

RODRIGO LORETO PERES

β -ALCOXIVINIL HALOMETIL CETONAS: SÍNTESE E
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE HALOARIL ENAMINONAS,
BIS-HALOACILENAMINONAS, E
5-DICLOROMETILPIRAZÓIS SUBSTITUÍDOS

Tese de Doutorado

UFSM

Santa Maria, RS-Brasil

2005

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

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
TESE**

**β -ALCOXIVINIL HALOMETIL CETONAS: SÍNTESE E
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE HALOARIL ENAMINONAS,
BIS-HALOACILENAMINONAS, E
5-DICLOROMETILPIRAZÓIS SUBSTITUÍDOS**

ELABORADA POR

RODRIGO LORETO PERES

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins – Orientador / UFSM

Prof. Dr. Rogério Antonio Freitag/ UFPEL

Prof. Dr. Adilson Paulo Sinhorin/ UNICRUZ

Prof. Dr. Nilo Zanatta/UFSM

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso / UFSM

Santa Maria – RS, 12 de Setembro de 2005

“ Quem de três milênios,
Não é capaz de se dar conta
Vive na ignorância, na sombra,
À mercê dos dias, do tempo.”

Johann Wolfgang von Goethe

A minha Família: Pai, Mãe, Rove, Desa
Guto e Dedéia

“A vocês que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado.

A vocês, que me iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação, para que trilhasse sem medo e cheio de esperança, não bastaria um obrigado.

A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que muitas vezes pudesse realizar meus sonhos, não bastaria um muitíssimo obrigado.

A vocês, família por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer que não tenho palavras para agradecer tudo isso, mas é o que agora, quando procuro uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar, uma emoção que palavras não traduziriam...”

“As vossas presenças sempre se farão sentir,
pois o exemplo de vida assegura a
imortalidade.”

Luiz Augusto Peres e Rosalina Loreto Peres

Ao professor Dr. Marcos Antonio Pinto Martins, os meus sinceros agradecimentos pela dedicação, incentivo, paciência e apoio durante todo o trabalho desenvolvido, através de sua competente orientação.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório nas pessoas de Paulo, Emerson, Deise, Cléber, Rodrigo Meyer, Marcelo(Barrinha), Brondani, Lucas, Fenanda, Pablo, João, Wilson, Cláudio, Sidnei, Marli, Michelle, Alexandre, Rogério, Fernando, Letícia, , Renata e Roberta pelo apoio, dedicação e amizade.

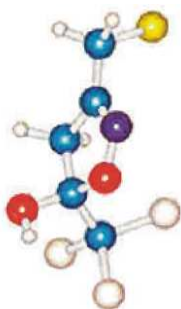
A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Nilo Zanatta, Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, Prof. Dr. Helio G. Bonacorso pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Ademir Sartori e secretária Valéria Velásquez pelo empenho e por fornecer informações .sempre com muita precisão da Coordenação da Pós-Graduação.

Aos funcionários do RMN pelo esforço e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros, em especial ao Professor Alex Claro Flores pelo reconhecimento dos trabalhos realizados.

Ao NAPO, sob coordenação do Prof Marcos Martins que contribuiu enormemente na minha formação profissional e pessoal.

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



RESUMO

Título: β -Alcoxivinil Halometil Cetonas: Síntese e Aplicação na Obtenção de Haloaril enamionas, Bis-haloarilenaminonas e 5-Diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis.

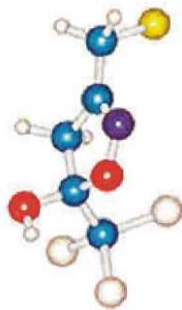
Autor: Rodrigo Loreto Peres

Orientador: Marcos A. P. Martins

Este trabalho apresenta a síntese de uma série de β -enamino compostos $[R^2C(O)CH=C(R^1)NR^3R^4]$, onde $R^2 = CF_3, CCl_3, CHCl_2$; $R^3/R^4 = H/Ph, H/4-F-C_6H_4, H/CH_2Ph, H/CH_2CH_2OH, Me/Ph, Me/n-Bu, Et/Et, -(CH_2)_4-, Me/Me]$ a partir da reação de β -alcoxivinil halometil cetonas com a correspondente amina, sem a utilização de solvente. A otimização do processo é evidenciada nos rendimentos obtidos e, em alguns casos, importante diminuição no tempo reacional bem como no custo dos reagentes precursores.

Também é abordado nesse trabalho um estudo do potencial sintético da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona na síntese de uma série de 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis, através da reação com cloridrato de hidrazina, cloridrato de fenilhidrazina, cloridrato de semicarbazida, cloridrato de aminoguanidina e dicloridrato de dimetilidrazina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, SETEMBRO DE 2005



ABSTRACT

Title: β -Alkoxyvinyl Halomethyl Ketones: Synthesis and application in obtaining of haloaryl enaminones, bis-haloarylenaminones, and 5-dichloromethyl-3-methyl-1*H*-pyrazoles.

Author: Rodrigo Loreto Peres

Advisor: Marcos A. P. Martins

The synthesis of a series of β -enamines compounds [$R^2C(O)CH=C(R^1)NR^3R^4$, where $R^2 = CF_3, CCl_3, CHCl_2$; $R^3/R^4 = H/Ph, H/4-F-C_6H_4, H/CH_2Ph, H/CH_2CH_2OH, Me/Ph, Me/n-Bu, Et/ Et, -(CH_2)_4-, Me/Me$] from the reaction of β -alkoxyvinyl halomethyl ketones with amines in solvent free conditions is reported. This reactional conditions showed the improvement in yields, decrease in the reaction time, and low cost of the reagents.

In this work it was also accomplished a study about the synthetic potential of 4-methoxy-1,1-dichloro-3-penten-2-one as a CCC block in cyclizations [3+2] with hydrazine hydrochloride, phenylhydrazine hydrochloride, semicarbazide hydrochloride, aminoguanidine hydrochloride, and dimethylhydrazine dihydrochloride to leave to a series of 5-dichloromethyl-3-methyl-1*H*-pyrazoles.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE IN CHEMISTRY PROGRAM
DOCTOR THESIS IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, SEPTEMBER, 2005

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ESQUEMAS	viiiiv
LISTA DE FIGURAS	ixv
1-INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2- REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1. Síntese de 4-alcoxi[4,4-dietoxi]-1,1,1-trialo-3- alquen[buten]-2-onas.....	5
2.2 Síntese de β -enamino cetonas.....	7
2.3 Síntese de compostos bis-trialometil α,β -insaturados.....	13
2.4. Síntese de 5-trialometil-1 <i>H</i> -pirazóis.....	14
2.5. Síntese de 5-diclorometil-isoxazóis.....	17
3 - APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	19
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos	19
3.2 Síntese dos 4-amino-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas das séries 9a, 9b, 9e-g, 10b, 10c, 10e-h, 11g, 12a-c, 12e-g, 13a-h, 14i	25
3.3. Síntese de 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14,15,16g,i e 17i ..	42
3.4 Síntese de 4-amino-1,1-dicloro-3-penten-2-onas (15a, 15c, 15d, 15h).....	49
3.5 Síntese de 5-diclorometilpirazóis substituídos (20, 21, 22, 23, 24).....	54
3.6. Mecanismos propostos para as reações	60
3.6.1. Mecanismo de Adição/Substituição Nucleofílica no Carbono- β	60
3.6.2. Mecanismo de Acilação do Carbono- α de Enonas e Enaminonas...60	
3.6.3. Mecanismo de Ciclocondensação de Enonas com Hidrazina	61
4-CONCLUSÕES.....	62
5- PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	63
5.1 Reagentes e solventes utilizados	63
5.2 Equipamentos Utilizados	64
(a) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	64
(b) Espectroscopia de Massas	64
(c) Ponto de Fusão.....	64
5.3 Técnicas Experimentadas	65
(a) Procedimento geral para a síntese de 4-amino-1,1,1-trialo- 3-alquen-2-onas 8a-h, 9a-c, 9e-h, 10a-h, 11a-c, 11e-g, 11i e 12i	65
(b) Procedimento geral para a síntese de 3-trifluoracetil-4-alcoxi-1,1,1- trifluor-3-buten-2-onas 14 e 15	65
(c) Procedimento geral para a síntese de 3-trifluoracetil-4-amino-1,1,1- triclouro-3-buten-2-onas 16g, 16i e 17i	65

(d) Procedimento geral para a síntese de 4-amino-1,1,1-dicloro-3-penten-2-onas 13a, 13c-e e 13h-i.....	66
(e) Procedimento geral para a síntese de 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazóis 18, 19 e 21.....	66
(f) Procedimento para a síntese do 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 20.....	66
(g) Procedimento para a síntese do cloreto de 5-diclorometil-1,2,3-trimetil-1 <i>H</i> -pirazólio 22.....	67
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	68
ANEXOS 1	74
ANEXOS 2	175

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos Compostos 1-7:	20
Tabela 2. Nomenclaturas das enaminonas 8a-h	20
Tabela 3. Nomenclaturas das enaminonas 9 a-c, e-h	21
Tabela 4. Nomenclaturas das enaminonas 10a-h	21
Tabela 5. Nomenclaturas das enaminonas 11a-c,e-g,i	22
Tabela 6. Nomenclaturas das enaminonas 11i	22
Tabela 7. Nomenclatura das 4-amino-1,1-dicloro-3-penten-2-onas 13a,c-e,h-i.....	23
Tabela 8. Nomenclatura das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialometil-3-buten-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i.....	23
Tabela 9. Nomenclatura dos 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazóis 18-22.....	24
Tabela 10. Condições reacionais testadas para a síntese da enaminona 9a.....	26
Tabela 11. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 8a-h.	27
Tabela 12. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 9a-c,e-h.....	28
Tabela 13. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 10a-h.....	29
Tabela 14. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 11a-c,e-g,i.....	30
Tabela 15. Propriedades físicas, rendimento e dados de espectrometria de massas da enaminona 12i.....	30
Tabela 16. Dados de RMN ^a de ¹ H das enaminonas 8a-h.....	33
Tabela 17. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹ H das enaminonas 9a-c,e-h.....	34
Tabela 18. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹ H das enaminonas 10a-h.....	35
Tabela 19. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹ H das enaminonas 11a-c,e-g,i...36	36
Tabela 20. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹ H da enaminona 12i.....	37
Tabela 21. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminonas 8a-h.....	38
Tabela 22. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminonas 9a-c,e-h.....	39
Tabela 23. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminonas 10a-h.....	40
Tabela 24. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminonas 11a-c,e-g....	41
Tabela 25. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminona 12i.....	41

Tabela 26. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14, 15, 16g, 16i e 17i.....	44
Tabela 27. Dados espectroscópicos de RMN ¹ H das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i.....	46
Tabela 28. Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14 e 15.....	47
Tabela 29. Dados espectroscópicos de RMN ¹³ C das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 16g,i e 17i.....	48
Tabela 30. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas das enaminonas 13a,c-e,h-i.....	50
Tabela 31. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹ H das enaminonas 13a,c-e,h-i...52	52
Tabela 32. Dados espectroscópicos de RMN ^a de ¹³ C das enaminonas 13a,c-e,h-i.....	53
Tabela 33. Propriedades físicas e rendimentos dos 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazóis 18-22.....	55
Tabela 34. Dados de RMN ^a de ¹ H dos 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazóis 18-20.....	57
Tabela 35. Dados de RMN ^a de ¹ H do 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 21.....	57
Tabela 36. Dados de RMN ^a de ¹ H do 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 22.....	58
Tabela 37. Dados de RMN ^a de ¹³ C dos 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazóis 18-20.....	58
Tabela 38. Dados de RMN ^a de ¹³ C do 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 21.....	59
Tabela 39. Dados de RMN ^a de ¹³ C do 5-diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 22.....	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.....	4
Esquema 2.....	6
Esquema 3.....	8
Esquema 4.....	8
Esquema 5.....	8
Esquema 6.....	9
Esquema 7.....	9
Esquema 8.....	10
Esquema 9.....	11
Esquema 10.....	12
Esquema 11.....	12
Esquema 12.....	13
Esquema 13.....	14
Esquema 14.....	15
Esquema 15.....	16
Esquema 16.....	16
Esquema 17.....	18
Esquema 18.....	25
Esquema 19.....	43
Esquema 20.....	49
Esquema 21.....	54

LISTA DE FIGURAS

.....

Figura 1 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9a	79
Figura 2 – Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9a	80
Figura 3 – Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Fenilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9a	81
Figura 4 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-(4-Fluorfenilamino)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9b	82
Figura 5 – Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-(4-Fluorfenilamino)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9b	83
Figura 6 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-(4-Fluorfenilamino)-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9b	84
Figura 7 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9c	85
Figura 8 – Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9c	86
Figura 9 – Espectro de RMN Dept135 à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9c	87
Figura 10 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9e	88
Figura 11 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9e	89
Figura 12 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9f	90
Figura 13 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9f	91
Figura 14 - Espectro de RMN DEPT135 à 100,6 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-buten-2-ona 9f	92

Figura 15 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10a	93
Figura 16 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-(4-Fluorfenilamino)-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10b	94
Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-(4-Fluorfenilamino)-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10b	95
Figura 18 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10c	96
Figura 19 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10c	97
Figura 20 - Espectro de RMN DEPT135 à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Benzilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10c	98
Figura 21 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (E) 4-Etanolamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10d	99
Figura 22 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (E) 4-Etanolamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10d	100
Figura 23 - Espectro de RMN DEPT135 à 100,6 MHz do composto (E) 4-Etanolamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10d	101
Figura 24 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10e	102
Figura 25 – Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (Z) 4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10e	103
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (Z) 4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10e	104
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10f	105
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10f	106
Figura 29 - Espectro de RMN DEPT135 à 100,6 MHz do composto (E) 4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10f	107
Figura 30 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (E) 4-Dietilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10g	108

Figura 31 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Dietilamino-1,1,1-trifluormetil-3-penten-2-ona 10g	109
Figura 32 - Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Trifluormetil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 10h	110
Figura 33 - Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Trifluormetil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 10h	111
Figura 34 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilamino-3-buten-2-ona 12a	112
Figura 35 – Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilamino-3-buten-2-ona 12a	11313
Figura 36 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fluorfenilamino-3-buten-2-ona 12b	1144
Figura 37 – Espectro de RMN ^{13}C à 100 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fluorfenilamino-3-buten-2-ona 12b	1155
Figura 38 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12c	1166
Figura 39 – Espectro de RMN ^{13}C à 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12c	1177
Figura 40 – Espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilmetilamino-3-buten-2-ona 12e	1188
Figura 41– Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilmetilamino-3-buten-2-ona 12e	1199
Figura 42– Expansão do espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilmetilamino-3-buten-2-ona 12e	12020
Figura 43– Expansão do espectro de RMN ^1H à 400 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Butilmetilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12f	12121
Figura 44– Expansão do espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Butilmetilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12f	12222
Figura 45– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 4-dietilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12g	12323
Figura 46– Expansão do espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 4-dietilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12g	1244

Figura 47– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6MHz do composto (<i>E</i>) 4-dietilamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 12g	1255
Figura 48– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilamino-3-penten-2-ona 13a	1266
Figura 49– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilamino-3-penten-2-ona 13a	1277
Figura 50– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-(4-fluorfenilamino)-3-penten-2-ona 13b	1288
Figura 51– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-(4-fluorfenilamino)-3-penten-2-ona 13b	1299
Figura 52– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1,1-triclorometil-3-penten-2-ona 13c	13030
Figura 53– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1,1-triclorometil-3-penten-2-ona 13c	13131
Figura 54– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-etanolamino-3-penten-2-ona 13d	13232
Figura 55– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-etanolamino-3-penten-2-ona 13d	13333
Figura 56– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilmetilamino-3-penten-2-ona 13e	1344
Figura 57– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>Z</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-fenilmetilamino-3-penten-2-ona 13e	1355
Figura 58– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Butilmetilamino-1,1,1-triclorometil-3-penten-2-ona 13f	1366
Figura 59– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Butilmetilamino-1,1,1-triclorometil-3-penten-2-ona 13f	1377
Figura 60– Espectro de RMN DEPT135 a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 4-Butilmetilamino-1,1,1-triclorometil-3-penten-2-ona 13f	1388
Figura 61– Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-dietilamino-3-penten-2-ona 13g	1399
Figura 62– Espectro de RMN ^{13}C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-dietilamino-3-penten-2-ona 13g	14040

Figura 63– Espectro de RMN DEPT135 a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-dietilamino-3-penten-2-ona 13g	14141
Figura 64– Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 13h	14242
Figura 65– Espectro de RMN ¹³ C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 13h	14343
Figura 62– Espectro de RMN ¹ H a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-dimetilamino-4-etoxi-3-buten-2-ona 14i	1444
Figura 62– Espectro de RMN ¹³ C a 100,6 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1,1-Triclorometil-4-dimetilamino-4-etoxi-3-buten-2-ona 14i	1455
Figura 66 – Espectro de RMN a 400 MHz do composto (<i>Z</i>)1,1-Diclorometil 4-fenililamino-3-penten-2-ona 15a	1466
Figura 67 – Espectro de RMN de ¹³ C a 400 MHz do composto (<i>Z</i>)1,1-Diclorometil 4-fenililamino-3-penten-2-ona 15a	1477
Figura 68 – Espectro de RMN a 400 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1-diclorometil-3-penten-2-ona 15c	1488
Figura 69 – Espectro de ¹³ C RMN a 100 MHz do composto (<i>Z</i>) 4-Benzilamino-1,1-diclorometil-3-penten-2-ona 15c	1499
Figura 70 – Espectro de RMN a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1-Diclorometil-4-etanolamino-3-penten-2-ona 15d	15050
Figura 71 – Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1-Diclorometil-4-etanolamino-3-penten-2-ona 15d	15151
Figura 72 – Espectro de RMN a 400 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1-Diclorometil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 15h	15252
Figura 73 – Espectro de RMN ¹³ C a 100 MHz do composto (<i>E</i>) 1,1-Diclorometil-4-(pirrolidin-1-il)-3-penten-2-ona 15h	15353
Figura 48– Espectro de RMN ¹ H a 100,6MHz do composto (<i>E</i>) 4-dimetillamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 15i	1544
Figura 49– Espectro de RMN ¹³ C a 100,6MHz do composto (<i>E</i>) 4-dimetillamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 15i	1555
Figura 49– Espectro de RMN DEPT135 a 100,6MHz do composto (<i>E</i>) 4-dimetillamino-1,1,1-triclorometil-3-buten-2-ona 15i	1566

Figura 74 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-dimetilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 16i	1577
Figura 75 – Espectro de RMN ^{13}C 100,6 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-dimetilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 16i	1588
Figura 76 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-dietilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 16g	1599
Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-dietilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 16g	16060
Figura 78 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-etoxi-4-dimetilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 17i	16161
Figura 79 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 1,1,1-Triclorometil-4-etoxi-4-dimetilamino-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 17i	16262
Figura 80 – Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do composto 4-Etoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 18	16363
Figura 81 – Espectro de RMN de ^{13}C a 50,32 MHz do composto 4-Etoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 18	1644
Figura 82 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C a 50,32 MHz do composto 4-Etoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 18	1655
Figura 83 – Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do composto 4- <i>n</i> -Butoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 19	1666
Figura 84 – Espectro de RMN de ^{13}C a 50,32 MHz do composto 4- <i>n</i> -Butoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 19	1677
Figura 85 – Espectro de RMN DEPT135 a 50,32 MHz do composto 4- <i>n</i> -Butoxi-1,1,1-trifluormetil-2-trifluoracetil-3-buten-2-ona 19	1688
Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 5-Diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 20	1699
Figura 87 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 5-Diclorometil-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol 21	17070
Figura 88 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 5-Diclorometil-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol 21	17171
Figura 89 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 1-Carboxiamida-5-dicloro-5-hidroxi-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 22 com solvente de referencia DMSO d_6 (dimetilsulfóxido deuterado).....	17272

Figura 89 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 1-Carboxiamida-5-dicloro-5-hidroxi-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 22	17373
Figura 90 – Espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do composto 5-Diclorometil-5-hidroxi-1-guanido-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 23	1744
Figura 91 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz do composto 5-Diclorometil-5-hidroxi-1-guanido-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol 23	1755
Figura 91 – Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz do composto 5-Diclorometil-3-metil-1,2-dimetil-pirazolinium 24	1766
Figura 92 – Espectro de RMN de ^{13}C a 100,6 MHz do composto 5-Diclorometil-3-metil-1,2-dimetil-pirazolinium 24	17880
Espectro de massa do composto 9f	18181
Espectro de massa do composto 9g	18282
Espectro de massa do composto 9h	18383
Espectro de massa do composto 10a	18484
Espectro de massa do composto 10b	1855
Espectro de massa do composto 10c	1866
Espectro de massa do composto 10f	1877
Espectro de massa do composto 10h	1888
Espectro de massa do composto 12a	1899
Espectro de massa do composto 12b	19090
Espectro de massa do composto 12c	19191
Espectro de massa do composto 12f	19292
Espectro de massa do composto 12g	19393
Espectro de massas do composto 13d	19494
Espectro de massas do composto 13f	1955
Espectro de massa do composto 14i	1966
Espectro de massa do composto 15a	1977
Espectro de massa do composto 15c	1988
Espectro de massa do composto 15d	1999
Espectro de massa do composto 15e	200
Espectro de massa do composto 15i	201
Espectro de massa do composto 15h	202

Espectro de massa do composto 17i	203
--	-----

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A produção de heterociclos vem crescendo exponencialmente, apresentando importantes aplicações farmacêuticas e agroquímicas. Um dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na terapêutica moderna são de origem sintética. Do total, 62% são heterociclos, sendo que 91% destes contêm nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio no seu núcleo base.¹ Dentre muitos, destacam-se o Celecoxib (Celebra[®])², potente antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2); o Zaleplon (Sonata[®])³, agente hipnótico não benzodiazepínico utilizado no tratamento da insônia; o Sildenafil (Viagra[®]), usado contra a disfunção erétil masculina; o Efavirenz (Sustiva[®])⁴, inibidor não nucleosídico da Transcriptase Reversa (ITRNN) do HIV-1; o Fipronil, inseticida (carrapaticida) que atua bloqueando o canal de cloro do ácido γ -aminobutírico (GABA)⁵ (Figura 1). Os exemplos mostram a presença do núcleo pirazolínico nos compostos Celecoxib, Sildenafil e Fipronil, enquanto que, o anel pirazolo[1,5-a]pirimidina aparece no composto Zaleplon. A distinta atividade farmacológica destes compostos comprova a importância de heterociclos na área de química medicinal.

