



UFSM

TESE DE DOUTORADO

***REAÇÕES DE 3-TRIALOACETIL-4,5-
DIIDROFURANOS E 5-TRIALOACETIL-3,4-DIIDRO-
2H-PIRANOS COM AMINAS E ÁLCOOIS***

ROSEMARIO BARICHELLO

PPGQ

SANTA MARIA, RS, BRASIL

2003

***REAÇÕES DE 3-TRIALOACETIL-4,5-
DIIDROFURANOS E 5-TRIALOACETIL-3,4-DIIDRO-
2H-PIRANOS COM AMINAS E ÁLCOOIS***

por

ROSEMARIO BARICHELLO

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química – área de concentração em Química Orgânica - da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química**

Santa Maria, RS - Brasil

2003

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,
APROVA A TESE

REAÇÕES DE 3-TRIALOACETIL-4,5-DIIDROFURANOS E 5-
TRIALOACETIL-3,4-DIIDRO-2H-PIRANOS COM AMINAS E
ÁLCOOIS.

Elaborada por
ROSEMARIO BARICHELLO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Nilo Zanatta

Prof. Dr. Nilo Zanatta (Presidente/Orientador/ UFSM)

Alana Neto Zoch

Prof. Dra. Alana Neto Zoch - UPF

Geonir M. Siqueira

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira - UFPel

Marcos Antônio Pinto Martins

Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins - UFSM

Alélio G. Bonacorso

Prof. Dr. Alélio G. Bonacorso - UFSM

Santa Maria, 21 março de 2003.

Dedico esta tese em especial à minha noiva **Miban Pereira**, pelo apoio, incentivo, companheirismo e amor sem limites.

Dedico esta dissertação à minha **mãe**, pelo incentivo, paciência e apoio, sem os quais nada teria sido possível. E por ter me ensinado o que nenhuma Universidade poderia ensinar. Aos meus **irmãos, cunhados e sobrinhos**.

Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta pela orientação, ensinamentos, apoio e dedicação prestados, todo o meu reconhecimento e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Às colegas de laboratório Adriana Squizani, Débora, Simone Amaral, Simone Silva, Fabiane, Daiana, Adriana Obregon, Helena, Darlene, Luciana, Deise, Juliana e Vivian por todo o auxílio e contribuição prestados na elaboração deste trabalho.

Aos colegas do Curso de Mestrado e amigos nas pessoas de Leonardo Fantinel, Eduardo Ethur, Adilson Sinhorin, Nilo Zimmermann, Rogério Blanco, Wilson Cúnico F^o, Rodrigo Peres, pela amizade e incentivos durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química que de um modo ou de outro contribuíram para a realização deste trabalho, em especial à Valéria Velasquez, Ademir Sartori e ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel pela contribuição no Exame de Qualificação.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química e as entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS

RESUMO

REAÇÕES DE 3-TRIALOACETIL-4,5-DIIDROFURANOS E 5-TRIALOACETIL-3,4-DIIDRO-2H-PIRANOS COM AMINAS E ÁLCOOIS

Autor: Rosemaria Barichello

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de α -alquil(dialquil)aminometileno- γ -lactonas **8** (um passo reacional) e de α -alquilaminometileno- δ -lactonas **9** (em dois passos reacionais), a partir das reações do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**) e 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**4**) respectivamente, com hidróxido de amônio e aminas como metilamina, etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina, etanolamina, dimetilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina e morfolina em diclorometano ou etanol à temperatura ambiente por 1 hora com bons rendimentos.

As 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4-alquilamino-3-buten-2-onas (**5-7**) foram obtidas com bons rendimentos a partir das reações de 3-trialoacetil-4,5-diidrofurano (**1, 3**) e 5-trialoacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**2, 4**) respectivamente, com as mesmas aminas acima citadas, em diclorometano a temperatura ambiente por 1 hora. As reações de 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**4**) com dimetilamina na presença de álcoois, como solvente, forneceu os ésteres 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxílicos **10**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Santa Maria, março de 2003.

ABSTRACT

REACTIONS OF 3-TRIALOACETYL-4,5-DIHYDROFURANS E 5-TRIALOACETYL-3,4-DIHYDRO-2H-PYRANS WITH AMINES AND ALCOHOLS.

Author: Rosemario Barichello

Adviser: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents the synthesis of α -alkylaminomethylene- γ -lactones **8** (one pot reaction) and α -alkylaminomethylene- δ -lactones **9** (two steps reaction), from the reaction of 3-trichloroacetyl-4,5-dihydrofuran (**3**) and 5-trichloroacetyl-3,4-dihydro-2H-pyran (**4**) respectively, with ammonium hydroxide and amines such as methylamine, ethylamine, propylamine, *iso*-propylamine, allylamine, ethanolamine, dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine and morpholine in dichloromethane or ethanol at room temperature for 1 hour, in good yields

The 1,1,1-trihalo-3-hydroxyalkyl-4-alkylamino-3-buten-2-ones (**5-7**) were obtained in good yields from the reaction of 3-trihaloacetyl-4,5-dihydrofuran (**1**, **3**) and 5-trihaloacetyl-3,4-dihydro-2H-pyran (**2**, **4**) respectively, with the same amines, in dichloromethane at room temperature for 1 hour. The reactions of 5-trichloroacetyl-3,4-dihydro-2H-pyran (**4**) with dimethylamine in the presence of alcohols, as solvent, furnished 3,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic esters **10**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CHEMISTRY GRADUATE PROGRAM

Santa Maria, March, 2003

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	8
2.1	Síntese de α -aminometileno- γ -lactona	9
2.2	Síntese de α -metileno- γ -lactonas a partir de precursores acíclicos	10
2.3	Síntese de α -metileno- γ -lactonas a partir γ -butirolactonas	16
2.4	Reações de α -metileno- γ -lactonas	17
3.	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
3.1	Apresentação dos Compostos	20
3.1.1	Numeração dos compostos	20
3.1.2	Nomenclatura dos compostos	21
3.2	Acilação de Enoléteres	23
3.3	Síntese de 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4- <i>N</i> -álquil-amino-3-buten-2-ona 5a-g , 6a-h e 7b-f	25
3.3.1	Identificação das compostos das séries 5 , 6 e 7 por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C	31
3.3.2	Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 5 , 6 e 7	45
3.4	Síntese de 3- <i>N</i> -álquil(dialquil)-aminometilenodihidrofuran-2-ona 8a-l	46
3.4.1	Identificação das compostos da série 8	50
3.4.2	Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 8	55
3.5	Reações do 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano (4) com aminas para a obtenção das 3- <i>N</i> -álquilaminometilenotetraidropiran-2-onas 9b-g	56
3.5.1	Identificação dos compostos da série 9	59
3.5.2	Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 9	64
3.6	Síntese de 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilatos de álquila 10m-r	65
3.6.1	Identificação dos compostos da série 10	66
3.6.2	Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 10	70
4.	CONCLUSÕES	71
5.	SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO	73

6.	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	75
6.1	Métodos	75
6.1.1	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	75
6.1.2	Espectroscopia na Região do Espectro do Infravermelho	75
6.1.3	Espectroscopia de Massas	76
6.1.4	Ponto de fusão	76
6.2	Solventes e Reagentes	76
6.3	Compostos Sintetizados	76
6.4	Síntese das 1,1,1-trifluor-3-hidroxialquil-4- <i>N</i> -alquilamino-3-buten-2-ona 5a-g e 6a-h	77
6.5	Síntese das 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -alquilamino-3-buten-2-ona 7b-f	84
6.6	Síntese das 3- <i>N</i> -alquilaminometilenodihidrofuran-2-onas 8a-g	87
6.7	Síntese das 3- <i>N,N</i> -dialquilaminometilenodihidrofuran-2-onas 8h-l	91
6.8	Síntese das 3- <i>N</i> -alquilaminometilenotetrahidropiran-2-onas 9b-f	93
6.9	Síntese dos 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilatos de alquila 10m-r	96
6.10	Dados de RMN de ¹ H e de massas dos compostos 11a , 11b e 11h	98
	ANEXO I – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear	99
	ANEXO II – Espectros de massas	138

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1.	Identificação dos substituintes R, R ¹ , R ² para os compostos sintetizados neste trabalho	21
TABELA 2.	Nomenclatura dos compostos	22
TABELA 3.	Reações do pirano 4 com aminas	28
TABELA 4.	Variações no deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos compostos da série 5	35
TABELA 5.	Variações no deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos compostos da série 6	39
TABELA 6.	Variações no deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos compostos da série 7	43
TABELA 7.	Condições reacionais para a síntese de 3- <i>N</i> -metilaminometilenodiidrofuran-2-ona 8b	47
TABELA 8.	Condições reacionais para a síntese dos compostos da série 8	48
TABELA 9.	Variações no deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos compostos da série 8	53
TABELA 10.	Condições reacionais para obtenção de 3- <i>N</i> - <i>iso</i> -propilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9e) a partir do composto 7e	57
TABELA 11.	Variações no deslocamento químico de ¹ H e ¹³ C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> dos compostos da série 9	62
TABELA 12.	Reações para a síntese dos compostos da série 10	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	Exemplos de compostos heterocíclicos	1
FIGURA 2	Estrutura das α -metileno- γ - e δ -lactonas	4
FIGURA 3	Produtos Naturais contendo α -metileno- γ - e δ -lactona na estrutura	4
FIGURA 4	Síntese de α -metileno- γ - e δ -lactonas através da carbonilação de álcoois propagílicos	14
FIGURA 5	Reação de heteroanelação de ácidos α -bromo(iodo) acrílicos	15
FIGURA 6	Reações de redução do grupo exometileno	18
FIGURA 7	Numeração dos compostos sintetizados.....	20
FIGURA 8	Numeração para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C (5 , 6 , 7)	31
FIGURA 9	Estrutura dos isômeros: a) <i>E</i> ; b) <i>Z</i>	32
FIGURA 10	Espectros de RMN (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxi- <i>etil</i>)-4-metilamino-3-buten-2-ona (5b) em DMSO- d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200	34
FIGURA 11	Espectro de massas do composto 5b	36
FIGURA 12	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidróxi- <i>propil</i>)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona (6c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	38
FIGURA 13	Espectro de massas do composto 6b	40
FIGURA 14	Espectro de RMN ^1H da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidróxi- <i>propil</i>)-4- <i>N</i> - <i>iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona (7e) em DMSO- d_6 . Espec. Bruker DPX 200	41
FIGURA 15	Espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidróxi- <i>propil</i>)-4- <i>N</i> - <i>iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona (7e) em DMSO- d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200	42
FIGURA 16	Espectro de massas do composto 7b	44
FIGURA 17	Numeração adotada para os isômeros do composto 8b para atribuição dos sinais de RMN ^1H e de ^{13}C	49
FIGURA 18	Deslocamentos químico de RMN de ^1H e ^{13}C (compostos 8b e 8h)	51
FIGURA 19	Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -metilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8b) em CDCl_3 . Espectrômetro (a) DPX 200 e (b) DPX 400	52
FIGURA 20	Espectro de massas do composto 8c	54

FIGURA 21	Numeração para atribuição dos sinais de RMN ^1H e de ^{13}C	59
FIGURA 22	Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N-iso</i> -propilaminometilenotetra-idropiran-2-ona (9e) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker (a) DPX 200 e (b) DPX 400	61
FIGURA 23	Espectro de massas do composto 9e	63
FIGURA 24	Numeração para atribuição de sinais de ^1H e ^{13}C (composto 10m).	67
FIGURA 25	Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de metila (10m) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	68
FIGURA 26	Espectro de massas do composto 10m	69
FIGURA 27	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-amino-3-buten-2-ona (5a) em DMSO-d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200	100
FIGURA 28	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona (5c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400	101
FIGURA 29	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona (5d) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400	102
FIGURA 30	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N-iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona (5e) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400	103
FIGURA 31	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona (5f) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400	104
FIGURA 32	Espectros de RMN de (a) ^1H , (b) ^{13}C totalmente desacoplado do composto 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -2-hidroxietilamino-3-buten-2-ona (5g) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400	105
FIGURA 33	Espectros de RMN (a) de ^1H em DMSO-d_6 e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado em CDCl_3 da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4-amino-3-buten-2-ona (6a). Espectrômetro Bruker a) DPX 200, b) DPX 400	106

FIGURA 34	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -metilamino-3-buten-2-ona (6b) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	107
FIGURA 35	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona (6d) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	108
FIGURA 36	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N-iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona (6e) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	109
FIGURA 37	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona (6f) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	110
FIGURA 38	Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -2-hidroxiethylamino-3-buten-2-ona (6g) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	111
FIGURA 39	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N,N</i> -dimetilamino-3-buten-2-ona (6h) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	112
FIGURA 40	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -metilamino-3-buten-2-ona (7b) e da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5- <i>N</i> -metilcarboxiamida (11b) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	113
FIGURA 41	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona (7c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX a) 200 b) 400 ...	114
FIGURA 42	Espectros de RMN: (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona (7d) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX a) 200, b) 400 ..	115
FIGURA 43	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona (7f) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX a) 200, b) 400 ...	116

FIGURA 44	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-aminometilenodihidrofuran-2-ona (8a) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	117
FIGURA 45	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -etilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	118
FIGURA 46	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -propilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8d) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	119
FIGURA 47	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N-iso</i> -propilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8e) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	120
FIGURA 48	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -alilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8f) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker 200	121
FIGURA 49	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -2-hidroxietilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8g) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	122
FIGURA 50	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N, N</i> -dimetilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8h) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	123
FIGURA 51	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N, N</i> -dietilaminometilenodihidrofuran-2-ona (8i) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	124
FIGURA 52	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-pirrolidinometilenodihidrofuran-2-ona (8j) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	125
FIGURA 53	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-piperidinometilenodihidrofuran-2-ona (8k) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	126

FIGURA 54	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-morfolinometilendiidrofuran-2-ona (8l) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	127
FIGURA 55	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -metilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9b) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	128
FIGURA 56	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -etilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	129
FIGURA 57	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -propilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9d) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	130
FIGURA 58	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3- <i>N</i> -alilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9f) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	131
FIGURA 59	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de etila (10n) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	132
FIGURA 60	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de propila (10o) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	133
FIGURA 61	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de <i>n</i> -butila (10p) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	134
FIGURA 62	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de <i>i</i> -butila (10q) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	135
FIGURA 63	Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de alila (10r) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	136

FIGURA 64	Espectros de RMN de: (a) ^1H da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxiamida (11a), (b) ^1H da 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5- <i>N,N</i> -dimetilcarboxiamida (11h) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200	137
FIGURA 65	a) Espectro de massas do composto 5a ; b) Espectro de massas do composto 5c ; c) Espectro de massas do composto 5d	139
FIGURA 66	a) Espectro de massas do composto 5e ; b) Espectro de massas do composto 5f ; c) Espectro de massas do composto 5g	140
FIGURA 67	a) Espectro de massas do composto 6a ; b) Espectro de massas do composto 6c ; c) Espectro de massas do composto 6d	141
FIGURA 68	a) Espectro de massas do composto 6e ; b) Espectro de massas do composto 6f ; c) Espectro de massas do composto 6g	142
FIGURA 69	a) Espectro de massas do composto 6h ; b) Espectro de massas do composto 7c ; c) Espectro de massas do composto 7d	143
FIGURA 70	a) Espectro de massas do composto 7e ; b) Espectro de massas do composto 7f ; c) Espectro de massas do composto 8a	144
FIGURA 71	a) Espectro de massas do composto 8b ; b) Espectro de massas do composto 8d ; c) Espectro de massas do composto 8e	145
FIGURA 72	a) Espectro de massas do composto 8f ; b) Espectro de massas do composto 8g ; c) Espectro de massas do composto 8h	146
FIGURA 73	a) Espectro de massas do composto 8i ; b) Espectro de massas do composto 8j ; c) Espectro de massas do composto 8k	147
FIGURA 74	a) Espectro de massas do composto 8l ; b) Espectro de massas do composto 9b ; c) Espectro de massas do composto 9c	148
FIGURA 75	a) Espectro de massas do composto 9d ; b) Espectro de massas do composto 9f ; c) Espectro de massas do composto 9g	149
FIGURA 76	a) Espectro de massas do composto 10n ; b) Espectro de massas do composto 10o ; c) Espectro de massas do composto 10p	150
FIGURA 77	a) Espectro de massas do composto 10q ; b) Espectro de massas do composto 10r ; c) Espectro de massas do composto 11a	151
FIGURA 78	a) Espectro de massas do composto 11b ; b) Espectro de massas do composto 11h	152

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Compostos heterocíclicos estão distribuídos na natureza, desempenhando um papel essencial no desenvolvimento da vida no planeta. Esses compostos são essenciais à humanidade, pois são os principais constituintes de produtos naturais, materiais genéticos do DNA, vitaminas, pigmentos, açúcares e hormônios. Assim, um enorme número de compostos é conhecido e este número vem crescendo rapidamente nas últimas décadas.

Para exemplificar a vasta diversidade de atividades biológicas que heterocíclis podem apresentar, mostramos na Figura 1 uma pequena série de piridinas. Dentro desta classe de heterocíclis, existem compostos que são benéficos para o ser humano como o Pirodoxol (Vitamina B₆), presente em leveduras e um importante aditivo alimentar e, a Nicotinamida, presente na estrutura do NAD⁺. Mas também existe compostos que são prejudiciais a saúde do ser humano, como a nicotina.

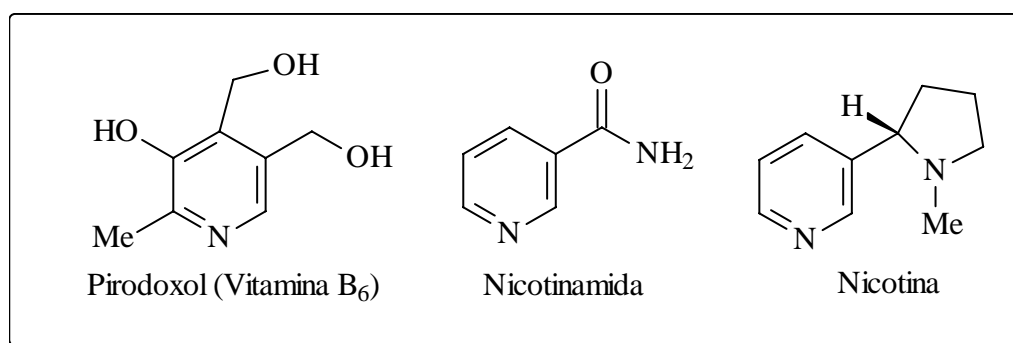


FIGURA 1. Exemplos de compostos heterocíclicos

O sucesso no uso de compostos heterocíclicos em muitos campos da química aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. Isto leva, virtualmente, a uma série ilimitada de estruturas novas, com uma larga faixa de propriedades químicas, físicas e biológicas, tendo um largo espectro de reatividade e estabilidade.

Nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido estratégias para a síntese de precursores de heterociclos, utilizando como bloco inicial enoléteres ou acetais¹. Estes ao sofrerem reação de substituição eletrofílica no carbono- β com agentes acilantes dialo ou trialometilados têm levado a obtenção de uma ampla série de β -alcoxivinil trialometil cetonas e de 1,3-dicetonas.

A grande aplicabilidade das β -alcoxivinil trialometil cetonas e das 1,3-dicetonas pode ser observada através de muitas reações como por exemplo: proteção de amino ácidos², síntese de enamionas^{2c} e uma variedade de compostos heterocíclicos de cinco membros como pirazóis³, sais de pirazolium^{3f}, pirrolidinonas⁴, isoxazóis^{1a, 5}.

¹ a) Martins, M. A. P.; Colla, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483., b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 24., c) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 298., d) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Siqueira, G. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4309., e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177., f) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, 789., g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wentz, A. P.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335.

² a) Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207., b) Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2409., c) Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 195.

³ a) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23., b) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345., c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457., d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 1505., e) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335., f) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 419., i) Braibante, M. E. F.; Martins, M. A. P.; Clar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1159.

⁴ a) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404., b) Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem* **2001**, *107*, 149.

⁵ a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. and Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739., b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 731., c) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1223., d) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619., e) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 837., f) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959., g) Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 425.

Ainda dentro dos compostos heterocíclos de cinco membros também são sintetizados as isoxazolonas⁶, os isoselenazóis⁷, os carboxisoxazóis⁸ e os carboxipirazóis^{8b-c}. As β -alcoxivinil trialometil cetonas tem sua aplicação com sucesso na síntese de compostos de 6 membros como pirimidinas⁹, piridinas¹⁰, tiazinas¹¹ e tiazóis¹². São empregadas como precursoras na síntese de quinolinas¹³ e de heterocíclos de sete membros como diazepinos¹⁴, além de outros compostos alifáticos^{4b, 10, 15} os quais apresentam o grupo trialometil em sua estrutura.

Nosso Grupo de Pesquisa continua desenvolvendo novas metodologias para obtenção de novos compostos heterocíclos e de heterocíclos já conhecidos a partir das β -alcoxivinil trialometil cetonas. Uma classe de compostos conhecida e bastante importante são as α -metileno- γ - e δ -lactonas.

α -Metileno- γ - e δ -lactonas¹⁶ possuem suas estruturas heterocíclicas compostas por 5 membros (4 carbonos e 1 oxigênio) e por 6 membros (5 carbonos

⁶ Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Rosa, A.; Zanatta, N. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5005.

⁷ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Senhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis*, **2002**, 2220.

⁸ a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Senhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Letters*, **2000** 293., b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491., c) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217.,

⁹ a) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *1*, 118., b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735., c) Zanatta, N.; Cortellini, M. F.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 509., d) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451., e) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 1213., f) Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855., g) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 943.

¹⁰ Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.

¹¹ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.

¹² Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, (8), 1079.

¹³ Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.

¹⁴ a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 9155., b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 45., c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.

¹⁵ a) Shen, Y.; Zhang, Y. *J. Fluorine Chemistry* **2001**, *108*, 69., b) Andrew, R. J. and Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.

¹⁶ Petraghani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. *Synthesis* **1986**, 157.

e 1 oxigênio), respectivamente (Figura 2). Ambas apresentam na posição “alfa”, em relação à carbonila, uma dupla ligação exocíclica.

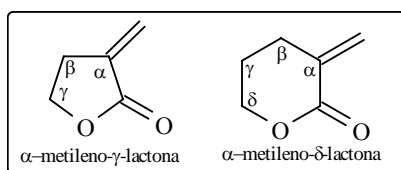


FIGURA 2. Estrutura das α -metileno- γ - e δ -lactonas

α -Metileno- γ - e δ -lactonas constituem uma importante classe de compostos pela sua unidade estrutural fazer parte de produtos biologicamente ativos¹⁷ e também por fazer parte de produtos naturais. Considera-se que aproximadamente 10% dos produtos naturais descritos contém esta unidade estrutural, especialmente nas lactonas sesquiterpênicas¹⁸. Dois exemplos típicos estão apresentados na Figura 3.

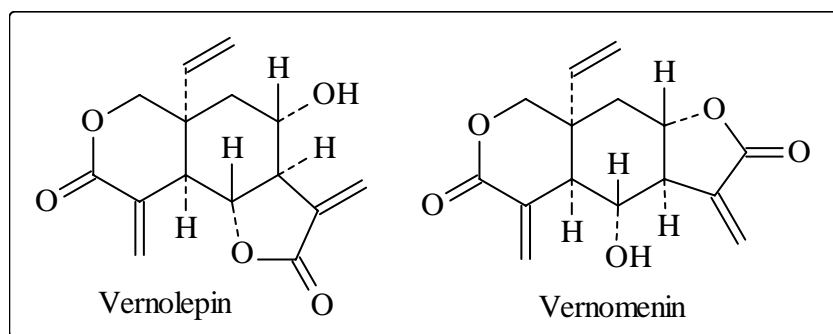


FIGURA 3. Produtos Naturais contendo α -metileno- γ - e δ -lactona na estrutura.

Diferentes metodologias tem sido desenvolvidas para a síntese de α -metileno- γ -lactonas. O método mais empregado para a construção da unidade

¹⁷ a) Thebtaranonth, Y.; Lertvorachon, J.; Thongyoo, P.; Thongpanchang, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4692., b) Sharma, R.; Lee, J.; Wang, S.; Milne, G. W. A.; Lewin, N. E.; Blunberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 19., c) Lu, X.; Zhang, C.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1160., d) Crews, C. M.; Eloffsson, M.; Ndubuisi, M. I.; Koh, B.; Kwok, B. H. B. *Chemistry & Biology* **2001**, 8, 759.

¹⁸ Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6066.

estrutural α -metilenolactona envolve a reação de precursores acíclicos¹⁹ (ácidos 2-metilbromo acrilatos/ ésteres 2-metilbromo acrilatos e compostos carbonílicos) catalisadas por metais. Nessas reações tipo Reformatsky, foram empregados com sucesso os metais zinco^{19c}, cromo²⁰, estanho²¹ e mais recentemente o índio^{19h} (reação realizada em meio aquoso).

Com menos frequência, são empregadas as metodologias de α -metilação¹⁸ de γ -butirolactonas e reações de condensação aldólica²² entre γ -butirolactonas e aldeídos aromáticos para a síntese de α -metileno- γ -lactonas.

Um fato de grande relevância é que as α -alquilaminometileno- γ - e δ -lactonas são raramente descritas na literatura, pois apenas três trabalhos²³⁻²⁵ referentes a estes compostos foram encontrados. Sendo que um dos trabalhos relata o estudo²³ de RMN de ¹H, mas não cita a metodologia para a obtenção das mesmas. Nos outros dois trabalhos encontrados, a síntese das α -aminometileno- γ - e δ -lactonas é feita a partir da reação de 2-acetilbutirolactonas²⁴ com aminas aromáticas e alifáticas. As α -alquilaminometileno- γ - e δ -lactonas são empregadas como precursoras na síntese de 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolina e derivados, os quais apresentam elevada citotoxicidade²⁵, principalmente antitumoral.

Considerando que, até o presente momento, foi encontrada na literatura apenas uma metodologia que descreve a síntese de α -aminometileno- γ - e δ -lactonas, o presente trabalho tem como objetivo, de acordo com o Esquema 1:

¹⁹ a) Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 1475., b) Tanaka, K.; Yoda, H.; Isobe, Y.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1856., c) Sidduri, A. R.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7579., d) Lu, X.; Zhu, G. *Organometallics* **1995**, 14, 4899., e) Ghosh, S.; Sarkar, S.; Ghatak, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17335., f) Liu, R.-S.; Liang, K.-W.; Chang, S.-T.; Chandrasekharam, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 643., g) Iyer, S.; Ramesh, C. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 4719., h) Yus, M.; Foubelo, F.; Choudhury, P. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10779., i) Adam, W.; Groer, P.; Saha-Möller, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 11, 2239., j) Valentin, E.; Santi, A. S.; Pitacco, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3263., k) Markó, I. E.; Dumeunier, R.; Leroy, B. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 10215.

²⁰ Wang, T.-C.; Zhao, Y.-L.; Kuo, D.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 909.

²¹ Nokami, J.; Tamaoka, T.; Ogawa, H.; Wakabayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 541.

²² Zimmer, H.; Walter, R.; Genge, D. K. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 925.

²³ Hansen, P. E.; Duus, F.; Bolvig, S.; Petrova, M. V.; Kaweck, R.; Krajewski, R.; Kozerski, L. *Magnetic Resonance in Chemistry* **1995**, 33, 621.

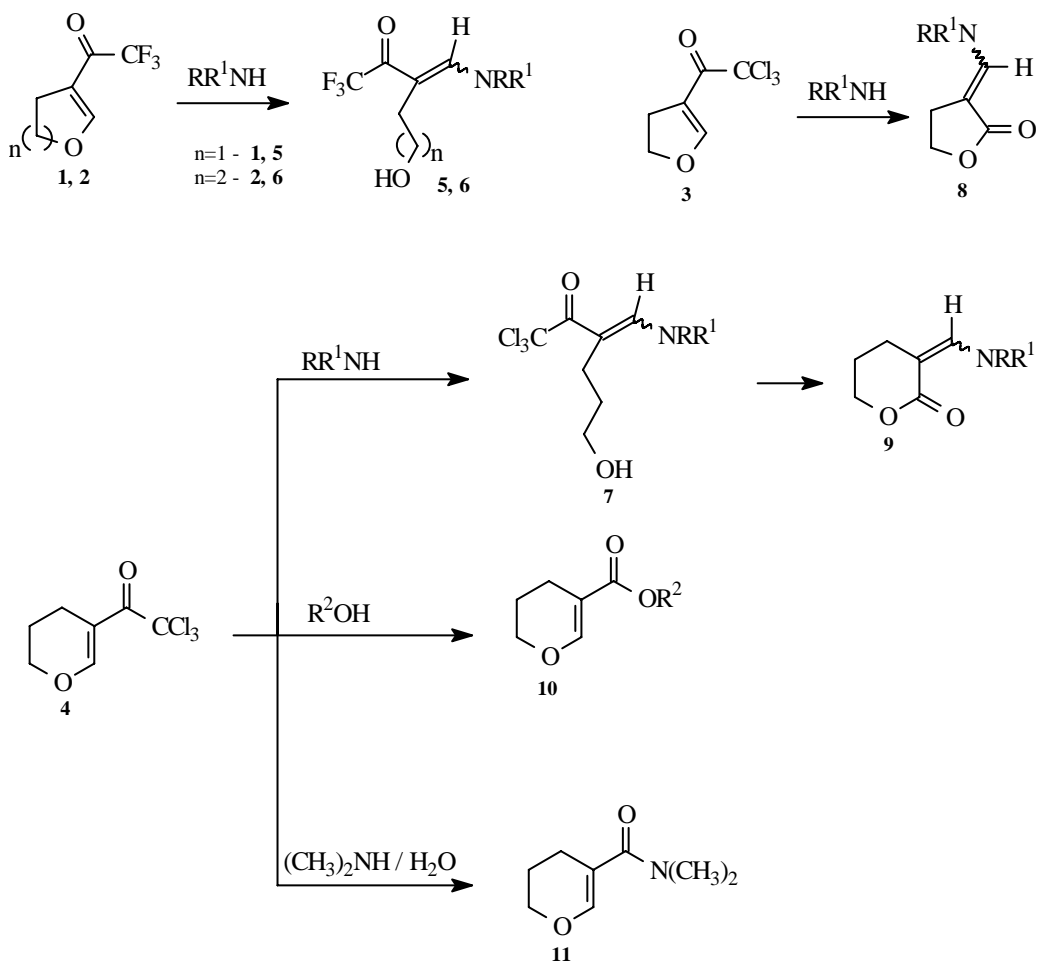
²⁴ Korte, F.; Dürbeck, H.; Weisgerber, G. *Chem Ber.* **1967**, 100, 1305.

²⁵ Badawey, E.-S.; Kappe, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 815.

- Estudar o comportamento químico dos 3-trialoacetil-4,5-diidrofuranos (**1**, **3**) e dos 5-trialoacetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**2**, **4**) em reações envolvendo diferentes aminas, no desenvolvimento de uma metodologia para a síntese dos compostos alifáticos 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4-álquilamino-buten-2-onas **5-7**.

- Desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese dos compostos 3-*N*-álquilaminametilendiidrofuran-2-onas (α -aminometileno- γ -lactonas) **8** e 3-*N*-álquilaminametileno-tetraidropiran-2-onas (α -aminometileno- δ -lactonas) **9** a partir das reações do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**) e do 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) respectivamente, com diferentes aminas;

ESQUEMA 1



5, 6, 7, 8, 9, 11	R ¹	R
a	H	H
b	Me	H
c	Et	H
d	Pr	H
e	<i>i</i> -Pr	H
f	CH ₂ =CHCH ₂	H
g	HOCH ₂ CH ₂	H
h	Me	Me
i	Et	Et
j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
k	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
l	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	

10	R ²
m	Me
n	Et
o	Pr
p	<i>n</i> -Bu
q	<i>i</i> -Bu
r	CH ₂ =CHCH ₂

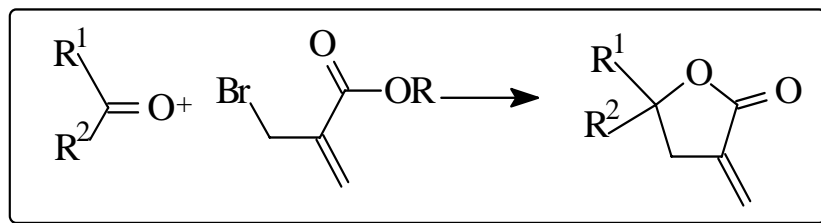
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A presente revisão bibliográfica terá como objetivo apresentar as metodologias que estão mais especificamente relacionadas com o trabalho desenvolvido nesta Tese de Doutorado.

Como mencionado anteriormente, apenas três trabalhos referentes a síntese da unidade estrutural “ α -aminometileno- γ -lactona” foram encontrados, por isso serão enfatizadas mais especificamente as referências diretamente ligadas a síntese de “ α -metileno- γ -lactonas”.

A síntese de α -metileno- γ -lactona pode ser classificada em duas classes: a partir de precursores acíclicos e cíclicos. Inicialmente serão abordados trabalhos referentes a primeira classe, ou seja, a obtenção de α -metileno- γ -lactona a partir de precursores acíclicos²⁶.

Nesta classe, as metodologias mais frequentemente utilizadas, empregam precursores como ácidos ou ésteres 2-metilbromo acrilatos e compostos carbonílicos (aldeídos e cetonas) juntamente com um metal como catalisador em reações do tipo Reformatsky (Esquema 2). Além disso, serão abordados trabalhos que empregam como precursores diferentes aos expostos acima.

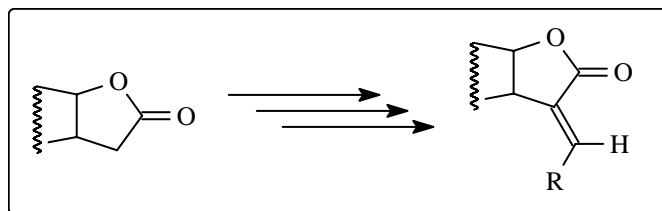


ESQUEMA 2. Síntese de α -metileno- γ -lactona a partir de precursores acíclicos.

Em seguida serão abordados trabalhos referentes a segunda classe, ou seja, trabalhos que descrevem as reações que empregam diretamente as γ -

²⁶ a) Kitazume, T.; Takei, S.; Sasaki, F.; Komatsu, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8058. b) Paquete, L. A.; Méndez-Andino, J. *Tetrahedron Letters* **1999**, *44*, 4301. c) Lee, K.-H.; Huang, B.-R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 333. d) Bermejo, J.; González, A. G.; Silva, M. H.; Padrón, J. I.; León, F.; Reyes, E.; Pivel, J. P.; Álvarez-Mon, M.; Quintana, J.; Estévez, F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2358. e) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 5423. f) Lu, X.; Wang, Z. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2639. g) McCulloch, A. W.; McInnes, A. G. *Tetrahedron Letters* **1979**, *22*, 1963.

butirolactonas^{22, 27} para a síntese de α -metilenolactonas (Esquema 3). A formação da dupla exocíclica na posição “ α ” do anel, pode ser obtida através das reações: a) condensação aldólica com aldeídos e, b) de α -metilenação do anel.

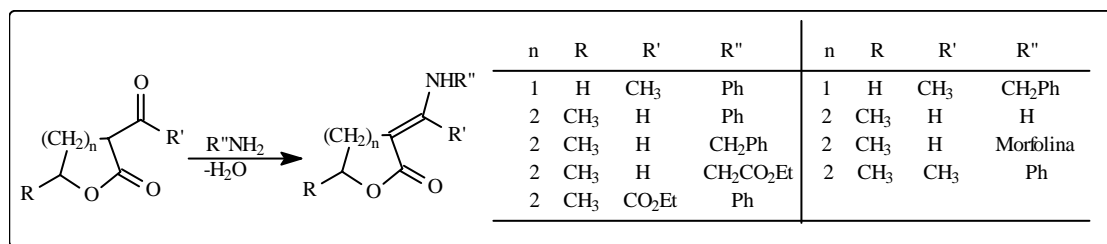


ESQUEMA 3. Emprego de γ -butirolactona na síntese de α -metileno- γ -lactonas.

Por fim, serão apresentados trabalhos sobre reações de α -metilenolactonas.

2.1 Síntese de α -aminometileno- γ -lactona.

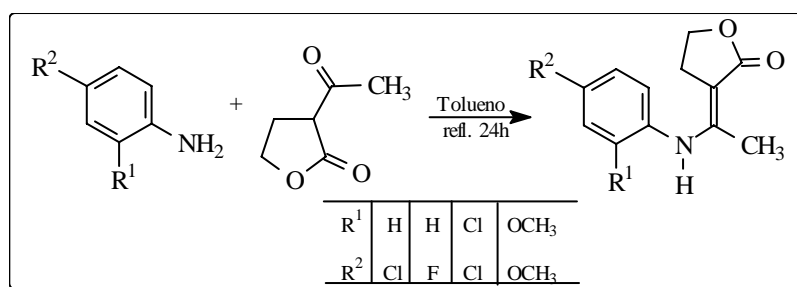
O trabalho que descreve a síntese de α -aminometileno- γ -lactona foi desenvolvido por Korte²⁴ e colaboradores em 1967. Neste trabalho os autores sintetizaram as α -aminometileno- γ -lactonas e as α -aminometileno- δ -lactonas a partir da reação de aminas (alifáticas e aromáticas) com a 2-acetilbutirolactona e a α -hidroximetileno(acetil, etoxicarbonil)-caprolactonas respectivamente, na presença de CHCl_3 / 25°C por um tempo reacional de 24 horas, com rendimentos de 58-94% (Esquema 4).



ESQUEMA 4. Síntese de α -aminometileno- γ e δ -lactonas.

²⁷ a) Wiemar, D.; Jackson, J.; Lee, K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5967. b) Mazal, C.; Castulík, J. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 2741. c) Takano, S.; Goto, E.; Himara, M.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1981**, 16, 381.

Em 1997, Badawey e colaboradores²⁵ basearam-se na metodologia desenvolvida por Korte para sintetizarem uma série de α -aminometileno- γ -lactonas. Nesta metodologia, Badawey empregou a 2-acetilbutirolactona, uma série de anilinas disubstituídas e tolueno/ refluxo por um tempo reacional de 24 horas, obtendo rendimentos de 82-93% (Esquema 5). As α -aminometileno- γ -lactonas foram empregadas na rota sintética para a obtenção das 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolinas.

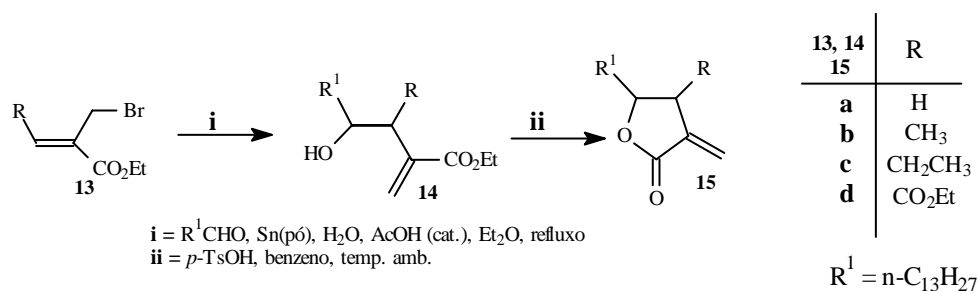


ESQUEMA 5. Síntese de α -aminometileno- γ -lactonas.

2.2 Síntese de α -metileno- γ -lactonas a partir de precursores acíclicos.

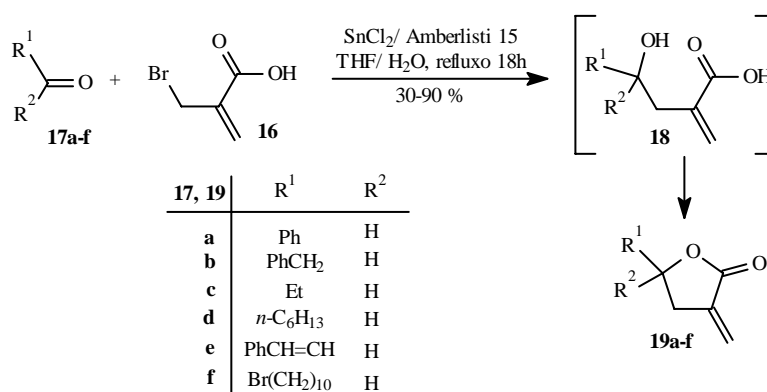
Uma reação típica do tipo Reformatsky para a síntese de α -metileno- γ -lactona, foi realizada em 1986 por Nokami²¹ e colaboradores. Os autores empregaram os ésteres α -bromometilacrilatos 13 juntamente com o aldeído (n -C₁₃H₂₇COH), na presença de estanho elementar para a formação do intermediário γ -hidroxiacrilato 14 (Esquema 6). A posterior ciclização do composto 14 com ácido paratoluenosulfônico em benzeno a temperatura ambiente levou a formação da α -metileno- γ -lactona 15 com rendimentos moderados.

ESQUEMA 6



Em 1990, Stampf²⁸ e colaboradores empregaram o ácido α -bromometilacrílico 16 juntamente com os compostos carbonílicos 17a-f para a síntese das α -metileno- γ -lactonas 19a-f (Esquema 7), passando pelo intermediário 18, o qual não foi isolado.

ESQUEMA 7



Neste trabalho Stampf utilizou uma mistura de THF/H₂O, como solvente na proporção de 4/1 respectivamente, Cloreto de estanho II, Amberlisti 15 (resina ácida) e refluxo por 18 horas. O emprego da resina ácida foi em virtude da mesma ser empregada em reações de ciclização interna para a formação de butirolactonas. Quando a reação foi realizada com ausência de H₂O, os rendimentos foram inferiores a 30%.

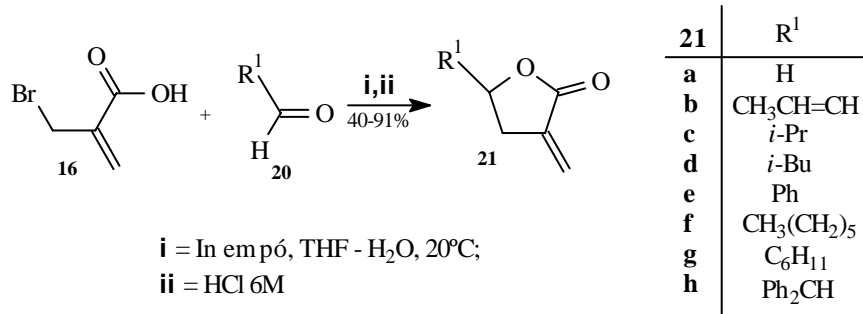
Yus e colaboradores²⁹, em 1998 prepararam as α -metileno- γ -lactonas 21 com bons rendimentos a partir da reação do ácido 2-(bromometil) acrílico 16 com os diferentes aldeídos 20 (Esquema 8).

Como toda reação de Reformatsky necessita de um metal, nesta foi empregada o Índio em pó, numa razão molar de 1,2 : 1 : 1,2 de índio, aldeído e ácido, respectivamente.

²⁸ Stampf, J. L.; Talaga, P.; Schaeffer, M.; Benezra, C. *Synthesis* **1990**, 530.

²⁹ Yus, M.; Foubelo, F.; Choudhury, P. K. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 3581.

ESQUEMA 8

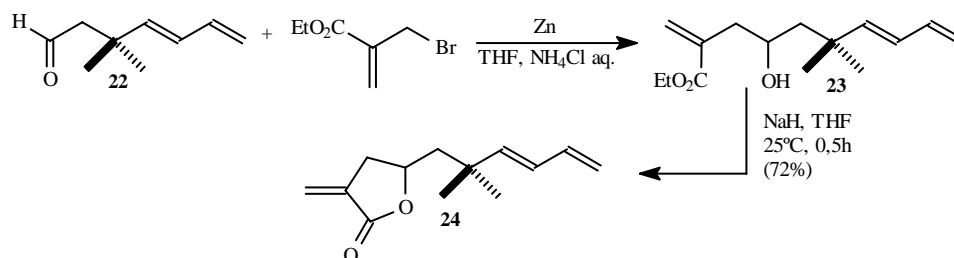


A reação foi conduzida a temperatura ambiente numa solução THF/ H₂O de 1 : 1, com tempo reacional entre 3 – 6h. Após este tempo reacional foi realizada a hidrólise com posterior ciclização, empregando uma solução de HCl 6M.

Maier e colaboradores³⁰, em 2002, desenvolveram uma metodologia para obter α -metilenobutirolactona 24 contendo na posição “ γ ” do anel uma cadeia lateral possuindo insaturações conjugadas, como mostra o Esquema 9. Para isso, os autores sintetizaram o álcool 23 através de uma típica reação de Reformatsky que empregou o aldeído 22 juntamente com o 2-bromometilacrilato de etila na presença de zinco, THF e uma solução aquosa de NH₄Cl.

A lactonização do composto 23 na α -metilenobutirolactona desejada, foi conduzida na presença de NaH / THF por um período de 30 minutos a uma temperatura de 25°C com rendimentos de 72% neste passo reacional.

ESQUEMA 9



³⁰ Maier, M. E.; Perez, C.; Bauer, M.; Richter, F.; Maichle-Mössmer, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2474.

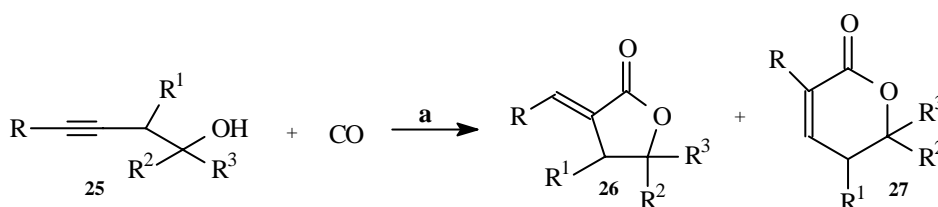
Outros métodos que empregam precursores acíclicos (que não os 2-bromometil acrilatos) para a síntese de α -metileno- γ -butirolactona tem sido descritos na literatura como por exemplo, a reação de carbonilação de álcoois propargílicos desenvolvida por Inoue e colaboradores³¹ em 1998. Nesta metodologia, os autores empregaram o álcool propargílico 25 juntamente com um complexo de paládio II, acetonitrila como solvente, 10 atm de CO, com temperatura de 80°C por 3 horas para a formação das lactonas 26 e 27 (Esquema 10), com rendimento de 60% (com uma mistura dos produtos 26:27 de 96:4, respectivamente).

A reação também foi conduzida empregando dimetil formamida (DMF) como solvente. O rendimento, de 48% foi inferior ao obtido quando empregou-se acetonitrila (de 60%), mas apresentou como único produto a lactona 26. Outras mudanças realizadas pelos autores nas condições reacionais foram:

- temperatura \Rightarrow aumentada de 80°C para 100°C;
- pressão de CO \Rightarrow aumentada de 10 atm para 20 atm.

Obteve-se um rendimento maior (77%), mas a lactona 27 foi obtida como produto principal (74:26) em relação a lactona 26.

ESQUEMA 10



Condições e reagentes: (a) PdCl₂(PPh₃)₂, CH₃CN, 10 atm CO, 80°C - 3h.

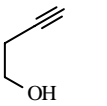
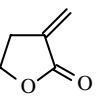
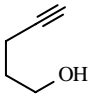
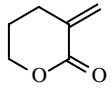
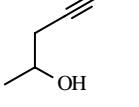
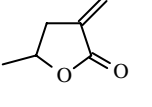
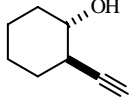
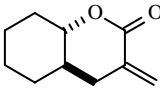
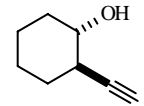
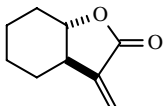
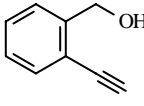
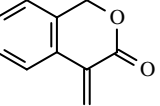
	R	R ¹	R ²	R ³
a	H	H	H	H
b	H	H	H	CH ₃
c	H	H	H	Ph
d	H	H	CH ₃	CH ₃
e	CH ₃	H	H	H
f	H	-(CH ₂) ₃ -	H	(trans)
g	H	-(CH ₂) ₄ -	H	(trans)

³¹ Inoue, Y.; Ishizaki, Y.; Tezuka, K. *J. Molecular Catalysis A: Chemical* **1998**, *129*, 199.

Em 2002, Dupont e colaboradores³², também sintetizaram a partir de álcoois propargílicos uma série de α -metileno- γ -butirolactonas e α -metileno- δ -butirolactonas (Figura 4). As condições reacionais empregadas pelos autores foram as seguintes:

- composto de paládio II associado com a 2-(difenilfosfina)piridina (2-PyPPh₂);
- 25 atm de CO, tolueno, ácido p-toluenossulfônico, 60°C por 2h.

A metodologia desenvolvida por Dupont apresentou uma grande vantagem em relação à de Tezuka, pois foram obtidas as lactonas desejadas como único produto nas suas respectivas reações e com bons rendimentos (**Figura 4**).

Reação	Álcool	Lactona	Rend ^a (%)	Reação	Álcool	Lactona	Rend ^a (%)
1			80	4			70
2			75	5			40
3			80	6			30

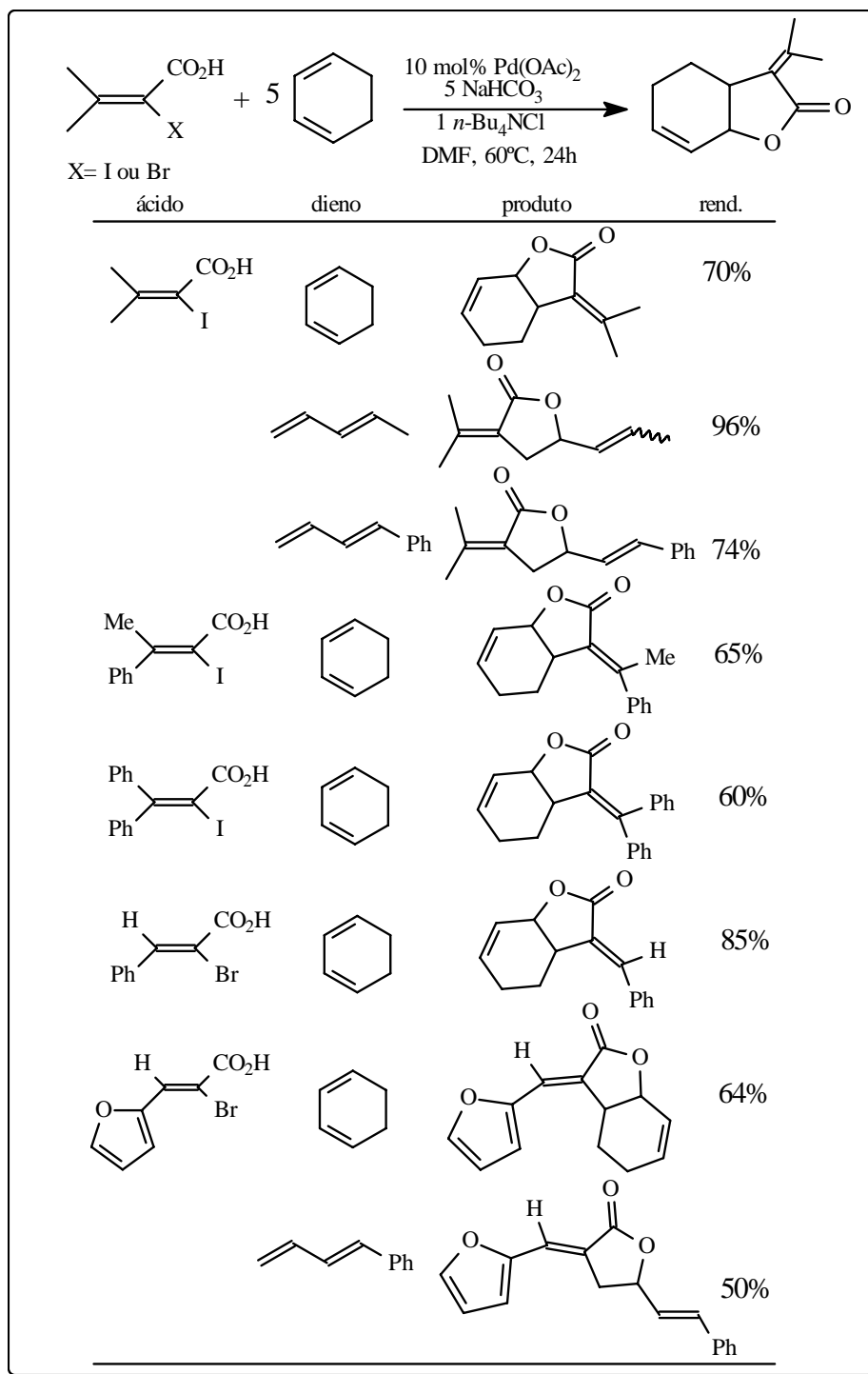
Condições: Pd/ 2-PyPPh₂/ CH₃PhSO₃H/ Álcool = 1/ 10/ 10/ 1000; tolueno, CO (25 atm), 60°C 2h.
^a Rendimento por CG após purificação.

FIGURA 4. Síntese de α -metileno- γ - e δ -lactonas através da carbonilação de álcoois propargílicos.

Em 2000, Larock e colaboradores³³ desenvolveram uma metodologia para a preparação de α -alquilidene- γ -butirolactonas através da heteroanulação catalisada por paládio de uma variedade de 1,3-dienos com ácidos α -bromo(iodo)acrílicos com rendimentos na faixa de 50-96% (Figura 5).

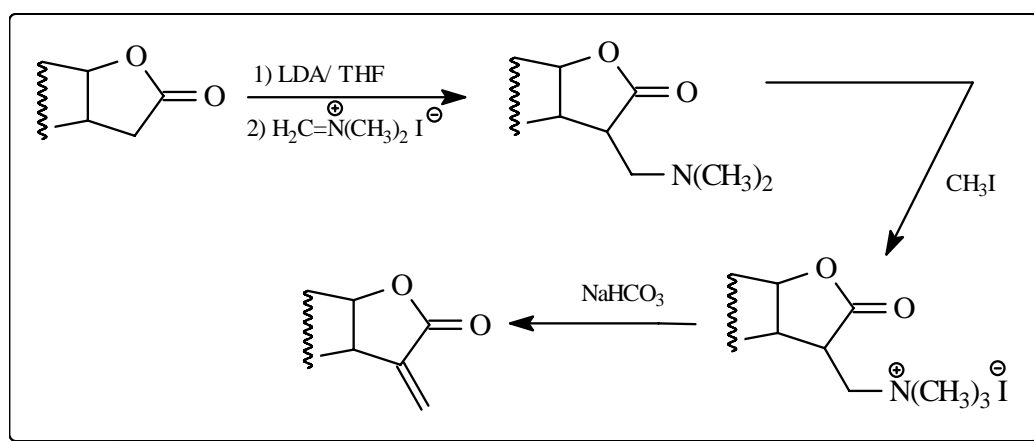
³² Dupont, J.; Ebeling, G.; Consorti, C. S. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 753.

³³ Larock, R. C.; Gagnier, S. V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1525.

FIGURA 5. Reação de heteroanulação de ácidos α -bromo(iodo) acrílicos.

2.3 Síntese de α -metileno- γ -lactonas a partir γ -butirolactonas.

Em 1977, Danishefsky e colaboradores¹⁸ sintetizaram os produtos naturais Vernolepin e Vernomenin (ver Figura 3, pág. 4), os quais apresentam em seus esqueletos a presença de uma estrutura α -metileno- γ -e δ -lactona. A obtenção da dupla exocíclica foi realizada através da adição do enolato da lactona, obtido através do emprego de lítio diisopropilamina (LDA) em THF, ao iodeto de dimetil(metileno)amônio, posterior quartenização com iodeto de metila e por fim a eliminação do sal de amônio através do tratamento com uma solução de bicarbonato de sódio (Esquema 11).

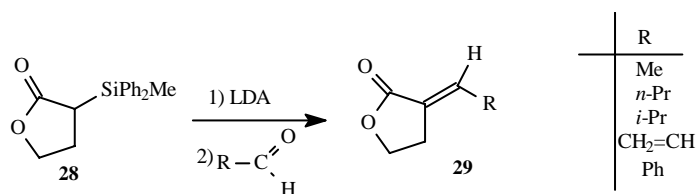


ESQUEMA 11. α -Metilenação de γ -butirolactona.

