

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Guilherme Leonel**

**Estudo das reações de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-  
metoxipent-3-en-2-ona com aminoácidos**

Santa Maria, RS

2017

**Guilherme Leonel**

**Estudo das reações 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com aminoácidos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada  
ao Curso de Química Bacharelado da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),  
como requisito parcial para obtenção do  
**grau de Bacharel em Química.**

Professor orientador: Nilo Zanatta

Santa Maria, RS

2017

**Guilherme Leonel**

**Estudo das reações de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona  
com aminoácidos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Química Bacharelado da  
Universidade Federal de Santa Maria (UFSM),  
como requisito parcial para obtenção do  
**grau de Bacharel em Química.**

---

Prof.Dr. Nilo Zanatta

---

Prof. Dr. Marco Aurélio Mostardeiro

Santa Maria, RS

2017

*Agradeço em especial aos meus pais, João R. Leonel e Nilva Maria Leonel, junto com minha irmã Juliana Leonel, por todo incentivo, apoio, e carinho, que contribuíram para realização dos meus objetivos.*

*À vocês, de coração, muito obrigado*

## **Agradecimentos**

Meus, sinceros, agradecimentos ao professor Nilo Zanatta pela orientação, oportunidade e incentivo na realização deste trabalho durante esses anos de laboratório.

Agradeço a minha família, por todo apoio durante esse período, sempre me ajudando, auxiliando, me dando forças para realizar minha caminhada acadêmica.

Agradeço aos meus colegas e amigos de laboratório, Estefânia, por toda ajuda durante minha iniciação e pelo ensinamento que recebi, Mario André (Nino), por ter me auxiliado quando precisei e pelo companheirismo, Paulo Alexandre, por ter me auxiliado durante a construção deste trabalho, ao meu amigo Lucas (Bolivar), pela amizade e por ter me oferecido a vaga no laboratório e ao demais colegas, Adriano, Nicolas, Valquíria, Lucimara, Matheus Laura, pela companhia de todos os dias.

Aos meus amigos de graduação, Francisco, William, Igor, Lucas (frescura), Débora (Dé), Yeriah, Daniele (Dani), Andressa, Cristian, por esses anos de coleguismo, união, festas, parceria e, principalmente, amizade.

Ao professor e amigo, Marco Aurélio Mostardeiro, pela amizade durante a graduação, ensinamentos e pelo auxílio como avaliador do trabalho.

Ao Lab. RMN da UFSM, pelo desenvolvimento de todas as análises de RMN e ao NAPO pelas análises de CG/CL.

Ao CNPq e FATEC, pelo auxílio financeiro.

## Resumo

### Estudo das reações de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com aminoácidos

AUTOR: Guilherme Leonel

ORIENTADOR: Prof. Dr. Nilo Zanatta

O presente trabalho descreve o estudo de reações de condensação reação de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com L-aminoácidos, na forma livre, e na forma esterificada. Tais reações tem o intuito de obter compostos inéditos derivados de 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, 1,4-Oxazinas e Pirróis 2,4- dissustituídos.

Inicialmente, sintetizou-se o material de partida a ser utilizado. A 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona foi obtida através de reação de acilação do 2-metoxipropeno com anidrido trifluoracético. Posteriormente a 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona foi transformada na 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, através de uma reação de bromação alílica utilizando bromo e piridina em diclorometano.

O próximo passo foi a síntese das enaminonas — 2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)acetato e 2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)propanoato, com os aminoácidos glicina e alanina, ambos na forma esterificada. O composto 2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)acetato foi utilizado posteriormente na tentativa de síntese do pirrol Metil-2-((5-trifluormetil) -1*H*-1pirrol-3-il) amina) acetato. Por último, foi realizado a síntese dos compostos 5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfolin-2-ona, 3-metil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfolin-2-ona, 3-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) e 3-(sec-butil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)morfolin-2-ona, esses últimos compostos são obtidos a partir da reação dos aminoácidos em sua forma livre com a 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, resultando nos derivados de 1,4-Oxazinas.

**Palavras-Chave:** Aminoácidos, Oxazinas, Pirróis, Enaminonas

## ABSTRACT

### Study of the reactions of 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one with amino acids

AUTHOR: Guilherme Leonel

ADVISOR: Prof. Dr. Nilo Zanatta

The present work describe the reactions using 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one, on its free and esterified form. Such reactions aim to have new compounds derive from 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one, 1,4-Oxazines and substituted 2,4-disubstituted pyrroles.

First of all, all the initial material was synthesized. An acylation reaction was performed with 2-methoxypropen with trifluoroacetic anhydride, resulting in 1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one, which it has been converted through a bromination reaction to 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one.

Next, the synthesis of enaminones — 2-methyl-((1-bromo-5,5,5-trifluoro-4-oxopent-2-en-2-yl)amino)acetate and 2-methyl-((1-bromo-5,5,5-trifluoro-4-oxopent-2-en-2-yl)amino)propanoate — with the esterified glycine and alanine, was performed. We envisioned that the 2-methyl-((1-bromo-5,5,5-trifluoro-4-oxopent-2-en-2-yl)amino)acetate could be a suitable starting material for obtaining pyrroles derived of amino acids such as methyl 2-((5-trifluoromethyl)-1H-1pyrrol-3-il) amine) acetate. Additionally, a series of compounds such as 5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylidene)morpholin-2-one, 3-methyl-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylidene) morpholin-2-one, 3-benzyl-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylidene)morpholin-2-one and 3-(sec-butyl)-5-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylidene)morpholin-2-one, were obtained from the reaction of the 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-methoxypent-3-em-2-ona with amino acids in the free form.

**Key-word:** amino acids, Oxazines, Pyrroles, Enaminones.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Estruturas de hemoglobina e mioglobina.....	13
<b>Figura 2:</b> Estrutura do Clorofenapir e do 2-Trifluormetil melatonina.....	14
<b>Figura 3:</b> Isômeros de oxazinas.....	14
<b>Figura 4:</b> Estruturas das oxazinas com potencial biológico.....	15
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>3a</b> .....	33
<b>Figura 6:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> .....	37
<b>Figura 7:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do composto <b>4c</b> .....	38
<b>Figura 8:</b> Espectro de massa do composto <b>4c</b> .....	39
<b>Figura 9:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3b</b> .....	49
<b>Figura 10:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>3b</b> .....	49
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4a</b> .....	50
<b>Figura 12:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4a</b> .....	50
<b>Figura 13:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4b</b> .....	51
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4d</b> .....	51
<b>Figura 15:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4d</b> .....	52
<b>Figura 16:</b> Espectro de massa do composto <b>4a</b> .....	53
<b>Figura 17:</b> Espectro de massa do composto <b>4b</b> .....	53



**LISTA DE TABELAS**

<b>TABELA 1:</b> Nomenclatura e numeração dos compostos.....	28
<b>TABELA 2:</b> Tabela de otimização dos composto <b>3a</b> .....	31
<b>TABELA 3:</b> Característica física dos compostos <b>3a-b</b> .....	32
<b>TABELA 4:</b> Otimização do composto <b>4c</b> .....	34
<b>TABELA 5:</b> Característica física dos compostos <b>4a-d</b> .....	35
<b>TABELA 6:</b> Tentativas de síntese do composto <b>5</b> .....	40
<b>TABELA 7:</b> Tentativa de síntese do composto <b>5</b> com metodologia de Potikha.....	41

## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
Lista de Figuras.....	8
Lista de Tabelas.....	9
<b>1.INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>2.REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1.SÍNTESE 1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENTEN-2-ONA.....	18
2.2.SÍNTESE DE PIRRÓIS.....	19
2.3.SÍNTESE DE 1,4-OXAZINAS.....	23
<b>3.RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>28</b>
3.1.NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	28
3.2.SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENT-2-ONA.....	28
3.3.SÍNTESE DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENTEN-2-ONA.....	29
3.4.SÍNTESE DE 4-AMINO-5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENTEN-2-ONA.....	29
3.4.1 CARACTERIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO <b>3a</b> .....	32
3.5.SÍNTESE DE 1,4-OXAZINAS.....	34
3.5.1.CARACTERIZAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO <b>4c</b> .....	37
3.6.SÍNTESE DE PIRRÓIS 1,4-SUSBTITUIDOS.....	39
<b>4.PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>42</b>
4.1.EQUIPAMENTOS.....	42
4.1.1.ESPECTROMETRIA DE RESSONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	42
4.1.2.ESPECTROMETRIA DE MASSA/CROMATOGRAFIA GASOSA (HP)-GC/MS.....	42
4.1.3.PONTO DE FUSÃO.....	43
<b>4.2.REAGENTES E SOLVENTES.....</b>	<b>43</b>
<b>4.3.PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....</b>	<b>43</b>
4.3.1.SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENT-2-ONA (1).....	43
4.3.2.SÍNTESE DE 5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENTEN-2-ONA (2).....	44
4.3.3. SÍNTESE DE 4-AMINO-5-BROMO-1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXI-3-PENTEN-2-ONA (3a-b).....	45

4.3.4.SÍNTESE DE 1,4-OXAZINAS ( <b>4a-c</b> ).....	46
<b>5.CONCLUSÃO</b> .....	48
<b>APENDICE A</b> .....	49
<b>APENDICE B</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54

## 1.INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

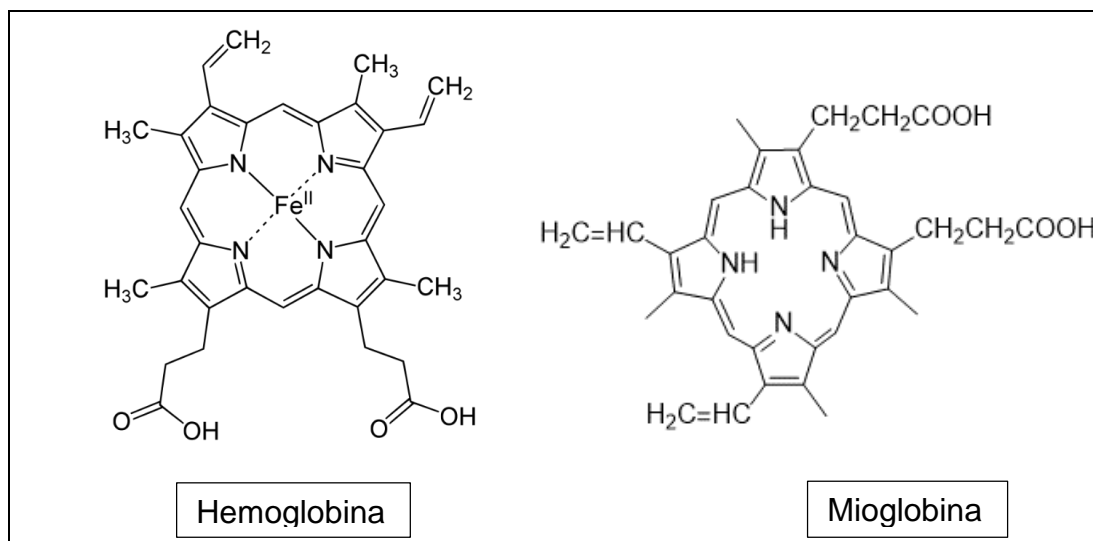
Os heterociclos abrangem uma enorme classe de compostos de grande valor na química orgânica e tem considerada importância biológica e industrial. Estão presentes em compostos naturais, tais como, alcaloides, vitaminas e ácidos nucleicos<sup>1</sup>. Também contém sua importância muitos heterociclos obtidos sinteticamente, como em compostos quimioterapêuticos, além de importante papel na indústria como polímeros, materiais condutores orgânicos, herbicidas e corantes<sup>2</sup>.

Tiveram importante papel no decorrer de alguns fatos históricos, como o ácido ascórbico, presente em frutas cítricas, que ajudou a combater o escorbuto nas navegações e a penicilina e morfina, a primeira essencial no combate infecções bacterianas que nos séculos passados era quase incombustível, a segunda muito utilizada nas guerras como analgésicos<sup>3</sup>.

Muitas estruturas heterocíclicas contendo grupos trifluormetila são explorados, devido a atividade biológica apresentada por estas estruturas.<sup>4</sup> Assim sendo, diversos métodos reacionais tem sido elaborados afim de se obter heterociclos com grupos trifluormetila, esses compostos se mostram importantes alvos de pesquisa da comunidade acadêmica científica, podendo atuar, também, como blocos percursores para síntese de demais compostos, com possível importância biológica.<sup>5</sup>

Dentre os vários heterociclos existentes, pirróis e oxazinas são de grande importância para indústrias farmacêuticas<sup>6</sup>, pesticidas e herbicidas.<sup>7</sup>

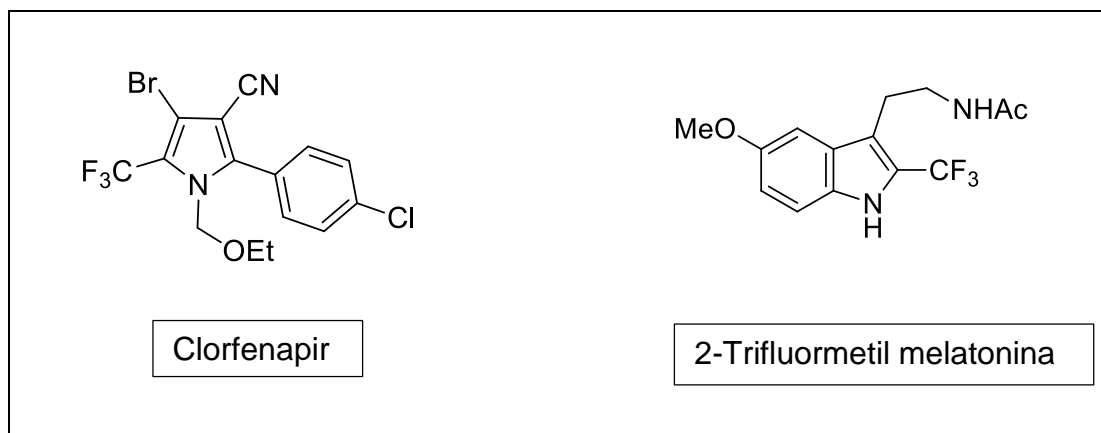
Os pirróis são uma importante classe de heterociclos, sendo muito encontrados naturalmente nas porfirinas. Essas tem um papel fundamental em diversos processos naturais; estão presente em estruturas de grupos HEMES, cujos mais conhecidos são hemoglobina e mioglobina, ambas responsáveis pelo transporte de oxigênio nos vertebrados (**Figura 1**), além de catalases e citocromos.<sup>8</sup>

**Figura 1: Estruturas de hemoglobina e mioglobina**

Além de essenciais no transporte do oxigênio em vertebrados, as porfirinas ocorrem naturalmente em moléculas de clorofila presente nas plantas, também em algumas bactérias que utilizam da mesma, para a realização de fotossíntese. O papel desempenhado pelos pirróis nestas estruturas é em vista da coordenação do metal de interesse com o do átomo nitrogênio que compõe a estrutura do anel pirrólico.<sup>9</sup>

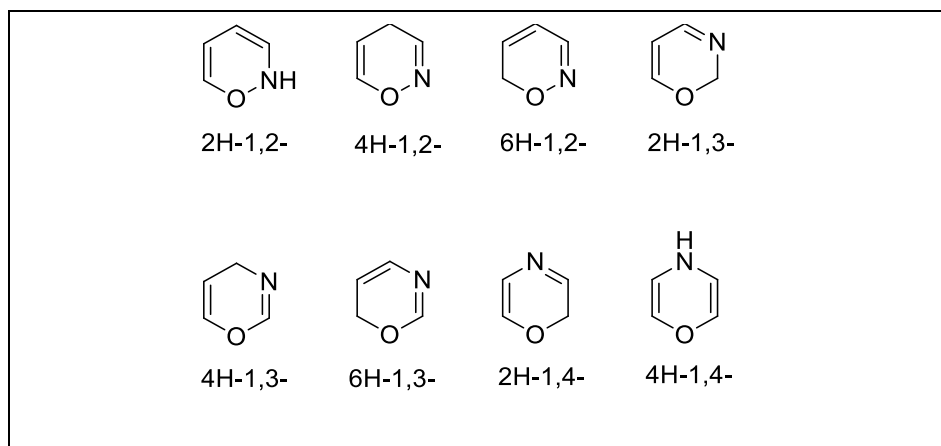
Muitos métodos presentes na literatura descrevem a obtenção de pirróis contendo grupamentos trifluormetila, a substituição nucleofílica de compostos β-alcoxi trifluormetil é uma das mais versáteis. Outro método desenvolvido por Zanatta e col. em 2006 é muito eficaz para produzir pirróis com substituintes na posição 2. Além de obter compostos fluorados, também é útil para a síntese de pirróis 2- ou 4- substituídos<sup>10</sup>. Pode-se obter pirróis 2- ou 5- substituídos através de reações de substituição eletrofílica aromática, os do tipo 2- e 3- substituídos são de mais difícil acesso.<sup>11</sup> A demanda por obter pirróis com essa característica, é devido ao fato de apresentarem boa atividades biológicas devido aos grupamentos com flúor e serem excelente materiais de partida para síntese de porfirinas e pigmentos biliares. Alguns pirróis com grupamentos trifluormetila são o 2-Trifluormetil melatonina (MLTD)<sup>13</sup> um importante indutor anestésico e o Clorfenapir,<sup>14</sup> um importante inseticida na agricultura (**Figura 2**).