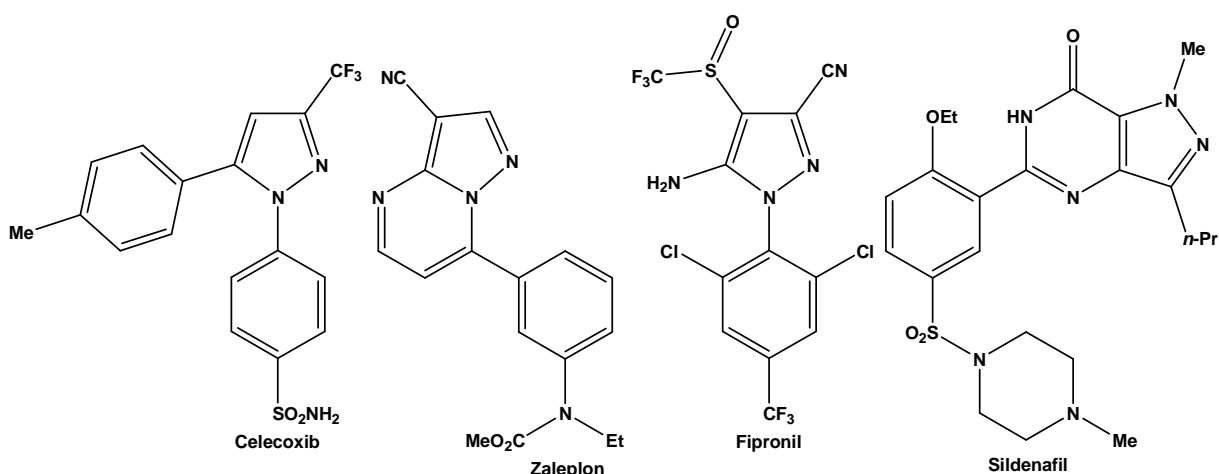


Figura 1. Estruturas de heterociclos com atividade farmacológica.

A introdução de halogênios em moléculas orgânicas confere mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas⁶ e biológicas⁷. Compostos fluorados apresentam boa lipofilicidade, a qual permite uma maior e mais fácil absorção e transporte dessas moléculas dentro de sistemas, demonstrando grande aplicabilidade em química medicinal.⁸ Existem duas maneiras de obter-se heterociclos halometilados: (i) introduzindo o halogênio diretamente em um heterociclo, como, por exemplo, transformar um grupo carboxila em um grupo trifluormetila⁹, ou, ainda, a trifluoração¹⁰; (ii) utilizando precursores halogenados, como, por exemplo, compostos 1,3-dieletrófilicos (β -alcoxivinil trialometil cetonas, β -dicarbonílicos e acetilenos), sendo este último o melhor método de obtenção de heterociclos halogenados, devido à fácil aquisição dos materiais de partida e ao uso de metodologias simplificadas.

Os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) estão a quase duas décadas desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de precursores de heterociclos halometilados.¹¹⁻²⁰ Os primeiros estudos visaram à otimização da reação de acilação, comparando as acilações de enoléteres, acetais e enaminas com acilantes halogenados para a obtenção de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (β -alcoxivinil trialometil cetonas). Os resultados mostraram melhores rendimentos e menos subprodutos quando enoléteres e acetais foram utilizados.¹³ As β -alcoxivinil trialometil cetonas são compostos 1,3-dieletrófilicos que possuem dois átomos de carbono com reatividade diferenciada (o carbono carbonílico e o carbono- β à carbonila).²¹

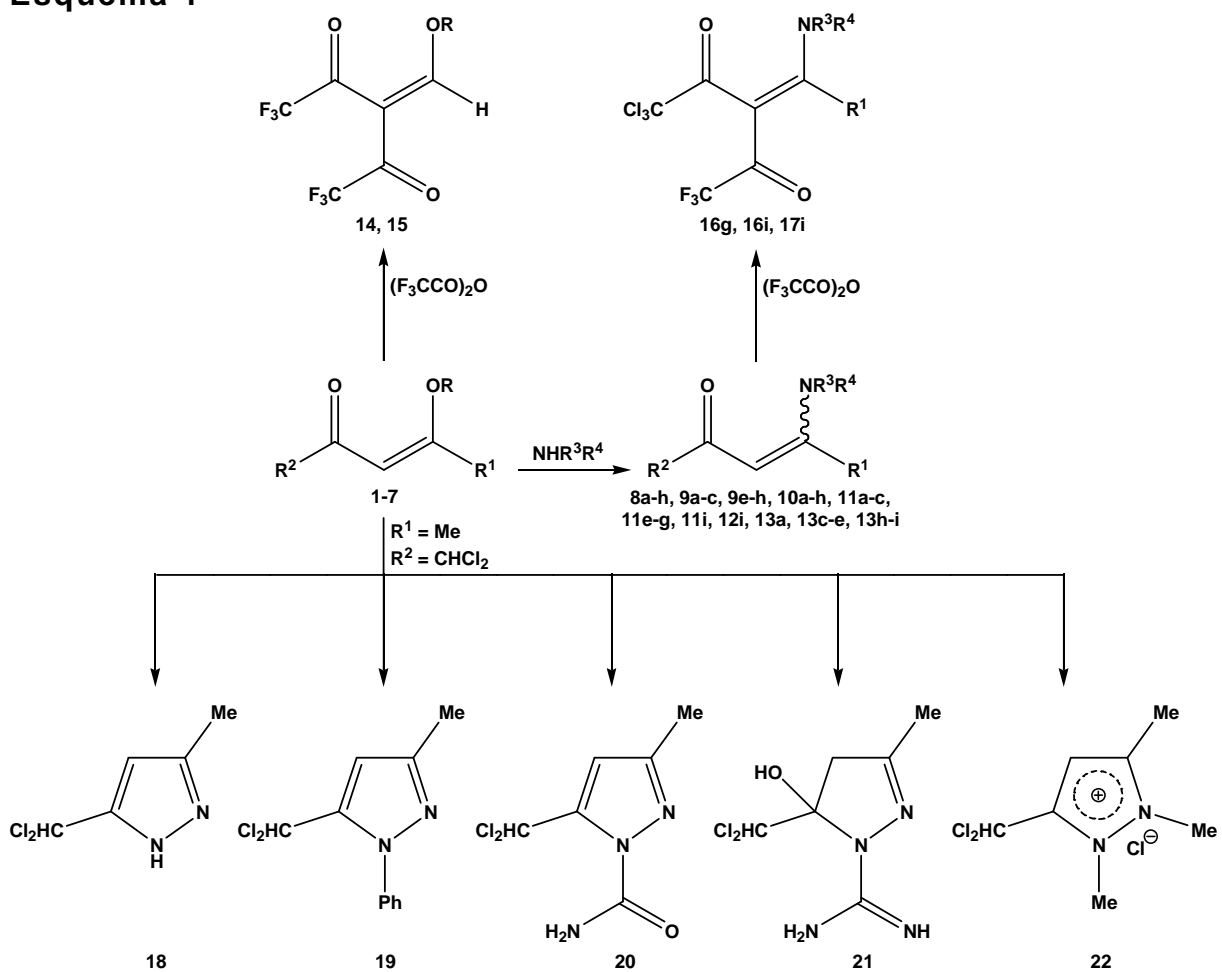
As 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas são importantes precursores na síntese regioespecífica de uma gama de heterociclos, como, por exemplo, pirrolidinonas^{22, 23}, isoselenazóis¹⁷, isoxazóis^{16, 19, 21, 24}, pirazóis^{20, 25-28}, cátion pirazolínico²⁹, piridinas³⁰, pirimidinas³¹, tiazolopirimidinas¹⁸, tiazina-1-óxido¹⁵, benzoquinolinas³² e diazepinos³³, halometilfuncionalizados. Entretanto, pouco foi realizado na síntese de heterociclos diclorometilados, tampouco a acilação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, proporcionando o surgimento de precursores inéditos na síntese de heterociclos funcionalizados.

Assim, dando continuidade aos trabalhos que vêm sendo desenvolvidos em nosso grupo de pesquisa, esta tese tem por principais objetivos:

- (1) Estabelecer metodologias eficientes para a síntese de enaminonas derivadas da: 4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, 4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona, 4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona, 4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona, 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona;
- (2) Produzir enaminonas a partir da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona em condições sem solvente;
- (3) Utilizar enaminonas como parte do processo de otimização dos novos precursores bis-trialometil substituídos;
- (4) E, sintetizar 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis a partir da reação da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona com hidrazina, fenilidrazina, semicarbazida, aminoguanidina e 1,2-dimetilidrazina.

Esses objetivos estão resumidos no Esquema 1.

Esquema 1



2	4	5	6
, 9	, 1	, 1	, 1
, 1	, 1	, 2	, 3
5	, 1	, 1	
	6	7	
E	E	E	N
t	t	t	e
H	H	O	N
		E	e
		t	
C	C	C	C
F	C	C	H
3	I	I	C
	3	3	I
			2
b	d		h
H	H		-

4	((
-	C	C
F	H	F
-	2	2
C))
6	2	4
H	O	-
4	H	

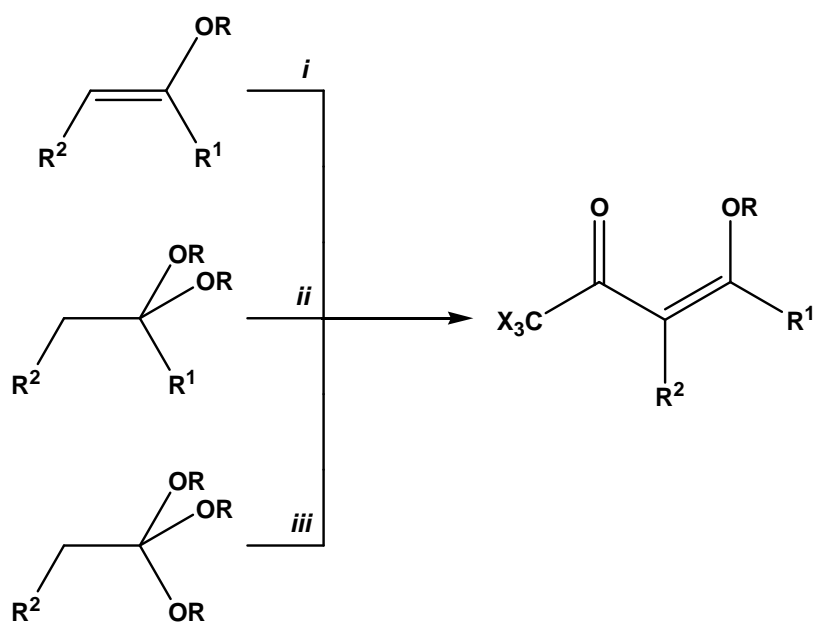
2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as referências relacionadas com o trabalho aqui desenvolvido. Inicialmente, serão mostrados métodos de síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, 4,4-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas e β -enamino cetonas. Posteriormente, serão descritos métodos para a síntese de compostos bis-halometil α,β -insaturados semelhantes aos sintetizados nesta tese. E, finalmente, será abordada uma breve revisão de azóis sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE).

2.1. Síntese de 4-alcoxi[4,4-dietoxi]-1,1,1-trialo-3-alquen[buten]-2-onas

Uma revisão completa sobre a preparação e a reatividade de compostos 1,3-dieletrofilicos 4-alcoxi[4,4-dietoxi]-1,1,1-trialo-3-alquen[buten]-2-onas pode ser encontrada nas referências 11-14 e 34-38. Entre os principais trabalhos estão aqueles apresentados pelo NUQUIMHE, os quais constituem um grande volume de publicações referentes à obtenção de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas¹¹⁻²⁰ e sua utilização na síntese de heterociclos¹⁵⁻³³. Esses compostos são obtidos a partir de enoléteres ou acetais, conforme mostrado de forma detalhada no Esquema 2. As 4,4,-dietoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas são obtidas através da reação de acilação do trietilortoformiato com anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila em piridina.^{14f, 38}

Esquema 2.



R^1 = H, alquil; *i, ii, iii*: $(CF_3CO)_2O$ ou CCl_3COCl , Py, $CHCl_3$, $0^\circ C$ – t.a., 16-24h.

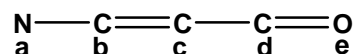
R^1 = aril, heteroaril; *i, ii, iii*: $(CF_3CO)_2O$ ou CCl_3COCl , Py, $CHCl_3$, $0^\circ C$ – $45^\circ C$, 16-24h.

R^2 = H, alquil

R = Me, Et

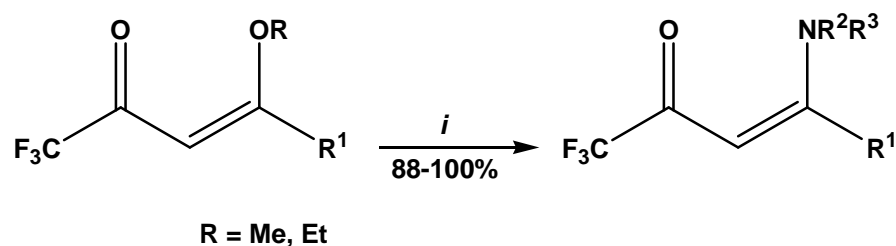
2.2. Síntese de β -enamino cetonas

As β -enamino cetonas são representadas por compostos que apresentam um sistema conjugado, o qual pode ser considerado como uma enamina de uma 1,3-dicetona:



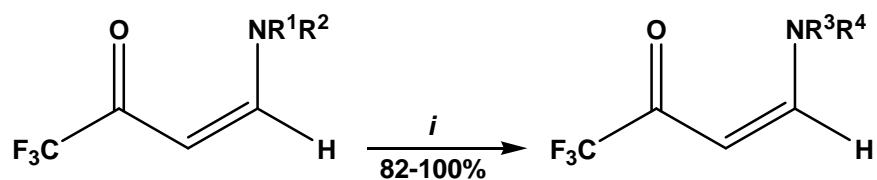
Estes sistemas contêm três centros nucleofílicos: o oxigênio carbonílico (e), o nitrogênio (a) e o carbono α ao grupo carbonila (c); e dois centros eletrofílicos: o carbono carbonílico (d) e o carbono β ao grupo carbonila (b), susceptíveis ao ataque eletrofílico e nucleofílico, respectivamente. A reatividade desses compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema. Para uma visão mais ampla sobre β -enamino compostos, consultar as referências 40 e 41.

Mais especificamente relacionado ao tema deste trabalho, em 1989, Hojo e col.⁴² estudaram reações de β -alcoxivinil trifluorcetonas com aminas primárias e secundárias, obtendo as enaminonas correspondentes em bons rendimentos (Esquema 3). Também foi testada a reatividade das enaminonas frente à substituição nucleofílica por diferentes aminas (Esquema 4), onde tais estudos revelaram que a reação de substituição de aminas depende da basicidade do grupo amino de saída e da nucleofilicidade do grupo de ataque. Por exemplo, a dietilamina não pode ser substituída pelo grupo amino, porém, o mesmo pode ser substituído pela dietilamina.⁴²

Esquema 3.

i: NHR^2R^3 , CH_3CN , t.a., 2-5 h

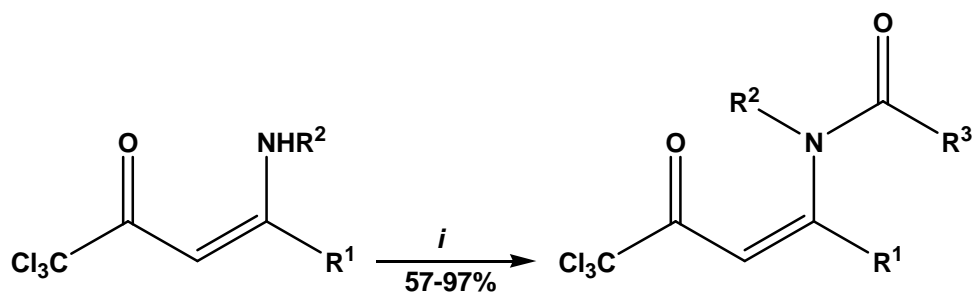
$\text{R}^1 = \text{H, Me}$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, Et, } i\text{-Pr, } i\text{-Bu, Ph, 4-MeO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, \text{Bn}$; $\text{R}^3 = \text{H, Me, Et, Bn}$

Esquema 4.

i: NHR^3R^4 , CH_3CN , t.a., 5-30 min

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H, Me}$; $\text{NHR}^3\text{R}^4 = \text{NH}_3, \text{MeNH}_2, i\text{-PrNH}_2, \text{PhNH}_2, \text{Me}_2\text{NH, Et}_2\text{NH, pirrolidina}$

Tietze e col.⁴³ estudaram a reação de aminas primárias e secundárias com 4-etoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona e 4-etoxi-4-bromo-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona. Esses autores também mostraram a *N*-acilação de enaminonas mono-alkiladas ou não substituídas com cloretos de acila (Esquema 5).

