



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

**SULFOXIMIDOVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS. OBTENÇÃO E
APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE AZÓIS E AZINAS DERIVADAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

RENATA PIVETTA VEZZOSI

Santa Maria-RS, Brasil

2007

**SULFOXIMIDOVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS. OBTENÇÃO E
APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE AZÓIS E AZINAS DERIVADAS**

ELABORADA POR

RENATA PIVETTA VEZZOSI

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

2007

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

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

**SULFOXIMIDOVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS. OBTENÇÃO E APLICA-
ÇÃO NA SÍNTESE DE AZÓIS E AZINAS DERIVADAS**

ELABORADA POR:
RENATA PIVETTA VEZZOSI

como requisito parcial para a obtenção do Grau de
MESTRE em QUÍMICA.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Marcos Antônio P. Martins – UFSM

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UNIFRA

Santa Maria – RS, Julho de 2007.

Dedico esta dissertação à minha família, em especial aos meus pais Luiz e Vera que muitas vezes deixaram de realizar seus sonhos em função dos meus e ao meu irmão Ricardo, pelo incentivo e amor dedicados sempre.

Ao meu namorado Daniel pelo amor, carinho, companheirismo, paciência, compreensão, apoio e incentivo durante a execução deste trabalho.

Ao mais novo e importante integrante da família, meu sobrinho Samuel.

A vocês, eternos amores da minha vida, o meu muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Helio Gauze Bonacorso pela orientação, incentivo, paciência e apoio durante todo o trabalho desenvolvido.

Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Cléber, Michelle, Rogério, Adriana, Tatiana, Gisele, Liliane, Jussara, Everton, Ronan e Carolina pelo apoio, dedicação e amizade. Em especial ao amigo Cléber pela companhia, paciência, amizade e colaboração na elaboração desta dissertação.

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Marcos Antônio Martins e a Prof^a Dra. Ionara Irion Dacol, pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues pela presença e pelas sugestões na banca examinadora.

Aos colegas e amigos dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários: Ademir Sartori e secretária Valéria Velasquez.

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quanto ao desenvolvimento dos espectros.

Ao Departamento de Química, ao Setor de Química e a entidade financiadora CNPq.

A todos os amigos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“O estudo, a busca da verdade e da beleza são domínios em que nos é consentido sermos criança por toda a vida.”

(Albert Einstein)

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xx
RESUMO	xxi
ABSTRACT	xxii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. Síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas	10
2.2. Síntese de 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas e compostos derivados	14
2.3. Síntese de Heterociclos Sulfoximido N-substituídos	19
2.4. Síntese de 1,2-tiazinas 1-óxido	21
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	27
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos	28
3.2. Síntese de Acetais	36
3.3. Síntese de 4-alkuil[aril(etoxi)]-4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (1a-1).....	36
3.4. Síntese de Sulfoximidas (2-4).....	37

3.5.	Reação das 4-alkil(aril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (1a-k) com tetrametilenosulfoximida (4).....	38
3.5.1.	Síntese de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5a-k).....	39
3.5.1.1.	Purificação dos Compostos (5a-k)	39
3.5.1.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos (5a-k).....	41
3.5.1.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C {H}.....	41
3.5.1.2.2.	Espectrometria de Massas	46
3.5.1.3.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5a-k)	47
3.5.2.	Síntese de 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c-j).....	49
3.5.2.1.	Purificação dos Compostos 6c-j e 7k	51
3.5.2.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 6c-j e 7k	53
3.5.2.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C {H}.....	53
3.5.2.2.2.	Espectrometria de Massas.....	59
3.5.2.3.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c-j)	61
3.6.	Reação da 4,4-dietoxi-1,1,1-Trifluor-3-buten-2-ona com sulfoximidas: Obtenção de Heterociclos Sulfoximido N-substituídos.....	63
3.6.1.	Síntese de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l-n)	65

3.6.1.1.	Purificação dos Compostos (5l-n)	66
3.6.1.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos (5l-m).....	67
3.6.1.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C {H}.....	67
3.6.1.2.2.	Espectrometria de Massas.....	69
3.6.2.	Reações de Condensação de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l) com Hidrazinas.....	72
3.6.3.	Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol (16)	82
3.6.4.	Mecanismo proposto para as Reações de Ciclocondensação de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l) com 1,2-dinucleófilos (Hidrazinas e Hidroxilamina).....	88
3.6.5.	Síntese de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).....	90
3.6.6.	Mecanismo proposto para a obtenção de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).....	93
4.	MATERIAL E MÉTODOS	95
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	95
4.1.1.	Reagentes.....	95
4.1.2.	Solventes	96
4.2.	Aparelhos Utilizados	97
4.2.1.	Espectroscopia de RMN	97

4.2.2.	Ponto de Fusão	97
4.2.3.	Cromatografia Gasosa-HP-CG/MS.....	98
4.2.4.	Análise Elementar.....	98
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	99
4.3.1.	Síntese de Acetais. Procedimento Geral.....	99
4.3.2.	Síntese de 4-alkil[aril(etoxi)]-4-alcoxi-1,1,1-trialometil-3-alken-2-ona (1a-l).....	99
4.3.3.	Síntese de Sulfoximidas (2-4).....	100
4.3.4.	Síntese de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3- buten-2-onas (5a-k).....	100
4.3.5.	Síntese de 3-aril-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c-j) e 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro- 5 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (7k).....	101
4.3.6.	Síntese de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l-n).....	101
4.3.7.	Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> - 1-tosilpirazol (8).....	101
4.3.8.	Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> - 1-(2-furanoil)pirazol (10).....	102
4.3.9.	Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> - 1-(nicotinoil)pirazol (12).....	102
4.3.10.	Síntese de 3-dimetilsulfoximida-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (14).....	102

4.3.11.	Síntese de 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (15)....	102
4.3.12.	Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro- isoxazol (16).....	103
4.3.13.	Síntese de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).....	103
4.3.14.	Reações de desidratação dos compostos 8 , 10 e 16	103
5.	CONCLUSÃO	104
6.	ANEXO I	105
7.	ANEXO II	138

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	– Exemplos de Fenil-pirazóis que apresentam atividade biológica.....	2
Figura 02	– Exemplos de Isoxazóis que apresentam atividade biológica.....	2
Figura 03	– Exemplos de 2-aminopirimidinas e derivados que apresentam atividade biológica.....	3
Figura 04	– Exemplos de Sulfoximida e 1,2-tiazinas 1-óxido com atividade biológica.....	4
Figura 05	– Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c), em clorofórmio- d_1	42
Figura 06	– Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c), em clorofórmio- d_1	43
Figura 07	– Espectro de Massas de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c).....	47
Figura 08	– Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c), em clorofórmio- d_1	54
Figura 09	– Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c), em clorofórmio- d_1	55
Figura 10	– Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DEPT 135 a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c), em clorofórmio- d_1	56
Figura 11	– Espectro de RMN HMQC de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c), em clorofórmio- d_1	57
Figura 12	– Espectro de Massas de 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6c).....	61

Figura 13 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-ona (5I), em cloro-fórmio- d_1	67
Figura 14 –	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-ona (5I), em cloro-fórmio- d_1	68
Figura 15 –	Espectro de Massas de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5I).....	71
Figura 16 –	Complexo ativado e Intermediário Catiônico na reação de desidratação dos 4,5-diidro- <i>1H</i> -pirazóis.....	73
Figura 17 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro- <i>1H</i> -1-tosilpirazol (8), em DMSO- d_6	76
Figura 18 –	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro- <i>1H</i> -1-tosilpirazol (8), em DMSO- d_6	77
Figura 19 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil- <i>1H</i> -1-tosilpirazol (9), em DMSO- d_6	78
Figura 20 –	Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil- <i>1H</i> -1-tosilpirazol (9), em DMSO- d_6	79
Figura 21 –	Espectro de Massas de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro- <i>1H</i> -1-tosilpirazol (8).....	81
Figura 22 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16), em DMSO- d_6	83
Figura 23 –	Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16), em DMSO- d_6	84
Figura 24 –	Espectro de Massas de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16).....	85

Figura 25 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (17), em clorofórmio- d_1	86
Figura 26 –	Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (17), em clorofórmio- d_1	87
Figura 27 –	Espectro de Massas de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (17).....	88
Figura 28 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18), em DMSO- d_6	91
Figura 29 –	Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18), em DMSO- d_6	92
Figura 30 –	Espectro de Massas de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).....	93
Figura 31 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5a), em clorofórmio- d_1	106
Figura 32 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (5b), em clorofórmio- d_1	107
Figura 33 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c), em clorofórmio- d_1	108
Figura 34 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-metilfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5d), em clorofórmio- d_1	109
Figura 35 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-metoxifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5e), em clorofórmio- d_1	110
Figura 36 –	Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-fluorfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5f), em clorofórmio- d_1	111

Figura 37 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5g), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	112
Figura 38 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-(4-bromofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5h), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	113
Figura 39 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-(4-nitrofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5i), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	114
Figura 40 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-(4,4'-bifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5j), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	115
Figura 41 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-(1-naftil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5k), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	116
Figura 42 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	117
Figura 43 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-etóxi-4-metilfenilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5m), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	118
Figura 44 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6c), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	119
Figura 45 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6d), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	120
Figura 46 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6e), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	121
Figura 47 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6f), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	122

Figura 48 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6g), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	123
Figura 49 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6h), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	124
Figura 50 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6i), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	125
Figura 51 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(4-4'-bifenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6j), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	126
Figura 52 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro-5 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (7k), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	127
Figura 53 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (8), em DMSO- <i>d</i> ₆	128
Figura 54 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (9), em DMSO- <i>d</i> ₆	129
Figura 55 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol (10), em DMSO- <i>d</i> ₆	130
Figura 56 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol (11), em DMSO- <i>d</i> ₆	131
Figura 57 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol (12), em DMSO- <i>d</i> ₆	132

Figura 58 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (14), em DMSO- <i>d</i> ₆	133
Figura 59 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (15), em clorofórmio- <i>d</i> ₁	134
Figura 60 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16), em DMSO- <i>d</i> ₆	135
Figura 61 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (17), em Clorofórmio- <i>d</i> ₁	136
Figura 62 –	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz e RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18), em DMSO- <i>d</i> ₆	137
Figura 63 –	Espectro de Massas do composto 4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5a)	139
Figura 64 –	Espectro de Massas do composto 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (5b).....	139
Figura 65 –	Espectro de Massas do composto 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c).....	140
Figura 66 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-metilfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5d).....	140
Figura 67 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-metoxifenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5e).....	141
Figura 68 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-fluorfenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5f).....	141

Figura 69 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-clorofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5g).....	142
Figura 70 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-bromofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5h).....	142
Figura 71 –	Espectro de Massas do composto 4-(4-nitrofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5i).....	143
Figura 72 –	Espectro de Massas do composto 4-(4,4'-bifenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5j).....	143
Figura 73 –	Espectro de Massas do composto 4-(1-naftil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5k).....	144
Figura 74 –	Espectro de Massas do composto 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l).....	144
Figura 75 –	Espectro de Massas do composto 4-etóxi-4-metilfenilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5m).....	145
Figura 76 –	Espectro de Massas do composto 4-etóxi-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5n).....	145
Figura 77 –	Espectro de Massas do composto 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6c).....	146
Figura 78 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-metilfenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6d).....	146
Figura 79 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-metoxifenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6e).....	147
Figura 80 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6f).....	147

Figura 81 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6g).....	148
Figura 82 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6h).....	148
Figura 83 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-nitrofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6i).....	149
Figura 84 –	Espectro de Massas do composto 3-(4-4'-bifenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido (6j).....	149
Figura 85 –	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (8).....	150
Figura 86 –	Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol (9).....	150
Figura 87 –	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol (10).....	151
Figura 88 –	Espectro de Massas do composto dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol (11).....	151
Figura 89 –	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol (12).....	152
Figura 90 –	Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (14).....	152
Figura 91 –	Espectro de Massas do composto 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (15).....	153
Figura 92 –	Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16).....	153
Figura 93 –	Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (17).....	154
Figura 94 –	Espectro de Massas do composto 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).....	154

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-18	28
Tabela 02	Propriedades físicas dos compostos 5a-k	40
Tabela 03	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 5a-k	44
Tabela 04	Otimização da síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido 6c	50
Tabela 05	Propriedades físicas dos compostos 6c-j e 7k	52
Tabela 06	Dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 6c-j e 7k	58
Tabela 07	Otimização da síntese de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l).....	65
Tabela 08	Propriedades físicas dos compostos (5l-m).....	66
Tabela 09	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos (5l-m).....	69
Tabela 10	Propriedades físicas dos compostos 8-15	75
Tabela 11	Dados de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos 8-15	80
Tabela 12	Propriedades físicas do composto 16	82
Tabela 13	Propriedades físicas do composto 17	86
Tabela 14	Propriedades físicas do composto 18	90

RESUMO

SULFOXIMIDOVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS. OBTENÇÃO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE AZÓIS E AZINAS DERIVADAS

Autora: Renata Pivetta Vezzosi

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve, inicialmente, a síntese de uma nova série de 4-alquil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5a-k**) através da reação de substituição de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1a-k**) $[\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CR}^1\text{R}]$, onde $\text{R} = \text{OMe}, \text{OEt}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MePh}, 4\text{-MeOPh}, 4\text{-BrPh}, 4\text{-ClPh}, 4\text{-FPh}, 4\text{-NO}_2\text{Ph}, 4,4'\text{-Bifenil}, 1\text{-Naftil}$] com tetrametilenosulfoximida (**4**), na ausência de solvente, com rendimentos de 65-97%. Subseqüentemente, é descrita a síntese de uma nova série de heterociclos geminados 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c-j**), com 60-85% de rendimentos, obtidos a partir da reação de ciclização intramolecular das enonas, empregando *t*-butóxido de potássio em dietiléter.

Numa etapa posterior, são descritas as reações de substituição de 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**11**) com *S,S*-dimetilsulfoximida (**2**), *S*-metil-*S*-fenilsulfoximida (**3**) e tetrametilenosulfoximida (**4**), formando os intermediários acíclicos 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l-m**). Também, é descrita a aplicação do composto 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l**) na síntese de pirazóis, isoxazóis e pirimidina *S,S*-dimetilsulfoximido substituídos, (**8-18**).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, JULHO-2007

ABSTRACT

SULFOXIMIDOVINYL TRIFLUOROMETHYL KETONES. PREPARATION AND APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF AZOLES AND AZINES DERIVATIVES

Author: Renata Pivetta Vezzosi

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes the synthesis of a new series of 4-alkyl(aryl)-4-tetramethylenesulfoximide-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ones (**5a-k**) by the *O,N*-exchange reactions of ketones (**1a-k**) [$\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CR}^1\text{R}$, where $\text{R} = \text{OMe, OEt}$; $\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph, 4-MePh, 4-MeOPh, 4-BrPh, 4-ClPh, 4-FPh, 4-NO}_2\text{Ph, 4,4'-Bifenil, 1-Naftil}$] with tetramethylenesulfoximide (**4**) in absence of solvent and with 65-97% yields. Subsequently, the preparation of a new series of a geminated heterocyclic system 3-aryl-5-trifluoromethyl-7,8-dihydro-6*H*-thieno[2,1-*f*] [1,2]-thiazine 1-oxide (**6c-k**) derivatives (60-85% yields) by an intramolecular cyclocondensation reactions of enones employing potassium *t*-butoxide in diethyl ether as solvent, is also reported.

In a subsequent step, the *O,N*-exchange reactions of 4,4-diethoxy-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (**11**) with *S,S*-dimethylsulfoximide (**2**), *S*-methyl-*S*-phenylsulfoximide (**3**) e tetramethylenesulfoximide (**4**), to obtain the corresponding acyclic compounds 4-ethoxy-4-sulfoximide-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (**5l-m**) are described. Also, the application of compound 4-ethoxy-4-dimethylsulfoximide-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-one (**5l**) to obtain *S,S*-dimethylsulfoximide substituted pyrazoles, isoxazoles and pyrimidine (**8-18**), is reported.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, JULY–2007

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Extraídos da natureza ou obtidos sinteticamente os compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas interessantes. Compostos com diferentes atividades biológicas como o antibiótico penicilina, a cimetidina utilizada como remédio gástrico e o adoçante sacarina, possuem anéis heterocíclicos.

O sucesso no uso desses compostos em muitos campos da química aplicada e em estudos fundamentais e teóricos deve-se a sua grande variedade e complexidade estrutural. Isto tem levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com grande espectro de reatividade e estabilidade.¹ Entre os heterociclos, aqueles que apresentam como substituintes grupos halogenados têm mostrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético atuando como intermediários químicos ou do ponto de vista biológico apresentando atividade biofarmacológica. Núcleos pirazolínicos, isoxazolínicos e pirimidínicos merecem uma atenção especial, uma vez que possuem aplicações em várias ramificações da indústria, com segmentos na Química Medicinal, corantes e agroquímicos, entre outros.

Os pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. Estes compostos, de maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.² Muitos compostos apresentando em sua estrutura fenil-pirazóis são conhecidos por apresentarem importantes atividades farmacológicas², como por exemplo, o Celecoxib (Celebra[®]) antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperoxídeo sintase-2 (PGHS-2)³, responsável pela produção de prostaglandinas a partir da endoperoxidação do ácido Araquidônico, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Portanto, possuem atividade antiinflamatória sem apresentarem os efeitos gastroirritantes observados nos antiinflamatórios clássicos. Outro composto importante que possui em sua estrutura o anel pirazolínico é o Fipronil, que pertence a uma segunda geração de inseticidas (carrapaticida) N-fenilpirazóis⁴ (Figura 01).

¹ a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3. b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.

² 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**.

³ Penning, T.D. et al. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.

⁴ Bloomquist, J.R.; Ishaaya, I. *Biochemical Sites of Insecticide Action and Resistance*, Ed. Springer, Berlin, **2001**, 17.

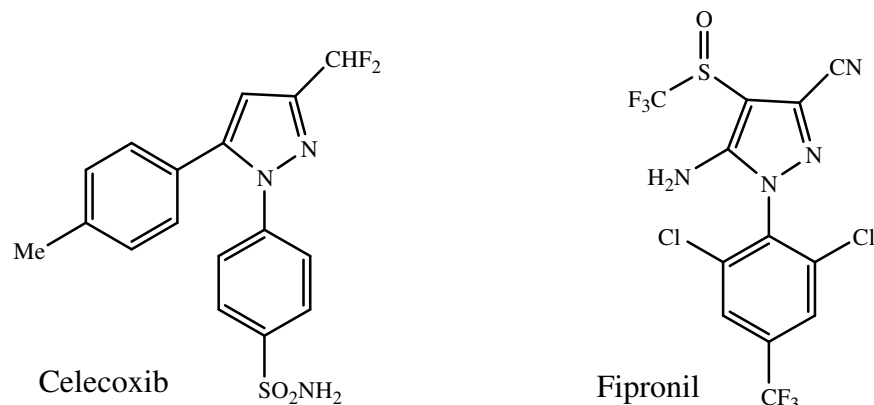


Figura 01. Exemplos de Fenil-pirazóis que apresentam atividade biológica

Os isoxazóis, que são anéis de 5 membros com um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio adjacente, são também heterociclos muito importantes, possuindo atividade biológica acentuada. Um exemplo é o 3-(4-aminosulfonilfenil)-4-fenil-5-metil-isoxazol⁵, Valdecoxibe (Bextra[®]), potente antiinflamatório que age como inibidor da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2). A presença do núcleo isoxazólico também é importante em fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SCN), inibindo a ação da MAO (Mono-amino oxidase) e com isso agindo sobre os estados de depressão patológica. Um exemplo é a Isocarboxazida (Marplan[®])⁶ (Figura 02).

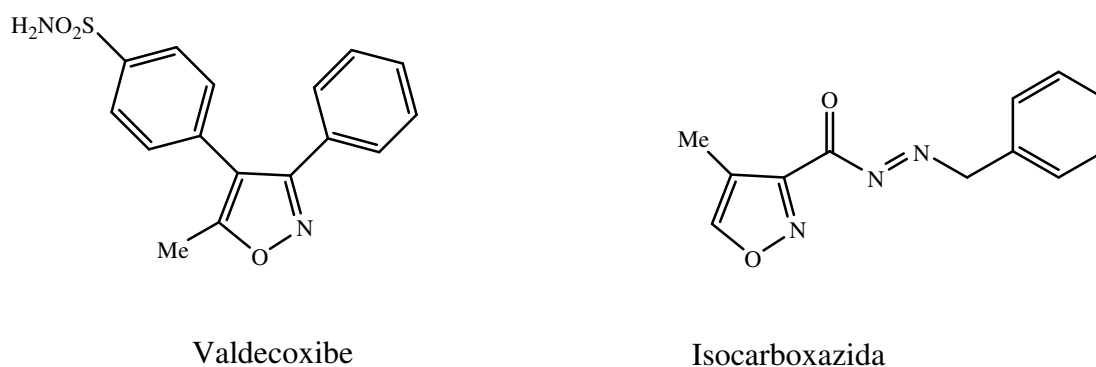


Figura 02. Exemplos de Isoxazóis que apresentam atividade biológica

⁵ Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775.

⁶ (a) Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H.; *Química Farmacêutica*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, **1988**, 244. (b) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*, Artmed, Porto Alegre; **2001**.

Uma outra classe de heterociclos, as pirimidinas, há anos têm sido estudadas por apresentarem aplicação medicinal e biológica. As pirimidinas estão presentes em organismos vivos, e muitas delas fazem parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA^{7,8}, os quais são essenciais na biossíntese das proteínas.

Algumas 2-aminopirimidinas ou derivados como Pirimetanil, Ferimzone, Pirimicarb² e a acetilpirimidina⁹ (Figura 03) são utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas. A planta *Heterostemma browni*, da qual são extraídos compostos 2-aminopirimidínicos, tem emprego na medicina popular no tratamento de tumores¹⁰ e a pirimetamina (Derapin) como agente antimicrobiano no tratamento da malária.²

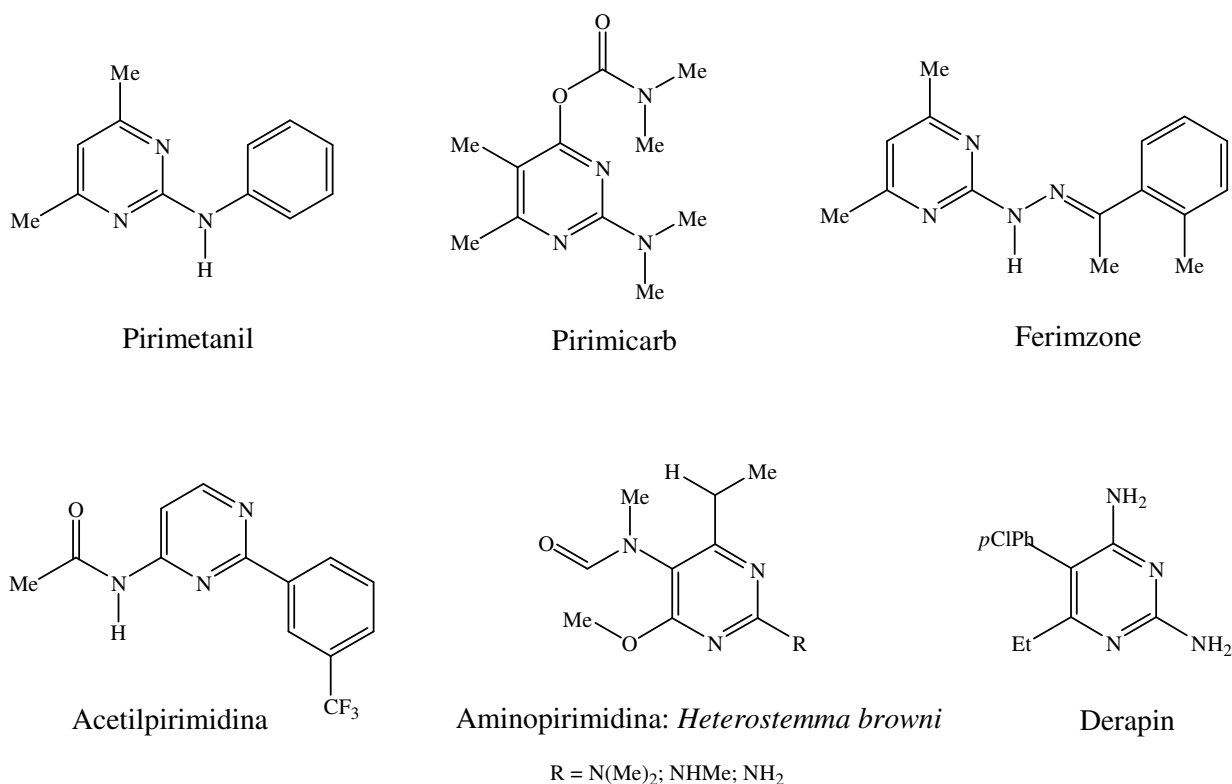


Figura 03: 2-aminopirimidinas e derivados que apresentam atividade biológica

⁷ Porter, A. E. A. *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, p. G. (ed) Pergamon Press, **1979**, 85-141.

⁸ Pine, S. H. *Organic Chemistry*, 3^ªed., McGraw-Hill International Editions, **1987**, 849.

⁹ Morgans, D. J.; Morgan, J.; Bradley, P.; Tomasi, A.; Wang, J. *PCT Int. Appl.* **2005**, 84.

¹⁰ Brown, D. J. and Weissberger, A., "The Pyrimidines", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16, Wiley Interscience Publisher, New York, **1962**, cap. IX, p. 306.

Outra classe muito interessante de heterociclos são as 1,2-tiazinas 1-óxido, que são anéis de seis membros com dois heteroátomos, S e N, localizados nas posições 1 e 2 do anel, respectivamente². Várias 1,2-tiazinas 1-óxido e seus benzoderivados possuem grande importância biológica e são usadas como inibidoras na biossíntese de prostaglandinas, anti-piréticas e antiinflamatórias.¹¹ (Figura 4).

Sulfoximidas¹² podem ser observadas como precursores em potencial para síntese de 1,2-tiazinas 1-óxido, fazendo com que tanto os precursores quanto os produtos de ciclização por interação com 1,3-dieletrófilos possuam grande interesse quanto ao seu isolamento e quanto à observação de suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Uma característica fundamental das sulfoximidas é a formação de um centro estereogênico no átomo de enxofre, quando seus substituintes são diferentes, o qual as torna satisfatórias para uso como auxiliares e ligantes quirais em sínteses assimétricas¹³. Além disso, muitas patentes têm demonstrado a aplicação de sulfoximidas como desfolhantes, herbicidas, fungicidas, anti-secreção, antiinflamatório, anti-hipertensivo e depressoras do Sistema Nervoso Central.¹⁴ (Figura 04).

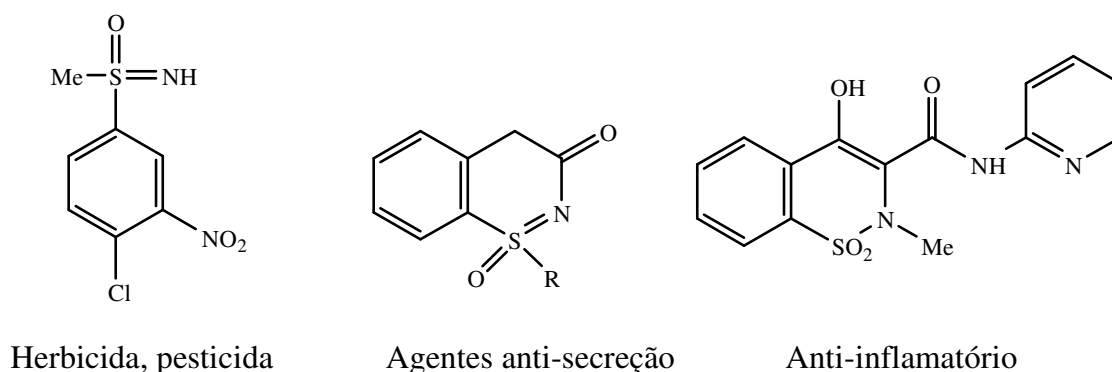


Figura 04. Exemplos de Sulfoximida e 1,2-tiazinas 1-óxido com atividade biológica

¹¹ Lombardino, J. G.; *Nosteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Sons, N Y, **1985**.

¹² (a) Johnson, C. R.; Kirchoff, R. A.; Reischer, R. J.; Katekar, G. F. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4287. (b) Johnson, C. R.; Rogers, P. E. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1793. (c) Johnson, C. R.; Rogers, P. E. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1798. (d) Johnson, C. R.; Lavergne, O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 986. (e) Bobhammer, S.; Gais, H-G. *Synthesis* **1998**, 919.

¹³ Kinahan, T.C.; Tye, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1255.

¹⁴ Kennewell, P.D.; Taylor, J.B. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, *4*, 189.

Desde a década de 80, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) vêm desenvolvendo rotas sintéticas, visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de derivatizações para outros compostos com aplicações comprovadas ou a análogos estruturais com aplicações conhecidas.

Existem muitos métodos para a síntese de compostos heterocíclicos, geralmente estes métodos são complementares podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. A maioria dos métodos clássicos para síntese desses compostos são reações de ciclocondensação.^{2,15,16} Grande parte dos pirazóis e isoxazóis tem sido sintetizados através de reações de ciclocondensação de dois blocos de síntese do tipo [3+2], que envolve um bloco eletrofílico CCC e compostos nucleofílicos NN ou NO. Geralmente blocos eletrofílicos CCC são derivados de compostos 1,3-dieletrófilos, β -dicarbonílicos e os blocos NN e NO de 1,2-dinucleófilos, hidrazinas ou hidroxilamina, respectivamente.^{2,17,18} Aminopirimidinas e aminopirimidinonas podem ser obtidas também via reação de ciclocondensação entre 1,3-dieletrófilos (CCC) com 1,3-dinucleófilos (NCN), ou seja, reações de ciclização de blocos de átomos do tipo [3 + 3].

Pesquisas realizadas pelo Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) apontam que a presença de grupos halometílicos em precursores tem conduzido a reações regioespecífica. Especificamente, para o grupo trifluormetil estudos mostram que o átomo de flúor mimetiza o átomo de hidrogênio quanto ao tamanho e o átomo de oxigênio quanto a eletronegatividade. Ele também afeta a reatividade e estabilidade de grupos funcionais vizinhos devido ao seu efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por flúor sugere uma mudança nas características químicas da molécula sem perturbar a geometria da mesma, assim, o análogo fluorado seria estericamente indistinguível para o sítio ativo da enzima, podendo agir como antimetabólico. O grupo trifluormetil tem também aumentado a potência de muitas moléculas bioativas devido ao acréscimo no índice de lipofilicidade, que resulta em maior permeabilidade celular.¹⁹⁻²³

¹⁵ Davies, D. T. *Arom. Heteroc. Chemistry*, Oxford Chemistry Primers Oxford Science Publications, **1992**, p. 4-8.

¹⁶ Gilchrist, T. L. *Heterocycl. Chemistry*, Longman, Harlow, **1985**.

¹⁷ Kost, A. N.; Grandberg, L. I. *Advances in Heterocycles Chemistry* **1966**, 347.

¹⁸ Elnagdi, M. H.; Elgemeie, G. E. H.; Abb-Elaal, F. A. *Heterocycles* **1985**, 23, 3121.

¹⁹ Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1109-1112.

²⁰ Filler, R.; *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.

²¹ Arnone, A.; Berardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I.I.; Kukhar, V.P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2809.

²² Lin P., Jiang J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635.

²³ Schetinger, M. R.C.; Porto, N.M.; Moretto, M. B. *Neurochem. Research.* **2000**, 25, 919.

Em nosso grupo de pesquisa NUQUIMHE precursores 1,3-dieletrófilos trialometil substituídos são obtidos a partir da haloacilação de enoléteres²⁴⁻²⁷ e acetais.²⁸⁻³³

A diferença de reatividade entre o carbono- β e o carbono carbonílico destes precursores 1,3-dieletrófilos tem possibilitado a obtenção regioespecífica de diversos heterociclos de 5, 6 e 7 membros, como, isoxasóis^{31,34-40}, pirazóis⁴¹⁻⁴⁹, pirimidinas⁵⁰⁻⁵³, pirimidinonas⁵⁴,

- ²⁴ Martins, M.A.P.; Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739.
- ²⁵ Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K.H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
- ²⁶ Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
- ²⁷ Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, *4*, 340
- ²⁸ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.
- ²⁹ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- ³⁰ Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
- ³¹ Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
- ³² 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.
- ³³ Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
- ³⁴ Colla, A.; Clar, G.; Martins, M.A.P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483
- ³⁵ Martins, M. A. P., Freitag, R., Flores, A. F. C., Zanatta, N. J., *Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.
- ³⁶ Martins, M. A. P., Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. B.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
- ³⁷ Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *41*, 293.
- ³⁸ Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223.
- ³⁹ Grünanger, P.; Vita-Finzi, P. in Weinsberger and Taylor. *The Chemistry of Heterocyclic compounds, Isoxazoles, Part 1*, Wiley-Interscience, New York, **1991**.
- ⁴⁰ (a) Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Sinhorin, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293. (b) Martins, M.A.P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, M.P.P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R.F.; Peres R.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005. (c) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N.E.K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Bastos, G. *Synthesis* **2001**, *13*, 1959.
- ⁴¹ Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, *12*, 1491.
- ⁴² Bonacorso, H.G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Oliveira, A. B.; Hörner, M.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.
- ⁴³ Braibante, M.E.F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159
- ⁴⁴ Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Vagupolskii, Y. I.; Kukhour, V. P. *Zh. Organicheskoi Khimii*, **1990**, *26*, 1877. (versão em inglês **1991**, 1623).
- ⁴⁵ Martins, M.A.P.; Freitag, R.A.; Rosa, A.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
- ⁴⁶ (a) Flores, A.F.C.; Martins, M.A.P.; Rosa, A.; Flores, D.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585. (b) Martins, M.A.P.; Pereira, M.P.P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M.V.M.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (c) Bonacorso, H. G. ; Lang, E.S.; Lewandowski, H.; Martins, M.A.P.; Peppe, C.; Zanatta, N. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646.
- ⁴⁷ (a) Bonacorso, H. G. ; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868. (b) Bonacorso, H. G. ; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Silva, L.B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631.
- ⁴⁸ Martins, M.A.P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; ; Flores, A.F.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408.
- ⁴⁹ (a) Bonacorso, H. G. ; Oliveira, M.R.; Costa, M.B.; Drekenner, R.L.; Silva, L.B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 685. (b) Bonacorso, H. G. ; Wentz, A.P.; Lourega, R.V.; Cechinel, C.A.; Moraes, T.S.; Coelho, H.S.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Höerner, M.; Alves, S.H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
- ⁵⁰ Zanatta, N.; Pachoski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthetic Commun.* **1991**, *31*, 8, 355.
- ⁵¹ (a) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clereci, E.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735. (b) Zanatta, N.; Cortelini, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
- ⁵² (a) Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Marisco, P.C.; Flores, D.C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213. (b) Zanatta, N.; Pacholski, I.L.; Faoro, D.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855. (c) Bonacorso, H. G. ; Wentz, A. P. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2001**, *10*, 1505.
- ⁵³ Zanatta, N.; Flores, D.C.; Madruga, C.C.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573.
- ⁵⁴ (c) Bonacorso, H. G. ; Lopes, I.S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29. (d) Bonacorso, H. G. ; Costa, M.B.; Lopes, I.S.; Oliveira, M.R.; Drekenner, R.L.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.

piridinas^{55, 56} e benzodiazepinos⁵⁷⁻⁵⁸ entre outros. O carbono carbonílico destes compostos possui, devido à polarização da nuvem eletrônica pelo oxigênio, uma carga parcial positiva. Este carbono é um eletrófilo duro (LUMO com alta energia). O carbono- β , entretanto, é um eletrófilo mole e possui um elevado coeficiente de LUMO (LUMO com baixa energia), o que evidencia uma maior reatividade para a adição nucleofílica deste centro em relação ao carbono carbonílico. Desta forma, é esperado que, em uma ciclocondensação desses substratos com dinucleófilos, o átomo mais nucleofílico (de maior coeficiente de HOMO) deste dinucleófilo, ataque primeiro o carbono- β e, em seguida, o segundo átomo deverá atacar o carbono da carbonila. Experimentalmente tem-se observado que as reações de ciclocondensação, através de processos termodinâmicos, têm levado ao isolamento única e exclusivamente de estruturas heterocíclicas estáveis de acordo com as previsões teóricas anteriormente mencionadas.

Finalmente, em vários exemplos envolvendo reações de ciclização, o grupo triclorometil tem permanecido como substituinte no anel formado ou tem sido substituído por outros grupamentos.^{18,59} Nestes casos tem-se observado reações do tipo halofórmica com eliminação do grupamento CCl_3 , uma vez que este é um bom grupo abandonador.

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

⁵⁶ Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **1999**, 765.

⁵⁷ Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9155.

⁵⁸ (a) Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45. (b) Bonacorso, H.G.; Marques, L.M.L.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.

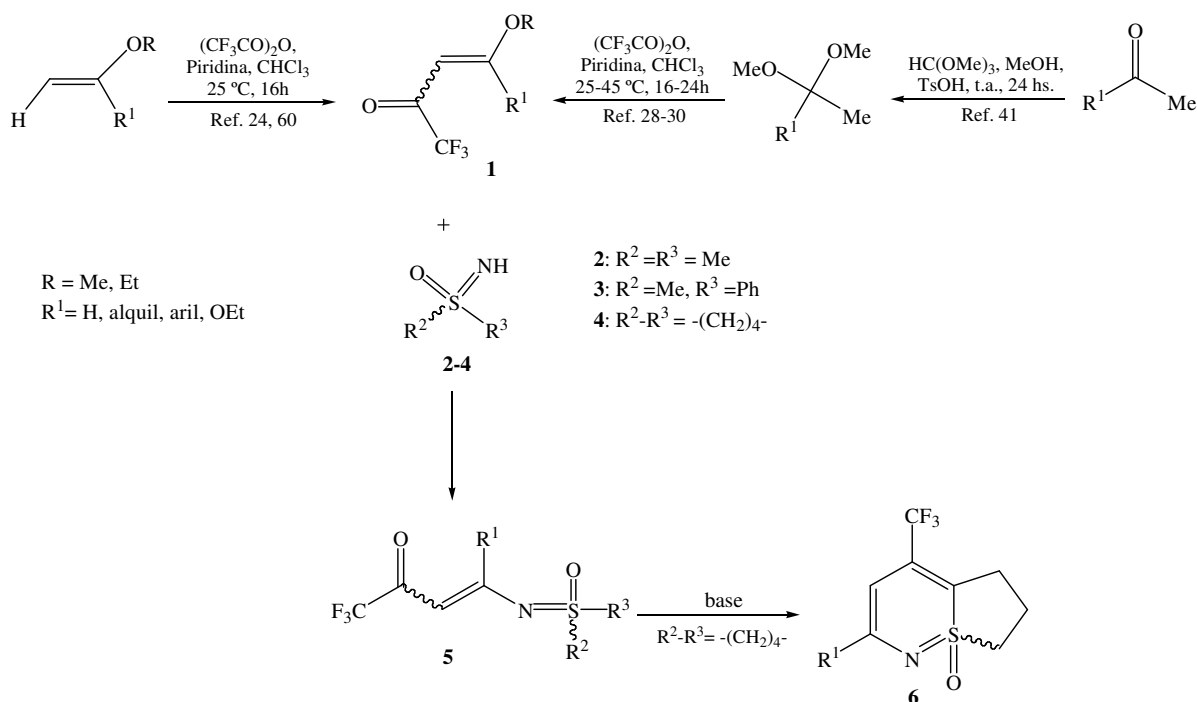
⁵⁹ Mayer, R.; Coenen, Von M.; Faust, J.; Ringel, C. *J. Prakt. Chem.* **1965**, 239.

Assim, considerando toda pesquisa desenvolvida pelo NUQUIMHE na área de síntese de precursores e heterociclos trialometilados e com base em dados relevantes da literatura, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:

1. Estudar o comportamento de β -alquil[aril(etoxi)]- β -alcoxivinil trifluormetil cetonas (**1**) frente a sulfoximidas (**2-4**), com o objetivo de isolar e elucidar estruturalmente intermediários acíclicos 4-alquil[aril(etoxi)]-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5**). (Esquema 01)

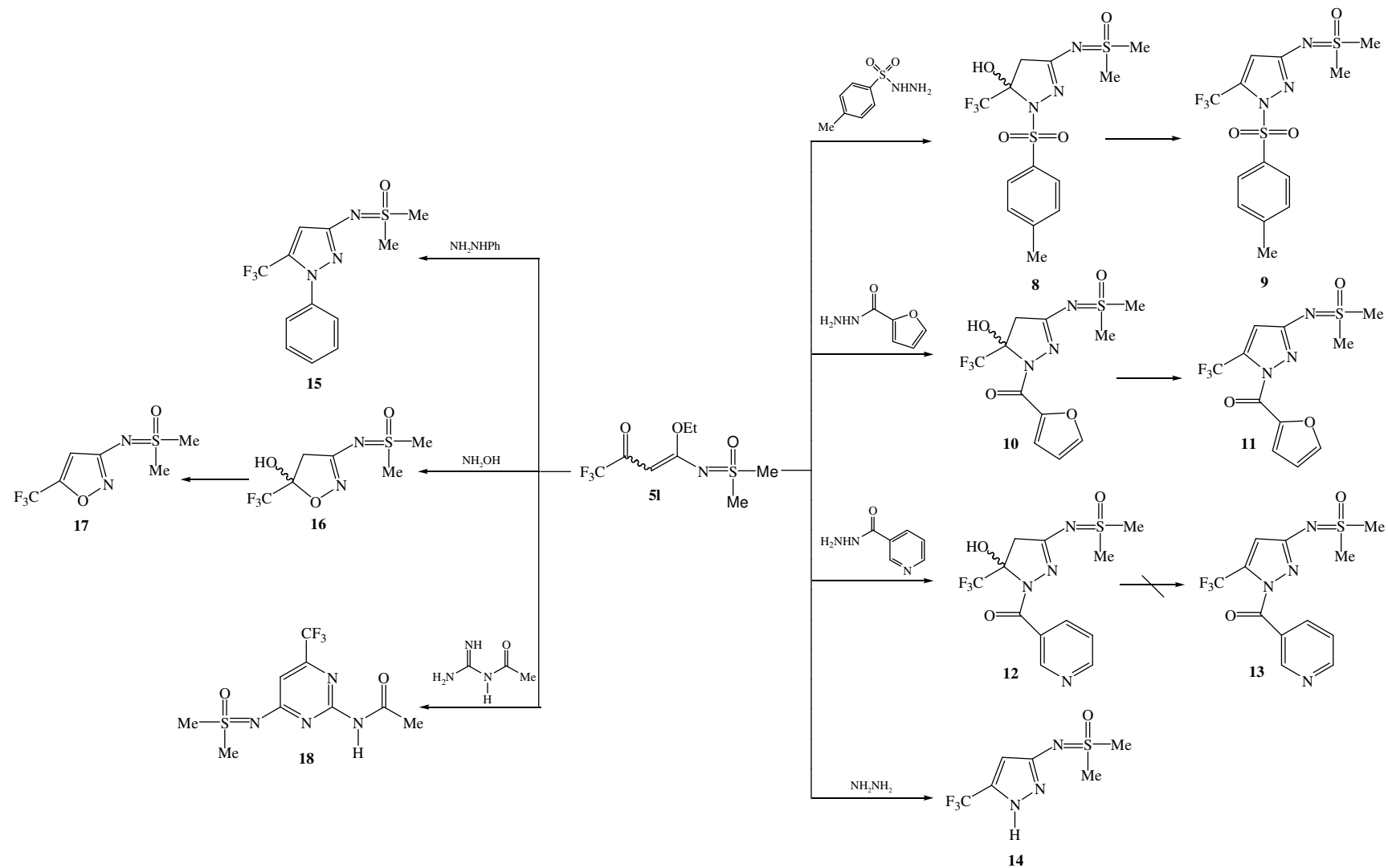
2. Empregar os intermediários 4-alquil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5**) na síntese de 1,2-tiazinas 1-óxido (**6**) através de ciclização intramolecular. (Esquema 01)

Esquema 01:



3. Empregar o intermediário 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) na síntese de heterociclos dimetilsulfoximido N-substituídos (**8-18**). (Esquema 02).

Esquema 02:



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres. Posteriormente, será abordada a síntese das 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas e de compostos derivados destas. Na seqüência serão mostradas as sínteses de heterociclos sulfoximido N-substituídos e de 1,2-tiazinas 1-óxido.

2.1 Síntese de 4-alkuil[aril(heteroaril)]-4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas

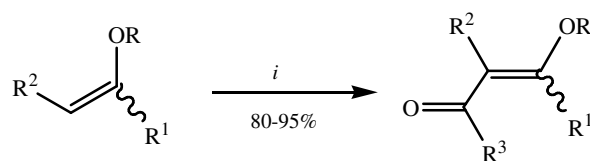
Desde a década de 60, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger *et al.*^{20,21} e a seguir por Hojo *et al.*^{23,24}

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regioseletivas ou regioespecíficas.

Assim, foram obtidas 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de dicloroacetila. As reações de enoléteres com o cloreto de tricloroacetila ou de dicloroacetila, foram realizadas usando diclorometano como solvente; e nas reações de enoléteres com anidrido trifluoracético foi usado éter etílico como solvente.^{19, 60} (Esquema 03).

⁶⁰ Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis* **1991**, 483.

Esquema 03:

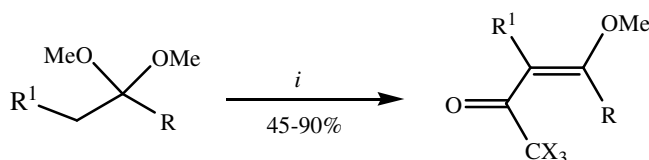


$i = R^3COZ$, Piridina, $-10-25^\circ C$, 16 h

R^3	Z	R	R^2	R^1
$CHCl_2$	Cl	Et	H	H
CCl_3	Cl	Me	H	Me
CF_3	CF_3CO_2	Et	Me	H
		$-(CH_2)_2-$		H
		$-(CH_2)_3-$		H
		$-(CH_2)_2-$		Me

A metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*^{23,24} foi ampliada e sistematizada pelo NUQUIMHE a partir da acilação direta de acetais derivados de acetofenonas²⁵, propiofenonas *p*-substituídas⁶¹ e alquilcetonas^{26,62} com rendimentos de moderados a bons (Esquema 04).

Esquema 04:



$i = CX_3COZ$, Piridina, $CHCl_3$, $0-70^\circ C$, 5-24 h.

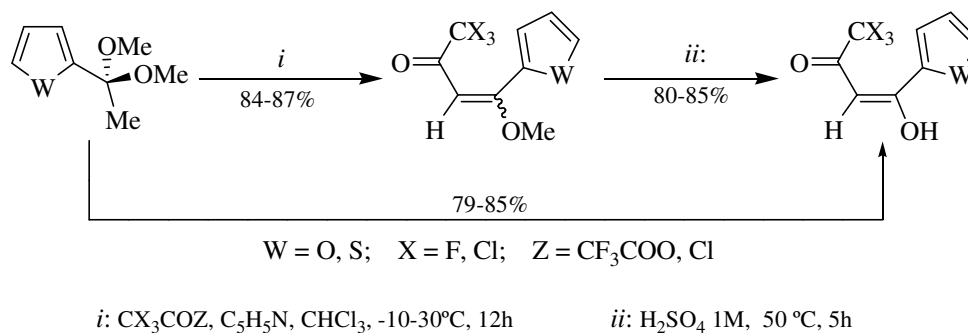
X	Z	R	R^1
Cl	Cl	Et	H
F	CF_3CO_2	Pr	H
		<i>i</i> -Pr	H
		<i>i</i> -Bu	H
		<i>t</i> -Bu	H
		$-(CH_2)_2OMe$	H
		Ph	H, Me
		4-MePh	H, Me
		4-MeOPh	H, Me
		4-FPh	H, Me
		4-ClPh	H, Me
		4-BrPh	H, Me
		4-NO ₂ Ph	H, Me

⁶¹ Bonacorso, H.G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29.

⁶² Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Lourega, R.V.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.

Recentemente, foram realizadas acilações regioespecíficas de acetais derivados de heteroaril cetonas (Esquema 05) para obtenção de 4-heteroaril-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, derivadas do tiofeno e furano.⁶³

Esquema 05:



Bonacorso *et al.*⁶⁴ em 2005, obtiveram o 1-metoxi-2-trifluoracetil-3,4-diidronaftaleno, através da acilação da α -tetralona, sem isolar o acetal, com rendimento de 75 % (Esquema 06). Neste mesmo ano, mais dois trabalhos do grupo envolvendo acilação de novos acetais foram publicados, um demonstra a acilação de uma série de cicloalcanonas (Esquema 07) e outro a acilação de 4-acetilbifenil e 1-acetilnaftaleno (Esquema 08), com anidrido trifluoracético⁶⁵. Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade das 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas consultar também os reviews publicados por Martins *et al.*^{66a} e por Balenkova *et al.*^{66b}

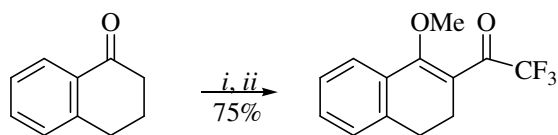
⁶³ Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, Adriano; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

⁶⁴ Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.

⁶⁵ (a) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.

⁶⁶ (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P.; Sinhorin, A.P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391. (b) Druzhinin, S.V.; Balenkova, E.S.; Nenajdenko, V.G. *Tetrahedron* **2007**, in press, doi:10.1016/j.tet.2007.04.029.

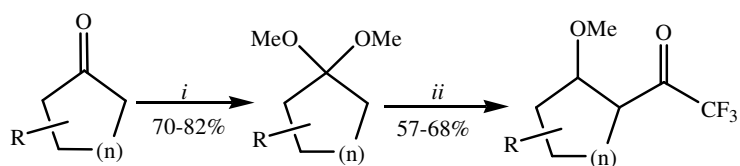
Esquema 06:



i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, MeOH, Cat.TsOH, 60°C, 24h.

ii: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-50°C, 48h.

Esquema 07:

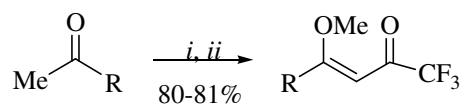


i = $(\text{MeO})_3\text{CH}$, MeOH, Cat.TsOH, t.a., 24 h.

ii = $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-45° C, 16 h.

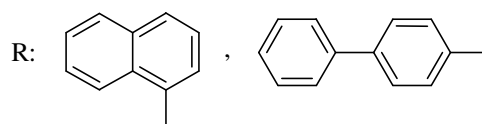
R	H	H	6-Me	4-Me	4- <i>t</i> -Bu	H	H	H
n	1	2	2	2	2	3	4	8

Esquema 08:



i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, MeOH, Cat.TsOH, t. a., 24h.

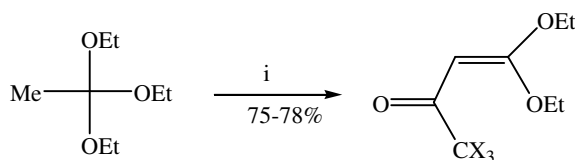
ii: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , 0-45°C, 16h.



2.2. Síntese de 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas e Compostos derivados

Hojo *et al.*^{24,67} reagiram tritioortoacetatos [(ArS)₃CCH₃] com acilantes halogenados obtendo os respectivos (ArS)₂C=CHCOCX₃. Posteriormente, o mesmo grupo sintetizou pela primeira vez em 1986 as 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas²³ através da reação de acilação do trietilortoacetato com anidridos trifluor(cloro)acéticos em piridina usando clorofórmio como solvente a temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 09). Em 1990, o mesmo grupo utilizou estes precursores na síntese de uma série de β-enamino compostos⁶⁸, através de reação com amônia e aminas com substituintes alquila e arila. (Esquema 10).

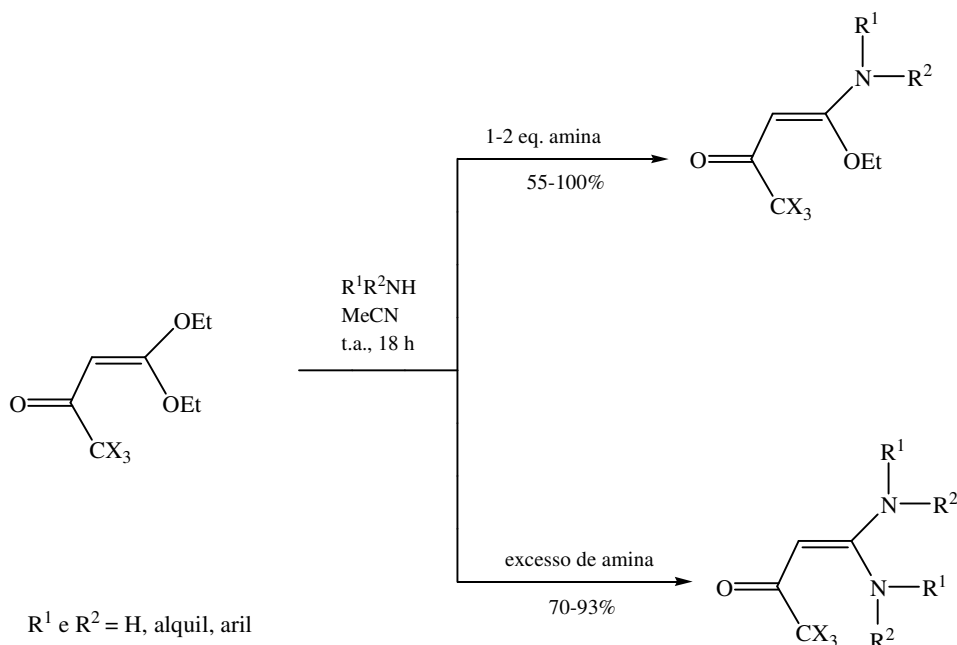
Esquema 09:



i: (CX₃CO)₂, piridina, CHCl₃, t.a., 24 horas

X = F, Cl

Esquema 10:

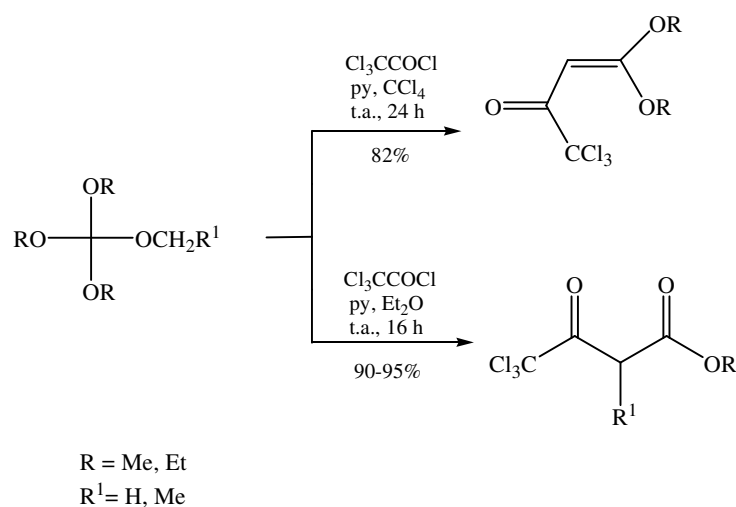


⁶⁷ Hojo, M.; Masuda, R. J. *Org. Chem.* **1975**, 40, 963.

⁶⁸ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; Morimoto, K.; Okada, K. *Synthesis* **1990**, 195.

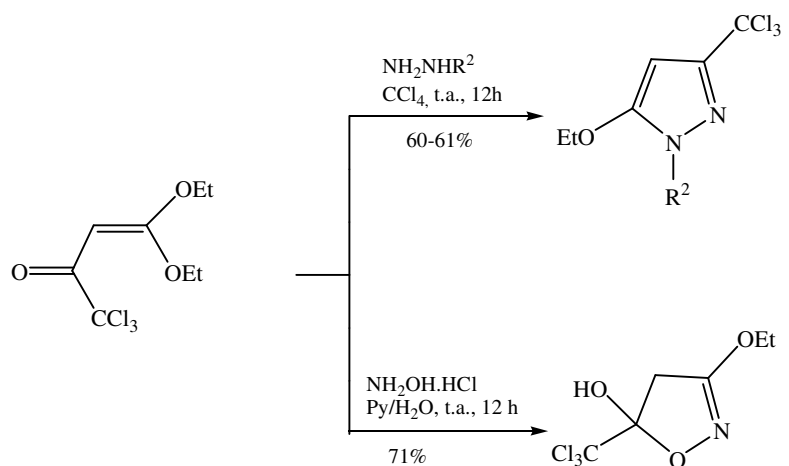
Posteriormente estas reações de acilação foram otimizadas por Martins *et al.*⁶⁹, que sintetizaram 4,4-dietoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e tricloroacetoacetato de etila a partir de reações de acilação dos respectivos trialquil ortoacetatos e ortopropionatos com cloreto de tricloro acetila com bons rendimentos (Esquema 11). Neste mesmo artigo foi publicada uma série de trialometilpirazóis e 4,5-diidroisoxazóis etoxi substituídos, a partir da 4,4-dietoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona e do tricloroacetoacetato de etila (Esquema 12).

Esquema 11:

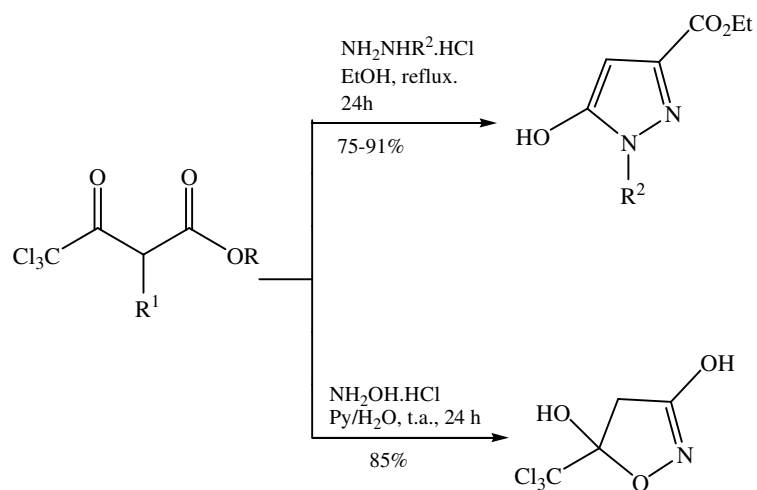


⁶⁹ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2003**, 15, 2353.

Esquema 12:

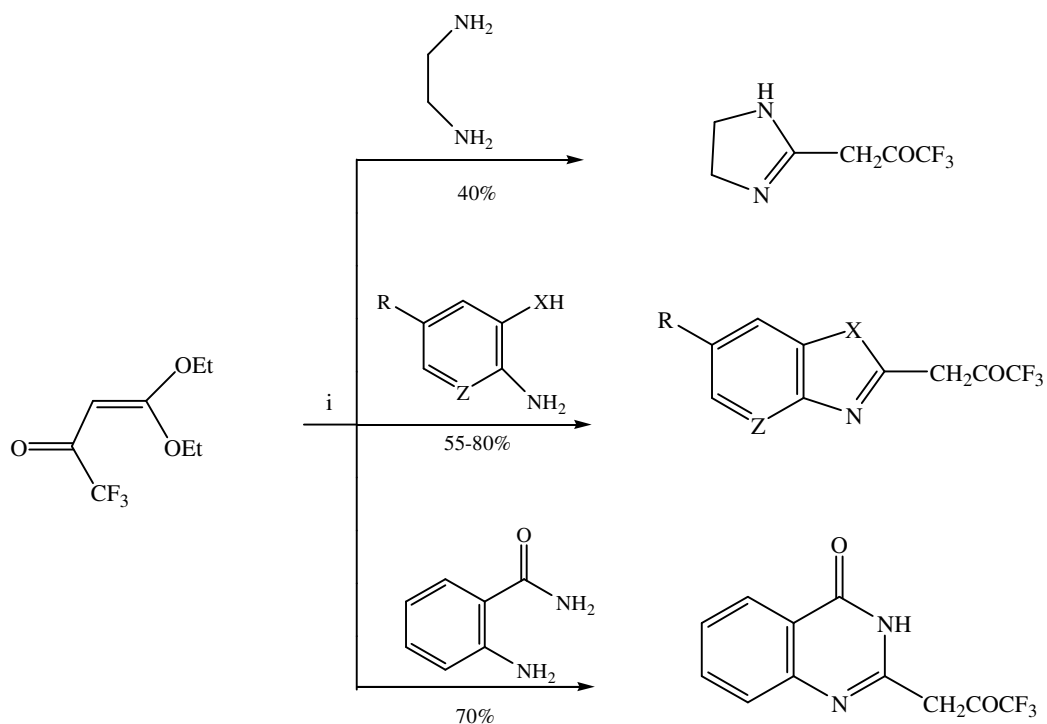


R = Me, Et
R¹ = H
R² = H, Me, Ph



Em 1994 e 1997, Venkataratnam *et al.*⁷⁰ mostraram a utilização da 4,4-dietoxi-1,1,1,-trifluor-3-buten-2-ona na preparação de imidazóis, oxazóis, quinazolinas e pirimidinas (Esquema 13).

Esquema 13:



i: tolueno, 30 min., t.a.; 90-95°C (3 horas)

R = H, Cl, COC₆H₅

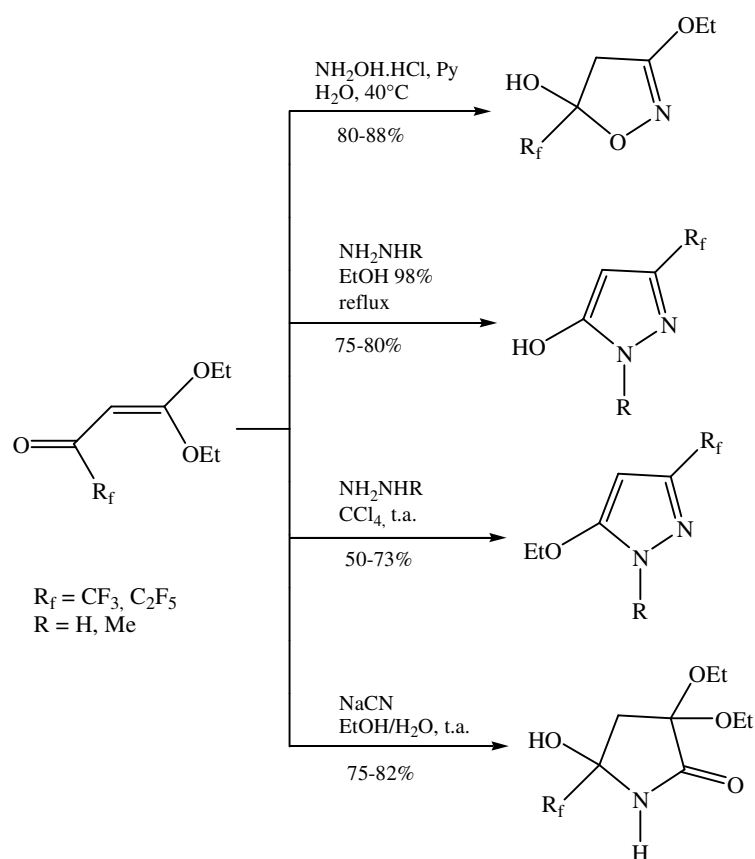
Z = CH, N

X = O, NH

⁷⁰ (a) Venkataratnam, R. V.; Sivaprasad, A.; Narsaiah, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 47. (b) Venkataratnam, R. V.; Reddy, A. C.S.; Rao, P. S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5847.

Em 2003 Martins *et al.*⁷¹ descreveram a síntese de pirazóis, 4,5-diidroisoxazóis e pirrolidinonas polifluoralquil substituídos derivados da reação entre a 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona e a 4,4-dietoxi-1,1,1,2,2-pentafluor-3-penten-2-ona com hidrazina, metil hidrazina, hidroxilamina e cianeto de sódio (Esquema 14).

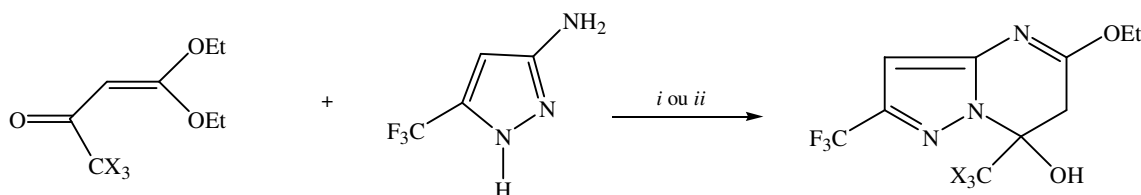
Esquema 14:



⁷¹ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 13, 261.

Em recente publicação Martins *et al.*⁷² descreveram a síntese de uma série de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas trialometil substituídas, através da reação entre o heterociclo amino substituído rico em elétrons 5-trifluormetil-3-aminopirazol com os compostos 1,3-dieletrófilos 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas por dois métodos: (i) irradiação de microondas e (ii) método convencional (Esquema 15).

Esquema 15:



X = F, Cl

i = MW, tolueno, 6 min., rend.: 87-88%

ii = acetonitrila, 67°C, 24 horas, rend.: 72-74%

2.3. Síntese de Heterociclos Sulfoximido N-Substituídos

Enquanto alguns autores têm descrito a síntese de heterociclos trialometil etoxi substituídos^{69,71} e heterociclos trifluoracetil substituídos⁷⁰ a partir das 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, há uma escassez de novas aplicações para estes substratos halogenados na literatura. Compostos sulfoximido substituídos, derivados das 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, por exemplo, ainda não foram descritos.

Várias reações podem ocorrer no átomo de nitrogênio não substituído das sulfoximidas. Exemplos de acilações, sulfonações, alquilações, adições a isocianatos e isotiocianatos^{54,73,74}, e também reações com acilcetonas *S,S*-acetais tem sido relatadas.⁷⁵

Rudorf⁷⁶ publicou a reação de condensação das 2-acil-3-(*S,S*-dimetilsulfoximido)-metiltioacrilonitrilas, onde os grupos acil são PhCO e C₆H₁₁CO, com hidrazinas, hidroxilamina e acetamida para formar os correspondentes heterociclos sulfoximido N-

⁷² Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D.J.; Fiss, G.F.; Rosa, F.A.; Bonacorso, H.G.; Zannata, N.; Flores, A.F.C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 358.

⁷³ Kennewell, P.D.; Taylor, J.B. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 477.