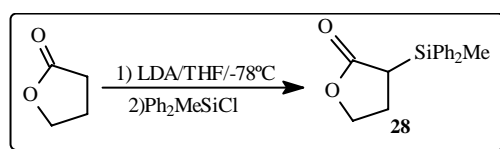
Dando sequência aos trabalhos que empregam γ -butirolactona para síntese α -metileno- γ -lactona, será relatado a metodologia desenvolvida por Larson e colaboradores³⁴ em 1985. Neste trabalho, os autores desenvolveram a síntese α -alquilidene- γ -lactonas 29 a partir de α -difenilmetilsilil- γ -lactona 28. Inicialmente ocorre o tratamento da lactona 28 com um excesso de lítio diisopropilamina (LDA) em THF à -78°C , após foi adicionado o aldeído para dar a respectiva lactona com rendimentos na faixa de 30-89%, como mostra o Esquema 12.

³⁴ Larson, G. L.; Perez, R. M. B. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5257.

ESQUEMA 12



A α -silyl lactona 28 é preparada através da C-silação da γ -butirolactona com difenilmetilclorosilano, LDA, THF à -78°C (Esquema 13).



ESQUEMA 13. Preparação de α -difenilmetilsilil- γ -lactona.

2.4 Reações de α -metileno- γ -lactonas.

Normalmente as reações de α -metileno- γ -lactonas ocorrem na dupla exocíclica. Um bom exemplo, é a metodologia desenvolvida em 1998 por Sharma e colaboradores³⁵. Os autores empregaram um sistema de reagentes composto por $\text{CdCl}_2\text{-Mg-MeOH-H}_2\text{O}$, para a redução seletiva do grupo exometileno de α -metileno- γ ou δ -lactona presente em compostos sesquiterpênicos, conforme Figura 6. Em algumas reações, os autores comprovaram a redução da dupla exocíclica juntamente com abertura do anel da lactona.

³⁵ Sharma, R. P.; Dharam, C. J.; Bhattacharya, A. K. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 768.

Reação	Substrato	Produtos	Rend.(%)	Tempo
1			95:5 (98)	15 min
2			80:20 (88)	15 min
3			90 (98)	15 min
4			80:20 (90)	15 min

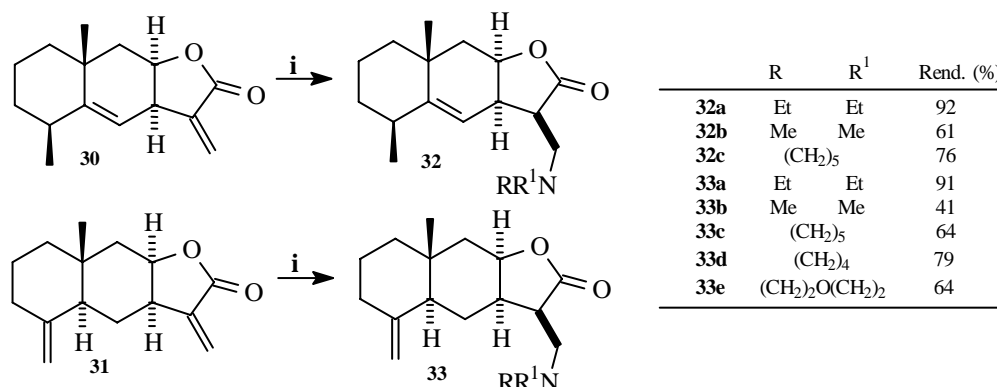
FIGURA 6. Reações de redução do grupo exometileno.

Lawrence e colaboradores³⁶, em 2001 desenvolveram um método eficiente para a síntese de uma série das α -metilaminolactonas 32 e 33. Os autores prepararam as α -metilaminolactonas através da adição estereosseletiva do tipo Michael de aminas aos compostos sesquiterpênicos, respectivamente alantolactona 30 e isoalantolactona 31, pelos mesmos apresentarem em sua estrutura o grupo exometileno (Esquema 14).

Os autores comprovaram também que as α -metilaminolactonas apresentavam uma atividade citotóxica semelhante à lactona precursora.

³⁶ Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; Nduka, J.; Hadfield, J. A.; Pritchard, R. G. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 429.

ESQUEMA 14

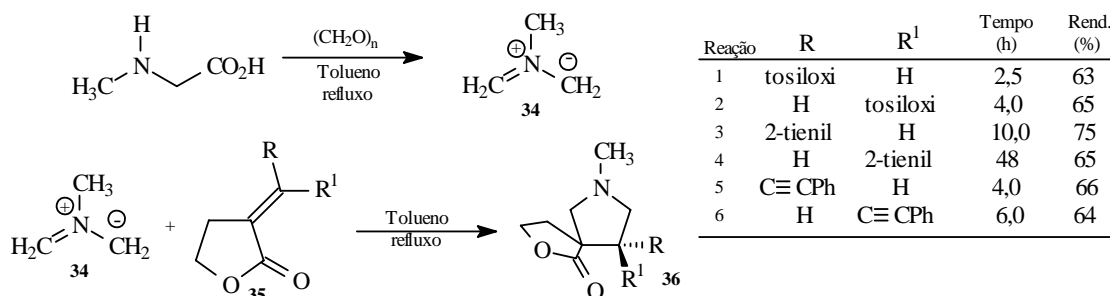


Reagentes e condições: (i) RR¹NH, EtOH, 0°C, 10h.

Em 2001, Mazal e colaboradores³⁷ desenvolveram um método para a obtenção de espiropirrolidinas 36. Os autores demonstram que várias α -metileno- γ -lactonas substituídas 35 sofrem reações de cicloadição 1,3-dipolar com o ílideo de azometino 34 para formar os compostos 36 na presença de tolueno seco e refluxo, como é mostrado no Esquema 15.

Os ílideos de azometino podem ser obtidos por um número de métodos mais ou menos fáceis, dependendo do material de partida. Para prepara o ílideo de azometino 34, os autores empregaram a rota de descarboxilação térmica (refluxo) em tolueno da mistura de α -aminoácidos, mais especificamente a N-metilglicina, e o paraformaldeído, conforme Esquema 15.

ESQUEMA 15



³⁷ Mazal, C.; Marek, J.; Castulík, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8339.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1 Apresentação dos Compostos

3.1.1 Numeração dos compostos.

Na figura 7, está representada a numeração adotada para identificar cada série de composto deste trabalho. Adotou-se a numeração de **1-4** para identificar os compostos empregados como precursores. Já para identificar os compostos sintetizados neste trabalho, adotou-se a numeração de **5-11**, conforme demonstrado na figura 1. Na tabela 1, estão descritos os substituintes R, R¹ e R² para os compostos de cada série identificados pelas letras **a-r** para os compostos sintetizados neste trabalho.

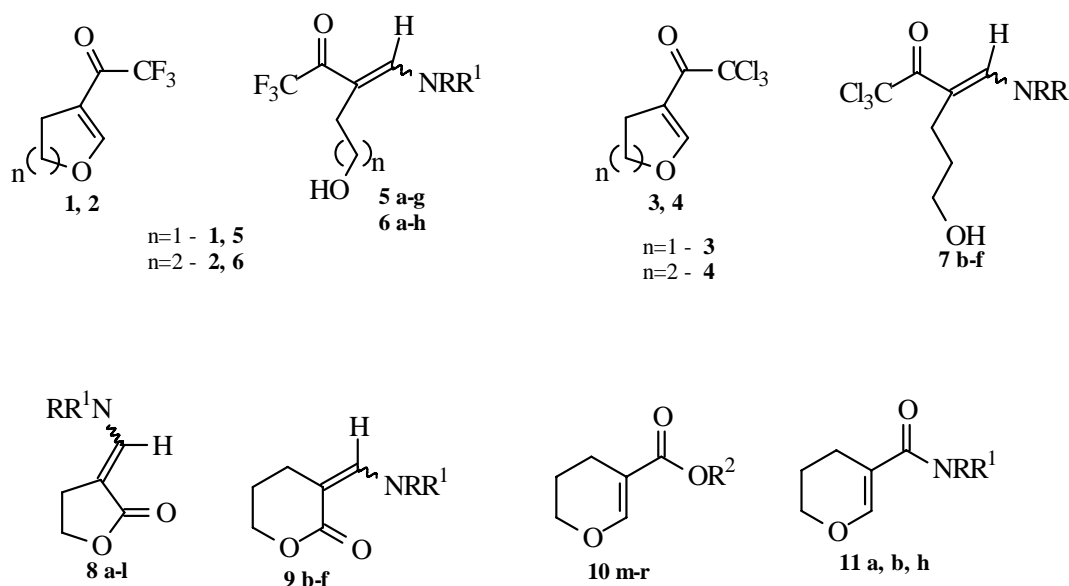


FIGURA 7. Numeração dos compostos sintetizados.

TABELA 1. Identificação dos substituintes R, R¹ e R² para os compostos sintetizados neste trabalho.

SUBSTITUINTES			
Composto	R	R¹	R²
a	H	H	-
b	H	Me	-
c	H	Et	-
d	H	Pr	-
e	H	<i>i</i> -Pr	-
f	H	CH ₂ CH=CH ₂	-
g	H	CH ₂ CH ₂ OH	-
h	Me	Me	-
i	Et	Et	-
j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	-
k	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-	-
l	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	-	-
m	-	-	Me
n	-	-	Et
o	-	-	Pr
p	-	-	<i>n</i> -Bu
q	-	-	<i>i</i> -Bu
r	-	-	CH ₂ CH=CH ₂

3.1.2 Nomenclatura dos compostos

Na Tabela 2, está descrita a nomenclatura dos compostos empregados como precursores e também dos compostos sintetizados neste trabalho.

TABELA 2. Nomenclatura dos compostos.

Comp.	Nomenclatura
1	3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano
2	5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
3	3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano
4	5-tricloroacetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
5a	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-amino-3-buten-2-ona
5b	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -metilamino-3-buten-2-ona
5c	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona
5d	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona
5e	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N-iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona
5f	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona
5g	1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4- <i>N</i> -2-hidroxietilamino-3-buten-2-ona
6a	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4-amino-3-buten-2-ona
6b	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -metilamino-3-buten-2-ona
6c	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona
6d	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona
6e	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N-iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona
6f	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona
6g	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -2-hidroxietilamino-3-buten-2-ona
6h	1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N, N</i> -dimetilamino-3-buten-2-ona
7b	1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -metilamino-3-buten-2-ona
7c	1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -etilamino-3-buten-2-ona
7d	1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -propilamino-3-buten-2-ona
7e	1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N-iso</i> -propilamino-3-buten-2-ona
7f	1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4- <i>N</i> -alilamino-3-buten-2-ona
8a	3-aminometilenodiidrofuran-2-ona
8b	3- <i>N</i> -metilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8c	3- <i>N</i> -etilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8d	3- <i>N</i> -propilaminometilenodiidrofuran-2ona
8e	3- <i>N-iso</i> -propilaminometilenodiidrofuran-2-ona

TABELA 2. Nomenclatura dos compostos (Continuação)

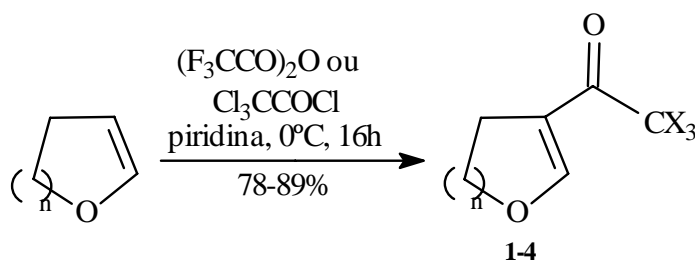
Comp.	Nomenclatura
8f	3- <i>N</i> -alilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8g	3- <i>N</i> -2-hidroxietilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8h	3- <i>N</i> , <i>N</i> -dimetilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8i	3- <i>N</i> , <i>N</i> -dietilaminometilenodiidrofuran-2-ona
8j	3-pirrolidinometilenodiidrofuran-2-ona
8k	3-piperidinometilenodiidrofuran-2-ona
8l	3-morfolinometilenodiidrofuran-2-ona
9b	3- <i>N</i> -metilaminometilenotetraidropiran-2-ona
9c	3- <i>N</i> -etilaminometilenotetraidropiran-2-ona
9d	3- <i>N</i> -propilaminometilenotetraidropiran-2-ona
9e	3- <i>N-iso</i> -propilaminometilenotetraidropiran-2-ona
9f	3- <i>N</i> -alilaminometilenotetraidropiran-2-ona
10m	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de metila
10n	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de etila
10o	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de propila
10p	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de butila
10q	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de <i>iso</i> -butila
10r	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxilato de alila
11a	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5-carboxiamida
11b	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5- <i>N</i> -metilcarboxiamida
11h	3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano-5- <i>N,N</i> -dimetilcarboxiamida

3.2 Acilação de Enoléteres.

As β -alcoxivinil trialometil cetonas **1-4** utilizadas como reagentes de partida neste trabalho, foram obtidas com bons rendimentos e alto grau de pureza através da acilação de enoléteres com acilantes fortes como o anidrido

trifluoracético e o cloreto de tricloroacetila (esquema 16), conforme as condições reacionais desenvolvidas por Colla e col.^{1a}.

ESQUEMA 10



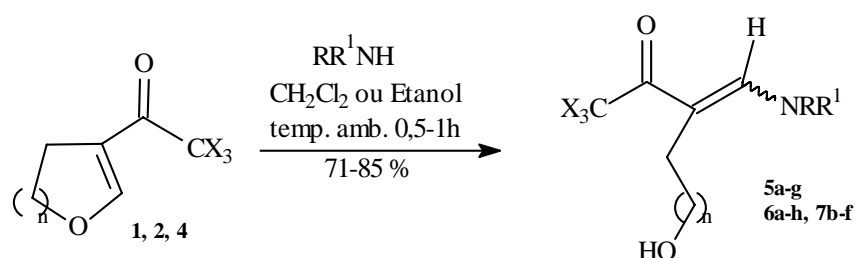
X	Composto	n	Composto
F	1, 2	1	1, 3
Cl	3, 4	2	2, 4

Para este procedimento devem-se observar alguns cuidados relacionados principalmente com a umidade. O sistema no qual será realizada a reação (balão, funil de adição e demais materiais empregados) devem ser previamente secos em estufa a $100^\circ C$ e posteriormente flambados antes de iniciar a mesma, pois com o desenvolvimento da metodologia, pode ocorrer a degradação (hidrólise) dos acilantes (anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila) promovida pela umidade presente durante a acilação, e desta maneira, ocorrendo redução de rendimento do produto desejado. Outro fator que também deve ser observado para a realização da acilação, é durante a adição do enoléter/piridina sobre o acilante, a qual deve ser feita na presença de banho de gelo e água (aproximadamente $0^\circ C$). Assim, como é uma reação exotérmica, é evitado a formação de polímeros.

3.3 Síntese de 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4-*N*-alquilamino-3-buten-2-ona **5a-g**, **6a-h** e **7b-f**.

Para a síntese de 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4-*N*-alquilamino-3-buten-2-onas **5a-g**, **6a-h** e **7b-f** foram empregados como precursores o 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) e os 5-trialoacetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**2**, **4**) e como agentes nucleofílicos: hidróxido de amônio e aminas como metilamina, etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina, etanolamina, dimetilamina, conforme mostra o Esquema 17.

ESQUEMA 17



X	Composto	n	Composto
F	1, 2, 5, 6	1	1, 5
Cl	4, 7	2	2, 4, 6, 7

	a	b	c	d	e	f	g	h
R	H	H	H	H	H	H	H	Me
R ¹	H	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH ₂ OH	Me

No desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de 1,1,1-trifluor-3-[2-hidroxietil]-4-alquilamino-3-buten-2-onas **5a-g**, foi empregado inicialmente o 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano (**1**), metilamina em diferentes solventes (como por exemplo: diclorometano, tetraidrofurano (THF), metanol, clorofórmio e hexano).

Dentre as metodologias testadas para a síntese 1,1,1-trifluor-3-[2-hidroxietil]-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona **5b**, a partir do composto **1** e da metilamina, a que melhor apresentou resultados foi quando empregou-se diclorometano como solvente por um período reacional de 30 minutos a

temperatura ambiente. Nas demais metodologias testadas, os rendimentos foram inferiores ao encontrado para o diclorometano. Este tempo reacional foi determinado através do acompanhamento da reação usando técnica de cromatografia em camada delgada de sílica A-60, usando como eluente diclorometano.

A 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxi-etil)-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona (**5b**) foi obtida na forma de um sólido branco após a remoção completa do solvente em rotaevaporador, com excelente rendimento.

O volume de metilamina empregado nas reações para obtenção do composto **5b**, foi determinado em um teste que empregou diferentes volumes da mesma. Neste teste foram empregados as seguintes proporções de metilamina: 0,5 mL, 1 mL e 2 mL, uma vez que a metilamina apresenta uma concentração aproximada de 40% em solução aquosa e também prevendo uma provável evaporação da mesma. Todos os volumes empregados, foram em relação a 3 mmoles do composto **1**.

Quando foi empregado 0,5 mL de metilamina, observou-se nos espectros de RMN de ^1H a presença de sinais referentes ao material de partida (composto **1**) e também sinais referentes ao produto desejado, o composto **5b**. Já para o volume de 1 mL, verificou-se a total conversão do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**1**) no 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxi-etil)-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona (**5b**). Na reação que empregou 2 mL de metilamina, o resultado obtido foi semelhante ao encontrado para a reação que empregou 1 mL. Os tempos reacionais nas três reações foram de 30 minutos, as reações foram conduzidas à temperatura ambiente e em diclorometano.

Para a síntese das cetonas **5a, c-g** foram empregadas as mesmas condições reacionais adotadas para a síntese do composto **5b**, a qual apresentou melhores resultados.

Assim como a metilamina, o hidróxido de amônio e a etilamina também são encontradas em soluções aquosas, realizou-se várias reações com diferentes volumes para cada amina, e os volumes que apresentaram melhores rendimentos foram de 2 mL para o hidróxido de amônio e de 0,7 mL para a etilamina. Ambas a

reações foram conduzidas a temperatura ambiente em diclorometano por um período reacional de 30 minutos.

Para as demais aminas [propilamina, *iso*-propilamina, alilamina e etanolamina] foram empregadas quantidades estequiométricas na proporção de 1:1 em relação ao 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano (**1**).

Com o objetivo de aplicar este sistema reacional (diclorometano, temperatura ambiente e tempo reacional de 30 minutos) para os demais precursores (**2**, **3** e **4**), foi testado inicialmente o 5-trifluoroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**2**). A reação realizada para o pirano **2** foi a empregada para obtenção do 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxiethyl)-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona (**5b**), ou seja, diclorometano, 1 mL de metilamina e tempo reacional de 30 minutos. O produto **6b** foi obtido como único produto com bons rendimentos e grau de pureza.

Assim como para o furano **1**, as reações que empregaram o composto **2** foram empregados como agentes nucleofílicos o hidróxido de amônio e as demais aminas (etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina, etanolamina, dimetilamina) resultaram na obtenção dos respectivos compostos cadeia aberta **6a**, **c-h**. Em todas as reações, os compostos da série **6** foram obtidos como únicos produtos em suas respectivas reações com bons rendimentos e grau de pureza.

A reação do furano **1** ou pirano **2** com as aminas dietilamina, morfolina, piperidina e pirrolidina nas condições reacionais testadas para a obtenção do 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxiethyl)-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona (**5b**), não houve reação recuperando os materiais de partida, ou seja, o pirano **2** ou o furano **1** juntamente com as aminas acima citadas. A não obtenção destes compostos, possa ser justificada pelo impedimento estérico entre substituintes ligados ao nitrogênio em relação ao grupamento CF₃, dificultando a reação de adição ao carbono-β (em relação a carbonila) da dupla ligação.

A presença de material de partida, nas respectivas reações dos compostos **1** ou **2** com as aminas (dietilamina, morfolina, piperidina e pirrolidina) foi determinada através da análise dos espectros de RMN de ¹H.

Com o objetivo de também obtermos compostos de cadeia aberta com o grupamento CCl₃, o 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**) foi testado neste sistema reacional (diclorometano, temperatura ambiente e tempo reacional de 30 minutos).

Nesta metodologia foi obtida a 3-*N*-metilaminometilenodiidrofuran-2-ona (**8b**) (síntese que será apresentada e discutida na seção 3.4 desta Tese). Mesmo aumentando o tempo reacional, empregando outros solventes (metanol, THF, diclorometano) e temperaturas variáveis, a 3-*N*-metilaminometilenodiidrofuran-2-ona (**8b**) sempre foi obtida como único produto.

Quando foi empregado o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) nas condições reacionais que emprega metilamina e diclorometano a temperatura ambiente por um período reacional de 30 minutos para obtenção do composto **7b**, não obtivemos bons resultados (misturas de compostos, ver tabela 3). Então foram realizadas mudanças nas condições reacionais (ver tabela 3).

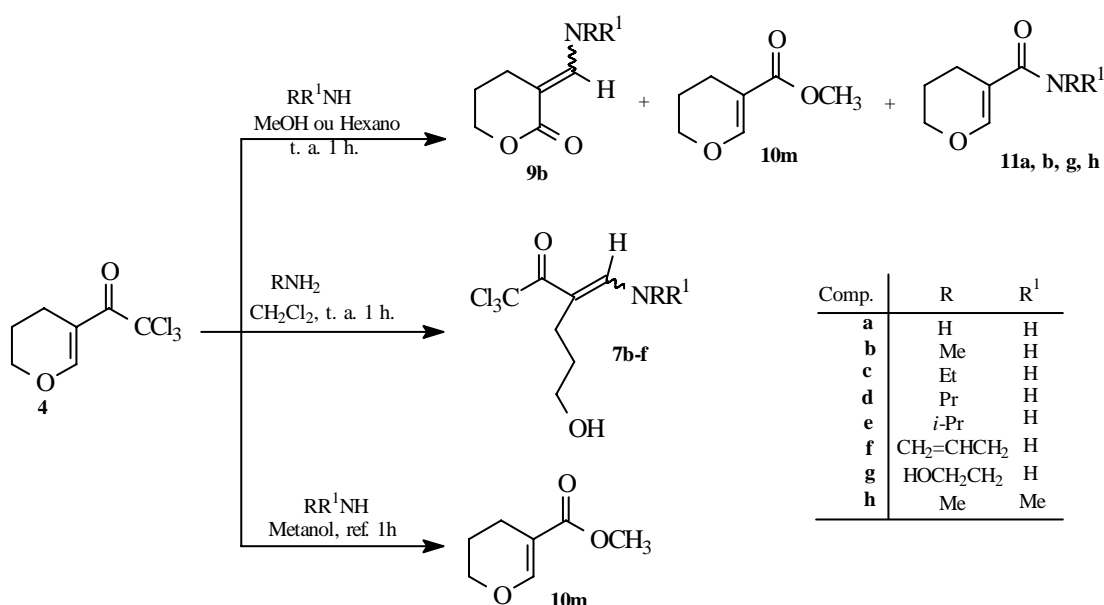
TABELA 3 – Reações do pirano **4** com aminas.

Amina	Condições reacionais	Rend. (%)	Produto formado (%)			
			7	9	10m	11
CH ₃ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 0,5h, t. a.	71	45 (7b)	-	-	55 (11b)
CH ₃ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	70	47	-	-	53
CH ₃ NH ₂	Metanol, 1h, t. a.	68	54	-	25	21
CH ₃ NH ₂	Hexano, 1h, t. a.	67	-	44 (9b)	-	56
CH ₃ NH ₂	Metanol, 1h, refl.	86	-	-	100	-
CH ₃ CH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	84	100 (7c)	-	-	-
CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	81	100 (7d)	-	-	-
(CH ₃) ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	79	100 (7e)	-	-	-
CH ₂ =CHCH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	78	100 (7f)	-	-	-
HOCH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ , 1h, t. a.	61	-	15 (9g)	-	85 (11g)
HOCH ₂ CH ₂ NH ₂	Metanol, 1h, t. a.	77	-	10	-	90
NH ₄ OH	Metanol, 1h, t. a.	83	-	-	100	-
NH ₄ OH	Hexano, 2h, t. a.	86	-	-	-	100 (11a)
(CH ₃) ₂ NH	Metanol, 2h, t. a.	83	-	-	*	-
(CH ₃) ₂ NH	Hexano, 2h, t. a.	88	-	-	-	100 (11h)

* Recuperou-se pirano **4** juntamente com o éster **10m**

Inicialmente aumentou-se o tempo reacional, passando de 30 minutos para 1 hora. Somente para as reações que empregaram aminas como etilamina, propilamina, *iso*-propilamina e alilamina apresentaram bons rendimentos na obtenção dos compostos da série **7**, conforme Tabela 3. As reações descritas na Tabela 3 podem ser melhor visualizadas no esquema 18, assim como a identificação dos compostos.

ESQUEMA 18



Já para a metilamina, quando conduzida em diclorometano a temperatura ambiente por 1 hora, foi obtida a amida **11b** juntamente com o composto **7b**, sendo que a amida apresenta-se com produto majoritário.

Com o objetivo de isolarmos o composto **7b** do meio reacional que continha a mistura dos compostos **7b** + **11b**, para obtenção dos dados de RMN de 1H e ^{13}C , foi realizada uma coluna cromatográfica em sílica gel 60 (230-400 mesh) tendo como eluente o diclorometano. Mas podemos observar através da análise do espectro de 1H que, tanto o composto **7b** como a amida **11b** sofreram decomposição em compostos que apresentaram sinais de difícil interpretação no espectro. Por isso, a Figura 40 (pg 108) apresenta o espectro de RMN de 1H da mistura dos compostos **7b** e **11b**.

Para as reações do hidróxido de amônio e da dimetilamina, quando conduzidas nas condições reacionais que emprega diclorometano a temperatura ambiente por 1 hora, foi recuperado material de partida (pirano **4**, comprovado através da análise dos espectros de RMN de ^1H). A reação da etanolamina com o pirano **4**, em diclorometano a temperatura ambiente por 1 hora, apresentou a amida **11g** como produto majoritário na mistura com o composto **9b**.

A segunda alteração realizada nas condições reacionais foi a substituição do solvente (diclorometano) empregado, mas mantendo o tempo reacional de 1 hora de modo a obtermos os demais compostos a série **7**. Mas como podemos observar na tabela 3, mesmo trocando o solvente por metanol na reação que empregou a metilamina e o pirano **4**, obteve-se o composto **7b** juntamente com o éster **10m** e da amida **11b**. Quando empregou-se o hexano como solvente para está mesma reação, foi obtida uma mistura do composto **9b** e da amida **11b**.

Quando as reações do hidróxido de amônio e da dimetilamina (Tabela 3) frente ao pirano **4** foram conduzidas em hexano e temperatura ambiente por 1 hora, levaram a formação das respectivas amidas **11a** e **11h**. Quando a reação do hidróxido de amônio foi conduzida em metanol por 1 hora a temperatura ambiente, apresentou o éster **10m** como único produto. Para a reação da dimetilamina em metanol a temperatura ambiente por 1 hora forneceu a mistura do pirano **4** e do éster **10m**.

Já a reação da etanolamina com o pirano **4** em metanol, por 1 hora a temperatura ambiente, forneceu a amida **12g** como produto majoritário na mistura com o composto **9g** (Tabela 3). Em todas as reações que empregaram as aminas descritas na tabela 3 e o pirano **4** foram conduzidas em metanol e temperatura de refluxo por um período reacional de 1 hora, obteve-se o éster **10m** como único produto com bons rendimentos.

A metodologia adotada para a síntese das 1,1,1-trialo-3-[2-hidroxietil(propil)]-4-alkilamino-3-buten-2-onas **5a-g**, **6a-h** e **7b-f** está descrita nos Procedimentos Experimentais.

3.3.1 Identificação dos compostos das séries 5, 6 e 7 por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

Os espectros foram registrados em clorofórmio- d_1 e ou dimetilsulfóxido- d_6 , utilizando o tetrametilsilano como referência interna. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão apresentados na Parte Experimental. Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos das séries 5, 6 e 7 estão descritos na parte experimental. A numeração dos hidrogênios e dos carbonos para a atribuições dos sinais dos compostos das séries 5, 6 e 7 estão representados na Figura 8.

Observou-se nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dentro de cada série de composto (5, 6 e 7), que os sinais referentes aos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7 e os sinais referentes aos C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 e C-7 são semelhantes, havendo apenas a variação dos sinais de deslocamento químico de ^1H e de ^{13}C referentes aos substituintes ligados diretamente ao nitrogênio. Por esta razão discutiremos os sinais dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para um dos compostos da cada série, ou seja, mais especificamente dos compostos 5b, 6c e 7e. Os dados espectrais dos demais compostos das séries 5, 6 e 7 estão listados na parte experimental.

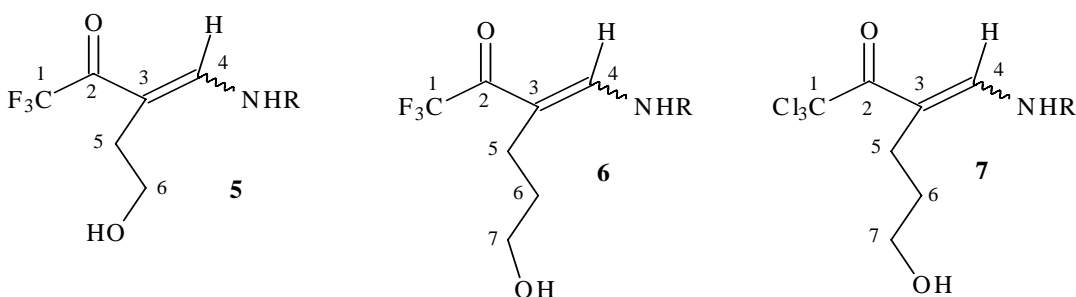


FIGURA 8. Numeração para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e ^{13}C (5, 6 e 7).

Quando os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , dos compostos da série 5, 6 e 7 foram realizados empregando-se CDCl_3 , observou-se sinais referente aos isômeros *E* e *Z*, sendo que em todos os espectros, temos uma proporção

majoritária do isômero *E* de 3:1 em relação ao isômero *Z*. Já para os espectros realizados em DMSO-d₆, observou-se apenas os sinais referente ao isômero *E*.

As variações no deslocamento químico de ¹H (H-4 e N-H) e ¹³C (C-3, C-4, C-5, C-6) apresentadas pelos isômeros *E* e *Z* dos compostos das séries **5**, **6** e **7**, quando o espectro foi realizado em CDCl₃, podem ser melhor observadas nas Tabelas 4 (pg 35), 5 (pg 39) e 6 (pg 43), respectivamente.

A identificação dos sinais de RMN de ¹H para cada isômero (*E* e *Z*), foi determinada inicialmente para o hidrogênio vinílico (H-4). O sinal referente a este hidrogênio (isômero *E*) apresentou uma desblindagem de aproximadamente 0,50 ppm em relação ao mesmo hidrogênio do isômero *Z*, atribuída provavelmente a desblindagem anisotrópica diamagnética da carbonila (Figura 9a).

Posteriormente, pode-se diferenciar também o hidrogênio dos isômeros (*E* e *Z*) ligado ao nitrogênio. O sinal referente ao hidrogênio do isômero *Z* apresentou uma desblindagem de aproximadamente 3,00 ppm em relação ao mesmo hidrogênio do isômero *E*. Esta desblindagem deve-se provavelmente a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e a carbonila (Figura 9b).

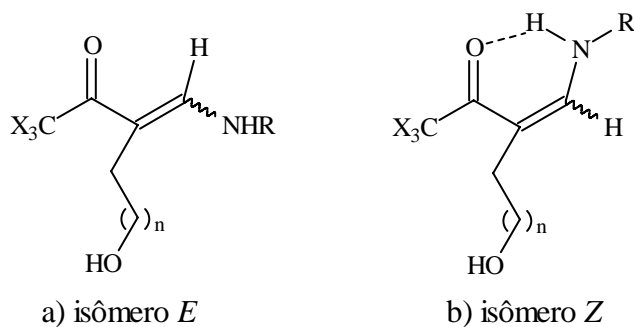


FIGURA 9. Estruturas dos isômeros: a) *E*; b) *Z*.

Quando os espectros de RMN de ¹H dos compostos da série **5**, **6** e **7** foram registrados em DMSO-d₆ observou-se apenas sinais referentes ao isômero *E*. Sendo um solvente mais polar que o clorofórmio, o DMSO elimina a formação de ligações de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e a carbonila, conforme mostrado na Figura 9b (estrutura do isômero *Z*).

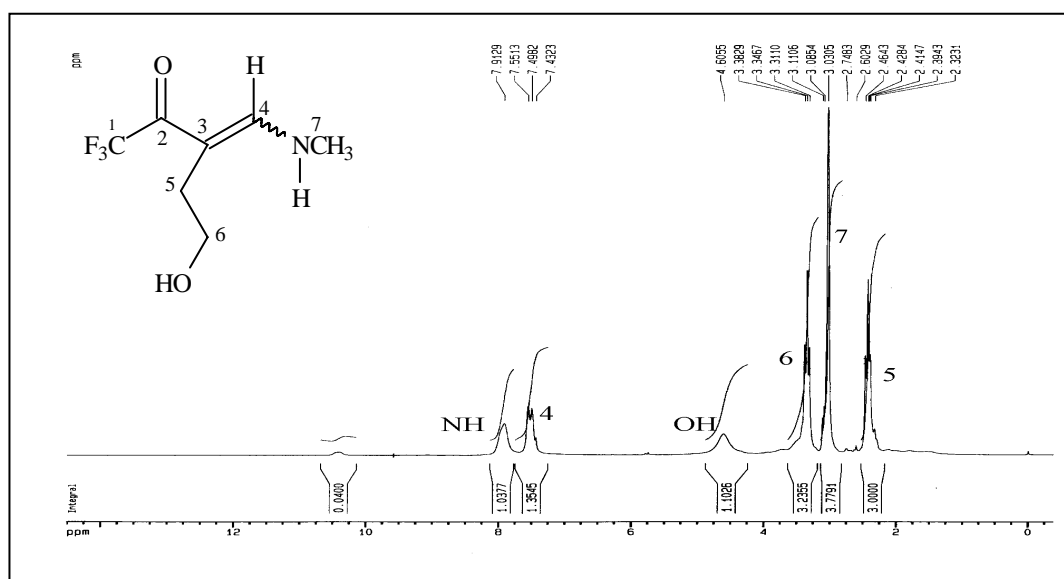
Os compostos das séries **5** e **6**, apresentaram instabilidade quanto a sua estrutura, pois em todos os casos observou-se reações espontâneas durante o registro dos espectros de ^1H e ^{13}C no próprio tubo de RMN. Os espectros ^1H e ^{13}C apresentaram sinais de difícil interpretação, juntamente com os sinais referentes aos compostos das séries **5** e **6**, conforme podemos observar na Figura 10b.

Na Figura 10b, que é do espectro de ^{13}C do composto **5b**, pode-se observar os deslocamentos químicos referentes aos carbonos do composto **5b** (sinais numerados do isômero **E**), mas observa-se também que o espectro apresenta sinais de intensidade menor (comparados com os sinais do composto **5b**) em torno de 165 ppm, 159 ppm, 95 ppm, 65 ppm e 35 ppm referentes ao composto formado pela reação espontânea do composto **5b**.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 10a) em DMSO- d_6 , para o composto **5b**, mostrou na região de 7,8 - 8,0 ppm um sinal alargado referente ao hidrogênio ligado ao Nitrogênio. Mostrou também um dubleto em 7,53 ppm ($J = 10,6$ Hz), referente ao hidrogênio ligado ao C-4; um sinal alargado na faixa de 4,5 - 4,7 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio; um tripleto na região de 3,31 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente ao hidrogênios ligados ao C-6; um singlete em 3,03 ppm, referente aos hidrogênios ligados ao C-7 (NCH_3); um tripleto em 2,48 ppm referente ao hidrogênios ligado ao C-5.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 10b) do composto **5b** em DMSO- d_6 , mostrou um sinal em 173,7 ppm na forma de quarteto com um $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz referente ao C-2; o C-4 em 156,2 ppm; o carbono trifluormetilado (C-1) em 118,5 ppm apresentou um quarteto com um $^1J_{\text{C-F}} = 290$ Hz; o C-3 em 101,3 ppm; o C-6 em 59,2 ppm; o C-7 em 35,3 ppm; o C-5 em 27,1 ppm.

a)



b)

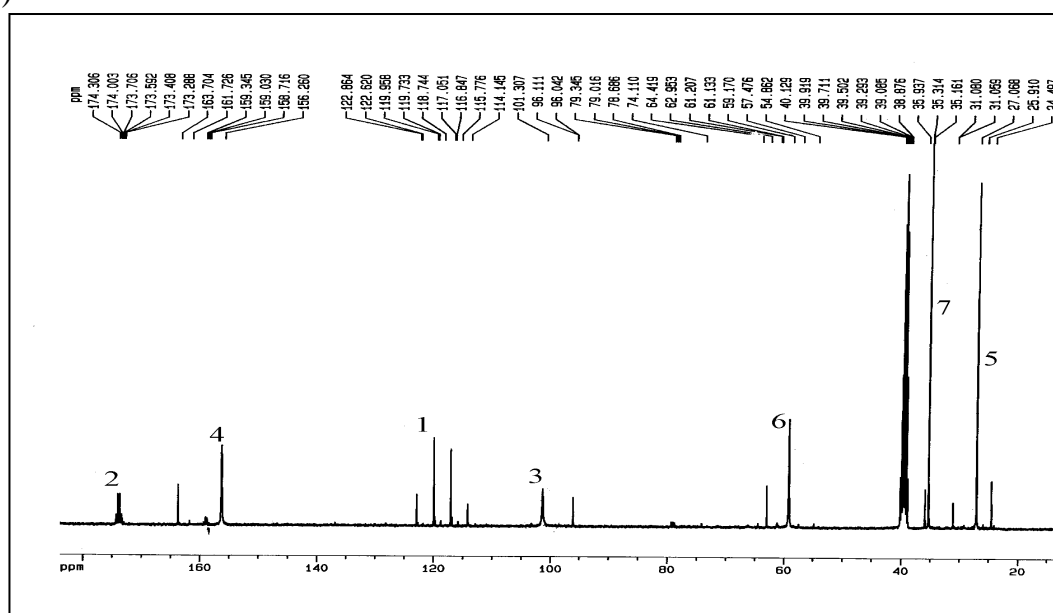
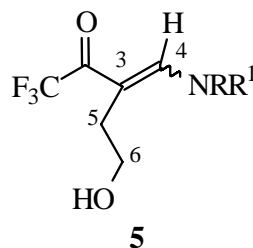


FIGURA 10. Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxiel)-4-N-metilamino-3-buten-2-ona (**5b**) em DMSO-d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

TABELA 4. Variações no deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **5**.

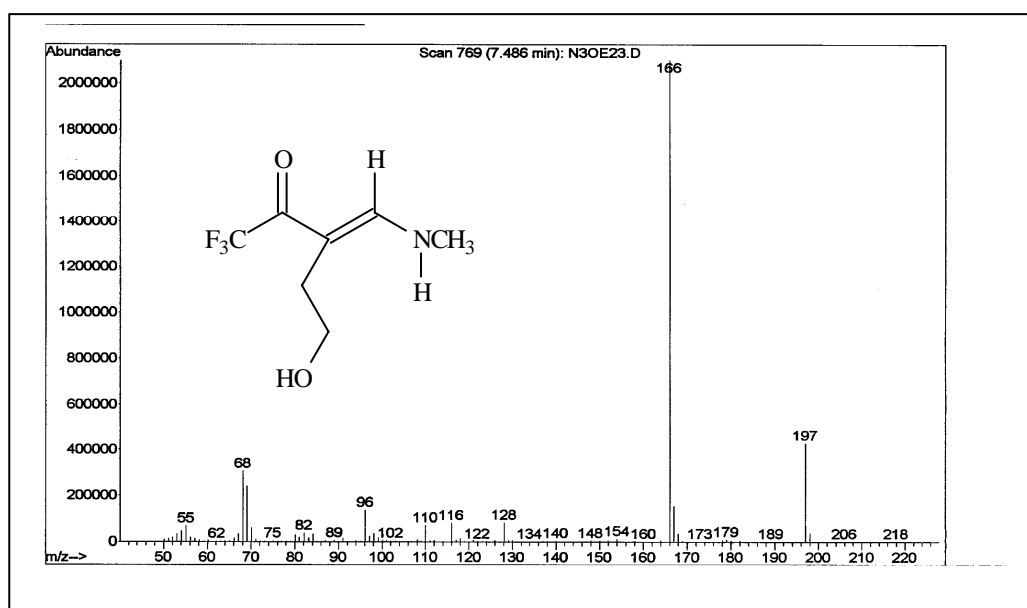
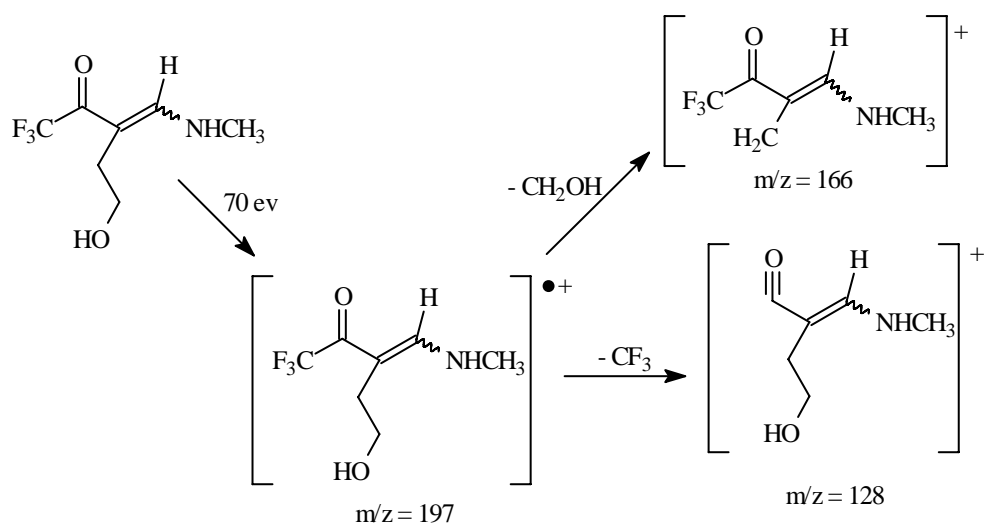


	^1H				^{13}C							
	Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Isômero <i>E</i>				Isômero <i>Z</i>			
	H-4	NH	H-4	NH	C-3	C-4	C-5	C-6	C-3	C-4	C-5	C-6
5c	7,63	7,29	7,26	10,67	103,3	155,7	27,1	62,1	96,7	161,4	31,0	63,7
5d	7,61	7,27	7,27	10,70	103,2	156,3	27,1	61,6	96,7	161,9	30,9	63,4
5f	7,50	7,50	7,18	10,50	103,8	156,0	27,1	61,6	97,4	161,6	30,9	63,3

Os espectros de massas, dos compostos **5a-g**, mostram uma série de fragmentos ionizados utilizando impacto de elétrons (70 eV). Onde podemos observar os seguintes fragmentos : íon molecular, o pico da perda do grupamento CH_2OH (fragmentação da ligação entre os carbonos α e β em relação a dupla ligação), o pico da perda do CF_3 ($M^+ - 69$).

Os prováveis mecanismos para a fragmentação dos compostos da série **5** está mostrado no Esquema 19 e que pode ser observado no espectro de massas do composto **5b** na Figura 11.

ESQUEMA 19

FIGURA 11. Espectro de massas do composto **5b**.

Assim como nos espectros dos compostos da série **5**, os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos da série **6** apresentaram sinais referentes aos isômeros *E* e *Z* quando foram realizados em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H (Figura 12a) em CDCl_3 , para o composto **6c**, mostrou para o isômero *E*: um sinal alargado em 7,50 ppm referente aos hidrogênio ligados ao C-4 e ao nitrogênio; um tripleto em 3,53 ppm ($J = 5,6$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-7; um multipletto em 3,37 ppm referente aos hidrogênios ligados ao C-8; um tripleto em 2,41 ppm ($J = 5,6$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-5; um multipletto na região de 1,60 ppm referente aos hidrogênios ligados ao C-6; um tripleto em 1,26 ppm referente aos hidrogênios ligados ao C-9.

Para o isômero *Z*, o espectro do composto **6c**, mostrou: na região de 10,6 ppm um sinal alargado referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um dubleto em 7,20 ppm ($J = 13,4$ Hz), referente ao hidrogênio ligado ao C-4; um tripleto em 3,60 ppm ($J = 5,6$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-7; um multipletto em 3,37 ppm referente aos hidrogênios ligados aos C-8; um tripleto em 2,36 ppm ($J = 5,6$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-5; um multipletto na região de 1,60 ppm referente aos hidrogênios ligados ao C-6, um tripleto em 1,26 ppm ($J = 7,2$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-9.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 12b) do composto **6c** em CDCl_3 , mostrou para o isômero *E* um sinal em 176,3 ppm na forma de quarteto com um $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$ Hz referente ao C-2; o C-4 em 154,9 ppm; o carbono trifluormetilado (C-1) em 118,4 ppm apresentou um quarteto com um $^1J_{\text{C-F}} = 289,3$ Hz; o C-3 em 104,6 ppm; o C-7 em 60,4 ppm; o C-8 em 44,1 ppm; o C-5 em 29,7 ppm; o C-6 em 18,8 ppm; o C-9 em 15,8 ppm. Para o isômero *Z*, o espectro de RMN ^{13}C mostrou sinal em 176,0 ppm na forma de quarteto com um $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$ Hz referente ao C-2; o C-4 em 160,6 ppm; o carbono trifluormetilado (C-1) em 118,4 ppm apresentou um quarteto com um $^1J_{\text{C-F}} = 289,3$ Hz; o C-3 em 100,1 ppm; o C-7 em 61,5 ppm; o C-8 em 44,3 ppm; o C-5 em 35,4 ppm; o C-6 em 24,2 ppm; o C-9 em 15,9 ppm.

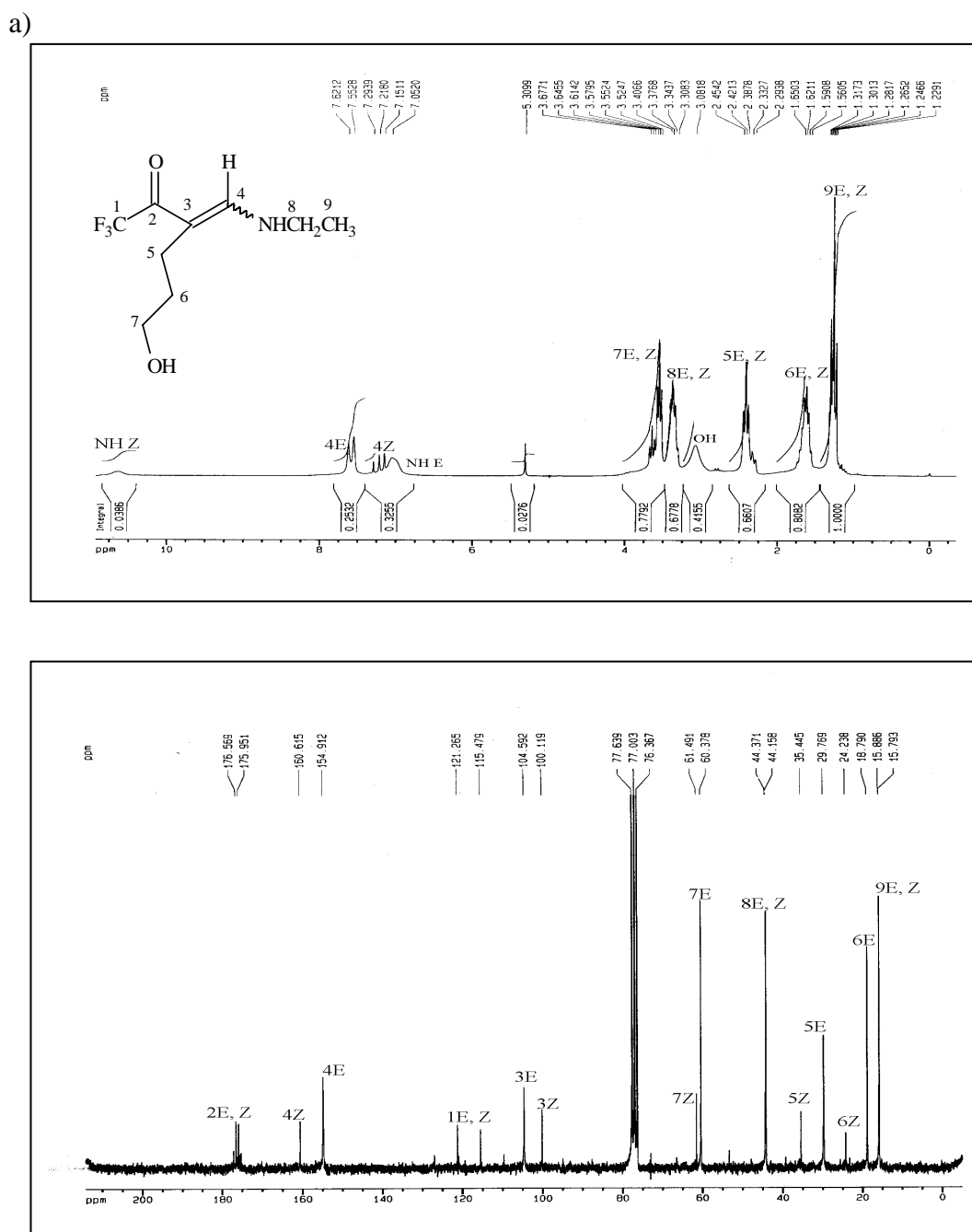
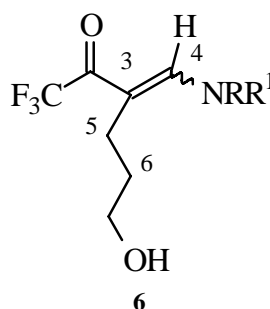


FIGURA 12. Espectro de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-*N*-etilamino-3-buten-2-ona (**6c**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

TABELA 5. Variações no deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **6**.

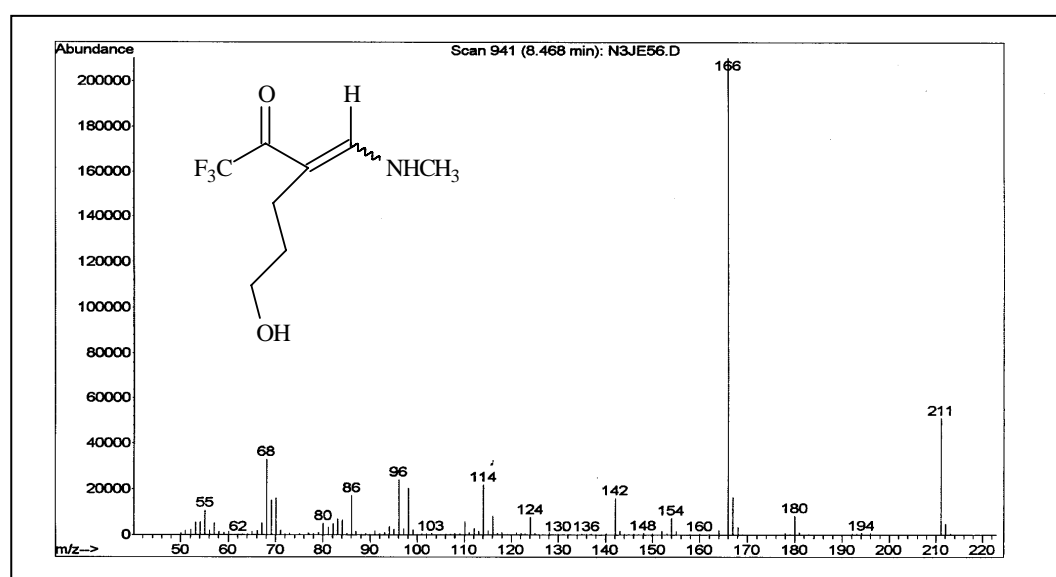
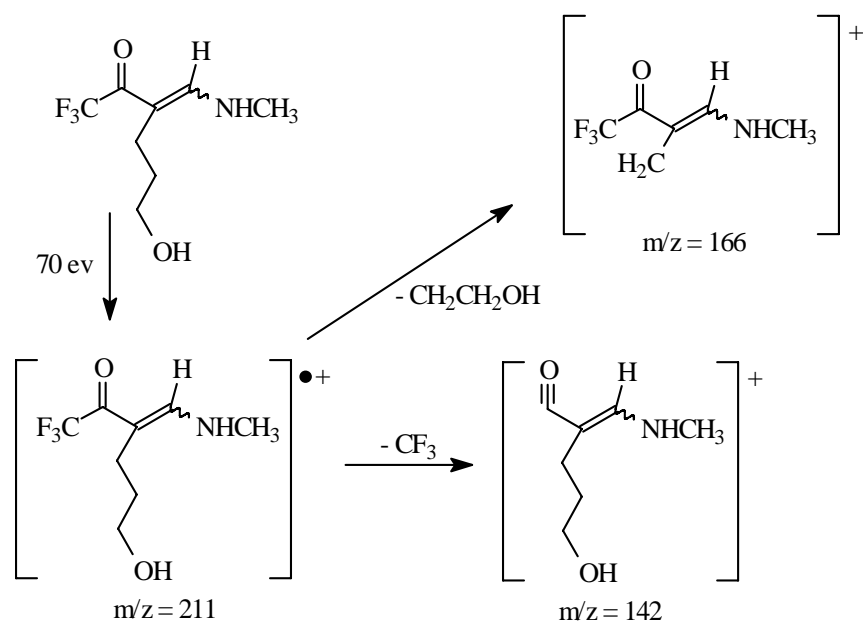


^1H				^{13}C								
Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Isômero <i>E</i>				Isômero <i>Z</i>				
H-4	NH	H-4	NH	C-3	C-4	C-5	C-6	C-3	C-4	C-5	C-6	
6d	7,64	7,20	7,24	10,70	104,5	155,5	29,7	18,8	100,1	161,2	35,4	22,0
6e	7,65	7,10	7,24	10,70	104,5	153,3	29,7	18,6	99,9	159,0	35,4	24,0
6f	7,54	7,00	7,13	10,50	105,2	154,9	29,7	18,9	100,7	160,7	32,3	23,1

O espectro de massas, dos compostos **6a-h**, mostra uma série de fragmentos ionizados utilizando impacto de elétrons (70 eV). Onde podemos observar que a fragmentação dos compostos da série **6** apresentam o mesmo padrão de fragmentação dos compostos da série **5**, sendo os seguintes fragmentos : íon molecular, o pico base resultante da perda do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (quebra da ligação entre as posições “ α e β ” em relação a dupla ligação), o pico da perda do CF_3 ($\text{M}^+ - 69$).

O provável mecanismo para a fragmentação dos compostos da série **6** está mostrado no Esquema 20 e que pode ser observado no espectro de massas do composto **6b** na Figura 13.

ESQUEMA 20

FIGURA 13. Espectro de massas do composto **6b**.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos da série **7** também apresentaram sinais referentes ao isômeros *E* e *Z* quando foram realizados em CDCl_3 . Já o espectro de RMN de ^1H (Figura 14) em DMSO-d_6 , para o composto **7e**, mostrou apenas uma série de sinais, sendo estes referentes ao isômero *E*. O espectro apresentou um dubleto em 8,08 ppm ($J = 13,8$ Hz), referente ao hidrogênio ligado ao C-4, uma desblindagem em relação aos mesmos hidrogênios dos compostos das série **5** e **6**; um sinal alargado na região de 7,50 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um sinal alargado na região de 4,50 ppm referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio; um multipletto em 3,61 ppm referente ao hidrogênio ligado ao C-8; um triplete em 3,37 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-7;; um triplete em 2,25 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-5; um quinteto na faixa de 1,46 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente aos hidrogênios ligado ao C-6; um dubleto na região de 1,20 ppm ($J = 7,0$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-9.

