

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



SÍNTESE DE β -ENAMINONAS E AMINOPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

TAÍS BARCELOS GOULART

Pelotas, RS, Brasil

2017

SÍNTESE DE β -ENAMINONAS E AMINOPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS

Por

Taís Barcelos Goulart

Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Pelotas (RS) como requisito para obtenção do grau de
Mestre em Química

Orientador: Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho

Pelotas, RS, Brasil
2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
CENTRO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS FARMACÊUTICAS E DE ALIMENTOS

Programa de Pós-Graduação em Química

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

SÍNTESE DE β -ENAMINONAS E AMINOPIRAZÓIS TRIFLUORMETILADOS

Elaborada por
Taís Barcelos Goulart

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Wilson Cunico - Presidente/ Orientador –UFPel

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos- IFSul/Pelotas

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira–UFPel

Pelotas, Julho de 2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, ao meu orientador o Prof. Dr. Wilson Cunico, pela oportunidade de fazer esse mestrado, acreditando no meu trabalho no laboratório.

Agradeço a minha mãe ao meu namorado, por toda ajuda e apoio ao longo de toda minha vida acadêmica. As conversas com eles sempre me ajudaram muito a manter o foco e nunca desistir.

Um agradecimento especial a minha colega de laboratório e amiga Adriana Neves e ao colega/amigo José Coan pela grande ajuda, pelos conhecimentos passados e com grande participação nesse trabalho. Um agradecimento especial a Cinara Ávila por toda dedicação desde o início em desenvolver esse trabalho comigo mesmo sabendo que às vezes não seria tão fácil.

Agradeço também a “Brunoka” pelas conversas e incentivo e ao Daniel que se dispôs a me auxiliar quando eu entrei no laboratório. Agradeço a minha ex-colega de laboratório Daniela Gouvêa e Gabriele Berwaldt, por todas as conversas e incentivo que vocês transmitiram.

Agradeço o Prof. Dr. Cláudio pelas análises de massas, também agradeço ao professores Geonir pelos conselhos e conversas. Agradeço ao Marco, Samanta e Lucas pelas amostras analisadas no CG/EM.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Química e a Universidade Federal de Pelotas, também agradeço a Universidade Federal de Santa Maria pelas análises de RMN.

E por fim agradeço aos órgãos de fomento CAPES e CNPQ pelo auxílio financeiro.

RESUMO

GOULART, Taís Barcelos. **Síntese de β -enaminonas e aminopirazóis trifluormetilados**. 2017.104f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

No presente trabalho foi sintetizado uma série sistemática de oito aminopirazóis trifluormetilados por metodologia convencional em três etapas reacionais. A primeira etapa consiste na obtenção do composto 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona (97%) através da reação com trietil ortoacetato, anidrido trifluoroacético, piridina como base e em solvente clorofórmio. Posteriormente estes foram usados como material de partida em reações com onze diferentes amina: (4-(2-aminoetil)morfolina, *N*-(3-aminopropil)piperidina, (aminometil)ciclohexano, 2-(aminometil)furano, 3-(aminometil)piridina, 2-(aminometil)piridina, 2-aminopiridina, 1-(2-aminoetil)piperidina, 1-(2-aminoetil)pirrolidina, 1-(2-aminoetil)piperazina e *N*¹,*N*¹-dietilpropan-1,3-diamina), para a formação das substâncias 4-amino-4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onas (β -enaminonas) com bons rendimentos (60-97%), a temperatura de 25 °C, 18 horas de reação em acetonitrila. A terceira etapa consiste na obtenção do pirazol trifluormetilado reagindo as β -enaminonas com o dihidro cloridrato de hidrazina, trietilamina como base, etanol como solvente em temperatura de 78 °C em um período de 48 horas, em bons rendimentos (50-84%). Desta forma foram obtidos dezoito compostos trifluormetilados inéditos. As estruturas foram confirmadas e identificadas por RMN de ¹H e ¹³C e CG/EM.

Palavras chave: trifluormetilado, β -enaminona, aminopirazól, heterociclo.

ABSTRACT

GOULART, Taís Barcelos. **Synthesis of trifluoromethylated and aminopyrazoles.** 2017.104f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Química, Centro de Ciências Químicas Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

In the present work a systematic series of eight-aminopyrazoles trifluoromethylates was synthesized by conventional methodology in three reactional steps. The first step is to obtain the compound 1,1,1-trifluoro-4,4-diethoxy-3-buten-2-one (97%) by reaction with triethylorthoacetate, trifluoroacetic anhydride, pyridine as the base and in chloroform solvent. Subsequently these were used as starting materials in reactions with eleven different amines, where (4-(2-aminoethyl)morpholine, *N*-(3-aminopropyl)piperidine, (aminomethyl)cyclohexane, 2-(aminomethyl)furan, 3-(aminomethyl)pyridine, 2-(aminomethyl)pyridine, 2-aminopyridine, 1-(2-aminoethyl)piperidine, 1-(2-aminoethyl)pyrrolidine, 1-(2-aminoethyl) piperazine and *N,N*-diethylpropane-1,3-diamine), the second reaction step was carried out in acetonitrile at room temperature over a period of 18 hours to form 4-amino-4-ethoxy-1,1, 1-trifluorobut-3-en-2-ones (β -enaminones) in good yields (60-97%). The latter step consists in the formation of the Pirazol trifluoromethylated by reacting the β -enaminones with the hydrazine dihydrochloride, triethylamine as the base in ethanol as the solvent at a temperature of 78 ° C over a period of 48 hours in yields of (50-84%). NMR and GC/MS In this way, eighteen novel trifluoromethyl compounds were obtained in the literature structures were by NMR¹H e ¹³C e GC/MS.

Key Words: trifluoromethyl, β -enaminone, aminopyrazole, heterocycle.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1	Síntese de β -enaminonas cetonas e aplicações	15
2.2	Síntese de Pirazóis	20
2.2.1	Síntese de Pirazóis com CF ₃	22
2.3	Síntese de aminopirazóis	23
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	26
3.1	Síntese das moléculas propostas	26
3.2	Síntese de 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona 3	26
3.3	Síntese e identificação de β -enaminona 5a-j	28
3.4	Síntese e identificação de aminopirazois 7a-h	40
4	MATERIAIS E MÉTODOS	52
4.1	Equipamentos utilizados	52
4.1.1	Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas.....	52
4.1.2	Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear	52
4.1.3	Ponto de fusão	52
4.2	Métodos experimentais	53
4.2.1	Procedimento geral para a síntese de 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona 3	53
4.2.2	Procedimento geral para síntese de β -enaminonas 5a-k	53
4.2.3	Procedimento experimental para síntese 3(5)-aminopirazol-5(3)-tirfluormetil 7a-h	53
5	CONCLUSÃO	54
6	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	55
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA	56
	ANEXO I – Espectros de CG/EM	63
	ANEXO II – Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C.....	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Importantes compostos heterocíclicos que contem nitrogênio em sua estrutura.	11
Figura 2. Estruturas de pirazol com atividade biológica.	12
Figura 3. Pesquisa realizada no <i>web of science</i> mostra o número de publicações científicas utilizando a palavra chave “ <i>Trifluoromethyl</i> ” na última década (acessado em 30 de março de 2017)	13
Figura 4. Equilíbrio entre as formas tautoméricas de 1 <i>H</i> -pirazóis.	20
Figura 5. Fármacos com CF ₃ e o heterociclo pirazólico.	20
Figura 6. Pirazóis comercializados que contem trifluormetil em sua estrutura.	22
Figura 7. Espectro de massas (EM) da β -enaminona 5a	30
Figura 8. Espectro de RMN ¹ H da β -enaminona 5a (600 MHz).	31
Figura 9. Expansão do espectro de RMN ¹ H da β -enaminona 5a referente aos hidrogênios H5 , H8 e H9	32
Figura 10. Espectro de RMN ¹³ C da β -enaminona 5a (150 MHz).	33
Figura 11. Espectro de massas (EM) dos aminopirazóis 7a	44
Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H do pirazol 7a (600 MHz).	45
Figura 13. Espectro de RMN de ¹³ C do pirazol 7a (150 Hz).	47
Figura 14. Espectro de CG/EM da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona 3	64
Figura 15. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5a	65
Figura 16. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5b	66
Figura 17. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5c	67
Figura 18. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5d	68
Figura 19. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5e	69
Figura 20. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5f	70
Figura 21. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5g	71
Figura 22. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5h	72
Figura 23. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5i	73
Figura 24. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5j	73
Figura 25. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5k (pico 1 de CG).	76
Figura 26. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5kk (pico 2 de CG).	76
Figura 27. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7a	77
Figura 28. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7b	77
Figura 29. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7c	79
Figura 30. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7d	80
Figura 31. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7e	81
Figura 32. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7f	81
Figura 33. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7g	83
Figura 34. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7h	84
Figura 35. Espectro de RMN de ¹ H da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona 3	86
Figura 36. Espectro de RMN de ¹³ C da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona 3	86
Figura 37. Espectro de RMN de ¹ H da β -enaminona 5a (600 MHz em CDCl ₃).	87
Figura 38. Espectro de RMN de ¹³ C da β -enaminona 5a (150 MHz em CDCl ₃).	89
Figura 39. Espectro de RMN de ¹ H da β -enaminona 5b (600 MHz em CDCl ₃).	89

Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5b (150 MHz em CDCl_3).	89
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5c (600 MHz em CDCl_3).	89
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5c (150 MHz em CDCl_3).	89
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5d (600 MHz em CDCl_3).	90
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5d (150 MHz em CDCl_3).	90
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5e (600 MHz em CDCl_3).	91
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5e (150 MHz em CDCl_3).	91
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5f (600 MHz em CDCl_3).	91
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5f (150 MHz em CDCl_3).	92
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5g (600 MHz em CDCl_3).	93
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5g (150 MHz em CDCl_3).	93
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5h (600 MHz em CDCl_3).	94
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5h (150 MHz em CDCl_3).	94
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5i (600 MHz em CDCl_3).	95
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5i (150 MHz em CDCl_3).	95
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona 5j (600 MHz em CDCl_3).	96
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona 5j (150 MHz em CDCl_3).	96
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7a (600 MHz em CDCl_3).	97
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7a (150 MHz em CDCl_3).	97
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7b (600 MHz em CDCl_3).	98
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7b (150 MHz em CDCl_3).	98
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7c (600 MHz em CDCl_3).	99
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7c (150 MHz em CDCl_3).	99
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7d (600 MHz em CDCl_3).	100
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7d (150 MHz em CDCl_3).	100
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7e (600 MHz em DMSO).	101
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7e (150 MHz em DMSO).	101
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7f (600 MHz em CDCl_3).	102
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7f (150 MHz em CDCl_3).	102
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7g (600 MHz em DMSO).	103
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7g (150 MHz em CDCl_3).	102
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol 7h (600 MHz em CDCl_3).	104
Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol 7h (150 MHz em CDCl_3).	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Propriedades físicas, rendimentos e coloração das β -enaminonas 5a-j	29
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos químicos (ppm) das enaminonas 5a-j	32
Tabela 3. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos químicos (ppm) das β -enaminonas 5a-j	34
Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e coloração dos aminopirazóis 7a-h	43
Tabela 5. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos químicos (ppm) dos aminopirazóis 7a-h	46
Tabela 6. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos químicos (ppm) dos aminopirazóis 7a-h	47

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A classe dos heterocíclicos sintéticos têm crescido exponencialmente, assim como, a utilização desses compostos pela sua variabilidade no campo da química orgânica, apresentando uma gama de aplicações na indústria farmacêutica, de materiais químicos e agroquímicos.¹

Desta forma a pesquisa de novas metodologias sintéticas e de novas moléculas que possuem átomos de nitrogênio tem um papel de destaque na síntese orgânica, visto que a classe dos compostos nitrogenados detém inúmeras aplicações na química medicinal.²

Os compostos heterocíclicos (Figura 1) que contem núcleo aromático com um ou mais átomos de nitrogênio, como por exemplo: pirrois, imidazóis, pirazóis, piridinas, quinolinas e acridinas, estão presentes na composição dos fármacos com variadas aplicações tais como: fungicidas, antimaláricos, antineoplásicos, analgésicos, anticonvulsivantes, antivirais, entre outra gama de aplicações.²⁻³

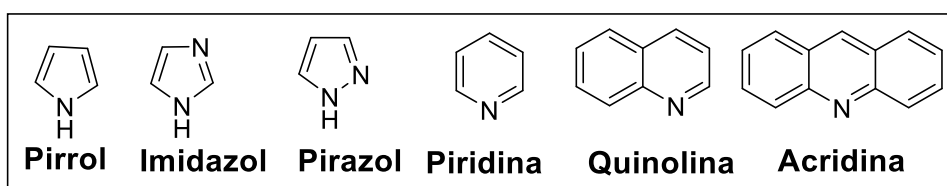


Figura 1. Importantes compostos heterocíclicos que contem nitrogênio em sua estrutura.

Dentro desse contexto, os pirazóis são heterociclos aromáticos de 5 membros que possuem um amplo espectro de atividades biológicas⁴ levando ao desenvolvimento de muitas fármacos comercializados, como o celecoxib (Celebra[®]),^{2,2} potente antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2); zaleplon (Sonata[®]),³ agente hipnótico não-benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia; fipronil, inseticida (carrapaticida) que atua bloqueando o canal de cloro do ácido γ -aminobutírico (GABA) e o sildenafil (Viagra[®]), usado contra a impotência masculina (Figura 2).⁴⁻⁵

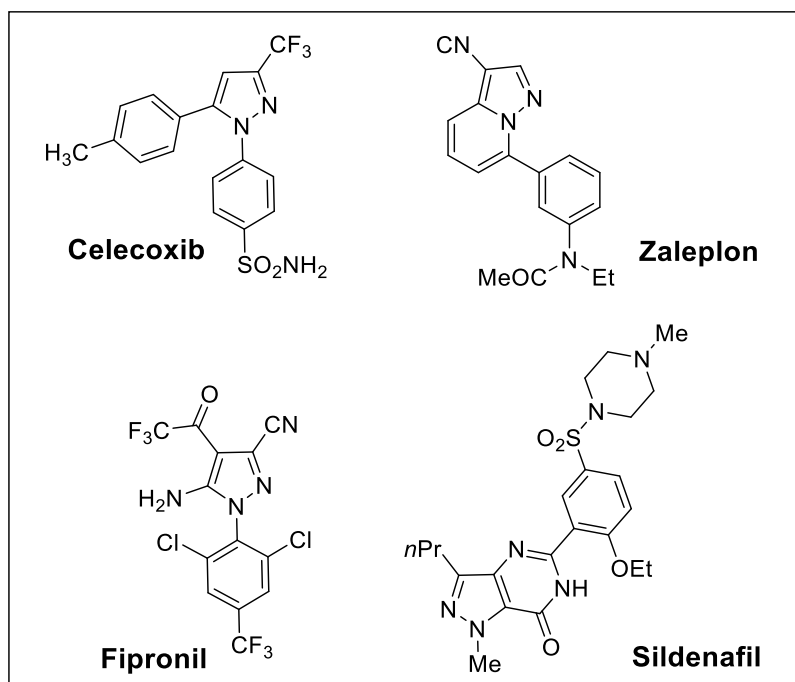


Figura 2. Estruturas de pirazol com atividade biológica.

Os grupamentos halogenados que apresentam grande importância para atividade biológica em moléculas orgânicas conferem mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas. Deste modo, recebe destaque compostos que contenham o grupo trifluormetil (CF_3) como substituinte, pois o mesmo tem-se mostrado um papel relevante tanto no ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, ou do ponto de vista biológico apresentando propriedades farmacológicas diversificadas. Os compostos fluorados apresentam boa lipofilicidade que permite uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro do sistema biológico.⁶⁻⁷

Deste modo há um grande interesse da indústria farmacêutica e agroquímica por novas substâncias trifluormetiladas, tendo em vista que compostos que apresentam flúor em sua estrutura possuem uma gama de atividades biológicas descritos na literatura estes tem impulsionado o número de novas publicações científicas no meio acadêmico; tendência que pode ser observada claramente na Figura 3.⁷⁻⁸

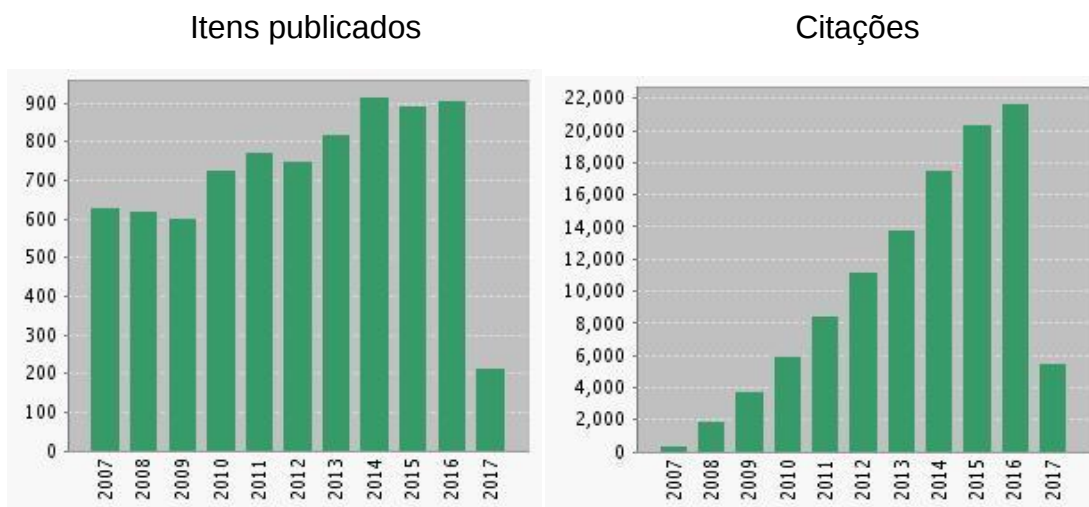


Figura 3. Pesquisa realizada na *web of sciencem* mostra o número de publicações científicas utilizando a palavra chave “*Trifluoromethyl*” na última década (acessado em 30 de março de 2017)

Seguindo esse mesmo contexto, temos a mefloquina que é o principal fármaco antimalárico, que apresenta em sua estrutura dois grupos trifluormetilados (CF_3), que vem aumentando seu uso devido à crescente resistência do parasita responsável pela malária severa, o *Plasmodium falciparum*, quando tratados com cloroquina.⁹⁻¹⁰

Devido às propriedades únicas exibidas pela incorporação de flúor em moléculas orgânicas, desde a descoberta dos seus efeitos benéficos, a síntese e aplicação de compostos organofluorados nos diversos campos científicos aumentou significativamente.¹¹⁻¹²

Existem duas maneiras de obter heterociclos halometilados:

1) Introduzindo o halogênio diretamente em um heterociclo como, por exemplo, transformar um grupo carboxila em um grupo trifluormetila.¹³

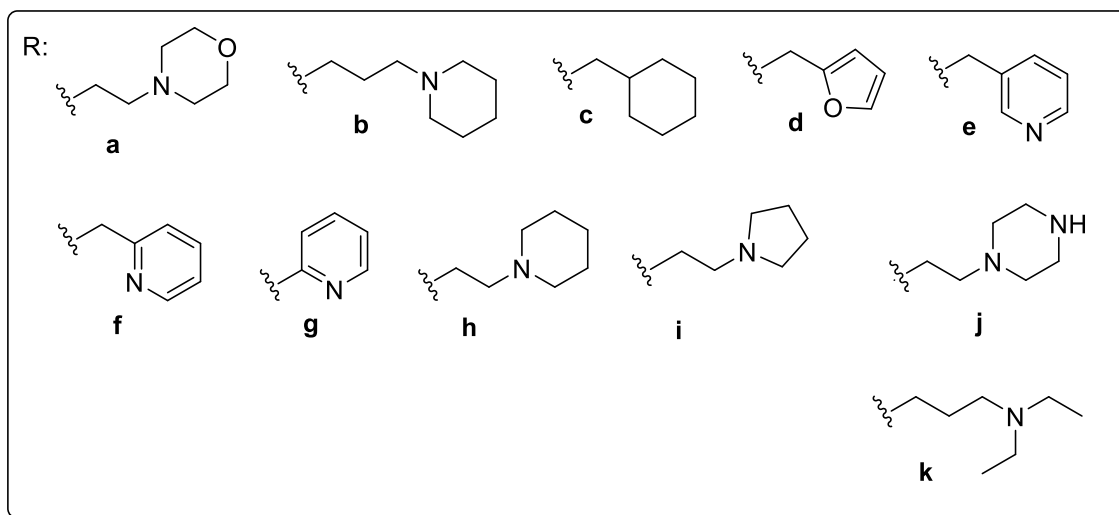
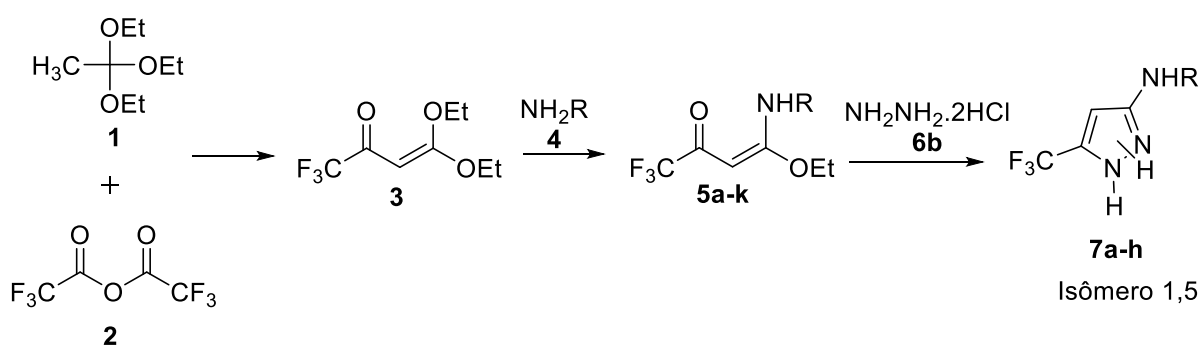
2) A trifluormetilação¹⁴, utilizando precursores halogenados como, por exemplo, compostos 1,3-dieletrofílicos (β -alcoxiviniltrialometil cetonas, β -dicarbonílicos e acetilenos), sendo este último o melhor método de obtenção de heterociclos halogenados devido à fácil aquisição dos materiais de partida e uso de metodologias simplificadas.

Deste modo inovando a linha de pesquisa do grupo LaquiABio tendo em vista que os heterociclos fluorados possuem uma vasta aplicabilidade principalmente na

indústria farmacêutica, o presente trabalho tem por principais objetivos; de acordo com o esquema 1:

- A obtenção do 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3**;
- A utilização do 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3** como material de partida para reagir com diferentes aminas e produzir uma série sistemática de β -enaminonas **5**;
- Utilizar de β -enaminonas **5** como parte do processo de otimização de novos precursores de aminopirazóis trifluormetilados **7**.

Esquema 1

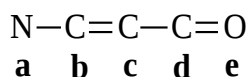


2 REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão de literatura tem o objetivo de evidenciar algumas referências relacionadas mais especificamente com o trabalho aqui desenvolvido. Inicialmente serão mostrados métodos de síntese de β -enaminonas cetonas como intermediários sintéticos. Posteriormente serão descritas principais rotas sintéticas para obtenção de heterociclos pirazólicos com grupamento CF_3 em sua estrutura e aminopirazóis.

2.1 Síntese de β -enaminonas cetonas e aplicações

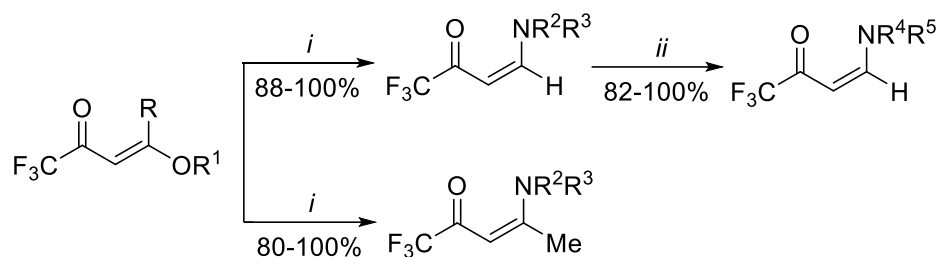
A classe de compostos denominada β -enaminonas cetonas é representada por compostos que apresentam o sistema conjugado descrito abaixo, o qual pode ser considerado como uma enamina de uma 1,3-dicetona.



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**), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico, respectivamente. A reatividade destes compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema.¹⁵

Na literatura encontram-se duas rotas sintéticas para a síntese de 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona, primeiramente descrita em 1976 por Hojo e col.¹⁶ e especificamente relacionado ao tema desta dissertação, em 1989, Hojo e col.¹⁷ estudaram reações entre β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e aminas primárias e secundárias obtendo com sucesso e em ótimos rendimentos para as β -enaminonas correspondentes (Esquema 2).

Esquema 2



i: NHR^2R^3 , MeCN, t.a., 2-5 horas

ii: NHR^4R^5 , MeCN, t.a., 5-30 minutos

R = Me, Et

R^1 = H, Me

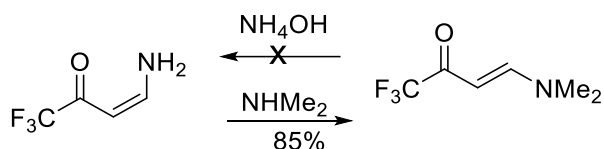
R^2 = H, Me, Et, alquil, aril

R^3 = H, Me, Et, heteroaril

R^4R^5 = alquil, aril, heteroaril

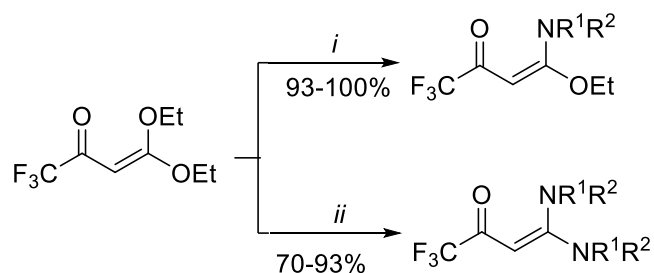
O autor também testou a reatividade destas β -enaminonas frente à substituição nucleofílica por diferentes aminas. Os estudos demonstraram que a reação depende da basicidade do grupo amino de saída ou da nucleofilicidade do grupo de ataque, por exemplo, a dietilamina não pode ser substituída por NH_2 , porém o NH_2 pode ser substituído pela dietilamina (Esquema 3).

Esquema 3



Posteriormente Hojo e col.¹⁸ 1990 sintetizaram 1,1,1-trifluor-4-etoxi-4-amino-but-3-en-2-onas a partir da reação da β -dietoxi com diferentes aminas. A β -dietoxi em contato com excesso de aminas primárias (1:8), forma diretamente as 1,1,1-trifluor-4,4-diamino-but-3-en-2-onas simétricas. Reações em excesso de aminas secundárias formaram misturas complexas não identificadas pelo autor. Também não ocorreu a formação de β -enamino compostos não-simétricos quando as β -enaminonas reagiram com diferentes aminas. Neste caso ocorreu apenas a troca entre os grupos aminos formando novos β -enamino (Esquema 4).

Esquema 4



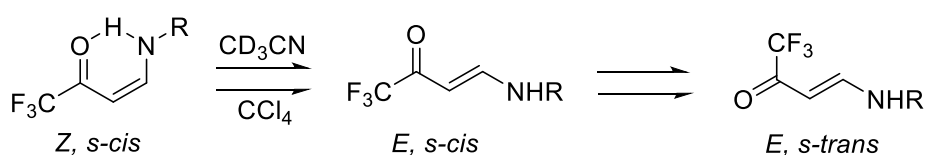
i: 1-2 equivalentes NHR^1R^2 , CH_3CN , t.a., 18 horas

ii: Excesso NHR^1R^2 , CH_3CN , t.a., 18 horas

$\text{R}^1\text{R}^2 = \text{H}$, alquí, aril, heteroaril

Gerus e col.¹⁹ 1991, publicaram a síntese de β -aminoviniltrifluormetil cetonas através de reações de β -alcoxiviniltrifluormetil cetonas com amônia e aminas primárias. Com objetivo de estudar a configuração das β -enaminonas, realizaram estudos de RMN de (^1H e ^{19}F) e infravermelho. Seus estudos demonstraram que a configuração da β -enaminona depende da amina substituída e da polaridade do solvente. Aminas primárias (alquila ou arila) podem formar ligação de hidrogênio intramolecular com a carbonila do grupo CF_3 resultando numa estável estrutura cíclica de seis membros (*Z-s-cis*). A constante de acoplamento dos prótons olefínicos desta configuração é de 7 Hz. Solventes apolares (CCl_4) mostram apenas a configuração *Z* enquanto que em solventes polares (acetonitrila) observa-se a presença da enaminona *E* (20-25%) (Esquema 5).

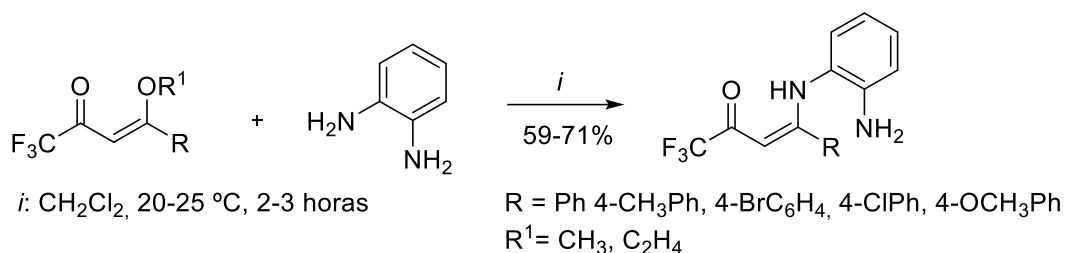
Esquema 5



$\text{R} = \text{H}$, Et, Ph, $2\text{-C}_2\text{H}_4\text{N}$

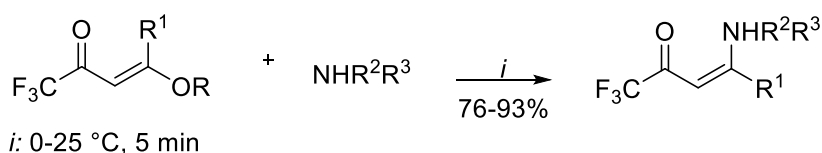
Bonacorso e col.²⁰ 2002, sintetizaram *N*-[1-arila-4,4,4-trifluór-3-oxo-1-buten-1-il]-*o*-fenilenodiaminas em rendimentos de 59- 79% a partir de reações de arila-1,1,1-trifluór-4-alcóxi-3-buten-2-onas e *o*-fenilenodiaminas, em diclorometano à temperatura ambiente, segundo o Esquema 6. Os testes biológicos demonstraram que estas estruturas acíclicas apresentam promissora atividade anti-cancerígena.

Esquema 6



Martins e col.²¹ 2007 realizaram a síntese de β -enaminonas livre de solvente utilizando aminas primárias e secundárias com rendimentos de 76-93% através de uma reação de ciclização intramolecular (Esquema 7).

Esquema 7



R = Me, Et

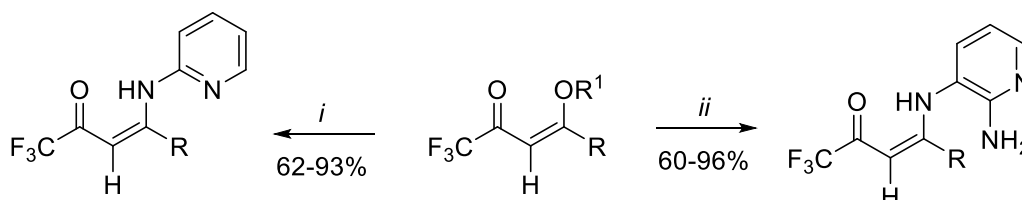
R¹ = Me, H

R² = H, Me, Et

R³ = Et, Bu, Ph, Bn, 4-F-Ph, CH₂CH₂OH, -(CH₂)₄

Bonacorso e col.²² 2008, aumentaram o escopo da síntese de *N*-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-but-1-en-1-il]-2-aminopiridinas com rendimentos de 62- 93%, a partir de reações de adição/ eliminação entre 4-alquila(arila)-1,1,1-trifluor-3-alqu-4-alcóxi-en-2-onas com 2-aminopiridina e a síntese de *N*-[1-alquila(arila)-3-oxo-4,4,4-trifluor-but-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (Esquema 8).

Esquema 8



i: 2-NH₂C₅H₄N, CH₂Cl₂, t.a. , 2 horas

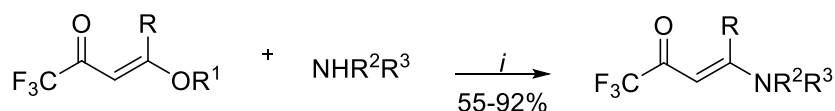
ii: 2,3-(NH₂)₂C₅H₄N, MeOH, 0 °C , 20 horas

R = H, Me, CH₂CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂(CH₃)₂ CH₂CH₃, CH₂Ph, Ph, 4-NH₂Ph, 4-AcPh, 4-NO₂Ph, 5-metilisoxazol-3-il, tiazol-2-il, CH₂CH₂OH

R¹ = H, Ph

Martins e col.²³ 2008, realizaram a síntese de β -enaminonas com rendimentos de 55-92%, utilizando variadas aminas e 1,1-trifluor-4-etoxi-4-amino-but-3-en-2-onas e líquido iônico BF_4 (Esquema 9).

Esquema 9



i: BF_4 , 25 °C, 10-30 min

$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$

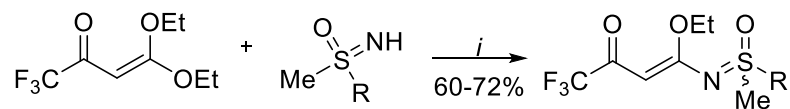
$\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}$

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

$\text{R}^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}, \text{alil}, \text{tert-amil}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Bonacorso e col.²⁴ 2009, sintetizaram 4-alcoxi-4-substituído-sulfoximido-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-onas com rendimentos de 60% e 72% utilizando S, S-dimetil- e S-metil-S-fenilsulfoxida utilizando 1,1-trifluor-4-etoxi-4-amino-but-3-en-2-onas (Esquema 10).

Esquema 10

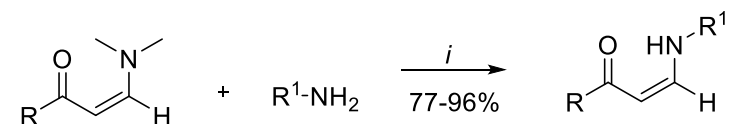


i: Et_3N , MeCN, refluxo, 24 horas

$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}$

Liu e col.²⁵ 2013, realizaram a síntese de 16 β -enaminonas com rendimentos de 77-96% por meio de uma reação de adição/ eliminação com aminas primárias na presença do catalisador FeCl_3 (Esquema 11).

Esquema 11



i: H_2O , t.a., 2 horas

$\text{R} = \text{Ph}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, 4\text{-MePh}, 2\text{-OHPh}, 4\text{-Me}_2\text{NPh}, 4\text{-BrPh}$

$\text{R}^1 = 4\text{-MeOPh}, 4\text{-ClPh}, 2\text{-MeOPh}, \text{Ph}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, 3\text{-ClPh}, 4\text{-CF}_3\text{Ph}, 4\text{-IPh}, 4\text{-AcPh}$

Estas moléculas desempenham um importante papel em síntese orgânica, pois podem sofrer uma variedade de transformações químicas que combinadas a métodos específicos de alterações de grupos funcionais, levando a síntese de moléculas estruturalmente complexas na química orgânica. Na sua grande maioria, as reações

com compostos β -enamino carbonílicos visa a formação de heterociclos, no qual grande parte dos fármacos disponíveis comercialmente possuem na sua estrutura.²⁶

2.2 Síntese de Pirazóis

Os pirazóis são heterocíclis que apresentam anel de cinco membros, contendo em sua estrutura dois átomos de nitrogênio adjacentes, nas posições 1 e 2 do anel. A numeração do anel pirazólico inicia pelo nitrogênio pirrólico seguido do nitrogênio piridínico. Os 1*H*-pirazóis em solução estão em equilíbrio entre dois tautômeros, conforme (Figura 4).²⁷

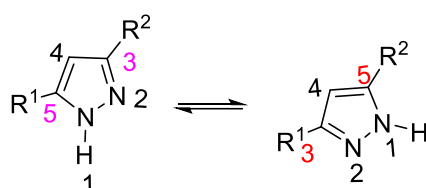


Figura 4. Equilíbrio entre as formas tautoméricas de 1*H*-pirazóis.

Devido à ampla necessidade de novos fármacos para o tratamento quimioterápico, o heterociclo pirazólico tem se mostrado uma viável alternativa, já que são encontrados na literatura diversos relatos a respeito da vasta gama de propriedades biológicas, tais como: a atividade antiinflamatória e inseticida. Na (Figura 5) está destacado em forma de círculo o anel pirazólico e em forma de um círculo pontilhado o trifluormetil.²⁸

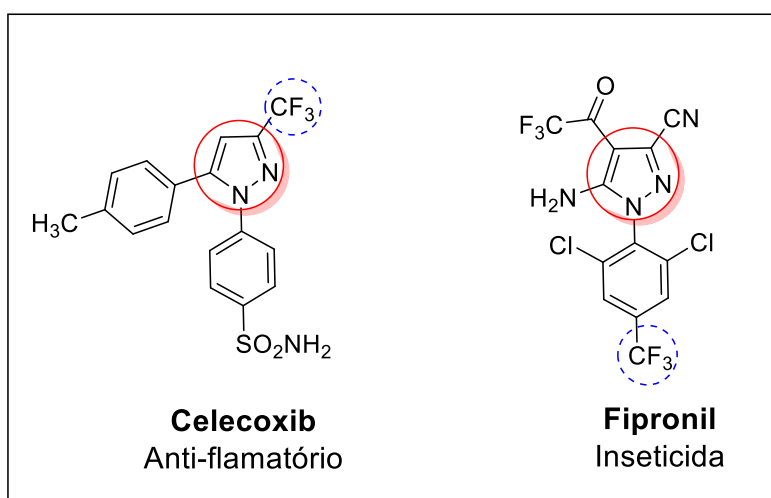


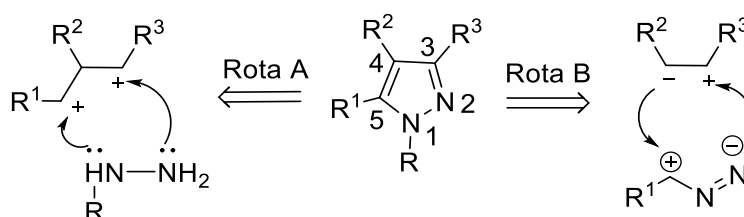
Figura 5. Fármacos com CF_3 e o heterociclo pirazólico.

É importante, enfatizar que muitos estudos relataram a potencial atividade antitumoral desses heterociclos, representando um estímulo para tentativa do desenvolvimento de novos fármacos contendo o núcleo pirazólico, com melhor eficácia e menores efeitos colaterais que os atuais quimioterápicos. Assim, as indústrias agroquímicas, farmacêuticas e químicas têm um grande interesse na sua síntese. Deste modo para a síntese de pirazóis substituídos há duas rotas retrosintéticas convencionais.²⁹⁻³⁰

a) Através de duas ligações C-N, por meio de condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonilo ou seus equivalentes 1,3-dieletrófilos (Esquema 10, rota A);

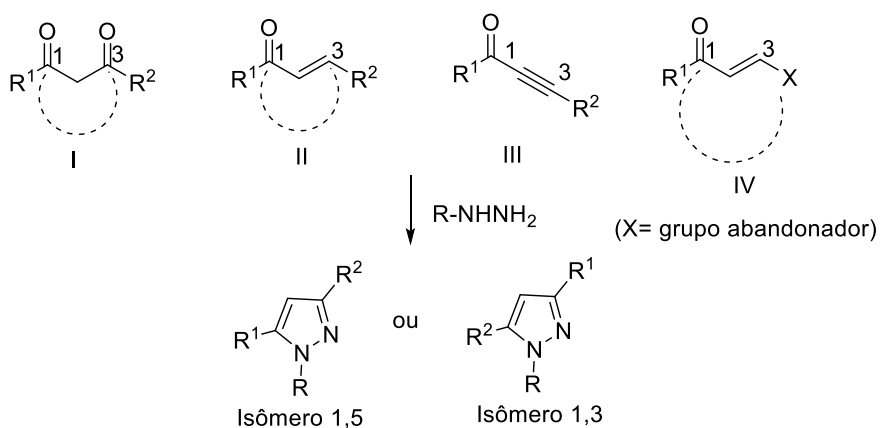
b) Geração de uma ligação C-N e uma ligação C-C por intermédio de uma cicloadição intermolecular [3 + 2] de 1,3-dipolos em dipolarófilos (Esquema 10, rota B).³¹

Esquema 12



De modo geral o método sintético mais comum para a síntese de pirazóis C-3 e C-5 funcionalizados envolve a ciclocondensação de uma hidrazina atuando como nucleófilo, com uma unidade de três carbonos com dois carbonos eletrofilicos numa relação 1,3-dicarbonílico, compostos carbonílico α - β -insaturado (I, II, III e IV)³¹ (Esquema 13).

Esquema 13



A presente dissertação tem como objetivo a síntese de pirazóis que possuem trifluórmethyl (CF_3) em sua estrutura, as referências demonstradas a seguir são trabalhos publicados que apresentam CF_3 na sua composição.

2.2.1 Síntese de Pirazóis com CF_3

Síntese de pirazóis que possuem CF_3 em sua estrutura, presente em vários compostos farmacologicamente relevantes, incluindo aqueles utilizados como inibidores do RNA do vírus do sarampopolimerase, inibidores do canal CRAC, inibidores de ciclogenases e inibidores da proteína de choque térmico 90, reguladores do fator de transcrição NFAT. Além do celecoxibe (Figura 5), inibidores da COX-2 (mavacoxib), anticoagulante (razaxaban) e fungicida (penthiopirad) são exemplos representativos de produtos comercializados com a estrutura azol, contendo o grupo trifluorometil (Figura 6).³²

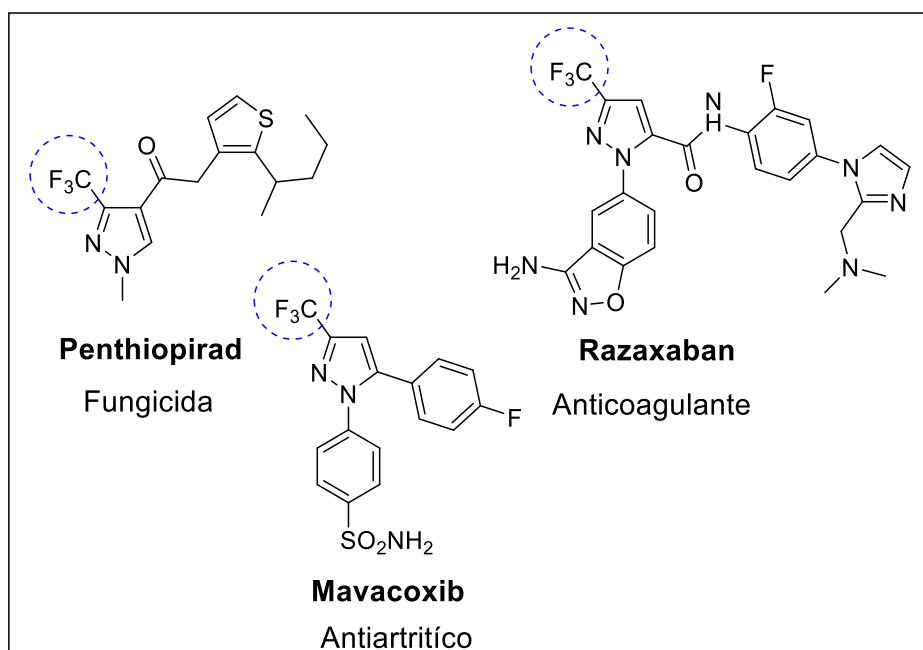
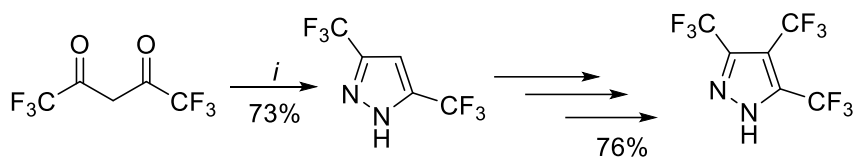


Figura 6. Pirazóis comercializados que contem trifluormetil em sua estrutura.

Gerus e col.³² 2012, realizaram a reação para a obtenção do composto 3,4,5-tris(trifluormetil)pirazol primeiramente utilizando dicetonas com hidrato de hidrazina, etanol como solvente em 15 horas de reação obtendo o composto (trifluormetil)pirazolidenificados por RMN de (^1H e ^{13}C) e difração de Raios-X (Esquema 14).

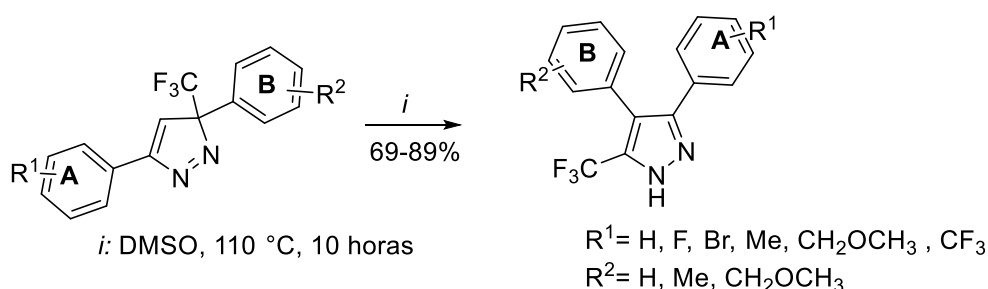
Esquema 14



i: NH₂H₄, EtOH, 15 horas

Sha e col.³³ 2014, sintetizaram 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol por uma reação de regioseletiva de rearranjo [1,5] sigmatrópico. Ambos os grupos trifluorometil e o anel aromático podem migrar, assim poderia haver dois tipos de produtos, portanto os compostos foram caracterizados por RMN de (¹H e ¹³C) e analisados através de análise de Raios-X confirmando a formação somente do compostos sigmatrópico [1,5] (Esquema 15).