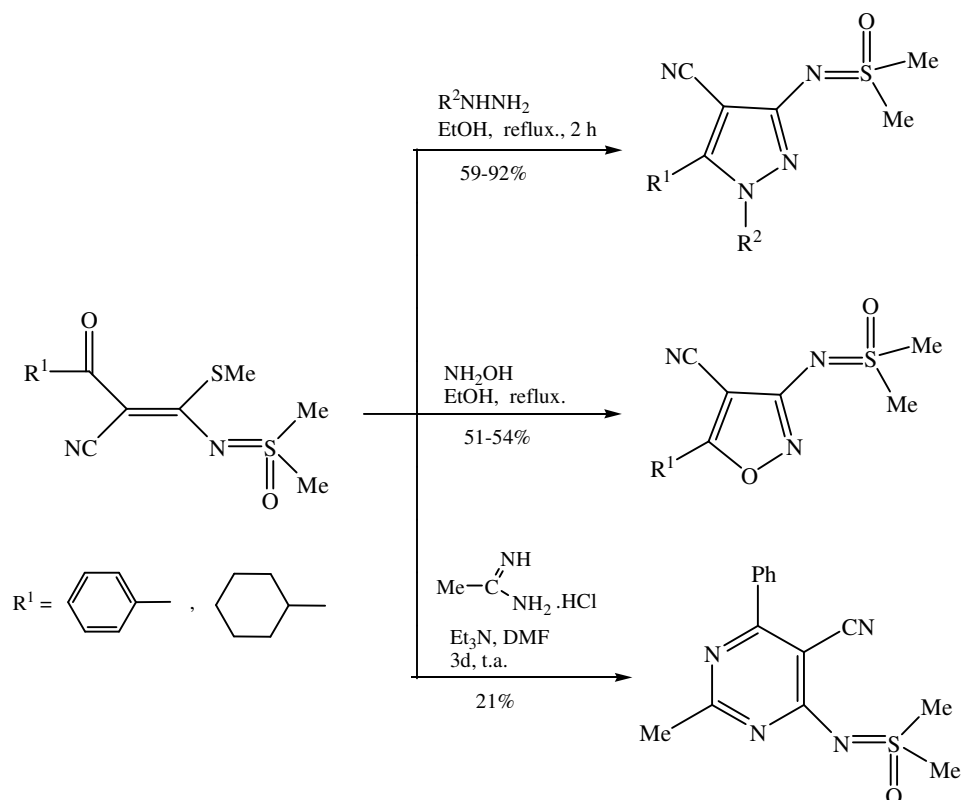
⁷⁴ Huang, S.L.; Swern, D. *Phosphorus Sulfur.* **1976**, 1, 309.

⁷⁵ Rudorf, W.D. *Synthesis* **1983**, 926.

⁷⁶ Rudorf, W.D. *Synthesis* **1983**, 928.

substituídos (Esquema 16). A reação desta acilcetona *S,S*-acetal é muito interessante porque exemplos de heterociclos sulfoximido *N*-substituídos haviam sido preparados até então, somente a partir da decomposição térmica de azidas⁷⁷ ou pelo trapeamento de nitrenos por sulfóxidos.⁷⁸

Esquema 16:



⁷⁷ (a) Banks, R.E.; Higgins, R.I.; Frakash, A.; Rawston, M.; Sparks, G.R. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *9*, 327.

(b) Banks, R.E.; Sparks, G.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1972**, 2964.

⁷⁸ (a) Anderson, D.J.; Horwell, D.C.; Stanton, E.; Gilchrist, T.L.; Ress, C.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1972**, *9*, 1317.

(b) Kim, M.; White, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1172.

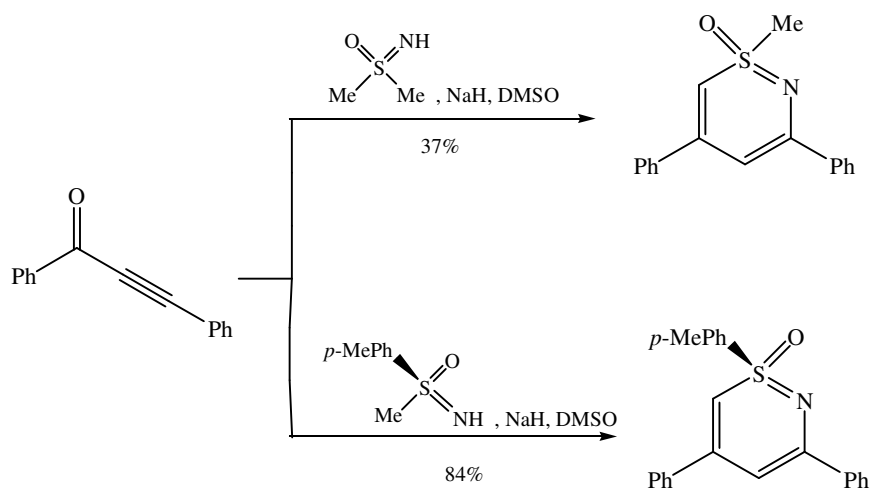
2.4. Síntese de 1,2-Tiazinas 1-Óxido

Tiazinas são heterociclos de seis membros contendo N e S como heteroátomos na sua estrutura. Assim podemos encontrar tiazinas 1,2, 1,3 e 1,4. Esta revisão está direcionada somente a 1,2-tiazinas 1-óxidos, as quais são parte do tema desta dissertação.

As sínteses de 1,2-tiazinas 1-óxido têm sido relativamente bem exploradas. Em geral são conhecidas 2-alkil-, 2-aryl-, 2-acil- ou 2-sulfonyl-1,2-tiazinas contendo o átomo de enxofre hexavalente estável na forma de 1-óxido.⁷⁹ A maioria dos exemplos de 1,2-tiazinas 1-óxido mostram sua síntese através de reações de ciclização intramolecular.

No início dos anos 70 Cram e Williams⁸⁰ sintetizaram 3,5-difenil-1-metil-1,2-tiazina 1-óxido através da reação de sulfoximidias com 1,3-difenilpropinona em dimetilsulfoxido e meio fortemente básico (hidreto de sódio) (Esquema 17).

Esquema 17:

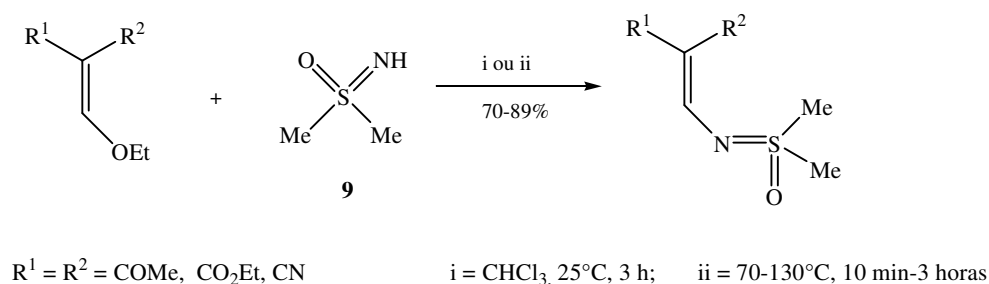


⁷⁹ Reddy, A. C. S.; Rao, P. S.; Vekataratnam, R. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2845.

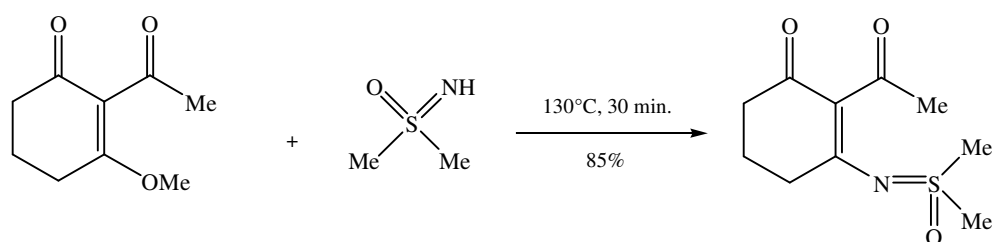
⁸⁰ Williams, T. R.; Cram, D. J. *J. Amer. Chem. Soc.* **1971**, 93, 7333.

Após alguns anos, Tamura *et al.*⁸¹ sintetizaram 4-acil-1-metil-1,2-tiazinas 1-óxido a partir de compostos 1,3-dicarbonílicos. Quando 3-etoximetileno-2,4-pentanodiona foi tratada com dimetilsulfoximida em clorofórmio a temperatura ambiente, pode-se isolar o composto intermediário N-(β-β-diacetilvinil)dimetilsulfoximida. A reação de substituição da dimetilsulfoximida também foi realizada em dietil etoximetilenomalonato, etil 2-(etoximetileno)acetoacetato, etoximetilenomalononitrila, etoximetilenocianoacetato e 2-acetil-3-metoxi-2-ciclohexen-2-ona, (Esquemas 18 e 19), levando também ao isolamento de intermediários sintéticos de 1,2-tiazinas 1-óxido.

Esquema 18:

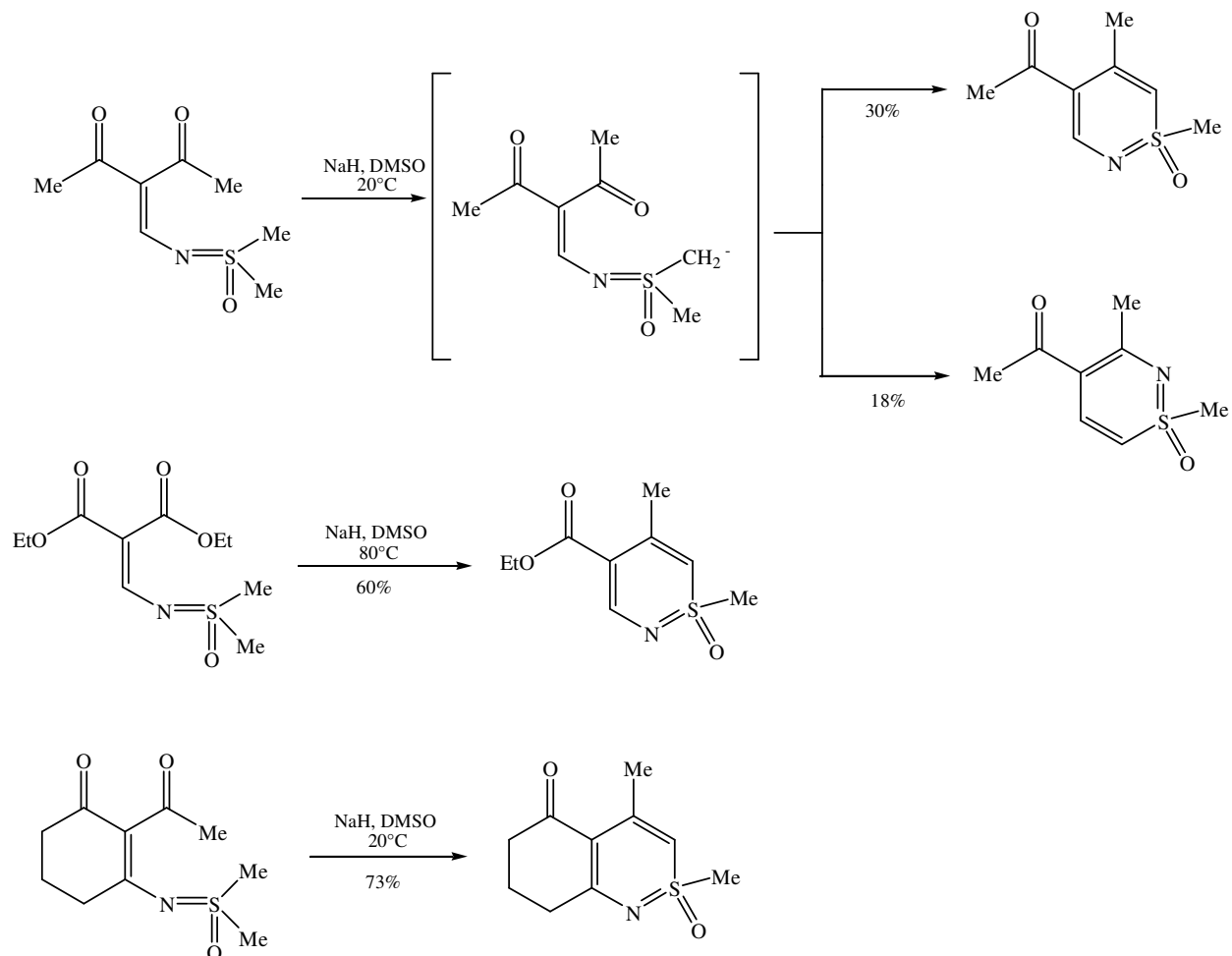


Esquema 19:



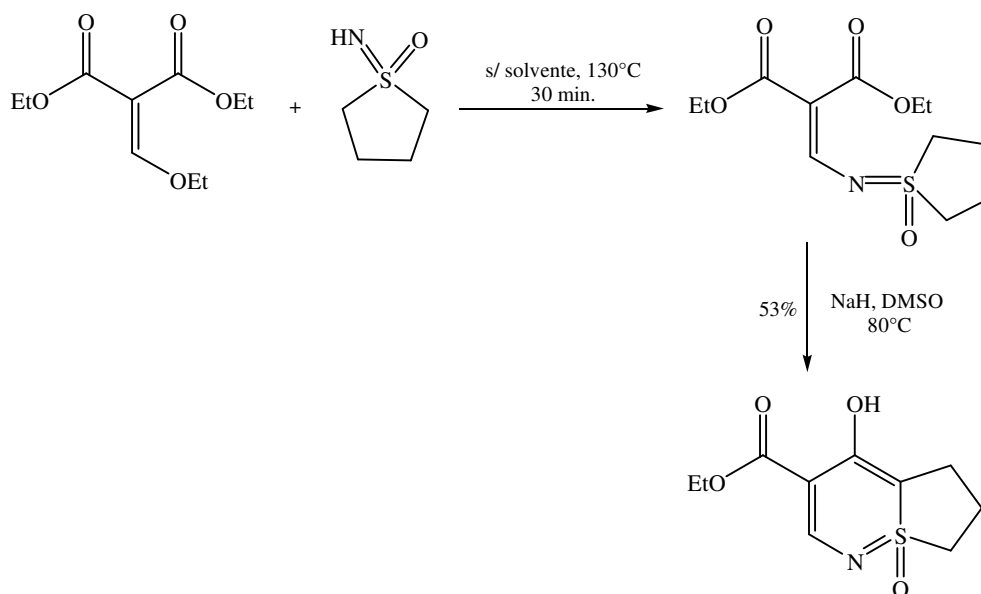
⁸¹ Tamura, Y.; Tsunekava, M.; Miyamoto, T.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 602.

Como um segundo passo deste trabalho foi então realizada a ciclização de alguns desses intermediários, levando assim a obtenção de 1,2-tiazinas 1-óxido através de reação com hidreto de sódio em dimetilsulfóxido sob atmosfera de nitrogênio (Esquema 20).

Esquema 20:

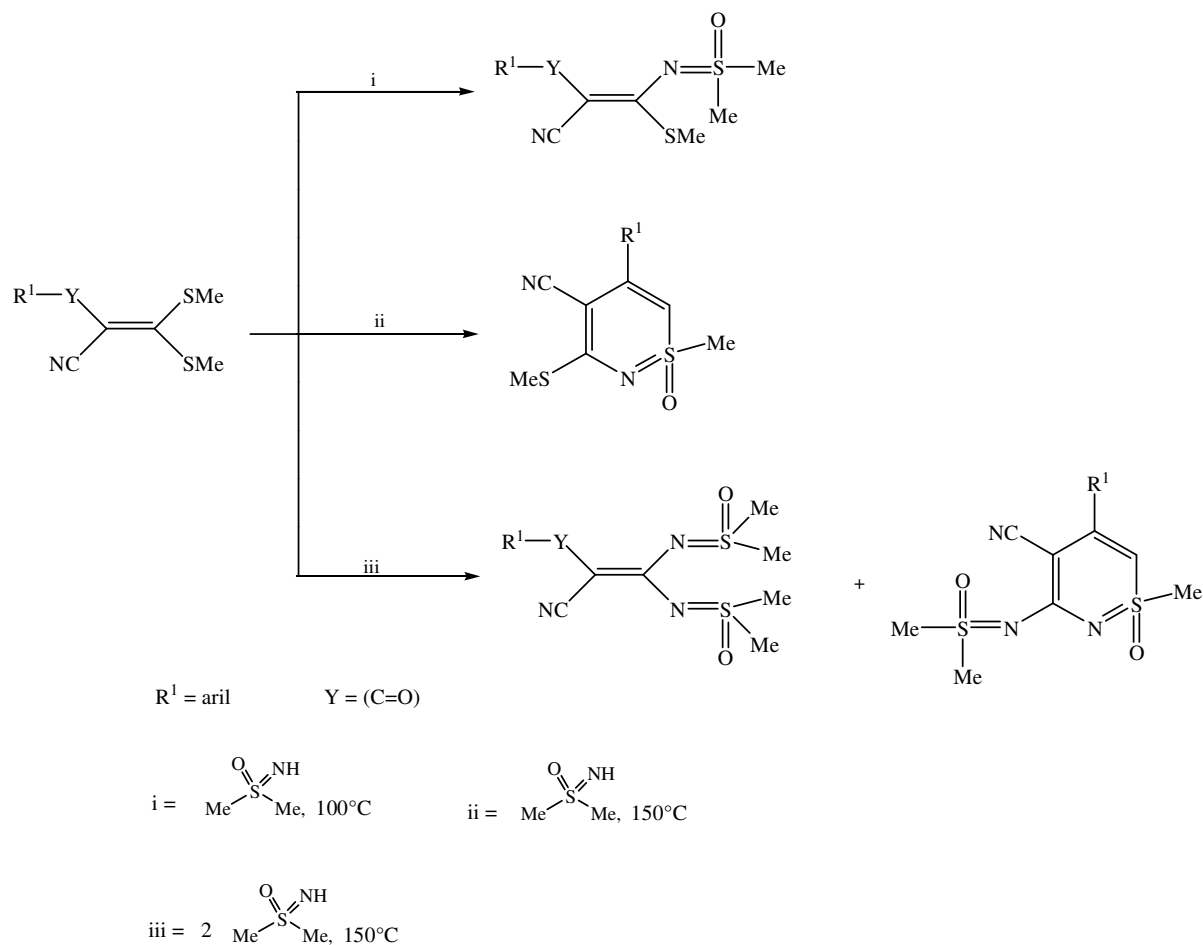
Ainda como uma extensão deste trabalho, foi sintetizada uma 1,2-tiazina 1-óxido na qual o átomo de enxofre está como cabeça de ponte entre dois anéis condensados, através da reação do dietil etoximetilenomalonato com a tetrametilenosulfoximida, (esquema 21).

Esquema 21:



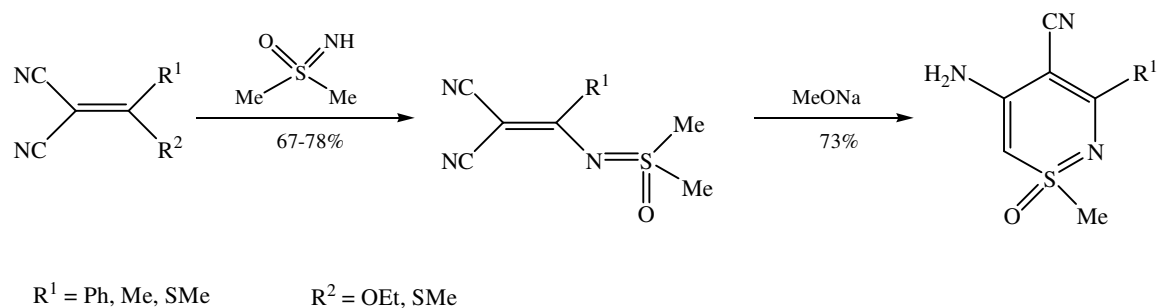
Em 1983, Rudolf⁷⁵ isolou 3-(*S,S*-dimetilsulfoximida)-3-metiltioacrilonitrilas utilizando para isto uma quantidade equimolar de dimetilsulfoximida e acil(sulfonil)cianocetona *S,S*-acetal na ausência de solvente e temperatura de 100°C. O mesmo processo usando temperatura de 150°C levou a obtenção de 1,2-tiazinas 1-óxido. Quando a reação foi realizada nas condições que empregavam 2 equivalentes de dimetilsulfoximida a temperatura de 150°C, foi observada a formação de um produto dissubstituído acíclico e 1,2-tiazina 1-óxido (Esquema 22).

Esquema 22:



Ried e Saynovits,⁸² através de reações de condensação de dimetilsulfoximida com cetomercaptanas conseguiram isolar um composto acíclico, o qual posteriormente foi ciclizado com metóxido de sódio (Esquema 23).

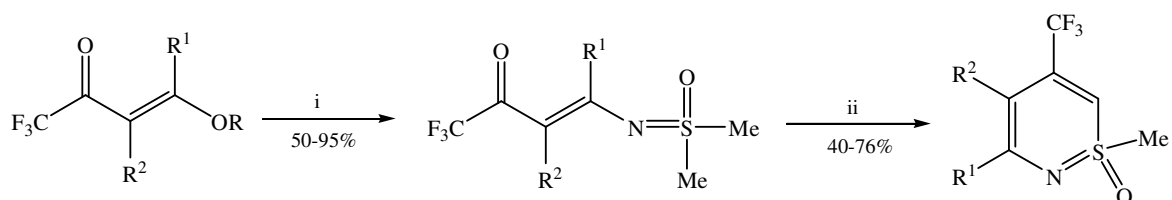
Esquema 23:



⁸² Ried, W.; Saynovits, M. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 1005.

Em publicação mais recente, Bonacorso *et al.*⁸³ sintetizaram uma série de 4-alcóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas pela reação direta das 1,1,1-trifluor-4-alkuil(aril)-4-alcoxi-3-alquen-2-onas com *S,S*-dimetilsulfoximida, com 50-95% de rendimento (Esquema 24). Neste mesmo trabalho, foram sintetizadas também seis 3-alkuil(aril)-5-trifluormetil-1-metil-1,2-tiazinas 1-óxido derivadas, através da ciclização intramolecular das respectivas enonas (Esquema 24).

Esquema 24:



i = *S,S*-dimetilsulfoximida, 0,5-2 horas, 100°C

ii = NaOMe/MeOH ou NaOEt/EtOH, 2 horas, 60°C

R = Me, Et

R₁ = H, Me, Et, n-Pr, i-Pr, t-Bu, (CH₂)₂OMe, Ph, 4-MePh, 4-BrPh, 4-MeOPh

R₂ = H, Me

⁸³ Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo será apresentado a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados, bem como a discussão da otimização das condições reacionais.

A identificação dos compostos foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de Massas (MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C {H} e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 4-alquil[aril(etoxi)]-4-metoxi(etoxi)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-l**) a partir da reação de acilação de acetais e enoléteres, conforme metodologia desenvolvida por Hojo *et al.*^{28,29} e sistematizada por Martins *et al.*³⁰.

Na seqüência, apresenta-se as sínteses de uma série de intermediários acíclicos 4-alquil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5a-k**) obtidos a partir da reação direta das cetonas (**1a-k**) com tetrametilenosulfoximida (**4**), e uma série de 3-aril-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c-j**) a partir da reação de ciclização intramolecular das respectivas enonas (**5c-j**).

Numa etapa subsequente, serão apresentados os resultados da reação da 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**11**) com dialquil e alquil aril sulfoximidas, isolando os intermediários acíclicos 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (**5l-n**), e a utilização do intermediário 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-ona (**5l**), na síntese de heterociclos sulfoximido N-substituídos (**8-18**).

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo o *Chemical Abstract*, estão representadas na Tabela 01.

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-18**.

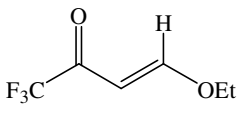
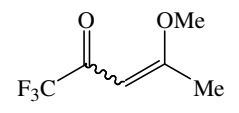
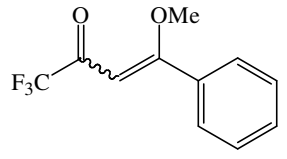
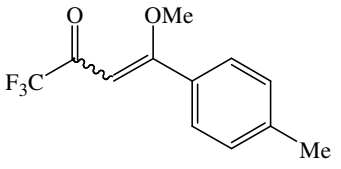
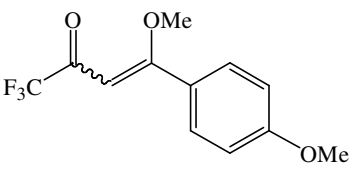
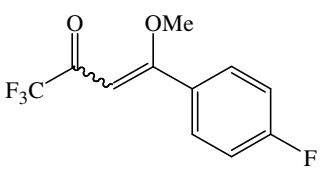
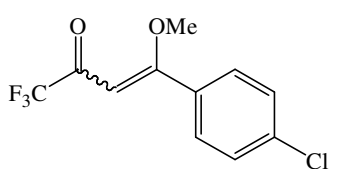
	Compostos	Nomenclatura
1a		(<i>E</i>)-4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1b		4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
1c		4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1d		4-(4-metilfenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1e		4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1f		4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1g		4-(4-clorofenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-18**. Continuação.

Compostos	Nomenclatura	
1h		4-(4-bromofenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1i		4-(4-nitrofenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1j		4-(4,4'-bifenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1k		4-(1-naftil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1l		4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
2		<i>S,S</i> -Dimetilsulfoximida
3		<i>S</i> -Metil- <i>S</i> -fenilsulfoximida
4		Tetrametilenosulfoximida

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-18**. Continuação.

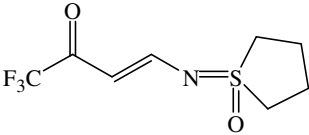
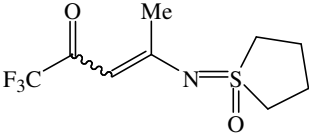
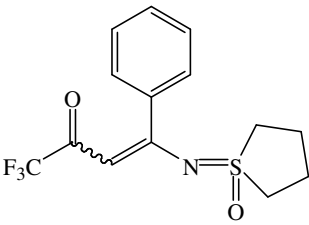
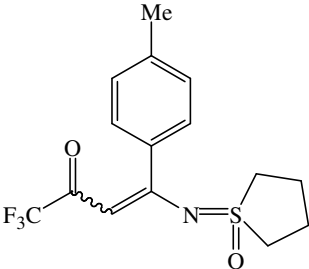
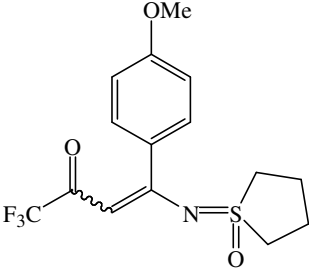
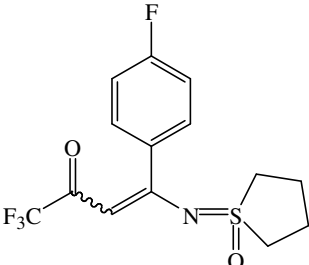
Compostos	Nomenclatura	
5a		(E)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5b		4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
5c		4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5d		4-(4-metilfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5e		4-(4-metoxifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5f		4-(4-fluorfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-18**. Continuação.

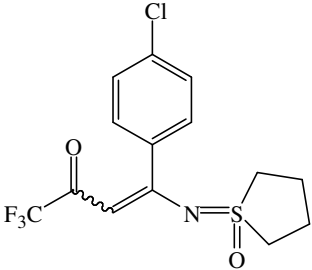
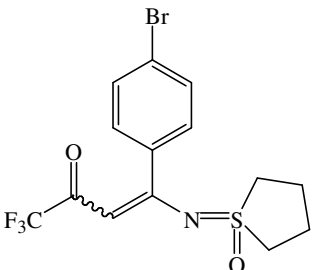
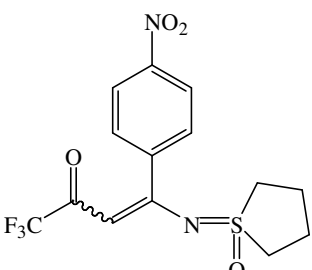
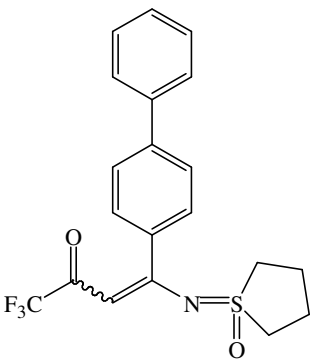
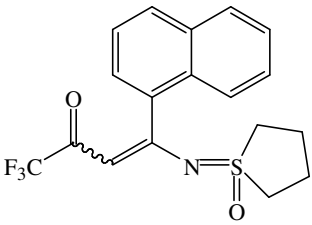
Compostos	Nomenclatura
5g	4-(4-clorofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	
5h	4-(4-bromofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	
5i	4-(4-nitrofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	
5j	4-(4,4'-bifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	
5k	4-(1-naftil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
	

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-18. Continuação.

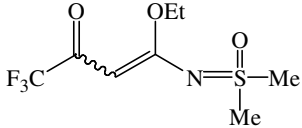
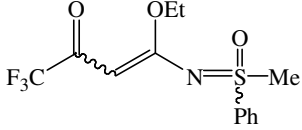
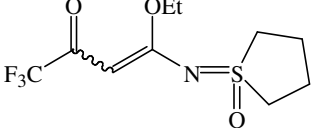
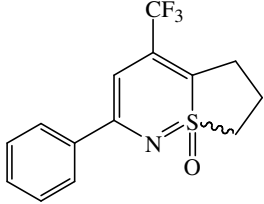
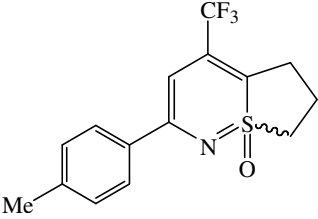
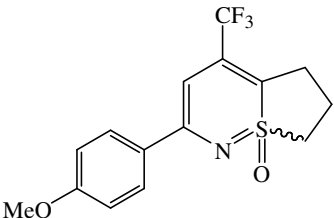
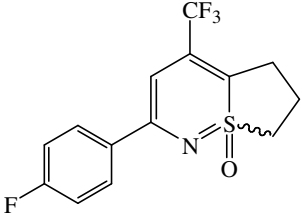
Compostos	Nomenclatura	
5l		4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5m		4-etóxi-4-metilfenilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
5n		4-etóxi-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
6c		3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno[2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6d		3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6e		3-(4-metoxifenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6f		3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-18. Continuação.

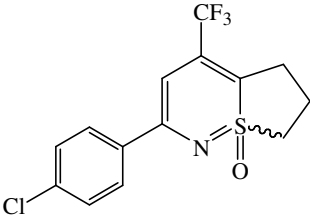
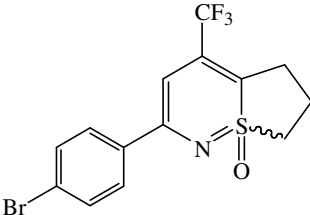
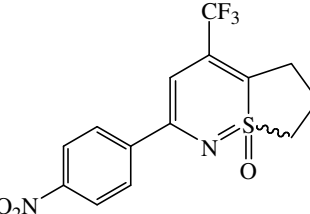
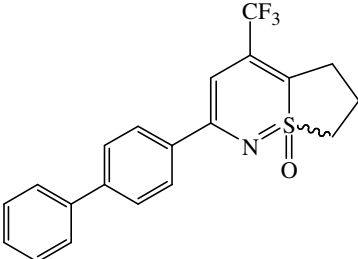
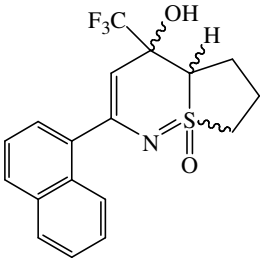
Compostos	Nomenclatura	
6g		3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6h		3-(4-bromofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6i		3-(4-nitrofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
6j		3-(4,4'-bifenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido
7k		3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro-5 <i>H</i> -tieno [2,1- <i>f</i>] [1,2] tiazina 1-óxido

Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos **1-18**. Continuação.

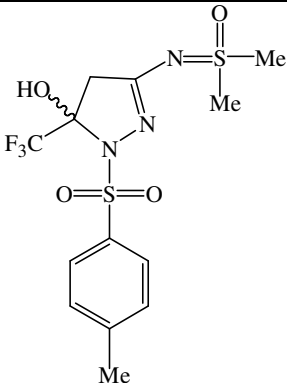
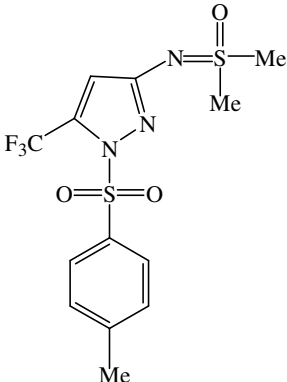
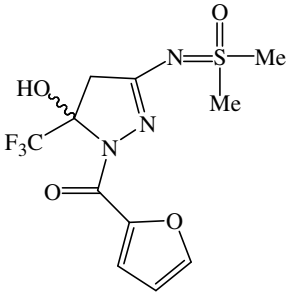
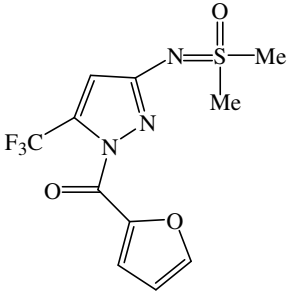
Compostos	Nomenclatura	
8		5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
9		3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-tosilpirazol
10		5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol
11		3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-(2-furanoil) pirazol

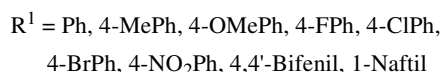
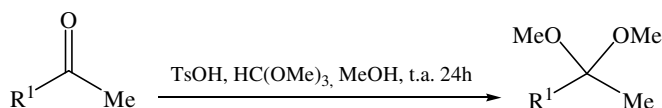
Tabela 01 - Numeração e Nomenclatura dos compostos 1-18. Continuação.

Compostos	Nomenclatura	
12		5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol
13		3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-nicotinoilpirazol
14		3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
15		1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol
16		5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol
17		3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol
18		4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina

3.2. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 25) foi realizada de acordo com técnica descrita por Martins *et al.*⁴¹, a partir de Acetofenonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, em metanol anidro. O tempo de reação é de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente de (25°C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação a pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos estão de acordo com dados da literatura^{28-30, 65}.

Esquema 25:



3.3. Síntese de 4-alkil[aril(etoxi)]-4-metoxi(etoxi)-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas^{28,30,60,65} (1a-l)

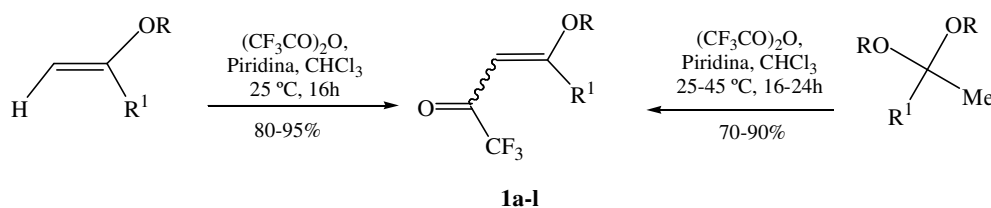
A síntese dos compostos **1a-l**, está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIME.

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoroacético a uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura foi deixada durante 16 horas, a 45° C para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados conforme técnica mostrada no tópico anterior; 16 horas a temperatura ambiente para os enoléteres, adquiridos comercialmente; e 24 horas a temperatura ambiente para o trietilortoacetato, que também foi adquirido comercialmente. Para que ocorra acilação dos acetais são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque, o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do acilante na formação do enoléter, com a conseqüente saída do trifluoroacetato de metila. A seguir, uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a β -alcoxivinil cetona

desejada. A piridina no meio reacional funciona como base para a neutralização do ácido trifluoracético resultante das duas etapas reacionais.

Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida. A literatura cita rendimentos, na faixa de 80 a 94%, nossos trabalhos levaram a rendimentos similares aos descritos (70-90%) (Esquema 26).

Esquema 26:



R = Et, Me

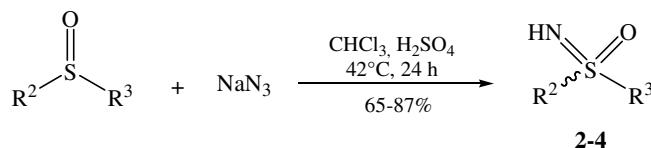
R¹ = H, Me, Ph, 4-MePh, 4-OMePh, 4-FPh, 4-ClPh,

4-BrPh, 4-NO₂Ph, 4,4'-Bifenil, 1-Naftil, OEt

3.4. Síntese de Sulfoximidias (2-4).

As sulfoximidias são compostos análogos as sulfonas, no entanto o nitrogênio confere um sítio adicional para possíveis modificações estruturais sendo também um centro básico e nucleofílico. Este trabalho aborda a síntese inicial de três sulfoximidias dialquil e alquil-aril substituídas. A preparação das sulfoximidias foi realizada de acordo com a técnica descrita por Johnson e Rogers^{12b}, a partir de sulfóxidos que reagem em meio ácido (ácido sulfúrico concentrado) com azida de sódio (Esquema 27), levando a bons rendimentos.

Esquema 27:

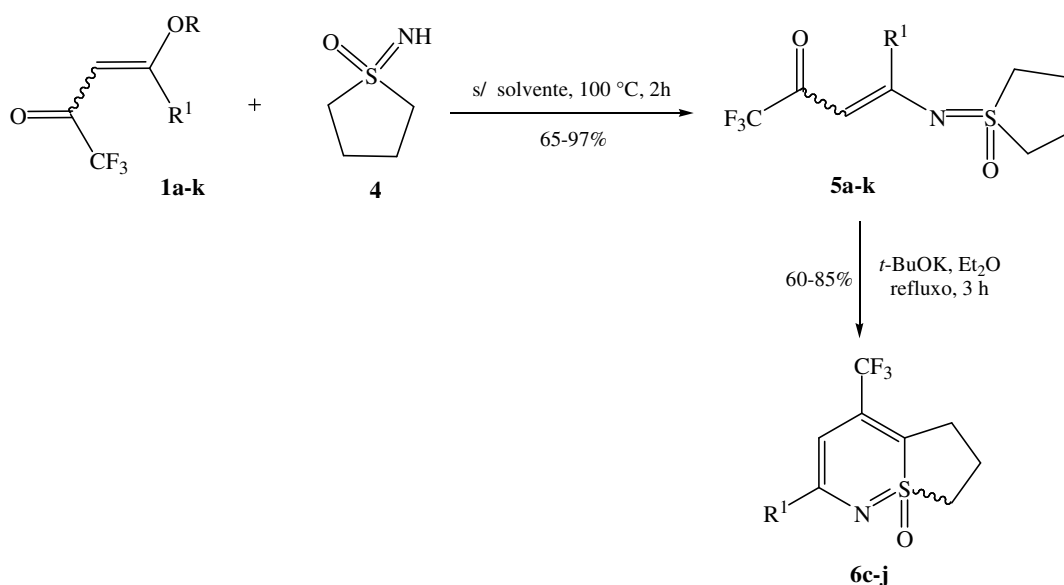


	2	3	4
R²	Me	Me	
R³	Me	Ph	-(CH ₂) ₄

3.5. Reação das 4-alkil(aril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas com tetrametilenosulfoximida.

Neste tópico será relatada a síntese de uma nova série de 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*] [1,2]-tiazinas 1-óxido **6c-j** a partir da reação de ciclização intramolecular das enonas 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas **5c-j**, as quais foram obtidas através da reação de substituição entre as cetonas **1a-k** com tetrametilenosulfoximida (**4**). (Esquema 28).

Esquema 28:



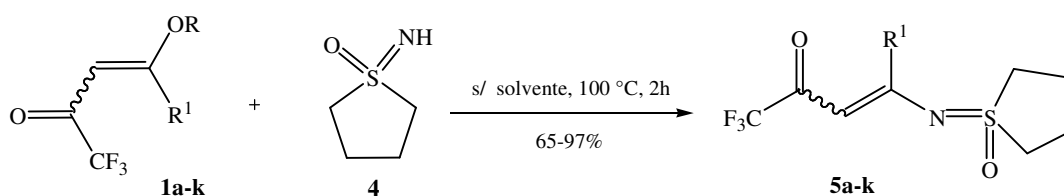
1, 5, 6	a	b	c	d	e	f	g
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh

1, 5, 6	h	i	j	k
R	Me	Me	Me	Me
R¹	4-BrPh	4-NO ₂ Ph	4,4'-Bifenil	1-Naftil

3.5.1. Síntese de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5a-k)

Inicialmente os compostos **5a-k** foram obtidos através da reação de substituição entre as β -alcoxi vinil cetonas trifluormetiladas (**1a-k**) e tetrametilenosulfoximida (**4**) (Esquema 29). Foram testados solventes para esta reação, porém seguindo metodologia desenvolvida por Tamura *et al*⁸⁰ e empregada em nosso laboratório em pesquisas anteriores, a reação procedida na ausência de solvente obteve melhores rendimentos.

Esquema 29:

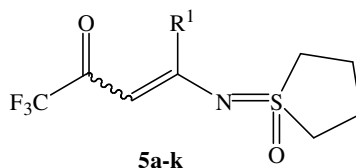


1, 5	a	b	c	d	e	f	g
R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R¹	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh

1, 5	h	i	j	k
R	Me	Me	Me	Me
R¹	4-BrPh	4-NO ₂ Ph	4,4'-Bifenil	1-Naftil

3.5.1.1. Purificação dos Compostos 5a-k.

Os compostos **5a-k**, foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólidos estáveis brancos ou amarelos de alta pureza. Assim mesmo foram recristalizados utilizando-se metanol ou etanol como solvente, obtendo-se os compostos com 65-97% de rendimento. A pureza dos compostos **5a-k** foi comprovada por análise elementar. A tabela 02 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 02 – Propriedades Físicas dos compostos **5a-k**.

Composto	R ¹	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
					C	H	N
5a	H	65	106-108	C ₈ H ₁₀ NO ₂ SF ₃	39,83	4,18	5,81
				(241,04)	39,71	3,83	5,69
5b	Me	71	109-111	C ₉ H ₁₂ NO ₂ SF ₃	42,35	4,74	5,49
				(255,05)	42,23	4,77	5,44
5c	Ph	97	136-138	C ₁₄ H ₁₄ NO ₂ SF ₃	52,99	4,45	4,41
				(317,07)	52,59	4,33	4,45
5d	4-MePh	74	121-123	C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ SF ₃	54,37	4,87	4,23
				(331,09)	53,97	4,68	4,37
5e	4-OMePh	71	114-116	C ₁₅ H ₁₆ NO ₃ SF ₃	51,87	4,64	4,03
				(347,08)	51,49	4,18	3,93
5f	4-FPh	70	112-113	C ₁₄ H ₁₃ FNO ₂ SF ₃	50,15	3,91	4,18
				(335,06)	50,07	3,56	4,21
5g	4-ClPh	90	148-150	C ₁₄ H ₁₃ ClNO ₂ SF ₃	47,80	3,42	3,98
				(351,03)	47,69	3,44	3,98
5h	4-BrPh	73	159-161	C ₁₄ H ₁₃ BrNO ₂ SF ₃	42,44	3,31	3,54
				(396,98)	41,84	3,12	3,69
5i	4-NO ₂	80	130-132	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₄ SF ₃	46,41	3,62	7,73
				(362,05)	46,55	3,37	7,59
5j	4,4'-Bifenil	81	98-100	C ₂₀ H ₁₈ NO ₂ SF ₃	61,43	4,61	3,56
				(393,1)	61,06	4,48	3,54
5k	1-Naftil	84	134-136	C ₁₈ H ₁₆ NO ₂ SF ₃	58,85	4,39	3,81
				(367,09)	58,78	4,20	3,62

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 5a-k

3.5.1.2.1. RMN ^1H e ^{13}C {H}

A identificação dos compostos **5a-k** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C {H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C {H} para os compostos **5a-k** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **5c**. O espectro de RMN ^1H do composto **5c** (Figura 05) mostrou dois multipletos entre 7,74-7,40 ppm referente ao deslocamento químico dos cinco hidrogênios do anel aromático, um singleto em 6,21 ppm referente ao deslocamento químico do H-3 vinílico, um multipletos em 3,59 ppm referente ao deslocamento químico dos quatro hidrogênios dos dois grupamentos $-\text{CH}_2-$ ligados ao enxofre e um multipletos em 2,31 ppm referente ao deslocamento químico dos quatro hidrogênios dos outros dois grupamentos $-\text{CH}_2-$ do anel tetrametileno.

Para o composto **5a**, no qual o substituinte $\text{R}^1 = \text{H}$, observou-se no espectro de RMN ^1H uma constante de acoplamento de 12 Hz entre os prótons H-3 e H-4 sugerindo uma conformação *E* para a dupla ligação $\text{C}_3\text{-C}_4$.

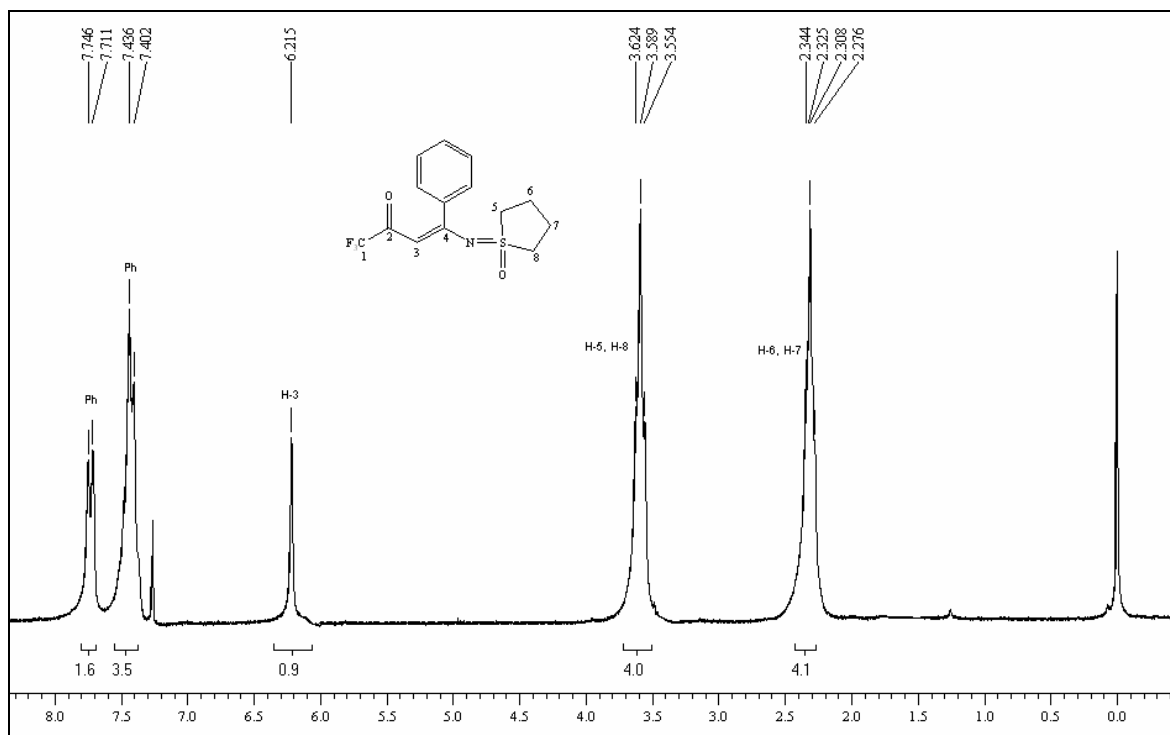


Figura 05 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5c**), em clorofórmio-d₁.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} do composto **5c** apresentou um quarteto em 176,4 ppm com ²J_{C-F} = 32,0 Hz referente ao C-2 (C=O), um sinal em 164,45 ppm referente ao C-4, sinais entre 139,8-128,2 ppm referentes aos carbonos aromáticos, um quarteto em 117,08 ppm com ¹J_{C-F} = 292,0 Hz referente ao C-1 (CF₃), outro sinal em 97,7 ppm referente ao C-3. Os dois carbonos do anel tetrametileno ligados ao enxofre apresentaram sinal em 56,4 ppm e os dois carbonos restantes do anel tetrametileno apresentaram deslocamento em 23,4 ppm.

Para os compostos **5i** e **5k**, nos quais os substituintes R¹= NO₂ e 1-Naftil respectivamente, observou-se a formação de mistura dos isômeros *Z* e *E*, obtendo-se sinais duplicados nos espectros de RMN ¹H e ¹³C {H}.

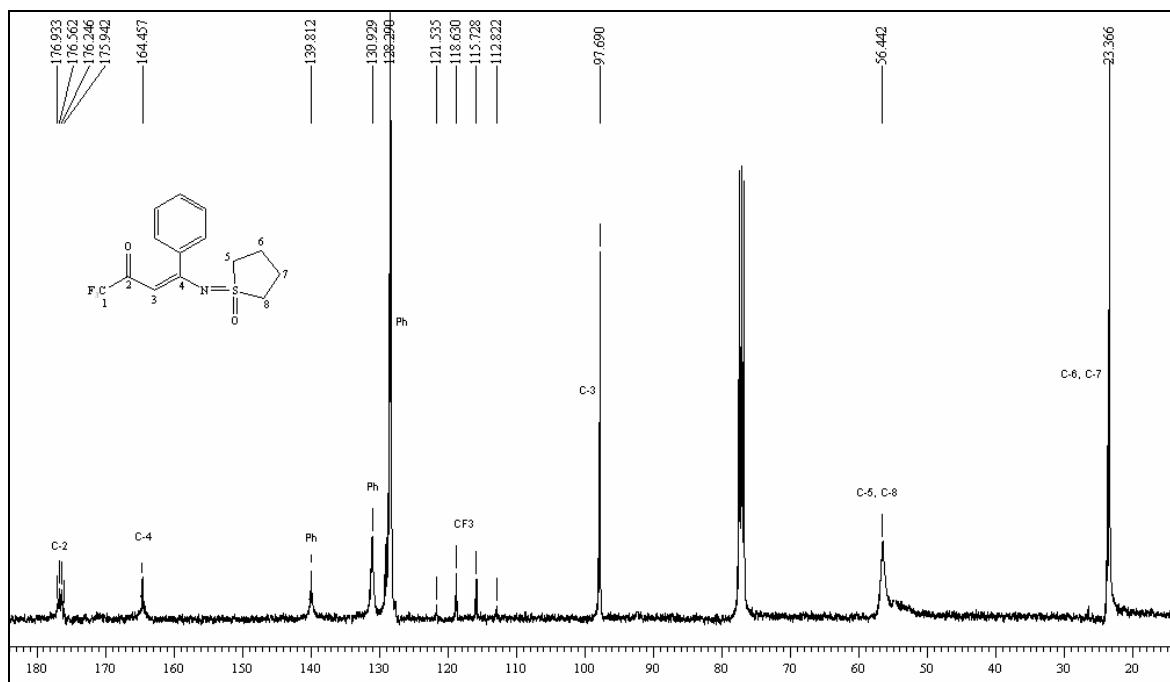


Figura 06 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5c**), em clorofórmio- d_1 .

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **5a-k** estão descrito na Tabela 03. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

Tabela 03 - Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos 5a-k.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
5a 	8,27 (d, 1H, <i>J</i> =12, H-4); 5,96 (d, 1H, <i>J</i> =12, H-3); 3,37 (m, 4H, H-5, H-8); 2,37 (m, 4H, H-6, H-7).	179,4 (q, ² <i>J</i> = 33, C-2); 155,8 (C-4); 117,1 (q, ¹ <i>J</i> = 292, CF ₃); 103,3 (C-3); 54,1 (C-5, C-8); 23,5 (C-6, C-7).		
5b 	5,88 (s, 1H, H-3); 3,54 (m, 2H, H-5); 3,35 (m, 2H, H-8); 2,45 (s, 3H, CH ₃); 2,33 (m, 4H, H-6, H-7)	177,1 (q, ² <i>J</i> =32, C-2); 173,3 (C-4); 117,2 (q, ¹ <i>J</i> = 292, CF ₃); 98,4 (C-3); 53,3 (C-5, C-8); 24,6 (CH ₃); 23,7 (C-6, C-7).		
5c 	7,73 (m, 3H, Ar); 7,42 (m, 2H, Ar); 6,21 (s, 1H, H-3); 3,59 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,32 (m, 4H, H-6 e H-7).	176,4 (q, ² <i>J</i> =32, C-2); 164,5 (C-4); 139,8; 130,9; 128,3; 128,2; (6C, Ar), 117,1 (q, ¹ <i>J</i> = 292, CF ₃); 97,7 (C-3); 56,4 (C-5 e C-8); 23,4 (C-6 e C-7).		
5d 	7,58 (m, 2H, Ar); 7,22 (m, 2H, Ar); 6,18 (s, 1H, H-3); 3,55 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,39 (s, 3H, CH ₃); 2,33 (m, 4H, H-6 e H-7).	176,1 (q, ² <i>J</i> =32, C-2); 164,6 (C-4); 141,5; 136,7; 128,9; 128,3 (6C, Ar); 117,2 (q, ¹ <i>J</i> =292, CF ₃); 97,0 (C-3); 56,3 (C-5 e C-8); 23,3 (C-6 e C-7); 21,3 (CH ₃).		
5e 	7,82 (m, 2H, Ar); 6,91 (m, 2H, Ar); 6,17 (s, 1H, H-3); 3,87 (s, 3H, OCH ₃); 3,58 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,32 (m, 4H, H-6 e H-7).	175,3 (q, ² <i>J</i> =32, C-2); 164,3 (C-4); 161,9 (1C, Ar); 117,5 (q, ¹ <i>J</i> =292, CF ₃); 130,2; 113,2 (5C, Ar); 95,4 (C-3); 55,5 (C-5 e C-8); 54,9 (O-CH ₃); 23,0 (C-6 e C-7).		
5f 	7,71 (m, 2H, Ar); 7,08 (m, 2H, Ar); 6,17 (s, 1H, H-3); 3,58 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,29 (m, 4H, H-6 e H-7).	176,3 (q, ² <i>J</i> =33, C-2); 166,9 (C-4); 161,9; 135,4; 130,7; 115,0; (6C, Ar); 117,2 (q, ¹ <i>J</i> =292, CF ₃); 97,2 (C-3); 56,2 (C-5 e C-8); 23,4 (C-6 e C-7).		

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 03 - Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos 5a-k. Continuação.

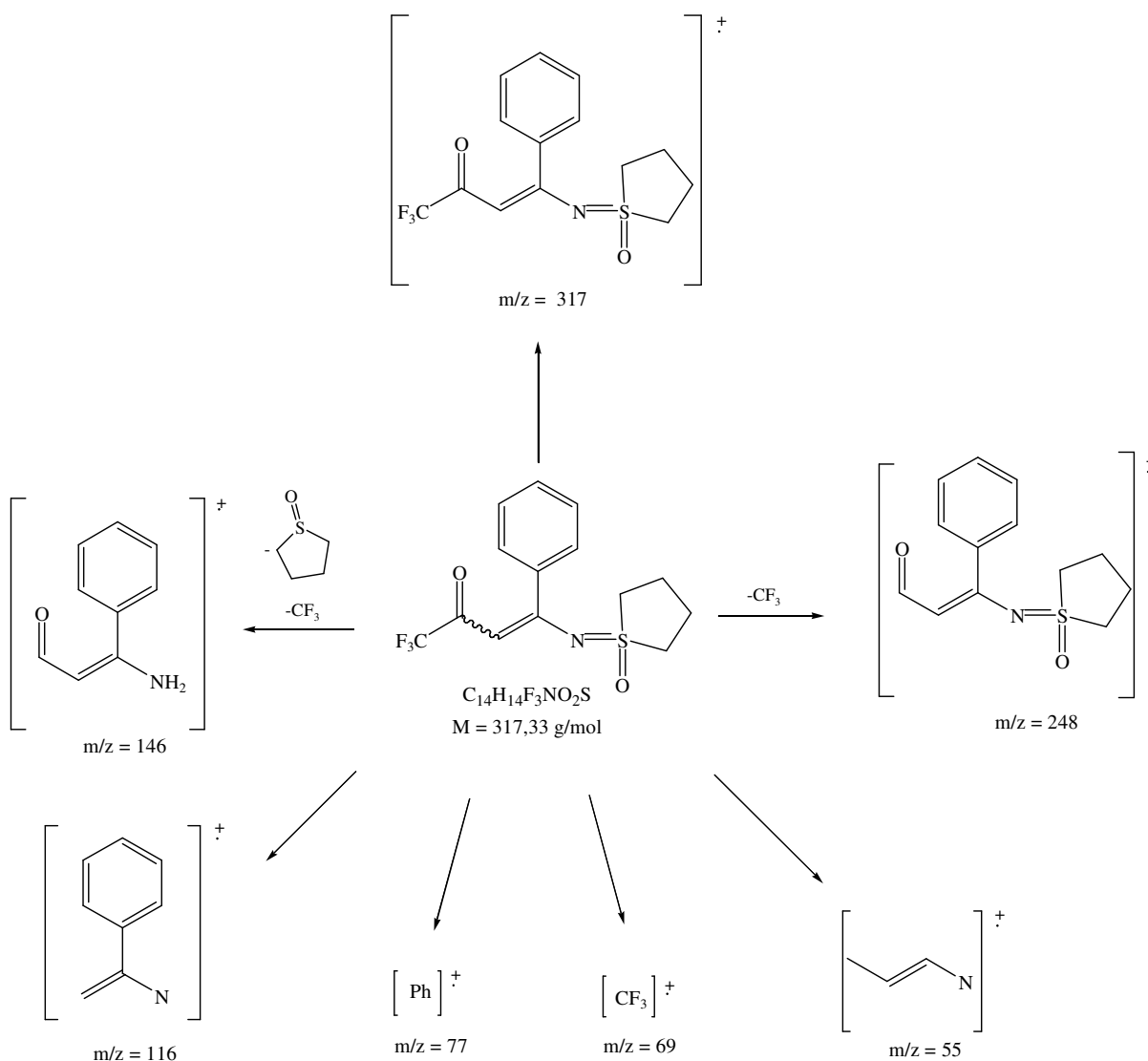
Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
<p>5g</p>	7,66 (m, 2H, Ar); 7,35 (m, 2H, Ar); 6,16 (s, 1H, H-3); 3,59 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,29 (m, 4H, H-6 e H-7).	176,5 (q, ² J=32, C-2); 162,7 (C-4); 138,3; 137,1; 129,6; 129,3; 128,8; 128,3 (6C, Ar); 117,1 (q, ¹ J=292, CF ₃); 97,3 (C-3); 56,7 (C-5, C-8); 23,6 (C-6, C-7).		
<p>5h</p>	7,54 (m, 4H, Ar); 6,17 (s, 1H, H-3); 3,59 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,30 (m, 4H, H-6 e H-7).	176,6 (q, ² J=32, C-2); 162,7 (C-4); 138,9; 131,4; 129,8 (6C, Ar); 117,1 (q, ¹ J=292, CF ₃); 97,6 (C-3); 56,7 (C-5 e C-8); 23,5 (C-6 e C-7).		
<p>5i^b</p>	8,22 (m, 4H, Ar); 7,88 (m, 2H, Ar); 7,53 (m, 2H, Ar); 6,22 (s, 1H, H-3); 6,13 (s, 1H, H-3'); 3,64 (m, 8H, H-5, H-5', H-8 e H-8'); 2,35 (m, 8H, H-6, H-6', H-7 e H-7').	176,6 (q, ² J=33, C-2 e C-2'); 167,9 (C-4'); 160,8 (C-4); 149,0; 148,2; 145,3; 144,8; 129,3; 129,0; 123,4; 123,1 (12C, Ar); 117,1 (q, ¹ J=292, CF ₃); 98,7 (C-3); 98,1 (C-3'); 56,9 (C-5 e C-8); 53,3 (C-5' e C-8'); 23,8 (C-6' e C-7'); 23,4 (C-6 e C-7).		
<p>5j</p>	8,00 (m, 2H, Ar); 7,64 (m, 4H, Ar); 7,42 (m, 3H, Ar); 6,75 (s, 1H, H-3); 3,52 (m, 4H, H-5 e H-8); 2,24 (m, 4H, H-6 e H-7).	189,2 (C-4); 177,2 (q, ² J=32, C-2); 145,2; 139,8; 136,9; 128,8; 128,7; 128,0; 127,1; 127,0 (12C, Ar); 118,5 (q, ¹ J= 278, CF ₃); 104,3 (C-3); 55,8 (C-5 e C-8), 23,1 (C-6 e C-7).		
<p>5k^b</p>	7,85 (m, 6H, Ar); 7,44 (m, 8H, Ar); 6,37 (s, 1H, H-3); 5,93 (s, 1H, H-3'); 3,31 (m, 4H, H-5 e H-8); 3,05 (m, 4H, H-5' e H-8'); 2,16 (m, 8H, H-6, H-6', H-7 e H-7').	176,1 (q, ² J=32, C-2, C-2'); 168,9 (C-4); 165,5 (C-4'); 137,4; 136,6; 133,2; 130,3; 129,9; 129,7; 128,8; 128,3; 126,7; 126,5; 126,2; 125,9; 125,2; 124,7; 124,5; 124,0 (20C, Ar); 117,0 (q, ¹ J= 293, CF ₃); 102,9 (C-3'); 101,2 (C-3); 55,3 (C-5, C-8); 53,3 (C-5', C-8'); 23,2 (C-6, C-7); 23,0 (C-6', C-7').		

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna. ^b Composto com mistura de isômeros Z/E.

3.5.1.2.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas dos compostos **5a-k** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. . O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **5a-k** está representado no Esquema 30 e Figura 07, observado como exemplo o composto **5c**. Os principais fragmentos (Esquema 30) são: o íon molecular ($m/z = 317$), o íon relativo à perda do grupo CF_3 ($m/z = 248$), o íon relativo à perda dos grupos sulfóxido e CF_3 ($m/z = 146$), o fragmento resultante da perda do grupo CF_3 junto com a carbonila e o sulfoxido ($m/z = 116$), além do fragmento resultante da perda de todos estes grupamentos mais a fenila ($m/z = 55$).

Esquema 30:



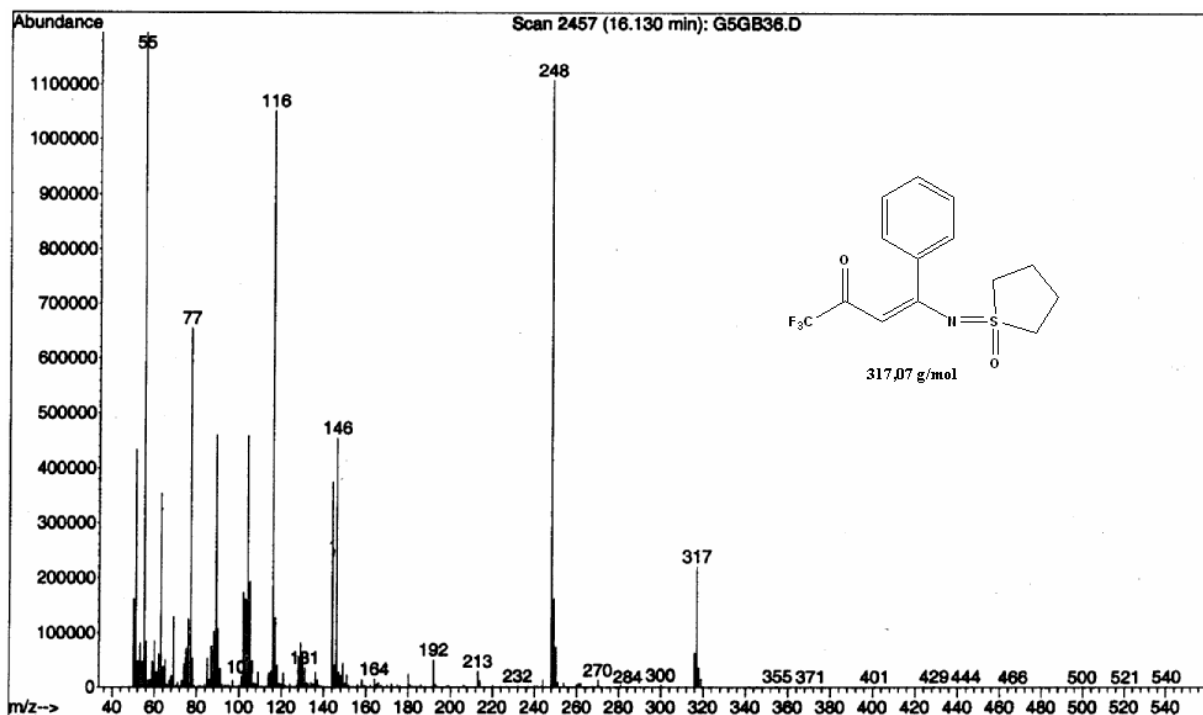
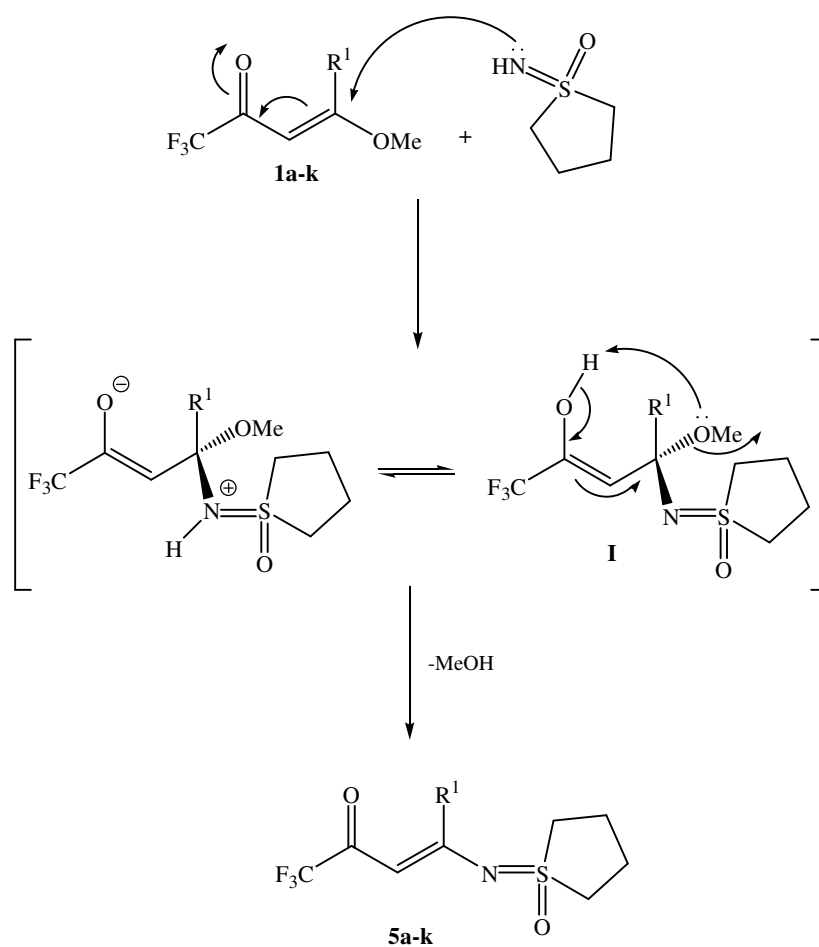


Figura 07 – Espectro de Massas de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5c**).

3.5.1.3. Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5a-k**)

Considerando que as β -alcoxivinil trifluormetil cetonas **1a-k** possuem dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, onde o carbono olefínico C-4 é mais reativo que o carbono carbonílico na presença de nucleófilos, e que as sulfoximidas por sua vez são nucleófilos que mostram alta reatividade na presença de carbonos eletrofílicos, podemos propor o seguinte mecanismo para a síntese de 4-alkil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas **5a-k** (Esquema 31): inicialmente ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio da sulfoximida ao carbono β de 4-alkil(aril)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas, levando ao intermediário I. O intermediário I elimina o grupo alcoxi gerando as β -enamino cetonas **5a-k**.

