



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

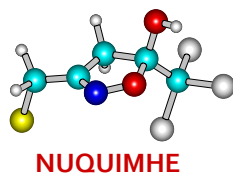
**ESTUDO DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DE HETEROCICLOS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES COM DAST**

**TESE DE DOUTORADO**

**LILIANE M. FAVERO PORTE**

**Santa Maria-RS, Brasil**

**2011**



---

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DE HETEROCICLOS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES COM DAST**

*ELABORADA POR*

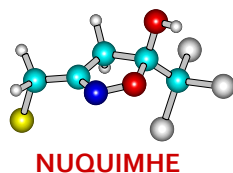
**LILIANE M. FAVERO PORTE**

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de Doutor em Química ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria - RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

**SANTA MARIA**

**2011**



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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,

APROVA a Tese de Doutorado

ESTUDO DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DE HETEROCICLOS  
TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES COM DAST

ELABORADA POR:

**LILIANE M. FAVERO PORTE**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

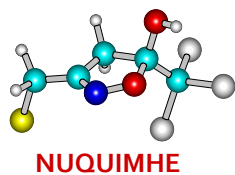
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nilo Zanatta

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Geonir Siqueira

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Helmoz Roseniaim Appelt

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcos A.P.Martins

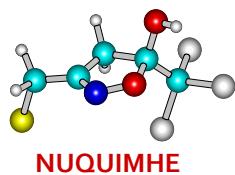
**Santa Maria-RS, 2011.**



*"Amar: Fechei os olhos para não te ver e a minha boca para não dizer... E dos meus olhos fechados  
desceram lágrimas que não enxuguei, e da minha boca fechada nasceram sussurros e palavras  
mudas que te dediquei... O amor é quando a gente mora um no outro."*

*Mário Quintana*

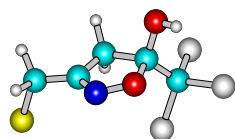
À minha família - essência da  
completa afetividade.



*“Amigo, deveria chamar-te Claridade pelo modo espontâneo, franco e aberto com que encheste de cor meu mundo escuro!”*

*Vinicius de Moraes*

*Aos bons amigos, que compartilharam comigo os momentos de êxtase, cansaço e loucura. Pelo riso leve, pela companhia certa e pelo silêncio oportuno, serei eternamente grata. Obrigada por terem acreditado no meu sonho e por compartilharem comigo o seu carinho.*

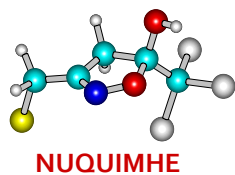


NUQUIMHE



*“... É como sair de férias: um dia você planeja tudo, mas de repente, erra uma entrada, ou pega um desvio, e acaba num lugar maluco que nem está no mapa, fazendo coisas que nunca imaginou fazer. No início, você até pode se sentir meio perdido, mas depois vai perceber que esta foi a melhor parte da viagem.”*

*A quem um dia fez parte desta viagem, obrigada pelos momentos compartilhados e pela amizade mantida.*



NUQUIMHE



## AGRADECIMENTOS

A *Gisele R. Paim* (“*GiGele*”), *Everton Pittaluga* (“*Luz*”) e *Susiane Cavinatto*, pela amizade, parceria e inúmeras festas, jantares, congressos e momentos memoráveis de descontração.

Ao “colega” *Cleber Cechinel*, pela amizade constante, ensinamentos e conselhos construtivos. Mesmo à distância, é parte importante desta história.

Aos alunos de graduação *Fábio da Luz* e *Lenon Mello*, pela contribuição neste trabalho durante o período de iniciação científica, pela disponibilidade, boa vontade e parceria.

A *Jussara Navarini*, pela colaboração neste trabalho e companhia desde a graduação.

A *Rosália Andrighetto* (“*Flash*”) por me ajudar a manter a boa música no laboratório e o mate sempre novo.

A *Michele Stach* (“*Bipolar*”), por tantos surtos, alegria e amizade.

Ao *Carson Wiethan*, pela colaboração no laboratório, e pelas divagações construtivas sobre a vida, vinhos, cervejas e coisas do tipo.

Ao Prof *Helio Bonacorso*, pela orientação, ética e respeito ao longo dos anos.

Aos colegas do NAPO, pelos incontáveis cafés compartilhados, sempre regados com muita descontração e frases de sabedoria.

Ao NAPO, nas pessoas do *Prof Marcos Martins*, *Prof Nilo Zanatta* e *Prof Helio Bonacorso*, pela oportunidade oferecida e pelo incentivo no trabalho desenvolvido.

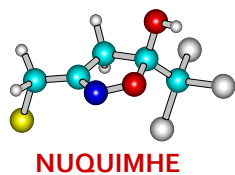
Ao *Thiago Schwanz*, pelo conhecimento compartilhado e pela amizade.

Aos operadores de RMN pelo esforço, boa vontade e paciência quando do desenvolvimento dos meus espectros.

Aos Professores *Miguel Caro*, *Geonir Siqueira* e *Helmoz Appelt* pela participação e sugestões para melhoria deste trabalho.

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

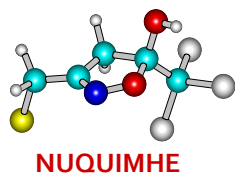
Ao Departamento de Química e a entidade financiadora CNPq.



*"Toda uma corrente de acontecimentos brota da decisão, fazendo surgir a nosso favor toda a sorte de incidentes, encontros e assistência material que nenhum homem sonharia que viesse em sua direção. Qualquer coisa que possa fazer, ou sonhe que possa fazer, comece a fazê-la agora. A ousadia tem em si genialidade, força e magia."*

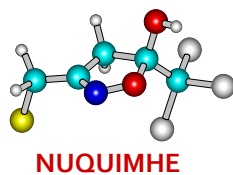
*Johann Wolfgang Von Goethe*



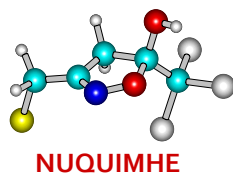


## ÍNDICE

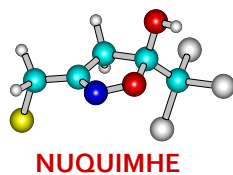
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<i>xiii</i>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<i>xx</i>
<b>RESUMO</b>	<i>xxi</i>
<b>ABSTRACT</b>	<i>xxii</i>
<b>1.</b> Introdução e Objetivos	1
<b>2.</b> Revisão da Literatura	11
<b>2.1.</b> 4-Alquil(Aril/Heteroaril)-4-Alcóxi-1,1,1-Trialo-3-Alquen-2-Onas ( $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas)	11
<b>2.2.</b> Heterociclos Derivados de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas	14
<b>2.3</b> Síntese de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis	16
<b>2.3.1.</b> Síntese de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis trialometil substituídos	17
<b>2.4.</b> Metodologias de Desidratação Intramolecular de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis	21
<b>2.5.</b> Síntese de Tetraidrocromenonas	23
<b>2.6.</b> Reações de Fluoração	27
<b>2.6.1</b> Emprego de DAST	28
<b>3.</b> Apresentação e Discussão dos Resultados	33



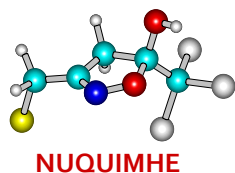
3.1.	Numeração e Nomenclatura dos Compostos	34
3.2.	Síntese de 4-Aril(heteroaril)-4-metóxi(etóxi)-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas	42
3.3	Síntese de 4-Fluoralquil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3d-e</b> )	43
3.3.1	Purificação dos Compostos <b>3d-e</b>	43
3.3.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>3d-e</b>	44
3.3.2.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}	44
3.3.2.2.	Espectrometria de Massas	46
3.3.3.	Mecanismo proposto para a fluoração de 4-hidroalquil-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>2d-e</b> )	48
3.4.	Síntese e Difluoração de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>4e</b> )	49
3.4.1.	Purificação dos Compostos <b>4e</b> e <b>5e</b>	49
3.4.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>4e</b> e <b>5e</b>	50
3.4.2.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}	50
3.4.2.1.1.	Identificação do Composto <b>4e</b>	51
3.4.2.1.2.	Espectrometria de massas – composto <b>4e</b>	52
3.4.2.2.1.	Identificação do Composto <b>5e</b>	53



3.4.2.2.2.	Espectrometria de Massas – composto <b>5e</b>	54
3.4.3.	Mecanismo proposto para a difluoração – Síntese de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluoropropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>5e</b> )	55
3.5.	Síntese de 5-Hidróxi-4-(3-hidroxiálquil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol ( <b>6d-e</b> )	57
3.6.	Síntese de Oxaciclopirazóis ( <b>7d-e</b> )	58
3.6.1.	Purificação dos compostos <b>7d-e</b>	58
3.6.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>7d-e</b>	59
3.6.2.1.	RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C {H}	59
3.6.2.2.	Espectrometria de Massas	61
3.6.3.	Mecanismo proposto para a ciclização – Síntese de oxaciclopirazóis ( <b>7d-e</b> )	63
3.7.	Síntese de 1 <i>H</i> -Pirazóis ( <b>9a-c</b> ) a partir da Reação de Desidratação de 4,5-Diidro-1 <i>H</i> -pirazóis promovida por DAST	64
3.7.1.	Mecanismo Proposto para a Desidratação de 3-(alquil/aryl)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>8a-c</b> ) empregando DAST	66
3.7.2	Discussão estrutural para sistemas pirazolínicos – GC-MS	67
3.8.	Fluoração de 2-Hidróxi-2 <i>H</i> -cromenonas trifluormetil substituídas	69
3.8.1.	Purificação dos Compostos <b>15-19</b>	71
3.8.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>15-19</b>	72



<b>3.8.2.1.</b>	RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ {H} e $^{19}\text{F}$	72
<b>3.8.2.2.</b>	Espectrometria de Massas	77
<b>3.8.3.</b>	Difração de Raios-X	81
<b>3.8.4.</b>	Discussão estrutural de 2-flúor-2 <i>H</i> -cromenonas	82
<b>3.8.5.</b>	Mecanismo proposto para a fluoração de 2-hidróxi-2 <i>H</i> -cromenonas	84
<b>3.9.</b>	Reações de 3-(Alquil/aryl)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol (20a-c) com DAST	85
<b>4</b>	Materiais e Métodos	88
<b>4.1</b>	Reagentes e Solventes Utilizados	88
<b>4.2</b>	Aparelhos Utilizados	89
<b>4.3</b>	Procedimentos Experimentais Sintéticos	91
<b>5</b>	Conclusão	95
<b>6</b>	Bibliografia	97
<b>7</b>	Anexo I	107
<b>8</b>	Anexo II	135

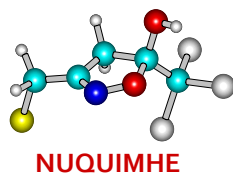


NUQUIMHE



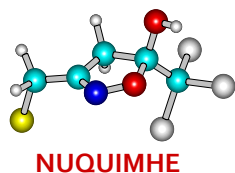
## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01</b>	– Compostos que possuem em sua estrutura o anel pirazolínico	2
<b>Figura 02</b>	– Medicamentos com Anel Pirimidínico em sua estrutura	3
<b>Figura 03</b>	– Estruturas do Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST) e acetato de 2,2-difluór-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA)	7
<b>Figura 04</b>	– Centros eletrofílicos em enoléteres trialoacetil substituídos	12
<b>Figura 05</b>	– Exemplos de Moléculas produzidas pelo NUQUIMHE com Aplicação de RMN Multinuclear, Difração de RX e Cálculos Teóricos AM1, PM3 - (2005-2009).	13
<b>Figura 06</b>	– Moléculas Bioativas Sintetizadas pelo NUQUIMHE (2005-2009).	13
<b>Figura 07</b>	– Exemplos de heterociclos sintetizados pelo NUQUIMHE	15
<b>Figura 08</b>	– Estrutura de um pirazol e 4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol	16
<b>Figura 09</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3d</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	45
<b>Figura 10</b>	– Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3d</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	46
<b>Figura 11</b>	– Espectro de massas (GC-EI) de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3d</b> ).	47
<b>Figura 12</b>	– Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>4e</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	51



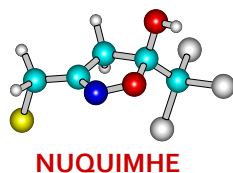
- Figura 13 -** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**) em clorofórmio- $d_1$ . 52
- Figura 14 -** Espectro de massas (GC-EI) de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**). 52
- Figura 15 -** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio- $d_1$ . 53
- Figura 16 -** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio- $d_1$ . 54
- Figura 17 -** Espectro de massas (CG-EI) de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**). 54
- Figura 18 -** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 1-(pentafluorfenil)-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1*H*-furo [2,3-*c*] pirazol (**7d**) em clorofórmio- $d_1$ . 60
- Figura 19 -** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-(pentafluorfenil)-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1*H*-furo [2,3-*c*] pirazol (**7d**) em clorofórmio- $d_1$ . 61
- Figura 20 -** Espectro de massas (GC-EI) de 1-(pentafluorfenil)-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1*H*-furo [2,3-*c*] pirazol (**7d**). 62
- Figura 21 -** Centros reativos em 2-Hidróxi-2*H*-cromenonas 69
- Figura 22 -** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 2-flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**16**) em clorofórmio- $d_1$  73
- Figura 23 -** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz 2-flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**16**) em clorofórmio- $d_1$ . 74

<b>Figura 24 -</b>	Expansão do espectro de $^{13}\text{C}$ RMN do composto <b>15</b> .	75
<b>Figura 25 -</b>	Espectro de RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>16</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	76
<b>Figura 26 -</b>	Deslocamentos de $^{19}\text{F}$ RMN	76
<b>Figura 27 -</b>	Processo de ionização química do metano	77
<b>Figura 28 -</b>	Espectro de massas (GC-CI) de 2-flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>16</b> ).	78
<b>Figura 29 -</b>	ORTEP do composto 2-flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>16</b> ). (CCDC 794627)	81
<b>Figura 30 -</b>	Centros quirais presentes nos compostos <b>10-14</b> e <b>15-19</b>	82
<b>Figura 31 -</b>	ORTEP do composto 3-acetil-4-fenil-2-trifluormetil-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona (CCDC 774510).	83
<b>Figura 32 -</b>	Comparação estrutural – inversão da configuração de C-2.	84
<b>Figura 33 -</b>	Estrutura de 2-hidróxi-2 <i>H</i> -cromenona ( <b>A</b> ) e 4,5-diidroisoxazol ( <b>B</b> )	85
<b>Figura 34 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>2d</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	108

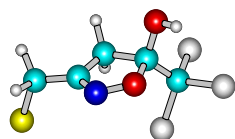


- Figura 35** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxi-propil)-1*H*-1-fenilpirazol (**2e**) em clorofórmio-  $d_1$ . 109
- Figura 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**3d**) em clorofórmio-  $d_1$ . 110
- Figura 37** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3-fluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**3e**) em clorofórmio-  $d_1$ . 111
- Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**) em clorofórmio-  $d_1$ . 112
- Figura 39** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio-  $d_1$ . 113
- Figura 40** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Hidróxi-4-(2-hidroxi-etil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol (**6d**) em DMSO- $d_6$ . 114
- Figura 41** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Hidróxi-4-(3-hidroxi-propil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol (**6e**) em DMSO-  $d_6$ . 115
- Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-(Pentafluorfenil)- 6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1*H*-furo [2,3-*c*] pirazol (**7d**) em clorofórmio-  $d_1$ . 116
- Figura 43** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-Pentafluorfenil-7a-(trifluormetil)-1,3a,4,5,6,7a-hexahidropirano [2,3-*c*] pirazol (**7e**) em clorofórmio-  $d_1$ . 117
- Figura 44** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**8a**), em clorofórmio-  $d_1$  118
- Figura 45** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 53-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**8b**), em clorofórmio-  $d_1$ . 119
- Figura 46** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2,2-dimetoxietil)-4,5-diidro-1*H*-1-(furan-2-*o*il) pirazol (**8c**), em DMSO-  $d_6$ . 120





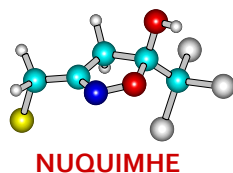
<b>Figura 47 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 5-Trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>9a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .	121
<b>Figura 48 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>9b</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .	121
<b>Figura 49 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz e RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -1-(furan-2- <i>oil</i> ) pirazol ( <b>9c</b> ), em clorofórmio- $d_1$ .	122
<b>Figura 50 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-Flúor-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>15</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	124
<b>Figura 51 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>16</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	126
<b>Figura 52 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-Flúor-3-(furan-2- <i>oil</i> )-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>17</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	128
<b>Figura 53 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-Flúor-3-(ten-2- <i>oil</i> )-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>18</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	130
<b>Figura 54 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz e RMN $^{19}\text{F}$ a 376 MHz de 2-Flúor-3-(ten-2- <i>oil</i> )-4-(4-clorofenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>19</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	132
<b>Figura 55 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 3-(2,2-Dimetoxietil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol ( <b>20c</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	133
<b>Figura 56 -</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz, RMN $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 3-(2,2-Dimetoxietil)-5-trifluormetil isoxazol ( <b>21c</b> ) em clorofórmio- $d_1$ .	134
<b>Figura 57 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(2-hidroxi- <i>etil</i> )-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>2d</b> ).	136



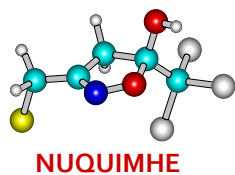
NUQUIMHE



<b>Figura 58 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>2e</b> ).	136
<b>Figura 59 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3d</b> ).	137
<b>Figura 60 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3-fluorpropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>3e</b> ).	137
<b>Figura 61 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>4e</b> ).	138
<b>Figura 62 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol ( <b>5e</b> ).	138
<b>Figura 63 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Hidróxi-4-(2-hidroxietil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol ( <b>6d</b> ).	139
<b>Figura 64 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Hidróxi-4-(3-hidroxipropil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol ( <b>6e</b> ).	139
<b>Figura 65 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 1-pentafluorfenil- 6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1 <i>H</i> -furo [2,3- <i>c</i> ] pirazol ( <b>7d</b> ).	140
<b>Figura 66 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 1-pentafluorfenil-7a-(trifluormetil)- 1,3a,4,5,6,7a- hexahidropirano [2,3- <i>c</i> ] pirazol ( <b>7e</b> ).	140
<b>Figura 67 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>8a</b> )	141
<b>Figura 68 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>8b</b> )	141
<b>Figura 69 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2,2-dimetoxietil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(furan-2- <i>o</i> il) pirazol ( <b>8c</b> )	142

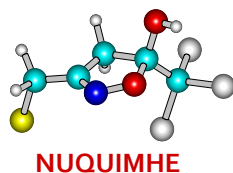


<b>Figura 70 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>9a</b> )	142
<b>Figura 71 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol ( <b>9b</b> )	143
<b>Figura 72 -</b>	Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -1-(furan-2- <i>oil</i> ) pirazol ( <b>9c</b> )	143
<b>Figura 73 -</b>	Espectro de Massas (GC-CI) do composto 2-Flúor-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>15</b> )	144
<b>Figura 74 -</b>	Espectro de Massas (GC-CI) do composto 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>16</b> ).	144
<b>Figura 75 -</b>	Espectro de Massas (GC -CI) do composto 2-Flúor-3-(furan-2- <i>oil</i> )-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>17</b> )	145
<b>Figura 76 -</b>	Espectro de Massas (GC -CI) do composto 2-Flúor-3-(ten-2- <i>oil</i> )-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>18</b> )	145
<b>Figura 77 -</b>	Espectro de Massas (GC-CI) do composto 2-Flúor-3-(ten-2- <i>oil</i> )-4-(4-cloro-fenil)-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona ( <b>19</b> )	146



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b>	Propriedades e efeitos atribuídos à inserção de um ou mais átomos de flúor	4
<b>Tabela 02</b>	Numeração e Nomenclatura dos Compostos	34
<b>Tabela 03</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>3d-e</b> .	44
<b>Tabela 04</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ {H}, GC-MS dos compostos <b>2d-e</b> e <b>3d-e</b>	47
<b>Tabela 05</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>4e</b> e <b>5e</b>	50
<b>Tabela 06</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ {H} e GC-MS dos compostos <b>4e</b> e <b>5e</b>	55
<b>Tabela 07</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>7d-e</b>	59
<b>Tabela 08</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ {H} e GC-MS dos compostos <b>7d-e</b>	62
<b>Tabela 09</b>	Propriedades Físicas dos Compostos <b>15-19</b>	72
<b>Tabela 10</b>	Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ {H}, $^{19}\text{F}$ e GC-MS dos compostos <b>15-19</b>	79
<b>Tabela 11</b>	Dados de RMN e GC-MS dos compostos <b>20c</b> e <b>21c</b> .	87



## RESUMO

### ESTUDO DO COMPORTAMENTO QUÍMICO DE HETEROCICLOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES COM DAST

**Autora: Msc. Liliane M. Favero Porte**

**Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

Este trabalho descreve o estudo do comportamento químico de heterociclos trifluormetil substituídos como 1*H*-pirazóis, 2-pirazolinas, 2*H*-cromenonas e isoxazolinas na presença de DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre), tendo por objetivo avaliar possíveis reações em sítios oxigenados, e visando, principalmente, a inserção de átomos de flúor nestas moléculas.

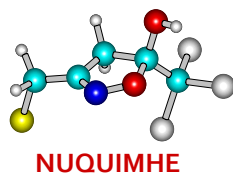
Os heterociclos trifluormetil substituídos precursores 1*H*-pirazóis (**2**), 2-pirazolinas (**6**, **8**), 2*H*-cromenonas (**10-14**), isoxazolinas (**20**) foram obtidos empregando vinil cetonas acíclicas e cíclicas (**1**) e hidrazinas, hidrazidas, dicetonas, aldeídos ou hidroxilamina via reações de ciclocondensação convencionais ou reações multi-componentes.

A partir de reações que foram procedidas em diclorometano como solvente e DAST em pequeno excesso (1:2) à temperatura ambiente, por um tempo reacional de 24 horas, foi possível observar reações de fluoração em 4-hidroxi-4-*alquil*-pirazóis (**2**) (70-75%), reações de difluoração em 4-formil-4-*alquil*-pirazóis (**4e**) (71%), ciclização intramolecular em 4-hidroxi-4,5-diidropirazóis (**6**) (74-80%) e reações de desidratação em 3-(*alquil*/*aril*)-4,5-diidropirazóis (**8**) (65-75%).

As reações de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**10-14**) com DAST foram quimiosseletivas, considerando os diversos sítios reativos presentes nestes compostos, e conduziram exclusivamente, via substituição nucleofílica, a reações de monofluoração no C-2 (**15-19**) (63-81%).

Finalmente, apesar da semelhança estrutural parcial com 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**10-14**), as reações de 4,5-diidroisoxazóis (**20**) na presença de DAST conduziram somente a produtos de desidratação (**21**) (73-85%) de maneira similar aos resultados obtidos para 3-(*alquil*/*aril*)-4,5-diidropirazóis (**8**).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA  
SANTA MARIA, JANEIRO DE 2011



## ABSTRACT

### STUDY OF THE CHEMICAL BEHAVIOR OF TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED HETEROCYCLES IN REACTIONS WITH DAST

**Author: Msc. Liliane M. Favero Porte**

**Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso**

This work describes the study of the chemical behavior of trifluoromethyl substituted heterocycles as 1*H*-pyrazoles, 2-pyrazolines, 2*H*-cromenones and isoxazolines in reactions with DAST, with the aim of evaluating possible reactions in the oxygenated sites, aiming mainly the insertion of fluorine atoms in these molecules.

Trifluoromethylated heterocycle precursors such as 1*H*-pyrazoles (**2**), 2-pyrazolines (**6**, **8**), 2*H*-cromenones (**10-14**), isoxazolines (**20**) were obtained from cyclic and acyclic trifluoroacetylated vinyl ethers (**1**) and hydrazines, hydrazides, diketones, aldehydes and hydroxylamine employing conventional or multi-component cyclocondensation reaction procedures.

When the reactions were carried out in dichloromethane as solvent and DAST in slight excess (1:2), at room temperature for a reaction time of 24 hours, it was observed monofluorination reactions on 4-hydroxyalkyl-1*H*-pyrazoles (**2**) (70-75%), difluorination reactions in 4-formylethyl-1*H*-pyrazoles (**4e**) (71%), intramolecular cyclization on 4-hydroxyalkyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazoles (**6**) (74-80%) and dehydration reactions in 3-(alkyl/aryl)-4,5-dihydropyrazoles (**8**) (65-75%).

Reactions of 2-hydroxy-2*H*-chromenones (**10-14**) with DAST by similar reactions conditions, were chemoselective, despite the various reactive sites present in these compounds, and exclusively by the S<sub>N</sub>2 nucleophilic substitution at the C-2-, conducted to the monofluorinated tetrahydro-2*H*-chromenones (**15-19**) (63-81 %).

Finally, despite the partial structural similarity with 2-hydroxy-2*H*-cromenones (**10-14**), were performed reactions of 4,5-dihydroisoxazoles (**20**) in the presence of DAST, which resulted only in dehydration products (**21**) (73-85%) similarly to the results for 3-(alkyl/aryl)-4,5-dihydropyrazoles (**8**).

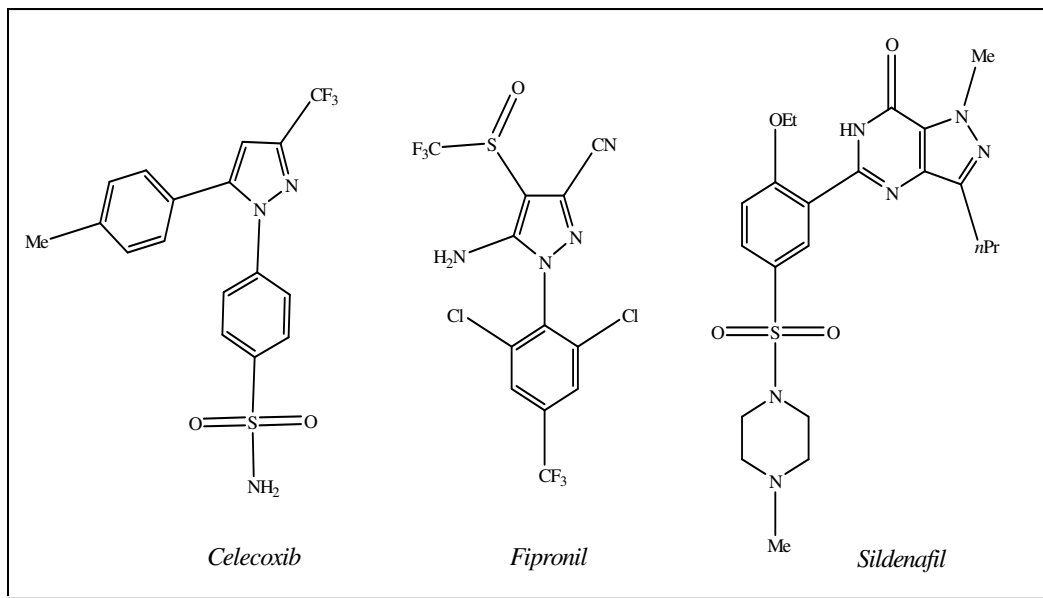
### 1. Introdução e Objetivos

Compostos heterocíclicos são comuns na Química Orgânica e muitos têm propriedades biológicas interessantes, além de uma elevada aplicabilidade nos mais variados campos da Química Moderna. Substâncias com diferentes atividades biológicas como a Cimetidina<sup>®</sup>, utilizada contra a gastrite, o adoçante sacarina e o antibiótico penicilina, possuem anéis heterocíclicos em suas estruturas moleculares.

Em sua ampla maioria, os fármacos sintéticos possuem, não raramente, mais de um heteroátomo. Se os classificarmos pelo tipo de mecanismo de ação que apresentam, observar-se-á que em sua maioria são substâncias sintéticas seletivas, com propriedades inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores.<sup>1</sup>

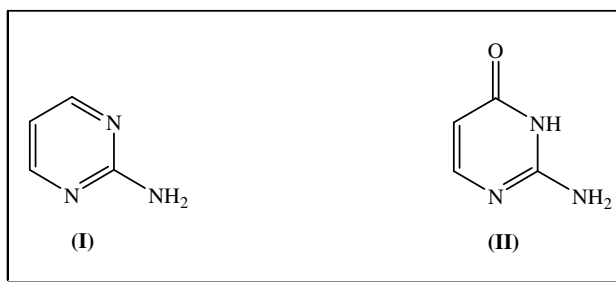
Entre as várias classes de compostos heterocíclicos, os pirazóis apresentam uma posição de destaque devido a sua grande aplicabilidade. Os pirazóis são compostos aromáticos de cinco membros com dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 2 do anel. De maneira geral, devido ao grande número de ligações polarizadas contidas em sua estrutura, apresentam atividade biológica e reatividade química bastante exploradas.<sup>2</sup> Estes compostos são muito importantes por apresentarem uma ampla faixa de propriedades interessantes, tais como atividade analgésica, antiinflamatória, antipirética, hipnótica e sedativa.<sup>3</sup> Muitos compostos que apresentam em sua estrutura fenil-pirazóis são conhecidos por apresentarem atividades farmacológicas significantes, como por exemplo, o Celecoxib (Celebra<sup>®</sup>) antiinflamatório que atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2),<sup>4</sup> que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório. Por se tratar de inibição específica, ao contrário da maioria dos demais antiinflamatórios, têm mínimo impacto sobre estômago, rins e intestino. Outros compostos importantes que possuem em sua estrutura o anel pirazolínico são o Fipronil<sup>®</sup>, que pertence a uma segunda geração de inseticidas (carrapaticida) *N*-fenilpirazóis<sup>5</sup> e o citrato de sildenafil (Viagra<sup>®</sup>), usado contra a disfunção erétil (Figura 01).

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



**Figura 01.** Compostos que possuem em sua estrutura o anel pirazólico

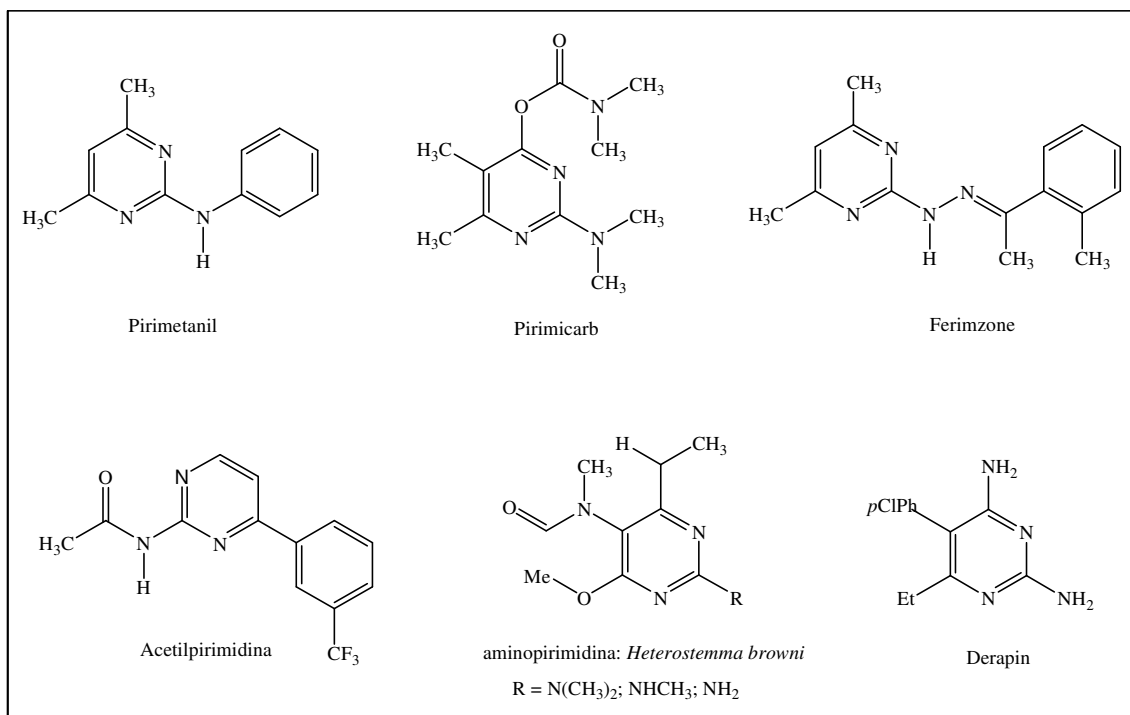
Outra classe de heterociclos que merece destaque por sua ampla aplicação são as pirimidinas, as quais estão presentes em organismos vivos, e muitas delas fazem parte de moléculas de ácidos nucleicos, como DNA e RNA,<sup>6,7</sup> os quais são essenciais na biossíntese das proteínas. Dentre a variedade de pirimidinas existentes aminopirimidinas (**I**) e aminopirimidinonas (**II**) têm atraído considerável atenção devido a atividade biológica que alguns desses compostos exibem e por serem constituintes de compostos de origem natural.<sup>8,9</sup>





## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Algumas 2-aminopirimidinas ou derivados como Pirimetanil, Ferimzone, Pirimicarb<sup>2</sup> e a acetilpirimidina<sup>10</sup> são utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas, já compostos 2-aminopirimidínicos extraídos da planta *Heterostemma browni* tem emprego na medicina popular no tratamento de tumores<sup>11</sup> e a pirimetamina (Derapin) como agente microbiano no tratamento da malária (Figura 02).<sup>11</sup>



**Figura 02.** Medicamentos com Anel Pirimidínico em sua estrutura

### 2.1 FÁRMACOS FLÚOR – SUBSTITUÍDOS: GENERALIDADES

A presença de átomo(s) de flúor pode alterar as propriedades químicas, a conformação molecular e a atividade biológica de drogas. Muitos compostos fluorados são de uso corrente e amplamente usados no tratamento de algumas doenças. Entre estes compostos são conhecidos alguns anti-depressivos, agentes anti-inflamatórios, drogas anti-maláricas, anti-psicóticos, agentes anti-virais, esteróides e anestésicos em geral. Nos últimos anos, a química e a química medicinal de compostos orgânicos e drogas contendo flúor tem sido amplamente revisada e o desenvolvimento de novos agentes fluorantes tem aumentado enormemente as possibilidades sintéticas para novas drogas fluoradas. Além disso, o desenvolvimento

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

de sofisticadas técnicas analíticas não invasivas baseadas em ressonância magnética nuclear ( $^{19}\text{F}$ -NMR) tem afetado fortemente o estudo de drogas fluoradas, tanto no homem quanto em animais.

A inclusão de um átomo de flúor em uma droga pode influenciar a sua conformação e a sua interação com o seu alvo farmacológico. Por exemplo, o efeito da presença de átomos de flúor nas forças inter- e intramoleculares e que afetam a união com ligantes e assim introduzem uma seletividade em subtipos de receptores, tem sido atualmente bem melhor compreendido. A presença de átomos de flúor pode também apresentar um efeito profundo na conformação de uma droga, em termos de distribuição, de liberação nos tecidos, de rota e estendida ao seu metabolismo. O estudo de mudanças como estas pode ser usado construtivamente por químicos sintéticos e medicinais para aperfeiçoar a segurança e a eficácia no uso de novas drogas fluoradas. Este efeito pode ser atribuído a determinadas características do átomo de flúor, como apresentadas na Tabela 1.<sup>12a</sup>

**Tabela 1.** Propriedades e efeitos atribuídos à inserção de um ou mais átomos de flúor

Propriedades	Sistema Fluorado	Sistema Original	Comentários Gerais
<b>Geometria Molecular</b>	$R_{\text{vdwF}} = 1,35\text{Å} *$	$R_{\text{vdwH}} = 1,10\text{Å}$	A introdução do átomo de flúor provoca mudanças significativas nas características químicas, sem perturbar a geometria molecular. Deste modo o substrato ativo e seu análogo fluorado são indistinguíveis estericamente para o sítio ativo da molécula.
<b>Estabilidade</b>	C-F possui uma energia de ligação de 485 KJ/mol	C-H possui uma energia de ligação de 413 KJ/mol	Aumento da estabilidade química e térmica da molécula. Assim, os análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos sem serem degradados.

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

**Tabela 1.** Propriedades e efeitos atribuídos à inserção de um ou mais átomos de flúor (continuação)

Propriedades	Sistema Fluorado	Sistema Original	Comentários Gerais
<b>Mimetismo</b>	F CF <sub>2</sub> H e CF <sub>2</sub> eletronegatividade do F = 4,1	OH C=O eletronegatividade do O = 3,5	Devido a alta eletronegatividade, o átomo de flúor pode ser usado para mimetizar ou substituir o oxigênio. O átomo de flúor substituindo o grupo hidroxila mostra exercer efeito polar da mesma magnitude do átomo de oxigênio. Em alguns casos, este pode atuar como base de Lewis na ligação hidrogênio. Os grupos CF <sub>2</sub> H e CF <sub>2</sub> são ambos isopolares e isósteros comparados com C-OH e C=O, respectivamente.
<b>Lipofilicidade</b>	Maior (log P)	Menor (log P)	Este talvez seja um dos fatores mais importantes para o aumento da atividade biológica observada nestas substâncias, nos quais a velocidade de absorção in vivo envolve a passagem por membranas lipídicas.
<b>Reatividade</b>	Maior	Menor	A reatividade e a estabilidade dos grupos funcionais vizinhos são, na maioria das vezes, influenciadas pelo efeito indutivo retirador de elétrons do átomo de flúor.

\* R<sub>vdw</sub> = Raio de van der Waals

Em contraste com a simples substituição de um átomo de hidrogênio por um átomo de flúor, a substituição de uma metilena por uma unidade difluormetilênica (CH<sub>2</sub> por CF<sub>2</sub>) pode ter um efeito significativo sobre a conformação e sobre as propriedades físicas dessas moléculas. A unidade difluormetilênica tem sido usada de fato como

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

mimetismo eletrônico para átomos lábeis de oxigênio em ésteres fosfóricos (R-CF<sub>2</sub>-PO<sub>3</sub> vs R-OPO<sub>3</sub>). Este grupo funcional tem sido usado extensivamente no design de inibidores enzimáticos que hidrolisam ou ligam ésteres fosfóricos.<sup>12b</sup> O CF<sub>2</sub>H tem sido proposto como um isómero compatível e isopolar em substituição ao grupo hidroxila devido ao seu tamanho, distribuição eletrônica e habilidade para atuar como um aceptor de ligação de hidrogênio. O grupo CF<sub>2</sub>H é muito favorecido neste caso devido a sua habilidade para agir como um doador de hidrogênio, permitindo potencialmente interações com solventes e moléculas biológicas. A introdução adicional de átomos de flúor tem causado sempre um aumento relacionado também às restrições estéricas. O grupo CF<sub>3</sub>, freqüentemente empregado, é comparado, em volume, ao grupo isopropila. Muitos trabalhos também têm comparado o efeito estérico do grupo CF<sub>3</sub> ao de uma fenila ou a um substituinte *terc*-butila.

Finalmente, observa-se na literatura que um grande número de agentes terapêuticos contendo estrategicamente substituições por átomos de flúor são conhecidos e este número vem aumentando nas últimas décadas. A introdução de flúor em moléculas orgânicas pôde alterar a taxa e a rota do metabolismo de drogas influenciando em sítios de ataques metabólicos. A substituição por flúor pôde também influenciar a distribuição em tecidos celulares, sendo que a farmacocinética em tecidos vivos de várias drogas fluoradas já pôde ser monitorada através experimentos não invasivos tipo <sup>19</sup>F-RMN. Em termos de *design* de novas drogas, a substituição por flúor tem sido usada para alterar a velocidade de metabolismo propiciando, na maioria dos casos, um aumento na duração da ação destas drogas. Adicionalmente, tem se observado comparativamente que moléculas análogas, porém fluoradas, apresentam uma redução de sua toxicidade e tem impedido a formação de metabólitos tóxicos e principalmente metabólitos quimicamente reativos.

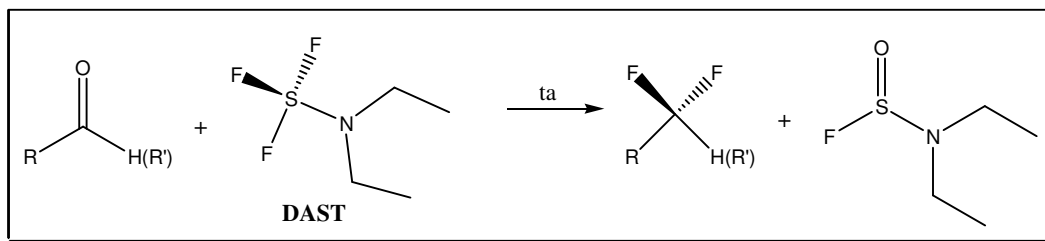
### 2.2 MÉTODOS DE INSERÇÃO DE UNIDADES CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>H, CFH<sub>2</sub>

A fluoração é uma modificação estrutural importante para diversas classes de compostos e a introdução de átomos de flúor ou grupos fluorados em moléculas orgânicas altera suas propriedades físicas, químicas e biológicas, resultando em maior estabilidade e lipofilicidade da molécula. Por outro lado a introdução de um grupo trifluormetil tem aumentado significativamente a potência de muitas moléculas bioativas, como também a duração de ação devido ao aumento da lipofilicidade.<sup>12c</sup>

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Até pouco tempo, o NUQUIMHE realizava a introdução de átomos de flúor em moléculas heterocíclicas apenas através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos originários de reação de trifluoracetilação de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoracético. Isso se devia ao fato de que os métodos existentes para fluoração direta ou trifluormetilação de compostos orgânicos nem sempre permite a introdução de átomos de flúor na posição desejada da molécula, sendo necessárias abordagens sintéticas baseadas na utilização de compostos contendo flúor. A preparação de compostos fluorados pode envolver reações de substituição nucleofílica, com conseqüente inversão de configuração (mecanismo  $SN_2$ ).<sup>13</sup> Entretanto, o ânion fluoreto e reagentes fluorantes demonstram pequeno caráter nucleofílico e a basicidade do íon fluoreto pode catalisar reações de eliminação desde que a molécula possua um átomo de hidrogênio em posição antiperiplanar em relação ao grupo de saída. Um caminho alternativo consiste em utilizar reagentes que, em um primeiro passo, transformem o grupo de saída em uma espécie ativada, a qual será substituída pelo fluoreto em um segundo passo. Dentro desta proposta alternativa, um reagente importante e amplamente utilizado na fluoração de nucleosídeos, carboidratos e outros compostos orgânicos é o DAST (Figura 03).<sup>14-16</sup>

As reações com DAST têm sido conduzidas a baixas temperaturas, ou a temperatura ambiente, em solventes não polares, como diclorometano e benzeno, e é bastante utilizada para reações de fluoração de álcoois, aldeídos e cetonas, entre outros. DAST é um reagente bastante conveniente para substituir o oxigênio carbonílico de aldeídos e cetonas, e particularmente útil para introduzir átomos de flúor em aldeídos e cetonas que são sensíveis a condições ácidas, ou que contenham outros grupos funcionais que sejam instáveis nestas condições (Esquema 01).<sup>15</sup>

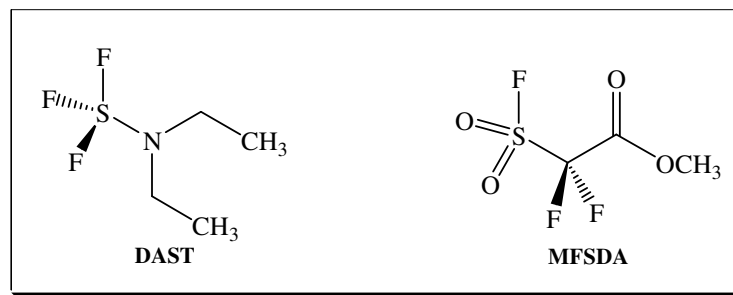


**Esquema 01**

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

DAST é um reagente amplamente utilizado para reações de fluoração, e teve sua origem no trabalho pioneiro de Midleton.<sup>15</sup> Este reagente apresenta vantagens em relação a outros agentes fluorantes, pelo fato de ser relativamente fácil de manusear e apresentar boa seletividade, sendo conseqüentemente, menos propenso a reações de eliminação ou rearranjos intramoleculares. DAST reage com aldeídos e cetonas sob condições brandas para formar produtos difluorados,<sup>17</sup> enquanto ácidos orgânicos reagem com DAST para formar fluoretos ácidos.<sup>18</sup> A reação de mono álcoois com DAST substitui o grupo hidroxila<sup>19</sup> por flúor, enquanto que a reação de dióis permite isolar difluoretos, sulfetos ou éteres cíclicos.<sup>20</sup>

Além do emprego do DAST, que é um reagente capaz de introduzir um e/ou dois átomos de flúor, a introdução seletiva de três átomos de flúor, ou seja, grupos trifluormetila, têm recebido grande atenção na literatura. O acetato de 2,2-diflúor-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA) (Figura 03) é um reagente líquido bastante conveniente e que tem permitido a síntese de uma ampla variedade de compostos contendo o grupo CF<sub>3</sub> partindo de brometos de arila, heteroarila, vinila, benzila e alquila, em bons rendimentos e também sob condições brandas.<sup>21</sup>



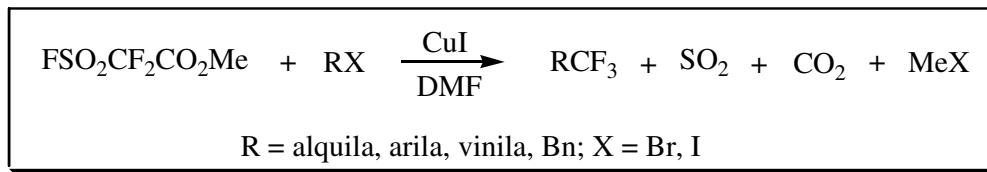
**Figura 03.** Estruturas do Dietilamino trifluoreto de enxofre (DAST) e acetato de 2,2-diflúor-2-fluorsulfonilmetila (MFSDA)

A influência do substituinte trifluormetil na atividade fisiológica é devido principalmente ao aumento da lipofilicidade das moléculas, causando maior permeabilidade celular. A trifluormetilação de haletos orgânicos oferece uma metodologia direta para introdução de grupos trifluormetil em moléculas orgânicas. Embora numerosos métodos tenham sido empregados para a trifluormetilação de haletos de arila, estes métodos frequentemente apresentaram limitações, como pequena reatividade e baixos rendimentos. Recentemente, como uma alternativa promissora para este tipo de reação, a literatura descreve que o MFSDA (FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me), um reagente

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

estável e de baixa toxicidade utilizado para reações de trifluormetilação, pode substituir halogênios em alil, aril e alquênil haletos, sob condições suaves.<sup>21-23</sup>

De acordo com a literatura, o MFSDA, não é apenas um bom precursor de difluorcarbenos, mas principalmente um excelente agente trifluormetilante. Na presença de quantidades catalíticas de CuI, reage com haletos de arila, benzila e vinila em dimetilformamida a 60-80 °C por 2-6 horas, para formar os compostos trifluormetilados correspondentes em 53-90 % rendimento (Esquema 02).



### Esquema 02

Assim, considerando toda pesquisa desenvolvida pelo NUQUIMHE na área de síntese de precursores de heterociclos trifluormetil substituídos e da crescente importância para o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para a obtenção de compostos fluorados, o presente trabalho apresenta os seguintes objetivos:

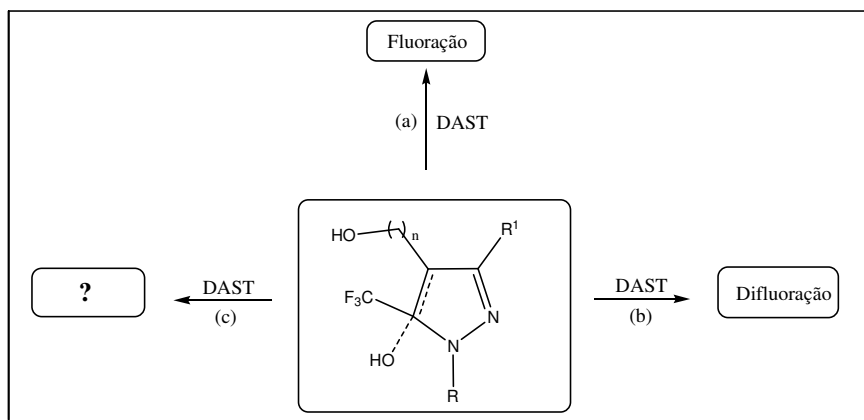
#### Objetivo Geral:

Estudar o comportamento químico de compostos heterocíclicos trifluormetil substituídos em reações com DAST

#### Objetivos Específicos:

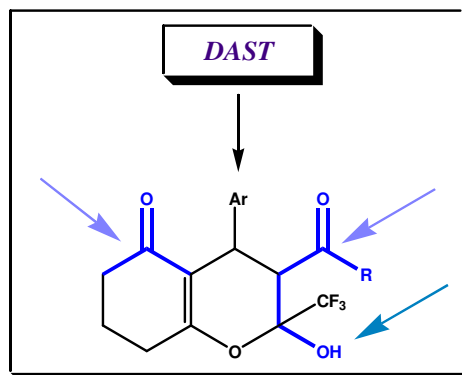
- (a) Reações de fluoração em 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1*H*-1-fenilpirazóis (Esquema 03)
- (b) Reações de difluoração a partir da oxidação de 4-hidroxiálquil pirazóis (Esquema 03);
- (c) Avaliar o comportamento de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, derivados de vinil cetonas cíclicas e acíclicas, em reações com DAST (Esquema 03);

# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS



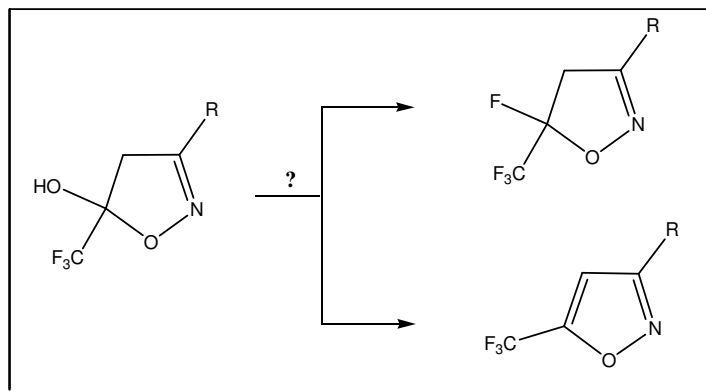
**Esquema 03**

(d) Avaliar o comportamento de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas, considerando os diferentes sítios reativos presentes nestes compostos, em reações com DAST (Esquema 04);



**Esquema 04**

(e) Avaliar o comportamento de 4,5-diidroisoxazóis em reações com DAST (Esquema 05).



**Esquema 05**

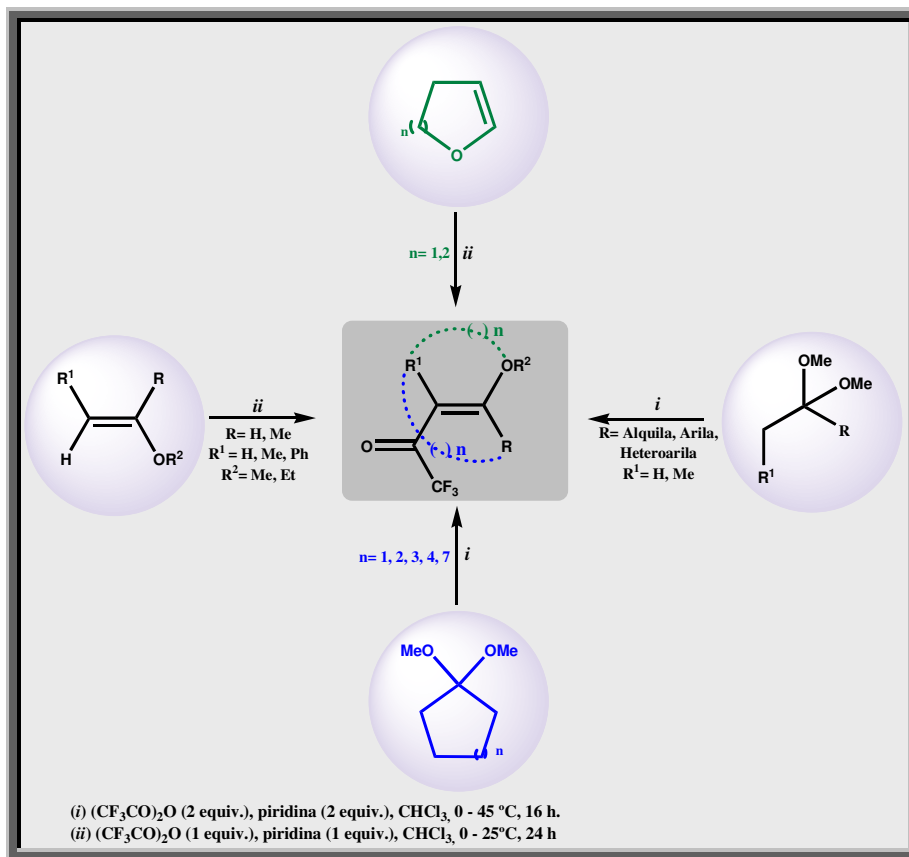


## 2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura aborda de maneira específica referências relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE relacionados à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas a partir da acilação de acetais e enoléteres e também heterociclos derivados das mesmas. Posteriormente, serão descritos métodos para a fluoração seletiva destes heterociclos.

2.1. 4-Alquil(Aril/Heteroaril)-4-Alcóxi-1,1,1-Trialo-3-Alquen-2-onas ( $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas)

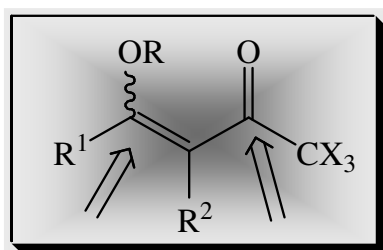
Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (Esquema 06). A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos foi publicada inicialmente por Effenberger e col.<sup>24</sup> e a seguir por Hojo e col.<sup>25</sup>



Esquema 06

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

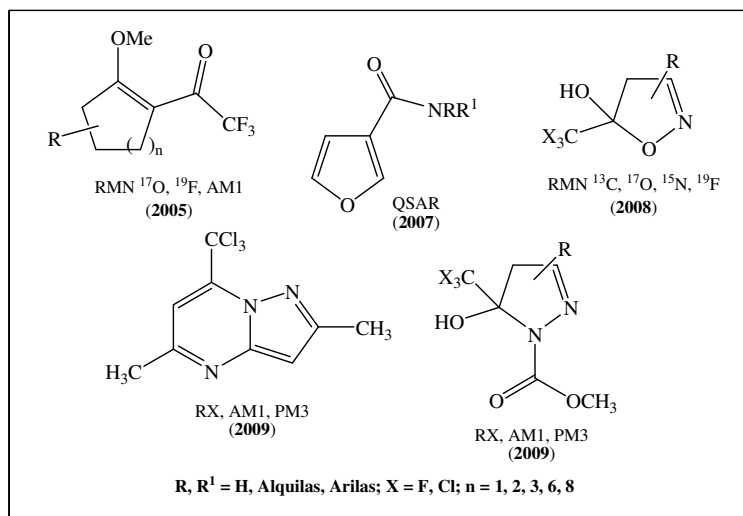
A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria e outros grupos internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com alto grau de pureza, em quantidades molares. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo desta forma, a reações regiosseletivas de ciclocondensação com diferentes dinucleófilos (Figura 04).