Esquema15



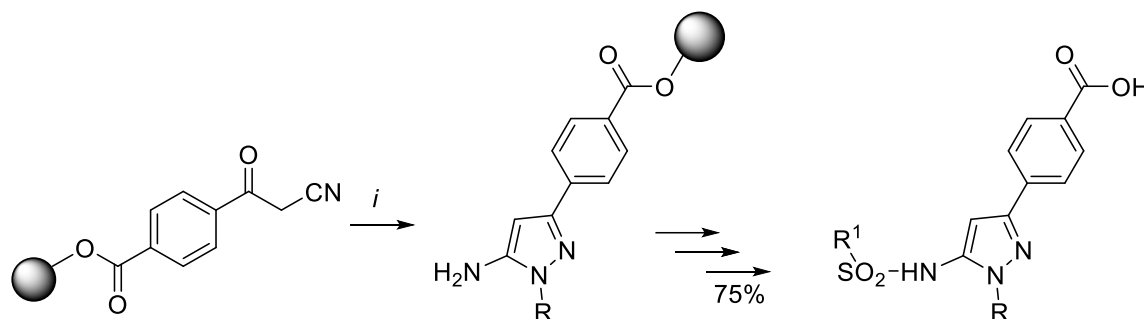
2.3 Síntese de aminopirazóis

Aminopirazóis são heterociclos ricos em elétrons, sendo altamente reativos. Estes possuem grande nucleofilicidade no carbono 4 devido ao efeito eletrônico do grupo amino na posição 5. Suas aplicações na química orgânica são: formação de Bases de Schiff (iminas)³⁴ através do ataque nucleofílico do nitrogênio em aldeídos aromáticos; reações de hetero Diels-Alder inversas atuando como dienófilos; reações de ciclocondensação formando anéis heterocíclicos condensados que apresentam diversas aplicações biológicas.^{35,36}

Grande parte dos aminopirazóis são preparados a partir de precursores contendo o grupo ciano. Este grupo transforma-se no grupo amino no meio reacional.³⁷ A reação de β-cetonitrilas com hidrazinas em fase sólida foi descrita por

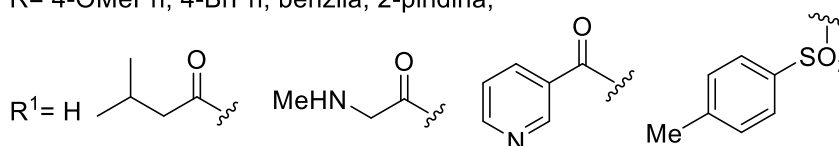
Watson e col.³⁸1997, neste mesmo trabalho, o autor também descreve a acilação e sulfonação do aminopirazol obtendo *N*-acil ou *N*-sulfonil derivados (Esquema 16).

Esquema 16



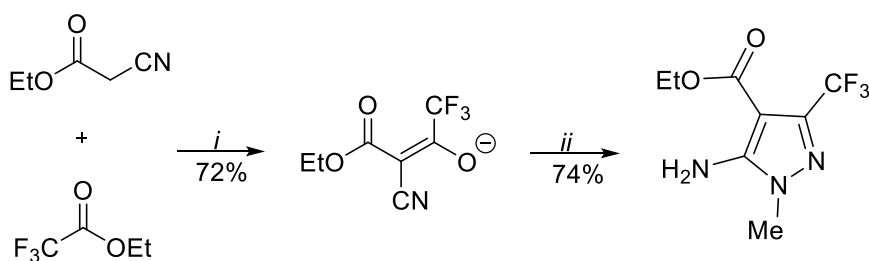
i: RNHNH₂·HCl, EtOH, 10% AcOH, 70 °C, 5 horas

R= 4-OMePh, 4-BrPh, benzila, 2-piridina;



Uma nova rota sintética pode ser obtida pela patente japonesa o qual obtém o aminopirazol trifluormetilado.³⁹A reação consiste entre o sal de sódio, formada pela condensação do cianoacetato de etila com o trifluoroacetato de etila, e metilhidrazina em ácido trifluoroacético, a vantagem desta rota é a minimização de subprodutos e a fácil purificação (Esquema 17).

Esquema 17



i: Na/EtOH, t.a, 3 horas

ii: MeNHNH₂, TFA, (MeO)₂CO, 80 °C, 20 horas

Martins e col.⁴⁰ 2006, sintetizaram 3-amino-5-trifluorometil-1*H*-pirazois através de uma reação de ciclocondensação de β-enaminonas, utilizando etanol como solvente, monoclóridrato de hidrazina, trietilamina como base em uma temperatura de 78 °C por um período de 8 horas através de uma reação de ciclocondensação em

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Primeiramente será demonstrada a síntese para a obtenção da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3**, posteriormente a etapa para a obtenção de β -enaminonas **5** e por fim a síntese dos aminopirazóis trifluormetilados **7**. Após será mostrada cada etapa de síntese, discutindo as condições reacionais, purificação, o mecanismo das reações e a identificação dos compostos através das análises de RMN de ^1H e ^{13}C e CG/EM. Os resultados de rendimento e o estado físico dos compostos serão apresentados em forma de tabelas.

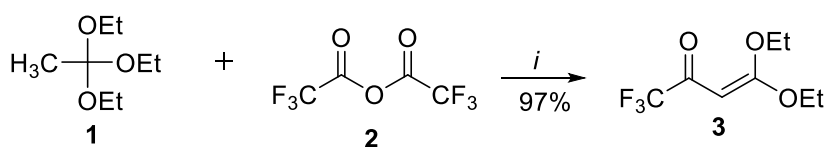
3.1 Síntese das moléculas propostas

Este trabalho consiste em três etapas reacionais para a obtenção de aminopirazóis, onde primeiramente com base em Hojo e col.¹⁷ foi sintetizada a primeira etapa reacional para a obtenção da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3**, a segunda (síntese de β -enaminonas) e a terceira (síntese de aminopirazóis) etapa reacional utilizou-se como referencial o trabalho de Martins e col.⁴⁰

3.2 Síntese de 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3**

Para a obtenção do composto **3**, baseou-se no trabalho de Hojo e col.¹⁷ a síntese foi realizada através da reação de acilação do trietilortoacetato **1** em que a base reage com o cetol para formar o enol que irá reagir com a carbonila do anidrido, liberando etanol, com rendimento de 97%. A formação do composto **3** foi confirmada por CG/EM e RMN de ^1H e ^{13}C o que comprovou a sua pureza (Esquema 20).

Esquema 20

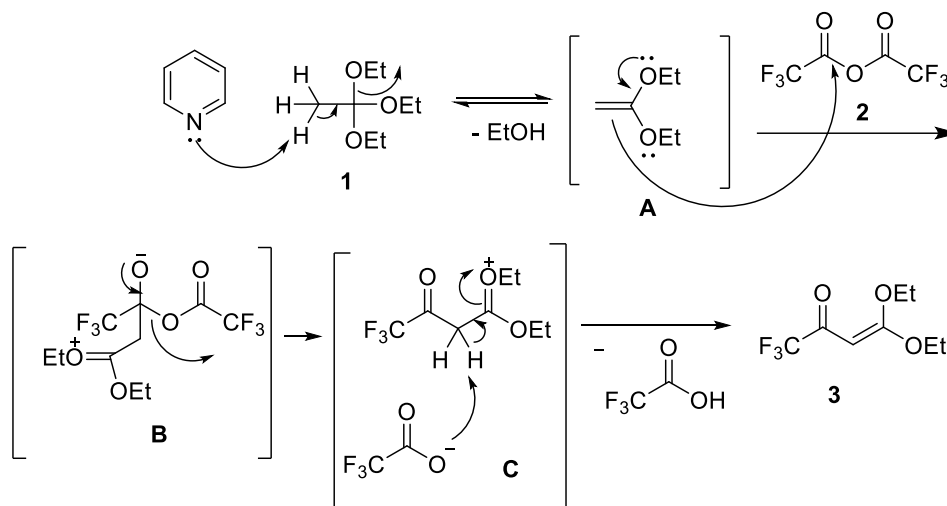


i: Piridina, CHCl_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h- $25\text{ }^\circ\text{C}$., 24 horas

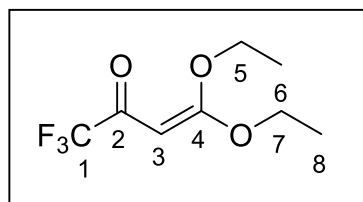
Mecanismo propostos para a etapa 1 com base no referencial 17, a reação ocorre por meio de uma acilação entre o trietilortoacetato **1** e anidrido trifluoracético **2** em meio básico com piridina. Inicialmente a base interage com o trietilortoacetato **1** eliminando uma molécula de etanol e gerando o intermediário enol éter **A**. O mecanismo da reação entre o acilante halogenado **1** com o enol éter provém da dupla

que atua como nucleófilo atacando a carbonila do anidrido trifluoroacético formando os intermediários **B** e **C** ocorrendo a eliminação de ácido trifluoroacético e a formação do composto **3**.

Etapas 1:



Dados espectrais do composto **3** por análise de RMN de ^1H e ^{13}C e CG/EM de acordo com referencial 17.



1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona, (**3**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 5,78 (s, 1H, H3); 4,29 (q, 2H, H5, $^3J = 7,0$); 4,21 (q, 2H, H7, $^3J = 7,1$); 1,37 (t, 3H, H6, $^3J = 7,0$); 1,30 (t, 3H, H8, $^3J = 7,1$).

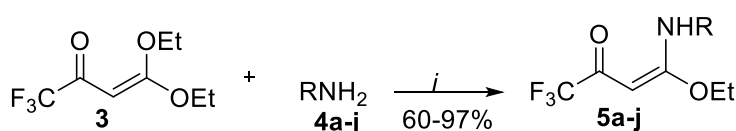
^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 163,6 (C4); 153,2 (q, C2, $^2J = 33,4$); 119,7 (q, C1, $^1J = 277,3$); 102,5 (q, C3, $^3J = 3,5$); 71,7 (C5); 60,8 (C7); 15,1 (C6); 14,1 (C8).

MS m/z (%): 212 (M^+ , 2); 185 (1); 157 (1); 144 (2); 115 (25); 87 (100).

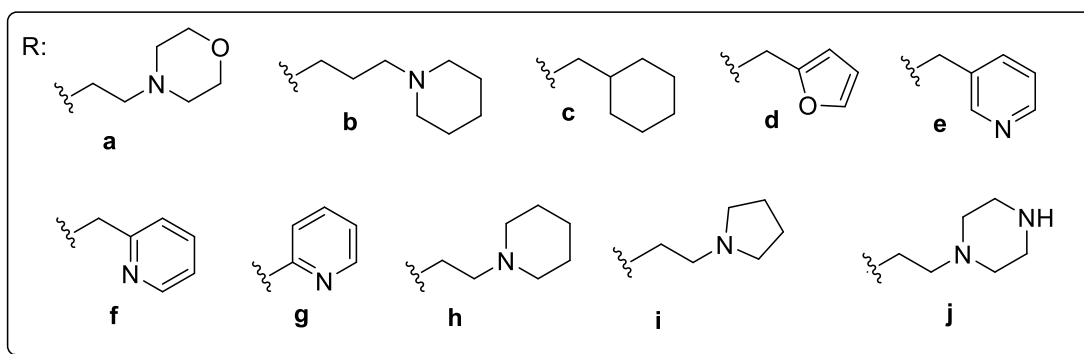
3.3 Síntese e identificação de β -enaminonas 5a-j

Em posse do composto **3** realizou-se a síntese das β -enaminonas **5a-j** utilizando como referencial o trabalho de Martins e col⁴⁰ através de uma reação de adição de Michel por um grupo amino seguido de eliminação de um grupo etoxila. A formação das β -enaminonas **5a-j** foi confirmada por CG/EM e posteriormente por RMN de ^1H e ^{13}C (Esquema 21).

Esquema 21

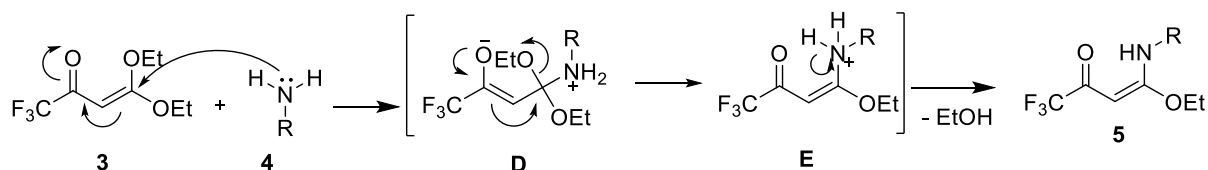


i: MeCN, 25 °C, 18 horas

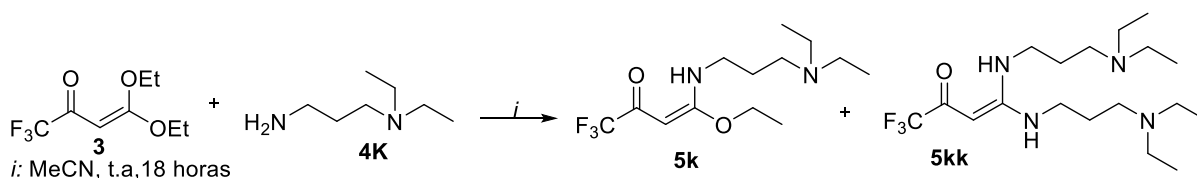


Os rendimentos obtidos foram semelhantes aos encontrados na literatura com diferentes aminas precursoras (54-98%). No trabalho de Martins e col⁴⁰ as β -enaminonas foram sintetizadas em tempos reacionais de 2 e 48 horas, dependendo da amina utilizada. Neste trabalho foram necessárias 18 horas para a formação das β -enaminonas, independente do tipo de amina utilizada, conforme a análise de cromatografia em camada delgada (CCD).

Mecanismo proposto para etapa 2 está de acordo com a referência 23. Ocorre uma reação de adição de Michael entre o composto **3** e diferentes aminas primárias **4**. O mecanismo da reação procede do ataque do par de elétrons do nitrogênio ao carbono beta com subsequente deslocalização dos elétrons até ao átomo de oxigênio gerando o intermediário **D** que em equilíbrio gera o intermediário **E**, com eliminação de uma molécula de etanol formando o composto **5**.

Etapa 2:

Quando utilizada a amina **4k**, o produto obtido foi uma mistura entre a β -enaminona **5k** e a enaminona dissustituída **5kk**, comprovado por GC/EM (Esquema 22). Ao realizar uma mini-coluna em sílica gel a fim de separar a mistura, pode-se observar que ambos os compostos ficaram retidos na sílica e não foi possível obter a sua separação mesmo utilizando metanol.

Esquema 22

Deste modo foram obtidas dez β -enaminonas (**5a-j**) com propriedades físicas presentes na Tabela 1. Sete possuem pontos de fusão na faixa de 58-83 °C, exceto a β -enaminona **5d**. Os compostos **5c** e **5i** são óleos a temperatura ambiente.

Tabela 1. Propriedades físicas, rendimentos e coloração das β -enaminonas **5a-j**.

Comp.	Fórm. Mol (g/mol)	P.M. (g/mol)	Rend. ^a (%)	P.F. ^b (°C)	Coloração
5a	C ₁₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃	296,13	71	58–60	Castanho
5b	C ₁₄ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂	308,32	85	72–74	Castanho
5c	C ₁₃ H ₂₀ F ₃ NO ₂	279,14	94	óleo	Amarela
5d	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₃	263,08	80	217 – 219	Âmbar
5e	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	274,09	86	81 – 83	Amarela
5f	C ₁₂ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	274,09	90	81– 83	Amarela
5g	C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂	260,08	81	73 – 75	Amarela
5h	C ₁₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂	294,16	76	65 – 67	Amarela
5i	C ₁₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂	280,14	97	óleo	Castanho
5j	C ₁₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂	295,15	94	81– 83	Castanho

^aRendimento dos compostos isolados. ^b Equipamento não calibrado.

As β -enaminonas **5a-k** foram caracterizadas e identificadas pela análise de cromatografia acoplada ao espectro de massas (CG/EM), onde há o íon molecular na maioria das moléculas e o pico base referente ao fragmento da porção amina. Na análise da substância **5a** por cromatografia gasosa (CG) mostrou apenas um único pico, no tempo de retenção de 18 min e 15 s, diferente dos materiais de partida.

No espectro de massas (EM) do composto **5a** ocorre a fragmentação $m/z = 249$ perdendo a porção -OEt e deste modo o íon molecular não é observado. A Figura 7 apresenta os fragmentos da β -enaminona: a perda do grupo amina e da porção etílica com $m/z = 139$; à quebra α -carbonila de $m/z = 112$ e o pico base referente a porção metil morfolina de $m/z = 100$. Assim, a análise de CG/EM associado à análise de RMN comprovam a formação do produto **5a**.

Line#:1 R.Time:18.158(Scan#:1760)
MassPeaks:28
BasePeak:100.10(417151)

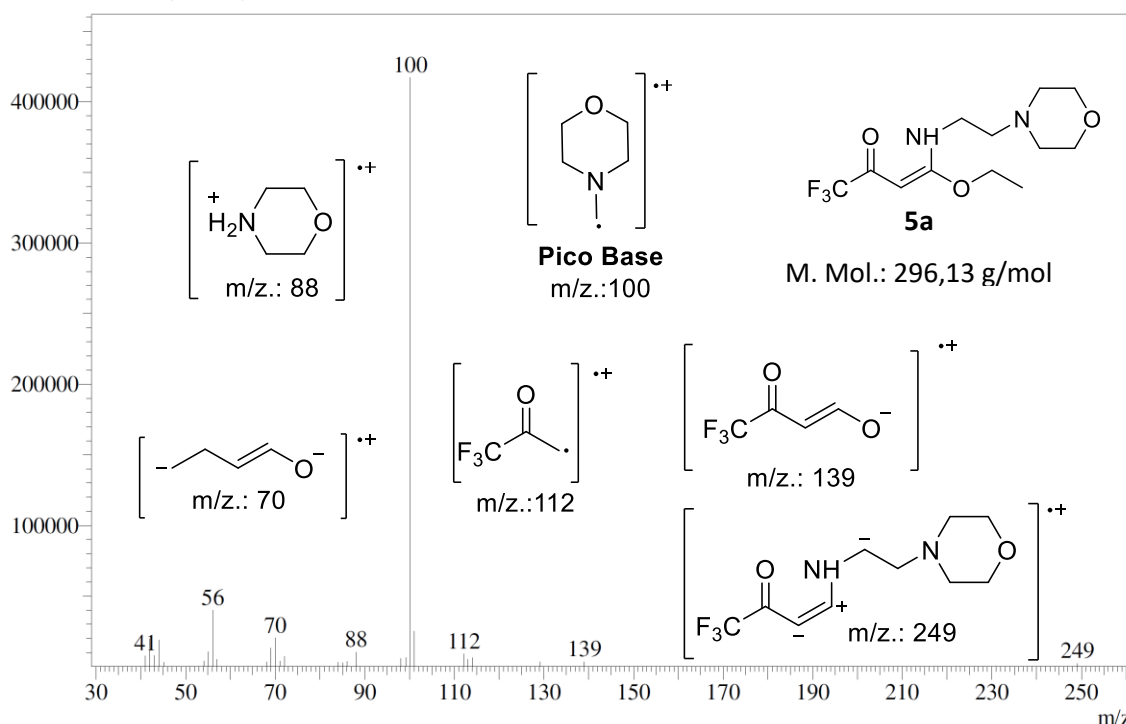


Figura 7. Espectro de massas (EM) da β -enaminona **5a**.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C das β -enaminonas foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A numeração da β -enaminona na identificação dos sinais foi a partir da estrutura **5a** visando à descrição mais abrangente da análise espectral.

Desta forma será utilizado o composto **5a** para a caracterização da β -enaminona que apresenta sinais referente ao grupo etoxila, sendo o H6 como um tripleto em 1,42 ppm ($^3J = 7,0$ Hz) e o H5 aparece na forma de um quarteto em 4,17 ppm ($^3J = 7,0$ Hz) (Figura 10). O próton vinílico H3 apresenta um deslocamento químico em 5,09 ppm na forma de um simpleto.

Além dos sinais característicos a todas β -enaminonas a molécula contém os sinais da amina. Outro sinal característico para a formação do composto é o H7 presente na região mais desblindada do espectro como um simpleto largo em 10,55 ppm correspondente ao próton que faz ligação de hidrogênio com o oxigênio da carbonila (Figura 8).

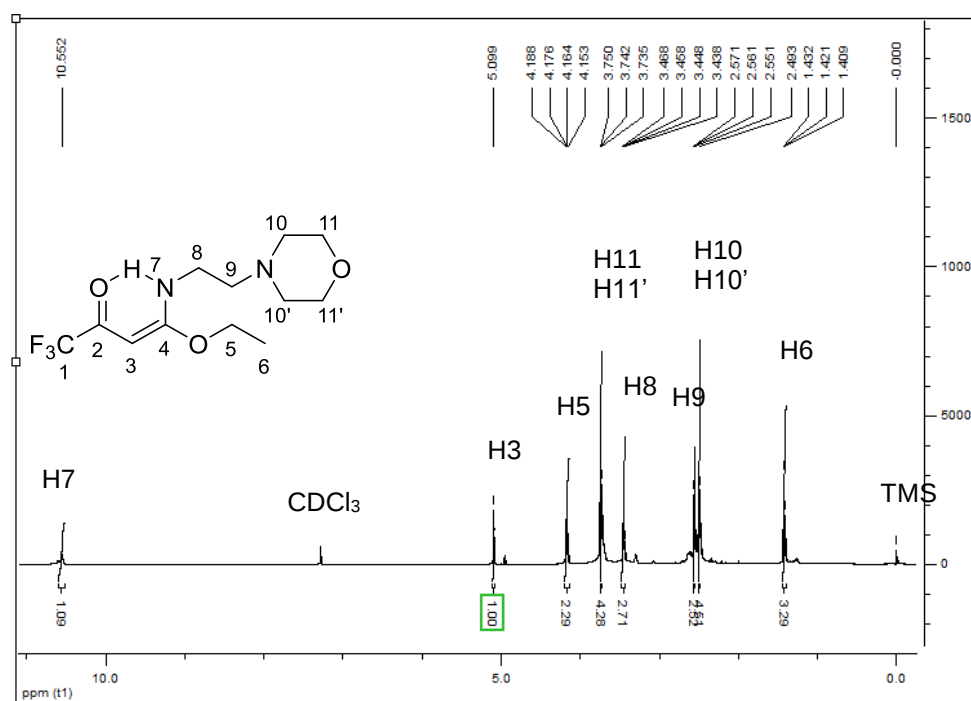


Figura 8. Espectro de RMN ^1H da β -enaminona **5a** (600 MHz).

O H8 está presente no deslocamento de 3,45 ppm, na forma de um quarteto devido a um acoplamento com o H9 e com o H7 ($^3J = 5,8$ Hz), já o sinal do H9 é um tripleto que acopla com o H8 ($^3J = 6,2$ Hz) com deslocamento de 2,56 ppm. Os hidrogênios equivalentes de H10 e H11 do anel da morfolina aparecem com deslocamento químico em 2,49 ppm e 3,74 ppm, respectivamente. O H10 e H10' estão na forma de um sinal alargado já o H11 e H11' representados como um tripleto ($^3J = 4,4\text{Hz}$) de acordo com o referencial 38 (Figura 9).

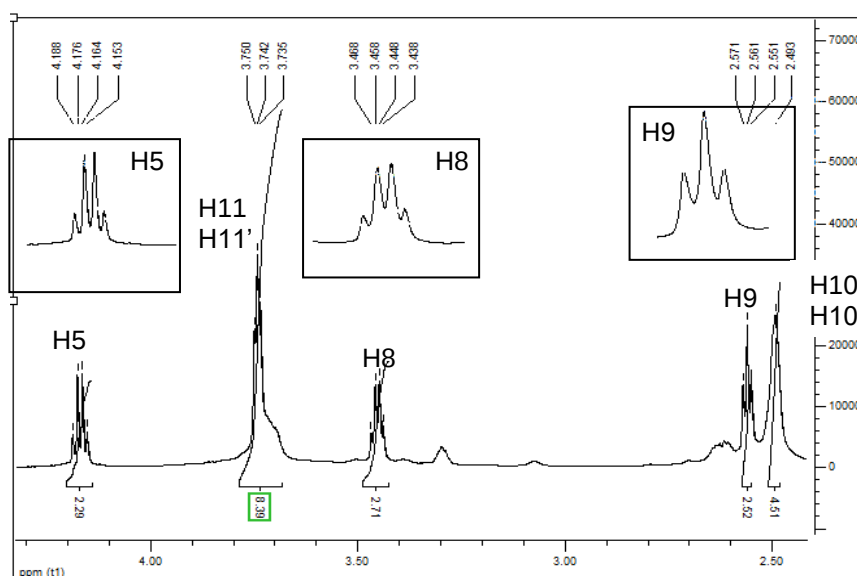


Figura 9. Expansão do espectro de RMN ^1H da β -enaminona **5a** referente aos hidrogênios **H5**, **H8** e **H9**.

Estão presentes na Tabela 2 os dados comparativos de RMN de ^1H , para os sinais característicos da identificação das β -enaminonas **5a-j**, representando os valores dos principais deslocamentos químicos em ppm. A desblindagem do H7 da β -enaminona **5g** provavelmente é devido ao nitrogênio estar ligado ao anel aromático da piridina. Os valores de deslocamentos para os hidrogênios H3 e H7 estão de acordo com a referência 40 e os sinais de H8 e H9 de acordo com a referência 41.

Tabela 2. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos químicos (ppm) das β -enaminonas **5a-j**.

Comp.	H3	H7	H8	H9	H13
5a	5,09	10,55	3,45	2,56	-
5b	5,09	10,55	3,38	-	1,72
5c	5,10	10,64	3,18	1,51–1,54	-
5d	5,05	10,63	4,42	-	-
5e	5,08	10,82	4,46	-	-
5f	5,09	11,04	4,60	-	-
5g	5,26	12,36	-	-	-
5h	5,80	10,55	3,44	2,51	-
5i	5,09	10,55	3,48	2,70	-
5j	5,02	10,47	3,37	2,49	-

A β -enaminona **5a** apresenta a carbonila C2 no deslocamento químico de 174,5 ppm na forma de um quarteto, devido ao acoplamento do carbono com os átomos de flúor ($^2J_{C-F} = 32,4$ Hz). O carbono C1 do grupamento trifluorometil (CF_3) aparece em 118,1 ppm também na forma de um quarteto ($^1J_{C-F} = 288,1$ Hz), enquanto que os carbonos vinílicos C3 e C4 aparecem em 72,5 ppm e 169,5 ppm, respectivamente. O grupo etoxila referente aos carbonos C5 e C6 demonstram sinais na faixa de 65,6 ppm para o C5 e o na região mais blindada do espectro encontra-se o C6 em 14,3 ppm.

De acordo com a literatura, a análise de HMQC comprova a identificação dos carbonos C8 e C9.⁴¹ Assim, o C8 e C9 apresentam deslocamento químico de 37,2 ppm e 56,7 ppm, respectivamente. Os carbonos do anel da morfolina C10 e C10' aparecem em 53,4 ppm e o C11 e C11' possuem deslocamento químico em 66,9 ppm (Figura 10).

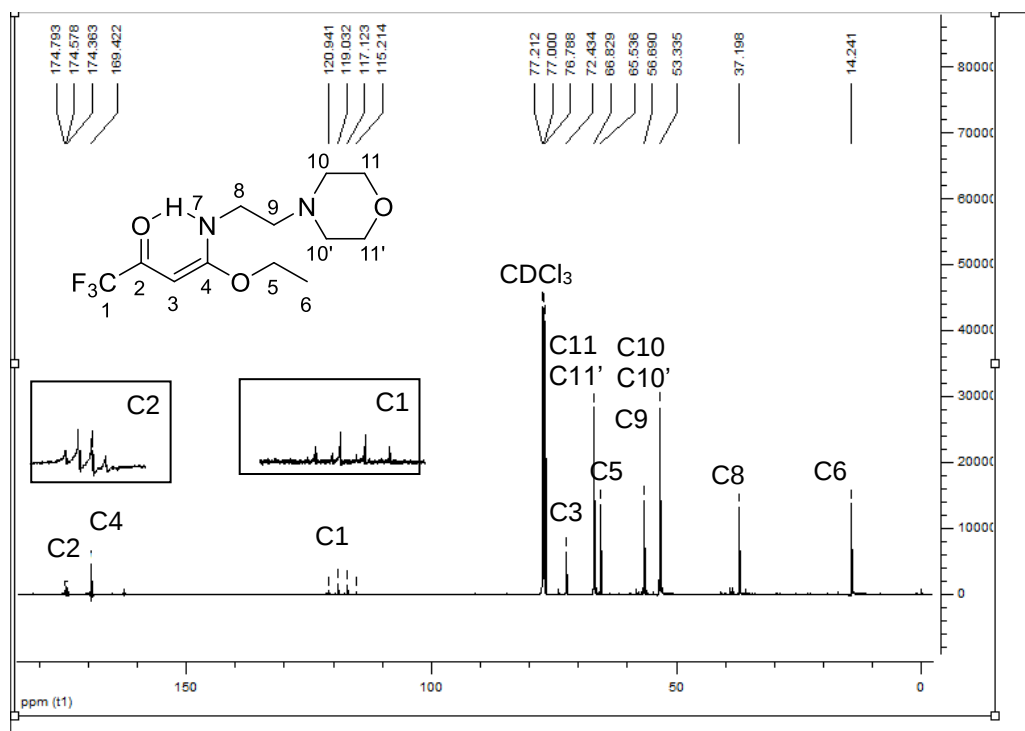


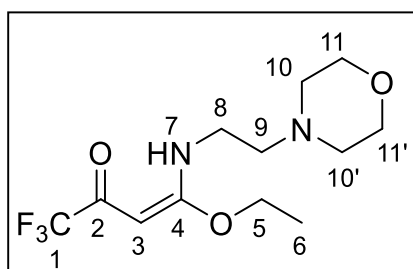
Figura 10. Espectro de RMN ^{13}C da β -enaminona **5a** (150 MHz).

Estão presentes na Tabela 3 os dados comparativos de RMN de ^{13}C com os sinais característicos da identificação das β -enaminonas **5a-j**, representado os principais valores de deslocamentos químicos em ppm para os carbonos C3, C4, C8 e C9.

Tabela 3. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos químicos (ppm) das β -enaminonas **5a-j**.

Comp.	C3	C4	C8	C9
5a	72,5	169,5	37,2	56,7
5b	72,5	169,6	37,7	46,6
5c	76,8	169,5	37,8	46,7
5d	72,3	169,5	37,3	-
5e	72,7	169,8	41,8	-
5f	72,6	169,6	45,7	-
5g	73,7	167,1	-	-
5h	72,5	169,5	37,9	57,3
5i	72,5	169,5	39,5	54,6
5j	72,4	169,4	37,4	56,6

Assim, as análises de CG/EM e de RMN de ^1H e ^{13}C comprovam a formação dos produtos **5a-j**. Os dados espectrais estão demonstrados abaixo:

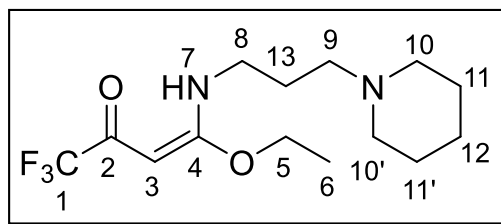


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((2-morfolinoetil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5a**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,55 (sl, 1H, H7); 5,09 (s, 1H, H3); 4,17 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,74 (t, 4H, H11 e H11', 3J = 4,4); 3,45 (q, 2H, H8, 3J = 5,8); 2,56 (t, 2H, H9, 3J = 6,2); 2,49 (sl, 4H, H10 e H10'); 1,42 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,5 (q, C2, 2J = 32,4); 169,5 (C4); 118,1 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,1); 72,5 (C3); 66,7 (C11 e C11'); 65,5 (C5); 56,7 (C9); 53,4 (C10 e C10'); 37,2 (C8); 14,3 (C6).

MS m/z (%): 249 (M^+ -47, 2); 139 (1); 129 (1); 114 (2); 112 (2); 100 (100).

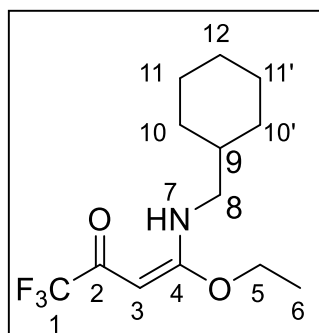


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((3(piperidin-1-il)propil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5b**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,55 (sl, 1H, H7); 5,09 (s, 1H, H3); 4,17 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,38 (q, 2H, H8, 3J = 6,4); 2,47-2,53 (m, H9, H10 e H10'); 1,72 (quint, 2H, H13, 3J = 7,0); 1,41 (t, 3H, H6, 3J = 7,0); 1,02 (t, 6H, H11, H11' e H12, 3J = 7,1).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,3(q, C2, 2J = 27,2); 169,5 (C4); 118,3 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,7); 72,4 (C3); 65,4 (C5); 49,9 (C9); 46,7 (C10 e C10'); 38,7 (C8), 26,9 (C13); 14,2 (C6); 11,5 (C11 e C11'); 11,4 (C12).

MS m/z (%): 308 (M^+ , 10); 279 (20); 196 (5); 141 (100); 110 (5); 98 (100).

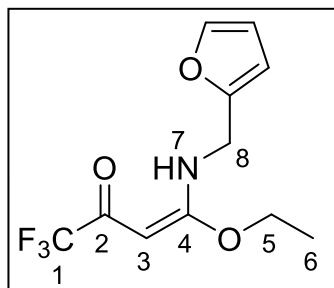


(*E*)-4-((ciclohexilmetil)amino)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona, (**5c**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,64 (sl, 1H, H7); 5,10 (s, 1H, H3); 4,16 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,18 (t, 2H, H8, 3J = 6,3); 1,72 - 1,76 (m, 4H, H10 e H10'); 1,51 - 1,54 (m 1H, H9); 1,41 (t, 3H, H6, 3J = 7,0); 1,15 - 1,27 (m, 4H, H11 e H11'); 0,94 - 1,00 (m, 2H, H12).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,4(q, C2, 2J = 32,51); 169,6 (C4); 118,4 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,6); 72,5 (C3); 65,4 (C5); 46,6 (C9); 37,7 (C8); 30,6 (C10 e C10'); 26,1 (C12); 25,7 (C11 e C11'); 14,2 (C6).

MS m/z (%): 279 (M^+ , 60); 250 (70); 210 (80); 197 (40); 182 (50); 55 (100).

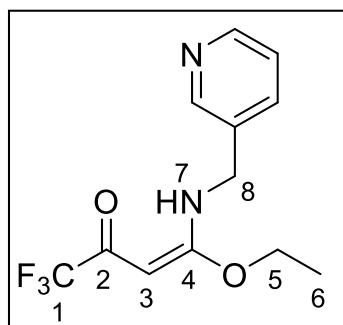


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((furan-2-ilmetil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5d**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,63 (sl, 1H, H7); 7,19 - 7,28 (m, 1H, furil); 6,24 - 6,25 (m, 1H, furil); 6,17 (d, 1H, furil, $^3J = 2,8$); 5,05 (s, 1H, H3); 4,42 (d, 2H, H8, $^3J = 5,7$); 4,12 (q, 2H, H5, $^3J = 7,0$); 1,36 (t, 3H, H6, $^3J = 7,0$).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 175,0 (q, C2, $^2J = 32,9$); 169,5 (C4); 149,7 e 142,6 (furil); 117,5 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}} = 287,7$); 110,3 e 107,8 (furil); 72,7 (C3); 65,8 (C5); 37,3 (C8); 14,1 (C6).

MS m/z (%): 263 (M^+ , 10); 234 (10); 96 (30); 81 (100); 69 (15).

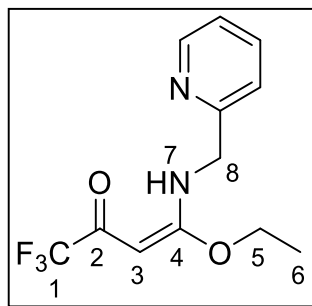


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((piridin-3-ilmetil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5e**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,82 (sl, 1H, H7); 8,48 (d, 2H, piridina, $^3J = 2,7$); 7,56 (d, 1H, piridina, $^3J = 7,8$); 7,23 (dd, 1H, piridina, $^3J = 4,8$ e $^3J = 7,8$); 5,08 (s, 1H, H3); 4,46 (d, 2H, H8, $^3J = 6,9$); 4,10 (q, 2H, H5, $^3J = 7,0$); 1,36 (t, 3H, H6, $^3J = 7,0$).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 175,3 (q, C2, $^2J = 22,9$); 169,8 (C4); 149,0; 148,9; 135,1; 132,5; 123,6 (py); 117,9 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}} = 287,8$); 72,7 (C3); 65,9 (C5); 41,8 (C8); 14,1 (C6).

MS m/z (%): 274 (M^+ , 20); 245 (20); 229 (1); 205 (20); 177 (30); 92 (100).

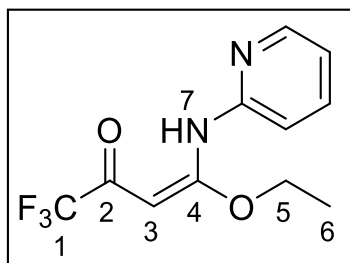


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((piridin-2-ilmetil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5f**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 11,04 (sl, 1H, H7); 8,52 (d, 1H, piridina, 3J = 4,4); 7,60 (td, 1H, piridina, 4J = 1,5 e 3J = 7,7); 7,16 (d, 1H, piridina, 3J = 7,8); 7,14 (dd, 1H, piridina, 3J = 5,2 e 3J = 7,1); 5,09 (s, 1H, H3); 4,60 (d, 2H, H8, 3J = 5,5); 4,10 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 1,31 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 175,0 (q, C2, 2J = 32,8); 169,6 (C4); 155,5; 149,5; 136,8; 122,4; 120,9 (piridina); 118,0 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,1); 72,6 (C3); 65,7 (C5); 45,7 (C8); 14,1 (C6).

MS m/z (%): 274 (M^+ , 40); 245 (10); 229 (20); 205 (10); 107 (100); 93 (40).

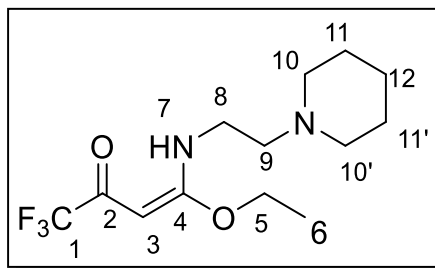


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-4-((piridin-2-il)amino)-3-buten-2-ona, (**5g**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 12,36 (sl, 1H, H7); 8,36 - 8,37 (m, 1H, py); 7,66 - 7,69 (m, 1H, piridina); 7,52 (d, 1H, piridina, 3J = 8,3 Hz); 7,07 (dd, 1H, piridina, 3J = 4,9); 5,26 (s, 1H, H3); 4,32 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 1,54 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 176,1 (q, C2, 2J = 33,4); 167,1 (C4); 149,8; 148,7; 138,0; 119,4; 115,1 (piridina); 112,4 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,8); 73,7 (C3); 66,6 (C5); 14,0 (C6).

MS m/z (%): 260 (M^+ , 1); 245 (1); 215 (1); 191 (1); 121 (60); 78 (100).

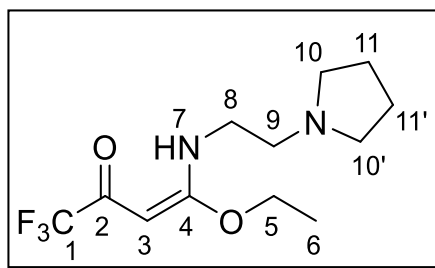


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((2-(piperidin-1-il)etil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5h**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,55 (sl, 1H, H7); 5,8 (s, 1H, H3); 4,16 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,44 (q, 2H, H8, 3J = 6,1); 2,51 (t, 2H, H9, 3J = 6,6); 2,42 (sl, 4H, H10 e H10'); 1,60 (dt, 4H, H11 e H11', 3J = 5,5 e 3J = 11,1); 1,42 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,5(q, C2, 2J = 32,4); 169,5 (C4); 118,2 (q, C1, 1J = 288,1); 72,5 (C3); 66,5 (C5); 57,3 (C9); 54,5 (C10 e C10'); 37,9 (C8); 25,9 (C11 e C11'); 24,3 (C12), 14,3 (C6).

MS m/z (%): 295 (M^+ , 1); 249 (1); 164 (1); 150 (1); 139 (1); 98 (100).

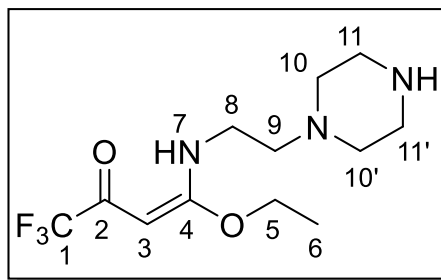


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)but-3-en-2-ona, (**5i**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,55 (sl, 1H, H7); 5,09 (s, 1H, H3); 4,17 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,48 (q, 2H, H8, 3J = 6,4); 2,70 (t, 2H, H9, 3J = 6,7); 2,59 (sl, 4H, H10 e H10'); 1,81 (q, 4H, H11 e H11', 3J = 4,8); 1,42 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,5(q, C2, 2J = 32,5); 169,5 (C4); 118,3 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,9); 72,5 (C3); 65,5 (C5); 54,6 (C9); 54,1 (C10 e C10'); 39,5 (C8); 23,5 (C11 e C11'); 14,3 (C6).

MS m/z (%): 233 (M^+ -47, 5); 139 (1); 113 (2); 97 (2); 97 (2); 84 (100).

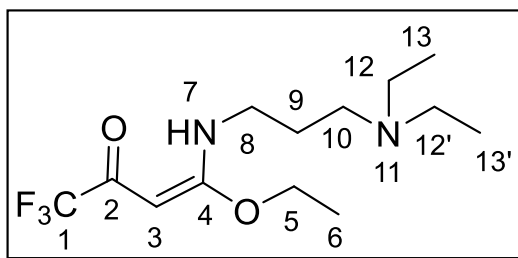


(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((2-(piperazin-1-il)etil)amino)-but-3-en-2-ona, (**5j**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 10,47 (sl, 1H, H7); 5,02 (s, 1H, H3); 4,09 (q, 2H, H5, 3J = 7,0); 3,37 (q, 2H, H8, 3J = 6,0); 2,90 (t, 4H, H10 e H10', 3J = 4,8); 2,49 (t, 2H, H9, 3J = 6,3); 2,44 (sl, 4H, H11 e H11'); 1,35 (t, 3H, H6, 3J = 7,0).

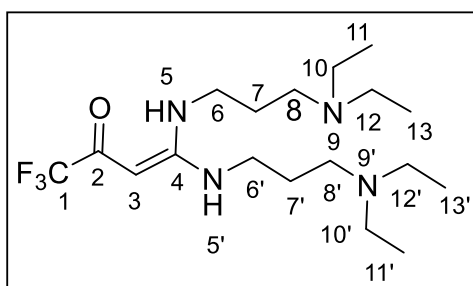
^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 174,5 (q, C2, 2J = 32,57); 169,4 (C4); 118,1 (q, C1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 288,1); 72,4 (C3); 65,5 (C5); 56,6 (C9); 52,3 (C10 e C10'); 45,5 (C11 e C11'); 37,3 (C8); 14,2 (C6).

MS m/z (%): 296 (M^+ , 10); 250 (1); 113 (10); 110 (5); 99 (100); 85 (2).



(*E*)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-4-((3-(diethylamino)propil)amino)-but-3-en-2-one, (**5k**).

MS m/z (%): 296 (M^+ , 1); 267 (1); 249 (1); 196 (1); 168 (1); 86 (100).



4,4-bis((3-(diethylamino)propil)amino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-one, (**5kk**).

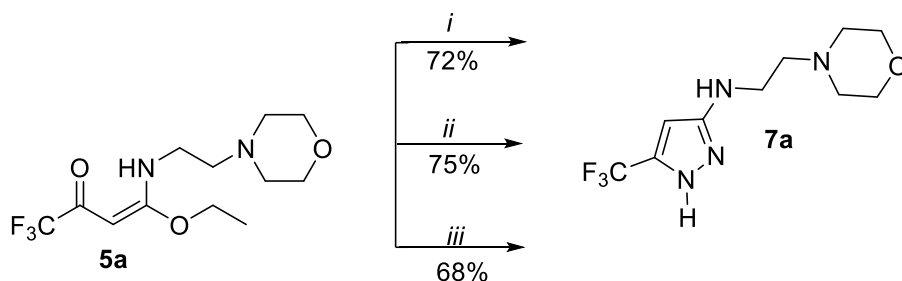
MS m/z (%): 380 (M^+ , 1); 351 (1); 331 (1); 294 (1); 281 (1); 86 (100).

3.4 Síntese e identificação de aminopirazóis 7a-h

Inicialmente para a síntese dos aminopirazóis trifluorometilados **7a-h** utilizou-se a β -enaminona **5a** com monoclórato de hidrazina **6a** e trietilamina como base em etanol como solvente a reação de ciclocondensação foi realizada no período de 48 h em temperatura de refluxo, sendo observado por cromatografia de camada delgada (CCD) com o eluente metanol, verificou-se o consumo dos materiais de partida e a formação do composto **7a**, com o rendimento de 72% confirmado por CG/EM.

Com o intuito aumentar o rendimento variou-se as hidrazinas como: dicloridrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$) **6b** e sulfato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$) **6c**. Com o monoclórato de hidrazina **6a** foi obtido um rendimento de 72%, já com dicloridrato de hidrazina **6b** 75% e com a hidrazina sulfonada **6c** o rendimento foi de 68% do composto **7a** (Esquema 23). Uma vez que não houve uma diferença significativa no rendimento das reações, foi escolhido o dicloridrato de hidrazina **6b** para a realização da série dos aminopirazóis **7a-h**, devido ao valor comercial menor que essa hidrazina possui.

