



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

**SÍNTESE DE 3-ACIL-4-ARIL-2-(TRIFLUORMETIL)-2-HIDRÓXI-
3,4,7,8-TETRAIDRO-2H-CROMEN-5(6H)-ONAS VIA REAÇÕES
MULTICOMPONENTES E DERIVATIZAÇÕES**

TESE DE DOUTORADO

JUSSARA NAVARINI

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2012

**SÍNTESE DE 3-ACIL-4-ARIL-2-(TRIFLUORMETIL)-2-HIDRÓXI-
3,4,7,8-TETRAIDRO-2H-CROMEN-5(6H)-ONAS VIA REAÇÕES
MULTICOMPONENTES E DERIVATIZAÇÕES**

ELABORADA POR

JUSSARA NAVARINI

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-RS, BRASIL

2012

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

**SÍNTESE DE 3-ACIL-4-ARIL-2-(TRIFLUORMETIL)-2-HIDRÓXI-
3,4,7,8-TETRAIDRO-2H-CROMEN-5(6H)-ONAS VIA REAÇÕES
MULTICOMPONENTES E DERIVATIZAÇÕES**

**A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
APROVA a Tese de Doutorado**

ELABORADA POR:

JUSSARA NAVARINI

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Aloir Antônio Merlo-UFRGS

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira- UFPel

Prof. Dr. Ademir Farias Morel-UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta - UFSM

Santa Maria-RS, 2012

“Tudo o que aparece em nosso caminho faz parte do processo evolutivo de cada indivíduo, nada acontece por acaso. A vida não faz nada, sem nenhuma finalidade. Todos os fatos que ocorrem, a cada momento, independente da situação, são porque temos condições de aproveitar e amadurecer.”

Maira B. Bento

"O ser humano vivencia a si mesmo, seus pensamentos, como algo separado do resto do universo numa espécie de ilusão de óptica de sua consciência. E essa ilusão é um tipo de prisão que nos restringe a nossos desejos pessoais, conceitos e ao afeto apenas pelas pessoas mais próximas. Nossa principal tarefa é a de nos livrarmos dessa prisão ampliando nosso círculo de compaixão para que ele abranja todos os seres vivos e toda a natureza em sua beleza. Ninguém conseguirá atingir completamente este objetivo mas, lutar pela sua realização, já é por si só parte de nossa liberação e o alicerce de nossa segurança interior."

Albert Einstein

Agradeço a Deus...

*pela vida e a possibilidade de empreender nessa etapa evolutiva,
por proporcionar tantas oportunidades de estudos e por colocar
em meu caminho pessoas amigas e preciosas.*

A minha MãE (in memorian)

*“Carrego-te sempre comigo... no meu pensamento e no meu coração...
E quando a saudade aperta, procuro te sentir no vento que sopra,
no brilho das estrelas, no perfume das flores, no calor dos raios
de sol, na brisa de cada manhã, no cantar dos pássaros,
no azul do céu, no sublime...”*

Ilca Santos

Dedico esta tese

A minha família

Ao meu pai e aos meus irmãos, que embora leigos no assunto sempre me apoiaram e incentivaram mesmo de longe.

Muito obrigado.

Ao Fábio de Oliveira...

*Por tantos bons momentos, tantas alegrias e tanta felicidade!
A você que participou intensamente de toda minha vida durante este trabalho*

E que emprestou o ombro em tantos momentos de fraqueza.

A você, por todo e imenso incentivo e por todo amor!

*Ao Prof. Helio Bonacorso, pela orientação,
paciência e apoio durante o trabalho
desenvolvido e pelas oportunidades
oferecidas, meu sincero agradecimento.*

AGRADECIMENTOS

Aos amigos Everton Pittaluga, Susiane Cavinatto, Liliane Porte, Carson Wiethan, Andrizia Jungues, Fábio da Luz, Gisele R. Paim e Maiara Moraes pelo convívio diário no laboratório. Obrigada pela história de amizade que construímos ao longo desses anos, e que estão registradas em nossas memórias.

Ao Carson, Fábio da Luz e Andrizia, pela contribuição neste trabalho durante o período de iniciação científica, boa vontade, dedicação na parte experimental.

Aos colegas do “Lab 2113 e 2114”, pelo chimarrão, pelas divagações, pelos seminários.

Aos professores Marcos A. P. Martins, Luciano Dornelles pela colaboração e participação no exame de qualificação desta tese.

Aos professores Geonir M. Siqueira e Miquel Soriano Balparda Caro, que mesmo de longe enviaram suas sugestões no exame de qualificação desta defesa.

Aos professores Aloir A. Merlo, Ademir Farias Morel e Nilo Zanatta pela participação na defesa, contribuindo com melhorias para este trabalho.

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

Aos operadores da Cromatografia, Liliane Porte e Tiago Schwanz, pela disponibilidade na realização dos espectros.

Aos colegas dos outros laboratórios integrantes do NUQUIMHE.

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

CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

As amigas Juliana Broch, Fernanda Broch e Jessie Sudati, pelo carinho, atenção e apoio que sempre tiveram nas horas que precisei.

Ao Guilherme Bortolotto, que mesmo de longe sempre ajudou com sua infinita paciência.

As crianças, Julia Navarini, Vinicius N. Beltrame, Miguel Sariva Oliveira e em especial Pedro Miguel Navarini pelas horas de alegria que passamos juntos.

As pessoas que moram comigo, Nathana da Rosa, Giuliana Bronzoni Damascena e Daniele Aguiar, obrigada pelo carinho e atenção.

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

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xxxiv
RESUMO	xxxvii
ABSTRACT	xxxix
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1. Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.....	8
2.2. Reações Multicomponentes (RMCs) e Síntese de Tetraidrocromenonas.....	10
2.3. Reação de Aromatização Oxidativa de Compostos Carbonílicos Cíclicos α,β -Insaturados com Iodo Molecular	15
2.4. Reação de Redução utilizando Boroidreto de Sódio (NaBH_4).....	17
2.5. Síntese de Pirazóis–Rearranjo ANRORC.....	20
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	26
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos	27
3.2. Síntese e Caracterização Estrutural.....	35
3.2.1. Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetil Furano, 2-Acetil Tiofeno e 1-Acetilnaftaleno.....	35
3.2.2. Síntese de 4-Alcóxi-4-alquil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a-f).....	35
3.2.3. Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-onas (4).....	36
3.2.3.1. Purificação dos Compostos 4	38
3.2.3.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 4	41
3.2.3.2.1. RMN ^1H , $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ e ^{19}F	41
3.2.3.2.2. Espectrometria de Massas	43
3.2.3.2.3. Espectroscopia de Infravermelho	54

3.2.3.3.	Difração de Raios-X 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 (4aa).....	56
3.2.3.4.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-onas (4)..	57
3.2.4.	Reação de Aromatização Oxidativa de 2-Hidroxicromenonas (4) com I ₂ /Álcool: Síntese de 3-Acil-5-alcóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (5-7).....	59
3.2.4.1.	Purificação dos compostos 5-7	61
3.2.4.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 5-7	63
3.2.4.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}	63
3.2.4.2.2.	Espectrometria de Massas	64
3.2.4.3.	Difração de Raios-X do composto 2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *-3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metóxi-fenil)cromano (5cb)	69
3.2.4.4.	Mecanismo Proposto para a Obtenção 3-Acil-5-alcóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (5-7).....	70
3.2.5.	Reação de Redução em Compostos Carbonílicos: Síntese de Octaidrocromen-5-onas (8) e 4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxietil)-5-metoxicromano (9aa).....	71
3.2.5.1.	Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-onas (8)	71
3.2.5.1.1.	Purificação dos compostos 8	72
3.2.5.1.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 8	74
3.2.5.1.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} e HSQC.....	74
3.2.5.1.2.2.	Espectrometria de Massas	77
3.2.5.1.3.	Difração de Raios-X para o Composto 4-Fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae).....	80
3.2.5.1.4.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-Alquil(aril/heteroaril)-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8).....	81
3.2.5.2.	Síntese de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxietil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	83

3.2.5.2.1.	Purificação do Composto 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxietil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	83
3.2.5.2.2.	Identificação do Composto 9aa	84
3.2.5.2.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	84
3.2.5.2.2.2.	Espectrometria de Massas	85
3.2.5.2.3.	Difração de Raios-X para o Composto 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxietil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	87
3.2.5.2.4.	Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxietil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	88
3.2.6.	Reação de Rearranjo ANRORC: Síntese de Pirazóis	89
3.2.6.1.	Síntese de 2-[5-(Alquil/aryl)-3-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]arilmetil]-3-hidróxi-cicloexen-2-en-1-ona (10)	89
3.2.6.1.1.	Purificação dos Compostos 10	91
3.2.6.1.2.	Identificação Espectroscópica dos Compostos 10	92
3.2.6.1.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} e HSQC.....	92
3.2.6.1.2.2.	Espectrometria de Massas	94
3.2.6.1.3.	Difração de Raios-X para o Composto 2-[(3-Trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa).....	97
3.2.6.1.4.	Mecanismo Proposto para a Síntese de 2-[(3(5)-Alquil/aryl-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10).....	98
3.2.6.2.	Síntese de 3(5)-Trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol(11ca).....	100
3.2.6.2.1.	Purificação do Composto 11ca	101
3.2.6.2.2.	Identificação Espectroscópica do Composto 11ca	101
3.2.6.2.2.2.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} e HSQC	103
3.2.6.2.3.	Espectrometria de Massas	106
3.2.6.3.	Síntese de 2-[(1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (12aa)	106

3.2.6.3.1.	Purificação do Composto 12aa	107
3.2.6.3.2.	Identificação Espectroscópica do Composto 12aa	107
3.2.6.3.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	108
3.2.6.3.2.2.	Espectrometria de Massas.....	108
4.0.	MATERIAS E MÉTODOS	111
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados	111
4.2.	Aparelhos Utilizados.....	112
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	115
4.3.1.	Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetilfurano, 2-Aciltiofeno e 1-Acetilnaftaleno-Procedimento Geral	115
4.3.2.	Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (3a-f).....	115
4.3.3.	Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-onas (4).....	116
4.3.4.	Síntese de 3-Acil-5-alcóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (5-7)	116
4.3.5.	Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-onas (8)	117
4.3.6.	Síntese de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxietil)-5-metoxicromano (9aa).....	118
4.3.7.	Síntese de 2-[3(5)-Alquil/aril-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10).....	118
4.3.8.	Síntese de 3(5)-Trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca)	118
4.3.9.	Síntese de 2-[(1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (12aa)	119
5.	CONCLUSÃO	120
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	122
7.	ANEXO I	127
8.	ANEXO II	185
9.	ANEXO III	208
10.	ANEXO IV	225

11.	ANEXO V.....	229
------------	---------------------	------------

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Reação de Strecker–Síntese de aminoácidos.....	1
FIGURA 2	Classes heterocíclicas contendo heteroátomo de oxigênio e nitrogênio.....	3
FIGURA 3	Compostos derivados de benzopirano que apresentam atividade biológica.....	3
FIGURA 4	Composto que possuem anel pirazolínico em sua estrutura.....	4
FIGURA 5	Estrutura genérica de 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos.....	8
FIGURA 6	Mecanismo geral das RMCs.....	11
FIGURA 7	Estruturas de espécies doadoras de hidretos.....	17
FIGURA 8	Numeração e Nomenclatura do Composto 1	27
FIGURA 9	Espectro de RMN ¹ H a 100,61 MHz de 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 (4aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	42
FIGURA 10	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,61 MHz de 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 (4aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	43
FIGURA 11	Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa).....	43
FIGURA 12	Espectro de RMN ¹⁹ F a 376 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	53
FIGURA 13	Espectro de infravermelho de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa) em KBr.....	54
FIGURA 14	ORTEP do composto 2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *-3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa). (CCDC 774510).....	57
FIGURA 15	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb) em clorofórmio- <i>d</i> ₁	63
FIGURA 16	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb) em clorofórmio- <i>d</i> ₁	64

FIGURA 17	Espectro de massas de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb).....	65
FIGURA 18	ORTEP do composto 2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *-3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb) (CCDC 872165) ..	69
FIGURA 19	Espectro de RMN ¹ H a 100,1 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8ab) em DMSO- <i>d</i> ₆ .	74
FIGURA 20	Espectro de RMN ¹³ C a 100,1 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8ab) em DMSO- <i>d</i> ₆ .	75
FIGURA 21	Espectro de RMN 2D COSY a 100,6MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8ab) em DMSO- <i>d</i> ₆	75
FIGURA 22	Espectro de RMN 2D HSQC a 100,6MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8ab) em DMSO- <i>d</i> ₆ .	76
FIGURA 23	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8ab).....	77
FIGURA 24	ORTEP do composto 2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,4 <i>aS</i> *,8 <i>aS</i> *-4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)octaidrocromen-5(6 <i>H</i>)-ona(8ae).....	81
FIGURA 25	Espectro de RMN ¹ H a 100,1 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	84
FIGURA 26	Espectro de RMN ¹³ C { ¹ H} a 100,1 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	85
FIGURA 27	Espectro CG/EM de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	86
FIGURA 28	ORTEP de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).....	87
FIGURA 29	Espectro de RMN ¹ H 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloexen-2-en-1-ona (10aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	92
FIGURA 30	Espectro de RMN ¹³ C 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	93

FIGURA 31	Espectro de RMN 2D HSQC 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	94
FIGURA 32	Espectro de Massas (CG-EM) de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa).....	95
FIGURA 33	ORTEP do composto 2-[(3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa).....	98
FIGURA 34	Estruturas de 2-hidróxi-2 <i>H</i> -cromenonas (A) e 3(5)-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol (B).....	100
FIGURA 35	Espectro de RMN ¹ H 100,1 MHz 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca) em DMSO- <i>d</i> ₆	102
FIGURA 36	Espectro de RMN ¹³ C 100,1 MHz 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca) em DMSO- <i>d</i> ₆	102
FIGURA 37	Espectro de RMN 2D HSQC a 100,61 MHz de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca) em DMSO- <i>d</i> ₆	103
FIGURA 38	Espectro de CL-IES de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca)	104
FIGURA 39	Espectro de CG/EM de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol (11ca).....	104
FIGURA 40	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (12aa) em CDCl ₃ (12aa) em CDCl ₃	107
FIGURA 41	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (12aa) em CDCl ₃	108
FIGURA 42	Espectro de CG/EM de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona ((12aa)).....	109

FIGURA 43	Espectro de RMN ^1H a 100,61 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ab) em DMSO- d_6	127
FIGURA 44	Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ab) em DMSO- d_6	127
FIGURA 45	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ac) em DMSO- d_6	128
FIGURA 46	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ac) em DMSO- d_6	128
FIGURA 47	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ad) em DMSO- d_6	129
FIGURA 48	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ad) em DMSO- d_6	129
FIGURA 49	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ae) em DMSO- d_6	130
FIGURA 50	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ae) em DMSO- d_6	130
FIGURA 51	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4af) em DMSO- d_6	131
FIGURA 52	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4af) em DMSO- d_6	131
FIGURA 53	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ba) em DMSO- d_6	132

FIGURA 54	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 ba) em DMSO- d_6	132
FIGURA 55	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bb) em DMSO- d_6	133
FIGURA 56	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bb) em DMSO- d_6	133
FIGURA 57	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bc) em DMSO- d_6	134
FIGURA 58	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bc) em DMSO- d_6	134
FIGURA 59	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bd) em DMSO- d_6	135
FIGURA 60	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bd) em DMSO- d_6	135
FIGURA 61	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 be) em DMSO- d_6	136
FIGURA 62	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 be) em DMSO- d_6	136
FIGURA 63	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bf) em DMSO- d_6	137
FIGURA 64	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 bf) em DMSO- d_6	137

FIGURA 65	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ca) em DMSO- d_6	138
FIGURA 66	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ca) em DMSO- d_6	138
FIGURA 67	de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cb) em DMSO- d_6	139
FIGURA 68	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cb) em DMSO- d_6	139
FIGURA 69	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cd) em DMSO- d_6	140
FIGURA 70	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cd) em DMSO- d_6	140
FIGURA 71	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ce) em DMSO- d_6	141
FIGURA 72	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ce) em DMSO- d_6	141
FIGURA 73	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4da) em DMSO- d_6	142
FIGURA 74	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4da) em DMSO- d_6	142
FIGURA 75	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4db) em DMSO- d_6	143