**Figura 04.** Centros eletrofílicos em enoléteres trioloacetil substituídos

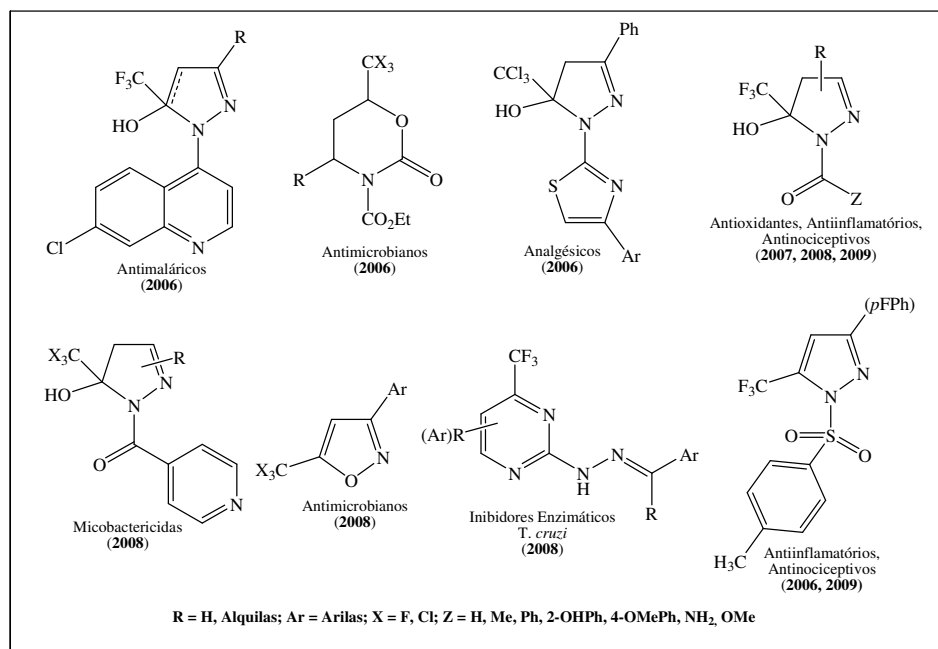
Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou variantes estruturais para 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo séries de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila.<sup>26</sup> Por conseguinte, os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes blocos precursores, as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, empregando, de maneira sistemática, a síntese de uma extensa variedade de compostos heterocíclicos. A partir da síntese destes heterociclos uma quantidade de trabalhos científicos tem sido publicada abordando suas elucidações estruturais via difração de raios-X e cálculos semi-empíricos (AM1, PM3) (Figura 05).<sup>27</sup>

## 2. REVISÃO DA LITERATURA



**Figura 05.** Exemplos de Moléculas produzidas pelo NUQUIMHE com Aplicação de RMN Multinuclear, Difração de RX e Cálculos Teóricos AM1, PM3 - (2005-2009).

Paralelamente, também várias publicações com respeito à bioatividade comprovada destes heterociclos têm sido produzidas (Figura 06).<sup>28</sup> Para uma revisão detalhada sobre metodologias de síntese e reatividade referente a estas vinil cetonas trialometiladas consultar também os artigos de revisão publicados por Martins e col.<sup>29</sup> e por Balenkova e colaboradores.<sup>30</sup>



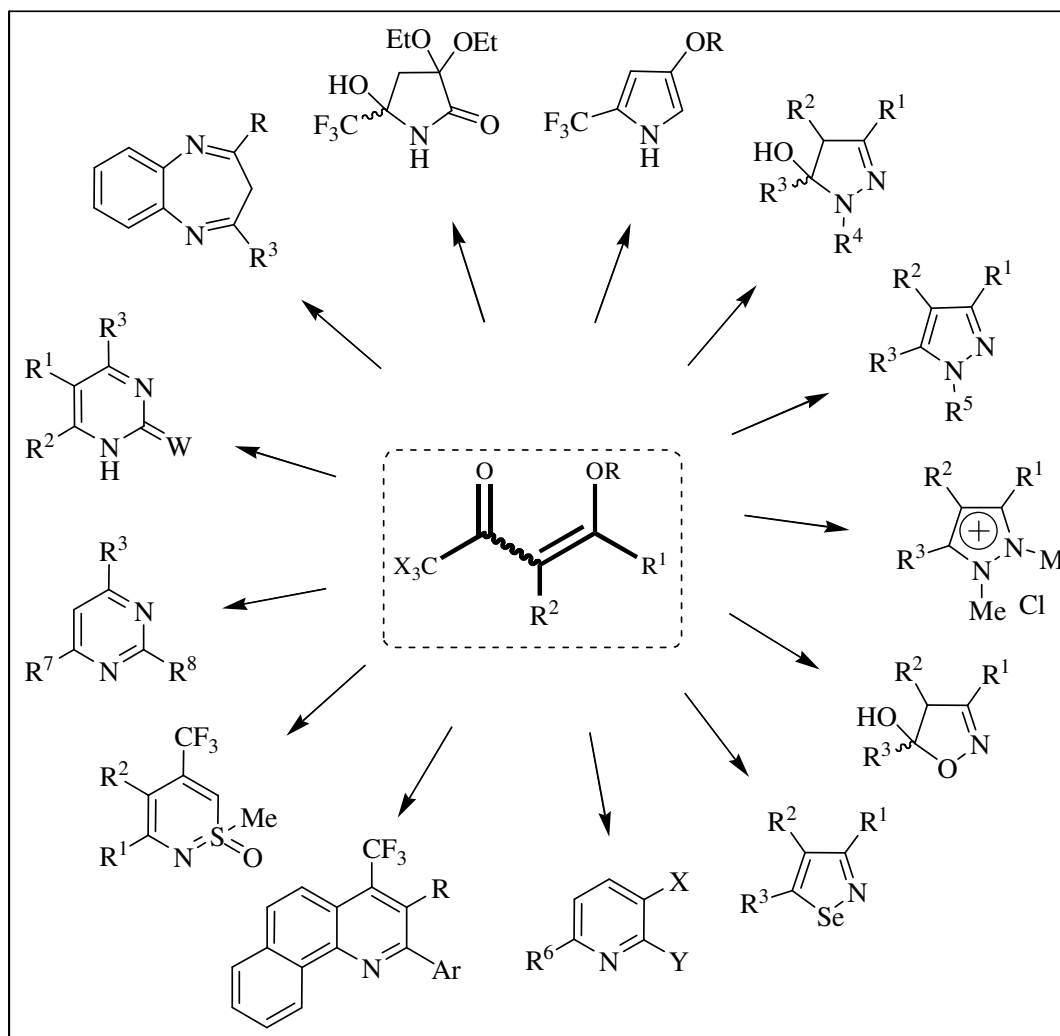
**Figura 06.** Moléculas Bioativas Sintetizadas pelo NUQUIMHE (2005-2009).<sup>28</sup>

### 2.2. Heterociclos Derivados de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

Na abordagem da Química de Heterociclos tem-se observado que substituintes, funcionalizados ou não, têm influenciado suas propriedades físico-químicas e farmacológicas. Dentro deste contexto, desde a década de 60 pesquisadores japoneses, alemães e mais recentemente russos vem sintetizando  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas e utilizando o seu potencial sintético na preparação de várias moléculas halogenadas. Estas substâncias são consideradas análogas a 1,3-dicarbonílicos; porém diferenciam-se por apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos, conduzindo assim, a reações regioseletivas.<sup>31-69</sup>

A partir da segunda metade da década de 80 o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) do Departamento de Química da UFSM começou a desenvolver estratégias para a síntese destes precursores de heterociclos ( $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas), partindo também de enoléteres e/ou acetais. Estes enoléteres e acetais apresentam reações de substituição eletrofílica no carbono- $\beta$  com agentes acilantes  $\alpha$ -dihalo ou  $\alpha$ -trihalometilados, levando a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil halometil cetonas<sup>53, 68-69</sup> ou 1,3-dicetonas.<sup>64,70-71</sup>

As  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas tem sido empregadas como precursores versáteis para a obtenção de compostos trifluormetil substituídos como enonas,<sup>33</sup> enaminas,<sup>34-36</sup> complexos quelantes,<sup>35</sup> heterociclos<sup>36-40</sup> e alcadienil cetonas.<sup>40</sup> A mais conhecida  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetona e já disponível comercialmente (Sigma-Aldrich) 4-etoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona também tem sido usada como um grupo adequado para a proteção de N-H terminal em aminoácidos na síntese de peptídeos.<sup>23</sup> Como característica estrutural,  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas são blocos dieletrofílicos do tipo 1,3; os quais vem sendo utilizados na obtenção de heterociclos a partir de reações de condensação com dinucleófilos nitrogenados do tipo 1,2; 1,3 e 1,4 levando a formação de isoxazóis,<sup>33,36,38-40,45,53,57,66,68-69</sup> pirazóis,<sup>46,48,50-53,64-65</sup> pirimidinonas,<sup>56,64</sup> pirimidinas,<sup>57-59,68-69</sup> e benzodiazepinos.<sup>60-61</sup> A Figura 07 mostra alguns exemplos de heterociclos sintetizados ao longo dos anos pelo NUQUIMHE.



**Figura 07.** Exemplos de heterociclos sintetizados pelo NUQUIMHE

A presença de grupos halometílicos em heterociclos, provenientes de seus precursores, tem possibilitado a solução de problemas sintéticos e também a observação de efeitos de substituintes no comportamento químico, espectroscópico e de atividade biológica dos compostos obtidos.<sup>56,57</sup> Estudos até o momento demonstraram, que a presença de um grupo dihalo- ou trihalometílico em  $\beta$ -alcoxiviniltrialometil cetonas trouxe como efeito direto, na maioria das vezes, o estabelecimento de uma regioquímica bem definida para o fechamento de anéis geminados ou não de 5, 6 e 7 membros.<sup>44,45-69,72-75</sup> A estratégia sintética empregada na obtenção destes anéis heterocíclicos tem levado na maioria das vezes à presença de grupos tricloro-, dicloro- ou trifluormetílico nas moléculas finais. Complementarmente, a possibilidade de inclusão de um grupo

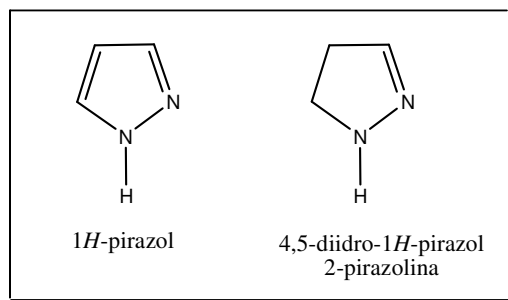
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

triclorometila como substituinte em compostos heterocíclicos trouxe como consequência uma alternativa para a funcionalização deste grupo, gerando importantes derivatizações.<sup>48</sup> Por outro lado a introdução de um grupo trifluormetil tem aumentado significativamente o potencial de muitas moléculas bioativas, como também a duração de ação devido ao aumento da lipofilicidade.<sup>71</sup>

Há aproximadamente 25 anos, o NUQUIMHE vem atuando em uma área de pesquisa difícil, pois se trabalha em uma fronteira muito próxima a compostos 1,3-dicarbonílicos, onde uma infinidade de reações e de heterocícos derivados já foram produzidos. Os maiores avanços da pesquisa no NUQUIMHE tem ocorrido nos últimos 5 anos, onde séries de precursores tem sido obtidos através de novas metodologias (microondas, ultrassom, líquidos iônicos, reações sem solvente, etc...)<sup>76</sup> e empregados imediatamente na obtenção de mono- e bis-heterocícos geminados ou não, como por exemplo: tienotiazinas,<sup>77</sup> pirimidopiridazinas,<sup>78</sup> piridopirimidinonas,<sup>79</sup> piridibenzoimidazoles,<sup>80</sup> pirazolopirimidinas,<sup>81</sup> piridodiazepinos,<sup>82</sup> quinazolinonas,<sup>83</sup> acridinas,<sup>84</sup> pirazóis,<sup>85</sup> pirróis,<sup>86</sup> piridinas,<sup>87</sup> imidazolininas,<sup>88</sup> pirimidinas,<sup>89</sup> isoxazoles,<sup>90</sup> triazóis,<sup>91</sup> oxazinas,<sup>92</sup> quinolininas,<sup>92</sup> GABA derivados<sup>94</sup> e furanos.<sup>95</sup>

### 2.3. Síntese de 5-hidróxi-4,5-diidro-1H-pirazóis

Os 1,2 azóis são uma classe de heterocícos amplamente utilizada em várias áreas tecnológicas. Um dos principais representantes dessa classe são os pirazóis, que denominam-se 4,5-diidro-1H-pirazóis quando possuem uma ligação saturada entre os carbonos C4-C5 do anel. Estes compostos também são conhecidos como 2-pirazolininas ou  $\Delta^2$ -pirazolininas (Figura 08).



**Figura 08.** Estrutura de um 1H-pirazol e 4,5-diidro-1H-pirazol.

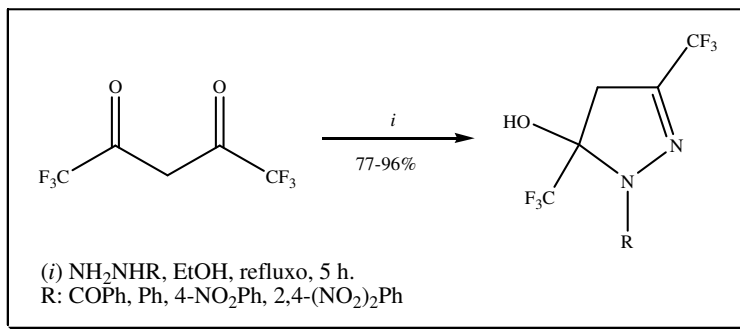
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazólicos têm sido sintetizadas a partir de ciclocondensações de dois conjuntos de átomos, sendo um dieletrófilo, geralmente 1,3-dicarbonílicos e um 1,2-dinucleófilo. Essas ciclocondensações podem ser classificadas como tipo [3 + 2], usando blocos [CCC] + [NN]. Além desta metodologia, já foram relatadas síntese do tipo [3 + 2] usando outras combinações de átomos como reagentes de partida, por exemplo, [CCN + CN] e [CNN + CC].<sup>2</sup>

### 2.3.1 Síntese de 4,5-diidro-5-hidróxi-1*H*-pirazóis trialometil substituídos

Neste trabalho são de maior relevância os métodos sintéticos envolvendo hidrazinas (bloco NN) e compostos 1,3-dieletrófilos (bloco CCC). Estes são os métodos mais estudados do ponto de vista da aplicação sintética e do ponto de vista mecanístico.

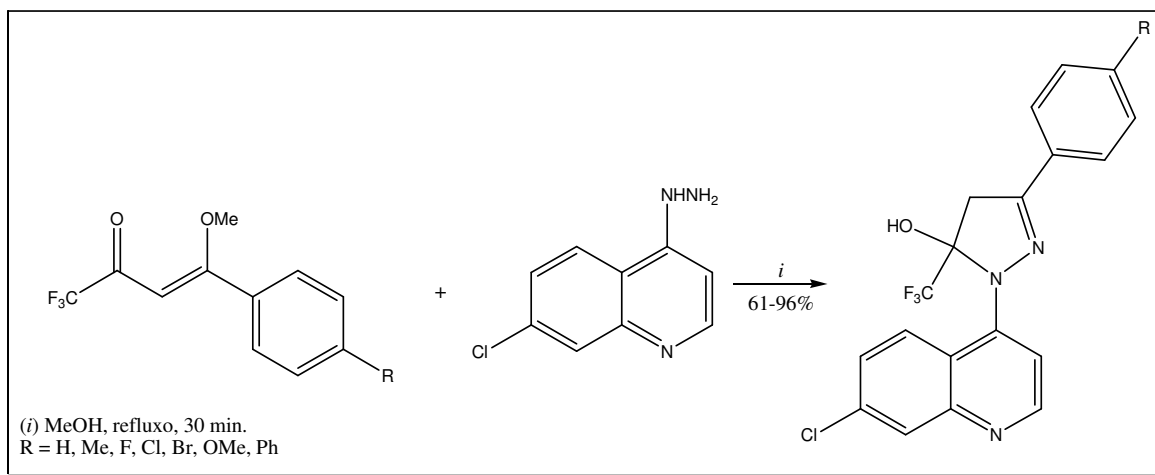
Em 1993, Threadgil e col.<sup>96</sup>, estudaram a reação do composto 1,3-bis-trifluormetil-1,3-dicarbonílico com hidrazinas e isolaram os 5-hidroxi-3,5-trifluometil 4,5-diidro-1*H*-pirazóis com bons rendimentos (Esquema 07).



Esquema 07

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

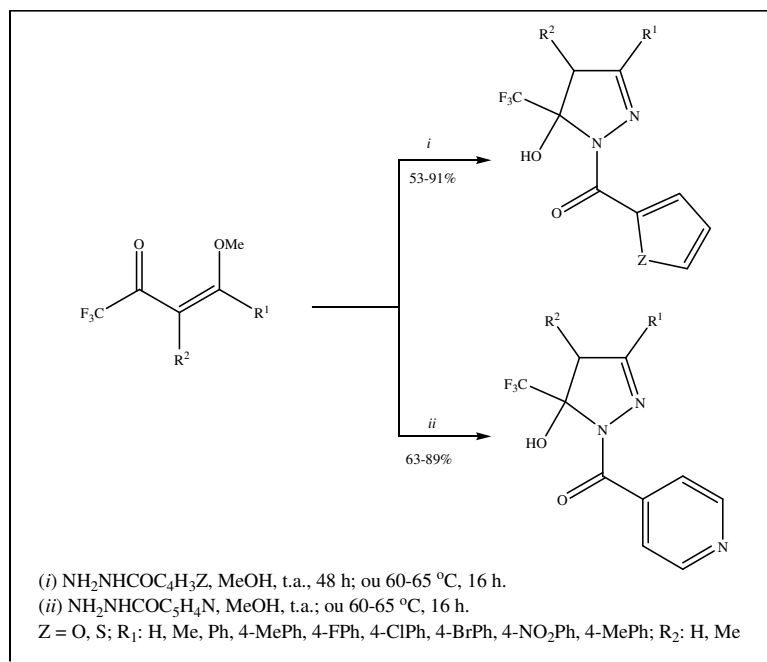
Em 2006, Bonacorso e col.<sup>28i</sup> sintetizaram uma série de pirazóis análogos da cloroquinolina, através da reação entre vinil cetonas trifluormetiladas e 4-hidrazina-2-cloroquinolina, os quais apresentaram atividade antimalarial promissora (Esquema 08). Como reconhecimento da importância deste trabalho, os autores receberam o Prêmio “Most Cited Paper – 2006-2009” do periódico *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*.



**Esquema 08**

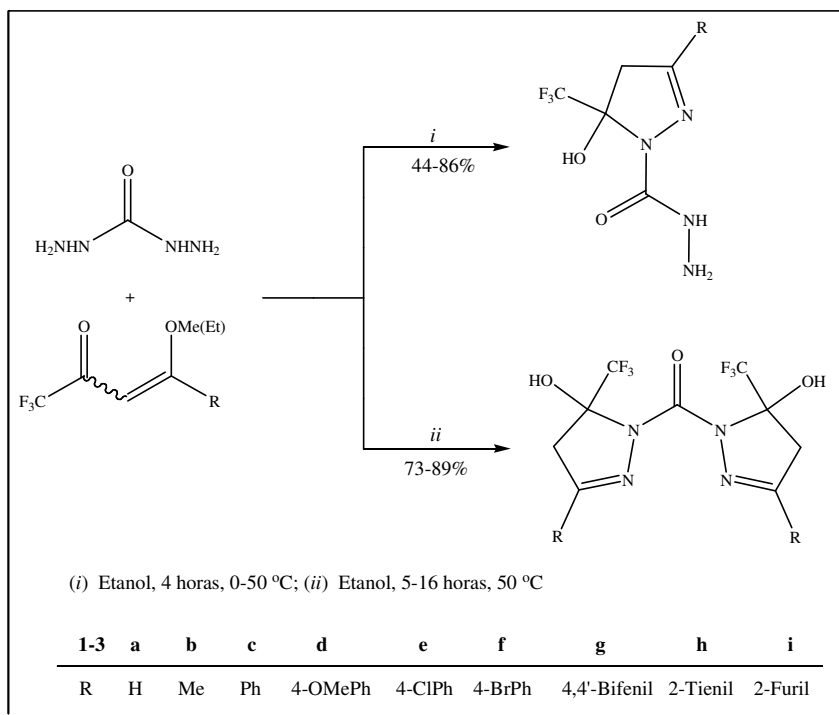
Em 2005, Bonacorso e col.<sup>85m</sup>, propuseram a síntese de séries de 1-(ten-2-ol)-, 1-(furan-2-ol)- e 1-(isonicotin-2-ol)-3-alkil(aril)-5-hidroxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-1H-pirazóis a partir da ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com tenoilhidrazina, furanoilhidrazina e isonicotinoilhidrazina, respectivamente. As três séries de compostos foram obtidas utilizando relação molar de 1:1 entre as hidrazinas e enonas, metanol como solvente e levando a obtenção dos produtos de maneira regioespecífica, em passo reacional único com rendimentos de moderados a bons (Esquema 09).





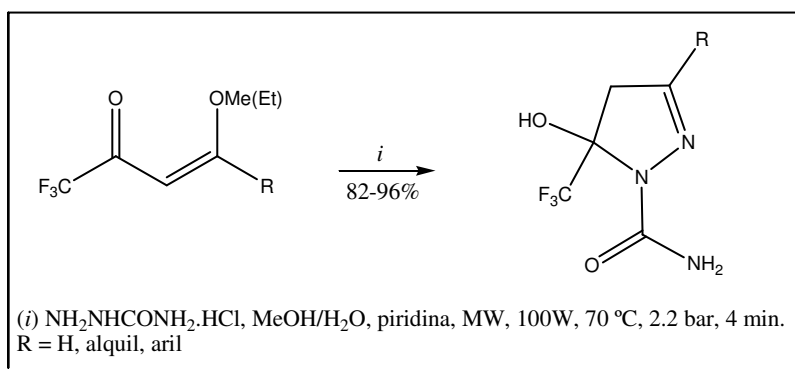
### Esquema 09

Em 2009, Bonacorso e col.<sup>85b</sup> sintetizaram uma série de 3-aryl(heteroaryl)-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazolil-1-carbohidrazida, a partir da ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com carbohidrazida, em etanol como solvente (Esquema 10). Os bis-heterociclos foram sintetizados com elevado grau de pureza e bons rendimentos. Além disso, o composto possuindo um grupo  $-\text{NHNH}_2$  livre vem sendo atualmente utilizado como precursor para novos compostos com provável aplicação biológica.



Esquema 10

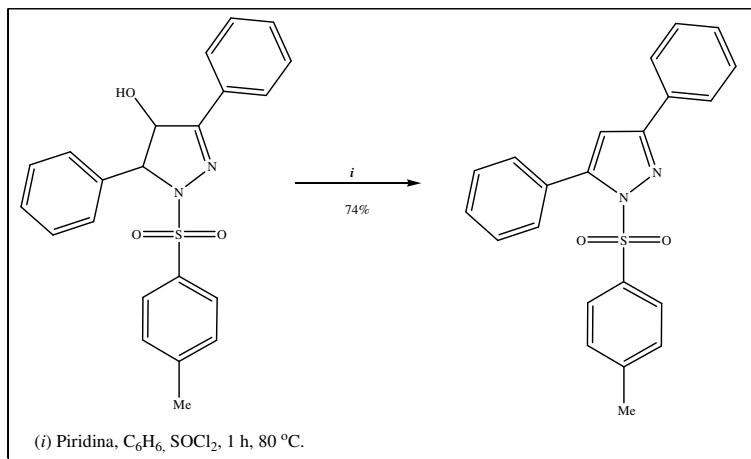
Em 2008, Martins e col.<sup>28g</sup> sintetizaram uma nova série de 4,5-diidro-1H-1-carboxiamidapirazóis, os quais apresentaram propriedades analgésicas e antiinflamatórias. Os compostos foram obtidos a partir da reação de ciclocondensação de 4-alkoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas com semicarbazida, empregando energia de microondas (Esquema 11).



Esquema 11

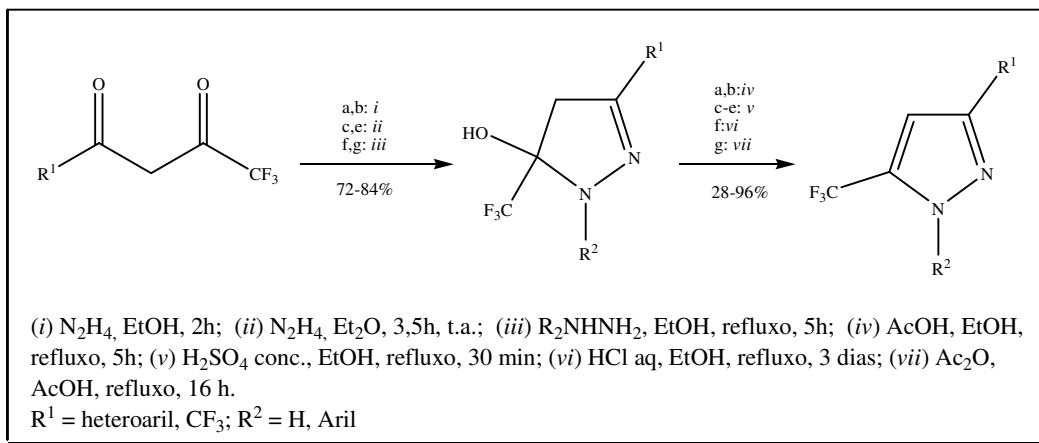
### 2.4. Metodologias de Desidratação Intramolecular de 5-Hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis

Padwa <sup>97</sup>, em 1965, realizou uma desidratação da 1-tosil-4-hidroxi-3,5-difenil-4,5-diidropirazol em cloreto de tionila e piridina em benzeno sob refluxo por uma hora o que resultou em 1-*p*-toluenosulfonil-3,5-difenilpirazol em bom rendimento (Esquema 12).



**Esquema 12**

Em 1999, Singh e col. <sup>98</sup> sintetizaram uma série de 5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidro-pirazóis utilizando hidrazinas substituídas, com posterior desidratação, ao utilizar meios ácidos, originando dessa forma pirazóis totalmente aromatizados (Esquema 13).

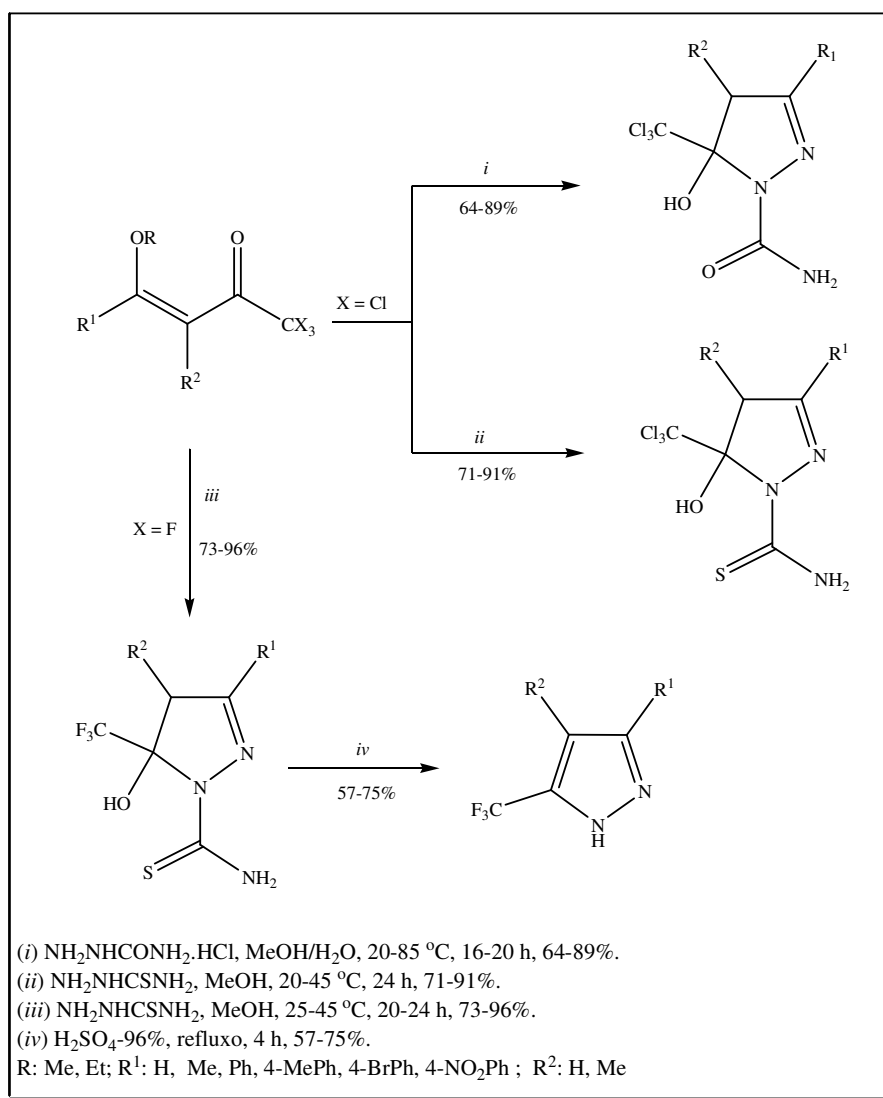


**Esquema 13**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Bonacorso e col.<sup>65,75e</sup>, sintetizaram regioespecificamente séries de 3-aryl (alquil)-5-hidróxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis a partir das reações de duas séries de 4-alcoxi-4-aryl(alquil)-1,1,-triclora(flúor)-3-buten-2-onas com cloridrato de semicarbazida e tiosemicarbazida (Esquema 14).

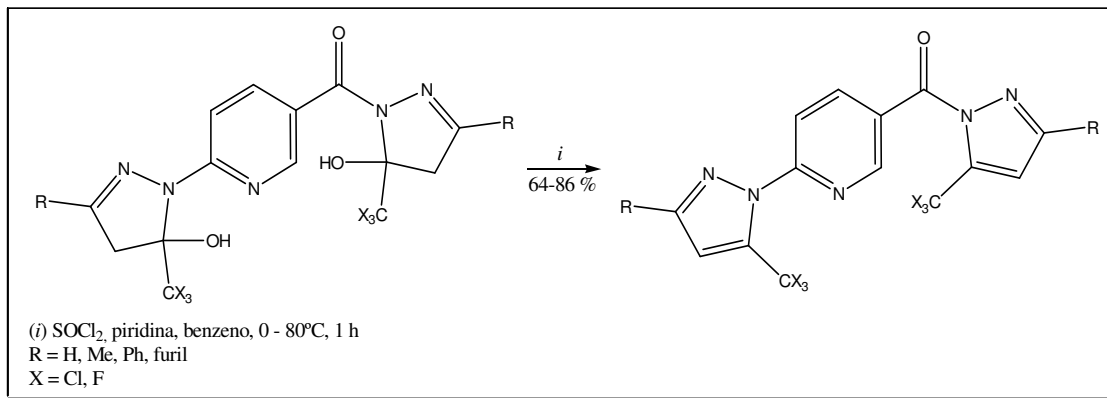
Observou-se que 5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-pirazóis podem ser isolados devido à presença de grupos triclorometil ou trifluormetil ligados ao carbono-5 e também a carboxamida ou tiocarboxamida ligados ao nitrogênio-1 do respectivo anel. A tentativa de obtenção do 5-trifluormetil-1-tiocarboxamida-1*H*-pirazol pela eliminação de água utilizando ácido sulfúrico não obteve sucesso, resultando na quebra da ligação N1 do pirazol como o grupo tiocarboxamida, isolando o pirazol sem o grupo tiocarboxamida.



**Esquema 14**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2009, Bonacorso e col.<sup>87b</sup> descreveram reações de desidratação de 2-(1*H*-pirazol-1-il)-5-(1*H*-1-il-1-carbonil) piridinas. Estas reações foram realizadas em meio piridina/benzeno, na presença de cloreto de tionila<sup>97</sup> e levaram aos respectivos compostos desidratados, sem promover a quebra da ligação N-CO, em bons rendimentos (Esquema 15).



**Esquema 15**

### 2.5. Síntese de Tetraidrocromenonas

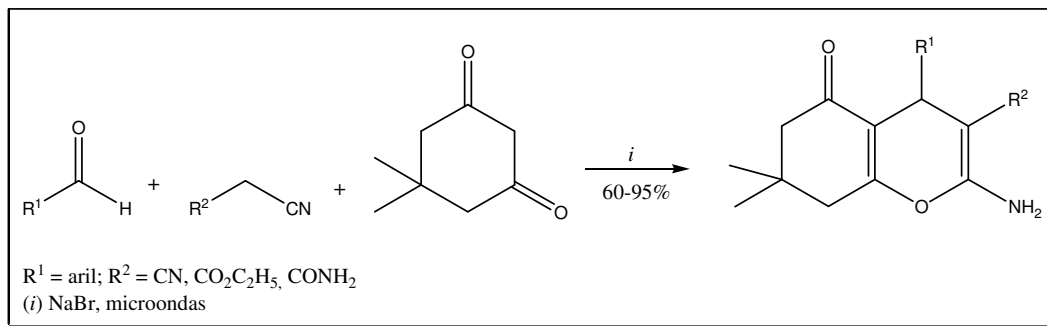
O desenvolvimento de reações multi-componentes (RMCs) tornou-se importante na área da química orgânica sintética, combinatorial e medicinal, pois esta metodologia possibilita a combinação *one-pot* de dois ou mais componentes em apenas uma etapa reacional, permitindo a formação de estruturas mais complexas e biologicamente ativas.<sup>99</sup> Além disso, este método oferece vantagens significativas sobre a síntese linear, do tipo convencional, devido sua flexibilidade e convergência.<sup>100</sup> Por outro lado, devido a toxicidade de vários solventes e reagentes empregados na síntese de heterociclos, se faz necessário o desenvolvimento de métodos sintéticos que reduzam expressivamente a utilização de substâncias tóxicas, como também, menos nocivas ao meio ambiente, promovendo assim uma inserção na Química Verde.

Ao longo da última década, vários avanços na metodologia de reações multi-componentes têm sido desenvolvidos onde derivados 1,3-dicarbonílicos tem sido importantes intermediários sintéticos devido as suas múltiplas funcionalidades, podendo estar envolvidos tanto como espécies nucleofílicas como eletrofílicas e em uma grande variedade de transformações sintéticas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

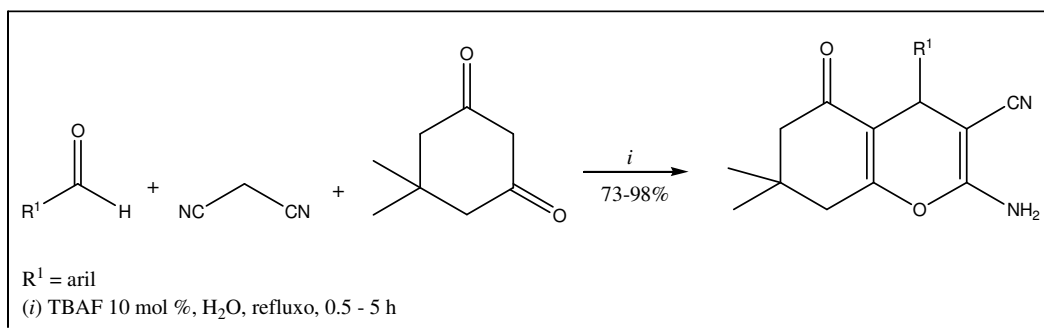
Especificamente, *Cromenos e Benzopiranos* funcionalizados são compostos que apresentam ampla aplicação na química medicinal, pois apresentam atividades biológicas, exemplificadas na forma de atividade espasmolítica, diurética, anticoagulante, antiviral e antitumoral. Além disso, podem ser usados como pigmentos, materiais foto-ativos e agrotóxicos biodegradáveis.<sup>101</sup>

A revisão da literatura com respeito ao tema síntese de Cromenos relata que Devi e col.<sup>100</sup> em 2004 descreveram a síntese de tetraidrobenzo[*b*]piranos via reações multicomponentes a partir de 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona, aldeídos arílicos, alquil nitrilas empregando brometo de sódio como catalisador. Através de irradiação de microondas os produtos desejados foram obtidos com bons rendimentos (60-95 %) (Esquema 16).



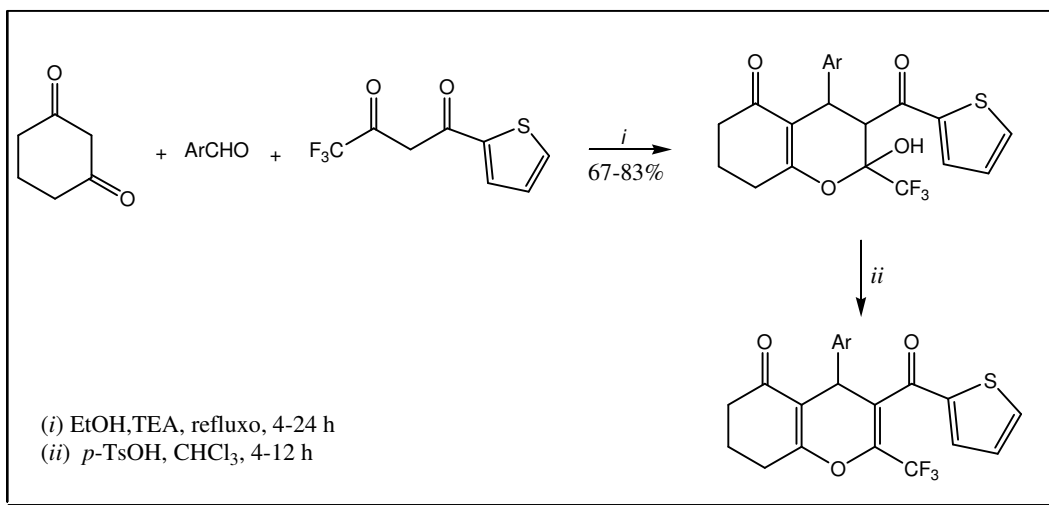
**Esquema 16**

Em 2008, em trabalho similar, Gao e col.<sup>101</sup> sintetizaram *4H*-Cromenos via RMCs envolvendo aldeídos arílicos, 1,3-ciclohexenodiona e malonitrila em meio aquoso e utilizando TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio) como base. Os autores deste trabalho também exploraram outras fontes de íons flúor (CsF, H<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>, KF) para a síntese dos compostos projetados, porém em condições reacionais similares, observaram que o íon flúor a partir de TBAF é mais ativo que as demais bases fluoradas testadas (Esquema 17).



### Esquema 17

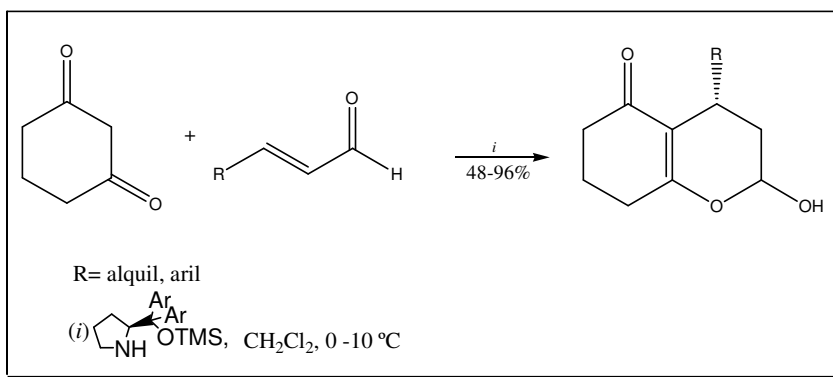
Song e col.<sup>102</sup> descreveram a síntese de uma série de derivados de 3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas trifluormetil substituídas a partir de reações multicomponentes entre 1,3-ciclohexanodiona, aril aldeídos e 4,4,4-trifluor-1-(tien-2-il)butano-1,3-diona na presença de quantidade catalítica de trietilamina. Posteriormente, o autor submeteu exemplos de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas à reações de desidratação utilizando ácido *p*-toluenosulfônico em clorofórmio como solvente, sob refluxo, obtendo os correspondentes 4*H*-piranos em rendimentos de 67-83 % (Esquema 18).



### Esquema 18

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Rupenig e col.<sup>101b</sup> em 2008, relataram a síntese de 2-hidroxicromenonas, através de uma reação enantioseletiva entre aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e 1,3-dicetonas catalisadas por diaril propinol éter em diclorometano como solvente na temperatura de 0 -10 °C. Os compostos foram isolados somente após separação cromatográfica e apresentaram excelentes enantioseletividades (97%) e bons rendimentos (48-96%). Posteriormente o autor submeteu as 2-hidroxicromenonas à reações de derivatização levando a formação de derivados como lactonas, oxadecalinas e benzopiranos (Esquema 19).



**Esquema 19**

Assim, através desta revisão da literatura sucinta observa-se que a síntese 2H-cromenonas constitui-se basicamente em reações entre compostos 1,3-carbonílicos, aril aldeídos e alquil nitrilas utilizando RMCs como metodologia. Cabe destacar que estas reações não ocorrem na ausência de base e alguns autores descrevem a utilização de íons fluoretos e de aminas com finalidade catalítica.



### 2.6. Reações de Fluoração

A fluoração é uma modificação estrutural importante para diversas classes de compostos. O isolamento do elemento flúor ocorreu em 26 de junho de 1886 por Henri Moissan a partir da eletrólise do HF. Este foi um dos eventos de maior importância para a química de flúor, abrindo caminho para a descoberta de muitas novas famílias de substâncias.<sup>103</sup> O primeiro relato sobre a obtenção de uma substância organofluorada data de 1835, quando Dumas e Peligot aqueceram uma mistura de sulfato de dimetila com fluoreto de potássio e obtiveram um produto identificado como fluoreto de metila.

No entanto, o químico belga Frederic Swarts é considerado o pioneiro nesta área, pois no período de 1890-1930 sistematizou a preparação dos primeiros alcanos, alcenos e ácidos carboxílicos polifluorados. Suas reações eram baseadas em metátese, usando  $\text{SbF}_3\text{Br}_2$  ou  $\text{HgF}$ .<sup>104</sup> Porém, foi durante a Segunda Guerra Mundial que houve grande desenvolvimento na pesquisa de organofluorados, devido ao uso dos fluorocarbonos como gaxetas e válvulas em plantas de enriquecimento de  $\text{U}^{235}$ .<sup>105</sup> Desde então, substâncias organofluoradas são de grande interesse comercial. Estas substâncias encontram as mais diversas aplicações como fármacos, polímeros, fixadores para corantes, isolantes térmicos, sangue artificial, gases refrigerantes, aerossóis, cristais líquidos, entre outras.<sup>106</sup> A química de flúor tem avançado muito com o desenvolvimento de novas moléculas bioativas contendo um ou mais átomos de flúor para uso medicinal contra diversos agentes patógenos.

Uma parte substancial da literatura relativa à fluoração seletiva de substâncias orgânicas resultou durante os anos 80 e 90 em um aumento de interesse muito grande em substâncias orgânicas biologicamente ativas, e o reconhecimento do efeito profundo que a fluoração seletiva tem na atividade biológica. A maioria desses estudos foi focada na monofluoração.<sup>107</sup> Contudo, o grupamento *gem*-difluorometila, com o carbono do grupo  $\text{CF}_2$  em ambos os níveis de hibridização  $\text{sp}^3$  ou  $\text{sp}^2$  é de singular importância e a introdução desta unidade em moléculas orgânicas vem aumentando muito nos últimos anos.

A introdução de átomos de flúor ou grupos fluorados em moléculas orgânicas altera suas propriedades físicas, químicas e biológicas, resultando em maior estabilidade e lipofilicidade da molécula.

Até pouco tempo, o NUQUIMHE realizava a introdução de átomos de flúor em moléculas heterocíclicas apenas através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

trifluormetil substituídos originários de reação de trifluoracetilação de enoléteres ou acetais com anidrido trifluoracético. Isso se devia ao fato de que os métodos existentes para fluoração direta ou trifluormetilação de compostos orgânicos nem sempre permite a introdução de átomos de flúor na posição desejada da molécula, sendo necessárias abordagens sintéticas baseadas na utilização de compostos contendo flúor. Recentemente, nosso grupo de pesquisa iniciou o desenvolvimento de novas rotas sintéticas para introdução de átomos de flúor, consistindo no emprego de agentes fluorantes, como por exemplo, o DAST (Dietilamino trifluoreto de enxofre).

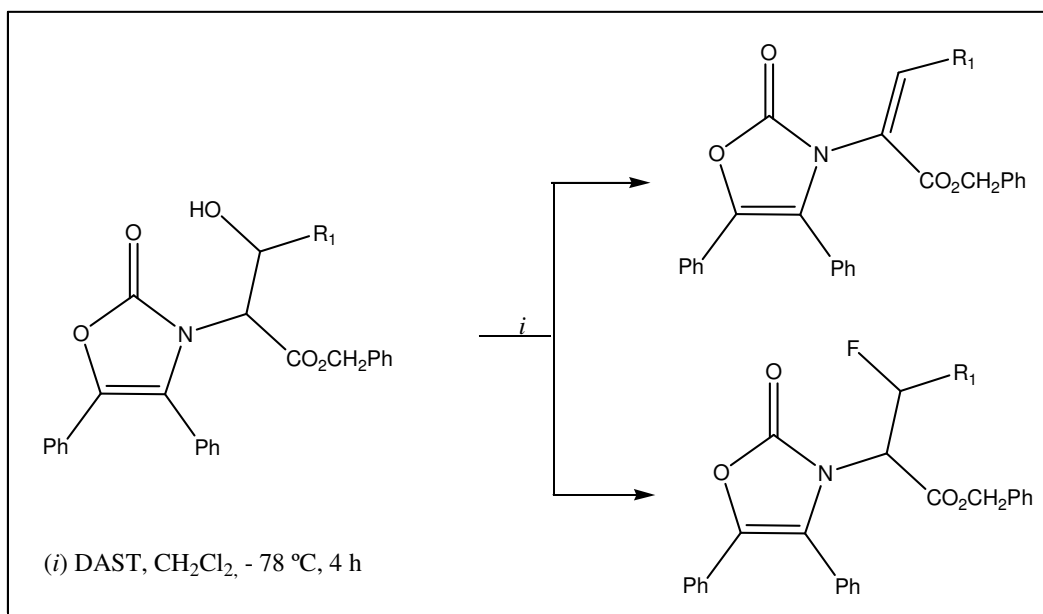
### 2.6.1. Emprego de DAST

Uma das estratégias mais utilizadas para a obtenção de produtos difluorados, tem sido a transformação de aldeídos e cetonas com uma grande variedade de reagentes de fluoração. No entanto, o reagente mais utilizado é o dietilamino trifluoreto de enxofre ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ ), comumente conhecido como DAST. Este reagente foi resultado de um trabalho pioneiro da Indústria DuPont, realizado por Middleton.<sup>15</sup> O DAST foi sintetizado pela substituição de um átomo de flúor do tetrafluoreto de enxofre ( $\text{SF}_4$ ), um poderoso agente de fluoração, pela trietilamina. É mais fácil de manusear, tem maior seletividade e resulta em menor ocorrência de reações indesejáveis de eliminação e/ou rearranjo.

O DAST é comercialmente disponível como um líquido que pode ser usado à temperatura ambiente, sendo instável acima de 70 °C, podendo ser utilizado em equipamentos comuns de laboratório. As reações com DAST são realizadas em solventes apróticos ou de baixa nucleofilicidade. Os solventes mais empregados são: diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio, hexano, *iso*-octano, benzeno, tolueno e éter.

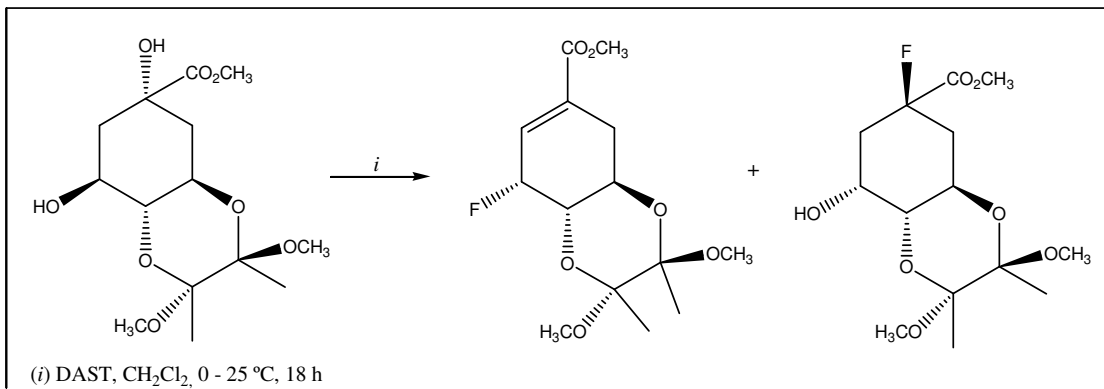
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Vederas e col. <sup>108</sup> descreveram a reação de derivados de aminoácidos com DAST, observando a formação de uma mistura de produtos, resultantes da desidratação e da fluoração do grupo hidróxi presente nos compostos (Esquema 20).



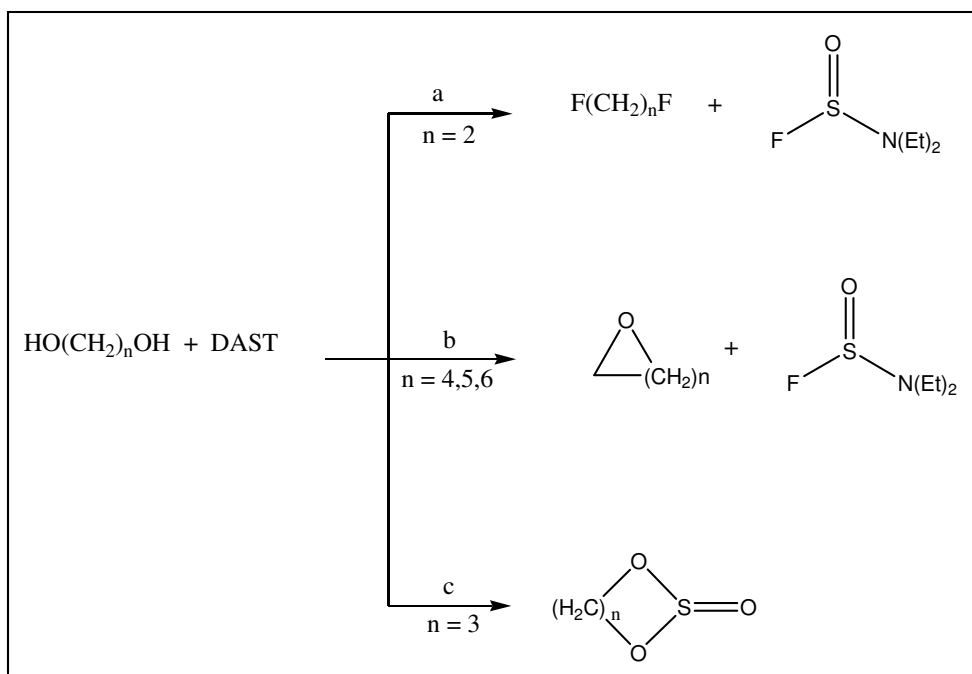
**Esquema 20**

Whitehead e col. <sup>109</sup> descreveram o estudo sobre a aplicação de trifluoretos aminosulfurados como reagentes para a fluordesoxigenação de substratos orgânicos e descreveram reações com diferentes substratos possuindo grupos hidroxila desprotegidos. Entretanto, a reação exigiu condições especiais, tais como o uso de atmosfera inerte, e conduziu a mistura de produtos desidratados e fluorados (Esquema 21).



Esquema 21

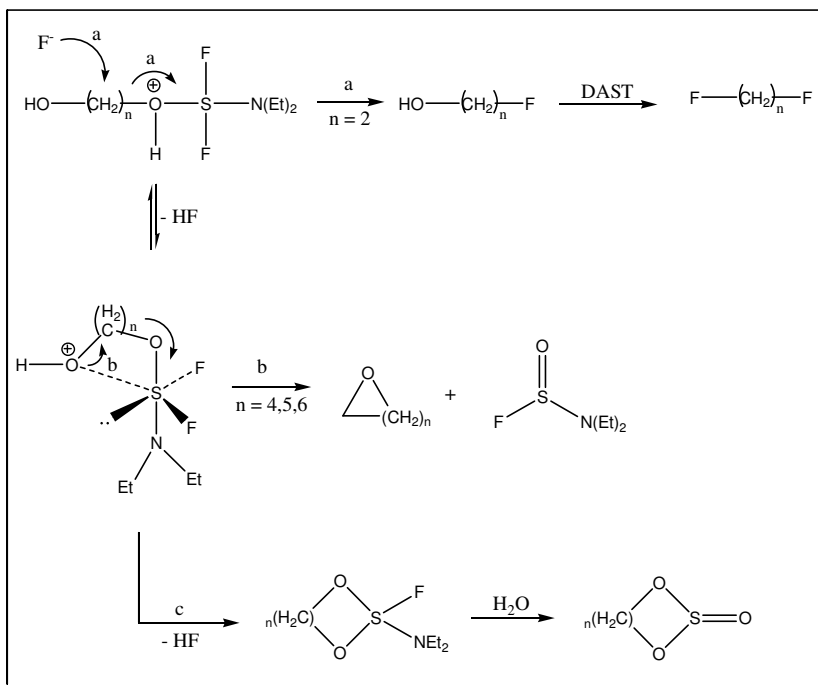
Shellhamer e col.<sup>110</sup> demonstraram que DAST reage com diálcoois para formar difluoretos, ésteres sulfurados ou éteres cíclicos dependendo do número de carbonos que separa as funções álcool, onde cálculos semi-empíricos indicaram uma preferência por intermediários cíclicos quando quatro ou menos carbonos separam os dois grupos hidroxila (Esquema 22).



