



UFSM

Dissertação de Mestrado

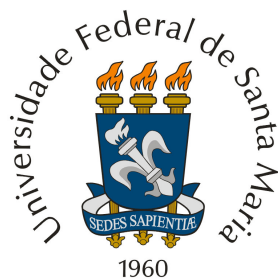
SÍNTESE DE 3-TRIFLUORACETILPIRRÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS

Ana Dionéia Wouters

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2008



ANA DIONÉIA WOUTERS

SÍNTESE DE 3-TRIFLUORACETILPIRRÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

UFSM

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2008

SÍNTESE DE 3-TRIFLUORACETILPIRRÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS

Por

ANA DIONÉIA WOUTERS

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito para a obtenção do
grau de MESTRE EM QUÍMICA.**

Santa Maria, RS, Brasil.

2008

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

SÍNTESE DE 3-TRIFLUORACETILPIRRÓIS *N*-SUBSTITUÍDOS

ELABORADA POR

ANA DIONÉIA WOUTERS

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso - UFSM

Prof. Dr. Alex F. C. Flores - UFSM

Santa Maria, 18 de Fevereiro de 2008.

*“Tire um tempo para trabalhar
Este é o preço do sucesso
Tire um tempo para brincar
Este é o segredo da eterna juventude
Tire um tempo para ler
Esta é a fonte da sabedoria
Tire um tempo para ser amigo
Esta é a estrada para felicidade
Tire um tempo para amar e ser amado
Este é o alimento da alma
Tire um tempo para compartilhar
A vida é curta para ser egoísta
Tire um tempo para rir
Esta é a música do coração
Tire um tempo para sonhar
Esta é a carona para uma estrela.”*

Autor desconhecido

NÃO DEIXE O AMOR PASSAR

Quando encontrar alguém e esse alguém fizer seu coração parar de funcionar por alguns segundos, preste atenção: pode ser a pessoa mais importante da sua vida.

Se os olhares se cruzarem e, neste momento, houver o mesmo brilho intenso entre eles, fique alerta: pode ser a pessoa que você está esperando desde o dia em que nasceu.

Se o toque dos lábios for intenso, se o beijo for apaixonante, e os olhos se encherem d'água neste momento, perceba: existe algo mágico entre vocês. Se o primeiro e o último pensamento do seu dia for essa pessoa, se a vontade de ficar juntos chegar a apertar o coração, agradeça: Deus te mandou um presente: O Amor.

Por isso, preste atenção nos sinais, não deixe que as loucuras do dia-a-dia o deixem cego para a melhor coisa da vida: O AMOR.

Carlos Drummond de Andrade

Dedico esta dissertação à pessoa que compartilha comigo este sentimento tão precioso que é o amor...

Jonatan

“Os filhos não precisam de pais gigantes, mas de seres humanos que falem a sua linguagem e sejam capazes de penetrar-lhes o coração”.

Augusto Cury

PAI e MÃE,

Vocês deixaram seus sonhos para que eu sonhasse.

Derramaram lágrimas para que eu fosse feliz.

Vocês perderam noites de sono para que eu dormisse tranqüilamente.

Acreditaram em mim, apesar dos meus erros.

Jamais esqueçam que eu levarei para sempre um pedaço dos seus seres dentro do meu próprio ser...

A vocês eu dedico o meu sucesso...

“Quem planeja a curto prazo, deve cultivar cereais; a médio prazo, plantar árvores; a longo prazo, deve educar pessoas.”

Ao Professor Nilo Zanatta minha sincera gratidão pela amizade, orientação competente, valiosa colaboração na elaboração deste trabalho e crescimento pessoal.

BONS AMIGOS

***Abençoados os que possuem amigos, os que os têm sem pedir.
Porque amigo não se pede, não se compra, nem se vende.
Amigo a gente sente!***

***Benditos os que sofrem por amigos, os que falam com o olhar.
Porque amigo não se cala, não questiona, nem se rende.
Amigo a gente entende!***

***Benditos os que guardam amigos, os que entregam o ombro pra chorar.
Porque amigo sofre e chora.
Amigo não tem hora pra consolar!***

***Benditos sejam os amigos que acreditam na tua verdade ou te apontam a
realidade.
Porque amigo é a direção.
Amigo é a base quando falta o chão!***

***Benditos sejam todos os amigos de raízes, verdadeiros.
Porque amigos são herdeiros da real sagacidade.
Ter amigos é a melhor cumplicidade!***

***Há pessoas que choram por saber que as rosas têm espinho,
Há outras que sorriem por saber que os espinhos têm rosas!***

Machado de Assis

***A todos os meus queridos amigos pela parceria, compreensão e
cumplicidade...***

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Nilo Zanatta pela valiosa orientação e acompanhamento.

Aos Professores Alex Flores e Helio Gauze Bonacorso, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Agradecimento especial ao Professor Ademir Farias Morel pelo precioso auxílio na preparação de reagentes.

Aos amigos do laboratório, agradeço pela ótima convivência e coleguismo: Helena, Adriana, Deise, Simone, Liana, Leonardo, Rosemário, Carlos, Tiago, Mauro, Kelen, Louíse, Taritza, Estefânia, Andressa, Josiane, Sinara, Cristieli e Débora.

Aos queridos amigos Fabio e Patrícia pela maravilhosa convivência, momentos de descontração, amizade sincera e de todas as horas.

Agradecimento especial à Juliana Schneider pelos preciosos ensinamentos durante a Iniciação Científica.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcos Martins e Prof. Helio Bonacorso, pelas trocas de conhecimentos, empréstimos de reagentes e companherismo.

Ao amigo Bernardo pelo auxílio com as referências.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Química, em especial a Ademir e Valéria pela sua grandiosa competência.

A funcionária Maria Angélica de Lima e aos colegas do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pela amizade e ensinamentos.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa.

RESUMO

Título: “Síntese de 3-Trifluoracetilpirróis *N*-Substituídos”

Autora: Ana Dionéia Wouters

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta uma nova estratégia sintética *one-pot* simples e versátil para a preparação de uma série inédita de 3-trifluoracetilpirróis *N*-substituídos.

Os pirróis foram obtidos a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-dihidrofurano com aminas primárias (RNH₂, onde R = H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₂OH, CH₂(C₅H₄N), CH₂(C₆H₅), dentre outras) gerando os intermediários 1,1,1-trifluoro-3-(2-hidroxietil)-4-alkilamino-3-buten-2-onas, que na maioria dos casos não puderam ser isolados. Esses intermediários foram diretamente submetidas à reação de oxidação com PCC (Reação de Corey), produzindo 1,1,1-trifluoro-3-(2-etanal)-4-alkilamino-3-buten-2-onas que sob aquecimento da mistura reacional sofreram reação de ciclização intramolecular produzindo os 3-trifluoracetil-pirróis-*N*-substituídos, com rendimentos moderados (20-56%). Os pirróis obtidos neste trabalho foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 e Espectroscopia de Massas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Autora: Ana Dionéia Wouters

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: “Síntese de 3-Trifluoracetilpirróis *N*-Substituídos

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Fevereiro, 2008.

ABSTRACT**Title:** “Synthesis of *N*-Substituted 3-Trifluoroacetyl-Pyrroles”**Author:** Ana Dionéia Wouters**Academic Advisor:** Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents a new, simple and versatile one-pot strategy for the synthesis of new *N*-substituted 3-trifluoroacetyl-pyrroles.

These compounds were obtained by the reaction of 3-trifluoroacetyl-4,5-dihydrofuran with primary amines (RNH₂, where R = H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₂OH, CH₂(C₅H₄N), CH₂(C₆H₅), among others), generating 1,1,1-trifluoro-3-(2-hydroxyethyl)-4-alkylamino-3-buten-2-ones intermediates that in the most cases could not be isolated. Thus, in the same reaction pot they were directly submitted to oxidation reaction with PCC (Corey's Reaction) giving 1,1,1-trifluoro-3-(2-ethanal)-4-alkylamino-3-buten-2-ones, which under reflux underwent intramolecular cyclisation furnishing the desired *N*-substituted 3-trifluoroacetyl-pyrroles, in moderate yields (20-56%). The pyrroles obtained in this study were identified by NMR ¹H, NMR ¹³C and Mass Espectroscopy.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Author: Ana Dionéia Wouters

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Title: “Synthesis of *N*-Substituted 3-Trifluoroacetyl-Pyrroles”

Master Dissertation in Chemistry

Santa Maria, February, 2008.

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| Agradecimentos..... | viii |
| Resumo..... | ix |
| Abstract..... | x |
| Lista de Tabelas..... | xiii |
| Lista de Figuras..... | xiv |
| Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos..... | xix |
| 1. Introdução e Objetivos..... | 1 |
| 2. Revisão Bibliográfica..... | 7 |
| 2.1. O Grupo CF ₃ e β-Alcoxivinil Trialometil Cetonas..... | 7 |
| 2.2. Síntese de Pirróis..... | 10 |
| 2.3. Reações de Oxidação..... | 20 |
| 2.3.1. Agentes oxidantes baseados em cromo..... | 20 |
| 3. Apresentação e Discussão dos Resultados..... | 24 |
| 3.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados..... | 24 |
| 3.2. Acilação de Enoléteres com Anidrido Trifluoracético..... | 27 |
| 3.3. Obtenção dos compostos da série 3 | 27 |
| 3.4. Obtenção dos compostos da série 4 | 31 |
| 3.5. Obtenção e identificação dos 3-Trifluoracetilpirróis <i>N</i> - Substituídos..... | 32 |
| 3.5.1. Obtenção dos compostos 5m e 5n | 45 |
| 3.6. Identificação dos 3-Trifluoracetilpirróis <i>N</i> -Substituídos..... | 49 |
| 4. Conclusões..... | 64 |
| 5. Materiais Utilizados e Procedimentos Experimentais..... | 66 |
| 5.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza..... | 66 |

| | |
|---|----|
| 5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)..... | 66 |
| 5.1.2. Espectroscopia de Massas..... | 66 |
| 5.1.3. Massa de Alta Resolução..... | 67 |
| 5.1.4. Solventes e Reagentes..... | 67 |
| 5.2. Procedimentos Experimentais..... | 67 |
| 5.2.1. Procedimento geral de Síntese de β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas..... | 67 |
| 5.2.2. Procedimento geral de Síntese de 3-Trifluoracetilpirrois <i>N</i> -Substituídos..... | 68 |
| 6. Referências Bibliográficas..... | 73 |
| Anexo 1 – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C | 77 |
| Anexo 2 – Espectros de CG-EM..... | 99 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Nomenclatura dos compostos..... | 24 |
| Tabela 2. Aminas usadas na síntese dos compostos 5a-v | 33 |
| Tabela 3. Condições reacionais testadas..... | 34 |
| Tabela 4. Anilinas testadas para a síntese dos pirróis..... | 35 |
| Tabela 5. Características, fórmulas moleculares, rendimentos e dados de CG-EM dos compostos 5a-v | 37 |
| Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v | 40 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Bases Púricas e Pirimidínicas..... | 1 |
| Figura 2. Aminoácidos Essenciais..... | 1 |
| Figura 3. Estrutura da Clorofila, Vitamina B12 e Hemoglobina..... | 2 |
| Figura 4. Atorvastatina, Cloripac e Ketorolac..... | 3 |
| Figura 5. Netropsin e Distamicin..... | 3 |
| Figura 6. Estrutura do PCC..... | 21 |
| Figura 7. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(<i>N</i> -propil)-amina-3-buten-2-ona em CDCl_3 | 29 |
| Figura 8. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(<i>N</i> -propil)-amina-3-buten-2-ona em CDCl_3 | 29 |
| Figura 9. Espectro de massas (IE, 70 eV) da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(<i>N</i> -propil)-amina-3-buten-2-ona..... | 30 |
| Figura 10. Cromatograma de íons totais do composto 5m + <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluoracetamida..... | 46 |
| Figura 11. Espectro de massas da <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluoracetamida..... | 46 |
| Figura 12. Espectro de massas do composto 5m | 47 |
| Figura 13. Espectro de RMN ^1H da mistura 5m + <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluoracetamida..... | 47 |
| Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C da mistura 5m + <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluoracetamida..... | 48 |
| Figura 15. Espectro de RMN ^1H da <i>N</i> -benzil-1,1,1-trifluoracetamida..... | 48 |
| Figura 16. Cromatograma de íons totais do composto 5b | 49 |
| Figura 17. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5b | 50 |
| Figura 18: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 51 |
| Figura 19: Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 52 |
| Figura 20. Cromatograma de íons totais do composto 5d | 52 |
| Figura 21. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5d | 53 |

| | |
|--|----|
| Figura 22. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 54 |
| Figura 23. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 55 |
| Figura 24. Cromatograma de íons totais do composto 5o | 56 |
| Figura 25. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5o | 57 |
| Figura 26. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5o em CDCl_3 | 58 |
| Figura 27. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5o em CDCl_3 | 59 |
| Figura 28. Cromatograma de íons totais do composto 5u | 60 |
| Figura 29. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5u | 61 |
| Figura 30. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5u em CDCl_3 | 62 |
| Figura 31. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5u em CDCl_3 | 62 |
| Figura 32. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5a em CDCl_3 | 79 |
| Figura 33. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz do composto 5a em CDCl_3 | 79 |
| Figura 34. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 80 |
| Figura 35. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5b em CDCl_3 | 80 |
| Figura 36. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5c em CDCl_3 | 81 |
| Figura 37. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5c em CDCl_3 | 81 |
| Figura 38. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 82 |
| Figura 39. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5d em CDCl_3 | 82 |
| Figura 40. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5e em CDCl_3 | 83 |
| Figura 41. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5e em CDCl_3 | 83 |
| Figura 42. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5f em CDCl_3 | 84 |
| Figura 43. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5f em CDCl_3 | 84 |
| Figura 44. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5g em CDCl_3 | 85 |
| Figura 45. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5g em CDCl_3 | 85 |
| Figura 46. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5h em CDCl_3 | 86 |

| | |
|--|----|
| Figura 47. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz do composto 5h em CDCl_3 | 86 |
| Figura 48. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5i em CDCl_3 | 87 |
| Figura 49. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz do composto 5i em CDCl_3 | 87 |
| Figura 50. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5j em CDCl_3 | 88 |
| Figura 51. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5j em CDCl_3 | 88 |
| Figura 52. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 5l em CDCl_3 | 89 |
| Figura 53. Espectro de ^{13}C RMN a 200 MHz do composto 5l em CDCl_3 | 89 |
| Figura 54. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5m em CDCl_3 | 90 |
| Figura 55. Espectro de ^{13}C RMN a 50 MHz do composto 5m em CDCl_3 | 90 |
| Figura 56. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5n em CDCl_3 | 91 |
| Figura 57. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5n em CDCl_3 | 91 |
| Figura 58. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5o em CDCl_3 | 92 |
| Figura 59. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5o em CDCl_3 | 92 |
| Figura 60. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5p em CDCl_3 | 93 |
| Figura 61. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz do composto 5p em CDCl_3 | 93 |
| Figura 62. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5q em CDCl_3 | 94 |
| Figura 63. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5q em CDCl_3 | 94 |
| Figura 64. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5r em CDCl_3 | 95 |
| Figura 65. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5r em CDCl_3 | 95 |
| Figura 66. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5s em CDCl_3 | 96 |
| Figura 67. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5s em CDCl_3 | 96 |
| Figura 68. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5t em CDCl_3 | 97 |
| Figura 69. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5t em CDCl_3 | 97 |
| Figura 70. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5u em CDCl_3 | 98 |
| Figura 71. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5u em CDCl_3 | 98 |

| | |
|--|-----|
| Figura 72. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 5v em CDCl_3 | 99 |
| Figura 73. Espectro de ^{13}C RMN a 400 MHz do composto 5v em CDCl_3 | 99 |
| Figura 74. Cromatograma de íons totais do composto 5a | 100 |
| Figura 75. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5a | 100 |
| Figura 76. Cromatograma de íons totais do composto 5b | 101 |
| Figura 77. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5b | 101 |
| Figura 78. Cromatograma de íons totais do composto 5c | 102 |
| Figura 79. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5c | 102 |
| Figura 80. Cromatograma de íons totais do composto 5d | 103 |
| Figura 81. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5d | 103 |
| Figura 82. Cromatograma de íons totais do composto 5e | 104 |
| Figura 83. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5e | 104 |
| Figura 84. Cromatograma de íons totais do composto 5f | 105 |
| Figura 85: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5f | 105 |
| Figura 86. Cromatograma de íons totais do composto 5g | 106 |
| Figura 87. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5g | 106 |
| Figura 88. Cromatograma de íons totais do composto 5h | 107 |
| Figura 89. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5h | 107 |
| Figura 90. Cromatograma de íons totais do composto 5i | 108 |
| Figura 91. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5i | 108 |
| Figura 92. Cromatograma de íons totais do composto 5j | 109 |
| Figura 93. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5j | 109 |
| Figura 94. Cromatograma de íons totais do composto 5l | 110 |
| Figura 95. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5l | 110 |
| Figura 96. Cromatograma de íons totais do composto 5m | 111 |

| | |
|---|-----|
| Figura 97. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5m | 111 |
| Figura 98. Cromatograma de íons totais do composto 5n | 112 |
| Figura 99. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5n | 112 |
| Figura 100. Cromatograma de íons totais do composto 5o | 113 |
| Figura 101. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5o | 113 |
| Figura 102. Cromatograma de íons totais do composto 5p | 114 |
| Figura 103. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5p | 114 |
| Figura 104. Cromatograma de íons totais do composto 5q | 115 |
| Figura 105. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5q | 115 |
| Figura 106. Cromatograma de íons totais do composto 5r | 116 |
| Figura 107. Espectro de massas (CI, 70eV, MH+) do composto 5r | 116 |
| Figura 108. Cromatograma de íons totais do composto 5s | 117 |
| Figura 109. Espectro de massas (CI, 70eV, MH+) do composto 5s | 117 |
| Figura 110. Cromatograma de íons totais do composto 5t | 118 |
| Figura 111. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5t | 118 |
| Figura 112. Cromatograma de íons totais do composto 5u | 119 |
| Figura 113. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5u | 119 |
| Figura 114. Cromatograma de íons totais do composto 5v | 120 |
| Figura 115. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 5v | 120 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

RMN ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

CDCl₃- Clorofórmio deuterado

δ- Deslocamento químico

J- Constante de acoplamento

μs- Microsegundos

TMS- Tetrametilsilano

d- Dubleto

dd – Dubleto de dubletos

t- Tripleto

qua- Quarteto

qui- Quinteto

sex- Sexteto

sep- Septeto

m- Multipleteo

m- Multiplicidade

t.a.- Temperatura ambiente

CG-EM- Cromatografia Gasosa-Espectroscopia de Massas

PCC- Cloro cromato de piridina

DBU- Diazabicyclooctano

Py- Piridina

mw- microondas

AcOH- Ácido Acético

PDC- Cloro dicromato de piridina

PFC- Flúor cromato de piridina

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos são compostos amplamente distribuídos na natureza e são essenciais para a vida, desempenhando papel fundamental no metabolismo de todas as células vivas. Por exemplo, são heterociclos de fundamental importância as bases púricas e pirimidínicas dos ácidos nucleicos (**Figura 1**) e os amino-ácidos essenciais prolina, histidina e triptofano (**Figura 2**); dentre muitos outros compostos. Seus derivados sintéticos têm variados usos como herbicidas, fungicidas, inseticidas, corantes, condutores orgânicos e como produtos farmacêuticos.¹

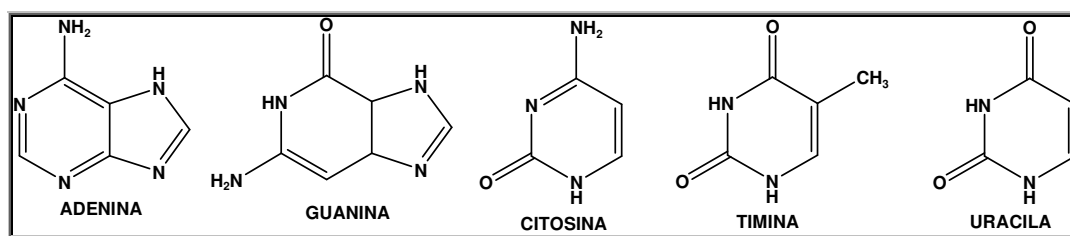


Figura 1. Bases Púricas e Pirimidínicas.