FIGURA 76	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4db) em DMSO- d_6	143
FIGURA 77	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dc) em DMSO- d_6	144
FIGURA 78	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dc) em DMSO- d_6	144
FIGURA 79	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dd) em DMSO- d_6	145
FIGURA 80	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dd) em DMSO- d_6	145
FIGURA 81	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4de) em DMSO- d_6	146
FIGURA 82	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4de) em DMSO- d_6	146
FIGURA 83	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4df) em DMSO- d_6	147
FIGURA 84	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4df) em DMSO- d_6	147
FIGURA 85	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ea) em DMSO- d_6	148
FIGURA 86	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ea) em DMSO- d_6	148

FIGURA 87	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4eb) em DMSO- d_6	149
FIGURA 88	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4eb) em DMSO- d_6	149
FIGURA 89	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ec) em DMSO- d_6	150
FIGURA 90	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ec) em DMSO- d_6	150
FIGURA 91	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ed) em DMSO- d_6	151
FIGURA 92	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ed) em DMSO- d_6	151
FIGURA 93	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ee) em DMSO- d_6	152
FIGURA 94	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ee) em DMSO- d_6	152
FIGURA 95	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ef) em DMSO- d_6	153
FIGURA 96	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ef) em DMSO- d_6	153
FIGURA 97	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fa) em DMSO- d_6	154

FIGURA 98	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fa) em DMSO- <i>d</i> ₆	154
FIGURA 99	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fb) em DMSO- <i>d</i> ₆	155
FIGURA 100	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fb) em DMSO- <i>d</i> ₆	155
FIGURA 101	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fc) em DMSO- <i>d</i> ₆	156
FIGURA 102	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fc) em DMSO- <i>d</i> ₆	156
FIGURA 103	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fd) em DMSO- <i>d</i> ₆	157
FIGURA 104	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fd) em DMSO- <i>d</i> ₆	157
FIGURA 105	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fe) em DMSO- <i>d</i> ₆	158
FIGURA 106	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fe) em DMSO- <i>d</i> ₆	158
FIGURA 107	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ff) em DMSO- <i>d</i> ₆	159
FIGURA 108	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ff) em DMSO- <i>d</i> ₆	159

FIGURA 109	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa) em $\text{DMSO-}d_6$	160
FIGURA 110	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ab) em $\text{DMSO-}d_6$	160
FIGURA 111	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ac) em $\text{DMSO-}d_6$	161
FIGURA 112	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ad) em $\text{DMSO-}d_6$	161
FIGURA 113	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ae) em $\text{DMSO-}d_6$	162
FIGURA 114	Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4af) em $\text{DMSO-}d_6$	162
FIGURA 115	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5aa) em CDCl_3	163
FIGURA 116	Figura 116: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5aa) em CDCl_3	163
FIGURA 117	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5ab) em CDCl_3	164
FIGURA 118	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5ab) em CDCl_3	164
FIGURA 119	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5ad) em CDCl_3	165
FIGURA 120	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5ad) em CDCl_3	165
FIGURA 121	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5ba) em CDCl_3	166

FIGURA 122	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5ba) em CDCl ₃	166
FIGURA 123	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bb) em CDCl ₃	167
FIGURA 124	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bb) em CDCl ₃	167
FIGURA 125	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bd) em CDCl ₃	168
FIGURA 126	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bd) em CDCl ₃	168
FIGURA 127	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5ca) em CDCl ₃	169
FIGURA 128	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5ca) em CDCl ₃	169
FIGURA 129	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5cd) em CDCl ₃	170
FIGURA 130	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5cd) em CDCl ₃	170
FIGURA 131	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (6aa) em CDCl ₃	171
FIGURA 132	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (6aa) em CDCl ₃	171
FIGURA 133	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (7aa) em CDCl ₃	172
FIGURA 134	Espectro de RMN ¹³ C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (7aa) em DMSO- <i>d</i> ₆	172
FIGURA 135	Espectro de RMN ¹ H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8aa) em DMSO- <i>d</i> ₆ .	173

FIGURA 136	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8aa) em DMSO- d_6 .	173
FIGURA 137	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae) em DMSO- d_6	174
FIGURA 138	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae) em DMSO- d_6	174
FIGURA 139	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8ba) em DMSO- d_6	175
FIGURA 140	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8ba) em DMSO- d_6	175
FIGURA 141	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8bb) em DMSO- d_6	176
FIGURA 142	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8bb) em DMSO- d_6	176
FIGURA 143	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8be) em DMSO- d_6	177
FIGURA 144	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8be) em DMSO- d_6	177
FIGURA 145	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8ca) em DMSO- d_6	178
FIGURA 146	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8ca) em DMSO- d_6	178
FIGURA 147	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8cb) em DMSO- d_6	179
FIGURA 148	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8cb) em DMSO- d_6	179
FIGURA 149	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ce) em DMSO- d_6	180

FIGURA 150	Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ce) em DMSO- d_6	180
FIGURA 151	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ab) em DMSO- d_6	181
FIGURA 152	Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ab) em DMSO- d_6	181
FIGURA 153	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ba) em DMSO- d_6	182
FIGURA 154	Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ba) em DMSO- d_6	182
FIGURA 155	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (8bb) em DMSO- d_6	183
FIGURA 156	Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (8bb) em DMSO- d_6	183
FIGURA 157	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ca) em DMSO- d_6	184
FIGURA 158	Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ca) em DMSO- d_6	184
FIGURA 159	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]cicloex-2-en-1-ona (10cb) em DMSO- d_6	185
FIGURA 160	Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]cicloex-2-en-1-ona (10cb) em DMSO- d_6	185

FIGURA 161	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ab)	186
FIGURA 162	Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ac).....	186
FIGURA 163	Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ad).....	186
FIGURA 164	Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona a (4ae)	187
FIGURA 165	Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4af).....	187
FIGURA 166	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ba)	187
FIGURA 167	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bb).....	188
FIGURA 168	Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bc).....	188
FIGURA 169	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bd).....	188
FIGURA 170	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4be).....	189
FIGURA 171	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bf).....	189
FIGURA 172	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ca).....	189
FIGURA 173	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cb).....	190
FIGURA 174	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cd).....	190
FIGURA 175	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ce).....	191
FIGURA 176	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4da).....	191

FIGURA 177	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4db).....	191
FIGURA 178	Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dc).....	192
FIGURA 179	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dd).....	192
FIGURA 180	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4de).....	192
FIGURA 181	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4df).....	193
FIGURA 182	Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ea).....	193
FIGURA 183	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4eb)	193
FIGURA 184	Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ec).....	194
FIGURA 185	Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ed).....	194
FIGURA 186	Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ee).....	194
FIGURA 187	Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ef).....	195
FIGURA 188	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fa).....	195
FIGURA 189	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fb).....	195
FIGURA 190	Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fc)..	196
FIGURA 191	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fd)..	196
FIGURA 192	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fe).....	196

FIGURA 193	Espectro de CL-IES de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ff).....	197
FIGURA 194	Espectro de massas de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5aa).....	197
FIGURA 195	Espectro de massas de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5ab).....	198
FIGURA 196	Espectro de massas de 3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromano (5ad).....	198
FIGURA 197	Espectro de massas de 3-acetil-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)-2-(trifluormetil)-3,4-diidro-2 <i>H</i> -cromano (5ba).....	199
FIGURA 198	Espectro de massas de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bb).....	199
FIGURA 199	Espectro de massas de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (5bd).....	200
FIGURA 200	Espectro de massas de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5ca).....	200
FIGURA 201	Espectro de massas de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (5cd).....	201
FIGURA 202	Espectro de massas de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (6aa).....	201
FIGURA 203	Espectro de massas de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (7aa).....	202
FIGURA 204	Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (8aa).....	202
FIGURA 205	Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae).....	202
FIGURA 206	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8ba).....	203
FIGURA 207	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (8bb).....	203
FIGURA 208	Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8be).....	203

FIGURA 209	Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8ca).....	204
FIGURA 210	Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (8cb).....	204
FIGURA 211	Espectro de CL-IES de 2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ce).....	204
FIGURA 212	Espectro de CL-IES de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ab).....	205
FIGURA 213	Espectro de massas de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ba).....	205
FIGURA 214	Espectro de CL-IES de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10bb).....	206
FIGURA 215	Espectro de massas de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ca).....	206
FIGURA 216	Espectro de massas de 3-hidróxi-2-(3-fenil-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]cicloex-2-en-1-ona (10cb).....	207
FIGURA 217	Espectro de infravermelho 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona a (4ab) em KBr.....	208
FIGURA 218	Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ac) em KBr.	208
FIGURA 219	Espectro de infravermelho de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ad) em KBr	209
FIGURA 220	Espectro de infravermelho de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ae) em KBr.....	209
FIGURA 221	Espectro de infravermelho 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ae) em KBr.....	210
FIGURA 222	Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ba) em KBr	210
FIGURA 223	Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bb) em KBr	211

FIGURA 224	Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bc) em KBr.....	211
FIGURA 225	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bd) em KBr.....	212
FIGURA 226	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4be) em KBr.....	212
FIGURA 227	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4bf) em KBr.....	213
FIGURA 228	Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ca) em KBr.....	213
FIGURA 229	Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cb) em KBr.....	214
FIGURA 230	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4cd) em KBr.....	214
FIGURA 231	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ce) em KBr.....	215
FIGURA 232	Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-2-(trifluormetil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4da) em KBr.....	215
FIGURA 233	Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4db) em KBr.....	216
FIGURA 234	Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4dc) em KBr.....	216

FIGURA 235	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>dd</i>) em KBr.....	217
FIGURA 236	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>de</i>) em KBr.....	217
FIGURA 237	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>df</i>) em KBr.....	218
FIGURA 238	Espectro de infravermelho de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>ea</i>) em KBr.....	218
FIGURA 239	Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-3-(benzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>eb</i>) em KBr.....	219
FIGURA 240	Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>ec</i>) em KBr.....	219
FIGURA 241	Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>ed</i>) em KBr.....	220
FIGURA 242	Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>ee</i>) em KBr.....	220
FIGURA 243	Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>ef</i>) em KBr.....	221
FIGURA 244	Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>fa</i>) em KBr.....	221
FIGURA 245	Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4 <i>fb</i>) em KBr.....	222

FIGURA 246	Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fc) em KBr.....	222
FIGURA 247	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fd) em KBr.....	223
FIGURA 248	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4fe) em KBr.....	223
FIGURA 249	Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4ff) em KBr.....	224

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 2	27
Tabela 2-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 3	28
Tabela 3-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 4	28
Tabela 4-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 5	31
Tabela 5-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 6 e 7	32
Tabela 6-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 8	32
Tabela 7-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 9	33
Tabela 8-	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 10	33
Tabela 9-	Numeração e Nomenclatura do Composto 11	34
Tabela 10-	Numeração e Nomenclatura do Composto 12	34
Tabela 11-	Otimização da síntese de 2-hidróxi-2 <i>H</i> -cromenonas (4).....	37
Tabela 12-	Propriedades Físicas e Rendimentos dos Compostos 4	38
Tabela 13-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e IES-EM/EM dos compostos 4	44
Tabela 14-	Dados de RMN ¹⁹ F de 2-hidróxi-2 <i>H</i> -cromenonas (4aa-4af) e 2-flúor-2 <i>H</i> -cromenonas.....	53
Tabela 15-	Frequências dos espectros de infravermelho mais significativas (cm ⁻¹) para os compostos 4	55
Tabela 16-	Otimização da síntese de 3-acil-5-metóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (5).....	59
Tabela 17-	Propriedades Físicas e Rendimentos dos Compostos 5-7	62
Tabela 18-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e CG-EM dos compostos 5-7	66

Tabela 19-	Tentativas de redução de cromenonas 4 utilizando NaBH ₄	71
Tabela 20-	Propriedades Físicas e Rendimentos dos compostos 8	73
Tabela 21-	Correlações ¹³ C/ ¹ H observadas no espectro de 2D HSQC do composto 8ab	76
Tabela 22-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C e { ¹ H} e IES-EM/EM dos compostos 8	78
Tabela 23-	Propriedades Físicas e Rendimento do Composto 9aa	84
Tabela 24-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C e { ¹ H} e CG-EM do composto 9aa	87
Tabela 25-	Condições testadas para a síntese de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa).....	90
Tabela 26-	Propriedades Físicas e Rendimentos dos Compostos 10	92
Tabela 27-	Dados de ¹ H, ¹³ C { ¹ H} e CG-EM ou IES-EM/EM dos compostos 10	97
Tabela 28-	Propriedades Físicas e Rendimento do Composto 11ca	102
Tabela 29-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H}, CG-EM e IES-EM/EM do composto 11ca	106
Tabela 30-	Propriedades Físicas e Rendimento do Composto 12aa	107
Tabela 31-	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C { ¹ H}, CG-EM e IES-EM/EM do composto 12aa	111
Tabela 32-	Dados Cristalográficos de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona (4aa).....	225
Tabela 33	Dados Cristalográficos de 3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb).....	226
Tabela 34	Dados Cristalográficos de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ac).....	227

Tabela 35	Dados Cristalográficos de 2-[(3-trifluormetil-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidrox ciclohex-2-en-1-ona (10aa).....	228
------------------	--	-----

RESUMO

SÍNTESE DE 3-ACIL-4-ARIL-2-(TRIFLUORMETIL)-2-HIDRÓXI-3,4,7,8-TETRAIDRO-2H-CROMEN-5(6H)-ONAS VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES E DERIVATIZAÇÕES

Autora: Jussara Navarini

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho descreve, inicialmente, a síntese de uma nova série de 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-onas (**4**) (34 exemplos), através da metodologia de Reações Multicomponentes (RMCs) envolvendo 1,3-cicloexadiona (**1**), seis aril aldeídos (**2**) e seis 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3**), na presença de trietilamina (25 mol%) em etanol, com rendimentos de 15 a 75%.

Numa etapa posterior, realizaram-se reações de derivatização de cromenonas trifluormetil substituídas (**4**), visto que suas estruturas possuem vários sítios reativos passíveis de modificações químicas, ou seja, uma função hemiacetal, carbonilas *endo* e *exocíclica* e uma dupla olefínica conjugada entre C4a e C8a.

As derivatizações químicas nas cromenonas (**4**) foram iniciadas pela aromatização oxidativa parcial envolvendo **4** em meio reacional iodo/álcool, utilizando métodos de aquecimento convencional e via irradiação por micro-ondas. Estes procedimentos conduziram a uma série de 3-acil-5-alcóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxicromanos (onze exemplos) com rendimento de 50 a 89%.

Subsequentemente, reações de redução de 2-hidróxi-2H-cromenonas (**4**) e cromanos (**5**) empregando NaBH₄ em etanol como solvente permitiram a obtenção de 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-onas (**8**) (9 exemplos) e 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxi-2-etil)-5-metoxicromano (**9aa**) com rendimentos de 25 a 63% e 83%, respectivamente.

Finalmente, reações de rearranjo anelar entre cromenonas (**4**) e hidrazina mono hidratada, resultou em uma nova série de 2-[3(5)-(alkil/aril)-5(3)-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10**) (seis exemplos) com rendimentos de 63 a 90 %. Um exemplar da série **10** foi submetido a reações de aromatização oxidativa parcial e de *N*-alkilação, onde Arila = Fenila e 4-MeOC₆H₄ e Alquila = Me. A reação de aromatização parcial, realizada na presença de iodo/metanol,

conduziu à formação de 3(5)-trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol (**11**) em 72 % de rendimento. A reação de *N*-alquilação em **10**, empregando cloreto de benzila, NaH em DMF à temperatura ambiente levou regioselectivamente ao isômero 1,5 e possibilitou o isolamento de 2-[(1-benzil-5-trifluorometil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloexen-2-en-1-ona (**12**) com 69 % de rendimento.

Os compostos foram caracterizados por Espectroscopia de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F , e 2D HSQC, Espectroscopia de Infravermelho, Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM), Cromatografia Líquida (CL-IES-), Difração de Raios-X e sua pureza determinada via Análise Elementar CHN e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, AGOSTO DE 2012.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 3-ACYL-4-ARYL-2-(TRIFLUOROMETHYL)-2-HYDROXY-3,4,7,8-TETRAHYDRO-2H-CHROMEN-5(6H)-ONES VIA MULTICOMPONENT REACTIONS AND DERIVATIZATIONS

Author: Jussara Navarini

Advisor: Dr. Helio Gauze Bonacorso

This work describes firstly the synthesis of a new series of 3-acyl-4-aryl-2-(trifluoromethyl)-2-hydroxy-3,4,7,8-tetrahydro-2H-chromen-5(6H)-ones (**4**) (thirty-four examples) through the methodology of multicomponent reactions involving 1,3-cyclohexadione (**1**), six aryl aldehydes (**2**) and six 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones (**3**) in the presence of triethylamine (30 mol%) in ethanol, with yields of 15-75%.