Esquema 23



i: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ **6a**, Et_3N , Etanol, 78 °C, 48 horas

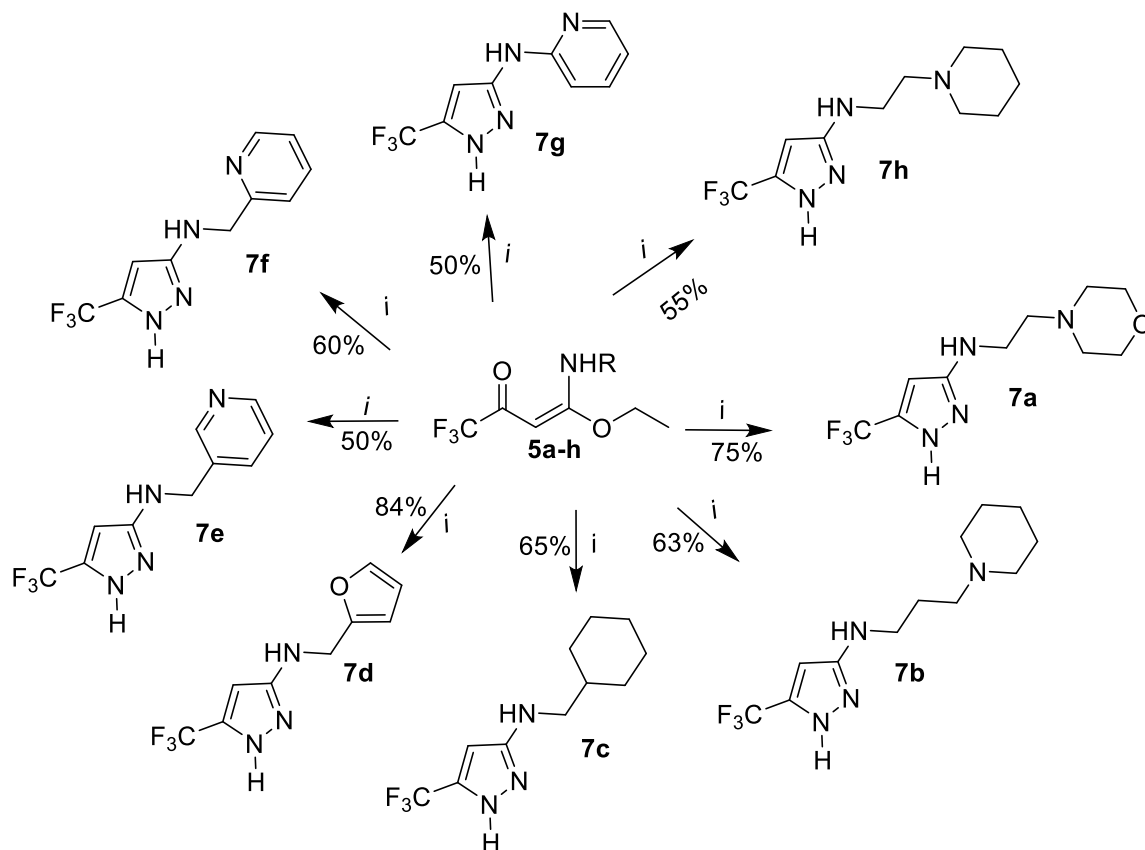
ii: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ **6b**, Et_3N , Etanol, 78 °C, 48 horas

iii: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ **6c**, Et_3N , Etanol, 78 °C, 48 horas

Os aminopirazóis foram sintetizados através de uma reação de ciclocondensação entre o dinucleófilo dicloridrato de hidrazina **6b** variando as β -enaminonas **5a-k** dieletrófilicas (alifáticas e aromáticas) em refluxo de etanol por 48 horas. Foram obtidos oito aminopirazóis **7a-h**, sendo que sete desses compostos necessitaram de purificação: os compostos **7d-f** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando acetato de etila como solvente; os compostos **7e** e **7g** foram recristalizados com diclorometano a frio; o composto **7b** foi recristalizado com etanol e água 60%; as moléculas **7c** e **7h** foram purificados por

coluna *flash* em sílica gel utilizando acetato de etila como solvente os produtos foram purificados afim de remover um excesso de trietilamina; a molécula **7a** foi obtida sem necessidade de purificação (Esquema 24).

Esquema 24

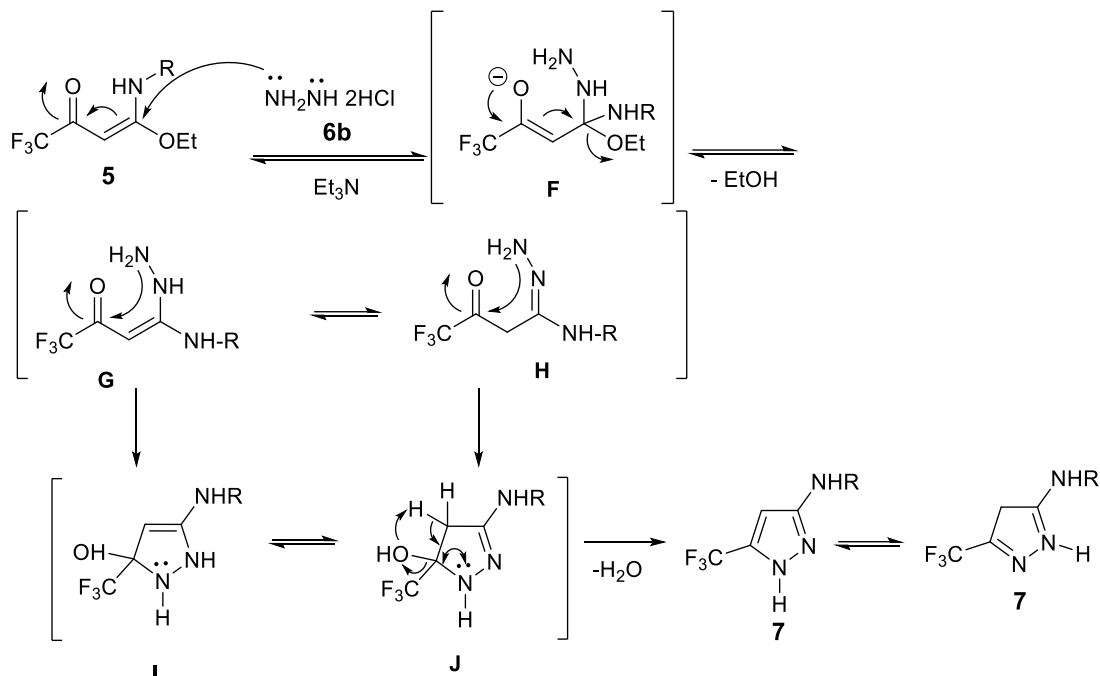


i: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ **6b**, Et_3N , Etanol, 78 °C, 48 horas

Mecanismo proposto para essa para a etapa 3 foi baseado no referencial 42, onde aconteceu a reação de ciclocondensação entre as β -enaminonas **5** e o dicloridrato de hidrazina **6b** na presença de trietilamina. O mecanismo da reação ocorre primeiramente o ataque dos pares de elétrons do nitrogênio da hidrazina ao carbono beta que é o centro eletrofílico portanto suscetível ao ataque de nucleófilo. Após formação do intermediário **F**, por ressonância, ocorre a eliminação de uma molécula de etanol. Nos intermediários **G** e **H**, formados pelo deslocamento dos elétrons, acontece a reação ciclização intermolecular entre os pares de elétrons do nitrogênio que ataca a carbonila ligada ao CF_3 . Nesta etapa de ciclização geram-se dois intermediários cíclicos o **I** e o **J**, por ressonância, com a eliminação de uma molécula de água e a obtenção do aminopirazol **7**. Os aminopirazóis trifluormetilados

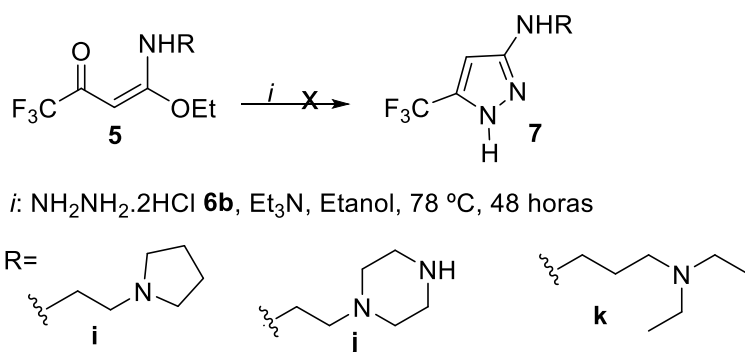
7a-h foram obtidos com rendimentos de 50-84%, rendimentos estes semelhantes aos encontrados na literatura com diferentes aminas precursoras (58-86%)⁴⁰.

Etapa 3:



De acordo com resultados obtidos em CG/EM, não obteve-se a formação dos aminopirazóis **7i** ($\text{R}=(\text{pirrolidin-1-il})\text{etil}$), **7j** ($\text{R}=(\text{piperazin-1-il})\text{etil}$) e **7k** ($\text{R}=\text{N}^1,\text{N}^1\text{-dietilpropan-1,3-diamina}$), pois as reações favoreceram a formação de subprodutos de difícil análise (Esquema 25).

Esquema 25



Foram sintetizados oito aminopirazóis **7a-h**, as fórmulas moleculares, pesos moleculares, rendimentos, pontos de fusão e coloração estão presentes na Tabela 4, podendo ser observado que seis aminopirazóis trifluorometilados são sólidos, e que

apresentam um ponto de fusão com valores variando de 71-150 °C e dois compostos são óleos.

Tabela 4. Propriedades físicas, rendimentos e coloração dos aminopirazóis **7a-h**.

Comp.	Fórm. Mol (g/mol)	P.M. (g/mol)	Rend. ^a (%)	P.F. ^b (°C)	Coloração
7a	C ₁₀ H ₁₅ F ₃ N ₄ O	264,56	75	óleo	Castanho
7b	C ₁₂ H ₁₉ F ₃ N ₄	276,31	63	95 –97	Branco
7c	C ₁₁ H ₁₆ F ₃ N ₃	247,27	65	75 –77	Verde
7d	C ₉ H ₈ F ₃ N ₃ O	231,18	84	óleo	Castanho
7e	C ₁₀ H ₉ F ₃ N ₄	242,21	50	148 –150	Branco
7f	C ₁₀ H ₉ F ₃ N ₄	241,22	60	117 –119	Amarela
7g	C ₉ H ₇ F ₃ N ₄	228,18	50	71–73	Branco
7h	C ₁₁ H ₁₇ F ₃ N ₄	262,28	55	115 –117	Castanho

^aRendimento dos compostos isolados. ^b Equipamento não calibrado.

Os aminopirazóis **7a-h** foram caracterizados e identificados pela análise de cromatografia acoplada ao espectro de massas (CG/EM), onde há presença do íon molecular em todas as substâncias e o pico base referente ao fragmento da amina.

Na análise de CG/EM da substância **7a** verificou-se a fragmentação da substância pela análise de cromatografia gasosa (CG) um único pico, o qual está no tempo de retenção de 18 min. e 55 s., sendo esse tempo diferente dos materiais de partida.

No espectro de massas (EM) aparece o íon molecular do composto **5a** ($m/z=264$) (Figura11), o fragmento da perda da porção –OEt $m/z=249$, perda do grupo etil morfolina $m/z=164$, fragmentação da amino no heterociclo $m/z=144$ e o pico base $m/z=100$ referente a porção metil morfolina. Deste modo, a análise de CG/MS associado à análise de RMN comprova a formação do produto **7a**.

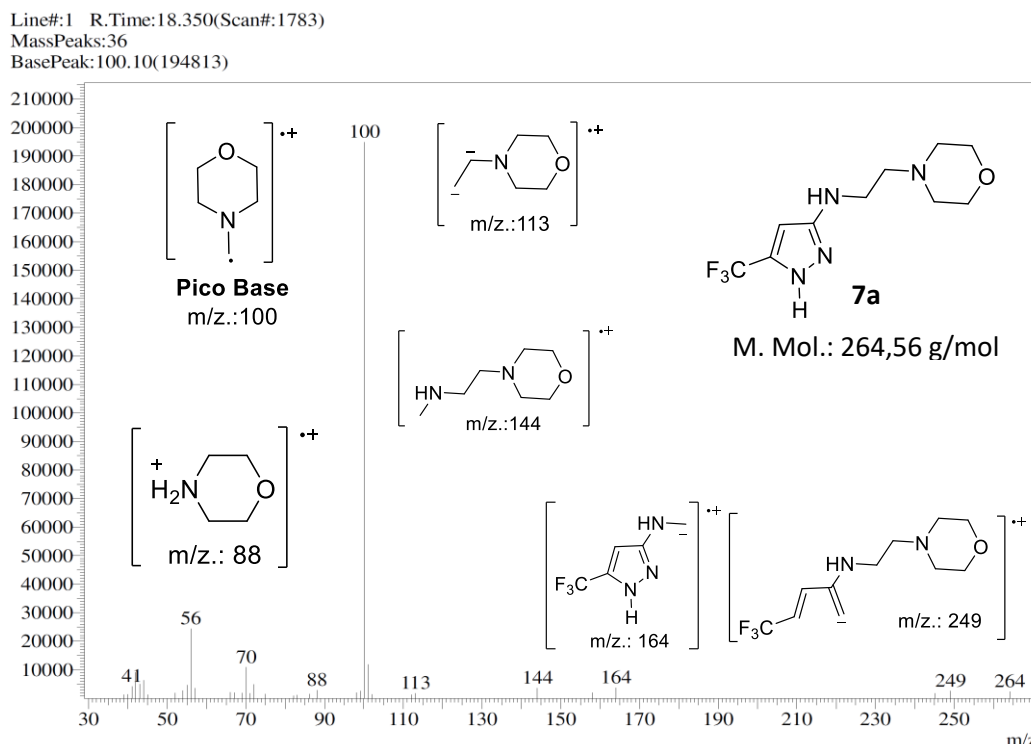


Figura 11. Espectro de massas (EM) dos aminopirazóis **7a**.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos aminopirazóis foram obtidos em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. A numeração dos aminopirazóis na identificação dos sinais foram realizadas a partir da estrutura **7a**.

O espectro de RMN ^1H para a molécula *N*-(2-morfolinoetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-amina **7a** verificou-se a presença dos sinais de hidrogênios H4, H7 e H8 característicos das moléculas de aminopirazóis. O hidrogênio do anel pirazól são o H4 que está na forma de um simpleto em 5,6 ppm e o H1 que não aparece nesta molécula, mas nos espectros realizados em DMSO o sinal aparece na região mais desblindada do espectro. O hidrogênio H7 referente ao NH aparece com deslocamento químico de 4,47 ppm na forma de um sinal alargado e de baixa intensidade, podendo variar sua posição dependendo da molécula.

O H8 do etileno está em 3,14 ppm na forma de um tripleto devido ao acoplamento com o H9 ($^3J = 4,2$ Hz). O H9 da porção etílica, está na região de 2,56 ppm na forma de duplo duplete pelo acoplamento com os hidrogênios H8, H10 e H10' ($^3J = 5,5$ Hz e $^3J = 4,7$ Hz). Os hidrogênios equivalentes de H10 e H11 do heterociclo da morfolina aparecem na forma de um sinal alargado em distintas regiões do espectro. Os hidrogênios H10 e H10' com deslocamento químico em 2,48 ppm e os

hidrogênios H11 e H11' na região de 3,70 ppm para mais informações sobre os sinais de H10, H10', H11 e H10' consultar referência 38. (Figura 12).

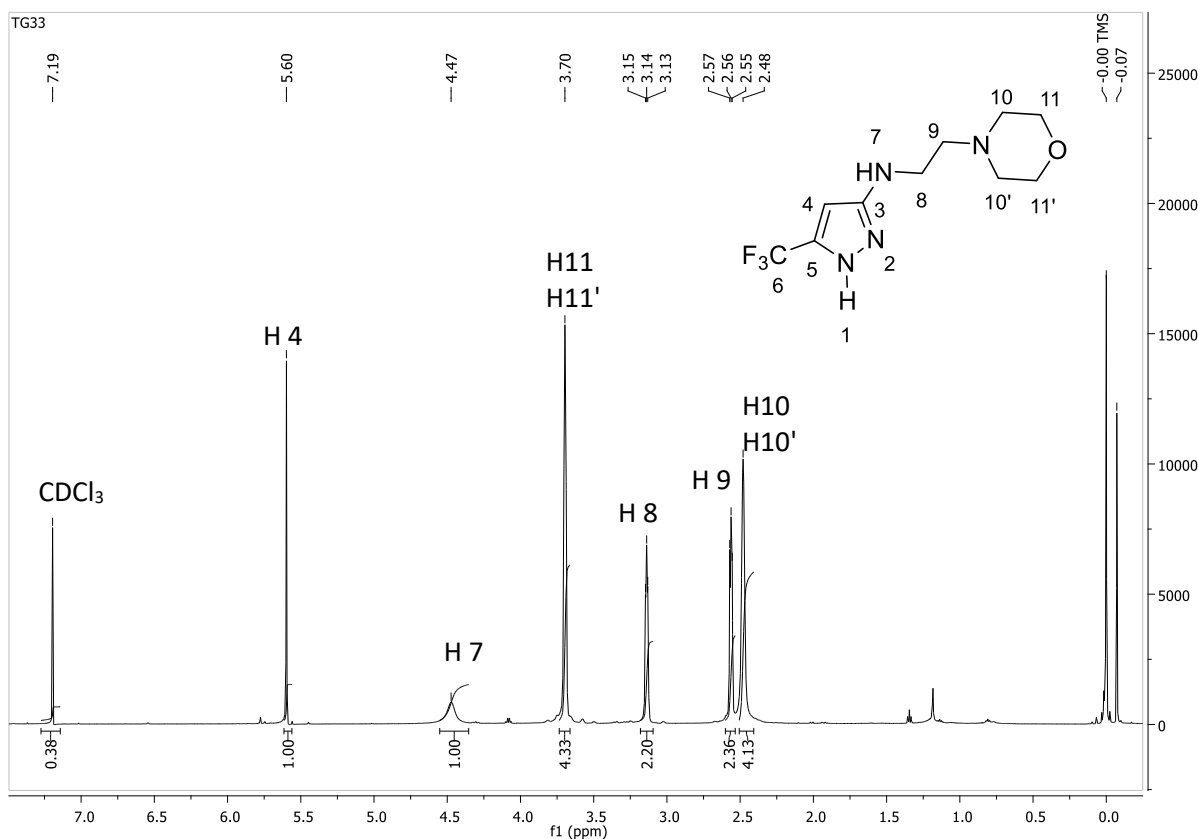


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do pirazol **7a** (600 MHz).

Estão presentes na Tabela 5 os dados comparativos de RMN de ^1H , para os sinais característicos da identificação dos aminopirazóis **7a-h**, os valores dos principais deslocamentos químicos em ppm. Os aminopirazóis **7e** e **7g** são insolúveis em clorofórmio deuterado, deste modo foi feito o RMN em DMSO deuterado o que permite ser confirmada a presença do H1 apresentando uma maior desblindagem espectral quando comparados com os demais aminopirazóis. Os valores de deslocamentos para os hidrogênios H1, H4, H7 referente ao heterociclo pirazol foram identificados tendo como base o referencial 40.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H dos principais deslocamentos químicos (ppm) dos aminopirazois **7a-h**.

Comp. ^a	H1	H4	H7
7a	-	5,60	4,47
7b	-	5,59	4,53
8c	-	5,76	1,67 – 1,69
7d	-	5,60	4,47
7e^b	12,47	6,55	5,67
7f	-	5,24	5,24
7g^b	13,26	6,27	9,94
7h	-	5,64	4,41

^a – espectro em CDCl_3 . ^b – espectro em $\text{DMSO-}d_6$

No espectro de RMN de ^{13}C para a molécula de aminopirazol **7a** os sinais que confirmam a formação do anel são os carbonos C3, C4 e C5. O carbono C3 está na região mais desblindada do espectro em 150,6 ppm, o C4 aparece em 85,6 ppm e o C5 está em 142,9 ppm geralmente na forma de um quarteto, mas devido a sua baixa intensidade, nem sempre é possível verificar o desdobramento deste sinal característico pelo acoplamento com os átomos de flúor ligados ao C6 ($^2J_{\text{C-F}} = 35,0$ Hz). O carbono C6 referente ao trifluorometil aparece na forma de um quarteto em 122,2 ppm ($^2J_{\text{C-F}} = 35,0$ Hz).

Os sinais da porção alifática da molécula estão na região mais blindada do espectro. Os C8 e C9 referente à porção etílica apresentam um deslocamento químico de 41,9 ppm e 58,9 ppm. Os carbonos equivalentes do anel da morfolina encontram-se em 53,6 ppm para os C10 e C10' e na região de 66,8 ppm para os C11 e C11' (Figura 13).

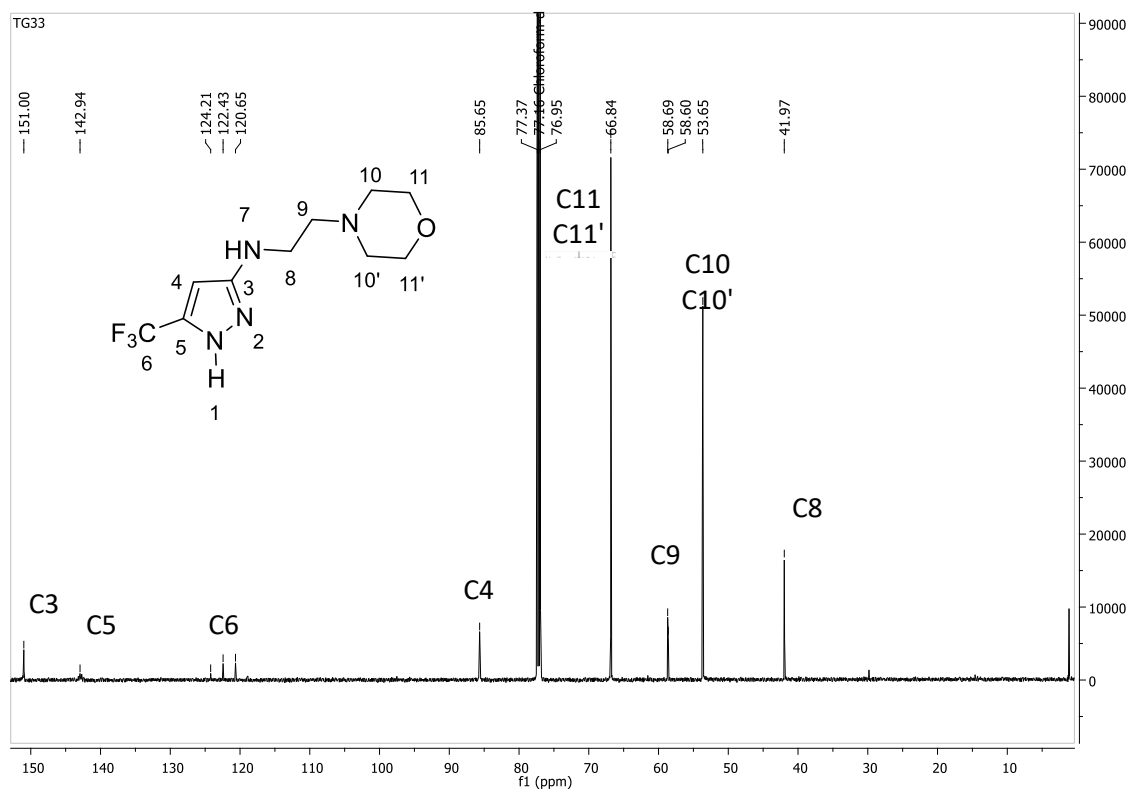


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C do pirazol **7a** (150 Hz).

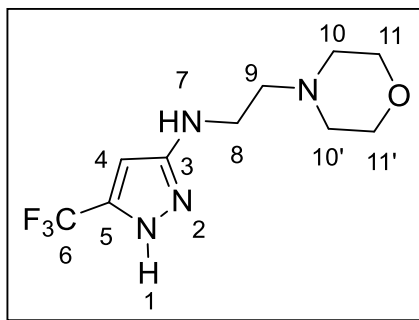
Na tabela 6 estão descritos os dados comparativos de RMN de ^{13}C dos sinais característicos dos aminopirazóis **7a-h**. Os valores de deslocamentos para os carbonos C3, C4, C5 e C6 referente ao trifluormetilpirazol foram assinalados tendo como base o referencial 40.

Tabela 6. Dados de RMN de ^{13}C dos principais deslocamentos químicos (ppm) dos aminopirazóis **7a-h**.

Comp. ^a	C3	C4	C5	C6
7a	150,6	85,6	142,9	122,4
7b	152,1	84,7	142,9	121,7
7c	152,6	84,9	142,3	121,6
7d	151,5	86,7	142,5	121,3
7e^b	148,9	82,4	141,5	121,3
7f	151,2	86,5	141,8	121,1
7g^b	154,0	89,1	140,1	121,9
7h	150,9	85,6	143,1	121,6

^a – espectro em CDCl_3 . ^b – espectro em $\text{DMSO}-d_6$

Assim, as análises de CG/EM e de RMN de ^1H e ^{13}C comprovam a formação dos produtos **7a-h**. Os dados espectrais estão demonstrados abaixo

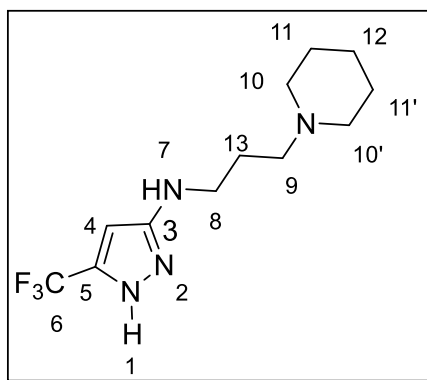


N-(2-morfolinoetil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7a**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ Hz): 5,60 (s, 1H, H4); 4,47 (sl, 1H, H7); 3,70 (sl, 4H, H11 e H11'); 3,14 (t, 2H, H8, $^3J = 4,1$); 2,56 (dd, 2H, H9, $^3J = 5,5$ Hz e $^3J = 4,7$); 2,48 (sl, 4H, H10 e 10').

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ Hz): 151,0 (C3); 142,9 (q, C5, $^2J = 35,0$ Hz); 122,4 (q, C6, $^1J = 248,2$ Hz); 85,6 (C4); 66,8 (C11 e C11'); 58,6 (C9); 53,6 (C10 e C10'); 41,97 (C8).

MS m/z (%): 264 (M^+ , 2); 249 (2); 164 (21); 144 (2); 113 (1); 100 (100).

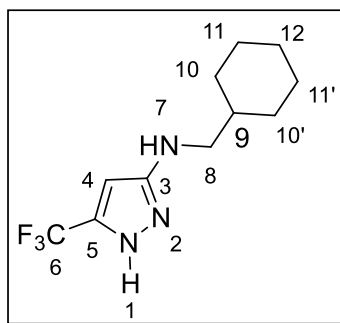


N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7b**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ Hz): 5,59 (s, 1H, H4); 4,53 (sl, 1H, H7); 3,22 (t, 2H, H8, $^3J = 5,9$); 2,44 (t, 6H, H9, H10 e H10', $^3J = 6,2$); 1,74 (quint, 2H, H13, $^3J = 6,0$); 1,69 (quint, 4H, H11 e H11', $^3J = 5,7$); 1,49 (sl, 2H, H12).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ Hz): 152,1 (C3); 142,9 (q, C5, $^2J = 37,0$); 121,7 (q, C6, $^1J = 268,5$); 84,7 (C4); 54,7 (C9); 54,0 (C10 e C10'); 43,7 (C8); 27,0 (C13); 25,8 (C11 e C11'); 24,3 (C12).

MS m/z (%): 276 (M^+ , 2); 257 (1); 178 (1); 164 (1); 125 (1); 98 (100).

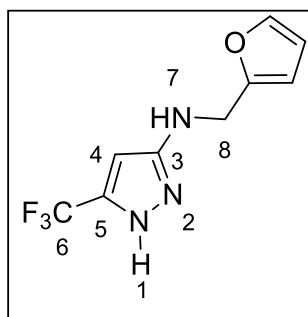


N-(ciclohexilmetil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7c**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 5,64 (s, 1H, H4); 2,93 (d, 2H, H8); 1,72-1,76 (m, 4H, H10 e H10'); 1,67-1,69 (m, 1H, H7); 1,51-1,56 (m, 1H, H8); 1,15-1,28 (m, 4H, H11 e H11'); 0,91-0,98 (m, 2H, H12).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 151,6 (C3); 142,3 (q, C5, $^2J = 37,0$); 121,6 (q, C6, $^1J = 268,5$); 84,9 (C4); 52,1 (C8); 37,8 (C9); 30,9 (C10 e C10'); 26,5 (C12); 25,9 (C11 e C11').

MS m/z (%): 242 (M^+ , 60); 223 (2); 214 (1); 193 (1); 164 (1); 92 (100).

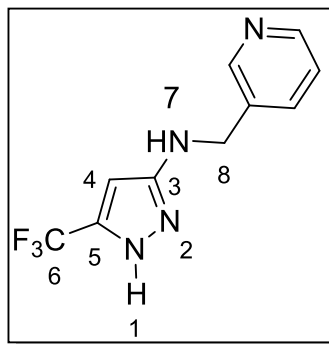


N-(furan-2-ilmetil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7d**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 7,36 (sl, 1H, furil); 6,32 (dd, 1H, furil, $^3J = 3,0$ Hz e $^4J = 1,9$ Hz); 6,24 (d, 1H, furil, $^3J = 3,0$ Hz); 5,76 (s, 1H, H4); 4,26 (s, 2H, H8).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 151,2 (furil); 150,8 (C3); 142,5 (furil); 141,9 (q, C5, $^2J = 38,2$); 121,3 (q, C6, $^1J = 268,6$); 110,5 e 107,7 (furil); 86,7 (C4); 42,5 (C8).

MS m/z (%): 231 (M^+ , 2); 212 (1); 203 (21); 162 (1); 144 (1); 81 (100).

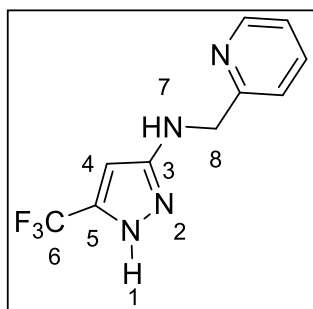


N-(piridin-3-ilmetil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7e**).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 12,47 (sl, 1H, H1); 8,58 (s, 1H, piridina); 8,47 (d, 1H, piridina, 3J = 4,0); 7,76 (d, 1H, piridina, 3J = 7,8); 7,36 (dd, 1H, piridina, 3J = 7,6 e 3J = 7,7); 6,55 (sl, 1H, H7); 5,67 (s, 1H, H4); 4,28 (d, 2H, H8, 3J = 6,3).

^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6) (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 150,4 (C3); 148,9 e 148,2 (py); 140,9 (C5); 135,1; 134,9 e 123,5 (py); 121,3 (q, C6, 1J = 269,4); 84,2 (C4); 45,3 (C8).

MS m/z (%): 242 (M^+ , 60); 223 (10); 92 (20); 79 (1); 92 (100).

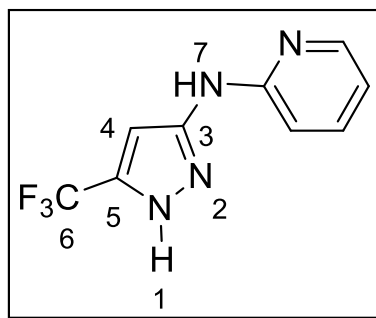


N-(piridin-2-ilmetil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7f**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 8,56 (d, 1H, piridina, 3J = 4,4 Hz), 7,70 (t, 1H, piridina, 3J = 7,5 e 3J = 7,7), 7,32 (d, 1H, piridina, 3J = 7,7); 7,22 - 7,24 (m, 1H, piridina); 5,70 (s, 1H, H4); 5,24 (sl, 1H, H7); 4,41 (s, 1H, H8).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 157,3 (piridina), 151,2 (C3); 149,1 (piridina); 141,8 (C5); 137,5 (piridina); 122,9 e 122,4 (piridina); 121,1 (q, C6, 1J = 268,5); 86,5 (C4), 50,4 (C8).

MS m/z (%): 242 (M^+ , 100); 223 (2); 214 (1); 206 (1); 193 (1); 164 (80).

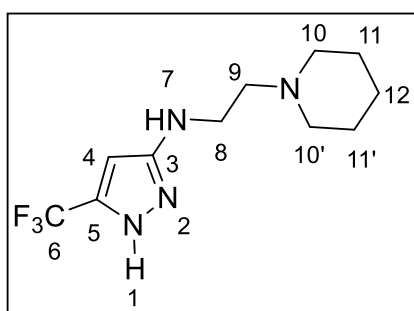


N-(5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-il)piridin-2-amina, (**7g**).

^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 13,26 (sl, 1H, H1); 9,94 (sl, 1H, H7); 8,22 (d, 1H, piridina, 3J = 3,9 Hz); 7,65 (t, 1H, piridina, 3J = 7,3 Hz); 6,85 (d, 2H, piridina, 3J = 5,7 Hz); 6,27 (s, 1H, H4).

^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6) (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 154,02 (C3); 147,3 (C8); 142,5 (piridina); 140,1 (q, C5, 3J = 37,1 Hz); 137,9 (piridina); 121,5 (C6, 1J = 268,3 Hz); 115,3 e 110,0 (piridina); 89,12 (C4).

MS m/z (%): 228 (M^+ , 100); 209 (2); 199 (1); 187 (1); 179 (1); 78 (50).



N-(2-(piperidin-1-il)etil)-5(3)-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3(5)-amina, (**7h**).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{H-H}}$ = Hz): 5,64 (s, 1H, H4); 4,41 (sl, 1H, H7); 3,21 (dd, 2H, H8, 3J = 4,4); 2,56 - 2,57 (m, 2H, H9); 2,52 (sl, 4H, H10 e H10'), 169 (quint, 4H, H11 e H11', 3J = 5,7); 1,50 (sl, 2H, H12).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm, $J_{\text{C-F}}$ = Hz): 150,9 (C3); 143,2 (q, C5, 2J = 37,1); 121,6 (q, C6, 1J = 268,6); 85,6 (C4); 60,3 (C9); 54,8 (C10 e C10'); 43,1 (C8), 25,8 (C11 e C11'); 24,1 (C12).

MS m/z (%): 262 (M^+ , 1); 243 (2); 144 (1); 98 (100); 84 (1).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Equipamentos utilizados

4.1.1 Espectrômetro de Cromatografia Gasosa e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas

Os cromatogramas e os espectros de massas foram obtidos pela Universidade Federal de Pelotas, em um aparelho de *Shimadzu CG 2010-Plus*, com injetor automático *CG-MS-QP2010SE System AOC-20i*, coluna *RDS-5MS 30m x 0,32 mm x 0,25 μ m*.

4.1.2 Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os dados de ^1H e ^{13}C , foram obtidos na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no aparelho BRUKER Avance III (600,13 MHz para ^1H e 150, 62 MHz para ^{13}C em tubos de 5 mm, temperatura de 298K, concentração 0,05M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido per-deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectro foram: 600,13 MHz para ^1H e 150, 62 MHz para ^{13}C ; largura do pulso 11,7 μ s para ^1H e 11,2 μ s para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 para ^1H e 7,6 para ^{13}C . A interpretação dos espectros ocorreu por meio do programa *Magnetic Resonance Companion* (MestReC e MestReCNova).

4.1.3 Ponto de fusão

Os pontos de fusão das β -enaminonas e aminopirazoís foram realizados no laboratório LaQuiABio da Universidade Federal de Pelotas, determinados em um aparelho da marca Fisatom, com três tubos capilares, modelo 430, 230 V, 60 Hz, 50 W. Termômetro até 360 °C. Averiguaram-se os pontos de fusão para os compostos sólidos.

4.2 Métodos experimentais

4.2.1 Procedimento geral para a síntese da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxibut-3-en-2-ona **3**

Em um balão de 100 mL contendo clorofórmio (20 mL), foi adicionado 30 mmol de trietilortoacetato **1** e 68 mmol de piridina, sob agitação magnética a temperatura de 0° C. Após, foi gotejada no balão de reação 61 mmol de anidrido trifluoroacético **2** diluído em clorofórmio (10 mL), a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução gelada saturada de bicarbonato de sódio 10% (NaHCO₃, 1x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada gelada (H₂O, 2x 10 mL), seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e o solvente foi removido através do evaporador rotativo, o produto **3** foi obtido sem necessidade de purificação.

4.2.2 Procedimento geral para síntese de β -enaminonas **5a-j**

Em um balão de 50 mL, sob agitação magnética foi adicionado 2 mmol do composto **3** e 15 mL de acetonitrila HPLC, em seguida foi gotejada uma solução de 2,1 mmol de aminas substituídas **4a-j** com 15 mL do mesmo solvente. O sistema permaneceu a temperatura ambiente e sob agitação durante 18 horas. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com água destilada (H₂O, 6 x 10 mL), extraída com clorofórmio (20 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e o solvente foi removido através do evaporador rotativo. Os produtos **5a-j** foram obtidos sem necessidade de purificação.

4.2.3 Procedimento experimental para síntese de aminopirazoís **7a-h**

Em um balão de 50 mL, foi adicionado 1 mmol de β -enaminona **5a-k**, 1,1 mmol do dicloridrato de hidrazina **6b** e 2 mmol trietilamina em etanol (30 mL). Elevou-se à temperatura de refluxo do solvente e manteve-se a reação por 48 horas. Após o tempo reacional, o solvente foi removido com o auxílio de um evaporador rotativo, a solução foi solubilizada em clorofórmio (30 mL) e lavada com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e o solvente removido no evaporador rotativo. Foram obtidos os produtos **7a-h** após a purificação (p.40 e p.41).

5 CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos traçados neste trabalho, concomitante com os resultados experimentais desenvolvidos e após a análise e identificação das estruturas sintetizadas, chegou-se as seguintes conclusões:

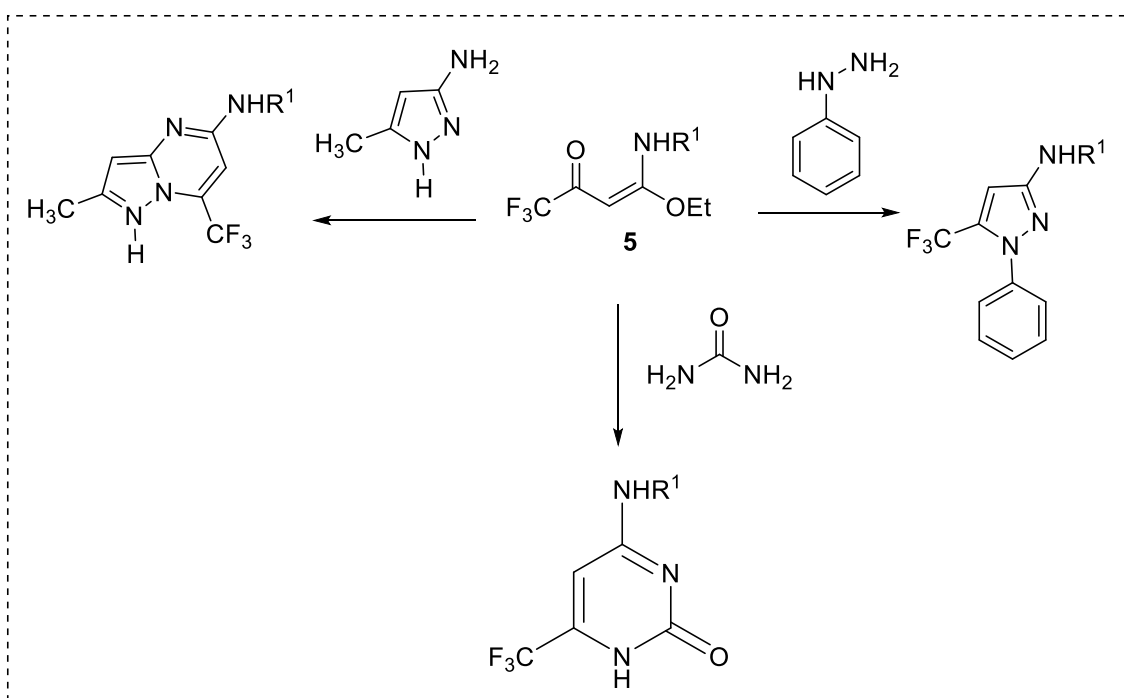
- Foi possível obter a substância 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-but-3-en-2-ona **3** com um excelente rendimento de 97%, sem necessidade de purificação como indicado na literatura;
- Realizou-se a síntese de dez β -enaminonas **5a-j** utilizando aminas alifáticas e aromáticas com bons rendimentos de 71-94% puras, também pode-se concluir que o rendimento é maior quando as aminas são alifáticas;
- Para a síntese do heterociclo pirazólico, foram utilizados como material de partida as β -enaminonas **5a-k**, em dicloridrato de hidrazina **6b** pode-se comprovar a obtenção de oito aminopirazóis **7a-h** com rendimentos de moderados a bons 50-84%;
- As análises de CG/EM e dos estudos reacionais variando a hidrazinha **6a-c** comprovaram a formação dos aminopirazóis trifluormetilados sendo possível a obtenção dos compostos **7a-h** independente da hidrazina;
- As análises de CG/EM e RMN ^1H e ^{13}C comprovam a formação dos produtos esperados de (β -enaminonas e aminopirazóis trifluormetilados).

6 SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

De acordo com que foi estudado nesse trabalho com a grande diversidade sintética e biológica das substâncias azólicas trifluorometiladas, busca-se dar continuidade ao desenvolvido neste trabalho de dissertação, sendo descrita abaixo algumas sugestões.

- Estudos de condição reacional utilizando microondas e irradiação por ultrassom para fechamento do anel;
- Aumento no número de compostos sintetizados;
- Utilização de β -enaminonas como precursoras de novos compostos (Esquema 1).

Esquema 1



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. KATRIZKY, A. R; REES, C.W. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, ed.: New York, v.4, p.47,1996.
2. CARTA, A.; LORIGA, M.; PGLIETTI, G; FERRONE, M.; FERMEGLIA, M.; PRIEL S.; SANNA, T.; IBBA, C.; COLLA, P.; LODDO, R.Design, synthesis, and preliminary in vitro and in silico antiviral activity of [4,7] phenantrolines and 1-oxo-1,4-dihydro-[4,7]phenantrolines against single-stranded positive-sense RNA genome viruses, **Bioorg& Med.Chem**, v.15, n.5, p. 1914-1927, 2007.
3. BY, S. K.;GIBBS, R; A.;A mild and efficient one-step synthesis of quinolines,**Tetrahedron Lett**, v.46, n.10, p. 1647-1649, 2005.
4. PAL,B. D.;SAHA, S.; SINGH, S.;Importance of pyrazole moiety in the field of câncer.**Int. J. Pharm. Sci**, v. 4, n.2, p. 98-104, 2012
5. YET. L;KATRIZKY, A. R; SCRIVEN, E.F.V; RAMSDEN, C.A. TAYLOR, R.J.K; **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**, ed.:Elsevier: Oxford, v.4, p.141,2008.
6. MARTINS, M. A. P.; CUNICO, W.;PERREIRA, C. M. P .; SINHORIN, A. P.; FLORES, A. F. C.; BONACORSO, H. G.;ZANATTA, N. C. 4-Alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones: Preparation and applications in heterocyclic synthesis,**Org. Synth**, v.1, n.4, p.391-403, 2004.
7. BY ZHU, S. Z.;WANG, Y. L.;PENG, W. M .;SONG, L. P.;JIN, G. F.Synthesis of fluoroalkyl substituted heterocycles using fluorine-containing building blocks,**Curr. Org. Chem**, v 6,n.12, p.1057- 1096, 2002.
8. Disponível em:<<http://appswebofknowledge.ez66.periodicos.capes.gov.br/>>Acesso em: 30 de mar. 2017.

9. (a) BY RAYNES, K. J.; STOCKS, P. A.; O'NEILL, P. M.; PARK, B. K; WARD, S. A. New 4-aminoquinoline Mannich base antimalarials. 1. Effect of an alkyl substituent in the 5'-position of the 4'-hydroxyanilino side chain, **J. Med. Chem**, v.42, n.15, p.2747-2751, 1999. (b) MUSCIA, G.; BOLLINI, M.; CARNEVALE, J.; BRUNO, A.; ASIS, S. Microwave-assisted Friedlaender synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents, **Tetrahedron Lett**, v.47, n.50, p.8811-8815, 2006. (c) YANAI, H.; MIMURA, H.; KAWADA, K.; TAGUCHI, Convenient synthesis of fluorinated quinoline, 1,2-dihydroquinoline, and 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives, **Tetrahedron**, v.63, n.10, p.2153-2160, 2007.

10. BONACORSO, H. G.; DUARTE, S. H.; GOULART, S.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. Regiospecific synthesis of 3-alkyl-2-aryl-4-trifluoromethylbenzo[h]quinolines by intramolecular cyclization of N-(2-alkyl-1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-yl)-1-naphthylamines, **Synthesis**, v.8, p. 1037-1042, 2002.

11. PURSER, S.; MOORE, P.; R.; SWALLOW, S.; GOUVERNEUR, V. Fluorine in medicinal chemistry, **Chem. Soc. Rev**, v.37, n.2, p.320-330, 2008.

12. WANG, D.; FAN, L.; ZHENG, C.-Y.; FANG, Z.D.; J. Synthesis and anti-microbial activity of some new fluorinated 1H-pyrazoles, **Fluorine Chem**, v.131, n.5, p. 584-586, 2010.

13. MERTES, M.P.; SAHEB, S.E. J. 5-Trifluoromethyl-6-azauracil, **Heterocyclic.Chem**, v.2, n.4, p.491, 1965.

14. (a) KOBAYASHI, Y.; YAMAMOTO, K.; ASAI, T.; NAKANO, M.; KUMADAKI, I. Studies on organic fluorine compounds. Part 35. Trifluoromethylation of pyrimidine and purine nucleosides with trifluoromethyl-copper complex, **J. Chemical Society**, v.12, p.2755-2762, 1980. (b) LEROY, J.; RUBINSTEIN, M.; WALKSELMAN, C. J. Copper-mediated perfluoroalkylation of halogenothiophenes, **Fluorine Chem**, v.27, n.3, p.291-298, 1985. (c) LANGLOIS, B. R.; BILLARD, T. Some recent results in nucleophilic trifluoromethylation and introduction of fluorinated moieties, **Synthesis**, v.2, p.185-194, 2003.

15. (a) LUE, P.; GREENHILL, J. V. Enaminones in heterocyclic synthesis, **Heterocyclic. Chem.**, v.67, p.207-343, 1997. (b) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair A. A., Recent developments in the chemistry of enaminones, **Tetrahedron**, v.59, n.43, p.8463-8480, 2003.

16. HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E.; SAKAGUCHI, S.; NARUMIYA, H.; MORIMOTO, K. Oxygen-nitrogen, sulfur-nitrogen and nitrogen-nitrogen exchange reactions at olefinic carbon atoms: facile synthetic method for β -trifluoroacetylvinylamines, **Tetrahedron. Lett.**, v.30, n.45, p.6173-6176, 1989.

17. HOJO, M.; MASUDA, R.; KOKURYO, Y.; SHIODA, H.; MATSUO, S.; Electrophilic substitutions of olefinic hydrogens. II. Acylation of vinyl ethers and N-vinyl amides, **Chem. Lett.**, v.5, p.499-502, 1976.

18. HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E.; YAMAMOTO, H.; MORIMOTO, K.; OKADA, K. Facile synthesis of β -(trifluoroacetyl)ketene O,N-, S,N- and N,N-acetals, **Synthesis**, v.3, p.195-199, 1990.

19. ELNAGDI, M. H.; EL-MOGHAYAR, M. R. H.; ELGERMEIE, G. E. H., The chemistry of 3-oxoalkanenitriles, **Synthesis**, v.1, p.1-26, 1984.

20. BONACORSO, H. G.; MARQUES, L. M. L.; ZANATTA, N.; MARTINS, A. P.; Reactions of β -alkoxyvinyltrifluoromethyl ketones. The synthesis of N-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluoro-1-buten-1-yl]-o-phenylenediamines and 4-aryl-2-trifluoromethyl-3H-1,5-benzodiazepines, **Synth. Commun.**, v.32, n.20, p.3225-3232, 2002.

21. MARTINS, M. P.; PERES, R. L.; FISS, G. F.; FRANTIESCOLI, D. A.; MAYER, R.; FRIZZO, C. P.; MARZARI, M. B.; ZANATTA, N.; BONACORSO H. G.; A Solvent-free Synthesis of β -enamino Trihalomethyl Ketones.; **J. Braz. Chem. Soc.**, v.18, n.8, p.1486-1491, 2007.

