



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

**NOVOS ESPIROCROMENIL-TRIFLUORETANONAS A PARTIR DE
REAÇÕES DE TRIFLUORACETILAÇÃO DE ADUTOS DE KABBE E
SEUS ESPIRO[DIIDROCROMENO-CICLOALCAN]PIRAZÓIS E
ISOXAZÓIS DERIVADOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

FÁBIO DUTRA GARCIA

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2013

NOVOS ESPIROCROMENIL-TRIFLUORETANONAS A PARTIR DE
REAÇÕES DE TRIFLUORACETILAÇÃO DE ADUTOS DE KABBE E SEUS
ESPIRO[DIIDROCROMENO-CICLOALCAN]PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS
DERIVADOS

ELABORADA POR

FÁBIO DUTRA GARCIA

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao Curso
de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Santa Maria -
RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2013

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Dissertação de Mestrado

**NOVOS ESPIROCROMENIL-TRIFLUORETANONAS A PARTIR DE
REAÇÕES DE TRIFLUORACETILAÇÃO DE ADUTOS DE KABBE E SEUS
ESPIRO[DIIDROCROMENO-CICLOALCAN]PIRAZÓIS E ISOXAZÓIS
DERIVADOS**

ELABORADA POR:

FÁBIO DUTRA GARCIA

Como requisito parcial para obtenção do Grau de **MESTRE** em **QUÍMICA**.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Luciano Dornelles – Examinador -UFSM

Prof.^a Dra. Michelle Budke Costa – Examinador - UTFPR

Santa Maria-RS, 2013

Dissertação de Mestrado – *Fábio Dutra Garcia* – UFSM - 2013

Primeiramente, dedico esta dissertação aos meus pais Dilmar e Terezinha, que sempre me incentivaram e deram suporte a minhas escolhas. A vocês, por todo amor e dedicação, muito obrigado.

“Não devemos permitir que alguém saia de nossa presença sem se sentir melhor e mais feliz.”

(Madre Teresa)

Agradeço aos meus irmãos, em especial ao Edeson por todo o suporte e apoio, por tudo isto sou muito grato.

Aos meus avós, tios, primos e familiares em geral, agradeço pelo apoio, incentivo desde a infância, pelo pensamento positivo, obrigado.

De maneira especial, agradeço a minha namorada e companheira de todas as horas Gabrielle, muito importante em minha vida e nesta etapa dela. Agradeço pelo apoio, carinho, dedicação e compreensão, mas também pelos “puxões de orelha” sempre construtivos e fundamentais na construção deste trabalho. Amo-te muito. Obrigado por tudo!!

*Ao Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso
pela oportunidade, pela orientação,
incentivo, apoio, pelo espaço a mim
cedido em seu grupo de pesquisa e pelo
suporte constante, o que possibilitou a
realização deste trabalho, meu
agradecimento sincero.*

AGRADECIMENTOS

Aos amigos e colegas de laboratório, Rosália Andriguetto, Chaiene Rossato Belo, Maiara Moraes, Fábio da Luz, Everton Pittaluga, Susiane Cavinatto, Liliane Porte, Carson Wiethan, Melissa Budke, Jussara Navarini, Andrizia Jungues, Tainara Calheiro, Felipe Stefanello, Francieli Maria Libero e Willian Carvalho, agradeço pelo suporte técnico, pelas risadas na hora de lazer com a cuia de chimarrão na mão, pelas divagações, pelos seminários e conhecimento agregado, enfim, pelo convívio diário no laboratório. Obrigado pelo companheirismo e pela história de amizade criada ao longo desses anos, e que ficarão para sempre registradas em nossas memórias.

A Chaiene, pela contribuição direta neste trabalho durante o período de iniciação científica, pela boa vontade e dedicação na parte experimental.

Ao professor Dr. Luciano Dornelles pela colaboração e participação no exame de qualificação e no processo de defesa desta dissertação.

Ao professor Dr. Nilo Zanatta pela colaboração e participação no exame de qualificação desta dissertação.

A professora Dra. Michelle Budke pela participação no processo de defesa desta dissertação.

Aos operadores do RMN pelo esforço, boa vontade e paciência no desenvolvimento dos espectros.

Aos funcionários do NAPO, pelas análises de GC-MS.

A coordenação do curso, pelo apoio disponibilizado, e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velásquez.

Aos cidadãos brasileiros que com seus impostos ajudaram a financiar este trabalho (CNPq, CAPES e FATEC).

Aos meus professores desde as séries iniciais, em especial ao professor Hermes Gilber Uberti pelo incentivo e pelas palavras, que sempre me inspiraram, obrigado.

Aos meus amigos, em especial ao Elias Faccin, pelas conversas construtivas de sempre, pelo apoio, e pela amizade sincera, obrigado meu amigo.

Enfim, a quem esqueci de citar nomes, muito obrigado!!!

Sumário

LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xix
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
1.1 Compostos Heterocíclicos	1
1.2 Moléculas Trifluormetil Substituídas	2
1.3 Trialoacetil Enoléteres (1,1,1-Trialo-4-alkuil(aril)-4-alcóxi-3-alkuen-2-onas)....	2
1.4 Pirazóis e Isoxazóis Trifluormetilados	3
1.5 Compostos Espiro	6
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Síntese de Compostos 1,3-Dieletrófilos a partir de Cetonas Cíclicas, incluindo as [(2,2,2-Triflúor-1-(2-alcoxicicloalquen-1-il)etanonas]	11
2.1.1 Síntese de Compostos 1,3-dicarbonílicos fluorados a partir de cetonas cíclicas e sua aplicação na obtenção de heterocíclis	11
2.1.2 Síntese β -alcovinil trifluormetil cetonas a partir de cetonas acíclicas	13
2.1.3 Síntese de β -alcovinil trifluormetil cetonas a partir de cetonas cíclicas	14
2.2 Síntese de Pirazóis Trifluormetil Substituídos a partir de 1,3-Dieletrófilos Cíclicos, incluindo [(2,2,2-Triflúor-1-(2-alcoxicicloalquen-1-il)etanonas]	16
2.3 Síntese de Isoxazóis Trifluormetil Substituídos a partir de 1,3-Dieletrófilos, incluindo as [(2,2,2-Triflúor-1-(2-alcoxicicloalquen-1-il)etanonas]	21
2.4 Síntese de Espiro Compostos	25
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos	26
3.2 Síntese de Espiro-2-croman-4-onas (4)	33
3.3 Síntese de Acetais (5) e Enoléteres (6)	34
3.4 Síntese de 2,2,2-Triflúor-2-espiro[4-metóxi-2H-1-benzopiran-2,1'-cicloalcan]-etanonas (7)	36
3.4.1 Purificação das cetonas precursoras 7a-d	38
3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 7a-d	39
3.4.2.1 Espectro de RMN ¹ H do composto 7a	39

3.4.2.2 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 7a	40
3.4.2.3 Espectrometria de massas dos compostos 7a	41
3.5 Síntese de 3-(Trifluormetil)-1- R^1 -espiro[2H-1-benzopiran-2, x' - R^2][4,3-c]pirazóis (8 e 9)	44
3.5.1 Purificação dos compostos 8a-d e 9a-d	46
3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 8a-d e 9a-d	48
3.5.2.1 Espectro de RMN ^1H do composto 9a - exemplo da série N-Metil substituída..	48
.....	
3.5.2.2 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto 9a - exemplo da série N-Metil substituída.....	49
3.5.2.3 Espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 8a-c e 9a-d – séries N-fenil e N-metil substituídos.	51
3.5.2.4 RMN de ^{19}F	52
3.5.2.5 Difração de raios-X do pirazol 9b - exemplo da série N-Metil substituída ...	53
3.5.2.6 Espectrometria de massas dos compostos 9a - exemplo da série N-Metil substituída.....	54
3.5.3 Mecanismo proposto para a reação de 2,2,2-trifluor-2-espiro[4-metóxi-2H-1-benzopiran-2,1'-cicloalcan]-etanonas (7a-d) com dinucleófilos do tipo hidrazinas	56
3.6 Síntese de 3-(Trifluormetil)-3',3'-a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-ol (10)	59
3.6.1 Purificação dos compostos 10a-b	60
3.6.2 Identificação dos compostos 10a-b	61
3.6.2.1 Espectro de RMN ^1H do composto 10b	62
3.6.2.2 Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b	63
3.6.2.3 Espectrometria de massas dos compostos 10b	64
4 MATERIAIS E MÉTODOS	67
4.1 Reagentes e Solventes Utilizados	67
4.2 Aparelhos Utilizados	67
4.2.1 Espectroscopia de RMN	67
4.2.2 Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (GC-MS).....	68
4.2.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS).....	68
4.2.4 Análise elementar	69
4.2.5 Ponto de fusão	69
4.2.6 Difração de Raios-X	69

4.3 Procedimentos Experimentais	69
4.3.1 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (4a-d)	69
4.3.2 Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-triflúor-1-espiro[4-metóxi-2H61-benzopirano-2,1'-cicloalcan]etanonas (7a-d).....	70
4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 3-(trifluormetil)-1-metil/fenil-espiro[1H-1-benzopirano-2,1'-cicloalcan][4,3-c]pirazóis (8a-d e 9a-d)	73
4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-R]-3-ol (10a-b)	77
5 CONCLUSÃO	78
5.1 Sugestão para a Continuidade deste Trabalho	79
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
ANEXO I	89
ANEXO II	97
ANEXO III	111
ANEXO IV	115

Lista de Figuras

Figura 1 – Estruturas de alguns fármacos naturais	2
Figura 2 – Estruturas genérica de 1,3-dieletrófilo trialometil substituído	3
Figura 3 – Fármacos com anel pirazolínico (Celecoxib) e isoxazolínico (Sulfametazol)	4
Figura 4 – Estruturas genéricas de isômeros 1,5 e 1,3 do isoxazol	5
Figura 5 - Composto Espiro com anéis cabociclicos unidos por um carbono sp^3	7
Figura 6 - Compostos espiro com atividade biológica, (I) sintético e (II) natural	7
Figura 7 - Espiroacetais (III-VI) com atividade anti-câncer	8
Figura 8 - Compostos espiro (VII e VIII) com atividade antiviral	8
Figura 9 – Moléculas trifluoracetil substituídas	31
Figura 10 – Espectro de RMN 1H à 200 MHz da mistura acetal (5) enoleter (6) derivados da reação de acetalização das espiro-cramanonas (4), registrado em $CDCl_3$	36
Figura 11 - Numeração do composto 7a	39
Figura 12 – Espectro de RMN 1H à 200 MHz de 2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-2-espiro[cromen-2,1'-ciclopentan]-3-il)etanona (7a), registrado em $CDCl_3$	40
Figura 13 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1H\}$ à 106,61 MHz de 2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-2-espiro[cromen-2,1'-ciclopentan]-3-il)etanona (7a), registrado em $CDCl_3$	41
Figura 14 - Espectro de massas de 2,2,2-trifluor-1-(4-metoxi-2-espiro[cromen-2,1'-ciclopentan]-3-il)etanona (7a).....	42
Figura 15 - Numeração do composto 9a	48
Figura 16 – Espectro de RMN 1H à 200 MHz de 2-metil-3-(trifluormetil)-2H-espiro-[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano] (9a), registrado em $CDCl_3$	49
Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1H\}$ à 106,61 MHz de 2-metil-3-(trifluormetil)-2H-espiro-[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano] (9a), registrado em $CDCl_3$	50
Figura 18 - RMN de acoplamento carbono-flúor por 5-(trifluormetil)-1H-espiro-(cromen [4,3-c] pirazol-cicloalcanos) (8a-c e 9a-d)	52
Figura 19 – ORTEP de 2-metil-3-(trifluormetil)-2H-espiro- [cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (9b).....	53
Figura 20 - Espectro de massas de 2-metil-3-(trifluormetil)-2H-espiro- [cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano] (9a).....	55
Figura 21 – Numeração para o composto 10b	62
Figura 22 - Espectro de RMN 1H a 200 MHz de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (10b), registrado em $CDCl_3$	62

- Figura 23** - Espectro de RMN ^{13}C a 106,61 MHz de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**), registrado em CDCl_3 63
- Figura 24** - Espectro de massas (GC/MS - CI, 70 eV) de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**).....65
- Figura 25** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7a**).....89
- Figura 26** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7b**)89
- Figura 27** - Espectro de Massas (GC-MS), EI do composto 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7c**)90
- Figura 28** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidro-espiro[cromen-2,4'-piran]-3-il)etanona (**7d**).....90
- Figura 29** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**8a**).....91
- Figura 30** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**8b**).....91
- Figura 31** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**8c**).....92
- Figura 32** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**9a**).....92
- Figura 33** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**9b**).....93
- Figura 34** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**9c**).....93
- Figura 35** - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-2',3',5',6'-tetraidro-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,4'-pirano] (**9d**).....94
- Figura 36** - Espectro de Massas (GC-MS, CI) do composto 3-(trifluormetil)-3,3a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10a**)94
- Figura 37** - Espectro de Massas (GC-MS, CI) do composto 3-(trifluormetil)-3,3a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**).....95
- Figura 38** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7a**), em clorofórmio- d_197
- Figura 39** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7b**), em clorofórmio- d_198
- Figura 40** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexan]-3-il)etanona (**7c**), em clorofórmio- d_199

- Figura 41** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-trifluoro-1-(4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidroespiro[cromen-2,4'-piran]-3-il)etanona (**7d**), em clorofórmio- d_1100
- Figura 42** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano] (**8a**), em clorofórmio- d_1101
- Figura 43** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**8b**), em clorofórmio- d_1102
- Figura 444** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano] (**8c**), em clorofórmio- d_1103
- Figura 45** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano] (**9a**), em clorofórmio- d_1104
- Figura 46** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**9b**), em clorofórmio- d_1105
- Figura 47** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano] (**9c**), em clorofórmio- d_1106
- Figura 48** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-2',3',5',6'-tetraidro-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,4'-pirano] (**9d**), em clorofórmio- d_1 107
- Figura 49** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentano]-3-ol (**10a**), em clorofórmio- d_1 108
- Figura 50** - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexano]-3-ol (**10b**), em clorofórmio- d_1 109
- Figura 51** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano] (**8c**).....111
- Figura 52** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1H,4H-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,4'-pirano)(**9d**).....112
- Figura 52** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1H,4H-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,4'-pirano) (**9d**).....113

Figura 54 - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**).....114

Figura 52 – ORTEP de 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-espiro[cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano] (**9b**).....115

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-10.....	27
Tabela 2 - Comparação entre os compostos 4 obtidos neste trabalho com os encontrados na literatura. ⁴⁸⁻⁵¹	34
Tabela 3 - Rendimentos e características físicas dos compostos 5 e 6.....	35
Tabela 4 – Rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos 7a-d [a]Rendimentos dos compostos isolados	39
Tabela 5 - Condições reacionais testadas para a obtenção dos compostos 9a	45
Tabela 6 – Rendimento, ponto de fusão (9) e análise elementar dos compostos 8 e 9	47
Tabela 7 - Condições reacionais testadas para a reação de obtenção do composto 10b	60
Tabela 8 – Rendimento, ponto de fusão, aspecto físico e massa de alta resolução dos compostos 10	61
Tabela 9 - Dados do Cristal do Composto (9b).....	116
Tabela 10 - Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 9b	117
Tabela 11 - Comprimento de ligação [Å] e ângulos [$^\circ$] para 9b	117
Tabela 12 - Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 9b	119
Tabela 13 - Coordenadas cristalográficas do átomo de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 9b	119
Tabela 14 - Ângulos de torção [$^\circ$] para 9b	120

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DNA= Ácido Desoxirribonucleico

TMS = Tetrametil silano

THF= Tetraidrofurano

TFA = Trifluoroacetic Acid (Ácido trifluoroacético)

TFAA= Trifluoroacetic Acid Anidrid (Ácido anidrido trifluoroacético)

δ =Deslocamento químico

Cal. = Calculado

Exp. = Experimental

Rend. = Rendimento

°C = Grau Celsius

v/v = Volume/volume

g = Gramas

h = Horas

min = Minutos

But = *terc*-Butil

Me= metila

Et= etila

Ph= Fenila

n-Pr= *n*-Propil

i-Pr= isopropil

t-But= *terc*-Butil

ppm = Partes por milhão

Hz = Hertz

RMN ¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C { ¹H } = Ressonância magnética nuclear de carbono 13

HMQC = Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation

s = Simpleto

d = Dupleto

t = tripleto

q = Quarteto

dd = Duplo dupletos

m = Multipleto

J = Constante de acoplamento

eV = Elétron Volt

m/z = Razão massa carga

GC-MS = Gas Chromatography – Mass Spectrometry (Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas)

HRMS = High-Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)

IUPAC= União Internacional de Química Pura e Aplicada

P. e.= Ponto de ebulição

p= Pressão

EI= Impacto de elétrons

CI= Ionização Química

mmol= Milimol

RESUMO

Título: Novos Espirocromenil-Trifluoretanonas a partir de Reações de Trifluoracetilação de Adutos de Kabbe e seus Espiro[diidrocromeno-cicloalcan]pirazóis e Isoxazóis Derivados

Autor: Fábio Dutra Garcia

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve inicialmente um método eficiente e regioseletivo para a síntese de uma nova série de 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas a partir de adutos de Kabbe (espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas). Rendimentos de 38% a 61% foram obtidos quando reações de trifluoracetilação de misturas de enoléteres e/ou acetais derivados de quatro espiro cetonas (adutos de Kabbe) foram realizadas a 45 °C usando clorofórmio anidro como solvente. Subsequentemente, quando os respectivos adutos de Kabbe trifluoracetilados foram reagidos com fenilhidrazina ou metilhidrazina, em relação molar de 1:1, sob refluxo de etanol por 24 horas, uma série de sete exemplares de um novo sistema heterocíclico espiro-condensado, denominado 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(chromen[4,3-*c*]pirazol-4,*n*'-cicloalcanos) onde os cicloalcanos são ciclopentano, ciclohexano e cicloheptano (*n* = 1) e tetraidro-2*H*-pirano (*n* = 2), foi isolada em rendimentos entre 35 % e 51 %. Técnicas de RMN e de difração de raios-X demonstraram claramente que as reações a partir da metilhidrazina e da fenilhidrazina foram regioseletivas e permitiram isolar separadamente os isômeros trifluormetilados 1,3 e 2,3, respectivamente.

Em sequência, dois exemplares de novas 3-hidróxi-3-(trifluormetil)-3,3a-diidro-4*H*-espiro(cromen[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos), derivados da ciclopentanona e ciclohexanona, foram obtidos a partir da reação de 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas com cloridrato de hidroxilamina em rendimentos de 42% e 58%, respectivamente.

Finalmente, as estruturas dos novos espiro heterociclos foram determinadas com o auxílio e aplicação simultânea de experimentos de RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ¹⁹F, difração de raios-X em monocristais, Espectrometria de Massas e cálculos DFT e, a sua pureza comprovada por Análise Elementar ou por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

Palavras-Chave: Pirazóis, Compostos Espiro, Isoxazóis, Trifluormetil Cetonas, Reação de Kabbe.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA

SANTA MARIA, DEZEMBRO-2013

ABSTRACT

Title: **New Spirochromenyl-Trifluoroethanones from Trifluoroacetylation Reactions of Kabbe Adducts and their Spiro[dihydrochromeno-cycloalkan]pyrazoles and Isoxazoles Derivatives**

Author: Fabio Garcia Dutra

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes firstly an efficient and regioselective method for the synthesis of a new series of 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2*H*-chromen-2,1'-cycloalkan)-3-yl]ethanones from the Kabbe adducts (spiro[chroman-2,1'-cycloalkan]-4-ones). Yields of 38 % to 61 % were obtained when trifluoroacetylation reactions of mixtures of enoethers and/or acetals derived from four spiro ketones (Kabbe adducts) were performed at a temperature of 45 °C and employing anhydrous chloroform as the solvent. Subsequently, when the respective trifluoroacetylated Kabbe adducts reacted with phenylhydrazine and methylhydrazine at a 1:1 molar ratio in refluxing ethanol for 24 hours, a new series of seven examples of a novel spiro-condensed heterocyclic system, namely 1(2)-methyl(phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1,4(2,4)-dihydro-spiro(chromen[4,3-*c*]pyrazole-4,*n*'-cycloalkanes) — where cycloalkanes are cyclopentane, cyclohexane and cycloheptane (*n* = 1) and tetrahydro-2*H*-pyran (*n* = 2) — were isolated at yields of between 35 % and 51 %. NMR and X-ray diffraction techniques demonstrated clearly that reactions from methylhydrazine and phenylhydrazine were regioselective and allowed to isolate separately the 1,3- and 2,3-trifluoromethylated isomers, respectively.

Subsequently, two examples of new 3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydro-4*H*-spiro(chromen[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkanes), derived from cyclopentanone and cyclopentanone, were obtained from the reaction of 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2*H*-chromen-2,1'-cycloalkan)-3-yl]ethanones with hydroxylamine hydrochloride in yields of 42% and 58%, respectively.

Finally, the structures of new spiro heterocycles were determined with the aid and simultaneous application of ¹H-, ¹³C{¹H}- and ¹⁹F-NMR, X-ray monocrystal diffraction, Mass Spectrometry and DFT calculation techniques and their purity were proved by elemental analysis or High Resolution Mass Spectrometry (HRMS).

Key-Words: Pyrazoles, Spiro-compounds, Isoxazoles, Trifluoromethyl Ketones, Kabbe Reaction.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, DECEMBER-2013

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1.1 Compostos Heterocíclicos

Os compostos classificados como heterocíclicos provavelmente constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos, seja de origem natural ou sintética. Isso se deve ao fato de que a grande maioria das moléculas orgânicas que constituem os organismos vivos, assim como a maioria dos fármacos produzidos no mundo possuem heterociclos em sua estrutura molecular.¹

Cada composto carbocíclico, independente da estrutura e funcionalidade, pode, a princípio, ser convertido em um conjunto de análogos heterocíclicos, através da substituição de um ou mais átomos de carbono do anel por um heteroátomo. A terminação cíclico (do grego *kyklos*, significa cíclico) da palavra “heterocíclico” indica que pelo menos uma estrutura anelar está presente na estrutura de uma substância química, enquanto que o prefixo hetero (do grego *heteros*, significa "outra" ou "diferente"), refere-se aos átomos que diferem do carbono, ou seja, são os heteroátomos no anel. Mesmo se restringirmos nossa atenção ao oxigênio, nitrogênio e enxofre (os heteroátomos mais comuns), as permutações e combinações de tal substituição são muito numerosas.²

Nos sistemas biológicos, os heterociclos estão presentes, por exemplo, nas bases pirimidínicas e purínicas do material genético do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), nos aminoácidos essenciais como a prolina, histidina, triptofano.¹ Muitos fármacos utilizados clinicamente são heterociclos de origem natural, como os analgésicos alcalóides horsfilina³, morfina e o antibiótico penicilina (Figura 1), porém a maioria dos fármacos são heterociclos produzidos sinteticamente e encontram aplicações nas mais variadas áreas da medicina como antitumorais, analgésicos, vaso constritores, entre outros. Compostos heterociclos têm sido utilizados ainda na agricultura, como pesticidas, inseticidas e herbicidas, na indústria como corantes, antioxidantes, tintas, etc. e como intermediários em síntese orgânica.¹ Desta forma, há décadas, a síntese e/ou o isolamento de fontes naturais de novos compostos heterocíclicos substituídos e os estudos de suas propriedades químicas, físico-químicas, biológicas ou referentes à ciência dos materiais têm recebido especial atenção por parte de grupos de pesquisa pelo mundo.

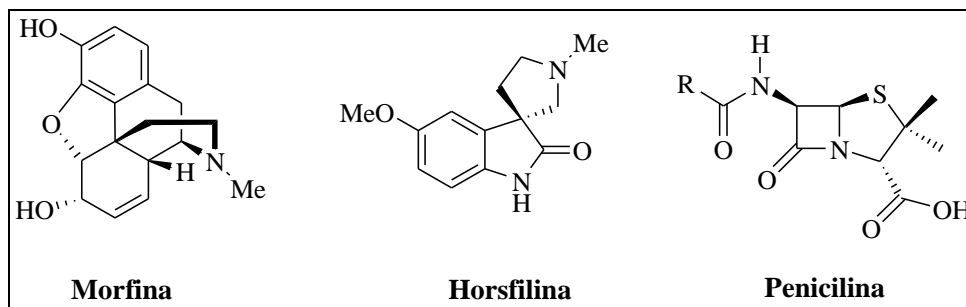


Figura 1 – Estruturas de alguns fármacos naturais

1.2 Moléculas Trifluorometil Substituídas

Na química de heterociclos, os compostos que apresentam grupos trifluorometílicos como substituinte, têm se mostrado muito importante, tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários químicos, quanto do ponto de vista biológico apresentando atividades farmacológicas.⁴ A presença destes grupos tem resultado em mudanças na reatividade dos anéis, nas suas propriedades espectroscópicas⁵ e nas atividades biológicas.⁶ Um grupo trifluorometila em comparação com metila, por exemplo, pode provocar uma diminuição na densidade de elétrons e da basicidade da molécula e acentuar as eletrofilicidades dos grupos funcionais vizinhos, devido a alta eletronegatividade do átomo de flúor. Em muitos sistemas, a substituição de um grupo metila por um trifluorometila acarreta um aumento da lipofilicidade da molécula como um todo ($\pi_{CF_3} = 1,07$ versus $\pi_{CH_3} = 0,5$).⁷ Este aumento na lipofilicidade, significa que o fármaco poderá ser absorvido e transportado com mais facilidade nos sistemas biológicos, devido a uma maior permeabilidade na membrana celular, levando a uma melhora nas propriedades farmacocinéticas do fármaco.

1.3 Trialoacetil Enoléteres (1,1,1-Trialo-4-alkuil(aril)-4-alcóxi-3-alkuen-2-onas)

Desde a década de 60, químicos pertencentes a vários grupos de pesquisa vêm sintetizando 1,1,1-trialo-4-alkuil(aril)-4-alcóxi-3-alkuen-2-onas (trialoacetil enoléteres) e explorando suas possibilidades sintéticas como precursores de heterociclos.⁸ Trialoacetil enoléteres são intermediários sintéticos análogos a compostos 1,3-dicarbonílicos, porém diferem na reatividade dos dois centros eletrofílicos, proporcionando assim, reações com maior regioseletividade^{8,9} e/ou especificidade.¹⁰

O potencial sintético das 1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas também têm sido estudado exaustivamente pelo Núcleo de Pesquisa de Heterociclos (NUQUIMHE) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Pesquisadores deste grupo têm desenvolvido estratégias para a síntese de novos precursores e compostos heterocíclicos trialometilados. A obtenção destes precursores tem sido possível a partir de reações de acilação de acetais¹¹ e enoléteres^{9b, 9f, 10i,12} frente a agentes acilantes trialometilados como o cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético, levando assim, a obtenção de amplas séries de 1,1,1-trialo-4-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas^{10q,11} ou 1,2-dicetonas¹³ cíclicas ou acíclicas.

Por apresentar uma regioquímica bem definida, devido à diferença de reatividade entre o carbono- β e o carbono carbonílico (Figura 2), os precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos (1,1,1-trialo-3-alquil(aril)-4-alcóxi-3-alquen-2-onas), têm sido bastante usados em reações de ciclocondensação com 1,2- 1,3- e 1,4-dinucleófilos, como um dos principais e melhores métodos para a inserção de grupos trialometila em heterociclos, formando anéis de 5, 6 e 7 membros do tipo isoxasóis,^{10a-d,10i,10q,14} pirazóis,^{10e-i,15} piridinas,^{10m} pirimidinas,^{10i-k} pirimidinonas,^{10l} benzodiazepínicos,^{10n-o} entre outros.

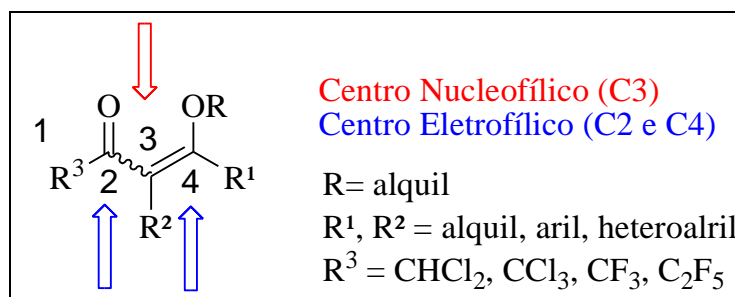


Figura 2 – Estruturas genérica de 1,3-dieletrófilo trialometil substituído

1.4 Pirazóis e Isoxazóis Trifluormetilados

Dentre os heterociclos citados anteriormente, destacam-se os pirazóis, isoxazóis e seus derivados. Os pirazóis são compostos heterocíclicos aromáticos de 5 membros, com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Os isoxazóis também são heterociclos

de 5 membros, porém, com um átomo de oxigênio na posição 1 e um átomo de nitrogênio na posição 2 do anel. Estes compostos, de maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas presentes em sua estrutura, apresentam atividades biológicas e reatividades

químicas bastante exploradas.¹⁶ Vários compostos que possuem anéis pirazolínicos ou isoxazolínicos em sua estrutura são conhecidos por apresentarem importantes aplicações em vários ramos da indústria e em especial na Química Medicinal.

Como agente bioativo, os pirazóis são empregados como anti-inflamatórios, antipiréticos, analgésicos, bactericidas, fungicidas e no tratamento das doenças de Parkinson e Alzheimer.¹⁷ Entre os com atividades farmacológicas,¹⁶ há por exemplo o anti-inflamatório Celecoxib (Celebra[®]) (Figura 3). Este fármaco atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2)¹⁸ que é responsável pela produção de prostaglandinas a partir de endoperoxidação do ácido araquidônico, responsáveis por desencadear vários processos inflamatórios. Salienta-se que o Celecoxib apresenta atividade anti-inflamatória sem causar irritação gastrointestinal; efeito colateral típico observado em outros anti-inflamatórios. O número de fármacos com atividade bioativa, contendo núcleo isoxazol, se comparados com os pirazóis, é significativamente menor, ainda assim, esse número é bastante significativo. Entre as atividades biológicas desses compostos destacam-se a antibacteriana, antifúngica e anti-inflamatória. O 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)-benzenesulfonamida, também conhecido como Sulfametazol (Figura 3) é um fármaco largamente utilizado pela sua atividade antibacteriana.

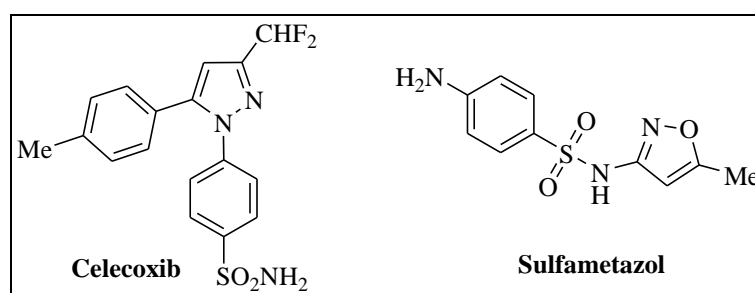


Figura 3 – Fármacos com anel pirazolínico (Celecoxib) e isoxazolínico (Sulfametazol).

Através de procedimento sintético convencional, pirazóis têm sido obtidos por reação direta de β -dicetonas e derivados, com hidrazina. Porém, as 5-hidróxi-2-pirazolinas têm sido obtidas quando o anel é substituído com grupos fortemente retiradores de elétrons, tanto no nitrogênio-1 (N1) quanto no carbono (C5), os quais dificultam a eliminação de água e a subsequente aromatização do anel pirazolínico.^{19,1} Através desses estudos foi possível observar que o grupo halometil confere uma regioquímica bem definida no fechamento do

anel, enquanto seu análogo 1,3-dicarbonílico leva, na maioria das vezes, à formação da mistura de isômeros.^{16,20}

Há vários procedimentos para a síntese de pirazóis e, geralmente estes métodos são complementares, podendo proporcionar a inclusão de diferentes tipos de substituintes no anel formado. Contudo, a maioria é sintetizada por reações de condensação do tipo NN + CCC, ou seja, ciclocondensação do tipo [3+2].^{10e-i,15.}

No caso da síntese de isoxazóis, a principal rota também é conhecida por [3+2], onde 3 corresponde a um bloco contendo três átomos de carbono e 2 a outro bloco contendo um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio. Assim, esta rota sintética pode ser especificada como [CCC+NO], onde o bloco CCC é proveniente de um composto β -dicarbonílico ou análogo, e o bloco NO é a hidroxilamina. Assim como acontece com os pirazóis, nos últimos anos, os pesquisadores do NUQUIMHE têm usado 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (um análogo de compostos β -dicarbonílicos) como bloco CCC na síntese de 4,5-di-idroisoxazóis e isoxazóis.

Em trabalhos publicados pelo NUQUIMHE,^{10a,10b,10d,10p,10q,21} têm-se observado que a presença do grupo halometil-substituinte no precursor CCC tem levado a uma regioquímica bem definida no fechamento dos anéis (Esquema 1). Considerando o substituinte R e o átomo de oxigênio no anel, a regioquímica de fechamento do anel poderia levar a dois produtos: (i) o R na posição-5 (isômero-1,5) ou (ii) na posição-3 (isômero-1,3) (Figura 4) em relação ao átomo de Oxigênio. Quando R apresenta uma característica acentuada como retirador de elétrons, ex., R = CF₃, C₂F₅, CCl₃ ou CHCl₂, sempre foram obtidos o isômero-1,5 (Esquema 1) como único produto. O isolamento do intermediário 4,5-di-idroisoxazol^{10a,10b,10d,10p,10q,21} sempre foi observado.

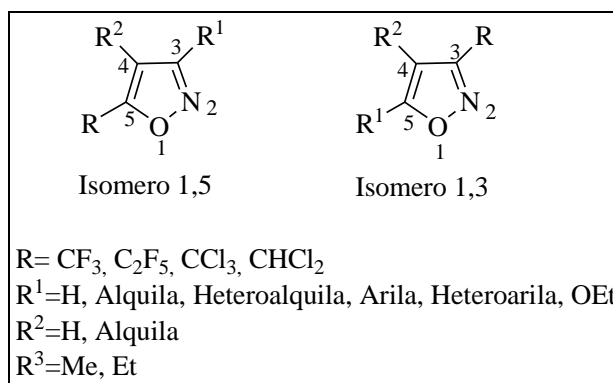
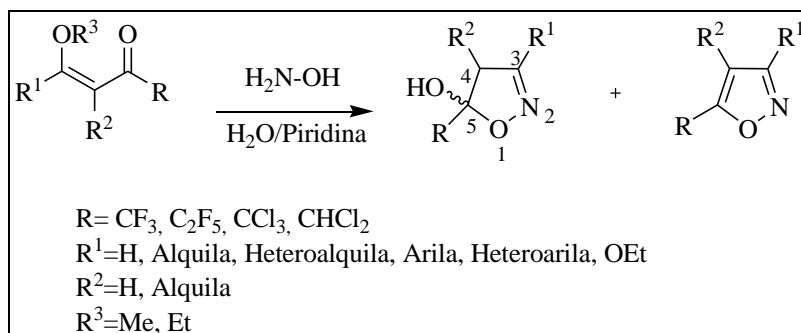


Figura 4 – Estruturas genéricas de isômeros 1,5 e 1,3 do isoxazól

Esquema 1:

Nesse contexto, vários grupos de pesquisa, entre eles o (NUQUIMHE), têm desenvolvido estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos, introduzindo substituintes fluorados aos anéis produzidos. A síntese desses compostos se dá através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos, originários de reação de haloacilação de enoléteres, ou acetais com anidrido trifluoracético e posterior ciclocondensação com hidrazinas, hidroxilamina e seus derivados.^{10a-d,10i,10q, 10e-i, 14, 15}

1.5 Compostos Espiro

Compostos espiro pertencem a uma classe de substâncias que até alguns anos atrás tinham sido pouco explorados sinteticamente em relação aos outros tipos de moléculas, mas que recentemente vem sendo investigada com maior intensidade, devido as suas propriedades farmacológicas.

Sintetizado pela primeira vez em 1900 por Bayer,³ o composto espiro (Figura 5) foi descrito como um hidrocarboneto bicíclico, onde os dois carbocíclis estão ligados entre si por um carbono tetraédrico de hibridização sp^3 . Estes compostos com estruturas cíclicas fundidas por um carbono central tem despertado interesse nos últimos anos, devido as suas interessantes características conformacionais e suas implicações estruturais em sistemas biológicos.³ Compostos espiro possuem também uma característica assimétrica, devido à quiralidade do carbono espiro, este é um dos critérios que tornam estas moléculas importantes nas atividades biológicas demonstradas.³ O composto *Perhydrohistrionicotoxin* (**I**) (Figura 6), sintetizado em laboratório, mostrou as mesmas propriedades neurotóxicas do seu análogo natural (**II**) que apresenta o mesmo sistema espiro bicíclico, mas com modificações estruturais

em outras partes da molécula. Assim, esta é uma importante evidência do papel do carbono espiro na condução da atividade biológica.³

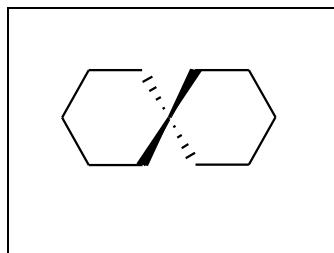


Figura 5: Composto Espiro com anéis cabociclicos unidos por um carbono sp^3 .

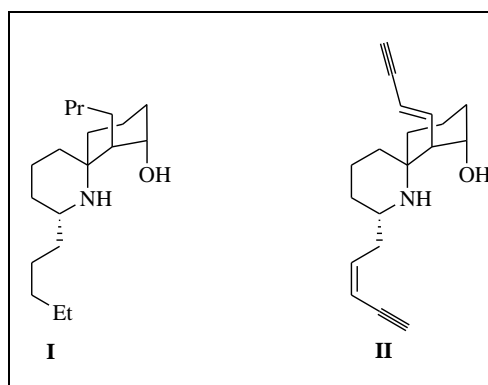


Figura 6 - Compostos espiro com atividade biológica, (I) sintético e (II) natural.

Uma alta atividade citotóxica contra células cancerígenas humanas vem sendo observada nos espiroacetais (III) e (IV)³ (Figura 7). Estes espiroacetais são sintetizados a partir do composto natural estrona (V) e da *Talaromycin B* (VI)³, uma micotoxina altamente ativa biologicamente.

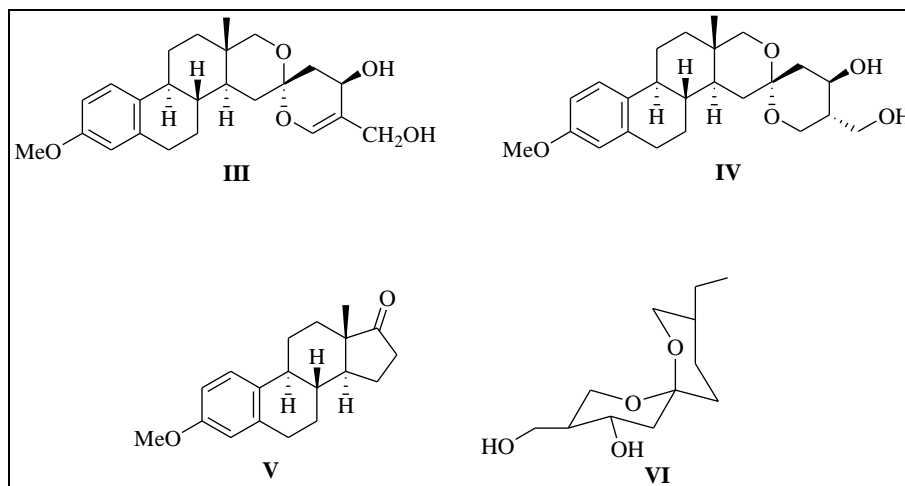


Figura 7 - Espiroacetais (**III-VI**) com atividade anti-câncer.

Salienta-se que a ocorrência desses sistemas contendo carbono espiro em compostos naturais é muito significativa e suas atividades biológicas têm sido bastante observadas. A Figura 8 mostra o espiro[piperidin-2,2'-adamantano] (**VII**), que provou ser eficiente contra vários tipos de vírus da gripe,³ já o espiro-[piperidin-2,3'(2'H)-benzopirano] (**VIII**) apresentou uma alta e seletiva afinidade para os receptores 5-HT_{1A}³ e portanto, servindo como agente ansiolítico.

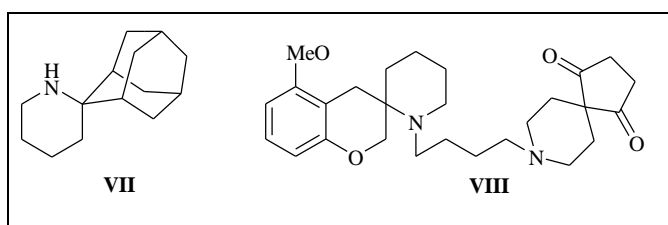


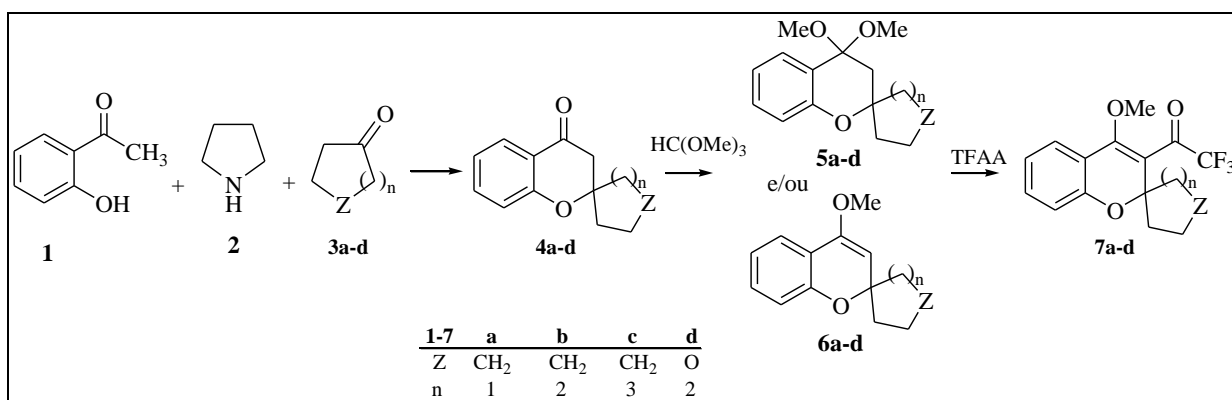
Figura 8 - Compostos espiro (**VII** e **VIII**) com atividade antiviral.