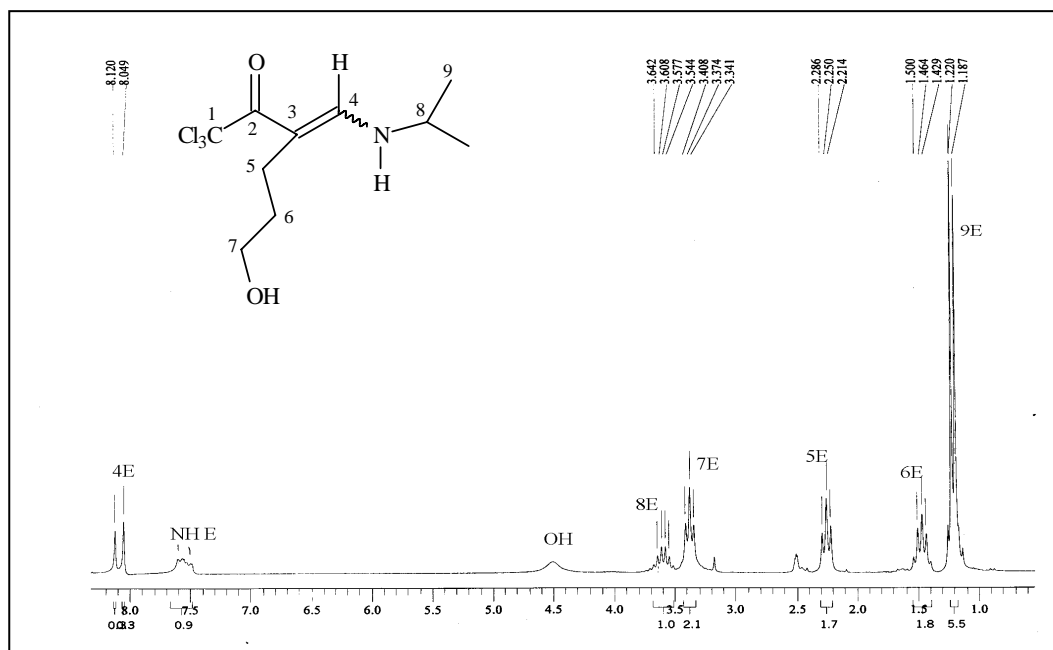


FIGURA 14. Espectro de RMN de ^1H da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4-N-iso-propilamino-3-buten-2-ona (**7e**) em DMSO-d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 15) do composto **7e** em DMSO-d_6 , mostrou apenas uma série de sinais, que são referentes ao isômero *E*. O espectro mostrou um sinal em 177,1 ppm referente ao C-2; em 152,3 ppm referente ao C-4; em 98,0 ppm referente ao C-1; em 97,4 ppm referente ao C-3; em 60,2 ppm referente ao C-7; em 50,1 ppm referente ao C-8; em 30,7 ppm referente ao C-5; em 23,1 ppm referente ao C-9; em 21,0 ppm referente ao C-6.

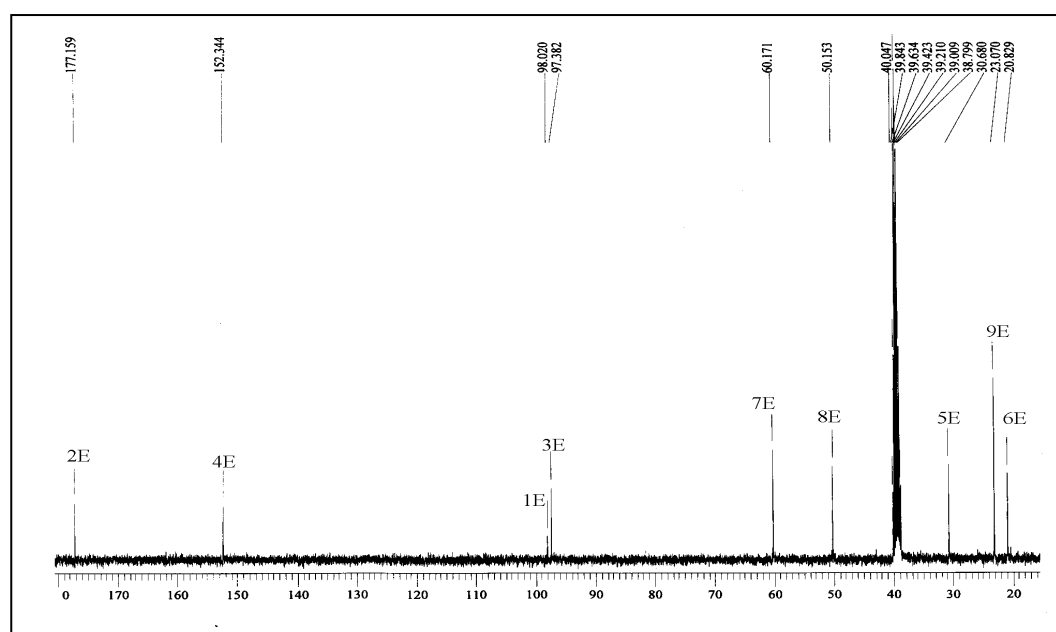
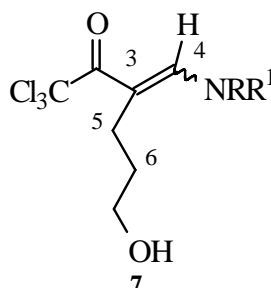


FIGURA 15. Espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxi-propil)-4-N-iso-propilamino-3-buten-2-ona (**7e**) em DMSO-d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

TABELA 6. Variações no deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **7**.



	^1H				^{13}C							
	Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Isômero <i>E</i>				Isômero <i>Z</i>			
	H-4	NH	H-4	NH	C-3	C-4	C-5	C-6	C-3	C-4	C-5	C-6
8b	8,03	6,40	7,05	9,90	98,8	156,2	29,9	20,7	97,5	162,3	35,5	25,9
8c	8,17	6,50	7,15	10,10	97,6	154,6	29,9	20,7	97,2	160,7	35,4	26,0
8d	8,14	6,50	7,13	10,10	98,5	155,2	30,0	20,7	97,2	161,2	35,4	23,9
8f	8,03	6,30	7,03	9,90	99,4	154,7	29,9	20,7	98,0	161,0	35,4	26,0

O espectro de massas, dos compostos **7b-f** mostra uma série de fragmentos ionizados utilizando impacto de elétrons (70 ev). Podemos observar que a fragmentação dos compostos da série **7** não segue o mesmo padrão de fragmentação apresentada pelos compostos das séries **5** e **6**, sendo os seguintes fragmentos : íon molecular, o pico da perda do grupamento CCl_3 , o pico da perda do grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (quebra da ligação entre as posições “ α e β ” em relação a dupla ligação) e o pico base que é a perda do grupamento Cl_3CCO .

O provável mecanismo para a fragmentação dos compostos da série **7** está mostrado no Esquema 21 e que pode ser observado no espectro de massa do composto **7b** na Figura 16.

ESQUEMA 21

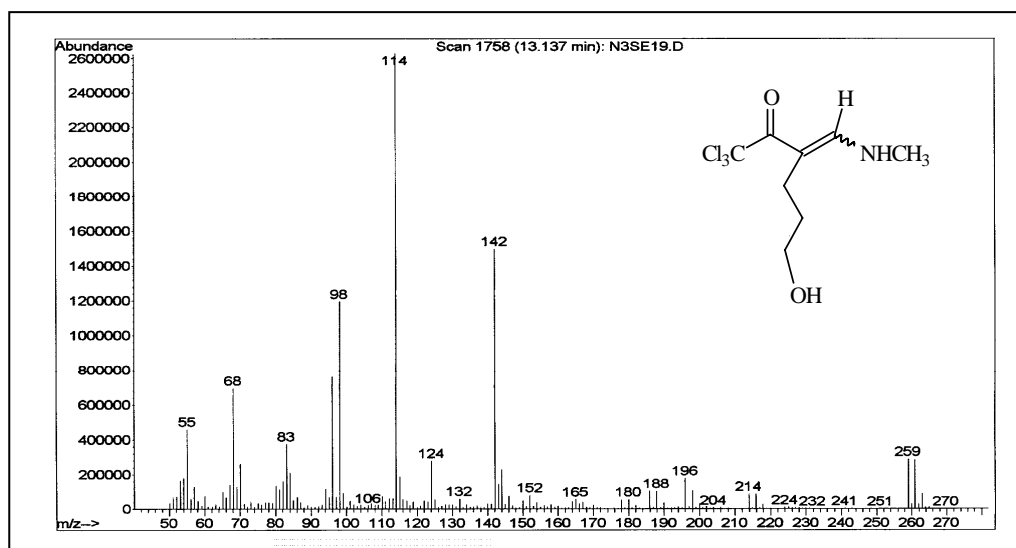
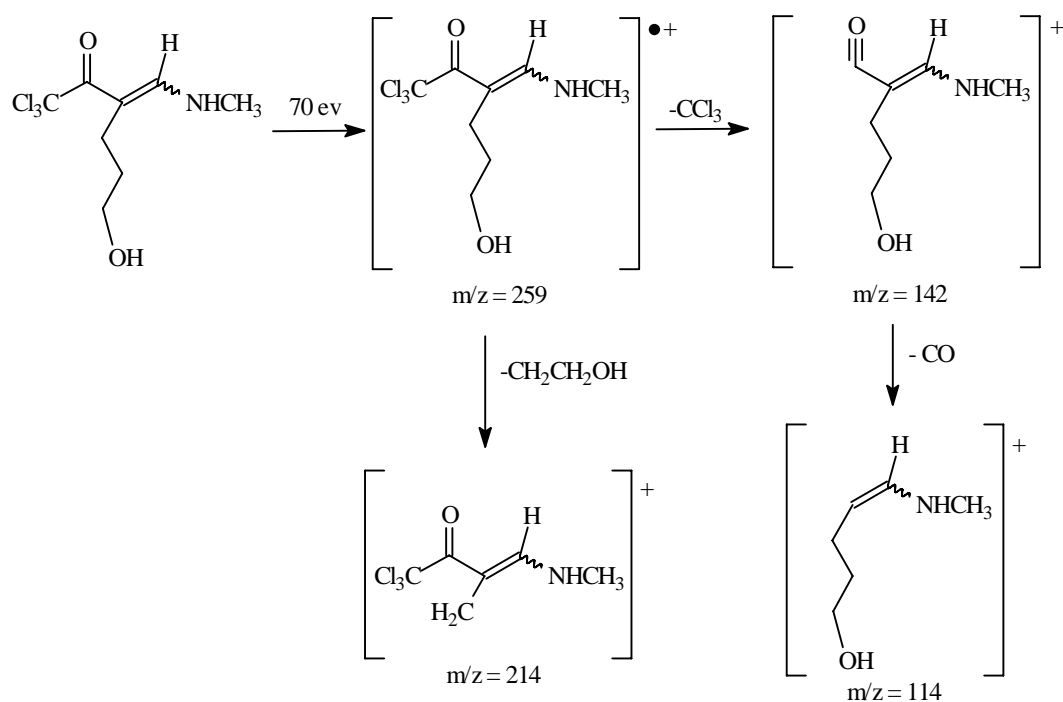


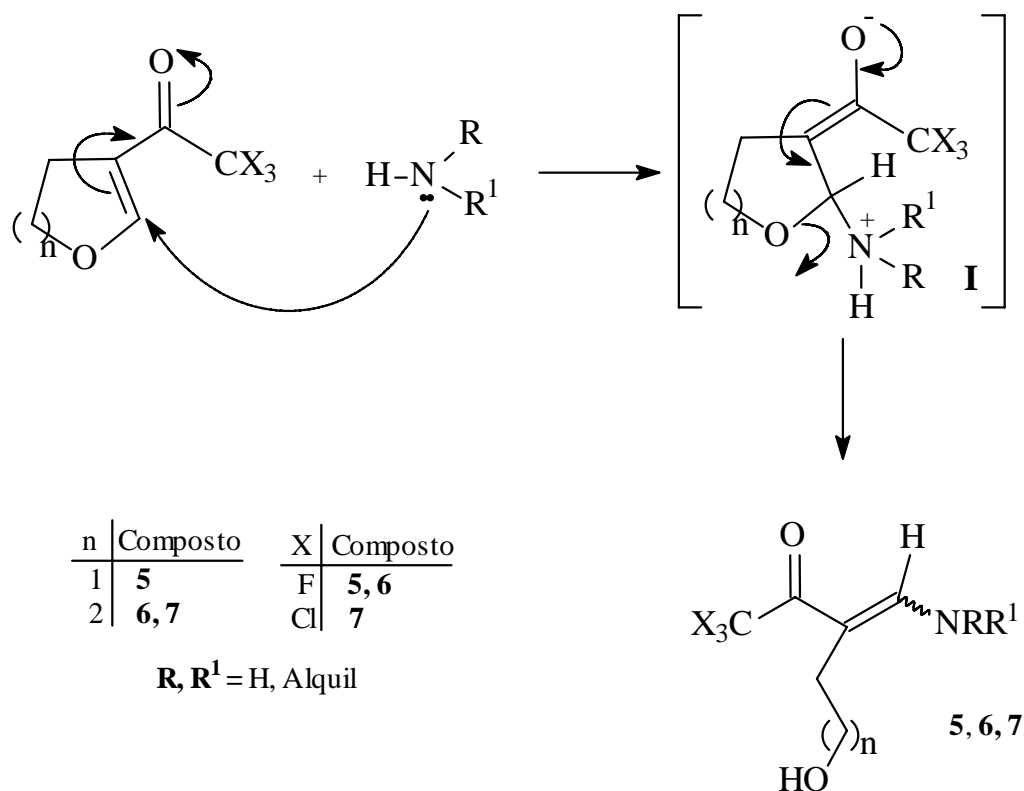
FIGURA 16. Espectro de massas do composto 7b.

3.3.2 Mecanismo proposto para síntese dos compostos das séries 5, 6 e 7.

No Esquema 22, está representado uma proposta de mecanismo para a obtenção dos compostos das séries **5**, **6** e **7**. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio das aminas ao carbono olefínico (C-2) da 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) e dos 5-trialoacetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**2**, **4**), levando a formação da estrutura intermediária **I** (a qual não foi isolada).

A última etapa do mecanismo, para a formação dos compostos da séries **5**, **6** e **7**, é a abertura do anel conforme demonstra a estrutura intermediária **I**.

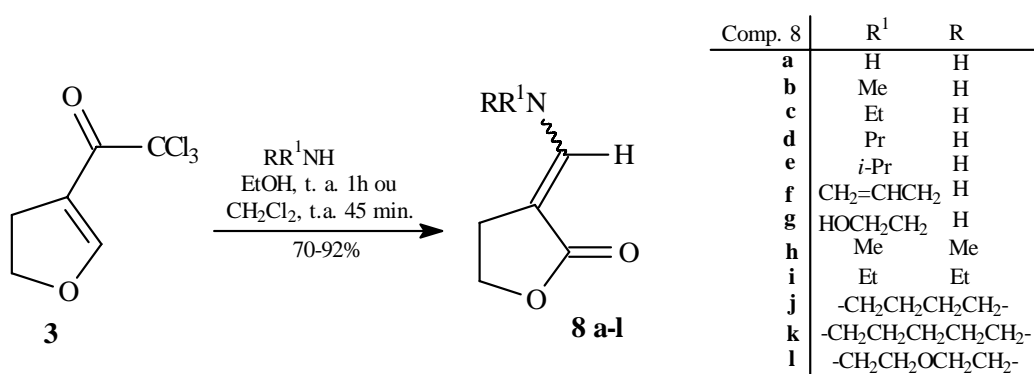
ESQUEMA 22



3.4 Síntese de 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-ona **8a-l**.

Para a síntese das 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-onas **8a-l** através das reações de adição, foram empregadas como precursoras a 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**) e aminas como agentes nucleofílicos, conforme mostra o Esquema 23.

ESQUEMA 23



No desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção das 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-onas foi empregada inicialmente a 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**), a metilamina sob as condições reacionais descritas na Tabela 7, para a síntese da 3-*N*-metil-aminometilenodiidrofuran-2-ona **8b**. Como a metilamina apresenta-se numa solução aquosa com concentração de 40%, a quantidade empregada em cada uma das reações descritas na Tabela 7 foi de 1 mL para uma relação de 3 mmoles do furano **3**, volume este já determinado quando da síntese dos compostos da série **5** (seção 3.3).

TABELA 7 – Condições reacionais para a síntese da 3-*N*-metilaminometilendiidrofuran-2-ona **8b**.

Reação Nº	Solvente	Tempo (h)	Temp.	Rend. 8b (%)
1	CH ₂ Cl ₂	1h	0°C	63
2	CH ₂ Cl ₂	1h	t. a.	61
3	CH ₂ Cl ₂	1h	Refluxo	65
4	Etanol	1h	Refluxo	68
5	Etanol	1h	t. a.	75

Conforme demonstrado na Tabela 7, a melhor condição reacional para a obtenção do composto **8b**, foi a empregada na reação 5. Nesta reação, foi empregado o etanol como solvente e conduzida a temperatura ambiente por um período reacional de 1 hora. Este tempo reacional foi determinado através do acompanhamento da reação usando técnica de cromatografia em camada delgada de sílica, usando como eluente diclorometano.

Após a completa evaporação do etanol, adicionou-se diclorometano e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi filtrada e o solvente evaporado, então uma mistura dos isômeros *E* e *Z* da 3-*N*-metilaminometilendiidrofuran-2-ona **8b** (isômero *E* como produto majoritário foi determinada pela integração do espectro de RMN de ¹H e será discutida na seção 3.4.1) foram obtidos na forma de um óleo vermelho escuro, com bons rendimentos. Nas demais condições empregadas, observou-se que nas reações 1, 2, 3 e 4 os rendimento obtidos foram inferiores ao encontrado na reação 5.

O emprego do etanol como solvente para a obtenção do composto **8b** foi em virtude da metilamina ser comercializada em solução aquosa (concentração de 40%), e com isto a sua solubilidade seria maior neste solvente (etanol) que em diclorometano. Fato este, comprovado quando foram analisados os espectros de RMN de ¹H da reação onde o diclorometano foi empregado como solvente. Neste espectros, verificou-se a presença de sinais referentes ao furano **3**. Quando a

mesma reação foi conduzida em etanol, observou-se através da análise dos espectros de RMN de ^1H a total conversão do furano **3** no produto desejado.

Outros solventes, como Clorofórmio e Hexano, também foram empregados, mas apresentaram rendimentos inferiores ao encontrado na reação 5 para a obtenção do composto **8b**.

Para a síntese dos compostos **8a**, **c-l** foram empregadas as mesmas condições reacionais adotadas para a reação 5, a qual representou os melhores resultados para a obtenção do composto **8b** (Tabela 7). Mas como podemos observar na Tabela 8, algumas aminas primárias apresentaram rendimentos melhores quando o etanol foi substituído por outro solvente ou a reação foi conduzida em temperatura de refluxo.

TABELA 8. Condições reacionais para a síntese dos compostos da série **8**.

Amina		Condições	Rend.	Prod.	% do isômeros ^d
R ¹	R	Reacionais	(%)		8-(E)/8-(Z)
H	H	EtOH, t.a., 1h ^a	71	8a	77/23
Et	H	EtOH, t.a., 1h ^b	81	8c	77/23
Et	H	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1h ^b	65	8c	60/40
Pr	H	EtOH, refl., 1h	89	8d	77/23
<i>i</i> -Pr	H	EtOH, refl., 1h	75	8e	77/23
<i>i</i> -Pr	H	Hexano, t.a., 1h	91	8e	77/23
CH ₂ CH=CH ₂	H	EtOH, refl., 1h	78	8f	77/23
CH ₂ CH ₂ OH	H	EtOH, refl., 1h	83	8g	100/0 ^c
Me	Me	MeOH, t.a., 1h ^a	85	8h	100/0
Et	Et	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1h	88	8i	100/0
	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1h	92	8j	100/0
	-(CH ₂) ₅ -	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1h	91	8k	100/0
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 1h	89	8l	100/0

^a Amina em solução aquosa (~30%). ^b Amina em solução aquosa (~70%). ^c Espectro registrado em DMSO-d₆. Demais espectros registrados em CDCl₃. ^d Determinada por integração dos sinais de RMN de ^1H .

Podemos observar que a mudança de solvente para as reações que empregam aminas em solução aquosa, ocorreu uma variação na proporção de formação dos isômeros *E* e *Z*. Mas para todas as reações realizadas, o isômero *E* foi sempre o produto majoritário.

Os produtos foram obtidos na forma de um óleo vermelho escuro com bons rendimentos (ver Tabela 5). Para as aminas que apresentam-se em solução aquosa como o hidróxido de amônia (30%), etilamina (70%) e a dimetilamina (30%), foram empregados uma proporção de 2 mL, 0,7 mL e 1 mL respectivamente. Volumes estes determinados na seção 3.3 para as reações de síntese dos compostos da série **5**. Para as demais aminas foram empregadas quantidades estequiométricas na proporção de 1:1 em relação ao furano **3**.

Já para as aminas dialquiladas (dietilamina, pirrolidina, piperidina e morfolina), empregadas na síntese dos compostos **8i-1**, o diclorometano foi empregado como solvente, por apresentar rendimentos superiores aos encontrados quando etanol foi utilizado. A reação foi conduzida a temperatura ambiente por um tempo reacional de 1 hora. Após a completa evaporação do solvente, o composto **8i** foi obtida na forma de óleo alaranjado e os compostos **8j-1** foram obtidos na forma de sólido marrom. Todos os produtos foram obtidos com bons rendimentos.

Para as reações que empregaram as aminas dialquiladas e o furano **3**, os produtos **8h-1** apresentaram em seus respectivos espectros de RMN de ^1H a formação do isômero *E* como único produto (Tabela 8).

Aminas, como benzilamina e anilina também foram empregadas nesta metodologia para obtenção dos compostos da série **8**. Nestas reações foi recuperado o material de partida, o furano **3**, juntamente com as aminas. A comprovação foi feita pela interpretação dos sinais dos espectros de RMN de ^1H .

A metodologia adotada para a síntese das 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodihidrofuran-2-onas **8a-1** está descrita nos procedimentos experimentais.

Os dados físicos dos compostos da série **8** estão descritos na parte experimental.

3.4.1 Identificação dos compostos da série 8.

A identificação dos compostos **8a-l** foi feita por RMN ^1H , ^{13}C e por Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio- d_1 ou dimetilsulfóxido- d_6 , utilizando o tetrametilsilano como referência interna. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão apresentados na parte experimental. A numeração para atribuição dos sinais de hidrogênio e de carbono para o compostos **8b** esta representada na Figura 17.

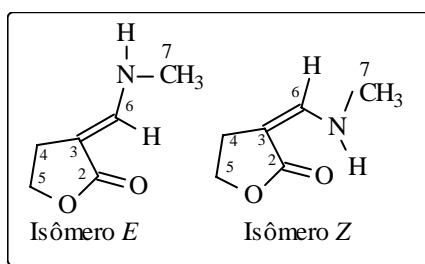


FIGURA 17. Numeração adotada para os isômeros do composto **8b** para atribuição dos sinais de RMN ^1H e de ^{13}C .

Observou-se nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos da série **8**, que os sinais referentes aos hidrogênios H-4, H-5 e H-6, assim como os sinais referentes aos C-2, C-3, C-4, C-5 e C-6, são semelhantes, havendo apenas a variação dos sinais referentes aos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C dos substituintes ligados diretamente ao nitrogênio.

Por esta razão discutiremos os sinais para um dos compostos da série, o composto **8b**, e os dados espectrais das demais 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodihidrofuran-2-onas **8a-l** estão listados na parte experimental.

Foi observado nos espectros de RMN de ^1H para os compostos **8a-g**, que o hidrogênio vinílico (H-6) do isômero *E* apresenta uma desblindagem de aproximadamente 0,5 ppm em relação ao mesmo hidrogênio do isômero *Z*, atribuída provavelmente ao efeito de desblindagem anisotrópica diamagnética da carbonila. Observou-se também nos espectros de RMN de ^1H que o deslocamento químico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do isômero *Z* apresentou uma desblindagem de aproximadamente 2,5 ppm em relação ao mesmo hidrogênio do

isômero *E*. Diferença esta atribuída a provável formação de ligação de hidrogênio com a carbonila.

Já para os compostos **8h-1**, que não apresentam NH, observou-se que o hidrogênio vinílico (H-6) apresentou deslocamento químico na faixa que variou de 7,10-7,40 comprovando a obtenção apenas do isômero *E*. Na Figura 18 estão representadas as estruturas dos isômeros *E* e *Z* da 3-*N*-metilaminometilenodiidrofuran-2-ona **8b** e do isômero *E* da 3-*N,N*-dimetilaminometilenodiidrofuran-2-ona **8h** com seus respectivos deslocamentos de RMN de ^1H e ^{13}C .

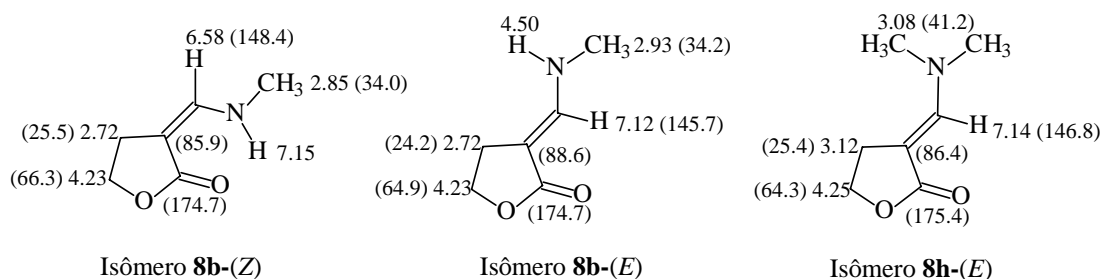


FIGURA 18. Deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C (compostos **8b** e **8h**).

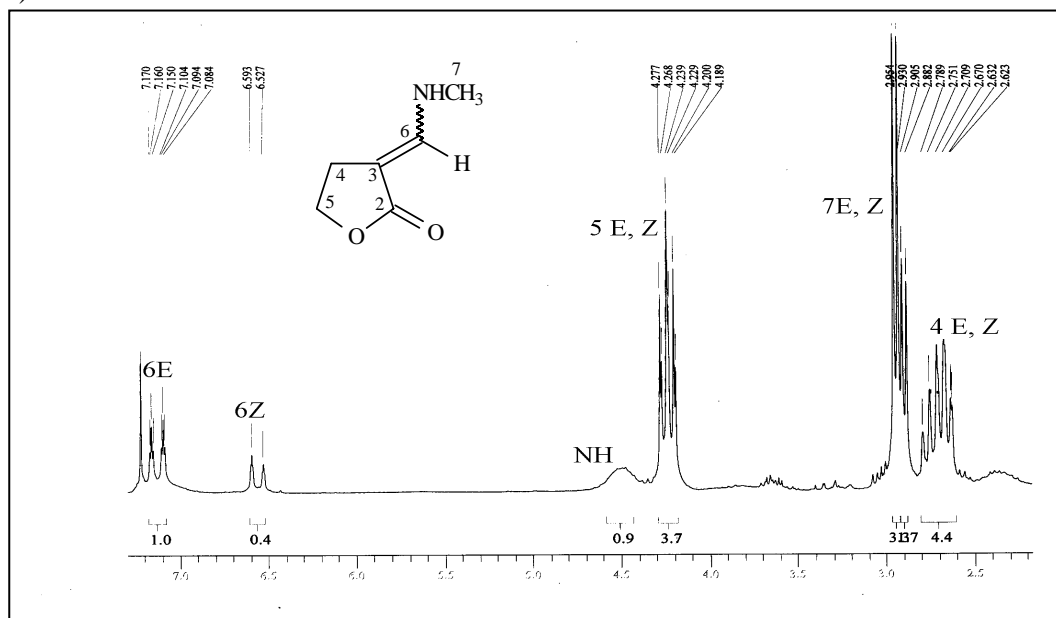
As variações no deslocamento químico de ^1H (H-6 e N-H) e ^{13}C (C-3, C-4, C-5, C-6) apresentadas pelos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **8**, quando da realização do espectro em CDCl_3 , podem ser melhor observadas na Tabela 9.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 19a), para o composto **8b**, mostrou em 7,12 ppm um sinal referente ao hidrogênio vinílico H-6 (isômero *E*) em forma de um dubleto de tripleto devido ao acoplamento com o hidrogênio ligado ao Nitrogênio de 13,4 Hz e um acoplamento com os hidrogênios ligados ao C-4 do anel de 1,8 Hz. A determinação que este deslocamento químico é referente ao hidrogênio (H-6) do isômero *E*, esta baseada no trabalho divulgado por Hansen²³ em 1995. Neste trabalho, o autor realizou um estudo de RMN ^1H e de ^{13}C para uma série de 3-(*N*-alquil)aminometilenodiidrofuran-2-onas, e os resultados obtidos pelo autor para o isômero *E* ficaram dentro da faixa de 7,00-7,30 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 19b) do composto **8b** em CDCl_3 , mostrou para o isômero *E*, um sinal referente ao C-2 em 174,7 ppm; o C-6 em 145,7 ppm; o C-3 em 88,6 ppm; o C-5 em 64,9 ppm; o C-7 em 34,2 ppm; o C-4 em 24,2 ppm.

Mostrou para o isômero **Z**, um sinal referente ao C-2 em 174,7 ppm; o C-6 em 148.4 ppm; o C-3 em 85.9 ppm; o C-5 em 66.3 ppm; o carbono da metila ligado ao nitrogênio em 34.0 ppm; o C-4 em 25.5 ppm.

a)



b)

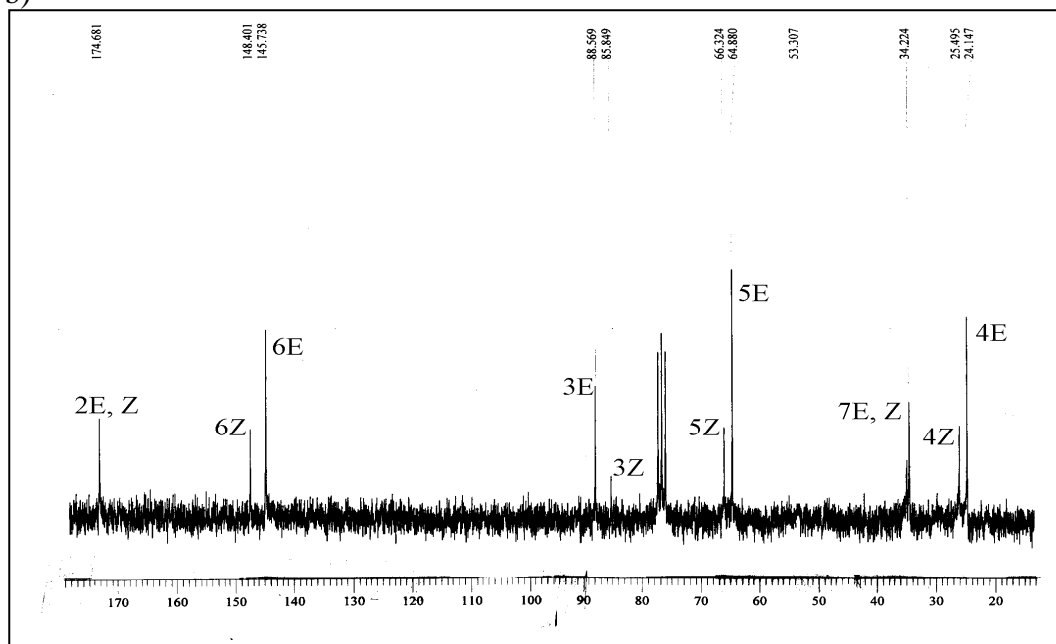
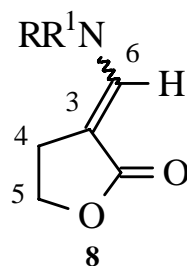


FIGURA 19. Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-N-metilaminometilenodihidrofuran-2-ona (**8b**) em CDCl_3 . Espectrômetro (a) Bruker DPX 200 e (b) DPX 400.

TABELA 9. Variações no deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **8**.

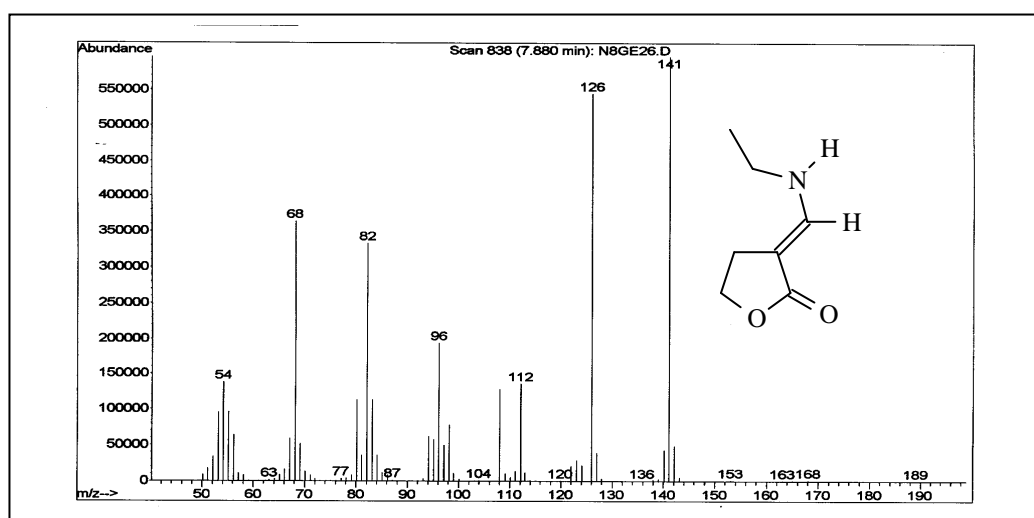
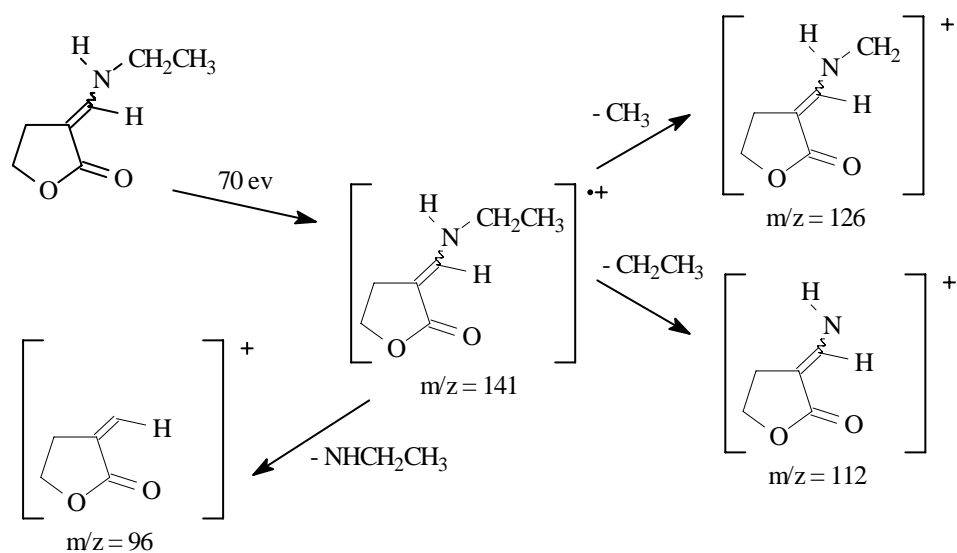


	^1H				^{13}C							
	Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Isômero <i>E</i>				Isômero <i>Z</i>			
	H-6	NH	H-6	NH	C-3	C-4	C-5	C-6	C-3	C-4	C-5	C-6
8c	7,17	5,12	6,63	7,10	88,6	24,2	64,8	144,2	85,6	25,6	66,3	146,8
8d	7,21	4,90	6,70	7,25	88,8	24,3	64,8	144,6	85,7	25,6	66,3	147,3
8e	7,29	4,80	6,79	7,25	89,0	24,2	64,8	142,6	85,7	25,7	66,2	145,2
8f	7,22	4,90	6,67	7,30	89,9	24,2	64,9	144,6	87,1	25,6	66,4	146,8
8h	7,14	-	-	-	86,4	25,4	64,3	146,8	-	-	-	-
8i	7,18	-	-	-	85,4	25,6	64,3	145,2	-	-	-	-

O espectro de massas, dos compostos **8a-l** mostra uma série de fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70 eV. Podemos observar os seguintes fragmentos: íon molecular, os picos da fragmentação da cadeia ligada ao nitrogênio (observado para os compostos **8c-g**), pico da perda do grupo ligado ao nitrogênio e o pico de perda do grupamento NHR.

O provável mecanismo para a fragmentação dos compostos da série **8** está mostrado no Esquema 24 e que pode ser observado no espectro de massa do composto **8c** na Figura 20. Os dados referentes aos compostos da série **8**, estão descritos na parte experimental.

ESQUEMA 24

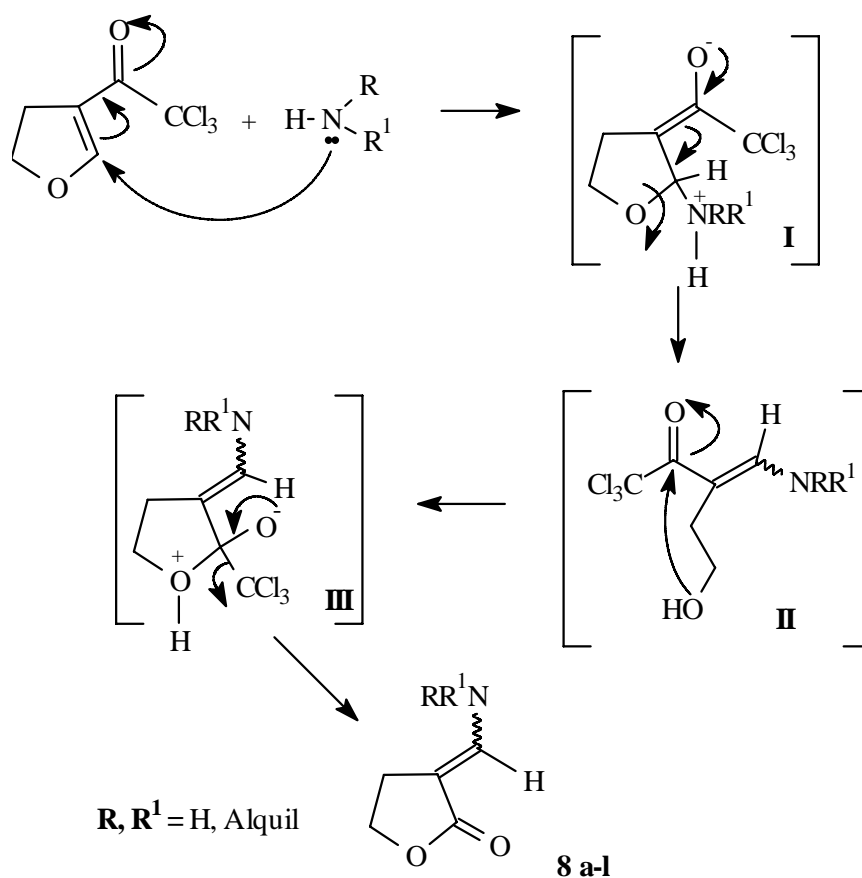
FIGURA 20. Espectro de massas do composto **8c**.

3.4.2 Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 8.

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos da série **8** está descrito no Esquema 25. O primeiro passo ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio das aminas ao carbono olefínico (C-2) do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**), conforme estrutura **I** (Esquema 25), com posterior abertura do anel formando o intermediário de cadeia aberta (estrutura **II**), o qual não foi isolado.

No segundo passo ocorre o ataque intramolecular do oxigênio ao carbono carbonílico levando a formação do anel de cinco membros, conforme estrutura **III** (Esquema 25), e com posterior eliminação do grupo CCl_3 ocorrendo a formação das 3-alkil(dialquil)aminometileno-diidrofurano-2-onas **8a-l**.

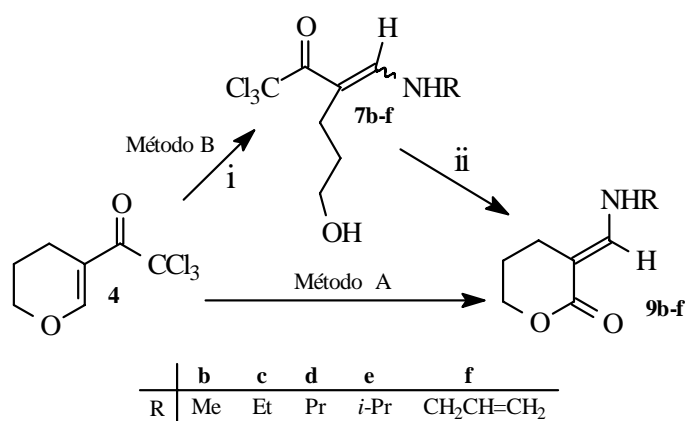
ESQUEMA 25



3.5 Reações do 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (4) com aminas para a obtenção das 3-N-alkilaminometilenotetraidropiran-2-onas 9a-g.

Para sintetizar as 3-N-alkilaminometilenotetraidropiran-2-onas **9a-g**, foram testados dois métodos: Método A: reação para a obtenção dos compostos da série **9** em um passo através da adição de aminas à 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**4**). Método B: obtenção de intermediário acíclico, seguido da reação de ciclização intramolecular dos compostos **7b-f**, conforme mostra o Esquema 26.

ESQUEMA 26



Método A: RNH₂, solvente, refluxo 1h

Método B: i) RNH₂, CH₂Cl₂, 1h t. a.; ii) THF, Na, 16h t. a.

No desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção das 3-N-alkilaminometilenotetraidropiran-2-onas (**9a-g**) foi empregado inicialmente o Método A, onde os precursores utilizados foram o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**4**) e as aminas (hidróxido de amônio, metilamina, etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina e etanolamina) sob condições refluxo em diferentes solventes para a síntese dos compostos da série **9**.

O emprego de refluxo para a síntese dos compostos da série **9** está baseado nos dados obtidos na Tabela 3 (pg 29), onde os compostos **7c-f** foram obtidos a temperatura ambiente. Mas para reações que empregaram a metilamina e o pirano **4** em condições de refluxo (diclorometano), o composto **9b** foi obtido juntamente com a respectiva amida **11b**.

Baseado nestes dados, empregou-se como solvente o hexano, o metanol e diclorometano. Para todas as reações, que empregaram o hexano e o diclorometano como solvente em condições de refluxo e as aminas (etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina), foram obtidas os compostos **7c-f**. Já para as reações que empregou metilamina e etanolamina, os composto **9b** e **9g** foram obtidos juntamente com as amidas **11b** e **11g**.

Quando as reações do pirano **4** com as aminas foram conduzidas com metanol em condições de refluxos, o éster **10m** foi obtido como único produto em todas as reações.

Como o Método A para a obtenção dos composto da série **9**, não foi eficiente, ou seja, os produtos desejados foram obtidos com baixos rendimentos (**9b**, **9g**) e também ocorreu obtenção de produtos secundários (amidas da série **11** e o éster **10m**), partiu-se então para o desenvolvimento do Método B.

No desenvolvimento do Método B para a obtenção dos compostos da série **9**, foram testadas reações de ciclização intramolecular a partir dos compostos da série **7** baseadas em metodologias descritas na literatura^{21, 26e, 29, 30}. Na Tabela 10, estão descritas as metodologias desenvolvidas para a síntese do composto **9e**, a partir do 1,1,1-tricloro-3-(3-hidróxi-propil)-4-*N*-*iso*-propilamino-3-buten-2-ona (**7e**).

TABELA 10 – Condições reacionais para a síntese da 3-*N*-*iso*-propilaminometilenotetraidropiran-2-ona (**9e**) a partir do composto **7e**.

Reação	Condições reacionais	Rend. (%)
1	HCl conc., CH ₂ Cl ₂ , 5h, t. a.	^a
2	Tolueno, TsOH, 5h, refl.	35
3	THF, NaH, 4h, t. a.	^a
4	F ₃ CCOOH, CH ₂ Cl ₂ , 16h, t. a.	^a
5	THF, Na (1,5 eq.), 16h, t. a.	78

^a produto não identificado

Conforme demonstrado na Tabela 10, as reações de 1 a 4, que são metodologias descritas na literatura e que foram empregadas com sucesso na obtenção de α -metilenolactonas através de ciclização intramolecular, não demonstraram a mesma eficiência quando empregadas para obtenção da α -alquilaminometileno- δ -lactona **9e** a partir da ciclização intramolecular do composto **7e**.

A melhor condição reacional para a obtenção do composto **9e**, foi a empregada na reação 5. Nesta reação foi empregado sódio metálico em THF seco como solvente por período reacional de 16 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se 5 mL de metanol para destruir o restante do sódio presente e posteriormente foi extraída a fase orgânica com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, foi filtrada e após a completa evaporação do solvente a 3-*N*-*iso*-propilaminometilenotetrahidropiran-2-ona **9e** foi obtida na forma de óleo alaranjado escuro, com excelentes rendimentos.

Para a síntese das demais 3-*N*-alquilaminometilenotetrahidropiran-2-onas **9b-f**, foram empregadas as mesmas condições reacionais adotadas para a reação 5, a qual representou os melhores resultados para a obtenção do composto **9e** (Tabela 10). Assim como nos espectros de RMN de ^1H dos compostos da série **7**, os compostos da série **9** também apresentam uma mistura dos isômeros *E* e *Z* (quando os espectros foram registrados em CDCl_3), sendo que o todos os espectros temos uma proporção majoritária do isômero *E* de 3:1 em relação ao isômero *Z* (determinada por integração dos sinais nos espectros de RMN de ^1H).

A metodologia adotada para a síntese das 3-*N*-alquilaminometilenotetrahidropiran-2-onas **9b-f** está descrita nos procedimentos experimentais. Os dados físicos, assim como os rendimentos obtidos para os compostos sintetizados da série **9** estão descritos na parte experimental.

3.5.1 Identificação dos compostos da série 9.

A identificação dos compostos **9b-f** foi feita por RMN ^1H , ^{13}C e por Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio- d_1 , utilizando o tetrametilsilano como referência interna. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão apresentados na Parte Experimental. A numeração para atribuição dos sinais de hidrogênio e de carbono para os compostos da série **9** segue a mesma numeração adotada na estrutura do composto **9e** que está representada na Figura 21.

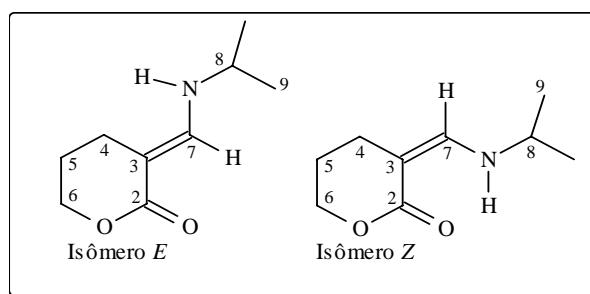


FIGURA 21. Numeração para atribuição dos sinais de RMN ^1H e de ^{13}C .

Observou-se nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para todos os compostos da série **9**, que os sinais referentes aos hidrogênios H-4, H-5, H-6 e H-7, assim como para os C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 e C-7 são semelhantes, havendo apenas a variação dos sinais referentes aos deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C para os substituintes ligados diretamente ao nitrogênio.

Por esta razão discutiremos os sinais para um dos compostos da série, o composto **9e**, e os dados espectrais das demais 3-N-alquilaminometileno-tetrahidropirano-2-onas **9b-f** estão listados na parte experimental.

As maiores variações apresentadas no deslocamento químico de ^1H (verificada para o H-7 e o N-H) e ^{13}C (verificada para os C-3, C-4, C-5, C-7) foi observada para os isômeros *E* e *Z* nos espectros dos compostos da série **9**, quando da realização dos mesmos em CDCl_3 , e que podem ser melhor observadas na Tabela 11.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 22a) em CDCl_3 do composto **9e**, o isômero *E* mostrou um dubleto em 7,67 ppm ($J=14,2$ Hz), referente ao hidrogênio H-7; um sinal alargado em 4,50 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um tripleto em 4,20 ppm ($J=5,4$ Hz), referente ao hidrogênio H-6; um multipletto na região de 3,54 ppm referente ao hidrogênio H-8; um tripleto em 2,20 ppm ($J=5,4$ Hz), referente ao hidrogênio H-4; um multipletto em 1,90 ppm referente ao hidrogênio H-5, um dubleto em 1,23 ppm referente ao hidrogênio H-9.

Para o isômero *Z*, o espectro do composto **9e** (Figura 22a), mostrou: na região de 8,40 um sinal alargado referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio; um dubleto em 6,71 ppm ($J=13,2$ Hz), referente ao hidrogênio H-7; um tripleto em 4,20 ppm ($J=5,4$ Hz), referente ao hidrogênio H-6; um multipletto na região de 3,50 ppm referente ao hidrogênio H-8; um tripleto em 2,40 ppm ($J=5,4$ Hz), referente ao hidrogênio H-4; um multipletto na região de 1,90 ppm referente ao hidrogênio H-5; um dubleto em 1,22 ppm referente ao hidrogênio H-9.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22b) do composto **9e** em CDCl_3 , mostrou para o isômero *E*, um sinal referente ao C-2 em 169,1 ppm; o C-7 em 151,2 ppm; o C-3 em 85,6 ppm; o C-6 em 67,9 ppm; o C-8 em 49,5 ppm; o C-4 em 25,2 ppm; o C-9 em 23,7 ppm; o C-5 em 23,3 ppm. Mostrou para o isômero *Z*, um sinal referente ao C-2 em 169,0 ppm; o C-7 em 147,3 ppm; o C-3 em 90,3 ppm; o C-6 em 67,2 ppm; o C-8 em 49,5 ppm; o C-9 em 23,8 ppm; o C-4 em 22,0 ppm; o C-5 em 20,8 ppm.

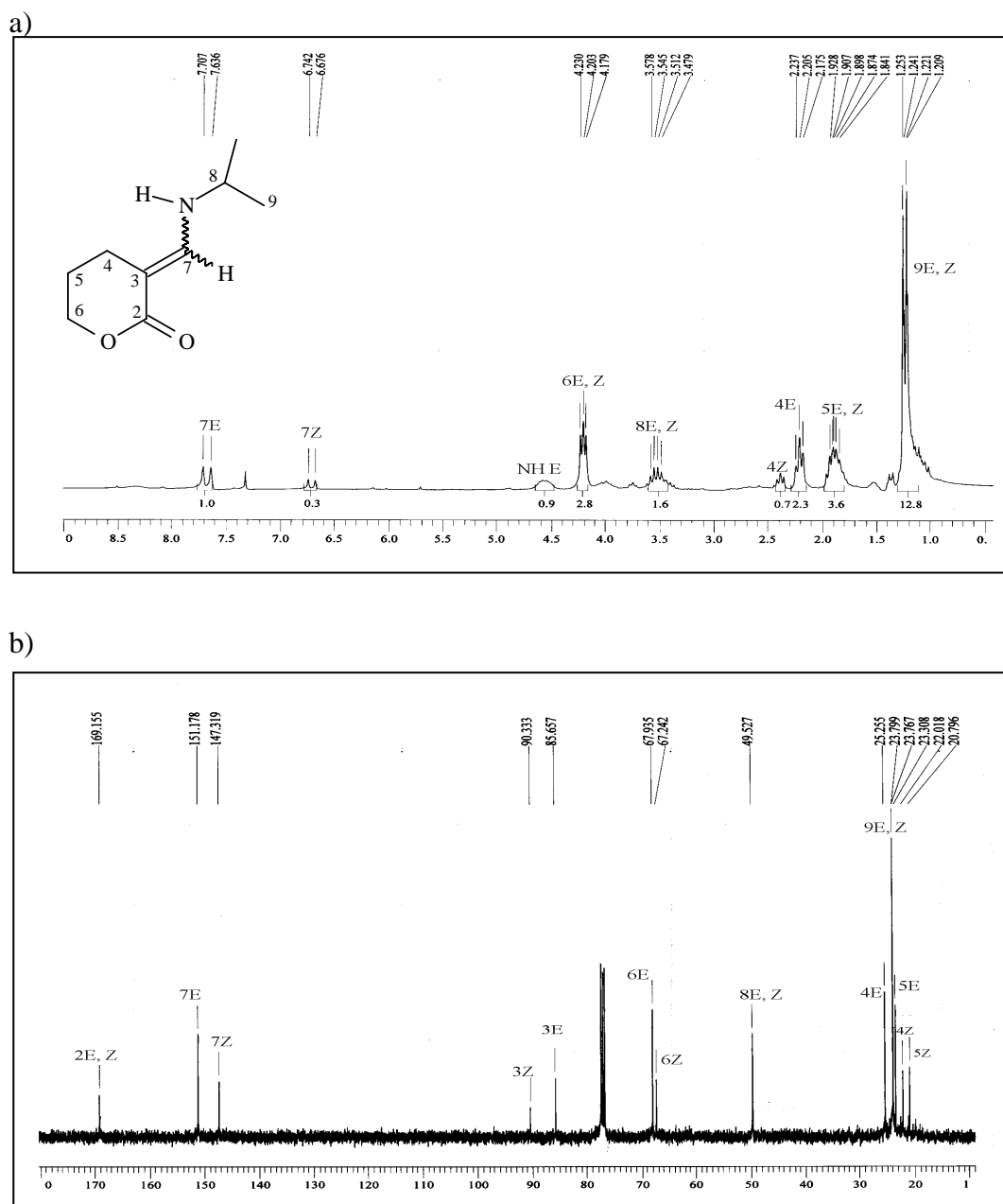
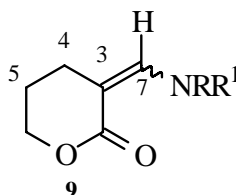


FIGURA 22. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 3-N-isopilaminometilnotetraidropiran-2-ona (**9e**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker (a) DPX 200, (b) DPX 400.

TABELA 11. Variações no deslocamento químico de ^1H e ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* dos compostos da série **9**.



		^1H		^{13}C									
		Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Isômero <i>E</i>				Isômero <i>Z</i>			
		H-7	NH	H-7	NH	C-3	C-4	C-5	C-7	C-3	C-4	C-5	C-7
10c		7,62	4,70	6,67	8,20	85,9	25,3	23,3	152,8	90,4	22,1	20,8	148,9
10d		7,53	4,50	6,57	8,30	85,8	24,5	23,4	153,3	90,4	22,0	20,8	149,2
10e		7,67	4,50	6,71	8,40	85,6	25,2	23,3	151,2	90,3	22,0	20,8	147,3
10f		7,50	4,60	6,54	8,30	87,0	25,3	23,5	152,8	91,4	22,0	20,9	148,8

Os espectros de massa, dos compostos **9b-f**, mostram uma série de fragmentos empregando impacto de elétrons (70 eV). Podemos observar os seguintes fragmentos: o íon molecular, picos da fragmentação do grupamento ligado ao nitrogênio (observado para os compostos **9c-f**), o pico da perda do grupamento ligado ao nitrogênio, o pico da perda do grupamento –NR.

O mecanismo provável de fragmentação dos compostos **9b-f** está mostrado no Esquema 27 e que pode ser observado no espectro de massa do composto **9e** na Figura 23. Os dados referentes aos espectros de massas dos compostos da série **9** estão descritos na parte experimental.