22. BONACORSO, H. G.; LOUREGA, R. V.; RIGHI, F. J.; DEON, E. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. J.; Preparation of new 2-amino- and 2,3-

diaminopyridinetrifluoroacetyl enamine derivatives and their application to the synthesis of trifluoromethyl-containing 3H-pyrido[2,3-b][1,4] diazepinols, **Heterocycl.Chem**, v.45, n.6, p.1679-1686, 2008.

23. MARTINS, M. P.; GUARDA, E. A.; FRIZZO, C.P.; MARZARI, M.R.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO H.G.; An ionic liquid as reaction medium for the synthesis of halo-containing β -enaminones at room temperature. **Monatsh. Chem.**, v.139, p. 1321–1327. 2008.

24. BONACORSO, H. G.; VEZZOSI, R.P.; RODRIGUES, I.R.; DREKENER, R.L.; PORTE, L.F.; FLORES, F. C.; ZANATTA, N.; MARTINS, A. P.; Preparation of Novel Trifluoroacetylketene O,N-Acetals and Trifluoromethyl-Containing S, S-Sulfoximido N-Substituted Heterocycles. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.20, n.7, p. 1370-1378, 2009.

25. LIU, Y.; ZHOU, R.; WAN, J.-P.; Water-promoted synthesis of enaminones. Mechanism investigation and application in multicomponent reactions.; **Synth.Comm**, v.43, n.18, p.2475-2483, 2013.

26. (a) SCOTT, A. I.; HOWARD, J. W.; MOYNA, G. Preparation of aminated taxol side chain precursors. A simple approach to 2,3-diamino acids using the β -lactam synthon method, **Synth. Commun**, v.27, n.9, p.1561-1567, 1997. (b) CENZO, C.; COCCO, M. T.; LILIU, V.; ONIS, V.J.; New Potential Anticancer Agents Based on the Anthranilic Acid Scaffold. Synthesis and Evaluation of Biological Activity, **J. Med. Chem**, v.48, n.26 p.8245-8252, 2005 (c) SOSNOVKITH, V. Y.; USACHEV, B. A simple and efficient synthesis of 2-methyl-2-trifluoromethylchroman-4-ones from 2-trifluoromethyl-4H-chromen-4-imines and malonic acid, **Synthesis**, v.16, p.2341-2343, 2002.

27. MILLS, K.; JOULE, J. A.; **Heterocyclic Chemistry at a Glance**; New Delhi: Blackwell Publishing, ed. 2^o, p.6, 2007.

28. KAVITHA V.; BASAPPA S.; NANJUNDA S.; MANTELINGU S.; DORESWAMY M.; SRIDHAR A; SHASHIDHARA J; PRASAD S; KANCHUGARAKOPPAL S.R. Synthesis of New Bioactive Venlafaxine Analogs: Novel Thiazolidin-4-ones as Antimicrobials. **Bioorg. Med. Chem**, v.14, p.2290-2299, 2006.

29. (a) KATRITZKY, A. R.; REES, C. W. **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, ed.: New York, v.5, p.167, 1984. (b) ELGUERO, J.; KATRITZKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V.; Ed.: New York.; **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II**, , v.3, p.18, 1996. (c) YET, L.; KATRITZKY, A. R.; RAMSDEN, C. A.; SCRIVEN, E. F. V.; TAYLOR, R. J. K. Ed.: New York.; **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**, , v.4, p.365, 2008.

30. JAGEROVIC, N.; SILVA, A. M. S. ATTANASI, O. A.; SPINELLI, **In Targets in Heterocyclic Chemistry-Chemistry and Properties**, ed.: Italian Society of Chemistry, v.6, p.52-98, 2002.

31. (a) XIA, J.; DONG, Z.-W.; ZHAO, B.-X.; GE, X.; MENG, N.; SHIN, D.-S.; MIAO, J.-Y., Synthesis and structure-activity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells, **Bioorg. Med. Chem**, v.15, n.22, p. 6893-6899, 2007. (b) WANG, X.-J.; TAN, J.; GROZINGER, K.; BETAGERI, R.; KIRANE, T.; PROUDFOOT, J. R. Practical synthesis of 1,3-diaryl-5-alkylpyrazoles by a highly regioselective N-arylation of 3,5-disubstituted pyrazoles with 4-fluoronitrobenzene, **Tetrahedron Lett**, v.41, n.28, 5321-5324, 2000. (c) WANG, X.-J.; TAN, J.; ZHANG, L., Regio selective Synthesis of Unsymmetrical 3,5-Dialkyl-1-arylpyrazoles, **Org. Lett**, v.2, n.20, p.3107-3109, 2000. (d) TAILLEFER, M.; OUALI, A.; RENARD, B.; SPINDLER, J.-F., Mild copper-catalyzed vinylation reactions of furans and phenols with vinyl bromides, **European. J. Org. Chem.**, v.12, n. 20, p.5301-5313, 2006. (e) OUALI, A.; LAURENT, R.; CAMINADE, A.-M.; MAJORAL, J.-P.; TAILLEFER, M. J. Enhanced Catalytic Properties of Copper in O- and N-Arylation and Vinylation Reactions, Using Phosphorus Dendrimers as Ligands, **Am. Chem. Soc.**, v.128, n.50, p.15990-15991, 2006.

32. GERUS, I.; MIRONETZ, R. X.; KONDRATOV, I. S.; BEZDUDNY, A. V.; DMYTRIV, Y. V.; SHISHKIN, O. V.; STAROVA, V. S.; ZAPOROZHETS, O. A.; TOLMACHEV, A. A.; MYKHAILIUK, P. K., Reported, but Still Unknown". A Closer Look into 3,4-Bis- and 3,4,5-Tris(trifluoromethyl)pyrazoles, **J. Org. Chem**, v.77, n.1, p.47-56, 2012.

33. SHA, Q.; LIU, H.; WEI Y., Design and Synthesis of 3-Trifluoromethyl-3H-pyrazoles and Further Investigations of Their Transformation to 1H-Pyrazoles, **J.Org. Chem**, v.34, p.7707-7715, 2014.

34. CLARAMUNT, R. M.;FORFAR, I.;CABILDO, P.; LAFUENTE, J.;BARBERÁ, J.; GIMÉNEZ, R.; ELGUERO,J.,Synthesis and mesogenic properties of Schiff bases derived from aminopyrazoles, **Heterocycles**, v.51,n.4, p.751-762,1999.

35. (a)GEORGE, C. F. P.,Pyrazolopyrimidines, **Lancet**,2001,v.358, n.9293,p.1623-1626.(b)WEITZEL, K. W.; WICKMAN, J. M.; AUGUSTIN, S. G.; STROM, J. G., Zaleplon: A pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic agent for the treatment of insomnia, **Clinical Therapeutics**, v.22,n.11,p.125-1267, 2000.

36. (a)NOVINSON, T.; ROBINS, R. K.; MATTHEWS, T. R.,Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines, **J.Med.Chem**, v.20,n.2,p. 296-299, 1977, (b) ALMANSA, C.; ARRIBA, A. F.; CAVALCANTI, F. L.; GÓMEZ, L. A.; MIRALLES, A.; MERLOS, M.; GARCÍA-RAFANELL, J.;FORN, J. Synthesis and SAR of a new series of COX-2-selective inhibitors: pyrazolo[1,5-a]pyrimidines, **J. Med. Chem**, v.44, n.3 p.350-361,2001. (c) Vicentine, C. B.; Forlani, G.; Manfrini, M.; Romagnoli, C.; Mares, D. Development of new fungicides against *Magnaporthe grisea*: synthesis and biological activity of pyrazolo[3,4-d][1,3]thiazine, pyrazolo[1,5-c][1,3,5]thiadiazine, and pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives, **J. Agric. Food Chem**, v.50, n.17,p.4839-4845, 2002.

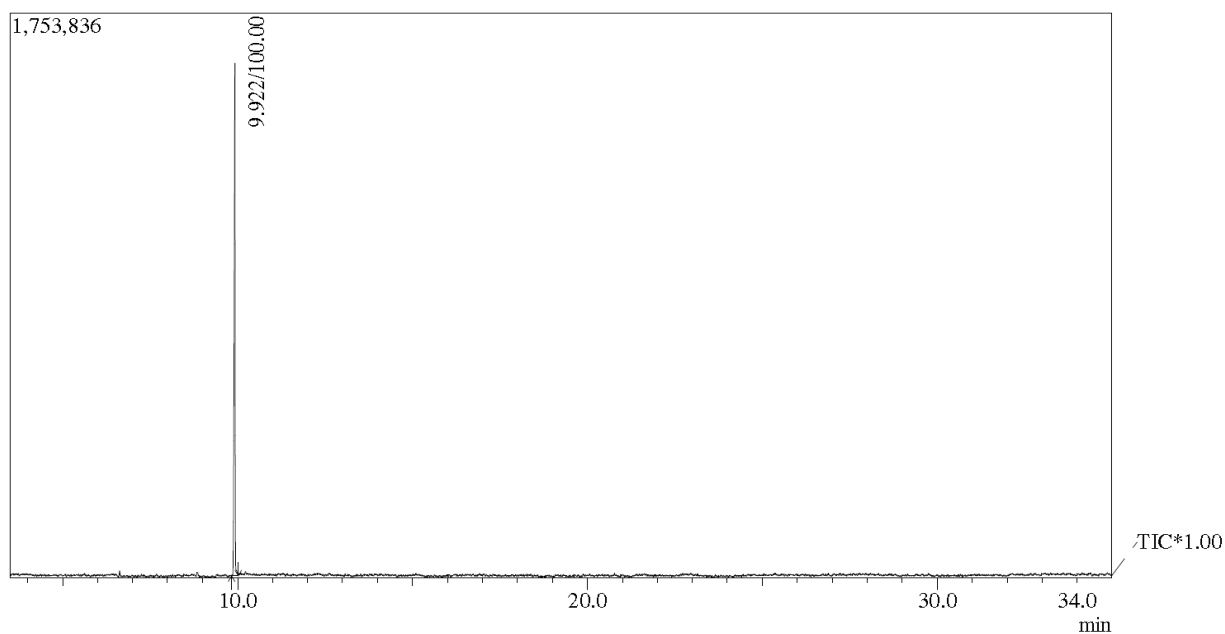
37. GREENHILL, J. V., KATRITZKY, A. R.; REES, C. W, in Pyrazoles and their Benzo Derivatives, **Comprehensive Heterocyclic Chemist**, v.5,p.167-344,1984.

38. WATSON, S. P.; WILSON, R. D.; JUDD, D. B.; RICHARDS, S. A. Solid phase synthesis of 5-aminopyrazoles and derivatives, **Tetrahedron Lett.**, v.38, n.52,p.9065-9068, 1997.

39. Mitsui Chemicals, Chiba-Ken, Japão, Patent No U.S. 6,235,911, **Organic Process Research & Development**. v.5, p.557, 2001.

40. MARTINS A. P, CUNICO, W, PERES, S B.; ZIMMERMANN, N.; BRANDANI, S.; ROSA, F.; FISS, G,F.; ZANATTA, N.; BONACORSO H, G. Synthesis of Novel 3-amino-5-trifluoromethylazoles: a convenient method of obtaining N-(azol-3yl)amines, **Synthesis**, v.9,p.1485-1493, 2006.
41. GOUVEA, D.P.G.; VASCONCELLOS, F.A.; DOS ANJOS G.B.; NETO, A.C.P.S.; FISCHER, G.; SAKATA, R.P.; ALMEIDA, W.P.; CUNICO, W. 2-Aryl-3-(2-morpholinoethyl) thiazolidin-4-ones: Synthesis, anti-inflammatory in vivo, cytotoxicity in vitro and molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.118, p. 259-265, 2016.
42. CUNICO FILHO, W.J. **Síntese de aminoazóis trifluormetilados e sua aplicação na obtenção de pirazolo[1,5-a]pirimidinas**. 2004. 213f. Tese (Doutorado em química orgânica), Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2004

ANEXO I – Espectros de CG/EM

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:9.925(Scan#:772)
MassPeaks:38
BasePeak:87.00(57282)

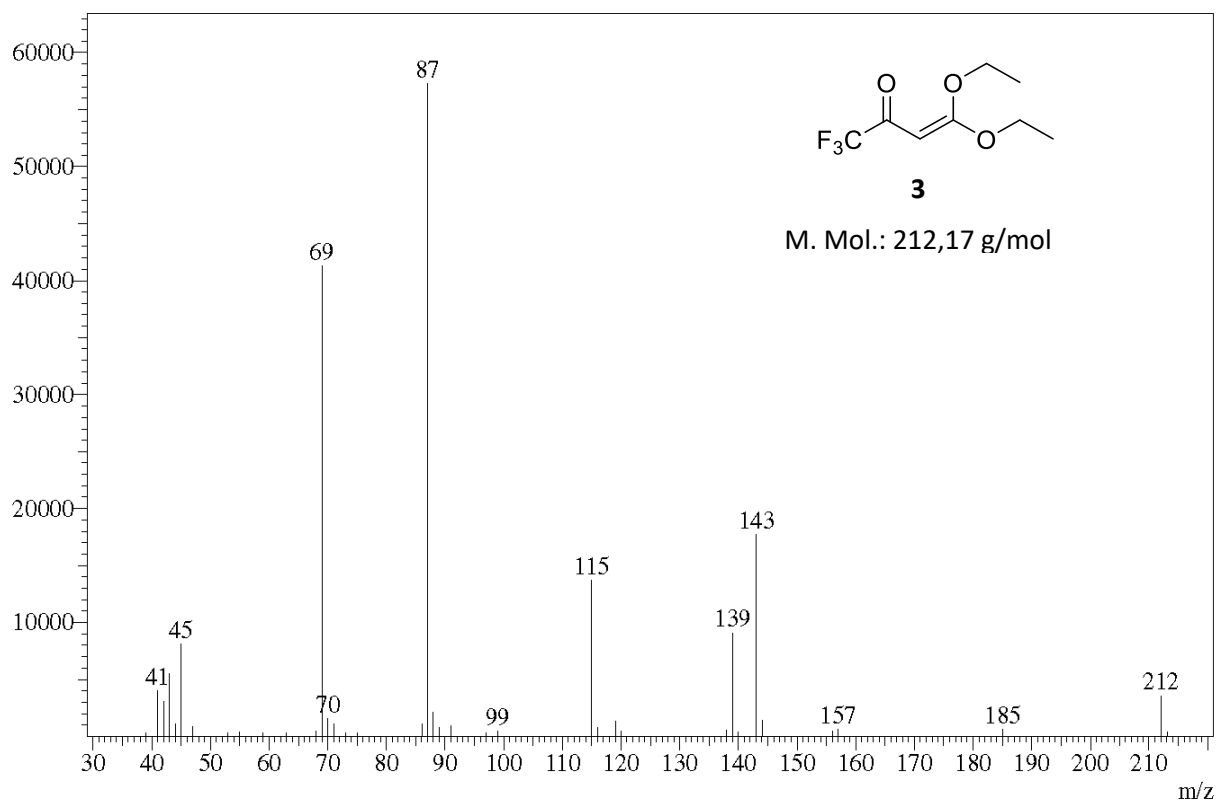
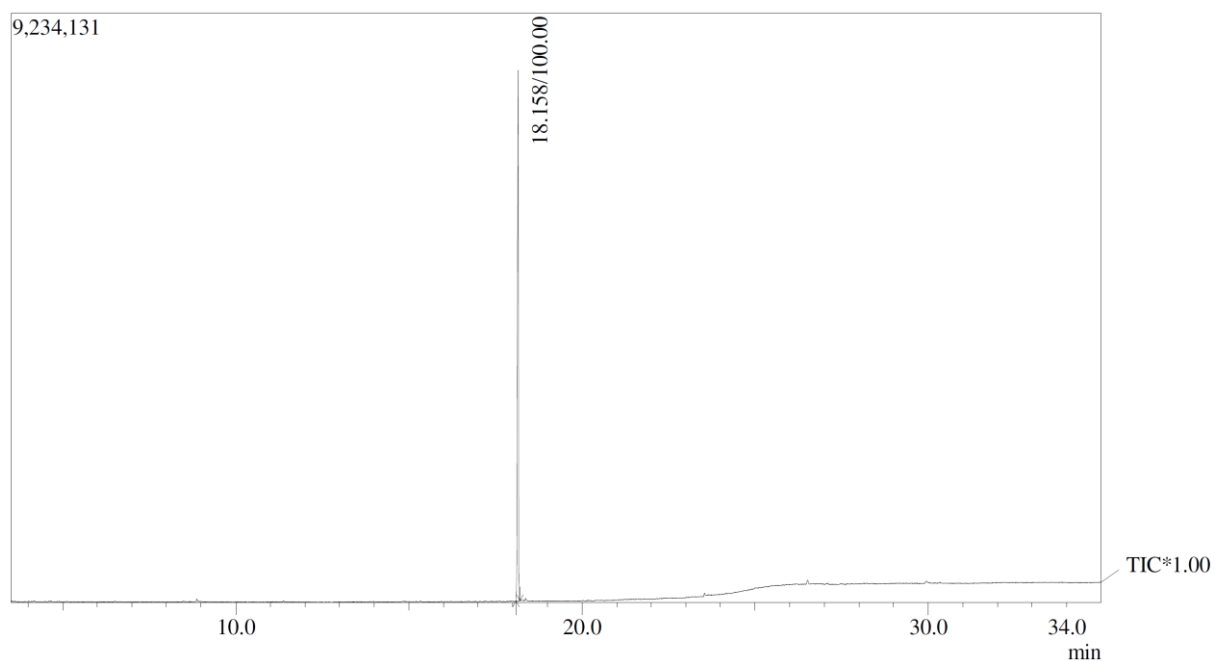


Figura 14. Espectro de CG/EM da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona **3**.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.158(Scan#:1760)

MassPeaks:28

BasePeak:100.10(417151)

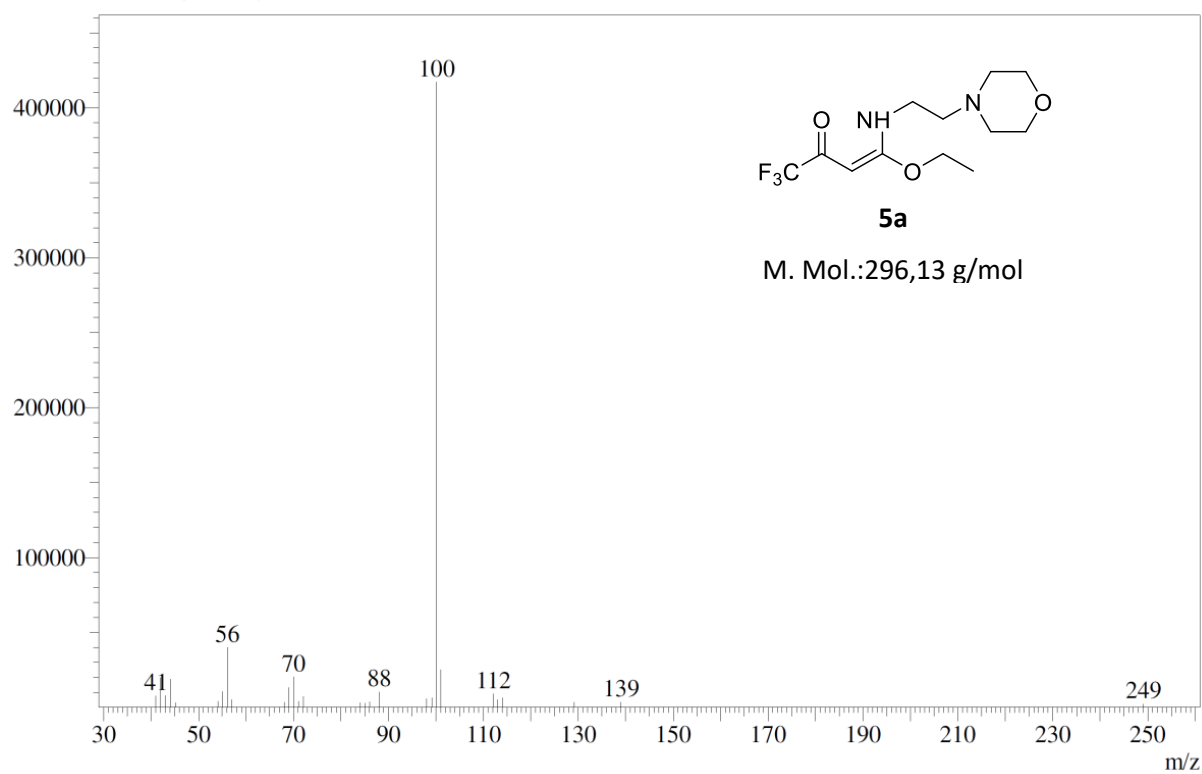
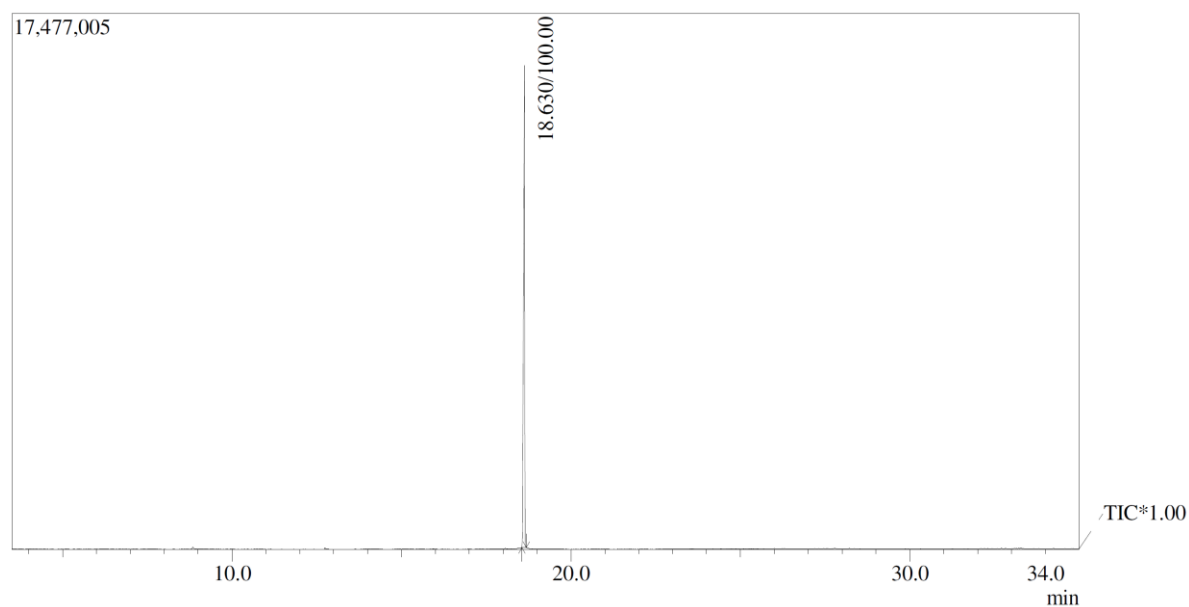


Figura 15. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5a.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.633(Scan#:1817)
MassPeaks:51
BasePeak:98.10(1696153)

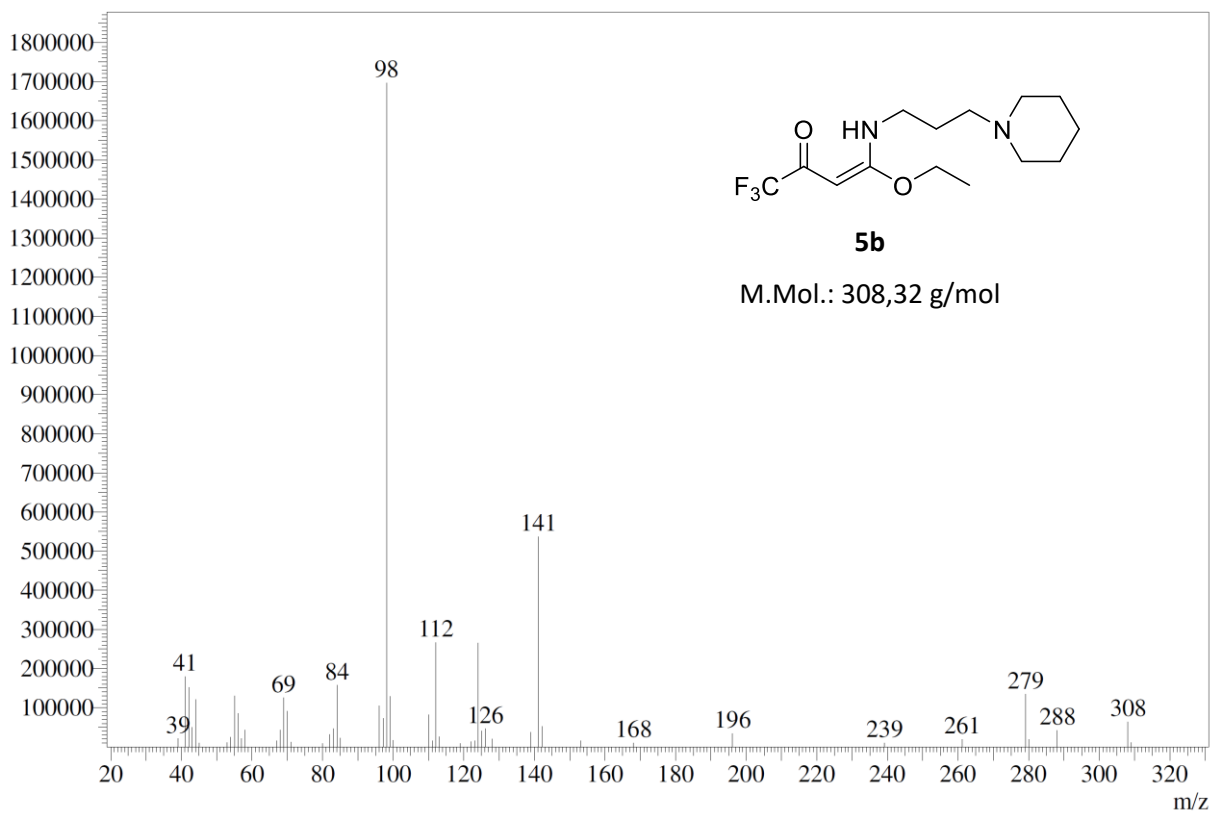
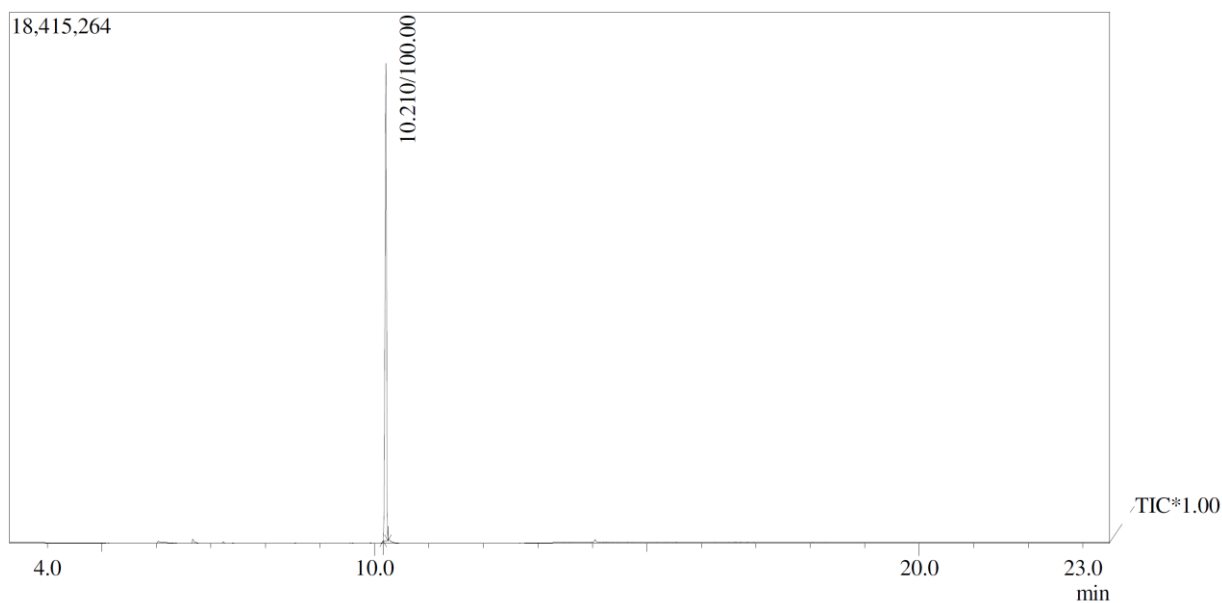


Figura 16. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5b.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:10.208(Scan#:830)
MassPeaks:176
BasePeak:55.05(623371)

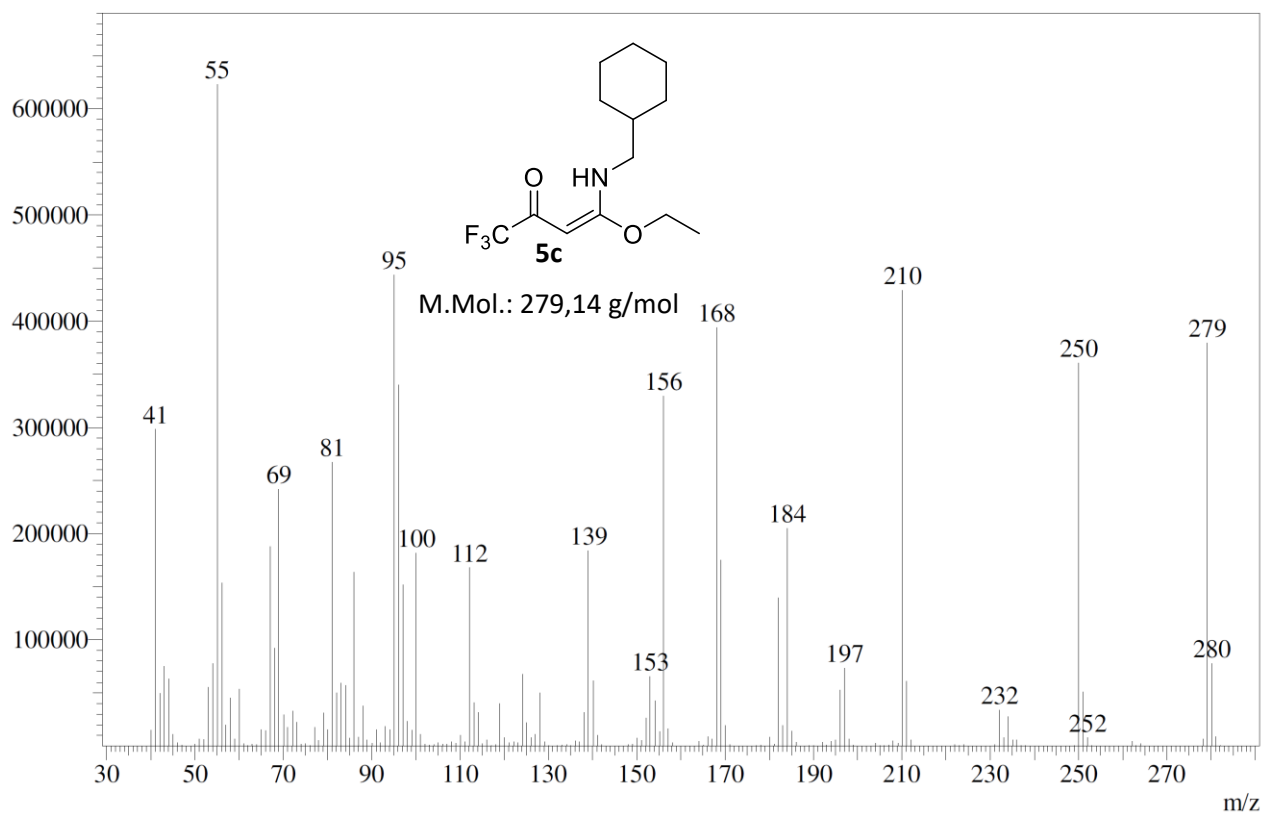
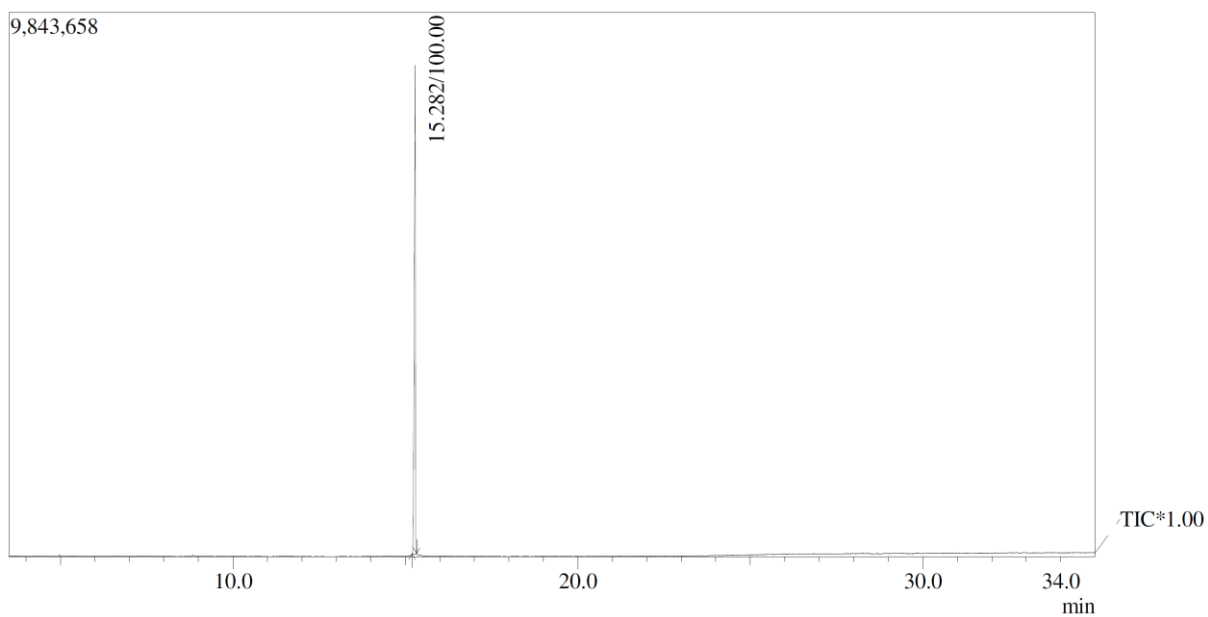


Figura 17. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5c.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:15.283(Scan#:1415)
MassPeaks:39
BasePeak:81.05(1216803)

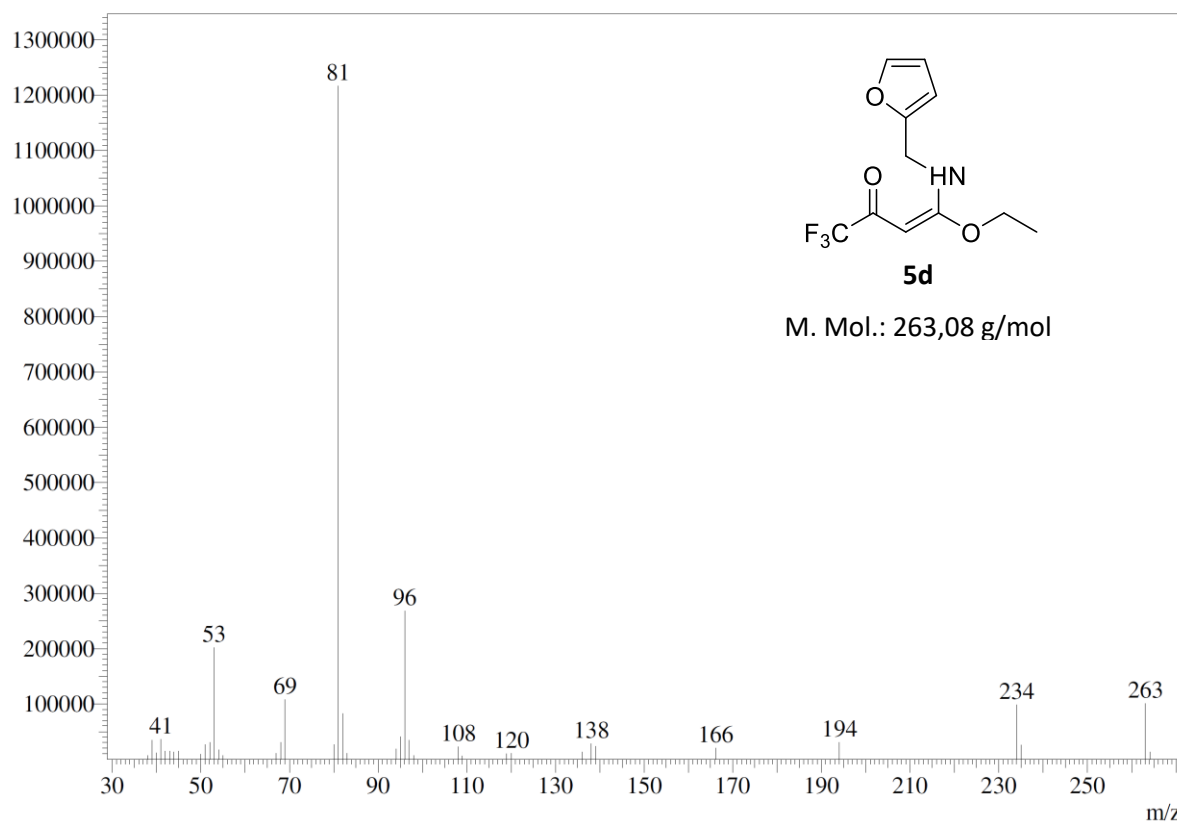
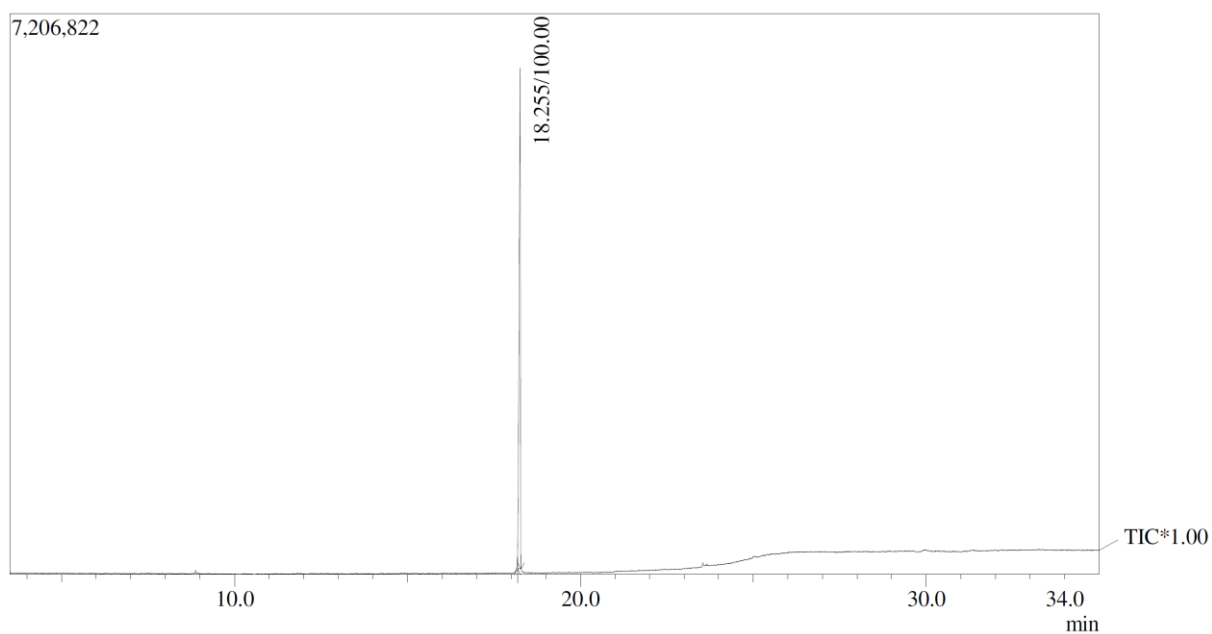


Figura 18. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5d.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.258(Scan#:1772)
MassPeaks:75
BasePeak:92.05(403685)

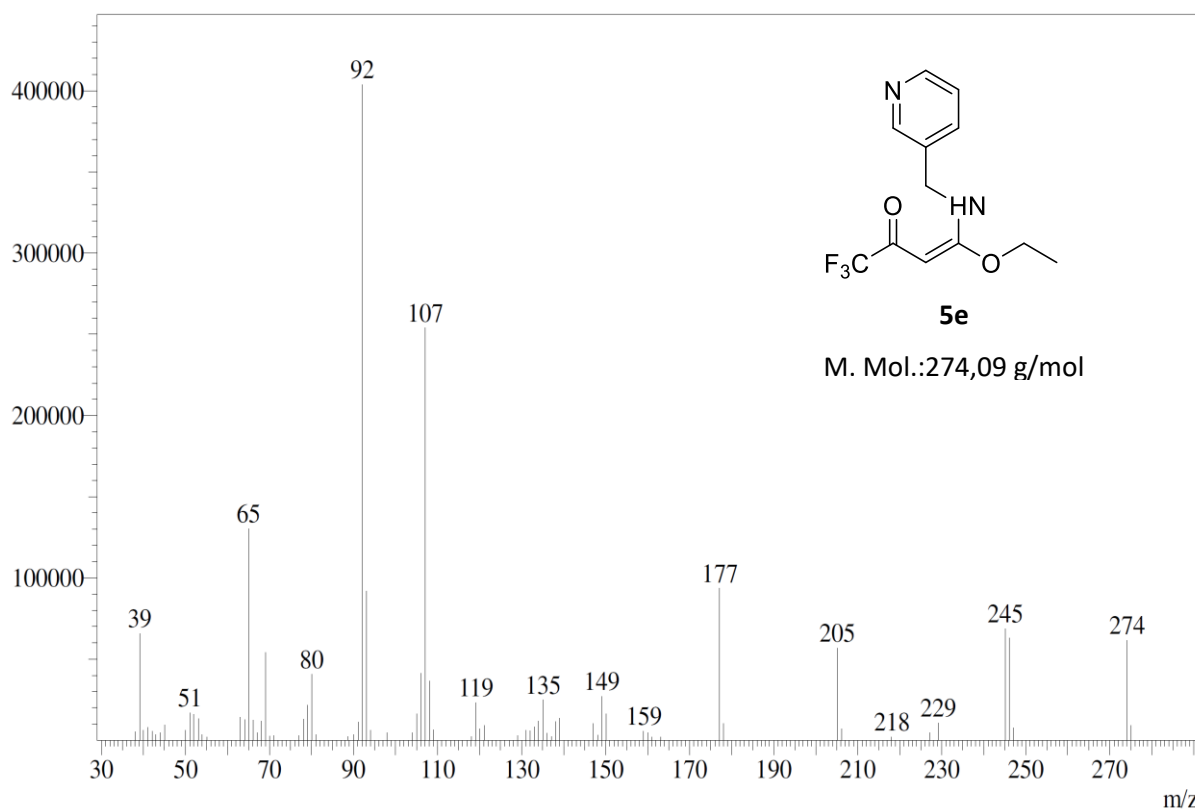
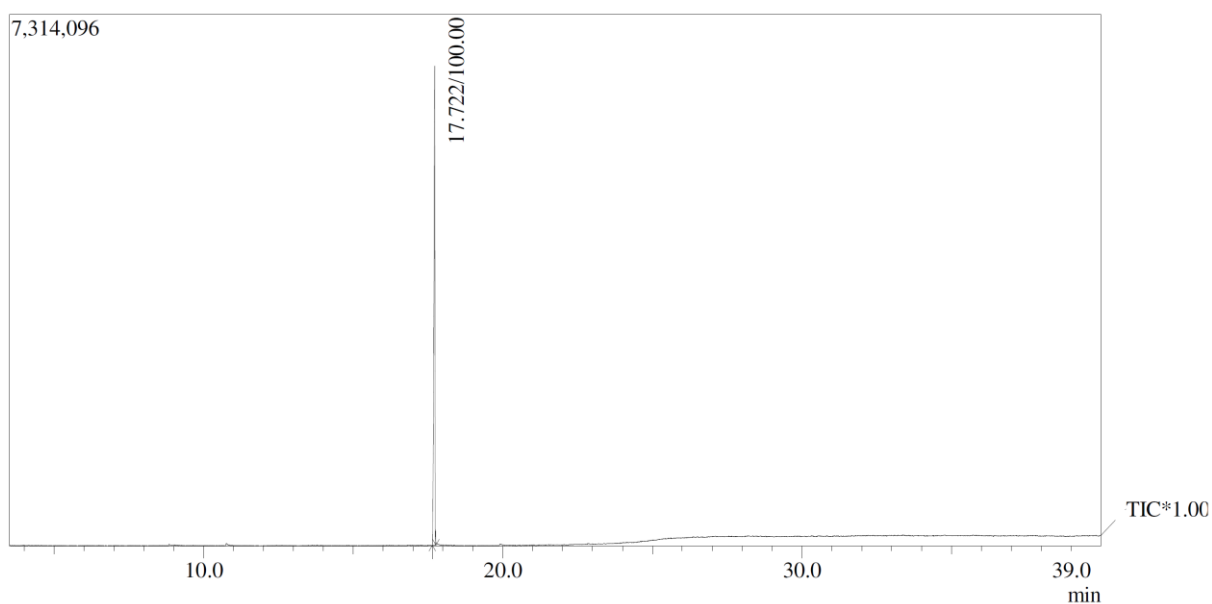


Figura 19. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5e.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:17.725(Scan#:1708)
MassPeaks:65
BasePeak:107.05(499746)

