4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (9k).....	264
Figura160.	Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (10k).....	265
Figura161.	Espectro de Massas do 4-Amino- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11k).....	265
Figura162.	Espectro de Massas do 4-Amino- <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona (12k).....	266
Figura163.	Espectro de Massas do 4-benzoil-5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13a).....	266

Figura164.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13c).....	267
Figura165.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13e).....	267
Figura166.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13f).....	268
Figura167.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13g).....	268
Figura168.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13h).....	269
Figura169.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (13i).....	269
Figura170.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13j).....	270
Figura171.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol (13k).....	270
Figura172.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-benzoil-1 <i>H</i> -pirazol (14a).....	271
Figura173.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14c).....	271
Figura174.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14e).....	272
Figura175.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14f).....	272
Figura176.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14g).....	273
Figura177.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14h).....	273
Figura178.	Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1 <i>H</i> -pirazol (14i).....	274
Figura179.	Espectro de Massas do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15f).....	274

Figura180.	Espectro de Massas do 4-(2-benzofuril)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15i).....	275
Figura181.	Espectro de Massas do 4-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (15k).....	275
Figura182.	Espectro de Massas do 4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona (16c).....	276
Figura183.	Espectro de Massas do 6-benzoil-7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17a).....	276
Figura184.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17b).....	277
Figura185.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17c).....	277
Figura186.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17d).....	278
Figura187.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17e).....	278
Figura188.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17f).....	279
Figura189.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17g).....	279
Figura190.	Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17h).....	280
Figura191.	Espectro de Massas do 7-etilcarboxilato-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (17i).....	280

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOH	Ácido acético
Bn	Benzila
Bu ^t	Tert-butila
CG/MS	Cromatógrafo Gasoso/Espectrômetro de Massas
DAMFA	<i>N,N</i> -dietilaminometileno-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetilacetona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DMFDMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetil acetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Equiv.	Equivalente
Et	Etila
eV	Elétron Volts
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
Me	Metila
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
PPA	Ácido polifosfórico
PM	Peso molecular
p.f.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
ppm	Partes por milhão
RNA	Ácido ribonucleico
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
t.a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMS	Trimetilsilano
W	Watts
δ	Deslocamento Químico

Introdução e Objetivos

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos constituem uma das maiores divisões da química orgânica clássica¹. A sua imensa importância não se resume ao interesse farmacológico, mas também a sua função no desenvolvimento da sociedade, uma vez que possui aplicação em inúmeras áreas. A atividade farmacológica, por sua vez, é a principal área de aplicação desses compostos, uma vez que grande parte dos fármacos utilizados na clínica contêm em suas estruturas anéis heterocíclicos. Nesse campo de pesquisa, alguns dos avanços mais significativos foram alcançados devido ao planejamento e aos ensaios realizados com novas estruturas provenientes da otimização de rotas sintéticas inovadoras, às quais têm conduzido a heterociclos apropriadamente funcionalizados. Assim, os pesquisadores têm trabalhado constantemente no desenvolvimento e na produção de fármacos bem como, pesticidas, inseticidas e rodenticidas, baseados em modelos estruturais contendo núcleos heterocíclicos, dentre estes, os pirazóis.

Esses avanços têm proporcionado melhoria nas condições de vida da sociedade. Na última década, importantes fármacos baseados em estruturas heterocíclicas têm sido desenvolvidos. Por exemplo, o Sildenafil (Viagra[®]) e o Celecoxib (Celebrex[®])², que são empregados no tratamento de disfunção erétil e como antiinflamatório, respectivamente, possuem em sua estrutura núcleos pirazolínicos. O fipronil, utilizado como inseticida (carrapaticida),³ possui o núcleo pirazolínico com o substituinte trifluormetanosulfonila na posição 4 do anel. Os núcleos pirazolínicos também têm sido empregados como antiinflamatórios, antipiréticos, analgésicos,^{4a,b} bactericidas, fungicidas,^{4c-e} bem como inibidores promissores da monoamino oxidase, sendo assim uma alternativa para o tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer.^{4f} O zaleplon (Sonata[®]),⁵ agente hipnótico não-benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia, possui em sua estrutura o anel pirazolo[1,5-a]pirimidina. E ainda, a Emorfazona, uma piridazinona utilizada no Japão como analgésico da classe dos não esteroidais⁶ (**Figura 1**). As distintas atividades farmacológicas destes compostos comprova a importância destes heterociclos na área da química medicinal.

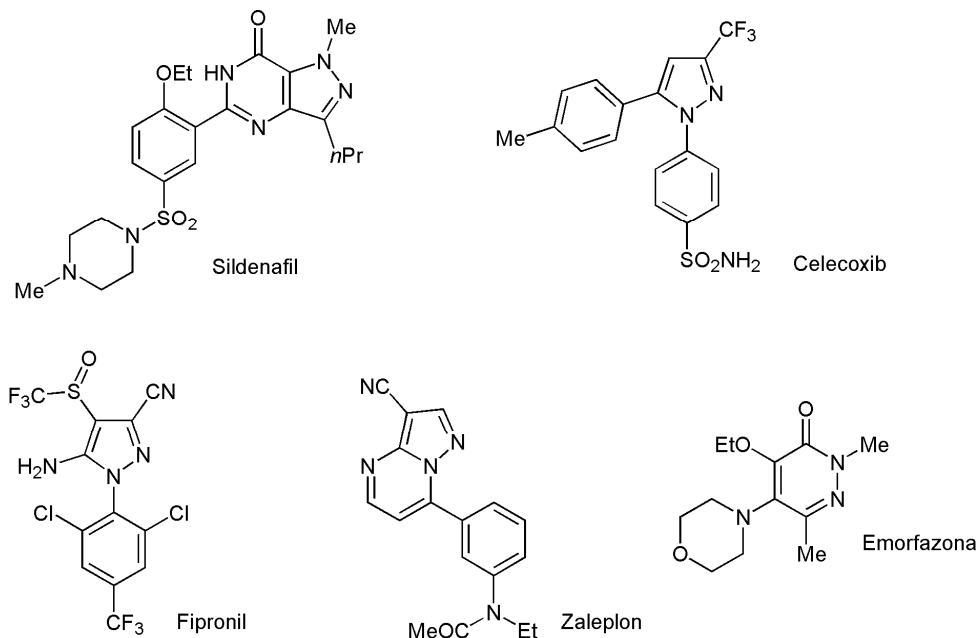


Figura 1. Estruturas de alguns heterociclos pirazolínicos e da emorfazona.

Outro exemplo da aplicabilidade dos compostos heterocíclicos é seu papel fundamental em processos bioquímicos uma vez que fazem parte da estrutura química de constituintes essenciais da célula, como o DNA e o RNA. Esses ácidos nucleicos são compostos por bases pirimidínicas (citosina, uracila e timina) e purínicas (adenina e guanina), respectivamente. Outras importantes aplicações práticas dos heterociclos são como aditivos e modificadores em uma ampla variedade de indústrias, como na de cosméticos, plásticos, tintas, solventes, antioxidantes, entre outros. Finalmente, como uma ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais.¹

Conseqüentemente, o desenvolvimento de novas metodologias e o emprego estratégico de métodos conhecidos para a síntese dessa classe de compostos, desde os mais simples aos mais complexos, contituem-se num importante campo da química orgânica sintética. Entre as principais reações empregadas para construção de compostos heterocíclicos destacam-se as reações de ciclocondensação,¹ as quais

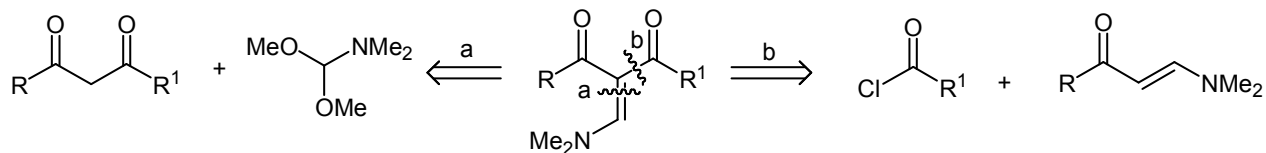
possibilitam a obtenção de novas estruturas poli-funcionalizadas valendo-se de duas estratégias principais: 1) uso de um bloco precursor poli-funcionalizado; 2) introdução de grupamentos funcionais diretamente no heterociclo. A utilização de blocos precursores poli-funcionalizados é um método bastante viável na obtenção de heterociclos poli-funcionalizados devido à fácil aquisição dos materiais de partida e o uso de metodologias simplificadas.

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) está, há quase duas décadas, desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de precursores de heterociclos halometilados⁷. Os primeiros estudos visaram a otimização da reação de acilação comparando as acilações de enoléteres, acetais e enaminas com acilantes halogenados para a obtenção das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes nucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para fechamento de heterociclos.⁸ Uma outra aplicação das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas é na síntese de β -aminovinil cetonas (enaminonas). As enaminonas halometil substituídas podem ser facilmente obtidas a partir das correspondentes β -alcoxivinil halometil cetonas por substituição do grupo alcóxido pelo grupo amino.^{9,10} Nosso grupo de pesquisa também tem desenvolvido metodologias para a síntese de enaminonas com grupo R = arila e heteroarila, de forma pura e com baixos custos, através da condensação de metil cetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA).^{11,12}

As enaminonas são reagentes versáteis devido sua aplicação como 1,3-dieletrófilos (carbono carbonílico e carbono- β) e como nucleófilo (nitrogênio e/ou carbono- α). Assim, a reação desses compostos com eletrófilos, tais como, cloretos de acila e anidrido trifluoracético, pode levar a enaminonas C-aciladas e/ou N-aciladas.¹³⁻²¹ Dados da literatura mostram que a regioquímica da reação de acilação de β -enamino compostos depende da estrutura, da reatividade dos reagentes e das condições de reação.^{14,15}

Uma análise retrossintética da β -enaminodicetona indica dois possíveis caminhos para a síntese destes compostos. a) a condensação do composto 1,3-dicarbonílico com *N,N*-dimetilformamida dialquil acetal, como por exemplo, *N,N*-

dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA); b) a reação de C-acilação de enamino cetonas, como por exemplo, com cloretos de ácidos (**Esquema 1**).

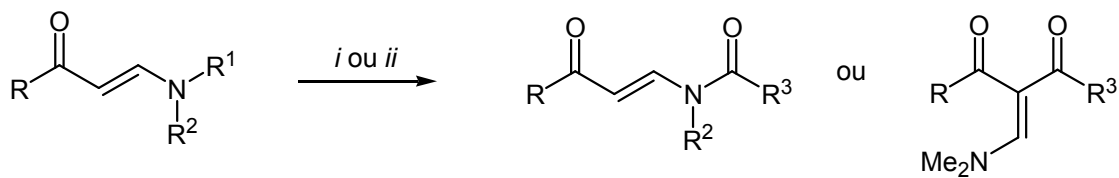


Esquema 1

As β-enaminodicetonas e seus análogos, têm se mostrado importantes precursores na síntese de heterociclos poli-funcionalizados.^{13,22} No entanto, um dos problemas da utilização de precursores não simétricos, como as β-enaminodicetonas, é a possível formação de produtos regioisômeros, os quais podem ser difíceis de separar, dificultando a eliminação do regioisômero indesejável. Assim, o desenvolvimento de métodos efetivos para a síntese de heterociclos a partir de compostos não simétricos, os quais não utilizem métodos cromatográficos ou cristalização na etapa de purificação da reação, são altamente desejáveis, tanto do ponto de vista econômico como ambiental.

Assim, considerando as questões descritas acima e (a) a experiência do nosso grupo de pesquisa na síntese de enaminonas e em reações de acilação utilizando anidrido trifluoracético e cloretos de ácido e (b) o interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese de novos blocos precursores, bem como na aplicação destes na síntese regioseletiva de novos heterociclos poli-funcionalizados, o presente trabalho tem por objetivos principais:

- a reação de acilação de enaminonas secundárias e terciárias com anidrido trifluoracético e com cloreto de etil oxalila, visando a possível síntese regioespecífica de enaminonas C-aciladas ou N-aciladas e seu uso como novos blocos precursores de compostos heterocíclicos (**Esquema 2**);



i: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$

ii: $\text{ClC}(\text{O})\text{CO}_2\text{Et}$

$\text{R} = \text{CF}_3, \text{CCl}_3, \text{arila}, \text{heteroarila}$

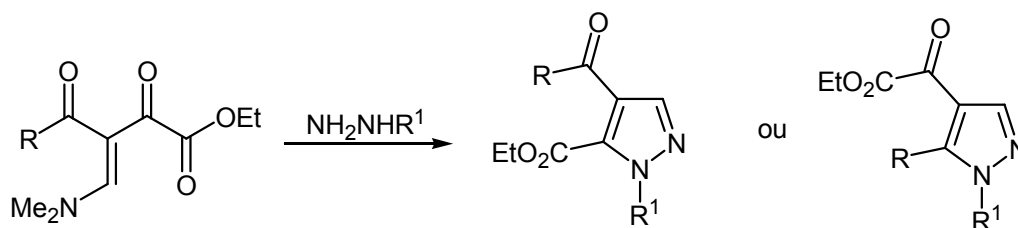
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}$

$\text{R}^2 = \text{alquila e arila}$

$\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CF}_3$

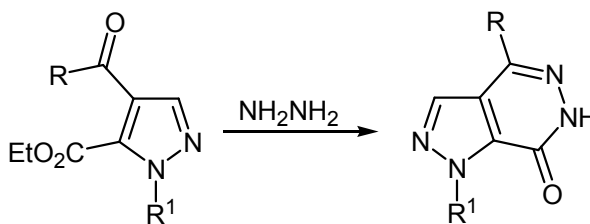
Esquema 2

- (ii) estudo da regioquímica das reações desses precursores, principalmente os derivados do cloreto de etil oxalila ($\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$), com dinucleófilos do tipo *NN*, visando a possível síntese regioespecífica de pirazóis poli-funcionalizados (**Esquema 3**);



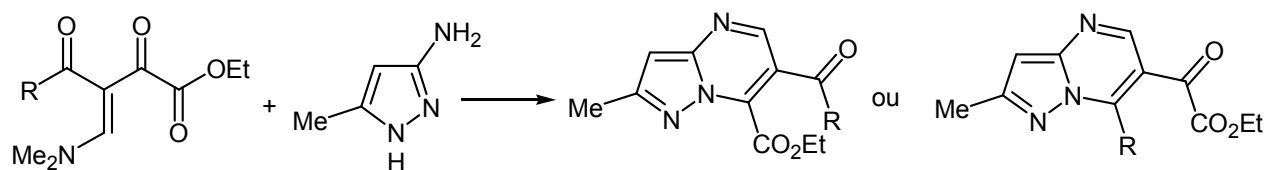
Esquema 3

- (iii) utilização desses pirazóis poli-funcionalizados como precursores na síntese de novos compostos heterocíclicos (**Esquema 4**);



Esquema 4

- (iv) estudo da regioquímica das reações das β -enaminodicetonas com 3-amino-5-metilpirazol, dinucleófilo do tipo *NCN*, visando a possível obtenção de novas pirazolopirimidinas poli-funcionalizadas (**Esquema 5**).



Esquema 5

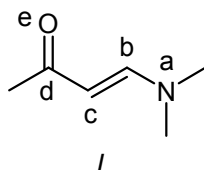
Revisão da Literatura

2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas mais especificamente com os estudos realizados neste trabalho. Primeiramente, serão mostrados os principais métodos de acilação de β -enamino compostos. Posteriormente, serão descritos métodos para a síntese de pirazóis a partir de α -acil-enamino compostos. A descrição das metodologias para a síntese de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas serão limitadas à reação de pirazóis com hidrazinas. Por último, será mostrada a síntese de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas a partir de reações de α -acilenamino compostos com 3(5)-aminopirazóis.

2.1. Síntese de β -enamino cetonas

A classe de compostos denominada *enaminonas* (*I*) é representada por compostos que apresentam um sistema conjugado, o qual pode ser considerado como uma enamina de um composto 1,3-dicarbonílico.

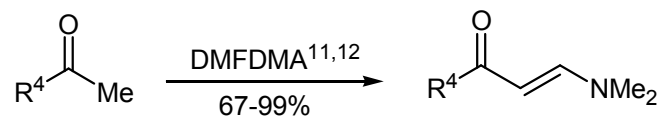
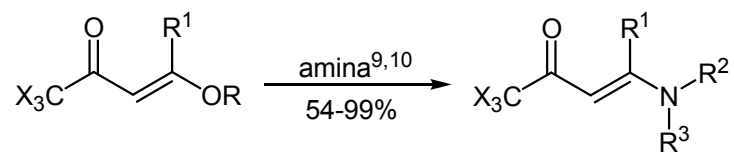


Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: no oxigênio carbonílico (**e**), no nitrogênio (**a**) e no carbono- α ao grupo carbonila (**c**); e dois centros eletrofílicos: no carbono carbonílico (**d**) e no carbono- β ao grupo carbonila (**b**). Assim, enaminonas podem sofrer ataques eletrofílico e nucleofílico, o que confere a estas espécies características peculiares.

Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e outros compostos β -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanas vinílogas, respectivamente; denominações como *β -aminoenona*, *acilvinilamina* e *acilenamina* também são encontradas na literatura.

Enaminonas são reagentes versáteis, facilmente obtidos e a química de enaminonas tem recebido considerável atenção nos últimos anos.²³ São importantes intermediários sintéticos, particularmente na química de heterociclos. Heterociclos sintetizados a partir de enaminonas incluem alcalóides carbazolequinonas,²⁴ benzo[*a*]quinolizinas tricíclicas,²⁵ pirróis,²⁶ benzodiazepinos,²⁷ pirimidinas,²⁸ pirazóis,²⁹ isoxazóis^{12,30} e quinolinas.³¹

Os pesquisadores de nosso grupo de pesquisa, Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), sintetizaram enaminonas a partir da reação das 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com diferentes aminas primárias e/ou secundárias^{9,10} e também através da reação de diferentes cetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA)^{11,12} (**Esquema 6**).



R = Me, Et

R¹ = H, Me, OEt

R², R³ = H, alquila, arila, heteroarila

R⁴ = arila, heteroarila

X = Cl, F

Esquema 6

2.2. Acilação de β -enamino compostos

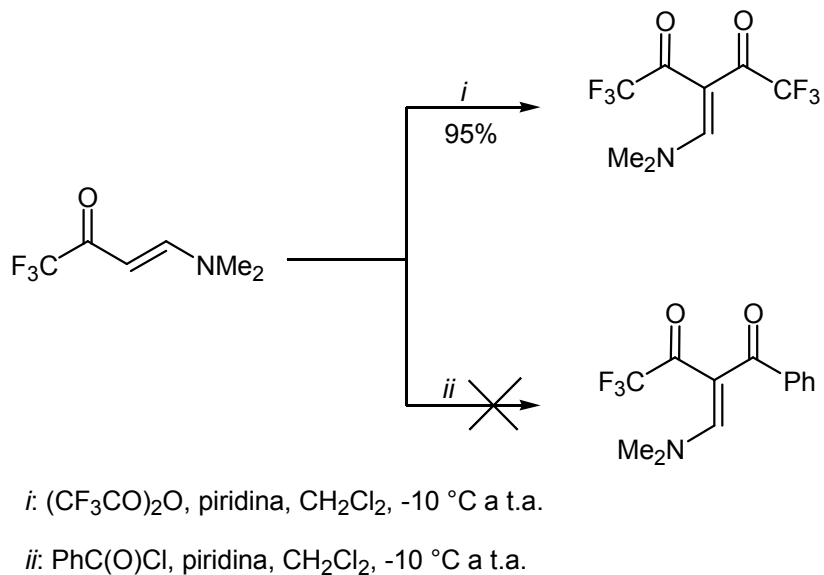
Reações entre β -enamino compostos e eletrófilos, tais como cloretos de acila e anidrido trifluoracético, foram descritas na literatura. Estas reações são conhecidas como acilação de β -enamino compostos e os produtos obtidos podem ser utilizados como precursores na síntese de novos compostos heterocíclicos, como por exemplo, pirazóis²² e pirimidinas.¹³

Dados a partir da literatura demonstraram que a regioselectividade da reação de acilação de β -enamino compostos depende da estrutura, da reatividade dos reagentes e das condições de reação.^{14,15} Em geral, a acilação de enamino ésteres fornece exclusivamente o produto de C-acilação,¹⁶ enquanto que a acilação de enamino cetonas leva a uma mistura dos compostos C-acilados e N-acilados¹⁴. Este resultado pode ser atribuído a menor nucleofilicidade do carbono- α na enamino cetona do que no enamino éster.

Sendo assim, esta revisão da literatura tem como objetivo mostrar os principais relatos de acilação de enamino cetonas e enamino ésteres, ilustrando a diferença de reatividade entre esses compostos, bem como a regioquímica de acilação de diferentes enamino cetonas.

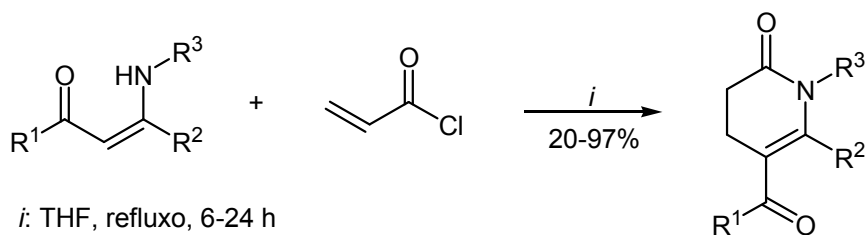
2.3. Acilação de β -enamino cetonas e β -enamino ésteres

Em 1998, *Balenkova e col.*¹⁷ mostraram que a reação da β -enaminocetona trifluormetilada com anidrido trifluoracético levou a obtenção da enamino C-acilada em bom rendimento. No entanto, a acilação do mesmo composto com cloreto de benzoila não forneceu a correspondente enamino C-acilada (**Esquema 7**). A reação de acilação do composto (*E*)-Me₂NCH=CHCO₂Et com anidrido trifluoracético não foi possível. Sendo assim, os autores acreditaram que a reação de diacilação fosse propriedade única de enamino trifluormetiladas.



Esquema 7

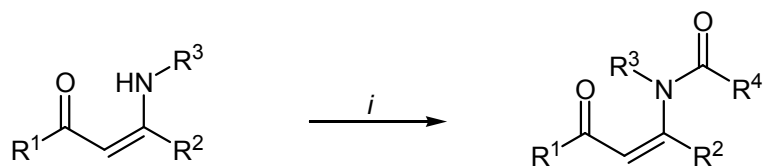
Palmieri e Cimarelli,¹⁸ em 1998, publicaram a reação de enaminocetonas contendo um grupo amino secundário com cloreto de acrilóila, onde os respectivos produtos de aza-anelação foram obtidos (**Esquema 8**). Os autores mostraram, também, a *N*-acilação de enaminoas com cloreto de benzoíla e cloreto de acetila. Os rendimentos dos produtos não foram relatados. (**Esquema 9**).



R ¹	R ²	R ³
Me	Me	H
Me	Me	Me
Me	Me	Ph
Me	Me	Bn
Ph	Me	Bn
Ph	Me	Ph

R ¹	R ²	R ³
(CH ₂) ₃		Me
(CH ₂) ₃		Ph
CH ₂ -CMe ₂ -CH ₂		Me
CH ₂ -CMe ₂ -CH ₂		Ph
Me	Me	(<i>R</i>)-PhMeCH
Ph	Me	(<i>R</i>)-PhMeCH

Esquema 8

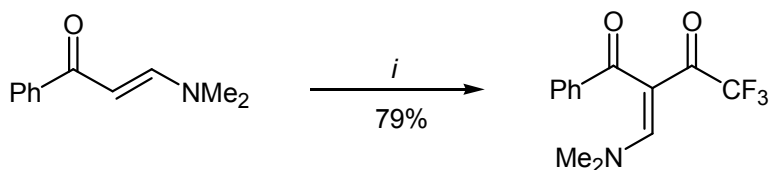


i: cloreto de benzoíla ou cloreto de acetila, THF, refluxo, 6-24 h

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Me	Me	Me	Ph
Ph	Me	(<i>R</i>)-PhMeCH	Ph
Me	Me	(<i>R</i>)-PhMeCH	Me

Esquema 9

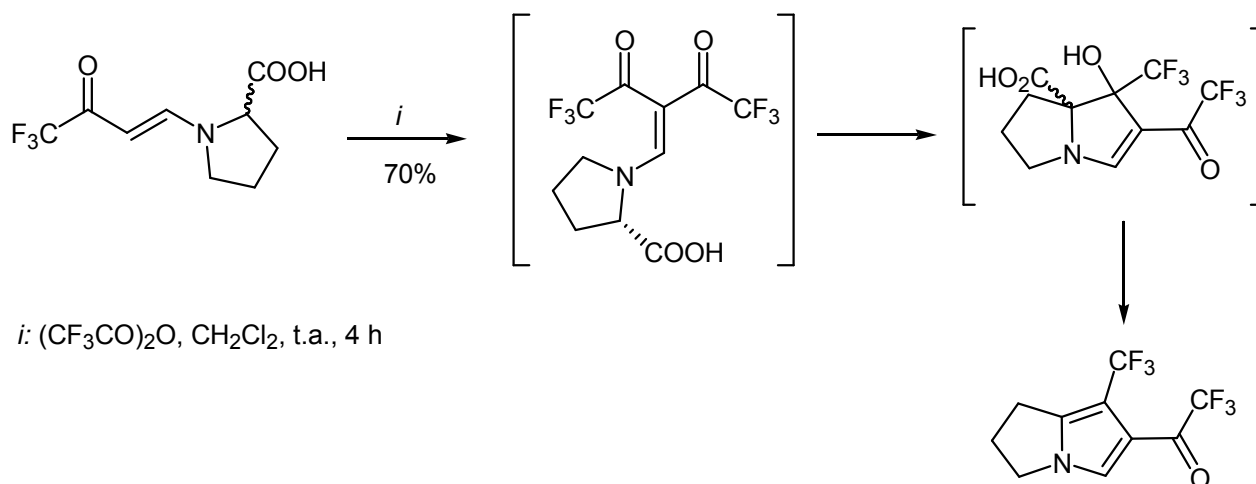
Em 1999, *Mirand e col.*^{13a} relataram a reação de acilação da 1-fenil-3-dimetilamino-2-propen-1-ona com 4 equiv. de anidrido trifluoracético em diclorometano como solvente. O produto de C-acilação foi obtido em 79% de rendimento após 3 dias de reação (**Esquema 10**).



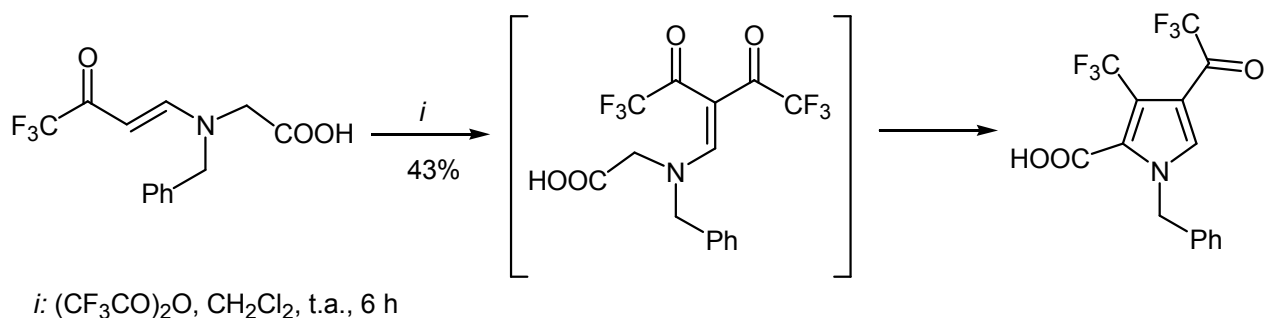
i: (CF₃CO)₂O, CH₂Cl₂, 3 dias

Esquema 10

Mellor e Andrew,¹⁹ em 2000, apresentaram a reação de acilação de enamionas derivadas de aminoácidos com anidrido trifluoracético. O produto de C-acilação não foi isolado, ocorrendo a formação do correspondente pirrol fluorado em 70% e 43 % de rendimento (**Esquemas 11 e 12**).

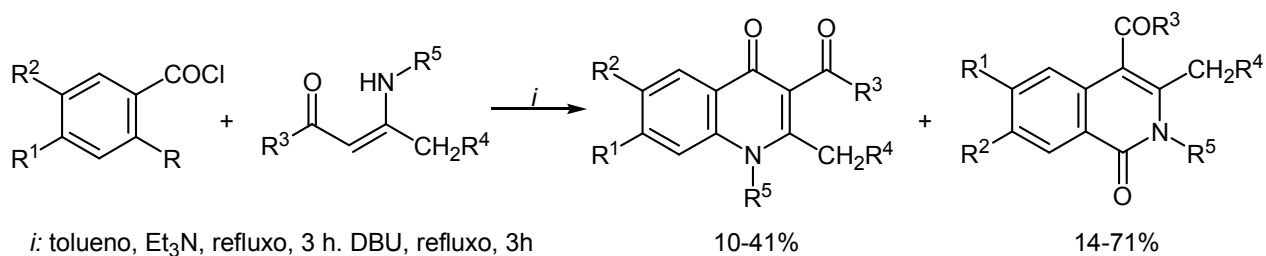


Esquema 11



Esquema 12

Valès e col.,¹⁴ em 2001, estudaram a acilação de uma série de enaminocetonas com cloreto de 2,4,5-trifluorbenzoíla e cloreto de 2-cloro-5-nitrobenzoíla. Os autores observaram a influência da estrutura do agente acilante na regioquímica da reação. A reação das enaminocetonas com 2,4,5-trifluorbenzoíla levou à formação do produto C-acilado em rendimentos de 10-41%, enquanto que a reação com 2-cloro-5-nitrobenzoíla levou à formação do produto N-acilado em rendimentos de 14-71%. Os autores também observaram o efeito do grupo amino, presente na estrutura da enaminona, na reação de acilação. Quando a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio foi diminuída ocorreu a reação de C-acilação levando a uma mistura dos compostos N-acilados e C-acilados (Esquema 13).

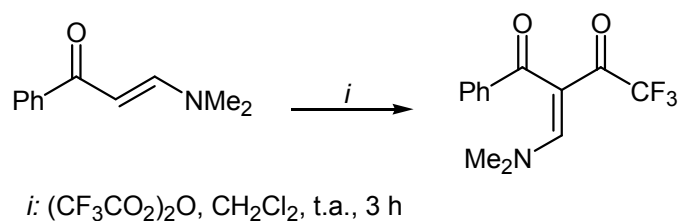


R	R ¹	R ²
F	F	F
Cl	H	NO ₂

R ³	R ⁴	R ⁵
Me	H	n-Pr
Me	H	Ph
Ph	H	n-Pr
Ph	H	Ph
Ph	Ph	n-Pr
Ph	Ph	Ph
Ph	H	NMe ₂
Ph	Ph	NMe ₂

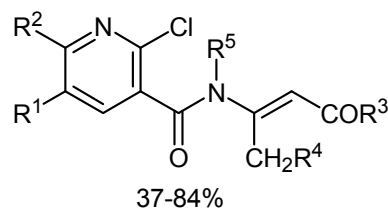
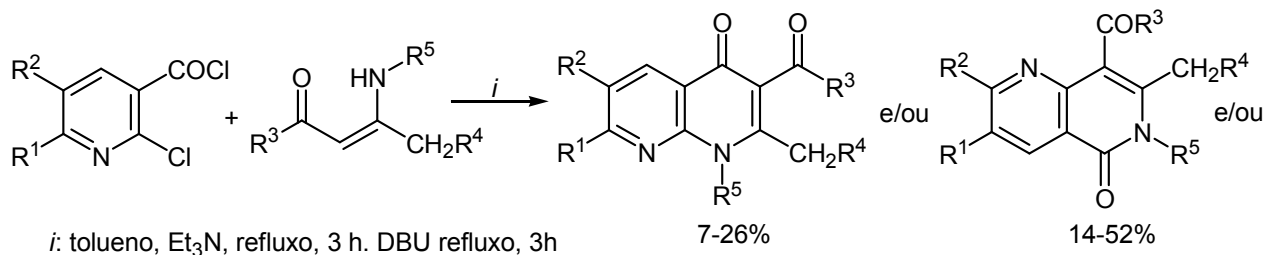
Esquema 13

Em 2001, *Berber e col.*^{13c} publicaram a reação de acilação da enaminocetona apresentada no **Esquema 14**, com 1,2 equiv. de anidrido trifluoroacético. O correspondente produto de C-acilação foi obtido porém, de forma instável, sendo assim, preparado *in situ* nas reações de ciclocondensação.



Esquema 14

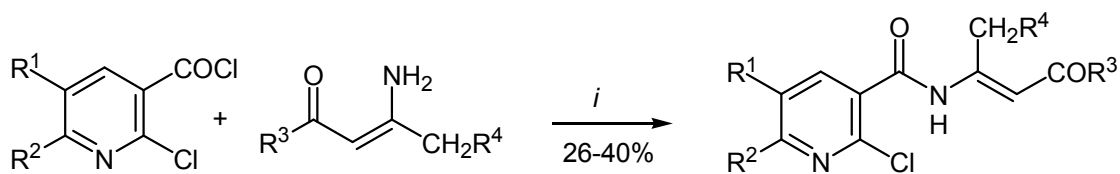
Mais tarde, em 2002, Valès e col.²⁰ confirmaram a influência da estrutura do agente acilante na regioquímica da reação de acilação de enamionas. A reação de acilação de enamionas com cloreto de 2-cloronicotinoíla ou 2,6-dicloro-5-fluornicotinoíla forneceu os respectivos compostos *N*-acilados como produto principal, sendo que estes foram identificados com estrutura aberta e/ou fechada (**Esquema 15**). Na tentativa de obter compostos *N*-acilados regioespecificamente, os autores mudaram as condições de reação utilizando a clássica reação de acilação em piridina. A formação do composto *N*-acilado como um único produto, foi possível somente para enamionas contendo um grupo amino primário e em baixos rendimentos (26-40%, **Esquema 16**).



R ¹	R ²
H	H
Cl	F

R ³	R ⁴	R ⁵
Me	H	H
Ph	H	H
Me	H	n-Pr
Me	H	Ph
Ph	H	n-Pr
Ph	Ph	n-Pr
Ph	Ph	Ph
Ph	Ph	CH ₂ Ph
Ph	Ph	CH ₂ (<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)

Esquema 15



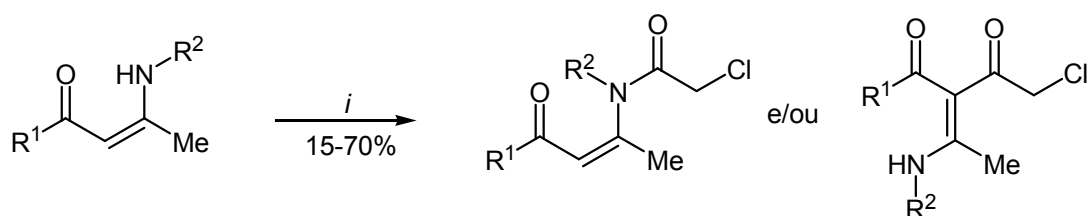
i = piridina, t.a., 5 horas

R ¹	R ²
H	H

R ³	R ⁴
Me	H
Ph	H
Ph	Ph

Esquema 16

Em 2002, *Braibante e col.*^{16a} estudaram a reatividade de β -enamino compostos com cloreto de cloroacetila. Os autores observaram que a reação da β -enamino cetona ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) com cloreto de cloroacetila forneceu o composto *N*-cloroacetilado em 70% de rendimento, enquanto que a reação com β -enamino éster ($R^1 = \text{OEt}$, $R^2 = \text{H}$) forneceu uma mistura dos compostos *N*- e *C*-cloroacetilados na proporção de 3:1. Os autores observaram também a influência do grupo amino na regioquímica da reação de acilação. Para os β -enamino ésteres contendo um grupo amino secundário ($R^2 = \text{Me}$, Bn e alila) ocorreu a formação dos produtos *C*-cloroacetilados (30-60%). Quando $R^2 = \text{Ph}$, para os materiais de partida β -enamino éster ($R^1 = \text{OEt}$) e β -enamino cetona ($R^1 = \text{Ph}$) ocorreu a formação dos produtos *N*-cloroacetilados (**Esquema 17**).

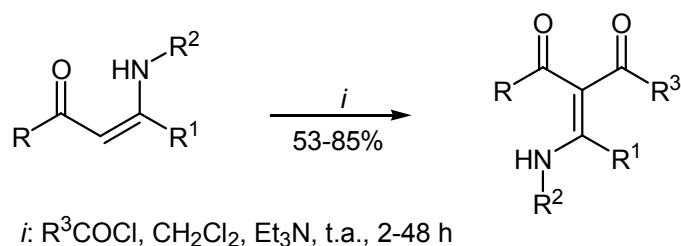


i: ClCOCH₂Cl, CH₃Cl, 0 °C, 2-3 h

R ¹	Me	OEt	OEt	OEt	OEt	OEt	Me
R ²	H	H	Me	Bn	alila	Ph	Ph

Esquema 17

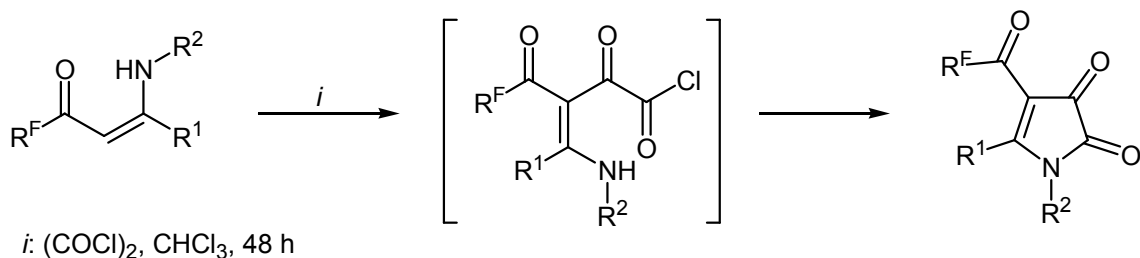
Venkov e Angelov,²¹ em 2003, relataram a reação de acilação de β -enamino compostos com derivados de cloreto de acila, com o objetivo de obter os produtos *N*-acilados. No entanto, a acilação de enamino cetonas, enamino amidas e enamino ésteres na presença de bases tais como trietilamina ou piridina, levou a obtenção dos correspondentes produtos *C*-acilados. Os resultados demonstraram que a estrutura do acilante e do β -enamino composto não interferiu na regioquímica da reação. Além disso, a reação de acilação não foi possível para a enamino cetona com grupo R fortemente retirador de elétrons tal como o grupo triclorometila (R = CCl₃, **Esquema 18**).



R	R ¹	R ²	R ³	R	R ¹	R ²	R ³
Me	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	Me	Me	PhCH ₂ CH ₂	CCl ₃
OEt	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	Me	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	CCl ₃
OEt	Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	Me	Me	PhCH ₂	CCl ₃
NHPh	Ph	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	Me	Me	n-Pr	CCl ₃
NH ₂	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	Me	Me	Et	CCl ₃
NHPh	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	NHPh	Me	Et	C ₆ H ₅
NEt ₂	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	Me	NHPh	Me	Et	4-O ₂ NC ₆ H ₄
Me	Me	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂	CCl ₃	NHPh	Me	Et	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₄

Esquema 18

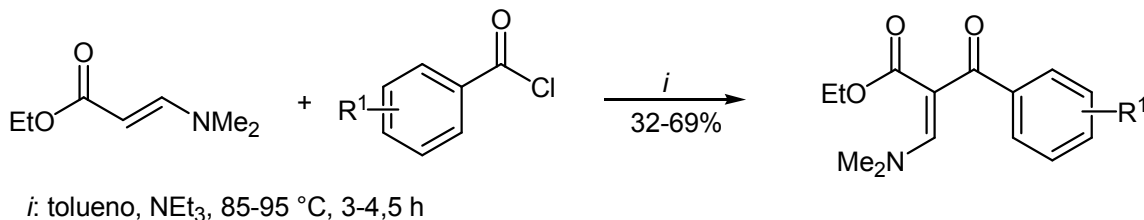
Em 2004, Charushin e col.³² publicaram a síntese de 1-*H*-pirrol-2,3-diona a partir da reação de acilação de enamino cetona com cloreto de oxalila. A formação do heterociclo acontece via intermediário *C*-acilado, seguida pela reação de *N*-acilação intramolecular. Os rendimentos dos produtos não foram relatados (**Esquema 19**).



R ^F	R ¹	R ²
CF ₃	Bu ^t	H
CF ₃	Bu ^t	H
(CF ₂) ₄ H	Me	Ph

Esquema 19

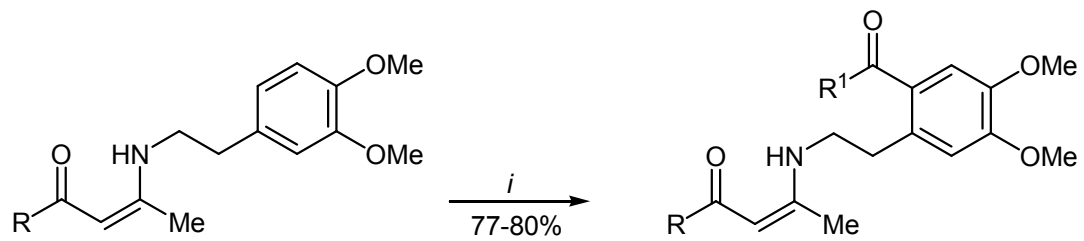
Hogenkamp e col.,^{16b} em 2007, publicaram a síntese de uma série de enamino ésteres a partir da reação de acilação do correspondente β-enamino composto utilizando bases como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina e tolueno como solvente. Os produtos *C*-acilados são importantes intermediários para a síntese de enamino ésteres identificados como novos moduladores alostéricos do receptor GABA_A (Esquema 20).



R ¹	2,4-diCl, 5-F	2-Cl	3-Cl	4-Cl
----------------	---------------	------	------	------

Esquema 20

Em 2007, Ivanov e col.³³ investigaram a acilação de enamionas contendo um anel benzênico ativado, utilizando condições de acilação do tipo Friedel-Crafts. Os autores observaram que a reação da enamionas com ácido carboxílico na presença de ácido polifosfórico (PPA), forneceu o produto acilado no anel benzênico após 7 dias de reação (Esquema 21).



i = R¹CO₂H, CH₂Cl₂, PPA, t.a., 7 dias

R	Me	Ph	Ph	Ph
R ¹	Me	Ph	Me	Et

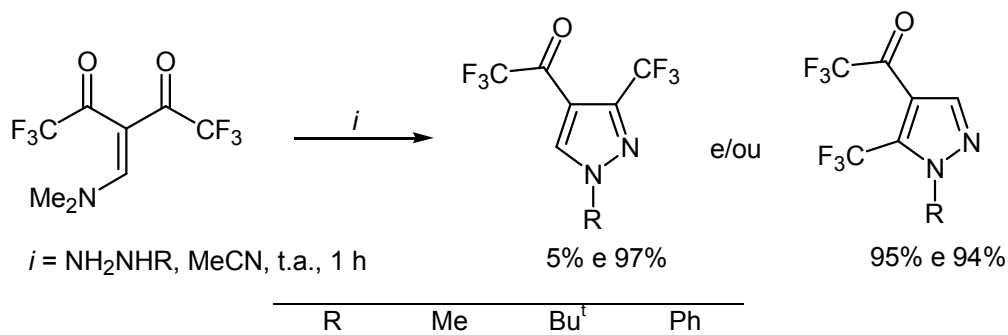
Esquema 21

2.4 Síntese de pirazóis a partir de α -acil-enamino compostos

A síntese de pirazóis e seus derivados tem sido bem explorada utilizando o sistema [3+2], onde 3 corresponde ao bloco CCC e 2 ao bloco NN.³⁴ Assim, esta rota de síntese pode ser especificada como [CCC+NN], onde o bloco CCC é proveniente de um composto β -dicarbonílico ou análogo, e o bloco NN é uma hidrazina ou seus derivados. Nos últimos anos, os pesquisadores do NUQUIMHE utilizaram 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (análogos de compostos β -dicarbonílicos) como bloco CCC na síntese de heterociclos,^{1c} em especial na síntese de azóis, entre estes os pirazóis e seus derivados.^{7e,8,35,36} No entanto, a utilização de compostos dicarbonílicos assimétricos na síntese de pirazóis, pode resultar na mistura de regioisômeros com insignificante regioseletividade.³⁷

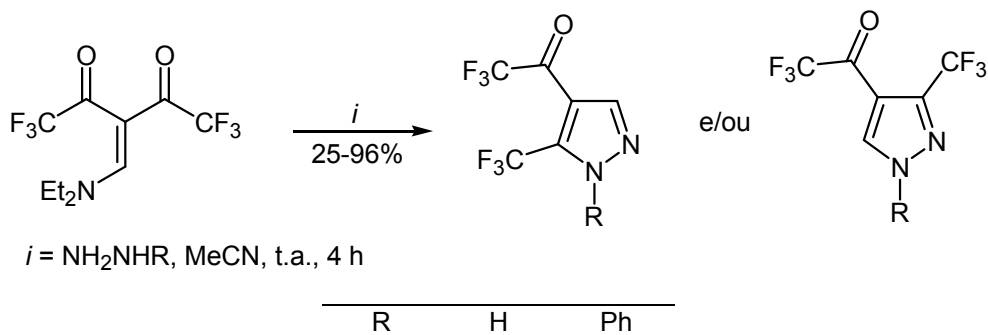
Dados a partir da literatura têm demonstrado a aplicação de enaminodicetonas e seus análogos como interessantes blocos CCC na síntese de heterociclos, tais como pirazóis²² e pirimidinas.¹³ Esses precursores têm grande aplicação na síntese de heterociclos poli-funcionalizados. No entanto, a reação desses precursores com hidrazinas tem levado à mistura de pirazóis regioisômeros, sendo observada somente em poucos casos a síntese regioespecífica de pirazóis-polifuncionalizados.³⁸⁻⁴¹ Assim, considerando a importância de pirazóis para esta tese, serão apresentados aqui os principais relatos da reatividade de enaminodicetonas e seus análogos com hidrazinas.

Hojo e col.,³⁸ em 1992, publicaram a síntese de pirazóis a partir da reação de dialquilaminometilenoexafluoracetilacetona com metilidrazina, cloridrato de *tert*-butilidrazina e fenilidrazina. A enaminodicetona foi obtida através da diacilação do enoléter e posterior reação com dimetilamina. A reação com metilidrazina e *tert*-butilidrazina resultou na formação de um único regioisômero, 3-trifluormetilpirazol e 5-trifluormetilpirazol, respectivamente. Enquanto que a reação com fenilidrazina forneceu uma mistura de dois regioisômeros, 3-trifluormetilpirazol e 5-trifluormetilpirazol. A reação foi feita em acetonitrila à temperatura ambiente por 1 hora, e a reação com cloridrato de *tert*-butilidrazina foi feita na presença de trietilamina (**Esquema 22**).



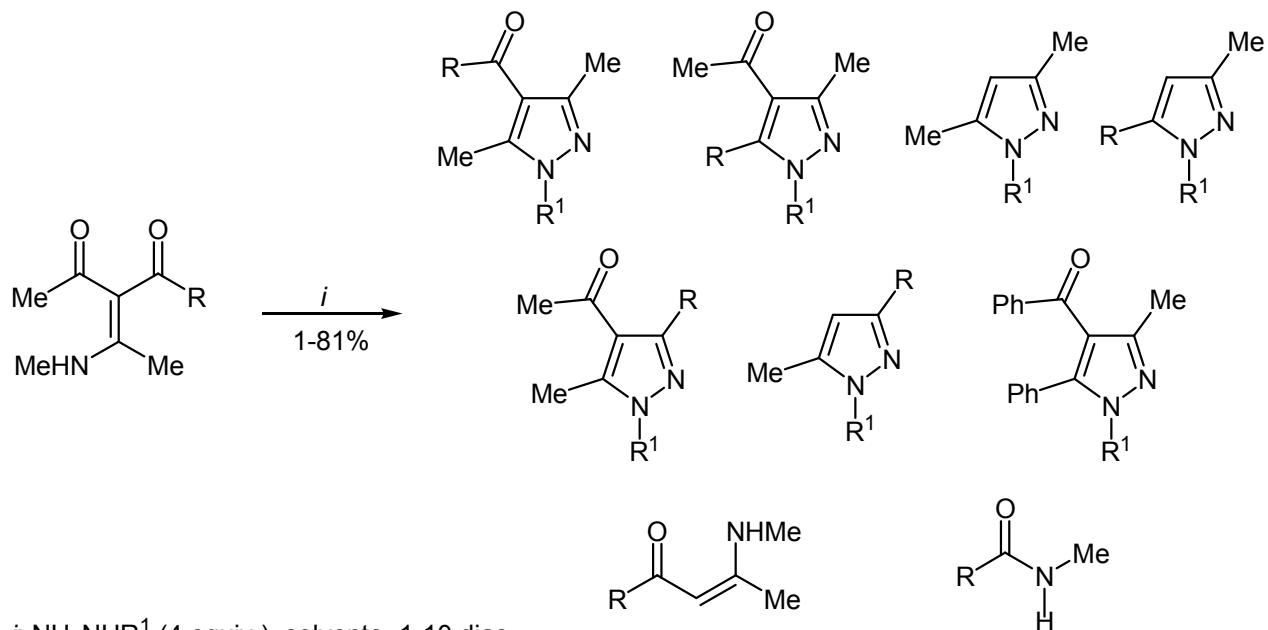
Esquema 22

Em 1993, *Lèvy e col.*³⁹ relataram a síntese de pirazóis a partir da reação de *N,N*-dietilaminometileno-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetilacetona (DAMFA) com hidrazina e fenilidrazina. O precursor DAMFA foi sintetizado através da oxidação da correspondente amina terciária com anidrido trifluoracético. A reação de DAMFA com hidrazina em acetonitrila por 4 horas forneceu o 5-trifluormetilpirazol em 96% de rendimento. Já a reação com fenilidrazina levou à formação dos regioisômeros 5-trifluormetilpirazol (75%) e 3-trifluormetilpirazol (25%) (**Esquema 23**).



Esquema 23

Em 2001, *Kascheres e col.*⁴² relataram o estudo da reatividade de α -acil-enaminocetonas com metilidrazina, fenilidrazina, 4-nitro-fenilidrazina e hidrazina monohidrato. As reações foram feitas em diferentes solventes, tais como, benzeno, diclorometano, tetraidrofurano, metanol e *N,N*-dimetilformamida, com o objetivo de determinar se a regioquímica da reação depende do solvente. Porém, a reação forneceu uma mistura de regioisômeros e produtos secundários, independentemente do solvente e da hidrazina utilizados (**Esquema 24**).

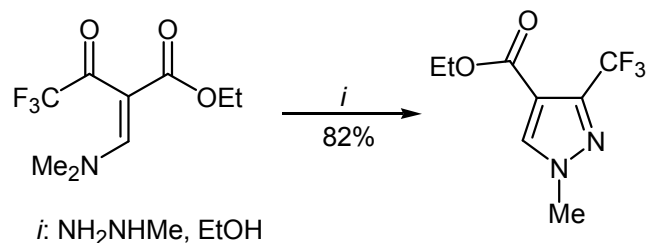


R	R ¹
CH(Ph) ₂	H
CH(Me)Ph	H
CHMe ₂	H
Ph	H
CH(Ph) ₂	Me
CH(Me)Ph	Me
CHMe ₂	Me
Ph	Me

R	R ¹
CH(Ph) ₂	Ph
CH(Me)Ph	Ph
CHMe ₂	Ph
Ph	Ph
CH(Ph) ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₅
CH(Me)Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₅
CHMe ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₅
Ph	4-NO ₂ C ₆ H ₅

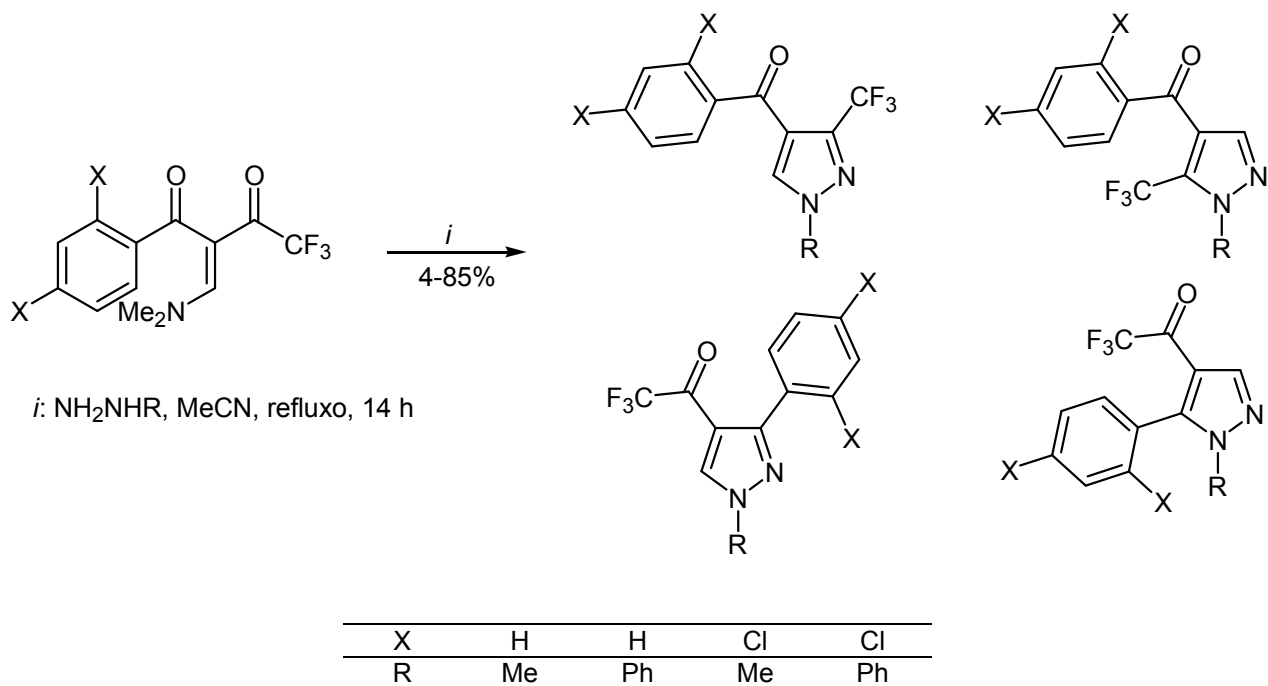
Esquema 24

Lui e col.,⁴⁰ em 2003, publicaram a síntese do 4-carboxietil-3-trifluormetil-pirazol a partir da reação do correspondente composto β-enamino-1,3-dicarbonílico com metilidrazina. O material de partida foi preparado a partir da reação do etil trifluoroacetato com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMFDMA) (**Esquema 25**).



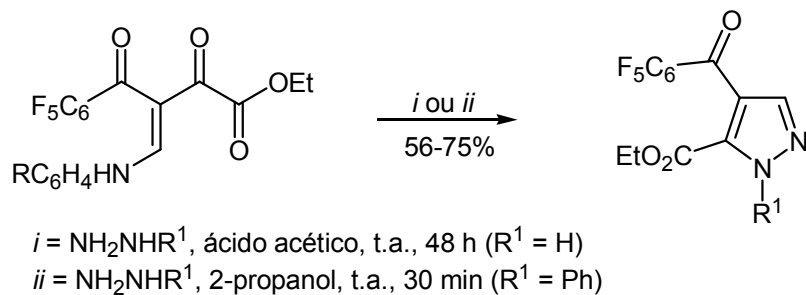
Esquema 25

Em 2004, *Mirand e col.*²² relataram a síntese de pirazóis a partir da reação de enaminodietona com metilidrazina e fenilidrazina. A reação da enaminodietona quando X = H com metilidrazina levou à formação de três regioisômeros, o 3-trifluorometilpirazol (45%), o 5-trifluorometilpirazol (17%) e o 3-fenilpirazol (19%). A reação da mesma hidrazina com a enaminodietona onde X = Cl, forneceu uma mistura de dois regioisômeros, o 3-trifluorometilpirazol (66%) e o 5-trifluorometilpirazol (24%). A reação da enaminodietona quando X = H com fenilidrazina levou à mistura do 5-trifluorometilpirazol (54%) e do 5-fenilpirazol (28%). No entanto, a reação com a enaminodietona onde X = Cl, forneceu o 5-trifluorometilpirazol em 85% de rendimento e apenas 4% do 3-trifluorometilpirazol (**Esquema 26**).



Esquema 26

Em 2005, *Fokin e col.*⁴¹ publicaram a reação da enaminodicetona com hidrazina monohidrato e fenilhidrazina. Os correspondentes 5-carboxietil-4-pentafluorbenzoil-1*H*-pirazol e 5-carboxietil-1-fenil-4-pentafluorfenil-1*H*-pirazol foram obtidos como único produto em 56% e 75% de rendimento, respectivamente (**Esquema 27**).



R	H	Me	OMe
R ¹	H	Ph	

Esquema 27

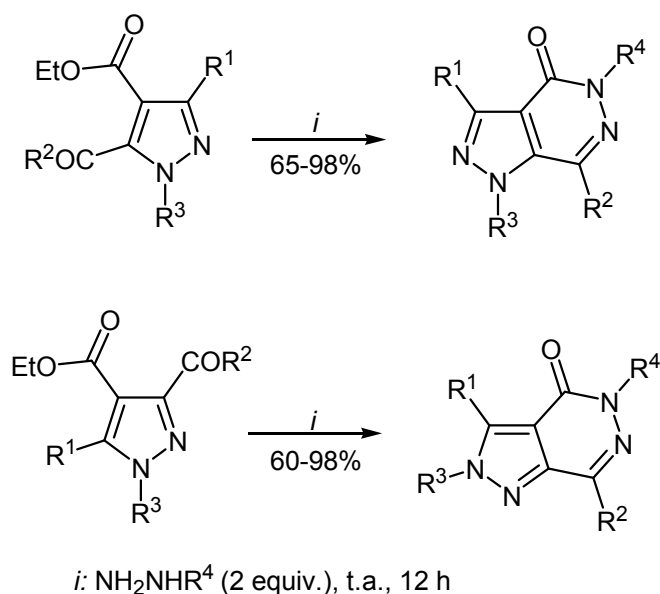
2.5 Síntese de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas

3(2*H*)-Piridazinonas sintéticas são importantes estruturas no desenvolvimento de novos compostos bioativos, com muitos de seus análogos sendo utilizados no tratamento de várias patologias humanas⁴³. Piridazinonas contendo um heterociclo fundido, tal como pirazolo[3,4-*d*]piridazinona, apresentam propriedades antiinflamatórias,⁴⁴ antinociceptivas⁴⁵ e cardiovasculares⁴⁶.

As pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas podem ser sintetizadas através da reação de cicloadição de diazoalcanos com piridazin-3(2*H*)-onas⁴⁷. No entanto, a reação de pirazóis contendo em sua estrutura duas carbonilas vicinais com hidrazinas tem se mostrado como um método mais eficiente para a síntese desses compostos.⁴⁸⁻⁵¹

Em razão da relação com o trabalho desenvolvido nesta tese, será mostrada aqui a síntese de pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas a partir da reação de ciclocondensação de pirazóis 3,4- ou 4,5-dissubstituídos com hidrazinas.

Em 1978, *Gelin e col.*⁴⁸ publicaram a síntese das isoméricas 1*H*- e 2*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas a partir da reação dos pirazóis regioisômeros 3(5)acil-4-etilcarboxilatopirazóis com hidrazina monodrato e metilidrazina. (**Esquema 28**).

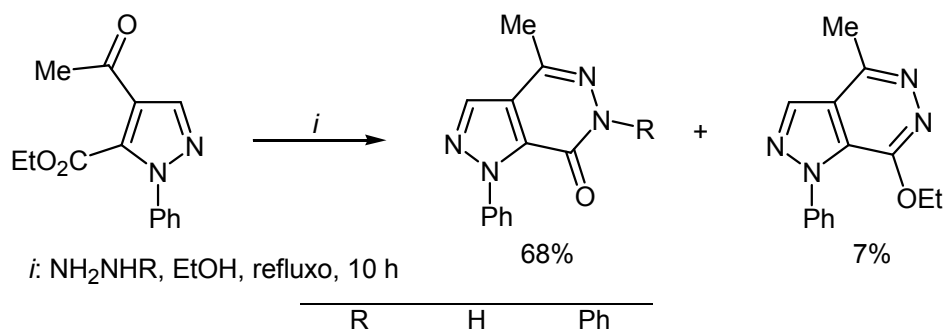


R ¹	R ²	R ³	R ⁴
Me	Me	Me	H
Me	Me	Bn	H
Me	Bn	Me	H
Me	Bn	Bn	H
Me	Bn	Me	Me
Ph	Me	Me	H
Ph	Me	Bn	H
Ph	Me	Me	Me

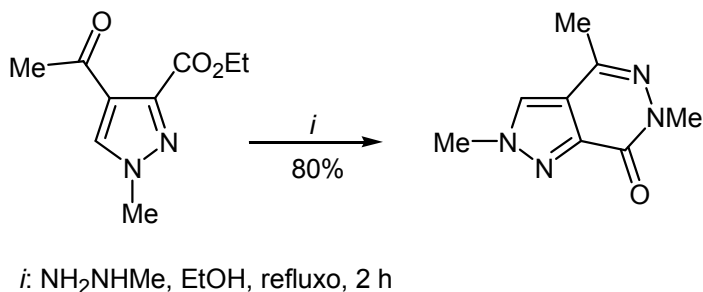
Esquema 28

Sakamoto e col.,⁴⁹ em 1980, relataram a reação do 5-carboxietil-4-acil-1-fenil-1-*H*-pirazol com hidrazina e fenilidrazina. A reação com fenilidrazina forneceu somente a 6,7-diidro-1,6-difenil-4-metilpirazolo[3,4-*d*]-piridazin-7-ona em 84% de rendimento, enquanto que a reação com hidrazina forneceu uma mistura dos compostos 6,7-diidro-4-metil-1-fenilpirazolo[3,4-*d*]-piridazin-7-ona em 68% e 7-etóxi-4-metil-1-fenilpirazolo[3,4-*d*]-piridazina em 7% de rendimento (**Esquema 29**).

Os autores descreveram, ainda, a reação do 3-carboxietil-4-acil-1-metilpirazol com metilidrazina. A correspondente pirazolopiridazinona foi obtida como um único produto em 80 % de rendimento (**Esquema 30**).

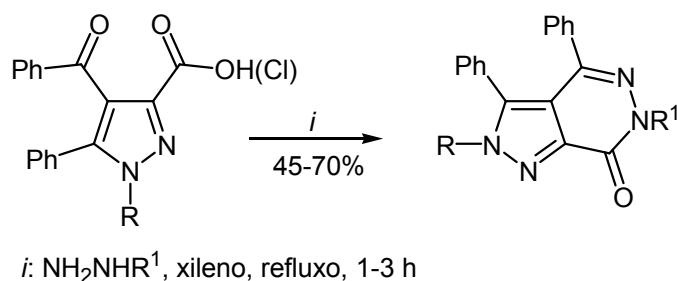


Esquema 29



Esquema 30

Kollenz e col.,⁵⁰ em 1997, publicaram a reação do ácido 4-acil-pirazol-3-carboxílico e seu derivado, cloreto do ácido 4-acil-pirazol-3-carboxílico, com fenilidrazina e hidrazina. Independentemente do pirazol utilizado a reação forneceu as respectivas pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas em 40-75% de rendimento. Quando o *N*-substituinte R = H, a reação foi feita em EtOH utilizando 20 equiv. da hidrazina monohidrato e 3 horas de refluxo (**Esquema 31**). Os autores observaram que para a pirazolo[3,4-*d*]piridazinona onde R,R¹ = H, o espectro de RMN de ¹³C mostrou sinais alargados (sa) para os carbonos C-3a, C-7 e C-7a, indicando, assim, uma troca rápida e intensa entre as estruturas tautoméricas (**Figura 2**).



R	Ph	Ph	H
R ¹	Ph	H	H

Esquema 31

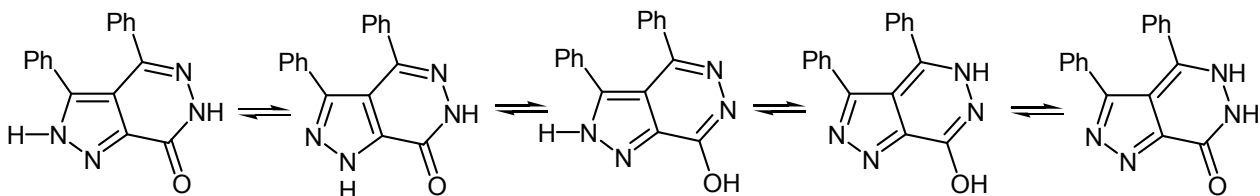
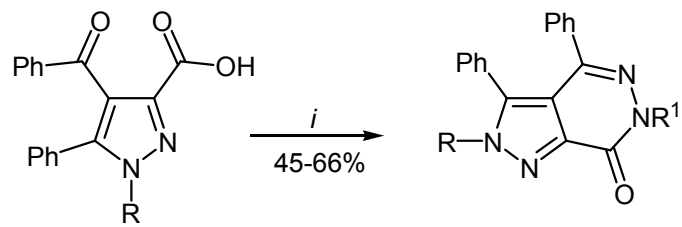


Figura 2. Possíveis estruturas tautoméricas da pirazolo[3,4-*d*]piridazinona.

Akçamur e col.,⁵¹ em 2002, relataram a reação de ciclocondensação dos ácidos 4-benzoilpirazol-3-carboxílicos com hidrazina e fenilidrazina. As correspondentes pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas foram obtidas em 45-66% de rendimento (**Esquema 32**).



i: NH_2NHR^1 , xileno, refluxo, 3 h

R	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3-NH ₂ C ₆ H ₄	3-NH ₂ C ₆ H ₄
R ¹	Ph	H	Ph	H

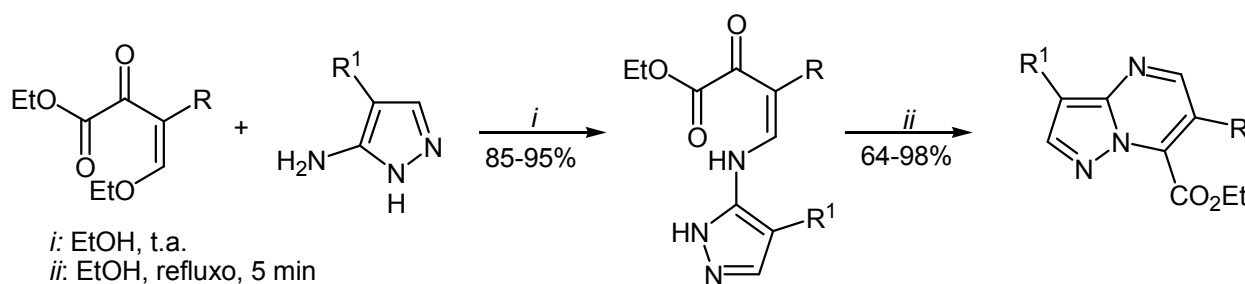
Esquema 32

2.6 Síntese de Pirazolo[1,5-a]pirimidinas

As pirazolo[1,5-a]pirimidinas são importantes compostos heterocíclicos que têm atraído grande interesse farmacêutico por apresentarem atividade antitripanossômica,⁵² esquistossômica,⁵³ antiinflamatória⁵⁴ e propriedade ansiolítica.⁵⁵

A síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidinas é bem explorada através da reação de ciclocondensação de 3(5)-aminopirazóis com compostos 1,3-dicarbonílicos e análogos.⁵⁶ Considerando os estudos realizados nesta tese, esta revisão da literatura abordará reações de enaminodicetonas, compostos análogos aos 1,3-dicarbonílicos, com 3(5)-aminopirazóis, evidenciando assim, a reatividade desses precursores com compostos nucleofílicos do tipo *N-C-N*.

Em 1981, *Tani e col.*⁵⁷ relataram a reação do etoximetilenoacetato de etila com aminopirazol, a qual forneceu a respectiva enaminodicetona. Esta foi transformada em pirazolo[1,5-a]pirimidina após refluxo em etanol ou dimetilformamida. A reação de ciclização levou à formação de um único regioisômero em rendimentos de moderados a bons (64-98%) (**Esquema 33**).

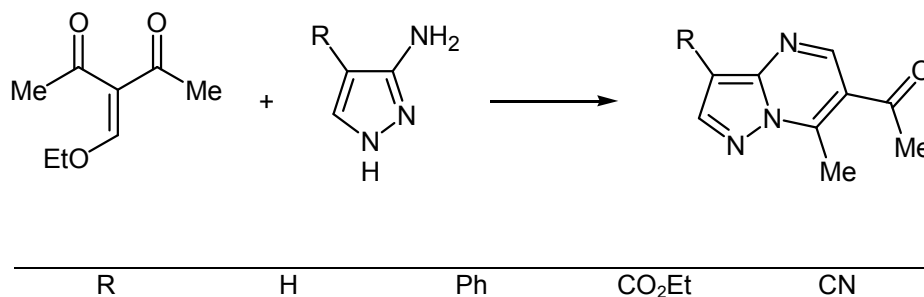


R	R ¹
COMe	CN
COMe	CONH ₂
COMe	CONHMe

R	R ¹
CO ₂ Et	CN
CO ₂ Et	CONH ₂
CO ₂ Et	CONHMe

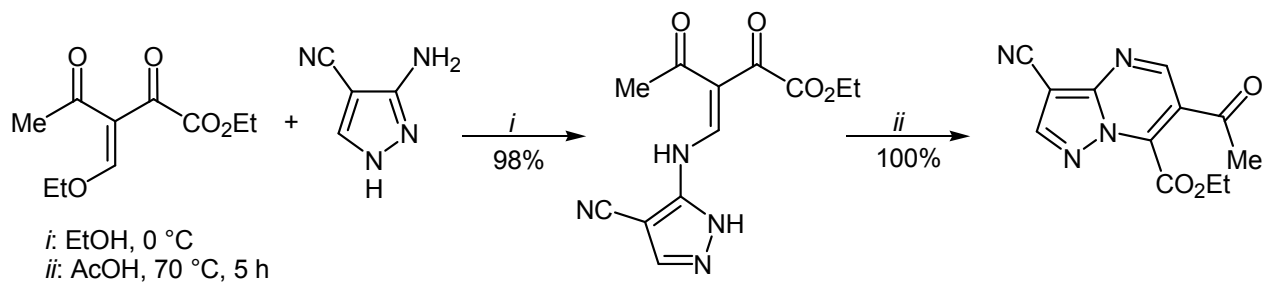
Esquema 33

Em 1990, *Bruni e col.*⁵⁸ publicaram a síntese de 6-acetil-7-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 3-substituídas a partir da reação de ciclocondensação da 3-etoximetileno-2,4-pentanodiona com diferentes 3-aminopirazóis 4-substituídos (**Esquema 34**).



Esquema 34

Chimichi e col.,⁵⁹ em 1993, relataram a síntese da 7-carboxietil-6-acetil-3-ciano-pirazolo[1,5-a]pirimidina a partir da correspondente enaminodicetona. O produto foi obtido após 5 horas em ácido acético, a 70 °C, como um só regioisômero em 100% de rendimento (**Esquema 35**).

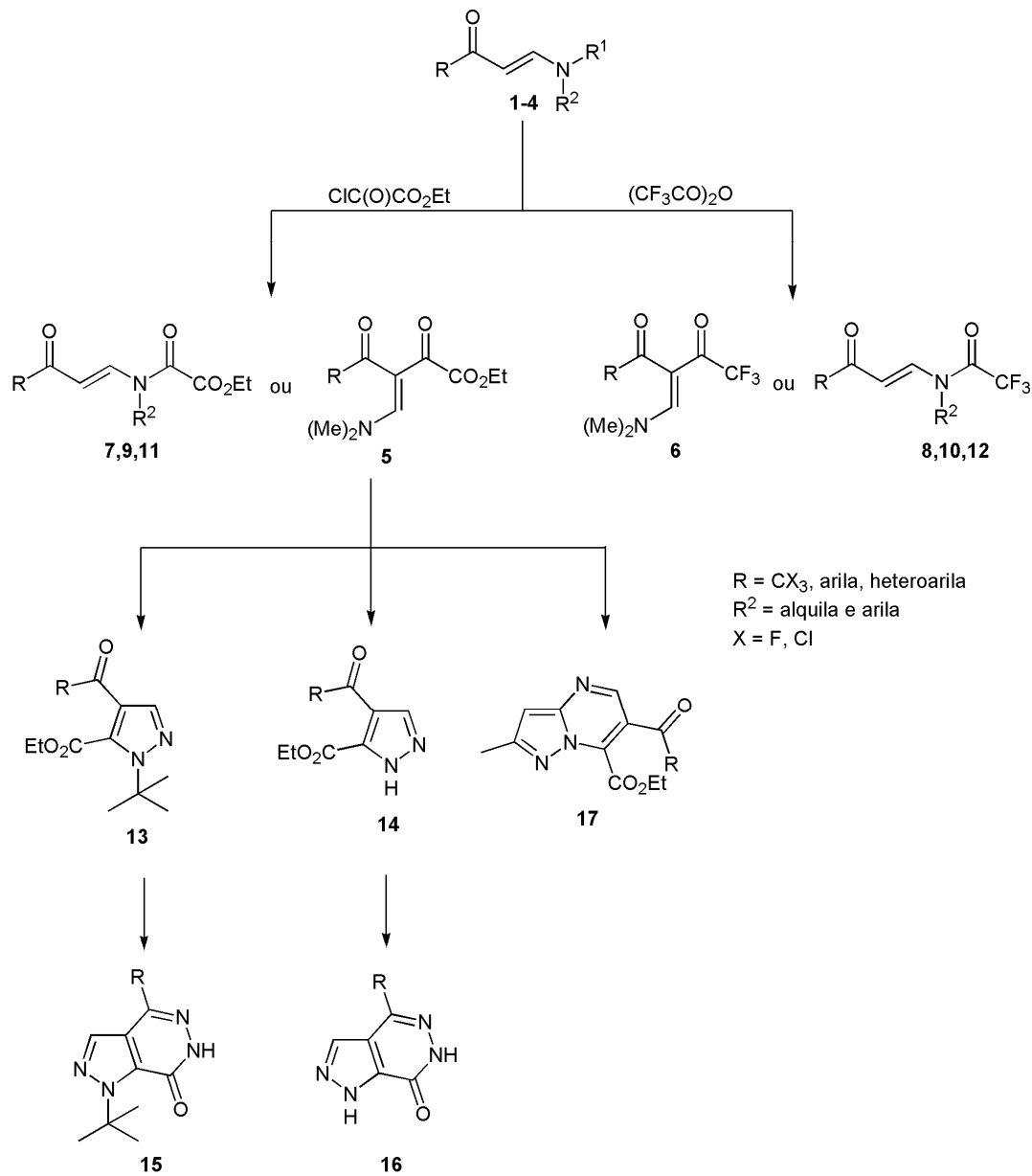


Esquema 35

Apresentação e Discussão dos Resultados

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

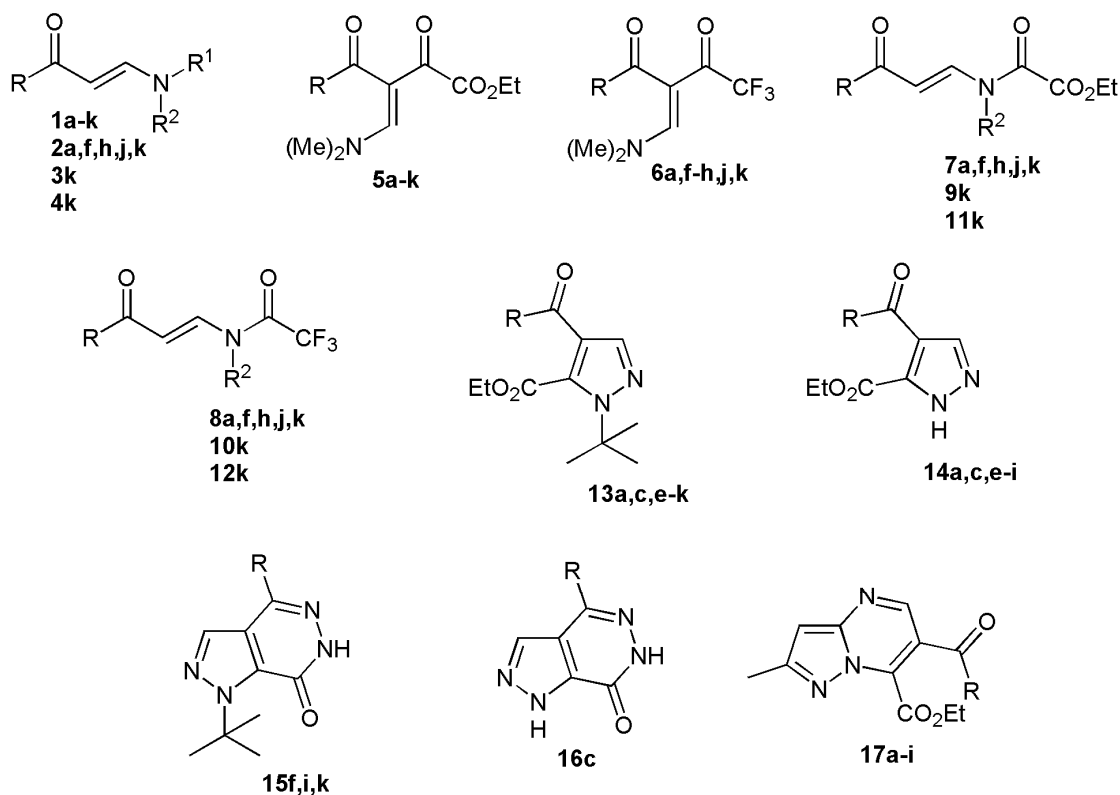
Neste capítulo serão apresentadas a nomenclatura e a numeração dos compostos sintetizados neste trabalho (**Esquema 36**). Posteriormente será detalhada a metodologia sintética bem como a identificação estrutural dos compostos sintetizados. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.



Esquema 36

3.1. Numeração e nomenclatura dos Compostos

Para a numeração dos compostos sintetizados nesta tese, foram utilizados os seguintes critérios: (a) seqüência de números (1-17) para variações em R¹ e R², bem como para os diferentes compostos; (b) e letras (a-k) para variações em R (**Figura 3**).



R = Ph (a), 4-MeC₆H₄ (b), 4-MeOC₆H₄ (c), 4-BrC₆H₄ (d), 4-ClC₆H₄ (e), 4-FC₆H₄ (f), 4-NO₂C₆H₄ (g), 2-tienil (h), 2-benzofuril (i), CCl₃ (j), CF₃ (k).

Figura 3. Numeração dos compostos sintetizados nesta tese.

A nomenclatura segundo o *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados nesta tese está apresentada nas **Tabelas 1-7**.

A nomenclatura dos compostos das séries **15f,i,k**; **16c** e **17a-i** foram determinadas conforme nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman.⁶⁰ Considerando os heterociclos sintetizados nesta tese, a nomenclatura apresentada está baseada em compostos contendo heteroátomos igual a nitrogênio. Assim, a

nomenclatura das pirazolo-piridazinonas e pirazolo-pirimidinas esta representada na **Figura 4** e 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 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.

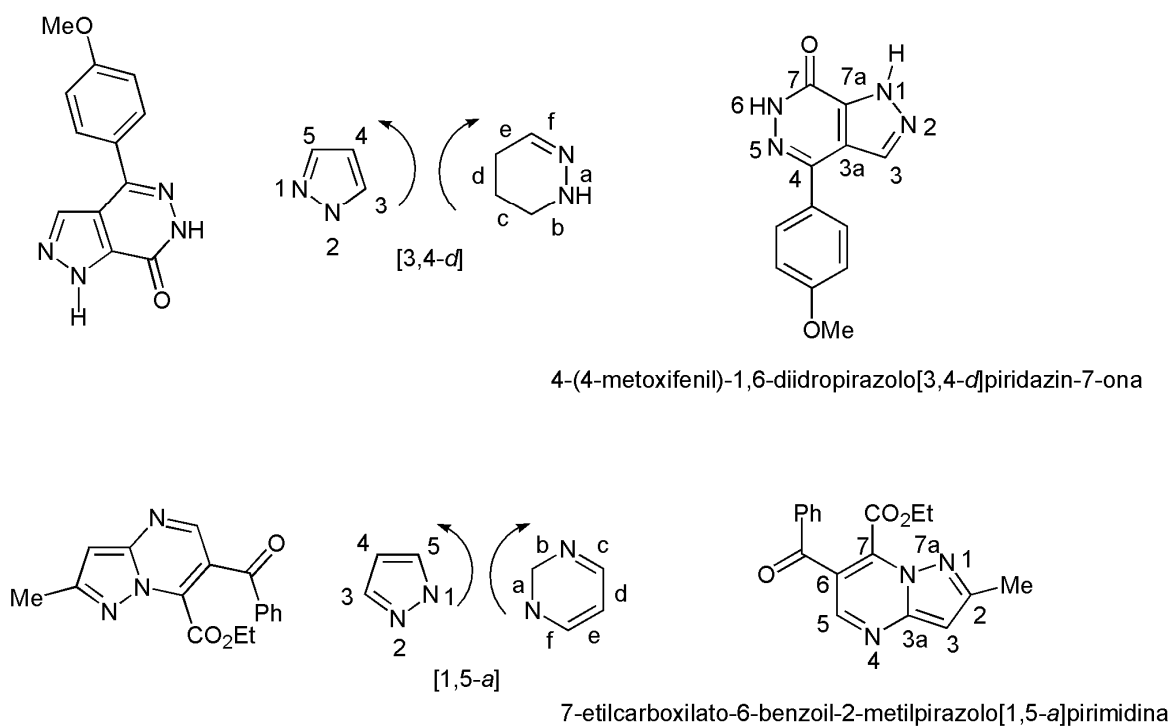


Figura 4. Nomenclatura dos compostos das séries **15**, **16** e **17**.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 5a-k e 6a,f-h,j,k

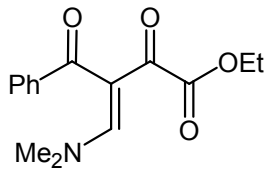
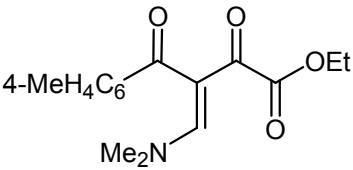
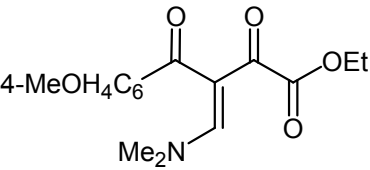
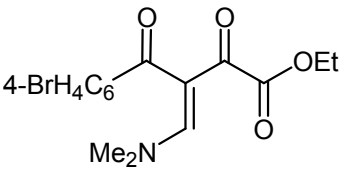
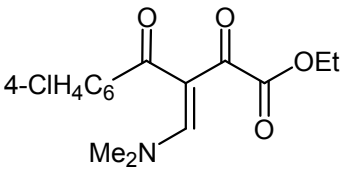
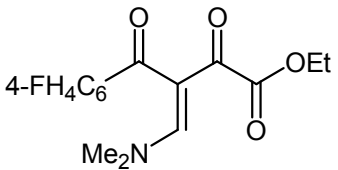
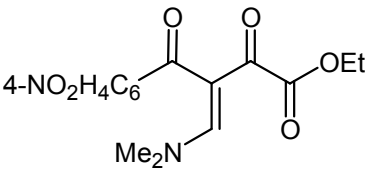
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a		3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5b		4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila
5c		4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila
5d		3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5e		3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5f		3-(4-Fluorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5g		4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 5a-k e 6a,f-h,j,k (continuação)

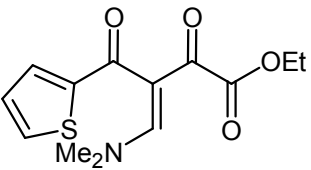
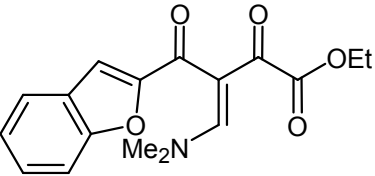
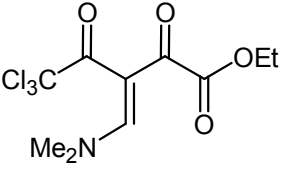
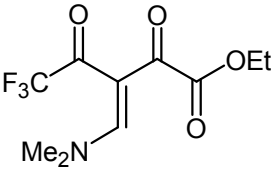
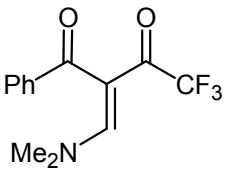
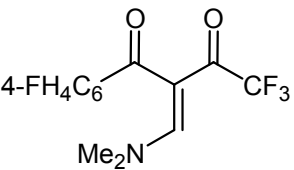
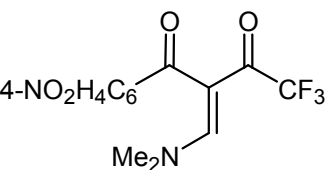
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5h		4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenato de etila
5i		3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5j		3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
5k		3-Trifluoroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila
6a		3-Benzoil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona
6f		3-(4-Fluorbenzoi)-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona
6g		4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoi)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 5a-k e 6a,f-h,j,k (continuação)

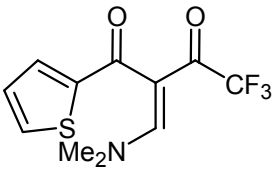
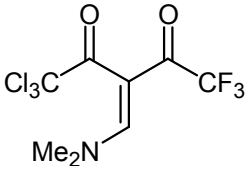
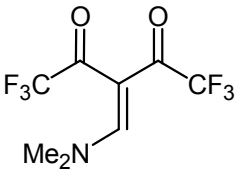
Composto	Estrutura	Nomenclatura
6h		1,1,1-Trifluor-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona
6j		3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona
6k		3-Trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos 7a,f,h,j,k e 8a,f,h,j,k

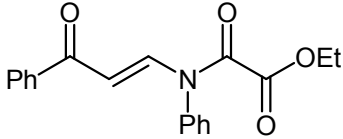
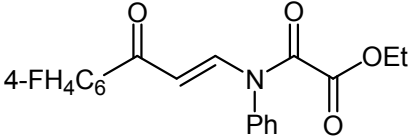
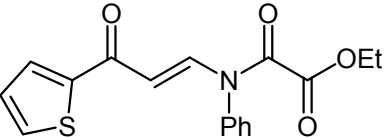
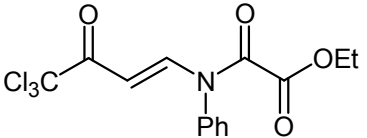
Composto	Estrutura	Nomenclatura
7a		3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-fenil-2-propen-1-ona
7f		3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona
7h		3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona
7j		4-Amino-1,1,1-tricloro-N-etiloxalil-N-fenil-3-buten-2-ona

Tabela 2. Nomenclatura dos compostos **7a,f,h,j,k** e **8a,f,h,j,k** (continuação)

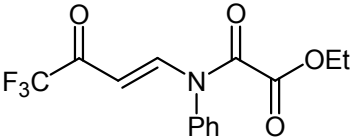
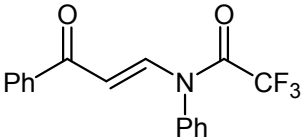
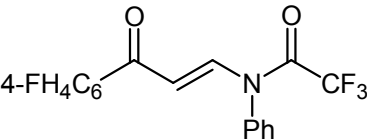
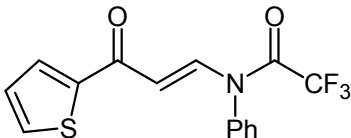
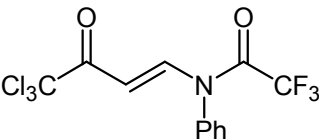
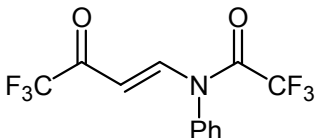
Composto	Estrutura	Nomenclatura
7k		4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
8a		3-Amino- <i>N</i> -fenil-1-fenil- <i>N</i> -trifluoroacetil-2-propen-1-ona
8f		3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoroacetil-1-(4-fluorofenil)-2-propen-1-ona
8h		3-Amino- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoroacetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona
8j		4-Amino-1,1,1-tricloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -trifluoroacetil-3-buten-2-ona
8k		4-Amino- <i>N</i> -fenil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoroacetil-3-buten-2-ona

Tabela 3. Nomenclatura dos compostos **9k**, **10k**, **11k** e **12k**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
9k		4-Amino- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
10k		4-Amino-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil- <i>N</i> -(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
11k		4-Amino- <i>N</i> -benzil- <i>N</i> -etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
12k		4-Amino- <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluor- <i>N</i> -trifluoracetil-3-buten-2-ona

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos 13a,c,e-k

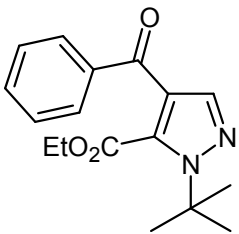
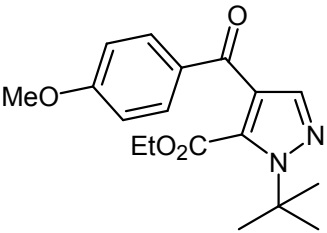
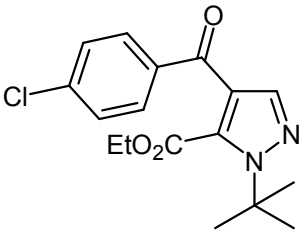
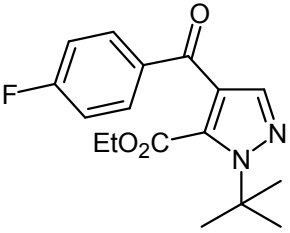
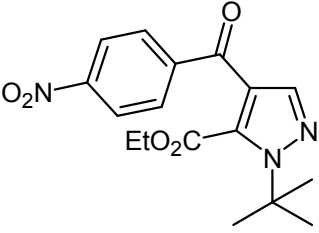
Composto	Estrutura	Nomenclatura
13a		4-Benzoil 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
13c		5-Carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol
13e		5-Carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
13f		5-Carboxietil-4-(4-fluorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1 <i>H</i> -pirazol
13g		5-Carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 4. Nomenclatura dos compostos **13a,c,e-k** (continuação)

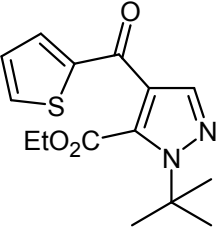
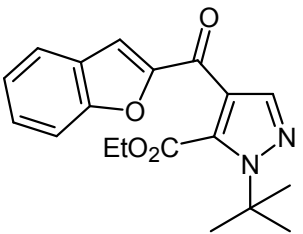
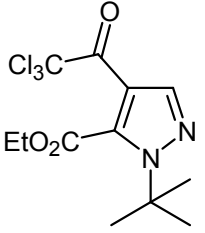
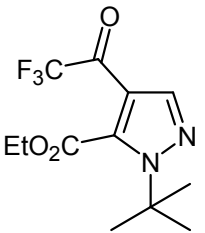
Composto	Estrutura	Nomenclatura
13h		5-Carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1H-pirazol
13i		5-Carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol
13j		5-Carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol
13k		5-Carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 14a,c,e-i

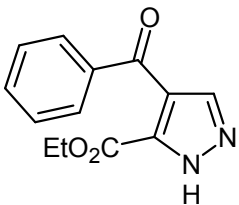
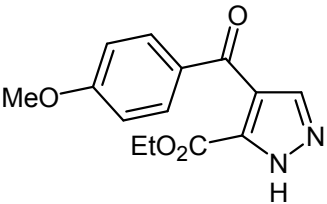
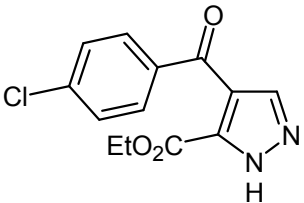
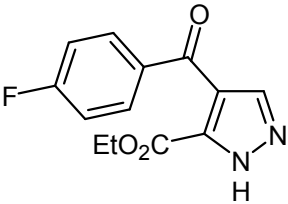
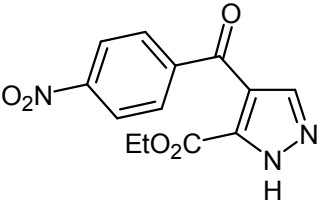
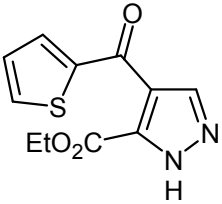
Composto	Estrutura	Nomenclatura
14a	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a benzoyl group (-CO-C₆H₅) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-benzoil-1 <i>H</i> -pirazol
14c	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a 4-methoxybenzoyl group (-CO-C₆H₄-OMe) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol
14e	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a 4-chlorobenzoyl group (-CO-C₆H₄-Cl) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol
14f	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a 4-fluorobenzoyl group (-CO-C₆H₄-F) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-(4-fluorobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol
14g	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a 4-nitrobenzoyl group (-CO-C₆H₄-NO₂) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -pirazol
14h	 <p>The structure shows a 1H-pyrazole ring with an ethyl ester group (-CO₂Et) at position 5 and a 2-tenoyl group (-CO-C₄H₃S) at position 4.</p>	5-Carboxietil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 5. Nomenclatura dos compostos 14a,c,e-i (continuação)

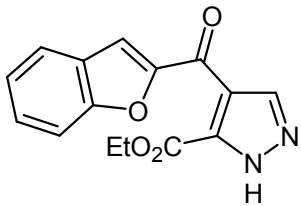
Composto	Estrutura	Nomenclatura
14i		5-Carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos 15f,i,k e 16c

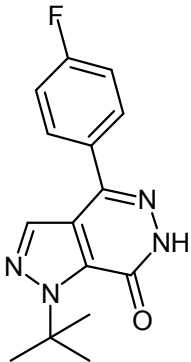
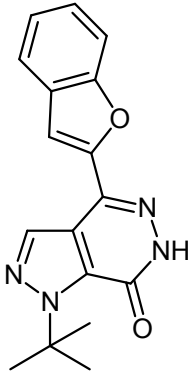
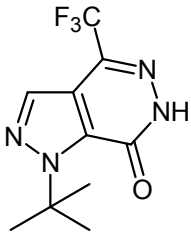
Composto	Estrutura	Nomenclatura
15f		4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona
15i		4-(2-benzofuril)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona
15k		4-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona

Tabela 6. Nomenclatura dos compostos **15f,i,k** e **16c** (continuação)

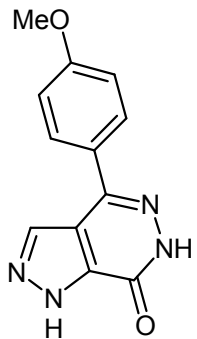
Composto	Estrutura	Nomenclatura
16c		4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazin-7-ona

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos **17a-i**

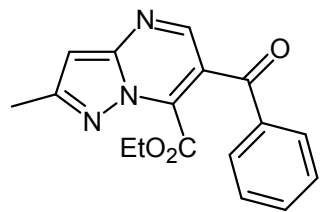
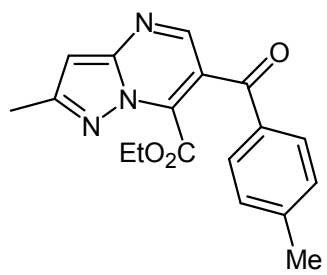
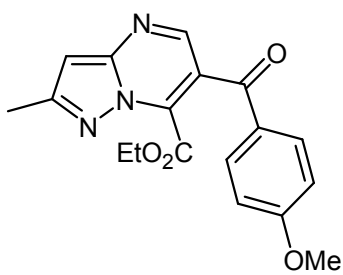
Composto	Estrutura	Nomenclatura
17a		6-Benzoil 7-carboxietil -2-metil-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
17b		7-Carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoi)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina
17c		7-Carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos 17a-i (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17d		7-Carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
17e		7-Carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
17f		7-Carboxietil-6-(4-fluorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina
17g		7-Carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina
17h		7-Carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Tabela 7. Nomenclatura dos compostos **17a-i** (continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17i		7-Carboxietil-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

3.2. Síntese das Enaminonas C-aciladas 5a-k e 6a,f-h,j,k e N-aciladas 7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k e 12k.

A reação entre β -enamino compostos e reagentes eletrofílicos, tais como, cloretos de acila e anidrido trifluoracético já é conhecida.^{13a,c,14,16a,b,17-21,32,33} Os resultados descritos na literatura, demonstram que a regioselectividade da acilação de β -enamino compostos depende da estrutura, da reatividade dos reagentes e das condições de reação.^{14,15} A reação de acilação de β -enaminonas com anidrido trifluoracético já foi descrita. *Balenkova e col.*¹⁷ demonstraram que a reação de acilação da β -enaminona trifluormetilada **1k** (Tabela 9) com anidrido trifluoracético foi satisfatória utilizando 1 : 1,3 : 1,3 equiv. da enaminona : acilante : piridina. Esta metodologia levou à obtenção do composto C-acilado em bons rendimentos (95 %). No entanto, esse método de acilação foi restrito para a obtenção desse único produto, pois os autores acreditavam que a diacilação é propriedade única de β -enaminonas trifluormetiladas. *Mirand e col.*^{13a} também publicaram a acilação da β -enaminona **1a** (Tabela 9), com anidrido trifluoracético. O método utilizado pelos autores, para a síntese do composto C-acilado, empregou um grande excesso do acilante (4 equiv.) em relação a enaminona e o tempo de reação foi de 3 dias.

Tendo em vista as desvantagens e limitações dos métodos descritos na literatura para a acilação de enaminonas com anidrido trifluoracético, neste trabalho foram testadas metodologias baseadas na clássica reação de acilação utilizando piridina no meio reacional, a qual é amplamente estudada em nosso laboratório.⁷ As enaminonas **1-4** obtidas neste trabalho, foram sintetizadas de acordo com metodologias utilizadas em nosso laboratório e já descritas na literatura.⁹⁻¹²

Inicialmente, a reação de acilação foi testada utilizando enaminonas contendo um grupamento amino terciário e anidrido trifluoracético como agente acilante. A reação foi realizada em uma relação molar 1:1 (acilante e enaminona), em presença de 1 equiv. de piridina e em diclorometano (seco) como solvente. Os melhores resultados foram obtidos quando a enaminona **1a** (Tabela 8), depois de adicionada sobre o anidrido trifluoracético a 0°C, foi agitado por 15 h a 40°C. Essa mesma metodologia foi estendida para as enaminonas **1f-h,j,k** (Tabela 9), onde os compostos C-acilados **6a,f-**

h,j,k foram obtidos em bons rendimentos (**Tabela 10**). Os tempos reacionais foram otimizados de acordo com os experimentos descritos na **Tabela 8**.

A reação de acilação de enaminonas também foi testada utilizando como agente acilante cloreto de etil oxalila. A metodologia empregada foi a mesma descrita para a acilação com anidrido trifluoracético (**Tabela 8**, reação 3). Este método foi satisfatório para a síntese dos compostos **5a-k**, os quais foram obtidos em bons rendimentos e não necessitaram qualquer tipo de purificação adicional, sendo utilizados desta forma nas reações de ciclocondensação. No entanto, para o substrato **1j** onde $R = CCl_3$, (**Tabela 9**) a total conversão do material de partida em produto foi possível após o tempo de reação de 24 horas.

A acilação das enaminonas **1a-k** com anidrido trifluoracético e com cloreto de etil oxalila mostrou-se como um importante método para a síntese de novos blocos precursores polifuncionalizados. Neste caso, a regioseletividade da reação foi a mesma independente do agente acilante e da estrutura da enaminona **1**. É importante destacar, que mesmo quando a nucleofilicidade do carbono- α da enaminona foi diminuída por grupamentos fortemente retiradores de elétrons (**1j** $R=CCl_3$; **1k** $R=CF_3$ **Tabela 9**), a reação de C-acilação ocorreu em bons rendimentos. Em adição, o amplo escopo da reação demonstrou que a diacilação não é propriedade única de enaminonas trifluormetiladas, como relatado na literatura.

As constantes físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos C-acilados **5a-k**, **6a,f-h,j,k** estão listados na **Tabela 10**.

Tabela 8. Condições reacionais testadas para a otimização da reação de acilação da enaminona **1a** com anidrido trifluoracético.

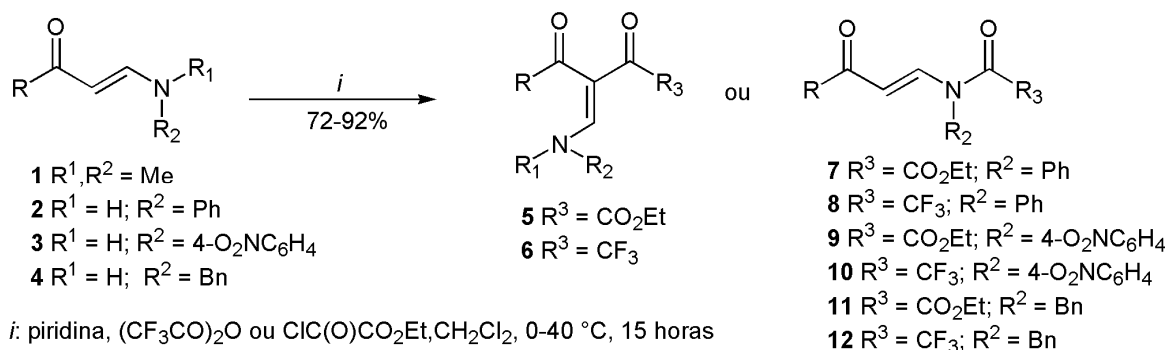
Reação ^a	Substrato 1	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Resultado
1	1a	24	0-25	2 :1 1a /Produto 6a
2	1a	24	0-40	Produto 6a e subprodutos
3	1a	15	0-40	Produto 6a
4	1a	5	0-40	1a /Produto 6a

^aReação entre a enaminona e anidrido trifluoracético (1:1), em presença de 1 equiv. de piridina, em diclorometano como solvente.

Uma extensão deste trabalho, foi a acilação das enaminonas **2a,f,h,j,k; 3k e 4k** contendo um grupamento amino secundário (**Tabela 9**). A metodologia utilizada foi a mesma descrita para os compostos **5** e **6** (**Tabela 8**, reação 3), com variações na temperatura e no tempo de reação. Entretanto, a regioquímica da reação foi modificada e, compostos *N*-acilados foram obtidos exclusivamente. O tempo de reação variou conforme a estrutura da enaminona e o agente acilante utilizado. Para as enaminonas **2a,f,h**, a acilação com cloreto de etil oxalila foi satisfatória quando realizada em 5 horas a temperatura ambiente (**Tabela 9**). Porém, a reação de acilação destas mesmas enaminonas com anidrido trifluoracético foi satisfatória quando utilizado aquecimento de 40°C por 15 horas (**Tabela 9**). Uma observação importante na reação de acilação das enaminonas **2a,f,h,j,k; 3k e 4k** contendo um grupamento amino secundário, é que a natureza deste grupamento não interferiu na regioseletividade da acilação. Mesmo quando o átomo de nitrogênio da enaminona estava desativado (**3k**, **Tabela 9**), o produto de *N*-acilação foi obtido exclusivamente. No entanto, a reatividade deste átomo ficou diminuída, sendo necessário um tempo de reação de 24 horas a 40 °C, quando utilizado cloreto de etil oxalila e, quando a reação foi feita com anidrido trifluoracético, mesmo em 48 horas a 40 °C, ainda foi recuperado 21% do material de partida.

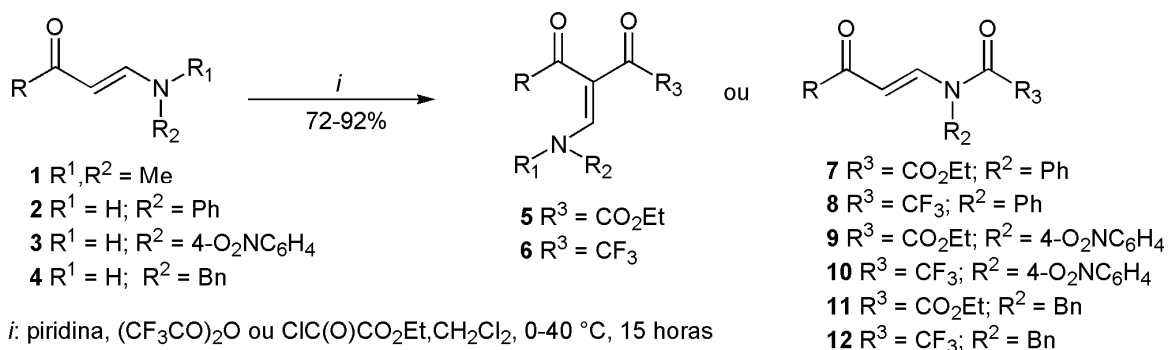
As contantes físicas, rendimentos e análise elemetar dos compostos *N*-acilados **7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k; 12k** estão listados na **Tabela 11**.

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enamionas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético.



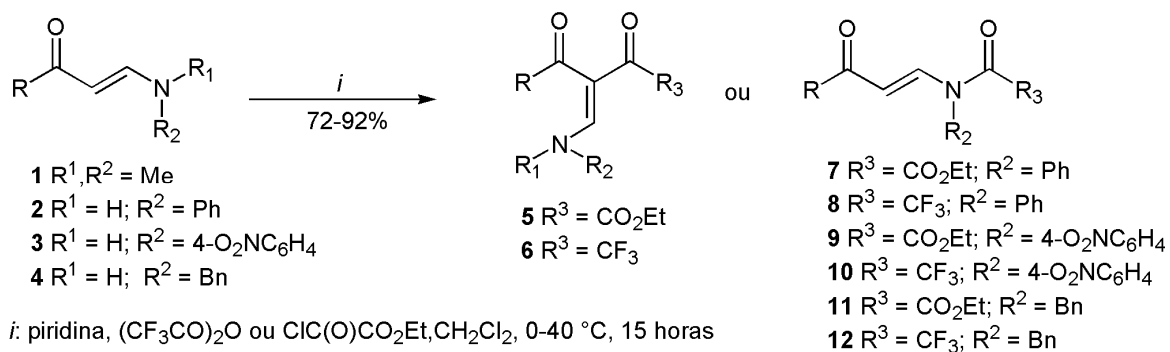
Enaminona	R	R ¹	R ²	R ³	Produto
1a	Ph	Me	Me	CO ₂ Et	
1a	Ph	Me	Me	CF ₃	
1b	4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	
1c	4-OMeC ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	
1d	4-BrC ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	
1e	4-ClC ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enaminonas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético (continuação).