ESQUEMA 27

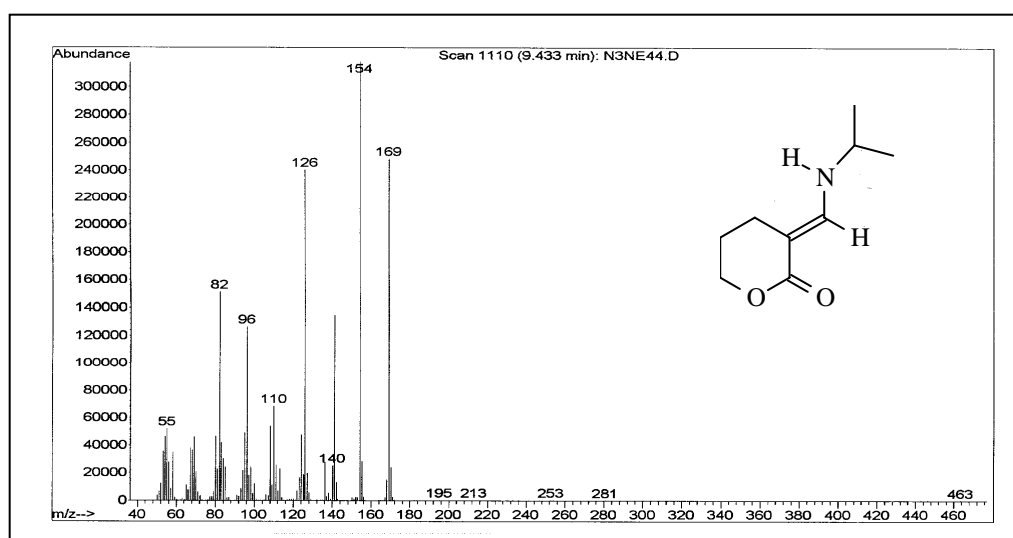
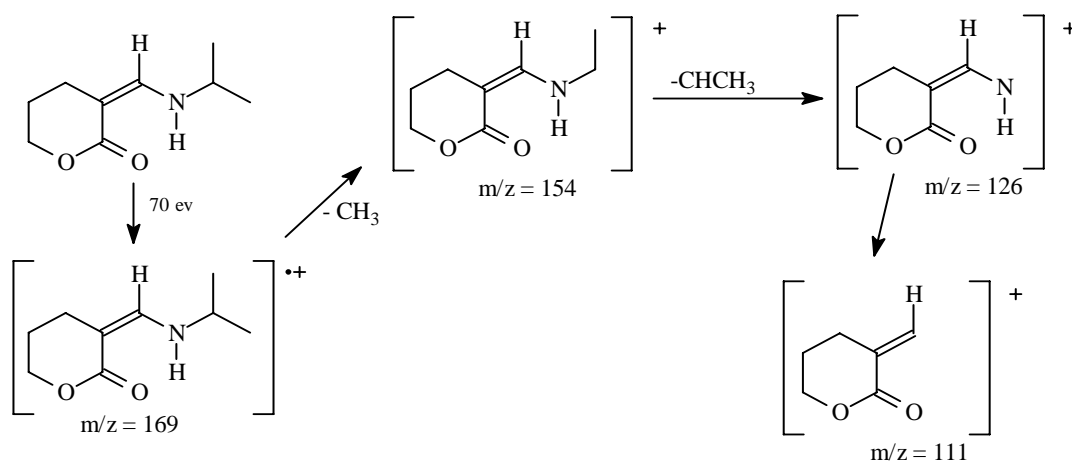
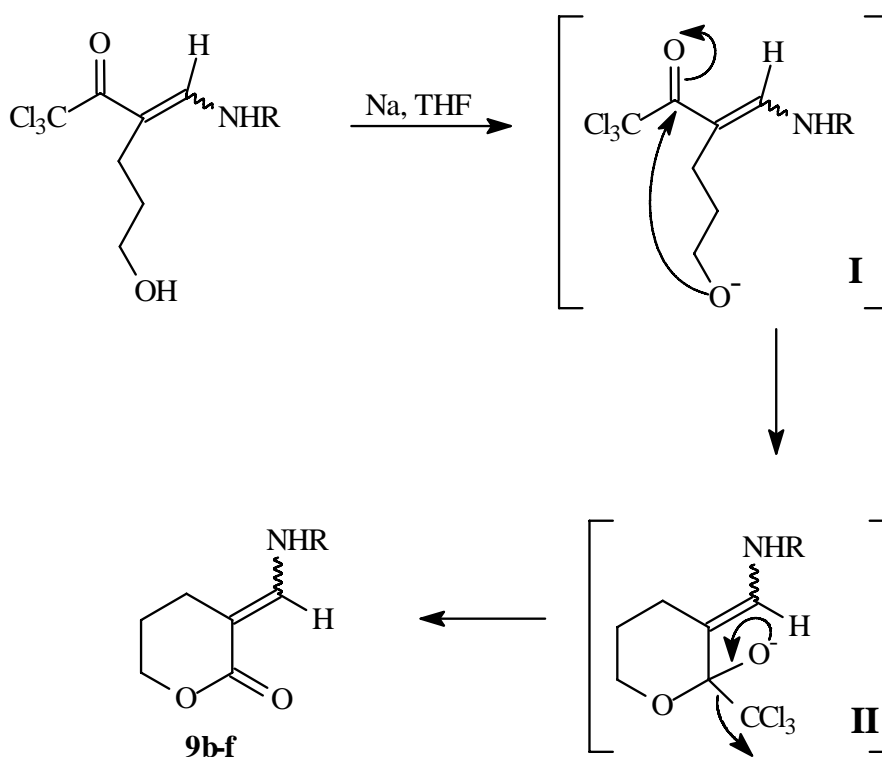


FIGURA 23. Espectro de massas do composto 9e.

3.5.2 Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 9.

No Esquema 28, está descrito provável mecanismo proposto para obtenção dos compostos da série **9** através do método B, o qual emprega sódio metálico em THF. No primeiro passo ocorre a formação do íon alcóxido com sódio, conforme estrutura **I**. Após ocorre o ataque intramolecular do oxigênio ao carbono carbonílico levando a formação do anel de seis membros (estrutura intermediária **II**, a qual não é isolada), que com a posterior eliminação do grupo CCl_3 leva a formação das 3-*N*-alquilaminometileno tetraidropiran-2-onas **9b-f** (conforme Esquema 28).

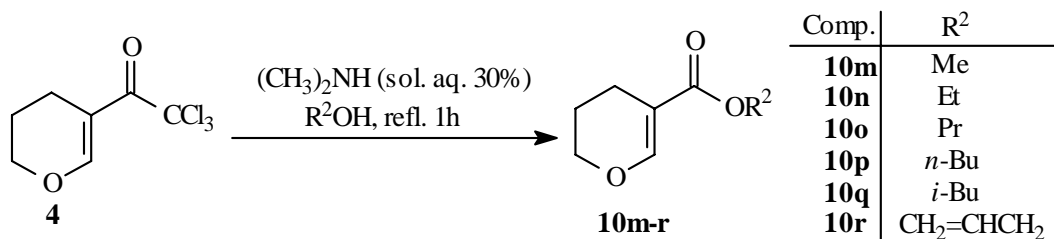
ESQUEMA 28



3.6 Síntese de 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilatos de alquila **10m-r**.

Para a síntese dos 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilatos de alquila **10m-r** foi empregado como precursores o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2H-pirano (**4**) e a dimetilamina como base em diferentes álcoois, conforme mostra o Esquema 29.

ESQUEMA 29



Quando do desenvolvimento da metodologia para a obtenção das 3-*N*, *N*-dialquilaminometilenotetrahidropiran-2-onas **9h-l** sob as condições reacionais descritas na seção 3.5 (metanol, dimetilamina sob condições de refluxo), foi obtido como único produto o éster **10m** (conforme Esquema 29). ambas as reações. Baseado neste resultado, novas reações foram realizadas empregando outros álcoois em substituição ao metanol. Reações estas que estão descritas na Tabela 12.

TABELA 12 – Reações para a síntese dos compostos da série **10**.

Reação	Condições reacionais	Produto	Rend. (%)
1	EtOH, 1h, (CH ₃) ₂ NH, refl.	10n	83
2	PrOH, 1h, (CH ₃) ₂ NH, refl.	10o	80
3	<i>n</i> -BuOH, 1h, (CH ₃) ₂ NH, refl.	10p	84
4	<i>i</i> -BuOH, 1h, (CH ₃) ₂ NH, refl.	10q	81
5	CH ₂ CH=CH ₂ OH, 1h, (CH ₃) ₂ NH, refl.	10r	84

Conforme demonstrado na Tabela 12, os resultados apresentados foram semelhantes ao encontrado para o metanol, ou seja, quando a reação foi realizada tendo como solvente álcoois, foram obtidos os respectivos ésteres **10n-r**. Nestas reações, foram empregados: 1 mL de dimetilamina, 20 mL de álcool e conduzidas a temperatura refluxo por um período reacional de 1 hora. Este tempo reacional foi determinado através do acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada de sílica, usando como eluente diclorometano.

Após a evaporação do solvente foi adicionado diclorometano, e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. A fase orgânica foi filtrada e o solvente evaporado, então o 3,4-diidro-2*H*-pirano-5-carboxilatos de alquila **10m-r** foram obtidos na forma de óleos vermelhos escuros, com bons rendimentos.

A confirmação da obtenção dos compostos **10m-r** foi feita através da interpretação dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de ^1H das respectivas reações.

Já quando foi empregada a trietilamina em substituição a dimetilamina, foi observado a formação de um produto que apresentou no espectro de RMN de ^1H sinais de difícil interpretação, sendo impossível sua identificação. Na reação que empregou a dimetilamina em metanol à temperatura ambiente por um período de 2 horas, observou que o material de partida (pirano **4**) foi recuperado juntamente com o éster **10m** (ver tabela 3, pg 28), comprovado através da análise do espectro de RMN de ^1H .

As quantidades empregadas na reação do pirano **4**, da dimetilamina e o volume de álcool estão descritas na parte experimental.

3.6.1 Identificação dos compostos da série 10.

A identificação dos compostos **10m-r** foi feita por RMN ^1H , ^{13}C e por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio-d, utilizando o tetrametilsilano como referência

interna. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão apresentados na Parte Experimental.

A numeração para atribuição dos sinais de hidrogênio e de carbono para os compostos da série **10** segue a mesma numeração adotada na estrutura do composto **10m** que está representada na Figura 24.

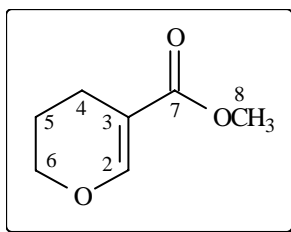


FIGURA 24. Numeração para atribuição dos sinais de ^1H e ^{13}C (composto **10m**).

Observou-se nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para todos os compostos da série **10**, que os sinais referentes aos hidrogênios H-2, H-4, H-5 e H-6, assim como os sinais referentes aos C-2, C-3, C-4, C-5, C-6 e C-7 são semelhantes, havendo apenas a variação dos sinais referentes aos deslocamentos químicos dos substituintes ligados diretamente ao oxigênio.

Por esta razão discutiremos os sinais para um dos compostos da série, o composto **10m**, e os dados espectrais dos demais 3,4-dihidro-2H-pirano-5-carboxilato de alquila **10n-r** estão listados na parte experimental.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 25a), para o composto **10m** em CDCl_3 , mostrou em 7,58 ppm um sinal referente ao hidrogênio vinílico ligado ao C-2 do anel em forma de um singlete; mostrou também um tripleto em 4,04 ppm ($J = 5,2$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-6; um singlete em 3,70 ppm, referente aos hidrogênios ligados ao C-8 (OCH_3); um tripleto em 2,26 ppm ($J = 5,2$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-4 do anel; um quinteto em 1,87 ppm ($J = 5,2$ Hz), referente aos hidrogênios ligados ao C-5 do anel.

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 25b), para o composto **10m** em CDCl_3 , mostrou um sinal referente ao C-7 em 168,2; o C-2 em 155,3 ppm; o C-3 em 105,7 ppm; o C-6 em 66,5 ppm; o C-8 em 50,9 ppm; o C-4 em 21,0 ppm; o C-5 em 19,1.

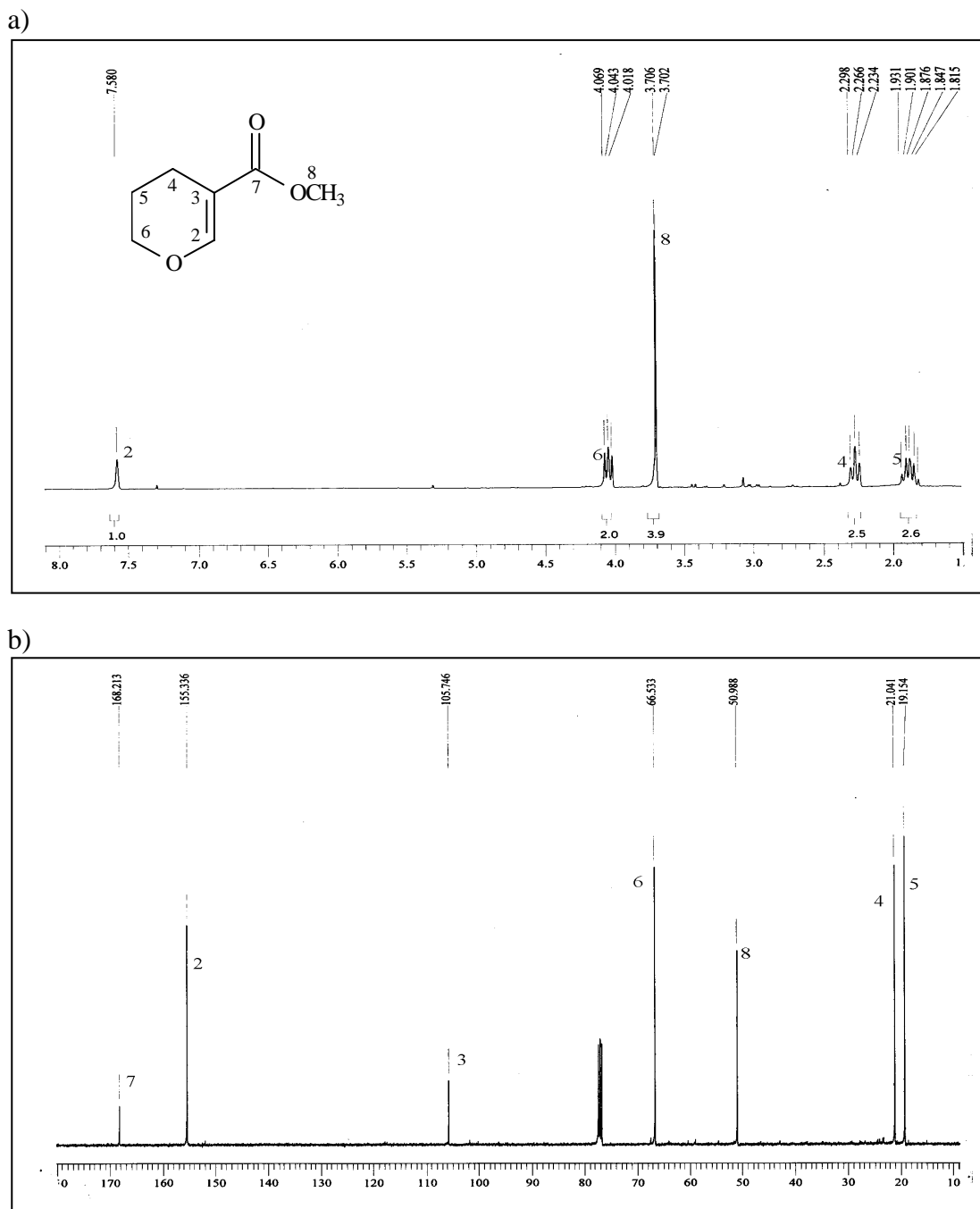


FIGURA 25. Espectro de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de metila (**10m**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

Os espectros de massa, dos compostos **10m-r**, mostram uma série de fragmentos utilizando impacto de elétrons (70 eV). Os principais fragmentos são: o íon molecular, o pico da perda do grupamento ligado ao oxigênio, o pico da

perda do grupamento -OR e formação do íon acílio, o pico da perda do grupamento -CO₂R.

O mecanismo provável de fragmentação dos compostos 10m-r está mostrado no Esquema 30 e que pode ser observado no espectro de massa do composto 10m na Figura 26. Os dados referentes aos espectros de massas dos compostos da série 11 estão descritos na parte experimental.

ESQUEMA 30

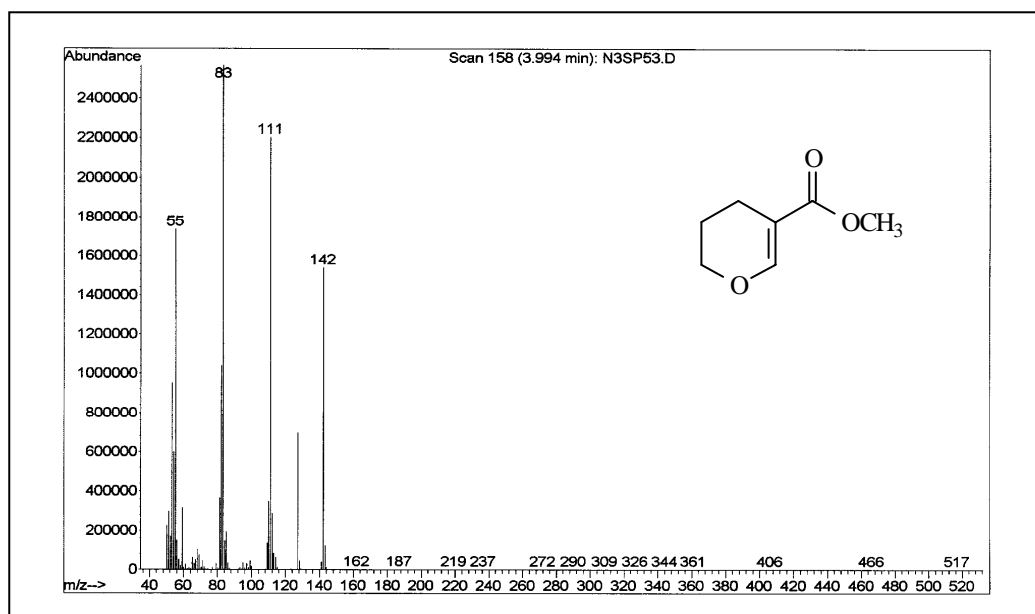
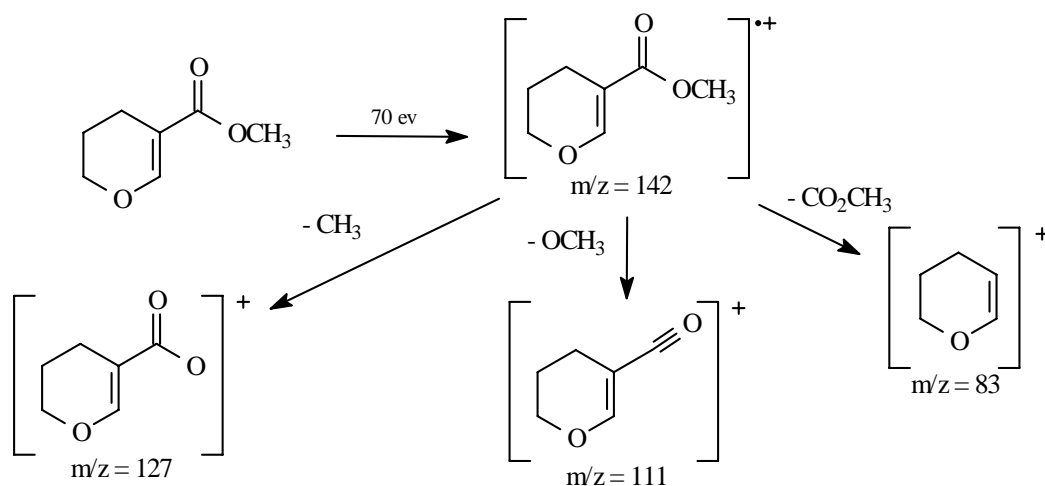
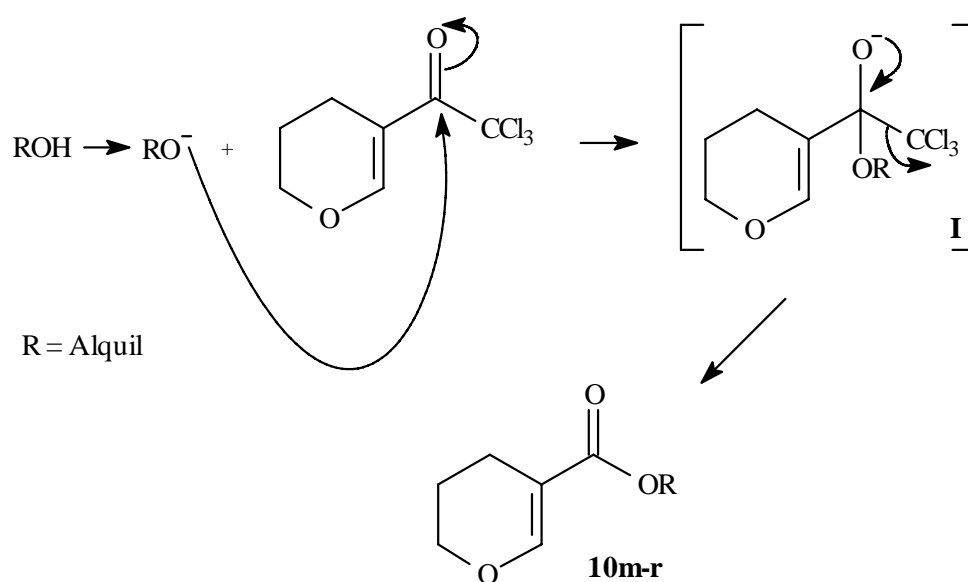


FIGURA 26. Espectro de massas do composto 10m.

3.6.2 Mecanismo proposto para síntese dos compostos da série 10.

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos da série **10** envolve inicialmente a formação do íon alcóxido, através da retirada do próton, com posterior ataque nucleofílico do oxigênio ao carbono carbonílico da 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) levando a formação da estrutura intermediária I, a qual não é isolado (Esquema 31), que com a posterior eliminação do grupamento CCl₃ formando os compostos da série **10**.

ESQUEMA 31



4. CONCLUSÕES

Após a análise da Apresentação e Discussão dos Resultados e tendo como parâmetros os objetivos propostos para o desenvolvimento deste trabalho, podemos concluir que:

1. Desenvolveu-se uma nova metodologia sintética para a preparação de:
 - 1,1,1-trialo-3-hidroxiálquil-4-*N*-álquilamino-3-buten-2-onas **5**, **6** e **7**;
 - 3-*N*-álquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-onas **8** (α -álquilaminometileno- γ -lactonas);
 - 3-*N*-álquilaminometilenotetraidropiran-2-onas **9** (α -álquilaminometileno- δ -lactonas);
 - 3,4-diidro-2*H*-piranos-5-carboxilatos de álquila **10**.
2. A metodologia desenvolvida neste trabalho para a obtenção das 3-*N*-álquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-onas (**8a-l**) apresentou uma grande vantagem sobre as metodologias encontradas na literatura. A vantagem está no tempo reacional, que variou de 45 minutos à uma hora de reação a temperatura ambiente enquanto que as metodologias encontradas na literatura empregaram um tempo reacional de 24 horas à temperatura ambiente²⁴ ou com temperatura de refluxo²⁵.
3. A síntese de 3-[*N*-álquil(dialquil)]-aminometilenodiidrofuran-2-onas (**8a-l**) desenvolvida neste trabalho apresentou outra vantagem em relação as sínteses descritas na literatura, que permite o emprego de precursores em solução aquosa (neste caso como o hidróxido de amônio e as aminas como metilamina, etilamina e dimetilamina).

4. Nas reações do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**3**) e do 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) com aminas, comprovou-se a versatilidade do grupamento CCl_3 , que ao ser eliminado possibilitou a obtenção das 3-*N*-alquil(dialquil)-aminometilenodiidrofuran-2-onas (**8a-l**).

5. Nas reações que empregaram o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**), comprovou-se a sensibilidade do grupamento CCl_3 em meio aquoso básico, pois quando empregou-se reagentes como hidróxido de amônio, metilamina e dimetilamina (aminas em solução aquosa) o grupamento foi substituído, formando amidas ou ésteres.

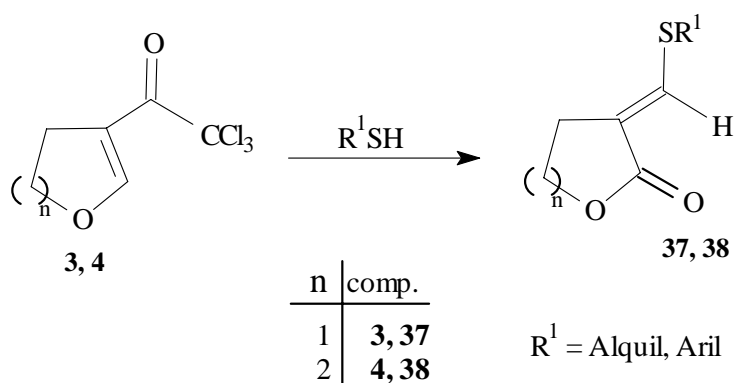
6. A formação dos ésteres **10m-r** e das amidas **11a, b, h** depende exclusivamente do solvente empregado no meio reacional. Nas metodologias que empregaram o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) e álcoois como solvente, dimetilamina (solução aquosa) e temperatura de refluxo, foram obtidos os respectivos ésteres **10m-r**. Já quando foi empregado hexano em substituição aos álcoois, observou-se a formação das amidas **12a, b, h** nas respectivas reações do o 5-tricloroacetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) com hidróxido de amônio e as aminas metilamina e dimetilamina.

5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

Em continuidade a este trabalho pode ser sugerido a investigação dos seguintes tópicos:

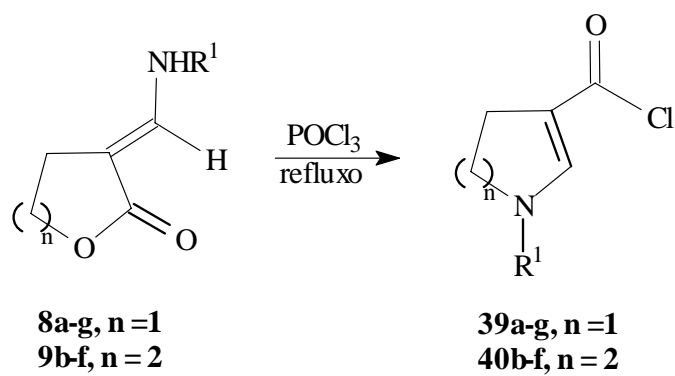
1. Um estudo sistemático da atividade biológica das 3-[*N*-alquil(dialquil)]-aminometilenodihidrofuran-2-onas **9a-l** e das 3-(*N*-alquil)-aminometilenotetrahidropiran-2-onas **10b-f** obtidas, considerando que compostos com estruturas similares vem sendo utilizadas como antineoplasmático, antiinflamatório e também apresentando atividade citotóxica.
2. Desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese das 3-tioalquilmetilenodihidrofuran-2-onas **37** e das 3-tioalquilmetilenotetrahidropiran-2-onas **38** através das reações do 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano **3** e do 5-tricloroacetil-3,4-dihidro-2*H*-pirano **4** com tiocompostos, conforme mostra o Esquema 32.

ESQUEMA 32.



3. Reações das 3-*N*-alquilaminometilendiidrofuran-2-onas **8a-g** e das 3-*N*-alquilaminometilendetraidropiran-2-onas **9b-f** com POCl₃ para obtenção dos diidripirróis 3-substituídos **39** e das tetraidropiridinas 3-substituídas **40** respectivamente, conforme mostra o esquema 33.

ESQUEMA 33



6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 Métodos

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 ou BRUKER DPX 400 que operam nas frequências de 200 MHz e 400 MHz (Departamento de Química - UFSM). Para a aquisição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram utilizados o DMSO- d_6 e o CDCl_3 como solventes deuterados, tendo como referência para $\delta=0$ ppm o tetrametil-silano, TMS, em tubos de 5 mm.

As condições experimentais dos equipamentos são bastante específicas para cada composto, contudo é possível definir algumas condições padrão que foram utilizadas no registro dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos sintetizados neste trabalho. As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX - 200 MHz foram: 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs (ângulo 90°) para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9s para ^1H e 2,38s para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,128875 Hz/ponto para ^1H e 0,179994 Hz/ponto para ^{13}C ; temperatura de 298K.

As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX - 400 MHz foram: 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs (ângulo 90°) para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5s para ^1H e 7,6s para ^{13}C ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,677065 Hz/ponto para ^1H e 0,371260 Hz/ponto para ^{13}C ; temperatura de 298K.

6.1.2 Espectroscopia de Infravermelho.

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido e pastilha de KBr, com filme de poliestireno de 0,05 de espessura na

absorção de 1601 cm^{-1} , utilizando-se aparelho Perkin - Elmer 599-B (Departamento de Química - UFSM).

6.1.3 Espectroscopia de Massas.

Os espectros de massas e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo HP 6890 acoplado um detector de massa seletivo HP 5973 equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked HP 5, com diâmetro interno 30m, 0,32 mm, sendo usado hélio como gás de arraste.

6.1.4 Ponto de fusão.

Os compostos sólidos obtidos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho kofler REICHERT - THERMOVAR (termômetro não aferido).

6.2 Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme as normas usuais³⁸. Os reagentes foram convenientemente purificados.

A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60 (230-400 mesh), produzida pela Merck, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

³⁸ Perrin, D. D. & Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 1988, 3rd Edition, Butterworth HERNEMANN.

6.3 Compostos Sintetizados.

Técnica geral de acilação de enoléteres¹.

Inicialmente o enoléter ficou em refluxo por 1 hora sobre LiAlH_4 , após o enoléter foi destilado diretamente em um funil de adição, que já continha 60 mmoles de piridina absoluta e 20-30 ml de éter etílico seco. Depois de destilado um volume igual a 60 mmoles de enoléter, o funil foi imediatamente colocado sobre o balão contendo 60 mmoles de anidrido trifluoracético. O balão reacional foi preparado previamente, fechado e colocado em banho de gelo, com o objetivo de evitar formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter.

A seguir, foram adicionados o enoléter e a piridina, gota a gota e sob agitação magnética, sobre o anidrido trifluoracético. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Ao término do tempo de reação, o sal formado foi filtrado em funil de Büchner e a solução foi lavada com água ácida e seca em sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador. Os compostos **1** e **2** foram obtidos em alto grau de pureza e em bons rendimentos.

Para a obtenção dos compostos **3** e **4**, foi realizada a mesma técnica acima descrita, substituindo o anidrido trifluoracético por cloreto de tricloroacetila. Os compostos **3** e **4** também foram obtidos com alto grau de pureza e com bons rendimentos.

6.4 Síntese de 1,1,1-trifluor-3-hidroxiálquil-4-N-alquilamino-3-buten-2-ona 5a-g e 6a-h.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se o furano **1** (0,498g, 3 mmoles) ou pirano **2** (0,540g, 3 mmoles) dissolvidas em diclorometano (20 mL). Após adicionou-se

amina (3 mmoles). Agitou-se por trinta minutos a temperatura ambiente (15-36 °C). Obteve-se os compostos das séries **5** e **6** com bons rendimentos após completa evaporação do solvente. Para as aminas em solução aquosa empregou-se um volume proporcional a 3 mmoles do furano o do pirano, que são: NH₄OH (2 mL), Metilamina (1 mL), Etilamina (0,7 mL), Dimetilamina (1 mL).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-1-etil)-4-amino-3-buten-2-ona (5a) - O produto foi obtido em forma de um óleo amarelo claro (72 %); ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,43 (t[•], *J* = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-6), 4,52 (sa[•], 1H, OH), 7,60 (sa, 3H, H-4 e NH₂); ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ = 26,5 (C-5), 59,1 (C-6), 102,4 (C-3), 118,3 (C-1, ¹J_{C-F} = 290,9 Hz), 153,6 (C-4), 174,8 (C-2, ²J_{C-F} = 29,8 Hz); Fórmula Molecular = C₆H₈NO₂F₃; Massa Molecular = 183,13. m/z (intensidade relativa %) = 183 (M⁺, 6), 152 (100), 102 (25), 82 (10), 68 (29), 54 (43).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-1-etil)-4-N-metilamino-3-buten-2-ona (5b) - O produto foi obtido em forma de um sólido branco (82 %); Ponte de fusão = 88-89 °C; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 2,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,03 (s[•], 3H, H-7), 3,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, H-6), 4,60 (sa, 1H, OH), 7,52 (d[•], *J* = 10,6 Hz 1H, H-4), 7,90 (sa, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ = 27,1 (C-5), 35,3 (C-7), 59,1 (C-6), 101,3 (C-3), 118,5 (C-1, ¹J_{C-F} = 290,7 Hz), 156,2 (C-4), 173,8 (C-2, ²J_{C-F} = 29,7 Hz); Fórmula Molecular = C₇H₁₀NO₂F₃; Massa Molecular = 197,15. m/z (intensidade relativa %) = 197 (M⁺, 19), 179 (4), 166 (100), 128 (4), 110 (8), 96 (8), 68 (19).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-1-etil)-4-N-etilamino-3-buten-2-ona (5c) - O produto foi obtido em forma de um sólido branco (80 %); Ponto de fusão = 64-66 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,26 (m[•], 3H, H-8), 2,56 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, H-5), 3,37 (m, 2H, H-7), 3,60 (sa, 1H, OH), 3,65 (m, 2H, H-6), 7,25 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H, H-4), 7,63 (sa, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 15,7 (C-8),

• t= tripleto; sa= sinal alargado; s= singleto; d= dubleto

• m= multipleto

27,1 (C-5), 44,1 (C-7), 62,0 (C-6), 103,3 (C-3), 118,4 (C-1, $^1J_{C-F} = 289,1$ Hz), 155,7 (C-4), 176,1 (C-2, $^2J_{C-F} = 30,9$ Hz); Fórmula Molecular = $C_8H_{12}NO_2F_3$; Massa Molecular = 211,18. m/z (intensidade relativa %) = 211 (M^+ , 39), 180 (5), 166 (100), 154 (12), 142 (18), 114 (22), 96 (44), 68 (68), 55 (28).

(Z) - (5c) = 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,26$ (m, 3H, H-8), 2,48 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,37 (m, 2H, H-7), 3,60 (sa, 1H, OH), 3,65 (m, 2H, H-6), 7,26 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4), 10,67 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 14,0$ (C-8), 31,0 (C-5), 44,4 (C-7), 63,7 (C-6), 96,7 (C-3), 118,0 (C-1, $^1J_{C-F} = 287,2$ Hz), 161,4 (C-4), 175,9 (C-2, $^2J_{C-F} = 31,8$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-etil)-4-N-propilamino-3-buten-2-ona (5d) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (85 %); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0,94$ (m, 3H, H-9), 1,60 (m, 2H, H-8), 2,57 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 3,28 (m, 2H, H-7), 3,65 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 4,00 (sa, 1H, OH), 7,61 (m, 2H, H-4 e NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 10,6$ (C-9), 23,7 (C-8), 27,0 (C-5), 51,0 (C-7), 61,6 (C-6), 103,2 (C-3), 118,4 (C-1, $^1J_{C-F} = 289,3$ Hz), 156,3 (C-4), 175,7 (C-2, $^2J_{C-F} = 30,9$ Hz); Fórmula Molecular = $C_9H_{14}NO_2F_3$; Massa Molecular = 225,21. m/z (intensidade relativa %) = 225 (M^+ , 15), 194 (100), 152 (35), 102 (8), 69 (11).

(Z) - (5d) = 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0,94$ (m, 3H, H-9), 1,60 (m, 2H, H-8), 2,46 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 3,28 (m, 2H, H-7), 3,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 4,00 (s, 1H, OH), 7,27 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, H-4), 10,70-10,80 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 10,8$ (C-9), 21,8 (C-8), 30,9 (C-5), 51,3 (C-7), 63,4 (C-6), 96,7 (C-3), 117,9 (C-1, $^1J_{C-F} = 287,2$ Hz), 161,9 (C-4), 175,6 (C-2, $^2J_{C-F} = 32$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-etil)-4-N-iso-propilamino-3-buten-2-ona (5e) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (83 %); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,21$ (d, $J = 7,0$ Hz, 6H, H-8), 2,49 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,58 (m, 3H, H-6 e H-7), 4,05 (sa, 1H, OH), 7,20 (sa, 1H, NH), 7,62 (sa, 1H, H-

4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 23,0 (C-8), 27,0 (C-5), 50,9 (C-7), 61,9 (C-6), 103,3 (C-3), 118,4 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,2 Hz), 154,1 (C-4), 175,8 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30,9 Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 225,21. m/z (intensidade relativa %) = 225 (M^+ , 2), 208(11), 194 (24), 181(9), 166(8), 152 (11), 141(22), 112 (4), 96 (6), 71 (100).

(Z) - (5e) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 6H, H-8), 2,40 (t, J = 5,6 Hz, 2H, H-5), 3,58 (m, 3H, H-6 e H-7), 4,05 (sa, 1H, OH), 7,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H, H-4), 10,60-10,70 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 23,2 (C-8), 31,0 (C-5), 51,1 (C-7), 63,5 (C-6), 96,6 (C-3), 118,0 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 287,2 Hz), 159,8 (C-4), 175,6 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,5 Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-til)-4-N-alilamino-3-buten-2-ona (5f) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (82 %); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H, H-5), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H, H-6), 3,82 (m, 2H, H-7), 5,18 (m, 2H, H-9), 5,80 (m, 1H, H-8), 7,51 (s, 2H, NH e H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 27,1 (C-5), 50,9 (C-7), 61,6 (C-6), 103,8 (C-3), 117,7 (C-9), 118,2 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,9 Hz), 133,3 (C-8), 156,0 (C-4), 176,0 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,8 Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 225,21. m/z (intensidade relativa %) = 223(M^+ , 12), 192(100), 154(4), 94(6), 80(4), 69(4).

(Z) - (5f) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 2,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H, H-5), 3,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H, H-6), 3,82 (m, 2H, H-7), 5,08 (m, 2H, H-9), 5,77 (m, 1H, H-8), 7,15 (d, J = 12,4 Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 30,9 (C-5), 51,3 (C-7), 63,3 (C-6), 96,4 (C-3), 116,0 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,9 Hz), 117,4 (C-9), 131,9 (C-8), 161,6 (C-4), 176,0 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,8 Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(2-hidroxi-til)-4-N-2-hidroxi-tilamino-3-buten-2-ona (5g) - O produto foi obtido em forma de um óleo amarelo claro (77 %); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 2,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H, H-5), 3,40 (m, 2H, H-7), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H, H-6), 3,68 (m, 2H, H-8), 7,64 (s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 26,9 (C-5), 51,4 (C-7), 60,9 (C-8, C-6), 102,9 (C-3), 118,1 (C-

1, $^1J_{C-F} = 289,4$ Hz), 156,6 (C-4), 175,7 (C-2, $^2J_{C-F} = 30,2$ Hz); Fórmula Molecular = $C_8H_{12}NO_3F_3$; Massa Molecular = 227,18. m/z (intensidade relativa %) = 209 (M^+ -18, 27), 178 (100), 158 (18), 103 (18), 80 (73), 53 (40).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-amino-3-buten-2-ona (6a) - O produto foi obtido em forma de um óleo amarelo claro (78 %); 1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 1,61$ (m, 2H, H-6), 2,43 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-5), 3,55 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-7), 6,50 (sa, 1H, NH_2), 7,69 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18,2$ (C-6), 29,7 (C-5), 60,2 (C-7), 101,0 (C-3), 118,0 (C-1, $^1J_{C-F} = 289,9$ Hz), 152,7 (C-4), 177,2 (C-2, $^2J_{C-F} = 31,5$ Hz); Fórmula Molecular = $C_7H_{10}NO_2F_3$; Massa Molecular = 197,15. m/z (intensidade relativa %) = 197 (M^+ , 20), 152 (100), 128 (25), 100 (26), 82 (35), 69 (28), 54 (32).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-metilamino-3-buten-2-ona (6b) - O produto foi obtido em forma de um sólido branco (%); Ponte de fusão = 101-102 °C; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,61$ (m, 2H, H-6), 2,41 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,08 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H, H-8), 3,30 (sa, 1H, OH), 3,52 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,00-7,10 (sa, 1H, NH), 7,49 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18,5$ (C-6), 31,8 (C-8), 34,9 (C-5), 59,7 (C-7), 104,1 (C-3), 117,9 (C-1, $^1J_{C-F} = 289,8$ Hz), 154,4 (C-4), 175,1 (C-2, $^2J_{C-F} = 30,9$ Hz); Fórmula Molecular = $C_8H_{12}NO_2F_3$; Massa Molecular = 211,18. m/z (intensidade relativa %) = 211 (M^+ , 26), 180 (5), 166 (100), 142 (7), 114 (10), 96 (11), 86 (8), 68 (16).

(Z) - (6b) = 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,61$ (m, 2H, H-6), 2,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,14 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H, H-8), 3,30 (sa, 1H, OH), 3,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,15 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4), 10,4-10,5 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 18,5$ (C-6), 31,8 (C-8), 35,3 (C-5), 60,3 (C-7), 99,8 (C-3), 117,6 (C-1, $^1J_{C-F} = 289,8$ Hz), 161,9 (C-4), 175,0 (C-2, $^2J_{C-F} = 30,9$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-etilamino-3-buten-2-ona (6c) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (81 %); 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1,26$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-9), 1,60 (m, 2H, H-6), 2,41 (t, $J = 5,6$ Hz,

2H, H-5), 3,37 (m, 2H, H-8), 3,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,40-7,60 (sa, 2H, H-4 e NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 15,6$ (C-9), 18,8 (C-6), 29,6 (C-5), 43,8 (C-8), 60,0 (C-7), 104,3 (C-3), 118,2 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$ Hz), 154,4 (C-4), 175,6 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 225,21. m/z (intensidade relativa %) = 225 (M^+ , 24), 194 (4), 180 (100), 152 (9), 128 (11), 112 (7), 100 (9), 82 (7).

(Z) - (6c) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,26$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-9), 1,60 (m, 2H, H-6), 2,36 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,37 (m, 2H, H-8), 3,60 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,20 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H, H-4), 10,60 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 15,5$ (C-9), 18,8 (C-6), 29,7 (C-5), 43,9 (C-8), 60,7 (C-7), 99,9 (C-3), 118 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$ Hz), 160,5 (C-4), 175, (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-propilamino-3-buten-2-ona (6d) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (83 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,02$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-10), 1,70 (m, 4H, H-6 e H-9), 2,49 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,40 (m, 2H, H-8), 3,62 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,10-7,30 (sa, 1H, NH), 7,64 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,6$ (C-10), 18,8 (C-6), 23,8 (C-9), 29,7 (C-5), 51,2 (C-8), 60,3 (C-7), 104,5 (C-3), 118,4 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 289,2$ Hz), 155,5 (C-4), 176,1 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 239,23. m/z (intensidade relativa %) = 239 (M^+ , 21), 210 (13), 194 (100), 170 (8), 152 (37), 114 (9), 96 (8), 69 (10), 53 (8).

(Z) - (6d) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,02$ (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-10), 1,70 (m, 4H, H-6 e H-9), 2,45 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,40 (m, 2H, H-8), 3,70 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 7,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4), 10,60-10,80 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 11,0$ (C-10), 22,0 (C-6), 24,0 (C-9), 35,4 (C-5), 51,4 (C-8), 61,3 (C-7), 100,1 (C-3), 118,0 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 289,2$ Hz), 161,2 (C-4), 176,1 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-iso-propilamino-3-buten-2-ona (6e) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (82 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,28$ (d, $J = 7,2$ Hz, 6H, H-9), 1,62 (m, 2H, H-6), 2,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,60 (m, 3H, H-7 e H-8), 7,00-7,20 (sa, 1H, NH), 7,65 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 18,6$ (C-6), 23,1 (C-9), 29,7 (C-5), 50,9 (C-8), 60,1 (C-7), 104,5 (C-3), 118,4 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$ Hz), 153,3 (C-4), 176,1 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$ Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 239,23. m/z (intensidade relativa %) = 239 (M^+ , 31), 224 (13), 194 (87), 170 (12), 152 (100), 142 (14), 102 (11), 82 (17), 55 (15).

(Z) - (6e) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,20$ (d, $J = 7,2$ Hz, 6H, H-9), 1,62 (m, 2H, H-6), 2,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,60 (m, 3H, H-7 e H-8), 7,24 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4), 10,60-10,80 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 23,3$ (C-9), 24,0 (C-6), 35,4 (C-5), 51,1 (C-8), 61,3 (C-7), 99,9 (C-3), 118,1 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 287,2$ Hz), 159,0 (C-4), 175,7 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-alilamino-3-buten-2-ona (6f) - O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (84 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,63$ (m, 2H, H-6), 2,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,55 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 3,91 (m, 2H, H-8), 5,27 (m, 2H, H-10), 5,88 (m, 1H, H-9), 6,90-7,10 (sa, 1H, NH), 7,54 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 18,9$ (C-6), 29,7 (C-5), 51,1 (C-8), 60,3 (C-7), 105,2 (C-3), 117,7 (C-10), 118,4 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz), 133,4 (C-9), 154,9 (C-4), 176,5 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$ Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 236,23. m/z (intensidade relativa %) = 237 (M^+ , 23), 192 (100), 168 (10), 140 (15), 122 (9), 80 (13), 54 (9).

(Z) - (6f) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,63$ (m, 2H, H-6), 2,34 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-5), 3,63 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-7), 3,91 (m, 2H, H-8), 5,10 (m, 2H, H-10), 5,80 (m, 1H, H-9), 7,13 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H-4), 10,40-10,60 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 23,1$ (C-6), 32,3 (C-5), 51,4 (C-8), 61,3 (C-7), 100,7 (C-3), 115,7 (C-10), 118,4 (C-1, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz), 132,9 (C-9), 160,7 (C-4), 176,5 (C-2, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$ Hz).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-2-hidroxiethylamino-3-buten-2-ona

(6g) - O produto foi obtido em forma de um óleo amarelo claro (77 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,60 (m, 2H, H-6), 2,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H, H-5), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H, H-8), 3,52 (t, J = 5,2 Hz, 2H, H-7), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H, H-9), 7,59 (s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 18,1 (C-6), 29,5 (C-5), 51,4 (C-8), 59,8 (C-9), 61,1 (C-7), 104,6 (C-3), 118,1 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 290,1 Hz), 155,5 (C-4), 175,8 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30,8 Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}_3$; Massa Molecular = 241,21. m/z (intensidade relativa %) = 241 (M^+ , 31), 210 (62), 166 (100), 144 (25), 126 (10), 95 (19), 69 (24).

(E) - 1,1,1-Trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-N,N-dimetilamino-3-buten-2-ona

(6h) - O produto foi obtido em forma de um óleo amarelo claro (81 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,66 (m, 2H, H-6), 2,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H, H-5), 3,23 (s, 6H, H-8), 3,56 (t, 2H, J = 6,0 Hz, 2H, H-7), 4,00 (sa, 1H, OH), 7,33 (s, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 19,6 (C-6), 33,5 (C-5), 43,8 (C-8), 60,5 (C-7), 104,5 (C-3), 118,3 (C-1, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,9 Hz), 155,3 (C-4), 178,4 (C-2, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30,0 Hz); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{F}_3$; Massa Molecular = 225,21. m/z (intensidade relativa %) = 225 (M^+ , 13), 180 (12), 152 (4), 125 (3), 98 (91), 74 (100), 55 (49).

6.5 Síntese das 1,1,1-tricloro-3-[3-hidroxiopropil]-4-N-alkilamino-3-buten-2-ona 7b-f.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se o pirano **4** (0,690g, 3 mmoles) dissolvidas em diclorometano ou hexano (20 mL, ver tabela 4, seção 3.3). Após adicionou-se amina (3 mmoles). Agitou-se a temperatura ambiente por 1 hora. Obteve-se os produtos da série **7** com bons rendimentos após completa evaporação do solvente. Para obtenção dos compostos **7b** e **7c** adicionou-se Metilamina (1 mL) e

Etilamina (0,7 mL) respectivamente, em virtude das mesmas serem comercializadas em solução aquosa.

(E) - 1,1,1-Tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-metilamino-3-buten-2-ona (7b) –

O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (71 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,50-1,70 (m, 2H, H-6), 2,38 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,02 (d, J = 4,8 Hz, 3H, H-8), 3,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 6,30-6,50 (sa, 1H, NH), 8,03 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 20,7 (C-6), 29,9 (C-5), 35,6 (C-8), 60,6 (C-7), 97,6 (C-1), 98,8 (C-3), 156,2 (C-4), 179,3 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}_3$; Massa Molecular = 260,54. m/z (intensidade relativa %) = 261 (M^+ , 10), 196 (7), 145 (57), 114 (100), 98 (46), 83 (14), 68 (22), 55 (13)

(Z) - (7b) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,60-1,80 (m, 2H, H-6), 2,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,05 (d, J = 4,8 Hz, 3H, H-8), 3,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 7,05 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4), 9,80-10,0 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 25,9 (C-6), 35,5 (C-5), 35,6 (C-8), 61,9 (C-7), 97,5 (C-3), 98,7 (C-1), 162,3 (C-4), 179,2 (C-2).

(E) - 1,1,1-Tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-etilamino-3-buten-2-ona (7c) –

O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (78 %); ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,23-1,32 (m, 3H, H-9), 1,60-1,80 (m, 2H, H-6), 2,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,33-3,43 (m, 2H, H-8), 3,58 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 6,40-6,60 (sa, 1H, NH), 8,17 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 16,1 (C-9), 20,7 (C-6), 29,9 (C-5), 43,8 (C-8), 60,7 (C-7), 97,6 (C-1), 98,7 (C-3), 154,6 (C-4), 179,3 (C-2) ; Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_3$; Massa Molecular = 274,57. m/z (intensidade relativa %) = 275 (M^+ , 5), 239 (9), 194 (18), 156 (34), 138 (11), 128 (100), 110 (30), 96 (8), 82 (29), 68 (33), 55 (34)

(Z) - (7c) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,23-1,32 (m, 3H, H-9), 1,60-1,80 (m, 2H, H-6), 2,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,33-3,43 (m, 2H, H-8), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 7,15 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4), 10,00-10,20 (sa, 1H, NH); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 16,0 (C-9), 26,0 (C-6), 35,4 (C-5), 44,2 (C-8), 62,1 (C-7), 97,2 (C-3), 97,9 (C-1), 160,7 (C-4), 178,7 (C-2).

(E) - 1,1,1-Tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-propilamino-3-buten-2-ona (7d) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (81 %); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0,90-1,00 (m, 3H, H-10), 1,50-1,70 (m, 4H, H-9, H-6), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,22-3,40 (m, 2H, H-8), 3,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 6,40-6,60 (sa, 1H, NH), 8,14 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 10,8 (C-10), 20,7 (C-6), 24,1 (C-9), 30,0 (C-5), 50,9 (C-8), 60,5 (C-7), 97,6 (C-1), 98,5 (C-3), 155,2 (C-4), 179,2 (C-2). Fórmula Molecular = C₁₀H₁₆NO₂Cl₃; Massa Molecular = 288,60. m/z (intensidade relativa %) = 289 (M⁺, 6), 244 (3), 224 (8), 170 (48), 142 (100), 126 (27), 82 (18), 68 (18), 55 (16).

(Z) - (7d) = ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 0,90-1,00 (m, 3H, H-10), 1,50-1,70 (m, 4H, H-9, H-6), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,22-3,40 (m, 2H, H-8), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 7,13 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4) 10,00-10,20 (sa, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 10,9 (C-10), 23,9 (C-6), 25,9 (C-9), 35,4 (C-5), 51,3 (C-8), 61,8 (C-7), 97,2 (C-3), 97,9 (C-1), 161,2 (C-4), 178,7 (C-2).

(E) - 1,1,1-Tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-iso-propilamino-3-buten-2-ona (7e) - O produto foi obtido em forma de um sólido branco (84 %); Ponto de fusão = 110-111 °C; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ = 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H, H-9), 1,46 (qui, J = 7,0 Hz, 2H, H-6), 2,25 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-7), 3,61 (m, 1H, H-8), 7,50-7,60 (sa, 1H, NH), 8,08 (d, J = 13,8 Hz, 1H, H-4); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 21,0 (C-6), 23,1 (C-9), 30,7 (C-5), 50,1 (C-8), 60,2 (C-7), 97,4 (C-3), 98,0 (C-1), 152, 3 (C-4), 177, 1 (C-2); Fórmula Molecular = C₁₀H₁₆NO₂Cl₃; Massa Molecular = 288,60. m/z (intensidade relativa %) = 289 (M⁺, 8), 224 (14), 170 (60), 142 (100), 126 (23), 100 (41), 82 (49), 55 (26).

(E) - 1,1,1-Tricloro-3-(3-hidroxiopropil)-4-N-alilamino-3-buten-2-ona (7f) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (81 %); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 1,60-1,80 (m, 2H, H-6), 2,41 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H-5), 3,54 (t, J = 7,0

Hz, 2H, H-7), 3,80-3,90 (m, 2H, H-8), 5,15-5,30 (m, 2H, H-10), 5,70-5,90 (m, 1H, H-9), 6,20-6,40 (sa, 1H, NH), 8,03 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 20,7$ (C-6), 29,9 (C-5), 50,8 (C-8), 60,7 (C-7), 97,4 (C-1), 99,4 (C-3), 117,6 (C-10), 133,9 (C-9), 154,7 (C-4), 179,5 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{Cl}_3$; Massa Molecular = 286,58. m/z (intensidade relativa %) = 285 (M^+ , 6), 227 (15), 196 (100), 178 (8), 158 (15), 137 (9), 96 (16), 80 (28), 68 (25), 53 (12).

(**Z**) - (**7f**) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,60$ -1,80 (m, 2H, H-6), 2,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-5), 3,61 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-7), 3,80-3,90 (m, 2H, H-8), 5,15-5,30 (m, 2H, H-10), 5,70-5,90 (m, 1H, H-9), 7,03 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H, H-4) 9,85-10,00 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 26,0$ (C-6), 35,4 (C-5), 51,4 (C-8), 62,0 (C-7), 97,7 (C-1), 98,0 (C-3), 117,8 (C-10), 133,2 (C-9), 161,0 (C-4), 179,1 (C-2).

6.6 Síntese das 3-*N*-alquilaminometilenodiidrofuran-2-onas **8a-g**.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se o furano **3** (0,648g, 3 mmoles) dissolvidas em solvente (20 mL, ver tabela 5, seção 3.4). Após adicionou-se amina (3 mmloes). Agitou-se por de 1 hora (temperatura a ser empregada, ver tabela 5). Para obtenção dos compostos **8a-c**, adicionou-se NH_4OH (2 mL), Metilamina (1 mL) e Etilamina (0,7 mL) respectivamente, em virtude das mesmas serem em solução aquosa. Para as reações que empregou etanol como solvente, após a evaporação do solvente adicionou-se 20 mL de diclorometano e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Então o solvente (diclorometano) foi evaporado e as 3-*N*-alquilaminametilenodiidrofuran-2-onas **8a-g** foram obtidas com bons rendimentos e grau de pureza.

(E) - 3-Aminometilenodiidrofuran-2-ona (8a) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (71 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 2,67$ (t/d*, $J = 7,6/1,8$ Hz, 2H, H-4), 4,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 4,90-5,00 (sa, 2H, NH_2), 7,12 (t/t*, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 23,6$ (C-4), 65,1 (C-5), 92,6 (C-3), 141,3 (C-6), 174,6 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$; Massa Molecular = 113,11. m/z (intensidade relativa %) = 113 (M^+ , 55), 83 (28), 69 (16), 55 (100).

(Z) - (8a) = ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 2,75$ (t/d, $J = 7,6/1,8$ Hz, 2H, H-4), 4,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 6,75 (t/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6), 7,30-7,50 (sa, 2H, NH_2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 25,5$ (C-4), 66,4 (C-5), 89,3 (C-3), 143,8 (C-6), 174,6 (C-2).

(E) - 3-N-metilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8b) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (72 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 2,62$ -2,79 (m, 2H, H-4), 2,94 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H, H-7), 4,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 4,80-4,90 (sa, 1H, N-H), 7,12 (d/t*, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 24,2$ (C-4), 34,2 (C-7), 64,9 (C-5), 88,6 (C-3), 145,7 (C-6), 174,7 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$; Massa Molecular = 127,14. m/z (intensidade relativa %) = 127(M^+ ,74), 98 (22), 82 (25), 68 (100), 54 (11). I. V.= 3418, 2985, 1716, 1647, 1264

(Z) - (8b) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 2,62$ -2,79 (m, 2H, H-4), 2,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H, H-7), 4,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 6,60 (d/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6), 7,05-7,10 (sa, 1H, N-H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 25,5$ (C-4), 34,0 (C-7), 66,3 (C-5), 85,9 (C-3), 148,4 (C-6), 174,7 (C-2).

(E) - 3-N-etilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8c) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (81%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,14$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, H-8), 2,64-2,75 (m, 2H, H-4), 3,10-3,25 (m, 2H, H-7), 4,22 (t, $J = 7,6$

* t/d = tripleto de dubleto; t/t = tripleto de tripleto

* d/t = dubleto de tripleto

Hz, 2H, H-5), 5,05-5,18 (sa, 1H, N-H), 7,17 (d/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 16,2$ (C-8), 24,2 (C-4), 42,6 (C-7), 64,8 (C-5), 88,6 (C-3), 144,2 (C-6), 174,6 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 141,16. m/z (intensidade relativa %) = 141 (M^+ , 100), 126 (92), 112 (23), 96 (33), 82 (56), 68 (61); I. V. =

(Z) – (8c) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,12$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, H-8), 2,64-2,75 (m, 2H, H-4), 3,10-3,25 (m, 2H, H-7), 4,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 6,63 (d/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6), 7,05-7,15 (sa, 1H, N-H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 16,3$ (C-8), 25,6 (C-4), 42,9 (C-7), 66,3 (C-5), 85,6 (C-3), 146,8 (C-6), 174,5 (C-2).