Considerando que : (i) há uma importância indiscutível para os estudos biológicos e a síntese de novas moléculas heterocíclicas contendo anéis pirazolínicos e moléculas espiro; (ii) há uma capacidade instalada no NUQUIMHE para a produção de novas moléculas trifluorometil substituídas visando produzir substâncias inéditas, como por exemplo, anéis heterocíclicos fundidos a esqueletos espiro que tenham semelhança com compostos naturais ou sintéticos; (iii) estas moléculas espiro trifluorometiladas possam apresentar atividades

biológicas interessantes podendo ser utilizadas para a produção de novos fármacos ou para fins agropecuários e/ou industriais, este trabalho tem como objetivos:

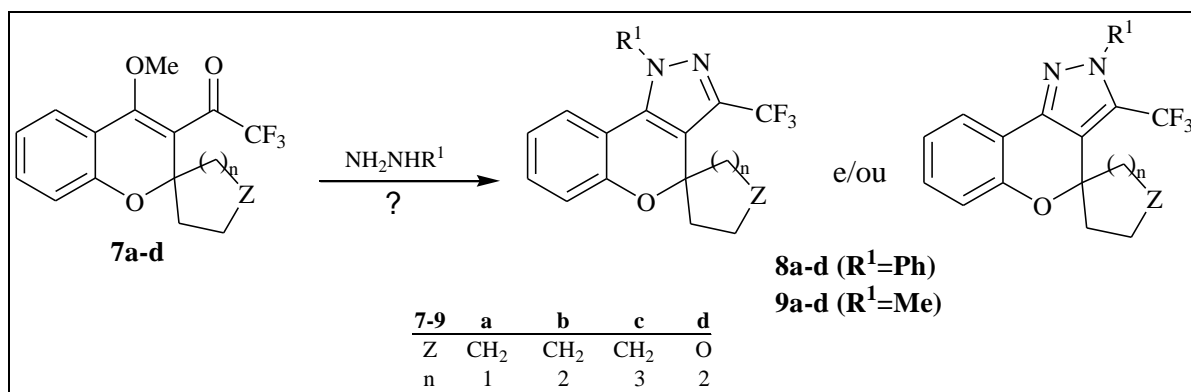
(i) Sintetizar inicialmente uma nova série de β -alcoxivinil trialometil cetonas, denominadas 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) a partir de acilação de acetais e enoléteres (**5a-d** e **6a-d**), derivadas de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**3a-d**) obtidas a partir de Reação de Kabbe, (Esquema 2).

Esquema 2:



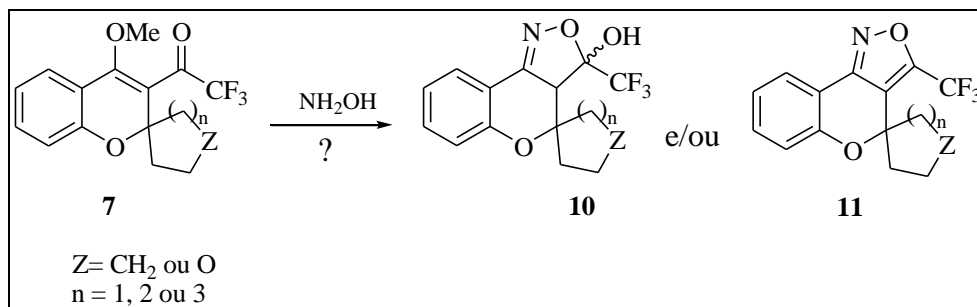
(ii) Sintetizar uma nova série 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluorometil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,*n*'-cicloalcanos) (**8a-d** e **9a-d**) a partir de reações de ciclocondensação de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) com metil e fenilidrazina (Esquema 3).

Esquema 3:



(iii) Sintetizar exemplos de isoxazolininas (**10**) e/ou isoxazóis (**11**) a partir de reações de ciclocondensação de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 4).

Esquema 4:



Através destas reações pretende-se avaliar a reatividade das novas cetonas precursoras 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas frente à 1,2 dinucleófilos (metilidrazina, fenilidrazina e hidroxilamina), obtendo assim, séries de compostos heterocíclicos trifluormetilados inéditos, com possível atividade biológica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

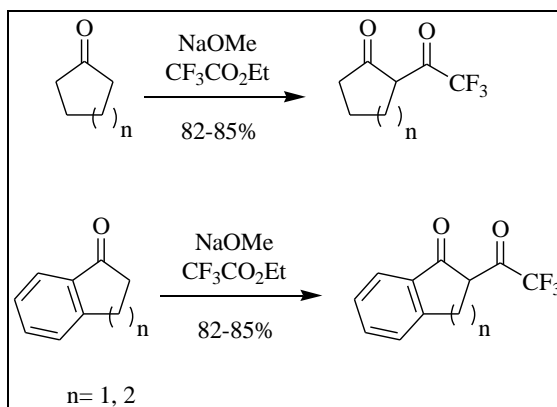
O objetivo dessa revisão da literatura é expor as principais e mais relevantes referências que se relacionam com os assuntos abordados neste trabalho. Primeiramente serão expostos trabalhos relacionados à obtenção bem como a aplicação de 1,3-dieletrófilos, entre eles destacaremos as β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cetonas cíclicas. Esta revisão discutirá também, trabalhos relacionados à síntese de heterociclos trifluormetil substituídos, mais especificamente trabalhos referentes à síntese de precursores e a respectiva aplicação na obtenção de pirazóis e isoxazóis trifluormetil substituídos.

2.1 Síntese de Compostos 1,3-Dieletrófilos a partir de Cetonas Cíclicas, Incluindo as [(2,2,2-Trifluor-1-(2-alcoxícicloalquen-1-il)etanonas]

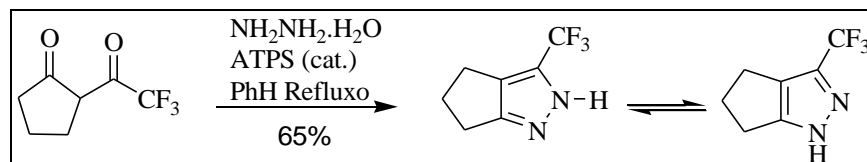
A aplicação de β -alcoxivinil trialometil cetonas para a formação de heterociclos halogenados é bem conhecida e descrita na literatura. A principal vantagem das 4-alkil (aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas ou enoléteres halometilacilados em relação a compostos β -dicarbonílicos, para a obtenção de compostos heterocíclicos com anéis de 5, 6 e 7 membros, está na reatividade diferenciada dos dois carbonos eletrofílicos devido a não possibilidade de enolização, levando a reações de condensação com dinucleófilos com uma regioquímica bem definida.

2.1.1 Síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos fluorados a partir de cetonas cíclicas e sua aplicação na obtenção de heterocíclos.

A síntese de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas de cetonas cíclicas [(2,2,2-trialo-1-(2-alcoxícicloalquen-1-il)etanonas] até recentemente era raramente encontrada na literatura, sendo que apenas alguns derivados de cicloalcanonas eram descritos somente na forma de 1,3-dicarbonílicos. Por exemplo, Park e colaboradores²² sintetizaram uma série de 1,3-dicetonas a partir de cicloalcanonas com trifluoracetato de etila ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$) na presença de metóxido de sódio, obtendo assim 2-trifluoracetil-cicloalcanonas (Esquema 5). Este é um exemplo que ilustra a forma mais empregada para síntese de compostos 1,3-dicarbonílicos, ou seja, uma típica condensação de Claisen Cruzada.

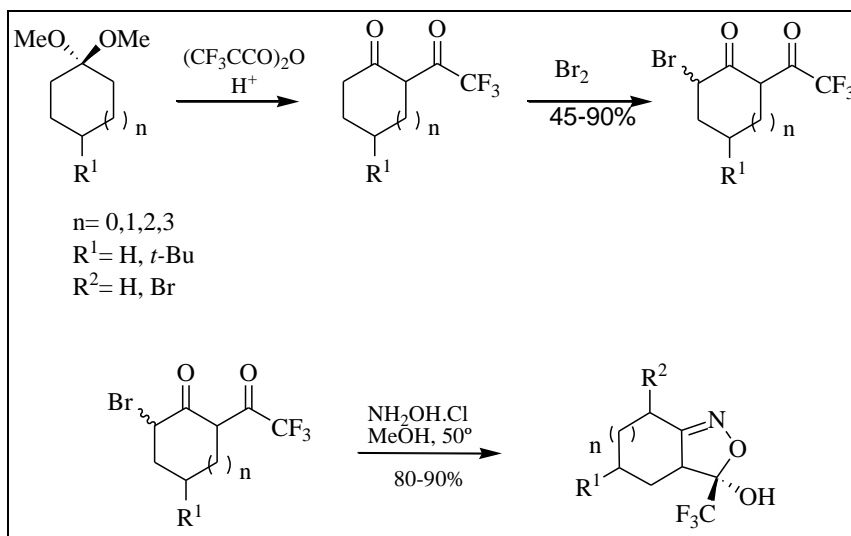
Esquema 5:

Alguns trabalhos reportando a obtenção de heterociclos trifluormetilados têm sido desenvolvidos a partir de trifluoroacetil cicloalcanonas. Bouillon e colaboradores²³ descreveram a síntese de pirazóis trifluormetil substituídos a partir da reação de trifluoroacetilciclopentanona com hidrazina (Esquema 6).

Esquema 6:

Flores e col.²⁴ sintetizaram 2-trifluoroacetilcicloalcanonas a partir reação de acilação dos respectivos 1,1-dimetoxicicloalcanos com anidrido trifluoroacético em meio ácido. Em seguida, através de uma reação com bromo molecular, as 2-trifluoroacetilcicloalcanonas foram bromadas, fornecendo 2-trifluoroacetil-bromocicloalcanonas. É importante salientar, que nesse trabalho, também foram obtidas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir da acilação de acetais derivados da ciclopentanona e ciclo-hexanona. Algumas outras cetonas cíclicas utilizadas, tais como a 4-*terc*-butil-ciclo-hexanona, ciclo-heptanona, ciclo-octanona, originaram somente β -dicetonas. A seguir, foi explorada a regioquímica de reações de ciclização utilizando essas 1,3-dicetonas frente a hidroxilamina, o que originou os respectivos isoxazóis derivados (Esquema 7).

Esquema 7:

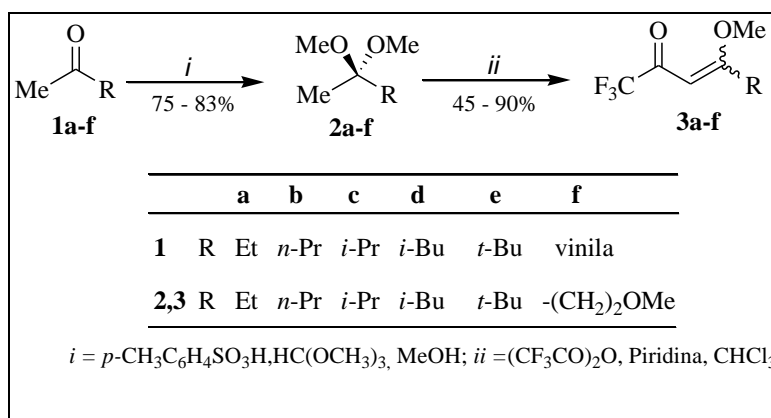


2.1.2 Síntese β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir de cetonas acíclicas.

A síntese de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir da acilação de acetais e enoléteres derivados de cetonas acíclicas foi descrita inicialmente por Effenberger e colaboradores,^{12,25} a seguir por Hojo e colaboradores^{8,9b,9e} e sistematizada pelos pesquisadores do grupo NUQUIMHE. A síntese de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir de cetonas cíclicas é mais recente, e será abordada no próximo capítulo.

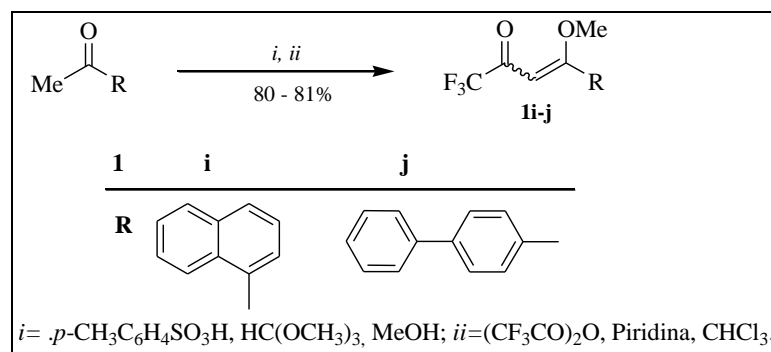
Num trabalho realizado por Bonacorso e col.^{11d} foram sintetizados uma série de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas (Esquema 8).

Esquema 8:



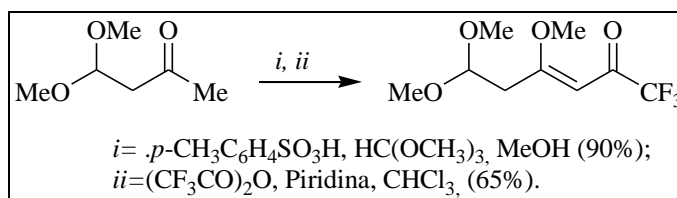
Em outro estudo feito por Bonacorso e col.²⁶ em 2005, foram sintetizados novas β -alcoxivinil trifluormetil cetonas denominadas 4-(1-Naftil)-1,1,1-trifluor-4-metoxibut-3-en-2-ona (Esquema 9).

Esquema 9:



Mais recentemente, em 2009, Bonacorso e col.²⁷ sintetizaram um novo precursor 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluor-3-en-2-ona, a partir da reação de trifluoracetilação do 1,1,3,3-tetrametoxibutano, com rendimentos de 65% (Esquema 10).

Esquema 10:



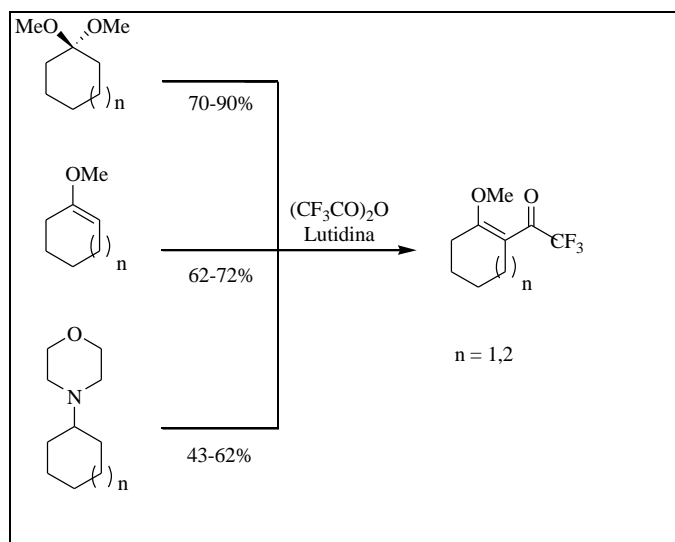
2.1.3 Síntese de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir de cetonas cíclicas.

Até recentemente, a síntese de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cetonas cíclicas era pouco descrita. Somente na metade da década de 90, as primeiras moléculas desse tipo foram sintetizadas e estudadas pelo grupo NUQUIMHE.

Em estudo feito por Flores e col.^{11a} em 1994, foram comparados os rendimentos das reações de triafluoracetilação de acetais, enoléteres e enaminas, derivados de cicloalcanonas (Esquema 11). Segundo esse estudo, o melhor método para reações de acilação é a que emprega enoléteres como precursores, os quais levam a obtenção dos respectivos 2-

trialoacetil metoxicicloalquenos [(2,2,2-trialo-1-(2-alcoxicicloalqueno-1-il)etanonas] com procedimentos mais econômicos, pois, para a reação com o enoléter usa-se um equivalente de anidrido trifluoracético, enquanto que, para o acetal são usados dois.

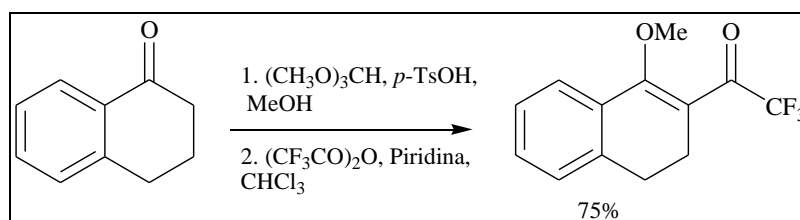
Esquema 11:



De acordo com o que foi exposto anteriormente, a partir da década de 90 as cicloalcanonas começaram a ser mais exploradas para a obtenção de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e seus derivados heterocíclicos triafluormetilados regioespecíficos.

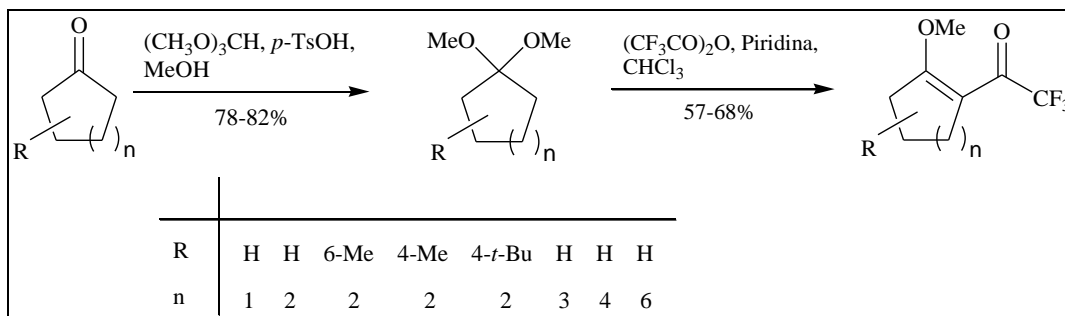
Em 2005, Bonacorso e col.²⁸ conseguiram através da acilação de uma mistura acetal/enoléter, derivados da α -tetralona, obter o 1-metóxi-2-trifluoracetil-3,4-diidro-naftaleno com rendimento de 75% (Esquema 12).

Esquema 12:



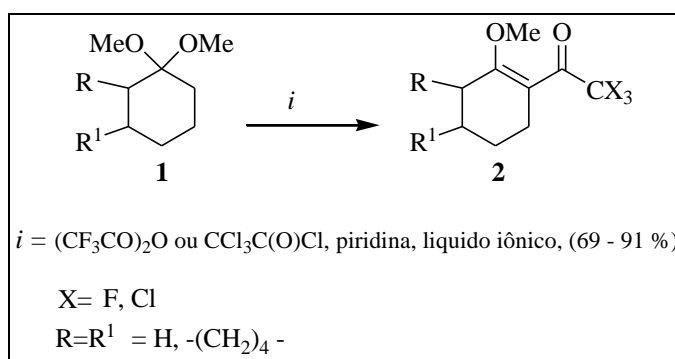
Ainda em 2005 Bonacorso e col.²⁹ sintetizaram uma inédita série de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos a partir da acilação de novos acetais cíclicos com anidrido trifluoroacético (Esquema 13).

Esquema 13:



No ano de 2009 Martins e col.,³⁰ sintetizaram uma série de quatorze 4-alcoxi-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alken-2-onas a partir de reação de acilação de acetais cíclicos (Esquema 14) e acíclicos, com cloretos de tricloroacetila ou anidrido trifluoroacético na presença equimolar de piridina e líquido iônico ([BMIM] [BF₄] ou [BMIM] [PF₆]) como solvente.

Esquema 14:



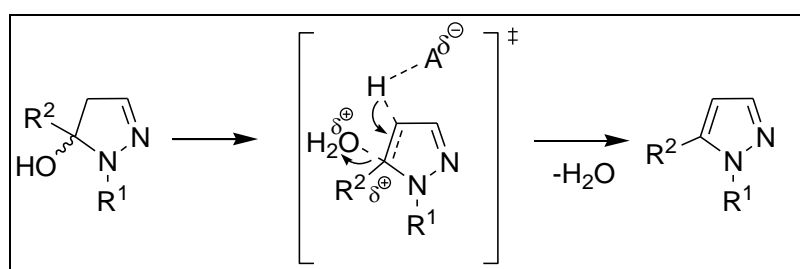
2.2 Síntese de Pirazóis Trifluormetil Substituídos a partir de 1,3-Dieletrófilos Cíclicos, incluindo [(2,2,2-Trifluor-1-(2-alcoxicicloalquen-1-il)etanonas].

Dentre os vários tipos de heterociclos com conhecida atividade biológica, destacam-se os azóis. Essa classe de compostos é composta por anéis heterocíclicos aromáticos de cinco membros, onde um ou mais dos átomos do anel diferem de carbono.

Os pirazóis e isoxazóis são dois dos principais representantes dessa classe. Os pirazóis são anéis que contém apenas átomos de carbono e nitrogênio em sua estrutura, com os nitrogênios nas posições 1 e 2 do anel. Devido a polarização das ligações químicas, os pirazóis apresentam grande reatividade. Compostos pirazolínicos têm sido alvo de intensos estudos devido suas diversidades de aplicações, propriedades físicas e métodos sintéticos disponíveis para sua síntese.¹⁶

A síntese de pirazóis geralmente ocorre através de uma reação de ciclocondensação de um composto 1,3-dieletrófilo com outro 1,2-dinucleófilo, essa rota quase sempre envolve uma reação de 1,3-dicarbonílico com hidrazina. Essas ciclocondensação podem ser classificadas como do tipo [3 + 2], com blocos [CCC] + [NN]. Reações desse tipo levam a formação inicial de 5(3)-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, que de forma geral, perdem uma molécula de água levando diretamente ao pirazol.^{10f,10r,11d,31} No entanto, quando há grupos fortemente retiradores de elétrons ligados ao N-1 ou C-5 do anel pirazolínico é possível o isolamento da 5-hidróxi-2-pirazolina.^{10f,10g,10s,11d} De acordo com Singh e col.³² a reação de desidratação de 5-hidroxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, E2 *E1-like* (Esquema 15). Dessa forma, quando R¹ e R² são grupos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel, o complexo ativado com caráter catiônico é desestabilizado, dificultando assim, a reação de eliminação da hidroxila na forma de H₂O e, conseqüente aromatização do anel pirazolínico, já quando R¹ e R² são doadores de elétrons a eliminação da hidroxila é facilitada, ocorrendo a aromatização do anel.³³

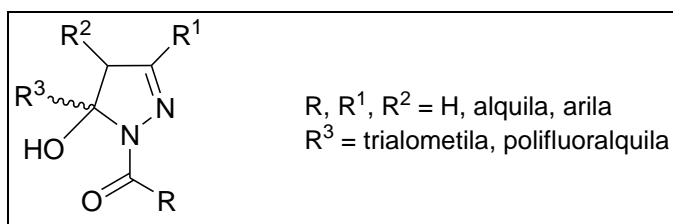
Esquema15:



Quando o isômero observado é o 1,3 a aromatização também sofre influência dos substituintes ligados na posição 1 e 3 do anel, por o grupamento R¹ estar mais distante do centro onde ocorrerá a eliminação da hidroxila a influência de R¹ é menos acentuada e o pirazol é observado.

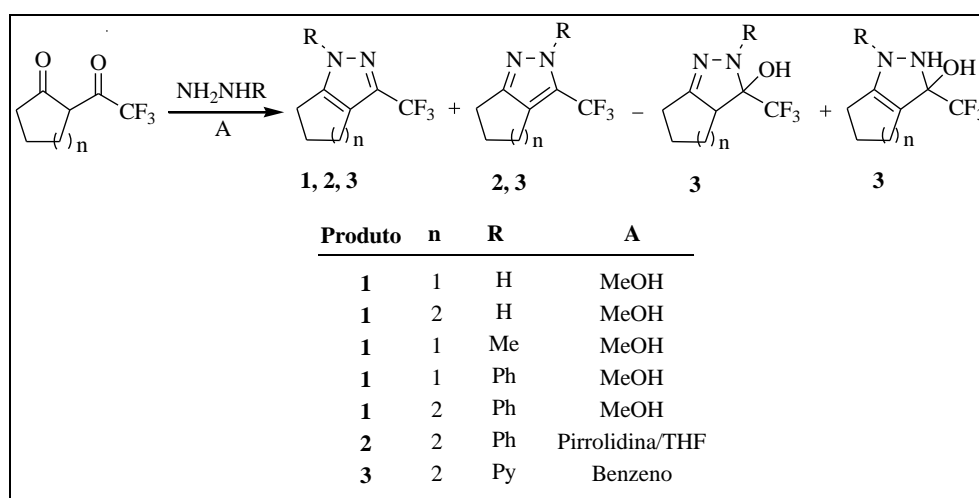
Sendo assim, o uso de compostos 1,3-dicarbonílicos, ou análogos, contendo substituintes trialometilados e/ou o uso de hidrazinas substituídas com grupos retiradores de elétrons, têm levado à obtenção de 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioselectiva. Dessa forma, quando há dois grupamentos que dificultam a desidratação, esses compostos tornam-se bastante estáveis e passíveis de serem isolados (Esquema 16).

Esquema 16:



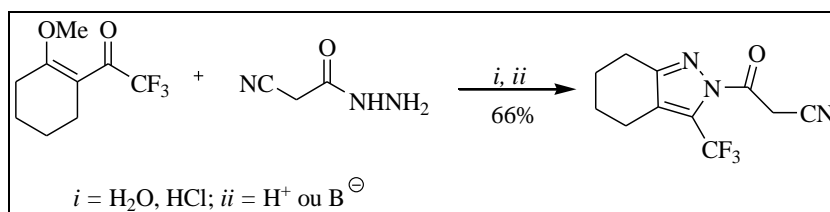
Em 2001, Sevenard e col.³⁴ trabalharam na síntese de uma série de pirazóis a partir da reação de 2-trifluoracetilcicloalcanonas com H/metil/fenil-hidrazinas. A reação produziu pirazóis com o grupo trifluormetila na posição 3 do anel quando usado metanol como solvente, já quando o solvente foi uma mistura de pirrolidina e THF observou-se uma mistura dos isômeros 1-5 e 1-3. Quando a hidrazina utilizada tinha como substituinte R=piridina, além da mistura de isômeros, observou-se ainda as 5-hidróxi-2-pirazolinas (Esquema 17).

Esquema 17:



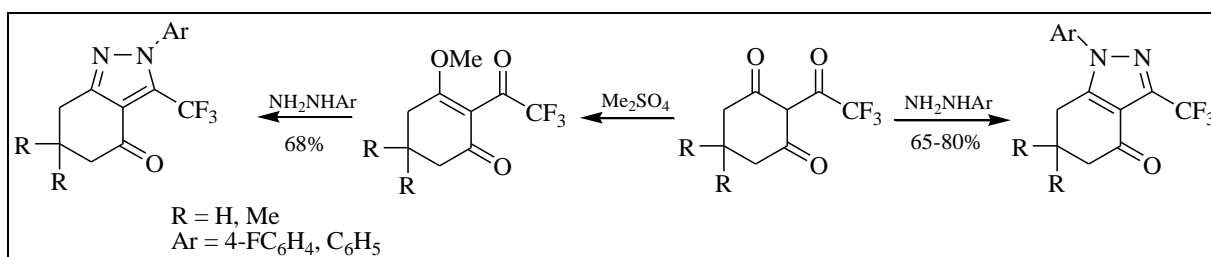
Martins e col.³⁵, em 2008 apresentaram a síntese de uma série de treze 1-cianoacetil-5-hidroxi-5-halometil-1H-4,5-diidropirazóis a partir da reação de condensação entre cianoacetidrazida e trifluoracetilcicloalquenos, sendo uma dessas, derivada da ciclohexanona. (Esquema 18). Após, reações de desidratação destes compostos também foram apresentadas.

Esquema 18:



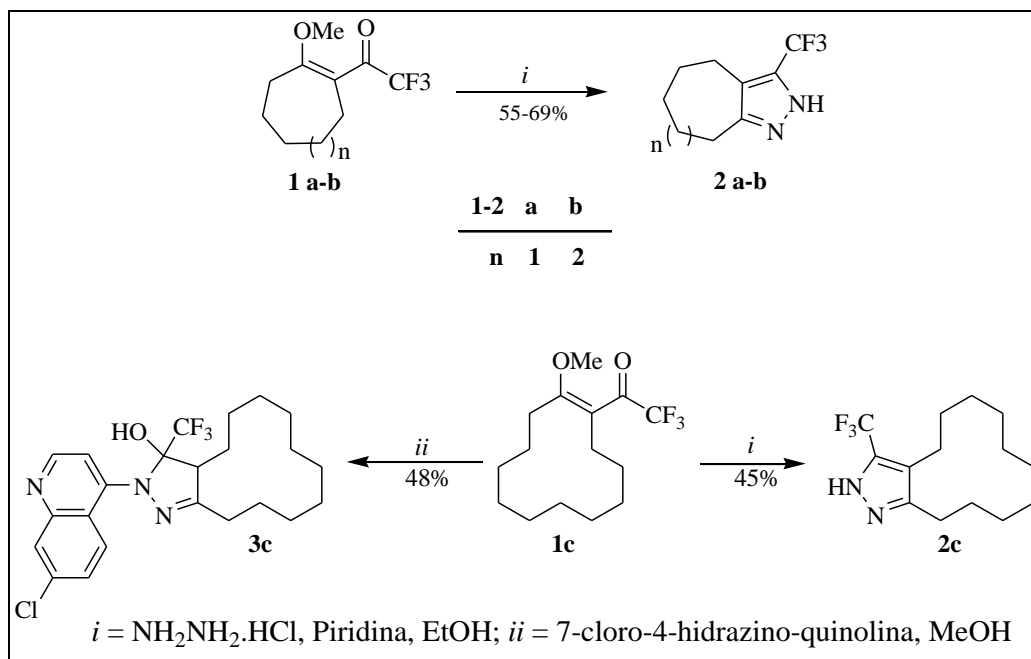
Khlebnikova e col.³⁶, em 2008 descreveram a síntese de pirazóis desidratados, a partir de 2-polifluoracilcicloalcan-1,3-dionas e seus enoléteres metílicos com N,N-dinucleófilos, tais como, cloridrato de 4-fluorfenil-hidrazina e pentafluorfenilidrazina, o esquema 19 destaca as reações onde a porção fluorada é trifluormetil.

Esquema 19:



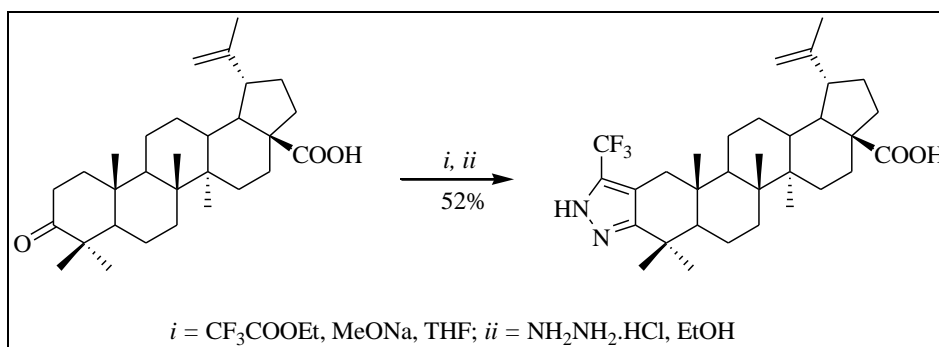
Em 2008, Bonacorso e col.³⁷ descreveram uma metodologia para a síntese de diferentes heterociclos trifluormetilados, dos quais, foram destacados no esquema 20 os pirazóis, os quais foram sintetizados a partir da reação de 2-trifluoracetil-1-etoxicicloalquenos, derivados da ciclo-heptanona, ciclo-octanona e ciclododecanona, com hidrazina e 7-cloro-4-hidrazinoquinolina.

Esquema 20:



Em 2012, um estudo feito por Xu e col.³⁸ conduziu a síntese e avaliação biológica de derivados do ácido betulínico como inibidores da osteoclastogênese e reabsorção óssea. Vários derivados do ácido betulínico foram sintetizados e testados, onde, a maioria deles apresentou uma melhora na atividade inibitória da osteoclastogênese. Entre os compostos sintetizados e testados, um deles apresenta um anel pirazolínico fundido ao sistema de anéis da molécula, com um grupamento trifluormetil ligado ao anel pirazolínico. O esquema 21 mostra um resumo para a síntese do derivado pirazolínico do ácido betulínico.

Esquema 21:



2.3 Síntese de Isoxazóis Trifluormetil Substituídos a partir de 1,3-Dieletrófilos, incluindo as [(2,2,2-Trifluor-1-(2-alcoxicicloalquen-1-il)etanonas].

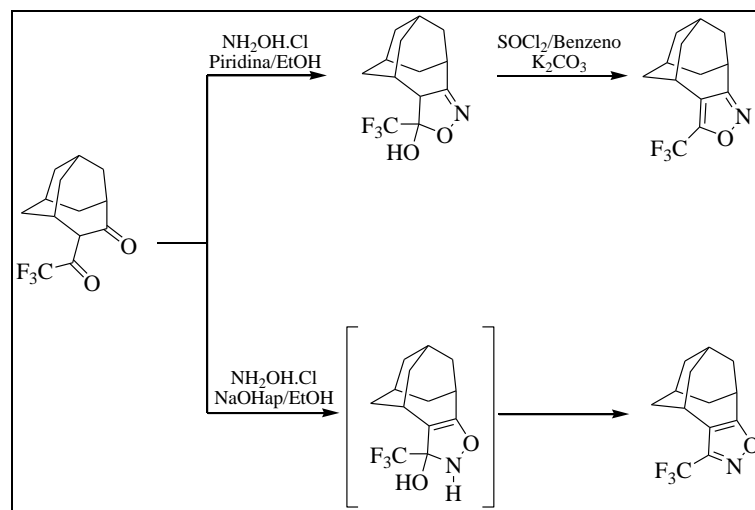
Os isoxazóis são uma classe de heterociclos amplamente usados em varias áreas tecnológicas. Grande parte dos compostos isoxazólinicos têm sido sintetizado a partir de ciclocondensação de dois conjuntos de átomos, 1,3-dieletrófilo e 1,2-dinucleófilos. Os dieletrófilos são geralmente 1,3-dicarbonílicos (CCC) e o 1,2-dinucleófilo (NO), geralmente hidroxilamina. Este é o método mais estudado do ponto de vista de aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico.

A síntese de isoxazóis trifluormetil substituídos a partir de 1,3-dieletrófilos acíclicos, entre eles as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas é amplamente descrito na literatura bem como pelo grupo NUQUIMHE. No entanto, a síntese de isoxazóis a partir 1,3-dieletrófilos cíclicos, do tipo β -alcoxivinil trifluormetil cetonas tem sido pouco desenvolvida e de maneira geral mais recentemente.

Há na literatura alguns trabalhos que descrevem a utilização de cicloalcanonas na obtenção de anéis isoxazólinicos. A partir da síntese de 2-trifluoracetilcicloalcanonas, realizada por Park e col.²², vários pesquisadores empregaram essa metodologia na síntese de cicloalcano-heterociclos.

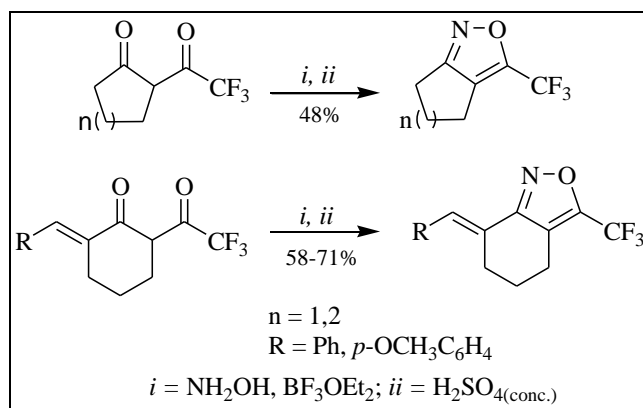
Umada e col.³⁹ (Esquema 22) sintetizaram a dicetona policíclica 5-trifluoracetil triclo[4.3.1]undecan-4-ona e empregaram na síntese de isoxazóis através da reação com hidroxilamina.

Esquema 22:



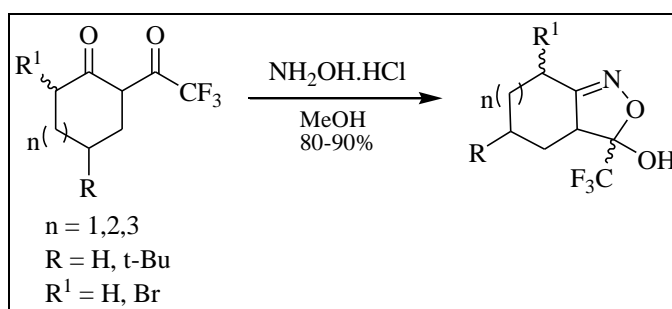
Em 2002, Sevenard e col.⁴⁰ Sintetizaram 5-hidróxi-2-isoxazolininas a partir de 2-acilcicloalcanonas, possuindo diferentes grupos polifluoralquilas, entre esses o trifluormetil. Em um segundo passo as 5-hidróxi-2-isoxazolininas foram desidratadas em meio ácido para dar origem aos isoxazóis (Esquema 23).

Esquema 23:



Em 2006, Flores e col.²⁴ desenvolveram um trabalho, onde, a partir de 2-trifluoroacetilcicloalcanonas bromadas e cloridrato de hidroxilamina obtiveram isoxazóis trifluormetilados (Esquema 24).

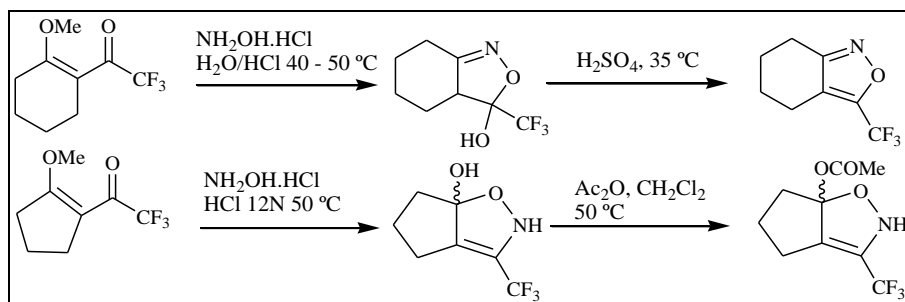
Esquema 24:



No grupo NUQUIMHE, pesquisas que envolvem a obtenção e aplicação das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas derivadas de cicloalcanonas, começaram a ser exploradas para a síntese regioespecífica de compostos heterocíclicos trifluormetilados em meados da década de noventa. Nesse sentido, Martins e col.,^{10a,10b,10c,10d,10e,10g,10h,10p,10q} investigaram o efeito do grupo halometil na regioquímica da reação de 2-trifluoroacetil-1-metoxiciclopenteno

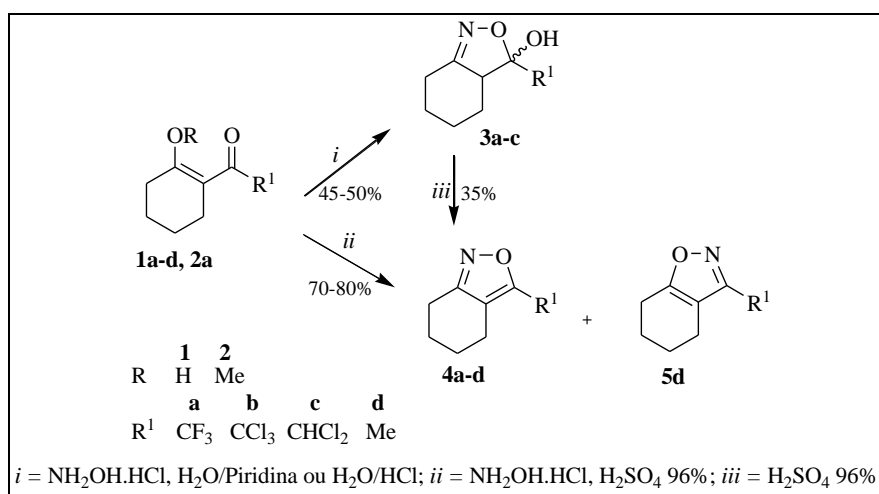
e 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno com hidroxilamina para formar isoxazóis (Esquema 25). Em comparação ao diidroisoxazol derivado de 2-trifluoracetil-1-metoxicicloexeno, o isoxazol derivado da 2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno mostrou regioquímica invertida, onde o oxigênio está diretamente ligado ao carbociclo.

Esquema 25:



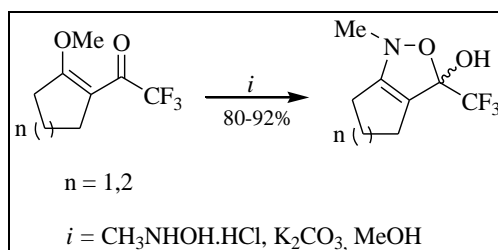
Em um trabalho realizado em 1995, Martins e col.^{10a} sintetizaram uma série de isoxazóis derivados de 2-acetilciclo-hexanonas e β-metoxivinil trifluormetil cetona com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 26). Neste trabalho foi investigado o efeito do grupo halometil na regioquímica da reação, a qual se mostrou bem definida e específica para os compostos com a presença de grupos halometil, entre eles o trifluormetil, porém, quando o grupo ligado ao carbono carbonílico era alquila (metila) ocorreu uma mistura de isômeros.