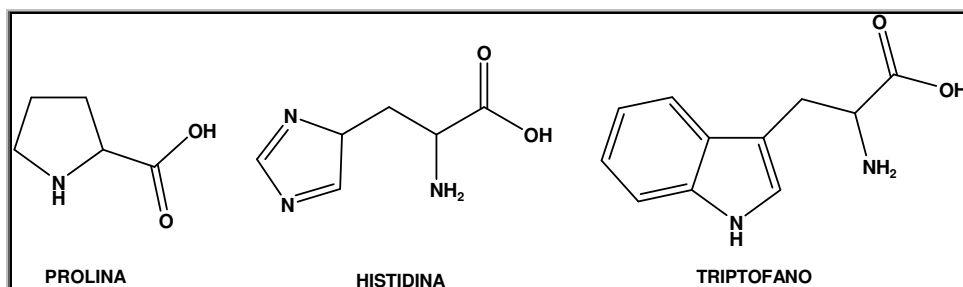


Figura 2. Aminoácidos Essenciais

Pirróis constituem uma importante classe de heterociclos que representam não somente blocos construtores úteis na síntese de produtos naturais, mas também unidades estruturais básicas em compostos que exibem notáveis atividades farmacológicas. Pirróis estão entre os mais importantes heterociclos devido a sua ampla distribuição na natureza como constituintes da estrutura de numerosos produtos naturais e também de produtos sintéticos com significantes efeitos farmacológicos.² Pirróis, por exemplo, são constituintes fundamentais de moléculas

¹ In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2, p xv.

² Morales, G. O.; Méndez, F.; Miranda, D. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4515.

biológica e fisiologicamente ativas, tais como a clorofila, hemoglobina e vitamina B12 (Figura 3).³

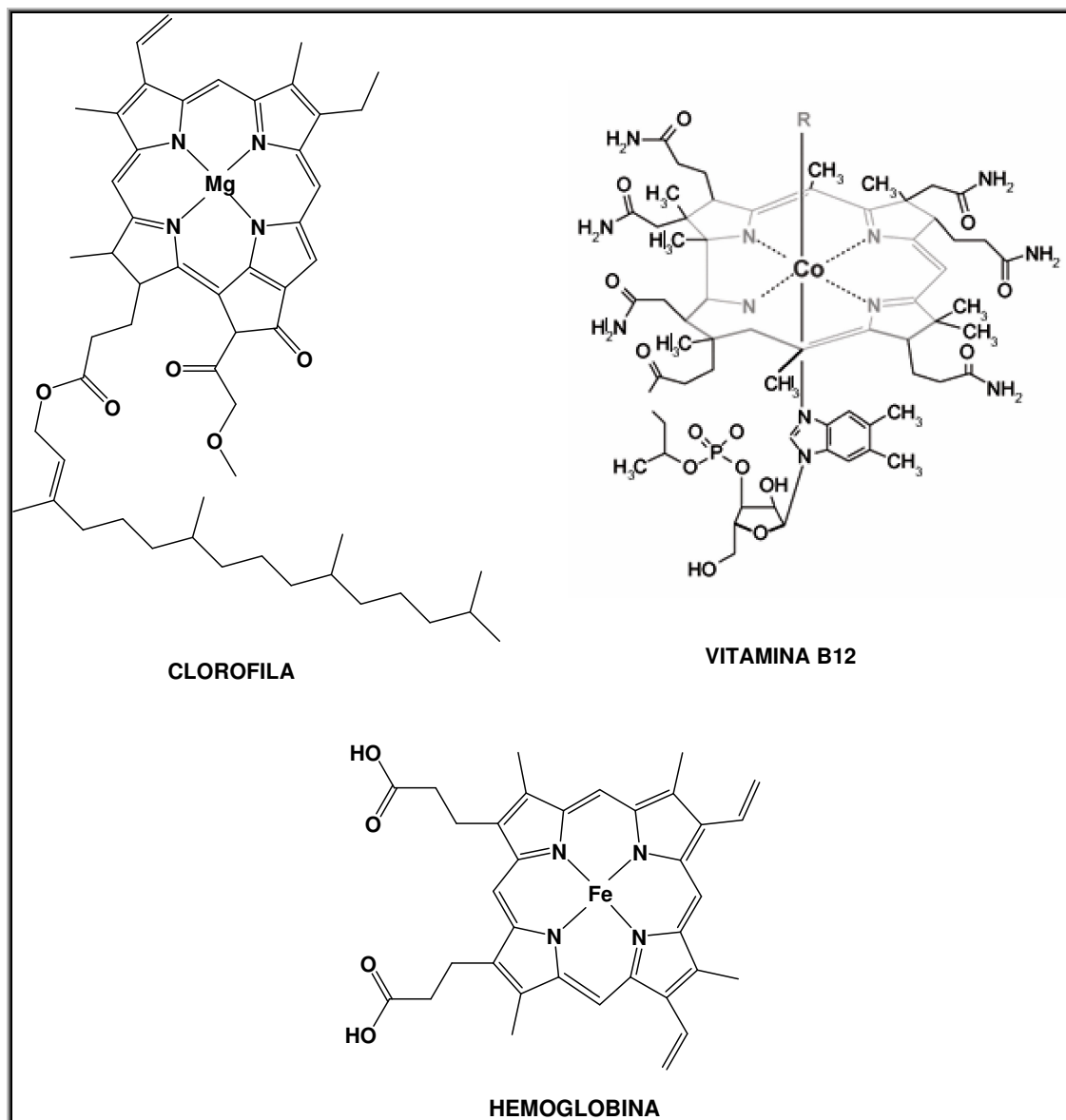


Figura 3. Estrutura da Clorofila, Vitamina B12 e Hemoglobina.

Além disso, a presença do anel pirrólico em fármacos como Atorvastatina (Lipitor[®]), um dos medicamentos mais vendidos para a redução de colesterol⁴; o Cloripac e o Ketorolac (**Figura 4**), potentes antiinflamatórios não esteroidais⁵; e os

³ Das, B.; Chowdhury, N.; Damodar, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2867.

⁴ Misra, N. C.; Panda, K.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1246.

⁵ Pridmore, S. J.; Slatford, P. A.; Aurélie, D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5115.

notáveis antibióticos Netropsin e Distamicin⁶ (Figura 5), fez com que o interesse na química de pirróis aumentasse consideravelmente nos últimos anos.

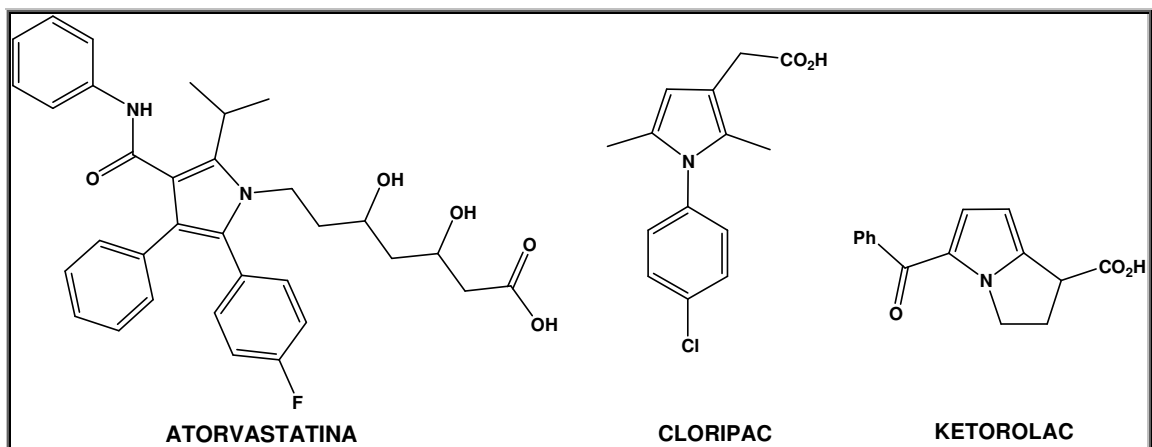


Figura 4. Atorvastatina, Cloripac e Ketorolac.

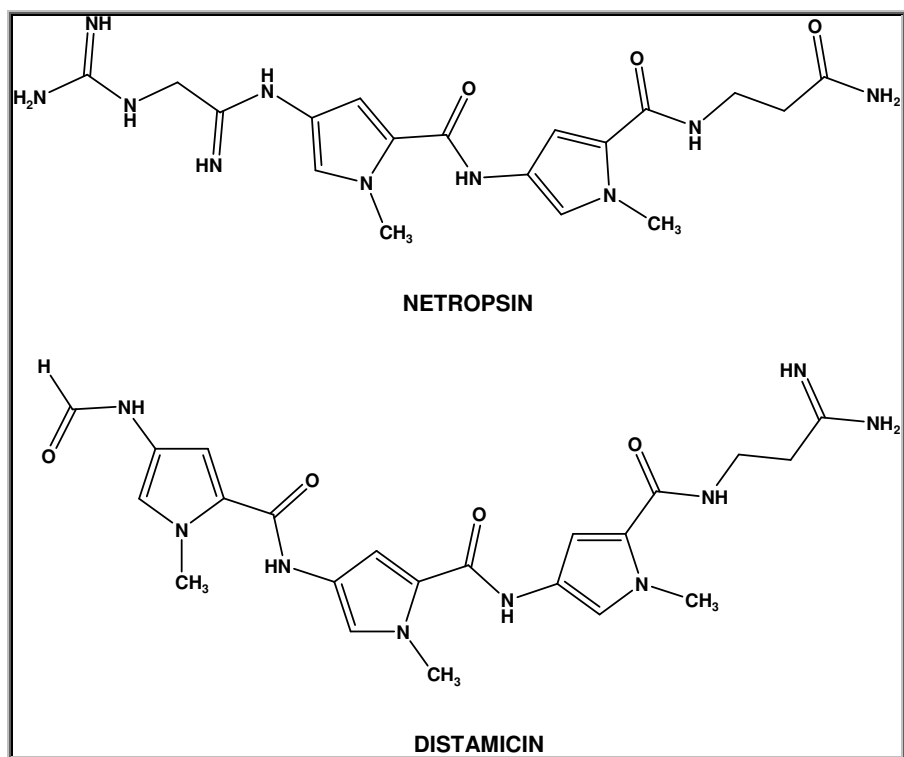


Figura 5. Netropsin e Distamicin.

⁶ Marcotte, F. A.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2601.

Inúmeros métodos para a obtenção de pirróis C-substituídos têm sido descritos nos últimos anos,^{2,3,4,7,8,9,10} no entanto, existem poucos métodos descritos para a produção de pirróis N-substituídos,^{11,12,13,14} devido a isso, muita atenção tem sido direcionada ao desenvolvimento de metodologias eficientes para a preparação deste tipo de compostos.

A introdução de substituintes na posição 3 de pirróis é de grande importância para a obtenção de intermediários úteis na síntese de produtos naturais e polímeros. É de conhecimento científico que pirróis tendem a reações de substituição eletrofílica predominantemente na posição 2. Pirróis com substituintes na posição 3 são menos acessíveis.¹⁰

Da mesma forma, nos últimos anos tem se observado crescente interesse em heterociclos trifluormetil substituídos, principalmente como agroquímicos e fármacos, ilustrando a necessidade de novas estratégias sintéticas para a obtenção destes heterociclos.^{15, 16, 17} Neste aspecto, β -alcoxivinil trifluormetil cetonas surgem como materiais de partida versáteis para a produção dos mais variados heterociclos contendo o grupo trifluormetil.^{18,19}

Considerando os aspectos citados, estabelecemos como objetivo principal deste trabalho a pesquisa por uma rota sintética simples e versátil para a preparação de 3-trifluoracetilpirróis N-substituídos(**5**), usando como material de partida o 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**2**)²⁰ e aminas primárias (**Esquema 1**).

⁷ McLeod, M.; Boudreault, N.; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1180

⁸ Huang, X.; Shen, R.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1534.

⁹ Larionov, O. V.; Meijere, A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5809.

¹⁰ Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649.

¹¹ Minetto, G.; Raveglia, L. F.; Sega, A.; Taddei, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277.

¹² Binder, J.; Kirsch, F. S. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2151.

¹³ Yuan, X.; Xu, X.; Zhou, X.; Yuan, J.; Mai, L.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1510.

¹⁴ Dieter, R. K.; Yu, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2283.

¹⁵ Korotchenko, N. V.; Shastin, V. A.; Nenajdenko, G. V., Balenkova, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7519.

¹⁶ Kondratov, S.; Gerus, I. I.; Furmanova, M. V.; Vdovenko, S. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7246.

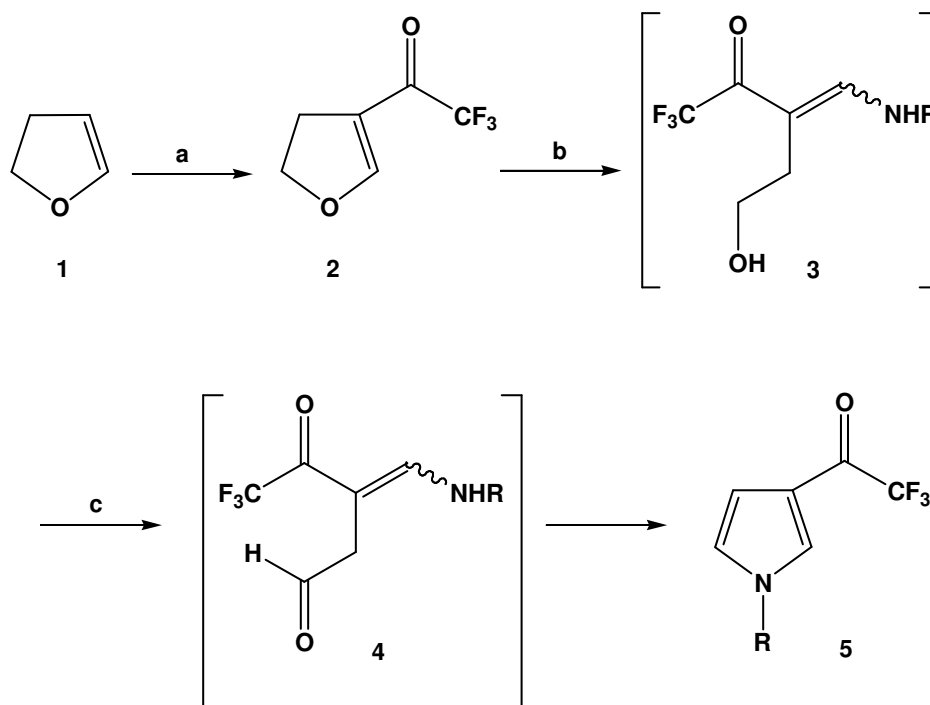
¹⁷ Andrew, R.; Mellor, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7267.

¹⁸ Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.

¹⁹ Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

²⁰ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.

Esquema 1



Condições: (a) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py, CH_2Cl_2 ; (b) RNH_2
(c) PCC

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar as principais referências relacionadas à síntese de pirróis. Primeiro será discutida, resumidamente, a importância do grupo CF_3 e de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas como precursores em síntese. Posteriormente, serão abordados os principais métodos para a síntese de pirróis, e por fim uma breve discussão sobre o uso de oxidantes em síntese.

2.1. O Grupo CF_3 e β -Alcoxivinil Trifluormetil Cetonas

O grupo trifluormetil, devido às suas propriedades estereoeletrônicas únicas, é um dos substituintes mais versáteis em síntese orgânica. Devido às fortes interações de Van der Waals ($\text{CF}_3=1,35\text{Å}$, $\text{CH}_3=1,29\text{Å}$), um composto que contém o grupo trifluormetil é comparável ao seu análogo substituído com o grupo metil e isto desempenha papel fundamental em interações receptores-droga.¹⁹ A substituição por um grupo trifluormetil muda significativamente a reatividade da molécula. A alta eletronegatividade do flúor leva o grupo CF_3 a uma diminuição da densidade eletrônica e da basicidade, desta forma aumentando a eletrofilicidade de grupos funcionais vizinhos.²¹

A influência do grupo trifluormetil na atividade fisiológica é geralmente associada com o aumento da lipofilicidade que este substituinte proporciona às moléculas ativas. Há melhora das características de absorção e transporte em sistemas biológicos, e também a manutenção da ligação C—F em relação a C—H (116 e 100kcal/mol, respectivamente) produz uma vacância de transformações metabólicas indesejadas que podem ser levadas em consideração.^{22,17} Assim, a introdução de grupos trifluormetil em moléculas bioativas, torna-se uma importante direção em estudos farmacêuticos que estimulam o trabalho direcionado para a elaboração de metodologias sintéticas para a obtenção de vários compostos contendo o grupo trifluormetil.¹⁹

Neste aspecto, β -alcoxivinil trifluormetil cetonas surgem como precursores versáteis para a obtenção de diversos sistemas contendo em sua estrutura o grupo

²¹ Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

²² Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.

trifluormetil, sendo que a maior utilização das mesmas tem sido como precursores na síntese de heterociclos.^{23,24}

O grande potencial sintético de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas está relacionado à diferença de reatividade nos dois centros eletrofílicos: a carbonila e o carbono- β , garantindo distinção quando comparadas a sistemas 1,3-dicarbonílicos e a cetonas α,β -insaturadas. β -alcoxivinil trifluormetil cetonas quando comparadas a sistemas 1,3-dicarbonílicos apresentam maior regioseletividade; e em relação a cetonas α,β -insaturadas, as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas apresentam maior reatividade, pois o grupo alcóxila na posição β auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. As β -alcoxivinil trifluormetil cetonas são facilmente obtidas através de reações de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoroacético.