(E) - 3-N-propilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8d) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (89%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,93$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, H-9), 1,50-1,63 (m, 2H, H-8), 2,70-2,82 (m, 2H, H-4), 3,11-3,23 (m, 2H, H-7), 4,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 4,80-5,00 (sa, 1H, N-H), 7,21 (d/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,8$ (C-9), 24,3 (C-4), 24,4 (C-8), 50,3 (C-7), 64,8 (C-5), 85,7 (C-3), 144,6 (C-6), 174,6 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 155,19. m/z (intensidade relativa %) = 155 (M^+ , 31), 126 (100), 108 (23), 83 (19), 68 (20), 55 (20). I. V. = 3421, 2967, 1711, 1643, 1265.

(Z) – (8d) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,93$ (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, H-9), 1,51-1,63 (m, 2H, H-8), 2,70-2,83 (m, 2H, H-4), 3,11-3,23 (m, 2H, H-7), 4,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 6,70 (d/t, $J = 13,4/1,8$ Hz, 1H, H-6), 7,25-7,35 (sa, 1H, N-H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,9$ (C-9), 24,3 (C-8), 25,6 (C-4), 50,1 (C-7), 66,3 (C-5), 88,6 (C-3), 147,3 (C-6), 174,5 (C-2).

(E) - 3-N-iso-propilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8e) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (91%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,24$ (d, $J = 6,4$ Hz, 6H, H-8), 2,73 (t/d, $J = 7,6/1,8$ Hz, 2H, H-4), 3,40-3,60 (m, 1H, H-7), 4,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 4,70-4,90 (sa, 1H, N-H), 7,29 (d/t, $J =$

13,4/1,8 Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 23,5 (C-8), 24,2 (C-4), 49,3 (C-7), 64,8 (C-5), 89,0 (C-3), 142,6 (C-6), 174,4 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 155,19. m/z (intensidade relativa %) = 155 (M^+ , 42), 140 (100), 122 (18), 112 (9), 94 (9), 82 (21), 55 (13).

(Z) – (8e) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,22 (d, J = 6,4 Hz, 6H, H-8), 2,83 (t/d, J = 7,6/1,8 Hz, 2H, H-4), 3,40-3,60 (m, 1H, H-7), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-5), 6,79 (d/t, J = 13,4/1,8 Hz, 1H, H-6), 7,25-7,30 (sa, 1H, N-H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 23,7 (C-8), 25,7 (C-4), 49,4 (C-7), 66,2 (C-5), 85,7 (C-3), 145,2 (C-6), 174,4 (C-2).

(E) - 3-N-alilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8f) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (78%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 2,75 (t/d, J = 7,6/1,8 Hz, 2H, H-4), 3,70-3,90 (m, 2H, H-7), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-5), 4,90-5,00 (sa, 1H, N-H), 5,10-5,30 (m, 2H, H-9), 5,78-5,96 (m, 1H, H-8), 7,22 (d/t, J = 13,4/1,8 Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 24,2 (C-4), 50,3 (C-7), 64,9 (C-5), 89,9 (C-3), 116,8 (C-9), 134,7 (C-8), 144,2 (C-6), 174,4 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 153,18. m/z (intensidade relativa %) = 153 (M^+ , 100), 124 (29), 108 (80), 94 (83), 80 (36), 68 (32); I. V. = 3415, 2985, 1722, 1650, 1264

(Z) – (8f) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 2,83 (t/d, J = 7,6/1,8 Hz, 2H, H-4), 3,70-3,90 (m, 2H, H-7), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-5), 5,10-5,30 (m, 2H, H-9), 5,78-5,96 (m, 1H, H-8), 6,67 (d/t, J = 13,4/1,8 Hz, 1H, H-6), 7,30-7,45 (sa, 1H, N-H); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 25,6 (C-4), 50,1 (C-7), 66,4 (C-5), 87,1 (C-3), 116,5 (C-9), 134,9 (C-8), 146,8 (C-6), 174,5 (C-2).

(E) - 3-N-2-hidroxi-etilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8g) – O produto foi obtido na forma de um óleo alaranjado (83%). ^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6) δ = 2,81 (t/d, J = 7,6/1,8 Hz, 2H, H-4), 3,37 (d/t, J = 7,6/5,2 Hz, 2H, H-7), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H, H-8), 4,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-5), 5,86-5,92 (m, 1H, N-H), 7,28 (d/t, 13,4/1,8 Hz, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO-d_6) δ = 23,6 (C-4), 49,7

(C-7), 60,7 (C-8), 63,9 (C-5), 87,3 (C-3), 144,6 (C-6), 173,6 (C-2); Fórmula Molecular = $C_7H_{11}NO_3$; Massa Molecular = 157,16. m/z (intensidade relativa %) = 157 (M^+ , 35), 139 (12), 126 (100), 108 (25), 98 (25), 80 (20), 68 (28), 53 (25).

6.7 Síntese das 3-*N,N*-dialquilaminometilenodiidrofuran-2-onas **8h-l**.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se o furano **3** (0,648g, 3 mmoles) dissolvidas em diclorometano (20 mL). Após adicionou-se amina (3 mmoles). Agitou-se por 45 minutos a temperatura ambiente (15-36 °C). Obteve-se os compostos **8h-l** com bons rendimentos após completa evaporação do solvente. Os compostos **8h, i** foram obtidos na forma de óleos alaranjados, já os compostos **8j-l** foram obtidos na forma de sólidos alaranjados. Os sólidos foram recristalizados em diclorometano.

Na obtenção do composto **8h** empregou-se metanol dimetilamina (1 mL, concentração de 40% em água). Evaporou-se o solvente, adicionou-se 20 mL de diclorometano e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Filtrou-se fase orgânica, evaporou-se o diclorometano e obteve-se o composto **8h** com bom rendimento e grau de pureza.

(E) - 3-*N,N*-dimetilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8h) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (85%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 3,05 (s, 6H, H-7), 3,12 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H-4), 4,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H-5), 7,14 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ = 25,4 (C-4), 41,2 (C-7), 64,3 (C-5), 86,4 (C-3), 146,8 (C-6), 175,4 (C-2); Fórmula Molecular = $C_7H_{11}NO_2$; Massa Molecular = 141,16. m/z (intensidade relativa %) = 141 (M^+ , 78), 126 (17), 112 (22), 96 (65), 82 (100), 68 (16). I. V. = 3431, 2985, 1720, 1626, 1264

(E) - 3-*N,N*-dietilaminometilenodiidrofuran-2-ona (8i) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (88%). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,20 (t, J

= 7,6 Hz, 6H, H-8), 3,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-4), 3,30 (q*, $J = 7,6$ Hz, 4H, H-7), 4,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 7,18 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 14,5$ (C-8), 25,6 (C-4), 45,9 (C-7), 64,3 (C-5), 85,4 (C-3), 145,2 (C-6), 175,7 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 169,22. m/z (intensidade relativa %) = 169 (M^+ , 49), 154 (38), 140 (100), 122 (18), 110 (21), 96 (53), 82 (21), 64 (27), 56 (37). I. V. = 3425, 2980, 1716, 1617, 1265.

(E) - 3-Pirrolidinometilenodiidrofuran-2-ona (8j) – O produto foi obtido em forma de um sólido marrom claro (92%). Ponto de fusão = 110-112 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,92$ (t, $J = 6,4$ Hz, 4H, H-8), 3,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-4), 3,56 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H, H-7), 4,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 7,37 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 25,2$ (C-4), 25,6 (C-8), 49,9 (C-7), 64,6 (C-5), 87,4 (C-3), 143,2 (C-6), 175,3 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 167,20. m/z (intensidade relativa %) = 167 (M^+ , 86), 139 (23), 122 (100), 108 (25), 94 (29), 81 (39), 54 (21). I. V. = 3420, 2966, 1707, 1630, 1270

(E) - 3-Piperidinometilenodiidrofuran-2-ona (8k) – O produto foi obtido em forma de um sólido marrom claro (91%). Ponto de fusão = 48-50 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,64$ (m, 6H, H-9, H-8), 3,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-4), 3,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H, H-7), 4,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 7,13 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 23,8$ (C-9), 25,9 (C-4), 26,1 (C-8), 50,9 (C-7), 64,4 (C-5), 85,6 (C-3), 145,5 (C-6), 175,9 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 181,23. m/z (intensidade relativa %) = 181 (M^+ , 60), 153 (21), 136 (100), 122 (35), 108 (23), 94 (26), 80 (34), 67 (25), 55 (32). I. V. = 3430, 2985, 1717, 1618, 1264

(E) - 3-Morfolinometilenodiidrofuran-2-ona (8l) – O produto foi obtido na forma de um sólido marrom claro (89%). Ponto de fusão = 84-86 °C. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 3,03$ (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-4), 3,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H, H-7), 3,70 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H, H-8), 4,28 (t, 2H, H-5), 7,10 (s, 1H, H-6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 25,8$ (C-4), 49,5 (C-7), 64,4 (C-5), 66,3 (C-8), 87,8 (C-3), 145,0

* q = quarteto

(C-6), 175,3 (C-7); Fórmula Molecular = $C_9H_{13}NO_3$; Massa Molecular = 183,20. m/z (intensidade relativa %) = 183 (M^+ , 100), 165 (21), 152 (34), 140 (31), 124 (39), 112 (32), 98 (62), 80 (44), 67 (38). I. V. = 3428, 2979, 1713, 1624, 1269

6.8 Síntese das 3-*N*-alquilaminometilenotetrahidropiran-2-ona 9b-f.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se as 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-alquilamino-3-buten-2-ona **7b-f** (2 mmoles), dissolvidas em tetrahidrofurano (THF, 15 mL) seco. Após adicionou-se sódio metálico (0,07g, 3 mmoles). Agitou-se a reação à temperatura ambiente por 16 horas. Adicionou-se metanol (4 mL) para dissolver traços de sódio ainda presente. Após adicionou-se água (10 mL) para que sais formados passem para a fase aquosa quando da extração com clorofôrmio (3 X 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente, obtendo os compostos da série **9** na forma de óleos alaranjados com bons rendimentos.

(E) - 3-*N*-metilaminometilenotetrahidropiran-2-ona (9b) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (52 %). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,83 (m, 2H, H-5), 2,16 (m, 2H, H-4), 2,95 (d, J = 5,0 Hz, 3H, H-8), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 4,40 (sa, 1H, NH), 7,49 (d, J = 14,2 Hz, 1H, H-7); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ = ; Fórmula Molecular = $C_7H_{11}NO_2$; Massa Molecular = 141,16. m/z (intensidade relativa %) = 141 (M^+ , 100), 126 (10), 113 (17), 96 (37), 83 (31), 68 (76), 55 (30)

(Z) - (9b) = 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ = 1,83 (m, 2H, H-5), 2,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 2,90 (d, J = 5,0 Hz, 3H, H-8), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 6,54 (d, J = 12,8 Hz, 1H, H-7), 8,10 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ =

(E) - 3-N-etilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9c) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (74 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,20 (m, 3H, H-9), 1,90 (m, 2H, H-5), 2,22 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 3,29 (m, 2H, H-8), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 4,70 (sa, 1H, NH), 7,62 (d, J = 14,2 Hz, 1H, H-7); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 16,5 (C-9), 23,3 (C-5), 25,3 (C-4), 43,1 (C-8), 68,1 (C-6), 85,9 (C-3), 152,8 (C-7), 169,3 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 155,19. m/z (intensidade relativa %) = 155 (M^+ , 58), 140 (15), 127 (35), 112 (49), 96 (21), 82 (92), 68 (100), 55 (44).

(Z) - (9c) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,20 (m, 3H, H-9), 1,90 (m, 2H, H-5), 2,22 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 3,29 (m, 2H, H-8), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 6,67 (d, J = 13,0 Hz, 1H, H-7), 8,20 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 16,5 (C-9), 20,8 (C-5), 22,1 (C-4), 43,0 (C-8), 67,8 (C-6), 90,4 (C-3), 148,9 (C-7), 168,5 (C-2).

(E) - 3-N-propilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9d) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (78 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,85 (t, J = 6,4 Hz, 3H, H-10), 1,52 (m, 2H, H-9), 1,83 (m, 2H, H-5), 2,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 3,11 (m, 2H, H-8), 4,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 4,50 (sa, 1H, NH), 7,53 (d, J = 14,2 Hz, 1H, H-7); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 10,9 (C-10), 23,4 (C-5), 24,5 (C-4), 25,3 (C-9), 50,4 (C-8), 68,1 (C-6), 85,8 (C-3), 153,3 (C-7), 169,3 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 169,22. m/z (intensidade relativa %) = 169 (M^+ , 66), 140 (100), 126 (26), 112 (88), 96 (55), 83 (72), 68 (80), 55 (42).

(Z) - (9d) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,85 (t, J = 6,4 Hz, 3H, H-10), 1,52 (m, 3H, H-9), 1,83 (m, 2H, H-5), 2,31 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 3,11 (m, 2H, H-8), 4,13 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 6,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H, H-7), 8,30 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 11,0 (C-10), 20,8 (C-5), 22,0 (C-4), 25,3 (C-9), 50,4 (C-8), 67,3 (C-6), 90,4 (C-3), 149,2 (C-7), 169,0 (C-2).

(E) - 3-N-iso-propilaminometilenotetraidropiran-2-ona (9e) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (78 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,23 (d, 6H, J = 6,4 Hz, H-9), 1,90 (m, 2H, H-5), 2,20 (t, 2H, J = 5,4 Hz, H-4), 3,54 (m, 1H, H-8), 4,20 (t, 2H, J = 5,4 Hz, H-6), 4,50-4,60 (sa, 1H, NH), 7,67 (d, 1H, J = 14,2 Hz, H-7); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 23,3 (C-5), 23,7 (C-9), 25,2 (C-4), 49,5 (C-8), 67,9 (C-6), 85,6 (C-3), 151,2 (C-7), 169,1 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 169,22. m/z (intensidade relativa %) = 169 (M^+ , 63), 154 (92), 141 (44), 126 (100), 108 (25), 96 (66), 82 (94), 69 (30), 55 (33).

(Z) - (9e) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,22 (d, 6H, J = 6,4 Hz, H-9), 1,90 (m, 2H, H-5), 2,40 (t, 2H, J = 5,4 Hz, H-4), 3,50 (m, 1H, H-8), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-6), 6,71 (d, 1H, J = 13,2 Hz, H-7), 8,40 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ = 20,8 (C-5), 22,0 (C-4), 23,8 (C-9), 49,5 (C-8), 67,2 (C-6), 90,3 (C-3), 147,3 (C-7), 169,0 (C-2).

(E) - 3-N-alil-aminometilenotetraidropiran-2-ona (9f) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (73 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,80 (m, 2H, H-5), 2,17 (t, J = 5,4 Hz, 2H, H-4), 3,76 (m, 2H, H-8), 4,14 (m, 2H, H-6), 4,60 (sa, 1H, NH), 5,13 (m, 2H, H-10), 5,76 (m, 1H, H-9), 7,50 (d, J = 14,0 Hz, 1H, H-7); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 23,5 (C-5), 25,3 (C-4), 50,4 (C-8), 68,1 (C-6), 87,0 (C-3), 116,9 (C-10), 134,8 (C-9), 152,8 (C-7), 169,2 (C-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 167,20. m/z (intensidade relativa %) = 167 (M^+ , 71), 139 (33), 122 (35), 94 (100), 80 (55), 67 (33), 53 (24).

(Z) - (9f) = ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ = 1,80 (m, 2H, H-5), 2,31 (t, 2H, J = 5,4 Hz, H-4), 3,91 (m, 2H, H-8), 4,14 (m, 2H, H-6), 5,13 (m, 2H, H-10), 5,76 (m, 1H, H-9), 6,54 (d, 1H, J = 12,8 Hz, H-7), 8,30 (sa, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 20,9 (C-5), 22,0 (C-4), 50,5 (C-8), 67,3 (C-6), 91,4 (C-3), 116,5 (C-10), 134,7 (C-9), 148,8 (C-7), 168,8 (C-2).

6.9 Síntese dos 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilatos de alquila 10m-r.

Procedimento Geral:

Em balão, adicionou-se pirano **4** (0,690g, 3 mmoles) dissolvidas em álcoois (20 mL) e adicionou-se dimetilamina (1 mL). Manteve-se a reação sob refluxo por 1 hora. Após evaporou-se o solvente (álcool) e adicionou-se diclorometano (20 mL) e secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Então, evaporou-se o diclorometano e obteve-se os compostos da série **10** na forma de óleos alaranjados, com bons rendimentos e grau de pureza.

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de metila (10m) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (82 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,87$ (qui*, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 2,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 3,70 (s, 3H, H-8), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 7,58 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 19,1$ (C-5), 21,0 (C-4), 50,9 (C-8), 66,5 (C-6), 105,7 (C-3), 155,3 (C-2), 168,2 (C-7); Fórmula Molecular = $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$; Massa Molecular = 142,15. m/z (intensidade relativa %) = 142 (M^+ , 60), 127 (27), 111 (86), 83 (100), 55 (68).

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de etila (10n) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (83 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,12$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-9), 1,72 (qui, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 2,12 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 3,90 (t, $J = 5,2$ Hz 2H, H-6), 4,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-8), 7,43 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 14,2$ (C-9), 19,1 (C-5), 21,1 (C-4), 59,6 (C-8), 66,5 (C-6), 105,9 (C-3), 155,1 (C-2), 167,7 (C-7); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$. Massa Molecular = 156,18. m/z (intensidade relativa %) = 156 (M^+ , 60), 127 (67), 111 (100), 83 (78), 55 (46).

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de propila (10o) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (80 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,95$ (t, $J =$

* qui = quinteto;

7,0 Hz, 3H, H-10), 1,67 (sex[•], $J = 7,0$ Hz, 2H, H-9), 1,87 (qui, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 2,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 4,04 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 4,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-8), 7,58 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 10,3$ (H-10), 19,1 (C-5), 21,0 (C-4), 21,9 (H-9), 65,2 (H-8), 66,4 (C-6), 105,9 (C-3), 155,1 (C-2), 167,7 (C-7); Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$; Massa Molecular = 170,20.
 m/z (intensidade relativa %) = 170 (M^+ , 13), 128 (59), 111 (100), 83 (68), 55 (30).

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de butila (10p) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (84 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,85$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H-11), 1,32 (sex, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-10), 1,54 (qui, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-9), 1,80 (qui, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 2,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 3,97 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 4,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-8), 7,51 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 13,6$ (C-11), 19,2 (C-10, C-5), 21,1 (C-4), 30,7 (C-9), 63,6 (C-8), 66,5 (C-6), 106,0 (C-3), 155,1 (C-2), 167,9 (C-7); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$; Massa Molecular = 184,23. m/z (intensidade relativa %) = 184 (M^+ , 9), 127 (98), 111 (100), 83 (79), 55 (38).

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de iso-butila (10q) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (81 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 0,87$ (d, $J = 7,0$ Hz, 6H, H-10), 1,81 (qui, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-5), 1,90 (m, 1H, H-9), 2,20 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 3,82 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, H-8), 3,97 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 7,52 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 19,1$ (C-10), 19,2 (C-5), 21,1 (C-4), 27,8 (C-9), 65,5 (C-8), 69,8 (C-6), 106,0 (C-3), 155,1 (C-2), 167,8 (C-7); Fórmula Molecular = $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$; Massa Molecular = 184,23. m/z (intensidade relativa %) = 184 (M^+ , 60), 127 (64), 111 (100), 83 (57), 55 (28).

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de alila (10r) – O produto foi obtido em forma de um óleo alaranjado (84 %). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,88$ (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-5), 2,28 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-4), 4,05 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H, H-6), 4,62 (d/t, $J = 7,0/2,0$ Hz, 2H, H-8), 5,23 (d/d[•], $J = 10,0/ 2,0$ Hz, 1H, H-10), 5,30

[•] sex = sexteto;

[•] d/d = dubleto de dubleto

(d/d, $J = 14,0/2,0$ Hz, 1H, H-10), 5,85-6,02 (m, 1H, H-9), 7,62 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 19,2$ (C-5), 21,1 (C-4), 64,3 (C-8), 66,5 (C-6), 105,7 (C-3), 117,7 (C-10), 132,6 (C-9), 155,5 (C-2), 167,3 (C-7), Fórmula Molecular = $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$; Massa Molecular = 168,19. m/z (intensidade relativa %) = 168 (M^+ , 20), 127 (18), 111 (100), 83 (46), 55 (34).

6.10 Dados de RMN de ^1H e massas dos compostos 11a, 11b e 11h.

3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxiamida (11a) - ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,93$ (qui, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-5), 2,25 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-4), 4,04 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-6), 5,50-5,80 (sa, 2H, NH), 7,49 (s, 1H, H-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$; Massa Molecular = 127,14. m/z (intensidade relativa %) = 127 (M^+ , 100), 111 (33), 98 (29), 82 (84), 55 (86).

3,4-diidro-2H-pirano-5-N-metilcarboxiamida (11b) - ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,90$ (m, 2H, H-5), 2,15 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-4), 2,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H, H-8), 3,94 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-6), 5,60-5,80 (sa, 1H, NH), 7,36 (s, 1H, H-2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) $\delta = 19,0$ (C-5), 21,1 (C-4), 35,5 (C-8), 65,9 (C-6), 107,7 (C-3), 151,5 (C-2), 168,6 (C-7), Fórmula Molecular = $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 141,16. m/z (intensidade relativa %) = 141 (M^+ , 62), 111 (100), 83 (77), 55 (33).

3,4-diidro-2H-pirano-5-N,N-dimetilcarboxiamida (11h) - ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,80$ (qui, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-5), 2,68 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-4), 3,04 (s, 6H, H-8), 4,16 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, H-6), 7,51 (s, 1H, H-2); Fórmula Molecular = $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2$; Massa Molecular = 155,19. m/z (intensidade relativa %) = 155 (M^+ , 51), 140 (51), 127 (22), 111 (38), 96 (16), 82 (100), 68 (24), 55 (33).

ANEXO I

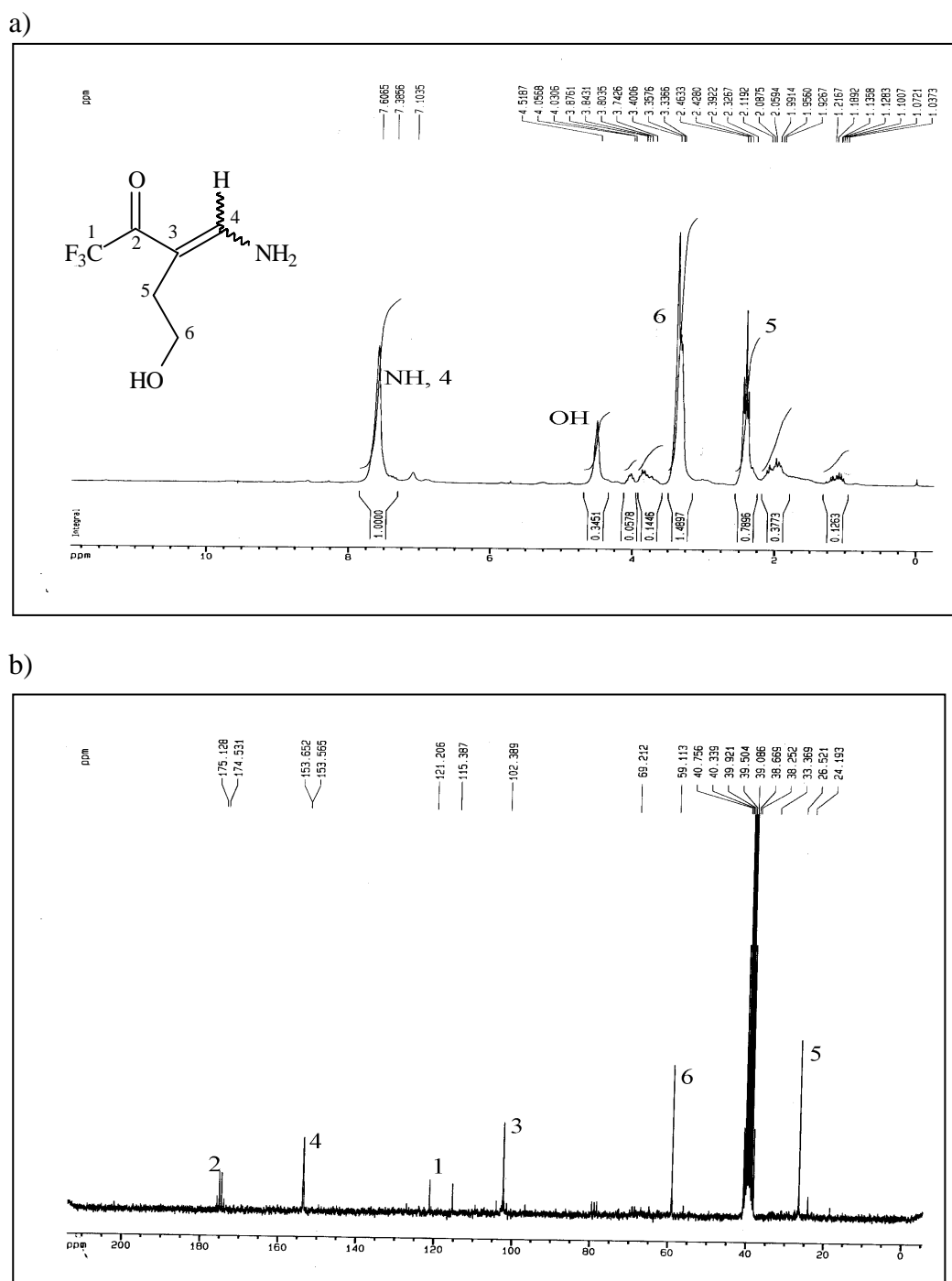


FIGURA 27 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-amino-3-buten-2-ona (**5a**) em DMSO-d_6 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

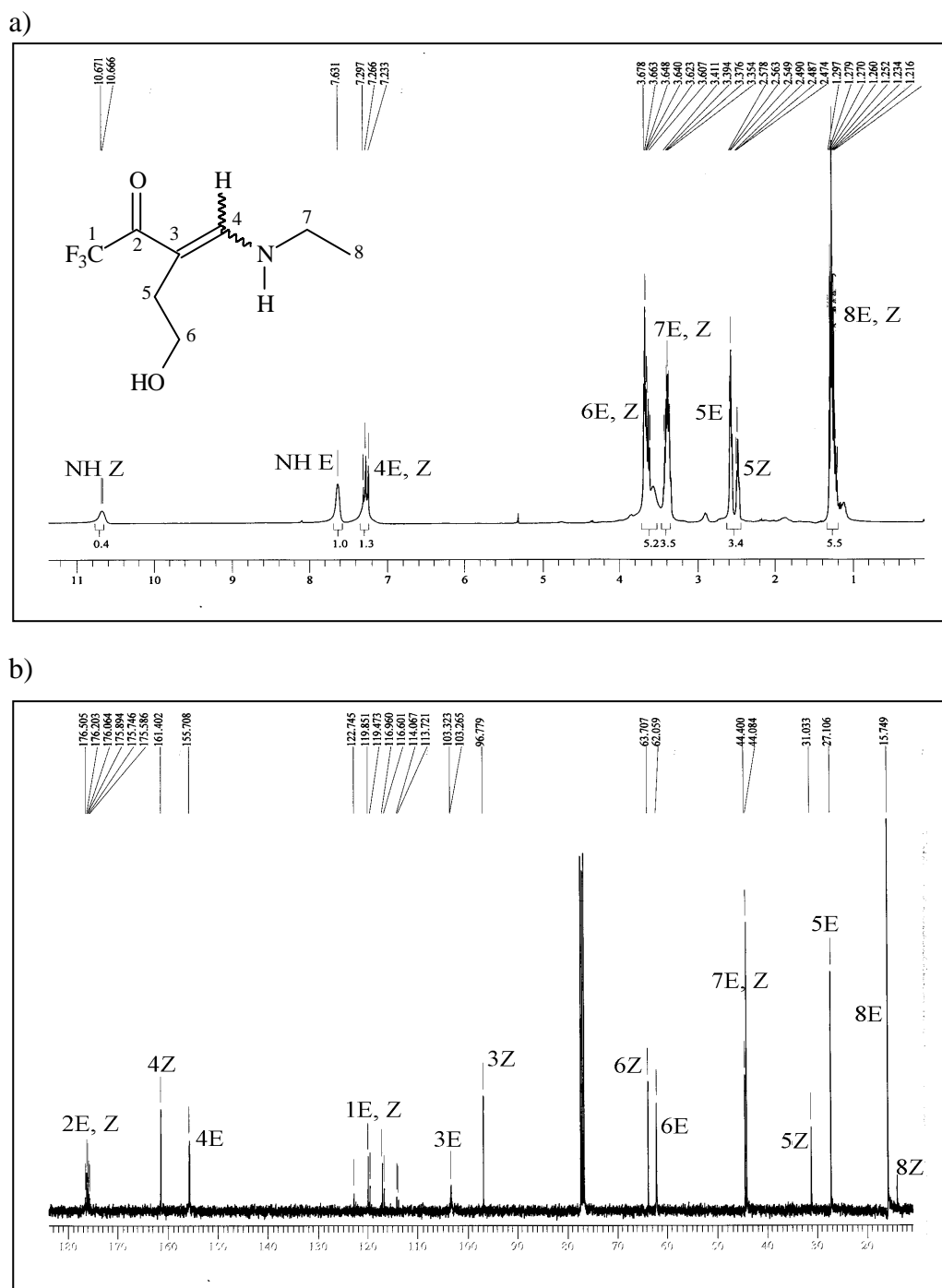


FIGURA 28 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-*N*-etilamino-3-buten-2-ona (**5c**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400.

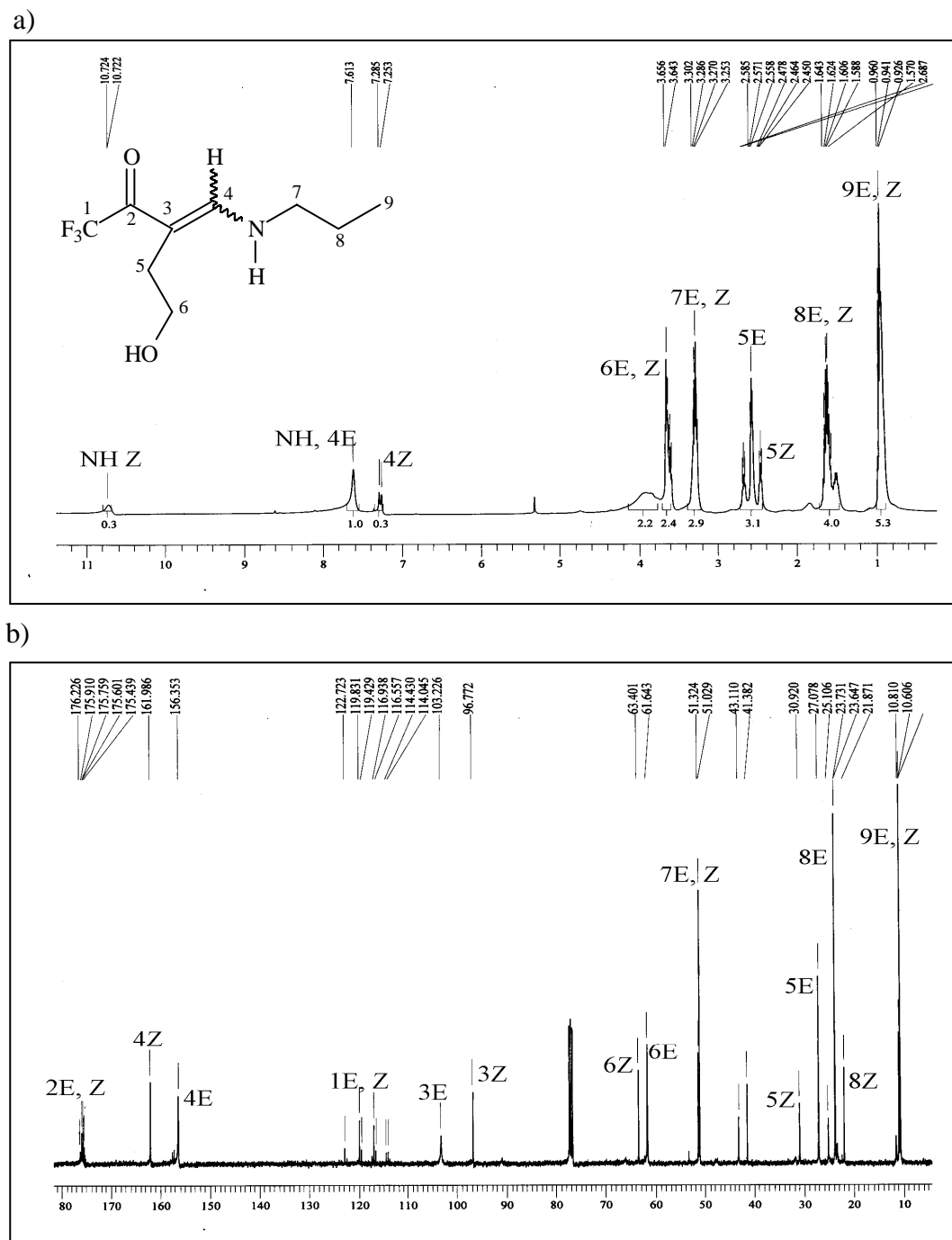


FIGURA 29 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-*N*-propilamino-3-buten-2-ona (**5d**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400.

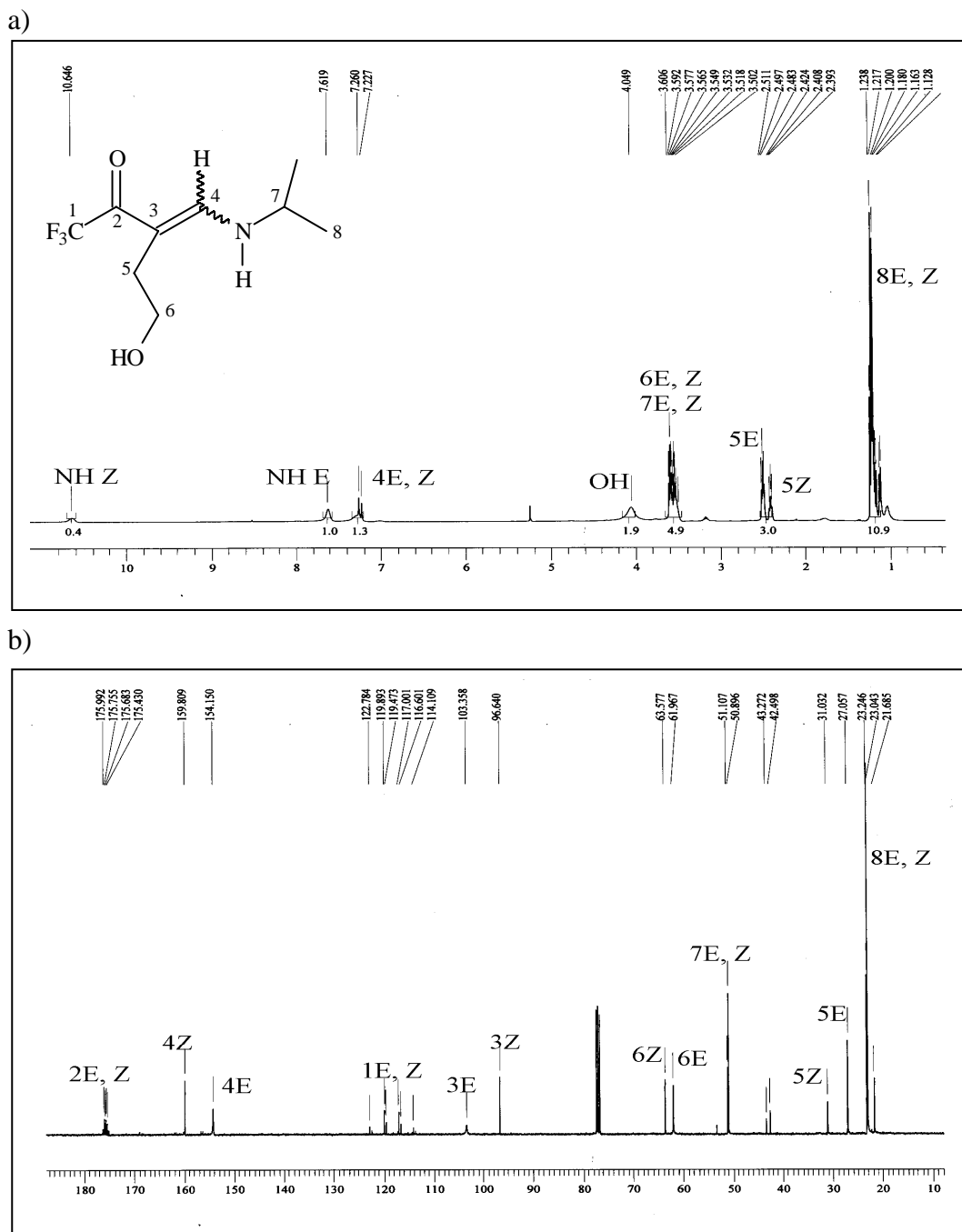


FIGURA 30 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxiethyl)-4-*N*-iso-propilamino-3-buten-2-ona (**5e**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400.

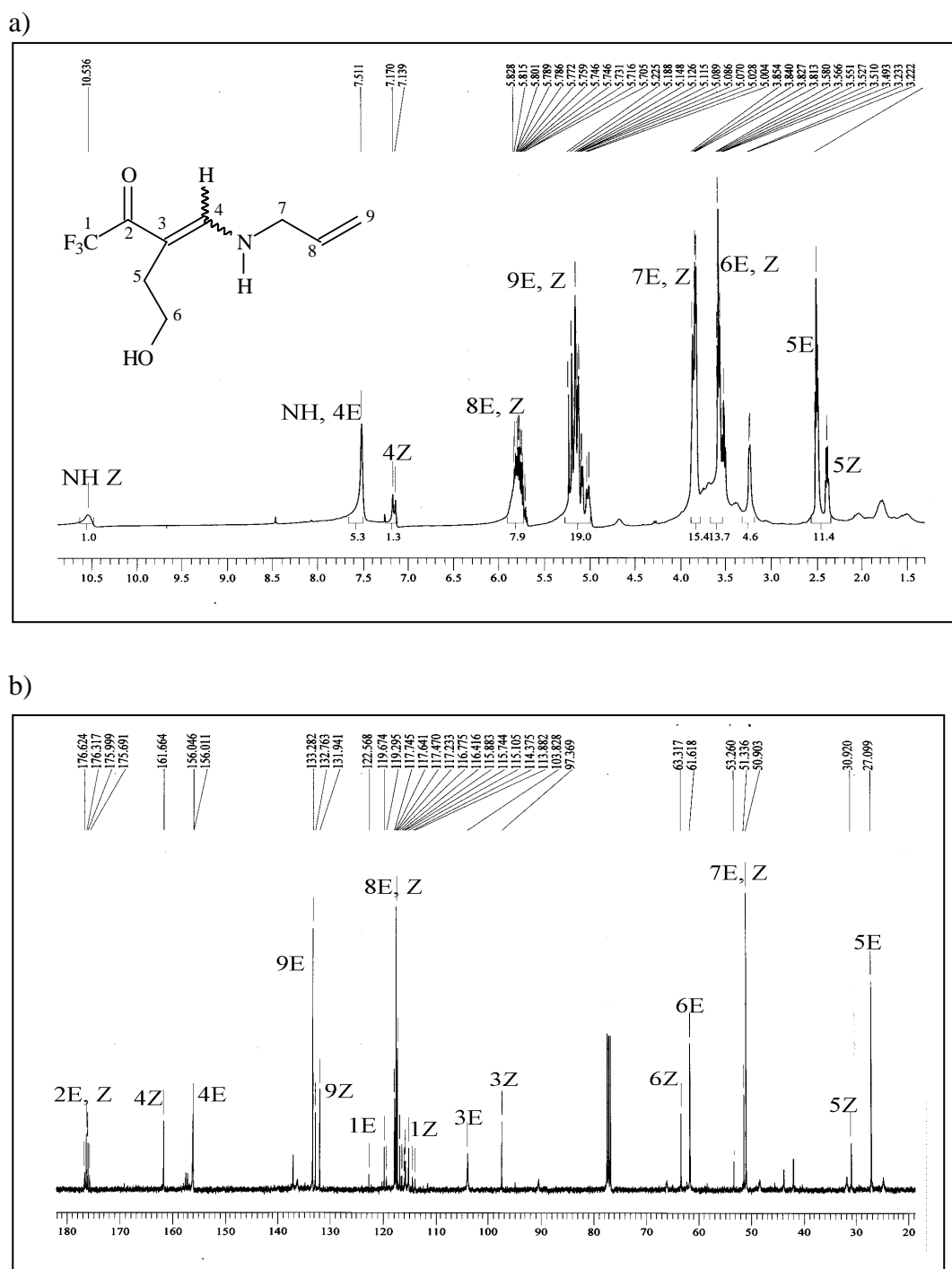


FIGURA 31 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado do composto 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-*N*-alilamino-3-buten-2-ona (**5f**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400.

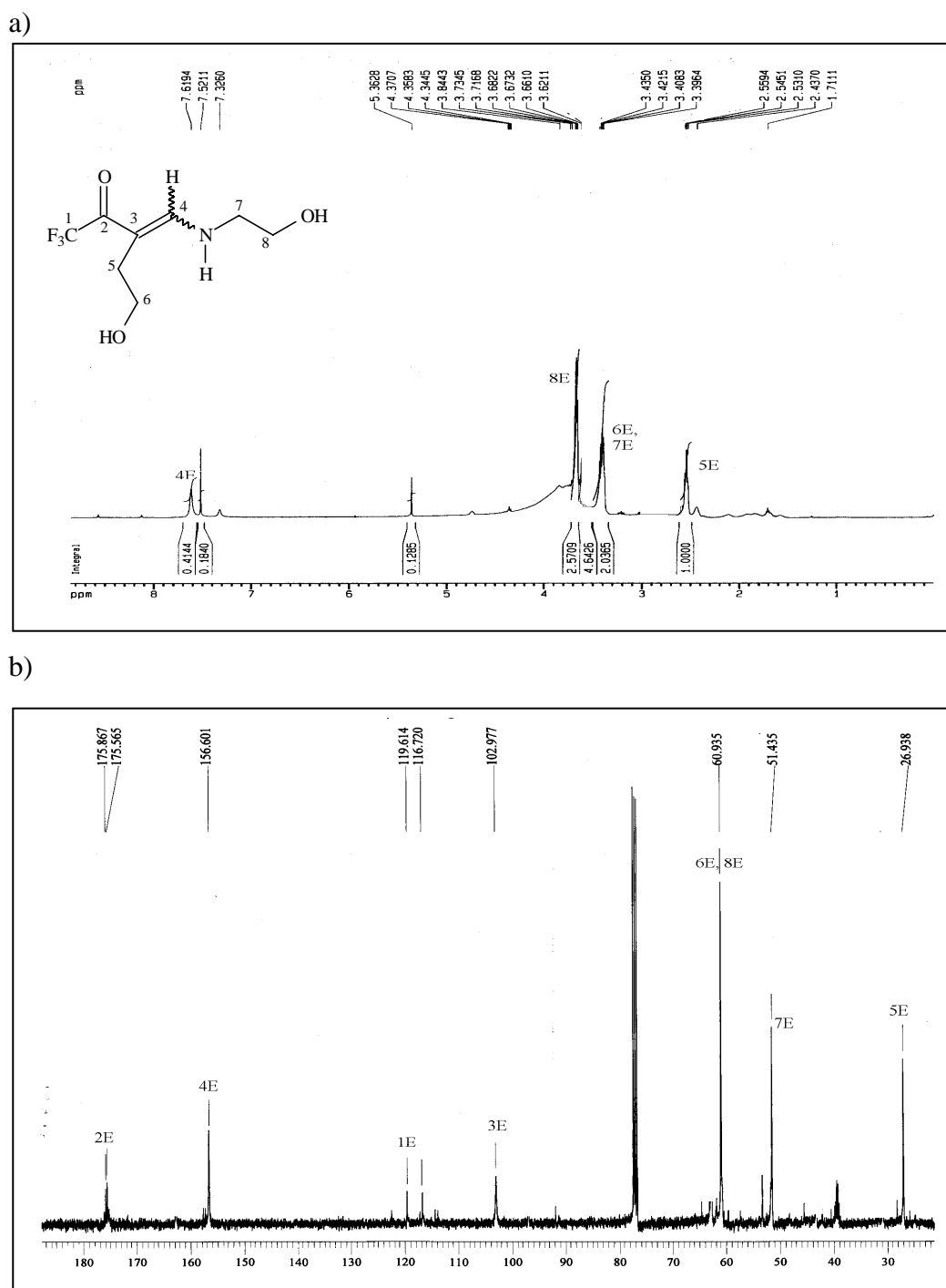


FIGURA 32 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado do composto 1,1,1-trifluor-3-(2-hidroxietil)-4-*N*-2-hidroxietilamino-3-buten-2-ona (**5g**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 400.

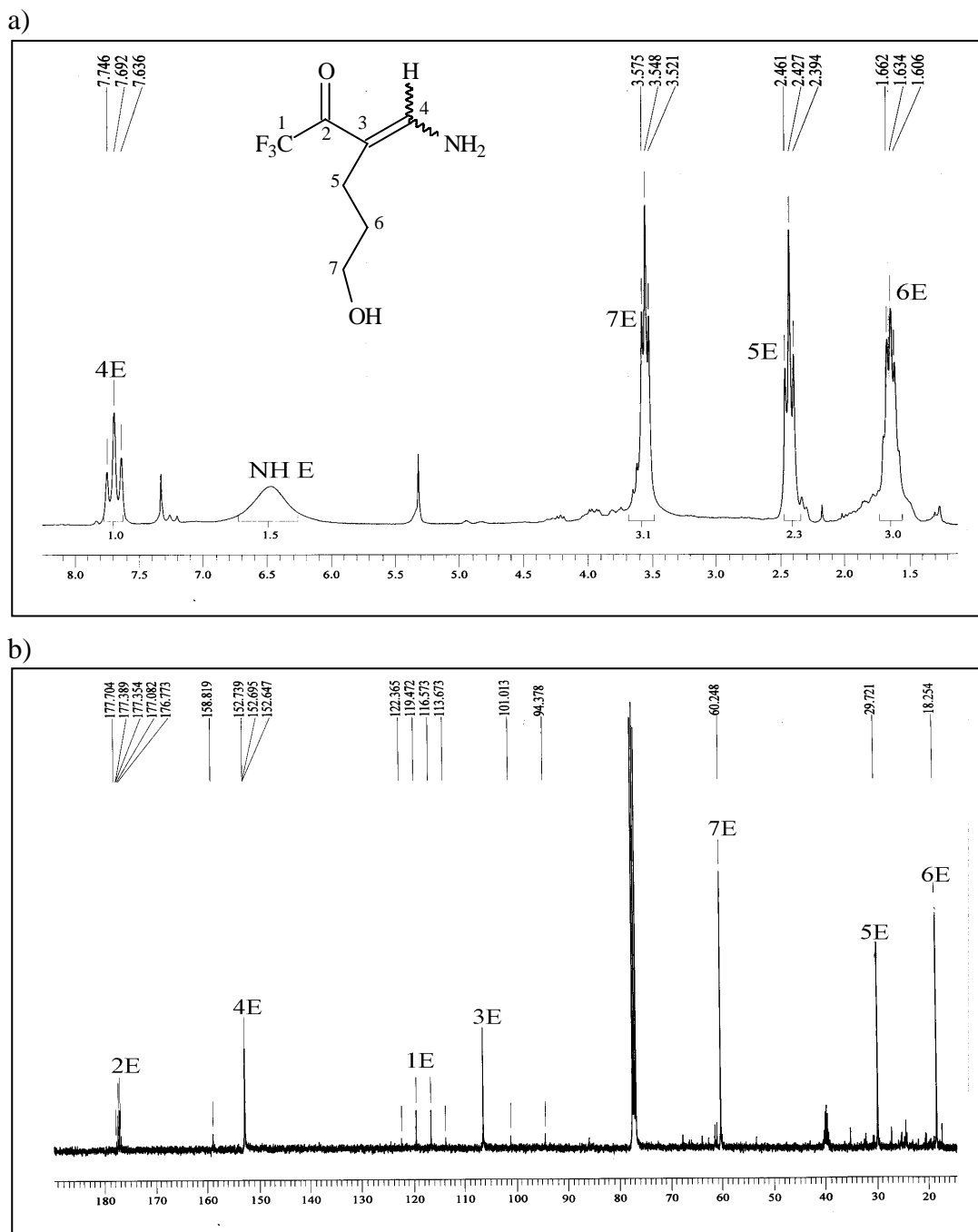


FIGURA 33 – Espectros de RMN de (a) ^1H em DMSO-d_6 e (b) ^{13}C totalmente desacoplado em CDCl_3 da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-amino-3-buten-2-ona (**6a**). Espectrômetro Bruker (a) DPX 200 e (b) DPX 400.