**Figura 2: Estrutura do Clorfenapir e do 2-trifluormetil melatonina**



As oxazinas são compostos que apresentam uma variação de isômeros dependendo da posição em que seus heteroátomos se encontram e as insaturações na estrutura (**Figura 3**), alguns isômeros não são tão comuns e são formados apenas em intermediários durante a síntese.<sup>15</sup>

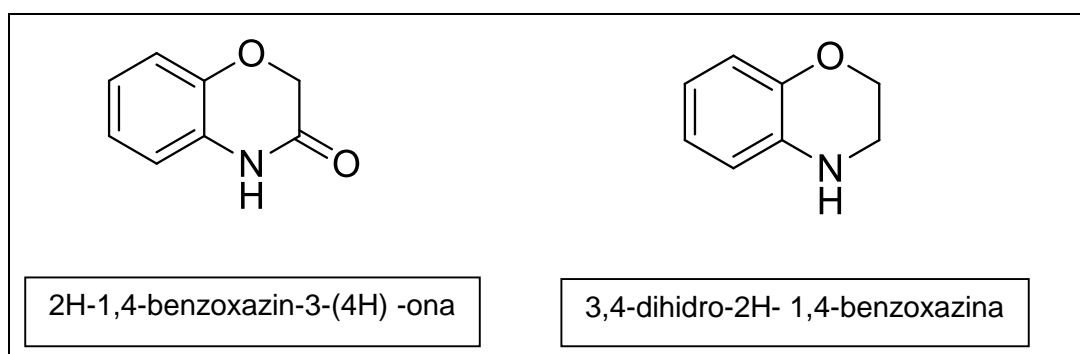
**Figura 3: Isômeros das oxazinas**



Os derivados que diferem das estruturas apresentadas, também são classificadas como oxazinas, um exemplo comum é a morfolina.<sup>16</sup> O estudo em cima desses heterocilcos provém de seu alto valor como intermediários para sínteses de compostos biologicamente ativos. Nos últimos anos, muitos estudos envolvendo a síntese de farmacofóros contendo oxazinas tem mostrado importante papel para o desenvolvimento de moléculas com ação nos tratamentos de doenças cardíacas, doenças neurais e como agentes antibacterianos, antidepressivos e até como possíveis agentes hipoglicemiantes.<sup>17</sup> Dentre os diferentes isômeros, as do tipo 1,4-Oxazina, são

as que apresentam os melhores resultados estudados, sendo de principal interesse o desenvolvimento de novos métodos de síntese. Essas estruturas tem chamado a atenção de pesquisadores em função do comportamento mimético em relação a outros compostos, sem apresentar efeitos colaterais ao contrário dos compostos originais.<sup>18</sup>

Algumas oxazinas de grande reconhecimento são a 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona e a 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina, ambas vem ganhando destaque pelo seu papel em intermediários para síntese de herbicidas agrícolas e possíveis moléculas com atividade biológica contra diversas doenças (figura 4).<sup>17</sup> Diversos métodos descrevem a obtenção de Oxazinas, dentre tantos os mais acessíveis e práticos são utilizando etenotricaboxilatos com 2-amonoalcool, 2-aminofenol dentre outros derivados. Outro método via intermolecular adição de *Michael* utiliza (2*E*)-4-bromobut-2-enoate com aminoalcool.<sup>19</sup> Esses mesmos métodos reacionais podem ser viáveis para obtenção de oxazinas contendo grupamentos trifluormetila, fornecendo, assim, novas moléculas fluoradas, com possível ação biológica, como mencionado anteriormente para pirróis. Isso pode ser obtido pelos métodos descritos na literatura para síntese de oxazinas com o devido intermediário contendo grupamentos fluorados.



**Figura 4: Estruturas da 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona e 3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina**

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIME), ao longo dos anos vem desenvolvendo sua pesquisa em cima de  $\beta$ -Alcoxi trifluormetil, sendo o principal intermediário fluorado para a síntese de heterociclos de 5 e 6 membros. Esses compostos apresentam grupos funcionais  $CX_3$ ,  $-CH_2X$ ,  $CH_2XCO$ , vem ganhando enfoque, devido as suas características como bons intermediários na

química de heterociclos. O NUQUIME, durante seus anos de pesquisa, obteve a 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetilalqu-3-en-2-ona, e a partir das mesmas a síntese de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona.

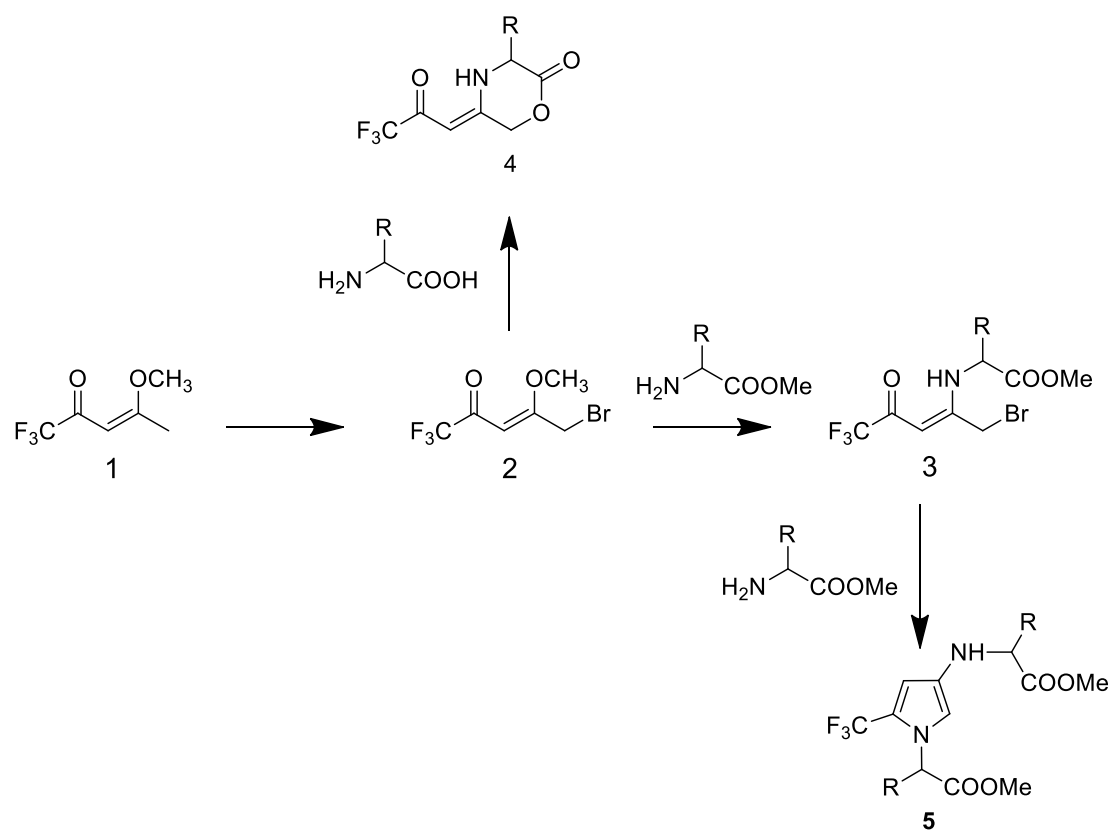
Ambos os compostos vem sendo empregados na obtenção de diversos heterociclos, dentre os quais se destacam pirróis, pirazóis, pirimidinas. Outros grupos de pesquisa tem utilizado esse material para desenvolver isoxazois e dihidroisoxazois, assim, corroboram o seu potencial de intermediário para síntese orgânica. O uso das 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona também se demonstra importante agente de proteção, como para aminoácidos ou amino álcoois, ocorrendo na síntese de certos casos de proteínas. Além de grupos protetores, as enaminonas formadas podem dar sequência à demais reações para se obter heterociclos derivados de aminoácidos.

Em virtude do que foi apresentado até o momento, as características dos heterociclos citados em função de seus graus de atividade biológica e das 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona como material de partida para formação de compostos contendo o grupamento trifluormetila, este trabalho tem por objetivo desenvolver um estudo em cima do que foi apresentado e partir disso:

- 1- Sintetizar estruturas partindo da reação de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona com aminoácidos esterificados, obtendo, assim, enaminonas bromadas, com aminácios variados.
- 2- Realizar reações com os intermediários enaminonas, formados com os aminoácidos, com outro equivalente de aminoácido para por fim, obter os pirróis 2- e -5 substituídos com grupamentos trifluormetila.
- 3- Realizar uma série de reações com as 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona e os aminoácidos, porém, em sua forma livre e obter derivados de 1,4- oxazinas contendo grupamentos trifluormetila.



## ESQUEMA 1

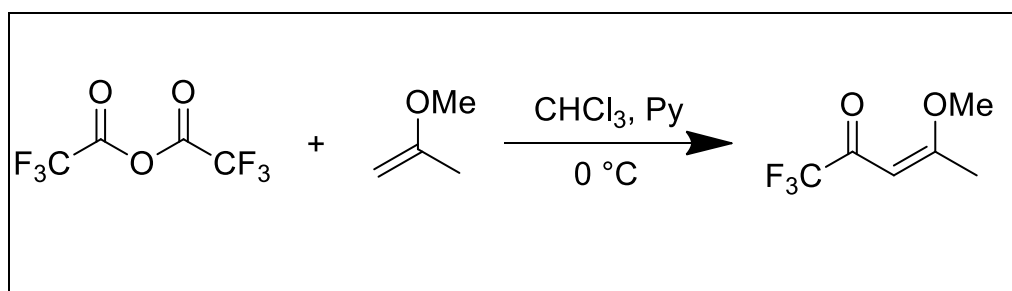


## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 SÍNTESE DE 1,1,1-TRIFLUOR-4-METÓXIPENT-3-EN-2-ONA

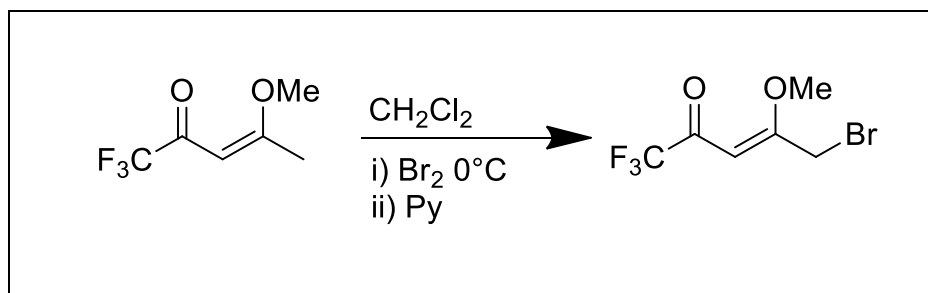
A síntese envolvendo compostos com grupamentos trifluormetila demanda desde décadas atrás. Pois já se conhece sua importância, principalmente na obtenção de fármacos. O primeiro registro de acilação envolvendo enol éter com derivados haloacéticos foi efetuada por *Effenberger et al.*,<sup>20</sup> mais tarde um grupo de japoneses publicou um trabalho semelhante envolvendo trifluoracetilação.

Devido a elevada importância desses sistemas obtidos, outros grupos como o NUQUIME, vem empregando os métodos de acilação para acetais e enoléters. Dessa forma foi obtido as 1,1,1-Trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona em elevado grau de pureza, partindo de enol éter com anidrido trifluoracético, utilizando clorofórmio como solvente (esquema 2). O uso de uma quantidade equivalente de piridina também foi necessário, afim de se neutralizar o meio.



ESQUEMA 2

Dessa forma, o NUQUIME utiliza esse importante bloco precursor para o desenvolvimento de heterocilcos de 5 ou 6 membros. Partindo da 1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona, *Martins e col.*,<sup>21</sup> desenvolveram em 2001 a síntese de 5-bromo-1,1,1-Trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona, através da reação de bromo elementar e piridina (esquema 3). A bromação por substituição nucleofílica promove um novo intermediário, apresentando, além de seus dois centros eletrofílicos iniciais, o carbono nucleofílico e o carbono- $\beta$ , um terceiro centro eletrolítico, o carbono ligado ao bromo. Isso possibilitou a descoberta de uma nova série de sínteses partindo da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona.



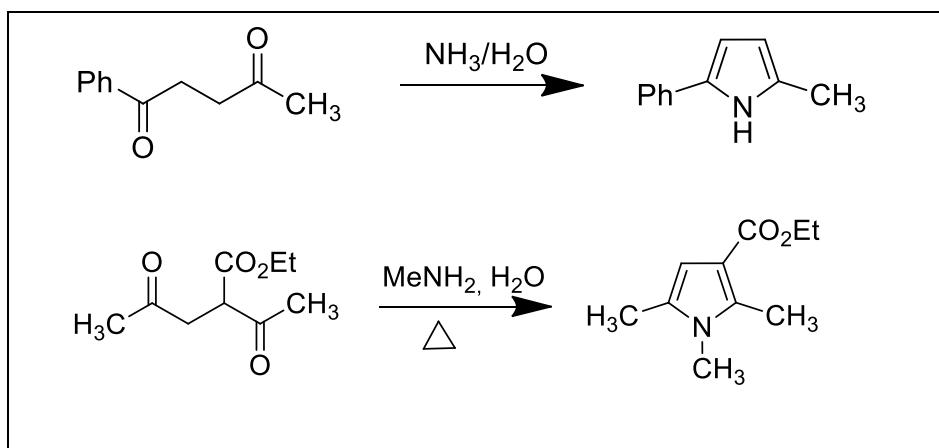
ESQUEMA 3

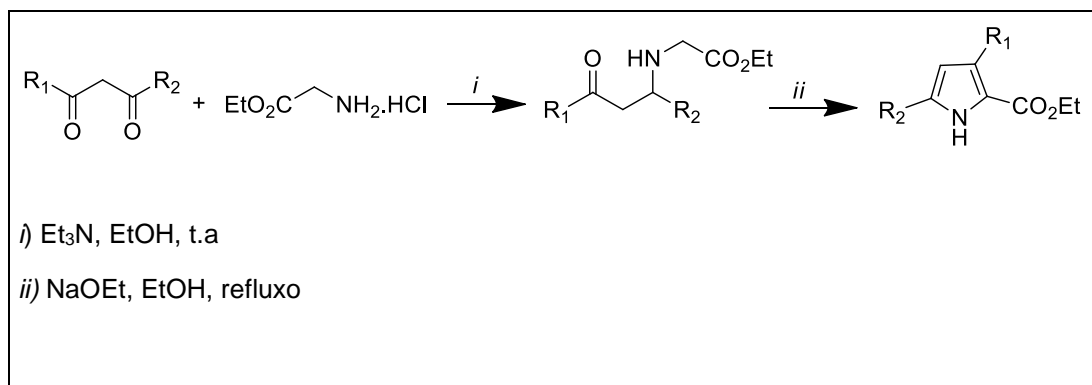
## 2.2.SINTESE DE PIRRÓIS

Os pirróis constituem uma importante classe de heterociclos, presentes em diversos alcaloides e compostos com importante atividade farmacológica. Devido seu valor biológico, os pirróis tem sido de grande interesse como blocos percursores para demais sínteses. Em virtude disso, uma alta gama de metodologias vem sendo desenvolvidas, afim de obter pirróis com diferentes substituintes em diferentes posições.