Esquema 22

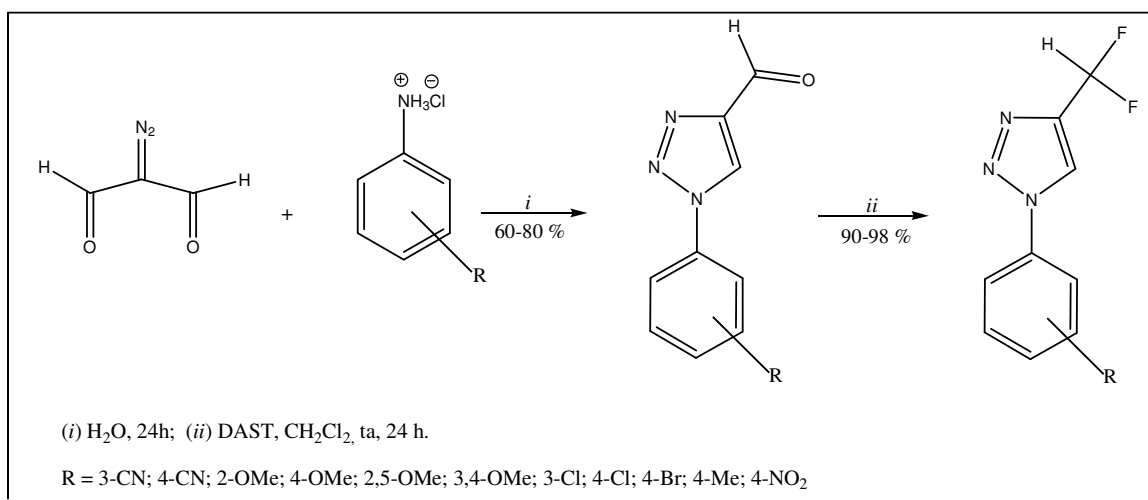
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Os autores descrevem as possíveis rotas reacionais (a, b, c), de acordo com o Esquema 23:



**Esquema 23**

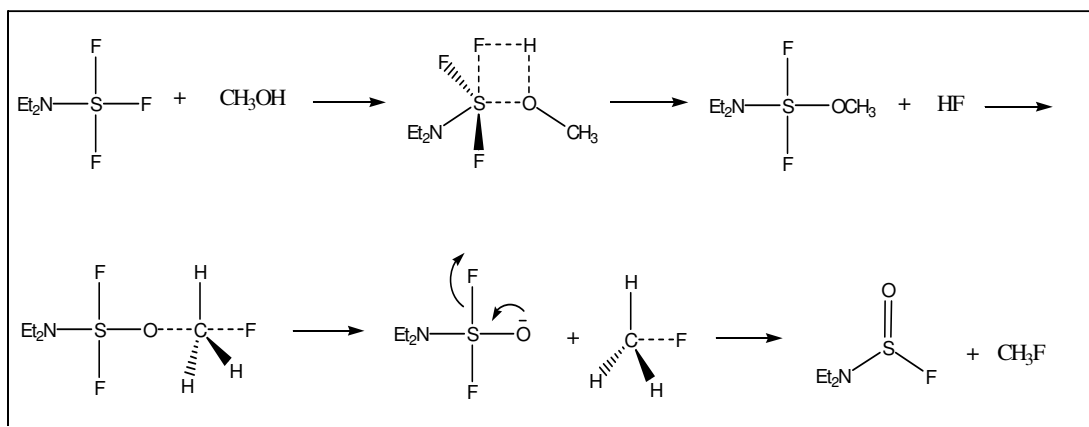
Em 2006, Costa e col.<sup>111</sup> realizaram a floração de triazóis com DAST, convertendo o correspondente carbaldeído em novos derivados difluormetilados com bons rendimentos, com o objetivo de investigar a influência do grupo difluormetileno destes compostos na atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* (Esquema 26).



**Esquema 24**

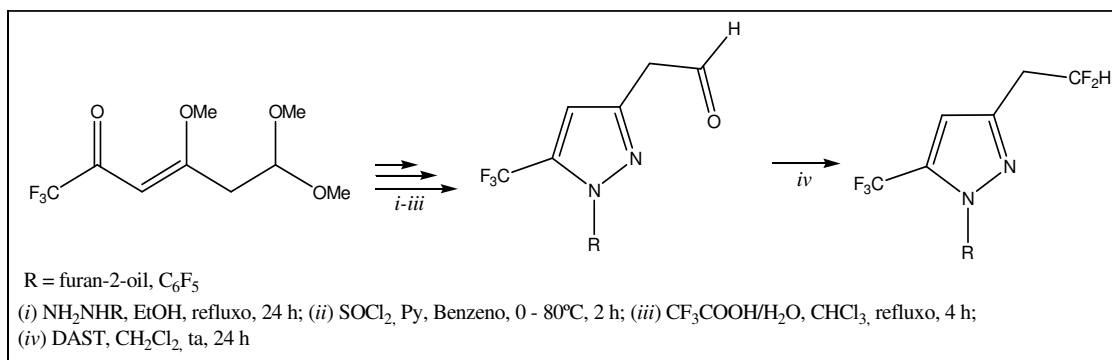
## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Baptista e col.<sup>14</sup> realizaram um estudo para analisar o mecanismo de fluoração do metanol com DAST, a fim de determinar as principais características desta reação, as quais podem ser comuns a sistemas mais complexos que envolvam o grupo hidroxila. O estudo realizado pela equipe sugere que o mecanismo global ocorre pela formação de uma espécie ativada e de HF, onde a espécie ativada formada reage, num primeiro passo, com o íon fluoreto (Esquema 25). A maior contribuição deste trabalho foi a confirmação do mecanismo  $S_N2$  como o modo mais provável para reações de fluoração com DAST.



**Esquema 25**

Em 2009, Bonacorso e col.<sup>17</sup> realizaram a inserção do grupo difluormetileno em pirazóis substituídos, através da reação de fluoração seletiva com DAST em 3-formil-1*H*-pirazóis (Esquema 26).



**Esquema 26**

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3. Apresentação e Discussão dos Resultados

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

A identificação dos compostos foi feita por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Carbono-13 e Flúor-19, Espectrometria de Massas (CG-MS), Difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por Análise Elementar.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a reação de DAST com 4-hidroxi-1H-pirazóis. Posteriormente, será avaliado o comportamento de 4,5-diidro-1H-pirazóis obtidos a partir de vinil cetonas cíclicas e acíclicas em reações com DAST.

Após, a reação de 2-hidróxi-2H-cromenonas na presença de DAST será realizada, com o objetivo de estudar o comportamento dos diferentes centros reativos presentes nestes compostos.

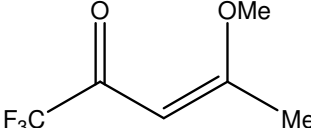
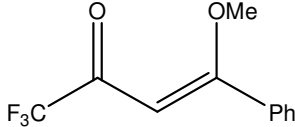
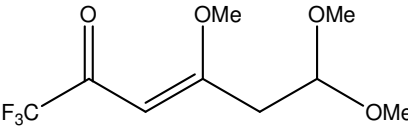
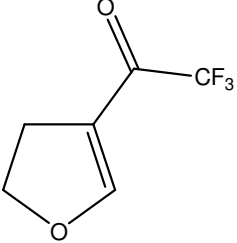
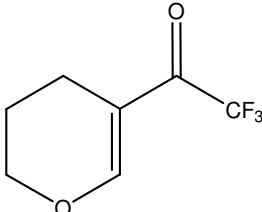
Finalmente, será avaliada a reatividade de 4,5-diidroisoxazóis em reações com DAST.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo o *Chemical Abstract*, estão representadas na Tabela 02.

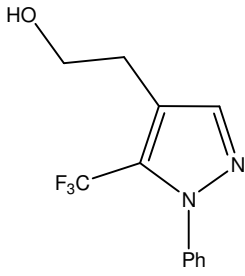
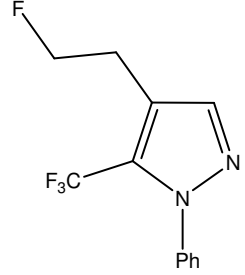
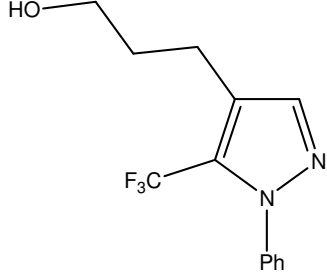
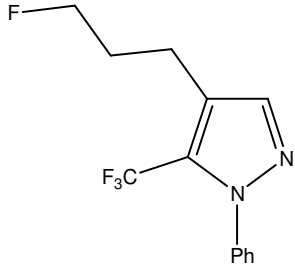
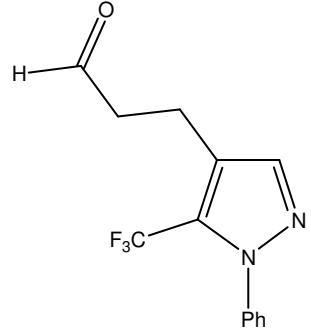
**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos

Nº	Composto	Nomenclatura
1a		1,1,1-Trifluor- 4-metóxi-3-penten-2-ona
1b		4-Fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona
1c		1,1,1-Trifluor-4,6,6-trimetoxi-3-hexen-2-ona
1d		4-Trifluoroacetil-2,3-diidro-furano
1e		5-Trifluoroacetil-3,4-diidro-2H-pirano



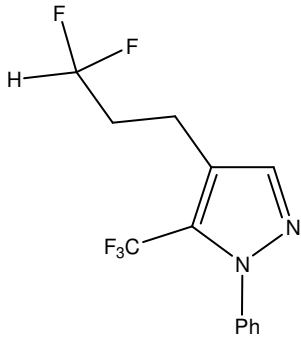
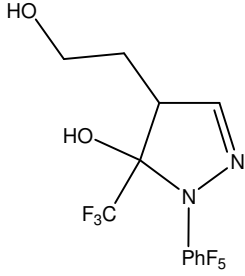
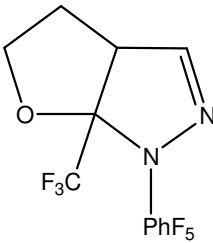
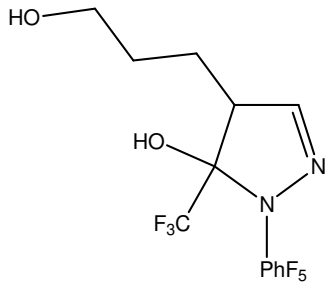
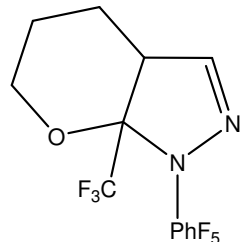
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
2d		5-Trifluorometil-4-(2-hidroxi-etil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
3d		4-(2-Fluoretil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
2e		5-Trifluorometil-4-(3-hidroxipropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
3e		5-Trifluorometil-4-(3-fluorpropil)-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol
4e		4-(2-Formiletil)-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -1-fenilpirazol

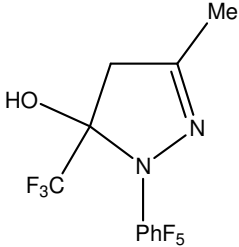
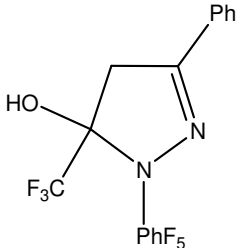
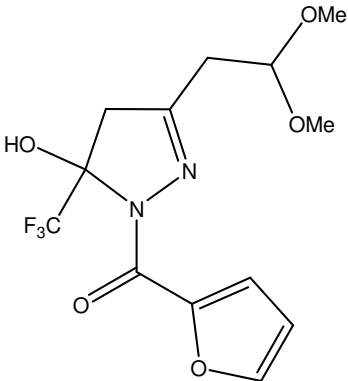
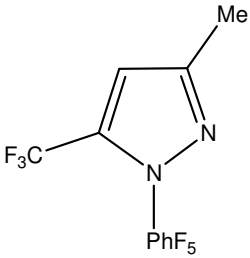
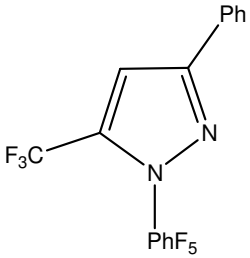
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
5e		5-Trifluorometil-4-(3,3-difluorpropil)-1H-1-fenilpirazol
6d		5-Hidróxi-4-(2-hidroxi-etil)-1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol
7d		1-Pentafluorfenil-6a-(trifluorometil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1H-furo [2,3-c] pirazol
6e		5-Hidróxi-4-(3-hidroxi-propil)-1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol
7e		1-Pentafluorfenil-7a-(trifluorometil)-1,3a,4,5,6,7a-hexahidropirano [2,3-c] pirazol

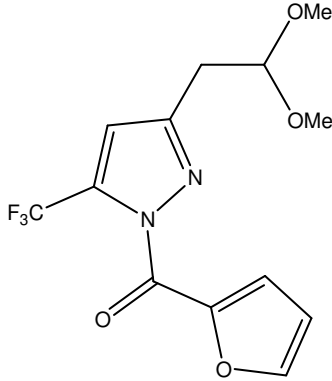
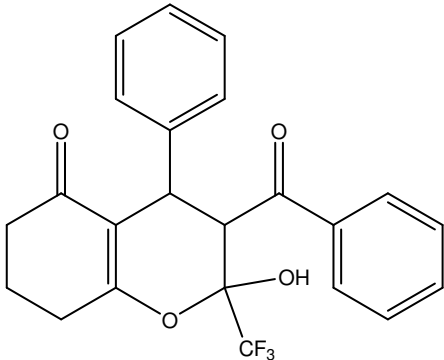
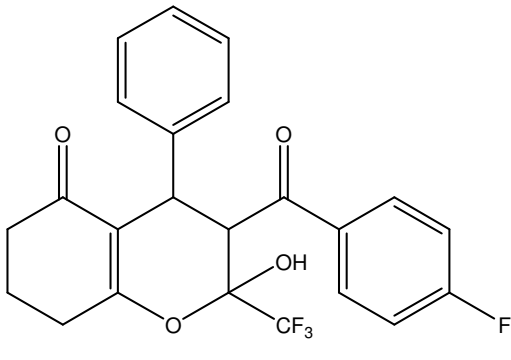
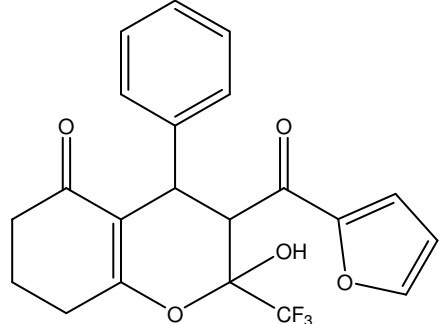
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
8a		5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol
8b		3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol
8c		5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-(2,2-dimetoxietil)-4,5-diidro-1 <i>H</i> -1-(furan-2-oi)pirazol
9a		5-Trifluorometil-3-metil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol
9b		3-fenil-5-trifluorometil-1 <i>H</i> -1-pentafluorfenil pirazol

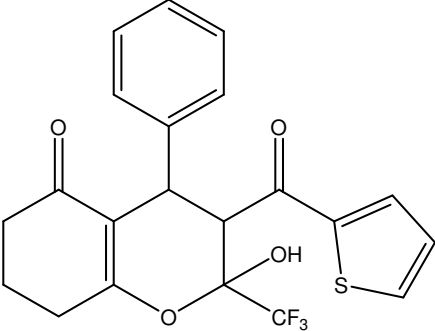
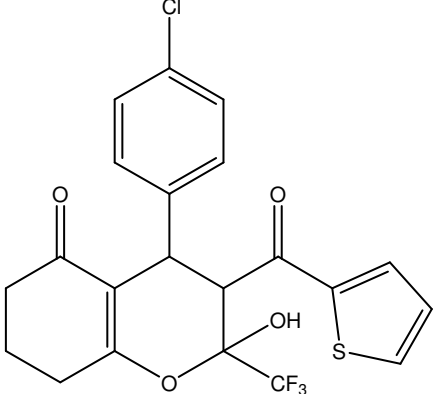
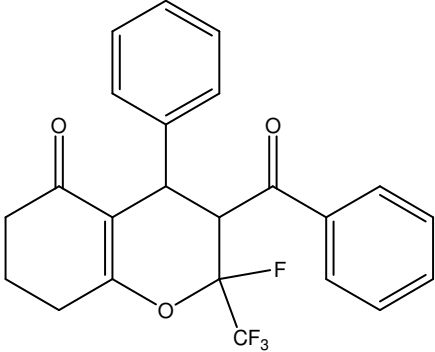
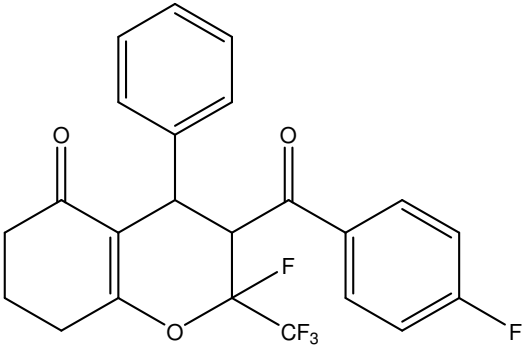
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
9c		5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -1-(furan-2- <i>oil</i> )pirazol
10		2-Hidróxi-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
11		2-Hidróxi-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-(trifluormetil)-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
12		2-Hidróxi-3-(furan-2- <i>oil</i> )-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona

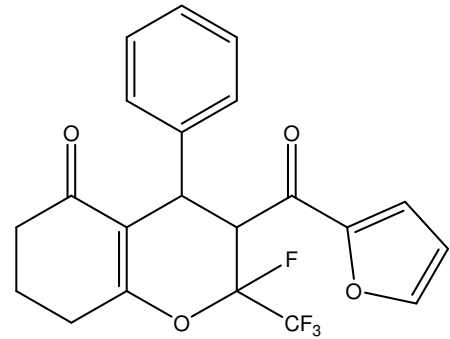
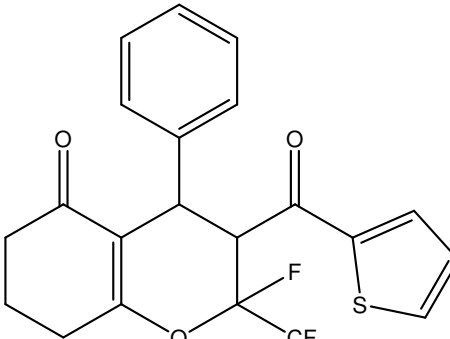
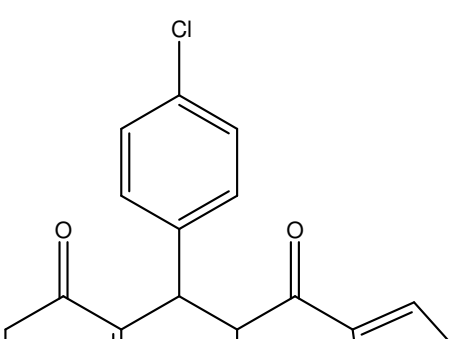
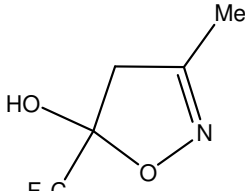
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
13		2-Hidróxi-3-(ten-2-oi)-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
14		2-Hidróxi-3-(ten-2-oi)-4-(4-cloro-fenil)-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
15		2-Flúor-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
16		2-Flúor-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona

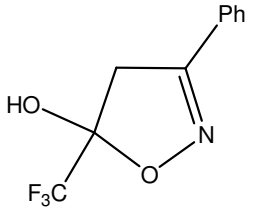
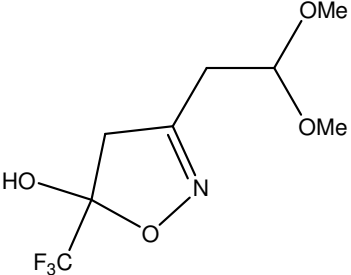
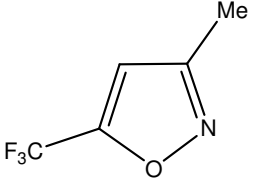
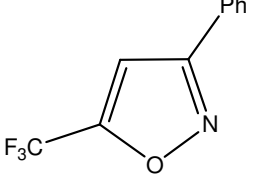
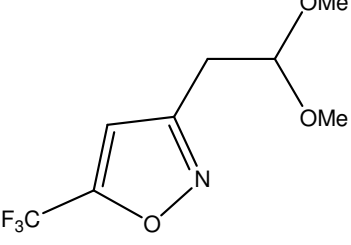
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
17		2-Flúor-3-(furan-2-oi)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
18		2-Flúor-3-(ten-2-oi)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
19		2-Flúor-3-(ten-2-oi)-4-(4-cloro-fenil)-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i> )-ona
20a		5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidroisoxazol

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

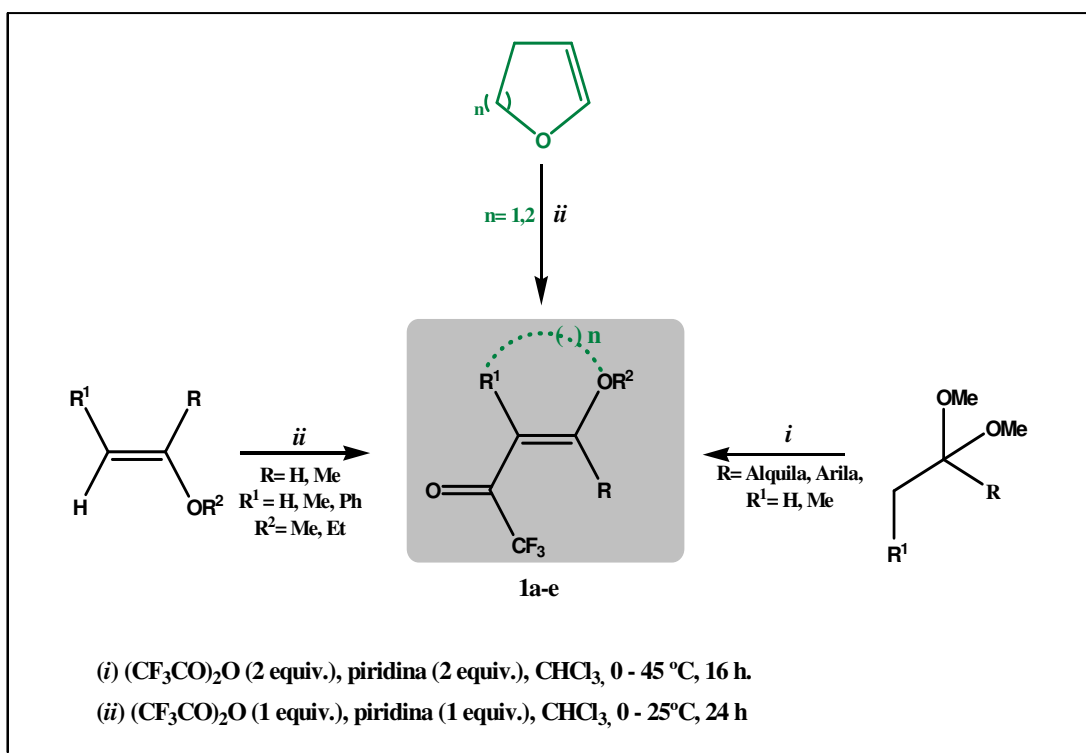
**Tabela 02** – Numeração e Nomenclatura dos Compostos (continuação)

Nº	Composto	Nomenclatura
20b		3-Fenil-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol
20c		3-(2,2-Dimetoxietil)- 5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol
21a		5-Trifluormetil-3-metil-isoxazol
21b		3-Fenil-5-trifluormetil isoxazol
21c		3-(2,2-Dimetoxietil)- 5-trifluormetil isoxazol

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.2. Síntese de 4-Aril(heteroaril)-4-Metóxi(etóxi)-1,1,1-Trialo-3-alquen-2-onas

A síntese dos compostos **1a-e** está baseada na metodologia desenvolvida pelos pesquisadores do NUQUIMHE (Esquema 27). A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura de acetal ou enoléter, piridina em clorofórmio anidro em banho de gelo e sob agitação magnética. A mistura permaneceu durante 16 horas, a 45 °C para os acetais derivados das acetofenonas, e 16 horas à temperatura ambiente para os enoléteres adquiridos comercialmente, sintetizados conforme técnica descrita na parte experimental (itens 4.3.1 e 4.3.2) desta Tese. Os produtos foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida.



Esquema 27

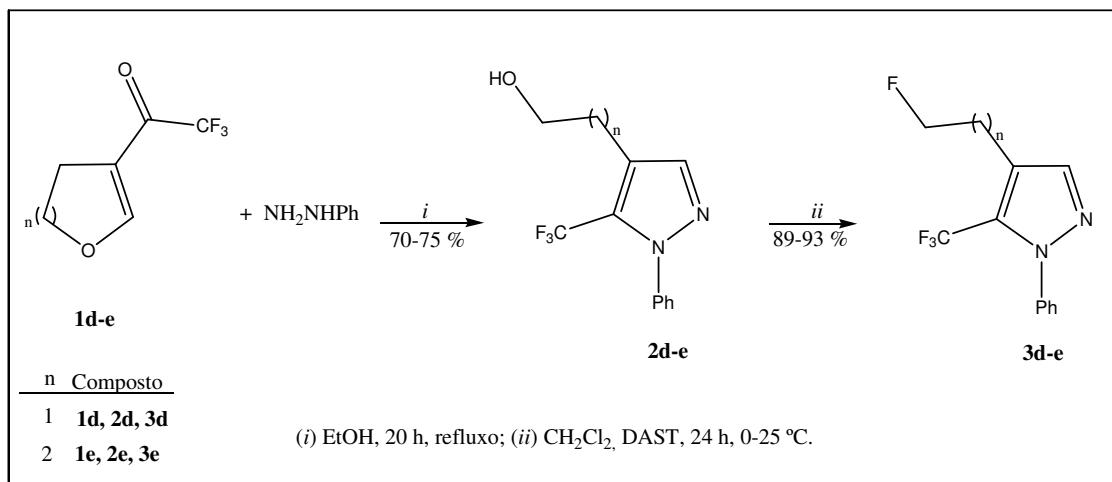


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.3. Síntese de 4-Fluoralquil-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (3d-e)

De acordo com trabalhos já descritos na literatura, citados na Revisão bibliográfica, e com nosso conhecimento prévio no emprego de DAST, <sup>17</sup> propôs-se inicialmente neste trabalho promover a fluoração de um sistema pirazolínico contendo apenas um sítio reativo sujeito a este tipo de reação.

Assim, o Esquema 28 representa a reação de ciclocondensação entre vinil cetonas trifluormetiladas cíclicas (**1d-e**) e fenilhidrazina, para formação dos respectivos 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**2d-e**), de acordo com procedimento descrito na literatura. <sup>113</sup> Posteriormente, estes compostos foram submetidos a reação com DAST em diclorometano, a temperatura ambiente, por 24 horas, empregando uma razão molar de 1:2 (excesso de DAST), para promover a fluoração do substituinte hidroxila presente na estrutura, conduzindo aos produtos monofluorados **3d-e**.



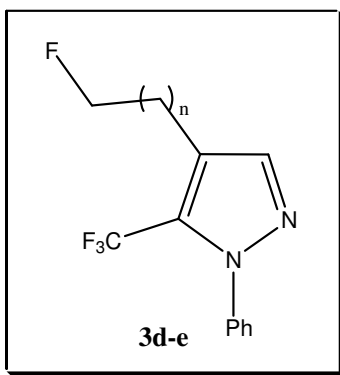
Esquema 28

##### 3.3.1. Purificação dos Compostos 3d-e

Os compostos **3d-e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de óleos e não foram submetidos a nenhum processo de purificação, sendo que foram obtidos de forma pura. A pureza dos compostos **3d-e** foi comprovada por análise elementar. A Tabela 03 mostra as propriedades físicas dos compostos.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 03:** Propriedades Físicas dos Compostos **3d-e**.



Composto	n	Rend. (%) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				Calc/Exp. C	H	N
<b>3d</b>	1	89	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (258)	55.82	3.90	10.85
				55.64	4.19	10.83
<b>3e</b>	2	93	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> (272)	57.35	4.44	10.29
				57.08	4.28	10.12

[a] Rendimento dos compostos puros.

#### 3.3.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos **3d-e**

##### 3.3.2.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H}

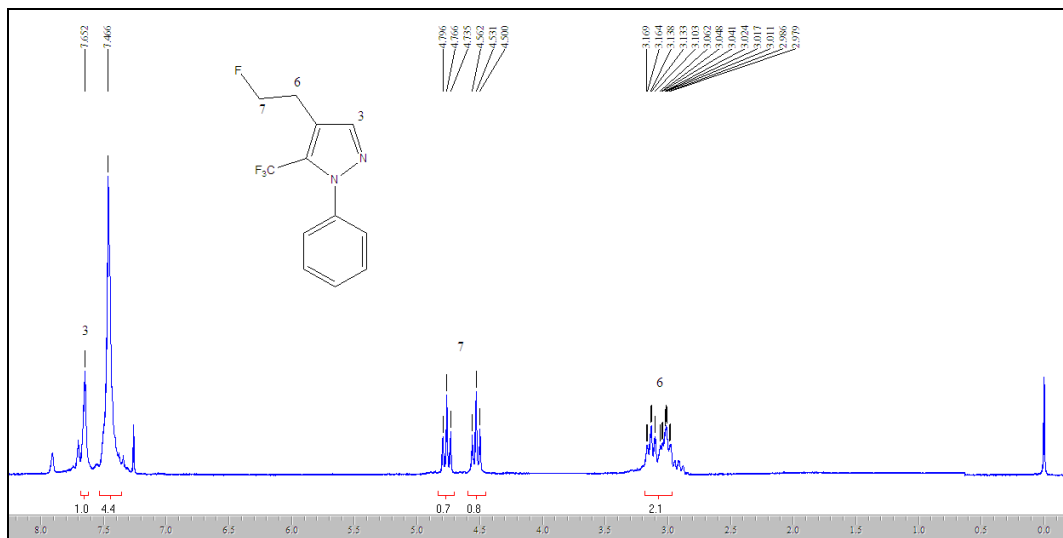
A identificação dos compostos **3d-e** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H} e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (Impacto de Elétrons – EI). Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

A série de compostos 4-fluoralquil-1H-pirazóis (**3d-e**) apresentou espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C bastante semelhantes, visto que apenas o número de carbonos da cadeia alquílica foi alterado. Para interpretação destes espectros foi utilizado o composto **3d** como padrão.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3d** (Figura 09) mostrou um singlete em 7,65 ppm referente ao H-3 do anel pirazolínico e outro singlete em 7,46 ppm referente aos hidrogênios da fenila. Na região de 4,6 ppm observou-se a presença de um dubleto

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

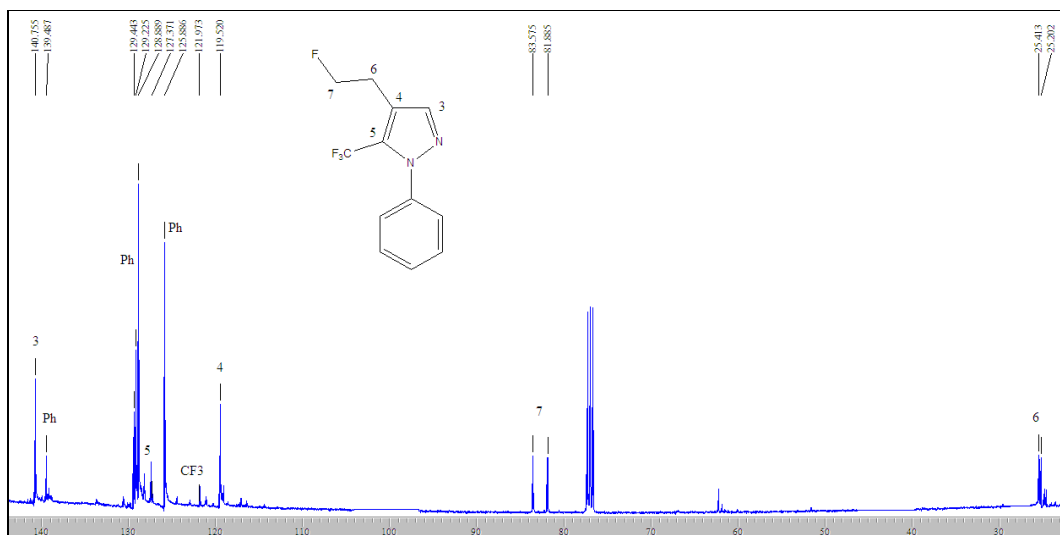
de tripletos, resultante do acoplamento dos hidrogênios metilênicos (H-7) com o átomo de flúor ( $J = 47$  Hz) e com os hidrogênios metilênicos H-6 ( $J = 6$  Hz). O H-6 apareceu como um multipletto na região de 2,9-3,1 ppm.



**Figura 09:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**3d**) em clorofórmio-  $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **3d** (Figura 10) apresentou um sinal em 140,7 ppm referente ao C-3 do anel pirazolínico. Os sinais dos carbonos do substituinte fenila apareceram na faixa de deslocamento de 125 – 129 ppm, característico do grupo. O sinal do C-5, ligado ao grupamento  $\text{CF}_3$  aparece sob a forma de quarteto na região de 127,6 ppm, com uma constante de acoplamento de 38 Hz. O grupamento  $\text{CF}_3$  também aparece sob a forma de quarteto, porém na região de 121,8 ppm e com uma constante de acoplamento de 269 Hz. O C-7, em 82,6 ppm, encontra-se como um dubleto, resultante do acoplamento com o átomo de flúor vizinho, com  $J = 165$  Hz, caracterizando o composto fluorado obtido. Outro sinal característico deste composto é o resultante do C-6, o qual acopla a longa distância, com o átomo de flúor e aparece também sob a forma de dubleto, com uma constante de acoplamento de 19 Hz.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



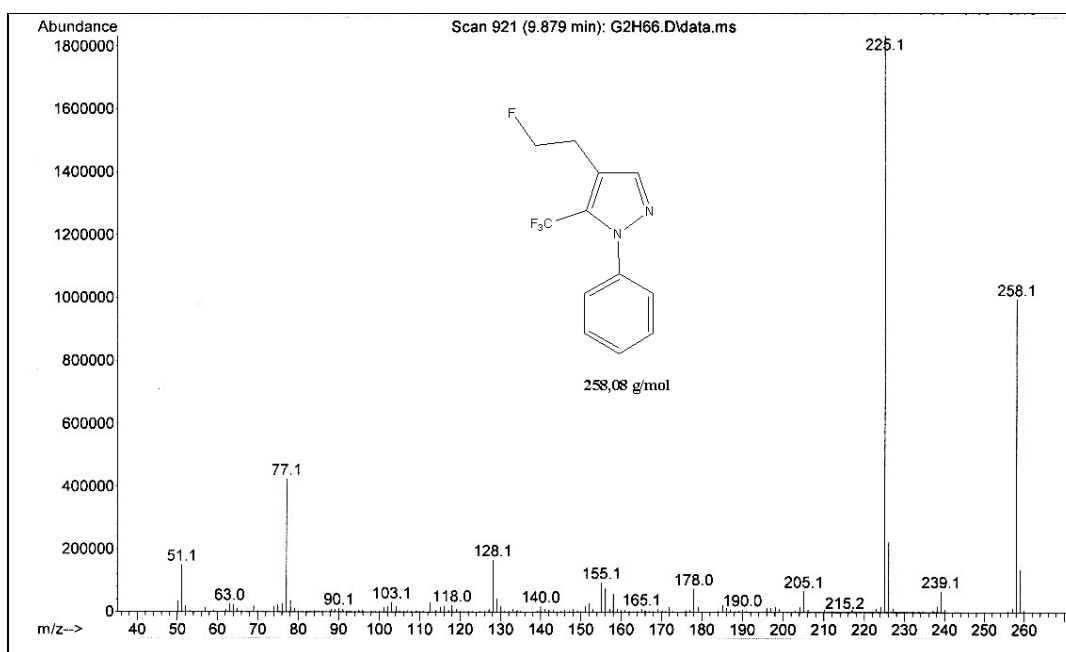
**Figura 10:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**3d**) em clorofórmio- $d_1$ .

#### 3.3.2.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **2d-e** e **3d-e** (Anexo II), apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 04. Como característica dos compostos monofluorados, foi possível observar, para ambos, a perda de um átomo de flúor ( $m/z$  239, **3d**,  $m/z$  253, **3e**), e a presença do fragmento mais estável ( $m/z$  225) relativo a perda do grupamento  $\text{CH}_2\text{F}$  (**3d**) e  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  (**3e**) (Figura 11).

Uma característica interessante para os compostos **2** e **3** é a presença do mesmo pico base ( $m/z$  225) para todos, demonstrando um modo de fragmentação semelhante da cadeia alquílica, hidroxilada (**2**) ou fluorada (**3**), ao longo da série.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 11:** Espectro de massas (GC-EI) de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**3d**).

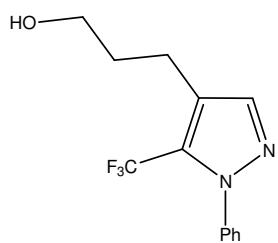
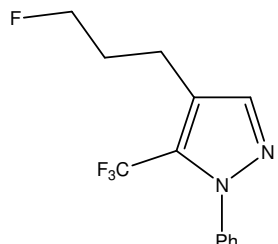
Os dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e GC-MS dos compostos **2d-e** e **3d-e** estão descritos na Tabela 04. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (CG-MS) desta tese.

**Tabela 04.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e GC-MS dos compostos **2d-e** e **3d-e**

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		CG-MS ( <i>m/z</i> )
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)	
<p><b>2d</b></p>	7,63 (s, 1H, H-3); 7,41-7,46 (m, 5H, Ph); 3,84-3,81 (m, 2H, H-7); 2,86-2,93 (m, 2H, H-6).		140 (C-3); 129; 128; 127; 125 (Ph); 126 (q, $^2J = 39$ , C-5); 122 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 270$ ); 119,5 (C-4); 62 (C-7); 27,2 (C-6).		256 (M+, 85), 225 (100), 128 (24), 77 (40).
<p><b>3d</b></p>	7,65 (s, 1H, H-3); 7,46 (s, 5H, Ph); 4,6 (dt, 2H, H-7, $J_{\text{HF}} = 47$ , $J_{\text{HH}} = 6$ ); 2,97-3,16 (m, 2H, H-6).		140,7 (C-3); 139,4; 129,4; 125,8 (Ph); 127,6 (q, $^2J = 38$ , C-5); 121,8 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 269$ ); 119 (C-4); 82,6 (d, C-7, CF, $J = 165$ ); 25,3 (d, C-6, $J = 19$ ).		258 (M+, 52), 239 (5), 225 (100), 178 (5), 77 (23).

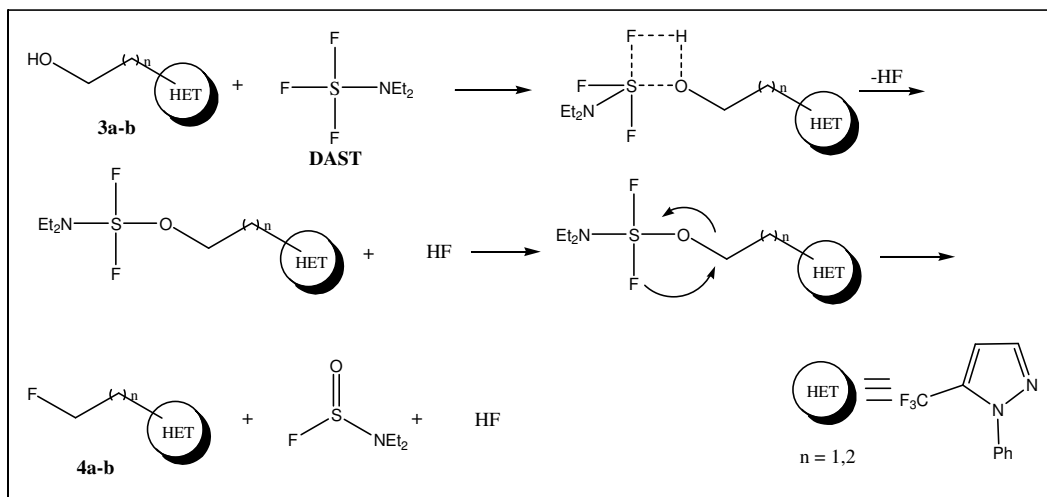
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 04.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e GC-MS dos compostos **3a-b** e **4a-b** (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		CG-MS ( <i>m/z</i> )
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)	
<p><b>2e</b></p> 	7,56 (s, 1H, H-3); 7,45 (s, 5H, Ph); 2,78-2,70 (m, 2H, H-8); 1,82-1,96 (m, 4H, H-6, H-7).		140,3 (C-3); 139,5; 129,1; 128,9; 125,8 (Ph); 127 (q, $^2J = 39$ , C5); 124,0 (C-4); 122,3 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 269$ ); 61,7 (C-8); 33,1 (C-7); 20,1 (C-6).		270 (M+, 66), 252 (47), 225 (100), 77 (49).
<p><b>3e</b></p> 	7,57 (s, 1H, H-3); 7,45 (s, 5H, Ph); 4,45 (dt, 2H, H-8, $J_{\text{HF}} = 47$ , $J_{\text{HH}} = 6$ ); 2,80 (t, 2H, H-6, $J = 8$ ); 1,92-2,13 (m, 2H, H-7).		140,4 (C-3); 139,6; 129; 128; 125,8 (Ph); 127 (q, $^2J = 41$ , C5); 121,4 (C-4); 121,4 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 269$ ); 82,7 (d, C-8, CF, $J = 165$ ); 31,1 (d, C-7, $J = 19$ ); 19,6 (C-6).		272 (M+, 52), 253 (4), 225 (100), 128 (20), 77 (62).

#### 3.3.3. Mecanismo proposto para a fluoração de 4-hidroalquil-1H-pirazóis (2d-e)

O mecanismo (Esquema 29) está proposto, em parte, com base em dados da literatura,<sup>14</sup> e sugere inicialmente, a formação de uma espécie ativada e de HF, onde a espécie ativada reage, através de uma transferência intramolecular, com o íon fluoreto, em um mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , levando ao produto monofluorado.



**Esquema 29**

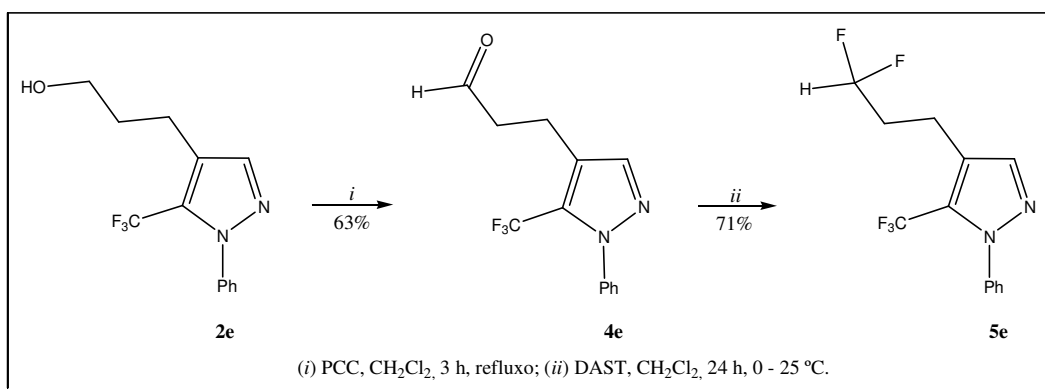
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.4. Síntese e Difluoração de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**)

Diante do conhecimento descrito na literatura de reações de compostos contendo grupos carbonílicos (aldeídos e cetonas) <sup>85,111</sup> com DAST, as quais conduzem à obtenção de derivados difluormetil substituídos, propôs-se como objetivo demonstrar a possibilidade de difluoração dos 4-hidroxiálquilpirazóis sintetizados, promovida por DAST.

Para isso, o composto **2e** foi inicialmente submetido a reação de oxidação com PCC (clorocromato de piridina) (Esquema 30), <sup>112</sup> conduzindo a formação de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**) em bom rendimento (63%).

O composto **4e** foi então, posteriormente, submetido a reação com DAST, em diclorometano, em razão molar 1:2 (excesso de DAST) permitindo a obtenção de 5-trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**) com rendimento de 71%.



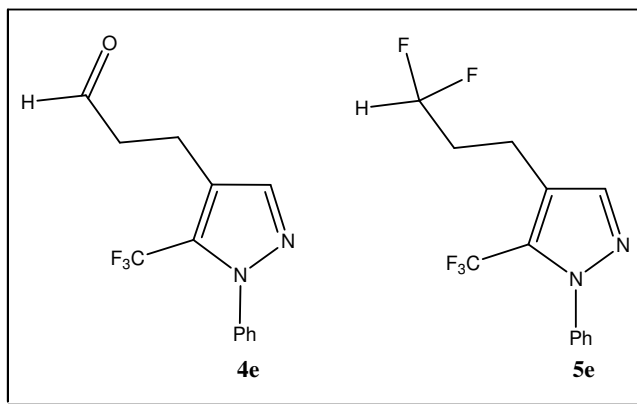
Esquema 30

##### 3.4.1. Purificação dos Compostos **4e** e **5e**

Os compostos **4e** e **5e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de óleos e não foram submetidos a nenhum processo de purificação, sendo que foram obtidos de forma pura. A pureza dos compostos **4e** e **5e** foi comprovada por Análise Elementar. A Tabela 05 mostra as propriedades físicas dos compostos.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 05:** Propriedades Físicas dos Compostos **4e** e **5e**



Composto	Rend. (%) [a]	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
			Calc	Exp.	
			C	H	N
<b>4e</b>	63	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O (268)	58.21	4.13	10.44
			58.47	4.30	10.44
<b>5e</b>	71	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> (290)	53.80	3.82	9.65
			53.67	3.71	9.58

[a] Rendimento dos compostos puros.

#### 3.4.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos **4e** e **5e**

##### 3.4.2.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H}

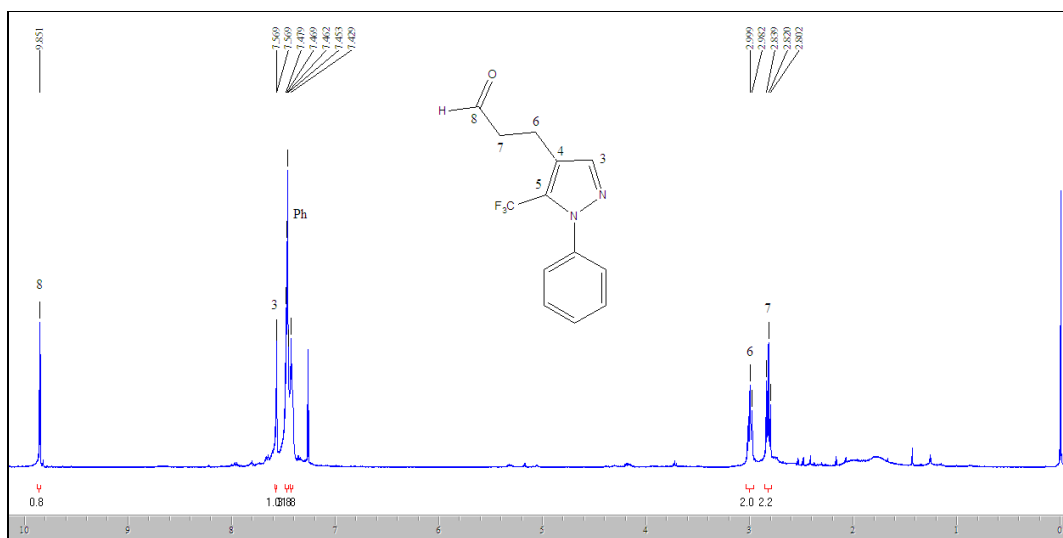
A identificação dos compostos **4e** e **5e** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H} e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (Impacto de Elétrons – EI). Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.4.2.1.1. Identificação do Composto 4e

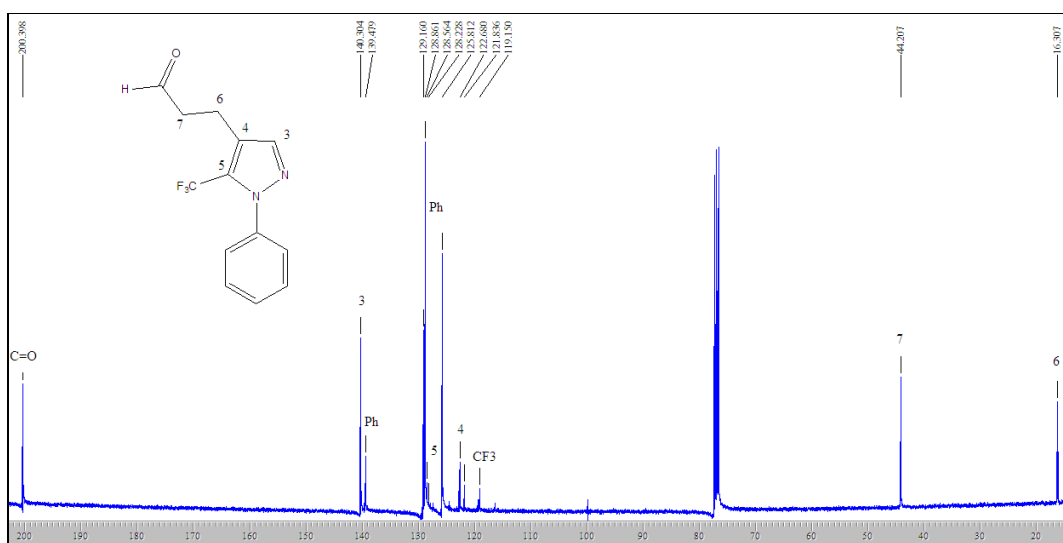
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4e** (Figura 12) mostrou um singlete em 9,85 ppm referente ao hidrogênio aldeídico, um singlete em 7,56 ppm referente ao H-3 do anel pirazolínico, e um multipletto na região de 7,42-7,49 ppm dos hidrogênios aromáticos. Os hidrogênios metilênicos H-6 apresentaram-se como um triplete em 2,9 ppm, assim como os hidrogênios H-7 em 2,82 ppm.



**Figura 12:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**4e**) em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **4e** (Figura 13) apresentou um sinal em 200,3 ppm referente ao carbono carbonílico e em 140,3 ppm ao C-3. Os sinais referentes aos carbonos da fenila aparecem na região de 125 – 139 ppm. O carbono C-5 ligado ao grupamento  $\text{CF}_3$ , e o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$ , aparecem, caracteristicamente, como quartetos, com constante de acoplamento de 41 e 270 Hz, respectivamente. O C-7 aparece em 44,2 ppm e o C-6 em 16,3 ppm.

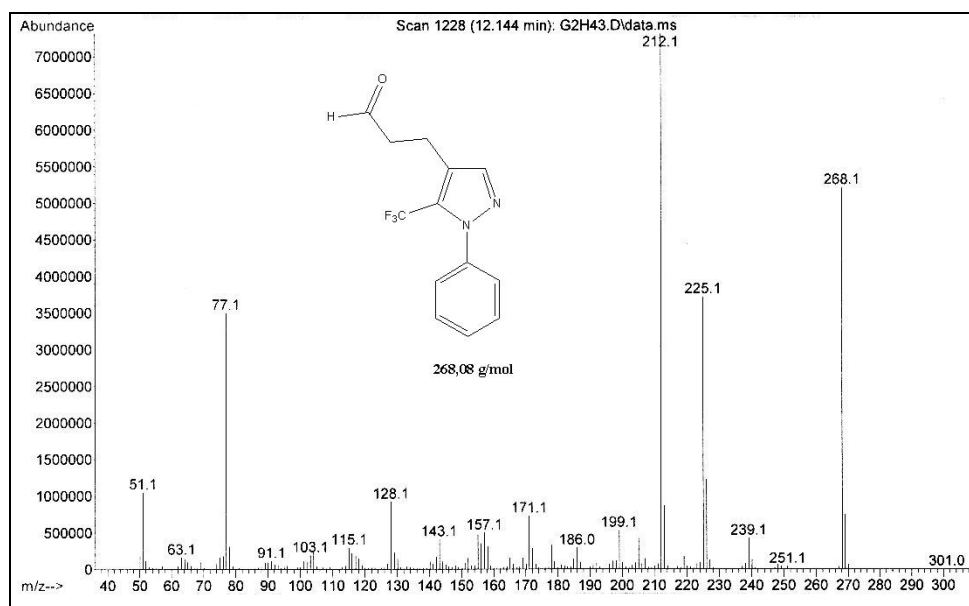
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 13:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**4e**) em clorofórmio- $d_1$ .

#### 3.4.2.2. Espectrometria de massas – composto 4e

O espectro de massas do composto **4e** (Figura 14), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 06. Como característica do composto destaca-se a presença do íon molecular ( $m/z$  268) e o fragmento  $m/z$  225 resultante da perda do grupo  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ .

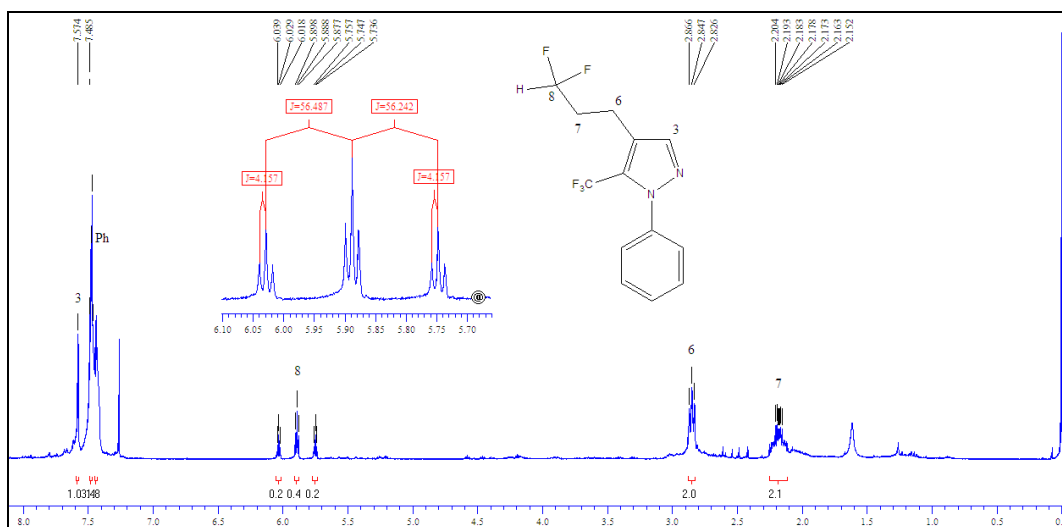


**Figura 14:** Espectro de massas (GC-EI) de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**4e**).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.4.2.1.2. Identificação do Composto 5e

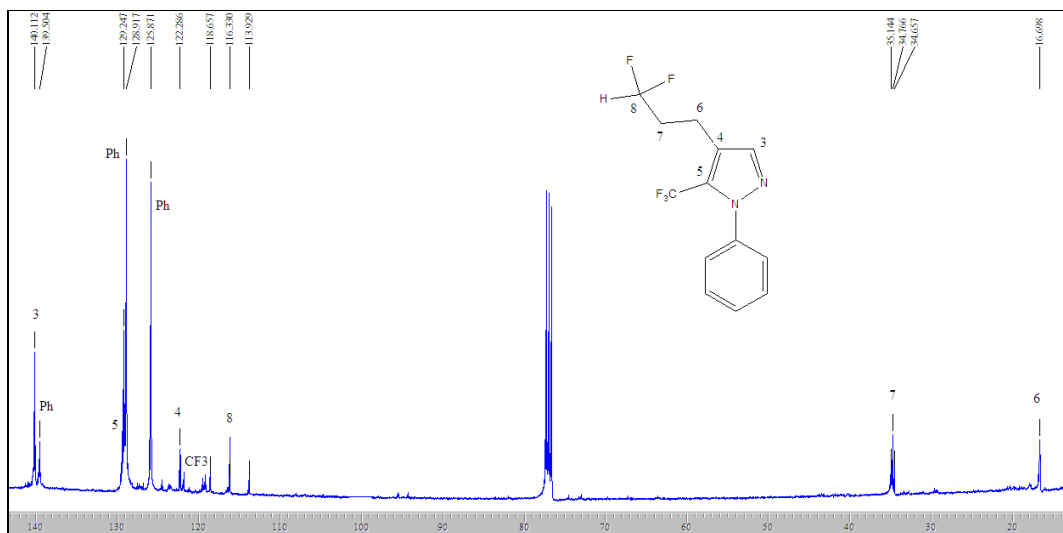
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** (Figura 15) mostrou um singlete em 7,57 ppm referente ao H-3 do anel pirazolínico e outro singlete em 7,48 ppm referente aos hidrogênios da fenila. Em 5,88 ppm há a presença de um tripleto de tripletos (ver expansão no espectro), referente ao H-8 do grupo  $\text{CF}_2\text{H}$ , com  $J_{\text{HF}} = 56 \text{ Hz}$  e  $J_{\text{HH}} = 4 \text{ Hz}$ ; em 2,84 ppm um tripleto referente ao H-6 e em 2,1-2,2 ppm um multipletto resultante do H-7.