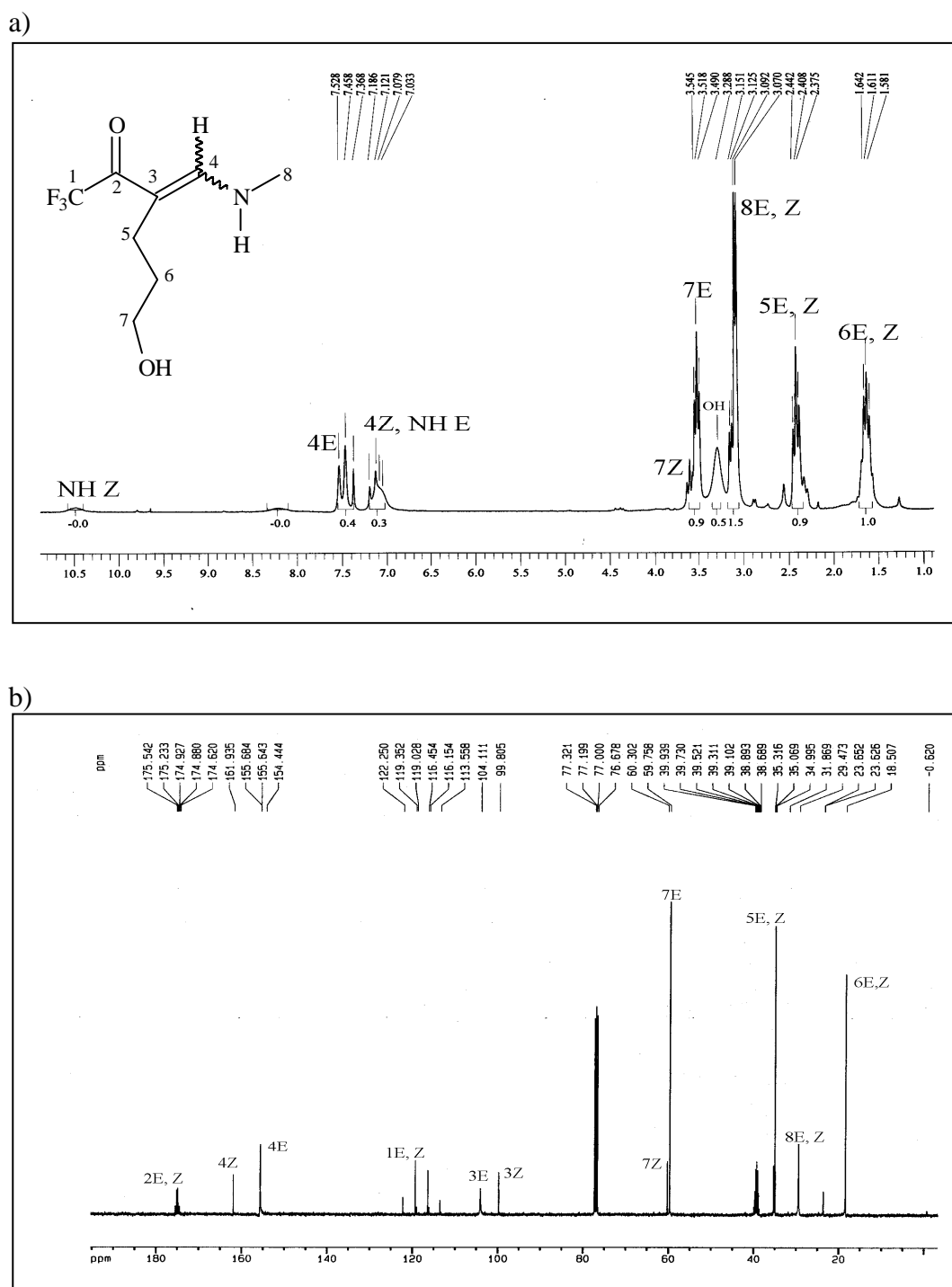


FIGURA 34 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-metilamino-3-buten-2-ona (**6b**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

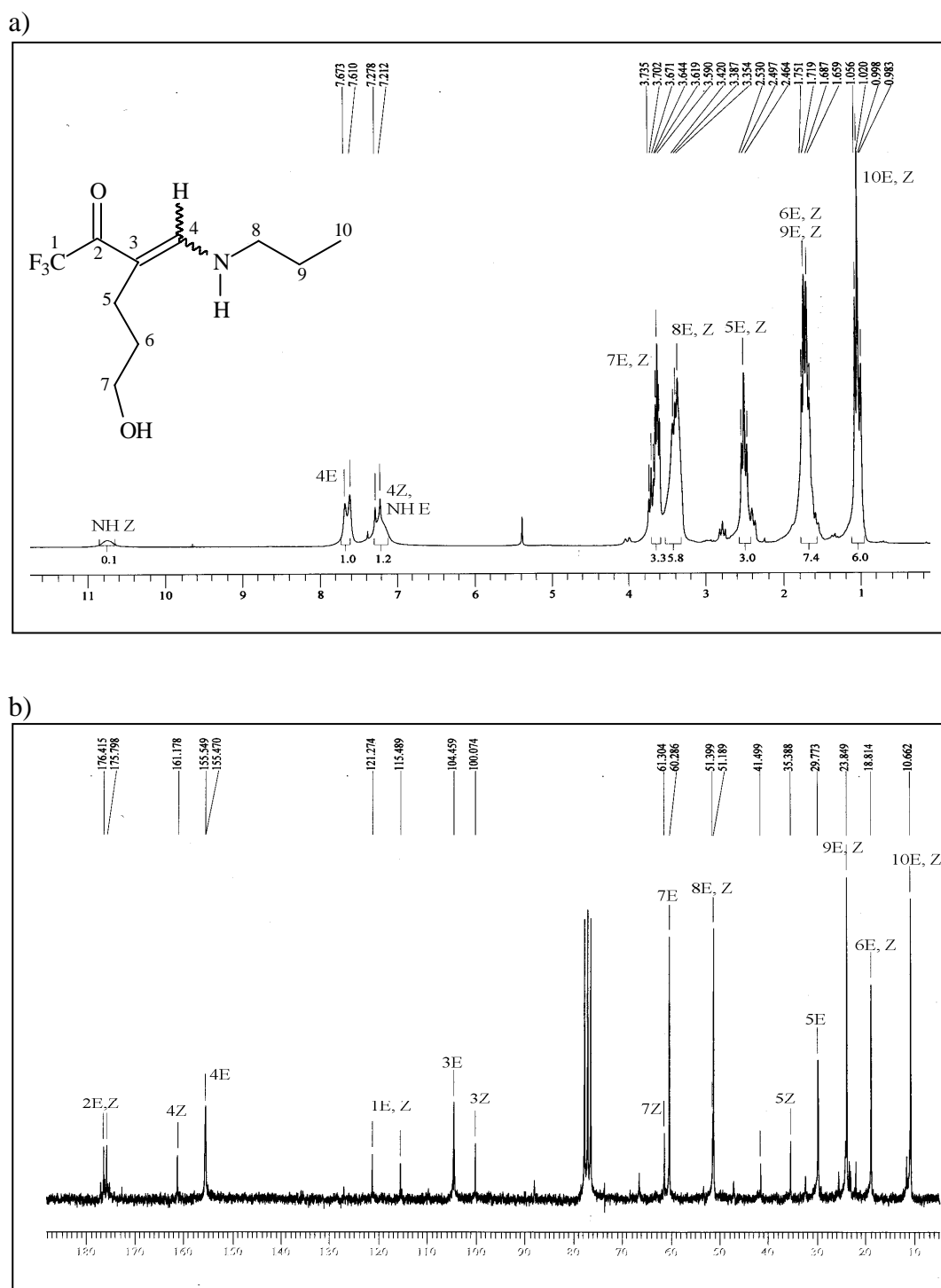
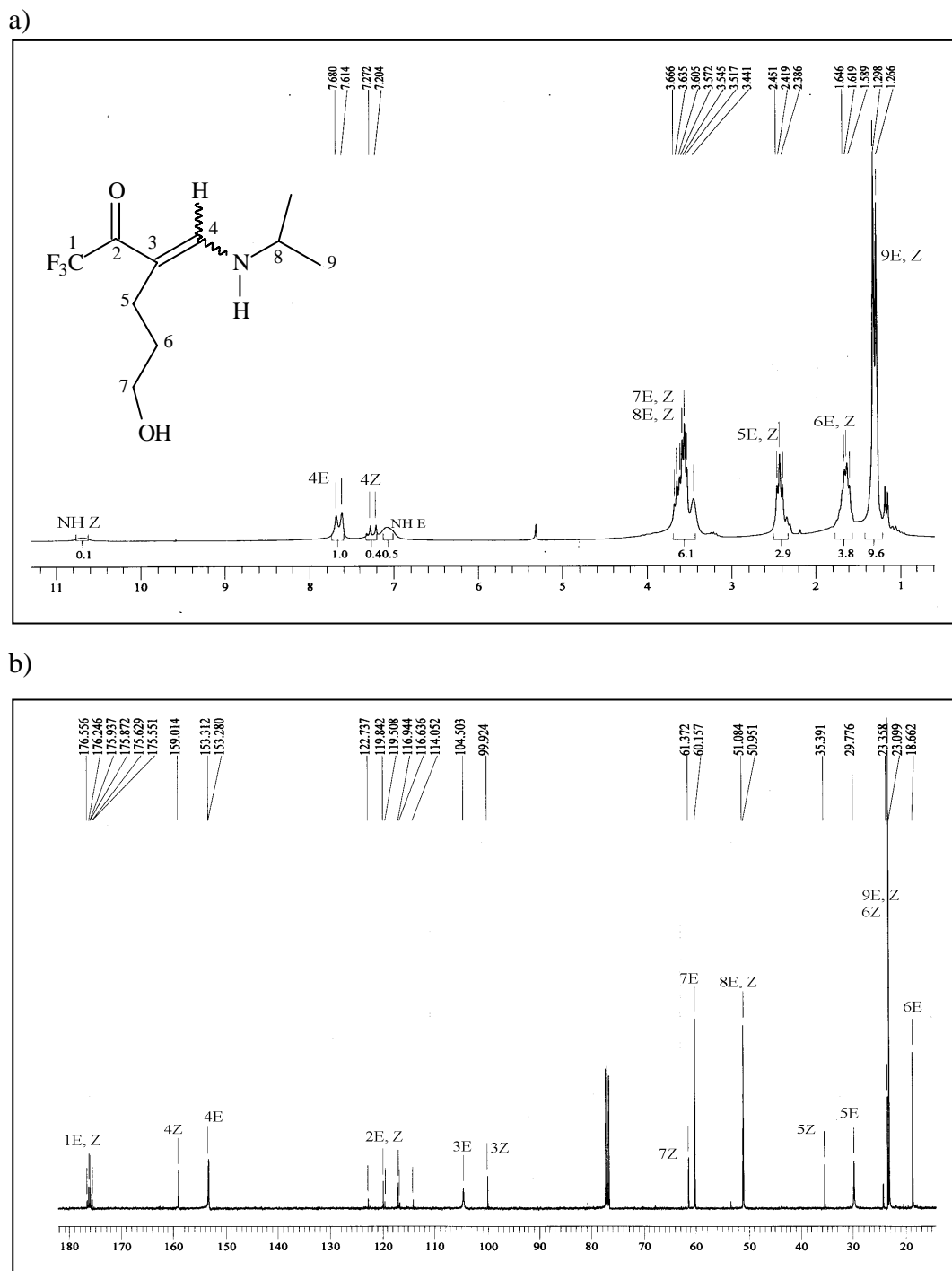


FIGURA 35 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-propilamino-3-buten-2-ona (**6d**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



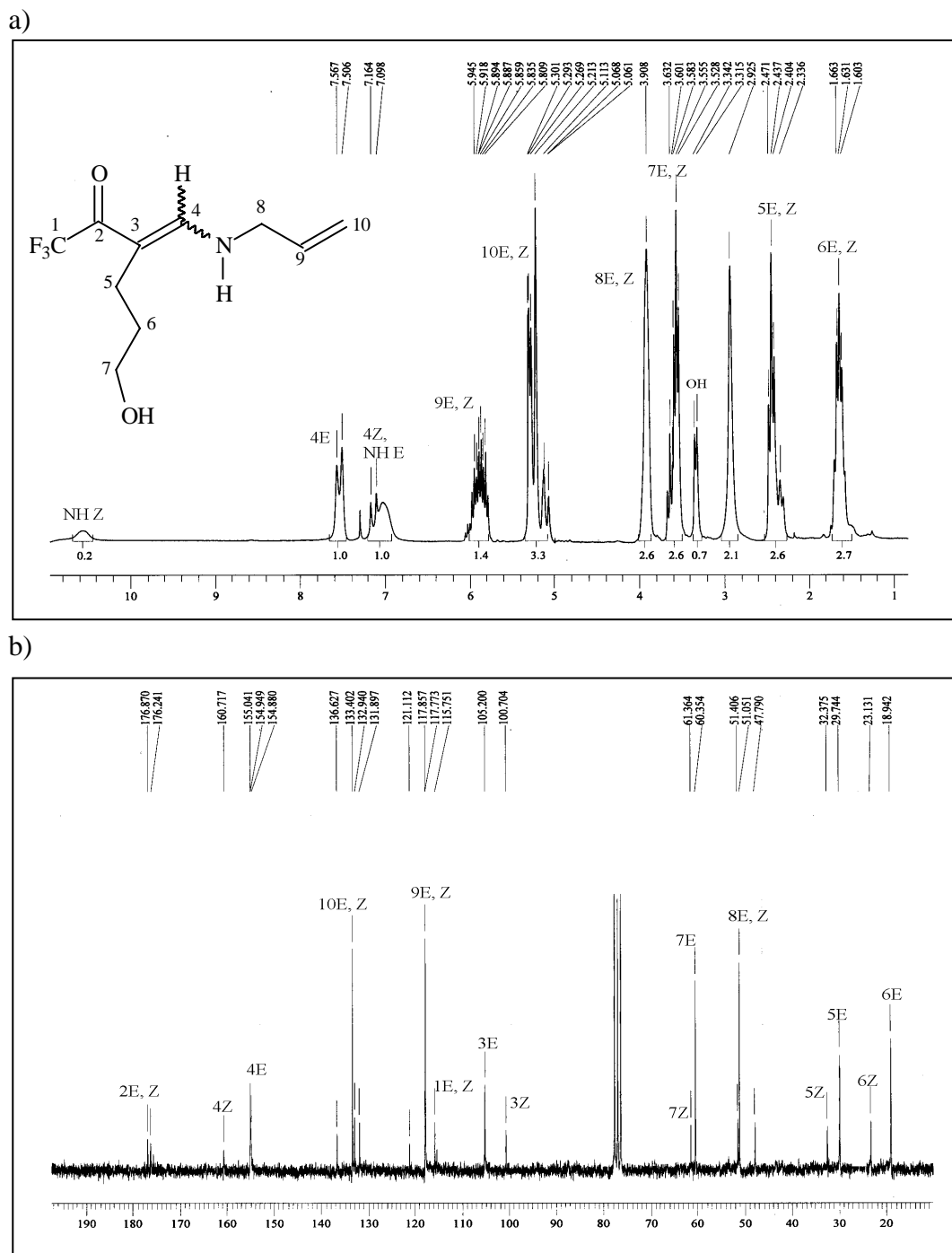


FIGURA 37 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-*N*-alilamino-3-buten-2-ona (**6f**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

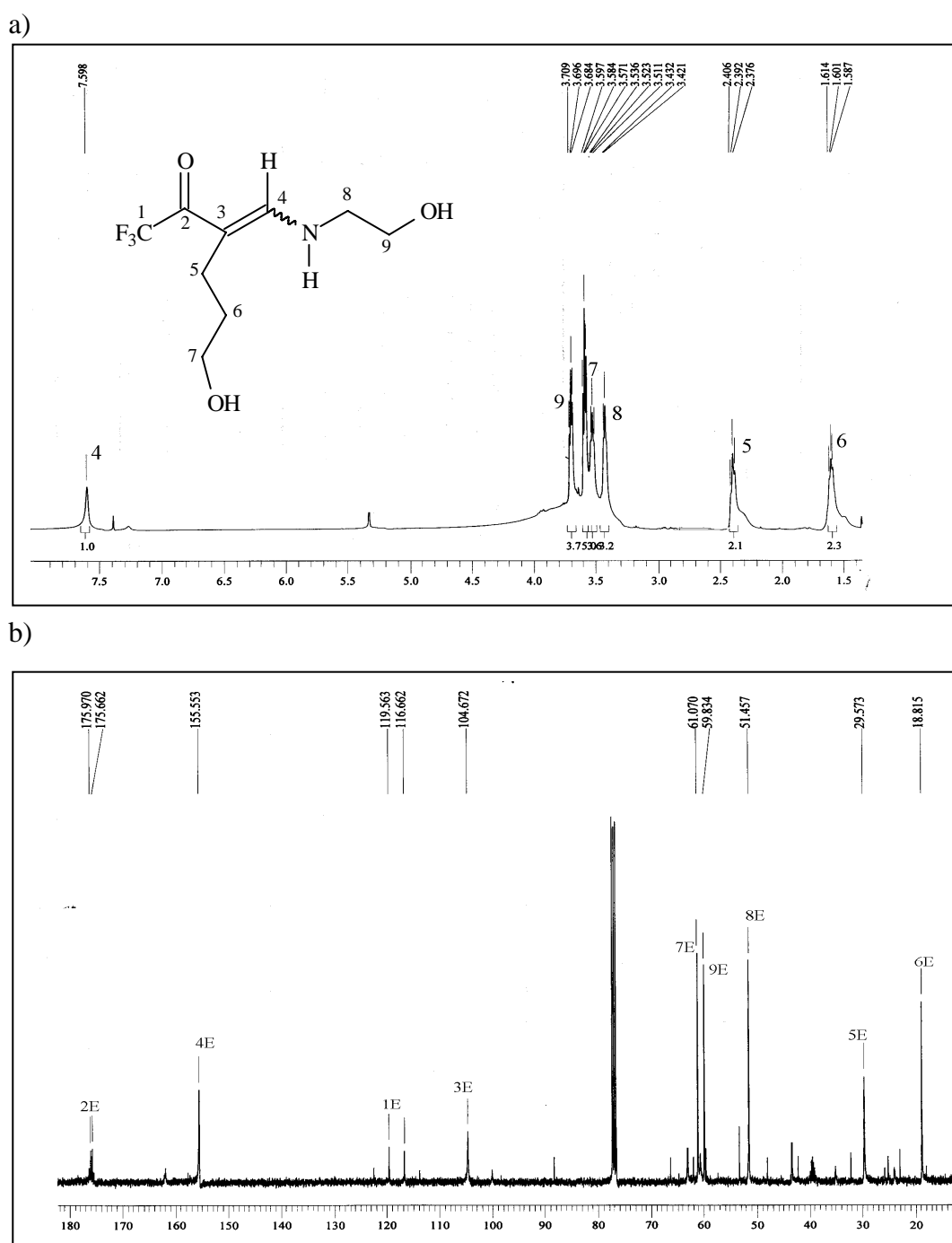
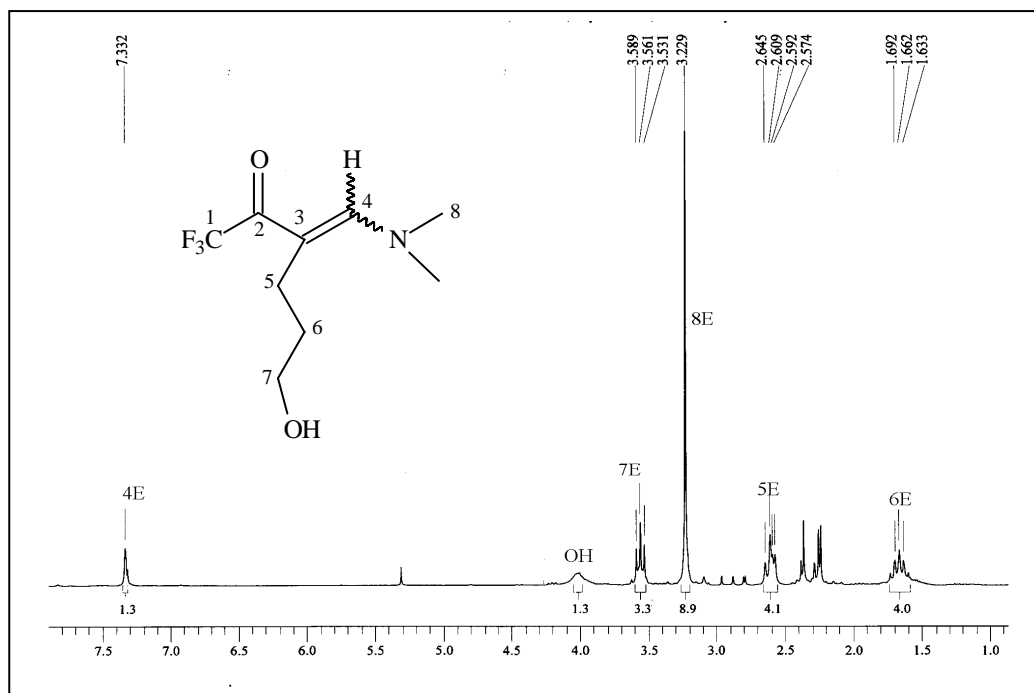


FIGURA 38 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-*N*-2-hidroxi-etilamino-3-buten-2-ona (**6g**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

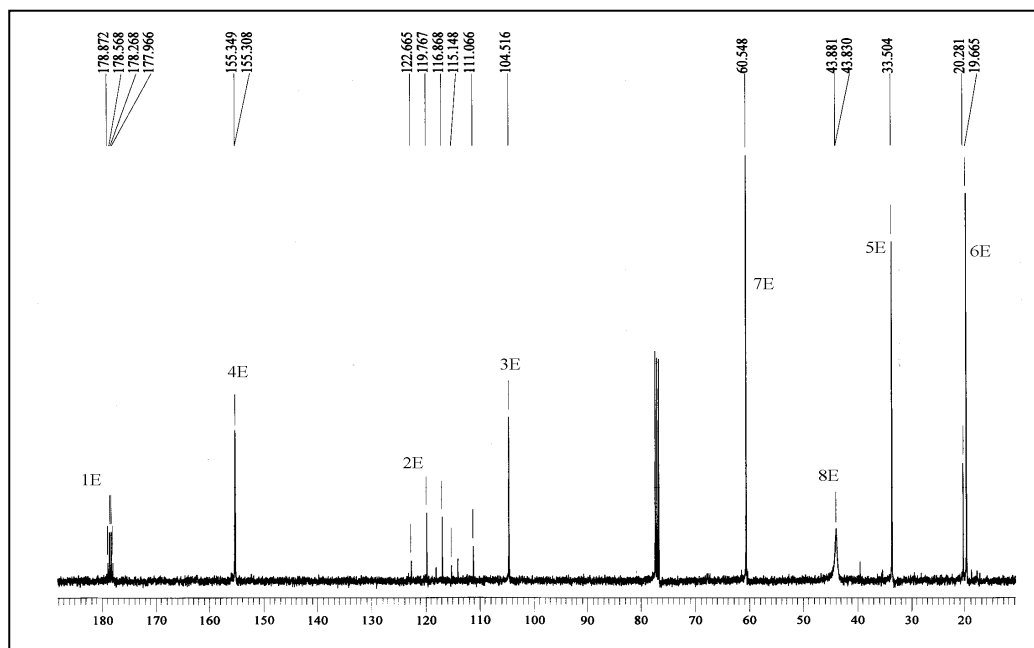
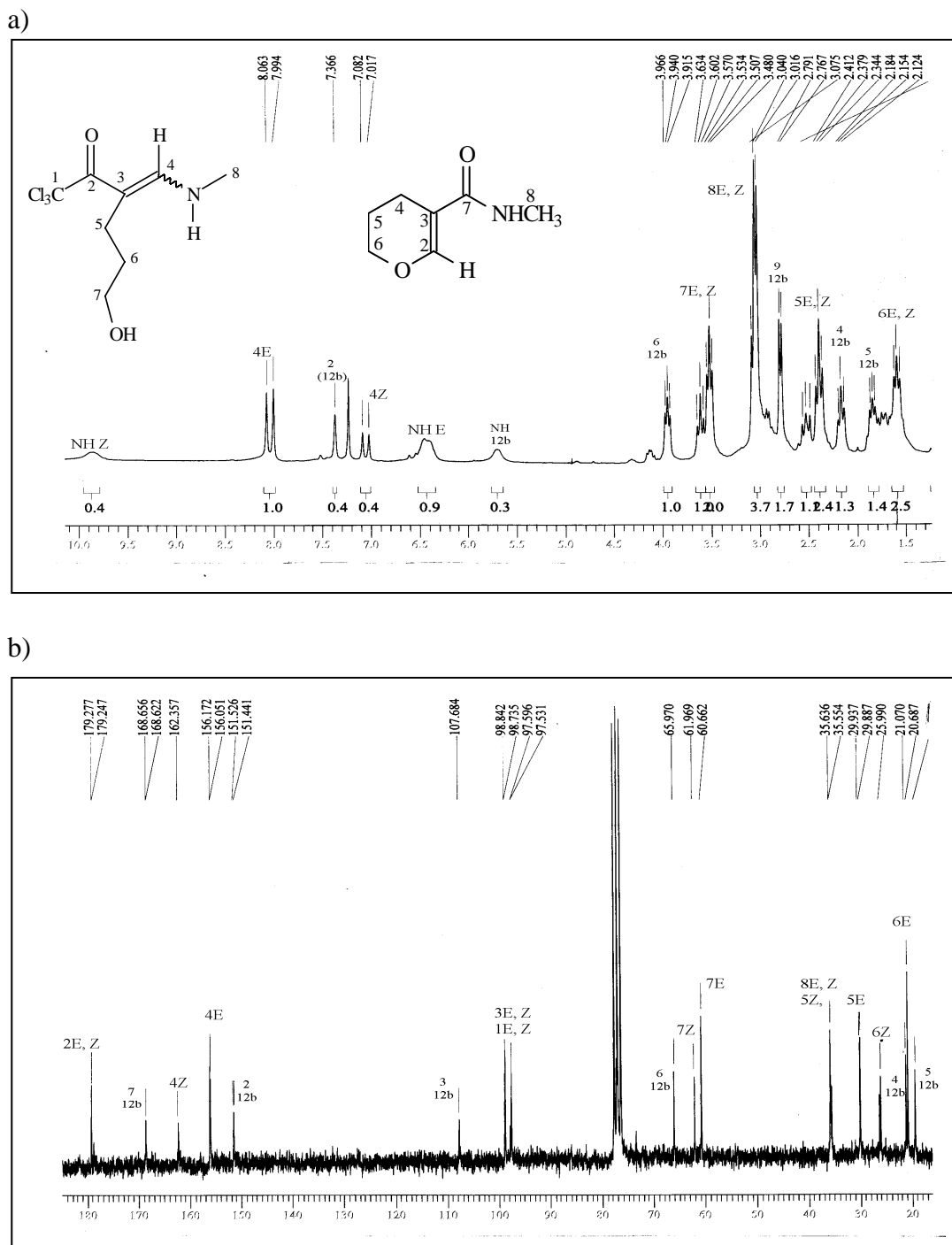


FIGURA 39 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-trifluor-3-(3-hidroxiopropil)-4-*N,N*-dimetilamino-3-buten-2-ona (**6h**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



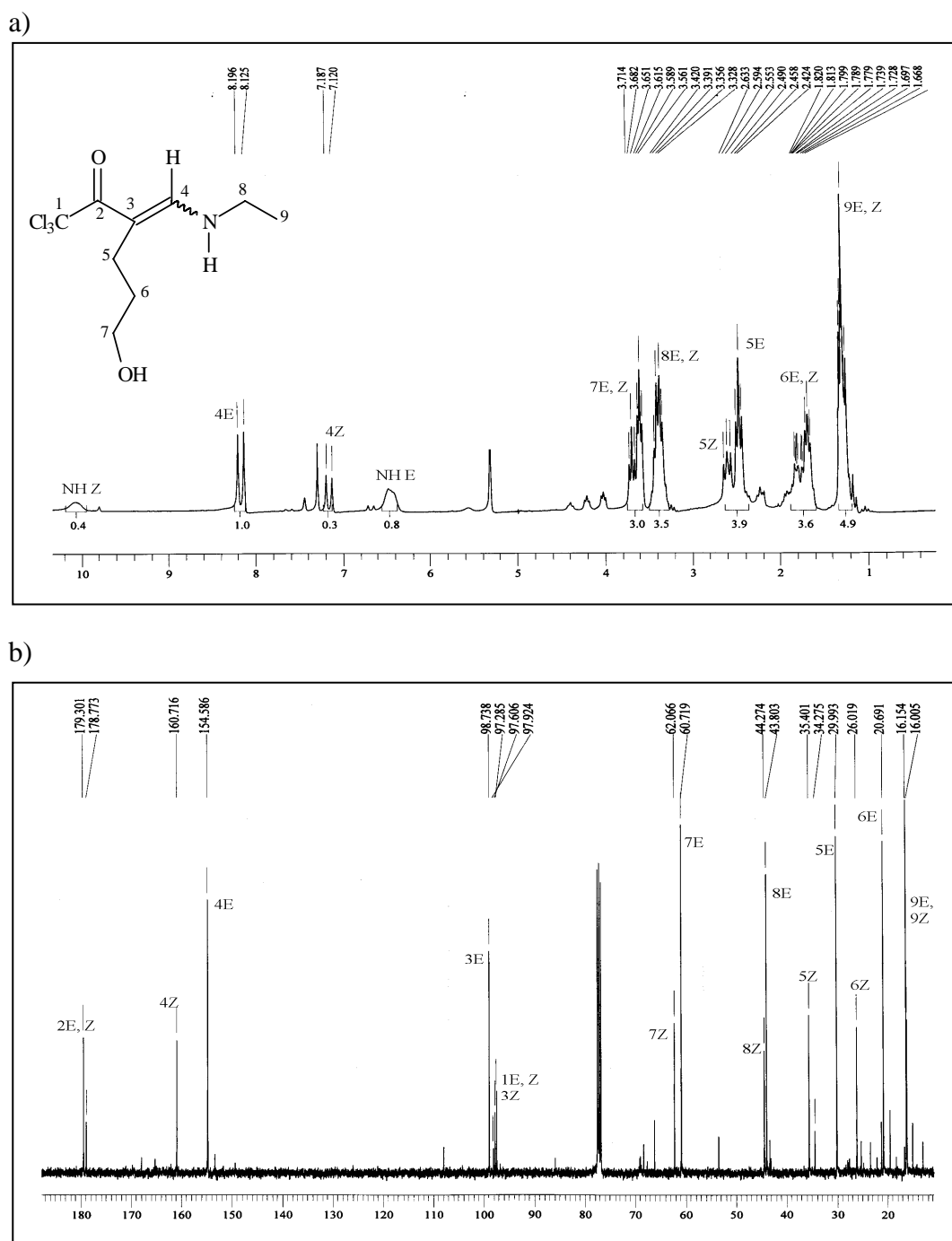


FIGURA 41 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-etilamino-3-buten-2-ona (7c) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker a) DPX 200, b) DPX 400.

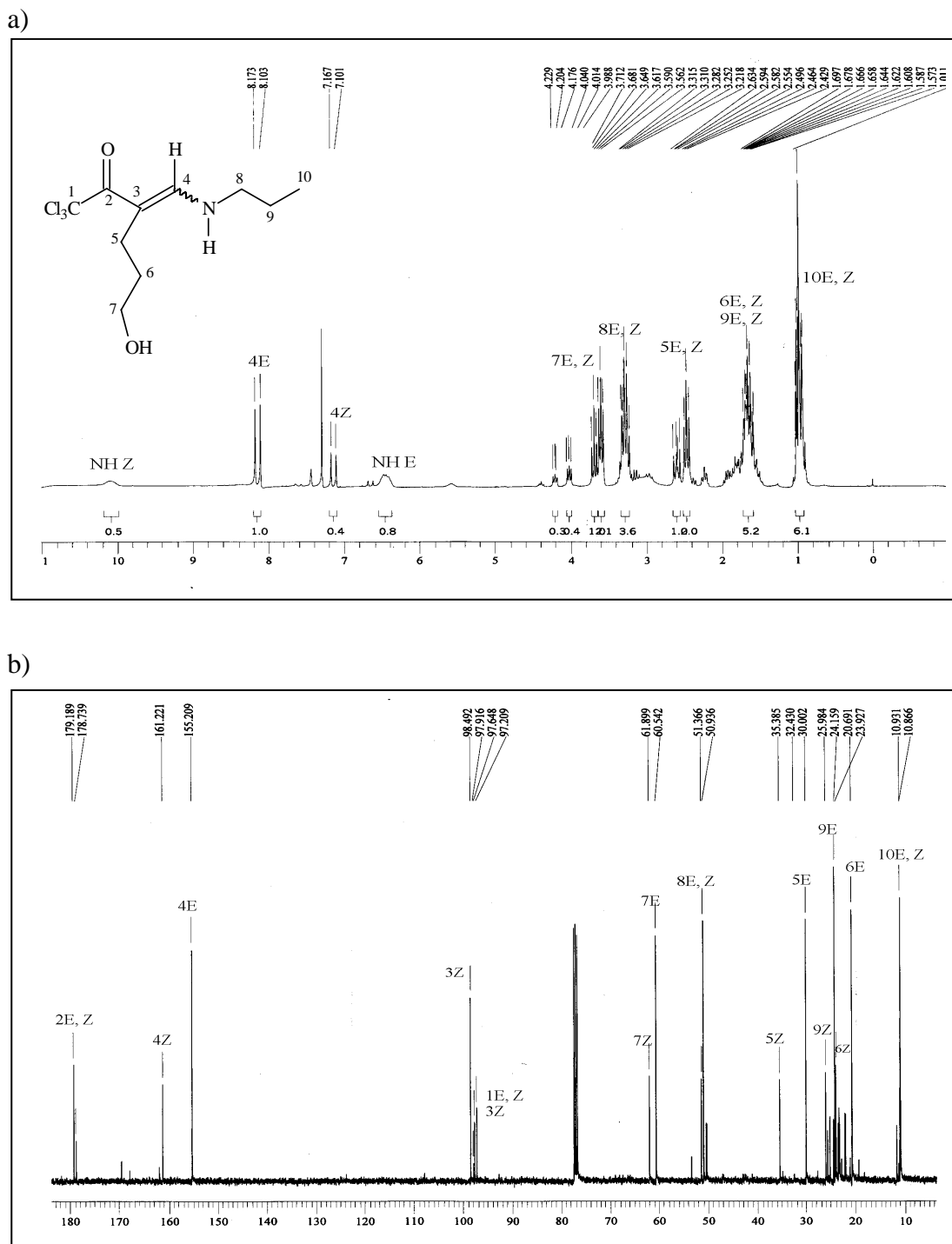


FIGURA 42 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-propilamino-3-buten-2-ona (**7d**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker a) DPX 200, b) DPX 400.

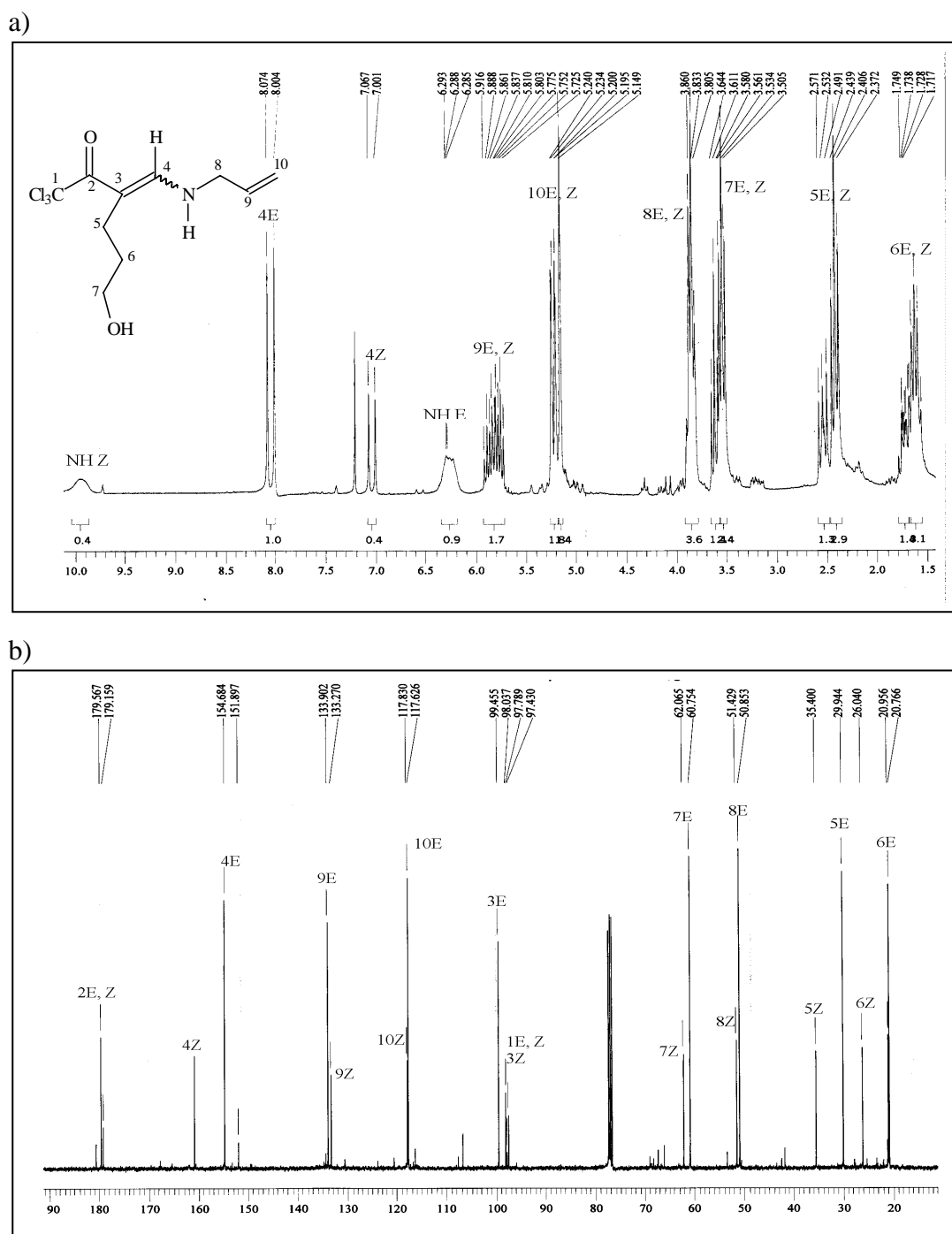


FIGURA 43 – Espectros de RMN de (a) ^1H e (b) ^{13}C totalmente desacoplado da 1,1,1-tricloro-3-(3-hidroxipropil)-4-*N*-alilamino-3-buten-2-ona (**7f**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker a) DPX 200, b) DPX 400.

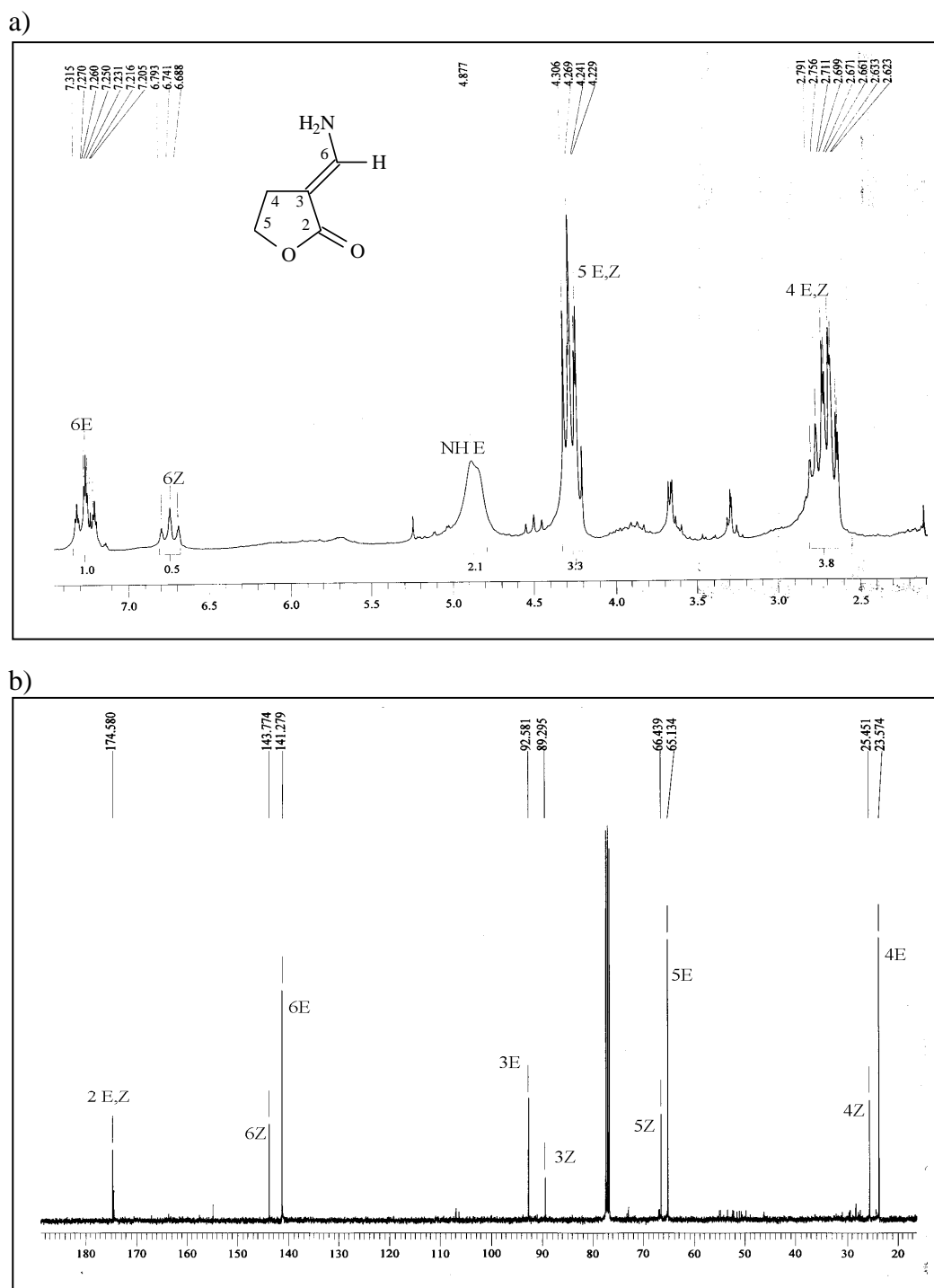
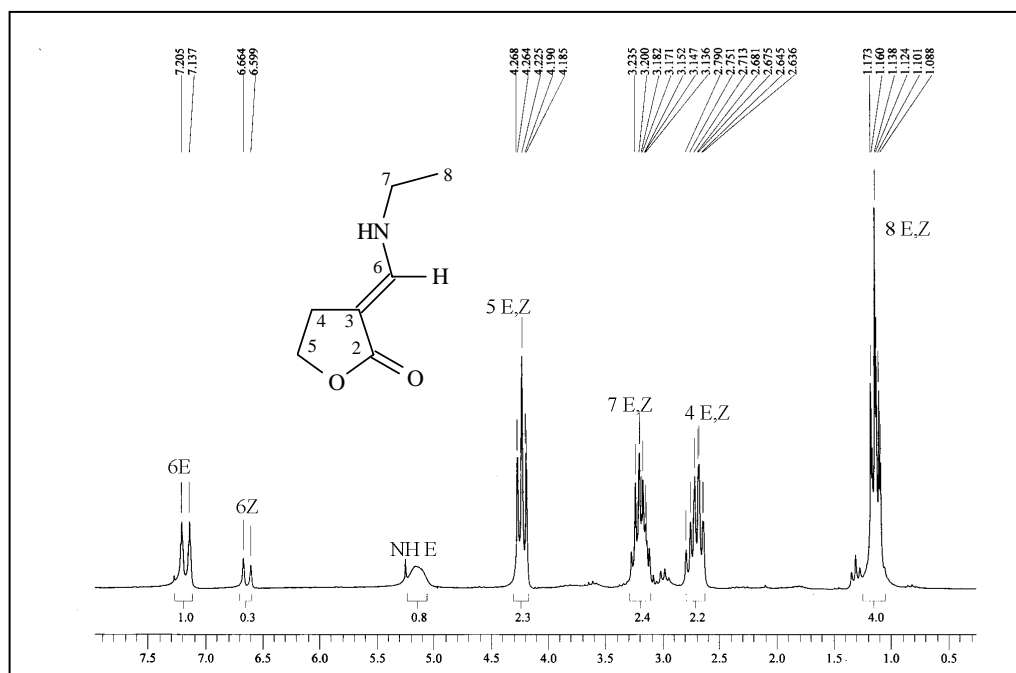


FIGURA 44 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-aminometilenodiidrofuran-2-ona (**8a**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

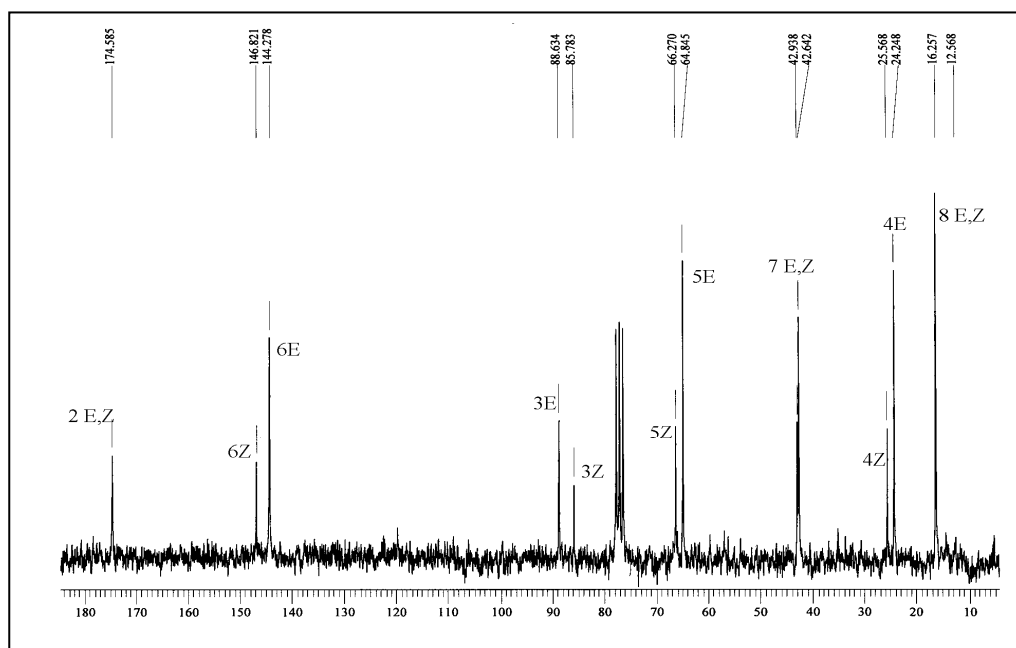
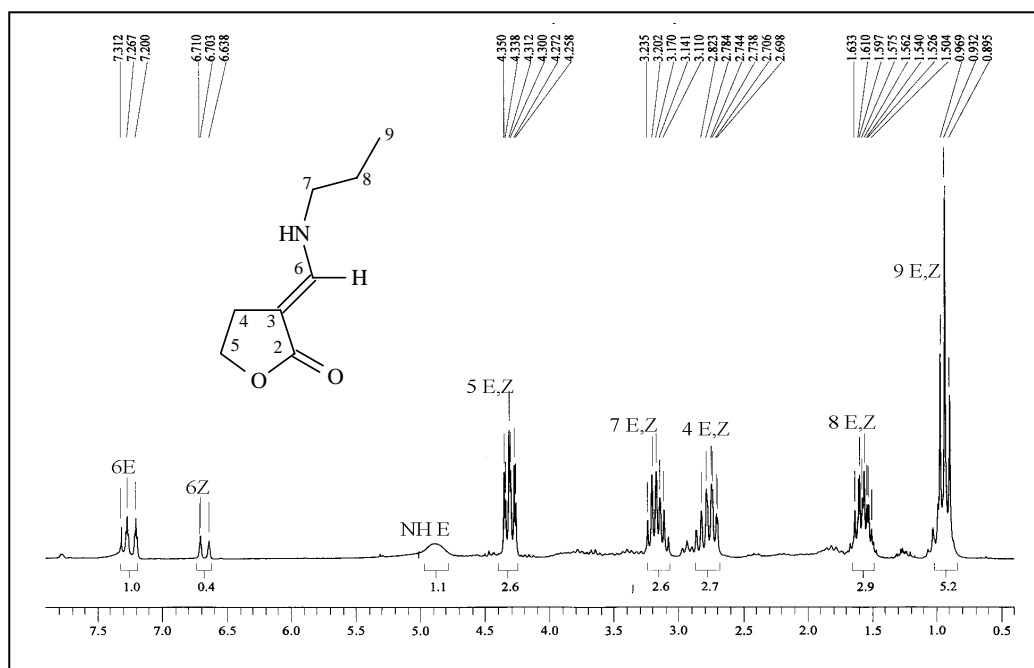


FIGURA 45 – Espectros de RMN (a) de ¹H e (b) de ¹³C totalmente desacoplado da 3-N-etilaminometilendiidrofuran-2-ona (8c) em CDCl₃. Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

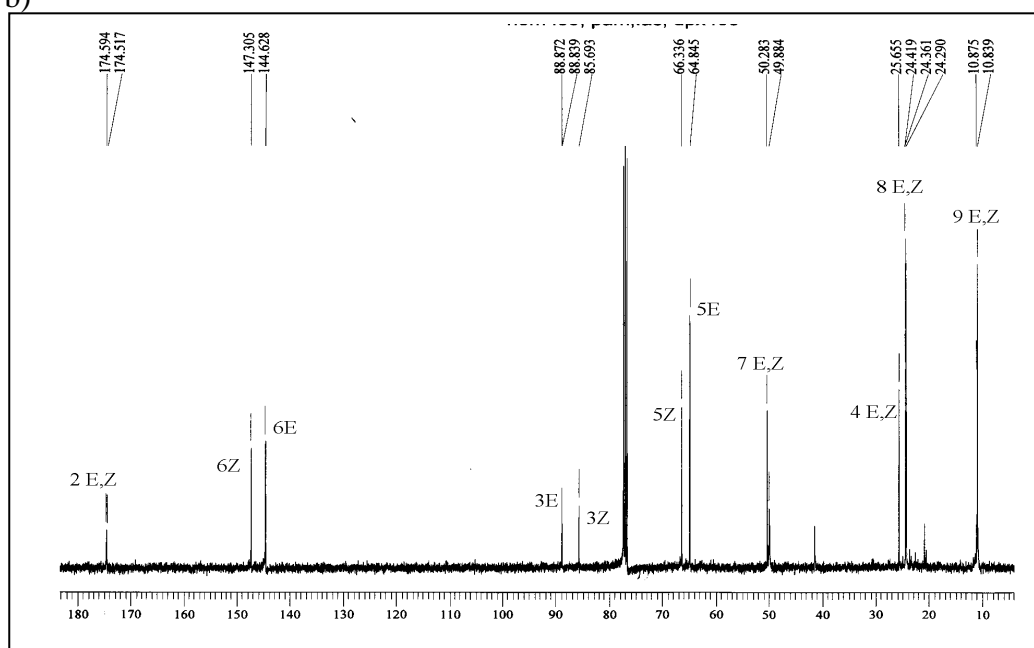


FIGURA 46 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-N-propilaminometilenodihidrofuran-2-ona (**8d**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

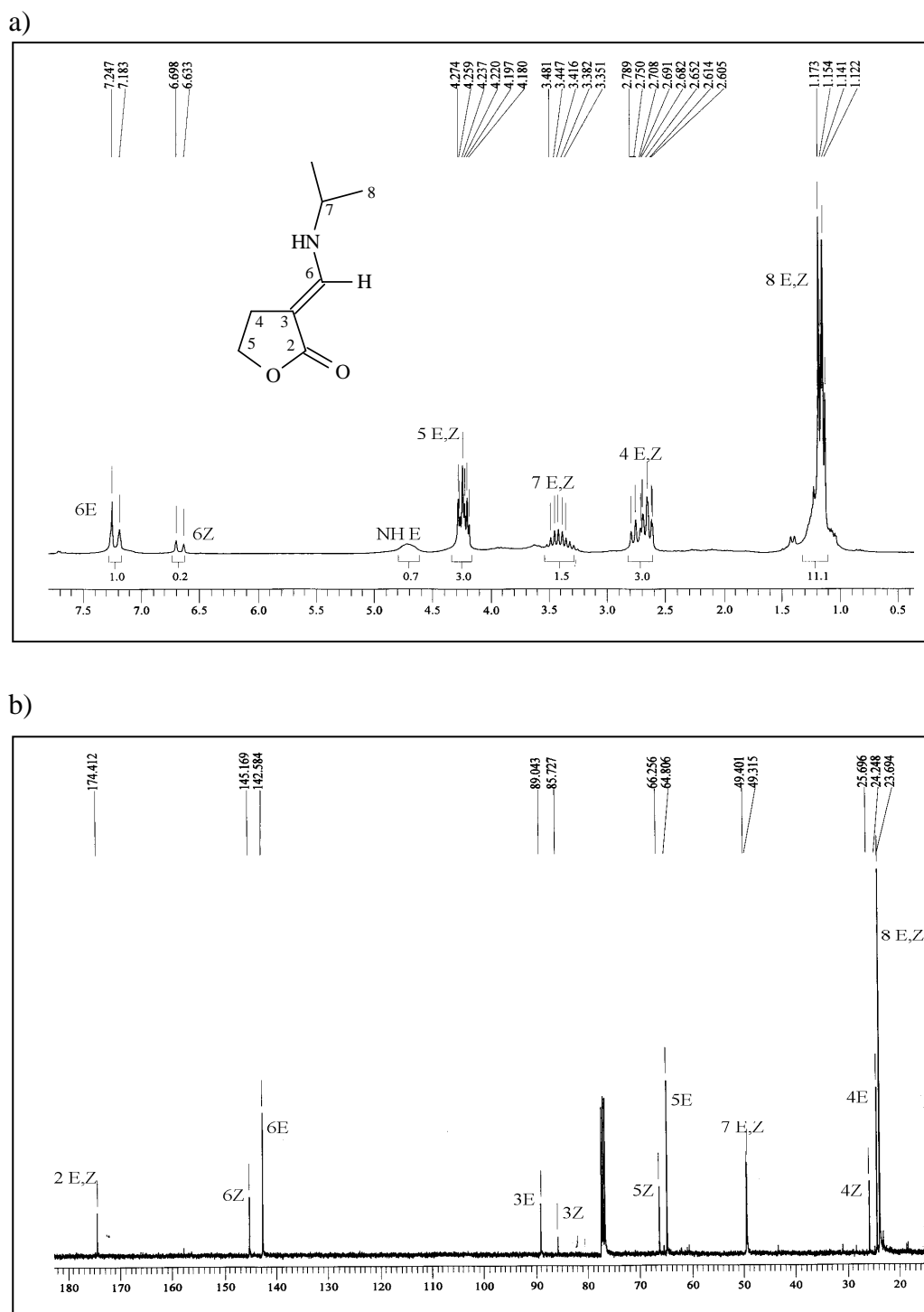


FIGURA 47 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-*N*-iso-propilaminometilendiidrofuran-2-ona (**8e**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

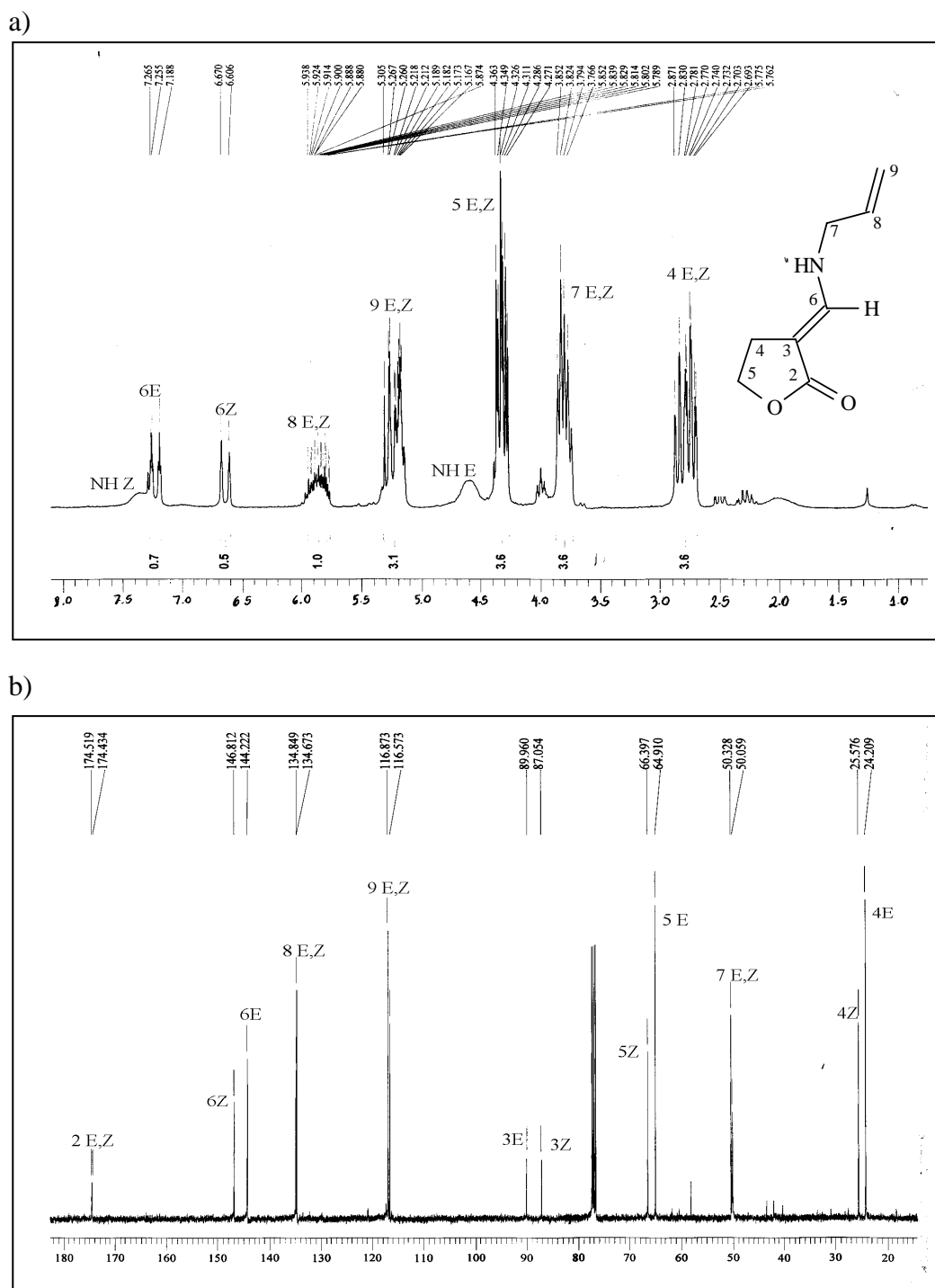
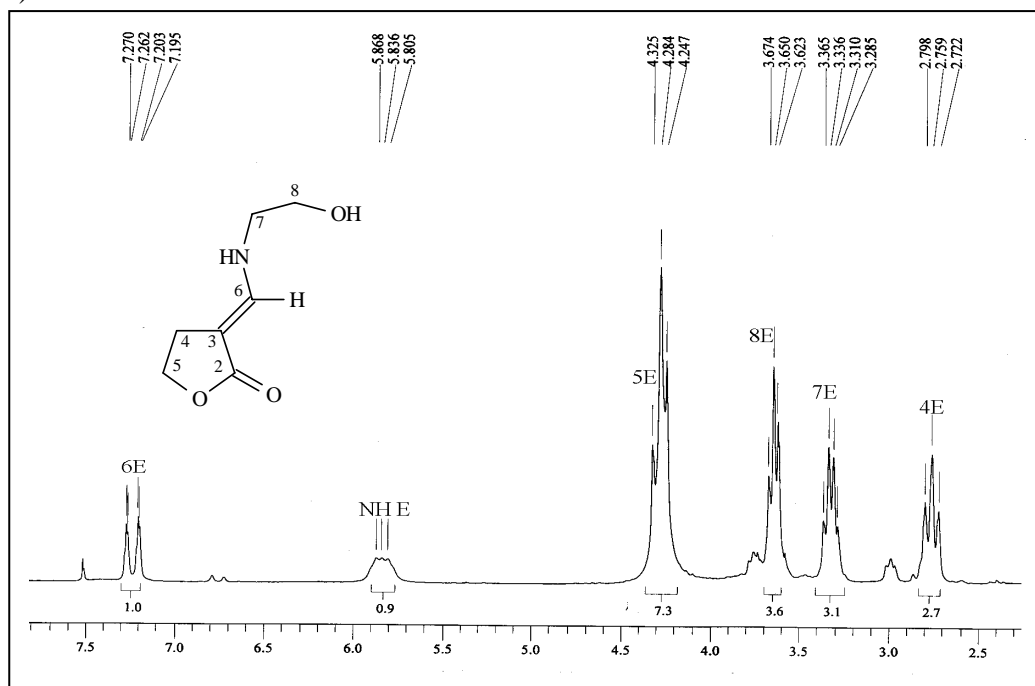


FIGURA 48 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-N-alilaminometilenodiidrofuran-2-ona (**8f**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