Esquema 26:



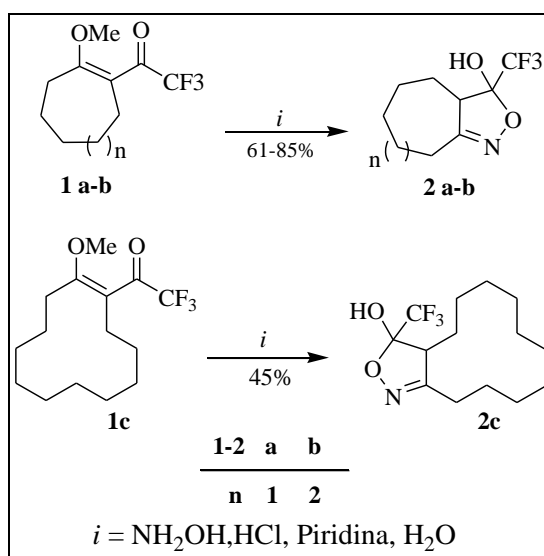
Martins e col.,^{10c} em 1999 sintetizaram uma série de isoxazóis a partir de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas cíclicas (Esquema 27) e acíclicas com cloridrato de *N*-metilhidroxilamina.

Esquema 27:



Recentemente, em 2009, Bonacorso e col.³⁷ publicaram uma metodologia para a síntese de diferentes heterociclos trifluormetilados, dos quais foram destacados no esquema 28 os isoxazóis, os quais foram sintetizados a partir da reação de 2-trifluoracetil-1-etoxicicloalquenos derivados da ciclo-heptanona, ciclo-octanona e ciclododecanona com cloridrato de hidroxilamina.

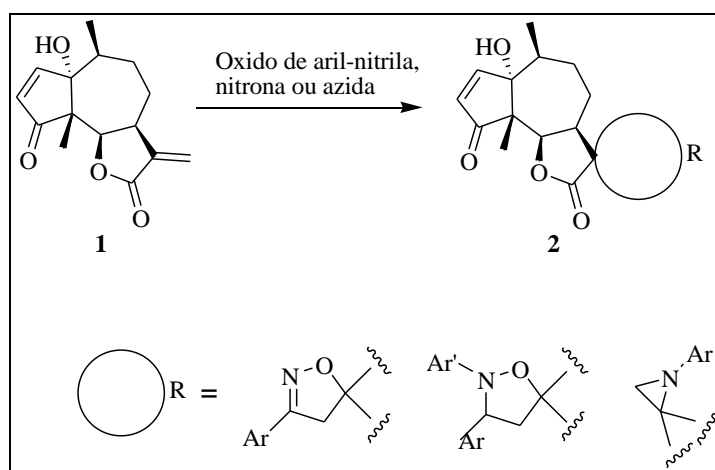
Esquema 28:



2.4 Síntese de Espiro Compostos

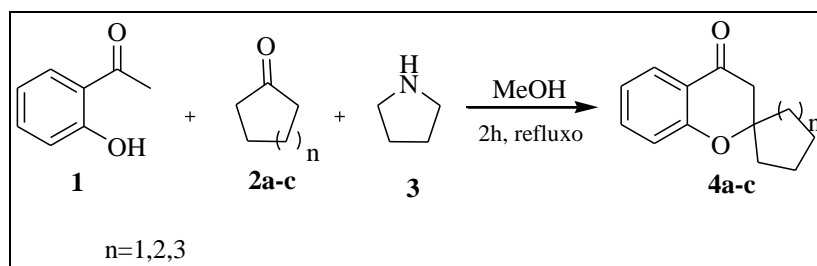
Recentemente foi realizado um estudo a partir de um sesquiterpeno natural isolado da *Parthenium hysterophorus L*, o *Parthenin*. Este composto apresenta várias propriedades medicinais, tais como anti-câncer, anti-bacteriana e anti-inflamatória. Esta molécula selecionada foi submetida a modificações em sua estrutura química, com a inclusão de uma porção espiro-heterocíclica (Esquema 29). A realização de testes para avaliar as atividades como agentes anti-câncer frente a três tipos de células humanas cancerosas (SW-620, DU-145 e PC-3), mostrou que a grande maioria das novas moléculas apresentaram resultados melhores como agente anti-câncer em relação ao protótipo *Parthenin*.⁴¹

Esquema 29:



Em 1978 Kabbe⁴² sintetizou uma série de espiro-croman-4-onas a partir da reação de 2-hidroxiacetofenona com enaminas geradas *in situ* a partir de cetonas cíclicas com pirrolidina. As espiro cromanonas sintetizadas por Kabbe estão representadas no esquema 30.

Esquema 30:



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos comercialmente disponíveis usados, assim como a síntese dos novos compostos sintetizados com a sua respectiva discussão relativa, otimização das condições reacionais e identificação estrutural.

A identificação estrutural destes compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F , por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), Difração de Raios-X e suas perezas comprovadas por análise elementar C, H, N ou massas de alta resolução HRMS.

3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo a IUPAC estão representadas na tabela 1.

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10**.

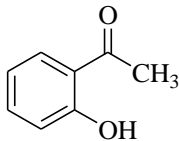
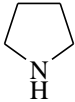
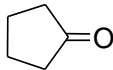
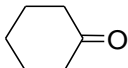
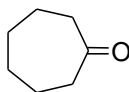
Compostos	Nomenclatura
1 	1-(2-hidroxifenil)-etanona
2 	pirrolidina
3a 	ciclopentanona
3b 	ciclo-hexanona
3c 	ciclo-heptanona

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10** (continuação).

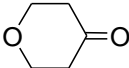
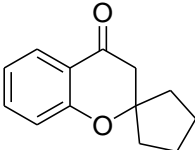
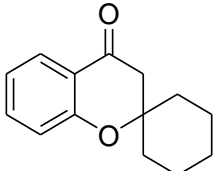
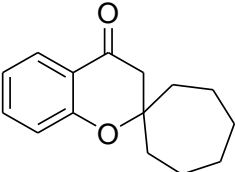
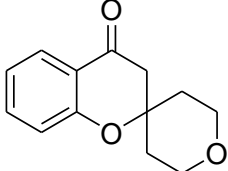
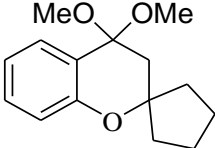
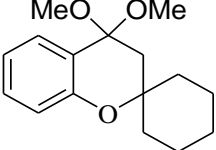
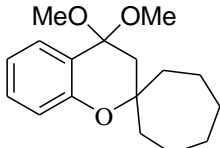
Compostos	Nomenclatura	
3d		tetraidropiran-4-ona
4a		espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona
4b		espiro[croman-2,1'-cicloexan]-4-ona
4c		espiro[croman-2,1'-ciclopentan]-4-ona
4d		2',3',5',6'-tetraidro-espiro[croman-2,4'-piran]-4-ona
5a		4,4-dimetóxi-espiro[croman-2,1'-ciclopentano]
5b		4,4-dimetóxi-espiro[croman-2,1'- cicloexano]
5c		4,4-dimetóxi-espiro[croman-2,1'-ciclo-eptano]

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10** (continuação).

	Compostos	Nomenclatura
5d		4,4-dimetóxi-2',3',5',6'-tetraidroespiro[croman-2,4'-pirano]
6a		4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-ciclopentano]
6b		4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloexano]
6c		4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-cicloheptano]
6d		4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidroespiro[cromen-2,4'-pirano]
7a		2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2 <i>H</i> -cromen-2,1'-ciclopentano)-3-il]etanona
7b		2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2 <i>H</i> -cromen-2,1'-cicloexano)-3-il]etanona
7c		2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2 <i>H</i> -cromen-2,1'-cicloheptano)-3-il]etanona

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10** (continuação) .

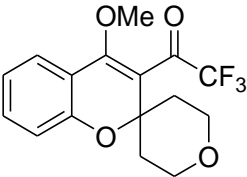
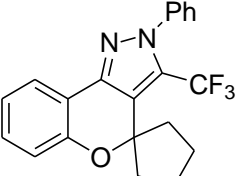
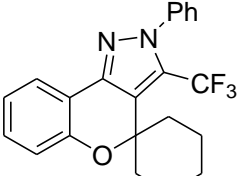
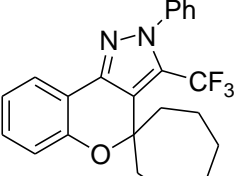
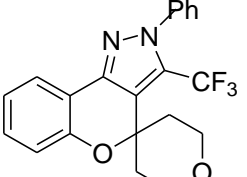
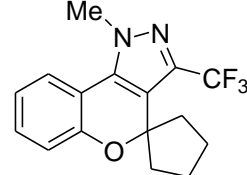
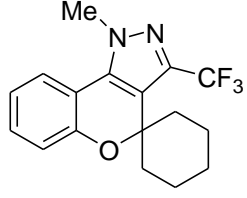
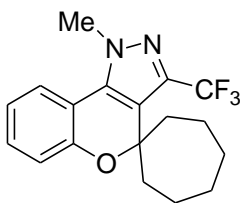
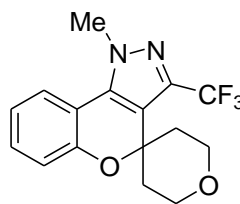
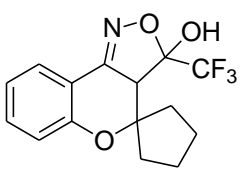
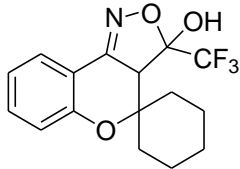
Compostos	Nomenclatura	
7d		2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(2 <i>H</i> -cromen-2,4'-piran)-3-il]etanona
8a		2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-ciclopentano)
8b		2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-cicloexano)
8c		2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-cicloeptano)
8d		2-fenil-3-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -4 <i>H</i> -2',3',5',6'-tetraidro-espiro[cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,4'-pirano]
9a		1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-ciclopentano)
9b		1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-cicloexano)

Tabela 1 – Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-10** (continuação).

Compostos	Nomenclatura
	1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro- espiro(cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,1'-cicloeptano)
	1-metil-3-(trifluormetil)-2',3',5',6'-tetraidro-1 <i>H</i> - espiro[cromen[4,3- <i>c</i>]pirazol-4,4'-pirano]
	3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol
	3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol

A apresentação e discussão dos resultados desta dissertação começa expondo uma comparação (Figura 9) entre estruturas similares e os compostos **7** obtidos neste trabalho. Ao comparar-se essas estruturas observa-se que cicloalcanonas de 5 a 12 membros e ciclohexanona fundidas a um anel benzênico (α -tetralona) forneceram em dois passos^{28,29} reacionais, 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (**IX**) e (**X**). As moléculas (**IX**) e (**X**) mostraram-se excelentes precursores para a obtenção de heterociclos fundidos através de reações subsequentes com vários dinucleófilos.^{28,35} Em contraste, as reações de trifluoracetilação de acetais derivados de tetrahiidro (tio) piran-4-onas e indanona para obter os análogos (**XI**) e (**XII**), respectivamente, ainda não foram descritas na literatura.

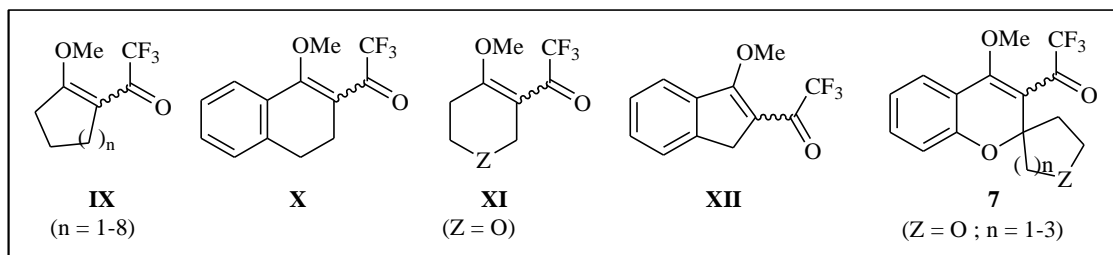


Figura 9 – Moléculas trifluoracetil substituídas.

Dessa forma, apesar de estudos intensivos dedicados à síntese de β -alcoxivinil cetonas trialometiladas e sua utilização nas reações de ciclocondensação envolvendo uma variedade de dinucleófilos de nitrogênio, verificou-se que a síntese e reações das β -alcoxivinil cetonas trifluormetiladas cíclicas (**IX**) e (**X**) foram pouco desenvolvidas a partir de 1-trifluoracetil-2-alcoxícicloalquenos, e que substratos espiro-benzopirano como **7** ainda não foram relatados na literatura.

Assim, considerando a importância de compostos espiro, bem como dos sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos fundidos, objetivamos agora relatar a síntese de novos 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7**), com características estruturais semelhantes às das estruturas genéricas **IX-XII** e agora adicionadas de uma porção espiro. Um segundo objetivo é relatar os resultados da aplicação destes novos espiro-cicloalquenos funcionalizados para sintetizar 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,*n*'-cicloalcanos) (**8** e **9**) e seus análogos isoxazólicos (**10**).

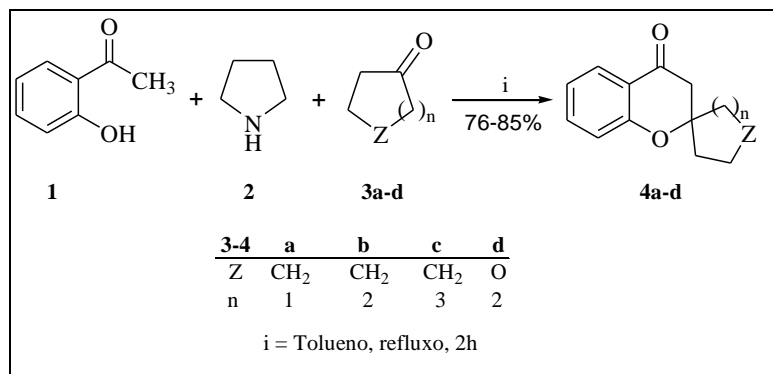
Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de espiro-cromanonas **4**, através da metodologia multicomponente desenvolvida por Kabbe.⁴² Posteriormente através da metodologia descrita por Hojo e col.^{8,9b} e Effenberger^{12,25} e sistematizada pelo grupo NUQUIMHE.^{30,31,11d,43,44} será apresentada a síntese de uma série denominada 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) a partir da reação de acilação dos acetais e enoléteres (**5** e **6**).

Na sequência, será apresentada a síntese de uma série de pirazóis (**8a-d** e **9a-d**) e isoxazóis (**10a-b**) obtidos a partir da reação entre as enonas (**7a-d**) e fenil/metilidrazina e cloridrato de hidroxilamina respectivamente, conforme descrita na literatura^{34a,45} e sistematizada pelo grupo NUQUIMHE.^{10f,10g,10r,10s,11d,31,46}

3.2 Síntese de Espiro-2-croman-4-onas (4)

A reação para obtenção das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas **4a-d** (Esquema 31), foi realizada de acordo com a reação multicomponentes descrita inicialmente por Kabbe.⁴² Esta sequência reacional inicia por uma reação de condensação térmica envolvendo a 2-hidroxiacetofenona (**1**) e as respectivas 1-cicloalquenil-pirrolidinas produzidas *in situ* a partir das cetonas cíclicas **3a-d** e pirrolidina (**2**), em tolueno como solvente a temperatura de refluxo por 2h e sob agitação magnética.⁴⁷ Após a remoção do solvente as espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas **4a-d** foram obtidas através de destilação a pressão reduzida com 76-85% de rendimento, esses compostos apresentam-se como óleos incolores (**4a-c**) e amarelado (**4d**). Os rendimentos, bem como dados de identificação estão de acordo com dados da literatura.

Esquema 31:



Os rendimentos dos compostos **4** obtidos neste trabalho foram comparados com os dados da literatura⁴⁸⁻⁵¹ (Tabela 2). O composto **4d** a literatura descreve a síntese, porém não especifica o rendimento.

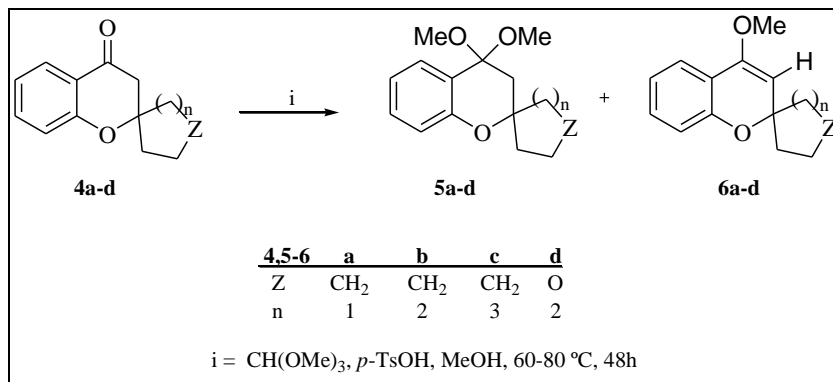
Tabela 2 - Comparação entre os compostos **4** obtidos neste trabalho com os encontrados na literatura.⁴⁸⁻⁵¹

Rendimento dos compostos 4a-d obtidos (%)		Característica Física	Rendimentos encontrados na literatura (%)		Característica Física
4a	82	Óleo incolor	4a	80	Óleo incolor
4b	85	Óleo incolor	4b	80	Óleo incolor
4c	79	Óleo incolor	4c	67	Óleo incolor
4d	76	Óleo amarelo	4d	-	Óleo amarelo

3.3 Síntese de Acetais (**5**) e Enoléteres (**6**)

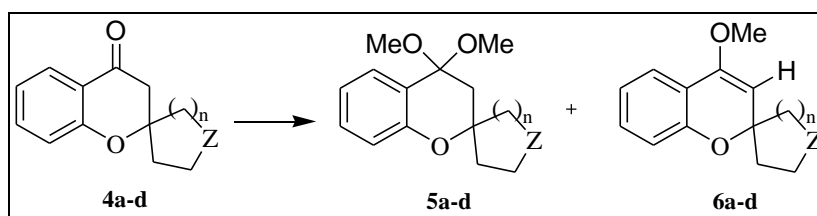
A reação para a obtenção dos acetais e/ou enoléteres (Esquema 32) foi realizada de acordo com a técnica descrita por Bonacorso e col.²⁸ e Wohl.⁵² As reações partiram das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas **4a-d** e ortoformiato de trimetila na proporção de 1:1,5 respectivamente, em metanol anidro como solvente a temperatura de 60-80 °C, durante 48 horas e utilizando ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador. Como resultado, estas reações levaram a misturas de acetais **5** e enoléteres **6**, os quais não foram possíveis de separação por destilação fracionada à pressão reduzida, pois os mesmos possuíam pontos de ebulição muito próximos, sendo portanto, desfavorável a sua separação por este método. Por outro lado, Wohl⁶¹ observou que ao aquecer 1,1-dimetóxi-cicloexano em coluna de refluxo, houve a formação exclusiva do enoléter respectivo. No entanto, observamos um comportamento bastante diferente para os derivados das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas **4** em relação aos da ciclo-hexanona, ou seja, tal conversão não foi observada e dessa forma obteve-se sempre uma mistura de acetais **5** e enol éter **6** em proporção média de 1:2, respectivamente (Figura 10)

Esquema 32:



A Tabela 3 apresenta os resultados para as reações de síntese dos acetais **5** e enol éteres **6** a partir das cetonas **4**.

Tabela 3. Rendimentos e características físicas dos compostos **5** e **6**.



Cetonas de partida ^a	n	Z	Característica Física	P.e. (°C) ^b / P (mmHg)	Rendimento (%) ^c
4a	1	CH ₂	Óleo incolor	138-142 / 0,75	73
4b	2	CH ₂	Óleo incolor	145-150 / 0,75	80
4c	3	CH ₂	Óleo incolor	156-161 / 0,75	68
4d	2	O	Óleo viscoso	-	57

^[a] Proporção estimada para **5** e **6**, de 1:2 através de RMN de ¹H por integração dos sinais relativos do hidrogênio vinílico e das metoxilas (Figura 10). ^[b] Pontos de ebulição da mistura. ^[c] Rendimento da mistura de **5** e **6** que não pode ser separada.

A figura 10 mostra o espectro de RMN ^1H da mistura de acetal (**5a**) e enol éter (**6a**) derivados da cetona **4a**.

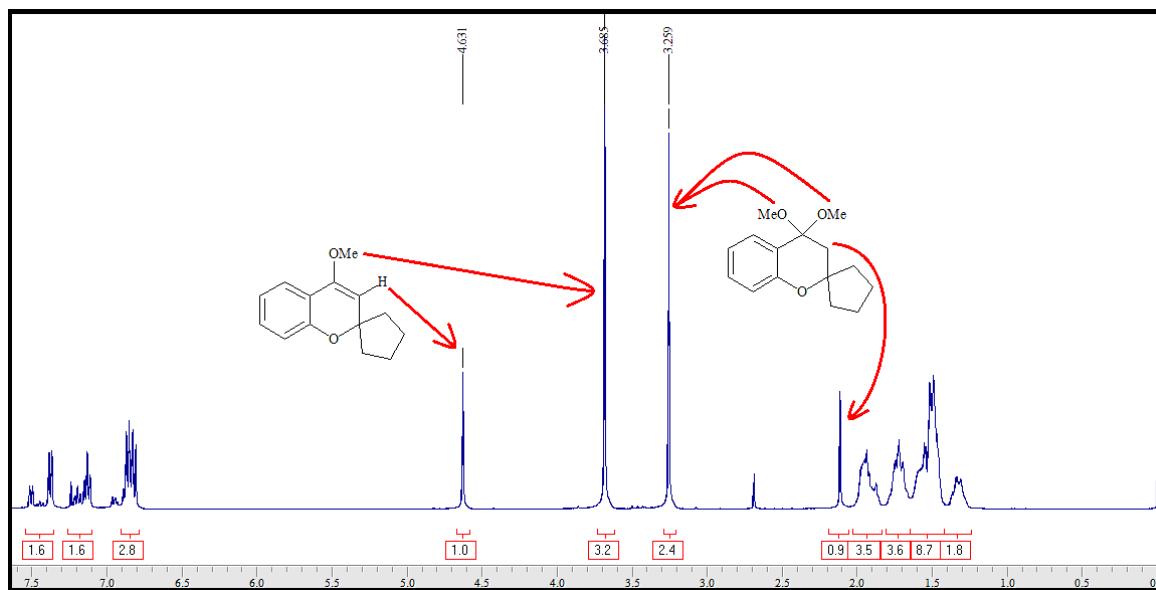


Figura 10 – Espectro de RMN ^1H à 200 MHz da mistura acetal (**5**) enoléter (**6**) derivados da reação de acetalização das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (**4**), registrado em CDCl_3 .

3.4 Síntese de 2,2,2-Trifluor-1-[4-metil-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etano-nas (**7**)

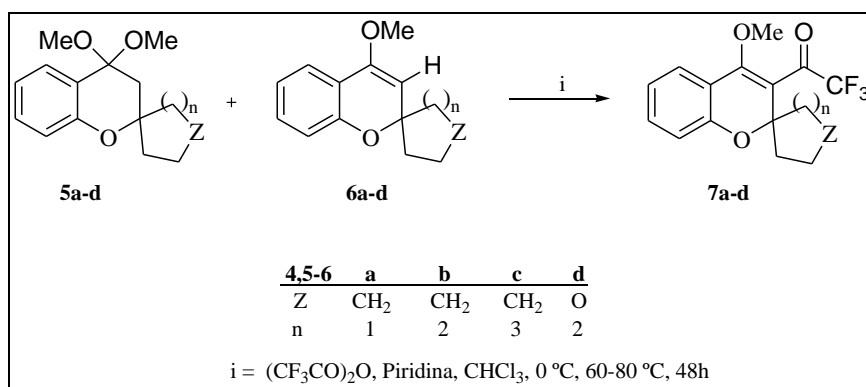
Uma vez que as misturas de acetais **5** e enoléteres **6** resultantes das reações de acetalização anteriormente descritas (item 3.3) não puderam ser separadas, as reações de trifluoracetilação com anidrido trifluoacético foram conduzidas a partir das misturas relatadas na Tabela 3.

Essas reações permitiram a síntese de uma série inédita de 2,2,2-trifluor-1-[4-metil-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) em rendimentos de 38 a 61%. A reação de acilação foi conduzida de acordo com a metodologia descrita por Hojo e col.^{8,9b} e Effenberger e col.^{12,25} e sistematizada pelo grupo NUQUIMHE^{30,31,11d,434,44} (Esquema 33), onde foi considerada, para efeitos estequiométricos, como sendo uma mistura de enoléter/acetal = 2:1, respectivamente; valores esses obtidos de acordo com análises de CG-MS e RMN de ^1H (Tabela 3).

Em termos experimentais, a reação foi realizada adicionando-se gota à gota anidrido trifluoracético diluído em clorofórmio seco à uma mistura de acetal/enoléter, piridina e clorofórmio seco sob banho de gelo. O meio reacional, após a adição do anidrido, permaneceu sob agitação a uma temperatura de 50 °C por 48 horas para obtenção de todos os compostos **7**.

Para ocorrer a acilação de acetais são necessários dois equivalentes do agente acilante e da piridina para um equivalente do acetal. Isso se deve ao mecanismo da reação, que envolve dois passos, no primeiro há a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter com consequente eliminação de trifluoracetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar as β -alcoxivinil cetonas **7**. A piridina no meio reacional funciona como base para induzir a eliminação de metanol e formação do enol éter respectivo, além de ativar o anidrido para a reação de substituição nucleofílica. Neste trabalho, mesmo tendo uma mistura do acetal com enoléter, onde, a maior proporção é enoléter, optou-se por usar uma proporção 2:1 de reagente acilante em relação aos compostos **5** e **6** a serem acilados. Após 48 horas, a mistura resultante foi extraída três vezes com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e depois uma vez com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido por rota-evaporação a pressão reduzida.

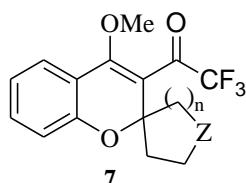
Esquema 33:



3.4.1 Purificação das cetonas precursoras 7a-d

As novas 2,2,2-trifluor-1-[4-metil-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas **7a-d**, sintetizadas a partir das espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas **4**, após serem isoladas do meio reacional (parte experimental), não foram possíveis de serem purificadas por meio de destilação sob pressão reduzida, pois o produto e os materiais de partida destilavam conjuntamente na forma de mistura. Por esse motivo optou-se pela purificação através de coluna cromatográfica preenchida com sílica gel 60, usando clorofórmio e hexano 1:10 v/v como eluente para os compostos **7a-d**. Após os processos cromatográficos os compostos sintetizados apresentaram alto grau de pureza e com rendimentos de 38-61%. As suas purezas foram comprovadas por análise elementar (CHN) e suas estruturas foram caracterizadas por RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e espectrometria de massas (GC/MS – EI, 70 eV). Os compostos **7a-d** apresentaram-se na forma de óleo amarelo de alta densidade, não sendo possível ter seu ponto de fusão determinado.

Tabela 4 – Rendimentos, fórmula molecular e análise elementar dos compostos **7a-d**
[a]Rendimentos dos compostos isolados



Composto	Rend. (%)	n	Z	Característica Física	Formula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./ Exp.	
						C	H
7a	56	1	CH ₂	Óleo amarelo	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ O ₃ 312,097	61,54 61,66	4,84 4,99
7b	61	2	CH ₂	Óleo amarelo	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ O ₃ 326,113	62,57 62,76	5,25 5,35
7c	48	3	CH ₂	Óleo amarelo	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ O ₃ 340,129	63,52 63,43	5,63 5,80
7d	38	2	O	Óleo amarelo	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ O ₄ 328,092	58,54 58,83	4,61 5,01

3.4.2 Identificação espectroscópica dos compostos 7a-d

A identificação dos compostos **7a-d** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de Massas e por comparação com os dados de β -alcoxivinil cetonas já conhecidos.^{28,29}

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os sinais atribuídos para os compostos **7a-d** foram baseados na interpretação dos dados dos compostos **7a-d** e em dados contidos na literatura para compostos similares.^{28,29} Nos espectros de RMN ^1H (Figura 12) e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 13) do composto **7a**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos **7a-d**.

A figura 11 mostra a numeração adotada para cada átomo de carbono e hidrogênios pertencentes ao composto **7a**, e que servirá para a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C .

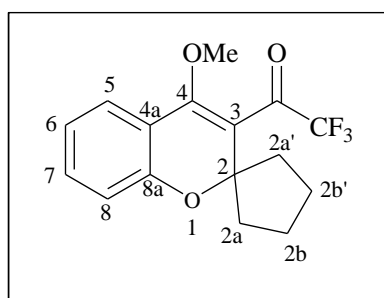


Figura 11 - Numeração do composto **7a**

3.4.2.1 Espectro de RMN ^1H do composto 7a

A análise dos espectros de RMN de ^1H para o composto **7a** (Figura 12) apresentou dados característicos às cetonas de estrutura similar e já publicadas anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, ou seja, a presença de um simpleto com deslocamento químico em δ 3,8 ppm referente ao deslocamento da metoxila, dois multipletos na região de δ 7,38 – 7,29 e 7,03 – 6,93 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos ; multipletos na região de δ 2,16 – 1,86 e 1,75 – 1,48 ppm referentes aos hidrogênios 2a, 2a', 2b, 2b' da porção espiro carbocíclica. De maneira geral os deslocamentos químicos para todos os compostos **7**,

apresentaram algumas características em comum, como a presença do sinal da metoxila na região de δ 3,7 – 3,9 ppm; sinais dos hidrogênios aromáticos na região de δ 6,8 - 7,4 ppm. Já os sinais na forma de multipletos referentes a porção cíclica ligadas ao carbono espiro, apresentam algumas peculiaridades. Quando a porção cíclica é única e exclusivamente formada por carbonos, os multipletos aparecem na faixa de δ 1,4 – 2,2 ppm, porém quando a parte cíclica possui heteroátomos (O), alguns hidrogênios que estão próximos a esse, aparecem na região de campo mais alto, ou seja, blindados pelo efeito indutivo desses heteroátomos e na região de δ 3,5 – 3,8 ppm.

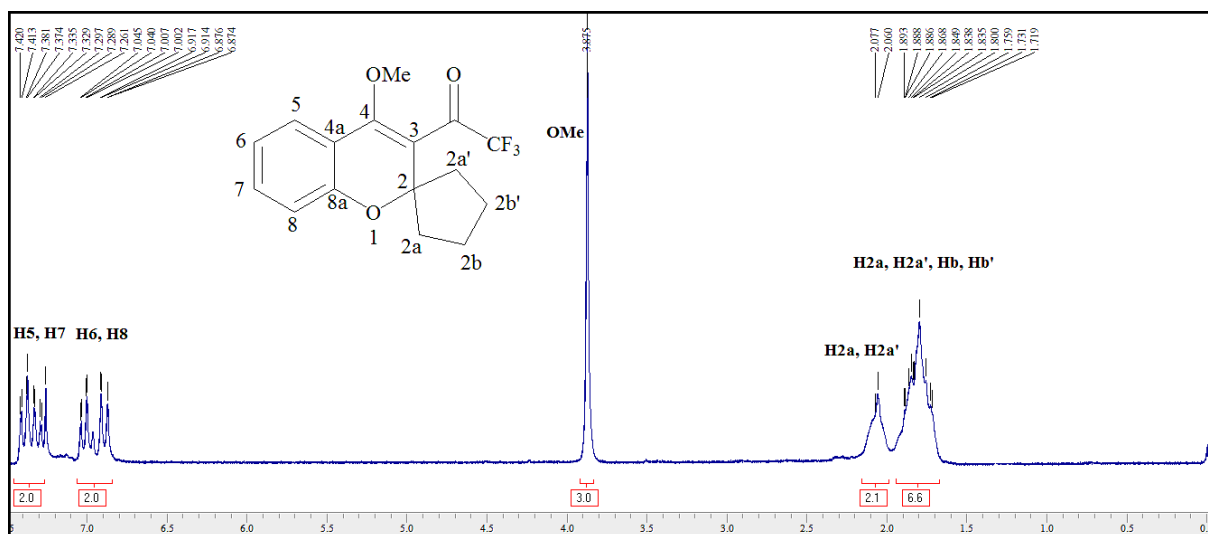


Figura 12 – Espectro de RMN ^1H à 200 MHz de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (**7a**), registrado em CDCl_3 .

3.4.2.2 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **7a**

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **7a** (Figura 13) mostrou deslocamentos químicos típicos e característicos para comprovação estrutural. Foi observado um sinal na região de δ 183,72 ppm na forma de um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 37,65$ Hz, resultante do acoplamento carbono-flúor a duas ligações e referente ao carbono carbonílico ligado ao grupo CF_3 . O carbono vinílico C-4 apresentou um sinal no deslocamento químico de δ 156 ppm; já para o carbono vinílico C-3 verificou-se um sinal em δ 117,58 ppm. Os sinais dos carbonos aromáticos da porção benzopirânica aparecem em δ 159,69; 132,93; 124,61; 121,45; 118,32 e 117,69 ppm. O sinal para o carbono da metoxila ligada a C-4 aparece em δ 61,4 ppm. O grupo CF_3 mostrou um sinal em δ 115,6 ppm na forma de um quarteto (resultado do

acoplamento carbono-flúor) com $^1J_{C-F} = 290,15$ Hz. O carbono espiro C-2 (sp^3) mostrou um sinal em δ 91 ppm. Já em 36,33 e 23,68 ppm verificou-se os sinais dos carbonos C2a, C2a'e C2b, C2b' respectivamente.

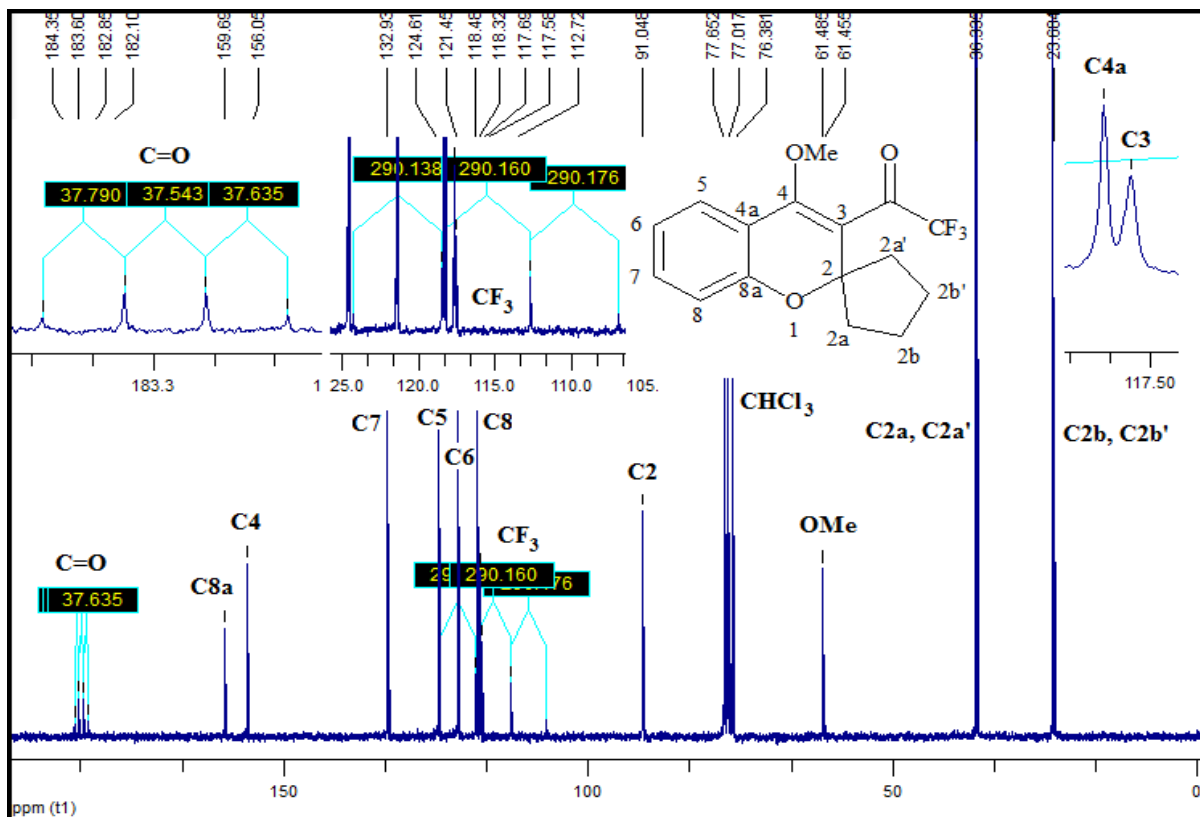


Figura 13 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1H\}$ à 106,61 MHz de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (**7a**), registrado em $CDCl_3$.

3.4.2.3 Espectrometria de massas dos compostos **7a**

De maneira a tornar mais clara e indubitável a caracterização dos compostos **7a-d**, dados de espectrometria de massas (GC/MS – EI, 70 eV) foram coletados e analisados para todos os compostos **7**. Assim, os dados espectrométricos do composto **7a**, como exemplo, mostraram características de fragmentação (íons) que conduziram a confirmação da estrutura proposta. Por exemplo, a presença de um sinal com m/z 312 $[C_{16}H_{15}F_3O_3]^+$ (26%) refere-se ao íon molecular característico de **7a** (Esquema 34 e Figura 14). Um fragmento com m/z 283 $[C_{14}H_{10}F_3O_3]^+$ (100%) corresponde a perda de uma unidade etilênica ($-CH_2CH_2-$). Em concordância com os dados da literatura,²⁶ um sinal observado a m/z 243 $[C_{15}H_{15}O_3]^+$ (9,6%) se refere ao íon resultante pela perda exclusiva do grupo CF_3 . O aparecimento de outro sinal

a uma razão m/z 215 (50%) refere-se à fragmentação característica pela perda do grupo trifluoroacetil $[CF_3C=O]^+$. Finalmente, um íon com razão $m/z = 77$ identifica o fragmento $[C_6H_5]^+$. Os demais compostos da série **7** apresentaram uma forma de fragmentação similar resultando espectros bastante semelhantes.

Esquema 34:

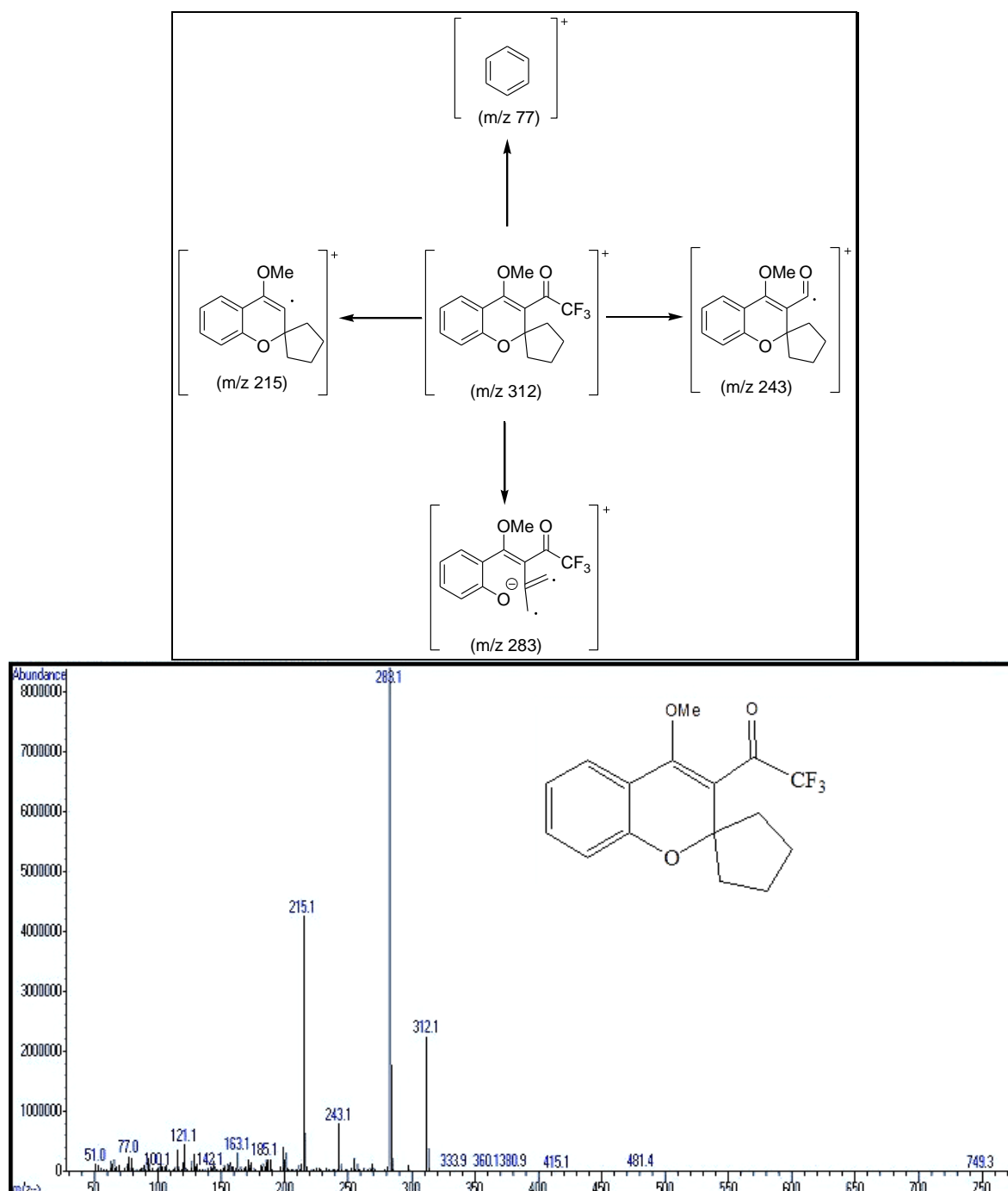


Figura 14 - Espectro de massas de 2,2,2-trifluoro-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (**7a**).