In a subsequent step, were carried out derivatization reactions of trifluoromethyl substituted chromenones since their structures have several reactive sites possible to chemical modification, ie a hemi-acetal function at C2, *endo* and *exocyclic* carbonyl, C3 and C5, respectively, and an olefinic double bond conjugate between C8a and C4a.

The chemical derivatizations in chromenones (**4**) were initiated by partial oxidative aromatization involving iodine and alcohol solvent reaction by using conventional methods and heating via microwave irradiation. These procedures led to a series of 3-acyl-2-hydroxy-4-aryl-5-alkoxy-2-(trifluoromethyl)chromans (eleven examples) in 50-89% yield.

Subsequently, reduction reactions of 2-hydroxy-2H-chromenones (**4**) and chromenes (**5**) using NaBH₄ in ethanol as solvent allowed to obtain of 3-acyl-8a-hydroxy-4-aryl-2-(trifluoromethyl)-octaidrochromen-5-ones (**8**) (nine examples) and 4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-2-hydroxy-3-(1-hydroxyethyl)-5-methoxychroman (**9**) in 25-63% and 83% yield, respectively.

Finally, rearrangement reactions between chromenone ring (**4**) and hydrazine monohydrate resulted in a new series of 2-[(3(5)-trifluoromethyl-5(3)-alkyl/aryl-1H-pyrazole-4-yl)-aryl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one (**10**) (six examples) to yield 63-90%. An example of the series **10** was subjected to reactions of partial oxidative aromatization and N-alkylation, where aryl = phenyl, and 4-MeOC₆H₄ and alkyl= Me. The partial aromatization reaction, in the presence of iodine/methanol, conducted to

formation of 4-(2,6-dimethoxyphenyl-4-methoxyphenyl)phenylmethyl-5(3)-methyl-3(5)-trifluoromethyl-1*H*-pyrazole (**11**) in 72% yield. The *N*-alkylation reaction of **11** employing benzyl chloride, NaH in DMF at room temperature led to the regioselective (isomer 1,5) and allowed the isolation of 2-[(1-benzyl-5-trifluoromethyl-3-methyl-1*H*-pyrazole-4-yl)phenylmethyl]-3-hydroxycyclohexen-2-en-1-one (**12**) with 69% yield.

The compounds were characterized by ¹H and ¹³C {¹H}, ¹⁹F, e 2D HSQC NMR Spectroscopy, Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), Liquid Chromatography (LC-ESI). Their purity was determined by CHN Elemental Analysis and High-resolution Mass Spectrometry (HRMS).

**FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
DOCTORAL THESIS IN CHEMISTRY
SANTA MARIA, AUGUST– 2012.**

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Nas últimas décadas, tem sido um grande desafio para muitos pesquisadores em síntese orgânica, a busca por novas metodologias para a produção de moléculas bioativas, que apresentem menor custo de produção, obtenção de forma mais limpa e menor tempo para se chegar à molécula-alvo. Com essas características, as reações multicomponentes (RMCs) ganharam lugar de destaque nos laboratórios de pesquisa e nas indústrias farmacêuticas, o que pode ser observado pelo número crescente de publicações.¹

A primeira reação multicomponente foi descrita em 1850 por Strecker na síntese de aminoácidos (Figura 1).^{2a} Após algumas décadas foram descobertas novas MCRs, tais como Hantzsch (1882),^{2b} Biginelli (1891),^{2c} Mannich (1912)^{2d} e Passerini (1921).^{2e}

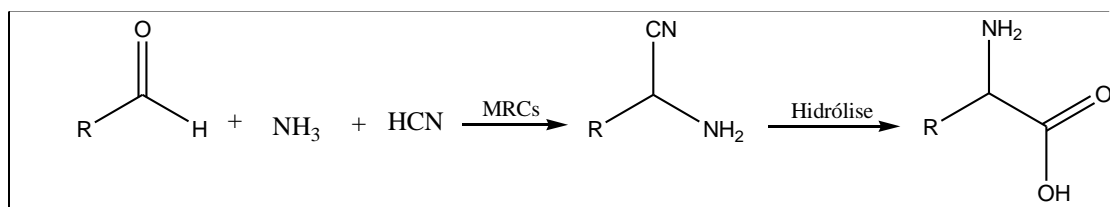


Figura 1: Reação de Strecker – Síntese de aminoácidos.

Por definição, reações multicomponentes são reações convergentes entre três ou mais componentes, nas quais todos ou a maioria dos átomos do material de partida estão presentes no produto final. As RMCs são inerentes ao processo de economia de átomos, uma vez que os produtos, na grande maioria, apresentam estruturas complexas e podem ser obtidos em uma reação *one-pot*, a partir de materiais de partida simples.³

Um fator importante nesse tipo de reação é a complexidade de ligações formadas. Também é relevante a quantidade de produtos que podem ser produzidos a partir da ampla variedade de matérias de partida. Isso está relacionado com a variedade de substâncias produzidas, pois uma das principais características de uma RMCs é a formação de uma grande e diversificada base de dados (bibliotecas) com esses compostos.^{3b, 4}

Grande importância tem sido dada ao desenvolvimento de novos métodos para a síntese de compostos contendo flúor, devido a suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Especificamente, heterociclos trifluormetil substituídos estão se tornando cada vez mais importantes para o desenvolvimento de novos medicamentos e agrotóxicos.^{5a-e}

O substituinte trifluormetila apresenta propriedades estereoeletrônicas única que confere mudanças nas propriedades físico-químicas dos compostos como polaridade,

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

polarizabilidade e lipossolubilidade. Um composto contendo o substituinte trifluormetila é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas. O grupo CF_3 também afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais vicinais devido ao seu forte efeito retirador de elétrons. A troca do átomo de hidrogênio por um átomo de flúor leva a mudanças nas características químicas da molécula sem modificar a geometria da mesma.⁶⁻⁸

Além disso, tem aumentado significativamente a potência de muitas moléculas bioativas, como também a duração de ação devido ao aumento da lipofilicidade. Igualmente, tem se observado comparativamente que moléculas análogas, porém fluoradas, apresentam uma redução de sua toxicidade e têm impedido a formação de metabólitos tóxicos e principalmente de metabólitos quimicamente reativos.^{6,7,8c}

Entre muitas reações úteis, a introdução de um grupo trifluormetil tem recebido considerável atenção na literatura.⁹ Nela, metil fluorsulfonildifluoracetato (MSFDA), como um reagente líquido de conveniente manipulação, tem permitido a síntese de uma variedade de compostos contendo grupo trifluormetil.

Nosso grupo de pesquisa, NUQUIMHE (Núcleo de Pesquisa de Química de Heterociclos), vem utilizando ao longo do tempo um dos melhores métodos para introduzir um grupo trifluormetil em heterociclos, através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trifluormetil substituídos originários de reações de trifluoracetilação de enóleteres¹⁰ e acetais^{10e,11} com anidrido trifluoracético, em um único passo reacional, obtém-se vinil cetonas trifluormetil substituídas em bons rendimentos, as quais são eficientes blocos precursores para a síntese regioseletiva de numerosos heterociclos trifluormetil substituídos.

Já a química de compostos heterocíclicos é um dos ramos mais complexos da química orgânica e é igualmente interessante por suas implicações teóricas, pela diversidade de seus procedimentos sintéticos e pelas importâncias fisiológicas e industriais desses compostos.

Os compostos heterocíclicos são estruturas cíclicas com, no mínimo, um átomo diferente de carbono, estão presentes nos constituintes essenciais das células vivas como ADN e ARN (ácido desoxirribonucléico e ácido ribonucléico) e desempenham papel fundamental nos processos biológicos. Além disso, têm atraído a atenção de diversos pesquisadores por apresentarem elevada aplicabilidade nos mais variados campos da química moderna.¹²

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Suas atividades farmacológicas, quase sempre decorrentes da alta seletividade associada a propriedades inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores, vêm sendo responsáveis por sérias modificações na sociedade ao longo dos séculos, não só pela melhora na qualidade de vida e saúde, mas também por propiciar novos mercados de trabalho.^{12,13}

Entre as várias classes heterocíclicas, destacam-se aquelas que apresentam em suas estruturas heteroátomos como oxigênio e nitrogênio, mais especificadamente a classe dos piranos e pirazóis, respectivamente (Figura 2).

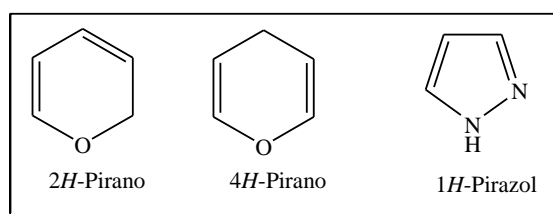


Figura 2: Classes heterocíclicas contendo heteroátomo de oxigênio e nitrogênio.

Piranos são heterociclos de seis membros, não aromáticos, contendo um átomo de oxigênio. Embora os piranos tenham pouca importância em química, muitos dos seus derivados são moléculas biológicas importantes, tais como cromenos (benzopiranos). Os benzopiranos são compostos que possuem em sua estrutura um anel de benzeno fundido a um anel do pirano, com vários níveis de saturação e de oxidação. Os 1-benzopiranos incluem esqueletos estruturais, tais como cromanos, 4*H*-cromenos e 2*H*-cromenos. A classe de compostos de cromano (3,4-diidro-2*H*-1-benzopirano) não é encontrada na natureza, mas a unidade cromano está presente em muitos produtos naturais.¹⁴ Devido as suas características estruturais, ocupa um lugar importante na química de produtos naturais e na química orgânica sintética. Além disso, possuem extraordinárias propriedades antioxidantes, anticancerígena, anti-inflamatória, anticoagulante, vasodilatadora. Como exemplos, a vitamina E (α -tocoferol),¹⁵ um antioxidante que é encontrado em óleos e folhas de vegetais verdes; o Visnadin, que é um vasodilatador;¹⁴ o Pinostrobin,¹⁶ que é um inibidor da enzima aromatase, sendo usado para o tratamento de câncer. Além disso, a classe de cromano pode ser empregada em pigmentos e materiais fotoativos (Figura 3).

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

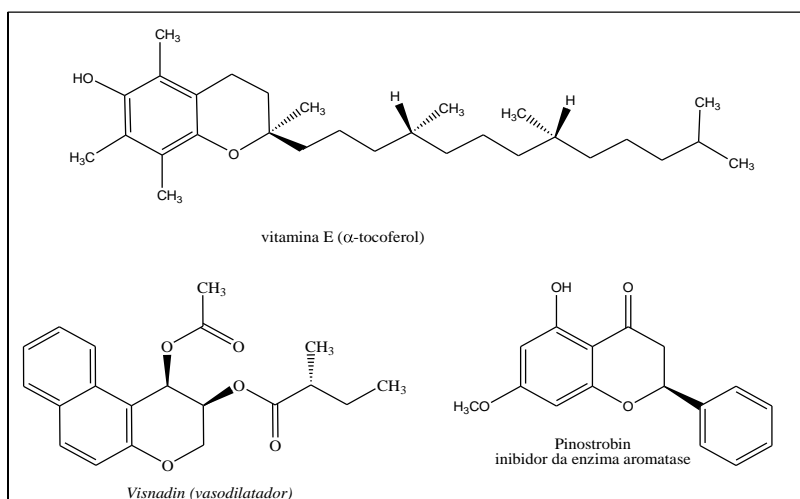


Figura 3: Compostos derivados de benzopirano que apresentam atividade biológica.

Por outro lado, os pirazóis são compostos heterocíclicos 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 suas estruturas, apresentam sua síntese, reatividade química e bioatividade bastante exploradas.^{14,17} Por procedimentos convencionais, pirazóis têm sido obtidos por reação direta de β-dicetonas e derivados com hidrazinas. Porém, obtém-se pirazolina quando o anel é substituído com um grupo fortemente retirador de elétrons tanto no nitrogênio (N1) quanto no carbono (C5), os quais dificultam a eliminação de água e subsequentemente a aromatização do anel pirazolínico.^{13,14,18} Pesquisas realizadas na literatura mostram que é possível a obtenção de pirazóis a partir da reação benzopiranos com hidrazinas.¹⁹

Muitos derivados pirazolínicos são relatados como possuidores de interessantes atividades farmacológicas e, dentre eles, podemos citar o *celecoxib*, que apresenta em sua estrutura um anel pirazolínico, e possui atividade anti-inflamatória e analgésica a qual atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2) (Figura 4).²⁰

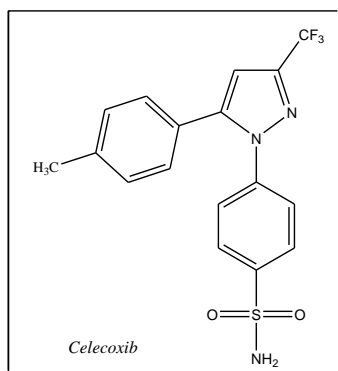


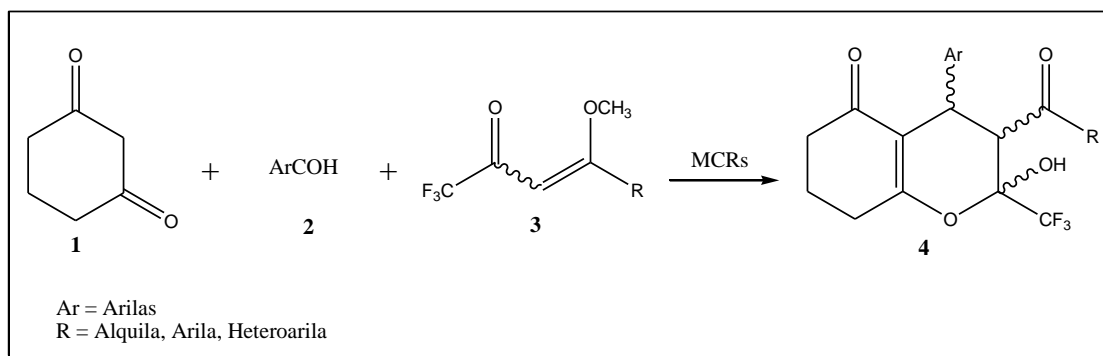
Figura 4: Composto que possuem anel pirazolínico em sua estrutura.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Assim, considerando que: (i) uma grande atenção que tem sido dada a reações multicomponentes como um avanço na síntese de novos heterociclos, mais especificamente ao emprego dessas na síntese de cromenonas trifluormetiladas, (ii) cromenonas podem ser empregadas como precursores para séries de novos compostos, como benzopiranos e pirazóis derivados; (iii) a síntese de moléculas trifluormetil substituídas apresentam interesse na atualidade, devido a suas propriedades específicas e (iv) 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alquen-2-onas ainda não foram empregadas em RMCs, os objetivos desta tese são:

1. Avaliar o potencial sintético de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas, aril aldeídos e 1,3-cicloexadiona empregando metodologia de reações multicomponentes visando a síntese de uma série de novas 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetrahidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**) (Esquema 1).

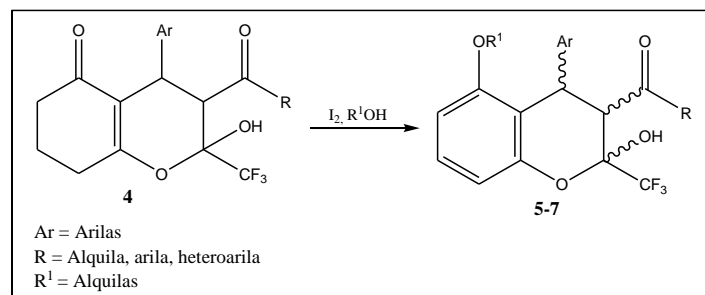
Esquema 1



1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

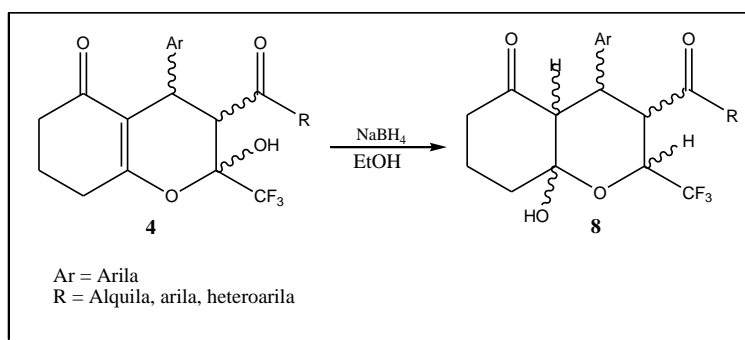
2. Realizar reações de aromatização oxidativa parcial em 2H-cromenonas trifluormetil substituídas para a obtenção de 3-acil-5-alcóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (5-7), empregando metodologia convencional e irradiação via micro-ondas (Esquema 2).