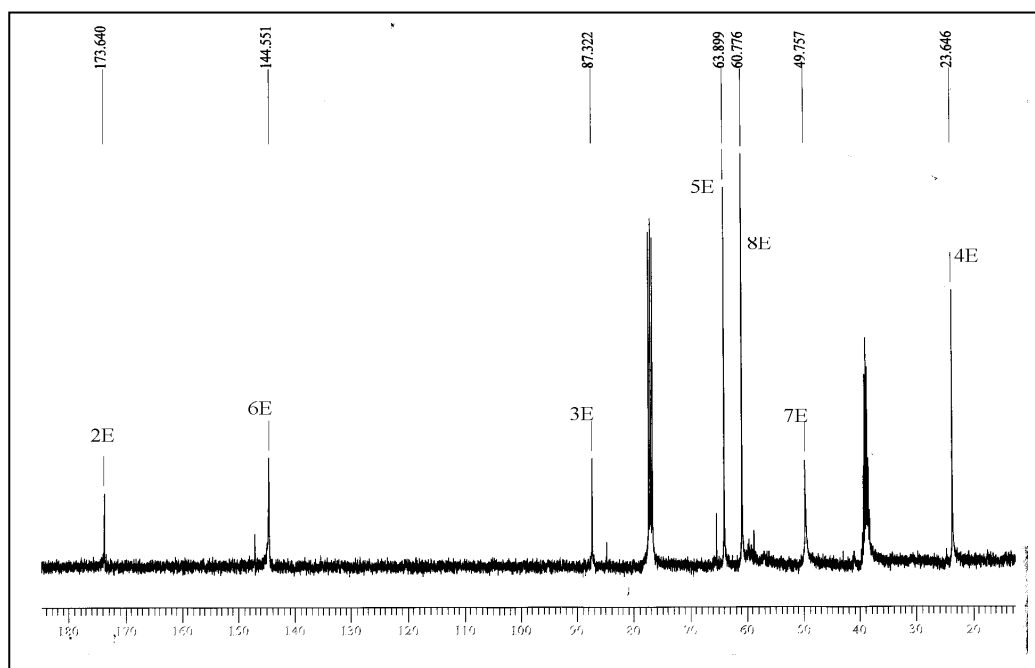
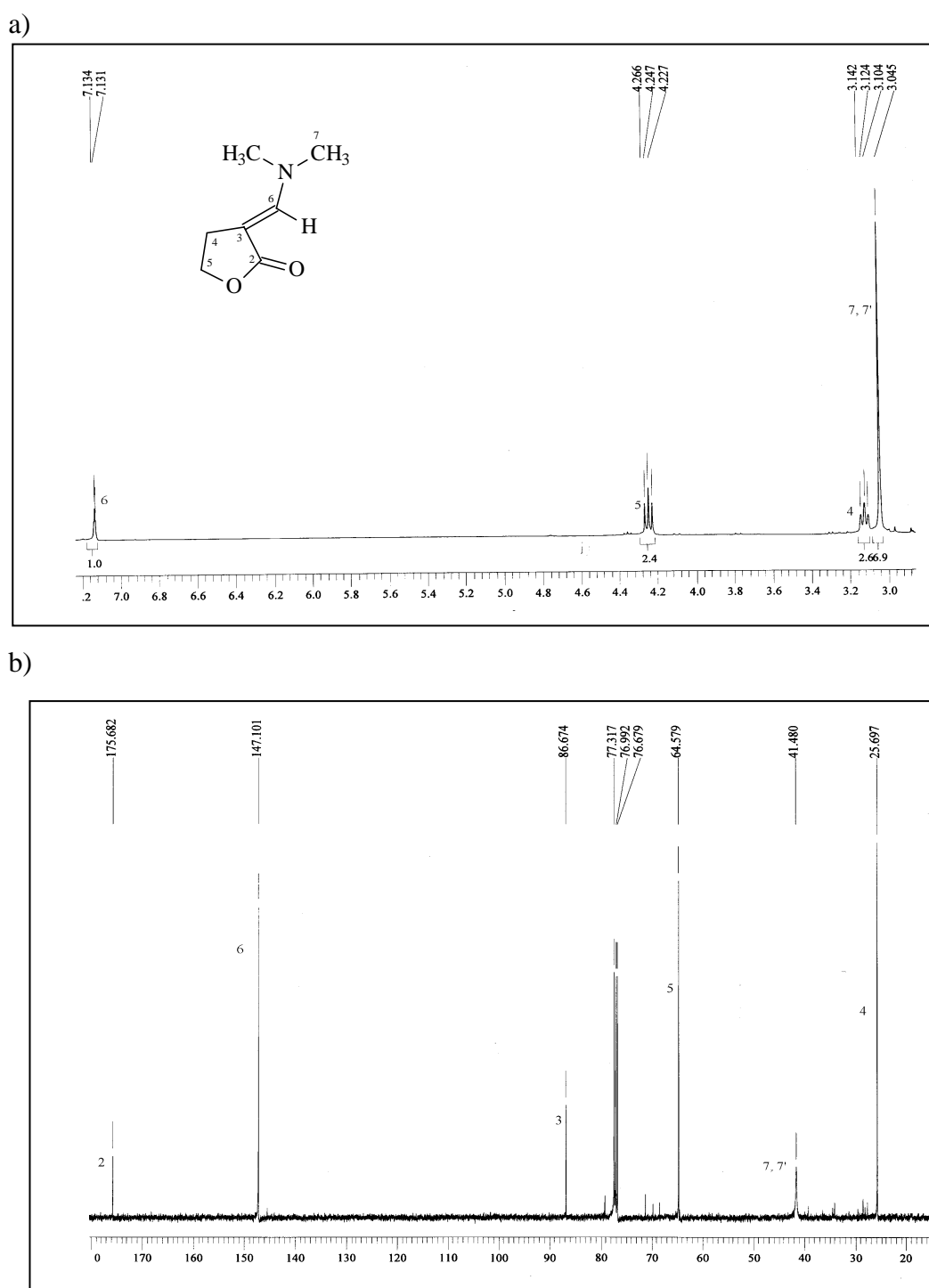


FIGURA 49 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-N-2-hidroxiethylaminometilendiidrofuran-2-ona (**8g**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



a)

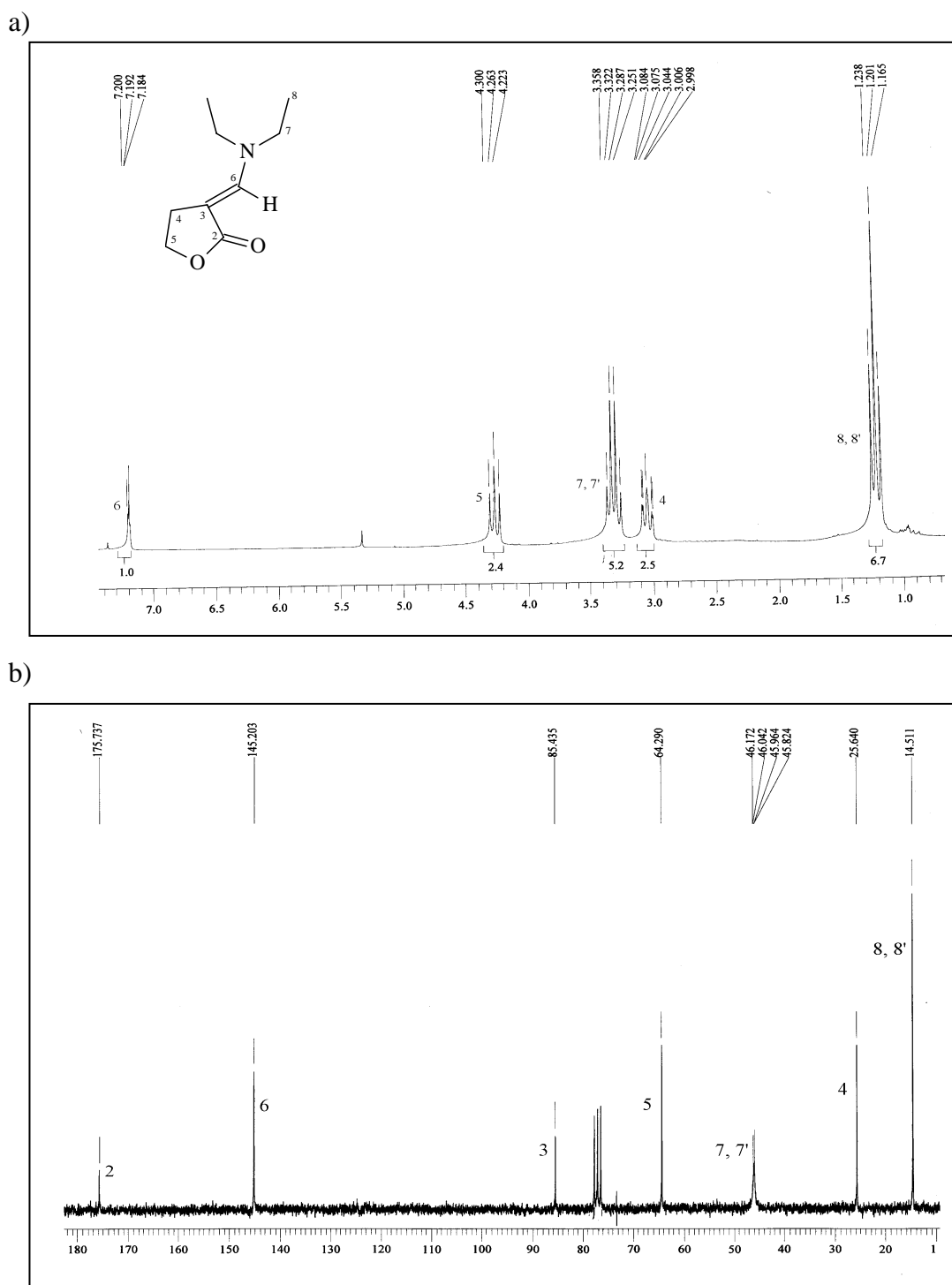
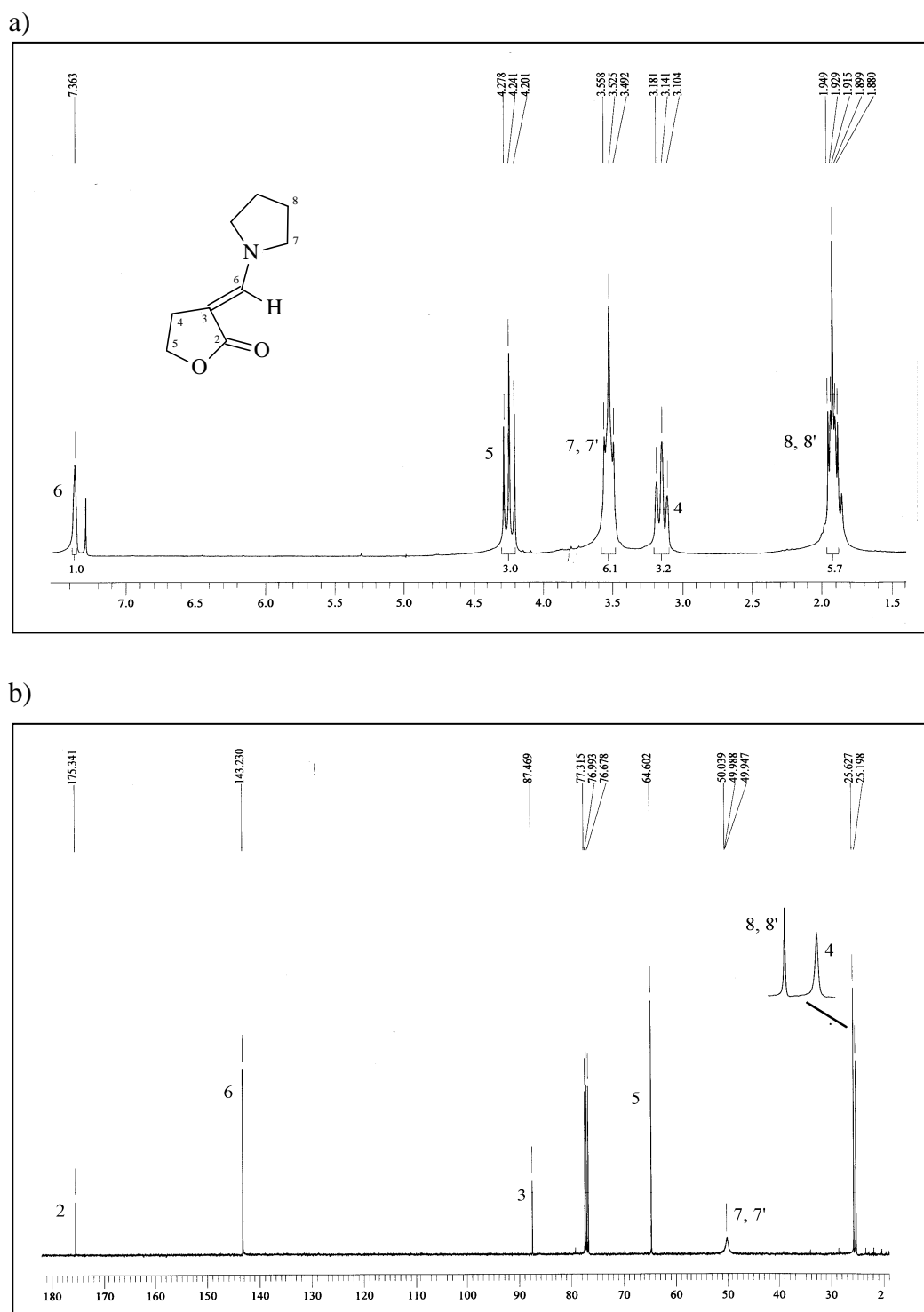


FIGURA 51 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-*N,N*-dietilaminometilenodihidrofuran-2-ona (**8i**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



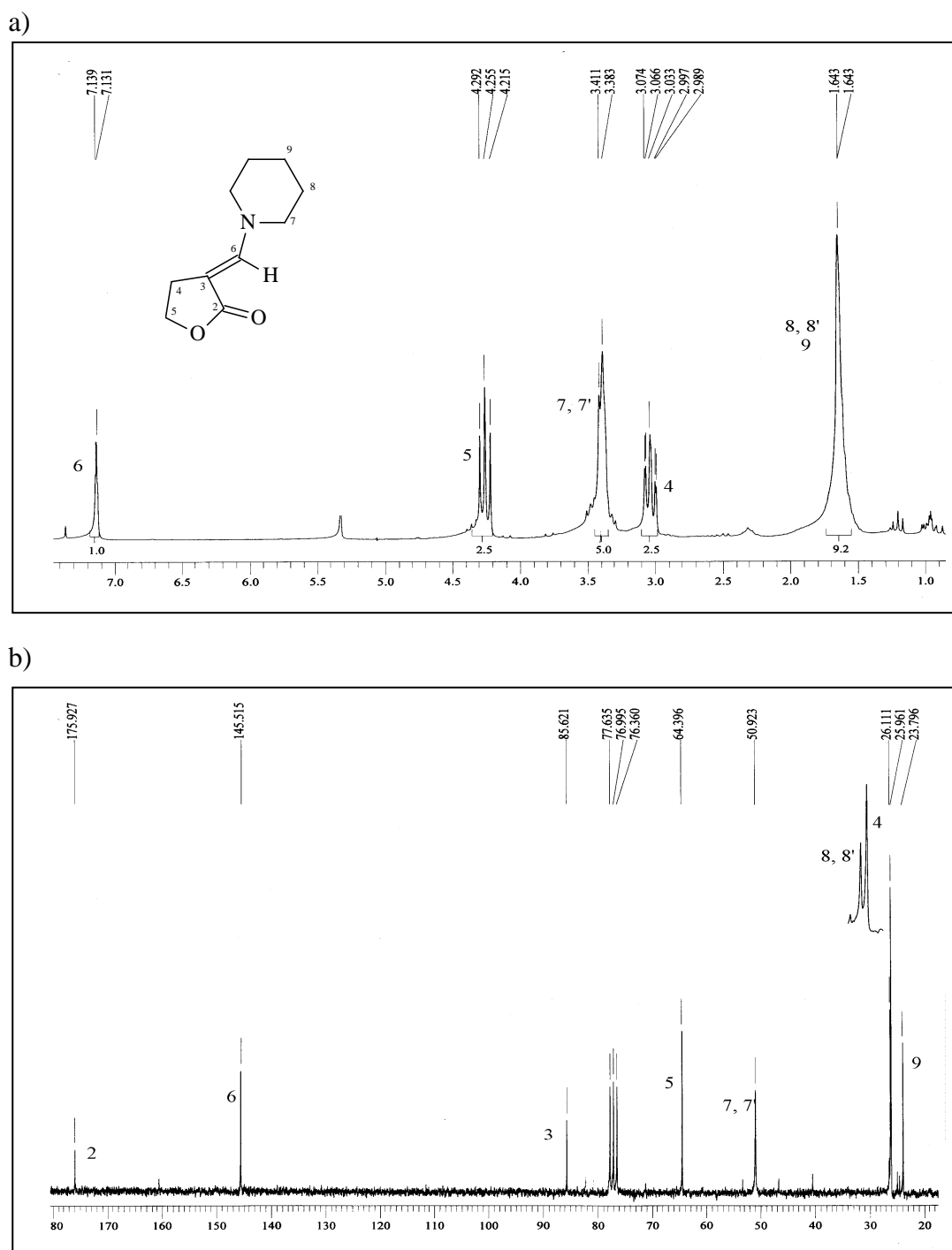
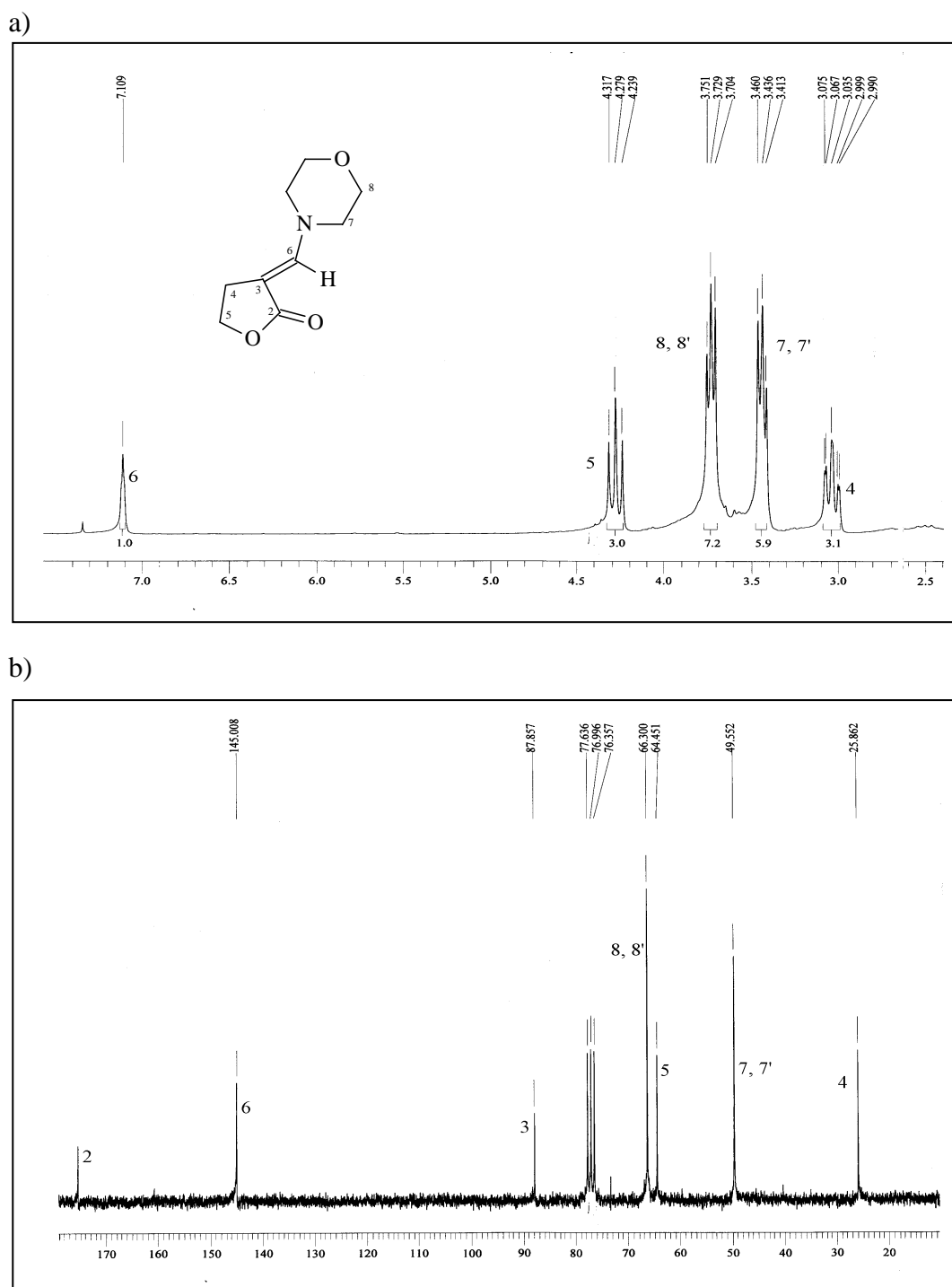


FIGURA 53 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-piperidinometilenodiidrofuran-2-ona (**8k**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



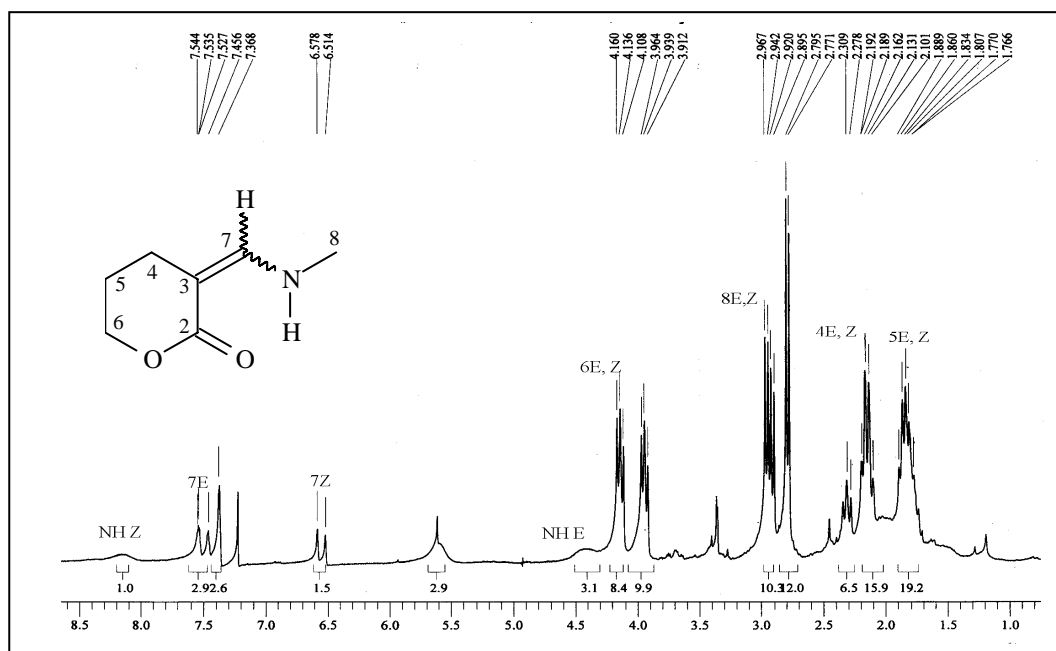


FIGURA 55 – Espectro de RMN de ^1H da 3-N-metilaminometilenotetrahidropiran-2-ona (**9b**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

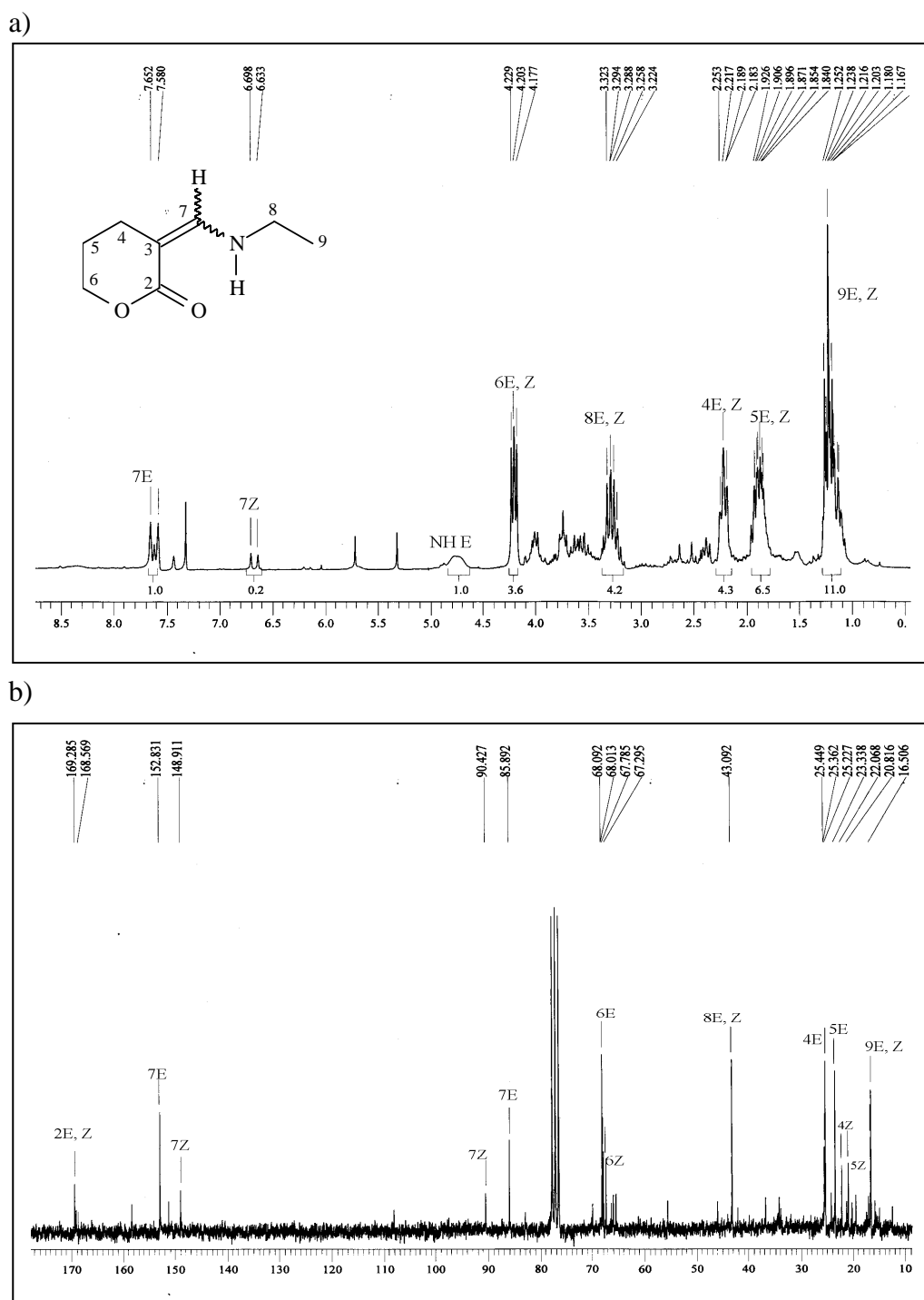


FIGURA 56 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-*N*-etilaminometilnotetraidropiran-2-ona (**9c**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

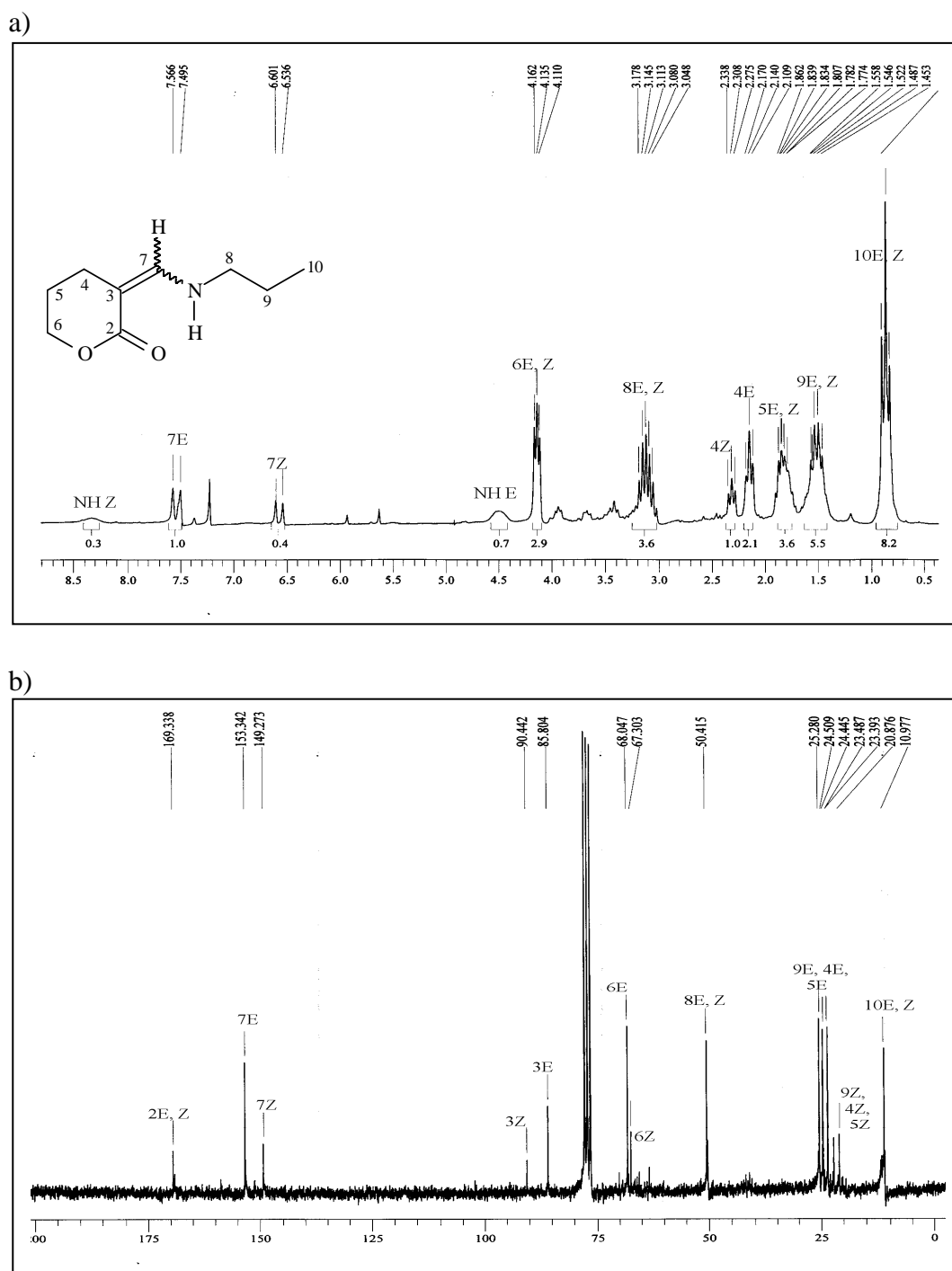
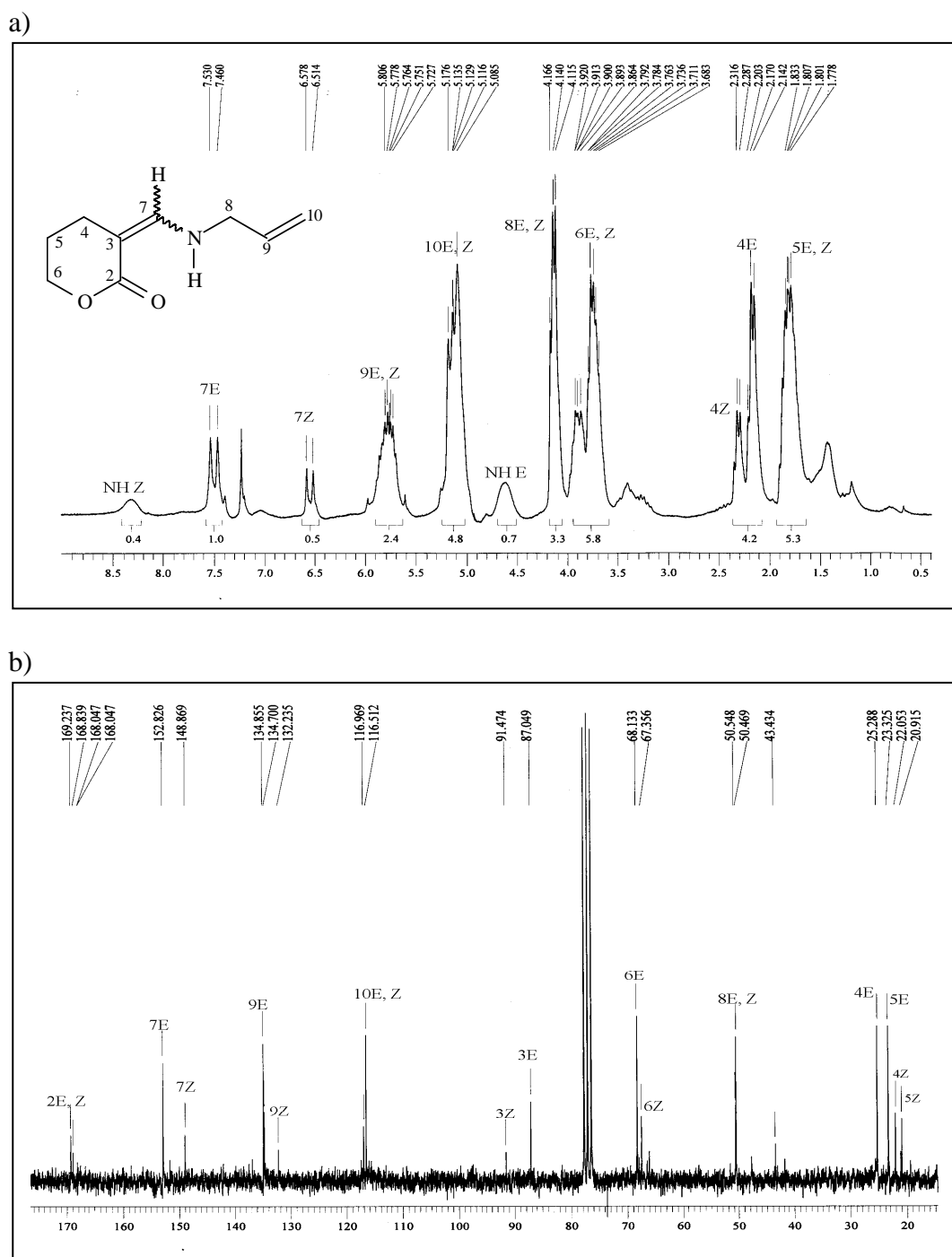


FIGURA 57 – Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3-*N*-propilaminometileno-tetrahidropirano-2-ona (**9d**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



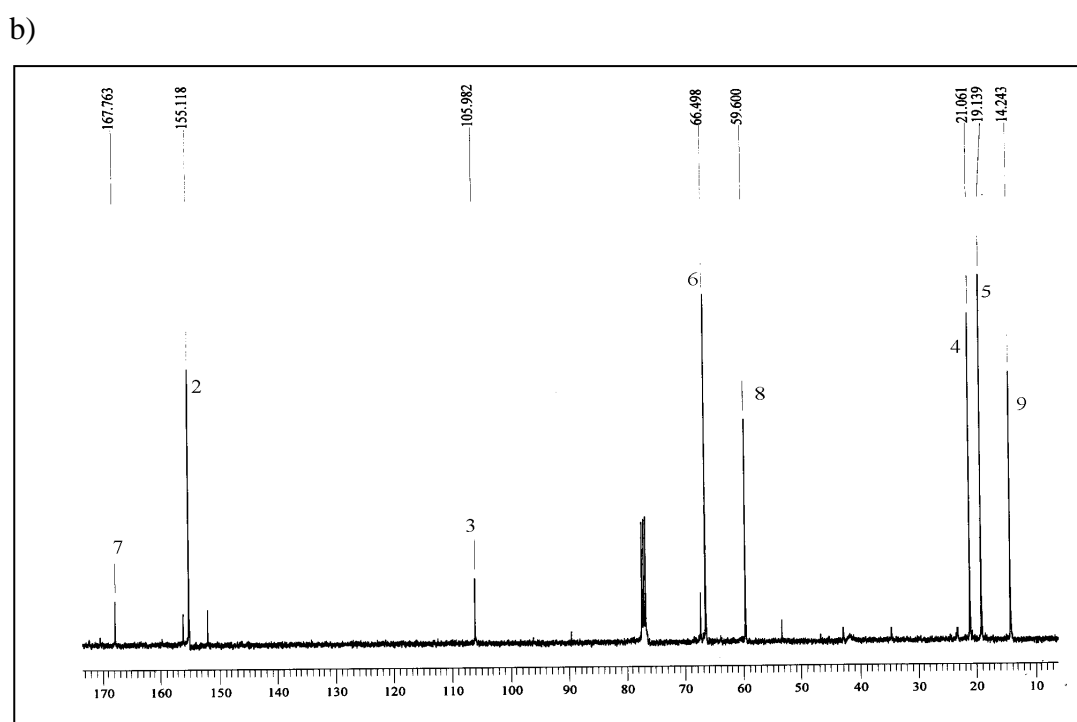
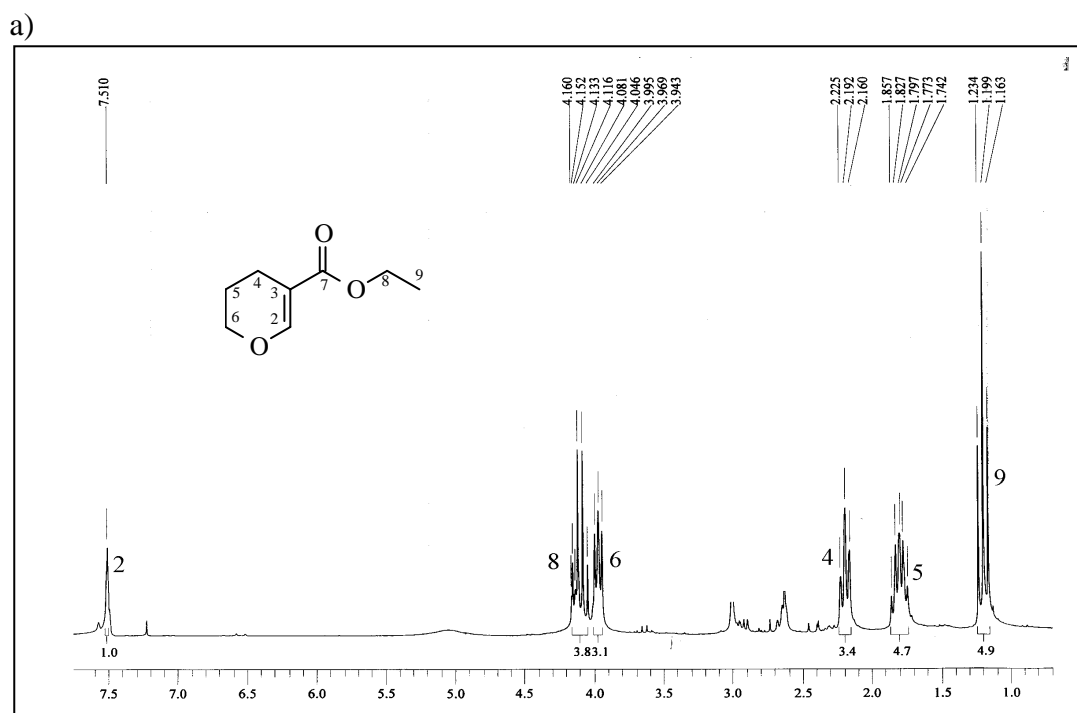
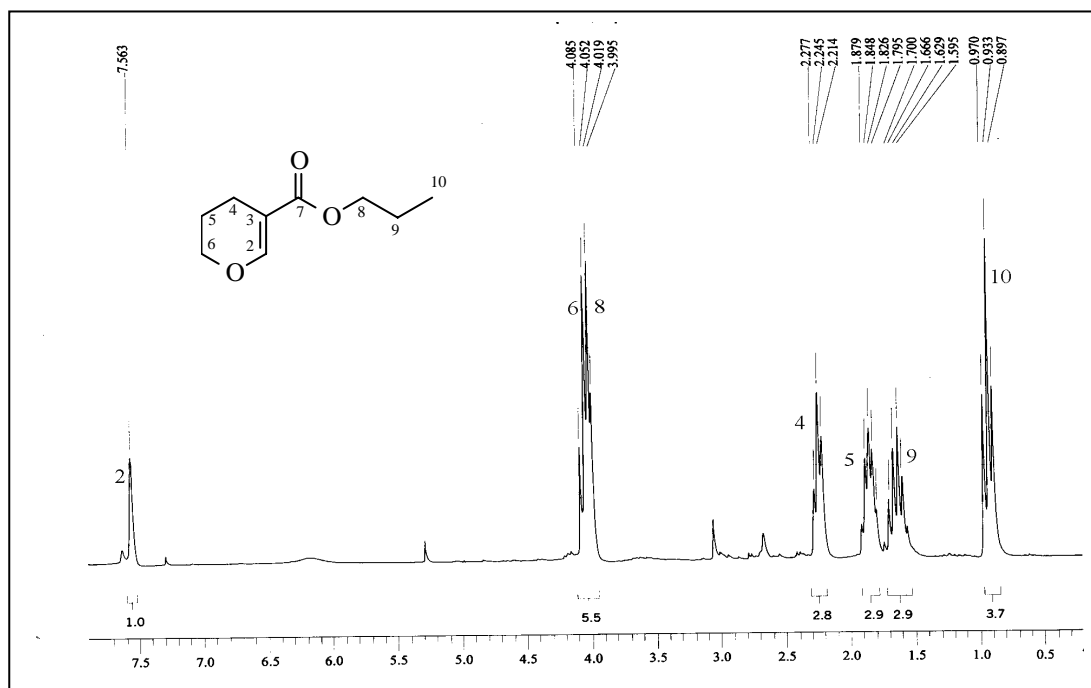


FIGURA 59 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de etila (**10n**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

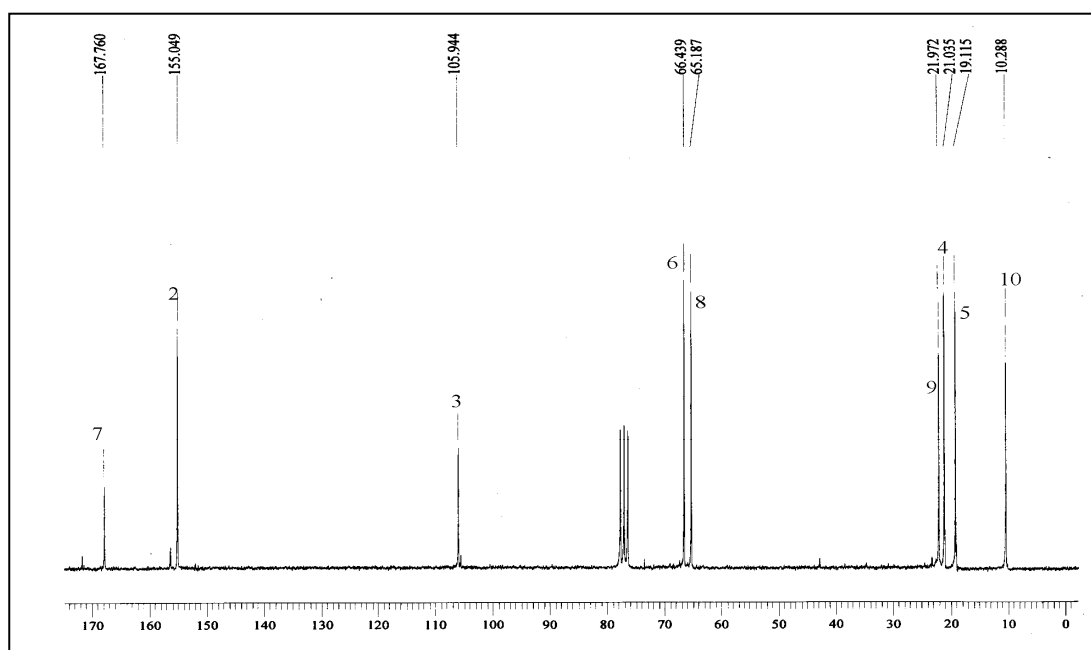


FIGURA 60 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de propila (**10o**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

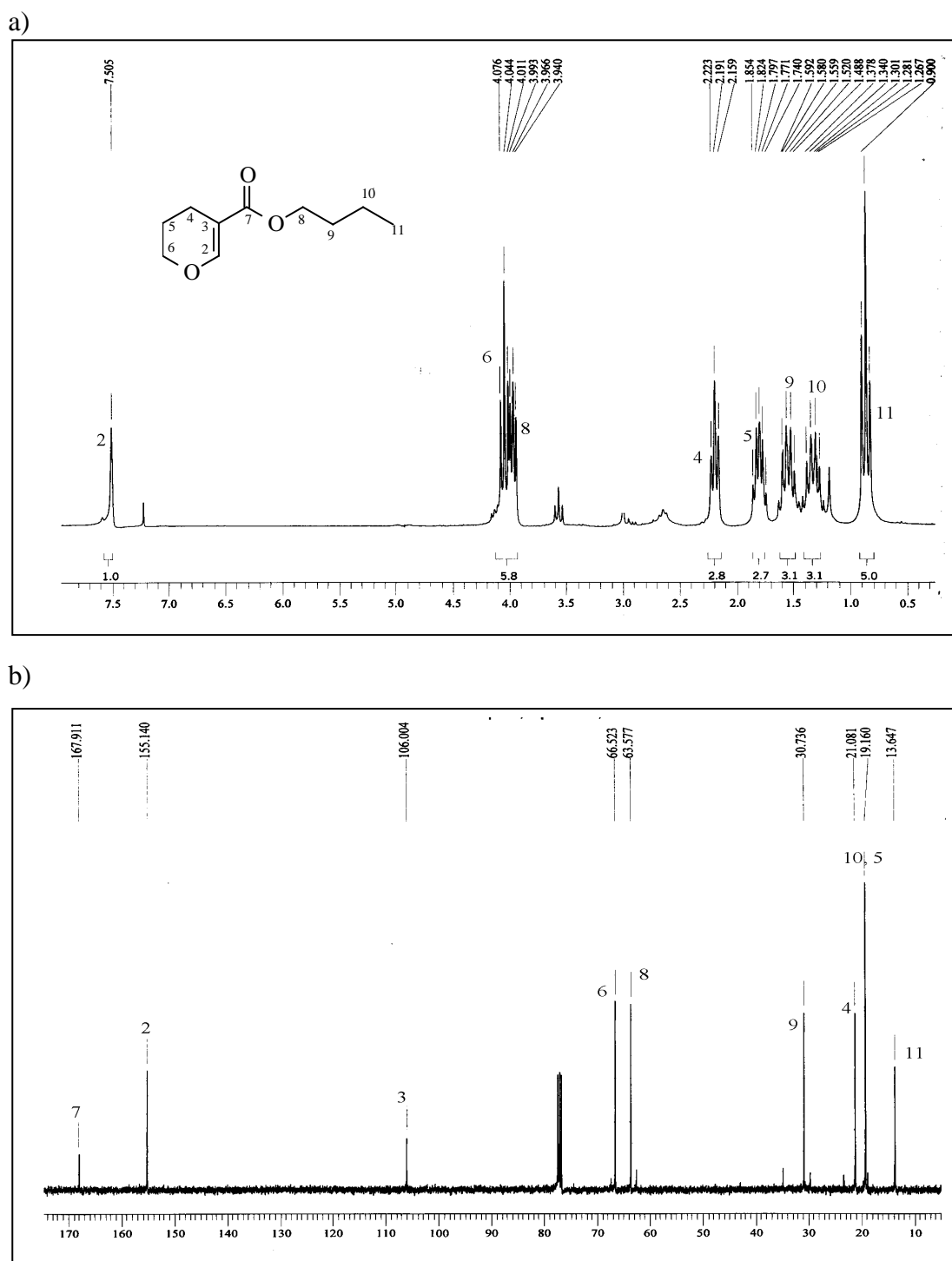
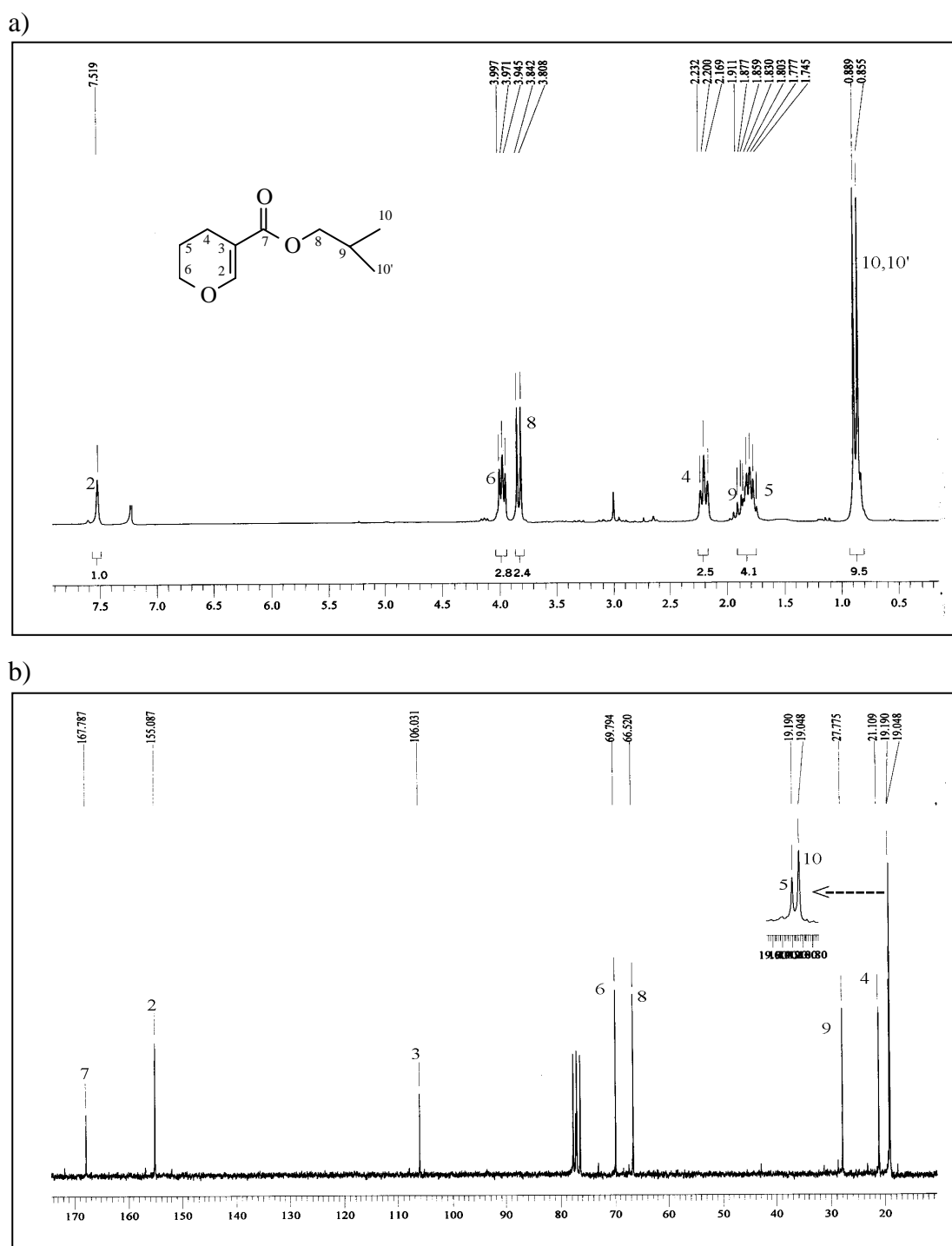


FIGURA 61 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de butila (**10p**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.



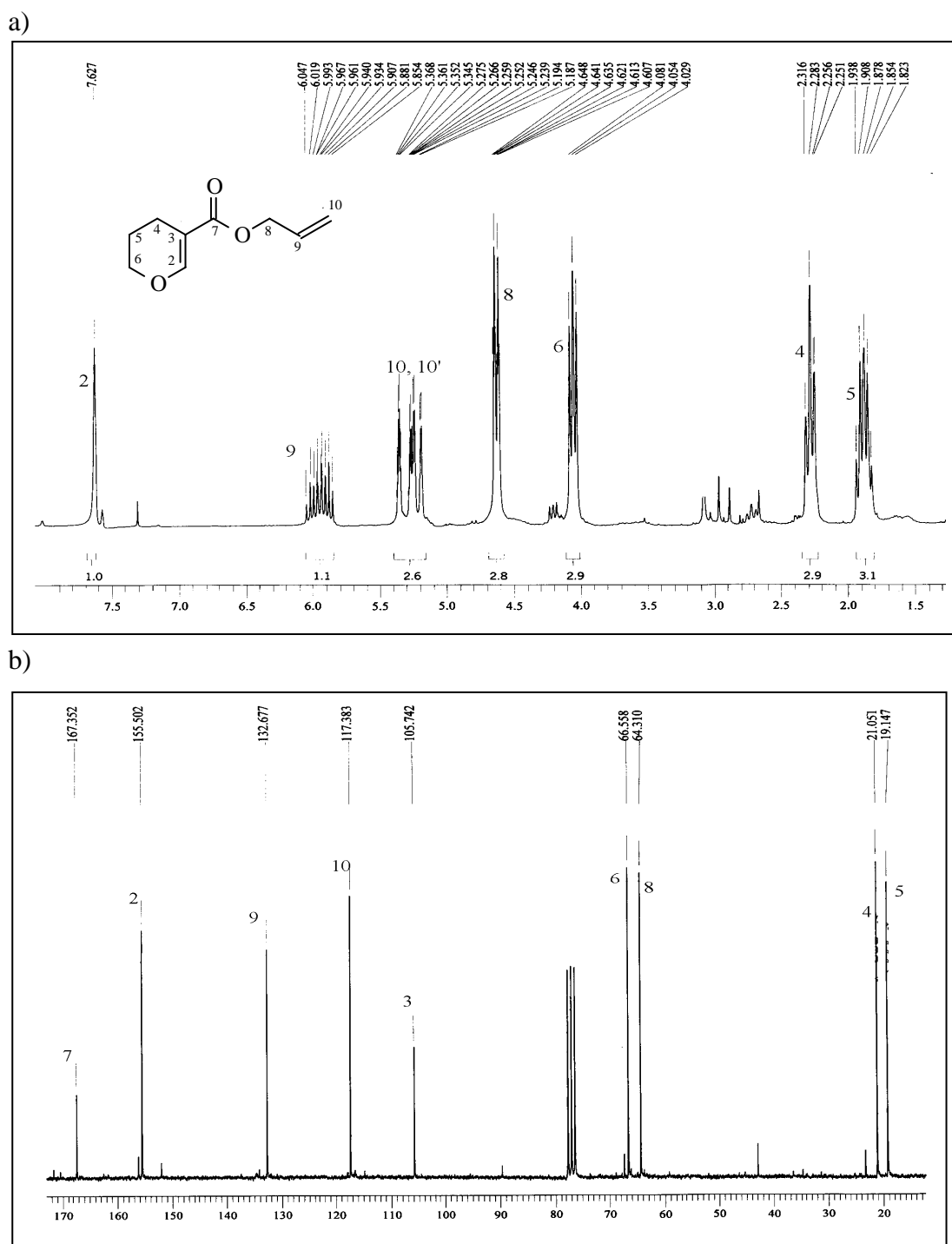
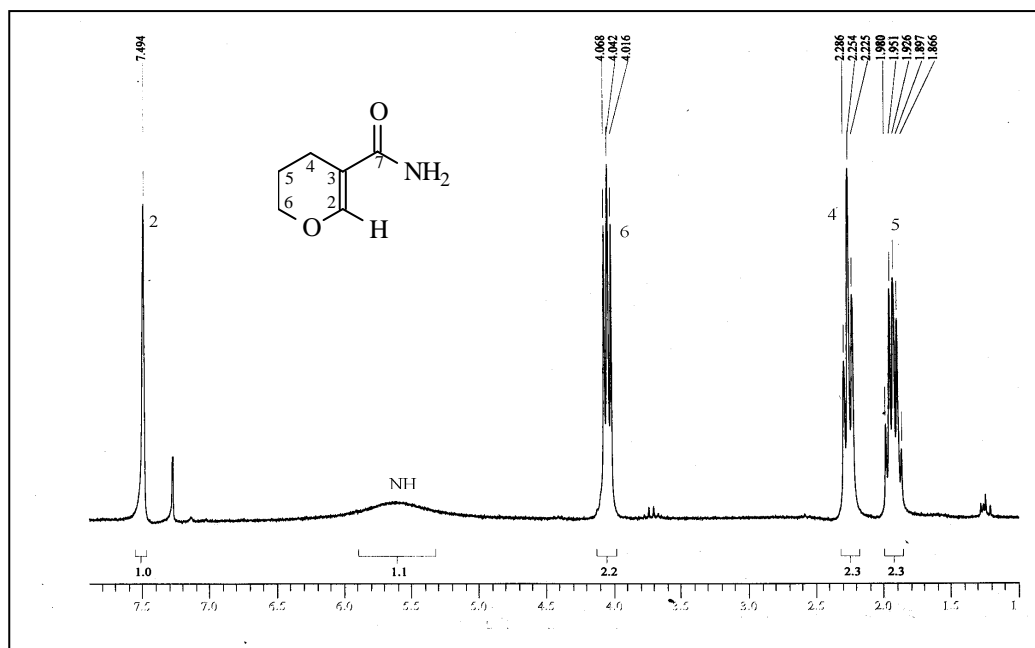


FIGURA 63 - Espectros de RMN (a) de ^1H e (b) de ^{13}C totalmente desacoplado da 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxilato de alila (**10r**) em CDCl_3 . Espectrômetro Bruker DPX 200.

a)



b)

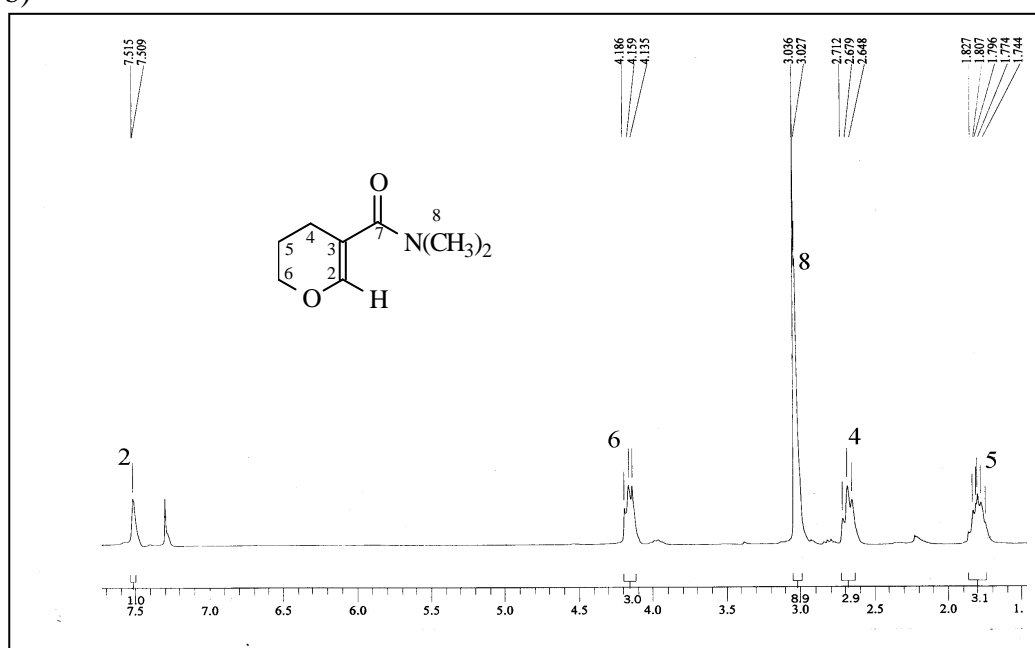


FIGURA 64 - Espectros de RMN (a) de ¹H da 3,4-diidro-2H-pirano-5-carboxiamida (**11a**) e (b) de ¹H da 3,4-diidro-2H-pirano-5-N,N-dimetilcarboxiamida (**11h**) em CDCl₃. Espectrômetro Bruker DPX 200.