**Figura 15:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluoropropil)-1H-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **5e** (Figura 16) apresentou um sinal em 140,1 ppm referente ao C-3 do anel pirazolínico, enquanto que os carbonos da fenila apareceram na região de 125-139 ppm. O carbono C-5 ligado ao grupamento  $\text{CF}_3$ , e o carbono do grupamento  $\text{CF}_3$ , aparecem, caracteristicamente, como quartetos, com constante de acoplamento de 39 e 270 Hz, respectivamente. Em 122 ppm há o sinal correspondente ao C-4 e em 113,9 ppm o C-8, o qual está ligado a dois átomos de flúor, como um tripleto, com constante de acoplamento de 240 Hz. O carbono 7, vizinho ao grupamento  $\text{CF}_2\text{H}$  também aparece como um tripleto, porém com uma constante de acoplamento de 20 Hz, em 34,7 ppm. Ainda, há um sinal em 16,6 ppm, referente ao C-6.

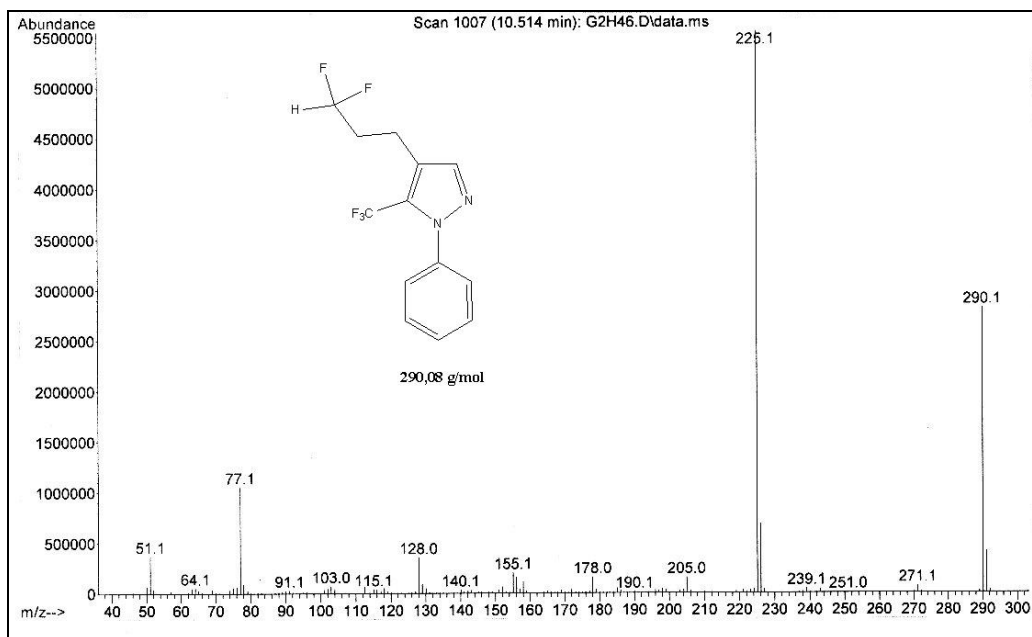
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 16:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluorometil-4-(3,3-difluoropropil)-1H-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio- $d_1$ .

#### 3.4.2.2.2. Espectrometria de Massas – composto 6

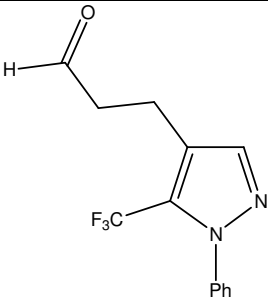
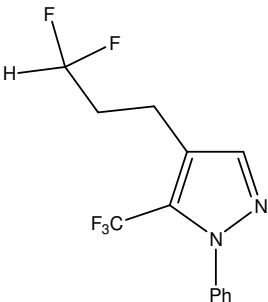
O espectro de massas do composto **5e** (Figura 17), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 06. Como característica do composto destaca-se a presença do íon molecular ( $m/z$  290) e o fragmento resultante da perda de  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$  ( $m/z$  225), o qual se mostrou característico ao longo da série de compostos 4-alkil-1H-pirazóis.



**Figura 17:** Espectro de massas (GC-EI) de 5-Trifluorometil-4-(3,3-difluoropropil)-1H-1-fenilpirazol (**5e**).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

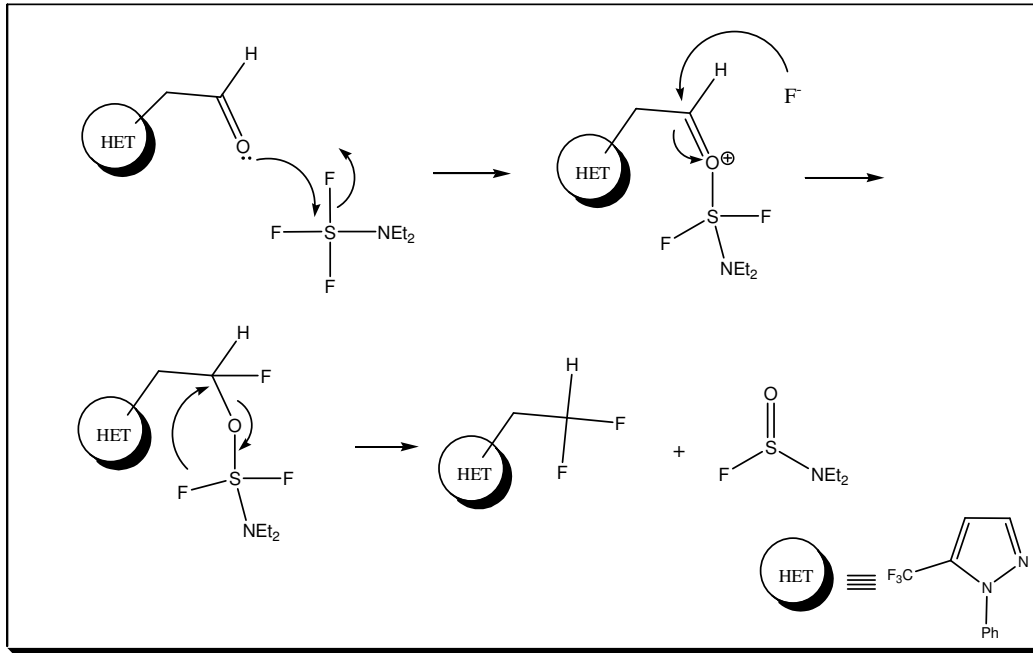
**Tabela 06.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e GC-MS dos compostos **4e** e **5e**

Nº	Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		CG-MS ( <i>m/z</i> )
		$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)	
<b>4e</b>		9,85 (s, 1H, H-8); 7,56 (s, 1H, H-3); 7,42-7,49 (m, 5H, Ph); 2,98 (t, 2H, H-6, $J = 7$ ); 2,82 (t, 2H, H-7, $J = 7$ ).	200,3 (C=O); 140,3 (C-3); 139,4; 129,1; 128,8; 125,1 (Ph); 128,5 (q, $^2J = 41$ , C5); 122,6 (C-4); 120,4 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 270$ ); 44,2 (C-7); 16,3 (C-6).	268 (M+, 70), 225 (50), 212 (100), 77 (48).		
<b>5e</b>		7,57 (s, 1H, H-3); 7,48 (s, 5H, Ph); 5,88 (tt, 1H, H-8, $J_{\text{HF}} = 56$ , $J_{\text{HH}} = 4$ ); 2,84 (t, 2H, H-6, $J = 7$ ); 2,15-2,20 (m, 2H, H-7).	140,1 (C-3); 139,0; 129,2; 128,1 (Ph); 122,0 (C-4); 127,0 (q, $^2J = 39$ , C-5); 120,5 (q, $\text{CF}_3$ , $J = 270$ ); 116,0 (t, $\text{CF}_2$ , C-8, $J = 240$ ); 35 (t, C-7, $J = 20$ ); 16,6 (C-6).	290 (M+, 48), 225 (100), 128 (9), 77 (20).		

#### 3.4.3. Mecanismo proposto para a difluoração – Síntese de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluoropropil)-1H-1-fenilpirazol (5e)

A formação do composto difluorado (**5e**) consiste, inicialmente (Esquema 31), no ataque nucleofílico do par de elétrons do átomo de oxigênio ao átomo de enxofre, com conseqüente liberação de um íon fluoreto. Posteriormente, ataque do íon fluoreto ao carbono carbonílico, formando uma espécie intermediária, que através de um rearranjo intramolecular, leva ao composto difluorado.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



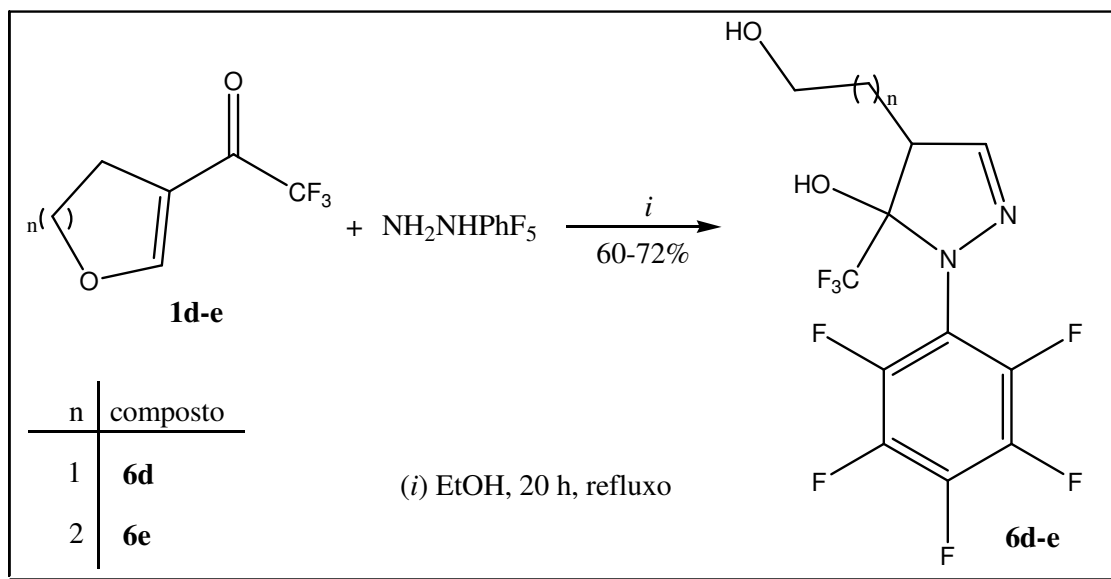
Esquema 31

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.5. Síntese de 5-Hidróxi-4-(3-Hidroxiálquil)-1-Pentafluorfenil-5-Trifluormetil-4,5-diidropirazol (6d-e)

Após verificar o comportamento químico da fluoração promovida por DAST em compostos aromáticos 4-hidroxiálquil-1*H*-pirazóis (**2d-e**) e com o objetivo de avaliar o comportamento de 4,5-diidro-pirazóis em reações com DAST, promoveu-se a síntese de 5-hidróxi-4-(3-hidroxiálquil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol (**6d-e**), de acordo com procedimento descrito na literatura.<sup>113</sup>

Para isolar os compostos não desidratados (**6d-e**) a reação de ciclização entre vinil cetonas cíclicas (**1d-e**) e pentafluorfenilhidrazina foi conduzida em etanol como solvente, por 20 horas, sob refluxo (Esquema 32).



Esquema 32

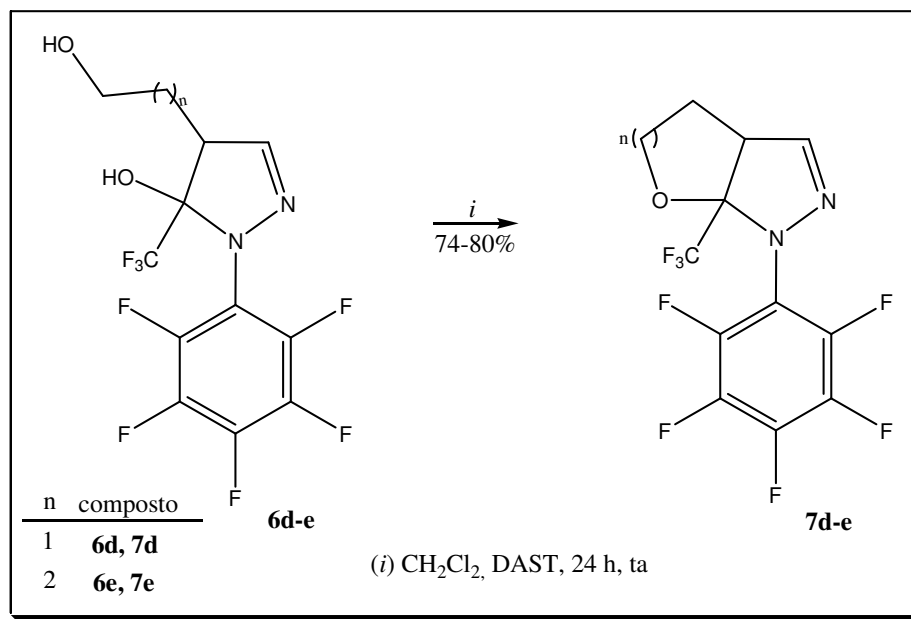
Os compostos foram identificados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e GC-MS, e encontram-se citados nos Anexos I e II desta tese. Todos os dados estão de acordo com aqueles descritos na literatura.<sup>113</sup>

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.6. Síntese de Oxaciclopirazóis (7d-e)

Shellhamer e col.<sup>110</sup> demonstraram que DAST reage com diálcoois para formar difluoretos, ésteres sulfurados ou éteres cíclicos, dependendo do número de carbonos que separa os grupos hidroxila presentes. Cálculos semiempíricos indicaram uma preferência por intermediários cíclicos, quando quatro ou menos átomos de carbono separam os dois grupos hidroxila. Assim, decidiu-se realizar reações dos compostos **6d-e** com DAST, os quais contêm dois grupos hidroxila livres, separados por quatro e cinco átomos de carbono, respectivamente, sendo um álcool primário e um terciário.

Desta maneira, os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**6d-e**) foram submetidos a reação com DAST, sob as mesmas condições reacionais empregadas para a fluoreção de 1*H*-pirazóis (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 horas, ta). As 2-pirazolinas reagiram com DAST como alcanodióis, conduzindo a formação de 5,5- e 5,6-bis-heterociclos geminados (oxaciclopirazóis) **7d-e** e não a produtos fluorados (Esquema 33), em bons rendimentos, sem nenhuma evidência de fluoreção ou desidratação dos compostos precursores.



Esquema 33

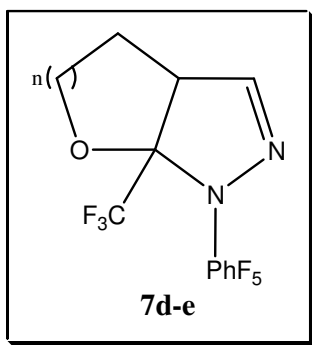


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.6.1. Purificação dos compostos 7d-e

Os compostos **7d-e** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de sólidos, e lavados com etanol gelado. A pureza dos compostos **7d-e** foi comprovada por Análise Elemental. A Tabela 07 mostra as propriedades físicas destes compostos.

**Tabela 07:** Propriedades Físicas dos Compostos **7d-e**



Composto	n	Rend. (%) [a]	PF (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elemental		
					Calc/Exp.	C	H
<b>7d</b>	1	80	80-81	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	41.63	1.75	8.09
				(346)	41.61	1.72	8.01
<b>7e</b>	2	74	75-77	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> F <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O	43.35	2.24	7.78
				(360)	43.27	2.21	7.68

[a] Rendimento dos compostos purificados

#### 3.6.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 7d-e

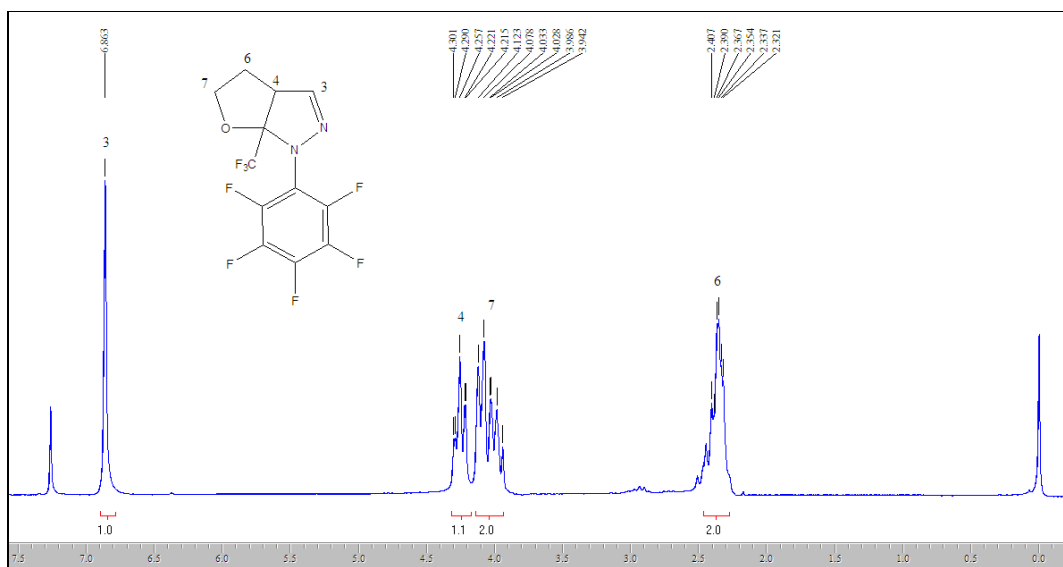
##### 3.6.2.1. RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H}

A identificação dos compostos **7d-e** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {H} e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (Impacto de Elétrons – EI). Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os oxaciclopirazóis (**7d-e**) apresentaram espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  bastante semelhantes, visto que apenas o número de carbonos da cadeia alquílica foi alterado. Para interpretação destes espectros foi utilizado o composto **7d** como padrão.

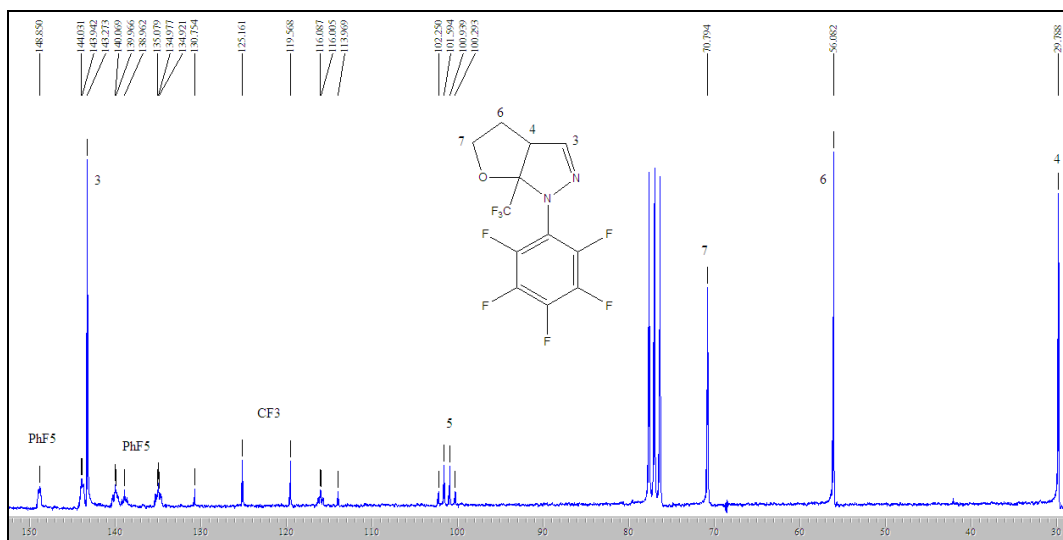
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **7d** (Figura 18) mostrou um singlete em 6,83 ppm referente ao H-3 do anel pirazolínico. O H-4, característica da formação do oxaciclopirazol, aparece como um multipletto na região de 4,25-4,30 ppm; na região de 3,94-4,21 um multipletto do H-7 e em 2,32-2,4 ppm aparece o H-6, também como um multipletto.



**Figura 18:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 1-pentafluorfenil- 6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1H-furo [2,3-c] pirazol (**7d**) em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} do composto **7d** (Figura 19) apresentou um sinal em 144,3 ppm referente ao C-3 do anel pirazolínico. Os sinais dos carbonos do substituinte pentafluorfenila apareceram na faixa de deslocamento de 134 – 149 ppm, característico do grupo. O sinal do grupo  $\text{CF}_3$  apareceu, caracteristicamente, como um quarteto de constante de acoplamento de 281 Hz em 122,3 ppm, e o C-5, ligado ao grupo  $\text{CF}_3$ , também como um quarteto apareceu em 101,2 ppm, com constante de acoplamento de 41 Hz. Os carbonos 7, 6 e 4 apareceram, respectivamente, em 70,7 ppm, 56,0 ppm e 29,7 ppm.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

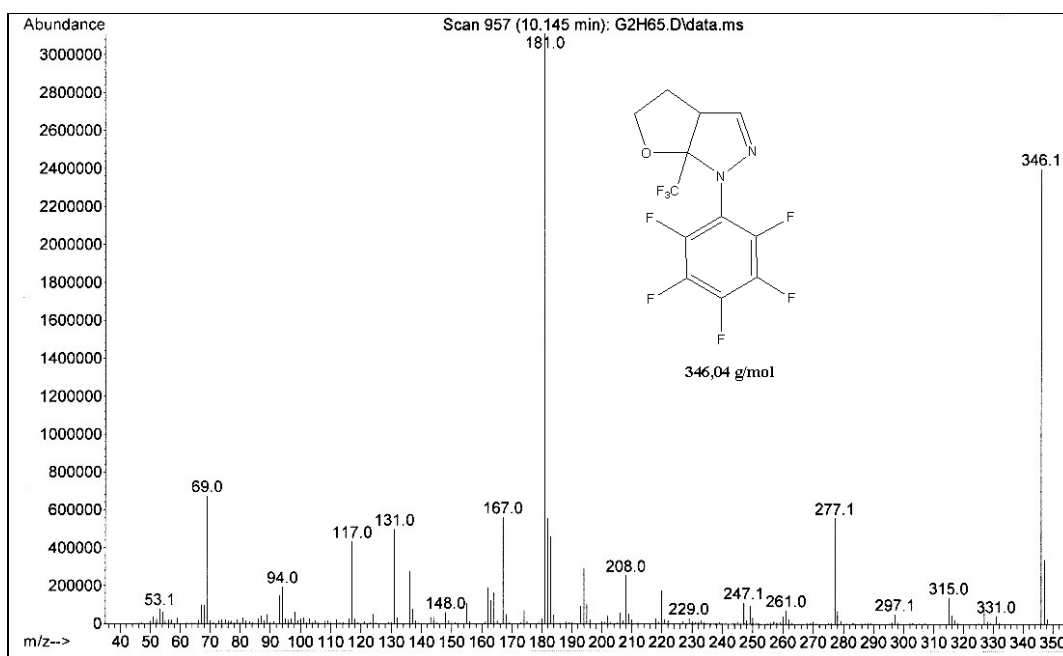


**Figura 19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-pentafluorfenil-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1H-furo [2,3-c] pirazol (**7d**) em clorofórmio- $d_1$ .

#### 3.6.2.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **7d-e** (Anexo II), apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 08. Como característica dos compostos oxaciclopirazóis, foi possível observar, para ambos, a perda do grupo  $\text{CF}_3$  ( $m/z$  277, **7d**,  $m/z$  291, **7e**) (Figura 20).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 20:** Espectro de massas (GC-EI) de 1-pentafluorfenil-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahidro-1*H*-furo [2,3-*c*] pirazol (**7d**).

Os dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e CG-MS dos compostos **7d-e** estão descritos na Tabela 08. Os espectros destes compostos encontram-se nos Anexo I (RMN) e II (CG-MS) desta tese.

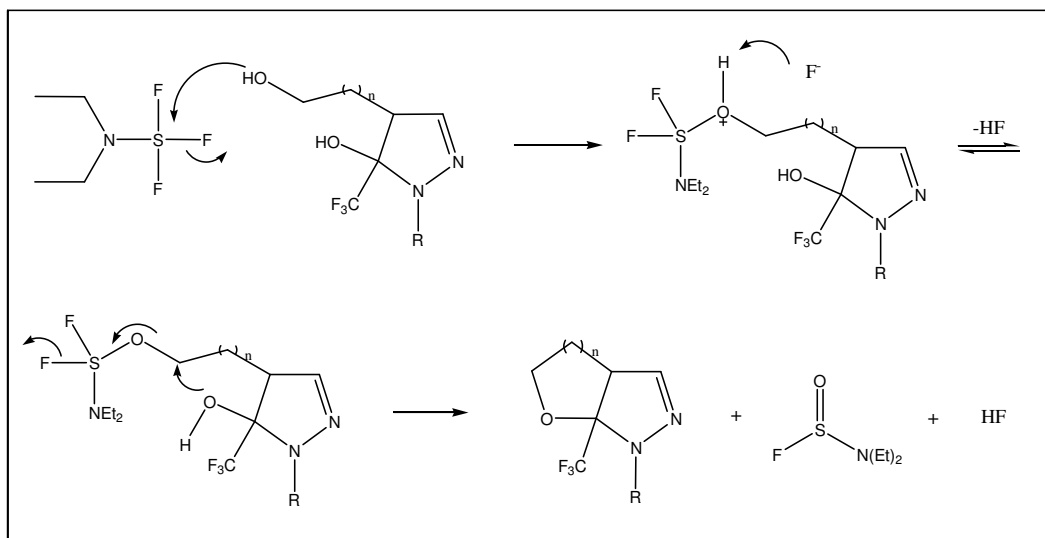
**Tabela 08.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e GC-MS dos compostos **7d-e**

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		CG-MS (m/z)
	$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)	
<b>7d</b> 	6,86 (s, 1H, H-3); 4,2 (td, 1H, H-4, $J = 8$ ); 3,94-4,12 (m, 2H, H-7); 2,32-2,40 (m, 2H, H-6).		148,8; 144,0; 140,1; 134,9 (PhF <sub>5</sub> ); 143,2 (C-3); 122,3 (q, CF <sub>3</sub> , $J = 281$ ); 101,2 (q, $^2J = 32$ , C-5); 70,7 (C-7); 56 (C-6); 29,7 (C-4).		346 (M <sup>+</sup> , 95), 277 (19), 181 (100), 167 (20).
<b>7e</b> 	6,85 (s, 1H, H-3); 3,92 (d, 1H, H-4, $J = 10$ ); 3,70-3,73 (m, 1H, H-8); 3,48-3,50 (m, 1H, H-8); 2,11-2,15 (m, 1H, H-7); 1,92-1,98 (m, 1H, H-7); 1,66-1,72 (m, 2H, H-6).		145,4 (C-3); 146; 139; 138; 136 (PhF <sub>5</sub> ); 123,4 (q, CF <sub>3</sub> , $J = 286$ ); 91,8 (q, $^2J = 32$ , C-5); 63,5 (C-8); 45,2 (C-4); 20,5 (C-7); 19,8 (C-6).		360 (M <sup>+</sup> , 19), 291 (100), 263 (18), 181 (95).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.6.3. Mecanismo proposto para a ciclização – Síntese de oxaciclopirazóis (7d-e)

De acordo com o trabalho descrito por Shellhamer e col.<sup>110</sup> pôde-se propor o seguinte mecanismo para a ciclização de 4-hidroxiálquil-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**6d-e**) promovida por DAST (Esquema 34):



Esquema 34

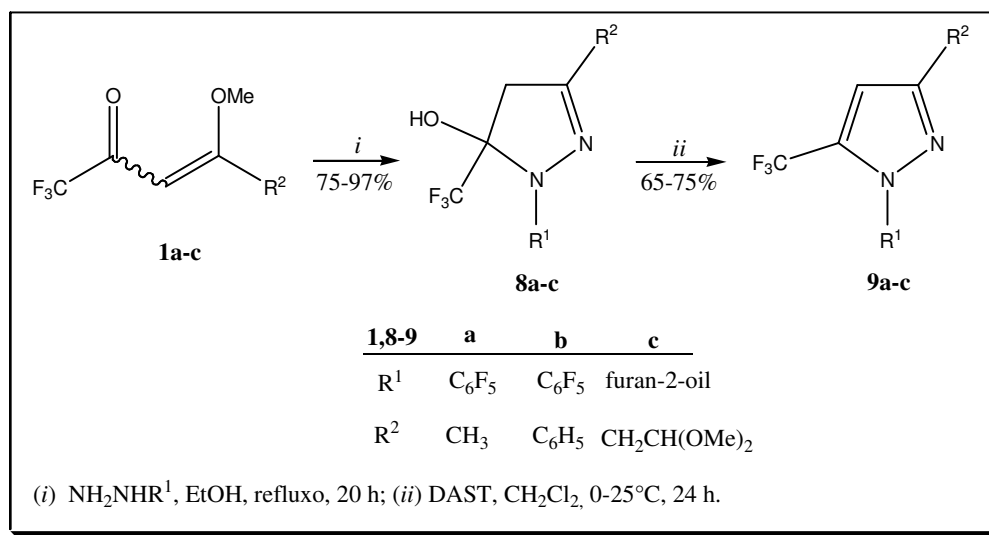
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.7. Síntese de 1H-Pirazóis (9a-c) a partir da Reação de Desidratação de 4,5-Diidro-1H-pirazóis Promovida por DAST

Enquanto as reações de fluoração empregando DAST são bem conhecidas, poucos exemplos da aplicação de DAST como agente de desidratação são encontrados na literatura. Whitehead e col.<sup>109</sup> realizaram estudos sobre a aplicação deste reagente na desoxigenação de substratos orgânicos e descreveram reações com precursores possuindo diversos grupos hidroxilas livres. Entretanto, estas reações exigiram o uso de condições especiais, tais como atmosfera inerte, e conduziram a misturas de produtos desidratados e fluorados.

Diante do observado na literatura, decidiu-se avaliar o comportamento de 4,5-diidro-1H-pirazóis, obtidos a partir de vinil cetonas acíclicas em reações com DAST, procurando observar a ocorrência de fluoração e/ou desidratação. Para isso, promoveu-se inicialmente, a síntese de 3-(alquil/aril)-4,5-diidro-1H-pirazóis (**8a-c**), a partir da reação de vinil cetonas acíclicas (**1a-c**) com diferentes hidrazinas (Esquema 36), em etanol sob refluxo, por 20 horas, com altos rendimentos (75-97 %).

Os compostos **8a-c** foram então submetidos à reação com DAST, em condições idênticas àquelas descritas nos procedimentos anteriores (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 24 h), com a finalidade de avaliar a possibilidade de fluoração ou desidratação do grupo hidroxila presente nestes. Após o tempo reacional, foi possível observar a ocorrência apenas da reação de desidratação, sem nenhuma evidência de formação do produto monofluorado (Esquema 35).



Esquema 35

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

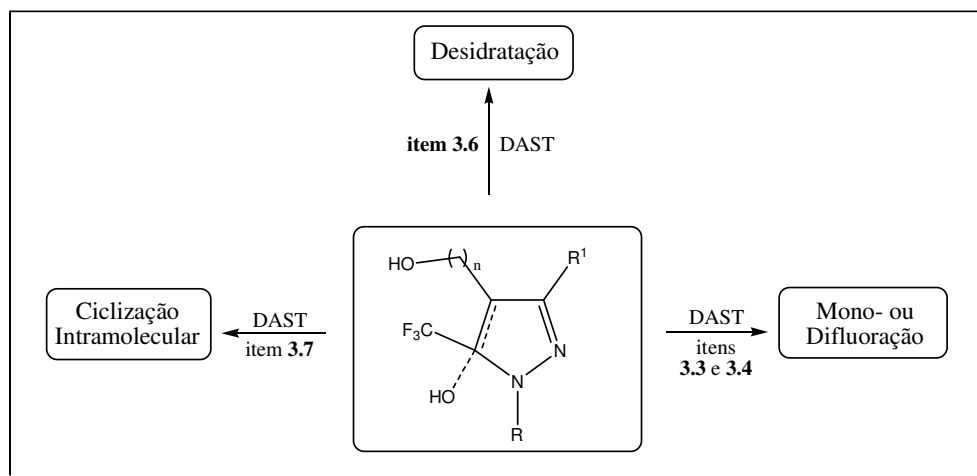
Assim, considerando a relativa dificuldade deste tipo de desidratação, a presente metodologia foi simples, branda e eficiente para a desidratação das pirazolinas **8a-c**, evitando a eliminação do substituinte em N-1 [quebra da ligação C(O)-N] (composto **9c**), bem como a ocorrência de reações indesejadas no grupo acetal presente no composto **9a**, permitindo isolar os compostos em bons rendimentos (65-75 %).

Os compostos aqui descritos (**8a-c**, **9a-c**) já se encontram na literatura,<sup>17</sup> e foram desidratados através de outros procedimentos convencionais, e tiveram sua identificação realizada pela comparação com os respectivos dados. Os espectros destes compostos estão citados nos Anexos I (RMN) e II (GC-MS) desta Tese.

Após as reações descritas nos itens **3.3** (Fluoração), **3.6** (ciclização intramolecular) e **3.7** (desidratação), foi possível concluir que DAST, sob as mesmas condições reacionais, reage de maneiras distintas diante de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, dependendo do substituinte presente nestes compostos. Verificou-se que a presença de um substituinte hidróxi-alkila na posição 4 do anel levou a ocorrência de uma reação de ciclização com formação de oxaciclo pirazóis (**7d-e**), ao passo que, na ausência de outro grupo hidróxi na molécula, como no caso dos compostos 3-(alquil/aryl)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**8a-c**), apenas a reação de desidratação ocorreu. Ainda, observou-se que em compostos 4-hidroxialquil-1*H*-pirazóis **2d-e**, apenas a reação de fluoração procede. Os resultados aqui descritos foram recentemente publicados na literatura.<sup>114</sup>

Resumindo, parte do trabalho demonstrou que o emprego de DAST em diclorometano, com adição a 0 °C e a seguir, 25 °C por 24 horas, é um método geral, brando e suave que pode promover a desidratação, a ciclização intramolecular ou a mono- e difluoração, dependendo da presença ou não de uma cadeia hidroxialquímica na posição 4 de 2-pirazolininas e 1*H*-pirazóis (Esquema 36).

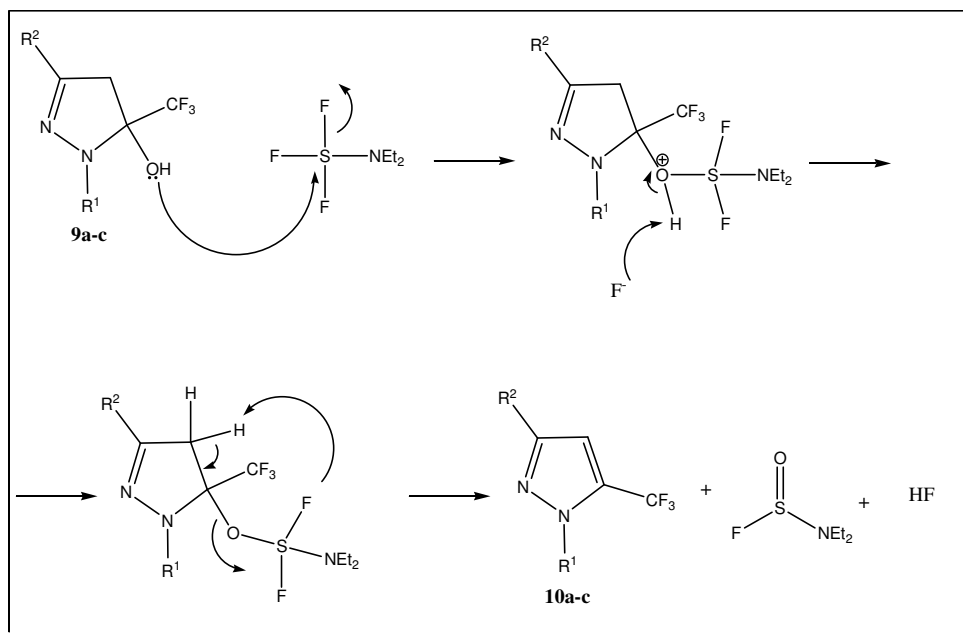
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Esquema 36

#### 3.7.1. Mecanismo proposto para a desidratação de 3-(alquil/aryl)-4,5-dihidro-1H-pirazóis (8a-c) empregando DAST

A proposta mecanística para a desidratação dos compostos (8a-c) consiste primeiramente no ataque do par de elétrons do oxigênio da hidroxila ao átomo de enxofre, levando a formação do primeiro intermediário. Posteriormente, o íon fluoreto abstrai o átomo de hidrogênio da hidroxila, e a seguir, ocorre a aromatização do composto a partir da perda de um hidrogênio e liberação do grupo  $-\text{OSFNEt}_2$  (Esquema 37).



Esquema 37



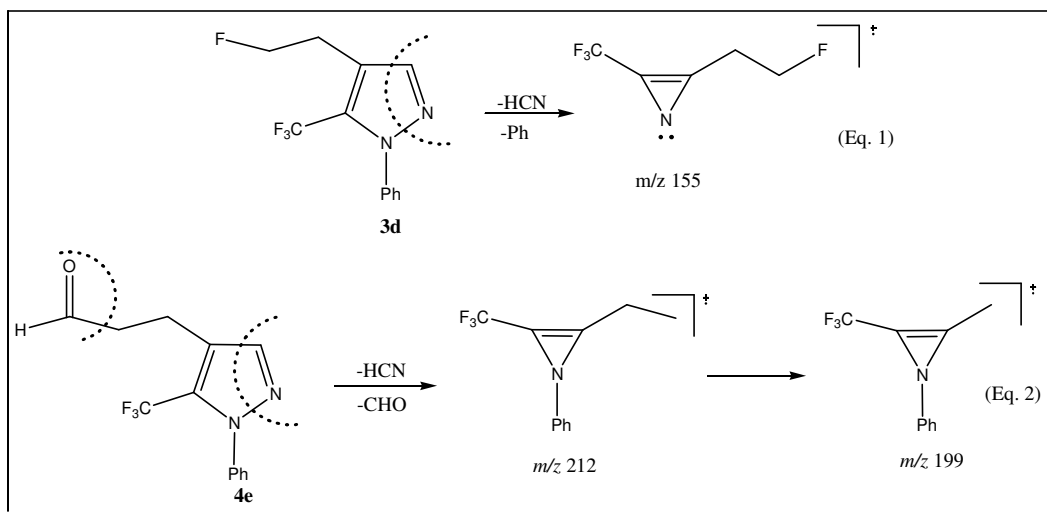
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.7.2. Discussão estrutural para sistemas pirazólicos – GC-MS

A literatura descreve que a fragmentação de pirazóis e seus derivados é fortemente influenciada pelos substituintes presentes na molécula.<sup>115a</sup> Segundo os autores, a fragmentação inicial pode envolver apenas os substituintes, sendo a ruptura do anel um passo subsequente, ou, a clivagem inicial pode ser a do próprio anel pirazólico,<sup>115b</sup> sendo que esta fragmentação pode ocorrer por dois caminhos distintos: (i) pela perda de N<sub>2</sub>R, o que é pouco comum, ou (ii) pela expulsão de RCN, o que é comumente encontrado na literatura.<sup>115c</sup>

Assim, após relatar o comportamento respectivo de cada classe de compostos (**3-6**) nos itens “Espectrometria de Massas” ao longo deste trabalho, e na tentativa de elucidar estruturalmente os sistemas pirazólicos descritos, realizou-se um estudo sobre a forma de fragmentação de 4-alkil-1*H*-pirazóis e 3-alkil/aryl-1*H*-pirazóis (**9a-c**), tendo como objetivo verificar a existência de um padrão de fragmentação para estes sistemas.

Utilizando como padrão para a série de 4-alkil-1*H*-pirazóis os compostos **3d** e **4e**, pôde-se observar no espectro de massas de **3d** (Figura 11) a presença de um fragmento de *m/z* 155, resultante da perda característica de HCN (Esquema 38 – Eq. 1), sugerindo que o substituinte trifluormetila encontra-se na posição 5 do anel pirazólico.

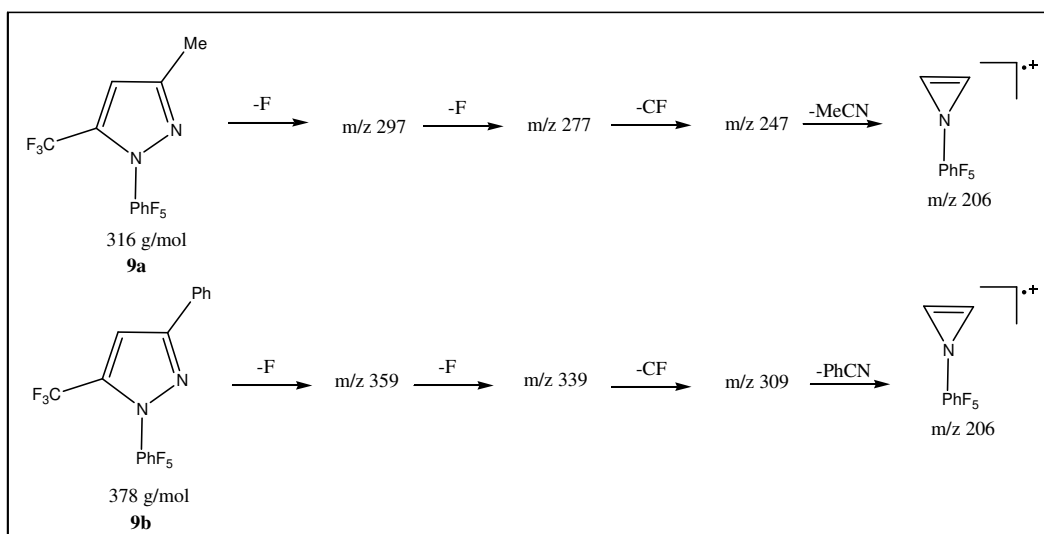


**Esquema 38.** Provável rota de fragmentação para 4-alkil-1*H*-pirazóis

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Para o composto **4e** (Figura 14), este comportamento também foi observado. De acordo com o Esquema 38 – Eq. 2, foi possível constatar a perda de HCN, confirmando assim o mesmo padrão de fragmentação observado para **3d**.

Para verificar o comportamento de fragmentação de 3-alkil/aryl-1*H*-pirazóis, utilizou-se os compostos **9a-b** como padrão. Para ambos, observou-se a seqüência de fragmentação apresentada no Esquema 39.



**Esquema 39.** Provável rota de fragmentação para 3-alkil/aryl-1*H*-pirazóis (**10a-b**)

A ocorrência da perda de  $-RCN$  (onde  $R=Me, Ph$ ) e consequente formação da espécie de  $m/z$  206, confirma o comportamento descrito pela literatura<sup>115d</sup> para sistemas pirazolínicos, e sugere a estrutura do isômero 1,5 para os compostos **9a-b**. Caso o isômero 1,3 tivesse sido formado, poderíamos esperar a perda do fragmento  $-CF_3CN$ , fato este que não foi observado no espectro de massas destes compostos (Figuras 70 e 71).

Assim, uma análise do comportamento geral de 4-alkil-1*H*-pirazóis e 3-alkil/aryl-1*H*-pirazóis sugere a existência de um padrão de fragmentação para estes sistemas, o qual está de acordo com dados descritos na literatura, onde o caminho preferencial de quebra passa pela perda de  $RCN$ . Esta observação sugere também a formação de apenas um isômero, no qual o substituinte trifluorometila encontra-se na posição 5 do anel pirazolínico.

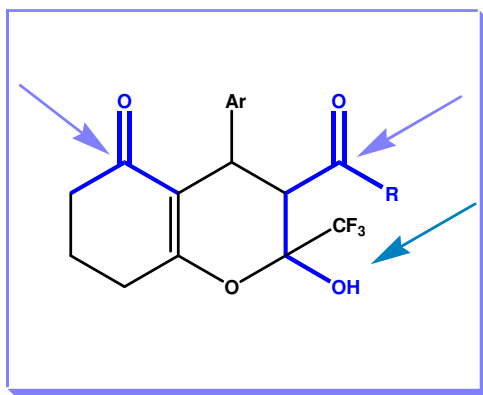
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.8. Fluoração de 2-Hidróxi-2H-Cromenonas Trifluormetil Substituídas

Até o momento, tínhamos nos detido no estudo de 2-pirazolinás e pirazóis hidroxialquil substituídos, onde verificamos reações de monofluoração, difluoração, desidratação e ciclização intramolecular. O propósito deste capítulo é verificar o comportamento químico de um heterociclo trifluormetil substituído não nitrogenado, mas que apresente em sua estrutura também a possibilidade de reações de desidratação e fluoração devido a presença de hidroxila e carbonilas endocíclica conjugada e exocíclica.

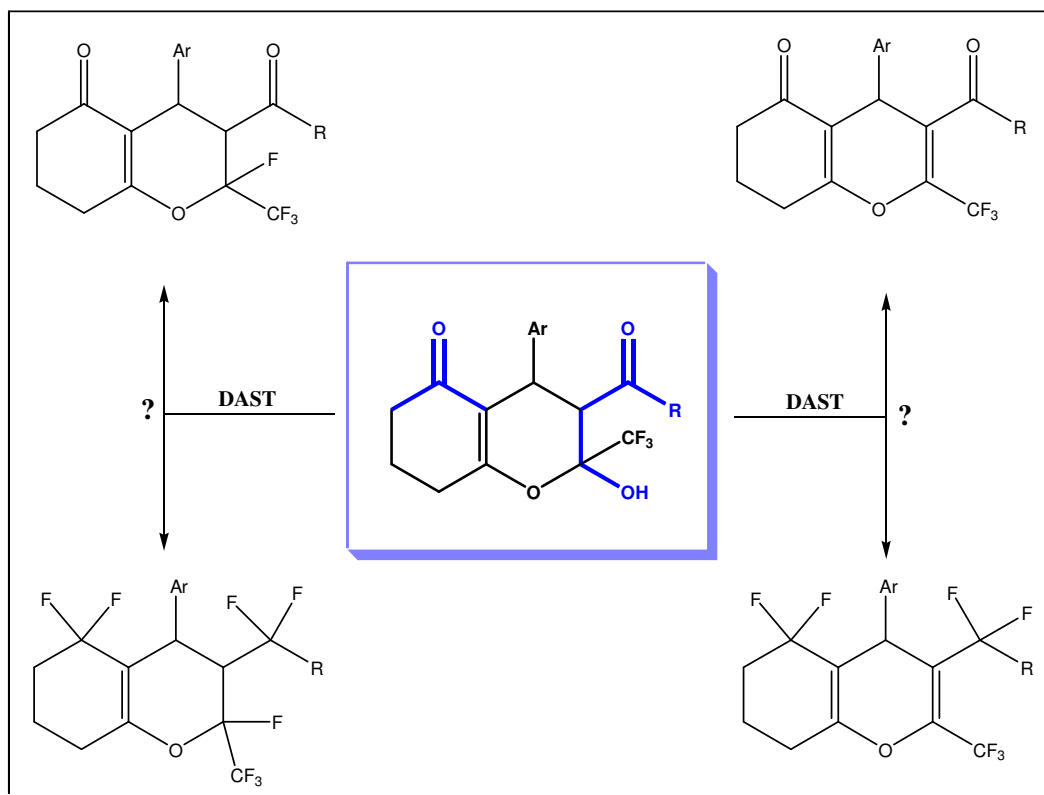
Inicialmente, convém evidenciar que reações multi-componentes têm atraído grande atenção devido a sua fácil execução, convergência e produtividade. Um de seus produtos, 2-hidróxi-2H-cromenonas (Figura 21), apresentam ampla aplicação biológica e representam importante classe obtida através deste processo.

Assim, em parceria com outro trabalho desenvolvido pelo grupo, <sup>116</sup> o qual desenvolve a síntese de 2-hidróxi-2H-cromenonas trifluormetil substituídas (**10-14**) através de reações multi-componentes, buscou-se avaliar o comportamento destes compostos em reações com DAST, considerando as várias possibilidades de produtos a serem formados (Esquema 40), devido aos diferentes sítios reativos presentes nestas moléculas (Figura 21).



**Figura 21:** Centros reativos em 2-Hidróxi-2H-cromenonas indicados por setas

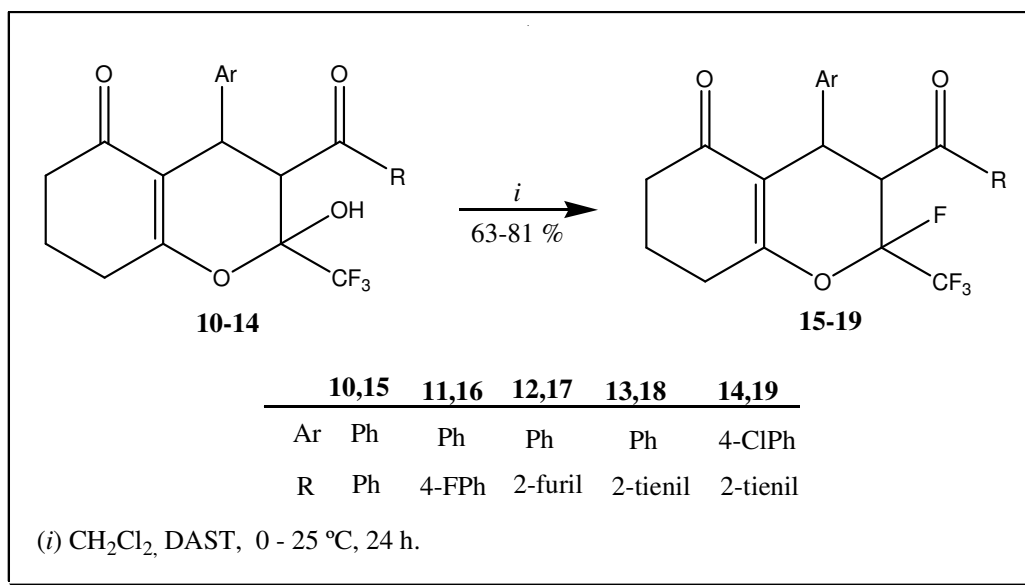
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Esquema 40**

Com o objetivo de avaliar o comportamento de 2-hidróxi-2H-cromenonas trifluormetil substituídas (**10-14**) na presença de DAST, inicialmente realizou-se a reação empregando DAST em proporção molar de 1:2 (excesso de DAST), em diclorometano, por 24 horas a temperatura ambiente (Esquema 41). Estas reações demonstraram que somente a fluoração na posição 2 ocorreu, levando aos compostos 2-flúor-2H-cromenonas trifluormetil substituídos (**15-19**), não sendo observada nenhuma evidência de formação de outro produto. Os produtos **15-19** foram isolados do meio reacional como sólidos através de filtração, e purificados por lavagem com etanol a -10 °C, em bons rendimentos (63-81 %).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Esquema 41**

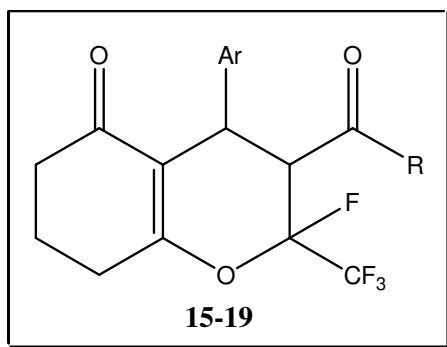
Assim, após observar que a proporção molar de 1:2 de DAST conduziu apenas a fluoração da hidroxila e procurando promover a difluoração nas carbonilas presentes, e até mesmo observar sua reatividade diferenciada (carbonila exocíclica e endocíclica), promoveram-se novas reações empregando diferentes proporções molares, de 1:3, 1:4 e 1:5, sendo sempre o excesso de agente fluorante, em diclorometano a temperatura ambiente. Além disso, diversos tempos reacionais foram avaliados, em intervalos de 24 h, 36 h e 48 h. Entretanto, nenhuma destas condições conduziu a produtos difluorados ou desidratados. Sob qualquer uma das condições descritas acima, apenas o produto monofluorado na posição 2 (**15-19**) foi observado, e os demais sítios reativos das moléculas permaneceram inalterados. Portanto, de acordo com os testes realizados, a condição otimizada para esta reação foi diclorometano, temperatura ambiente, com tempo reacional de 24 horas, em proporção molar de 1:2 (excesso de DAST).