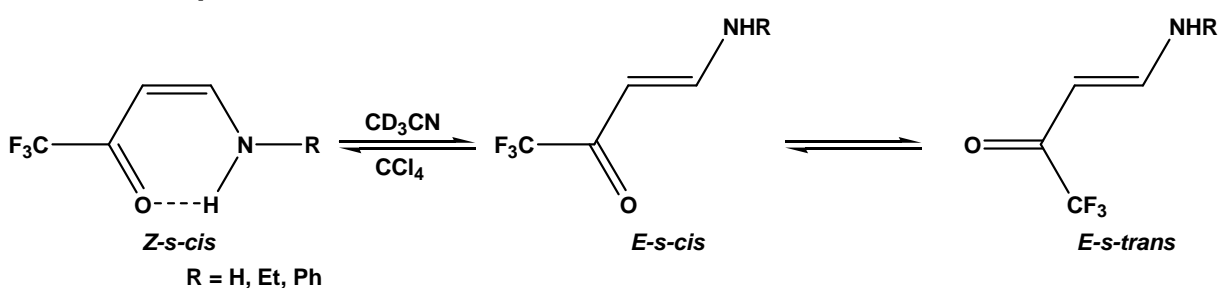
Esquema 5.

i: $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$, *p*-dimetilamino piridina, Et_3N , THF/*t*-butil metil éter 1:1, N_2 , 0 °C – t.a., 1-12 h

$\text{R}^1 = \text{H, Br}$; $\text{R}^2 = \text{H, Me, CH}_2\text{Ph, CH(Me)Ph}$; $\text{R}^3 = \text{Ph, MeO}_2\text{C, EtO}_2\text{C, 4-O}_2\text{N-Ph}$

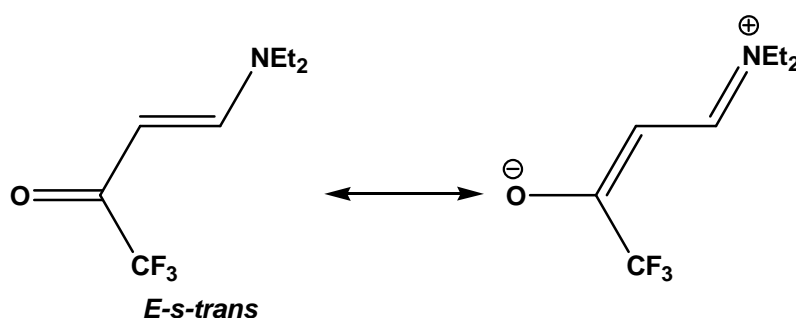
Gerus e col.⁴⁴ realizaram estudos de RMN (^1H e ^{19}F) e infravermelho com o objetivo de avaliar a configuração das enaminonas. Tais estudos revelaram que a configuração da enaminona depende da amina substituinte e da polaridade do solvente. Aminas primárias (alquílicas ou arílicas) podem formar ligação de hidrogênio intramolecular com a carbonila, resultando numa estrutura cíclica estável de seis membros (*Z-s-cis*). A constante de acoplamento dos hidrogênios olefínicos nesta configuração é de aproximadamente 7 Hz. Solventes apolares (CCl_4) mostram apenas a configuração *Z*, enquanto que, em solventes mais polares (acetonitrila), observa-se também a presença da enaminona *E* (20-25%) (Esquema 6).

Esquema 6.



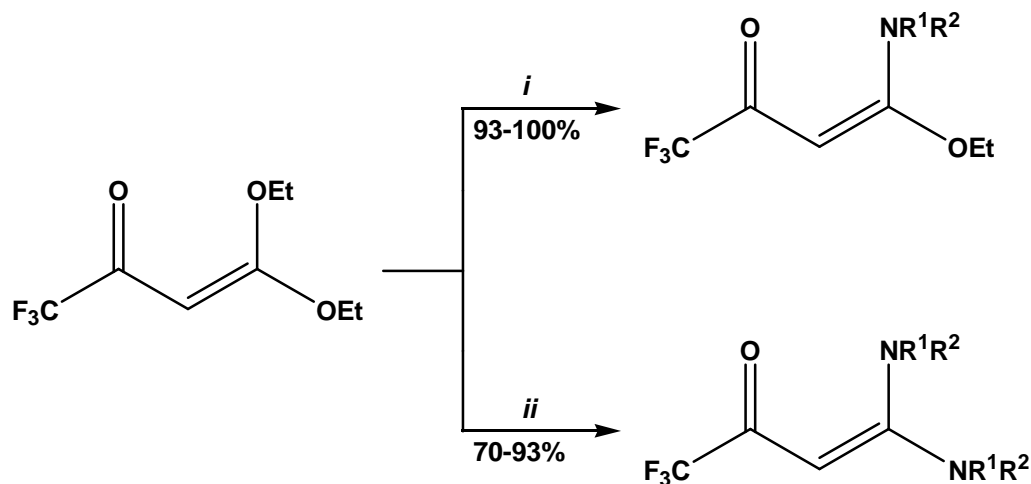
A enaminona proveniente da dietilamina apresenta a configuração *E-s-trans*. A observação de sinais diferentes no espectro de RMN de ^1H para a dietilamina é explicada pela restrita rotação do grupo dietilamino na ligação $\text{C}-\text{N}$, devido à conjugação do par eletrônico do nitrogênio na molécula (Esquema 7). Os resultados estão de acordo com os obtidos na literatura para derivados não halometilados.⁴⁵

Esquema 7.



Posteriormente, Hojo e col.⁴⁶ sintetizaram 4-etoxi-4-amino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas (*O,N*-acetais) a partir da reação da β -dietóxi com diferentes aminas (Esquema 8). A β -dietóxi, em contato com excesso de aminas primárias (1:8), forma diretamente as 4,4-diamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas simétricas (*N,N*-acetais). Reações em excesso de aminas secundárias formaram misturas complexas não identificadas pelos autores. Também não ocorreu a formação de *N,N*-acetais não simétricos quando reagiu-se *O,N*-acetais com diferentes aminas. Neste caso, ocorreu apenas a troca entre os grupos amino, formando novos *O,N*-acetais. Os *O,N*-acetais são versáteis intermediários sintéticos. Esses compostos são precursores na formação de pirróis⁵⁰, piridinas⁵¹, ou, ainda, podem reagir com acetilenos⁵².

Esquema 8.



i: 1-2 eq NHR¹R², CH₃CN, t. a., 18 h

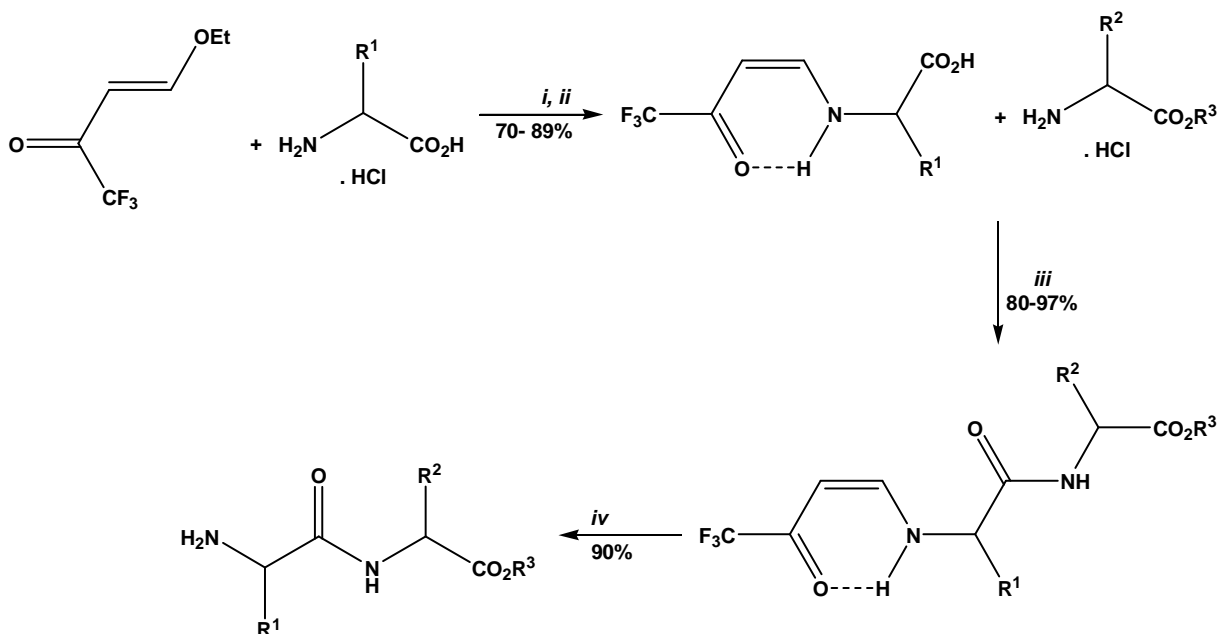
ii: excesso NHR¹R², CH₃CN, t. a., 18 h

R¹ = H, Me, Ph, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 1-naftil, 2-naftil; R² = H, Me

A 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona pode ser usada como grupo protetor na síntese de peptídios.⁴⁷ A reação com aminoácidos ocorre facilmente à temperatura ambiente em meio alcalino, não ocorrendo a racemização do aminoácido protegido (Esquema 9). O aminoácido protegido reage com outro aminoácido, formando um dipeptídio. A remoção do grupo protetor ocorre em condições brandas, na presença de ácido clorídrico 3M. Zanatta e col.⁴⁸ aumentaram o escopo desta reação

utilizando precursores como 4-alcoxi-1,1,1-tricloro[fluor]-3-alkil-2-onas, obtendo resultados satisfatórios.

Esquema 9.



i: NaOH, H₂O, t. a., 1-3 h

ii: HCl 6M (pH 3)

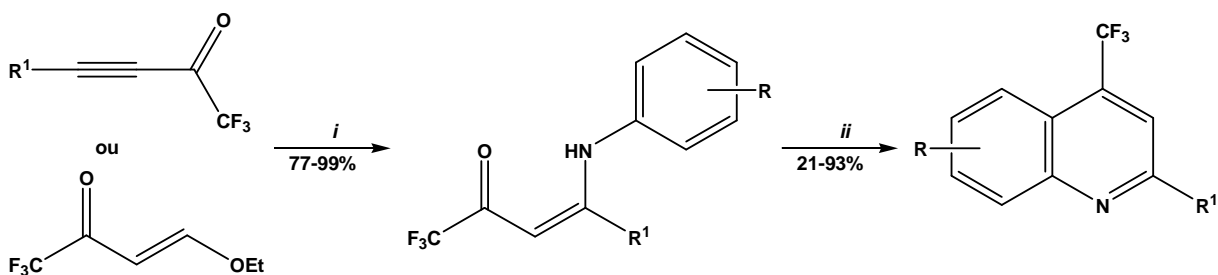
iii: DCC, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C - t. a., 1 h

iv: HCl 3M, dioxano, t. a., 10 h

R ¹	R ²	R ³
Me	H	H
<i>i</i> -Pr	H	Et
CH ₂ CH ₂ CO ₂ ^t Bu	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	-	-
Bn	Bn	Me

Em 1990, Linderman e col.⁴⁹ sintetizaram trifluorquinolinas utilizando como precursores enaminonas provenientes da reação entre a 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona, ou trifluoracetil acetilenos, com aminas aromáticas (Esquema 10).

Esquema 10.



i: ArNH₂, MeOH, t. a.

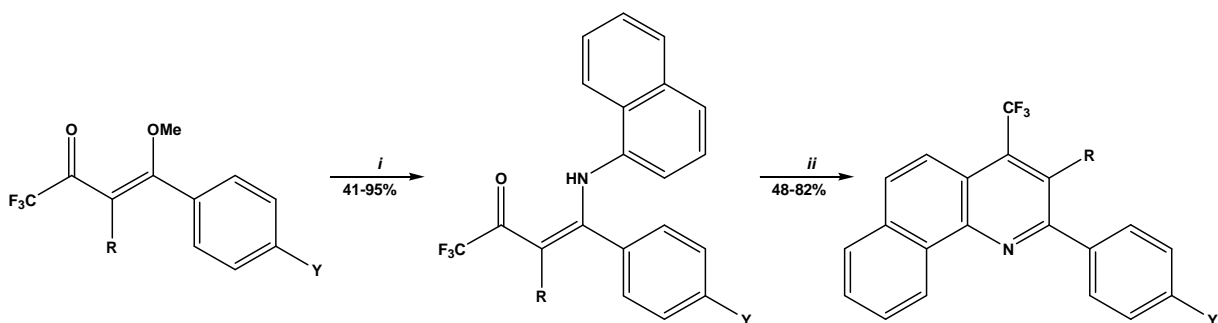
ii: H₃PO₄, 165 °C, 3 h

R = H, 2-Br, 4-Br, 3-Cl, 3-OMe, 3,5-(OMe)₂

R¹ = H, C₆H₁₃, C₈H₁₇, Ph

Recentemente, Bonacorso e col.³² sintetizaram benzoquinolinas trifluoradas reagindo-se as 4-amino-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com PPA (Esquema 11).

Esquema 11.



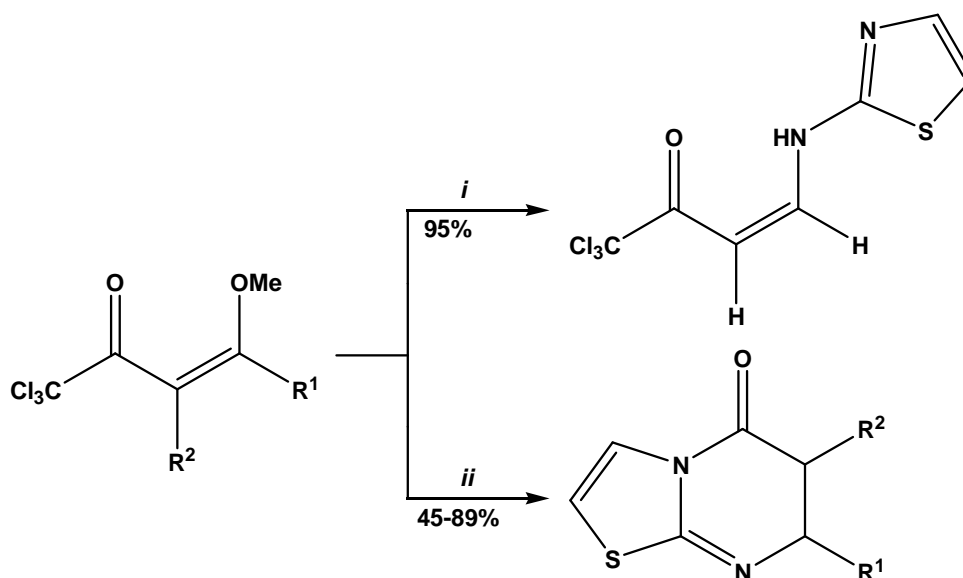
i: naftilamina, CHCl₃, refluxo, 16-24 h

ii: PPA, 90-120 °C, 3-16 h

Y	H	Me	F	Cl	Br	OMe	NO ₂	H	Me	Cl	Br	OMe
R	H	H	H	H	H	H	H	Me	Me	Me	Me	Me

Bonacorso e col.¹⁸ sintetizaram as tiazolo[3,2-a]pirimidinonas a partir da reação de 4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas com o 2-aminotiazol (Esquema 12). O intermediário β -enamino composto foi isolado quando $R^1=R^2=H$ em bons rendimentos. O mesmo autor sintetizou enaminonas derivadas do *o*-aminofenol e do *o*-fenilenodiamino, potentes agentes anticancerígenos.^{12b}

Esquema 12.



i: 2-aminotiazol, MeOH, 68 °C, 2 h

ii: 2-aminotiazol, EtOH, 78 °C, 5-30 h

R¹ = H, alquil, aril

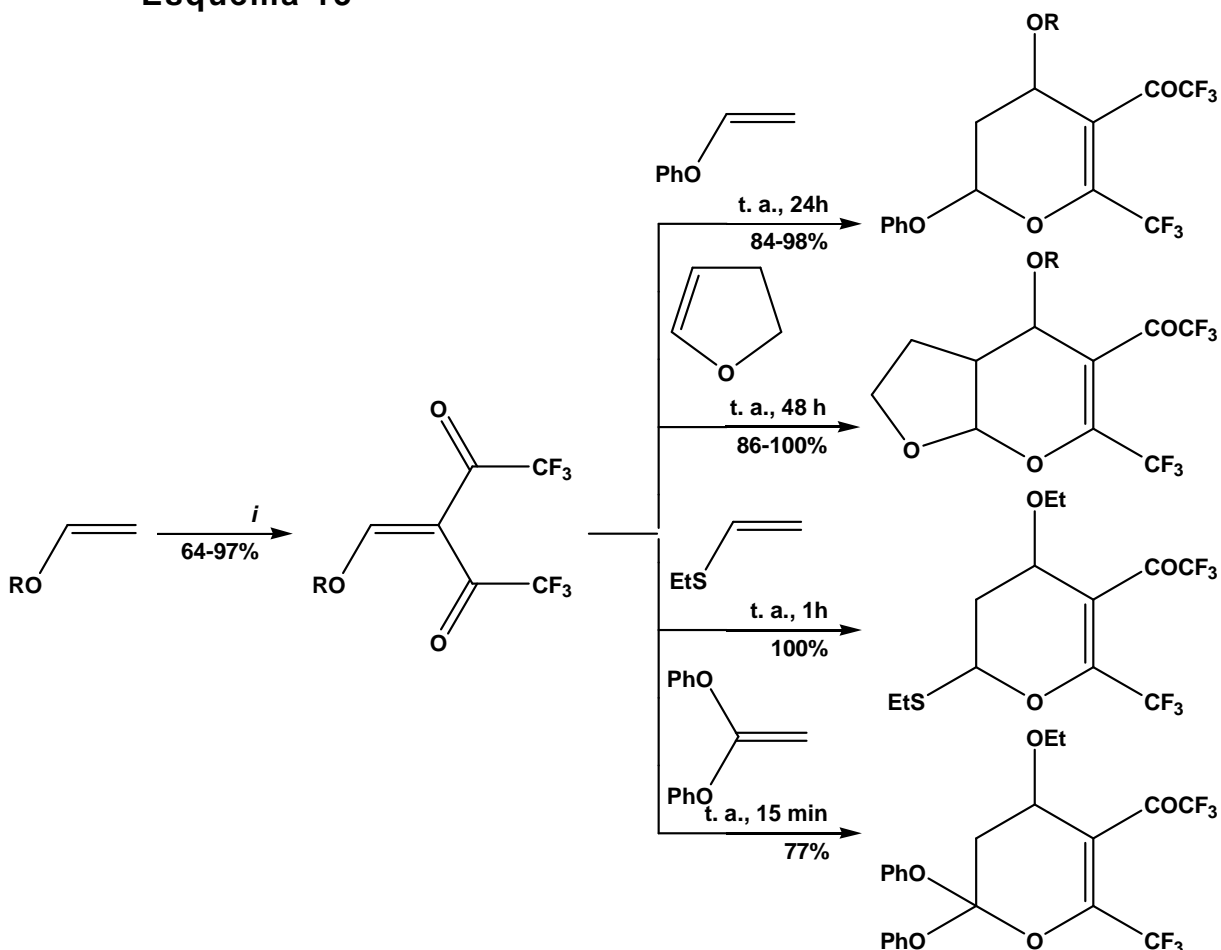
R² = H, Me

2.3. Síntese de compostos bis-trialometil α,β -insaturados

Hojo e col.^{46a} publicaram no ano de 1990 a síntese de β,β -bis(trifluoracetil)vinil alquil éteres, com a intenção de realizar uma hetero-Diels-Alder para formação de piranos, conforme Esquema 13. Em 1993, Soufyane e col.^{46b} utilizaram a *N,N*-dietilaminometileno-1,1,1,5,5,5-hexafluoracetilacetona como synthon para substituições nucleofílicas da dietilamina por aminas primárias. Esses compostos reagem facilmente na troca de aminas secundárias por primárias. Posteriormente, ShiZheng Zhu e col.^{46c} utilizaram 1,1,1,5,5,5-hexafluor-2,4-pentanodiona na síntese

de β,β -di(trifluoracetil)etilenos, reagindo-se a respectiva dicetona com aldeídos aromáticos.