ANEXO II

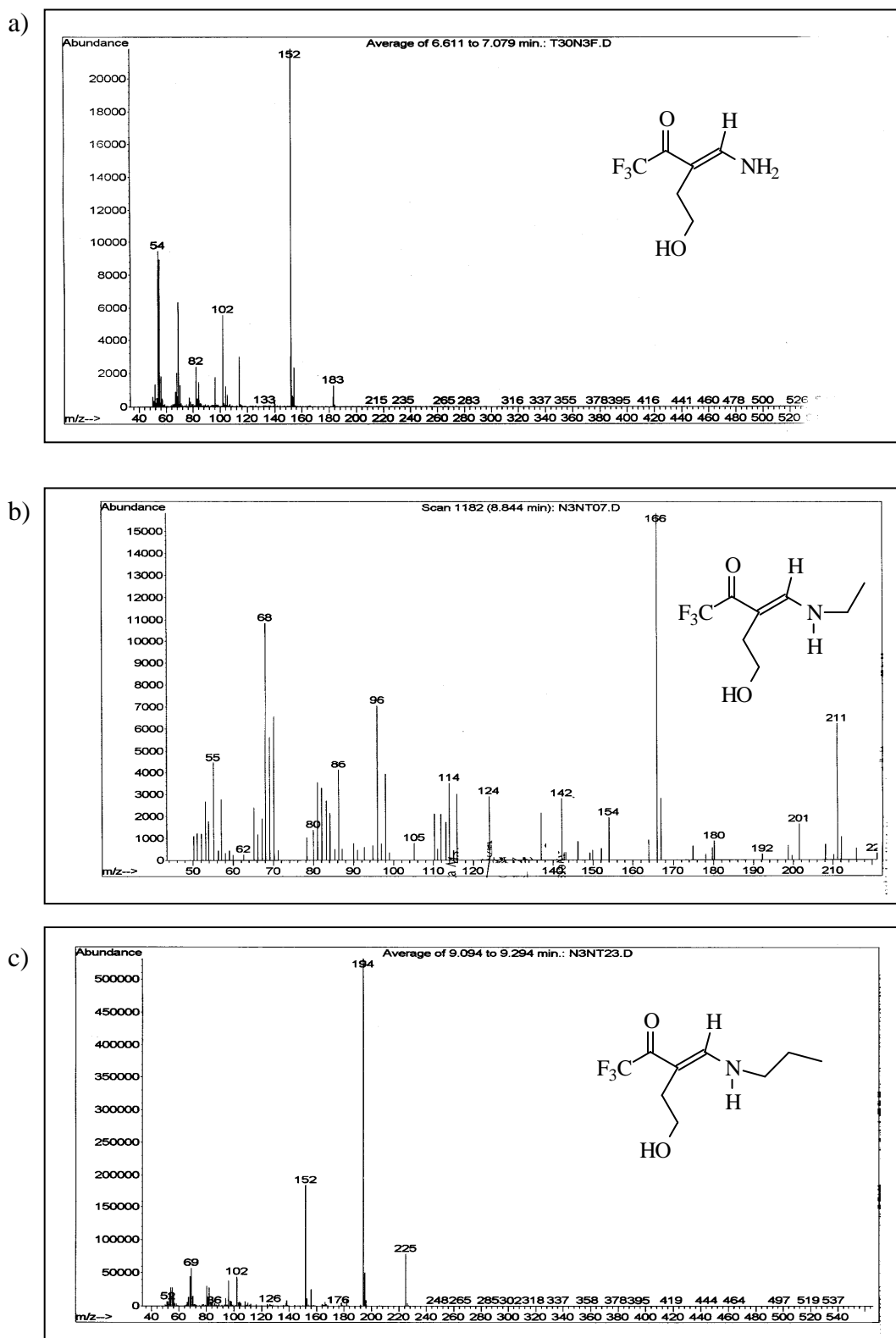


FIGURA 65 – a) Espectro de massas do composto **5a**; b) Espectro de massas do composto **5c**; c) Espectro de massas do composto **5d**.

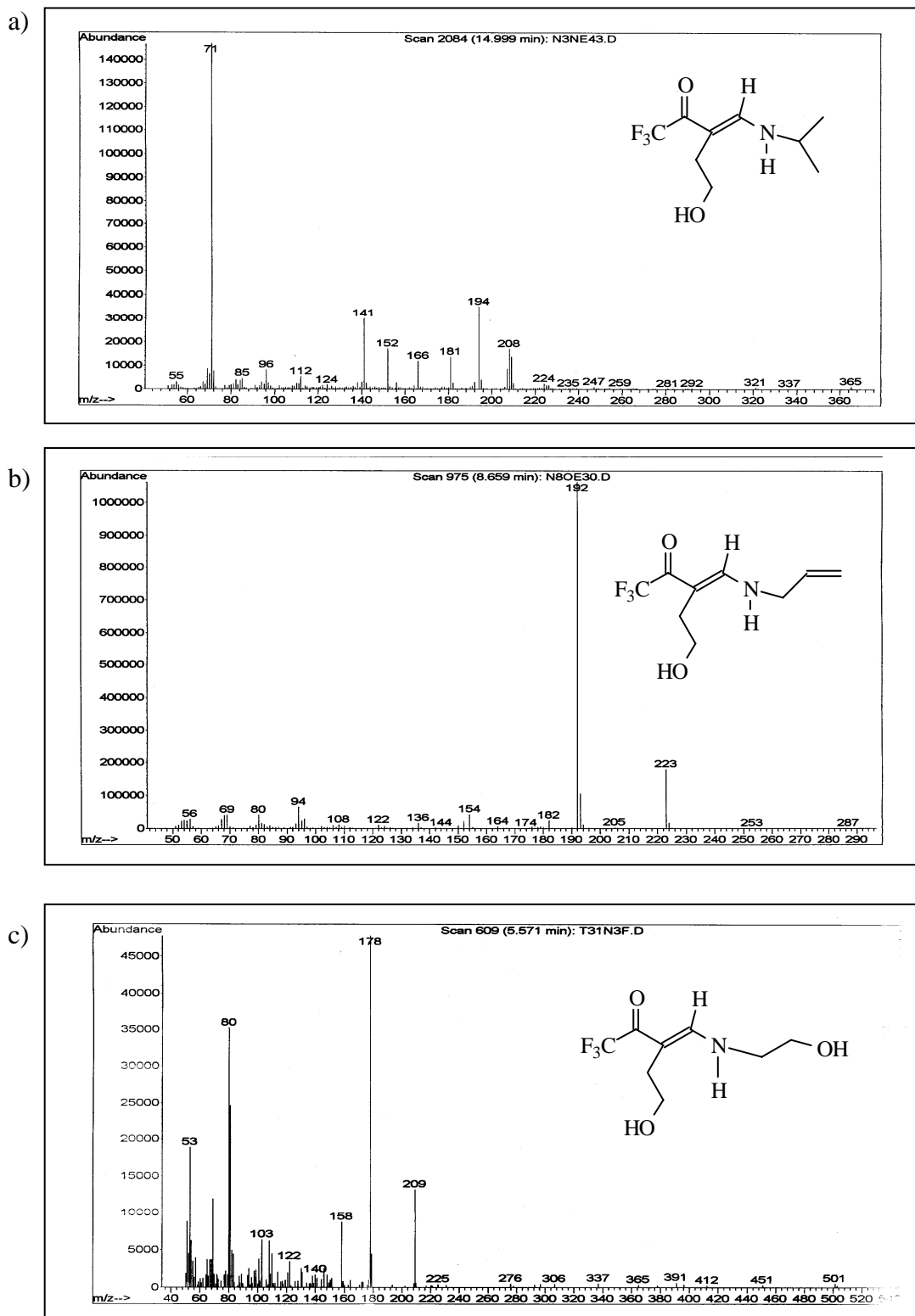


FIGURA 66 – a) Espectro de massas do composto **5e**; b) Espectro de massas do composto **5f**; c) Espectro de massas do composto **5g**.

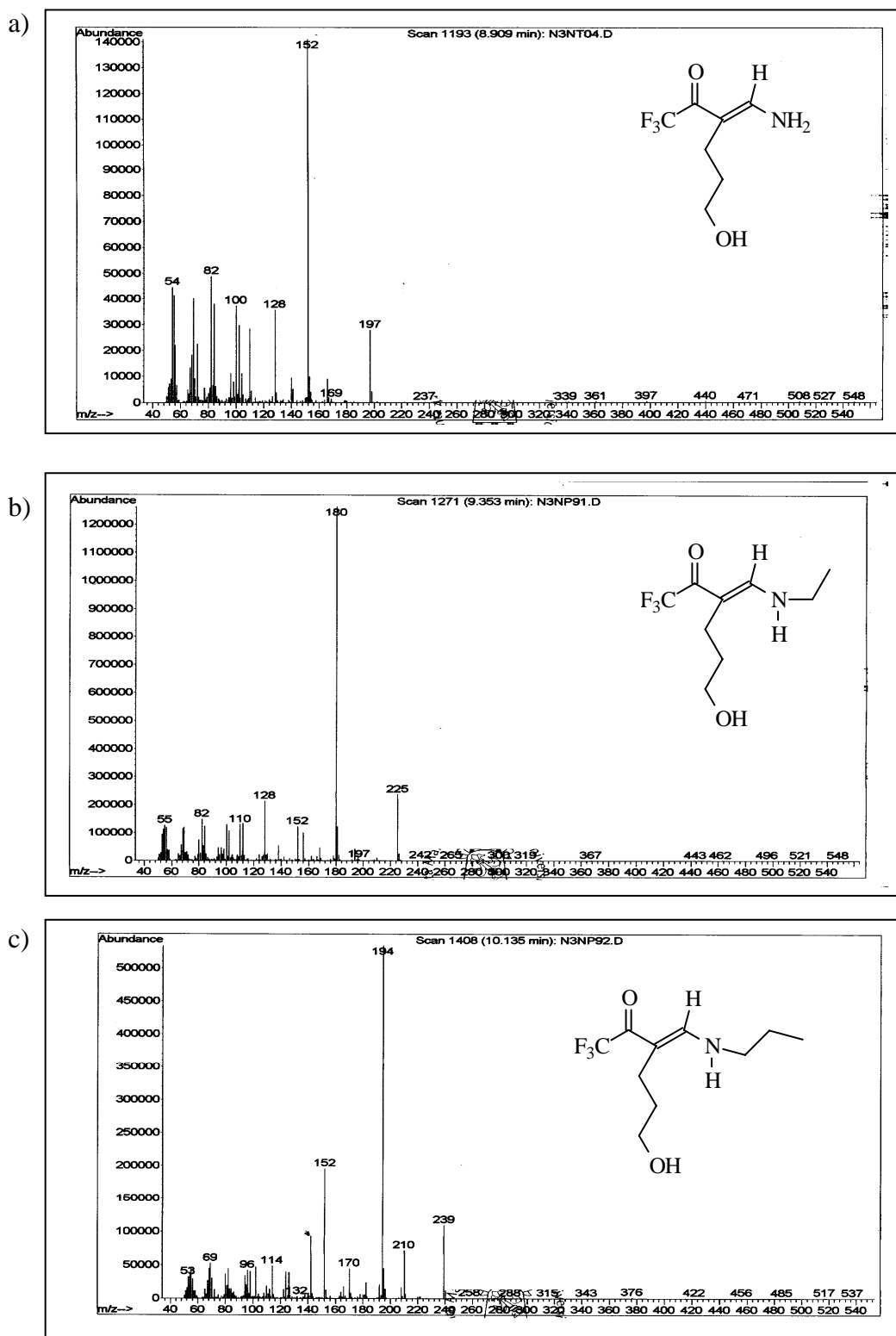


FIGURA 67 – a) Espectro de massas do composto **6a**; b) Espectro de massas do composto **6c**; c) Espectro de massas do composto **6d**.

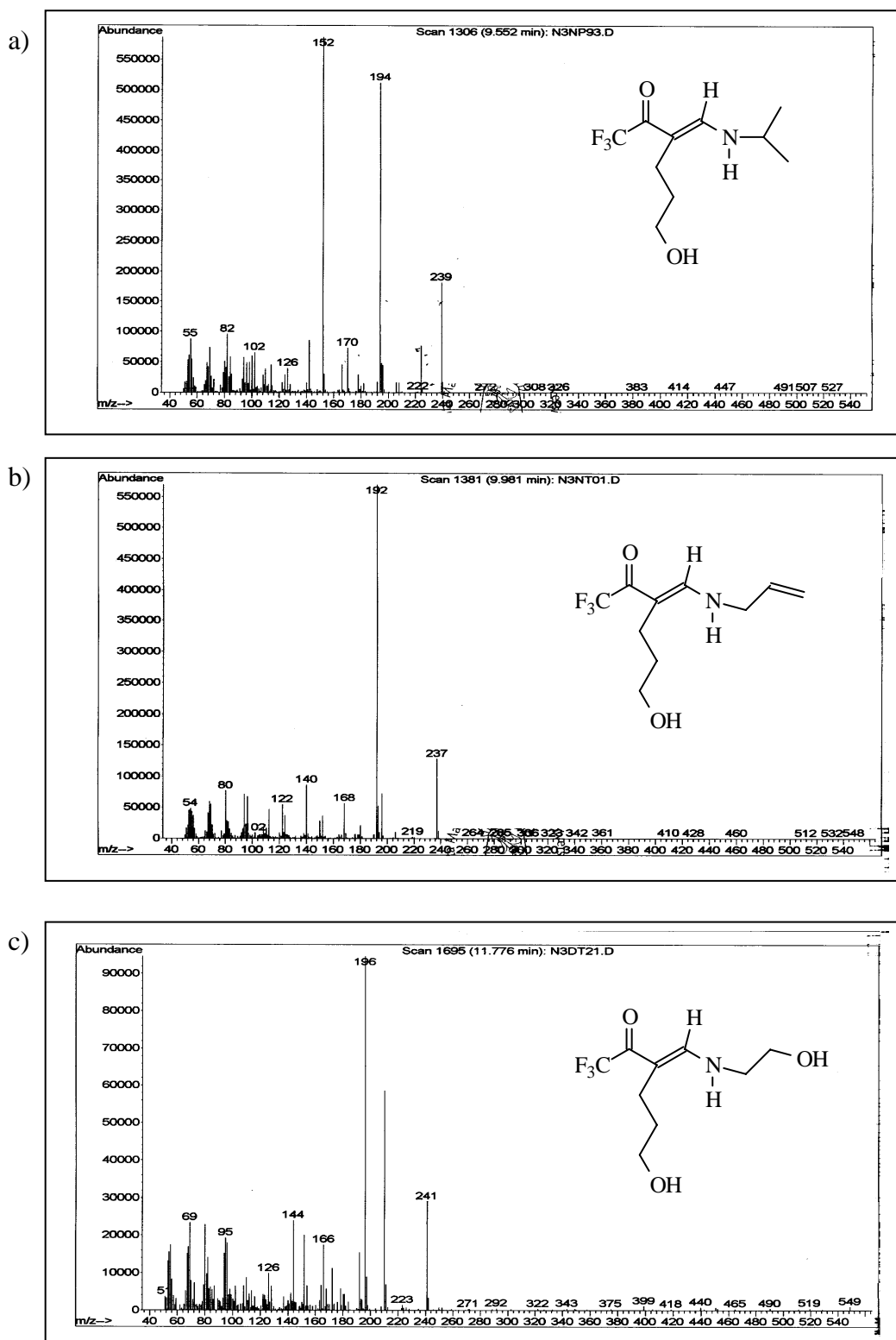


FIGURA 68 – a) Espectro de massas do composto **6e**; b) Espectro de massas do composto **6f**; c) Espectro de massas do composto **6g**.

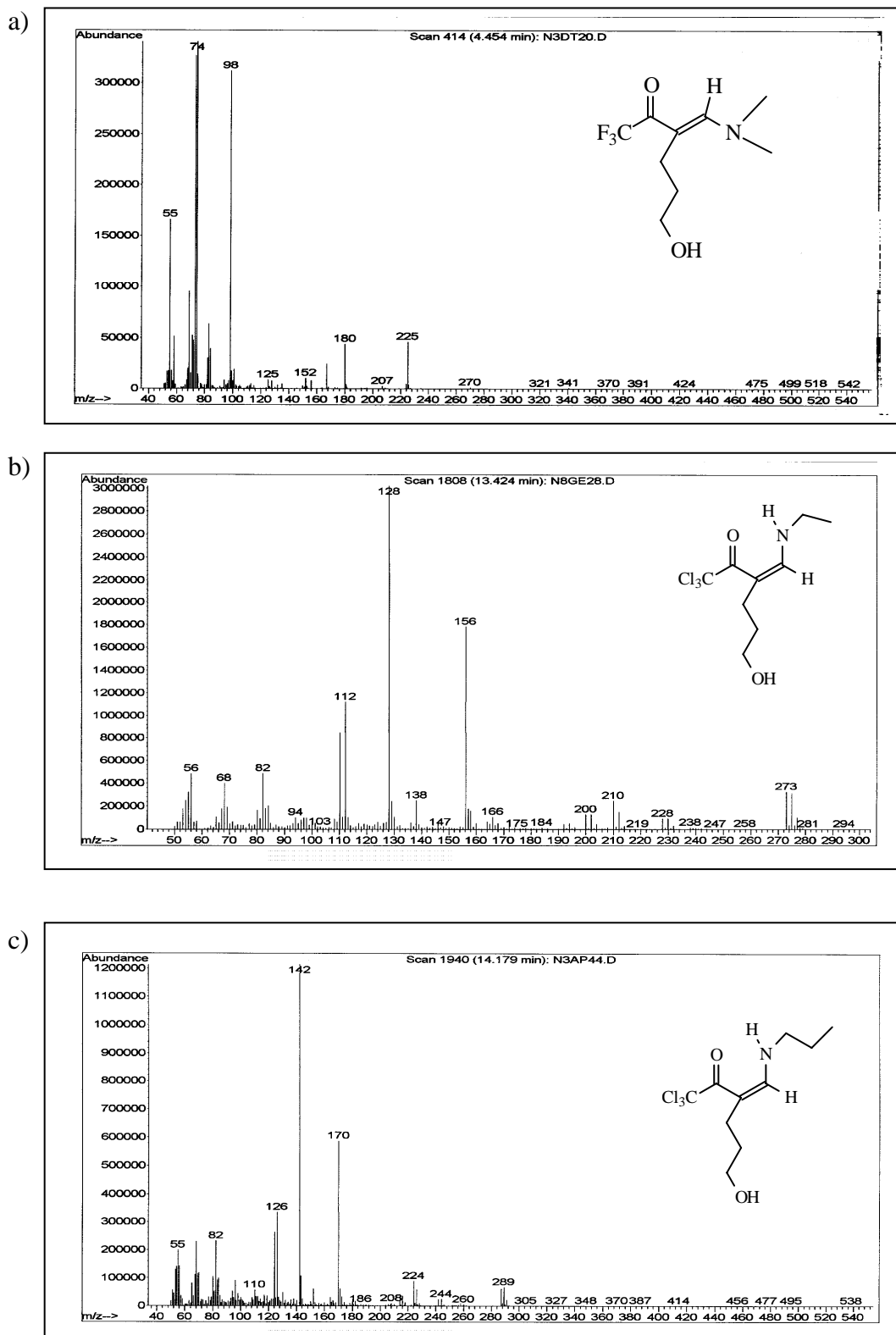


FIGURA 69 – a) Espectro de massas do composto **6h**; b) Espectro de massas do composto **7c**; c) Espectro de massas do composto **7d**.

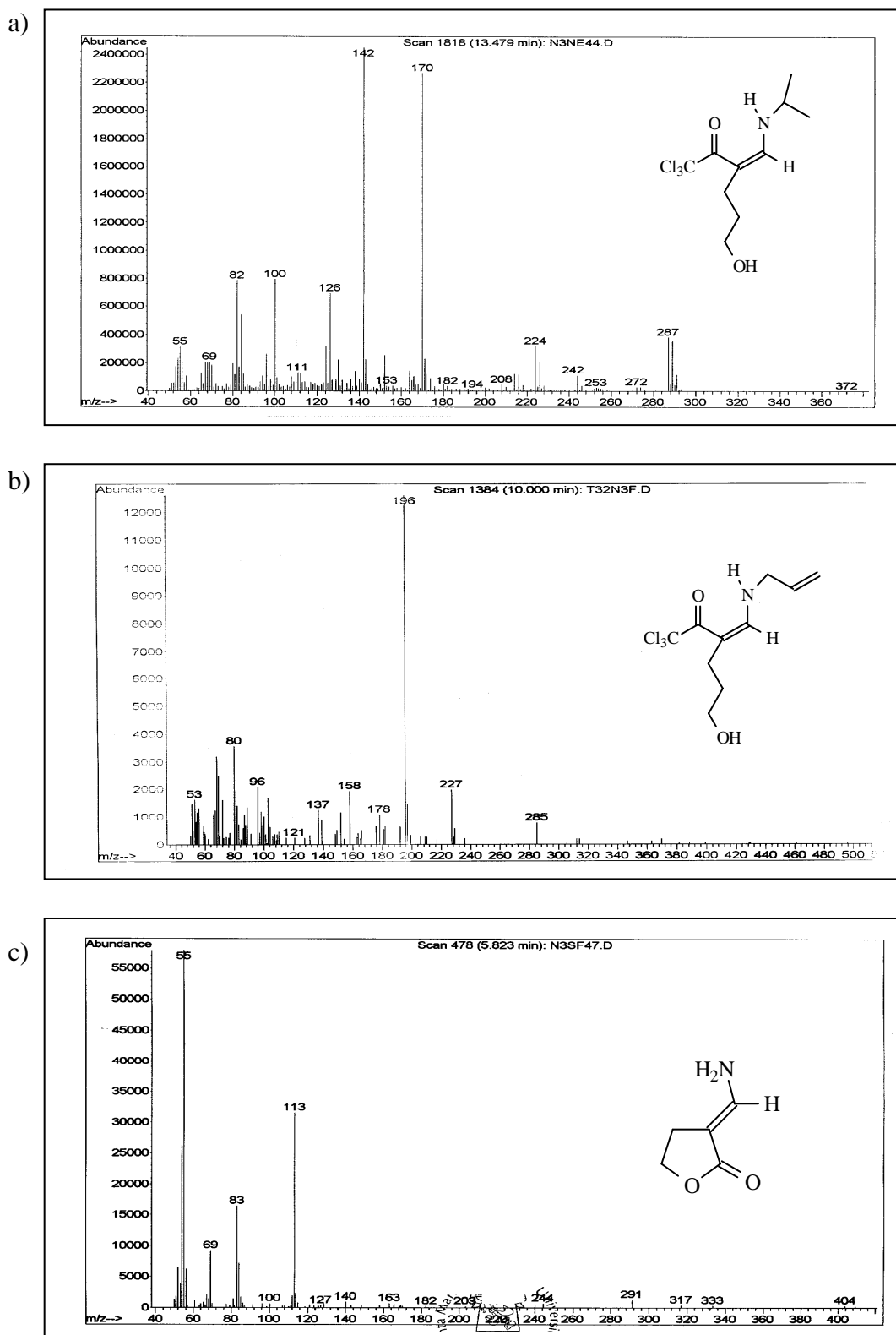


FIGURA 70 – a) Espectro de massas do composto **7e**; b) Espectro de massas do composto **7f**; c) Espectro de massas do composto **8a**.

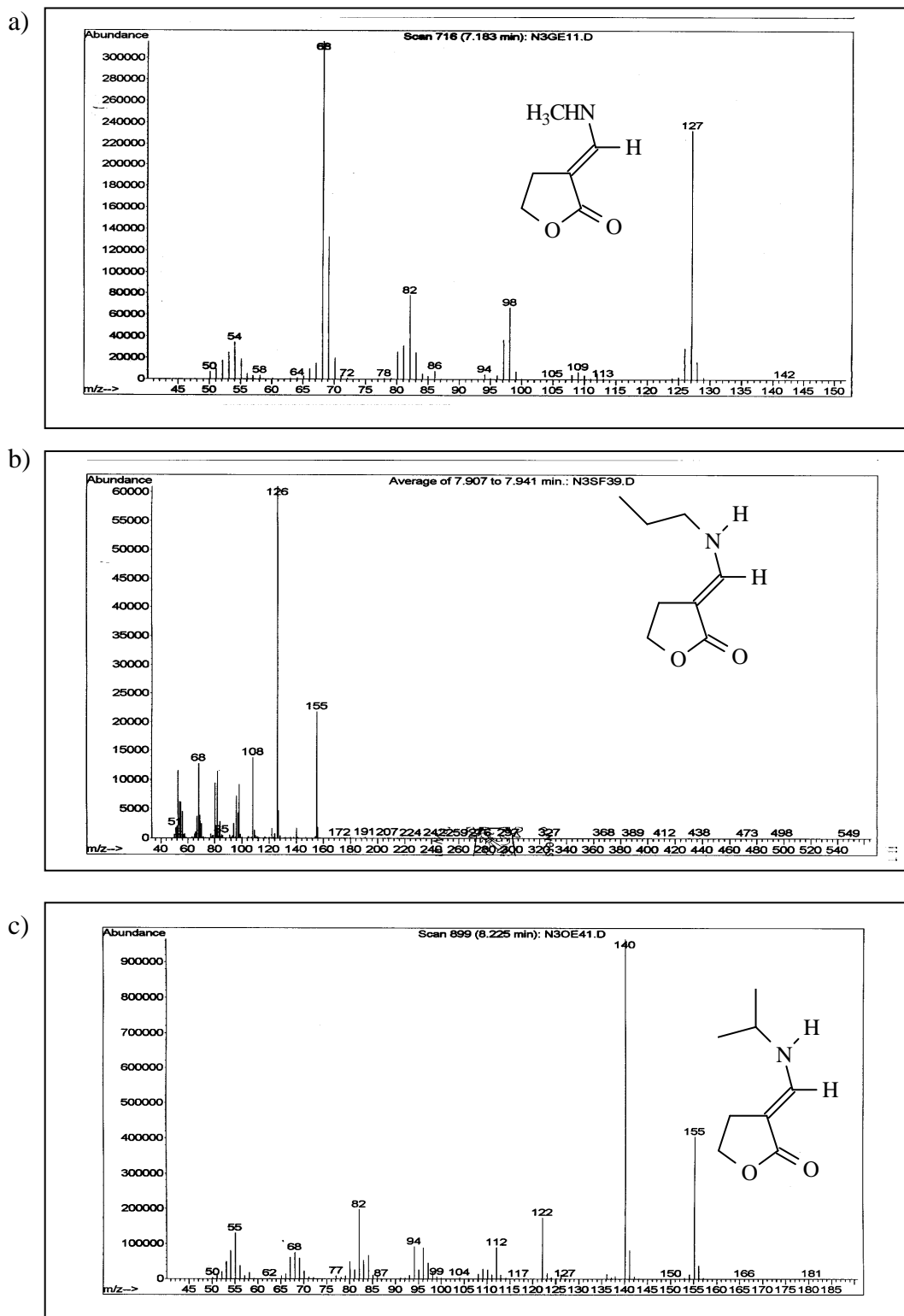


FIGURA 71 - a) Espectro de massas do composto 8b; b) Espectro de massas do composto 8d; c) Espectro de massas do composto 8e.

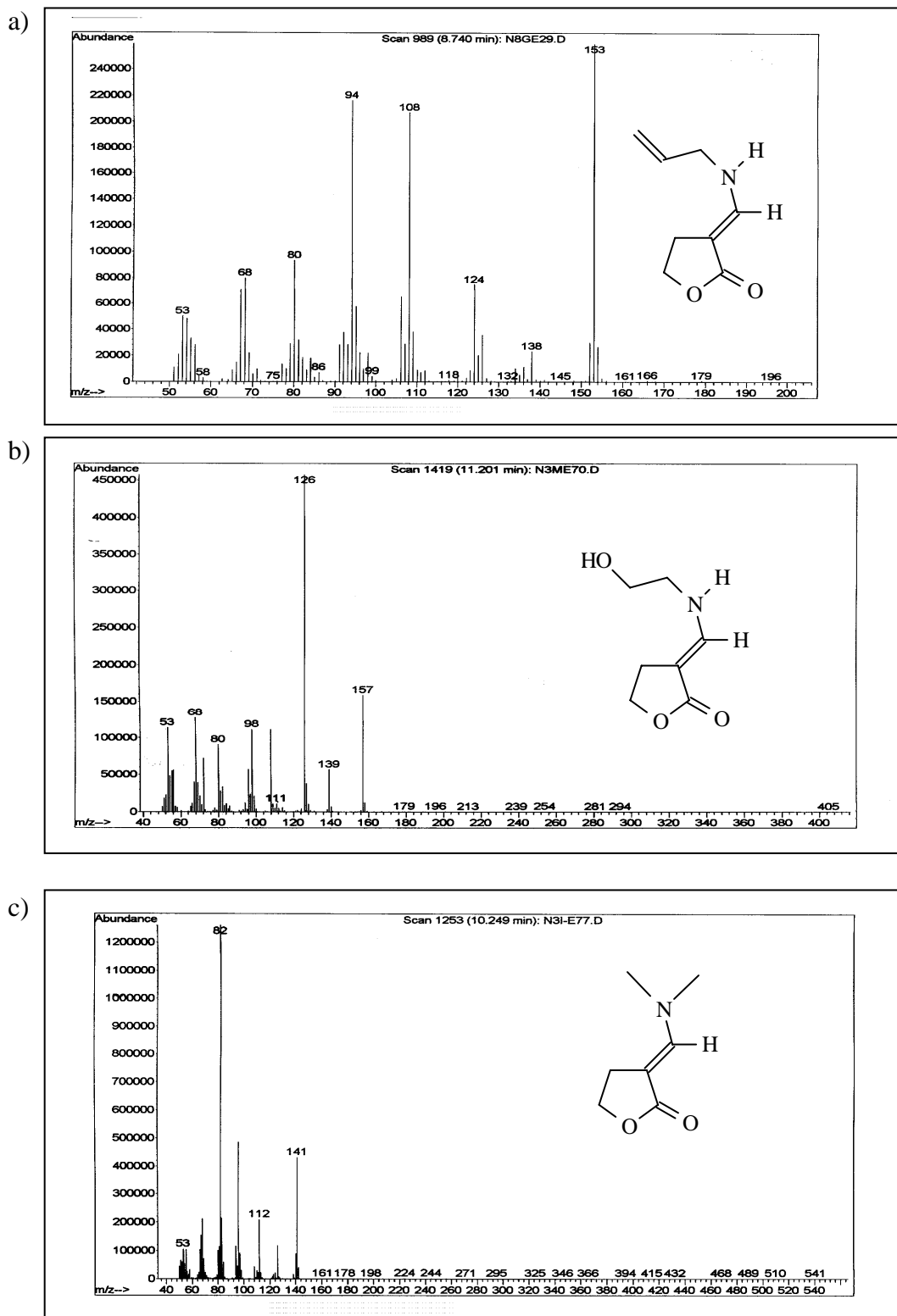


FIGURA 72 - a) Espectro de massas do composto **8f**; b) Espectro de massas do composto **8g**; c) Espectro de massas do composto **8h**.

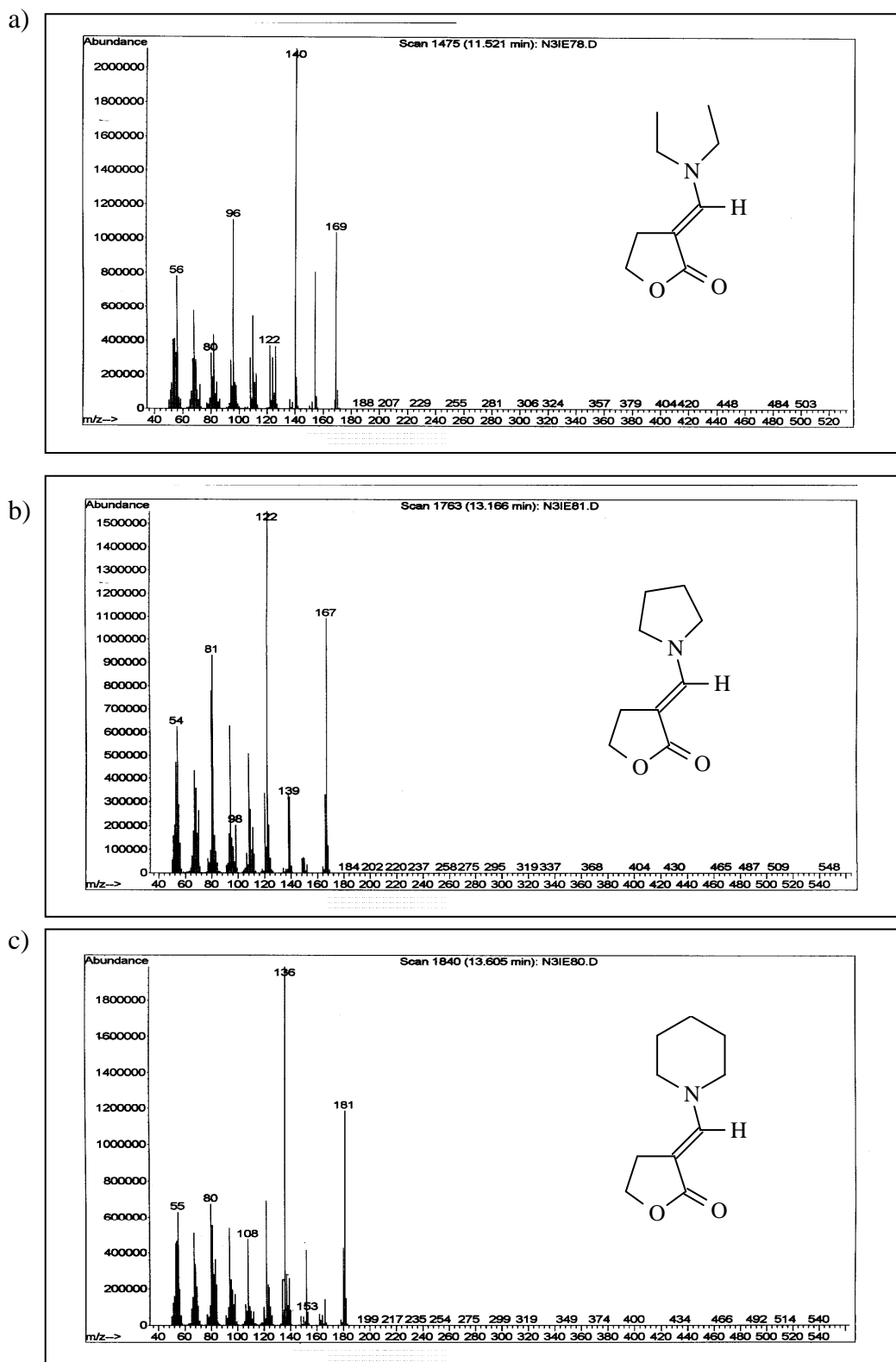


FIGURA 73 - a) Espectro de massas do composto **8i**; b) Espectro de massas do composto **8j**; c) Espectro de massas do composto **8k**.

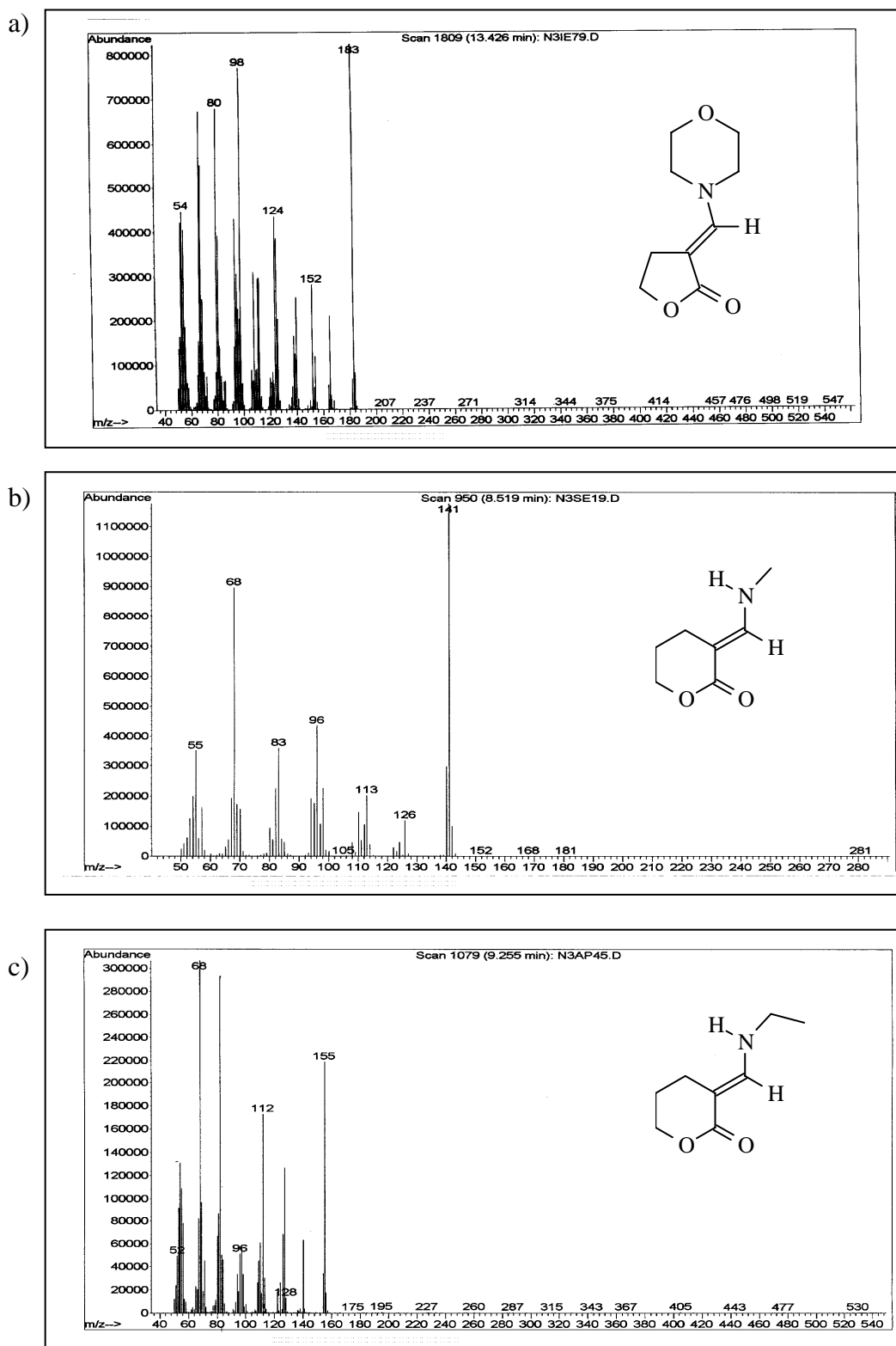


FIGURA 74 – a) Espectro de massas do composto **8i**; b) Espectro de massas do composto **9b**; c) Espectro de massas do composto **9c**.

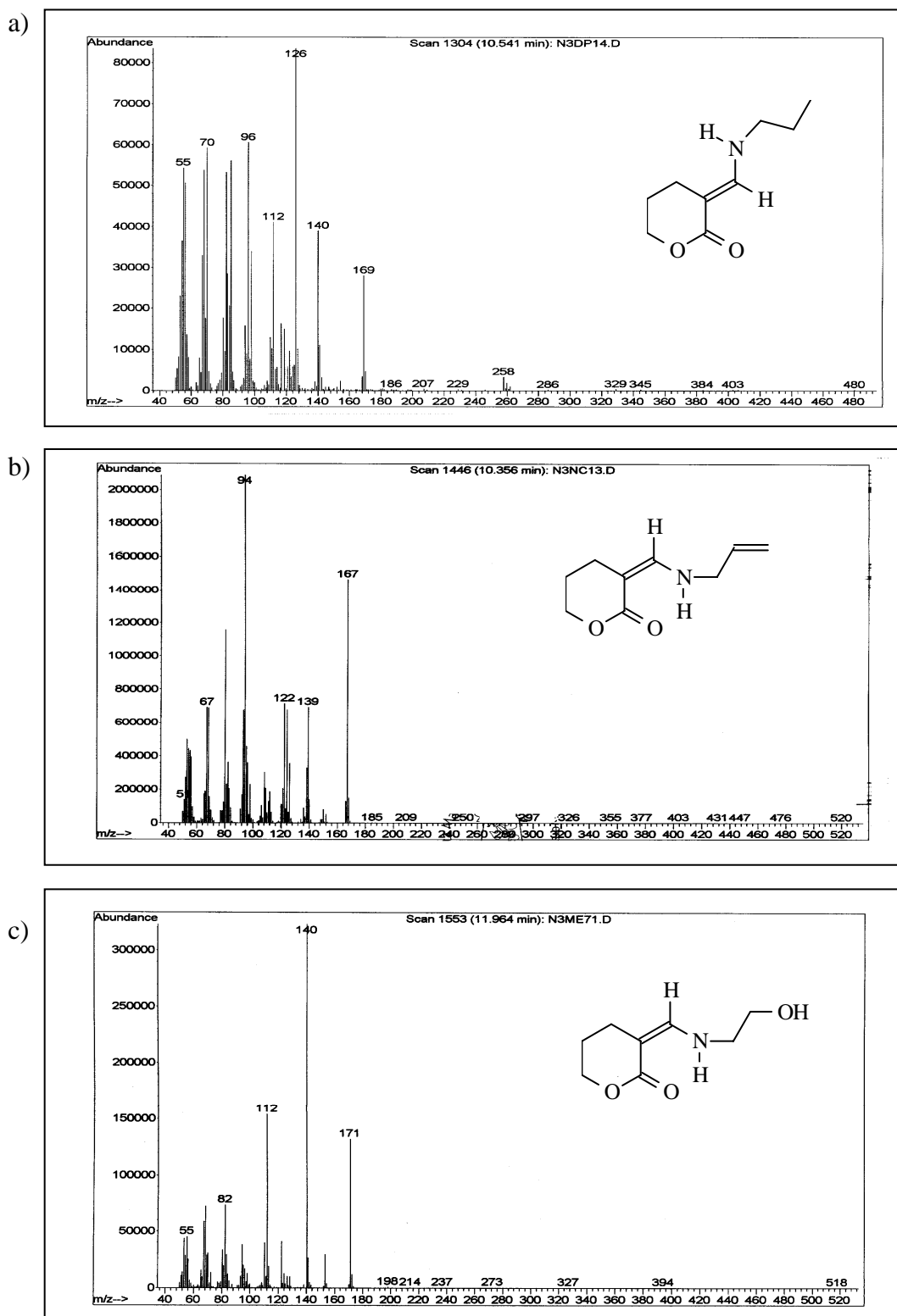


FIGURA 75 – a) Espectro de massas do composto **9d**; b) Espectro de massas do composto **9f**, c) Espectro de massas do composto **9g**.

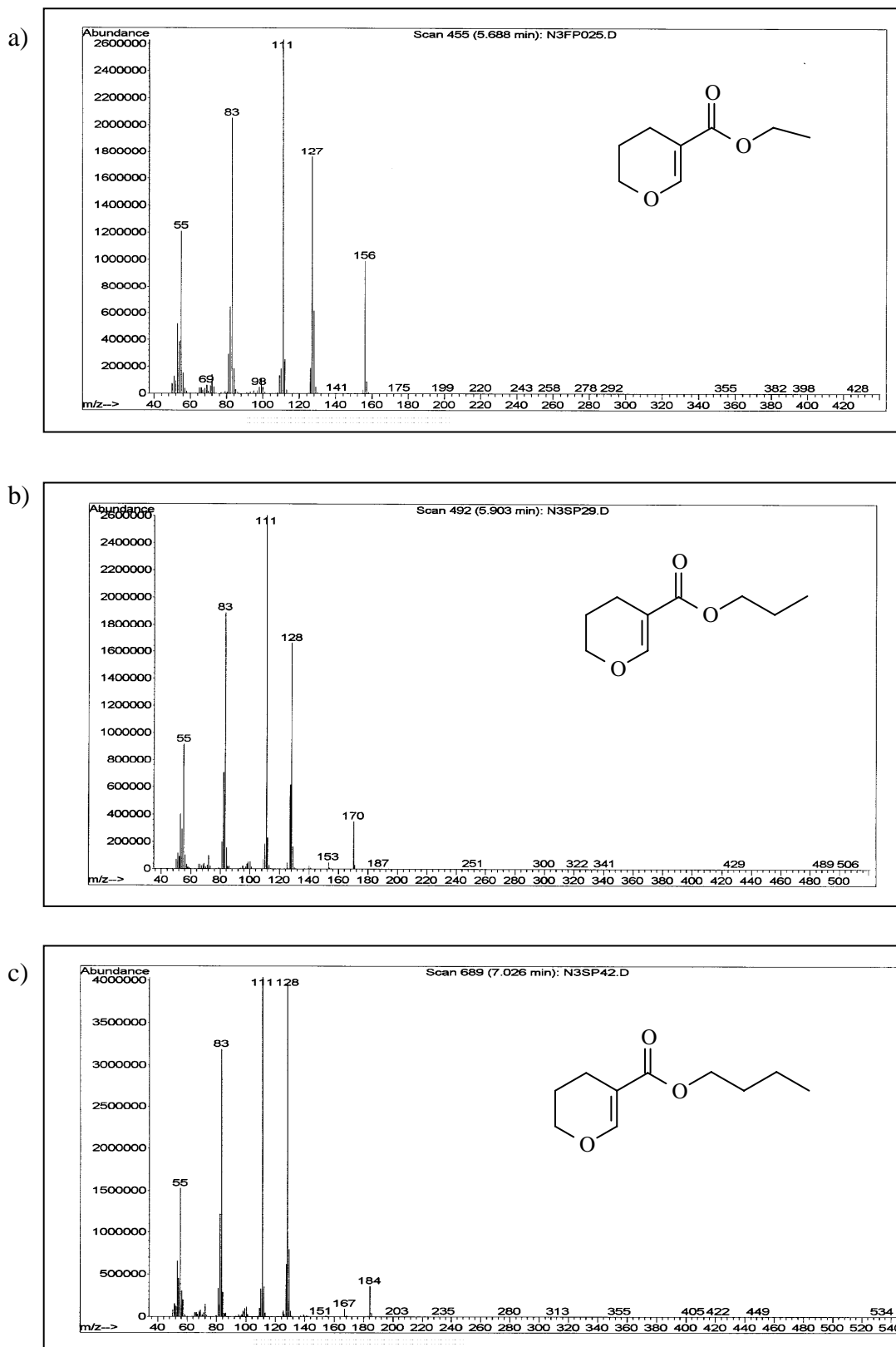


FIGURA 76 – a) Espectro de massas do composto **10n**; b) Espectro de massas do composto **10o**; c) Espectro de massas do composto **10p**.

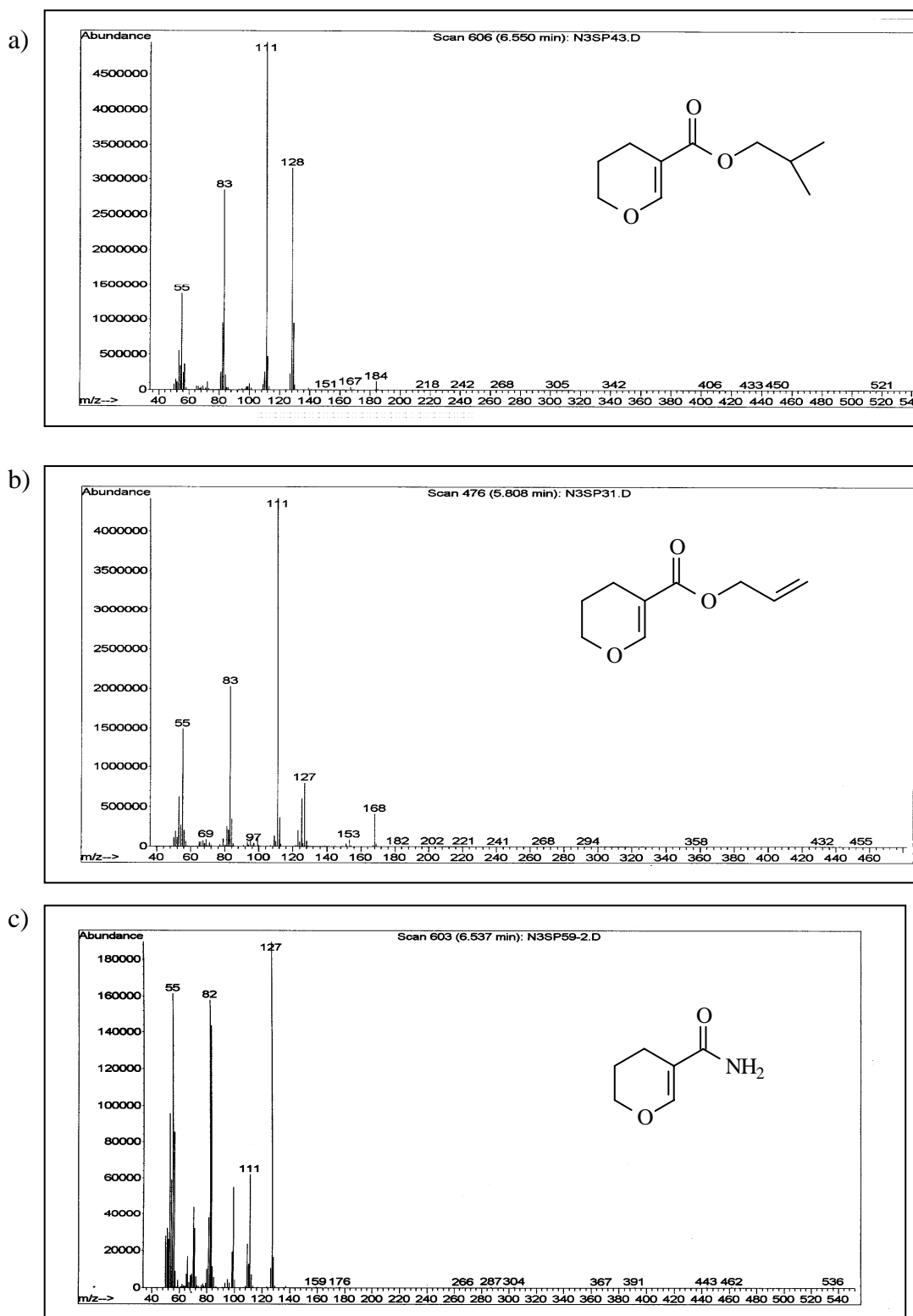


FIGURA 77 – a) Espectro de massas do composto **10q**; b) Espectro de massas do composto **10r**; c) Espectro de massas do composto **11a**.

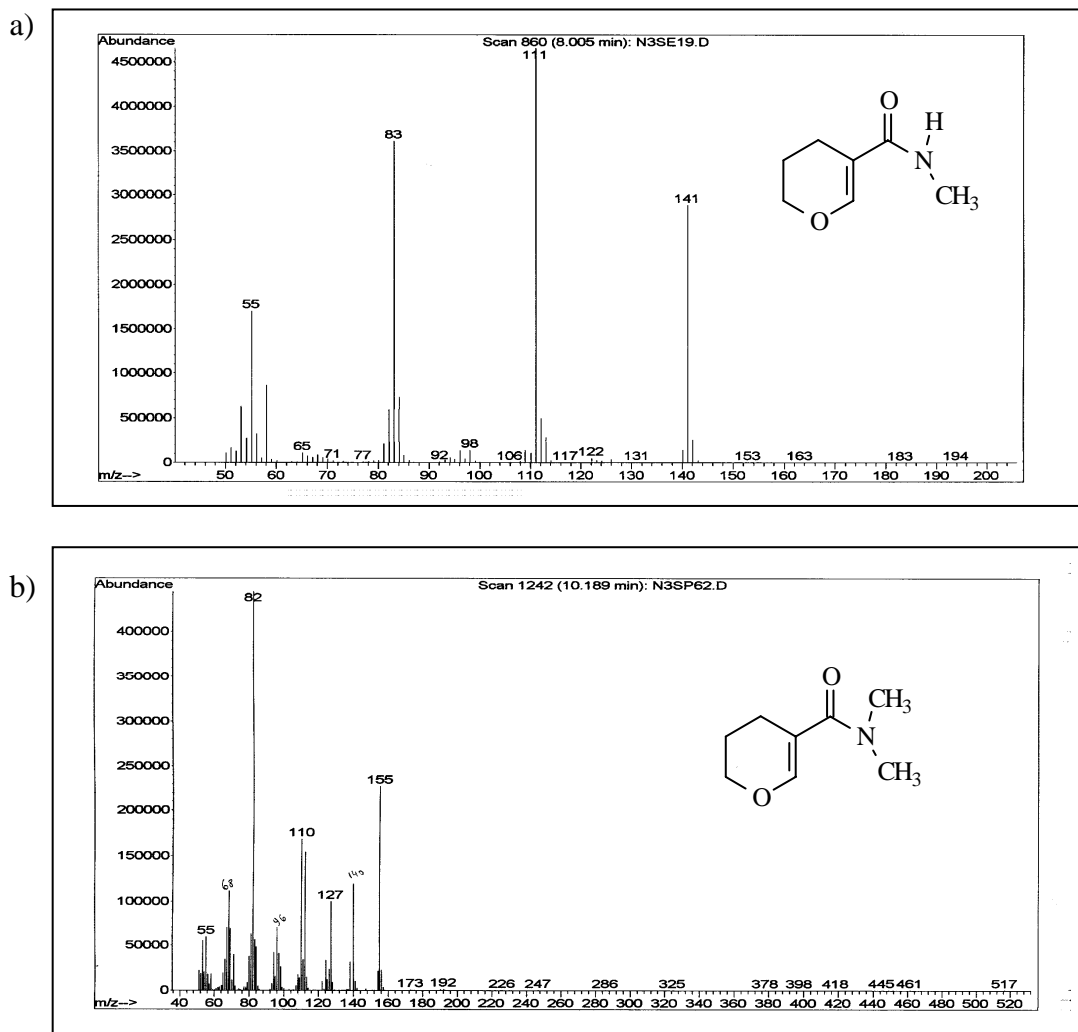


FIGURA 78 – a) Espectro de massas do composto **11b**; b) Espectro de massas do composto **11h**.