#### 3.8.1. Purificação dos Compostos 15-19

Os compostos **15-19** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental) sob a forma de sólidos, filtrados em funil de Büchner e lavados com etanol gelado. A pureza dos compostos foi comprovada por Análise Elementar. A Tabela 09 mostra as propriedades físicas dos compostos.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 09:** Propriedades Físicas dos Compostos **15-19**



Composto	R	Ar	Rend. (%) [a]	PF (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
						C	H	N
<b>15</b>	Ph	Ph	63	60-62	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> F <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 418,12	66.03	4.34	--
						66.09	4.47	--
<b>16</b>	4-FPh	Ph	74	70-72	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> F <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 436,11	63.31	3.93	--
						63.57	4.22	--
<b>17</b>	2-furil	Ph	65	88-90	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> O <sub>4</sub> 408,1	61.77	3.95	--
						61.58	3.84	--
<b>18</b>	2-tienil	Ph	78	54-56	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 424,08	59.43	3.80	--
						59.19	4.16	--
<b>19</b>	2-tienil	4-ClPh	81	74-76	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> ClF <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 458,04	54.97	3.29	--
						55.08	3.59	--

[a] rendimento dos compostos purificados

#### 3.8.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos **15-19**

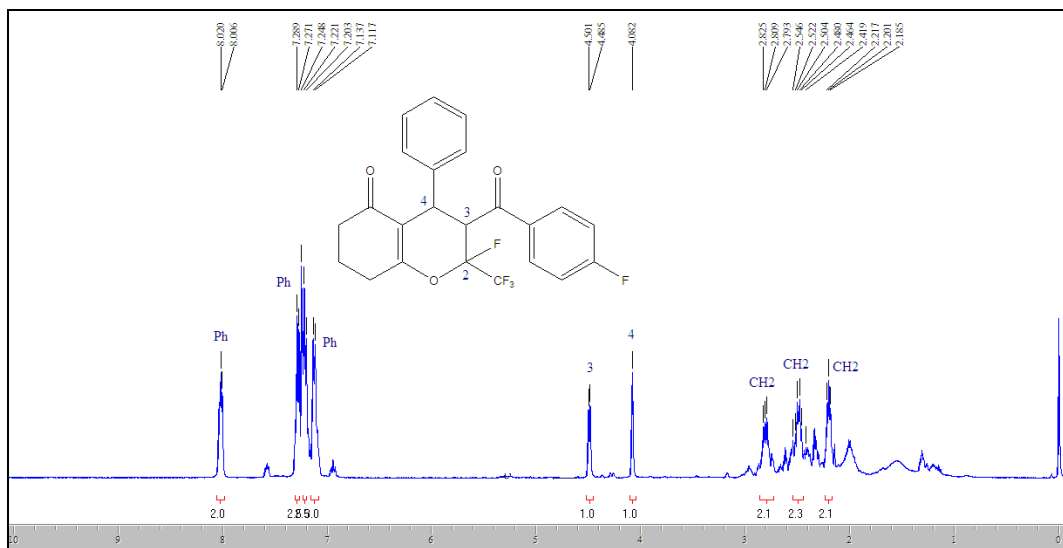
##### 3.8.2.1. RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {H} e <sup>19</sup>F

A identificação dos compostos **15-19** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {H} <sup>19</sup>F e Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas, utilizando o processo de Ionização Química, modo positivo (Chemical Ionization – CI<sup>+</sup>). Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna, ou hexafluorbenzeno (<sup>19</sup>F) como referência externa. A série de

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

compostos 2-flúor-2*H*-cromenonas (**15-19**) apresentou espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , e  $^{19}\text{F}$  bastante semelhantes, visto que apenas os substituintes nas posições 3 (R) e 4 (Ar) foram modificados. Para interpretação destes espectros foi utilizado o composto **16** como padrão.

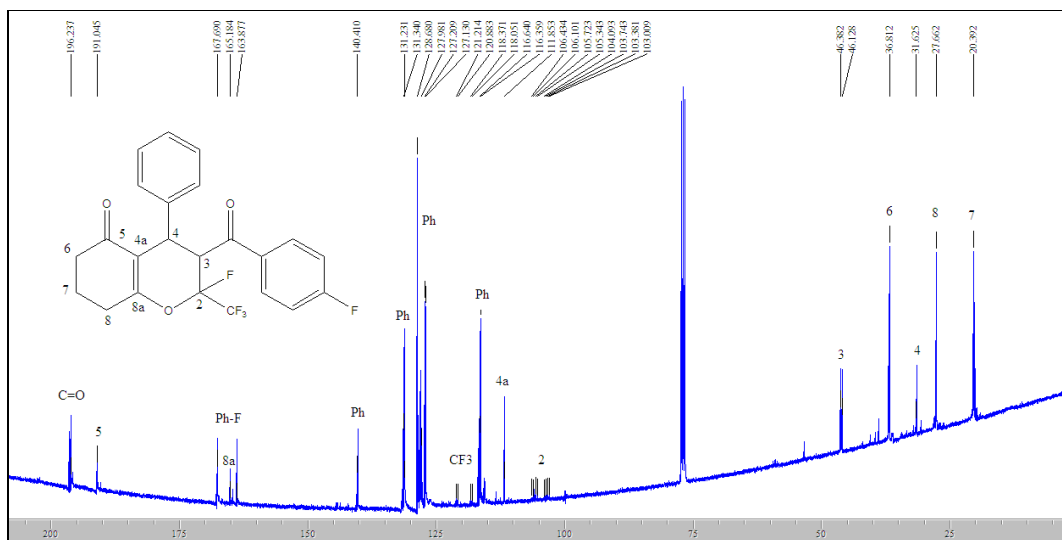
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  para o composto **16** (Figura 22) mostrou os sinais das duas fenilas na região de 7,1-8,0 ppm. Como principal característica nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  desta série, destaca-se o sinal do H-3, que no composto **16** aparece em 4,5 ppm, como um dubleto, devido ao acoplamento com o átomo de flúor vizinho, de constante de acoplamento de 6 Hz e o sinal do H-4, como um singlete em 4,08 ppm. Os hidrogênios metilênicos H-6, H-7 e H-8 aparecem como multipletos na região de 2,18-2,82 ppm.



**Figura 22:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 2-Flúor-3-(4-fluorbenzil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**16**) em clorofórmio- $d_1$ .

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  {H} para o composto **16** (Figura 23) apresentou um sinal em 196,2 ppm referente ao carbono carbonílico exocíclico e um sinal em 191 ppm referente ao carbono carbonílico endocíclico (C-5). Em 165,1 ppm há o sinal do C-8a e em 106,4 ppm o C-4a, ambos carbonos da dupla ligação entre os ciclos. Os sinais das duas fenilas apareceram em regiões características destes substituintes, na região entre 111 ppm e 167 ppm. Os carbonos C-6, C-4, C-8 e C-7 também mantiveram seus deslocamentos semelhantes aos materiais de partida, com sinais em 36,8 ppm, 31,6 ppm, 27,7 ppm e 20,3 ppm, respectivamente.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 23:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoyl)-4-fenil-2-trifluorometil-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**16**) em clorofórmio- $d_1$ .

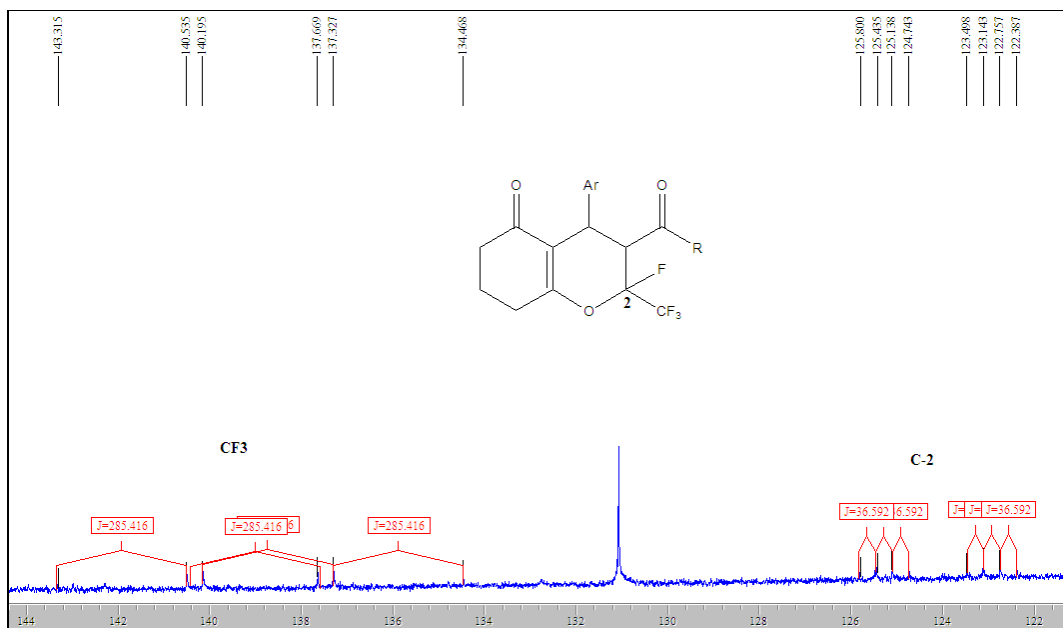
A principal característica nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  desta série é o desdobramento dos sinais dos carbonos C-2, C-3 e  $\text{CF}_3$ , proveniente do acoplamento com os átomos de flúor presentes nesta região. A Figura 24 mostra, em detalhe, o desdobramento característico de sinais para esta série de compostos.

O substituinte  $\text{CF}_3$  aparece agora como um quarteto de dubletos em 118,6 ppm, devido ao acoplamento do átomo de carbono com os átomos de flúor diretamente ligados a ele e ao acoplamento com o átomo de flúor em C-2, onde o quarteto possui constante de acoplamento de 286 Hz, e o dubleto possui constante de acoplamento de 36 Hz. O C-2 aparece como um dubleto de quartetos em 103,7 ppm, onde o dubleto é resultado do acoplamento com o átomo de flúor diretamente ligado a ele ( $^1J_{\text{C-F}} = 236$  Hz) e o quarteto resultado do acoplamento com o substituinte  $\text{CF}_3$ , com  $^2J_{\text{C-CF}_3} = 36$  Hz. Ainda, cabe destacar o sinal do C-3, que aparece como um dubleto em 46,2 ppm, resultante do acoplamento com o átomo de flúor ligado ao C-2, com uma constante de acoplamento de 21 Hz.

Estes sinais característicos apresentaram-se ao longo de toda série, comprovando a existência de um átomo de flúor ligado diretamente a C-2.

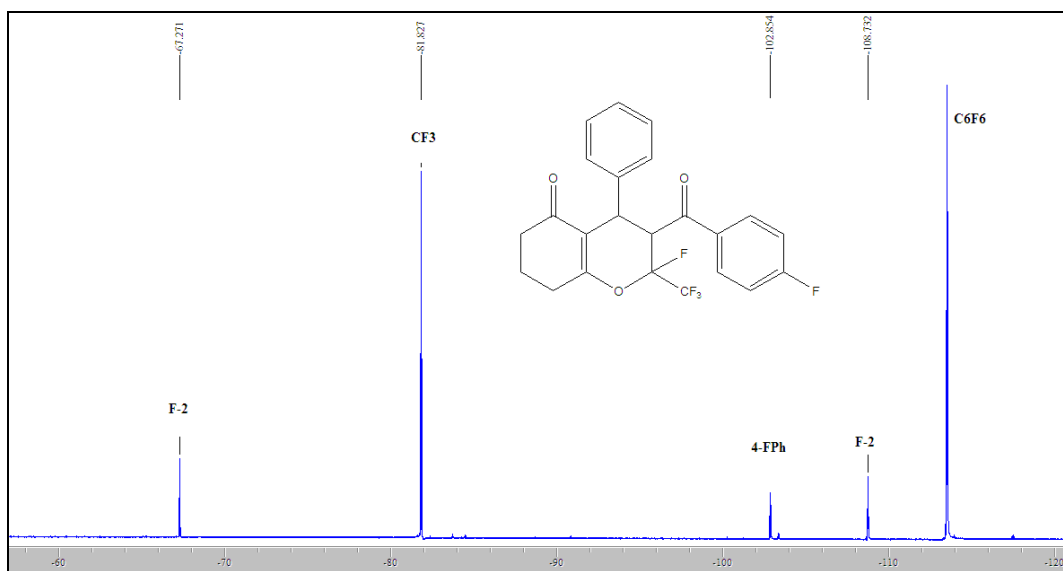


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 24.** Expansão do espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do composto **15**.

O espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  do composto **16** (Figura 25), realizado a 298K, tendo hexafluorbenzeno ( $\text{C}_6\text{F}_6$ ) como referência externa, apresentou um sinal em -102,8 ppm referente ao átomo de flúor ligado ao substituinte fenila, e em -81,2 ppm aos átomos de flúor do substituinte  $\text{CF}_3$ .



**Figura 25:** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoi)-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**16**) em clorofórmio-  $d_1$ .

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Uma análise mais detalhada da Figura 25 mostrou que o átomo de flúor ligado ao C-2 resultou em dois singletos, possivelmente devido à posição deste átomo em relação aos diferentes substituintes na vizinhança considerando cada enantiômero, um em -67,2 ppm e outro em -108,7 ppm. Com exceção do composto **16**, que apresenta substituintes idênticos (R e Ar = Ph) ligados a C-3 e C-4, a característica de diferenciação dos átomos de flúor se manteve constante no restante da série (**15-19**).

Na tentativa de encontrar uma explicação plausível para esta observação, uma consulta à literatura demonstrou que este efeito tem sido observado também durante estudos de RMN em moléculas como DAST (Figura 26), o qual avaliou a influência da temperatura nos espectros de  $^{19}\text{F}$  RMN.<sup>117</sup> O estudo mostrou que, ao realizar o espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN a baixas temperaturas, dois sinais eram observados, demonstrando que os três átomos de flúor presentes na molécula de DAST não eram magneticamente equivalentes. À medida que a temperatura foi elevada, apenas um sinal foi observado, na região média dos sinais anteriormente observados. Além disso, a literatura<sup>118</sup> tem descrito a observação de diferentes deslocamentos químicos, de acordo com a vizinhança química do átomo de flúor em moléculas oxigenadas e cíclicas, como mostra a Figura 26.

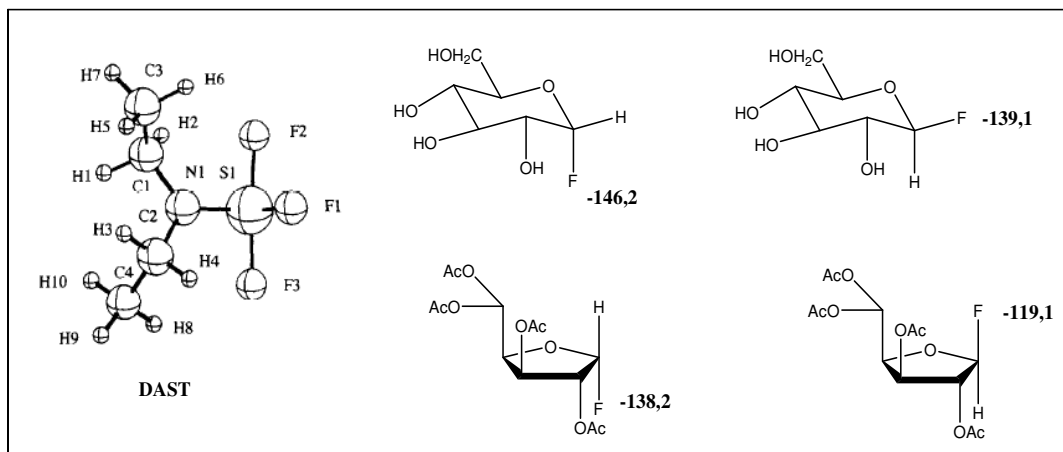


Figura 26. Deslocamentos de  $^{19}\text{F}$  RMN

Entretanto, é importante salientar que a diferenciação de deslocamentos químicos observados para C2-F através de RMN  $^{19}\text{F}$  para a série **15-19** não apresentou um comportamento semelhante nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , deixando ainda em aberto uma explicação plausível para tal fenômeno magnético.

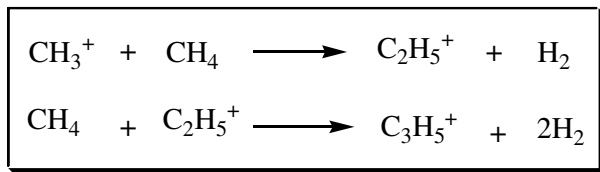
### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.8.2.2. Espectrometria de Massas

Para a execução de espectros de massas para a série **15-19**, inicialmente fez-se uma avaliação da técnica adequada para se obter os melhores resultados e informações estruturais.

É de conhecimento específico à espectrometria de massas que a ionização por impacto de elétrons leva, com frequência, a um grau elevado de fragmentação em que não se observa o íon molecular. Um modo de evitar esse problema é usar técnicas de “ionização branda”, dentre as quais a ionização química (CI) é a mais importante. No método CI, as moléculas de amostra (na fase gás) não são submetidas ao bombardeio com elétrons de alta energia. Um gás reagente (usualmente metano ou amônia) é introduzido na fonte e ionizado. As moléculas de amostra, sob pressão relativamente alta, colidem com moléculas ionizadas do gás reagente ( $\text{CH}_4^+$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9^+$ , etc) na fonte CI e sofrem ionização secundária por transferência de próton para produzir íons  $[\text{M}+1]^+$ , ou por adição eletrofílica para produzir íons  $[\text{M}+15]^+$ ,  $[\text{M}+29]^+$ ,  $[\text{M}+43]^+$ .

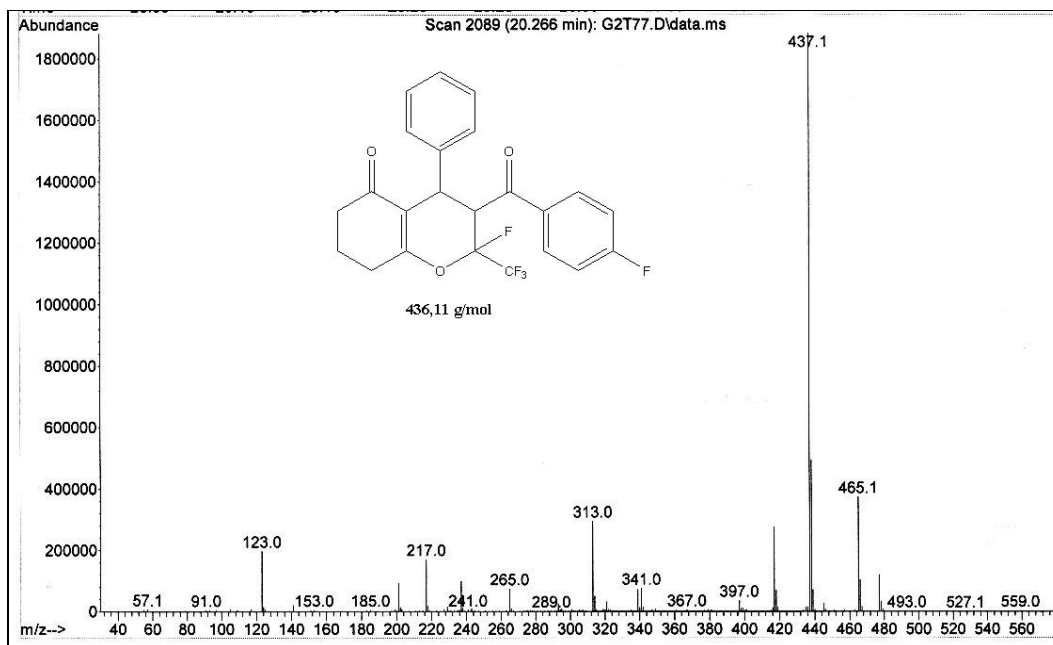
Assim, neste processo, o excesso de gás carreador (metano) é ionizado por impacto de elétrons e forma íons primários  $\text{CH}_4^+$  e  $\text{CH}_3^+$ . Esses íons reagem com o excesso de metano para dar íons secundários (Figura 27).



**Figura 27.** Processo de ionização química do metano

Desta forma, devido às características da série de compostos **15-19**, a técnica mais adequada foi a Ionização Química. O espectro de massas do composto **16** (Figura 28), apresenta uma série de fragmentos ionizados, e os principais fragmentos estão descritos na Tabela 10. Como característica do composto destaca-se a presença do íon  $\text{M}+1$  ( $m/z$  437) como pico base e o sinal resultante de  $\text{M}+29$ , característico desta técnica.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

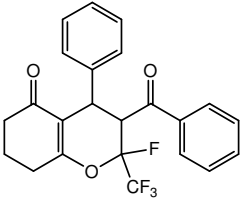
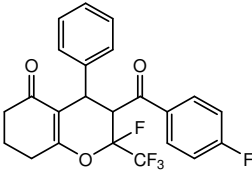
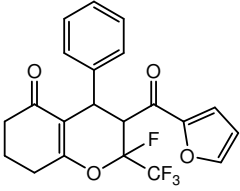


**Figura 28:** Espectro de massas (GC-MS) de 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**16**).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

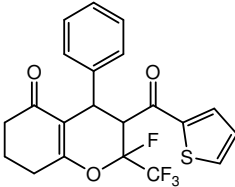
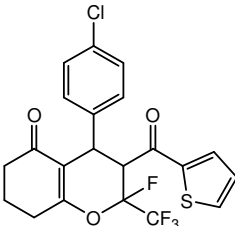
Os dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H},  $^{19}\text{F}$  e GC-MS dos compostos **15-19** estão descritos na Tabela 10. Os espectros destes compostos encontram-se nos Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta tese.

**Tabela 10.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H},  $^{19}\text{F}$  e GC-MS dos compostos **15-19**

N°	Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		RMN $^{19}\text{F}$	CG-MS ( <i>m/z</i> )
		$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)		
15		7,99 (d, 2H, $J = 7$ , Ph); 7,52-7,66 (m, 3H, Ph); 7,13-7,30 (m, 5H, Ph); 4,56 (d, 1H, $J = 6$ , H-3); 4,10 (s, 1H, H-4); 2,77-2,83 (m, 2H, H-6); 2,46-2,50 (m, 2H, H-8); 2,18-2,21 (m, 2H, H-7).		196,3 (C=O); 192,7 (C-5); 167,8 (C-8a); 140,5; 135,2; 134,2; 129,1; 128,6; 127,2; 127,0 (Ph); 119,5 (qd, $\text{CF}_3$ , $^1J_{\text{C-F}} = 286$ ; $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 111,9 (C-4a); 104,5 (dq, C-2, $^1J_{\text{C-F}} = 236$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 46,2 (d, C-3, $J = 21$ ); 36,8 (C-6); 36,1 (C-4); 27,6 (C-8); 20,4 (C-7).		-72,4 (F-2); -86,8 ( $\text{CF}_3$ ).	419 (M+1), 419 (55), 295 (68), 217 (50), 125 (100), 105 (57).
16		8,0-8,04 (m, 2H, Ph); 7,11-7,28 (m, 7H, Ph); 4,49 (d, 1H, $J = 6$ , H-3); 4,08 (s, 1H, H-4); 2,79-2,82 (m, 2H, H-6); 2,41-2,54 (m, 2H, H-8); 2,18-2,21 (m, 2H, H-7).		196,2 (C=O); 191,0 (C-5); 165,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 253$ ); 165,1 (C-8a); 140,4; 131,2; 128,6; 127,2; 121,2; 120,8; 111,8 (Ph); 118,6 (qd, $\text{CF}_3$ , $^1J_{\text{C-F}} = 286$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 106,4 (C-4a); 103,7 (dq, C-2, $^1J_{\text{C-F}} = 236$ ; $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 46,2 (d, C-3, $J = 21$ ); 36,8 (C-6); 31,6 (C-4); 27,6 (C-8); 20,3 (C-7).		-67,2 e -108,7 (F-2); -81,8 ( $\text{CF}_3$ ); -102,8 (F-Ph).	437(M+1, 100), 313 (17), 217 (14), 123 (10).
17		7,73-7,74 (m, 1H, furil); 7,35 (d, 1H, $J = 3$ , furil); 7,18-7,36 (m, 5H, Ph); 6,65-6,69 (m, 1H, furil); 4,47 (d, 1H, $J = 6$ , H-3); 4,17 (s, 1H, H-4); 2,76-2,81 (m, 2H, H-6); 2,41-2,54 (m, 2H, H-8); 2,16-2,21 (m, 2H, H-7).		196,2 (C-5); 180,8 (C=O); 167,9 (C-8a); 150,8; 147,8 (2C, furil); 140,1; 128,5; 126,9; 116,3 (Ph); 120,1 (qd, $\text{CF}_3$ , $^1J_{\text{C-F}} = 286$ ; $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 108,1; 105,8 (2C, furil); 104,1 (dq, C-2, $^1J_{\text{C-F}} = 236$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 46,8 (d, C-3, $J = 21$ ); 36,7 (C-6); 35,9 (C-4); 27,6 (C-8); 20,3 (C-7).		-67,1 e -108,4 (F-2); -81,5 ( $\text{CF}_3$ ).	408 (M+, 19), 313 (100), 292 (17), 95 (29).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

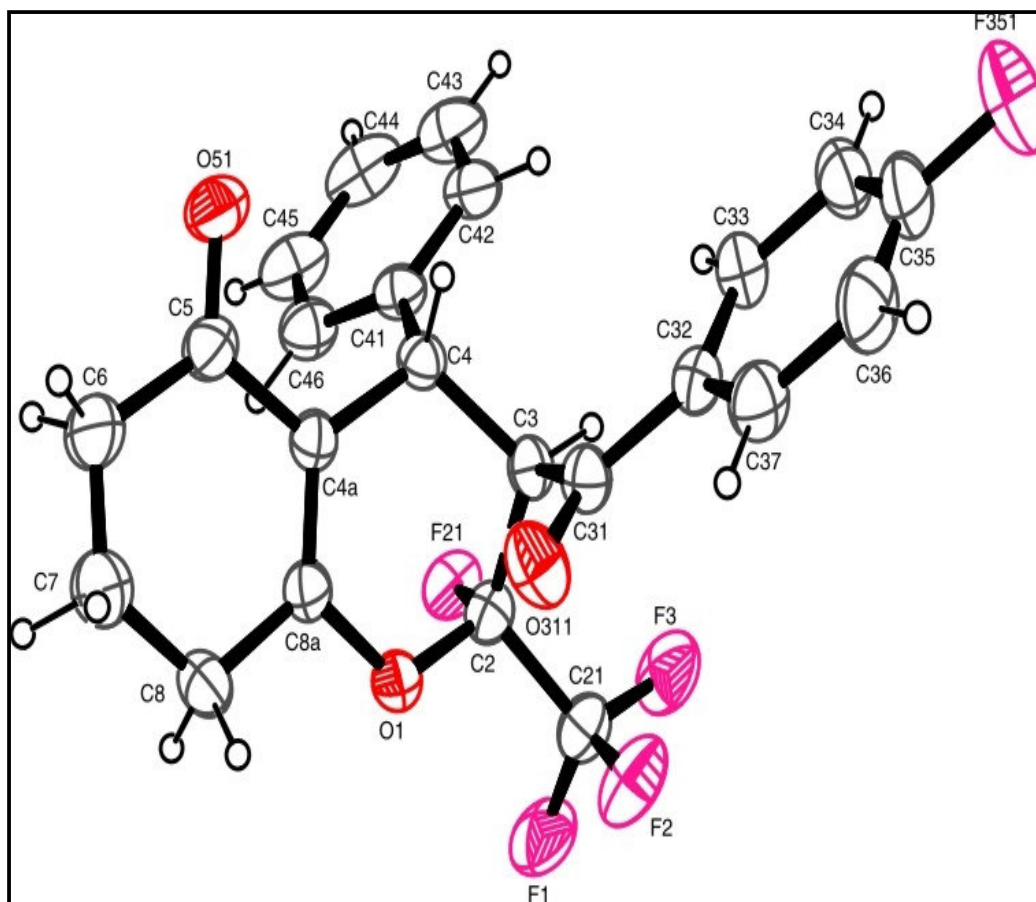
**Tabela 10.** Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  {H} e CG-MS dos compostos **12a-e** (continuação)

N <sup>o</sup>	Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		RMN $^{19}\text{F}$	CG-MS ( <i>m/z</i> )
		$\delta$	$J_{\text{HH}}$ (Hz)	$\delta$	$J_{\text{CF}}$ (Hz)		
18		7,80-7,87 (m, 2H, tienil); 7,15-7,31 (m, 6H, Ph+tienil); 4,33 (d, 1H, H-3); 4,18 (s, 1H, H-4); 2,77-2,82 (m, 2H, H-6); 2,48-2,57 (m, 2H, H-8); 2,17-2,27 (m, 2H, H-7).		196,1 (C-5); 185,0 (C=O); 167,6 (C-8a); 142,3 (Ph); 140,3; 136,3; 134,7 (tienil); 133,0; 128,5; 127,1 (Ph); 119,6 (qd, CF <sub>3</sub> , $^1J_{\text{C-CF}} = 286$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 111,9 (C-4a); 104,8 (dq, C-2, $^1J_{\text{C-CF}} = 236$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 48,1 (C-3, $J = 21$ ); 36,6 (C-6); 36,4 (C-4); 27,5 (C-8); 20,3 (C-7).		-67,2 e -109,3 (F-2); -82,0 (CF <sub>3</sub> ).	425 (M+1), 405 (10), 313 (10), 111 (12).
19		7,81-7,84 (m, 2H, tienil); 7,09-7,30 (m, 5H, Ph, tienil); 4,27 (d, 1H, $J = 6$ , H-3); 4,13 (s, 1H, H-4); 2,77-2,82 (m, 2H, H-6); 2,47-2,51 (m, 2H, H-8); 2,11-2,26 (m, 2H, H-7).		196,1 (C-5); 184,6 (C=O); 167,9 (C-8a); 142,2 (Ph); 138,9; 136,5 (tienil); 133,0 (Ph); 132,8 (tienil); 128,8; 127,6 (Ph); 118,7 (qd, CF <sub>3</sub> , $^1J_{\text{C-CF}} = 286$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 107,6 (C-4a); 103,8 (dq, C-2, $^1J_{\text{C-CF}} = 236$ , $^2J_{\text{C-F}} = 36$ ); 47,8 (C-3, $J = 21$ ); 36,7 (C-6); 35,9 (C-4); 27,6 (C-8); 20,3 (C-7).		-67,2 e -109,4 (F-2); -82,0 (CF <sub>3</sub> ).	459 (M+1), 100), 439 (10), 327 (19), 225 (15), 111 (12).

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.8.3. Difração de Raios-X

Para uma complementação da elucidação estrutural da série de compostos **15-19**, o composto **16** foi recristalizado adequadamente e submetido à análise por difração de raios-X (Figura 29). O resultado comprovou a eficiência da reação de monofluoração sobre o composto **11**. A cromenona resultante **16** não apresenta mais uma hidroxila e sim um átomo de flúor (F21) diretamente ligado ao C-2.

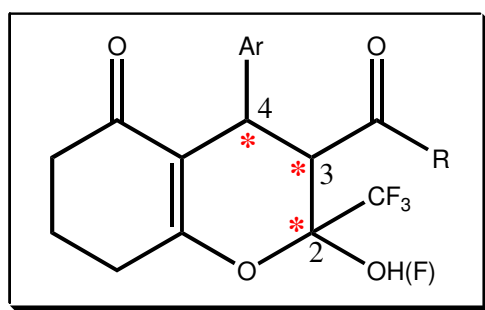


**Figura 29:** ORTEP do composto 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoil)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**16**). (CCDC 794627)

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.8.4. Discussão estrutural de 2-flúor-2H-cromenonas

A partir das reações descritas, pôde-se observar que os compostos **10-14** e **15-19** apresentam três átomos de carbono quirais: C-2, C-3 e C-4 (Figura 30), e que 8 estereoisômeros poderiam ser esperados, sendo estes, sob a forma de 4 pares de enantiômeros. Se 4 pares de enantiômeros fossem formados, tanto o espectro de  $^1\text{H}$  RMN quanto o de  $^{13}\text{C}$  RMN deveriam mostrar, a princípio, quatro conjuntos de sinais. Entretanto, o espectro de RMN mostra apenas um conjunto de sinais, o que sugere que apenas um par de enantiômeros foi obtido.

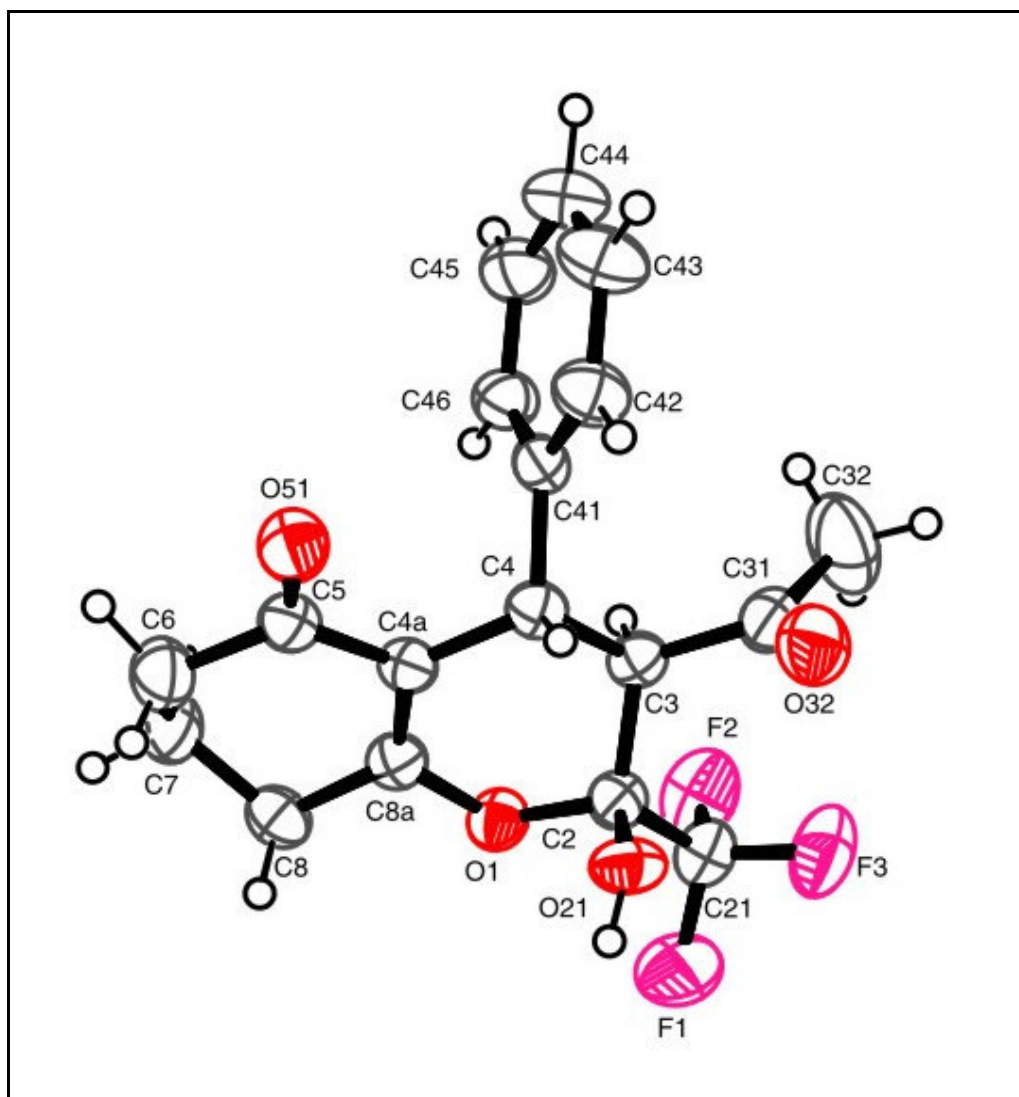


**Figura 30.** Centros quirais presentes nos compostos **10-14** e **15-19**

Estudos prévios de  $^1\text{H}$  RMN dos compostos 2-hidróxi-2H-cromenonas (**10-14**) demonstraram que os prótons H-3 e H-4 apresentam-se como um típico sistema AX de dois dubletos, com constante de acoplamento  $J = 12$  Hz indicando uma configuração *trans-axial* para estes átomos. Complementarmente, foi realizada difração de raios-X para um dos compostos da série (Figura 31), o que comprovou que H-3 e H-4 estão em posição *trans* um em relação ao outro. Além disso, este experimento ainda mostrou a existência de uma interação entre o hidrogênio da hidroxila (O21) com o oxigênio da carbonila (O32) [ $D(\text{O}32\dots\text{H}21) = 2.224 \text{ \AA}$  e  $(\text{O}32\dots\text{O}21) = 3.019 \text{ \AA}$ ], sugerindo que o grupo  $-\text{OH}$  e  $\text{COR}$  estejam em configuração *cis* devido a uma possível ligação de hidrogênio. Complementarmente, constatou-se que o H-3 e O21 encontram-se em posição *trans*.



### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



**Figura 31:** ORTEP do composto 3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (CCDC 774510).

Ao realizarmos a reação de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**10-14**) com DAST, foi possível observar também que o produto resultante apresentou apenas um conjunto de sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , onde H-3 e H-4 permanecem em posição *trans*. No entanto, com base no mecanismo reacional da fluoração por DAST, o qual ocorre através de uma reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}^2$ , poderíamos esperar uma inversão de configuração do C-2, o que foi comprovado por difração de raios-X, observado para o composto **16**, onde se observa também que H-3 e F-21 encontram-se em posição *cis*. Esta inversão de configuração torna-se clara ao compararmos as estruturas obtidas por raio-X do composto 2-hidróxi-2*H*-cromenona e 2-flúor-2*H*-cromenona (Figura 32). Outra

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

evidência desta configuração *cis* está no valor da constante de acoplamento  $^3J_{H3-F21} = 6$  Hz, a qual dá uma ideia da posição relativa de H3 e F21 no ciclo, indicando, de acordo com a literatura <sup>118</sup>, que estão em posição *cis*.

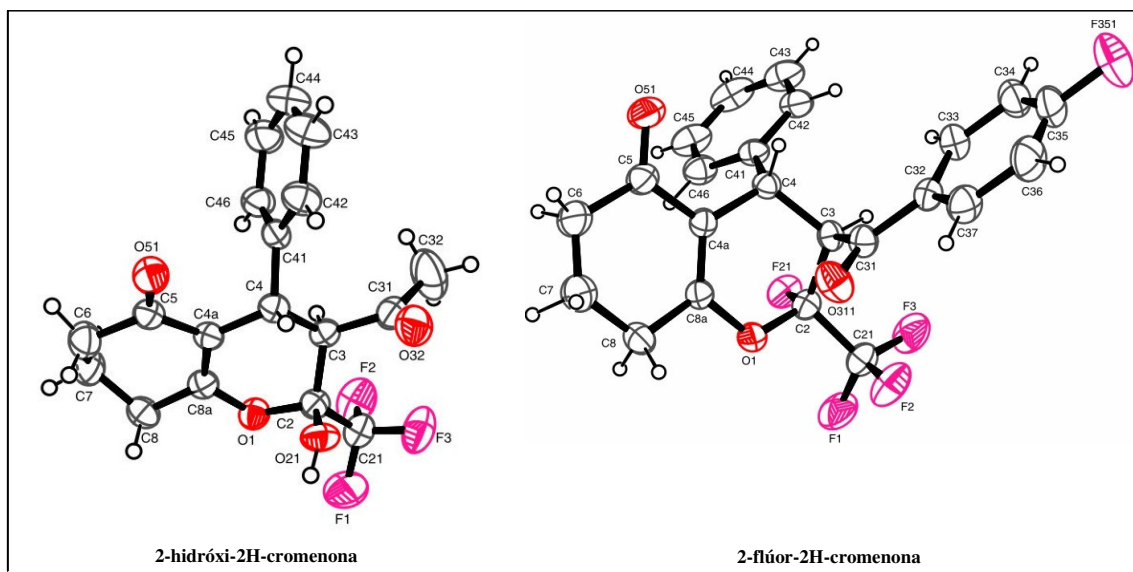
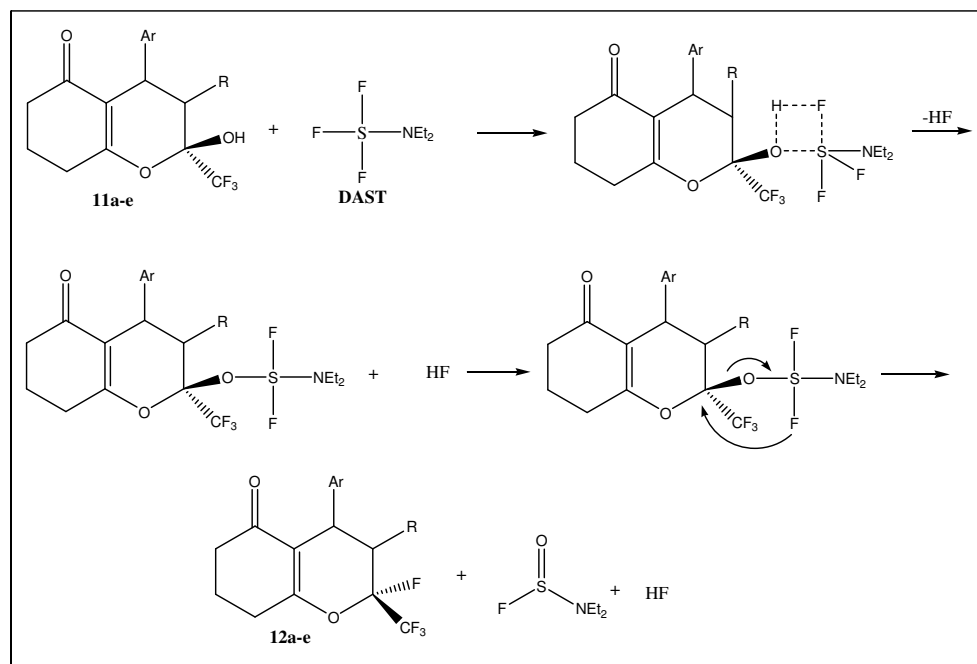


Figura 32. Comparação estrutural – inversão da configuração de C-2.

#### 3.8.5. Mecanismo proposto para a fluoração de 2-hidróxi-2H-cromenonas

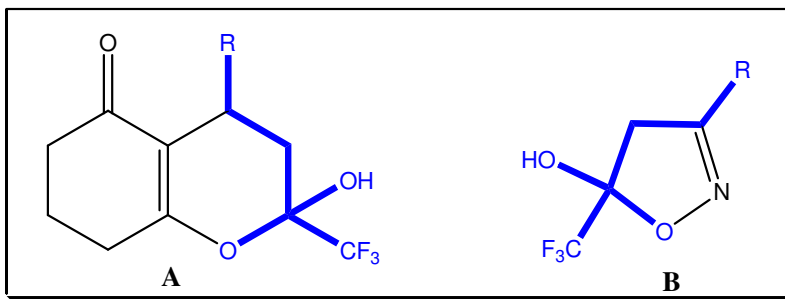


Esquema 42

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.9. Reações de 3-(Alquil/aril)-5-hidróxi-5-trifluormetil-4,5-diidroisoxazol (20a-c) com DAST

Diante da semelhança estrutural entre 2-hidróxi-2*H*-cromenona (A) e 4,5-diidroisoxazol (B) (Figura 33), propôs-se neste trabalho avaliar também o comportamento destes compostos (B) diante de DAST, visto que há a possibilidade de fluoração ou desidratação no sítio reativo destes.

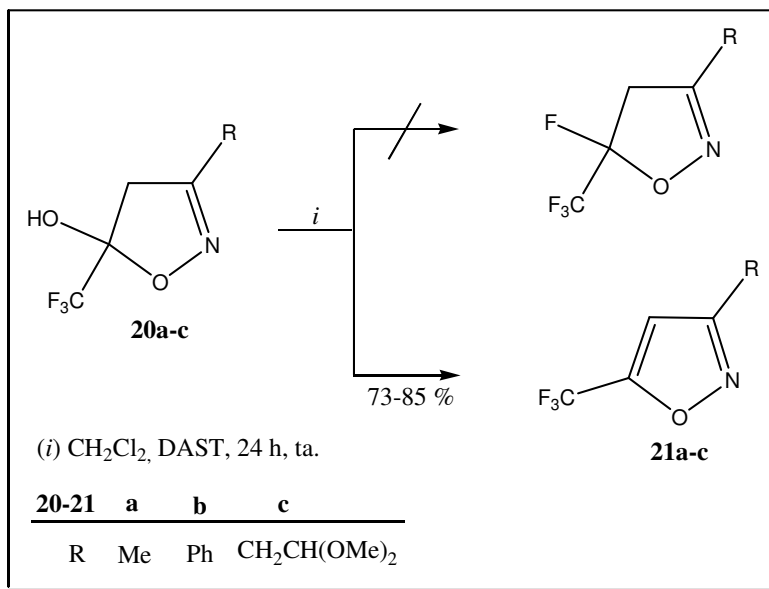


**Figura 33:** Estrutura de 2-hidróxi-2*H*-cromenona (A) e 4,5-diidroisoxazol (B)

Assim, inicialmente realizou-se a síntese dos 4,5-diidroisoxazóis (20a-c), de acordo com procedimento já descrito,<sup>119a</sup> e posteriormente submeteu-se estes compostos a reação com DAST, em diclorometano, por 24 horas a temperatura ambiente. Ao final do procedimento, pode-se observar que apenas a reação de desidratação ocorreu (21a-c), sem nenhuma evidência de formação do produto monofluorado (Esquema 43). Com isso, pode-se verificar que os compostos 20a-c apresentam o mesmo comportamento que os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis 8a-c (ver item 3.7), onde apenas o produto desidratado foi isolado, e não o comportamento de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas 15-19, no qual ocorreu a monofluoração (ver item 3.8).

Isto deve-se possivelmente, ao fato de que, reações de DAST com os 4,5-diidro-1*H*-pirazóis e 4,5-diidroisoxazóis conduzem a sistemas aromáticos, enquanto que, a reação de DAST com cromenonas, conduziu a sistemas não aromáticos, sugerindo assim uma tendência para reações de desidratação ou fluoração nestes heterociclos.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

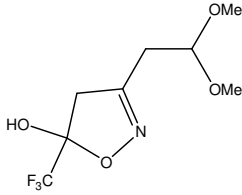
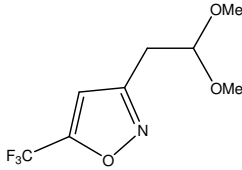


**Esquema 43**

Os compostos descritos (**20a-b**, **21a-b**) já se encontram na literatura,<sup>119b</sup> desidratados através de outros procedimentos convencionais, e tiveram sua identificação realizada pela comparação com os respectivos dados. Os espectros de <sup>1</sup>H RMN destes compostos estão citados no Anexo I (RMN) desta Tese. Os dados dos compostos inéditos **20c** e **21c** encontram-se na Tabela 11, e os respectivos espectros nos Anexos I (RMN) e II (GC-MS) desta Tese.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

**Tabela 11.** Dados de RMN e GC-MS dos compostos **20c** e **21c**.

Nº	Composto	RMN <sup>1</sup> H		RMN <sup>13</sup> C		CG-MS ( <i>m/z</i> )
		δ	<i>J</i> <sub>HH</sub> (Hz)	δ	<i>J</i> <sub>CF</sub> (Hz)	
<b>20c</b>		4,57 (t, 1H, H-7, <i>J</i> = 5); 3,37 (s, 6H, H-7a-b); 3,35 (d, 1H, H-4a, <i>J</i> = 19); 3,12 (d, 1H, H-4b, <i>J</i> = 19); 2,72 (d, 2H, H-6, <i>J</i> = 5).	148,1 (C-3); 124,0 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> = 283); 103,1 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 34, C-5); 102,0 (C-4), 53,7 (C-7a-b); 45,4 (C-4); 31,0 (C-6).	212 (48), 192 (9), 75 (100), 47 (30).		
<b>21c</b>		6,68 (s, 1H, H-4); 4,61 (t, 1H, H-7, <i>J</i> = 5); 3,40 (s, 6H, H-7a-b); 3,09 (d, 2H, H-6, <i>J</i> = 5).	159,9 (C-3); 120,5 (q, CF <sub>3</sub> , <i>J</i> = 270); 102,4 (C-4); 101 (q, <sup>2</sup> <i>J</i> = 34, C-5); 53,8 (C-7); 29,9 (C-6).	214 (M+, 100), 194 (69), 75 (32).		

### 4.1 Reagentes e Solventes Utilizados

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

#### 4.1.1 Reagentes

- 1-metoxipropeno (Sigma-Aldrich)
- 1,1,1-trifluorometil-4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alquen-2-ona (1)
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas
- Anidrido trifluoracético (Vetec)
- Cetonas Substituídas (Sigma-Aldrich)
- Piridina (Merck)
- Trimetil ortoformiato (Sigma-Aldrich)
- Fenil hidrazina
- Pentafluorfenil hidrazina
- Cloridrato de Hidroxilamina
- Dietilamino trifluoreto de enxofre –DAST (Sigma-Aldrich)
- PCC (clorocromato de piridina)

#### 4.1.2 Solventes

- Álcool Etílico (Vetec)
- Álcool Metílico (Vetec)
- Clorofórmio (Vetec)
- Éter Etílico (Synth)
- Diclorometano (Vetec)

### 4.2 Aparelhos Utilizados

#### 4.2.1 Espectroscopia de RMN

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

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9 $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 19,5 $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ), tempo de aquisição 3,9s para ( $^1\text{H}$ ) e 2,8s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,17994 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5mm na temperatura de 300K, em Dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61MHz para  $^{13}\text{C}$ ; *lock* interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0 $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 13,7 $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s para ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,371260 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

### 4.2.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

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

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a Gás da HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/MS), com Injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxane)- Temperatura máxima de 325°C - (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10µL, com injeção de 1µL; Temperatura inicial do forno de 70 °C por 1 min e após aquecimento de 12 °C por min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado impacto de elétrons de 70 eV no espectrômetro de Massas.

Também utilizou-se o Cromatógrafo a Gás modelo Agilent Technologies – 6890N Network CG System, equipado com injetor split-splitless, com introdução automática de amostras (Auto Sampler), modelo Agilent Technologies – 7683B Series e detector seletivo de massas no modo Ionização Química (CI) modelo Agilent Technologies - 5975B inert MSD (Mass Selective Detector). O gás utilizado para ionização é o metano, com pressão de 2 bar. Coluna capilar cromatográfica de sílica fundida HP -5 MS (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno e espessura do filme de 0,25 µm), composta de 5 % fenil e 95% metilsiloxano. O gás de arraste usado é o hélio (99.999% de pureza). O fluxo do gás hélio é constante e de 0,7 mL/ min. A temperatura do injetor é mantida a 250 °C. A temperatura inicial de programação do forno é de 60 °C por 1 min, após aquecendo 12 °C/min até 280 °C, permanecendo a essa temperatura por 10,67 min. A amostra 1 µl é injetada no modo split (10:1).

Os parâmetros do Espectrômetro de Massas são os seguintes: linha de transferência a 290 °C; a temperatura da fonte de 300 °C; a temperatura do quadrupolo MS é de 150 °C e é utilizado para saída do solvente o tempo de 3,5 min (Solvent Delay).



## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.2.4 Análise Elementar

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

### 4.2.5 Difração de Raios-X

A análise de difração de Raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ ) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides restantes foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos. As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram, então, localizadas a partir das densidades encontradas no mapa de Fourier. As projeções gráficas foram construídas utilizando-se o programa *Ortep3 for Windows*.

## 4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

### 4.3.1 Síntese de acetais

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

### 4.3.2 Síntese de 1,1,1-trialometil-4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-3-alkuen-2-ona (1)

#### Método A: A partir de Enoléteres

A uma solução do enoléter (30 mmol) e piridina (30 mmol) em clorofórmio (30 ml), em banho de gelo à 0°C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloro acetila (30 mmol). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1M (3× 15 mL) e água (1× 15mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido e os produtos purificados através de destilação sob pressão reduzida.

#### Método B: A partir de Acetais

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

### 4.3.3. Síntese de 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1H-1-fenilpirazóis (2d-e)

Em um balão reacional munido de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo a respectiva vinil cetona trifluormetilada cíclica (**1d-e**) (2 mmol) em etanol (15 mL), foi adicionada a fenil hidrazina (2 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 20 h e após o tempo reacional o solvente foi retirado por rota-evaporação e os compostos secos sob vácuo.

### 4.3.4. Síntese de 4-Fluoralquil-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (3d-e)

A uma solução do respectivo 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1H-1-fenilpirazóis (**2d-e**) (1 mmol) em diclorometano seco (5 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, DAST (2 mmol) em diclorometano seco (2 mL). Após a adição,

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

retirou-se o banho de gelo e a solução retornou a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente foi removido e os produtos (**3d-e**) secos sob vácuo.

### 4.3.5. Síntese de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**)

A uma solução de 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiopropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**2e**) (2mmol) em diclorometano (10 mL), foi adicionado, sob agitação, PCC (3.5 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 3 horas e após o tempo reacional foi lavada com solução saturada de hidróxido de sódio (2 x 15 mL) e extraída com éter etílico. O solvente foi removido em rota-evaporador e o produto (**4e**) seco sob vácuo.

### 4.3.6. Síntese de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**)

A uma solução de 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**4e**) (1 mmol) em diclorometano seco (5 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, DAST (2 mmol) em diclorometano seco (2 mL). Após a adição, retirou-se o banho de gelo e a solução retornou a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente foi removido e o produto (**5e**) seco sob vácuo.

### 4.3.7. Síntese de Oxaciclo pirazóis (**7d-e**)

A uma solução do respectivo 4,5-diidro-1*H*-pirazol (**6d-e**) (1 mmol) em diclorometano seco (5 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, DAST (2 mmol) em diclorometano seco (2 mL). Após a adição, retirou-se o banho de gelo e a solução retornou a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

foi removido parcialmente, e os produtos (**7d-e**) obtidos como sólidos foram filtrados em funil de Buchner, lavados com etanol gelado (-10 °C) e secos sob vácuo.

### 4.3.8. Fluoração de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas trifluormetil substituídas

A uma solução da respectiva 2-hidróxi-2*H*-cromenona (**10-14**) (1 mmol) em diclorometano seco (5 mL), sob banho de gelo, foi adicionado, gota a gota, DAST (2 mmol) em diclorometano seco (2 mL). Após a adição, retirou-se o banho de gelo e a solução retornou a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 24 h. Depois deste tempo, foi adicionada lentamente à mistura reacional uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até cessar a efervescência. A extração foi realizada com diclorometano, e a fase orgânica seca com carbonato de sódio. O solvente foi removido parcialmente, e os produtos (**15-19**) obtidos como sólidos são filtrados em funil de Buchner, lavados com etanol gelado (-10 °C) e secos sob vácuo.

### 5. Conclusão

De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e análise dos resultados obtidos, foi possível concluir que:

- (a) DAST reage com 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1*H*-1-fenilpirazóis (**2d-e**), em diclorometano, por 24 horas, a temperatura ambiente, promovendo a fluoração na cadeia hidroxiálquica presente na posição 4 do anel pirazolínico, conduzindo a formação dos respectivos 4-Fluoralquil-5-trifluormetil-1*H*-1-fenilpirazol (**3d-e**) (item 3.3).
- (b) Após promover a oxidação do álcool presente em 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxi-propil)-1*H*-1-fenilpirazol (**2e**), foi possível comprovar a efetiva reação de difluoração promovida por DAST, confirmando assim a aplicabilidade deste reagente na obtenção de produtos mono e difluorados a partir de 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxiálquil)-1*H*-1-fenilpirazóis (item 3.4).
- (c) DAST, sob as mesmas condições reacionais citadas acima, reage de maneiras distintas diante de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis, dependendo do substituinte presente nestes compostos. Verificou-se que a presença de um substituinte hidróxi-álquila na posição 4 do anel levou a ocorrência de uma reação de ciclização com formação de oxaciclopirazóis (**7d-e**) (item 3.6), ao passo que, na ausência de outro grupo hidróxi na molécula, como no caso de 3-(álquil/áril)-4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**8a-c**), apenas a reação de desidratação ocorreu (item 3.7).