Nos últimos anos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm sido responsáveis pelo desenvolvimento de diversas rotas sintéticas para a obtenção de heterociclos contendo os grupos trialometil a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas.¹⁸ Existem várias metodologias desenvolvidas e aprimoradas que foram aplicadas para a síntese de pirróis²², ácidos carboxílicos^{25,26}, lactonas²⁷, diazepinóis²⁸, furancarboxamidas²⁹, pirazóis^{30,31}, sulfonas³², pirimidinas³³, pirrolidinonas³⁴ e

²³ Miolo, J. M. F. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2004**, p. 6.

²⁴ Silva, F. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2007**, p.10.

²⁵ Zanatta, N.; Silva, F. M.; Rosa, L. S.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.

²⁶ Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.

²⁷ Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961.

²⁸ Bonacorso, H. G.; Laurega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.

²⁹ Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1947.

³⁰ Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.

³¹ Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.

³² Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.

³³ Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.

³⁴ Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.

carboxisoxazóis³⁵ dentre outros compostos com diferentes substituintes em sua estrutura, e também desenvolvendo estudos sobre a estrutura e Ressonância Magnética Nuclear³⁶, bem como, juntamente com outros grupos de pesquisa vem desenvolvendo estudos sobre atividade biológica para algumas dessas classes de compostos.^{27, 37}

³⁵ Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.

³⁶ Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.

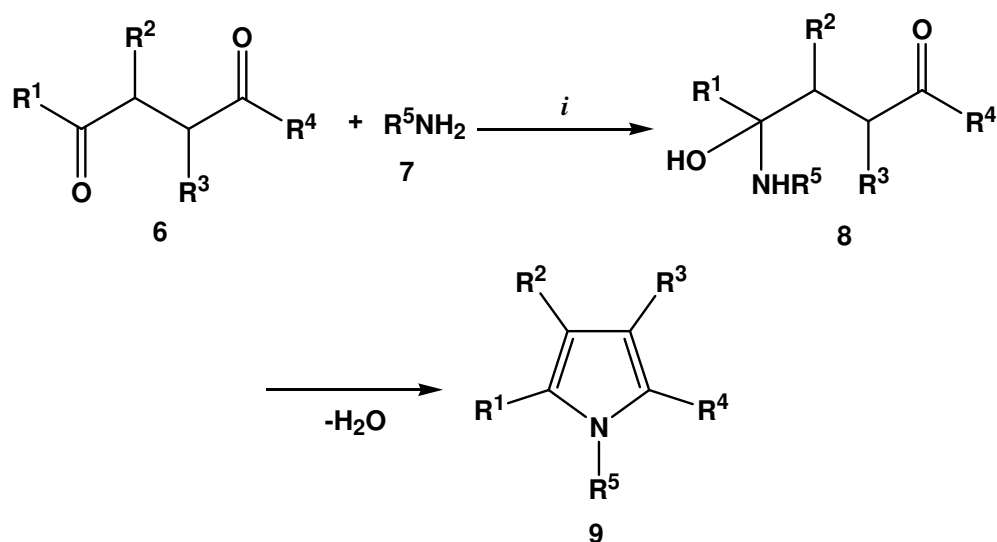
³⁷ Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2006**, *16*, 649.

2.2. Síntese de Pirróis

As sínteses clássicas de pirróis geralmente são caracterizadas por reações de condensação envolvendo interações nucleofílicas-eletrofílicas.³⁸ As primeiras desenvolvidas foram as reações de Paal-Knorr (1884), Knorr (1886) e Hantzsch (1890). Atualmente, numerosas vias de obtenção são encontradas na literatura, não necessariamente envolvendo as reações citadas, mas algumas vezes variações dessas metodologias.

Em 1884, C. Paal e L. Knorr, quase simultaneamente, divulgaram que o tratamento de 1,4-dicetonas com amônia concentrada ou acetato de amônia em ácido acético glacial produzia pirróis polisubstituídos em bons rendimentos. Além de amônia, aminas primárias também foram submetidas a este tipo de reação, produzindo pirróis *N*-alquilados (**Esquema 2**).

Esquema 2



Condições: (i) Ácido Acético Glacial, benzeno, 120 °C

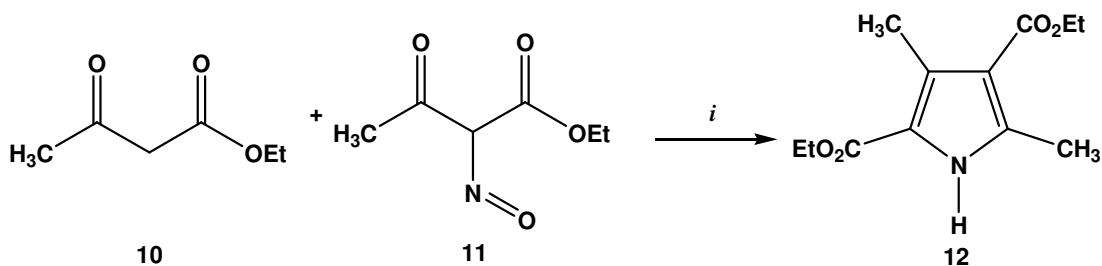
A síntese de Paal-Knorr, e suas variações, é um dos métodos mais utilizados para a síntese de pirróis e é realizada via ciclização do tipo (4+1). A ciclização ocorre com ataques sucessivos do nitrogênio ao carbono carbonílico, seguindo-se de desidratação para a aromatização do sistema.³⁹

³⁸ Sundberg, R. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2, p 149.

³⁹ Kürti, L.; Czakó, B. In *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; 2005, p 328

Em 1886, L. Knorr relatou que o aquecimento de uma mistura de α -nitroso-acetoacetato de etila e acetoacetato de etila em ácido acético glacial com pó de zinco, gerava um pirrol tetrasubstituído (**Esquema 3**). Sob tais condições o grupo nitro é reduzido, gerando um α -amino- β -cetoéster que reage como acetoacetato de etila para produzir um pirrol altamente substituído.⁴⁰ A síntese de Knorr é um exemplo clássico de ciclização do tipo (3+2), e tem como esquema geral a condensação de uma α -aminocetona e um β -dicarbonílico.

Esquema 3



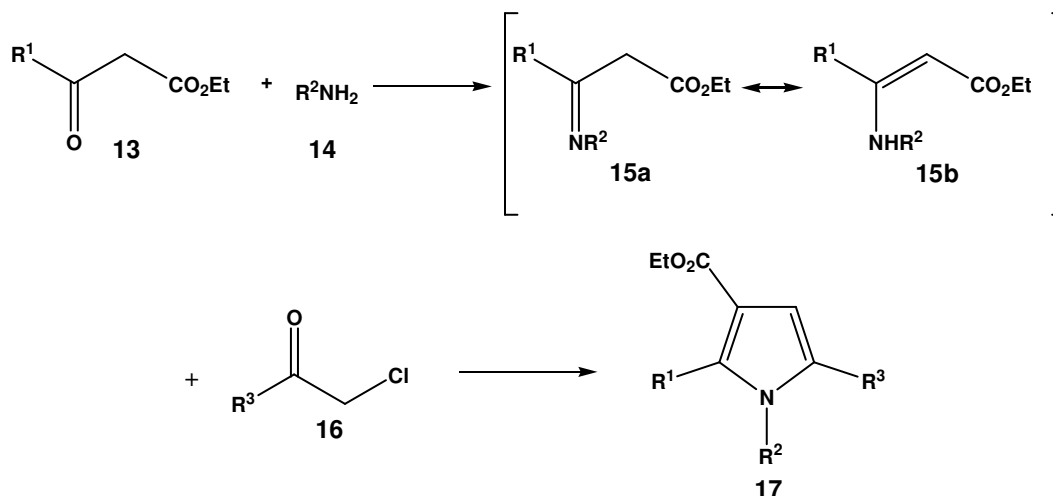
Condições: (i) Ácido Acético Glacial, Zinco em pó, Refluxo.

A Síntese de Hantzsch, publicada em 1890, envolve uma reação do tipo (2+2+1), que ocorre entre um β -cetoéster e uma α -halocetona ou α -haloaldeído. Estes compostos na presença de aminas primárias ou amônia resultam em pirróis, com a formação das ligações N-C₂, C₃-C₄, N-C₅ (**Esquema 4**).⁴¹

⁴⁰ Kürti, L.; Czakó, B. In *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press; **2005**, p 244.

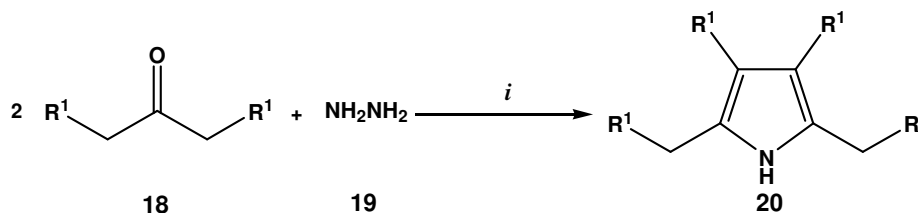
⁴¹ Miolo, J. M. F. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2004**, p. 10.

Esquema 4



Ainda dentro das reações do tipo (2+2+1) existe a Síntese de Pirróis de Piloty-Robinson, que é a condensação de aldeídos ou cetonas alifáticas com hidrazina, sob condições fortemente ácidas (**Esquema 5**).

Esquema 5



Condições: (i) HCl

Atualmente variações das metodologias clássicas desenvolvidas há mais de um século ainda são amplamente usadas e descritas em muitas literaturas. Algumas dessas variações serão descritas a seguir, além de novas metodologias desenvolvidas recentemente para a síntese de pirróis.

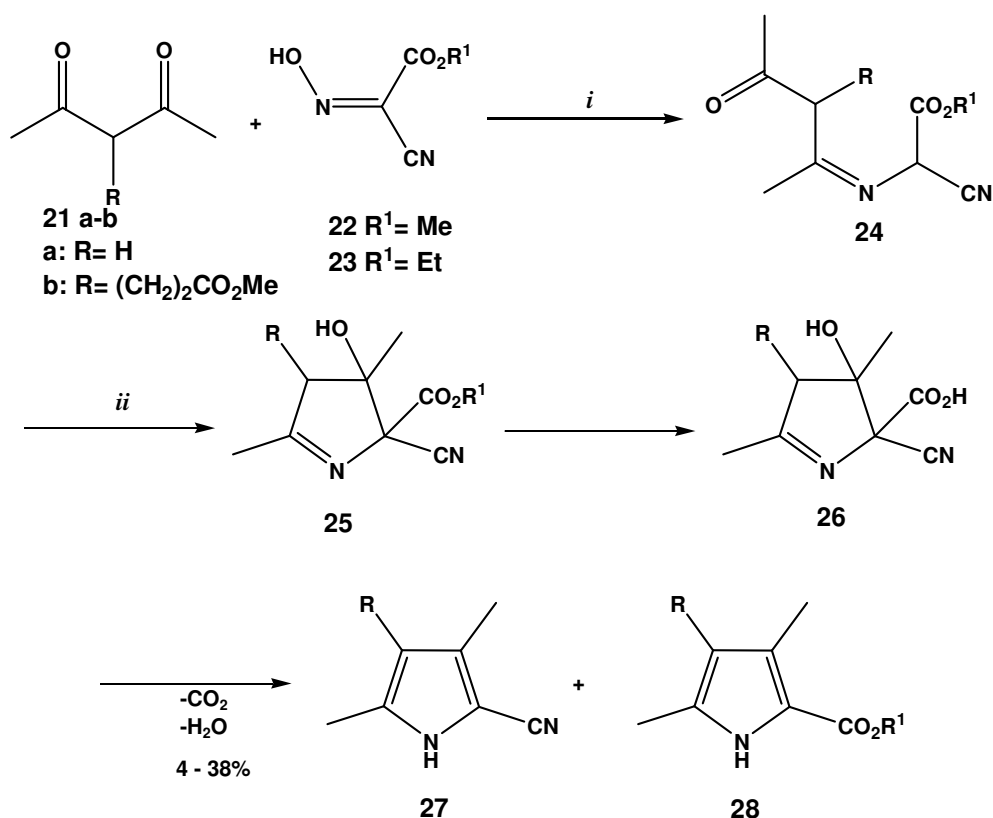
Em 1999, Cheng e col⁴² desenvolveram a síntese de 2-ciano pirróis **27** (vs. carboxil pirróis **28**) usando os ésteres oxoimino ciano acetato **22** e **23** em uma condensação redutiva do tipo Knorr com as β-dicetonas **21a** e **21b** (**Esquema 6**).

A formação dos produtos pode ser direcionada pela presença de água. Assim, quando o meio não é anidro os compostos **21** e **22** (ou **23**) reagem em ácido acético

⁴² Cheng, L; Lightner, A. *Synthesis* **1999**, 1, 46.

quente na presença de pó de zinco, para formar exclusivamente os 2-ciano pirróis **27**. Entretanto, em ácido acético glacial somente os 2-carboxil pirróis **28** foram isolados. Os autores propuseram que a presença de água no sistema torna-se importante a partir da formação do intermediário **25**. A presença de água na reação pode levar à hidrólise do grupo carboxil ao ácido, que após descarboxilação e desidratação converte **26** em **27**. Quando há ausência de água, um caminho diferente é seguido, onde provavelmente o íon acetato ataca o grupo ciano, preferencialmente ao grupo carboxil, seguido de eliminação.

Esquema 6

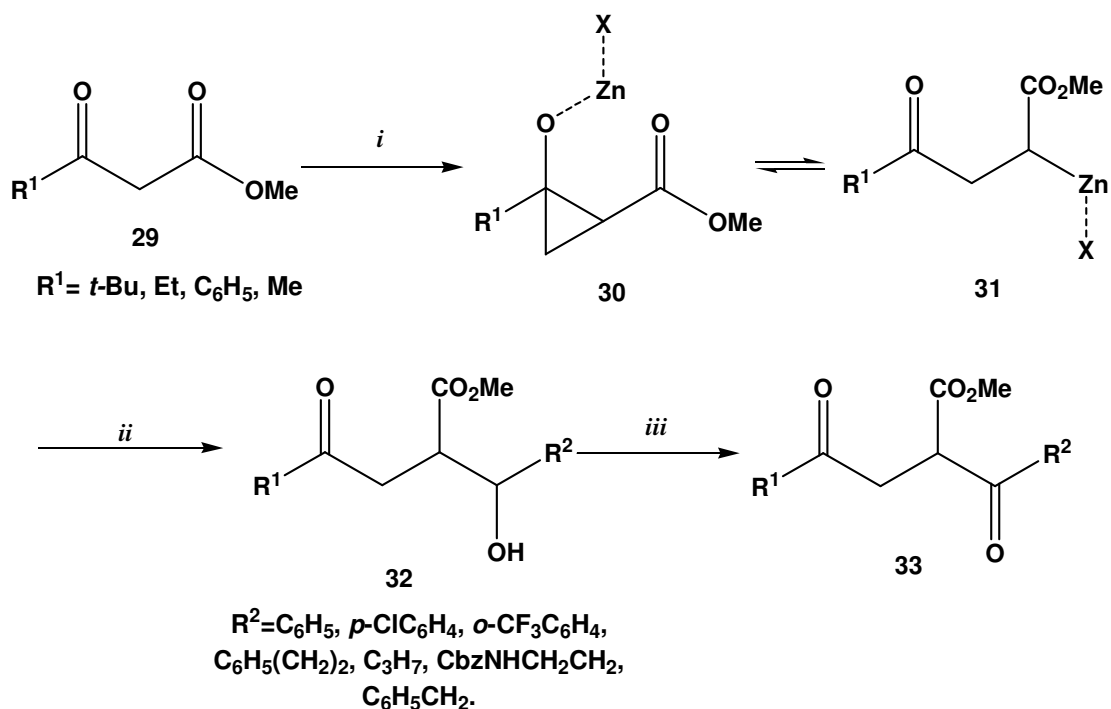


Condições: (i) AcOH, pó de Zinco; (ii) Acetato de sódio

A condensação de Paal-Knorr de 1,4-dicetonas com aminas primárias é uma ferramenta bem estabelecida e valorosa para a preparação de pirróis e heterociclos relacionados. As desvantagens desta técnica são as condições drásticas geralmente empregadas para a ciclização e alguns problemas sintéticos relacionados à disponibilidade de 1,4-dicetonas com diferentes substituintes. Em 2005, Minetto e col¹¹, comunicaram a possível solução para estes problemas. A partir de reação de

β -cetoésteres comercialmente disponíveis **29** com $\text{Et}_2\text{Zn}/\text{CH}_2\text{I}_2$ e aldeídos, seguida pela oxidação com PCC, obtiveram compostos 1,4-dicarbonílicos polissubstituídos **33** em apenas 2 etapas (**Esquema 7**).