Esquema 2

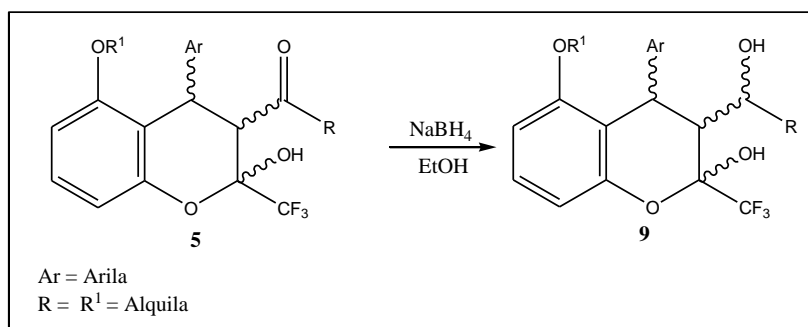


3. Estudar o comportamento químico de 2-hidróxi-2H-cromenonas (4) e 2-trifluormetil-2-hidróxi-5-metoxicromanos (5) em reações de redução utilizando boroidreto de sódio (NaBH₄) como agente redutor. De acordo com dados da literatura para compostos similares, as moléculas 8 e 9 são passíveis de obtenção (Esquema 4 e 5).

Esquema 4



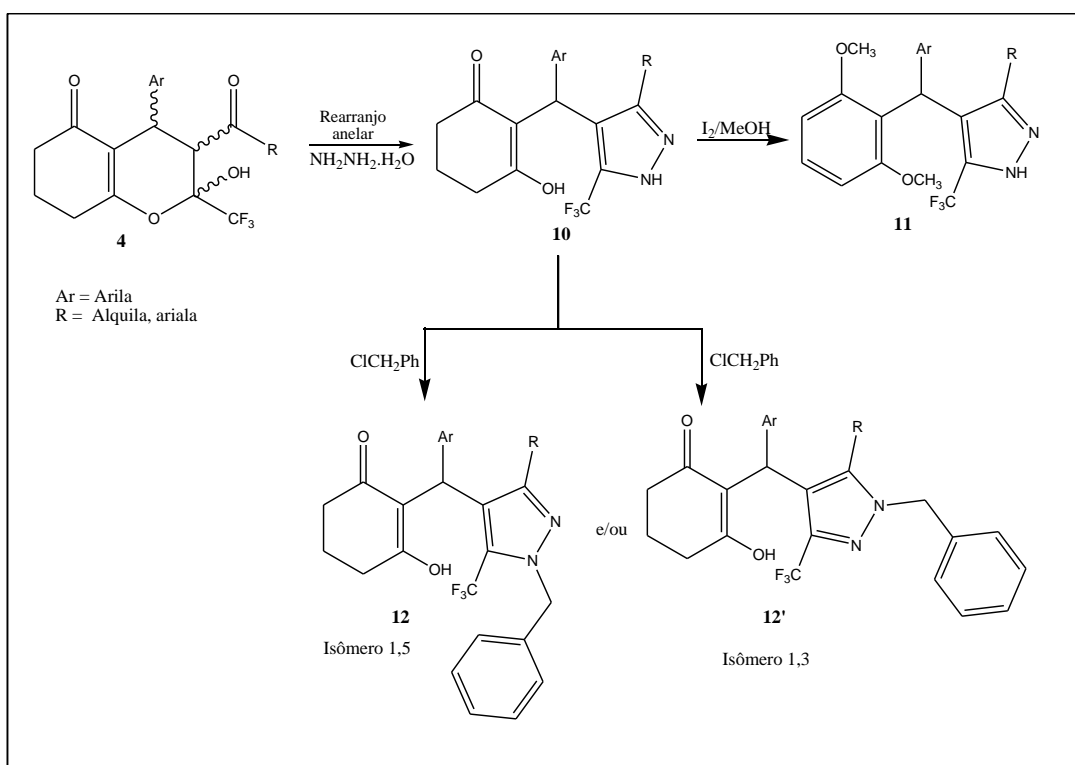
Esquema 5



1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

4. Estudar reações de rearranjo ANRORC de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) na síntese de 2-[3(5)-(alquil/aril)-5(3)-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-il)arilmetil]-3-hidróxi-cicloex-2-en-1-onas (**10**) e em seguida derivatizar os novos pirazóis em reações de aromatização e *N*-alquilação para a obtenção dos compostos **11** e **12** respectivamente (Esquema 6).

Esquema 6



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as principais referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, inicialmente, serão descritos trabalhos do grupo NUQUIMHE, relativos à síntese de 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas, a partir da acilação de acetais e enoléteres com anidrido trifluoracético. A seguir, será descrita a síntese de cromenonas trifluormetil substituídas e de compostos derivados destas, como benzopiranos e pirazóis, através de reações de aromatização oxidativa, reduções com NaBH_4 e rearranjo anelar de diidropiranos.

2.1. Síntese de 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas

Desde a década de 70, pesquisas têm sido publicadas referentes à síntese de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas. A reação de enoléteres e acetais com acilantes derivados de ácidos haloacéticos para a síntese desse sistema foi publicada inicialmente por Effenberger e col.^{10d,e} e, a seguir, por Hojo e col.^{10a,11b,c}

A partir da década de 80, o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, e outros grupos nacionais e internacionais têm aplicado de maneira sistemática o método de acilação de enoléteres e acetais via acilantes halogenados. O principal benefício da utilização de 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas, consideradas análogas a compostos 1,3-dicarbonílicos, é apresentar uma reatividade bastante distinta nos dois centros eletrofílicos: carbono carbonílico e carbono- β (Figura 5). Dessa forma, as reações de ciclocondensação são conduzidas regioseletivamente com diferentes dinucleófilos.

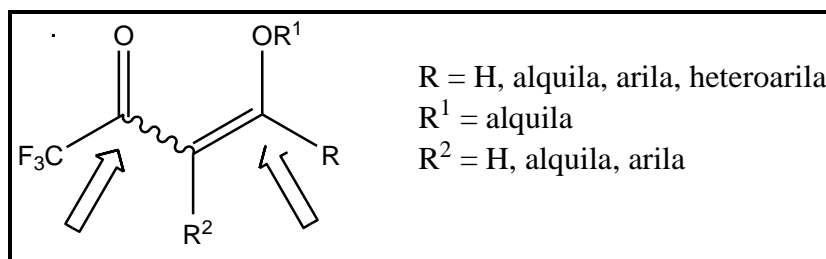


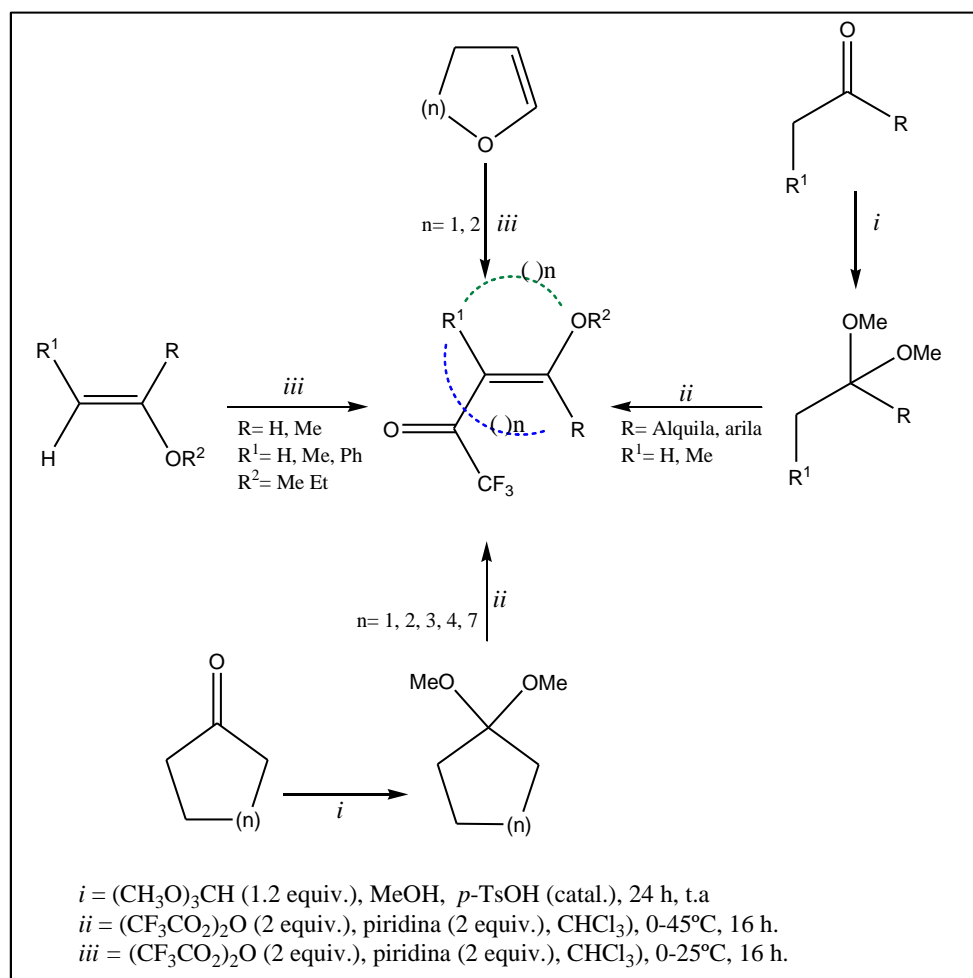
Figura 5: Estrutura genérica de 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Ao longo dos anos, o NUQUIMHE sintetizou variantes estruturais para 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas com altos rendimentos, reagindo uma série de enoléteres^{10c,d} ou acetais^{10e,21a-f} com anidrido trifluoracético (Esquema 7). Dessa maneira, os pesquisadores do NUQUIMHE têm explorado o potencial sintético destes blocos precursores na síntese de inúmeros compostos heterocíclicos.

A síntese de vinil cetonas trihalometiladas que começou de maneira convencional, hoje já pode ser feita por novas metodologias, como emprego de micro-ondas e o uso de líquidos iônicos.²² No entanto vale salientar que a metodologia convencional embora necessite de maior tempo ainda é a mais utilizada, pois oferece a vantagem de ser realizada em grandes quantidades. Os reviews publicados por Martins e col.^{23a} e por Balenkova e col.^{23b} trazem detalhes sobre as metodologias de síntese e reatividade das 4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas.

Esquema 7



2.2. Reações Multicomponentes (RMCs) e Síntese de Tetraidrocromenonas

O desenvolvimento das reações multicomponentes (RMCs) tornou-se importante nas áreas de pesquisa em química orgânica sintética, combinatoria e medicinal, pois esta metodologia possibilita a combinação de dois ou mais componentes em apenas uma etapa reacional (*one pot*), permitindo a formação de estruturas moleculares mais complexas e/ou biologicamente ativas.²⁴ Além disso, uma RMCs oferece vantagens significativas sobre a síntese linear do tipo convencional, devido a sua flexibilidade e a convergência.²⁵

Ao nível molecular, as RMCs ocorrem através de sequências de eventos do tipo bimolecular que acontecem seguindo o princípio dominó. Em outras palavras, a formação de uma determinada funcionalidade em uma transformação prévia, torna a espécie em questão reativa frente a outro reagente presente no mesmo meio de reação. Isto ocorre de forma sequencial até a formação do produto final. Em oposição a outros processos do tipo dominó, as RMCs apresentam como vantagem principal a possibilidade de variação sistemática dos reagentes envolvidos, de forma combinatorial.²⁶

As RMCs podem ocorrer através de três mecanismos, como mostra a Figura 6.^{1,27}

- a) **Mecanismo do tipo I:** Tanto materiais de partidas, como seus intermediários e produtos finais estão em equilíbrio; no entanto, seus produtos são estáveis o suficiente para serem isolados.
- b) **Mecanismo do tipo II:** As reações entre substratos e intermediários ocorrem em equilíbrio, como no tipo I; porém, agora no tipo II, esses intermediários reagem formando os produtos por meio de reações praticamente irreversíveis, Esse é o tipo de mecanismo mais comum entre as RMCs.
- c) **Mecanismo do tipo III:** Nesse tipo de mecanismo os reagentes formam os produtos, por sequência de reações praticamente irreversíveis. São tipos de RMCs raras em química preparativa e ocorrem nas transformações bioquímicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

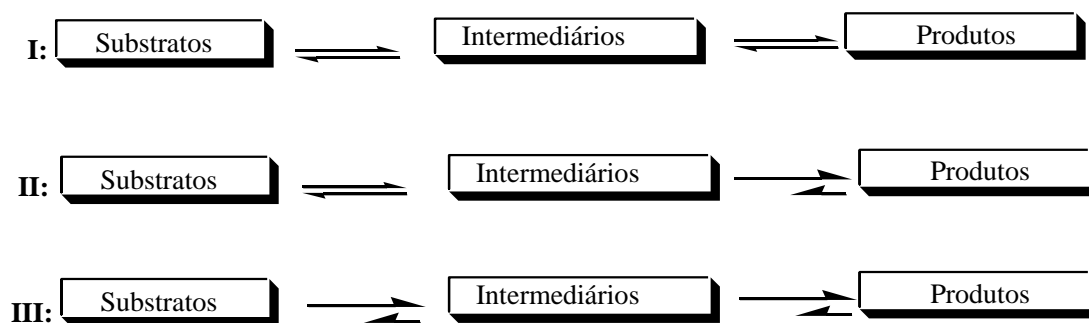


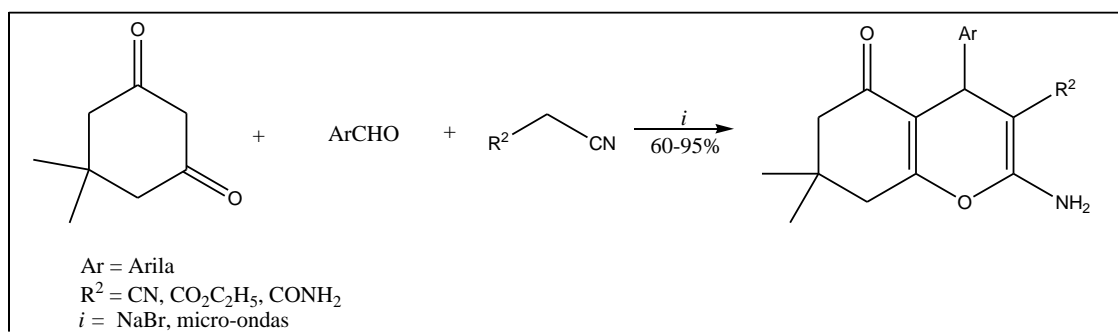
Figura 6: Mecanismo geral das RMCs.¹

Ao longo da última década, vários avanços em RMCs foram alcançados. Nesse contexto, derivados 1,3-dicarbonílicos são importantes precursores sintéticos, apresentando múltiplas funcionalidades que podem estar envolvidos como espécies nucleofílicas ou eletrofílicas em uma grande variedade de transformações sintéticas. A versatilidade e a eficácia das RMCs têm sido usadas em várias situações, como na síntese de Hantzsch, na reação Biginelli, na adição de Michael, entre outras.²⁸

Uma das principais aplicações de RMCs é voltada à síntese de diversos compostos heterocíclicos, em que destacam-se 1,4-diidropiridina, benzodiazepinodiona, diidropirimidinas, flavonas, além de cromenos e benzopiranos funcionalizados, os quais são compostos que demonstram ampla aplicação química medicinal, pois apresentam atividades biológicas importantes. Muitos métodos têm sido aplicados para a síntese desses compostos e serão descritos ao longo desta revisão.