Um dos mais antigos, e muito conhecido, caminho sintético de pirróis é através do métodos de Paal-Knorr.<sup>22</sup> Publicado em 1884, pelo químico austríaco Carl Paal e pelo químico alemão Ludwig Knorr, a síntese parte de compostos 1,4-dicarbonílicos e amônia ou aminas primárias para obtenção de pirróis 2- e 5- substituídos (esquema 4). Outro método um tanto mais recente, desenvolvido por Hombrecher e col.<sup>23</sup> em 1990, utiliza compostos 1,3-dicarbonílicos com aminoácidos esterificados,  $\alpha$ -aminoacetofenonas e  $\alpha$ -aminoacetonitrilas. Esse caminho sintético é realizado em duas etapas até a obtenção do pirrol (esquema 5).

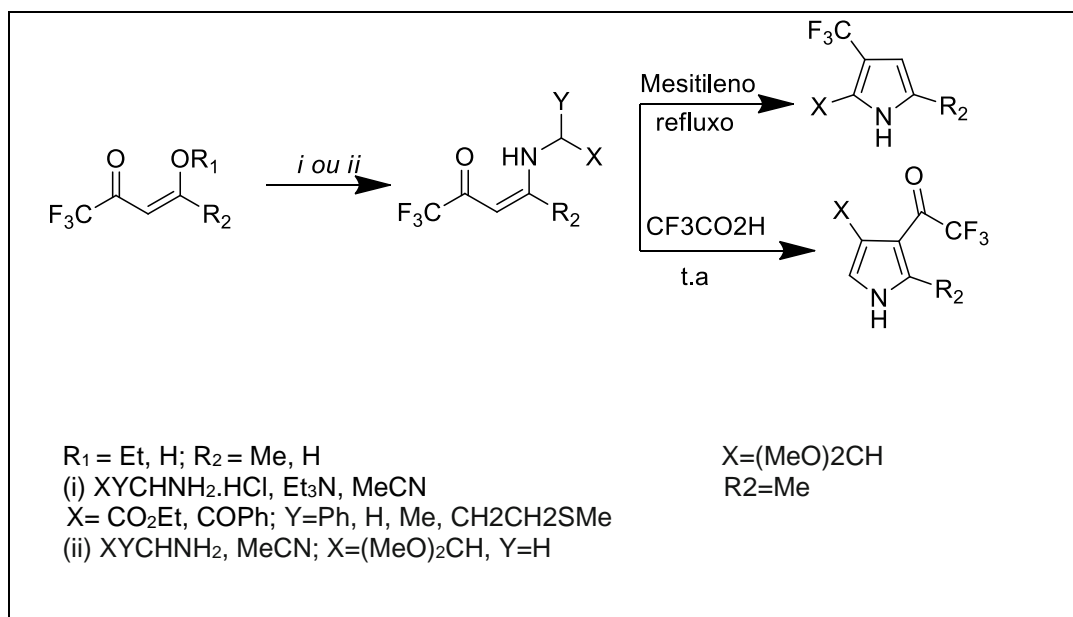
ESQUEMA 4





ESQUEMA 5

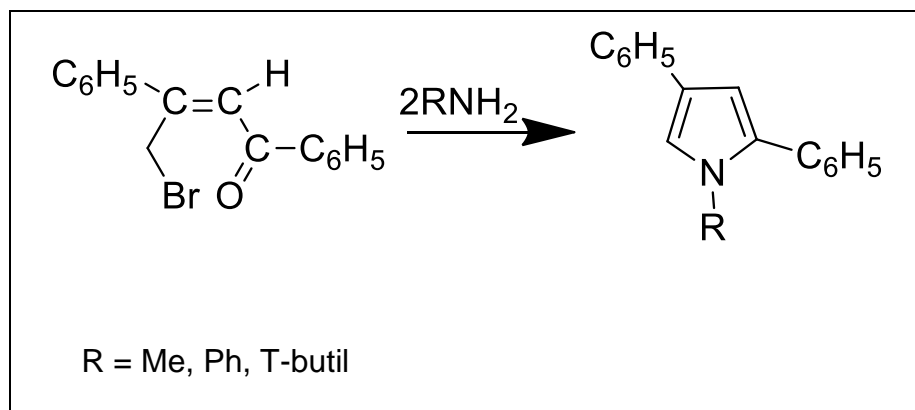
Outra metodologia, não menos importante, semelhante a de Hombrecher, foi publicada por Masaru Hojo,<sup>24</sup> em 1990. Utilizando sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados contendo grupamento trifluormetila que através da substituição nucleofílica com aminoacetofenonas e aminoácidos esterificados, se obtém a enaminocetona intermediária. Em diferentes condições ocorre a ciclização formando o pirrol (esquema 6).



ESQUEMA 6

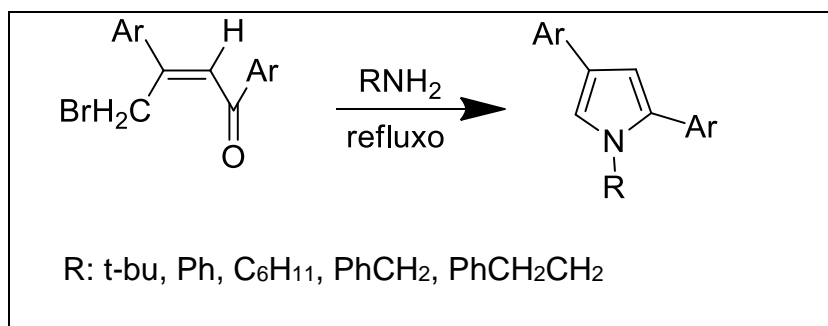
Compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados com presença do grupo trifluormetila são excelentes blocos construtores para síntese de pirróis. Os derivados de halo cetonas, vem ganhando enfoque, pois demonstraram ser, também, bons intermediários na síntese de enaminonas seguida da ciclização para pirróis.

Um dos pioneiros envolvendo a condensação intramolecular de halo cetonas foram Richard Rodebaugh e Norman H. Crowell,<sup>25</sup> que publicaram em 1967 a síntese de pirróis através de substituição nucleofílica, seguida de condensação intramolecular de uma molécula de  $\beta$ -bromometilchalcona com dois equivalentes de amina (esquema 7).



ESQUEMA 7

Além de Rodebaugh e Crowell, outro grupo de cientistas estudou as reações de halo cetonas com aminas primárias para obtenção de pirróis. Albert Padwa, Robert Gruer e Deran Pashayan,<sup>26</sup> investigaram a reação de aminas primárias com compostos olefinicos contendo o substituinte bromo, obtendo bons resultados de pirróis 1- e 4- substituídos (esquema 8).

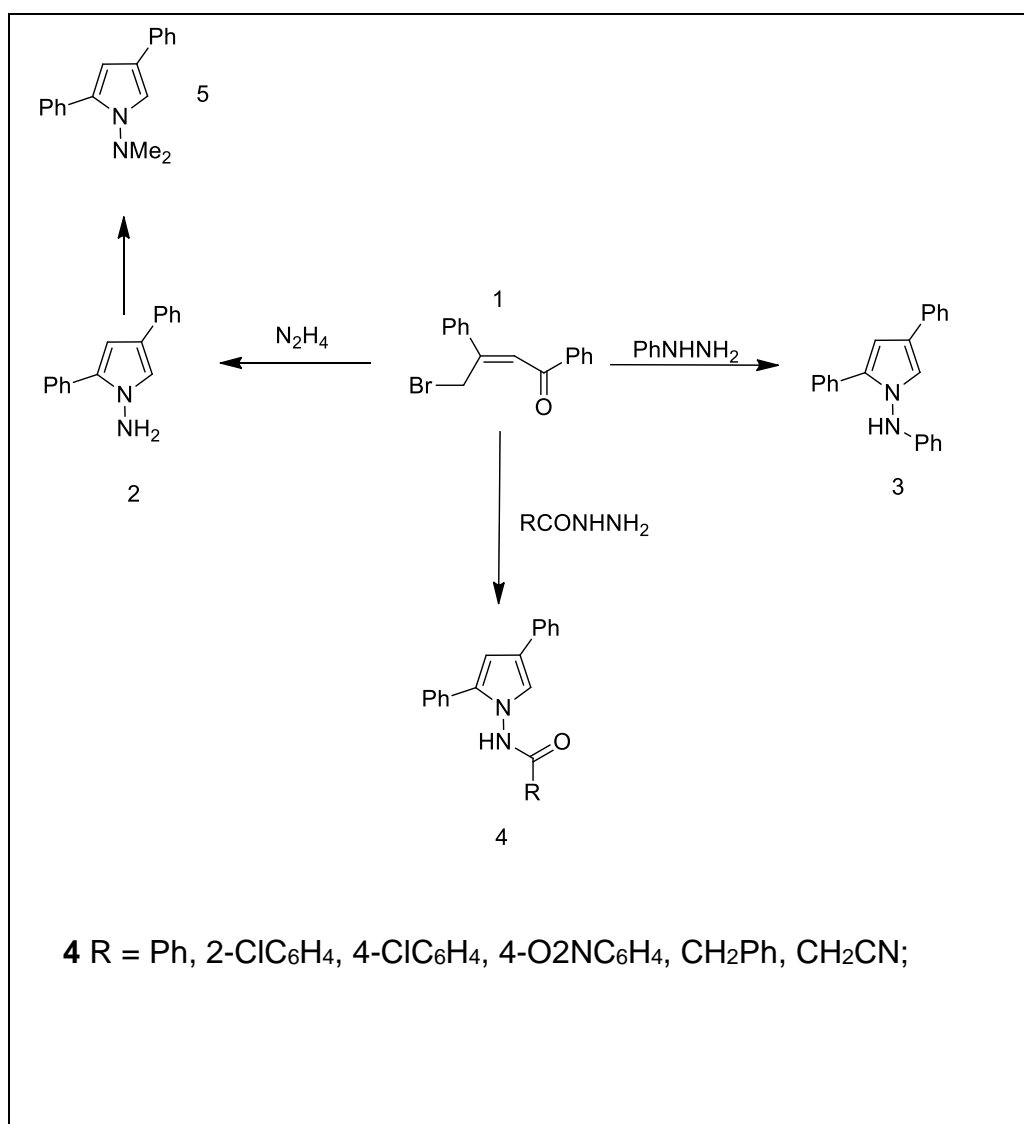


ESQUEMA 8

Potikha e col.<sup>27</sup> tem investigado as reações de compostos  $\gamma$ -bromodifenonas com uma série de aminas, sendo as principais: aminas alifáticas, aminas alquílicas e hidrazinas. No curso de suas pesquisas desenvolveram vários métodos de síntese, mas o que aferiu melhores resultados foi com a fusão dos reagentes sobre alta temperatura na presença, ou ausência, de base (esquema 9).

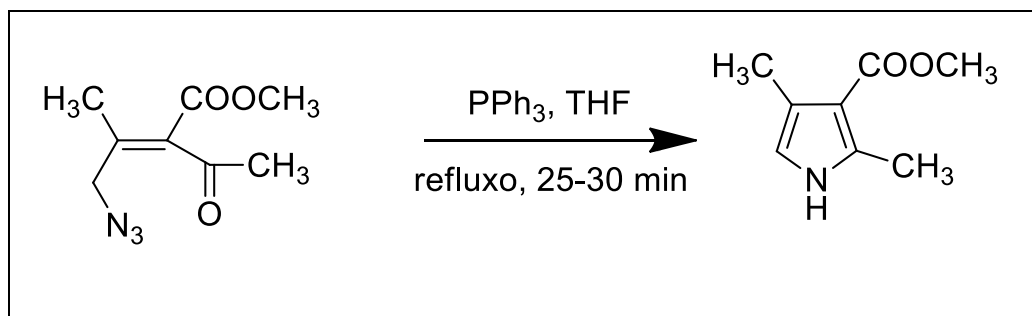
Sistemas  $\gamma$ -bromodifenonas se mostraram vantajosos devido a equivalência à reagentes 1,4-dieletrófilicos, se mostrando suscetível ao ataque de nucleófilos.

Por meio do caminho reacional encontrado, obtiveram uma série de pirróis do tipo 2- e 4- substituídos; as reações foram rápidas, em torno de 15 minutos, e sem a necessidade de usar excesso das aminas. Um fator interferente no rendimento das reações foi o padrão dos substituintes das aminas utilizadas, enquanto aminas com grupos retiradores de elétrons produziram bons rendimentos, grupos doadores de elétrons resultaram em rendimentos baixos.



ESQUEMA 9

Não menos importante, método bastante útil para obtenção de pirróis foi desenvolvida em 1990 por Montforts e col.<sup>28</sup> no qual um azido éster reagem com trifetilfosfina em THF para formar um anel pirrolidínico 2-metóxi substituído. A esse método é dado o nome de reação de Staudinger, onde uma azida orgânica reage com fosfinas terciárias resultando em iminofosforanos, em seguida, ocorre uma reação intramolecular de Aza-wittig, gerando o fechando do anel pirrólico (Esquema 10).



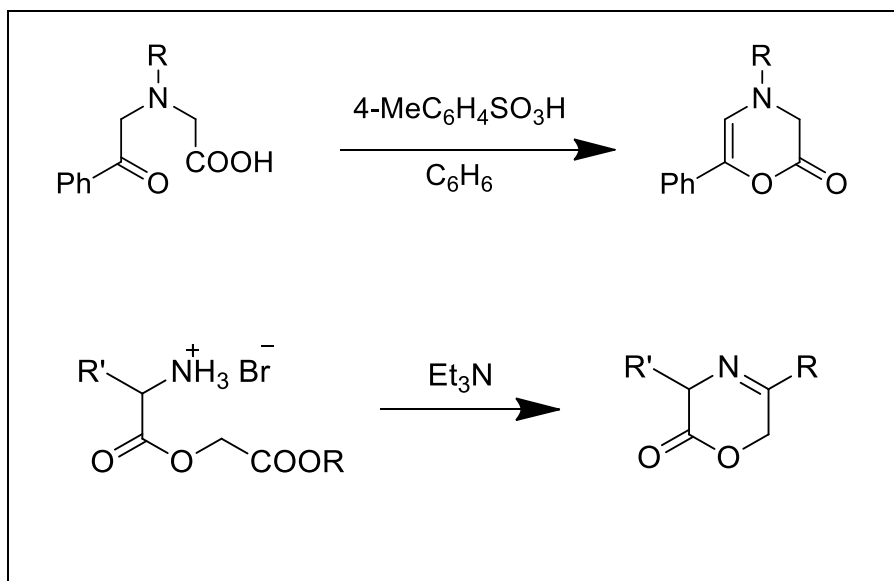
ESQUEMA 10

A reação de Staudinger se mostrou de grande importância na síntese orgânica, pois também teve importante papel na síntese de proteínas via acoplamento de peptídeos contendo fosfinotioéster C-terminal e outro com azida N-terminal.

### 2.3. SÍNTESE DE OXAZINAS 1,4-SUBSTITUÍDAS

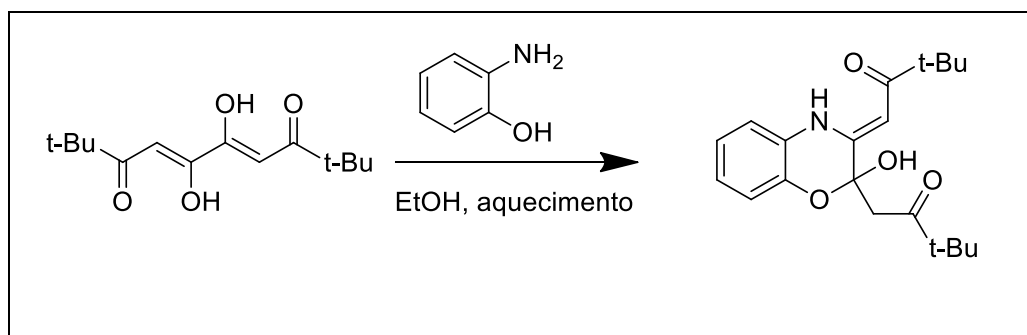
As oxazinas do tipo 1,4- são estruturas que tem ganhado destaque por sua alta importância como blocos construtores de diversas estruturas com considerada atividade biológica. Na literatura são encontradas diversas estruturas de oxazinas com potencial para tratamento de muitas doenças, assim, também são encontrados diversos caminhos sintéticos para essas estruturas.<sup>29</sup>

Uma abordagem simples para se obter 1,4 oxazinas foi obtida pela desidratação seguida de ciclização de compostos N-fenacilglicitanos em meio ácido com benzeno; outra forma é por meio de hidrobromadas de O-alkilaminas em meio básico<sup>30</sup> (esquema 11).