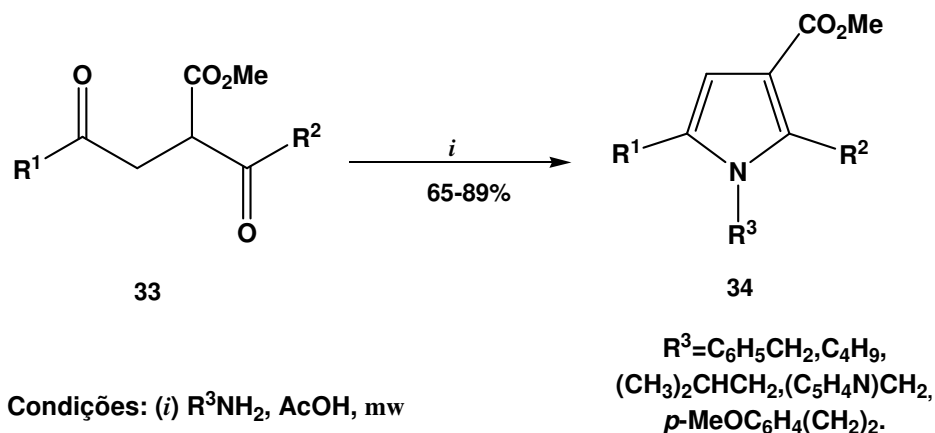
Esquema 7



Condições: (i) $\text{Et}_2\text{Zn}, \text{CH}_2\text{I}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; (ii) $\text{R}^2\text{CHO}, \text{CH}_2\text{Cl}_2$; (iii) PCC, CH_2Cl_2

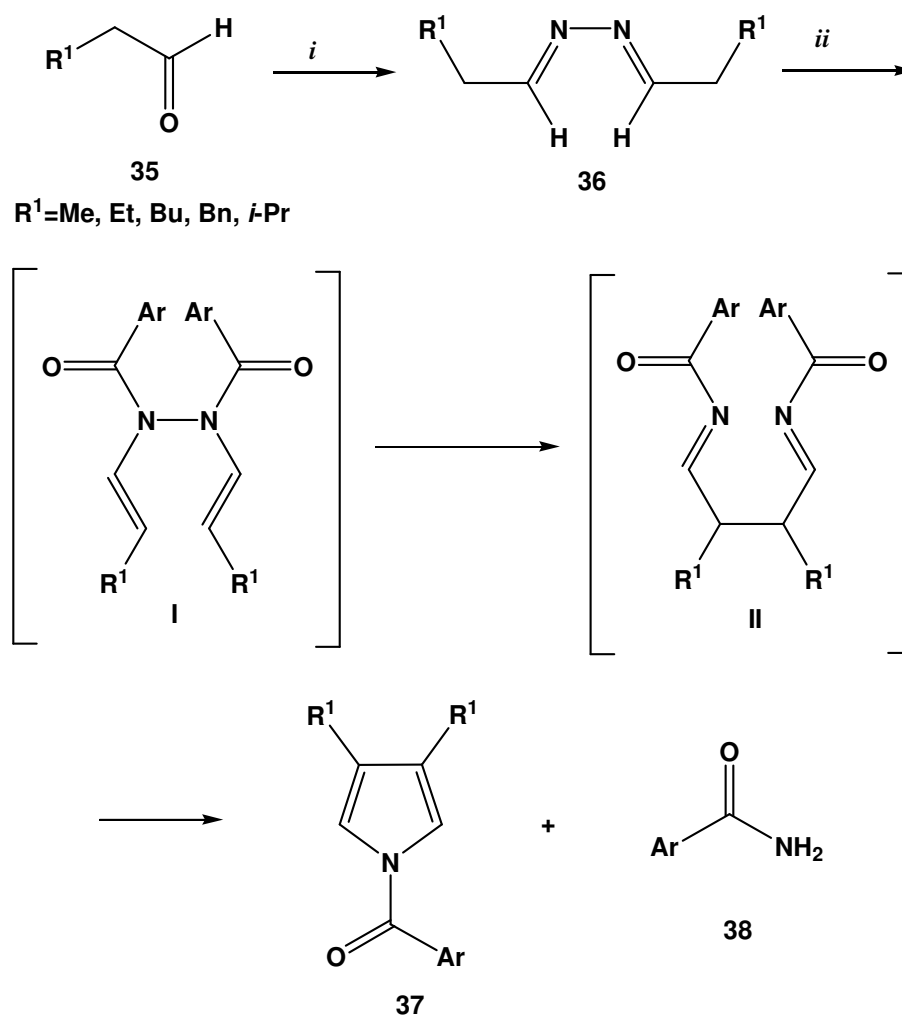
Posterior aplicação da técnica de Paal-Knorr auxiliada pelo uso de microondas rendeu os pirróis **34** em bons rendimentos (65-89%) (**Esquema 8**).

Esquema 8



Em 2007, Milgram e col⁴³ reportaram o uso de microondas na Síntese de Piloty-Robinson para obter *N*-acil pirróis dissubstituídos. A síntese consiste na formação da azina **36** seguida por adição de 2 equivalentes de um cloreto de aroila e piridina. Com auxílio de microondas há acilação dos nitrogênios da azina. Sob tais condições o intermediário **I** é formado, subsequente rearranjo gera a 1,4-bis imina **II**. Este intermediário acíclico sofre ciclização e aromatização para então gerar o pirrol *N*-acilado **37** com substituição no C-3 e C-4 e a benzamida **38** (Esquema 9). Hidrólise destes pirróis leva a formação de 1*H*-pirróis que posteriormente foram usados na síntese de porfirinas.

Esquema 9

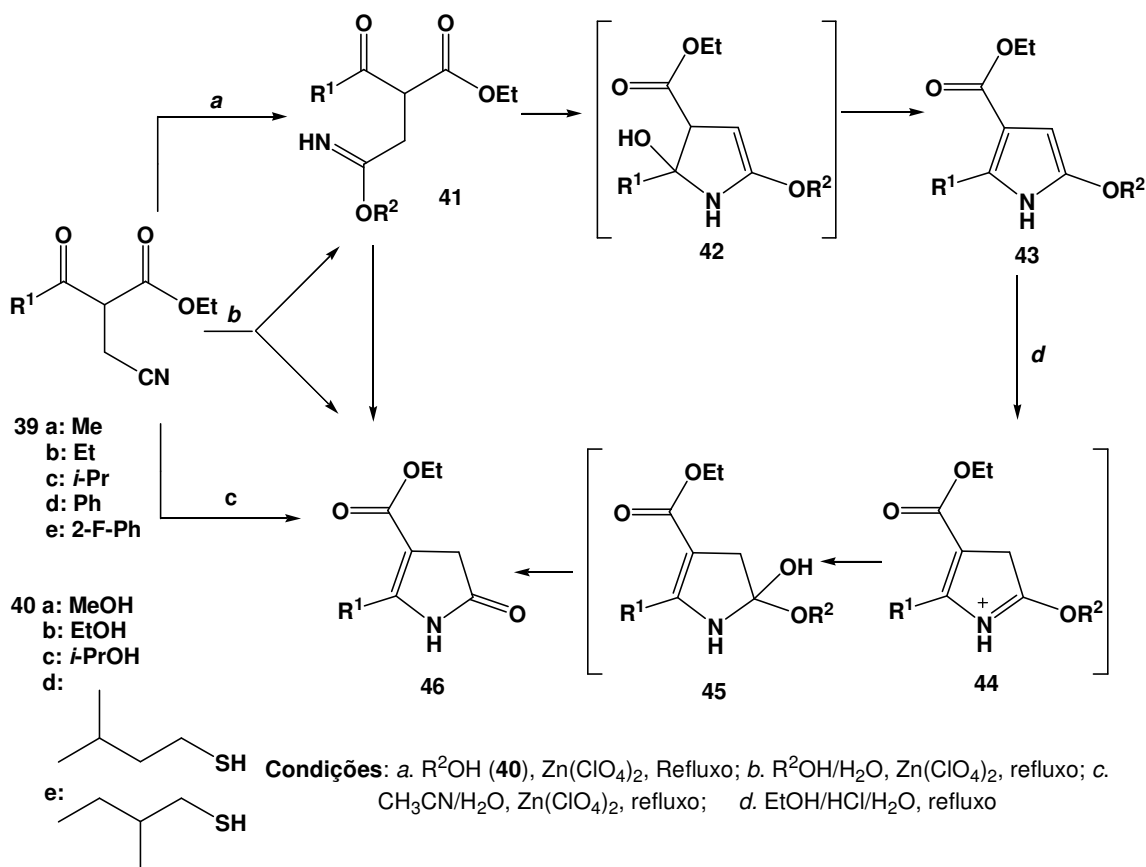


Condições: (i) H_2NNH_2 , Et_2O , (ii) ArCOCl , Py , mw

⁴³ Milgran, B.C.; Eskildsen, K.; Richter, S. M.; Scheidt, W. R.; Scheidt, K. A., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3941.

Em 2007, Demir e col⁴⁴, divulgaram um método eficiente para a síntese regioseletiva de pirróis e pirrolinonas a partir de α -cianometil β -cetoésteres via adição de álcoois e tióis catalisada por perclorato de zinco. Observa-se que a presença de água é determinante para a regioseletividade do sistema (**Esquema 10**). A semelhança das β -alcoxivinil trialometil cetonas com sistemas 1,3-dicarbonílicos torna-as potenciais precursores para a síntese de heterociclos nas condições apresentadas.

Esquema 10



Atualmente diversos compostos aromáticos e heterocíclicos vem sendo sintetizados a partir de transformações químicas envolvendo adutos de Baylis-Hillman.⁴⁵ Em 2007 Lee e col⁴⁶ noticiaram a síntese de pirróis polissubstituídos a partir de adutos de Baylis-Hillman **47** e seus derivados (**Esquema 11**). Os pirróis foram sintetizados via mecanismo sincronizado. Inicialmente os adutos de Baylis-Hillman foram *N*-alquilados com brometo de fenacila, seguida de adição de Michael

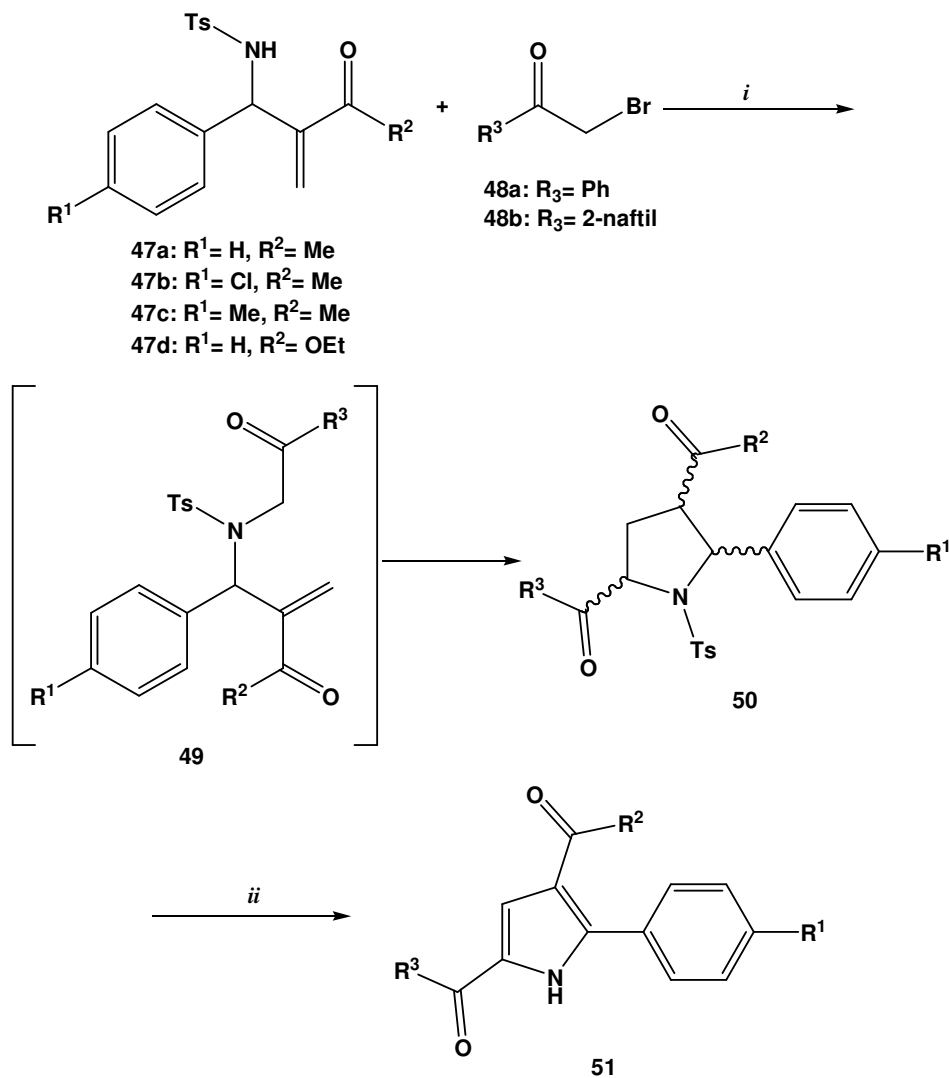
⁴⁴ Demir, A. S.; Emrullahoglu, M.; Ardahan, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 461.

⁴⁵ Reddy, M. V. R.; Rudd, M. T.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5382.

⁴⁶ Lee, H. S.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4119.

à porção vinílica do intermediário formado. Posteriormente ocorre a eliminação de ácido *p*-toluenosulfônico seguida por oxidação, gerando os pirróis. As condições empregadas na Síntese de Baylis-Hillman possivelmente teriam aplicabilidade na síntese de diversos heterociclos usando β -alcoxivinil trialometil cetonas como materiais de partida.

Esquema 11

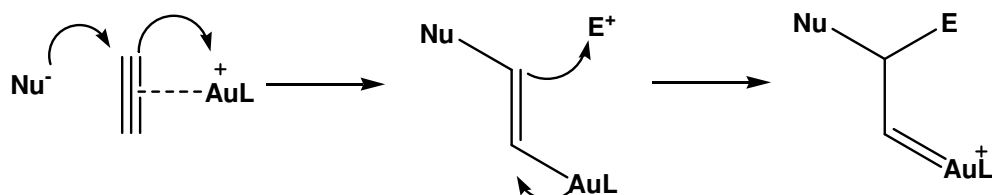


Condições: (i) K₂CO₃ (3 Equiv.), DMF, t.a., 24h; (ii) DBU (3 Equiv.), CH₃CN, t.a., 24h.

Nos últimos anos sínteses incluindo estratégias baseadas em transições metálicas têm despertado muito interesse, pois se mostram como métodos versáteis e promissores para a síntese das mais variadas classes de compostos, incluindo heterociclos. Complexos de ouro (I), por exemplo, têm mostrado grande utilidade como catalisadores na ativação de alcinos frente à adição de diversos nucleófilos.

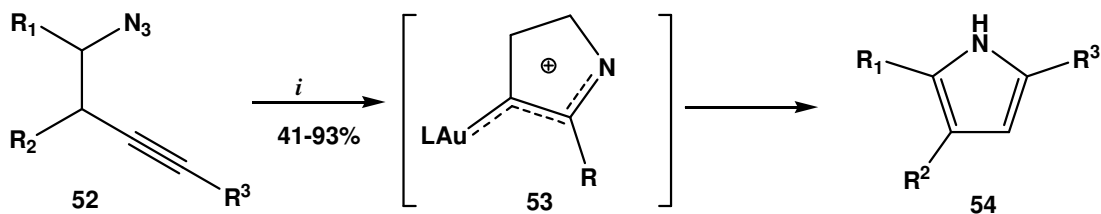
Ligantes de ouro (I) funcionam como ácidos- π e também como doadores de elétrons, podendo atuar como ativadores eletrofílicos ou nucleofílicos, desempenhando ambas as funções em uma mesma reação através de mecanismos sincronizados (**Esquema 12**).

Esquema 12



Em 2005, Gorin e col⁴⁷ publicaram a síntese dos pirróis **54** a partir de ciclização intramolecular de propargil azidas catalisada por complexos de ouro (I) (**Esquema 13**). O mecanismo consiste na ativação eletrofílica do alcino com o complexo de ouro (I), seguida de adição nucleofílica da azida. A eliminação de N_2 forma o intermediário **53**, que é estabilizado pela doação de elétrons do ouro (**Esquema 14**).

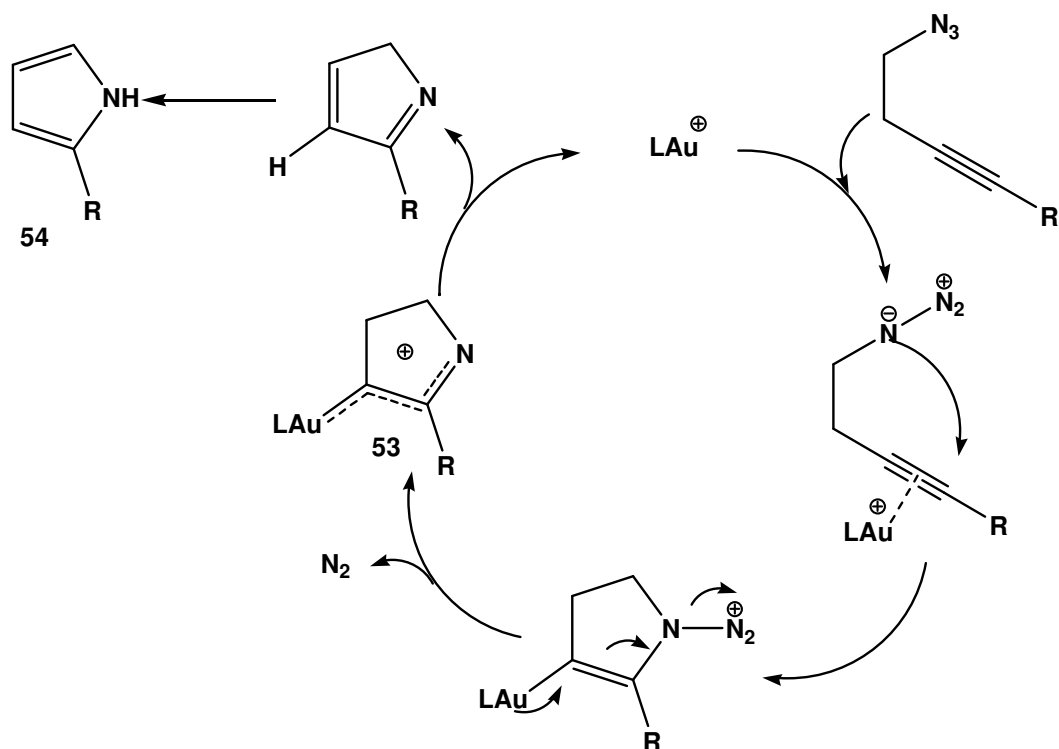
Esquema 13



Condições: (i) 2,5%(dppm) Au_2Cl_2 , 5% AgSbF_6 , CH_2Cl_2 , 35 °C

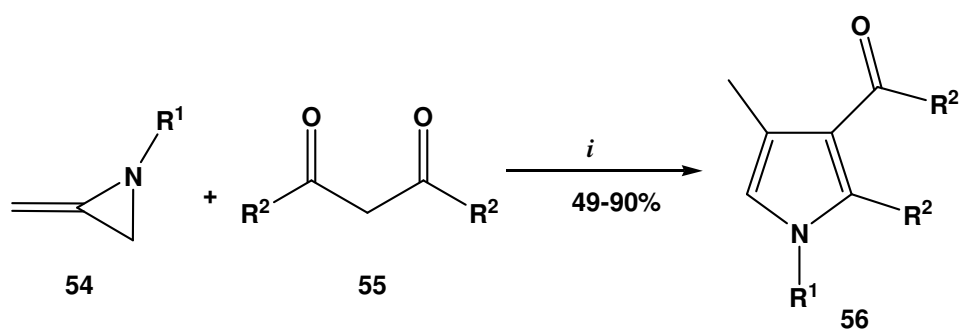
⁴⁷ Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

Esquema 14



Em 2007, Kathriarachi e col⁴⁸ divulgaram a síntese de pirróis tetra substituídos obtidos através de reação de metil aziridinas com 1,3-dicetonas na presença de catalisadores de Paládio (**Esquema 15**).

Esquema 15



Condições: 25mol% Pd(PPh₃)₄, benzeno, 120 °C

⁴⁸ Kathriarachi, K. K. A. D. S.; Siriwardana A. I., Nakamura I.; Yamamoto Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2267.