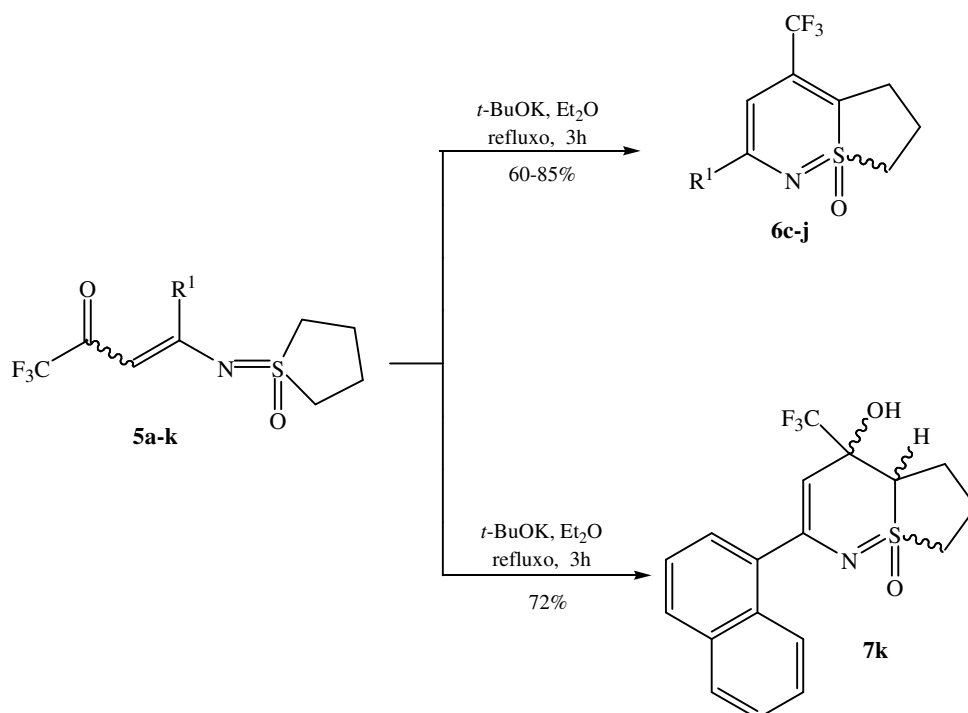
Esquema 31:



3.5.2. Síntese de 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c-j)

As reações de ciclização das 4-(alquil)aryl-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5a-k**) para a obtenção de 3-aryl-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c-j**) estão representadas no Esquema 32.

Esquema 32:



5-7	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R ¹	H	Me	Ph	4-MePh	4-OMePh	4-FPh	4-ClPh	4-BrPh	4-NO ₂ Ph	4,4'-Bifenil	1-Naftil

As condições reacionais foram determinadas inicialmente para o composto **5c**, levando deste modo à formação do 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6c**) (Esquema 32). Com o objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, foram testadas várias condições reacionais mostradas na Tabela 04.

Tabela 04 - Otimização da síntese de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido **6c**.

Reação N°	Base	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	MeONa	MeOH	65	3	a
2	EtONa	EtOH	78	3	a
3	EtONa	EtOH	78	6	b
4	NaH	DMSO	t.a.	3	10
5	t-BuOK	Et₂O	34	3	85

[a] material de partida quase todo recuperado. [b] mistura complexa de material de partida, produto e subprodutos.

As primeiras condições testadas foram realizadas utilizando metóxido de sódio ou etóxido de sódio como base e os respectivos álcoois como solventes, segundo metodologia descrita por Bonacorso *et al.*⁸³ Após o término dos tempos reacionais de 3 horas o composto acíclico usado como material de partida foi quase todo recuperado. Mesmo aumentando o tempo reacional para 6 horas, não houve formação suficiente do produto para permitir seu completo isolamento do meio reacional.

Houve então a necessidade de se usar uma base mais forte para efetuar a ciclização de maneira eficiente, desde modo foi utilizado hidreto de sódio como base e dimetil-sulfóxido como solvente, condição reacional comumente usada para a síntese de 1,2-tiazinas 1-óxido;^{80,81} neste caso observou-se uma mudança drástica na coloração da reação de amarelo claro para um cinza escuro. Após 3 horas de reação a temperatura ambiente, isolou-se um sólido marrom, que foi identificado por RMN ¹H como sendo a tiazina esperada obtida em baixo rendimento, explica-se o resultado, através da ocorrência de polimerização do composto devido ao fato do hidreto de sódio ser uma base muito forte.

Após, então, foi utilizado *t*-butóxido de potássio como base e éter etílico anidro como solvente, à temperatura de refluxo por 3 horas, condição reacional mais branda, ba-

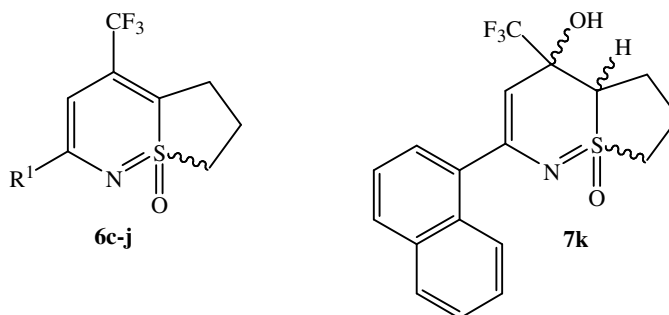
seada na metodologia descrita por Rule *et al.*⁸⁴, que levou a obtenção da tiazina **6c** em bons rendimentos e ótima pureza.

Após a otimização, a mesma condição reacional foi utilizada de forma eficiente para a síntese das tiazinas **6d-j** com rendimentos variando de 60-82%. Porém, com esta mesma condição, não foi possível obter as tiazinas **6a** e **6b**, as quais apresentam os substituintes R¹=H e Me, respectivamente, sendo que foi obtida uma mistura complexa de material de partida e subprodutos. Quando o substituinte R¹= 1-Naftil obteve-se o composto hidroxilado 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro-5H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (**7k**), não ocorrendo a eliminação de água e subsequente aromatização do composto.

3.5.2.1. Purificação dos Compostos **6c-j** e **7k**

Os compostos **6c-j** e **7k** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob a forma de sólidos marrons de alta pureza e com rendimentos de 60-85%. Assim mesmo foram recristalizados utilizando-se etanol como solvente. A pureza dos compostos **6c-j** e **7k** foram comprovadas por análise elementar. A tabela 05 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

⁸⁴ Rule, N.G.; Detty, M.R.; Kaeding, J.E.; Sinicropi, J.A. *J.Org.Chem.* **1995**, *60*, 1665.

Tabela 05 – Propriedades Físicas dos compostos **6c-j** e **7k**.

Composto	R ¹	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
					Calc./Exp.	C	H
6c	Ph	85	107-109	C ₁₄ H ₁₂ NOSF ₃	56,18	4,04	4,68
				(299,06)	56,09	3,91	4,63
6d	4-MePh	73	117-119	C ₁₅ H ₁₄ NOSF ₃	57,50	4,50	4,47
				(313,07)	57,40	4,32	4,46
6e	4-OMePh	70	120-122	C ₁₅ H ₁₄ NO ₂ SF ₃	54,70	4,28	4,25
				(329,07)	54,90	4,08	4,29
6f	4-FPh	82	122-124	C ₁₄ H ₁₁ FNOSF ₃	52,99	3,49	4,41
				(317,05)	52,55	3,47	4,26
6g	4-ClPh	81	113-115	C ₁₄ H ₁₁ ClNOSF ₃	50,38	3,32	4,20
				(333,02)	50,36	3,24	4,15
6h	4-BrPh	80	123-125	C ₁₄ H ₁₁ BrNOSF ₃	44,46	2,93	3,70
				(376,97)	44,75	2,81	3,71
6i	4-NO ₂	60	124-126	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ SF ₃	48,84	3,22	8,14
				(344,04)	48,56	3,26	8,47
6j	4,4'-Bifenil	77	184-186	C ₂₀ H ₁₆ NOSF ₃	63,99	4,30	3,73
				(375,09)	63,73	4,15	4,02
7k	1-Naftil	72	168-170	C ₁₈ H ₁₆ NO ₂ SF ₃	58,85	4,39	3,81
				(367,1)	58,61	4,10	4,18

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.5.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos **6c-j** e **7k**

3.5.2.2.1. RMN ^1H e ^{13}C {H}

A identificação dos compostos **6c-j** e do composto **7k** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C {H}, HMQC, e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H devem-se aos efeitos de substituintes. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C {H} para os compostos **6c-j** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **6c**. O espectro de RMN ^1H do composto **6c** (Figura 08) mostrou dois multipletos entre 7,94-7,41 ppm referente ao deslocamento químico dos cinco hidrogênios do anel aromático, um singlete em 6,65 ppm referente ao deslocamento químico do H-4. Os hidrogênios metilenos aparecem como multipletos, apresentando deslocamentos químicos diferentes devido a presença de um centro estereogênico no átomo de enxofre, o que os torna diastereotópicos, desde modo, temos um multipletos em 3,77 ppm referente ao deslocamento químico do H-8a, um multipletos em 3,52 ppm referente ao deslocamento químico do H-8b, um multipletos em 3,42 ppm referente ao deslocamento químico do H-6a, um multipletos em 3,20 ppm referente ao deslocamento químico do H-6b, um multipletos em 2,56 ppm referente ao deslocamento químico do H-7a e um multipletos em 2,31 ppm referente ao deslocamento químico do H-7b.

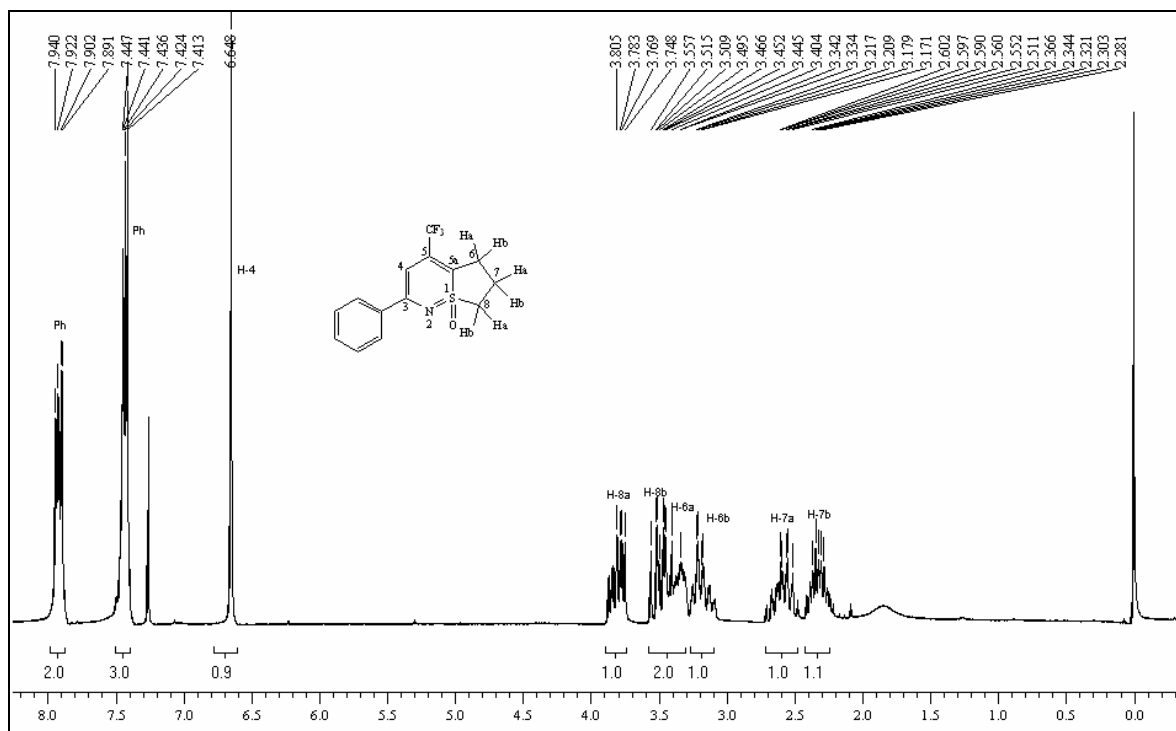


Figura 08: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c**), em clorofórmio- d_1 .

Para o espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **6c** (Figura 09) observou-se um sinal em 152,9 ppm referente ao C-3 quaternário, apresentou sinais em 137,4; 131,1; 129,8 e 128,5 ppm referentes aos carbonos aromáticos, um quarteto em 133,0 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz referente ao C-5, apresentou um quarteto em 120,1 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 276,0$ Hz referente ao CF_3 , outro sinal em 105,9 ppm referente ao C-5a, um sinal em 95,7 ppm referente ao C-4 e mais os sinais referentes ao anel metilênico, 53,6 ppm C-8, 26,2 ppm C-6 e 20,2 ppm o C-7.

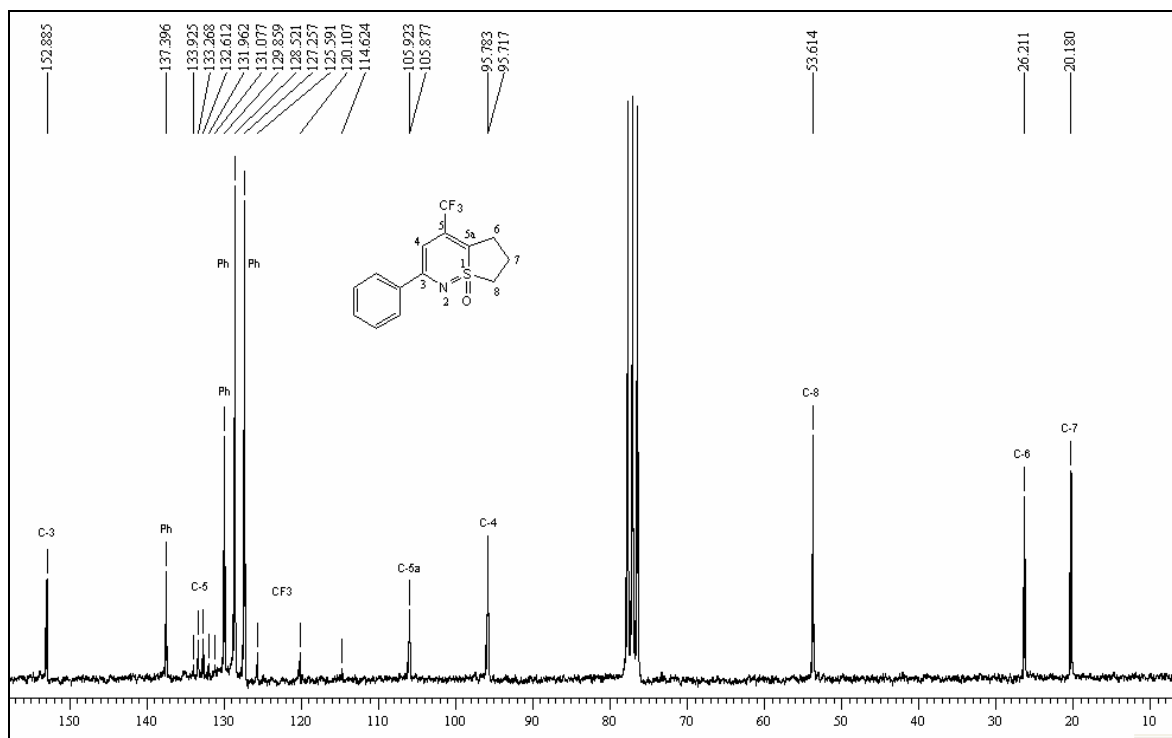


Figura 09 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c**), em clorofórmio- d_1 .

Os carbonos C-5a e C-4 que aparecem em 105,9 ppm e 95,7 ppm, respectivamente, desdobram-se em pequenos quartetos ($^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz) devido ao acoplamento a longa distância com os átomos de flúor do grupo CF_3 , e para diferenciar estes carbonos no espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado, foi preciso realizar um experimento de DEPT 135 (Figura 10), onde o C-5a não aparece por ser quaternário.

O espectro de DEPT 135 mostrou os sinais referentes aos carbonos terciários aromáticos na região de 129,8-127,2 ppm. O C-4 terciário aparece em 95,7 ppm, e os carbonos secundários do anel tetrametileno aparecem com fase invertida em 53,5 ppm (C-8), 26,2 ppm (C-6) e 20,1 ppm (C-7).

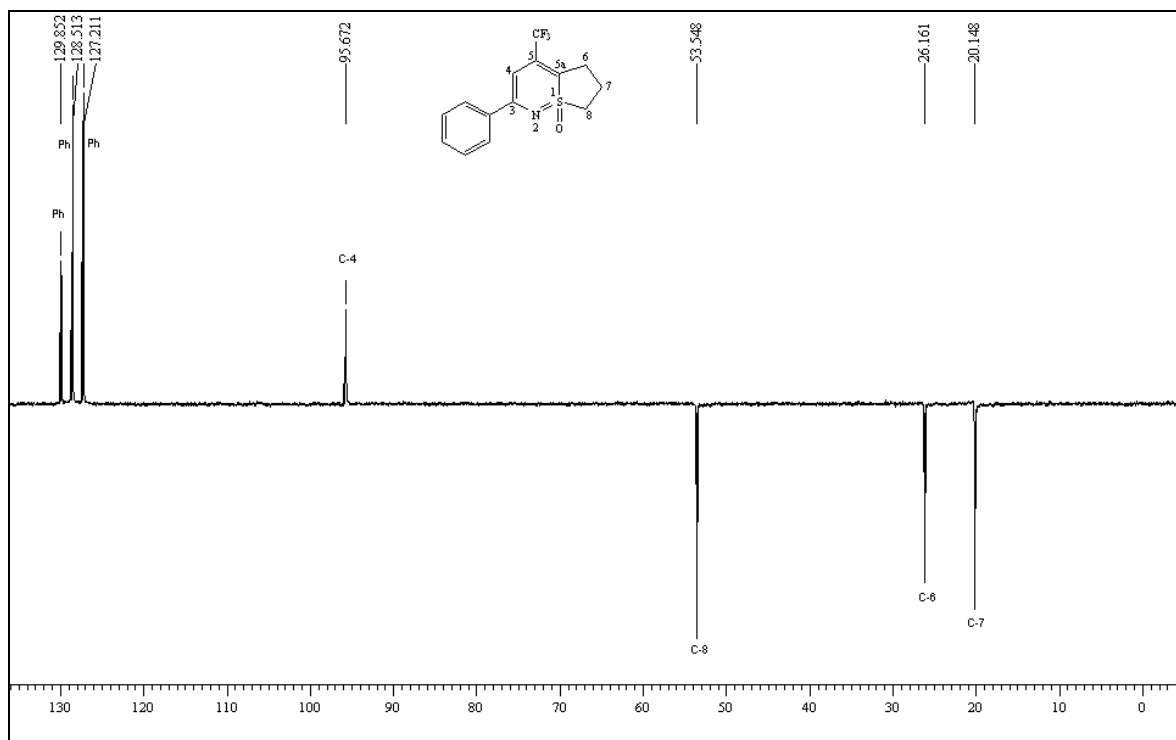


Figura 10 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ DEPT 135 a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f][1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c**), em clorofórmio- d_1 .

A atribuição dos deslocamentos químicos do composto **6c** foi confirmada por RMN 2D HMQC (Figura 11). O espectro HMQC mostra as correlações diretas hidrogênio-carbono para este composto, onde podemos observar, principalmente, o acoplamento existente entre os hidrogênios e carbonos do anel tetrametileno geminado, definindo assim a localização exata de cada hidrogênio do anel no espectro RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$.

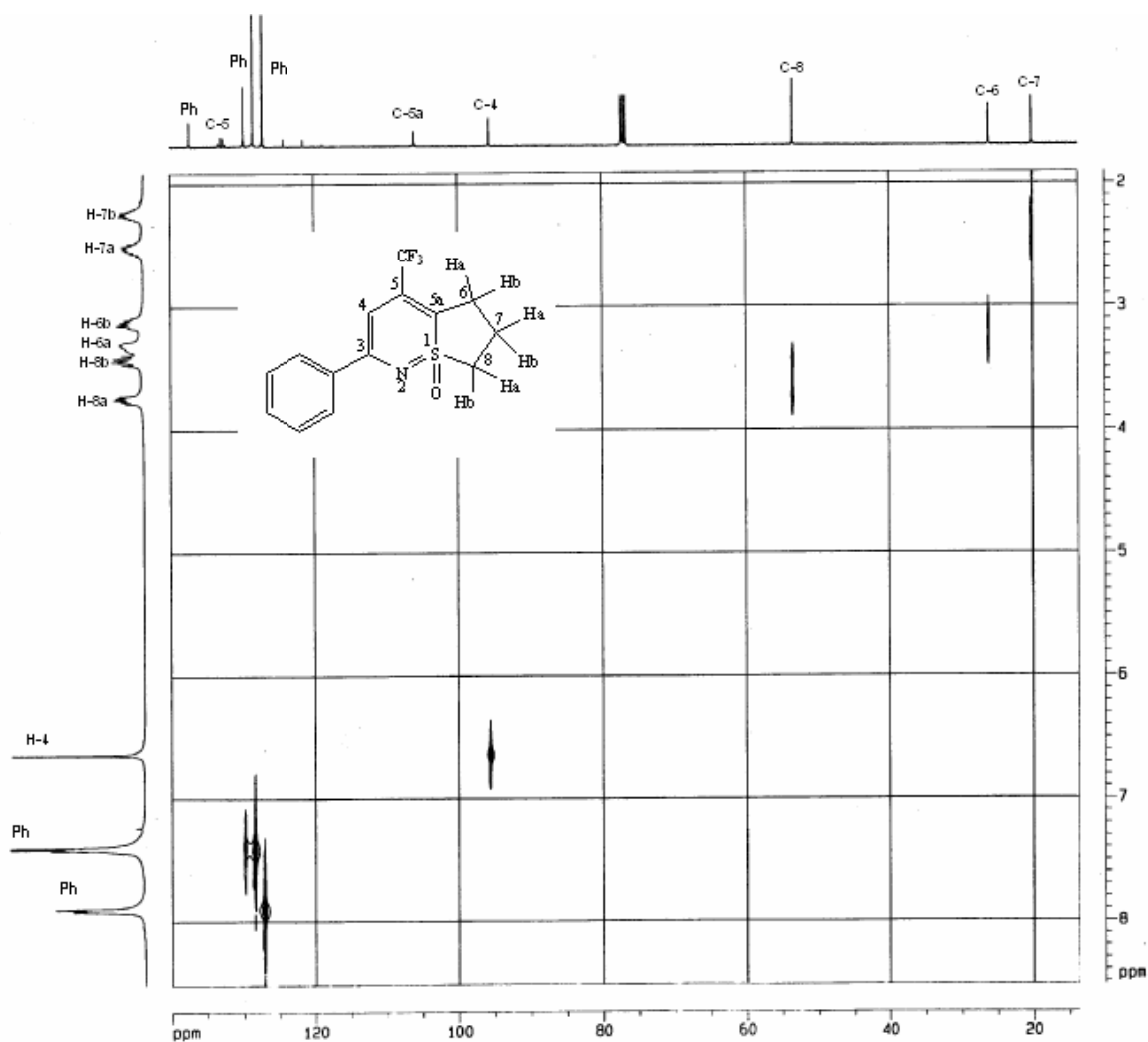
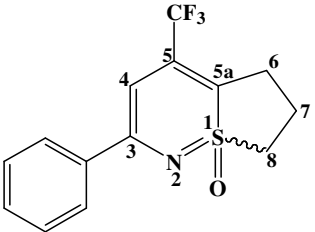
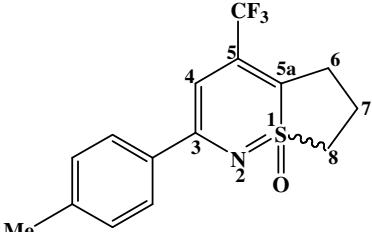
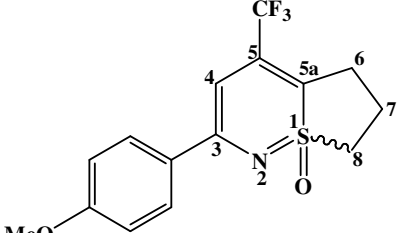
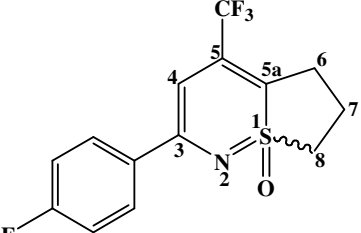
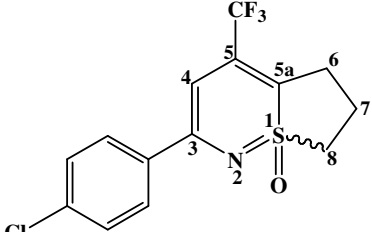
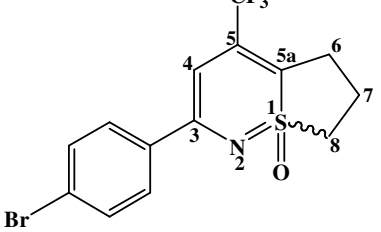


Figura 11 – Espectro de RMN HMQC de 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f][1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c**), em clorofórmio- d_1 .

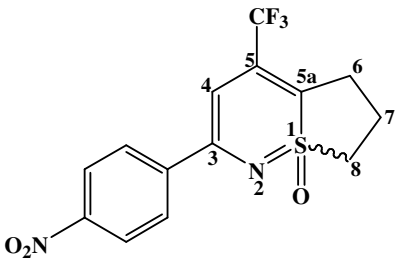
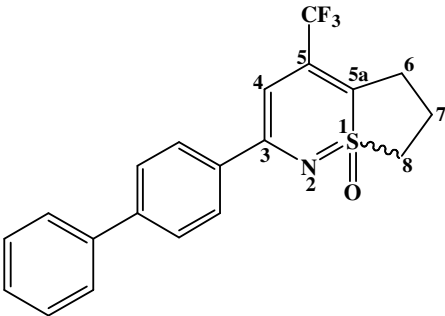
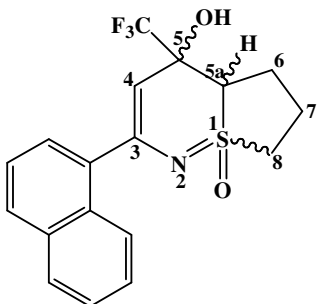
Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **6c-j** e do composto **7k** estão descritos na Tabela 06. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

Tabela 06 - Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos 6c-j e 7k.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
6c		7,91 (m, 2H, Ar); 7,43 (m, 3H, Ar); 6,65 (s, 1H, H-4); 3,78 (m, 1H, H-8a); 3,49 (m, 1H, H-8b); 3,35 (m, 1H, H-6a); 3,20 (m, 1H, H-6b); 2,57 (m, 1H, H-7a); 2,32 (m, 1H, H-7b).	152,9 (C-3); 137,4 (1C, Ar); 133,0 (q, ² J=33, C-5); 129,8; 128,5; 127,3 (5C, Ar); 122,8 (q, ¹ J=276, CF ₃); 105,9 (C-5a); 95,7 (C-4); 53,6 (C-8); 26,2 (C-6); 20,2 (C-7).	
6d		7,80 (m, 2H, Ar); 7,22 (m, 2H, Ar); 6,62 (s, 1H, H-4); 3,75 (m, 1H, H-8a); 3,47 (m, 1H, H-8b); 3,35 (m, 1H, H-6a); 3,18 (m, 1H, H-6b); 2,56 (m, 1H, H-7a); 2,30 (m, 1H, H-7b).	152,9 (C-3); 140,1;134,6 (2C, Ar); 132,9 (q, ² J=33, C-5); 129,2; 127,1 (4C, Ar); 121,5 (q, ¹ J=276, CF ₃); 105,4 (C-5a); 95,2 (C-4); 53,6 (C-8); 26,2 (C-6); 21,2 (CH ₃); 20,1 (C-7).	
6e		7,85 (m, 2H, Ar); 6,93 (m, 2H, Ar); 6,57 (s, 1H, H-4); 3,85 (s, 3H, OCH ₃); 3,75 (m, 1H, H-8a); 3,46 (m, 1H, H-8b); 3,31 (m, 1H, H-6a); 3,18 (m, 1H, H-6b); 2,57 (m, 1H, H-7a); 2,31 (m, 1H, H-7b).	161,0 (1C, Ar); 152,6 (C-3); 132,9 (q, ² J=33, C-5); 129,9; 128,7; (3C, Ar); 122,8 (q, ¹ J=275, CF ₃); 113,8 (2C, Ar); 104,8 (C-5a); 94,6 (C-4); 55,2 (OCH ₃); 53,5 (C-8); 26,1 (C-6); 20,1 (C-7).	
6f		7,89 (m, 2H, Ar); 7,01 (m, 2H, Ar); 6,58 (s, 1H, H-4); 3,77 (m, 1H, H-8a); 3,47 (m, 1H, H-8b); 3,31 (m, 1H, H-6a); 3,19 (m, 1H, H-6b); 2,57 (m, 1H, H-7a); 2,32 (m, 1H, H-7b).	161,4 (1C, Ar); 151,8 (C-3); 133,6 (1C, Ar); 132,6 (q, ² J=33, C-5); 129,3 ; 115,6 (4C, Ar); 122,8 (q, ¹ J=276, CF ₃); 106,1 (C-5a); 95,4 (C-4); 53,6 (C-8); 26,2 (C-6); 20,2 (C-7).	
6g		7,76 (m, 2H, Ar); 7,30 (m, 2H, Ar); 6,52 (s, 1H, H-4); 3,68 (m, 1H, H-8a); 3,37 (m, 1H, H-8b); 3,25 (m, 1H, H-6a); 3,07 (m, 1H, H-6b); 2,47 (m, 1H, H-7a); 2,21 (m, 1H, H-7b).	151,5 (C-3); 132,8 (q, ² J=33, C-5); 135,8; 128,6; 128,4; (6C, Ar); 122,7 (q, ¹ J=276, CF ₃); 106,6 (C-5a); 95,6 (C-4); 53,5 (C-8); 26,2 (C-6); 20,1 (C-7).	
6h		7,78 (m, 2H, Ar); 7,55 (m, 2H, Ar); 6,61 (s, 1H, H-4); 3,81 (m, 1H, H-8a); 3,48 (m, 1H, H-8b); 3,36 (m, 1H, H-6a); 3,18 (m, 1H, H-6b); 2,59 (m, 1H, H-7a); 2,35 (m, 1H, H-7b).	151,6 (C-3); 136,3 (1C, Ar); 132,9 (q, ² J=33, C-5); 131,6; 128,7; 124,3 (5C, Ar); 122,7 (q, ¹ J=276, CF ₃); 106,6 (C-5a); 95,7 (C-4); 53,6 (C-8); 26,2 (C-6); 20,2 (C-7).	

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C 100,61 MHz, clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 06 - Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **6c-j** e **7k**. Continuação.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
6i 	8,24 (m, 2H, Ar); 8,07 (m, 2H, Ar); 6,71 (s, 1H, H-4); 3,86 (m, 1H, H-8a); 3,53 (m, 1H, H-8b); 3,39 (m, 1H, H-6a); 3,23 (m, 1H, H-6b); 2,63 (m, 1H, H-7a); 2,38 (m, 1H, H-7b).	149,7 (C-3); 148,2; 143,3 (2C, Ar); 132,6 (q, ² J=33, C-5); 127,7; 123,6 (4C, Ar); 122,5 (q, ¹ J=276, CF ₃); 108,9 (C-5a); 97,3 (C-4); 53,4 (C-8); 26,2 (C-6); 20,2 (C-7).		
6j 	7,71-7,42 (m, 9H, Ar); 6,57 (s, 1H, H-4); 3,68 (m, 2H, H-8a e H-8b); 3,39 (m, 1H, H-6a); 3,05 (m, 1H, H-6b); 2,48 (m, 1H, H-7a); 2,07 (m, 1H, H-7b).	142,8 (C-3); 142,5 (1C, Ar); 139,9 (q, ² J=34, C-5); 139,8; 135,6; 129,3; 128,9; 127,9; 127,4; 127,0 (11C, Ar); 121,4 (q, ¹ J=274, CF ₃); 111,1 (C-5a); 101,8 (C-4); 54,4 (C-8); 27,7 (C-6); 21,1 (C-7).		
7k 	8,32 (m, 1H, Ar); 7,92 (m, 2H, Ar); 7,52 (m, 4H, Ar); 6,67 (s, 1H, H-4); 5,05 (s, 1H, OH); 3,88 (m, 1H, H-5a); 3,51 (m, 1H, H-8a); 3,44 (m, 1H, H-8b); 2,27 (m, 2H, H-6a e H-6b); 2,14 (m, 1H, H-7a); 1,78 (m, 1H, H-7b).	147,5 (C-3); 138,1; 133,1; 130,3; 128,3; 128,0; 125,8; 125,7; 125,6; 125,1 (10C, Ar); 124,9 (q, ¹ J=286, CF ₃); 94,3 (C-4); 72,2 (q, ² J=29, C-5); 57,1 (C-5a); 51,7 (C-8); 24,7 (C-6); 18,4 (C-7).		

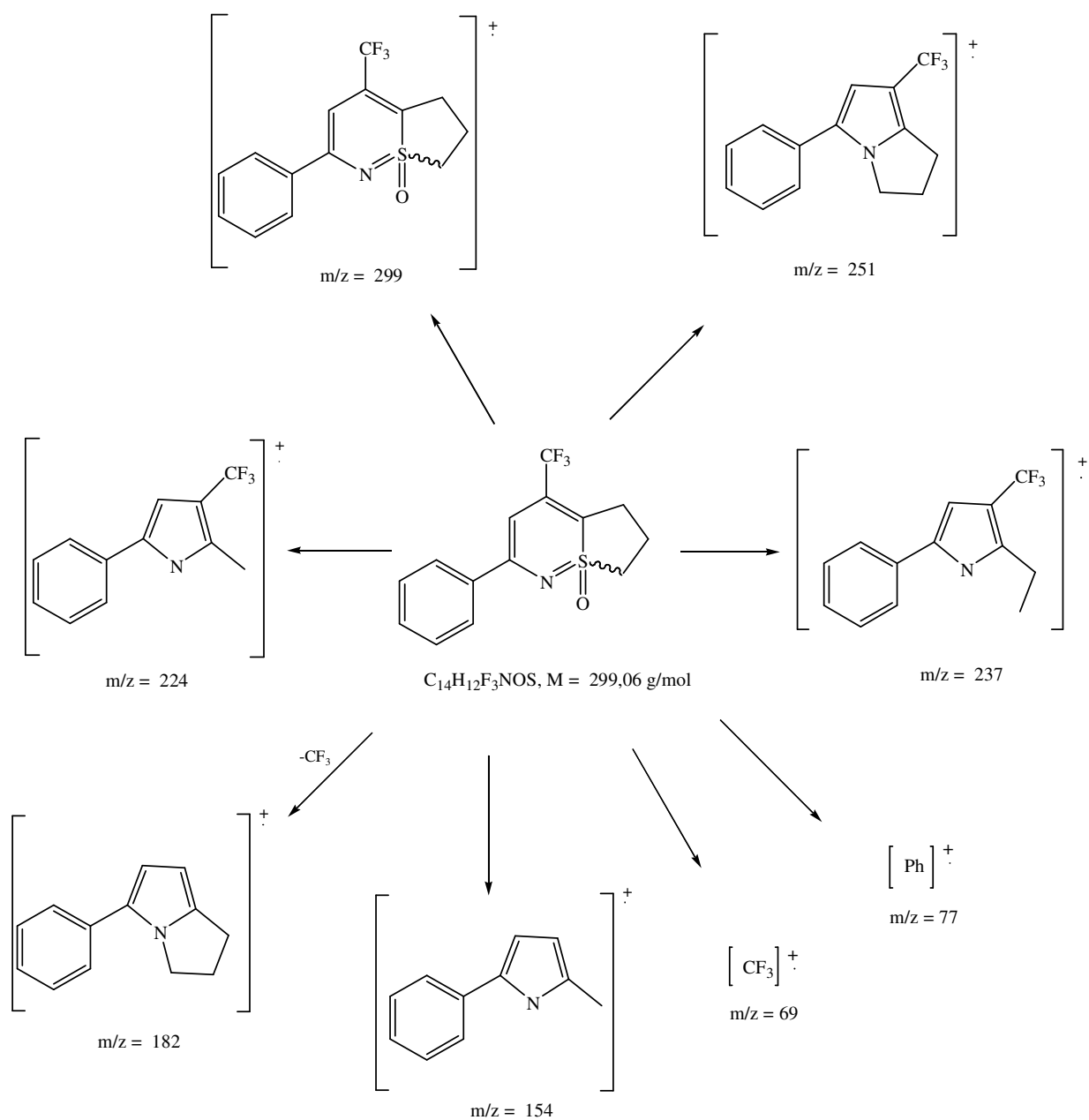
^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C 100,61 MHz, clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

3.5.2.2.2. Espectrometria de Massas.

O espectro de massas dos compostos **6c-j** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV, nos quais podemos identificar o íon molecular (M⁺). O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **6c-j** está representado no Esquema 33 e Figura 12, observando como exemplo o composto **6c**, onde podemos identificar o íon molecular com m/z = 299.

Segundo dados encontrados na literatura², moléculas de 1,2-tiazina 1-óxido podem sofrer um rearranjo molecular pela perda de SO formando um pirrol (m/z = 251). Os demais fragmentos detectados nos espectros de massas são resultantes de quebras de substituintes ligados a este pirrol inicial.

Esquema 33:



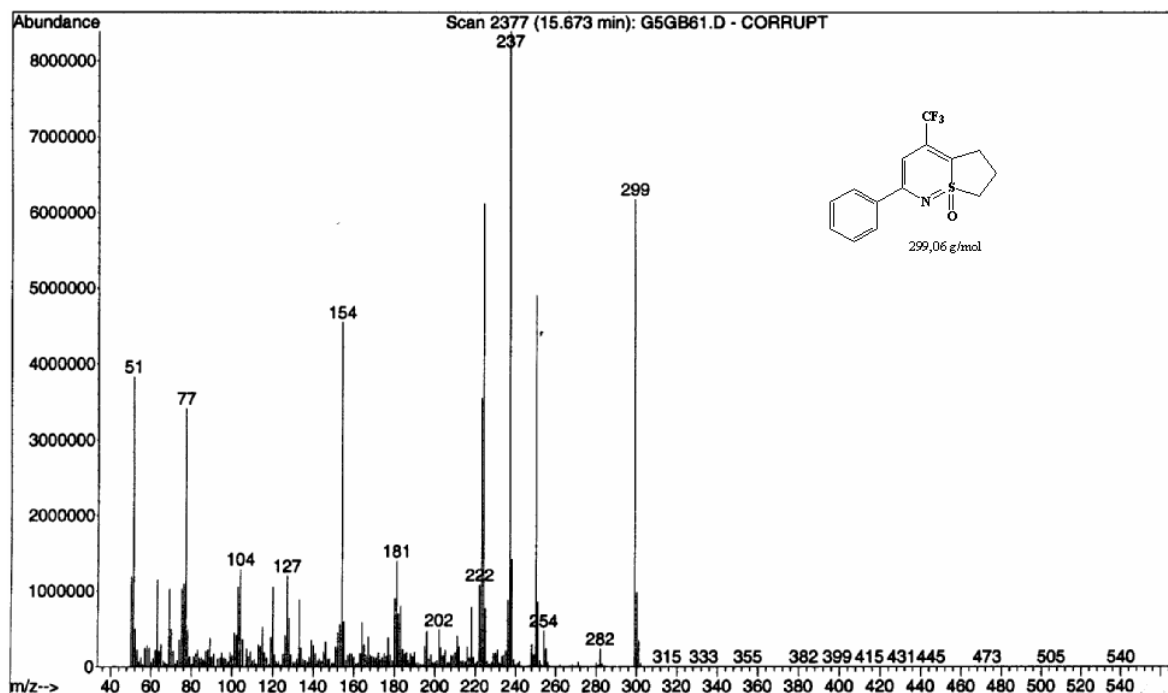
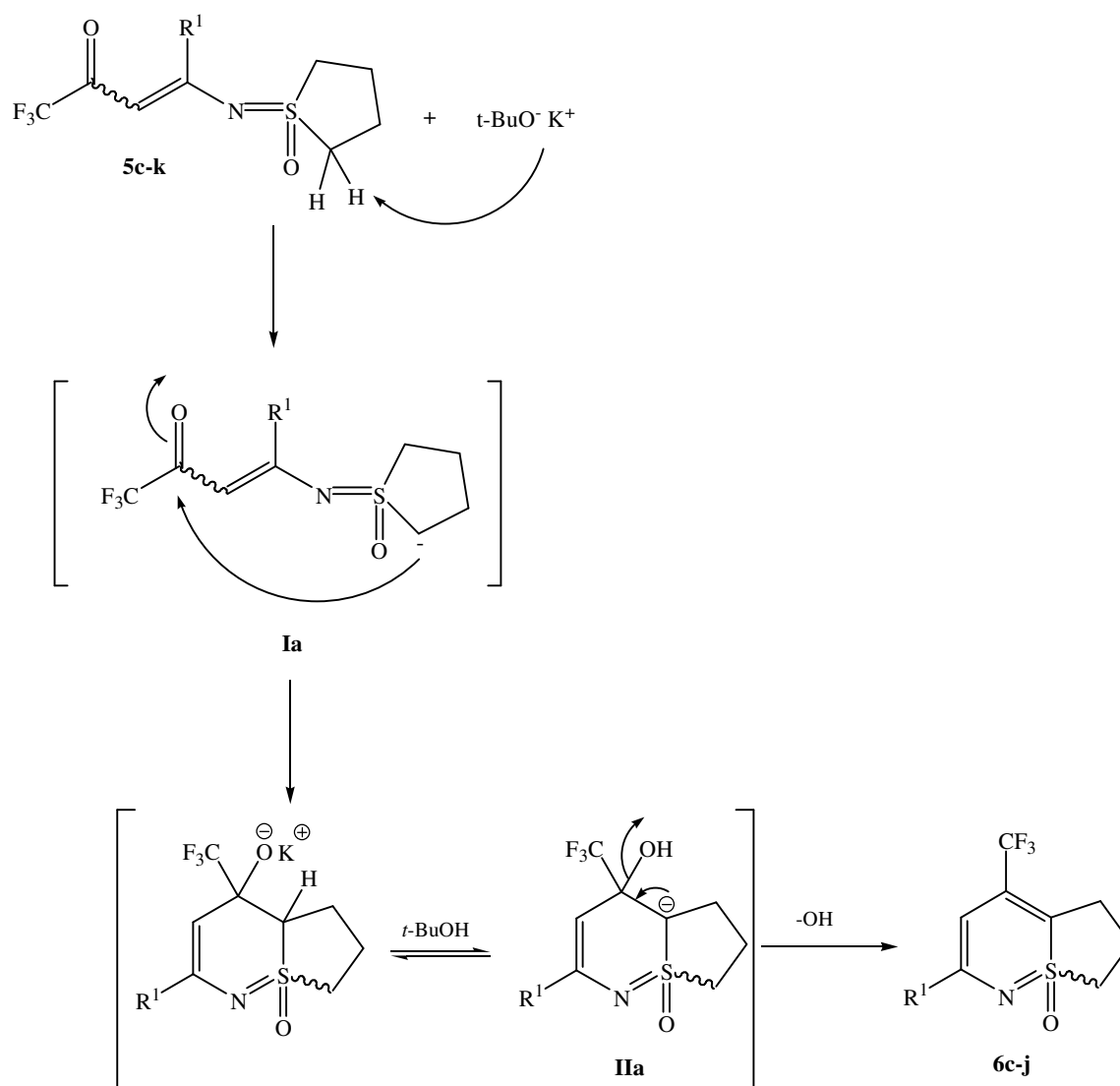


Figura 12. Espectro de Massas do composto 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (**6c**).

3.5.2.3. Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-aryl-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f] [1,2]-tiazinas 1-óxido (**6c-j**)

O mecanismo proposto para a síntese de 3-aryl-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno[2,1-f] [1,2]-tiazinas 1-óxido **6c-j** (Esquema 34) ocorre através de ciclização intramolecular dos intermediários 4-aryl-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas **5c-k**. Inicialmente ocorre a retirada do próton das enaminonas intermediárias **5c-k** pela base, gerando um carbânion intermediário **Ia**, este carbânion é o nucleófilo que ataca o carbono carbonílico fechando o anel de seis membros levando ao intermediário **IIa**. Finalmente ocorre desidratação levando a formação da 1,2-tiazina 1-óxido desejada **6c-j**.

Esquema 34:

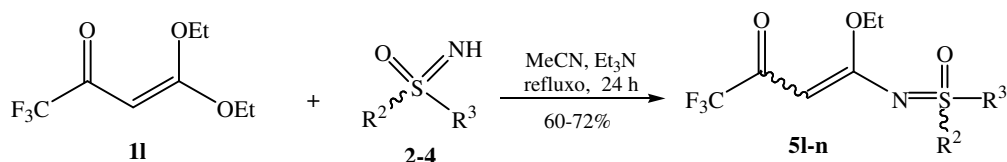


3.6. Reação da 4,4-dietoxi-1,1,1-Trifluor-3-buten-2-ona com sulfoximidias: Obtenção de Heterociclos Sulfoximido N-Substituídos.

Considerando que a obtenção de heterociclos sulfoximido N-substituídos é de grande interesse, optou-se também como objetivo deste trabalho, empregar a 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**II**), a qual poderá possibilitar a substituição de uma etoxila por um grupo sulfoximido, na obtenção de intermediários para posterior reação de ciclocondensação com dinucleófilos

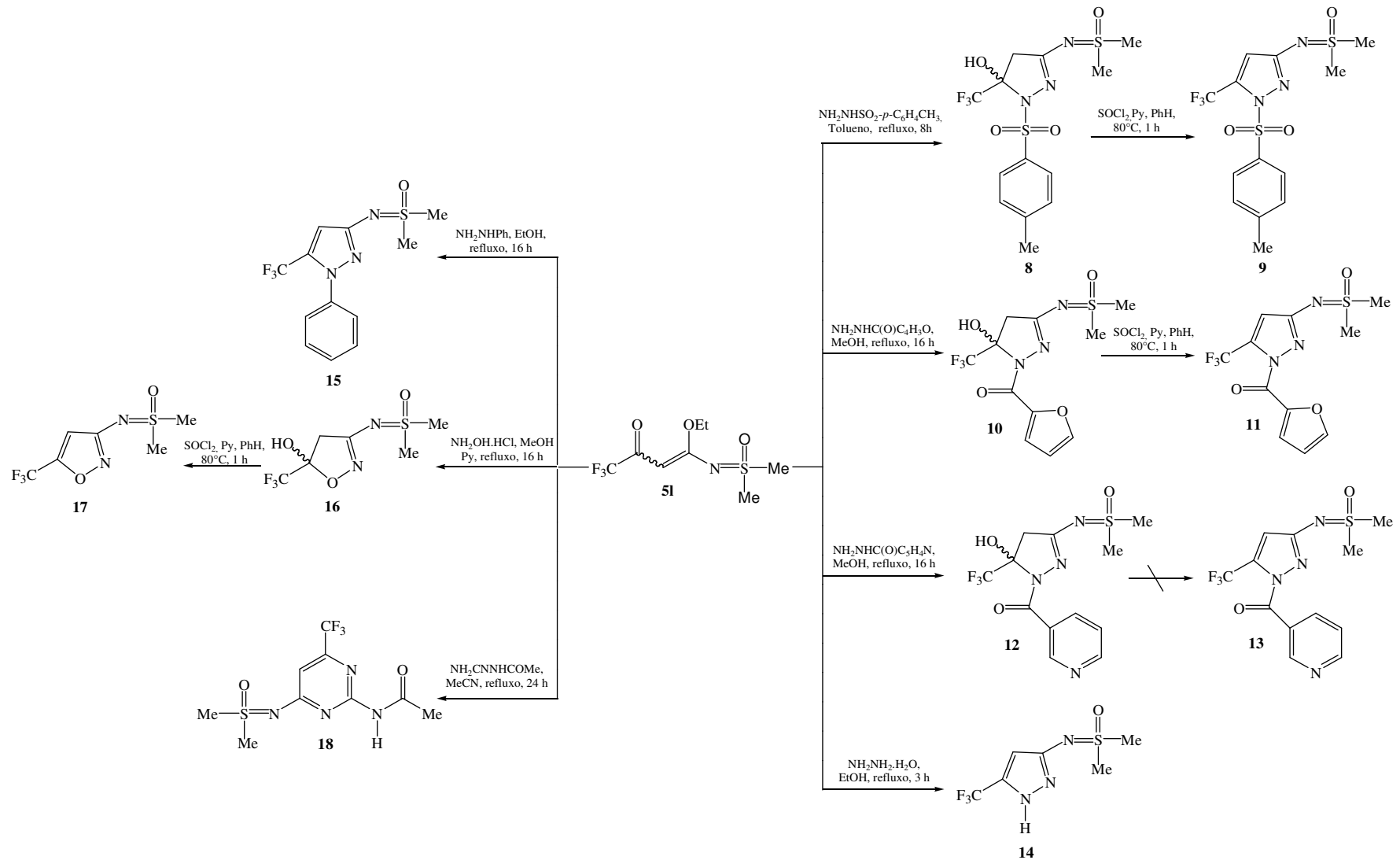
Sendo assim, neste tópico serão relatadas as reações da 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona com sulfoximidias alquil e aril substituídas (**2-4**) (Esquema 35) isolando-se os intermediários acíclicos 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l-n**). Na seqüência será abordada a utilização do intermediário 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l**) na síntese de heterociclos sulfoximido N-substituídos de 5 e 6 membros, demonstrando a utilidade sintética destes precursores. (Esquema 36).

Esquema 35:



	2, 5l	3, 5m	4, 5n
R²	Me	Me	
R³	Me	Ph	-(CH ₂) ₄ -

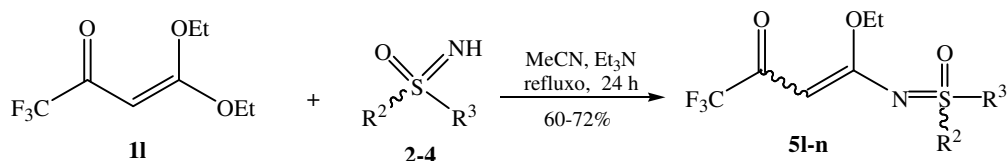
Esquema 36:



3.6.1. Síntese de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5l-n)

Os compostos **5l-n** foram obtidos através da reação de substituição entre a β -dietoxi vinil cetona trifluormetilada (**1l**) e sulfoximidas (**2-4**). (Esquema 37).

Esquema 37:



	2, 5l	3, 5m	4, 5n
R²	Me	Me	
R³	Me	Ph	-(CH ₂) ₄ -

Foram feitas inicialmente tentativas para obtenção do composto **5l**, dimetilsulfoximido substituído, sendo realizadas algumas variações das condições reacionais mostradas na Tabela 07.

Tabela 07- Otimização da síntese de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l**).

Reação n ^o	Solvente	Aditivo ^a	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	b	-	2	100	c
2	b	-	4	100	c
3	MeCN	-	6	80-85	c
4	MeCN	Et ₃ N	6	80-85	40
5	MeCN	Et₃N	24	80-85	72

[a] Adicionado na proporção 1:1 em relação a sulfoximida. [b] reações realizadas na ausência de solvente. [c] mistura complexa de material de partida e subprodutos.

Nas primeiras condições testadas, sem solvente ou utilizando somente acetonitrila como solvente, não foi possível obter o composto. Quando foi utilizado acetonitrila como solvente junto com uma base orgânica, trietilamina, durante 6 horas de reação, foi obtido o

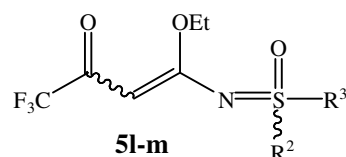
composto, porém com baixo rendimento. Aumentou-se o tempo reacional para 24 horas, levando a obtenção do composto desejado em rendimento satisfatório. Esta condição reacional foi utilizada para a obtenção dos demais compostos através da reação com as outras sulfoximidas.

3.6.1.1. Purificação dos Compostos 5l-n

Os compostos **5l** e **5m** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) como sólidos estáveis, e foram recristalizados numa mistura de solventes hexano/acetato de etila na proporção de 1:4, obtendo-se sólidos brancos com alta pureza. O composto **5n** foi isolado do meio reacional na forma de um óleo viscoso com algumas impurezas e subprodutos. Foram feitas tentativas de cristalização utilizando diversos solventes, porém, em nenhum caso houve a precipitação do produto. Tentou-se então a purificação por cromatografia líquida, passando o composto em uma coluna de sílica gel usando hexano e acetato de etila como eluentes. Neste caso, também não foi possível obter o composto **5n** de forma pura, sendo que ocorreu a degradação do mesmo pela reação com a sílica gel da coluna.

A pureza dos compostos **5l-m** foi comprovada por análise elementar. A tabela 08 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 08- Propriedades Físicas dos compostos **5l-m**.



Composto	R ²	R ³	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
						Calc./Exp.	C	H
5l	Me	Me	72	117-119	C ₈ H ₁₂ NO ₃ SF ₃	37,06	4,67	5,40
						36,83	4,60	5,40
5m	Me	Ph	60	121-123	C ₁₃ H ₁₄ NO ₃ SF ₃	48,59	4,39	4,36
						48,71	4,08	4,62

[a] Rendimentos dos compostos purificados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

3.6.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 5l-m

3.6.1.2.1. RMN ^1H e ^{13}C {H}

A identificação dos compostos **5l-m** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C {H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Já o composto **5n** pôde ser identificado somente através de Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas do composto impuro, sendo que, conforme descrito no tópico anterior, a sua total purificação não foi possível.

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C { ^1H } para os compostos **5l-m** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **5l**. O espectro de RMN ^1H do composto **5l** (Figura 13) mostrou um singlete em 5,17 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-3, um quarteto na região de 4,18 ppm referente ao CH_2 do grupo etoxila, um singlete em 3,38 ppm referente as duas metilas do grupo sulfoximido e um tripleto na região de 1,42 ppm referente ao CH_3 do grupo etoxila.

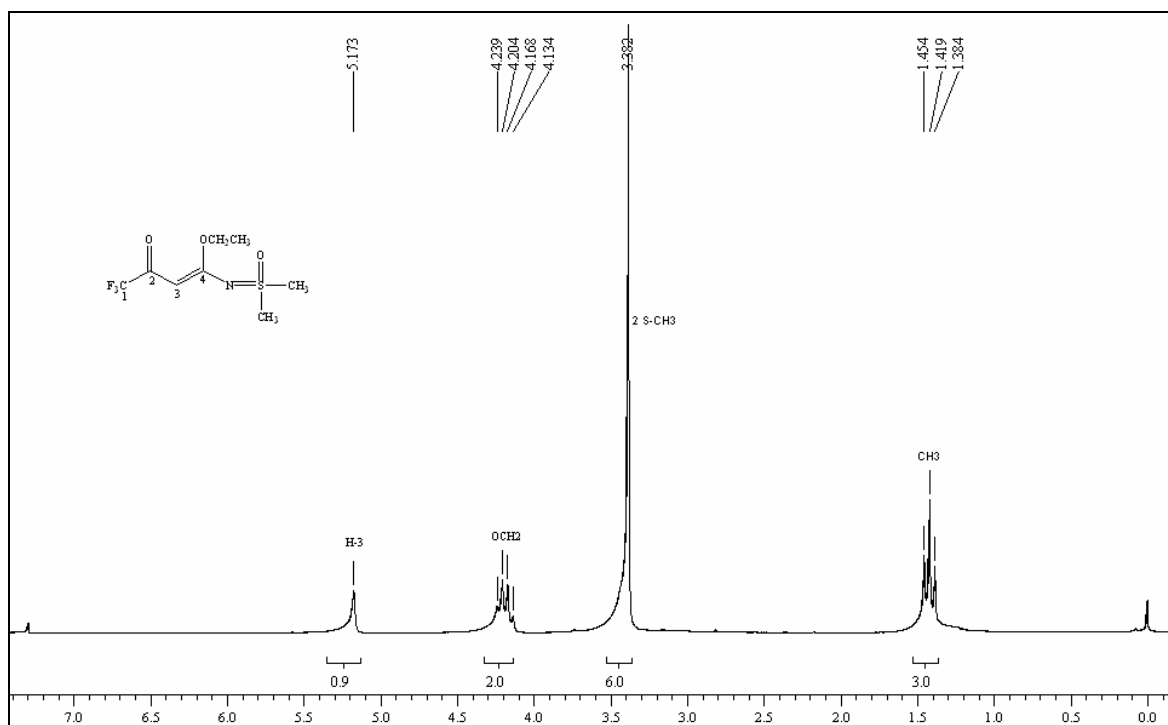


Figura 13. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-ona (**5l**), em clorofórmio- d_1 .

Para o espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **5I** (Figura 14) observou-se um sinal em 174,9 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 34,0$ Hz referente ao C-2 (C=O), um sinal em 169,2 ppm referente ao C-4 quaternário, o CF_3 aparece na forma de quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 292,5$ Hz na região de 117,4 ppm, o C-3 vinílico aparece em 79,2 ppm. O sinal em 65,5 ppm refere-se ao CH_2 do grupo etoxila, as duas metilas do grupo sulfoximido aparecem juntas em 43,2 ppm e a metila do grupo etoxila aparece em 14,0 ppm.

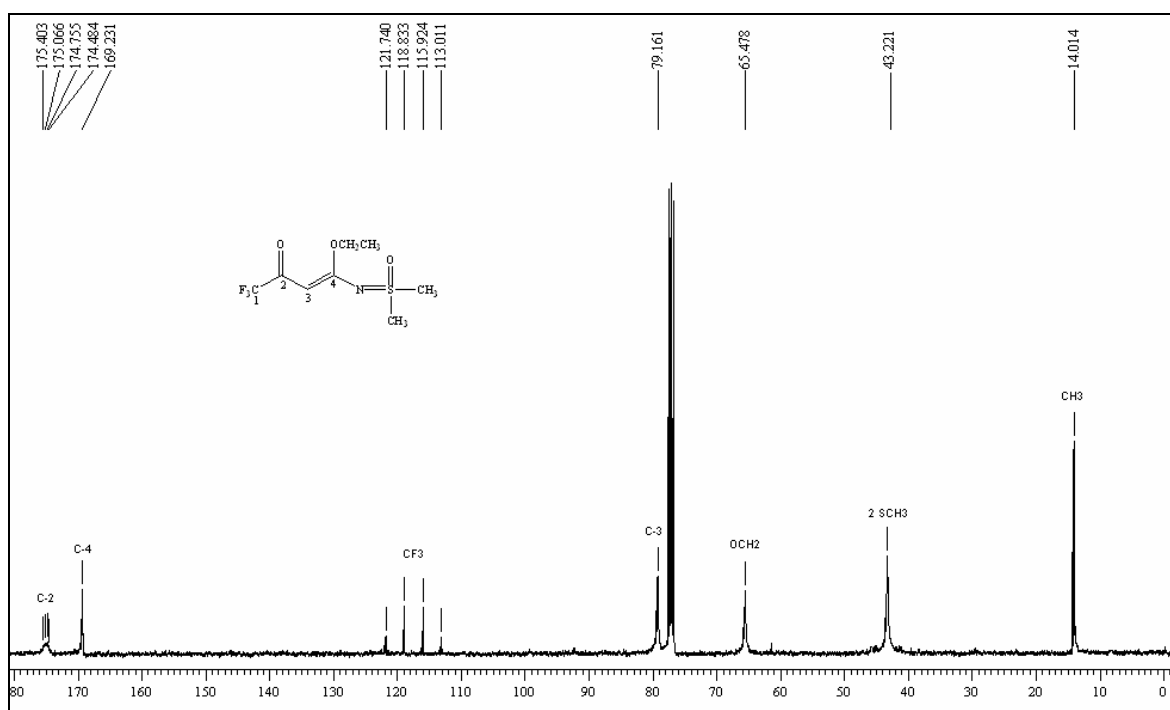
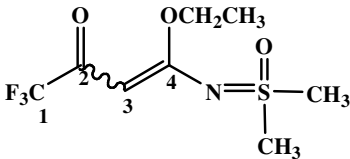
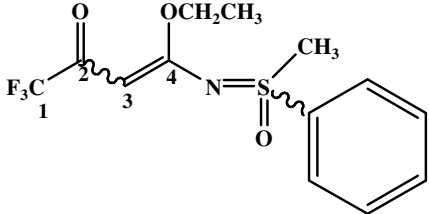


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-ona (**5I**), em clorofórmio- d_1 .

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **5I-m** estão descritos na Tabela 09. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

O composto **5m** apresentou sinais desdobrados no espectro de RMN ^1H devido à presença do centro estereogênico no átomo de enxofre, o que torna os hidrogênios do composto não equivalentes magneticamente.

Tabela 09- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **5l-m**.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
5l 	5,17 (s, 1H, H-3); 4,18 (q, 2H, OCH ₂); 3,38 (s, 6H, 2SCH ₃); 1,42 (t, 3H, CH ₃).		174,9 (q, ² J=33, C-2); 169,2 (C-4); 117,4 (q, ¹ J=292 CF ₃); 79,2 (C-3); 65,5 (OCH ₂); 43,2 (2C, 2SCH ₃); 14,0 (CH ₃).	
5m 	8,10 (m, 2H, Ar); 7,64 (m, 3H, Ar); 5,11 (s, 1H, H-3); 4,00 (m, 2H, O-CH ₂); 3,38 (s, 3H, S-CH ₃); 1,14 (m, 3H, CH ₃).		175,8 (q, ² J=32, C-2); 169,0 (C-4); 138,7; 133,9; 129,6; 127,4 (6C, Ar); 117,3 (q, ¹ J=292 CF ₃); 79,4 (C-3); 65,7 (OCH ₂); 45,7 (SCH ₃); 13,5 (CH ₃).	

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

3.6.1.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas dos compostos **5l-n** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados (Esquema 38), utilizando uma energia de 70 eV. O provável mecanismo de fragmentação dos compostos **5l-n** está representado no Esquema 38 e Figura 15, tendo como exemplo o composto **5l**. Os principais fragmentos são: o íon molecular (m/z = 259), o íon relativo à perda do grupo CF₃ (m/z = 190), o íon com m/z = 162 relativo à perda do CF₃ e da carbonila, o fragmento formado pela quebra do sulfóxido, do grupo etoxila e do oxigênio (m/z = 120), além do fragmento do próprio sulfóxido (m/z = 78) e do CF₃ (m/z = 69).

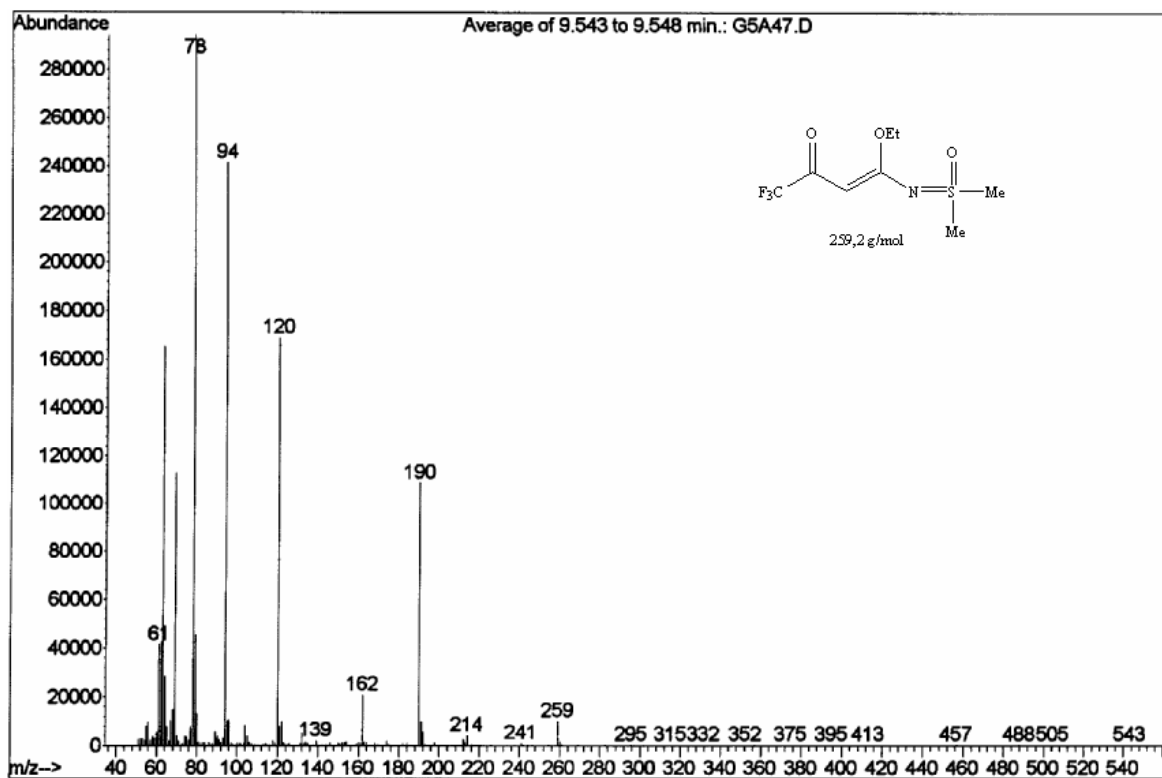
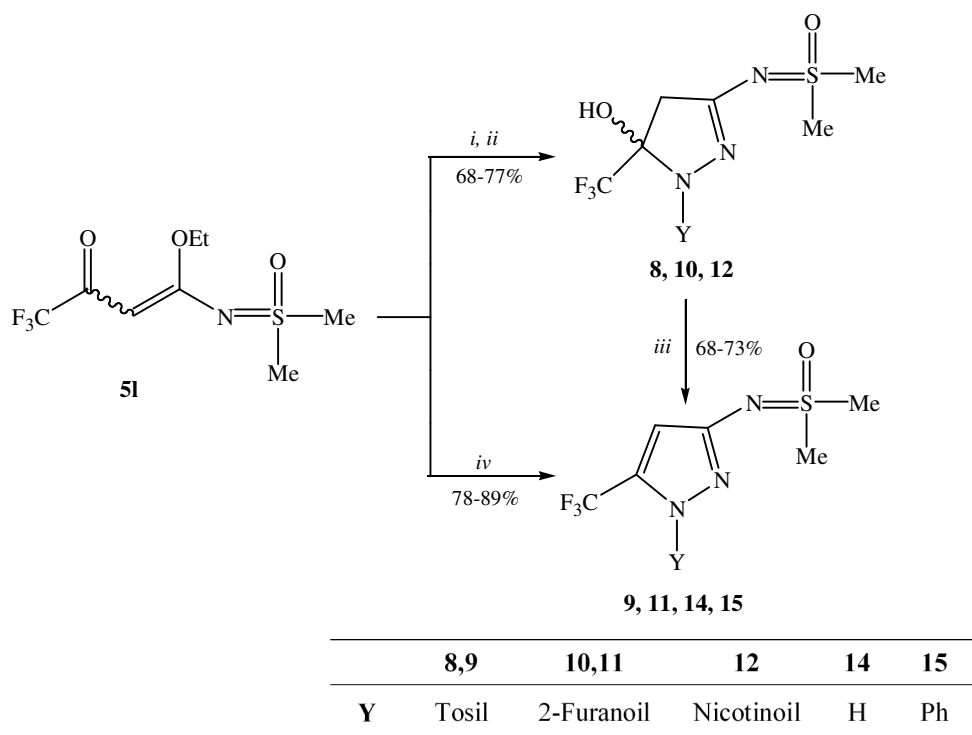


Figura 15. Espectro de Massas de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**51**).

3.6.2. Reações de Condensação de 4-etoxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5I) com Hidrazinas

O esquema 39 apresenta as reações de ciclocondensação entre o composto acíclico 4-etoxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) com tosilhidrazina, 2-furanoilhidrazina e nicotinoilhidrazina, formando os 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, que foram posteriormente desidratados; e com hidrazina e fenilhidrazina, formando os 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis.

Esquema 39:



(i) **8**: $\text{NH}_2\text{NHSO}_2\text{-}p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, Tolueno, refluxo, 8h; (ii) **10**: $\text{NH}_2\text{NHC(O)C}_4\text{H}_3\text{O}$ ou **12**: $\text{NH}_2\text{NHC(O)C}_5\text{H}_4\text{N}$, MeOH, refluxo, 16 h; (iii) **9**, **11**: SOCl_2 , Piridina, Benzeno, 0-80 °C, 1 h; (iv) **14**: $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ou **15**: NH_2NPh , EtOH, refluxo, 3h-16h.