Em 2004, Devie e col.²⁵ descreveram a síntese de tetraidrobenzo[*b*]piranos via reações multicomponentes a partir de 5,5-dimetil-1,3-cicloexanodiona, aril aldeídos, alquil nitrilas e brometo de sódio como catalisador utilizando irradiação de micro-ondas. Os produtos dessa síntese foram obtidos com bons rendimentos (60-95%). (Esquema 8).

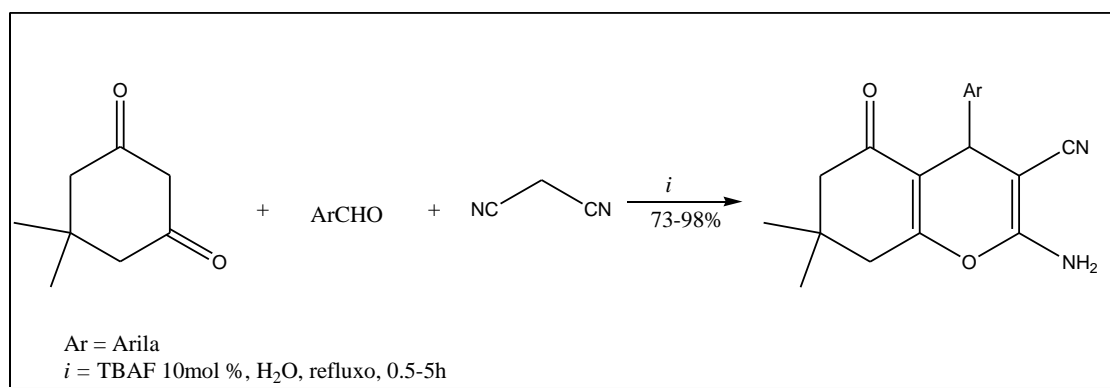
Esquema 8



2. REVISÃO DA LITERATURA

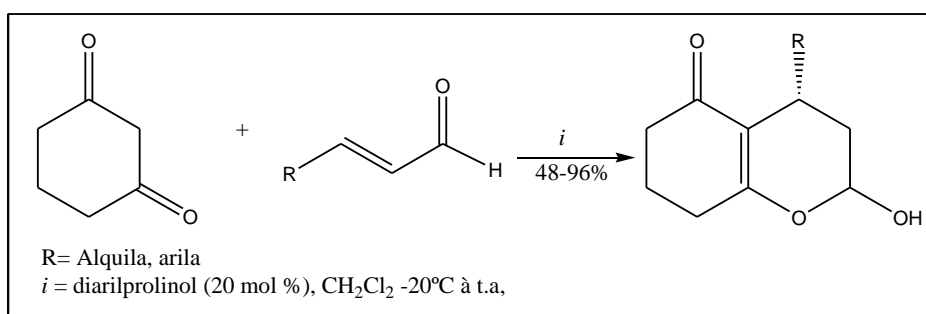
Já em 2008, em trabalho similar, Yao²⁹ sintetizou 4*H*-Cromenos via RMCs envolvendo aril aldeídos, 1,3-cicloexanodiona e malonitrila em meio aquoso e utilizando TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio) como base e obtiveram os compostos em excelentes rendimentos (73-98%). Os autores desse trabalho também exploraram outras fontes de íons flúor (CsF, H₂SiF₆, KF) e os resultados comprovaram que os íons flúor provenientes de TBAF são mais ativos que os demais como descritos na literatura (Esquema 9).

Esquema 9



Rueping e col.³⁰ em 2008, relataram a síntese de 2*H*-hidroxicromenonas, através de uma reação enantiosseletiva entre 1,3-cicloexanodiona e aldeídos α,β -insaturados catalisada por diaril prolinol éter em diclorometano como solvente na temperatura de 0-10 °C (Esquema 10). Os compostos foram isolados somente após a separação por coluna cromatográfica e apresentaram excelentes enantiosseletividade (97%) e bons rendimentos (48-96%). Posteriormente, o autor submeteu as 2-hidroxicromenonas à reações de derivatização levando à formação de lactonas, oxadecalinonas e benzopiranos.

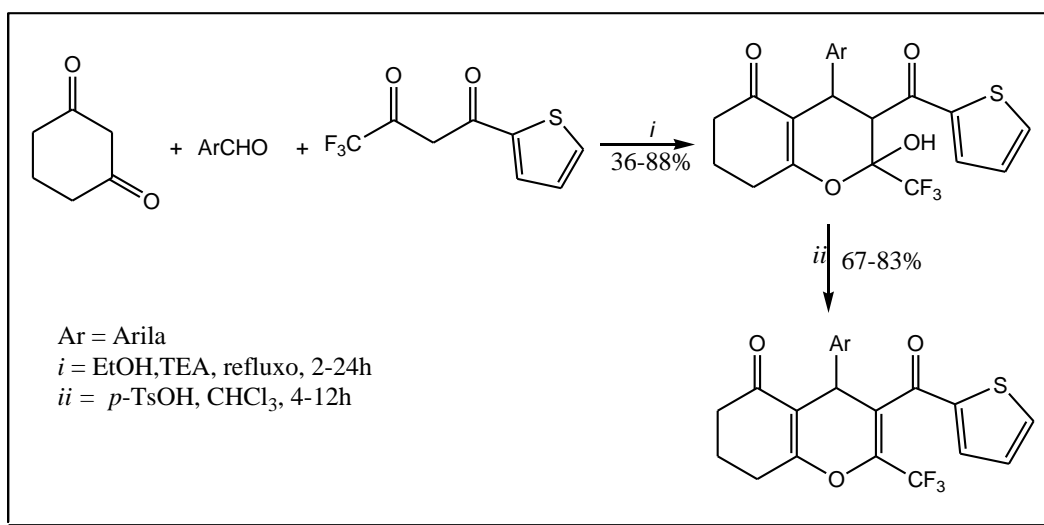
Esquema 10



2. REVISÃO DA LITERATURA

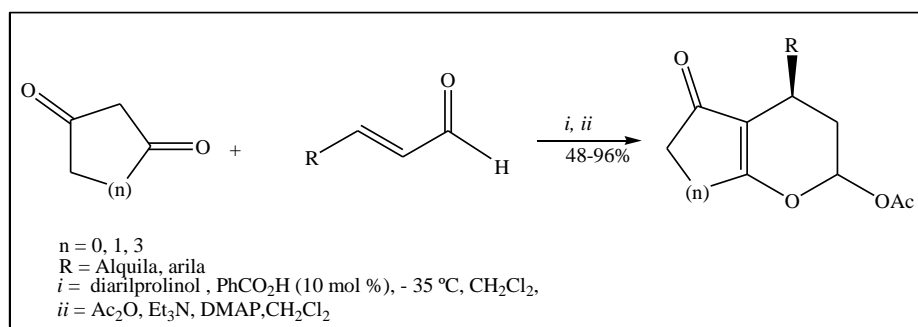
Song³¹ e col. descreveram a síntese de uma série de 3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas trifluormetil substituídos, a partir de reação multicomponentes entre 1,3-ciclohexanodiona, aril aldeídos e 4,4,4-trifluor-1-(tien-2-il)butano-1,3-diona em meio básico de trietilamina. Posteriormente, o autor submeteu exemplos de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas a reações de desidratação, utilizando ácido *p*-toluenossulfônico em clorofórmio como solvente, sob refluxo, obtendo os correspondentes 4*H*-piranos em 67-83% rendimentos (Esquema 11).

Esquema 11



Em 2008, Franke e col.³² descreveram a síntese de 3,4-diidropiranos a partir da reação enantiosseletiva, catalisada por diaril prolinol entre aldeídos α,β -insaturados e 1,3-cicloalcanodionas. Segundo os autores, os 3,4-diidropiranos foram obtidos com excelentes enantiosseletividades e boa diastereosseletividade para uma ampla faixa de aldeídos aromáticos e alifáticos (Esquema12).

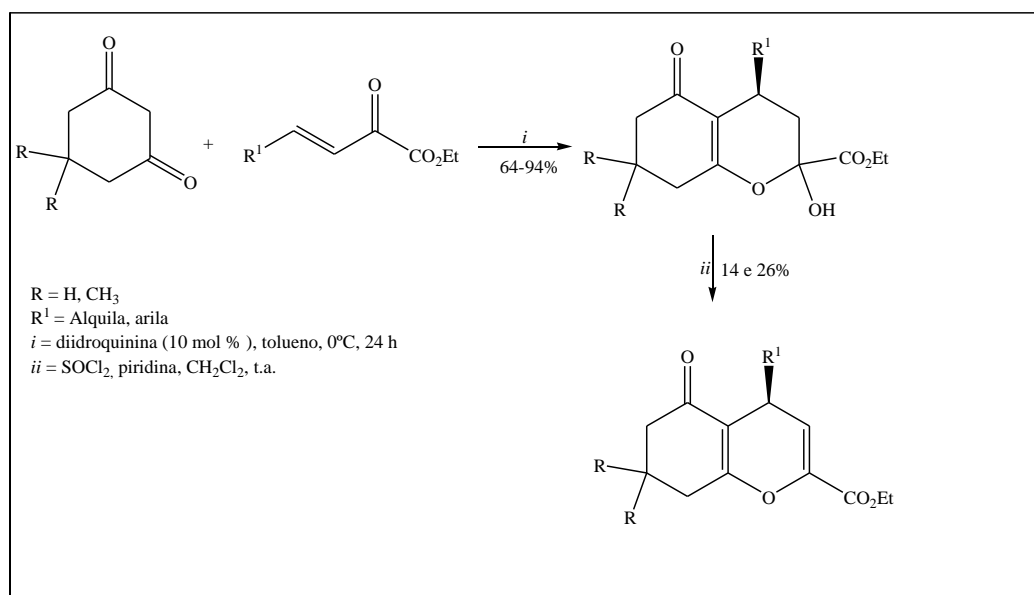
Esquema 12



2. REVISÃO DA LITERATURA

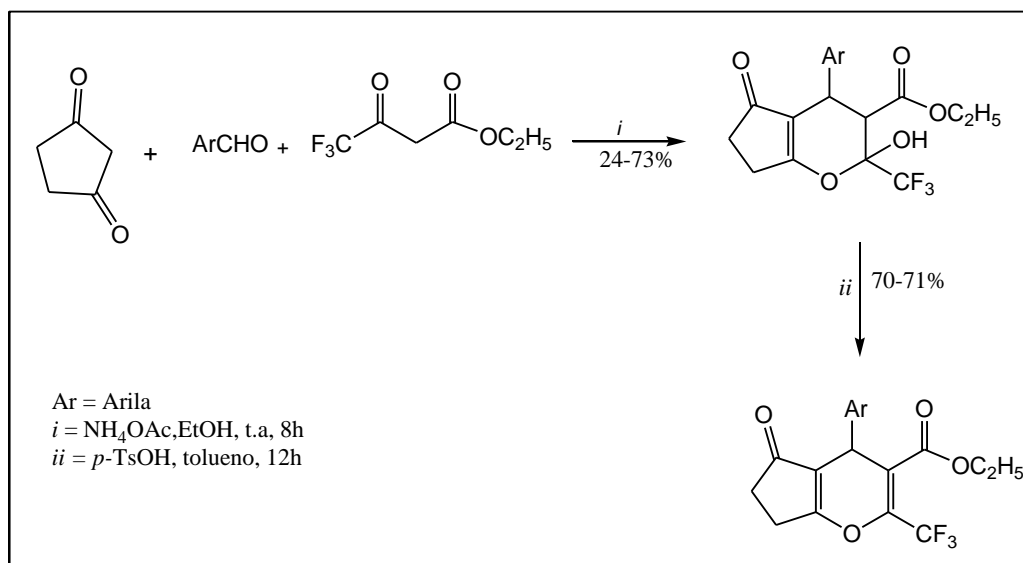
Em 2009, Calter e Wang³³ propuseram reações de Michael entre dicetonas cíclicas e α -cetoésteres β,γ -insaturados catalisadas, por diidroquinina (DHQNH) em tolueno à 0°C por 24 horas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 64-94 % e apresentaram 94-99 % ee. Na sequência, os autores submeteram esses compostos a reação de desidratação empregando cloreto de tionila em meio básico, obtendo diidropiranos em rendimentos baixos (14 e 26%). (Esquema 13).

Esquema 13



Em publicação mais recente, Song e col.³⁴ sintetizaram uma série de ciclopenta[*b*]piranos trifluormetil substituídos, a partir da reação entre 1,3-ciclopentadiona, 4,4,4-trifluór-3-oxobutanoato de etila e aril aldeídos, via reação multicomponente, com rendimento de 24-77% (Esquema 14). Nesse trabalho, os autores investigaram as reações na presença acetato de amônio (1 equiv.), obtendo os produtos em bons rendimentos e apenas os compostos *O*-heterociclos foram obtidos, mesmo com excesso de acetato de amônio. Além disso, alguns exemplos de ciclopenta[*b*]piranos trifluormetil substituídos, foram submetidos à reação de desidratação, utilizando ácido *p*-toluenossulfônico em tolueno e refluxo de 12 horas. Dessa forma, foram obtidos os compostos desidratados com 70-71% de rendimento.

Esquema 14



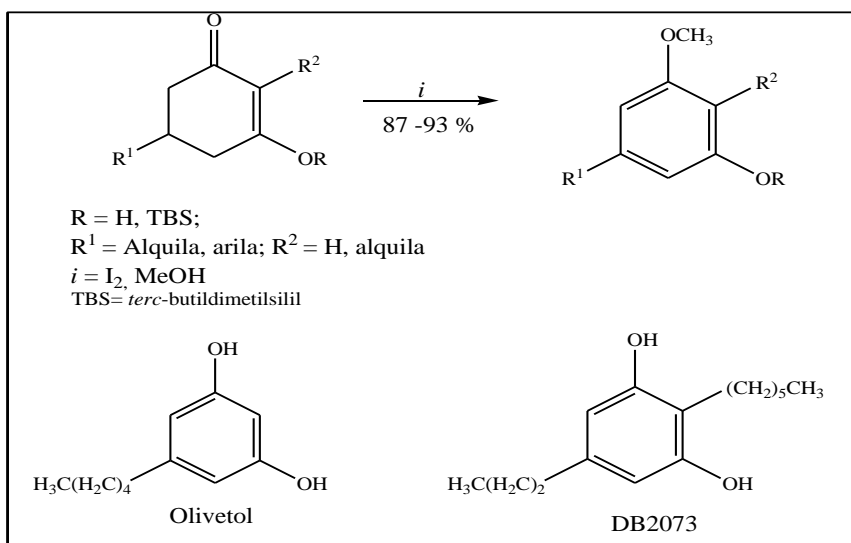
2.3. Reação de Aromatização Oxidativa de Compostos Carbonílicos Cíclicos α,β -Insaturados com Iodo Molecular.

Iodo molecular encontra-se comercialmente disponível como um sólido marrom. Possui amplo uso não somente nas transformações seletivas, mas também em uma variedade de reações, entre elas, a reação de aromatização oxidativa de cicloexenonas.³⁵

O potencial oxidativo do iodo tem sido explorado, ao longo dos anos, na síntese de novos compostos aromáticos e heteroaromáticos, que podem possuir atividade biológica ou servir como bloco para a síntese de moléculas com aplicação biológica.³⁶

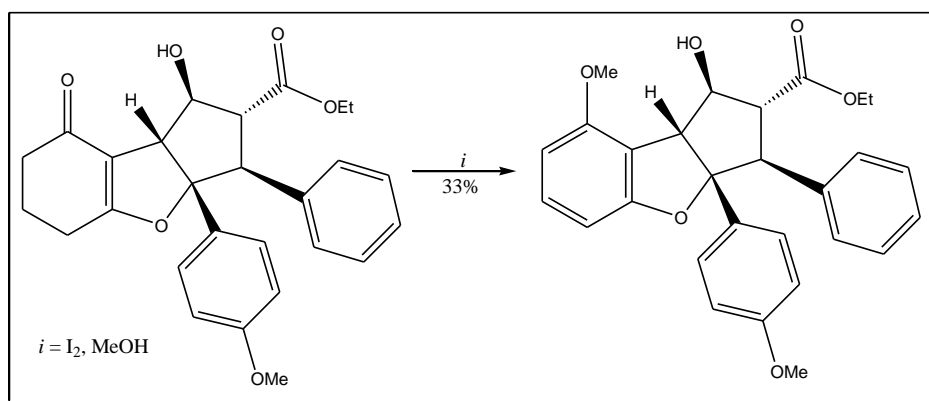
O uso de iodo molecular como um agente oxidante para promover a aromatização de derivados de cicloexenonas, foi descrita em 1980 por Tamura e Yoshimoto. Mais tarde, essa metodologia foi também aplicada por Kotnis na transformação de uma série de 1,3-cicloexenodiona em resorcinol substituídos, empregando iodo em metanol (1:2), com rendimentos de 87-93%. Além disso, exemplos desses compostos foram utilizados como precursores para a síntese de olivetol e do antibiótico antifúngico DB2073 (Esquema 15).³⁷

Esquema 15



Schoop e col.,³⁸ em 2000, sintetizaram um análogo da rocaglamida, isolada em 1982, a partir da planta *Aglaia elliptifolia* exibindo atividade antileucêmica. Para a síntese do análogo, os autores submeteram o precursor diidrofurano a uma reação de aromatização com iodo/metanol, obtendo o produto desejado com 33 % de conversão e alguma sobra do material de partida (Esquema 16).