ESQUEMA 11

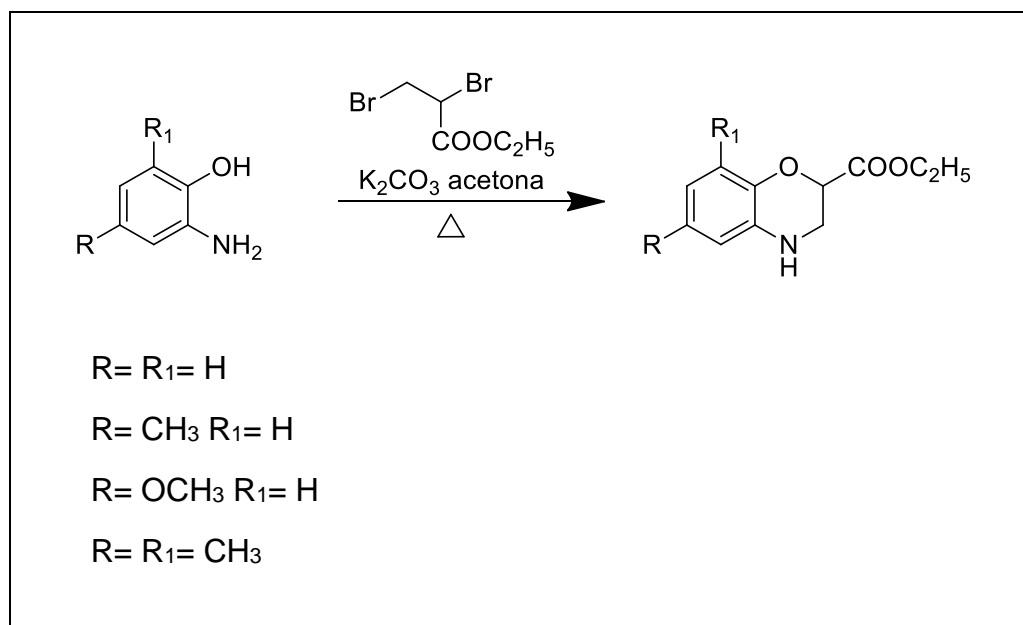
V. O. Kozminykh e col.<sup>31</sup> sintetizaram em em 2003 derivados de 1,4-oxazinas a partir de sistemas 5,6-dihidroxi-2,2,9,9-tetrametil-4,6-decadiene-3,8-diona com *O*-aminofenol em meio ácido e com aquecimento. Os substratos de 1,3,4,6-tetracetonas se mostraram úteis devido a presença de seus quatro centros eletrofílicos, favorecendo o ataque de nucleófilos, como no caso do aminofenol. A reação se procede com o ataque nucleofílico inicial do grupo amino com a subsequente heterociclização para formação do heterociclo (esquema 12).



ESQUEMA 12

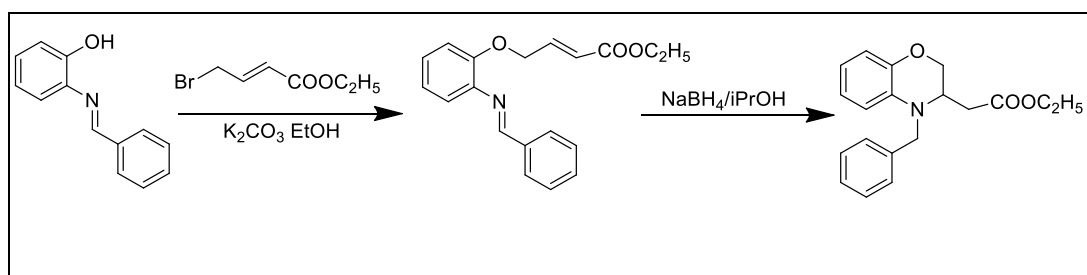


Jean-Yves Mérour e col.<sup>32</sup> realizaram reações a partir de 2-aminofenol substituídos com compostos Etil 2,3- dibromopropanoato, realizadas em acetona com aquecimento na presença de base. Esse caminho sintético proporcionou a obtenção de da benzoxazinas substituídas com bons rendimentos (esquema 13).



ESQUEMA 13

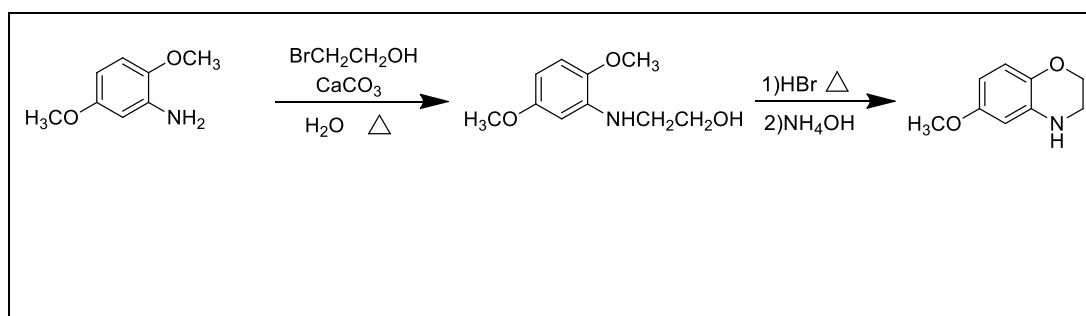
Os mesmos pesquisadores realizaram uma síntese análoga através de uma substituição do grupo amino do 2-aminofenol por uma imina, isso afim de testar a reatividade nucleofílica do átomo de nitrogênio. O substrato de imina foi reagido com etilbromoacetonato formando um intermediário, que foi reduzido *in situ* com uso de tetraidroborato de sódio em isopropanol, seguido da ciclocondensação; a oxazina foi obtida em rendimentos quantitativos (esquema 14).



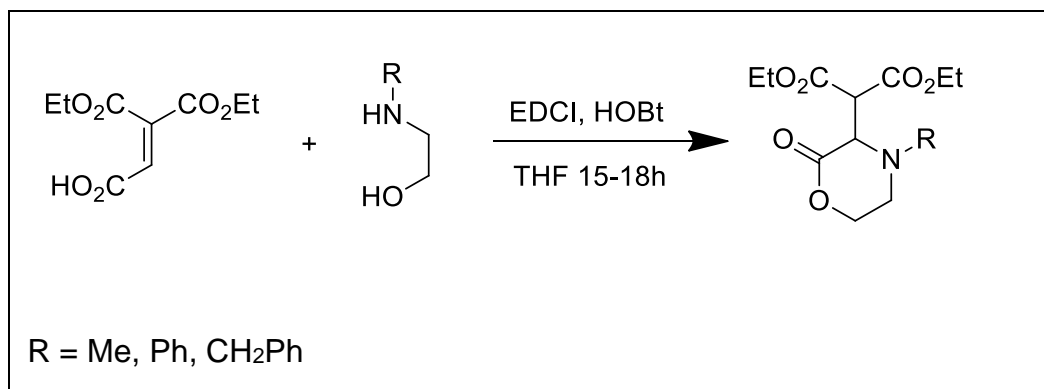
ESQUEMA 14

Iakavou e col.<sup>18</sup> reportaram a síntese de derivados de 1,4-benzoxazinas para estudos de moléculas com potenciais sobre o sistema adrenérgico. Inicialmente realizaram a síntese de compostos 1,4-oxazinas por meio da reação de 2,5-dimetóxi-anilina em água com 2-bromoetanol, carbonato de potássio foi usado como base. A síntese resultou no composto intermediário 2,5-dimetóxi-N-(2-hidroxi-etil) anilina, que foi isolado com bons rendimentos. O intermediário foi refluxado com ácido bromídrico e adição de hidróxido de amônio em segunda etapa (esquema 15). O resultado foi o derivado de 1,4-oxazina, que foi reagido com outros agentes alquilantes para produção de uma série de compostos a serem estudados.

#### ESQUEMA 15



Shoko Yamazaki e col. obtiveram oxazinas através da adição 1,4 de 2-aminoalcoois em compostos ácidos etenotricarboxílico diester. Esses compostos são eficientes por possuírem dois centros eletrofílicos: um grupamento carboxílico e um centro receptor de Michael, passíveis de ataques nucleófilos para formação das oxazinas (esquema 16). Tais heterocilcos reagem via *one pot*, por outra forma, podem ser sintetizados por meio de etapas. Na reação são inclusos dois compostos auxiliares, o EDCI e o HOBt, o primeiro utilizado como agente ativante de grupos carboxílicos para o acoplamento com aminas, o segundo, um agente supressor de racemização de compostos opticamente ativos.



ESQUEMA 16

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. Nomenclatura e numeração dos compostos sintetizados descrito na Tabela 1.

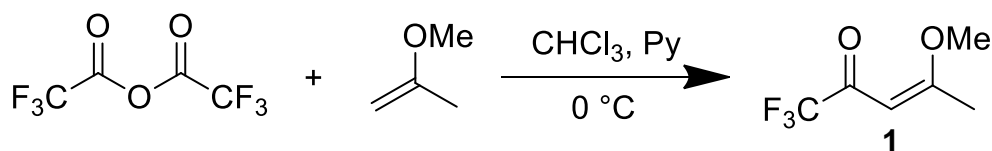
**Tabela 1:** Nomenclatura e numeração dos compostos

Composto	Nomenclatura
<b>1</b>	1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona
<b>2</b>	5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona
<b>3a</b>	2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)acetato
<b>3b</b>	2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)propanoato
<b>4a</b>	5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)morfonolin-2-ona
<b>4b</b>	3-metil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfonolin-2-ona
<b>4c</b>	3-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfonolin-2-ona
<b>4d</b>	3-(sec-butil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilidene)morfolin-2-ona
<b>5</b>	Metil-2-((5-trifluormetil) -1H-1pirrol-3-il) amina) acetato

### 3.2. Síntese de 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona

Os precursores utilizados para o desenvolvimento deste trabalho foram sintetizados seguindo a metodologia descrita por Martins e col.<sup>34</sup> através da acilação de enol éter com anidrido-trifluoracético (esquema 17):

ESQUEMA 17



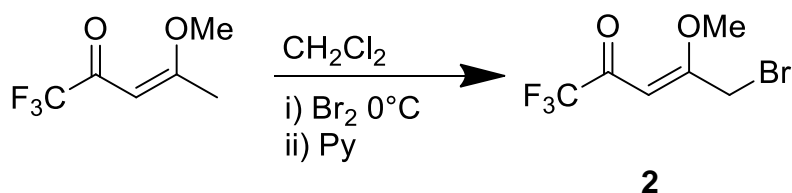
Para realização da síntese da enona referente, é preciso ter mínimos cuidados com a umidade presente nas vidrarias, por isso a vidraria é flambada antes do início da reação e utilização de solventes secos é indispensável, pois a

umidade prejudica o rendimento reacional. A enona obtida na forma de óleo de cor amarela, os rendimentos obtidos foram de 70%, bem como descritos na literatura.

### 3.2. Síntese de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona

O segundo passo foi a realização da bromação da enona obtida, para isso foi utilizado a metodologia descrita por Martins e col.<sup>21</sup> no qual, se realiza a adição de bromo elementar lentamente sobre a enona **1**, em clorofórmio ou diclorometano seco, a 0°C, em seguida, é adicionado piridina seca à reação (esquema 18). Ao final a enona bromada foi obtida na forma de óleo amarelo com rendimento de 80%.

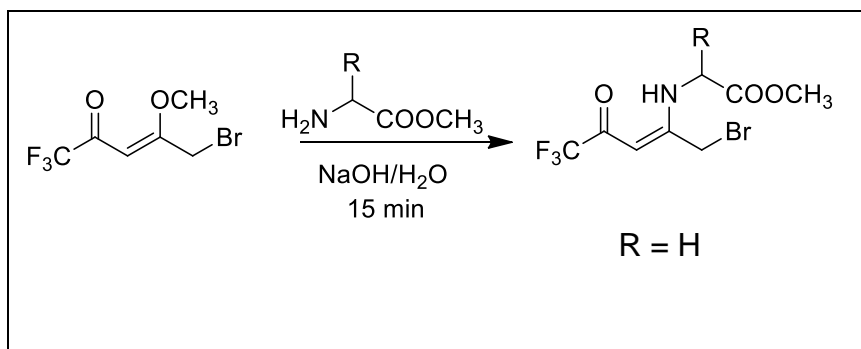
ESQUEMA 18



### 3.3. Síntese de 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona

Para obtenção das enamionas **3a-b** foram utilizadas duas metodologias, primeiramente, a metodologia descrita por M.G. Gorbunova, utilizando o aminoácido glicina na sua forma esterificada dissolvida em solução de hidróxido de sódio 1mol/L, a enona bromada **1** é adicionada sobre a mistura ocorrendo a precipitação do compostos **3a** instantaneamente (esquema 19). O composto então é filtrado a vácuo em um funil de Büchner e o produto lavado com água destilada. A enamionona **3a** é secada no dessecador com pentóxido de fósforo. O produto obtido na forma de um sólido marrom, com 60% de rendimento.

## ESQUEMA 19



A síntese de Gorbunova e col.<sup>35</sup> não se mostrou eficaz para obter a enaminona a partir do aminoácido alanina esterificada, a síntese não ocorreu, resultando apenas os materiais de partida ao final da reação. Hombrecher e col.<sup>23</sup> através da adição de amina com posterior eliminação dos grupos metóxi, conseguiram sintetizar enaminonas a partir de aminoácidos esterificados com o uso de base orgânica em acetonitrila. Utilizando o aminoácido esterificado de alanina, foi possível obter a enaminona **3b**. Nesse caso, o procedimento se difere do utilizado por Gorbunova, a síntese ocorreu utilizando trietilamina como base em acetonitrila como solvente (esquema 20). A reação transcorreu por 3 a 4 horas em temperatura ambiente com posterior extração do composto. O tempo reacional foi variado, afim de otimizar a reação, o mesmo foi realizado com a temperatura reacional (Tabela 2). O mesmo método também foi testado para a glicina esterificada, que resultou no mesmo produto de quando se utilizou a metodologia de Gorbunova. A síntese a partir desse caminho reacional foi eficaz para ambos os aminoácidos. O composto **3b** não foi obtido na forma sólida, sendo um óleo marrom e viscoso. Ambos os produtos foram identificadas por meio de Espectrometria Magnética Nuclear (RMN) de próton (<sup>1</sup>H) e de carbono (<sup>13</sup>C).