Enaminona	R	R1	R2	R3	Produto
1f	4-FC ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	
1f	4-FC ₆ H ₄	Me	Me	CF ₃	
1g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	CO ₂ Et	
1g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	CF ₃	
1h	tien-2-il	Me	Me	CO ₂ Et	
1h	tien-2-il	Me	Me	CF ₃	

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enamionas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético (continuação).

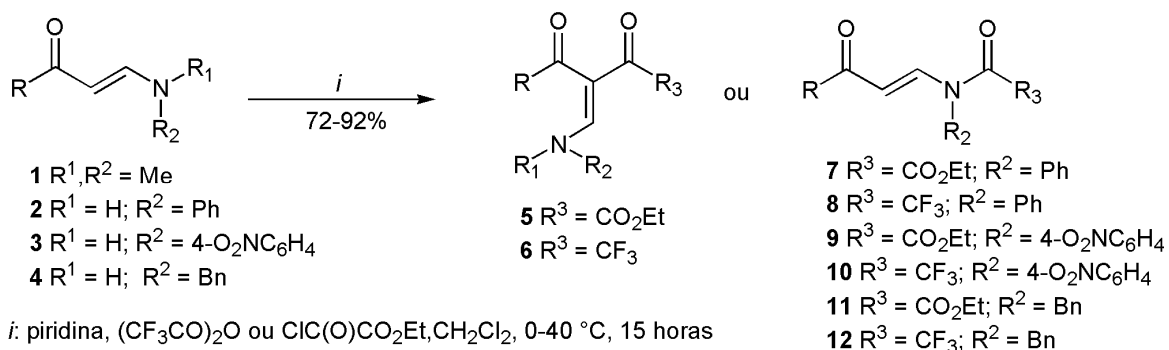


Enaminona	R	R1	R2	R3	Produto
1i	benzofur-2-il	Me	Me	CO ₂ Et	 5i
1j	CCl ₃	Me	Me	CO ₂ Et	 5j
1j^a	CCl ₃	Me	Me	CF ₃	 6j
1k	CF ₃	Me	Me	CO ₂ Et	 5k
1k	CF ₃	Me	Me	CF ₃	 6k
2a^b	Ph	H	Ph	CO ₂ Et	 7a

^a tempo de reação de 24 horas a 40°C.

^b tempo de reação de 5 horas a 25°C

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enaminonas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético (continuação).

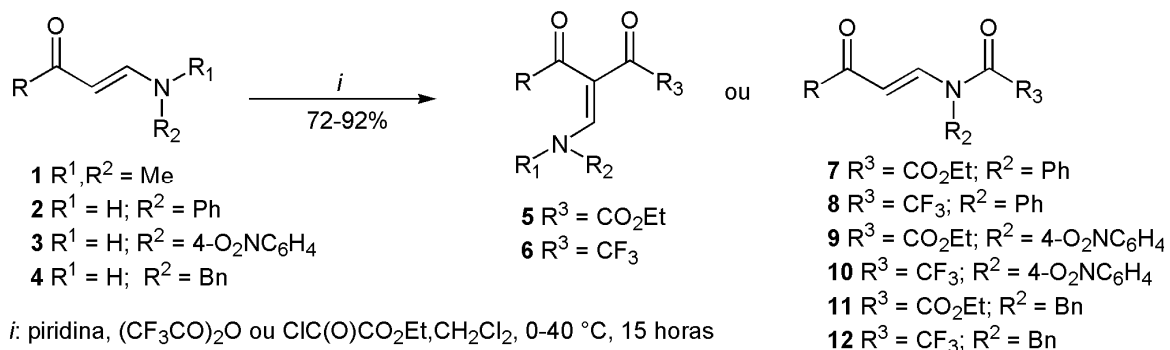


Enaminona	R	R1	R2	R3	Produto
2a	Ph	H	Ph	CF ₃	
2f^b	4-FC ₆ H ₄	H	Ph	CO ₂ Et	
2f	4-FC ₆ H ₄	H	Ph	CF ₃	
2h^b	tien-2-il	H	Ph	CO ₂ Et	
2h	tien-2-il	H	Ph	CF ₃	
2j^a	CCl ₃	H	Ph	CO ₂ Et	

^a tempo de reação de 24 horas a 40°C.

^b tempo de reação de 5 horas a 25°C

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enamionas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético (continuação).



Enaminona	R	R1	R2	R3	Produto
2j	CCl ₃	H	Ph	CF ₃	
2k	CF ₃	H	Ph	CO ₂ Et	
2k	CF ₃	H	Ph	CF ₃	
3k^a	CF ₃	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Et	
3k^c	CF ₃	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃	

^a tempo de reação de 24 horas a 40°C.

^b tempo de reação de 5 horas a 25°C

^c tempo de reação de 48 horas a 40°C. 21% do material de partida foi recuperado.

Tabela 9. Reação de C-acilação e N-acilação das enamionas **1-4** com cloreto de etil oxalila e anidrido trifluoracético (continuação).

1 R¹, R² = Me
2 R¹ = H; R² = Ph
3 R¹ = H; R² = 4-O₂NC₆H₄
4 R¹ = H; R² = Bn

5 R³ = CO₂Et
6 R³ = CF₃

7 R³ = CO₂Et; R² = Ph
8 R³ = CF₃; R² = Ph
9 R³ = CO₂Et; R² = 4-O₂NC₆H₄
10 R³ = CF₃; R² = 4-O₂NC₆H₄
11 R³ = CO₂Et; R² = Bn
12 R³ = CF₃; R² = Bn

i: piridina, (CF₃CO)₂O ou ClC(O)CO₂Et, CH₂Cl₂, 0-40 °C, 15 horas

Enaminona	R	R1	R2	R3	Produto
4k	CF ₃	H	Bn	CO ₂ Et	
4k	CF ₃	H	Bn	CF ₃	

Tabela 10. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das enamionas C-aciladas **5a-k**, **6a,f-h,j,k**

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
5a	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ 275,30	- ^b	84	65,44	6,22	5,09
				65,45	6,37	5,18
6a	C ₁₃ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 271,24	- ^b	85	57,57	4,46	5,16
				57,69	4,79	5,27
5b	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ 289,33	- ^b	89	66,42/	6,62/	4,84/

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

Tabela 10. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das enaminonas C-aciladas **5a-k**, **6a,f-h,j,k** (continuação)

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
5c	C ₁₆ H ₁₉ NO ₅ 305,33	- ^b	86	62,94	6,27	4,59
				63,15	6,43	4,81
5d	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₄ 354,20	85-88	95	50,86	4,55	3,95
				50,62	4,31	4,18
5e	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄ 309,74	67-69	95	58,16	5,21	4,52
				58,37	5,48	4,67
5f	C ₁₅ H ₁₆ FNO ₄ 293,29	- ^b	76	61,43	5,50	4,78
				61,58	5,78	4,94
6f	C ₁₃ H ₁₁ F ₄ NO ₂ 289,23	56-58	80	53,99	3,83	4,84
				54,07	3,89	4,83
5g	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆ 320,30	- ^b	92	56,25	5,03	8,75
				56,50	5,22	8,63
6g	C ₁₃ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₄ 316,24	100-102	79	49,38	3,51	8,86
				49,39	3,67	8,95
5h	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S 281,33	- ^b	80	55,50	5,37	4,98
				55,61	5,65	5,27
6h	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO ₂ S 277,26	- ^b	80	47,65	3,64	5,05
				47,67	3,87	5,26
5i	C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ 315,33	- ^b	89	64,75	5,43	4,44
				64,92	5,56	4,67
5j	C ₁₀ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ 316,57	93-95	80	37,94	3,82	4,42
				38,23	4,16	4,61
6j	C ₈ H ₇ Cl ₃ F ₃ NO ₂ 312,50	94-96	75	30,75	2,26	4,48
				30,77	2,48	4,57
5k	C ₁₀ H ₁₂ F ₃ NO ₄ 267,20	- ^b	81	44,95	4,53	5,24
				45,28	4,85	5,48
6k	C ₈ H ₇ F ₆ NO ₂ 263,14	54-56	76	36,52	2,68	5,32
				36,80	3,01	5,62

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

Tabela 11. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das enaminonas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k; 12k**

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
7a	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄ 323,35	56-58	80	70,58	5,30	4,33
				70,76	5,53	4,13
8a	C ₁₇ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 319,28	110-112	85	63,95	3,97	4,39
				63,74	4,14	4,58
7f	C ₁₉ H ₁₆ FNO ₄ 341,34	87-89	84	66,86	4,72	4,10
				66,46	4,90	4,12
8f	C ₁₇ H ₁₁ F ₄ NO ₂ 337,27	99-101	83	60,54	3,29	4,15
				60,60	3,60	4,46
7h	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ S 329,37	83-85	75	61,99	4,59	4,25
				61,63	4,86	4,28
8h	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ NO ₂ S 325,31	81-83	88	55,38	3,10	4,31
				55,41	3,47	4,70
7j	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₄ 364,61	82-84	72	46,12	3,32	3,84
				46,11	3,67	4,09
8j	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ F ₃ NO ₂ 360,55	85-87	77	39,98	1,96	3,88
				40,04	2,12	3,99
7k	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₄ 315,25	- ^b	82	53,34	3,84	4,44
				53,35	4,10	4,70
8k	C ₁₂ H ₇ F ₆ NO ₂ 311,18	30-32	77	46,32	2,27	4,50
				46,44	2,36	4,67
9k	C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₆ 360,25	93-95	79	46,68	3,08	7,78
				46,66	3,28	7,87
10k	C ₁₂ H ₆ F ₆ N ₂ O ₄ 356,18	112-114	52	40,47	1,70	7,86
				40,64	1,98	8,02
11k	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO ₄ 329,28	- ^b	78	54,72	4,29	4,25
				54,86	4,53	4,49
12k	C ₁₃ H ₉ F ₆ NO ₂ 325,21	- ^b	78	48,01	2,79	4,31
				48,20	2,98	4,58

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

3.3. Identificação estrutural das enaminonas C-aciladas **5a-k**; **6a,f-h,j,k** e N-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k**

A identificação das enaminonas C-aciladas **5a-k** e **6a,f-h,j,k** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , Difração de Raios-X em monocristal (composto **6g**) e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 10**).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados apresentam conjuntos de sinais característicos para as estruturas propostas e foram obtidos em 200.13 MHz ou 400.13 MHz para ^1H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 como solvente. Nos espectros de RMN de ^1H foram observados dois sinais das duas metilas do grupamento NMe_2 como dois singletos, um com deslocamento químico no intervalo de 2,71-3,05 ppm, e outro singleto com deslocamento químico no intervalo de 3,31-3,47 ppm. O sinal do hidrogênio vinílico foi observado no intervalo 7,73-7,81 ppm para os compostos trifluoracetilados **6a,f-h,k** e com deslocamento químico em 7,93 ppm para o composto **6j**. Para os compostos derivados do cloreto de etil oxalila **5a-i,k** o sinal do hidrogênio vinílico foi observado no intervalo 7,82-7,90 ppm e com deslocamento químico em 8,31 ppm para o composto **5j**. Para estes mesmos compostos, também foram observados os sinais do grupo etoxila como um tripleto com deslocamento químico no intervalo 1,09-1,16 ppm e um quarteto no intervalo 3,89-4,00 ppm (**5a-i**). Os compostos **5j,k** apresentaram o tripleto com deslocamento químico no intervalo 1,37-1,38 ppm e o quarteto com deslocamento químico de 4,35 ppm. Os grupamentos arila e heteroarila, presentes em R, apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **5a-i** apresentaram os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos na faixa de 106,9-108,0 ppm para o C-3 e 158,2-160,3 ppm para o C-4. Para os compostos **5j,k** o sinal do C-3 foi obtido, em média, em 99,3 ppm e em 161,2 ppm para o C-4. Para os compostos trifluoracetilados **6a,f,g,h,j,k**, os sinais referentes aos carbonos vinílicos foram obtidos na faixa de 100,1-105,3 ppm para o C-3 e de 156,2-159,4 ppm para o C-4. Para estes

compostos, o sinal referente ao carbono carbonílico ligado ao grupo CF₃ (C-2), foi obtido na forma de um quarteto na faixa de 175,8-178,6 ppm, com constante de acoplamento, em média, de $^2J_{C-F} = 33$ Hz. O sinal referente ao carbono do grupo CF₃ também foi obtido como um quarteto na faixa de 116,2-117,2 ppm, com constante de acoplamento $^1J_{C-F} = 291$ Hz. O sinal referente ao carbono carbonílico (C2), dos compostos derivados do cloreto de etil oxalila **5a-k** foi obtido na faixa de 179,3-183,3 ppm. Para estes compostos, o sinal referente ao carbono carbonílico do grupo carboxietila (C1) foi obtido na faixa de 164,0-164,6 ppm, sendo esta região característica desse grupamento.

Os dados de RMN de 1H e de ^{13}C das enaminonas C-aciladas **5a-k**; **6a,f-h,j,k** estão listados na **Tabela 12**.

Tabela 12. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enamionas C-aciladas **5a-k**; **6a-f-h,j,k**

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ , J (Hz)	RMN ¹³ C, δ , J _{CF} (Hz)
5a		1,09 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,81 (s, 3H, NMe), 3,35 (s, 3H, NMe), 3,89 (q, 2H, OCH ₂), 7,42-7,75 (m, 5H, Ph), 7,87 (s, 1H, H ₄).	13,0 (O-C-CH ₃); 42,1 (NMe); 47,4 (NMe); 60,7 (OCH ₂); 106,9 (C ₃); 127,8, 128,4, 131,6, 139,4 (Ph); 159,0 (C ₄); 164,3 (C ₁); 182,9 (C ₂); 192,9 (C _{3'}).
6a		2,71 (s, 3H, NMe), 3,31 (s, 3H, NMe), 7,50-7,85 (m, 5H, Ph), 7,76 (s, 1H, H ₄).	41,1 (NMe); 47,6 (NMe); 105,3 (C ₃); 117,1 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 128,3, 128,8, 132,7, 138,6 (Ph); 157,0 (C ₄); 176,6 (q, ² J = 33, C ₂); 194,0 (C _{3'}).
5b		1,10 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,39 (s, 3H, Me), 2,79 (s, 3H, NMe), 3,33 (s, 3H, NMe), 3,91 (q, 2H, OCH ₂), 7,22-7,66 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,85 (s, 1H, H ₄).	13,5 (O-C-CH ₃); 21,4 (Me); 42,5 (NMe); 47,8 (NMe); 61,3 (OCH ₂); 108,0 (C ₃); 129,0, 129,2, 137,4, 142,9 (C ₆ H ₄); 158,9 (C ₄); 164,6 (C ₁); 183,3 (C ₂); 193,2 (C _{3'}).
5c		1,11 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,78 (s, 3H, NMe), 3,33 (s, 3H, NMe), 3,85 (s, 3H, OCH ₃), 3,93 (q, 2H, OCH ₂), 6,91-7,75 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,85 (s, 1H, H ₄).	13,5 (O-C-CH ₃); 42,2 (NMe); 47,7 (NMe); 55,3 (OCH ₃); 61,3 (OCH ₂); 107,8 (C ₃); 113,5, 131,3, 132,8, 162,9 (C ₆ H ₄); 158,4 (C ₄); 164,6 (C ₁); 183,1 (C ₂); 192,3 (C _{3'}).
5d		1,13 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,80 (s, 3H, NMe), 3,35 (s, 3H, NMe), 3,95 (q, 2H, OCH ₂), 7,53-7,65 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,84 (s, 1H, H ₄).	13,6 (O-C-CH ₃); 42,7 (NMe); 48,0 (NMe); 61,6 (OCH ₂); 107,6 (C ₃); 127,0, 130,6, 131,6, 138,8 (C ₆ H ₄); 159,4 (C ₄); 164,4 (C ₁); 183,1 (C ₂); 192,2 (C _{3'}).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 12. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enaminonas C-aciladas **5a-k**; **6a,f-h,j,k** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
5e		1,13 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,80 (s, 3H, NMe), 3,36 (s, 3H, NMe), 3,95 (q, 2H, OCH ₂), 7,40-7,70 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,85 (s, 1H, H4).	13,6 (O-C-CH ₃); 42,8 (NMe); 48,1 (NMe); 61,7 (OCH ₂); 107,8 (C3); 128,7, 130,5, 138,1, 138,5 (C ₆ H ₄); 159,4 (C4); 164,4 (C1); 183,2 (C2); 192,1 (C3').
5f		1,12 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,81 (s, 3H, NMe), 3,36 (s, 3H, NMe), 3,94 (q, 2H, OCH ₂), 7,10-7,78 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,86 (s, 1H, H4).	13,4 (O-C-CH ₃); 42,5 (NMe); 47,8 (NMe); 61,3 (OCH ₂); 107,5 (C3); 115,3 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 131,4 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 136,3 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 159,1 (C4); 164,4 (C1); 164,9 (d, ¹ J = 253, C ₆ H ₄); 183,0 (C2); 191,8 (C3').
6f		2,71 (s, 3H, NMe), 3,32 (s, 3H, NMe), 7,12-7,87 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,76 (s, 1H, H4).	41,3 (NMe); 47,9 (NMe); 105,4 (C3); 115,5 (d, ² J = 21, C ₆ H ₄); 117,2 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 131,6 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 135,2 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 157,2 (C4); 165,4 (d, ¹ J = 254, C ₆ H ₄); 176,6 (q, ² J = 33, C2); 192,5 (C3').
5g		1,16 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,87 (s, 3H, NMe), 3,42 (s, 3H, NMe), 4,00 (q, 2H, OCH ₂), 7,87 (s, 1H, H4), 7,89-8,26 (m, 4H, C ₆ H ₄).	13,4 (O-C-CH ₃); 43,0 (NMe); 48,2 (NMe); 61,6 (OCH ₂); 107,2 (C3); 123,4, 129,6, 144,9, 149,2 (C ₆ H ₄); 160,3 (C4); 164,2 (C1); 182,8 (C2); 191,1 (C3').
6g		2,76 (s, 3H, NMe); 3,40 (s, 3H, NMe); 7,81 (s, 1H, H4); 7,94-8,28 (m, 4H, C ₆ H ₄).	42,5 (NMe); 48,4 (NMe); 105,2 (C3); 117,1 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 123,7, 129,7, 143,9, 149,8 (C ₆ H ₄); 158,5 (q, ⁴ J = 3, C4); 177,2 (q, ² J = 33, C2); 192,0 (C3').
5h		1,14 (t, 3H, O-C-CH ₃); 2,87 (s, 3H, NMe); 3,35 (s, 3H, NMe); 3,99 (q, 2H, OCH ₂); 7,06, 7,45, 7,62 (m, 3H, tien-2-il); 7,84 (s, 1H, H4).	13,5 (O-C-CH ₃); 42,3 (NMe); 48,0 (NMe); 61,6 (OCH ₂); 108,0 (C3); 127,6, 133,1, 133,6, 146,9 (tien-2- il); 158,2 (C4); 164,3 (C1); 182,6 (C2); 184,9 (C3').

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 12. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enaminonas C-aciladas **5a-k**; **6a,f-h,j,k** (continuação)

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
6h		2,80 (s, 3H, NMe), 3,30 (s, 3H, NMe), 7,12, 7,56, 7,69, (m, 3H, tien-2-il), 7,73 (s, 1H, H4).	40,4 (NMe); 47,5 (NMe); 105,2 (C3); 117,0 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 127,9, 133,7, 134,3, 145,7 (tien-2-il); 156,2 (C4); 175,8 (q, ² J = 33, C2); 185,7 (C3').
5i		1,03 (t, 3H, O-C-CH ₃); 2,91 (s, 3H, NMe); 3,40 (s, 3H, NMe); 3,94 (q, 2H, OCH ₂); 7,28-7,66 (m, 5H, benzofur-2-il), 7,90 (s, 1H, H4).	13,5 (O-C-CH ₃); 42,8 (NMe); 48,2 (NMe); 61,7 (OCH ₂); 107,6 (C3); 112,1, 113,3, 122,9, 123,7, 126,9, 127,7, 154,2, 155,4 (benzofur-2-il); 159,5 (C4); 164,0 (C1); 180,8 (C2); 182,5 (C3').
5j		1,38 (t, 3H, O-C-CH ₃), 3,05 (s, 3H, NMe), 3,46 (s, 3H, NMe), 4,35 (q, 2H, OCH ₂), 8,31 (s, 1H, H4).	13,6 (O-C-CH ₃); 43,3 (NMe); 48,5 (NMe); 61,5 (OCH ₂); 96,3 (C3); 98,0 (CCl ₃); 161,7 (C4); 164,5 (C1); 179,5 (C2); 182,5 (C3').
6j		2,87 (s, 3H, NMe), 3,42 (s, 3H, NMe), 7,93 (s, 1H, H4).	42,3 (NMe); 48,9 (NMe); 95,5 (CCl ₃); 100,1 (C3); 116,5 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 157,9 (C4); 178,6 (q, ² J = 34, C2); 184,2 (C3').
5k		1,37 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,98 (s, 3H, NMe), 3,47 (s, 3H, NMe), 4,35 (q, 2H, OCH ₂), 7,82 (s, 1H, H4).	13,6 (O-C-CH ₃); 43,5 (NMe); 48,7 (NMe); 61,9 (OCH ₂); 102,4 (C3); 116,7 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 160,8 (q, ⁴ J = 3, C4); 164,1 (C1); 177,6 (q, ² J = 34, C3'); 182,3 (C2).
6k		2,81 (s, 3H, NMe), 3,45 (s, 3H, NMe), 7,74 (s, 1H, H4).	43,1 (NMe); 48,9 (NMe); 100,3 (C3); 116,2 (q, ¹ J = 291, 2CF ₃); 159,4 (C4); 179,5 (q, ² J = 34, C2,C3').

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **5a-k** e **6a,f-h,j,k** estão apresentados na **Tabela 13**. Através desses dados foi possível observar que para os compostos **5a-i** o fragmento ionizado mais estável corresponde ao fragmento C(O)R, exceto para o composto **5g**, o qual apresenta como pico base o fragmento correspondente a perda do grupamento carboxietila (CO₂Et) (**Figura 5**). A perda deste grupamento carboxietila, também foi observada para os compostos **5a-f,h,i**. O composto **5j** apresentou o mesmo padrão de quebra, fragmento correspondente ao grupo C(O)R e perda do grupamento carboxietila, mas não como fragmento ionizado mais estável. Para o composto **5k**, o pico base corresponde a perda do fragmento carboxietila, mas não há pico correspondente ao fragmento C(O)R.

Os compostos trifluoracetilados **6a,f-h,j** apresentam como fragmento ionizado mais estável, ou como fragmento estável, o fragmento referente ao grupo C(O)R (**Figura 5**). A perda dos fragmentos C(O)CF₃ e CF₃ se mostrou pouco estável em relação ao pico base. Para o composto **6k**, foi possível observar um fragmento estável em relação ao pico base, referente a perda do fragmento CF₃.

Os íons moleculares (M⁺) dos compostos **5a-k**, **6a,f-h,j,k** se mostraram pouco estáveis sendo detectados em quantidades na faixa de 1-17% em relação ao pico base.

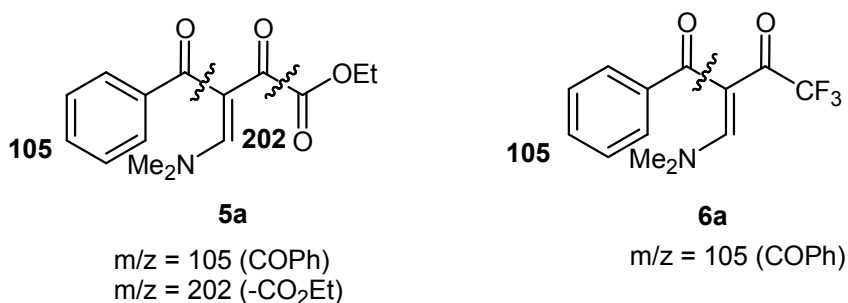


Figura 5. Principais fragmentações observadas nos espectros de massas dos compostos das séries **5** e **6**.

Tabela 13. Dados de espectrometria de massas dos compostos **5a-k**; **6a,f-h,j,k** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
5a	275 (M ⁺ , 4), 202 (36, -CO ₂ Et), 174 (2, -C(O)CO ₂ Et), 105 (100, C(O)Ph), 77 (60, Ph).
6a	271 (M ⁺ , 9), 202 (32, -CF ₃), 174 (7, -C(O)CF ₃), 105 (100, C(O)Ph), 77 (63, Ph), 69 (4, CF ₃).
5b	289 (M ⁺ , 6), 216 (53, -CO ₂ Et), 188 (4, -C(O)CO ₂ Et), 119 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-Me), 91 (26).
5c	305 (M ⁺ , 3), 232 (29, -CO ₂ Et), 135 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-OMe), 107 (4), 77 (10)
5d	354 (M ⁺ , 2), 335 (14), 280 (73, -CO ₂ Et), 252 (5), 209 (13), 183 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-Br), 155 (23).
5e	309 (M ⁺ , 5), 281 (13), 236 (55, -CO ₂ Et), 207 (16, -C(O)CO ₂ Et), 163 (16), 139 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-Cl), 111 (23).
5f	293 (M ⁺ , 6), 220 (68, -CO ₂ Et), 192 (4, -C(O)CO ₂ Et), 123 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-F), 95 (40, C ₆ H ₄ -4-F).
6f	289 (M ⁺ , 9), 220 (32, -CF ₃), 192 (7, -C(O)CF ₃), 123 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-F), 95 (49, C ₆ H ₄ -4-F), 69 (6, CF ₃).
5g	320 (M ⁺ , 7), 247 (100, -CO ₂ Et), 219 (4, -C(O)CO ₂ Et), 150 (69, C(O)C ₆ H ₄ -4-NO ₂), 104 (47).
6g	316 (M ⁺ , 17), 247 (75, -CF ₃), 219 (13, -C(O)CF ₃), 150 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-NO ₂), 104 (49), 76 (43), 69 (6, CF ₃).
5h	281 (M ⁺ , 7), 208 (65, -CO ₂ Et), 180 (4, -C(O)CO ₂ Et), 111 (100, C(O)tien-2-il), 83 (9, tien-2-il).
6h	277 (M ⁺ , 5), 208 (7, -CF ₃), 180 (1, -C(O)CF ₃), 111 (100, C(O)tien-2-il), 83 (8, tien-2-yl), 69 (6, CF ₃).
5i	315 (M ⁺ , 10), 242 (77, -CO ₂ Et), 169 (39), 145 (100, C(O)bezofur-2-il), 89 (33).
5j	315 (M ⁺ , 1), 280 (3, -Cl), 242 (85, -CO ₂ Et), 214 (12, -C(O)CO ₂ Et), 198 (6, -CCl ₃), 170 (97, -C(O)CCl ₃), 92 (100).
6j	312 (M ⁺ , 4), 276 (7, -Cl), 242 (5, -CF ₃), 194 (100, -CCl ₃), 166 (6, -C(O)CCl ₃), 144 (92), 116 (13), 69 (24, CF ₃).
5k	267 (M ⁺ , 2), 194 (100, -CO ₂ Et), 144 (78), 69 (10, CF ₃).
6k	263 (M ⁺ , 19), 194 (86, -CF ₃), 144 (100), 69 (31, CF ₃).

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

A confirmação da obtenção da enaminona C-acilada foi feita, também, com base no experimento de difração de raios-X. O ORTEP apresentado na **Figura 6** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona C-acilada **6g**. A partir deste experimento foi possível observar que o grupamento NMe₂ [C(32)-N(3)-C(33)] está localizado *trans* em relação ao grupo carbonila [C(2)-O(2)].

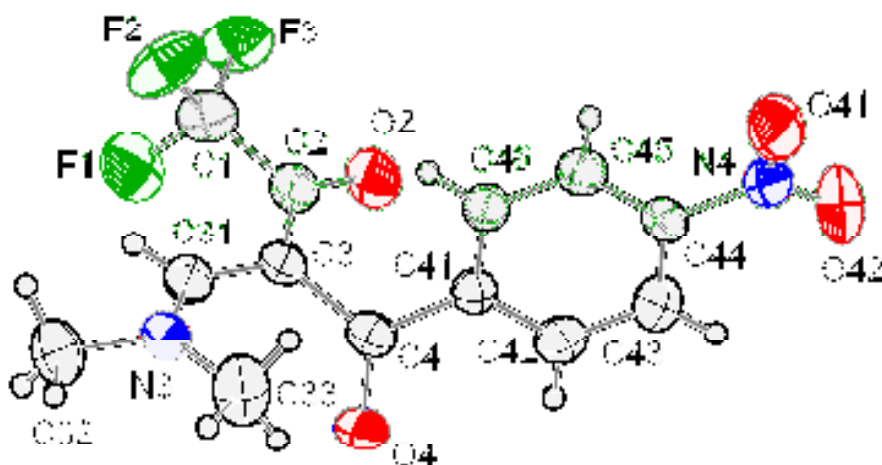


Figura 6. ORTEP⁶¹ obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona C-acilada **6g**.

A identificação das enaminonas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C, Difração de Raios-X em monocristal (composto **8j**) e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 11**).

A principal característica dos compostos *N*-trifluoracetilados **8a,f,h,j,k**; **10k**; **12k** observada nos espectros de RMN de ¹H, foi os sinais dos hidrogênios vinílicos H2 e H3. Estes hidrogênios foram identificados como dubletos com deslocamento químico no intervalo de 5,44-6,09 ppm para o H2 e 8,32-8,79 ppm para o H3. A multiplicidade desses hidrogênios, indicam que a reação de C-acilação não ocorreu. O valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios vinílicos é de ³J_{HH} = 14 Hz, indicando que a configuração dos compostos *N*-acilados está na forma *E*. Os grupamentos alquila, arila e heteroarila, presentes em R e R², apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ¹³C dos compostos **8a,f,h,j,k**; **10k**; **12k** apresentaram os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos na faixa de 103,9-111,3 ppm para o C-2 e 139,2-145,8 ppm para o C-3. Outro sinal característico desses compostos observado no espectro de RMN de ¹³C, foi o sinal

referente ao carbono carbonílico do grupo amida (-NC(O)CF₃), confirmando que ocorreu a *N*-acilação da enamina. O sinal foi obtido como um quarteto (²J_{C-F} = 38 Hz) com deslocamento químico na faixa de 155,5-157,2, sendo esta região característica de carbono carbonílico de amida. Os sinais referente ao grupo CF₃ foram obtidos como um quarteto (¹J_{C-F} = 288 Hz) com deslocamento químico na faixa de 115,2-115,6 ppm.

Os compostos **7a,f,h,j,k; 9k; 11k** também têm como características os sinais dos hidrogênios vinílicos, porém estes não apresentaram o padrão de multiplicidade esperado. No espectro de RMN de ¹H o H2 foi obtido na forma de um dubleto (³J_{HH} = 14 Hz) com deslocamento químico no intervalo de 5,56-6,13 ppm. No entanto, o H3 foi obtido na forma de um sinal alargado (sa) para os compostos **7a,f,h; 9k; 11k** e, não na forma de um dubleto, como esperado. Somente nos compostos **7j,k** o H3 foi identificado como dubleto (³J_{HH} = 14 Hz). O deslocamento químico do H3 nos compostos **7a,f,h,j,k; 9k; 11k** ficou na região de 8,15-8,77 ppm, sendo esta faixa característica de hidrogênio vinílico. Uma outra característica observada no espectro de RMN de ¹H, foi que para os compostos **7a,f,h,k; 9k; 11k** os sinais do grupo etoxila (-OEt) também foram obtidos na forma de um sinal alargado, e não como um tripleto e um quarteto, como característico. O deslocamento químico da metila (-O-C-CH₃) do grupo etoxila ficou na faixa de 1,00-1,39 ppm e, o deslocamento químico do OCH₂ na faixa de 4,02-4,48 ppm. Os grupamentos alquila, arila e heteroarila, presentes em R e R², apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ¹³C dos compostos **7a,f,h,j,k; 9k; 11k** apresentaram os dois sinais característicos para os carbonos vinílicos, os quais foram obtidos na faixa de 102,0-109,6 ppm para o C-2 e 139,8-145,0 ppm para o C-3. Outros sinais característicos desses compostos são o carbono carbonílico do grupo amida e o carbono carbonílico do grupo éster [-NC(O)C(O)OEt]. Estes sinais foram obtidos em uma região bem próxima um sinal do outro. O sinal com deslocamento químico na faixa de 159,2-160,5 ppm foi atribuído para o carbono carbonílico do grupo amida (C4), sendo este fundamental para a confirmação da reação de *N*-acilação. O carbono carbonílico do grupo éster (C5) foi identificado com deslocamento químico na faixa de

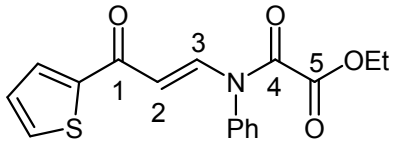
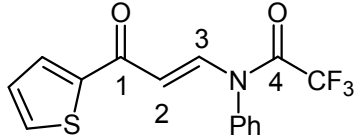
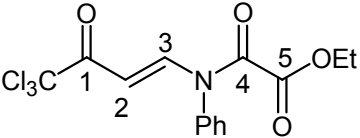
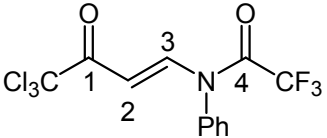
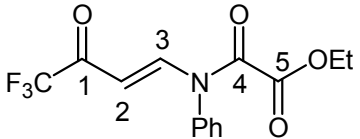
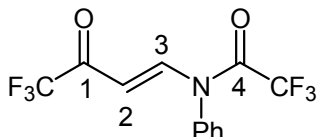
159,2-161,8 ppm. Os grupamentos alquila, arila e heteroarila, presentes em R e R², apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro. Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C das enamionas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** estão listados na **Tabela 14**.

Tabela 14. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C enamionas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k**

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
7a		1,00 (sa, 3H, O-C-CH ₃), 4,02 (sa, 2H, OCH ₂), 6,13 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,34-7,73 (m, 10H, 2Ph), 8,62 (sa, 1H, H ₃).	13,3 (O-C-CH ₃); 62,1 (OCH ₂); 109,6 (C ₂); 127,8; 128,3; 128,4; 129,9; 130,0; 132,5; 135,4; 137,6 (2 Ph); 140,3 (C ₃); 160,4 (C ₄); 160,5 (C ₅); 189,5 (C ₁).
8a		5,99 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,33-7,70 (m, 10H, 2Ph), 8,65 (d, 1H, J = 14, H ₃).	111,3 (C ₂); 115,6 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 128,0; 128,4; 128,5; 130,0; 130,4; 132,8; 134,8; 137,5 (2 Ph); 141,9 (C ₃); 155,8 (q, ² J = 38, C ₄); 189,3 (C ₁).
7f		1,01 (sa, 3H, O-C-CH ₃), 4,03 (sa, 2H, OCH ₂), 6,08 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,07-7,76 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,34-7,55 (m, 5H, Ph), 8,60 (sa, 1H, H ₃).	13,5 (O-C-CH ₃); 62,3 (OCH ₂); 109,3 (C ₂); 115,5 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 128,5; 130,1; 130,2; 135,6 (Ph); 130,6 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 134,2 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 140,9 (C ₃); 160,5 (C ₄); 160,6 (C ₅); 165,4 (d, ¹ J = 254, C ₆ H ₄); 188,1 (C ₁).
8f		5,96 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,06-7,73 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,34-7,60 (m, 5H, Ph), 8,65 (d, 1H, J = 14, H ₃).	110,8 (C ₂); 115,6 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 115,6 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 128,6; 130,1; 130,5; 134,8 (Ph); 130,7 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 133,9 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 142,1 (C ₃); 155,9 (q, ² J = 38, C ₄); 165,5 (d, ¹ J = 255, C ₆ H ₄); 187,6 (C ₁).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 14. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C enaminonas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** (continuação)

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
7h		1,02 (sa, 3H, O-C-CH ₃), 4,05 (sa, 2H, OCH ₂), 6,02 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,05, 7,44, 7,60 (m, 3H, tien-2-il), 7,34-7,54 (m, 5H, Ph), 8,64 (sa, 1H, H ₃).	13,4 (O-C-CH ₃); 62,3 (OCH ₂); 109,4 (C ₂); 128,5; 130,0; 130,1; 135,6 (Ph); 128,0; 131,3; 133,6; 145,0 (tien-2-il); 139,8 (C ₃); 160,4 (C ₄); 160,6 (C ₅); 181,4 (C ₁).
8h		5,87 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,05, 7,40, 7,59 (m, 3H, tien-2-il), 7,33-7,59 (m, 5H, Ph), 8,66 (d, 1H, J = 14, H ₃).	111,1 (C ₂); 115,6 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 128,6; 130,0; 130,1; 131,6 (Ph); 128,1; 130,4; 134,0; 144,8 (tien-2-il); 141,2 (C ₃); 155,9 (q, ² J = 38, C ₄); 181,2 (C ₁).
7j		1,04 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,07 (q, 2H, OCH ₂), 5,92 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,32-7,55 (m, 5H, Ph); 8,76 (d, 1H, J = 14, H ₃).	13,4 (O-C-CH ₃); 62,5 (OCH ₂); 96,0 (CCl ₃); 103,1 (C ₂); 128,2; 130,2; 130,5; 135,0 (Ph); 144,1 (C ₃); 160,1 (C ₄); 160,3 (C ₅); 180,0 (C ₁).
8j		5,77 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,30-7,59 (m, 5H, Ph), 8,79 (d, 1H, J = 14, H ₃).	95,8 (CCl ₃); 105,1 (C ₂); 115,4 (q, ¹ J = 287, CF ₃); 128,3; 130,2; 130,8; 134,2 (Ph); 145,3 (C ₃); 156,0 (q, ² J = 38, C ₄); 179,7 (C ₁).
7k		1,02 (sa, 3H, O-C-CH ₃), 4,06 (sa, 2H, OCH ₂), 5,59 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,30-7,56 (m, 5H, Ph), 8,77 (d, 1H, J = 14, H ₃).	13,4 (O-C-CH ₃); 62,6 (OCH ₂); 103,9 (C ₂); 116,0 (q, ¹ J = 291, CF ₃); 128,2; 130,3; 130,7; 134,6 (Ph); 144,5 (C ₃); 159,9 (C ₄); 160,4 (C ₅); 179,5 (q, ² J = 35, C ₁).
8k		5,44 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,27-7,60 (m, 5H, Ph), 8,79 (d, 1H, J = 14, H ₃).	105,6 (C ₂); 115,4 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 115,9 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 128,3; 130,2; 130,9; 133,8 (Ph); 145,8 (C ₃); 156,2 (q, ² J = 38, C ₄); 179,5 (q, ² J = 36, C ₁).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 14. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das enaminonas *N*-aciladas **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
9k		1,19 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,19 (q, 2H, OCH ₂), 5,56 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,53-8,44 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,71 (sa, 1H, H ₃).	13,5 (O-C-CH ₃); 63,4 (OCH ₂); 104,1 (C ₂); 115,8 (q, ¹ J = 290, CF ₃); 125,6, 129,5, 144,1, 148,7 (C ₆ H ₄); 140,3 (C ₃); 159,2 (C ₄); 159,2 (C ₅); 179,1 (q, ² J = 36, C ₁).
10k		5,44 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,54-8,49 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,75 (d, 1H, J = 14, H ₃).	105,9 (C ₂); 115,2 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 115,7 (q, ¹ J = 290, CF ₃); 125,8, 130,0, 139,2, 149,1 (C ₆ H ₄); 144,8 (C ₃); 155,5 (q, ² J = 39, C ₄); 180,7 (q, ² J = 35, C ₁).
11k		1,39 (sa, 3H, O-C-CH ₃), 4,48 (sa, 2H, OCH ₂), 4,96 (s, 2H, CH ₂ -Ph), 6,01 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,21-7,36 (m, 5H, Ph), 8,15 (sa, 1H, H ₃).	13,7 (O-C-CH ₃); 47,1 (CH ₂ -Ph); 63,7 (OCH ₂); 102,0 (C ₂); 116,0 (q, ¹ J = 290, CF ₃); 126,6, 128,3, 129,1, 133,1 (Ph); 145,0 (C ₃); 160,2 (C ₄); 161,8 (C ₅); 179,1 (q, ² J = 36, C ₁).
12k		5,05 (s, 2H, CH ₂ -Ph), 6,09 (d, 1H, J = 14, H ₂), 7,18-7,38 (m, 5H, Ph), 8,32 (d, 1H, J = 14, H ₃).	48,8 (CH ₂ -Ph); 103,9 (C ₂); 115,6 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 115,9 (q, ¹ J = 290, CF ₃); 126,3, 128,5, 129,3, 132,7 (Ph); 143,5 (C ₃); 157,2 (q, ² J = 38, C ₄); 179,0 (q, ² J = 36, C ₁).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** estão apresentados na **Tabela 15**. Através desses dados foi possível observar que, diferentemente das enaminonas *C*-aciladas, os compostos *N*-acilados não apresentaram um padrão de quebra e, isto, se deve a diferença estrutural entre esses compostos. Para os compostos **7a,f,h,k**; **9k**; **11k** a perda do fragmento carboxietila (CO₂Et) foi observada, mas não como o fragmento ionizado mais estável. Os íons moleculares (M⁺) dos compostos **7a,f,h,k**; **9k**; **11k** se mostraram pouco estáveis sendo detectados em quantidades na faixa de 1-10% em relação ao pico base.

Para o composto **7j** o íon molecular detectado não foi referente ao peso molecular do composto, o íon molecular de razão massa carga igual a 246 se refere ao peso molecular do composto com a perda do fragmento CCl_3 .

Os compostos **8a,f,h,j,k; 10k; 12k** apresentaram, em geral, picos referente a perda do fragmento C(O)CF_3 e CF_3 . Para os compostos **8a,f** esses picos se mostraram pouco estáveis sendo detectados em quantidades na faixa de 5-9% em relação ao pico base. Já para os compostos **8k; 10k; 12k**, os quais têm em sua estrutura dois grupos C(O)CF_3 , os picos referente a perda do fragmento C(O)CF_3 e CF_3 se mostraram mais estáveis sendo detectados em quantidades na faixa de 47-76% e 43-62%, respectivamente, em relação ao pico base. Os íons moleculares (M^+) dos compostos **8a,f,h,j,k; 10k; 12k** foram detectados em quantidades na faixa de 1-52% em relação ao pico base.

Tabela 15. Dados de espectrometria de massas dos compostos **7a,f,h,j,k; 8a,f,h,j,k; 9k; 10k; 11k; 12k** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
7a	323 (M^+ , 10), 322 (26), 250 (30, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 222 (53, $-\text{C(O)CO}_2\text{Et}$), 218 (41, $-\text{C(O)Ph}$), 105 (94, C(O)Ph), 77 (100, Ph).
8a	319 (M^+ , 52), 318 (100), 222 (8, $-\text{C(O)CF}_3$), 214 (23, $-\text{C(O)Ph}$), 105 (21, C(O)Ph), 77 (50, Ph), 69 (9, CF_3).
7f	341 (M^+ , 6), 340 (27), 268 (49 $-\text{CO}_2\text{Et}$), 240 (49, $-\text{C(O)CO}_2\text{Et}$), 218 (55, $-\text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$), 123 (100, $\text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$), 95 (49, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$), 77 (30, Ph).
8f	337 (M^+ , 13), 336 (50), 268 (10, $-\text{CF}_3$), 240 (7, $-\text{C(O)CF}_3$), 123 (100, $\text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$), 95 (58, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$), 77 (22, Ph), 69 (5, CF_3).
7h	329 (M^+ , 1), 328 (4), 256 (9, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 228 (24, $-\text{C(O)CO}_2\text{Et}$), 212 (100), 111 (80, C(O)tien-2-il), 77 (31, Ph).
8h	325 (M^+ , 2), 324 (13), 212 (100), 111 (41, C(O)tien-2-il), 83 (7, tien-2-il), 69 (16, CF_3).
7j	246 ($\text{M}^+ - \text{CCl}_3$, 51), 218 (6, $-\text{C(O)CCl}_3$), 146 (100), 117 (55, CCl_3), 104 (66), 77 (77, Ph).
8j	359 (M^+ , 1), 242 (100, $-\text{CCl}_3$), 214 (4, $-\text{C(O)CCl}_3$), 172 (23), 145 (21, C(O)CCl_3), 117 (19, CCl_3), 77 (53, Ph), 69 (12, CF_3).
7k	315 (M^+ , 6), 242 (8, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 218 (29, $-\text{C(O)CF}_3$), 146 (100), 104 (49), 77 (81, Ph), 69 (13, CF_3)
8k	311 (M^+ , 39), 242 (85, $-\text{CF}_3$), 214 (47, $-\text{C(O)CF}_3$), 172 (42), 145 (44), 117 (37), 77 (100, Ph), 69 (43, CF_3)
9k	360 (M^+ , 3), 291 (17, $-\text{CF}_3$), 287 (12, $-\text{CO}_2\text{Et}$), 263 (50, $-\text{C(O)CF}_3$), 191 (100), 145 (49), 116 (51), 76 (51), 69 (40, CF_3)
10k	356 (M^+ , 13), 287 (72, $-\text{CF}_3$), 259 (47, $-\text{C(O)CF}_3$), 217 (100), 116 (38), 69 (62, CF_3)
11k	329 (M^+ , 10), 260 (9, $-\text{CF}_3$), 228 (85, $-\text{C(O)CO}_2\text{Et}$), 91 (100, CH_2Ph), 69 (5, CF_3)

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

Tabela 15. Dados de espectrometria de massas dos compostos **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV. (continuação)

Composto	MS ^a [m/z (%)]
12k	325 (M ⁺ , 28), 256 (29, -CF ₃), 228 (76, -C(O)CF ₃), 91 (100, CH ₂ Ph), 69 (53, CF ₃)

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

A confirmação da obtenção da enaminona *N*-acilada foi feita, também, com base no experimento de difração de raios-X. O ORTEP apresentado na **Figura 7** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona *C*-acilada **8j**. A partir deste experimento foi possível confirmar a configuração da ligação dupla, a qual já foi estabelecida por RMN de ¹H. Conforme mostrado na **Figura 7** o grupamento NPh [N(5)-C(51)-C(52)-C(53)-C(54)-C(55)-C(56)] está localizado *trans*, em relação ao grupo carbonila [C(2)-O(21)], mostrando que os compostos **7a,f,h,j,k**; **8a,f,h,j,k**; **9k**; **10k**; **11k**; **12k** apresentaram configuração *E*.

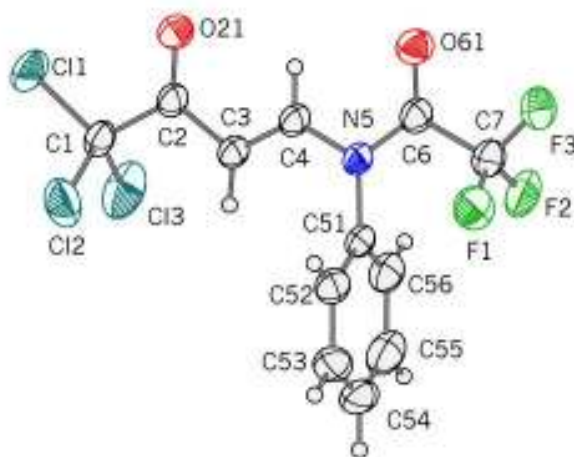


Figura 7. ORTEP⁶¹ obtido a partir da difração de raios-X do monocristal da enaminona *N*-acilada **8j**.

3.4. Síntese de Heterociclos a partir das enaminonas C-aciladas 5a-k

Tendo em vista o amplo escopo da reação de acilação de enaminonas, a qual forneceu uma série de 31 compostos diacilados, sendo que 29 são blocos precursores inéditos, neste trabalho foram apenas utilizados os compostos C-acilados **5a-k** nas reações de ciclocondensação.

3.5. Síntese de Pirazóis

Os precursores sintetizados neste trabalho, em particular as enaminonas C-aciladas **5a-k**, são compostos bastante atrativos na síntese de compostos heterocíclicos. Esses precursores possuem em sua estrutura quatro centros eletrofílicos (**Figura 8**), os quais podem levar a diferentes caminhos de reações e, conseqüentemente, a diferentes produtos.

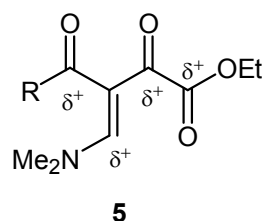
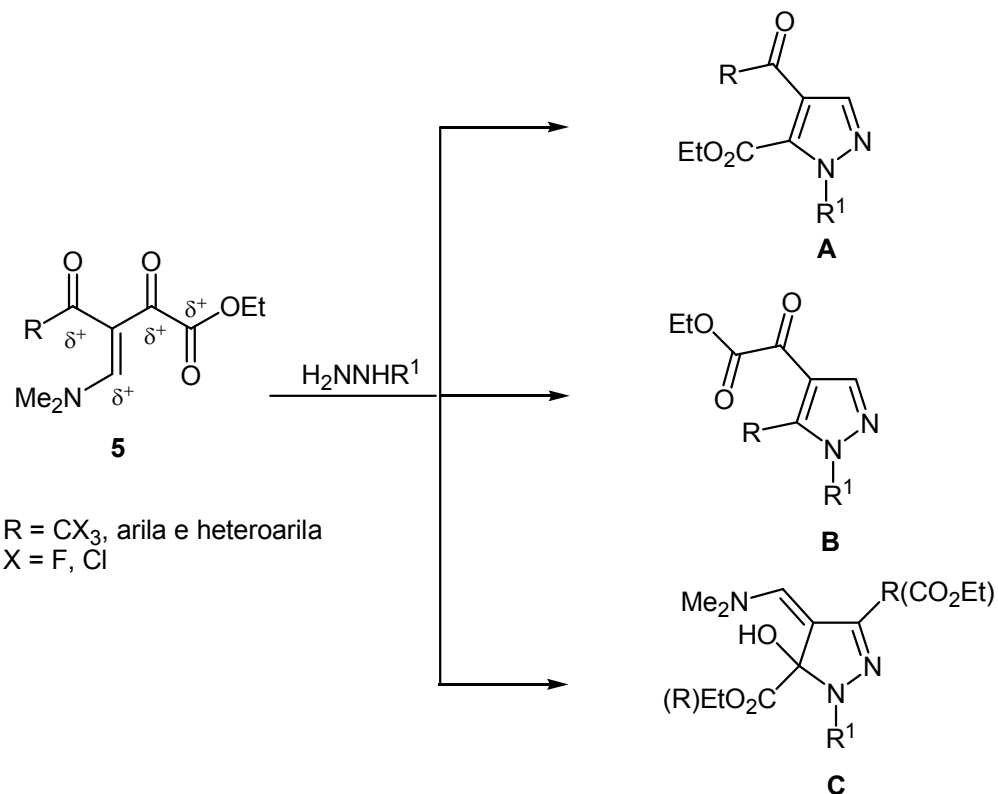


Figura 8. Representação dos centros eletrofílicos presentes na estrutura do composto **5**.

Assim, considerando os diferentes centros eletrofílicos presentes nos compostos descritos acima, o estudo da reatividade desses compostos com agentes nucleofílicos foi primeiramente investigado com hidrazinas. Uma análise preliminar do potencial de reatividade do composto **5** com hidrazina, sugere que a reação de ciclocondensação poderia ter diferentes caminhos de reação, levando à obtenção de, pelo menos, três compostos diferentes (**Esquema 37**).



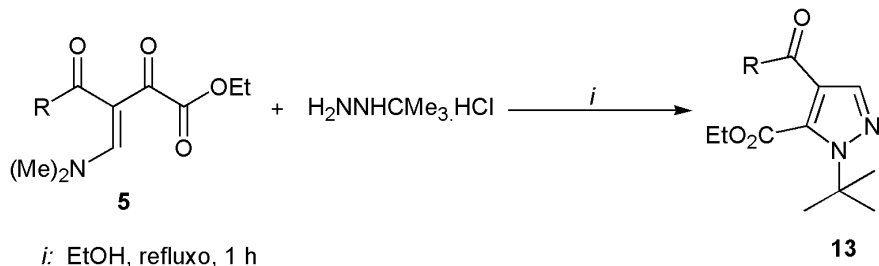
Esquema 37. Representação dos possíveis compostos (**A**, **B**, **C**) formados a partir da reação da enaminodicetona **5** com hidrazina.

Primeiramente foi investigada a reação da enaminodicetona **5a** com cloridrato de *tert*-butilidrazina. A metodologia utilizada para esta reação foi baseada em condições de reação previamente utilizadas em nosso laboratório para a síntese de pirazóis^{8,35,36}: etanol como solvente, refluxo, 16 horas. No entanto, ao longo das reações das enaminodicetonas com dinucleófilos, foi possível observar que o produto desejado era formado em uma hora de reação. Sendo assim, a reação da enaminodicetona **5a** com cloridrato de *tert*-butilidrazina levou à formação do produto quando a reação foi feita em etanol, refluxo, 1 hora. Surpreendentemente, foi possível observar que o produto da reação foi obtido somente como um regioisômero, o qual, a partir de análises preliminares, foi identificado como o regioisômero **A** (Esquema 37).

A reação de ciclocondensação da enaminodicetona **5** com cloridrato de *tert*-butilidrazina foi aplicada para as enaminodicetonas **5a,c,e-k**, com o objetivo de observar o efeito do grupamento R sobre a regioquímica da reação de fechamento do anel heterocíclico. No entanto, os compostos com regioquímica **A**, os carboxietil-1-*tert*-butil-1*H*-pirazol 4-

substituídos **13a,c,e-k** foram obtidos regioespecificamente e em bons rendimentos (73-91%), independentemente da estrutura do grupo R presente na enaminodicetona (**Tabela 16**). As constantes físicas e os rendimentos dos pirazóis **13a,c,e-k** estão listados na **Tabela 17**.

Tabela 16. Reação das enaminodicetonas **5a,c,e-k** com cloridrato de *tert*-butilidrazina.



Entrada	Enaminodicetona	R	Pirazol
1	5a	Ph	13a
2	5c	4-MeOC ₆ H ₄	13c
3	5e	4-ClC ₆ H ₄	13e
4	5f	4-FC ₆ H ₄	13f
5	5g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	13g
6	5h	Tien-2-il	13h
7	5l	Benzofur-2-il	13i
8	5j	CCl ₃	13j
9	5k	CF ₃	13k

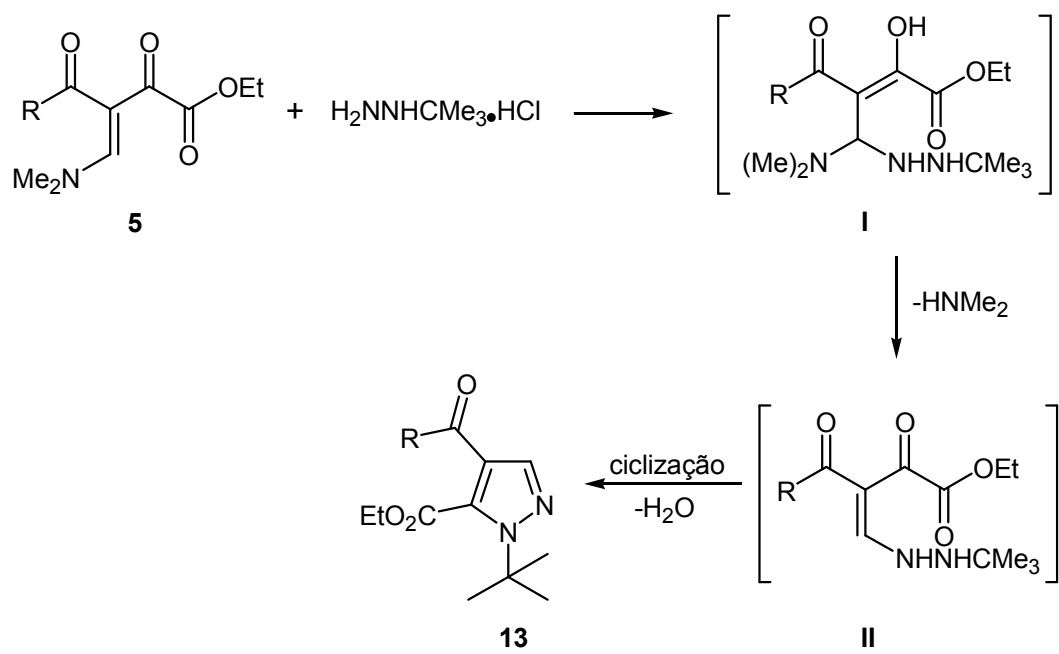
Tabela 17. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **13a,c,e-k**

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
13a	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ 300,35	- ^b	77	67,98	6,71	9,33
				67,93	6,62	9,15
13c	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ 330,38	- ^b	90	65,44	6,71	8,48
				65,52	6,65	8,31
13e	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ 334,80	54-56	73	60,99	5,72	8,37
				60,83	5,57	8,13
13f	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O ₃ 318,34	53-55	83	64,14	6,02	8,80
				63,94	5,99	8,53
13g	C ₁₇ H ₁₉ FN ₃ O ₅ 345,35	84-85	91	59,12	5,55	12,17
				58,75	5,18	11,94
13h	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 306,38	- ^b	79	58,80	5,92	9,14
				58,61	6,21	9,26
13i	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ 340,37	84-85	86	67,05	5,92	8,23
				67,44	6,15	8,01
13j	C ₁₂ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ O ₃ 341,62	96-98	78	42,19	4,43	8,20
				42,39	4,58	8,32
13k	C ₁₂ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ 292,25	- ^b	76	49,32	5,17	9,59
				49,09	5,37	9,86

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

A formação do produto identificado, regioisômero **A**, pode ser explicada pela reação de adição/eliminação, onde o grupo amino mais reativo da hidrazina ataca o C-β da enaminodicetona **5** 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 do segundo grupo amino da hidrazina ao carbono carbonílico vizinho ao grupo éster (**Esquema 38**).



Esquema 38

3.6. Identificação estrutural dos 5-carboxietil-1-*tert*-butil-1*H*-pirazol 4-substituídos 13a,c,e-k

A identificação dos pirazóis **13a,c,e-k** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , Difração de Raios-X em monocristal (composto **13j**) e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 17**).

A interpretação dos dados obtidos pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C e Espectrometria de Massas, foi fundamental para a identificação do regioisômero **A** (**Figura 9**). Os dados obtidos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , eliminou a possibilidade da formação do regioisômero **C**, visto que no espectro não havia sinais característicos do grupo NMe_2 . Porém, esses dados não confirmavam a presença do regioisômero **A**, pois o espectro de RMN ^1H deste composto não possui nenhum sinal característico quando comparado com o regioisômero **B**. Os sinais referente ao grupo *tert*-butila (3CH_3), o hidrogênio vinílico, o grupo etoxila ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) e os grupamentos arila e heteroarila (R), apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro (**Tabela 18**).

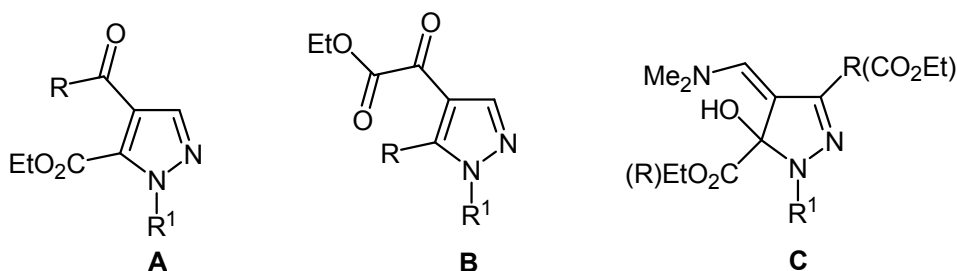


Figura 9. Representação dos possíveis isômeros formados a partir da reação da enaminodicetona **5** com hidrazina.

A identificação do regioisômero **A** foi feita por RMN de ^{13}C e Espectrometria de Massas, e sua estrutura foi confirmada por Difração de Raios-X. Estes dados serão discutidos a seguir.

Diferentemente dos dados obtidos por RMN ^1H , o espectro de RMN ^{13}C possui característica singular para o regioisômero **A** e **B**. Essa diferença de um isômero em relação ao outro pode ser identificada, por exemplo, através dos sinais do carbono carbonílico (COR) ligado ao C-4 do anel pirazolínico do regioisômero **A**, e do C-5 do anel pirazolínico do regioisômero **B**, quando $\text{R} = \text{CF}_3$. Pois, devido ao acoplamento carbono-fluor, fica fácil identificar se na estrutura do pirazol há um grupo COCF_3 (regioisômero **A**), ou se o grupo CF_3 está ligado ao C-5 do anel pirazolínico (regioisômero **B**). Sendo assim, os dados de RMN de ^{13}C para o composto **13k**, mostraram um sinal na forma de um quarteto ($^2J = 37 \text{ Hz}$) com deslocamento químico em 174,2 ppm, onde a multiplicidade e a região do sinal são característicos do grupo COCF_3 , confirmando, assim, a obtenção do regioisômero **A**. Para a identificação dos demais compostos foi realizada uma comparação com o espectro referente ao composto **13K**, onde foi possível observar que independente da estrutura do grupo R, o regioisômero **A** foi obtido.

Então, os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como sinais característicos dos 5-carboxietil-1-*tert*-butil-1*H*-pirazol 4-substituídos **13a,c,e-k** o carbono carbonílico ligado ao grupo R (COR) na região de 186,5-188,5 ppm, quando $\text{R} = \text{arila}$ (**13a,c,e,f,g**) e, em 174,2-179,4 ppm quando $\text{R} = \text{heteroarila}$ e *trialometila* (**13h-k**); o carbono carbonílico do grupo carboxietila em 162,6-163,2 ppm; o C-3 em 136,6-139,3 ppm; o C-4 em 121,2-122,9 ppm para os compostos **13a,c,e-i**, e em 113,1-115,3 ppm para os compostos *trialometilados* **13j,k**; e o C-5 em 135,2-140,2 ppm.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 5-carboxietil-1-*tert*-butil-1*H*-pirazol 4-substituídos **13a,c,e-k** estão listados na **Tabela 18**.

Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **13a,c,e-k**.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ , <i>J</i> (Hz)	RMN ¹³ C, δ , <i>J</i> _{CF} (Hz)
13a		1,34 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,69 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,37 (q, 2H, O-CH ₂), 7,51-7,84 (m, 5H, Ph), 7,71 (s, 1H, H3).	13,5 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,6 (O-CH ₂); 62,9 (N-C(CH ₃) ₃); 122,4 (C4); 128,4, 128,9, 132,4, 138,8 (Ph); 136,9 (C5); 138,3 (C3); 163,0 (CO ₂ ⁻); 188,5 (CO).
13c		1,33 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,69 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 3,87 (s, 3H, OCH ₃), 4,37 (q, 2H, O-CH ₂), 6,96-7,86 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,70 (s, 1H, H3).	13,5 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 55,4 (OCH ₃); 62,6 (O-CH ₂); 62,8 (N-C(CH ₃) ₃); 113,6, 131,0, 131,3, 163,1 (C ₆ H ₄); 122,9 (C4); 136,7 (C5); 138,4 (C3); 163,1 (CO ₂ ⁻); 187,2 (CO).
13e		1,35 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,69 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,39 (q, 2H, O-CH ₂), 7,46-7,79 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,67 (s, 1H, H3).	13,6 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,8 (O-CH ₂); 63,1 (N-C(CH ₃) ₃); 122,1 (C4); 128,7; 130,3; 138,3; 138,6 (C ₆ H ₄); 131,7 (C5); 136,6 (C3); 162,9 (CO ₂ ⁻); 187,2 (CO).
13f		1,35 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,69 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,40 (q, 2H, O-CH ₂), 7,16-7,88 (m, 4H, C ₆ H ₄), 7,68 (s, 1H, H3).	13,6 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,7 (O-CH ₂); 63,0 (N-C(CH ₃) ₃); 115,5 (d, ² <i>J</i> = 21, C ₆ H ₄); 122,3 (C4); 131,5 (d, ³ <i>J</i> = 9, C ₆ H ₄); 134,6 (d, ⁴ <i>J</i> = 3, C ₆ H ₄); 136,9 (C5); 138,6 (C3); 162,9 (CO ₂ ⁻); 165,3 (d, ¹ <i>J</i> = 254, C ₆ H ₄); 187,0 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

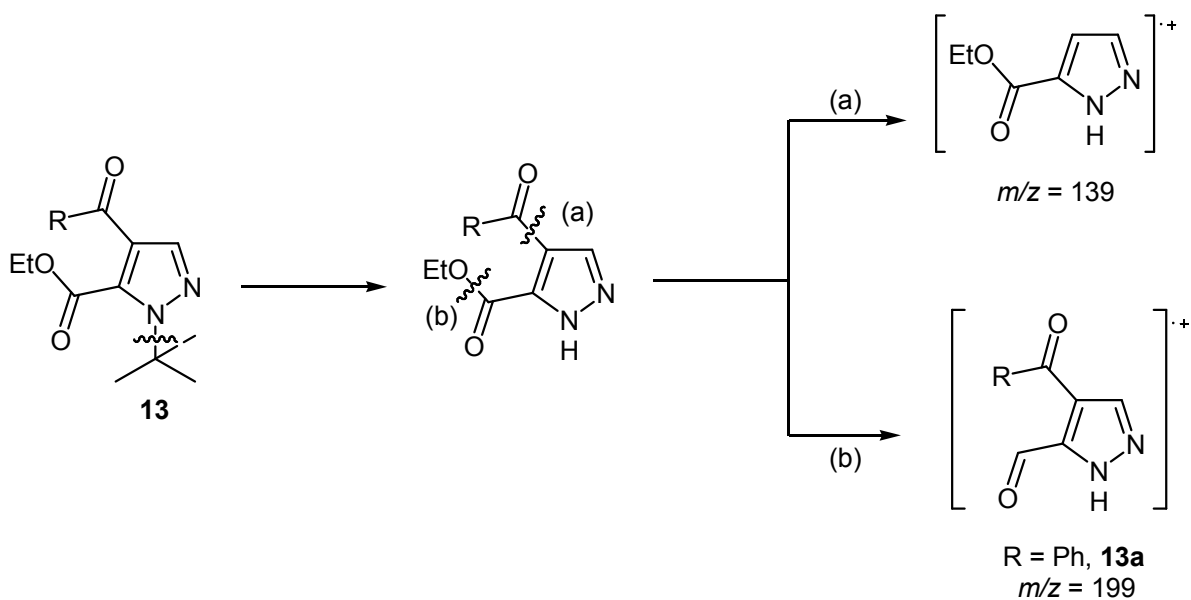
Tabela 18. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **4a-i** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
13g		1,39 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,70 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,43 (q, 2H, O-CH ₂), 7,67 (s, 1H, H ₃), 8,00-8,34 (m, 4H, C ₆ H ₄).	13,6 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,9 (O-CH ₂); 63,4 (N-C(CH ₃) ₃); 121,4 (C ₄); 123,7, 129,7, 143,3, 149,8 (C ₆ H ₄); 137,3 (C ₅); 138,8 (C ₃); 162,7 (CO ₂ -); 186,5 (CO).
13h		1,36 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,69 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,42 (q, 2H, O-CH ₂), 7,17-7,77 (m, 3H, tien-2-il) 7,91 (s, 1H, H ₃).	13,6 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,7 (O-CH ₂); 63,0 (N-C(CH ₃) ₃); 122,4 (C ₄); 127,9, 132,7, 133,3, 143,9 (tien-2-il); 136,8 (C ₅); 137,6 (C ₃); 162,9 (CO ₂ -); 179,4 (CO).
13i		1,40 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,70 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,46 (q, 2H, O-CH ₂), 7,31-8,32 (m, 5H, benzofur-2-il) 7,61 (s, 1H, H ₃).	13,6 (CH ₃); 29,6 (3CH ₃); 62,8 (O-CH ₂); 63,0 (N-C(CH ₃) ₃); 112,2, 113,6, 123,1, 123,9, 126,9, 128,0, 153,0, 155,5 (benzofur-2-il); 121,2 (C ₄); 137,5 (C ₅); 138,6 (C ₃); 163,2 (CO ₂ -); 175,8 (CO).
13j		1,43 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,66 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,50 (q, 2H, O-CH ₂), 8,10 (s, 1H, H ₃).	13,6 (CH ₃); 29,5 (3CH ₃); 63,2 (O-CH ₂); 63,5 (N-C(CH ₃) ₃); 95,3 (CCl ₃); 113,1 (C ₄); 139,3 (C ₃); 140,2 (C ₅); 162,6 (CO ₂ -); 175,2 (CO).
13k		1,42 (t, 3H, O-C-CH ₃), 1,66 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 4,49 (q, 2H, O-CH ₂), 7,90 (s, 1H, H ₃).	13,6 (CH ₃); 29,5 (3CH ₃); 63,4 (O-CH ₂); 63,9 (N-C(CH ₃) ₃); 115,3 (C ₄); 116,2 (q, ¹ J = 290 Hz, CF ₃); 138,6 (C ₅); 138,8 (C ₃); 162,2 (CO ₂ -); 174,2 (q, ² J = 37 Hz, CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

A técnica de Espectroscopia de Massas também foi fundamental para a confirmação da obtenção do regioisômero **A** (Tabela 19). Os dados obtidos pelos espectros de massas dos pirazóis **13a,c,e-k**, mostrou uma fragmentação padrão na estrutura do pirazol, a qual é possível, somente, quando se tem o regioisômero **A**. Primeiramente ocorre a perda do fragmento *tert*-butila, formando um pico ionizado referente a molécula protonada. Após, (a) ocorre a perda do fragmento C(O)R (presente apenas no regioisômero **A**) formando um pico ionizado com relação massa carga $m/z = 139$, correspondente a molécula do 5-carboxietil-1*H*-pirazol; e (b) ocorre a perda do fragmento etoxila formando um pico ionizado com relação massa carga $m/z = 199$, no caso de R = Ph (**Esquema 39**).

Para os compostos com R = arila e heteroarila (**13a,c,e-i**), foi possível identificar o pico ionizado referente ao fragmento C(O)R.



Esquema 39

Tabela 19. Dados^a de espectrometria de massas dos compostos **13a,c,e-k** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
13a	300 (M ⁺ , 16), 245 (49), 199 (100), 167 (72), 139 (49), 121 (14), 105 (37, C(O)Ph), 77 (38, Ph).
13c	330 (M ⁺ , 45), 274 (32), 230 (100), 201 (26), 167 (20), 139 (29), 135 (54, C(O)C ₆ H ₄ -4-OMe), 107 (8), 77 (14).
13e	334 (M ⁺ , 15), 279 (46), 233 (89), 199 (70), 167 (76), 139 (100), 111 (28).
13f	318 (M ⁺ , 12), 263 (42), 217 (100), 189 (21), 167 (50), 139 (41), 123 (60, C(O)C ₆ H ₄ -4-F), 95 (43).
13g	345 (M ⁺ , 15), 290 (96), 244 (100), 198 (22), 167 (57), 150 (20, C(O)C ₆ H ₄ -4-NO ₂), 139 (54), 104 (19).
13h	306 (M ⁺ , 28), 251 (32), 206 (100), 178 (47), 139 (36), 111 (61, 2-tenoil), 83 (6).
13i	340 (M ⁺ , 100), 284 (74), 240 (78), 211 (73), 195 (49), 167 (17), 145 (44, 2-benzofuroil), 139 (39), 121 (17), 89 (36).
13j	297 (M+2 - OEt, 2), 239 (5), 223 (20), 167 (100), 139 (50), 121 (11).
13k	292 (M ⁺ , 4), 277 (4), 237 (65), 231 (35), 223 (23), 209 (12), 191 (100), 167 (55), 139 (40), 121 (13), 69 (4).

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

Finalmente, a confirmação da estrutura do regioisômero **A** foi feita por Difração de Raios-X. O ORTEP apresentado na **Figura 10** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol **13j**.

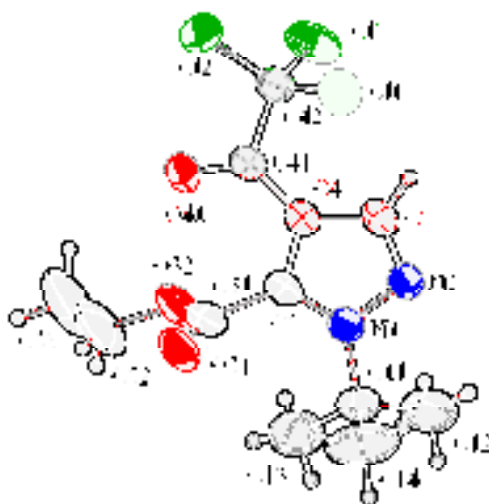


Figura 10. ORTEP⁶¹ obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol **13j**.

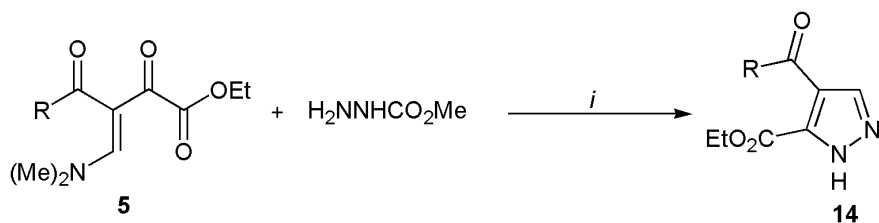
Tendo em vista a obtenção regioespecífica dos pirazóis **13a,c,e-k**, os quais apresentam em sua estrutura um grupo acila na posição-4 e um grupo carboxietila na posição-5 do anel pirazolínico, o que possibilita novas derivatizações, o escopo da síntese de pirazóis foi aumentado utilizando carboximetilidrazina.

A reação da enaminodicetona **5a** com carboximetilidrazina foi feita em EtOH à temperatura ambiente. No período de 1 hora de reação, foi possível observar a precipitação do produto na forma de um sólido. Através dos dados obtidos por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , e Espectrometria de massas, foi possível identificar a formação do regioisômero **A** como um único produto. No entanto, o produto identificado não foi o 1-carboximetil-1*H*-pirazol, mas sim o 1*H*-pirazol. Na tentativa de manter o grupo carboximetila, a reação foi feita em THF porém, também foi obtido o 1*H*-pirazol, sendo que o produto não precipitou e a reação teve que ser isolada. Então, a reação foi realizada para as demais enaminodicetonas (**5c,e-k**) em EtOH, à temperatura ambiente por 1 hora, levando a formação dos correspondentes 1*H*-pirazóis (**Tabela 20**). Mesmo assim, este resultado foi interessante, visto que, resultados preliminares da reação da enaminodicetona **5** com hidrazina monoidrato, mostraram a formação de uma mistura dos regioisômeros **A** e **B** na proporção de 2 : 1, respectivamente. Sendo assim, os 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **14c,e-i** foram obtidos de forma regioespecífica e em bons rendimentos (74-94%) a partir da reação da correspondente enaminodicetona **5** com carboximetilidrazina. No entanto, para as enaminodicetonas **5j** (R = CCl₃) e **5k** (R = CF₃) o rendimento da reação foi muito baixo e, também, não foi possível identificar o produto formado.

A obtenção do regioisômero **A**, também pode ser explicada pela reação de adição/eliminação apresentada no **Esquema 38**.

As constantes físicas e rendimentos dos pirazóis **14a,c,e-i** estão listados na **Tabela 21**.

Tabela 20. Reação das enaminodicetonas **5a,c,e-k** com carboximetilidrazina.



i: EtOH, temperatura ambiente, 1 h

Entrada	Enaminodicetona	R	Pirazol
1	5a	Ph	14a
2	5c	4-MeOC ₆ H ₄	14c
3	5e	4-ClC ₆ H ₄	14e
4	5f	4-FC ₆ H ₄	14f
5	5g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	14g
6	5h	Tien-2-il	14h
7	5l	Benzofur-2-il	14i
8	5j	CCl ₃	- ^a
9	5k	CF ₃	- ^a

^a Produto não identificado

Tabela 21. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar dos 5-carboxietil-1*H*-pirazós **14a,c,e-i**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
14a	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ 244,25	196-198	75	63,93	4,95	11,47
				64,11	5,33	11,76
14c	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄ 274,27	156-158	85	61,31	5,14	10,21
				61,10	4,93	9,99
14e	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ 278,69	190-192	86	56,03	3,98	10,05
				55,77	3,62	9,95
14f	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₃ 262,24	189-191	88	59,54	4,23	10,68
				59,17	3,86	10,67
14g	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₅ 289,24	177-179	94	53,98	3,83	14,53
				53,99	3,59	14,58
14h	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S 250,27	140-142	74	52,79	4,03	11,19
				52,59	3,77	11,28
14i	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ 284,27	158-160	89	63,38	4,25	9,85
				63,30	4,21	9,97

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

3.7. Identificação estrutural dos 5-carboxietil-1*H*-pirazol 4-substituídos **14a,c,e-i**

A identificação dos pirazóis **14a,c,e-i** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , Difração de Raios-X em monocristal (composto **14f**) e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 21**).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H dos pirazóis **14a,c,e-i** mostraram os sinais característicos do grupo etoxila na forma de um tripleto (O-C-CH₃) com deslocamento químico no intervalo de 0,93-1,11 ppm e, um quarteto com deslocamento químico no intervalo de 4,10-4,25 ppm. O sinal referente ao hidrogênio vinílico do anel pirazolínico (H-3) foi obtido na forma de um singlete na região de 8,16-8,35 ppm. Para os compostos **14a,c,e,g-i** foi possível observar o sinal referente ao grupo NH, obtido na forma de um sinal alargado (sa) na região de 13,55-14,56.

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como sinais característicos dos 5-carboxietil-1*H*-pirazol 4-substituídos **14a,c,e-i** o carbono carbonílico (COR) ligado no C-4 do anel pirazolínico na região de 178,0-190,2 ppm; o carbono carbonílico do grupo carboxietila em 161,1-161,9 ppm; o C-3 em 141,0-142,7 ppm; o C-4 em 121,1-122,4; e o C-5 em 132,7-133,7 ppm.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C dos 5-carboxietil-1*H*-pirazol 4-substituídos **14a,c,e-i** estão listados na **Tabela 22**.

Tabela 22. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **14a,c,e-i**.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
14a		0,93 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,10 (q, 2H, O-CH ₂), 7,47-7,87 (m, 5H, Ph), 8,24 (s, 1H, H3), 14,56 (sa, 1H, NH).	13,3 (CH ₃); 61,4 (O-CH ₂); 122,1 (C4); 128,3, 129,4, 133,0, 138,6 (Ph); 133,7 (C5); 141,6 (C3); 161,8 (CO ₂ -); 190,2 (CO).
14c		1,00 (t, 3H, O-C-CH ₃), 3,88 (s, 3H, OCH ₃), 4,15 (q, 2H, O-CH ₂), 6,94-7,85 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,16 (s, 1H, H3), 14,34 (sa, 1H, NH).	13,5 (CH ₃); 55,4 (OCH ₃); 61,3 (O-CH ₂); 113,6, 131,4, 131,8, 163,6 (C ₆ H ₄); 122,4 (C4); 133,2 (C5); 141,3 (C3); 161,8 (CO ₂ -); 188,9 (CO).
14e^b		0,98 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,14 (q, 2H, O-CH ₂), 7,45-7,81 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,22 (s, 1H, H3), 14,45 (sa, 1H, NH).	13,6 (CH ₃); 60,7 (O-CH ₂); 121,1 (C4); 128,8, 130,8, 136,8, 138,0 (C ₆ H ₄); 133,0 (C5); 142,7 (C3); 161,9 (CO ₂ -); 188,2 (CO).
14f^b		0,98 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,15 (q, 2H, O-CH ₂), 7,15-7,90 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,21 (s, 1H, H3).	13,6 (CH ₃); 60,7 (O-CH ₂); 115,7 (d, ² J = 22 Hz, C ₆ H ₄); 121,3 (C4); 131,9 (d, ³ J = 9 Hz, C ₆ H ₄); 132,7 (C5); 134,8 (d, ⁴ J = 3 Hz, C ₆ H ₄); 142,7 (C3); 161,8 (CO ₂ -); 165,0 (d, ¹ J = 251 Hz, C ₆ H ₄); 187,9 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

^b Os espectros de RMN de ¹³C foram obtidos usando DMSO-*d*₆ como solvente.

Tabela 22. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis **14a,c,e-i** (continuação).

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ , <i>J</i> (Hz)	RMN ¹³ C, δ , <i>J</i> _{CF} (Hz)
14g		1,02 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,15 (q, 2H, O-CH ₂), 8,00-8,31 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,18 (s, 1H, H ₃), 13,72 (sa, 1H, NH).	13,6 (CH ₃); 61,8 (O-CH ₂); 121,7 (C ₄); 123,7, 130,2, 143,3, 150,4 (C ₆ H ₄); 135,1 (C ₅); 141,0 (C ₃); 161,1 (CO ₂ ⁻); 188,3 (CO).
14h		1,11 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,25 (q, 2H, O-CH ₂), 7,14-7,72 (m, 3H, tien-2-il), 8,24 (s, 1H, H ₃), 14,31 (sa, 1H, NH).	13,5 (CH ₃), 61,5 (O-CH ₂), 122,0 (C ₄), 128,0, 134,3, 134,4, 145,2 (tien-2-il), 133,0 (C ₅), 141,3 (C ₃), 161,7 (CO ₂ ⁻), 181,7 (CO).
14i^b		1,08 (t, 3H, O-C-CH ₃), 4,23 (q, 2H, O-CH ₂), 7,32-7,71 (m, 5H, benzofur-2-il), 8,35 (s, 1H, H ₃), 13,55 (sa, 1H, NH).	13,6 (CH ₃); 60,7 (O-CH ₂); 112,1, 114,6, 123,6, 124,0, 126,8, 128,4, 152,5 155,0 (benzofur-2-il); 120,2 (C ₄); 133,1 (C ₅); 143,3 (C ₃); 162,1 (CO ₂ ⁻); 177,0 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

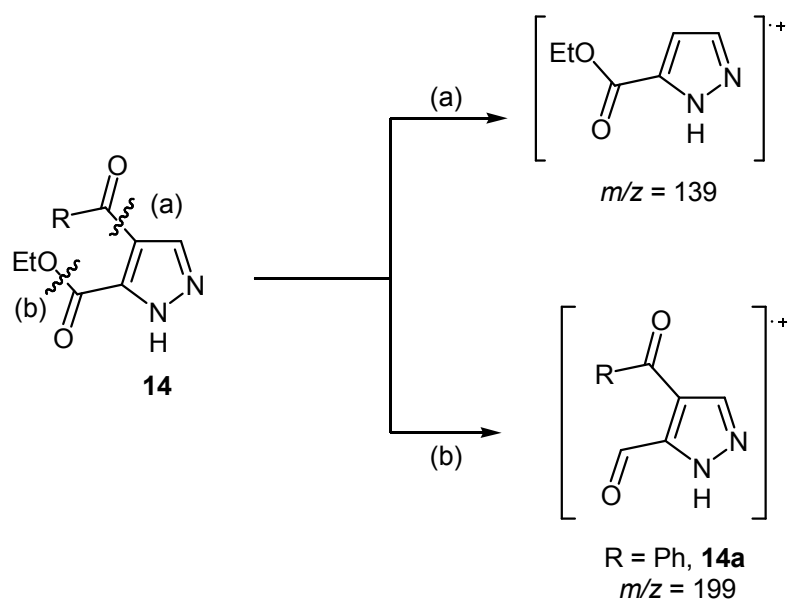
^b Os espectros de RMN de ¹³C foram obtidos usando DMSO-*d*₆ como solvente.

Os dados obtidos a partir dos espectros de massas dos pirazóis **14a,c,f,g,i** (**Tabela 23**), mostraram uma fragmentação semelhante à fragmentação apresentada pelos pirazóis **13a,c,f,g,i**, confirmando, assim, a obtenção do regioisômero **A**.

(a) perda do fragmento C(O)R (presente apenas no regioisômero **A**) formando um pico ionizado com relação massa carga *m/z* = 139, correspondente a molécula do 5-carboxietil-1*H*-pirazol;

(b) perda do fragmento etoxila formando um pico ionizado com relação massa carga $m/z = 199$, no caso de $R = Ph$ (**Esquema 40**). No entanto, este pico foi obtido com uma unidade a mais ($m/z = 200$) indicando que o fragmento foi protonado.

(c) formação do pico ionizado referente ao grupo $C(O)R$.



Esquema 40

Para os compostos **14e,h** a obtenção do espectro de massas foi possível quando realizada a técnica de ionização química negativa utilizando metano como gás reagente.

Tabela 23. Dados^a de espectrometria de massas dos compostos **14a,c,e-i** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV^b ou a partir da ionização química negativa (ICN, CH₄)^c.

Composto	MS [m/z (%)]
14^b	244 (M ⁺ , 18), 217 (6), 200 (45), 171 (11), 167 (41), 139 (52), 121 (29), 105 (43), 77 (100)
14c^b	274 (M ⁺ , 100), 247 (20), 230 (58), 201 (21), 167 (16), 139 (52), 135 (100), 121 (40), 107 (24), 91 (47), 77 (62)
14e^c	MS (NICl, CH ₄): m/z % = 278 (M ⁺ , 100)
14f^b	262 (M ⁺ , 100), 218 (76), 189 (13), 167 (67), 139 (71), 123 (64), 107 (7), 95 (82)
14g^b	289 (M ⁺ , 11), 262 (13), 245 (21), 199 (21), 167 (66), 139 (100), 122 (72), 104 (30), 76 (18)
14h^c	MS (NICl, CH ₄): m/z % = 250 (M ⁺ , 100)
14i^b	284 (M ⁺ , 100), 257 (4), 240 (27), 211 (33), 184 (16), 167 (12), 145 (38), 139 (53), 89 (68)

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

Finalmente, a confirmação da estrutura dos pirazóis **14a,c,e-i** foi feita por Difração de Raios-X. O ORTEP apresentado na **figura 11** foi obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol **14f**.

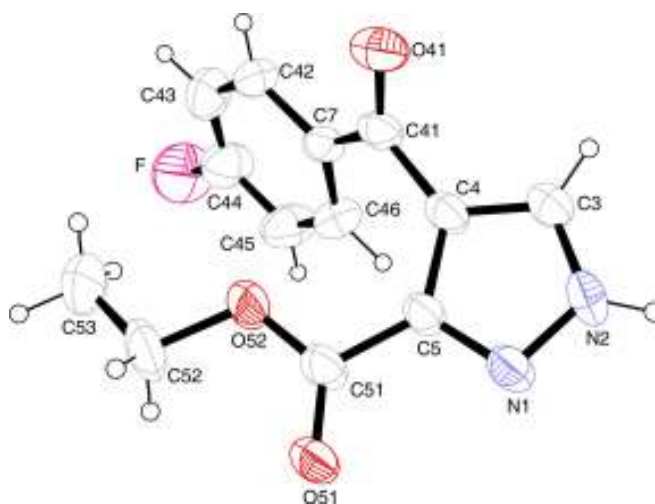


Figura 11. ORTEP⁶¹ obtido a partir da difração de raios-X do monocristal do pirazol **14f**.

3.8. Síntese de Pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas

Tendo em vista que as estruturas dos pirazóis **13** e **14** apresentam um sistema 1,4-dicarbonílico, este pode reagir com hidrazina numa reação do tipo [4+2], onde 4 corresponde ao bloco CCCC (pirazol) e 2 ao bloco NN (hidrazina) levando a formação de novos heterociclos, neste caso, heterociclos fundidos. Sendo assim, a reação dos pirazóis sintetizados neste trabalho com hidrazina monohidrato foi testada.

Primeiramente foi realizada a reação de ciclocondensação do composto **13k** (R = CF₃) com hidrazina monohidrato em EtOH (solvente), à temperatura ambiente, por 16 horas. Após, o produto da reação foi isolado (ver parte experimental) e a correspondente pirazolo[3,4-*d*]piridazinona **15k** foi obtida em 96% de rendimento. A reação foi estendida para o pirazol **13f** (R = C₆H₄-4-F), mas não ocorreu total conversão ao composto desejado (proporção de 3 : 1 material de partida/produto). A otimização da condição de reação para a formação do produto **15f** esta apresentada na **Tabela 24**. O melhor resultado foi obtido quando a reação foi feita na presença de 1 equiv. de BF₃OEt₂, utilizando refluxo de EtOH por 16 horas. Essa condição também foi eficiente para a síntese da pirazolopiridazinona **15i** (**Tabela 25**).

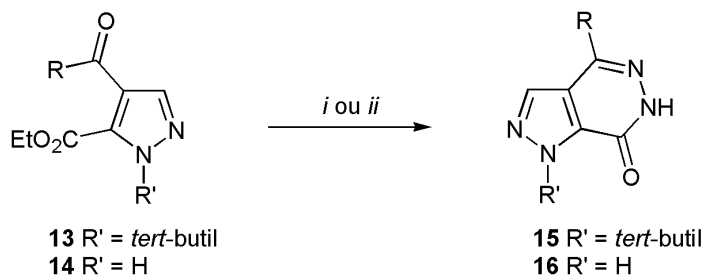
Tabela 24. Otimização das condições reacionais para síntese do composto 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**15f**).

Reação	Substrato	BF ₃ OEt ₂	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Resultado
1	13f	-	16	25	3:1 13f /produto 15f
2	13f	-	16	refluxo	3:1 13f /produto 15f
3	13f	3 gotas	16	refluxo	1:2 13f /produto 15f
4	13f	3 gotas	24	refluxo	1:2 13f /produto 15f
5	13f	1 equiv.	16	refluxo	Produto 15f
6	13f	1 equiv.	5	refluxo	1:2 13f /produto 15f

A reação do 5-carboxietil-1*H*-pirazol **14c** com hidrazina monohidrato também forneceu o produto desejado **16c**, conforme mostrado na **Tabela 25**.

As constantes físicas e rendimentos dos compostos **15f,i,k** e **16c** estão listados na **Tabela 26**.

Tabela 25. Reação dos pirazóis **13f,i,k** e **14c** com hidrazina monoidrato.



i: NH₂NH₂·H₂O, temperatura ambiente, 16 horas

ii: NH₂NH₂·H₂O, BF₃OEt₂, refluxo, 16 horas

pirazol	R	Condição	Pirazolo[3,4- <i>d</i>]piridazinona
13f	4-FC ₆ H ₄	<i>ii</i>	15f
13i	Benzofur-2-il	<i>ii</i>	15i
13k	CF ₃	<i>i</i>	15k
14c	4-MeOC ₆ H ₄	<i>ii</i>	16c

Tabela 26. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c**

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental	C	H
15f	C ₁₅ H ₁₅ FN ₄ O 286,30	183-185	81	62,93	5,28	19,57
				62,97	5,25	19,62
15i	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ 308,33	214-216	75	66,22	5,23	18,17
				66,35	5,41	18,33
15k	C ₁₀ H ₁₁ F ₃ N ₄ O 260,22	153-155	96	46,16	4,26	21,53
				46,28	4,11	21,76
16c	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ 242,23	317-319	74	59,50	4,16	23,13
				59,67	4,22	23,35

^aRendimentos dos produtos isolados.

3.9. Identificação estrutural das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c**

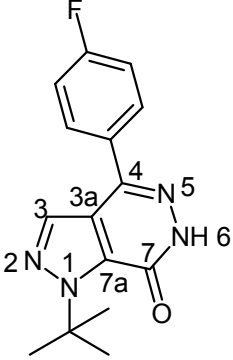
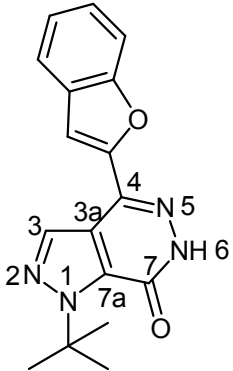
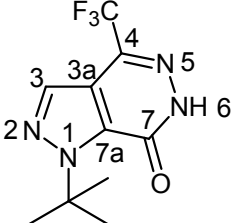
A identificação das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c** sintetizados neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C , e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 26**).

Os espectros de RMN de ^1H das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c** apresentaram como característica o sinal do hidrogênio vinílico H-3, obtido como um singleto com deslocamento químico na região de 8,00-8,51 ppm, e o sinal do hidrogênio referente ao grupo NH, na forma de um singleto com deslocamento químico na região de 11,32-13,05 ppm. O grupo *tert*-butila (3CH_3), arila e heteroarila, apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ^{13}C das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c** apresentaram como característica o sinal do carbono-4 obtido na região de 133,0-141,0 ppm, sendo esta região característica de carbono de imina. O sinal referente ao carbono-7 foi obtido na região de 152,9-154,1 ppm característica de carbono carbonílico de amida. O composto **15k** apresentou como característica importante os sinais do carbono do grupo CF_3 e do Carbono 4 do anel na forma de quartetos devido aos acoplamentos de uma ligação ($^1J = 273 \text{ Hz}$) e duas ligações ($^2J = 38 \text{ Hz}$) de distância entre os átomos de carbono e flúor.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c** **Tabela 27**.

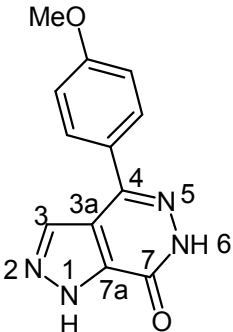
Tabela 27. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c**

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
15f		1,77 (s, 9H, 3CH ₃), 7,33-7,85 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,15 (s, 1H, H3), 12,91 (s, 1H, NH).	29,3 (3CH ₃); 62,2 (N-C(CH ₃) ₃); 115,7 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 129,6 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 131,3 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 162,6 (d, ¹ J = 247, C ₆ H ₄); 121,0 (C3a); 131,6 (C7a); 131,6 (C3); 140,8 (C4); 152,9 (CO).
15i		1,76 (s, 9H, 3CH ₃), 7,26-7,68 (m, 5H, benzofur-2-il), 8,51 (s, 1H, H3), 13,05 (s, 1H, NH).	29,3 (3CH ₃); 62,3 (N-C(CH ₃) ₃); 105,5, 111,4, 119,5, 123,4, 125,4, 127,8, 150,5, 154,2 (benzofur-2-il); 121,6 (C3a), 131,5 (C3), 131,6 (C7a), 133,0 (C4), 152,9 (CO).
15k^b		1,87 (s, 9H, 3CH ₃), 8,00 (s, 1H, H3), 11,32 (s, 1H, NH).	29,8 (3CH ₃); 63,8 (N-C(CH ₃) ₃); 118,7 (C3a), 120,7 (q, ¹ J = 273, CF ₃); 130,7 (C3); 131,9 (C7a); 133,2 (q, ² J = 38, C4); 154,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando DMSO-*d*₆ como solvente.

^b Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 27. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das 6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-onas **15f,i,k** e **16c** (continuação)

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
16c		3,88 (s, 3H, OCH ₃), 7,12-7,91 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,51 (s, 1H, H3), 12,79 (s, 1H, NH).	55,2 (OCH ₃); 114,2, 127,7, 128,6, 160,1 (C ₆ H ₄); 117,7 (C3a); 133,0 (C3); 136,3 (C7a); 141,4 (C4); 154,1 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando DMSO-*d*₆ como solvente.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **15f,i,k** (Tabela 28) mostraram que o pico ionizado mais estável corresponde a perda do grupo *tert*-butila, sendo que a relação massa carga desse pico foi detectada com uma unidade a mais indicando, assim, que o fragmento foi protonado. O composto **16c** possui como pico ionizado mais estável o pico referente ao íon molecular do composto (M⁺), confirmando, assim, a estabilidade da molécula sem o grupo *tert*-butila.

Tabela 28. Dados de espectrometria de massas dos compostos **15f,i,k** e **16c** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

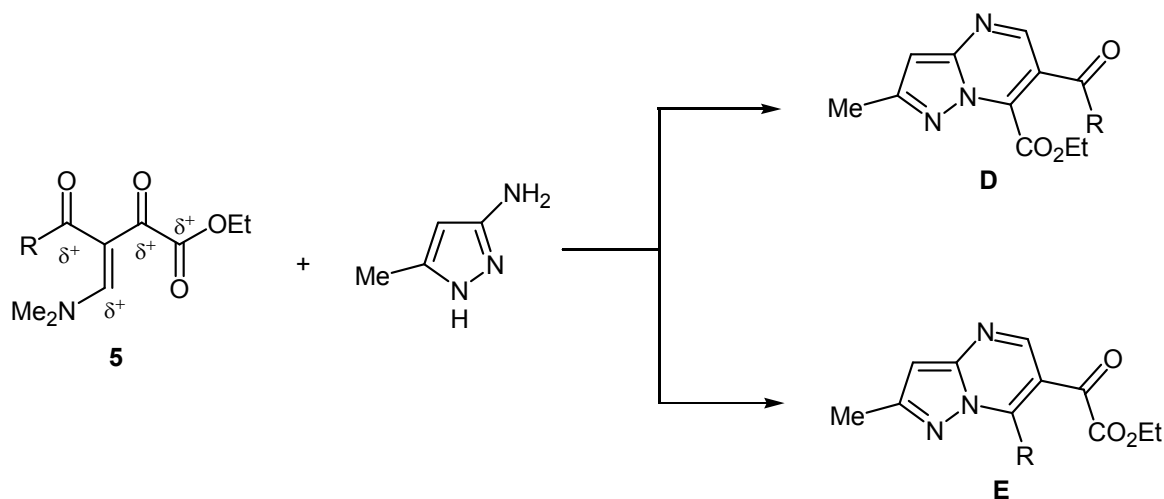
Composto	MS ^a [m/z (%)]
15f	286 (M ⁺ , 65), 230 (100), 202 (27), 173 (23), 146 (22), 120 (12), 95 (10), 57 (9).
15i	308 (M ⁺ , 85), 252 (100), 195 (24), 168 (14), 140 (12), 89 (5), 57 (6).
15k	260 (M ⁺ , 26), 205 (100), 185 (14), 120 (6), 102 (5), 69 (7), 56 (56).
16c	242 (M ⁺ , 100), 227 (13), 199 (10), 171 (7), 143 (7), 115 (9), 88 (7).

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

3.10 Síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidinas

A reatividade da enaminodicetona **5** foi testada, também, com 1,3-dinucleófilo do tipo N-C-N. A reação das enaminodicetonas **5a-i** com 3-amino-5-metil-pirazol levou a obtenção das correspondentes pirazolo[1,5-a]pirimidinas **17a-i** de forma regioespecífica (**Tabela 29**).

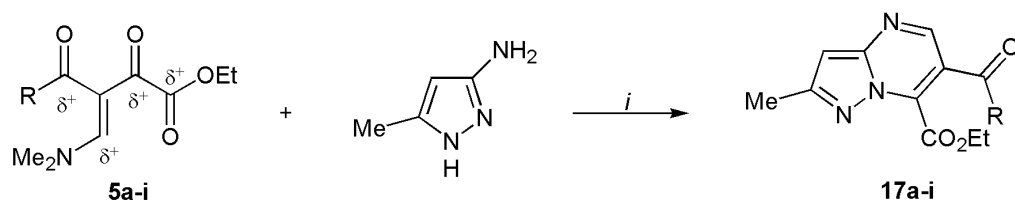
Conforme metodologia utilizada em nosso laboratório para a síntese de pirazolo[1,5-a]pirimidina, a reação da enaminodicetona **5d** com 3-amino-5-metil-pirazol foi feita em refluxo de ácido acético por uma hora. O produto da reação foi identificado como uma mistura dos regioisômeros **D** e **E** (**Esquema 41**). Na tentativa de obter a pirazolo[1,5-a]pirimidina de forma regioesletiva, a reação foi testada em EtOH à temperatura ambiente, sendo que em uma hora de reação ocorreu a precipitação de um sólido, identificado como o regioisômero **D**. A reação foi estendida para as demais enaminodicetonas e as 7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina **17a-i** foram obtidas regioespecificamente com rendimentos de moderados à bons (53-78%).



Esquema 41

As constantes físicas e rendimentos dos compostos **17a-i** estão listados na **Tabela 30**.

Tabela 29. Reação das enaminodicetonas **5a-i** com 3-amino-5-metilpirazol.



i: EtOH, temperatura ambiente, 1 h

Entrada	Enaminodicetona	R	Pirazolopirimidina
1	5a	Ph	17a
2	5b	4-MeC ₆ H ₄	17b
3	5c	4-MeOC ₆ H ₄	17c
4	5d	4-BrC ₆ H ₄	17d
5	5e	4-ClC ₆ H ₄	17e
6	5f	4-FC ₆ H ₄	17f
7	5g	4-O ₂ NC ₆ H ₄	17g
8	5h	Tien-2-il	17h
9	5i	Benzofur-2-il	17i

Tabela 30. Pontos de fusão, rendimentos e análise elementar das 7-carboxietilpirazolo[1,5-a]pirimidinas **17a-i**.

Composto	Fórmula molecular PM (g/mol)	p.f. (°C)	Rendimento (%) ^a	Análise elementar (%)		
				Calculado/experimental		
				C	H	N
17a	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃ 309,32	64-66	76	66,01	4,89	13,58
				66,26	4,72	13,71
17b	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃ 323,35	126-128	68	66,86	5,30	13,00
				66,74	5,29	13,00
17c	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄ 339,35	78-80	71	63,71	5,05	12,38
				63,87	5,01	12,43
17d	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₃ O ₃ 388,22	146-148	78	52,60	3,63	10,82
				52,76	3,60	11,05
17e	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ 343,76	138-140	79	59,40	4,10	12,22
				59,50	3,99	12,19
17f	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₃ 327,31	153-155	56	62,38	4,31	12,84
				62,49	4,18	12,92
17g	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₅ 354,32	128-130	53	57,63	3,98	15,81
				57,67	3,88	15,67
17h	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S 315,35	- ^b	57	57,13	4,16	13,33
				57,39	3,98	13,57
17i	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₄ 349,34	178-180	66	65,32	4,33	12,03
				65,01	4,25	11,83

^a Rendimentos dos produtos isolados.

^b Composto obtido na forma de óleo.

3.11. Identificação estrutural das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 17a-i.

A identificação das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas **17a-i** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e de ^{13}C e Espectrometria de Massas. A pureza desses compostos foi assegurada com base na análise elementar dos mesmos (**Tabela 30**).

Os espectros de RMN de ^1H dos compostos **17a-i** apresentaram como características o sinal do hidrogênio vinílico H-3 na forma de um singlete com deslocamento químico no intervalo de 6,64-6,68 ppm; o sinal referente ao hidrogênio vinílico H-5 como um singlete com deslocamento químico na faixa de 8,63-9,20 ppm, região característica de hidrogênio de imina. Os substituintes metila, carboxietila, arila e heteroarila apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **17a-i** apresentaram sinais referente ao carbono 2 com deslocamento químico na região de 158,8-160,2 ppm; ao carbono 3 em 97,7-98,4 ppm; ao carbono 3a na faixa de 114,2-116,5 ppm; ao carbono 5 na região de 148,0-148,9 ppm; ao carbono 6 em 138,6-139,9 ppm; ao carbono 7 em 149,5-149,7 ppm; e ao carbono carbonílico do grupo carboxietila em 160,0 ppm. O carbono carbonílico ligado na posição 6 da pirazolopirimidina apresentou sinal com deslocamento químico na faixa de 189,5-191,1 ppm quando R = arila e 178,6-182,3 quando R= heteroarila. Os substituintes metila, etoxila, arila e heteroarila apresentaram sinais característicos para cada um deles e em suas regiões do espectro.

Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas **17a-i** **Tabela 31**.

Tabela 31. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 17a-i.

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ , J (Hz)	RMN ¹³ C, δ , J _{CF} (Hz)
17a		1,33 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 4,42 (q, 2H, OCH ₂), 6,65 (s, 1H, H ₃), 7,53-7,81 (m, 5H, C ₆ H ₅), 8,67 (s, 1H, H ₅).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 63,4 (O-CH ₂ -C); 97,8 (C ₃); 115,6 (C _{3a}); 128,7, 129,5, 133,4, 136,4 (Ph); 139,2 (C ₆); 148,9 (C ₅); 149,6 (C ₇); 159,2 (C ₂); 160,0 (C(O)OEt); 191,1 (CO).
17b		1,31 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,46 (s, 3H, CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 4,42 (q, 2H, OCH ₂), 6,65 (s, 1H, H ₃), 7,33-7,72 (m, 5H, C ₆ H ₄), 8,66 (s, 1H, H ₅).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 21,6 (CH ₃); 63,3 (O-CH ₂ -C); 97,7 (C ₃); 116,1 (C _{3a}); 129,3, 129,7, 133,8, 144,6 (C ₆ H ₄); 138,9 (C ₆); 148,9 (C ₅); 149,5 (C ₇); 159,0 (C ₂); 160,0 (C(O)OEt); 190,7 (CO).
17c		1,33 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 3,90 (s, 3H, OCH ₃), 4,42 (q, 2H, OCH ₂), 6,64 (s, 1H, H ₃), 6,99-7,82 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,65 (s, 1H, H ₅).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 55,5 (O-CH ₃); 63,3 (O-CH ₂ - C); 97,7 (C ₃); 116,5 (C _{3a}); 113,9, 129,1, 132,1, 163,9 (C ₆ H ₄); 138,6 (C ₆); 148,7 (C ₅); 149,5 (C ₇); 158,8 (C ₂); 160,0 (C(O)OEt); 189,5 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 31. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C 7-carboxietil-pirazolopirimidinas **17a-i** (continuação)

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ , J (Hz)	RMN ¹³ C, δ , J _{CF} (Hz)
17d		1,34 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,59 (s, 3H, CH ₃), 4,45 (q, 2H, OCH ₂), 6,66 (s, 1H, H3), 7,69 (s, 4H, C ₆ H ₄), 8,63 (s, 1H, H5).	13,6 (O-C-CH ₃); 15,0 (CH ₃); 63,5 (O-CH ₂ -C); 98,0 (C3); 115,2 (C3a); 128,8, 131,0, 132,1, 135,2 (C ₆ H ₄); 139,3 (C6); 148,5 (C5); 149,6 (C7); 159,5 (C2); 159,9 (C(O)OEt); 190,1 (CO).
17e		1,34 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 4,45 (q, 2H, OCH ₂), 6,66 (s, 1H, H3), 7,51-7,77 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,63 (s, 1H, H5).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 63,5 (O-CH ₂ -C); 98,0 (C3); 115,3 (C3a); 129,1, 130,9, 134,8, 140,1 (C ₆ H ₄); 139,2 (C6); 148,5 (C5); 149,6 (C7); 159,5 (C2); 159,9 (C(O)OEt); 189,9 (CO).
17f		1,33 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 4,45 (q, 2H, OCH ₂), 6,66 (s, 1H, H3), 7,22-7,86 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,64 (s, 1H, H5).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 63,5 (O-CH ₂ -C); 98,0 (C3); 115,6 (C3a); 116,0 (d, ² J = 22, C ₆ H ₄); 132,3 (d, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 132,8 (d, ⁴ J = 3, C ₆ H ₄); 165,8 (d, ¹ J = 256, C ₆ H ₄); 139,1 (C6); 148,6 (C5); 149,6 (C7); 159,4 (C2); 160,0 (C(O)OEt); 189,6 (CO).
17g		1,39 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,59 (s, 3H, CH ₃), 4,50 (q, 2H, OCH ₂), 6,68 (s, 1H, H3), 7,97-8,39 (m, 4H, C ₆ H ₄), 8,60 (s, 1H, H5).	13,6 (O-C-CH ₃); 15,0 (CH ₃); 63,7 (O-CH ₂ -C); 98,4 (C3); 114,2 (C3a); 123,9, 130,4, 141,4, 150,3 (C ₆ H ₄); 139,9 (C6); 148,3 (C5); 149,7 (C7); 160,2 (C2); 159,9 (C(O)OEt); 189,7 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Tabela 31. Dados^a de RMN de ¹H e de ¹³C 7-carboxietil-pirazolopirimidinas **17a-i** (continuação)

Composto	Estrutura	RMN ¹ H, δ, J (Hz)	RMN ¹³ C, δ, J _{CF} (Hz)
17h		1,34 (t, 3H, O-C-CH ₃), 2,58 (s, 3H, CH ₃), 4,47 (q, 2H, OCH ₂), 6,66 (s, 1H, H3), 7,21-7,81 (m, 3H, tien-2-il), 8,82 (s, 1H, H5).	13,5 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 63,5 (O-CH ₂ -C); 97,9 (C3); 116,3 (C3a); 128,4, 135,1, 135,6, 142,6 (tien-2-il); 138,6 (C6); 148,0 (C5); 149,7 (C7); 159,2 (C2); 159,9 (C(O)OEt); 182,3 (CO).
17i		1,37 (t, 3H, OEt), 2,59 (s, 3H, Me), 4,53 (q, 2H, OEt), 6,67 (s, 1H, H3), 7,37-7,76 (m, 5H, benzofur-2-il), 9,20 (s, 1H, H5).	13,6 (O-C-CH ₃); 14,9 (CH ₃); 63,5 (O-CH ₂ -C); 98,0 (C3); 115,0 (C3a); 112,4, 116,5, 123,5, 124,3, 126,6, 129,0, 151,6, 155,9 (benzofur-2-il); 139,6 (C6); 148,4 (C5); 149,6 (C7); 159,6 (C2); 160,1 (C(O)OEt); 178,6 (CO).