De acordo com os resultados obtidos para a reação de acilação apresentada no esquema 23, observa-se que as cetonas **4** são convertidas inicialmente e de forma eficiente à uma mistura de acetais (**5**) e enol éteres (**6**), os quais podem sofrer uma reação de trifluoracetilação, levando a obtenção das 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas **7a-d** em rendimentos razoáveis.

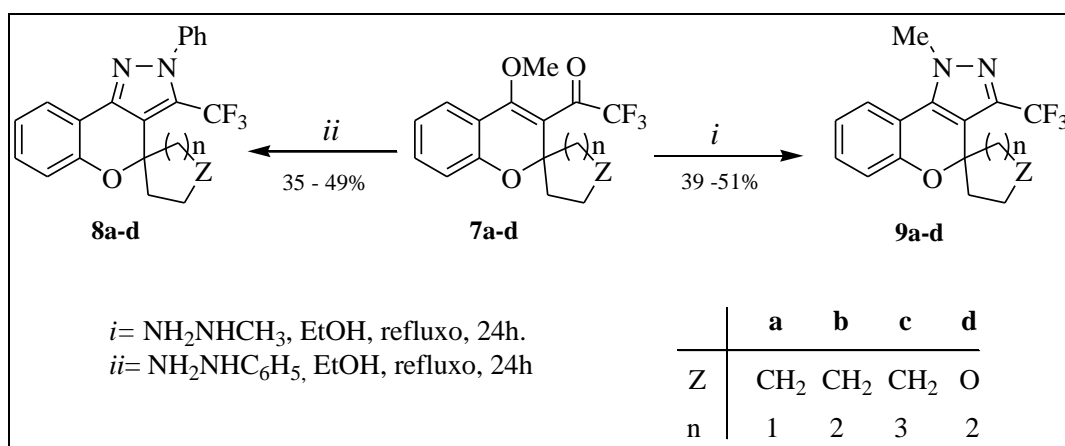
Em contraste, as reações de trifluoracetilação de acetais derivados de tetra-hidropiran-4-onas e indanona para obter análogos (figura 9 -, estruturas **III**, **IV**), respectivamente, ainda não foram obtidas com sucesso. Os resultados experimentais do presente trabalho, demonstra que a série de cetonas **4** apresenta um comportamento químico muito semelhante com as cicloalcanonas de 5 a 12 membros (figura 9 -, estrutura **I**) ou uma ciclo-hexanona fundida com um anel benzênico (α -tetralona) (figura 9 -, estrutura **II**) fornecendo 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7**), que atuam como excelentes precursores para a formação de heterociclos fundidos **8** e **9** por reações subsequentes com algumas hidrazinas e hidroxilaminas. Assim, podemos concluir que a presença de um anel benzênico e o tamanho da cicloalcanona fundida são fatores mais importantes para esse tipo de reação do que a presença de um átomo de oxigênio no anel da cicloalcanona, assim, a presença ou não de um carbono-espiro no mesmo anel alifático parece não ter muita influência no resultado final da reação. Além disso, não foi observado uma influência muito significativa do tamanho ou do tipo de componente espiro-cicloalcano nos rendimentos das reações de trifluoracetilação das cetonas **4**, pois todos os resultados são muito semelhantes para os derivados espiro-carbocíclicos de 5 a 7 membros, assim como para o derivado da tetra-hidro-piranona, na faixa de 48 -61% de rendimento. O resultado ligeiramente mais elevado para o derivado de ciclo-hexanona (**7b**), pode ser atribuída a uma melhor conformação espacial para o anel de seis membros, em comparação com os outros anéis estudados. Neste caso, esta conformação poderia resultar em um efeito estérico menor nos passos da reação de trifluoracetilação, resultando em um rendimento mais elevado.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C { ^1H } e GC-MS para os compostos **7a-d** estão descritos na tabela 10. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta dissertação.

3.5 Síntese de 1(2)-Metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3c]-pirazol-4,*n*'-cicloalcanos)

Esta parte é dedicada ao relato da síntese de uma nova série de pirazóis, ou seja, General procedure for the synthesis of 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,*n*'-cicloalcanos) **8a-h**. Estes novos compostos foram sintetizados a partir das reações de ciclocondensação entre 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) com metil e fenilidrazina, a partir de metodologias semelhantes já descritas na literatura literatura^{34a,45} e aprimoradas pelo grupo NUQUIMHE^{10f,10g, 10r,10s,11d,31,45} (Esquema 35).

Esquema 35:



Inicialmente foram testadas condições reacionais que envolveram experimentos para o composto **7a** e fenilidrazina, numa relação molar de 1:1, empregando etanol a temperatura de refluxo por 12 horas. Estas condições iniciais levaram ao isolamento do composto **9a** em rendimentos de 38%. Na tentativa de melhorar o rendimento e a pureza dos compostos, variou-se o tempo reacional, a temperatura e o solvente. Após testar algumas condições reacionais diferentes conclui-se que a melhor condição foi a que usou etanol como solvente à temperatura de refluxo durante 24 horas, quando foi obtido o composto **9a** com 49% de rendimento.

A tabela 5 mostra mais detalhadamente as condições reacionais testadas para aperfeiçoar a síntese do composto **9a**.

Tabela 5: Condições reacionais testadas para a obtenção dos compostos **9a**:

Reação N°	Solvente	Temp.(°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Etanol	t.a.	12	[a]
2	Etanol	60	12	31
3	Etanol	Refluxo	12	38
4	Etanol	Refluxo	24	49
5	Etanol	Refluxo	36	51
6	Butanol	Refluxo	24	44
7	Isopropanol	Refluxo	24	40

^[a] Recuperação dos materiais de partida.

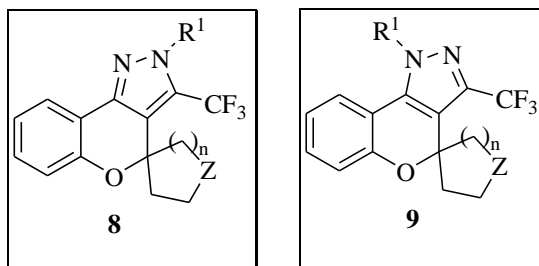
A análise dos dados descritos na tabela 5 demonstra que a reação 4 foi aquela que apresentou melhor resultado, onde foi utilizado etanol como solvente, em temperatura de refluxo por 24 horas, porém quando deixado reagir por 36 horas o rendimento aumentou somente de 49% para 51%, considerando que o tempo de reação aumentou em 50%. Nas reações em que foram usados alcoóis mais volumosos e impedidos estericamente como solvente, os rendimentos não foram melhores em relação ao etanol. Provavelmente, isso se deve ao fato desses alcoóis solvatarem de forma menos eficaz os reagentes no estado de transição (complexo ativado).

3.5.1 Purificação dos compostos (8a-d e 9a-d)

Os compostos **8a-c** e **9a-d**, depois de isolados do meio reacional, onde o solvente foi removido com rota-evaporador, foram colocados para recrystalizar em diferentes solventes (etanol, metanol, acetato/etanol) e somente os compostos **9a-d** cristalizaram na forma de sólidos brancos para os **9e-c** e amarelo para o **9d**, todos os outros tiveram que ser purificados por coluna cromatográfica de sílica gel 60, usando clorofórmio e hexano 1:10 v/v como eluentes. Os compostos **8a-c** purificados por coluna cromatográfica apresentaram-se na forma de óleos de alta viscosidade.

Os compostos **8** e **9** sintetizados, depois de purificados apresentaram um elevado grau de pureza, com rendimentos de 35-51%, confirmados por análise elementar (C H N) e caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F e espectrometria de massas (GC/MS – EI, 70 eV). Suas estruturas puderam ser comprovadas também pela elucidação estrutural via difração de Raios-X para os compostos **9a-d** a partir do composto **9b**. Os compostos **8a-c** apresentaram um aspecto viscoso, não podendo assim, serem analisadas por ponto de fusão, já os compostos **9a-d** por apresentarem-se na forma de cristais puderam ter seus pontos de fusão determinados.

Tabela 6 – Rendimento, ponto de fusão (**9**) e análise elementar dos compostos **8** e **9**.



Composto (R ¹)	Rend. (%) ^[a]	n/Z	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Calc. Exp.	Análise Elementar		
						Calc./	Exp. (%)	
						C	H	N
8a (Ph)	41	1/CH ₂	[b]	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₂ O 370.129	-	68,10 68,26	4,63 5,01	7,56 7,18
8b (Ph)	49	2/CH ₂	[b]	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O 384.145	-	68,74 68,76	4,98 4,91	7,29 7,24
8c (Ph)	35	3/CH ₂	[b]	C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O 398.161	398,1606 398,1575	69,34 -	5,31 -	7,03 -
8d ^[c] (Ph)	-	2/O	-	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ 386.1242	-	65,28	4,43	7,25
9a (Me)	47	1/CH ₂	119-120	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₂ O 308.114	-	62,33 62,42	4,90 5,09	9,09 8,75
9b (Me)	51	2/CH ₂	122-123	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O 322.129	-	63,35 63,52	5,32 5,53	8,69 8,49
9c (Me)	39	3/CH ₂	133-134	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₂ O 336.145	-	64,28 64,35	5,69 5,81	8,33 8,46
9d (Me)	48	2/O	178-179	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ 324.109	324,1086 324,1123	59,26 -	4,66 -	8,64 -

[a] Rendimentos dos compostos isolados. [b] Aspecto físico; óleo de alta viscosidade. [c] Composto não obtido.

3.5.2 Identificação espectroscópica dos compostos 8a-c e 9a-d

A identificação dos compostos **8a-c** e **9a-d** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro de Massas e por Ponto de Fusão (**9a-d**).

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os sinais atribuídos para os compostos **8a-c** e **9a-d** foram baseados a partir da interpretação dos dados dos compostos **8** e **9**. Nos espectros de RMN ^1H (Figura 16) e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 17) do composto **9a**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos espiro pirazóis **8a-c** e **9a-d**.

A figura 16 mostra a numeração adotada para cada átomo de carbono e hidrogênios pertencentes aos compostos **9a**, e que servirá para a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C .

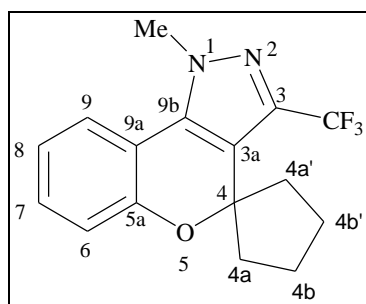


Figura 15 - Numeração do composto **9a**.

3.5.2.1 Espectro de RMN ^1H do composto **9a** – exemplo da série N-metil substituída.

A análise dos espectros de RMN de ^1H para o composto **9a** (Figura 16) apresentou um sinal na forma de simpleto, com deslocamento químico na região de δ 4,17 ppm referente ao deslocamento da metila ligada ao N-1 do pirazól, os hidrogênios aromáticos apareceram na região característica da seguinte forma; o H-9 na forma de um duplete de dupletos resultante de um acoplamento $^1J = 7,82$ Hz e $^2J = 1,22$ Hz, na região de δ 7,53 ppm; o H-7 aparece na forma de um tripeto de dupletos resultante de um acoplamento $^1J = 8,07$ Hz e $^2J = 1,46$ Hz, na região de δ 7,25 ppm; o H-8 e o H-6 aparecem sobrepostos na forma de um multiplete de δ 7,03-6,97 ppm. Os hidrogênios referentes à porção espiro carbocíclica aparecem na forma de multipletos na região de deslocamento químico de

δ 2,28-1,79 ppm. Assim como para os compostos **7**, os deslocamentos químicos para todos os compostos **8** e **9**, mostraram algumas características em comum, como a presença do sinal da metila (**9a-d**) ligada ao N-1 na região de 4,0-4,2 ppm; sinais dos hidrogênios aromáticos na região de 7,0 - 7,7 ppm. Para os sinais de multipletos referentes a porção cíclica ligadas ao carbono espiro C-4 há algumas peculiaridades, quando a porção cíclica é única e exclusivamente formada por carbonos, os multipletos aparecem na faixa de 1,6-2,3 ppm, porém quando a parte cíclica possui heteroátomo (O), os hidrogênios vizinhos à esses, aparecem na região de 3,7-4,1 ppm.

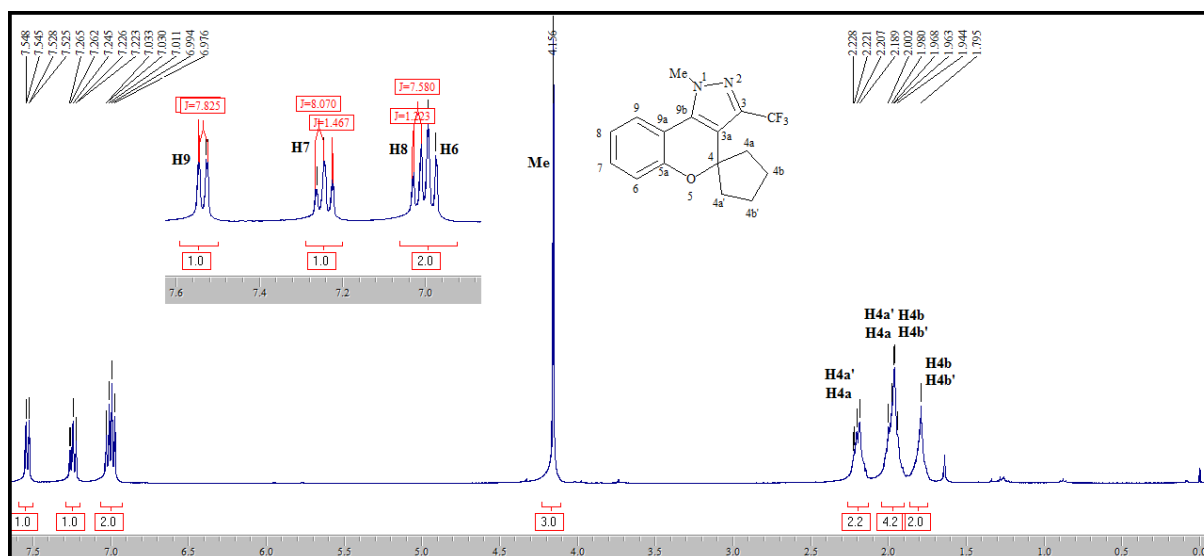


Figura 16 – Espectro de RMN ^1H à 200 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**9a**), registrado em CDCl_3 .

3.5.2.2 Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **9a** - exemplo da série N-metil substituída.

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **9a** (Figura 17) mostrou deslocamentos químicos típicos e característicos para comprovação estrutural. Foi observado um sinal na região de δ 134,33 ppm na forma de um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 37,36$ Hz, resultante do acoplamento carbono-fluor a duas ligações e referente ao carbono C-3 ligado ao grupo CF_3 . O carbono C-9b do anel pirazolínico apresentou um sinal no deslocamento químico de δ 135,92 ppm; já para o carbono C-3a do pirazol, verificou-se um sinal em δ 117,88 ppm. Os sinais dos carbonos aromáticos da porção benzopirano aparecem em δ 152,52; 130,11; 121,75; 121,57; 118,74 e 115,37 ppm. O sinal para o carbono da metila ligada a N-1 aparece

em δ 39,90 ppm. O grupo CF_3 mostrou um sinal em δ 121,53 ppm na forma de um quarteto resultante do acoplamento carbono-flúor a uma ligação, com $^1J_{\text{C-F}} = 268,75$ Hz. O carbono espiro C-4 (sp^3) apresenta um sinal em δ 88 ppm. Já em 38,35 e 23,65 ppm verificou-se os sinais dos carbonos C4a, C4a' e C4b, C4b' respectivamente.

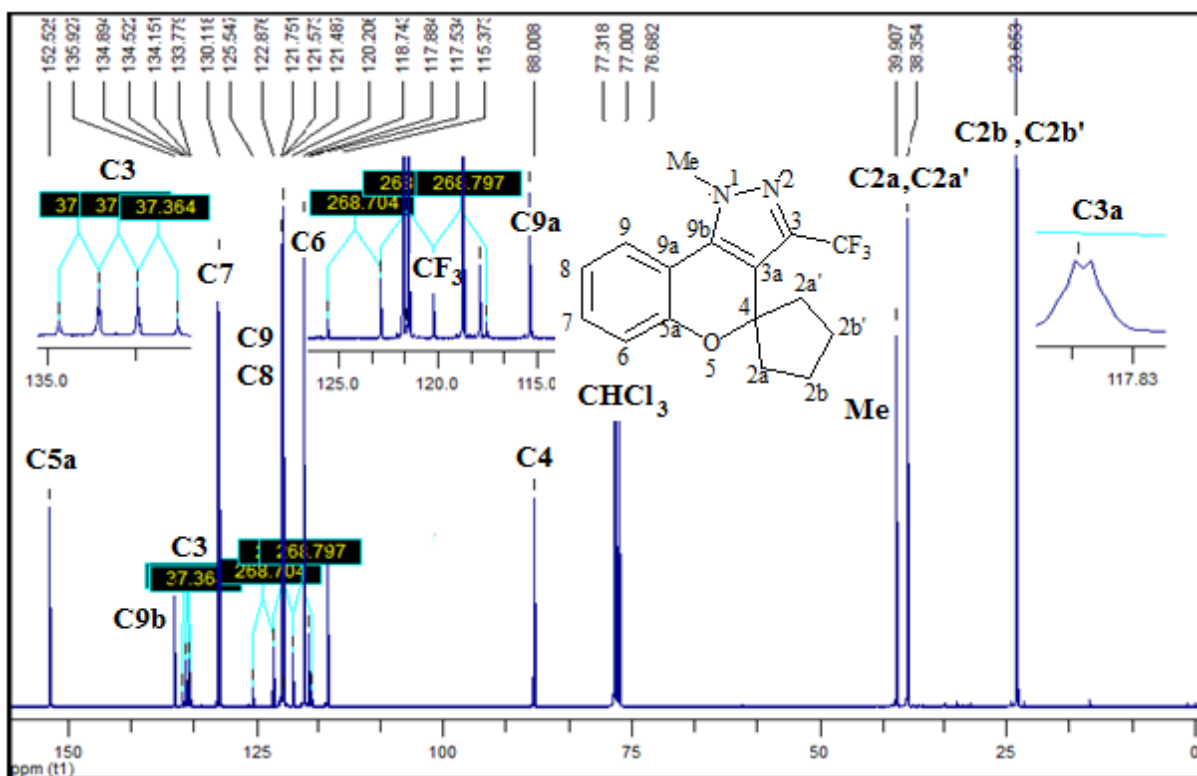


Figura 17 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ à 106,61 MHz de 1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**9a**), registrado em CDCl_3 .

Algumas considerações importantes a serem ressaltadas em relação ao espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **8** e **9** são: a ausência dos sinais referentes a carbonila e a metoxila, antes observados nos compostos **7**, outro ponto importante é a variação das constantes de acoplamento carbono-flúor para o carbono 3, que nos compostos **7** era na média de 290 Hz, agora aparece nos compostos **8** e **9** com constante de acoplamento de 268 Hz em média. O sinal referente ao carbono espiro, têm uma variação de deslocamento químico na faixa de 75 à 90 ppm, isto é explicado pela influência do tamanho do ciclo ligado a esse carbono e se esse ciclo possui heteroátomo, para ciclos de 5 membros o sinal do espiro aparece mais desblindado do que os de 6 e 7 membros ou para aqueles que possuem heteroátomo (O). Outra consideração importante a fazer, trata dos sinais referentes aos

carbonos do ciclo ligado ao carbono espiro, quando esse ciclo possui heteroátomos (O), os carbonos aparecem bem desblindados em relação aos sinais daqueles ciclos compostos apenas por carbonos.

3.5.2.3 Espectros de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **8a-c** e **9a-d** – séries N-fenil e N-metil substituídos.

Os espectros de ^{13}C NMR para os compostos N-fenil substituídos **8a-c** mostraram claramente que para os seis carbonos fenílicos considerados, somente quatro sinais são observáveis, pois dois carbonos *orto* apresentam o mesmo deslocamento químico, assim como também os dois carbonos em posição *meta* a N-substituição. Entretanto, uma análise mais aprofundada do sinal correspondente a estes carbonos na posição *orto*, mostrou que o mesmo não se apresenta na forma de um simpleto, mas sim na forma de um quarteto e com uma constante de acoplamento em torno de 1 Hz para todos os compostos **8a-c** (Figura 18). Esse fato sugere que esta ocorrendo um acoplamento entre os átomos de flúor do grupo CF_3 com os respectivos carbonos *orto* a uma distância de cinco ligações ($q, {}^5J_{\text{C-F}} = 1 \text{ Hz}$) ou através do espaço (^{19}F - ^{13}C spin-spin, acoplamento através do espaço), e portanto, o substituinte fenila deve estar ligado ao N-1 e não ao N-2 do anel pirazolínico. Tal observação espectral leva à dedução de que a reação a partir da fenilhidrazina leva a formação do isômero 2,3 e não do 1,3.

Uma pesquisa na literatura mostrou que a transmissão de acoplamento spin-spin através do espaço e observado por experimentos de RMN é um fenômeno físico bem documentado por muitas estruturas químicas.⁵³⁻⁵⁸

Por outro lado, uma análise similar realizada para os compostos N-metil substituídos (**9a-d**), mostrou o sinal referente ao carbono N-metil como um simpleto, denotando a não existência de um possível acoplamento com o grupo CF_3 a quatro ligações ($q, {}^4J_{\text{C-F}}$), supondo N¹-metil, ou a cinco ligações de distância ($q, {}^5J_{\text{C-F}}$), supondo N²-metil, ou ainda, através espaço. Portanto, a inexistência deste acoplamento sugere a formação do isômero 1,3 para as reações originárias a partir da metilhidrazina.

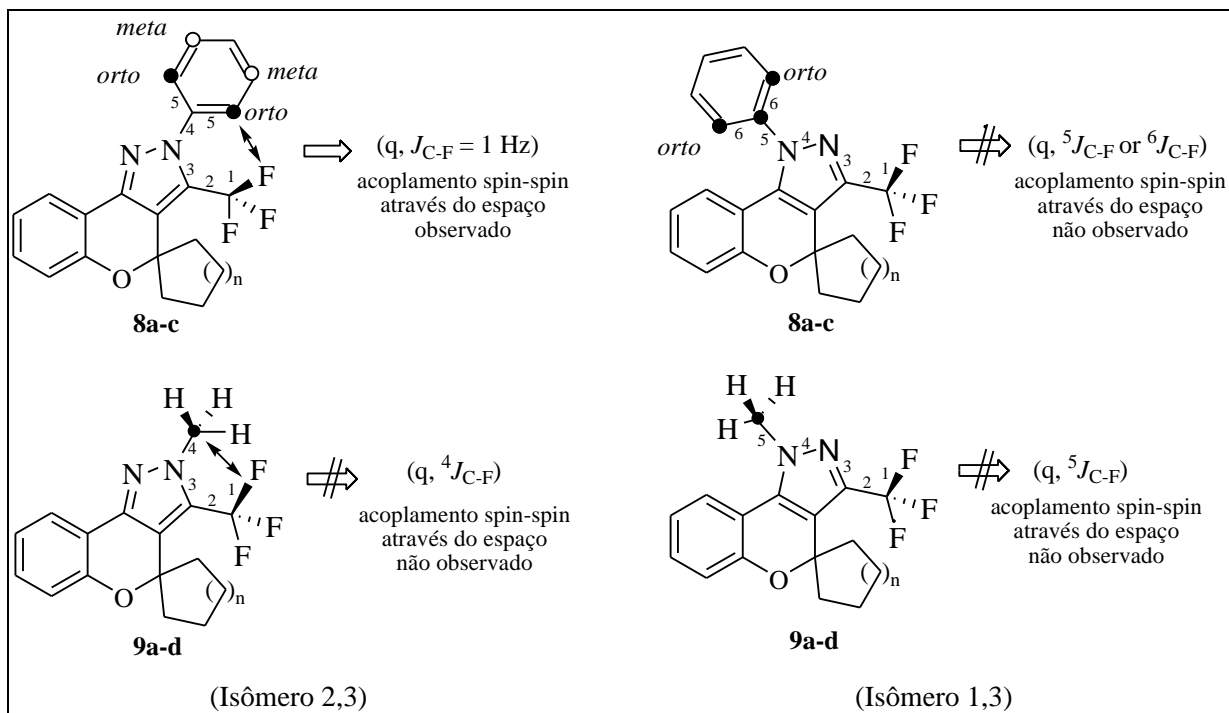


Figura 18. RMN de acoplamento carbono-flúor por 5-(trifluormetil)-1*H*-espiro-(cromen [4,3-*c*] pirazol-cicloalcanos) (8a-c e 9a-d).

3.5.2.4 RMN de ^{19}F

O RMN de ^{19}F é um método simples e eficiente para atribuir a posição de átomos de flúor em compostos orgânicos. Nesse trabalho ele foi utilizado para atribuição da posição do grupo trifluormetila nos pirazóis **8** e **9**. Os compostos **8a-c** exibiram sinais de flúor típicos para os isômeros 5-(CF_3)-pirazóis em média de δ -52,53 ppm, já os isômeros 3-(CF_3)-pirazóis **9a-d**, apresentam sinais em média de δ -58,68 ppm. Os valores encontrados para os sinais de flúor do CF_3 para os compostos **8** e **9** estão de acordo com os descritos na literatura.⁵⁹⁻⁶⁴ Porém a diferença de aproximadamente 6 ppm entre os compostos **8** e **9** sugere que são isômeros distintos, dessa forma, os isômeros 1,3 e 2,3 dos compostos **8** e **9** puderam ser facilmente atribuídos e distinguidos também pelos seus espectros de RMN de ^{19}F , os seja, os dados espectrais demonstraram que os compostos N-Metil substituídos **9a-d** apresentaran-se na forma isomérica 1,3-, enquanto que os N-Fenil substituídos **8a-c** sob a forma 2,3-.

3.5.2.5 Difração de raios-X do pirazol **9b** - exemplo da série N-metil substituída.

Além da caracterização dos pirazóis **8** e **9** por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e ^{19}F realizou-se também a determinação estrutural via Difração de Raios-X. Sendo um procedimento experimental realizado com moléculas em estado sólido (monocristal), pose-se analisar somente um exemplo da série **9a-d**.

O ORTEP relativo do composto **9b** é mostrado na figura 19, enquanto que os dados de comprimento de ligação e coordenadas atômicas estão no Anexo IV desta dissertação.

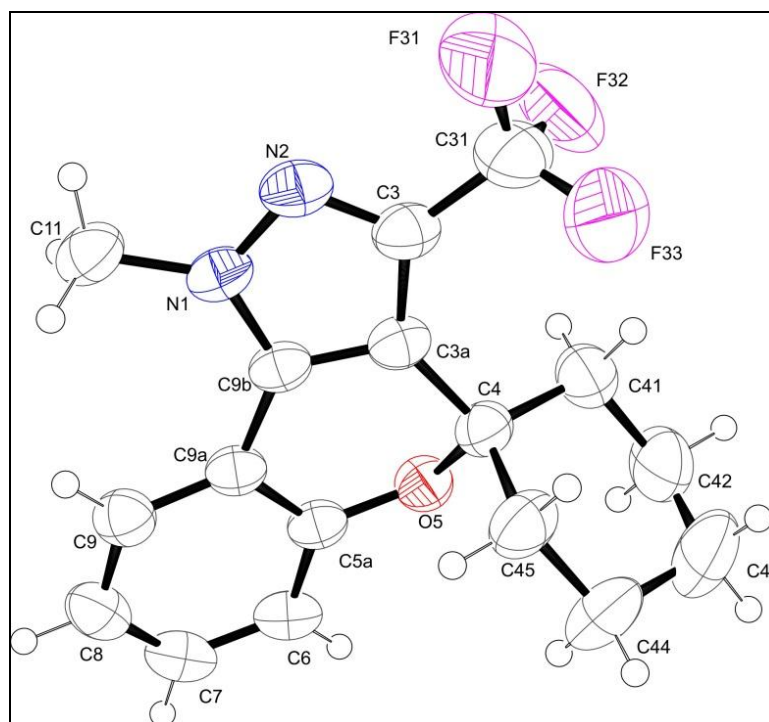


Figura 19 – ORTEP de 1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclohexano) (**9b**)

Os dados de cristalografia para o composto **9b** mostraram claramente que o grupo trifluormetila ocupa uma posição mais próxima do anel cicloalcano (porção espiro) e o substituinte metila esta ligado ao nitrogênio N-1, ficando assim mais próximo da porção carbocíclica aromática. Assim, concluiu-se que o isômero 1,3 é obtido a partir da reação de ciclocondensação de cetona **7b** com metilhidrazina. Além disso, a presença do carbono espiro C-4 foi confirmada na estrutura de **9b** com ângulos diedros para C3a-C4-O5 e C41-C4-C45 igual a 107,12 (15) ° C e 111,01 (18) °, respectivamente.

De acordo com o ORTEP relativo do composto **9b** podemos chegar a importantes conclusões estruturais e mecanísticas para a reação que levou a obtenção desse produto. Podemos inferir sobre a formação do isômero 1,3 observado, a partir da reatividade do nucleófilo e do eletrófilo. Como citado no capítulo 2 desta dissertação, sabe-se que o carbono β a carbonila nos compostos **7** é mais reativo do que o carbono carbonílico. A partir dos dados de Raios-X podemos concluir que o nitrogênio da hidrazina que está ligado à metila fica mais nucleofílico do que o NH_2 . Dessa forma, o N-Me é o responsável pelo primeiro passo reacional; o ataque ao carbono β eletrofílico. Assim a segunda etapa é o ataque dos pares de elétrons do segundo nitrogênio; o do NH_2 ao carbono carbonílico, resultando dessa forma no isômero 1,3 do pirazol.

3.5.2.6 Espectrometria de massas dos compostos **9a** - exemplo da série N-metil substituída.

Os compostos **8a-c** e **9a-d** também foram analisados (Esquema 36 e Figura 20) por espectrometria de massas (GC/MS - EI, 70 eV). Para exemplificar o comportamento padrão de fragmentação dos compostos **8** e **9**, tomamos **9a** como representante. A análise dos dados do espectro de massas do composto **9a** é caracterizada pela presença de alguns íons proeminentes. A presença de um fragmento com m/z 308 $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ (21%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com m/z 279 $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ (100%) corresponde a perda de uma unidade etilênica ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) seguido de um rearranjo intramolecular similar ao que se observou também para a série **7**. A perda do grupo trifluoracetil também pode ser observada através da presença do íon de fragmentação correspondente com m/z 239 $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3]^+$ (9%). Finalmente, um íon com razão $m/z = 77$ identifica o fragmento $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$. Os demais compostos da série **8** e **9** apresentaram uma forma de fragmentação similar resultando espectros bastante semelhantes.

Esquema 36:

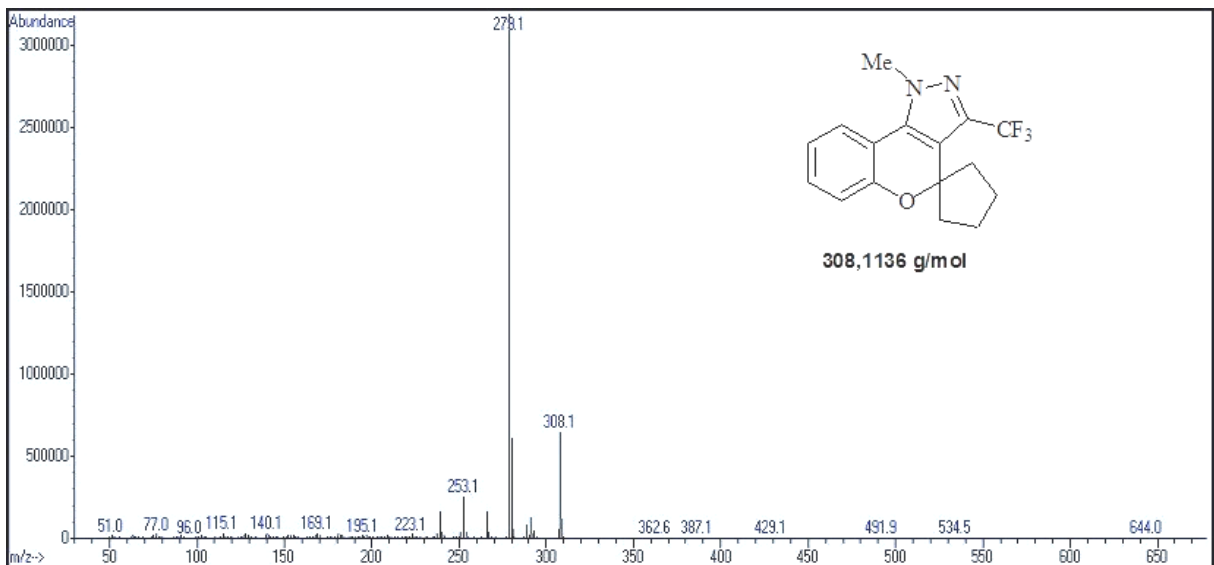
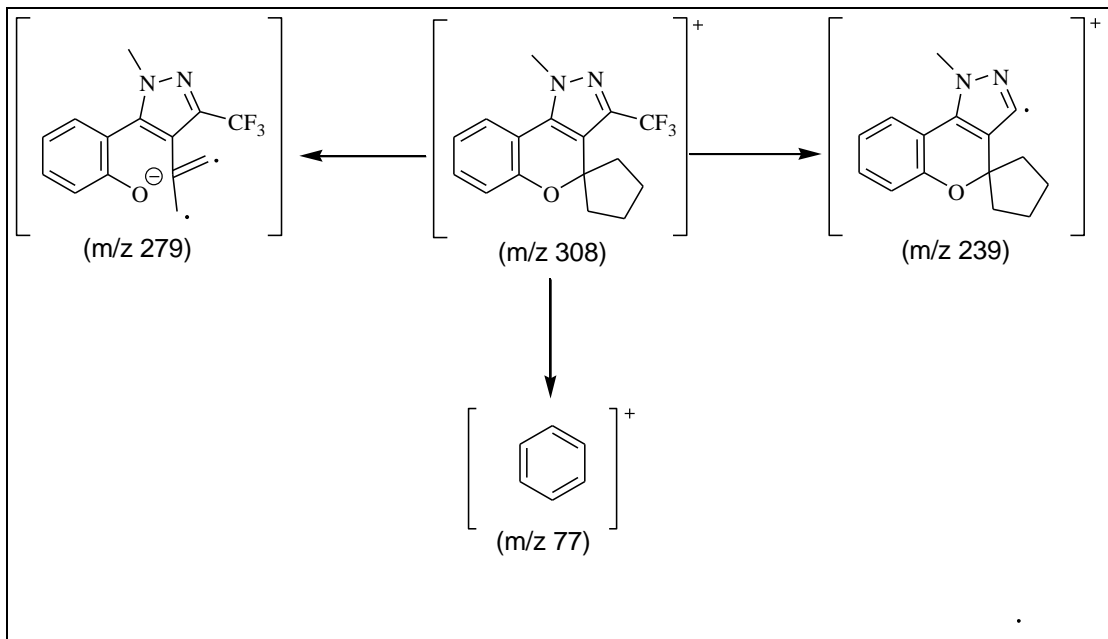
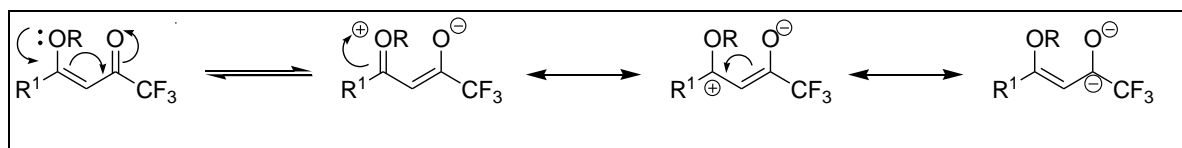


Figura 20 - Espectro de massas de 1-metil-3-(trifluormetil)-1,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**9a**).

3.5.3 Mecanismo proposto para a reação de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) com dinucleófilos do tipo hidrazinas.

De acordo com os resultados obtidos em vários trabalhos sobre a reatividade de dieletrófilos similares às 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**), que possuem dois centros eletrofílicos com reatividades diferentes, sendo o carbono olefínico β a carbonila o mais reativo se comparado com o carbono carbonílico. Isto deve-se ao fato de o grupo alcóxi polarizar a nuvem eletrônica em direção à carbonila, espera-se assim uma maior reatividade na posição β em presença de nucleófilos (Esquema 37). Da mesma forma, as hidrazinas possuem dois centros nucleofílicos com reatividades diferentes, um lado com uma amina livre, e outro com uma amina substituída, que terá sua reatividade frente a carbonos eletrofílicos variando de acordo com o substituinte.

Esquema 37:

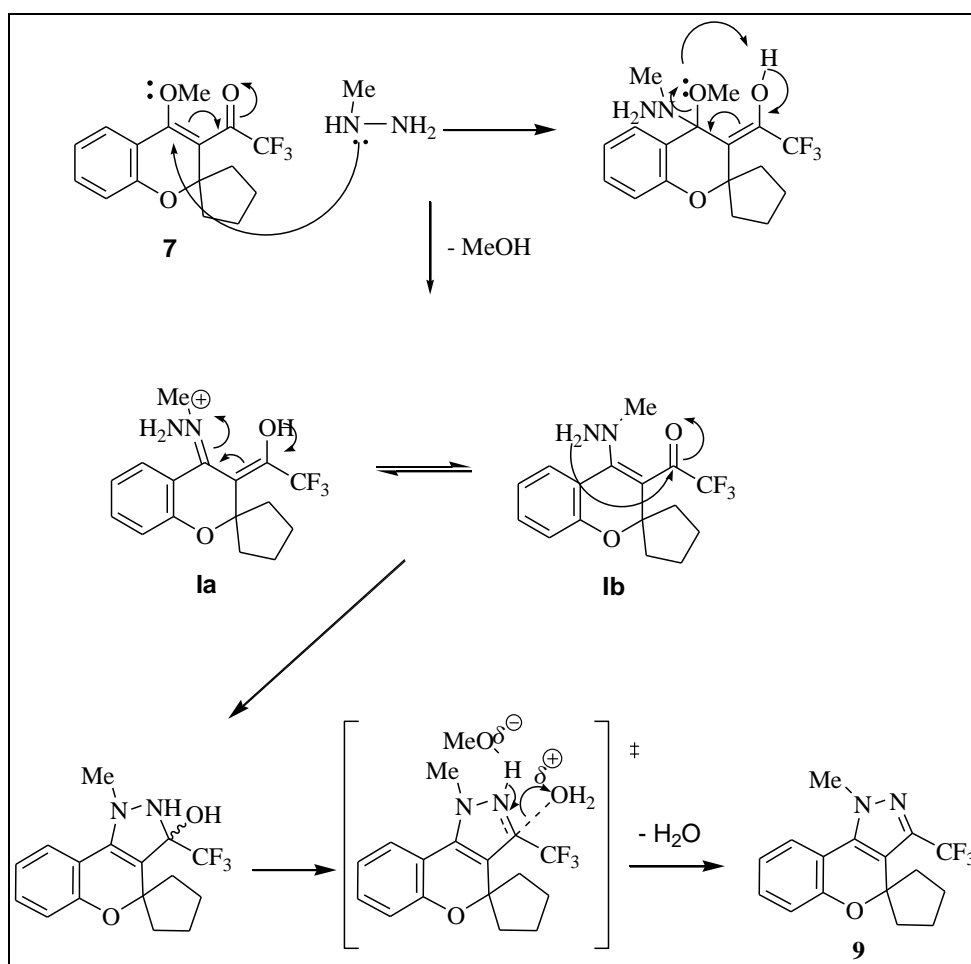


De acordo com o que foi exposto anteriormente sobre a reatividade das 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas e visto que as hidrazinas substituídas também possuem dois centros nucleofílicos diferenciados e mostram alta reatividade frente a carbonos eletrofílicos, pode-se propor o seguinte mecanismo para a síntese de espiro-pirazóis desidratados. Quando se trata dos pirazóis **9**, o primeiro passo consiste no ataque do nitrogênio da hidrazina ligado à metila (pois é mais reativo, pois recebe elétrons por hiperconjugação e efeito mesomérico positivo) ao carbono olefínico (C-3) do composto eletrofílico, formando o primeiro intermediário. Ocorre nesta etapa a saída do grupamento OMe. O próximo passo consiste na formação do intermediário **Ia** que fica em equilíbrio com o intermediário **Ib**. No próximo passo ocorre o ataque do outro nitrogênio da hidrazina (não substituído e menos reativo), ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros, ou seja, a 5-hidróxi-2-pirazolina intermediária, após por eliminação de água chega-se ao composto pirazol (Esquema 38). Este mecanismo só é possível, porque o grupamento R

ligado à hidrazina, não é retirador de elétrons, dessa forma o complexo ativado fica estabilizado pelo grupo doador de elétrons e a desidratação é favorecida. Porém quando o grupamento ligado à hidrazina é fenila a reatividade do dinucleófilo é invertida, isso porque o par de elétrons do nitrogênio ligado à fenila fica comprometido com a ressonância do anel aromático deixando este nitrogênio menos nucleofílico. Neste caso o isômero observado é o 2,3 do pirazol.