Esquema 13

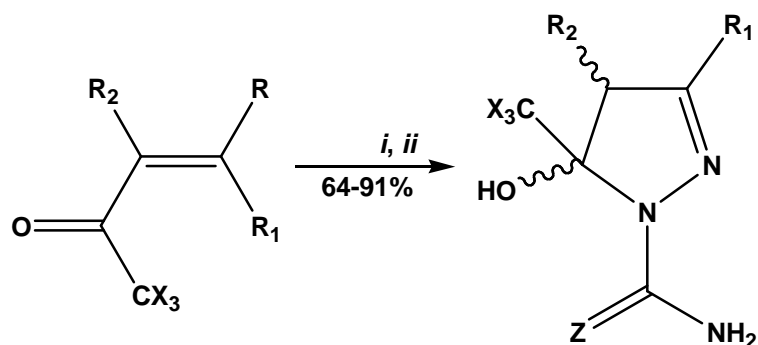


i: (F₃CO)₂O, Py, CHCl₃, 50 °C, 20 h

2.4. Síntese de 5-trialometil-1H-pirazóis

Bonacorso e col.^{28a} descreveram a síntese regioespecífica de 5-trialometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1H-pirazol-1-carboxamidas e 5-trialometil-5-hidroxi-3-aryl[alquil]-4,5-diidro-1H-pirazol-1-tiocarboxamidas a partir das reações de 4-alcoxi-4-aryl[alquil]-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida ou tiosemicarbazida em bons rendimentos (Esquema 14).

Esquema 14



Z = O, S

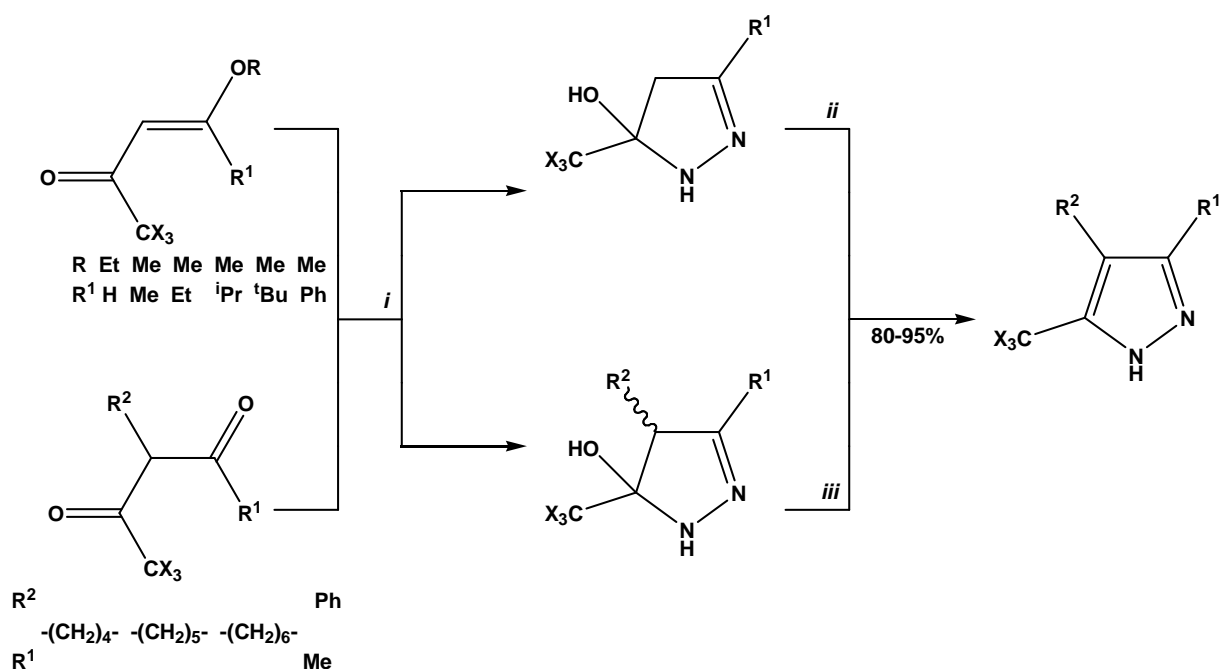
i: NH₂NHCONH₂·HCl, MeOH, H₂O, 20-65 °C, 16-20 h

ii: NH₂NHCSNH₂, MeOH, 20-45 °C, 24 h

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	H	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	4-O ₂ N-C ₆ H ₄
R ²	H	H	Me	H	H	H	H

Flores e col.²⁶ sintetizaram 5-trialometil-3-alkil(aril)-1*H*-pirazóis através da reação entre 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas e hidrazina (Esquema 15). Os mesmos autores também obtiveram uma série de 5-trialometil-1-fenil-1*H*-pirazóis através da reação de ciclocondensação entre 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas e fenilidrazina. Recentemente, Martins e col.^{29b} otimizaram a preparação de 5-trialometil-3-fenil-1*H*-pirazóis a partir dos mesmos precursores utilizando energia de microondas.

Esquema 15



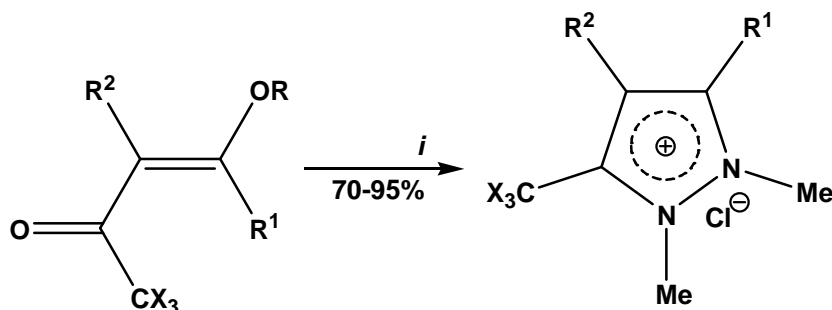
i: NH₂NH₂, CHCl₃, -10 °C, 30 min

ii: CHCl₃, 25 °C, 30 min

iii: acetona, refluxo, 12 h

Cloretos pirazolínicos foram sintetizados pela reação de ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com 1,2-dimetilhidrazina (Esquema 16).^{27,28} Recentemente, a mesma síntese foi otimizada e produtos similares foram obtidos a partir dos mesmos precursores em 10-12 min utilizando energia de microondas.^{29b}

Esquema 16



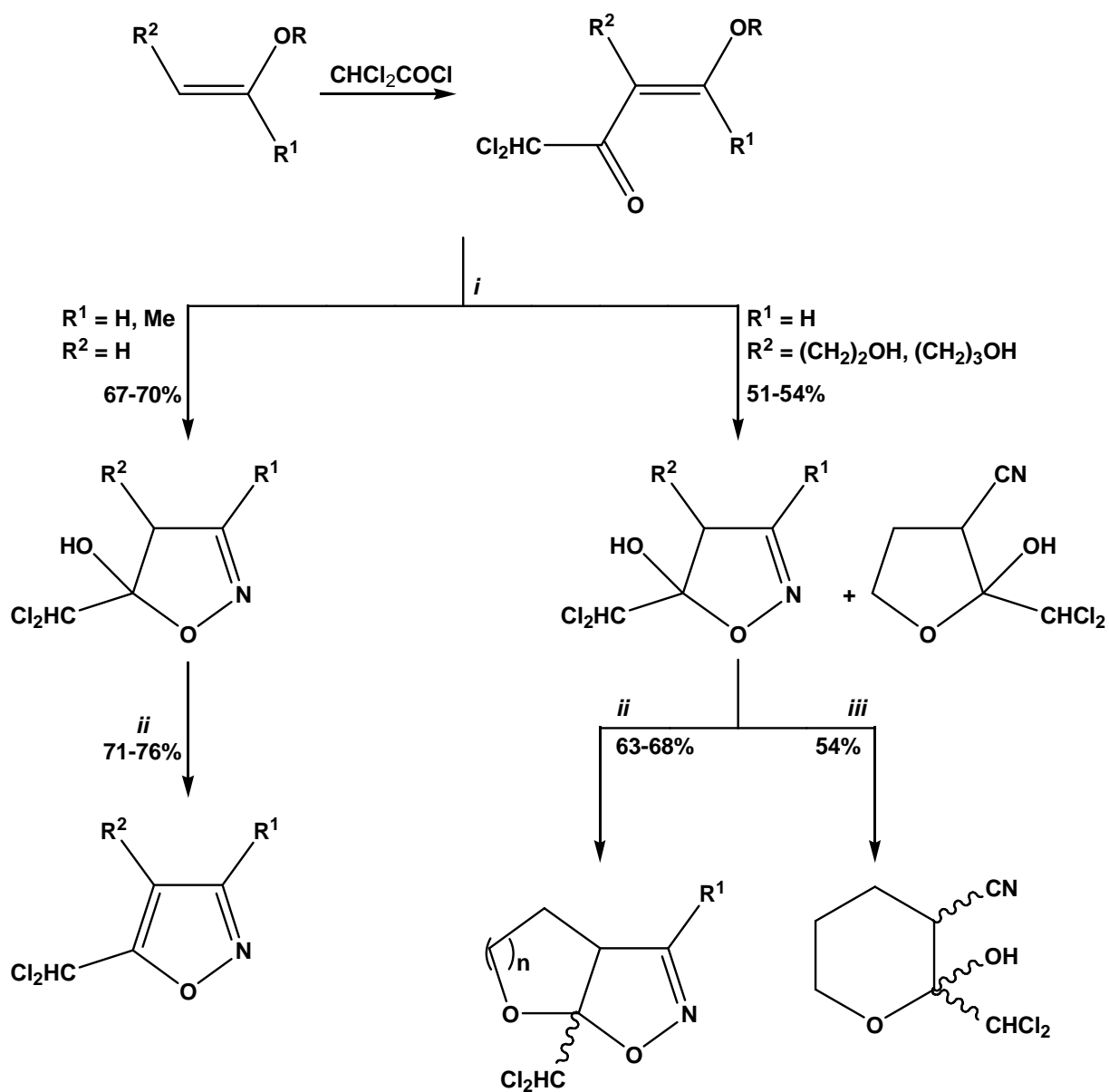
i: MeNHNHMe·2HCl, EtOH, HCl, refluxo, 4-12 h

R	Et	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me
R ¹	H	Me	Et	Pr	(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	CH ₂ Br	Ph	4-Br-C ₆ H ₄	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Me

2.5. Síntese de 5-diclorometil-isoxazóis

Em 1995, Martins e col.^{21b} publicaram a síntese de enoléteres com cloreto de dicloroacetila, levando à obtenção de 4-alcoxi-1,1-dicloro-3-alquen-2-onas. Esses compostos foram empregados como precursores na síntese de isoxazolininas através da condensação com hidroxilamina. A reação é regioespecífica, já que em todas as isoxazolininas obtidas o grupo diclorometila estava sempre na posição 5 do anel. Após tratamento com ácido sulfúrico concentrado, as isoxazolininas foram desidratadas e os correspondentes isoxazóis obtidos, conforme o Esquema 15. Guirardo e col.^{21c} publicaram recentemente a síntese eletroquímica de 2,2-diclorometil acetofenonas, as quais reagiram com hidrazina e metilidrazina, levando à formação de 5-diclorometil-3-aryl-2-pirazolininas.

Esquema 17



i: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$, Py, 25-50 °C, 20-48 h

ii: H_2SO_4 (conc.), 25 °C, 5-6 h

iii: H_2SO_4 (conc.), 50 °C, 5-6 h

3- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

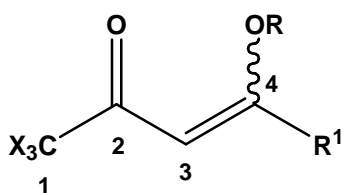
Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Posteriormente, será mostrada cada etapa de síntese, discutindo condições reacionais, purificação e identificação dos compostos. E, finalmente, os mecanismos para as reações dos compostos obtidos. Os resultados serão apresentados em forma de Tabelas e Esquemas.

3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

Primeiramente, serão apresentados os compostos de partida dos produtos obtidos neste trabalho, os quais são compostos já sintetizados e com metodologia bem estabelecida pelo NUQUINHE. As enaminonas ou compostos que apresentam o grupo amino em suas estruturas receberam letras e números, os demais compostos apresentam somente números.

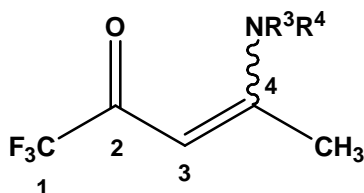
As nomenclaturas usuais e do *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados estão nas Tabelas 1-10.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos 1-7.



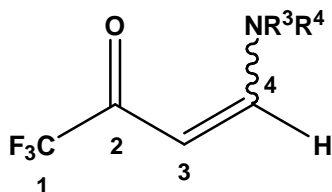
Composto	Nomenclatura
1	(<i>E</i>)-4-Metoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
2	(<i>E</i>)-4-Etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
3	(<i>E</i>)-4-Metoxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
4	(<i>E</i>)-4-Etoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
5	(<i>E</i>)-4,4-Dietoxi-1,1,1-Tricloro-3-buten-2-ona
6	(<i>E</i>)-4-Metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
7	(<i>E</i>)-4-Etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

Tabela 2. Nomenclatura das enaminonas 8a-h.



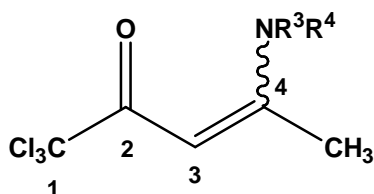
Composto	Nomenclatura
8a	(<i>Z</i>)-4-Fenilamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8b	(<i>Z</i>)-4-(4-Fluorfenil)amino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8c	(<i>Z</i>)-4-Benzilamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8d	(<i>Z</i>)-4-Etanolamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8e	(<i>E</i>)-4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8f	(<i>E</i>)-4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8g	(<i>E</i>)-4-Dietilamino-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
8h	(<i>E</i>)-4-(Pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona

Tabela 3. Nomenclatura das enaminonas 9a-c,e-h.



Composto	Nomenclatura
9a	(<i>Z</i>)-4-Fenilamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9b	(<i>Z</i>)-4-(4-Fluorfenil)amino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9c	(<i>Z</i>)-4-Benzilamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9e	(<i>E</i>)-4-Fenilmetilamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9f	(<i>E</i>)-4-Butilmetilamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9g	(<i>E</i>)-4-Dietilamino-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
9h	(<i>E</i>)-4-(pirrolidin-1-il)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona

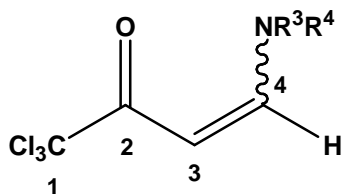
Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas 10a-h.



Composto	Nomenclatura
10a	(<i>Z</i>)-4-Fenilamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10b	(<i>Z</i>)-4-(4-Fluorfenil)amino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10c	(<i>Z</i>)-4-Benzilamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10d	(<i>Z</i>)-4-Etanolamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10e	(<i>E</i>)-4-Fenilmetilamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10f	(<i>E</i>)-4-Butilmetilamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
10g	(<i>E</i>)-4-Dietilamino-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona

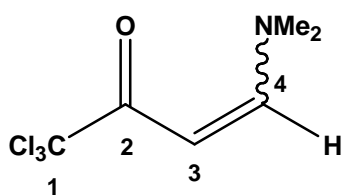
10h (*E*)-4-(Pirrolidin-1-il)-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona

Tabela 5. Nomenclatura das enaminonas 11a-c,e-g,i.



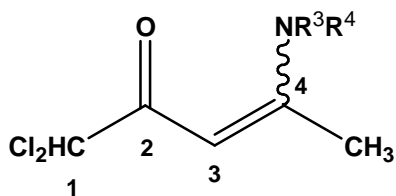
Composto	Nomenclatura
11a	(<i>Z</i>)-4-Fenilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11b	(<i>Z</i>)-4-(4-Fluorfenil)amino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11c	(<i>Z</i>)-4-Benzilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11e	(<i>E</i>)-4-Fenilmetilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11f	(<i>E</i>)-4-Butilmetilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11g	(<i>E</i>)-4-Dietilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
11i	(<i>E</i>)-4-Dimetilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona

Tabela 6. Nomenclatura da enaminona 12i.



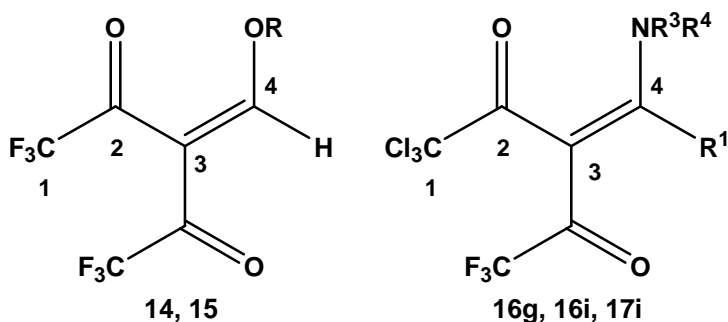
Composto	Nomenclatura
12i	(<i>E</i>)-4-Etoxi-4-dimetilamino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona

Tabela 7. Nomenclatura das 4-amino-1,1-dicloro-3-penten-2-onas 13a,c-e,h-i.

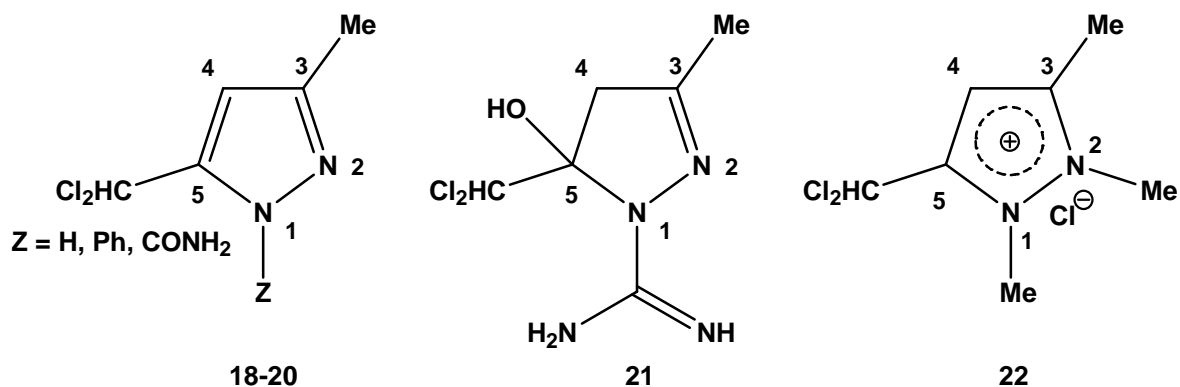


Composto	Nomenclatura
13a	(<i>Z</i>)-4-Fenilamino-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
13c	(<i>Z</i>)-4-Benzilamino-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
13d	(<i>Z</i>)-4-Etanolamino-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
13e	(<i>E</i>)-4-Fenilmetilamino-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
13h	(<i>E</i>)-4-(Pirrolidin-1-il)-1,1-dicloro-3-penten-2-ona
13i	(<i>E</i>)-4-Dimetilamino-1,1-dicloro-3-penten-2-ona

Tabela 8. Nomenclatura das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialometil-3-buten-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i.