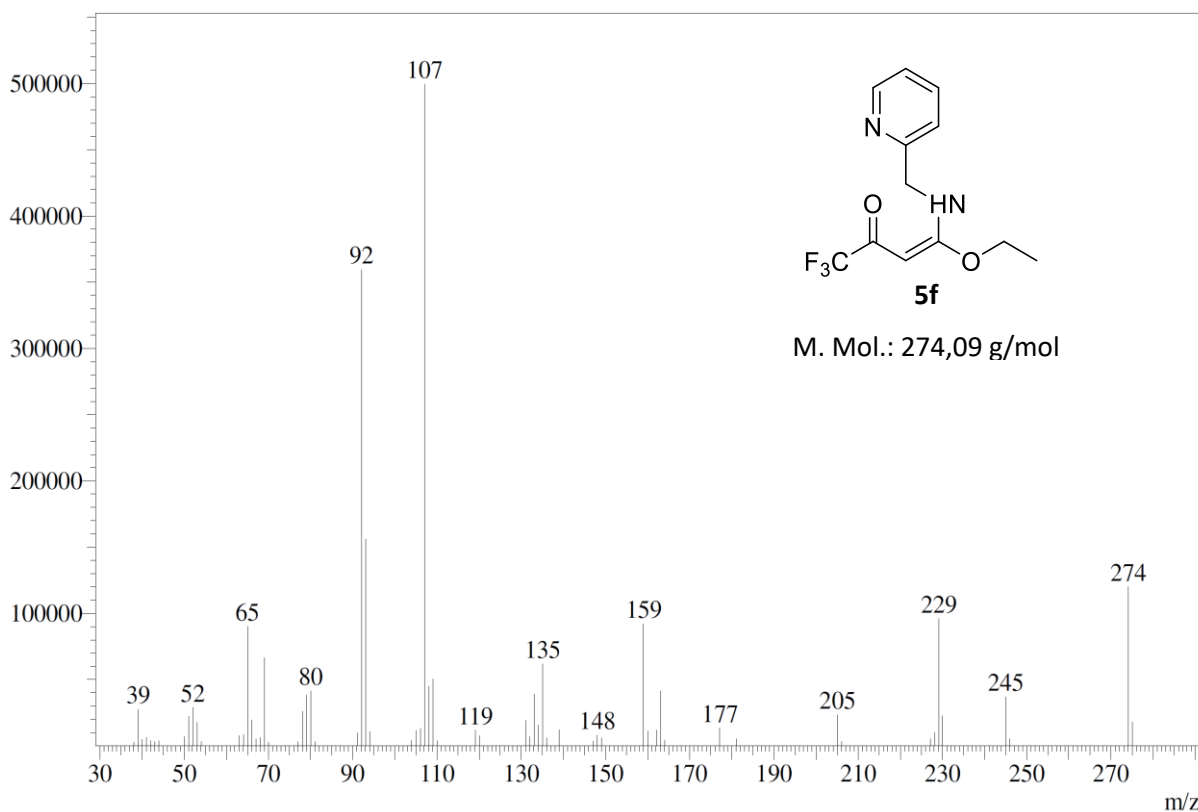
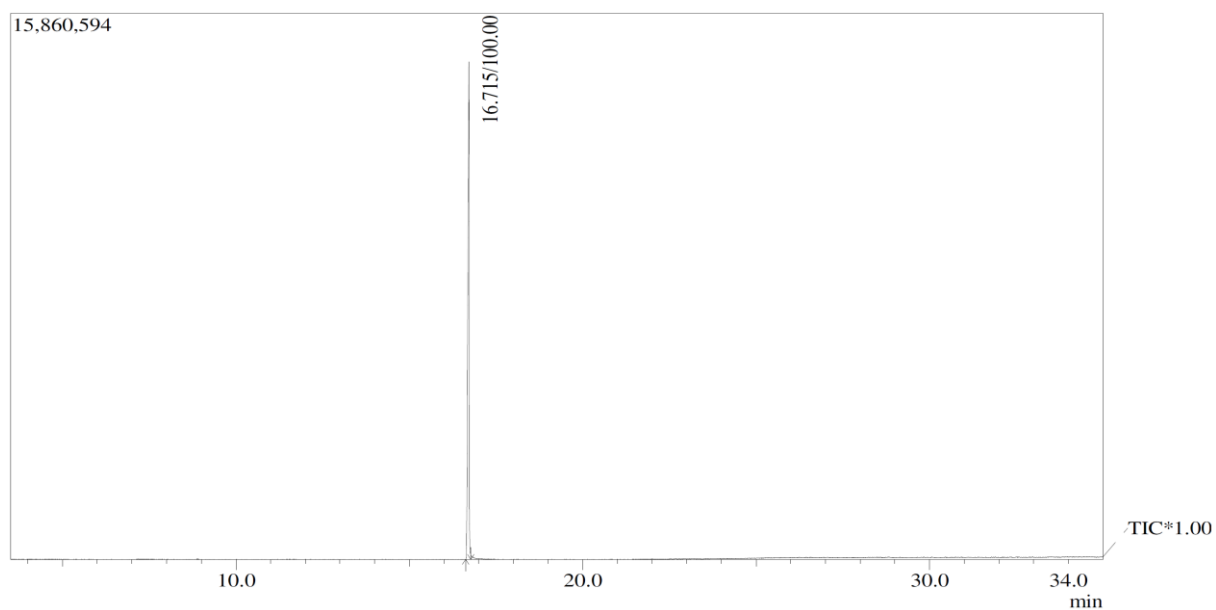


Figura 20. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5f.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:16.717(Scan#:1587)
MassPeaks:78
BasePeak:77.95(329373)

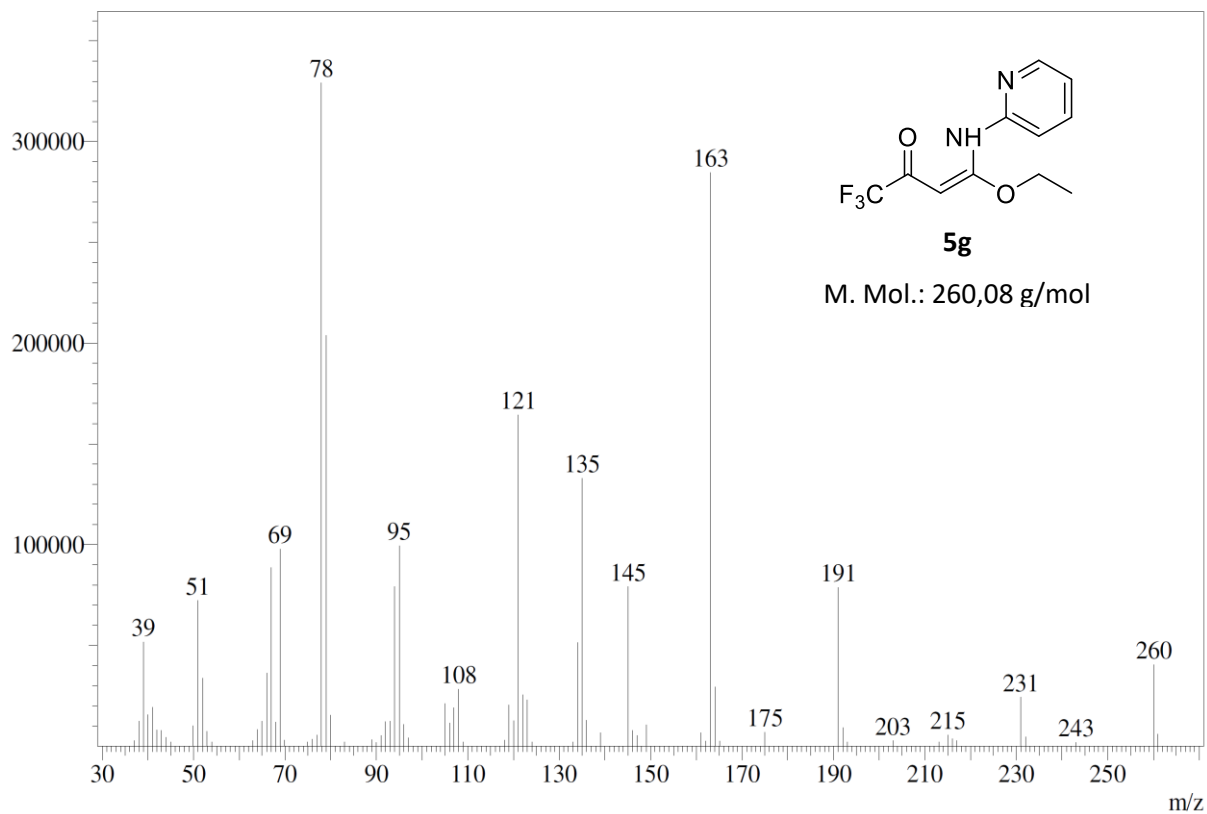
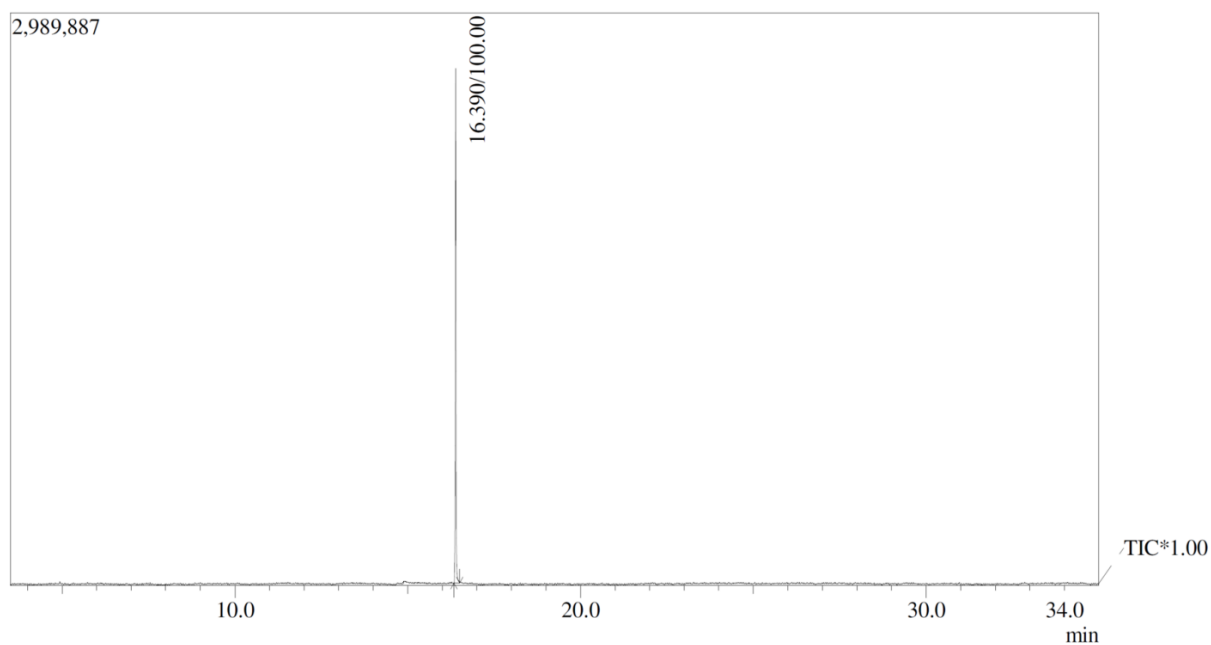


Figura 21. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5g.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:16.392(Scan#:1548)
MassPeaks:32
BasePeak:98.10(360341)

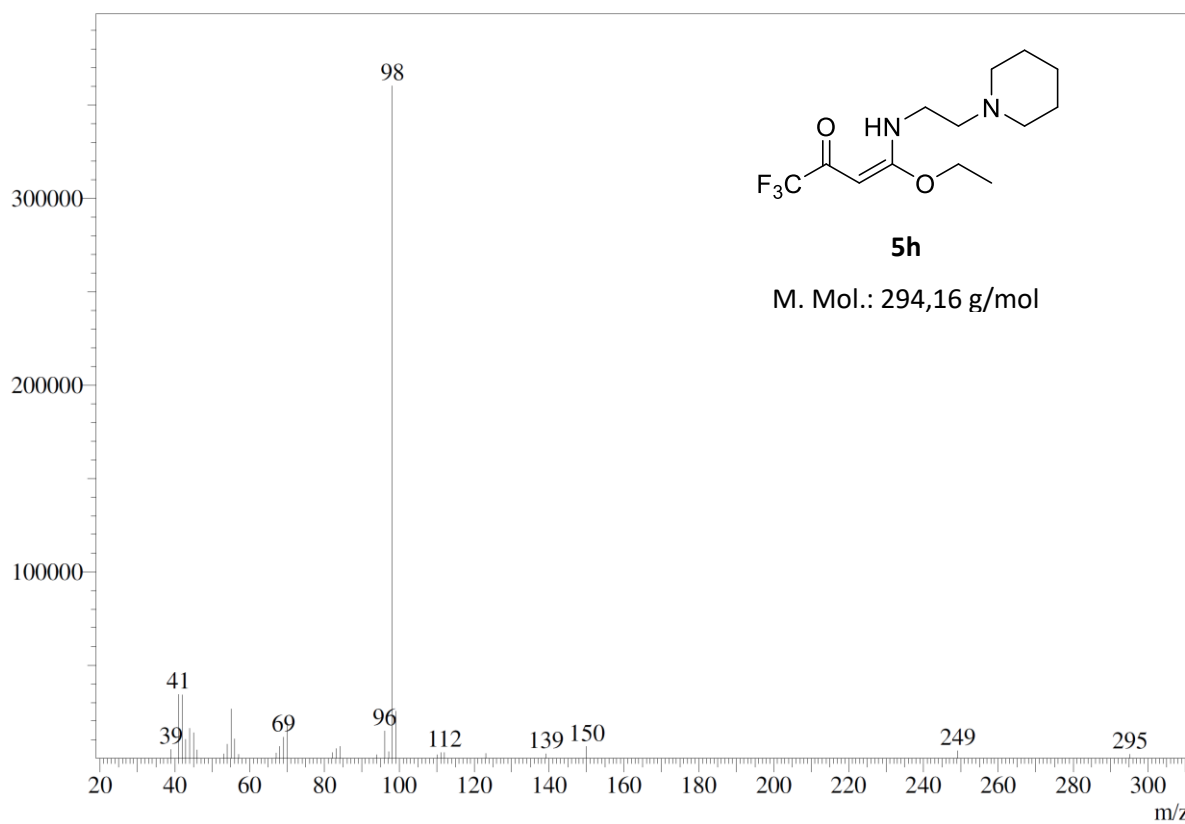
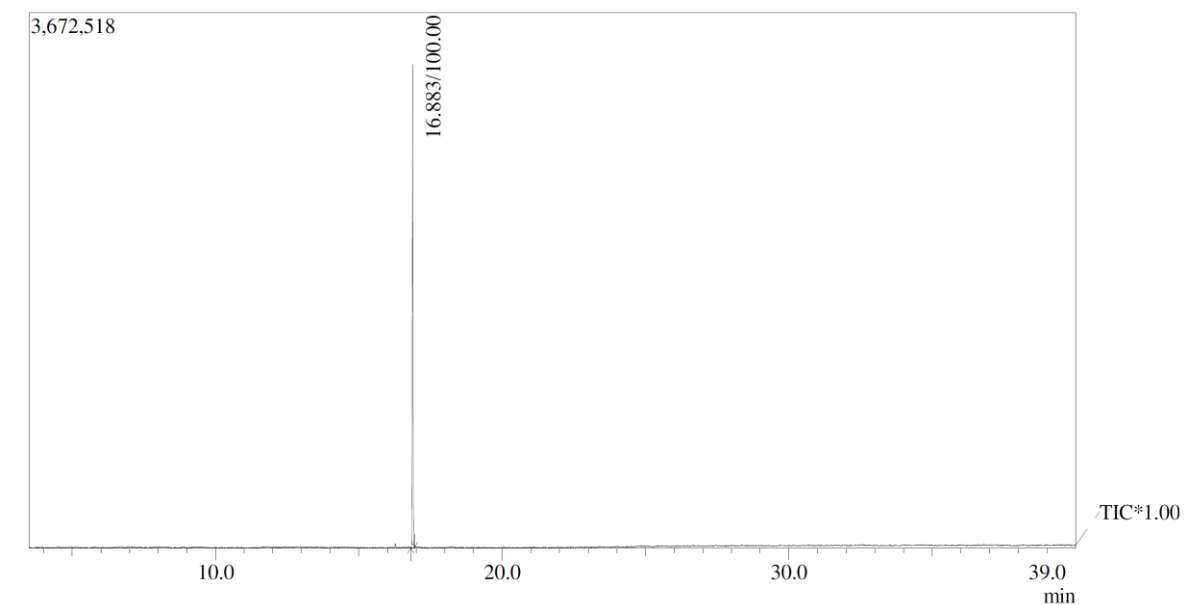


Figura 22. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5h.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:16.917(Scan#:1611)

MassPeaks:25

BasePeak:84.05(167456)

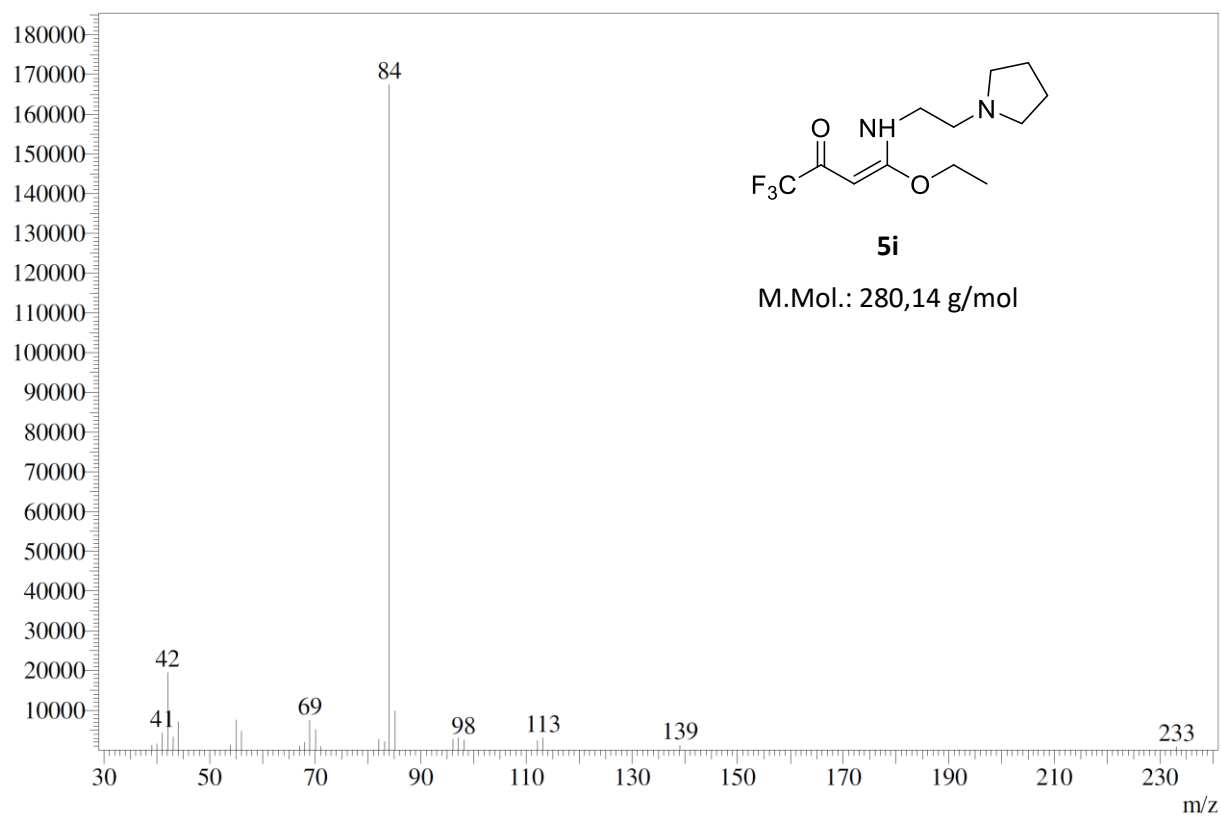
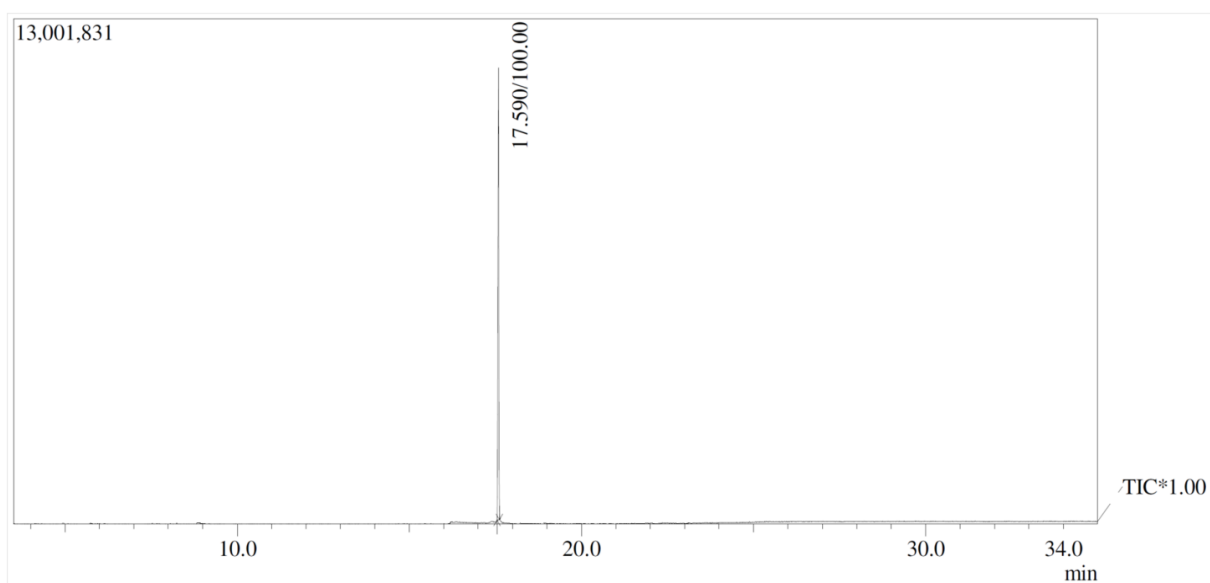


Figura 23. Espectro de CG/EM da β -enaminona 5i.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:17.592(Scan#:1692)

MassPeaks:37

BasePeak:99.05(1737962)

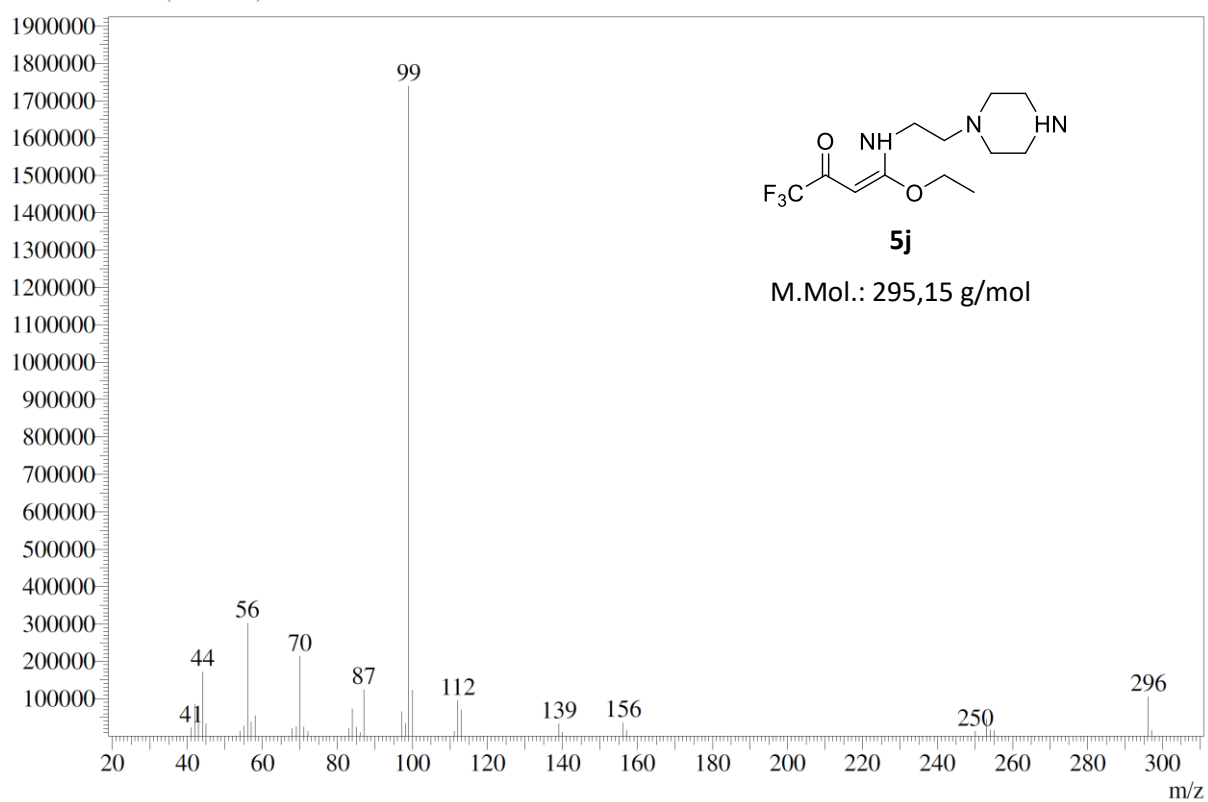
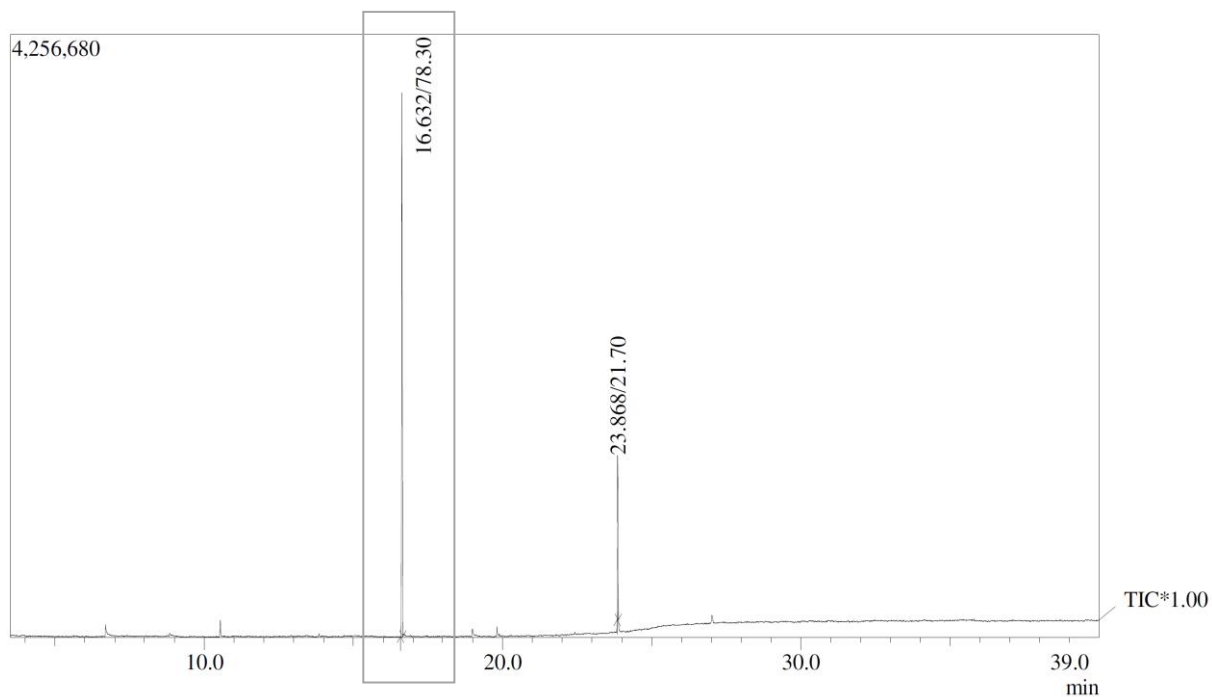


Figura 24. Espectro de CG/EM da β -enaminona **5j**.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:16.633(Scan#:1577)
MassPeaks:47
BasePeak:86.10(357932)

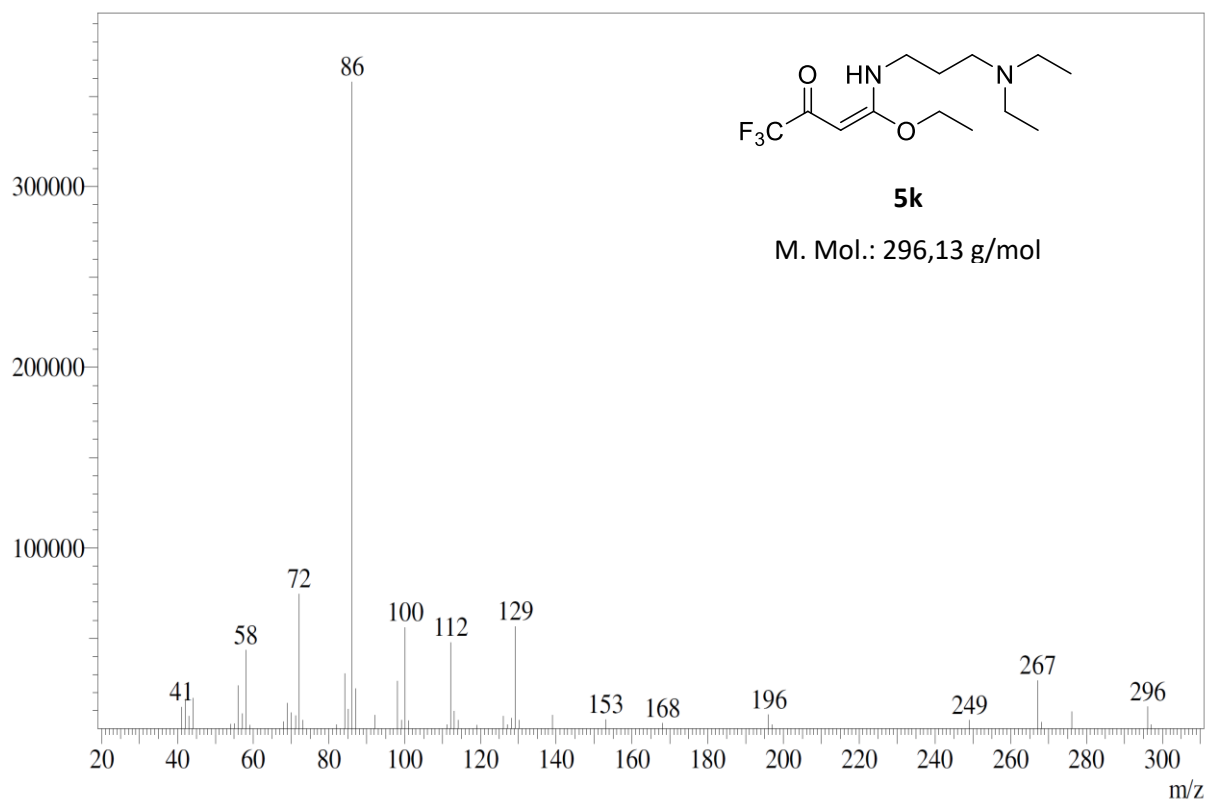
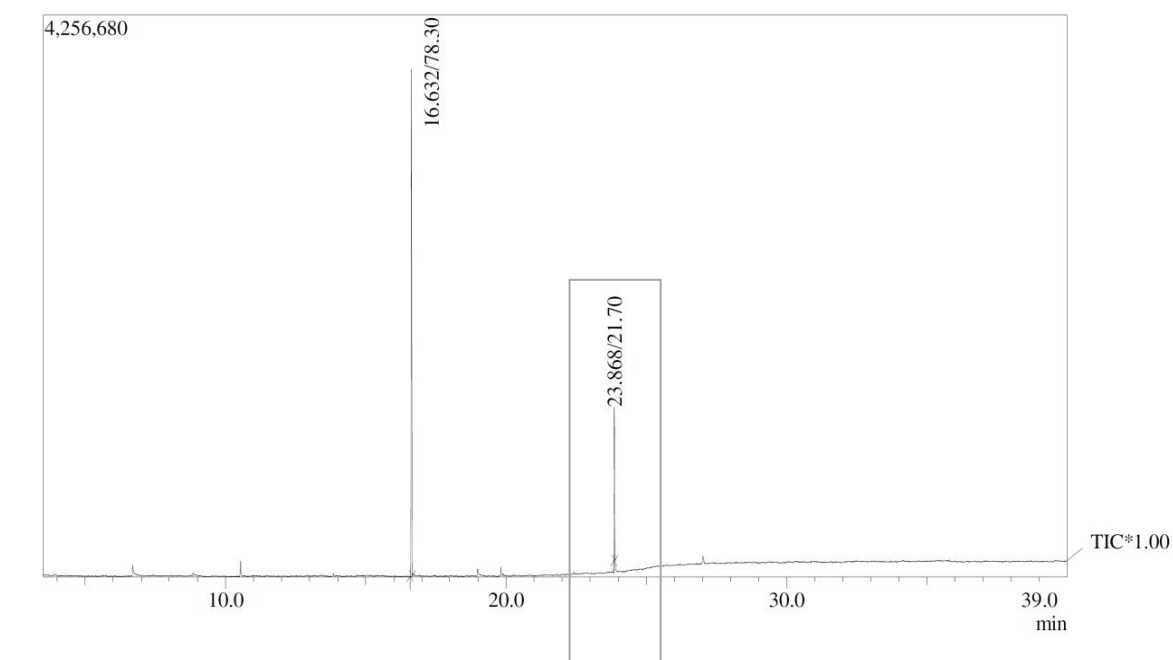


Figura 25. Espectro de CG/EM da β -enaminona **5k** (pico 1 de CG).

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:23.867(Scan#:2445)
MassPeaks:103
BasePeak:86.10(83849)

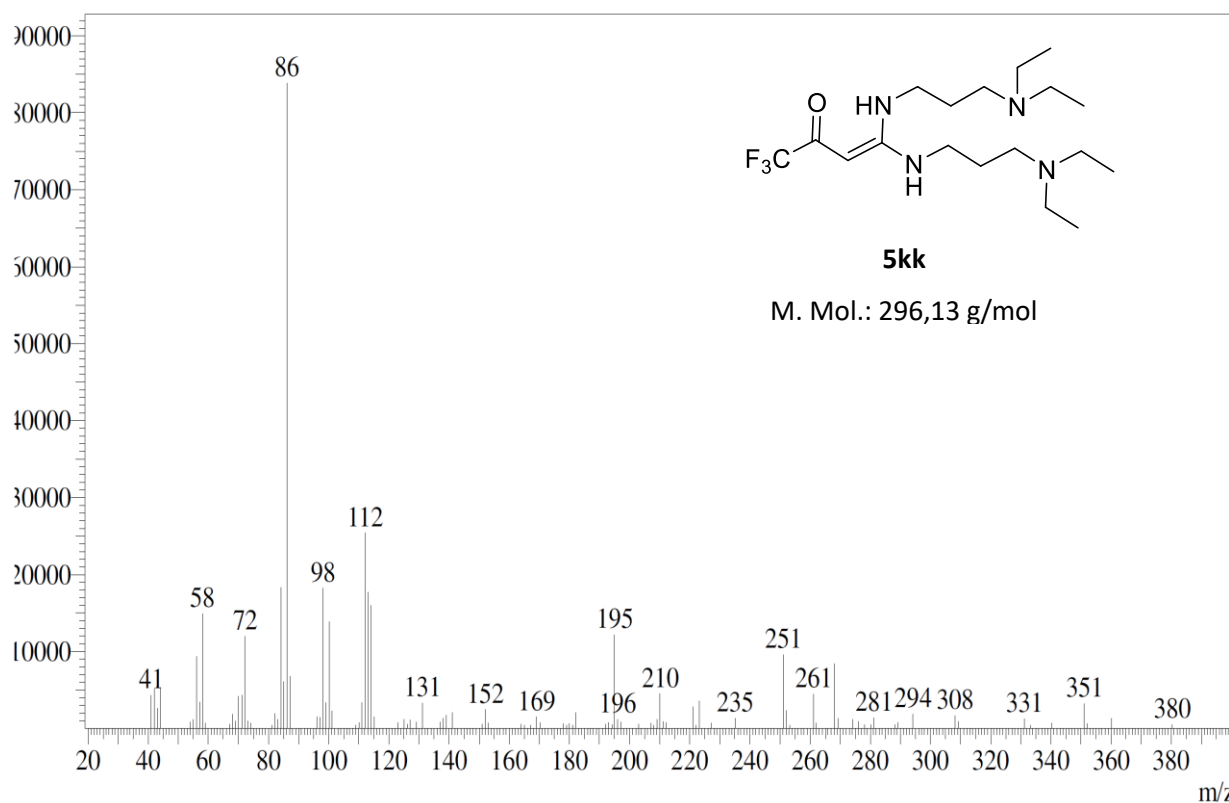
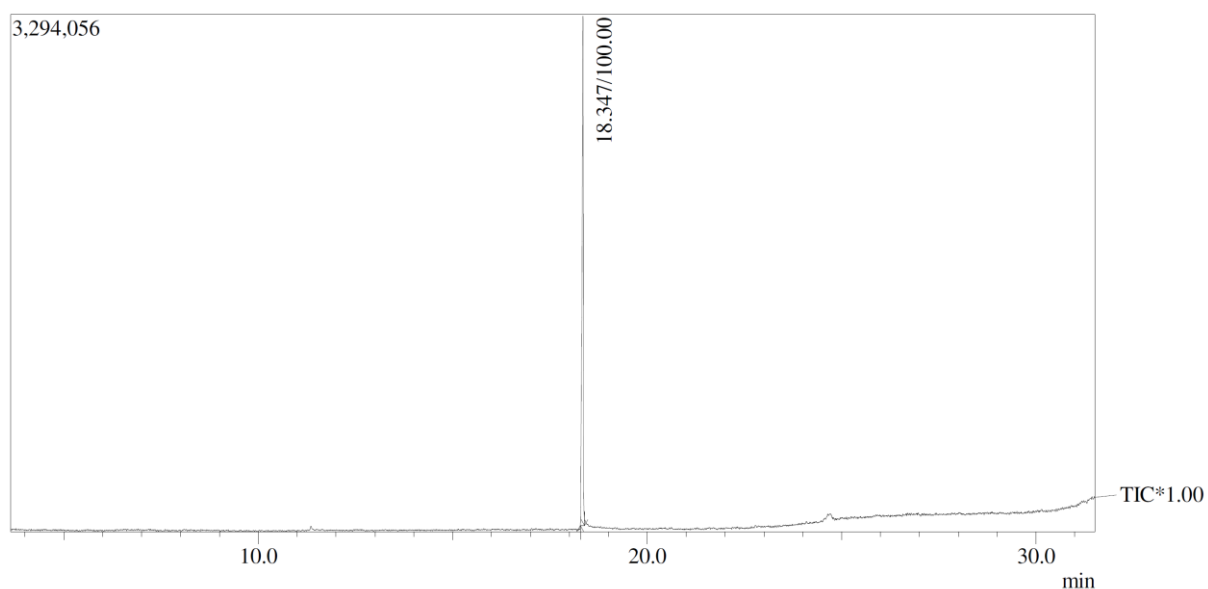


Figura 26. Espectro de CG/EM da β -enaminona **5kk** (pico 1 de CG).

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.350(Scan#:1783)
MassPeaks:36
BasePeak:100.10(194813)

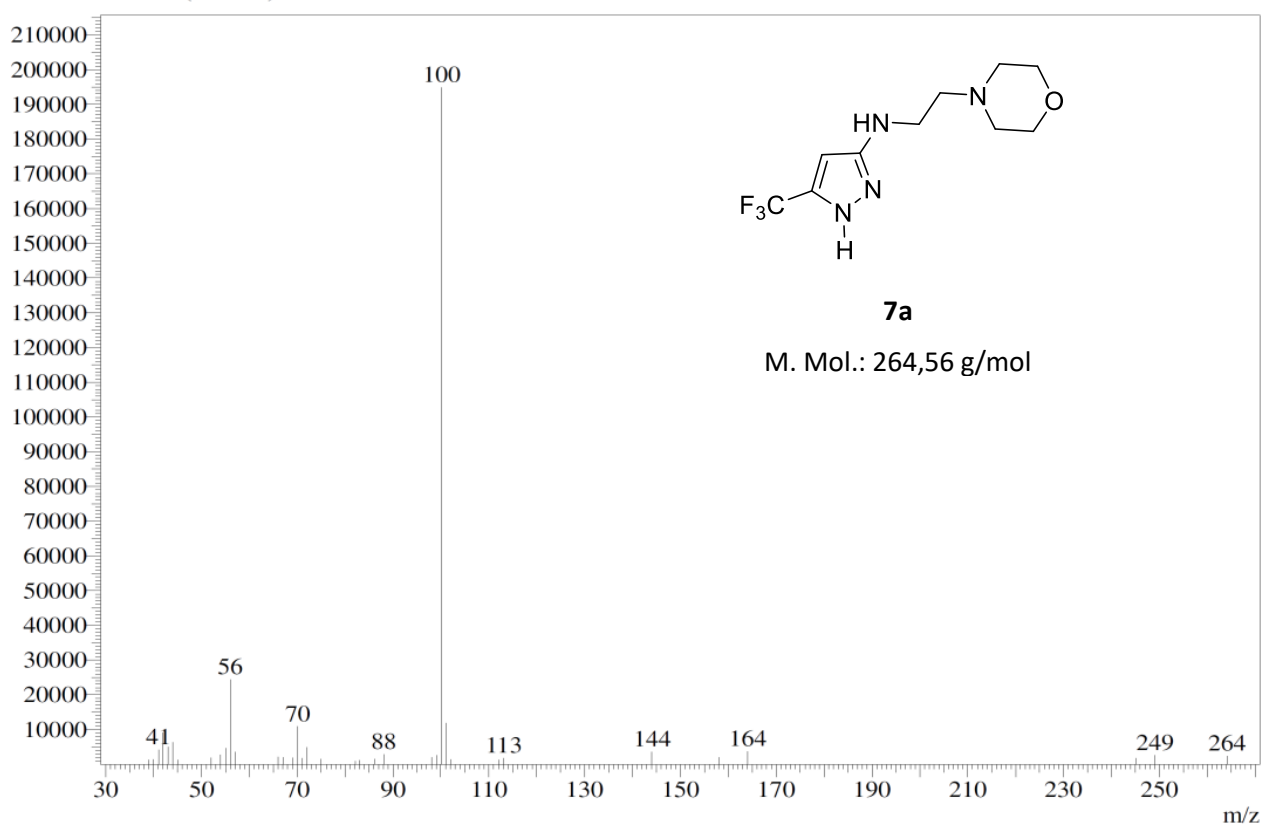
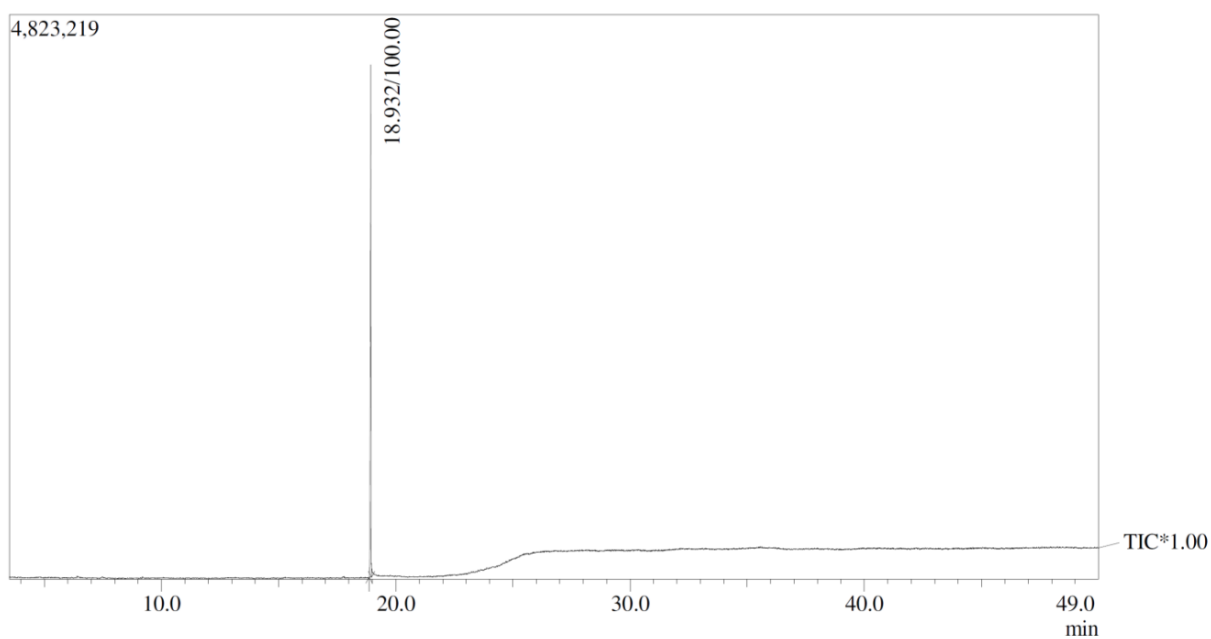


Figura 27. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7a.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.933(Scan#:1853)
MassPeaks:40
BasePeak:98.10(181957)

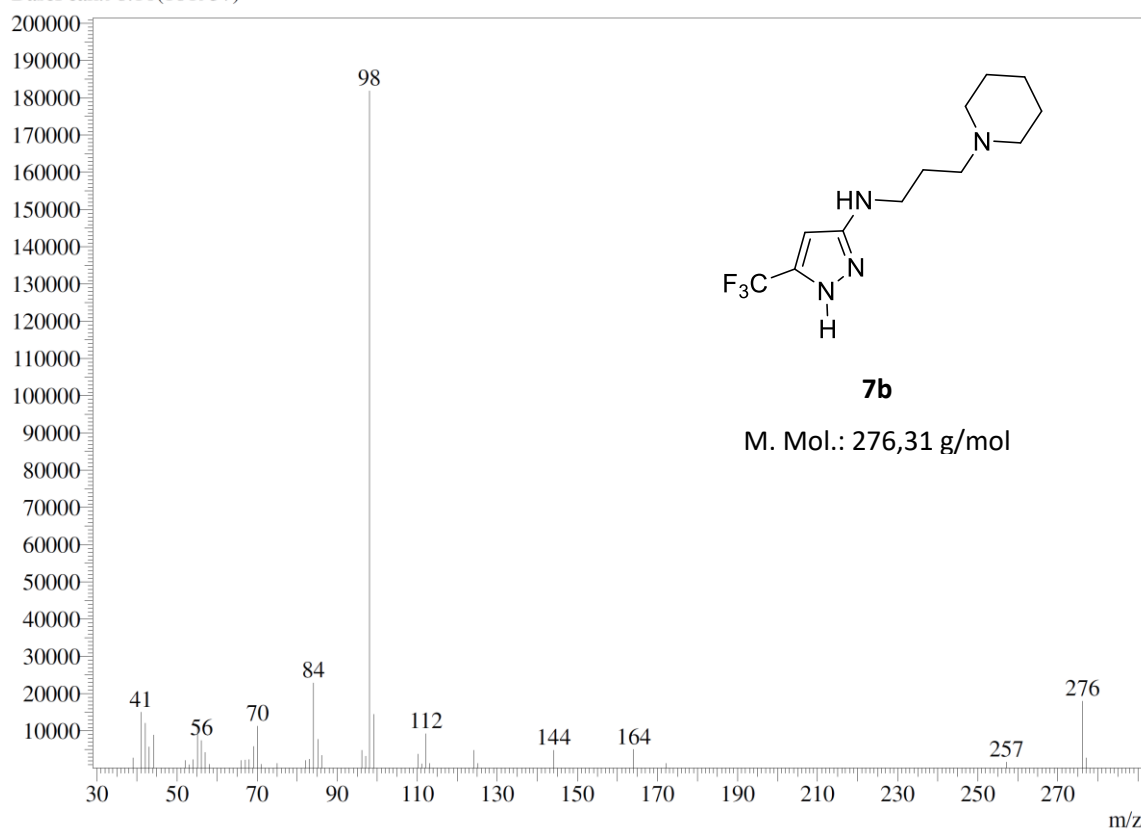
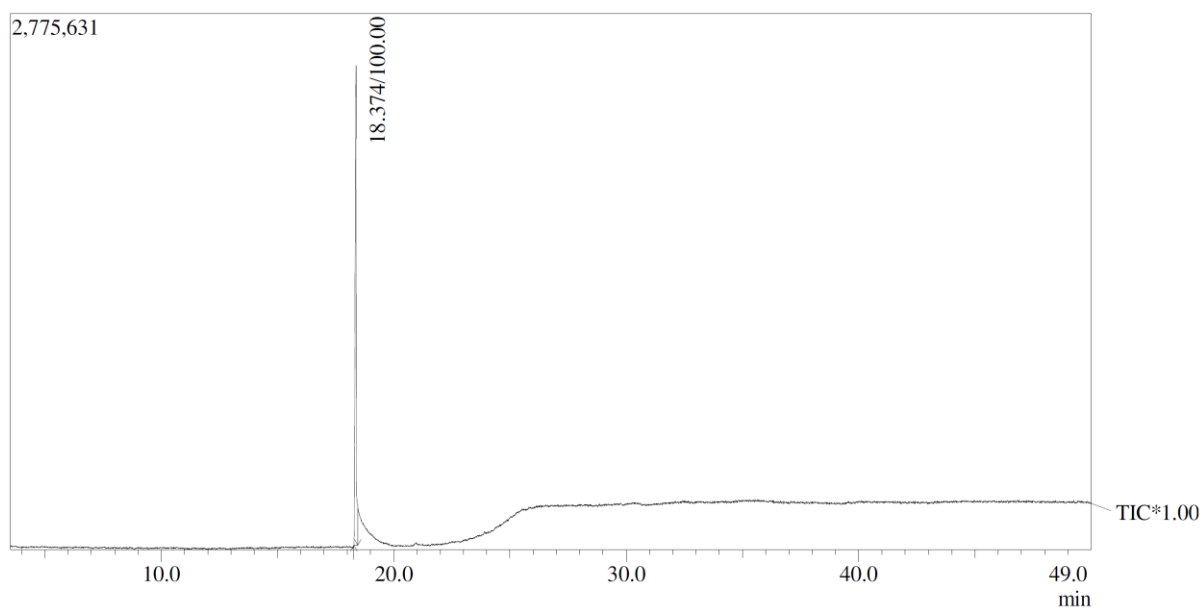