2.3. Reações de Oxidação

Reações de oxidação apresentam ampla versatilidade sintética, pois conduzem a reações altamente seletivas. No entanto, apesar de seu poder como ferramenta sintética e sua abundante aplicação na pesquisa acadêmica, atualmente as reações de oxidação compreendem apenas 3% das reações usadas na preparação em grande escala na indústria farmacêutica. Esta disparidade provém principalmente do fato que muitos dos reagentes mais seletivos produzem resíduos indesejáveis e altamente tóxicos ao meio ambiente.⁴⁹

Apesar dos desafios, reações de oxidação são rotineiramente empregadas para facilitar a produção de muitos fármacos disponíveis no mercado hoje. Algumas classes de drogas, por exemplo, requerem um grande número de oxidações para serem produzidas, tais como prostaglandinas e esteróides. Estes alvos sintéticos submetem-se a rotas sintéticas designadas para levar as funções oxigenadas em seu estado de oxidação desejado já como parte do material de partida, evitando assim o uso de grupos protetores e reduzindo o número de operações sintéticas.^{50,51}

2.3.1. Agentes oxidantes baseados em cromo

Neste aspecto, compostos de cromo são poderosos agentes oxidantes para diversos grupos funcionais.^{52, 53} Sua maior aplicação está na oxidação seletiva de álcoois primários e secundários a aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos. Aldeídos derivados de álcoois primários somente podem ser isolados sob certas condições específicas ou pelo uso de um agente oxidante especializado.⁵⁴

O mecanismo desta reação envolve a formação de um éster crômico, que é então clivado aos respectivos produtos através de catálise básica (**Esquema 16**). Em soluções aquosas os álcoois primários são geralmente oxidados aos ácidos carboxílicos, enquanto que na ausência de água há apenas a formação do aldeído.

⁴⁹ Caron, S.; Dugger R. W.; Ruggeri S, G.; Ragan J. A.; Ripin D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943.

⁵⁰ Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Brown, D. H. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253.

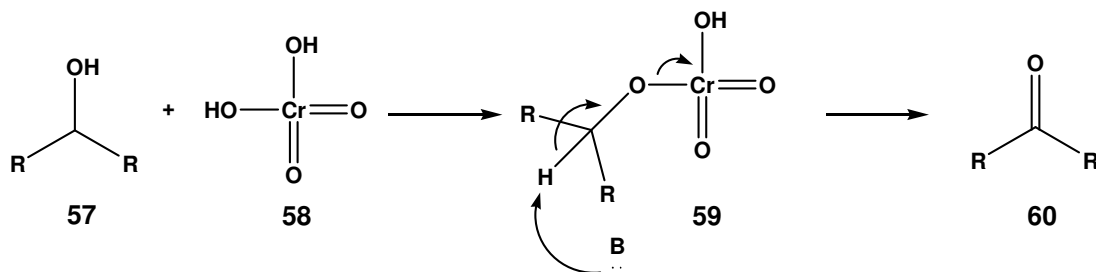
⁵¹ Pines, S. H. *Org. Process Res..Dev.* **2004**, *8*, 708.

⁵² Bora, U.; Chaudhuri, M. K.; Dey, D.; Kalita, D.; Kharmawphlang, W.; Mandal, G. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2445.

⁵³ Varma, R. S.; Saini, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1481.

⁵⁴ http://www.acros.com/.rainbow/pdf/oxidation_brochure-chrom.pdf>. Acesso em 06/08/2006.

Esquema 16



O cloro cromato de piridina (PCC) (**Figura 6**), desenvolvido em 1975 por Elias James Corey e William Suggs, conhecido atualmente como reagente de Corey, é um sólido laranja, estável ao ar e é uma opção versátil em muitas reações de oxidação. Este reagente, em particular se mostra efetivo na oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, respectivamente. A oxidação total do composto até o ácido carboxílico ocorre se o meio reacional contiver água. Uma oxidação típica com PCC envolve a adição do álcool sobre uma suspensão de PCC em diclorometano.⁵⁰

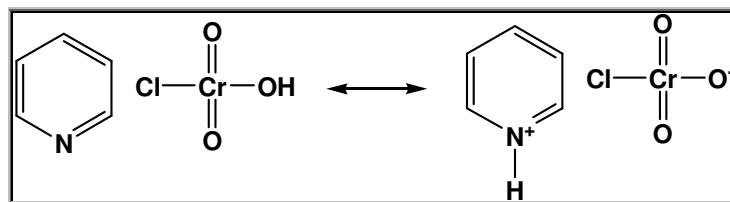
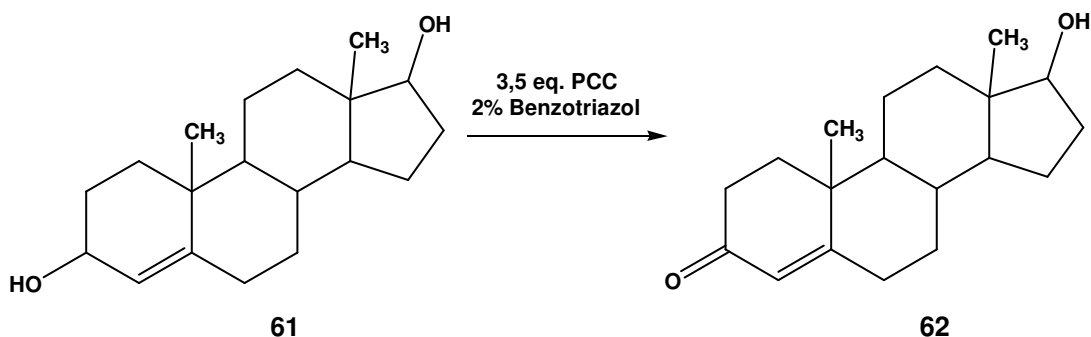


Figura 6. Estruturas de ressonância do PCC.

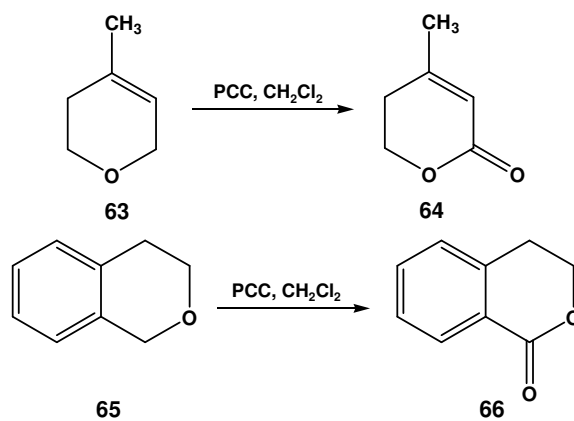
Adição de aminas aromáticas, como benzotriazóis aumentam a seletividade deste reagente frente a álcoois alílicos (Esquema 17).⁵⁰

Esquema 17



Enquanto que a oxidação de 5,6-diidropiranos com PCC conduz a formação de δ -lactonas α,β -insaturadas (Esquema 18).⁵⁰

Esquema 18



**APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho está descrita na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos:

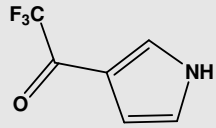
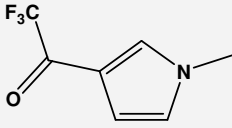
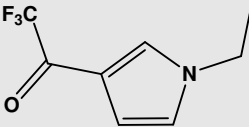
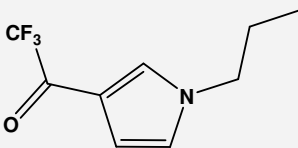
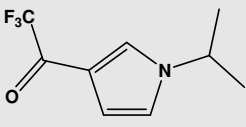
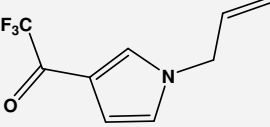
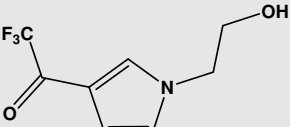
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 5a |  | 1H-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5b |  | 1-metil-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5c |  | 1-etil-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5d |  | 1-propil-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5e |  | 1- <i>iso</i> -propil-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5f |  | 1-alil-3-trifluoroacetilpirrol |
| 5g |  | 1-(etan-1-ol-2-il)-3-trifluoroacetilpirrol |

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos (Continuação):

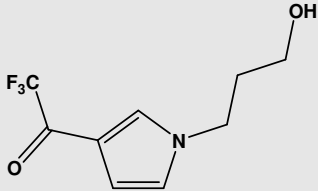
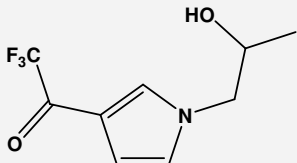
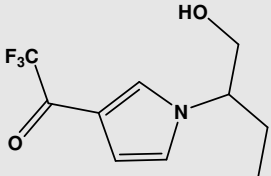
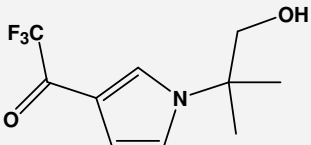
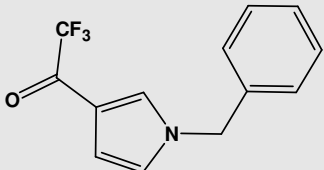
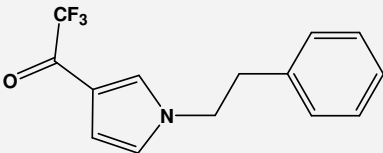
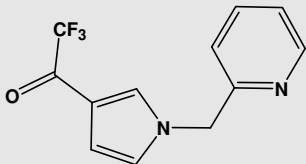
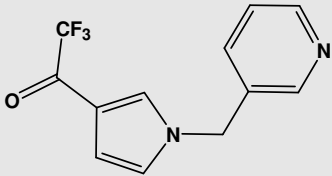
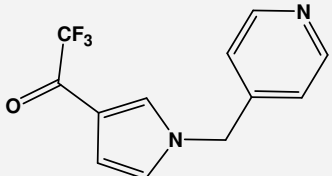
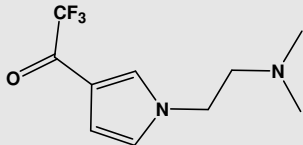
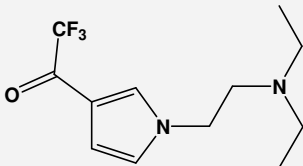
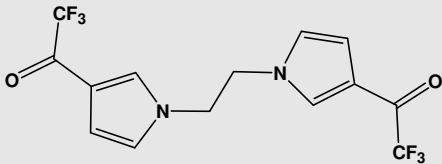
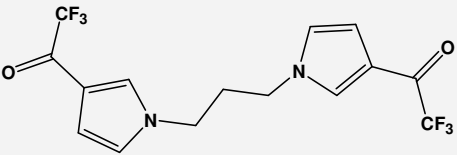
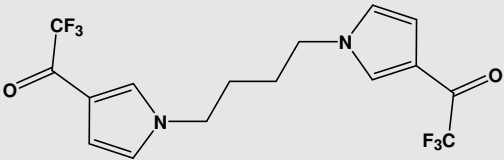
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|--|
| 5h |  | 1-(propan-1-ol-3-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5i |  | 2-(propan-2-ol-1-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5j |  | 1-(butan-1-ol-2-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5l |  | 1-(2,2-dimetiletan-1-ol-2-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5m |  | 1-benzil-3-trifluoracetilpirrol |
| 5n |  | 1-fenetil-3-trifluoracetilpirrol |
| 5o |  | 1-(2-metilpiridin)-3-trifluoracetilpirrol |

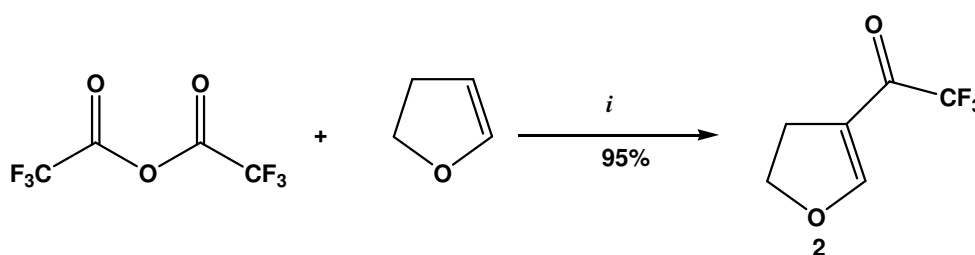
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos (Continuação):

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 5p |  | 1-(3-metilpiridin)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5q |  | 1-(4-metilpiridin)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5r |  | 1-(etan-2-dimetilamino-1-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5s |  | 1-(etan-2-dietilamino-1-il)-3-trifluoracetilpirrol |
| 5t |  | 1,2-bis-3-trifluoracetilpirrol-1-il-etano |
| 5u |  | 1,3-bis-3-trifluoracetilpirrol-1-il-propano |
| 5v |  | 1,4-bis-3-trifluoracetilpirrol-1-il-butano |

3.2. Acilação de Enoléteres com Anidrido Trifluoracético

O potencial sintético de 3-trialoacetil-4,5-diidrofuranos para a síntese de diversos heterociclos tem sido divulgado nos últimos anos.^{27,55} O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**2**) utilizado como reagente de partida foi obtido através da acilação do 2,3-diidrofurano (**1**) com anidrido trifluoracético conforme as condições desenvolvidas por Martins e col,²⁰ e é amplamente usada em nosso grupo de pesquisa (**Esquema 19**).

Esquema 19



Condições: (i)(CF₃CO)₂O, Py, CH₂Cl₂

Para este procedimento devem-se observar alguns cuidados relativos à umidade, pois durante o desenvolvimento da metodologia de acilação foi observado pelos autores a ocorrência de polimerização promovida pela umidade presente durante a reação, e desta maneira, ocorrendo grande perda de rendimento do produto. Por este motivo, deve-se utilizar vidraria bem seca em estufa ou flambada e os solventes utilizados devem estar purificados e secos.

O 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano foi obtido na forma de óleo incolor com rendimentos entre 90 e 95% sem necessidade de destilação para purificação. A pureza deste composto foi observada nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C.

3.3. Obtenção dos compostos da série 3.

A construção de ligações C—N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição inter ou intramolecular de amins secundárias, primárias e amônia a duplas ou triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem

⁵⁵ Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. J. *Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 451.

atraído grande atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.⁵⁶

A obtenção dos compostos da série **3**, obtidos através da adição de aminas primárias ao 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano, tem sido alvo de estudo de nosso grupo de pesquisa há alguns anos e sua produção foi otimizada por Barichello.⁵⁷

Durante o decorrer do desenvolvimento deste trabalho foram realizadas várias tentativas para a obtenção dos intermediários da série **3**, no entanto apenas 8 destes compostos puderam ser isolados, observando-se que os mesmos são muito instáveis e decompõem-se em apenas algumas horas. As aminas utilizadas com êxito para a obtenção dos compostos **3** foram: metilamina, etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, alilamina, etanolamina e também hidróxido de amônio. Como o isolamento das enaminonas **3** estava limitado a apenas 8 compostos e como os mesmos já haviam sido descritos anteriormente por Barichello, o isolamento dos demais compostos desta série deixou de ser um objetivo após diversas tentativas.

Entretanto, para comprovar a formação dos intermediários **3** foram selecionados espectros de CG-EM e RMN da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(*N*-propil)-amina-3-buten-2-ona (**Figura 7, 8 e 9**), preparada a partir da reação do 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano com a propilamina. A presença dos isômeros *E* e *Z* pôde ser observada nos espectros de RMN e os respectivos picos estão indicados nos espectros.

⁵⁶ Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.

⁵⁷ Barichello, R. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2003**, p.26

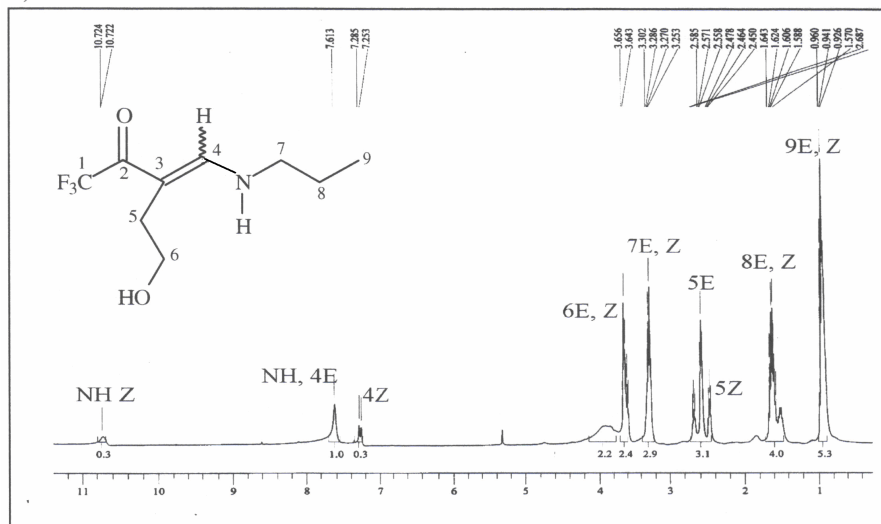


Figura 7. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(*N*-propil)-amina-3-buten-2-ona em CDCl_3 .

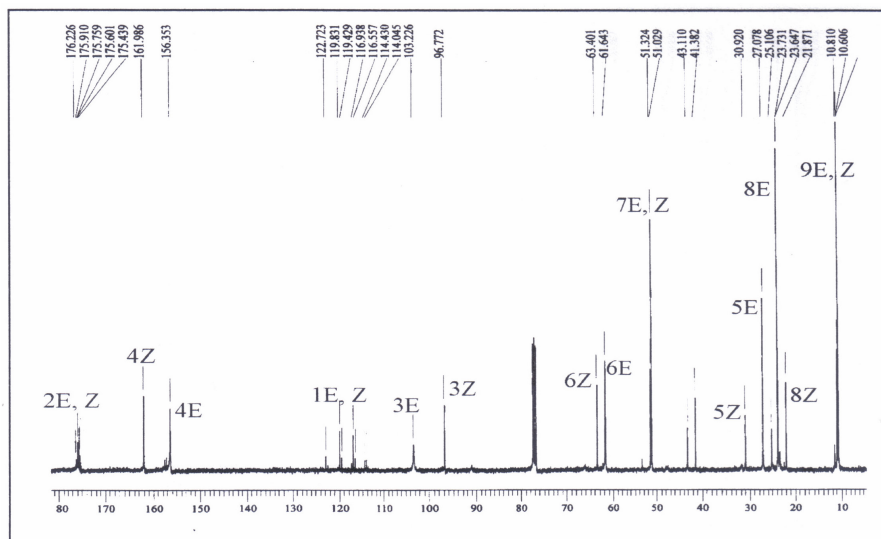


Figura 8. Espectro de ^{13}C RMN a 100 MHz da 1,1,1-trifluor-3-(hidroxietil)-4-(*N*-propil)-amina-3-buten-2-ona em CDCl_3 .