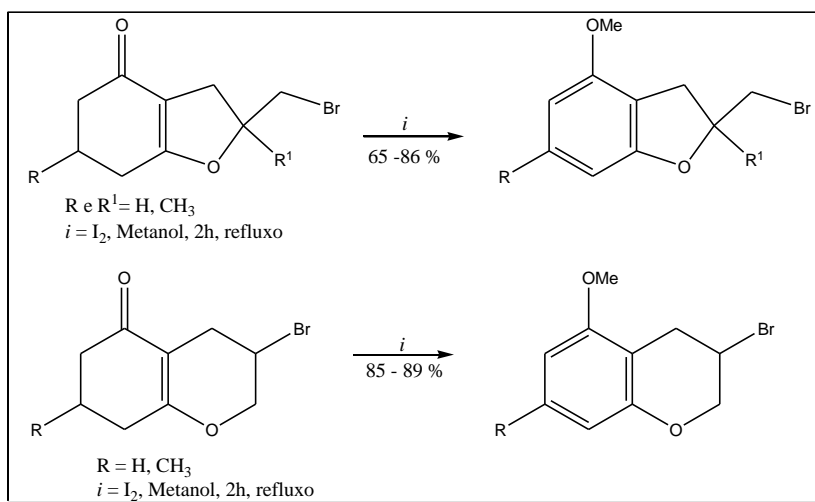
Esquema 16



2. REVISÃO DA LITERATURA

Mphahlele e Moekwa,³⁹ em 2005, demonstraram a versatilidade da reação de aromatização oxidativa iodo/metanol e propuseram a síntese de 2-bromometil-4-metoxidiidrobenzofuranos e 3-bromo-5-metoxidiidrobenzopiranos, a partir de 2-bromometil-3,5,6,7-tetraidrobenzofuran-4-onas e 3-bromo-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1-benzopirano-5-onas. Os compostos foram obtidos com rendimentos de 65-89% (Esquema 17).

Esquema 17



2.4. Reação de Redução utilizando Boroidreto de Sódio (NaBH₄)

A introdução de um átomo de hidrogênio em uma ligação C=O pode ser feita mediante ataque nucleofílico de um hidreto ao carbono eletrofílico.

Vários doadores de hidretos estão disponíveis comercialmente, destacando-se o boroidreto de sódio (NaBH₄) e o hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄). A estrutura química desses doadores de hidreto consiste em um ânion formado por um átomo central, ligado covalentemente a quatro átomos de hidrogênio. Nesse ânion, o átomo central encontra-se com carga formal -1, ligado ionicamente a um cátion metálico (carga +1) (Figura 7).⁴⁰

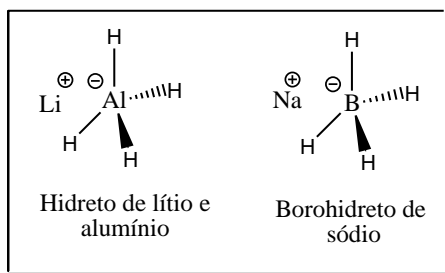


Figura 7: Estruturas de espécies doadoras de hidretos.

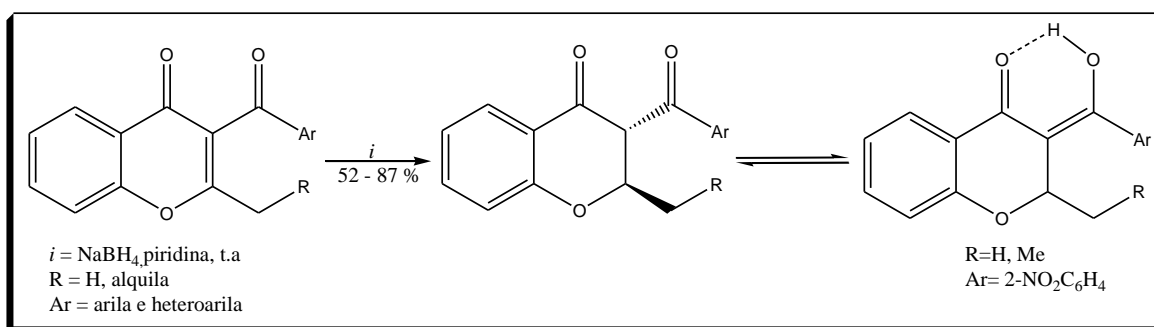
2. REVISÃO DA LITERATURA

O NaBH_4 apresenta-se relativamente insolúvel em solventes etéreos, por exemplo, tetraidrofurano e 1,2-dimetóxietano, não sendo esses solventes usados rotineiramente. Água, álcoois em meio básico ou neutro reagem lentamente com NaBH_4 e são, em muitos casos, os solventes de escolha. Devido ao seu custo moderado em relação a LiAlH_4 e à facilidade de manipulação, o NaBH_4 é normalmente o reagente de escolha para a grande maioria das reações de redução de aldeídos e cetonas.⁴⁰

Embora exista uma quantidade muito grande de trabalhos que envolvem reduções de carbonilas com NaBH_4 e LiAlH_4 , esse tópico ficará restrito a reações de cromenos ou benzopiranos com NaBH_4 .

Em 2005, Gabbutt e col.⁴¹ submeteram uma série de 2-alkil-3-aroil-cromonas a uma eficiente redução conjugada, utilizando meio reacional NaBH_4 /piridina. Os autores observaram que, na maioria dos casos, as 3-acilcroman-4-onas foram sintetizadas exclusivamente como um tautômero *trans*-diceto. Entretanto, quando o substituinte arila na posição C3 é 2-nitrofenila, somente um produto é obtido na forma enólica. Isso ocorre devido à conjugação do grupo nitro em *orto* com a carbonila na posição C4, que facilita uma ligação de hidrogênio intramolecular, favorecendo, assim a forma enólica para a formação do produto final (Esquema 18).

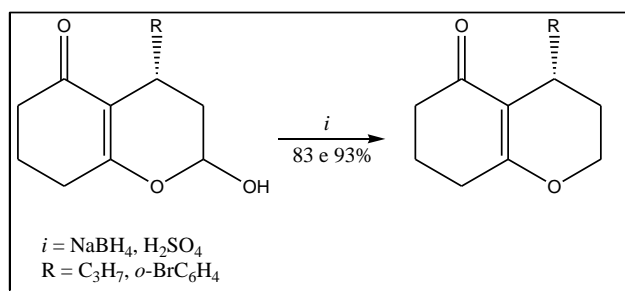
Esquema 18



2. REVISÃO DA LITERATURA

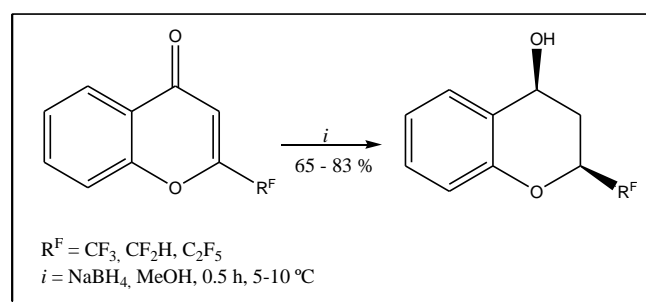
Rueping e col.³⁰ com a finalidade de realizar transformações em 2-hidroxicromonas, submetem as mesmas à reação com boroidreto de sódio na presença catalítica de ácido sulfúrico. As oxadecalinas foram obtidas como produto dessa reação, com rendimento de 83 e 93 %, as quais são constituintes de importantes produtos naturais (Esquema 19).

Esquema 19



Em 2009, Sosnovskikh e col.⁴² descreveram a síntese de *cis*-2-(polifluoroalquil)croman-4-ols, a partir da reação de redução estereosseletiva 2- R^{F} -cromonas com NaBH_4 em metanol à temperatura de 5-10 °C por 30 minutos. Segundo autores, tendo em vista o caráter retirador de elétrons do grupo R^{F} que aumenta a eletrofilicidade do C2 e auxilia a adição nucleofílica 1,4, pode-se sugerir que a reação procede via hidrogenação conjugada e redução da carbonila em C4 (Esquema 20).

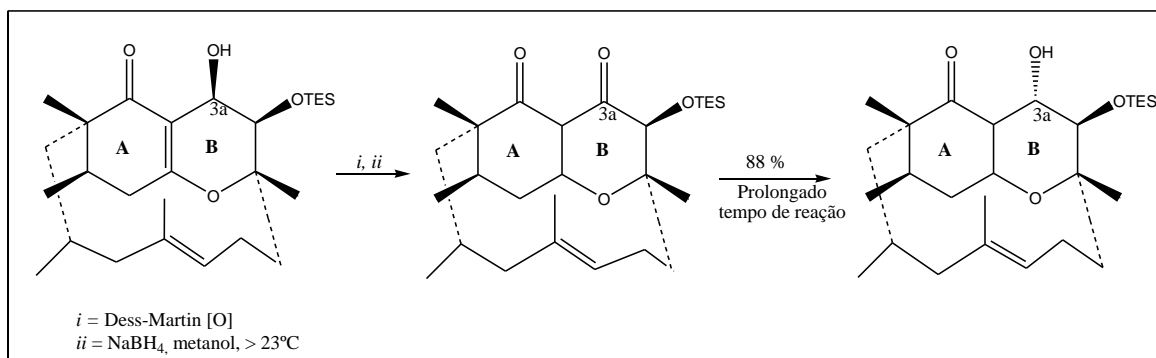
Esquema 20



2. REVISÃO DA LITERATURA

No mesmo ano, Hsung e col.⁴³ descreveram a síntese total da fomactina **A**, a qual é extraída da cultura de fungos parasitas encontrados nas folhas de *Chinoecets opilio*, apresentando uma modesta inibição contra agregação plaquetária. Dentre as várias etapas reacionais para a síntese desse composto, o autor descreve uma etapa de oxidação/redução que ocorre nos anéis A e B da estrutura da fomactina **A**. Nessa etapa, ocorre primeiramente uma reação de Dess-Martin para a oxidação da função álcool, levando à formação da cetona e, na sequência, à redução da dupla presente na junção anelar A/B. Quando prolongado o tempo de reação das mesmas condições, ocorre a redução da cetona (C3a) e a formação do respectivo álcool, com inversão da configuração e em rendimentos de 88 %. (Esquema 21).

Esquema 21



2.5. Síntese de Pirazóis –Rearranjo ANRORC

No campo da química de heterocíclis, as reações de rearranjo representam uma importante ferramenta para a obtenção de estruturas de novos compostos que por metodologias convencionais são difíceis de sintetizar. Neste contexto, rearranjos do tipo ANRORC (*Addition of a Nucleophile followed by Ring-Opening and Ring-Closure*) proporcionando uma versátil estratégia sintética para a obtenção de novos heterocíclis.⁴⁴

As reações de cromonas com nucleófilos são bem conhecidas e envolve principalmente o átomo de carbono C2, independente da presença e da natureza do substituinte nesse átomo. A introdução de um grupo polifluoralquil na posição C2 desse sistema aumenta, apreciavelmente a reatividade do anel do pirano, tornando-se um

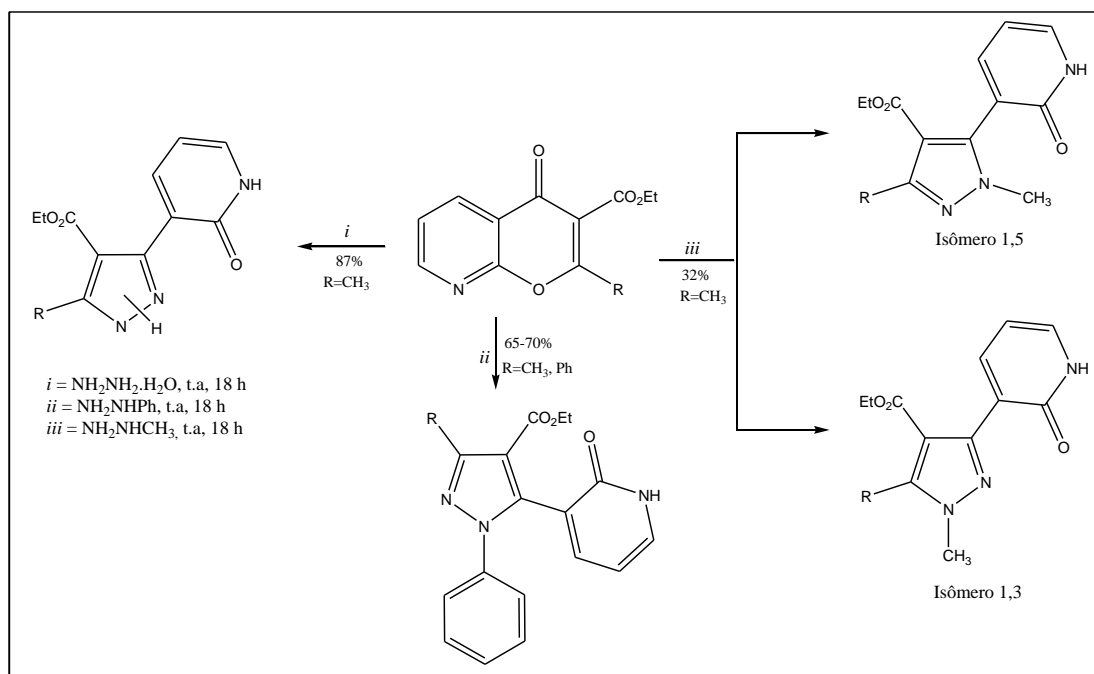
2. REVISÃO DA LITERATURA

substrato altamente reativo em reações de adição 1,4 para síntese de heterociclos, como pirazóis.⁴⁵

Nesse trabalho, são de maior relevância os métodos sintéticos de pirazóis envolvendo reações de rearranjos ANRORC entre hidrazinas e derivados de benzopiranos através da adição 1,4, seguida da abertura anelar do anel do pirano e fechamento do anel de pirazol.

Em 1988, Cecchi e col.⁴⁶ descreveram a síntese de pirazóis pelo rearranjo anelar de 2-metil ou 2-fenil-4-oxopirano[2,3-*b*]-piridina-3-carboxilatos com hidrazinas. Os autores utilizaram as hidrazinas: fenil hidrazina, metil hidrazina e hidrazina hidratada para a síntese dos pirazóis. Como resultado desse trabalho, foi observado que a reação realizada com a fenil hidrazina, conduziu apenas à formação 5-(2-oxopiridin-3-il)pirazol-4-carboxilatos de etila 1,3-dissubstituído, pois na fenil hidrazina somente o nitrogênio β tem nucleofilicidade suficiente para atacar o carbono C2 da azacromona. Porém, quando utilizaram metil hidrazina pôde-se observar a formação dos isômeros 1,3 e 1,5. Segundo os autores, a formação de dois isômeros deve-se a dupla nucleofilicidade da hidrazina. Reações com hidrazina hidratada resultaram na formação de tautômeros. (Esquema 22).