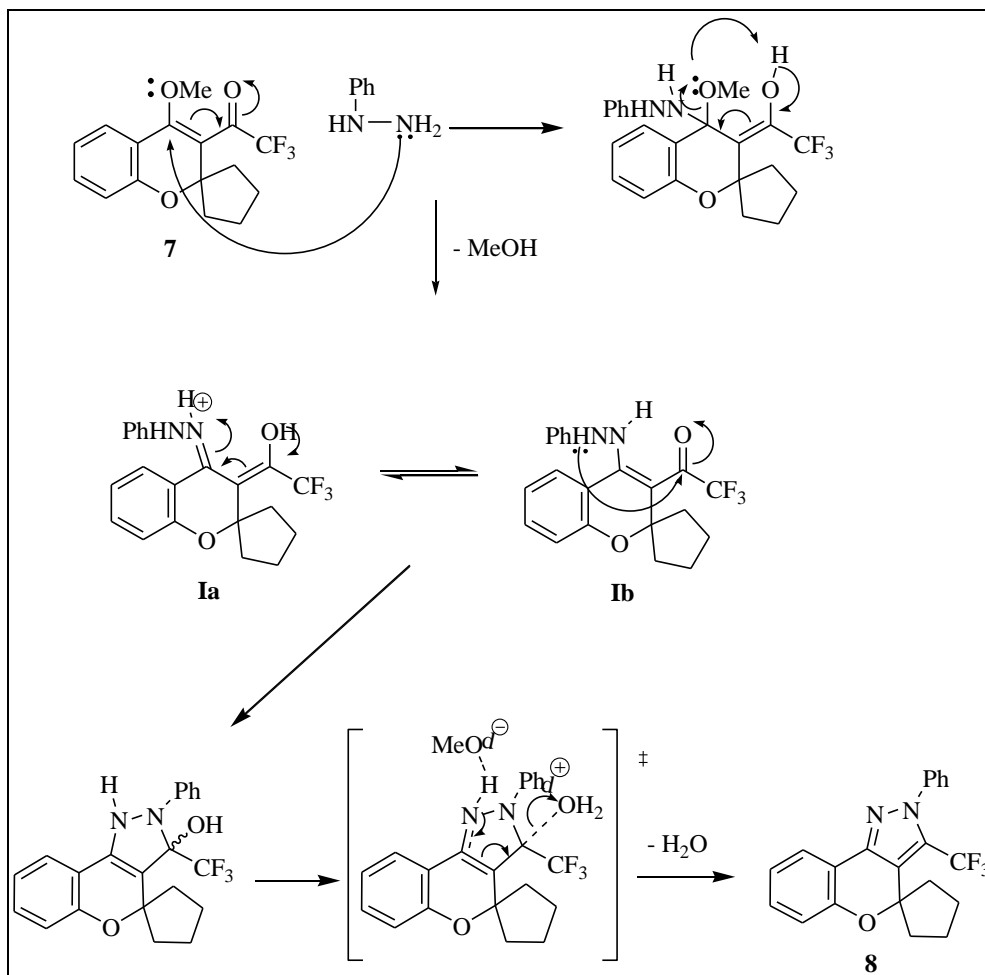
De acordo com as análises experimentais feitas para a caracterização dos compostos **9**, com metilhidrazina, observou-se a formação de apenas um produto (esquema 38), o isômero 1,3 do pirazol.

Esquema 38:



De acordo com as análises experimentais feitas para a caracterização dos compostos **8**, com fenilhidrazina, observou-se a formação de apenas um produto (esquema 39), o isômero 2,3 do pirazol.

Esquema 39:

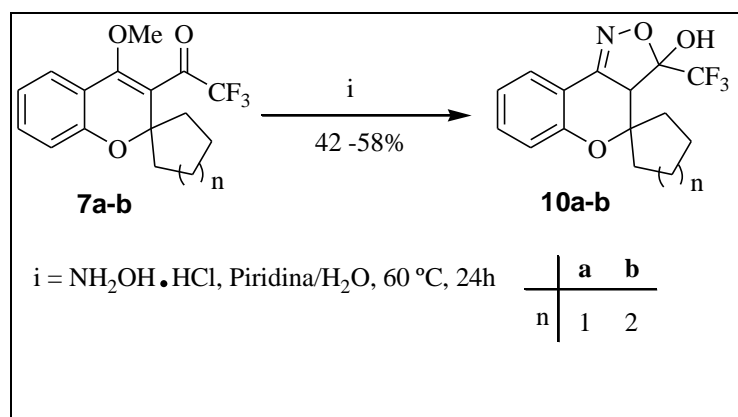


Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e GC-MS para os compostos **8a-d** e **9a-d** estão descritos na parte experimental. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta dissertação.

3.6 Síntese de 3-(Trifluormetil)-3',3'a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-ol

Visando mostrar a aplicabilidade dos novos compostos **7a-b** trifluormetilados para a construção de heterociclos, este trabalho apresenta ainda a síntese de 2 exemplos de 5-hidróxi-2-isoxazolininas (**10a-b**) a partir da reação de ciclocondensação entre os compostos **7a-b** e cloridrato de hidroxilamina (Esquema 40). Metodologias desenvolvidas pelo Núcleo de Química de Heterociclos e dados da literatura foram usados como base para a síntese destes compostos.

Esquema 40:



Foram testadas diferentes condições reacionais para a reação de ciclocondensação, as quais foram determinadas inicialmente para o composto **7b** e cloridrato de hidroxilamina levando a obtenção de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**). A Tabela 7 descreve as diferentes condições reacionais testadas, com o objetivo de aperfeiçoar a rota sintética.

Tabela 7 - Condições reacionais testadas para a reação de obtenção do composto **10b**.

Numero	Solvente	Tempo H	Temperatura °C	Relação Molar	Rendimen- to (%)
1	EtOH	24	Refluxo	1:1	[a]
2	HCl/H ₂ O	24	50	1:1	[a]
3	Piridina/H ₂ O	12	60	1:1	30
4	Piridina/H ₂ O	24	60	1:1	43
5	Piridina/H ₂ O	36	60	1:1	46
6	Piridina/H ₂ O	24	60	1:1,2	58
7	Piridina/H ₂ O	24	60	1:1,5	60

^[a] Recuperação do material de partida.

A condição reacional que demonstrou melhor resultado foi a que usa água/piridina 1;1 v/v como solvente durante 24 h a 60 °C numa relação molar de 1mol de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas para 1,2 moles de cloridrato de hidroxilamina.

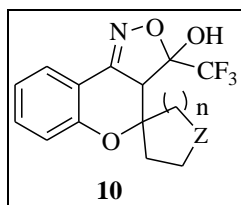
Quando foi usado etanol como solvente observou-se que a reação não aconteceu. Foi verificado ainda que um aumento no tempo reacional de 24 para 36 horas não mostrou mudanças significativas nos rendimentos. Os compostos **10a-b**, após o tempo reacional, foram extraídos com diclorometano e secos com carbonato de sódio, logo após o solvente foi evaporado em rota-evaporador.

3.6.1 Purificação dos compostos 10a-b

Os compostos **10a-b**, depois de isolados do meio reacional, onde o solvente foi removido em rota-evaporador, foram colocados para recristalizar em diferentes solventes (etanol, metanol, acetato/etanol) e em nenhum dos casos foi observada a cristalização. Optou-se então pela purificação por coluna cromatográfica de sílica gel 60, usando acetato e hexano 1:5 v/v como eluente. Os compostos **10a-b** purificados por coluna cromatográfica apresentaram-se na forma de sólidos brancos, com rendimentos de 38-58%, confirmados por

massa de alta resolução HRMS e caracterizados por RMN de ^1H , e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, espectrometria de massas (GC/MS – CI, 70 eV) e Ponto de Fusão.

Tabela 8 – Rendimento, ponto de fusão, aspecto físico e massa de alta resolução dos compostos **10**.



Composto	Rend. (%) ^[a]	n/Z	Aspecto Físico	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS(g/mol) Calc. Exp.
10a	38	1/CH ₂	Sólido	130-132	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO ₃	313,0926
			branco			313,0901
10b	58	2/CH ₂	Sólido	142-144	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO ₃	327,1082
			branco			327,1058

[a] Rendimento dos compostos isolados.

3.6.2 Identificação dos compostos **10a-b**

A identificação dos compostos **10a-b** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e Cromatografia Gasosa acoplada ao espectrômetro. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ foram registrados em CDCl₃, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Os sinais atribuídos para os compostos **10a-b** foram baseados a partir da interpretação dos dados dos compostos **10**. Nos espectros de RMN ^1H (Figura 22) e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 23) do composto **10b**, podemos verificar os principais sinais comuns aos compostos espiro isoxazóis **10a-b**.

A figura 21 mostra a numeração adotada para cada átomo de carbono e hidrogênios pertencentes ao composto **10b**, e que servirá para a atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C .

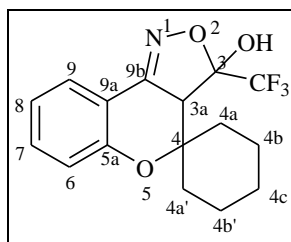


Figura 21 – Numeração para o composto **10b**

3.6.2.1 Espectro de RMN ^1H do composto **10b**

A análise dos espectros de RMN de ^1H para o composto **10b** (Figura 22) apresentou sinais característicos às 5-hidróxi-2-isoxazolininas, ou seja, a presença de um simpleto com deslocamento químico na faixa de δ 3,72 ppm referente ao deslocamento do hidrogênio 3a do anél isoxazolínico, três multipletos na região de δ 7,82 - 7,77, 7,43 - 7,35 e 7,02 - 6,98 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos, multipletos na região de δ 2,03 - 1,22 ppm referentes aos hidrogênios carbocíclicos da porção espiro, para o OH o sinal aparece em 3,97 ppm.

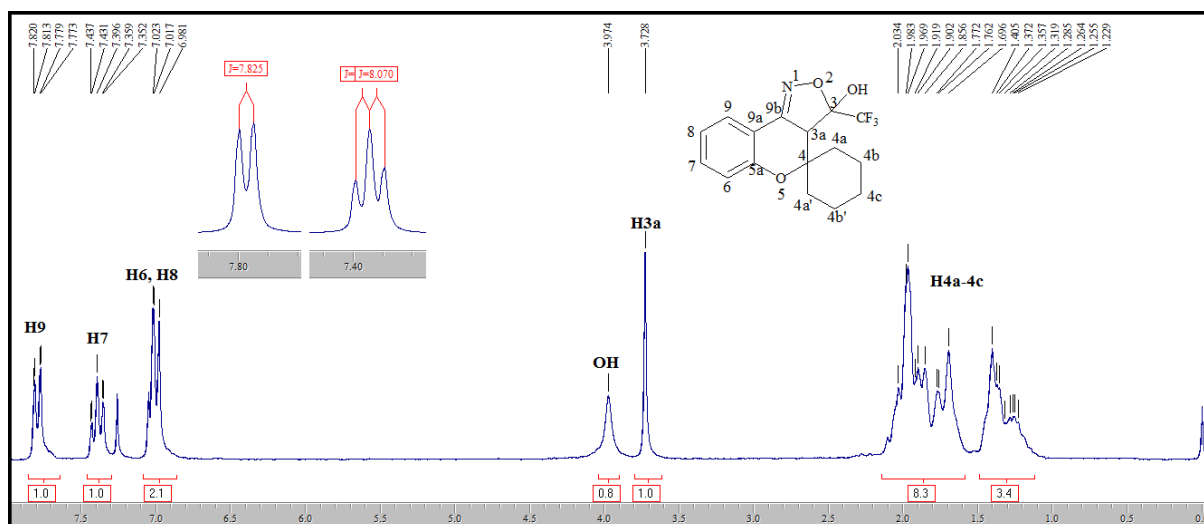


Figura 22 - Espectro de RMN ^1H a 200 MHz de 3-(trifluorometil)-3',3'-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**), registrado em CDCl_3 .

3.6.2.2 Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b**

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **10b** (Figura 23) mostrou deslocamentos químicos típicos e característicos para comprovação estrutural. Foi observado um sinal na região de δ 154,33 ppm referente a C9b, um sinal em δ 152,77 para o C5a, verificou-se ainda um sinal em δ 122,03 ppm, na forma de um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 284,88$ Hz, resultante do acoplamento carbono-flúor a uma ligação. O sinal referente ao carbono C-3 ligado ao grupo CF_3 , apareceu na forma de um quarteto, com $^2J_{\text{C-F}} = 33,39$ Hz e na região de δ 103,05 ppm. O carbono C-3a do anel isoxazolínico apresentou um sinal no deslocamento químico de δ 75,51 ppm; já para o carbono espiro C-3 foi observado um sinal em δ 81,77 ppm. Os sinais dos carbonos aromáticos da porção benzopirano aparecem em δ 133,37; 125,27; 121,61; 118,22; 113,45. Entre 35,13 e 20,93 ppm verificou-se os sinais dos carbonos C4a, C4a', C4b, C4b' e C4c.

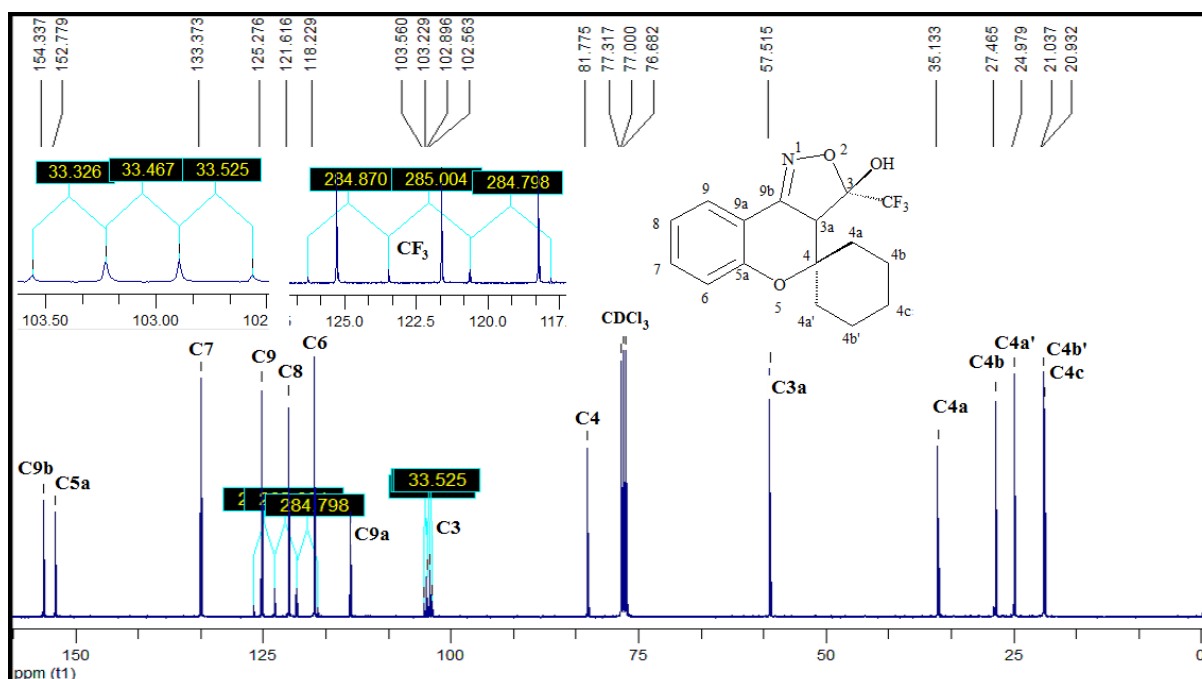
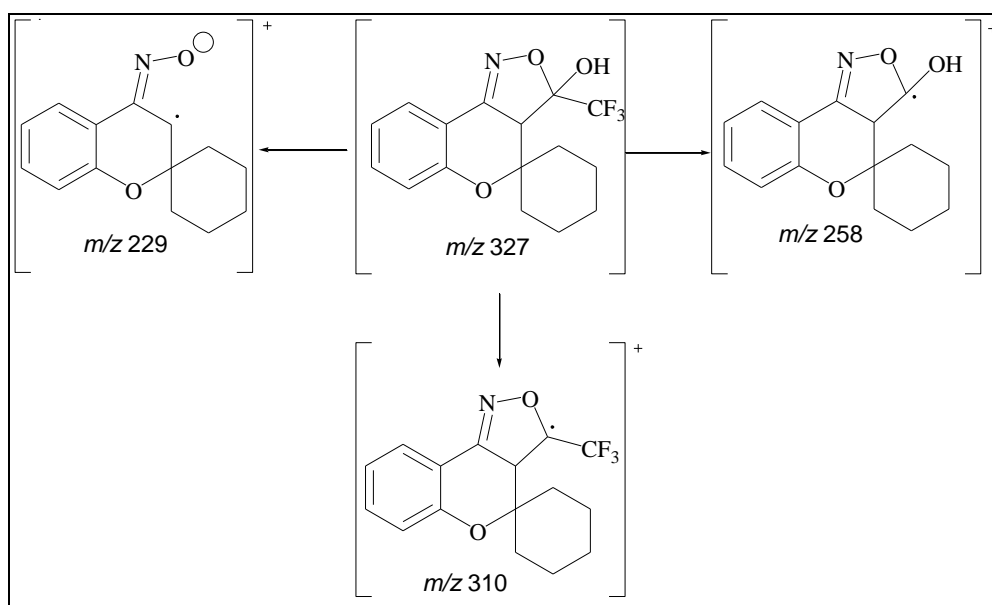


Figura 23 - Espectro de RMN ^{13}C a 106.61 MHz de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**), registrado em CDCl_3

3.6.2.3 Espectrometria de massas dos compostos 10b

Os compostos **10a-b** também foram analisados por espectrometria de massas (GC/MS - CI, 70 eV) (Esquema 40) e (Figura 24). Para exemplificar o comportamento padrão de fragmentação dos compostos **10**, tomamos **10b** como representante da série. A análise dos dados do espectro de massas do composto **10b** é caracterizada pela presença de alguns íons proeminentes. A presença de um fragmento com m/z 258 $[C_{15}H_{16}NO_3]^+$ (5%) referente a perda do íon $-CF_3$. O fragmento referente ao íon molecular apareceu com m/z 328 $[C_{16}H_{16}F_3NO_3 + 1]^+$ (100%). Um fragmento com m/z 310 $[C_{16}H_{15}F_3NO_2]^+$ (53%) corresponde a perda da hidroxila $-OH$. A perda do grupo $-C(OH)CF_3$ também pode ser observada através da presença do íon de fragmentação correspondente com m/z 229 $[C_{14}H_{15}NO_2]^+$ (18%). Finalmente, um íon com razão $m/z = 98,9$ identifica o fragmento $[CF]^+$.

Esquema 40:



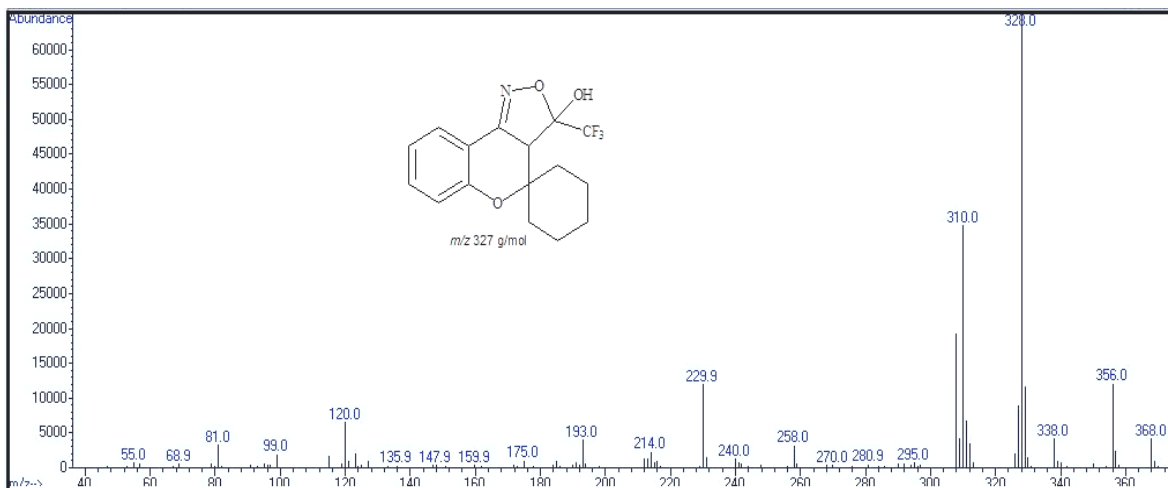


Figura 24 - Espectro de massas (GC/MS - CI, 70 eV) de 3-(trifluorometil)-3',3'a-dihidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**).

Com base nos de RMN de ^{13}C e ^1H e Massas GC/MS chegou-se a conclusão que o produto formado para os compostos **10** é o isômero 1,5 onde o ataque inicial da hidroxilamina nucleofílica ocorre através do nitrogênio ao carbono β à carbonila mais eletrofílico. O nitrogênio por ser menos eletronegativo fica com seu par de elétrons mais disponível para reagir como nucleófilo. Nesse sistema com um centro espiro, acredita-se que o carbono da carbonila torna-se menos eletrofílico do que o esperado, a carbonila fica muito próximo do centro espiro estericamente impedido, e isso seria uma dos motivos pelo qual não se observou a formação do isômero 1,3 para os compostos **10**.

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e GC-MS para os compostos **10a-b** estão descritos na parte experimental. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta dissertação.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. - Reagentes e Solventes Utilizados

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

4.2. Aparelhos Utilizados.

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H . Os espectros de RMN de ^{13}C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-400, que opera a 106,61 MHz para ^{13}C .

Os dados de ^1H , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200 (Departamento de Química da UFSM), foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz. Largura de pulso 9,9 μs ; tempo de aquisição 3,9s; janela espectral 2400Hz; número de varreduras de 8 a 32; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de RMS de ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400 (Departamento de Química da UFSM), foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 100,61MHz para ^{13}C ; largura de pulso 13,7 μs ; tempo de aquisição 7,6s; janela espectral 11500Hz; número de varreduras 2000 a 20000; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual 0,371260. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm. Entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplete, t = tripleto, q =

quarteto, m = multipleteo, td = tripleto de dupleteo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

Os dados de RMN de ^{19}F , obtidos no aparelho Bruker Avance III 600 MHz (Departamento de Química da UFSM) foram adquiridas e tubos de 5 mm, solução 0,5 M na temperatura de 298 K, resolução digital $\pm 0,01$ ppm, em CDCl_3 como solvente e CFCl_3 ($\delta = 0,0$ ppm) como referencia externa.

4.2.2 Cromatografia gasosa-espectrometria de massas (GC-MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (GC-MS), com Injetor automático HP 6890 Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane). As condições utilizadas foram as seguintes: temperatura máxima de 325°C -(30 m x 0.32 mm, 0,25 μm); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250°C ; seringa de 10 μL , com injeção de 1 μL ; temperatura inicial do forno de 70°C por 1 min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C , realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

Para a fragmentação dos compostos, foi utilizado impacto de elétrons ou ionização química de 70 eV no espectrômetro de massas.

4.2.3 Espectrometria de massas de alta resolução (HRMS)

As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram efetuadas em um cromatógrafo a liquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de vôo, modelo XEVO G2 QTOF (Waters, Milford, MA, USA). As amostras foram analisadas por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+), contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico. O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 μL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 10 $\mu\text{L min}^{-1}$ e a ionização foi feita nas seguintes condições: Capilar: 2,5 kV, Cone de amostragem: 20 V, Cone de extração: 3,3 V, Fonte: 150°C , Dessolvatação: 500°C , Vazão de N_2 no cone de amostragem: 10 L h^{-1} , Vazão de N_2 da dessolvatação: 600 L h^{-1} , Faixa de massa monitorada: 50 a 1000 Da.

4.2.4 Análise elementar

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

4.2.5 Ponto de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal Mel-Temp 3.0 (Departamento de Química da UFSM), (termômetro não aferido).

4.2.6 Difração de raios-X

A análise de difração de Raios-X do composto **9b** foi realizada em monocristal em um difratômetro de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 Kw Sealed System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α (0,71073 Å)⁶⁵ instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁶⁶ Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogênios restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros técnicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.⁶⁷

4.3 Procedimentos Experimentais

4.3.1 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (4a-d).

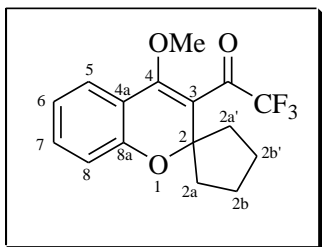
Conforme descrita inicialmente por Kabbe⁴² e aprimorada por Panteleon,⁴⁷ a síntese dos compostos espiro-croman-4-onas procederá-se da seguinte maneira: em um balão de 100 ml contendo 50 ml de tolueno como solvente adicionou-se 50 mmol (6.8g) de 2-hidroxiacetofenona (**1**), 50 mmol da cetona cíclica (**3a-d**) 50 mmol (3.55 g) de pirrolidina (**2**). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 2h a temperatura de refluxo do solvente.

Após duas horas o solvente da mistura foi removido em rota-evaporador. O óleo resultante foi destilado a pressão reduzida e os espiro-croman-4-onas apresentaram-se na forma de óleos incolores (**3a-c**) e amarelo (**3d**).

4.3.2 Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-croman-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**).

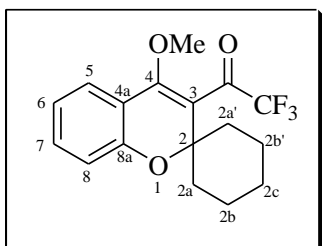
Ortoformiato de trimetila (50 mmol, 5,4 mL) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,01 mmol, 1,7g) em metanol anidro (30 ml), foram adicionados a um Erlenmeyer (250 ml) contendo a espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ona (**4a-d**) (25 mmol). A mistura foi mantida a 60 °C durante 48h. Subsequentemente, a mistura foi neutralizada com carbonato de sódio e então filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, resultando em um óleo com a mistura acetal (**5**) e enol éter (**6**). Em seguida, o óleo resultante foi solubilizado em piridina (55 mmol, 4.43mL) e clorofórmio anidro (30 ml) e mantido a 0 °C, após, anidrido trifluoracético (55 mmol, 7,61 mL) foi adicionado gota a gota. Depois de completar a adição, a mistura foi agitada a 50 °C durante 36 horas. Esperou-se que a reação voltasse à temperatura ambiente, então a mistura foi extraída com 50 ml de uma solução 0,1 M de ácido clorídrico (três vezes) e 50 ml de água (uma vez). A parte orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, e após foi filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e os produtos **7a-d** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/clorofórmio 10:1 v/v como o eluentes.

4.3.2.1 Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, GC-MS e Análise Elementar dos compostos 7a-d



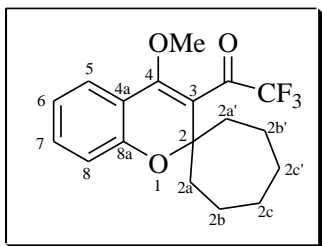
2,2,2-Trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (7a):

Purificado em sílica gel e eluído em clorofórmio/hexano (1:10). Rend.: 56%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,42-7,28 (m, 2H); 7,04-6,87 (m, 2H); 3,87 (s, 3H, OMe); 2,07-2,06 (m, 2H); 1,89-1,71 (m, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 183,72 (q, $^2J = 37,65$, C=O); 159,69 (Ar); 156,05 (C-4); 132,92 (Ar); 124,61 (Ar); 121,45 (Ar); 118,32 (Ar); 117,69 (Ar); 117,58 (C-3); 115,6 (q, $^1J=290,15$, CF_3); 91,04 (C-2); 61,57 (OMe); 30,33; 23,60. MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 312 (26), 283 (100), 243 (9,6), 215 (50), 77 (3). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$: C 61,54; H 4,84. Encontrado: C 61,66; H 4,99.



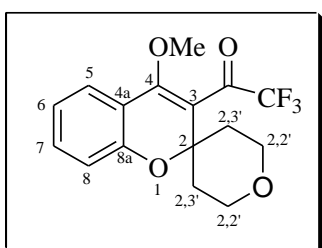
2,2,2-Trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloexan)-3-il]etanona (7b):

Purificado em sílica gel e eluído em clorofórmio/hexano (1:10). Rend.: 61%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,39-7,26 (m, 2H); 7,04-6,96 (m, 2H); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,00-1,95 (m, 2H); 1,74-1,52 (m, 8H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 184,23 (q, $^2J = 37,64$, C=O); 158,45 (Ar); 155,53 (C-4); 132,78 (Ar); 124,46 (Ar); 121,42 (Ar); 119,72 (C-3); 118,16 (Ar); 117,66 (Ar); 115,37 (q, $^1J=290,71$, CF_3); 81,43 (C-2); 61,18 (OMe); 32,79; 24,70; 21,24. MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 326 (21), 283 (100), 257 (5), 229 (5), 77 (2). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C 62,57; H 5,25. Encontrado: C 62,76; H 5,35.



2,2,2-Trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloeptan)-3-il]etanona (7c):

Purificado em sílica gel e eluído em clorofórmio/hexano (1:10). Rend.: 48%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,83-7,30 (m, 2H); 7,03-6,93 (m, 2H); 3,84 (s, 3H, OMe); 2,16-1,87 (m, 4H); 1,81-1,45 (m, 8H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 184,33 (q, $^2J = 37,64$, C=O); 157,59 (Ar); 155,59 (C-4); 132,77 (Ar); 124,26 (C-3); 121,53 (C-3); 121,32 (Ar); 118,27 (Ar); 117,50 (Ar); 115,46 (q, $^1J=290,70$, CF_3); 85,03 (C-2); 61,19 (OMe); 37,69; 28,35; 21,98. MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 340 (16), 283 (100), 271 (6), 243 (5), 77 (2). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$: C 63,52; H 5,63. Encontrado: C 63,43; H 5,80.



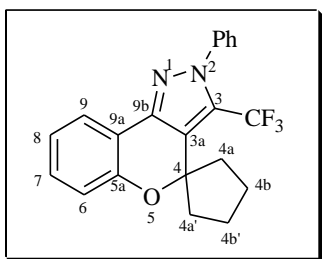
2,2,2-Trifluor-1-[4-metóxi-2',3',5',6'-tetraiidro-espiro(2H-cromen-2,4'-piran)-3-

il]etanona (7d): Purificado em sílica gel e eluído em clorofórmio/hexano (1:10). Rend.: 51%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,42-7,36 (m, 2H); 7,06-7,01 (m, 2H); 3,87 (s, 3H, OMe); 3,87-3,74(m, 4H, H $_{2,2'}$); 2,18-2,10 (m, 2H, H $_{2,3'}$); 1,86-1,83 (m, 2H, H $_{2,3'}$). RMN ^{13}C CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 183,69 (q, $^2J=37,85$, C=O); 159,03 (Ar); 155,08 (C-4); 133,1 (Ar); 124,69 (Ar); 121,85 (Ar); 118,1 (Ar); 118,1 (C-3); 117,4 (Ar); 115,35 (q, $^1J=290,57$, CF_3); 78,62 (C-2); 62,02 (C $_{2,2'}$); 61,33 (OMe); 32,87 (C $_{2,3'}$). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 328 (45), 283 (100), 255 (75), 215 (100). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_4$: C 58,54; H 4,61. Encontrado: C 58,83; H 5,01.

4.3.3 Procedimento geral para a síntese de 1(2)-metil(fenil)-3-(trifluormetil)-1,4(2,4)-hidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,*n*'-cicloalcanos) (8a-d e 9a-d).

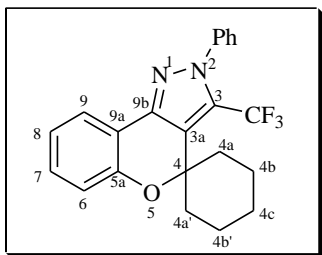
Uma mistura de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-d**) (2 mmol) e fenilidrazina ou metil-hidrazina (2,5 mmol) em 10 mL de etanol, foi agitada sob refluxo durante 24 h. A evaporação do solvente ocorreu sob pressão reduzida em rota-evaporador. Os produtos **8a-d** foram recristalizados em etanol e obtidos na forma de sólidos. Os compostos **9a-d** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, usando hexano/clorofórmio 10:1 v/v como eluentes.

4.3.3.1 Dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, GC-MS e Análise Elementar dos compostos 8a-c e 9a-d.



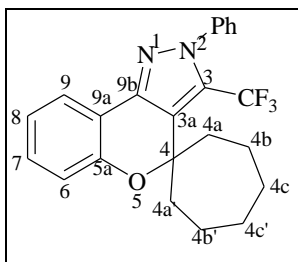
2-Fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano) (8a):

Purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60, usando clorofórmio e hexano 1:10 v/v como eluente. Rend.: 41%. RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,82 (d, *J*=8, 1H, Ar); 7,49 (s, 5H, Ph); 7,28-7,20 (t, *J*=8, 1H, Ar); 7,03-6,92 (m, 2H, Ar); 2,32 (m, 2H, CH₂); 2,03-1,81 (m, 6H, CH₂). RMN ¹³C: CDCl₃, 106,67 MHz, δ(ppm): 152,65 (Ar); 144,60 (C-9b); 139,80 (C-3); 130,05 (Ar); 129,26 (Ph (1C-*p*)); 129,08 (Ph (2C-*m*)); 125,90 (q, ⁵*J*=1, Ph (2C-*o*)); 122,41 (Ar); 122,03 (C-3a); 121,67 (Ar); 120,11 (q, ¹*J*=270, CF₃); 117,83 (Ar); 116,76 (Ar); 87,57 (C-4); 40,02 (C-4a, C-4a'); 24,48 (C-4b-C4b'). MS (IE, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 370 [C₂₁H₁₇F₃N₂O]⁺ (95%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com *m/z* 341 (100), 301 (24), 77 (10). Anal. (%) Calculado para C₂₁H₁₇F₃N₂O: C 68,10; H 4,63; N 7,56. Encontrado: C 68,26; H 5,01; N 7,18.



2-Fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclohexano) (8b):

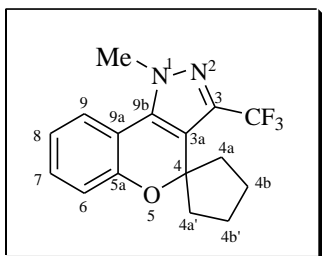
Purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60, usando clorofórmio e hexano 1:10 v/v como eluente. Rend.: 49%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,80 (d, $J=7$, 1H, Ar); 7,49 (s, 5H, Ph); 7,25-7,23 (m, 1H, Ar); 7,05-6,96 (m, 2H, Ar); 2,21-1,61 (m, 10H, CH_2). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 152,37 (Ar); 144,24 (C-9b); 140,04 (C-3); 130,11 (Ar); 129,19 (Ph (1C-*p*)); 129,03 (2Ph (C-*m*)); 125,94 (q, $^5J=1$, Ph (2C-*o*)); 123,73 (C-3a); 122,44 (Ar); 121,63 (Ar); 120,12 (q, $J = 270$, CF_3); 117,71 (Ar); 116,92 (Ar); 78,16 (C-4); 34,93 (C-4a, C-4a'); 24,90 (C-4c); 21,23 (C-4b-C4b'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 384 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$] $^+$ (71%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com m/z 341 (100), 315 (20), 77 (9). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C 68,74; H 4,98; N 7,29. Encontrado: C 68,76; H 4,91; N 7,24.



2-Fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano) (8c):

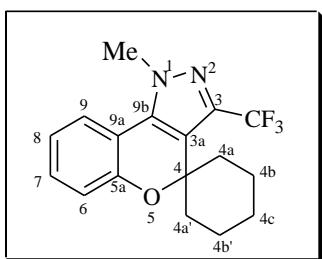
Purificado em coluna cromatográfica de sílica gel 60, usando clorofórmio e hexano 1:10 v/v como eluente. Rend.: 35%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,73 (d, $J=7$, 1H, Ar); 7,41 (s, 5H, Ph); 7,18 (t, $J=8$, 1H, Ar); 6,96-6,89 (m, 2H, Ar); 2,09-1,51 (m, 12H, CH_2). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 152,56 (Ar); 143,77 (C-9b); 140,15 (C-3); 130,17 (Ar); 129,21 (Ph (1C-*p*)); 129,04 (Ph (2C-*m*)); 126,06 (q, $^5J=1$, Ph (2C-*o*)); 125,39 (C-3a); 124,00 (q, $J = 267$, CF_3); 122,43 (Ar); 121,60 (Ar); 117,85 (Ar); 116,91 (C-3a); 81,57 (C-4); 39,52 (C-4a, C-4a'); 27,48 (C-4c, C-4c'); 21,72 (C-4b-C4b'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 398

$[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ (62%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com m/z 369 (11), 341 (100), 315 (15), 77 (8). HRMS; Calculado $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: 398.1606. Encontrado: 398,1569.



1-Metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-ciclopentano) (9a):

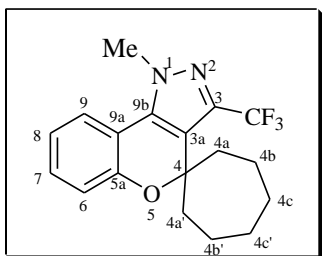
Purificado por recristalização em etanol. Rend.: 47%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,53 (dd, $J=1$, $J=8$, 1H, Ar); 7,25 (td, $J=8$, $J=1,5$, 1H, Ar); 7,03-6,97 (m, 2H, Ar); 4,15 (s, 3H, Me); 2,28-1,79 (m, 8H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, δ (ppm): 152,52 (Ar); 135,92 (C-9b); 134,33 (q, $J=37$, C-3); 130,11 (Ar); 122,87 (Ar); 121,75 (Ar); 121,53 (q, $J = 267$, CF_3); 118,74 (Ar); 117,88 (C-3a); 115,37 (Ar); 88,00 (C-4); 39,90 (Me); 38,35 (C-4a, C-4a'); 23,65 (C-4b-C4b'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 308 $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ (21%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com m/z 279 (100), 239 (9), 77 (3). Anal. (%) Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C 62,33; H 4,90; N 9,09. Encontrado: C 62,42; H 5,09; N 8,75.



1-Metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloexano) (9b):

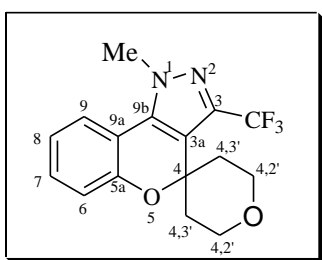
Purificado por recristalização em etanol. Rend.: 51%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,55 (d, $J=7$, 1H, Ar); 7,27 (t, $J=7$, 1H, Ar); 7,11-7,00 (m, 2H, Ar); 4,17 (s, 3H, Me); 2,10-1,57 (m, 10H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, δ (ppm): 152,32 (Ar); 135,50 (C-9b); 134,55 (q, $J=37$, C-3); 130,21 (Ar); 121,82 (Ar); 121,57 (q, $J = 267$, CF_3); 121,71 (Ar); 120,25 (C-3a); 118,67 (Ar); 78,44 (C-4); 39,85 (Me); 34,81 (C-4a, C-4a'); 24,95 (C4c); 21,55 (C-4b-C4b'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 322 $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}]^+$ (21%) refere-se ao íon

molecular. Um fragmento com m/z 279 (100), 77 (2). Anal. (%) Calculado para $C_{17}H_{17}F_3N_2O$: C 63,35; H 5,32; N 8,69. Encontrado: C 63,52; H 5,53; N 8,49.



1-Metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano) (9c):

Purificado por recristalização em etanol. Rend.: 39%. RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 7,54 (d, $J=7$, 1H, Ar); 7,29 (t, $J=7$, 1H, Ar); 7,10-6,99 (m, 2H, Ar); 4,16 (s, 3H, Me); 2,52-1,61 (m, 12H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 106,67 MHz, δ (ppm): 152,392 (Ar); 134,88 (C-9b); 134,46 (q, $J=37$, C-3); 130,22 (Ar); 121,69 (Ar); 121,69 (C-3a); 121,56 (q, $J = 268$, CF_3); 121,38 (Ar); 118,76 (Ar); 81,92 (C-4); 39,89 (Me); 39,04 (C-4a, C-4a'); 27,60 (C-4b-C4b'); 21,37 (C-4c-C4c'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 336 [$C_{18}H_{19}F_3N_2O$] $^+$ (42%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento com m/z 279 (100), 267 (17), 253 (16), 69(1). Anal. (%) Calculado para $C_{18}H_{19}F_3N_2O$: C 64,28; H 5,69; N 8,33. Encontrado: C 64,35; H 5,81; N 8,46.



1-Metil-3-(trifluormetil)-1H,4H-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,4'-piran) (9d):

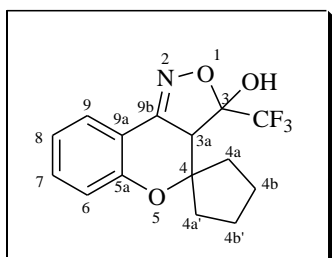
Purificado por recristalização em etanol. Rend.: 48%. RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 7,57 (d, 1H, $J=7$, Ar); 7,32 (t, 1H, $J=1$, $J=7$ Ar); 7,15-7,04 (m, 2H, Ar); 4,18 (s, 3H, Me); 4,03-3,80 (m, 4H, H4,2'); 2,28-2,13 (m, 2H, H4,3'); 1,98-1,91 (m, 2H, H4,3'). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 106,67 MHz, δ (ppm): 151,73 (Ar); 135,51 (C-9b); 134,55 (q, $J=37$, C-3); 130,47 (Ar); 122,01 (Ar); 121,98(Ar); 121,36 (q, $J = 268$, CF_3); 118,63 (Ar); 118,52 (C-3a); 115,23 (Ar); 75,80 (C-4); 63,09 (C4,2'); 39,92 (Me); 34,84 (C4,3'). MS (IE, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 324 [$C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$] $^+$ (30%) refere-se ao íon molecular. Um fragmento

com m/z 295 (44), 280 (80), 266 (100), 77 (3). Anal. (%) Calculado para $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$: C 59,26; H 4,66; N 8,64. Encontrado: C 59,81; H 4,94; N ,37.

4.3.4 Procedimento geral para a síntese de 3-(trifluormetil)-3',3'a-diidro-espiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-R]-3-ol (10a-b).