^aOs espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em Espectrômetro Bruker DPX 200 ou em um Espectrômetro Bruker DPX 400 (200.13 MHz ou 400.13 MHz para ¹H e 50.32 MHz ou 100.63 MHz para ¹³C, respectivamente). Os espectros foram obtidos usando CDCl₃ como solvente.

Os dados obtidos a partir dos espectros de massas das 7-carboxietil-pirazolopirimidinas **17a-i** (Tabela 32), mostraram como fragmentação padrão a perda do grupo carboxietila, e a formação de um pico ionizado referente ao grupo C(O)R. Também foi possível observar um pico ionizado referente a perda do fragmento etoxila, com exceção para o composto **17d**. Os íons moleculares (M⁺) dos compostos **17a-i** se mostraram estáveis, sendo que para os compostos **17a,b,d,e,h,i** esses íons foram detectados como o pico base.

Tabela 32. Dados de espectrometria de massas dos compostos **17a-i** a partir da incidência de um feixe de elétrons de 70 eV.

Composto	MS ^a [m/z (%)]
17a	309 (M ⁺ , 100), 264 (44, -OEt), 236 (96, -CO ₂ Et), 208 (56), 160 (23), 105 (63, C(O)Ph), 77 (83).
17b	323 (M ⁺ , 100), 278 (28, -OEt), 264 (49), 250 (64, -CO ₂ Et), 222 (36), 119 (67, C(O)C ₆ H ₄ -4Me), 91 (62).
17c	339 (M ⁺ , 83), 295 (22, -OEt), 266 (43, -CO ₂ Et), 238 (32), 135 (100, C(O)C ₆ H ₄ -4-OMe), 107 (12).
17d	389 (M+2, 100), 345 (32), 316 (87), 288 (38), 264 (55), 236 (69), 185 (61), 160 (40), 155 (68).
17e	343 (M ⁺ , 100), 298 (30, -OEt), 270 (93, -CO ₂ Et), 242 (46), 160 (22), 139 (65, C(O)C ₆ H ₄ -4-Br), 111 (64).
17f	327 (M ⁺ , 94), 282 (25, -OEt), 254 (100, -CO ₂ Et), 226 (50), 160 (11), 123 (55, C(O)C ₆ H ₄ -4-F), 95 (50).
17g	354 (M ⁺ , 24), 309 (18, -OEt), 281 (82, -CO ₂ Et), 193 (16), 160 (12), 150 (6, C(O)C ₆ H ₄ -4-NO ₂).
17h	315 (M ⁺ , 100), 270 (26, -OEt), 242 (34, -CO ₂ Et), 215 (76), 160 (8), 111 (76, tenoil)
17i	349 (M ⁺ , 100), 304 (18, -OEt), 276 (24), 249 (63), 160 (12), 145 (20, benzofuranoil)

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

Conclusões

4. Conclusões

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

- A reação de acilação de β -enaminonas com cloreto de etil oxalila e com anidrido trifluoracético em piridina foi regioespecífica, levando à obtenção de compostos *N*-acilados ou *C*-acilados.
- A regioquímica da reação de acilação dependeu da estrutura da enaminona, quando nesta estava presente um grupo amino secundário, enaminonas *N*-aciladas foram obtidas exclusivamente. Por outro lado, enaminonas contendo um grupo amino terciário, levaram a obtenção dos compostos *C*-acilados exclusivamente.
- A utilização do acilante cloreto de etil oxalila levou a uma série de precursores poli-funcionalizados, contendo em suas estruturas quatro centros eletrofílicos.
- Os compostos *C*-acilados, derivados do cloreto de etil oxalila (**5a-k**), se mostraram precursores altamente atrativos na síntese de heterociclos poli-funcionalizados.
- A reação de ciclocondensação dos compostos da série **5** com *tert*-butilidrazina e carboximetilidrazina levou à formação dos 5-carboxietil-1*H*-pirazóis regioespecificamente e em bons rendimentos (73-94%).
- As técnicas de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C , espectrometria de massas e principalmente difração de Raios-X, foram fundamentais para a elucidação da estrutura dos pirazóis **13a,c,e-k** e **14a,c,e-i**.
- A estrutura dos pirazóis **13a,c,e-k** e **14a,c,e-i** indica que na reação de ciclocondensação das respectivas enaminodicetonas com hidrazina, ocorreu primeiramente, o ataque do grupo amino mais reativo da hidrazina no carbono- β , com posterior ataque do segundo grupo amino no carbono carbonílico vizinho ao grupo éster da enaminodicetona.
- A reação das enaminodicetonas **5** com carboximetilhidrazina não levou à formação do produto esperado, 5-carboxietil-1-carboximetil-1*H*-pirazol. O composto obtido foi o 5-carboxietil-1*H*-pirazol, indicando a perda do grupamento carboximetila

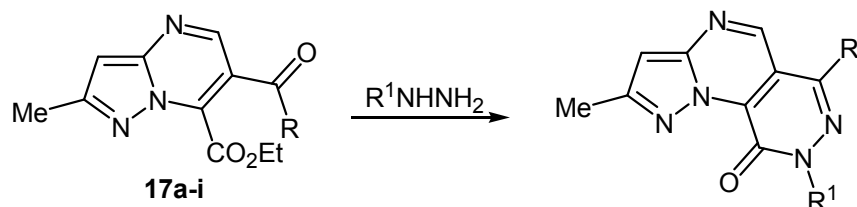
após a reação de ciclocondensação. No entanto, este resultado foi bastante satisfatório, visto que, dados preliminares da reação da enaminodicetona **5** com hidrazina monohidrato mostrou a formação de uma mistura dos regioisômeros **A** e **B** na proporção de 2:1, respectivamente.

- A síntese das pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas **15f,i,k** e **16c** foi satisfatória a partir da reação de ciclocondensação dos respectivos pirazóis com hidrazina monohidrato. As variações no grupamento R dos pirazóis (R = 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, benzofur-2-il e CF₃) indicam que a reação acontece independentemente do efeito do substituinte R na reatividade do carbono carbonílico, indicando assim, que a reação é possível para os demais pirazóis sintetizados nesta tese.
- A reação de ciclocondensação das enaminodicetonas **5a-i** com dinucleófilo do tipo *NCN*, como por exemplo, o 3-amino-5-metilpirazol, levou à obtenção das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-6-substituídas **17a-i** regioespecificamente.
- A poli-funcionalização das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidina-6-substituídas, presença do grupo acila na posição-6 e do grupo carboxietila na posição-7 do anel **17a-i**, faz desses compostos interessantes precursores para a síntese de aza-heterociclos com três anéis fundidos.
- A enaminodicetona **5** é um excelente precursor para a síntese regioespecífica de compostos heterocíclicos poli-funcionalizados através da reação de ciclocondensação, utilizando condições brandas, curto tempo de reação e solventes não-halogenados, como etanol.

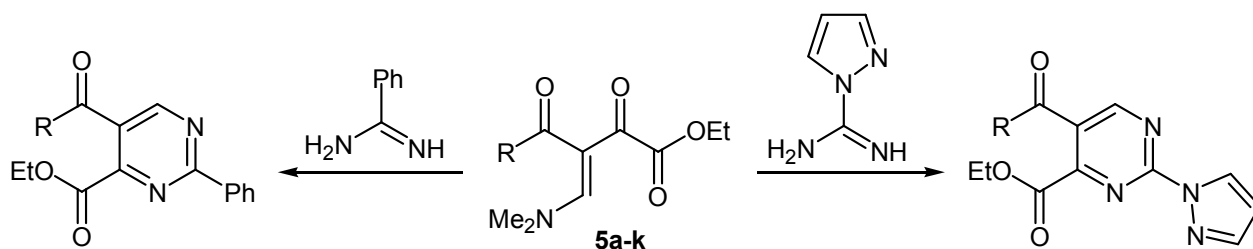
Sugestões para Continuidade do Trabalho

5. Sugestões para Continuidade do Trabalho

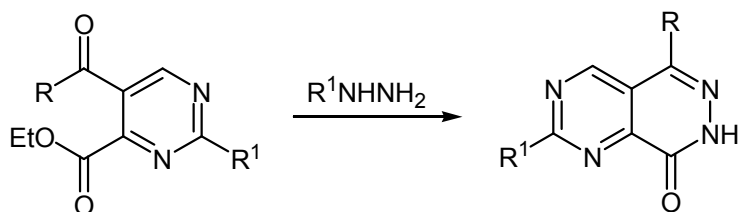
- Sintetizar aza-heterociclos com 3 anéis fundidos a partir da reação das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 6 substituídas **17a-i**, sintetizadas nesta tese, com hidrazinas (trabalho em andamento).



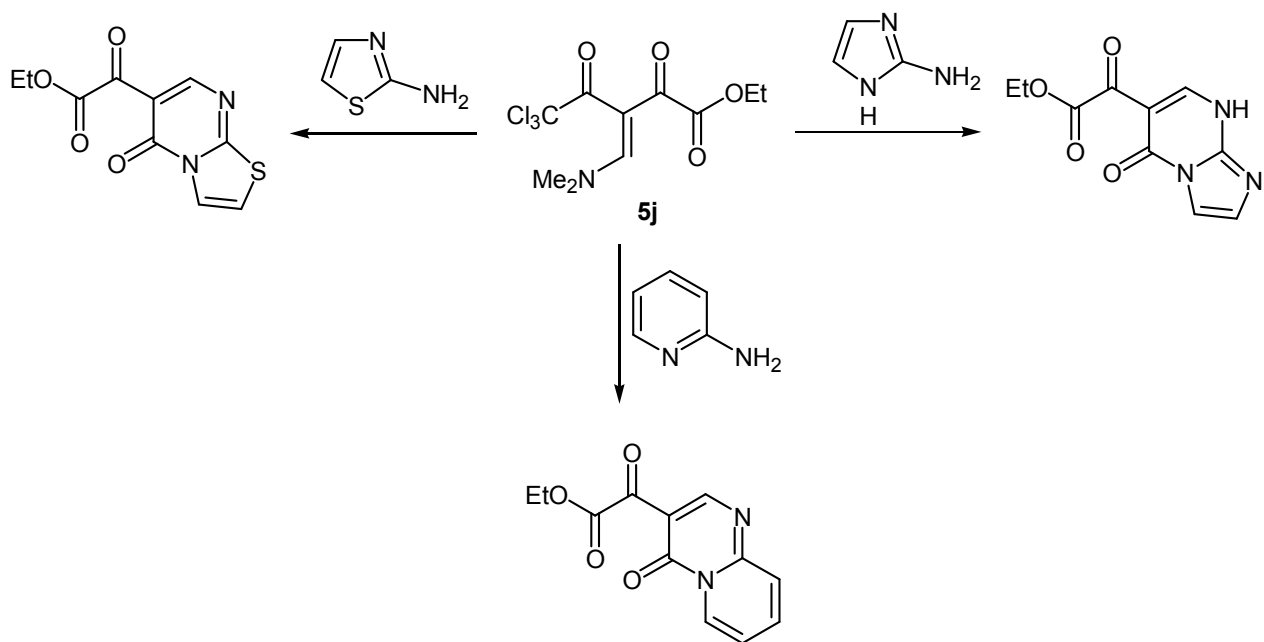
- Estudar a regioquímica da reação das enaminodicetonas **5a-k** com benzamida e com carboxamida-1*H*-pirazol, visando à síntese regioespecífica de carboxietilpirimidinas (trabalho em andamento).



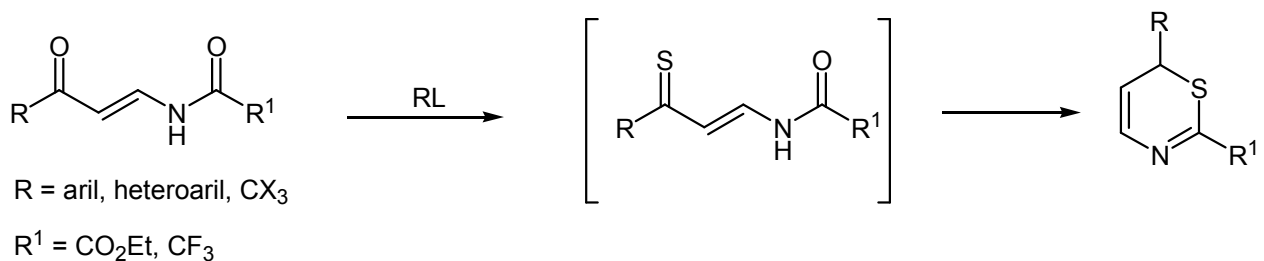
- Sintetizar pirimidopiridazinonas a partir da reação das carboxietilpirimidinas com hidrazinas (trabalho em andamento).



- Testar a reação da enaminodicetona **5j** com dinucleófilos como 2-aminotiazol, 2-aminoimidazol e 2-aminopiridina, visando à obtenção de heterociclos com o grupamento C(O)CO₂Et (trabalho em andamento).



- Estudar a regioquímica da reação dos heterociclos contendo o grupamento C(O)CO₂Et com dinucleófilos do tipo *NN*, *NCN*, *NCCN* (trabalho em andamento).
- Sintetizar tiazinas a partir da reação de *N*-acilenaminonas com reagente de Lawesson.



Parte Experimental

6. Parte Experimental

6.1. Equipamentos

6.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

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

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

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

6.1.2. Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos **6g**, **8j**, **13j**, **14f** e foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$)⁶² instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁶³ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.⁶³ As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁶¹

6.1.3. Ponto de Fusão

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

6.1.4. Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS

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

6.1.5. Análise elementar

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

6.2. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e os solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.⁶⁴

6.3. Técnicas de Síntese

6.3.1. Procedimento geral para síntese dos 4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila 3-substituídos **5a-k**

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (1,7 mL, 15 mmol) em diclorometano seco (20 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente enaminona **1a-k** (15 mmol), piridina (1,2 ml, 15 mmol) em diclorometano seco (15 mL). Após o término da adição a mistura foi deixada a temperatura ambiente e, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **5a,k** foram obtidos com pureza satisfatória e foram utilizados nas reações de ciclocondensação sem purificação adicional (rendimento dos compostos – Tabela **10**, pág. 58).

6.3.2. Procedimento geral para síntese dos 1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona 3-substituídos **6a,f-h,j,k**

A uma solução contendo anidrido trifluoracético (0,33 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente enaminona **1a,f-h,j,k** (2 mmol) e piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6 mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente e, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 15 h. Para o composto **6j**, a mistura reacional foi mantida sob agitação por 24 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **6a,f-h,j,k** foram obtidos com pureza satisfatória. Quando necessário, os compostos foram recristalizados a partir de hexano ou purificados por filtração em sílica utilizando hexano como eluente (rendimento dos compostos – Tabela **10**, pág. 58).

6.3.3. Procedimento geral para síntese dos 3-amino-N-etiloxalil-N-fenil-2-propen-1-ona 1-substituídos **7a,f,h,j,k**

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (0,22 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente enaminona **2a,f,h,j,k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, sob agitação por 5 h. Para os compostos **7j** e **7k**, a mistura reacional foi aquecida gradualmente até 40°C e mantida sob agitação por 24 h e 15 h, respectivamente. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **7a,f,h,j,k** foram obtidos com pureza satisfatória. Quando necessário, os compostos foram recristalizados a

partir de hexano ou purificados por filtração em sílica utilizando hexano como eluente (rendimento dos compostos – Tabela **11**, pág. 59).

*6.3.4. Procedimento geral para síntese dos 3-amino-N-fenil-N-trifluoracetil-2-propen-1-ona 1-substituídos **8a,f,h,j,k***

A uma solução contendo anidrido trifluoracético (0,33 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da correspondente enaminona **2a,f,h,j,k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Os produtos **8a,f,h,j,k** foram obtidos com pureza satisfatória. Quando necessário, os compostos foram recristalizados a partir de hexano (rendimento dos compostos – Tabela **11**, pág. 59).

*6.3.5. Procedimento para síntese da 4-Amino-N-etiloxalil-1,1,1-trifluor-N-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona **9k***

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (0,22 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona **3k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 24 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto **9k** foi obtido com pureza satisfatória (rendimento do composto – Tabela **11**, pág. 59).

6.3.6. Procedimento para síntese da 4-Amino-1,1,1-trifluor-N-trifluoracetil-N-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona **10k**

A uma solução contendo anidrido trifluoracético (0,33 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona **3k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 48 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. O produto **10k** foi purificado por coluna cromatográfica usando hexano como eluente (rendimento do composto – Tabela **11**, pág. 59).

6.3.7. Procedimento para síntese da 4-Amino-N-benzil-N-etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona **11k**

A uma solução contendo cloreto de etil oxalila (0,22 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona **4k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Quando necessário, o produto **11k** foi recristalizado a partir de hexano (rendimento do composto – Tabela **11**, pág. 59).

6.3.8. Procedimento para síntese da 4-Amino-N-benzil-1,1,1-trifluor-N-trifluoracetil-3-buten-2-ona **12k**

A uma solução contendo anidrido trifluoracético (0,33 mL, 2 mmol) em diclorometano seco (10 mL) sob aitação a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona **4k** (2 mmol), piridina (0,190 g, 2 mmol) em diclorometano seco (6mL). Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada por 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 10 mL) e com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório. Quando necessário, o produto **12k** foi recristalizado a partir de hexano (rendimento do composto – Tabela **11**, pág.59).

6.3.9. Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol 4-substituídos **13a,c,e-k**

Uma mistura do composto **5** (5 mmol) e cloridrato de *tert*-butilhidrazina (0,748 g, 6 mmol) foi agitada sob refluxo de etanol (20 mL) por 1 h. Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram recristalizados a partir de hexano (rendimentos dos compostos – Tabela **17**, pág. 77).

6.3.10. Procedimento geral para síntese dos 5-carboxietil-1H-pirazol 4-substituídos **14a,c,e-i**

Uma mistura do composto **5** (5 mmol) e carboximetilhidrazina (0,540 g, 6 mmol) em etanol (20 mL) ficou sob agitação a temperatura ambiente por 1 h. O sólido formado foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. Os pirazóis **14a,c,e-i** foram

obtidos com alto grau de pureza sem necessidade de purificação (rendimento dos compostos – Tabela **21**, pág. 87).

*6.3.11. Procedimento geral para síntese das 6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona 4-substituídas **15f,i,k** e **16c***

Para o composto **15k**, uma mistura do composto **13k** (0,877 g, 3mmol) e hidrazina monoidrato (0,180 g, 3,6 mmol) em etanol, foi agitada a temperatura ambiente por 16 h. Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi recristalizado com hexano. Para os demais compostos, uma mistura do correspondente pirazol **13** ou **14** (3 mmol), hidrazina monoidrato (0,180g, 3,6 mL) e BF₃OEt₂ (1 mL, 3,6 mmol) foi mantida em refluxo de etanol (mL) por 16h. O sólido foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. Os produtos **15f,i** e **16c** foram obtidos com alto grau de pureza sem necessidade de purificação (rendimento dos compostos – Tabela **26**, pág. 94).

*6.3.12. Procedimento geral para síntese das 7-carboxietil-pirazolo[1,5-a]pirimidina 6-substituídas **17a-i***

Uma mistura do composto **5** (2 mmol) e 3-amino-5-metil-pirazol (0,213 g, 2,2 mmol) em etanol (20 mL) ficou sob agitação a temperatura ambiente por 1 h. O sólido formado foi filtrado, lavado com etanol (5 mL) e seco sob vácuo. As pirazolo[1,5-a]pirimidinas foram obtidas com alto grau de pureza sem necessidade de purificação. Quando não ocorreu a precipitação do produto, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 mL), extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro. A seguir, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido obtido foi recristalizado a partir de hexano (rendimento dos compostos – Tabela **30**, pág. 100).

Bibliografia

7. Bibliografia.

1. (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: New York, **1984**; Vol. 6, pp 235–332. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriver, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, **1996**; Vol. 1-8; (c) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (d) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (e) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
2. (a) Elguero, J.; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; Italian Society of Chemistry, **2002**; Vol. 6, pp 52–98; (b) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347; (c) Lednicer, D.; Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Wiley Interscience, **1988**, 2,152; (d) Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
3. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
4. (a) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1936; (b) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1793; (c) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *11*, 27; (d) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Liu, H.; Luly, J. R.; madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Wiedman, P. E.; Zhou, X.; Ballaron S.; Bauch, J.; Chen, Y.- W.; Chiou, X. G.; Fey, T.; Gauvin, D.; Gubbins, E.;

- Hsieh, G. C.; Marsch, K. C.; Mollison, K. W.; Pong, M.; Shaughnessy, T. K. Sheets, M. P.; Smith, M.; Trevillyan, J. M.; Warrior, U.; Wegner, C. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2975; (e) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 1116; (f) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7113.
5. (a) George, C. F. P. *The Lancet* **2001**, *357*, 1623. (b) Weitzel, K. W.; Wickman, J. M.; Augustin, S. G.; Strom, J. G. *Clin. Ther.* **2000**, *22*, 1254.
6. Takaya, M.; Sato, M.; Terashima, K.; Tanizawa, H. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 53.
7. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins M. A. P.; Sinhoin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315. (l) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220. (m) Martins, M. A. P.; Sinhoin, A. P.; Rosa, A.;

- Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (n) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4935.
8. (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159 (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23. (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457 (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505. (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585. (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (i) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261. (j) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhoin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353. (l) Bonacorso, H. G.; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 646. (m) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (n) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2003**, 14, 132. (o) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 631. (p) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.;

- Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408. (q) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lorega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hörner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine. Chem.* **2006**, *127*, 1066. (r) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
9. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, *9*, 1485.
 10. Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
 11. 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.
 12. Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *in press*.
 13. (a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lèvy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.
 14. Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Synthesis* **2001**, 2419.
 15. Barun, O.; Chakrabarti, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4457.
 16. (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Costa, C.C.; Martins, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8079. (b) Hogenkamp, D. J.; Johnstone, T. B. C.; Huang, J.-C.; Li, W.-Y.; Tran, M.; Whittemore, E. R.; Bagnera, R. E.; Gee, K. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3369. (c) Grohe, K.; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *29*. (d) Grohe, K.; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 871.

17. Sanin, A. V.; Nenajdenko, V. G.; Smolko, K. I.; Denisenko, D. I.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **1998**, 842.
18. Palmieri, G.; Cimorelli, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 915.
19. Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7267.
20. Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Guglielmetti, R.; Samat A. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8543.
21. Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
22. Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1299.
23. (a) Elassar, A-Z. A.; El, Khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463. (b) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89. (c) Stanovinic, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2433.
24. Murphy, W. S.; Bertrand, M. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 4115.
25. Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4936.
26. Trautwein, A. W.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8263.
27. Nishimura, N.; Koyano, Y.; Sugiura, M.; Maeba, I. *Heterocycles* **1999**, 51, 803.
28. Yu H. B.; Huang, W. Y. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 84, 65.
29. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029.
30. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, 36, 1617.
31. Maeba, I.; Ito, Y.; Wakimura, M.; Ito, C. *Heterocycles* **1993**, 36, 2805.
32. Krasnykh, O. P.; Karpenko, N. S.; Filyakova, V. I.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 1355.
33. Ivanov, I.; Nikolova, S.; Angelov, P.; Statkova-Abeghe, S.; Kochovska, E. *Arkivoc* **2007**, (xv),11.
34. Elguero, J. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, pp 1.
35. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.

36. Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
37. (a) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, (2nd ed: Wiley: New York), **1992**, Chap 8, pp. 294. (b) Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero J.; *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.
38. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M. *Heterocycles* **1992**, *34*, 791.
39. Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737.
40. Lui, N.; Brackemeyer, T.; Muller, P.; Schneder, M. WO Patent 03,051,820, **2003**.
41. Fokin, S. A.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1354.
42. Negri, G.; Kascheres, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 109.
43. (a) Piaz, V. D.; Vergelli, C.; Giovannoni, M. P.; Scheideler, M. A.; Petrone, G.; Zaratini, P. *Farmaco* **2003**, *58*, 1063. (b) 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. (c) Horino, H.; Mimura, T.; Kagechika, K.; Ohta, M.; Kubo, H.; Kitagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 602. (d) Yamamoto, A.; Iwama, T.; Takeda, H.; Nagai, H. *Jpn. J. Pharmacol.* **1995**, *68*, 47. (e) Tsubaki, K.; Taniguchi, K.; Tabuchi, S.; Okitsu, O.; Hattori, K.; Seki, J.; Sakane, K.; Tanaka, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2787.
44. (a) Pieretti, S.; Dominici, L.; Giannuario, A.; Cesari, N.; Piaz, V. D. *Life Sci.* **2006**, *79*, 791. (b) Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1417. (c) Piaz, V. D.; Giovannoni, M. P.; Castellana, C.; Palacios, J. M.; Beleta, J.; Doménech, T.; Segarra V. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 789.
45. (a) Vergelli, C.; Giovannoni, M. P.; Pieretti, S.; Giannuario, A.; Piaz, V. D.; Biagini, P.; Biancalani, C.; Graziano, A.; Cesari, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5563. (b) Giovannoni, M. P.; Vergelli, C.; Ghelardini, C.; Galeotti, N.; Bartolini, A.; Piaz, V. D. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1055. (d) Piaz, V. D.;

- Giovannoni, M. P.; Cicianil, G.; Barlocco, D.; Giardina, G.; Petrone, G.; Clarke, G. D. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 65.
46. Abouzid, K.; Hakeem, M. A.; Khalil, O.; Maklad, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 382.
47. Stanovnik, B.; Stimac, A.; Tisler, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 417.
48. Gelin, S.; Hatmann, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 813.
49. Kurihara, T.; Uno, T.; Sakamoto, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 231.
50. Akçamur, Y.; Sener, A.; Ipekoglu, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 221.
51. Sener, A.; Kasimogullari, R.; Sener, M. K.; Bildirici, I.; Akçamur, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 869.
52. Novinson, T.; Bhooshan, B.; Okabe, T.; Revankar, G. R.; Wilson, H. R. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 512.
53. Senga, K.; Novinson, T.; Wilson, H. R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 610.
54. (a) Suzuki, M.; Iwasaki, H.; Fujikawa, Y.; Sakashita, M.; Kitahara, M.; Sakoda, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *11*, 1285. (b) Almansa C.; Arriba, A. F.; Cavalcanti, F. L.; Gomes, L. A.; Mirrales, A.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 350.
55. Kirkpatrick, W. E.; Okabe, T.; Hillyard, I. W.; Robin, R. K.; Dren, A. T. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 386.
56. (a) Yiu, L.; Liebscher, J.; *Synthesis* **2004**, *14*, 2329. (b) Gopalsamy, A.; Yang, H.; Ellingboe, J. W.; Tsou, H.; Zhang, N.; Honores, E.; Powel, D.; Miranda, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1591. (c) Fabron, J.; Pator, R.; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 141. (d) Singh, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4359. (e) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358. (d) Scapin, E. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Santa Maria, **2006**.
57. Kurihara, T.; Nasu, K.; Ishimori, F.; Tani, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 163.

58. Bruni, F.; Chimichi, S.; Cosimelli, B.; Costanzo, A.; Guerrini, G.; Selleri, S. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1141.
59. Chimichi, S.; Cosimelli, B.; Bruni, F.; Costanzo, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2* **1993**, 209.
60. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.
61. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
62. Bruker (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06^a) e SADABS (Versão 2.10). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
63. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
64. Perrin, D. D; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press:New York, **1996**.

ANEXO 1

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos Compostos Obtidos Nesta Tese

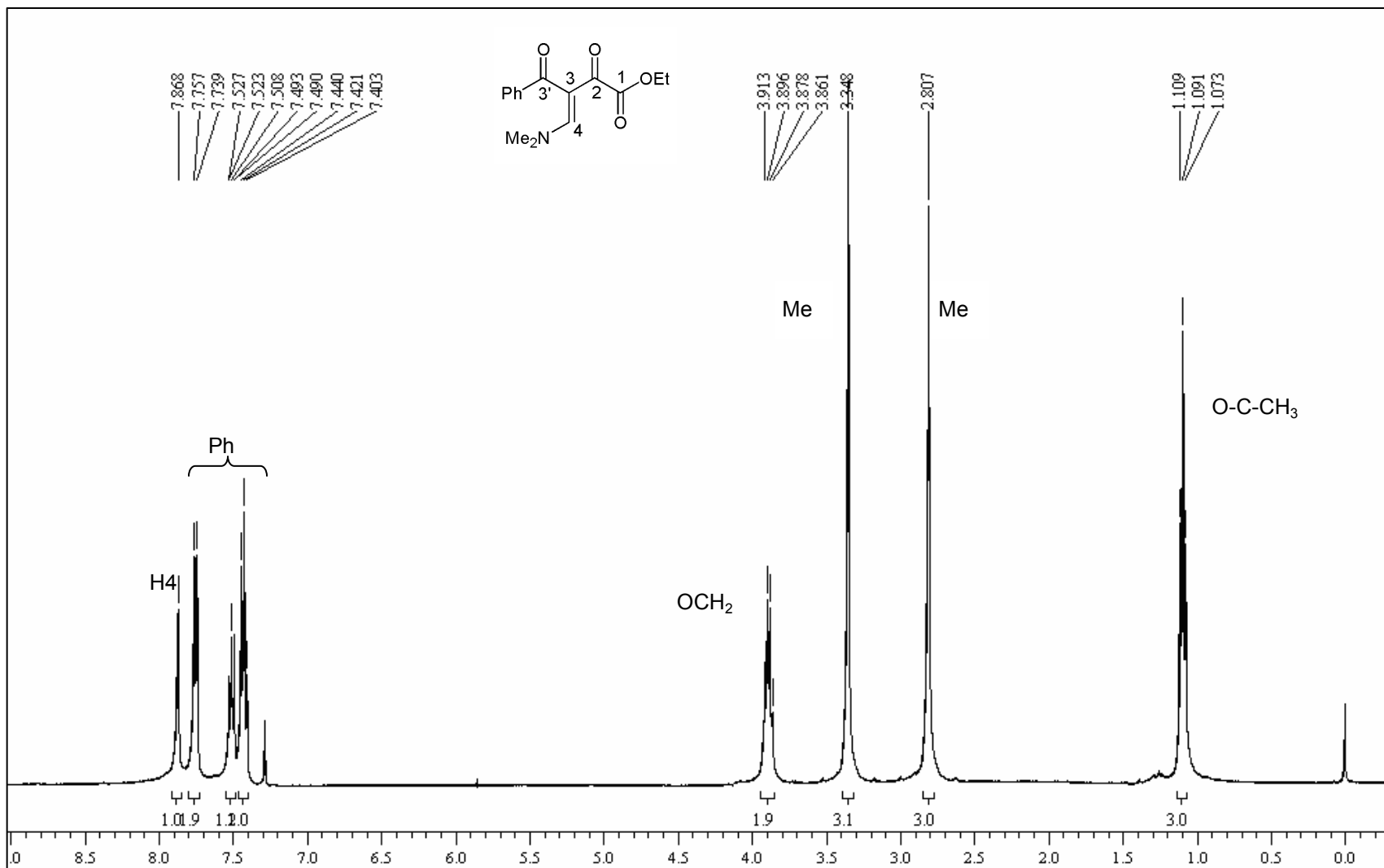


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5a) em CDCl₃.

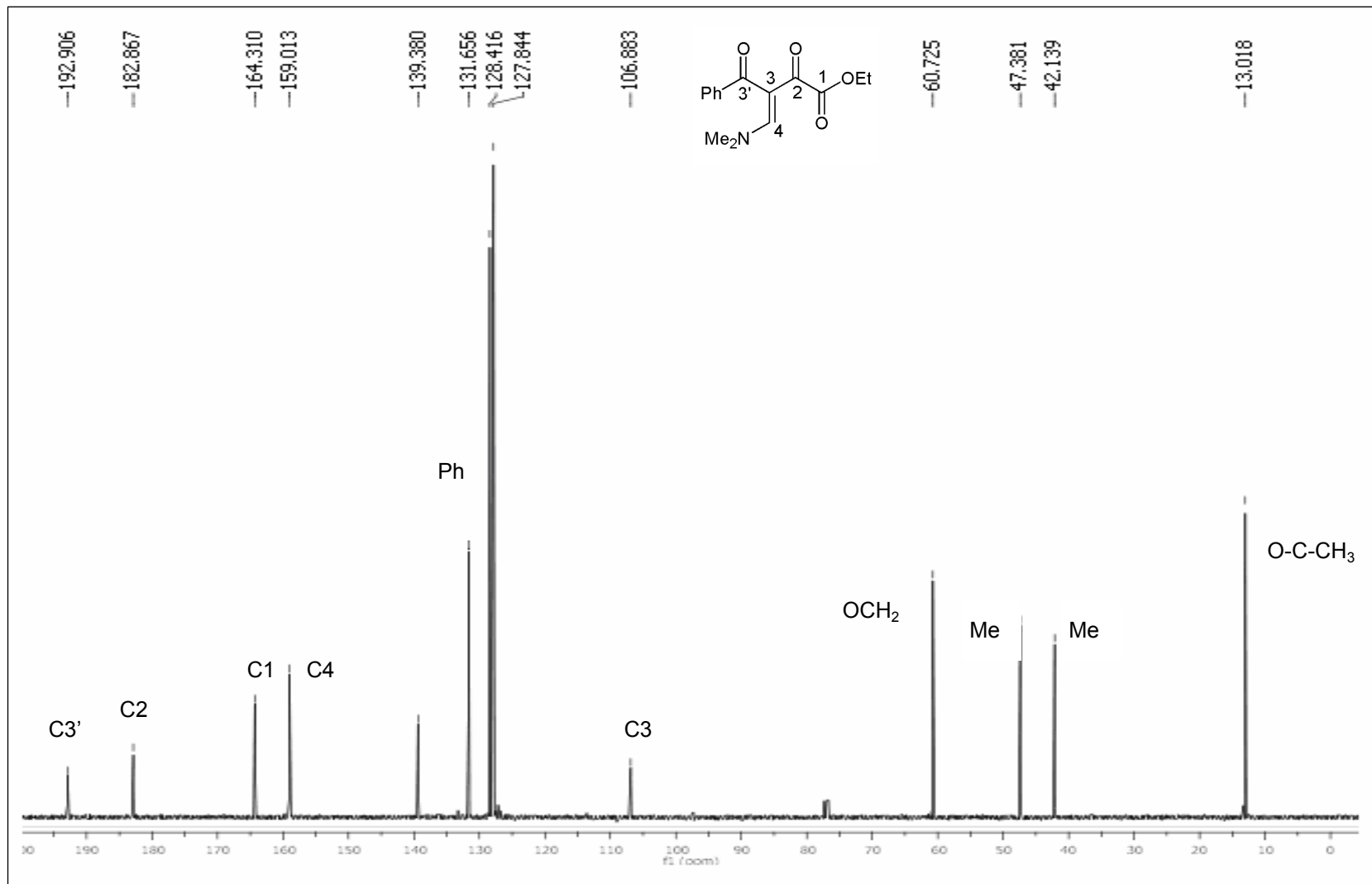


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (**5a**) em CDCl_3 .

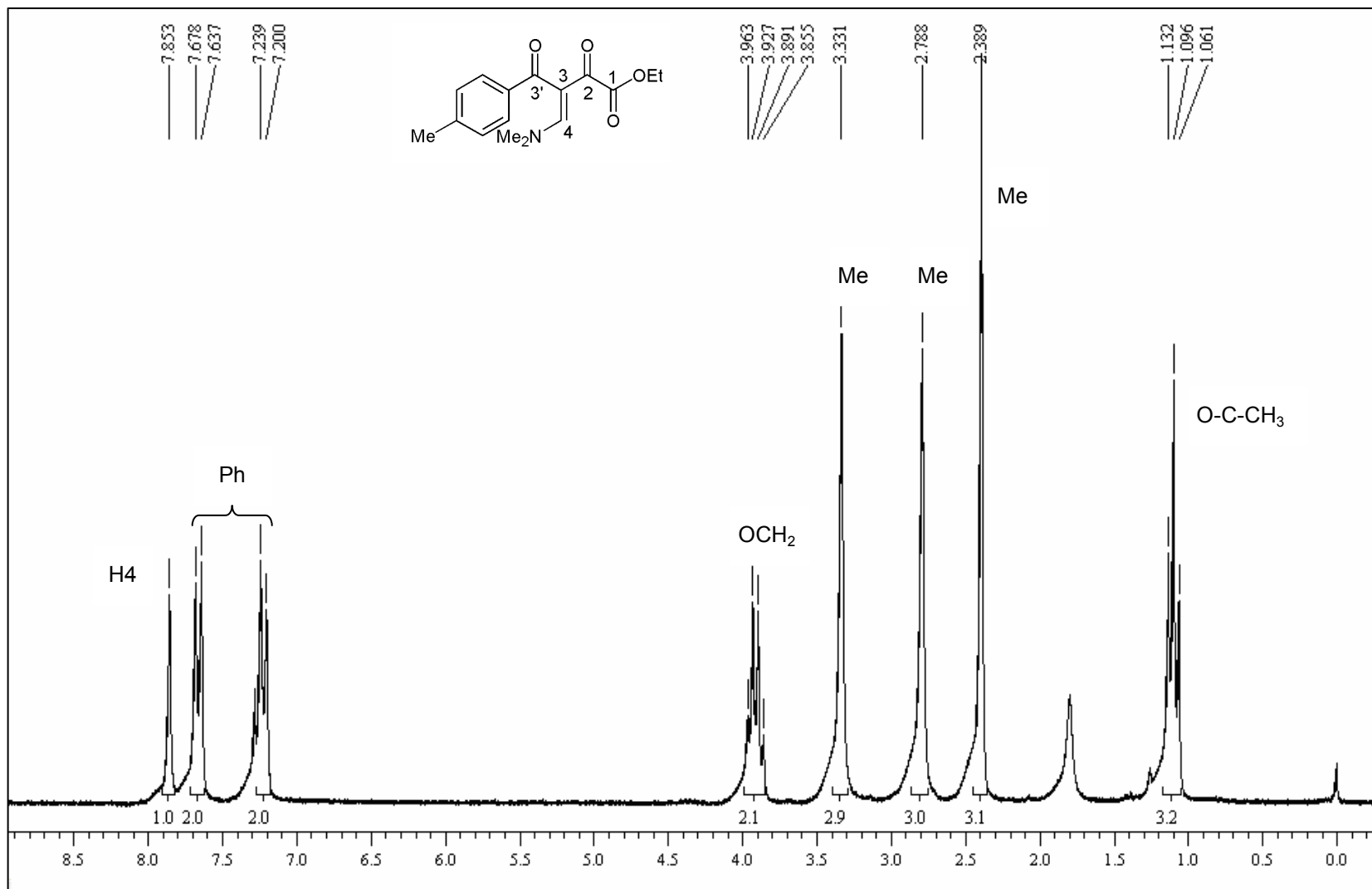


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila (**5b**) em CDCl_3 .

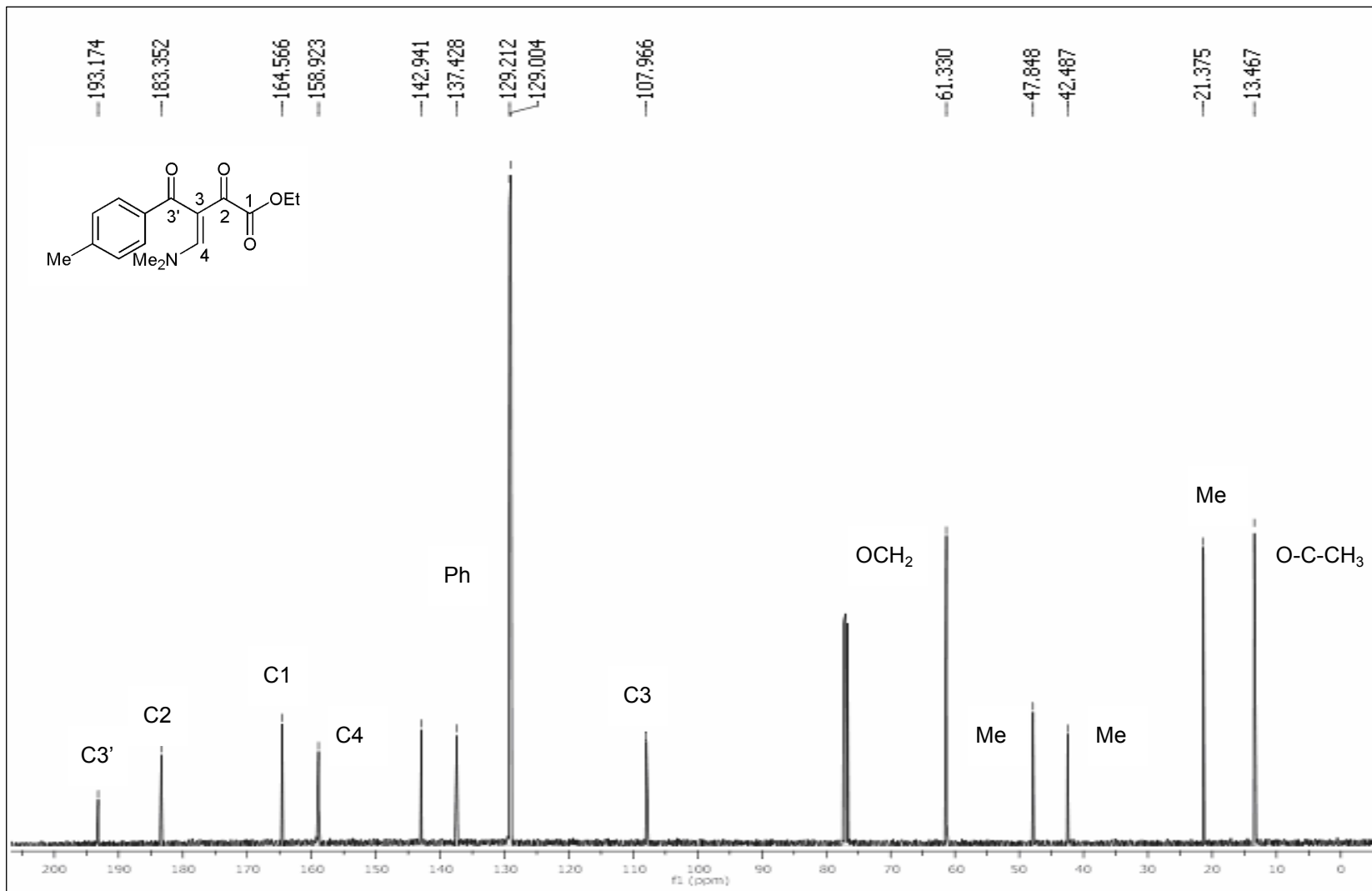


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoyl)-2-oxo-3-butenato de etila (**5b**) em CDCl₃.

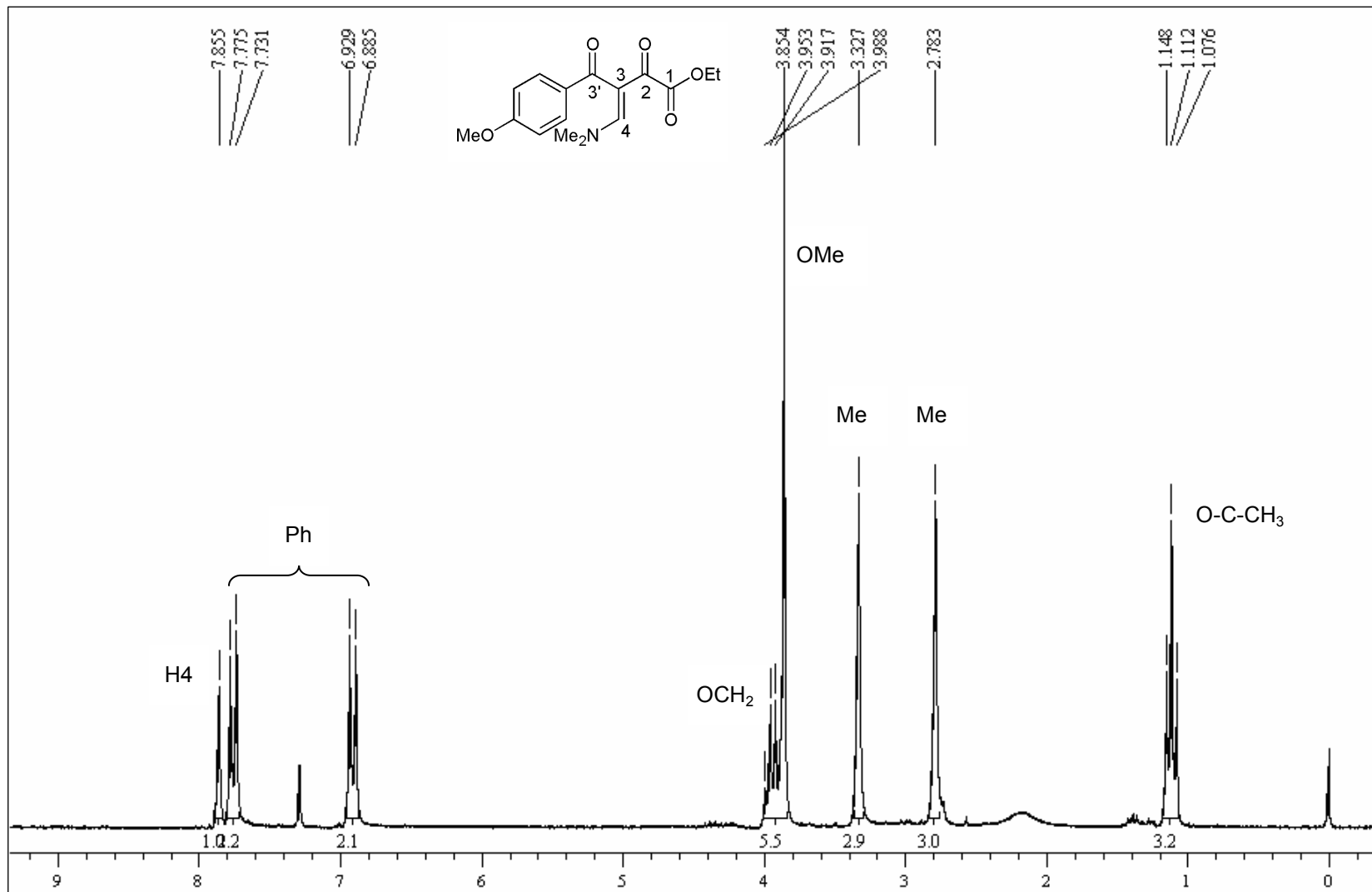


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-buten-1-ol de etila (**5c**) em CDCl₃.

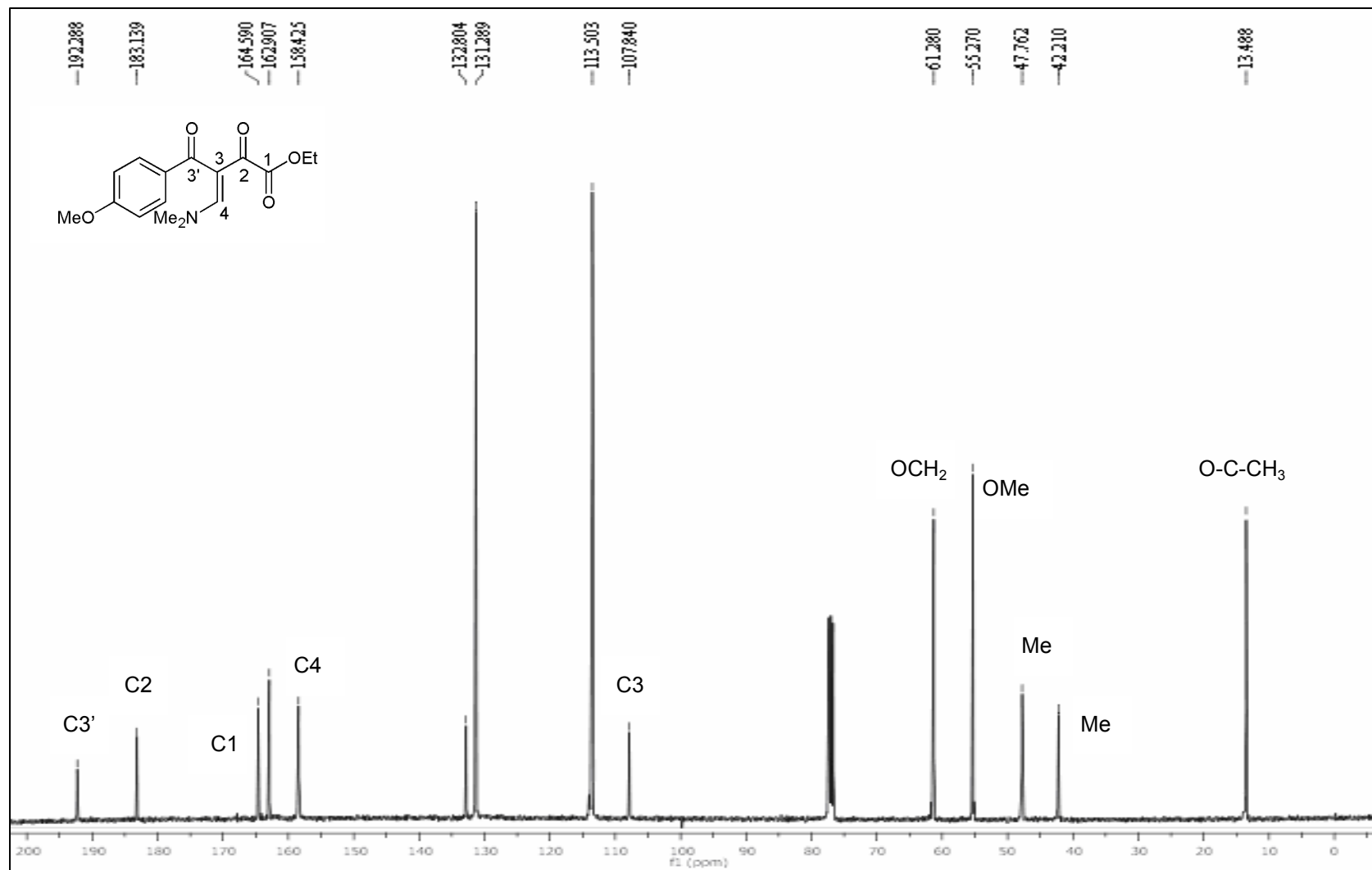


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila (**5c**) em CDCl₃.

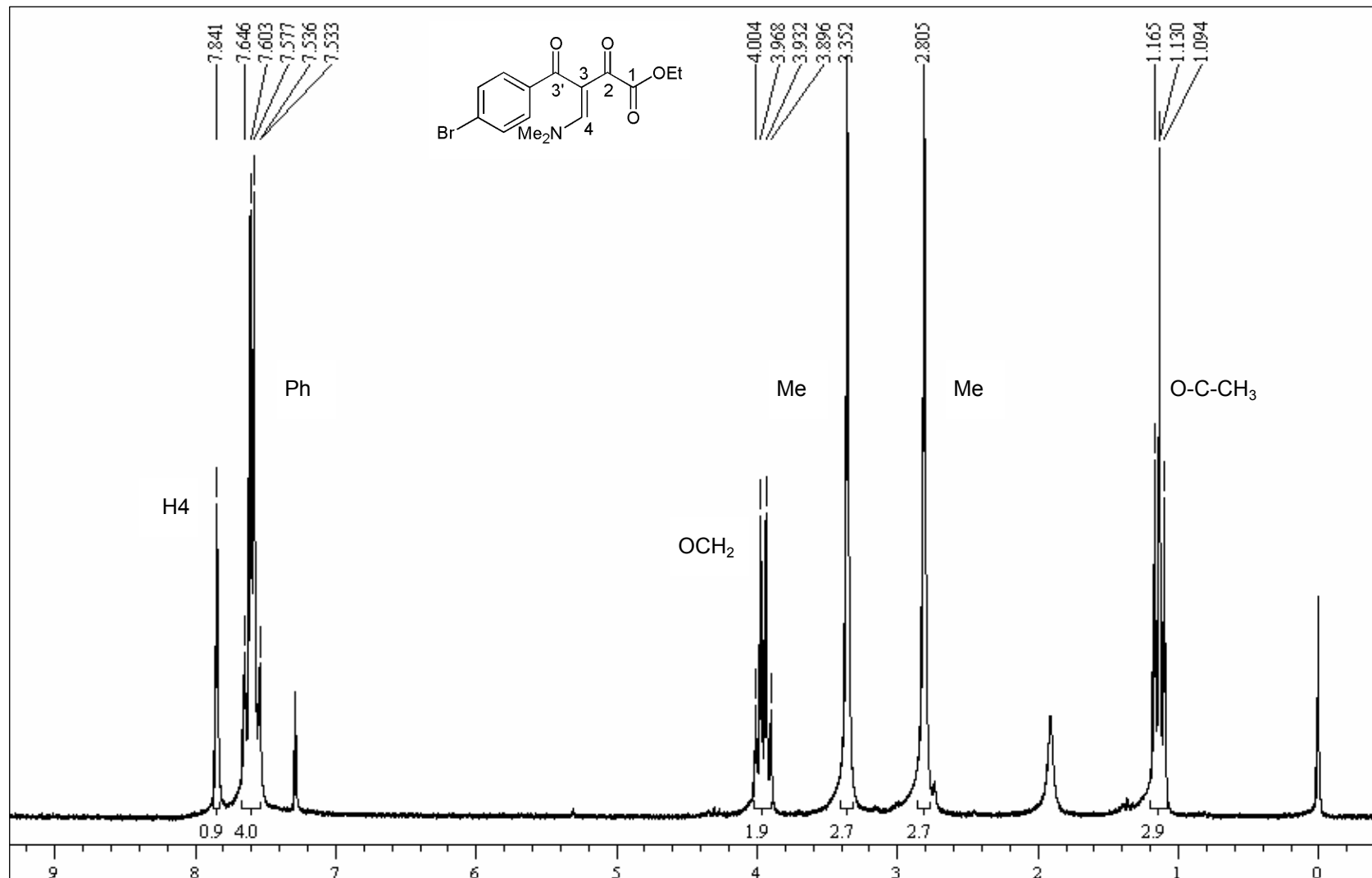


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H do 3-(4-Bromobenzoyl)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5d) em CDCl₃.

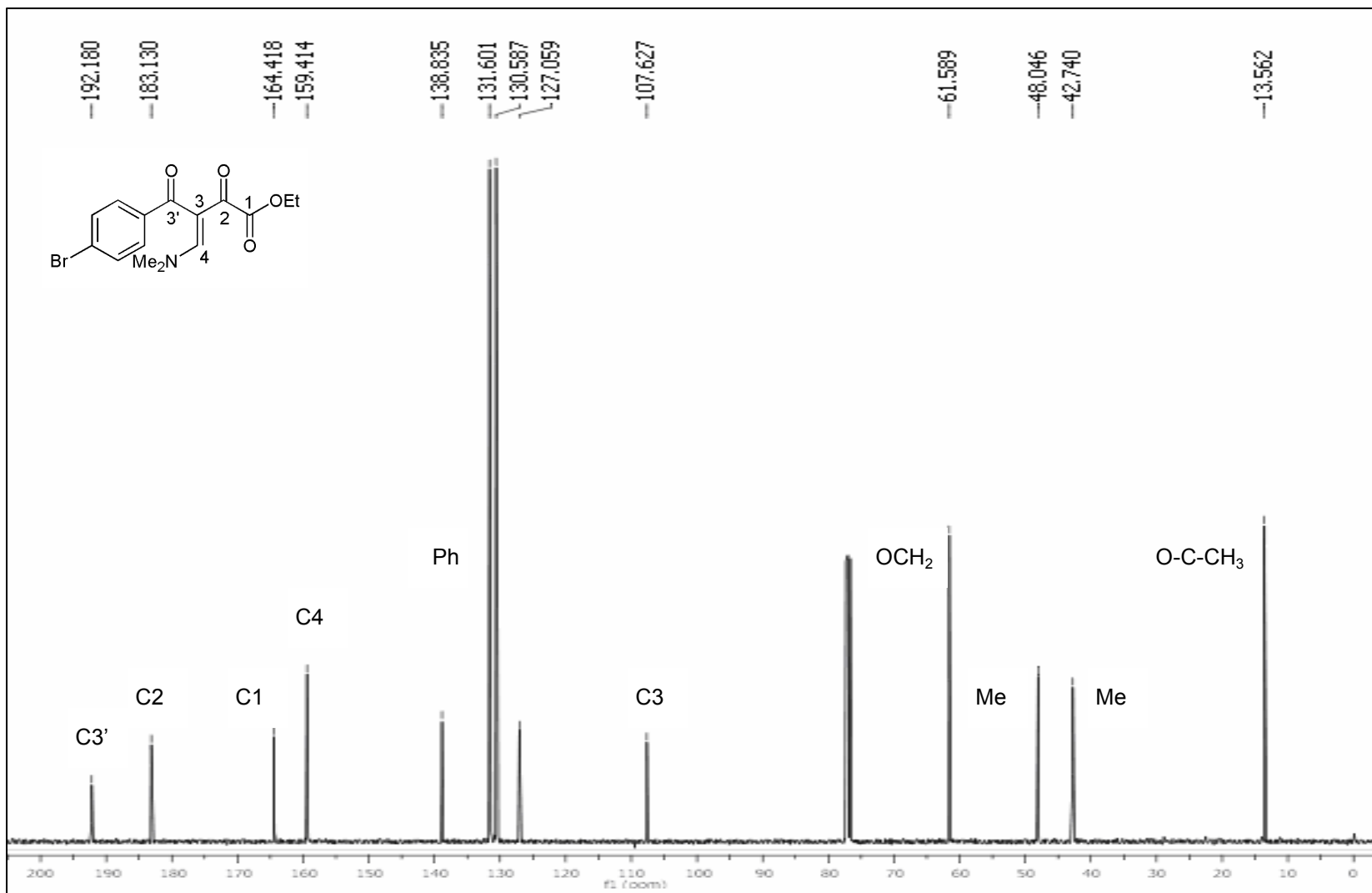


Figura 19. Espectro de RMN de ¹³C do 3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5d**) em CDCl₃.

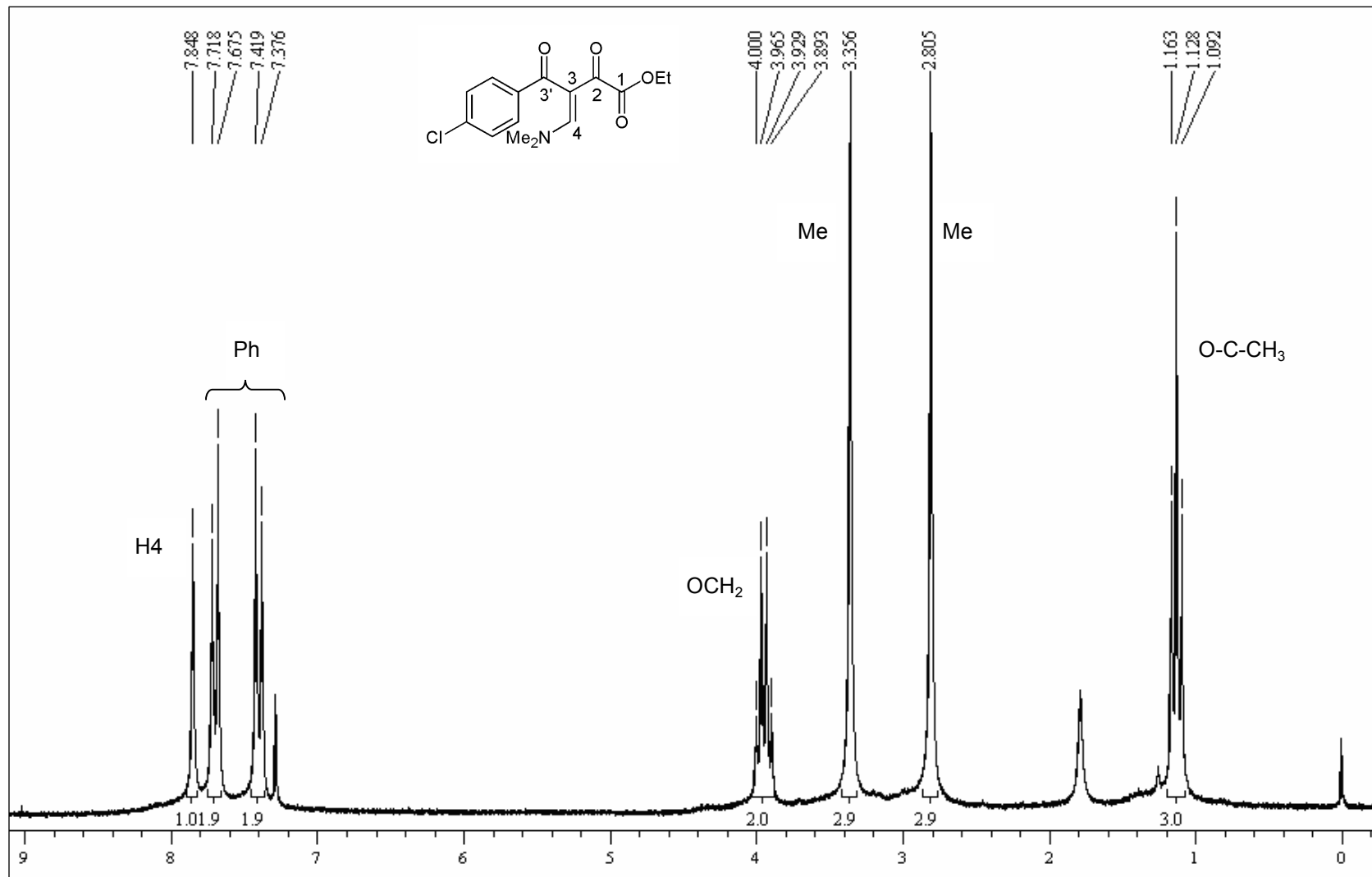


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H de 3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5e**) em CDCl₃.

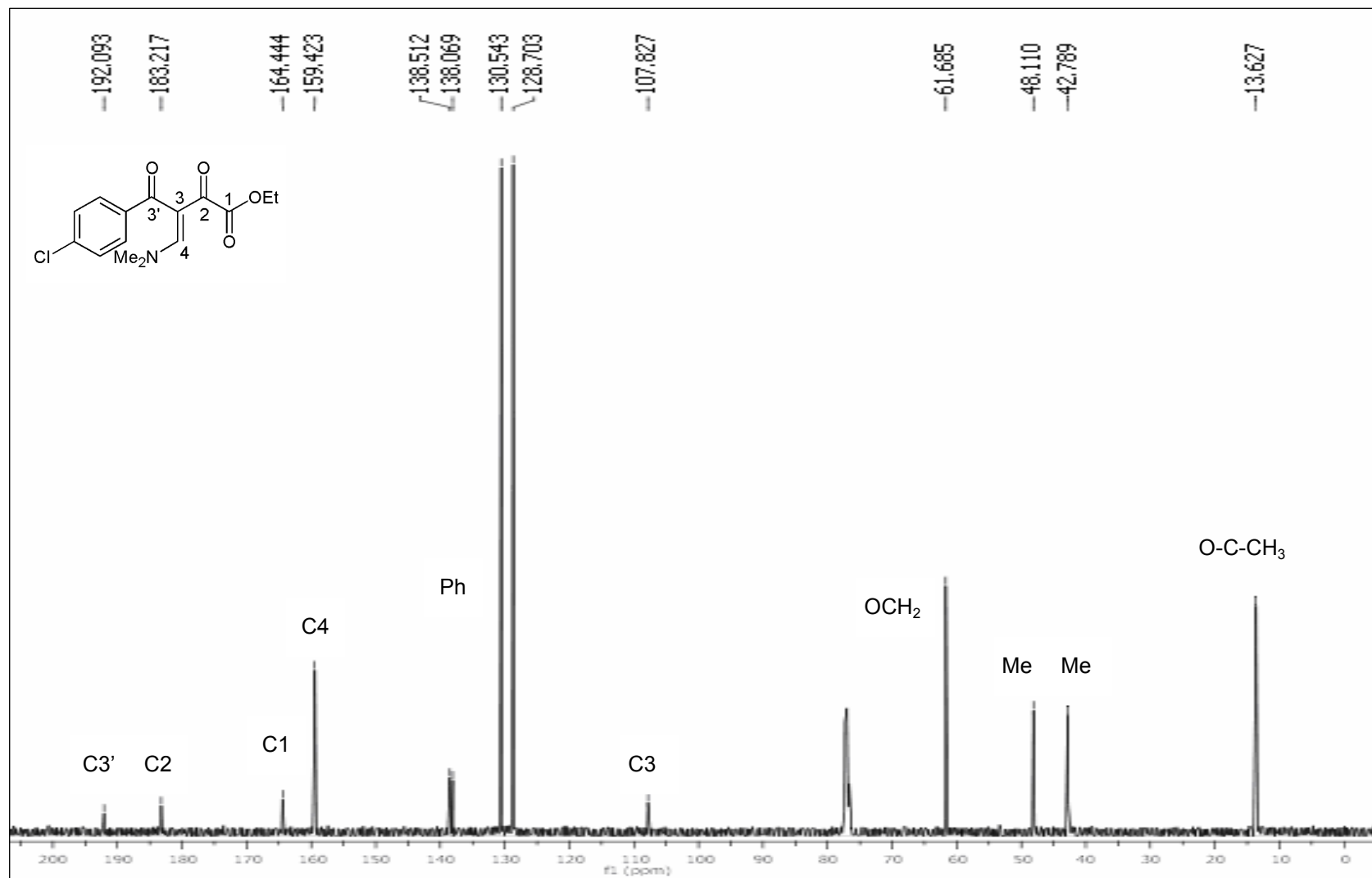


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-(4-Clorobenzoi)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5e**) em CDCl_3 .

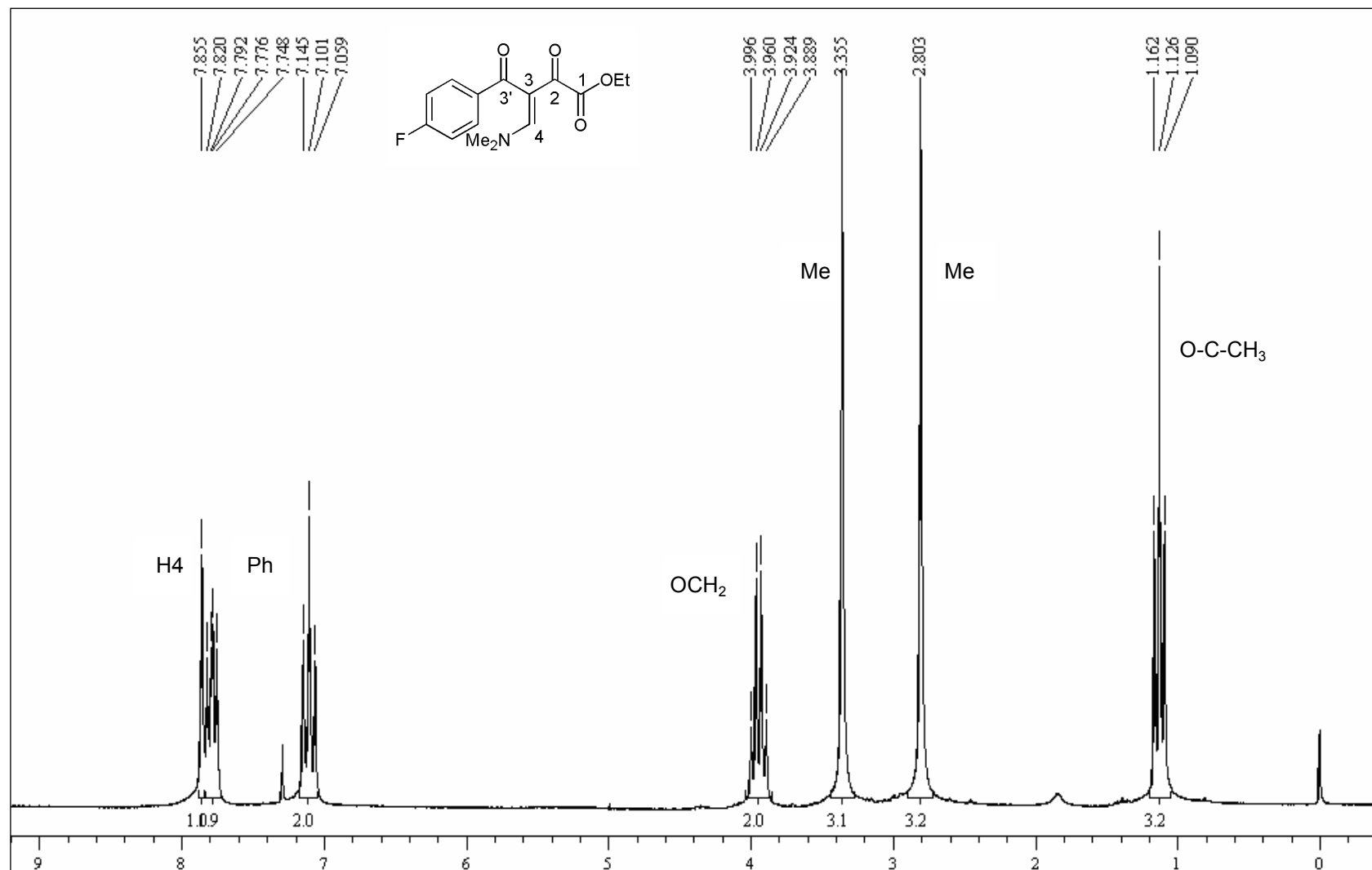


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H do 3-(4-Fluorbenzoi)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (5f) em CDCl₃.

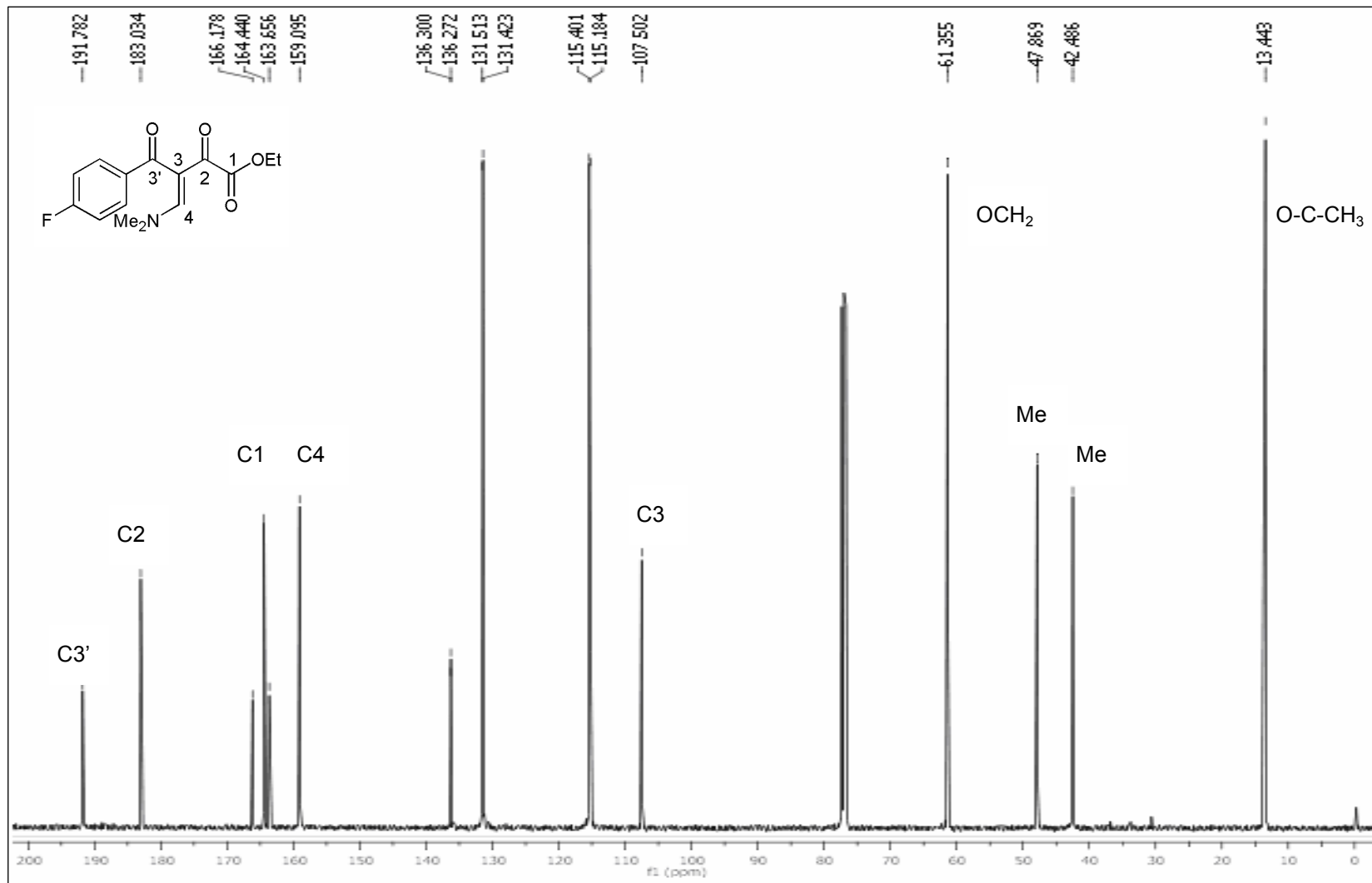


Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C do 3-(4-Fluorbenzoi)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5f**) em CDCl₃.

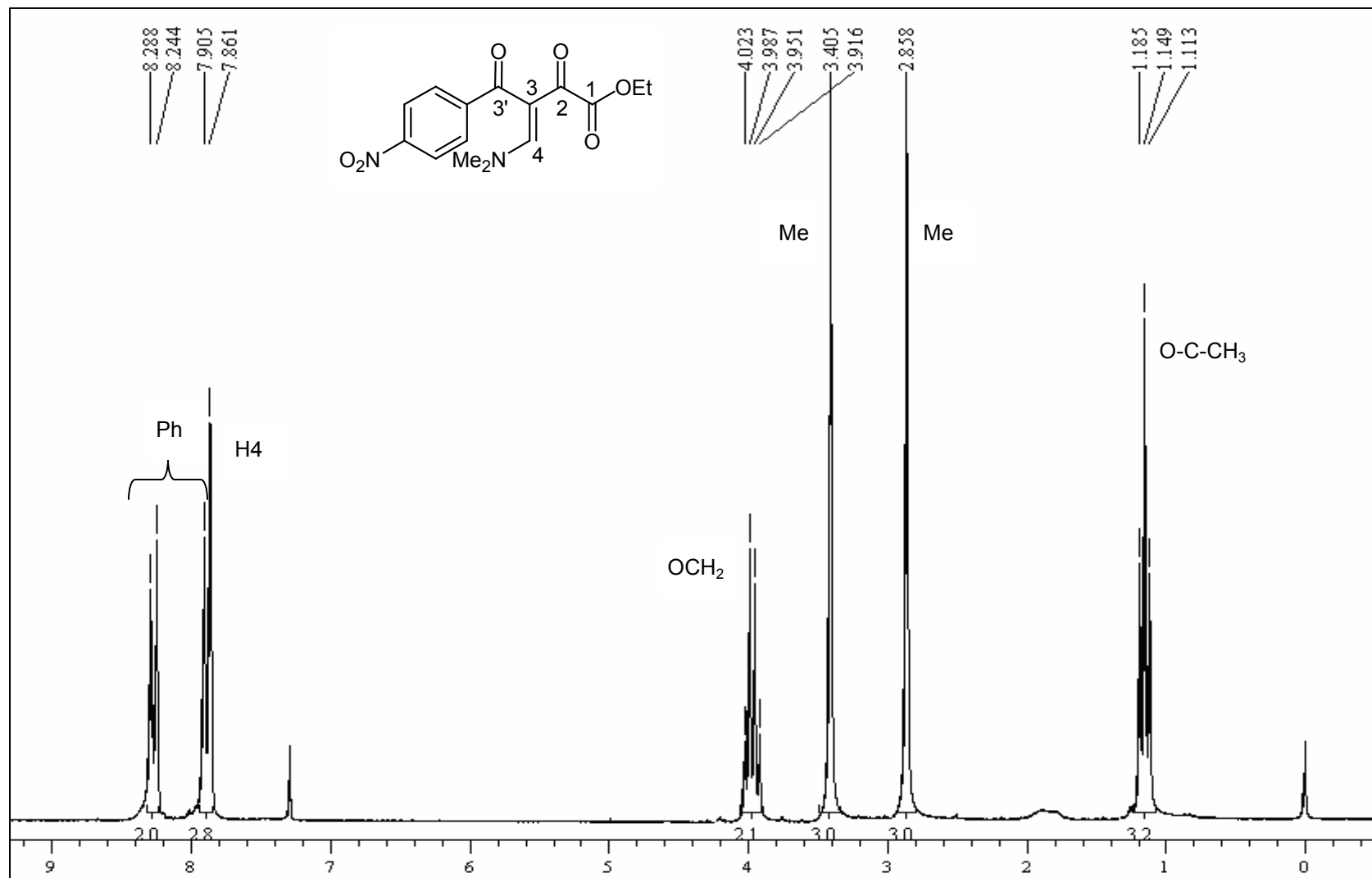


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoi)-2-oxo-3-butenato de etila (**5g**) em CDCl_3 .

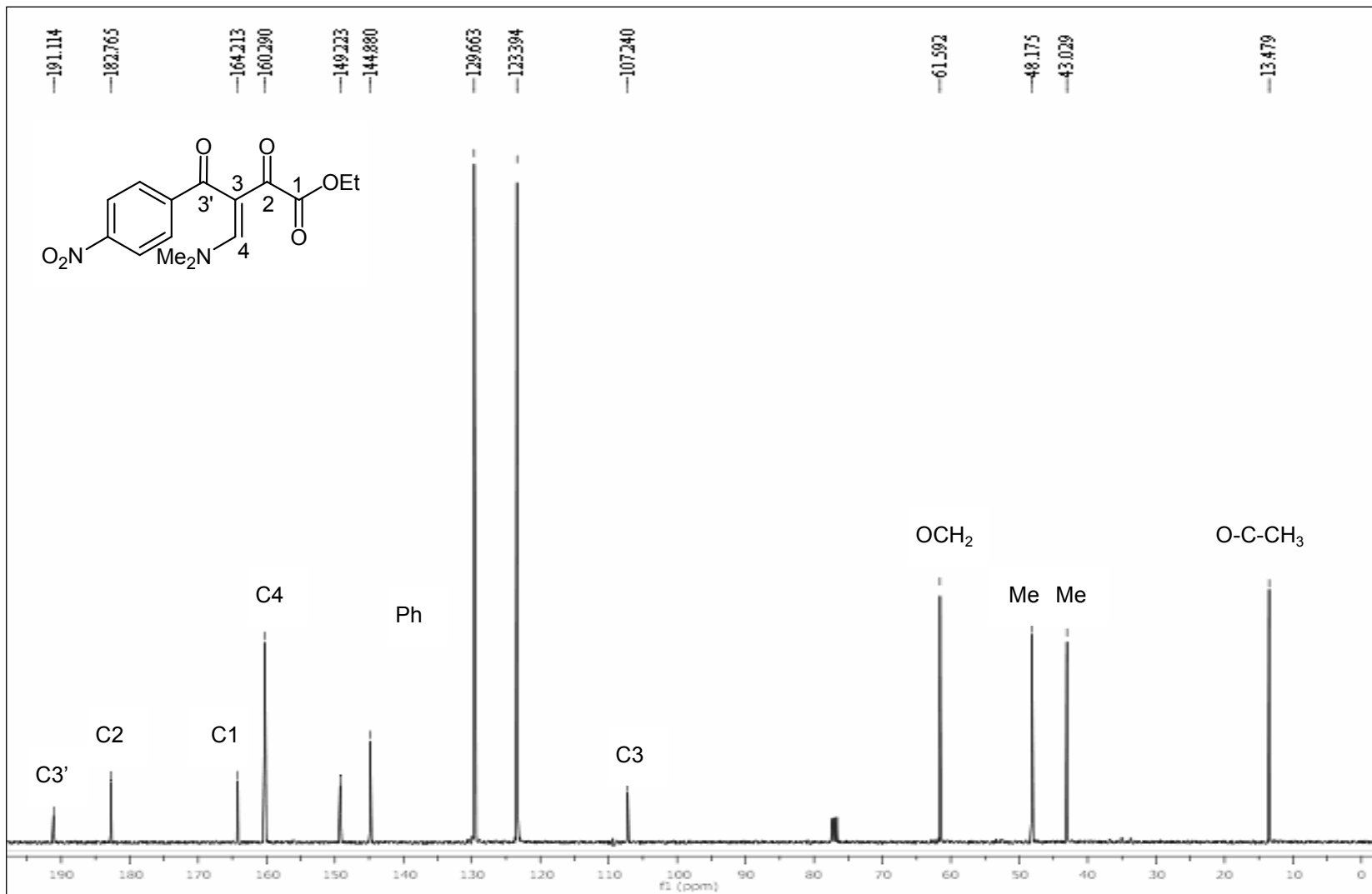


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoi)-2-oxo-3-butenoato de etila (**5g**) em CDCl₃.

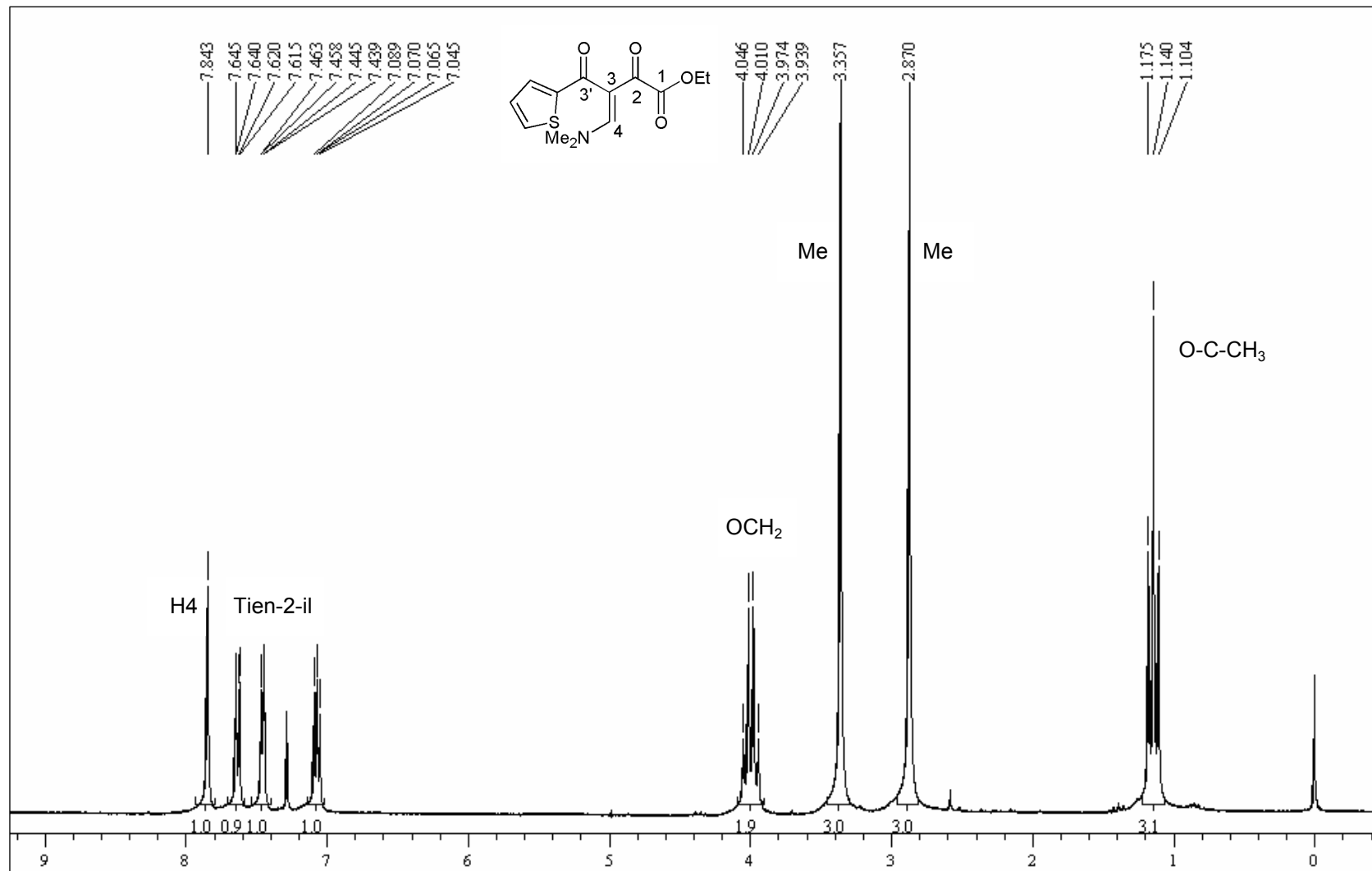


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenato de etila (**5h**) em CDCl₃.

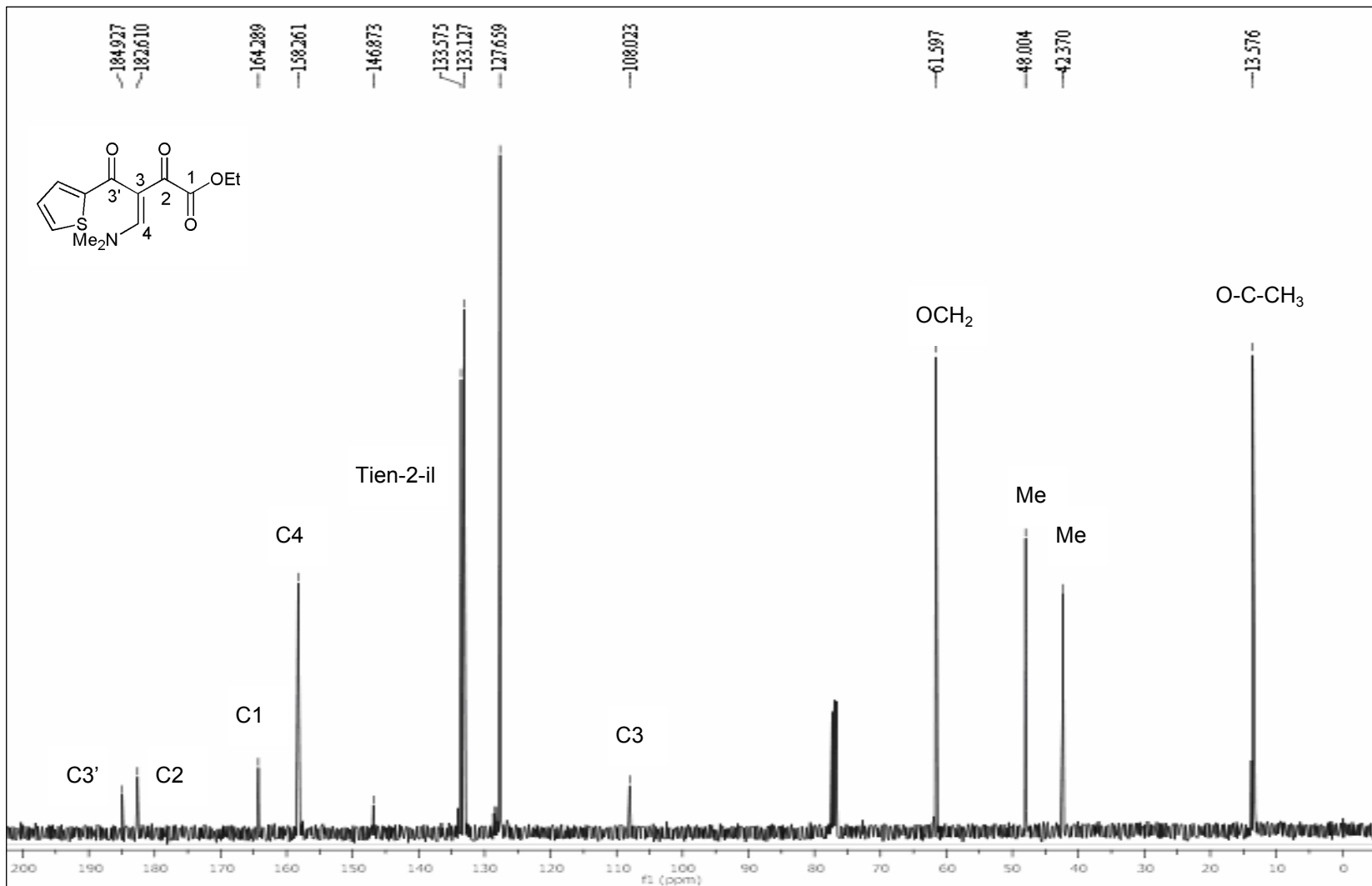


Figura 27. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenato de etila (5h) em CDCl₃.

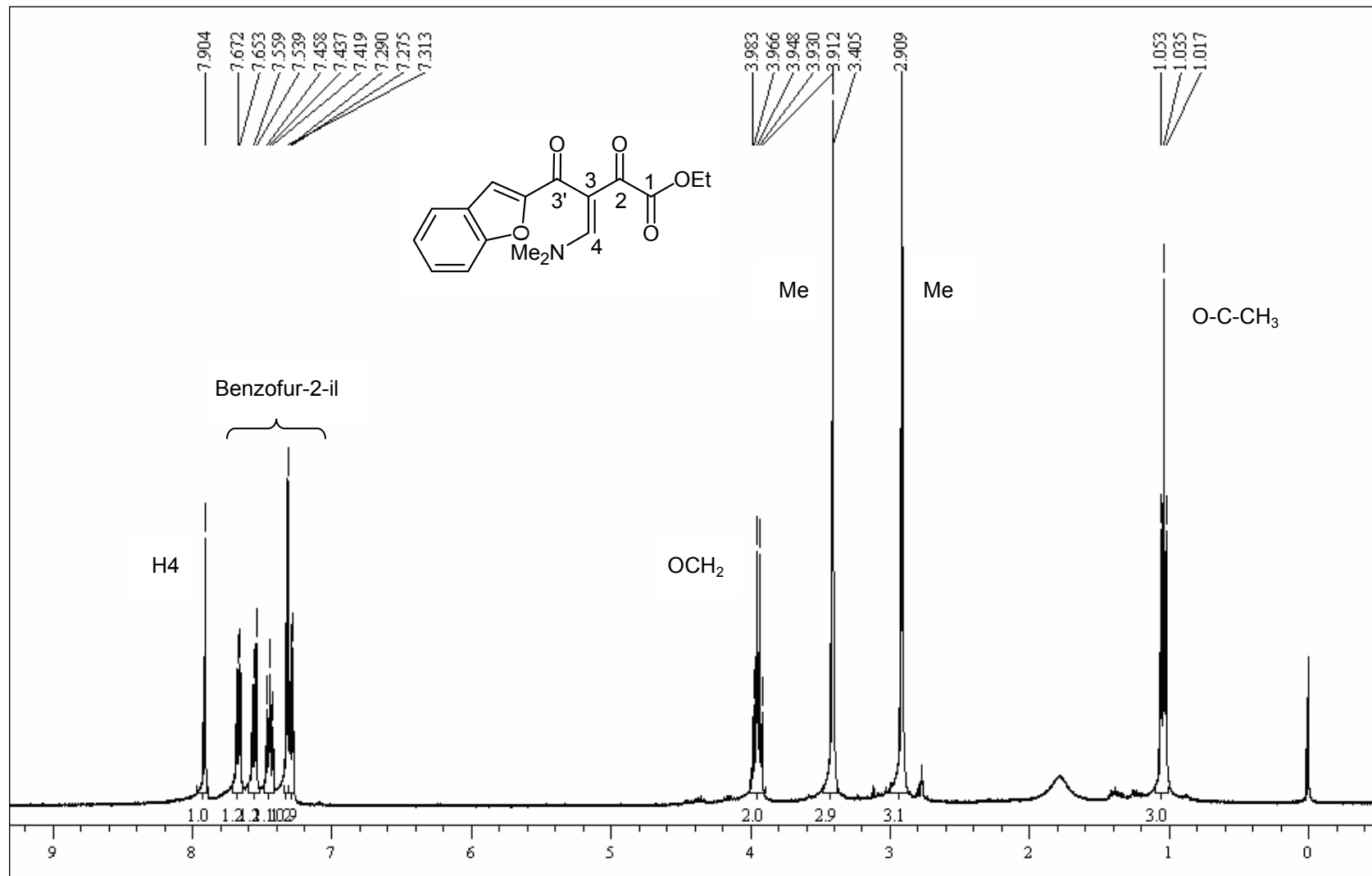


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5i) em CDCl₃.

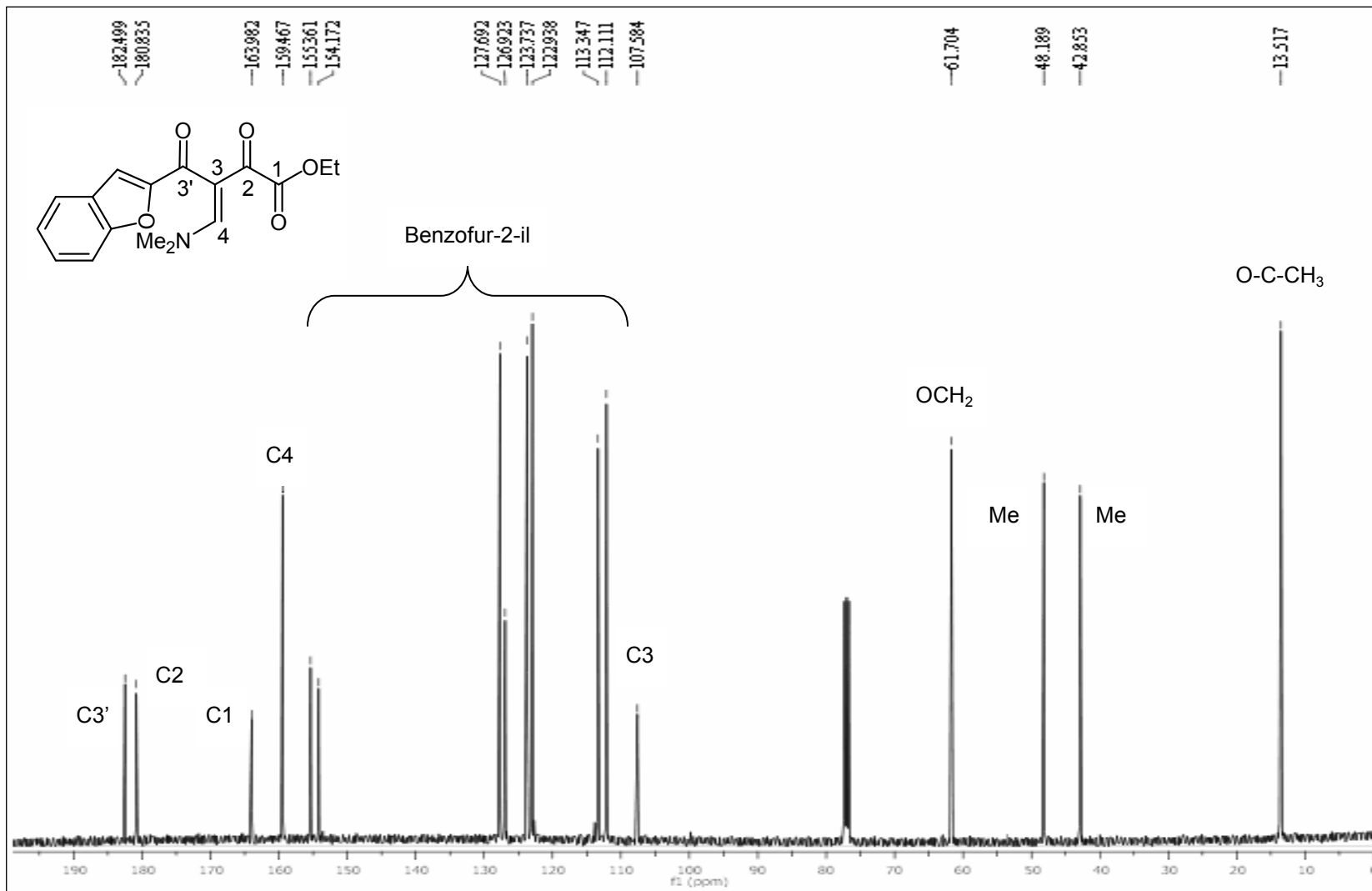


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5i**) em CDCl₃.

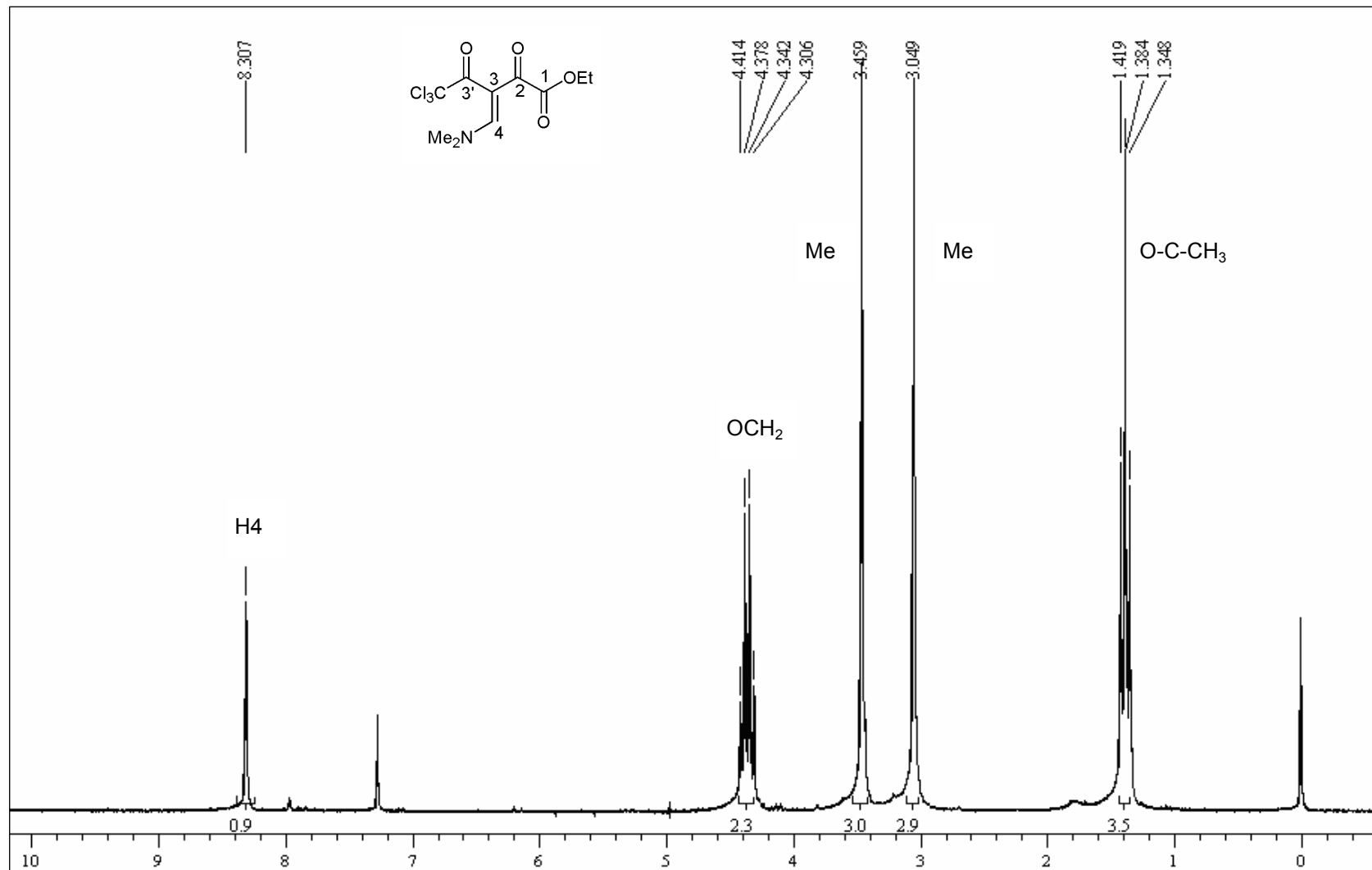


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5j) em CDCl₃.

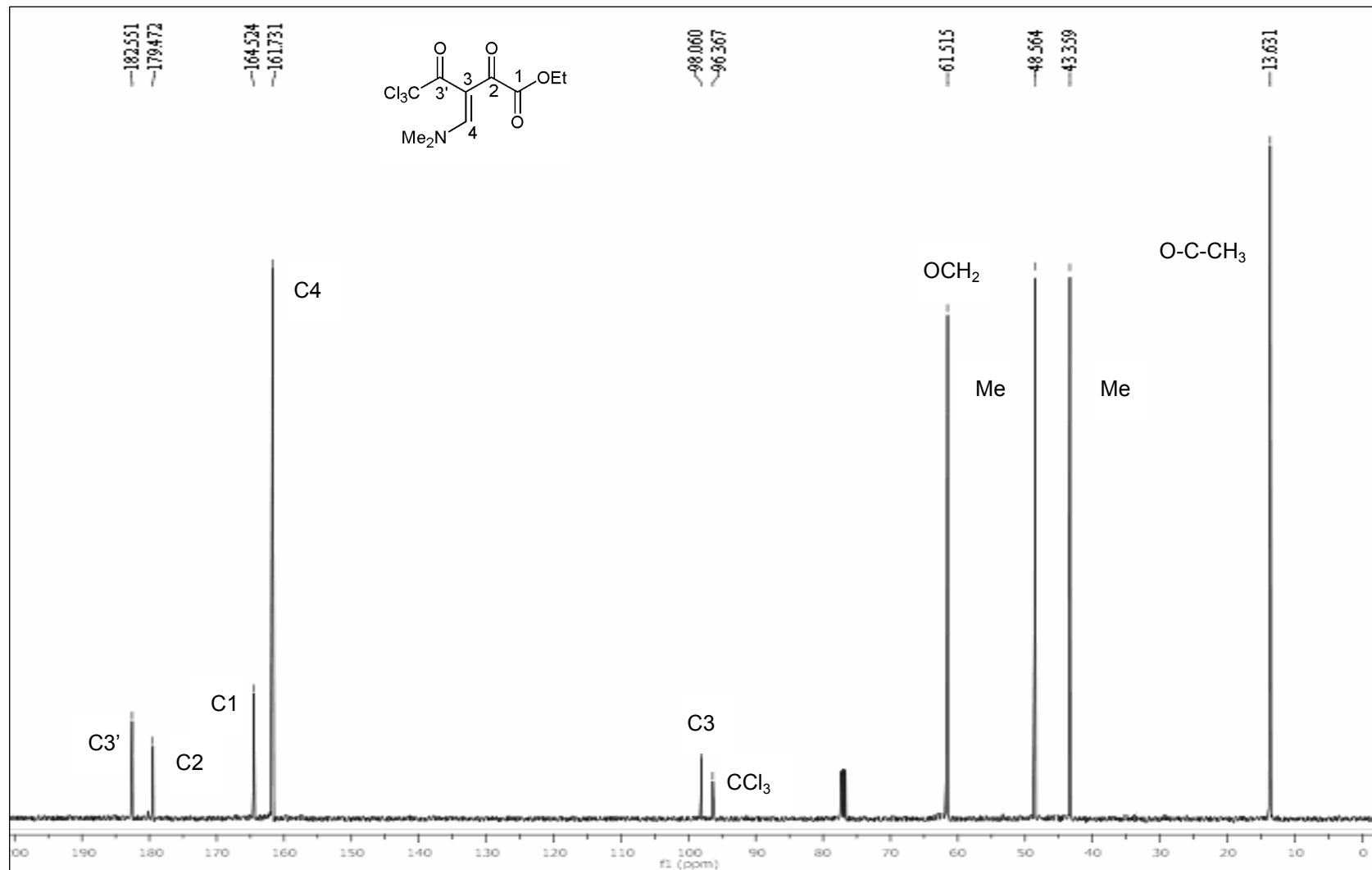


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5j**) em CDCl₃.