Podemos observar que quando foram usadas hidrazinas que contêm grupos retiradores de elétrons ligados ao N-1, há o isolamento das 2-pirazolinas (4,5-diidro-1*H*-pirazóis). Estes 4,5-diidro-1*H*-pirazóis têm sido obtidos quando o anel pirazolínico apresenta substituintes com características retiradoras de elétrons nas posições N-1 ou C-5. A presença destes substituintes estabiliza o pirazolin-5-ol intermediário, dificultando a eliminação de água e conseqüentemente a aromatização do anel.

Segundo Singh *et al.*⁸⁵ a reação de desidratação de 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis passa por um intermediário catiônico similar ao de uma reação de eliminação de primeira ordem, E_1 (Figura 16). Sendo assim, a presença de grupamentos retiradores de elétrons na posição 1 e 5 do anel desestabilizariam a formação do complexo ativado com caráter catiônico, dificultando a reação de eliminação da hidroxila sob forma de H_2O e, conseqüentemente, a aromatização do anel pirazolínico.

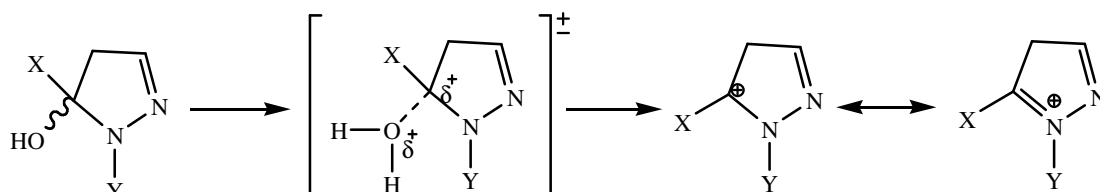


Figura 16. Complexo ativado e Intermediário Catiônico na reação de desidratação dos 4,5-diidro- 1*H*-pirazóis.

Desta forma, 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 conduzido à obtenção de 5-trialometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis de forma regioespecífica. No caso dos compostos **8**, **10** e **12**, têm-se substituintes tosil ou heteroaril em N-1 e um grupo trifluormetil com um forte efeito indutivo negativo ligado ao C-5, o que torna estes 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis bastante estáveis e passíveis de serem isolados.

Na busca por processos eficientes de desidratação para 5-hidroxi-2-pirazolinás, vários pesquisadores desenvolveram metodologia utilizando ácido sulfúrico concentrado ou com solventes, como: ácido acético/etanol ou ácido acético/anidrido acético ou pentóxido de fósforo em clorofórmio. Porém, quando há grupos retiradores de elétrons e sensíveis a hidrólise ligados no N-1 da 2-pirazolina, normalmente a eliminação de água ocorre acompanhada da perda do grupo ligado ao N-1.

Primeiramente, para a obtenção do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-1-tosilpirazol (**9**) testou-se algumas das condições citadas acima, mas na maioria dos casos não foi possível o isolamento do composto devido à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação, e em outros, houve a perda do grupamento tosil. Den-

⁸⁵ Singh, S.P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1109.

tre os testes para se conseguir a desidratação, a metodologia descrita por Padwa⁸⁶, foi a que mostrou melhores resultados e assim foi empregada para as reações de desidratação dos compostos **8**, **10** e **12**.

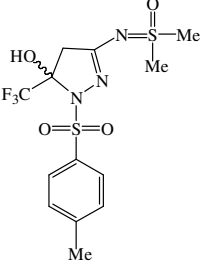
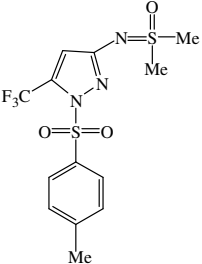
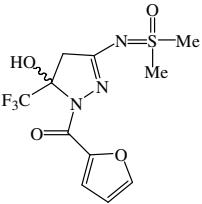
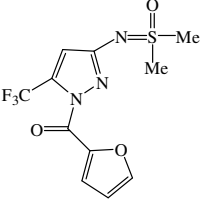
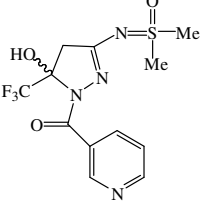
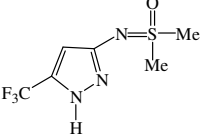
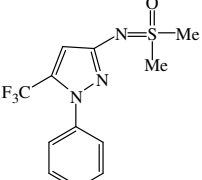
Porém, o 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(nicotinoil)pirazol (**12**), mostrou-se extremamente resistente a reação de desidratação com cloreto de tionila, conforme metodologia descrita por Padwa.⁸⁶ Isso se deve ao fato de que a pirazolina **12** apresenta em sua estrutura uma combinação de efeitos que impedem a desidratação; um substituinte nicotinoil com um heterociclo π -deficiente ligado ao N-1 (piridina) e um grupo trifluormetil, o qual, como descrito antes, apresenta um forte efeito indutivo negativo.

Já, as reações de ciclocondensação entre o composto 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) com hidrato de hidrazina e fenilhidrazina levaram diretamente aos pirazóis correspondentes **14** e **15**.

Os compostos **8**, **10**, **12** e **15** foram isolados do meio reacional como sólidos com baixo grau de impurezas, mesmo assim foram submetidos a processos de recristalização. Já os compostos **9**, **11** e **14** foram isolados do meio reacional de forma pura. A tabela 10 mostra dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **8-15**.

⁸⁶ Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274

Tabela 10-Propriedades Físicas do composto 8-15.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				C	H	N
	68	120-122	C ₁₃ H ₁₆ N ₃ O ₄ S ₂ F ₃ (399,41)	39,09 39,08	4,04 3,89	10,52 10,54
	73	96-98	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₃ S ₂ F ₃ (381,39)	40,94 41,03	3,70 3,89	11,02 10,65
	70	173-175	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ O ₄ SF ₃ (339,29)	38,94 38,85	3,56 3,01	12,38 12,02
	68	137-139	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SF ₃ (321,28)	41,12 41,32	3,14 2,84	13,08 13,07
	77	136-138	C ₁₂ H ₁₃ N ₄ O ₃ SF ₃ (350,32)	41,14 41,09	3,74 3,43	15,99 15,62
	89	149-151	C ₆ H ₈ N ₃ OSF ₃ (227,21)	31,72 31,43	3,55 3,36	18,49 18,17
	78	123-125	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ OSF ₃ (303,30)	38,94 38,64	3,99 3,89	13,85 13,55

[a] Rendimentos dos compostos recristalizados. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

O compostos **8-15** foram identificados por espectroscopia de RMN ^1H , RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas.

Observando como exemplo os espectros de RMN ^1H (Figura 16) e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 17) do composto **8** podemos notar os principais sinais comuns a todos 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**8**, **10** e **12**).

Os espectros de RMN ^1H dos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis, registrados em DMSO- d_6 (Anexo I), mostram um singlete na região de 7,93-8,10 ppm referente ao hidrogênio hidroxílico ligado ao C-5, dois singletos entre 3,30-3,42 ppm e 3,28-3,40 ppm referentes as duas metilas diastereotópicas do grupo sulfoximido e dois dubletos em 3,21-3,37 ppm e 2,85-3,09 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 18,0$ Hz relativos aos hidrogênios diastereostópicos ligado ao C-4 do anel pirazolínico. Além disso, aparecem também os sinais referentes aos hidrogênios dos substituintes ligado ao N-1 das pirazolinas.(Figura 16).

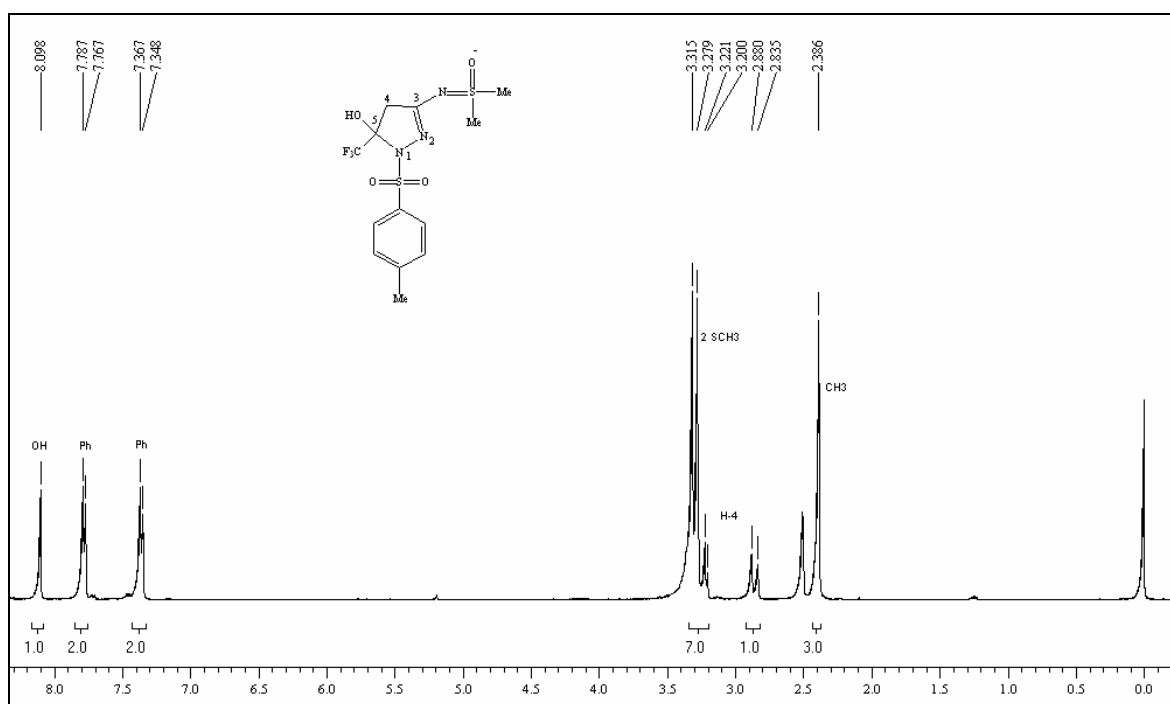


Figura 17. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**8**), em DMSO- d_6 .

Os espectros de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado para os compostos 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**8**, **10** e **12**) apresentam sinal entre 154,5-155,1 ppm referente ao C-3; em 122,7-123,3 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 285-287$ Hz apresentam um quarteto característico do grupo CF₃; em 90,7-91,9 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 33,0$ Hz outro quarteto referente ao C-5; em 45,6-44,8 ppm um sinal relativo ao C-4 e na região de 41,2 ppm e 40,9 ppm sinais caracte-

rísticos das metilas diastereotópicas pertencentes ao substituinte sulfoximido. Além disso, aparecem também os sinais referentes aos carbonos dos substituintes ligado ao N-1 das pirazolininas.(Figura 17).

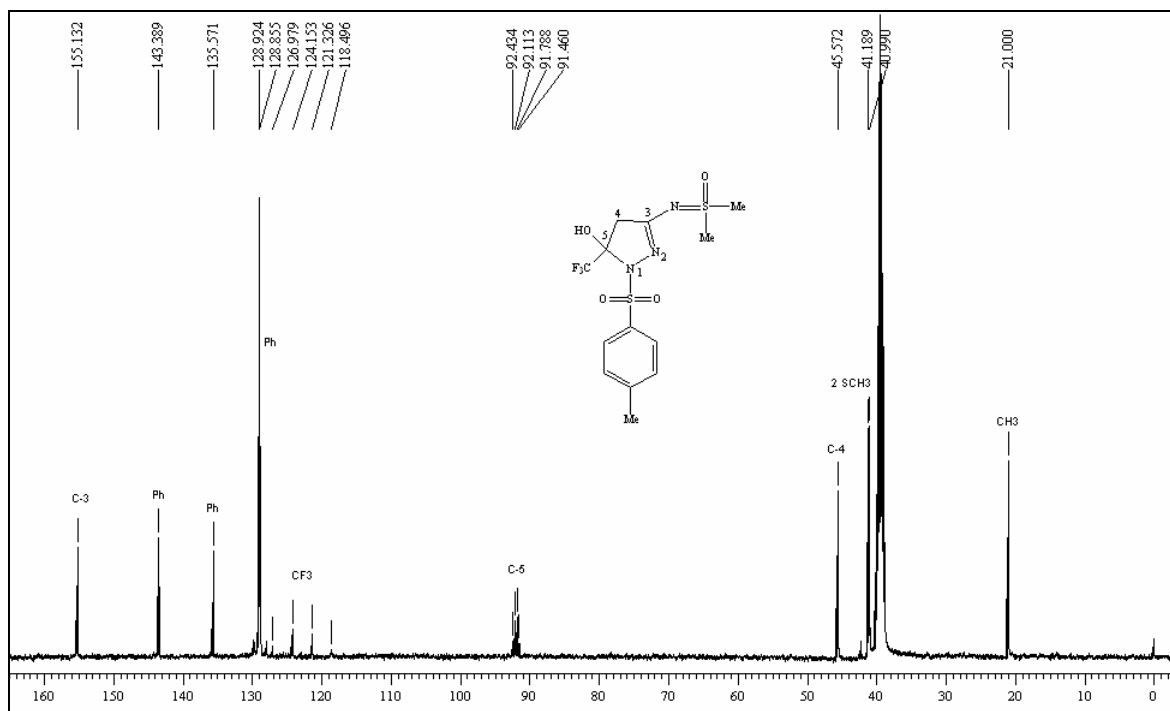


Figura 18 – Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**8**), em DMSO- d_6 .

Observando como exemplo os espectros de RMN ^1H (Figura 18) e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (Figura 19) do composto **9** podemos verificar os principais sinais, comuns aos 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1H-pirazóis (**9**, **11**, **14** e **15**). Os espectros de RMN ^1H dos pirazóis (Anexo I) mostram um singlete em 5,98-6,87 ppm referente ao H-4 do anel pirazolínico e um singlete em 3,28-3,46 ppm referente as duas metilas do grupo sulfoximido. Aparecem também os sinais referentes aos hidrogênios dos substituinte ligado ao N-1 dos pirazóis.

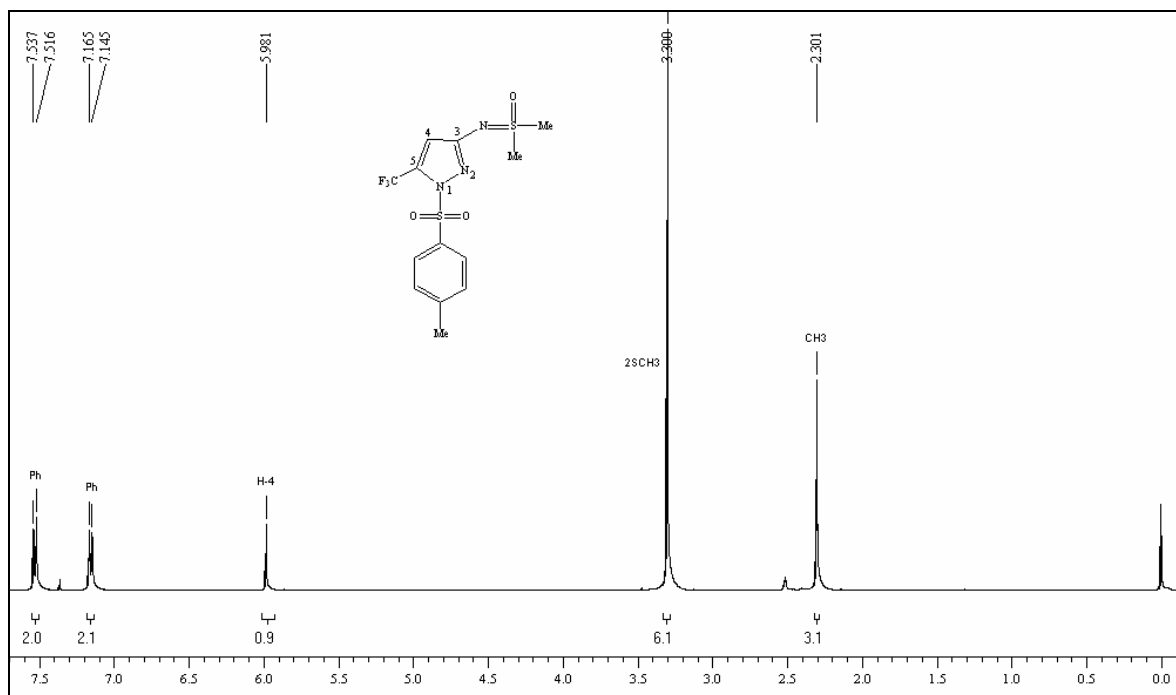


Figura 19 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-1-tosilpirazol (**9**), em $\text{DMSO-}d_6$.

Os espectros de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos pirazolínicos **9**, **11**, **14** e **15** mostram um sinal em 145,9-152,7 ppm referente ao C-3 que está ligado ao grupo sulfoximido, um sinal em 140,6-132,7 ppm em forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}}=36\text{-}39$ Hz, referente ao C-5 que está ligado ao grupo CF_3 . O grupo CF_3 aparece como um quarteto com $^1J_{\text{C-F}}=268$ Hz em 119,2-121,8 ppm, o C-4 aparece em 89,8-109,9 ppm e as duas metilas do grupo sulfoximido em 41,1-42,4 ppm. (Figura 19).

Convém observar que o composto aromatizado não apresenta metilas diastereotópicas ligadas ao átomo de enxofre devido à inexistência de um centro quiral na molécula, e por isso, aparecem como um único sinal no espectro de RMN ^1H e de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **9**, **11**, **14** e **15**.

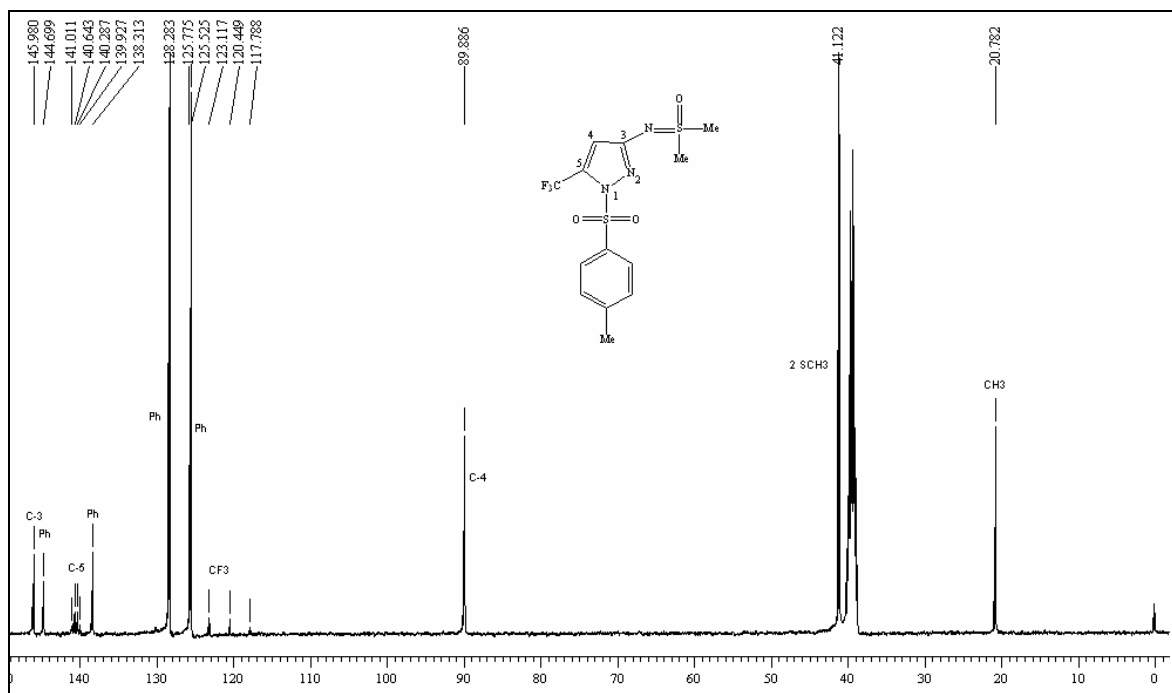


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1H-1-tosilpirazol (**9**), em $\text{DMSO-}d_6$.

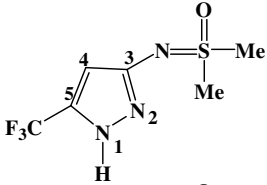
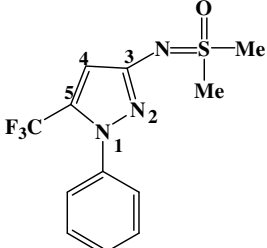
Os dados de RMN ^1H , RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos **8-15** estão descritos na tabela 11. Os demais espectros destes compostos encontram-se no Anexo I desta dissertação.

Tabela 11- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos 8-15.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
<p>8</p>	8,10 (s, 1H, OH); 7,78 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0, Ts); 7,36 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0, Ts); 3,31 (s, 3H, SMe); 3,28 (s, 3H, SMe); 3,21 (d, 1H, <i>J</i> = 18,0, H _{4a}); 2,85 (d, 1H, <i>J</i> = 18,0, H _{4b}); 2,38 (s, 3H, MeTs).	155,1 (C3); 143,4; 135,6; 128,9; 128,8 (6C, Ar); 122,7 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 284); 91,9 (q, ² <i>J</i> = 33, C5); 45,6 (C4); 41,2; 40,9 (2SMe), 21,0 (MeTs).		
<p>9</p>	7,52 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0, Ts); 7,15 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0, Ts); 5,98 (s, 1H, H-4); 3,30 (s, 6H, 2SMe); 2,30 (s, 3H, MeTs).	145,9 (C3); 144,7 (1C, Ar); 140,5 (q, ² <i>J</i> = 36, C5); 138,3; 128,3; 125,5 (5C, Ar); 121,8 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 267); 89,9 (C4); 41,1 (2SMe), 20,8 (MeTs);		
<p>10</p>	7,93 (s, 1H, OH); 7,92 (s, 1H, H-5'); 7,48 (d, 1H, <i>J</i> = 2,8, H-3'); 6,67 (m, 1H, H-4'); 3,42 (s, 3H, SMe); 3,40 (s, 3H, SMe); 3,29 (d, 1H, <i>J</i> = 18,5, H _{4a}); 3,05 (d, 1H, <i>J</i> = 18,5, H _{4b}).	155,3 (C=O); 154,5 (C-3); 146,06 (C-5', C-2'); 123,3 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 267); 118,9 (C-3'); 111,8 (C-4'); 90,9 (q, ² <i>J</i> = 33, C5); 44,8 (C-4); 40,9 (2SMe).		
<p>11</p>	8,21 (m, 1H, H-5'); 7,96 (dd, 1H, <i>J</i> = 3,6, <i>J</i> = 0,8, H-3'); 6,88 (m, 1H, H-4'); 6,87 (s, 1H, H-4); 3,46 (s, 6H, 2SMe).	155,5 (C=O); 152,7 (C-3); 149,4 (C-2'); 144,05 (C-5'); 133,5 (q, ² <i>J</i> = 41, C5); 124,2 (C-3'); 119,2 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 268); 112,9 (C-4'); 109,9 (C-4); 41,2 (2SMe).		
<p>12</p>	8,87 (s, 1H, Py); 8,66 (m, 1H, Py); 8,07 (m, 1H, Py); 8,04 (s, 1H, OH); 7,48 (m, 1H, Py); 3,37 (d, 1H, <i>J</i> = 19, H _{4a}); 3,30 (s, 3H, SMe); 3,28 (s, 3H, SMe); 3,09 (d, 1H, <i>J</i> = 19, H _{4b}).	163,5 (C=O); 154,9 (C-3); 151,0; 149,4; 136,5; 131,3; 122,8 (5C, Py); 123,3 (q, CF ₃ , <i>J</i> = 287); 90,7 (q, ² <i>J</i> = 33, C5); 45,3 (C-4); 41,3; 41,1 (2SMe).		

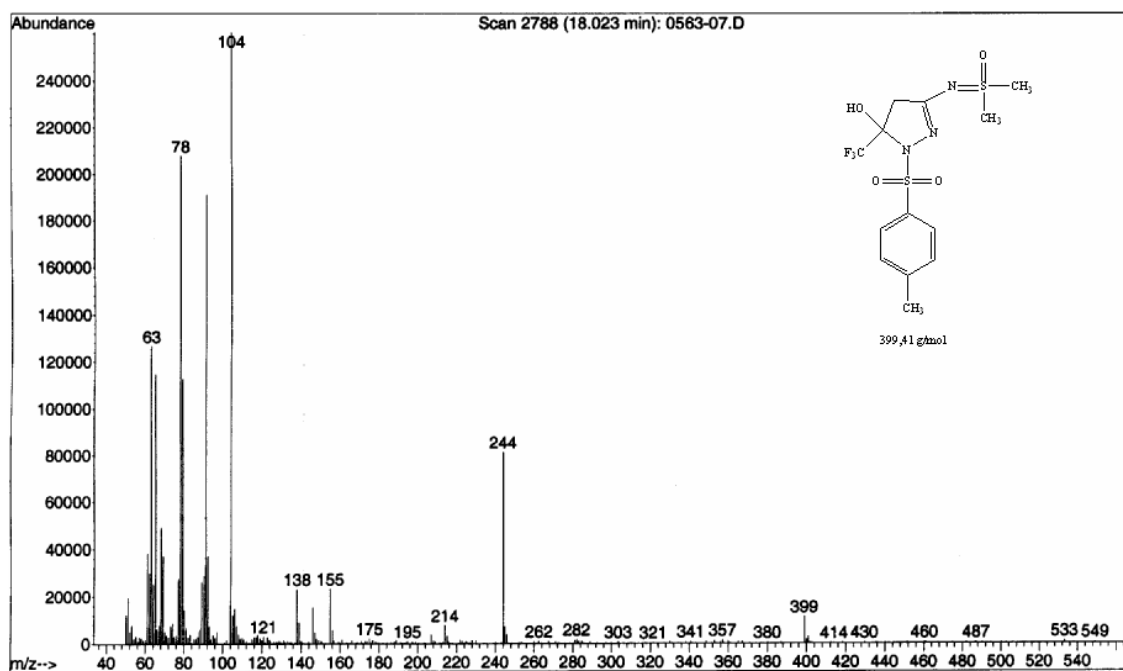
^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-d₆ ou clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 11- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C {¹H} dos compostos **8-15**. Continuação.

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C	
	δ	J _{HH} (Hz)	δ	J _{CF} (Hz)
14 	5,98 (s, 1H, H-4); 3,36 (s, 1H, NH); 3,30 (s, 6H, 2SMe).		145,9 (C-3); 140,6 (q, ² J = 36, C5); 121,8 (q, CF ₃ , J = 268); 89,8 (C-4); 41,09 (2SMe).	
15 	7,44 (m, 5H, Ar); 6,40 (s, 1H, H-4); 3,29 (s, 6H, 2SMe).		152,7 (C-3); 139,2 (1C, Ar); 132,7 (q, ² J = 38, C5); 128,8; 128,4; 125,3 (5C, Ar); 119,6 (q, CF ₃ , J = 269); 102,3 (C-4); 42,4 (2SMe).	

^aEspectros de RMN ¹H à 200,13 MHz e ¹³C {¹H} 100,61 MHz, DMSO-d₆ ou clorofórmio-d₁ como solvente e TMS como referência interna.

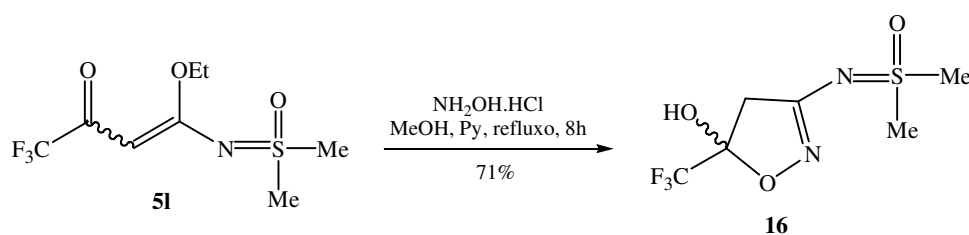
Os espectros de massas dos compostos **8-15** (Anexo II), apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos, que podem ser observados na figura 20, tendo como exemplo o composto **8**, são: o íon molecular (m/z = 399), o fragmento resultante da perda do substituinte ligado ao N-1 (m/z = 244), os fragmentos resultantes da quebra do grupo sulfoximido formando o íon sulfóxido (m/z = 78) e saída do oxigênio desse sulfóxido (m/z = 63).

**Figura 21.** Espectro de Massas de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-1-tosilpirazol (**8**).

3.6.3. Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16)

O 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol **16** foi obtido através da reação de ciclocondensação entre o intermediário acíclico 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) e cloridrato de hidroxilamina, em metanol e piridina. (Esquema 40).

Esquema 40:



O diidro-isoxazol **16** foi purificado por recristalização em clorofórmio, sendo obtido sob a forma de sólido estável de coloração branca com 71% de rendimento. A pureza do composto foi confirmada por análise elementar. A tabela 12 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar do composto.

Tabela 12- Propriedades Físicas do composto **16**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
16	71	119-121	C ₆ H ₉ N ₂ O ₃ SF ₃	29,27	3,68	11,38
				29,38	3,41	11,36

[a] Rendimento do composto recristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

O composto **16** foi identificado por espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C {¹H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. O espectro de RMN ¹H do composto **16** registrado em DMSO-*d*₆ (Figura 21) mostrou um singlete em 8,18 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila ligada ao C-5, um singlete em 3,34 ppm referente as duas metilas do grupo sulfoximido, um dubleto em 3,33 ppm e outro em 2,94, referentes ao hidrogênio metilênico diastereotópico ligado ao C-4 do anel oxazolínico, os quais apresentam constante de acoplamento ²J_{H-4a-H-4b} = 17,8 Hz.

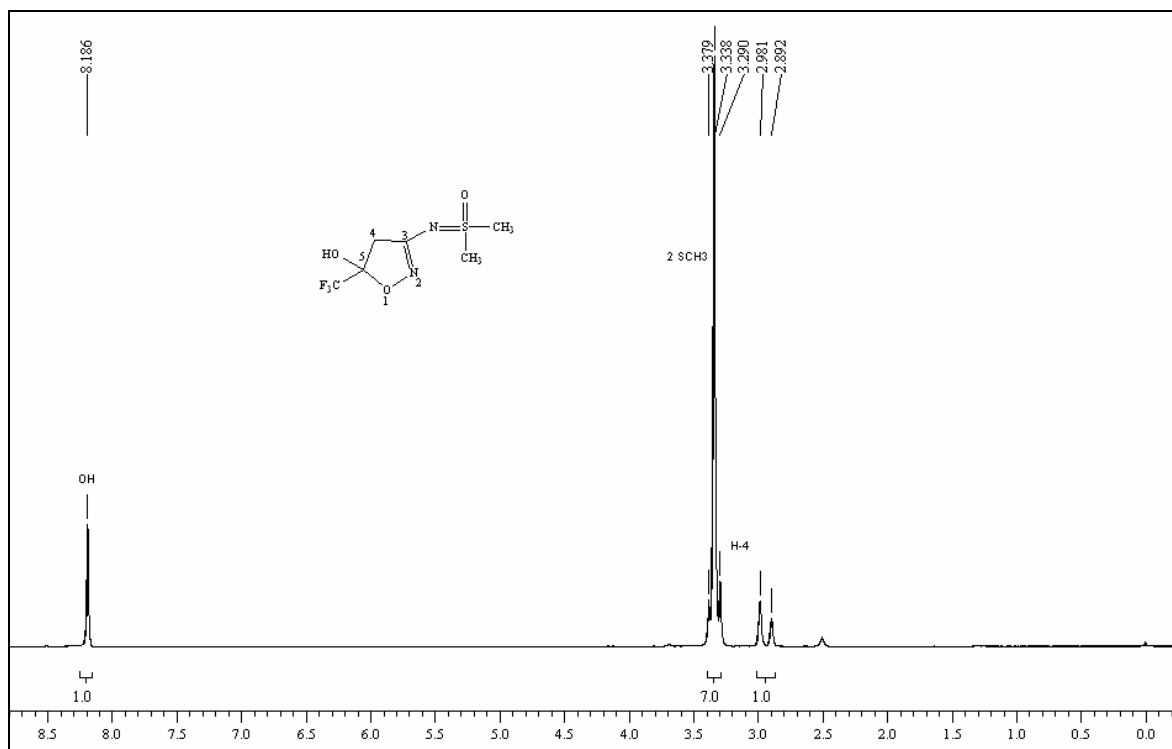


Figura 22. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol (**16**), em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **16** registrado em $\text{DMSO-}d_6$ (Figura 22), mostrou um sinal em 157,97 ppm referente ao C-3, o CF_3 aparece na forma de quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 284,7$ Hz em 122,5 ppm e o C-5 também na forma de quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz aparece em 101,4 ppm. Mostrou um sinal em 44,03 ppm referente ao C-4 e os sinais referentes as duas metilas diastereotópicas do grupo sulfoximido em 41,35 ppm e 41,17 ppm.

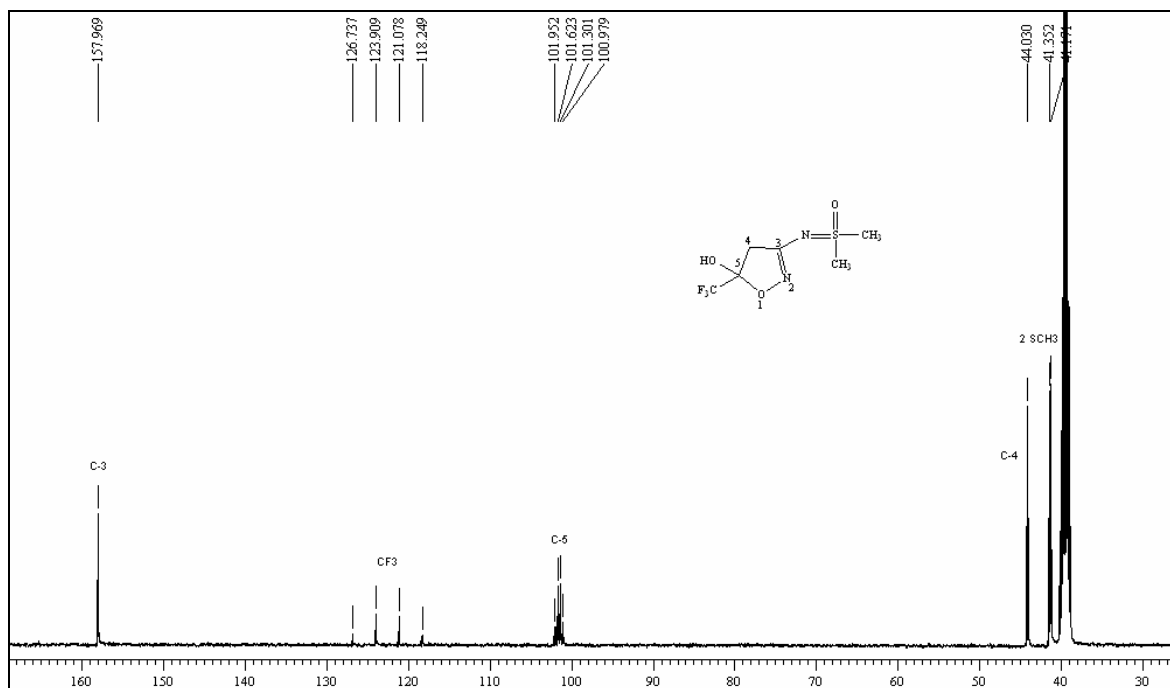


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (**16**), em DMSO-d_6 .

O espectro de massas do composto **16** (Figura 23), apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($m/z = 246$), o fragmento resultante da saída do CF_3 ($m/z = 177$), o fragmento resultante da quebra do grupo sulfoximido, formando o íon sulfóxido ($m/z = 78$) e o fragmento resultante da saída do oxigênio desse sulfóxido ($m/z = 63$).

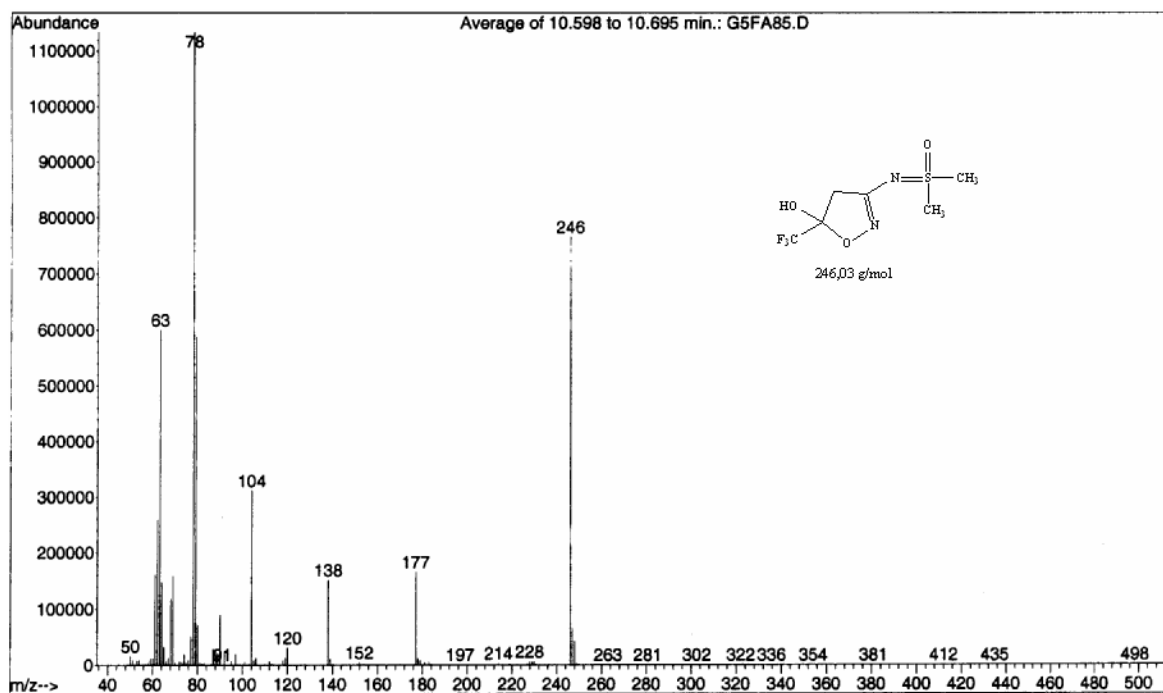
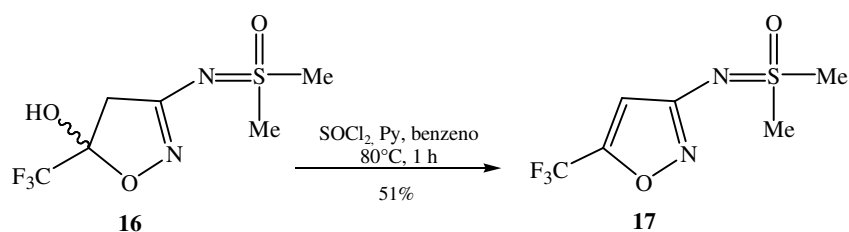


Figura 24. Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (**16**).

O composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol **16** foi desidratado com cloreto de tionila, segundo metodologia descrita por Padwa⁸⁵ (Esquema 41), formando o composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol **17**.

Esquema 41:



O isoxazol **17** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de um sólido que foi recristalizado em hexano, obtendo-se o produto puro com 51% de rendimento. A pureza do composto **17** foi comprovada por análise elementar. A tabela 13 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar do composto.

Tabela 13- Propriedades Físicas do composto **17**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				Calc./Exp. C	H	N
17	51	94-96	C ₆ H ₇ N ₂ O ₂ SF ₃	31,58	3,09	12,28
				32,66	2,88	12,75

[a] Rendimentos dos compostos recristalizado. [b] Pontos de fusão não corrigidos.

O composto **17** foi identificado por espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C {¹H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. O espectro de RMN ¹H do composto **17** registrado em clorofórmio-*d*₁ (Figura 24) mostrou um singleto em 6,35 ppm referente ao H-4 do anel pirazolínico e um singleto em 3,34 ppm referente as duas metilas do grupo sulfoximido.

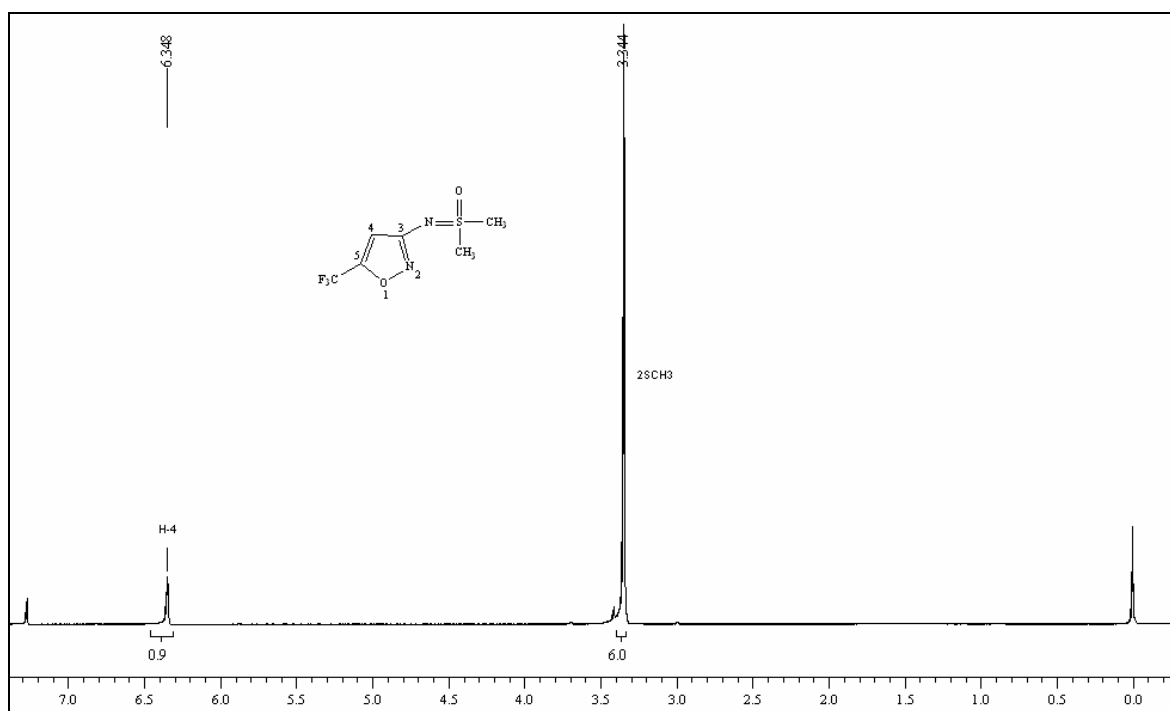
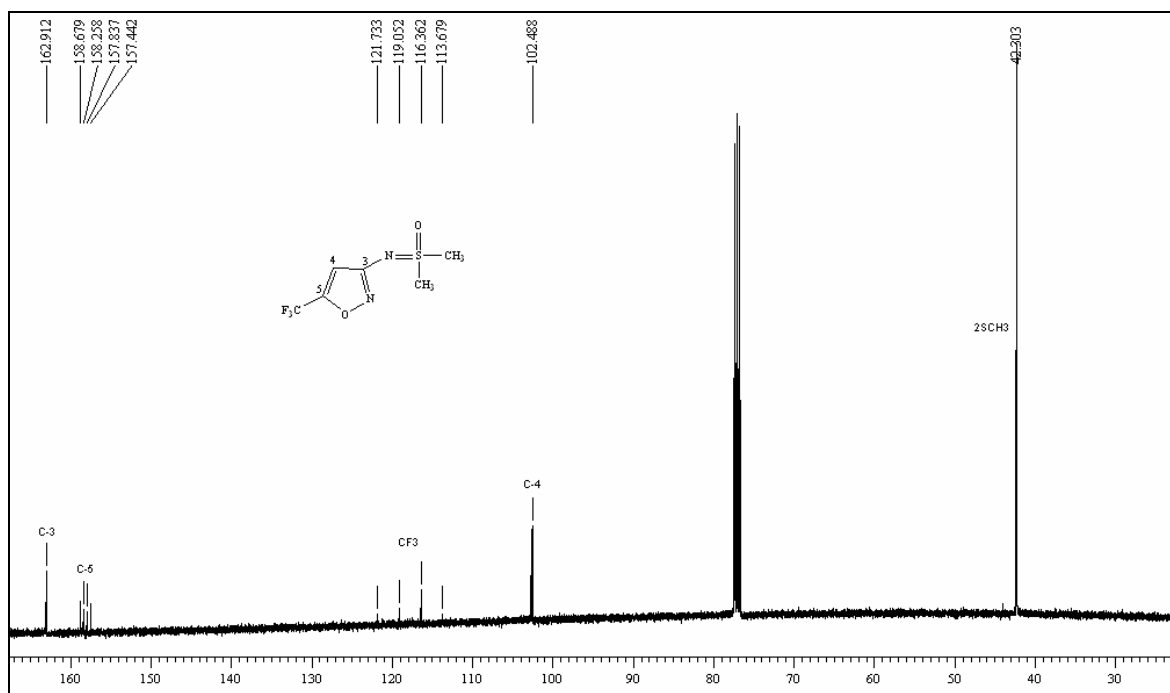


Figura 25. Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-isoxazol (**17**), em clorofórmio-*d*₁.

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ totalmente desacoplado do composto **17** registrado em clorofórmio- d_1 (Figura 25), mostrou um sinal em 162,9 ppm referente ao C-3, um quarteto com $^2J_{\text{C-F}} = 42$ Hz em 158,05 ppm referente ao C-5, um quarteto com $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz em 117,7 ppm referente ao CF_3 , C-4 em 102,5 ppm e as duas metilas do grupo sulfoximido em 42,3 ppm.



O espectro de massas do composto **17** (Figura 26), apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($m/z = 228$), o fragmento resultante da quebra do grupo sulfoximido, formando o íon sulfóxido ($m/z = 78$) e o fragmento resultante da saída do oxigênio desse sulfóxido ($m/z = 63$).

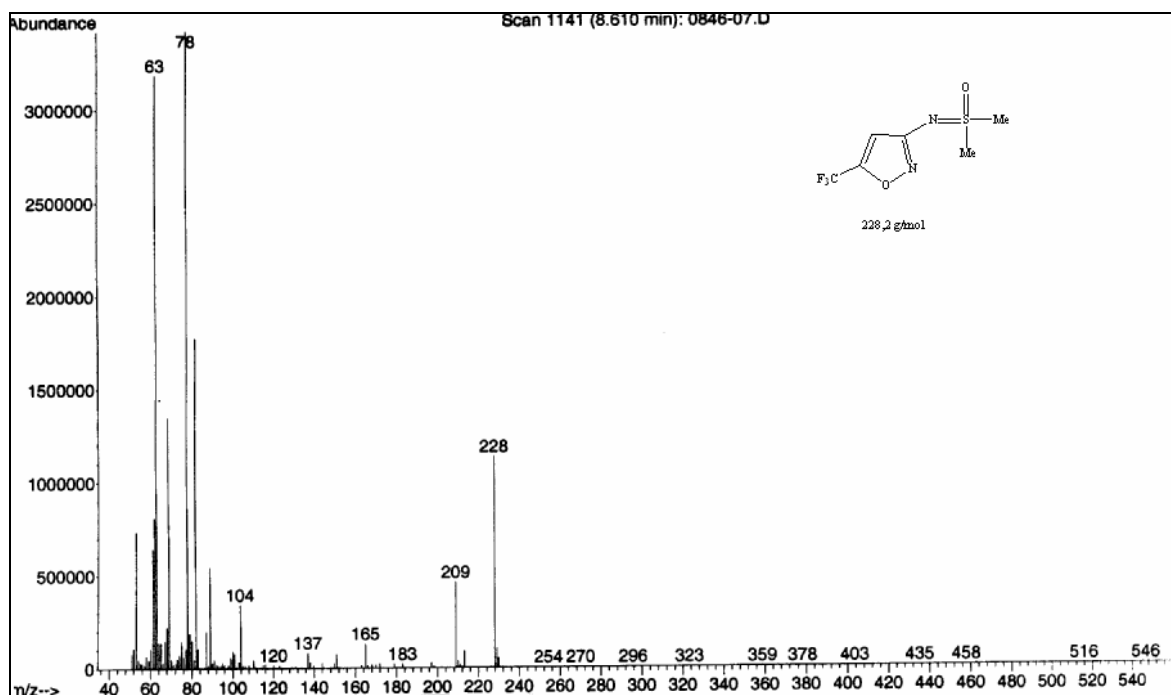
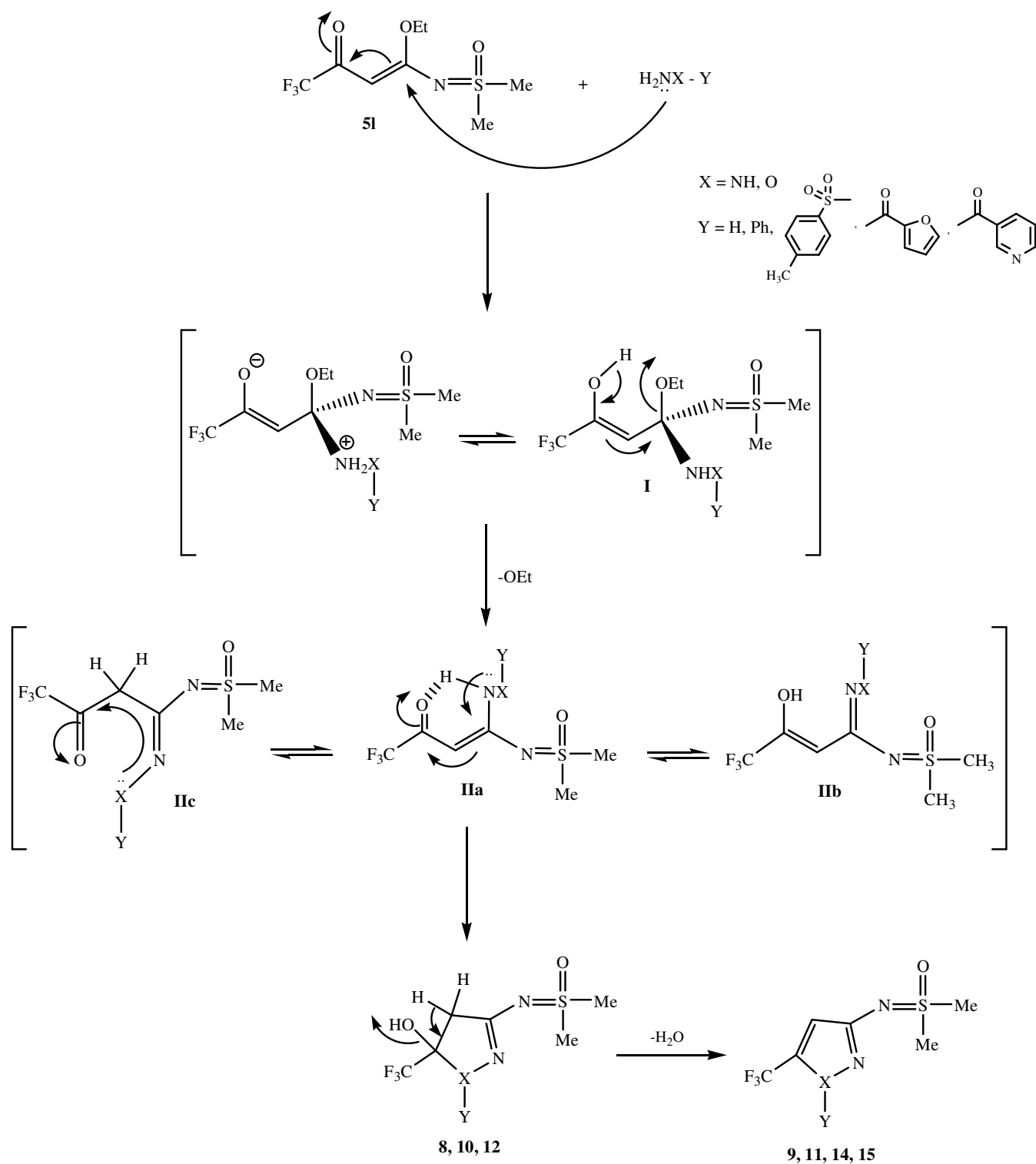


Figura 27. Espectro de Massas de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-isoxazol (**17**).

3.6.4. Mecanismo proposto para as Reações de Ciclocondensação de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) com 1,2-dinucleófilos (Hidrazinas e Hidroxilamina)

Considerando que o composto 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) possui dois centros eletrofílicos com reatividade diferenciada, sendo que o carbono olefínico C-4 é o centro eletrofílico mais reativo que o carbono carbonílico, e que, por sua vez as hidrazinas e a hidroxilamina possuem dois centros nucleofílicos diferenciados e mostram alta reatividade na presença de carbonos eletrofílicos; o primeiro passo foi o ataque nucleofílico do nitrogênio do 1,2-dinucleófilo ao carbono olefínico (C-4) do composto **5I**, formando o intermediário **I**. Ocorre a saída do grupamento OEt, formando o intermediário **IIa** que está em equilíbrio com as estruturas **IIb** e **IIc**. A seguir, ocorre o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina, ou do oxigênio da hidroxilamina, ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros. A reação pode parar nesta etapa ou pode ocorrer a desidratação espontânea do azol formado (Esquema 42).

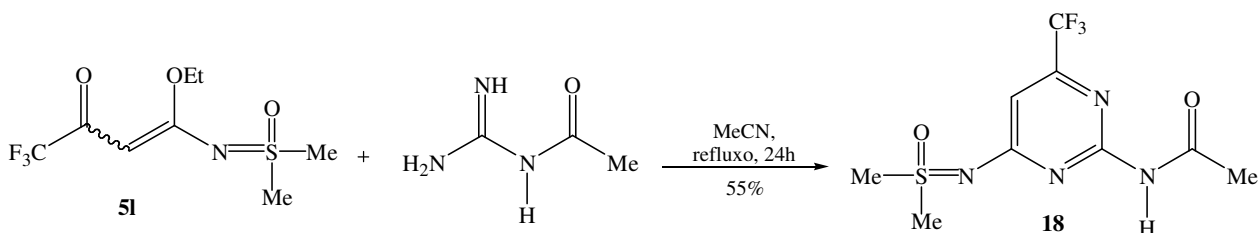
Esquema 42:



3.6.5. Síntese de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**)

A pirimidina **18** foi obtida através da reação de ciclocondensação entre o composto 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**51**) com 1-acetilguanidina. (esquema 43).

Esquema 43:



O composto **18** se apresenta como sólido estável, com coloração branca e com rendimento de 55%. Após tempo reacional de 24 horas, o solvente da reação foi evaporado e o composto foi cristalizado pela adição de acetato de etila. A tabela 14 apresenta os dados de rendimento, ponto de fusão e análise elementar do composto **18**.

Tabela 14-Propriedades Físicas do composto **18**.

Composto	Rend. (%) [a]	P.F. (°C) [b]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
18	55	156-158	C ₉ H ₁₁ N ₄ O ₂ SF ₃	36,49	3,74	18,91
				36,28	3,21	18,64

[a] Rendimento do composto cristalizado. [b] Ponto de fusão não corrigido.

O composto **18** foi identificado por espectroscopia de RMN ¹H, RMN ¹³C {¹H} e Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas. O espectro de RMN ¹H do composto **18** registrado em DMSO-*d*₆ (Figura 27) mostrou um singlete alargado na região de 10,76 ppm referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao nitrogênio, um singlete alongado em 6,69 ppm correspondente H-5 do anel pirimidínico. Em 3,60 ppm aparece o singlete correspondente aos seis hidrogênios das metilas do grupo sulfoximido e em 2,14 ppm o singlete referente a três hidrogênios que correspondem a metila pertencente ao grupo acetilamino.

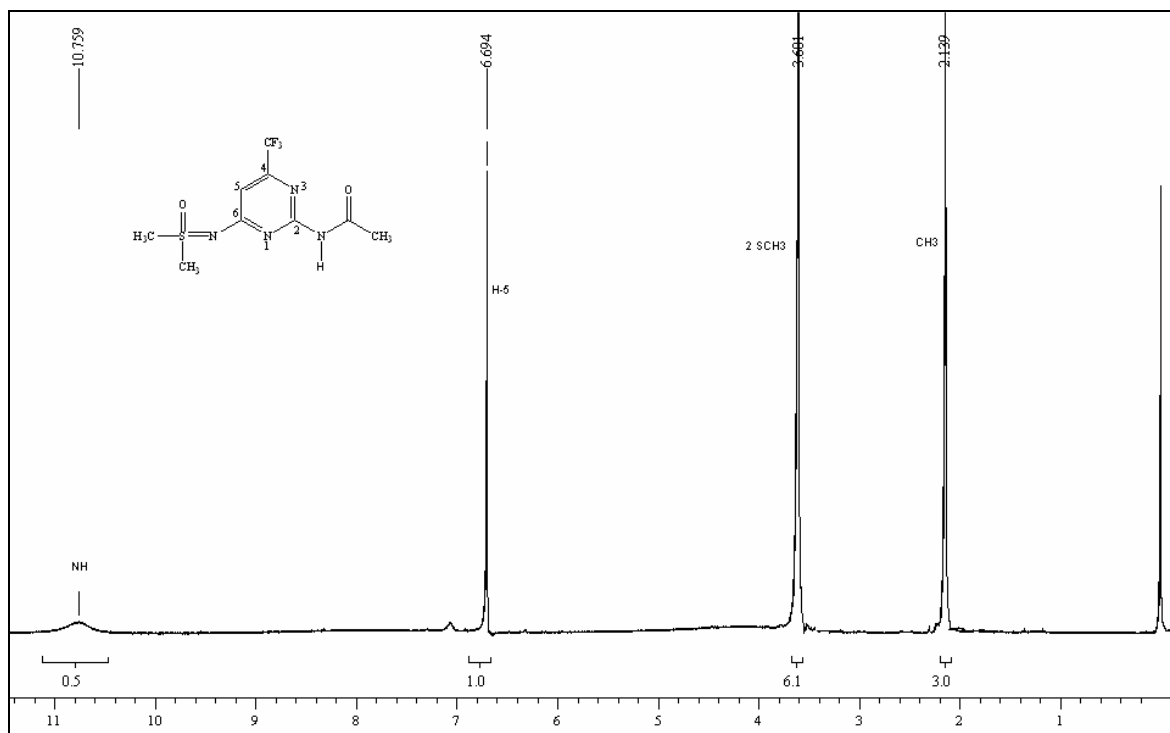


Figura 28. Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**), em DMSO-d₆.

O espectro de RMN ¹³C {¹H} totalmente desacoplado do composto **18** (Figura 28) mostrou um sinal em 168,8 ppm referente a carbonila C=O do grupo acetilamino, os carbonos C-6 e C-2 do anel pirimidínico apresentaram deslocamentos em 167,03 ppm e 156,9 ppm, respectivamente. O carbono C-4 também do anel pirimidínico apresentou-se na forma de quarteto em 155,3 ppm com ²J_{C-F} = 34,5 Hz. O carbono trifluormetílico apresentou um quarteto em 120,7 ppm com ¹J_{C-F} = 275,3 Hz. Em 103,5 ppm temos um sinal referente ao C-5 do anel pirimidínico, em 41,09 ppm o sinal referente as duas metilas do grupo sulfoximido e em 24,5 ppm o sinal referente ao carbono metílico do grupo acetilamino.

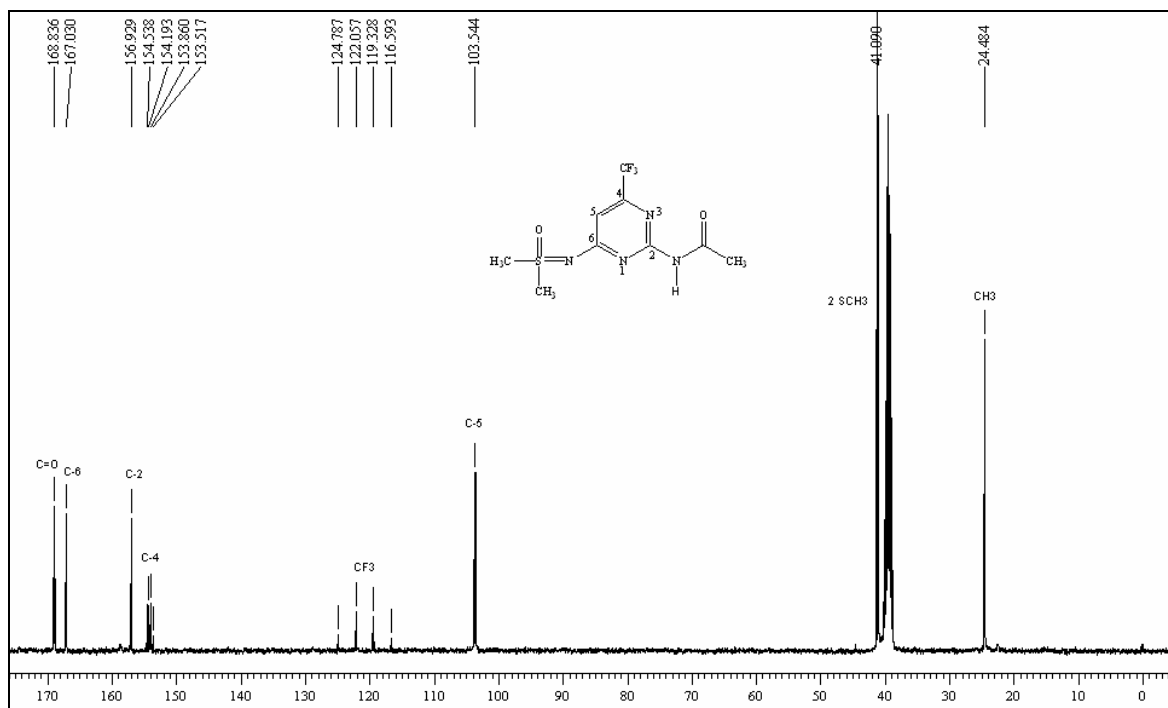


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**), em DMSO-d_6 .

O espectro de massas do composto **18** (Figura 29), apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($m/z = 296$), o sinal relativo à massa do composto não acetilado com perda de COMe ($m/z = 254$), o sinal relativo ao fragmento formado pela perda do grupo acetilamino ($m/z = 239$), o sinal relativo a massa do fragmento formado pela perda do grupo CF_3 e do sulfóxido ($m/z = 149$), o sinal relativo ao íon sulfóxido ($m/z = 78$).

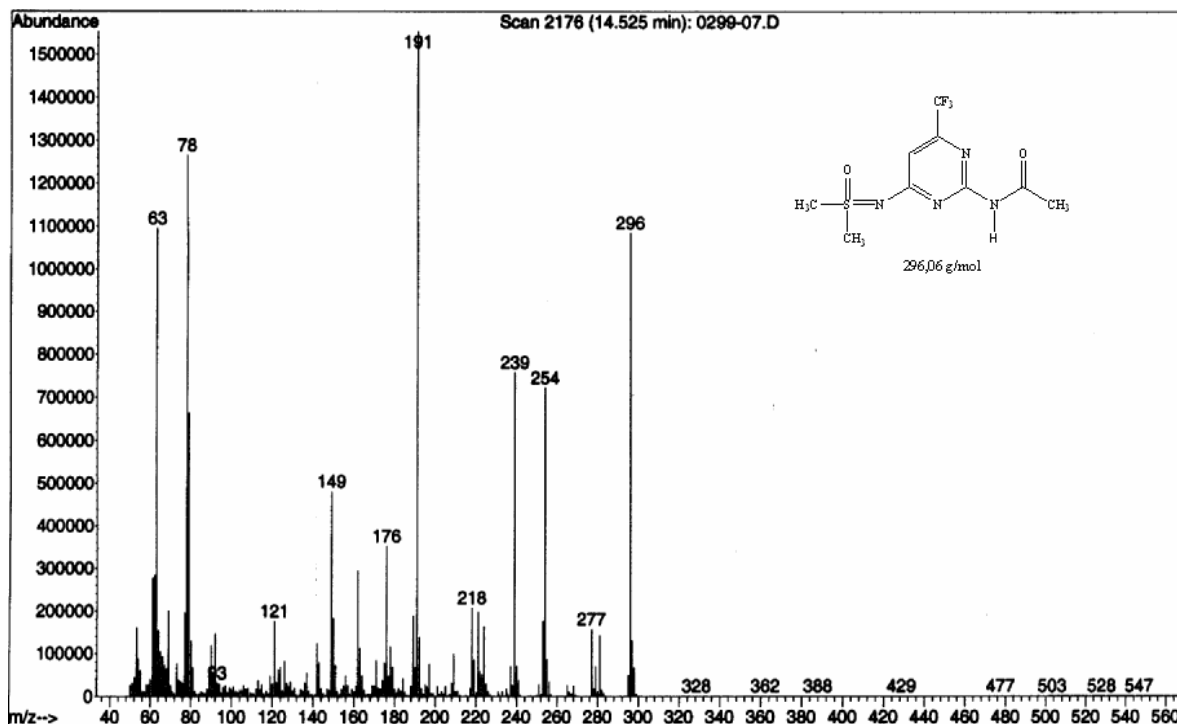
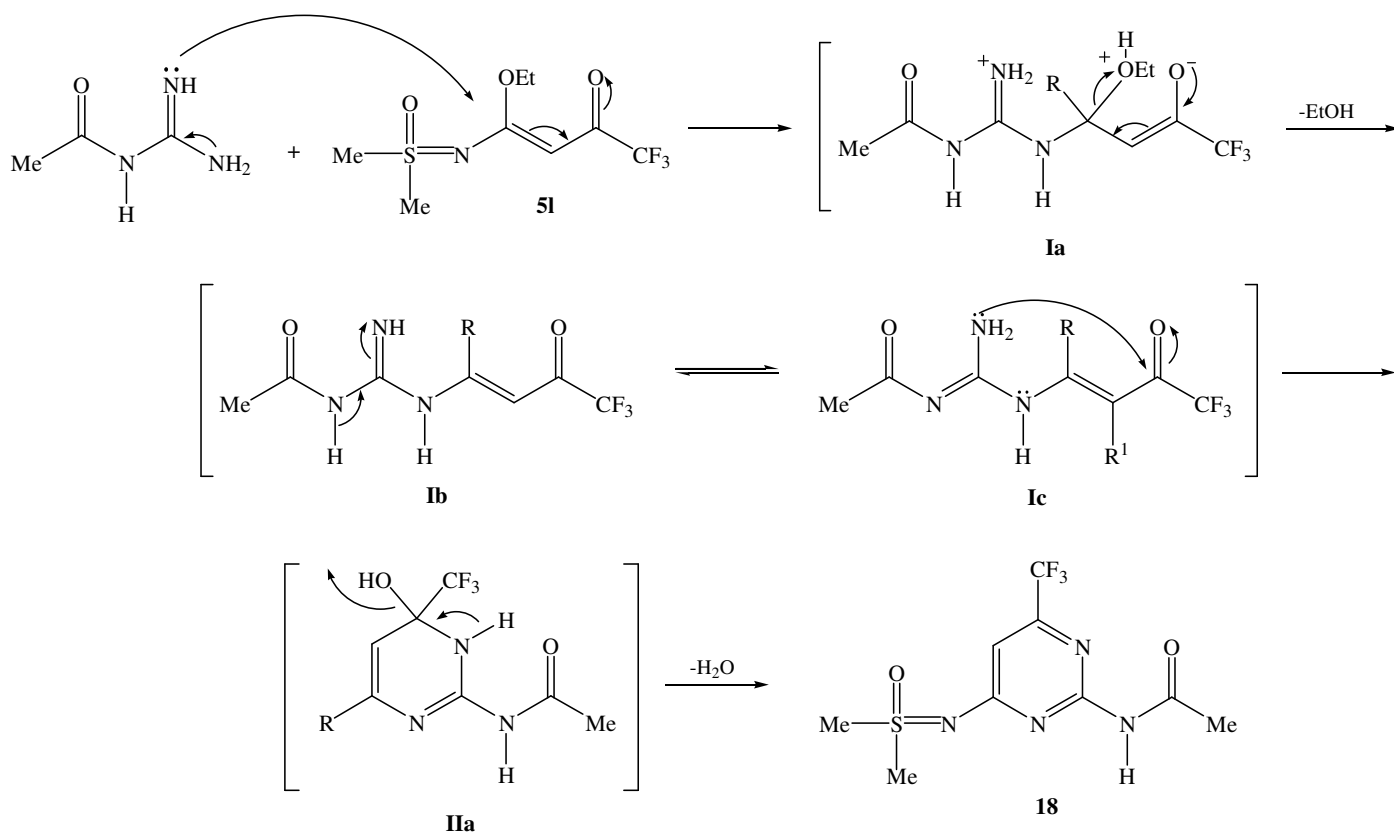


Figura 30. Espectro de Massas de 4-trifluorometil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**).