Figura 28. Espectro de CG/EM da aminopirazol **7b**.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.375(Scan#:1786)
MassPeaks:68
BasePeak:92.05(190848)

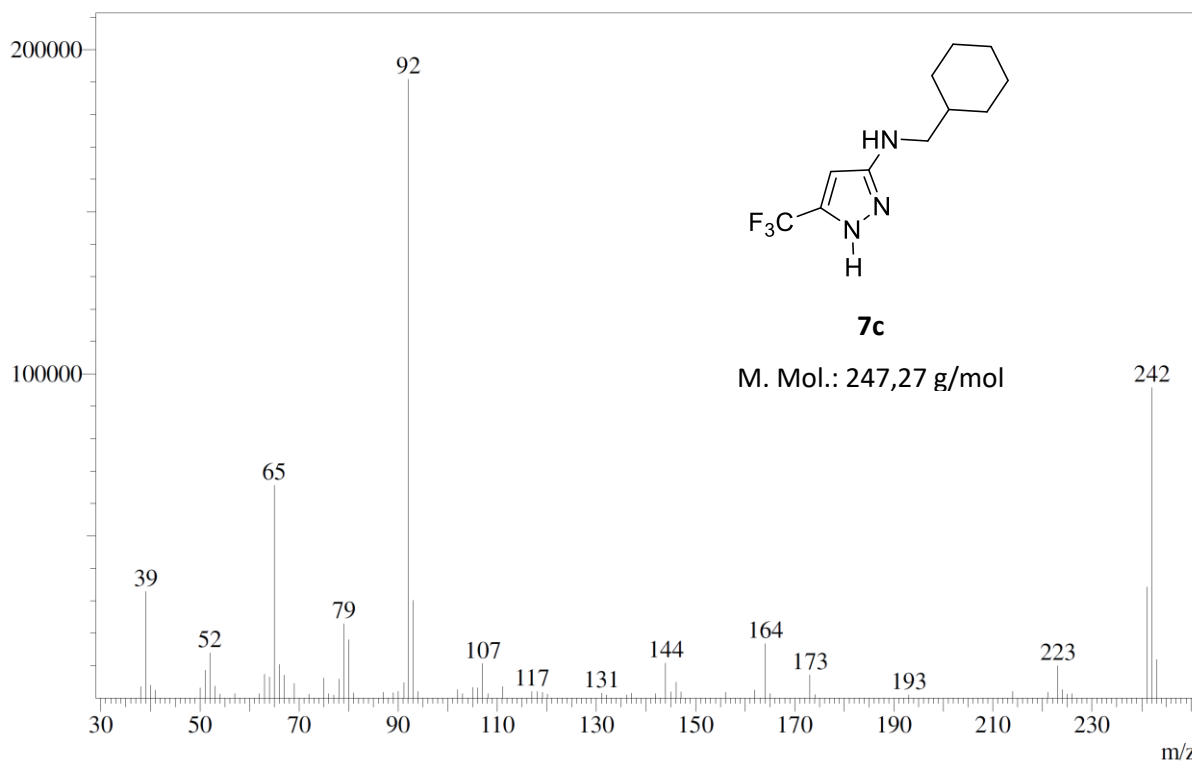
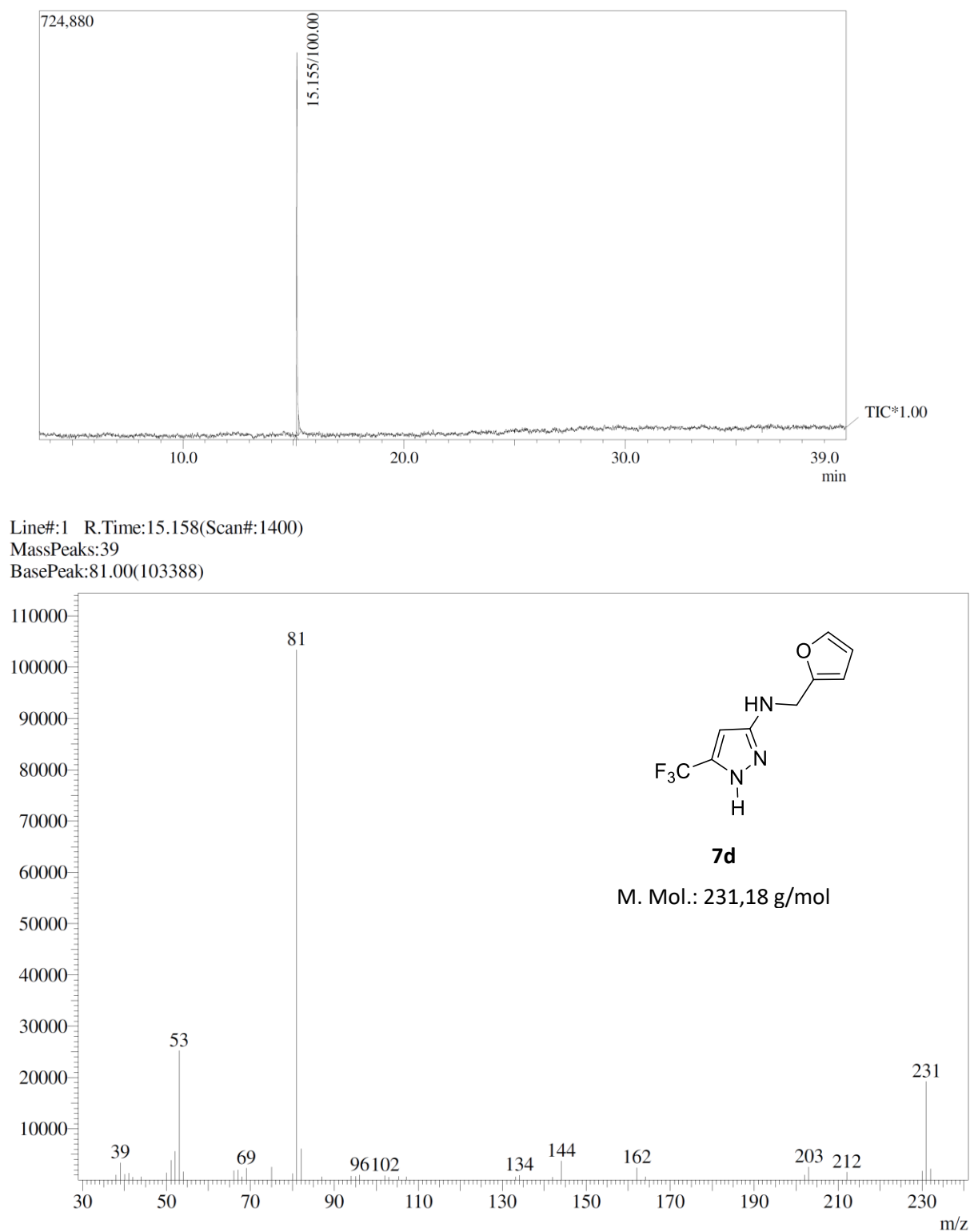
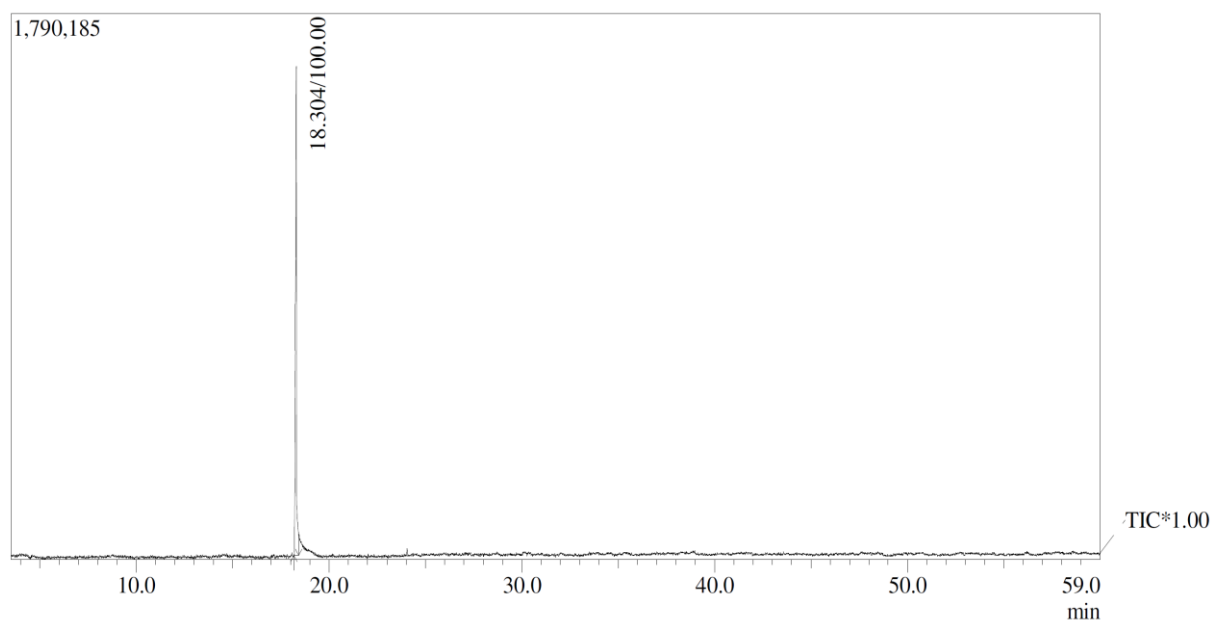


Figura 29. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7c.

Anexo I: Espectrometria de Massa**Figura 30.** Espectro de CG/EM da aminopirazol **7d**.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.300(Scan#:1777)
MassPeaks:72
BasePeak:92.05(144171)

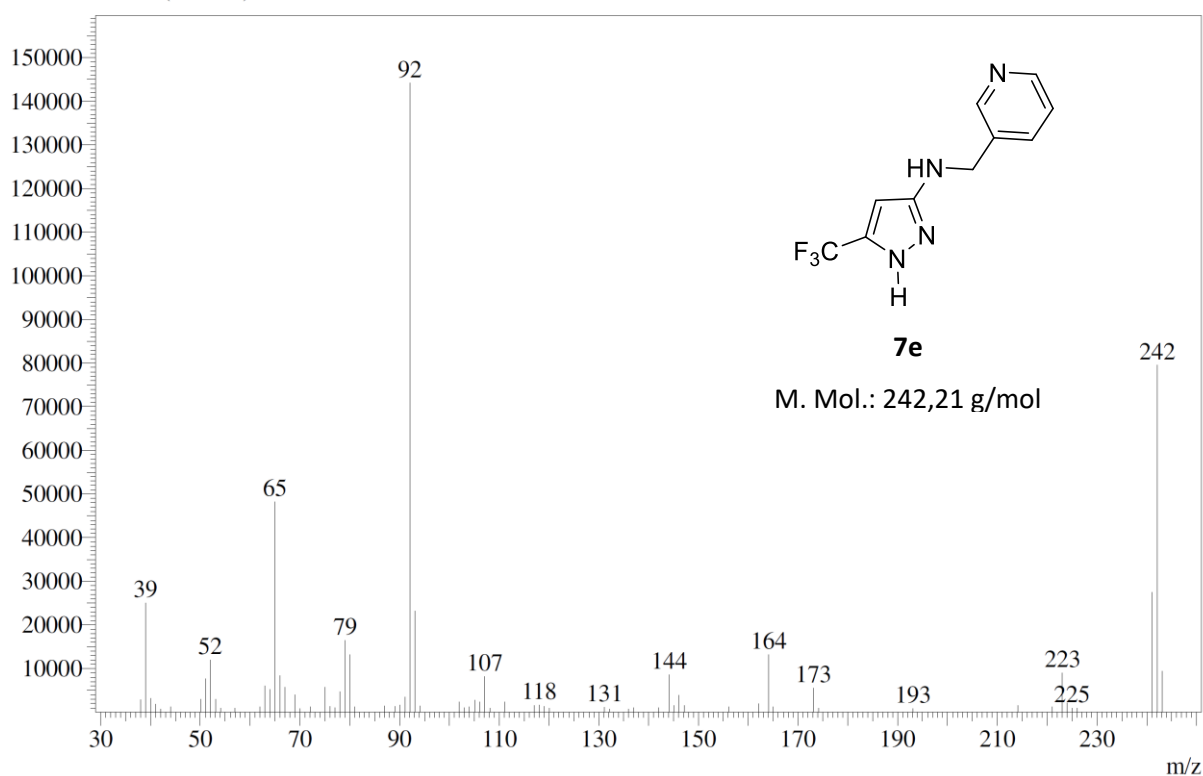
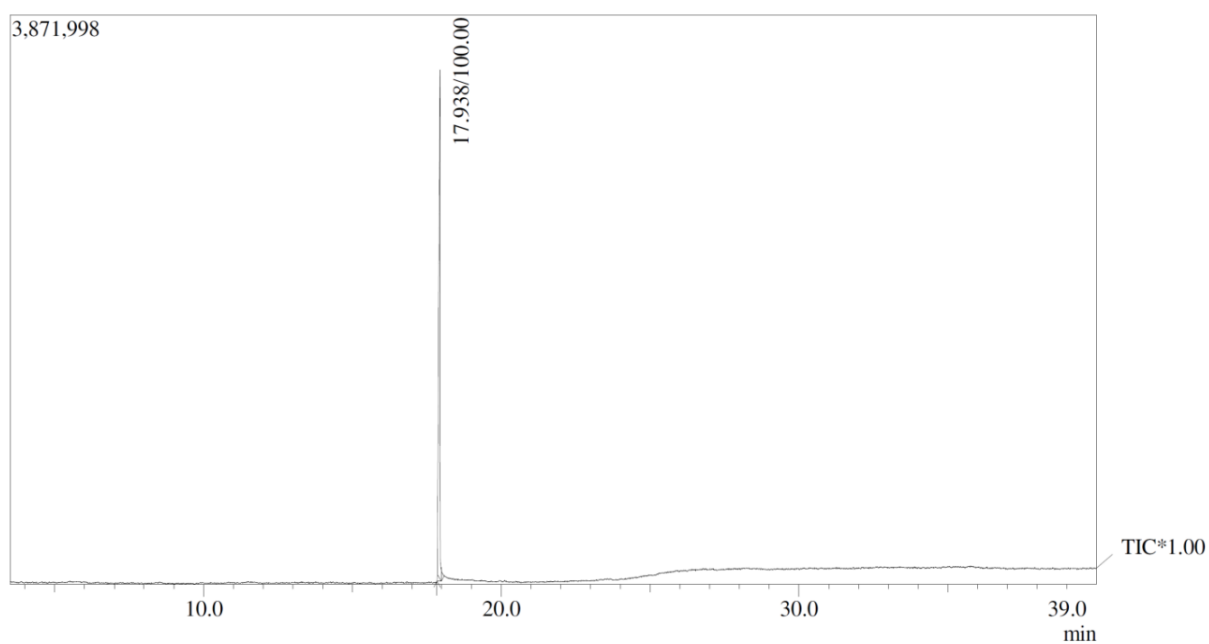


Figura 31. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7e.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:17.942(Scan#:1734)
MassPeaks:88
BasePeak:242.05(258612)

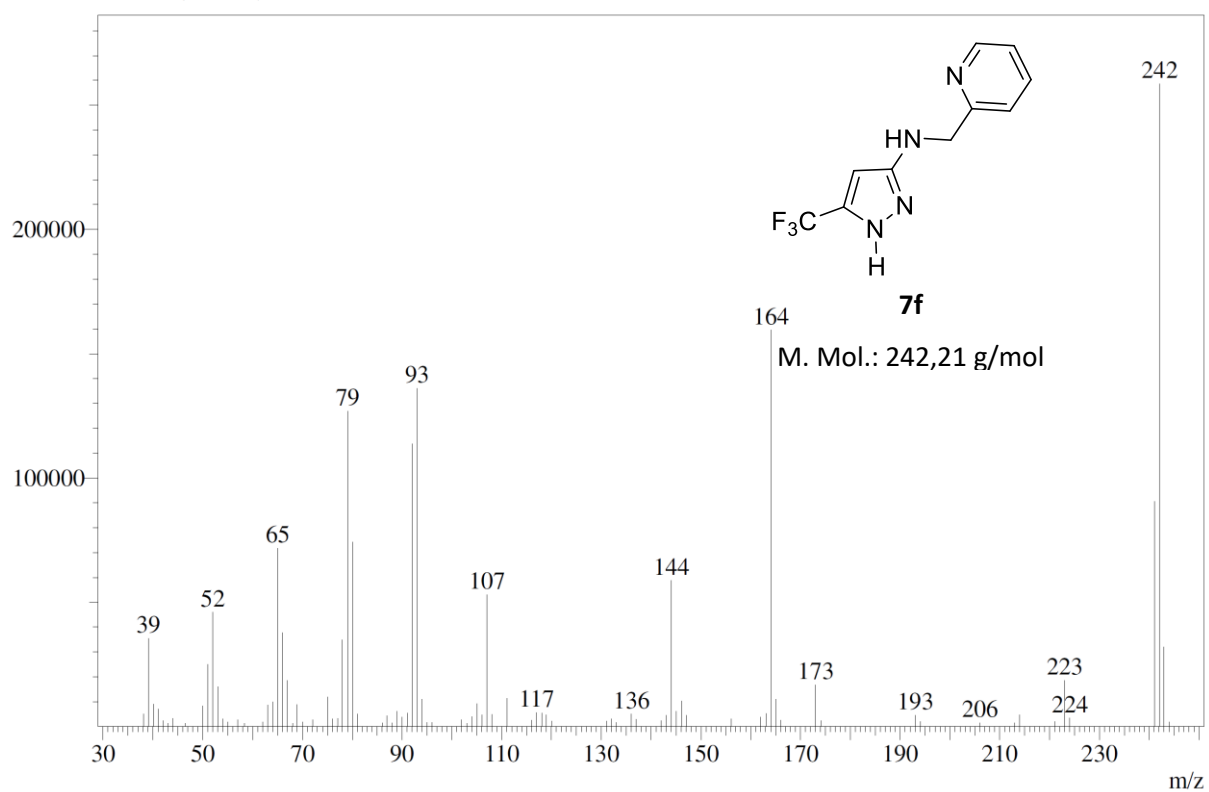
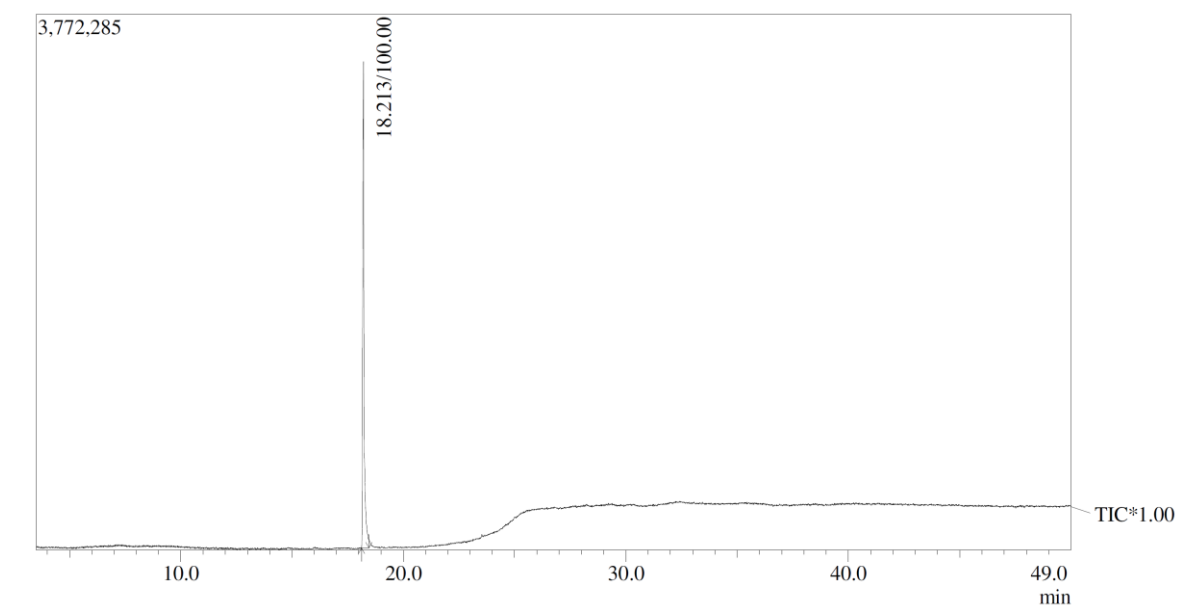


Figura 32. Espectro de CG/EM da aminopirazol **7f**.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.217(Scan#:1767)
MassPeaks:89
BasePeak:228.05(68519)

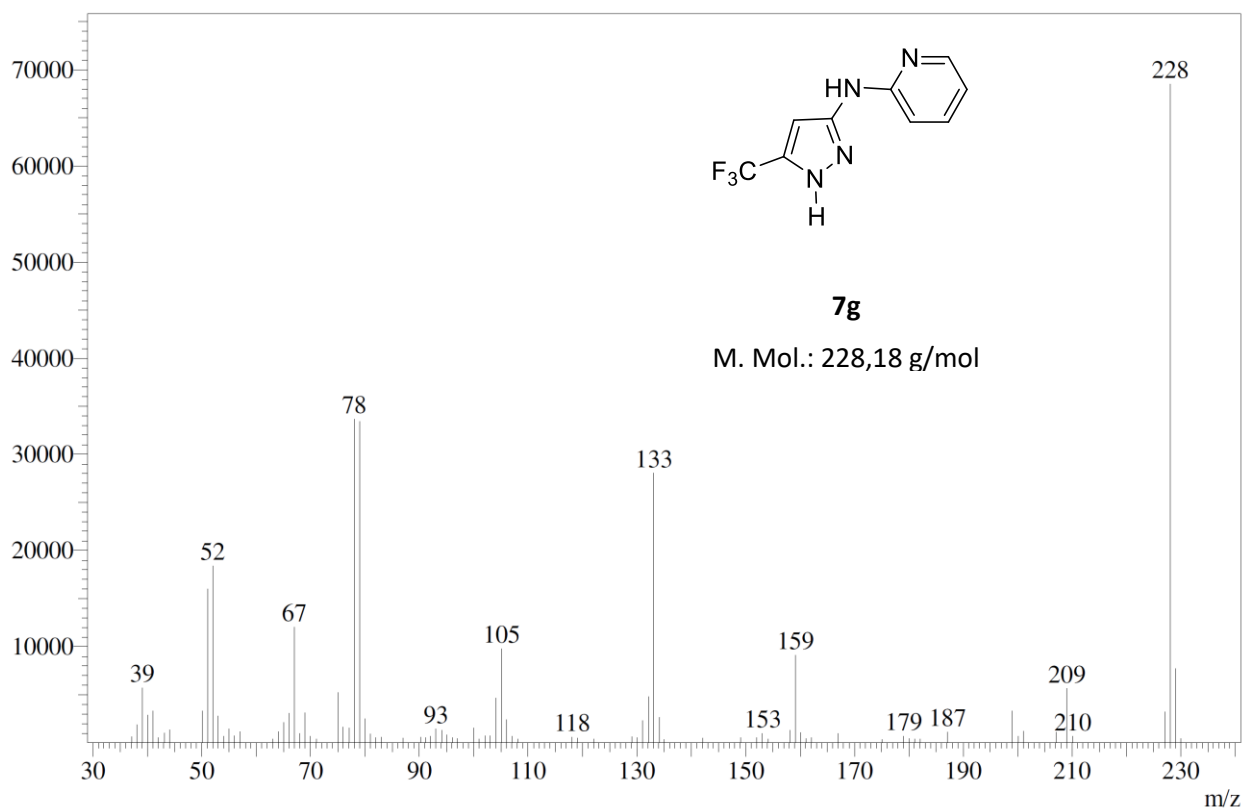
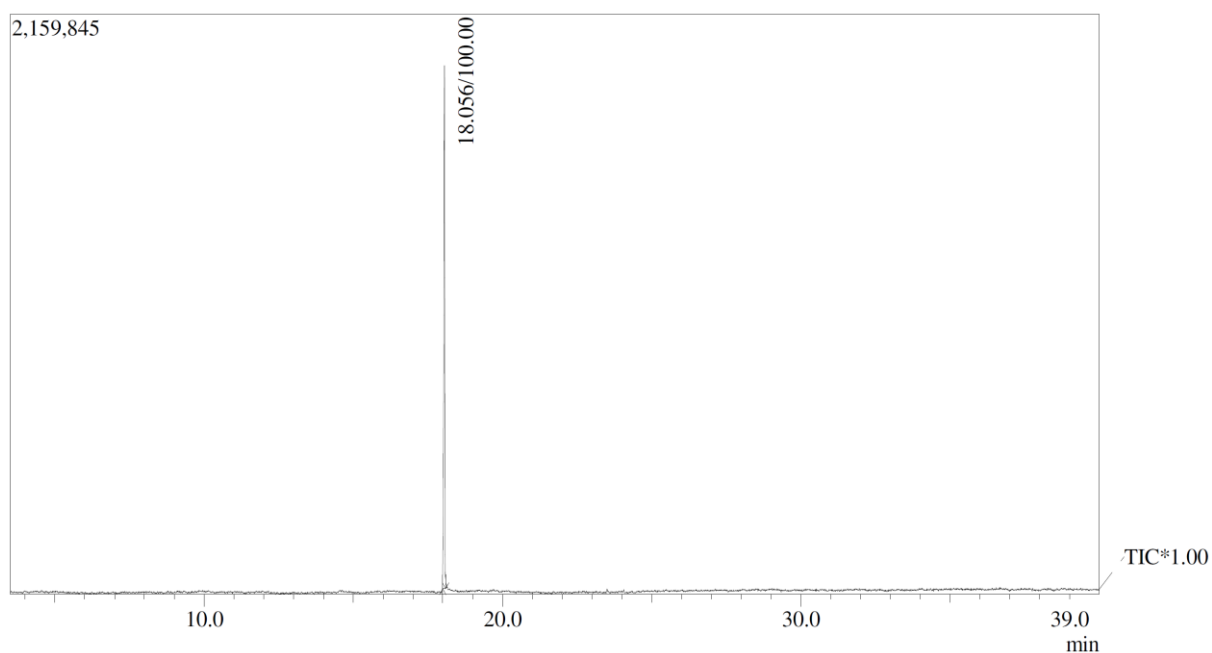


Figura 33. Espectro de CG/EM da aminopirazol 7g.

Anexo I: Espectrometria de Massa

Line#:1 R.Time:18.058(Scan#:1748)
MassPeaks:31
BasePeak:98.10(114902)

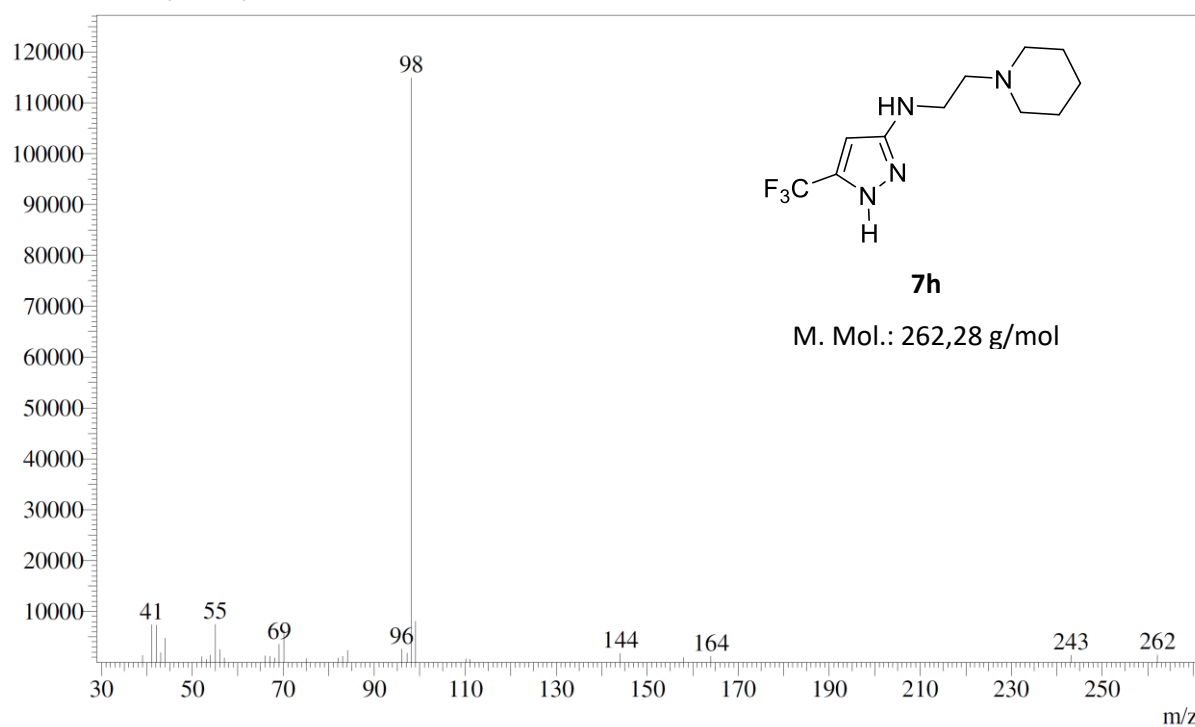


Figura 34. Espectro de CG/EM da aminopirazol **7h**.

ANEXO II – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C

Anexo II: Espectroscopia de RMN

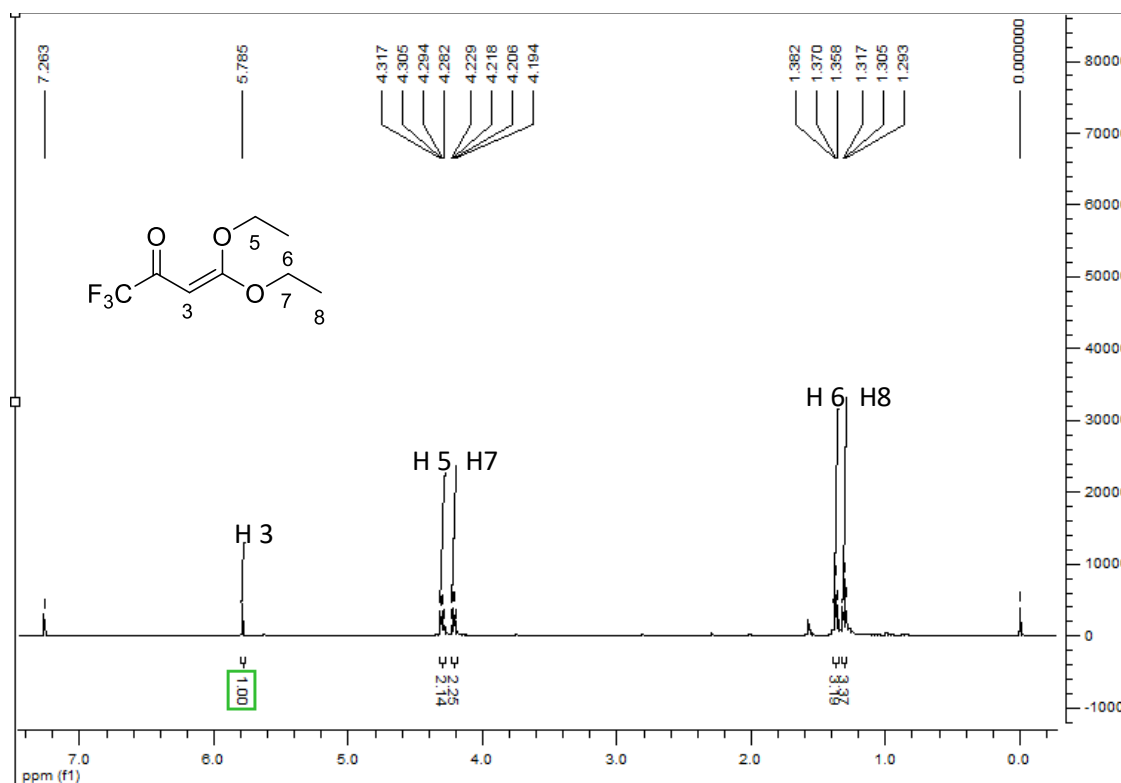


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona **3** (600 MHz em CDCl₃)

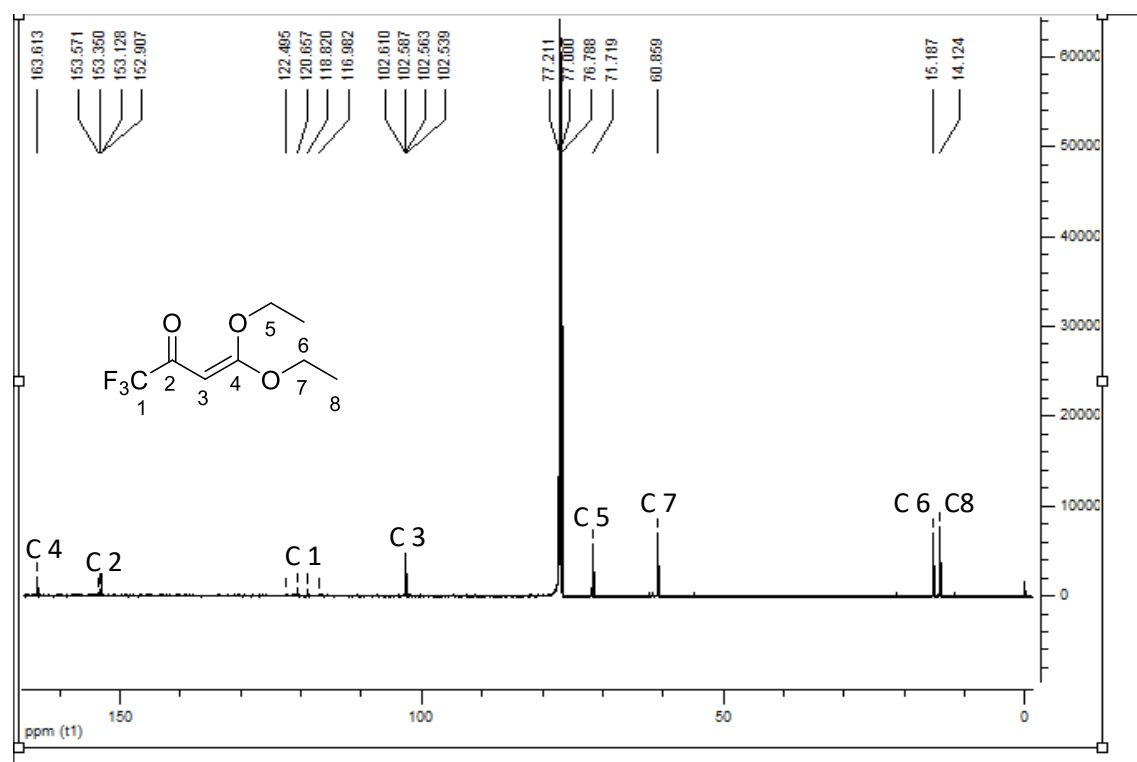


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona **3** (150 MHz em CDCl₃).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

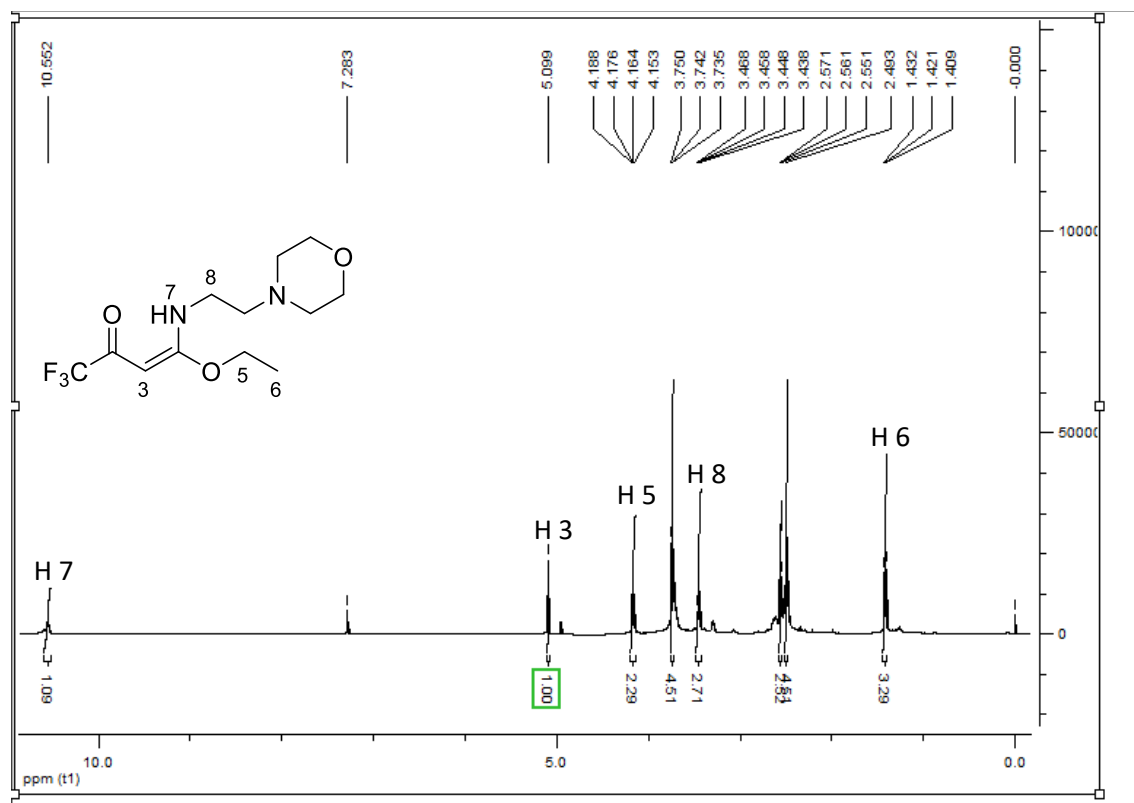


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5a** (600 MHz em CDCl_3).

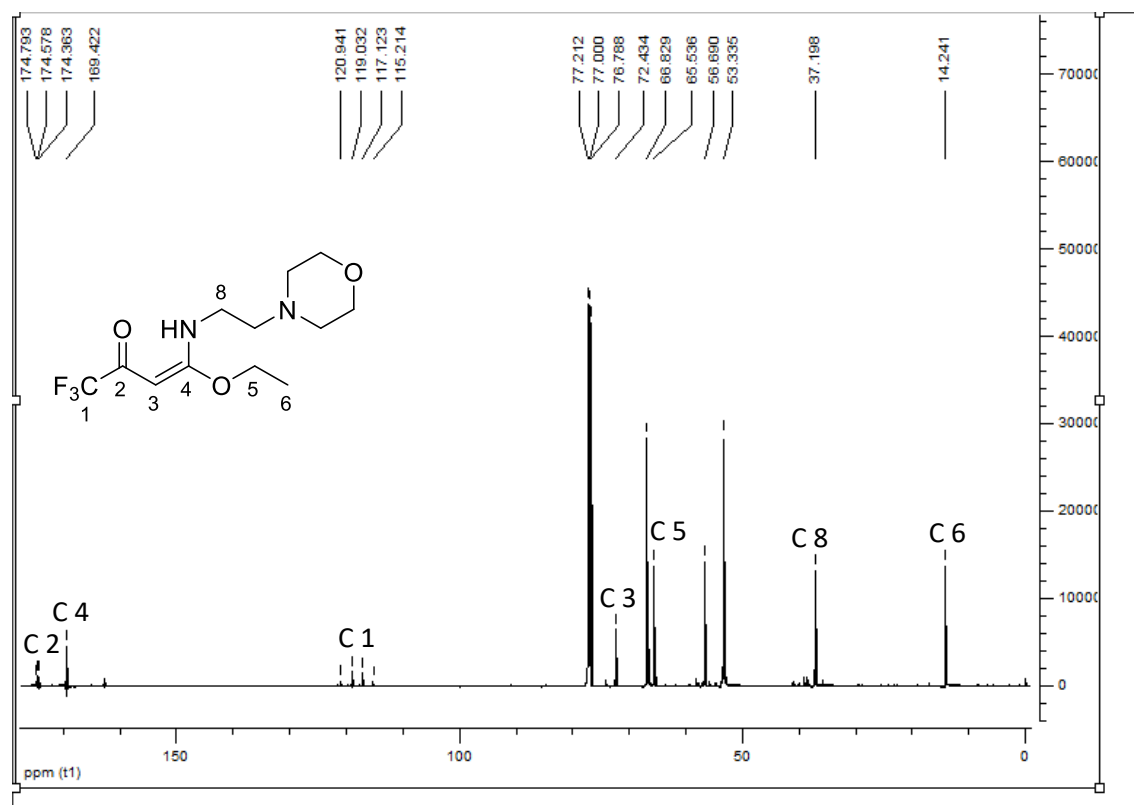


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5a** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

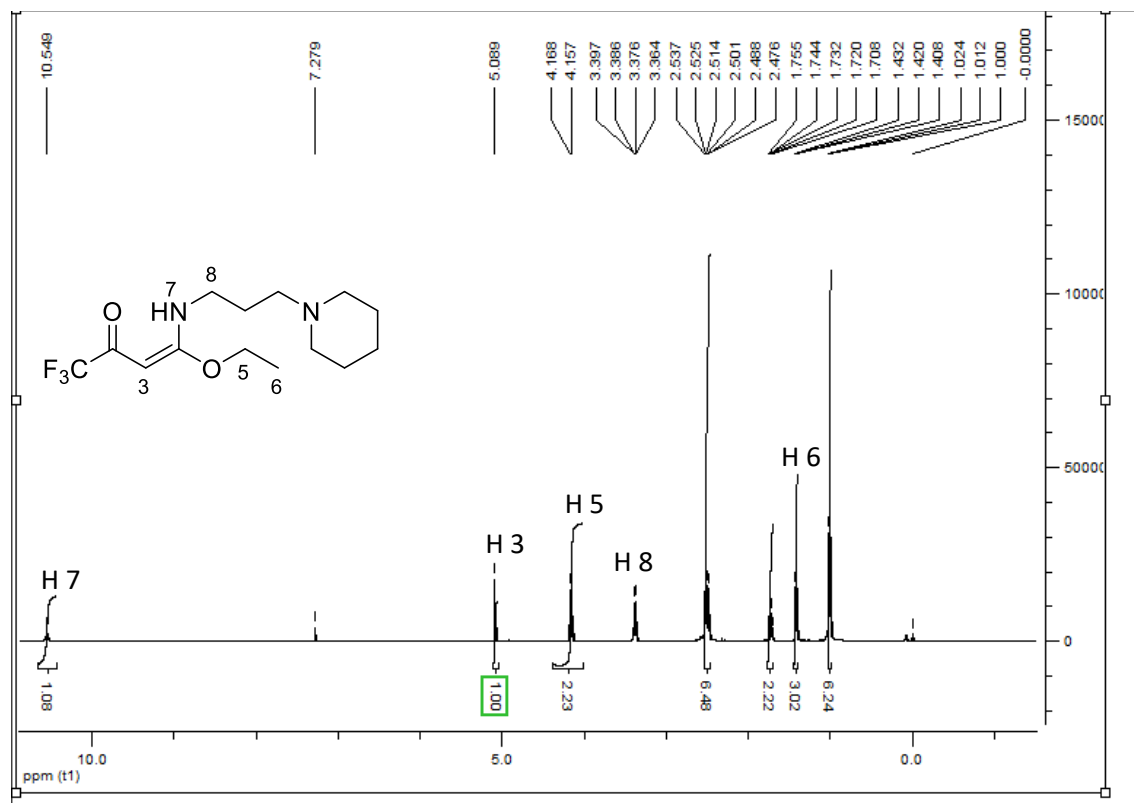


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5b** (600 MHz em CDCl_3).