## ESQUEMA 20

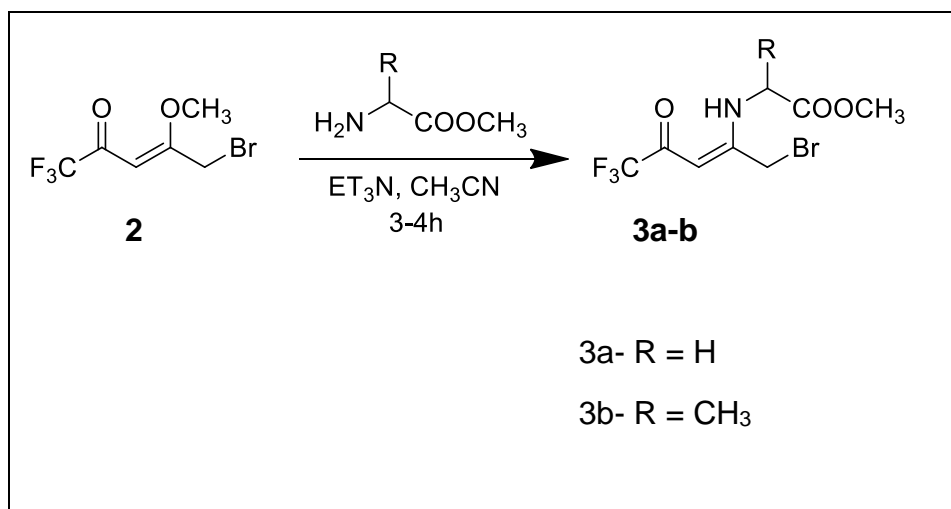


Tabela abaixo mostra os processo de otimização para os compostos **3a** utilizando o método de Hombrecher:

**Tabela 2:** Métodos de otimização pelo método Hombrecher

Ensaio	Tempo	Condições	Rend %
1	3 h	Temperatura ambiente	60
2	4 h	Temperatura ambiente	50
3	1h	Temperatura ambiente	Produto com impurezas
4	15 min.	Temperatura ambiente	Mistura complexa
5	1h	0 °C	60

A tabela 2 apresenta as diferentes condições testadas para os compostos **3a-b** sintetizados, a variação do tempo reacional foi o mais variado, por último foi testado uma condição de temperatura de 0 °C, para favorecer apenas o ataque na posição  $\beta$  da dupla com substituição do grupamento alcóxi, evitando a ocorrência de uma possível substituição no carbono eletrofílico ligado ao bromo. A síntese ocorreu com maior eficácia no ensaio **1** e **2**, quando feita a temperatura ambiente, porém, o ensaio **1**, apresentou o espectro mais limpo, com menor formação de impurezas ou produtos secundários.

As características físicas dos compostos são descritas na Tabela abaixo:

**Tabela 3:** Características físicas dos compostos **3a-b**

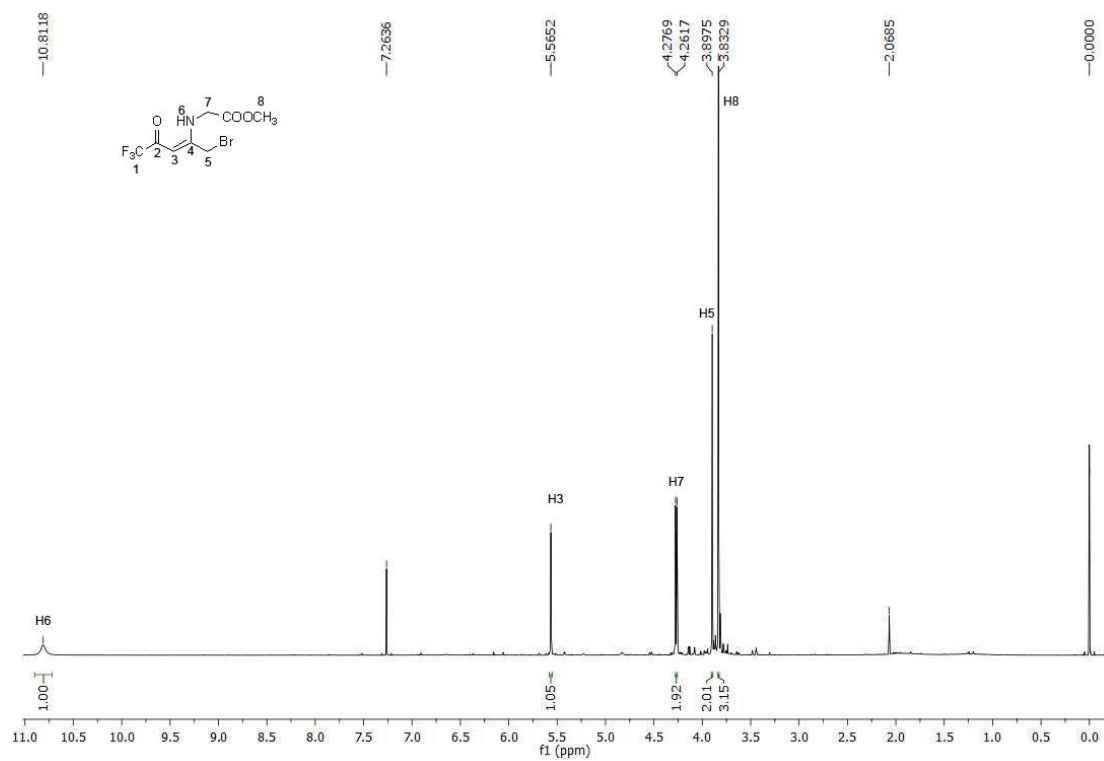
Composto	R	Formula molecular	Rendimento	P.F	Aspecto
<b>2a</b>	H	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	60%	87,9- 89,2 °C	Sólido
<b>2b</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrF <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	40%	-	Oleoso

#### 3.4.1. Caracterização e identificação da enaminona **3a**

Os compostos foram identificados através da técnica de espectrometria de RMN de <sup>1</sup>H, C<sup>13</sup> e CG-EM. A figura mostra o espectro de <sup>1</sup>H do composto **3a**. Com deslocamento de 10.81 ppm é observado o singlete com integração correspondente a 1 hidrogênio, o sinal é referente a amina vizinha a carbonila, que acaba tendo um deslocamento diferencial, em virtude desse efeito. Em 5,56 ppm com integração de 1 hidrogênio, característica de hidrogênio vinílico, em seguida temos em 4,26 ppm um dubleto com integração 2, os hidrogênios do aminoácido glicina, esses hidrogênios acoplam com uma constante de acoplamento (J) de 6 Hz. Os demais sinais são dos hidrogênios do carbono ligado ao bromo em 3,89 ppm e da metoxila do éster em 3,83 ppm.



Figura 5: Espectro de RMN composto 3a



### 3.5. Síntese de 1,4-Oxazinas *N*-substituídas

Através das reações do precursor 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, com aminoácidos na sua forma livre, foram obtidos oxazinas do tipo 1,4. O estudo utilizando o composto 2 com os aminoácidos livres, foi realizado em várias tentativas, utilizando base orgânica e inorgânica, temperatura ambiente e refluxo. Todos esses métodos foram testados, afim de se obter a melhor metodologia para obtenção das oxazinas (Tabela 4). A partir das várias tentativas, o melhor método reacional encontrado foi utilizando como base carbonato de potássio, acetonitrila como solvente e reação em temperatura ambiente, seguida de refluxo (Esquema 21).

ESQUEMA 21

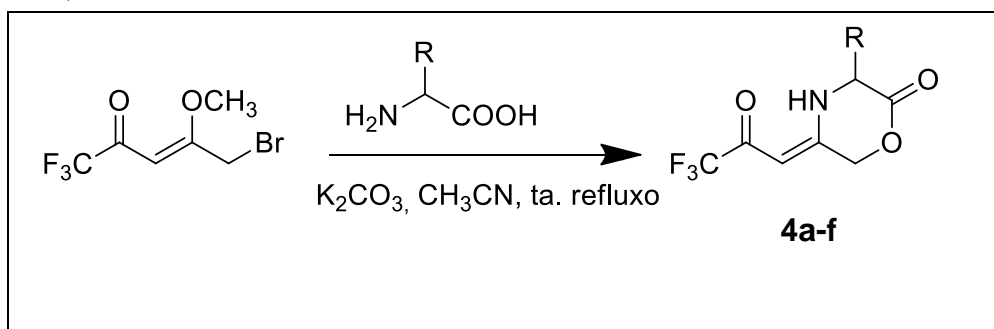


Tabela 4: Ensaio para obtenção das oxazinas 4a-d

Ensaio	Quant. de base(mmol)	Base	Solvente	Temp.	Tempo	Rend (%)
1	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	Ambiente	2h	[a]
2	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	Refluxo	2h	[b]
3	1	-	Piridina	Ambiente	3h	[b]
4	1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	Ambiente e refluxo	2h e 30min	[c]
5	1	NaOH	Acetonitrila	Ambiente e refluxo	2h e 30min	[d]
6	2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	Ambiente e refluxo	2h e 30min	[b]
7	1	Et <sub>3</sub> N	Acetonitrila	Ambiente	3h	[b]

[a] Não reagiu, [b] Mistura complexa, [c] obtenção do produto, [d] produto com sobra de MP,

Como demonstra a tabela 4 acima, uma variedade de ensaios realizados para a síntese das oxazinas 1,4. O método **4**, a temperatura ambiente seguido de refluxo, foi o único que resultou nos produtos em melhor rendimento, com menor impureza, sem sobra de material de partida.

Dentre os compostos obtidos, apenas o **4c** foi um sólido, sendo este purificado por recristalização, os demais, são obtidos na forma de óleo escuro e viscoso, sendo assim, a purificação foi realizada por coluna cromatográfica de hexano/acetato. Os compostos foram caracterizados por meio de RMN de próton ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ).

A tabela 5 mostra as características dos compostos sintetizados **4a-d**.

**Tabela 5:** Características dos compostos **4a-d**

Aminoácido	R	Composto	Aspecto	Rendimento
Glicina	H	4a	Óleo	18%
Alanina	CH <sub>3</sub>	4b	Óleo	22%
Fenilalanina	CH <sub>2</sub> -Ph	4c	Sólido	74%
Isoleucina	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4d	Óleo	63%

A metodologia empregada no ensaio **4** foi a melhor dentre as demais utilizadas, com estequiometria 1:1:1 dos reagentes. Nos ensaios **1**, **2** e **3** não ocorreu formação de produtos. A tentativa realizada no ensaio **6**, por uso de excesso de base resultou em uma mistura complexa, sem observação de produto formado. Os ensaios **5** e **7**, com o uso de bases fortes apresentou leves diferenças, a utilização de NaOH no ensaio **5**, foi obtido o produto, mas com sobra de material de partida, quando a trietilamina (Et<sub>3</sub>N) foi usada como base, o produto se formou, mas com muitas impurezas no espectro. A tentativa de purificação por meio de coluna cromatográfica com fase estacionária de sílica, eluída com solução de 70% de acetato de etila em hexano, teve êxito, mas o produto obtido apresentou rendimento abaixo do esperado.

A reação **4**, cujo foi a melhor metodologia para síntese em questão, foi preciso ser realizada em 3 etapas. Primeiramente, a base permaneceu em agitação com o aminoácido no solvente, isso para garantir que todo aminoácido

estivesse na forma livre para realizar o ataque na posição  $\beta$  da enona bromada. O tempo permanente dos reagentes em agitação foi testado de 10 minutos até 2 horas, obtendo um tempo médio de 1 hora de agitação. Após, é adicionada o 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona sobre a mistura, a reação mantida com forte agitação por cerca de mais 1 hora. É previsto que a temperatura ambiente ocorra o ataque da amina, deprotonada, na posição  $\beta$ , com posterior eliminação do grupamento metóxi. Todavia, não se mostrou suficiente para que ocorra a substituição nucleofílica no átomo de carbono ligado ao bromo. Sendo assim, foi necessário fornecer energia ao sistema com aquecimento por um breve período; os resultados mostram que a reação seguida de aquecimento, apresentou melhores rendimentos com obtenção de produto com menor quantidade de impurezas. O tempo de refluxo foi testado em um faixa de intervalo de 30 minutos até 2 horas. Notou-se que quando o tempo excedia 1 hora, o produto sofria degradação e eram obtidos rendimentos muito baixos, assim, o tempo reacional melhor otimizado foi em torno de 30 minutos.

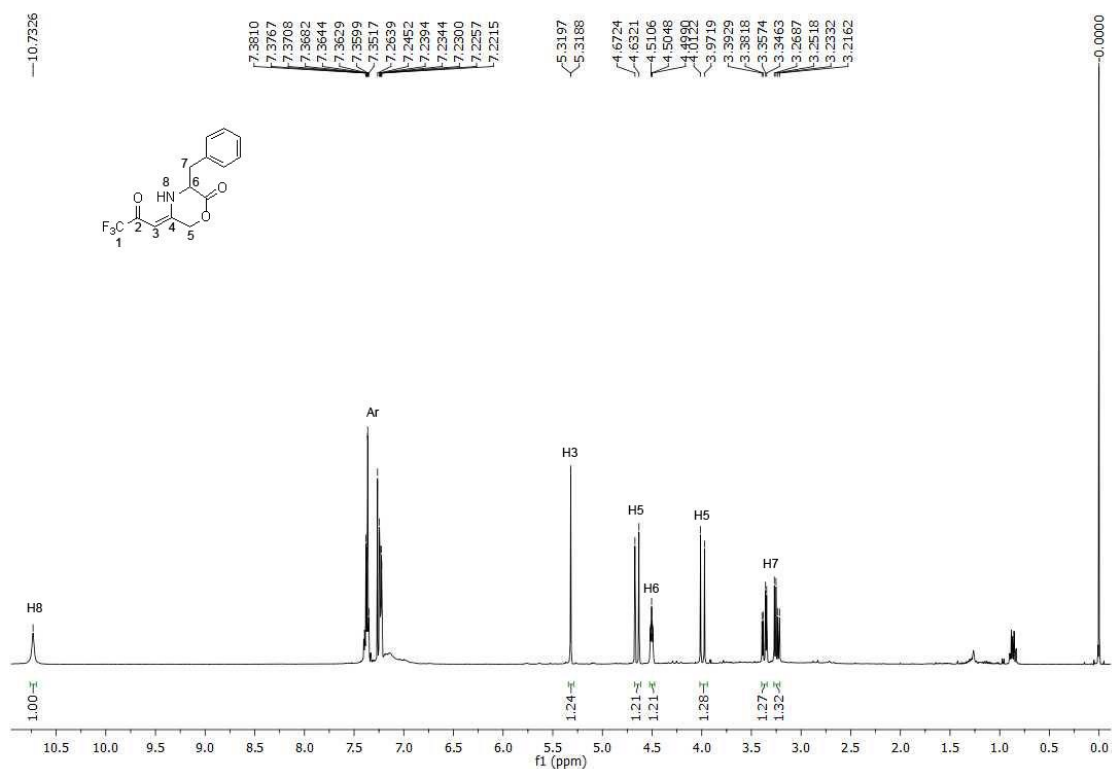
Dentre a série obtida de 1,4-Oxazinas, o composto **4c** foi o de maior rendimento, sendo o **4a** de menor rendimento. Estima-se um importante fator que influencia na síntese do anel de oxazina, os grupamentos R dos aminoácidos.

A presença de grupamentos R volumosos na cadeia lateral dos aminoácidos. O aminoácido de partida foi a glicina, o qual contém carbono quiral, sendo seu grupo substituinte um átomo de hidrogênio; isso gera pouca influência na conformação das ligações, forçando menos os grupamentos amina e ácido carboxílico na formação do anel. O mesmo não é observado com a fenilalanina, a presença de um grupamento ( $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ) na cadeira lateral, gera um grande volume e uma interação maior nos outros grupamento. A repulsão gerada auxilia no fechamento do anel, pois tanto a amina, como o ácido carboxílico já estarão com ângulos mais similares ao composto do anel. Isso fica bem evidente à medida que o grupamento R é alterado pela mudança de aminoácido.