3.6.6. Mecanismo proposto para a obtenção de 4-trifluorometil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**)

O mecanismo proposto para a síntese de 4-trifluorometil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina **18** (Esquema 44) sugere inicialmente, o ataque nucleofílico do nitrogênio da 1-acetilguanidina ao carbono β de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**51**), levando ao intermediário **Ia**. O intermediário **Ia** elimina o grupo alcoxi gerando a enaminona intermediária **Ib**. Ocorre então, o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da enaminona derivada da 1-acetilguanidina ao carbono carbonílico, com a formação do intermediário **IIa**. Finalmente, ocorre desidratação levando ao isolamento da acetilpirimidina aromática **18**.

Esquema 44:



4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo apresentaram qualidade técnica ou p.a., e/ou foram purificados segundo procedimentos usuais de laboratório⁸⁷. Os reagentes e solventes utilizados, estão descritos abaixo:

4.1.1. Reagentes

- 1-acetilguanidina 98% (Aldrich)
- 1-metoxipropeno
- 2-Furoilhidrazina (Aldrich)
- 1,1,1-trialometil-4-alkil[aril(etoxi)]-4-alcoxi-3-alken-2-ona (**1a-l**)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Ácido acético (Vetec)
- Ácido *p*-toluenosulfônico dihidratado (Aldrich)
- Ácido clorídrico 37% P.A. (Biotect)
- Ácido sulfúrico P.A. (Synth)
- Anidrido trifluoracético (Vetec): utilizado sem prévia purificação
- Azida de sódio
- Cetonas em geral
- Cloreto de Tionila
- Cloridrato de hidroxilamina (Vetec)
- Dimetilsulfóxido destilado
- Etilvinileter
- Fenil hidrazina livre 95% (Acros)
- Hidrato de hidrazina (Acros)
- Hidróxido de Sódio P.A. (Belga)

⁸⁷ Perrin, D.D.; Armarego, L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition, Pergamon Press, São Paulo, SP.1980

- Nicotinoilhidrazina (Sigma)
- Metil fenil sulfóxido (Aldrich)
- Piridina (Merck): destilada sob KOH
- *p*-Toluenosulfonil hidrazina (Aldrich)
- Sulfoximidas sintetizadas
- *Terc*-butóxido de potássio
- Tetramileno sulfóxido (Aldrich)
- Trietilamina (Vetec): destilada sob KOH
- Trietil ortoacetato (Aldrich)
- Trimetil ortoformiato (Aldrich)

4.1.2. Solventes

- Acetato de Etila P.A. (Vetec)
- Acetonitrila P.A. (Vetec): destilado sobre P₂O₅
- Álcool Etílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Álcool Metílico P.A.(Vetec): destilado sob magnésio e iodo
- Benzeno P.A. (Vetec)
- Clorofórmio P.A. (Vetec): destilado sobre P₂O₅
- Éter Etílico: seco com sódio metálico
- Hexano P.A. (Vetec)
- Tolueno P.A. (Vetec)

4.2. Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C .

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

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

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0. (Pontos de fusão não corrigidos).

4.2.3. Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG/MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C - (30mx0.32mm., 0.25µm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1min e após aquecimento de 12°C por min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70ev no espectrômetro de Massas.

4.2.4. Análise Elementar

As análises elementares foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, USP, São Paulo e em analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química, UFRGS, Porto Alegre.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de acetais

À uma solução da cetona respectiva (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24h à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rota-evaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2. Síntese das 1,1,1-trialometil-4-alkuil[aril(etoxi)]-4-alcoxi-3-alkuen-2-ona (1a-l)

- **Método A: A partir de Enoléteres**

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15 mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido e os produtos **1a-b** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

- **Método B: A partir de Acetais**

À uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol) em clorofórmio (30 mL), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45° C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido e os produtos **1c-k** purificados através de destilação sob pressão reduzida.

- **Método C: A partir do Trietilortoacetato**

Em um balão de três bocas, flambado sob atmosfera inerte de argônio, provido de agitação magnética, funil de adição e banho de gelo, adicionou-se clorofórmio anidro (30 mL), o trietilortoacetato (4,87g, 30 mmol) e piridina (5,22g, 60 mmol). Sobre essa mistura

gotejou-se o anidrido trifluoracético (12,6g, 60mmol) dissolvido em clorofórmio anidro (30 mL), com o auxílio do funil de adição. A reação foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. Após o tempo reacional, a mistura foi transferida para um funil de extração, a fase orgânica foi lavada com uma solução de carbonato de sódio 10% (50 mL), depois com água (2× 50 mL), e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o excesso de piridina retirado na bomba de vácuo. A 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**11**) foi obtida de forma pura.

4.3.3. Síntese de Sulfoximidas (2-4)

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, agitação magnética e banho de gelo, foi colocado o sulfóxido (0,128 mol); azida de sódio (0,142 mol) e clorofórmio (114mL). Em funil de adição foi colocado ácido sulfúrico concentrado (32 mL) que foi adicionado durante 20 minutos à mistura reacional. A mistura, sob agitação magnética, foi vagarosamente aquecida à 42°C deixando-se por mais 24h nesta temperatura. Depois deste tempo o sólido formado foi dissolvido em água destilada, as fases foram separadas, e lavou-se mais duas vezes a fase aquosa com clorofórmio.

O resultante em meio aquoso foi alcalinizado com hidróxido de sódio 40%. Removeu-se a água em rotaevaporador e o sal resultante foi lavado com etanol a quente, (4× 100 mL), filtrou-se e removeu-se o solvente novamente. Ao resultante foi adicionado diclorometano (100 mL), o solvente foi removido e o produto seco sob vácuo.

4.3.4. Síntese de 4-alkuil(aril)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5a-k)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e aquecimento, adicionou-se 1,1,1-trialometil-4-alkuil(aril)-4-metoxi-3-alkuen-2-ona (**1a-k**) (10 mmol) e tetrametilenosulfoximida (10 mmol), a mistura foi aquecida até a temperatura de 100°C durante 2 horas. Após este tempo o balão foi resfriado formando um sólido, que foi recristalizado em metanol (**5a-k**).

4.3.5. Síntese de 3-*aril*-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*] [1,2]-tiazinas 1-óxido (6c-j) e 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro-5*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (7k)

Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se 4-*alquil(aril)*-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (5a-k) (5 mmol) em éter etílico anidro (25 mL) e em seguida, adicionou-se o *tec*-butóxido de potássio (6 mmol). Após a adição dos reagentes o meio reacional foi mantido sob aquecimento a uma temperatura de 34 °C durante 3 horas. Depois deste tempo adicionou-se ácido acético (2 mL) e água destilada (10 mL), para destruir o excesso de base, transferiu-se a mistura para um funil de extração e separou-se as fases. O solvente da fase orgânica foi evaporado obtendo-se um sólido que foi recristalizado em etanol.

4.3.6. Síntese de 4-etóxi-4-sulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5l-n)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se a 4,4-dietoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (11) (10 mmol), a sulfoximida (10 mmol), e trietilamina (10 mmol) em acetonitrila (20ml). A mistura foi aquecida até a temperatura de 81°C durante 24 horas. A seguir, o solvente orgânico foi evaporado em rota evaporador, e à mistura reacional foi adicionado clorofórmio (50 ml). A mistura foi lavada com água (3× 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente foi removido e os produtos 5l-m foram cristalizados em uma mistura hexano/acetato (4:1).

4.3.7. Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (8)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5I) (2 mmol) em tolueno (10 mL), foi adicionado a tosil hidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 110°C por 8 horas. Após o tempo reacional o solvente orgânico foi evaporado e o sólido resultante foi recristalizado em clorofórmio.

4.3.8. Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil)pirazol (10)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado a 2-furanoilhidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 65°C por 16 horas. Após o tempo reacional houve a precipitação de um sólido pela refrigeração da solução, o qual foi recristalizado em clorofórmio.

4.3.9. Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(nicotinoil)pirazol (12)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado a nicotinoil hidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 65°C por 16 horas. Após o tempo reacional o solvente orgânico foi evaporado e o resultante foi cristalizado em clorofórmio.

4.3.10. Síntese de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (14)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado hidrato de hidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 78°C por 3 horas. Após o tempo reacional o solvente orgânico foi evaporado obtendo-se um sólido amarelo com alta pureza.

4.3.11. Síntese de 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (15)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em etanol (10 mL), foi adicionado a fenil hidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 78°C por 16 horas. Após o tempo reacional o solvente orgânico foi evaporado e o sólido resultante foi recristalizado em hexano quente.

4.3.12. Síntese de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (16)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em metanol (10 mL), foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (2 mmol) e piridina (2 mmol), a mistura foi aquecida a 65 °C, e fica sob agitação nesta temperatura por mais 16 horas. O solvente orgânico foi evaporado, resultando em um óleo que foi cristalizado em clorofórmio.

4.3.13. Síntese de 4-trifluormetil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18)

A uma solução de 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5I**) (2 mmol) em acetonitrila anidra (5mL) sob agitação magnética, adicionou-se 1-acetilguanidina (2mmol). A mistura foi então refluxada a temperatura de 80-85°C por 24h. Após o tempo reacional o solvente orgânico foi evaporado e o resultante cristalizados em acetato de etila.

4.3.14. Reações de desidratação dos compostos 8, 10 e 16

A uma solução do composto a ser eliminado (2,6 mmol) em piridina (33,8 mmol) e benzeno (50 mL) resfriada em banho de gelo (~5 – 10 °C), foi adicionado lentamente uma solução de cloreto de sulfonila (16,8 mmol) em benzeno (25mL). Após a adição, retira-se o banho de gelo e a solução resultante retorna lentamente a temperatura ambiente e é refluxada por 1 hora, seguida da extração com benzeno (2× 50 mL). Posteriormente a fase orgânica é seca em sulfato de sódio, o solvente orgânico é evaporado e os compostos são secos sob vácuo.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados, foi possível concluir que as metodologias apresentadas têm se mostrado eficientes na síntese tanto de intermediários acíclicos, quanto na ciclização destes (intra- e intermolecular), para obtenção de azóis e azinas derivadas.

Mais especificamente pode-se concluir que:

a) Quanto ao comportamento químico de β -alquil[aril(etoxi)]- β -alcoxivinil trifluorometil cetonas (**1a-l**), conclui-se que estas reagem facilmente com *S,S*-dimetilsulfoximida (**2**), *S*-metil-*S*-fenilsulfoximida (**3**) e tetrametilenosulfoximida (**4**), resultando produtos acíclicos (**5a-m**) em bons rendimentos (65-97%), e alto grau de pureza.

b) Os intermediário 4-aril-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (**5c-j**), através de reações de ciclização intramolecular mais brandas do que as descrita na literatura e utilizando *t*-butóxido de potássio como base em dietiléter, forneceram 1,2-tiazinas 1-óxido (**6c-j**) com bons rendimentos (60-85%).

c) O intermediário 4-etóxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l**) foi utilizado com sucesso na síntese de heterociclos *S,S*-dimetilsulfoximido substituídos, conduzindo ao isolamento de anéis de 5 e 6 membros (**8-18**) com rendimentos de moderados a bons (55-89%).

6. ANEXO I

Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ dos compostos obtidos e citados na dissertação

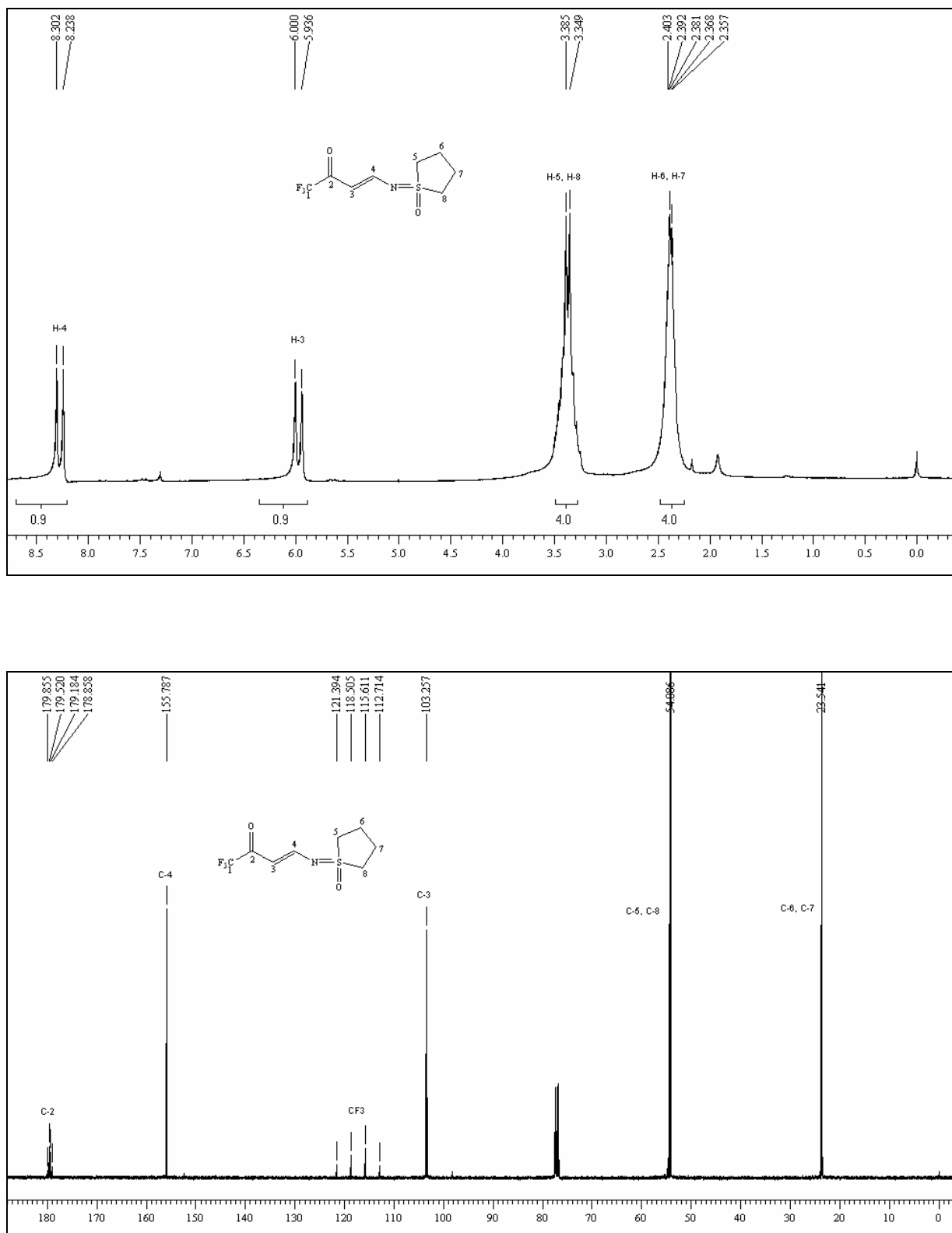


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5a**), em clorofórmio- d_1 .

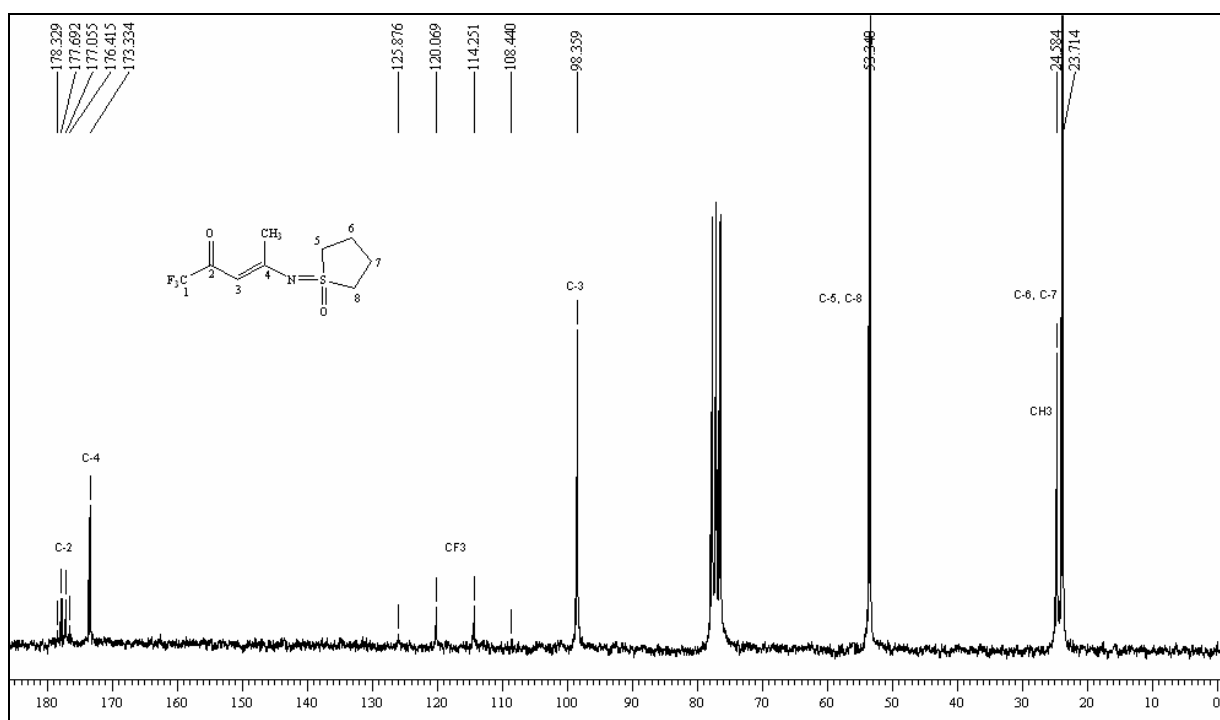
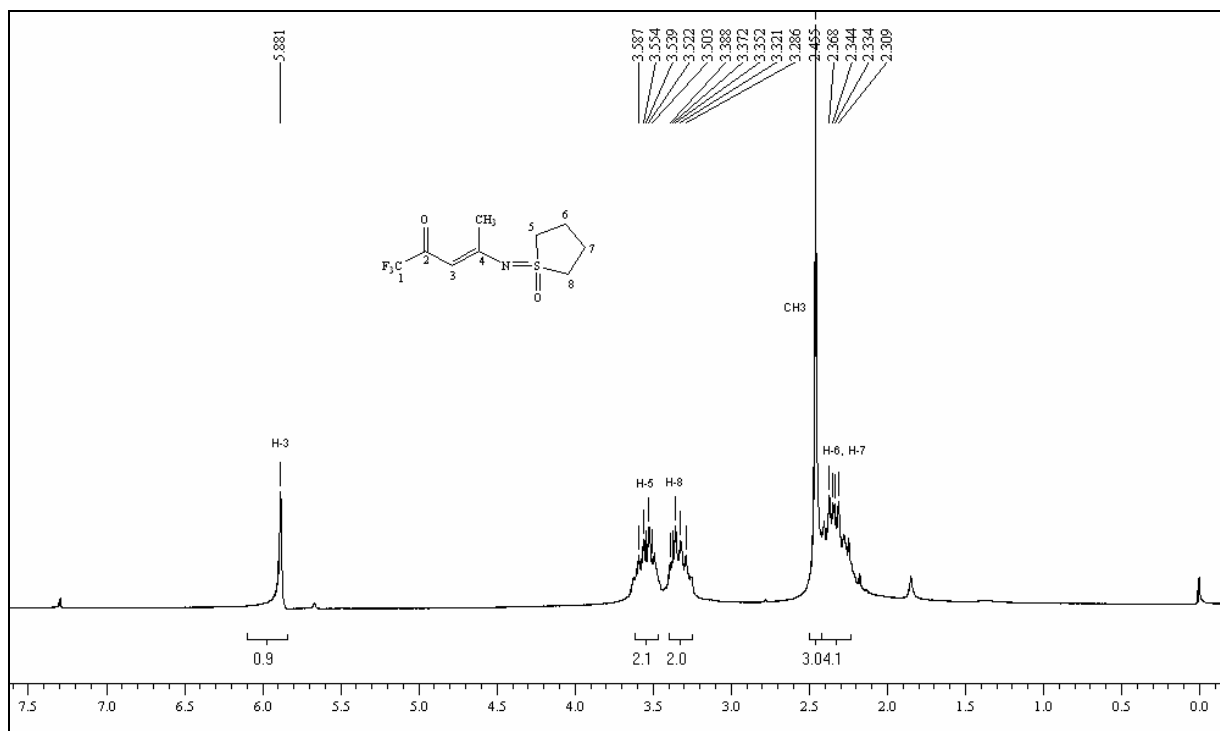


Figura 32 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**5b**), em clorofórmio- d_1 .

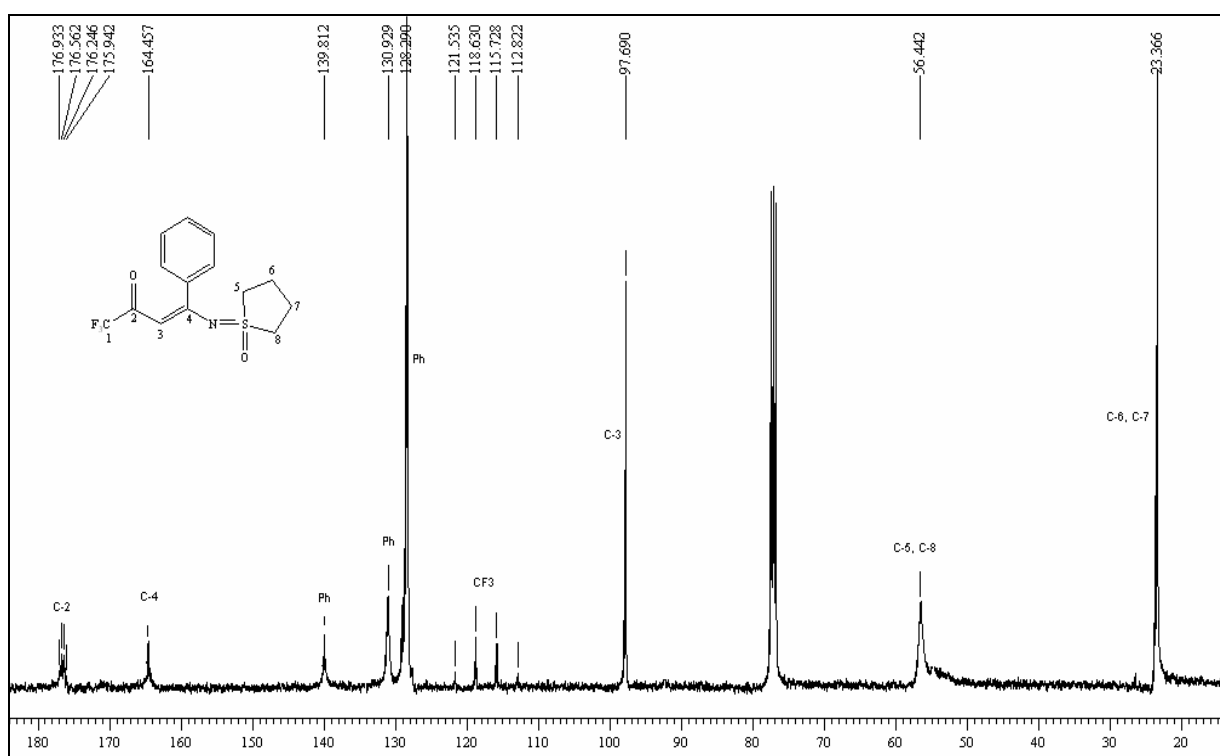
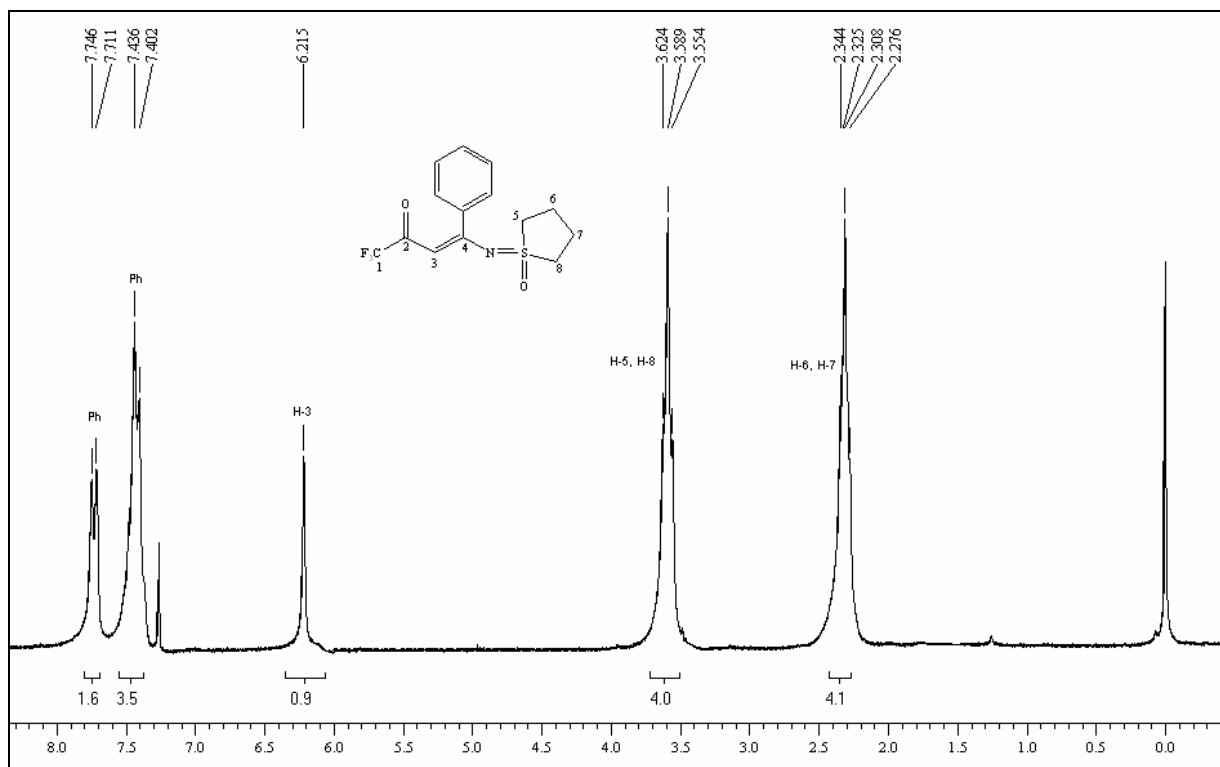


Figura 33 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5c**), em clorofórmio- d_1 .

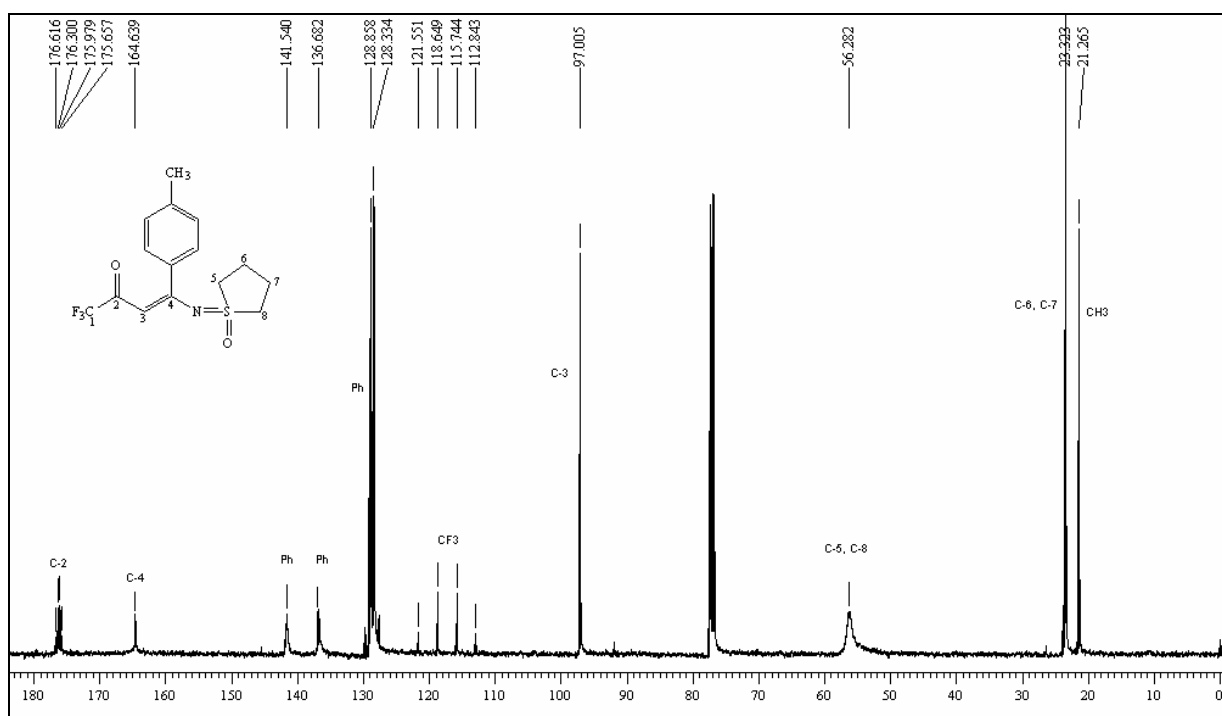
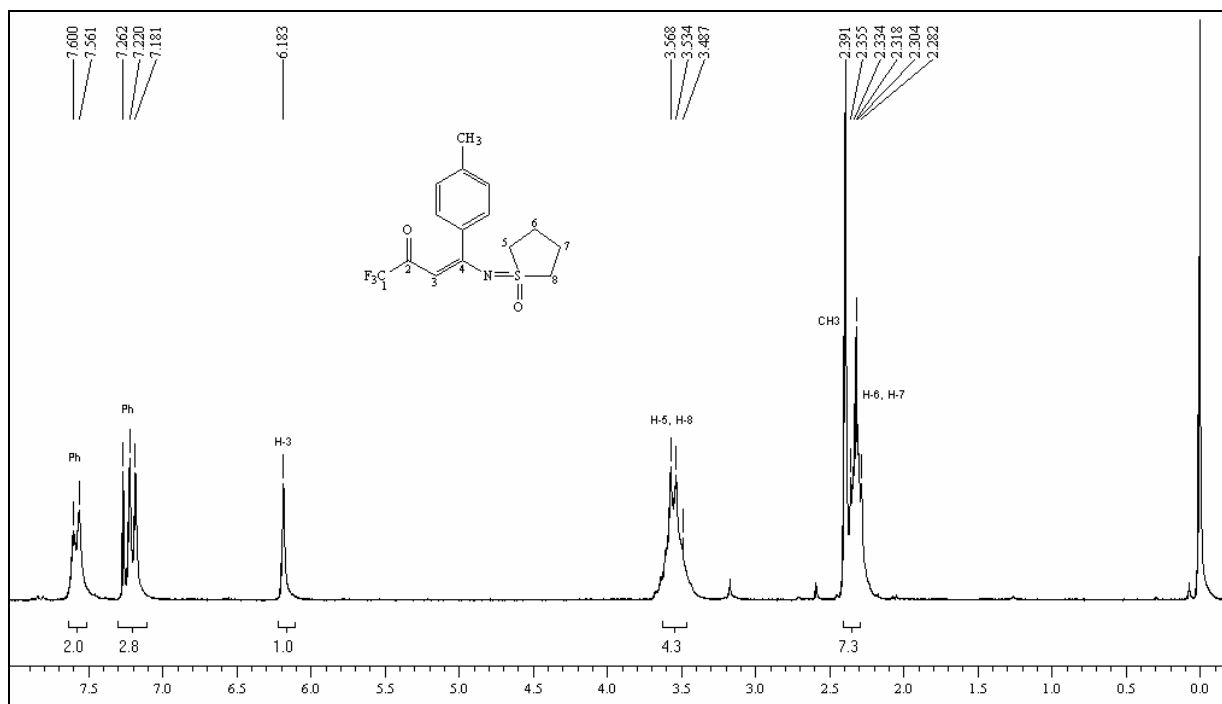


Figura 34 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-metilfenil)-4-tetramilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5d**), em clorofórmio- d_1 .

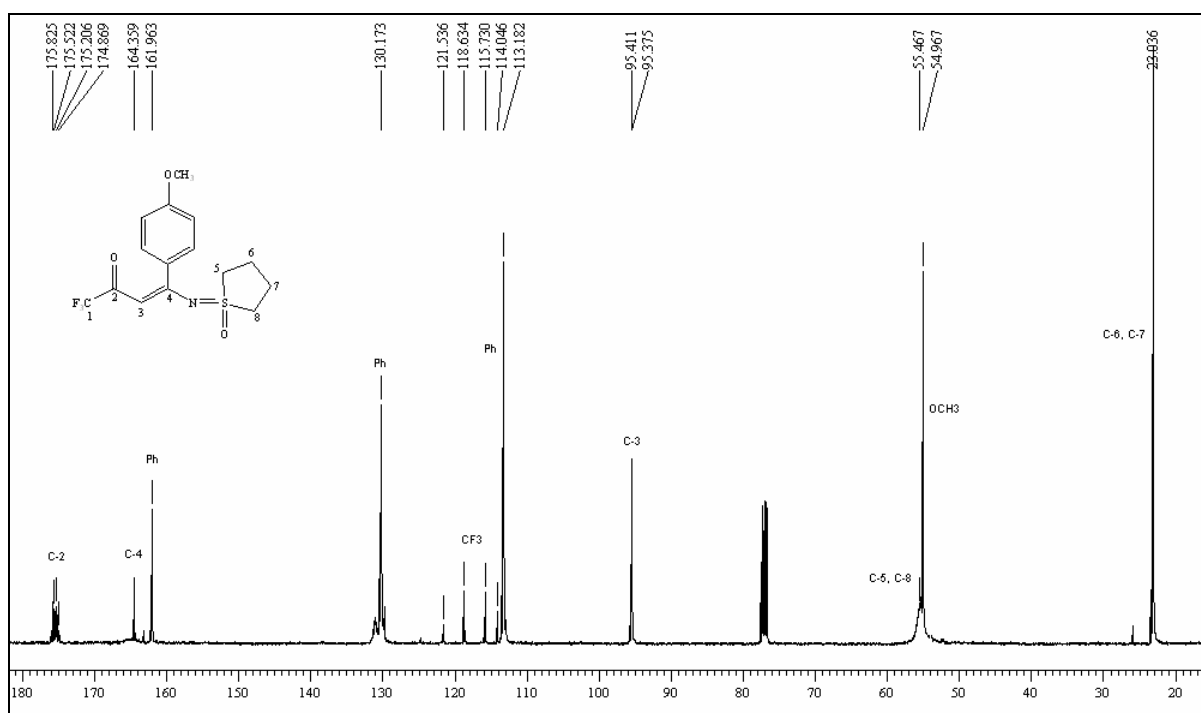
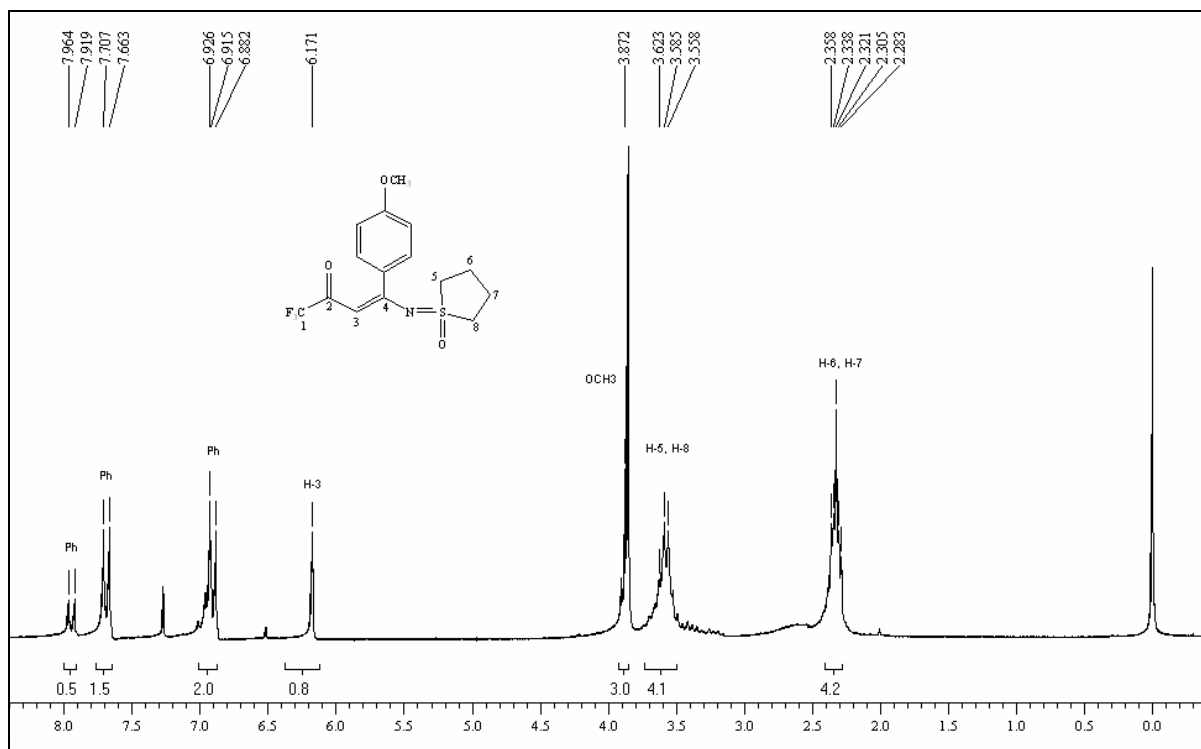


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C { $^1\text{H}}$ } a 100,61 MHz de 4-(4-metoxifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5e**), em clorofórmio- d_1 .

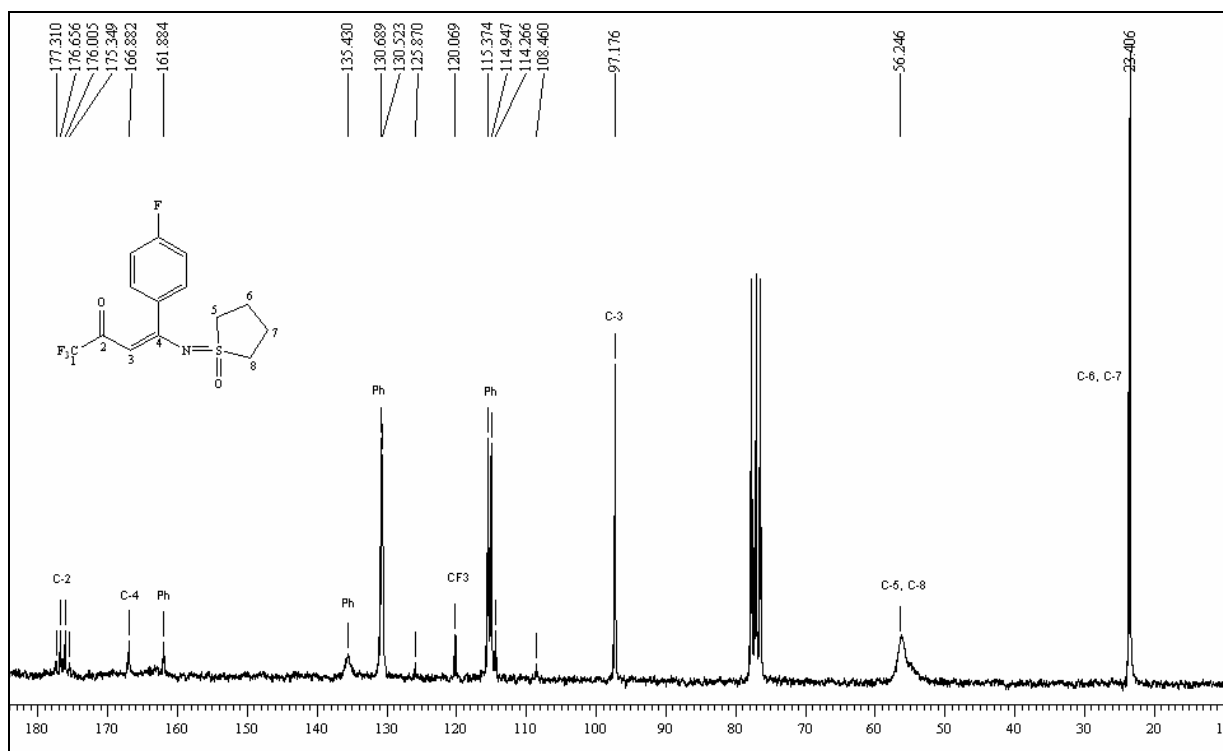
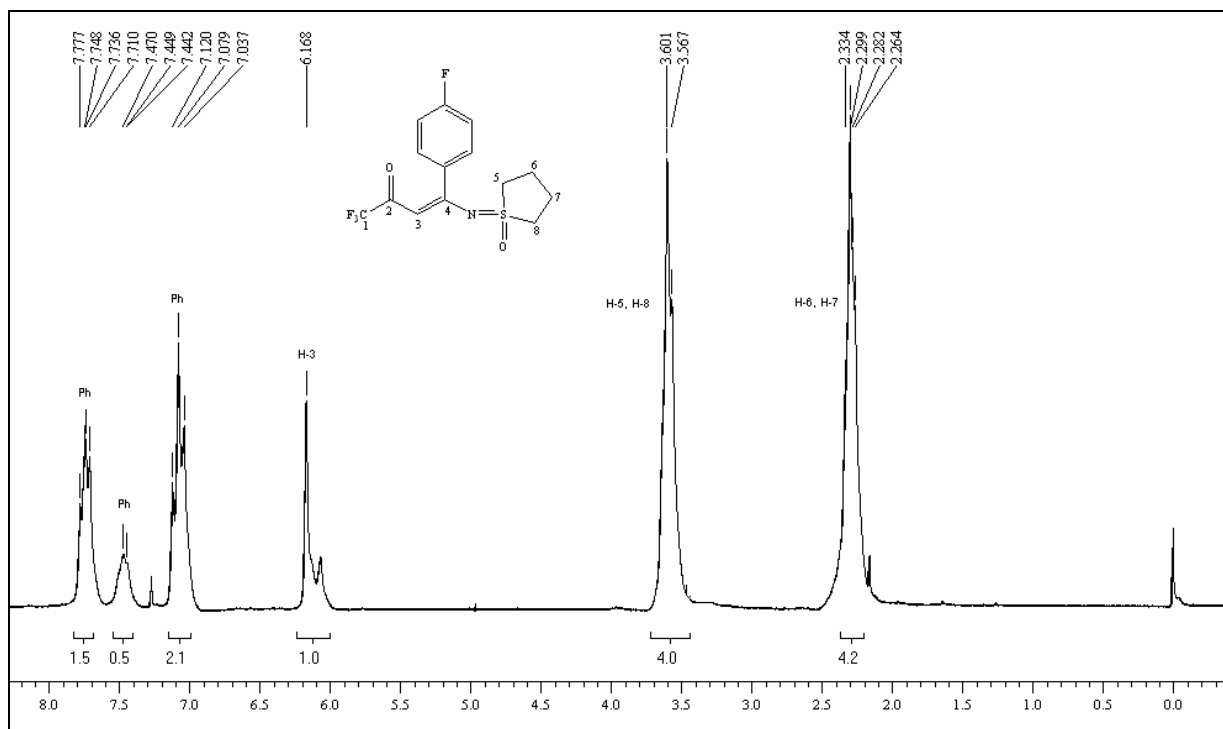


Figura 36 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-fluorfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5f**), em clorofórmio- d_1 .

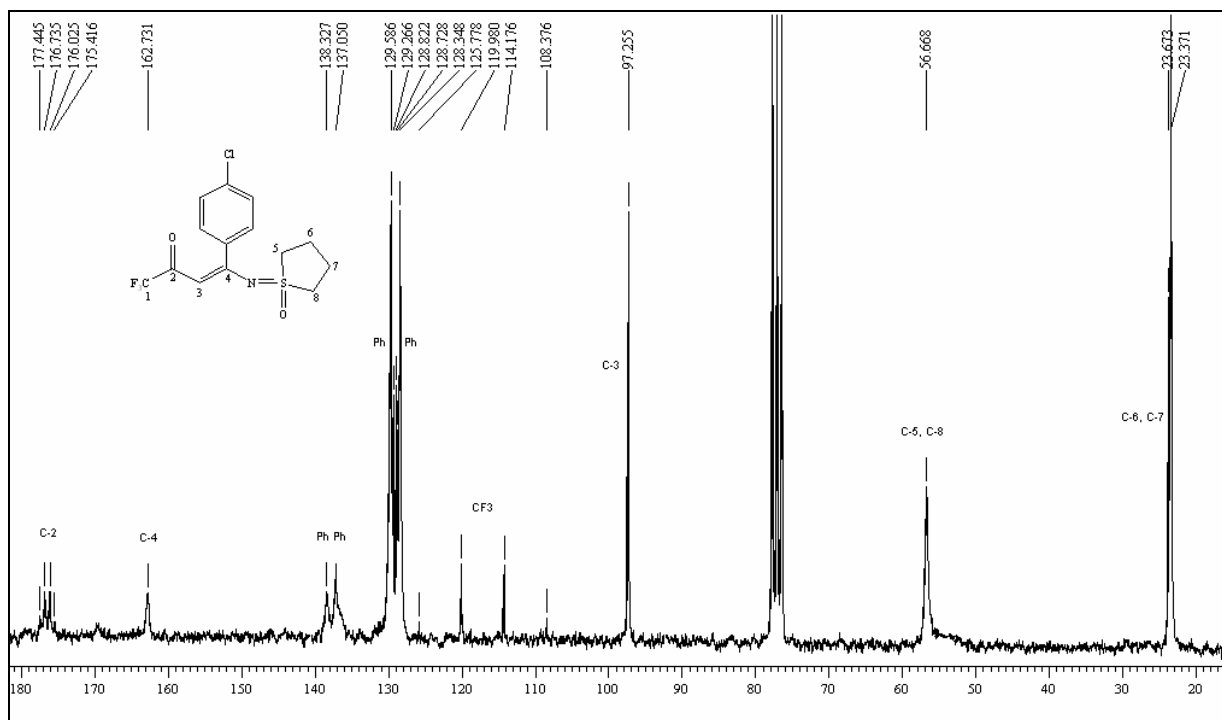
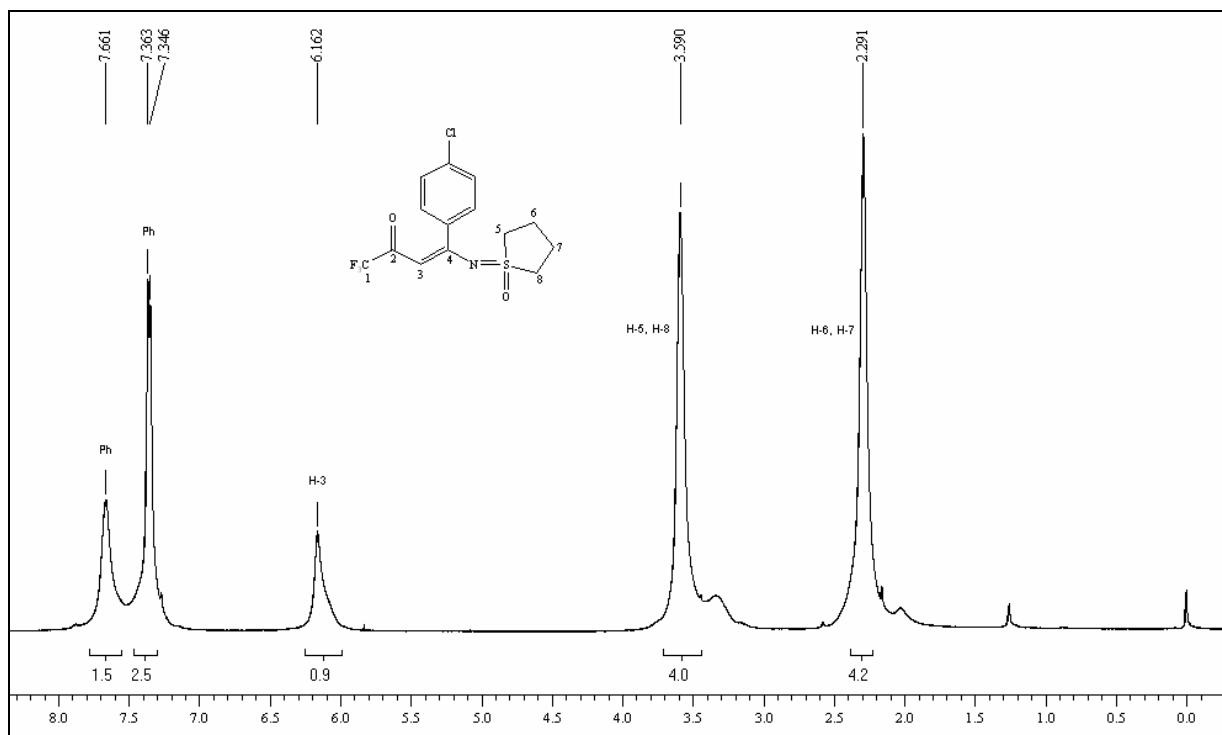


Figura 37 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5g**), em clorofórmio- d_1 .

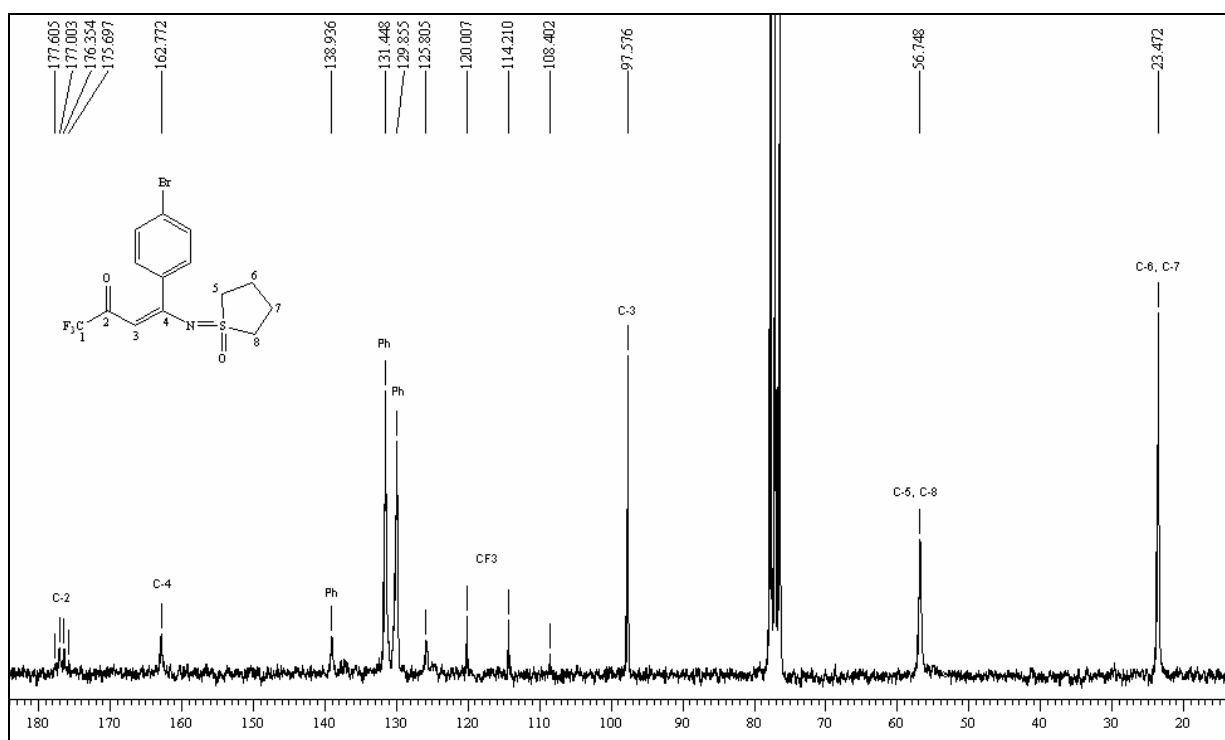
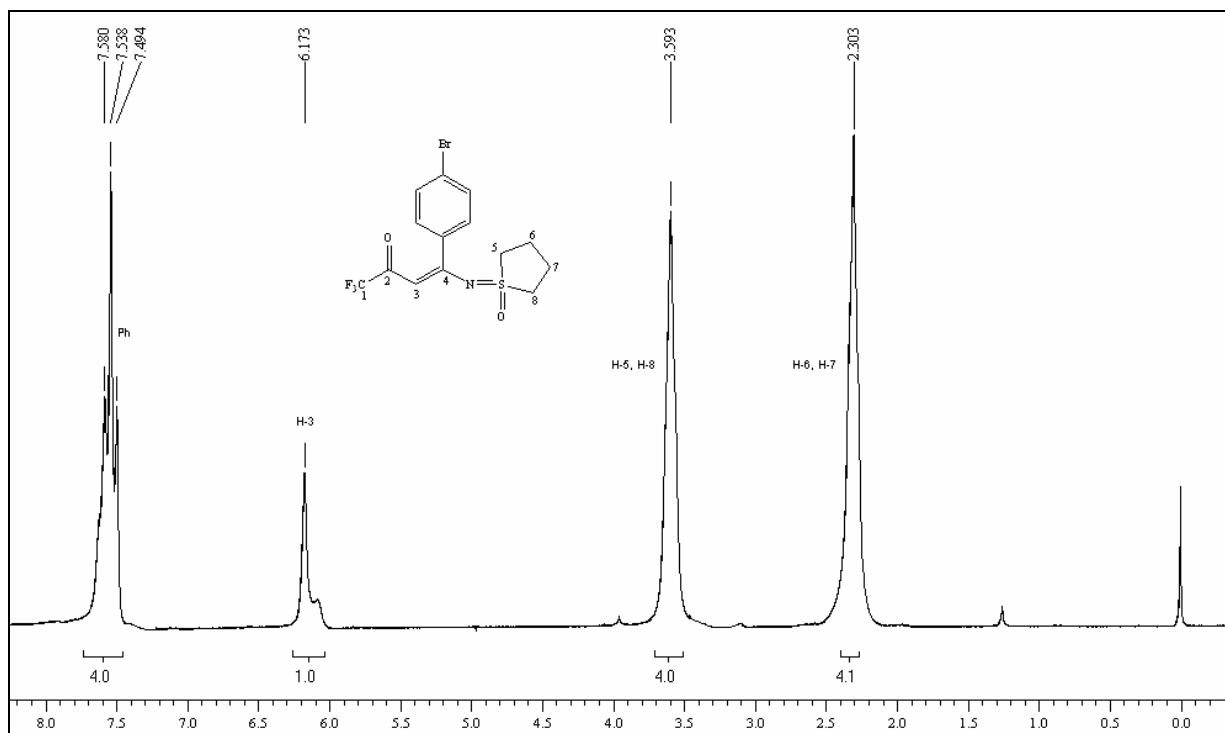


Figura 38 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-bromofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5h**), em clorofórmio- d_1 .

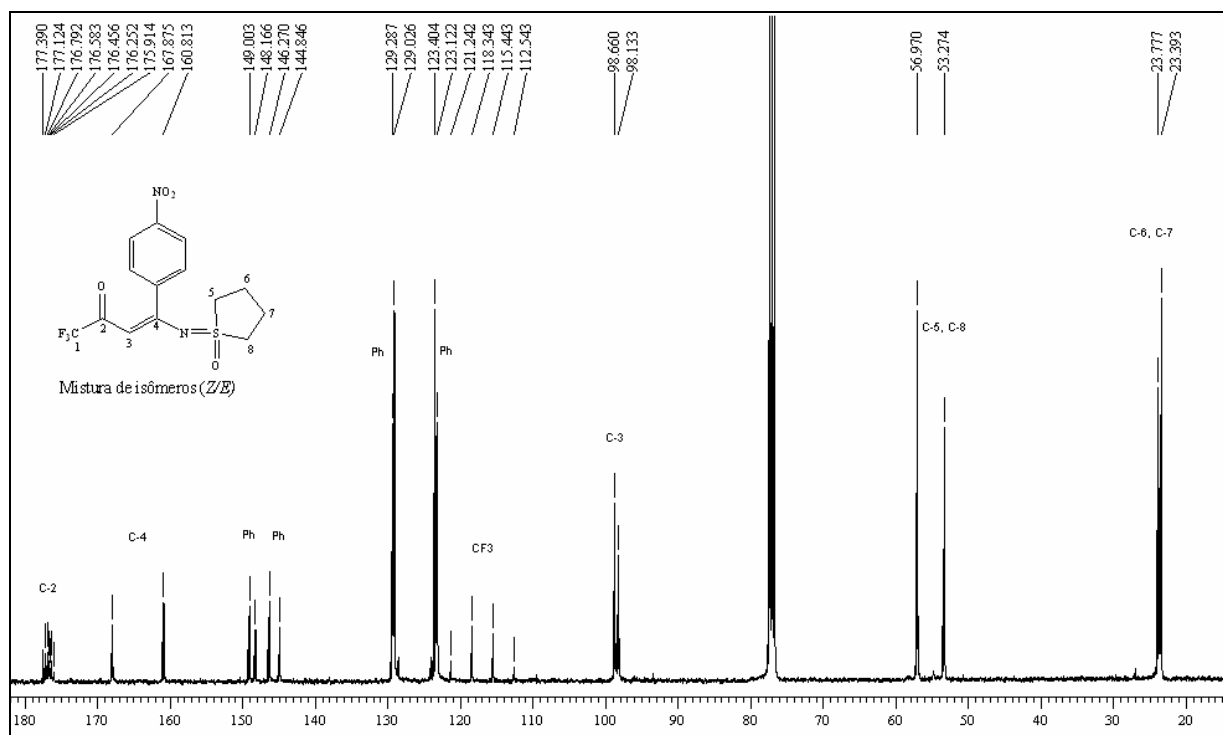
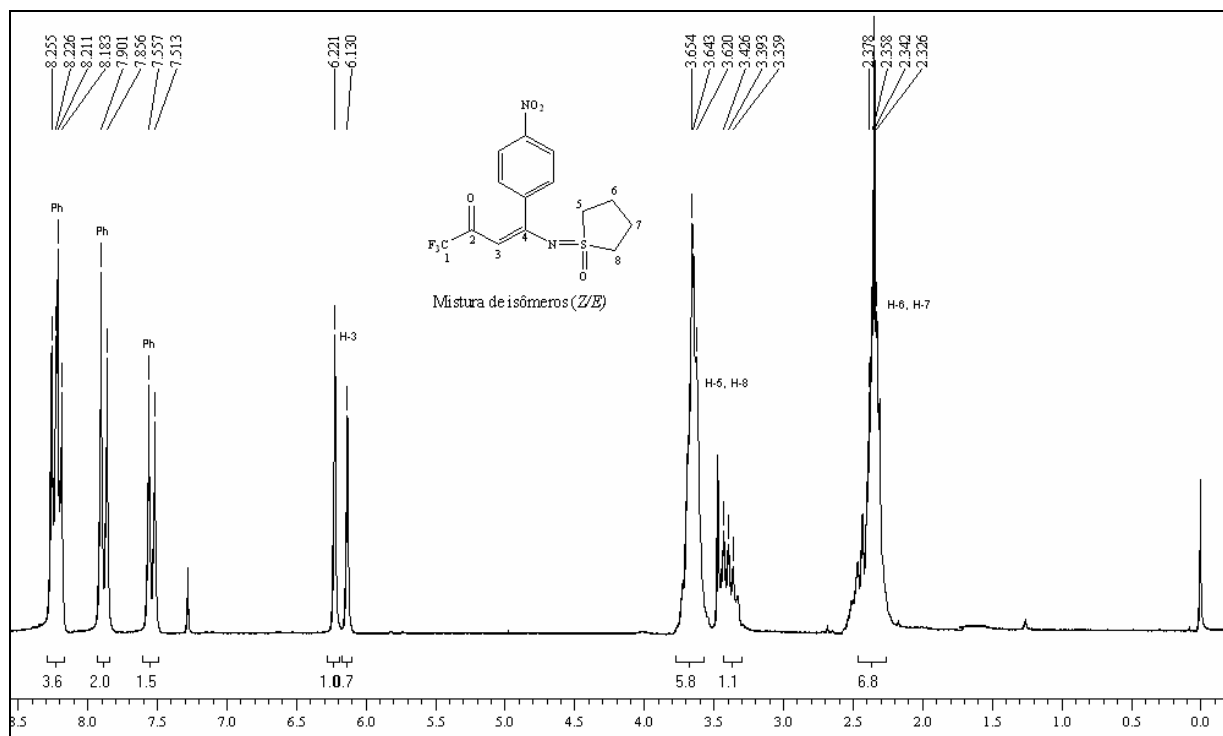


Figura 39 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(4-nitrofenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5i**), em clorofórmio- d_1 .

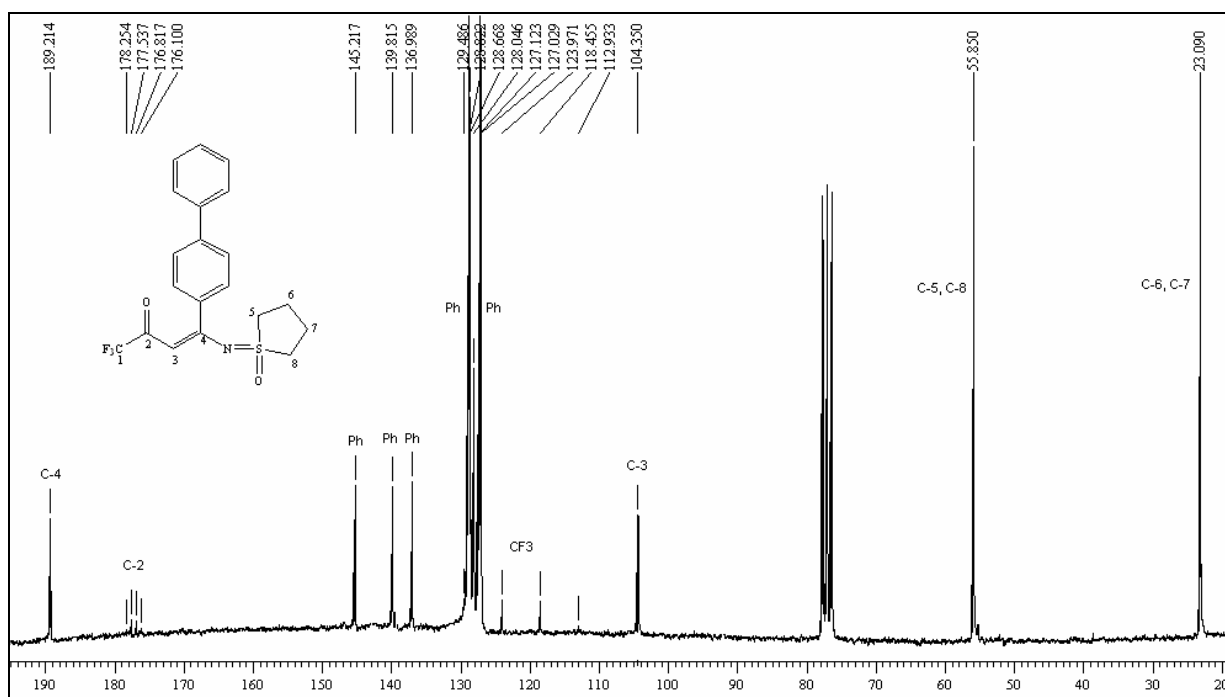
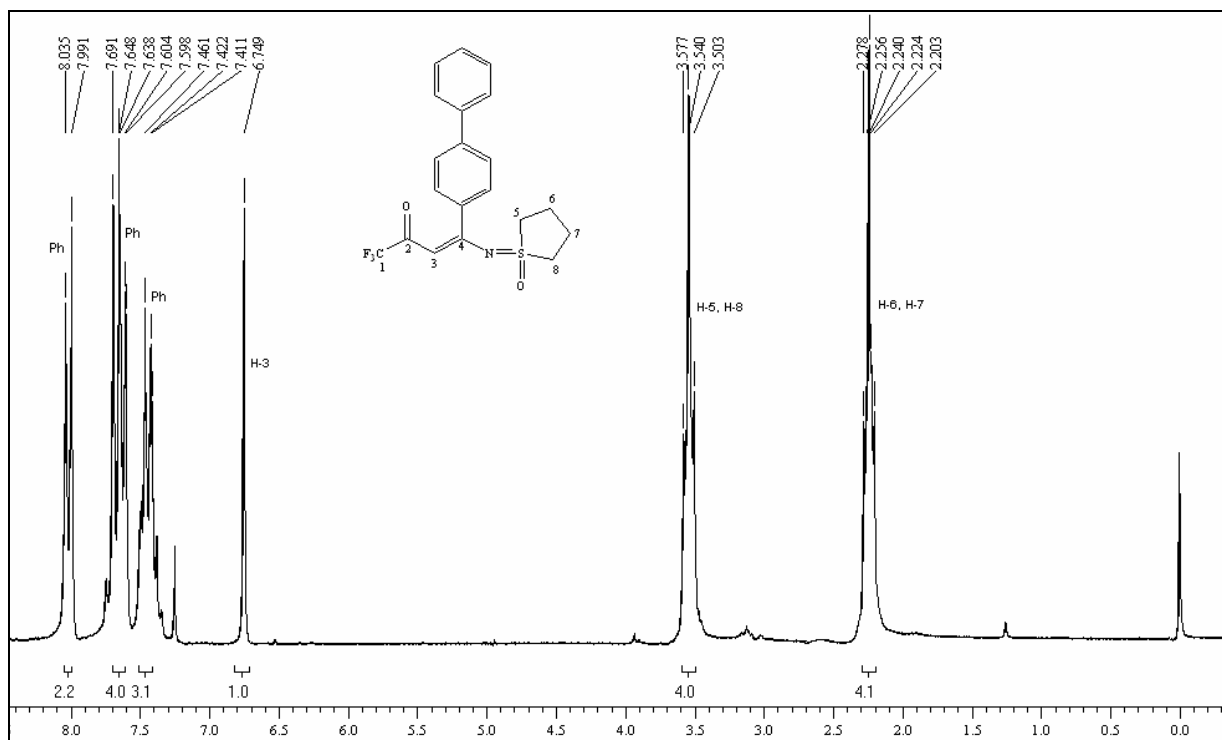


Figura 40– Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H}a 100,61 MHz de 4-(4,4'-bifenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5j**), em clorofórmio-*d*₁.