Após estas conclusões, pode-se afirmar que o emprego de DAST em diclorometano, a 0 – 25 °C, por 24 horas, é um método geral, brando e suave que pode promover a desidratação, a ciclização intramolecular ou a mono- e difluoração, dependendo da presença ou não de uma cadeia hidroxiálquica na posição 4 de pirazolinas e 1*H*-pirazóis.

## 5. CONCLUSÃO

- (d) Diante de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**10-14**) DAST promoveu, de maneira seletiva, a monofluoração em C-2, levando a formação dos respectivos 2-flúor-2*H*-cromenonas (**15-19**), em bons rendimentos, e como apenas um par de enantiômeros, o que foi comprovado por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F e Difração de Raio-X (item 3.8).
- (e) Apesar da semelhança estrutural com 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**10-14**), quando 4,5-diidroisoxazóis (**20a-c**) foram submetidos à reação com DAST não se observou a ocorrência de fluoração, mas sim a reação de desidratação, do mesmo modo como observado em 4,5-diidro-1*H*-pirazóis (**8a-c**) (item 3.9).

## 6. Bibliografia

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p.76.
2. Katritzky, A. R. e Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984** e 2nd ed. **1995**.
3. Karci, F. *Dyes and Pigments* **2008**, 76, 97.
4. Penning, T.D. et al. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
5. Stevens, M. M.; Helliwell, S.; Warren, G. N. *Field Crops Research* **1998**, 57, 195.
6. Porter, A. E. A.; *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4, Sammes, p. G. (ed) Pergamon Press, **1979**, 85-141.
7. Pine, S. H., *Organic Chemistry*, 3<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill International Editions, **1987**.
8. Whitlock, B.J.; Lipton, S.H.; Strong, F.M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 115.
9. Lin, Y.; Huang, R. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 982.
10. Morgans, D. J.; Morgan, J.; Bradley, P.; Tomasi, A.; Wang, J. *PCT Int. Appl* **2005**, 84.
11. (a) Brown, D. J. and Weissberger, A., “*The Pyrimidines*”, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16, Wiley Interscience Publisher, New York, **1962**, cap. IX, p. 306. (b) Brown, D. J. *Pyrimidines and Their Benzo Derivatives*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Pergamon, Oxford, **1984**.
12. (a) Ferreira, S.B. *Rev. Virtual Quim.* **2009**, 2, 160. (b) Resnati, G. *Farmaco* **1990**, 45, 1137. (c) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed.), Ellis Harwood, London, **1979**.
13. K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 64, 15.
14. Baptista, L.; Bauerfeldt, G. F.; Arbilla, G.; Silva, E. C. *J. Mol. Struct.* **2006**, 761, 73.
15. Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574.
16. Vera-Ayoso, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 429; Y. Vera-Ayoso, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2031; D.F. Shellhamer, et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1996**, 5, 973.
17. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1392.
18. Rye, C.; Baell, J.; Strett, I. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3306.
19. Kermarrec, C.; Madiot, V.; Grée, D.; Meyer, A.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 32, 5691.
20. Shellhamer, D. F.; Anstine, D. T.; Gallego, K. M.; Ganesh, B. R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 861.
21. (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757. (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359. (c) Chen, Q. Y. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 72, 241.
22. Chen, Q.Y.; Tian, W.S.; Fei, X. S. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 24, 3113.
23. Boger, D.L.; Cravatt, B.F.; Hochtatter, D.G.; Garfinkle, J. DeMartino, J.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 18, 5842.

## 6. BIBLIOGRAFIA

24. (a) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766.
25. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. (b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1013.. (d) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. (e) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
26. (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; Freitag, A.R.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; *Quim. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Martins, M. A. P.; Lourega, R. V.; Zanatta, N. Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. (e) M.A.P. Martins, G.P. Bastos, A.P. Sinhorin, A.F.C. Flores, H.G. Bonacorso, N. Zanatta; *Synlett*, **1999**, *6*, 789. (f) Martins, M.A.P.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Flores, A.F.C.; Siqueira, G.M.; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4309. (g) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (h) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055. (i) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodríguez, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384. (j) Bonacorso, Helio G.; Costa, Michelle B.; Moura, Sidnei; Pizzuti, Lucas; Martins, Marcos A. P.; Zanatta, Nilo; Flores, Alex F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (k) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 3055. (l) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Oliveira, M. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
27. (a) Machado P., Campos, P. T.; Lima, G. R.; Rosa, F. A.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917*, 176. (b) Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Campos, P. T.; Moreira, D. N.; Martins, M. A. P. *J. Mol. Struct.* **2009**, *933*, 142. (c) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Rosa, F. A.; Claramunt, R. M.; García, M. A.; María, M. D. S.; Elguero, J. *ARKIVOC* **2006**, *iv*, 29. (d) Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396. (e) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Sinhorin, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 135.
28. (a) Sauzem, P. D.; Sant'Anna, G. S.; Machado, P.; Duarte, M. M. M. F.; Ferreira, J.; Mello, C. F.; Beck, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rubin, M. A. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *616*, 91. (b) Oliveira, S. M.; Gewehr, C.; Dalmolin, G. D.; Cechinel, C. A.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Sehnem, R. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Rubin, M. A.; Bonacorso, H. G.; Ferreira, J.



## 6. BIBLIOGRAFIA

- Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2008**, *104*, 122. (c) Martins, D. M.; Torres, B. G.; Spohr, P. R.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Emanuelli, T. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2008**, *104*, 107. (d) Milano, J.; Oliveira, S. M.; Rossato, M. F.; Sauzem, P. D.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P.; Mello, C.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *581*, 86. (e) Silva, P. E. A.; Ramos, D. F.; Bonacorso, H. G.; Iglesia, A. I.; Oliveira, M. R.; Coelho, T.; Navarini, J.; Morbidoni, H. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2008**, *32*, 139. (f) Milano, J.; Rossato, M. F.; Oliveira, S. M.; Drewes, C.; Machado, P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G. *Life Sci.* **2008**, *83*, 739. (g) Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Sant'Anna, G. S.; Faber, H. B.; Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1237. (h) Zanatta, N.; Alves, S.; Coelho, H.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K.M.; Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1947. (i) Bonacorso, H.G.; Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N.; Souza, M.; Freitas, I.; Soares, R.; Kretlli, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649. (j) Obregon, A.; Schetinger, M. R.; Correa, M.; Morsch, V.; Silva, J.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Neurochem. Res.* **2005**, *30*, 379.
29. (a) Martins, M.A.P.; Cunico, W.; Pereira, C.M.P, Sinhorin, A.P.; Flores, A.F.C.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2004**, *1*, 391. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *266*, 100. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *1*, 391 e referências citadas.
30. Druzhinin, S.V.; Balenkova, E.S.; Nenajdenko, V.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
31. (a) Effenberger, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2260. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schönwälder, K.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schönwälder, K. *Chem. Ber.* **1986**, *117*, 3270.
32. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
33. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
34. Okada, E.; Masuda, R.; Hojo, M.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533.
35. Gerus, I.I.; Gorbunova, M.G.; Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.
36. Gerus, I.I.; Gorbunova, M.G.; Vdovenko, S.I.; Yagupol'skii, Y.U.L.; Kukhar, V.P.; *Chem. Heterocycl. Compounds* **1991**, 1623.
37. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215. (b) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujishiro, M.; Nakamura, I.; Yamamoto, K. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 389.
38. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kabuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.
39. Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis Comm.* **1986**, 69.

## 6. BIBLIOGRAFIA

40. Gerus, I.I.; Vdovenko, S.I.; Gorbunova, M.G.; Kukhar, V.P. *Chem. Heterocycl. Compounds*. **1991**, 398.
41. Hara, S.; Kato, N.; Takada, E.; Sukuki, A. *Synlett* **1994**, 961.
42. Gorbunova, M.G.; Gerus, I.I.; Galushko, S.V.; Kakhar, V.P. *Synthesis* **1991**, 207.
43. Nenajdenko, V.G.; Sanin, A.V.; Balenkova, E.S. *Molecules* **1997**, 2, 186.
44. Martins, M.A.P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis* **1991**, 483.
45. Martins, M.A.P, Zoch, A.N.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 739.
46. Martins, M.A.P.; Braibante, M.E.F.; Clar, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, 30, 1159.
47. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 731.
48. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
49. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Flores, A.F.C.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1223.
50. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A.D.; Oliveira, A.B. de; Hörner, M.; Zanatta, N; Martins, M.A.P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
51. Martins, M.A.P.; Freitag, R.; Rosa, A. da; Flores, A.F.C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 217.
52. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Naue, J.A.; Martins, M.A.P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
53. Bonacorso, H.G.; Oliveira, M.R.; Wentz, A.P.; Wastowski, A.D.; Oliveira, A.B. de; Hörner, M.; Zanatta, N; Martins, M.A.P. *Spectrosc. Lett.* **1999**, 32 (5), 851.
54. Martins, M.A.P, Siqueira, G.M.; Bastos, G.P.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, 33, 1619.
55. Zanatta, N.; Pachoski, I.L.; Blanco, I.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Chem. Soc.*, **1991**, 2, 118.
56. Zanatta, N.; Pachoski, I.L.; Martins, M.A.P.; Bonacorso, H.G.; Bortoluzzi, A.J.; Oliveira, A.B., Hörner, M. *Spectroscopy Lett.* **1998**, 36 (6), 1125.
57. Zanatta, N.; Madruga, C.C.; Clerici, E.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735.
58. Zanatta, N.; Corteline, M.F.M.; Carpes, M.J.S.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509.
59. Zanatta, N.; Fagundes, M.B.; Ellenshon, R.; Marques, M. Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, 35, 451.
60. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(51), 9155.
61. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 45.
62. Brondani, S. *Dissertação de Mestrado*, **2000**, Departamento de Química, UFSM.
63. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837.

## 6. BIBLIOGRAFIA

64. 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.
65. Bonacorso, H.G.; Wastowski, A.D.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (8), 1457.
66. Flores, A.F.C. Flores, D.C.; Oliveira, G.; Pizzuti, L.; Silva, R.; Martins, M.A.P.; Bonacorso, H.G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184.
67. Zanatta, N.; Schneider, J.M.F.; Schneider, P.H.; Wouters, A.D.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P.; Wessjohann, L.A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
68. Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L.; Wouters, A.D.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *Synthesis*, **2008**, *21*, 3492.
69. Bonacorso, H.G.; Ferla, A.; Cechinel, C.A.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 496.
70. Rubin, M.A.; et al. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2000**, *33*, 1069.
71. Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R.E. (ed.), Ellis Harwood, London, **1979**.
72. (a) Bonacorso, H. G.; Lang, E. S.; Lewandowski, H.; Martins, M. A. P.; Peppe, C.; Zanatta, N.; *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, *6*, 646; (b) 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. C. F.; *Synthesis* **2003**, 2353; (c) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emmerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 249; (d) 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; (e) 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; (f) Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961; (g) 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; (h) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
73. (a) Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 29; (b) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213; (c) Zanatta, N.; Cortelini, M. F.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2000**, 1431; (d) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2002**, 1037.
74. (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.; Marques, L. L. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3225.
75. (a) Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 132; (b) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga,

## 6. BIBLIOGRAFIA

- C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins M. A. P.; *Synthesis* **2003**, 894; (c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315; (d) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2001**, 1505; (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2002**, 1079; (f) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *43*, 8701.
76. (a) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Lett.* **2009**, *130*, 93. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1321. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015. (d) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D.; Rosa, F. A.; Marzari, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1375. (e) Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486. (f) Rosa, F.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165. (g) Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Da Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Chem. Catal. A, Chem.* **2007**, *48*, 100. (h) Martins, M. A. P.; Rossato, M.; Frizzo, C. P.; Machado, P.; Pizzuti, L.; Emmerich, D. J.; Pereira, J. I.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 193. (i) Martins, M. A. P.; Rossato, M.; Rosa, F. A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC* **2007**, *i*, 205.
77. Bonacorso, H. G.; Vezzossi, R. P.; Drekenner, R. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 145.
78. Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3639.
79. Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 229.
80. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves, S. A.; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2006**, 2305.
81. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Scapin, E.; Emmerich, D. J.; Fiss, G. F.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 358.
82. (a) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Porte, L. M. F.; Deon, E. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 603. (b) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Righi, F. J.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1679. (c) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4835.

## 6. BIBLIOGRAFIA

83. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekener, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.
84. (a) Bonacorso, H. G.; Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3677. (b) Bonacorso, H. G.; Drekener, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1384.
85. (a) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Deon, E. D.; Sehnem, R. C.; LUZ, F. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2009**, *ii*, 174. (b) Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1049. (c) Martins, M. A. P.; Moreira, D. N.; Frizzo, C. P.; Longhi, K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1361. (d) Martins, M. A. P.; Muraro, P.; Beck, P.; Machado, P., Frizzo, C. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 3465. (e) Rosa, F.; Machado, P.; Vargas, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673. (f) Bonacorso, H. G.; Went, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 233. (g) Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossato, M. F.; Sant'anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *i*, 281. (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Frizzo, C. P.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1195. (i) Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408. (j) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Drekener, R. L.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 685. (k) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Hoerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066. (l) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631. (m) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 868. (n) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P., Moura, S.; Fiss, G. F.; Frizzo, C. P.; Emmerich, D. J.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC* **2006**, *i*, 187. (o) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Peres, R. L.; Brondani, S.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2006**, 1485. (p) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, D. C. *Synthesis* **2005**, 2744. (q) Martins, M. A. P., Cunico, W.; Siqueira, G. M.; Leidens, V. L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 275.
86. (a) Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L.; Silva, F. M.; Barichello, R.; Silva, P. E. A.; Ramos, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2009**, 755. (b) Flores, A. F. C.; Flores, D. C.; Pizzuti, L.; Silva, R. M. S.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 184. (c) Zanatta, N.; Schneider,

## 6. BIBLIOGRAFIA

- J. M. F. M.; Scheneider, P. H.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6996.
87. (a) Zanatta, N.; Fernandes, L. da S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435. (b) Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Sehnem, R. C.; Cechinel, C. A.; Porte, L. M. F.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 509.
88. Santanna, G. da S.; Machado, P.; Sauzem, P. D.; Rosa, F. A.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 546.
89. (a) Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C. P.; Rosa, F. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 205. (b) Zanatta, N.; Fantinel, L.; Lourega, R. V.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *1*, 358. (c) Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. da S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832. (d) Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J.; de Mello, D.; Fernandes, L. da S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Andricopulo, A.; Borchhardt, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10236. (e) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 483. (f) Zanatta, N.; Fantinel, L.; Fernandes, L. S.; Wouters, A. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, 3492. (g) Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes, L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 221. (h) Bonacorso, H. G.; Ferla, A.; Cechinel, C. A.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 495. (i) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 573. (j) Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *Synlett* **2005**, 3079. (k) Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2005**, 809.
90. (a) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Oliveira, M. R.; Scheidt, C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 985. (b) Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879. (c) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrasonics Sonochem.* **2006**, *13*, 364. (d) Flores, A. F. C.; Peres, R. L.; Piovesan, L. A.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 79.
91. (a) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Sinhorin, A. P.; Rossato, M.; Frizzo, C. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2008**, *ix*, 140. (b) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, *5*, 53.
92. (a) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Flores, D. C.; Coelho, H. S.; Marchi, T. M.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 335. (b) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Carpes, A. D.; Marchi, T. M.;

## 6. BIBLIOGRAFIA

- Andricopulo, A. D.; Salum, L. B.; Schetinger, M. R. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1118. (c) Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Alves, S. H., Coelho, H. S.; Squisani, A. M. C.; Marchi, T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3174. (d) Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Borchhardt, D. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1255.
93. (a) Bonacorso, H. G.; de Moraes, T. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *ARKIVOC* **2008**, *xvi*, 075. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
94. Zanatta, N.; da Silva, F.; da Rosa, L.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531.
95. Zanatta, N.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Borchhardt, D. M.; Machado, P.; Flores, K. M.; da Silva, F. M.; Spader, T. B.; Santurio, J. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1947.
96. Threadgill, M.D.; Herr, A.K.; Jones, B.G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, *65*, 21.
97. Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1274.
98. Singh, P.; Kumar, D.; Jones, B. G.; Threadgill, M. D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 199.
99. Elinson, N.M.; Ilovaisky, I.A.; Dorofeev, S.A.; Merkulova, M.V.; Stepanov, O.N.; Miloserdov, M.F.; Ogibin, N.Y.; Nikishin, I.G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10543.
100. Devi I.; Bhuyan, J.P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8625.
101. (a) Gao, S.; Tsai, H. C.; Tseng, C.; Yao, C. *Tetrahedron* **2009**, *64*, 9143. (b) Rupenig, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329.
102. Song, S.; Song, L.; Dai, B.; Yai, H.; Jin, G.; Zhu, S.; Shao, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5728.
103. (a) Kirk, K.L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (b) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; *Organofluorine Chemistry: Principles and Applications*, 1th ed., Plenum: New York, 1994.
104. Bigelow, L. A. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 51
105. Jaccaud, M.; Faron, R.; Devilliers, D.; Romano, R.; "Fluorine" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
106. Kirsch, P.; *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, 1th ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2004
107. Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M.; *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier Science Publishers: Amsterdam, **1993**.
108. Vederas, J.C.; Pansare, S.V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4804.
109. Whitehead, R. C.; Begum, L.; Drew, M. G. B.; Humphreys, J. L.; Lowes, D. J.; Russi, P. R.; Whitby, H. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6249.
110. Shellhamer, D. F.; Anstine, D. T.; Gallego, K. M.; Ganesh, B. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 861.

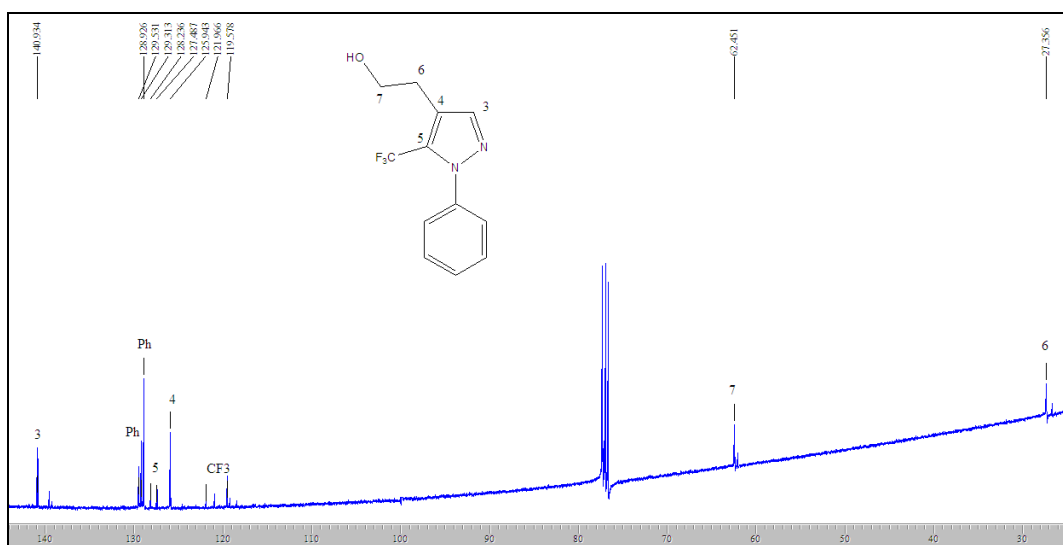
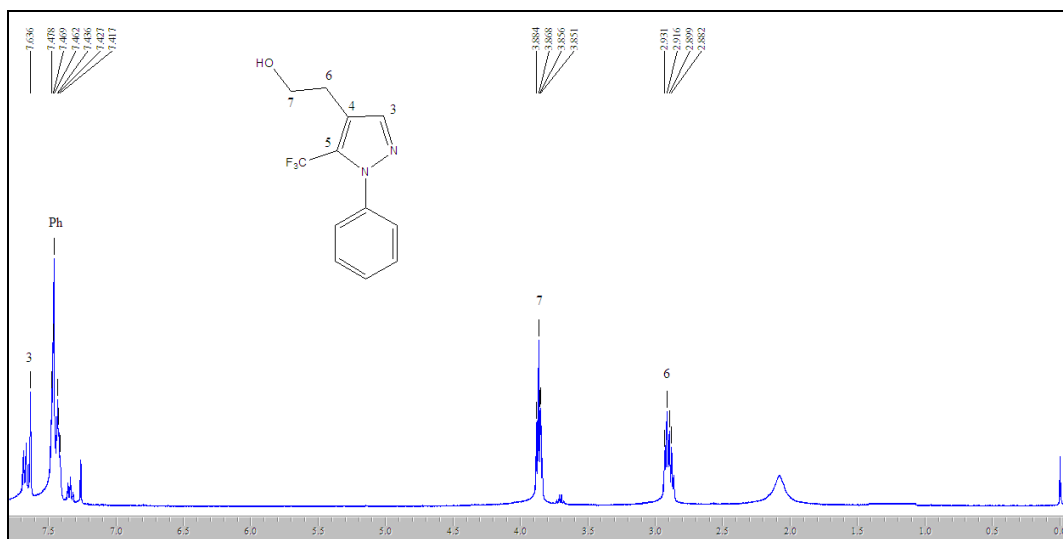
## 6. BIBLIOGRAFIA

111. Costa, M.; Boechat, N.; Rangel, E.; Silva, F.; Souza, A.; Rodrigues, C.; Castro, H.; Junior, I.; Lourenço, M.; Wardell, S.; Ferreira, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8644.
112. Tietze, L.F.; Eicher, T.; *Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum*, Thieme: Stuttgart, **1981**.
113. Zhu, S.; Chu, Q.; Song, L. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 107.
114. Bonacorso, H.G. ; Porte, L.M.F. ; Paim, G.R. ; Luz, F.M. ; Zanatta, N. ; Martins, M.A.P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3759.
115. (a) W.C.M.M.Luijten and J. Van Thuijl, *Org. Mass Spectrom.* **1979**, *14*, 577. (b) Singh, S.P.; D.R.Kodali, G.S.Dhindsa and S.N.Sawhney, *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 30. (c) Singh, S. P.; I. Prakash, R.K. Tomer, O. Prakash and S.N. Sawhney, *Indian J. Chem.* **1983**, *22B*, 43. (d) Thuijl, J. V.; Klebe, K. J.; Houte, J. J. *Org. Mass Spectrom.* **1970**, *3*, 1549.
116. Bonacorso, H.G. ; Navarini, J. ; Wiethan, C.W.; Bortolotto, G.P.; Paim, G.R. ; Cavinatto, S. ; Martins, M.A.P. ; Zanatta, N. ; Caro, M.S.B. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *in press*.
117. Schulz, A.; Klapotke, T. *J. Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 181.
118. Kalinowski, H.O.; Braun, S.; Berger, S. *NMR Spectroscopy of the Non-Metallic Elements*, Wiley, **1997**.
119. (a) Bonacorso, H.G.; Cechinel, C. A.; Porte, L.M.F.; Cavinatto, S.; Navarini, J.; Sehnem, R.C.; Martins, D. B.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1073. (b) Laurent, A.J.; Khatimi, N.; Félix, C.P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3907.

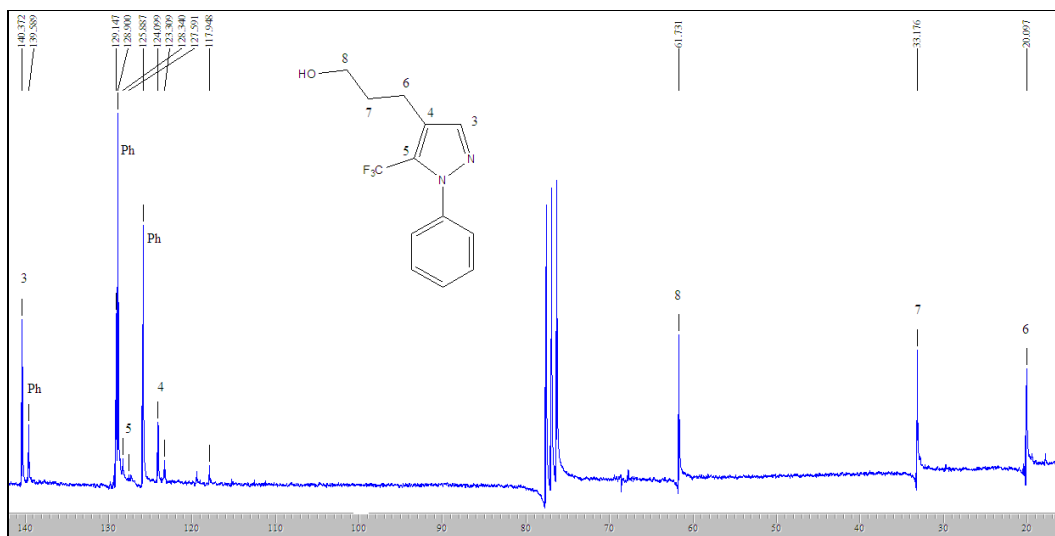
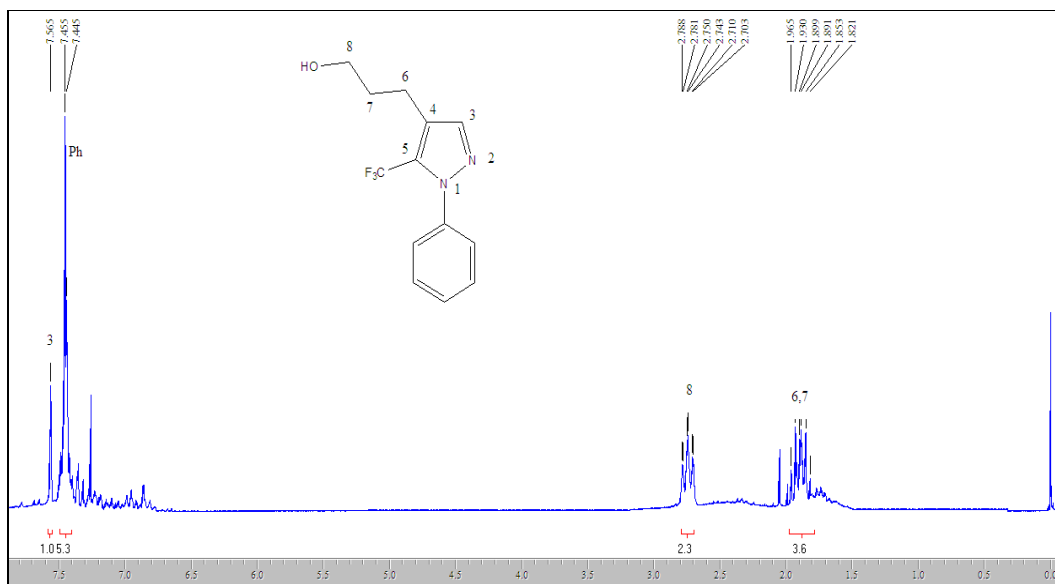


**ANEXO I**

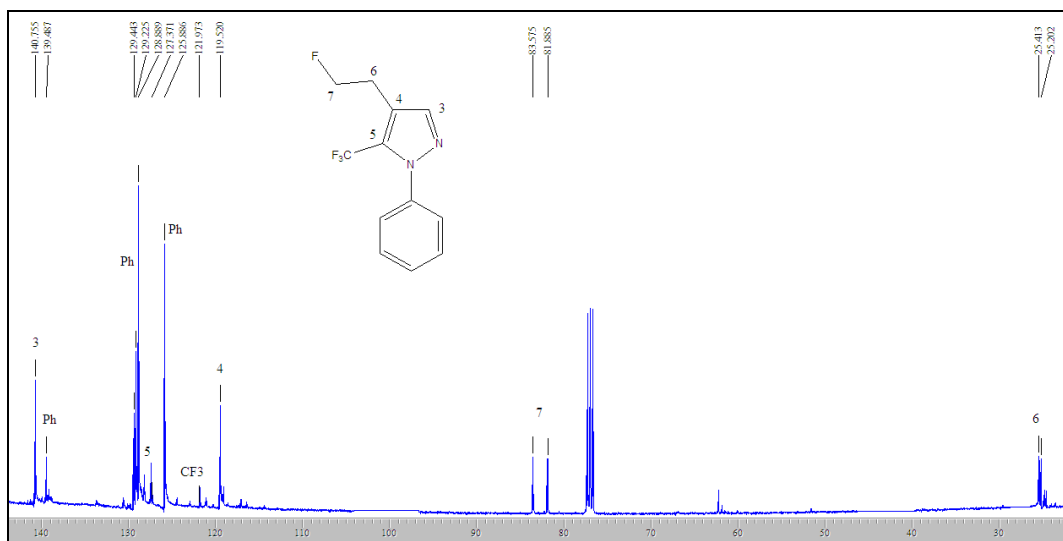
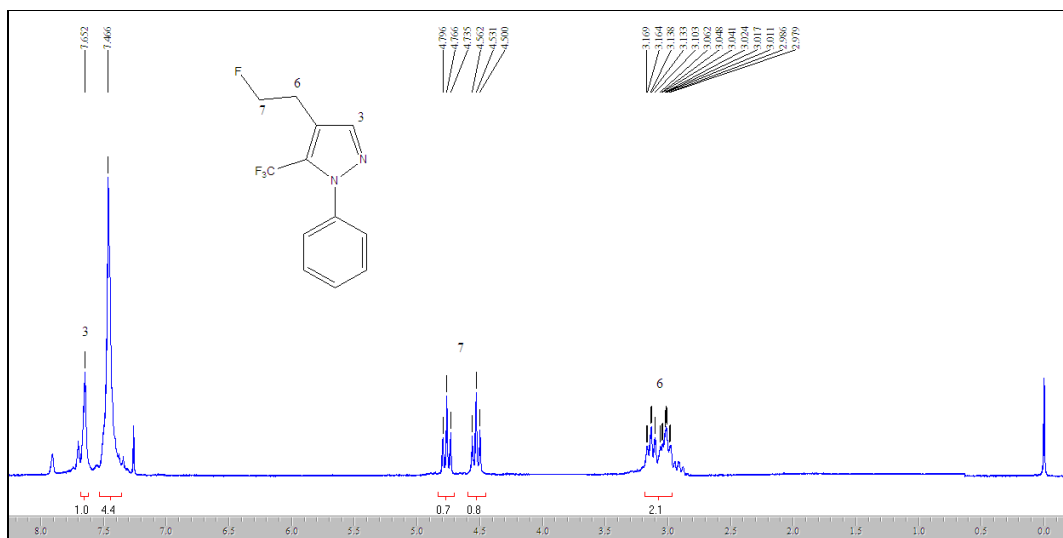
*Espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e  $^{19}\text{F}$  dos compostos obtidos e citados na Tese*



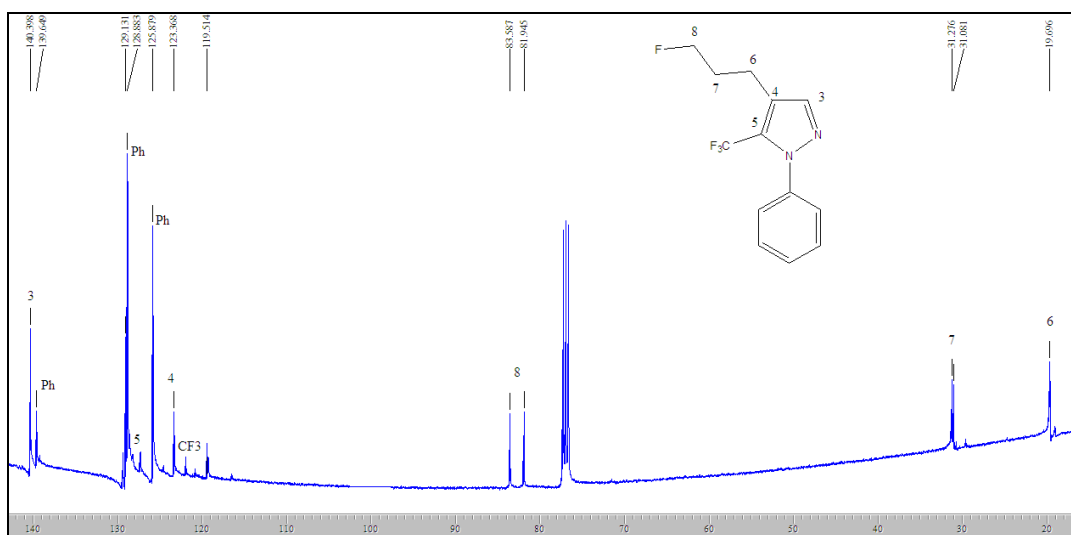
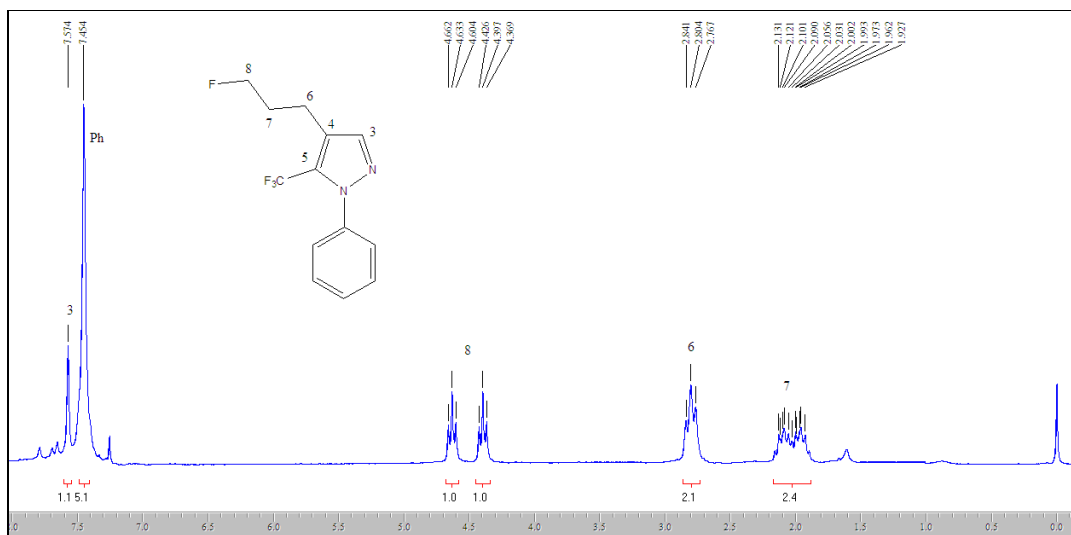
**Figura 34:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluorometil-4-(2-hidroxietil)-1H-1-fenilpirazol (**2d**) em clorofórmio- $d_1$ .



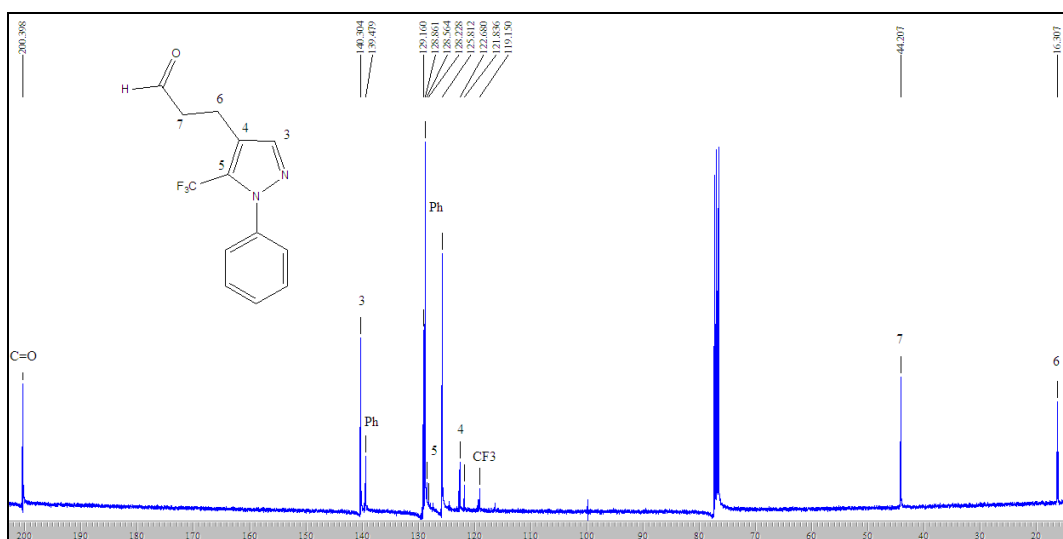
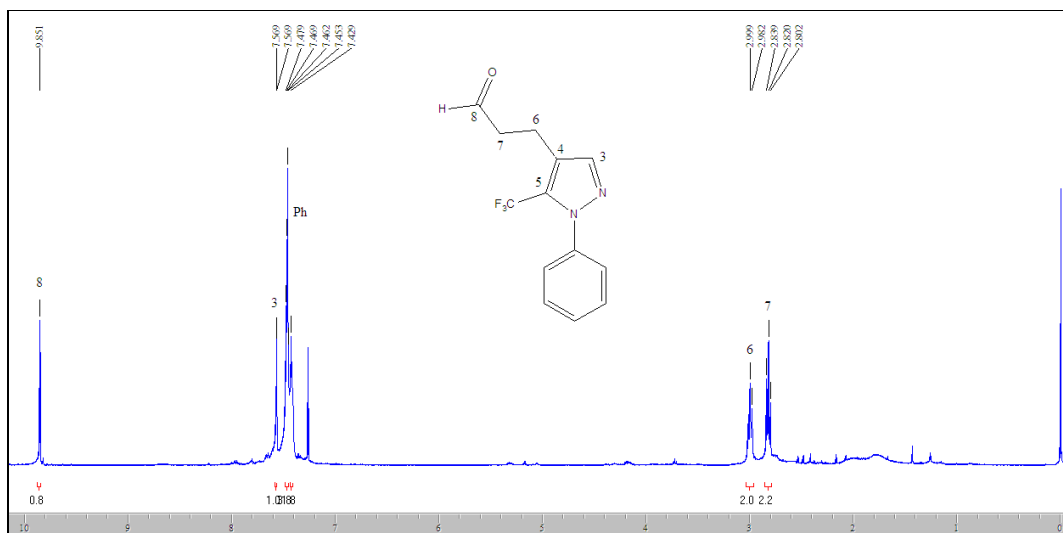
**Figura 35:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 5-Trifluorometil-4-(3-hidroxipropil)-1H-1-fenilpirazol (**2e**) em clorofórmio- d<sub>1</sub>.



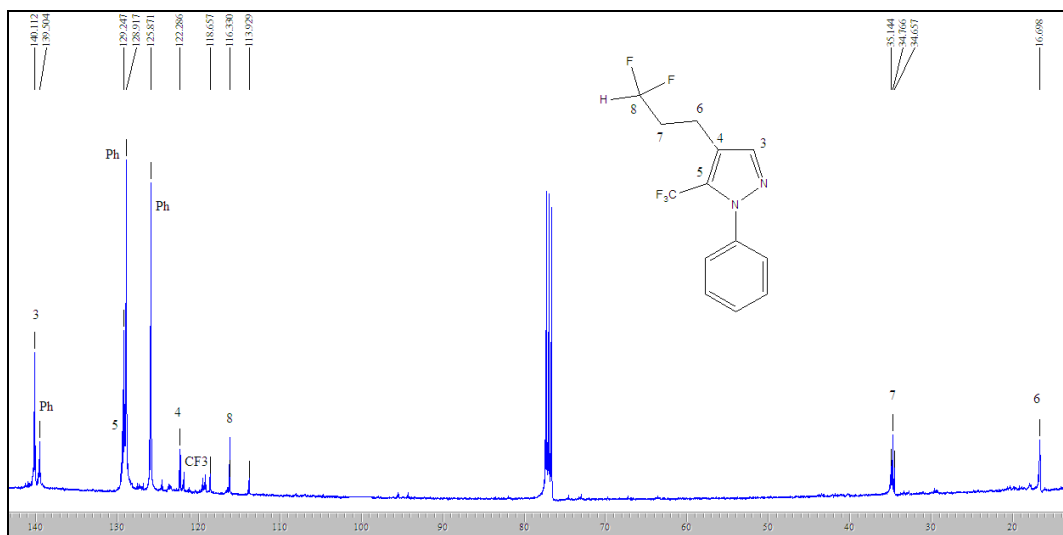
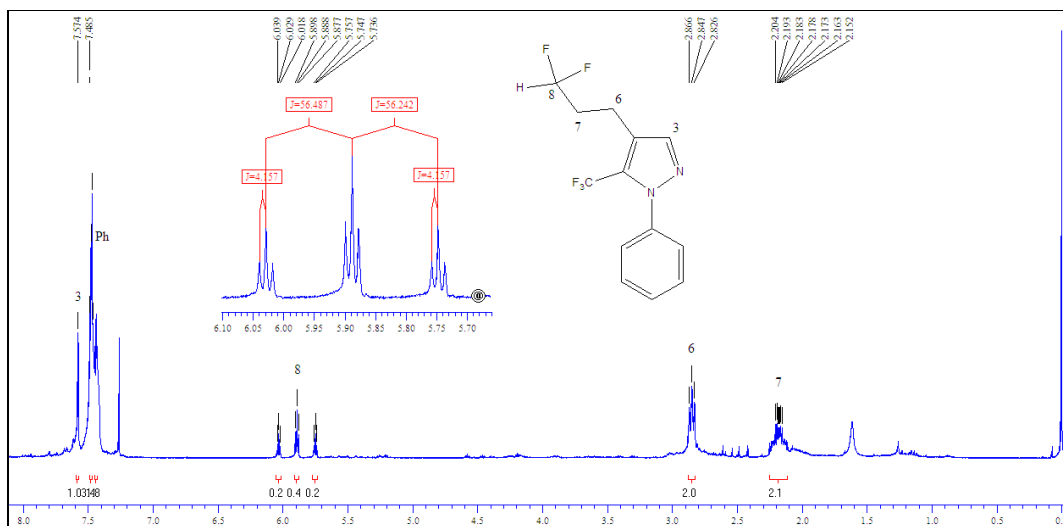
**Figura 36:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 4-(2-Fluoretil)-5-trifluorometil-1H-1-fenilpirazol (**3d**) em clorofórmio- *d*<sub>1</sub>.



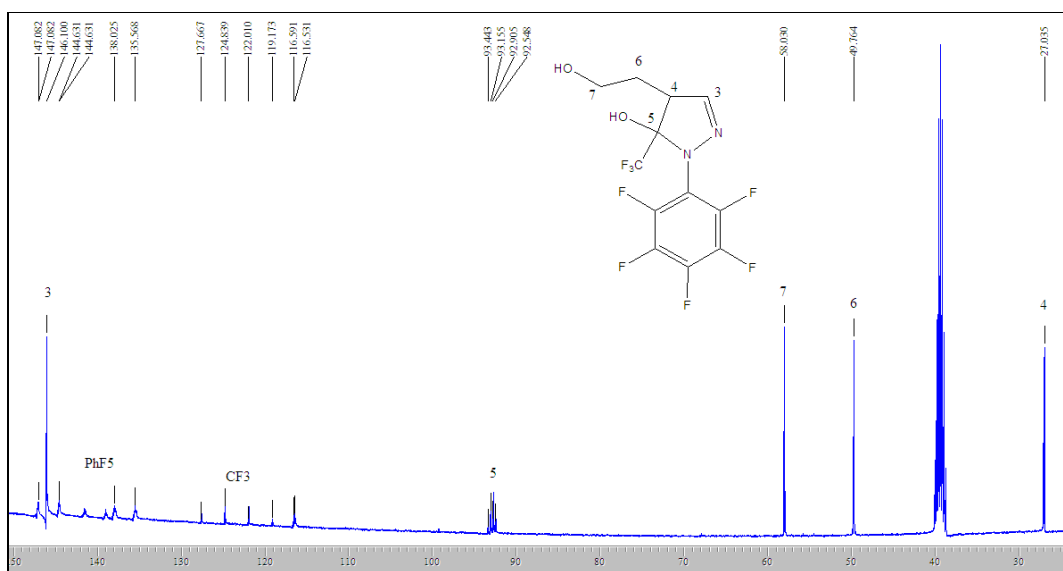
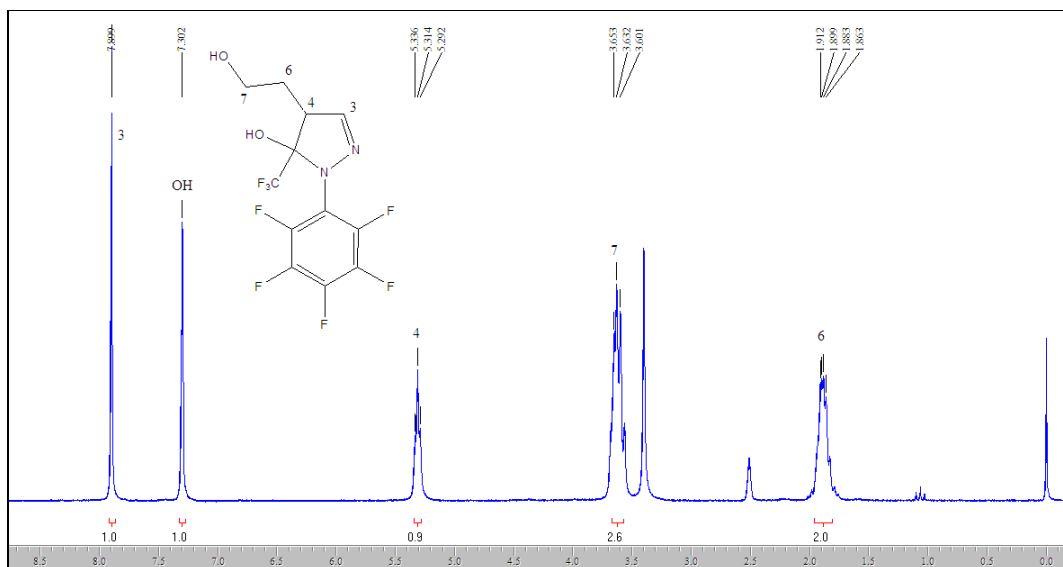
**Figura 37:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3-fluorpropil)-1H-1-fenilpirazol (3e) em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 38:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 4-(2-Formiletil)-5-trifluorometil-1H-1-fenilpirazol (**4e**) em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

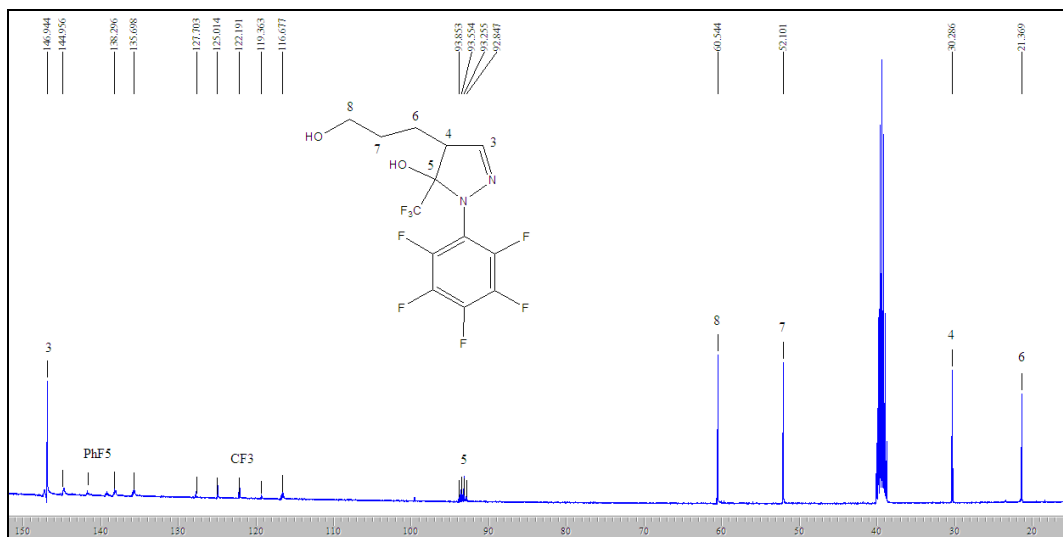
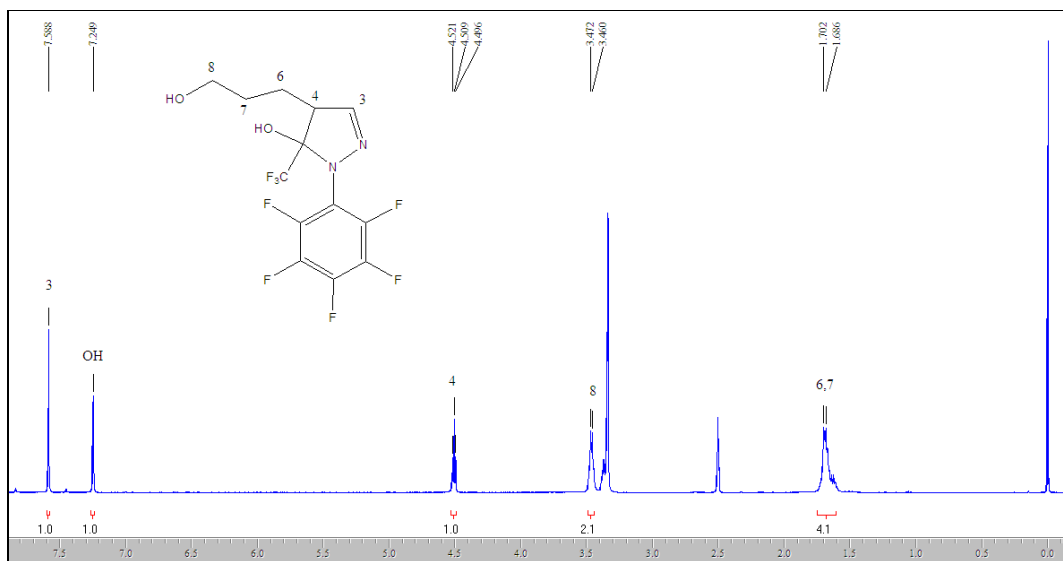


**Figura 39:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluorpropil)-1*H*-1-fenilpirazol (**5e**) em clorofórmio- $d_1$ .