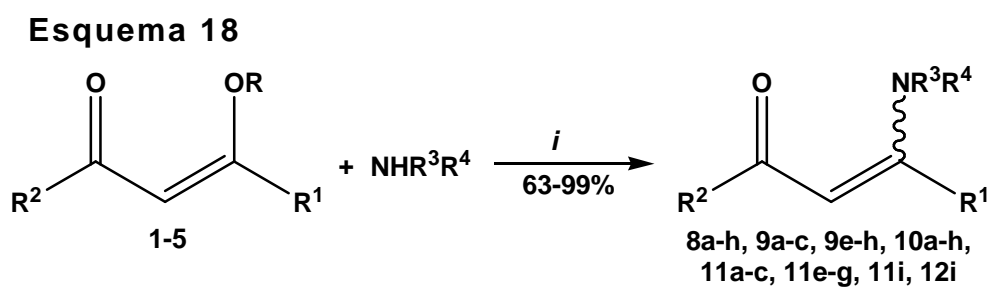
Composto	Nomenclatura
14	4-Butoxi-1,1,1-trifluor-3-trifluoracetil-3-buten-2-ona
15	4-Etoxi-1,1,1-trifluor-3-trifluoracetil-3-buten-2-ona
16g	4-Dietilamino-1,1,1-tricloro-3-trifluoracetil-3-buten-2-ona
16i	4-Dimetilamino-1,1,1-tricloro-3-trifluoracetil-3-buten-2-ona
17i	4-Etoxi-4-dimetilamino-1,1,1-tricloro-3-trifluoracetil-3-buten-2-ona

Tabela 9. Nomenclatura dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18-22.

Composto	Nomenclatura
18	5-Diclorometil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol
19	5-Diclorometil-3-metil-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
20	5-Dicloro-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamida
21	5-Diclorometil-5-hidroxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-carboxamidina
22	Cloreto 5-diclorometil-1,2,3-trimetilpirazolínico

3.2. Síntese de 4-amino-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 8a-h; 9a-c,e-h; 10a-h; 11a-c,e-g,i; e 12i.

As enaminonas **8a-h**, **9a-c,e-h**, **10a-h**, **11a-c,e-g,i** e **12i** foram sintetizadas a partir da reação de substituição do grupo alcóxido dos compostos **1**, **2**, **3**, **4** e **5**, respectivamente, por aminas primárias ou secundárias (Esquema 18). Estas reações foram realizadas a 0-25 °C na ausência de solvente. Esta síntese foi baseada no trabalho de Hojo e col.,⁴⁶ o qual obtém β-enamino compostos em um tempo reacional de 18 horas. Nesta tese, foi possível sintetizar enaminonas em bons rendimentos, sem o uso de solvente e em menores tempos reacionais, comparados às condições reacionais utilizadas por Hojo e col..⁴⁶



i: sem solvente, 0-25 °C, 5 min

	1,8	2,9	3,10	4,11	5,12
R	Me	Et	Me	Et	Et
R₁	Me	H	Me	H	OE
R₂	CF₃	CF₃	CCl₃	CCl₃	CCl₃
	b	d		h	
	H	H		-	
	4	((
	-	C		F	
	F	H		2	
	-	2)	
	C)		4	
	6	2		-	
	H	O			
	4	H			

Para o estabelecimento das condições reacionais, foi utilizada como reação padrão a síntese da enaminona **9a**, Tabela 10, onde foi reduzido o uso de solventes orgânicos. Também foi determinante a temperatura de adição para o aumento do rendimento global da reação. A diminuição da temperatura proporcionou um maior controle da reação, evitando, assim, reações laterais.

Tabela 10. Condições reacionais testadas para a síntese da enaminona **9a**.

Reação	Solvente	Temp. de adição (°C)	Tempo (min)	Produto	Rend. (%)
1	Etanol	25	5	9a	20
2	Etanol	0	5	9a	49
3	Etanol	0	10	9a	66
4	Acetonitrila	0	15	9a	40
5	Sem solvente	0	5	9a	92

As enaminonas **8a-h**, **9a-c,e-h**, **10a-h**, **11a-c,e-g,i** e **12i** foram obtidas com boa pureza, e, quando necessário, foram purificadas por recristalização em hexano a quente, conforme consta na Parte Experimental. As Tabelas 11-15 mostram as propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas **8-12**.

Tabela 11. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 8a-h.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
8a	óleo	— ^a	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO 229,20	229 (M ⁺ , 52), 160 (100), 117 (47), 77 (64)
8b	69	91	C ₁₁ H ₉ F ₄ NO 247,19	247 (M ⁺ , 49), 178 (100), 95 (34), 75 (24)
8c	67	92	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NO 243,23	243 (M ⁺ , 14), 174 (34), 91 (100), 65 (17)
8d	óleo	— ^a	C ₇ H ₁₀ F ₃ NO ₂	_____

			197,16	
8e	óleo	93	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ NO	_____
			243,23	
8f	óleo	76	C ₁₀ H ₁₆ F ₃ NO	223 (M ⁺ , 33), 180 (46), 154 (85), 112 (74), 56 (100)
			223,24	
8g	óleo	97	C ₉ H ₁₄ F ₃ NO	_____
			209,21	
8h	70	97	C ₉ H ₁₂ F ₃ NO	207 (M ⁺ , 35), 138 (100), 110 (17), 70 (30)
			207,19	

^aRendimento não determinado.

Tabela 12. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 9a-c,e-h.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
9a	93	92	C ₁₀ H ₈ F ₃ NO 215,17	_____
9b	58	90	C ₁₀ H ₇ F ₄ NO 233,16	_____
9c	óleo	— ^a	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO 229,20	_____
9e	49	88	C ₁₁ H ₁₀ F ₃ NO	229 (M ⁺ , 25), 160 (100), 77 (32),

			229,20	51 (17)
9f	óleo	89	C ₉ H ₁₄ F ₃ NO 209,21	209 (M ⁺ , 40), 166 (73), 140 (100), 98 (70)
9g	óleo	— ^a	C ₈ H ₁₂ F ₃ NO 195,18	195 (M ⁺ , 52), 126 (100), 56 (63)
9h	66	89	C ₈ H ₁₀ F ₃ NO 193.17	193 (M ⁺ , 48), 124 (100), 82 (26)

^aRendimento não determinado.

Tabela 13. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 10a-h.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
10a	89	93	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₃ NO 278,56	277 (M ⁺ , 3), 214 (14), 160 (100), 77 (37), 51 (22)
10b	92	87	C ₁₁ H ₉ Cl ₃ FNO 296,56	295 (M ⁺ , 4), 232 (18), 178 (100), 95 (28)
10c	87	81	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₃ NO 292,59	291 (M ⁺ , 8), 228 (30), 174 (100), 91 (96), 65 (60)
10d	81	89	C ₇ H ₁₀ Cl ₃ NO ₂ 246,52	245 (M ⁺ , 3), 182 (26), 128 (100), 82 (31), 54 (16)

10e	94	88	$C_{12}H_{12}Cl_3NO$ 292,59	_____
10f	óleo	63	$C_{10}H_{16}Cl_3NO$ 272,60	271 (M^+ , 26), 236 (26), 208 (100), 154 (99), 56 (96)
10g	óleo	83	$C_9H_{14}Cl_3NO$ 258,57	_____
10h	89	89	$C_9H_{12}Cl_3NO$ 256,56	255 (M^+ , 2), 192 (15), 138 (100), 55 (16)

Tabela 14. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das enaminonas 11a-c,e-g,i.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. ($g \cdot mol^{-1}$)	MS [m/z (%)]
11a	76	99	$C_{10}H_8Cl_3NO$ 264,54	263 (M^+ , 4), 200 (11), 146 (100), 77 (21), 51 (13)
11b	71	91	$C_{10}H_7Cl_3FNO$ 282,53	281 (M^+ , 12), 218 (24), 164 (100), 95 (32)
11c	óleo	87	$C_{11}H_{10}Cl_3NO$ 278,56	277 (M^+ , 10), 214 (19), 160 (100), 77 (53)
11e	óleo	77	$C_{11}H_{10}Cl_3NO$ 278,56	_____

11f	79	83	C ₉ H ₁₄ Cl ₃ NO 258,57	257 (M ⁺ , 4), 194 (15), 140 (100), 84 (22)
11g	50	79	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ NO 244,55	243 (M ⁺ , 4), 178 (12), 124 (100), 82 (13)
11i	óleo	— ^a	C ₆ H ₈ Cl ₃ NO 216,49	_____

^aRendimento não determinado.

Tabela 15. Propriedades físicas, rendimento e dados de espectrometria de massas da enaminona 12i.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
12i	óleo	85	C ₈ H ₁₂ Cl ₃ NO ₂ 260,55	259 (M ⁺ , 3), 196 (8), 142 (100), 114 (60), 72 (56)

Com base nos dados espectroscópicos de RMN ¹H, foi possível concluir que as enaminonas **8a-d**, **9a-c**, **10a-d** e **11a-c**, onde R³ = H, apresentam configuração *Z* devido à ligação de hidrogênio intramolecular entre o grupo amino e a carbonila, resultando numa estrutura cíclica muito estável.⁴⁴ O sinal em campo baixo para o hidrogênio do grupo amino em torno de 9,9-12,8 ppm também é característico da estrutura *Z*.

As enaminonas **9a-c** e **11a-c**, onde R¹ = H, apresentaram o sinal do hidrogênio H4 como duplo duplete, resultado do acoplamento com o hidrogênio H3 e o hidrogênio do grupo amino, com constantes de acoplamento de aproximadamente 8 e 13 Hz, respectivamente. Com o objetivo de comprovar a existência de tais acoplamentos, foi feito experimento de COSY *H-H*, através do qual foi possível identificar a presença do duplo duplete correspondente ao hidrogênio H4, acoplando com o hidrogênio do grupo amino e o hidrogênio H3. Ainda foi feito HMQC, o qual correlacionou o sinal do hidrogênio H4 com o do carbono C4. Para todos os experimentos foi utilizada a enaminona **11a**. Como esta multiplicidade apareceu nos

compostos da série **9a-c** e **11a-c**, onde o grupo amino era primário, e foi estendida para a identificação dos deslocamentos químicos do hidrogênio H4 dos demais compostos por analogia.

As enaminonas **9e-h**, **11e-g,i** apresentaram preferencialmente configuração *E*. Esta atribuição está em concordância com a constante de acoplamento entre os hidrogênios H3 e H4 de aproximadamente 13 Hz, característica da configuração *E* em ligações duplas.

As enaminonas **9c**, **11c**, **9e** e **11e** da série **9a-c,e-h**, **11a-c,e-g,i**, onde $R^1 = H$, apresentaram uma discrepância em relação ao deslocamento químico do H4 de 7,2 e 8,1-8,2 ppm, respectivamente, já que o restante da série apresenta deslocamento químico em torno de 7,6-7,8 ppm.

O hidrogênio H5 das enaminonas **8e-h** e **10e-h** da série **8a-h** e **10a-h**, onde $R^1 = Me$, sofreram desblindagem significativa quando a enaminona é derivada de aminas secundárias, apresentando deslocamento químico em torno de 2,4-2,6 ppm, enquanto que, as enaminonas **8a-d** e **10a-d**, derivadas de aminas primárias, apresentaram deslocamentos químicos de aproximadamente 2,1 ppm.

Os dados de RMN ^{13}C totalmente desacoplado para as enaminonas **8a-h**, **9a-c,e-h**, onde $R^2 = CF_3$, mostraram o carbono C2 na forma de quarteto com deslocamento químico típico de carbonila vizinha ao grupo trifluormetila na faixa de 174,7-179,3 ppm com constante de acoplamento de 30,4-34,1 Hz. O carbono C1 (trifluormetila) apareceu também na forma de quarteto na região de 116,5-118,1 ppm com constante de acoplamento de 273,6-292,8 Hz. O carbono C3 (vinílico) apareceu em 86,6-91,5 ppm e o carbono C4 (vinílico) em 149,7-178,1 ppm.

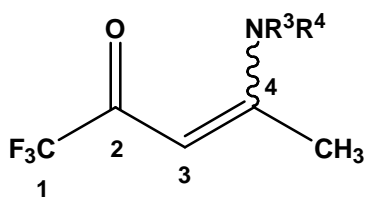
As enaminonas **10a-h**, **11a-c,e-g,i** e **12i**, onde $R^2 = CCl_3$, apresentaram o carbono C2 na forma de singlete com deslocamento químico típico de carbonila vizinha ao grupo triclorometila na faixa de 175,3-182,9 ppm. O carbono C1 (triclorometila) apresentou sinal também na forma de singlete na região de 96,3-99,9 ppm. O carbono C3 (vinílico) apareceu em 70,3-89,5 ppm e o carbono C4 (vinílico) em 148,9-171,6 ppm.

O carbono C5 das enaminonas **8a-h** e **10a-h**, onde $R^1 = Me$, apresentaram deslocamentos químicos em torno de 16,8-20,1 ppm e 16,3-32,8 ppm,

respectivamente. Foi observado que, de forma distinta, a enaminona **10f** apresentou deslocamento químico de 32,8 ppm, confirmado por DEPT 135.

As enaminonas **8b**, **9b**, **10b** e **11b**, onde $R^3 = H$ e $R^4 = 4-F-C_6H_4$, apresentaram o sinal do flúor na forma de duplete em 161,6 ppm, 160,4 ppm, 161,4 ppm e 160,1 ppm com constantes de acoplamento de 248,2 Hz, 245,9 Hz, 247,9 Hz e 245,3 Hz, respectivamente. As Tabelas 16-25 mostram os dados espectroscópicos de RMN de 1H e ^{13}C das enaminonas **8a-h**, **9a-c,e-h**, **10a-h**, **11a-c,e-g,i** e **12i**.

Tabela 16. Dados de RMN^a de 1H das enaminonas 8a-h.

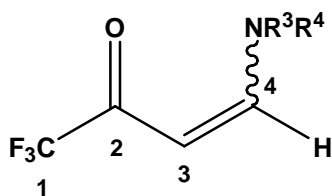


Comp.	RMN 1H , δ , J_{HH} (Hz)			
	H3	H5	R^3	R^4
8a	5,54 (s, 1H)	2,11 (s, 3H)	12,60 (s, 1H)	7,15-7,43 (m, 5H)
8b	5,55 (s, 1H)	2,07 (s, 3H)	12,50 (s, 1H)	7,09-7,17 (m, 4H)
8c	5,39 (s, 1H)	2,09 (s, 3H)	11,45 (s, 1H)	4,54 (d, 2H, $J = 6,2$); 7,25-7,38 (m, 5H)

8d	5,33 (s, 1H)	2,11 (s, 3H)	11,3 (s, 1H)	3,51 (t, 2H, $J = 2,6$); 3,81 (t, 2H, $J = 2,6$)
8e	5,41 (s, 1H)	2,39 (s, 3H)	3,35 (s, 3H)	6,63-7,46 (m, 5H)
8f	5,19 (s, 1H)	2,60 (s, 3H)	3,04 (s, 3H)	0,96 (t, 3H, $J = 7,1$); 1,36 (m, 2H); 1,57 (m, 2H); 3,42 (t, 2H, $J = 7,7$)
8g	5,3 (s, 1H)	2,6 (s, 3H)		1, 2 (t, 6H, $J = 7,12$); 3,4 (s, 4H)
8h	5,1 (s, 1H)	2,6 (s, 3H)	2 (m, 4 H);	3,4 (t, 2H, $J = 6,4$); 3,5 (t, 2H, $J = 6,3$)

^aSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ^1H , aquisição a 300 K.

Tabela 17. Dados espectroscópicos de RMN^a de ^1H das enaminonas 9a-c,e-h.

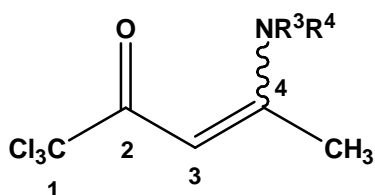


Comp.	RMN ^1H , δ , J_{HH} (Hz)			
	H3	H4	R ³	R ⁴
9a	5,64 (d, 1H, $J = 7,2$)	7,64 (dd, 1H, $J = 11,80$ e 7,5)	(s, 1H)	7,11-7,39 (m, 5H)
9b	5,65 (d, 1H, $J = 7,2$)	7,58 (dd, 1H, $J = 11,83$ e 7,4)	(s, 1H)	7,06-7,09 (m, 4H)

9c	5,40 (d, 1H, $J = 7,2$)	7,16 (dd, 1H, $J = 7,2$ e 13,4)	10,45 (s, 1H)	4,49 (d, 2H, $J = 6$); 7,23-7,39 (m, 5H)
9e	5,60 (d, 1H, $J = 12,4$)	8,20 (d, 1H, $J = 12,4$)	3,39 (s, 3H)	7,18-7,42 (m, 5H)
9f			2,94 (s, 3H)	0,95 (t, 3H, $J = 7,1$); 1,33 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 3,37 (t, 2H, $J = 7,2$)
9g	—	—	—	—
9h	—	—	—	—

^aSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ^1H , aquisição a 300 K.

Tabela 18. Dados espectroscópicos de RMN^a de ^1H das enaminonas 10a-h.

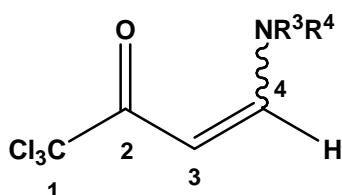


Comp.	RMN ^1H , δ , J_{HH} (Hz)			
	H3	H5	R ³	R ⁴
10a	5,88 (s, 1H)	2,15 (s, 3H)	12,15 (s, 1H)	7,16-7,42 (m, 5H)
10b	5,89 (s, 1H)	2,10 (s, 3H)	11,05 (s, 1H)	7,08-7,18 (m, 4H)

10c	5,74 (s, 1H)	2,13 (s, 3H)	10,95 (s, 1H)	4,54 (d, 2H, $J = 5,9$); 7,26-7,39 (m, 5H)
10d	5,71 (s, 1H)	2,14 (s, 3H)	10,85 (s, 1H)	3,53 (q, 2H, $J = 5,6$); 3,84 (t, 2H, $J = 5,2$)
10e	5,83 (s, 1H)	2,37 (s, 3H)	3,38 (s, 3H)	7,14-7,46 (m, 5H)
10f	5,65 (s, 1H)	2,58 (s, 3H)	3,07 (s, 3H)	0,97 (t, 3H, $J = 7,4$); 1,37 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 3,39 (t, 2H, $J = 7,7$)
10g	5,69 (s, 1H)	2,58 (s, 3H)	1,26 (t, 6H, $J = 7,2$); 3,44 (t, 4H, $J = 7,2$)	
10h	5,57 (s, 1H)	2,58 (s, 3H)	2,03 (m, 4H); 3,41 (t, 2H, $J = 6,4$); 3,56 (t, 2H, $J = 6,4$)	

^aSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ^1H , aquisição a 300 K.

Tabela 19. Dados espectroscópicos de RMN^a de ^1H das enaminonas 11a-c,e-g,i.

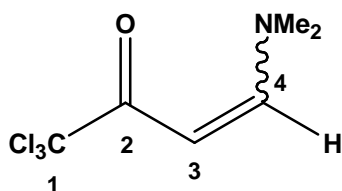


Comp.	RMN ^1H , δ , J_{HH} (Hz)			
	H3	H4	R ³	R ⁴
11a	5,96 (d, 1H, $J = 7,6$)	7,66 (dd, 1H, $J = 7,8$ e 13)	11,33 (s, 1H)	7,09-7,68 (m, 5H)

11b	5,96 (d, 1H, <i>J</i> 7,57 (dd, 1H, <i>J</i> 11,32 (s, 1H) = 8)	7,07-7,09 (m, 4H) = 7,8 e 13)
11c	5,72 (d, 1H, <i>J</i> 7,18 (dd, 1H, <i>J</i> 9,93 (s, 1H) = 7,5)	4,49 (d, 2H, <i>J</i> = 5,9); 7,2-7,4 (m, 5H) = 7,5 e 13,5)
11e	5,91 (d, 1H, <i>J</i> 8,15 (d, 1H, <i>J</i> = 3,41 (s, 3H) = 11,9)	7,18-7,41 (m, 5H) 12,3)
11f	5,59 (d, 1H, <i>J</i> 7,83 (d, 1H, <i>J</i> = 2,95 (s, 3H) = 10,8)	0,96 (t, 3H, <i>J</i> = 7,4); 1,36 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 3,36 (t, 2H, <i>J</i> = 7,2) 6,8)
11g	5,65 (d, 1H, <i>J</i> 7,80 (d, 1H, <i>J</i> = 1,24 (t, 3H, <i>J</i> = 7,2); = 12,4)	1,28 (t, 3H, <i>J</i> = 7,2); 3,34 (q, 2H, <i>J</i> = 7,2); 3,40 (q, 2H, <i>J</i> = 7,2) 12,4)
11i	5,59 (d, 1H, <i>J</i> 7,79 (d, 1H, <i>J</i> = 12,4)	2,98 (s, 3H); 3,22 (s, 3H) 12)

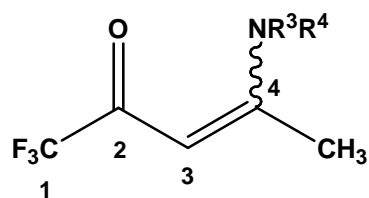
^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

Tabela 20. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹H da enaminona 12i.