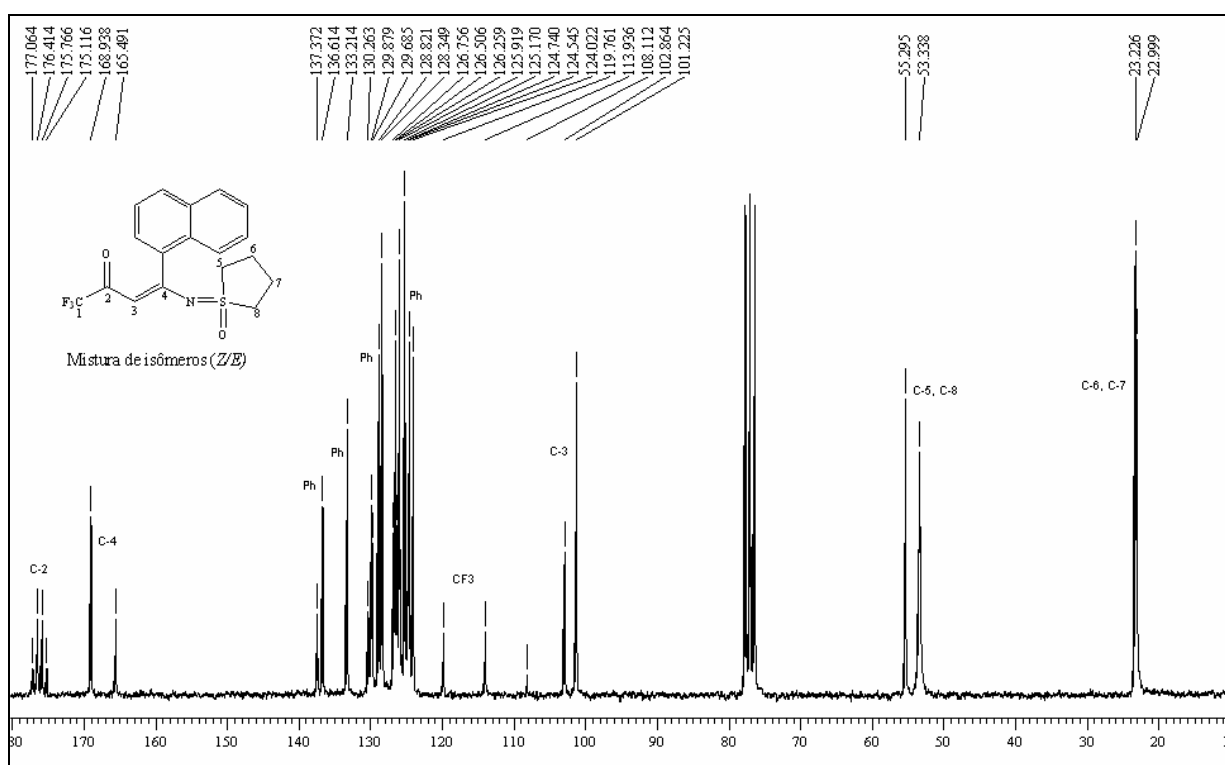
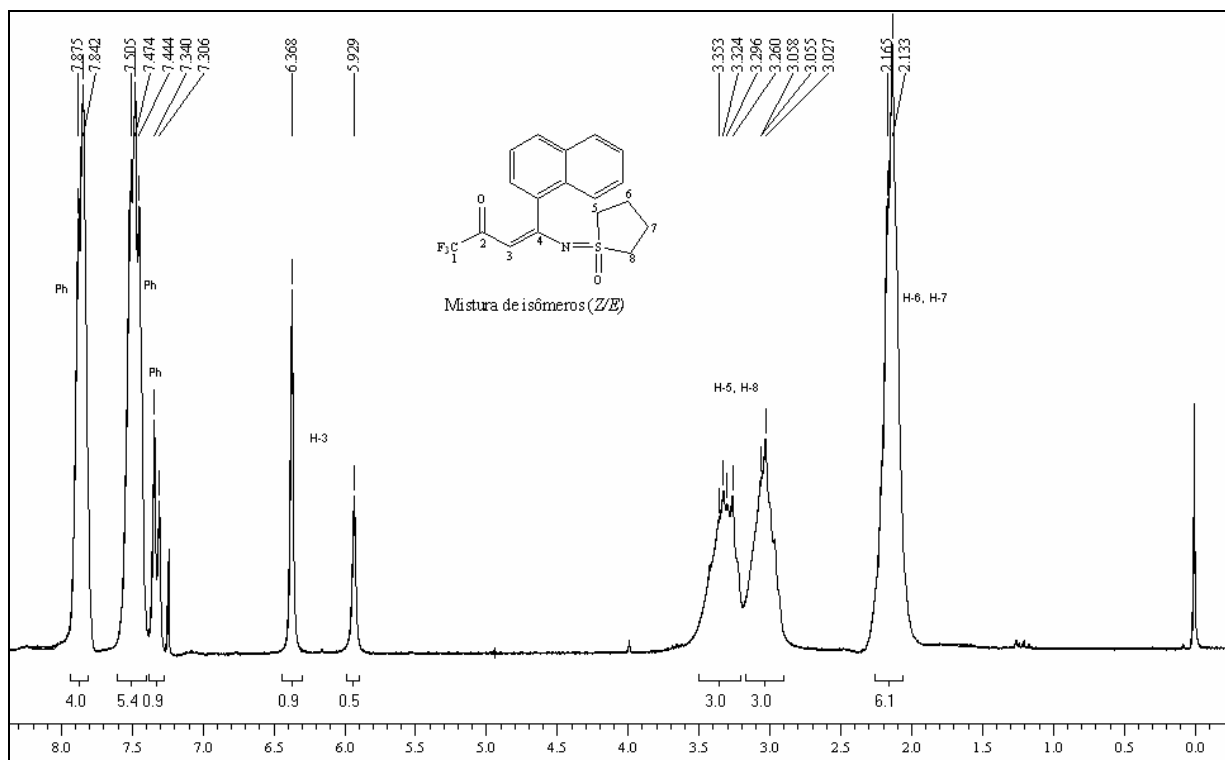


Figura 41 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-(1-naftil)-4-tetramilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5k**), em clorofórmio- d_1 .

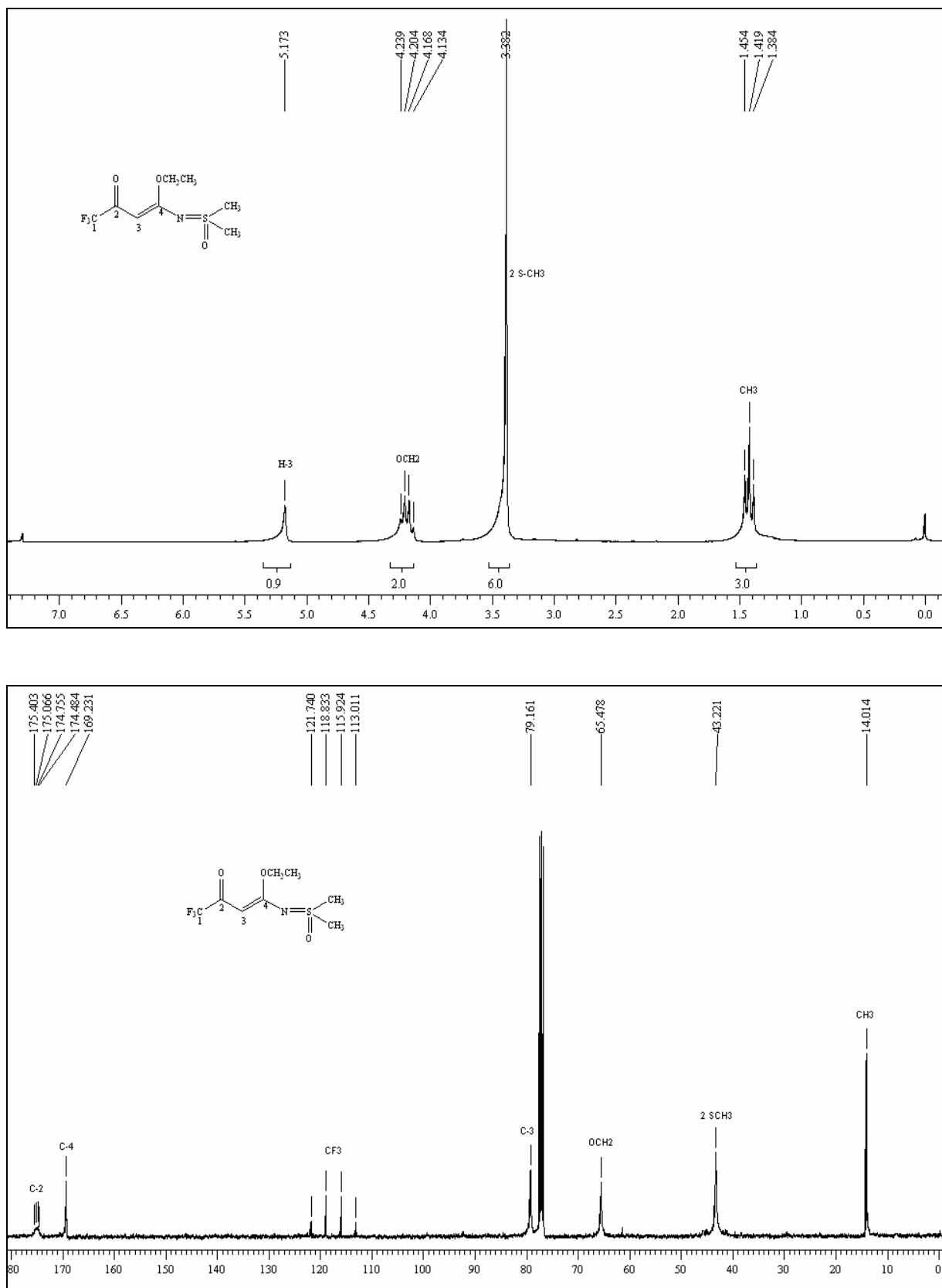


Figura 42 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 4-ethoxy-4-dimethylsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**51**), em clorofórmio- d_1 .

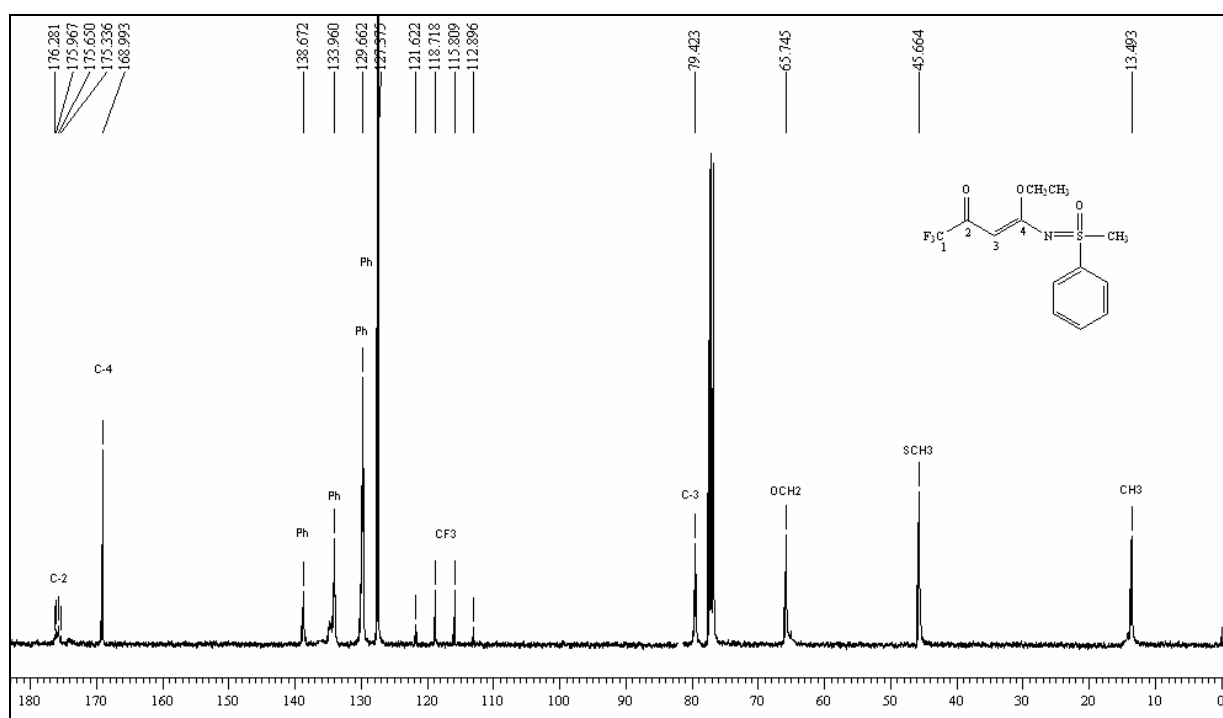
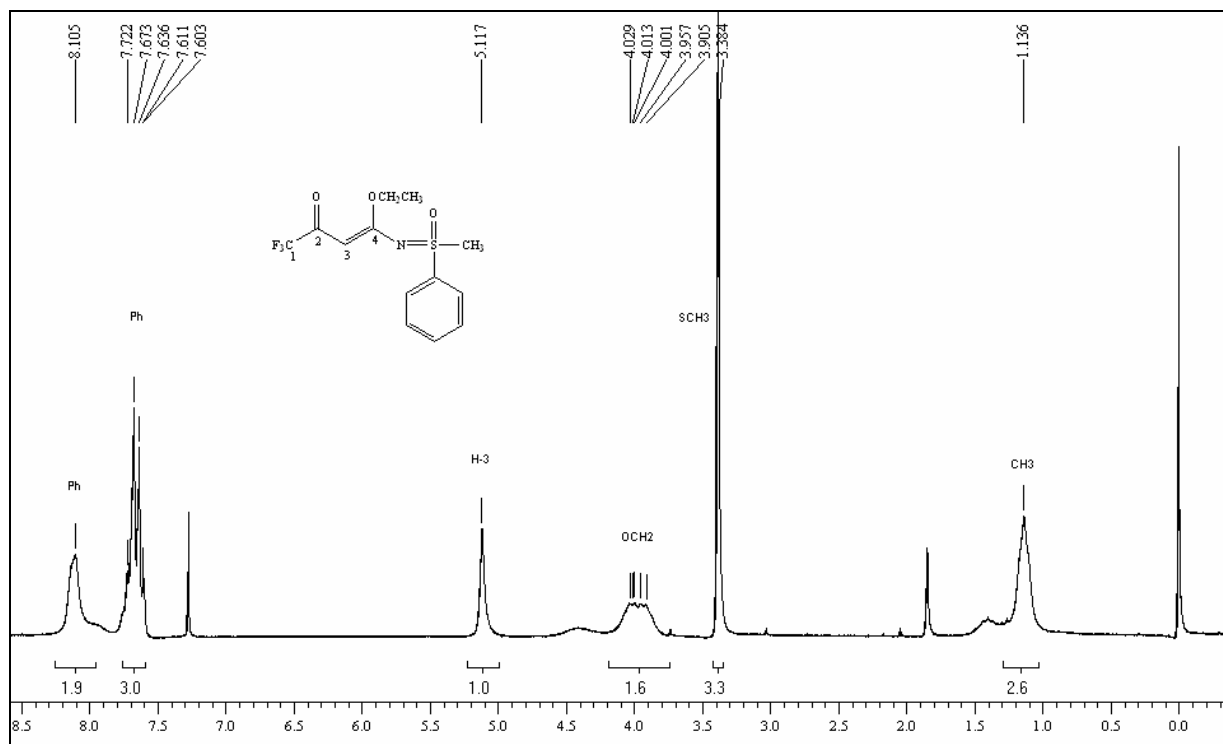


Figura 43 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-etóxi-4-metilfenilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5m**), em clorofórmio-d₁.

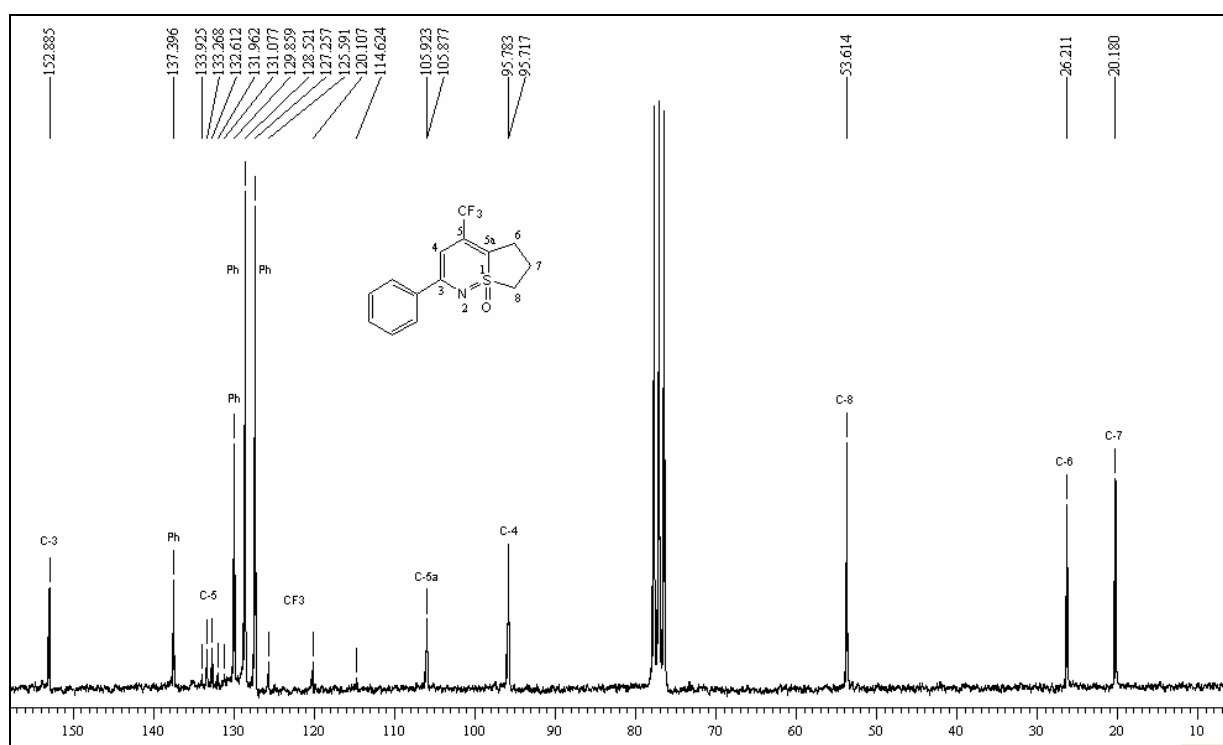
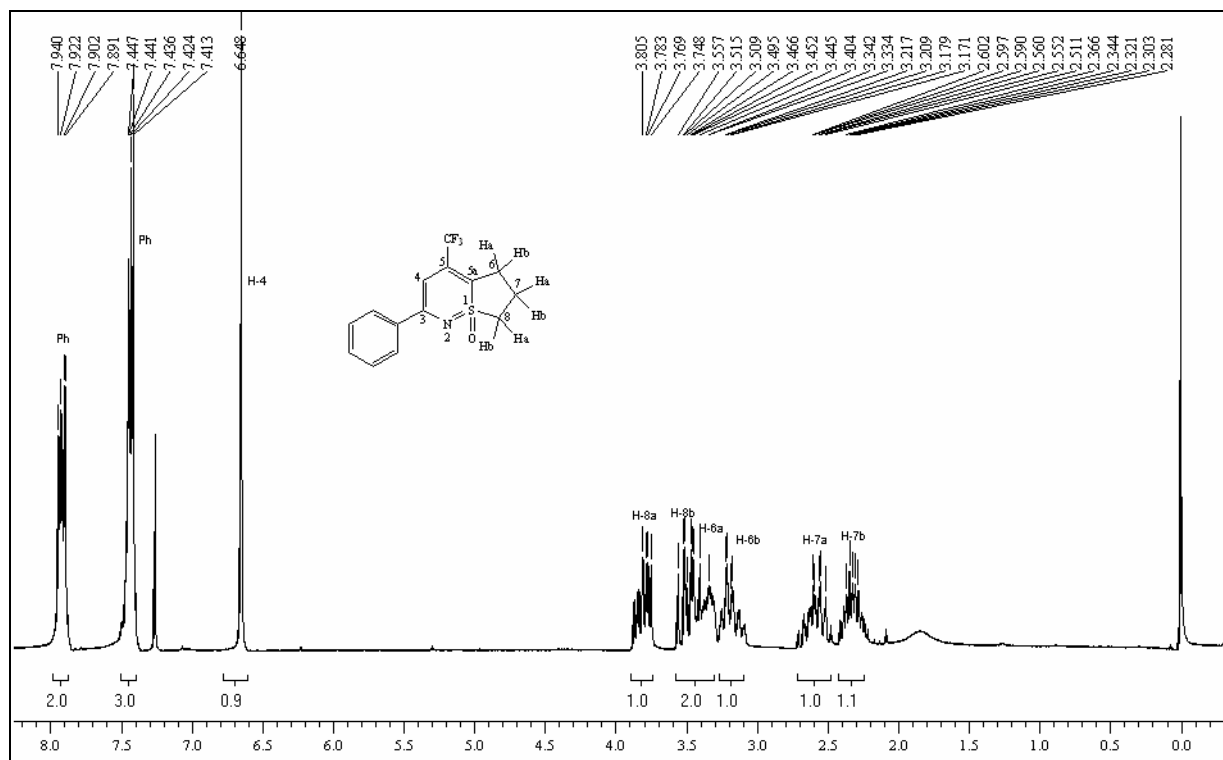


Figura 44 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno[2,1-*f*][1,2] tiazina 1-óxido (**6c**), em clorofórmio- d_1 .

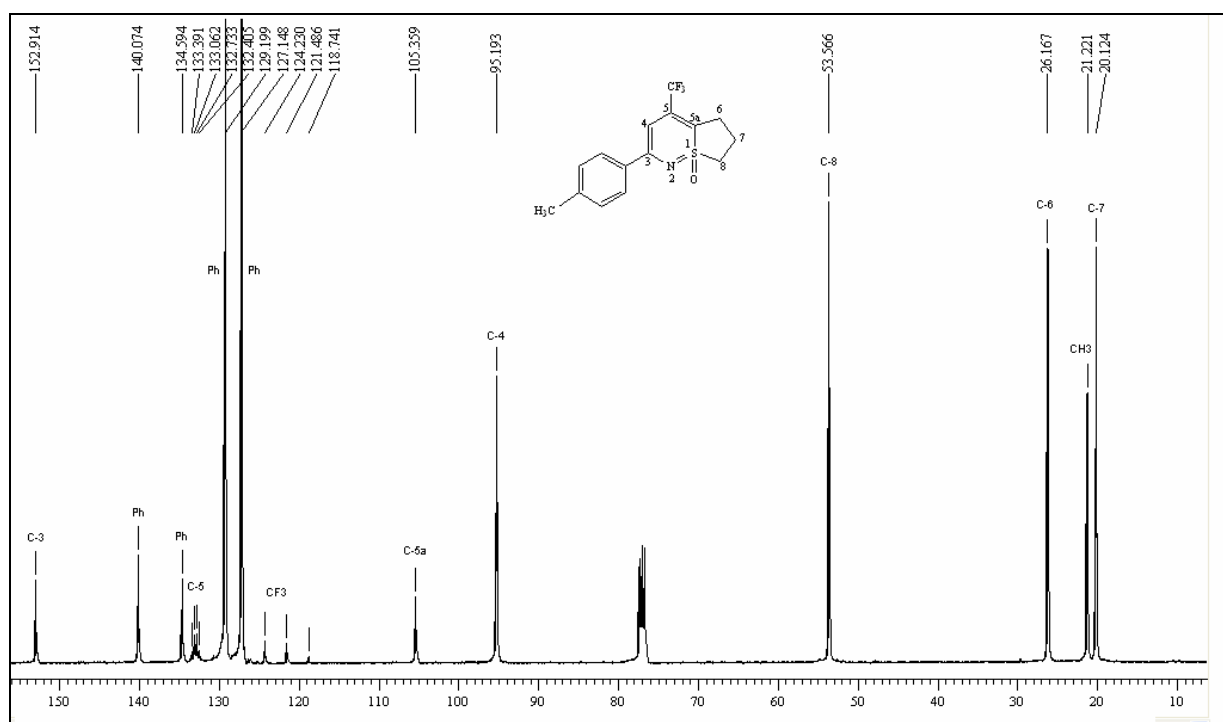
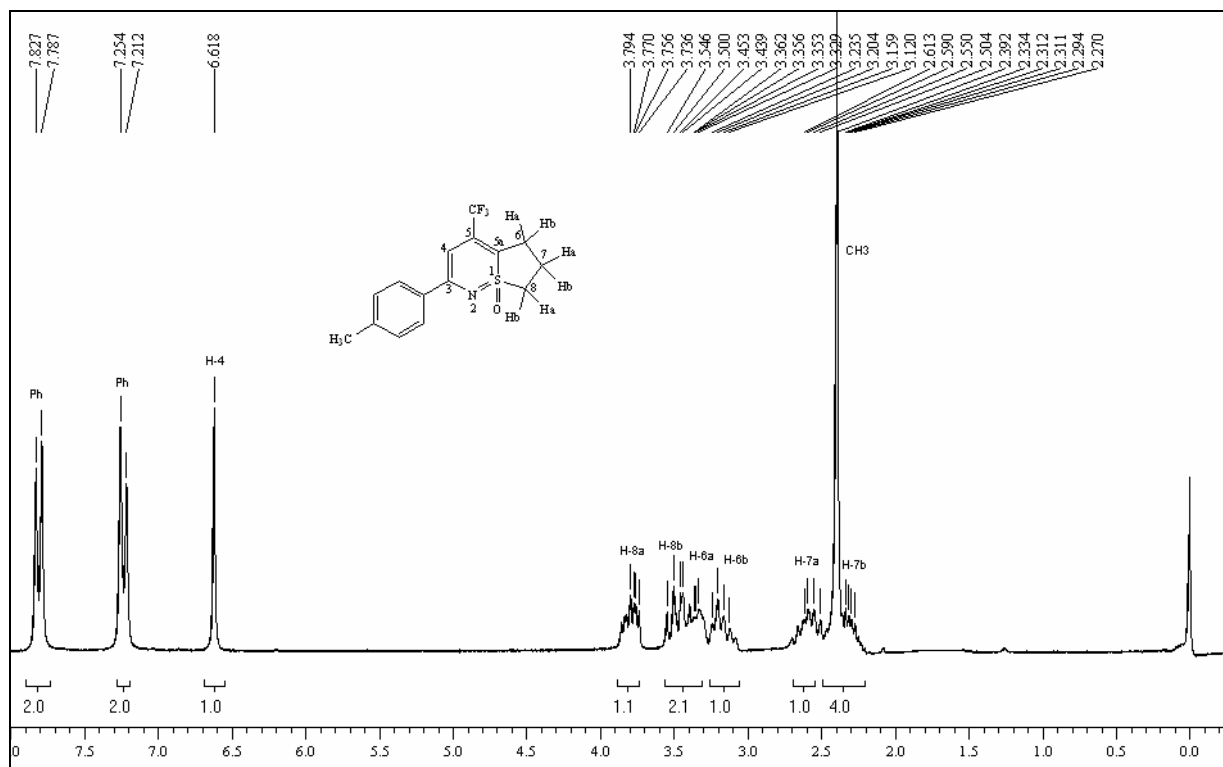


Figura 45 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-metilfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (6d), em cloro-fórmio- d_1 .

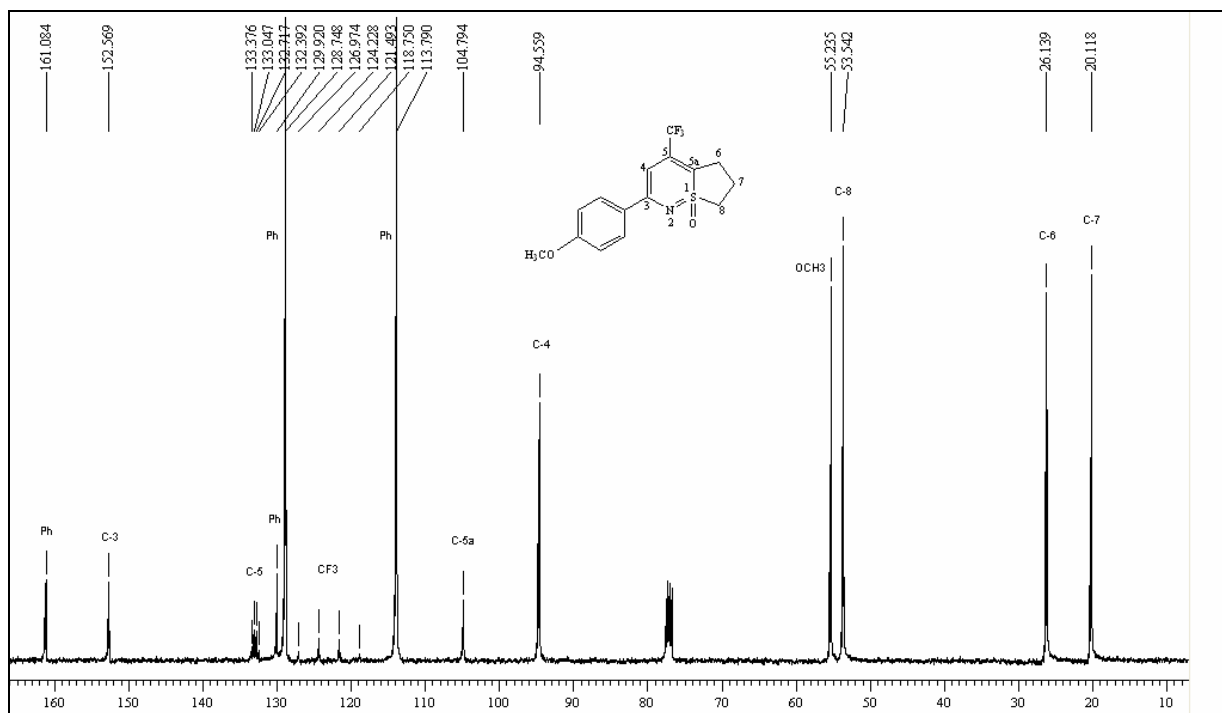
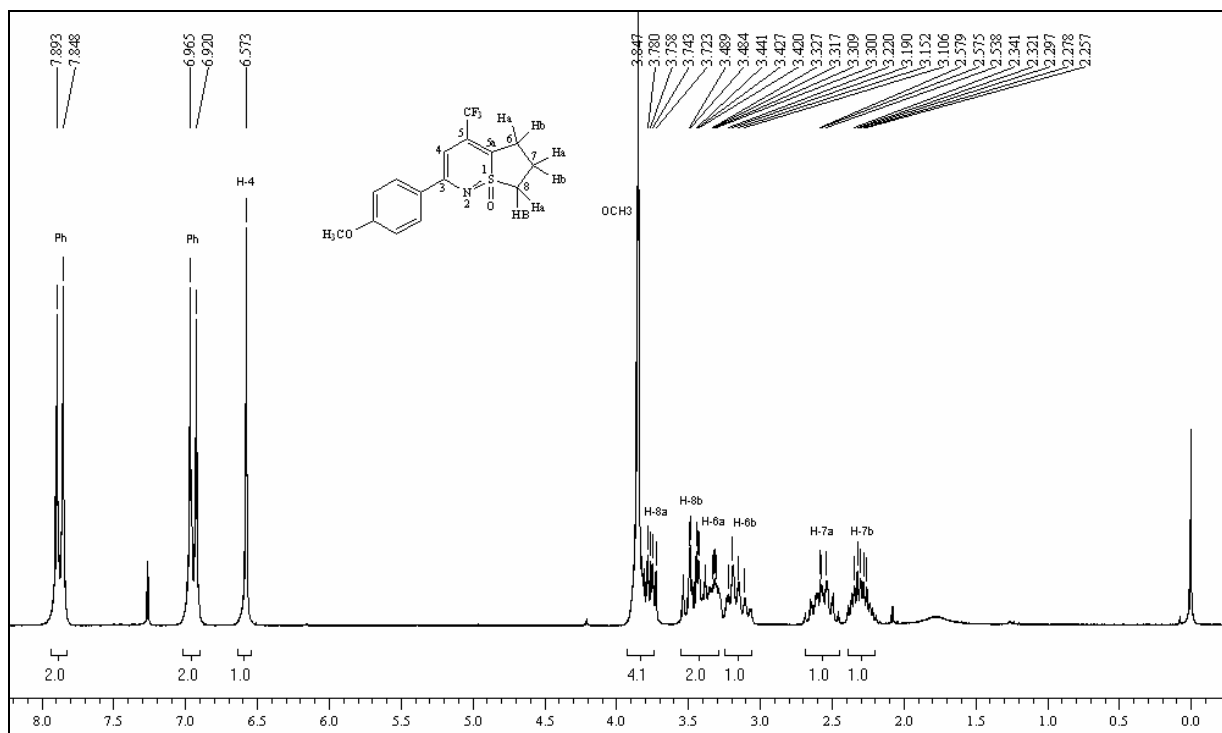


Figura 46 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-metoxifenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (**6e**), em cloróformio- d_1 .

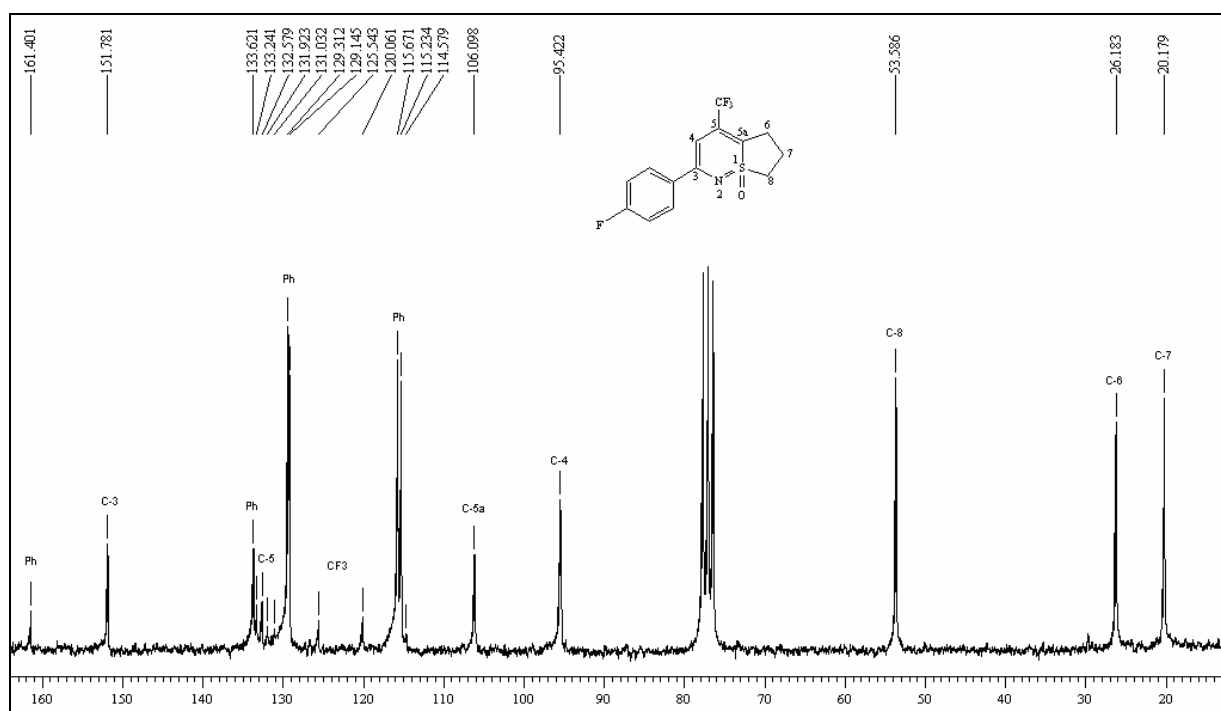
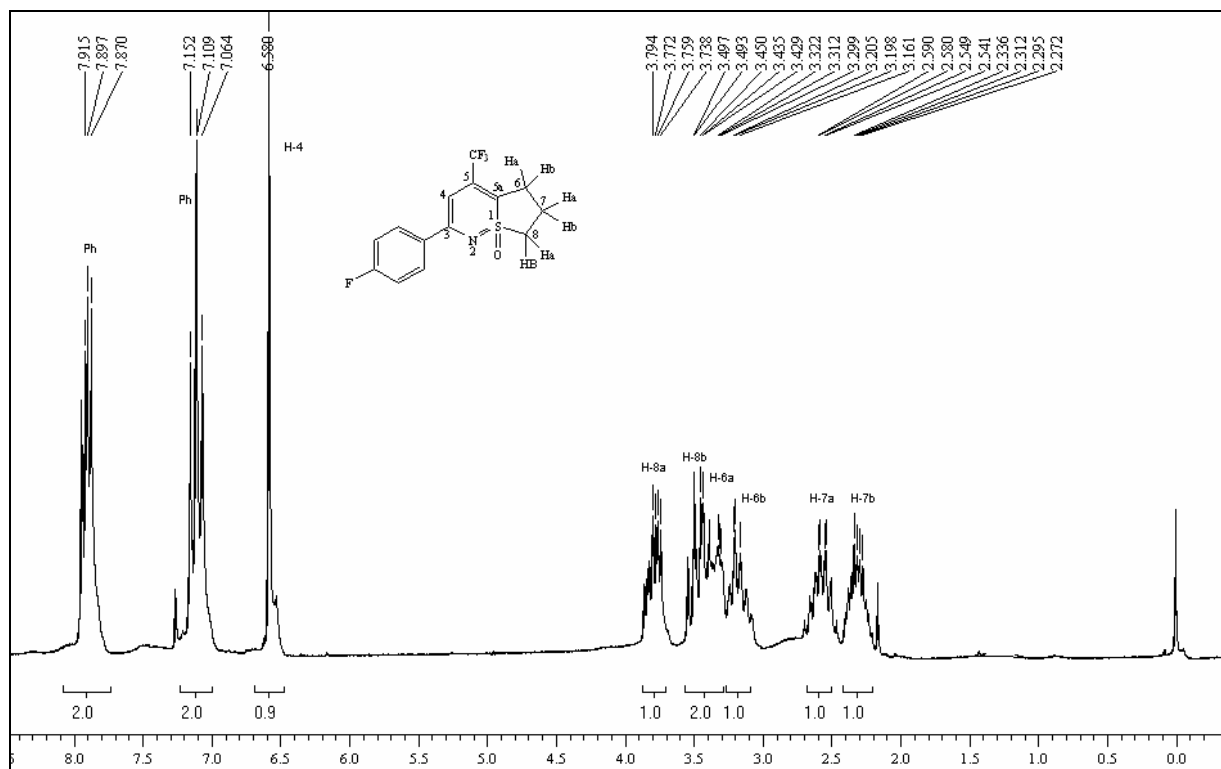


Figura 47 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 3-(4-fluorfenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (**6f**), em clorofórmio-*d*₁.

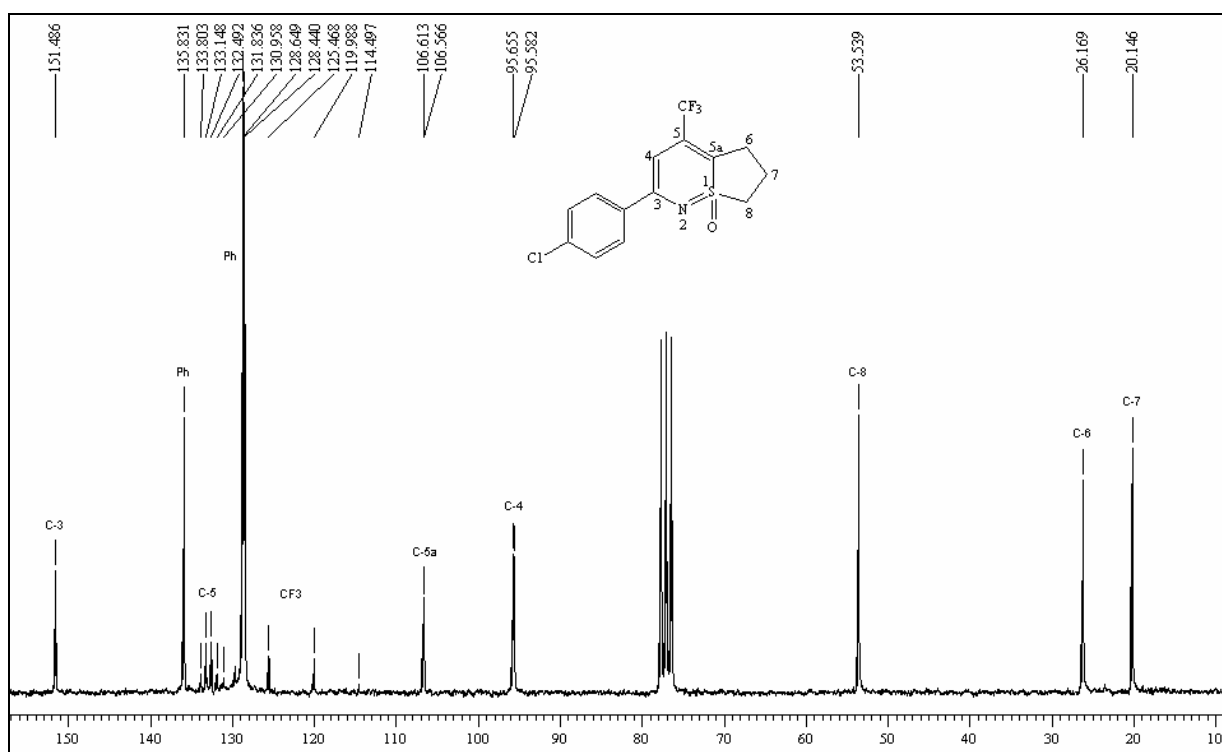
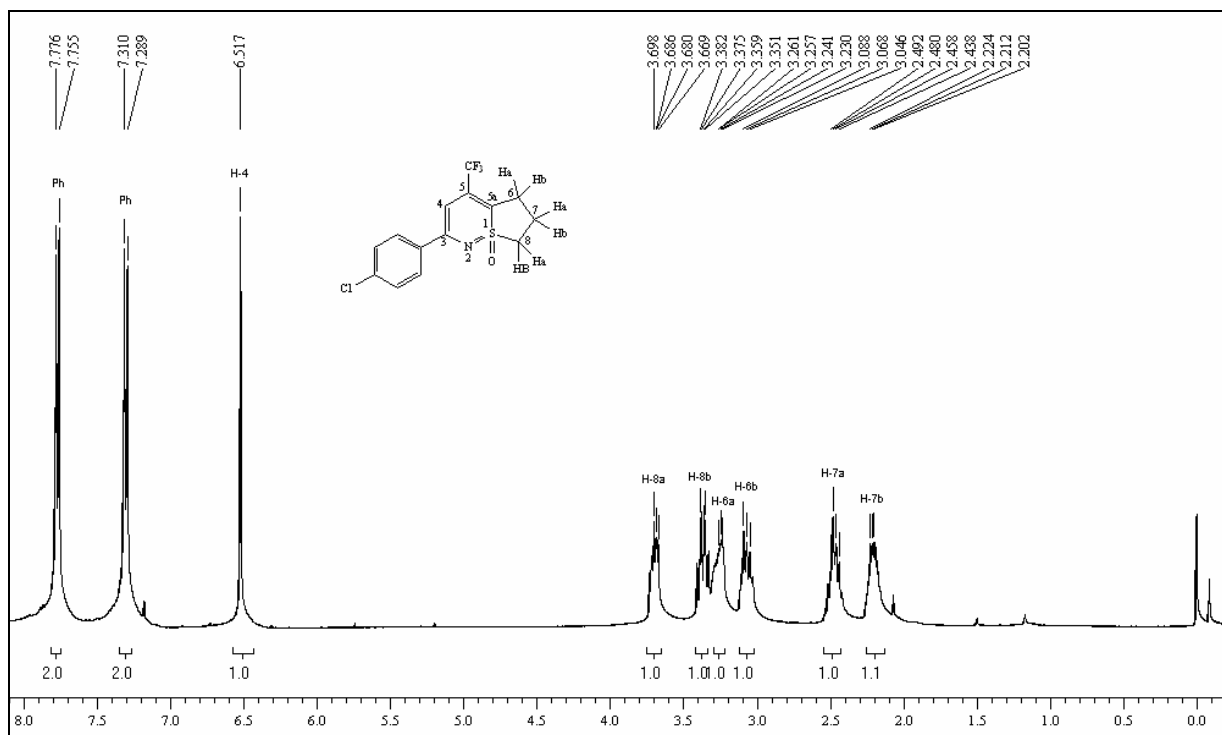


Figura 48 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-clorofenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6g**), em cloro-fórmio- d_1 .

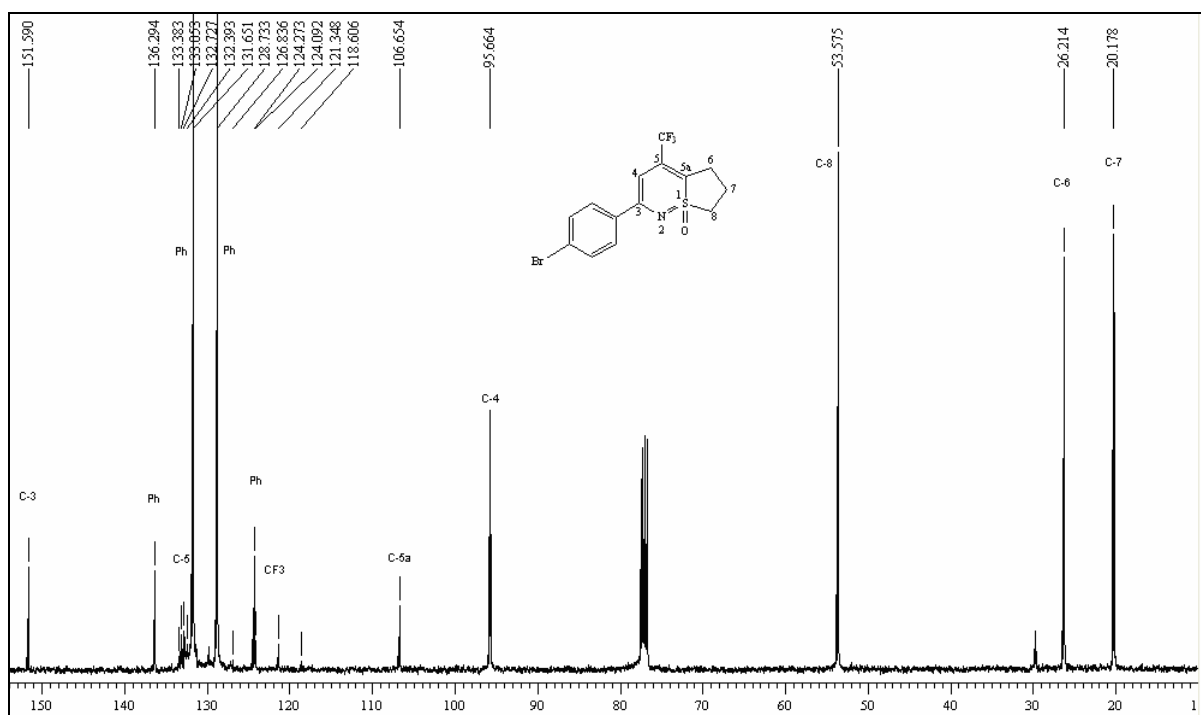
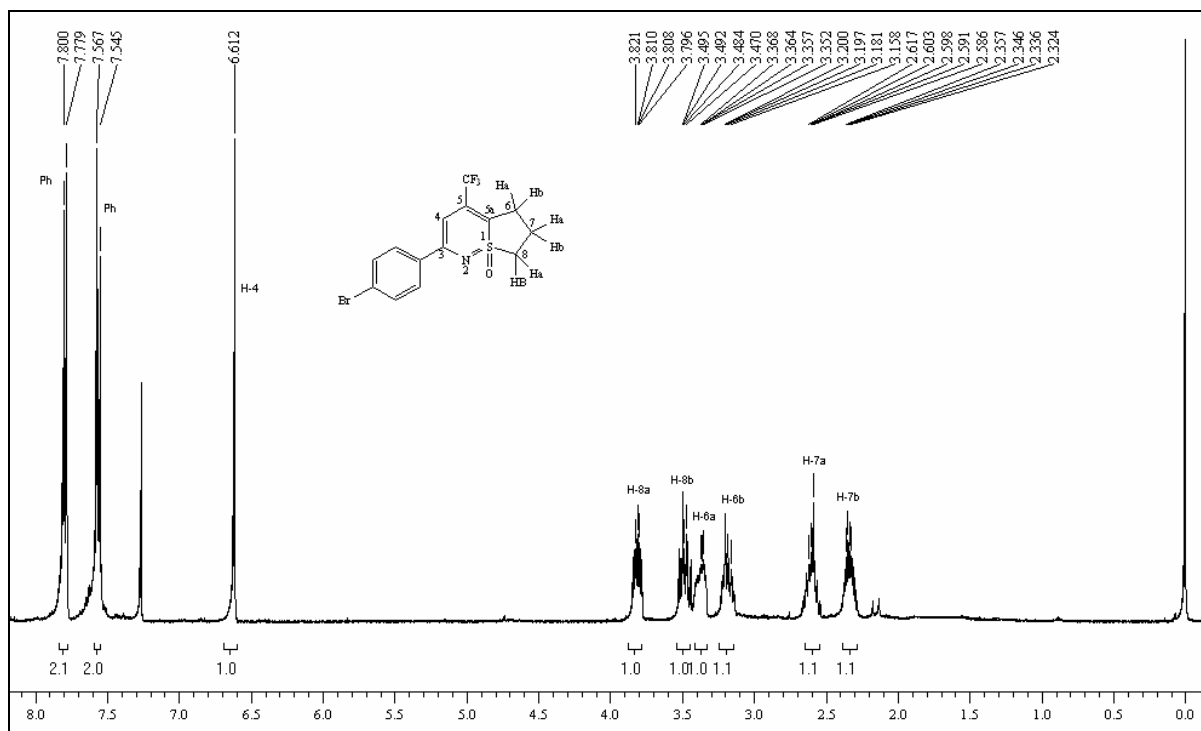
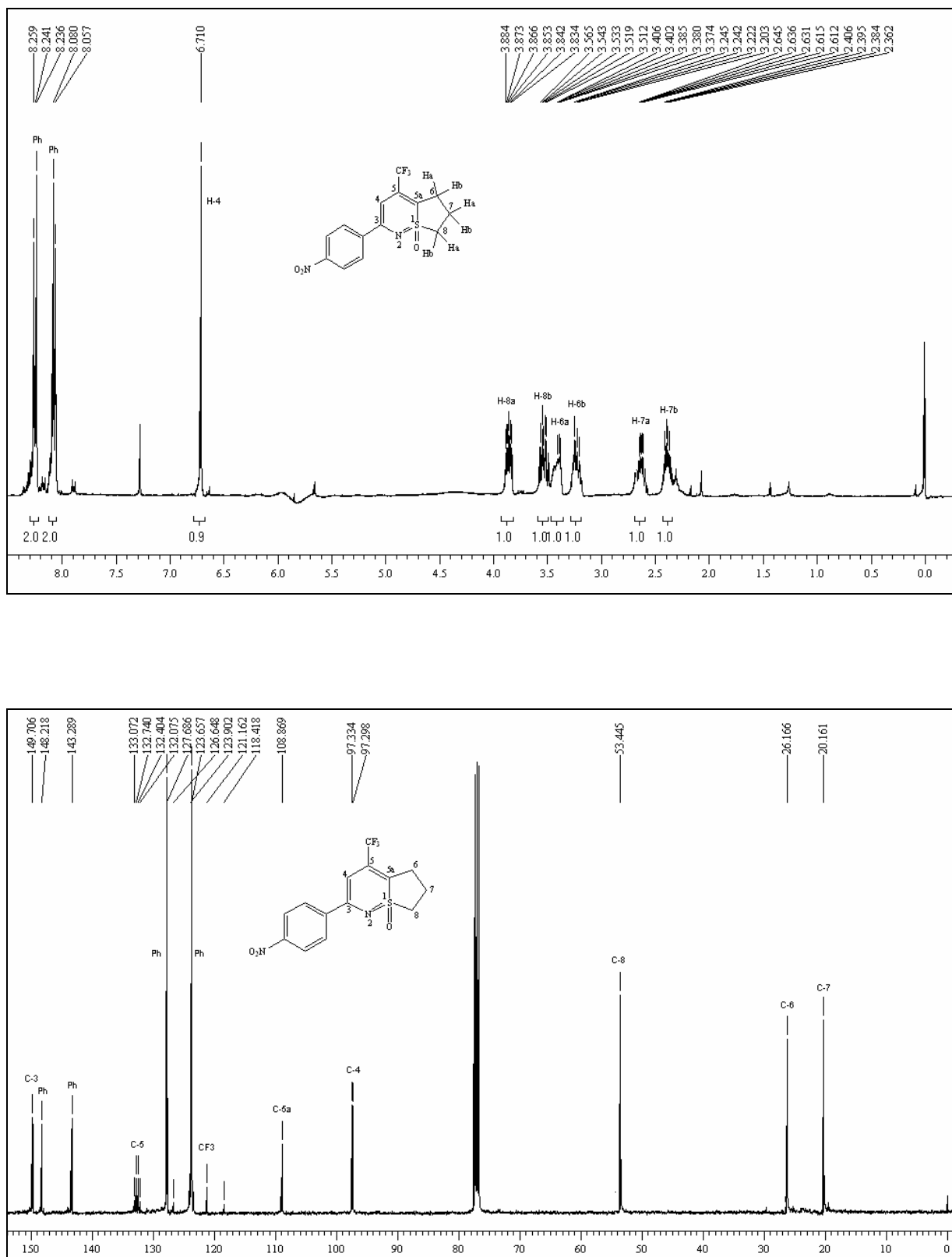


Figura 49 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6h**), em cloro-fórmio- d_1 .



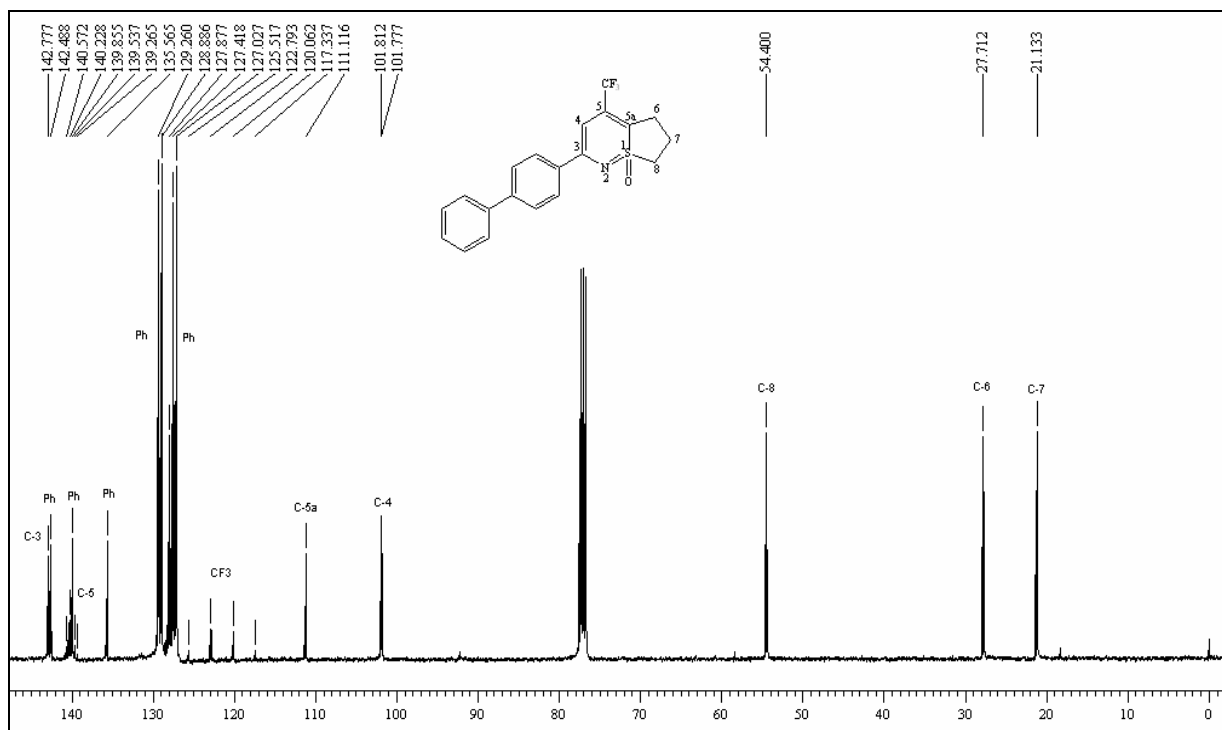
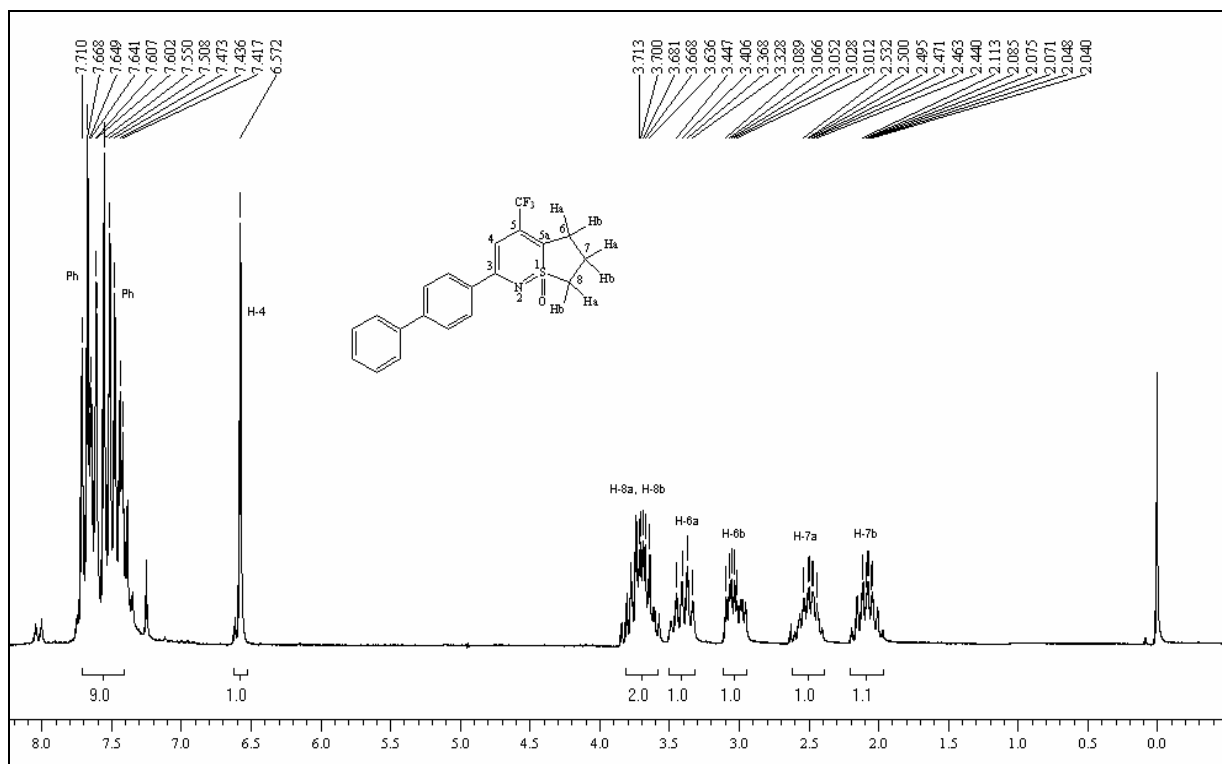


Figura 51 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(4, 4'-bifenil)-5-trifluormetil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6j**), em cloro-fórmio- d_1 .

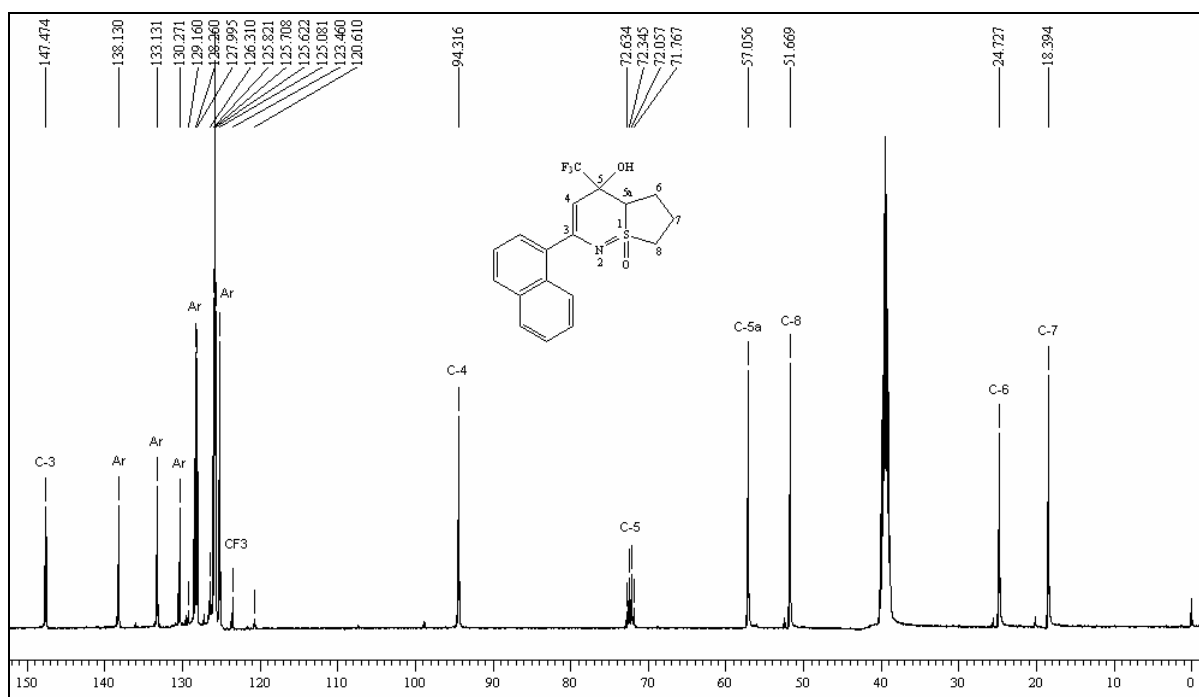
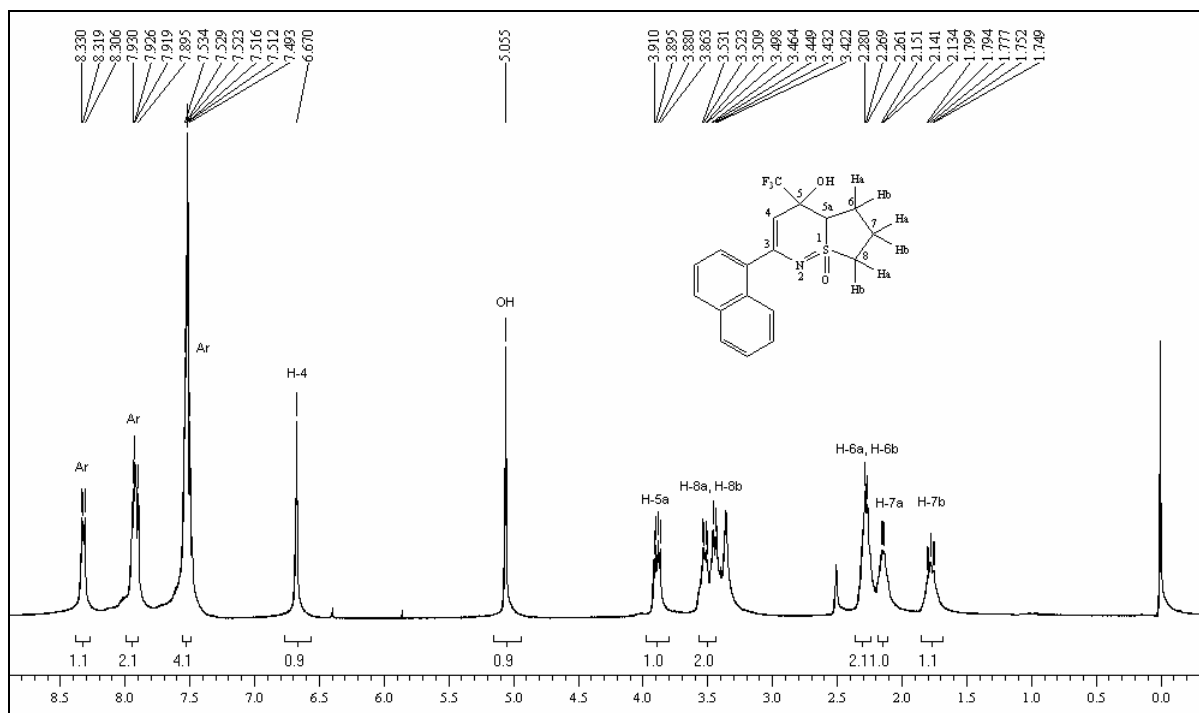
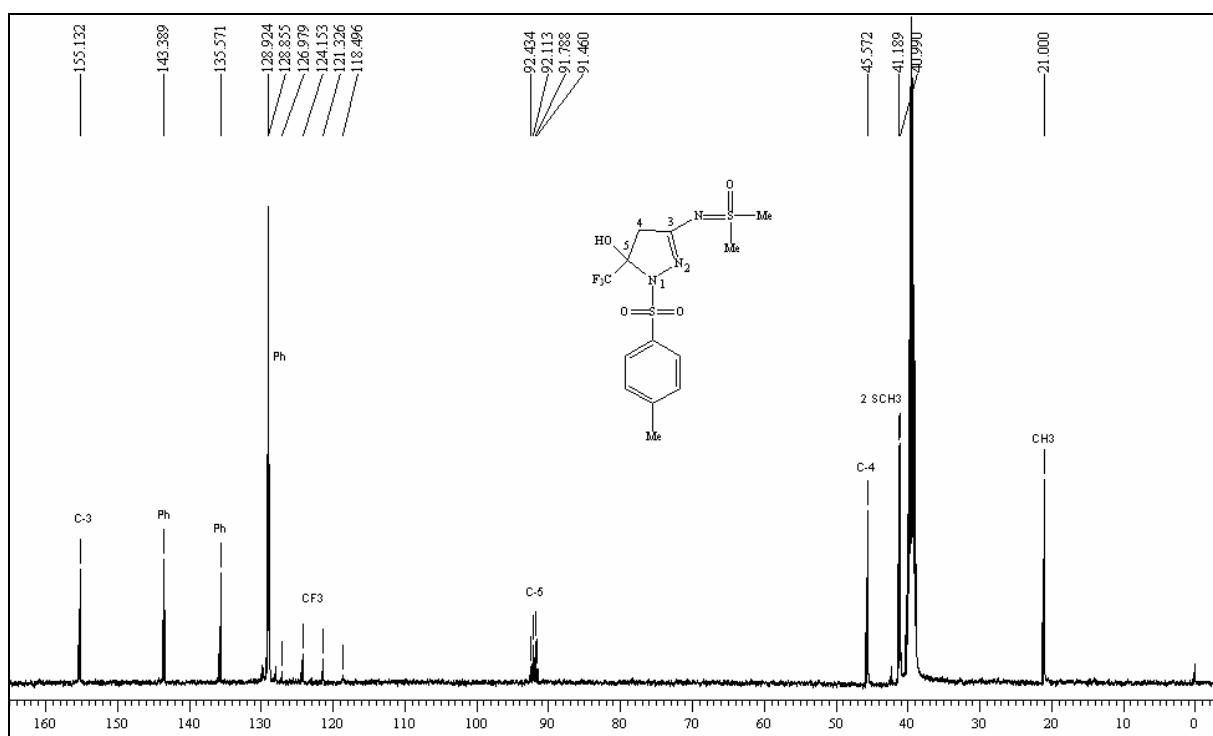
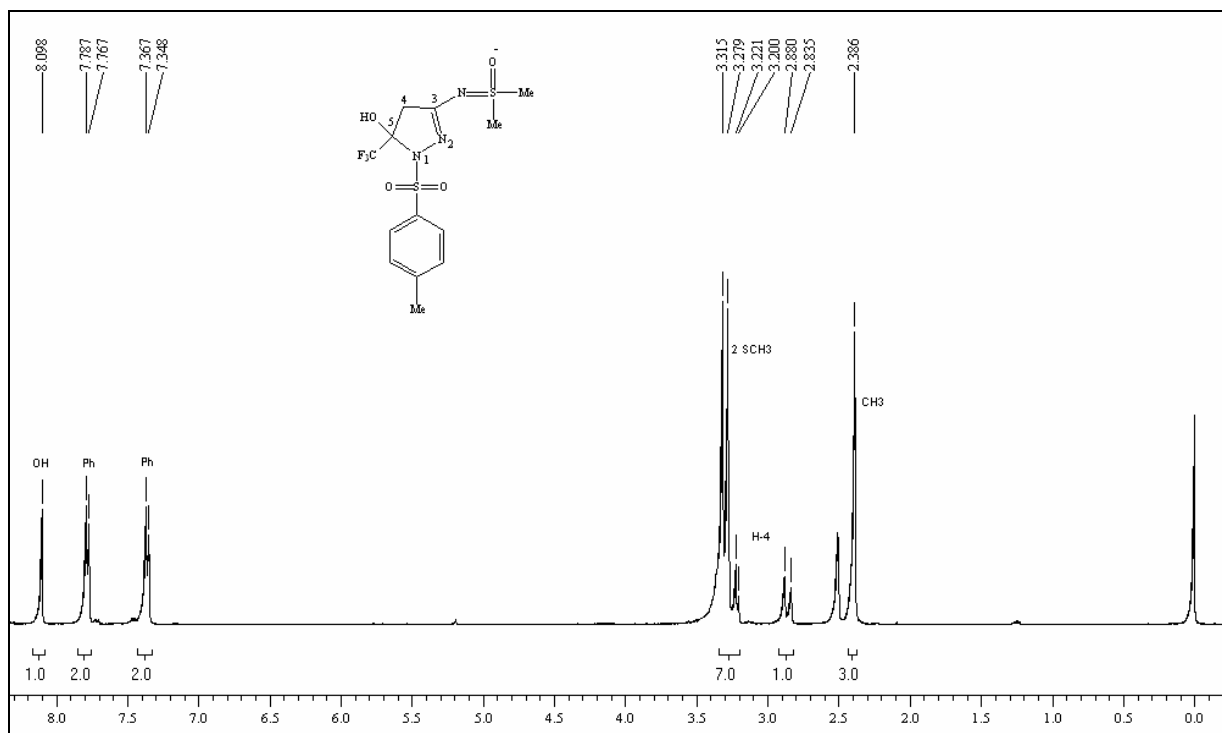


Figura 52 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-(1-naftil)-5-trifluormetil-5-hidroxi-5a,6,7,8-tetraidro-5H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (**7k**), em clorofórmio- d_1 .