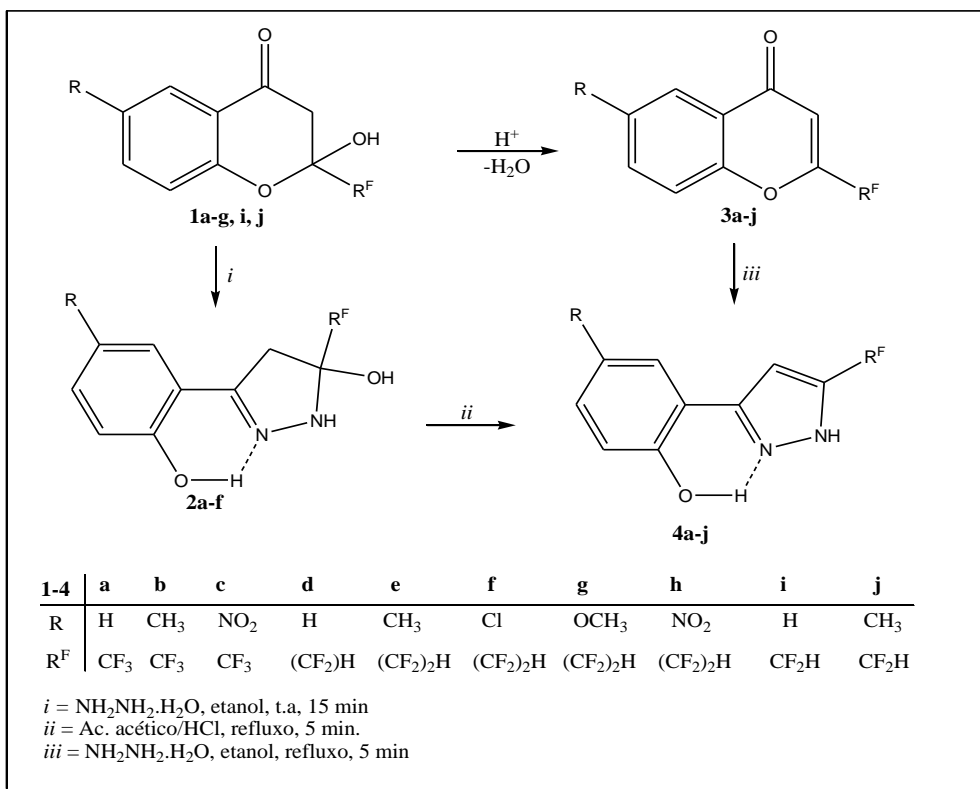
Esquema 22



2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2002, Sosnovskikh e col.⁴⁷ propuseram o estudo da síntese de pirazóis, a partir de 2-hidróxi-2-polifluoralquilcroman-4-onas e 2-polifluoralquilcromonas com hidrazinas. A reação de 2-hidróxi-2-polifluoralquilcroman-4-onas com hidrazina monohidratada foi realizada em etanol, à temperatura de ambiente, formando 5-hidróxi-3-(2-hidroxiaril)-5-polifluoralquil- Δ^2 -pirazolinas. Posteriormente, as 5-hidróxi-3-(2-hidroxiaril)-5-polifluoralquil- Δ^2 -pirazolinas foram submetidas à reação de desidratação em meio ácido, levando à formação dos seus respectivos pirazóis. Já as reações com as 2-polifluoralquilcromonas levam à obtenção direta de 5-hidróxi-3-(2-hidroxiaril)-5-polifluoralquil-pirazol (Esquema 23). Os autores observaram que as pirazolinas com presença de grupos retiradores de elétrons no anel aromático são mais estáveis e dificultam perda de água e conseqüentemente não ocorre aromatização. Além disso, esses compostos podem ser obtidos na forma de tautômeros, apresentando conformação planar, devido à presença da ligação de hidrogênio intramolecular entre OH fenólico e o átomo nitrogênio imínico.

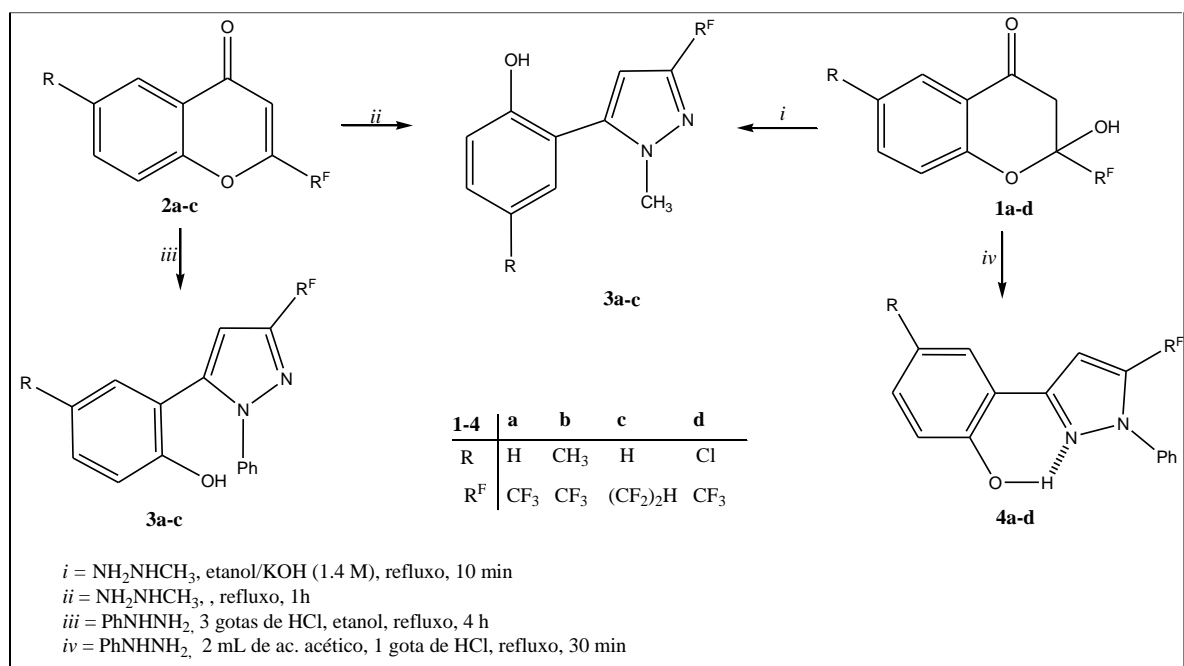
Esquema 23



2. REVISÃO DA LITERATURA

Ainda neste mesmo trabalho, os autores descreveram reações 2-hidróxi-2-polifluoralquilcroman-4-onas e de 2-polifluoralquilcromonas com metil hidrazina. Foram obtidos 5-(2-hidroxiaril)-1-metil-3-polifluoralquilpirazóis com ambos os precursores. No entanto, as reações com fenil hidrazina resultaram na formação de regioisômeros 3(5)-(2-hidroxifenil)-1-fenil-5(3)-polifluoralquilpirazóis (Esquema 24). Isso pode ser explicado pela diferença de ataque do nitrogênio β da hidrazina aos substratos, ou seja, na 2-hidróxi-2-polifluoralquilcroman-4-onas o ataque do nitrogênio β da hidrazina ocorre no carbono C4, levando à formação do isômero 1,5 enquanto que com 2-polifluoralquilcromonas o ataque do nitrogênio β da hidrazina ocorre no carbono C2, formando o isômero 1,3.

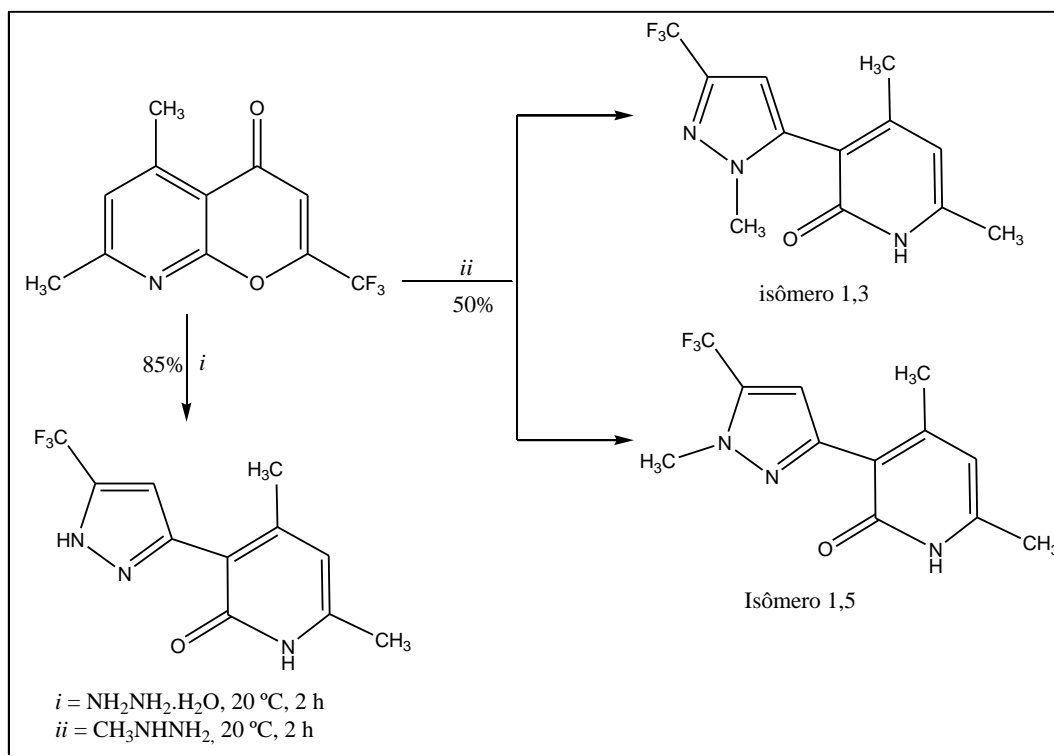
Esquema 24



2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2003, Sosnovskikh e col.⁴⁵ publicaram reações de 5,7-dimetil-2-polifluoralquil-8-azacromonas com hidrazinas. Os autores desse trabalho submeteram esses compostos à reação com hidrazina mono hidratada a 20°C em etanol, e obtiveram a formação de apenas um isômero (5-CF₃). Para a reação com metil hidrazina, os autores observaram que a reação levou à obtenção de uma mistura de regioisômeros 3-CF₃ e 5-CF₃, na proporção 3:2, respectivamente. Essa mistura de isômeros foi observada nos espectros de RMN ¹H desses compostos, nos quais o substituinte metila ligado ao nitrogênio apresentou deslocamento químico de $\delta=3,80$ ppm para o isômero 3-CF₃ e $\delta=4,00$ ppm para o isômero 5-CF₃ (Esquema 25).

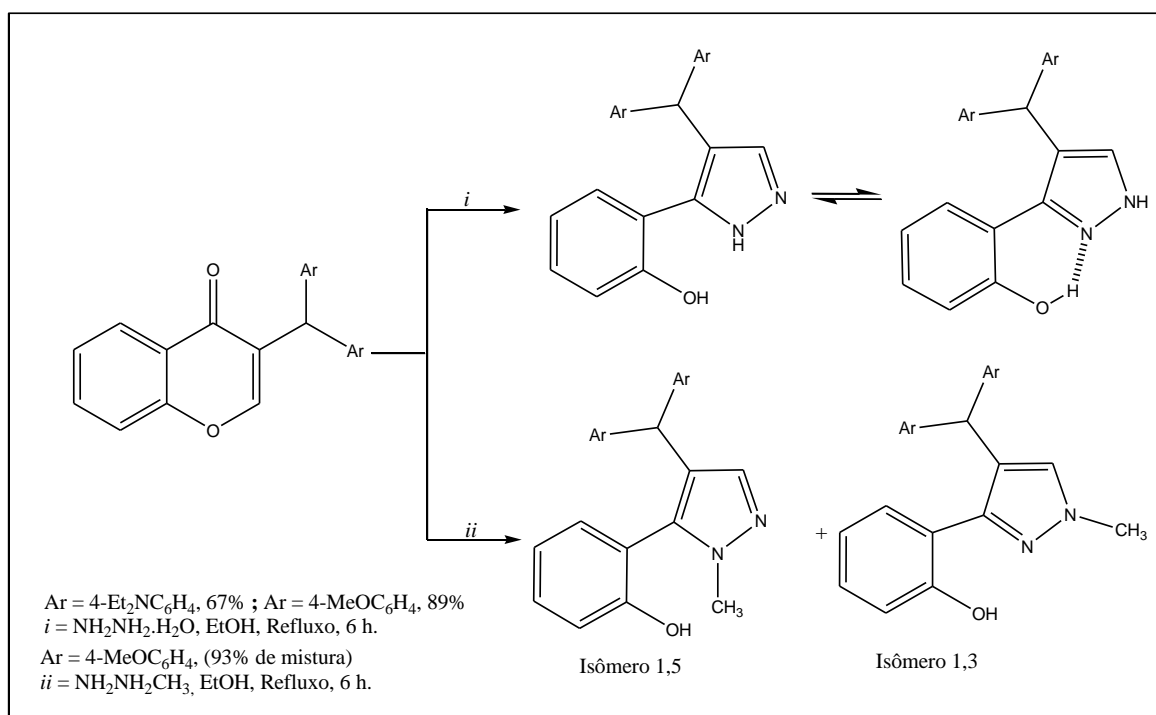
Esquema 25



2. REVISÃO DA LITERATURA

Yildiz e col.⁴⁸ publicaram em 2006 uma rota sintética para a obtenção de *o*-hidroxifenil pirazóis, a partir da reação entre 3-[bis(aril)metil]benzopirano e hidrazinas. Os autores observaram que a reação, quando empregada hidrazina monohidrata, leva à formação de apenas um produto o qual apresenta equilíbrio tautomérico. Porém, quando foi utilizada metil hidrazina, os autores observaram dois isômeros: 1,3 e 1,5 na proporção 2:3, respectivamente. Essa formação dos isômeros se deve à diferença de nucleofilidade dos átomos de nitrogênio da hidrazina, em que o carbono C2 da benzopirano sofre ataque de ambos os nitrogênios. Quando N1 ataca primeiro o carbono C2, forma o isômero 3-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol em menor quantidade, já o ataque do N2 forma o isômero 5-(2-hidroxifenil)-1*H*-pirazol em maior quantidade (Esquema 26).

Esquema 26



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados e isolados, além dos adquiridos comercialmente, bem como a discussão da otimização das condições reacionais na síntese de compostos inéditos.

A identificação dos compostos será feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C , ^{19}F $\{^1\text{H}\}$, 2D HSQC e COSY, cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (CL), espectroscopia de Infravermelho, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), difração de Raios-X e suas purezas comprovadas por análise elementar CHN e espectrometria de massas de Alta Resolução (HMRS).

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3a-f**), a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoroacético, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.^{10a,11b} e sistematizada por Martins e col.^{21a,c,f}

Na sequência, será demonstrada a síntese de cromenonas trifluormetil substituídas (**4aa-4ca**, **4cd**, **4ce** e **4da-4ff**), via Reações Multicomponentes (RMCs) entre aril aldeídos (**2a-f**), 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3a-f**) e 1,3-cicloexenodiona (**1**).⁴⁸

Numa etapa subsequente, serão apresentados os resultados das reações de derivatização de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) designadas como:

- Reação de aromatização oxidativa parcial utilizando iodo/álcool como meio reacional por métodos de aquecimento convencional e por micro-ondas obtendo os cromanos (**5-7**);
- Reações de hidrogenação de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) e de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5aa**) com boroidreto de sódio na síntese de octaidrocromenonas (**8**) e de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxietil)-5-metoxicromano (**9aa**) respectivamente;
- Reação de rearranjo ANRORC entre cromenonas (**4**) e hidrazina monohidratada visando à formação de uma série de pirazóis (**10**); e com subsequentemente reação de aromatização do pirazol **10ca** e *N*-alquilação do pirazol **10aa** na síntese de 3(5)-trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenil)metil]-1*H*-pirazol (**11ca**) e 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxiciclohex-2-en-1-ona (**12aa**), respectivamente.

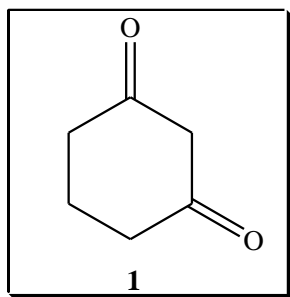
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura segundo a IUPAC estão representadas nas Tabelas 1–10.

Os compostos **4-12** foram numerados usando duas letras após o número de cada molécula, na forma “N°(Ar/R)”. A primeira letra refere-se aos substituintes arílicos provenientes dos aldeídos **2** (Ar) e a segunda letra refere-se aos substituintes metila e arílicos originários da posição 4 das vinil cetonas **3** (R).

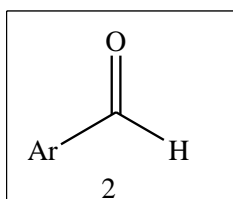
Figura 8: Numeração e Nomenclatura do Composto 1.