### 3.5.1. Caracterização dos compostos obtidos da série 4

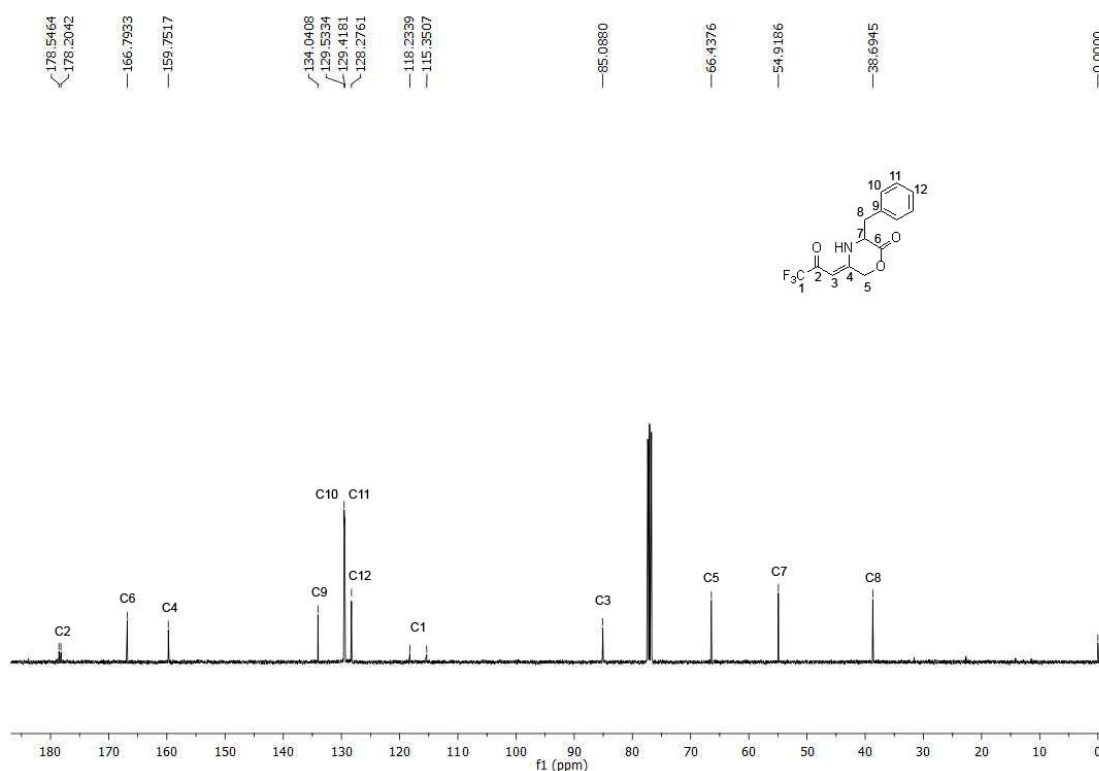
Os compostos foram identificados através da técnica de espectrometria de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $\text{C}^{13}$  e CG-EM. A figura 6 apresenta o espectro de  $^1\text{H}$  do composto **4c**. Em 10,73 ppm com integração 1, o hidrogênio característico da amina vizinha a carbonila. Em 7,22-7,30 ppm os hidrogênio referentes ao anel aromático monossustituído. O hidrogênio H3 em 5,31 ppm correspondente ao hidrogênio vinílico com integração 1. Em 4,65 ppm e 4,19 ppm com integração 1 hidrogênio cada, são os hidrogênios H5, vizinhos ao oxigênio no anel da oxazina, com  $J_{\text{H-H}} = 16$  Hz. Os demais são em 4,48-4,52 ppm com integração 1, o hidrogênio do carbono quiral na oxazina e em 3,34-3,29 ppm e 3,21-3,26 ppm com integração 1 cada, os hidrogênios H7 com  $J_{\text{H-H}} = 14$  Hz e 14,2 Hz

**Figura 6:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c**



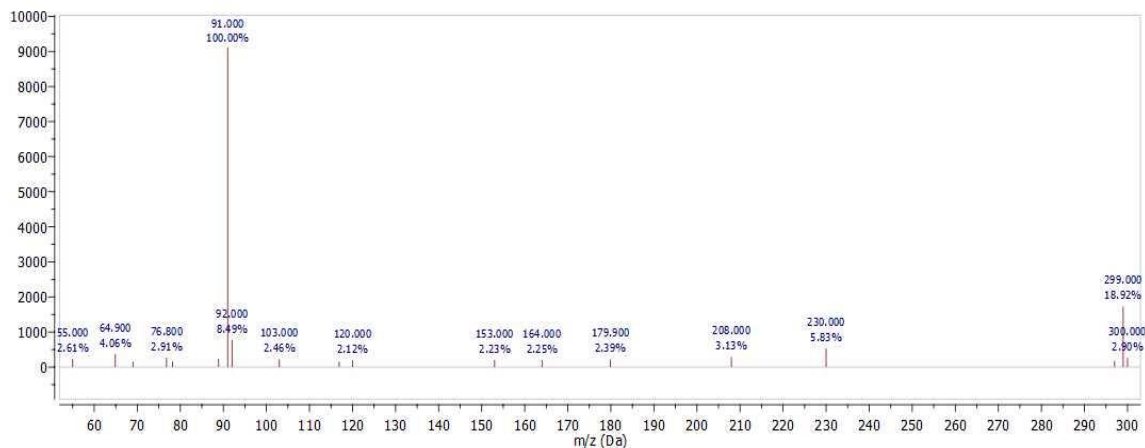
Na figura, o espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** escolhido para exemplificar a análise. Na região de 178 ppm e 176 ppm, temos o sinal referente ao C2 e C6 respectivamente, dos grupamentos carbonila. Em seguida aparece em 159 ppm o C4 do carbono vinílico vizinho ao grupo amina no anel oxazina. De 128 ppm a 134 ppm os carbonos referente ao anel aromático do aminoácido. Em 115 ppm a 118 ppm aparece os sinais característicos do grupamento trifluormetil, C1, com  $J_{\text{C-F}} = 266,8 \text{ Hz}$ . Logo abaixo o C3, o segundo átomo de carbono vinílico, em 85 ppm. Os picos restantes em 66 ppm e 54 ppm, são referentes ao C5 e C7, respectivamente, ambos os carbonos do anel oxazina, por fim, em 38,69 ppm, o C8, do carbono ligado ao anel aromático.

**Figura 7:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c**



O espectro de massa do composto **4c** é mostrado na figura, sendo possível ver o íon molecular ( $M^+$ ) com razão de massa carga ( $m/z$  299) como pico base. Os demais picos referentes a fragmentação do composto, que não foram identificados na figura.

**Figura 8:** Espectro de massa (EI-70 eV) do composto **4c**

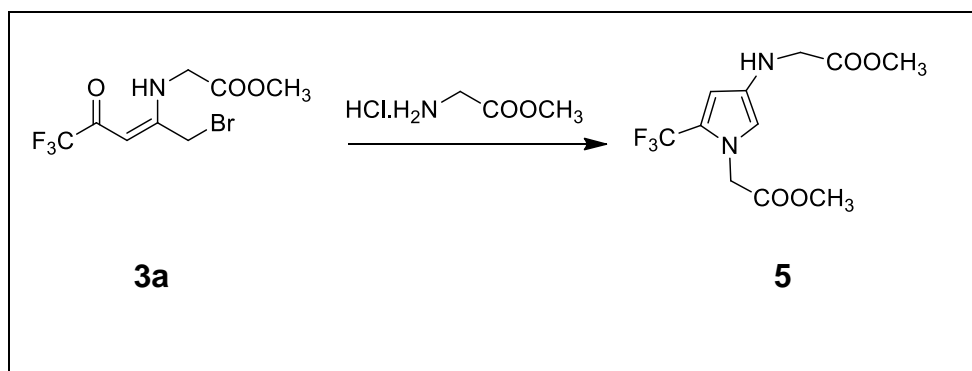


### 3.6. Síntese de pirróis 2,4-substituídos

Os compostos **3a-b** citados anteriormente, foram utilizados como intermediários para a obtenção de pirróis 2,4 - dissubstituídos.

A proposta para obter os pirróis parte da reação com um novo equivalente de aminoácido de glicina esterificada, ocorrendo a substituição nucleofílica no carbono ligado ao bromo seguido da ciclização pelo ataque do átomo de nitrogênio ao carbono eletrofílico da carbonila, resultando no pirrol **5**.

#### ESQUEMA 22



O pirrol **5**, seria obtido com um substituinte de glicina esterificada no átomo de nitrogênio, o mesmo na posição 4 do anel. Independente das condições testadas, a presença de 1 equivalente de base foi sempre necessário, em virtude dos aminoácidos esterificados estarem na forma protonada nas aminas. Estando desse forma, as aminas não apresentam caráter nucleofílico, sendo assim, o ataque não seria realizado, a utilização de uma base permite a deprotonação da amina, que agora estaria na sua forma livre para realizar o ataque ao carbono eletrofílico ligado ao bromo.

As condições racionais para a síntese do composto **5** são mostradas na tabela.

**Tabela 6:** Métodos de síntese do composto **5**

Ensaio	Base	Solvente	Temperatura	Tempo	Rend %
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Cloroformio	Refluxo	2h	[a]
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	Refluxo	3h	[a]
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetona	Refluxo	2h	[a]
4	NaOH	Acetonitrila	T.A	4h	[a]
5	Et <sub>3</sub> N	Acetonitrila	T.A	4h	[a]
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Acetonitrila	T.A	2 h	[a]
7	Acetato de sódio	THF	T.A	4 h	[a]

[a] Mistura complexa

Todos os ensaios testados não foram eficazes na obtenção do pirrol **5**, as tentativas realizadas inicialmente em refluxo com solvente apolar e depois solventes polares, não foi eficiente para que ocorresse a formação do composto **5**. A tentativa de uma mudança para uma base mais forte, como hidróxido de sódio e trietilamina, dessa vez sem aquecimento, não gerou resultado esperado. O mesmo quando se optou por THF como solvente usando acetato de sódio como base, método descrito na literatura para síntese de pirróis 2,4 dissubstituídos com aminas.

A síntese descrita por Potikha<sup>27</sup> para obtenção de pirróis, como foi utilizada pelo grupo Nuquime para síntese de anéis pirrólicos, onde os autores utilizaram a fusão dos reagentes em tubo selado na ausência de solvente, com



a presença ou ausência de base, foi testada, devido a sua aplicabilidade na síntese de pirróis.

A tabela 7 descreve os ensaios utilizando o método de Potikha.

**Tabela 7:** Ensaios utilizando o método de Potikha

Ensaio	Base	Temperatura	Tempo	Rend. %
1	Acetato de sódio	120 °C	20 min	[a]
2	Acetato de sódio	110 °C	20 min	[a]
3	Acetato de sódio	100 °C	20 min	[a]
4	-	120°C	10 min	[b]
5	-	120°C	15 min	[b]

[a] Mistura complexa [b] Sobra de MP

A fusão dos reagentes em sistema fechado, como descrito pela literatura, não resultou no composto **5**. A utilização de base nos ensaios **1**, **2** e **3**, apenas resultou em uma mistura de compostos, com difícil identificação. Quando a tentativa nos ensaios **4** e **5**, em menor tempo reacional, não mostrou melhorias, sendo os espectros obtidos apenas de misturas complexas sem identificação.

## 4. Parte Experimental

### 4.1 Equipamentos

#### 4.1.1. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetros Bruker (DPX-200, Avance III 400) em tubos de 5mm, temperatura de 300 K, utilizando como solvente clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) ou dimetilsulfóxido deuterado (DMSO), utilizando trimetilsilano (TMS) como referência interna. Os deslocamentos ( $\delta$ ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS.

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200, 13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ , Janela espectral de 4000 Hz (20ppm) para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 12000 Hz (240 ppm) para espectros de  $^{13}\text{C}$ ; com número de varreduras 2-8 para  $^1\text{H}$  e 2000-10000 para  $^{13}\text{C}$ .
- Espectrômetro Bruker Avance III 400: SF 400,13 MHz para espectros de  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para espectros de  $^{13}\text{C}$ . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de  $^1\text{H}$  e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de  $^{13}\text{C}$ ; com número e varreduras de 2-8 para  $^1\text{H}$  e 2000-10000 para  $^{13}\text{C}$ .

#### 4.1.2. Espectrometria de Massas/cromatografia Gasosa (HP) – CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso 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 (30 m x 0,30 mm,

0,25  $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10  $\mu\text{L}$  com injeção de 1  $\mu\text{L}$ . Temperatura inicial do forno 70 °C por minuto e, posteriormente, aquecimento de 12 °C por minuto até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

#### 4.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-302- aparelho digital de ponto de fusão no prédio 18 do Departamento de Química, UFSM, Santa Maria.

## 4.2. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P.A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais. Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

Foram utilizadas cromatofolhas de sílica gel sobre folhas de alumínio para cromatografia em camada delgada, com indicador F-254, marca Silicycle. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo e luz ultravioleta.

As colunas cromatográficas para purificação dos compostos obtidos foram realizadas com sílica gel 40-63  $\mu\text{m}$  (230-400 mesh), marca Macherey-Nagel.

## 4.3. Procedimentos Experimentais

Síntese da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (**1**):

Importante ressaltar que todo material utilizado foi cuidadosamente seco em estufa por várias horas, ou flambado para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização.

Uma mistura do enoléter, nesse caso, 2-metoxipropeno (9,6 mL, 100 mmol), com piridina (8,1 mL, 100 mmol) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (30 mL) foi adicionada lentamente sobre uma mistura do anidrido trifluoracético (14,2 mL, 100 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (80 mL), resfriada a 0°C com banho de gelo, e sob forte

agitação. Após o término da adição, a reação foi deixada sobre agitação por 16 horas. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 50 mL) a mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL). As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (2 x 50 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. A 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona foi purificada por destilação sob pressão reduzida (50°C, 2,5 mbar), obtendo-se 12,6 g do produto como um óleo amarelo claro.

**1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (1):** Rendimento: 75%

Reação da 1,1,1-Trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com Br<sub>2</sub> (2):

Em um balão contendo a 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **1** (5,04 g, 30 mmol) dissolvida em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) e resfriada a 0 °C com banho de gelo, foi adicionado vagorosamente, com auxílio de um funil de adição, bromo elementar (1,58 mL, 30 mmol) dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL). Após o término da adição, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação sob agitação à temperatura ambiente por 2h. Resfriou-se novamente o sistema reacional a 0 °C, e piridina (2,44 mL, 30 mmol) foi então adicionada sobre a mistura. A reação ficou sobre agitação por mais 1 h. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 50 mL) a mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL). As fases aquosas foram extraídas com diclorometano (2 x 50 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto pode ser utilizado sem necessidade de purificação, sendo óleo marrom claro.

**5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (2):** óleo marrom claro, rendimento: 90%.

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,75 (s, 1 H, H<sub>3</sub>); 4,45 (s, 2 H, H<sub>5</sub>); 3,90 (s, 3 H, OMe).

RMN 13C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 178,2 (q,  $2J_{C-F} = 34,4$  Hz, C<sub>2</sub>); 176,15 (C<sub>4</sub>); 116,2 (q,  $1J_{C-F} = 291,1$  Hz, C<sub>1</sub>); 92,2 (C<sub>3</sub>); 57,2 (OMe); 25,5 (C<sub>5</sub>).

Preparação de 4-Amino-5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (**3a-b**):

Método de Gorbunova – Em uma balão é adicionado 10 mmol de glicina esterificada com 10 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M e deixado agitar por uns 5 minutos. Sob essa mistura é adicionado 10 mmol da 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona, lentamente, é deixado agitar por 15 minutos com forte agitação. O composto **3a** precipita nos 15 minutos reacionais. A mistura é filtrada em funil de Büchner e lavado com água destilada. O produto é secado em um dessecador contendo pentóxido de fósforo. O composto é recristalizado em uma mistura de hexano/clorofórmio. O produto é obtido na forma de um sólido marrom.

**2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)acetate (3a):** sólido marrom, rendimento 60%.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,81 (s, 1H, H6), 5,57 (s, 1H, H3), 4,27 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, H7), 3,90 (s, 2H, H5), 3,83 (s, 3H, H8).

Método de Hombrecher – Em um balão é adicionado 10 mmol de alanina esterificada, 10 mmol de 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona em 10 ml de acetonitrila. Em seguida, é adicionado 10 mmol de trietilamina, a reação é agitada fortemente por de 3 horas. Ao final, a reação é extraída com 40 ml de clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) e lavada (1x10 ml) com solução de água ácida (3v/v HCl) e (2x10 ml) com água destilada. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente é removido por sistema de rotaevaporador. O produto é obtido em forma de óleo marrom.