Comp.	RMN ¹ H, δ, <i>J</i> _{HH} (Hz)			
	H3	OEt	R ³	R ⁴
12i	5,18 (s, 1H)	1,32 (t, 3H, <i>J</i> = 7); 4,21 (q, 2H, <i>J</i> = 7,1)	3,02 (s, 6H)	

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

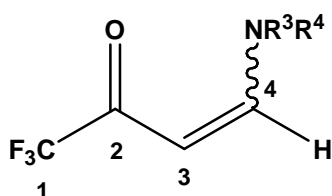
Tabela 21. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enaminonas 8a-h.

Comp.	RMN ¹³ C, δ, J _{C-F} (Hz)						
	C1	C2	C3	C4	C5	R ³	R ⁴
8a	–	–	–	–	–	–	–

8b	117,4 = 288,4)	(¹ J _{CF} 176,8 = 33,3)	(² J _{CF} 90,9 168,2	20,1	–	116,3; 116,6; 127,3; 133; 161,6 (J _{CF} = 248,2)
8c	117,6 = 288,4)	(¹ J _{CF} 175,9 = 32,6)	(² J _{CF} 89,8 169,6	19,4	–	126,9; 128; 127,3; 129,1; 135,9
8d	117,8 = 287,8)	(¹ J _{CF} 174,7 = 32,6)	(² J _{CF} 89,7 170,6	19,5	–	45,9; 60,5
8e	117,8 = 292,5)	(¹ J _{CF} 176 31,1)	(² J _{CF} = 89,6 168	19,1	41,6	126,4; 128,4; 129,1; 129,9
8f	117,9 = 292,8)	(¹ J _{CF} 174,7 = 30,5)	(² J _{CF} 86,6 167,5	16,4	38,8	13,4; 19,6; 30,1; 52
8g	118,2 = 292,5)	(¹ J _{CF} 174,9 = 30,3)	(² J _{CF} 86,2 167,1	16,8		11,1; 13,7; 45,1; 45,4
8h	118,1 = 292,4)	(¹ J _{CF} 174,7 (J _{CF} = 30,4)	87,3 166	18,5		24,6; 24,9; 48,8; 49,1

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

Tabela 22. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enamionas 9a-c,e-h.

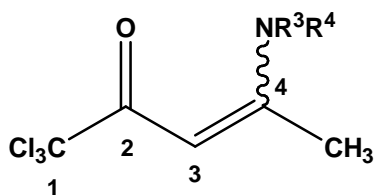


Comp.	RMN ¹³ C, δ, J _{C-F} (Hz)					
	C1	C2	C3	C4	R ³	R ⁴

9a	116,9 = 288,6)	(¹ J _{CF} 179,3 = 34,1)	(² J _{CF} 89,9 = 34,1)	149,7	–	117,3; 125,8; 129,9; 138,7
9b	116,5 = 273,6)	(¹ J _{CF} 179,3 = 34,1)	(² J _{CF} 89,9 = 34,1)	150,2	–	116,5; 116,8; 119; 135; 160, 4 (J _{CF} = 245,9)
9c			87,6	157,7	–	53,2; 127,4; 128,3; 129,1
9e	117,4 = 290,9)	(¹ J _{CF} 178,1 = 33,1)	(² J _{CF} 91,5 = 33,1)	153,2	37,5	120,9; 126,5; 129,7; 145,8
9f	117,7 = 290,7)	(¹ J _{CF} 176,9 = 32,5)	(² J _{CF} 86,9 = 32,5)	156,3	35,6	13,4; 19,4; 30,3; 50,4
9g	–	–	–	–	–	–
9h	–	–	–	–	–	–

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

Tabela 23. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enaminonas 10a-h.

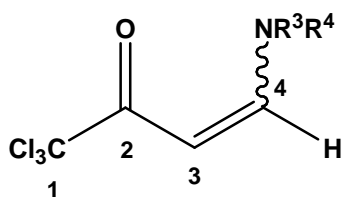


Comp.	RMN ¹³ C, δ, J _{C-F} (Hz)						
	C1	C2	C3	C4	C5	R ³	R ⁴

10a	97	180,9	88,4	167	20,7	—	125,2; 127,1; 129,4; 137,4
10b	96,9	181,2	88,4	167,2	20,5	—	116,3; 116,5; 127,2; 133,4; 161,4 ($J_{CF} = 247,9$)
10c	97,2	180,5	86,9	168,8	19,8	—	126,9; 128; 128,9; 136,1
10d	97,1	179,9	86,8	169,7	19,9	—	45,8; 60,6
10e	99,4	179,2	86,8	167,4	18,7	41,5	126,6; 127,9; 129,8; 144,8
10f	99,8	178,8	84,7	167,5	32,8	38,9	13,7; 19,9; 27,8; 49,2
10g	99,9	178,6	84,2	166,5	16,3		11, 1; 45,3
10h	99,7	178,6	85,1	165,8	18,2		24,7; 25,1; 48,9; 49

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

Tabela 24. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enaminonas 11a-c,e-g.

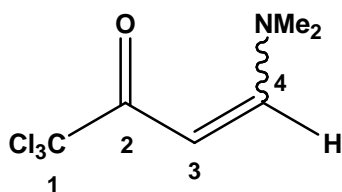


Comp.	RMN ¹³ C, δ
-------	------------------------

	C1	C2	C3	C4	R ³	R ⁴
11a	96,4	182,8	88,1	148,9	–	116, 9; 125,1; 129,9; 139,
11b	96,3	182,9	88,2	149,4	–	116,6; 116,9; 118,7; 135,4; 160,1 ($J_{CF} = 245,3$)
11c	96,7	182,2	85,2	157,2	–	127,3; 128,2; 128,9; 136,2
11e	97,7	180,9	89,5	153,3	37,4	120,7; 125,9; 129,6; 145,9
11f	98,1	180,7	84,8	156,9	35,7	13,5; 19,5; 30,5; 58,5
11g	98,2	180,8	84,7	155,5		11,5; 14,6; 43,2, 51

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

Tabela 25. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enaminona 12i.



Comp.	RMN ¹³ C, δ						
Comp.	C1	C2	C3	C4	OEt	R ³	R ⁴
12i	98,9	175,3	70,1	171,6	14,7; 68,2		39,3

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

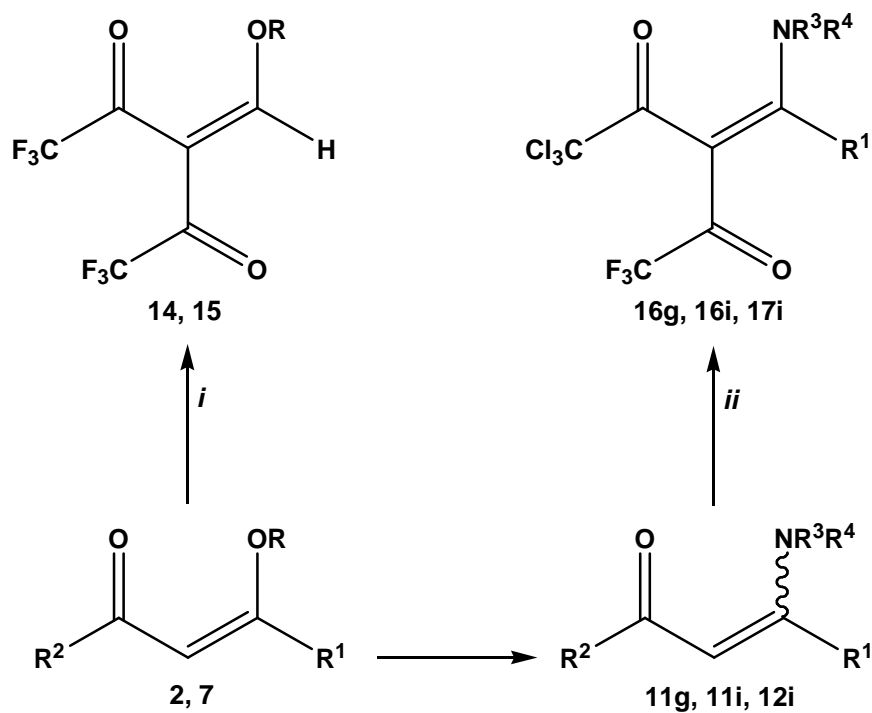
3.3. Síntese de 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i

As reações de acilação das 1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 2, 7, 11g,i e 12i (Esquema 19) foram inicialmente testadas em condições descritas por Hojo e col.,⁴⁶ o qual utiliza clorofórmio como solvente, piridina como base e anidrido trifluoracético como acilante. Nesta tese, foram utilizados outros solventes halogenados, como

tetracloroeto de carbono e diclorometano, sendo observado um aumento significativo no rendimento da reação, principalmente com o uso de tetracloroeto de carbono principalmente. Entretanto, devido ao aumento de toxicidade do tetracloroeto de carbono, foi preferido o uso de diclorometano e clorofórmio como solventes. Foram feitas ainda três tentativas de reação sem solvente, entretanto, devido ao baixo ponto de ebulição do anidrido trifluoracético, não foi possível controlar a adição do acilante de forma adequada, a qual deveria ser bem lenta. Também foi utilizada a 2,6-dimetil-lutidina, a qual é mais básica que a piridina, mas não houve mudança no rendimento reacional.

A Tabela 26 mostra as propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i.

Esquema 19



i: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py, CHCl_3 , 0-50 °C, 20 h

ii: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py, CH_2Cl_2 , 0-25 °C, 24 h

	2,15	11,16	12,17	7,14
R	Et	Et	Et	Bu
R ¹	H	H	OEt	H
R ²	CF ₃	CCl ₃	CCl ₃	CF ₃

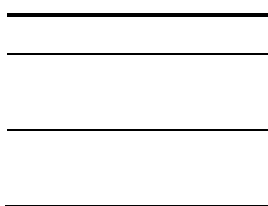


Tabela 26. Propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas **14**, **15**, **16g**, **16i** e **17i**.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
14	68	80	C ₁₀ H ₁₀ F ₆ O ₃ 292,18	292 (M ⁺ , 26), 223 (99), 167 (94), 57 (100)
15	óleo	58	C ₈ H ₆ F ₆ O ₃ 264,12	_____
16g	óleo	77	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ O ₂ 340,56	_____
16i	óleo	60	C ₈ H ₇ Cl ₃ F ₃ NO ₂ 312,50	_____
17i	óleo	82	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ NO ₃ 356,55	355 (M ⁺ , 3), 292 (8), 238 (86), 210 (76), 72 (100)

Os dados espectroscópicos de RMN ¹H dos compostos **14**, **15**, **16g** e **16i**, onde R¹ = H, mostraram o sinal do hidrogênio H4 (vinílico) na forma de um singlete com deslocamentos químicos em 8,03, 7,99, 7,89 e 7,86 ppm, respectivamente.

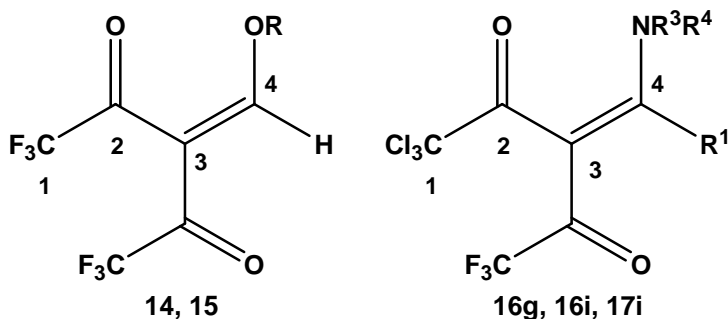
Os sinais de ¹H da porção dimetilamino dos compostos **16i** e **17i**, a qual não está em coalescência, apareceu na forma de dois singletos, com deslocamentos químicos em 2,79, 3,34 e 3,63, 3,64 ppm, respectivamente. Também foi observado uma desblindagem significativa na etoxila do composto **17i** em relação à etoxila do composto **15**, apresentando deslocamentos químicos em 1,69, 4,73 e 1,43, 4,47, respectivamente.

Os dados de RMN ¹³C totalmente desacoplado para os compostos **14** e **15**, onde R² = CF₃, mostraram os carbonos C2 e C2' na forma de quarteto com deslocamentos químicos típicos de carbonila vizinha ao grupo trifluormetila na faixa de 177,5-181,2 ppm com constantes de acoplamento de 37,0-39,8 Hz. Os carbonos

C1 e C1' (trifluormetila) apresentaram sinais também na forma de quarteto na região de 115,1-116,5 ppm com constantes de acoplamento de 289,9-290,5 Hz. O carbono C3 (vinílico) apareceu em 111,5 e 112,1 ppm e o carbono C4 (vinílico) em 171,1 e 171,5 ppm, respectivamente.

Os compostos **16g,i** e **17i**, onde $R^2 = CCl_3$, apresentaram os sinais do carbono C2 na forma de singleto com deslocamento químico típico de carbonila vizinha ao grupo triclorometila na faixa de 176,5-184,7 ppm, e o carbono C2' na forma de quarteto com deslocamento químico em 168,1-178,5 ppm com constante de acoplamento de 33,5-34,6 Hz. O carbono C1 (triclorometila) apresentou sinal também na forma de singleto na região de 97,0-99,9 ppm, e o carbono C1' (trifluormetila) na forma de quarteto na região de 116,4-117,4 ppm com constante de acoplamento de 290,9-291,9 Hz. O carbono C3 (vinílico) apareceu em 86,8-95,8 ppm e o carbono C4 (vinílico) em 155,3-171,1 ppm.

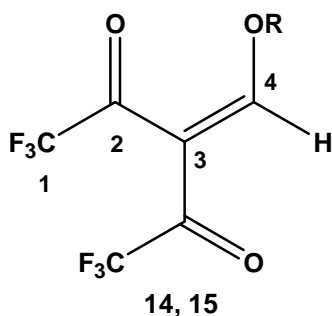
As Tabelas 27-29 apresentam os dados espectroscópicos de RMN de 1H e ^{13}C das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas **14**, **15**, **16g,i** e **17i**.

Tabela 27. Dados espectroscópicos de RMN ^1H das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14, 15, 16g,i e 17i.

Comp.	RMN ^1H , δ , J_{HH} (Hz)				
Comp.	R	R ¹	R ³	R ⁴	
14^a		0,96 (t, 3H, $J = 7,3$); 1,44 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 4,41 (t, 2H, $J = 6,4$)	8,03 (s, 1H)	–	–
15^a (C ₆ D ₆)		1,47 (t, 3H, $J = 7,1$); 4,47 (t, 3H, $J = 7,1$)	7,99 (s, 1H)	–	–
16g^a	–	7,89 (s, 1H)	1,2 (t, 3H, $J = 7,1$); 1,38 (t, 3H, $J = 7,2$); 3,30 (m, 2H); 3,50 (m, 2H)		
16i^b	–	7,86 (s, 1H)	2,79 (s, 3H); 3,34 (s, 3H)		
17i^b	–	1,69 (q, 3H, $J = 7,2$); 4,73 (t, 2H, $J = 7,2$)	3,63 (s, 3 H); 3,64 (s, 3H)		

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 200,13 MHz para ^1H , aquisição a 300 K.

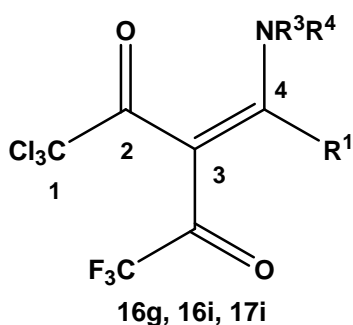
^bSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ^1H , aquisição a 300 K.

Tabela 28. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 14 e 15.

Comp.	RMN ^{13}C , δ , $J_{\text{C-F}}$ (Hz)						
	C1	C1'	C2	C2'	C3	C4	R
14^a	115,1 ($^1J_{\text{CF}} = 290,5$); 115,9 ($^1J_{\text{CF}} = 290,1$)		177,2 ($^2J_{\text{CF}} = 37,2$); 180,9 ($^2J_{\text{CF}} = 39,8$)		111,5	171,1	13,0; 18,3; 31,3; 79,8
15^b	115,6 ($^1J_{\text{CF}} = 290,2$); 116,4 ($^1J_{\text{CF}} = 289,9$)		177,5 ($^2J_{\text{CF}} = 37,0$); 181,2 ($^2J_{\text{CF}} = 39,5$)		112,1	171,5	15,1; 76,1

^aSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ^{13}C , aquisição a 300 K.

^bSoluções 10^{-3} M em $\text{C}_6\text{D}_6/\text{TMS}$, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ^{13}C , aquisição a 300 K.

Tabela 29. Dados espectroscópicos de RMN ^{13}C das 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 16g,i e 17i.

Comp.	RMN ^{13}C , δ , $J_{\text{C-F}}$ (Hz)								
	C1	C1'	C2	C2'	C3	C4	R ¹	R ³	R ⁴
16g ^a	99,7	116,6	($^1J_{\text{CF}}$ 184,7 = 291,2)	178,4	($^2J_{\text{CF}}$ 95,8 = 34,4)	155,3	—	10,7; 14,3; 45,9; 53,6	
16i ^b	99,9	116,4	($^1J_{\text{CF}}$ 184,1 = 290,9)	178,5	($^2J_{\text{CF}}$ 95,5 = 34,6)	157,9	—	42,3; 48,8	
17i ^b	97,0	117,4	($^1J_{\text{CF}}$ 176,5 = 291,9)	168,1	($^2J_{\text{CF}}$ 86,8 = 33,5)	176,1	14,2; 70,5	38,3; 41,7	

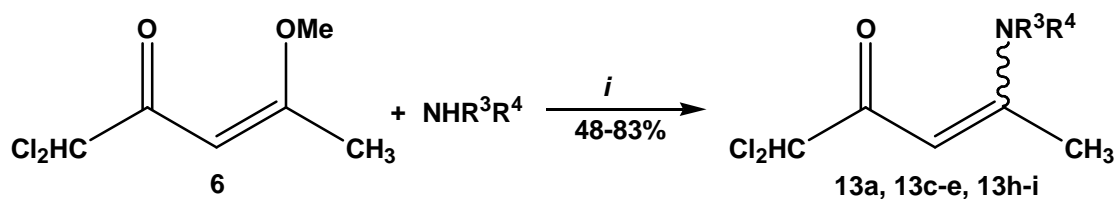
^aSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ^{13}C , aquisição a 300 K.

^bSoluções 10^{-3} M em CDCl_3/TMS , Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ^{13}C , aquisição a 300 K.

3.4. Síntese de 4-amino-1,1-dicloro-3-penten-2-onas 13a,c-e,h-i

As enaminonas **13a,c-e,h-i** foram sintetizadas a partir da reação de substituição do grupo metoxila da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** por aminas primárias ou secundárias. Estas reações foram realizadas a 0-25 °C na ausência de solvente (Esquema 20).