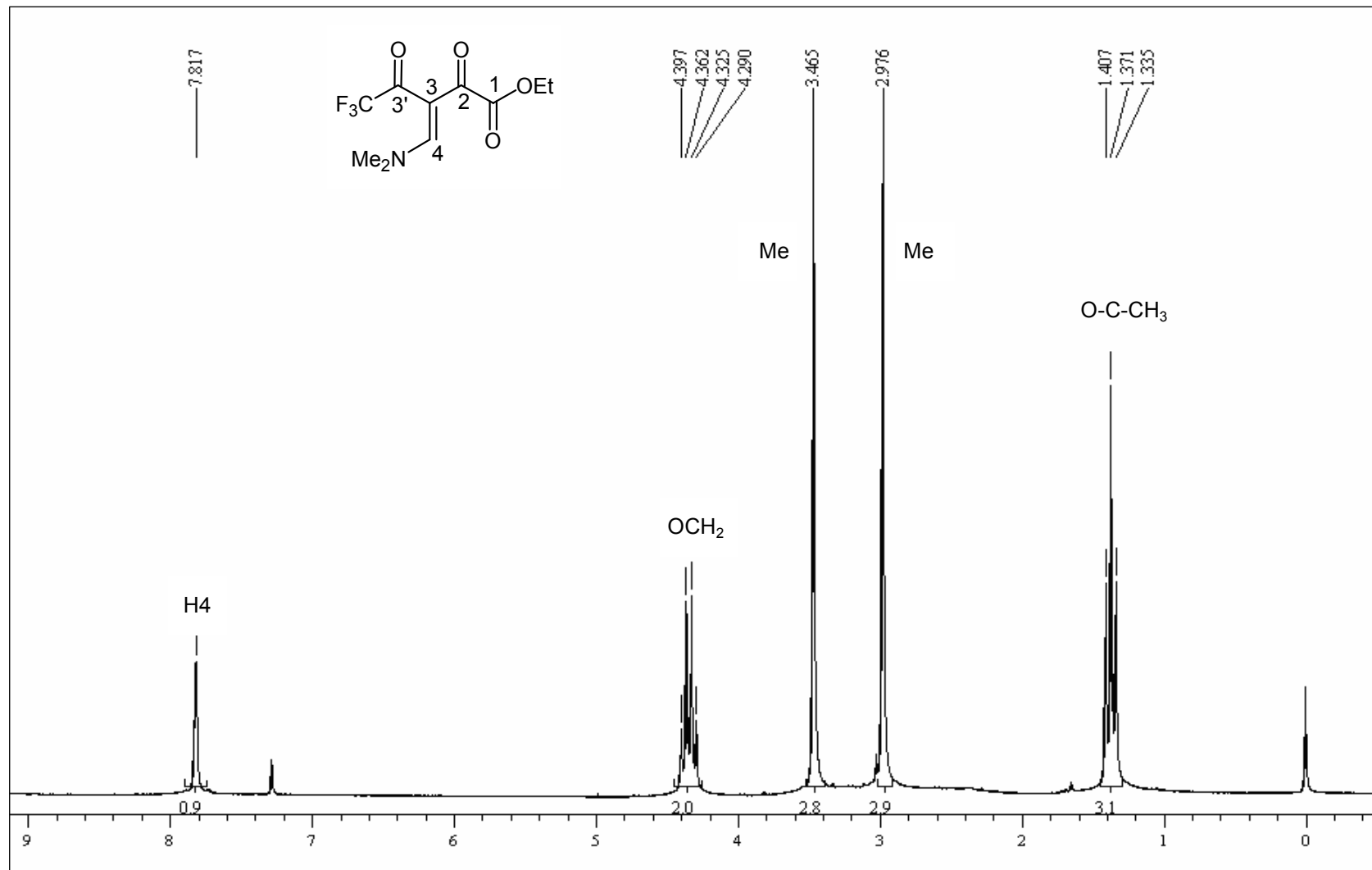


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H do 3-Trifluoracetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (**5k**) em CDCl₃.

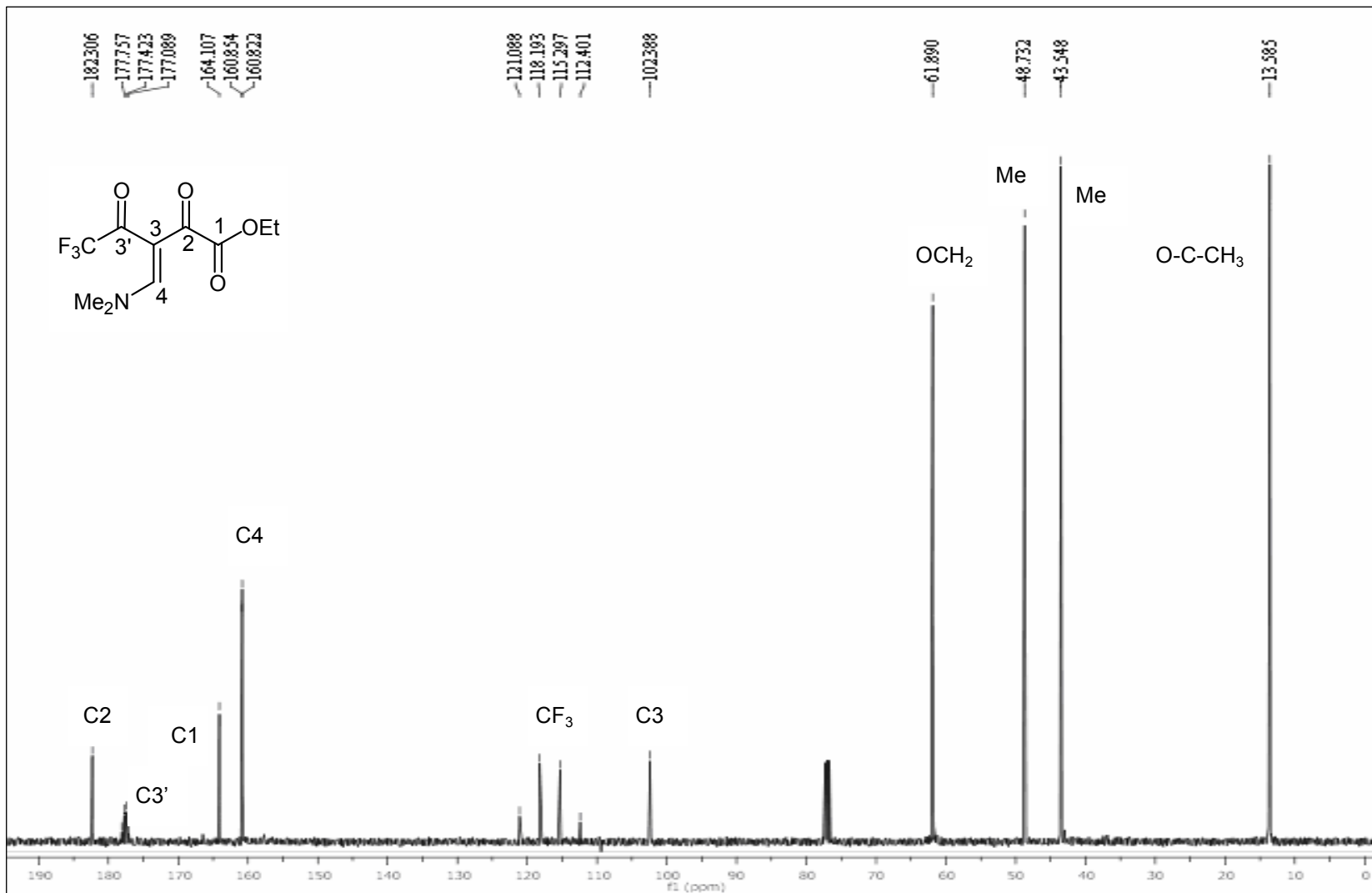


Figura 33. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Trifluoracetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (5k) em CDCl₃.

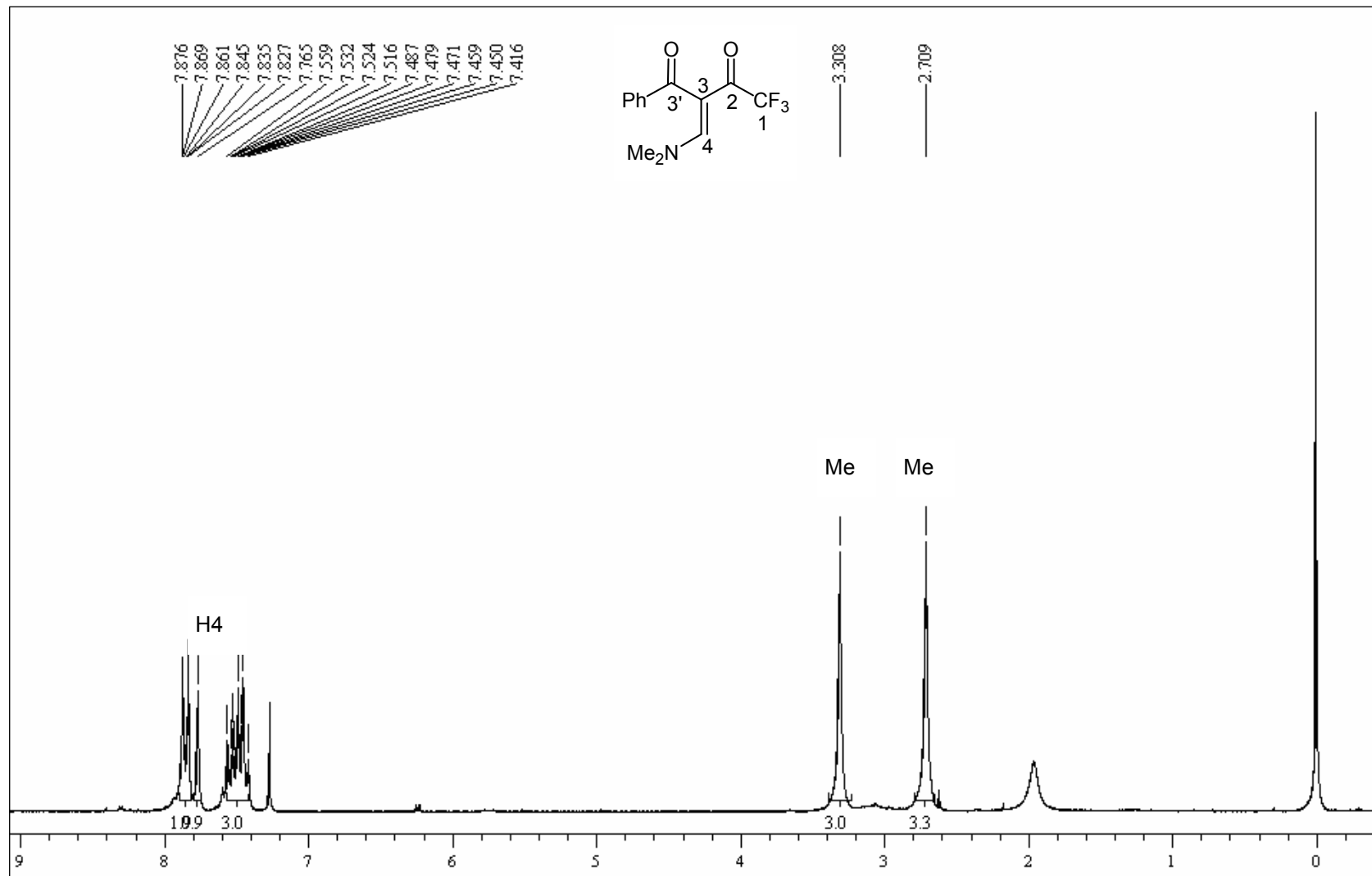


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H do 3-Benzoil-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6a) em CDCl₃.

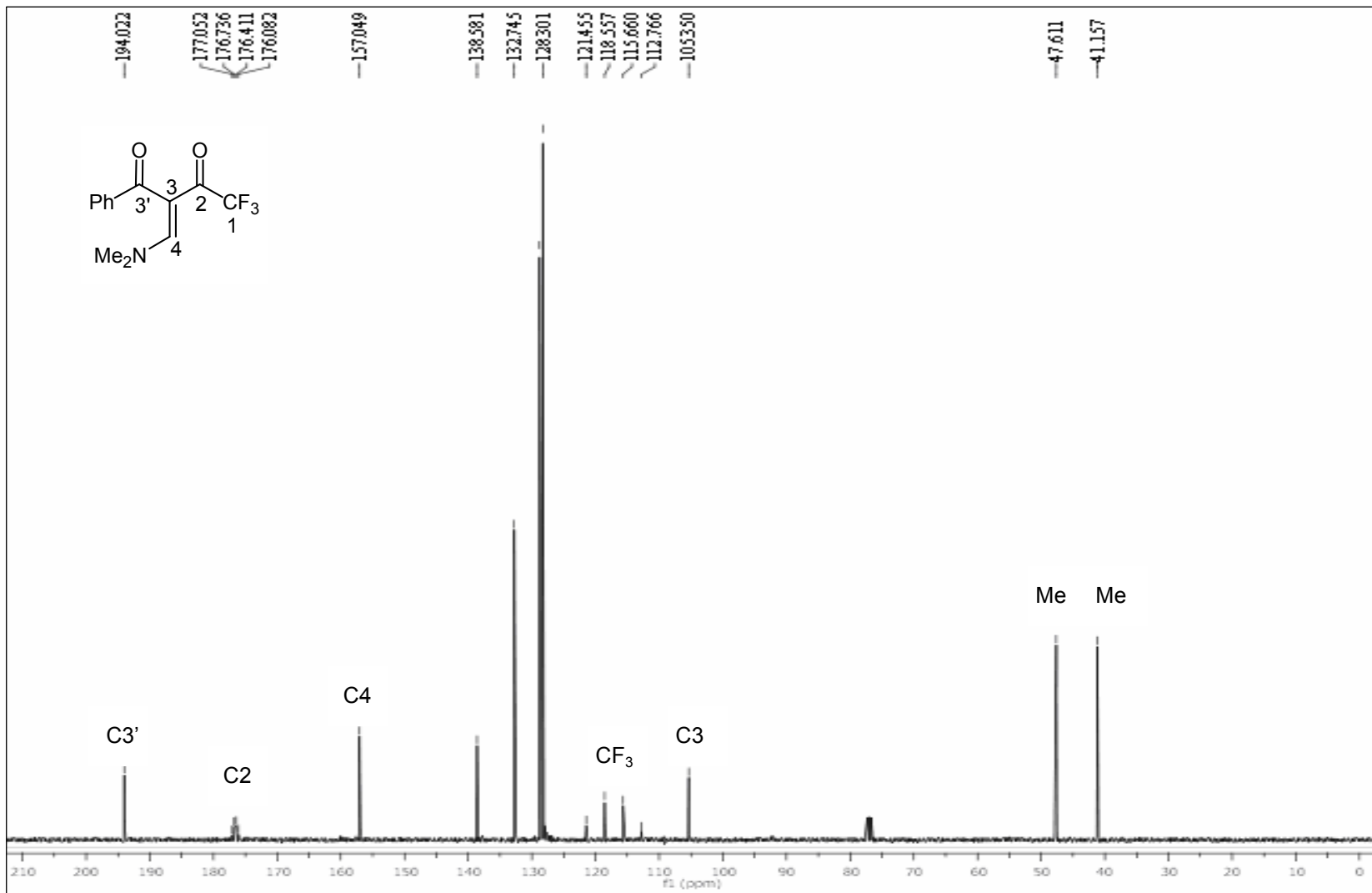


Figura 35. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Benzoil-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6a) em CDCl₃.

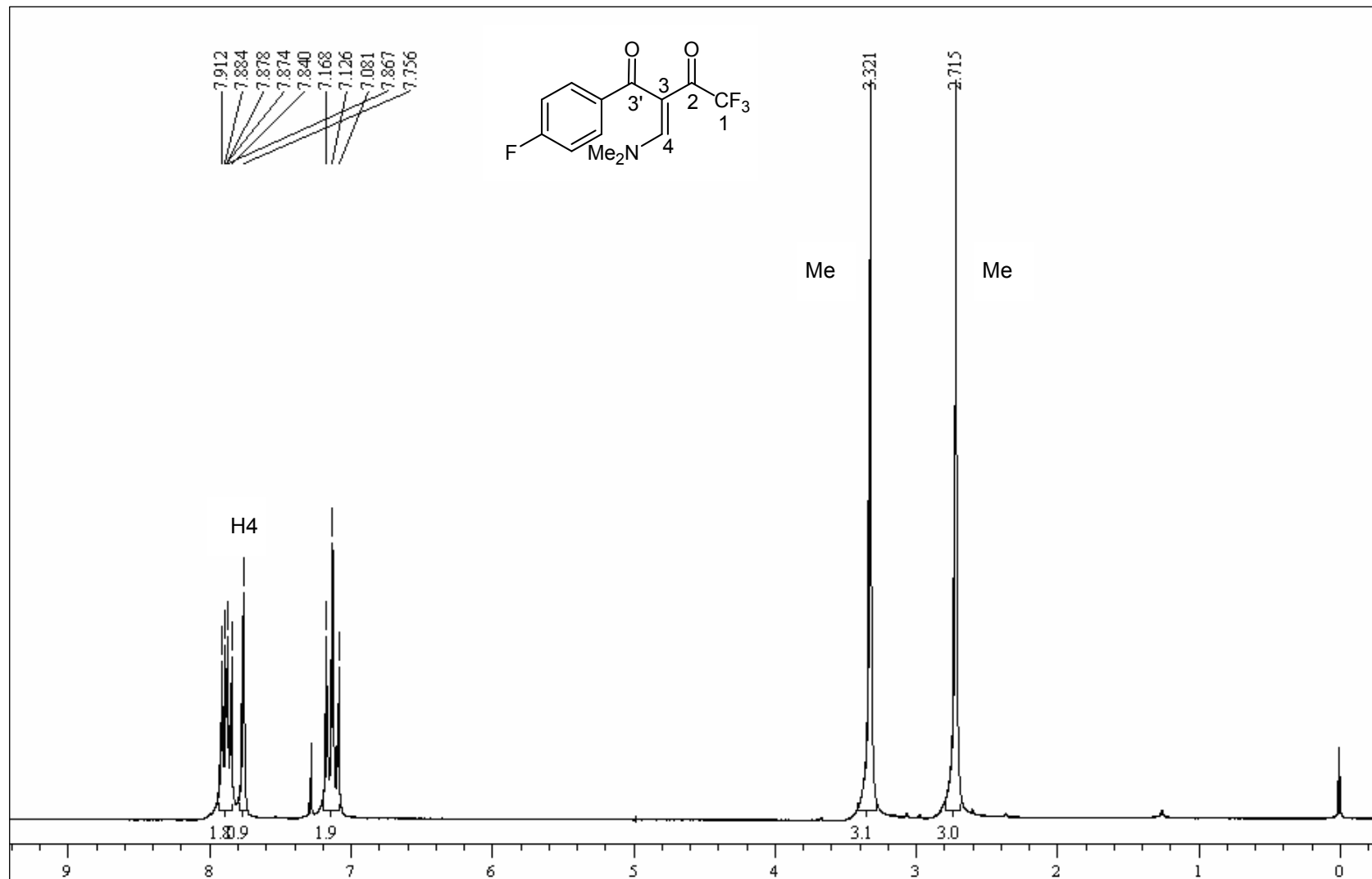


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H do 3-(4-Fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6f**) em CDCl_3 .

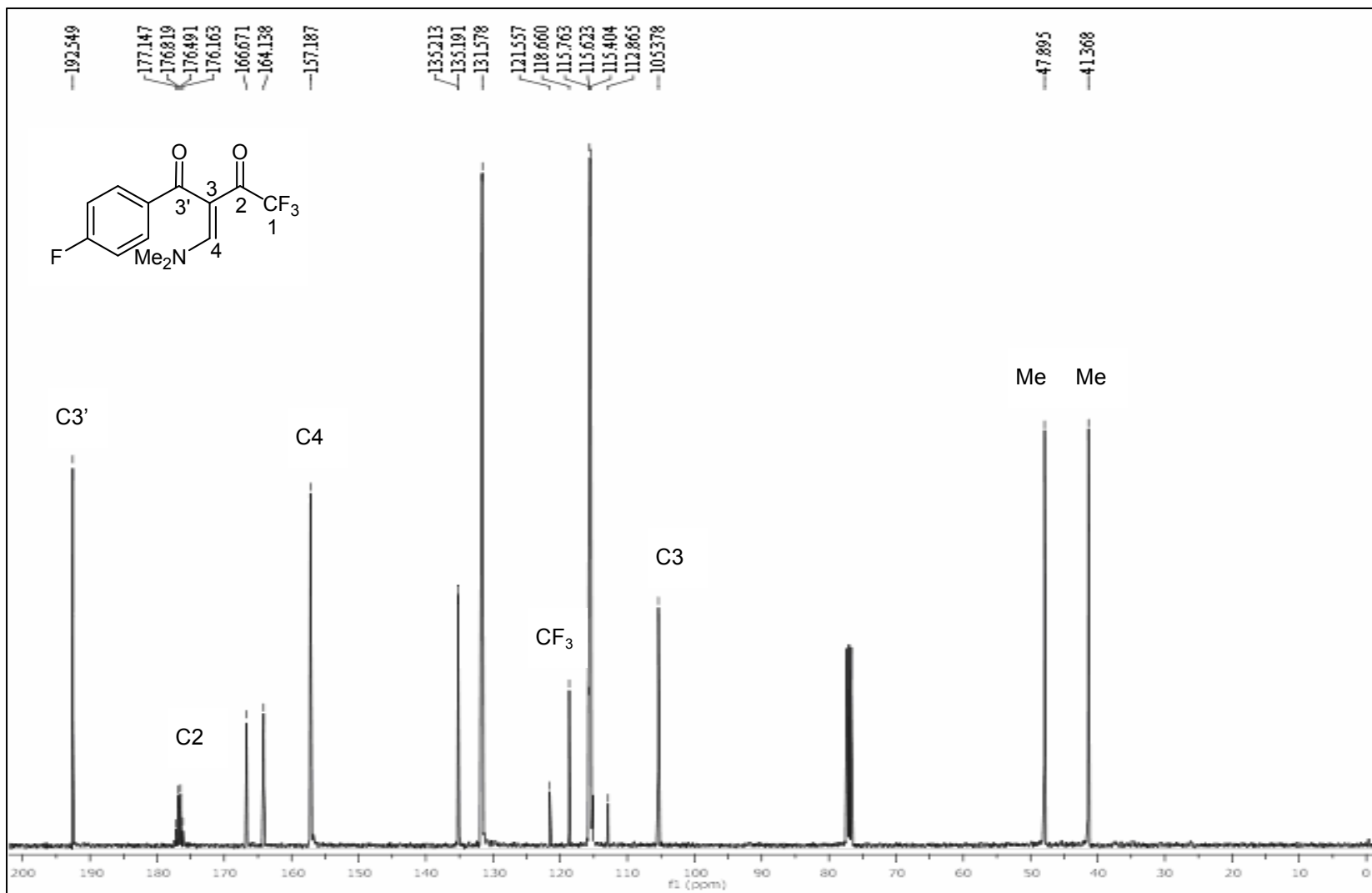


Figura 37. Espectro de RMN de ¹³C do 3-(4-Fluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6f**) em CDCl₃.

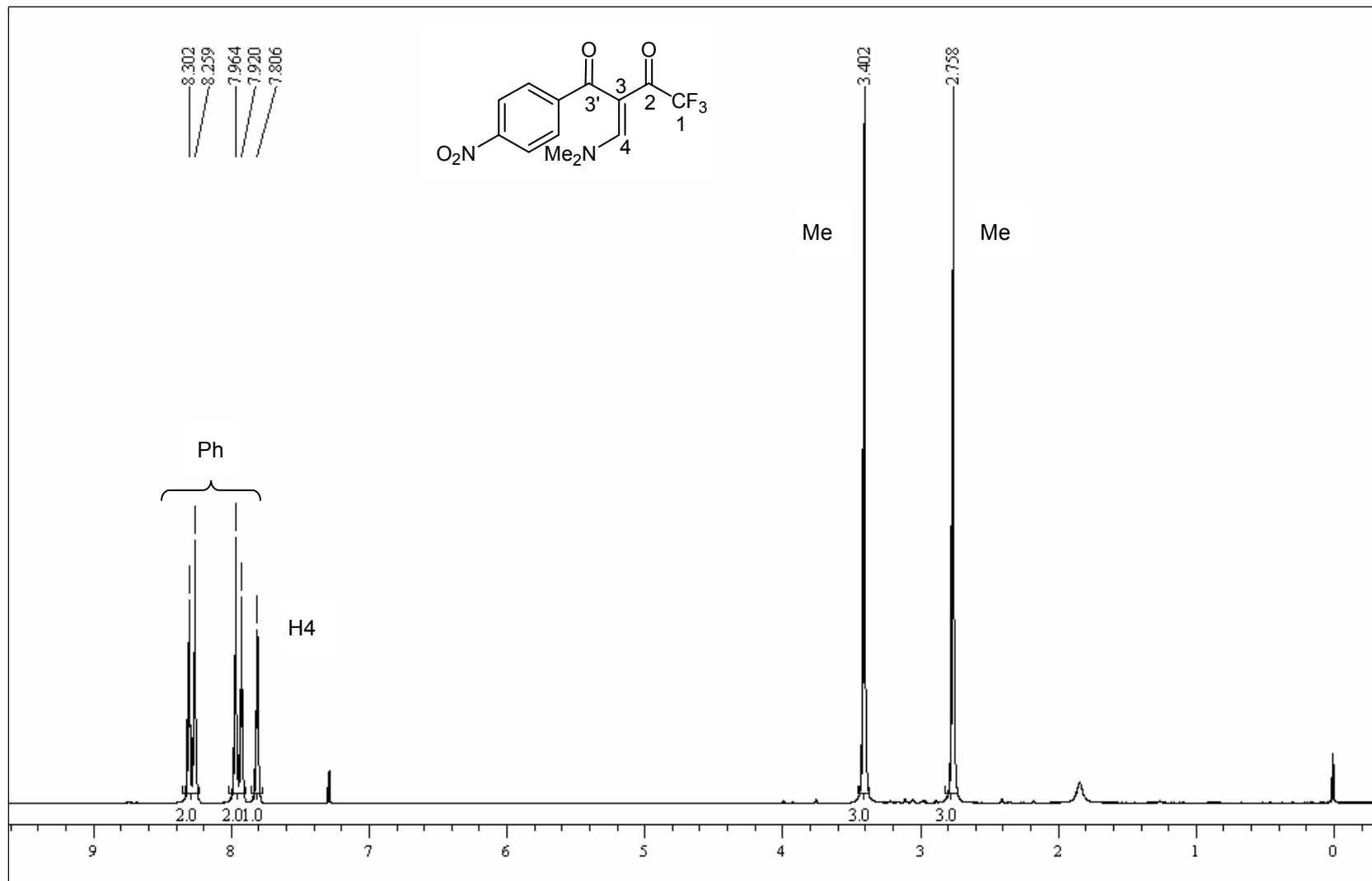


Figura 38. Espectro de RMN de ¹H do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrofluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona (**6g**) em CDCl₃.

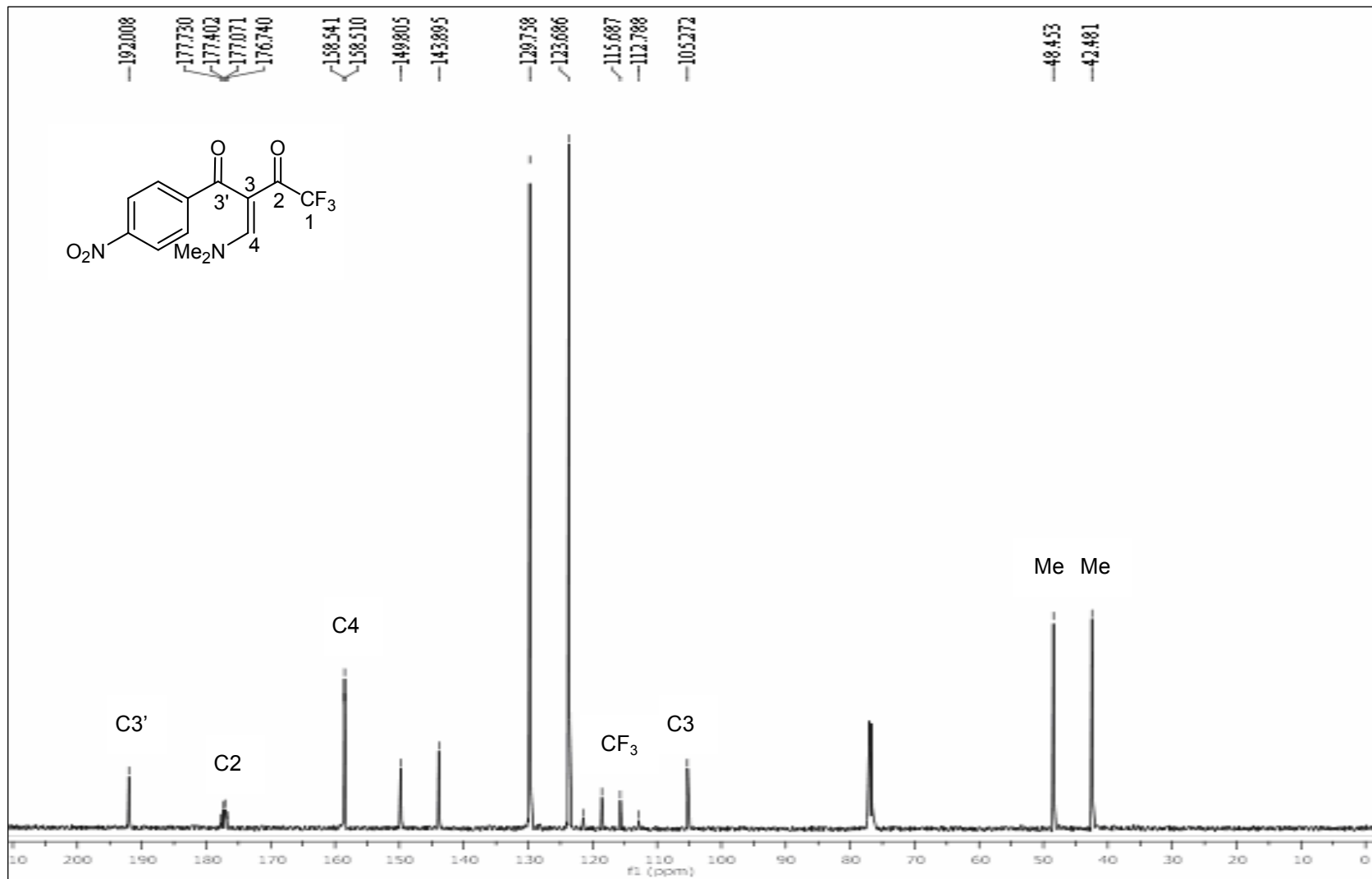


Figura 39. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrofluorbenzoil)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona (**6g**) em CDCl₃.

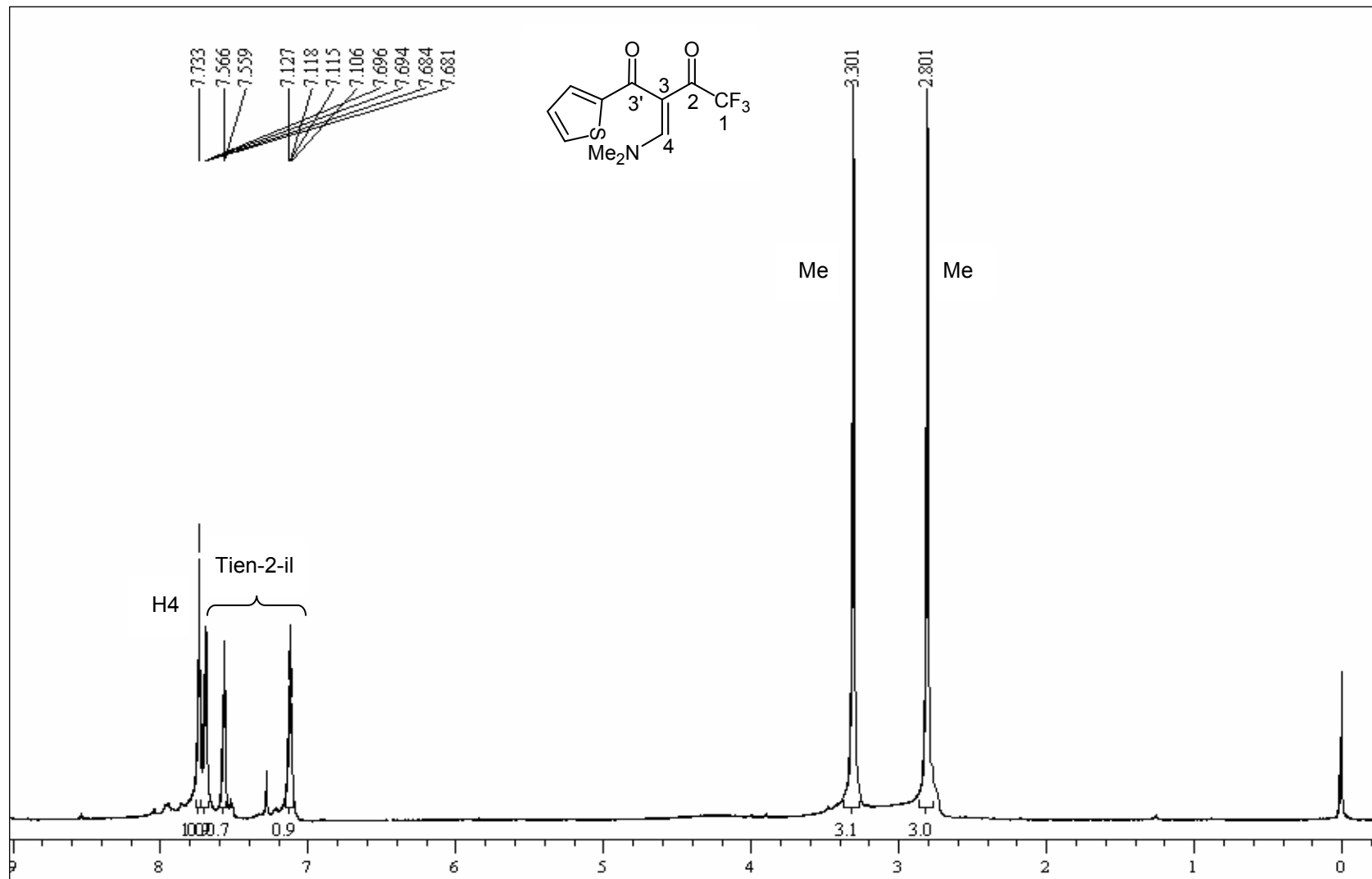


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H do 1,1,1-Trifluorometil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (6h) em CDCl₃.

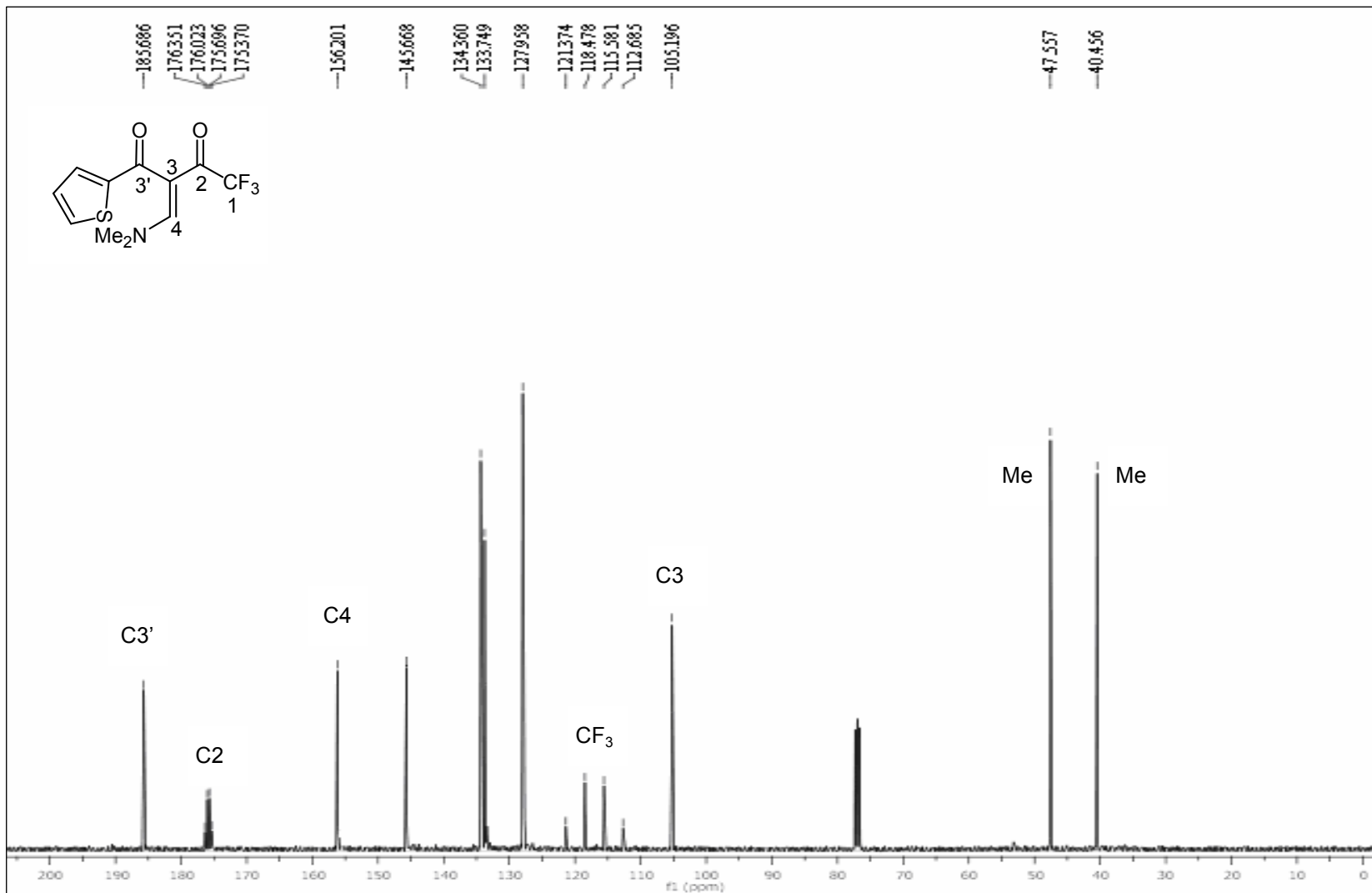


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C do 1,1,1-Trifluorometil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (**6h**) em CDCl_3 .

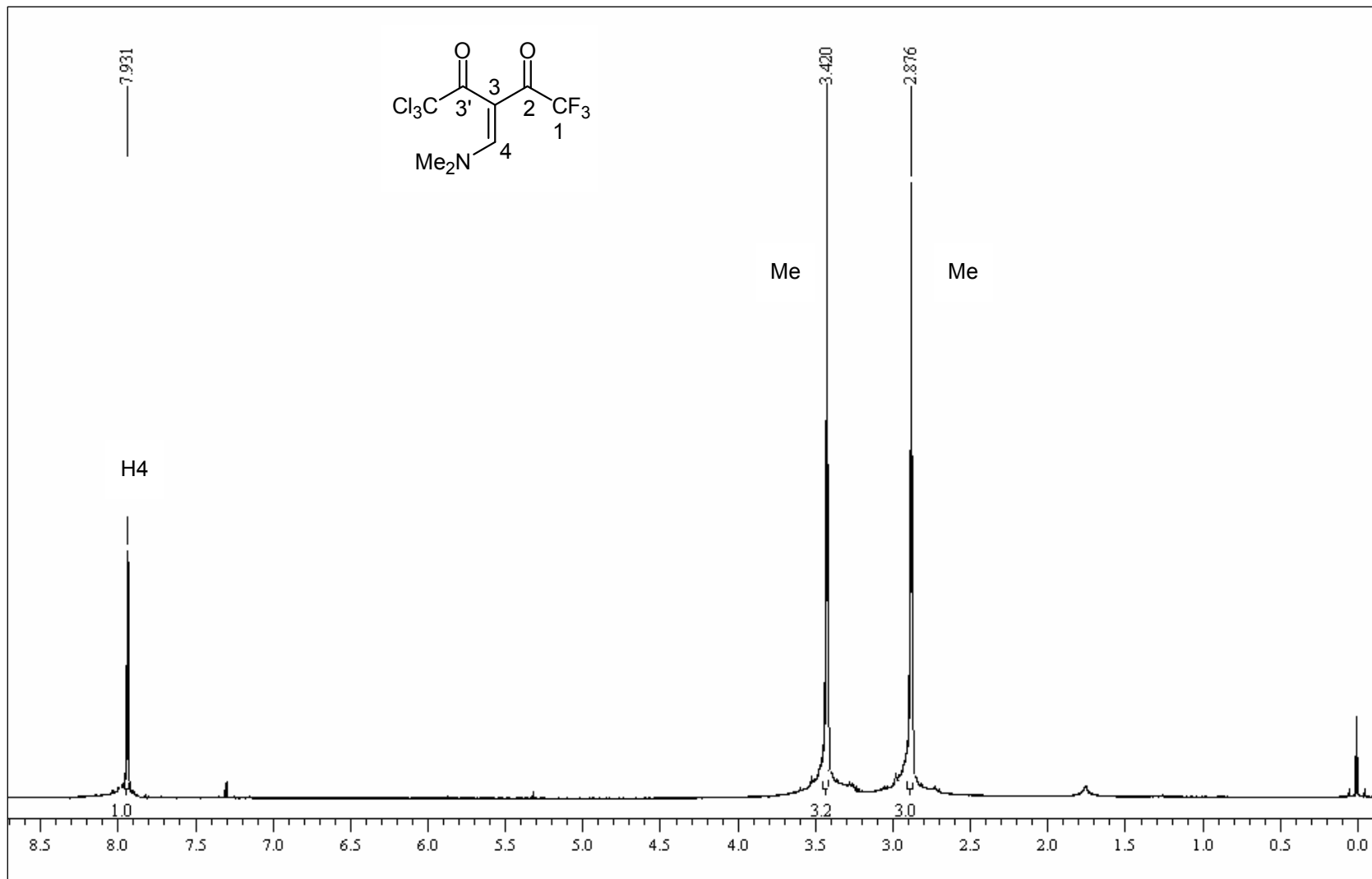


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6j**) em CDCl_3 .

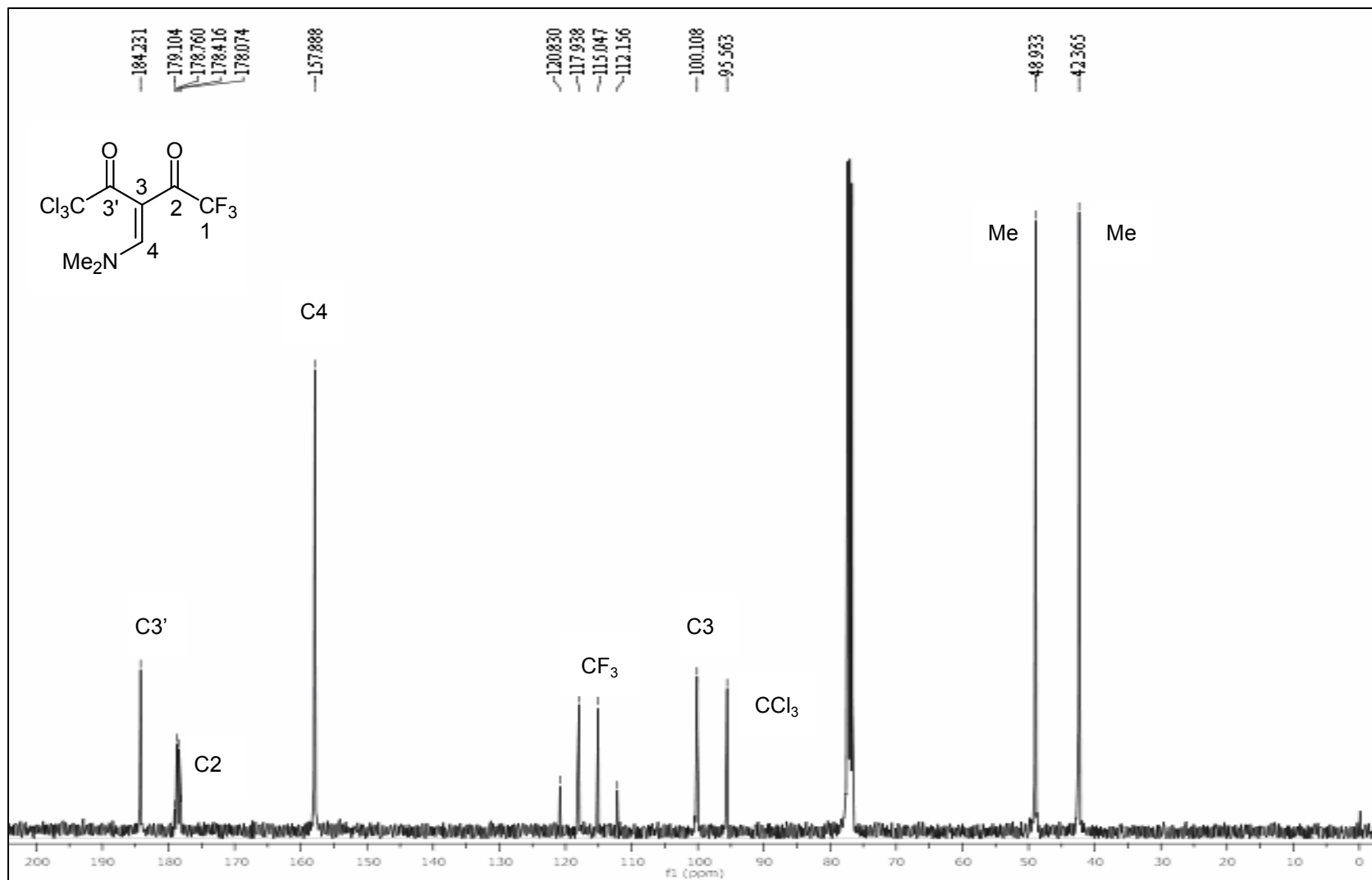


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6j) em CDCl_3 .

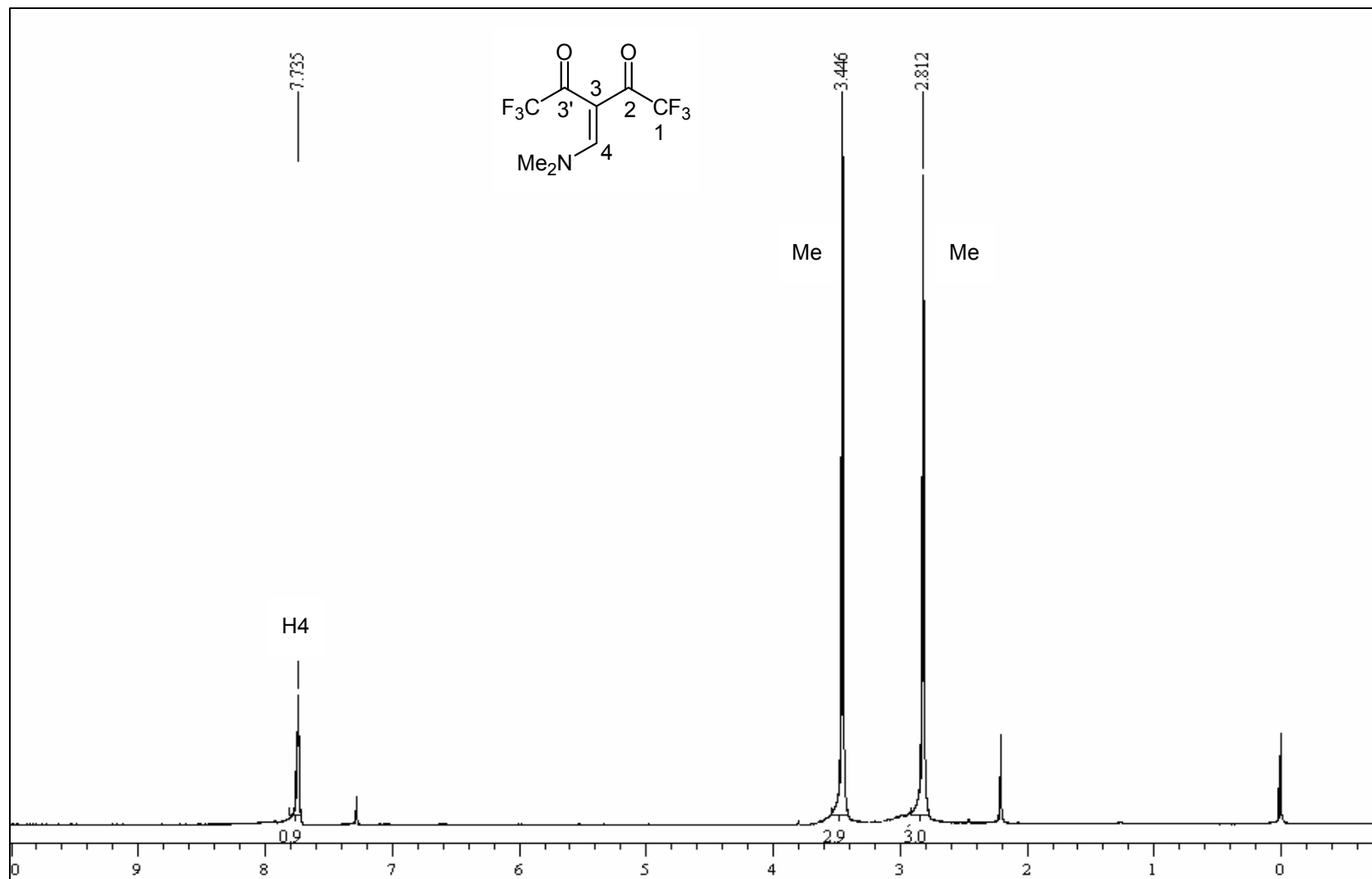


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do 3-Trifluoroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (6k) em CDCl_3 .

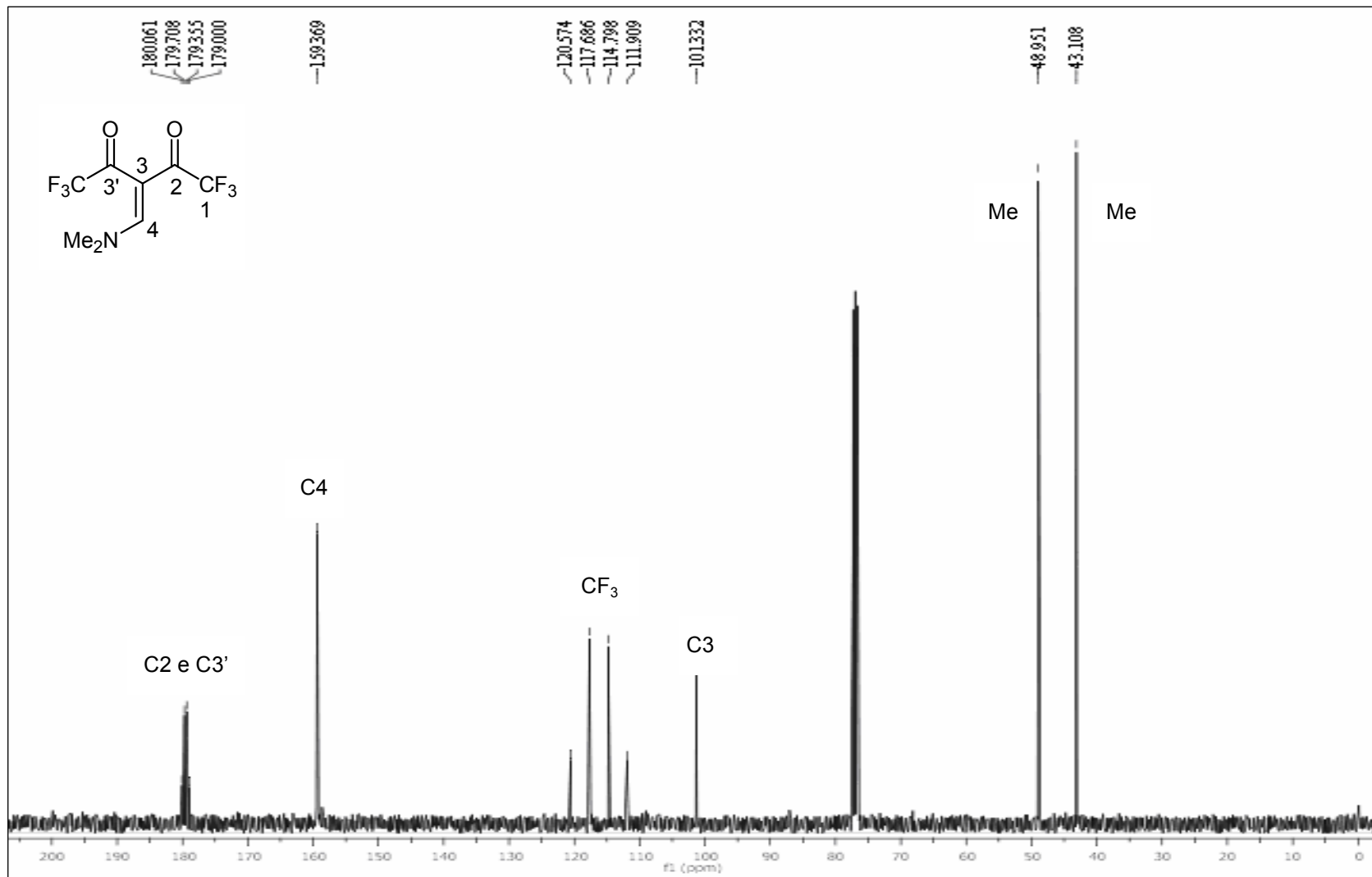


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Trifluoracetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6k**) em CDCl_3 .

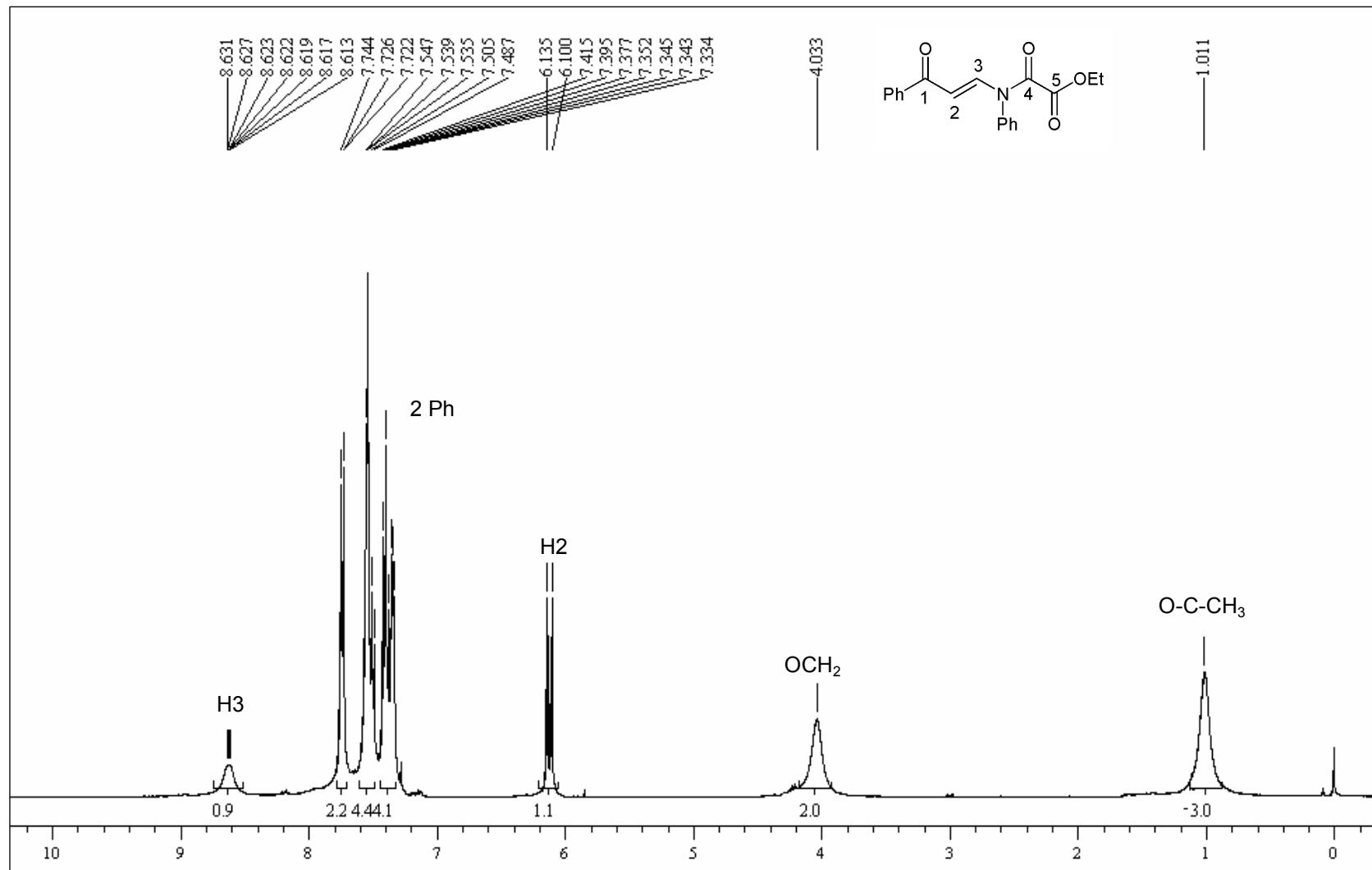


Figura 46. Espectro de RMN de ¹H do 3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (7a) em CDCl₃.

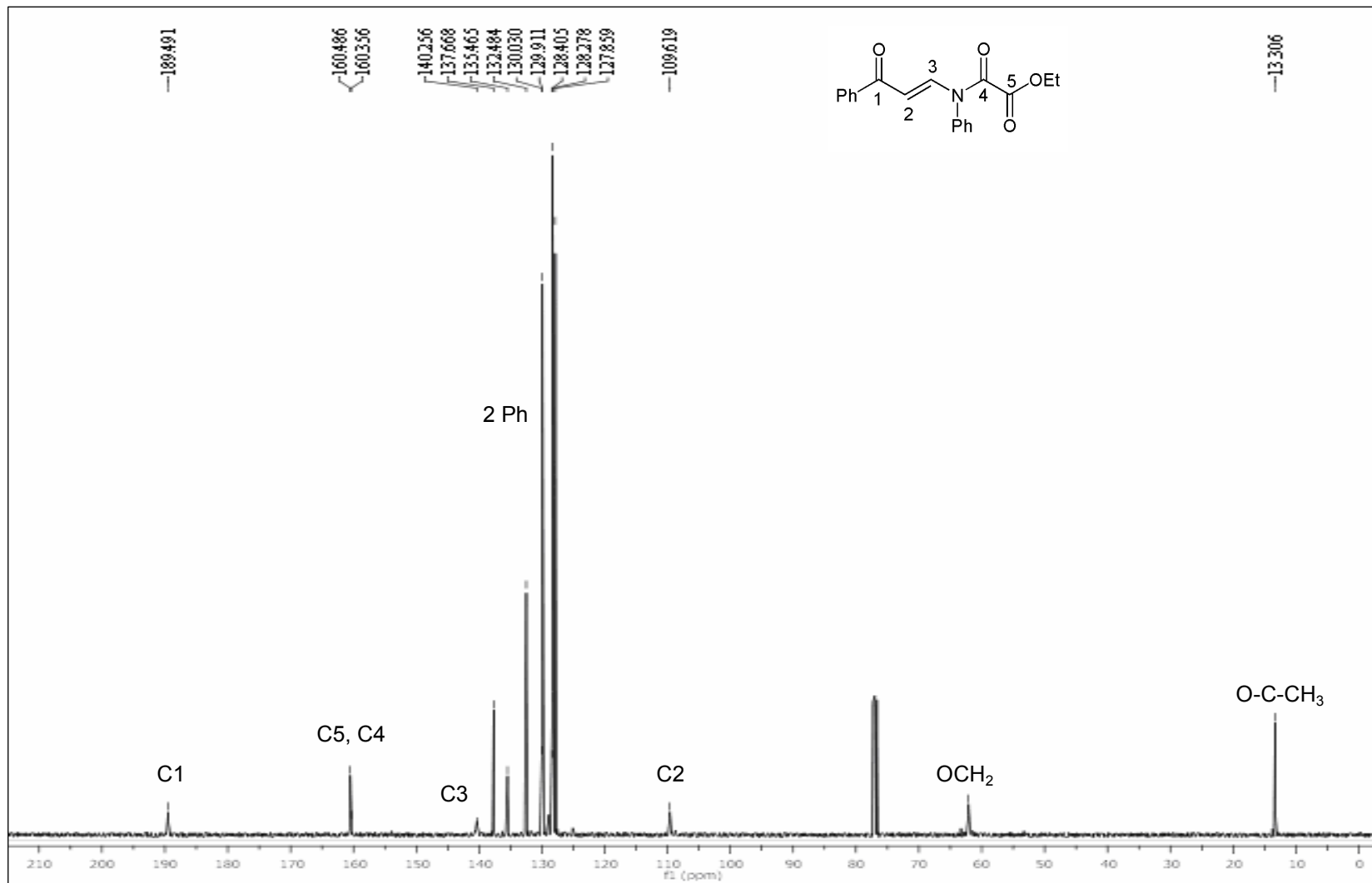


Figura 47. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (7a) em CDCl₃.

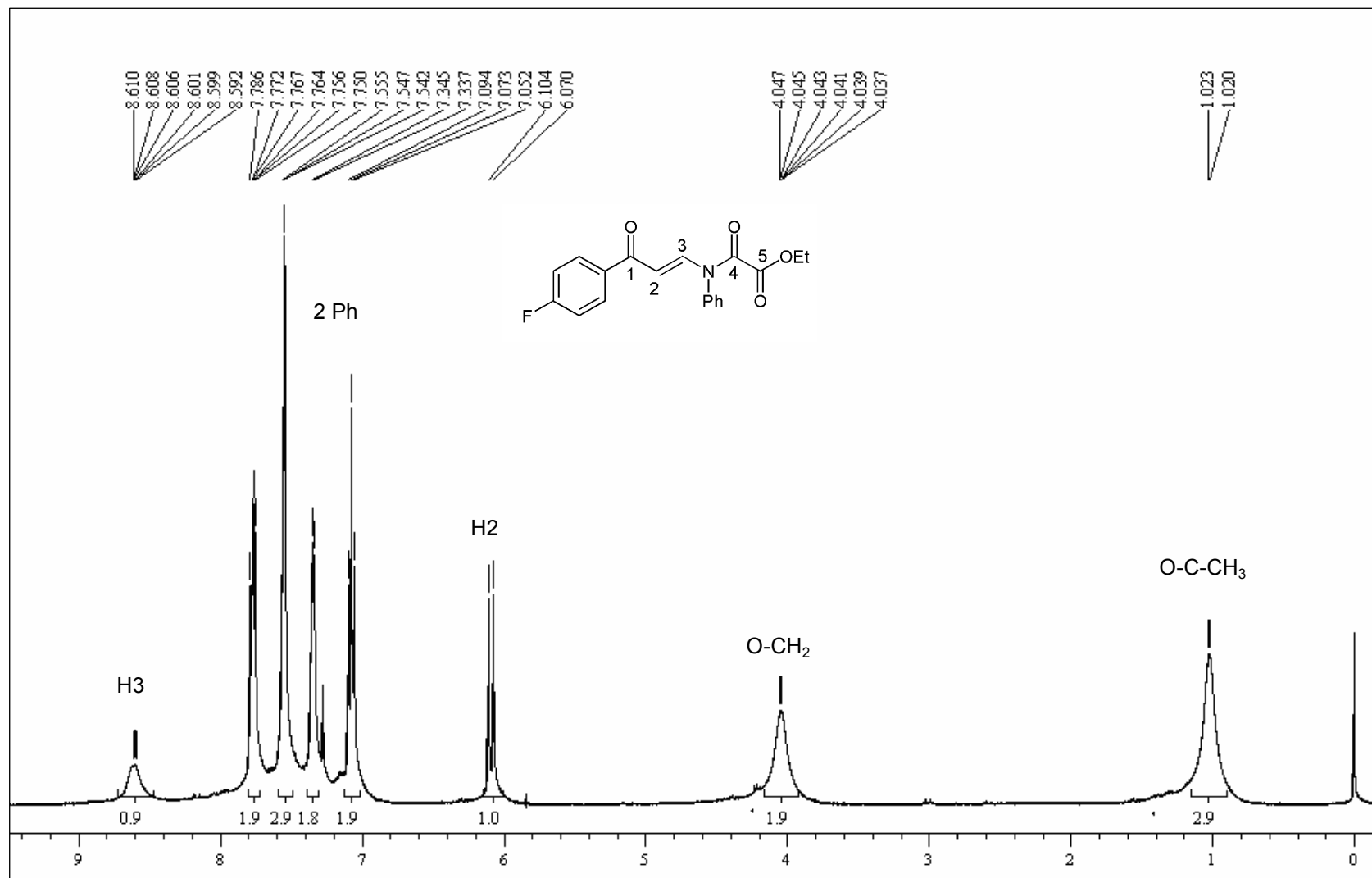


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (**7f**) em CDCl_3 .

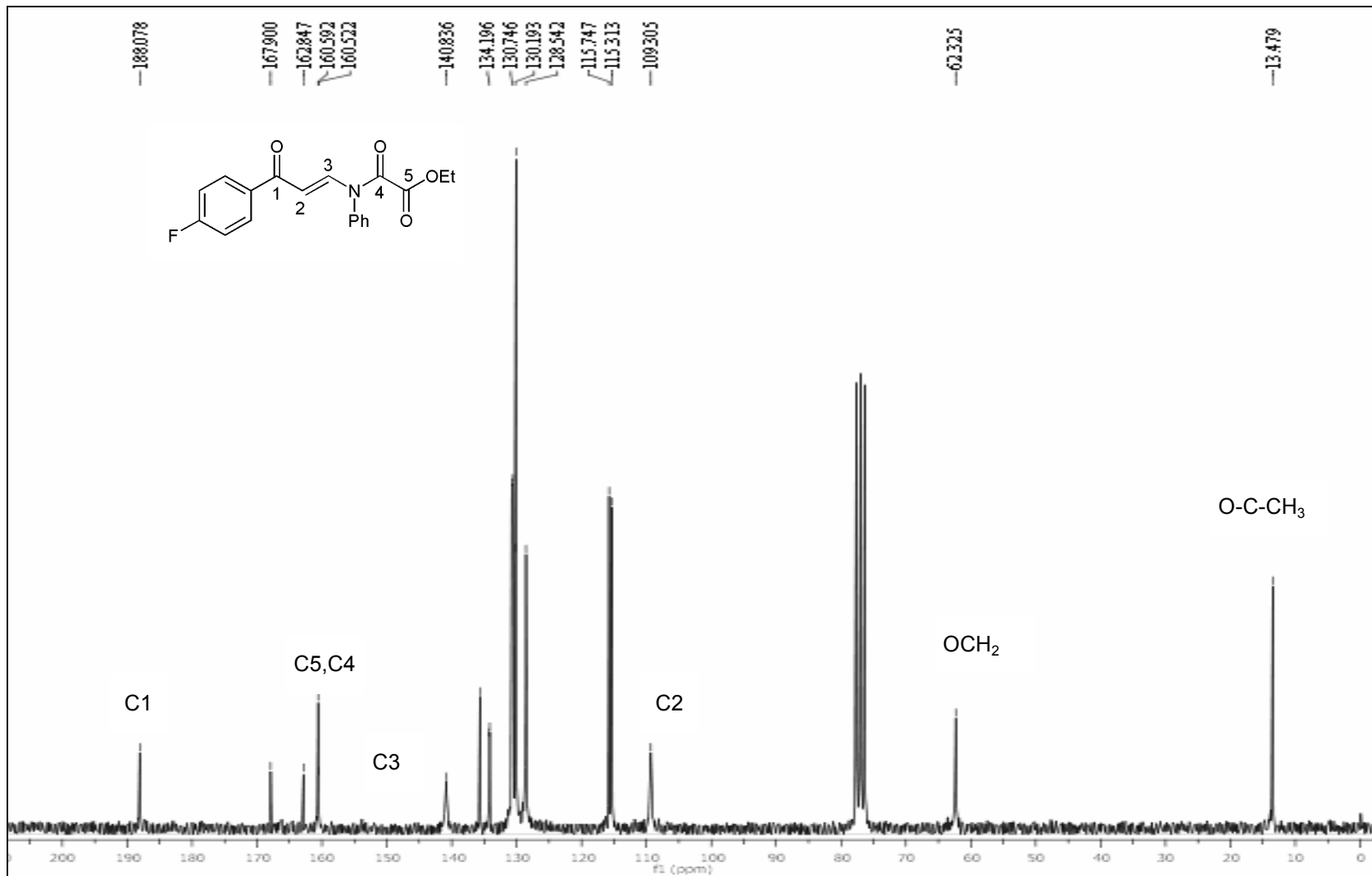


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do 3-Amino-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (7f) em CDCl₃.

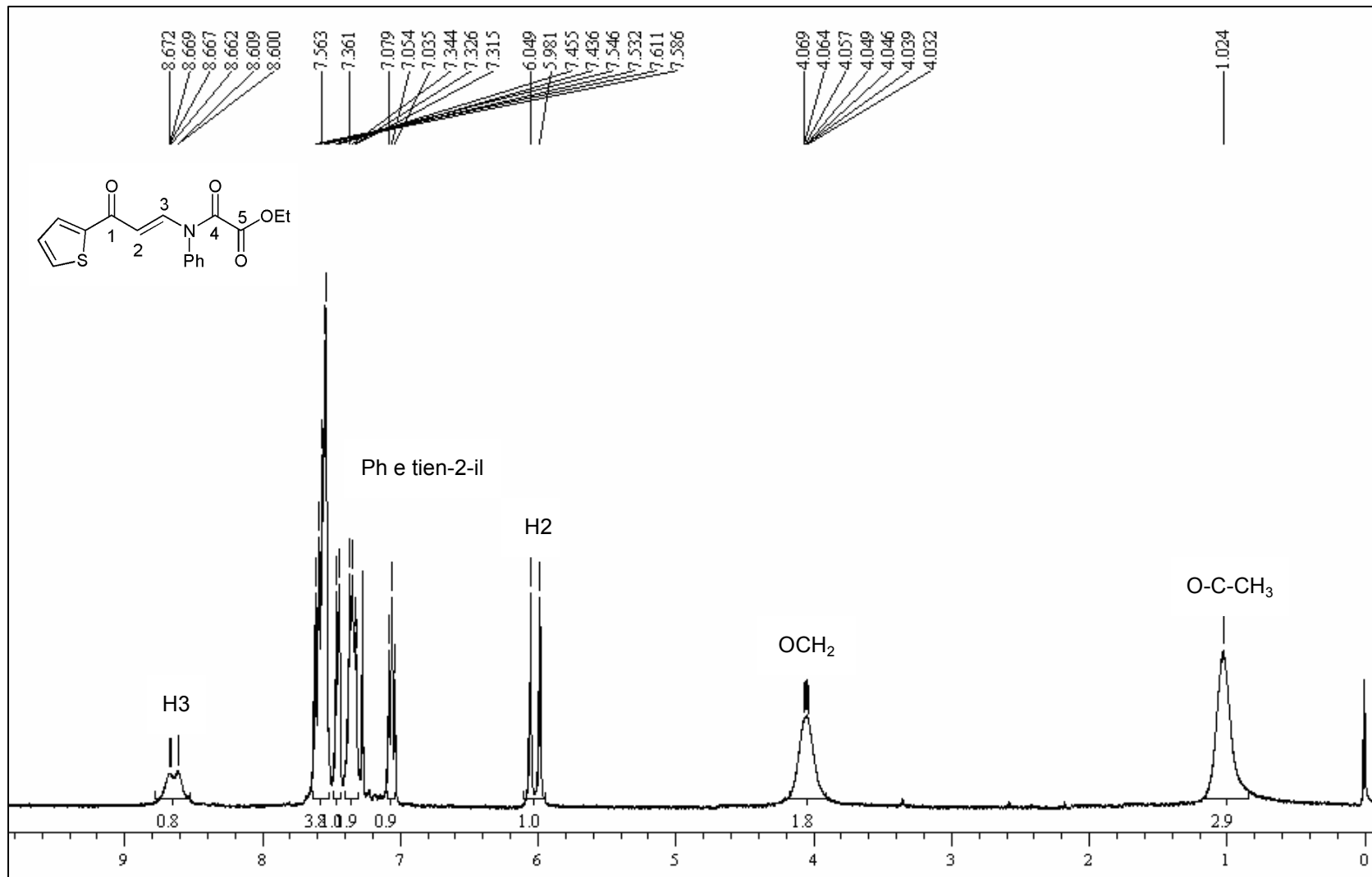


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H do 3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (7h) em CDCl₃.

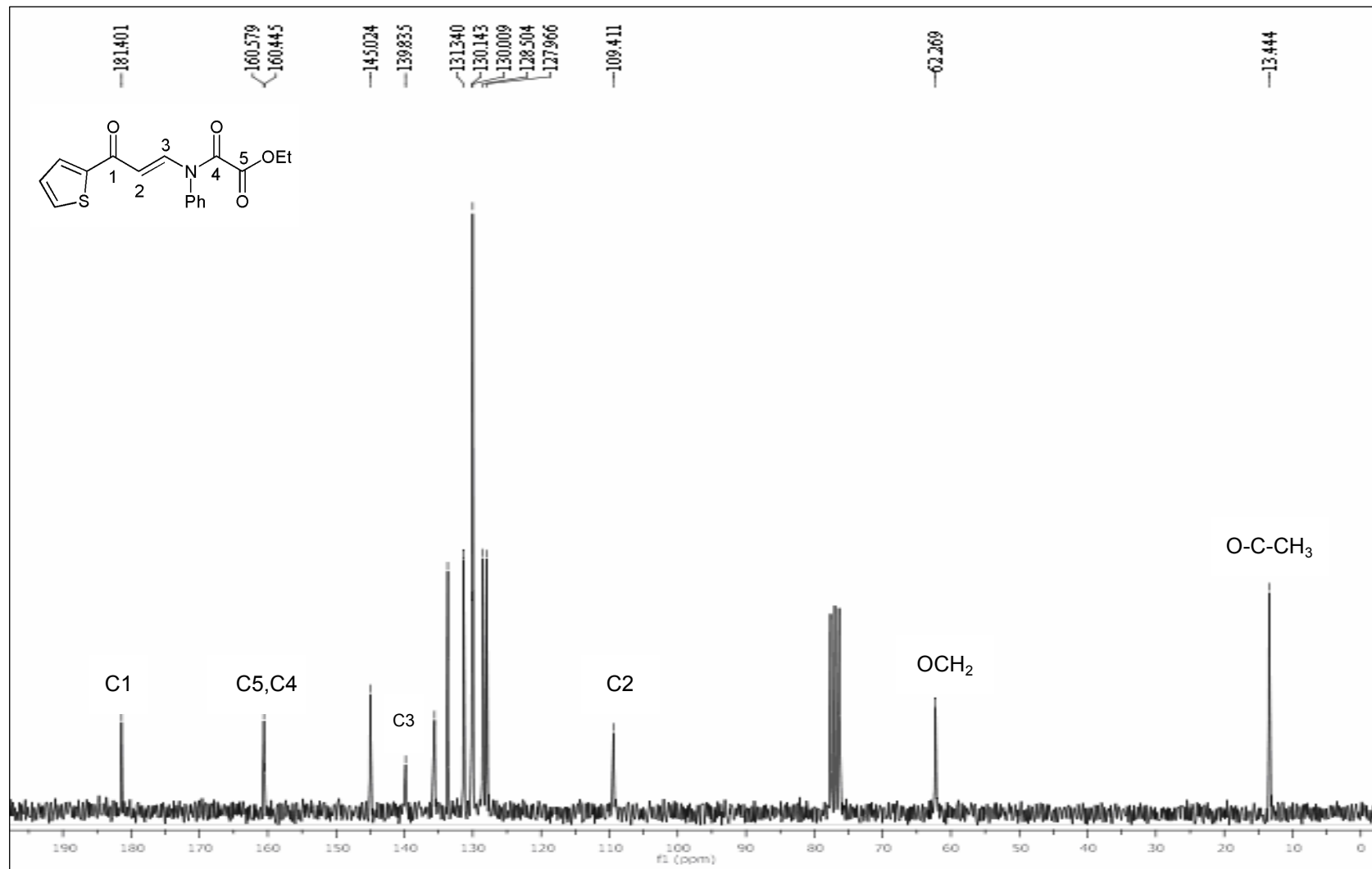


Figura 51. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (7h) em CDCl₃.

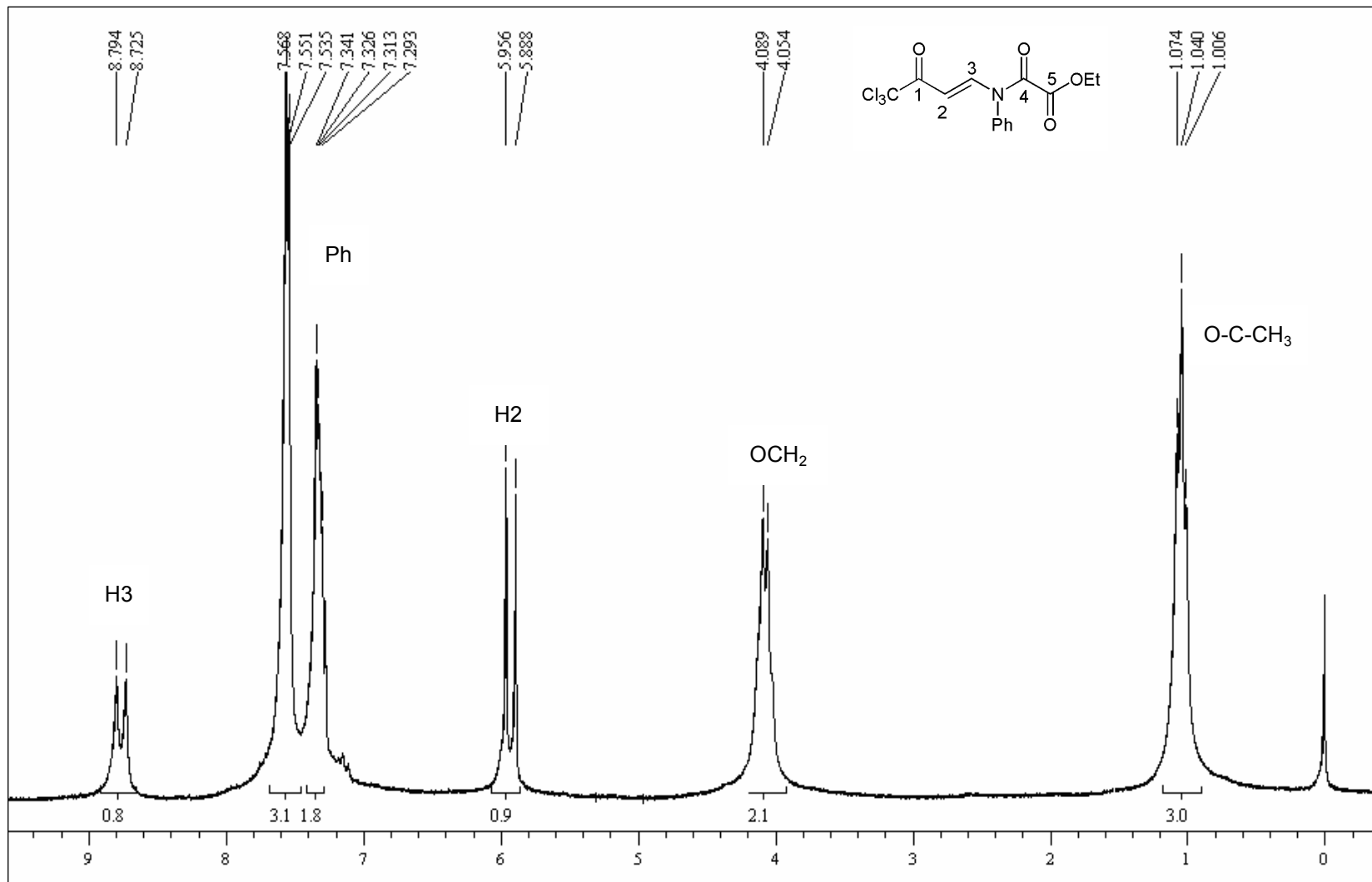


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-1,1,1-tricloro-N-etilalil-N-fenil-3-buten-2-ona (7j) em CDCl_3 .

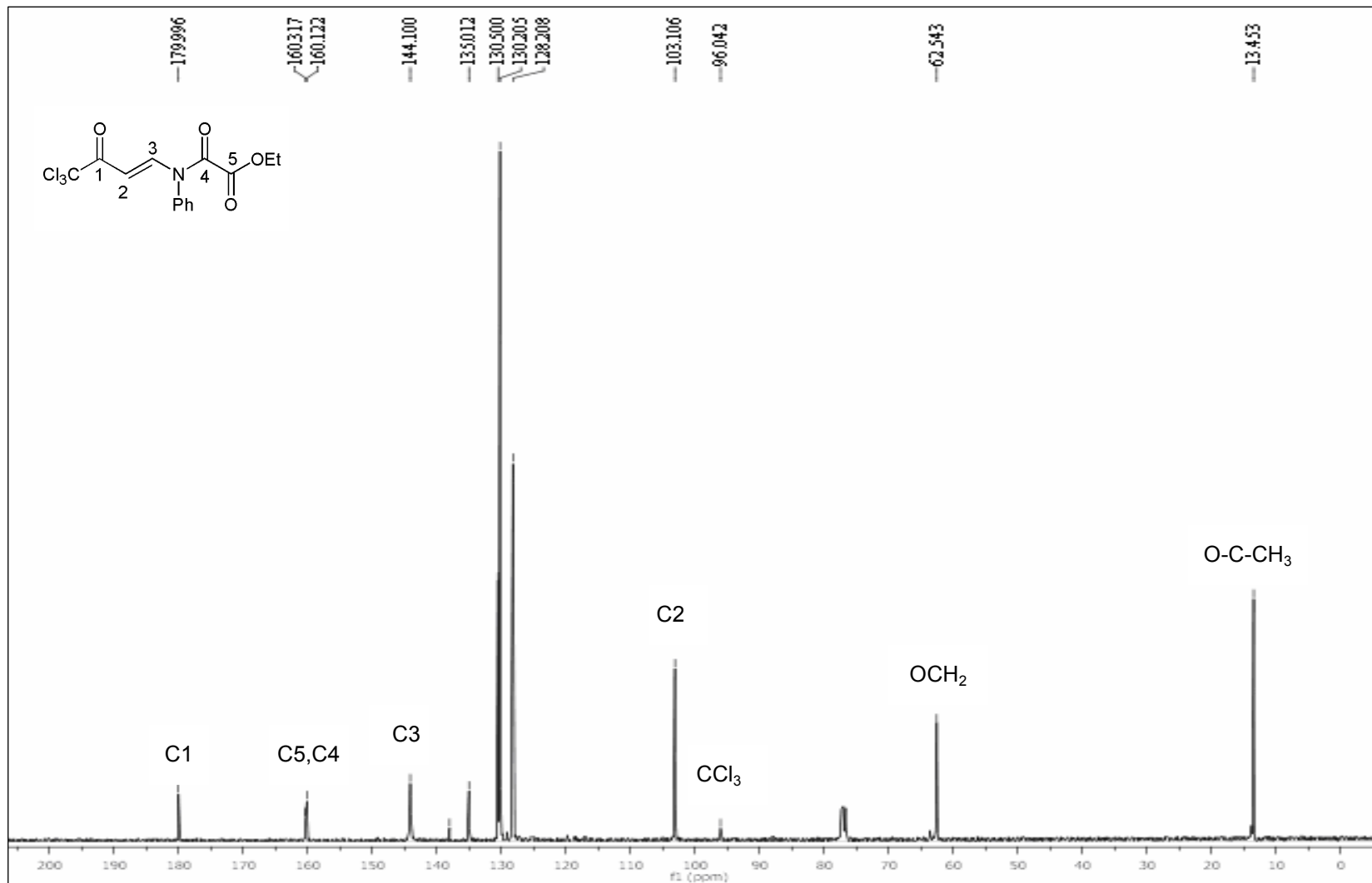


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-tricloro-N-etiloxalil-N-fenil-3-buten-2-ona (7j) em CDCl_3 .

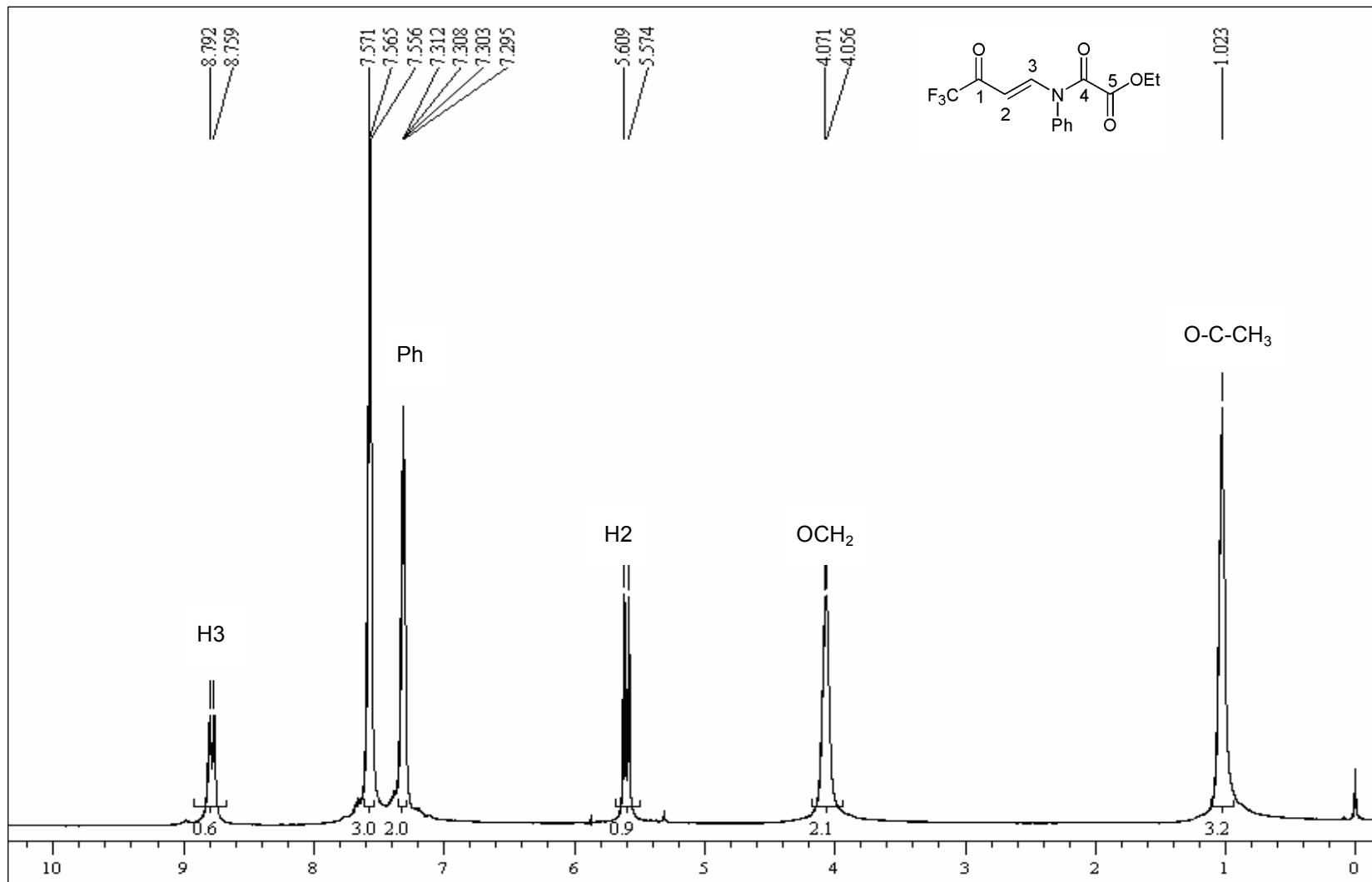


Figura 54. Espectro de RMN de ¹H do 4-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (7k) em CDCl₃.

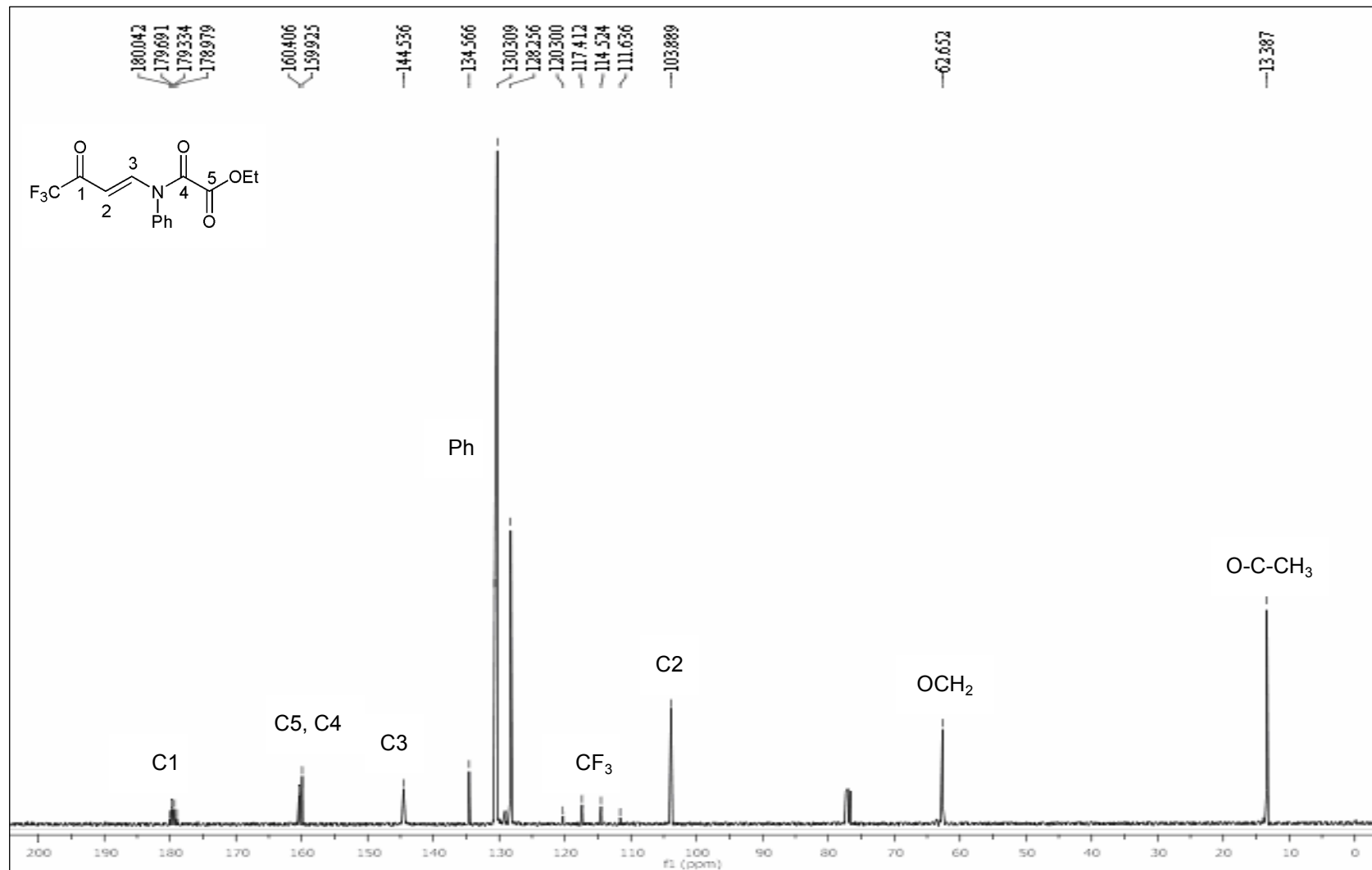


Figura 55. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Amino-N-etiloxalil-N-fenil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (7k) em CDCl₃.

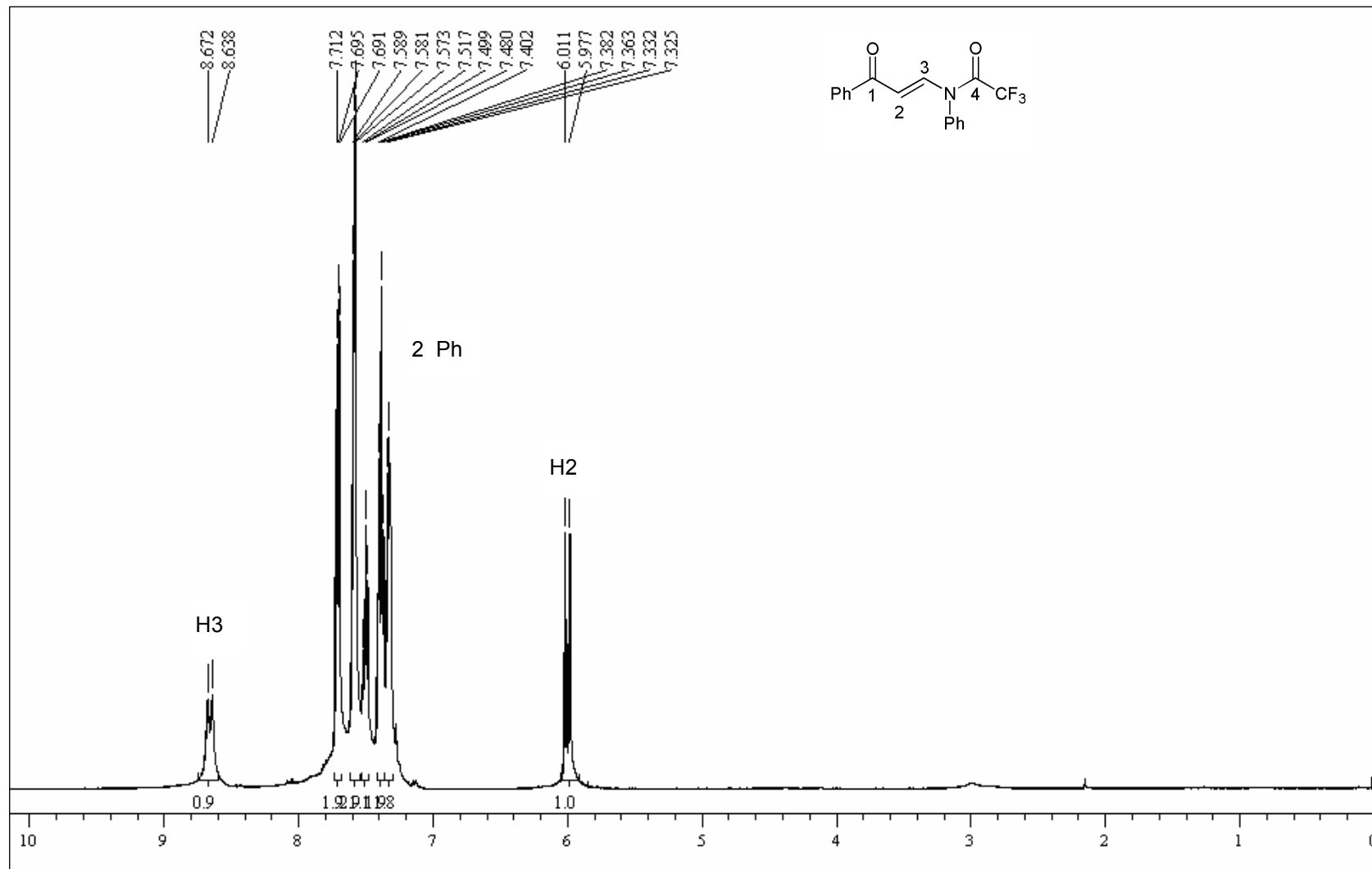


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H do 3-Amino-N-fenil-1-fenil-N-trifluoroacetil-2-propen-1-ona (8a) em CDCl₃.

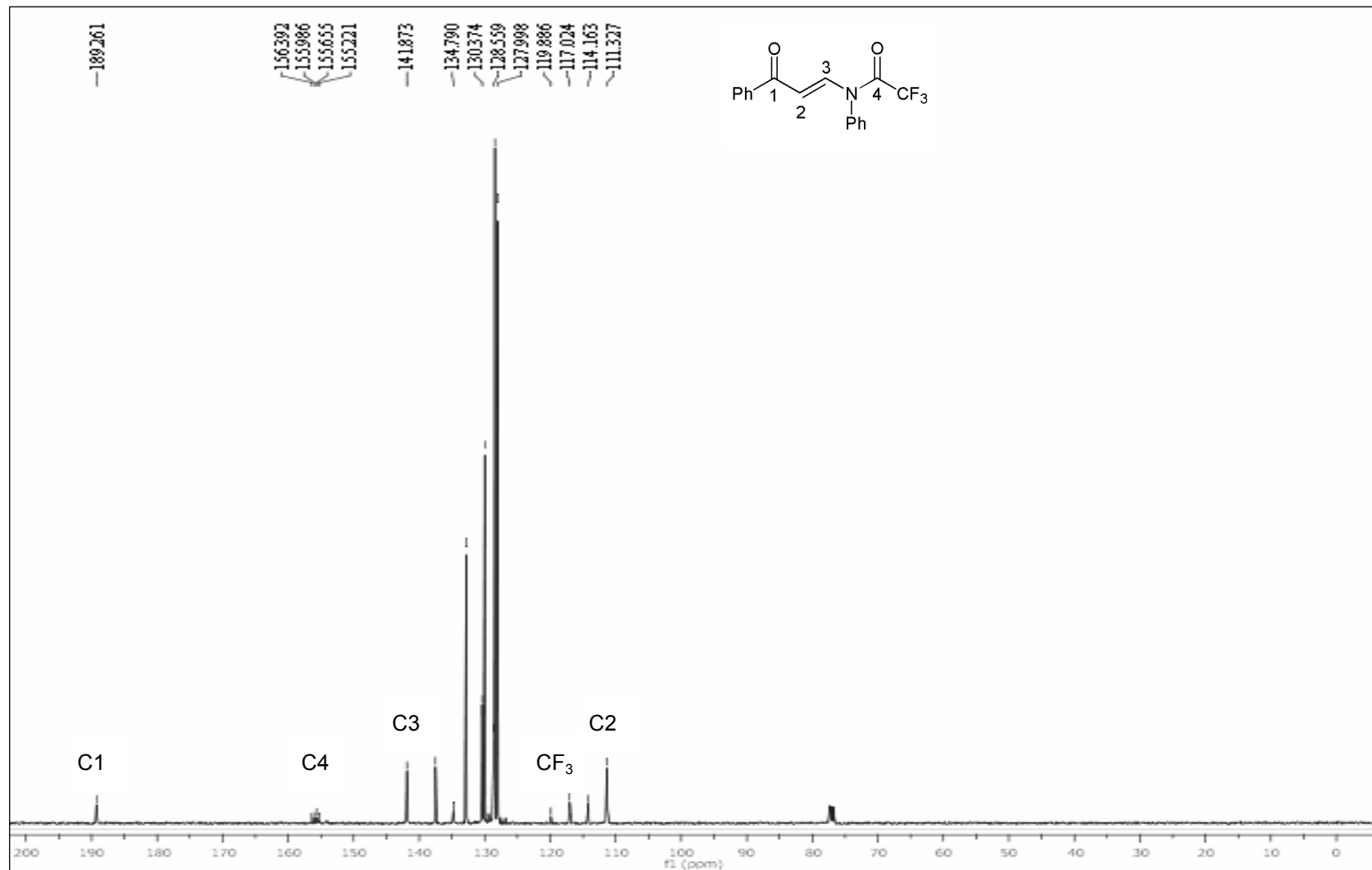


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Amino-N-fenil-1-fenil-N-trifluoroacetil-2-propen-1-ona (8a) em CDCl₃.

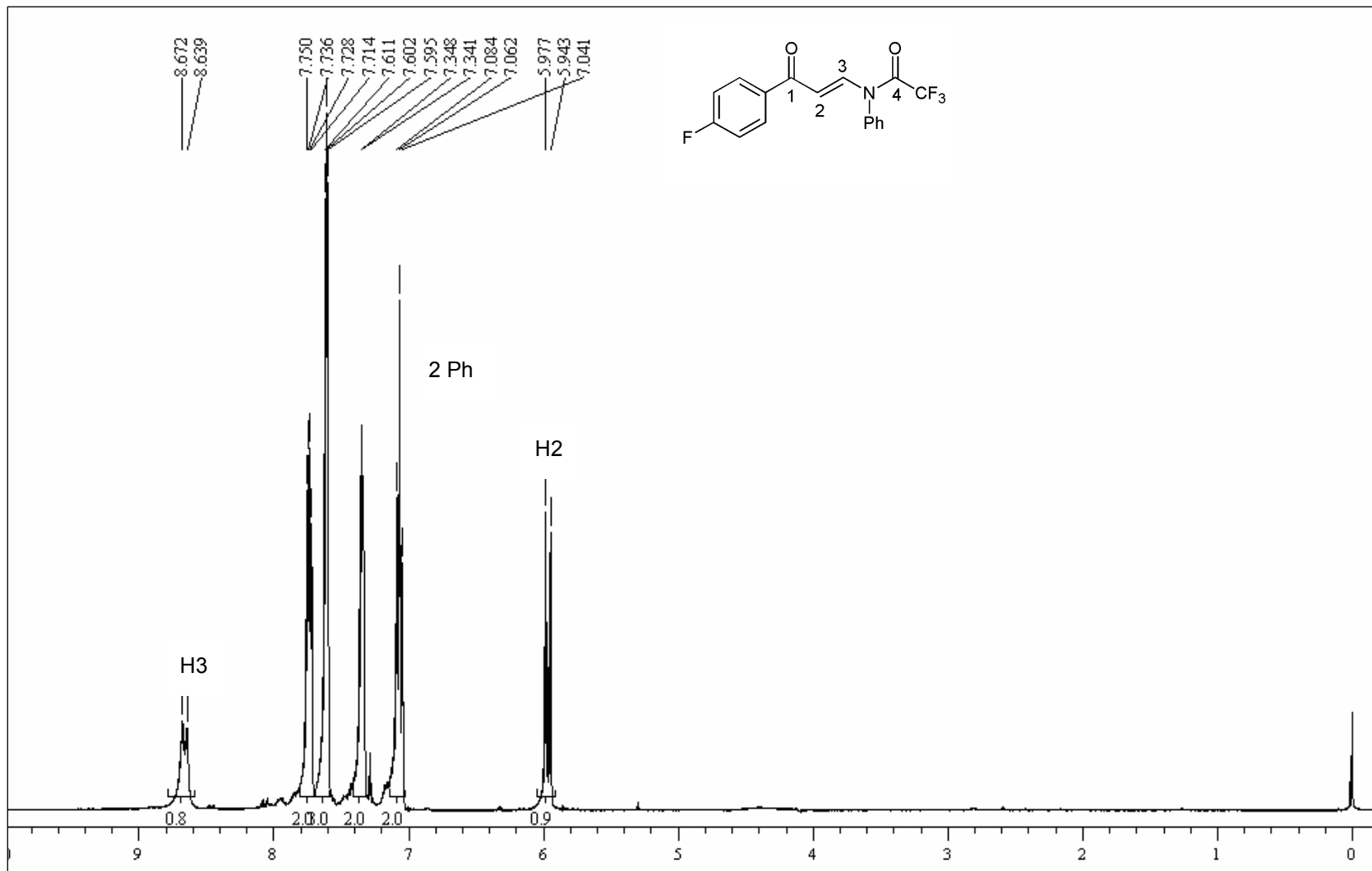


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H do 3-Amino-N-fenil-N-trifluoroacetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (8f) em CDCl₃.

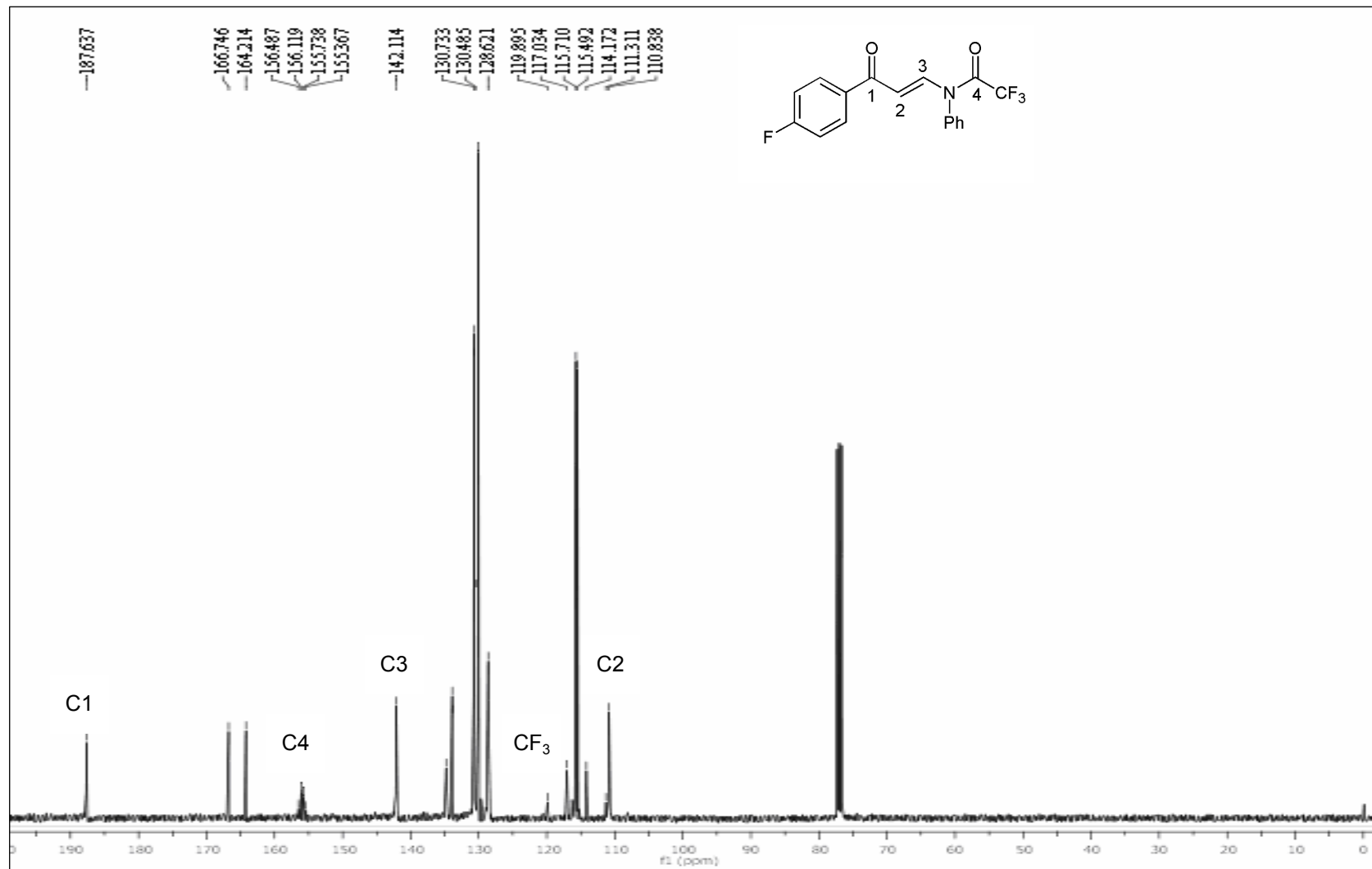


Figura 59. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Amino-N-fenil-N-trifluoroacetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (**8f**) em CDCl₃.