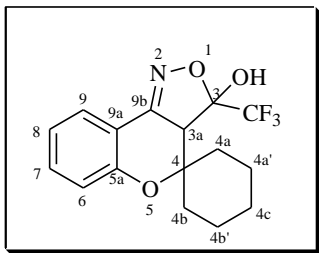
2,2,2-Trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**7a-b**) (2 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (2,4 mmol) foram adicionados em uma mistura de água/piridina, 1:1, (10mL), foi agitada durante 24 h a uma temperatura de 60 °C. A evaporação do solvente ocorreu sob pressão reduzida em rota-evaporador. Os produtos **10a-b** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel, usando hexano/acetato de etila 10:0,5 v/v como eluentes.

4.3.4.1 Dados de RMN 1H e ^{13}C { 1H } e GC-MS dos compostos 10a-b.



3-(Trifluormetil)-3',3'a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol (10a):

Purificado em sílica gel e eluído em acetato de etila/hexano (0,5:10). Rend.: 38%. RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 7,91 (d, $^1J=8$, 1H, Ar); 7,52 (t, $^1J=8$, 1H, Ar); 7,16-7,09 (m, 2H, Ar); 4,08 (s, OH); 2,22-2,19 (m, 2H, H3a); 2,0-1,96 (m, 4H, CH_2); 1,79 (s, 2H, CH_2). $CDCl_3$, 106,67 MHz, δ (ppm): 154,59 (C9b); 152,97 (Ar); 133,56 (Ar); 125,48 (Ar); 122,12 (q, $^1J=285$, CF_3); 121,87 (Ar); 118,46 (Ar); 113,63 (Ar); 103,09 (q, $^2J=33$, C3); 81,65 (C-4); 57,63 (C3a); 35,45 (C4a); 27,46 (C4b); 20,97 (C4a'); 20,76 (C4b'). MS (CI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 314 [$C_{15}H_{14}F_3NO_3 + 1$] $^+$ (100), 296 (55), 258 (5), 230 (17)



3-(Trifluorometil)-3',3'a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (10b):

Purificado em sílica gel e eluído em acetato de etila/hexano (0,5:10). Rend.: 58%. RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, δ (ppm): 7,79 (d, $^1J=8$, 1H, Ar); 7,39 (t, $^1J=8$, 1H, Ar); 7,02-6,98 (m, 2H, Ar); 3,97 (s, OH); 3,78 (s, 1H, H3a); 2,03-1,69 (m, 8H, CH_2); 1,40-1,22 (m, 2H, CH_2). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 106,67 MHz, δ (ppm): 154,33 (C9b); 152,77 (Ar); 133,37 (Ar); 125,27 (Ar); 122,03 (q, $^1J=285$, CF_3); 121,61 (Ar); 118,22 (Ar); 113,45 (Ar); 103,05 (q, $^2J=33,39$, C3); 81,77 (C-4); 57,51 (C3a); 35,13 (C4a); 27,49 (C4b); 24,97 (C4a'); 21,03 (C4b'); 20,93 (C4c). MS (CI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 328 [$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3 + 1$] $^+$ (100), 310 (53), 258 (5), 229 (18), 69 (2).

5 CONCLUSÃO

Conforme os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos de acordo com os procedimentos experimentais adotados neste trabalho, chegou-se as seguintes conclusões.

- 1) De acordo com os procedimentos descritos na literatura, foi possível chegar a síntese de uma série de espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ona **4** através da ciclocondensação, via reação de Kabbe, entre diferentes cetonas cíclicas e 2-hidroxiacetofenona com rendimentos entre 76-85%.
- 2) As espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ona **4** foram submetidas à reação de acetalização com trimetil ortoformiato, resultando numa mistura contendo o acetal **5** e o enoléter **6**, os quais não foram possíveis de serem isolados na sua forma pura.
- 3) A mistura composta pelo acetal **5** e o enoléter **6**, foi submetido a acilação com anidrido trifluoracético, e possibilitou a obtenção de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas **7**, com rendimentos de 38-61%.
- 4) Através de reações dos compostos **7** com dinucleófilos do tipo hidrazinas e hidroxilamina, foi possível obter os heterociclos; pirazóis **8a-c** e **9a-d** de maneira regioselectiva e 5-hidróxi-2-isoxazolininas **10a-b** respectivamente, o pirazól **8d** não

possível ser obtido, pois acredita-se que a porção espiro tetraidropirano deixa a carboníla menos retiva.

- 5) Pode-se inferir ainda, que este trabalho teve seu objetivo alcançado. Como foi citado no início do capítulo 3, moléculas precursoras como as **IX** e **X** já haviam sido desenvolvidas, porém moléculas (**7**) similares às genéricas **XI** e **XII** ainda não haviam sido descritas. Dessa forma, este trabalho conseguiu provar que é possível a síntese de moléculas 1,3-dicarbonílicos benzopirânicas e ainda adicionados de uma porção espirocarbocíclica, bem como a sua aplicação na síntese de novos compostos heterocíclicos fluorados **8**, **9** e **10**.

5.1 Sugestão para a Continuidade deste Trabalho

- Realizar reações entre os compostos 1,3-dieletrófilos (**7a-d**) e outros dinucleófilos como anilinas e piridinas substituídas, visando a obtenção de novos heterocíclis geminados.
- Submeter os compostos **8**, **9** e **10** sintetizados neste trabalho a testes que analisem a sua possível atividade biológica.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Katritzki, A. R.; Rees, E. F. V. S.; Scriven, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, II*, Elsevier Science Ed., New York, **1996**, vol. 5.
2. Compostos Heterocíclos, *Encyclopedia Britannica*, [Http://global.britannica.com/EBchecked/topic/264227/heterocyclic-compound](http://global.britannica.com/EBchecked/topic/264227/heterocyclic-compound), 04/05/2013, 11h 20 min .
3. Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 779–828.
4. (a) Lendnecer, D.; Mitchen, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley Interscience Publication John Wiley & Sons, New York, **1997**, vol. 1-3; (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavacante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.
5. (a) Martins, M. A. P.; Martins, A. C. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 614; (b) Martins, M. A. P.; Freiteg, R.; Zanatta, N. *Spectroscopy Lett.* **1994**, 27, 1227; (c) Martins, M. A. P.; Flores A. F. C.; Freiteg, R. A.; Siqueira G. M.; Zanatta, N. *New Advances in Analytical Techniques*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **2000**, vol I, 605.
6. (a) Bizzi, A.; Codegoni, A. M.; Garattini, S. *Il Fármaco* **1967**, 12, 209; (b) Bellioti, T.; Connor, D.; Flynn, D. L.; Kostlan, C. R.; Nies, D. *Parente da Warner-Lambert Co.*; *Chem. Abstr.* **1998**, 108, 131808r; (c) Izhii, T.; Shimotori, H.; Ishikaawa, K.; *Patente da Mitsui Taotsu Chemical.*; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 35834q; (d) Gaede, B. J.; McDermott, L. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 49; (e) Ishii, S.; Yagi, K.; Umehaba, T.; Kudo, M.; Nawamaki, T.; Watanabe, S. *Jap. Pat.* 02, 129, 171, **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 172014a; (f) Shimori, H.; Ishii, T.; Yamazaki, H.; Yanase, Y.; Tanaka, Y.; *Ger. Pat.* 3, 713, 774, **1987**; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 112445; (g) , I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D.; Pearson, C. J.; Roberts, D. A.; *Eur. Appl.* 295, 117, **1988**; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 35845n; (h) Meazza, G.; Zanardi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 365.
7. (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3635; (b) Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2809; (c) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Banks, R. E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.
8. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Schioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. S. *Synthesis*, **1986**, 1016.
9. (a) Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T.; *Synthesis*, **1986**, 340; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; *Synthesis*, **1986**, 1013; (c) Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inone, R. *Synthesis*, **1992**, 533; (d) Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar,

- V. P. *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 69, 195; (e) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1989**, 215; (f) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 389; (g) Spiagler, W.; Gota, N. *Synthesis*, **1986**, 69.
10. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 731; (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1619; (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 837; (d) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1223; (e) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N.; *Synthesis*, **1995**, 1491; (f) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 345; (g) Martins, M. A. P.; Braibante, M. E. F.; Clar, G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 1159; (h) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 217; (i) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 735; (j) Zanatta, N.; Corteline, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, 34, 509; (k) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 37, 1213; (l) Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Martins, M. A. P.; Blanco, I. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, 2, 118; (m) Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 451; (n) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 9155; (o) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 45; (p) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.*, **1995**, 32, 739; (q) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483; (r) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Naue, J. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.*, **1998**, 92, 23; (s) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2000**, 30, 1457.
11. (a) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Química Nova*, **1994**, 17, 24; (b) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Química Nova*, **1994**, 17, 298; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4309; (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 99, 177.
12. (a) Effenberger, F.; Mayer, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H.; *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 3270.

13. (a) Martins, M. A. P. ; Bastos, G. P. ; Sinhorin, A. P. ; Flores, A. F. C. ; Bonacorso, H. G. ; Zanatta, N. *Synlett.*, **1999**, 789; (b) Flores, A. F. C.. *Tese de Doutorado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1997**.
14. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Sinhorin, A. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 293.
15. (a) Freitag, R. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1993**; (b) Rosa, A. O. *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1997**; (c) Zimmermann, N. E. K., *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, UFSM, Brasil, **1998**.
16. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
17. (a) Woodart, S. S.; Hamper, B. C.; Moedritzer, K.; Rogers, M. D.; Mischke, D. A.; Dutra, G. A. (Monsanto Co.), *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 1116; (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Cardia, M. C.; Simona, D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7113. (c) Bekhit, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1936; (d) Selvam, C.; Jachak, S. M.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1793; (e) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 11, 27.
18. Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347
19. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed, Porto Alegre; **2001**.
20. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis*, **2004**, 1, 391.
21. (a) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 13, 1959. (b) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.
22. Tietze, L. F.; Schneider, G.; Wolfling, J.; Nobel, T.; Wulff, C.; Schubert, I.; Rubeling, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2469.
22. Park, J. D.; Brown, H. A.; Lacher, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 4753.
23. Bouillon, J-P.; Ates, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5075.

24. Flores, A. F. C.; Peres, R. L.; Piovesan, L. A.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17, 79.
25. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 226; (b) Effenberger, F. ; Mauier, R. Schonwalder, K. ; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1965**, 115, 2766.
26. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores. A. F. C. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**, 42, 1055.
27. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, Z.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1392.
28. Bonacorso, H. G.; Drekner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, 126, 1384.
29. Bonacorso, H.G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekner, R. L.; Martins, M.A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 3055.
30. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B. ; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.*, **2009**, 130, 93.
31. Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. I.; Oliveria, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Microbiol. Agents.*, **2008**, 32, 139.
32. (a) Singh, S. P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199; (b) Singh, S. P.; Kapoor, J. K.; Kumar, D.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.*, **1997**, 83, 73.
33. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.
34. Sevenard, D. V.; Khomutov, O. G.; Kodess, M.I.; Pashkevich, K. I.; Loop, I.; Lork, E.; Röschenhaler, G.-V. *Can. J. Che.*, **2001**, 79, 183.
35. Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2008**, 19, 1361.
36. Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Baranovskii, A. V.; Lakhvich, F. A. *Russian J. Gener. Chem.*, **2008**, 78, 1954.
37. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, 46, 158.

38. Xu, J.; Li, Z.; Luo, J.; Yang, F.; Liu, T.; Liu, M.; Qiu, W.-W.; Tang, J. *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 3122.
39. Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S. *Synthesis*, **1994**, 83, 1171.
40. Sevenard, D. V.; Khomutovb, O. G.; Pashkevichb, K. I.; Lorcka, E.; Röschenhalera, G.-V. *Helv. Chim. Acta.*, **2002**, 85, 1961.
41. Reddy, D. M.; Qazi, N. A.; Sawant, S. D.; Bandey, A. H.; Srinivas, J.; Shankar, M.; Singh, S. K.; Verma, M.; Chashoo, G.; Saxena, A.; Mondhe, D.; Saxena, A. K.; Sethi, V. K.; Taneja, S. C.; Qazi, G. N.; Kumar, H. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3210.
42. Kabbe, H. J. *Synthesis*, **1978**, 886.
43. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M.A.P.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 8701.
44. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B. Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.*, **2005**, 42, 1055.
45. Threadgill, M. D.; Herr, A. K.; Jones, B. G. *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 65, 21.
46. Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M.F.; Navarini, J.; Paim, J. R.; Martins, M. A.P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 135, 303-314.
47. Panteleon, V.; Kostakis, I. K.; Marakos, P.; Pouli, N.; Andreadou, I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 5781.
48. El-Essawy, F. A. G.; Yassin, S. M.; El-Sakka, I. A.; Khattab, A. F.; Sotofte, I.; Madsen, J. O.; Senning, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9840-9845.
49. Brogden, P. J.; Hepworth, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**.
50. Chandrasekhar, S.; Vijeender, K. K.; Reddy, V. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6991-6993.
51. Brown, B. S.; Koenig, J. R.; Gontsyon, A. R.; Lee, C-H. Antagonists Of The Vanilloid Receptor Subtype 1 (VR1) and Uses Thereof. Processo n. 121299. 12 abr. **2007**.
52. Wohl, R. A. *Synthesis*, **1974**, 38.

53. Mele, A.; Salani, G.; Viani, F.; Bravo, P., *Magn. Res. Chem.* **1997**, 35, 168.
54. Jones, C.R.; Parlow, J.J.; Schnur, D.M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1835.
55. Lyga, J.W.; Henrie II, R.N.; Meier, G.A.; Creekmore, R.W.; Patera, R.M., *Magn. Res. Chem.* **1993**, 31, 323.
56. Rae, I.D.; Weigold, J.A.; Contreras, R.H.; Yamamoto, G., *Magn. Res. Chem.* **1992**, 30, 1047.
57. Kreishman, G.P; Witkowski, J.T.; Robins, R.K.; Schweizer, M.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5896.
58. Ampt, K.A.M.; Aspers, R.L.E.G.; Jaeger, M.; Geutjes, P.E.T.J.; Honing, M.; Wijmenga, S.S., *Magn. Res. Chem.* (**2011**, 49, 221.
59. Sing, S.P; Kapoor, J.K.; Kumar, D.; Threadgill, M.D, *J. Fluorine Chem.* **1997**, 83, 73.
60. Diab, J.; Laurent, A.; Le Dréan, I., *J. Fluorine Chem.* **1997**, 84, 145.
61. Sing, S.P.; Kumar, D.; Jones, B.G.; Threadgill, M.D., *J. Fluorine Chem.* **1999**, 94, 199.
62. Fustero, S.; Román, R.; Sanz-Cervera, J.F.; Simón-Fuentes, A.; Cuñat, A.C; Villanova, S.; M. Murgía, M., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3523.
63. Bonacorso, H.G; Navarini, J.; Porte, L.M.F; Pittaluga, E.P.; Junges, A.F; Meyer, A.R.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2013**, 151, 38.
64. Bruker, APEX2 (Version 2.1), COSMO (Version 1.56), BIS (Version 2.0.1.9), SAINT (Version 7.3A) and SADABS (Version 2004/1) and XPREP9 (Version 2005/4), Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, **2006**.
65. Brukner (2004). APEX2 (Versão 1.0.22), COSMO (Versão 1.48), SAINT (Versão 7.06^a) e SADABS (Versão 2.10). Brukner AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

66. Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, **1997**.
67. Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, 30, 565.

7 - ANEXO I

Espectros de Massas dos Compostos Obtidos e Citados nesta Dissertação.

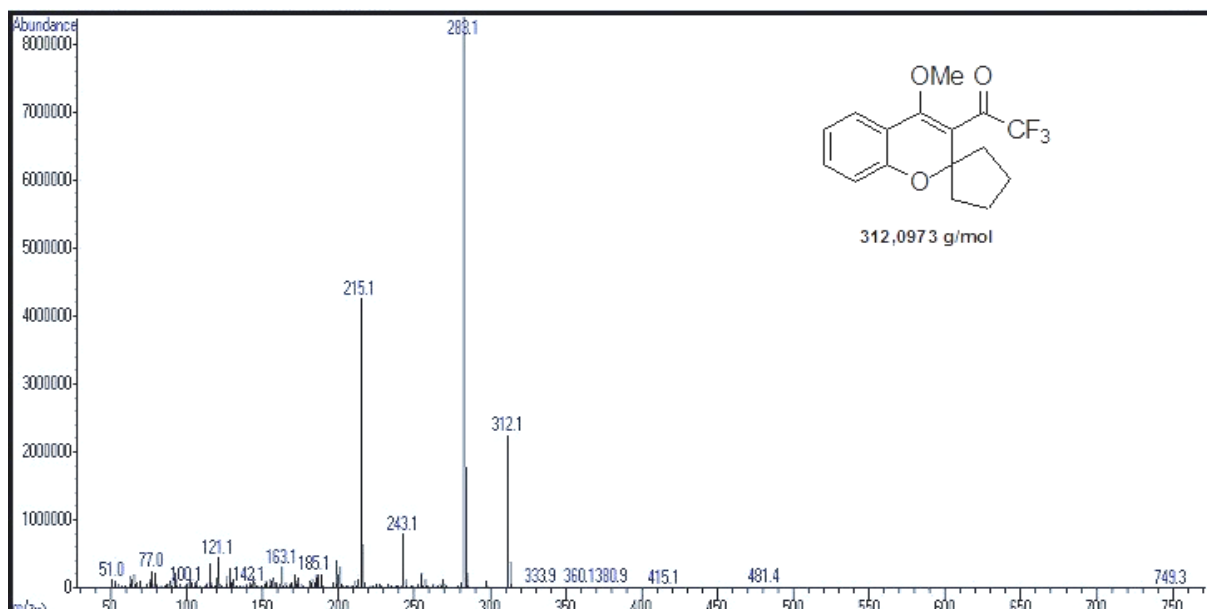


Figura 25 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (**7a**).

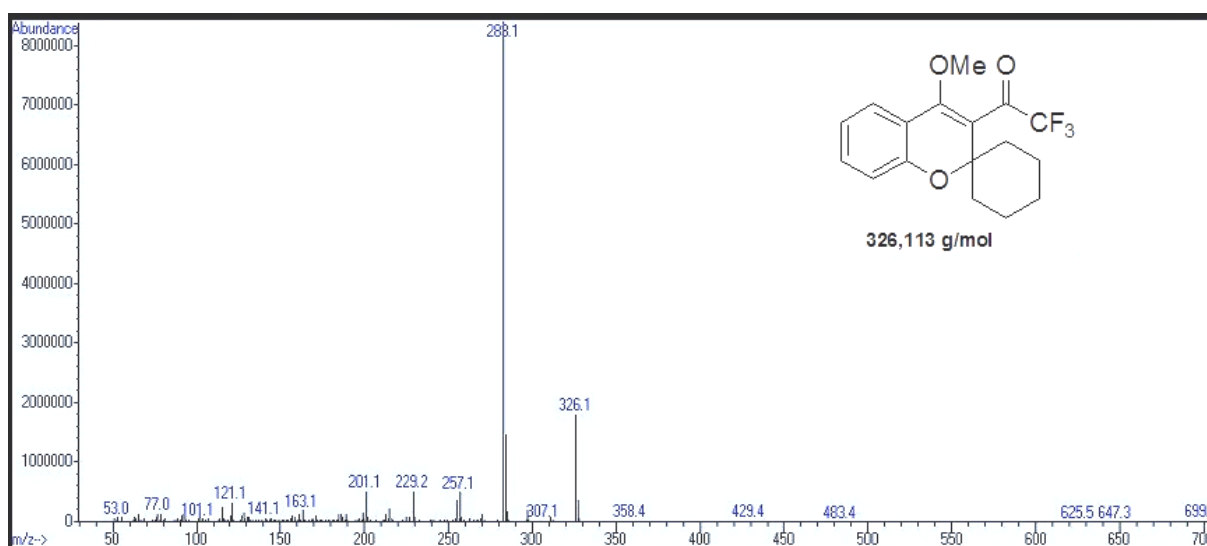


Figura 26 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloexan)-3-il]etanona (**7b**).

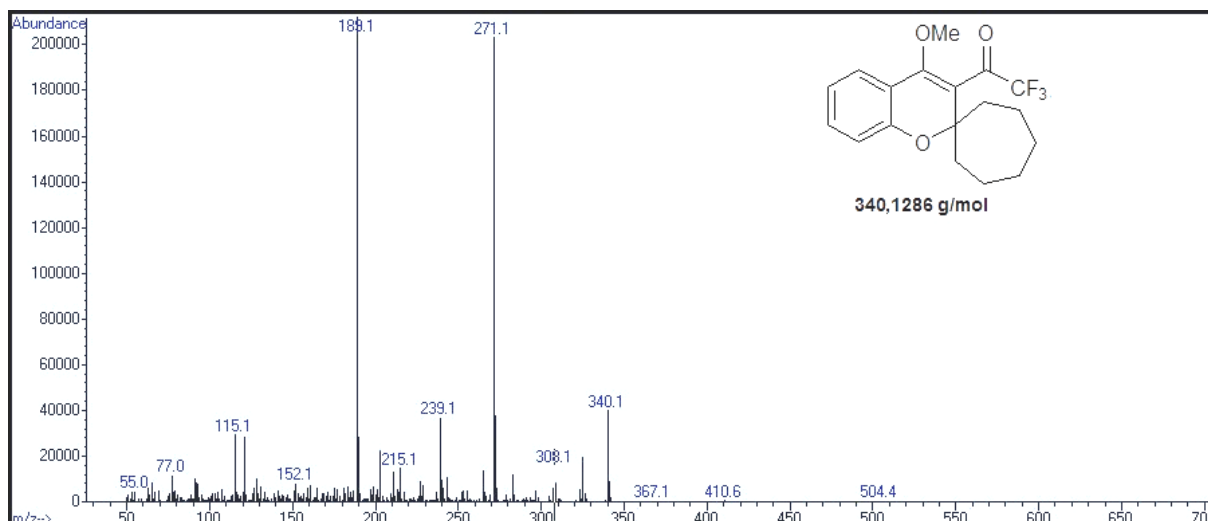


Figura 27 - Espectro de Massas (GC-MS), EI do composto 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloeptan)-3-il]etanona (**7c**).

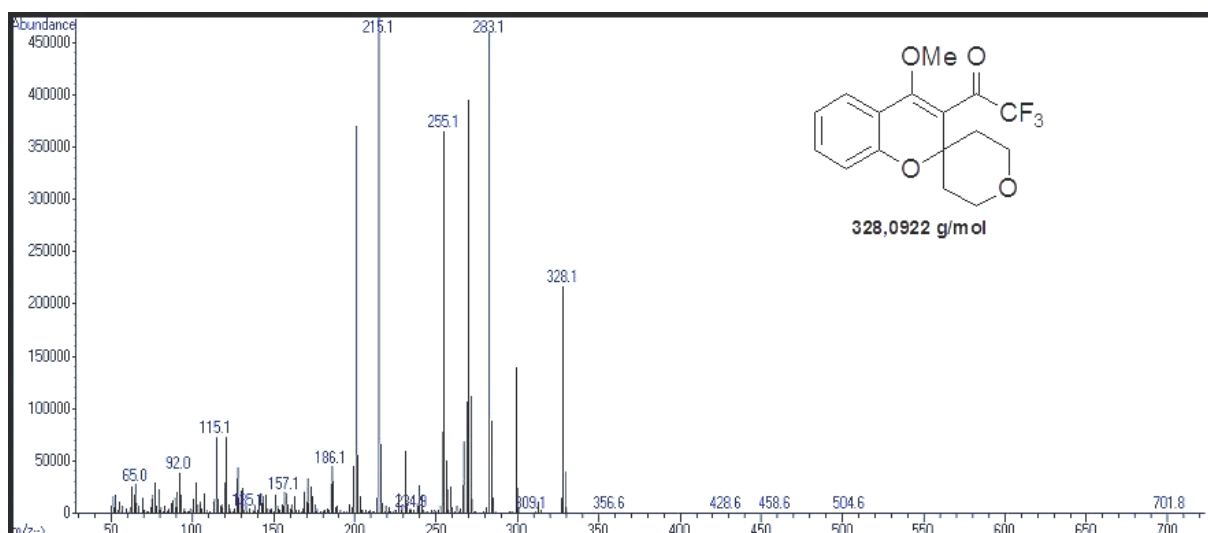


Figura 28 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(2*H*-cromen-2,4'-piran)-3-il]etanona (**7d**).

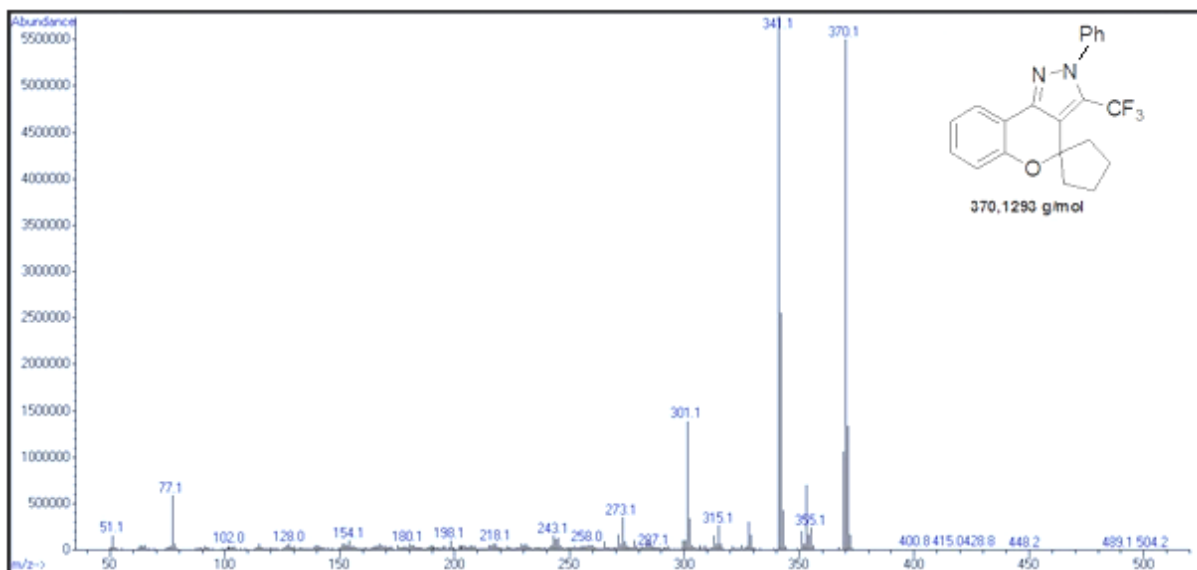


Figura 29 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidrospiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**8a**).

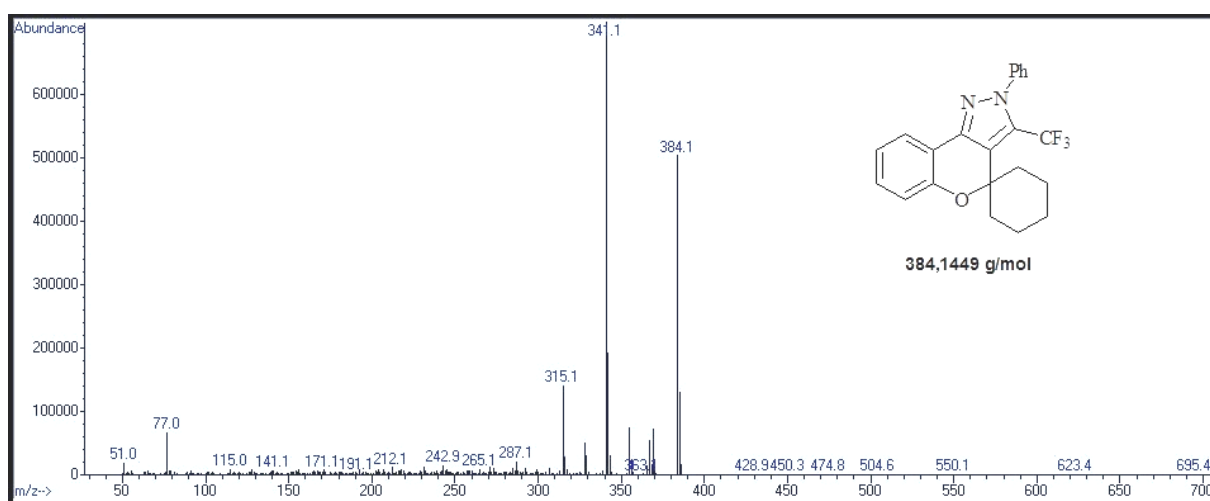


Figura 30 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidrospiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano) (**8b**).

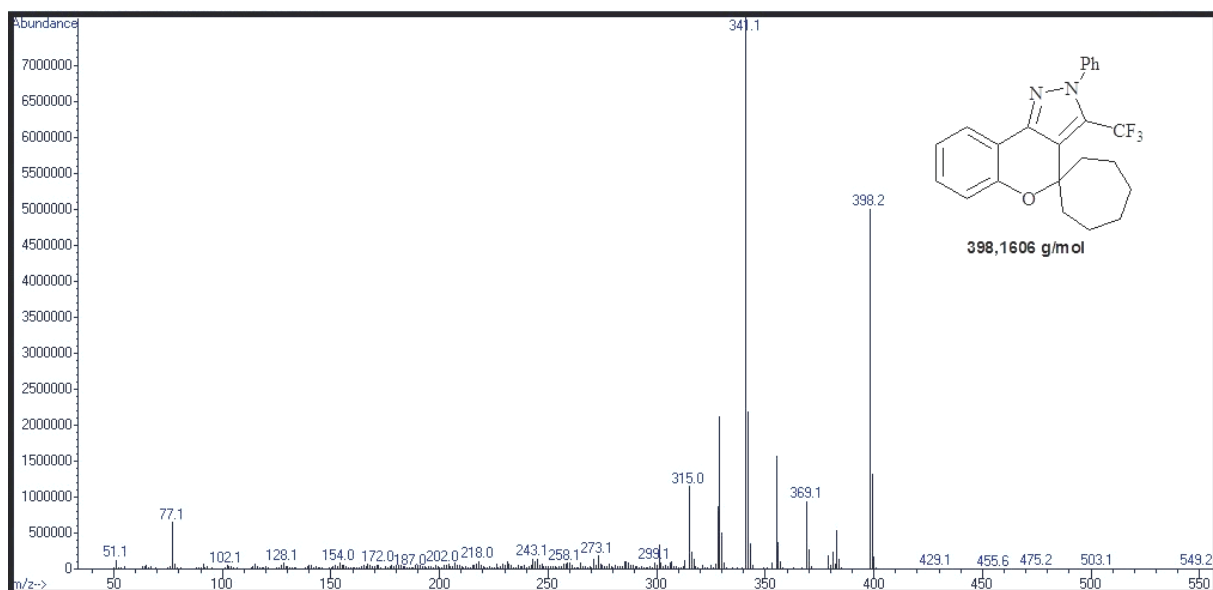


Figura 31 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 2-fenil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloheptano) (**8c**).

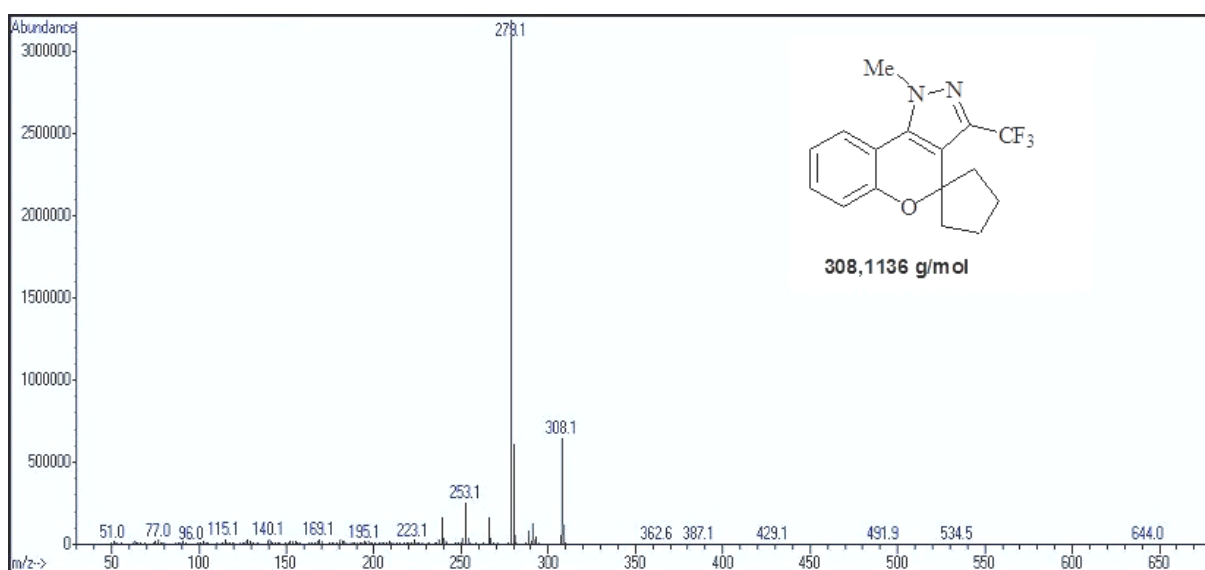


Figura 32 - Espectro de Massas (GC-MS,EI) do composto 1-metil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**9a**).

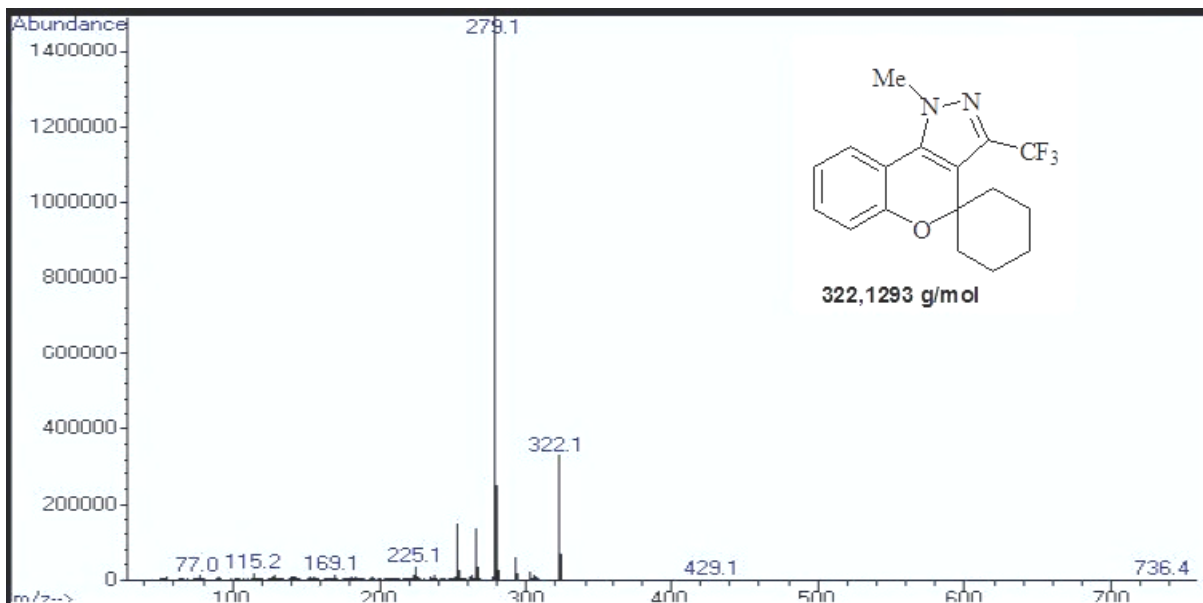


Figura 33 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidrospiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano) (**9b**).

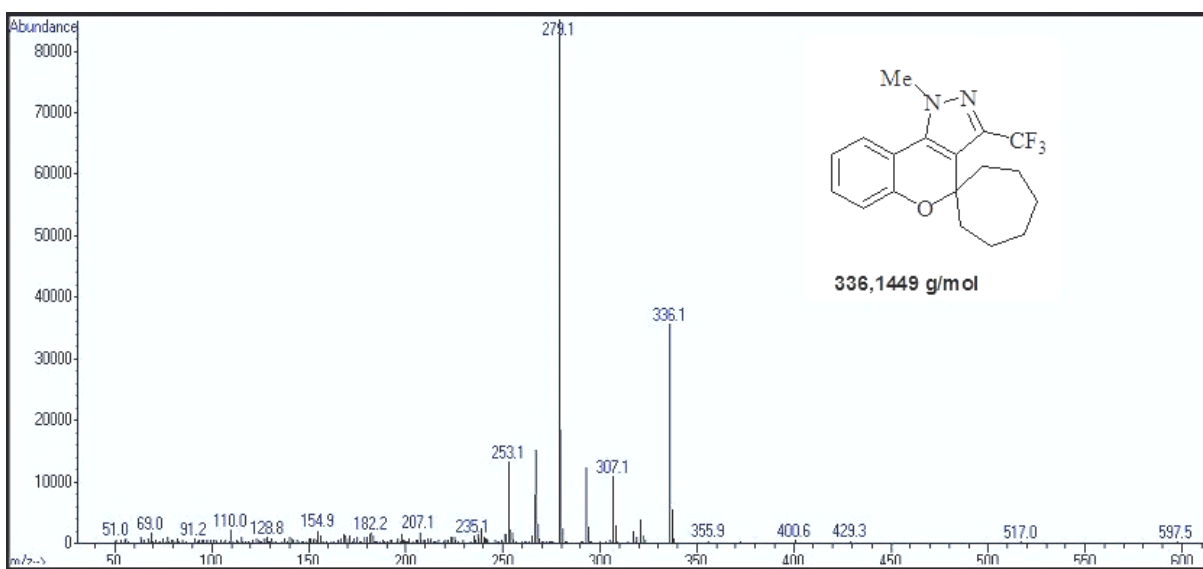


Figura 34 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidrospiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloheptano) (**9c**).

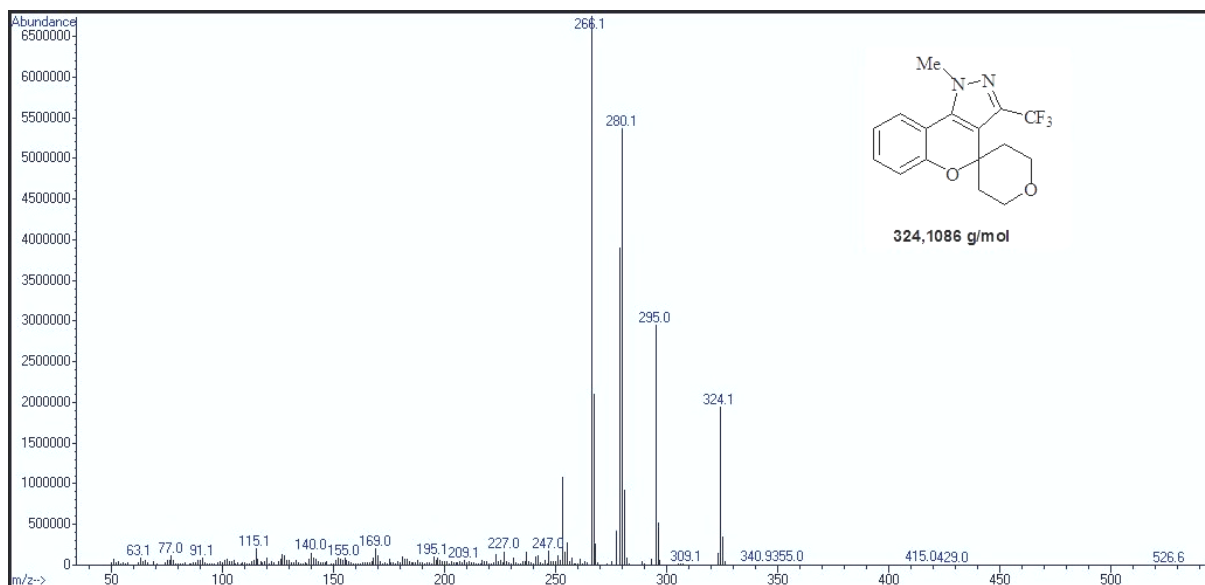


Figura 35 - Espectro de Massas (GC-MS, EI) do composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1*H*,4*H*-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,4'-pirano) (**9d**).

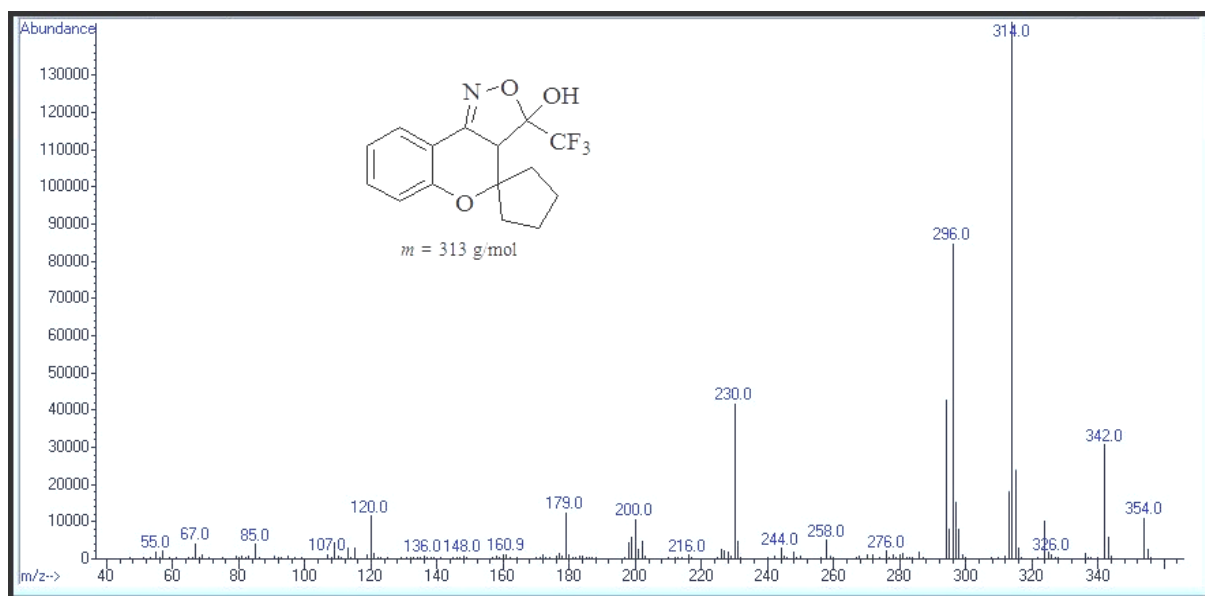


Figura 36 - Espectro de Massas (GC-MS, CI) do composto 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol (**10a**).