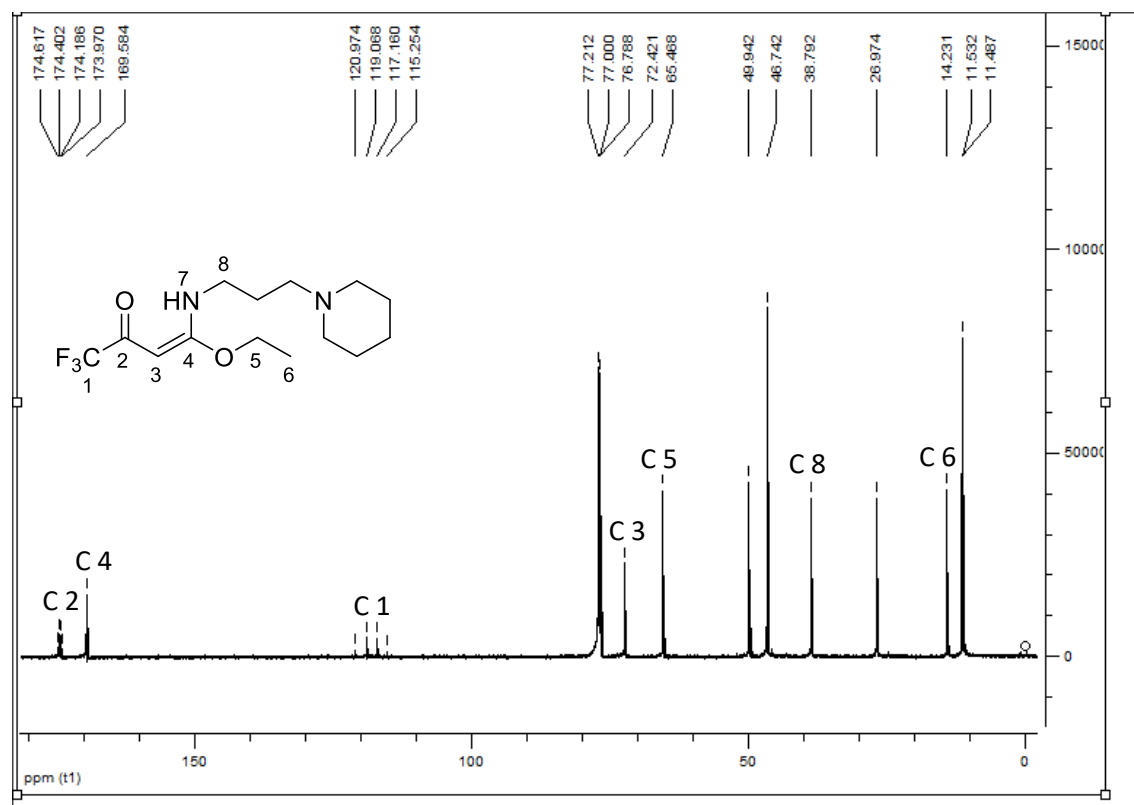


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5b** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

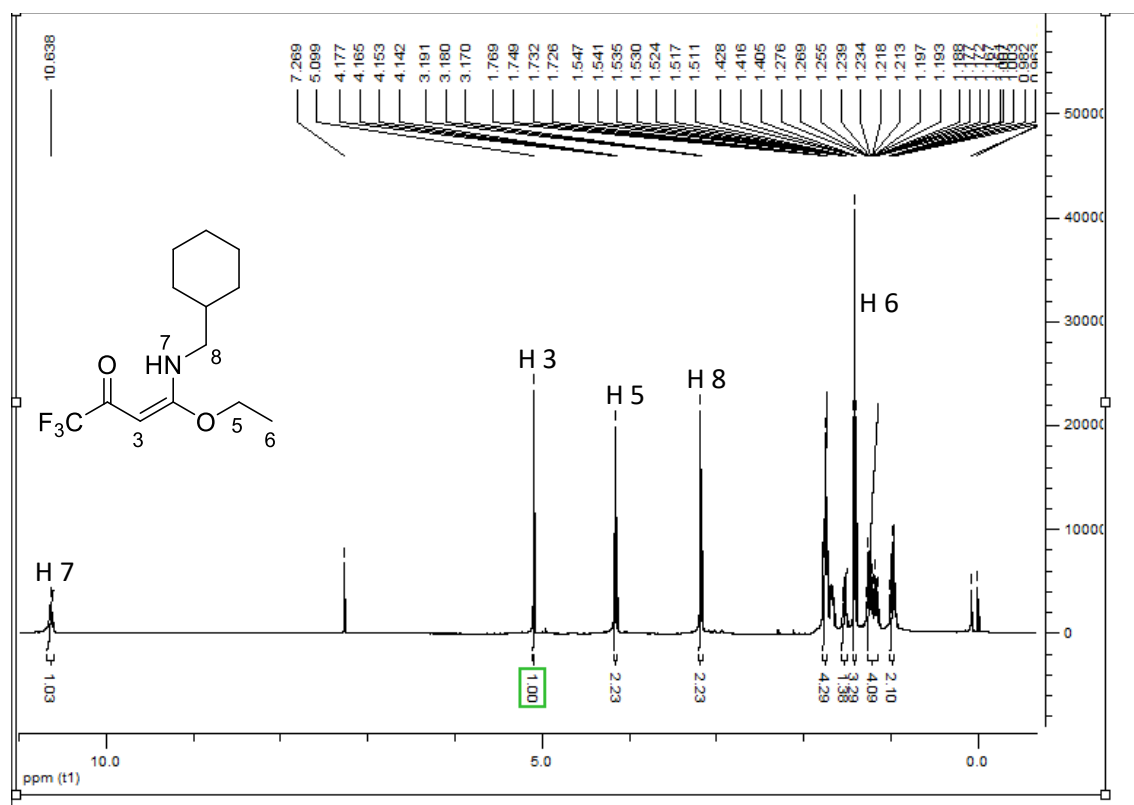


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5c** (600 MHz em CDCl_3).

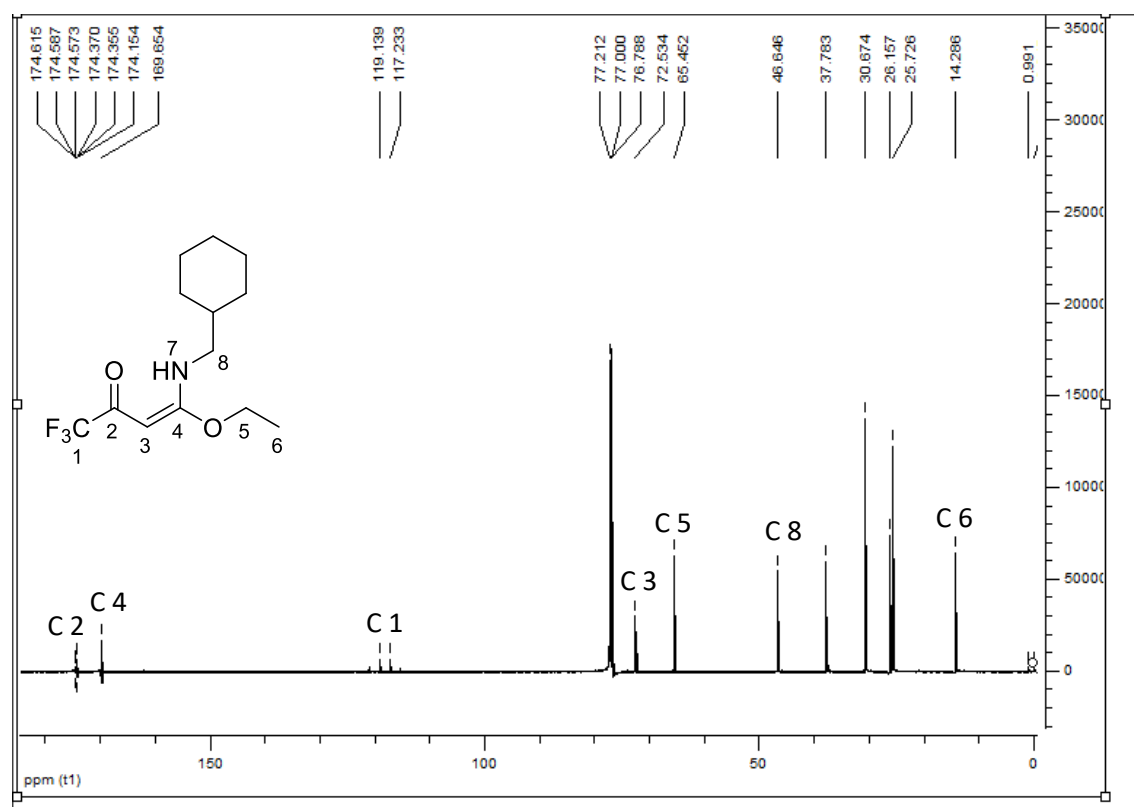


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5c** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

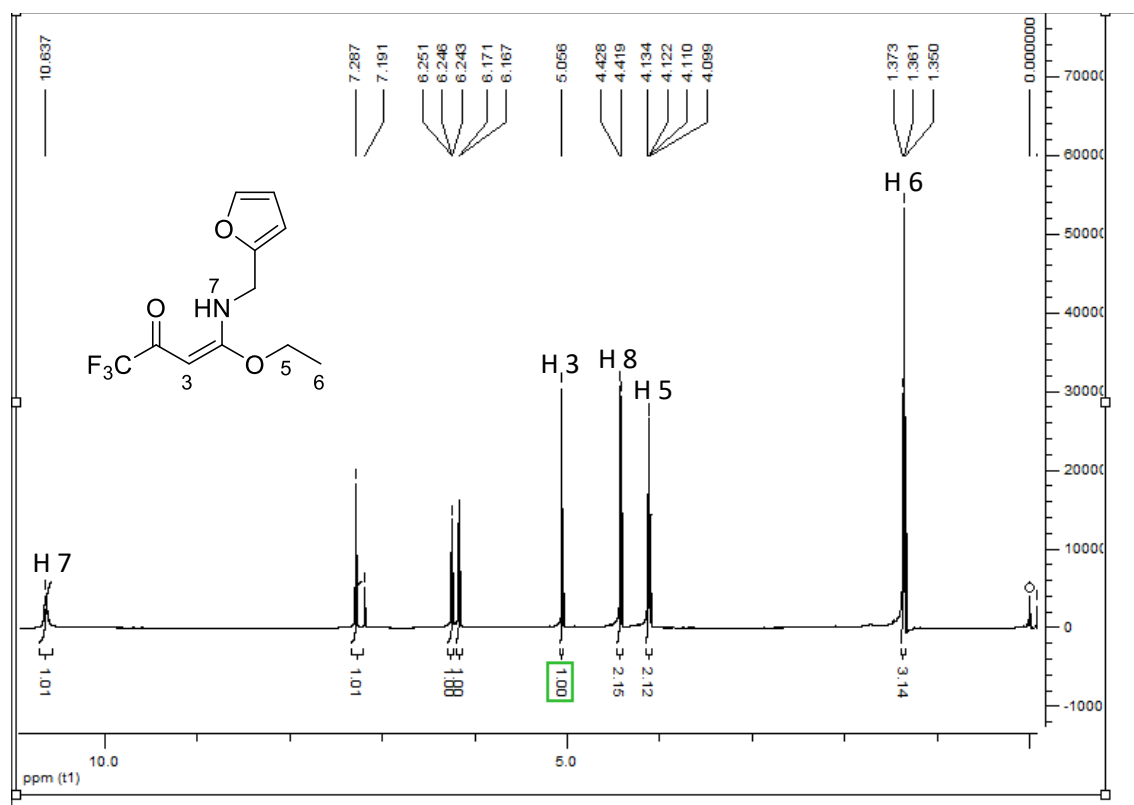


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5d** (600 MHz em CDCl_3).

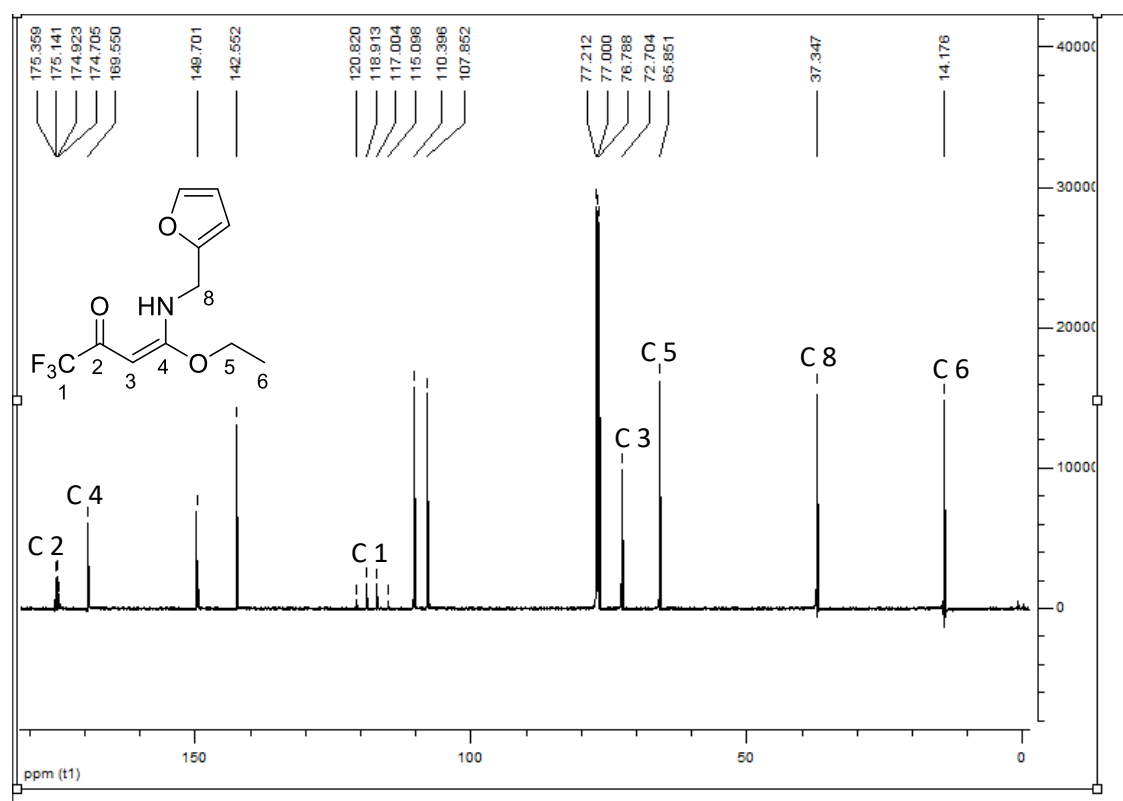


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5d** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

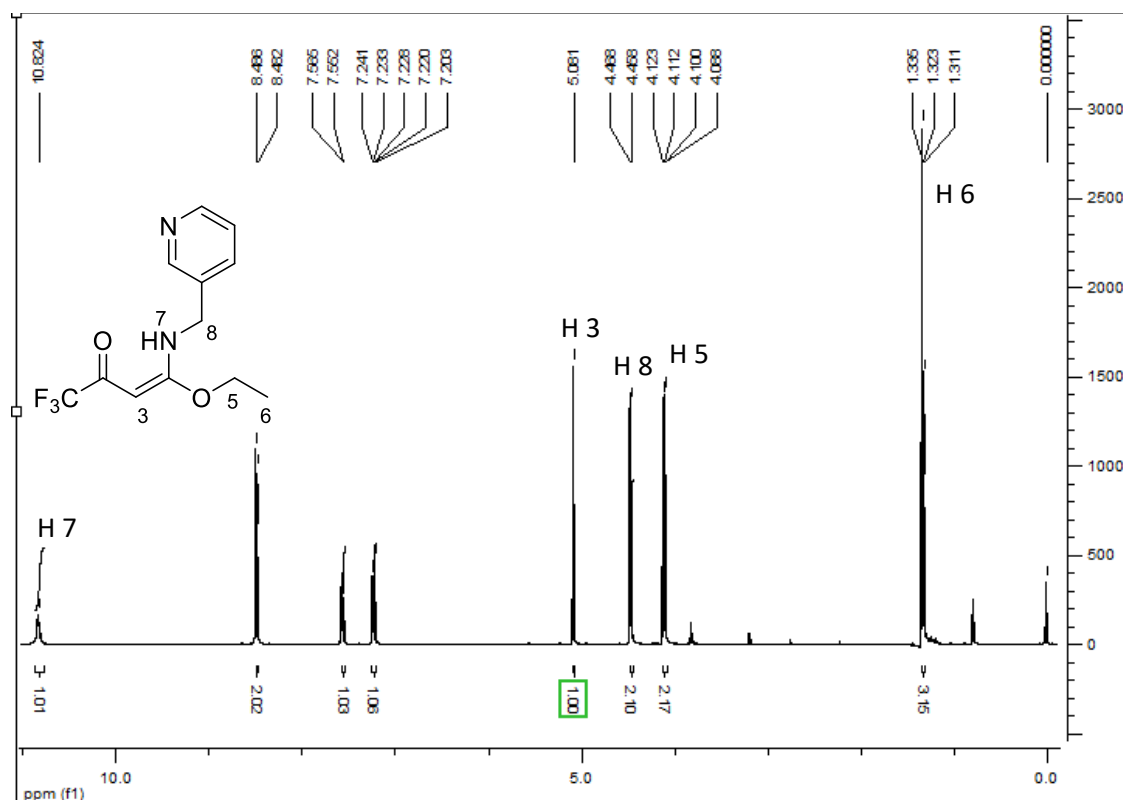


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5e** (600 MHz em CDCl_3).

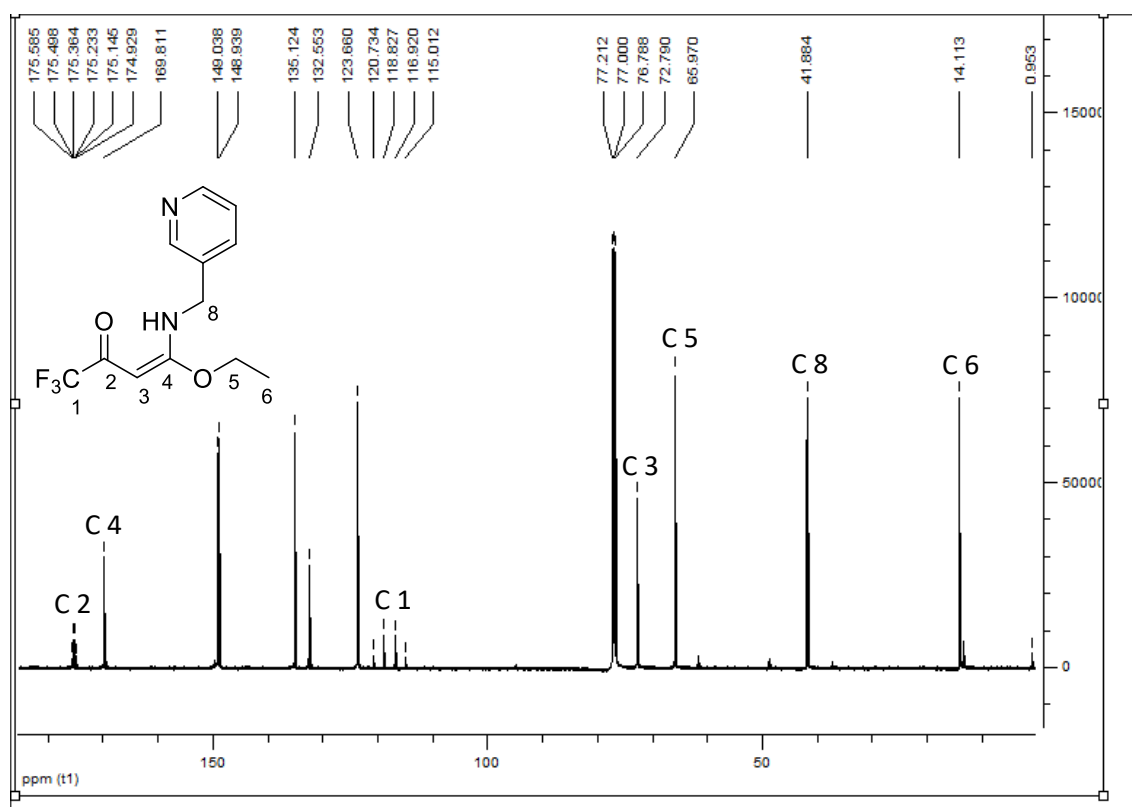


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5e** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

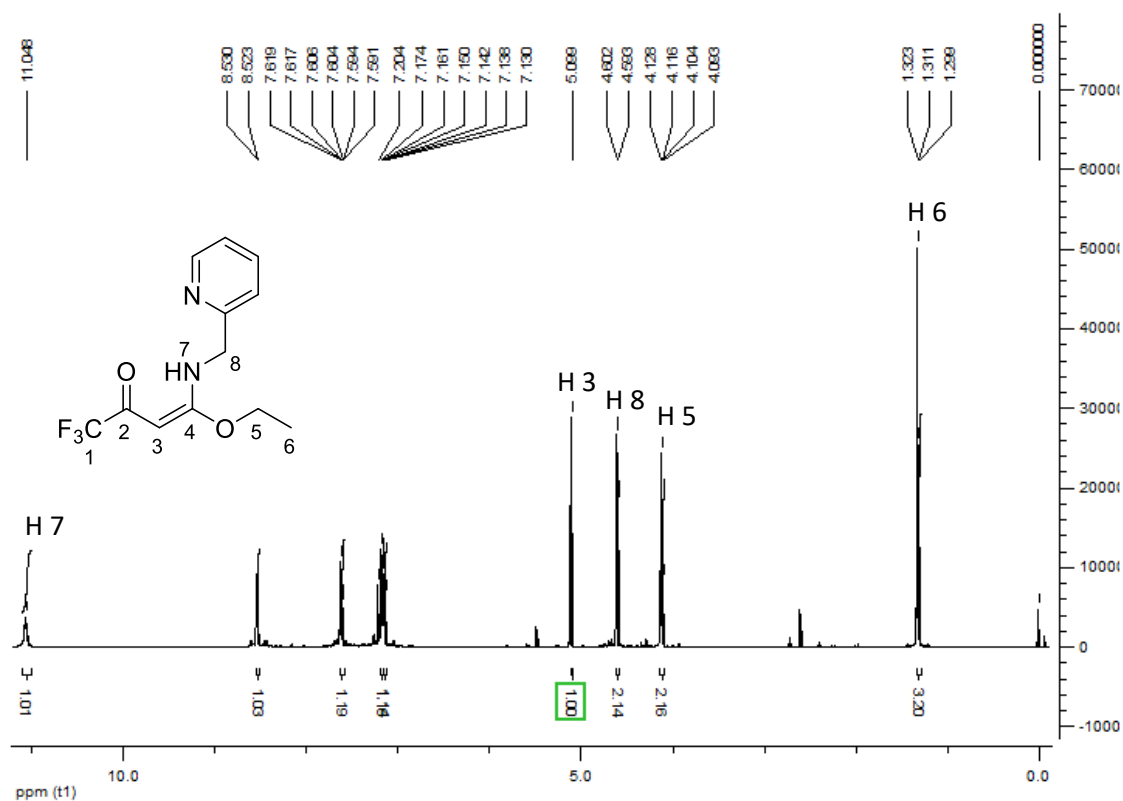


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5f** (600 MHz em CDCl_3).

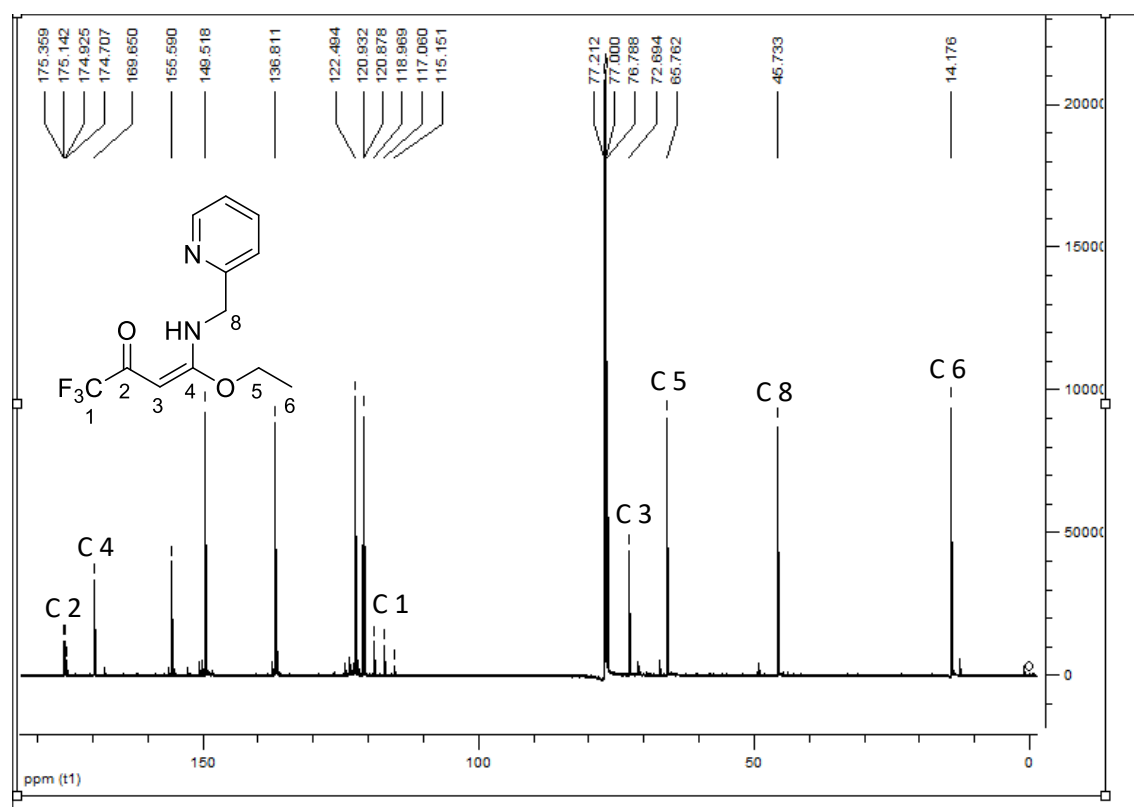


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5f** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

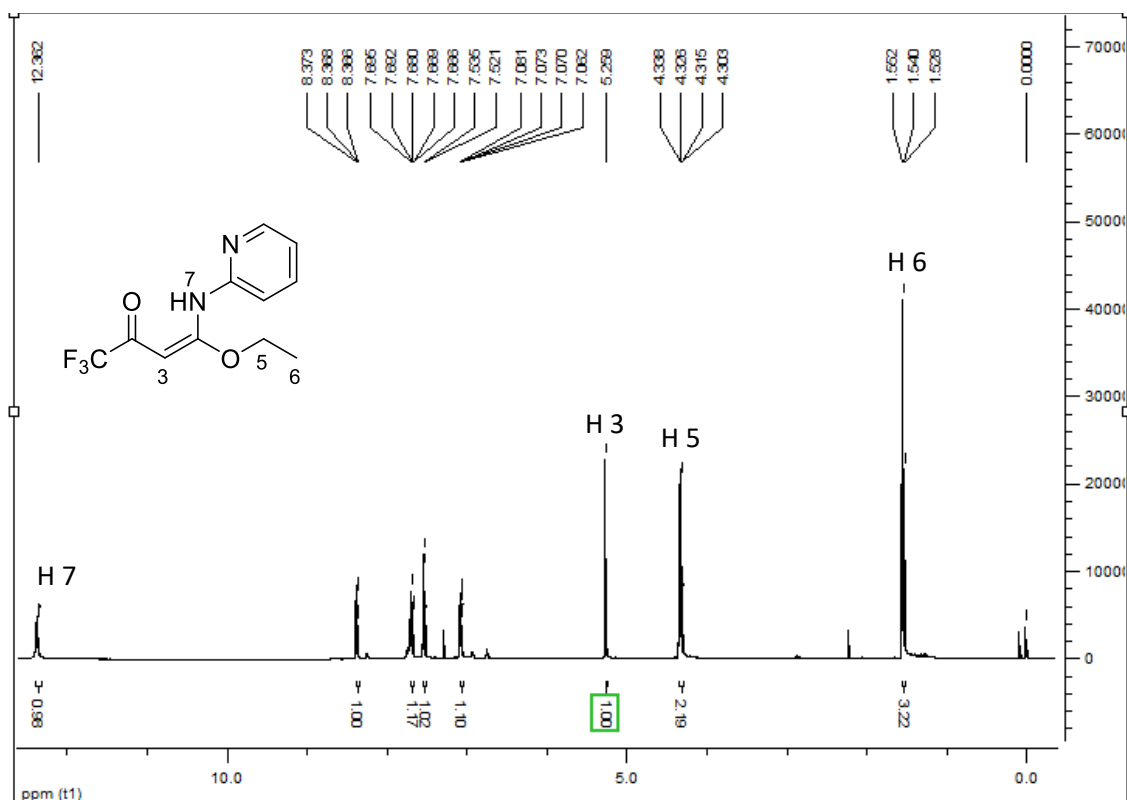


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5g** (600 MHz em CDCl_3).

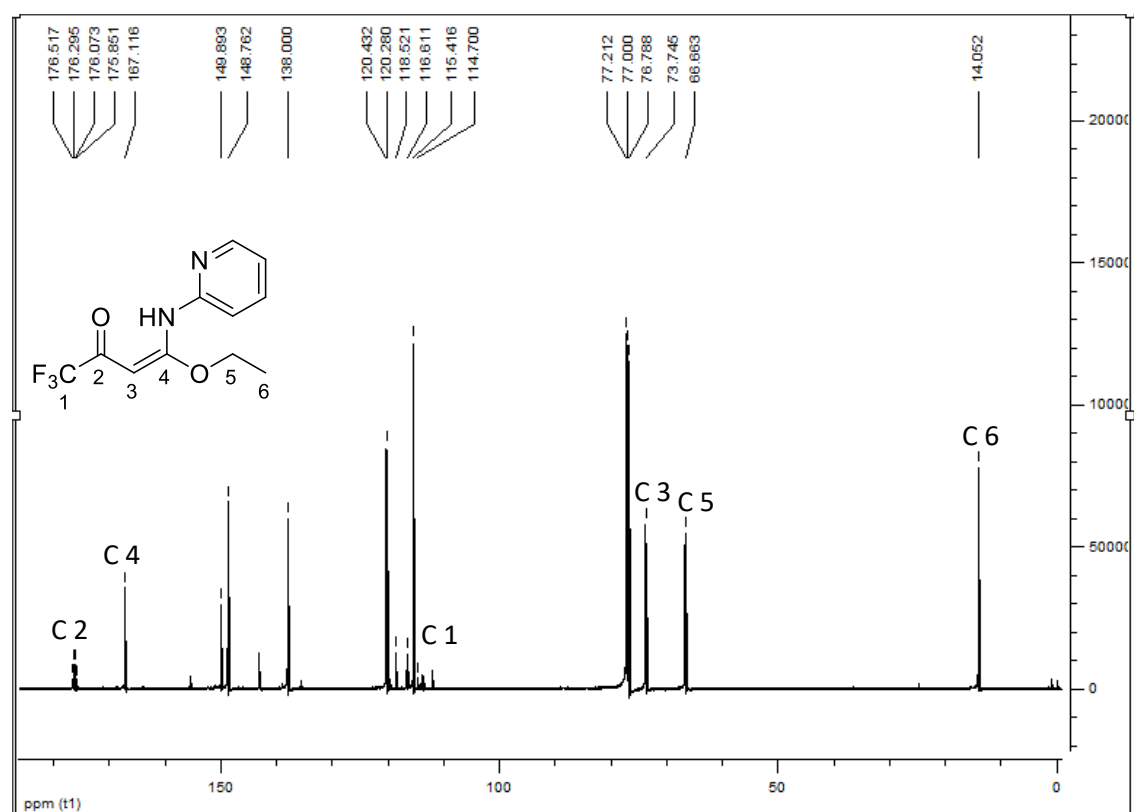


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5g** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

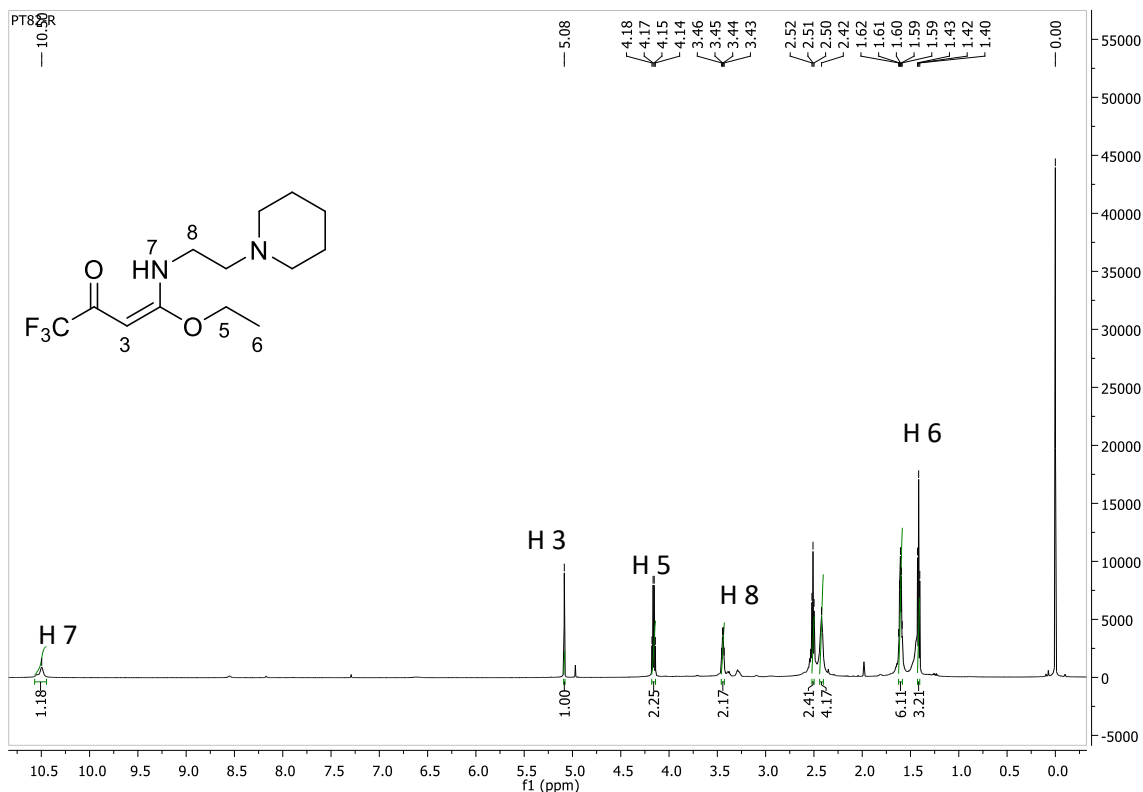


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5h** (600 MHz em CDCl_3).

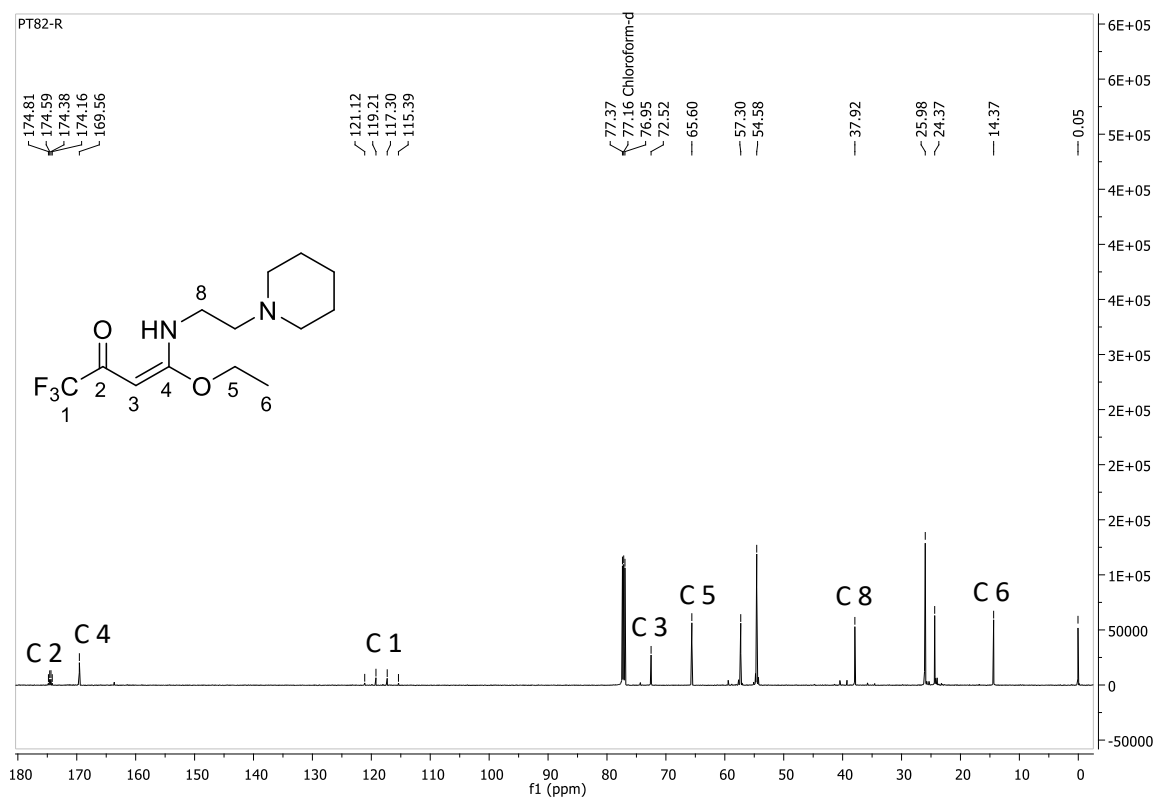


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5h** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

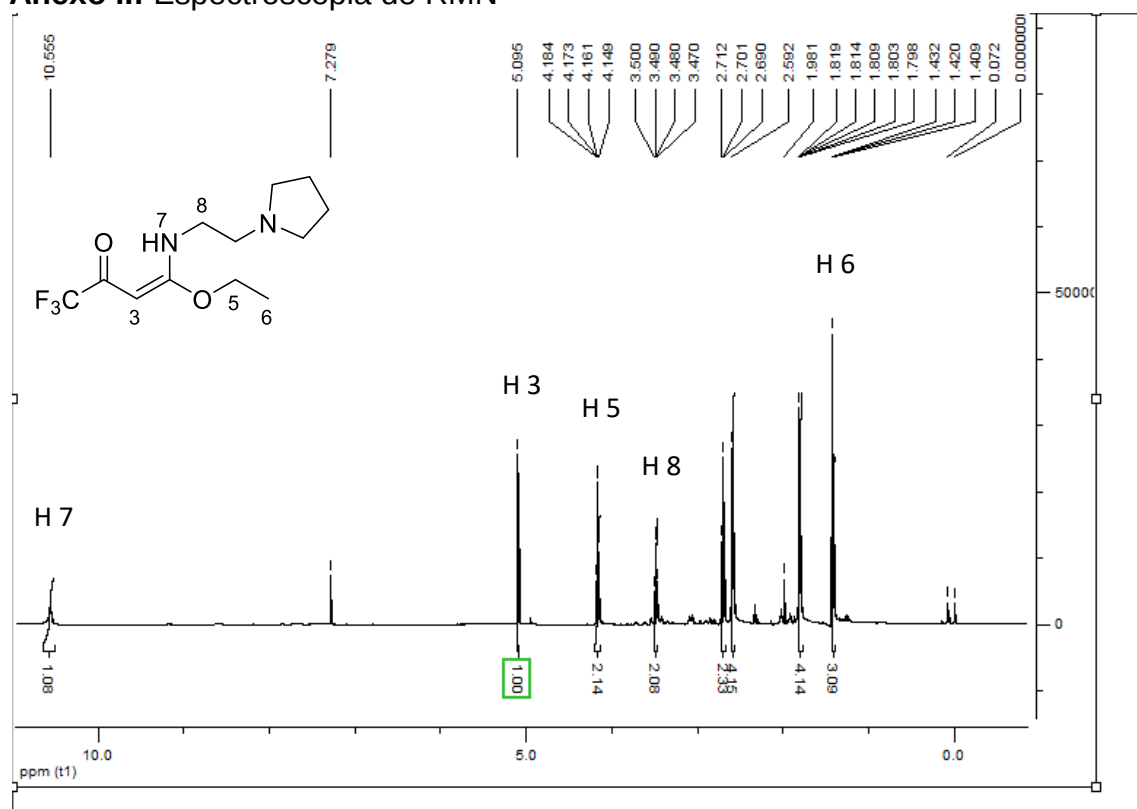


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5i** (600 MHz em CDCl_3).

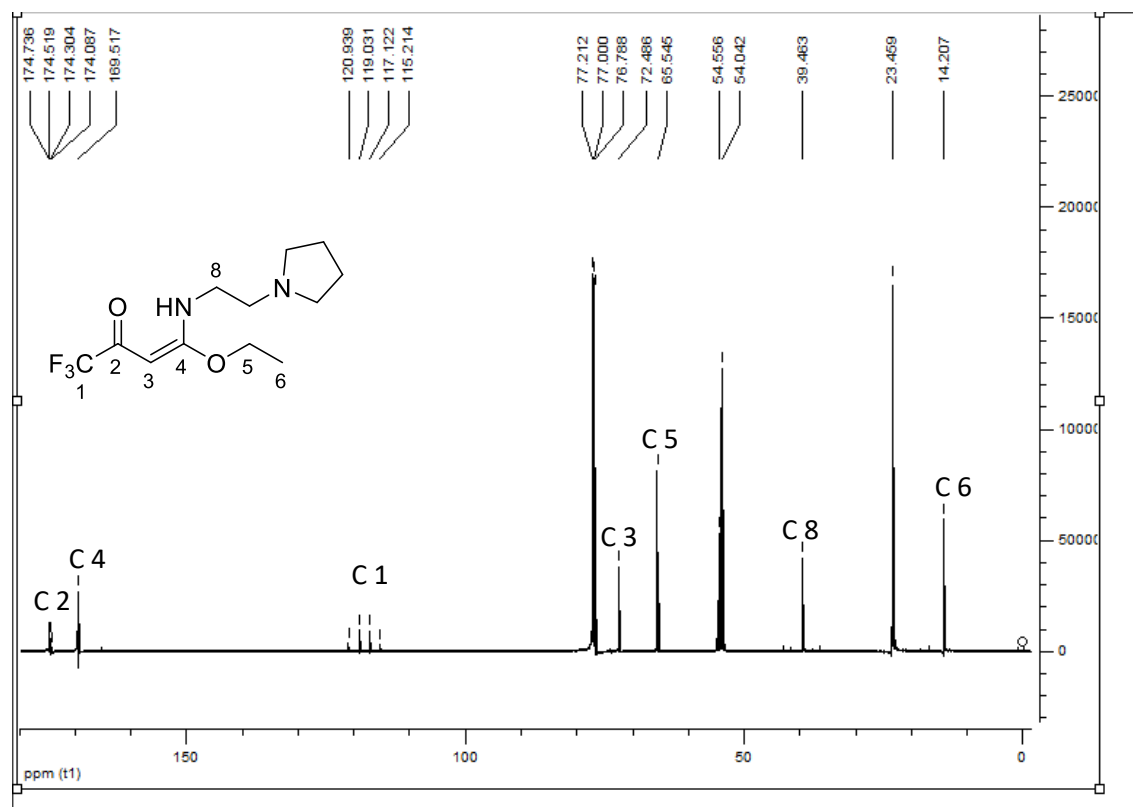


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5i** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

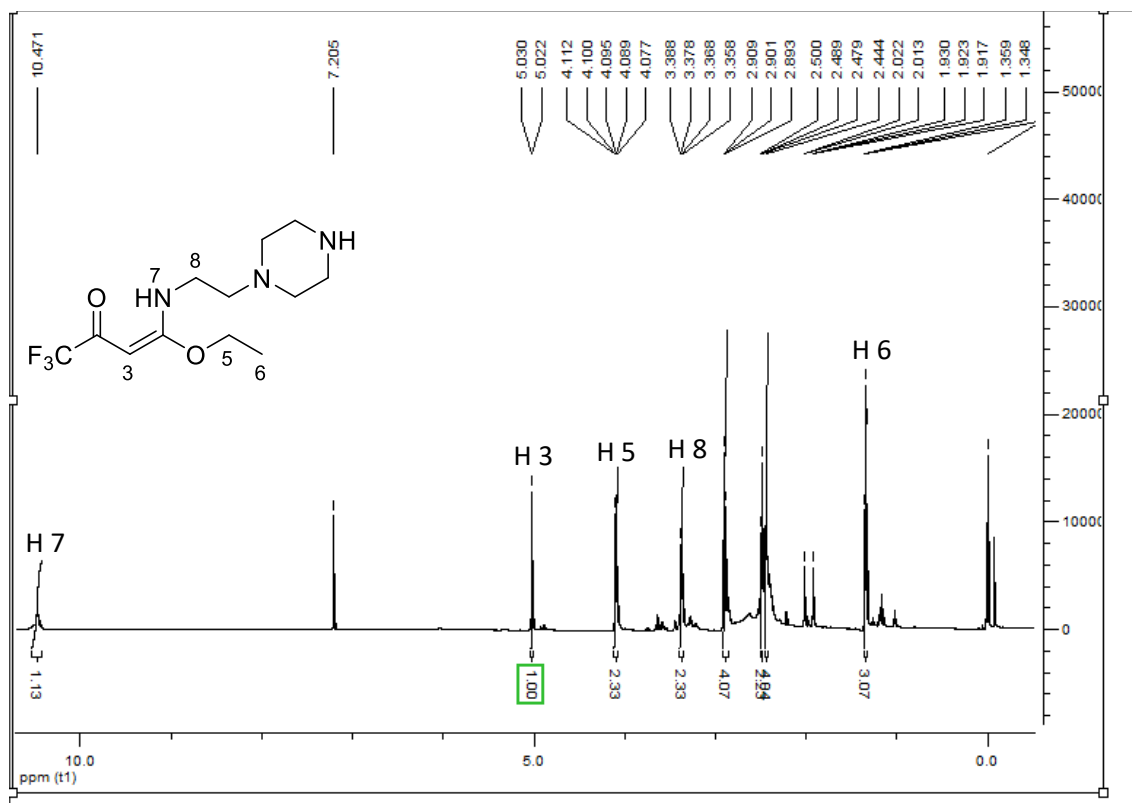


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H da β -enaminona **5j** (600 MHz em CDCl_3).