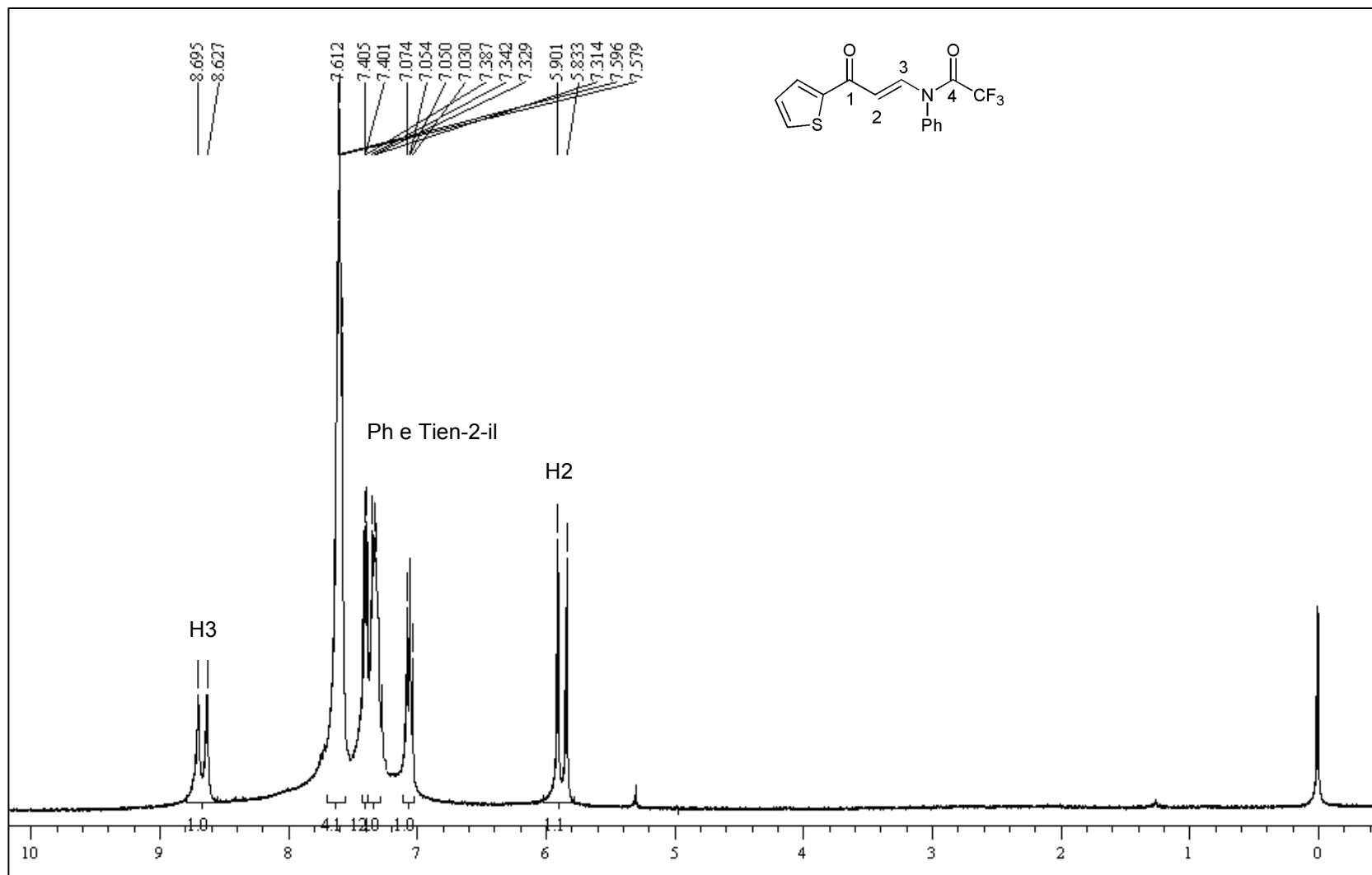


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H do 3-Amino-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (**8h**) em CDCl_3 .

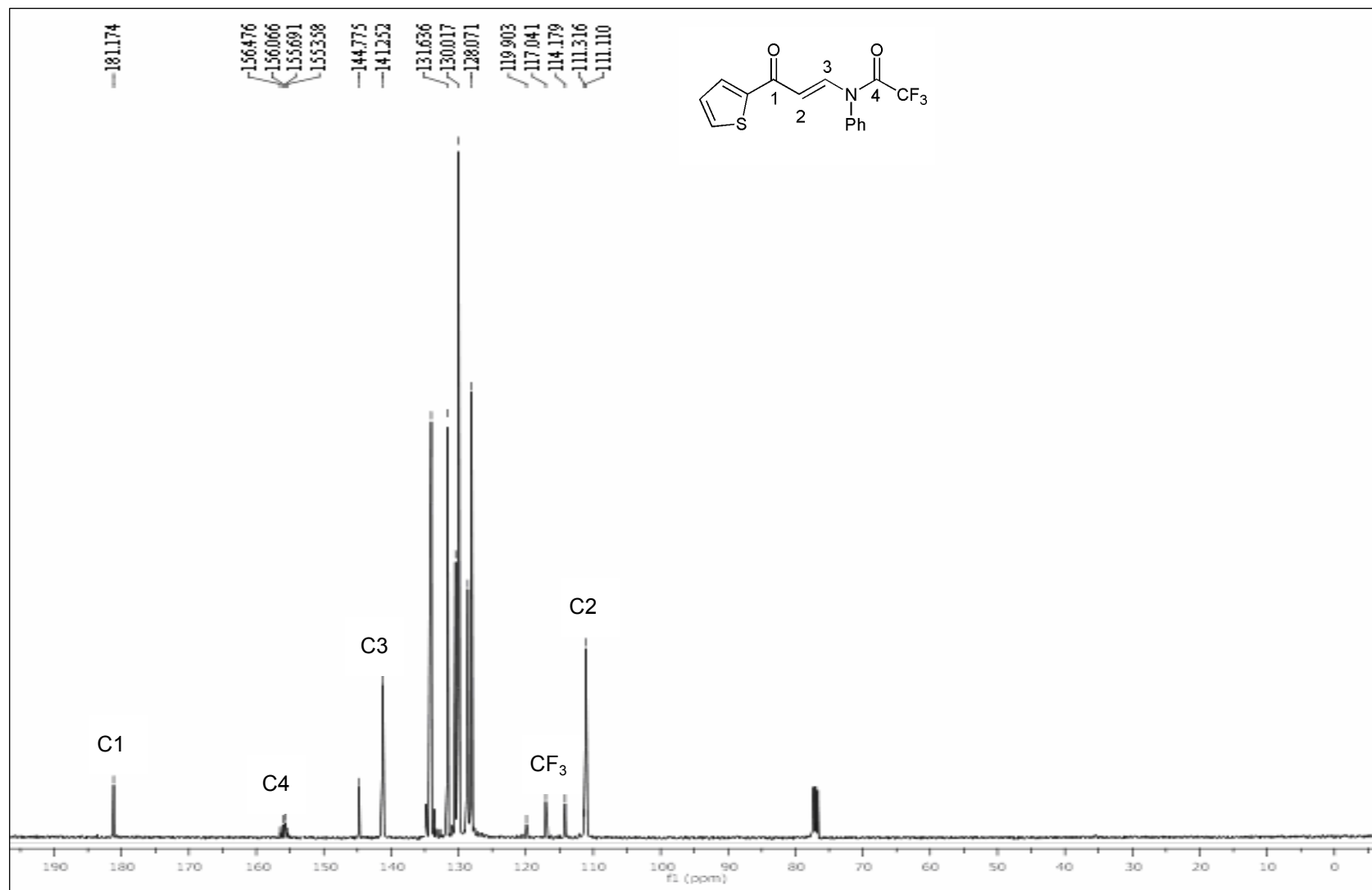


Figura 61. Espectro de RMN de ¹³C do 3-Amino-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (**8h**) em CDCl₃.

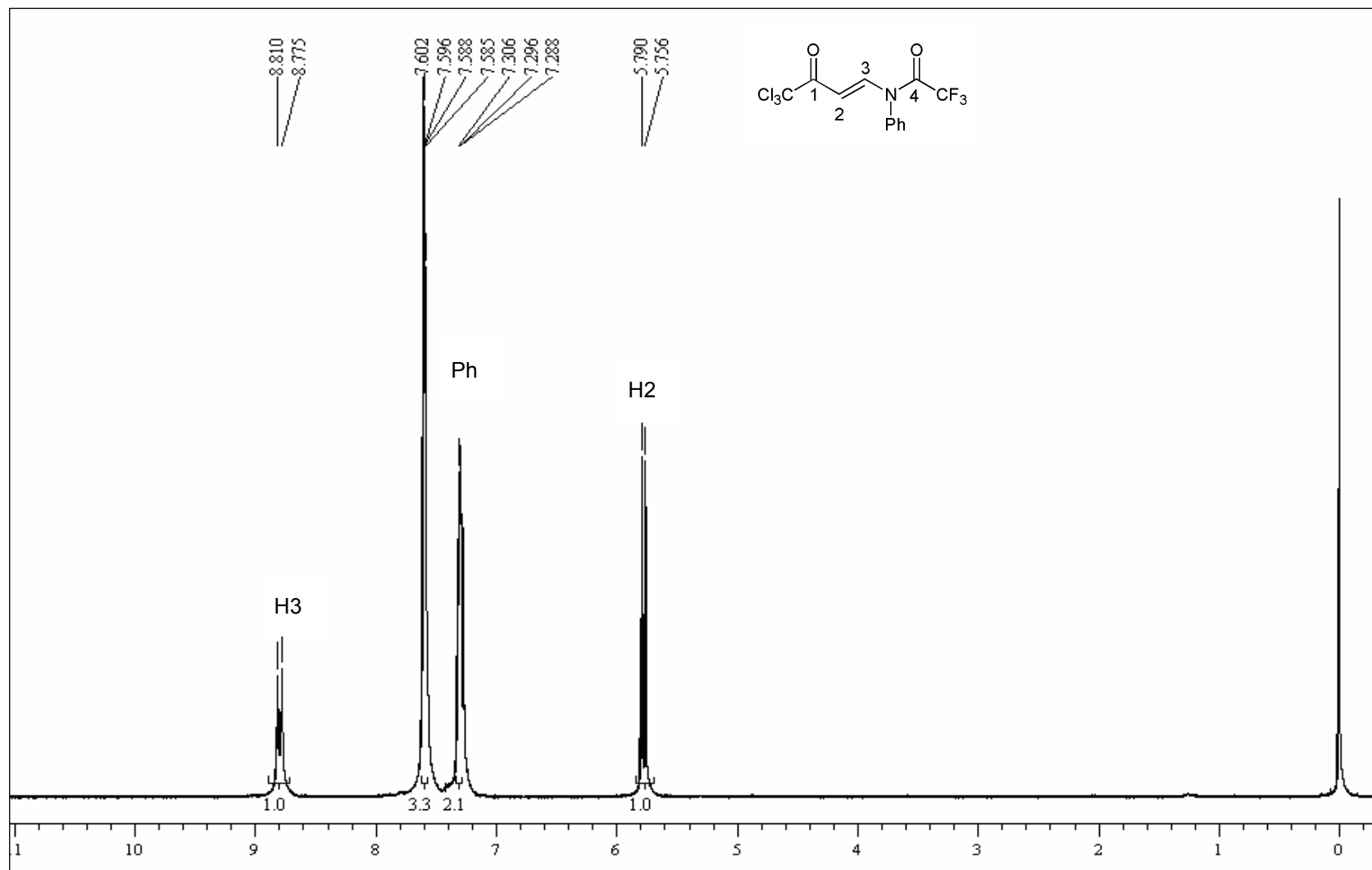


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-1,1,1-tricloro-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-3-buten-2-ona (**8j**) em CDCl_3 .

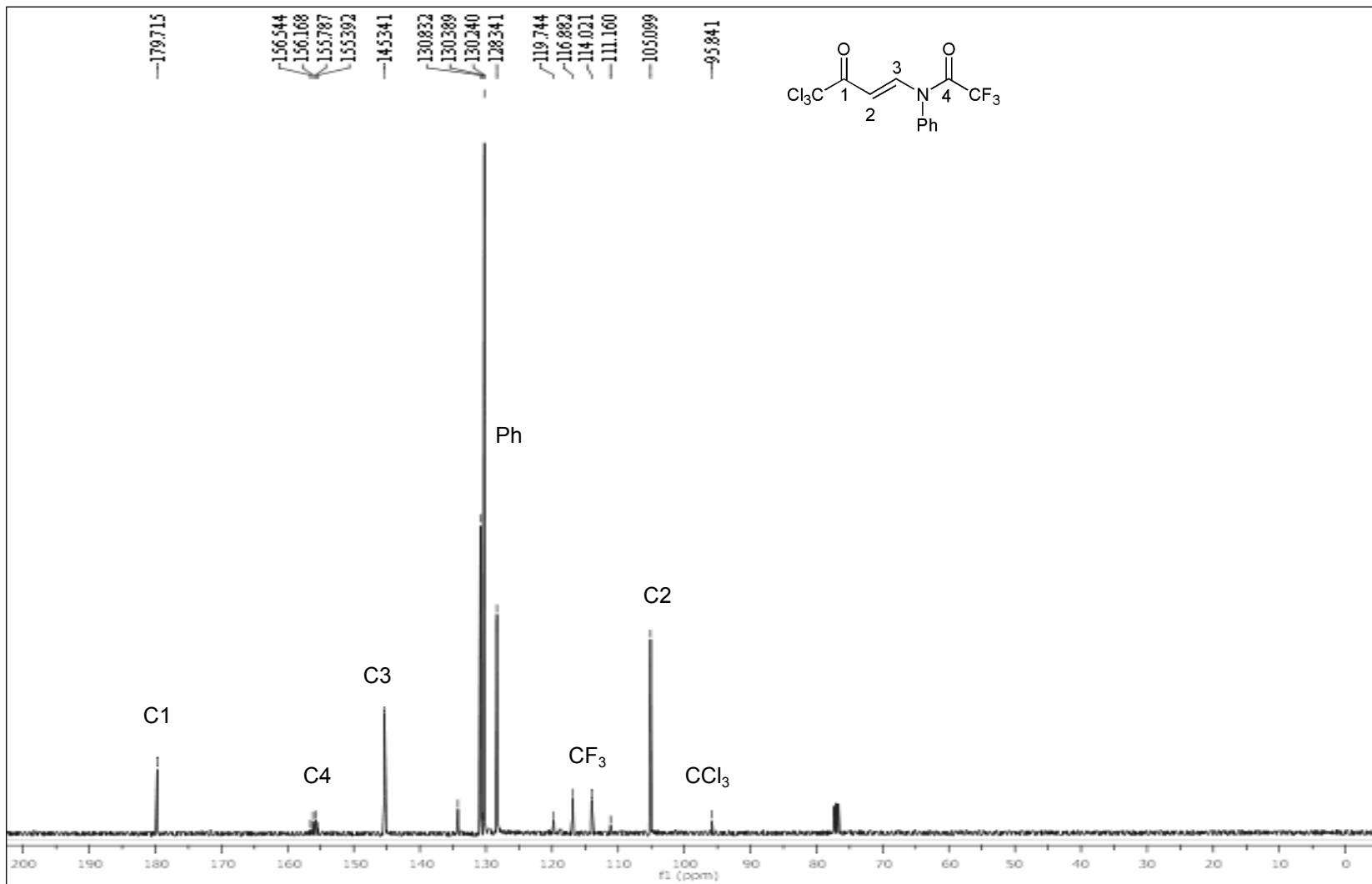


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-tricloro-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-3-buten-2-ona (**8j**) em CDCl_3 .

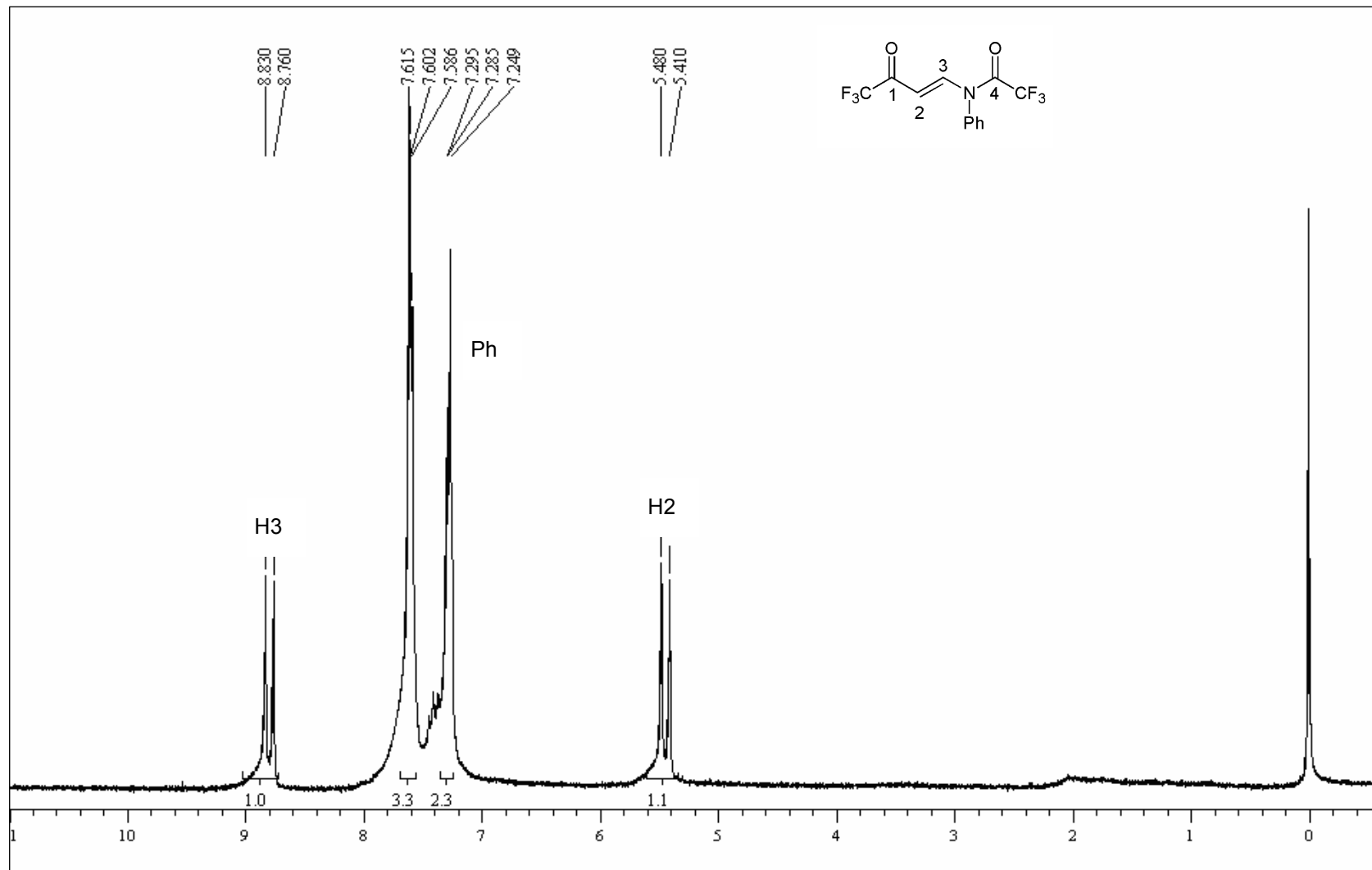


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-*N*-fenil-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoroacetil-3-buten-2-ona (**8k**) em CDCl_3 .

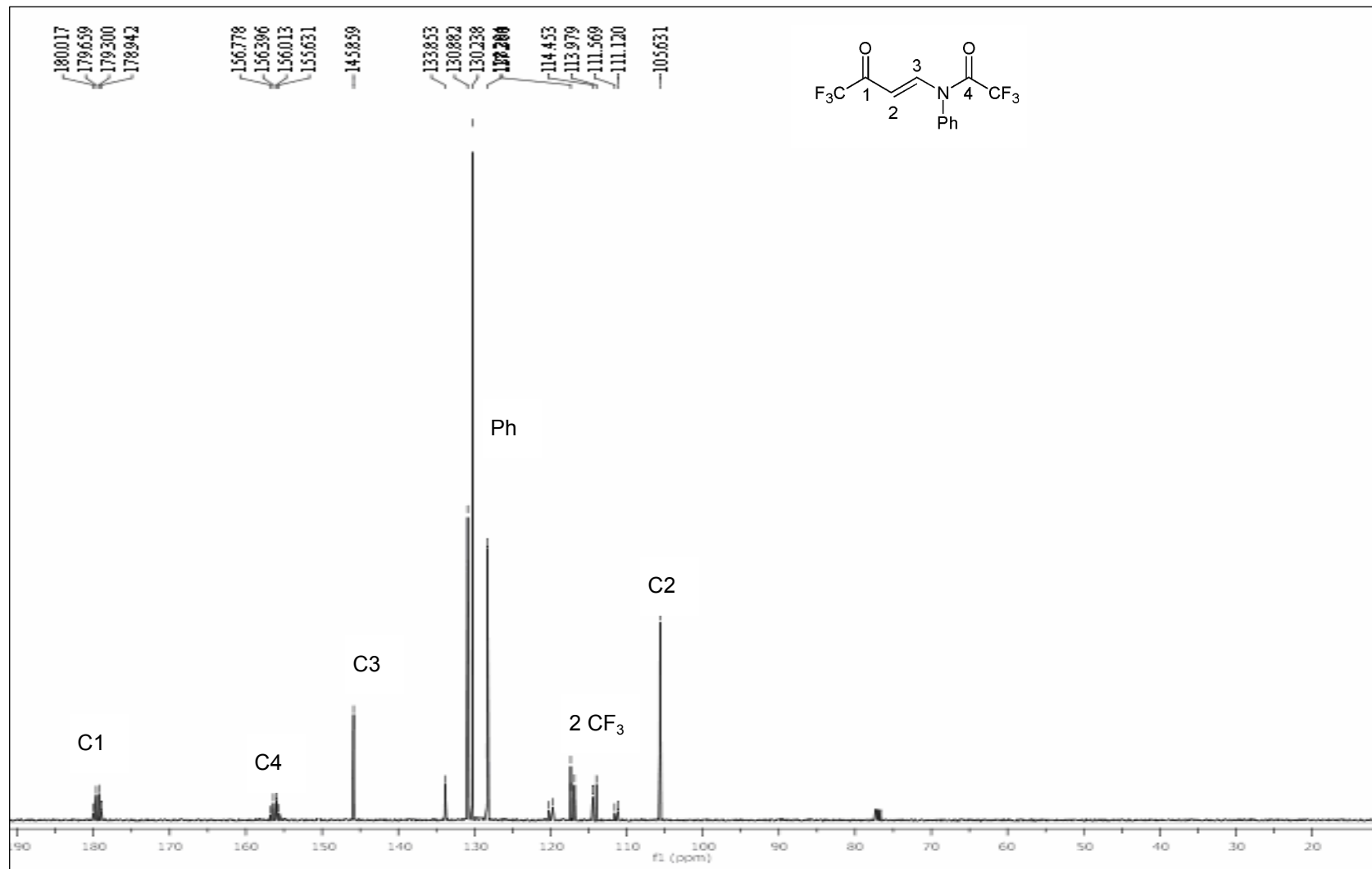


Figura 65. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Amino-N-fenil-1,1,1-trifluor-N-trifluoroacetil-3-buten-2-ona (8k) em CDCl₃.

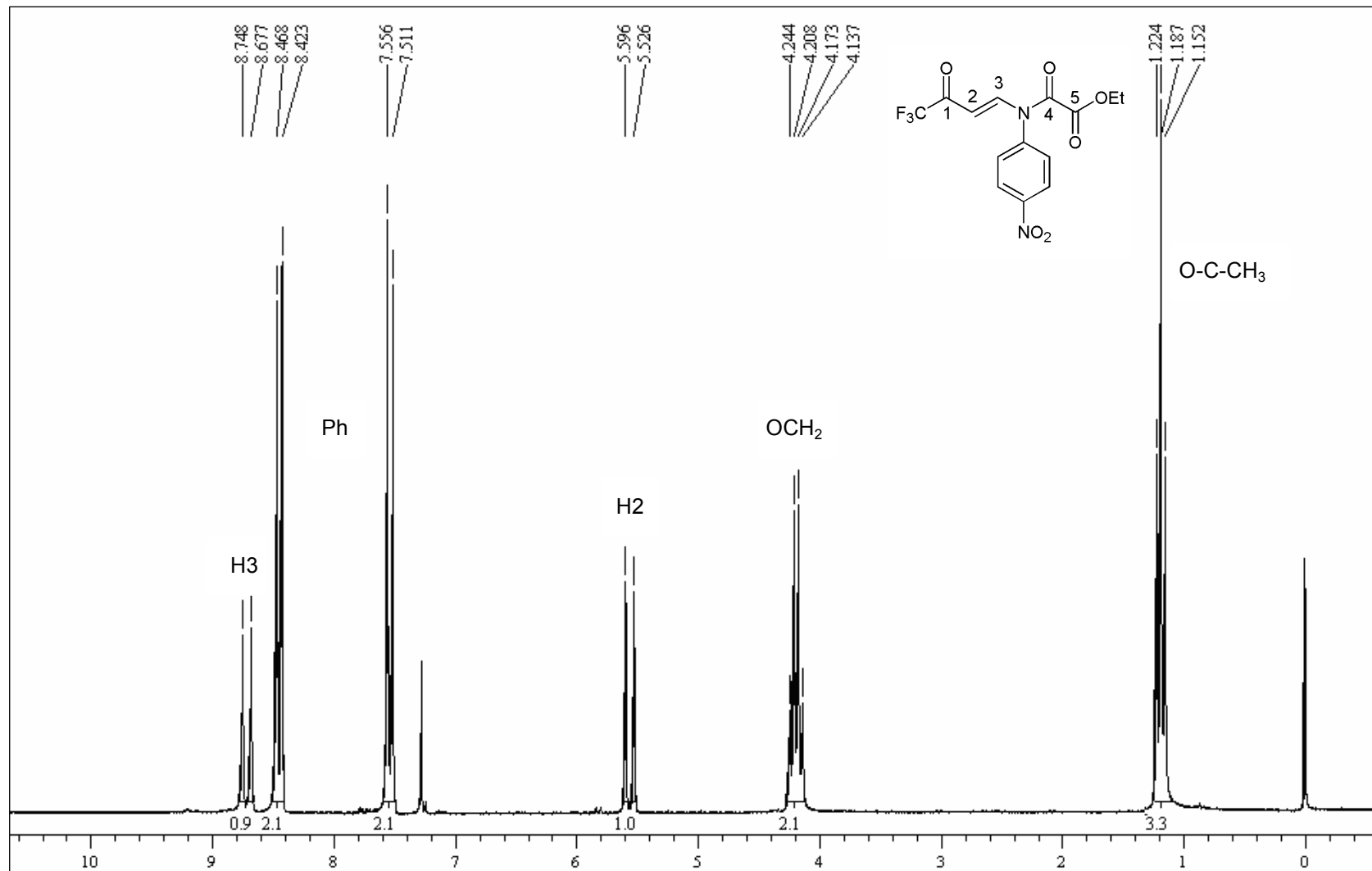


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-*N*-etiloxalil-1,1,1-trifluor-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**9k**) em CDCl_3 .

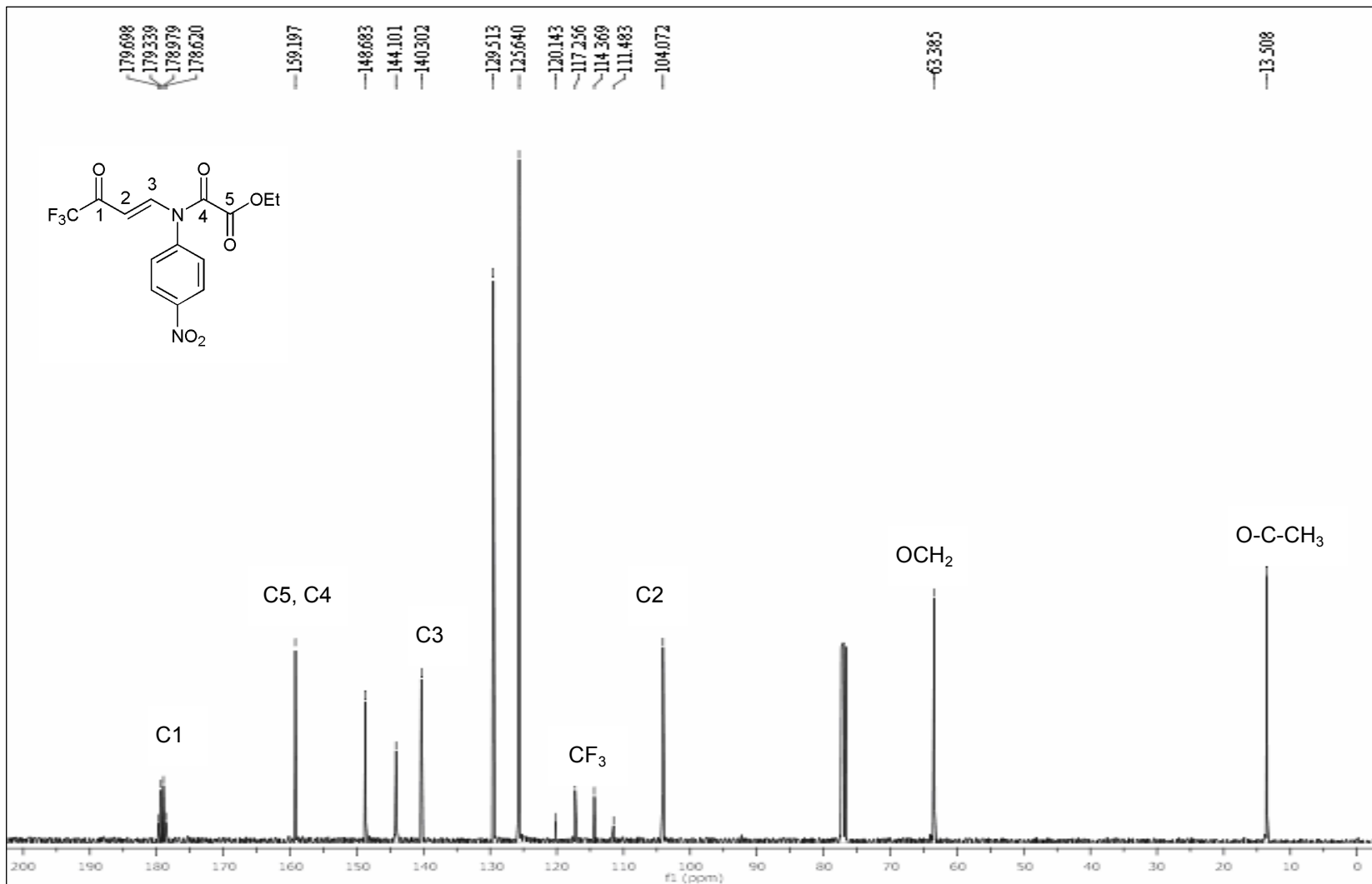


Figura 67. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Amino-*N*-etiloxalil-1,1,1-trifluor-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**9k**) em CDCl₃.

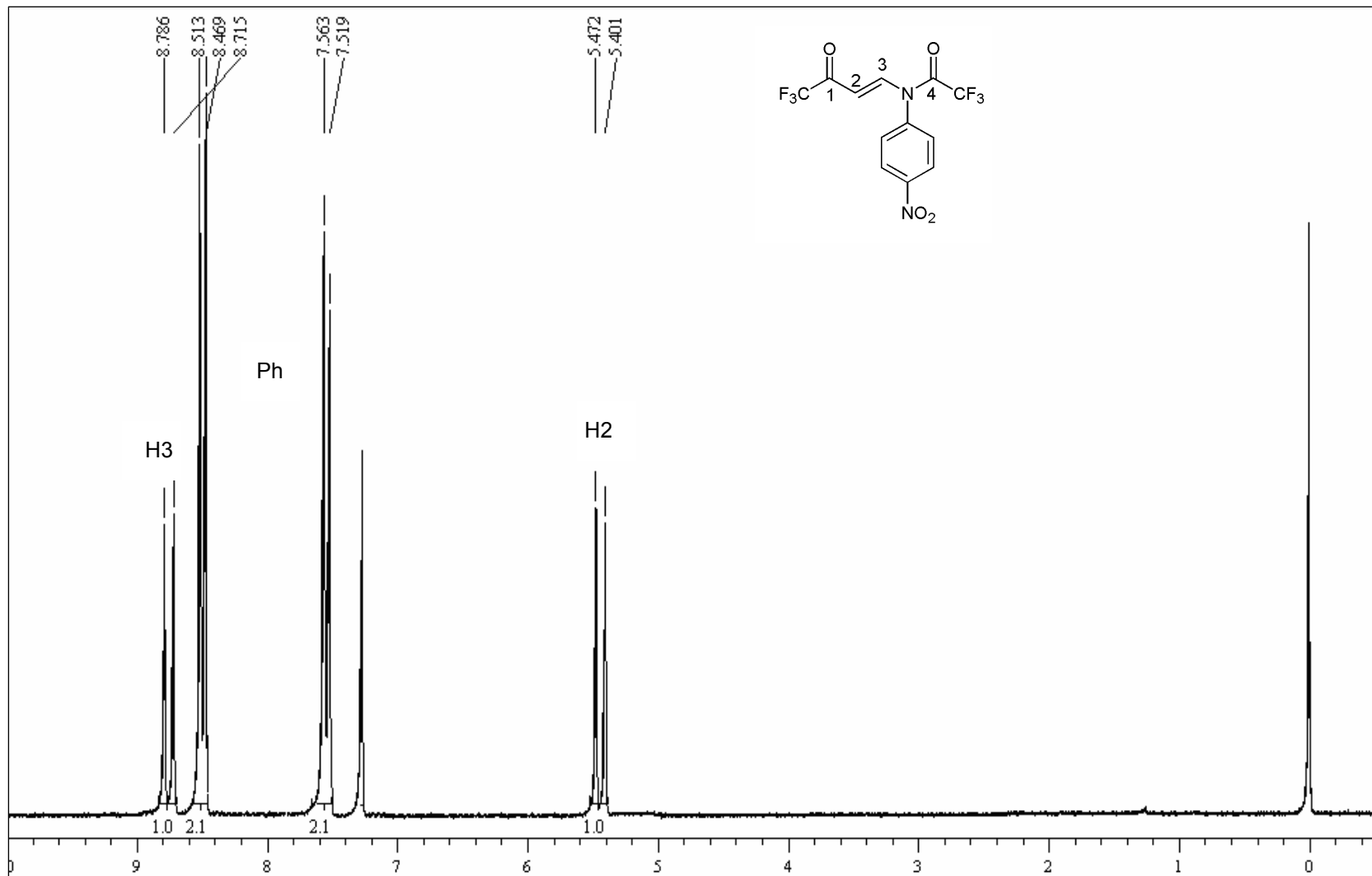


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H do 4-Amino-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoroacetil-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**10k**) em CDCl₃.

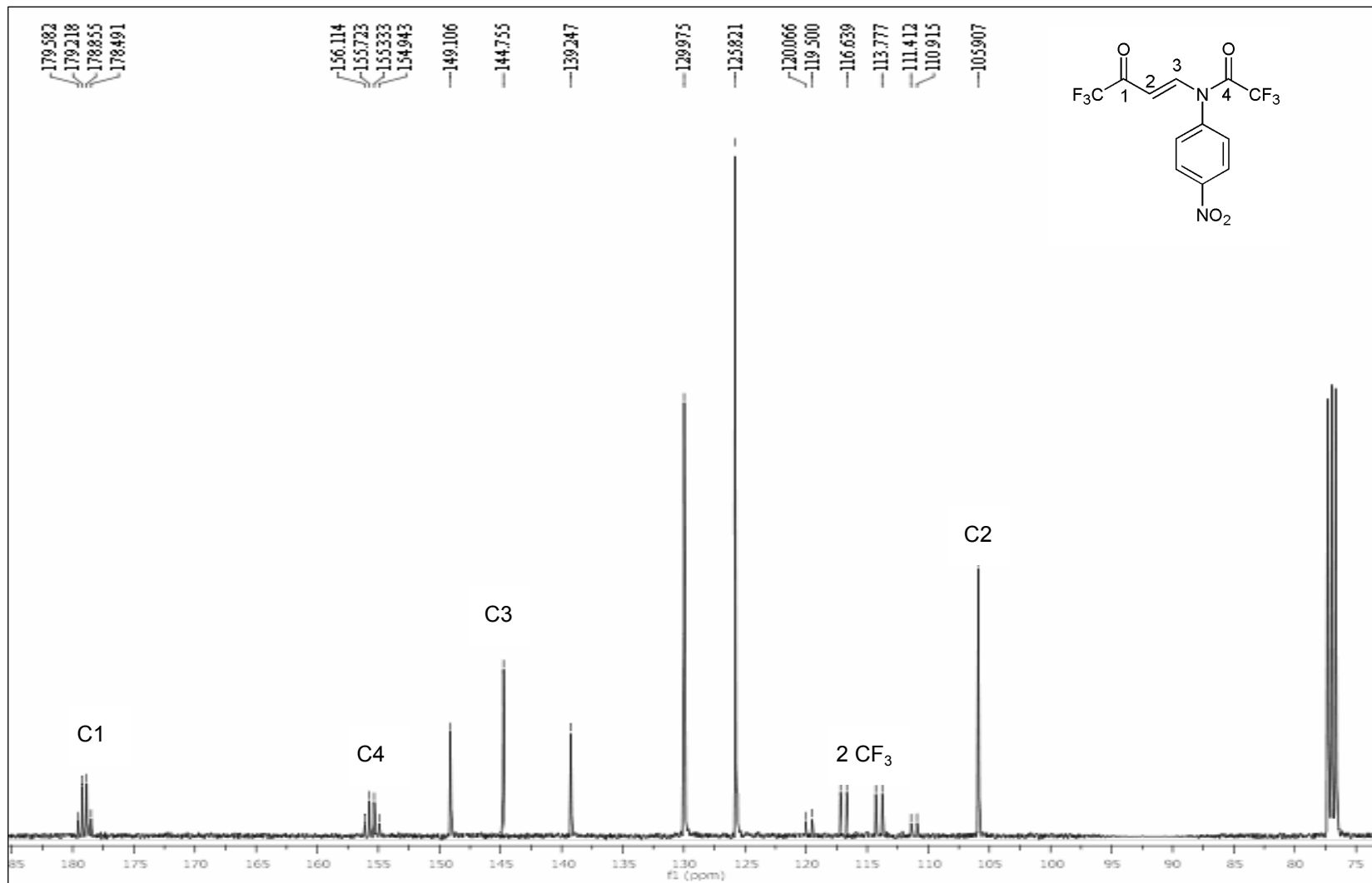


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoroacetyl-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**10k**) em CDCl_3 .

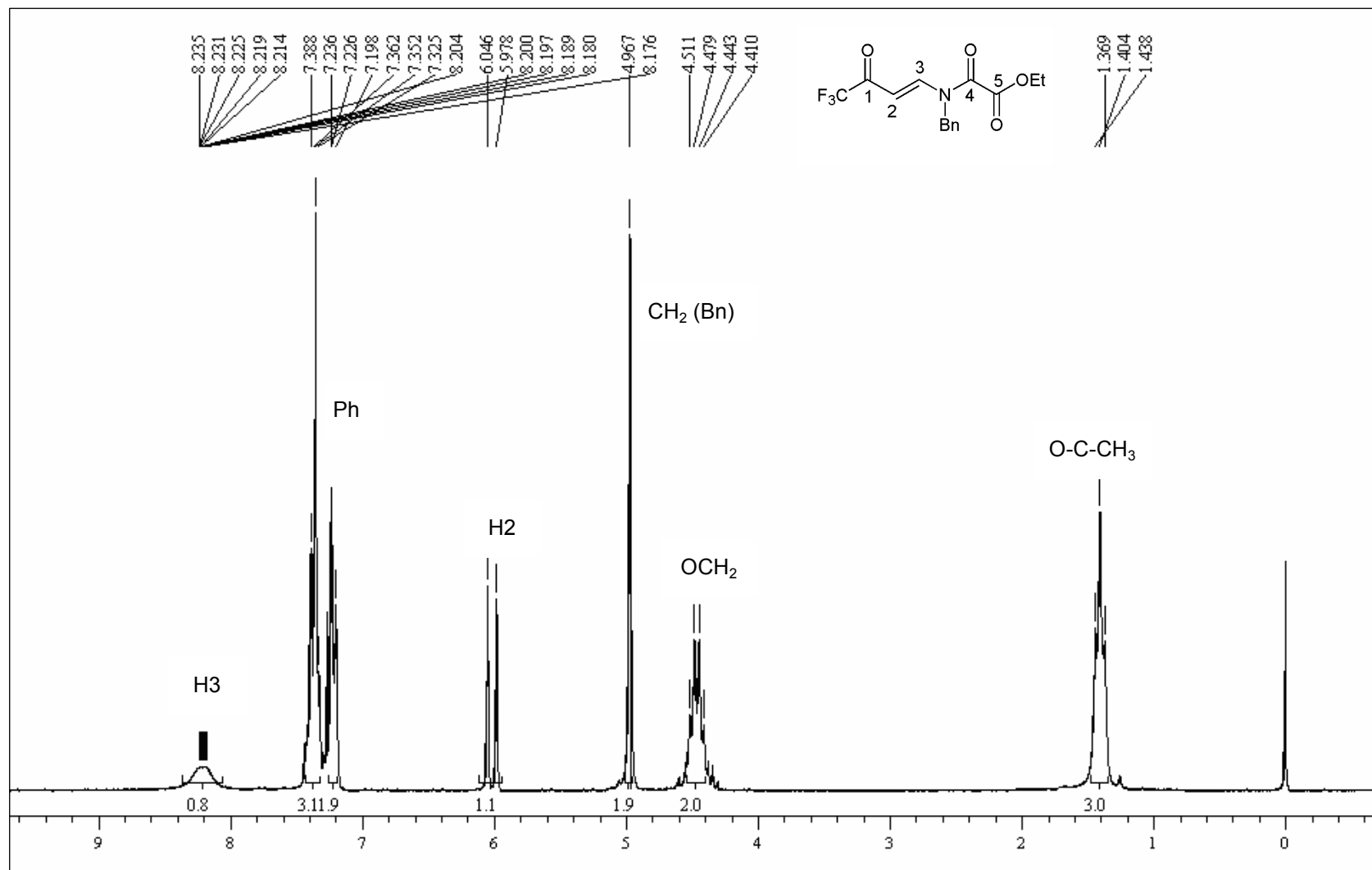


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H do 4-Amino-*N*-benzil-*N*-etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11k) em CDCl_3 .

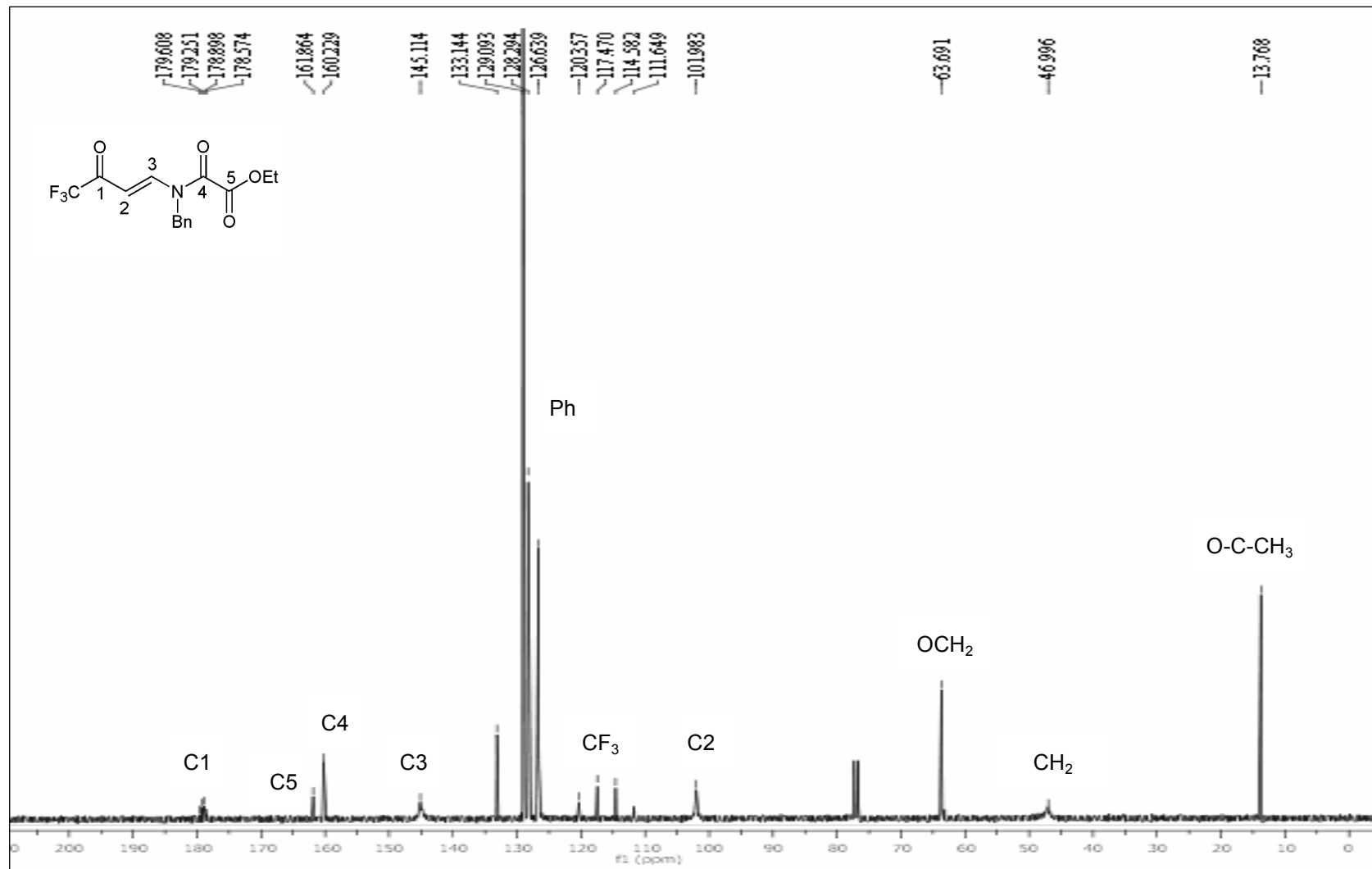


Figura 71. Espectro de RMN de ¹³C do 4-Amino-N-benzil-N-etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11k) em CDCl₃.

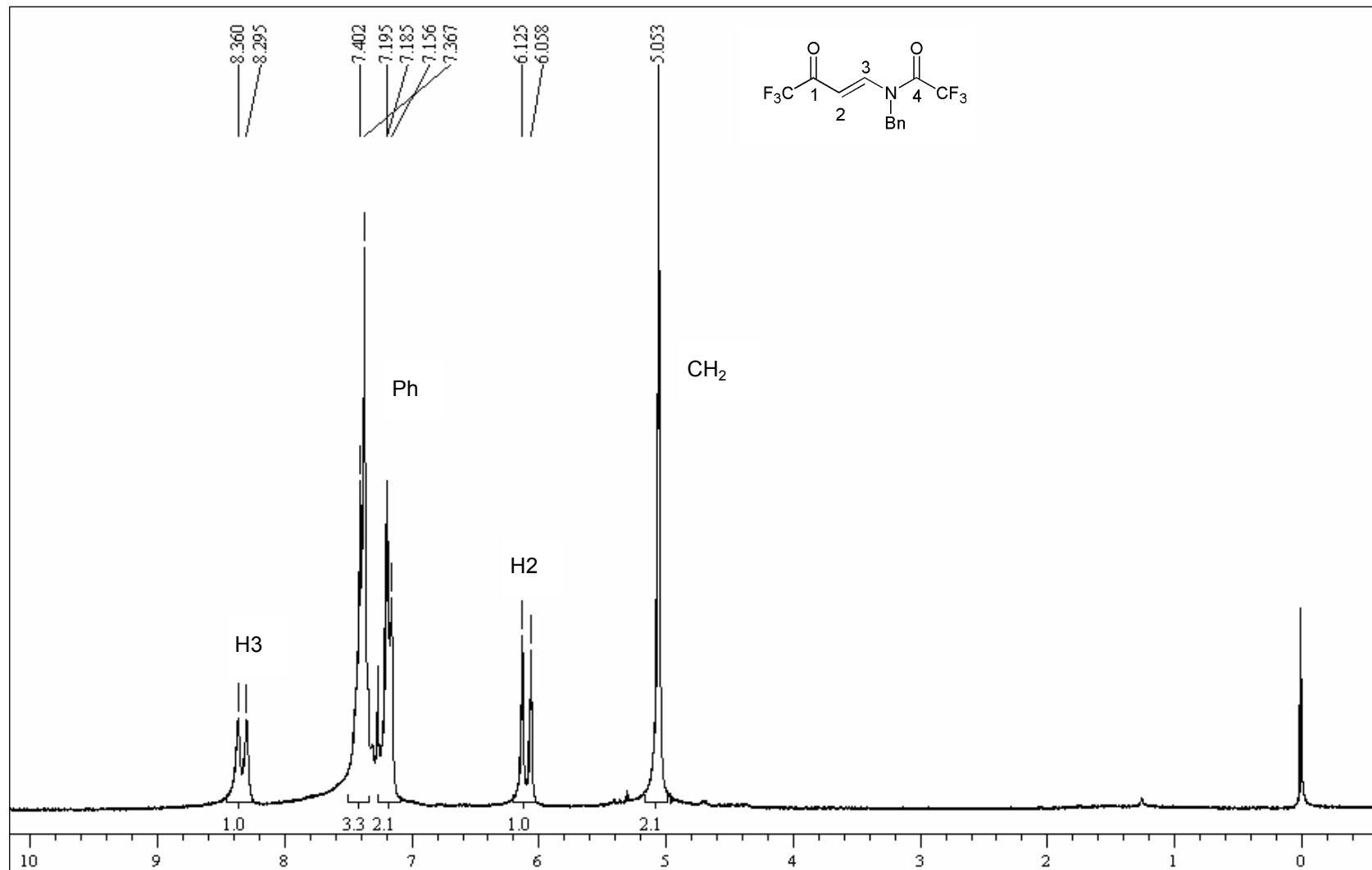


Figura 72. Espectro de RMN de ¹H do 4-Amino-N-benzil-1,1,1-trifluor-N-trifluoracetil-3-buten-2-ona (12k) em CDCl₃.

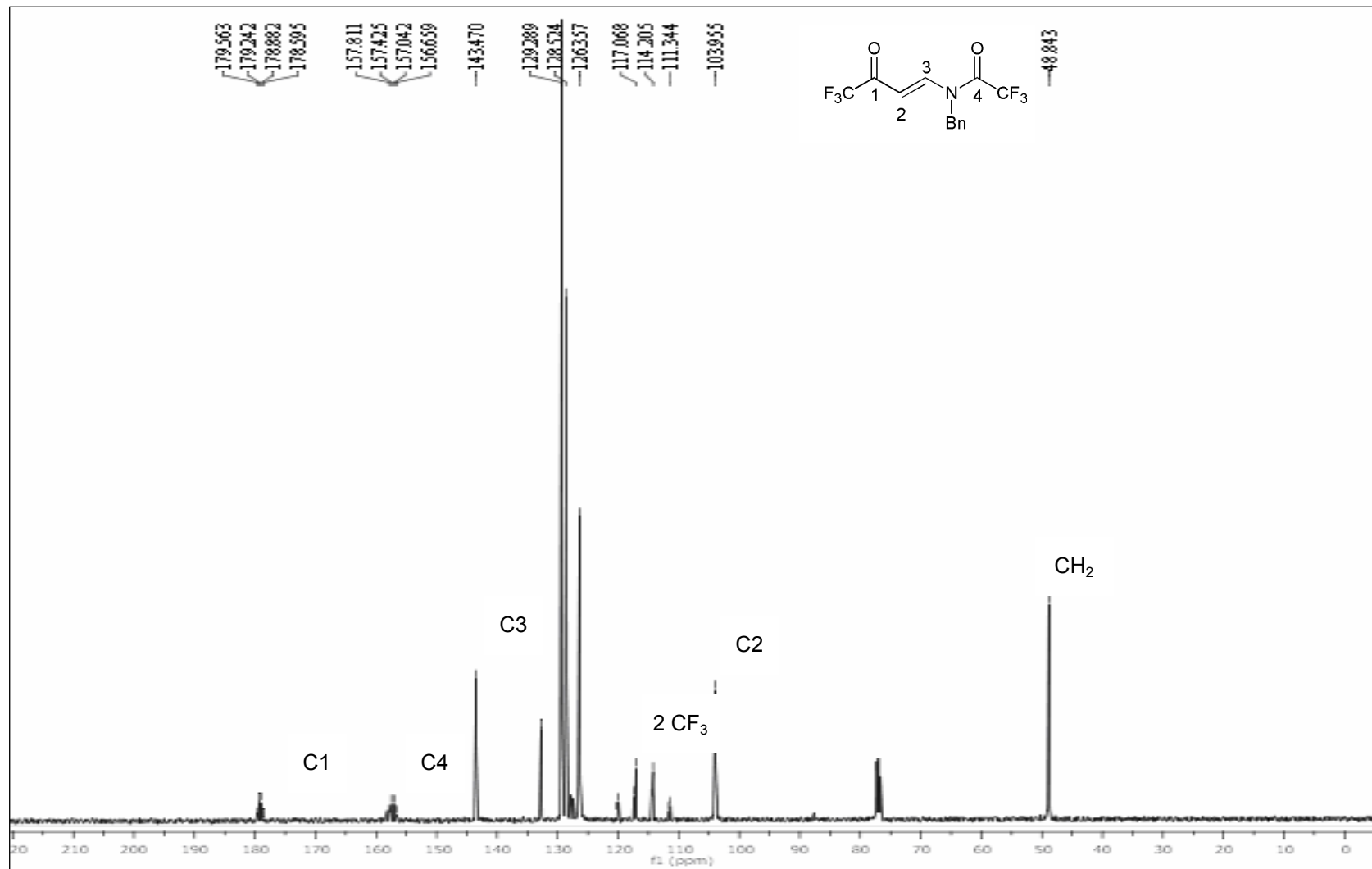


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-Amino-*N*-benzil-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoracetil-3-buten-2-ona (**12k**) em CDCl_3 .

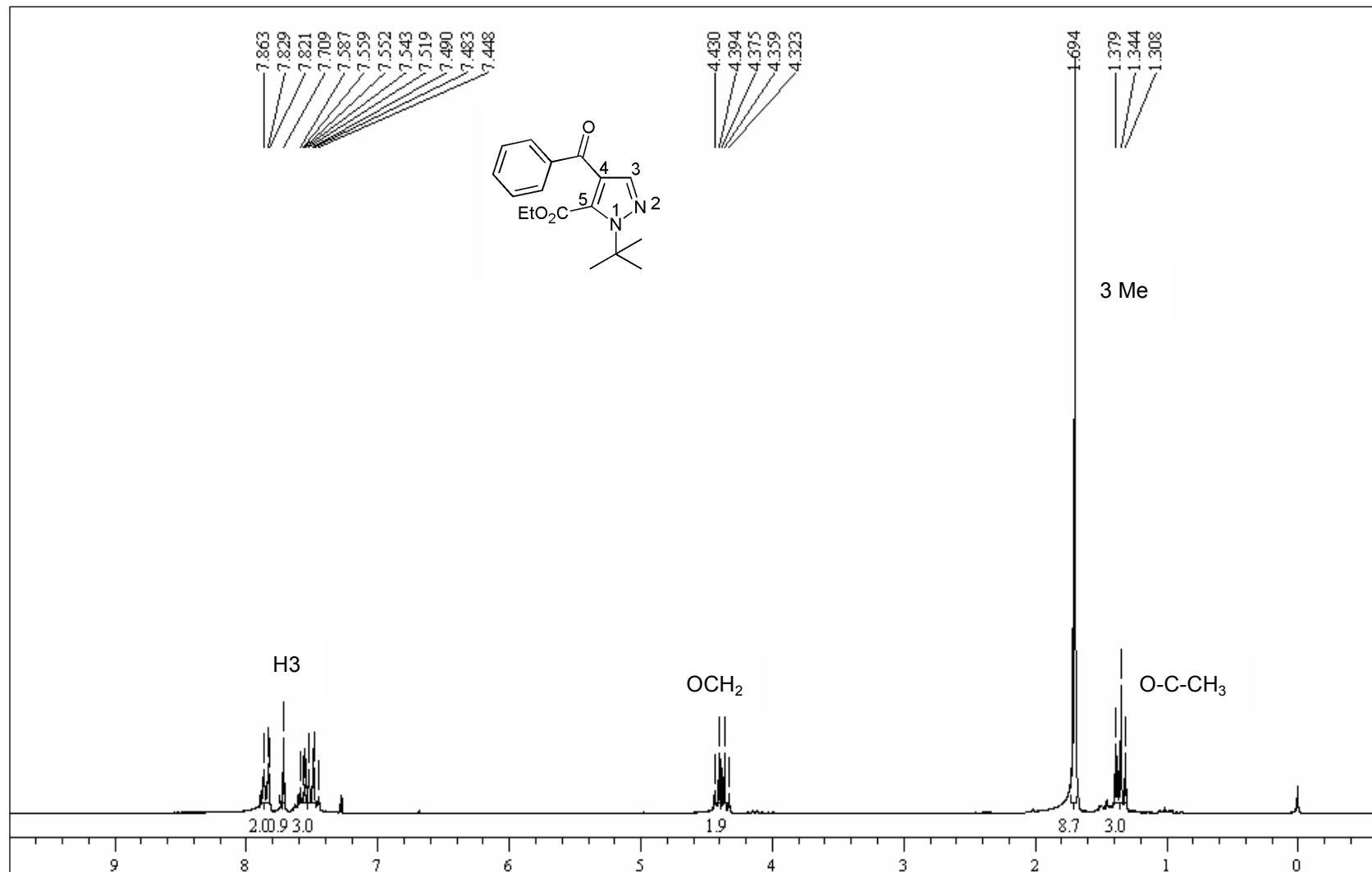


Figura 74. Espectro de RMN de ¹H do 4-benzoil-5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (13a) em CDCl₃.

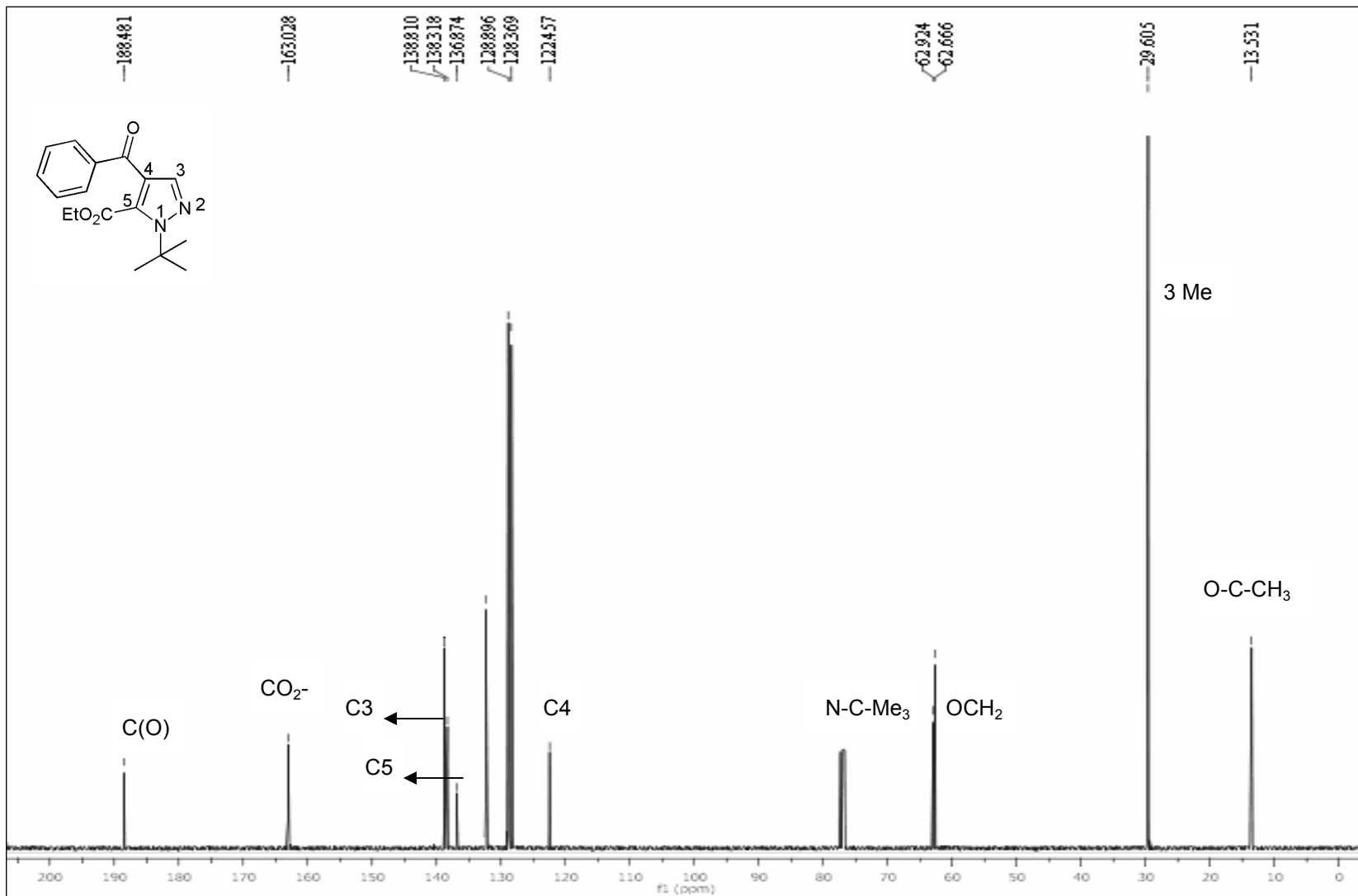


Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-benzil-5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13a**) em CDCl_3 .

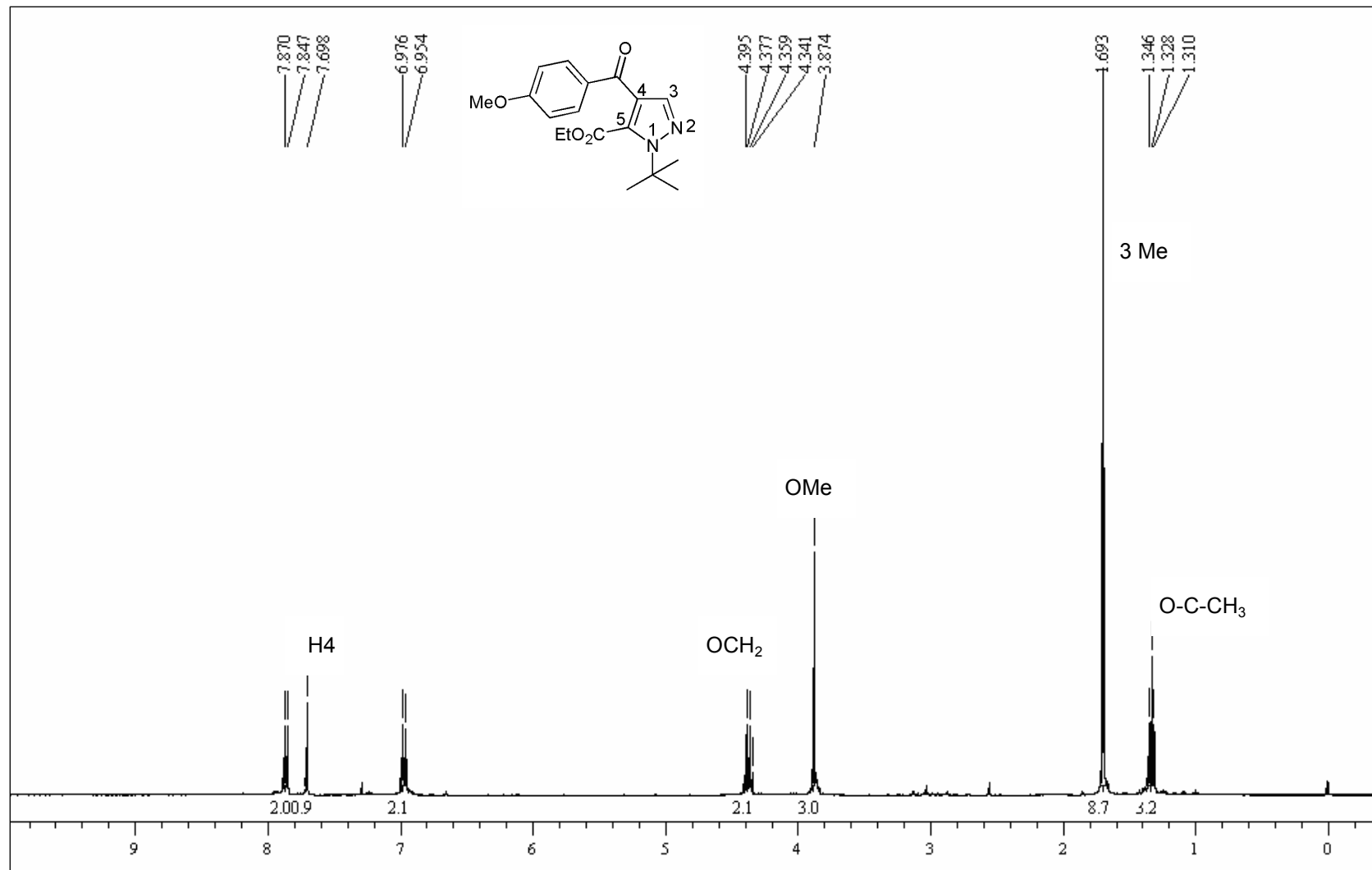


Figura 76. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (**13c**) em CDCl₃.

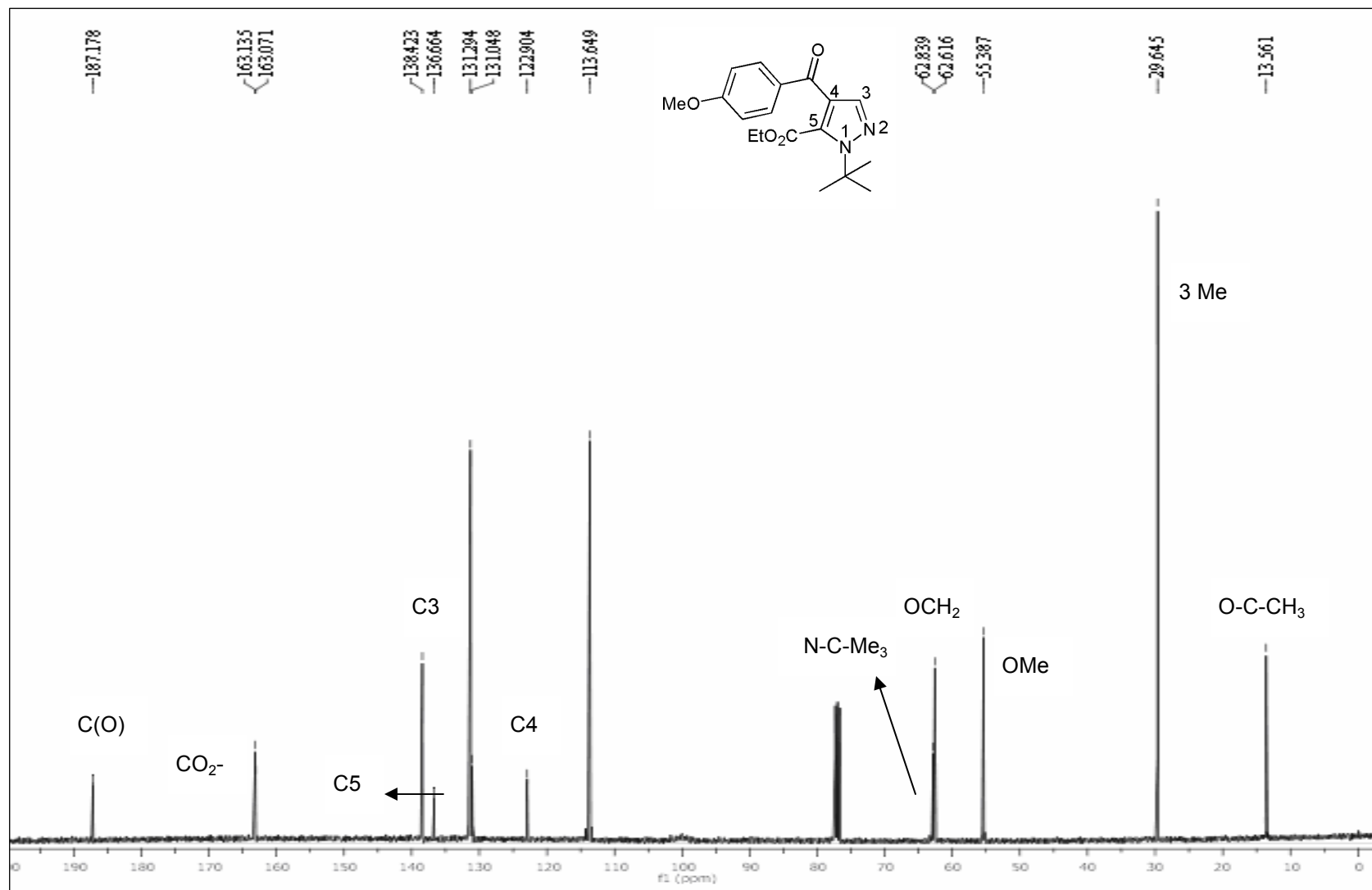


Figura 77. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (13c) em CDCl₃.

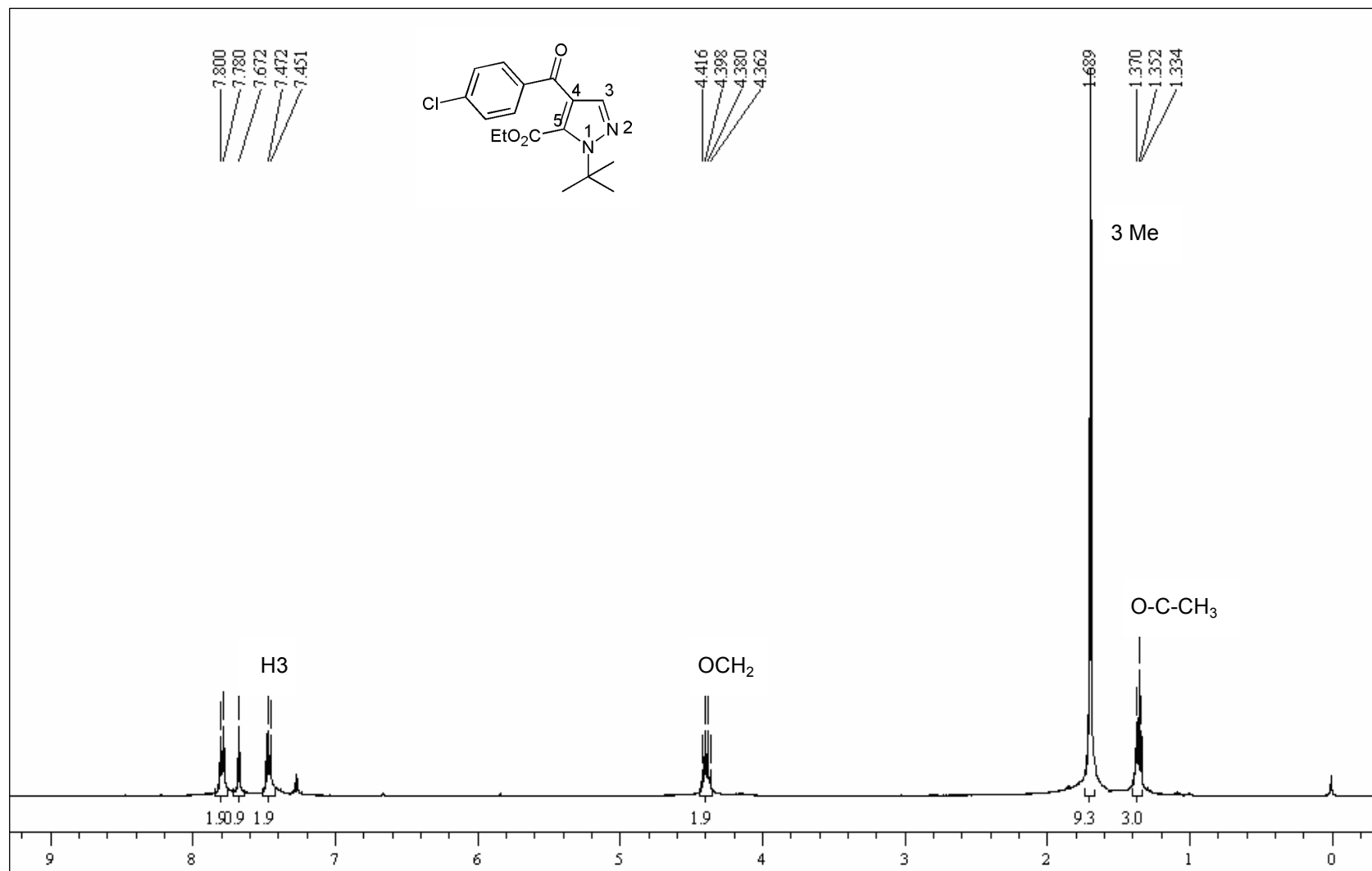


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13e**) em CDCl_3 .

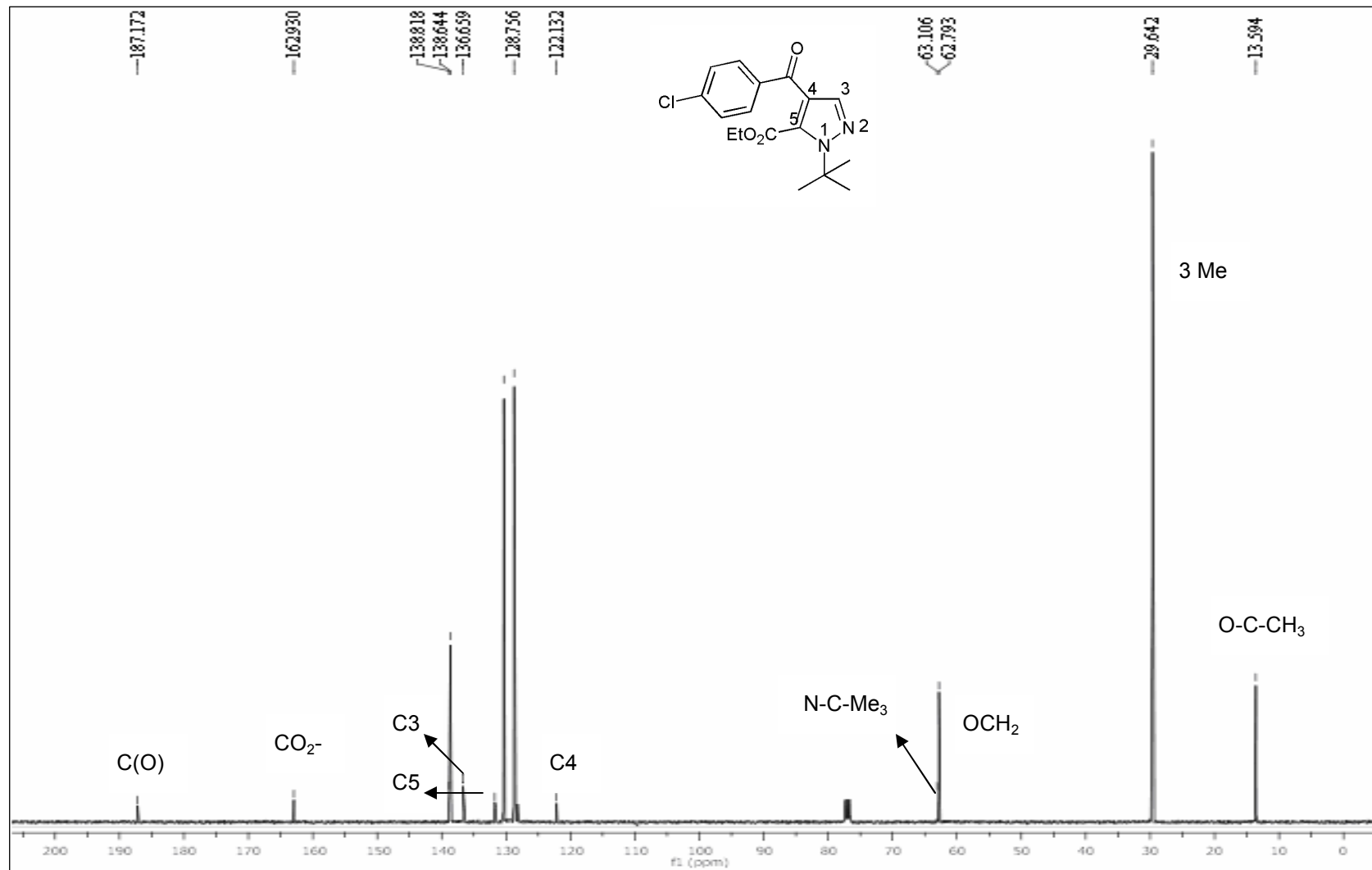


Figura 79. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1-*H*-pirazol (**13e**) em CDCl₃.

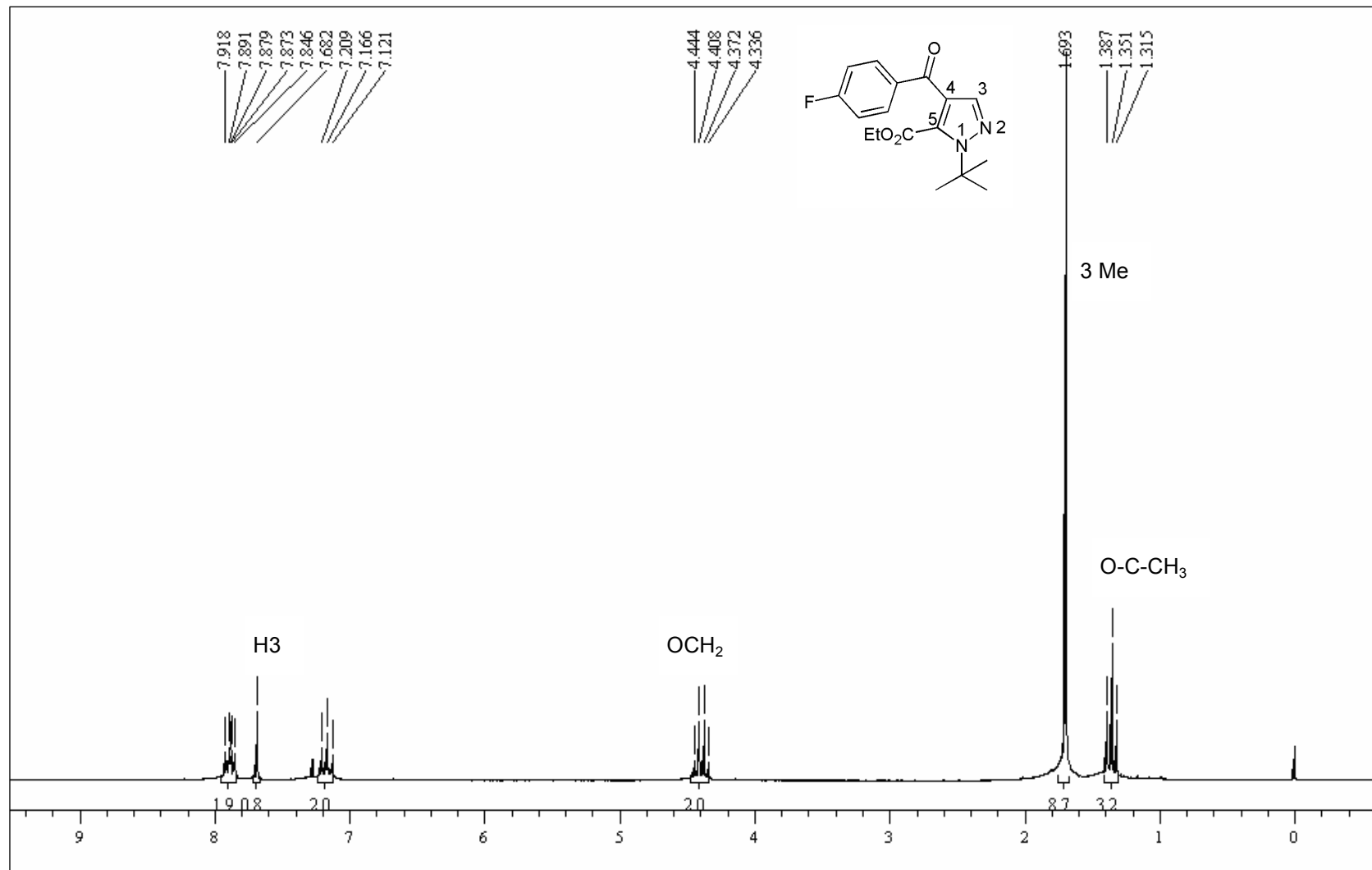


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13f**) em CDCl_3 .

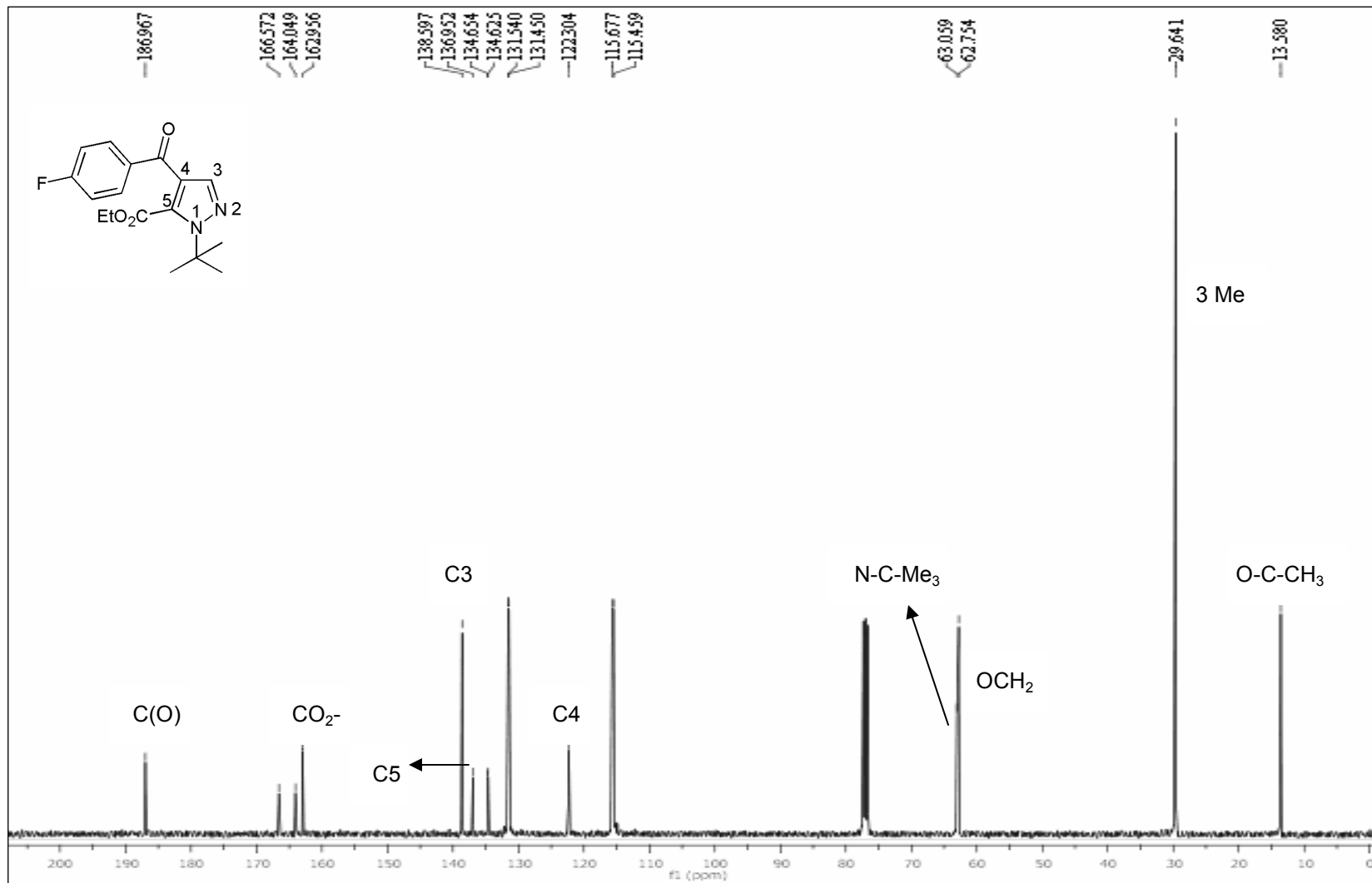


Figura 81. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13f**) em CDCl₃.

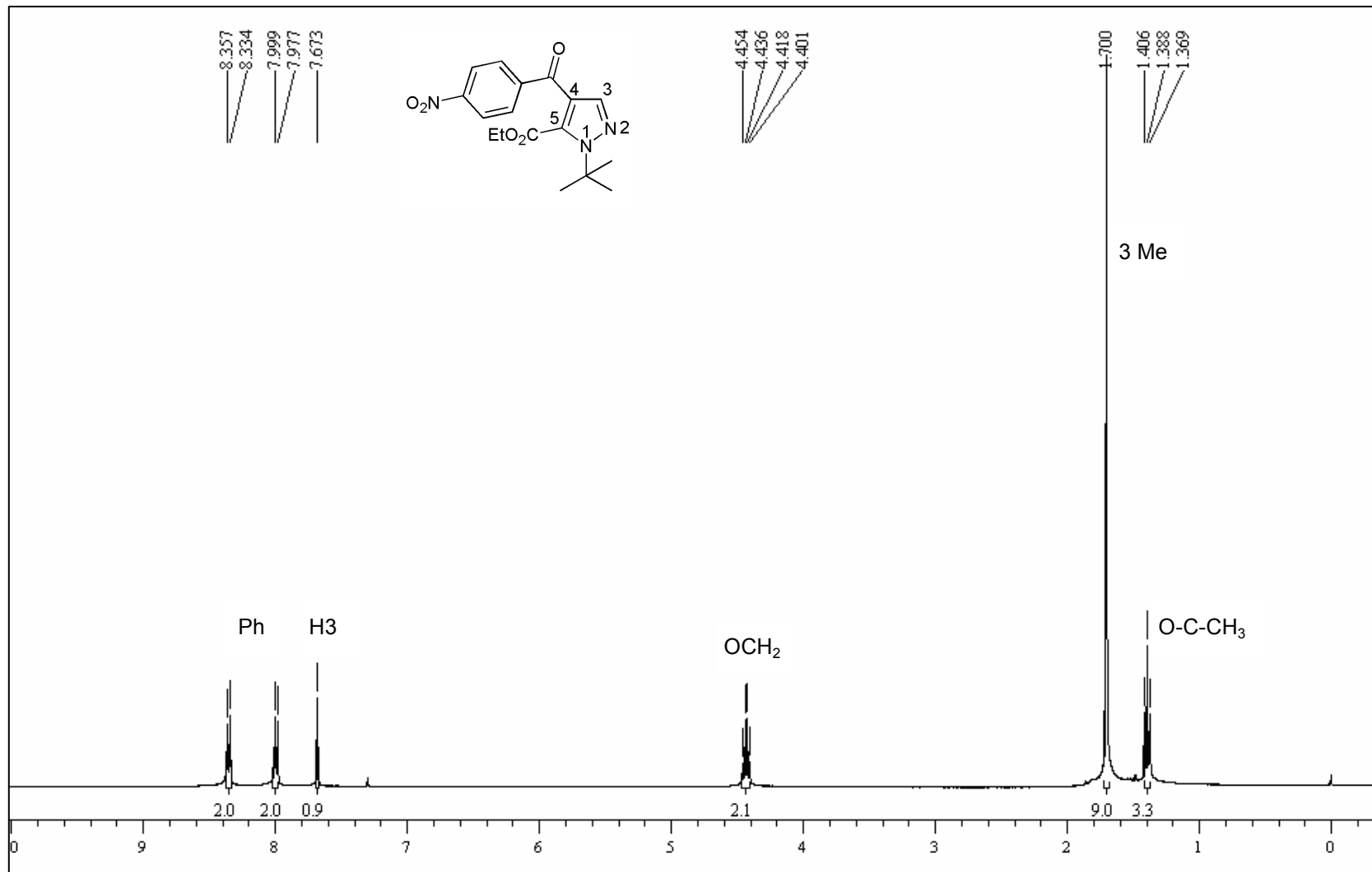


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1H-pirazol (**13g**) em CDCl_3 .

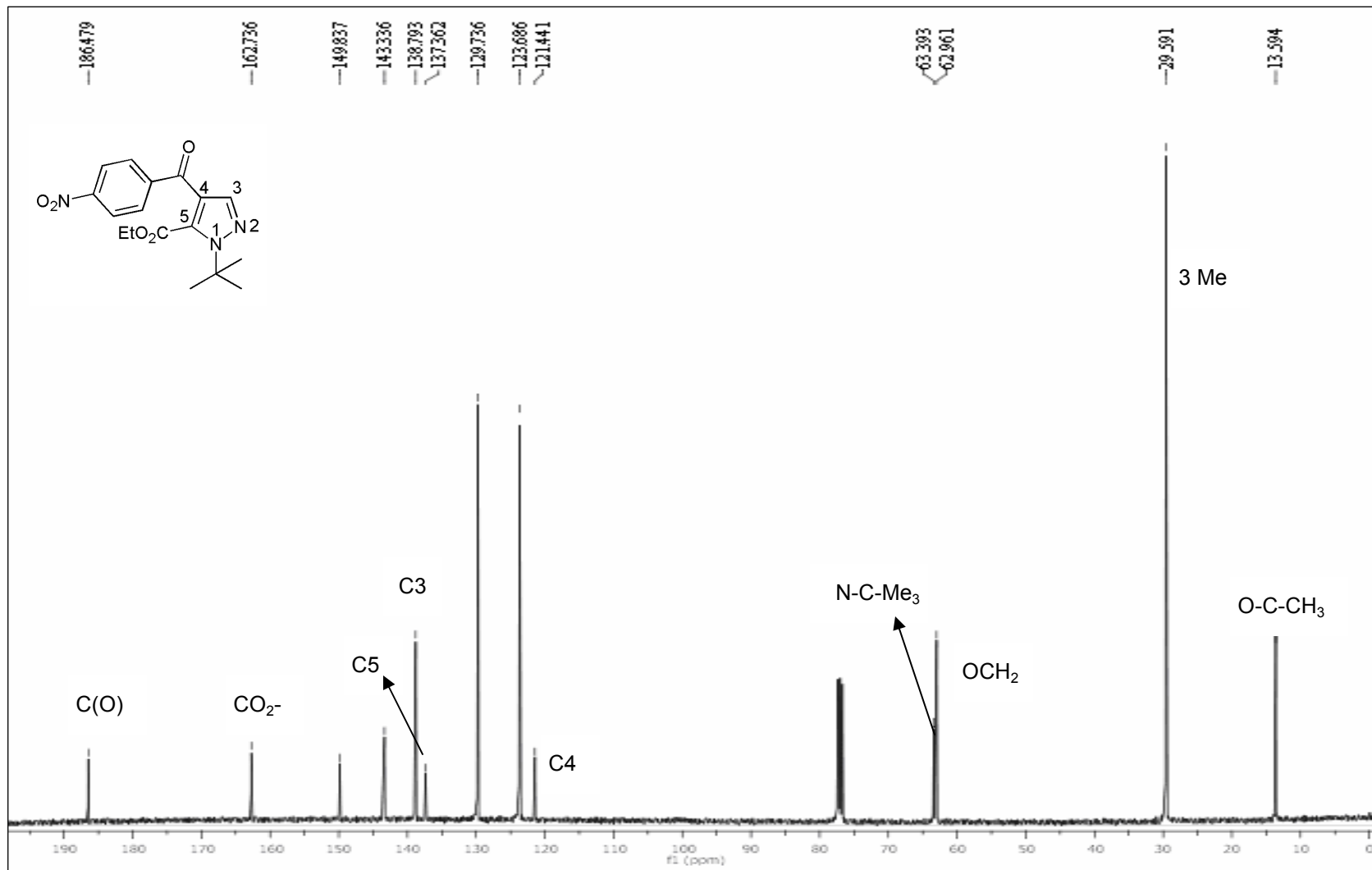


Figura 83. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoil)-1H-pirazol (**13g**) em CDCl₃.

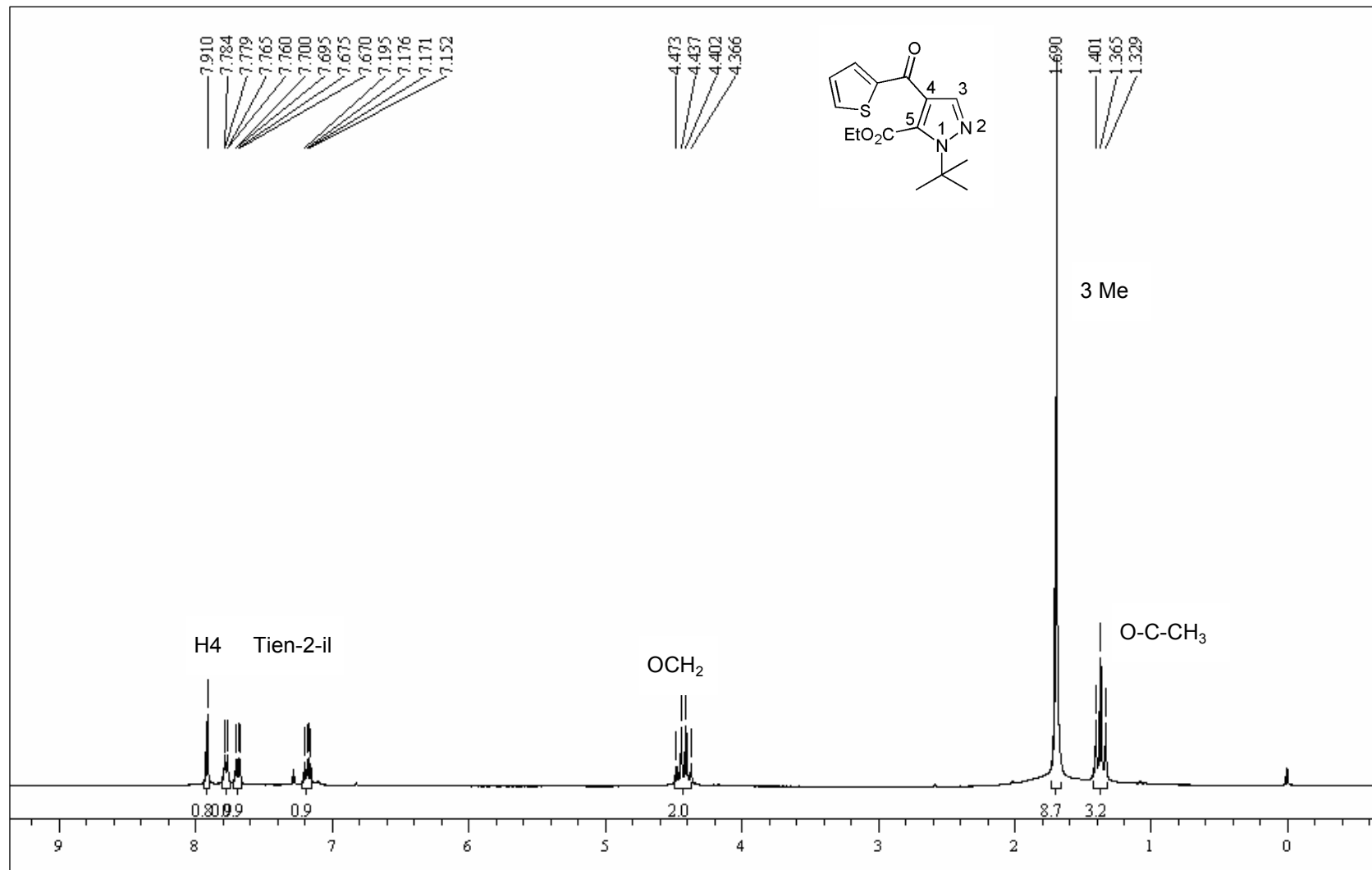


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1H-pirazol (**13h**) em CDCl₃.

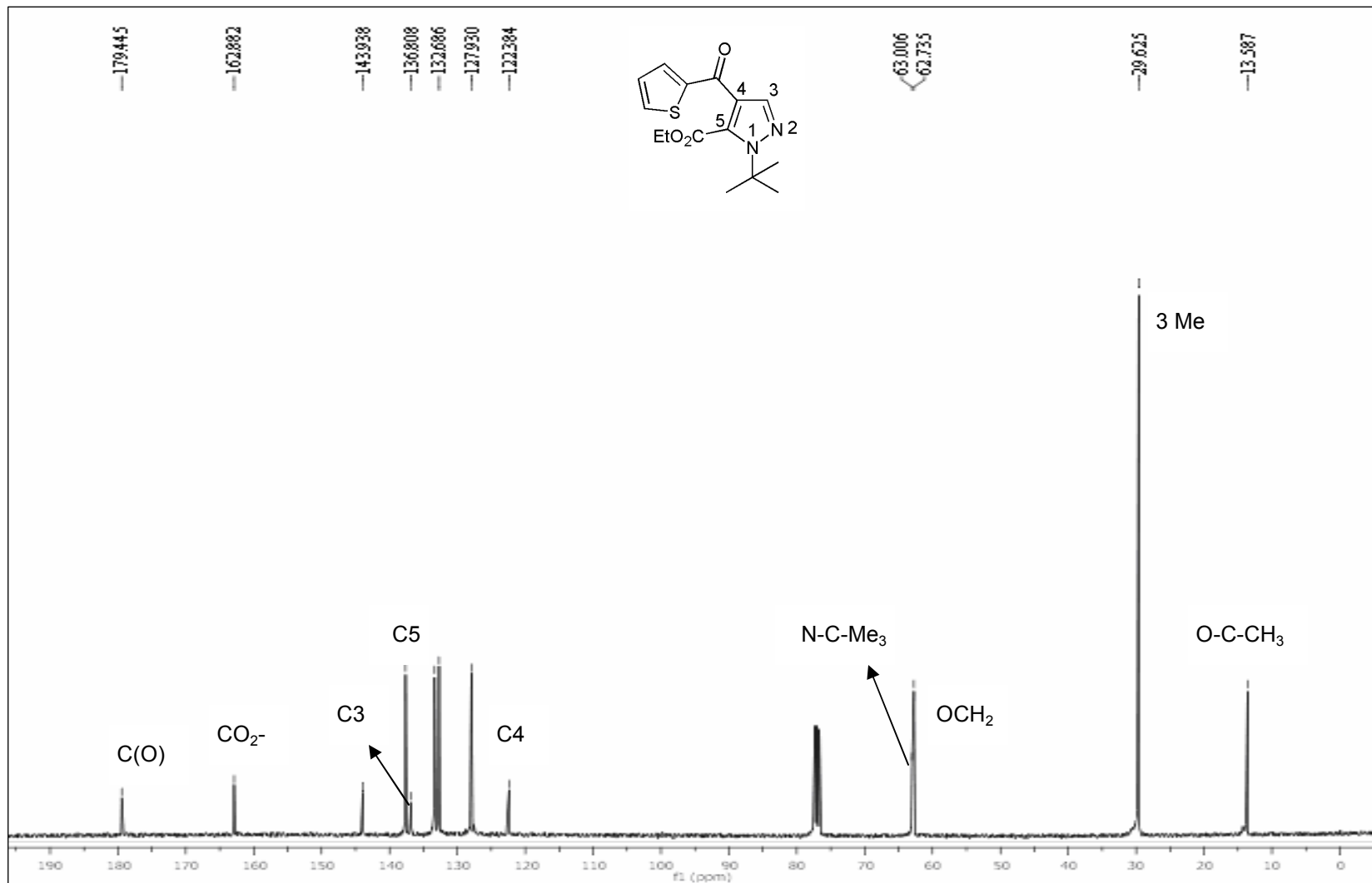


Figura 85. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1-*H*-pirazol (**13h**) em CDCl₃.

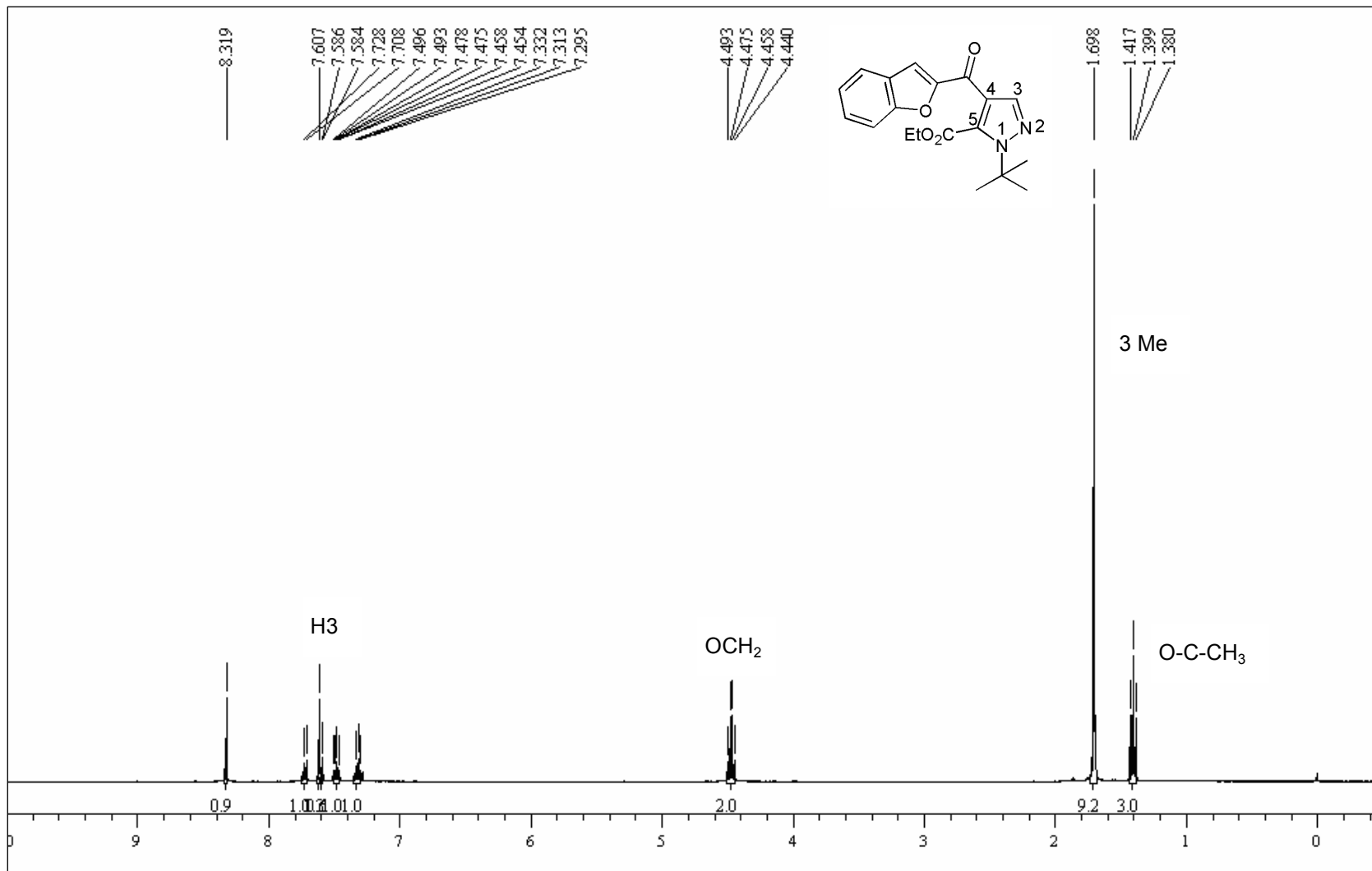


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (13i) em CDCl₃.

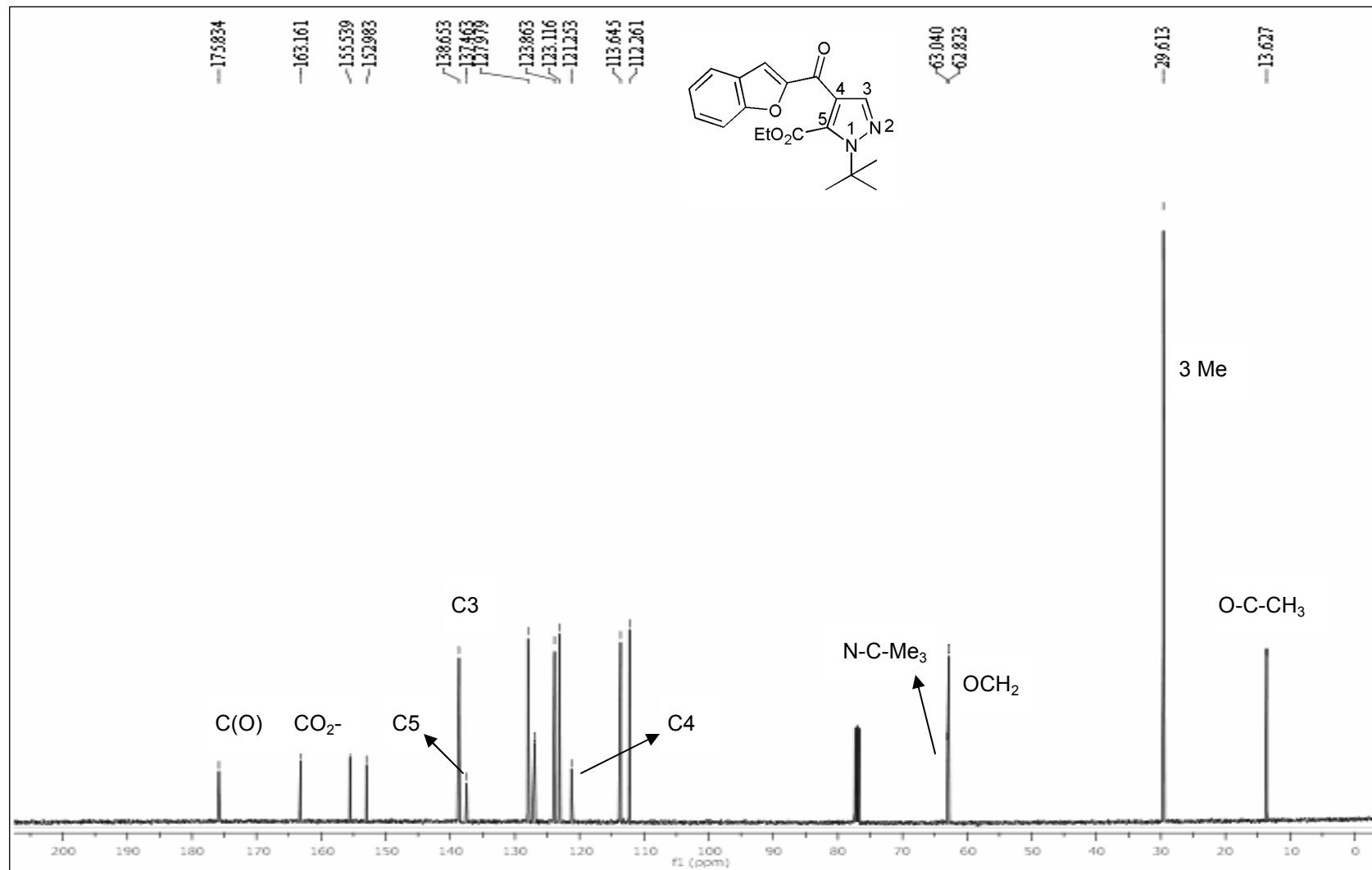


Figura 87. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (13i) em CDCl₃.