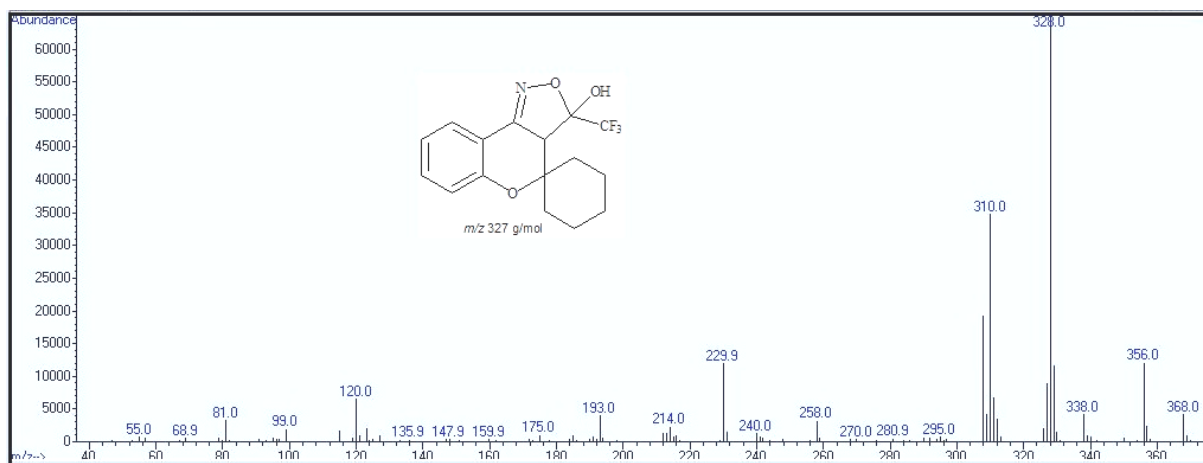


Figura 37 - Espectro de Massas (GC-MS, CI) do composto 3-(trifluorometil)-3,3a-dihidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10a**).

8 - ANEXO II

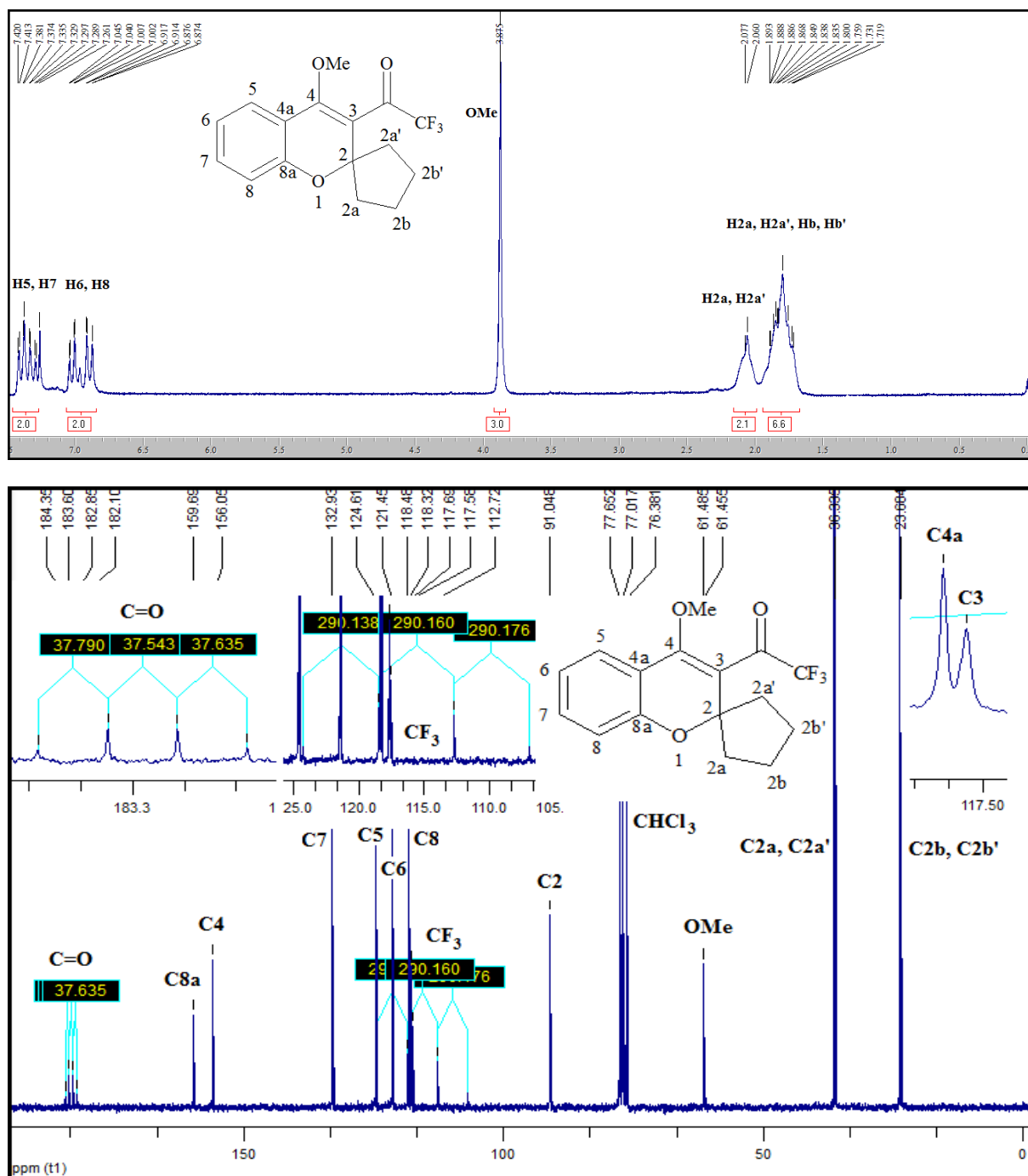
Espectros de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos Obtidos e Citados Nesta Dissertação.

Figura 38 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-ciclopentan)-3-il]etanona (**7a**), em clorofórmio- d_1 .

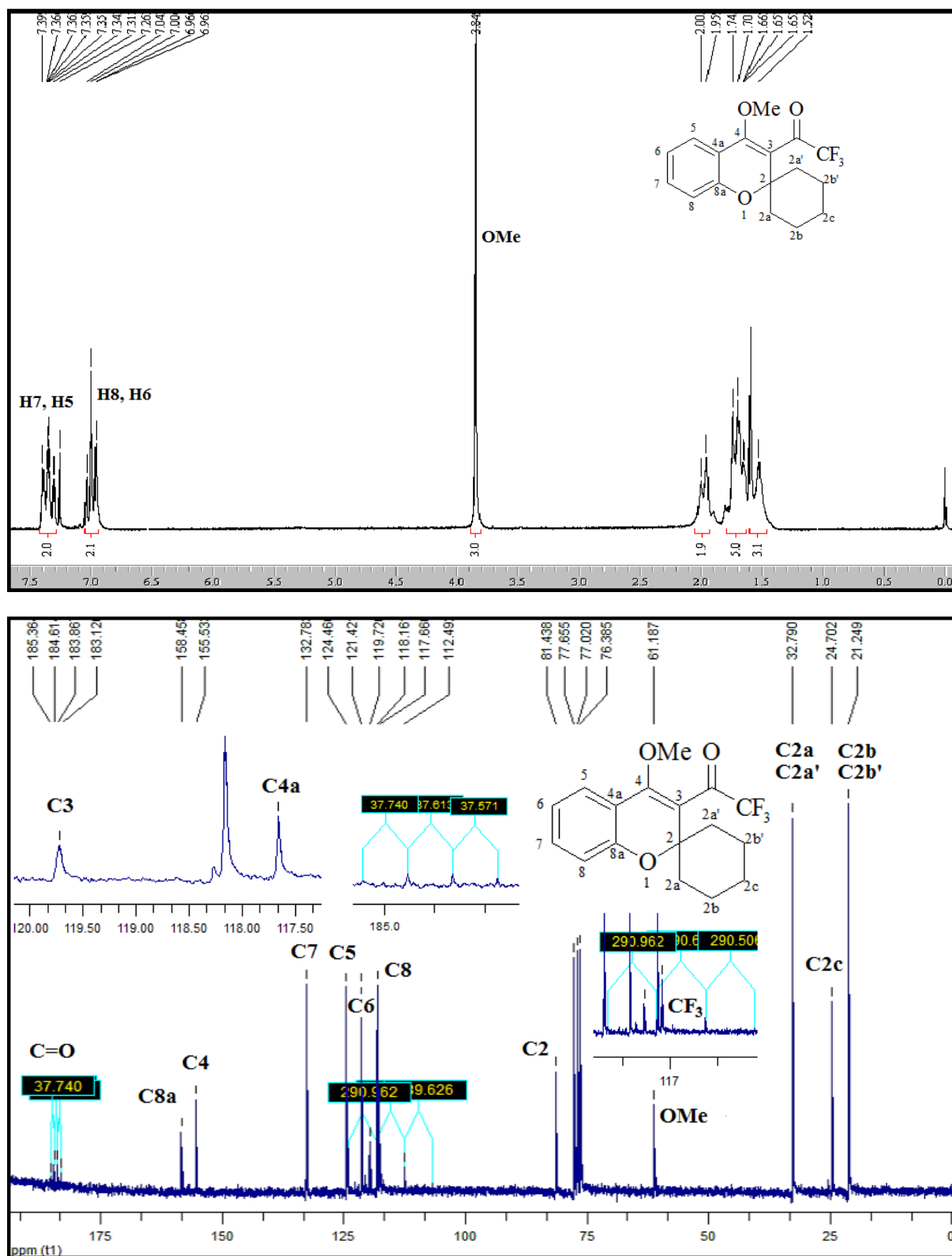


Figura 39 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloexan)-3-il]etanona (**7b**), em clorofórmio- d_1 .

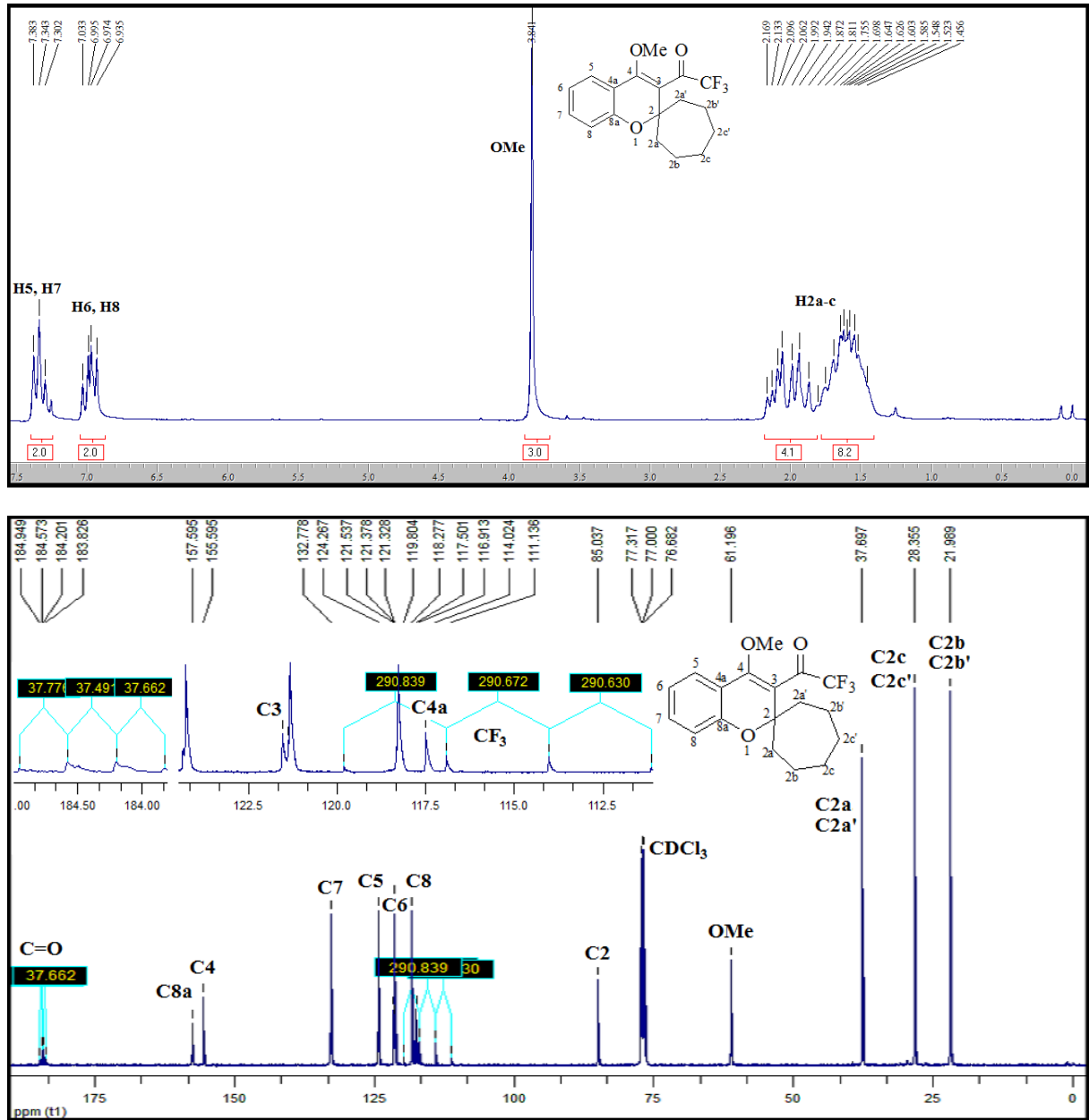


Figura 40 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-ciclooptan)-3-il]etana (**7c**), em clorofórmio- d_1 .

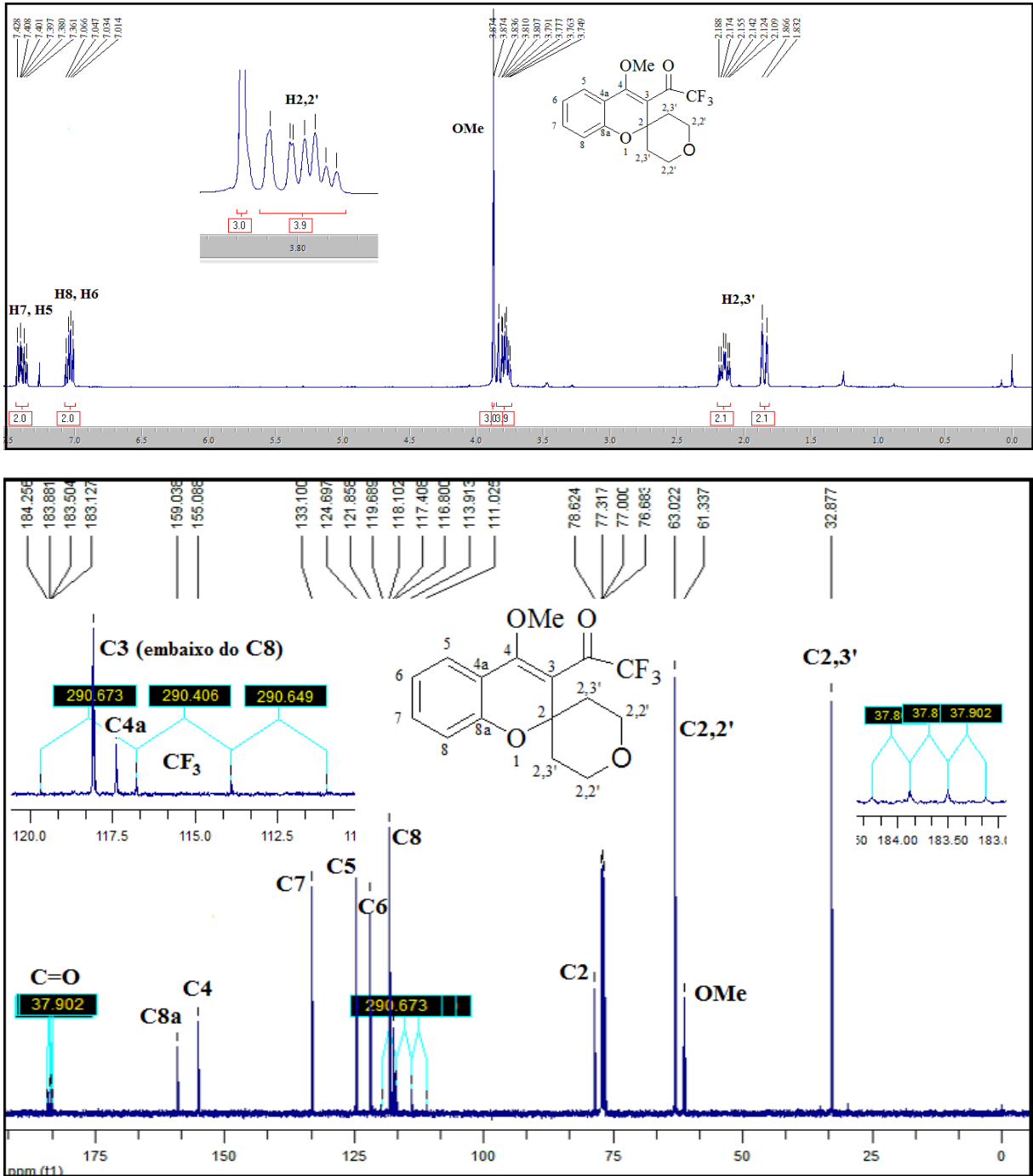


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2,2,2-trifluor-1-[4-metóxi-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(2H-cromen-2,4'-piran)-3-il]etanona (**7d**), em clorofórmio-*d*₁.

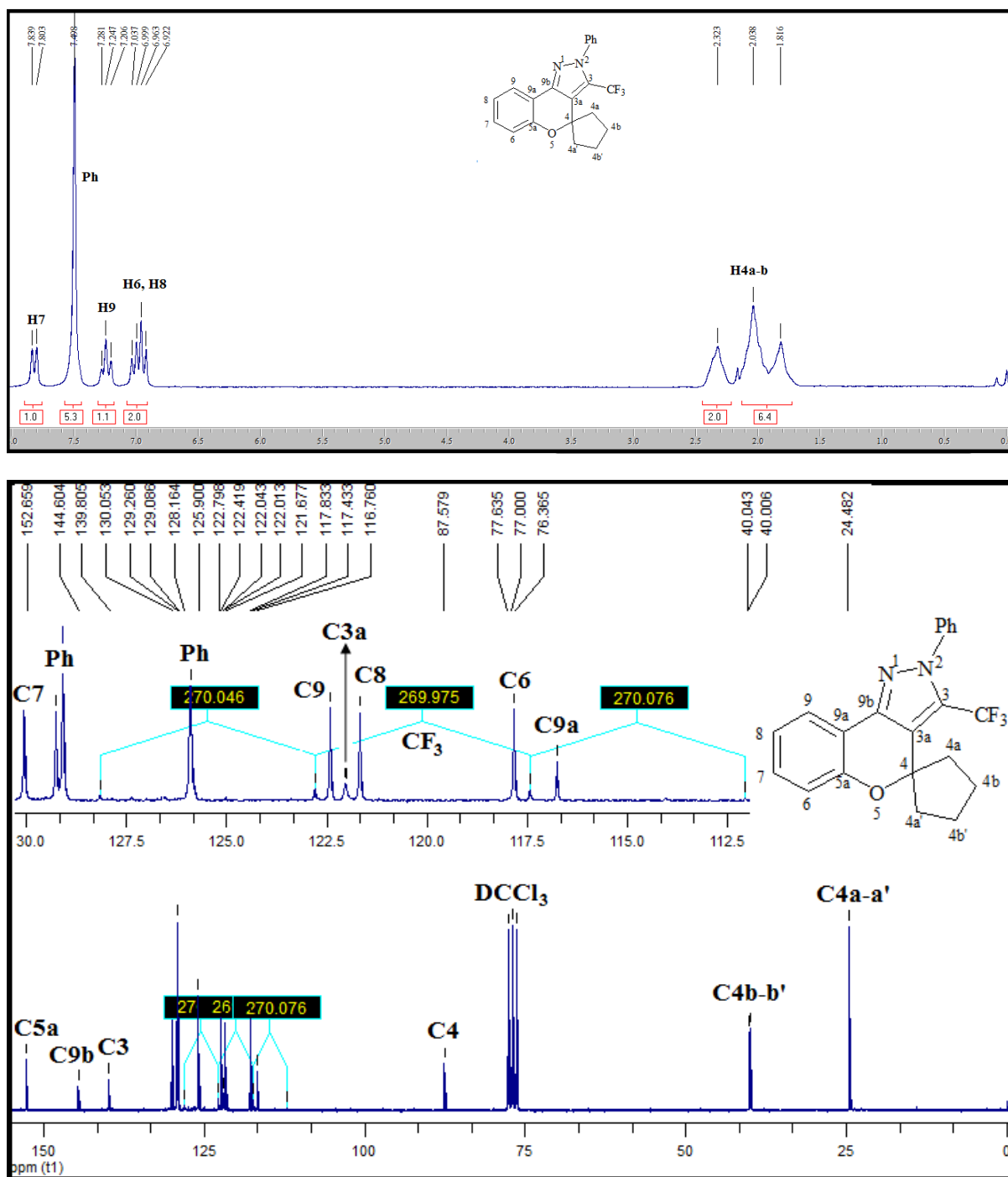


Figura 42 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**8a**), em clorofórmio- d_1 .

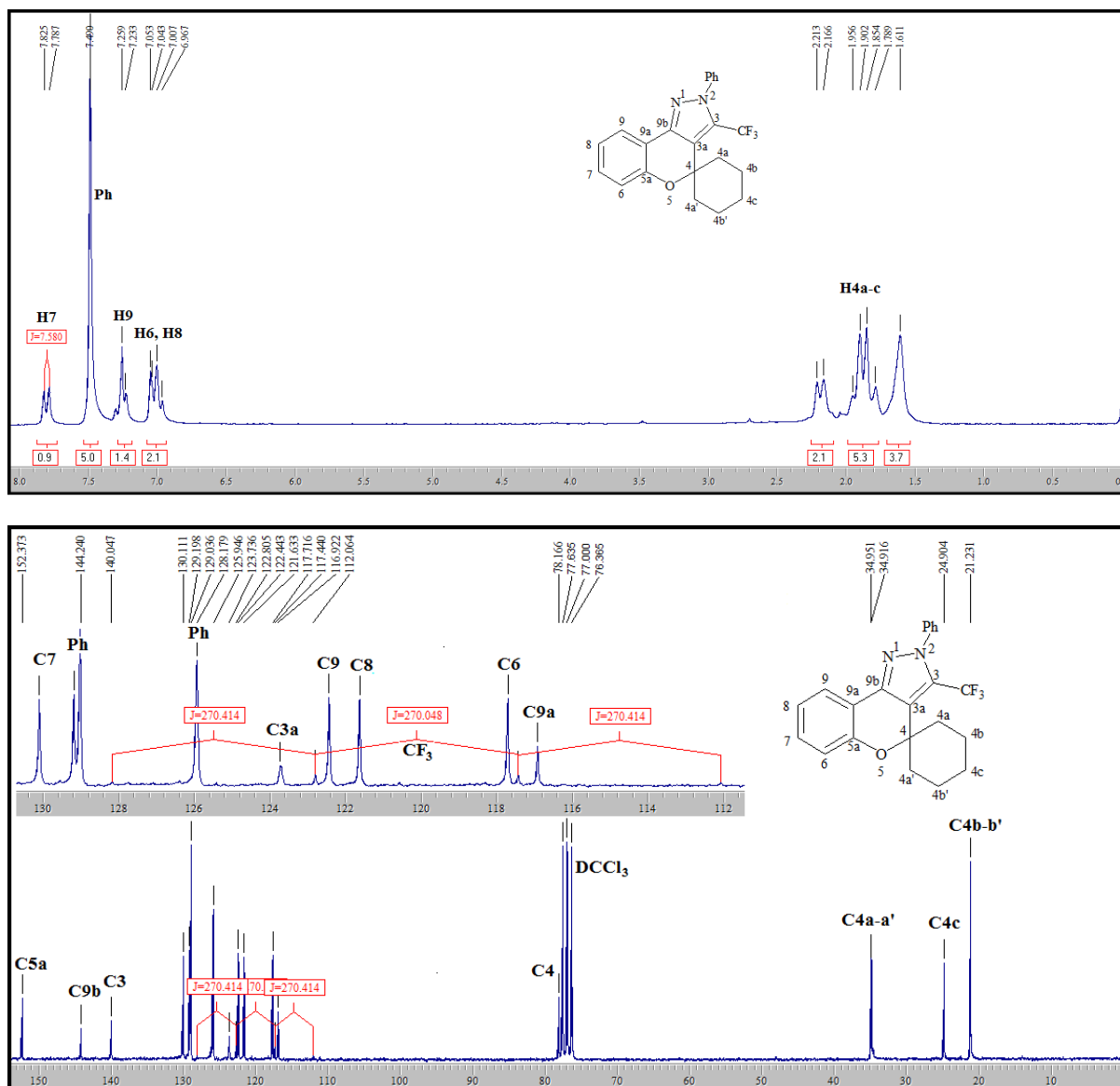


Figura 43 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2-fenil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano) (**8b**), em clorofórmio- d_1 .

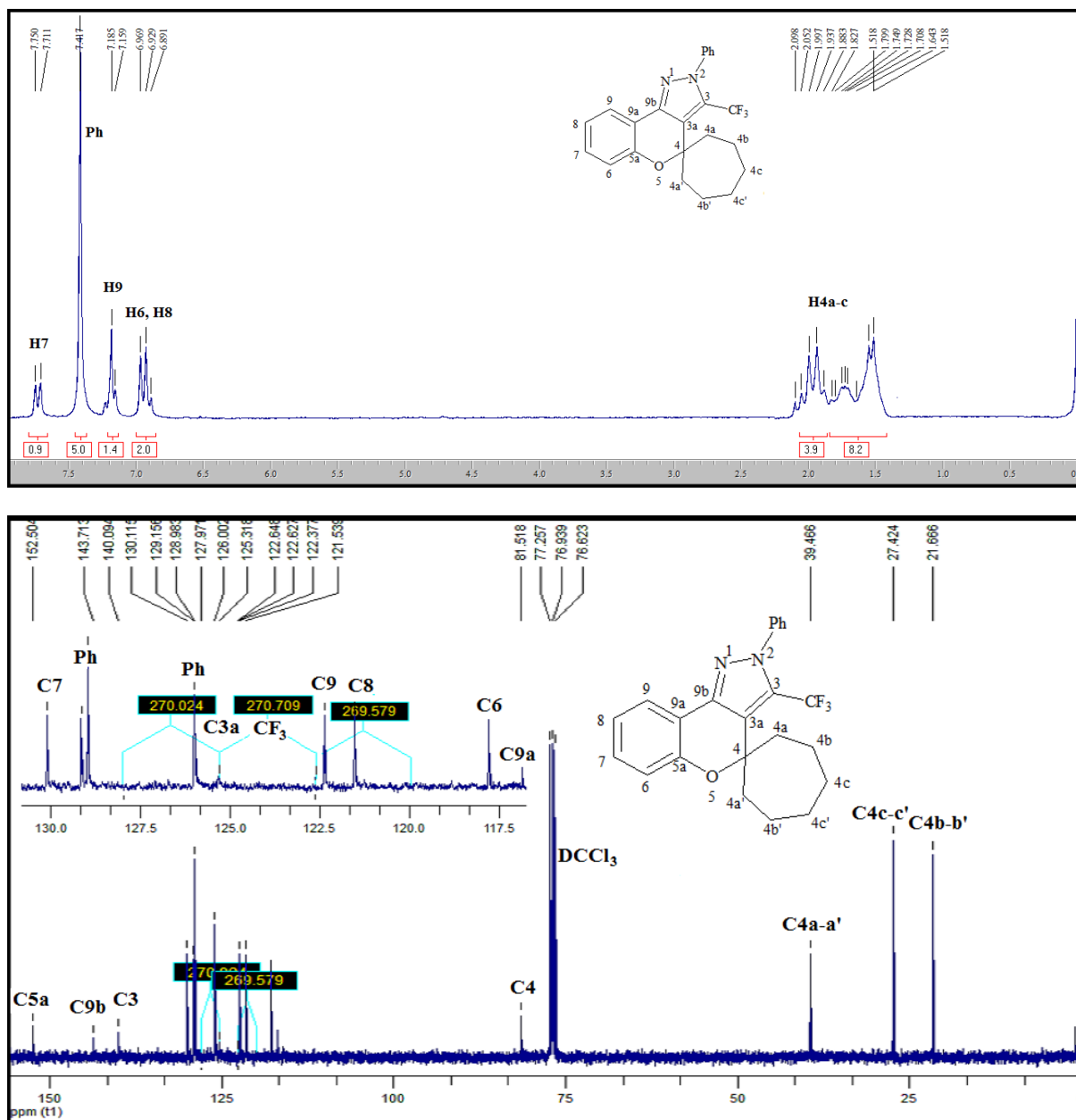


Figura 44 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 2-fenil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloptano) (**8c**), em clorofórmio-*d*₁.

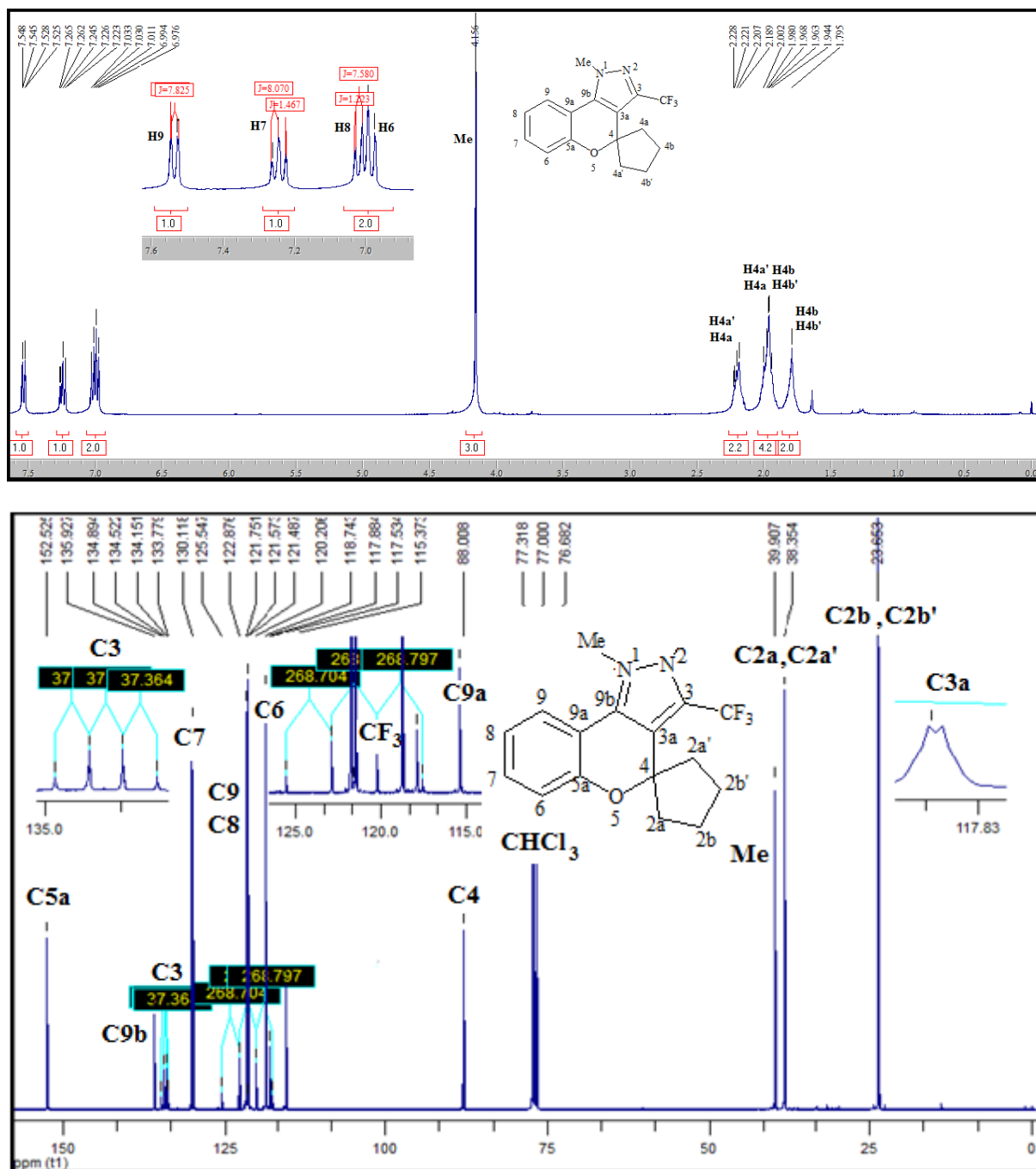


Figura 45 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-ciclopentano) (**9a**), em clorofórmio- d_1 .

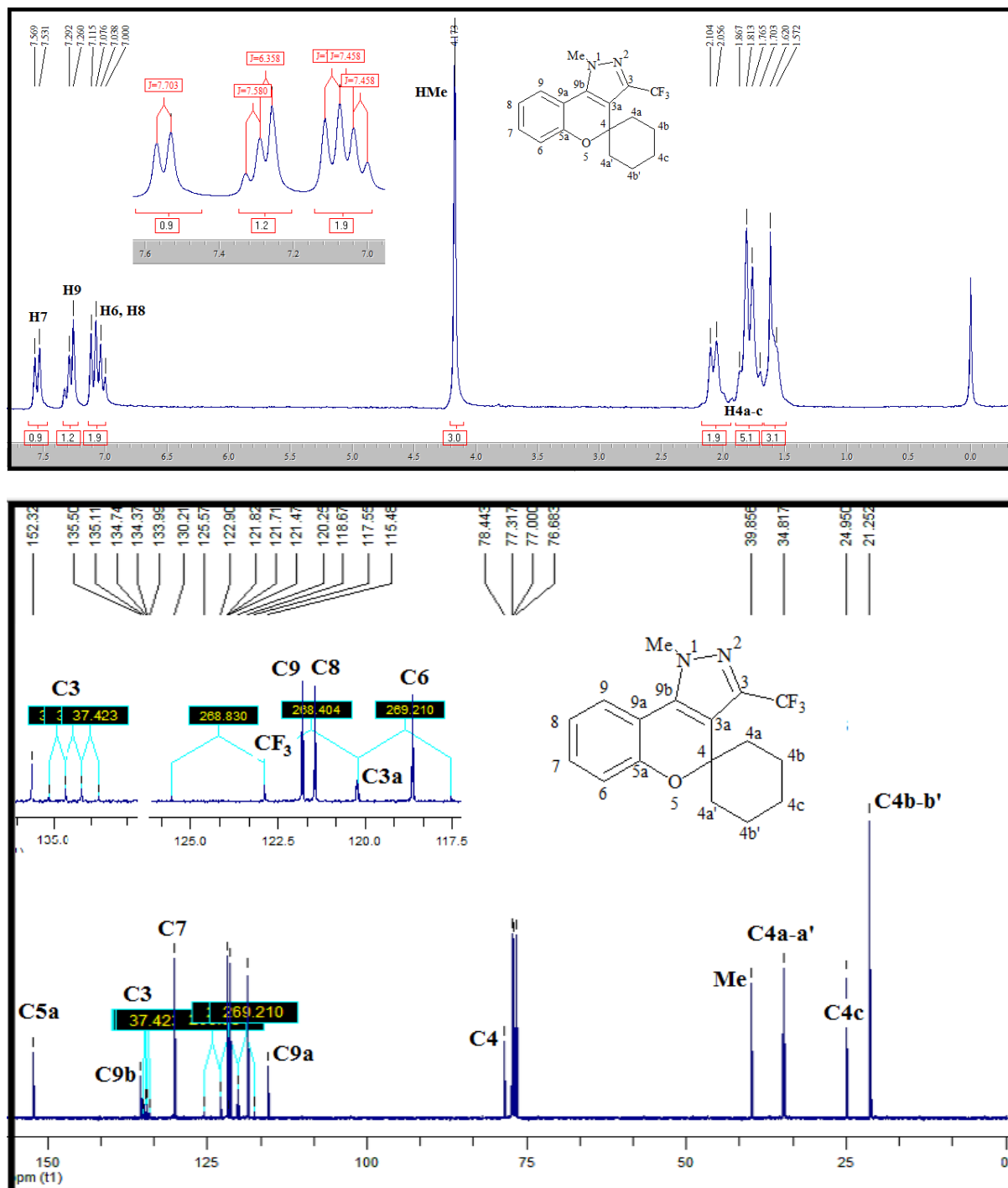


Figura 46 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano) (**9b**), em clorofórmio- d_1 .

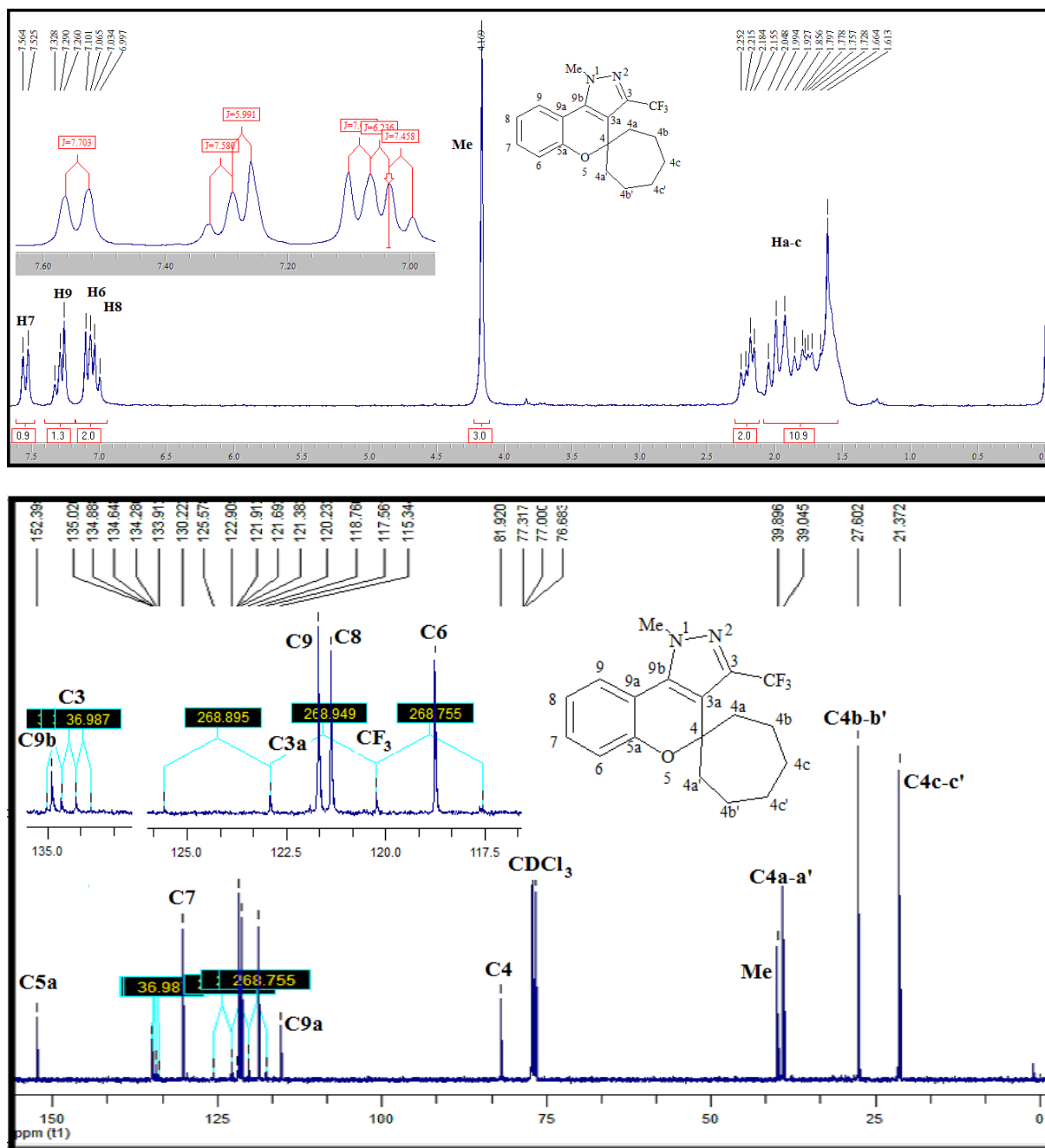


Figura 47 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano) (**9c**), em clorofórmio- d_1 .