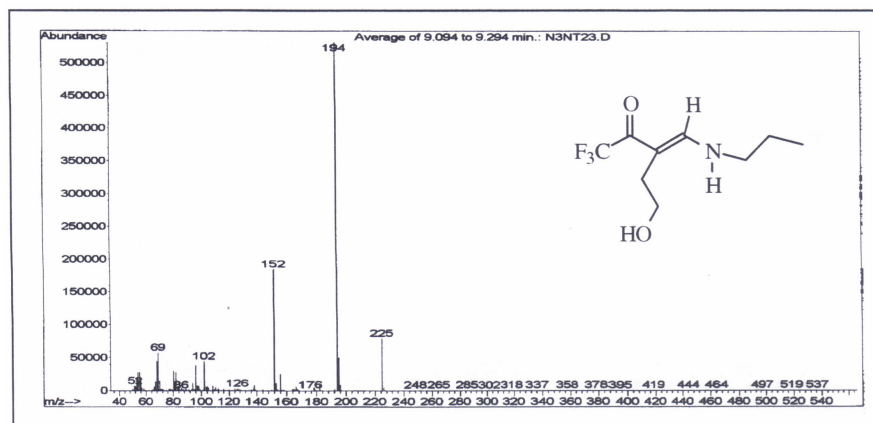


Figura 9. Espectro de massas (IE, 70 eV) da 1,1,1-trifluoro-3-(hidroxietil)-4-(*N*-propil)-amina-3-buten-2-ona.

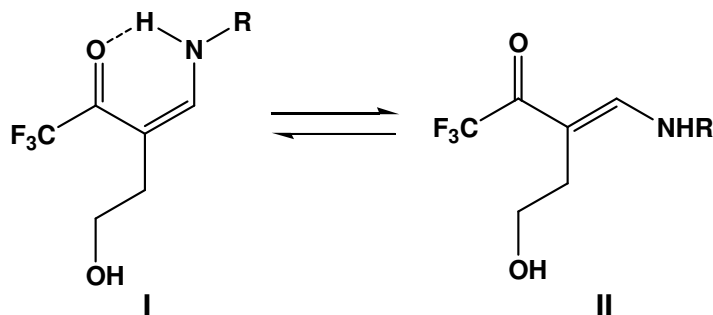
A formação das demais enaminonas **3** foi então acompanhada por cromatografia em camada delgada e verificou-se que a conversão total dos reagentes ocorre em, aproximadamente, 30 minutos de reação. A reação de 3-trifluoroacetil-4,5-diidrofurano (**2**) com aminas primárias ocorre à temperatura ambiente, usando diclorometano como solvente.

Nas mesmas condições reacionais, quando a benzilamina e a fenetilamina foram utilizadas a formação das respectivas enaminonas **3** foi observada juntamente com um composto desconhecido que podia ser observado na placa de cromatografia de camada delgada. Como o isolamento dessas enaminonas não foi possível, a separação e identificação desses compostos foram impedidas nesta etapa. Estes compostos puderam ser identificados apenas na etapa de formação dos pirróis, portanto maiores detalhes estão descritos na seção **3.5.1**. A solução para este problema foi encontrada quando as respectivas reações foram conduzidas a 0°C havendo apenas formação das enaminonas, parecendo haver impedimento para a formação do composto que até então era desconhecido.

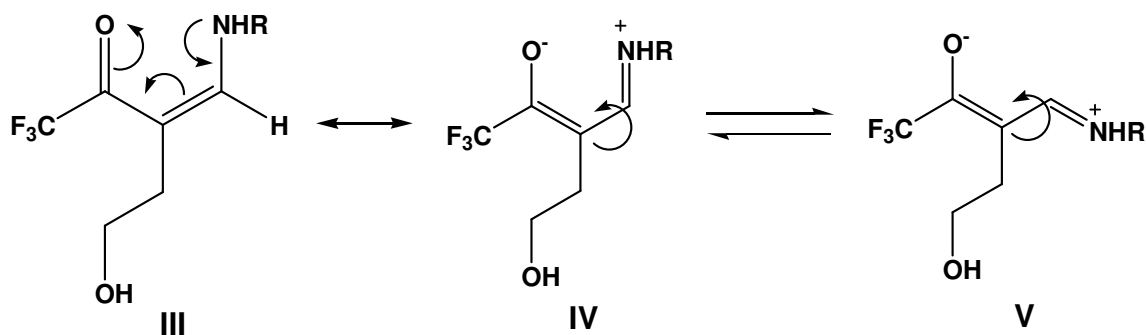
A obtenção do composto **3** pode levar a formação dos isômeros *E*- e *Z*- (**Esquema 20**). A formação do intermediário **I** (isômero *Z*-) é mais favorecida devido a formação de ligações Hidrogênio, no entanto esta relação pode desfavorecer a formação dos correspondentes pirróis. Entretanto, a baixa barreira energética da ligação dupla C=C observada em compostos tais como **3** que é dirigida pelo efeito *push-pull* da carbonila (π -aceptor) e o grupo 4-amino (π -doador) (**Esquema 21**) que permite a formação das estruturas de ressonância **III** e **IV** onde a rotação entre a

ligação C₃—C₄ é menos impedida. Assim, devido a fácil interconversão entre os isômeros *E*- e *Z*-, os intermediários **3** sofrem oxidação e podem ser completamente convertidos aos pirróis. O aquecimento utilizado posteriormente no decorrer destas reações também é um fator que contribui para a formação do isômero *E*-, favorecendo a ciclização.

Esquema 20



Esquema 21



3.4. Obtenção dos compostos da série 4

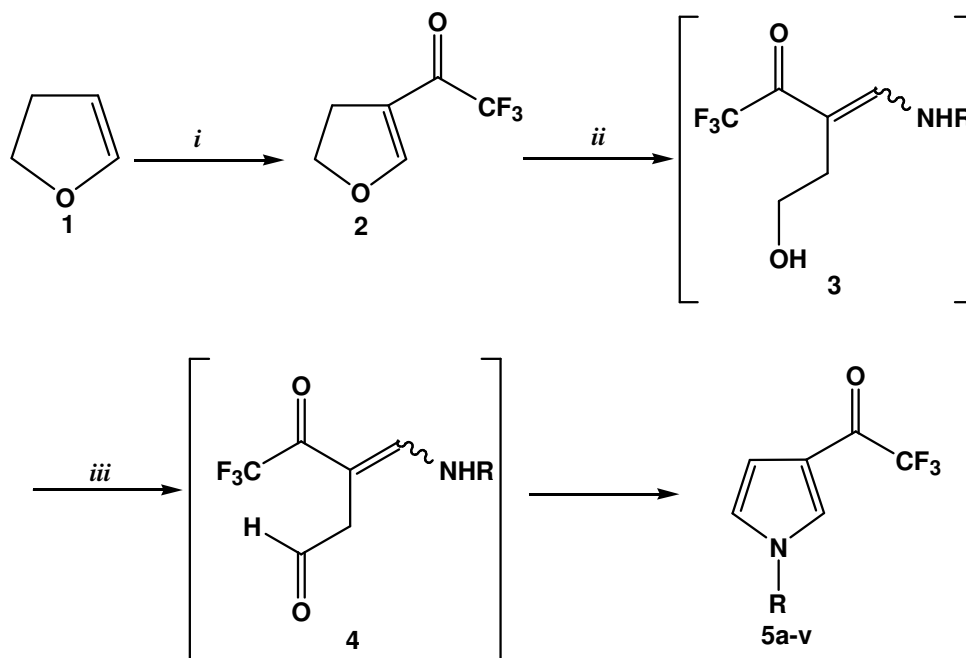
O PCC é um agente oxidante que em particular se mostra bastante efetivo na oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas respectivamente. Aldeídos derivados de álcoois primários somente podem ser isolados sob certas condições específicas. É necessário que os solventes e reagentes sejam anidros para evitar a hidrólise do aldeído que levaria à formação de hidratos; e a ausência de centros nucleofílicos no meio reacional evitando assim a ocorrência de reações indesejáveis.

A formação dos intermediários da classe **4** não pôde ser observada em quantidades apreciáveis devido a presença de um centro nucleofílico na molécula, levando a parcial ciclização intramolecular destes compostos. Os compostos da classe **4** puderam ser observados em pequenas quantidades nos espectros de RMN ^1H e CG-EM, quando a reação não foi submetida a temperatura de refluxo em um período mínimo de 3 horas.

3.5. Obtenção dos 3-Trifluoracetilpirróis *N*-substituídos (5)

Após diversas tentativas fracassadas para a obtenção dos compostos das séries **3** e **4**, desenvolveu-se uma metodologia em um processo *one-pot*, que se mostrou eficiente para a produção dos pirróis da série **5a-u**. A metodologia empregada de modo geral é muito simples e rápida. O procedimento consiste na adição de aminas primárias ao 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**2**) obtido a partir do procedimento de acilação descrito anteriormente, e posterior oxidação do intermediário **3** formado conduzindo a um aldeído **4** que diretamente sofre ciclização intramolecular produzindo os pirróis desejados (**Esquema 22**). A disponibilidade de diversas aminas primárias possibilitou a formação de um amplo escopo de pirróis. As aminas utilizadas estão relatadas na **Tabela 2**.

Esquema 22



Condições: (i) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py, CH_2Cl_2 ; (ii) RNH_2 , t.a., 0,5h, CH_2Cl_2 ;
(iii) PCC, CH_2Cl_2 , 50°C , 3h

Tabela 2. Aminas usadas na síntese dos compostos 5a-v

| Composto | Amina (RNH_2) | Composto | Amina |
|----------|--------------------------|----------|----------------------------|
| 5a | Hidróxido de amônio | 5m | Benzilamina |
| 5b | Metilamina | 5n | Fenetilamina |
| 5c | Etilamina | 5o | 2-aminometilpiridina |
| 5d | Propilamina | 5p | 3-aminometilpiridina |
| 5e | <i>iso</i> -Propilamina | 5q | 4-aminometilpiridina |
| 5f | Alilamina | 5r | N,N-dimetil-etilenodiamina |
| 5g | Etanolamina | 5s | N,N-dietil-etilenodiamina |
| 5h | Propan-1-ol-3-amina | 5t | Etilenodiamina |
| 5i | Propan-2-ol-amina | 5u | 1,3-diaminopropano |
| 5j | Butan-1-ol-2-amina | 5v | 1,4-diaminobutano |
| 5l | 2,2-dimetil-etanolamina | | |

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A técnica consiste na reação de 3-trifluoracetil-4,5-diidrofurano (**2**) em diclorometano e com uma amina primária, conforme descrito por Barichello.⁵⁶ Após um período de reação de 30 minutos uma suspensão de PCC em diclorometano foi adicionada ao meio reacional, que foi então submetido à temperatura de refluxo por um período de 3 horas.

Outros sistemas de solventes foram testados, no entanto poucos solventes puderam ser utilizados para esta reação. Álcoois, por exemplo, se oxidam quando em contato com o PCC; THF e acetato de etila parecem decompor o PCC. Quando se usou clorofórmio e acetonitrila os produtos foram observados, no entanto em rendimentos menores do que quando se usou diclorometano. Além do PCC outros dois oxidantes de cromo foram testados PDC (Cloro Dicromato de Piridina) e PFC (Flúor Cromato de Piridina), ambos levaram a formação dos produtos, no entanto com menores rendimentos. A **Tabela 3** apresenta dados de condições reacionais testadas.

Tabela 3. Condições reacionais testadas^a.

| Amina | Solvente | Oxidante | Rendimento(%) |
|-------------|---------------|----------|---------------|
| Metilamina | Diclorometano | PCC | 36 |
| Etilamina | Diclorometano | PCC | 41 |
| Propilamina | Diclorometano | PCC | 46 |
| Etilamina | Clorofórmio | PCC | 28 |
| Etilamina | Acetonitrila | PCC | 25 |
| Propilamina | Clorofórmio | PCC | 35 |
| Propilamina | Acetonitrila | PCC | 37 |
| Etilamina | Diclorometano | PDC | 29 |
| Propilamina | Diclorometano | PDC | 36 |
| Etilamina | Diclorometano | PFC | 33 |
| Propilamina | Diclorometano | PFC | 35 |

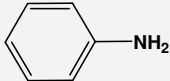
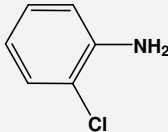
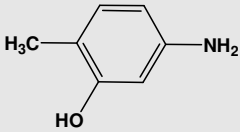
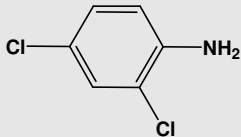
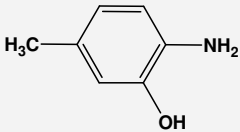
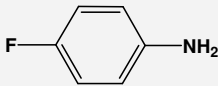
^a O tempo reacional de 0,5h e temperatura ambiente foram mantidos para todas condições testadas.

Após o período de reação o solvente foi evaporado e o resíduo foi solubilizado em solução de hidróxido de sódio (NaOH-1M), a solução foi então extraída com éter

dietílico. A solução de hidróxido de sódio foi utilizada para que os resíduos de cromo formassem hidróxido de cromo e sais de Cr(III) que precipitam na fase aquosa. Entretanto, mesmo depois de lavar a fase orgânica com hidróxido de sódio e água ainda restavam alguns resíduos de cromo nos produtos, tornando-se necessária a purificação dos mesmos por coluna cromatográfica, usando como fase estacionária alumina básica e como eluente éter dietílico. Quando diclorometano foi usado como eluente os resíduos de cromo solubilizaram e não ficaram retidos na coluna.

Nas mesmas condições reacionais algumas anilinas foram testadas, no entanto os produtos esperados não foram obtidos. Os produtos destas reações não foram identificados devido a grande dificuldade de interpretação dos espectros. As anilinas testadas estão relatadas na **Tabela 4**.

Tabela 4. Anilinas testadas para a síntese de pirróis.

| Anilinas | Estruturas | Anilinas | Estruturas |
|---------------------------|---|--------------------|---|
| Anilina |  | 2-cloroanilina |  |
| 5-amino- <i>o</i> -cresol |  | 2,4-dicloroanilina |  |
| 6-amino- <i>m</i> -cresol |  | 4-fluoranilina |  |

Reagentes baseados em cromo geralmente oferecem rendimentos moderados e *workup* tedioso.⁵⁸ Os baixos rendimentos esperados para este tipo de reação possivelmente foram potencializados pela dificuldade na extração dos pirróis do meio reacional e devido a sua parcial solubilidade em água.

Os pirróis da série **5** foram obtidos com elevado grau de pureza. O mecanismo de reação para a formação dos pirróis está descrito no **Esquema 23** e os dados dos compostos da série **5** estão relacionados nas **Tabelas 5 e 6**.

⁵⁸ Choudary, B. M.; Prosad, A. D.; Bhuma, V.; Swapna, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5841.

O mecanismo proposto para a formação dos pirróis consiste no ataque nucleofílico da amina a posição β do 3-trifluoracetil-4,5-dihidrofurano. A deslocalização dos elétrons leva a formação da estrutura **I**, que após restituição da carbonila conduz a abertura do anel gerando o intermediário acíclico **II**. Sob condições de oxidação **II** é convertido no intermediário **III** (o mecanismo de oxidação usando reagentes de cromo está descrito no Esquema 16). A presença de um centro nucleofílico no meio reacional leva a ciclização intramolecular gerando a estrutura **IV** que sob aquecimento conduz a eliminação de água e formação dos pirróis desejados.

Esquema 23

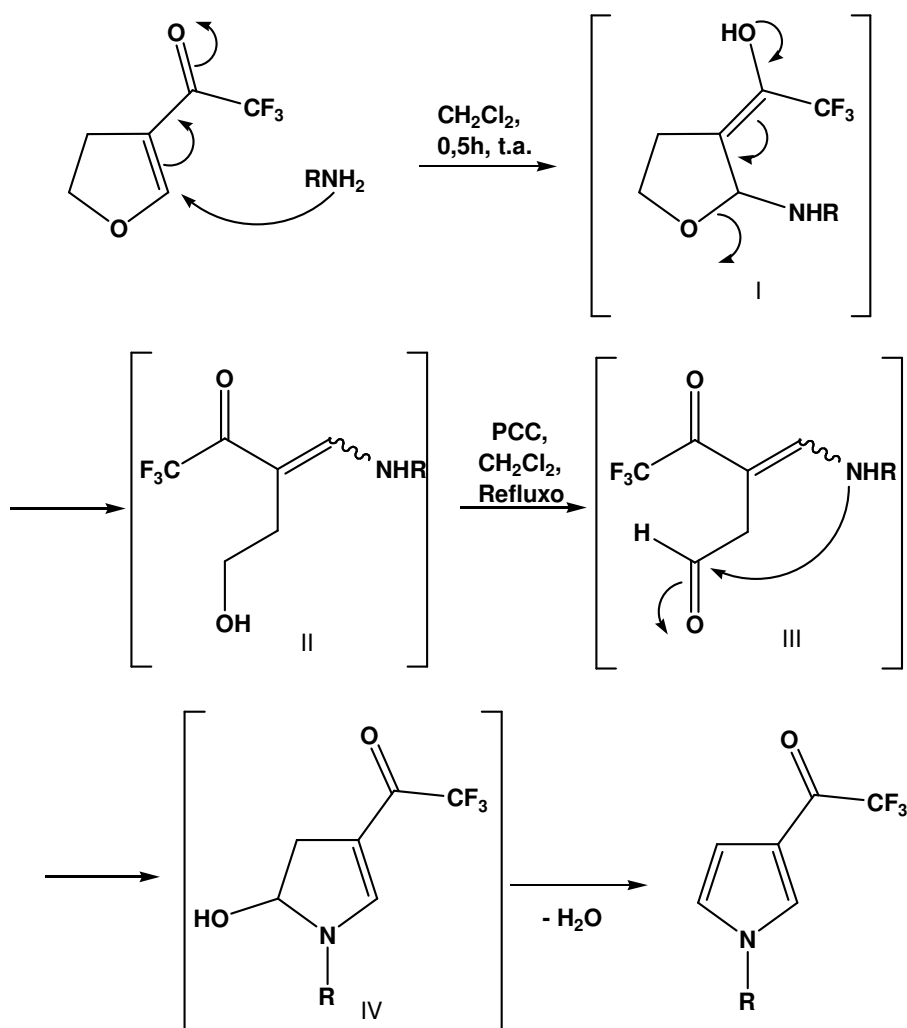


Tabela 5. Fórmula molecular, características, rendimento e dados de CG-EM dos compostos **5a-v**

| Composto | Fórmula Molecular (g/mol) | Rendimento (%) | Características | CG-MS IE 70eV [m/z(%)] |
|-----------|---|----------------|-----------------|--|
| 5a | C ₆ H ₄ F ₃ NO 163,02 | 28% | sólido branco | 163(M ⁺ , 25); 94(100); 66(39). |
| 5b | C ₇ H ₆ F ₃ NO 177,04 | 36% | óleo marrom | 117(M ⁺ , 68); 108(100); 80(30). |
| 5c | C ₈ H ₈ F ₃ NO 191,06 | 41% | óleo marrom | 191(M ⁺ , 69); 122(100); 94(75); 66(35). |
| 5d | C ₉ H ₁₀ F ₃ NO 205,07 | 46% | óleo marrom | 205(M ⁺ , 28); 136(100); 94(66). |
| 5e | C ₉ H ₁₀ F ₃ NO 205,07 | 52% | óleo marrom | 205(M ⁺ , 79); 136(94); 94(100); 66(31). |
| 5f | C ₉ H ₈ F ₃ NO 203,07 | 43% | óleo marrom | 203(M ⁺ , 29); 134(100), 106(14). |
| 5g | C ₈ H ₈ F ₃ NO ₂ 207,05 | 20% | óleo marrom | 207(M ⁺ , 25), 138(100); 94(57). |
| 5h | C ₉ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 221,07 | 45% | óleo marrom | 221(M ⁺ , 32); 177(47); 152(100); 94(77); 80(62). |
| 5i | C ₉ H ₁₀ F ₃ NO ₂ 221,07 | 56% | óleo marrom | 221(M ⁺ , 78); 177(23); 152(100); 94(55); |