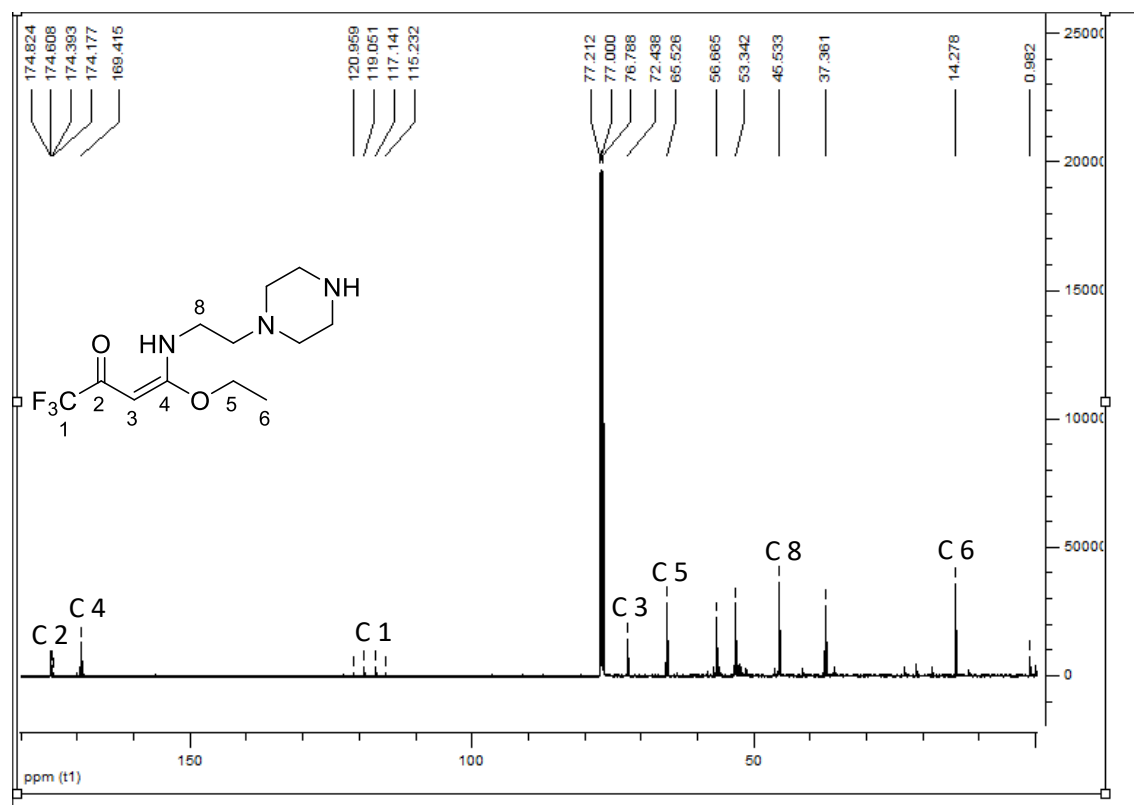


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C da β -enaminona **5j** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

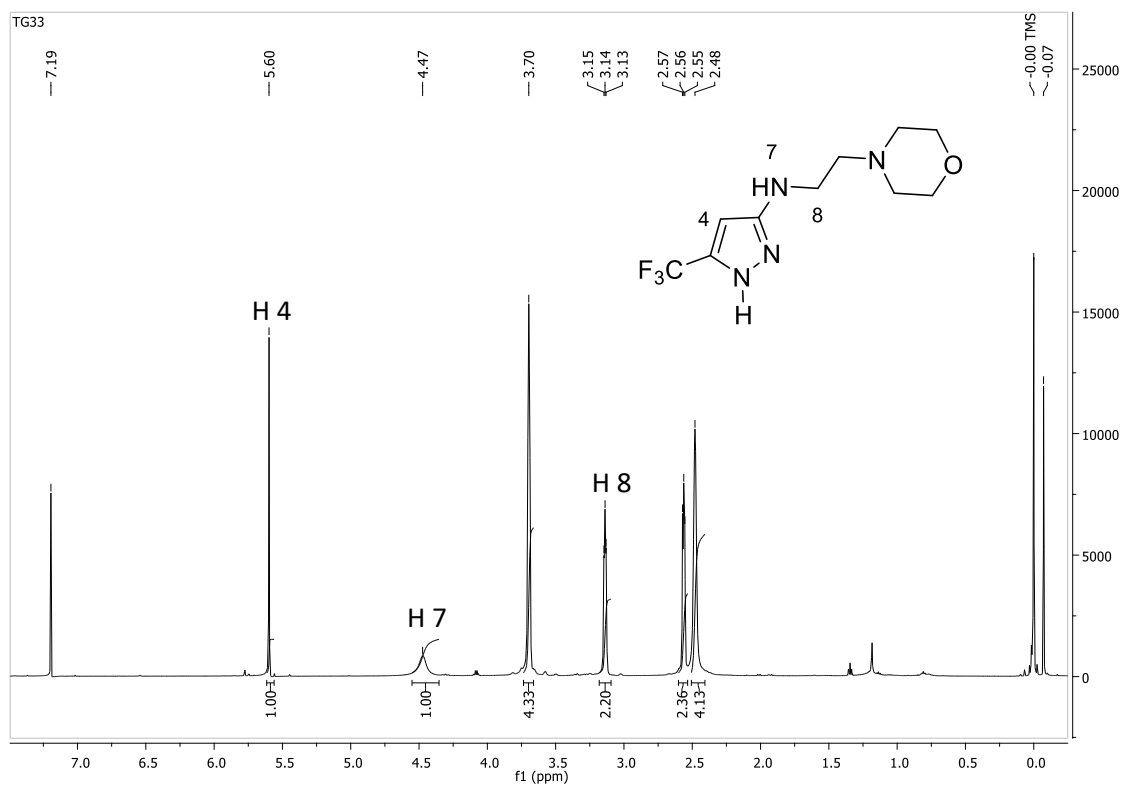


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7a** (600 MHz em CDCl_3).

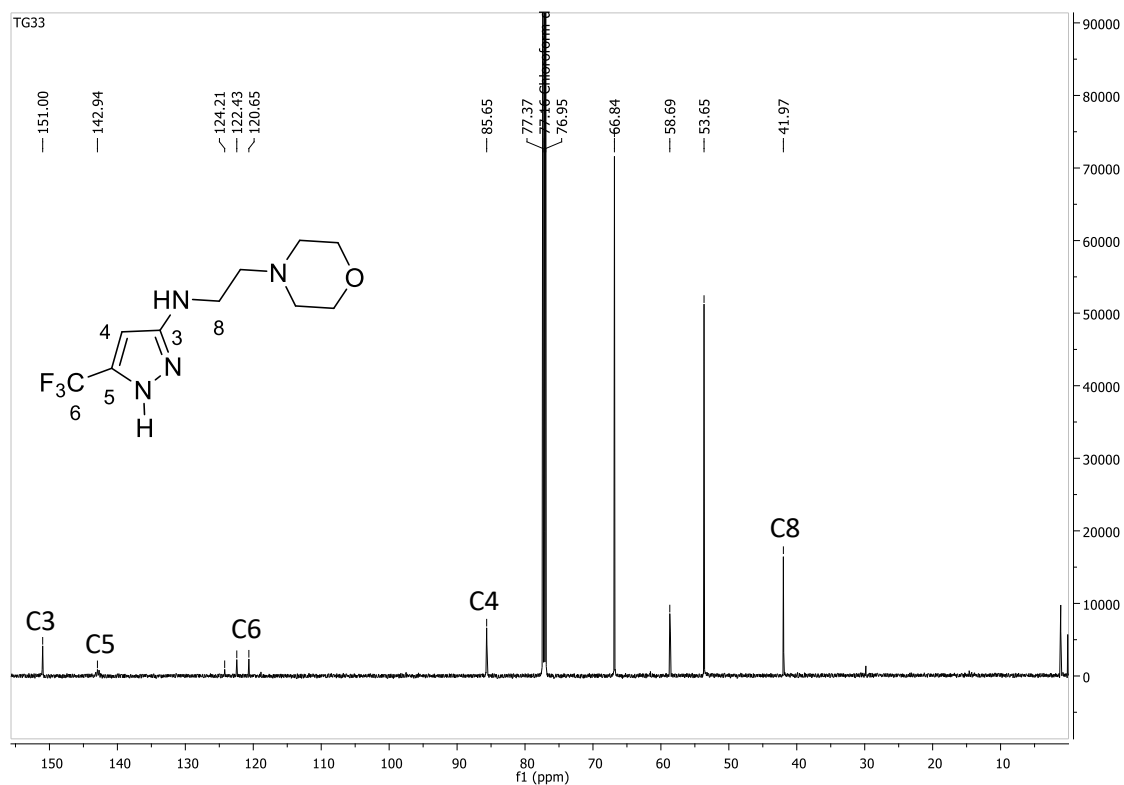


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7a** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

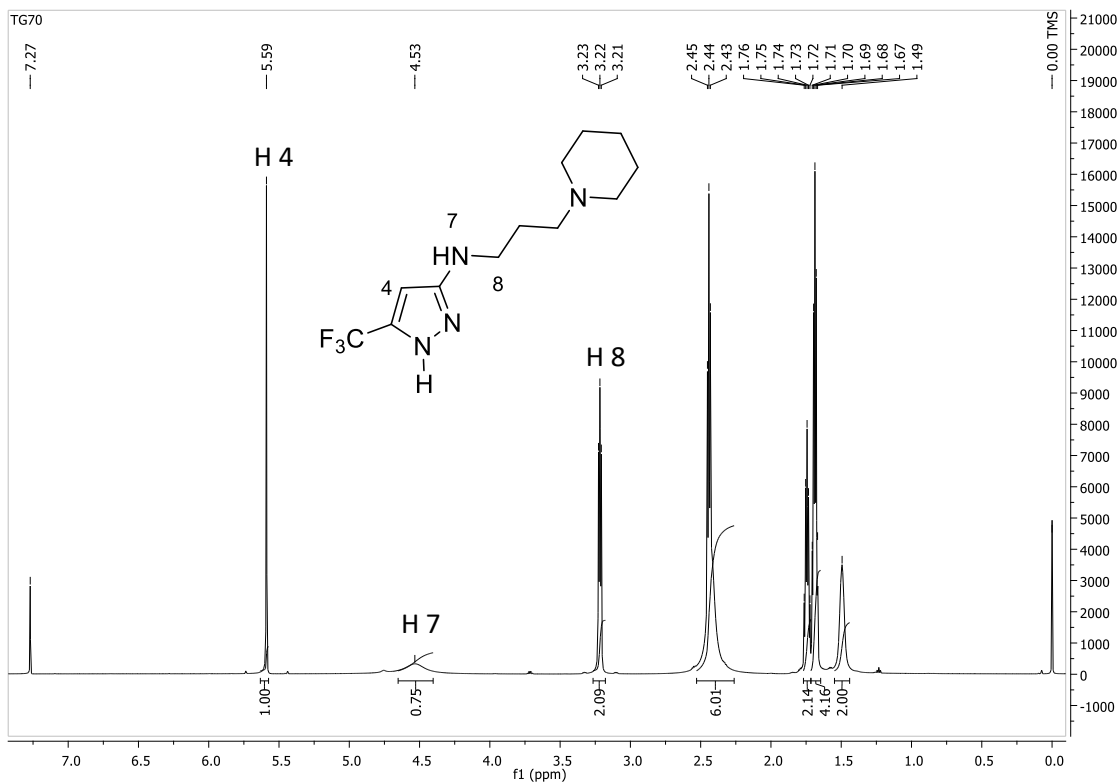


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7b** (600 MHz em CDCl_3).

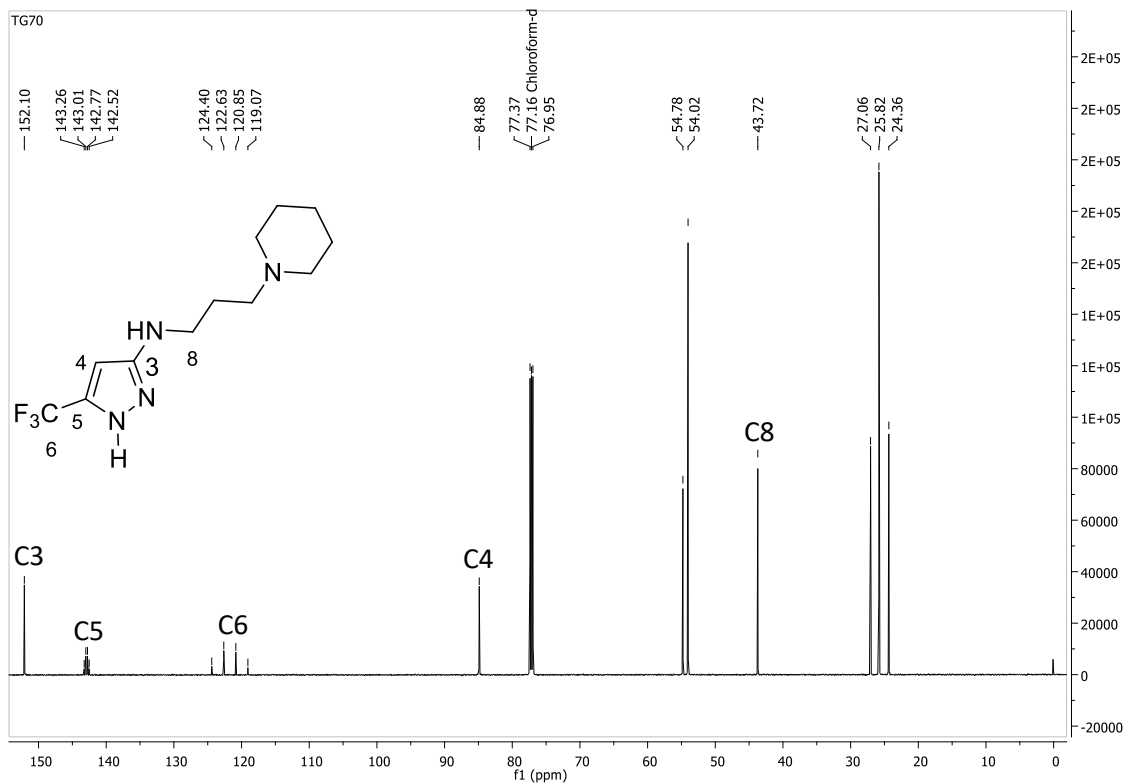


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7b** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

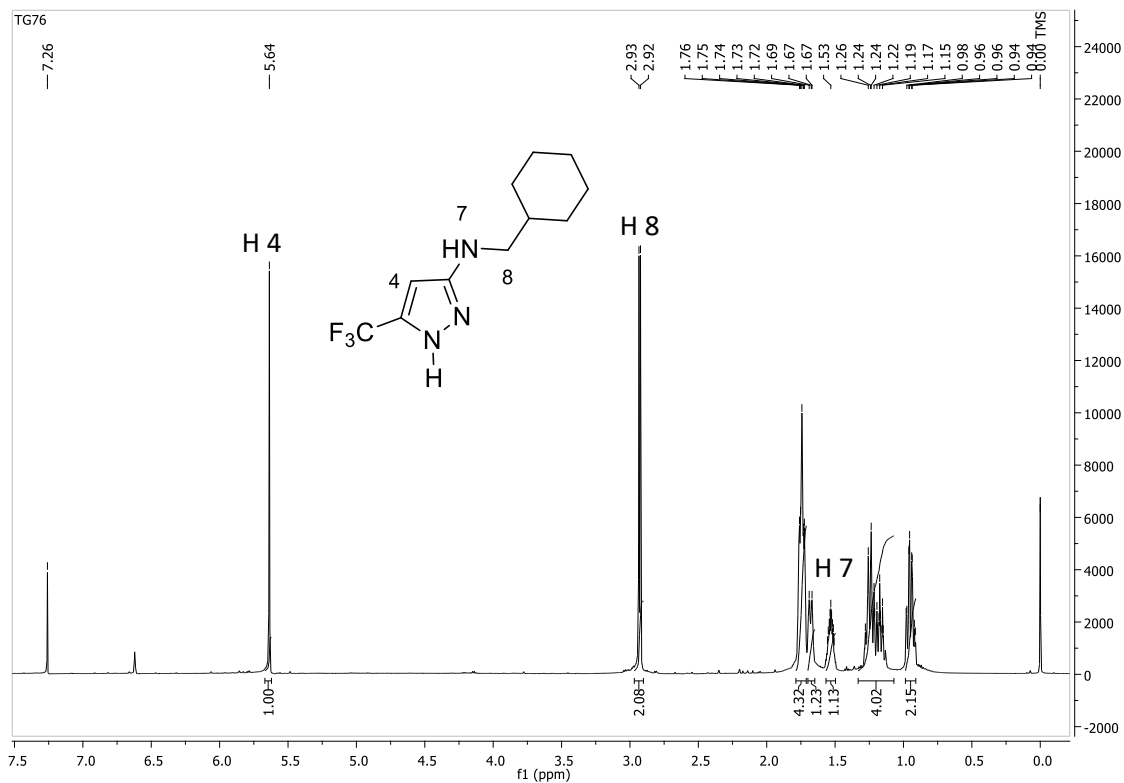


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7c** (600 MHz em CDCl_3).

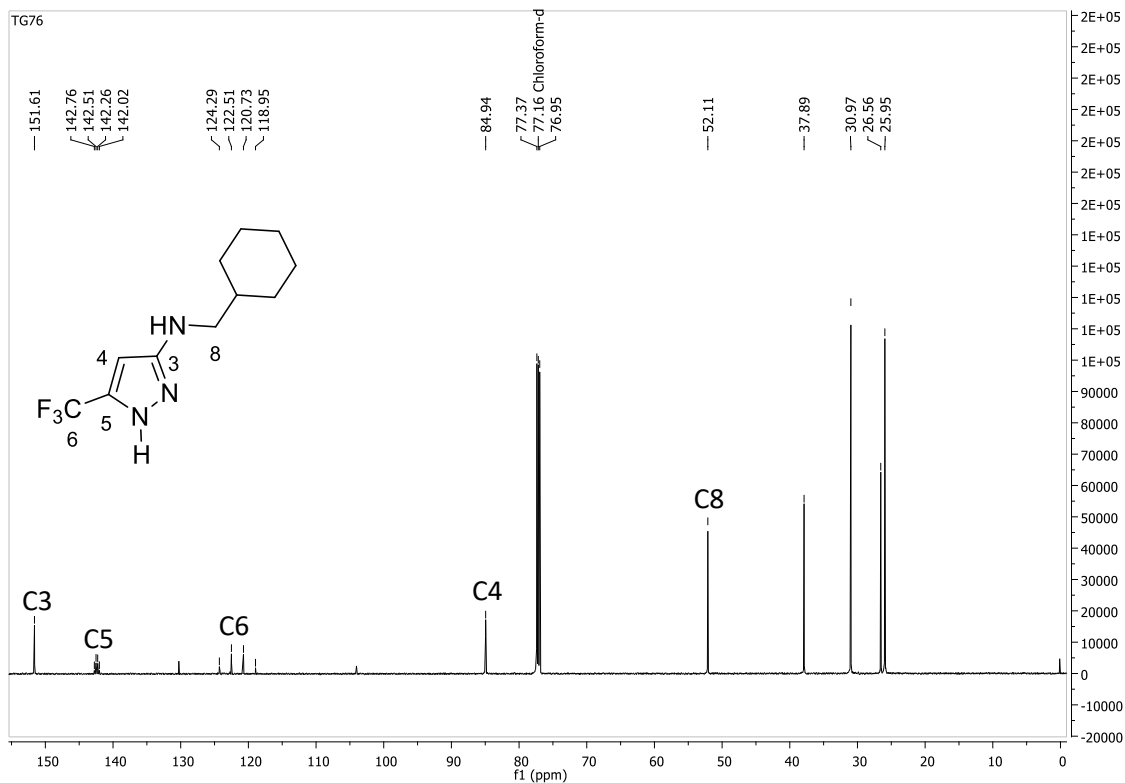


Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7c** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

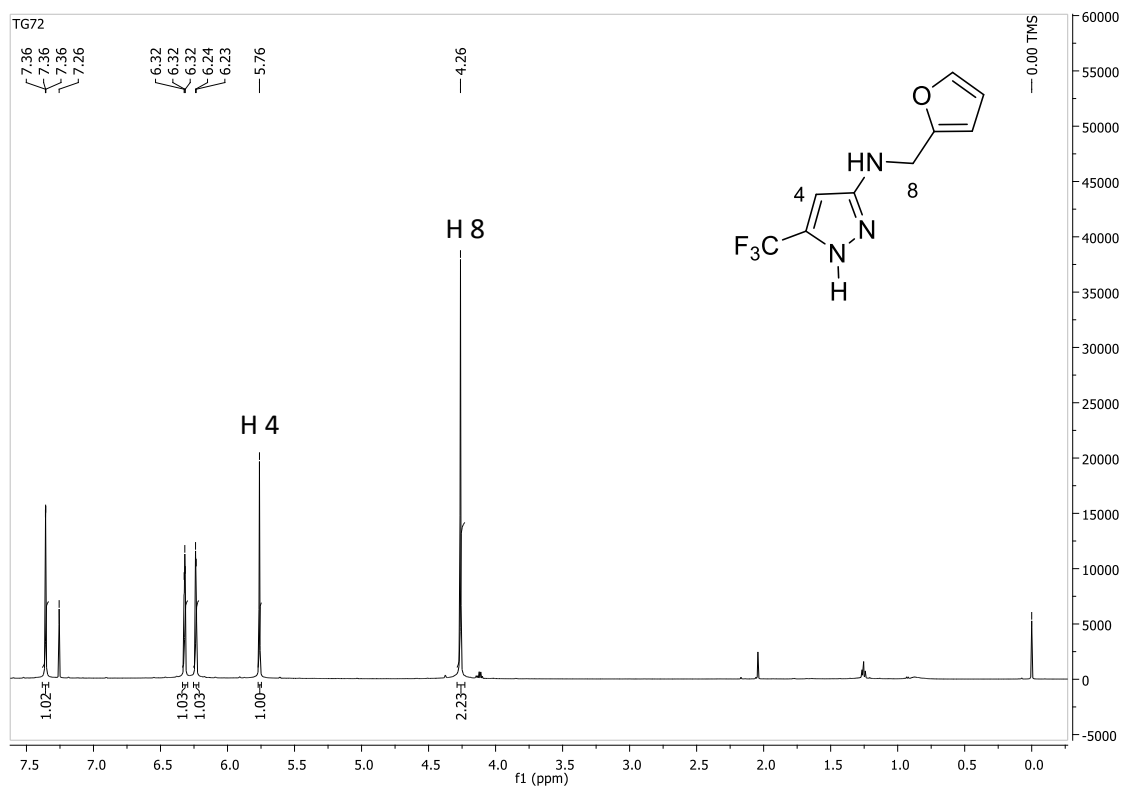


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7d** (600 MHz em CDCl_3).

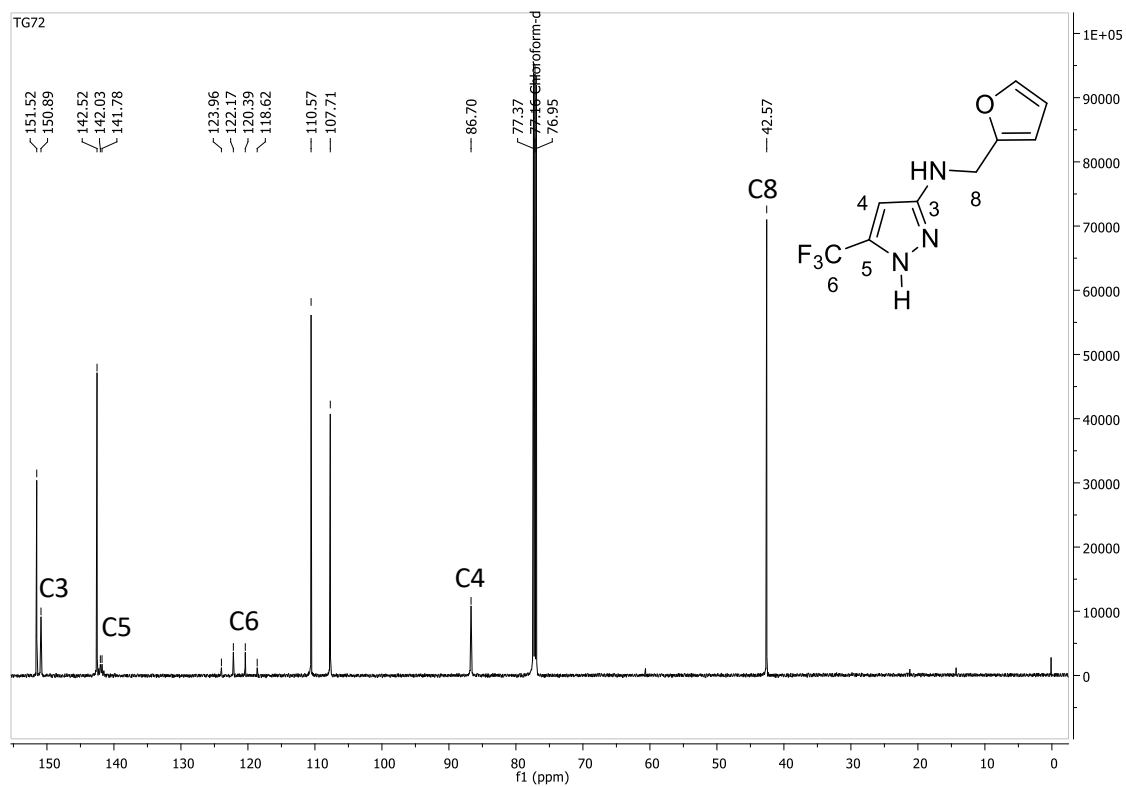


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7d** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

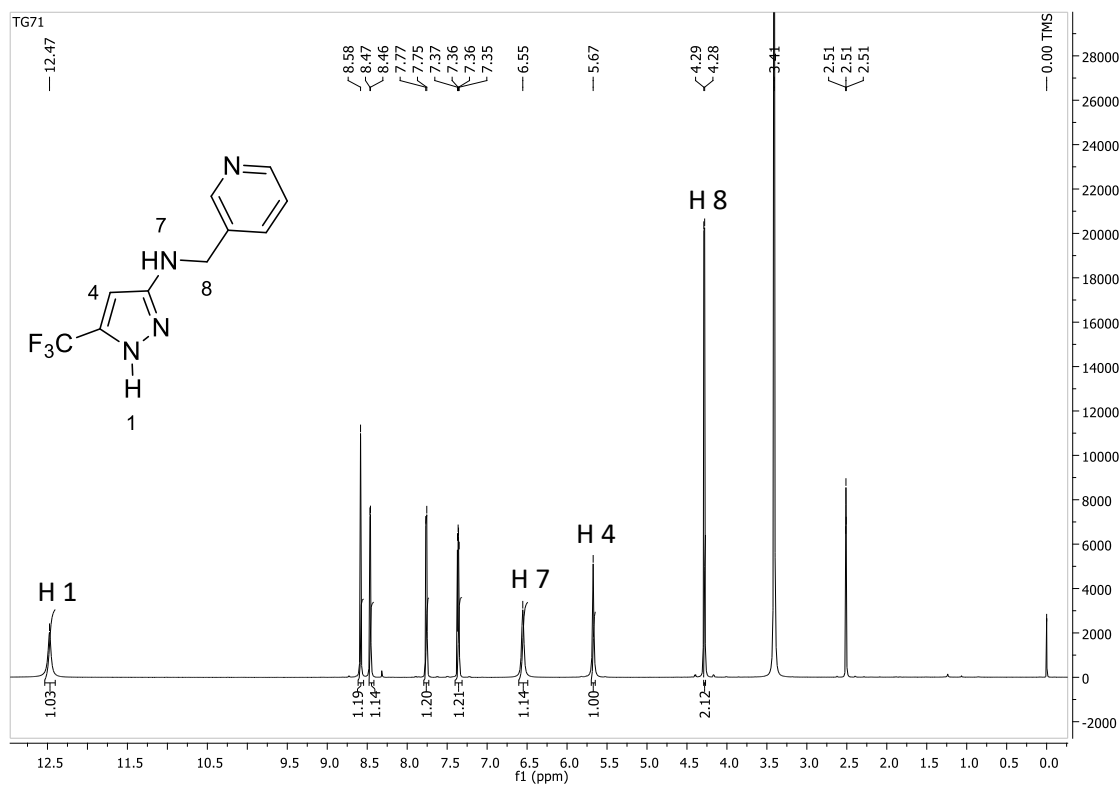


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H do aminopirazol **7e** (600 MHz em DMSO).

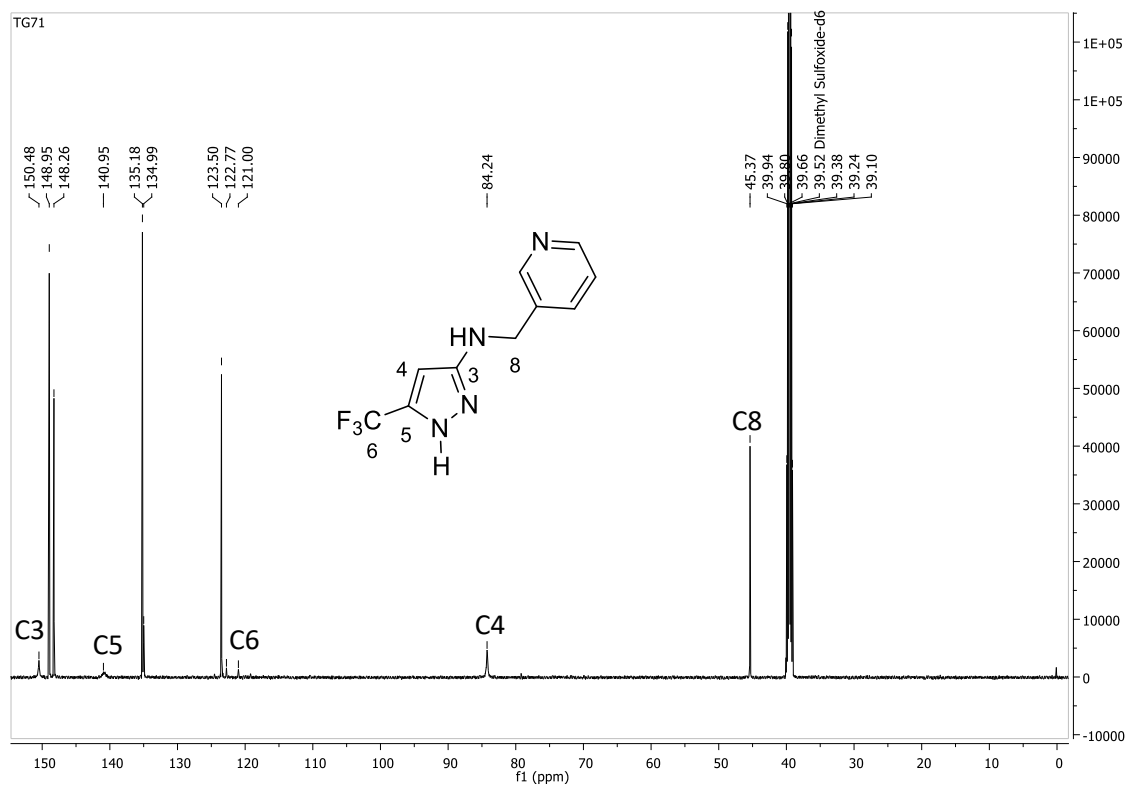


Figura 66. Espectro de RMN de ¹³C do aminopirazol **7e** (150 MHz em DMSO).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

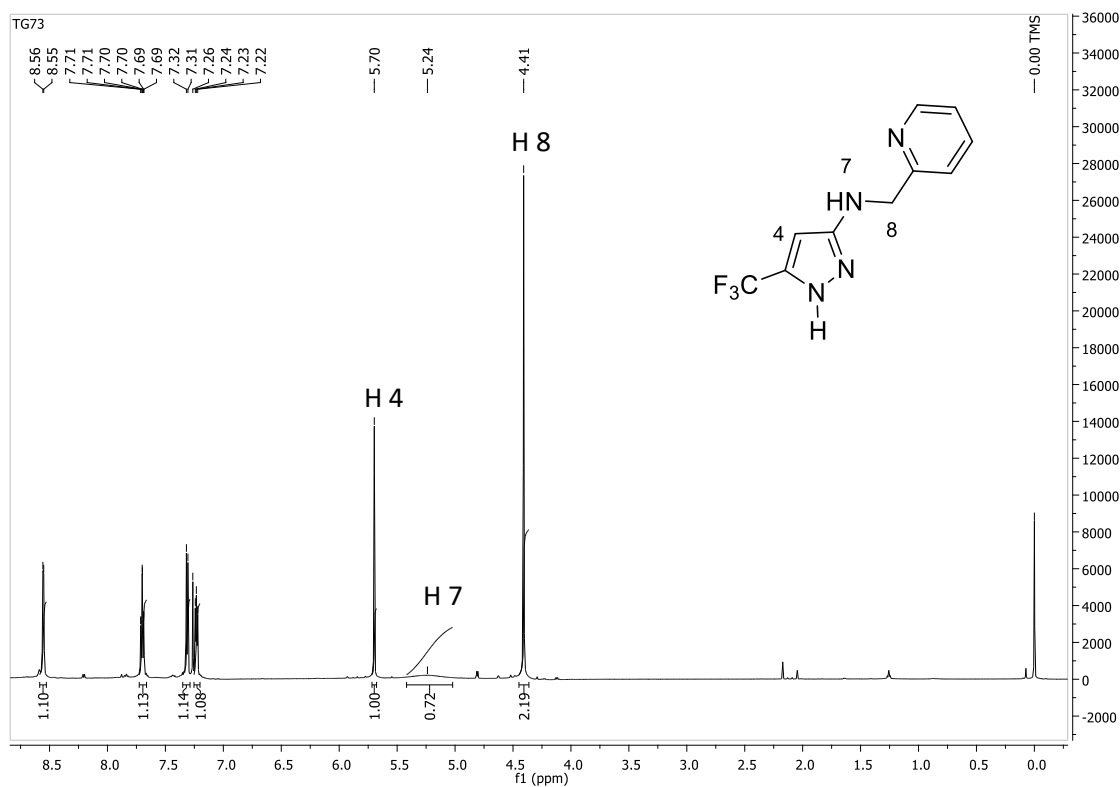


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7f** (600 MHz em CDCl_3).

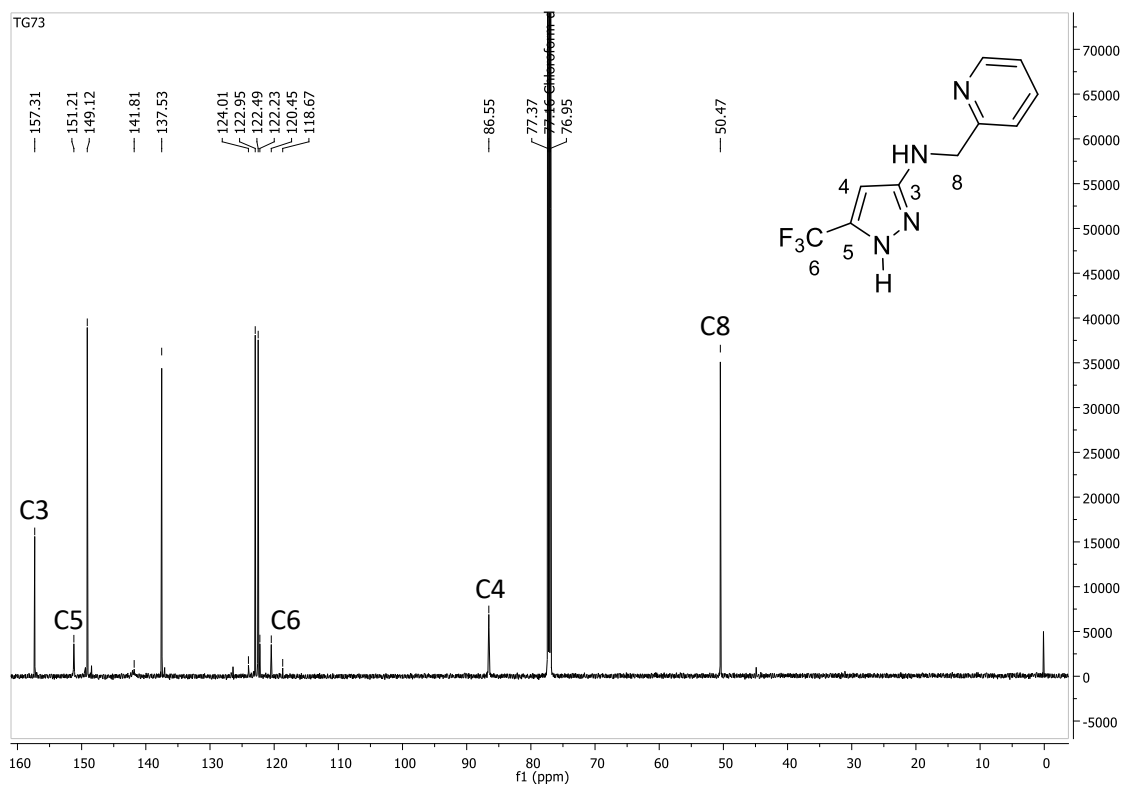


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7f** (150 MHz em CDCl_3).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

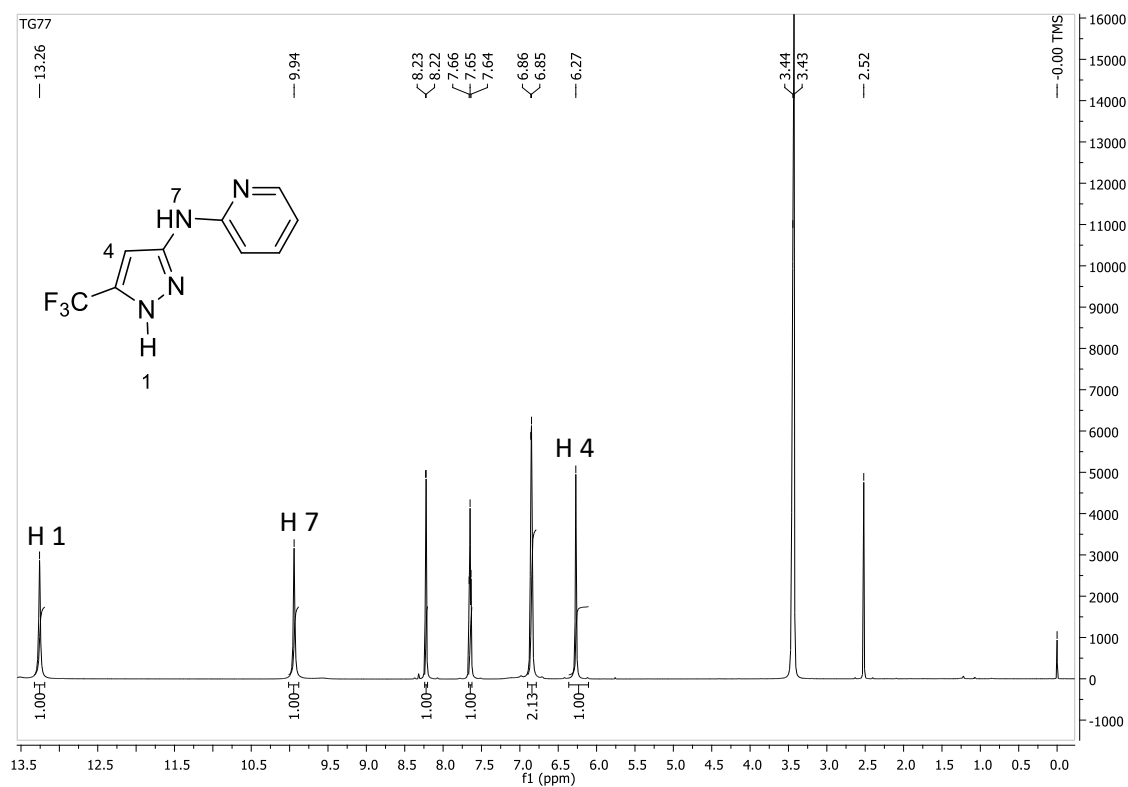


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do aminopirazol **7g** (600 MHz em DMSO).

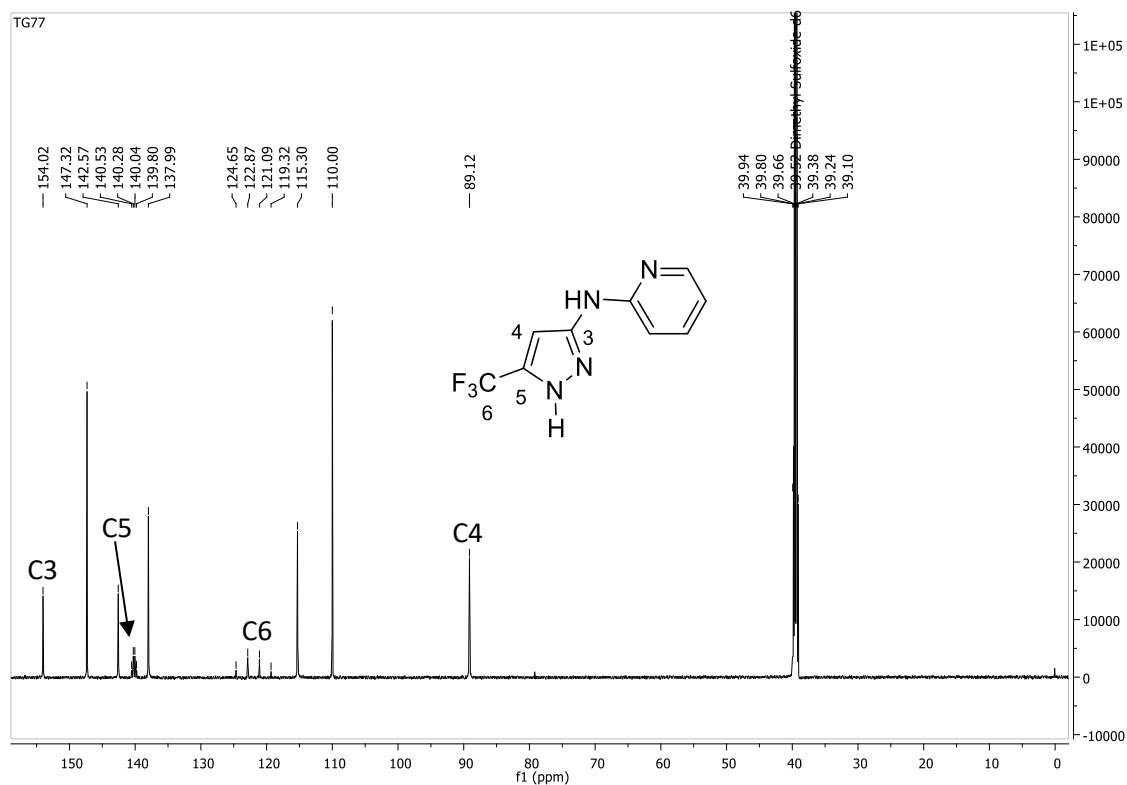


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do aminopirazol **7g** (150 MHz em DMSO).

Anexo II: Espectroscopia de RMN

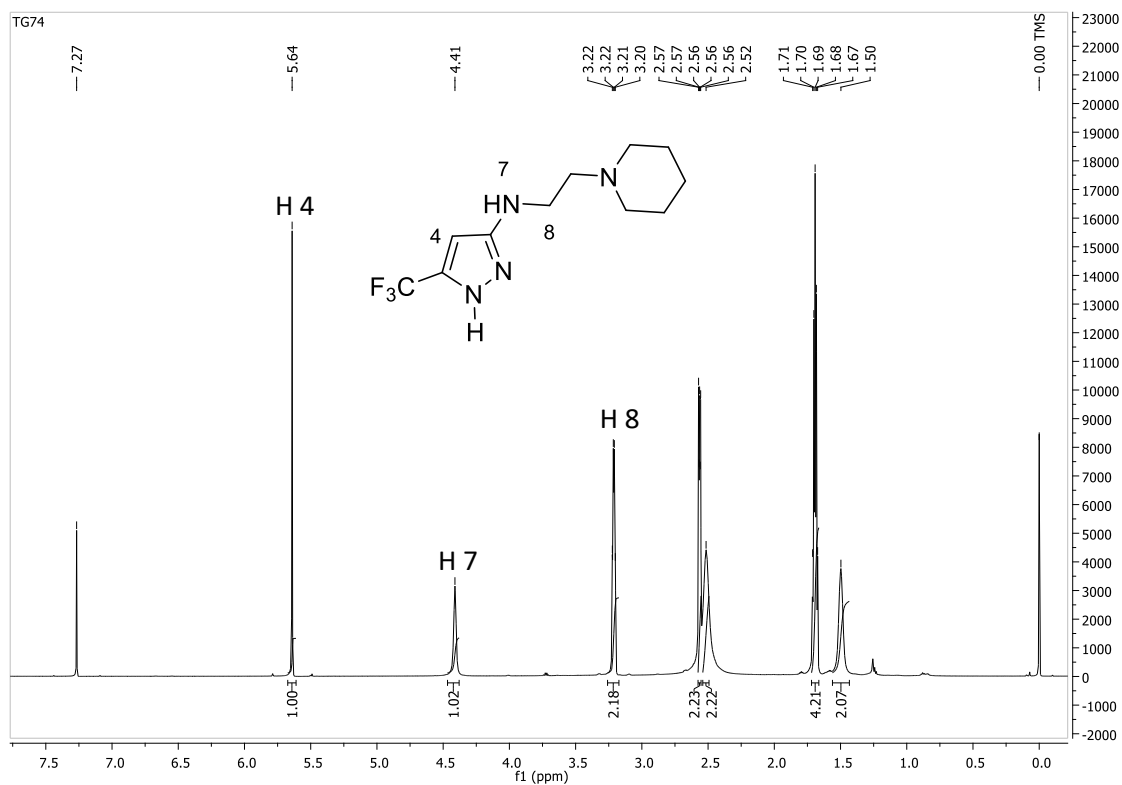


Figura 71. Espectro de RMN de ¹H do aminopirazol **7h** (600 MHz em CDCl₃).

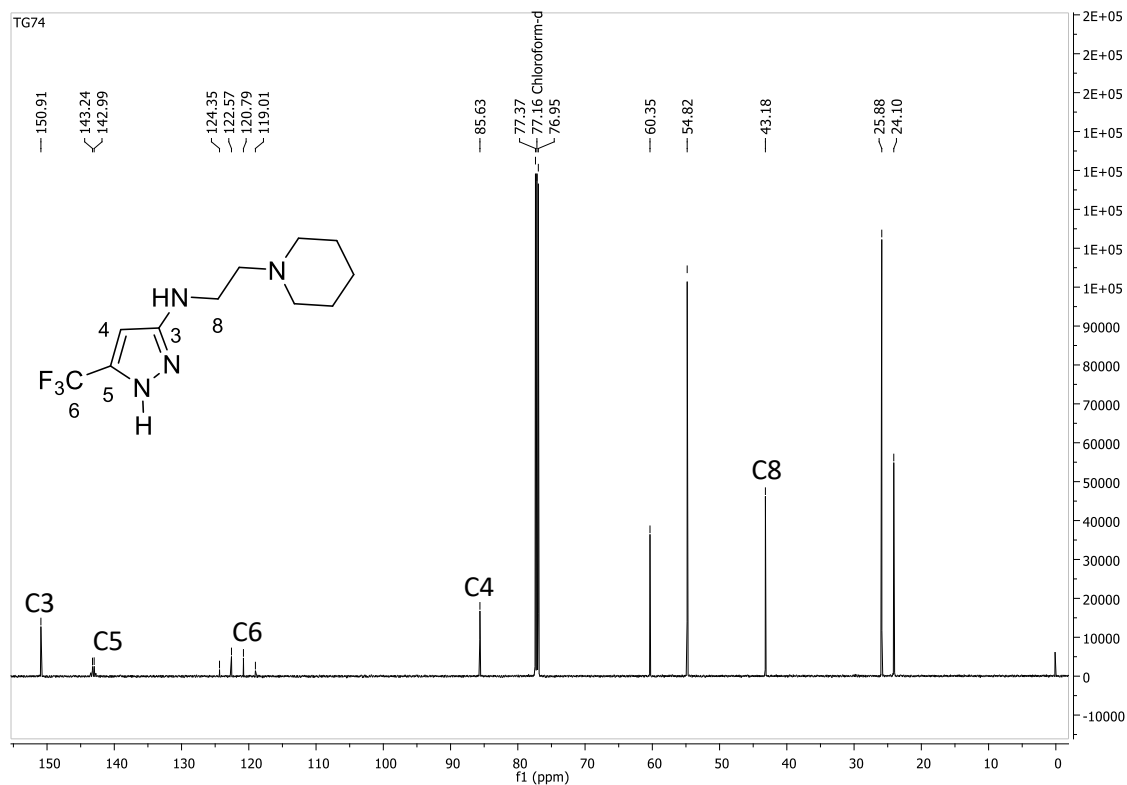


Figura 72. Espectro de RMN de ¹³C do aminopirazol **7h** (150 MHz em CDCl₃).