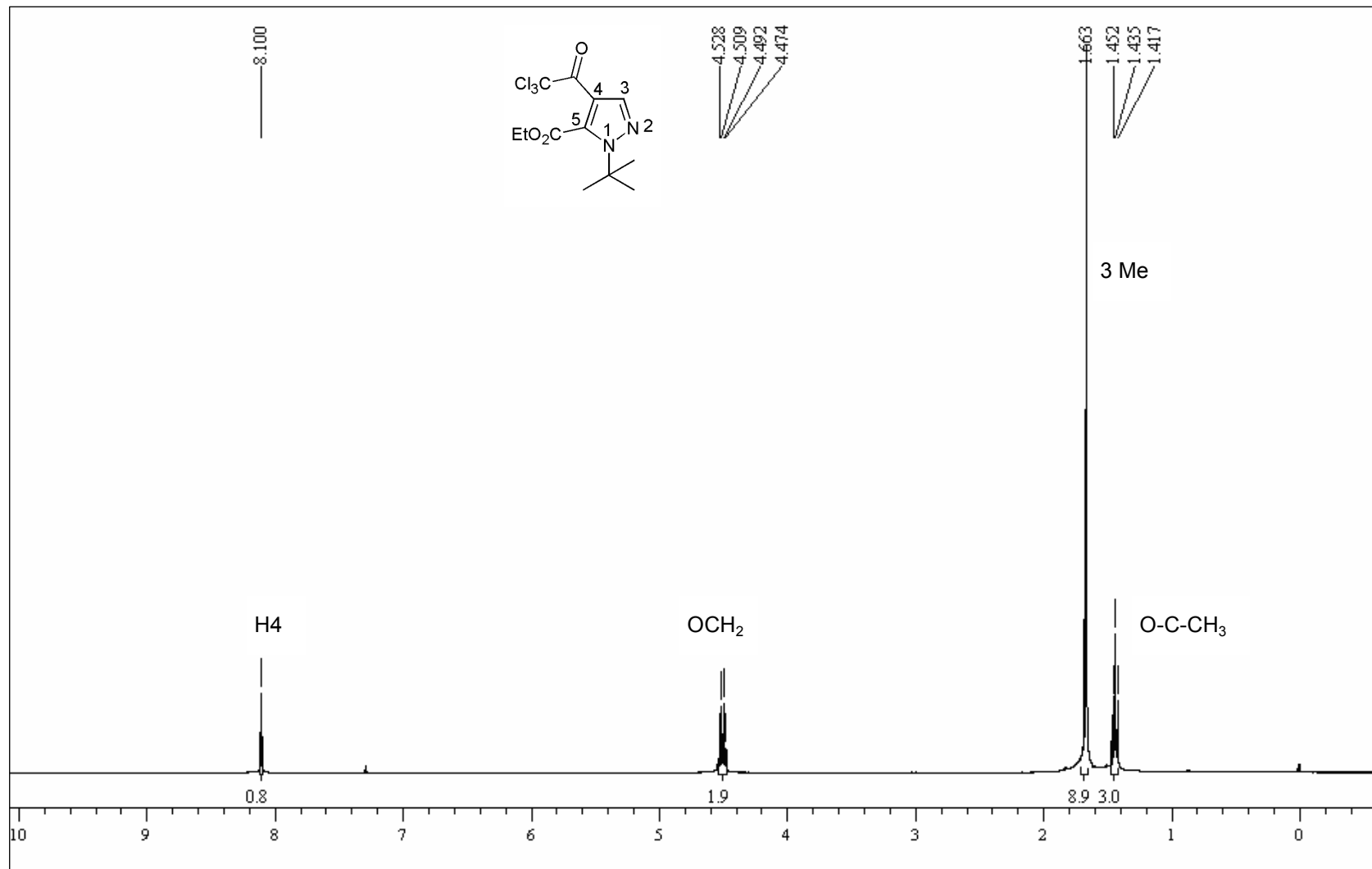


Figura 88. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13j**) em CDCl₃.

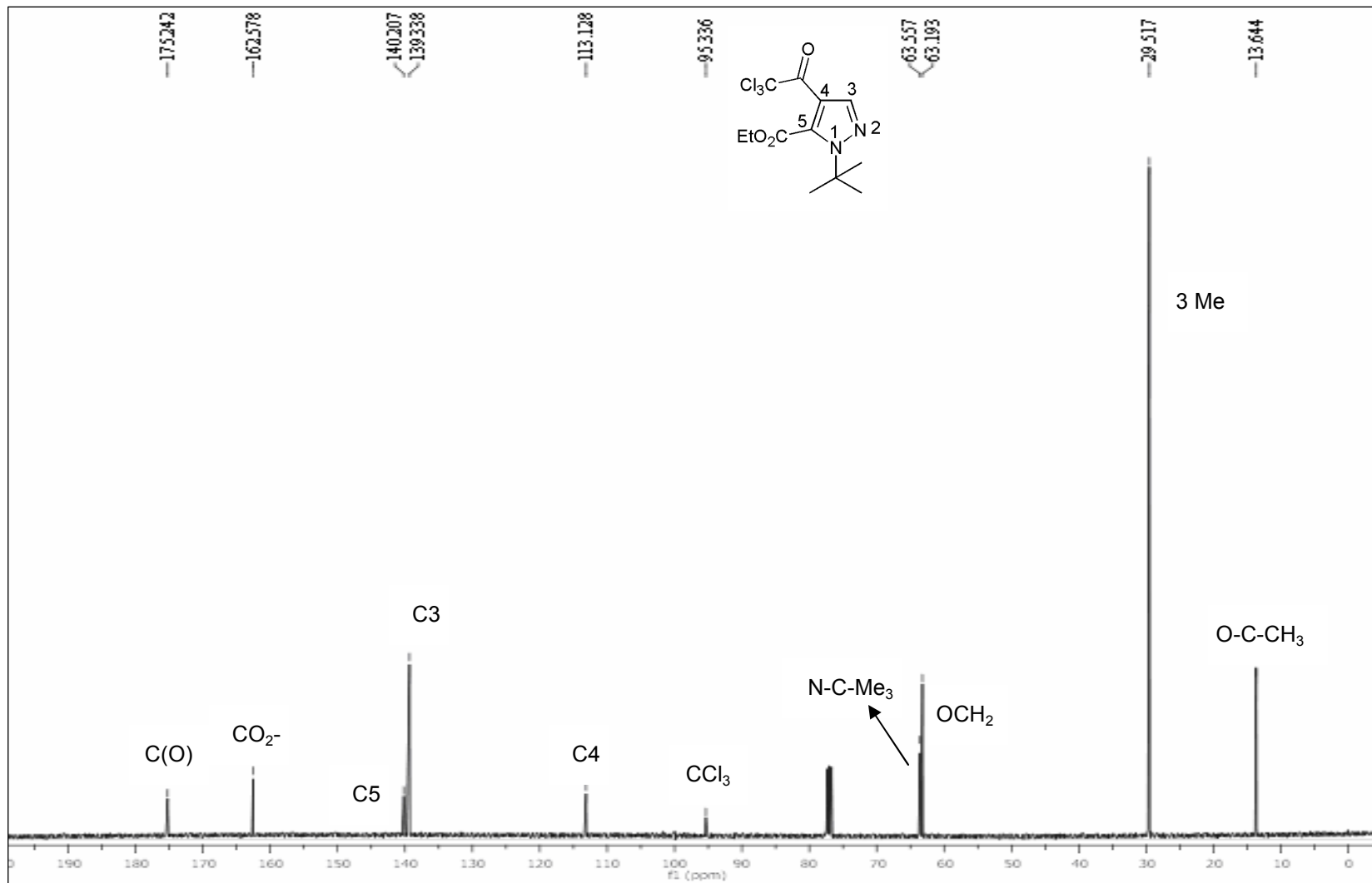


Figura 89. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13j**) em CDCl₃.

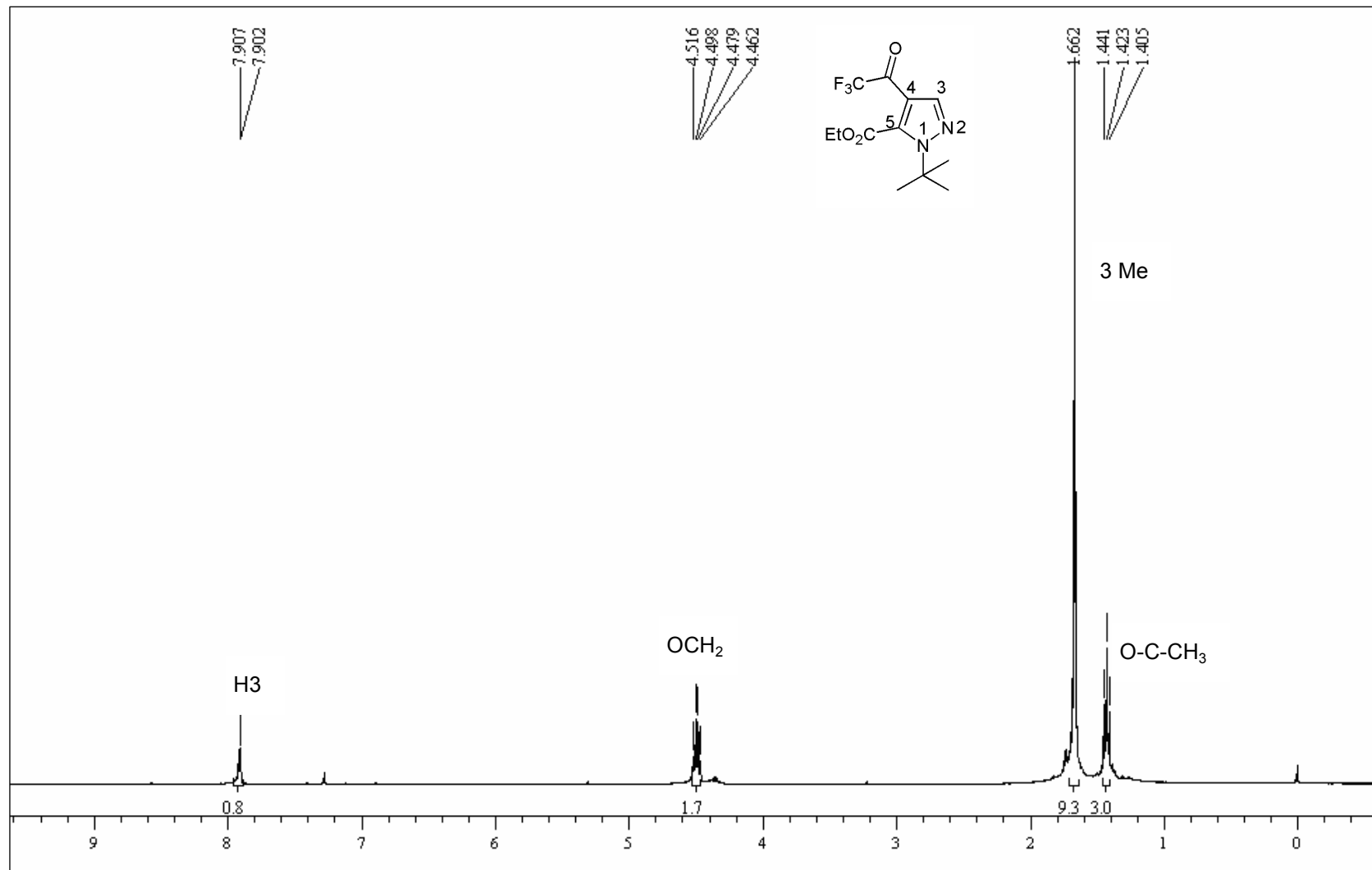


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoracetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13k**) em CDCl_3 .

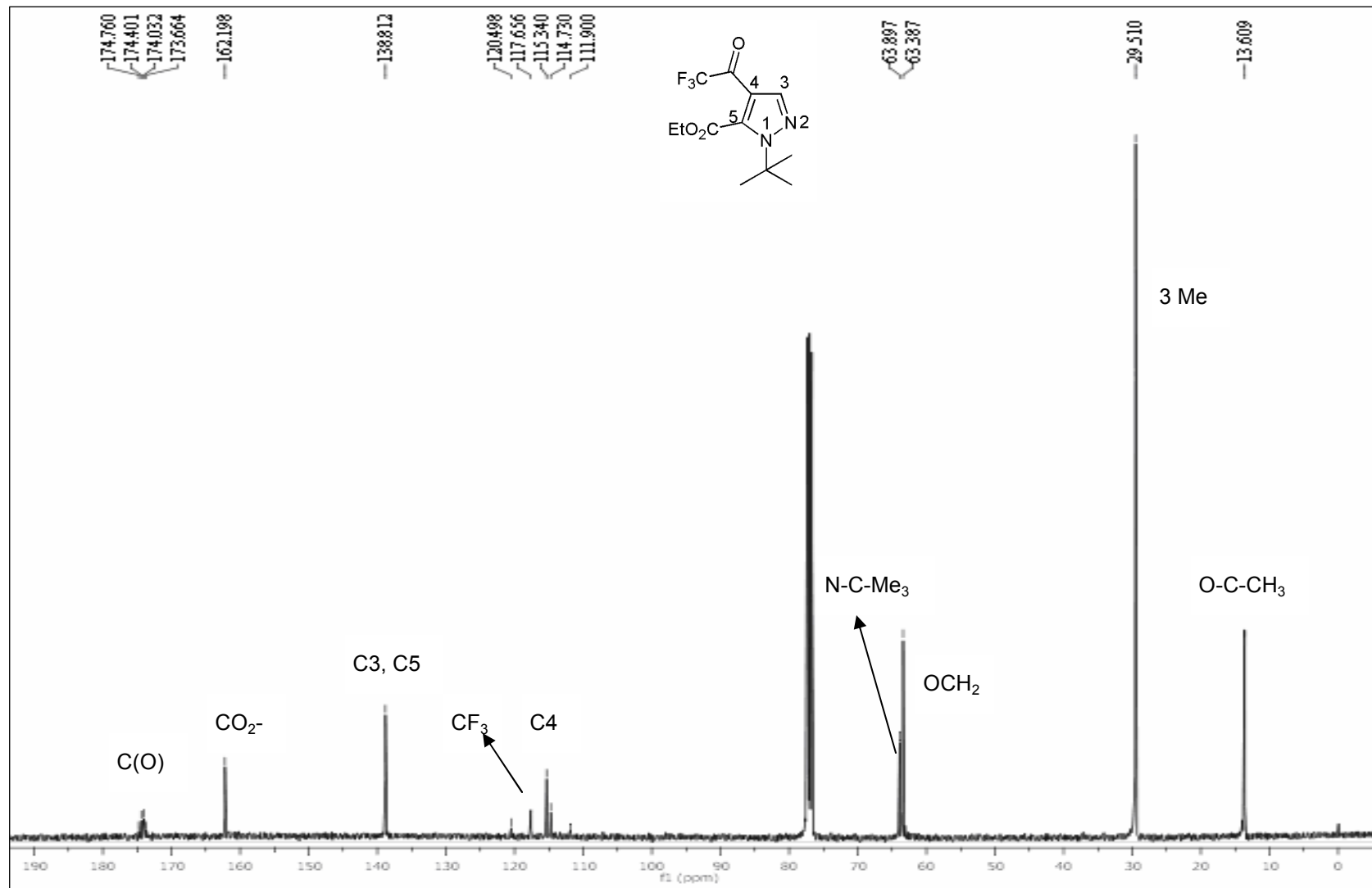


Figura 91. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13k**) em CDCl₃.

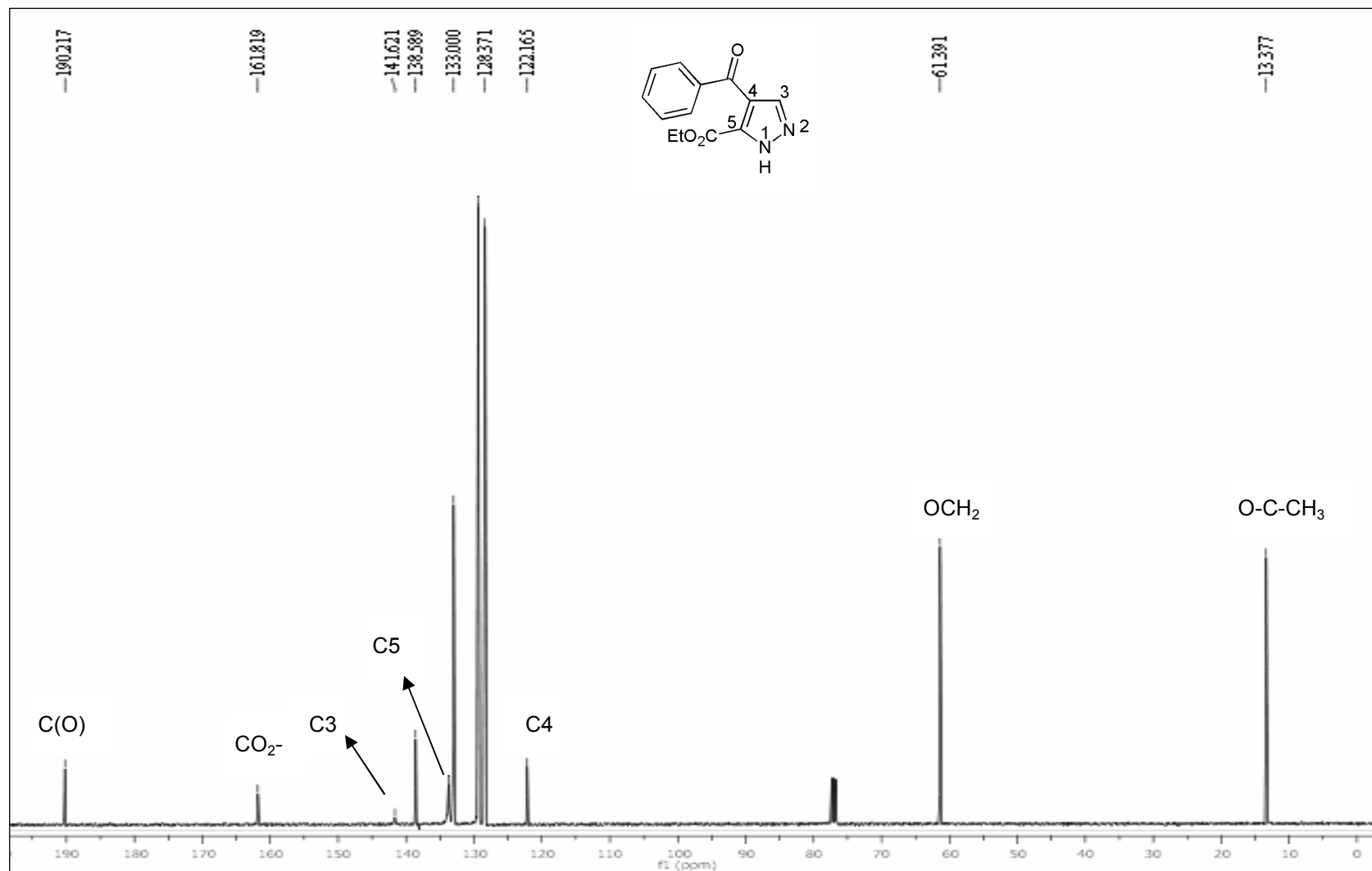


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-benzoil-5-carboxietil-1-*H*-pirazol (14a) em CDCl_3 .

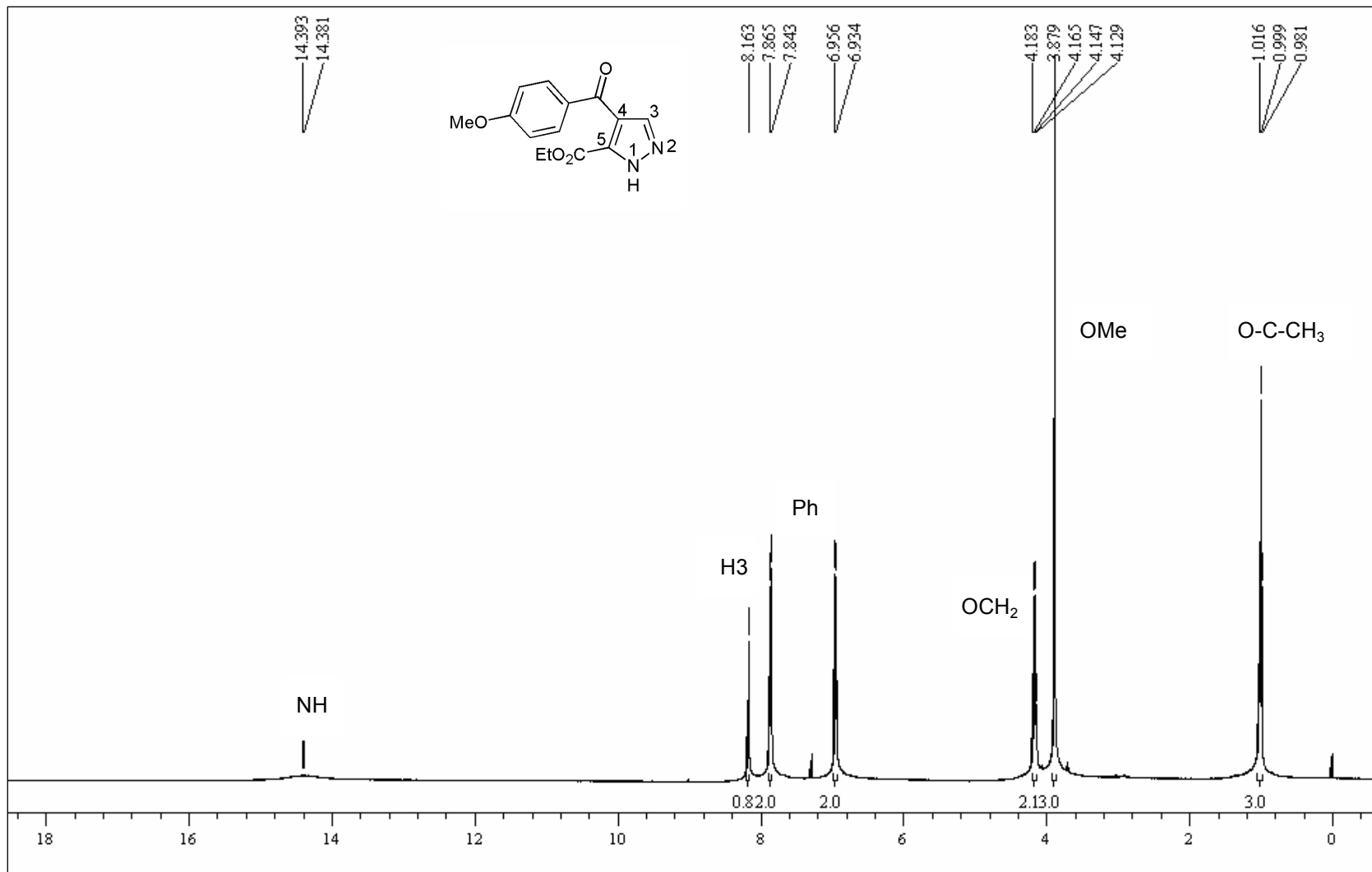


Figura 94. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (**14c**) em CDCl₃.

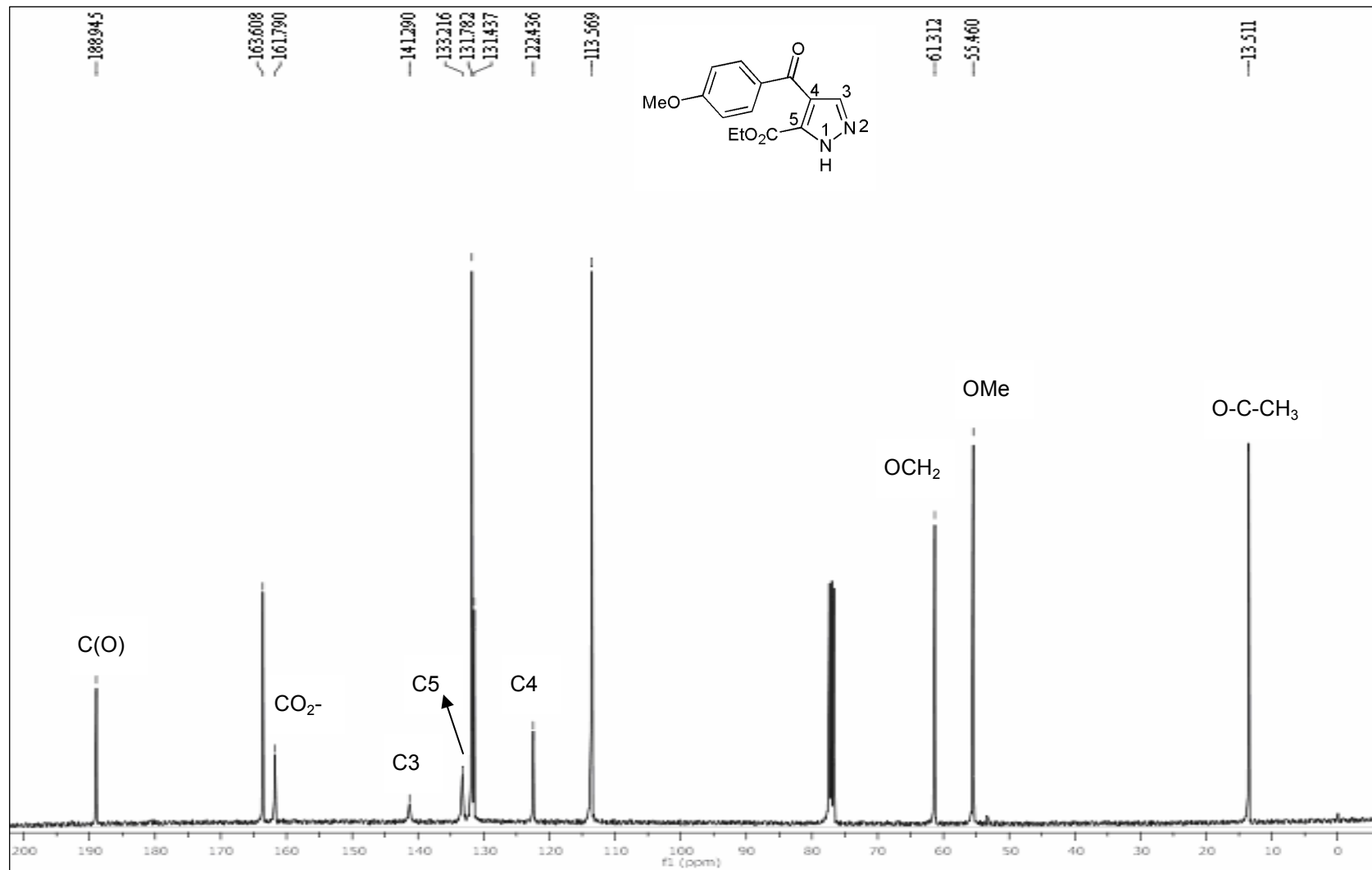


Figura 95. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (**14c**) em CDCl₃.

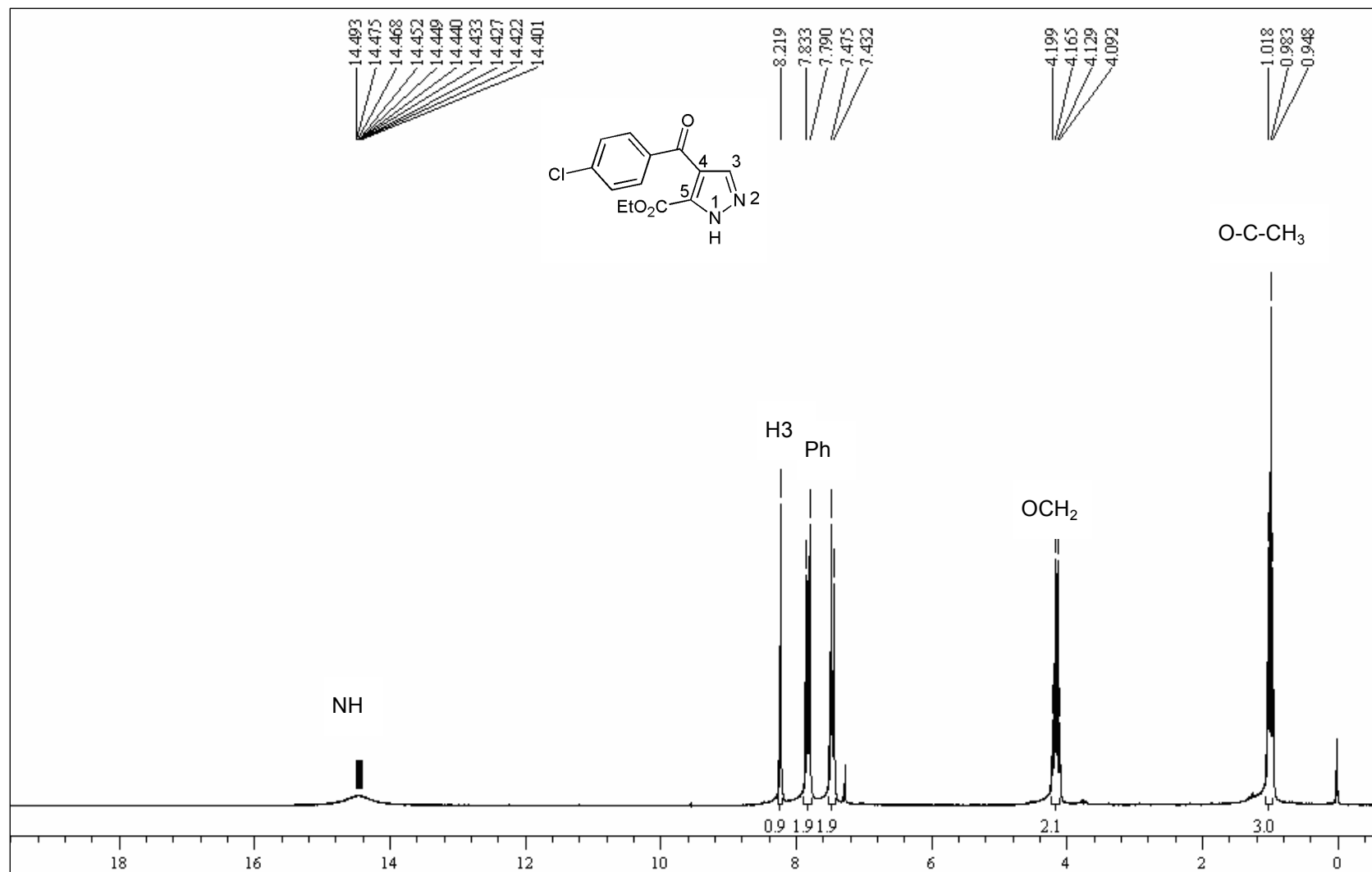


Figura 96. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1H-pirazol (14e) em CDCl₃.

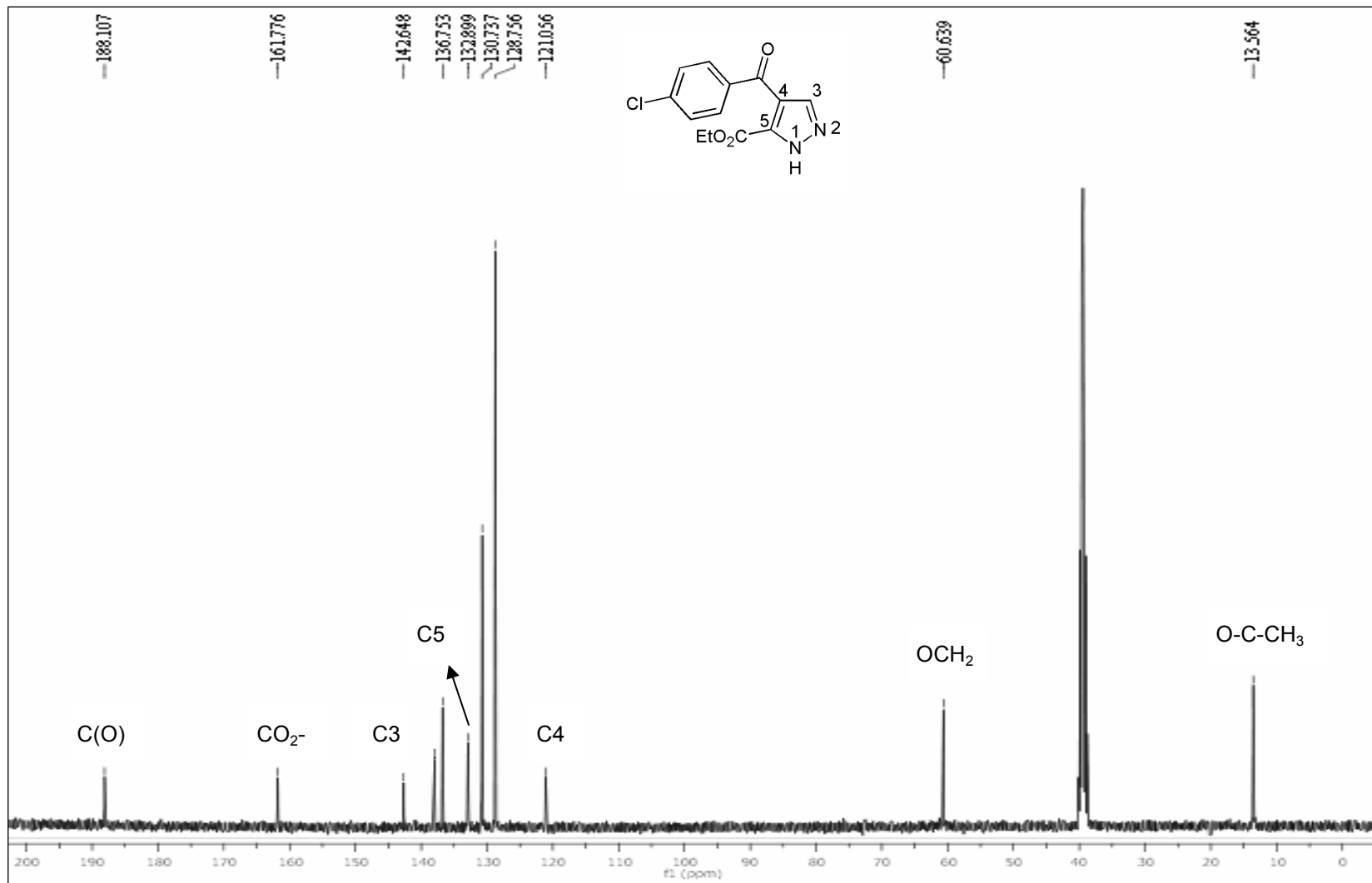


Figura 97. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1H-pirazol (**14e**) em DMSO-*d*₆.

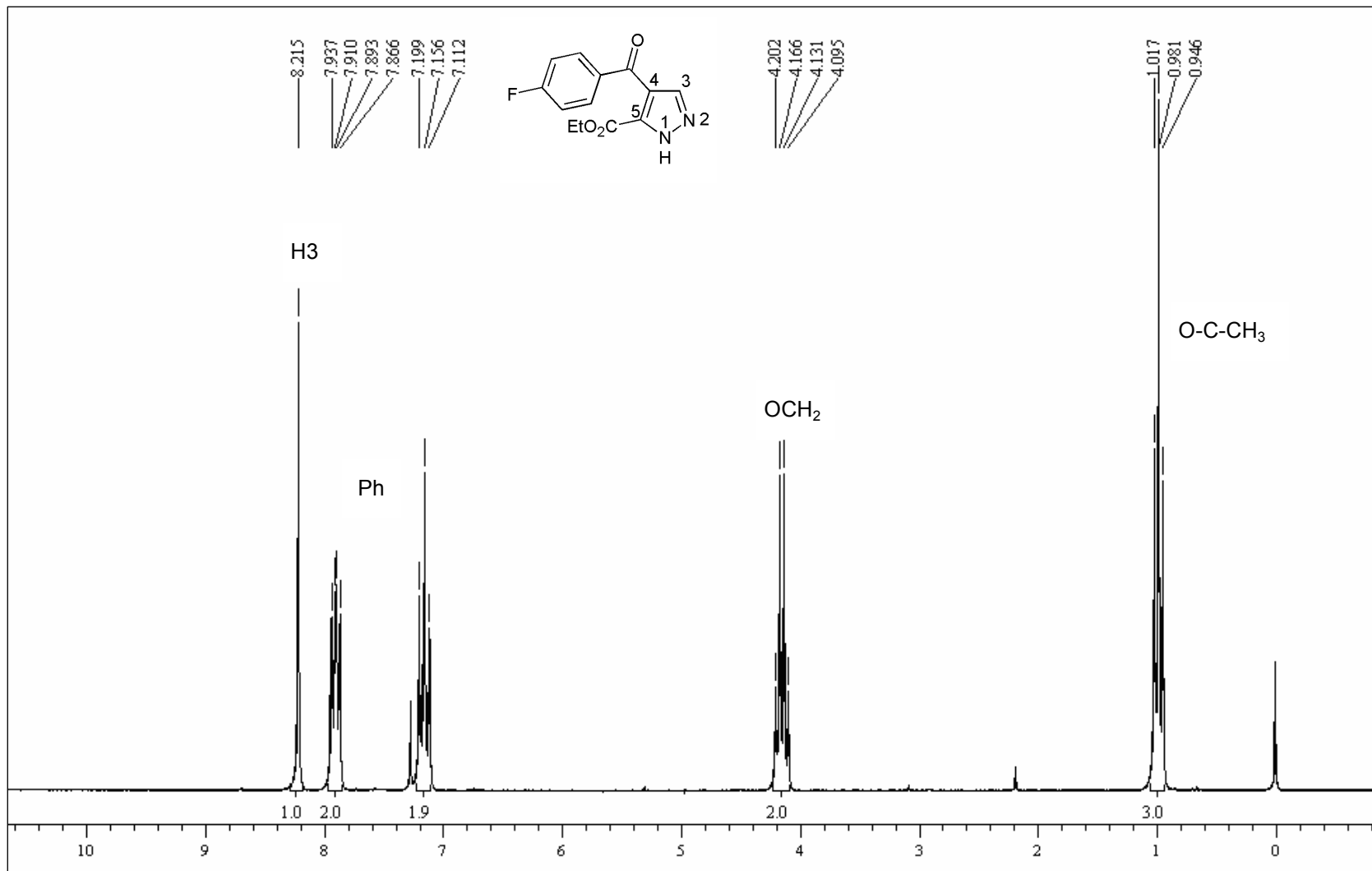


Figura 98. Espectro de RMN de ^1H do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1H-pirazol (**14f**) em CDCl_3 .

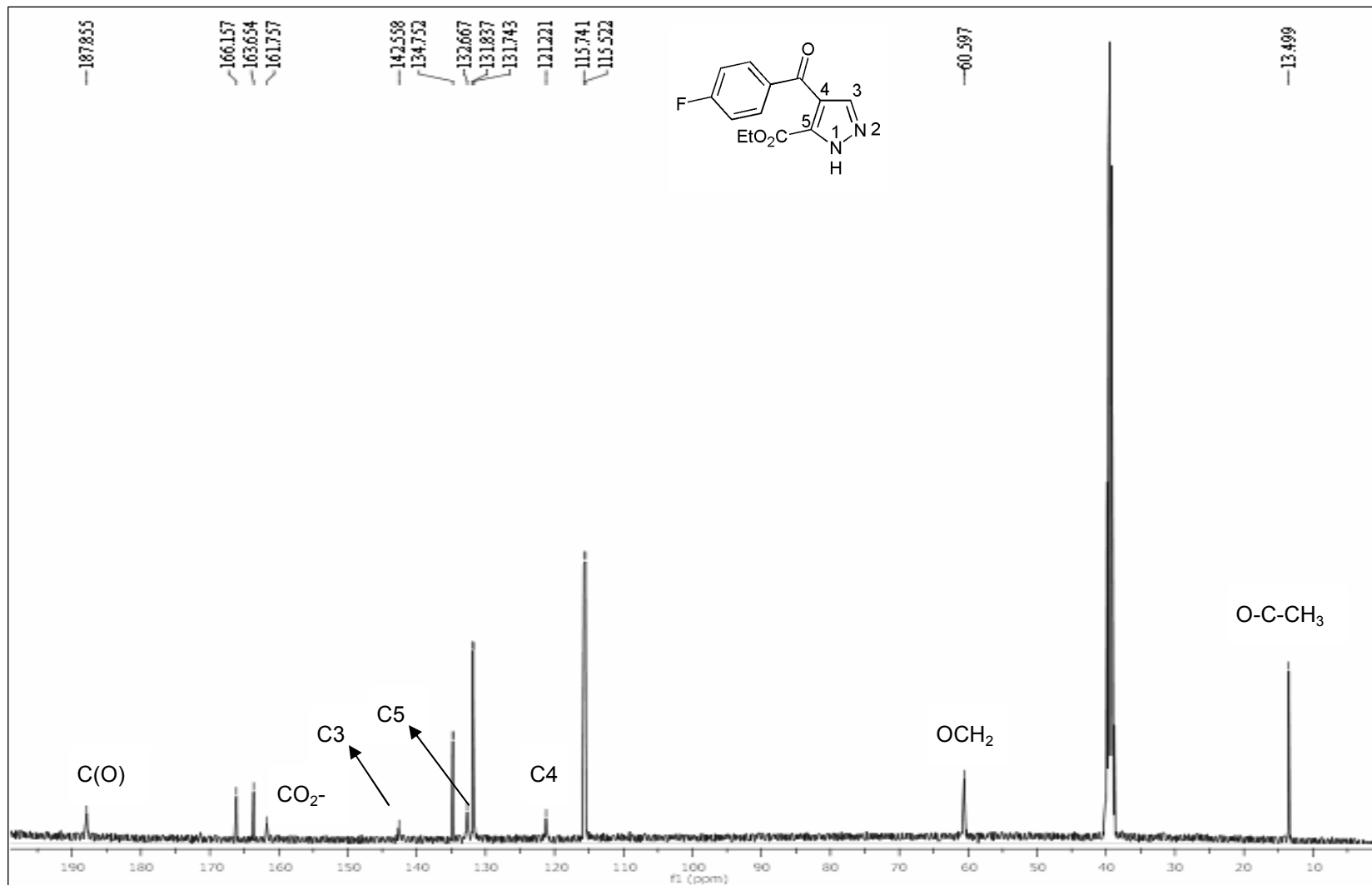


Figura 99. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoil)-1H-pirazol (**14f**) em DMSO-*d*₆.

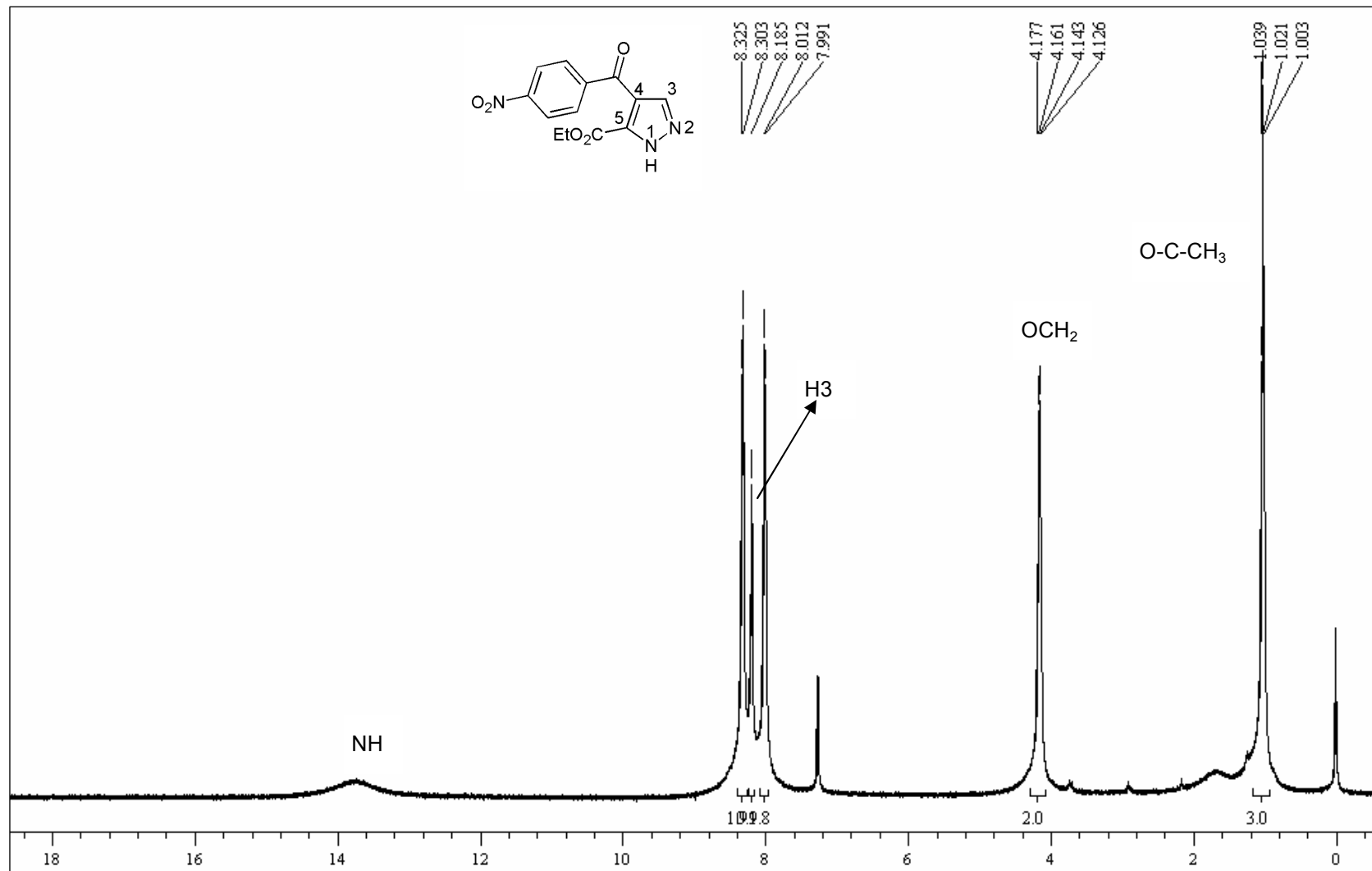


Figura 100. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoil)-1H-pirazol (**14g**) em CDCl₃.

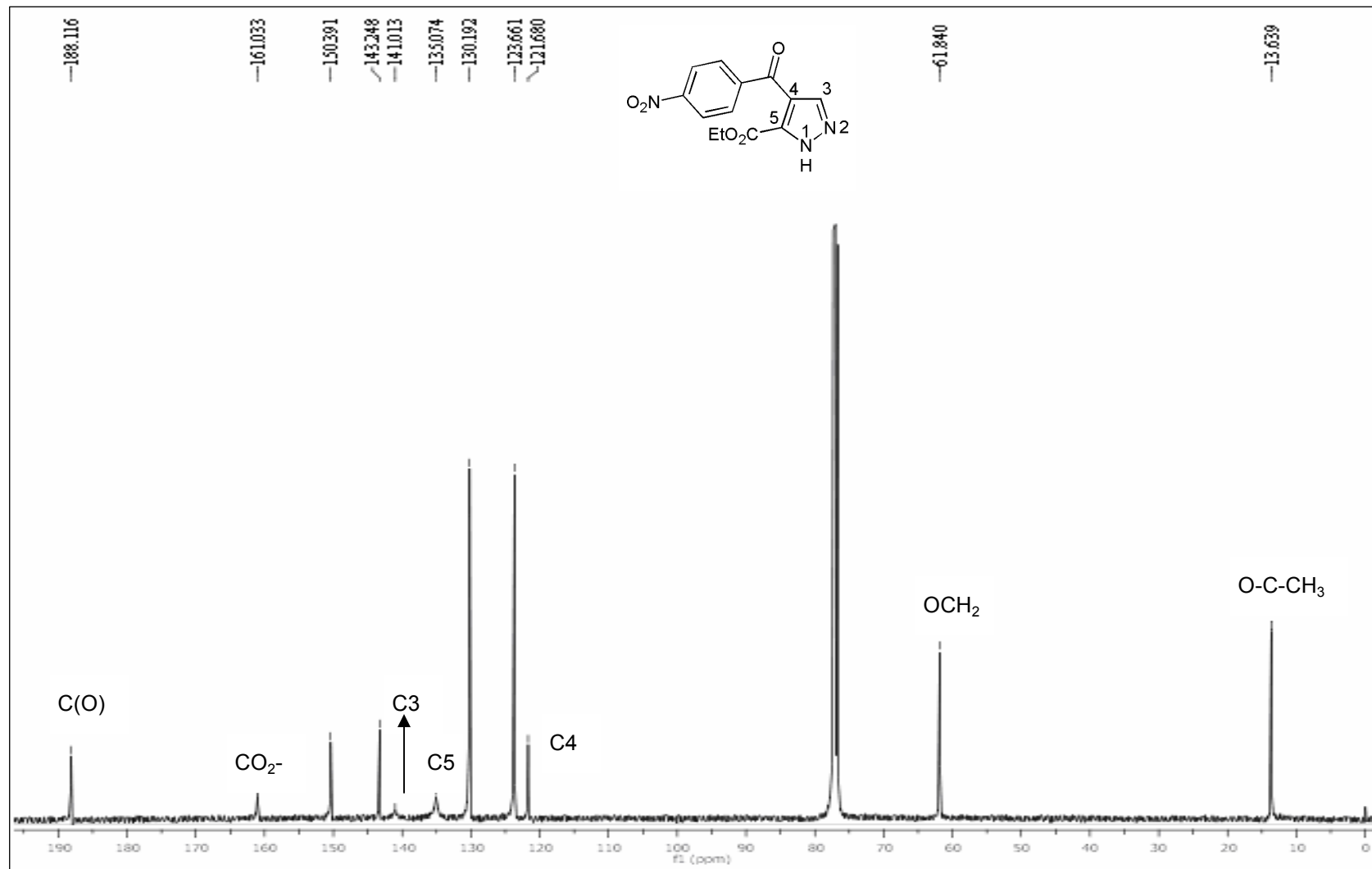


Figura 101. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoi)-1H-pirazol (14g) em CDCl₃.

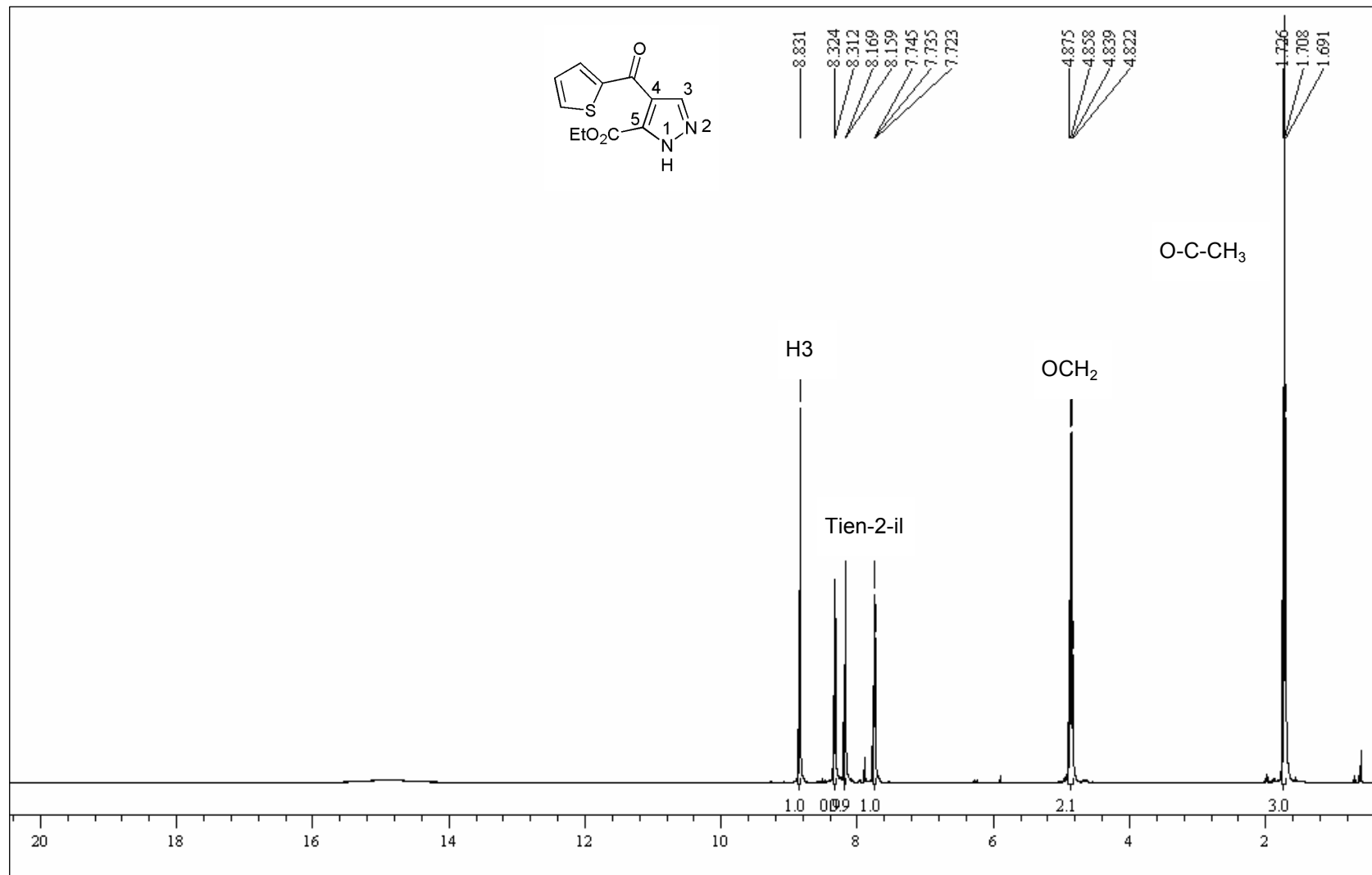


Figura 102. Espectro de RMN de ¹H do 5-carboxietil-4-(2-tenoil)-1H-pirazol (14h) em CDCl₃.

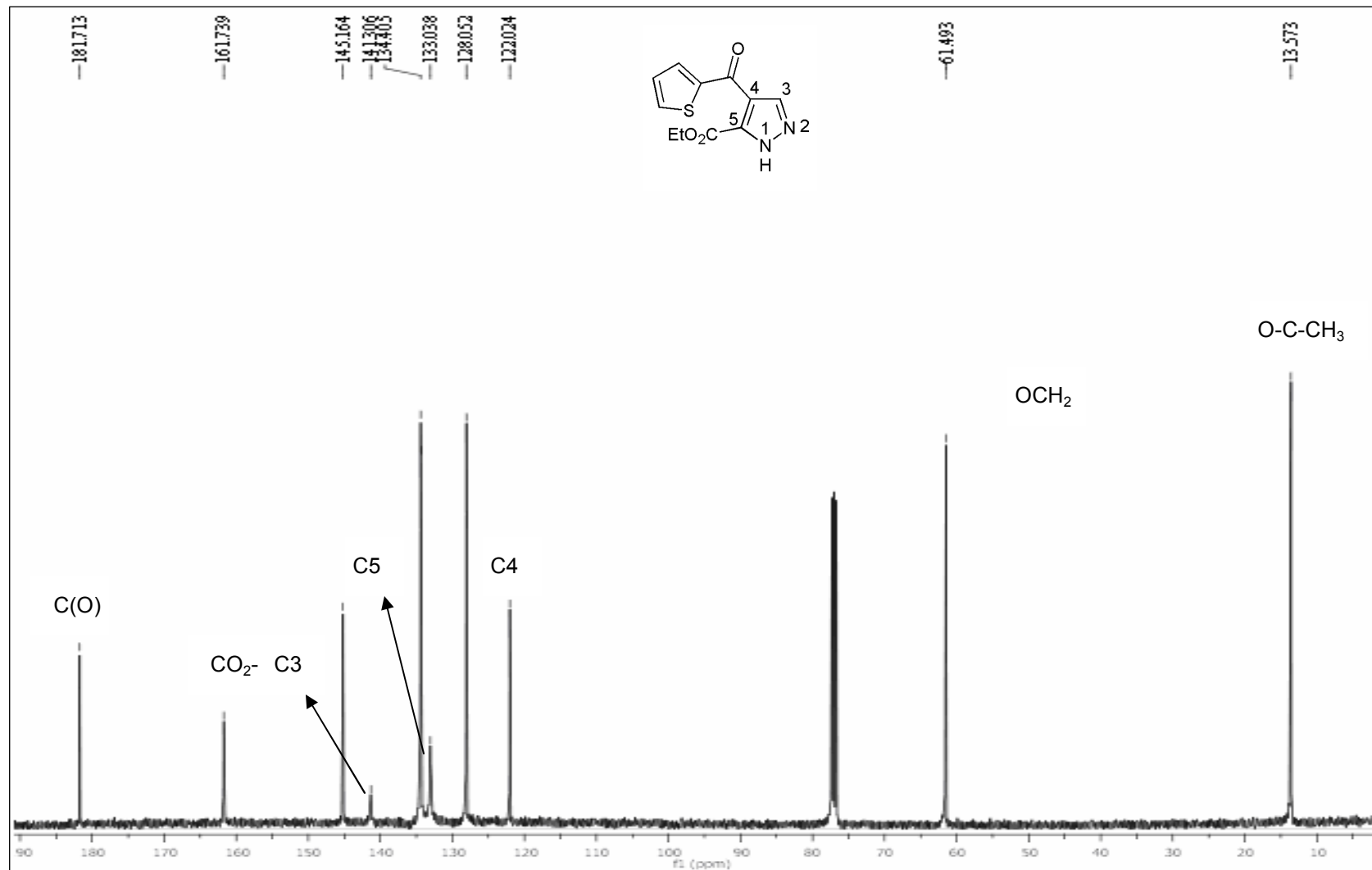


Figura 103. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(2-tenoil)-1-*H*-pirazol (**14h**) em CDCl₃.

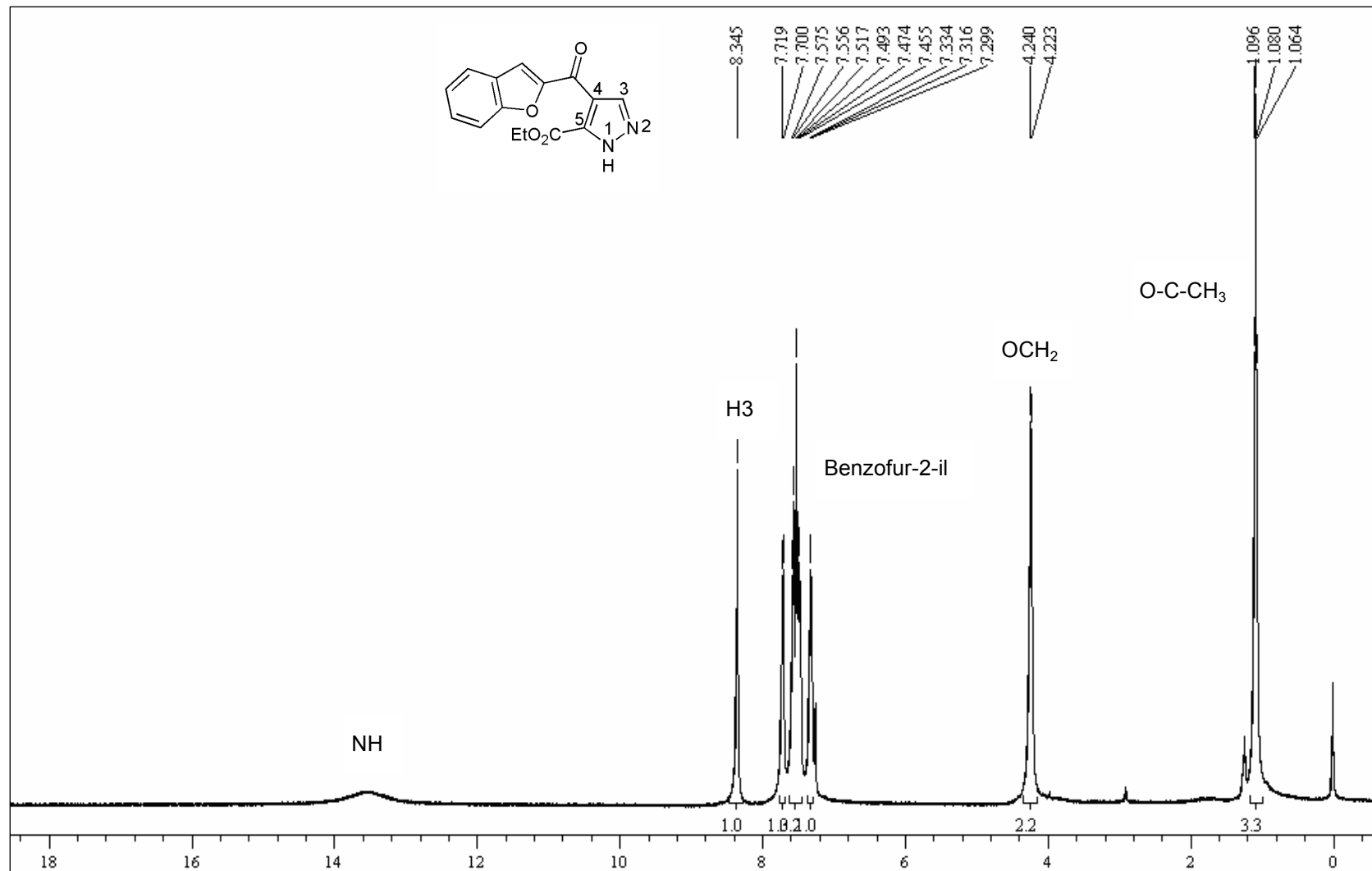


Figura 104. Espectro de RMN de ¹H do 5- carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (**14i**) em CDCl₃.

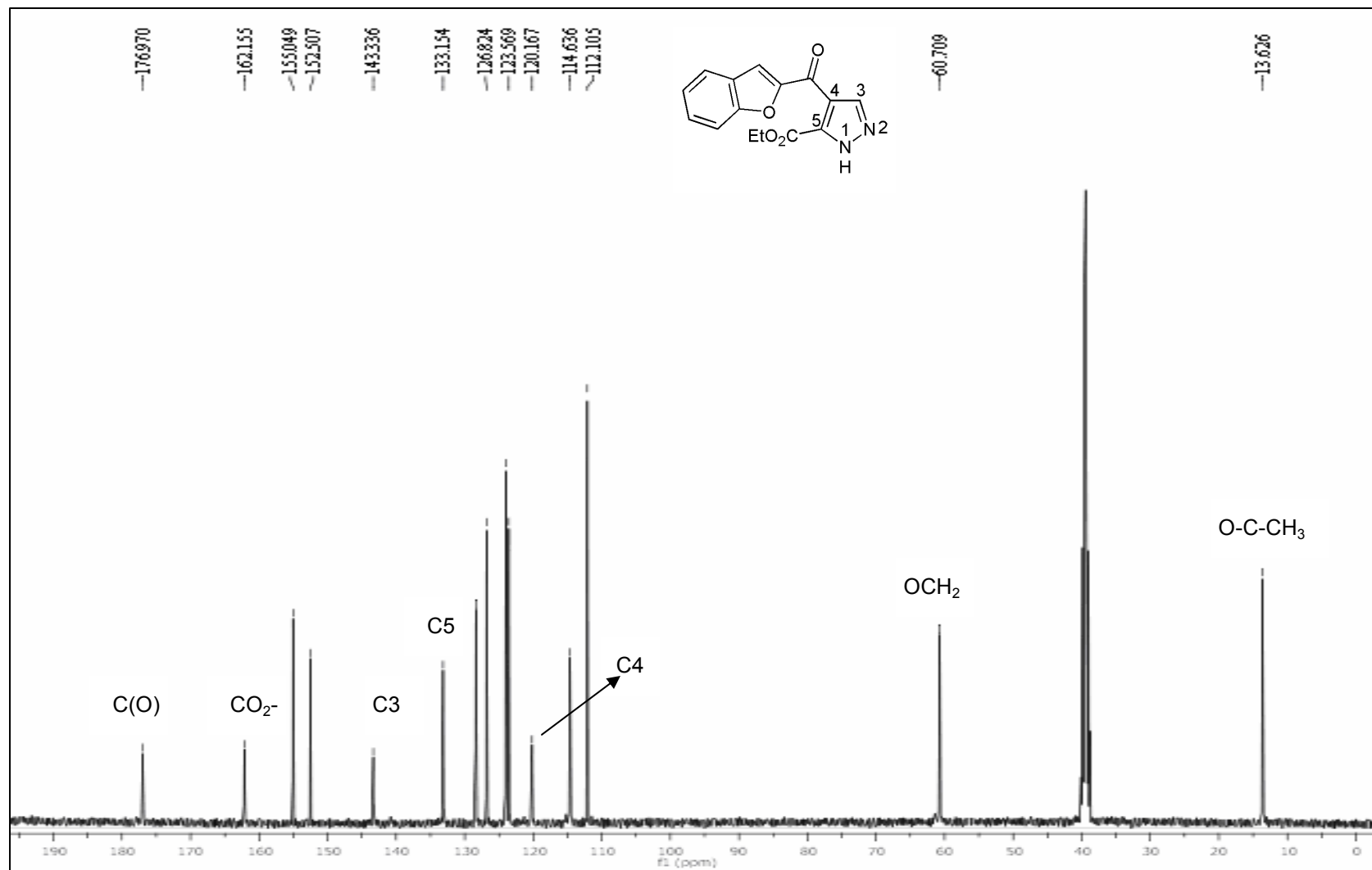


Figura 105. Espectro de RMN de ¹³C do 5-carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (**14i**) em CDCl₃.

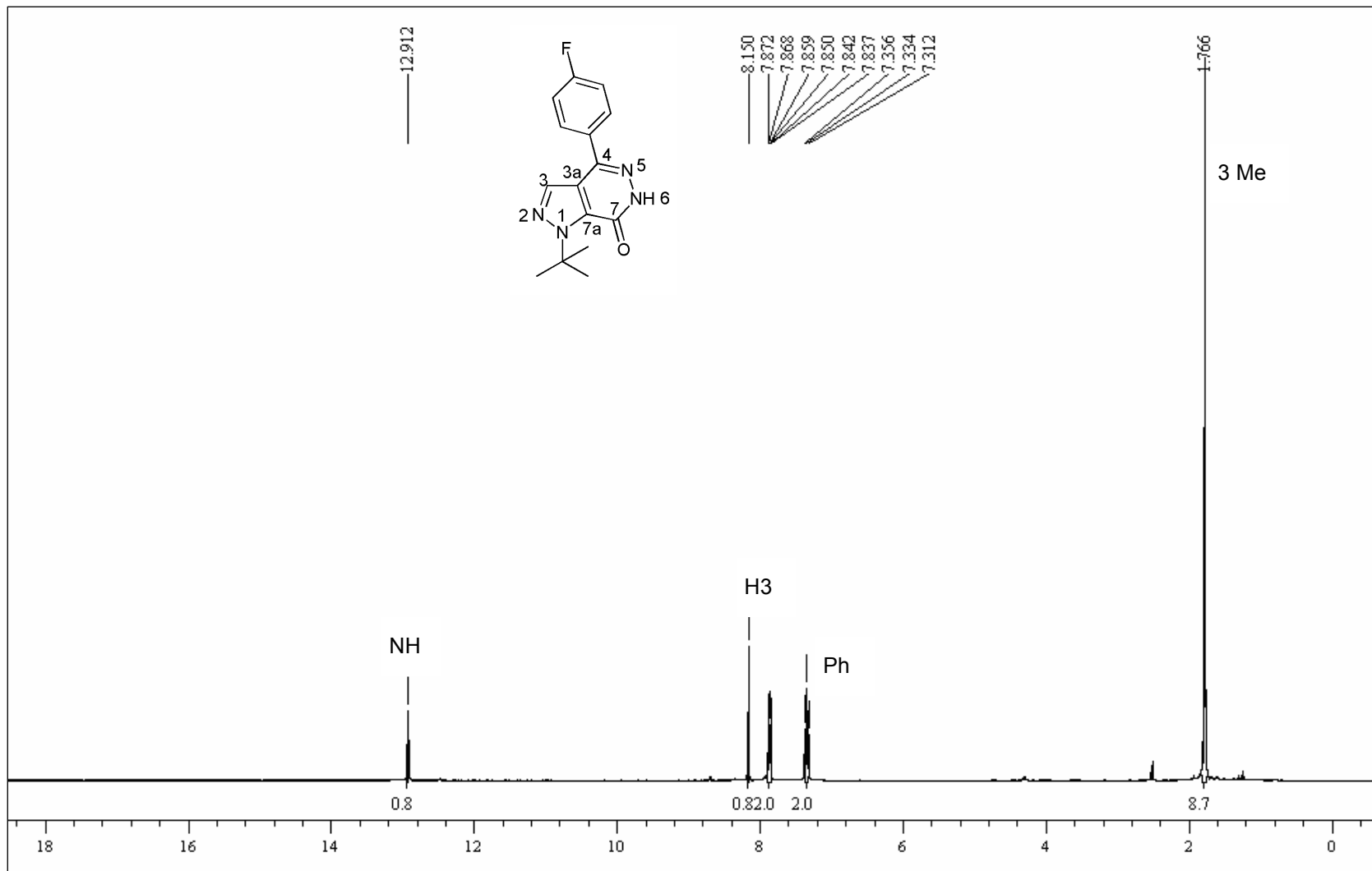


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**15f**) em $\text{DMSO-}d_6$.

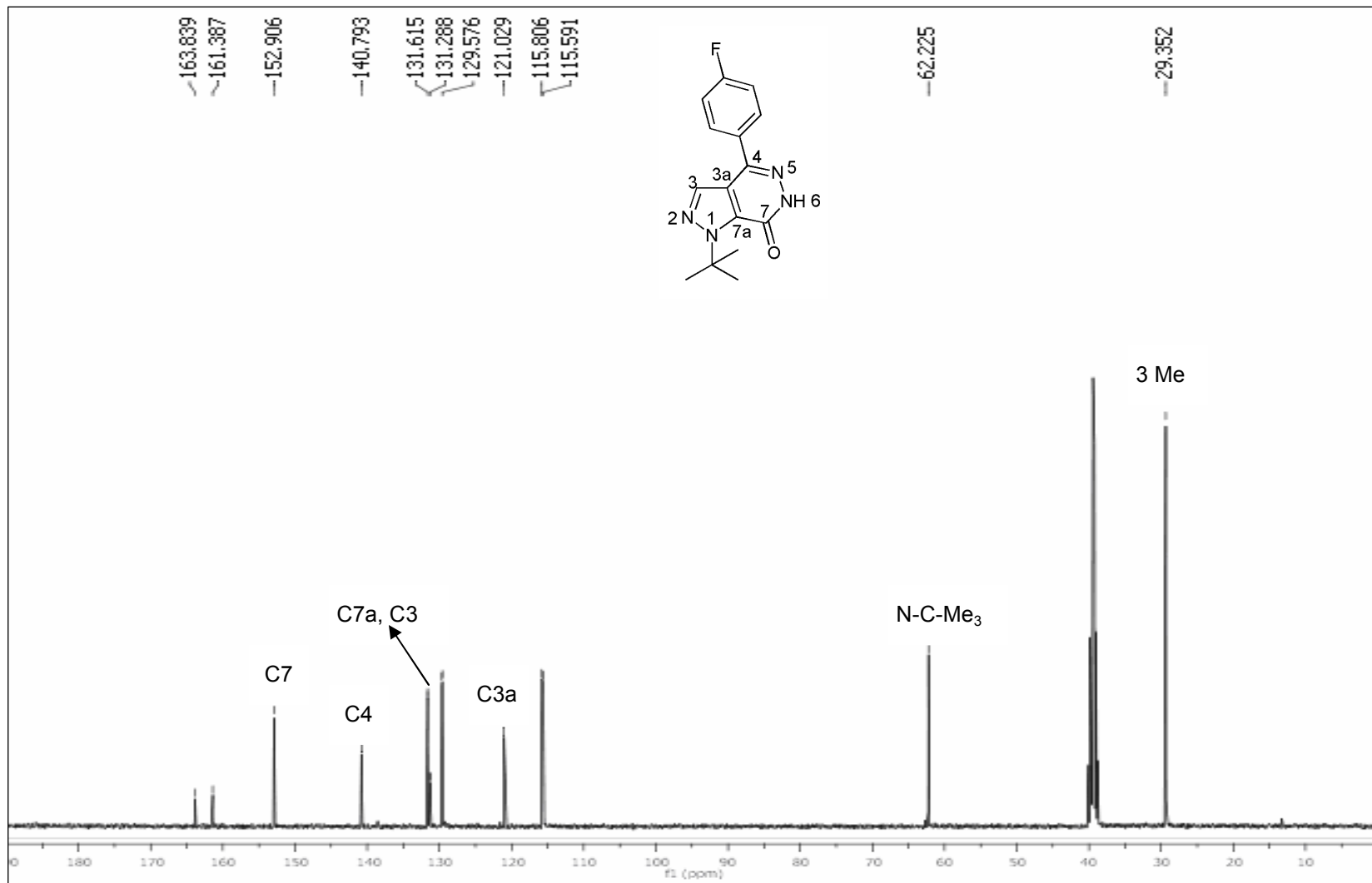


Figura 107. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15f**) em $\text{DMSO-}d_6$.

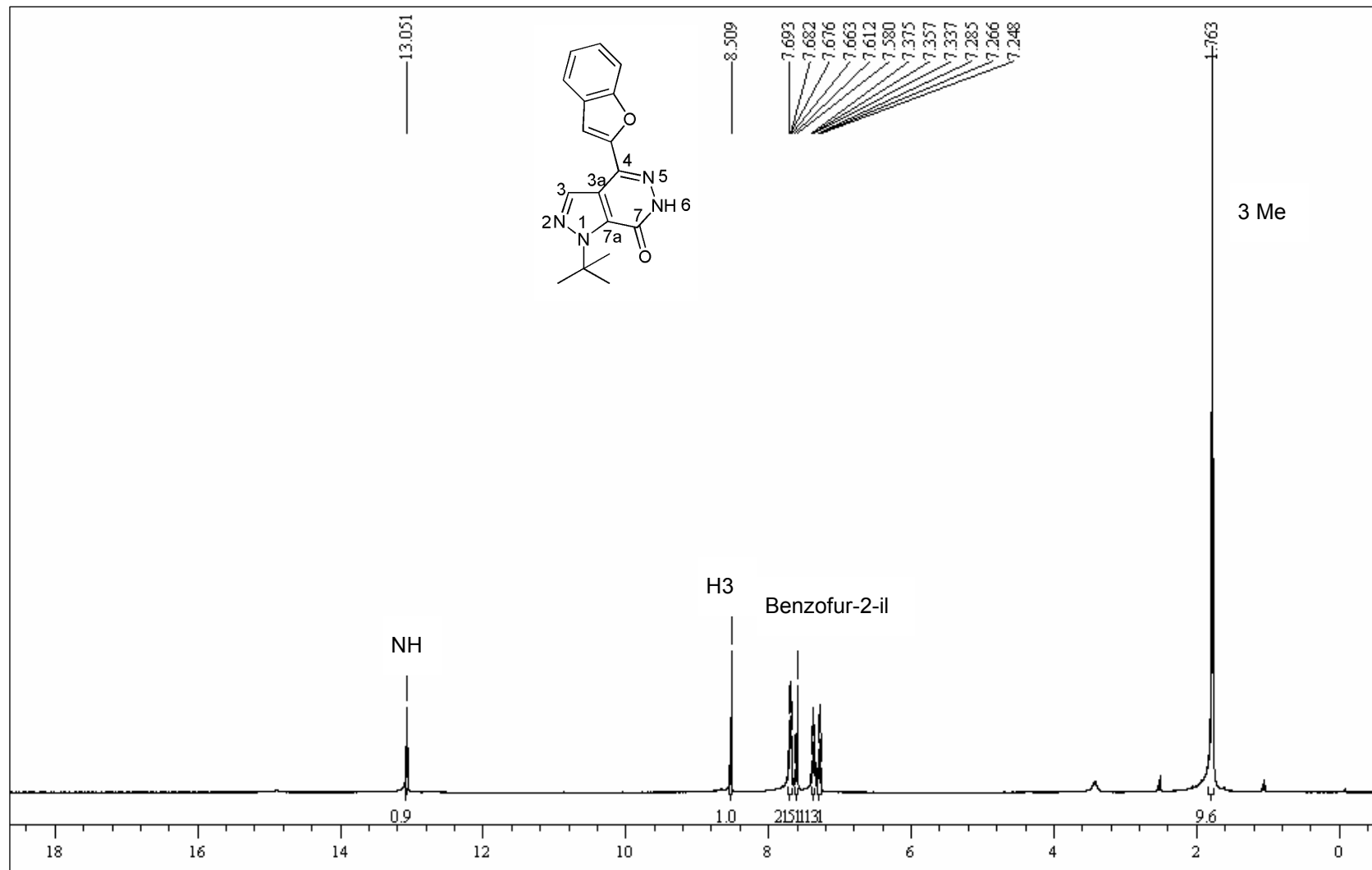


Figura 108. Espectro de RMN de ^1H do 4-(2-benzofuranoil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15i**) em $\text{DMSO-}d_6$.

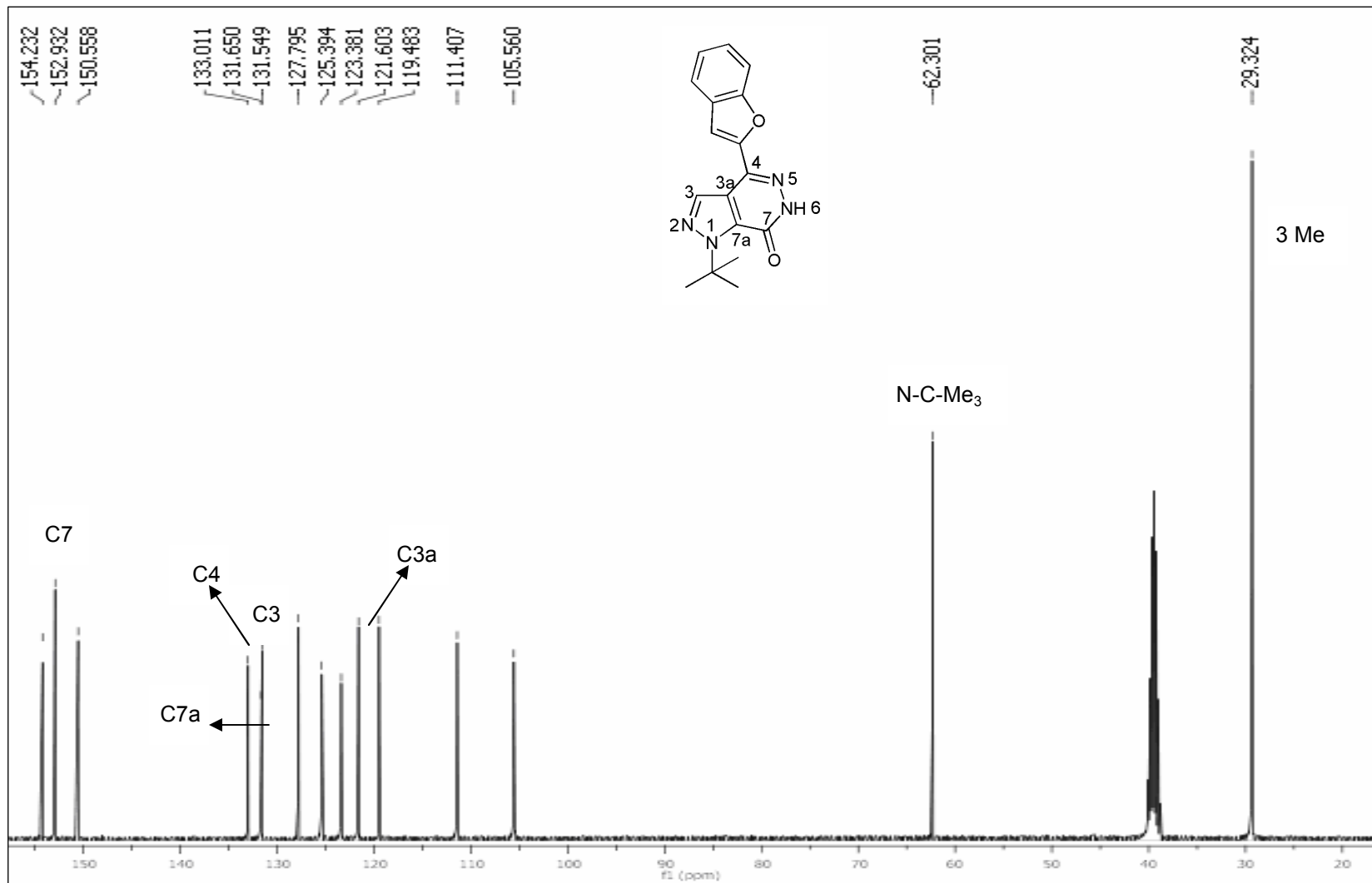


Figura 109. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(2-benzofuranoil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**15i**) em $\text{DMSO-}d_6$.

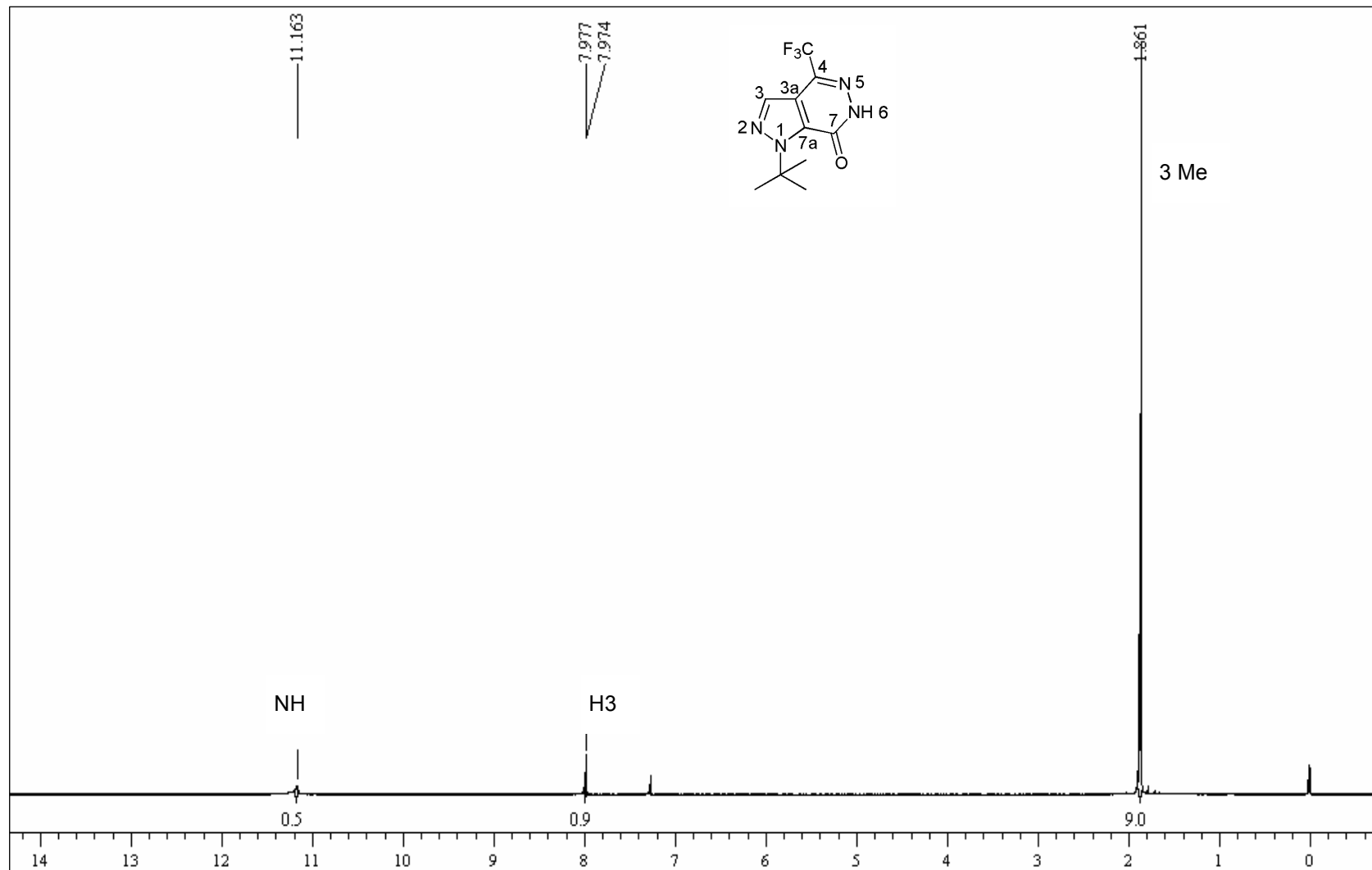


Figura 110. Espectro de RMN de ^1H do 4-trifluorometil-1-(1,1-dimeteil)-6,7-diidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-7-ona (**15k**) em CDCl_3 .

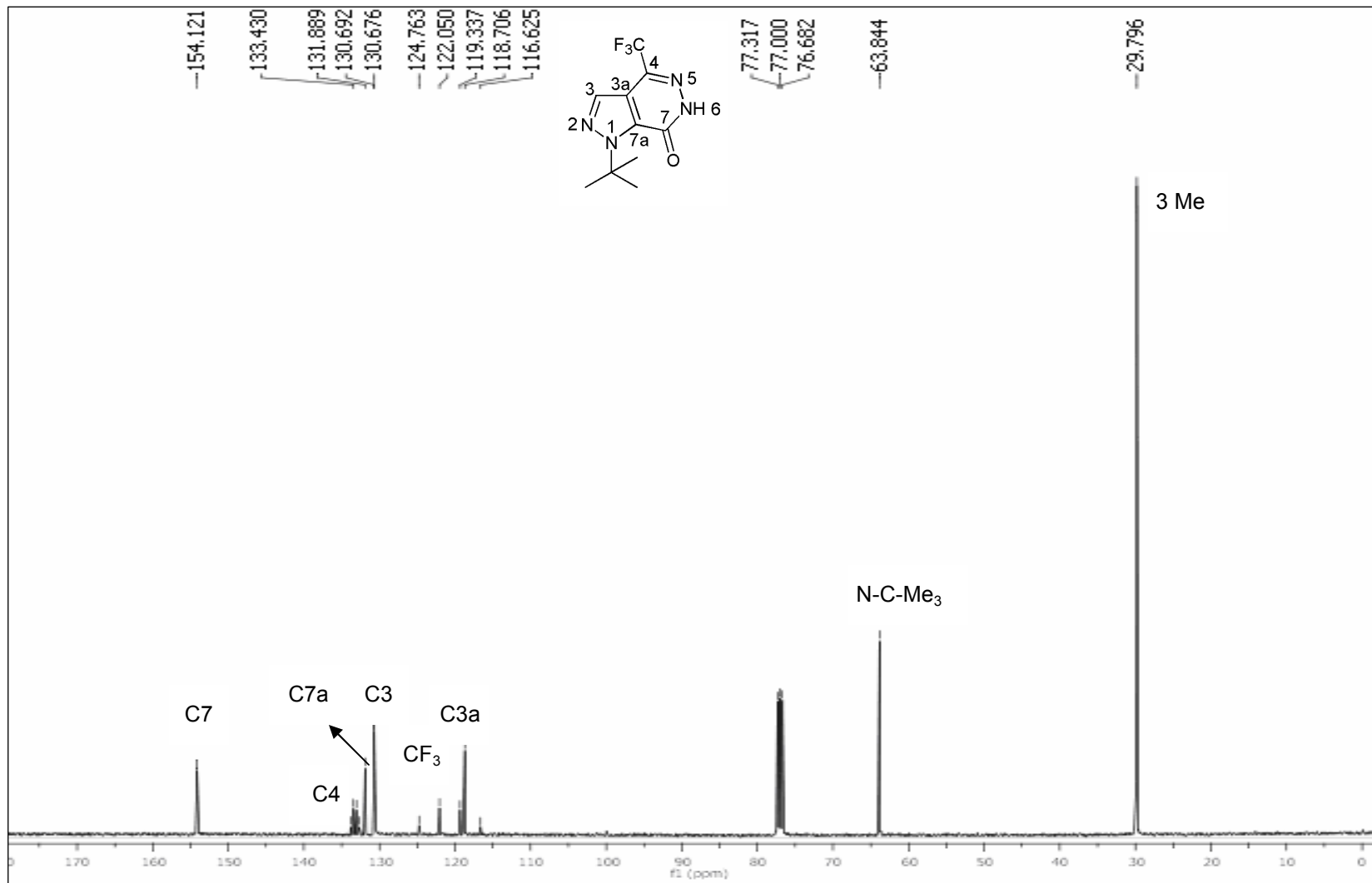


Figura 111. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-trifluorometil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15k**) em CDCl_3 .

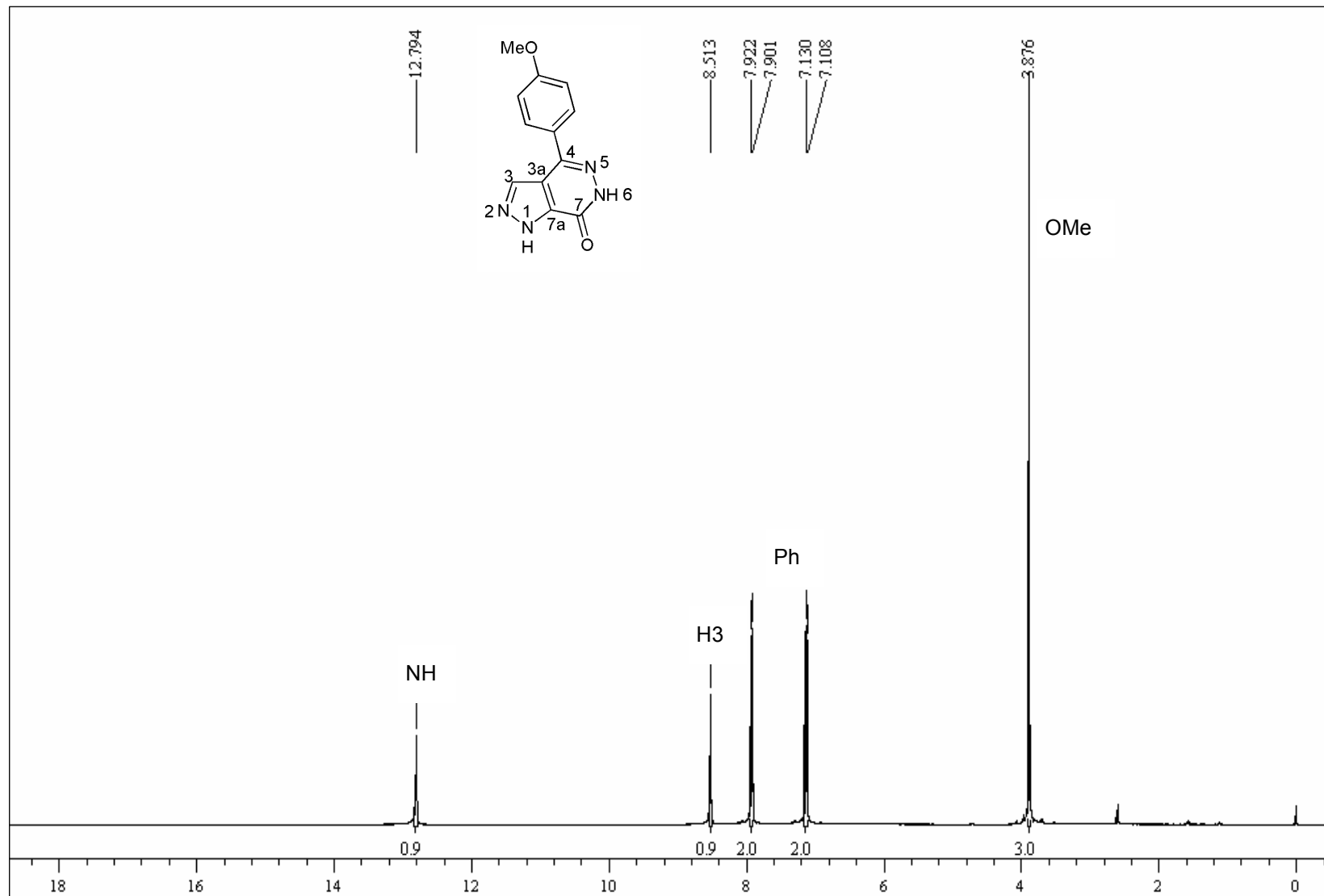


Figura 112. Espectro de RMN de ^1H do 4-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**16c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

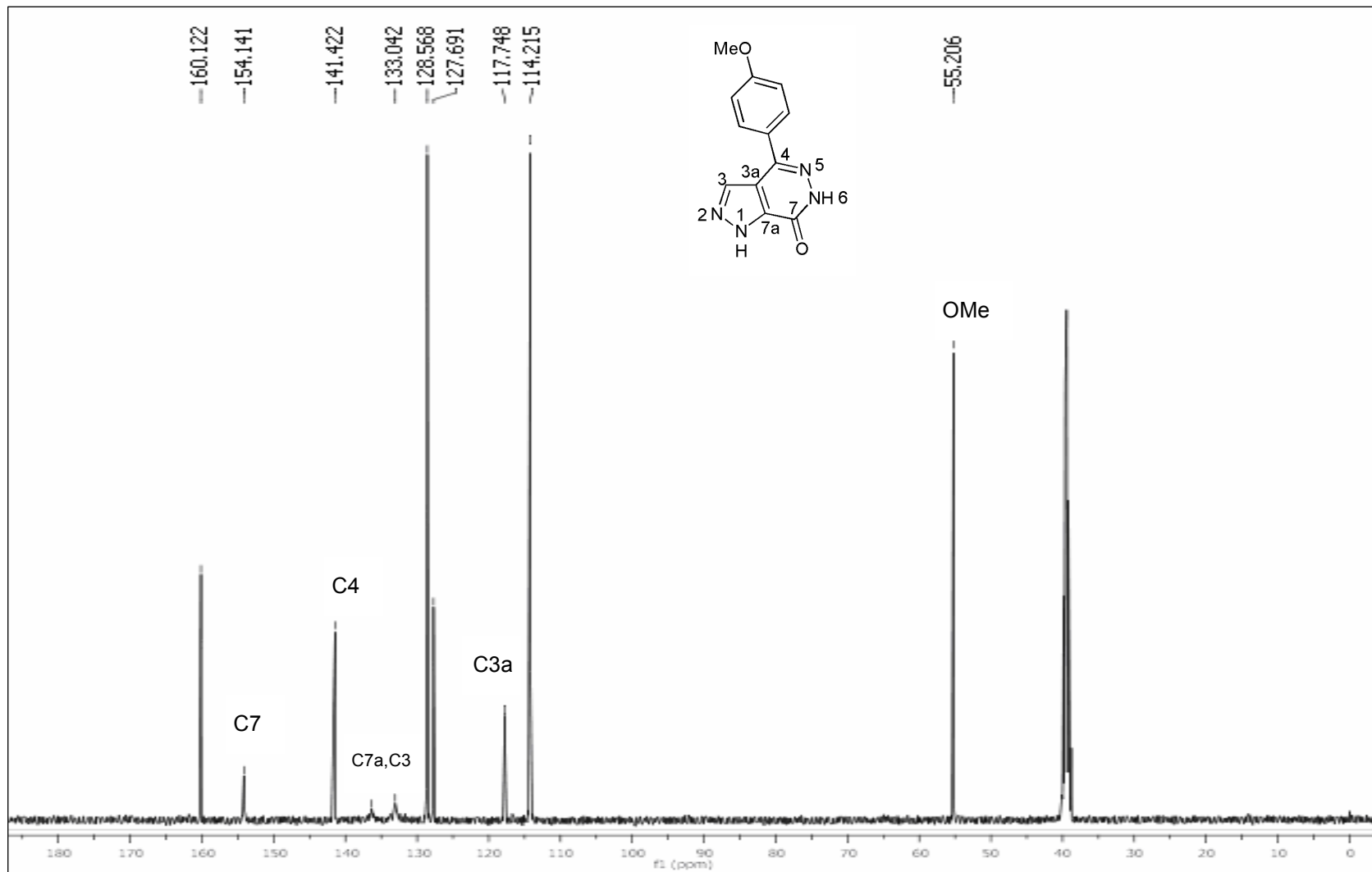


Figura 113. Espectro de RMN de ^{13}C do 4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**16c**) em $\text{DMSO-}d_6$.

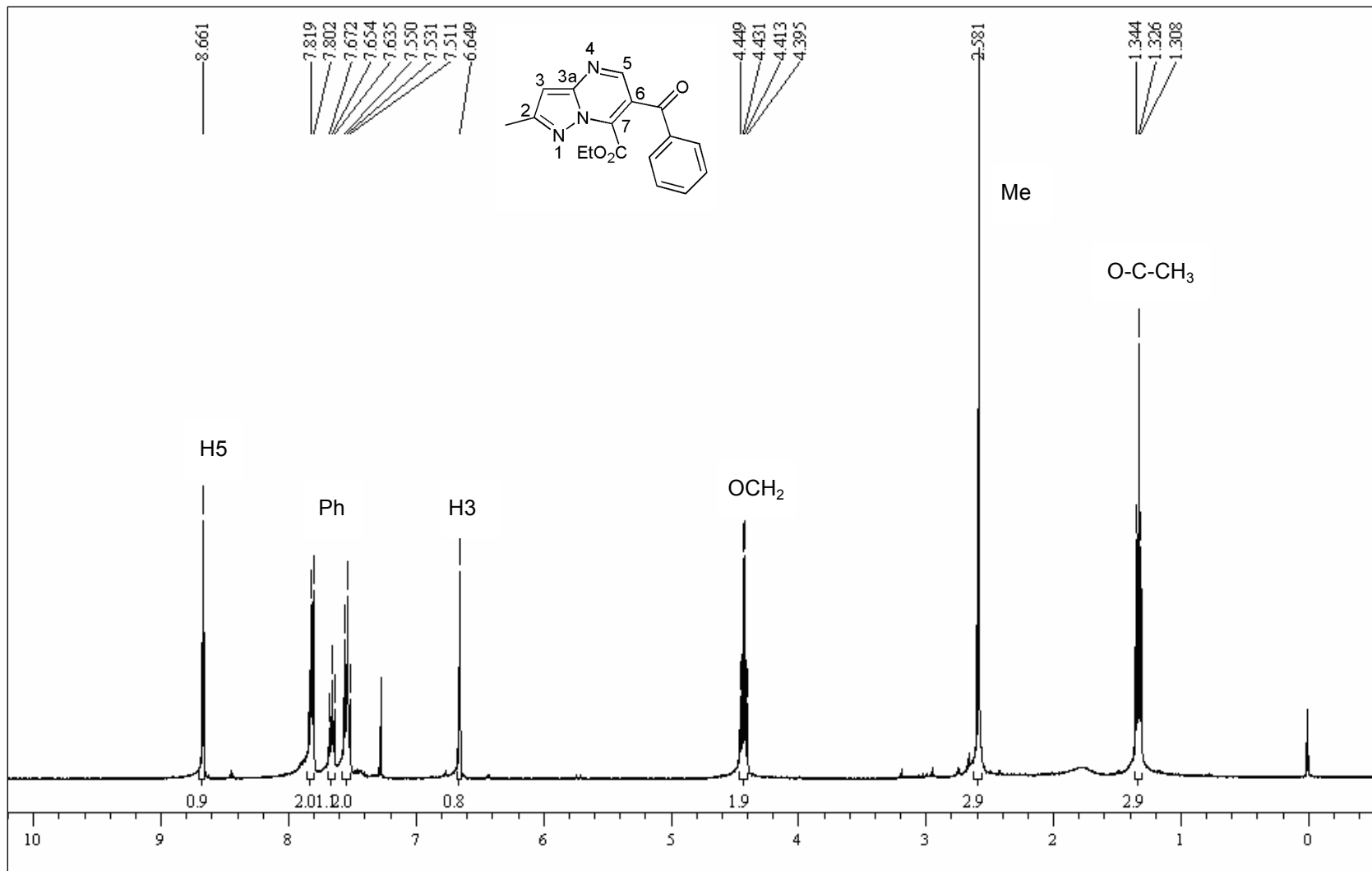


Figura 114. Espectro de RMN de ¹H do 6-benzoil-7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17a) em CDCl₃.

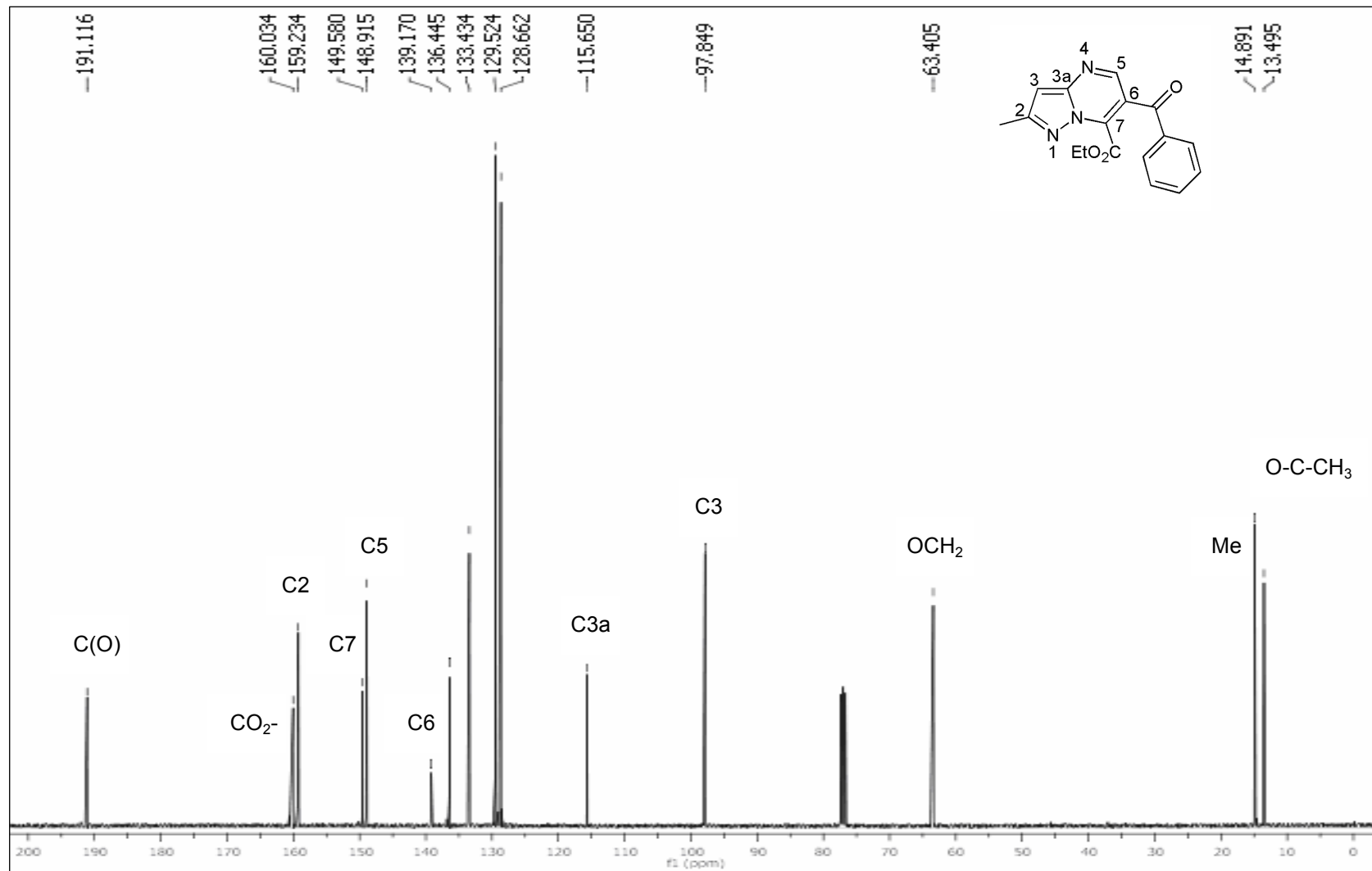


Figura 115. Espectro de RMN de ¹³C do 6-benzoil-7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17a) em CDCl₃.