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 5. Fórmula molecular, características, rendimento e dados de CG-EM dos compostos **5a-v**. (Continuação)

| Composto | Fórmula Molecular (g/mol) | Rendimento (%) | Características | CG-MS IE 70eV [m/z(%)] |
|-----------|---|----------------|-----------------|---|
| 5j | C ₁₀ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 235,08 | 54% | óleo marrom | 235(M ⁺ , 73); 204(100); 166(93); 94(84). |
| 5l | C ₁₀ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 235,08 | 41% | óleo marrom | 235(M ⁺ , 30); 204(97); 94(100). |
| 5m | C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO 253,07 | 55% | óleo marrom | 253(M ⁺ , 22); 184(28); 91(100)65(20). |
| 5n | C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO 267,09 | 50% | óleo marrom | 267(M ⁺ , 72); 198(96); 176(36); 105(66); 91(100). |
| 5o | C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ O 254,07 | 47% | óleo marrom | 254(M ⁺ , 71); 185(100); 157(16); 92(77); 65(35). |
| 5p | C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ O 254,07 | 51% | óleo marrom | 254(M ⁺ , 83); 185(100); 92(97); 65(53). |
| 5q | C ₁₂ H ₉ F ₃ N ₂ O 254,07 | 39% | óleo marrom | 254(M ⁺ , 59); 185(100); 92(73); 65(34). |
| 5r | C ₁₀ H ₁₃ F ₃ N ₂ O 234,06 | 25% | Óleo marrom | 235(MH ⁺ , 100); 165(20) ^a |
| 5s | C ₁₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O 262,13 | 41% | óleo marrom | 263(MH ⁺ , 100); 165(23) ^a |

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Tabela 5. Fórmula molecular, características, rendimento e dados de CG-EM dos compostos **5a-v**. (Continuação)

| Composto | Fórmula Molecular (g/mol) | Rendimento (%) | Características | CG-MS IE 70eV [m/z(%)] |
|-----------|-----------------------------------|----------------|-----------------|--|
| 5t | $C_{14}H_{10}F_6N_2O_2$ 352,06 | 27% | óleo marron | 352(M ⁺ , 31); 283(100); 176(26); 107 (25). |
| 5u | $C_{15}H_{12}F_6N_2O_2$ 366,08 | 46% | sólido branco | 366(M ⁺ , 40); 297(100) |
| 5v | $C_{16}H_{14}F_6N_2O_2$ 380,10 | 34% | óleo marrom | 380(M ⁺ , 37); 311(100); 121(48). |

^a CG-MS: CI (Metano), 70eV, MH⁺

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v.

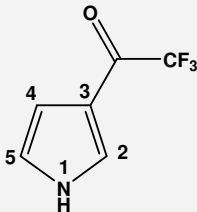
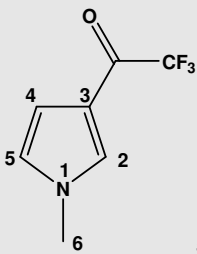
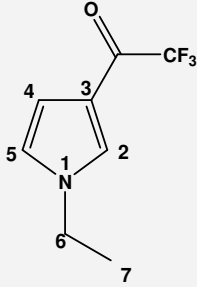
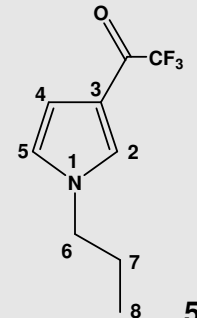
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i> = Hz, identificação)</i> | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> = Hz, identificação) |
|--|--|--|
|  <p>5a</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400 MHz): 9,1 (sa, 1H, H1); 7,6 (d, 1H, <i>J</i> = 1,2Hz, H2); 6,8 (m, 1H, H5); 6,8 (s, 1H, H4). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 50 MHz): 176,0 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35,1 Hz, C=O); 127,3 (C3); 120,5 (C2); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288,8 Hz, CF $_3$); 118,3 (C5), 110,2 (C4). |
|  <p>5b</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 200MHz): 7,4 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 1H, H5); 6,6 (s, 1H, H4); 3,7 (s, 1H, H6). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,0 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35,3 Hz, C=O); 130,1 (C3); 124,3 (C2); 117,8 (C5), 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288,7 Hz, CF $_3$); 110,9 (C4), 36,8 (C6). |
|  <p>5c</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 1H, H5); 6,7 (m, 1H, H4); 4,0 (qua, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz, H6); 1,4 (t, 1H, <i>J</i> = 14,8 Hz, H7). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,1 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35,3 Hz, C=O); 128,6 (C3); 122,8 (C2); 117,6 (C5), 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 289,4 Hz, CF $_3$); 110,7 (C4), 45,0 (C6); 15,9 (C7). |
|  <p>5d</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,4 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 1H, H5); 6,6 (m, 1H, H4); 3,8 (t, 1H, <i>J</i> = 14,4 Hz, H6); 1,8 (sex, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz, H7); 0,9 (t, 1H, <i>J</i> = 14,8 Hz, H8). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 34,5 Hz, C=O); 129,2 (C3); 123,2 (C2); 117,6 (C5), 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288,7 Hz, CF $_3$); 110,7 (C4), 52,0 (C6); 24,1 (C7); 10,8 (C8). |

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v. (Continuação)

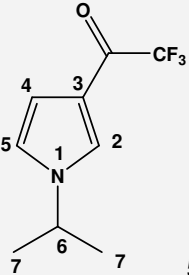
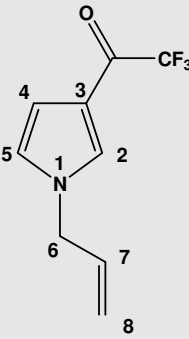
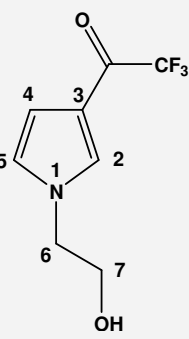
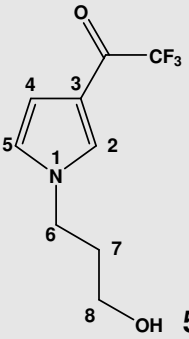
| Composto | RMN ^1H (m , $n^\circ\text{H}$, $J = \text{Hz}$, identificação) | RMN ^{13}C (m , $J = \text{Hz}$, identificação) |
|---|---|--|
|  5e | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H $_2$); 6,7 (m, 1H, H $_5$ e H $_4$); 4,3 (sep, 1H, $J = 13,6$ Hz, H $_6$); 1,5 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H $_7$). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34,4$ Hz, C=O); 127,0 (C $_3$); 121,1 (C $_2$); 117,4 (C $_5$); 117,0 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289,6$ Hz, CF $_3$); 110,7 (C $_4$), 52,1 (C $_6$); 23,4 (C $_7$). |
|  5f | RMN^1H (CDCl$_3$, 200MHz): 7,4 (s, 1H, H $_2$); 6,7 (s, 1H, H $_5$); 6,7 (s, 1H, H $_4$); 5,9 (m, 1H, H $_7$); 5,2 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, $J = 17$ Hz, H $_8$); 4,5 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H $_6$). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35,5$ Hz, C=O); 132,1 (C $_7$); 129,2 (C $_3$); 123,4 (C $_2$); 119,3 (C $_8$); 117,9 (C $_5$); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 288,9$ Hz, CF $_3$); 110,9 (C $_4$), 52,6 (C $_6$). |
|  5g | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H $_2$); 6,7 (m, 2H, H $_5$ e H $_4$); 4,0 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz, H $_6$); 3,9 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz, H $_7$). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,4 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35,7$ Hz, C=O); 130,1 (C $_3$); 123,8 (C $_2$); 117,8 (C $_5$); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 288,8$ Hz, CF $_3$); 110,9 (C $_4$), 61,8 (C $_6$); 52,5 (C $_7$). |
|  5h | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H $_2$); 6,7 (m, 2H, H $_5$ e H $_4$); 4,1 (s, 1H, H $_8$); 3,6 (s, 1H, H $_6$); 2,0 (s, 1H, H $_7$). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 50 MHz): 175,3 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34,5$ Hz, C=O); 129,5 (C $_3$); 123,4 (C $_2$); 117,7 (C $_5$); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289$ Hz, CF $_3$); 110,9 (C $_4$); 58,5 (C $_8$); 46,8 (C $_6$); 33,2 (C $_7$). |

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v. (Continuação)

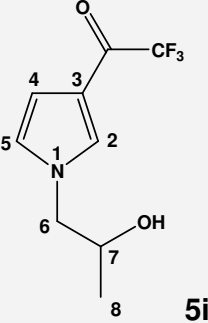
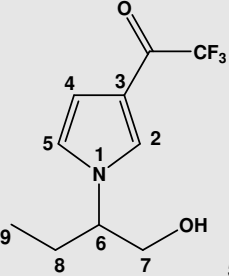
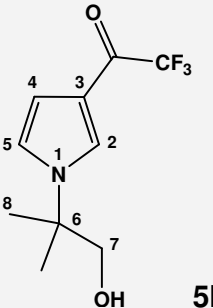
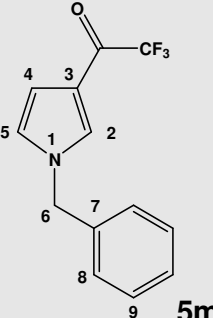
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, $J = \text{Hz}$, identificação) | RMN ^{13}C (<i>m</i> , $J = \text{Hz}$, identificação) |
|---|--|---|
|  <p>5i</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 6,7 (m, 2H, H5 e H4); 4,1 (s, 1H, H7); 3,8 (m, 1H, H6); 1,2 (d, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$, H8). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 50 MHz): 175,4 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 33,8 \text{ Hz}$, C=O); 130,3 (C3); 124,2 (C2); 117,7 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289 \text{ Hz}$, CF $_3$); 110,6 (C4); 67,1 (C7); 57,3 (C6); 20,3 (C8). |
|  <p>5j</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 2H, H5 e H4); 3,9 (s, 1H, H6); 3,8(m, 1H, H7); 1,8 (m, 1H, H8); 0,8 (t, 1H, $J = 14,8 \text{ Hz}$, H9). | RMN^{13}C(CDCl$_3$, 100MHz): 175,3 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35,1 \text{ Hz}$, C=O); 128,9 (C3); 121,8 (C2); 117,3 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289 \text{ Hz}$, CF $_3$); 110,6 (C4); 64,8 (C7); 64,7 (C6); 24,3 (C8). |
|  <p>5l</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,6 (s, 1H, H2); 6,9 (m, 1H, H5); 6,7 (m, 2H, H4); 3,6 (s, 2H, H7); 1,5 (s, 6H, H8). | RMN^{13}C(CDCl$_3$, 100MHz): 175,4 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35 \text{ Hz}$, C=O); 127,5 (C3); 121 (C2); 117,3 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289 \text{ Hz}$, CF $_3$); 110,5 (C4); 70,4 (C7); 60,2 (C6); 24,5 (C8). |
|  <p>5m</p> | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 7,2 (m, 5H, Anel); 6,7 (s, 1H, H5); 6,7 (s, 1H, H4); 5,1 (s, 1H, H6). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 50 MHz): 175,3 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34,8 \text{ Hz}$, C=O); 135,4 (C7); 129,0 (C8, C9); 128,4 (C3); 127,3 (C10); 123,6 (C2); 118,0 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 288,7 \text{ Hz}$, CF $_3$); 111,1 (C4); 54,1 (C6). |

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v. (Continuação)

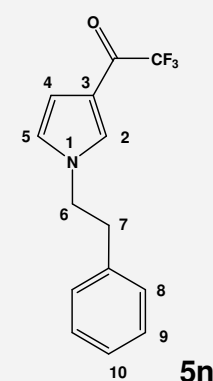
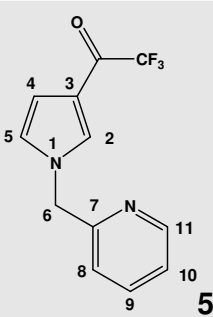
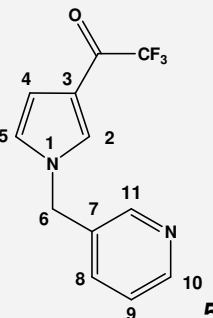
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, $J = \text{Hz}$, identificação) | RMN ^{13}C (<i>m</i> , $J = \text{Hz}$, identificação) |
|---|---|--|
|  <p>5n</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,1 (m, 6H, H2 e Anel); 6,7 (s, 1H, H5); 6,5 (s, 1H, H4); 4,1 (t, 1H, $J = 14 \text{ Hz}$, H6); 3,0 (t, 1H, $J = 14 \text{ Hz}$, H7).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175,1 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34,8 \text{ Hz}$, C=O); 136,9 (C8); 129,3 (C3); 128,6 (C9); 128,4 (C10); 126,9 (C11); 123,2 (C2); 117,5 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289,4 \text{ Hz}$, CF$_3$); 110,7 (C4); 51,9 (C6); 37,5 (C7).</p> |
|  <p>5o</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 8,6 (d, 1H, $J = 4,4 \text{ Hz}$, H11); 7,7 (t, 1H, $J = 15,2 \text{ Hz}$, H9); 7,6 (s, 1H, H2); 7,2 (t, 1H, $J = 12 \text{ Hz}$, H10); 7,0 (d, 1H, $J = 7,6 \text{ Hz}$, H8); 6,7 (s, 2H, H5 e H4); 5,2 (s, 1H, H6).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34 \text{ Hz}$, C=O); 155 (C7); 149,7 (C8); 137,2 (C9); 129,8 (C3); 123 (C10); 123,1 (C11); 121,3 (C2); 118,2 (C5); 116 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 281 \text{ Hz}$, CF$_3$); 111 (C4); 55 (C6).</p> |
|  <p>5p</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 8,6 (d, 1H, $J = 4,4 \text{ Hz}$, H10); 8,5 (s, 1H, H11); 7,5 (s, 1H, H2); 7,4 (d, 1H, $J = 8 \text{ Hz}$, H8); 7,3 (m, 1H, H9); 6,7 (s, 1H, H5); 6,7 (m, 1H, H4); 5,1 (s, 1H, H6).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 100 MHz): 175 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 34 \text{ Hz}$, C=O); 149 (C11); 148 (C10); 134 (C8); 131 (C7); 129 (C3); 123 (C9); 123,4 (C2); 118 (C5); 116 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 288 \text{ Hz}$, CF$_3$); 111 (C4); 51 (C6).</p> |

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v. (Continuação)

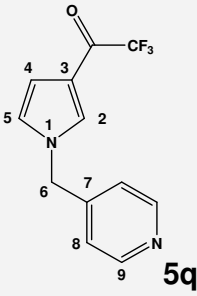
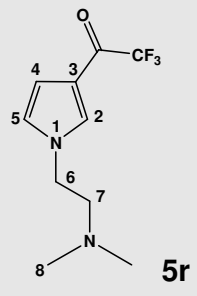
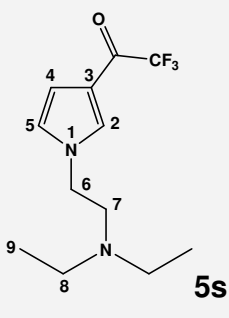
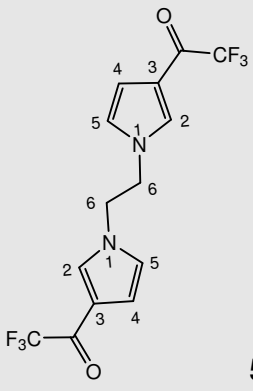
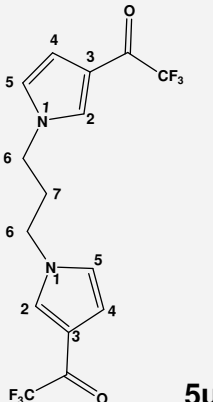
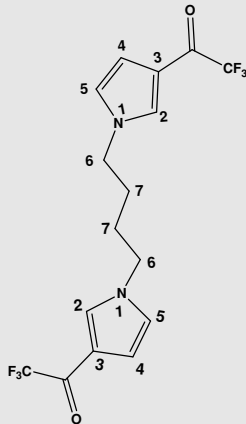
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i> = Hz, identificação)</i> | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> = Hz, identificação) |
|--|---|--|
|  <p>5q</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400 MHz): 8,6 (d, 1H, <i>J</i> = 5,2 Hz, H9); 7,5 (s, 1H, H2); 7,0 (d, 1H, <i>J</i> = 5,2 Hz, H8); 6,8 (s, 1H, H5); 6,7 (m, 1H, H4); 5,1 (s, 1H, H6).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35 Hz, C=O); 150 (C9); 144 (C7); 129,5 (C3); 123 (C2); 121,4 (C8); 118,5 (C5); 116 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288 Hz, CF$_3$); 111 (C4); 52,7 (C6).</p> |
|  <p>5r</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400 MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 6,7 (m, 2H, H5 e H4); 4 (t, 2H, <i>J</i> = 3,2Hz, H6); 2,6 (t, 2H, <i>J</i> = 3,1Hz, H7); 2,2 (s, 6H, H8).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35 Hz, C=O); 129,6 (C3); 123,5 (C2); 117,8 (C5); 116,9 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288 Hz, CF$_3$); 110,7 (C4); 59,6 (C6); 48,5 (C7); 45,4 (C8).</p> |
|  <p>5s</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400 MHz): 7,5 (s, 1H, H2); 6,7 (m, 2H, H5 e H4); 3,9 (t, 2H, <i>J</i> = 3,2Hz, H6); 2,7 (t, 2H, <i>J</i> = 3,2Hz, H7); 2,5 (q, 4H, <i>J</i> = 1,7Hz, H8); 0,9 (t, 6H, <i>J</i> = 3,6Hz, H9).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35 Hz, C=O); 129,9 (C3); 123,6 (C2); 117,6 (C5); 116,2 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288 Hz, CF$_3$); 110,5 (C4); 53,8 (C6); 49,4 (C7); 47,3 (C8); 11,8 (C9).</p> |
|  <p>5t</p> | <p>RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,1 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 1H, H5); 6,5 (m, 1H, H4); 4,2 (s, 2H, H6).</p> | <p>RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}}$ = 35 Hz, C=O); 128,8 (C3); 122,8 (C2); 118,8 (C5); 116,7 (qua, $^1J_{\text{CF}}$ = 288 Hz, CF$_3$); 111,9 (C4); 521,1 (C6).</p> |