**2-metil-((1-bromo-5,5,5-trifluor-4-oxopent-2-en-2-il)amino)propanoato (3b):** óleo marrom, 45% rendimento.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,78 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 1H), 4,15 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 4,02 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,61 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

#### Preparação das oxazinas 1,4- substituídas (**4a-d**):

Em um balão provido de agitação magnética foi adicionado 1 mmol de aminoácido na sua forma livre (glicina, alanina, fenilalanina e isoleucina), 1 mmol de Carbonato de potássio e 5 ml de acetonitrila. A mistura permaneceu em agitação vigorosa por 1 hora. Em seguida, uma solução de 5-Bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona em acetonitrila, é adicionada, lentamente, sob a mistura reacional e permanece em agitação por 30 minutos. Em seguida, é levada a refluxo por mais 1 hora. Ao final, o solvente é evaporado em rotaevaporador, e o precipitado é filtrado com clorofórmio. O solvente evaporado em rotaevaporador e secado em sistema de vácuo. Os produtos **4a**, **4b** e **4d**, são obtidos na forma de óleo, assim, sua purificação foi feita em coluna cromatográfica com uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente. O produto **4c** é obtido na forma de sólido, sendo recristalizado em hexano/clorofórmio.

**5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno)morfonolin-2-ona (4a):** óleo marrom, 18% de rendimento.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,58 (s, 2H), 5,55 (s, 3H), 4,98 (s, 6H), 4,24 (s, 7H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,98 (q,  $J_{\text{C-F}} = 34,31$  Hz, C2) 165,01 (C6), 159,65 (C6), 117,61 (q,  $J_{\text{C-F}} = 292,0$  Hz, C1) 86,23 (C3), 67,25 (C5), 43,47 (C7).

**3-metil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfonolin-2-ona (4b):** óleo marrom claro, 22% rendimento.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H, H5), 5,52 (s, 1H, H3), 5,03 (dd,  $J = 14,92$  Hz, 1H, H8), 4,89 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H, H8'), 4,25 (dd,  $J = 6,9$ , 1 Hz, 1H, H6), 1,66 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, H7).

**3-benzil-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilideno) morfonolin-2-ona (4c): sólido**

marrom, 74% rendimento.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,73 (s, 1H, H8), 5,315 (d, 1H, H3), 4,65 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H, H5), 4,50 (ddd,  $J = 6,7, 4,4, 2,3$  Hz, 1H, H6), 3,99 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H, H5), 3,37 (dd,  $J = 14,1, 4,4$  Hz, 1H, H7), 3,24 (dd,  $J = 14,1, 6,7$  Hz, 1H, H7).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,37 (q,  $J_{\text{C-F}} = 35$  Hz, C2), 166,79 (C6), 159,75 (C4), 134,04 (C9), 129,53 (C10), 129,42 (C11), 128,28 (C12), 116,79 (d,  $J_{\text{C-F}} = 288,32$  Hz, C1), 85,09 (C3), 66,44 (C5), 54,92 (C7), 38,69 (C8).

**3-(sec-butil)-5-(3,3,3-trifluor-2-oxopropilidene)morfolin-2-ona: óleo marrom**

denso e escuro, rendimento 63%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,93 (s, 1H), 5,5 (d,  $J = 3,48$  Hz, 1H), 4,98 (dd,  $J = 4,1$  Hz, 2H), 4,16 (dd,  $J = 3,8, 2,0$  Hz, 1H), 4,07 (dd,  $J = 4,9, 2,4$  Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,00 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178,60 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32,52$  Hz, C2), 166,43 (C6), 160,21 (C4), 118,38 (q,  $J_{\text{C-F}} = 287,67$  Hz, C1), 85,31 (C3), 66,55 (C5), 57,64 (C7), 37,51 (C9), 25,33 (C10), 14,89 (C8), 11,51 (C11).

## CONCLUSÃO

Com base nos estudos presente na literatura, os resultados obtidos a partir do desenvolvimento de novas metodologias, o presente trabalho foi concluído satisfatoriamente. O objetivo principal, estudar as reações das 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-em-2-ona frente aos L-aminoácidos, obtendo heterocíclon com grupamentos trifluormetila em sua estrutura. As reações foram eficientes com aminoácidos na forma livre e na sua forma esterificada, assim, foram obtidas duas classes de compostos: 1,4-oxazinas, a partir da reação direta com aminoácidos livres e as enaminonas com aminoácidos na forma esterificada.

- I. Sintetizou-se reações inéditas dos aminoácidos glicina (**3a**) e alanina (**3b**) esterificados com a 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-em-2-ona, através da reação de substituição do grupamento alcóxi da estrutura. Os produtos não apresentaram isomeria, sendo obtidos apenas na forma (Z).
- II. Os mesmos compostos **3a-b** são utilizados como intermediários para posterior síntese dos pirróis -2 e -4 substituídos. Todavia, a reação de ciclização não foi eficaz, sendo o composto obtidos uma mistura de produtos com difícil separação. As tentativas utilizando fusão dos reagentes em sistema fechado não apresentou diferenças significativas, havendo apenas sobra de material de partida.
- III. Obteve-se, através das reação direta dos aminoácidos na forma livre as 1,4- Oxazinas **4a-d**, com rendimentos crescentes a partir da variação da estrutura dos aminoácidos. Aminoácidos com grupamentos laterais volumosos e apolares, proporcionaram os rendimentos mais elevados, com menores impurezas.



## APENDICE A

Figura 9: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3b**

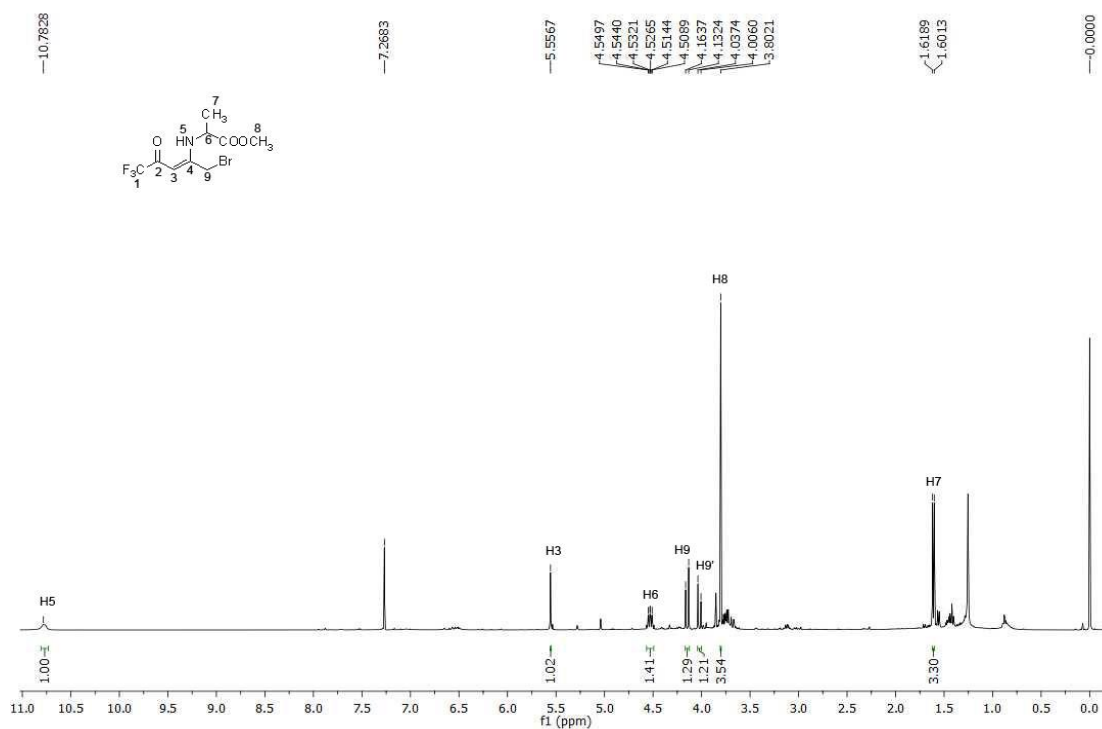
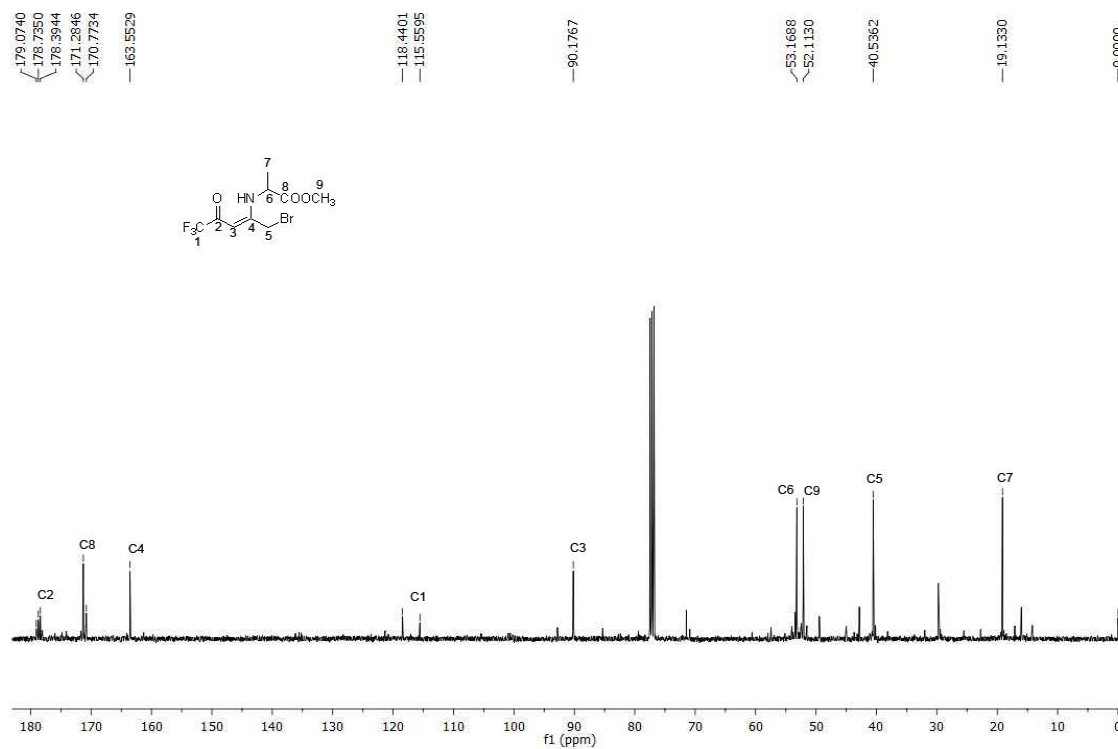
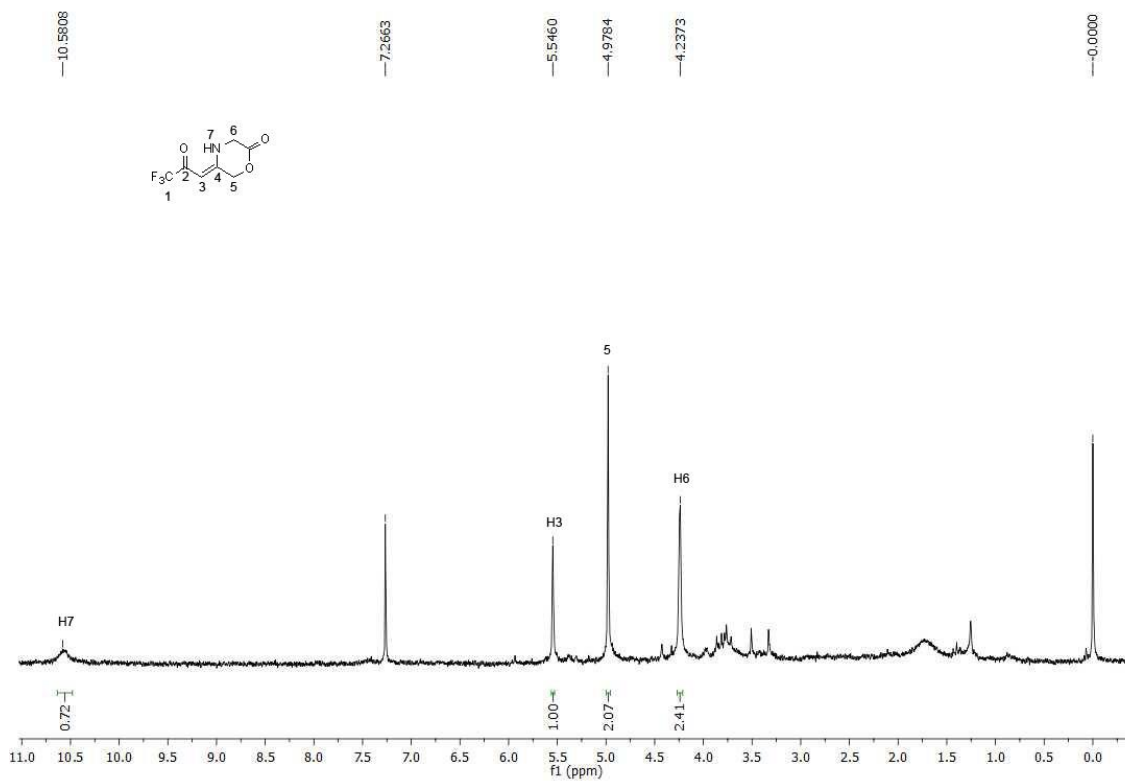


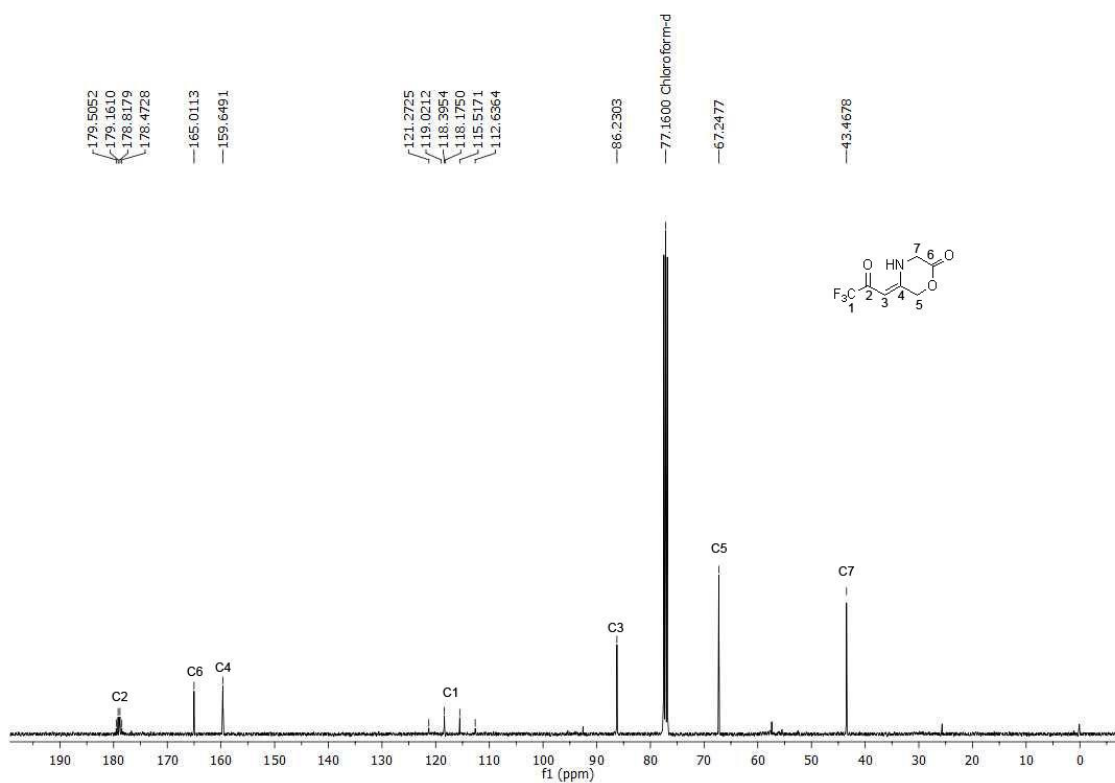
Figura 10: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3b**