Esquema 20



i: sem solvente, 0-25 °C, 5 min

	d	h
	H	-
	((
	C	F
	H	2
	2)
)	4
	2	-
	O	
	H	

As enaminonas **13a,c-e,h-i** foram obtidas com boa pureza, e, quando necessário, foram purificadas por recristalização em hexano/acetato 9:1 a quente, conforme consta na Parte Experimental. A Tabela 30 mostra as propriedades físicas, rendimentos e dados de espectrometria de massas dos compostos **13**.

Tabela 30. Propriedades físicas, rendimentos e espectrometria de massas das enaminonas 13a,c-e,h-i.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular P.M. (g.mol ⁻¹)	MS [<i>m/z</i> (%)]
13a	64	83	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ NO 244,12	243 (M ⁺ , 31), 160 (100), 144 (43), 77 (64)
13c	72-74	68	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ NO 258,15	257 (M ⁺ , 24), 174 (98), 91 (100), 65 (49)
13d	71	48	C ₇ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂ 212,07	211 (M ⁺ , 15), 128 (100), 82 (24)
13e	óleo	— ^a	C ₁₂ H ₁₃ Cl ₂ NO 258,15	257 (M ⁺ , 7), 104 (11), 84 (100)
13h	112-113	60	C ₉ H ₁₃ Cl ₂ NO 222,11	221 (M ⁺ , 25), 138 (100), 70 (37)
13i	óleo	— ^a	C ₇ H ₁₁ Cl ₂ NO 196,08	195 (M ⁺ , 16), 112 (100), 56 (24)

^aRendimento não determinado.

Os dados de RMN ¹H das enaminonas **13a,13c-e,h-i** apresentaram em comum o sinal característico referente ao hidrogênio H1 (diclorometila) como singleto em 5,77-5,90 ppm. O sinal do hidrogênio H3 (vinílico) apareceu na forma de singleto na região de 5,25-5,56 ppm.

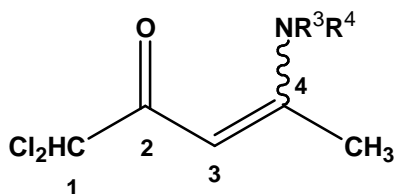
O hidrogênio H5 (metila) das enaminonas **13e,h-i** sofreu desblindagem significativa quando a enaminona era derivada de aminas secundárias, apresentando deslocamento químico em torno de 2,52-2,57 ppm, enquanto que, as

enaminonas **13a,c-d**, derivadas de aminas primárias, apresentaram deslocamentos químicos de aproximadamente 2,08 ppm.

Com base nos dados espectroscópicos de RMN ^1H , foi possível concluir que as enaminonas **13a,c-d**, onde $\text{R}^3 = \text{H}$, apresentaram configuração *Z*, devido à ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio do grupo amina e a carbonila. O sinal em campo baixo para o hidrogênio do grupo amina em torno de 10,96-12,32 ppm também foi característico da estrutura *Z*.

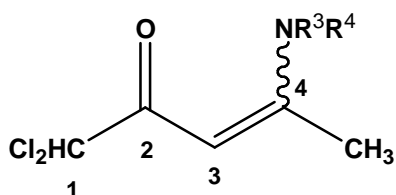
Os dados de RMN ^{13}C totalmente desacoplado para as enaminonas **13a,c-e,h-i** mostraram o sinal do carbono C2 na forma de singleto com deslocamento químico típico de carbonila vizinha ao grupo diclorometila na faixa de 182,6-184,6 ppm. O carbono C1 (diclorometila) apresentou também um sinal na forma de singleto na região de 80,7-91,0 ppm. O carbono C3 (vinílico) apareceu em 70,3-72,5 ppm e o carbono C4 (vinílico) em 164,6-168,9 ppm. O carbono C5 apresentou um sinal com deslocamento químico em torno de 17,9-20,1 ppm.

As Tabelas 31-32 mostram os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das enaminonas **13a,c-e,h-i**.

Tabela 31. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹H das enamionas 13a,c-e,h-i.

Comp.	RMN ¹ H, δ, J _{HH} (Hz)				
	H1	H3	H5	R ³	R ⁴
13a	5,90 (s, 1H)	5,56 (s, 1H)	2,08 (s, 3H)	12,32 (s, 1H)	7,2-7,4 (m, 5H)
13c	5,85 (s, 1H)	5,41 (s, 1H)	2,07 (s, 3H)	11,11 (s, 1H)	4,5 (d, 2H, J = 5,9); 7,3-7,4 (m, 5H)
13d	5,84 (s, 1H)	5,36 (s, 1H)	2,09 (s, 3H)	10,96 (s, 1H)	3,5 (q, 2H, J = 5,6); 3,8 (t, 2H, J = 5,2)
13e	—	—	—	—	—
13h	5,80 (s, 1H)	5,25 (s, 1H)	2,57 (s, 3H)	2,01 (m, 4H); 3,39 (t, 2H, J = 6,1); 3,52 (t, 2H, J = 5,9)	
13i	5,77 (s, 1H)	5,27 (s, 1H)	2,52 (s, 3H)	3,06 (s, 3H); 3,11 (s, 3H)	

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 200,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

Tabela 32. Dados espectroscópicos de RMN^a de ¹³C das enamionas 13a,c-e,h-i.

Comp.	RMN ¹³ C, δ						
Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	R ³	R ⁴
13a	91,0	184,6	70,3	165,9	20,1	—	124,9; 126,7; 129,2; 137,3
13c	80,7	183,8	70,4	168,0	19,3	—	47,2; 126,8; 127,7; 128,8; 136,3
13d	89,8	183,3	70,6	168,9	19,6	—	45,7; 60,9
13e	—	—	—	—	—	—	—
13h	87,8	182,6	72,5	164,6	17,9		24,6; 24,9; 48,5; 48,7
13i	87,6	183,2	72,6	167,1	16,6		40,3

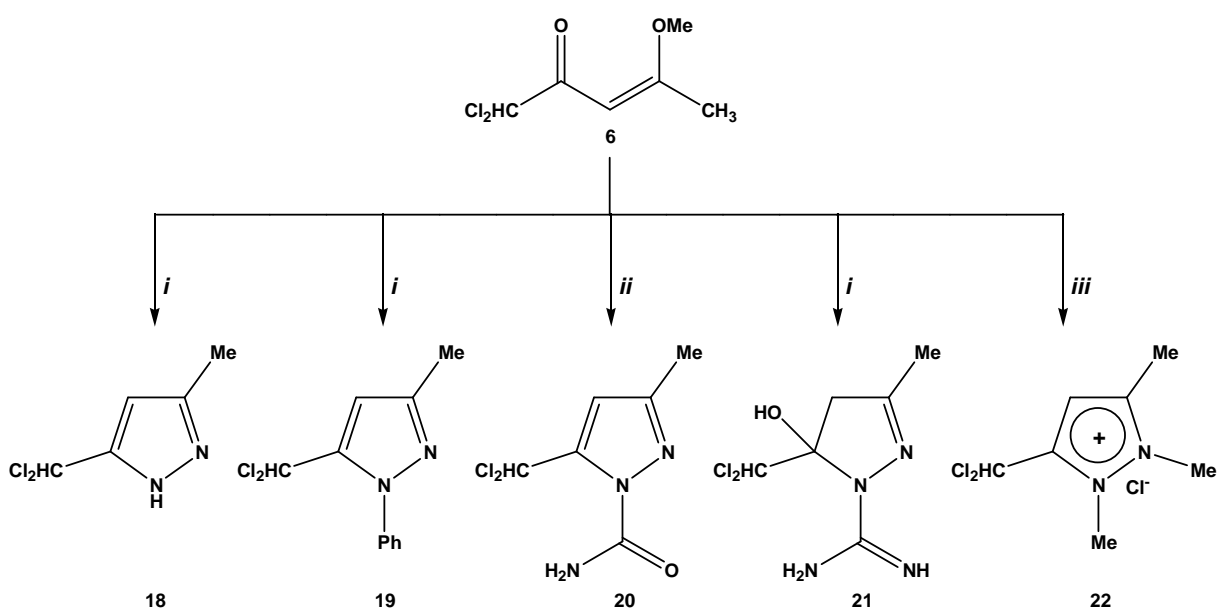
^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

3.5. Síntese de 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18-22

Com o objetivo de aumentar o escopo deste trabalho e verificar a reatividade da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-onas **6** com 1,2-dinucleófilos, foram realizadas reações de ciclocondensação com diferentes hidrazinas.

Assim, os 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis **18-22** foram sintetizados a partir da reação da 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** com cloridrato de hidrazina, cloridrato de fenilidrazina, cloridrato de semicarbazida, cloridrato de aminoguanidina e dicloridrato de dimetilidrazina (Esquema 21).

Esquema 21



i: EtOH, refluxo, 24 h

ii: MeOH, refluxo, 24 h

iii: EtOH/HCl_(conc.) 1:1, refluxo, 24 h

Os compostos **18**, **19**, **21** e **22** foram obtidos com boa pureza. O composto **20** foi purificado por recristalização em metanol, conforme consta na Parte Experimental. A Tabela 33 mostra as propriedades físicas e rendimentos dos compostos **18-22**.

Tabela 33. Propriedades físicas e rendimentos dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18-22.

Comp.	p.f. (°C)	Rend. (%)	Fórmula molecular	P.M. (g.mol ⁻¹)
18	89-90	83	C ₅ H ₆ Cl ₂ N ₂	165,02
19	óleo	68	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂	241,12
20	110-111	46	C ₆ H ₇ Cl ₂ N ₃ O	208,05
21	69	58	C ₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O	225,08
22	112-113	60	C ₇ H ₁₁ Cl ₃ N ₂	229,54

Os dados de RMN ¹H para os compostos **18-22** apresentaram em comum o sinal característico referente ao grupo diclorometila na forma de singlete em 6,65-7,89 ppm. O sinal da metila na posição-3 do anel pirazolínico também apareceu como singlete, apresentando deslocamento químico em torno de 2,08-2,73 ppm. E, para os compostos **18-20** e **22**, o hidrogênio H4 (vinílico) os sinais apareceram na forma de singlete na região de 6,28-7,19 ppm.

O espectro de RMN ¹H do composto **21** revelou a presença de dois dupletos devido ao acoplamento geminal entre os dois hidrogênios diastereotópicos (H4a e H4b), magneticamente não equivalentes, vizinhos ao carbono quiral C5, com deslocamentos químicos em 3,38 e 3,61 ppm e constante de acoplamento de aproximadamente 19 Hz. Estes dados evidenciaram a obtenção do 4,5-diidropirazol. Estudos anteriores^{6c} mostraram que o duplete mais desblindado (campo mais baixo) corresponde àquele em que o hidrogênio está em relação *cis* ao grupo hidroxila. Para este trabalho, foi atribuído para o hidrogênio *cis* ao grupo hidroxila como sendo o H4a (3,61 ppm). Os sinais característicos do anel pirazolínico no espectro de RMN ¹³C totalmente desacoplado apareceram de forma coerente na ordem 152,5 ppm

(C3), 47,2 ppm (C4), 96,7 ppm (C5), 158,7 ppm (diclorometila), 15,7 ppm (metila) e 158,7 ppm (carboxamidino).

O composto **22**, o qual possui uma carga positiva no anel pirazólico, apresentou sinais no espectro de RMN ^1H referentes às metilas ligadas aos nitrogênios N1 e N2 em 34,2 e 35,4 ppm. Os dados de RMN ^{13}C totalmente desacoplado mostram o carbono C3 com deslocamento químico em 147,6 ppm, o C4 em 107,5 ppm, o C5 em 145,4 ppm, C4 em 164,6-168,9 ppm, o grupo diclorometila em 59,9 ppm e a metila ligada ao C3 em 11,9 ppm.

Elguero e col.⁵⁴ estudaram o mecanismo da reação de 1,3-dicarbonílicos não simétricos com hidrazinas substituídas, a qual levou à formação de mistura de isômeros. Entretanto, a presença do grupo trimetila no precursor 1,3-dieletrofílico possibilitou a obtenção regioespecífica de pirazóis.^{26,27,53} Com base nos dados de RMN ^1H deste trabalho, é possível concluir que o composto **19** foi obtido de forma regioespecífica como o isômero de posição 1,5 (Figura 2).

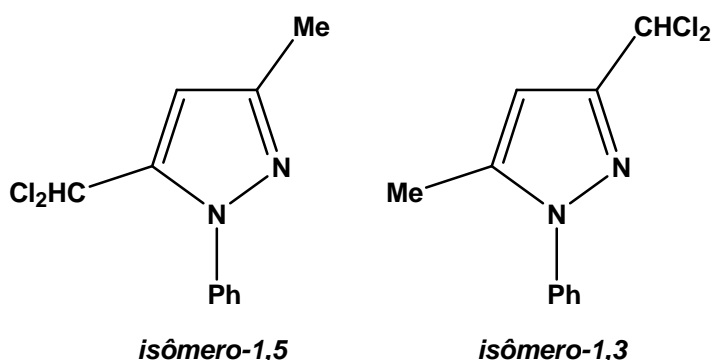
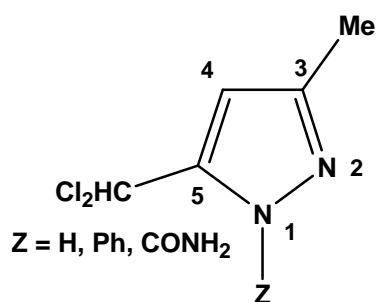


Figura 2. Isômeros de posição-1,5 e -1,3.

As Tabelas 34-39 mostram os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis **18-22**.

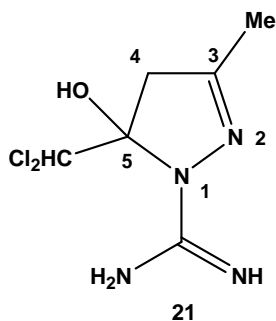
Tabela 34. Dados de RMN^a de ¹H dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18-20.

18-20

Comp.	RMN ¹ H, δ			
	H4	CHCl ₂	Me	Z
18	6,28 (s, 1H)	6,74 (s, 1H)	2,30 (s, 3H)	8,15 (s, 1H)
19	6,57 (s, 1H)	6,65 (s, 1H)	2,35 (s, 3H)	7,43-7,52 (m, 5H)
20^b	6,41 (s, 1H)	7,76 (s, 1H)	2,22 (s, 3H)	—

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 400,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

^bDMSO-*d*₆.

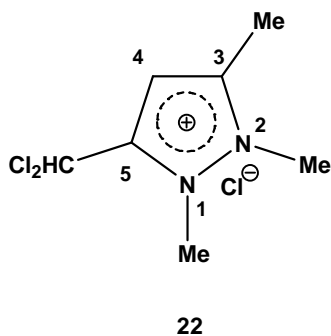
Tabela 35. Dados de RMN^a de ¹H do 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazol 21.

Comp.	RMN ¹ H, δ, J _{HH} (Hz)					
	H4a	H4b	OH	CHCl ₂	Me	N-H

21 3,61 (d, 1H, J 3,38 (d, 1H, J _ 7,89 (s, 1H) 2,08 (s, 3H) 9,01 (s, 3H)
= 19,6) = 19,4)

^aSoluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 200,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

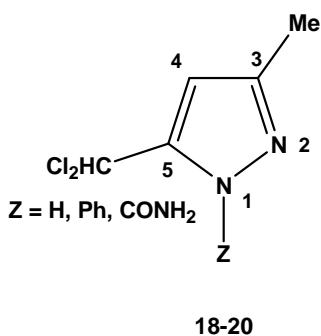
Tabela 36. Dados de RMN^a de ¹H do 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazol 22.



Comp.	RMN ¹ H, δ			
Comp.	H4	CHCl ₂	C-Me	N-Me
22	7,19 (s, 1H,)	7,58 (s, 1H)	2,73 (s, 3H)	4,22 (s, 3H); 4,34 (s, 3H)

^aSoluções 10⁻³ M em H₂O/C₆D₆, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 200,13 MHz para ¹H, aquisição a 300 K.

Tabela 37. Dados de RMN^a de ¹³C dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18-20.



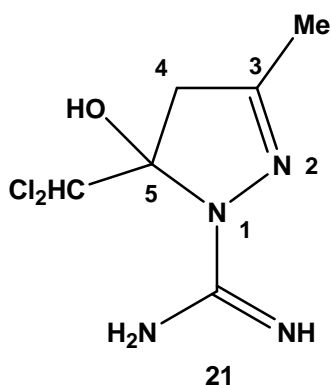
Comp.	RMN ¹³ C, δ					
	C3	C4	C5	CHCl ₂	Me	Z
18	–	–	–	–	–	–
19	149,5	107,5	142,3	61,1	13,4	125,9; 128,9; 129,4; 138,3

20^b 151,7 107,3 145,2 64,3 14,2 152,6

^aSoluções 10⁻³ M em CDCl₃/TMS, Espectrômetro Bruker DPX 400 com SF 100,62 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K.

^bDMSO-*d*₆.

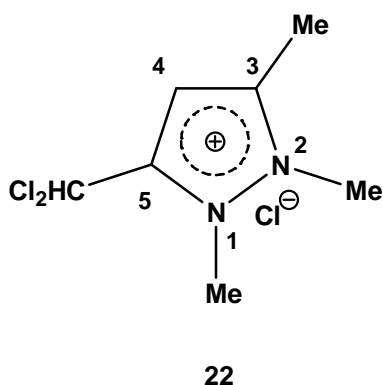
Tabela 38. Dados de RMN^a de ¹³C do 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazol 21.



Comp.	RMN ¹³ C, δ					
	C3	C4	C5	CHCl ₂	Me	C(NH)NH ₂
21	152,5	47,2	96,7	73,0	15,7	158,7

^aSoluções 10⁻³ M em DMSO-*d*₆, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ¹³C, aquisição a 300 K, δ.

Tabela 39. Dados de RMN^a de ¹³C do 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazol 22.