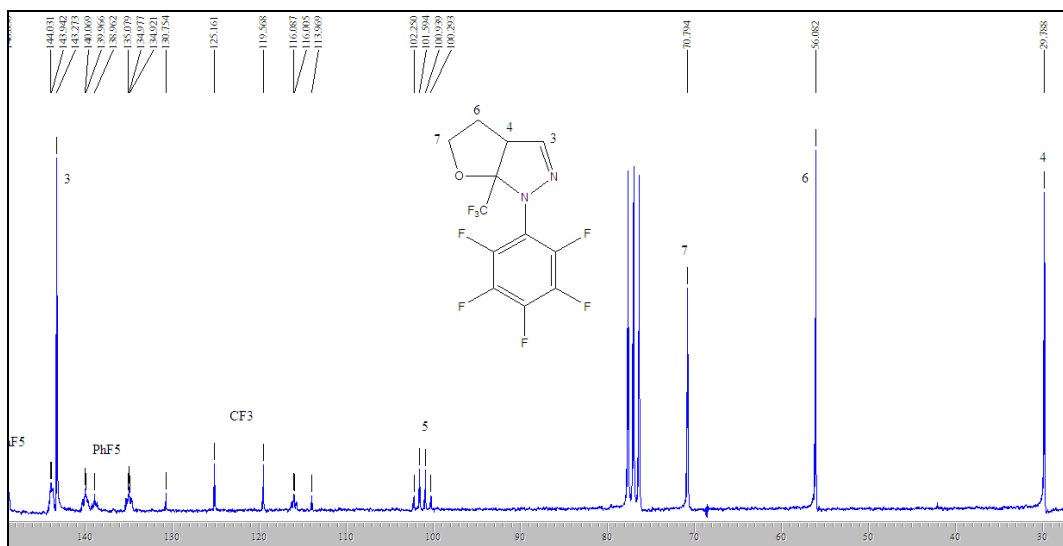
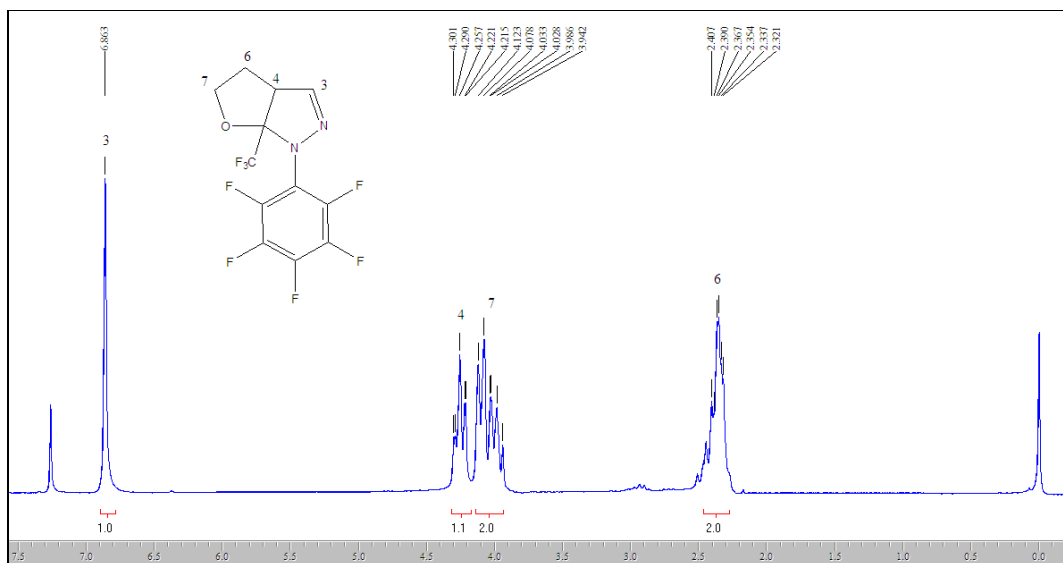


**Figura 40:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol (6d) em  $\text{DMSO-}d_6$ .

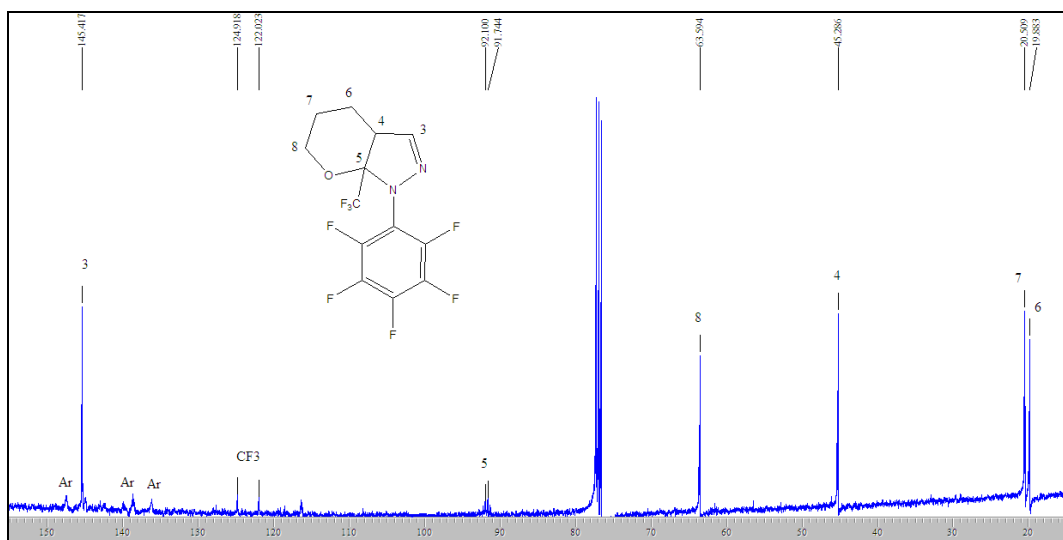
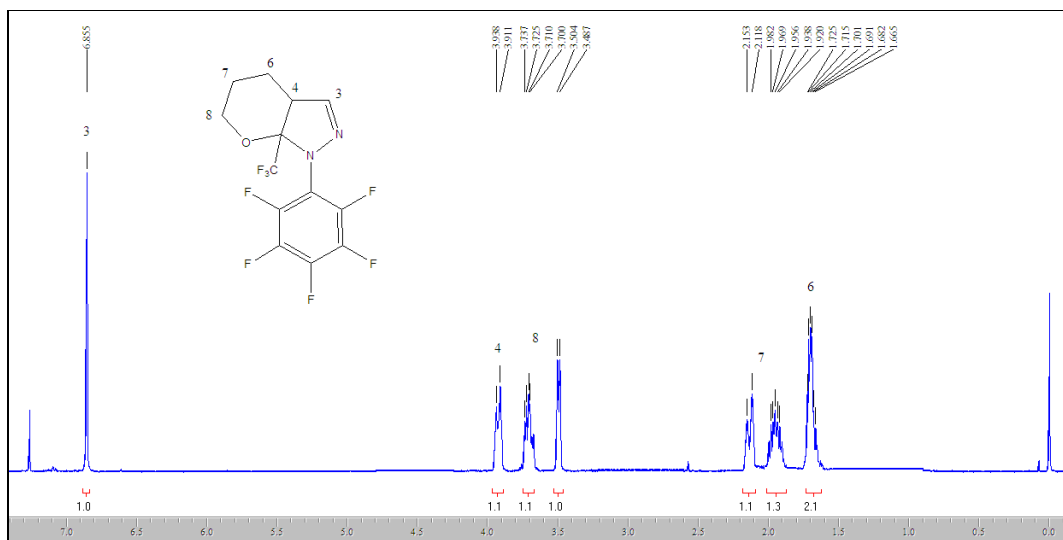




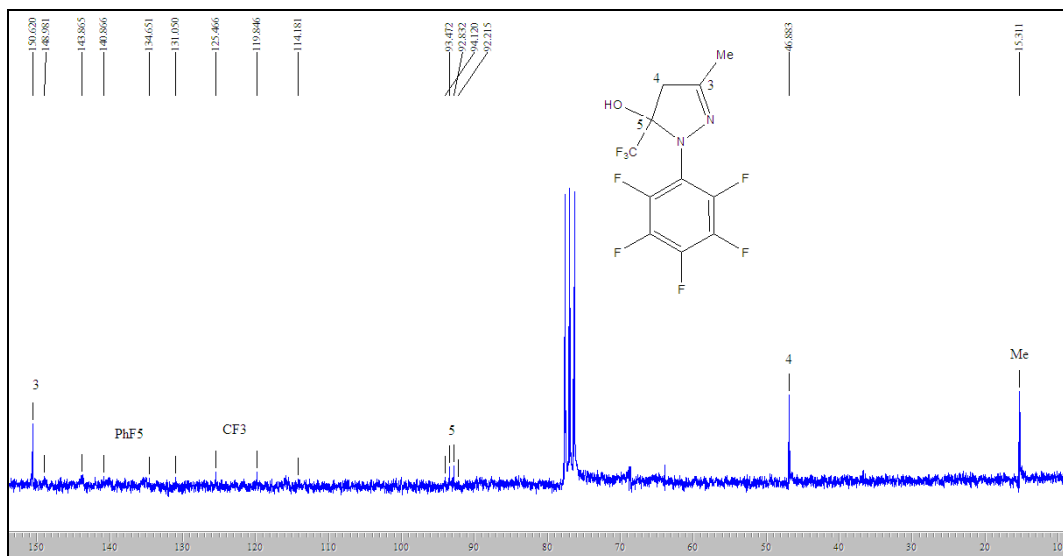
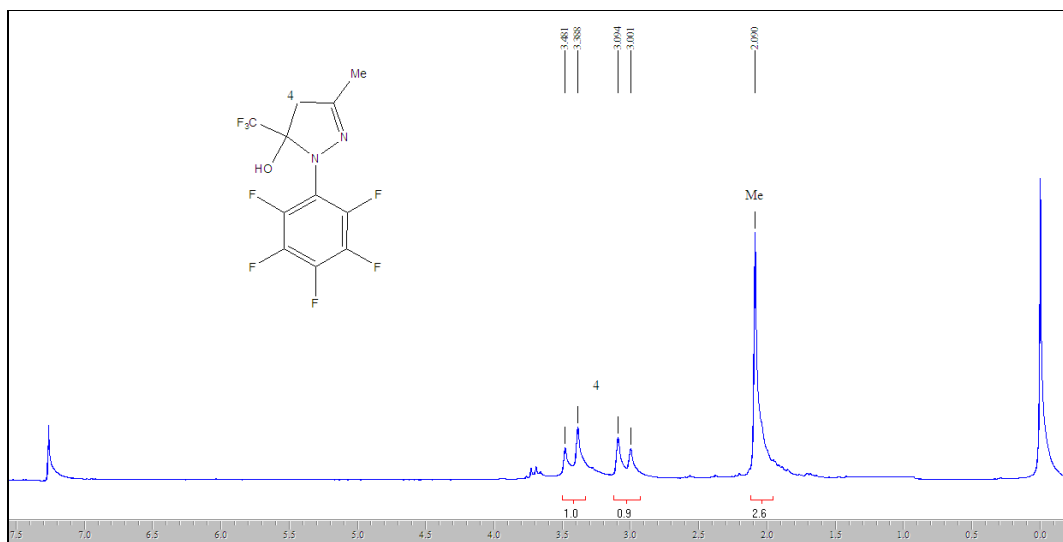
**Figura 41:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz e RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100,61 MHz de 5-Hidroxi-4-(3-hidroxiopropil)-1-pentafluorfenil-5-trifluormetil-4,5-diidropirazol (**6e**) em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



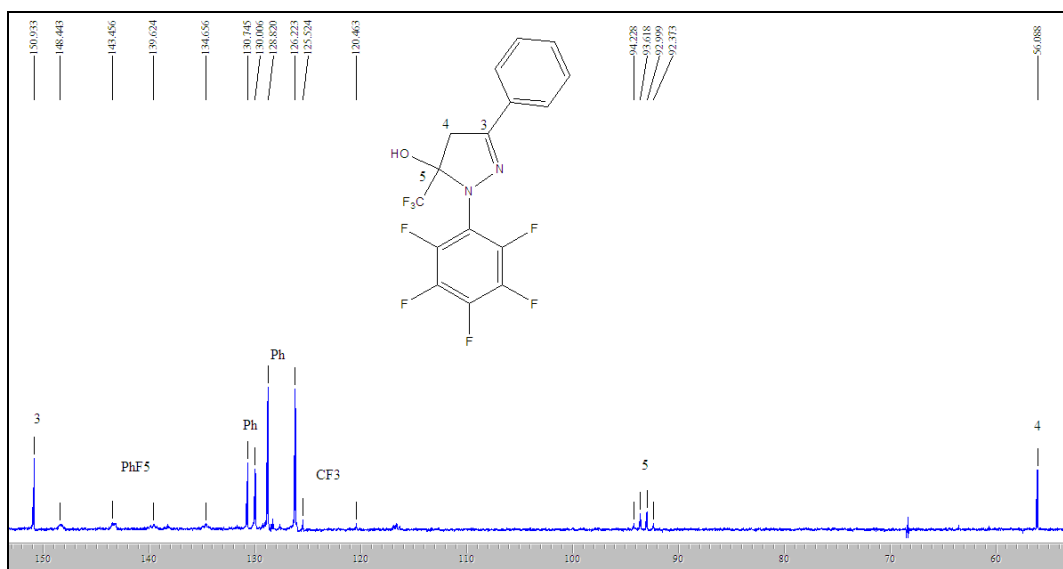
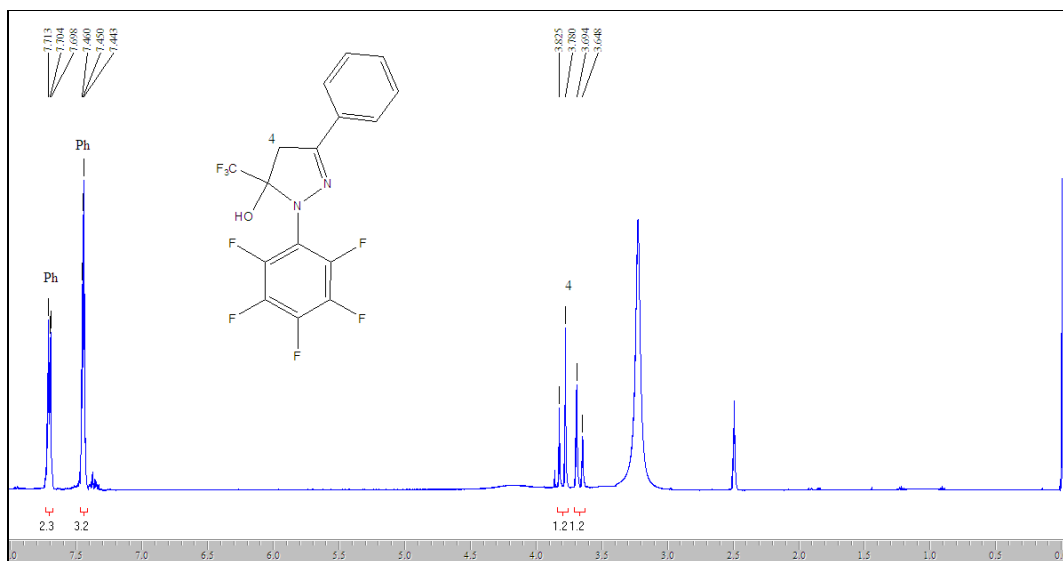
**Figura 42:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-(Pentafluorofenil)-6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahydro-1H-furo [2,3-c] pirazol (**7d**) em clorofórmio- $d_1$ .



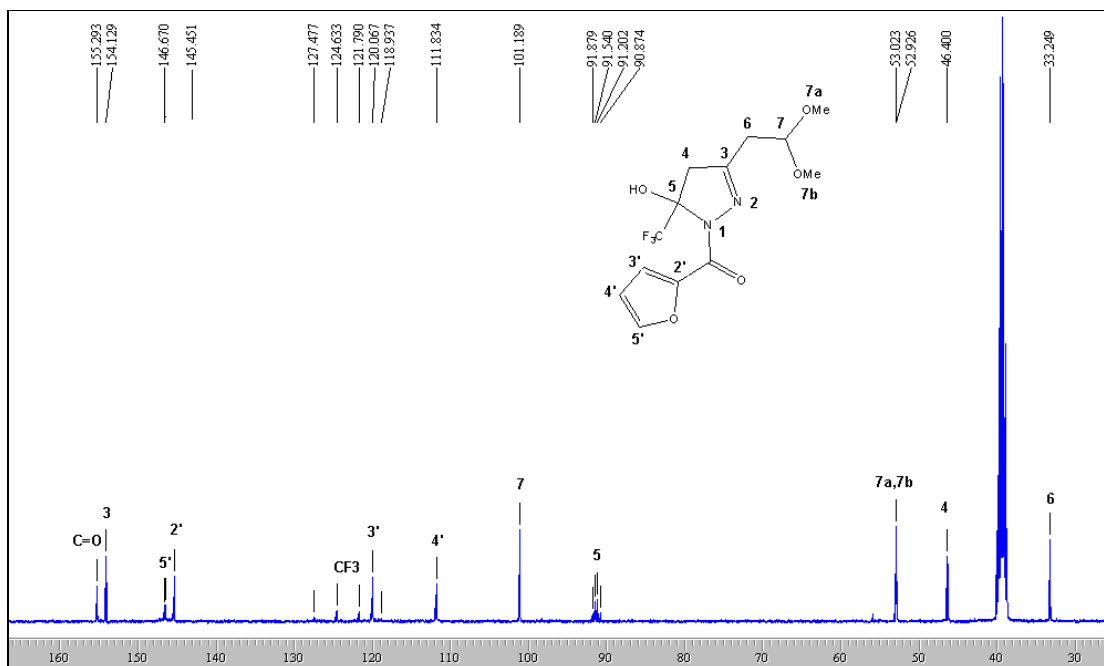
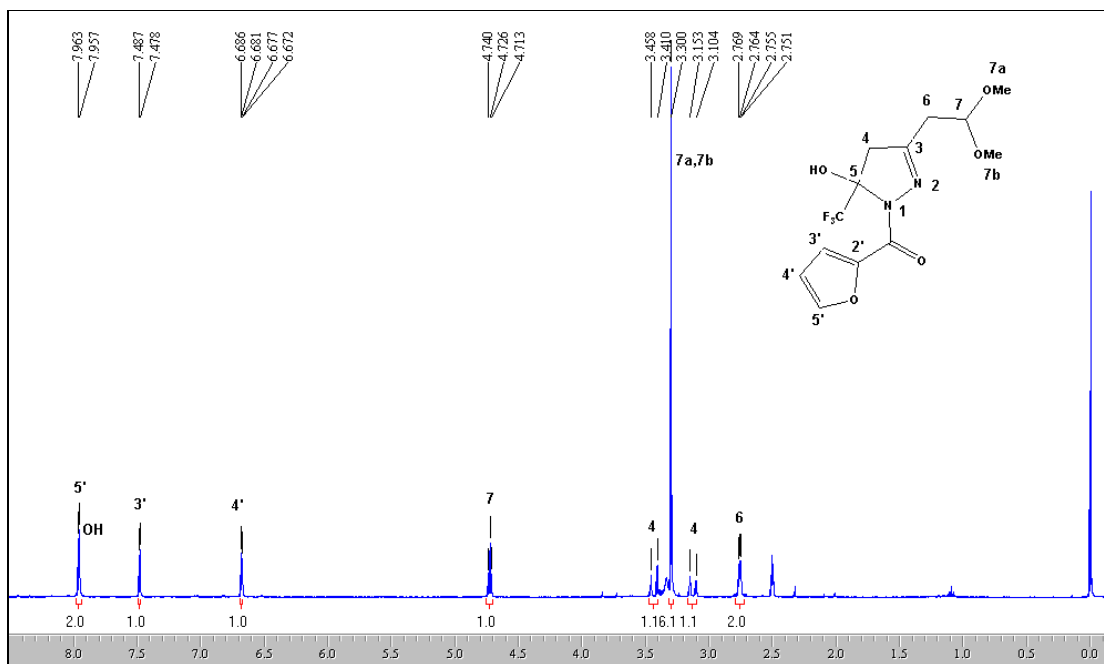
**Figura 43:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 1-(Pentafluorfenil)-7a-(trifluormetil)- 1,3a,4,5,6,7a-hexahidropirano [2,3-c] pirazol (7e) em clorofórmio- $d_1$ .



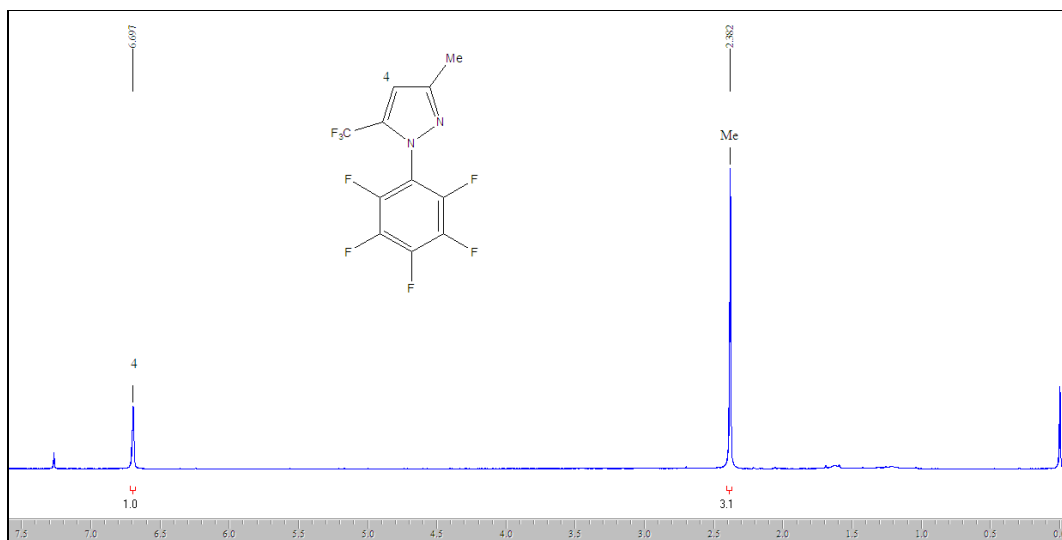
**Figura 44:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**8a**), em clorofórmio- $d_1$ .



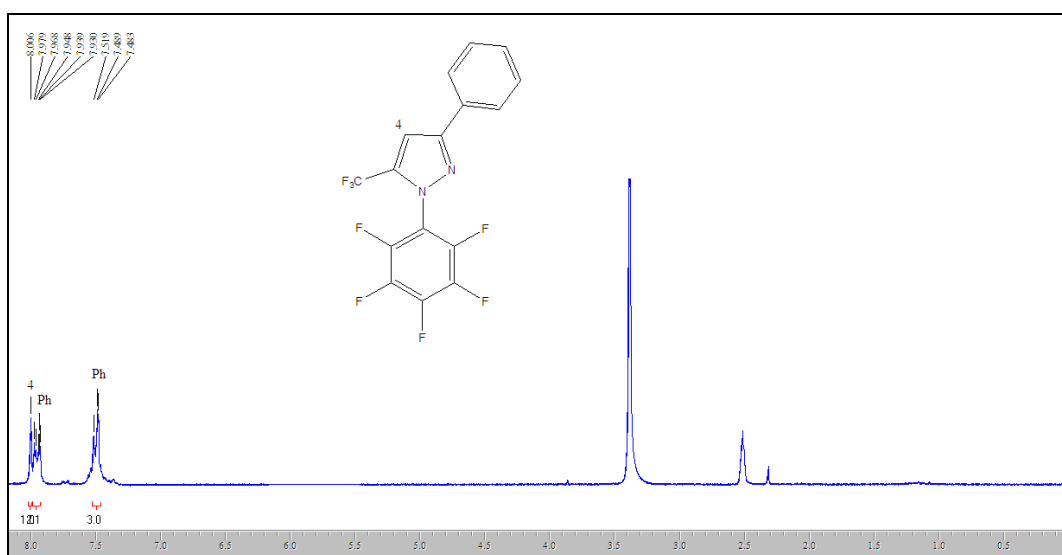
**Figura 45:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-Fenil-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidro-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**8b**), em clorofórmio- $d_1$ .



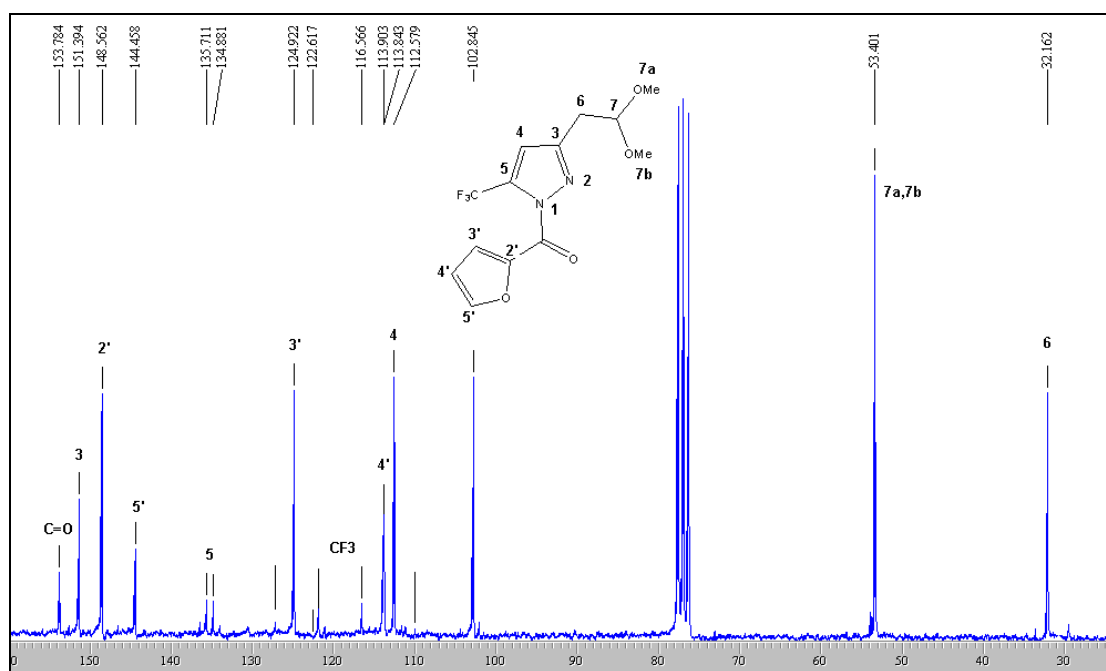
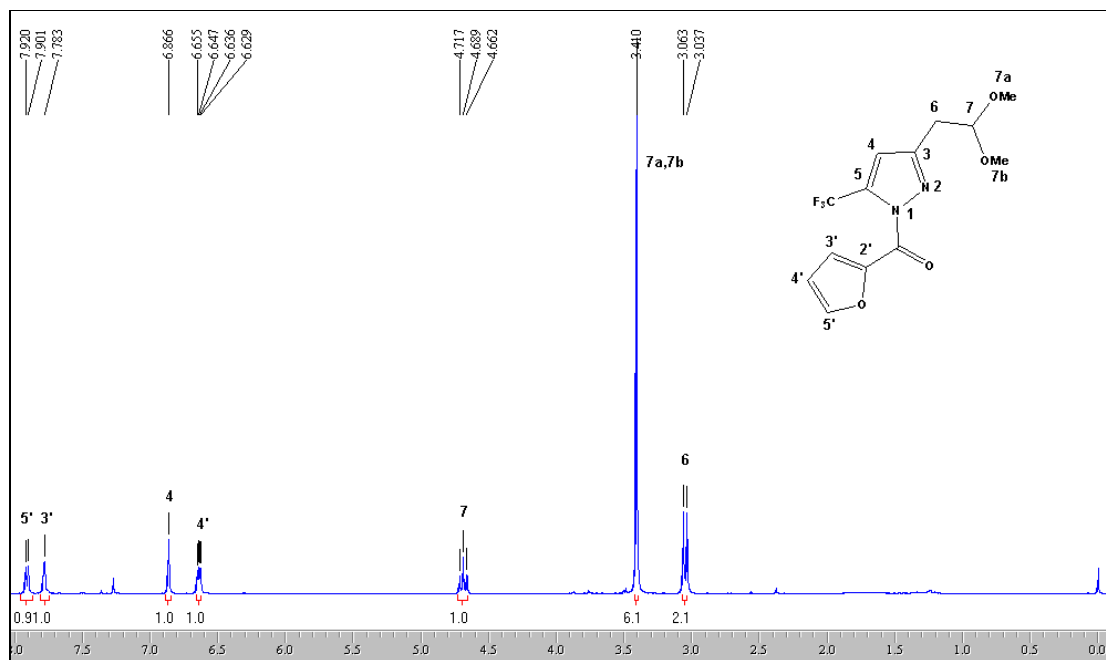
**Figura 46:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 5-Trifluormetil-5-hidróxi-3-(2,2-dimetoxietil)-4,5-diidro-1*H*-1-(furan-2-oi)pirazol (**8c**), em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**Figura 47:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 5-Trifluormetil-3-metil-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**9a**), em clorofórmio- $d_1$ .



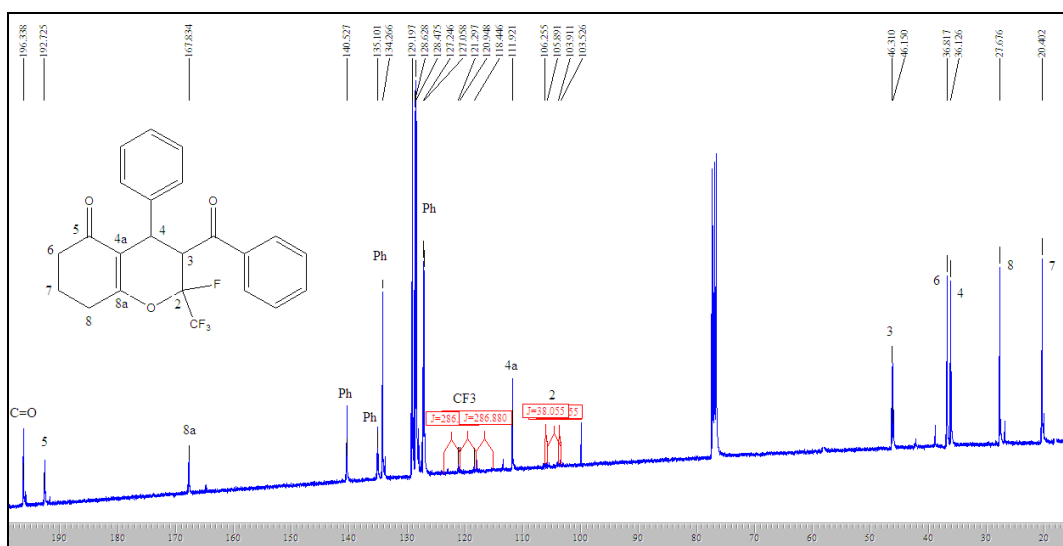
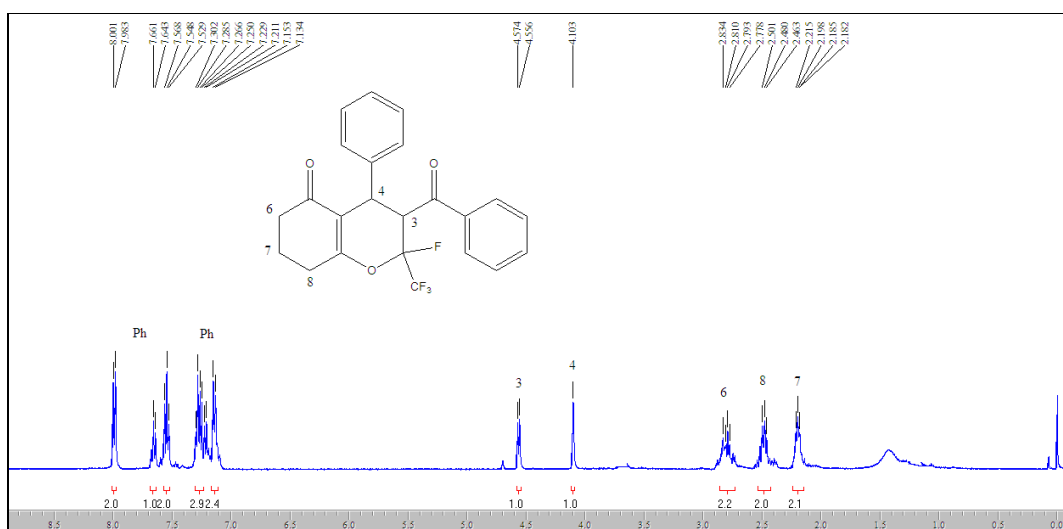
**Figura 48:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-1-pentafluorfenil pirazol (**9b**), em clorofórmio- $d_1$ .

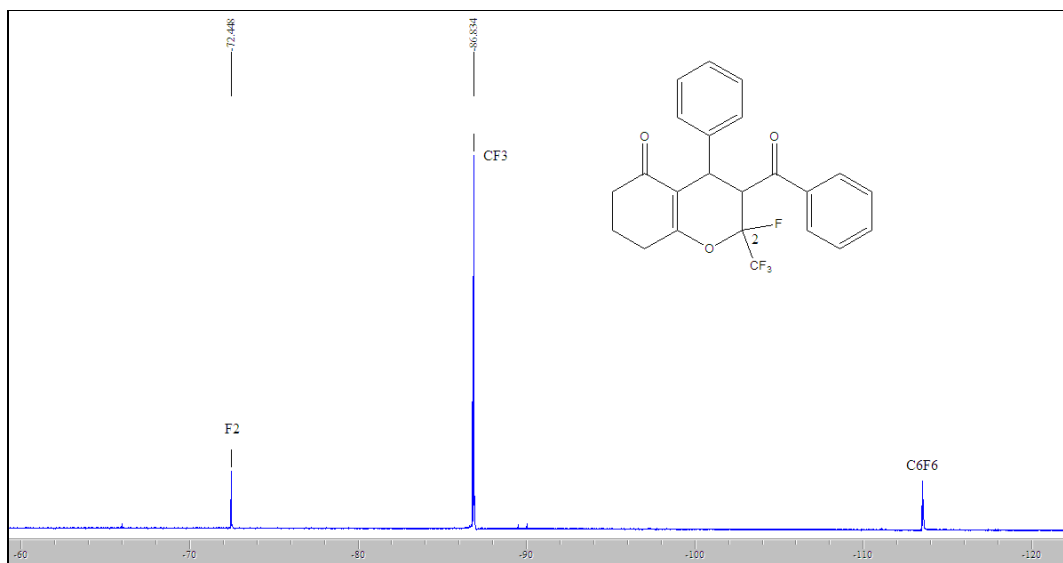


**Figura 49:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 5-Trifluorometil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-1-(furan-2-ol)pirazol (**9c**), em clorofórmio- $d_1$ .

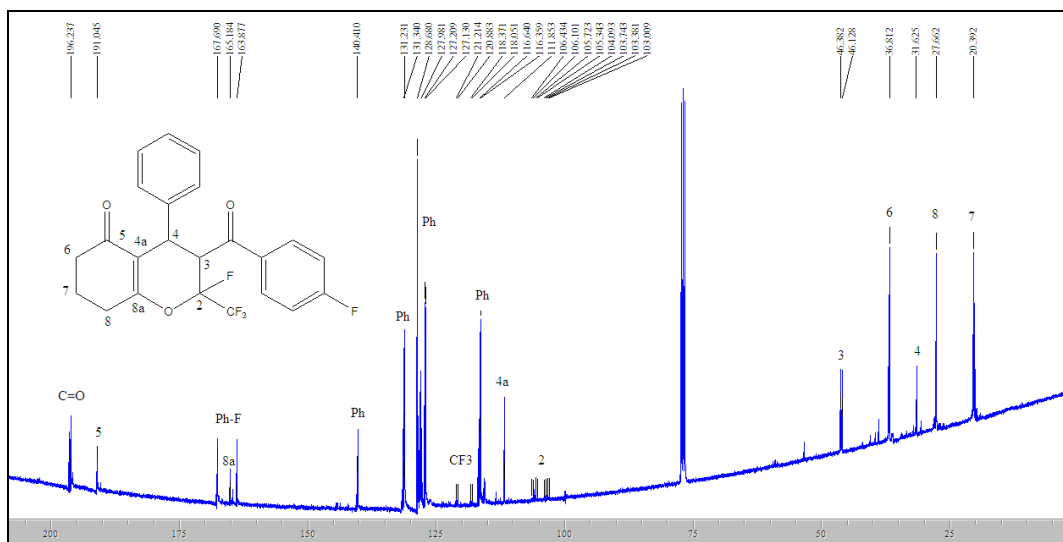
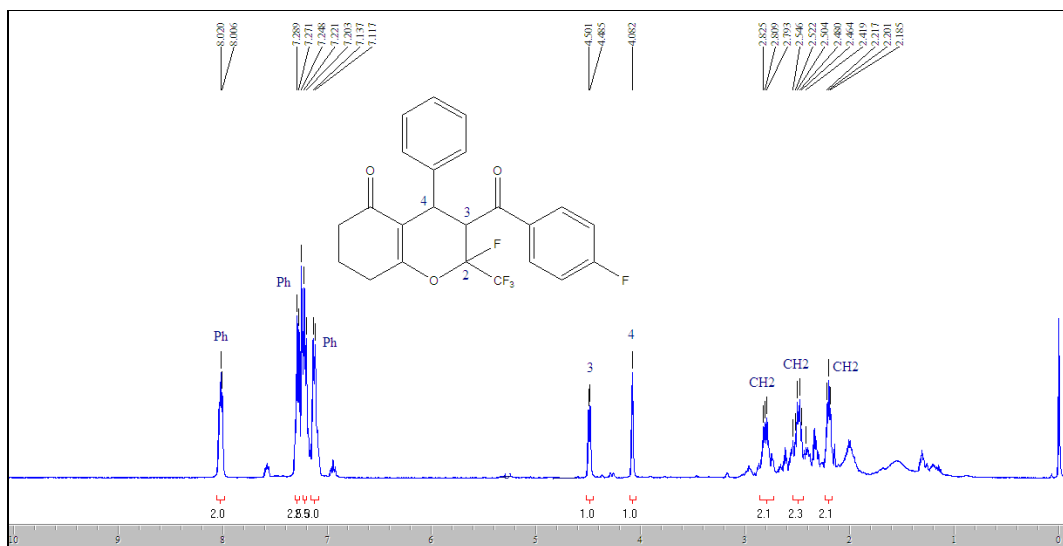


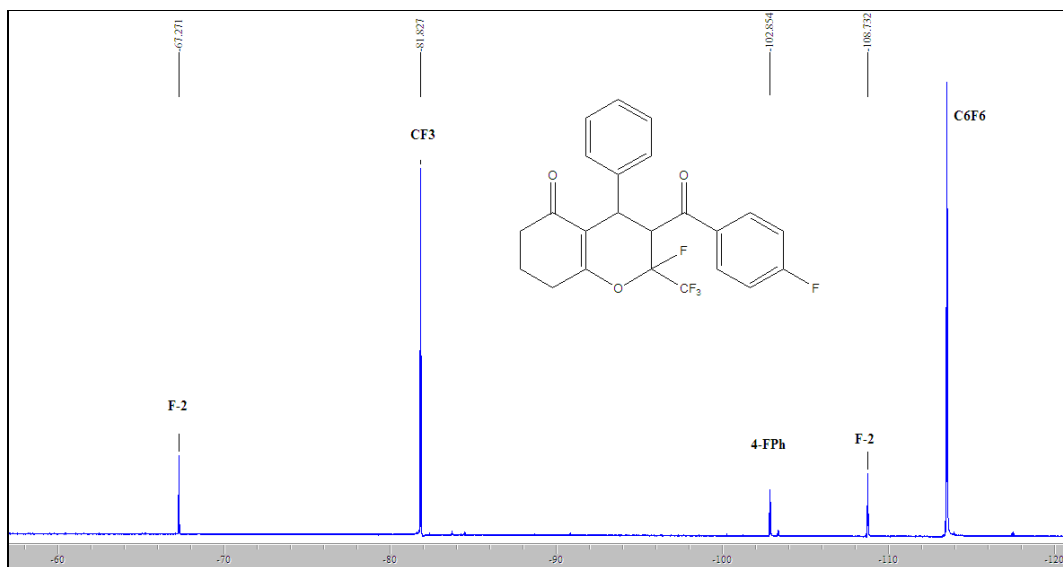
## 7. ANEXO I



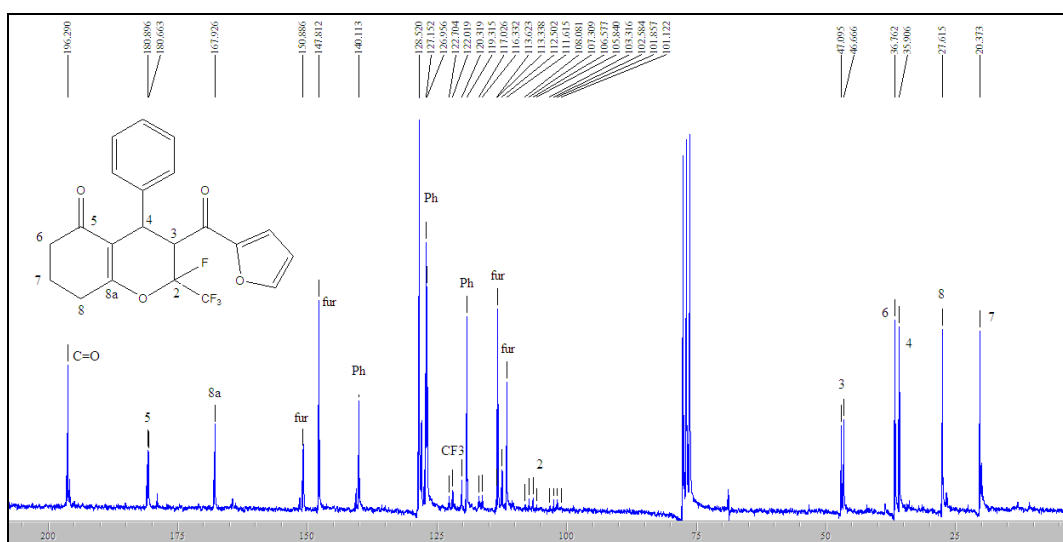
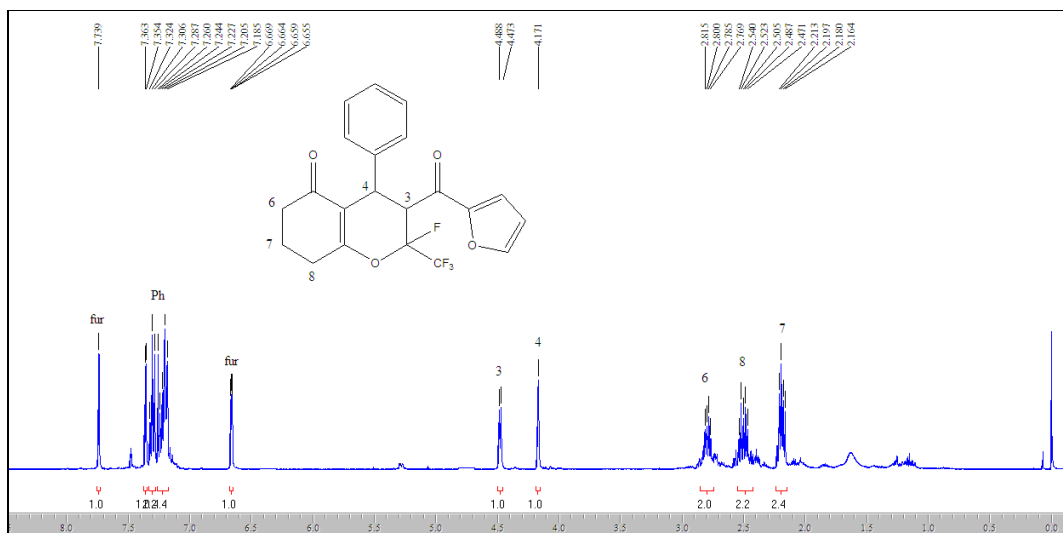


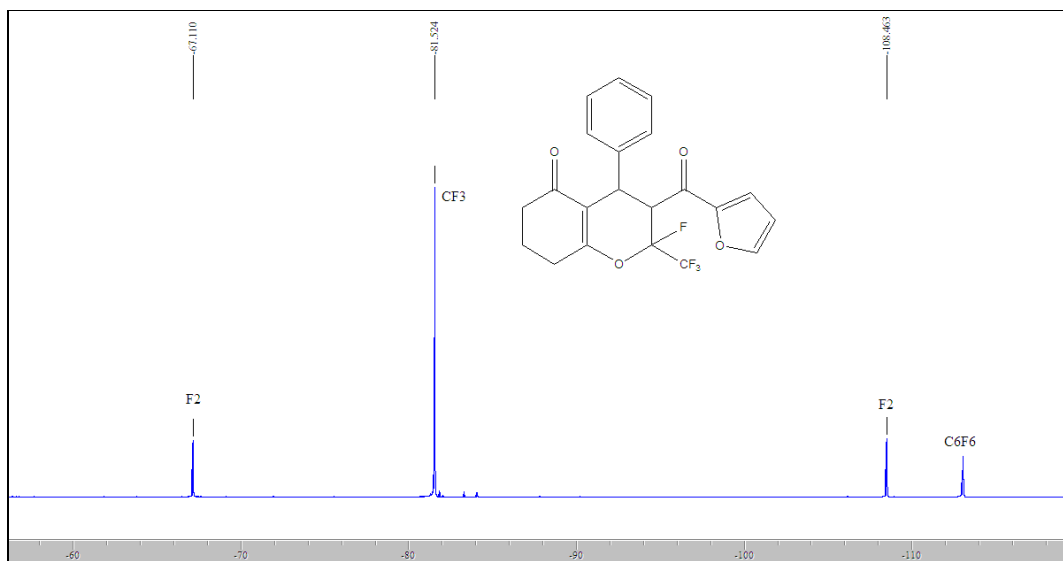
**Figura 50:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**15**) em clorofórmio-  $d_1$ .



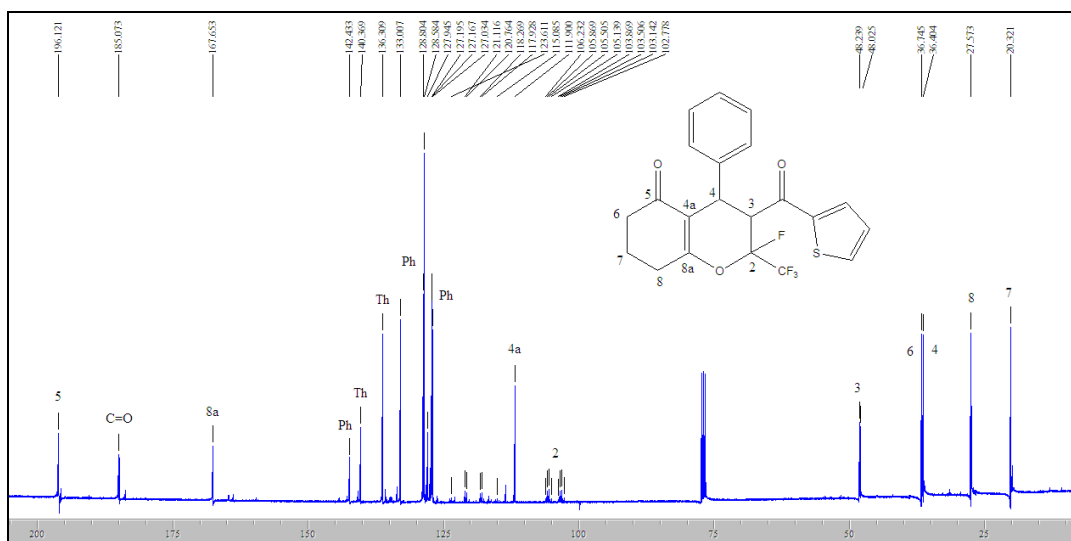
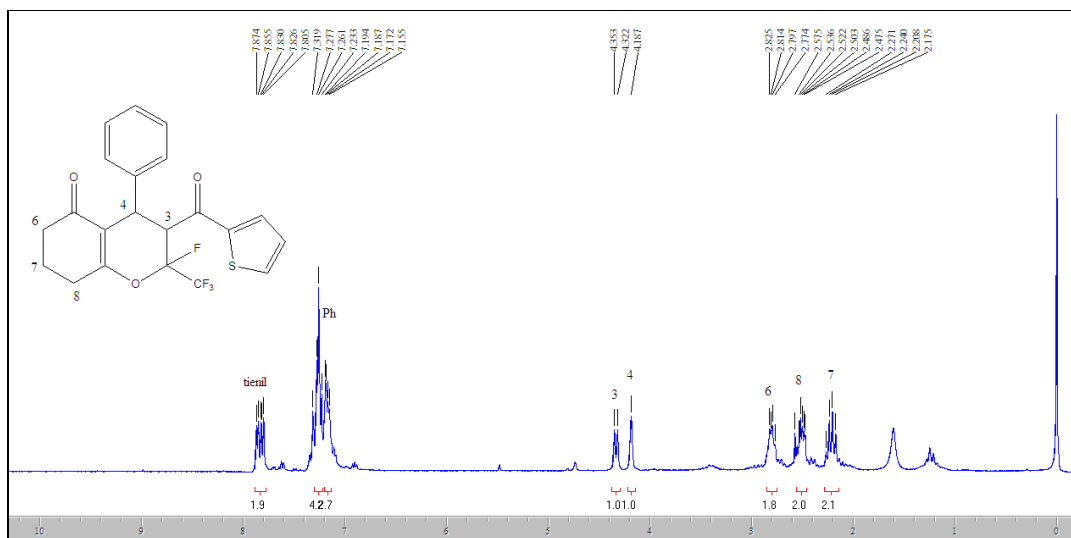


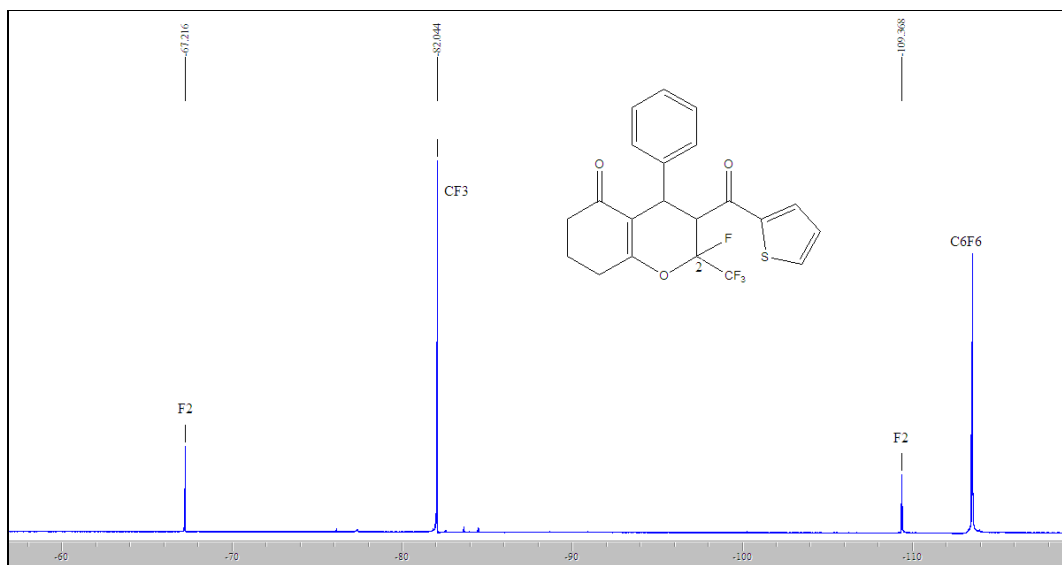
**Figura 51:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**16**) em clorofórmio-  $d_1$ .





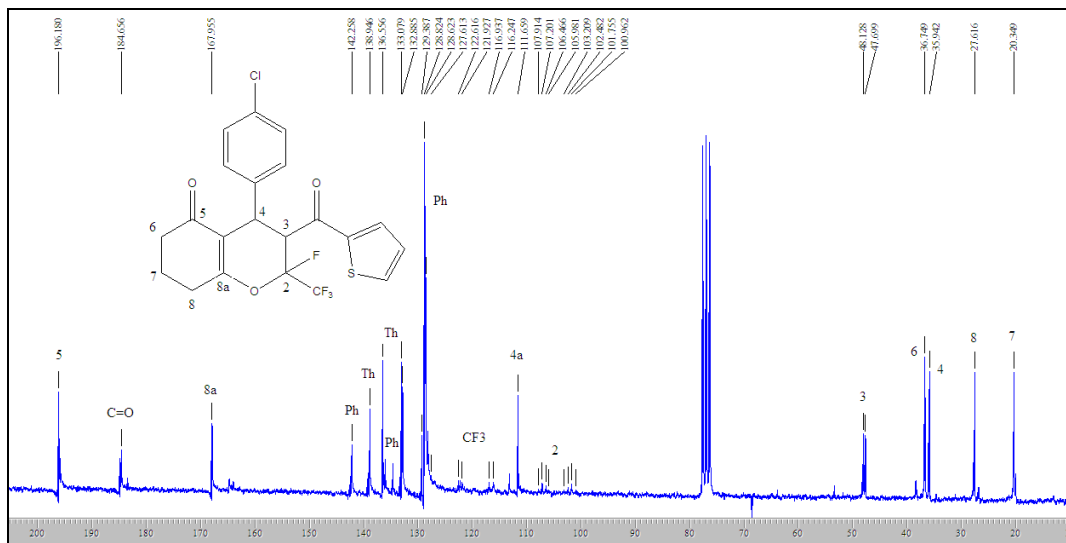
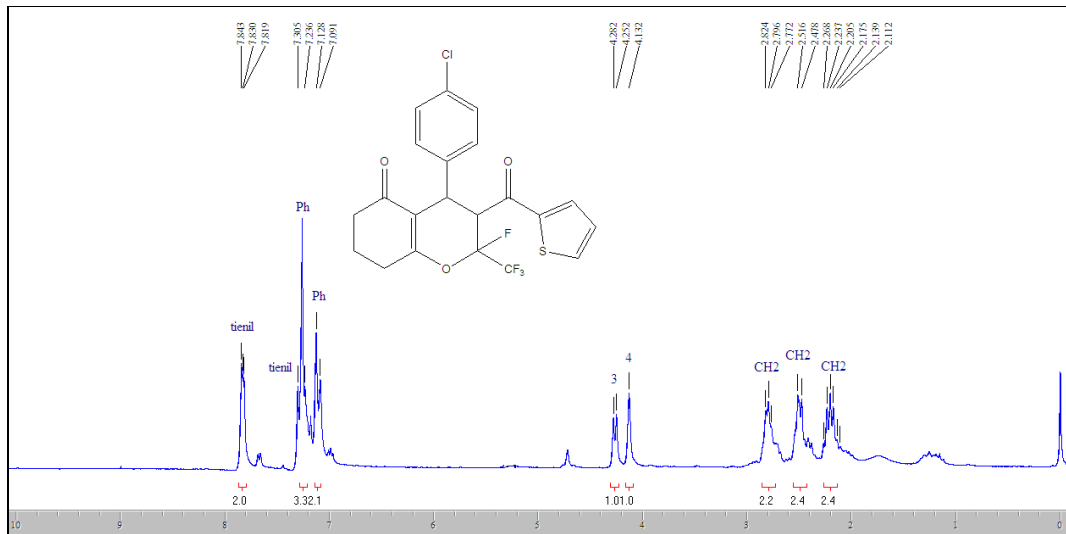
**Figura 52:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-(furan-2-ol)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**17**) em clorofórmio- $d_1$ .

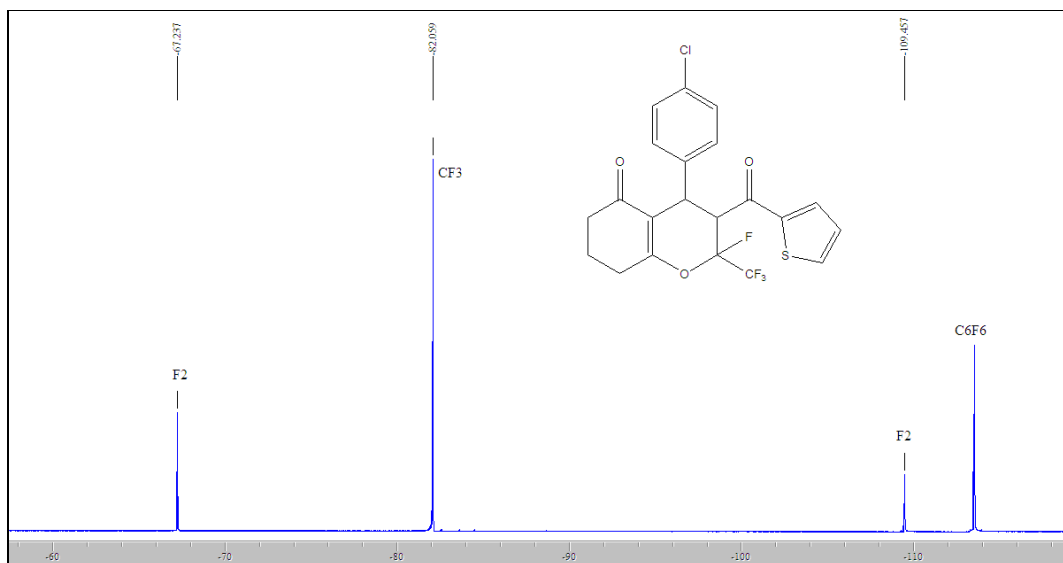




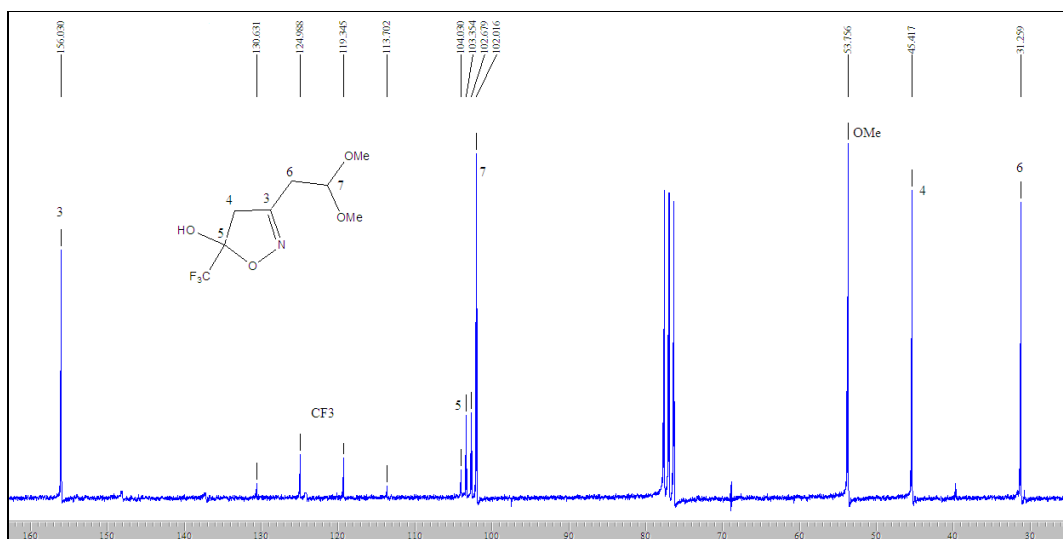
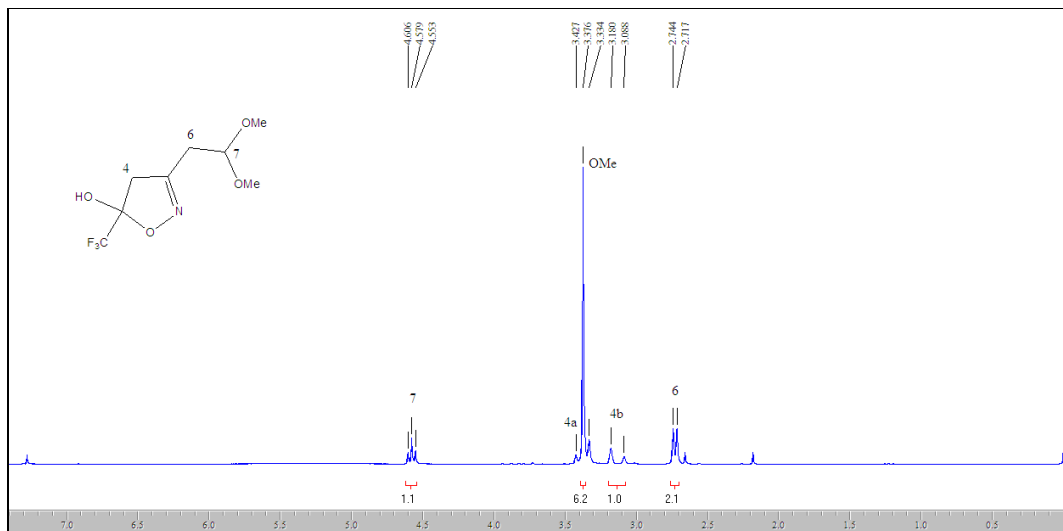
**Figura 53:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-(ten-2-ol)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahydro-2H-cromen-5(6H)-ona (**18**) em clorofórmio- $d_1$ .