Tabela 6. Dados de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos da série 5a-v. (Continuação)

| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n °H, <i>J</i> = Hz, identificação)</i> | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> = Hz, identificação) |
|--|---|--|
|  5u | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,4 (s, 1H, H2); 6,7 (s, 1H, H5); 6,6 (m, 1H, H4); 3,9 (t, 1H, <i>J</i> = 13,6 Hz, H6); 2,3 (qui, 1H, <i>J</i> = 13,2 Hz, H7). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35$ Hz, C=O); 129,5 (C3); 123 (C2); 118,5 (C5); 116 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 288$ Hz, CF $_3$); 111 (C4); 52,7 (C6). |
|  5v | RMN^1H (CDCl$_3$, 400MHz): 7,4 (s, 1H, H2); 6,7 (m, 1H, H5); 6,6 (m, 1H, H4); 3,9 (m, 2H, H6); 1,8 (m, 2H, H7). | RMN^{13}C (CDCl$_3$, 400 MHz): 175,2 (qua, $^2J_{\text{CF}} = 35$ Hz, C=O); 128,8 (C3); 123,8 (C2); 118 (C5); 116,7 (qua, $^1J_{\text{CF}} = 289$ Hz, CF $_3$); 111,2 (C4); 49,7 (C6); 27,9 (C7). |

3.5.1. Obtenção dos compostos 5m e 5n

Na etapa para a formação dos intermediários **3**, quando a benzilamina e a fenetilamina foram utilizadas, nas mesmas condições reacionais aplicadas as demais aminas, a formação das respectivas enaminonas **3** foi observada juntamente com um composto desconhecido que podia ser observado na placa de cromatografia de camada delgada. Como o isolamento dessas enaminonas não foi possível, a separação e identificação desses compostos foram impedidas nesta etapa. Desta forma, conduzindo as reações nas mesmas condições usadas para a preparação e isolamento dos demais pirróis observou-se que o composto desconhecido foi isolado juntamente com o pirrol.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

Nos espectros de CG-EM e de RMN pode-se observar o pirrol e outro composto que mais tarde foi identificado como uma amida (*N*-benzil-1,1,1-trifluoracetamida). A **Figura 10** mostra o cromatograma de íons totais da mistura (**5m** + *N*-benzil-1,1,1-trifluoracetamida) obtida quando a amina usada foi a benzilamina. A **Figura 11** mostra o espectro de massas da *N*-benzil-1,1,1-trifluoracetamida e a **Figura 12** o espectro de massas do pirrol **5m**.

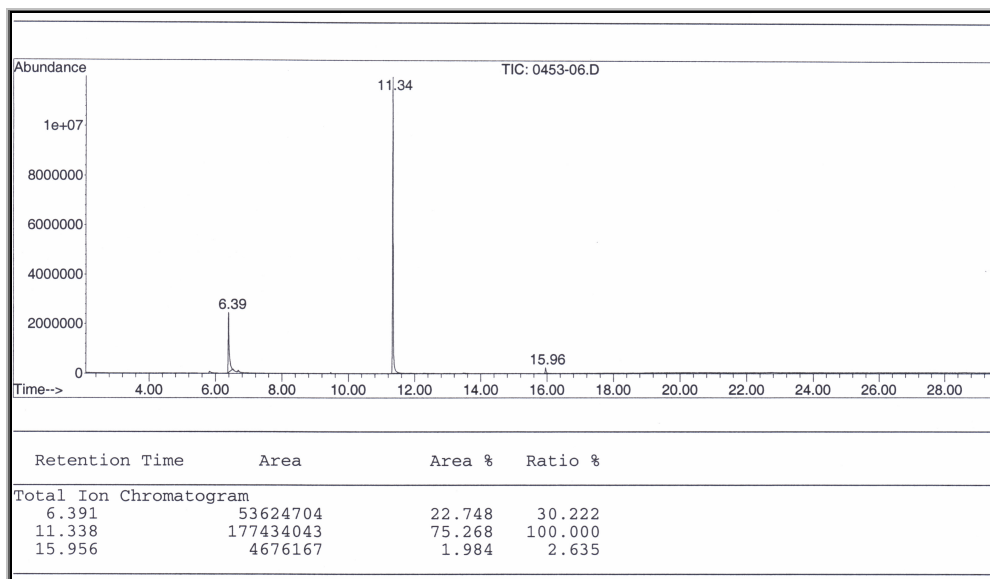


Figura 10. Cromatograma de íons totais do composto **5m** + *N*-benzil-1,1,1-trifluoracetamida.

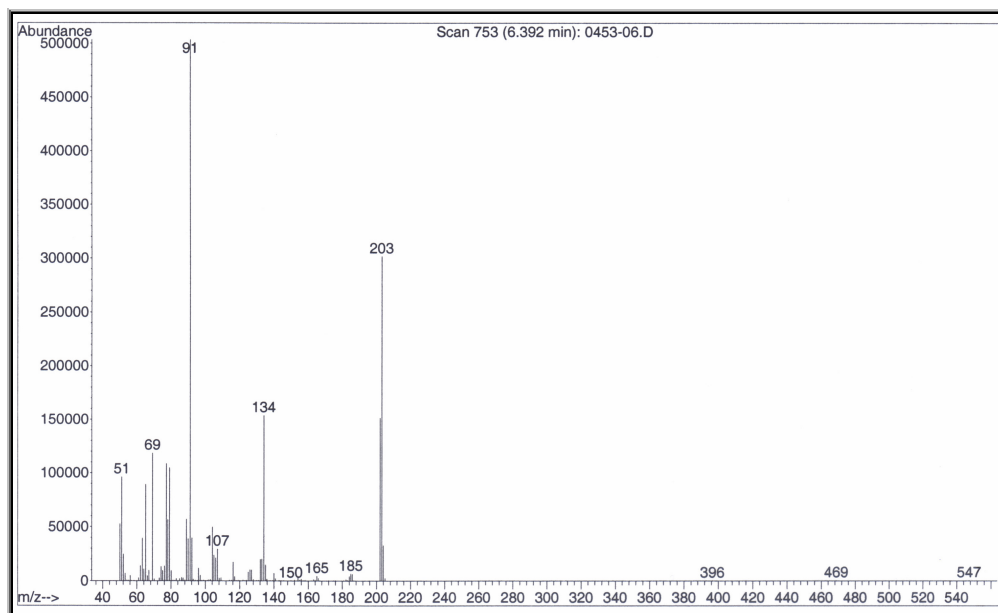


Figura 11. Espectro de massas da *N*-benzil-1,1,1-trifluoracetamida.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

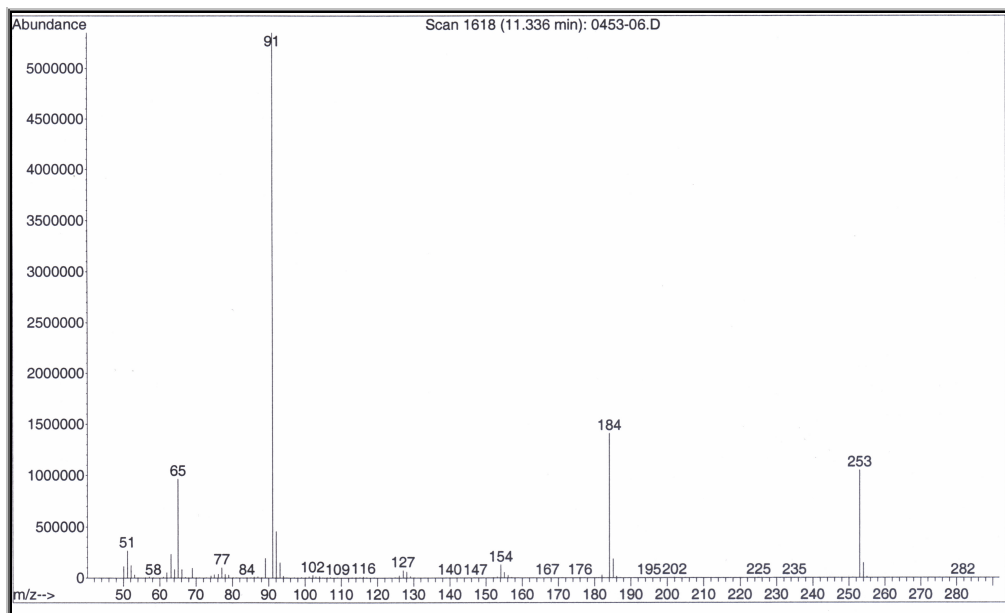


Figura 12. Espectro de massas do composto **5m**

A **Figura 13** mostra o espectro de RMN ^1H e a **Figura 14** o espectro de RMN ^{13}C da mistura obtida.

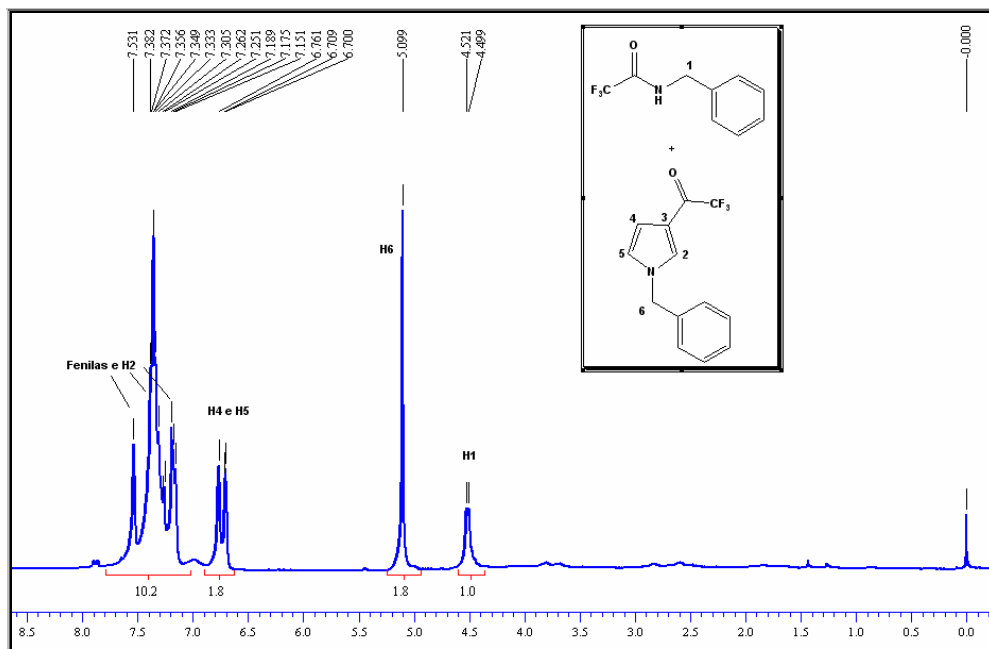


Figura 13. Espectro de RMN ^1H da mistura **5m** + *N*-benzil-1,1,1-trifluoroacetamida.

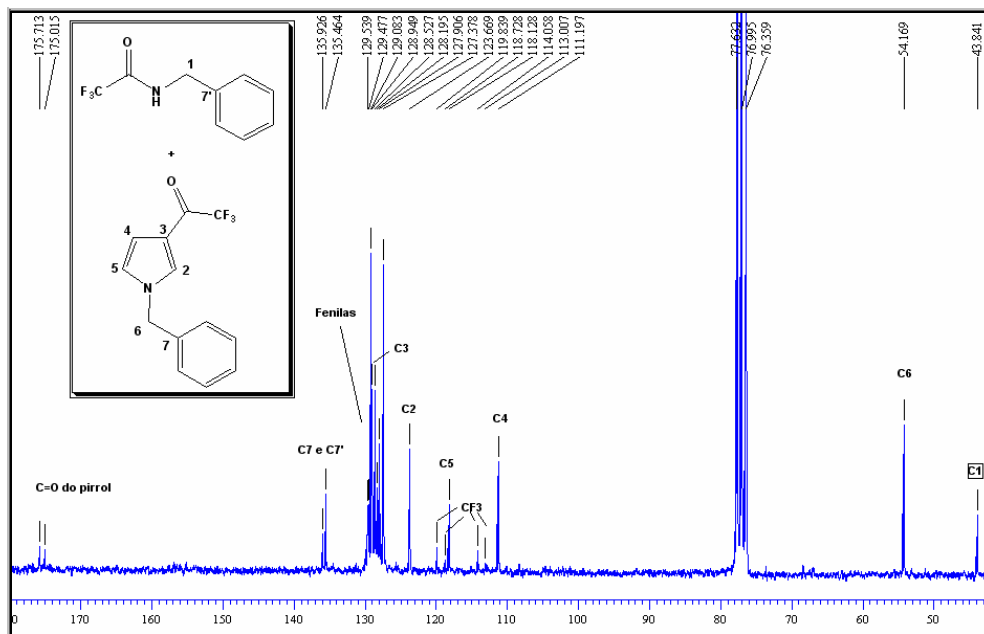


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C da mistura **5m** + N -benzil-1,1,1-trifluoroacetamida.

Para comprovar que o composto desconhecido presente na mistura obtida era a amida, foi realizada uma acilação com anidrido trifluoroacético e benzilamina. A N -benzil-1,1,1-trifluoroacetamida foi obtida na forma de um sólido branco com rendimento de 90%. Os dados de CG-EM são compatíveis com os espectros mostrados acima e o espectro de RMN ^1H está relatado abaixo na **Figura 15**.

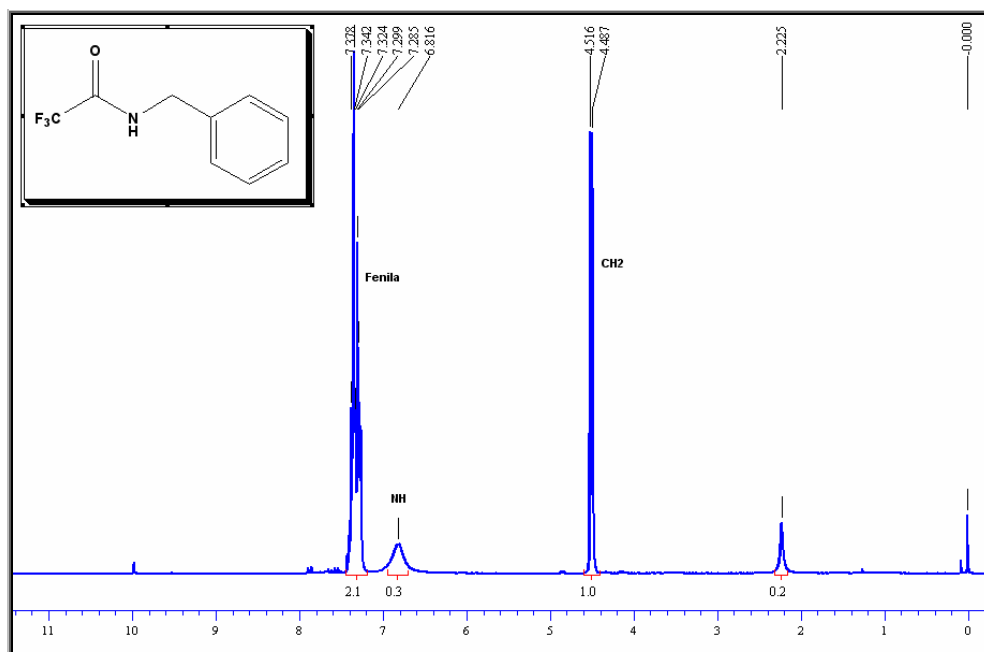


Figura 15. Espectro de RMN ^1H da N -benzil-1,1,1-trifluoroacetamida.

Os compostos **5m** e **5n** foram obtidos puros quando a reação na etapa para a formação das respectivas enaminonas foi conduzida à 0°C. O mecanismo para a formação das amidas ainda não foi determinado.

3.6. Identificação dos 3-Trifluoracetilpirróis *N*-Substituídos

Para análise dos espectros de CG-EM e RMN dos compostos da série **5** foram selecionados os espectros dos compostos **5b**, **5d**, **5o** e **5t**. Como pode ser observado no cromatograma (**Figura 16**), o composto **5b** foi obtido em elevado grau de pureza. O espectro de massas para o composto **5b** (**Figura 17**) apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70eV. Os principais fragmentos para o composto são: o íon molecular (M^+ 177), o pico base relativo à perda do grupo trifluormetil (M^+ -69), um pico referente a perda do grupo trifluoracetil (177-80) e um pico relativo à perda do grupo trifluoracetil (M^+ -97).

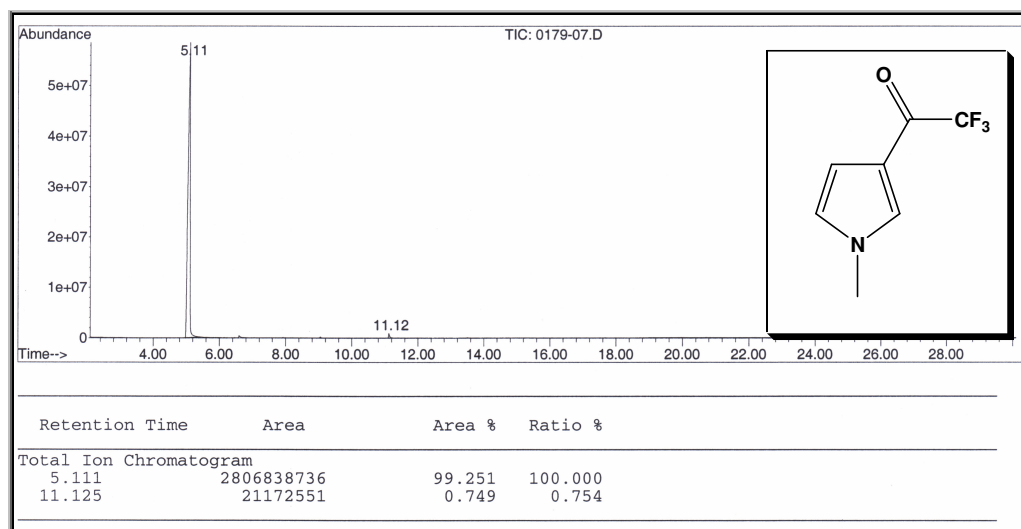


Figura 16. Cromatograma de íons totais do composto **5b**.