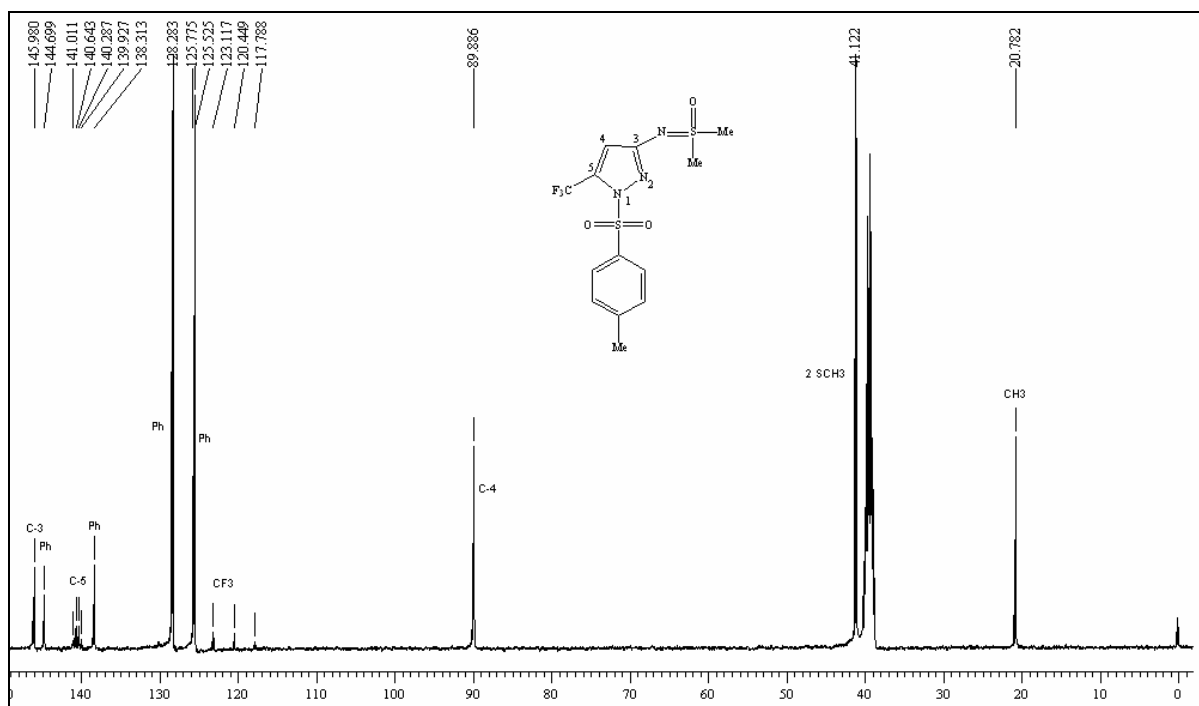
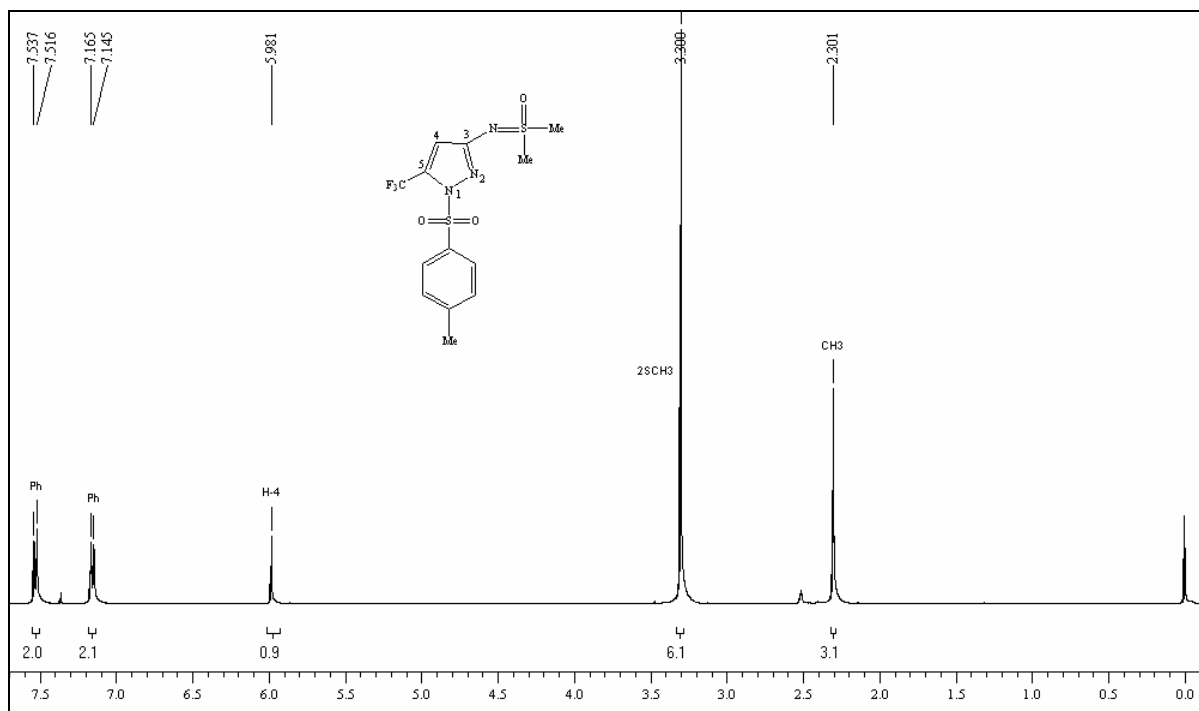


Figura 54 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1H-1-tosilpirazol (9), em DMSO-*d*₆.

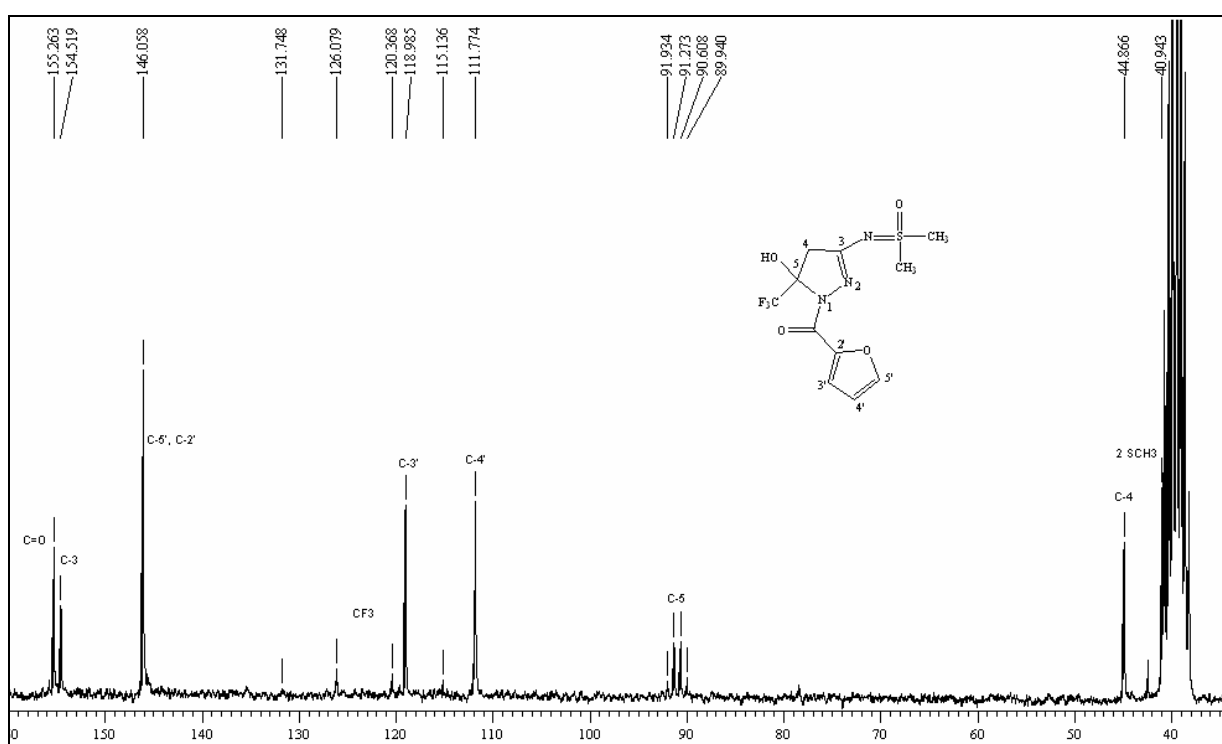
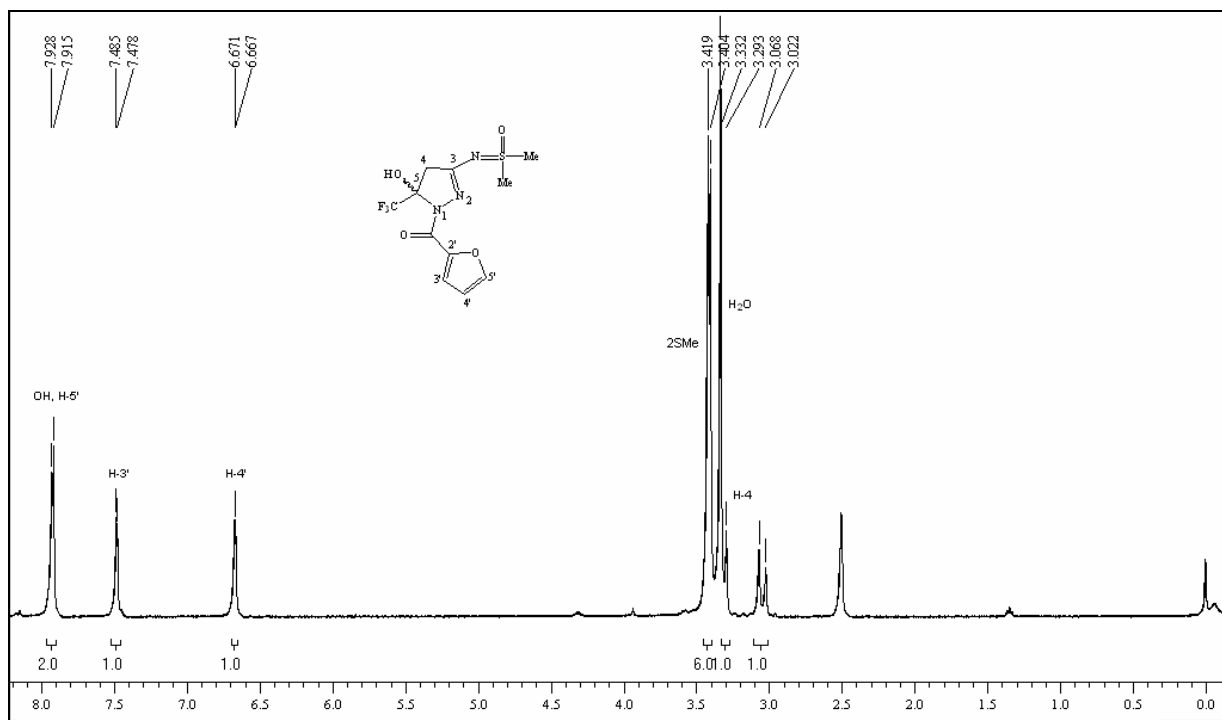


Figura 55 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-1-(2-furanoil) pirazol (**10**), em DMSO- d_6 .

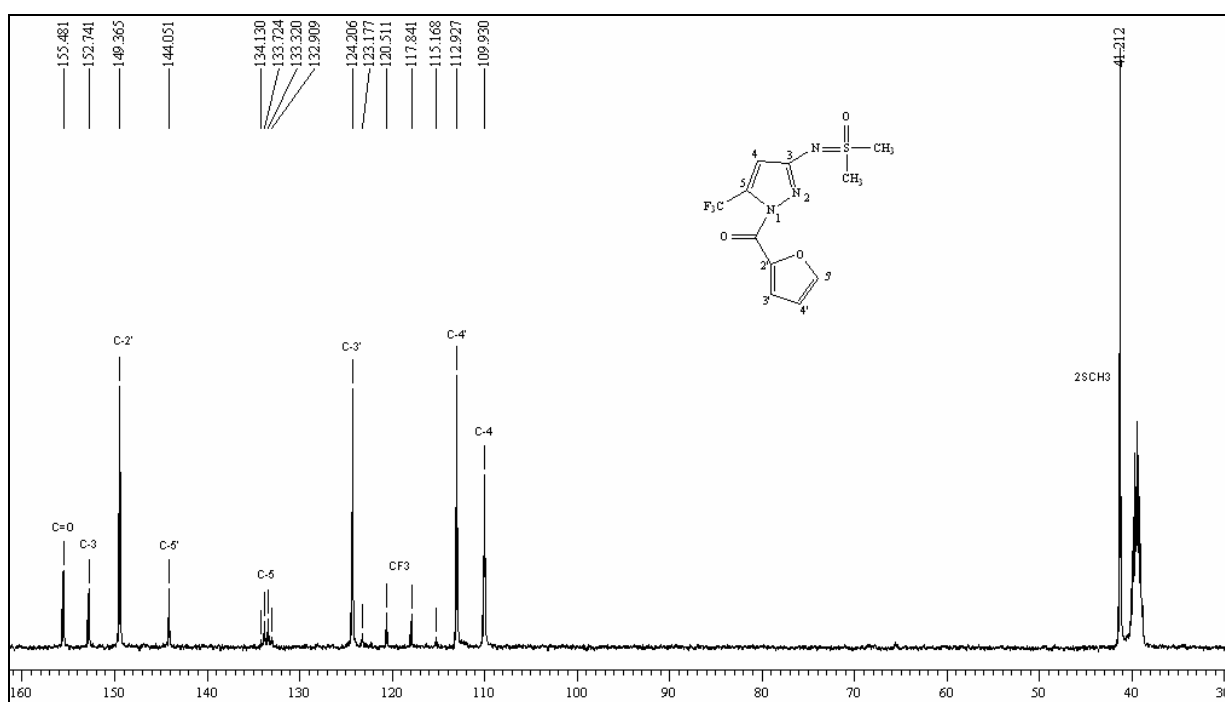
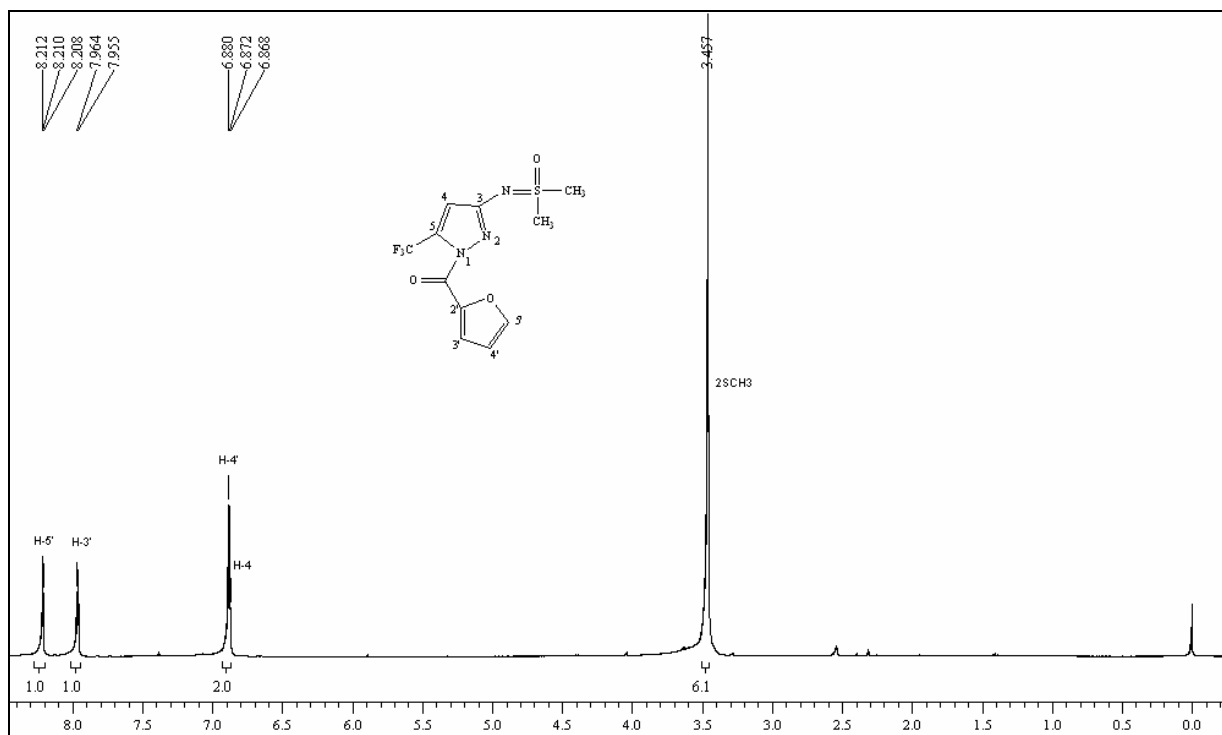
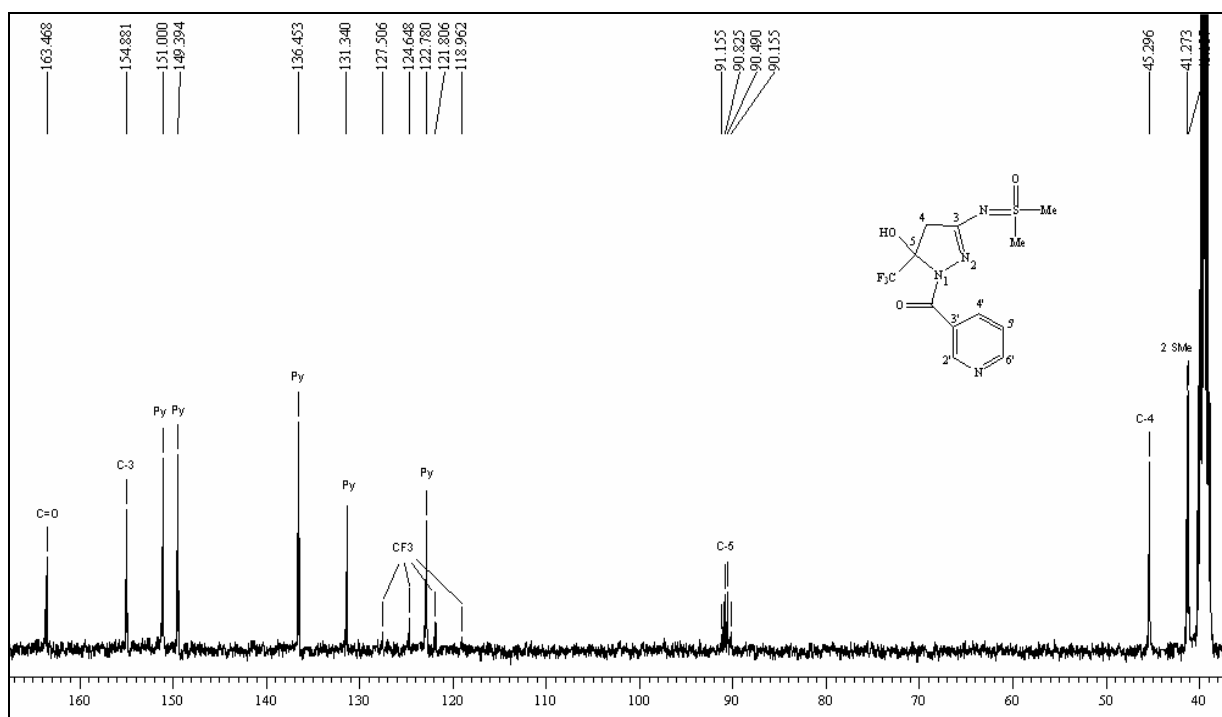
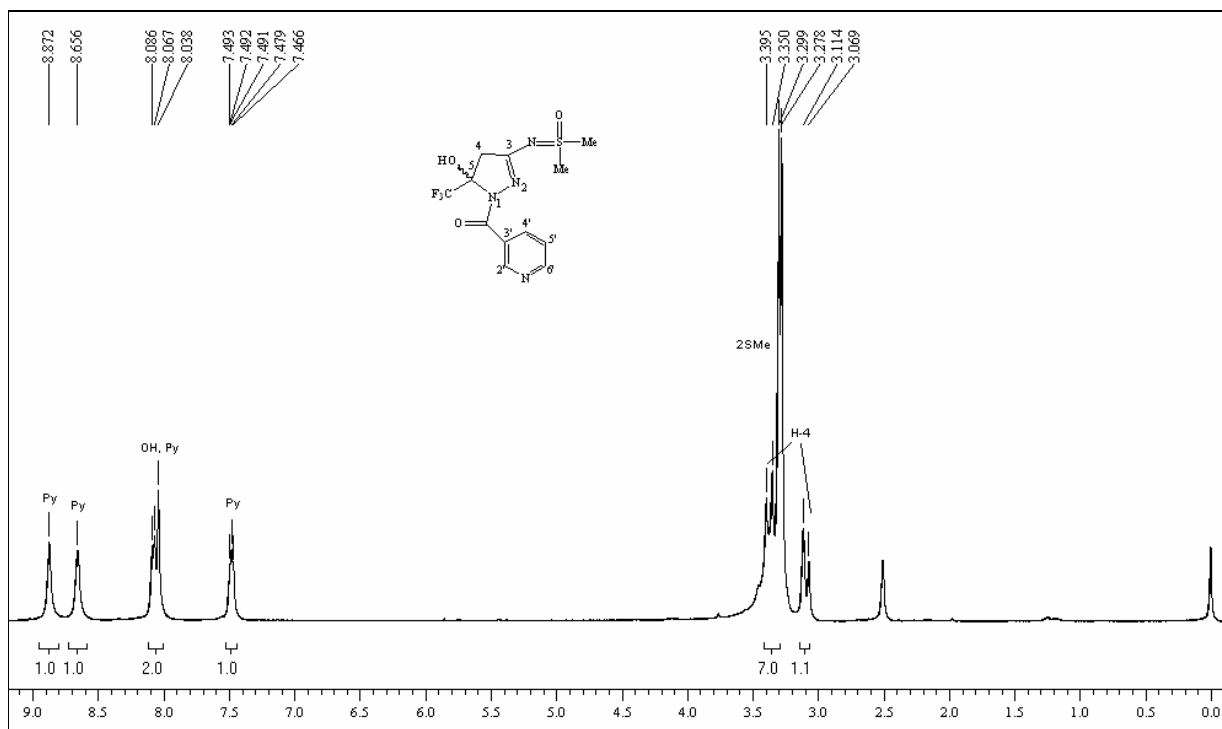


Figura 56 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1H-1-(2-furanoil)pirazol (**11**), em DMSO-*d*₆.



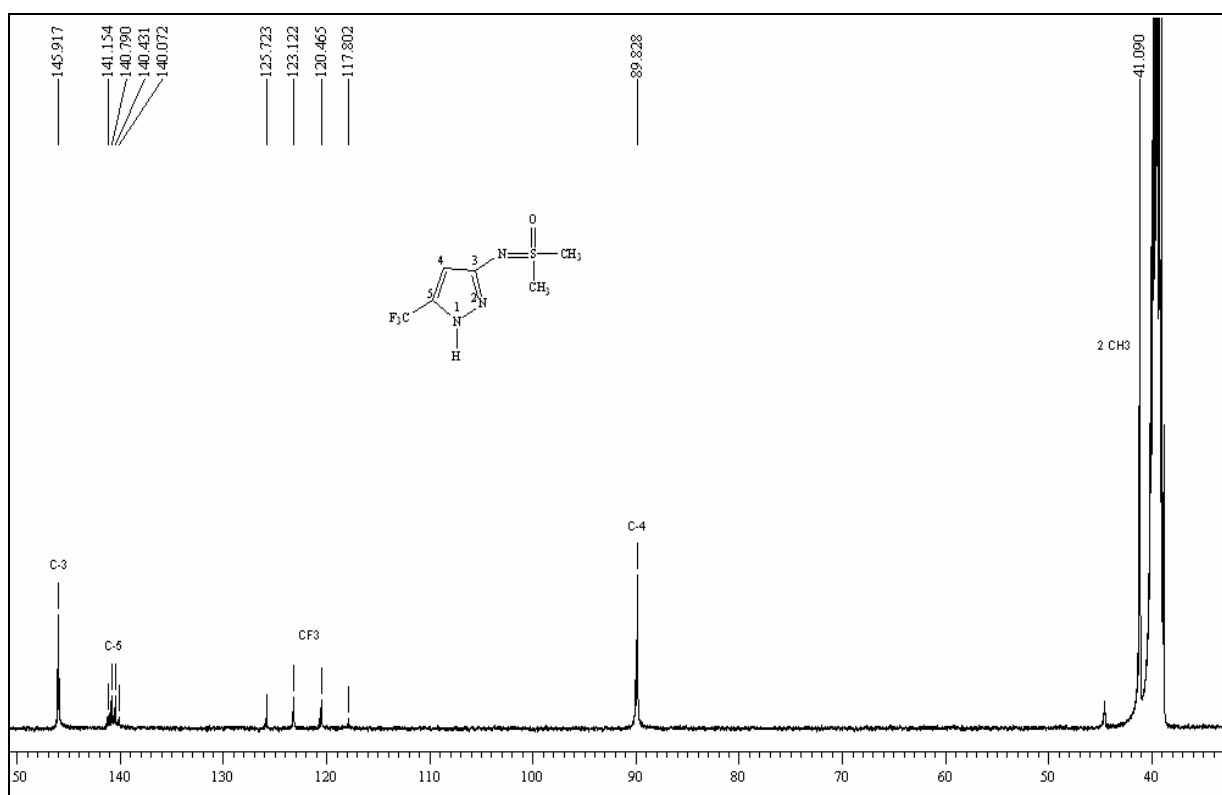
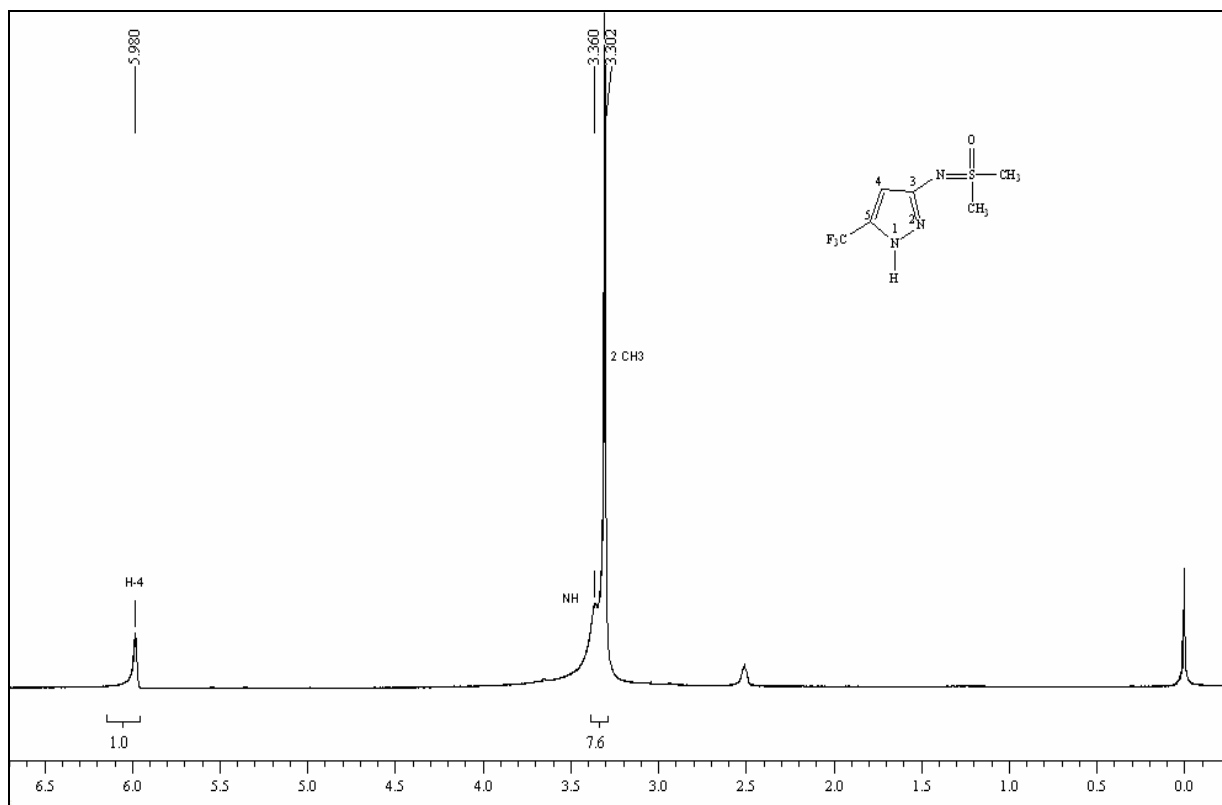


Figura 58 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-1H-pirazol (**14**), em DMSO-*d*₆.

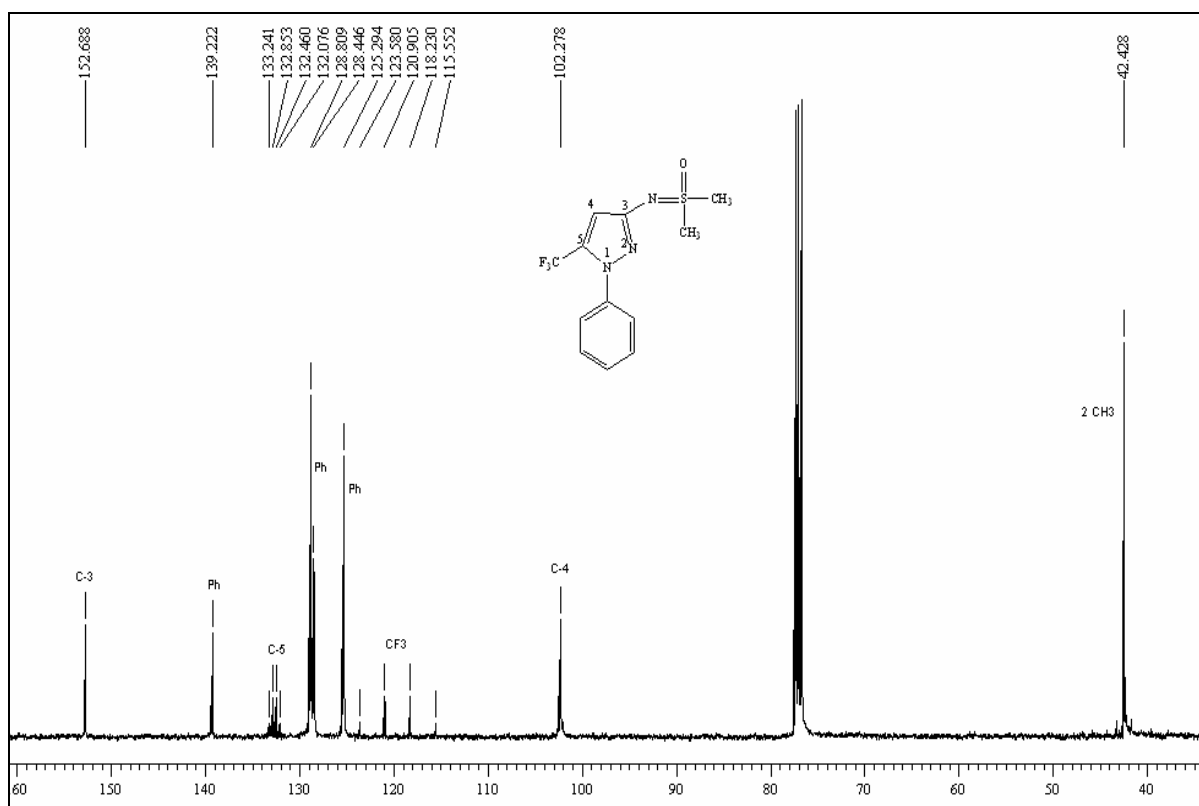
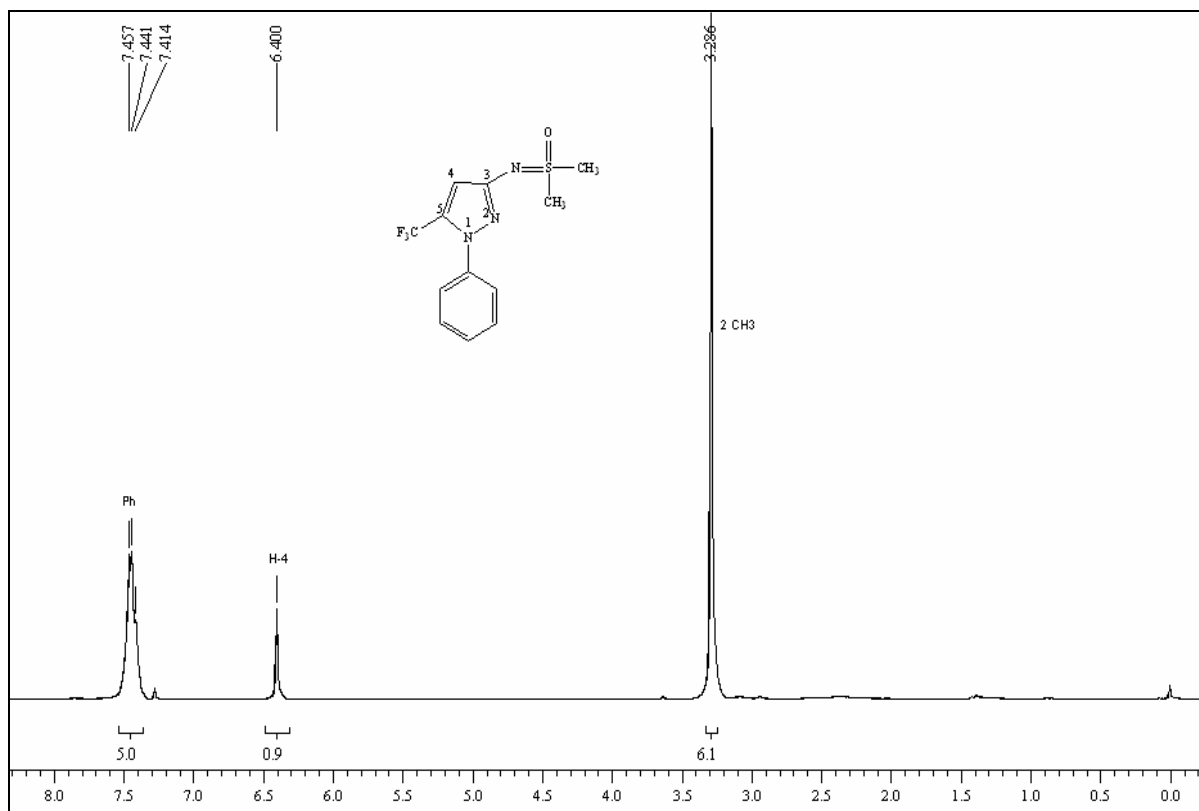


Figura 59 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-1*H*-pirazol (**15**), em clorofórmio-*d*₁.



Figura 60 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluormetil-4,5-diidro-isoxazol (**16**), em DMSO-*d*₆.

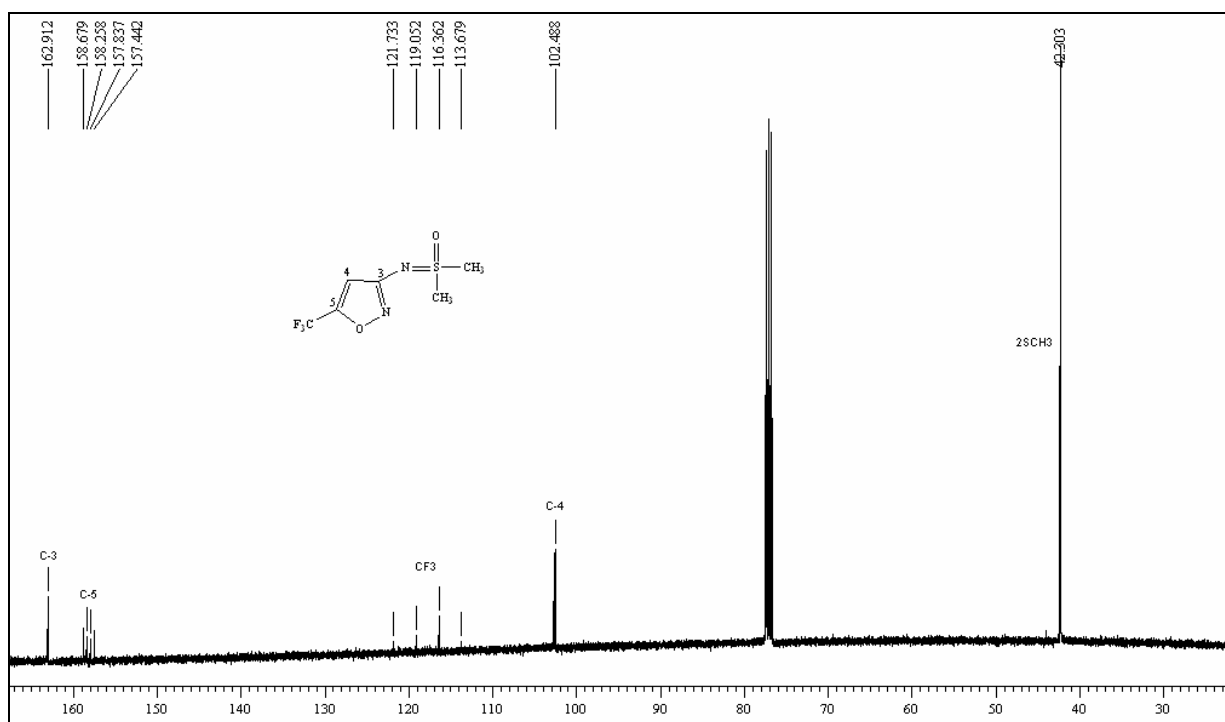
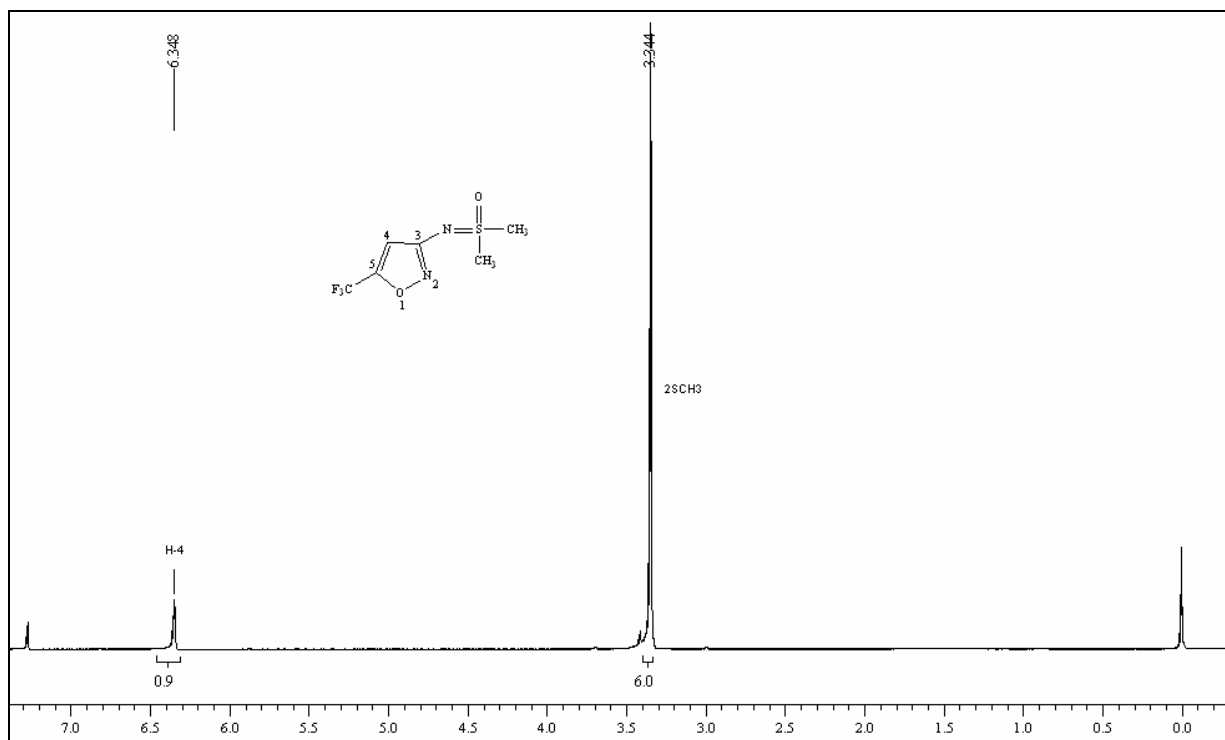


Figura 61 – Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz e RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-isoxazol (17), em clorofórmio- d_1 .

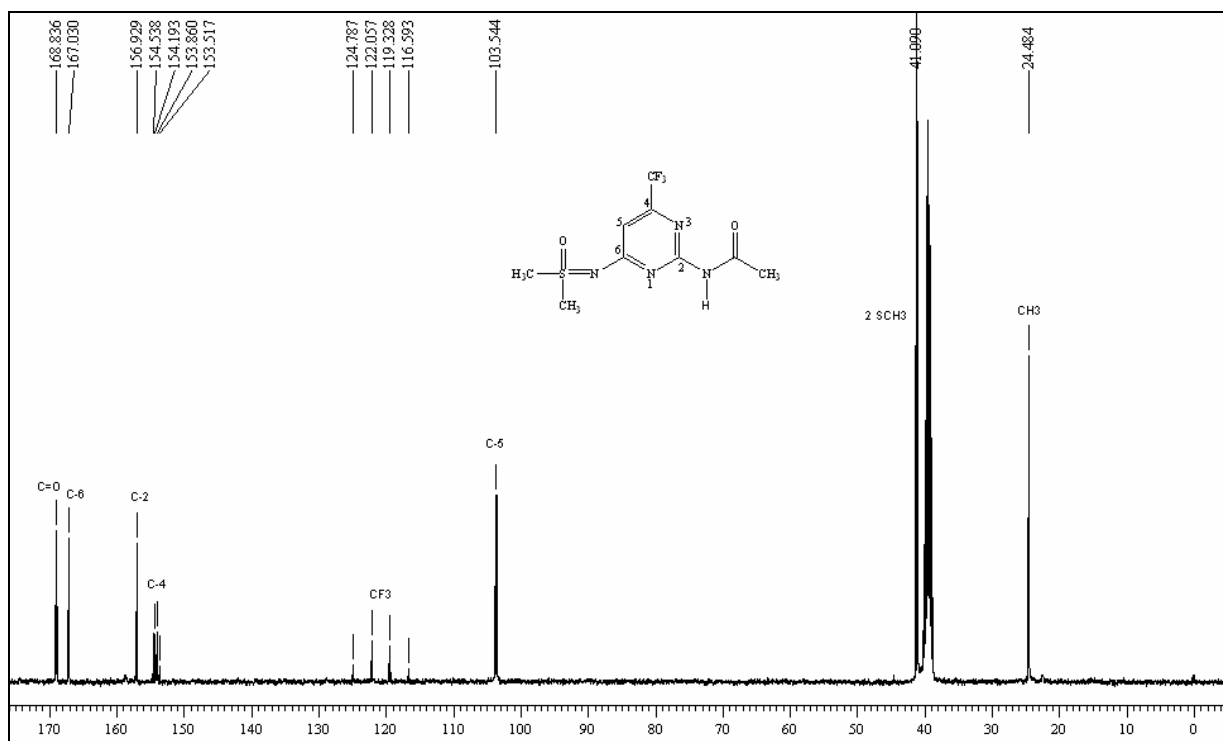
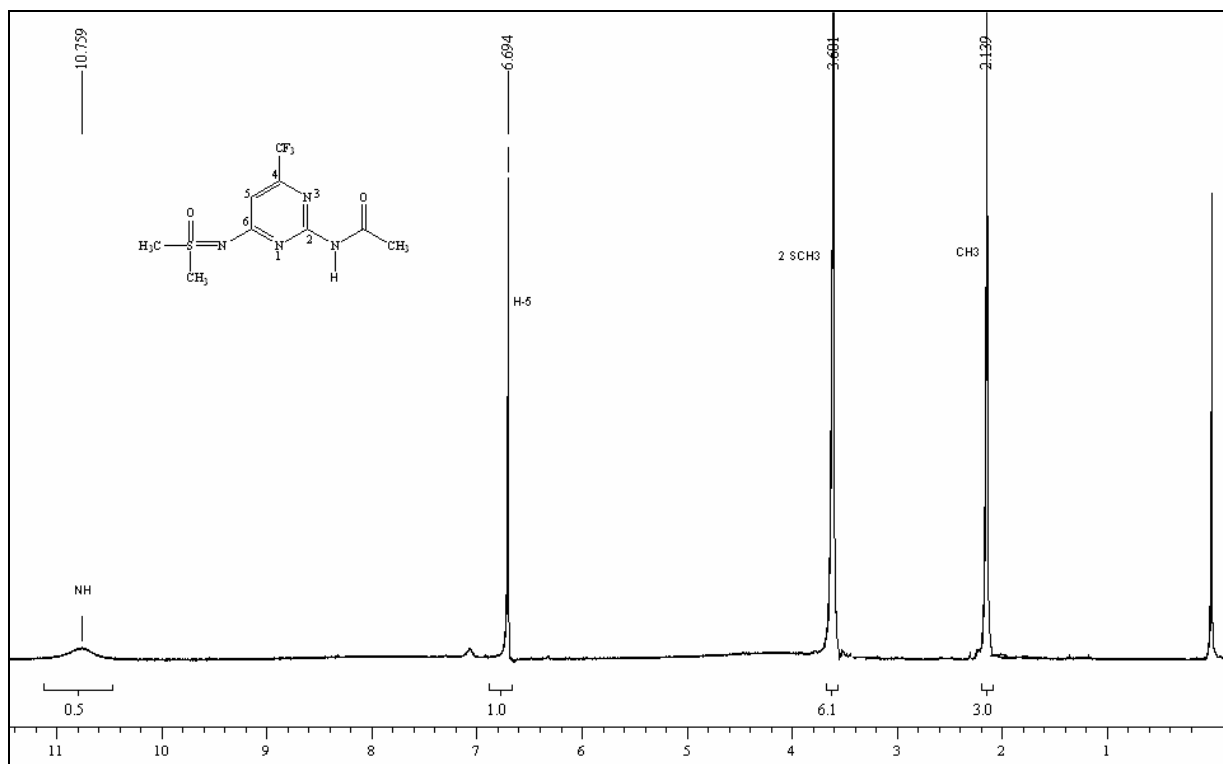


Figura 62 – Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz e RMN ¹³C {¹H} a 100,61 MHz de 4-trifluorometil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (**18**), em DMSO-*d*₆.

7. ANEXO II

Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na dissertação

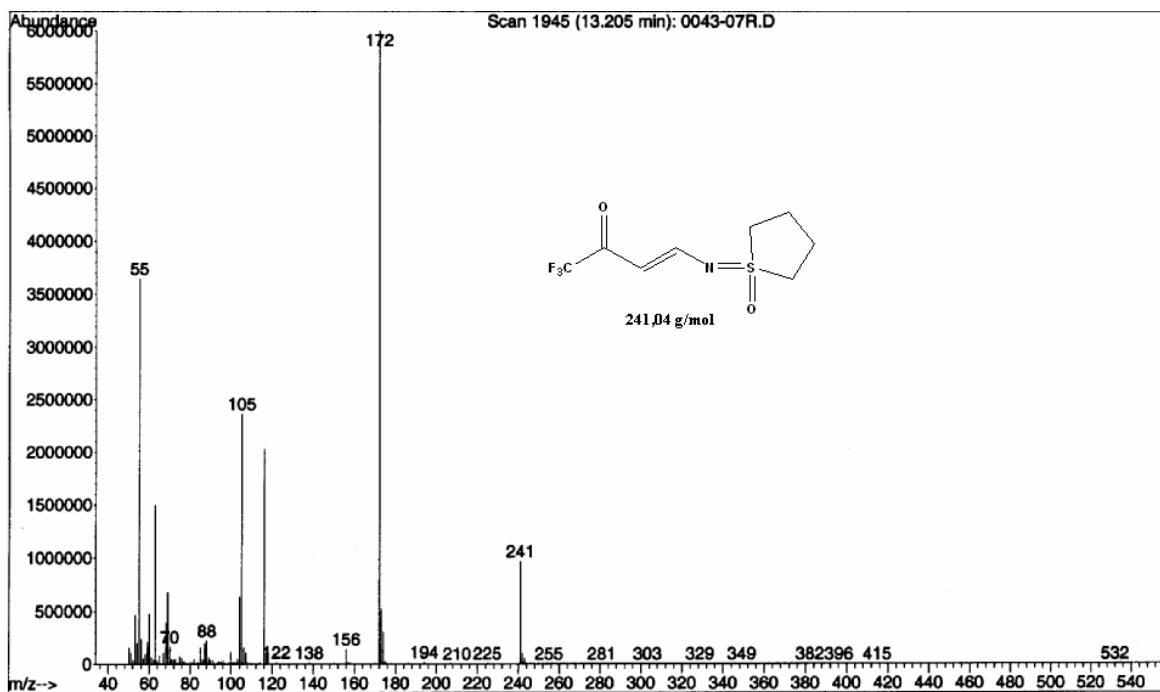


Figura 63 – Espectro de Massas do composto 4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5a**).

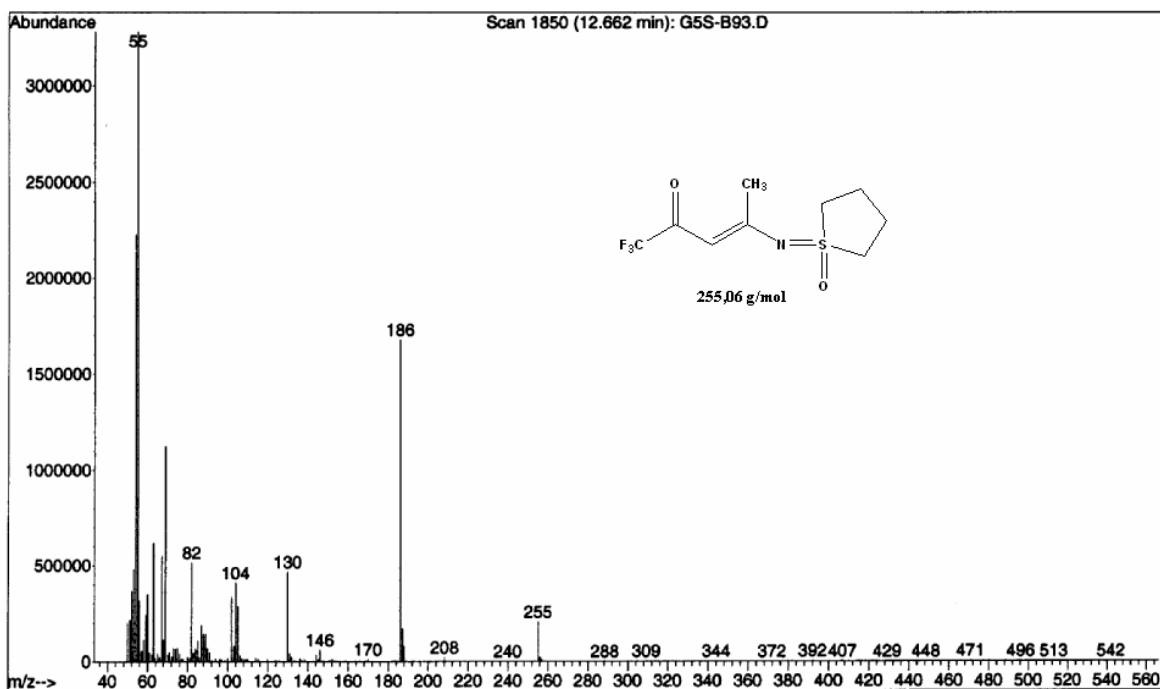


Figura 64 – Espectro de Massas do composto 4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona (**5b**).

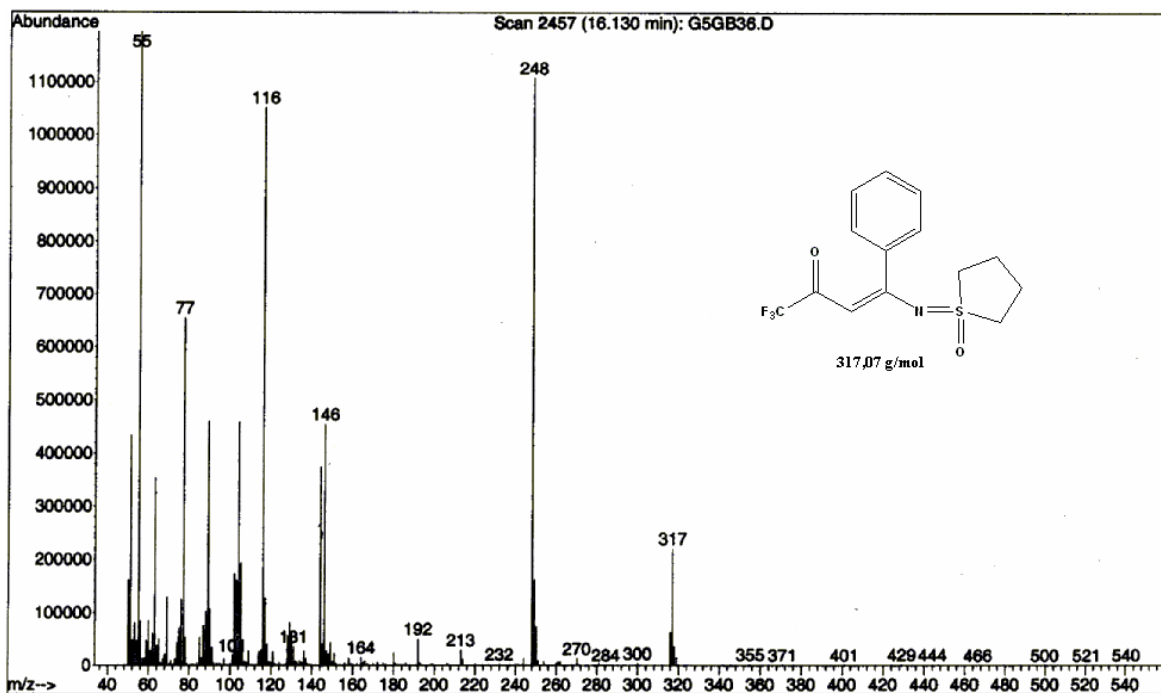


Figura 65 – Espectro de Massas do composto 4-fenil-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5c).

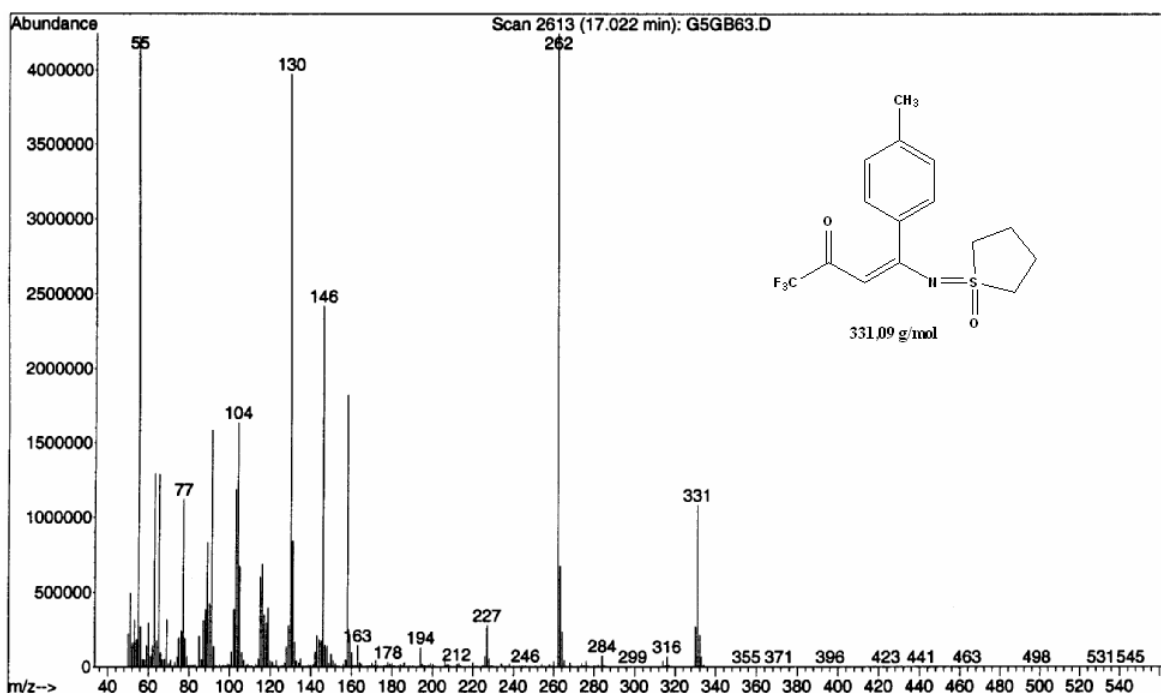


Figura 66 – Espectro de Massas do composto 4-(4-metilfenil)-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5d).

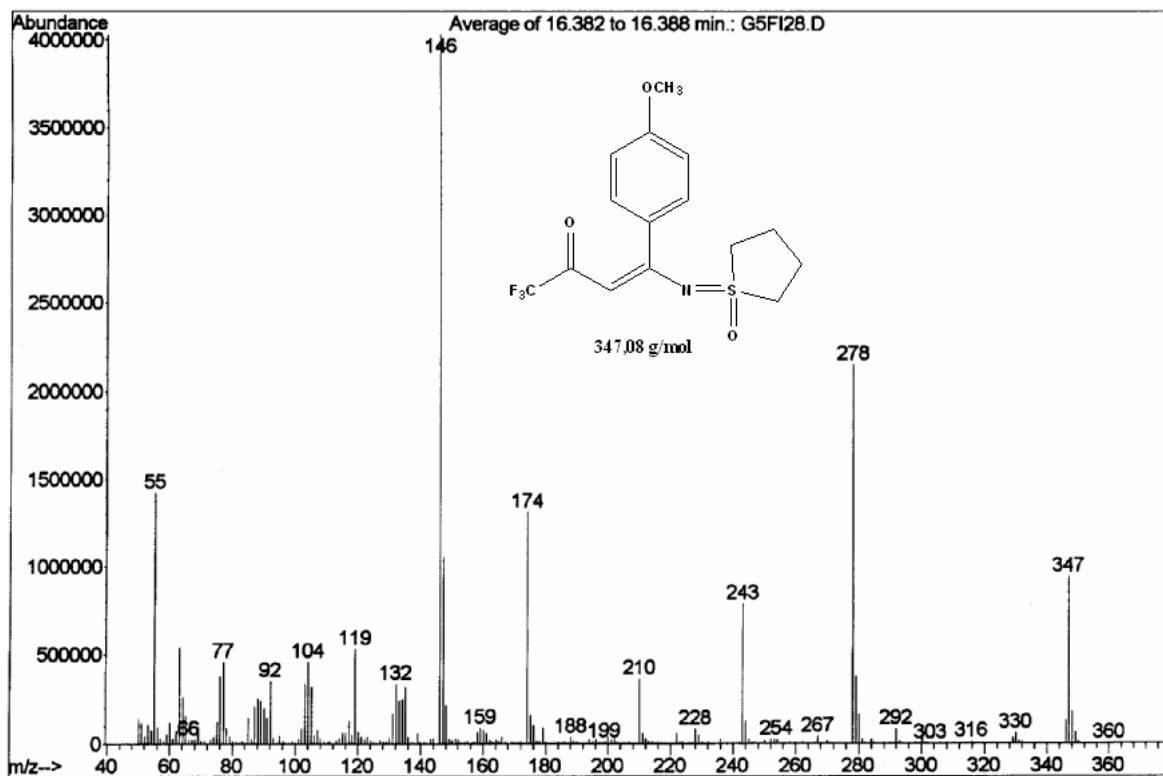


Figura 67 – Espectro de Massas do composto 4-(4-metoxifenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5e**).

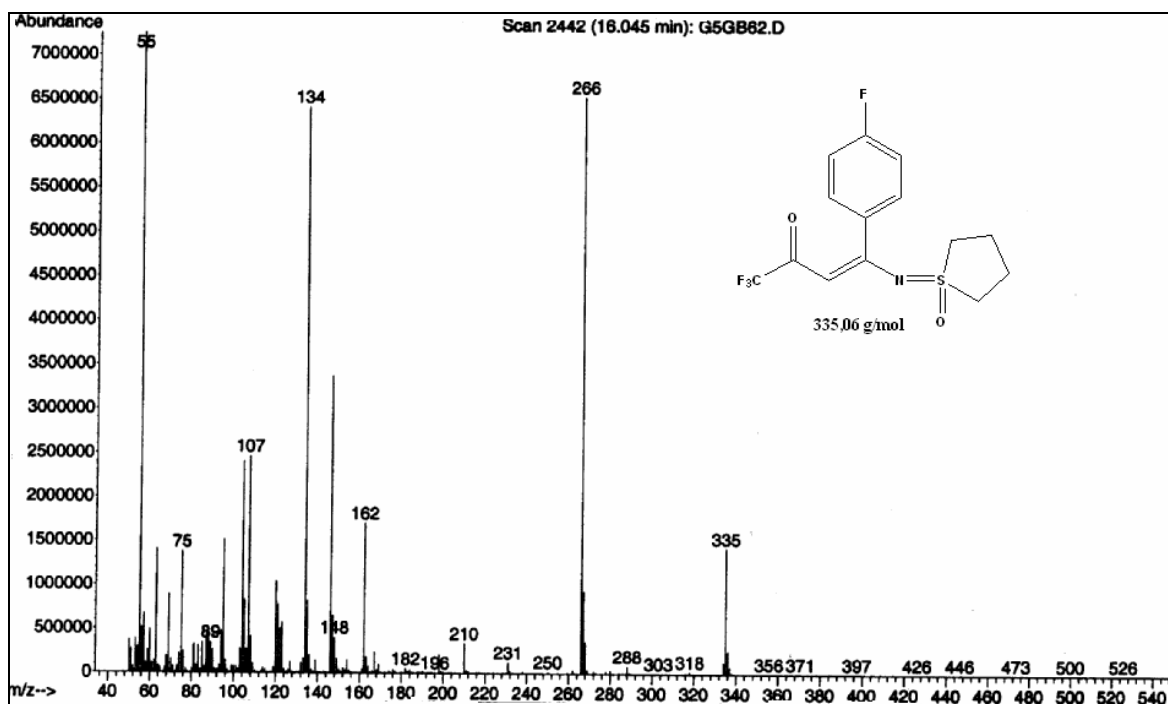


Figura 68 – Espectro de Massas do composto 4-(4-fluorfenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5f**).

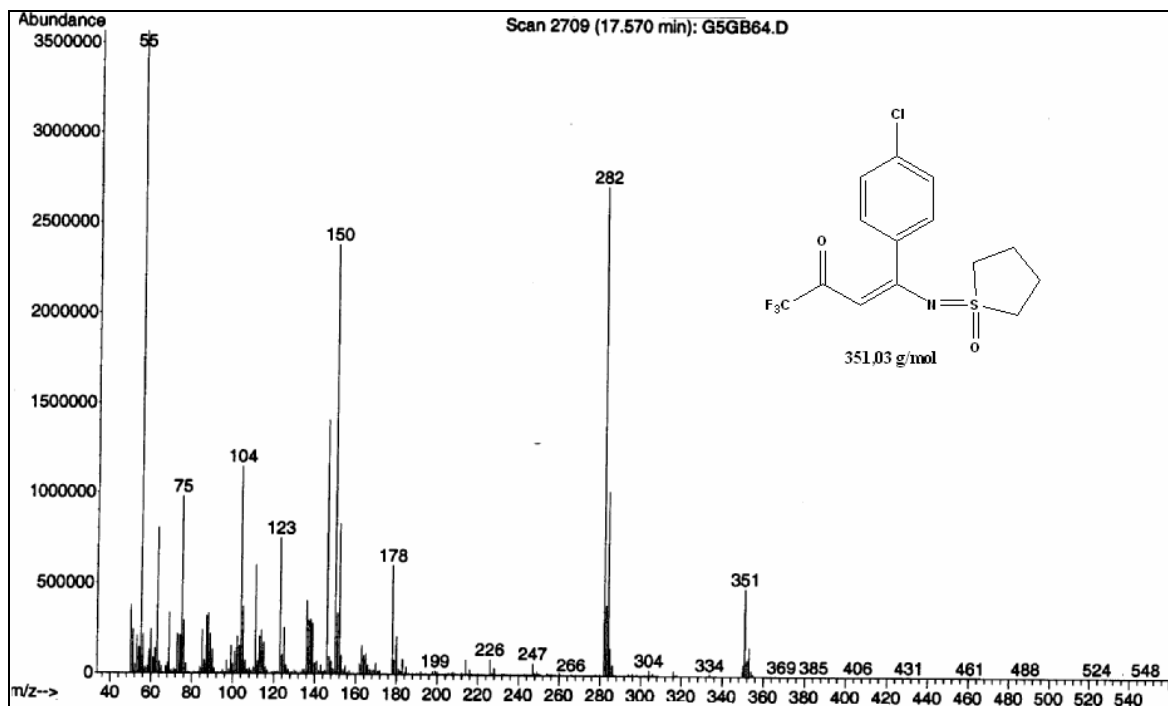


Figura 69 – Espectro de Massas do composto 4-(4-clorofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5g**).