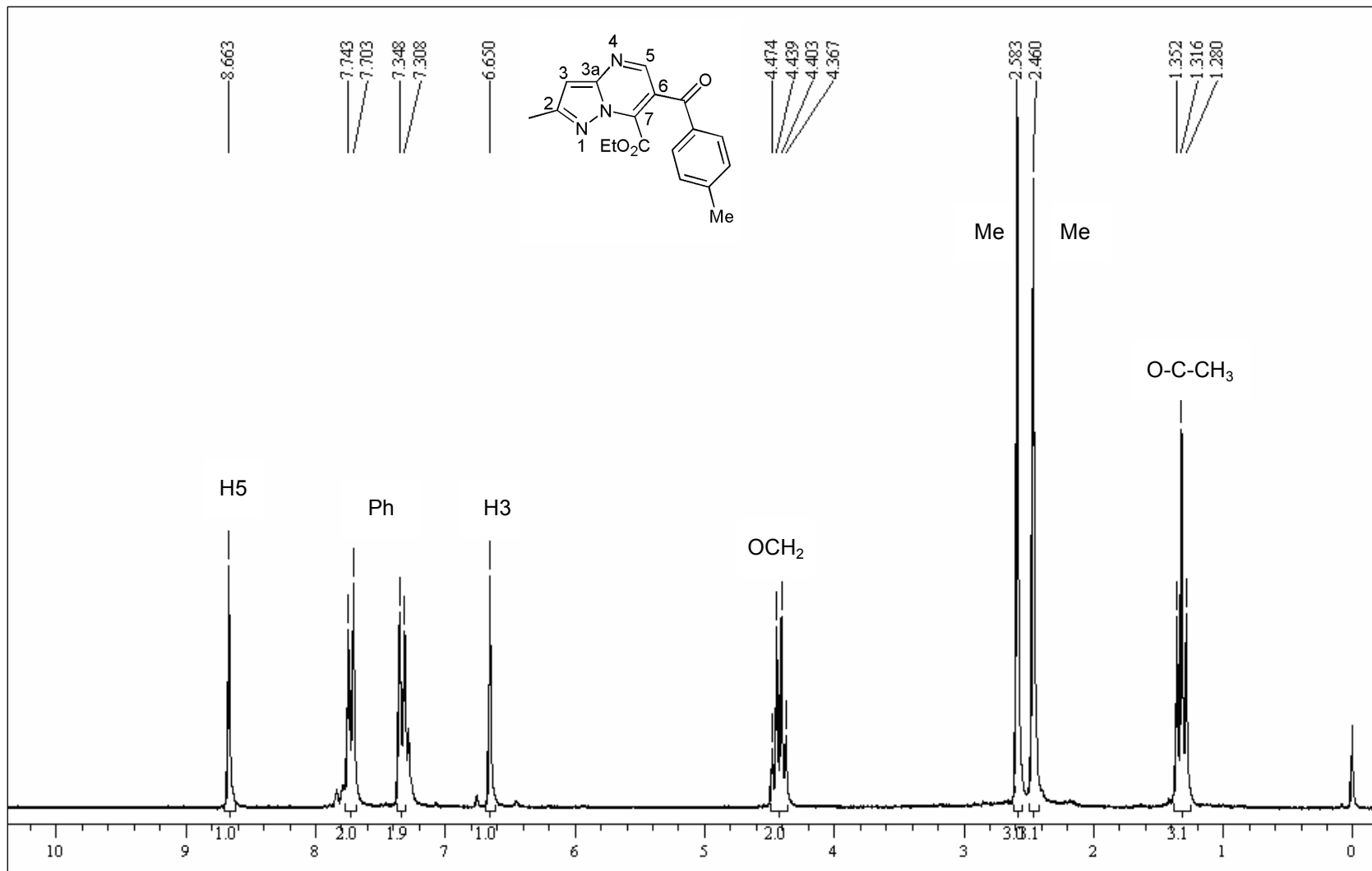


Figura 116. Espectro de RMN de ¹H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17b**) em CDCl₃.

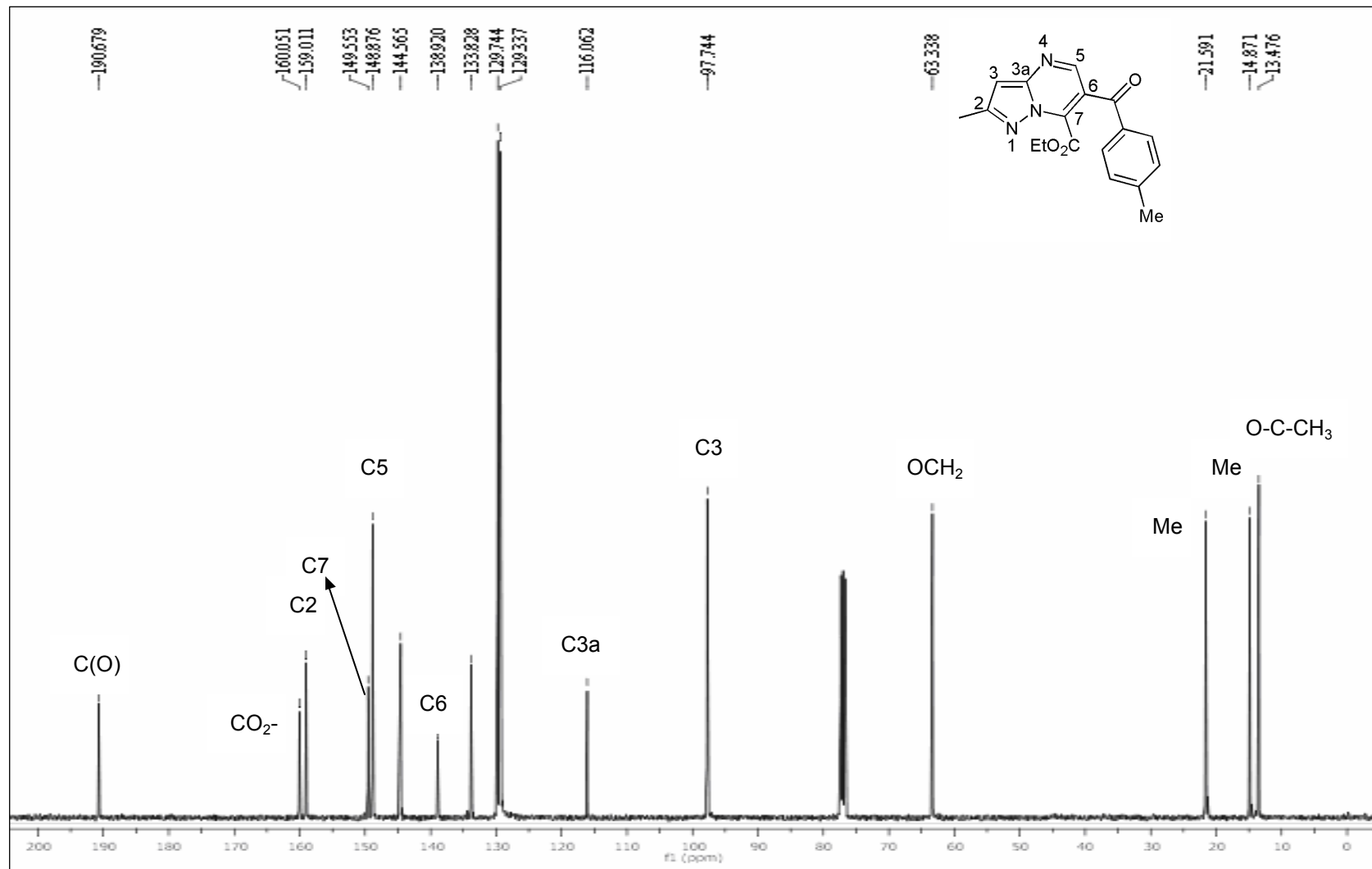


Figura 117. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17b**) em CDCl₃.

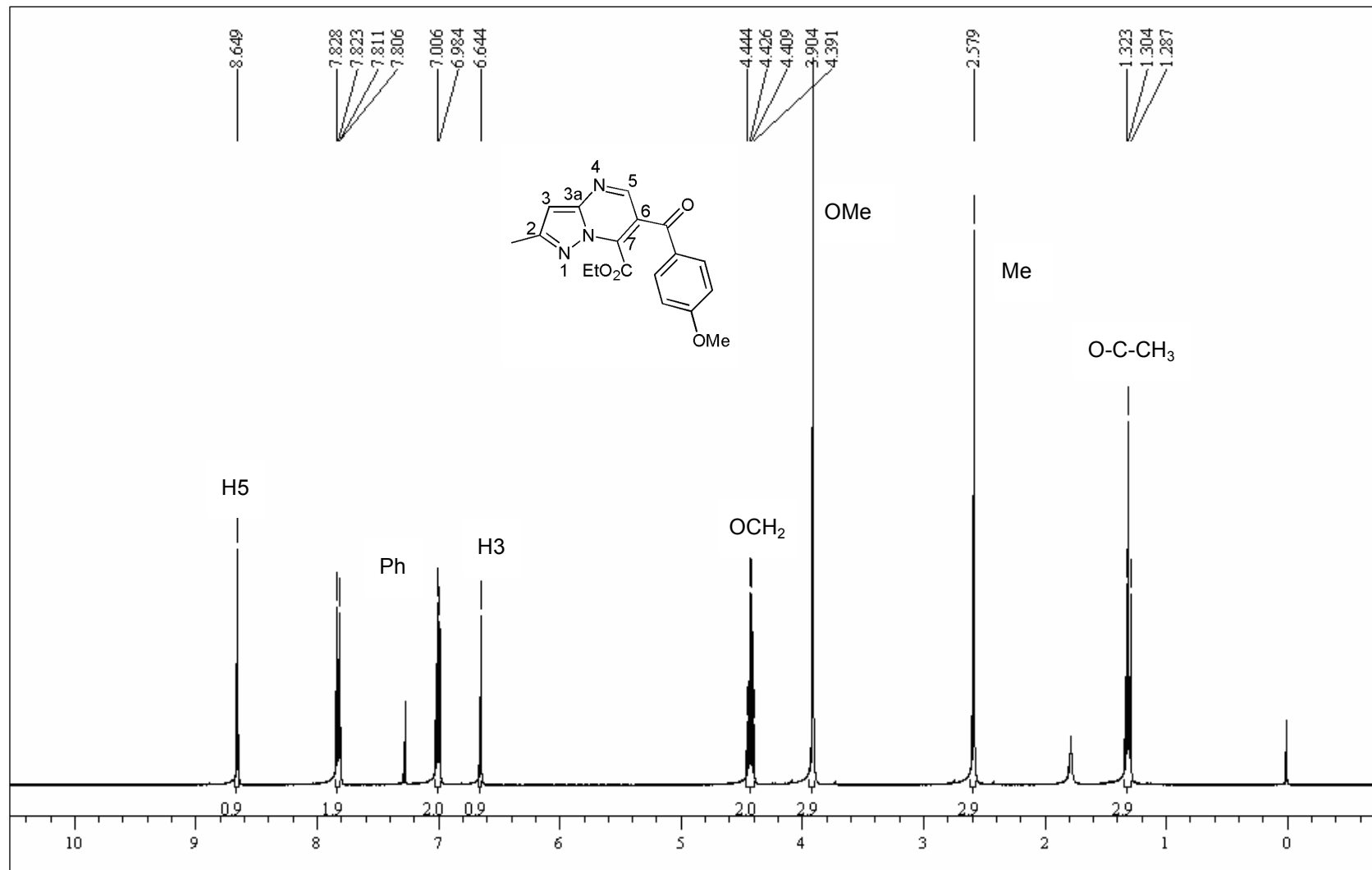


Figura 118. Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17c**) em CDCl_3 .

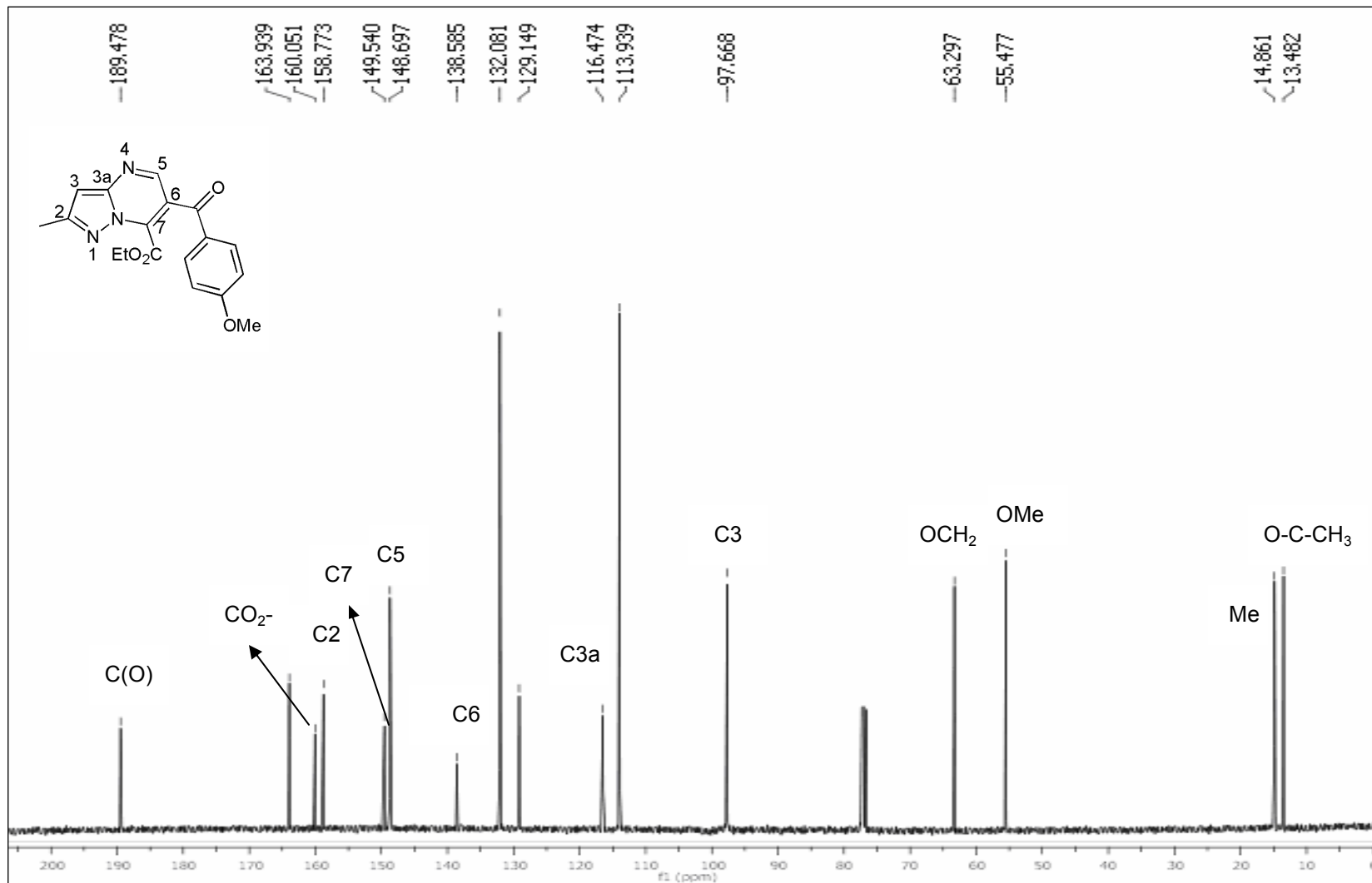


Figura 119. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17c) em CDCl₃.

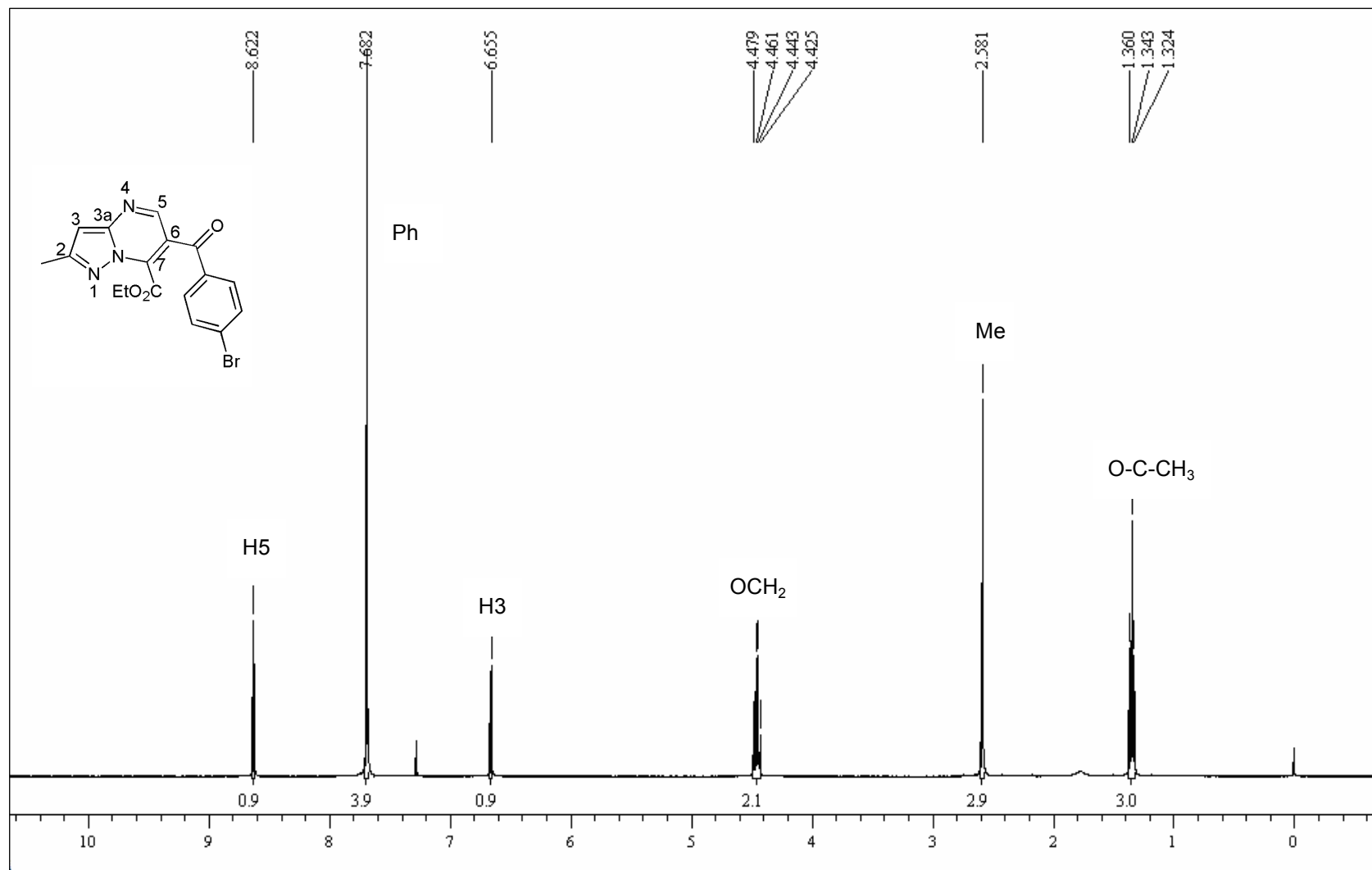


Figura 120. Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17d**) em CDCl_3 .

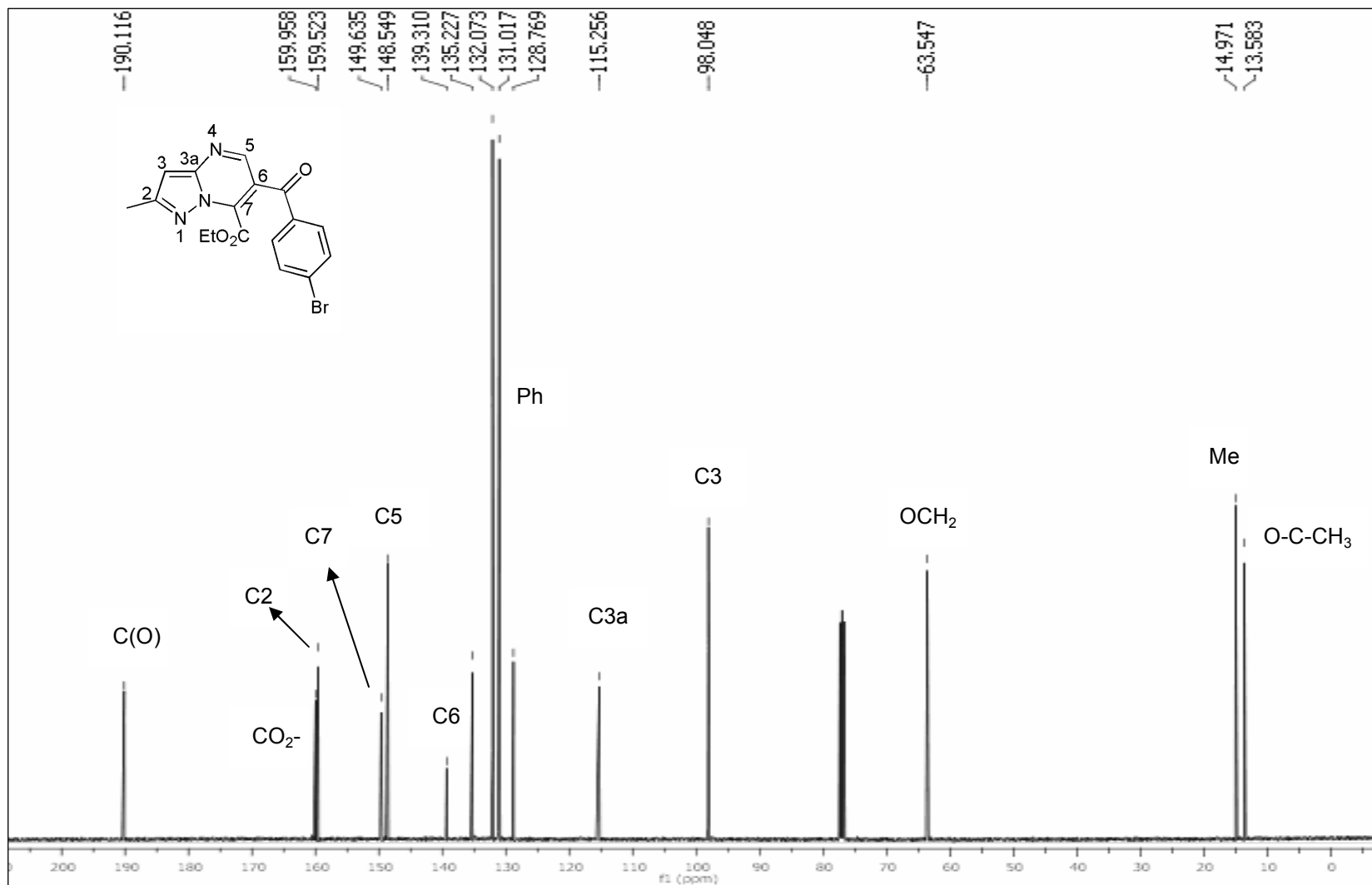


Figura 121. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17d) em CDCl₃.

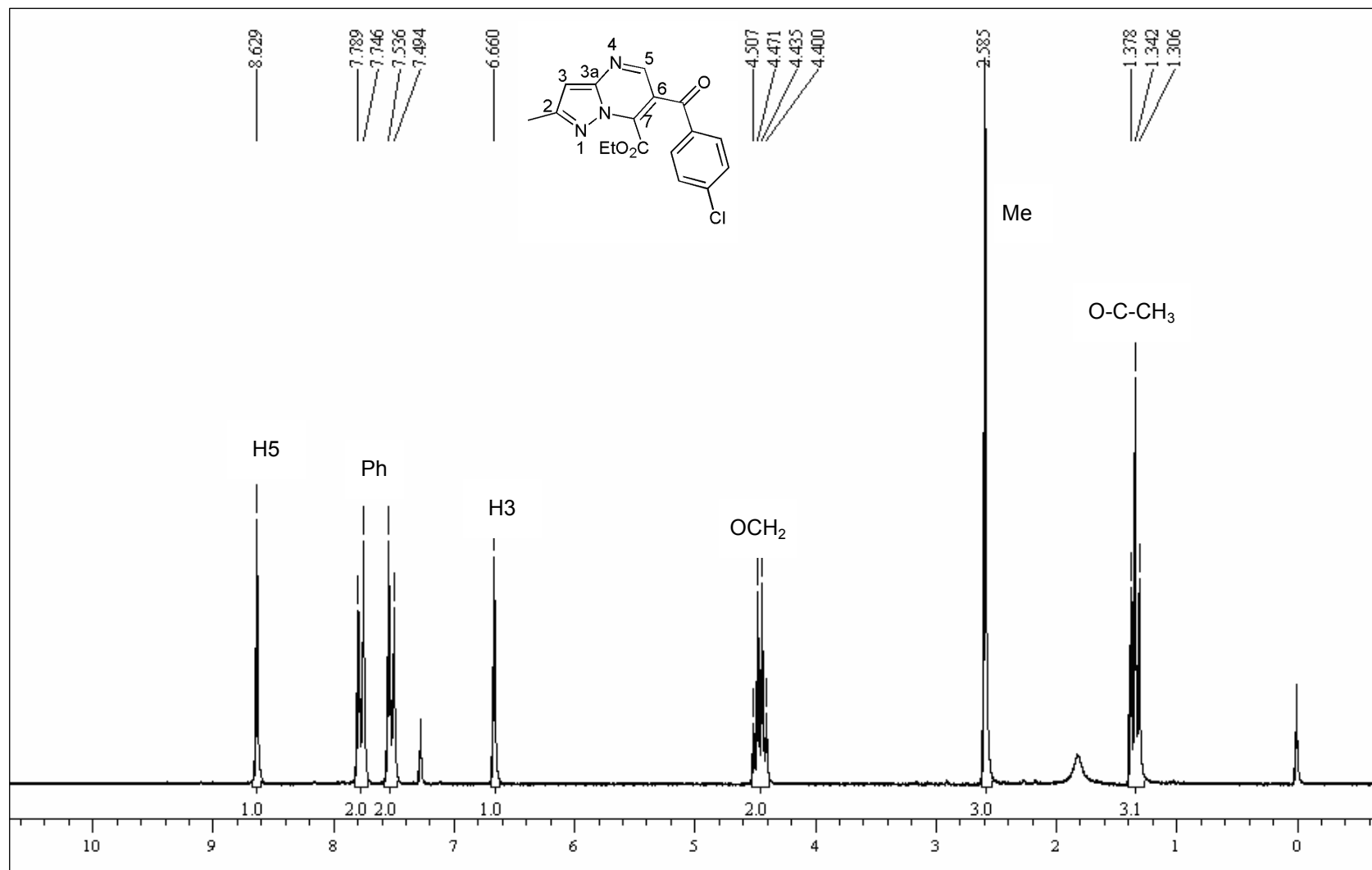


Figura 122. Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17e**) em CDCl_3 .

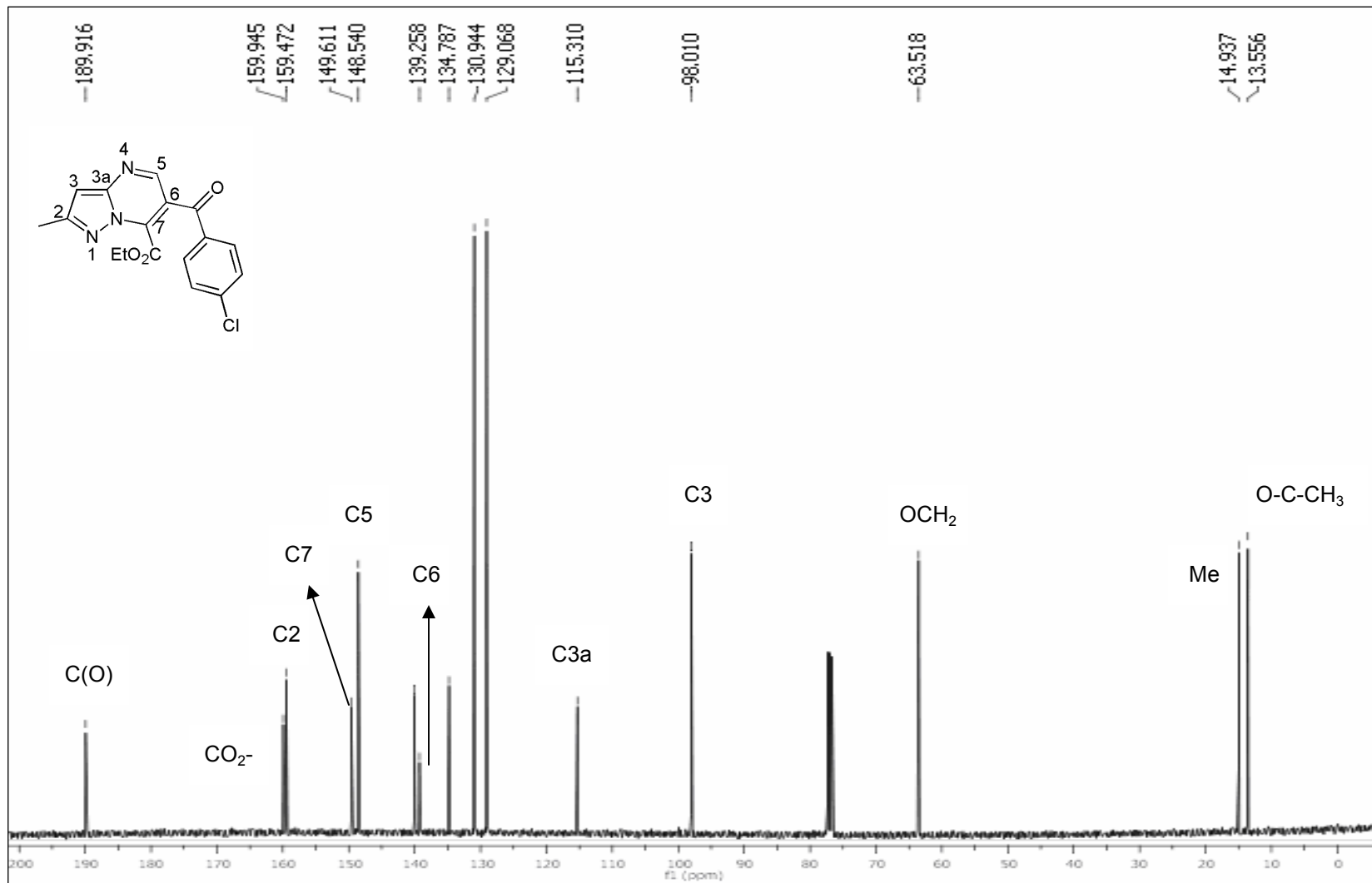


Figura 123. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17e) em CDCl₃.

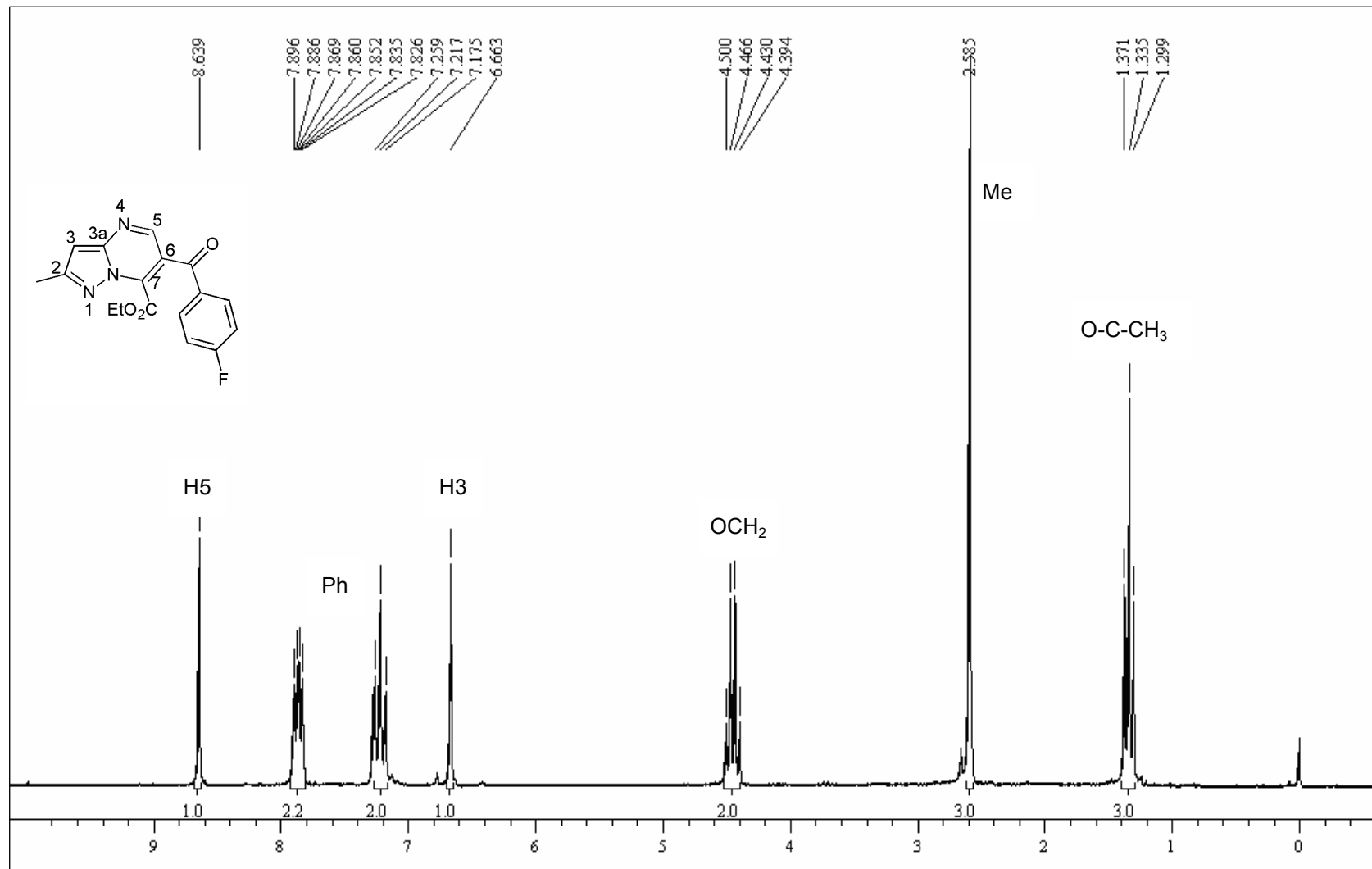


Figura 124. Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17f**) em CDCl_3 .

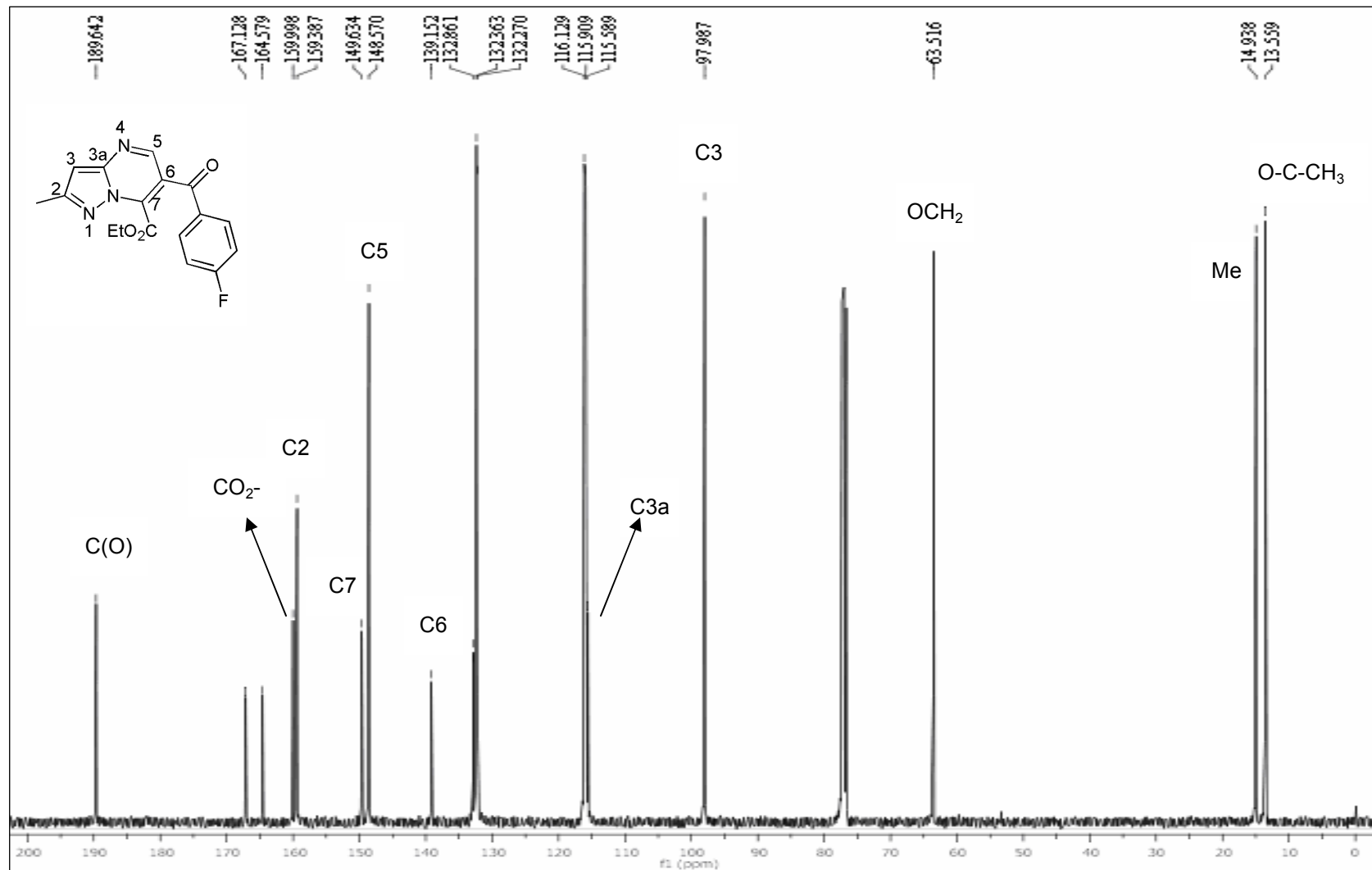


Figura 125. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17f) em CDCl₃.

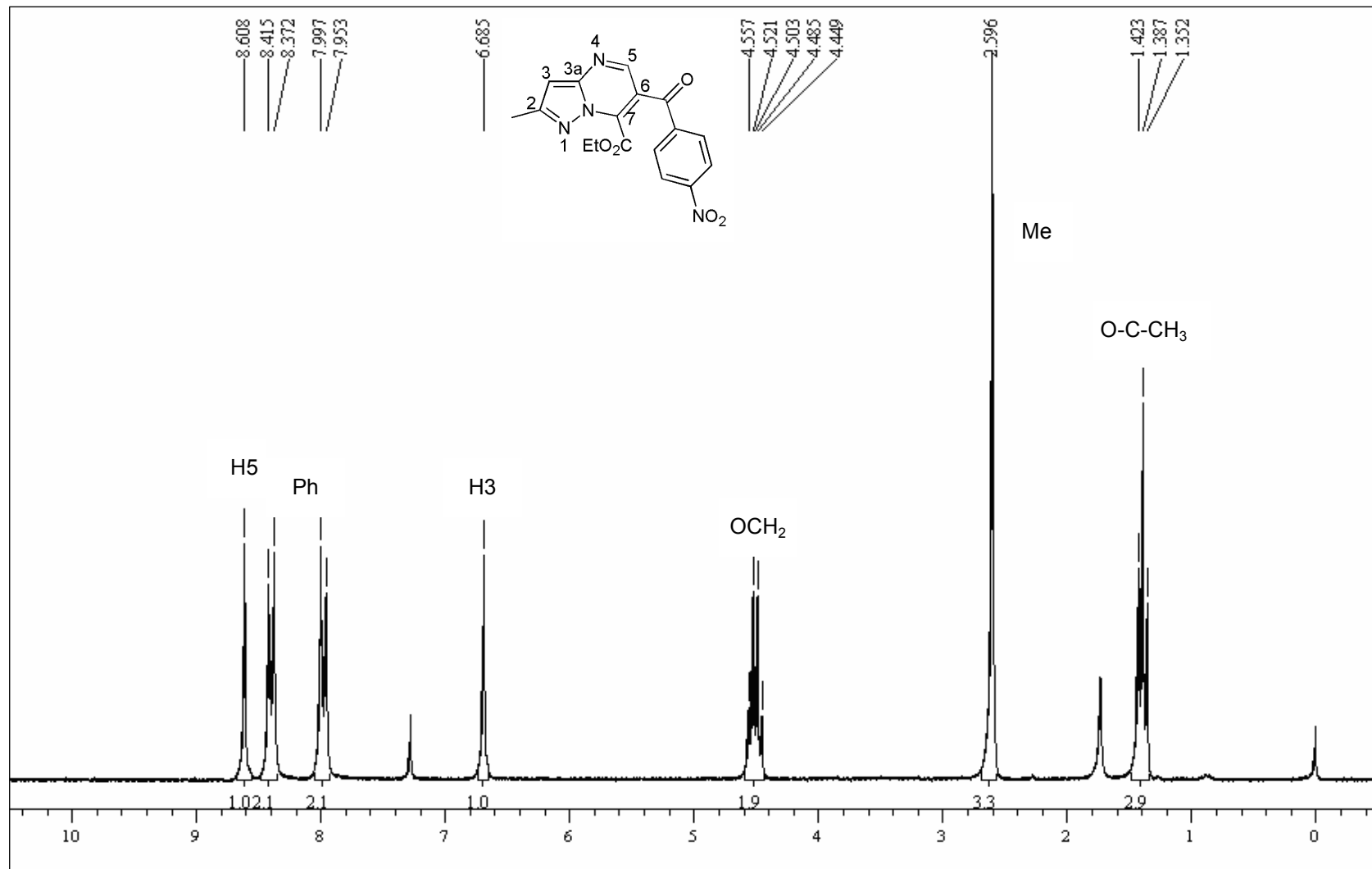


Figura 126. Espectro de RMN de ¹H do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17g**) em CDCl₃.

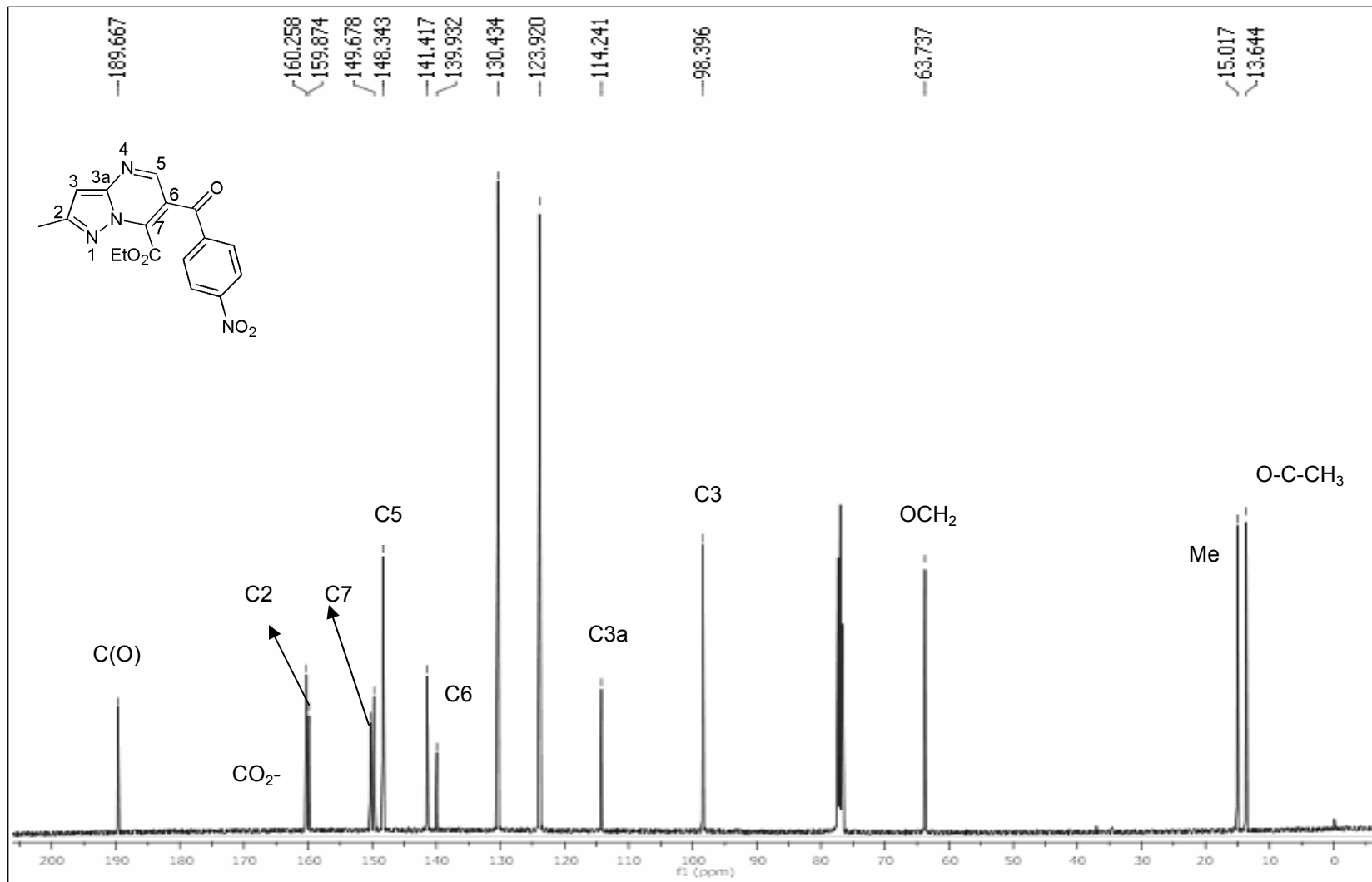


Figura 127. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17g) em CDCl₃.

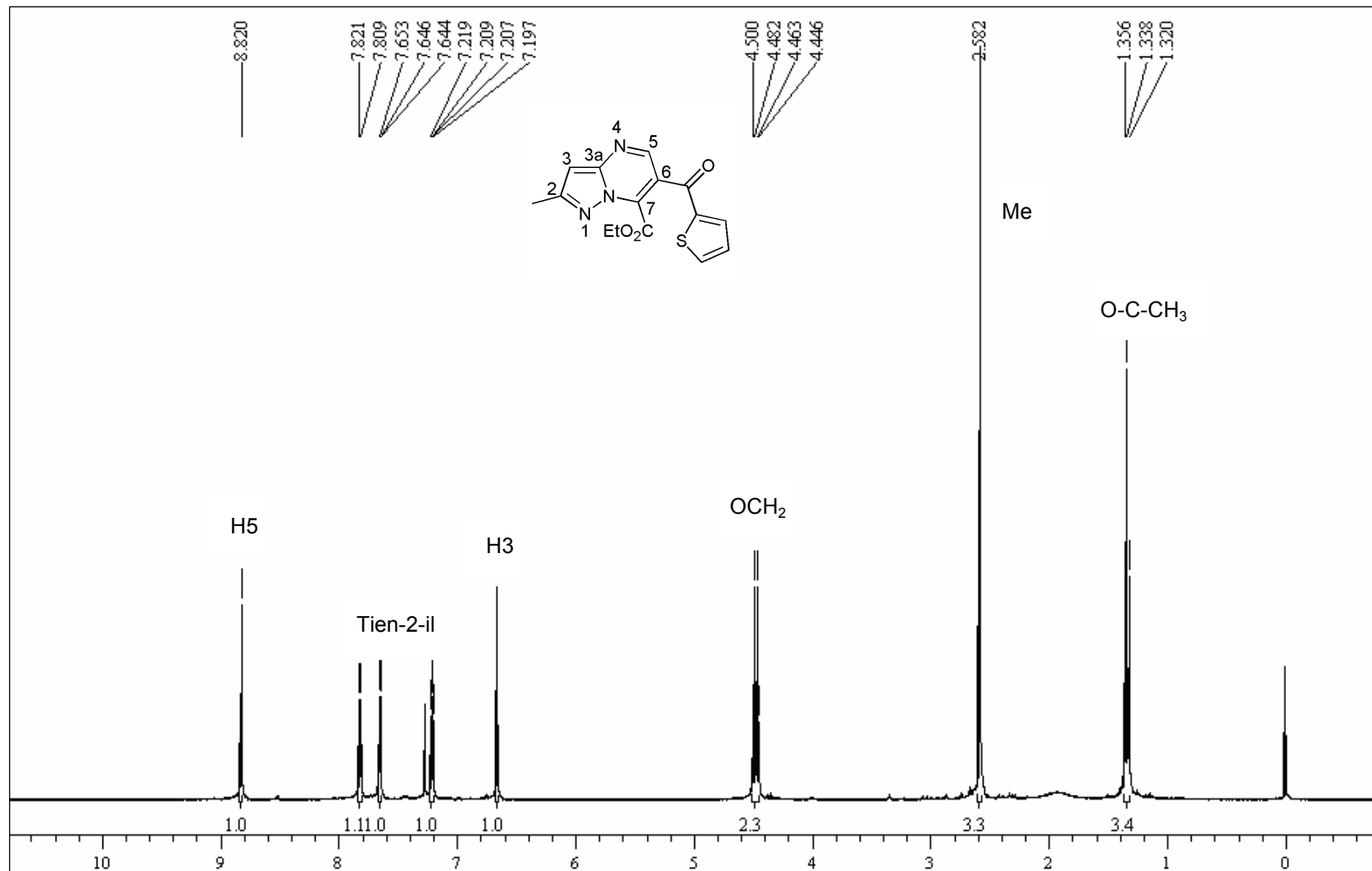


Figura 128. Espectro de RMN de ¹H do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17h) em CDCl₃.

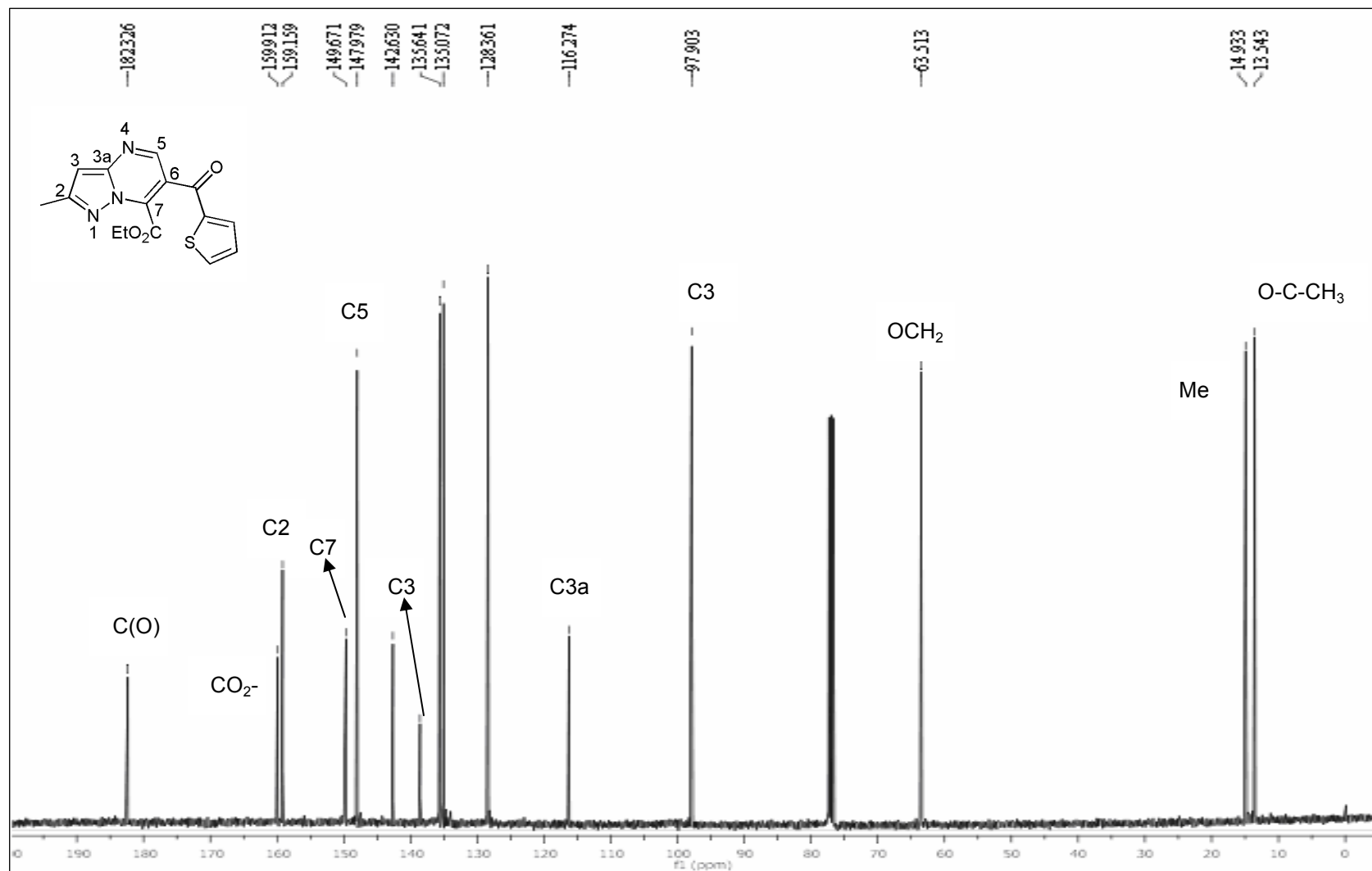


Figura 129. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17h**) em CDCl₃.

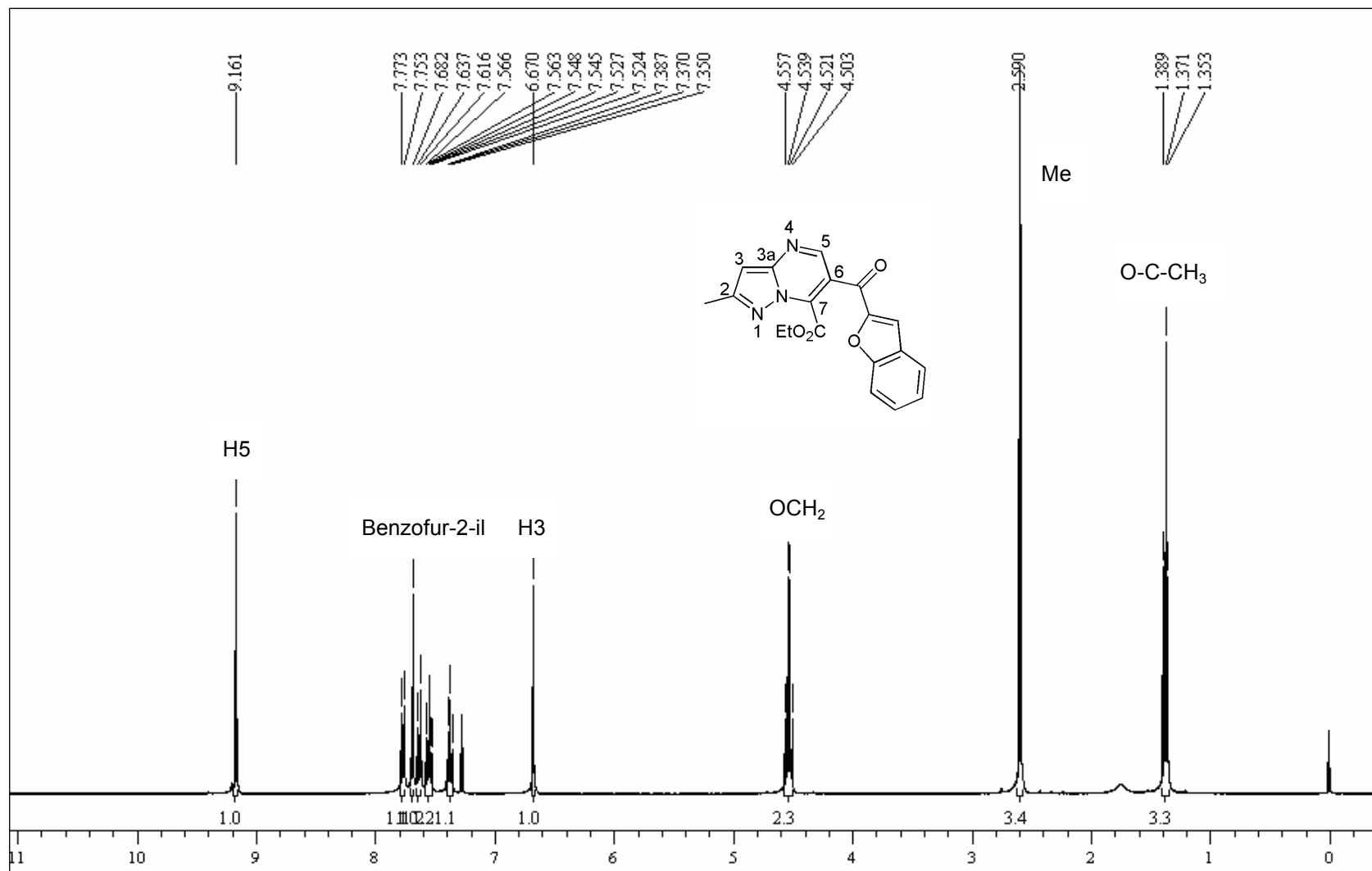


Figura 130. Espectro de RMN de ^1H do 7-carboxietil-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17i**) em CDCl_3 .

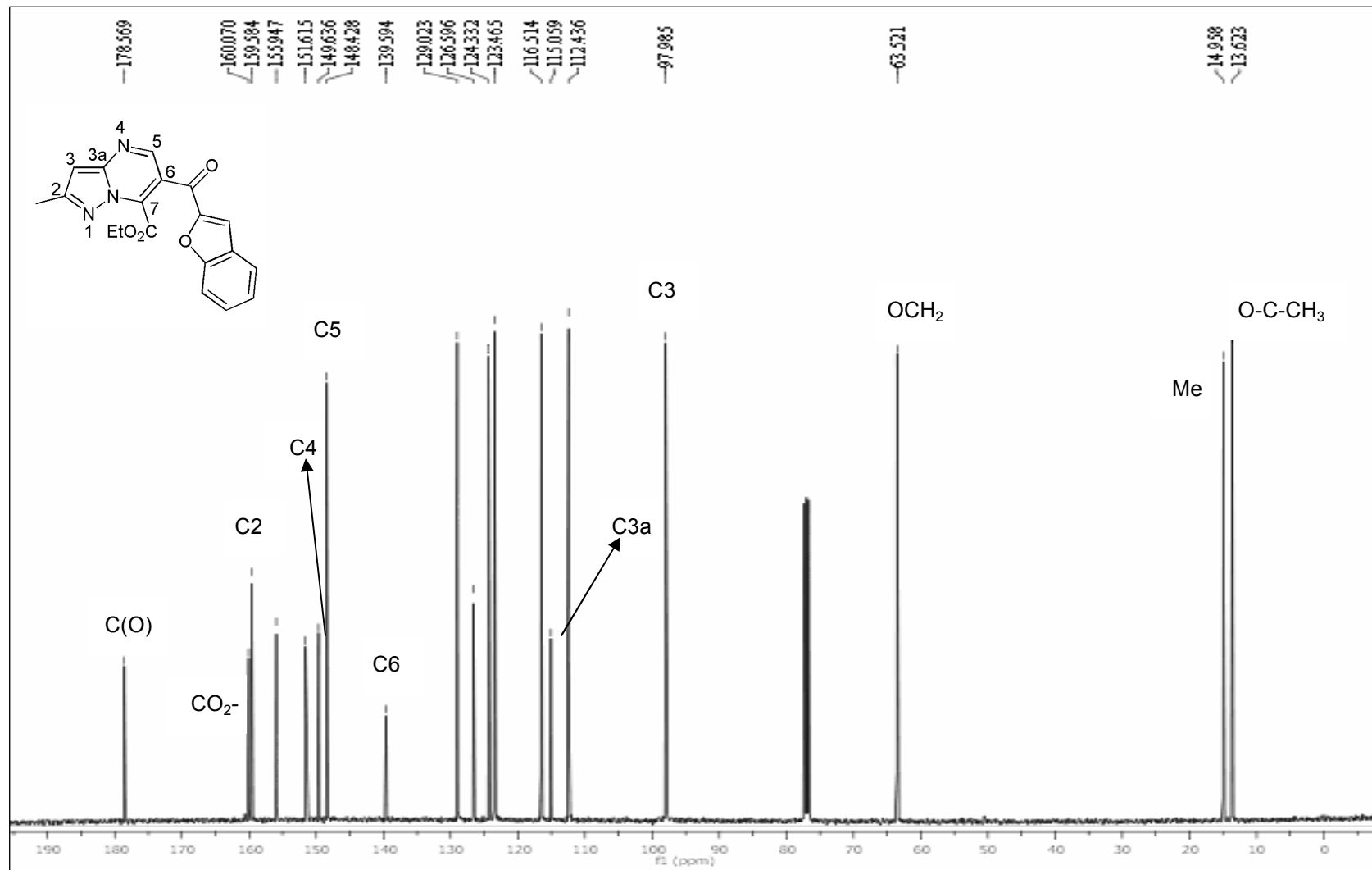


Figura 131. Espectro de RMN de ¹³C do 7-carboxietil-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17i**) em CDCl₃.

ANEXO 2
Espectros de Massas Obtidos Nesta Tese

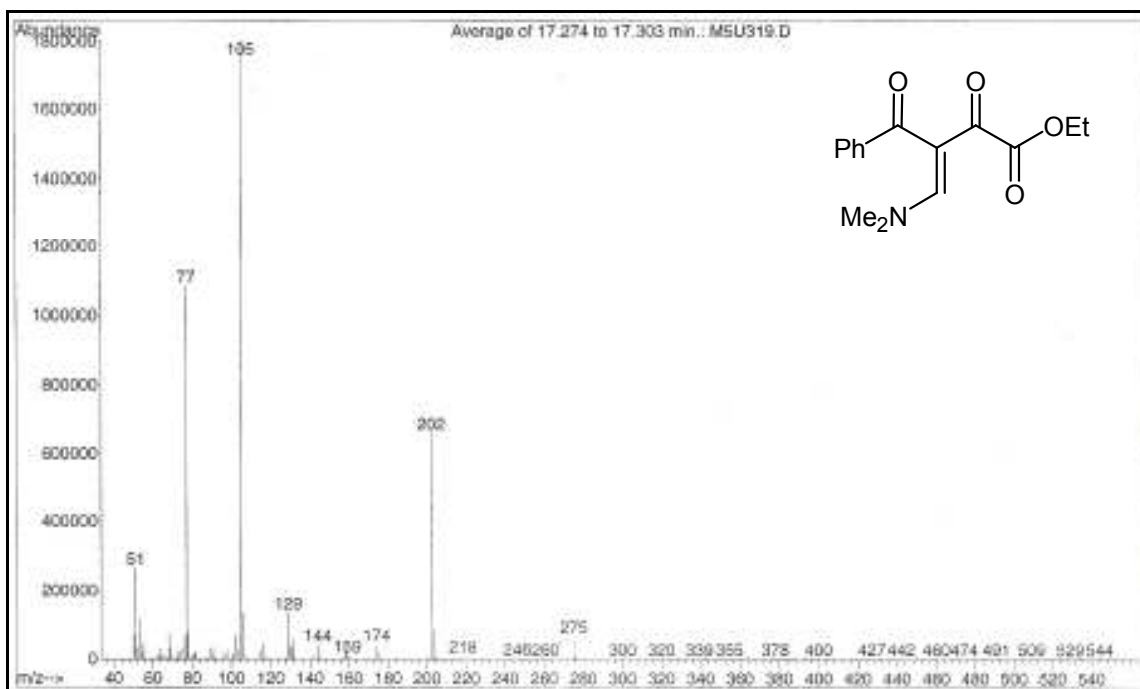


Figura 132. Espectro de Massas do 3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila (**5a**)

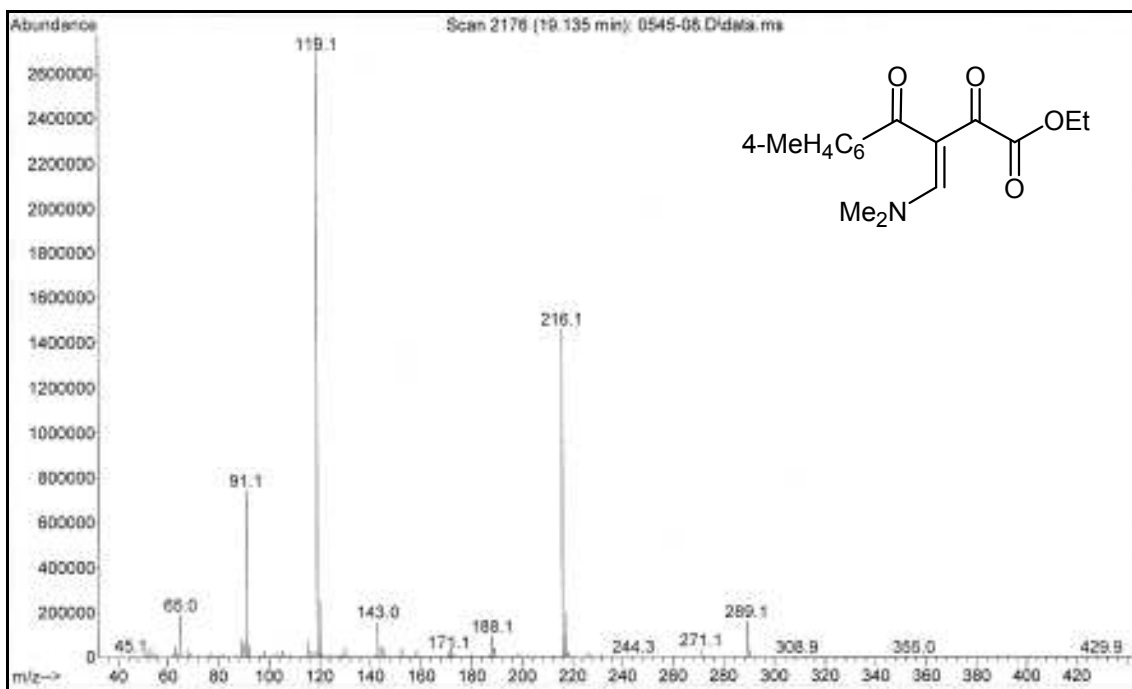


Figura 133. Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoi)-2-oxo-3-butenoato de etila (**5b**)

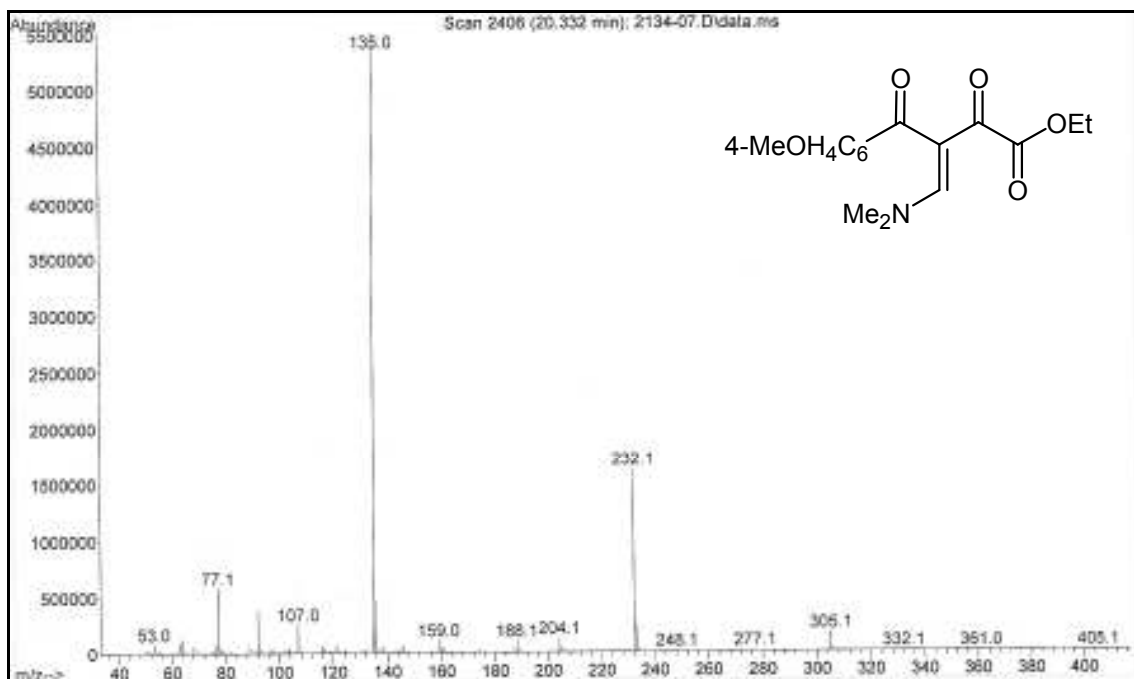


Figura 134. Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenato de etila (**5c**)

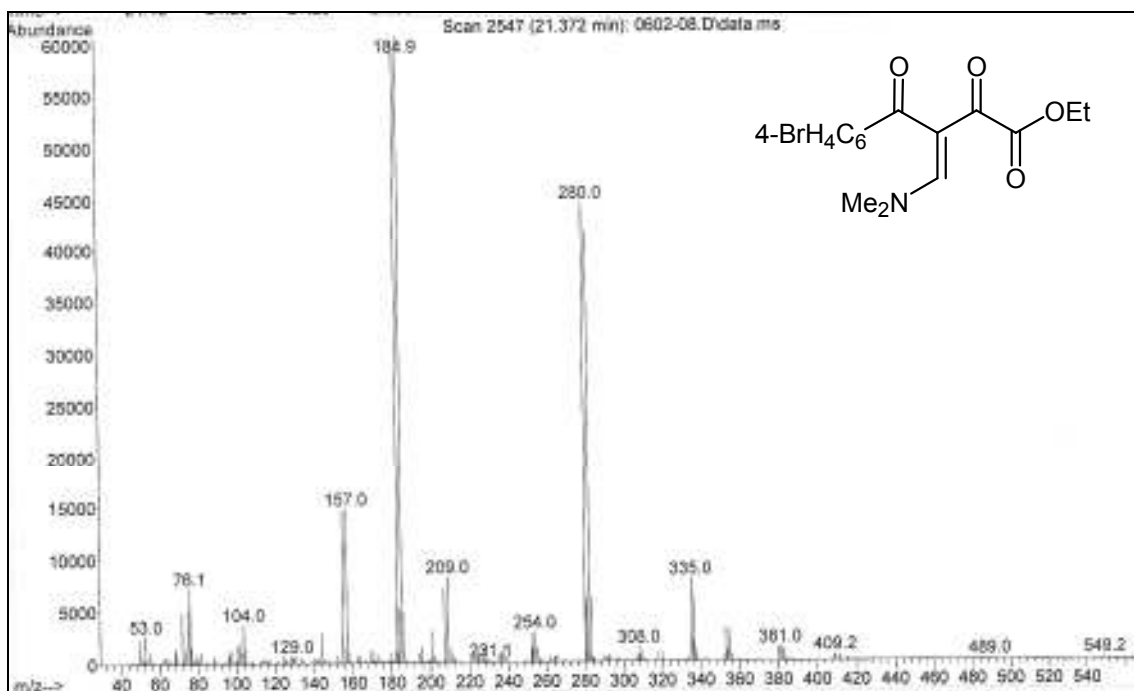


Figura 135. Espectro de Massas do 3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5d**)

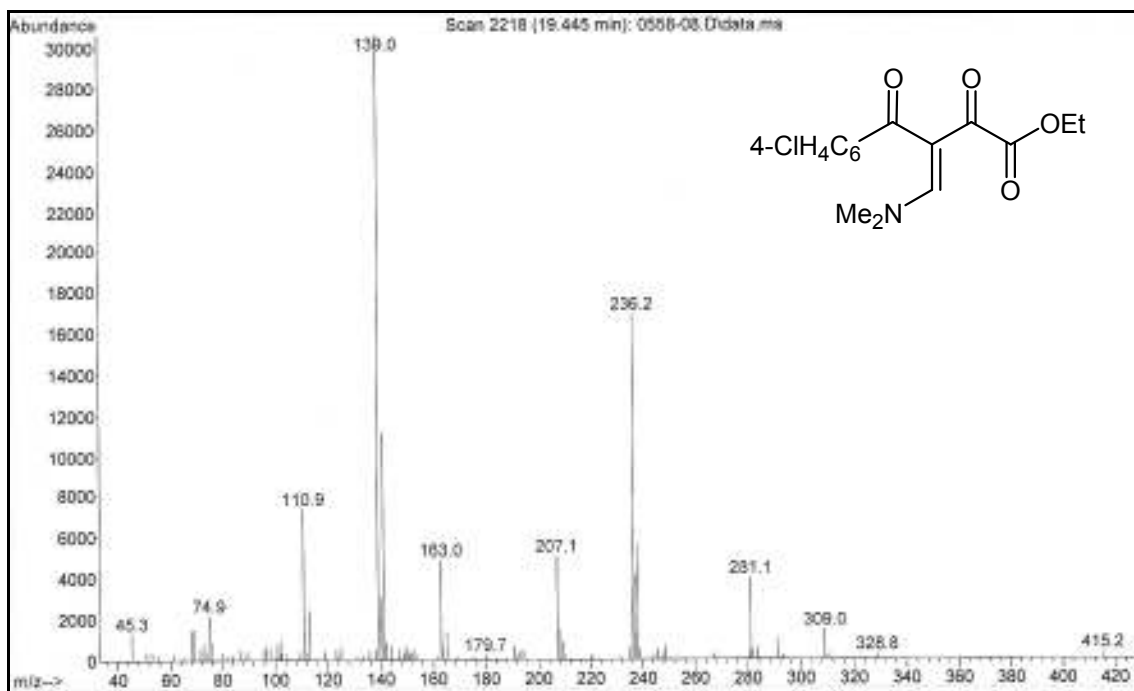


Figura 136. Espectro de Massas do 3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5e**)

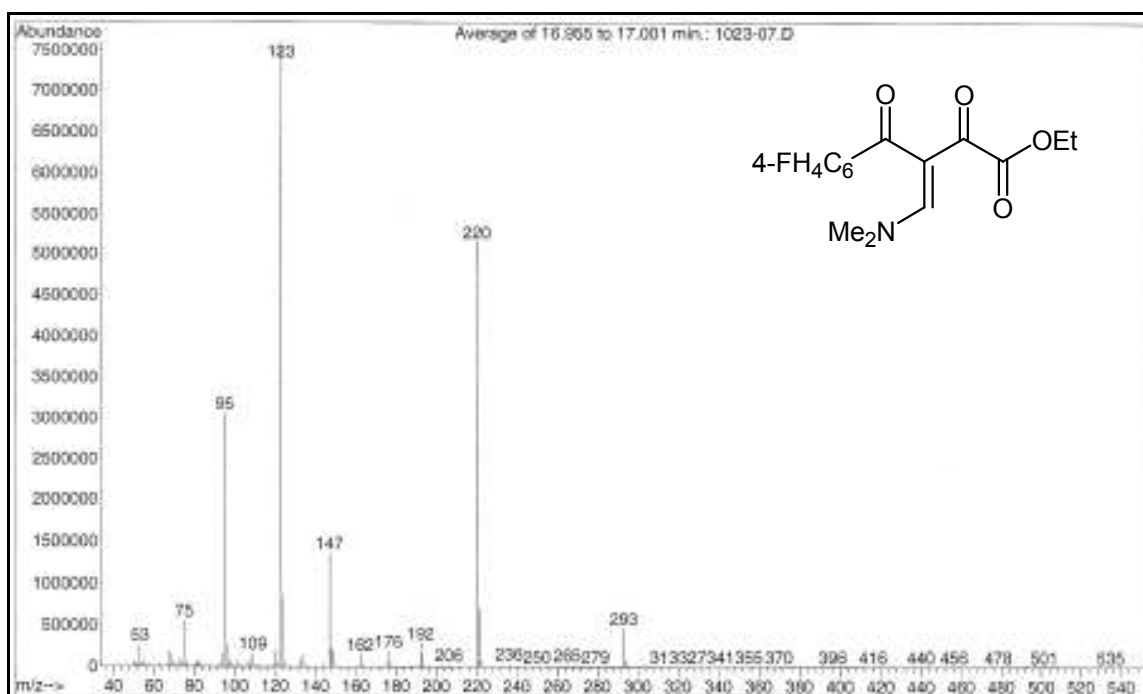


Figura 137. Espectro de Massas do 3-(4-Fluorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5f**)

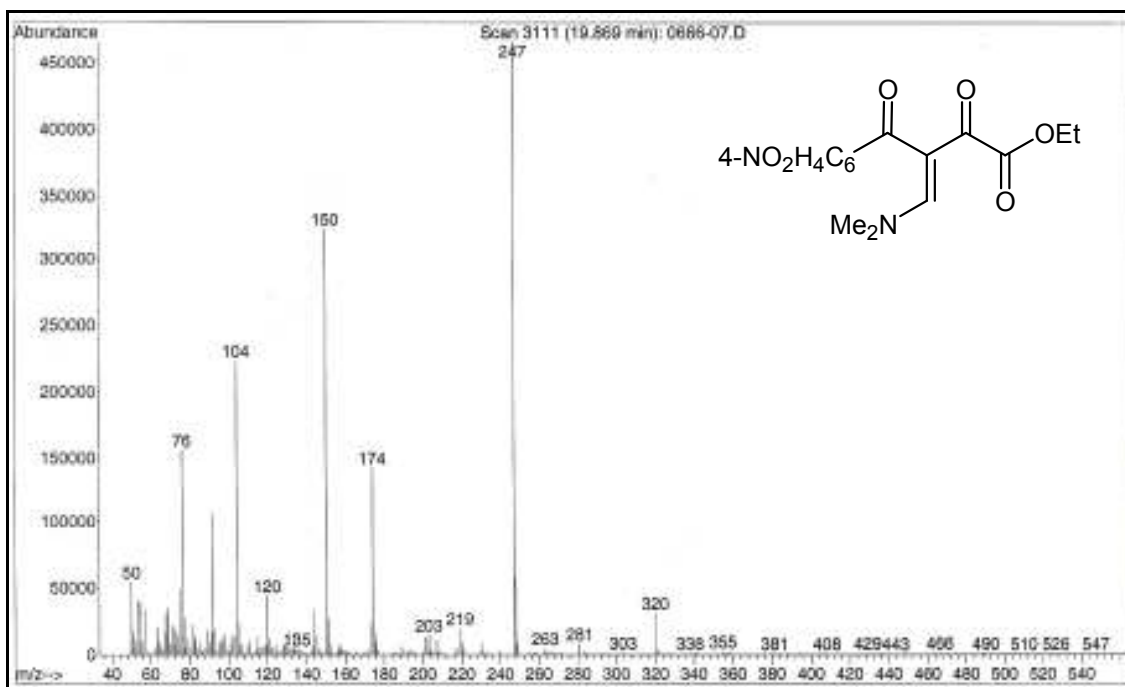


Figura 138. Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoyl)-2-oxo-3-butenato de etila (**5g**)

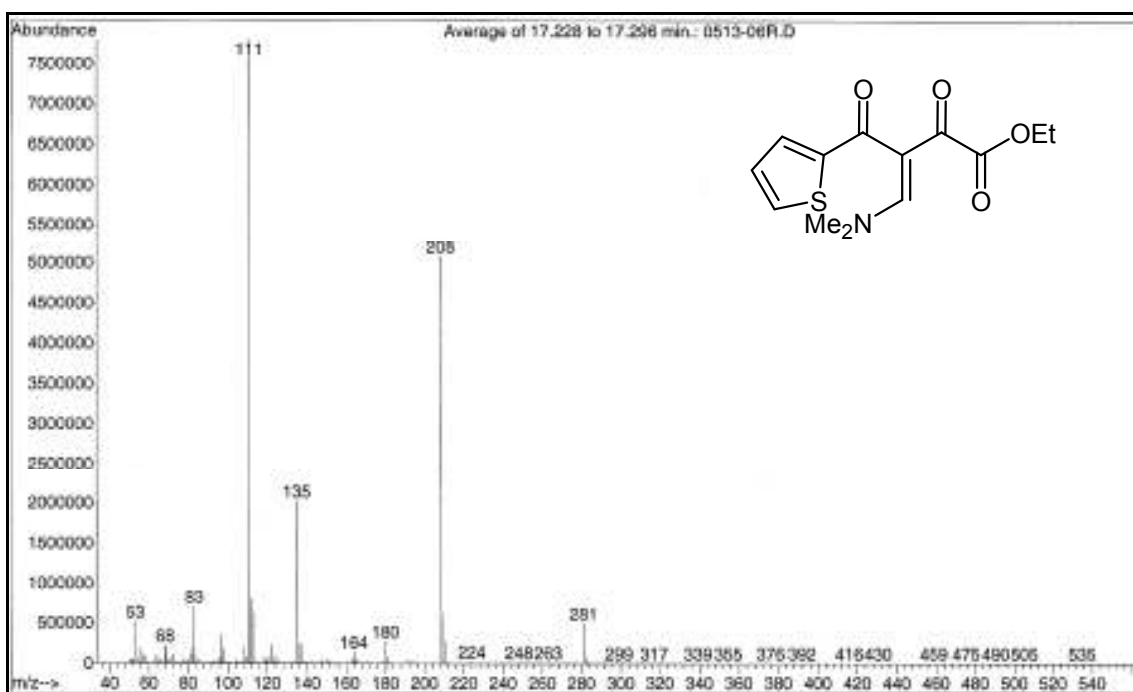


Figura 139. Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tenoil)-3-butenato de etila (**5h**)

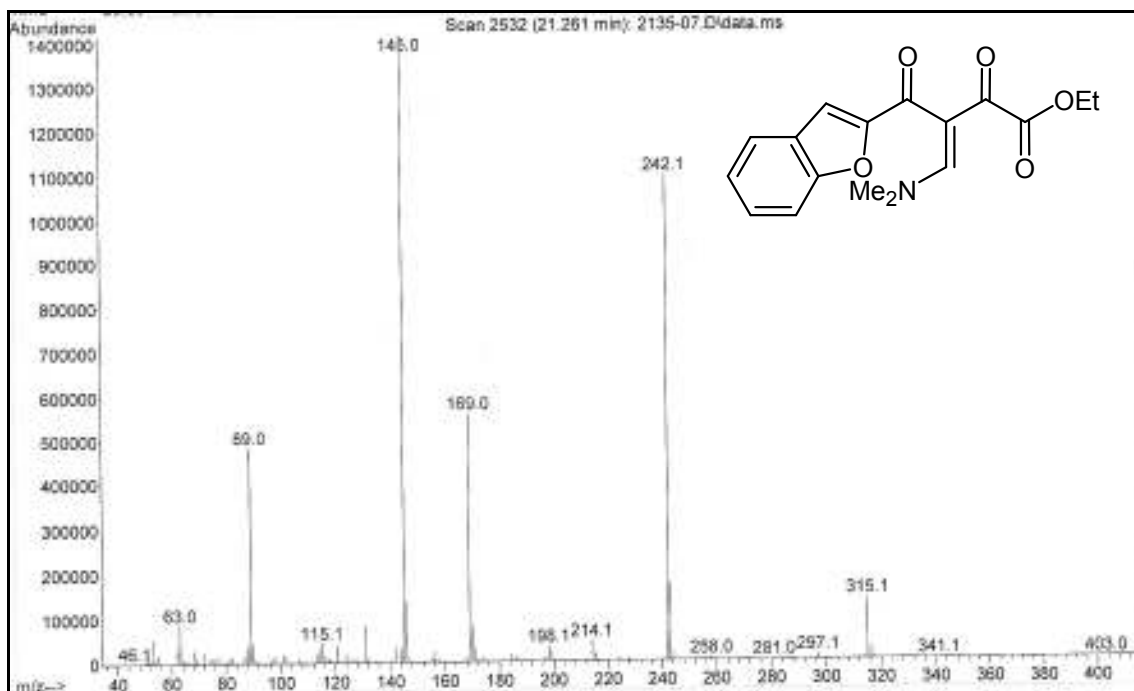


Figura 140. Espectro de Massas do 3-(2-Benzofuranoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5i**)

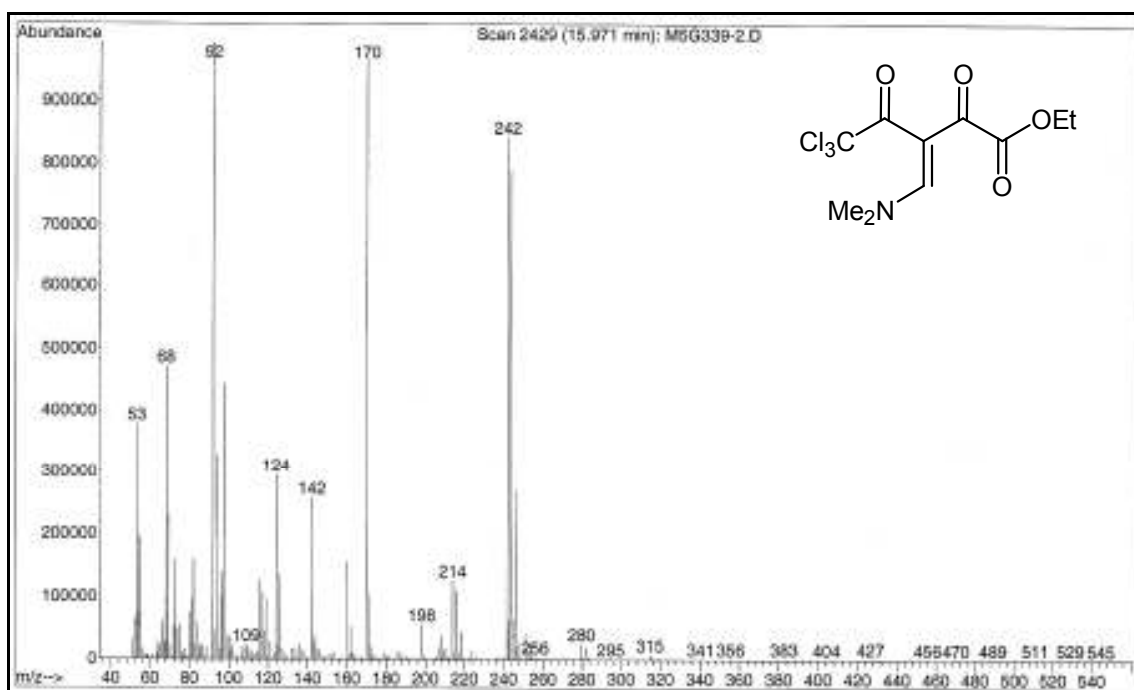


Figura 141. Espectro de Massas do 3-Tricloroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5j**)

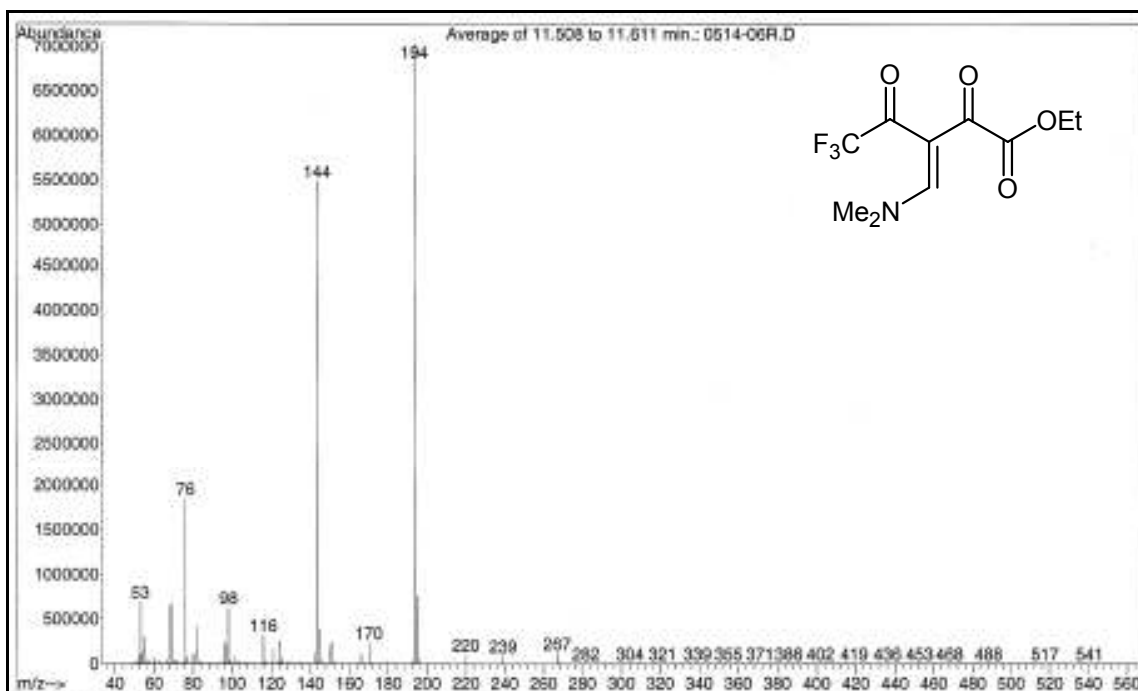


Figura 142. Espectro de Massas do 3-Trifluoroacetil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila (**5k**)

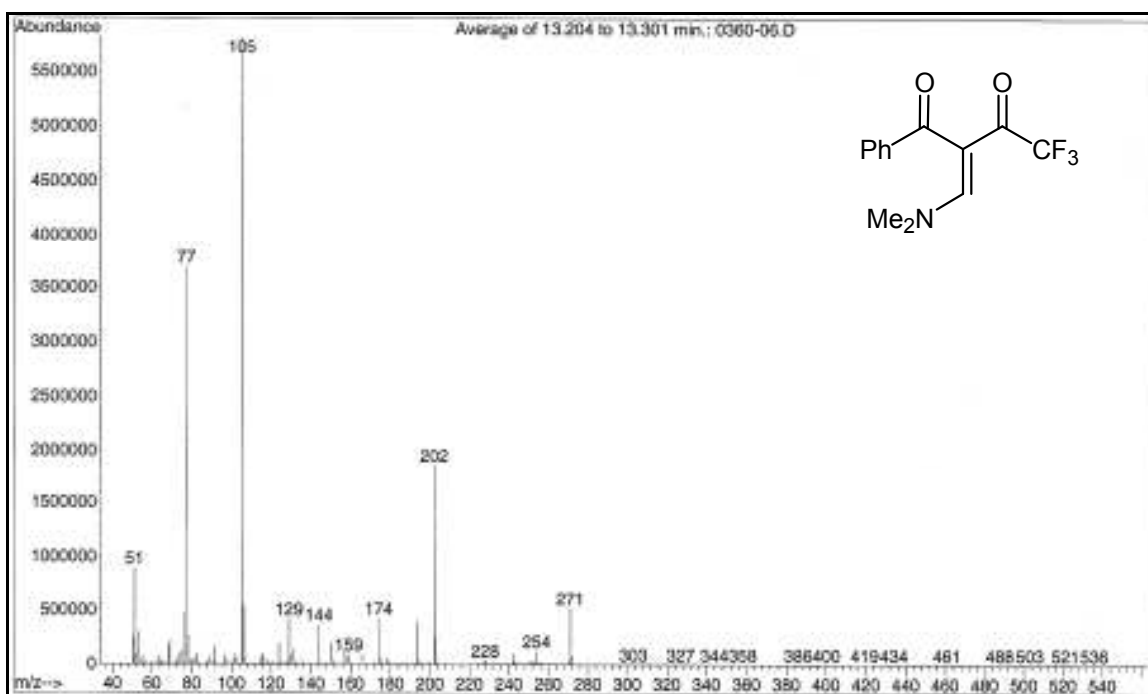


Figura 143. Espectro de Massas do 3-Benzoi-1,1,1-trifluorometil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6a**)

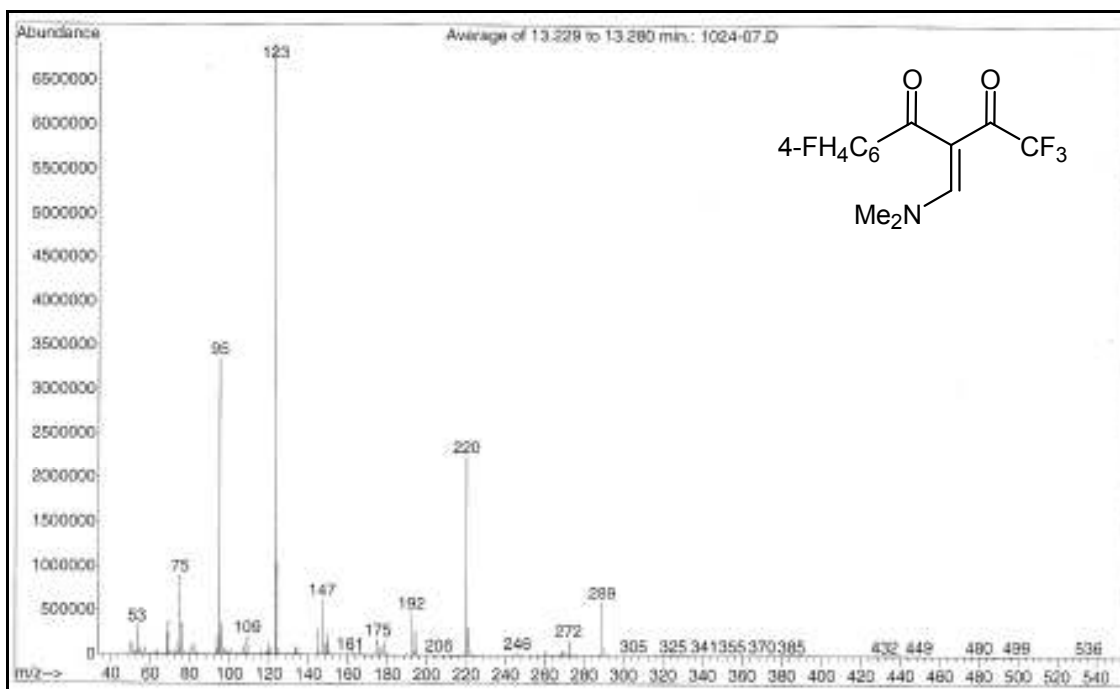


Figura 144. Espectro de Massas do 3-(4-Fluorbenzoyl)-1,1,1-trifluorometil-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6f**)

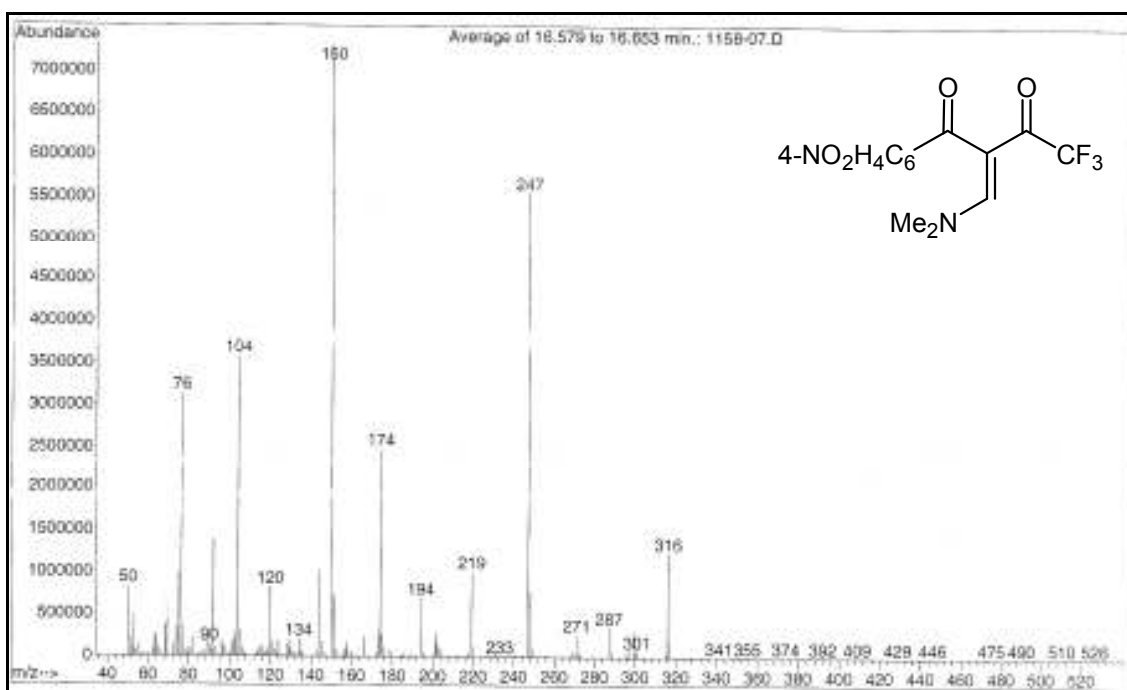


Figura 145. Espectro de Massas do 4-Dimetilamino-3-(4-fluorbenzoyl)-1,1,1-trifluorometil-3-buten-2-ona (**6g**)

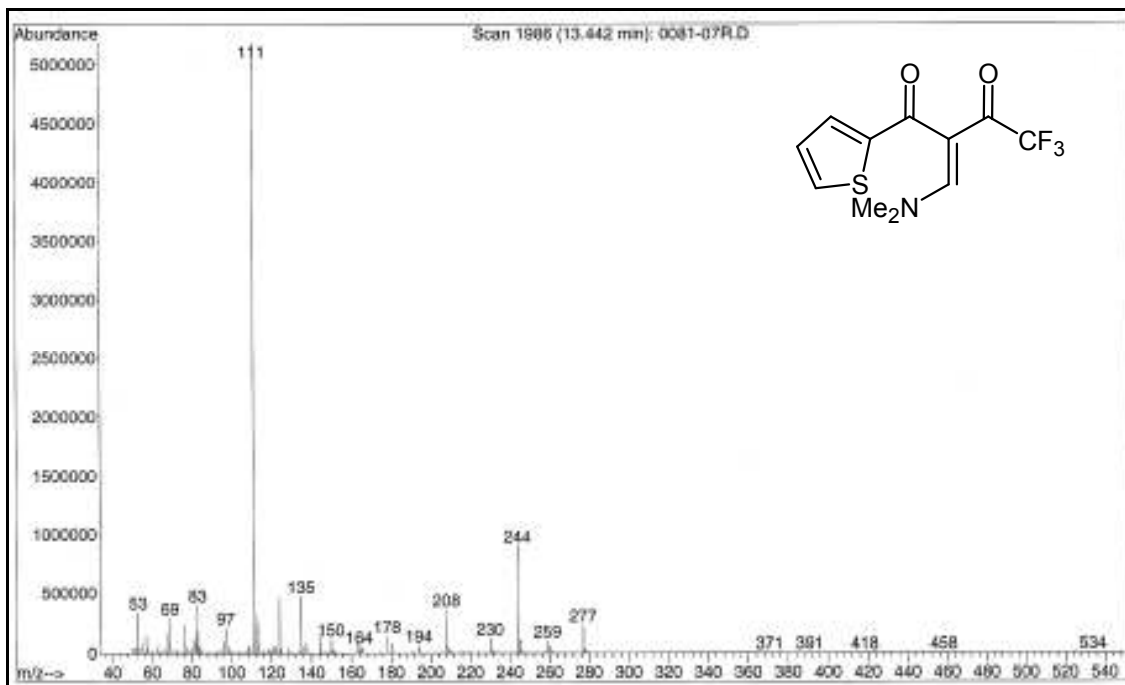


Figura 146. Espectro de Massas do 1,1,1-Trifluormetil-4-dimetilamino-3-(2-tenoil)-3-buten-2-ona (**6h**)

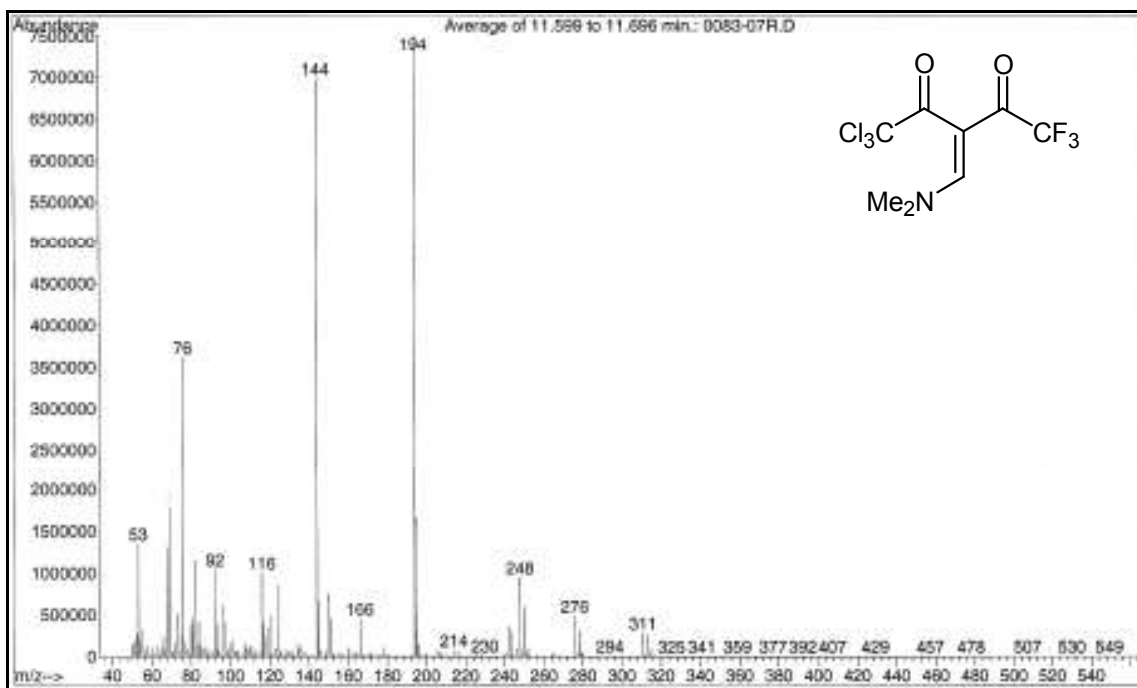


Figura 147. Espectro de Massas do 3-Tricloroacetil-1,1,1-trifluor-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6j**)

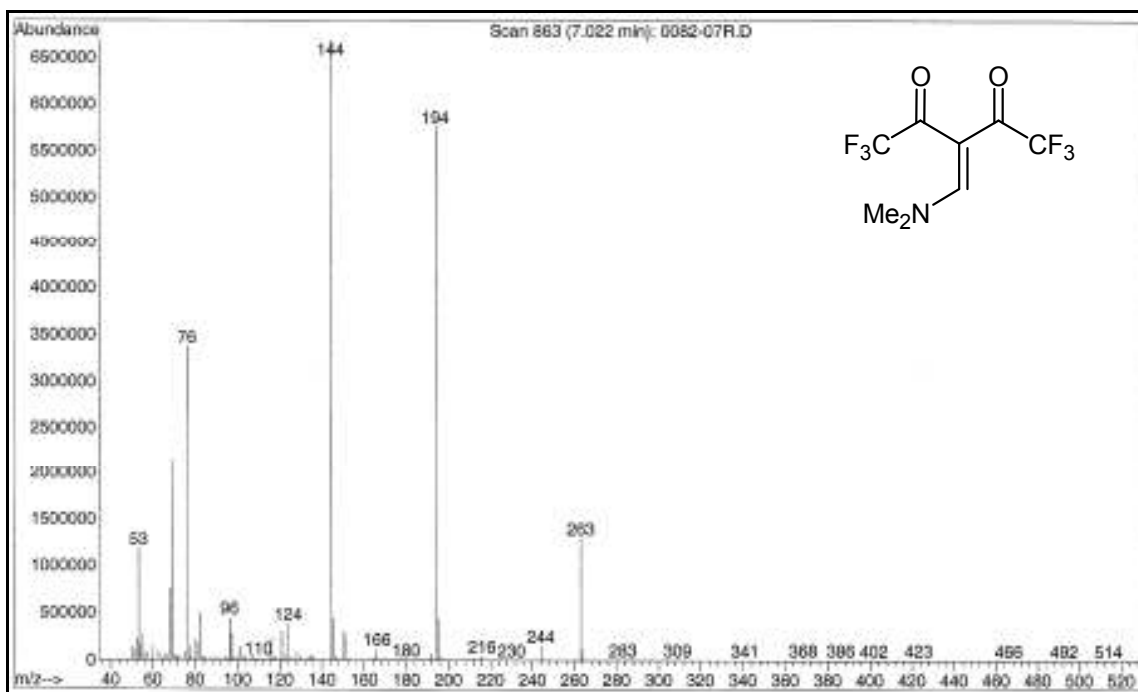


Figura 148. Espectro de Massas do 3-Trifluoroacetil-1,1,1-trifluoro-4-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6k**)

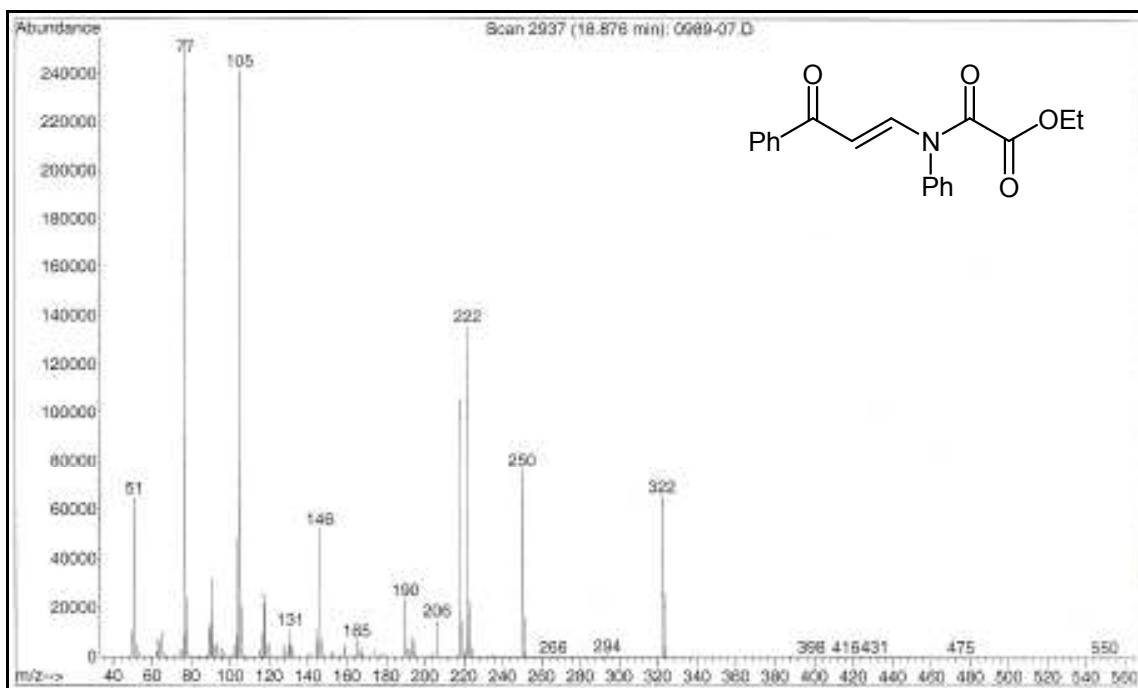


Figura 149. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-1-fenil-2-propen-1-ona (**7a**)