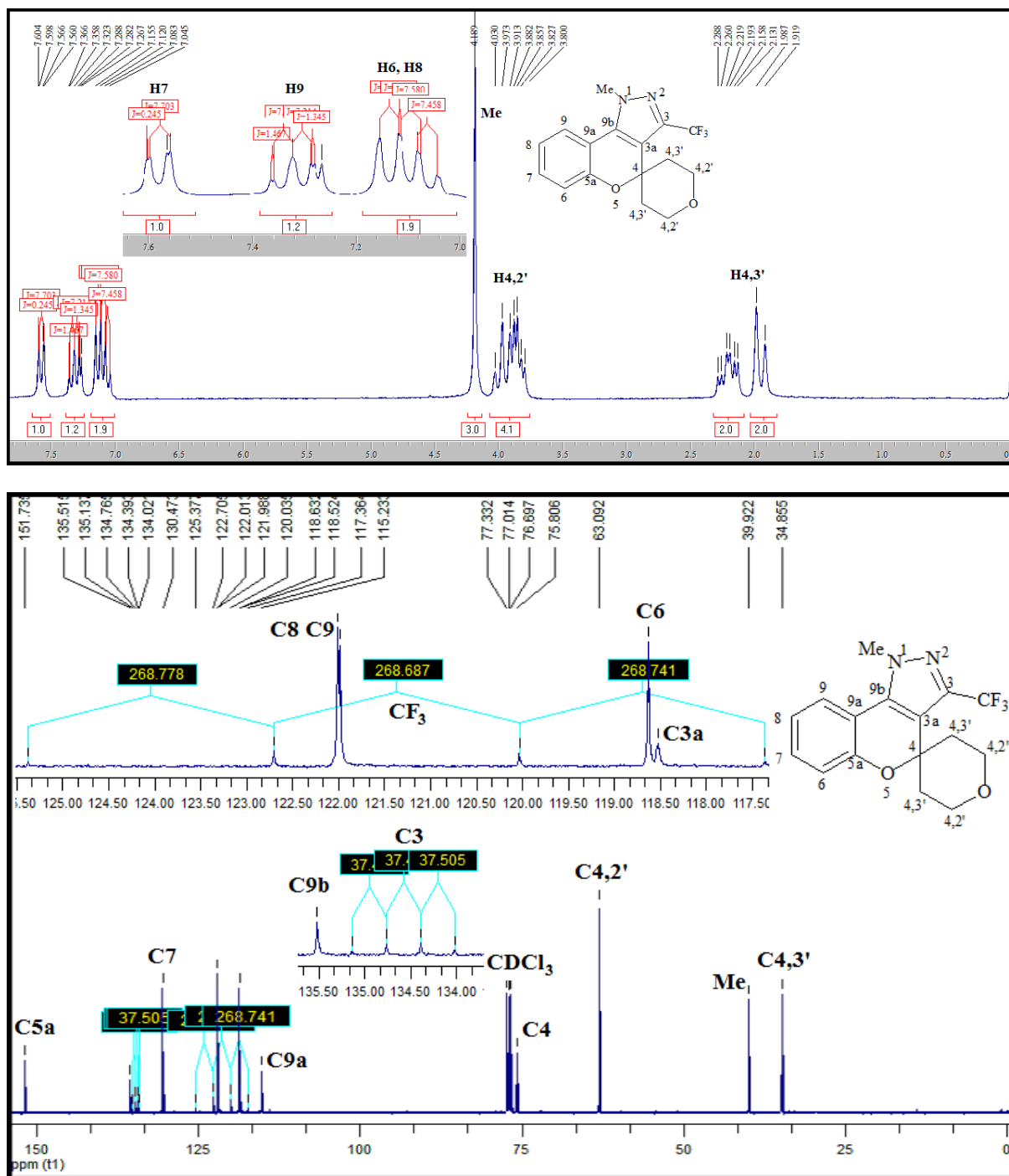


Figura 48 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*,4*H*-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,4'-pirano) (**9d**), em clorofórmio-*d*₁.

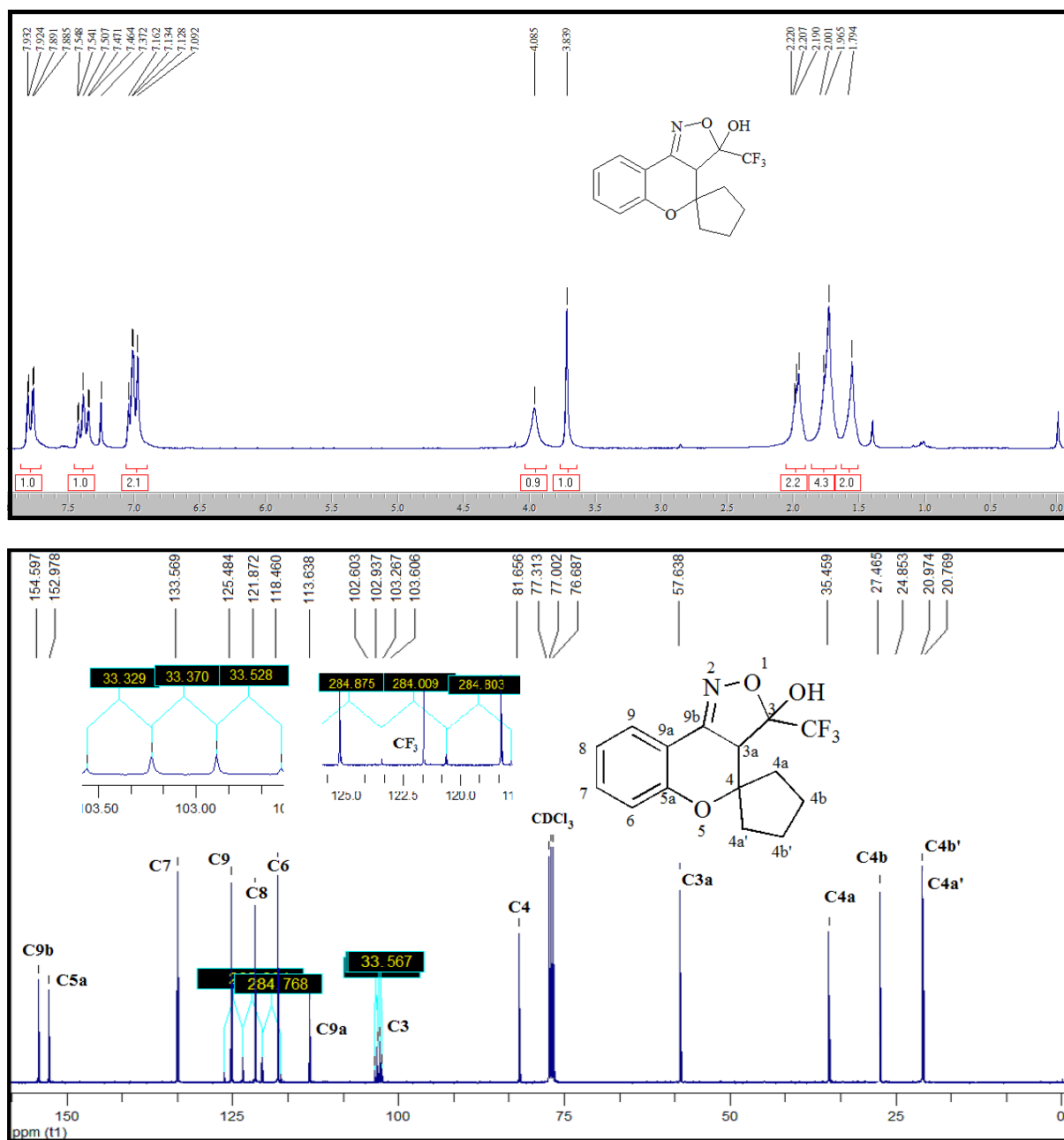


Figura 49 - Espectro de RMN 1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1H\}$ a 50,32 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol (**10a**), em clorofórmio- d_1 .

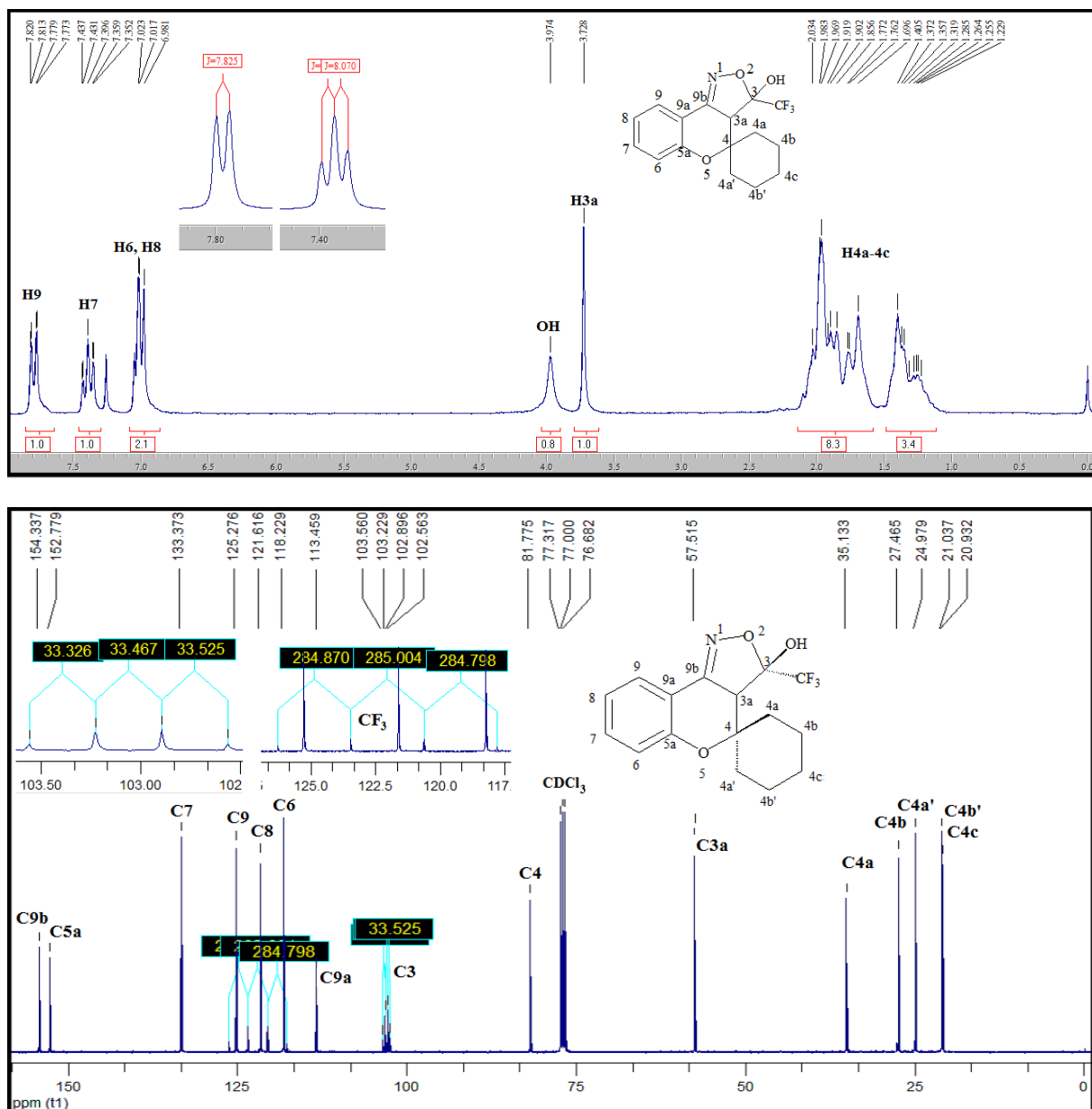


Figura 50 - Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50,32 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**), em clorofórmio- d_1 .

ANEXO III

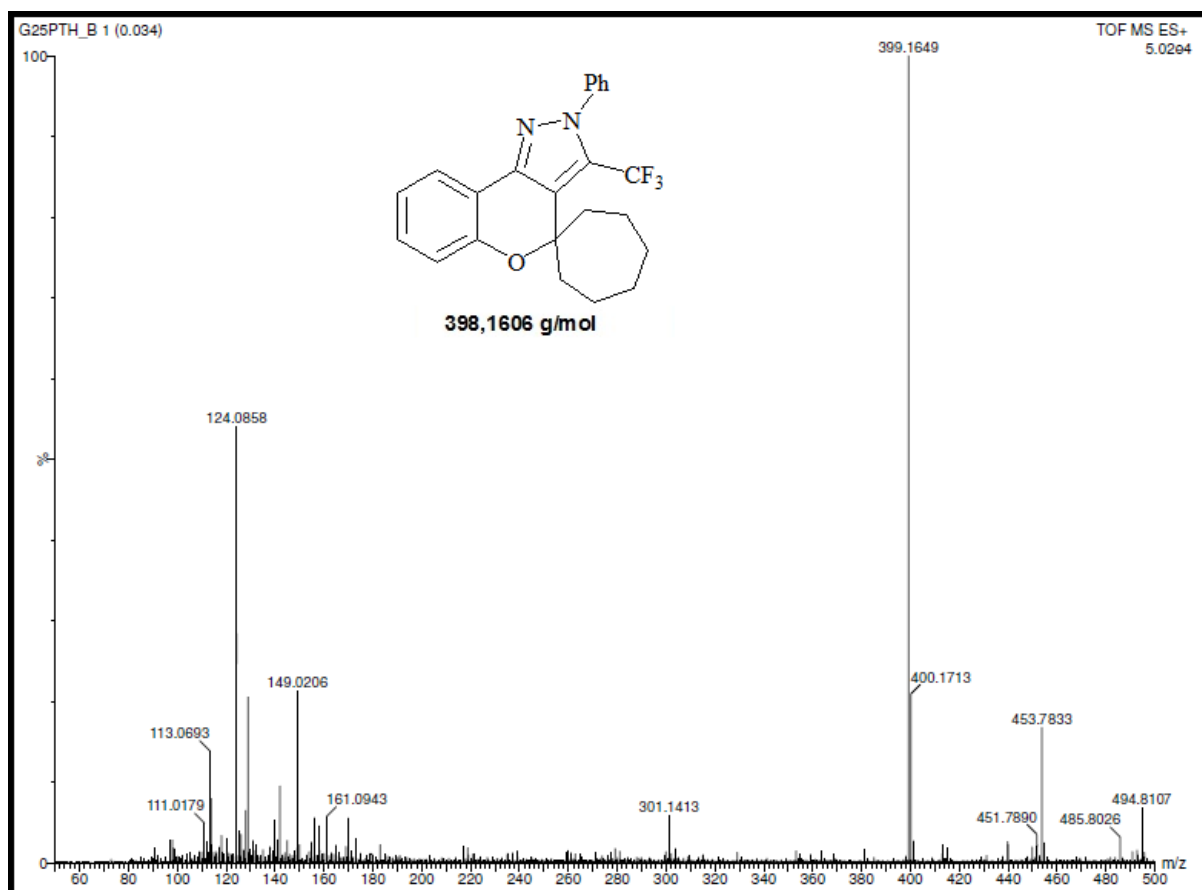
Espectros de Massas de Alta Resolução (HRMS) dos Compostos Obtidos e Citados nesta Dissertação.

Figura 51 - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-fenil-3-(trifluorometil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-c]pirazol-4,1'-cicloheptano) (**8c**).

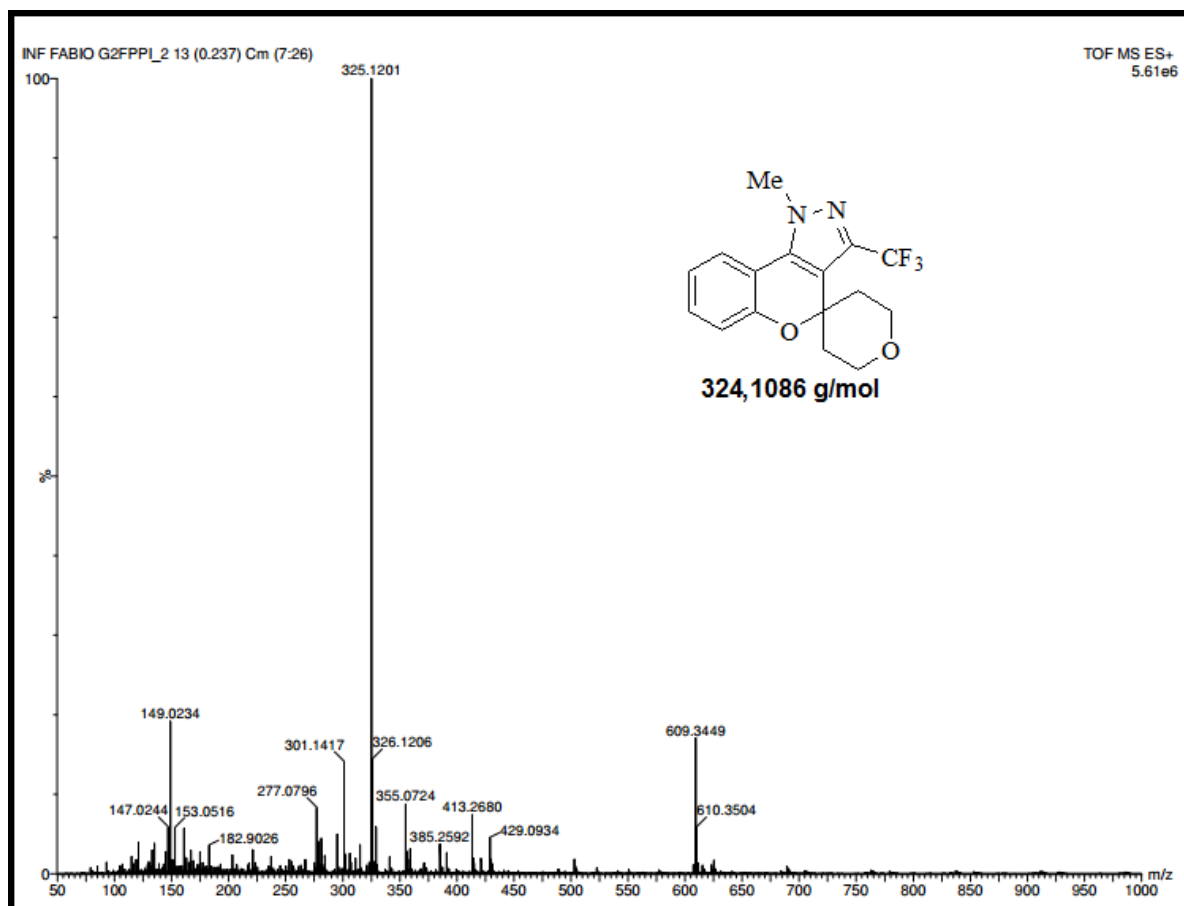


Figura 52 - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*,4*H*-2',3',5',6'-tetraidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,4'-pirano) (**9d**).

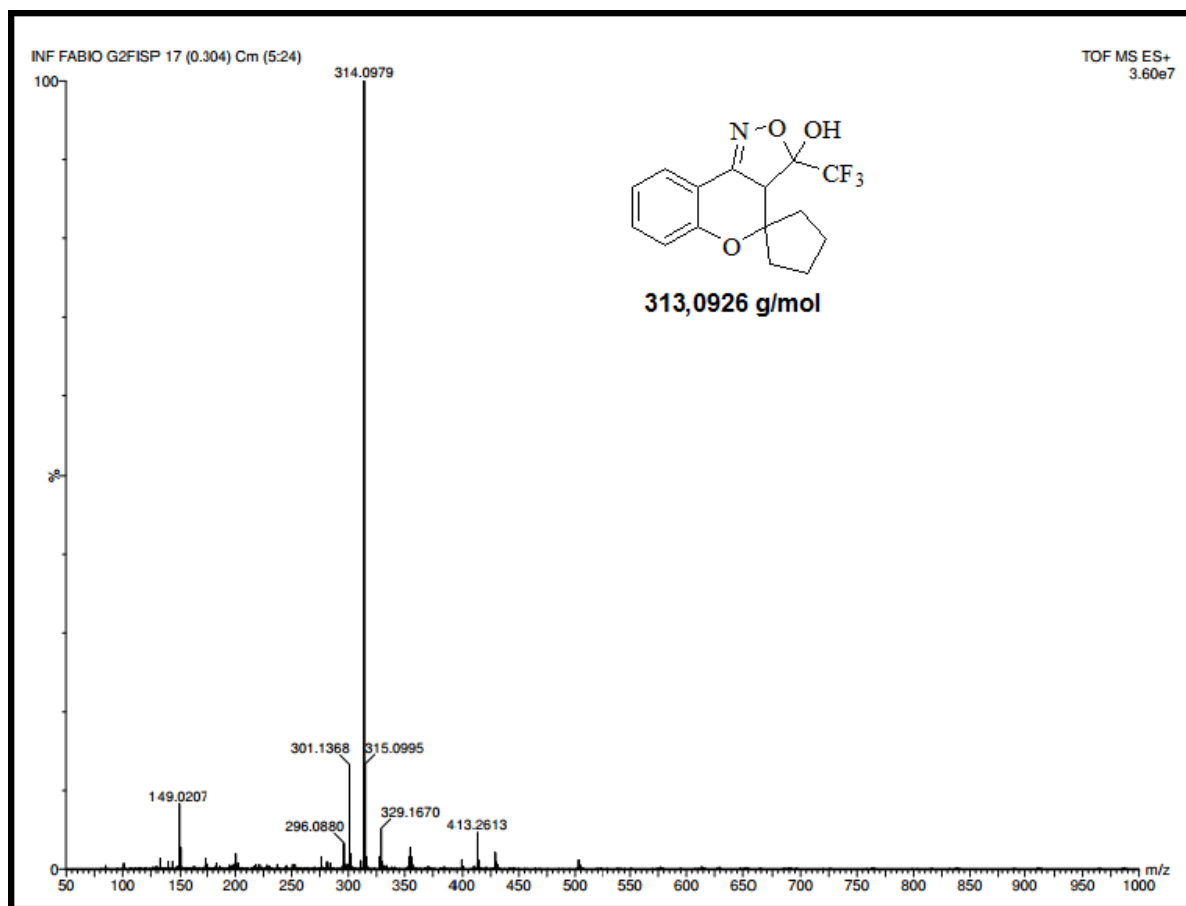


Figura 53 - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 3-(trifluormetil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol (**10a**).

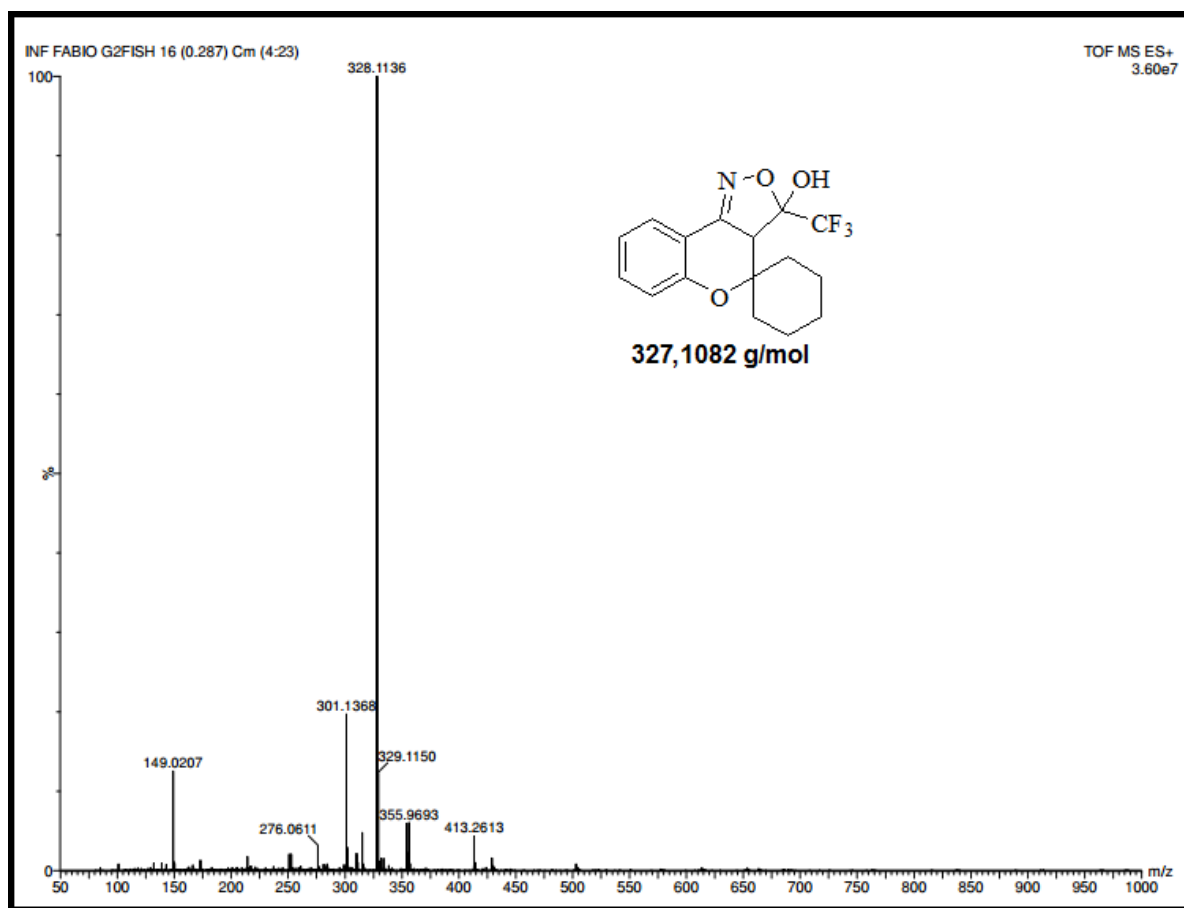


Figura 54 - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 3-(trifluorometil)-3,3a-diidroespiro[cromen[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloexan]-3-ol (**10b**).

ANEXO IV

Dados de Difração de Raios-X para o composto 1-metil-3-(trifluormetil)-1*H*-espiro[cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano] (9b).

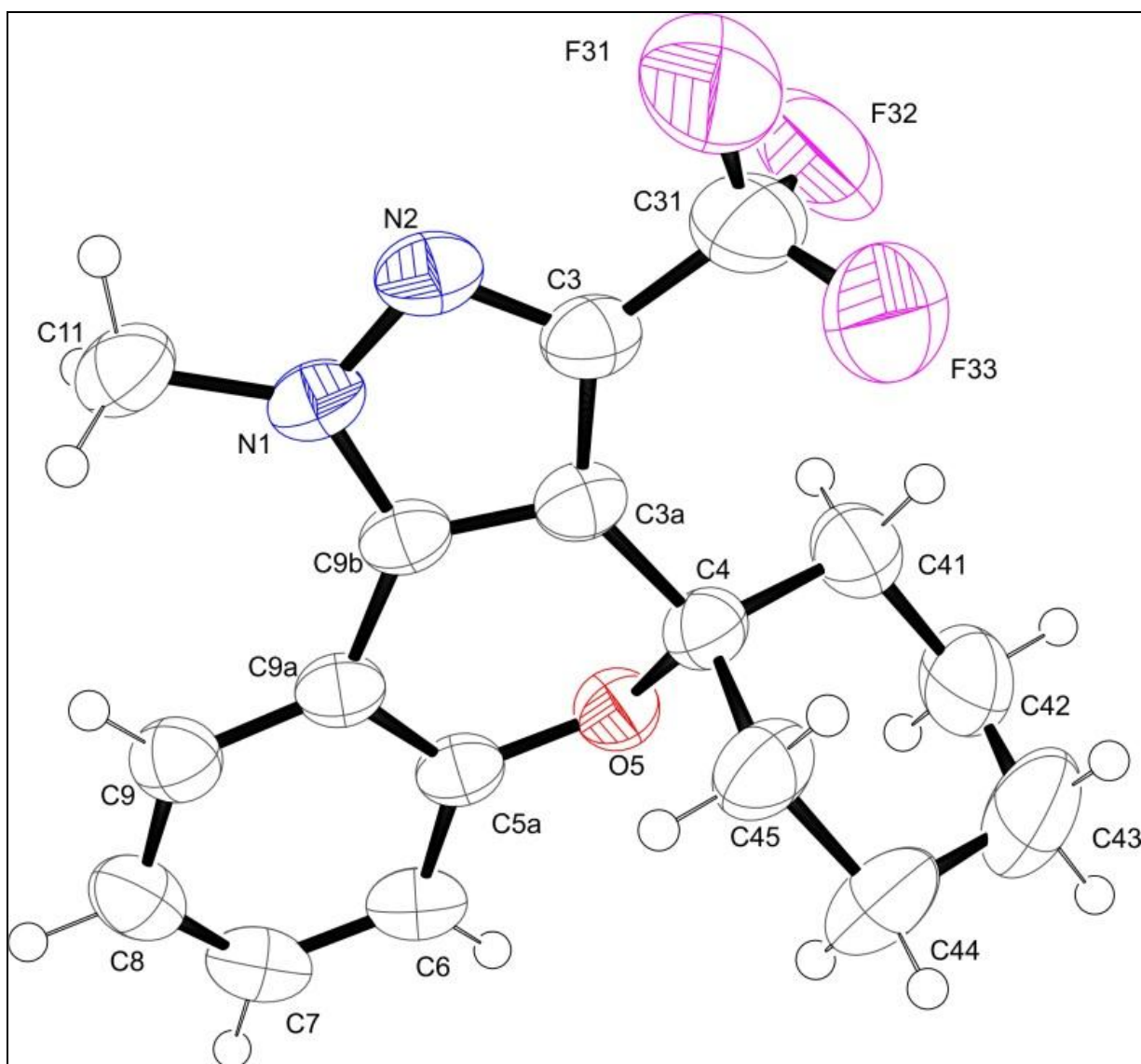


Figura 55 – ORTEP de 1-metil-3-(trifluormetil)-2,4-diidro-espiro(cromen[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloexano) (9b).

Tabela 9: Dados do Cristal do Composto (**9b**).

Identification code	p21c
Empirical formula	$C_{17}H_{17}F_3N_2O$
Formula weight	322.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 12.0773(4) Å alpha = 90 deg. b = 9.3068(3) Å beta = 97.431(2) deg. c = 14.2985(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	1593.67(9) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.343 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.109 mm ⁻¹
F(000)	672
Crystal size	0.654 x 0.338 x 0.294 mm
Theta range for data collection	1.70 to 27.22 deg.
Limiting indices	-15<=h<=15, -11<=k<=11, -18<=l<=18
Reflections collected / unique	24175 / 3553 [R(int) = 0.0275]
Completeness to theta = 27.22	99.9 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9445 and 0.9331
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3553 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0512, wR2 = 0.1454
R indices (all data)	R1 = 0.0825, wR2 = 0.1658

Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.318 and -0.316 e.A ⁻³

Tabela 10: Coordenadas atômicas (x 104) e parâmetros de deslocamentos isotrópicos (Å² x 10³) para **9b**.

	x	y	z	U(eq)
O(5)	3311(1)	-1049(1)	9188(1)	49(1)
F(33)	1055(1)	3272(2)	8835(2)	121(1)
N(1)	4677(1)	2871(2)	9040(1)	46(1)
F(32)	1644(2)	3344(2)	10259(2)	123(1)
N(2)	3869(2)	3766(2)	9234(1)	52(1)
C(9B)	4295(2)	1502(2)	8907(1)	41(1)
F(31)	1998(2)	5058(2)	9392(2)	154(1)
C(5A)	4306(2)	-1064(2)	8837(1)	42(1)
C(9A)	4878(2)	206(2)	8686(1)	42(1)
C(6)	4771(2)	-2393(2)	8688(1)	50(1)
C(3)	2967(2)	2950(2)	9226(1)	51(1)
C(9)	5898(2)	100(2)	8344(1)	51(1)
C(4)	2533(2)	123(2)	8912(1)	49(1)
C(8)	6362(2)	-1226(2)	8195(1)	58(1)
C(7)	5801(2)	-2459(2)	8377(1)	57(1)
C(11)	5788(2)	3434(2)	9017(2)	57(1)
C(3A)	3190(2)	1504(2)	9031(1)	45(1)
C(41)	1646(2)	-51(2)	9561(2)	66(1)
C(45)	2042(2)	-99(3)	7885(2)	66(1)
C(44)	1413(3)	-1521(3)	7736(2)	94(1)
C(31)	1929(2)	3662(3)	9417(2)	77(1)
C(42)	1030(2)	-1478(3)	9409(2)	89(1)
C(43)	529(3)	-1654(4)	8390(3)	112(1)

Tabela 11: Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para **9b**.

O(5)-C(5A)	1.361(2)
O(5)-C(4)	1.461(2)
F(33)-C(31)	1.308(3)
N(1)-N(2)	1.339(2)
N(1)-C(9B)	1.360(2)
N(1)-C(11)	1.445(3)
F(32)-C(31)	1.328(4)
N(2)-C(3)	1.327(3)
C(9B)-C(3A)	1.369(3)
C(9B)-C(9A)	1.452(2)

F(31)-C(31)	1.303(3)
C(5A)-C(6)	1.386(2)
C(5A)-C(9A)	1.400(3)
C(9A)-C(9)	1.386(3)
C(6)-C(7)	1.375(3)
C(3)-C(3A)	1.408(3)
C(3)-C(31)	1.474(3)
C(9)-C(8)	1.383(3)
C(4)-C(3A)	1.509(3)
C(4)-C(41)	1.514(3)
C(4)-C(45)	1.524(3)
C(8)-C(7)	1.375(3)
C(41)-C(42)	1.524(3)
C(45)-C(44)	1.527(3)
C(44)-C(43)	1.512(4)
C(42)-C(43)	1.513(5)
C(5A)-O(5)-C(4)	118.39(14)
N(2)-N(1)-C(9B)	111.68(16)
N(2)-N(1)-C(11)	118.85(15)
C(9B)-N(1)-C(11)	129.45(17)
C(3)-N(2)-N(1)	105.15(15)
N(1)-C(9B)-C(3A)	107.38(16)
N(1)-C(9B)-C(9A)	130.06(18)
C(3A)-C(9B)-C(9A)	122.55(16)
O(5)-C(5A)-C(6)	117.44(16)
O(5)-C(5A)-C(9A)	121.69(16)
C(6)-C(5A)-C(9A)	120.74(19)
C(9)-C(9A)-C(5A)	118.24(17)
C(9)-C(9A)-C(9B)	127.88(17)
C(5A)-C(9A)-C(9B)	113.88(17)
C(7)-C(6)-C(5A)	119.46(19)
N(2)-C(3)-C(3A)	111.77(19)
N(2)-C(3)-C(31)	117.27(19)
C(3A)-C(3)-C(31)	131.0(2)
C(8)-C(9)-C(9A)	120.95(19)
O(5)-C(4)-C(3A)	107.12(15)
O(5)-C(4)-C(41)	103.62(16)
C(3A)-C(4)-C(41)	115.15(17)
O(5)-C(4)-C(45)	108.45(16)
C(3A)-C(4)-C(45)	110.96(17)
C(41)-C(4)-C(45)	111.01(18)
C(7)-C(8)-C(9)	119.7(2)
C(6)-C(7)-C(8)	120.80(19)
C(9B)-C(3A)-C(3)	104.01(17)
C(9B)-C(3A)-C(4)	119.45(16)
C(3)-C(3A)-C(4)	136.50(19)
C(4)-C(41)-C(42)	112.1(2)
C(4)-C(45)-C(44)	112.1(2)
C(43)-C(44)-C(45)	111.3(2)

F(31)-C(31)-F(33)	107.9(2)
F(31)-C(31)-F(32)	105.8(3)
F(33)-C(31)-F(32)	103.4(3)
F(31)-C(31)-C(3)	112.6(2)
F(33)-C(31)-C(3)	113.1(2)
F(32)-C(31)-C(3)	113.3(2)
C(43)-C(42)-C(41)	111.0(3)
C(44)-C(43)-C(42)	111.1(2)

Tabela 12: Parâmetros de deslocamento anisotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto **9b**.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(5)	53(1)	38(1)	55(1)	1(1)	10(1)	-2(1)
F(33)	71(1)	122(2)	159(2)	-27(1)	-30(1)	31(1)
N(1)	59(1)	36(1)	41(1)	0(1)	2(1)	-5(1)
F(32)	97(1)	156(2)	122(2)	-27(1)	37(1)	39(1)
N(2)	66(1)	38(1)	51(1)	-2(1)	0(1)	3(1)
C(9B)	54(1)	36(1)	33(1)	0(1)	1(1)	-3(1)
F(31)	106(2)	52(1)	305(3)	-20(1)	36(2)	26(1)
C(5A)	52(1)	40(1)	33(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(9A)	51(1)	40(1)	32(1)	-1(1)	1(1)	1(1)
C(6)	71(1)	39(1)	40(1)	-2(1)	3(1)	4(1)
C(3)	58(1)	41(1)	53(1)	-4(1)	-1(1)	4(1)
C(9)	58(1)	51(1)	44(1)	0(1)	9(1)	-2(1)
C(4)	46(1)	42(1)	57(1)	-5(1)	2(1)	-1(1)
C(8)	60(1)	67(1)	46(1)	-5(1)	11(1)	10(1)
C(7)	73(2)	51(1)	44(1)	-6(1)	6(1)	15(1)
C(11)	68(1)	48(1)	56(1)	-2(1)	9(1)	-17(1)
C(3A)	52(1)	40(1)	41(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(41)	60(1)	59(1)	82(2)	-6(1)	22(1)	-2(1)
C(45)	60(1)	67(1)	66(2)	-7(1)	-10(1)	-5(1)
C(44)	82(2)	95(2)	98(2)	-32(2)	-14(2)	-26(2)
C(31)	72(2)	56(1)	101(2)	-14(1)	-2(2)	16(1)
C(42)	69(2)	72(2)	131(3)	-11(2)	39(2)	-19(1)
C(43)	70(2)	104(2)	161(3)	-28(2)	2(2)	-36(2)

Tabela 13: Coordenadas cristalográficas do átomo de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para **9b**.

	x	y	z	U(eq)
H(6)	4390	-3232	8797	60
H(9)	6275	932	8213	61
H(8)	7051	-1282	7973	69
H(7)	6121	-3349	8289	68
H(11A)	5788	4450	9131	86

H(11B)	6016	3252	8410	86
H(11C)	6297	2973	9496	86
H(41A)	1113	730	9452	79
H(41B)	1994	8	10210	79
H(45A)	2639	-80	7493	79
H(45B)	1535	685	7689	79
H(44A)	1064	-1584	7087	113
H(44B)	1937	-2311	7851	113
H(42A)	1546	-2261	9585	106
H(42B)	442	-1522	9810	106
H(43A)	173	-2587	8305	135
H(43B)	-38	-925	8231	135

Tabela 14: Ângulos de torção [°] para **9b**.

C(9B)-N(1)-N(2)-C(3)	0.2(2)
C(11)-N(1)-N(2)-C(3)	-178.65(16)
N(2)-N(1)-C(9B)-C(3A)	-0.8(2)
C(11)-N(1)-C(9B)-C(3A)	177.94(17)
N(2)-N(1)-C(9B)-C(9A)	-179.96(17)
C(11)-N(1)-C(9B)-C(9A)	-1.2(3)
C(4)-O(5)-C(5A)-C(6)	-148.39(16)
C(4)-O(5)-C(5A)-C(9A)	35.6(2)
O(5)-C(5A)-C(9A)-C(9)	178.72(16)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9)	2.8(3)
O(5)-C(5A)-C(9A)-C(9B)	-2.0(2)
C(6)-C(5A)-C(9A)-C(9B)	-177.88(16)
N(1)-C(9B)-C(9A)-C(9)	-16.4(3)
C(3A)-C(9B)-C(9A)-C(9)	164.51(18)
N(1)-C(9B)-C(9A)-C(5A)	164.39(17)
C(3A)-C(9B)-C(9A)-C(5A)	-14.7(2)
O(5)-C(5A)-C(6)-C(7)	-176.87(16)
C(9A)-C(5A)-C(6)-C(7)	-0.8(3)
N(1)-N(2)-C(3)-C(3A)	0.4(2)
N(1)-N(2)-C(3)-C(31)	-179.8(2)
C(5A)-C(9A)-C(9)-C(8)	-2.8(3)
C(9B)-C(9A)-C(9)-C(8)	178.01(18)
C(5A)-O(5)-C(4)-C(3A)	-47.6(2)
C(5A)-O(5)-C(4)-C(41)	-169.80(15)
C(5A)-O(5)-C(4)-C(45)	72.2(2)
C(9A)-C(9)-C(8)-C(7)	0.8(3)
C(5A)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.3(3)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	1.3(3)
N(1)-C(9B)-C(3A)-C(3)	1.0(2)
C(9A)-C(9B)-C(3A)-C(3)	-179.78(16)
N(1)-C(9B)-C(3A)-C(4)	179.07(15)
C(9A)-C(9B)-C(3A)-C(4)	-1.7(3)
N(2)-C(3)-C(3A)-C(9B)	-0.9(2)
C(31)-C(3)-C(3A)-C(9B)	179.4(2)

N(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	-178.5(2)
C(31)-C(3)-C(3A)-C(4)	1.8(4)
O(5)-C(4)-C(3A)-C(9B)	30.8(2)
C(41)-C(4)-C(3A)-C(9B)	145.45(19)
C(45)-C(4)-C(3A)-C(9B)	-87.4(2)
O(5)-C(4)-C(3A)-C(3)	-151.9(2)
C(41)-C(4)-C(3A)-C(3)	-37.2(3)
C(45)-C(4)-C(3A)-C(3)	89.9(3)
O(5)-C(4)-C(41)-C(42)	-62.5(3)
C(3A)-C(4)-C(41)-C(42)	-179.2(2)
C(45)-C(4)-C(41)-C(42)	53.7(3)
O(5)-C(4)-C(45)-C(44)	60.1(3)
C(3A)-C(4)-C(45)-C(44)	177.5(2)
C(41)-C(4)-C(45)-C(44)	-53.1(3)
C(4)-C(45)-C(44)-C(43)	54.4(3)
N(2)-C(3)-C(31)-F(31)	12.4(3)
C(3A)-C(3)-C(31)-F(31)	-168.0(2)
N(2)-C(3)-C(31)-F(33)	135.1(2)
C(3A)-C(3)-C(31)-F(33)	-45.3(4)
N(2)-C(3)-C(31)-F(32)	-107.6(3)
C(3A)-C(3)-C(31)-F(32)	72.0(3)
C(4)-C(41)-C(42)-C(43)	-55.7(3)
C(45)-C(44)-C(43)-C(42)	-55.9(4)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	56.4(4)