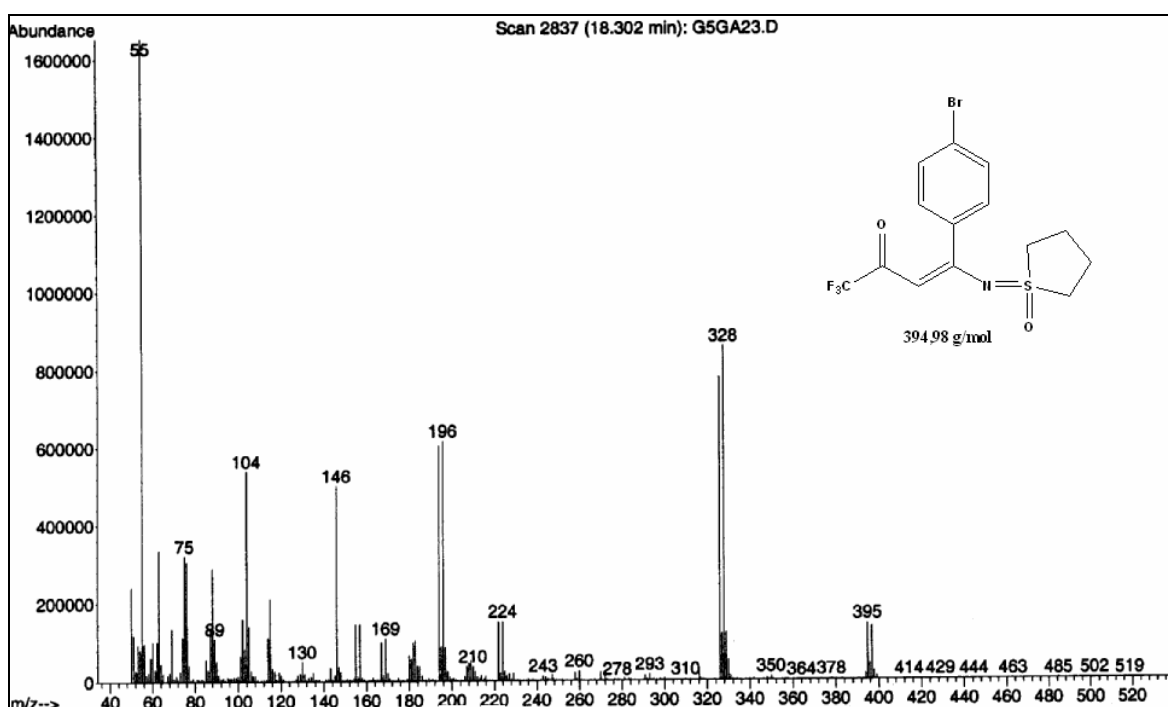


Figura 70 – Espectro de Massas do composto 4-(4-bromofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5h**).

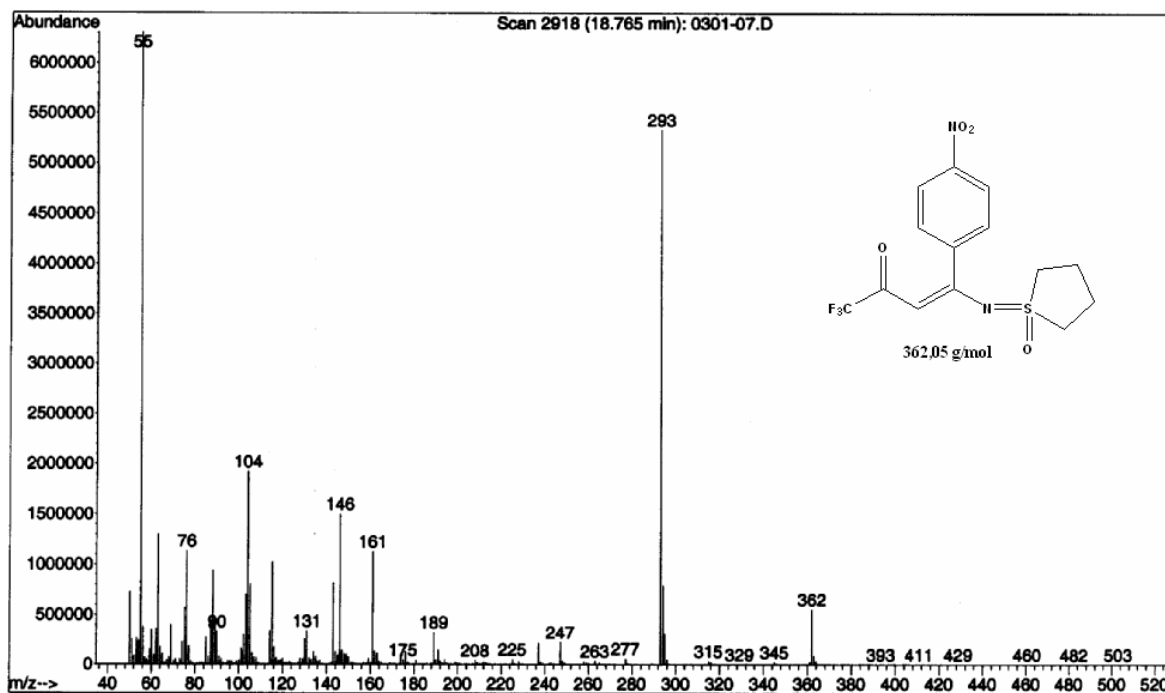


Figura 71 – Espectro de Massas do composto 4-(4-nitrofenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5i).

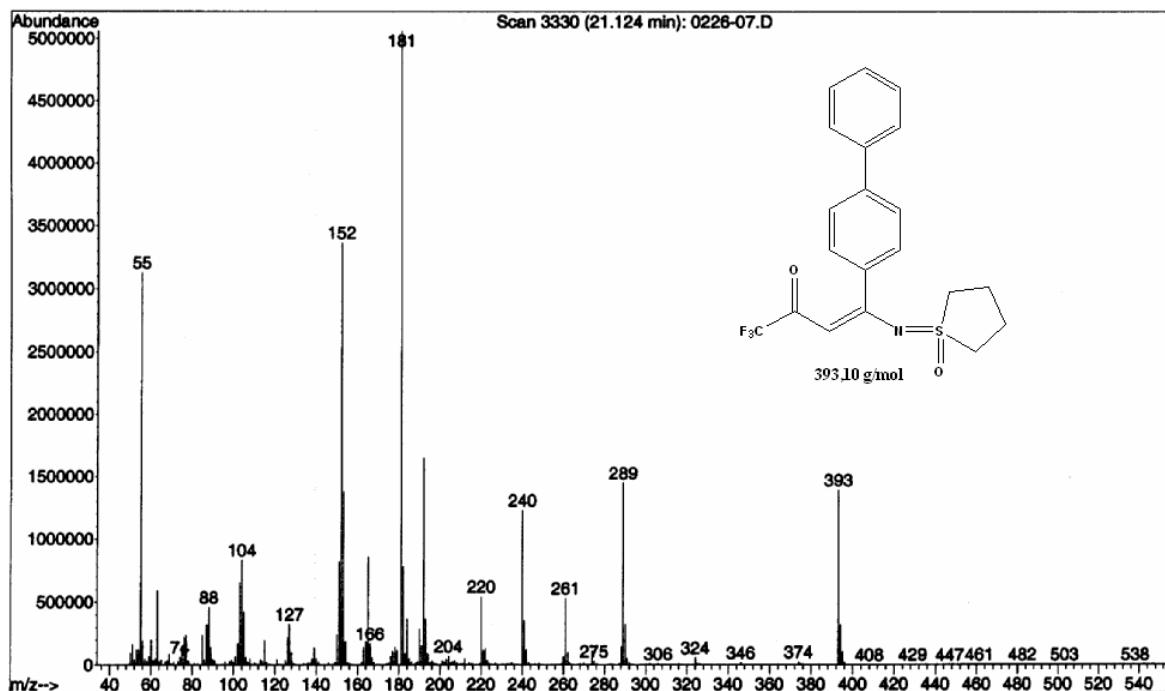


Figura 72 – Espectro de Massas do composto 4-(4,4'-bifenil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (5j).

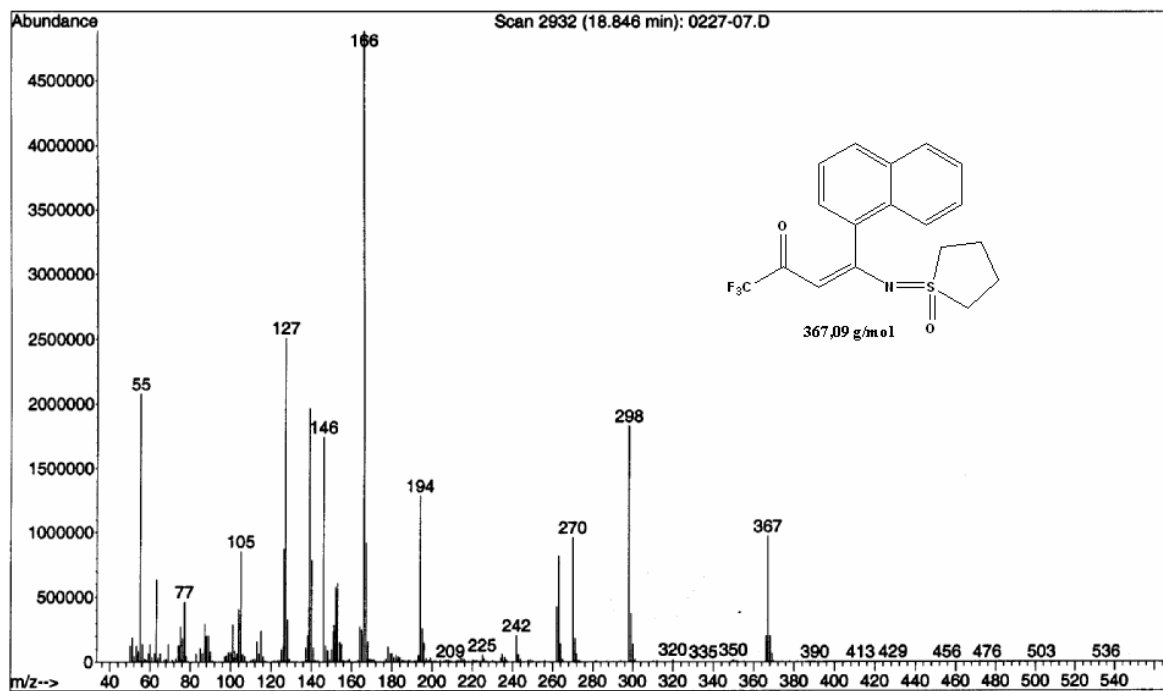


Figura 73 – Espectro de Massas do composto 4-(1-naftil)-4-tetrametilenosulfoximida-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5k**).

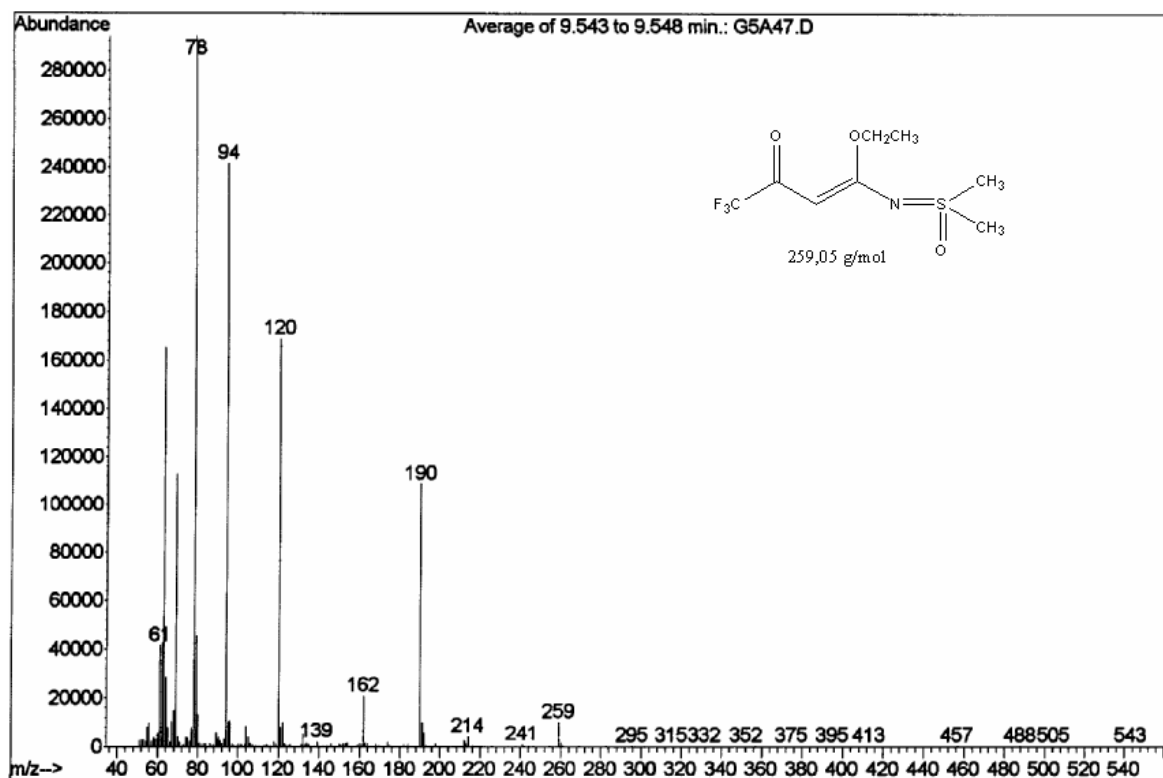


Figura 74 – Espectro de Massas do composto 4-étoxi-4-dimetilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5l**).

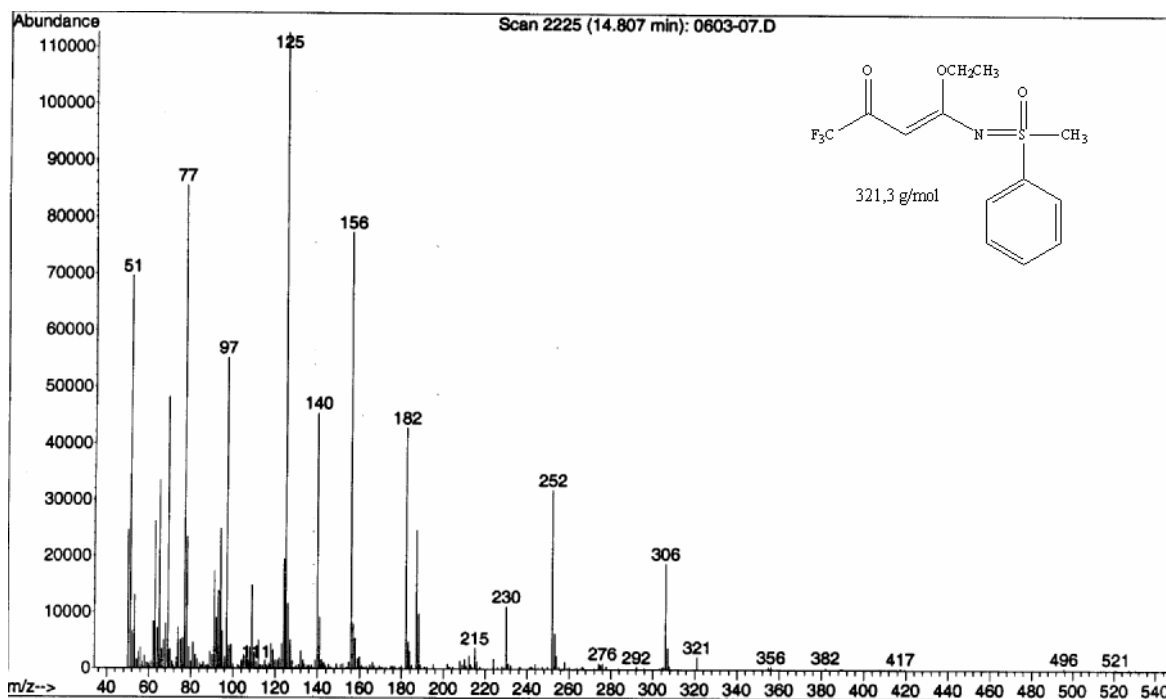


Figura 75 – Espectro de Massas do composto 4-etoxi-4-metilfenilsulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5m**).

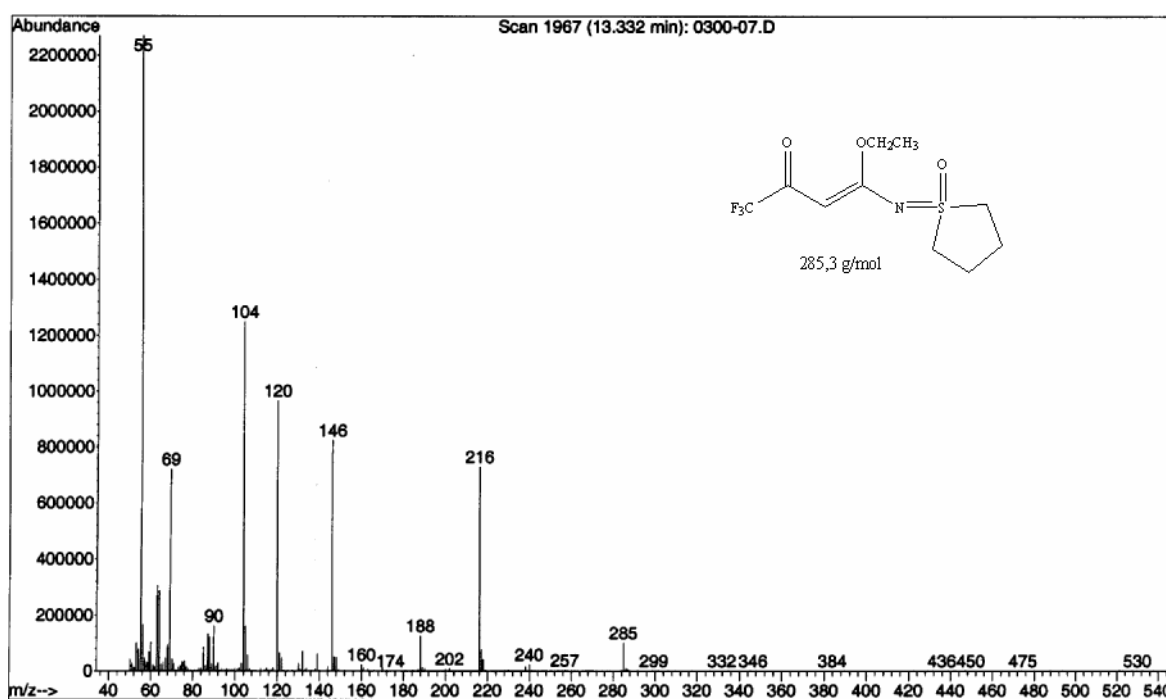


Figura 76 – Espectro de Massas do composto 4-etoxi-4-tetrametilenosulfoximido-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**5n**).

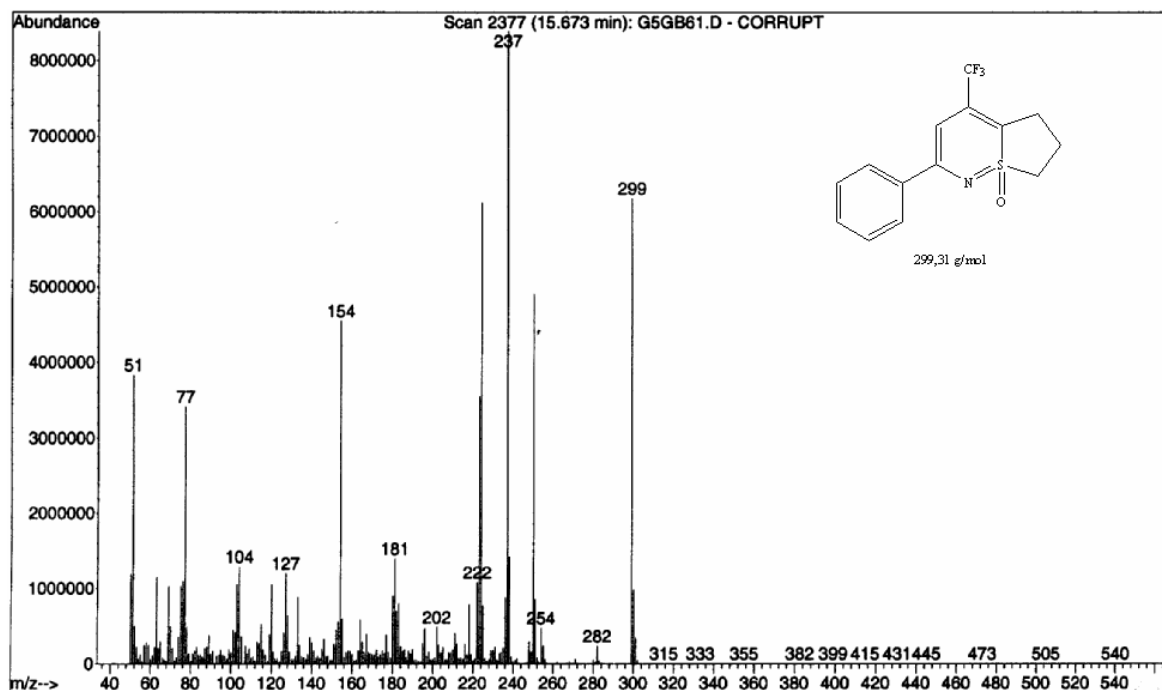


Figura 77 – Espectro de Massas do composto 3-fenil-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6c**).

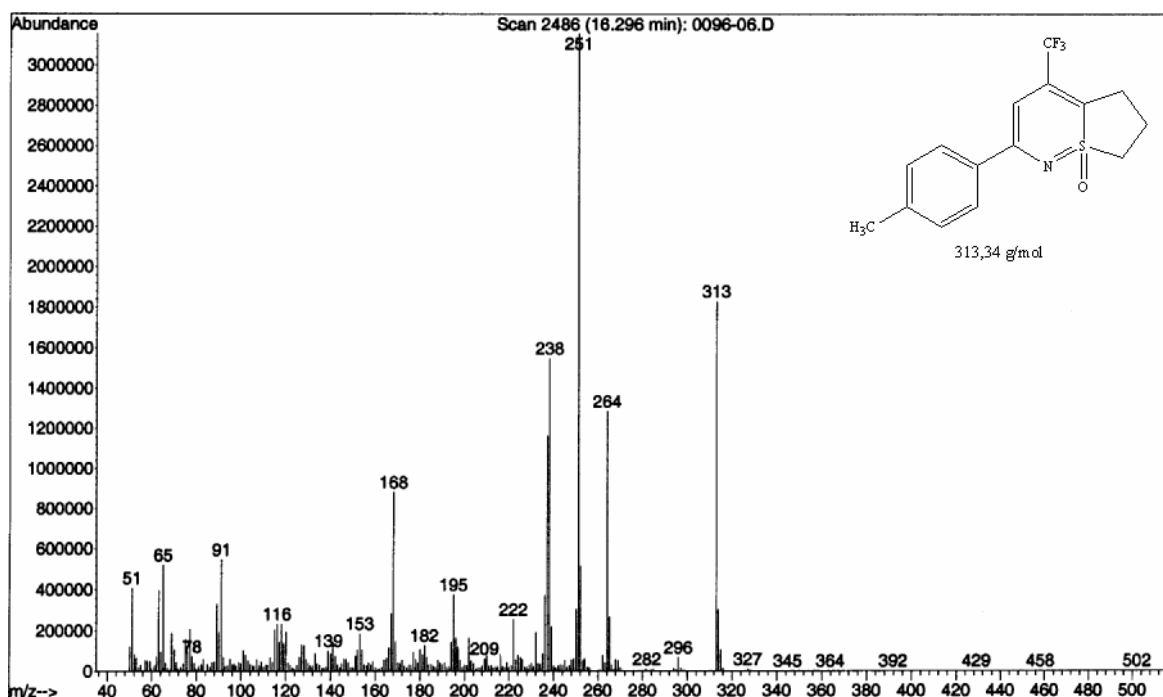


Figura 78 – Espectro de Massas do composto 3-(4-metilfenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6d**).

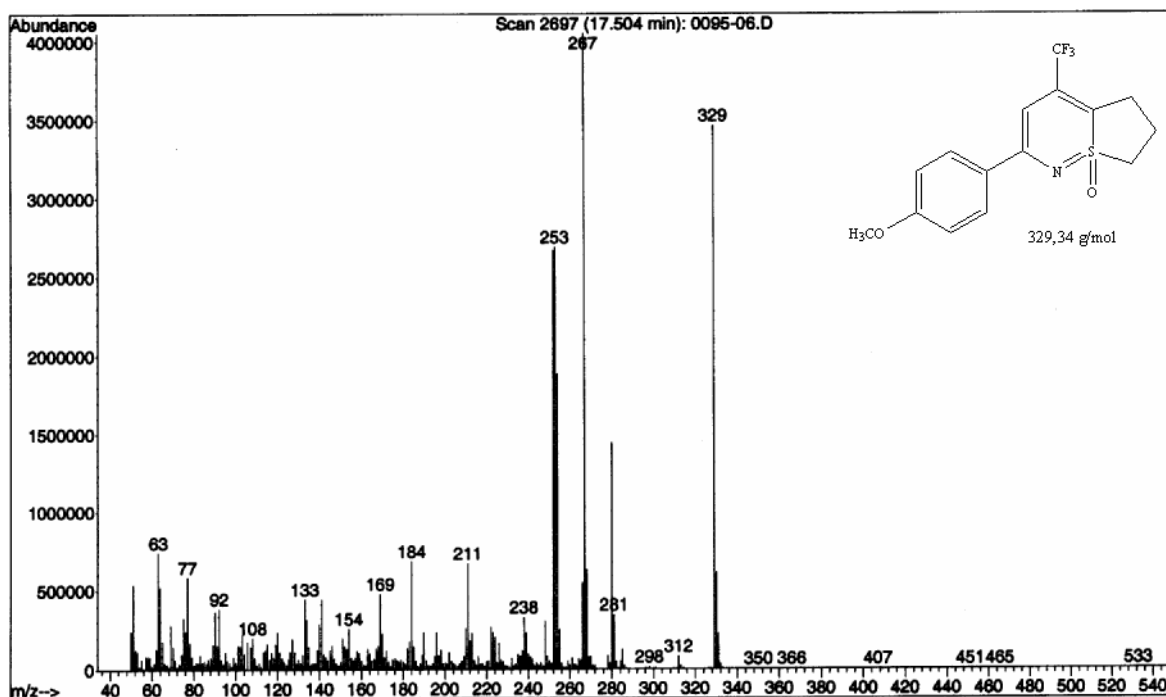


Figura 79 – Espectro de Massas do composto 3-(4-metoxifenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6e**).

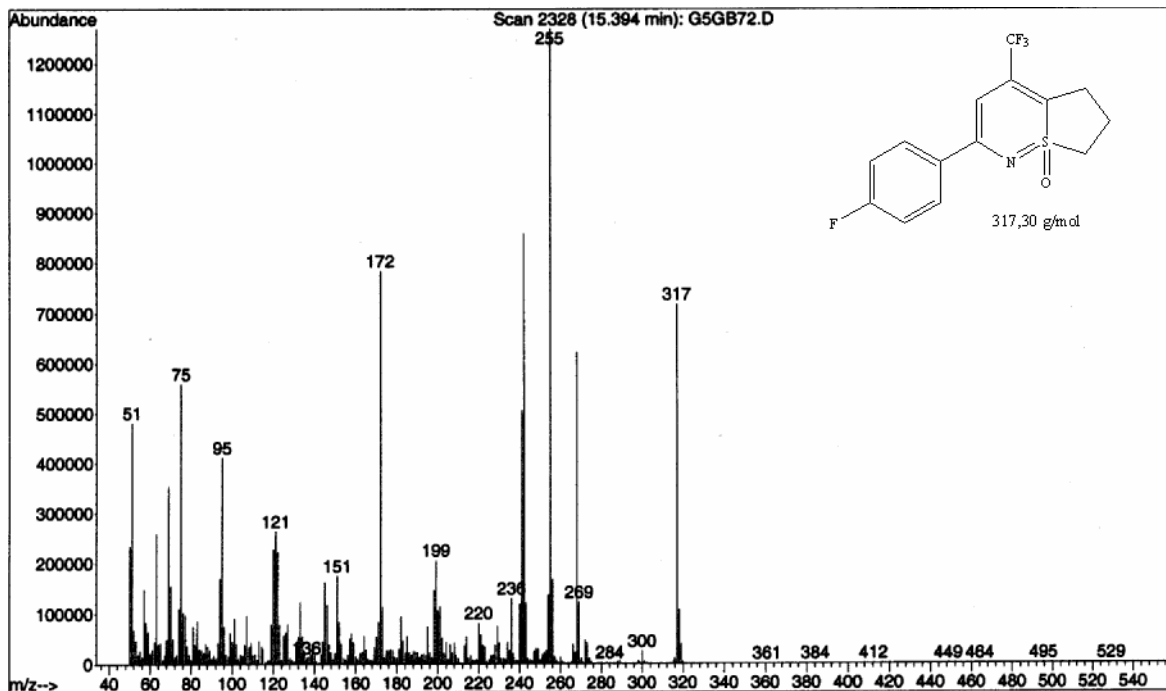


Figura 80 – Espectro de Massas do composto 3-(4-fluorfenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6f**).

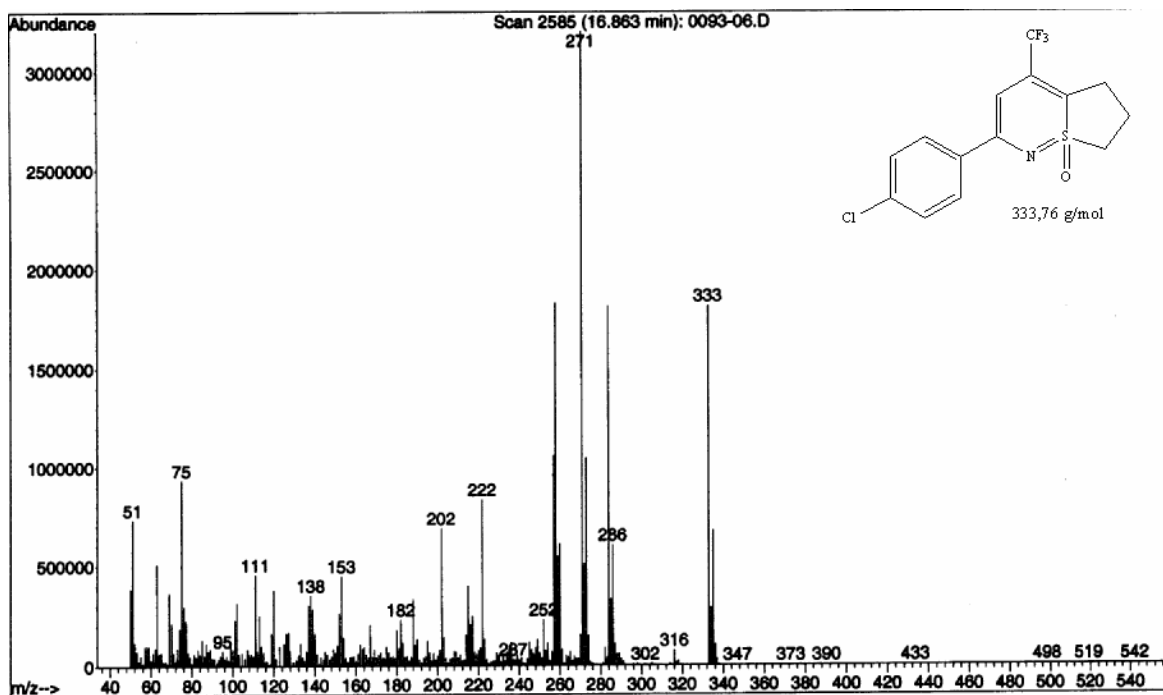


Figura 81 – Espectro de Massas do composto 3-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6g**).

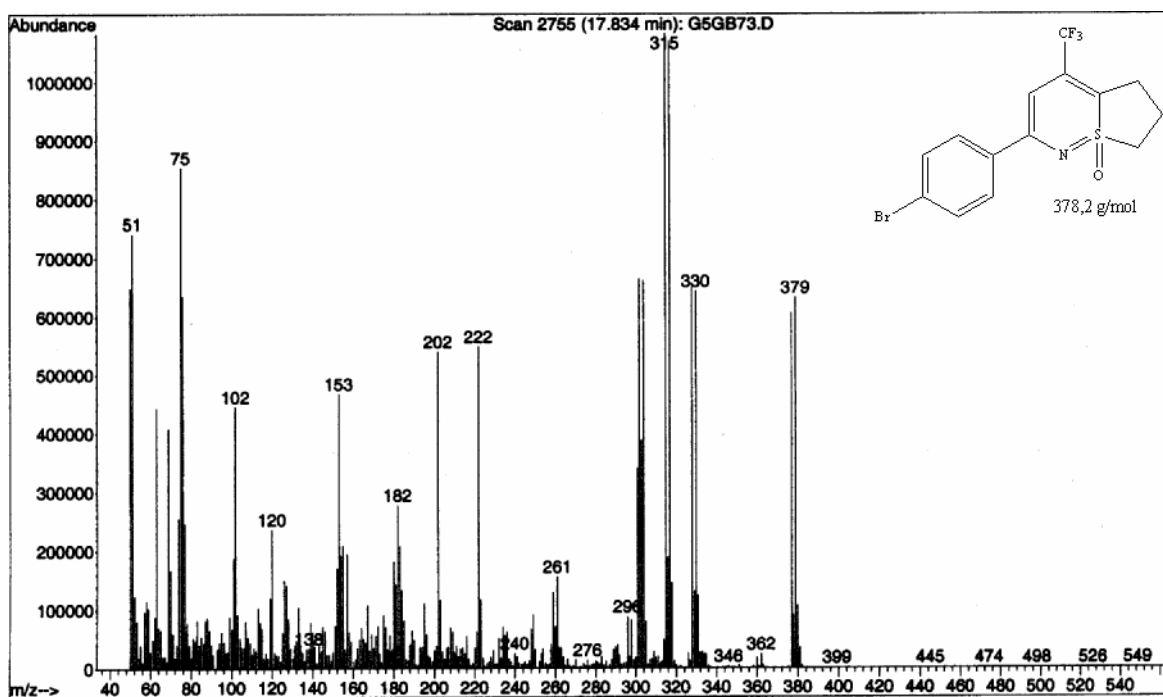


Figura 82 – Espectro de Massas do composto 3-(4-bromofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6*H*-tieno [2,1-*f*] [1,2] tiazina 1-óxido (**6h**).

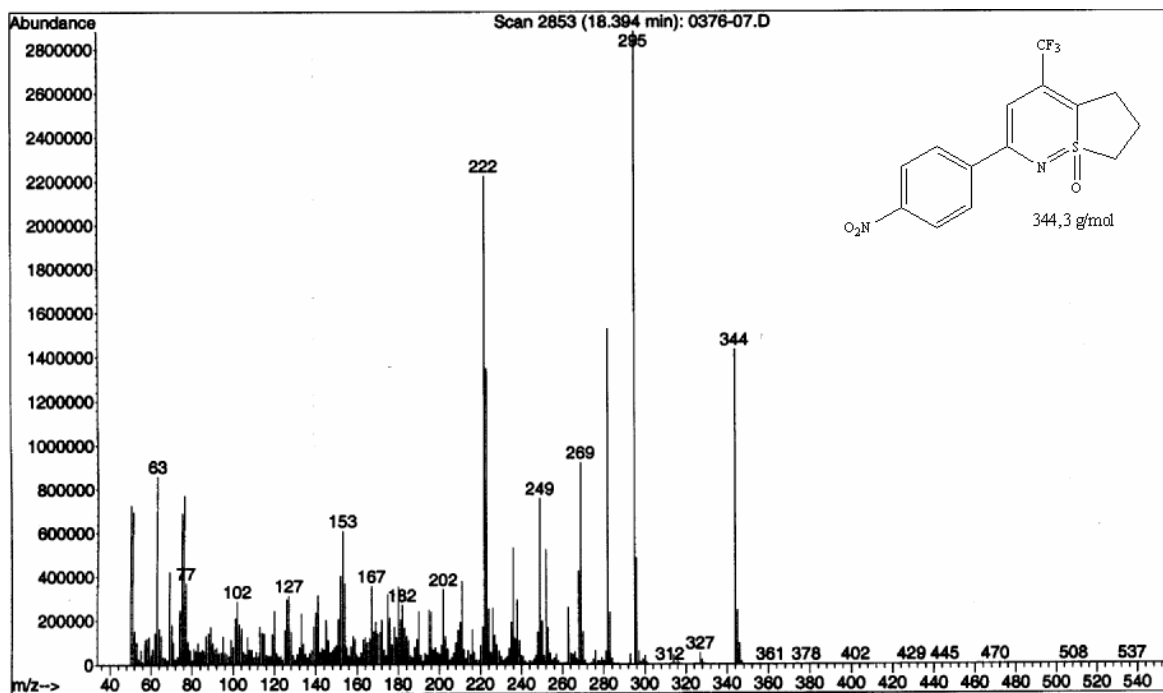


Figura 83 – Espectro de Massas do composto 3-(4-nitrofenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (6i).

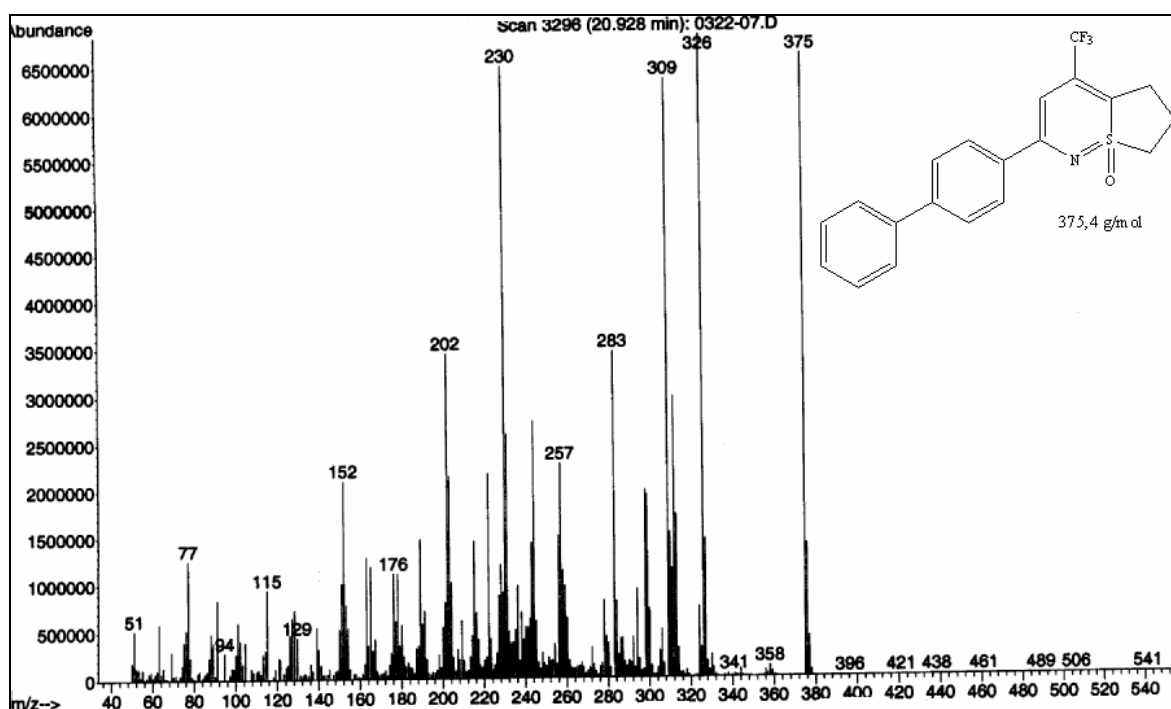


Figura 84 – Espectro de Massas do composto 3-(4,4'-bifenil)-5-trifluorometil-7,8-diidro-6H-tieno [2,1-f] [1,2] tiazina 1-óxido (6j).

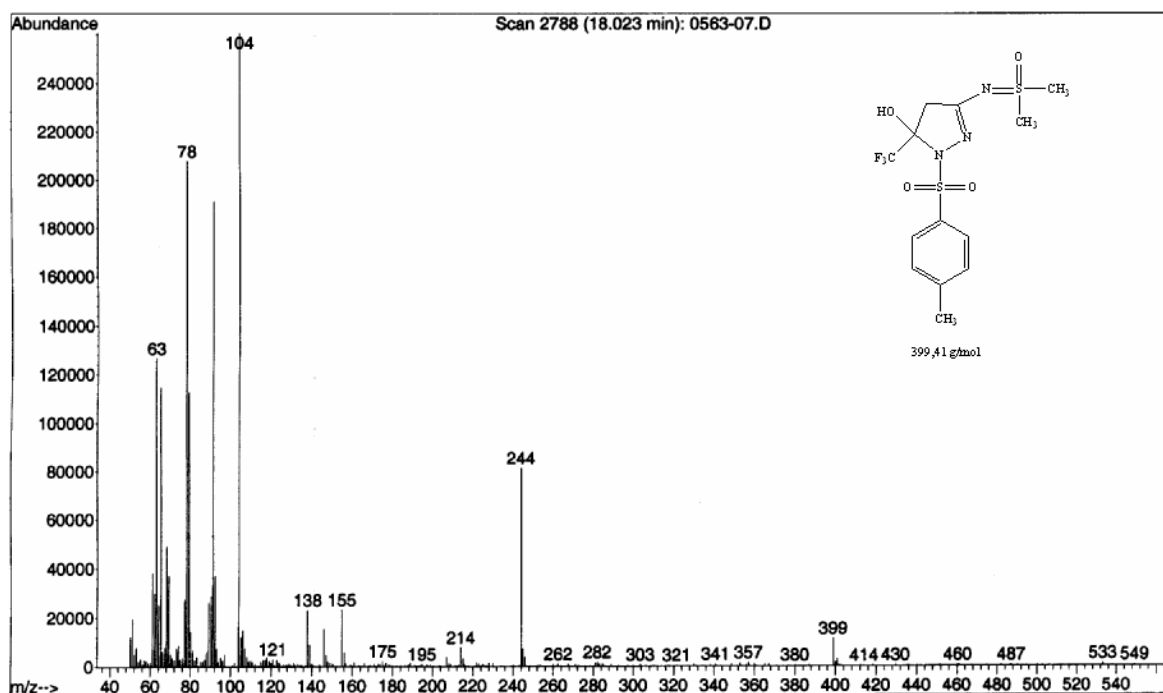


Figura 85 – Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-4,5-diidro-1*H*-1-tosilpirazol (**8**).

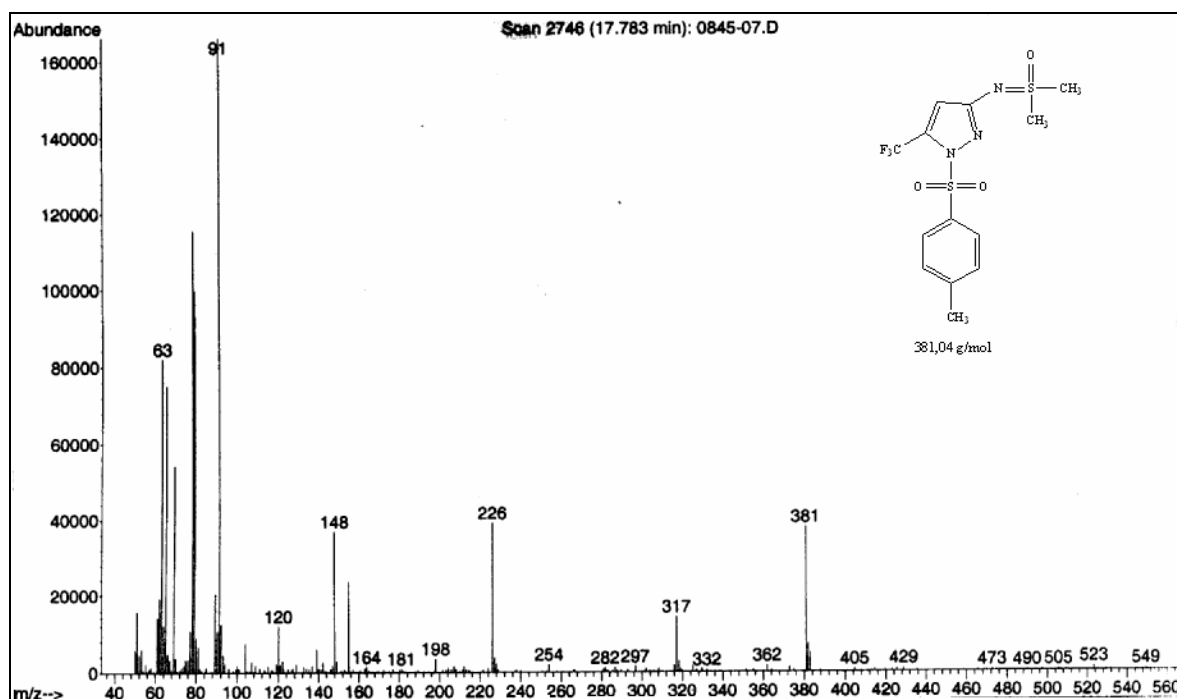


Figura 86 – Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-1*H*-1-tosilpirazol (**9**).

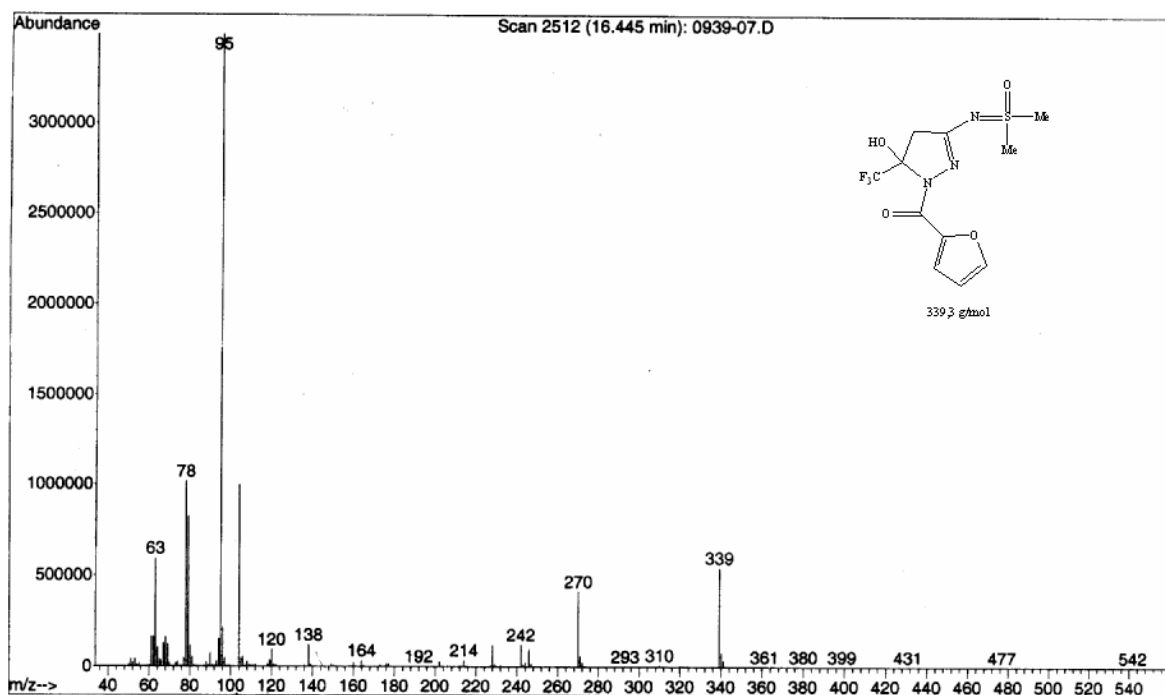


Figura 87 – Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-(2-furanoil) pirazol (**10**).

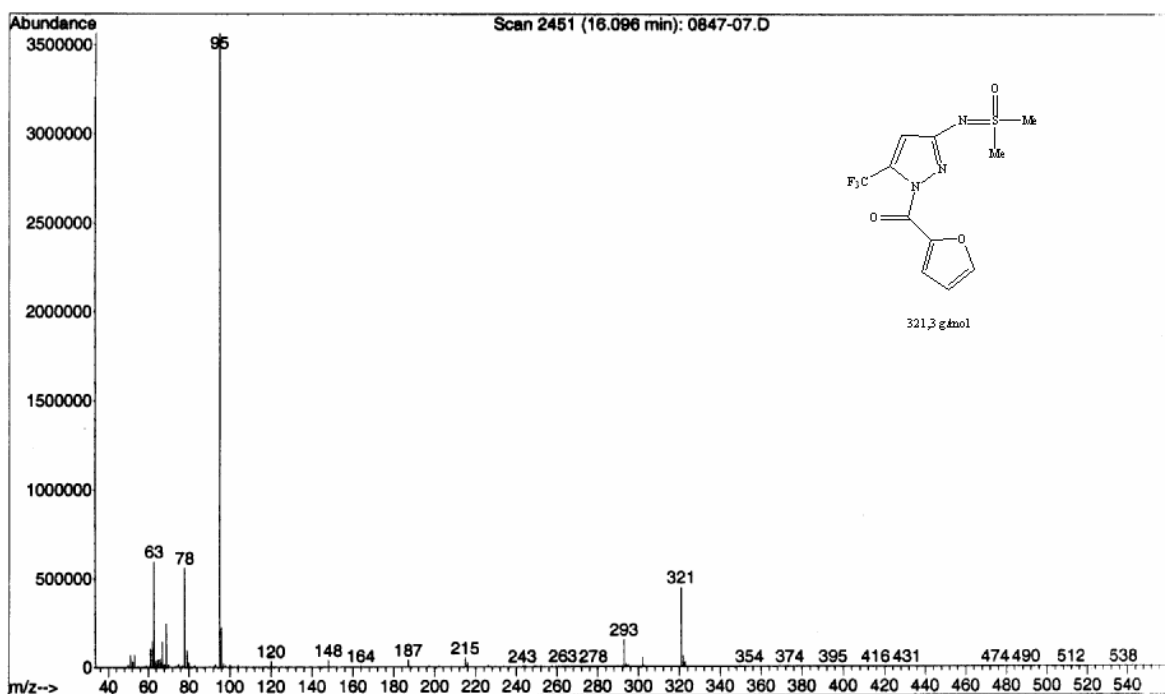


Figura 88 – Espectro de Massas do composto dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-1H-1-(2-furanoil) pirazol (**11**).

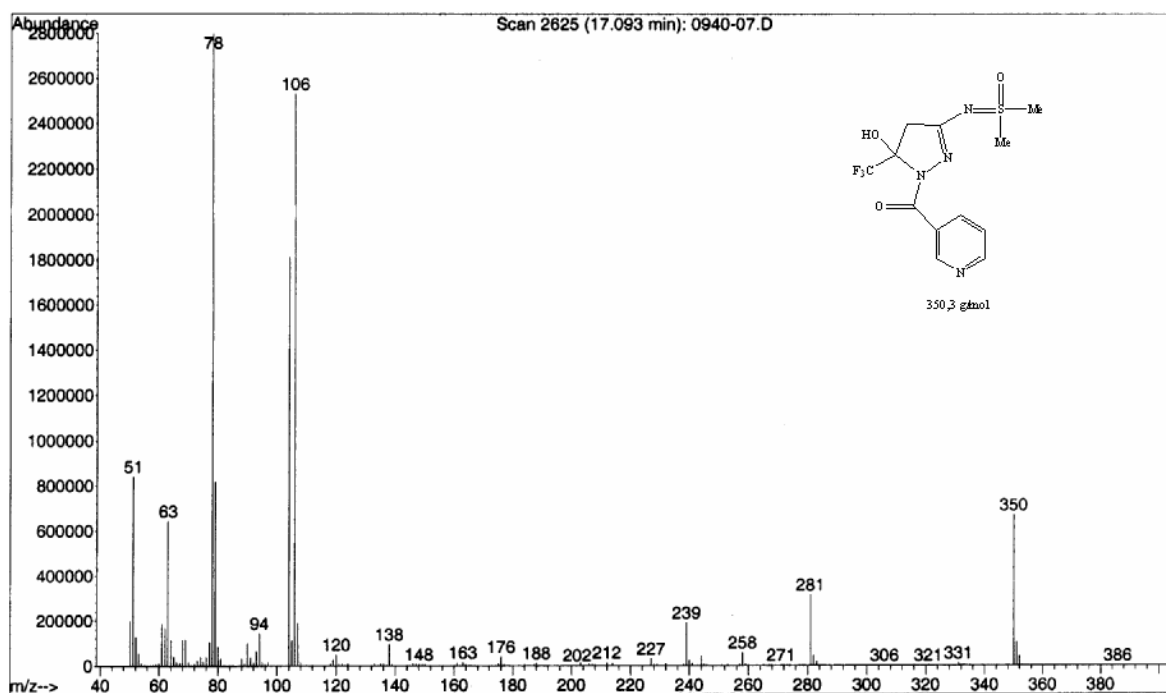


Figura 89 – Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-4,5-diidro-1H-1-nicotinoilpirazol (**12**).

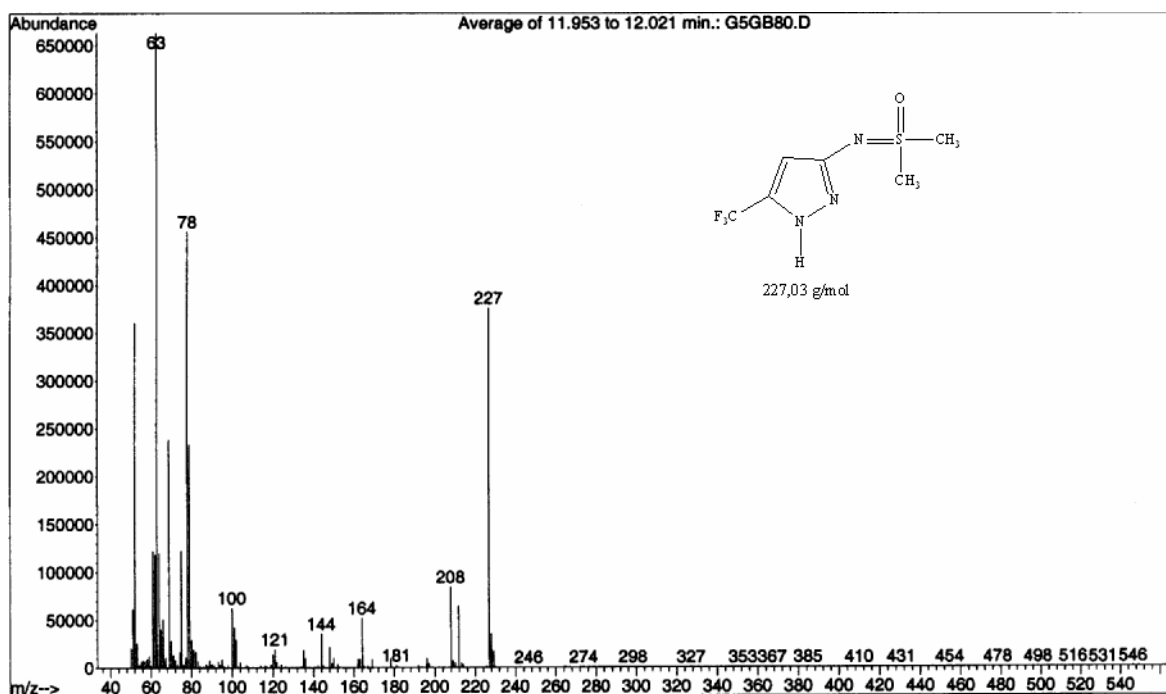


Figura 90 – Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-1H-pirazol (**14**).

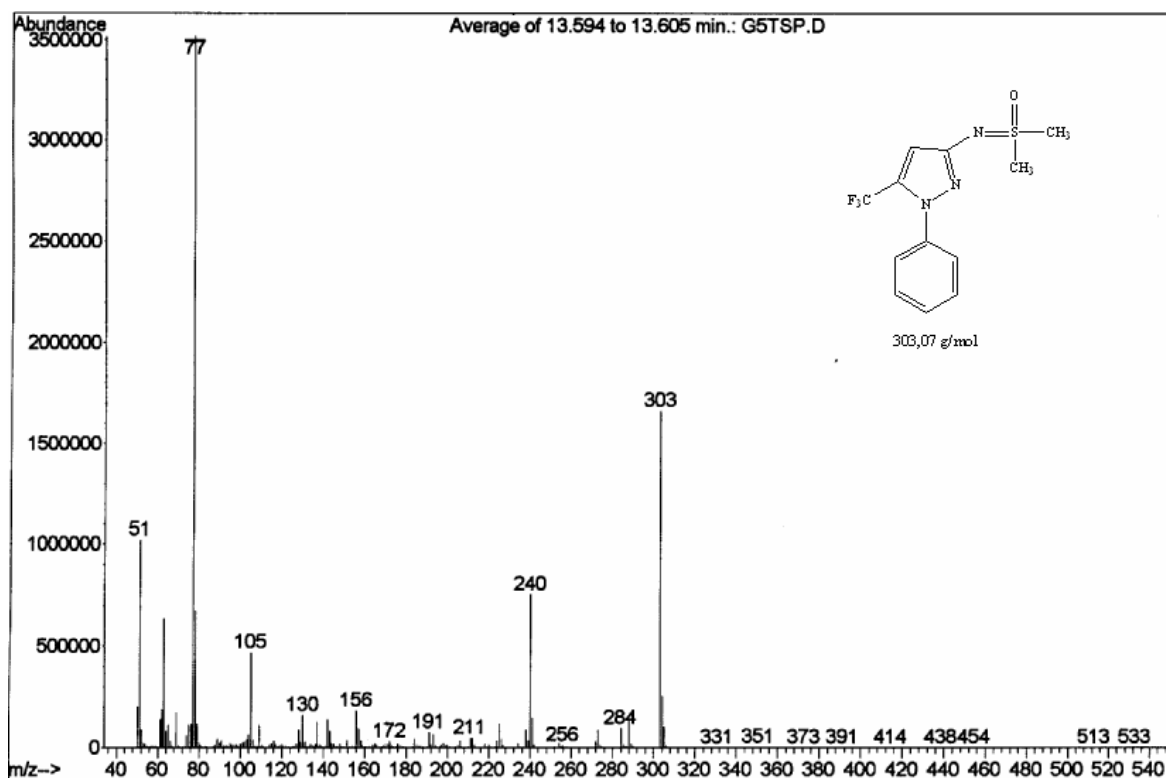


Figura 91 – Espectro de Massas do composto 1-fenil-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-1*H*-pirazol (**15**).

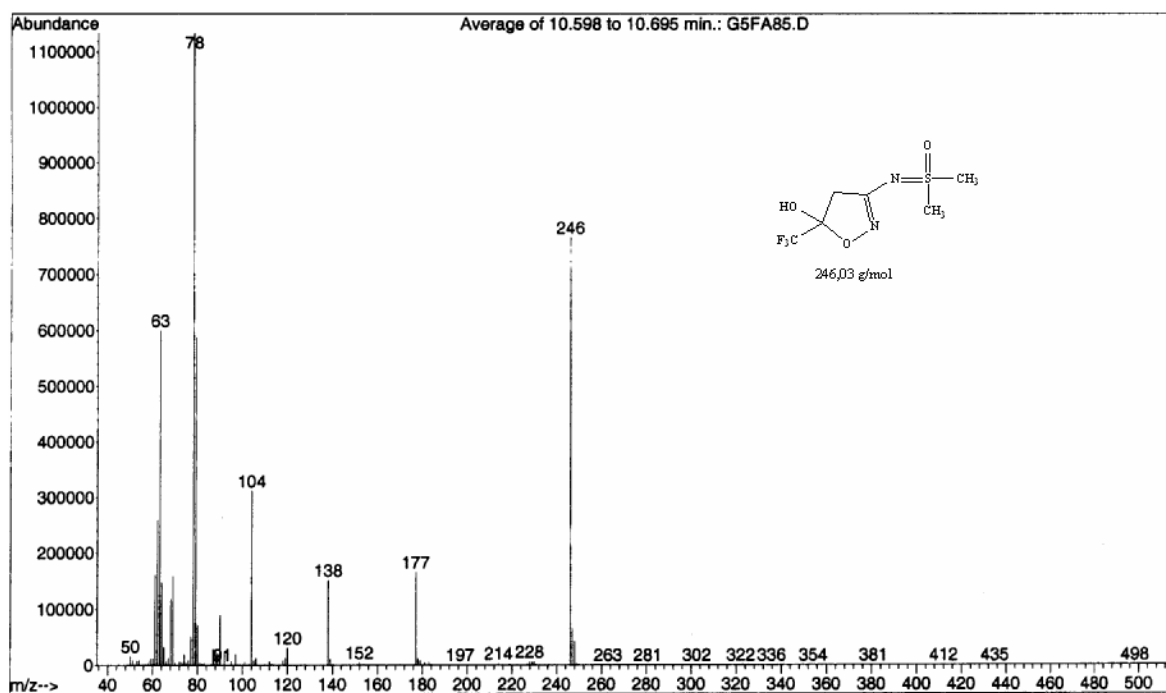


Figura 92 – Espectro de Massas do composto 5-hidroxi-3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol (**16**).

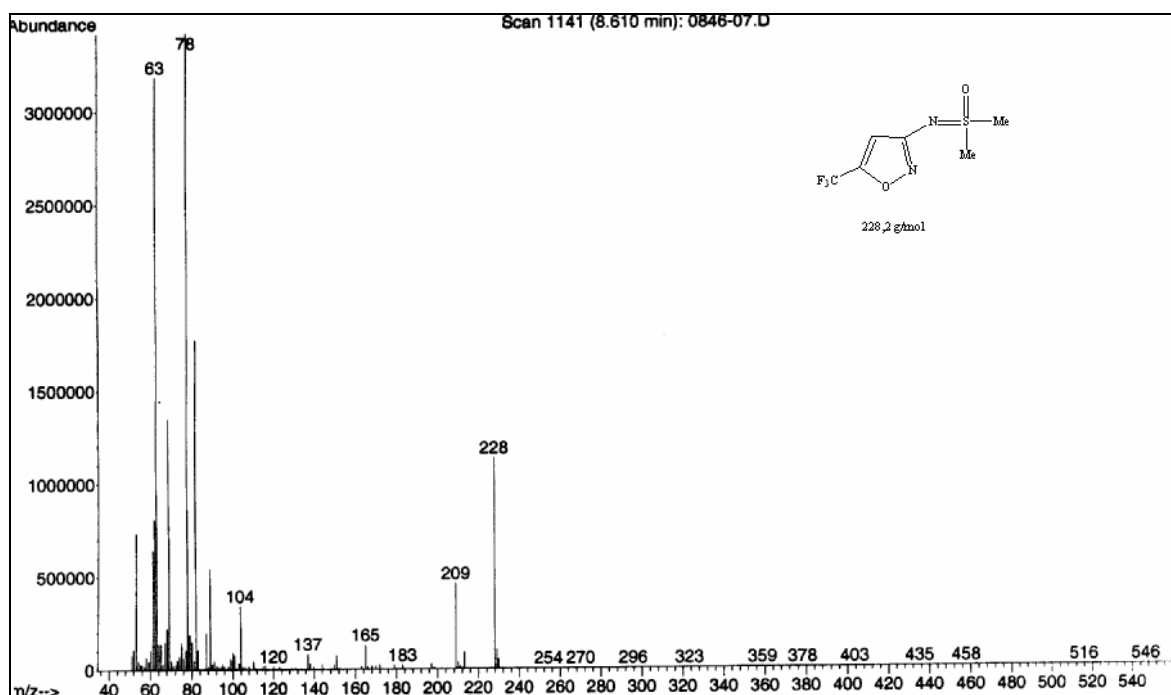


Figura 93 – Espectro de Massas do composto 3-dimetilsulfoximido-5-trifluorometil-isoxazol (17).

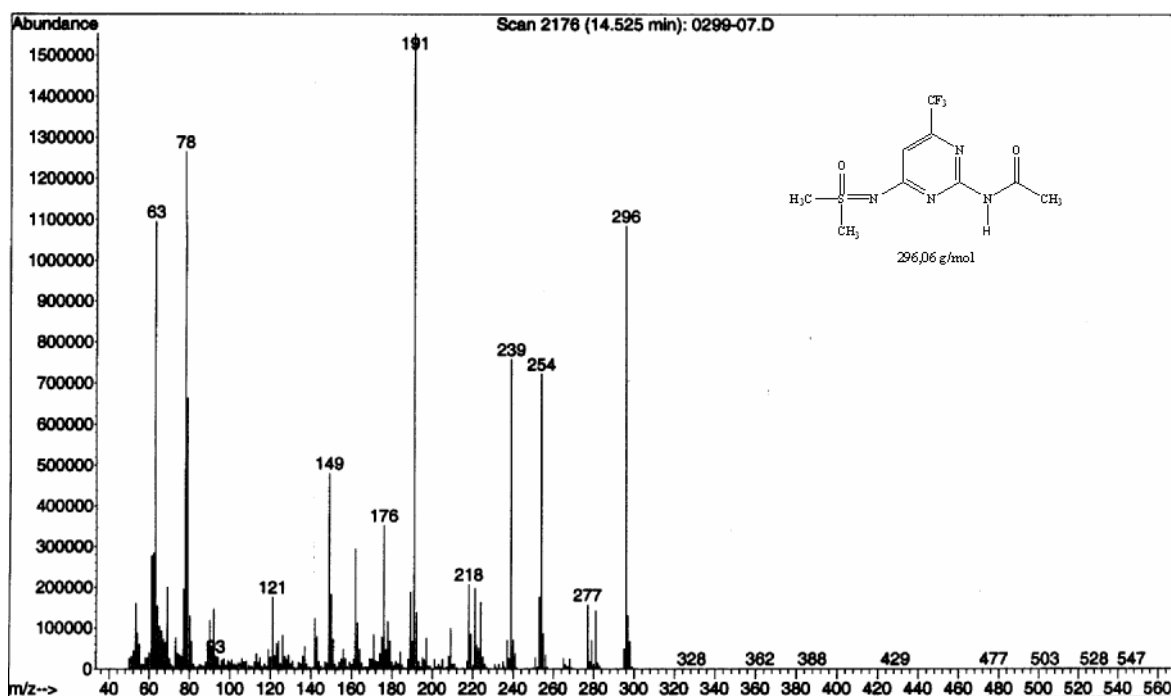


Figura 94 – Espectro de Massas do composto 4-trifluorometil-6-dimetilsulfoximido-2-acetilaminopirimidina (18).