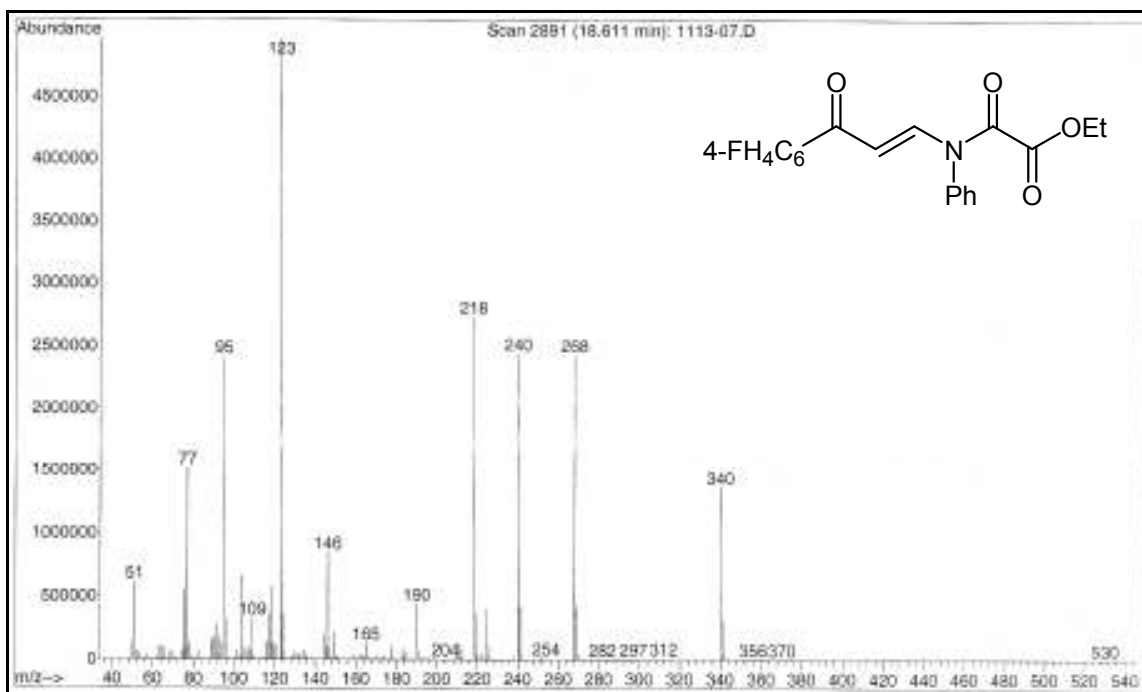


Figura 150. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (**7f**)

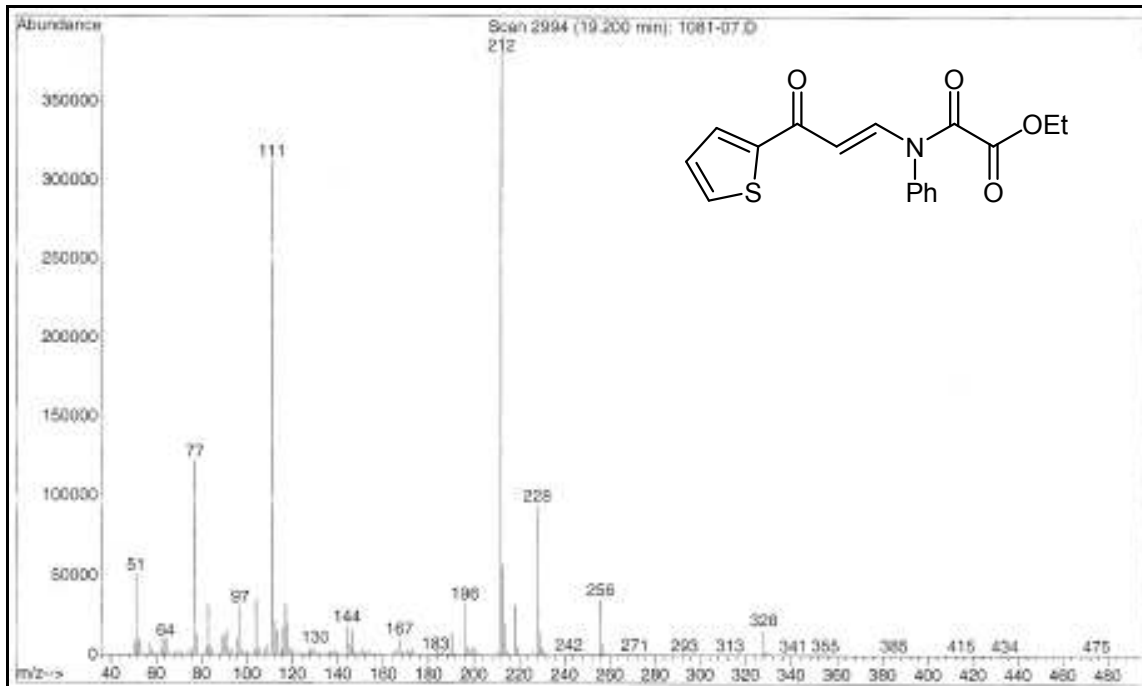


Figura 151. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (**7h**)

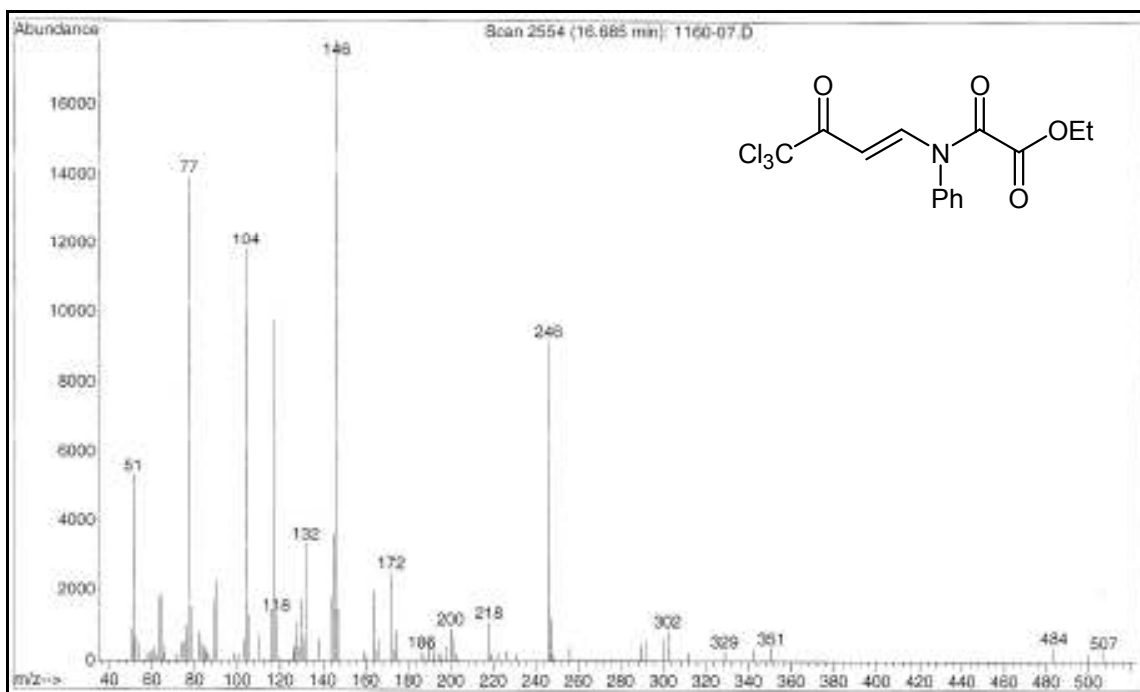


Figura 152. Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-tricloro-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-3-buten-2-ona (7j)

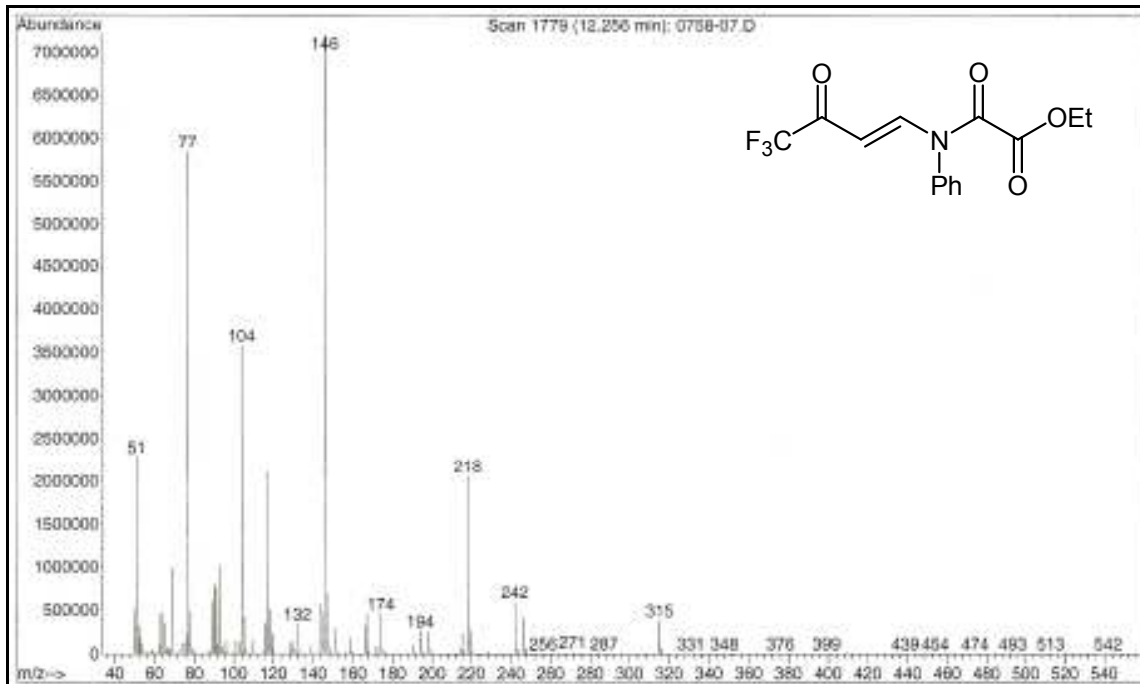


Figura 153. Espectro de Massas do 4-Amino-*N*-etiloxalil-*N*-fenil-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona (7k)

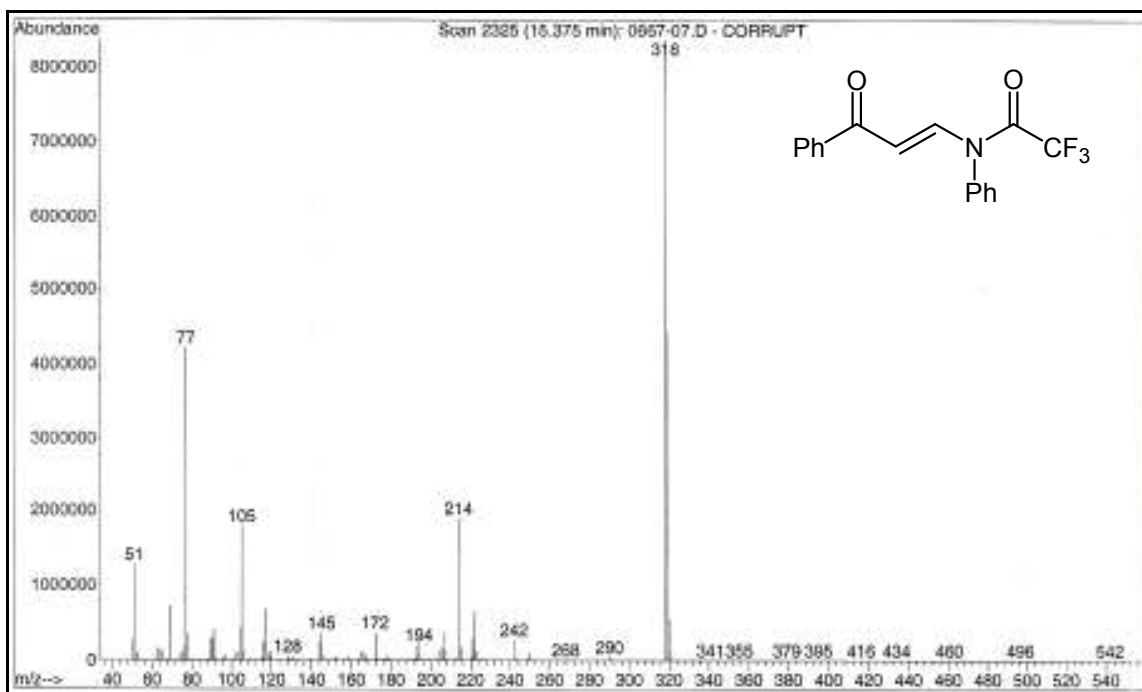


Figura 154. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-fenil-1-fenil-*N*-trifluoroacetil-2-propen-1-ona (8a)

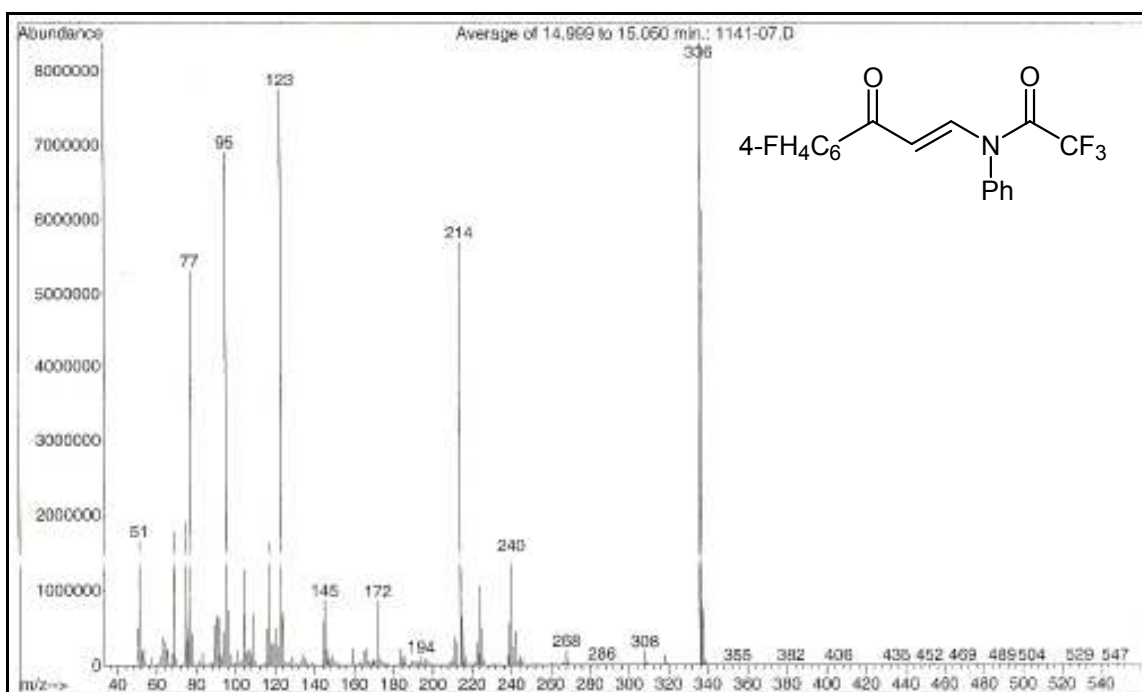


Figura 155. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-1-(4-fluorfenil)-2-propen-1-ona (8f)

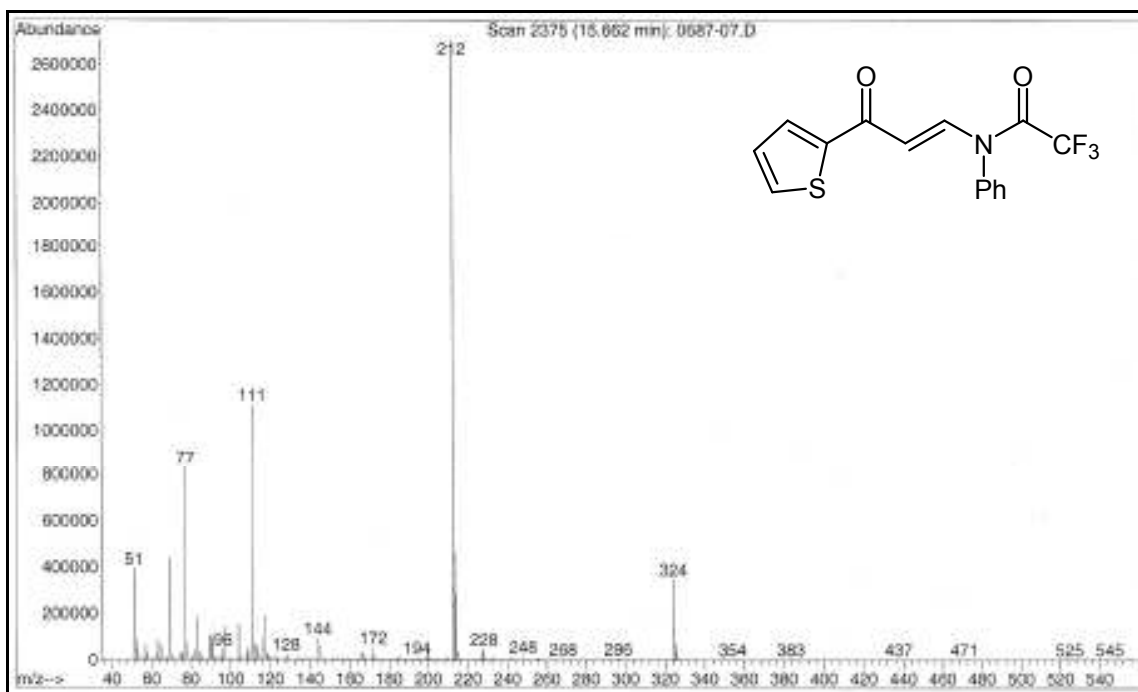


Figura 156. Espectro de Massas do 3-Amino-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-1-(2-tienil)-2-propen-1-ona (8h)

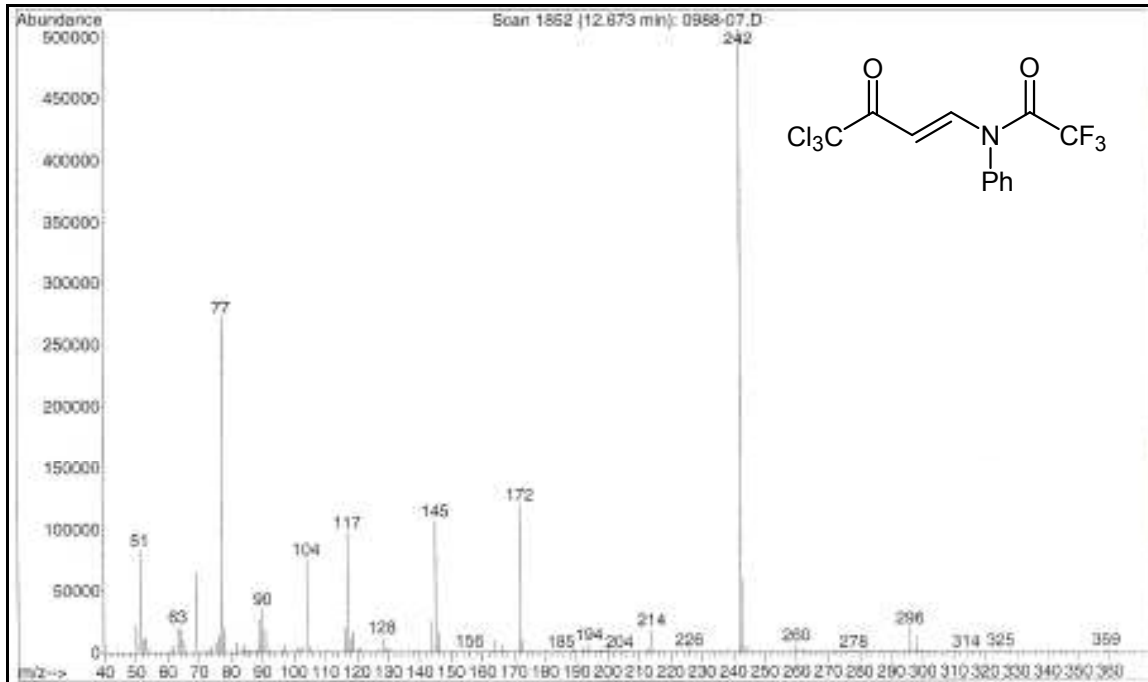


Figura 157. Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-tricloro-*N*-fenil-*N*-trifluoroacetil-3-buten-2-ona (8j)

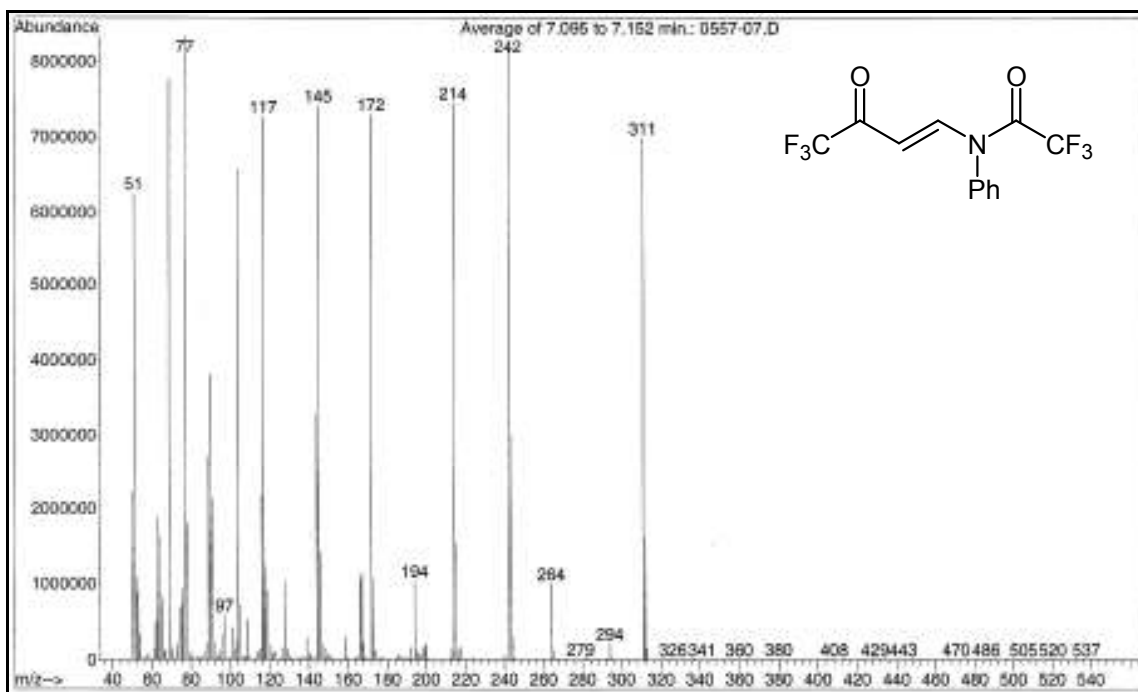


Figura 158. Espectro de Massas do 4-Amino-*N*-fenil-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoracetil-3-buten-2-ona (**8k**)

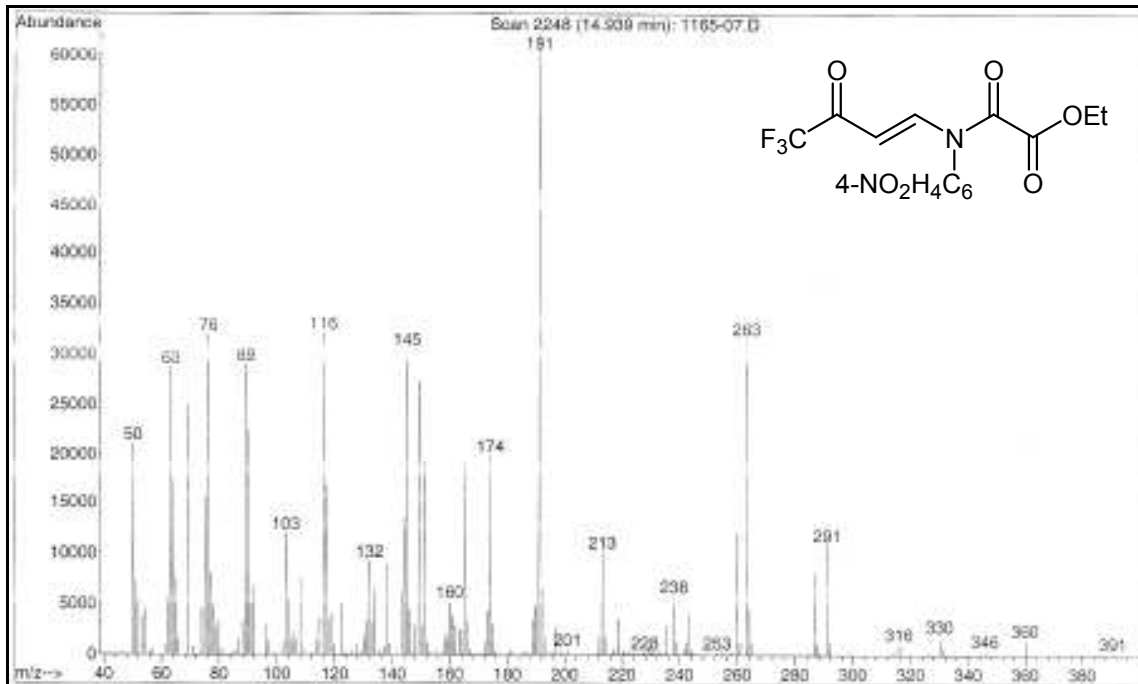


Figura 159. Espectro de Massas do 4-Amino-*N*-etiloxalil-1,1,1-trifluor-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**9k**)

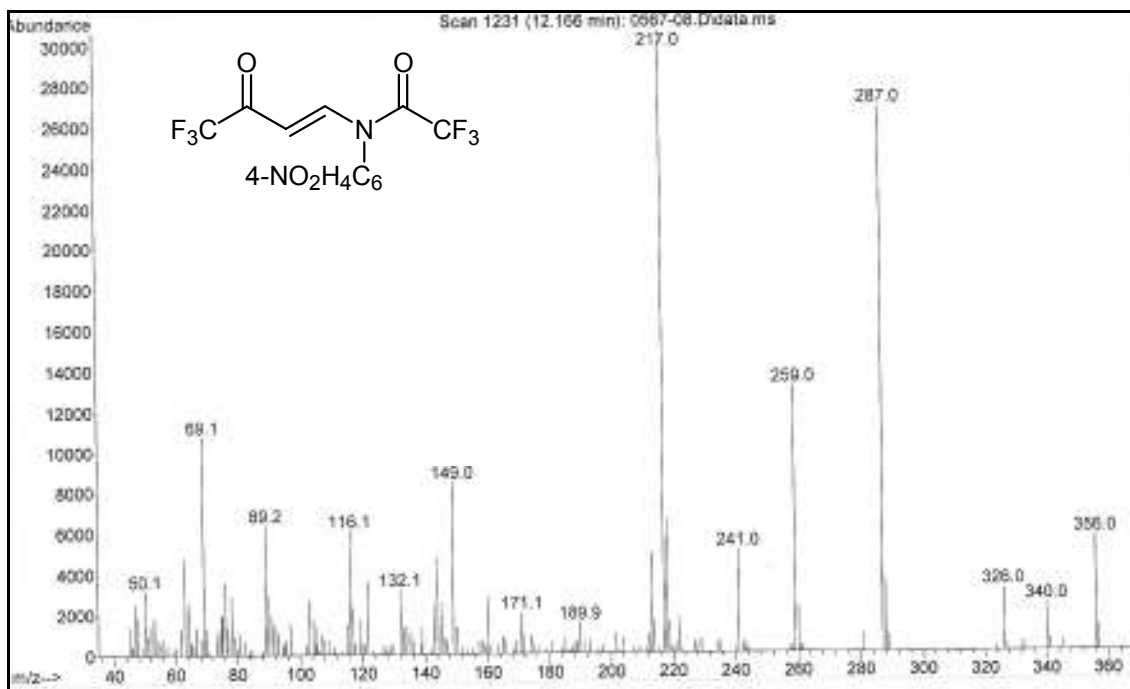


Figura 160. Espectro de Massas do 4-Amino-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoroacetyl-*N*-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona (**10k**)

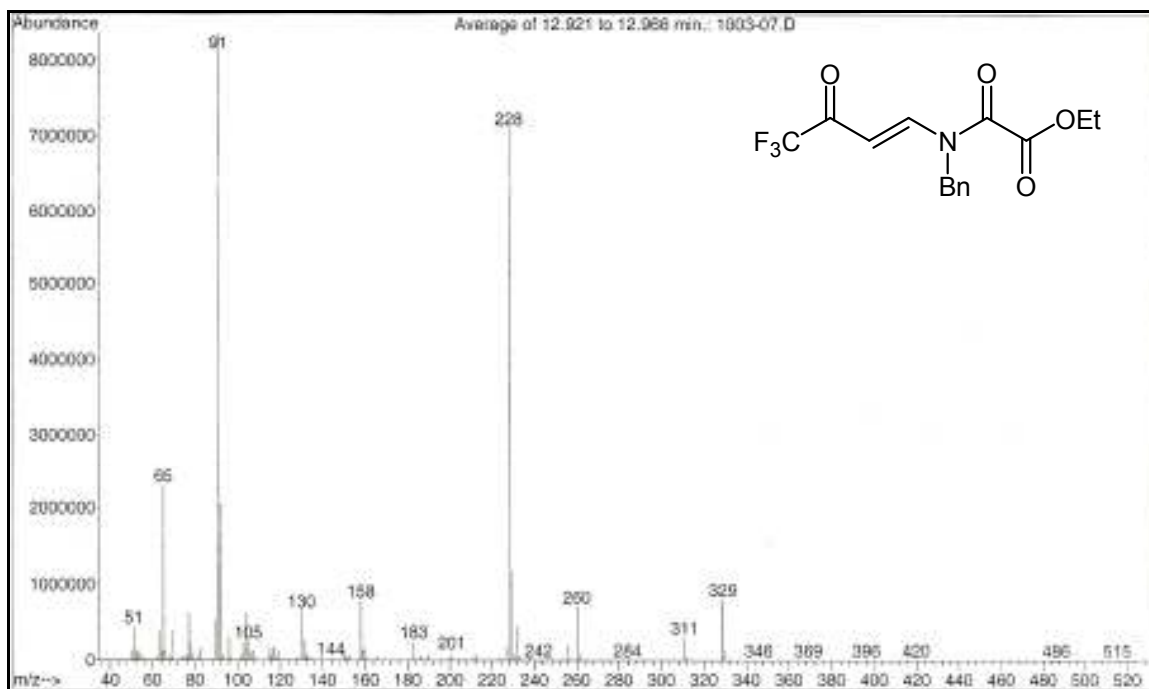


Figura 161. Espectro de Massas do 4-Amino-*N*-benzil-*N*-etiloxalil-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**11k**)

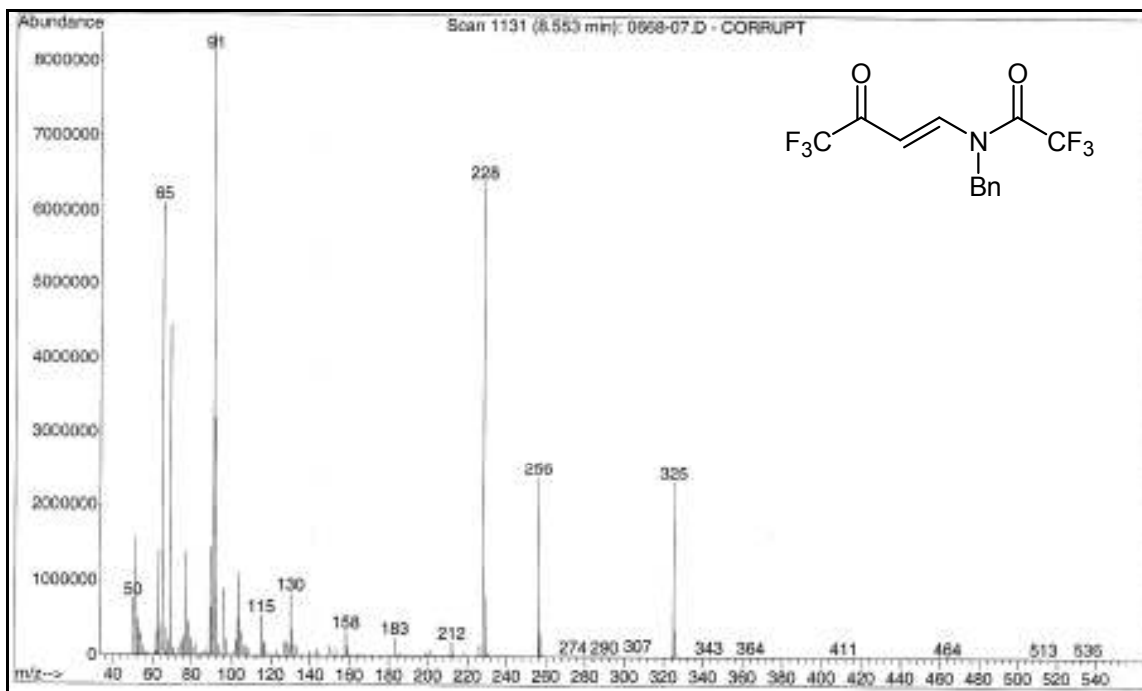


Figura 162. Espectro de Massas do 4-Amino-*N*-benzil-1,1,1-trifluor-*N*-trifluoracetil-3-buten-2-ona (**12k**)

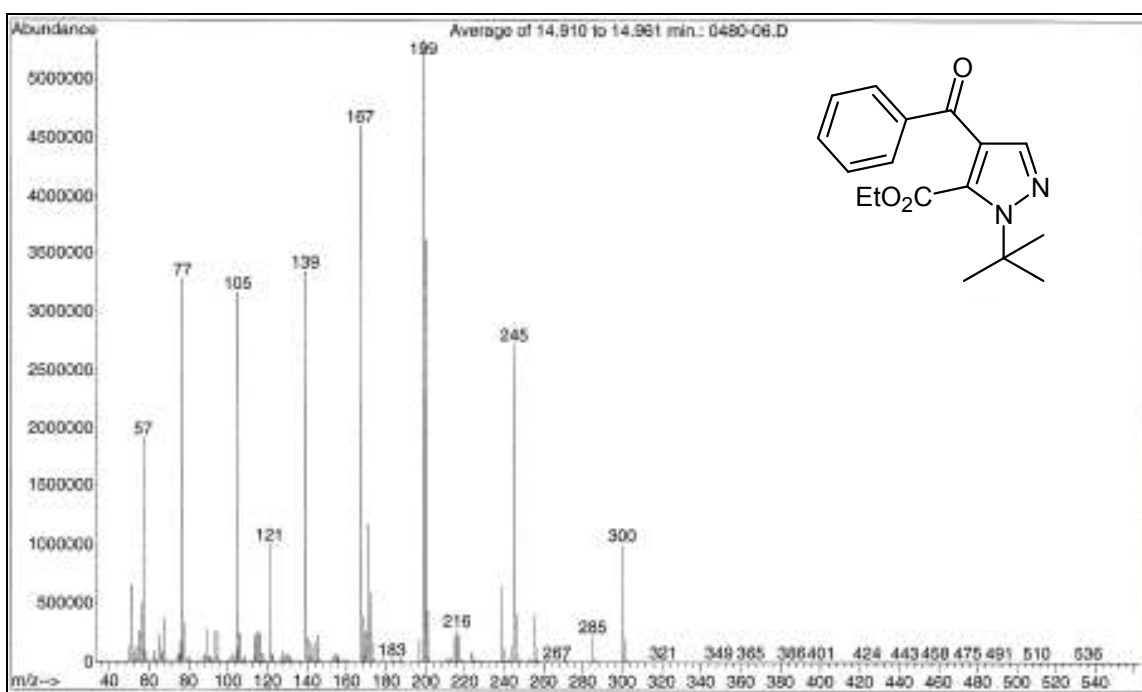


Figura 163. Espectro de Massas do 4-benzoil-5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (13a)

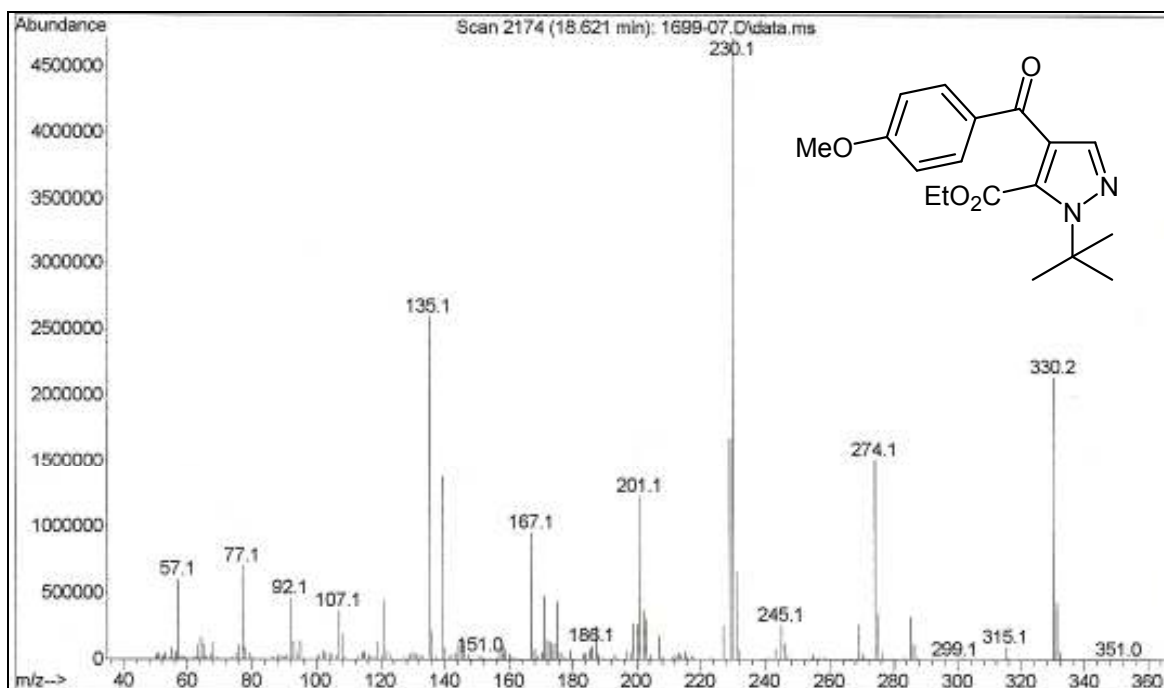


Figura 164. Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-metoxibenzoil)-1*H*-pirazol (13c)

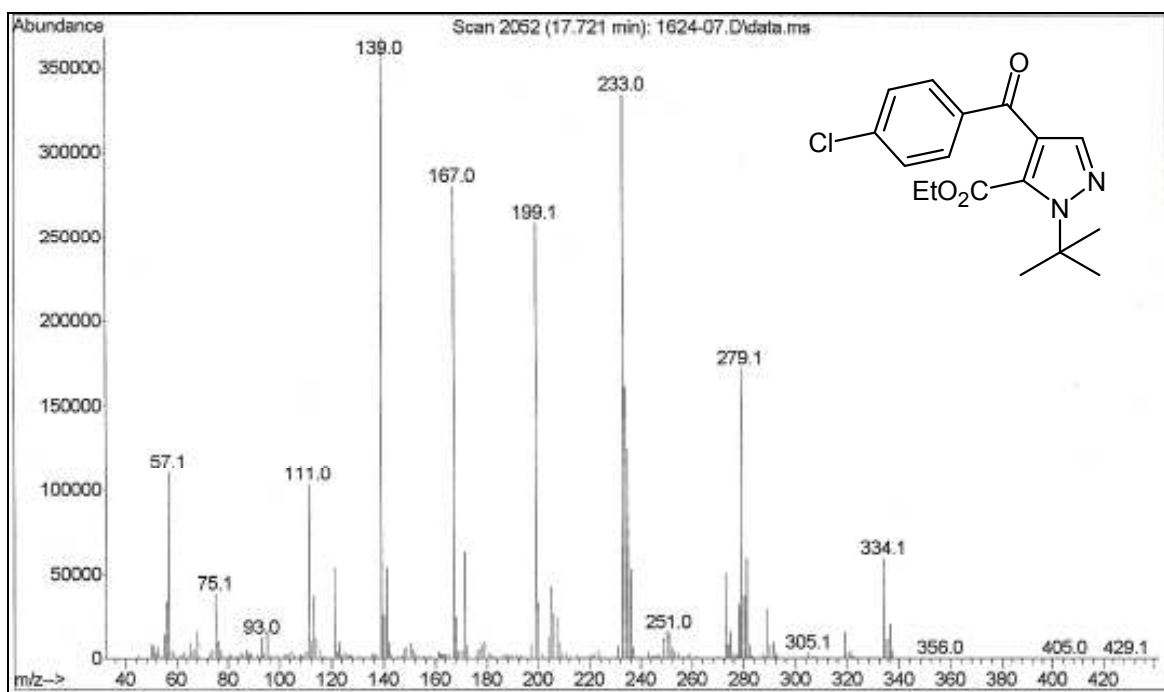


Figura 165. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1-(1,1-dimetiletil)-1*H*-pirazol (13e)

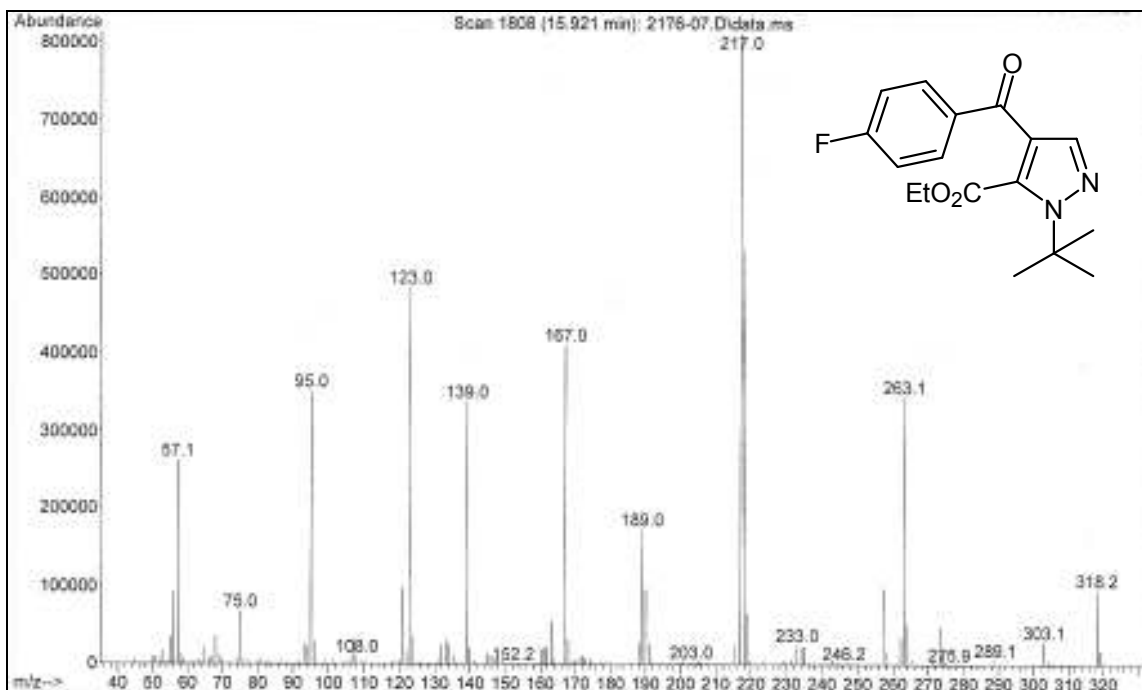


Figura 166. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-fluorbenzoi)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13f**)

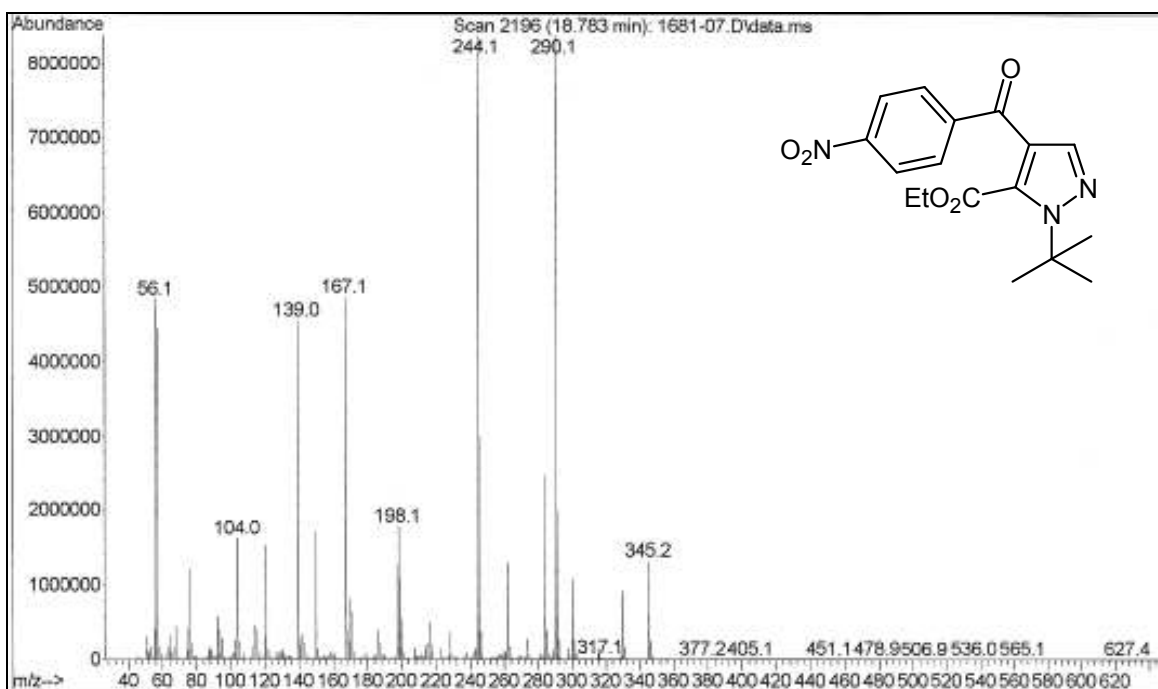


Figura 167. Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(4-nitrobenzoi)-1H-pirazol (**13g**)

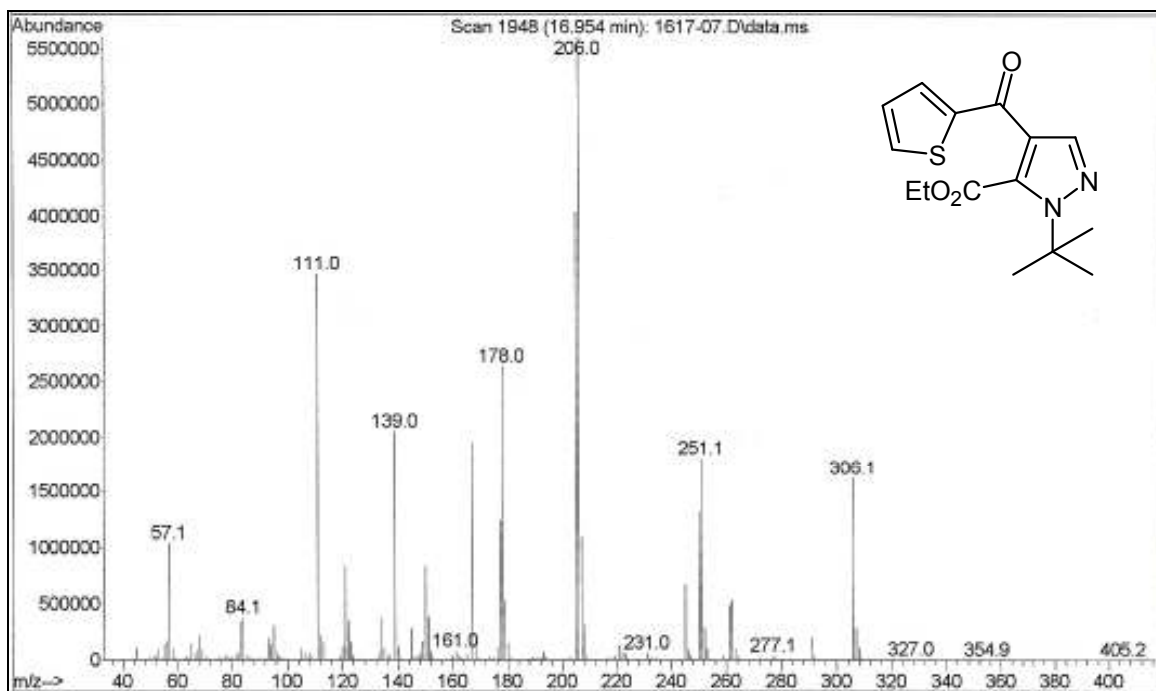


Figura 168. Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-tenoil)-1H-pirazol (13h)

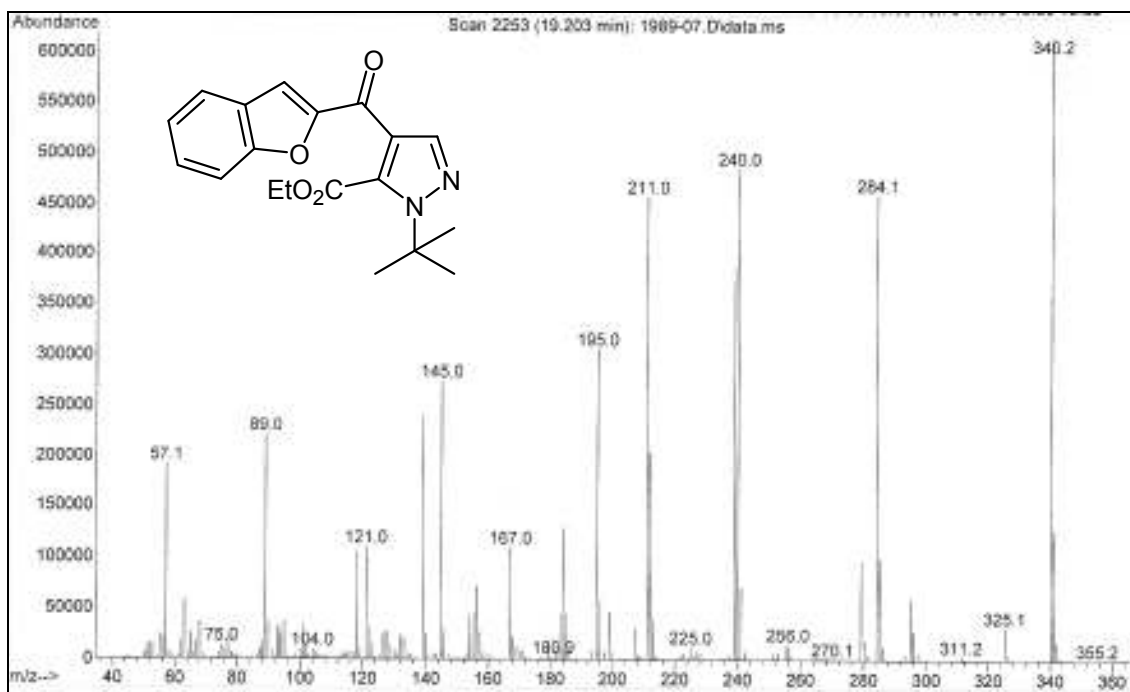


Figura 169. Espectro de Massas do 5-carboxietil-1-(1,1-dimetiletil)-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (13i)

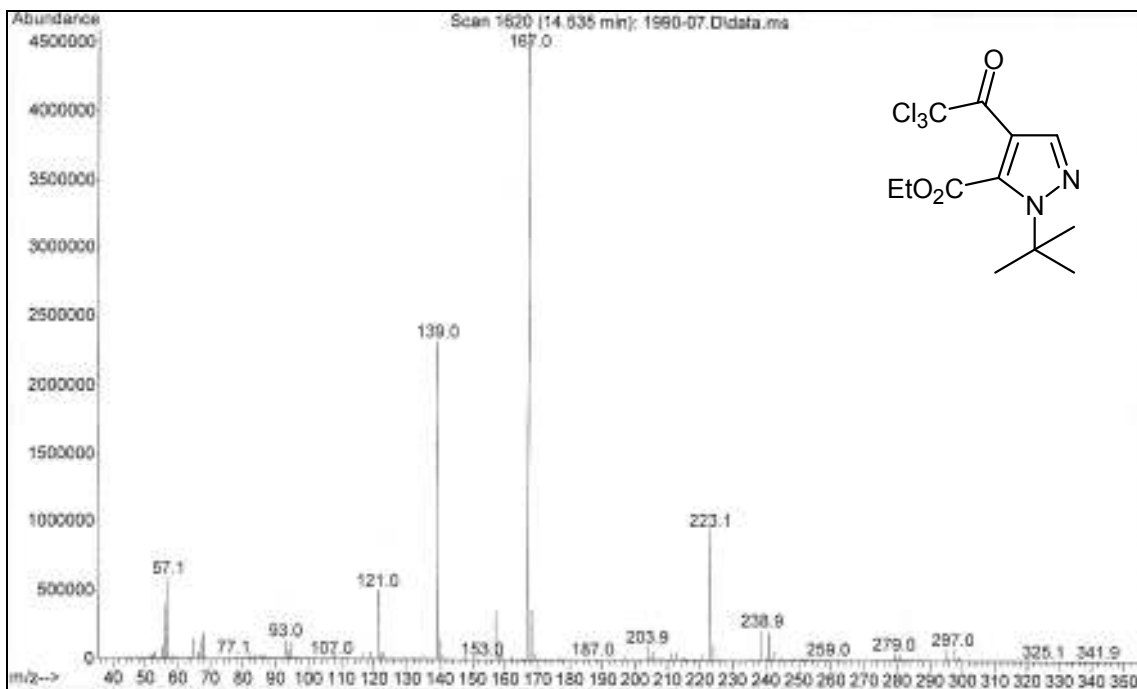


Figura 170. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2,2,2-tricloroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13j**)

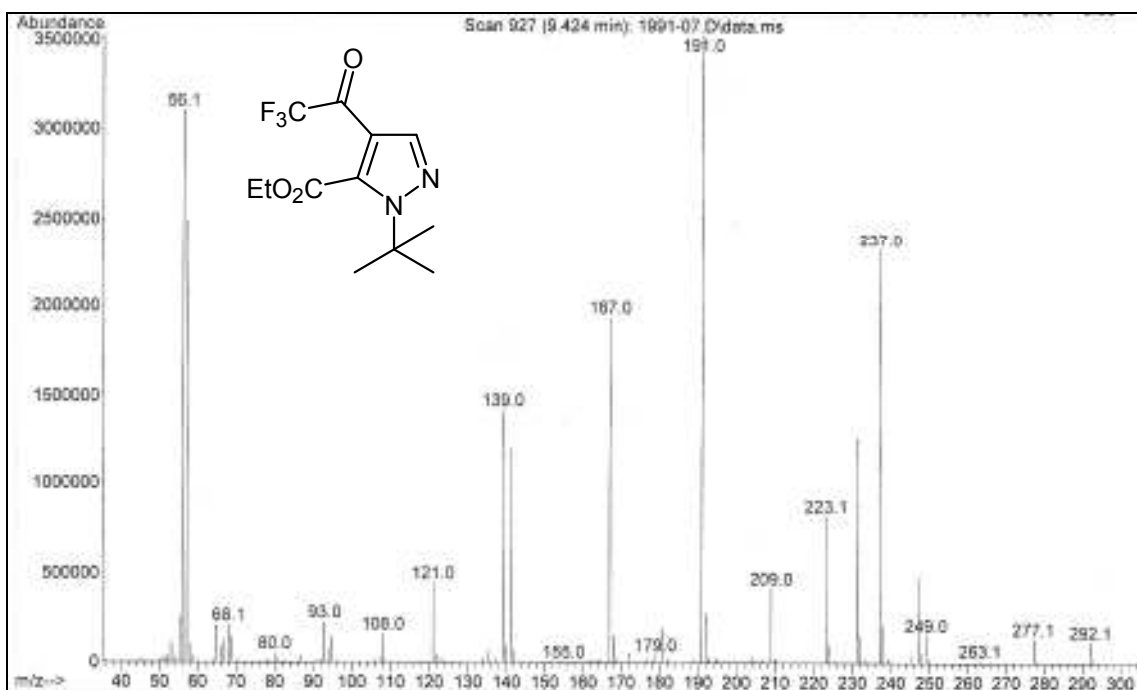


Figura 171. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2,2,2-trifluoroacetil)-1-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol (**13k**)

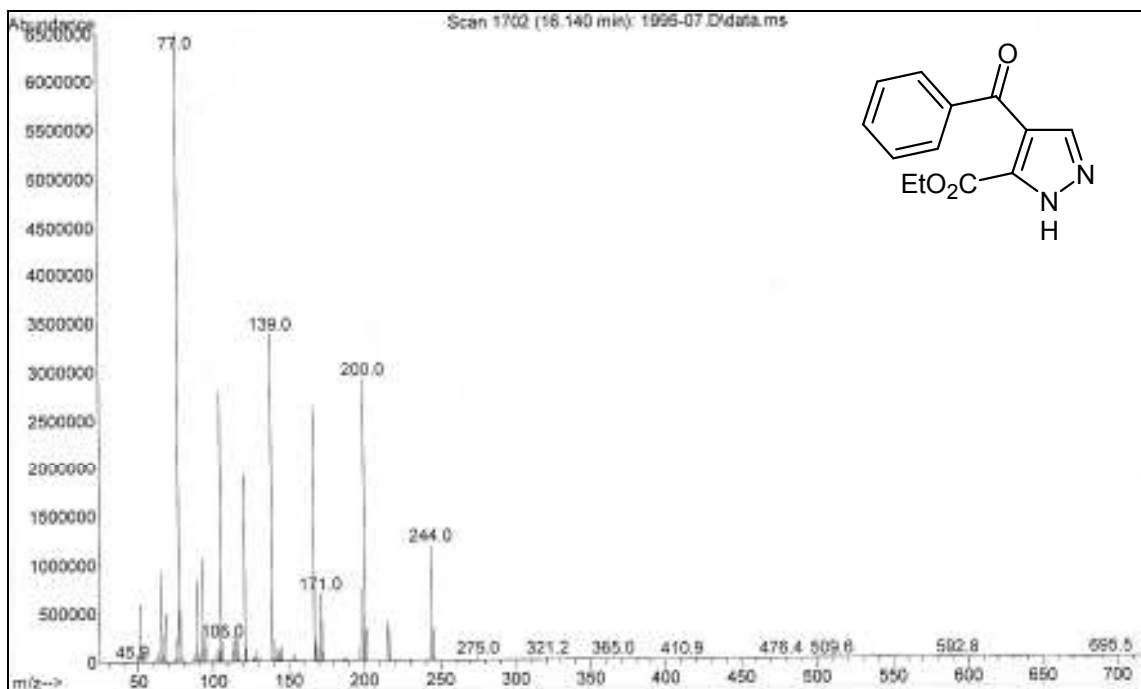


Figura 172. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-benzoil-1H-pirazol (**14a**)

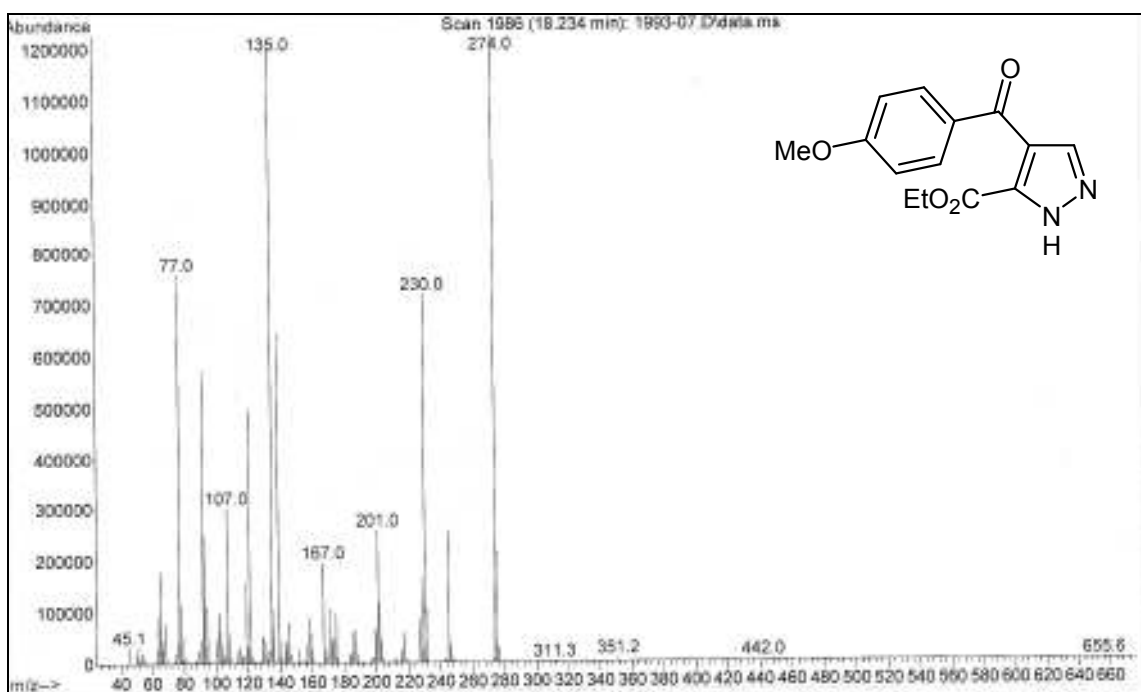


Figura 173. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-metoxibenzoil)-1H-pirazol (**14c**)

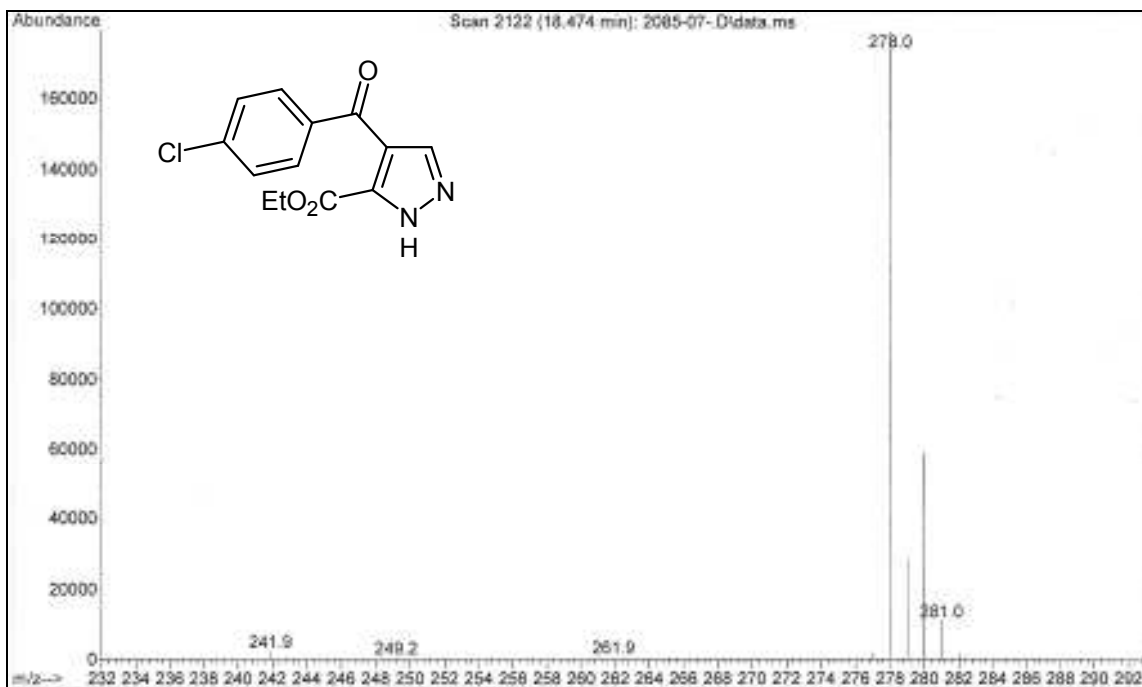


Figura 174. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-clorobenzoil)-1H-pirazol (14e)

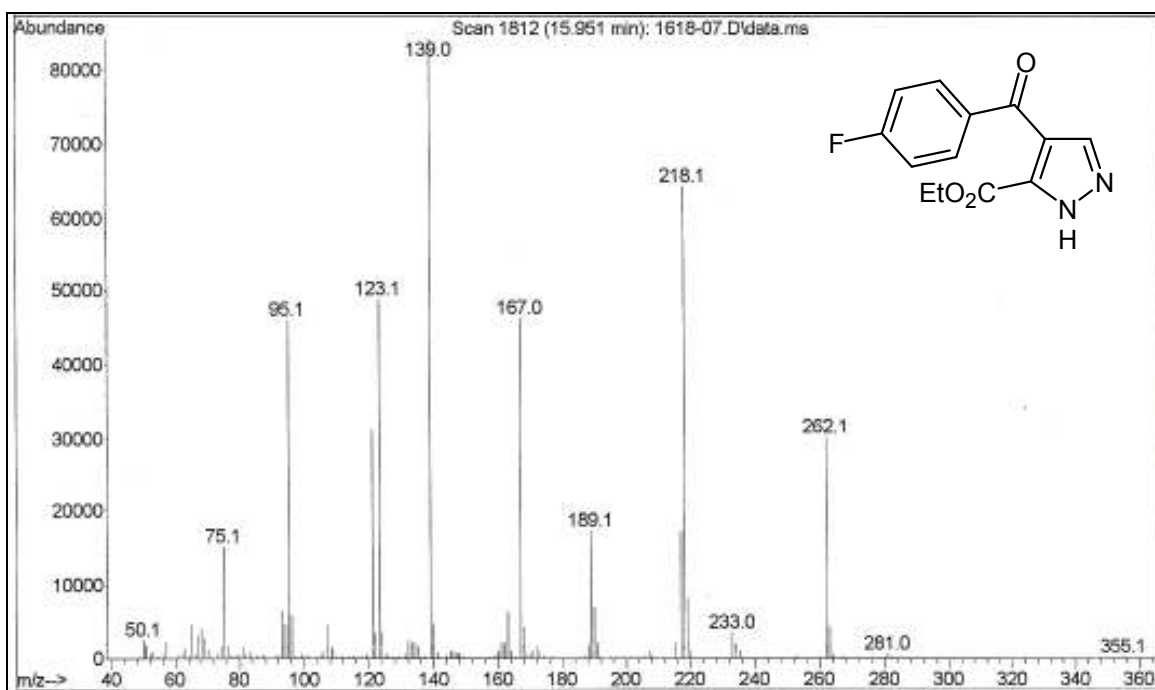


Figura 175. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-fluorobenzoil)-1H-pirazol (14f)

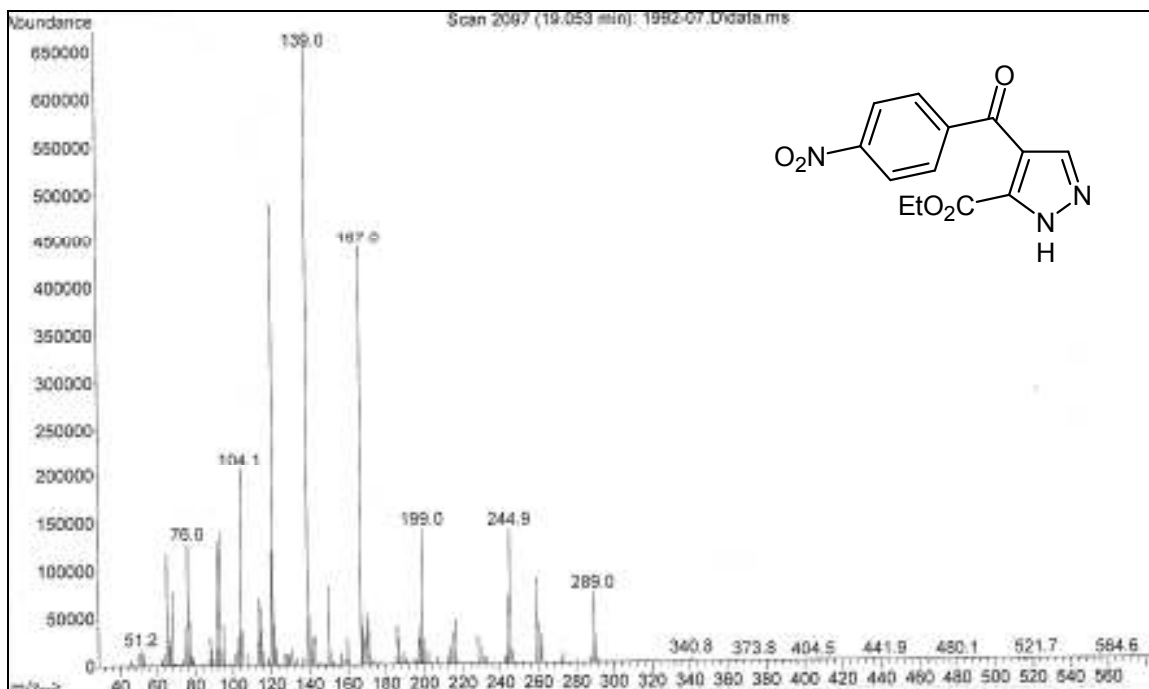


Figura 176. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(4-nitrobenzoi)-1H-pirazol (**14g**)

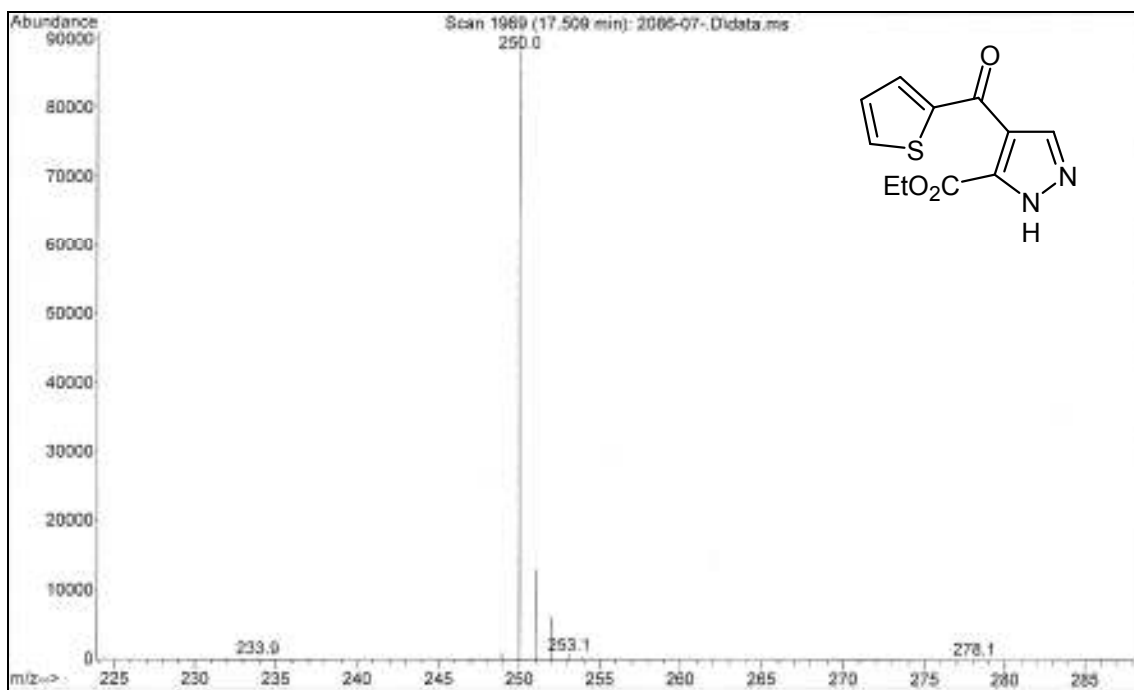


Figura 177. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2-tenoi)-1H-pirazol (**14h**)

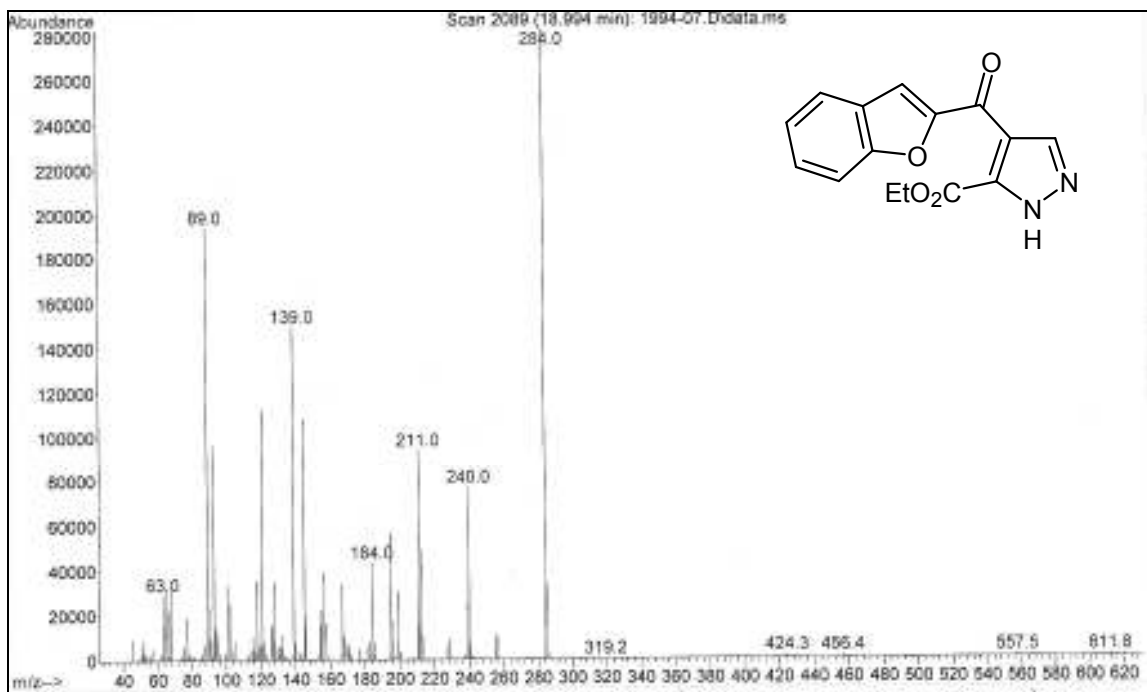


Figura 178. Espectro de Massas do 5-carboxietil-4-(2-benzofuranoil)-1H-pirazol (**14i**)

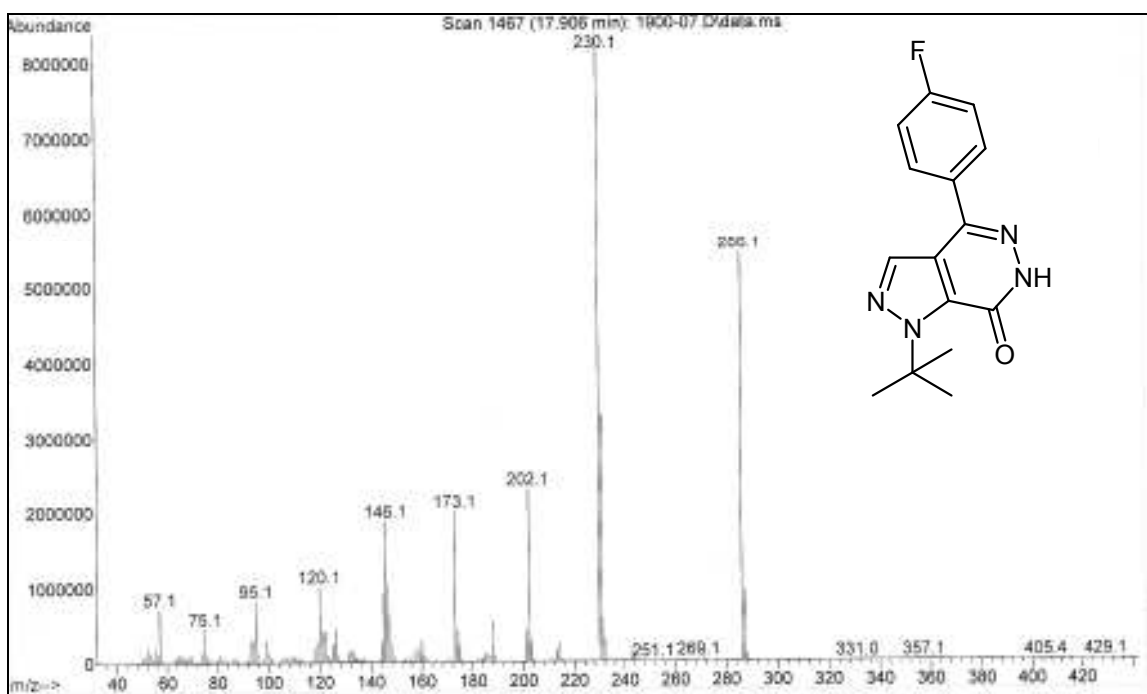


Figura 179. Espectro de Massas do 4-(4-fluorfenil)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-didro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15f**)

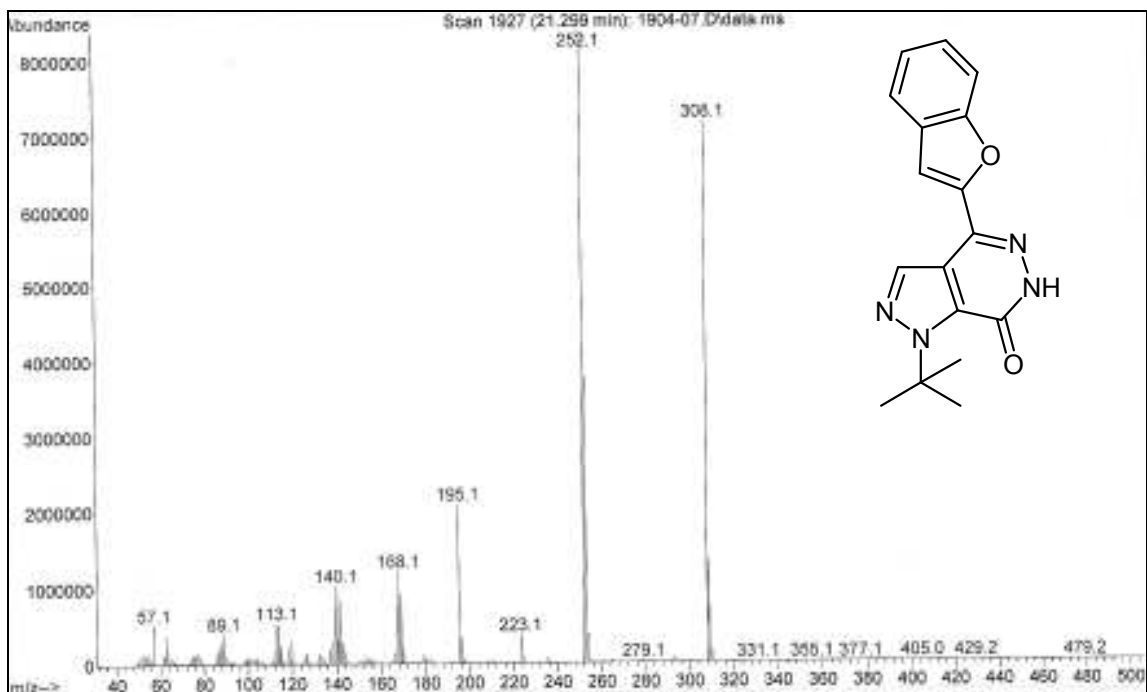


Figura 180. Espectro de Massas do 4-(2-benzofuril)-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15i**)

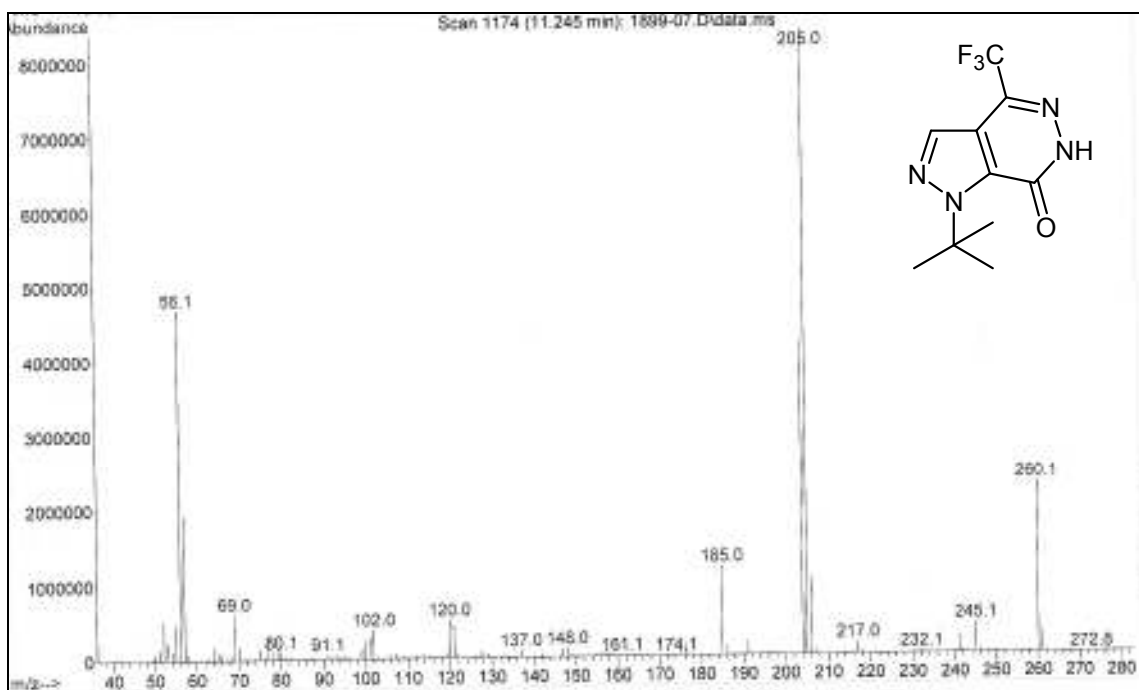


Figura 181. Espectro de Massas do 4-trifluormetil-1-(1,1-dimetiletil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**15k**)

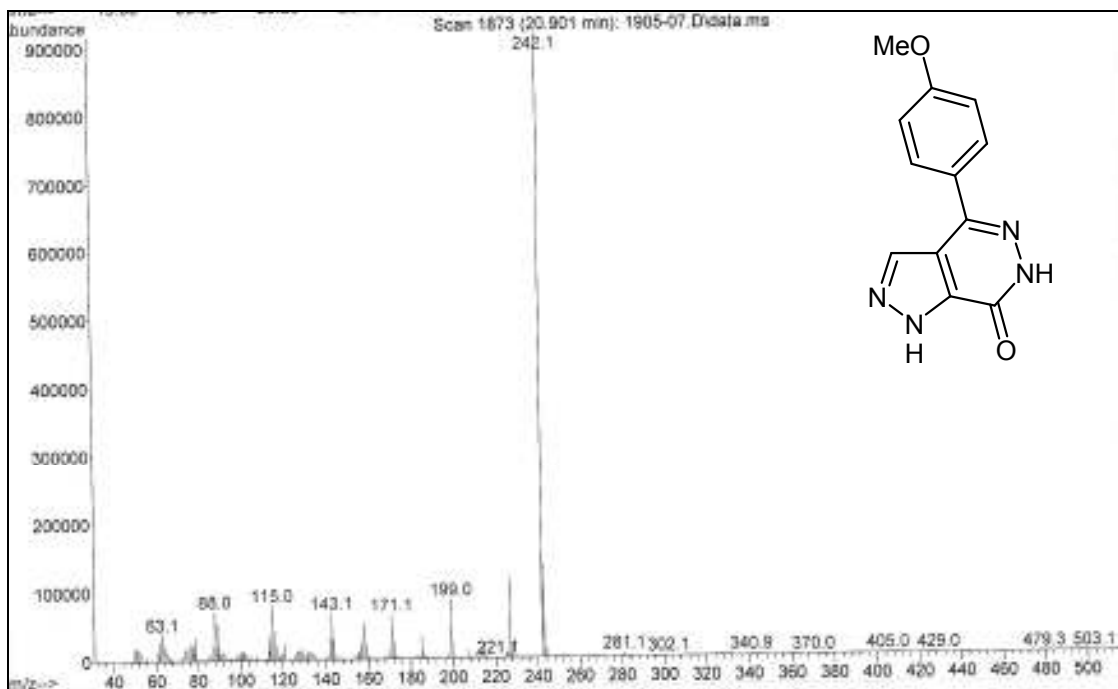


Figura 182. Espectro de Massas do 4-(4-metoxifenil)-6,7-diidro-1H-pirazolo[3,4-d]piridazin-7-ona (**16c**)

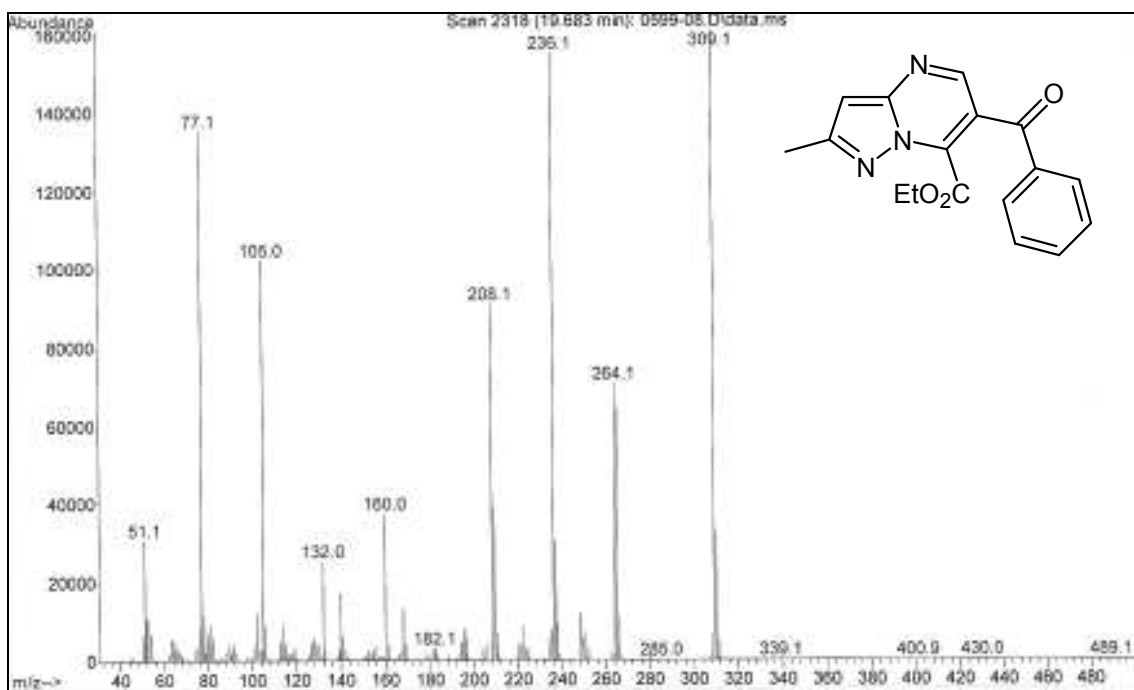


Figura 183. Espectro de Massas do 6-benzoil-7-carboxietil-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17a**)

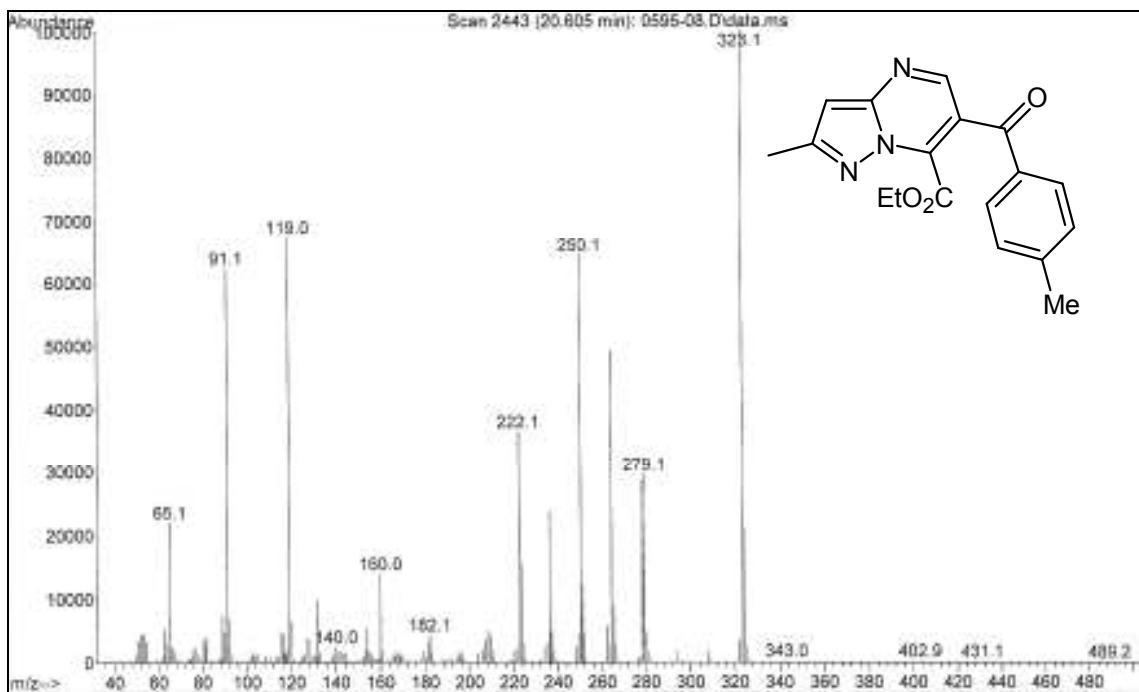


Figura 184. Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metilbenzoi)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17b)

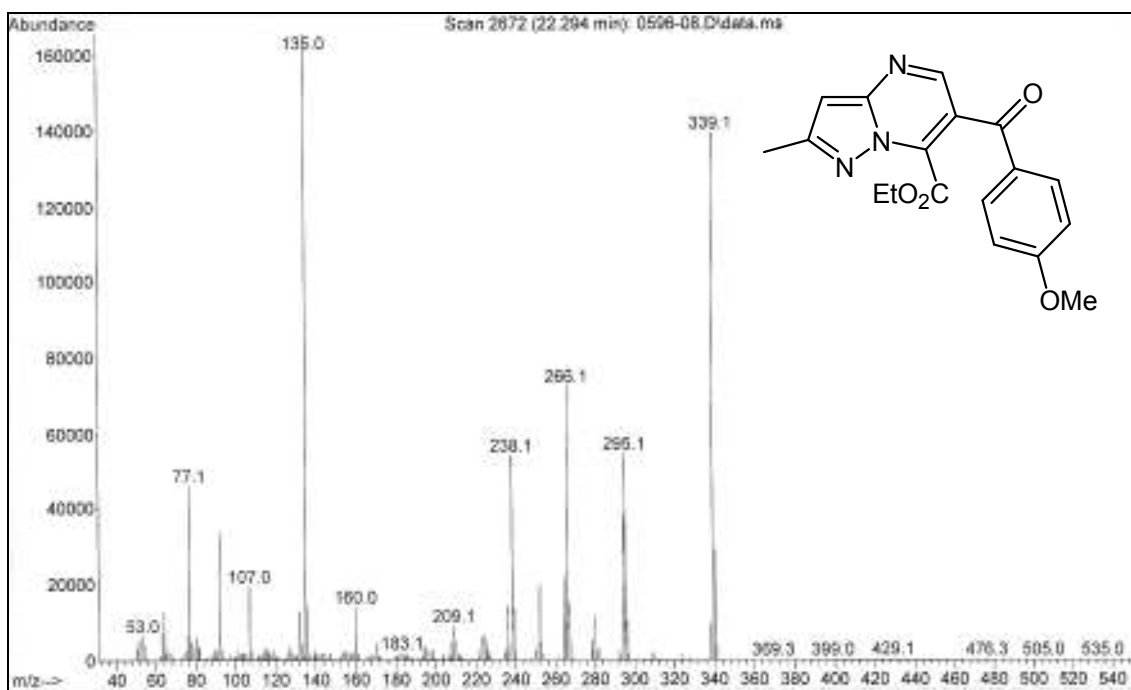


Figura 185. Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-metoxibenzoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17c)

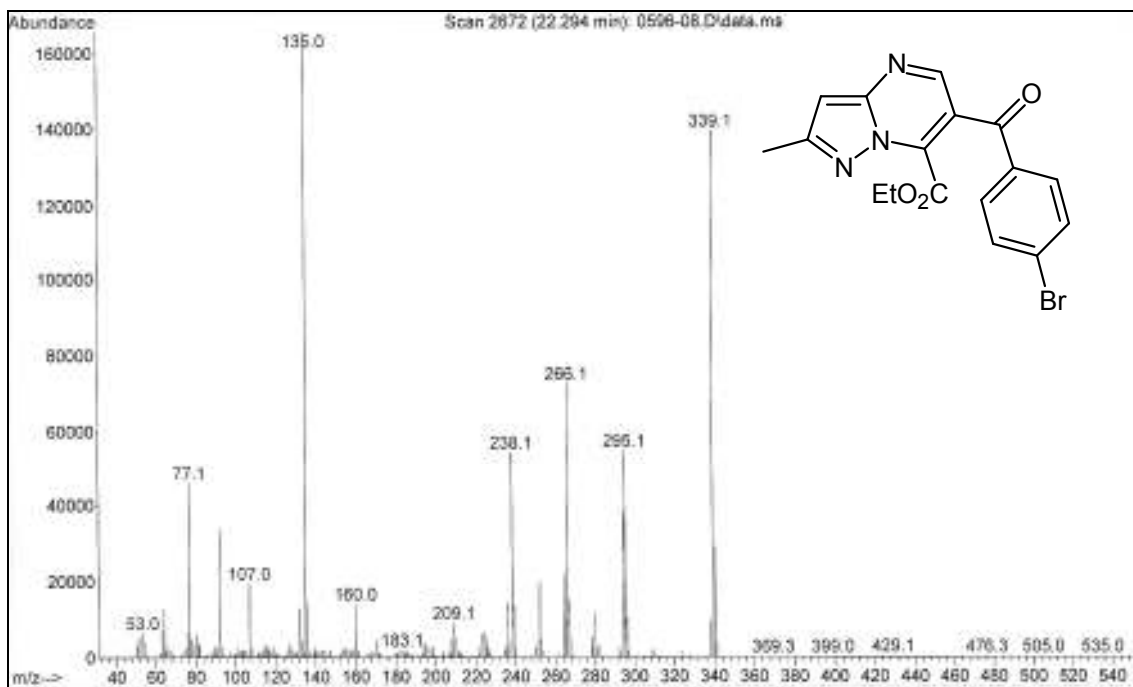


Figura 186. Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-bromobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17d**)

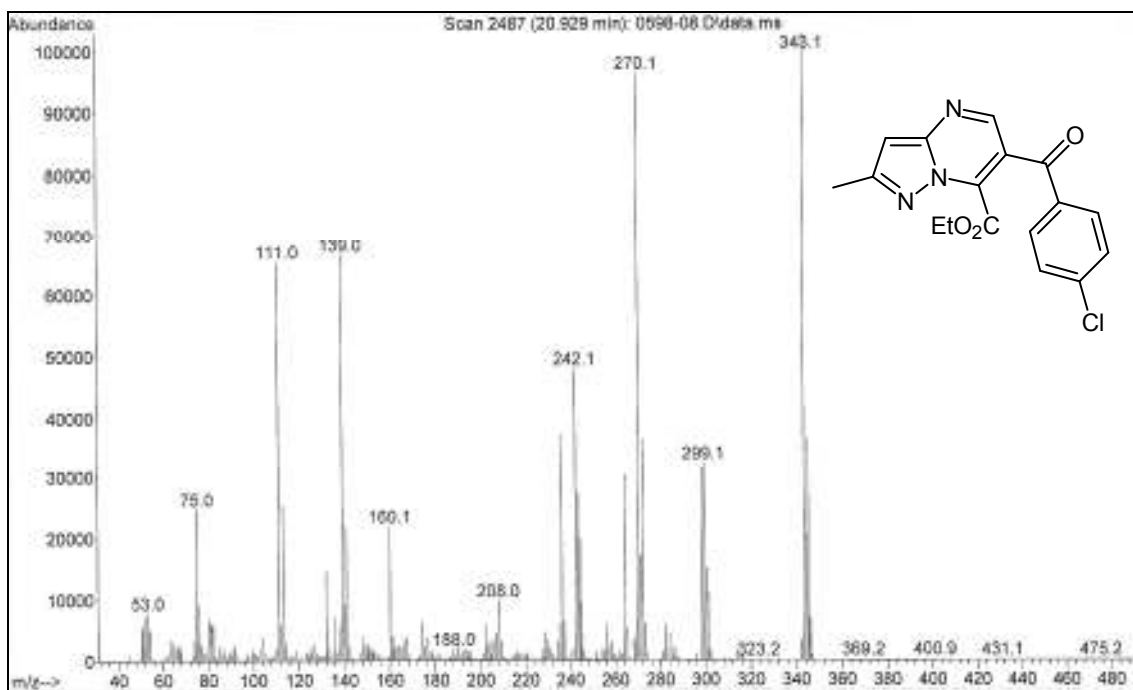


Figura 187. Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-clorobenzoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17e**)

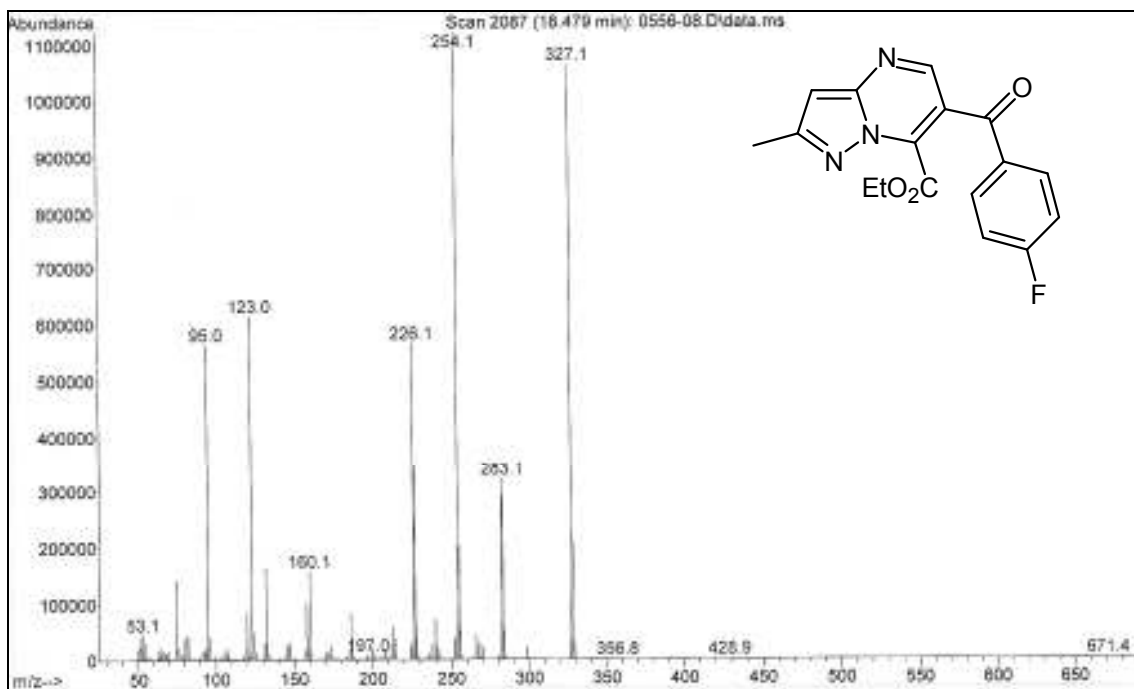


Figura 188. Espectro de Massas do 7-carboxietil-6-(4-fluorbenzoi)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17f**)

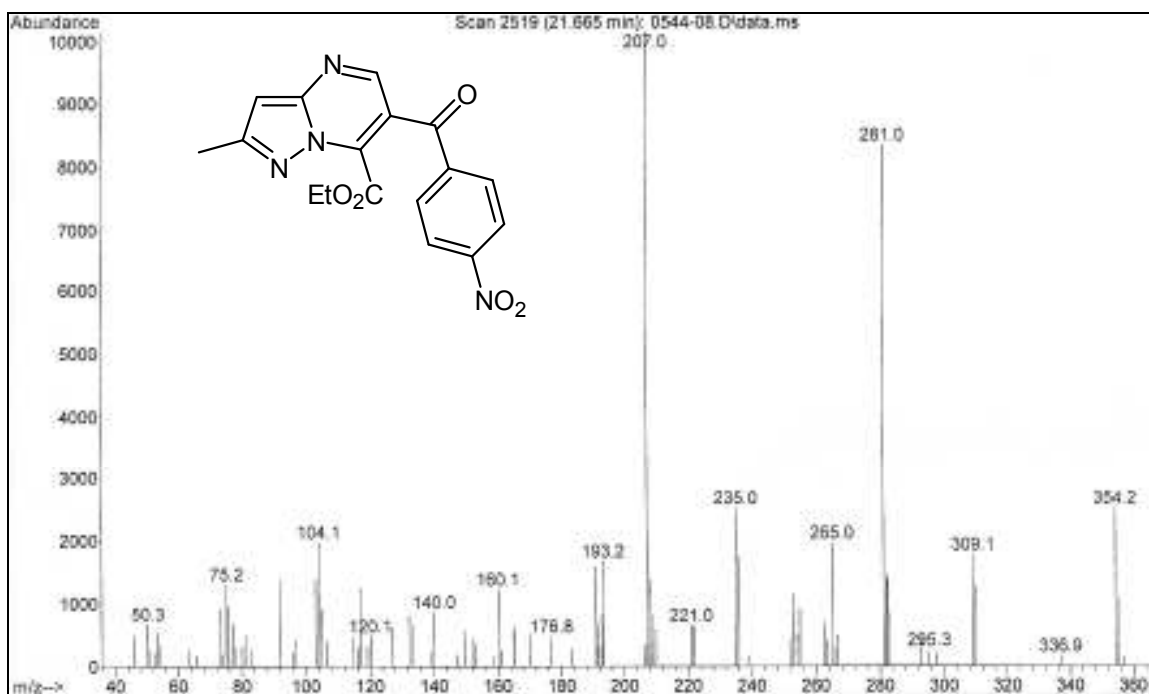


Figura 189. Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(4-nitrobenzoi)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (**17g**)

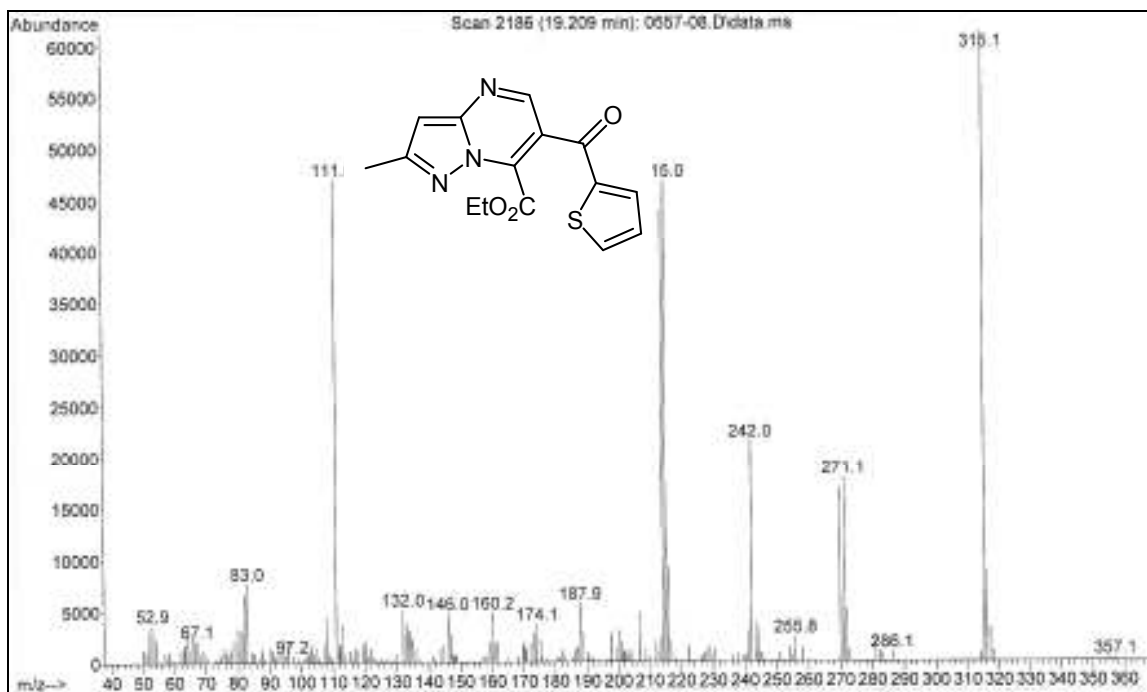


Figura 190. Espectro de Massas do 7-carboxietil-2-metil-6-(2-tenoil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17h)

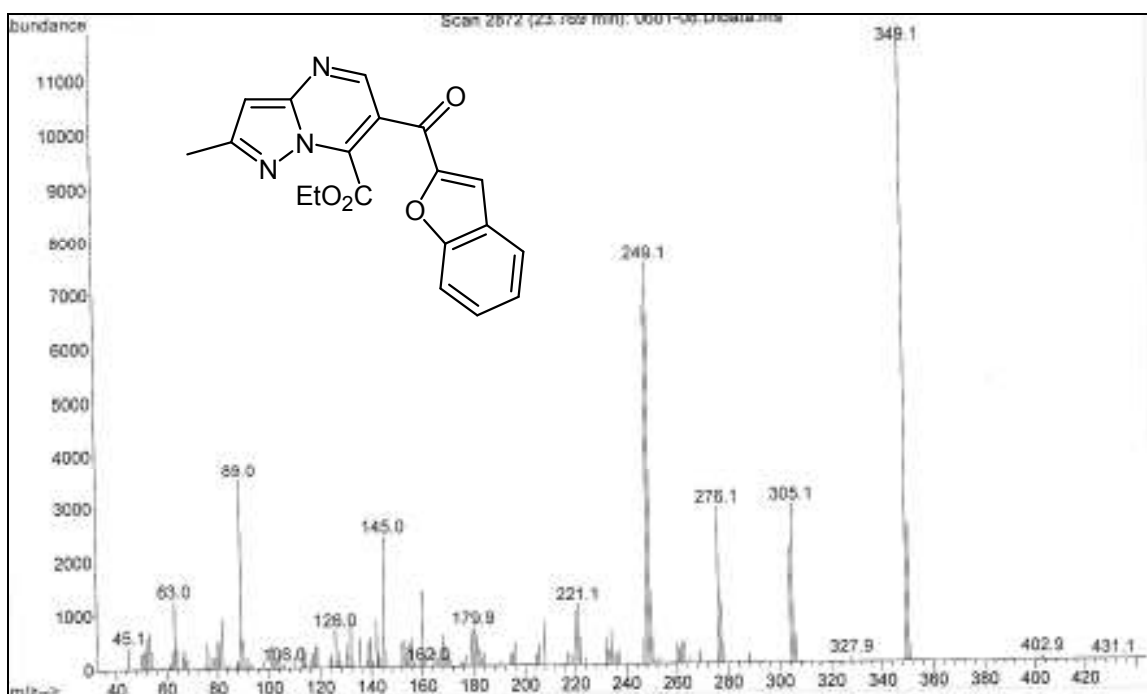


Figura 191. Espectro de Massas do 7-etilcarboxilato-6-(2-benzofuranoil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (17i)