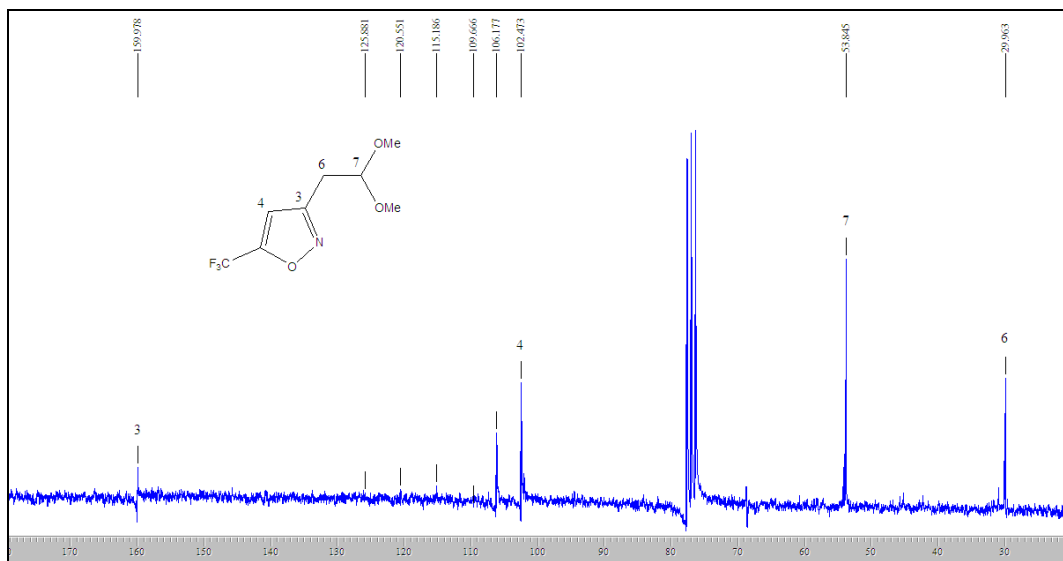
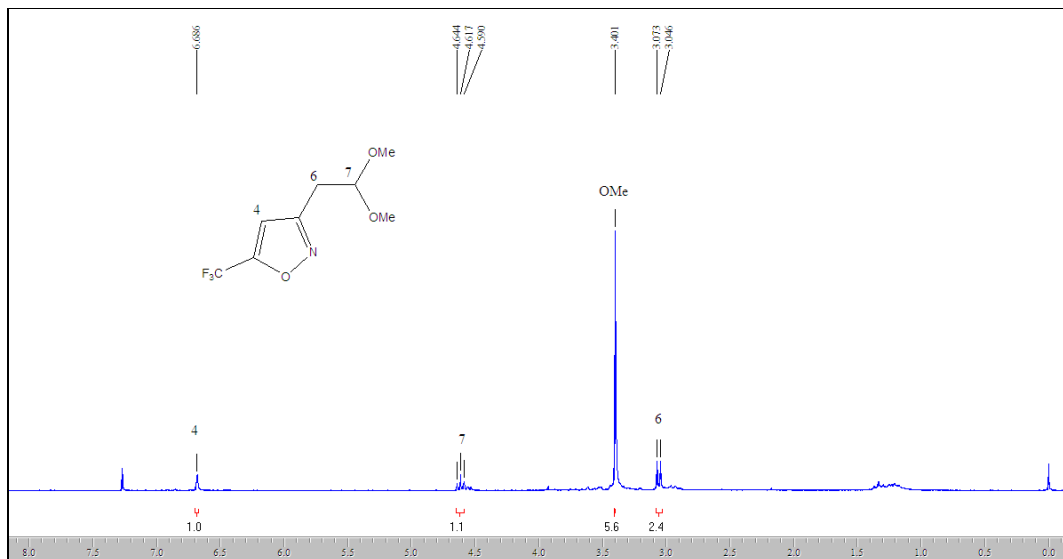




**Figura 54:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz e RMN  $^{19}\text{F}$  a 376 MHz de 2-Flúor-3-(ten-2-ol)-4-(4-cloro-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahydro-2H-cromen-5(6H)-ona (**19**) em clorofórmio-  $d_1$ .



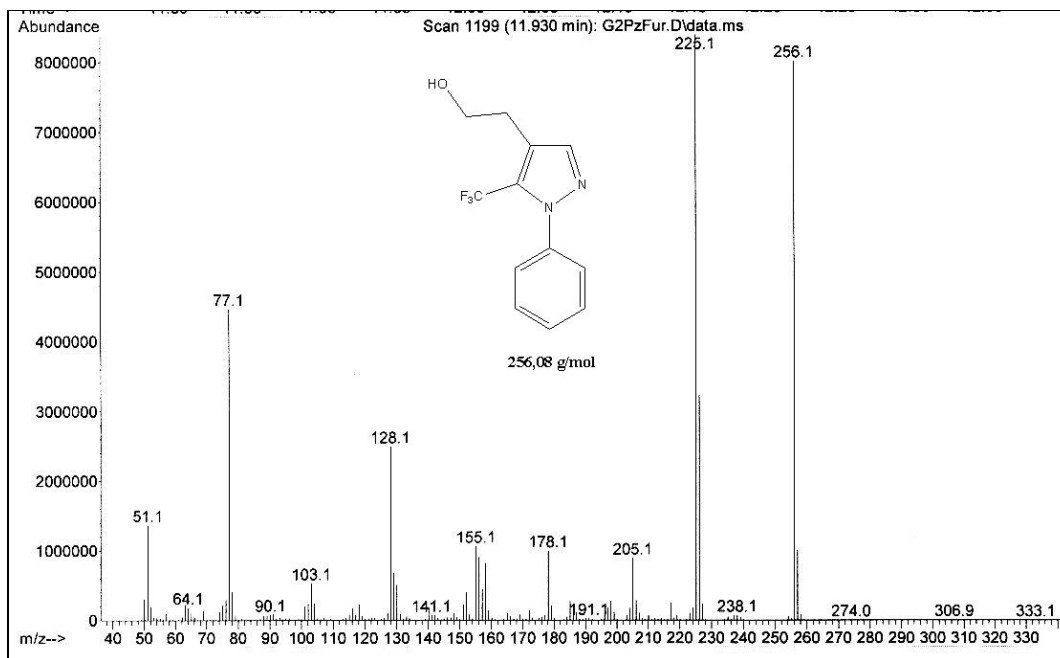
**Figura 55:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(2,2-Dimetoxietil)-5-trifluormetil-5-hidróxi-4,5-diidroisoxazol (**20c**) em clorofórmio- $d_1$ .



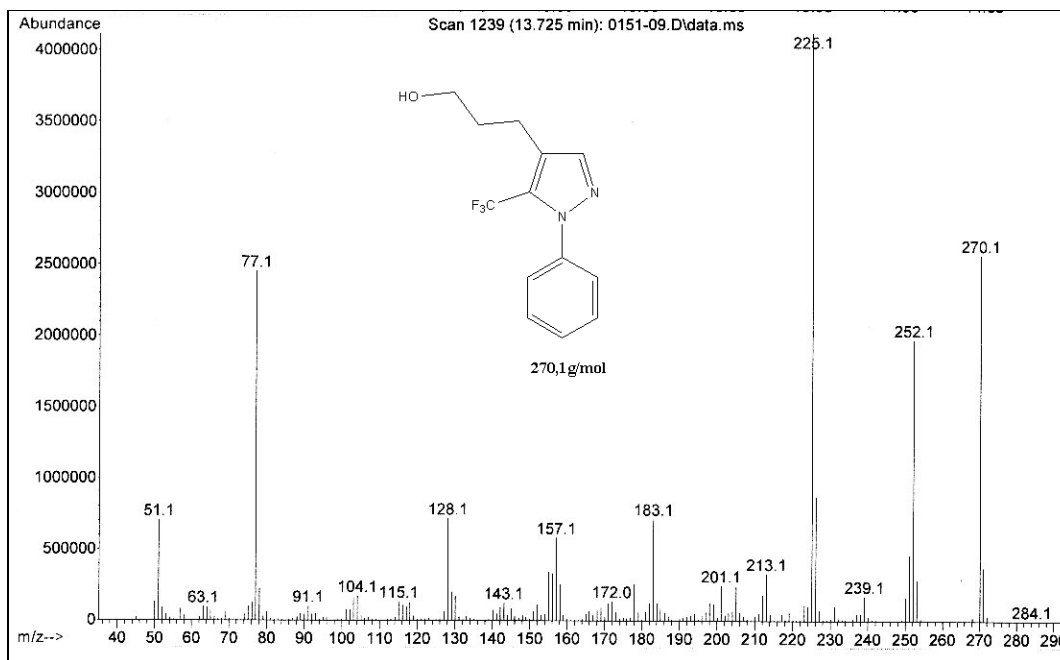
**Figura 56:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz, RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,61 MHz de 3-(2,2-Dimetoxietil)- 5-trifluormetil isoxazol (**21c**) em clorofórmio- $d_1$ .

**ANEXO II**

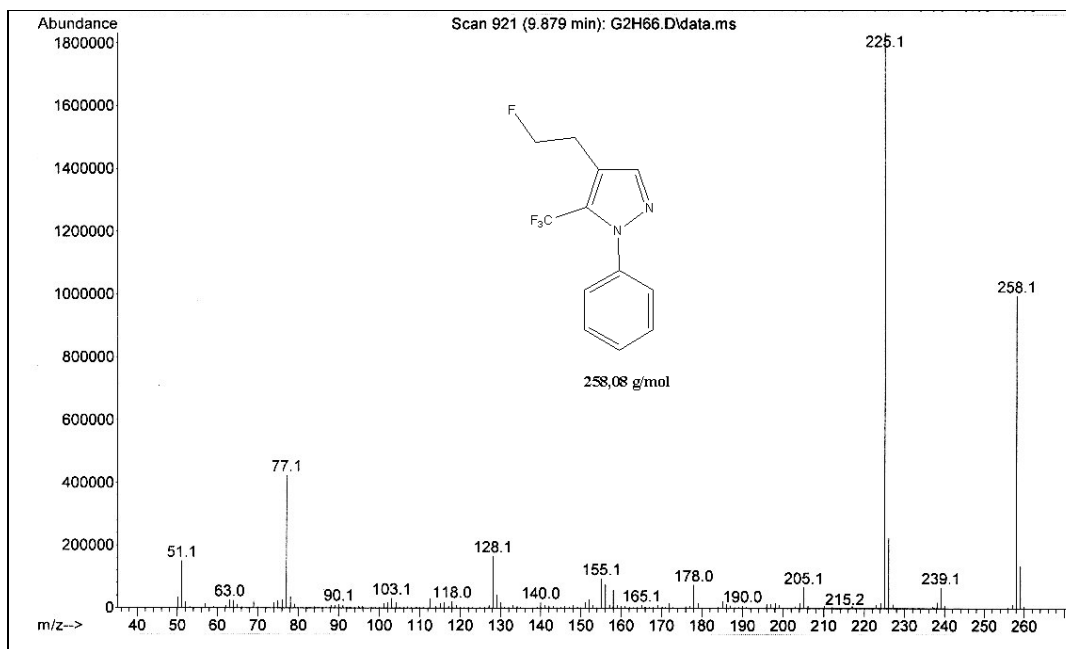
*Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na Tese*



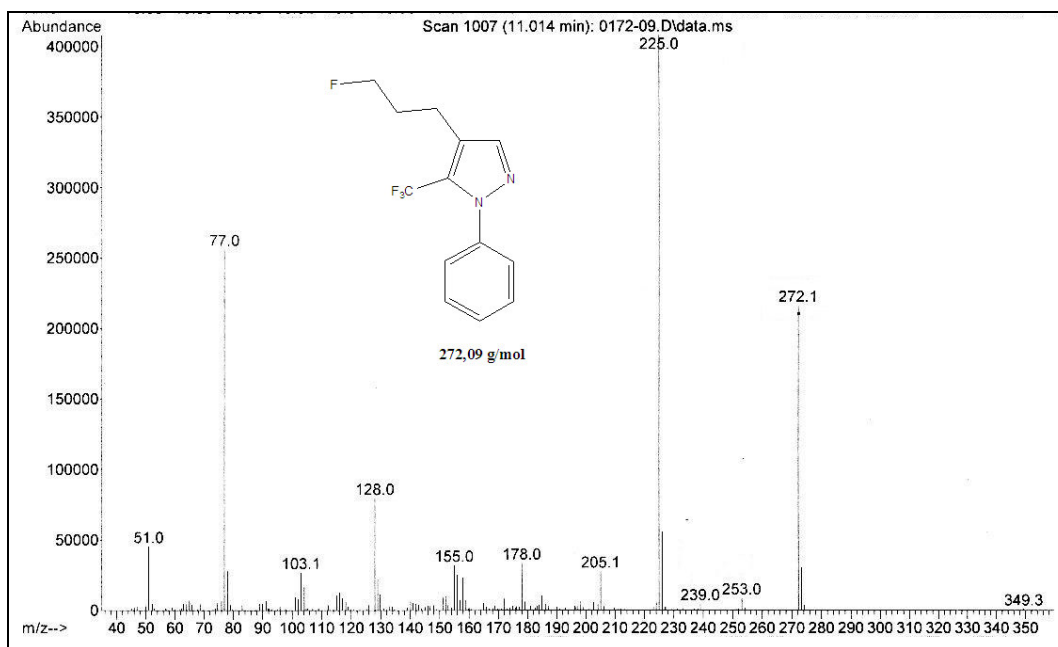
**Figura 57:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(2-hidroxi-etil)-1H-1-fenilpirazol (**2d**).



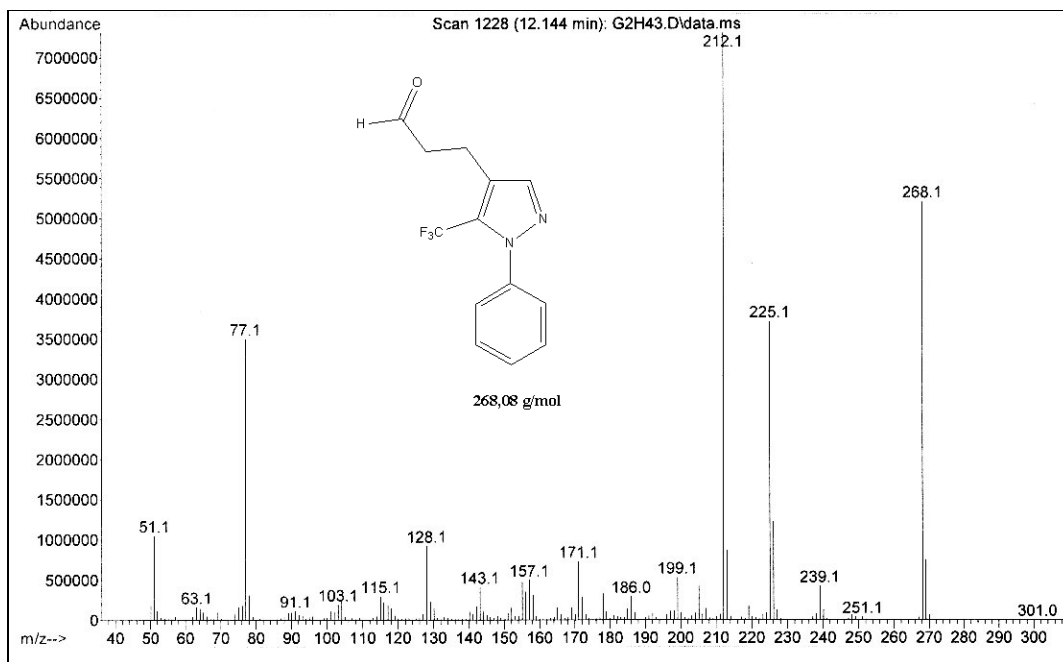
**Figura 58:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3-hidroxi-propil)-1H-1-fenilpirazol (**2e**).



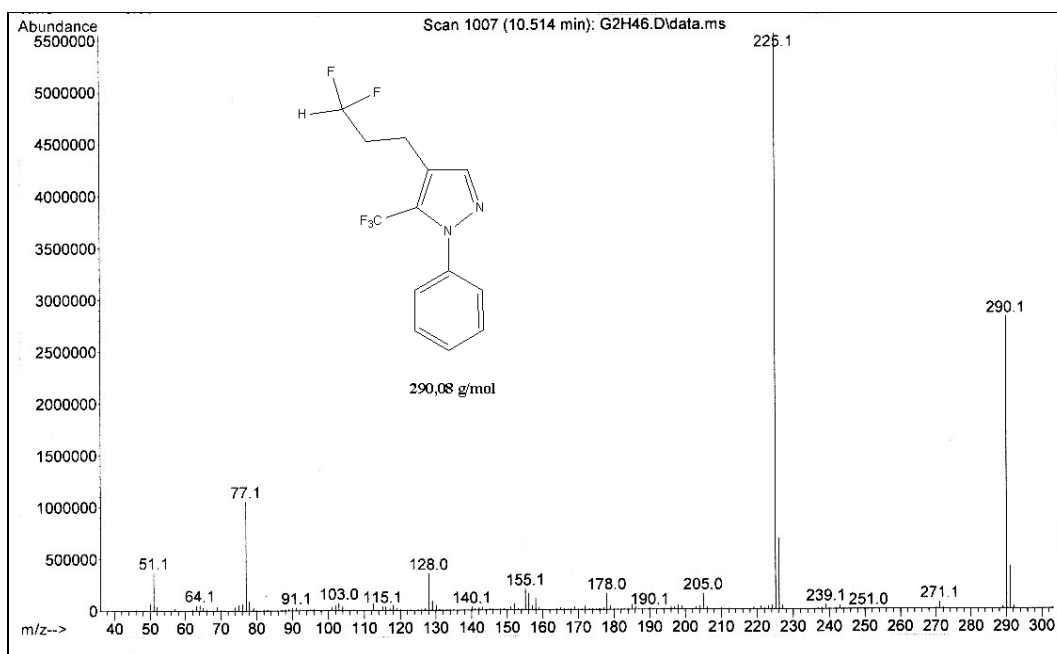
**Figura 59:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 4-(2-Fluoretil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**3d**).



**Figura 60:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3-fluorpropil)-1H-1-fenilpirazol (**3e**).

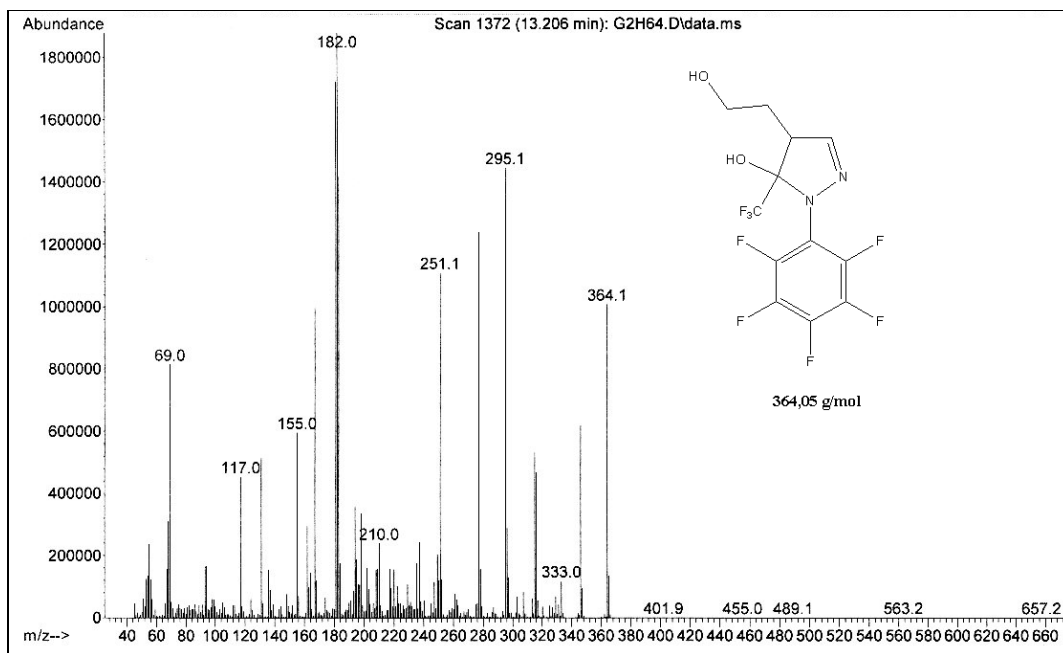


**Figura 61:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 4-(2-Formiletil)-5-trifluormetil-1H-1-fenilpirazol (**4e**).

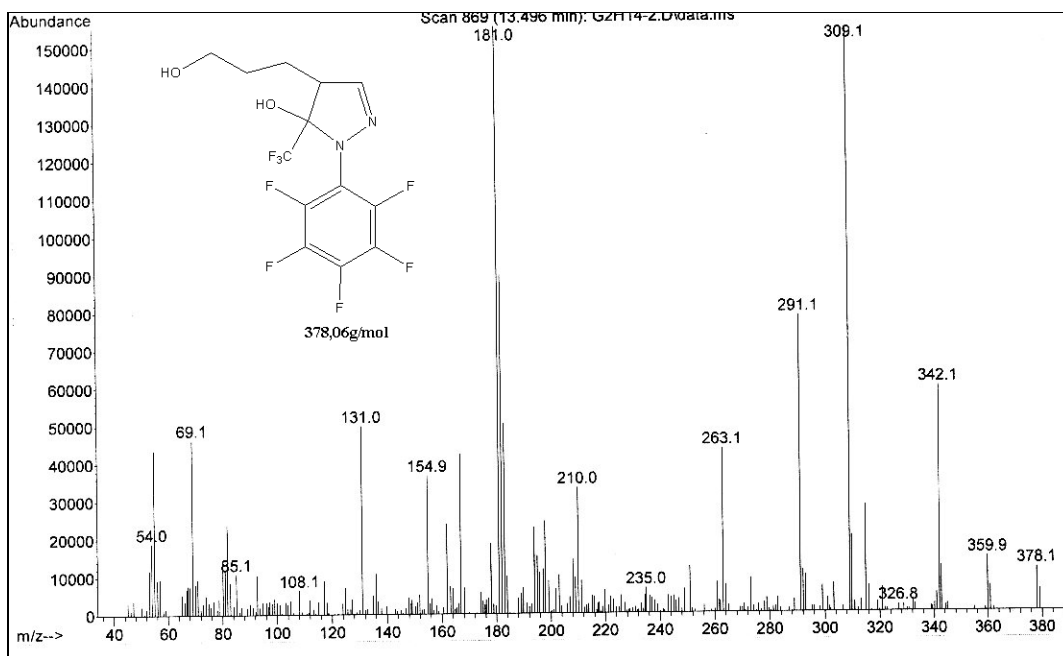


**Figura 62:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluormetil-4-(3,3-difluoropropil)-1H-1-fenilpirazol (**5e**).

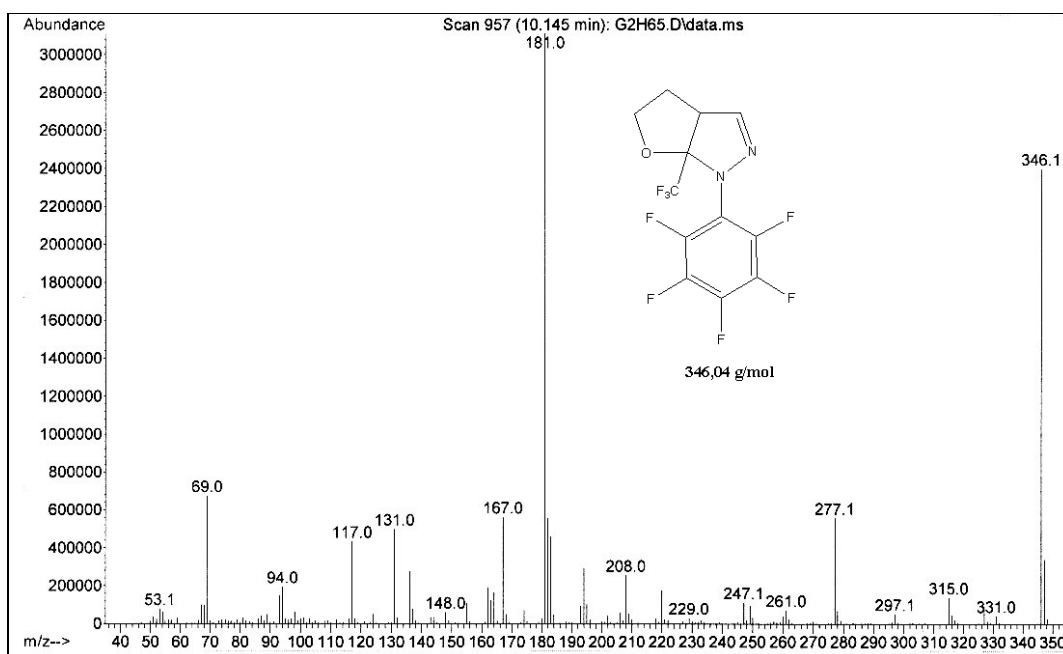




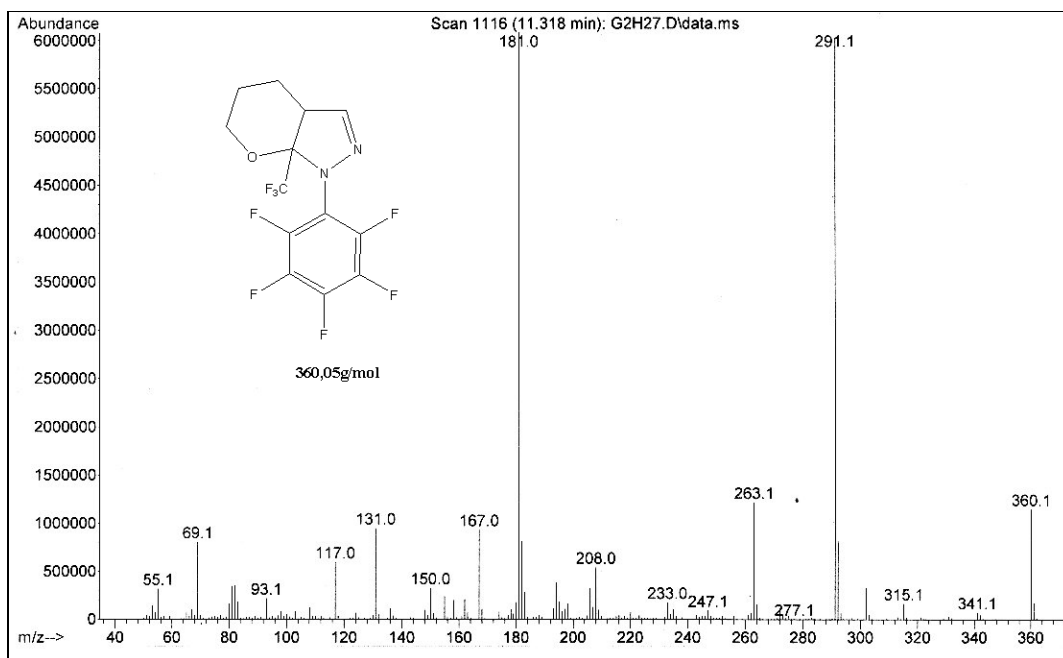
**Figura 63:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol (**6d**).



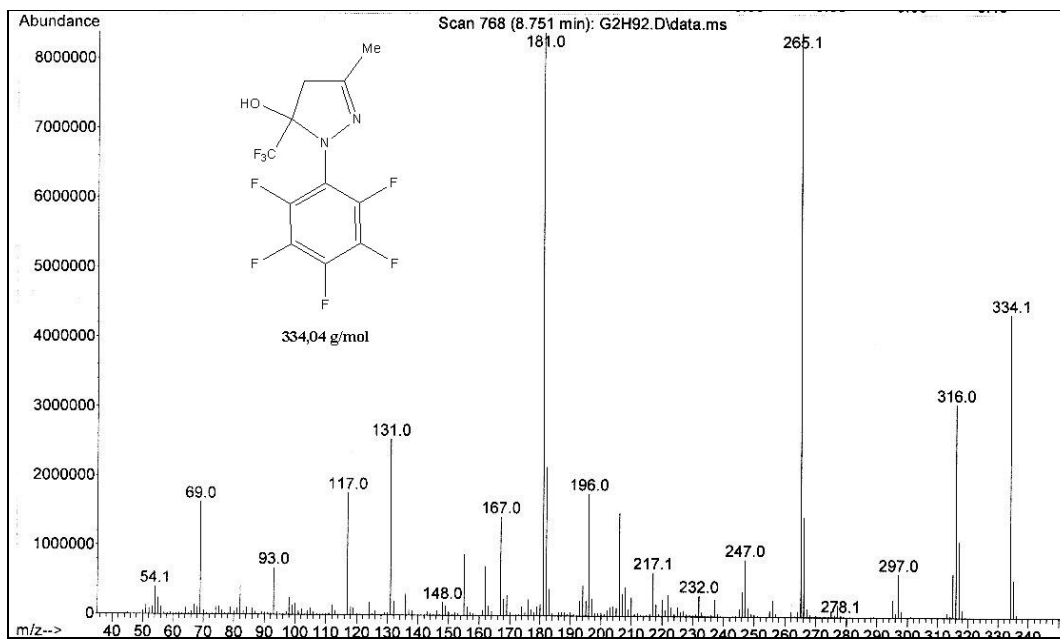
**Figura 64:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Hidroxi-4-(3-hidroxi-propil)-1-pentafluorfenil-5-trifluorometil-4,5-diidropirazol (**6e**).



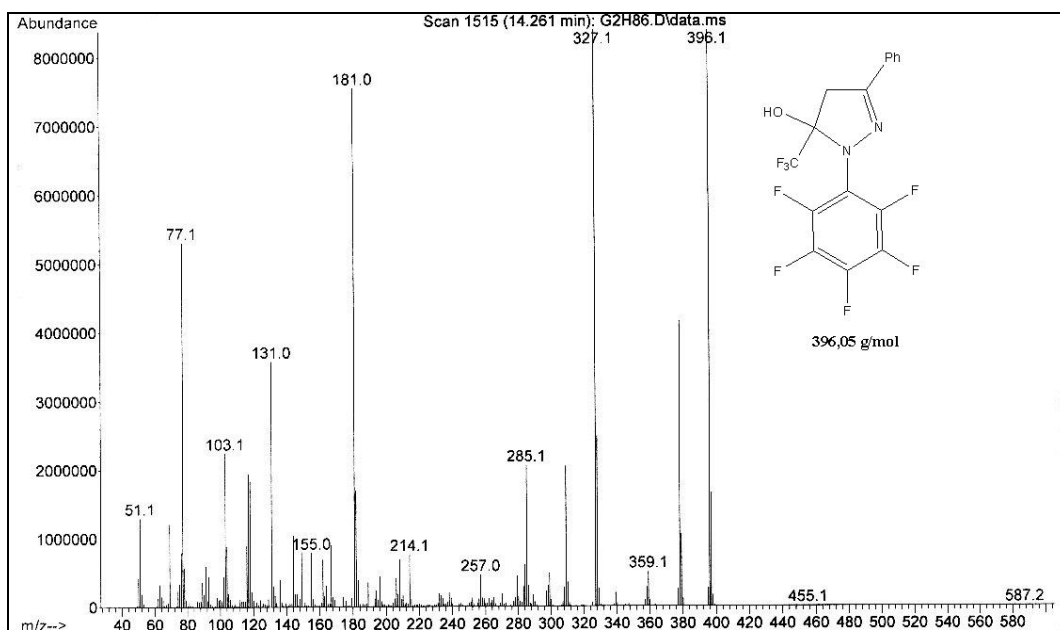
**Figura 65:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 1-(pentafluorfenil)- 6a-(trifluormetil)-3a,4,5,6a-tetrahydro-1H-furo [2,3-c] pirazol (**7d**).



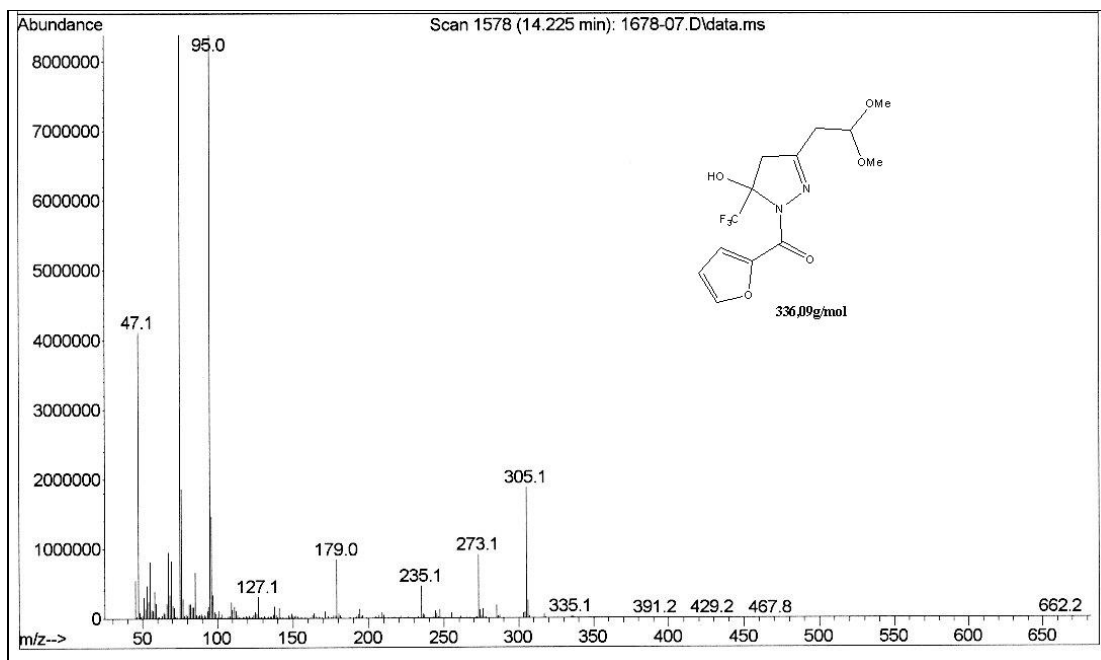
**Figura 66:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 1-(pentafluorfenil)-7a-(trifluormetil)- 1,3a,4,5,6,7a-hexahidropirano [2,3-c] pirazol (**7e**).



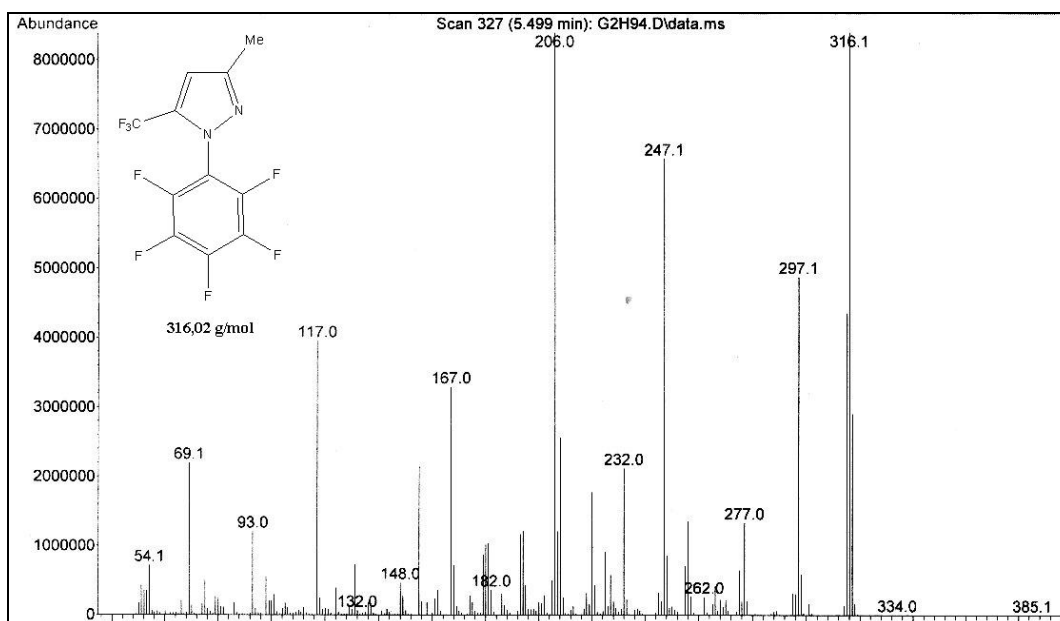
**Figura 67:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-5-hidróxi-3-metil-4,5-diidro-1H-1-pentafluorfenil pirazol (**8a**)



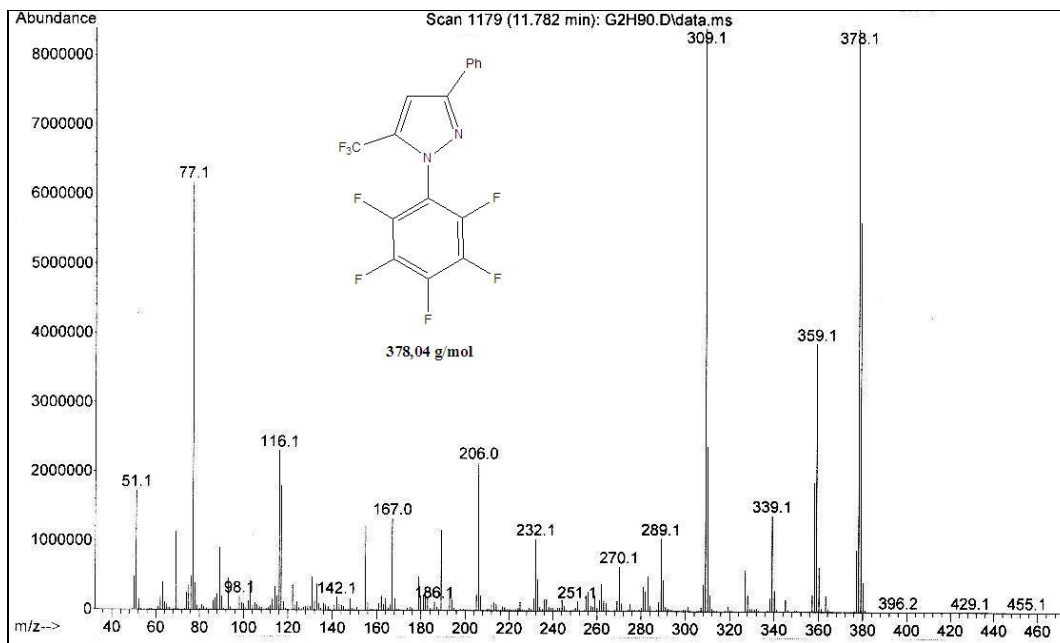
**Figura 68:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-Fenil-5-trifluorometil-5-hidróxi-4,5-diidro-1H-1-pentafluorfenil pirazol (**8b**)



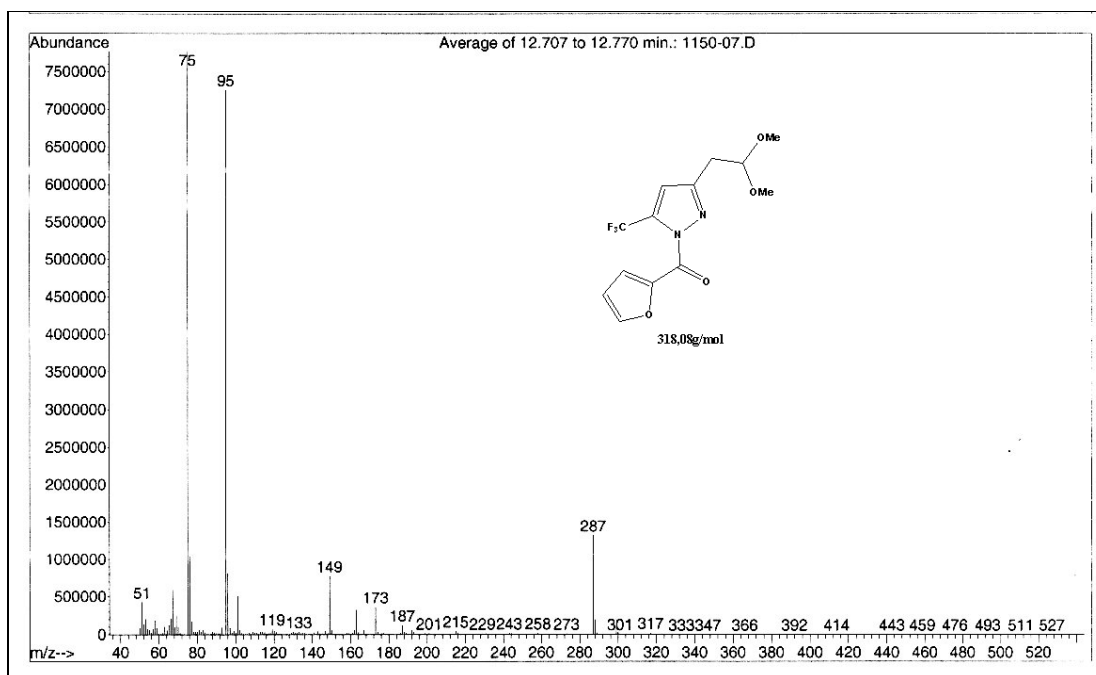
**Figura 69:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-5-hidr3xi-3-(2,2-dimetoxietil)-4,5-diidro-1H-1-(furan-2-oil) pirazol (**8c**)



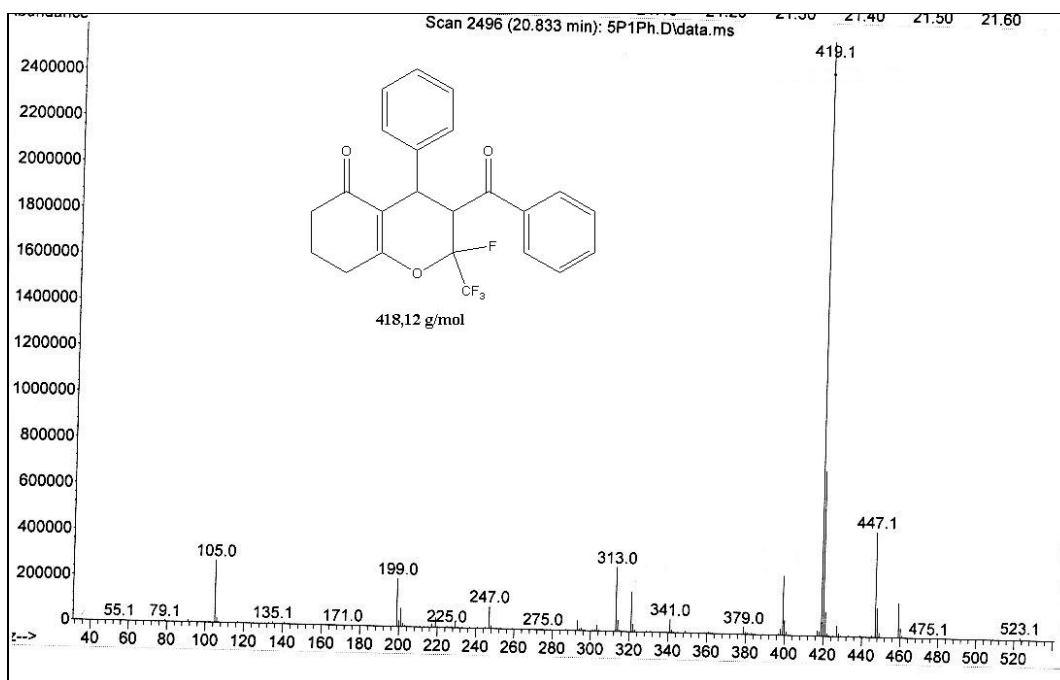
**Figura 70:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-3-metil-1H-1-pentafluorfenil pirazol (**9a**)



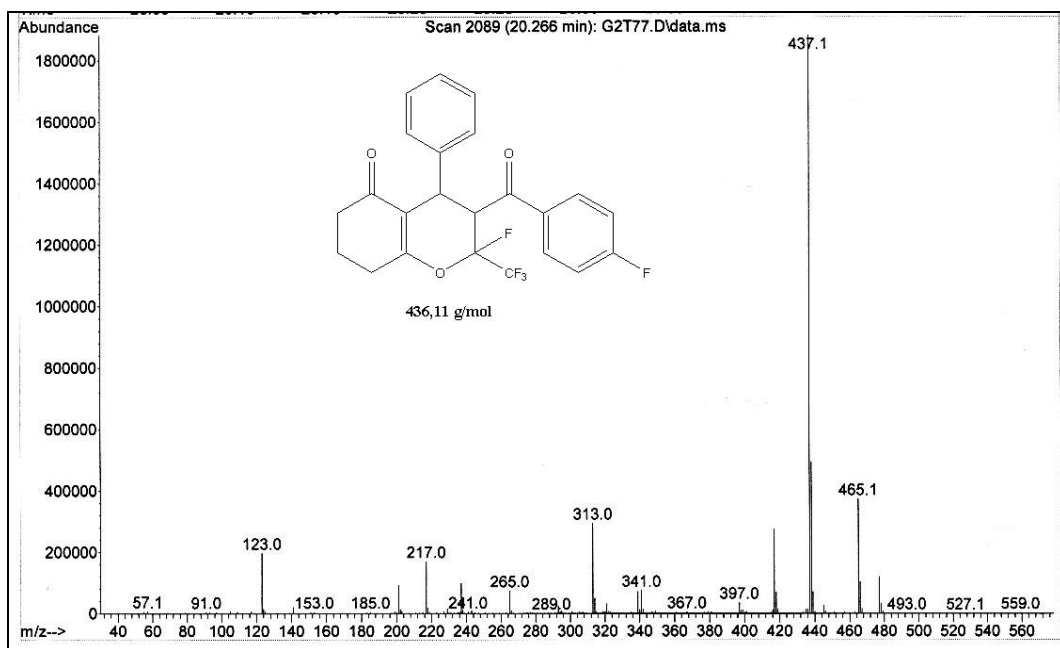
**Figura 71:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 3-fenil-5-trifluorometil-1H-1-pentafluorfenil pirazol (**9b**)



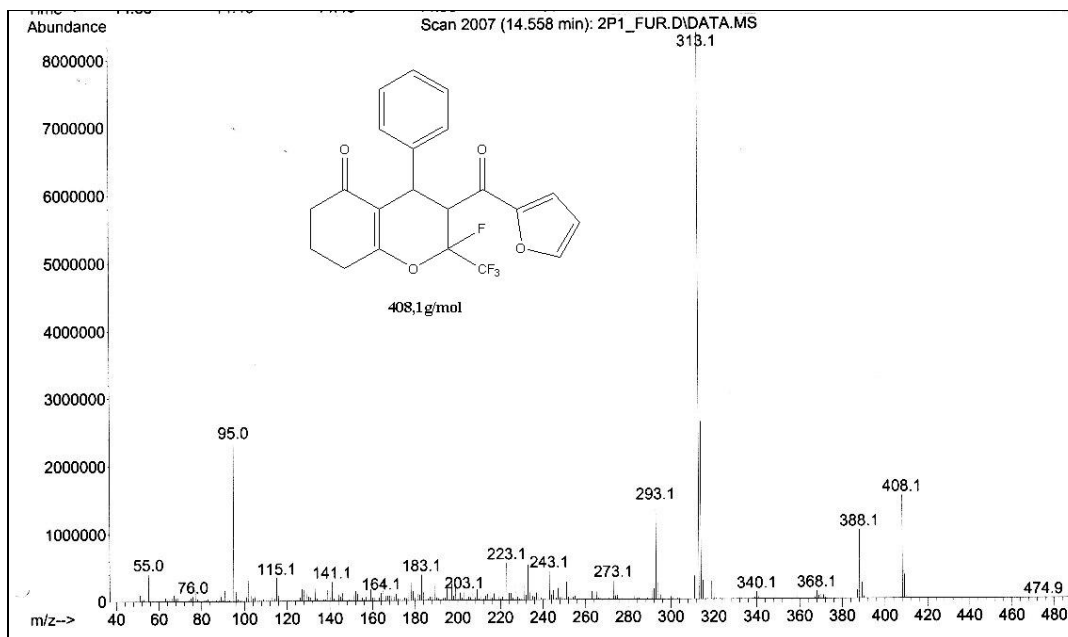
**Figura 72:** Espectro de Massas (GC-EI) do composto 5-Trifluorometil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-1-(furan-2-oi) pirazol (**9c**)



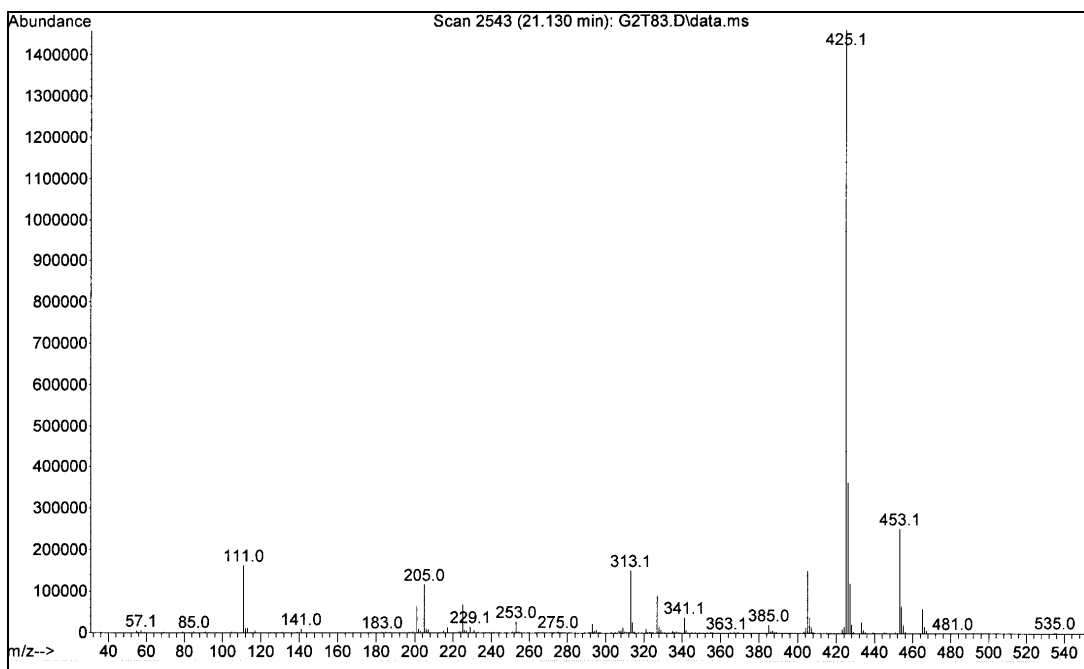
**Figura 73:** Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-Flúor-3-benzoil-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**15**)



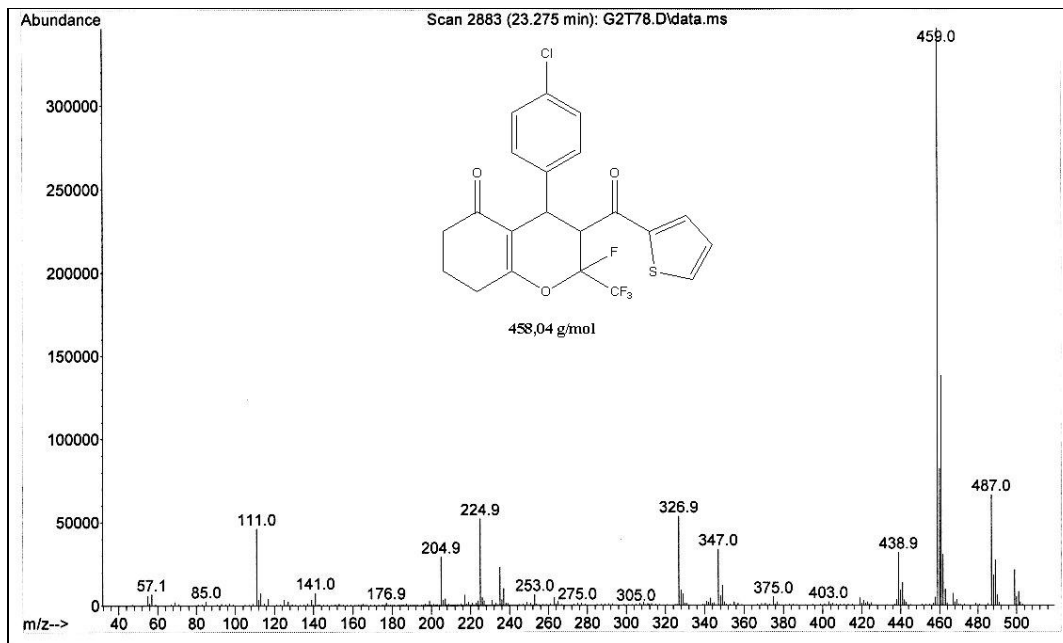
**Figura 74:** Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-Flúor-3-(4-fluorbenzoila)-4-fenil-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**16**).



**Figura 75:** Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-Fluór-3-(furan-2-ol)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**17**)



**Figura 76:** Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-Fluór-3-(furan-2-ol)-4-fenil-2-trifluormetil-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**18**)



**Figura 77:** Espectro de Massas (GC-Cl) do composto 2-Flúor-3-(ten-2-ol)-4-(4-clorofenil)-2-trifluormetil- 3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**19**).