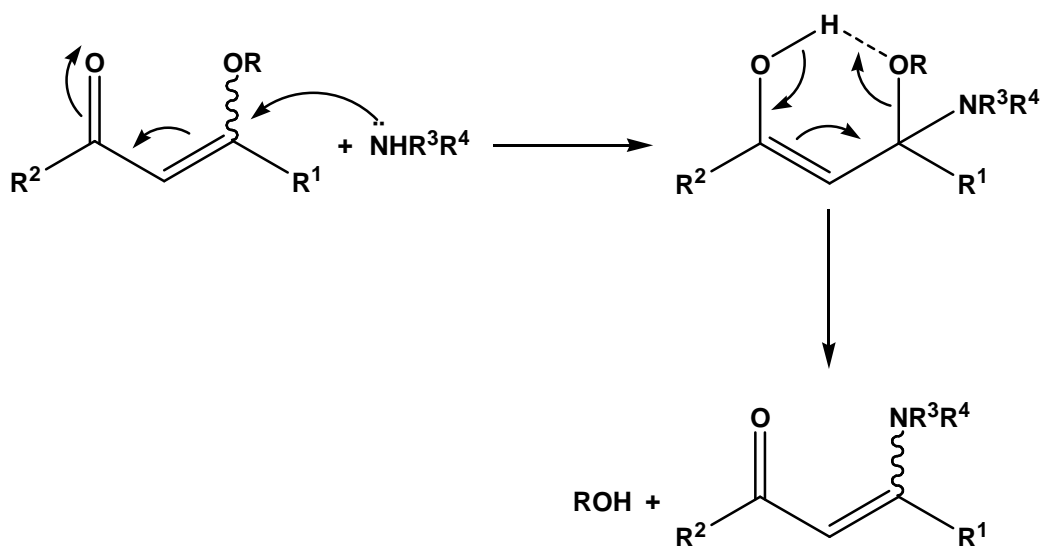


Comp.	RMN ¹³ C, δ					
	C3	C4	C5	CHCl ₂	C-Me	N-Me
22	147,6	107,5	145,4	59,9	11,9	34,2; 35,4

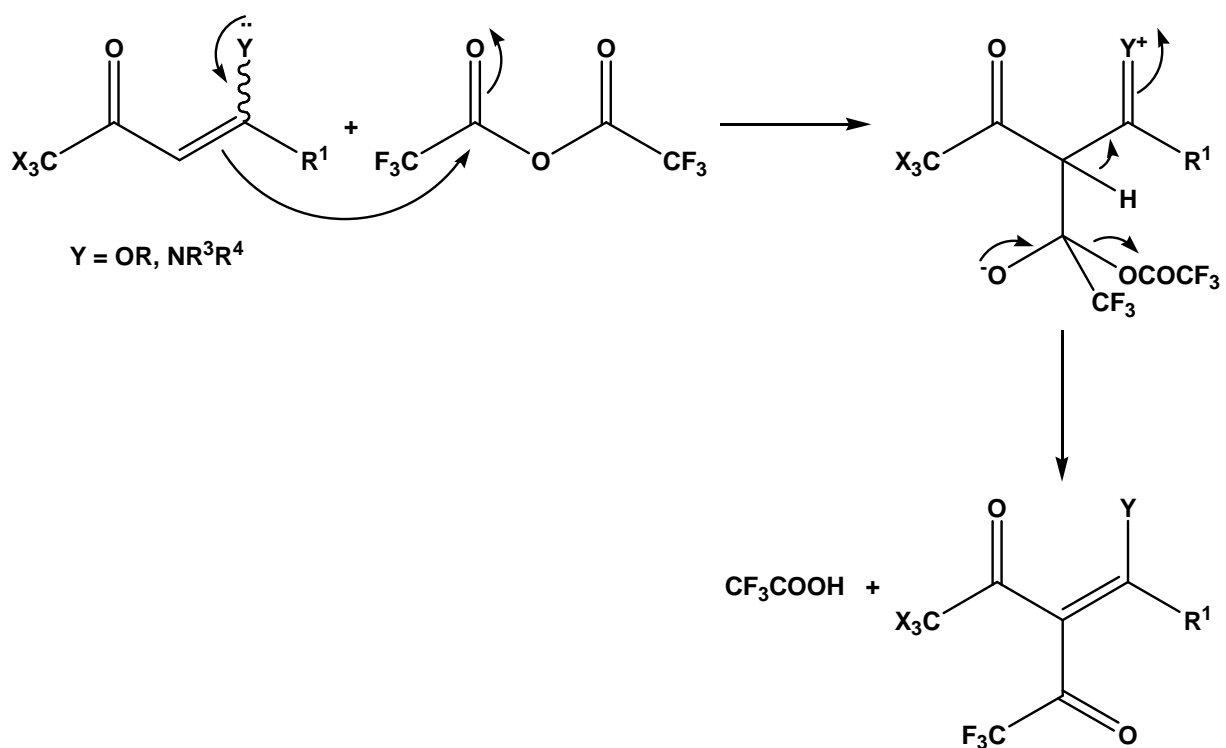
^aSoluções 10^{-3} M em $\text{H}_2\text{O}/\text{C}_6\text{D}_6$, Espectrômetro Bruker DPX 200 com SF 50,33 MHz para ^{13}C , aquisição a 300 K.

3.6. Mecanismos propostos para as reações

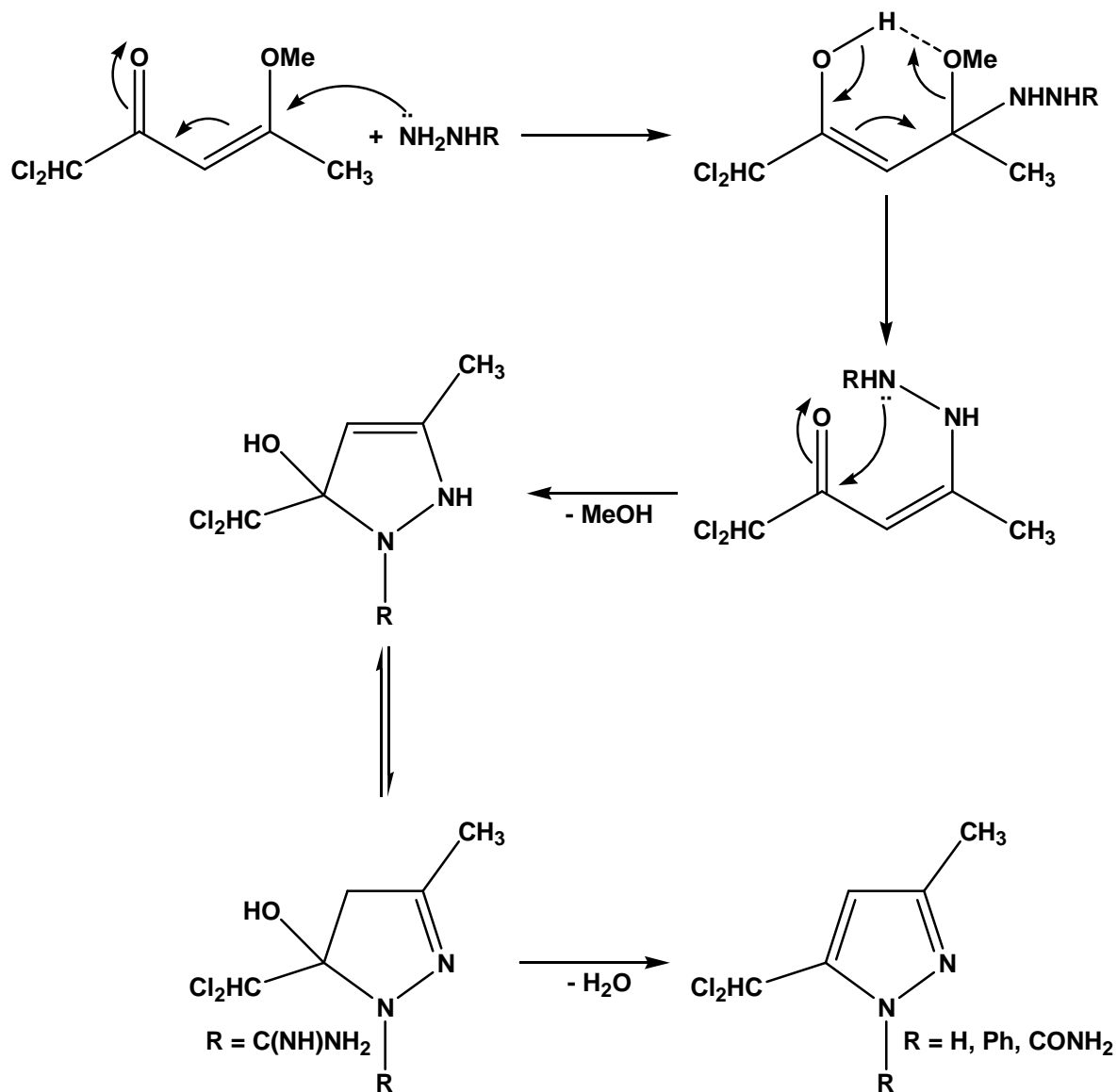
(a) Mecanismo de Adição/Substituição Nucleofílica no Carbono- β



(b) Mecanismo de Acilação do Carbono- α de Enonas e Enaminonas



(c) Mecanismo de Ciclocondensação da 4-Metoxi-1,1-Dicloro-3-Penten-2-Ona com Hidrazinas



4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos e resultados obtidos nesta tese, foi possível chegar às seguintes conclusões:

(a) A metodologia empregada na obtenção das enaminonas **8a-h**, **9a-c,e-h**, **10a-h**, **11a-c,e-g,i** e **12i** sem o uso de solventes orgânicos está de acordo com estratégias de síntese como *green chemistry* (filosofia ambiental) e *click chemistry* (simplificação de passos em síntese orgânica). Esta estratégia de síntese diminuiu muito a demanda de tempo na obtenção dessas enaminonas.

(b) As 3-trifluoracetil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas **14**, **15**, **16g,i** e **17i** devem ser interessantes precursores sintéticos em potencial. Há a necessidade estudos em relação ao uso destes compostos como bloco CCC em reações de ciclocondensação com dinucleófilos.

(c) Na síntese das enaminonas **13a,c-e,h-i**, os melhores rendimentos foram obtidos com a utilização da metodologia sem o uso de solventes orgânicos.

(d) Conforme já esperado, a 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** demonstrou um bom potencial sintético para reações de ciclocondensação com diferentes hidrazinas, visando a obtenção dos 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis **18-22**.

5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

5.1. Reagentes e Solventes Utilizados

- 4-Alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas **1-4**, **6** e **7** sintetizadas conforme referências 12 e 21b.
- (*E,E*)-4,4-Dietoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona **5** sintetizada conforme referência 37.
- Aminas **a-i** (Aldrich)
- Cloridrato de hidrazina (Aldrich)
- Cloridrato de fenil hidrazina (Aldrich)
- Cloridrato de semicarbazida (Aldrich)
- Dicloridrato de dimetil hidrazina (Aldrich)
- Cloridrato de aminoguanidina (Aldrich)
- Piridina (Vetec) destilada sob hidróxido de potássio (pastilhas)
- Hexano P.A. (Vetec)
- Acetato de etila P.A. (Vetec)
- Acetonitrila HPLC (Tedia)
- Etanol (Vetec) destilado sob etóxido de sódio
- Diclorometano P. A. (Vetec)
- Diclorometano (Vetec) deslilado sob P_2O_5
- Clorofórmio (Vetec) deslilado sob P_2O_5
- Cloreto de sódio P. A. (Vetec)
- Cloreto de cálcio P. A. (Vetec)
- Água destilada

5.2. Equipamentos Utilizados

(a) Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 200 de 200,13 MHz para ^1H e 50,33 MHz para ^{13}C , ou em espectrômetro BRUKER DPX 400 de 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C .

As amostras de RMN foram dissolvidas em clorofórmio, dimetil sulfóxido, água ou benzeno deuterado. Como referência interna foi usado tetrametilsilano (TMS) a 0,1%. Os dados de RMN foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K.

As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX 200 ou 400 foram: SF 200,13 ou 400,13 MHz para ^1H e 50,33 ou 100,62 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; largura do pulso 9,9 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição de 3,98 s (^1H) e 1,41 s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8 a 64 (^1H) e 1000 a 20000 (^{13}C), dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C).

(b) Espectrometria de Massas

Os espectros de massas e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um Cromatógrafo Gasoso HP 6890 acoplado a um Detector de Massas Seletivo 5973, equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked HP 5 ms, diâmetro interno 0,32 m, fase estacionária 0,25 μm , e hélio como gás de arraste. Foram obedecidos os seguintes parâmetros para rampa de aquecimento: 50 $^{\circ}\text{C}$ para o primeiro minuto, e, logo após, 10 $^{\circ}\text{C}$ por minuto até atingir 280 $^{\circ}\text{C}$.

(c) Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF 301. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

5.3. Técnicas Experimentais

(a) Procedimento geral para a síntese de 4-amino-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas 8a-h, 9a-c, 9e-h, 10a-h, 11a-c, 11e-g, 11i e 12i

A amina (**a-h**, 2 mmol) foi adicionada, gota à gota, sobre a 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-ona (**1-7**, 2 mmol), em banho de gelo e sob agitação. Após o término da adição, a temperatura da mistura reacional foi elevada até a temperatura ambiente (25 °C) e, depois de 5 minutos, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. As enaminonas **8-12** obtidas na forma de óleo foram submetidas a tratamento sob vácuo por 12 horas, sem a necessidade de purificações posteriores. Os produtos obtidos na forma de sólidos foram purificados por recristalização em hexano a quente.

(b) Procedimento geral para a síntese de 3-trifluoracetil-4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas 14 e 15

A uma mistura de vinil éter (5 mmol), piridina (10 mmol) em clorofórmio (5 mL) como solvente, em banho de gelo, sob atmosfera de argônio e agitação, foi adicionado, gota à gota, uma solução de anidrido trifluoracético (10 mmol) em clorofórmio (5 mL). Após o término da adição, a reação foi mantida a 50 °C por 20 horas. A seguir, o produto foi extraído com hexano gelado (3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos não foram purificados, por sofreram decomposição na tentativa de destilação e/ou tratamento cromatográfico.

(c) Procedimento geral para a síntese de 3-trifluoracetil-4-amino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas 16g, 16i e 17i

A uma mistura de 4-amino-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona **11a** (5 mmol), piridina (10 mmol) em diclorometano (5 mL) como solvente, em banho de gelo, sob atmosfera de argônio e agitação, foi adicionado, gota à gota, anidrido trifluoracético (10 mmol) com diclorometano (5 mL). Após o término da adição, a reação foi mantida a 25 °C por 24 horas. . A seguir, o produto foi extraído com hexano gelado

(3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos foram obtidos na forma de sólidos foram purificados por recristalização em hexano/acetato de etila 9:1 a quente.

(d) Procedimento geral para a síntese de 4-amino-1,1,1-dicloro-3-penten-2-onas 13a, 13c-e e 13h-i

A amina (**a,c-e,h,i**, 2 mmol) foi adicionada, gota à gota, sobre a 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona (**6**, 2 mmol), em banho de gelo e sob agitação. Após o término da adição, a temperatura da mistura reacional foi elevada até a temperatura ambiente (25 °C) e, depois de 5 minutos, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. As enaminonas obtidas na forma de sólido foram purificadas por recristalização em hexano/acetato de etila 9:1 a quente.

(e) Procedimento geral para a síntese de 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazóis 18, 19 e 21

Uma mistura de 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** (2 mmol), cloridrato de hidrazina (2 mmol) em etanol anidro (2 mL) como solvente, foi mantida em refluxo por 24 horas. A seguir, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi obtido na forma de sólido e purificado por recristalização em metanol a quente.

(f) Procedimento para a síntese do 5-diclorometil-3-metil-1*H*-pirazol 20

Uma mistura de 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** (2 mmol), cloridrato de aminoguanidina (2 mmol) em etanol anidro (2 mL) como solvente, foi mantida em refluxo por 24 horas. A seguir, o produto foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL) e lavado com água destilada (3 x 10 mL). A fase orgânica foi tratada com cloreto de cálcio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi obtido na forma de sólido e purificado por recristalização em metanol a quente.

(g) Procedimento para a síntese do cloreto de 5-diclorometil-1,2,3-trimetil-1*H*-pirazólio 22

Uma mistura de 4-metoxi-1,1-dicloro-3-penten-2-ona **6** (2 mmol), dicloridrato de dimetilidrazina (2 mmol), ácido clorídrico 37% (2 mL), em etanol anidro (2 mL) como solvente, foi mantida em refluxo por 24 horas. A seguir, o solvente foi evaporado e, para a extração das impurezas orgânicas, foi adicionado diclorometano (5 mL), e, depois, descartada a fase orgânica. O sal de pirazolíneo obtido foi submetido ao vácuo para retirada de resíduos de solventes orgânicos. O produto foi obtido na forma de óleo com grau de pureza satisfatório.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos* **2001**, Artmed Editora, Porto Alegre-RS, 53-81.
2. Penning, T. D. *et al. J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
3. (a) George, C. F. P. *The Lancet* **2001**, *357*, 1623. (b) Weitzel, K. W.; Wickman, J. M.; Augustin, S. G.; Strom, J. G. *Clinical Therapeutics* **2000**, *22*, 1254.
4. Young, S. D.; Britcher, S. F.; Tran, L. O.; Payne, L. S.; Lumma, W. C.; Lyle, T. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S.; Olsen, D. B.; Carroll, S. S.; Pettibone, D. J.; O'Brien, J. A.; Ball, R. G.; Balani, S. K.; Lin, J. H.; Chen, I. -W.; Schleif, W. A.; Sardana, V. V.; Long, W. J.; Byrnes, V. W.; Emini, E. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 2602.
5. Casida, J. E.; Hainzl, D.; Cole, L. M. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529.
6. (a) Martins, M. A. P.; Martins, A. C. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 614. (b) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Bonacorso, H. G.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J.; Oliveira, A. B. *Spectroscopy Lett.* **1998**, *31*, 1125. (c) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Spectroscopy Lett.* **1998**, *31*, 621. (d) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 852. (e) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Spectroscopy Lett.* **1999**, *32*, 973. (f) Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Zimmermann, N. E. K.; Sinhörin, A. P.; Cunico, W.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 804. (g) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhörin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 182. (h) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Sinhörin, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 135.
7. (a) Mello, C. F.; Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 335. (c) Morsch, V. M.; Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.

8. (a) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123. (b) Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds* **1992**, Ellis Horwood Ltda., Chichester.
9. Mertes, M. P.; Saheb, S. E. *J. Heterocyclic. Chem.* **1965**, *2*, 491.
10. (a) Kobayashi, Y.; Yamamoto, K.; Asai, T.; Nakano, M.; Kumadaki, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1980**, 2755. (b) Leroy, J.; Rubinstein, M.; Walkselman, C. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 291. (c) Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185.
11. Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
12. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
13. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.
14. (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) 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. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, *6*, 789. (e) Emerich, D. *Tese de Doutorado* **2003**, UFSM, Brasil. (f) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, *15*, 2353. (g) Pereira, C. M. P. *Tese de Doutorado* **2004**, UFSM, Brasil. (h) Cunico, W. *Tese de Doutorado* **2004**, UFSM, Brasil. (i) Peres, R. L. *Dissertação de Mestrado* **2001**, UFSM, Brasil.
15. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
16. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
17. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220.

18. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
19. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
20. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
21. (a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 731. (b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739. (c) Guirardo, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *45*, 8523.
22. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A. P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
23. 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**, *123*, 261.
24. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1619. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293. (c) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
25. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 217.
26. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 1585.
27. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekenner, R. L.; Costa, M. B.; Pereira, C. M. P.; Wastowski, A. D.; Peppe, C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *122*, 159.
28. (a) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (b)

- Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
29. (a) Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 69. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.
30. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
31. (a) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 1213. (b) Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 943. (c) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
32. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
33. (a) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9155. (b) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 45. (c) Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2002**, 32, 3225.
34. Nenajdenko, V. G.; Sanin, A. V.; Balenkova, E. S. *Molecules* **1997**, 2, 186.
35. Effenberger, E. *Angew. Chem.* **1969**, 81, 374.
36. Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.-H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 2766.
37. (a) Hojo, M.; Masuda, R. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 963. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
38. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.

39. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2003**, 2353.
40. Venkataratnam, R. V.; Sivaprasad, A.; Narsaiah, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *66*, 47.
41. (a) Lue, P.; Greenhill, J. V. *Adv. Heterocyclic. Chem.* **1997**, *67*, 215. (b) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
42. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6173.
43. Tietze, L. F.; Bergmann, A.; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; Voss, E. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 83.
44. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'akii, Y. L.; Kukhar, V. P. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 1623.
45. (a) Ostercamp, D. L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1633. (b) Kozerski, L.; Philipsborn, W. V. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2077.
46. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; Morimoto, K.; Okada, K. *Synthesis* **1990**, 195. (b) Soufyane, M.; Mirand C.; Lévy J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Zhu, S.; Xu, B.; Zhang, J. *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 167.
47. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
48. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2409.
49. Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2689.
50. (a) Hojo, M.; Okada, E.; Masuda, R.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533. (b) Sommen, G.; Comel, A.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1557.
51. (a) Tietze, L.-F.; Brüggemann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 540. (b) Dantchev, D. K.; Ivanov, I. C. *Synthesis* **1981**, 227. (c) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Wu, J.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4643.
52. Mellor, J. M.; Andrew, R. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.

53. Greenhill, J. V. *Pyrazoles and their Benzo Derivatives*. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* **1984**, 3^a ed. Pergamon Press (5), 167-344.
54. Claramunt, R. M.; Forfar, I.; Cabildo, P.; Lafuente, J.; Barberá, J.; Giménez, R.; Elguero, J. *Heterocycles* **1999**, 51, 751.
55. (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.
56. Singh, S. P.; Kumar, D.; Batra, H.; Naithani, R.; Rozas, I.; Elguero, J. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 1109.

ANEXOS 1