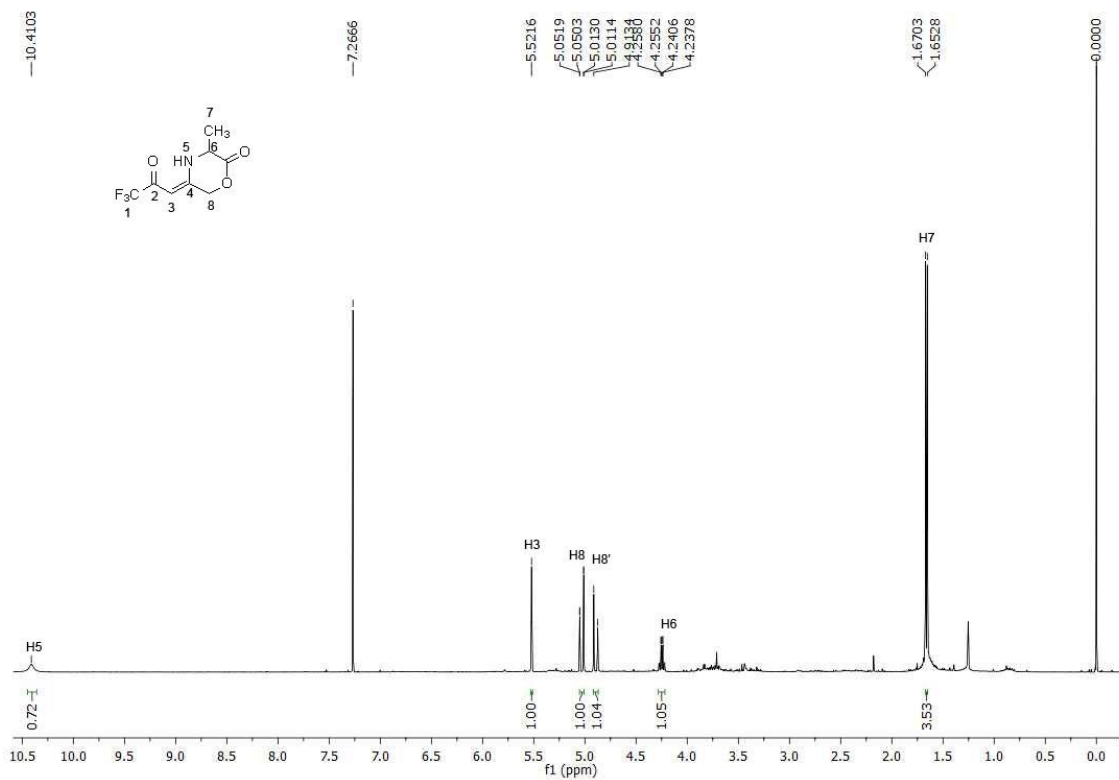
**Figura 11:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a**



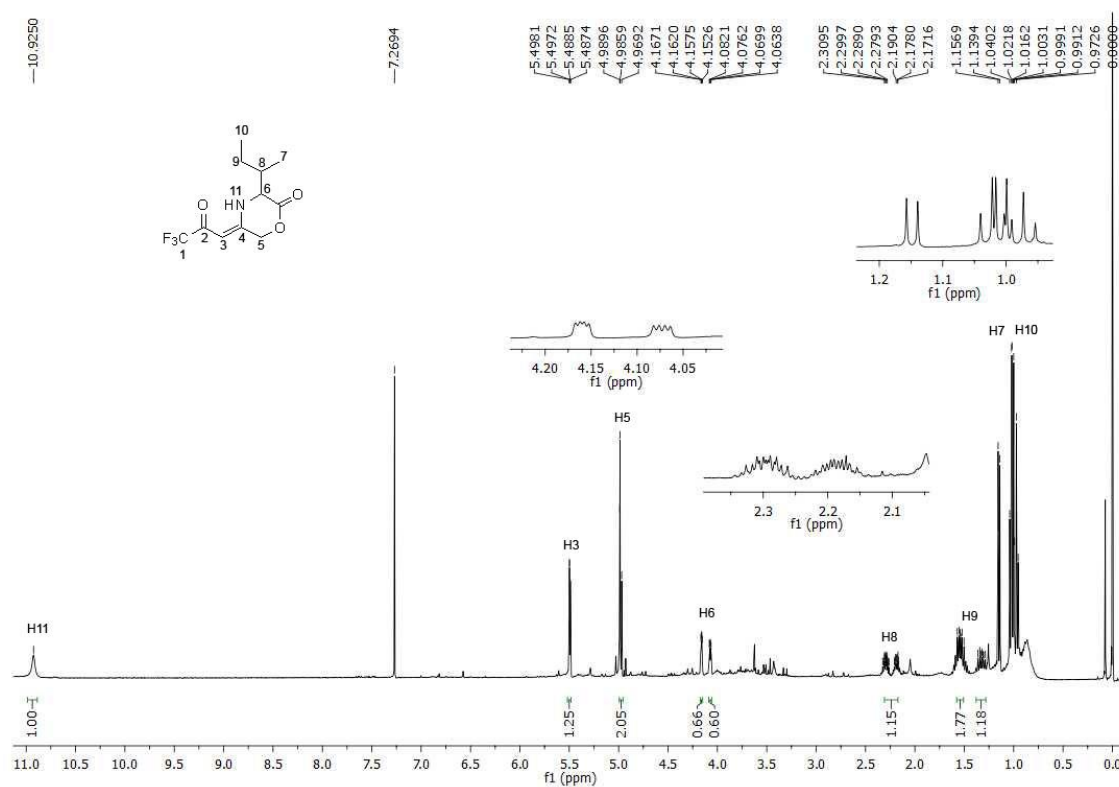
**Figura 12:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **4a**

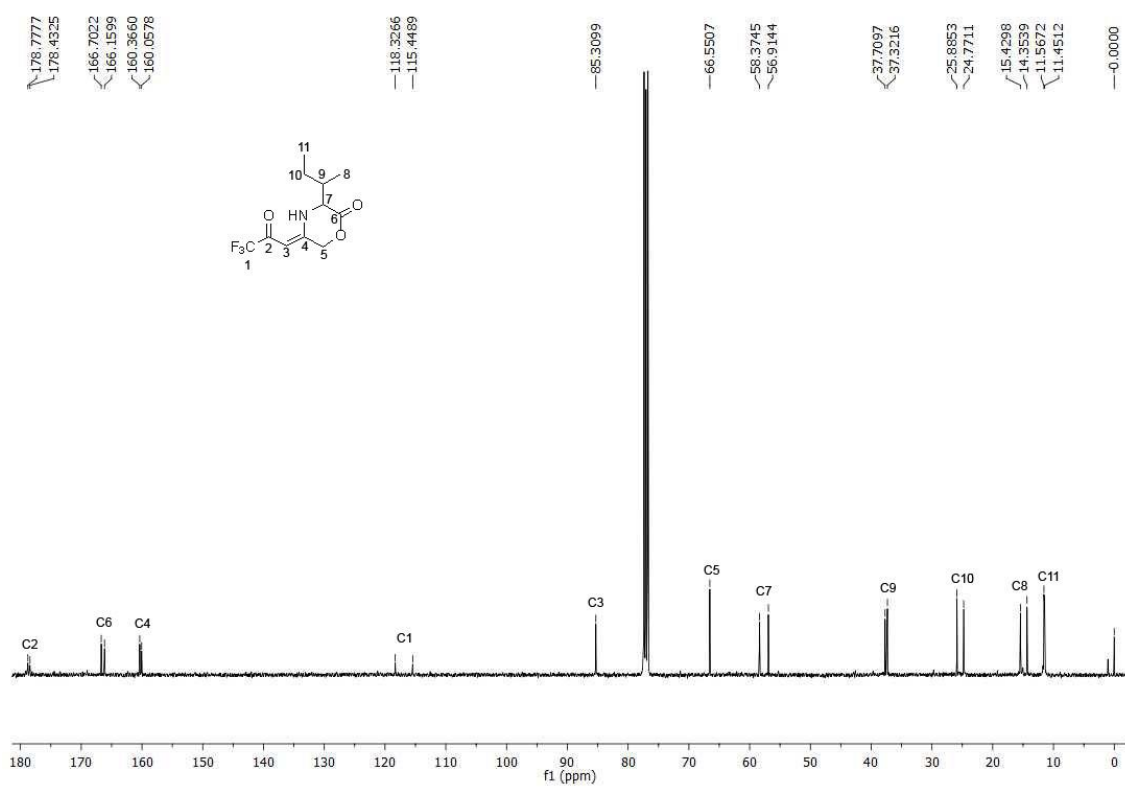


**Figura 13:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b**



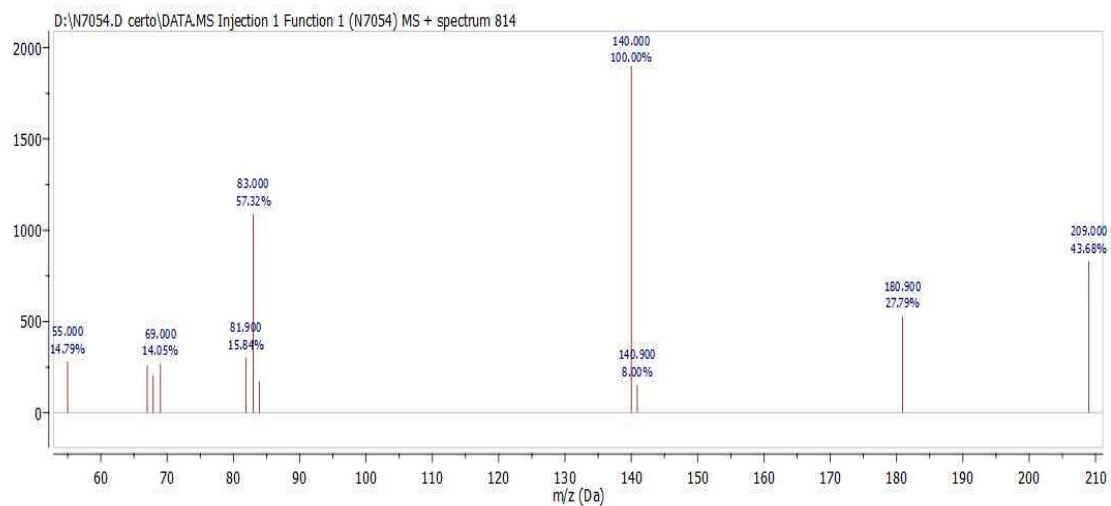
**Figura 14:** Espectro de  $^1\text{H}$  do composto **4d**



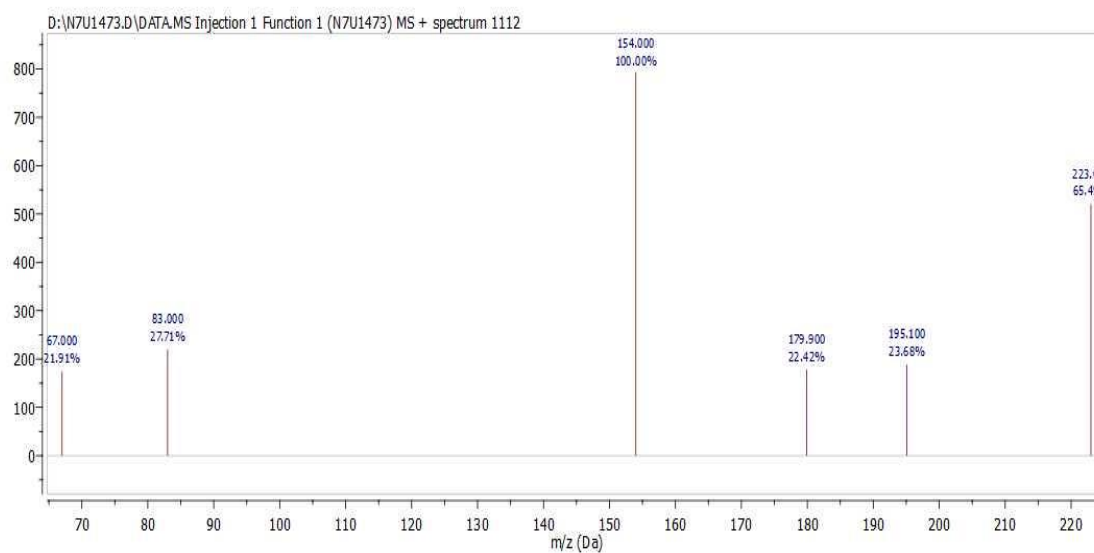
**Figura 15:** Espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **4d**

## APENDICE B

**Figura 16:** Espectro de massa do composto **4a**



**Figura 17:** Espectro de massa do composto **4b**



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies, D. T. *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Ed. Oxford Science Publications, London, **1992**, pp10-19.
2. (a) Sainsbury M. *Heterocyclic Chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, **2001**, vol. 8; (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, 2<sup>a</sup> ed. Weinheim: Wiley-VHC, **2003**.
3. Penny Le Conteur and Jay Burreson, Napoleon's Button; **2003**
4. (a) Wiehn, M. S.; Vinogradova, E. V.; Togni, A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951. (b) Bonaccorso, H. G.; Navarini, J.; Luz, F. M.; Whietan, C. W.; Junges, A. F.; Cavinatto, S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *146*, 53.
5. a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolski, L. M.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, **1993**; (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320; (c) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
6. V. Nenajdenko (ed.), *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 1: 5-Membered 55, Heterocycles and Macrocycles*
7. (a) Fesenko, A. A.; Shutalev, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1190; (b) Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L.; da S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832; (c) Fang, J.-X.; Dai, H.; Li, Y.-Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H.-B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805; (d) Khedar, P.; Pericherla, K.; Kumar, A. *Synlett* **2012**, *23*, 2609.
8. Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Ed. Pergamon Press, New York, **1985**, pp 53-54.
9. D. F. Shriver and P. W. Atkins, *Inorganic Chemistry*, Ed. Bookman, **2008**.

10. Zanatta, N.; Schneider, J. M. F. M.; Schneider, P. H.; Wouters, A. D.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
11. (a) Jones, R. A.; Bean, G. P. *In The Chemistry of Pyrroles*. London: Academic Press, **1977**; (b) Pavri, N. P.; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2649.
12. Rebecca, J. Andrew; John M. Mellor, *Tetrahedron* **56** (**2000**) 7267–7272.
13. Fesenko, A. A.; Shutalev, A. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1190.
14. Benoit, M.; Demasse, J.; Demoute, J. P.; Tessier, J. **1992**. *Preparation of pyrrolylmethyl chrysanthemates as pesticides*. US5164409A [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 6773].
15. SAINSBURY, M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**.
16. Stone, Trevor W.; Stoy, Nicholas; Darlington, L. Gail "An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan" *Trends in Pharmacological Sciences* 2013, volume 34, pp. 136-143.
17. Ilas, Janez; Anderluh, Petra; Dolenc, Marija; Kikelj, Danijel; *Tetrahedron* **61** (**2005**) 7325–7348.
18. Kriton, Iakovou; *Eur. J. Med. Chem.* **34** (**1999**) 903–917.
19. Shoko, Yamazaki; *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 655–659.
20. (a) Effenberger, F., Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270.
21. Martins, M. A. Sinhorin, P. Adilson, Bonacorso, H. G., Zanatta, N.; *Synthesis* **2002**, No. 16, 2353–2358.
22. Eicher, T; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. Londres, Wiley, **2003**. 2<sup>a</sup> ed.;

23. Hombrecher, K. Herman, Horter, G.; *Synthesis* **1990**; 389-391.
24. Hojo, Masuda, Okada, Etsuji; *Synthesis* **1992**; 533-535.
25. Rodebaugh, M. Richard, Cromwell, H. Norman; *Tetrahedron Letters* No.3, 2859-2862, **1967**.
26. Padwa, Albert; Gruber, Robert; Phasayan, Deran; *J. Org. Chem.*, **1968**, 33 (1), pp 454–455.
27. L. M. Potikha, V. A. Kovtunenکو, A. V. Turov; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 45, No. 3, 2009.
28. Montforts, F.P.; Schawartz, U. M; Maib, P.; Mai, G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 1037-1043.
29. Bhaskar C. Das; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (2009) 4204–4206.
30. Sainbury, M. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*.
31. Kozminykh, V.O.; Igidov, N. M.; Kozminykh, E. N.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 39, No. 4, 2003.
32. Mérour, Jean-yves; *J. Heterocyclic Chem.*, **38**, 221 (2001).
33. Yamazaki, Shoko; Iwata, Yoko; Fukushima, Yugo; *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 655–659.
34. Colla, Agenor; Martins, A.P. Marcos; *Synthesis*, **1991**, 483-486.
35. M.G. Gorbunova; I.I. Gerus; *Synthesis*, **1991**, 207-209.