Nomenclatura

1,3-Cicloexanodiona (**1**)

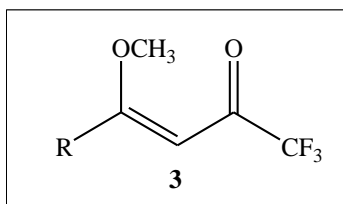
Tabela 1: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **2**.



N	Ar	NOMENCLATURA
2a	Ph	Benzaldeído
2b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-Nitrobenzaldeído
2c	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	4-Metoxibenzaldeído
2d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-Metilbenzaldeído
2e	4-ClC ₆ H ₄	4-Clorobenzaldeído
2f	4-COHC ₆ H ₄	4-Formilbenzaldeído

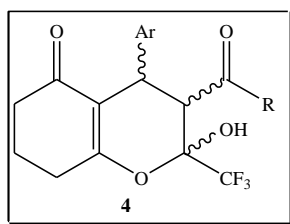
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 2: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **3**.



Nº	R	Nomenclatura
3a	CH ₃	1,1,1-Trifluór-4-metóxi-3-penten-2-ona
3b	Ph	4-Fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona
3c	4-FPh	1,1,1-Trifluór-4-(4-flúorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
3d	2-furil	1,1,1-Trifluór-4-(2-furil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
3e	2-Tienil	1,1,1-Trifluór-4-(2-tienil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
3f	1-naftil	1,1,1-Trifluór-4-(1-naftil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

Tabela 3: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4**



Nº(Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
4aa	Ph	CH ₃	3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ab	Ph	Ph	3-Benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ac	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoi)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ad	Ph	2-Furil	4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ae	Ph	2-Tienil	4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 3: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4** (continuação).

Nº(Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
4af	Ph	1-Naftil	4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4bc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3-(4-Fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4- nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4bd	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Furil	2-(Trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4- nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4be	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2- tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4bf	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1-Naftil	2-(Trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4- nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4- metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4cd	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Furil	2-(Trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4- metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ce	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2- tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4da	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4db	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)- 3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4dc	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3-(4-Fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4- metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4dd	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Furil	2-(Trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4- metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona

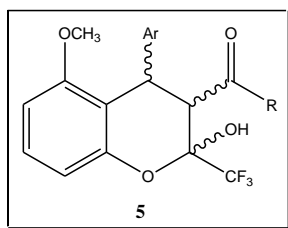
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 3: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4** (continuação).

Nº(Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
4de	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4df	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1-Naftil	2-(Trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ea	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4eb	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ec	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-(4-Clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ed	4-ClC ₆ H ₄	2-Furil	4-(4-Clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ee	4-ClC ₆ H ₄	2-Tienil	4-(4-Clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ef	4-ClC ₆ H ₄	1-Naftil	4-(4-Clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4fa	4-COHC ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4fb	4-COHC ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4fc	4-COHC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4fd	4-COHC ₆ H ₄	2-Furil	2-(Trifluormetil)-3-(2-furanoil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ee	4-COHC ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona
4ff	4-COHC ₆ H ₄	1-Naftil	2-(Trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2 <i>H</i> -cromen-5(6 <i>H</i>)-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

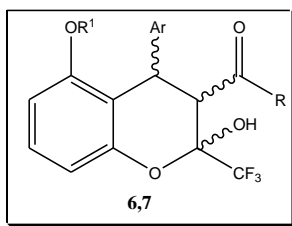
Tabela 4: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **5**



N°(Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
5aa	Ph	CH ₃	3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano
5ab	Ph	Ph	3-Benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano
5ad	Ph	2-Furil	4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metoxicromano
5ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano
5bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano
5bd	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Furil	2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano
5ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano
5cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano
5cd	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Furil	2-(Trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano

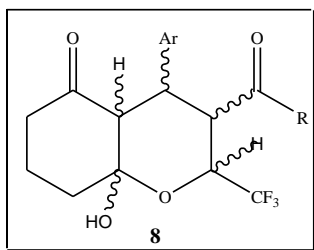
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 5: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **6** e **7**



Nº (Ar/R)	Ar	R	R¹	Nomenclatura
6aa	Ph	CH ₃	CH ₂ CH ₃	3-Acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano
7aa	Ph	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-propoxicromano

Tabela 6: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **8**



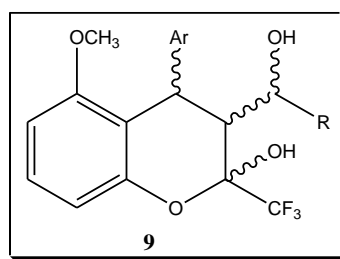
Nº (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
8aa	Ph	CH ₃	3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona
8ab	Ph	Ph	3-Benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona
8ae	Ph	2-Tienil	4-Fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona
8ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona
8bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona
8be	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona
8ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	3-Acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 6: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **8** (continuação).

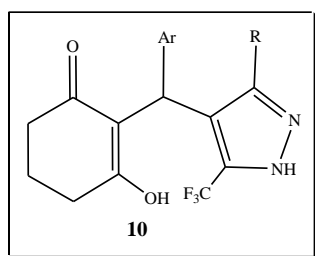
N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
8cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	3-Benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona
8ce	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	2-(Trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona

Tabela 7: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **9**



N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
9aa	Ph	CH ₃	4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxietil)-5-metoxicromano

Tabela 8: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **10**



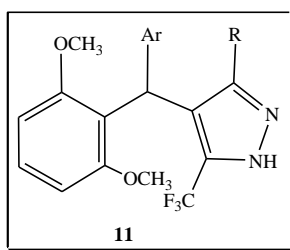
N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
10aa	Ph	CH ₃	2-[(3(5)-Trifluormetil-5(3)-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona
10ab	Ph	Ph	2-[(3(5)-Fenil-5(3)-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona
10ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	2-[(3(5)-Trifluormetil-5(3)-metil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona
10bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	2-[(3(5)-Fenil-5(3)-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 08: Numeração e Nomenclatura dos Compostos **10** (continuação).

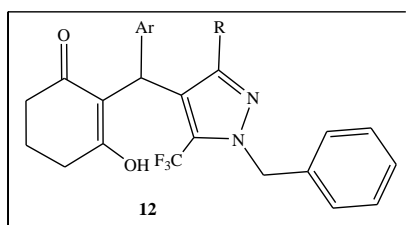
N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
10ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2-[(3(5)-Trifluormetil-5(3)-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona
10cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	2-(3(5)-Fenil-5(3)-trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]cicloex-2-en-1-ona

Tabela 9: Numeração e Nomenclatura do Composto **11**.



N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
11ca	4-OCH ₃ Ph	CH ₃	3(5)-Trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 10: Numeração e Nomenclatura do Composto **12**



N° (Ar/R)	Ar	R	Nomenclatura
12aa	Ph	CH ₃	2-[(1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona

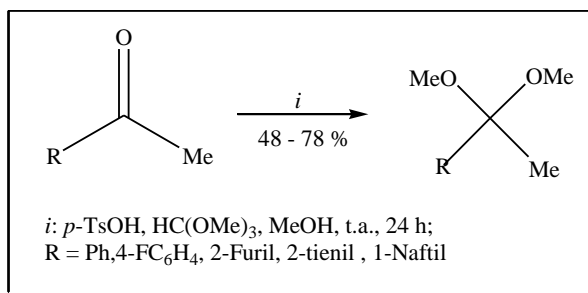
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2. Síntese e Caracterização Estrutural

3.2.1. Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetilfurano, 2-Acetiltofeno e 1-Acetilnaftaleno

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 27) foi realizada de acordo com a metodologia já descrita na literatura,^{21b,c} qual emprega reações de aril/heteroaril-metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico em metanol anidro. O tempo de reação foi de 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (25 °C). Após neutralização com carbonato de sódio anidro, os acetais foram obtidos na sua forma pura através de destilação, à pressão reduzida. Os pontos de ebulição encontrados, bem como os rendimentos, estão de acordo com dados da literatura.

Esquema 27



3.2.2. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a-f).

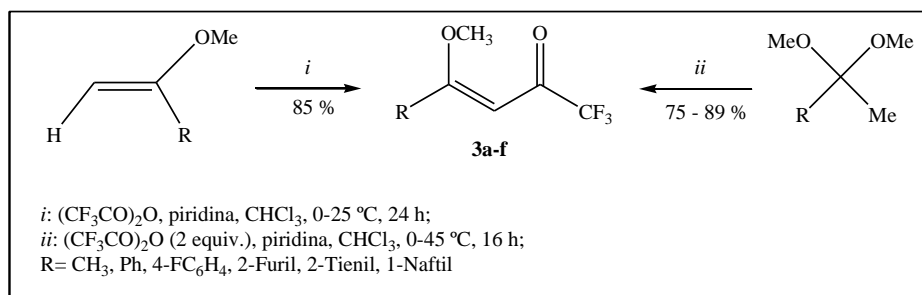
A síntese das cetonas **3a-f** foi precedida com base em metodologias utilizadas pelos pesquisadores do NUQUIMHE.^{21a,c,f}

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético a uma mistura, de enoléter, para a síntese de **3a**, ou de acetal, para a síntese dos compostos **3b-f**, ambos na presença de piridina e em clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. As reações permaneceram 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética, para os enoléteres adquiridos comercialmente, e 16 horas, a 45 °C e sob agitação magnética, para os acetais derivados das acetofenonas, acetilheterociclos e 1-acetilnaftaleno sintetizados previamente. Lavaram-se as misturas com uma solução de ácido clorídrico (0,1 M) e, a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos (**3a-f**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. A literatura apresenta rendimentos para os compostos **3a-f** na faixa de 80-94 %. Este

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

trabalho permitiu isolar estes produtos com rendimentos similares aos descritos (75-89 %) (Esquema 28).

Esquema 28



3.2.3. Síntese de 3-Acila-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-onas (4).

De acordo com metodologias já descritas na literatura e citadas na revisão bibliográfica, a síntese de 2-hidróxi-2H-cromenonas constitui-se basicamente na reação entre compostos 1,3-dicarbonílicos, aril aldeídos e alquil nitrilas via reações multicomponentes.

Com base no trabalho descrito por Song e col.,³¹ a síntese das 2-hidróxi-2H-cromenonas parte de dois precursores 1,3-dicarbonílicos e aril aldeídos na presença de quantidade catalítica de trietilamina através de RMCs. No presente trabalho, a síntese destes compostos foi realizada empregando 1,3-cicloexanodiona (**1**), aril aldeídos (**2**) e introduziu como novidades as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**3**) como segundo precursor, em meio básico de trietilamina, via metodologia de reações multicomponentes.⁴⁹

Foram inicialmente testadas as condições reacionais para composto **4aa**, com objetivo de otimização dos rendimentos para esta etapa sintética, como mostra a Tabela 11.

Nas condições testadas observou-se que a reação não ocorre tanto na ausência quanto na presença de base à temperatura ambiente (Reação 1 e 3). Também a reação foi realizada na ausência de base sob temperatura de refluxo e, no entanto foi possível recuperar o material de partida (Reação 2). Quando utilizada trietilamina (25 mol%), refluxo por 16 horas, o produto desejado foi obtido com rendimento 45% (Reação 5). Esta condição demonstrou-se satisfatória, pois quando foi empregada quantidade maior de base (50 mol %) e prolongado tempo de reação (24 h) não houve mudança significativa no rendimento (Reação 6). Além disso, se comparamos o rendimento que

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

obtivemos com o valor já descrito na literatura (53%)³¹ para esse mesmo composto, pudemos observar que não apresentou diferença significativa.

Outra possibilidade estudada foi o uso de piridina como catalisador e o resultado obtido nesta condição foi similar ao da trietilamina (Reação 7). No entanto, pode-se observar na tabela 12, que ao longo da série empregando esta mesma condição para outras vinil cetonas e aldeídos, na grande maioria, os rendimentos foram superiores ao composto **4aa**.

Tabela 11: Otimização da síntese de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**).^[a]

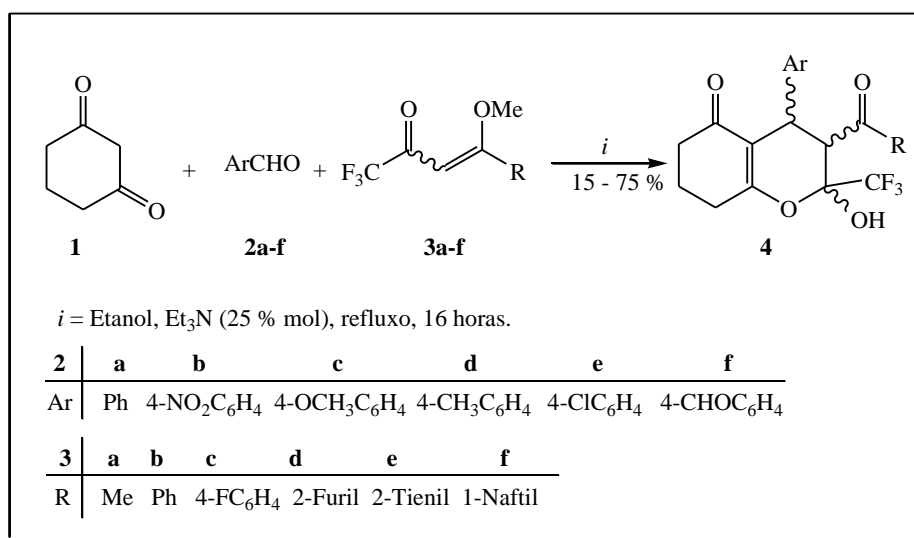
Reação N ^o	Base	Temperatura (C ^o)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	[b]	t.a	24	[c]
2	[b]	75	24	[c]
3	Et ₃ N (25 mol%)	t.a	2	[d]
4	Et ₃ N (25 mol%)	75	12	[d]
5	Et₃N (25 mol%)	75	16	45
6	Et ₃ N (50 mol%)	75	24	47
7	Piridina (50mol%)	75	16	41

[a] Reações executadas em etanol como solvente. [b] Ausência de base.

[c] Recuperação do material de partida. [d] Mistura de material de partida e produto **4aa**.

Com a otimização da condição reacional foram sintetizadas uma série de 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**) com 34 compostos, sendo que 28 destes são inéditos (Esquema 29).

Esquema 29



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

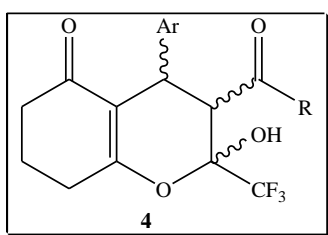
É importante salientar que após a adição dos reagentes, a reação deve ser mantida sob agitação a temperatura ambiente até a precipitação de um sólido branco. Após, eleva-se à temperatura para refluxo por 16 horas (ver parte experimental).

3.2.3.1. Purificação dos Compostos 4

Os compostos **4** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob forma de sólidos, filtrados em funil de Büchner e lavados com etanol gelado. A pureza dos compostos **4** foi comprovada por análise elementar CNH. A Tabela 12 mostra as propriedades físicas dos compostos.

Analisando a tabela 12, pode-se observar que a maioria dos compostos **4** apresentaram rendimentos satisfatórios (41-75%) não sendo afetados pela presença ou ausência de substituinte na posição *para* do aril aldeído, nem do substituinte “R” da vinil cetona; com exceção dos compostos com substituintes 3-(1-naftoil) (**4af-4ff**) que foram obtidos com baixos rendimentos (15-22%) mesmo prolongando o tempo de reação para 48 horas. Também foi observado que durante o tempo reacional há pouca precipitação do produto quando comparado aos demais compostos. Isto pode ser explicado pelo efeito estérico do 1-naftoil na posição 4 das vinil cetonas **3** que na etapa de ciclocondensação do produto de Knoevenagel com a vinil cetona dificulta a aproximação destas duas moléculas.

Tabela 12: Propriedades Físicas e rendimentos dos Compostos **4**



Composto	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
4aa	Ph	CH ₃	45	175-176	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ O ₄ (466,14)	61,02	4,84	-
						61,01	4,78	-
4ab	Ph	Ph	54	176-175	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ O ₄ (422,08)	66,34	4,60	-
						66,07	4,93	-
4ac	Ph	4-FC ₆ H ₄	60	173-175	C ₂₃ H ₁₈ F ₄ O ₄ (406,10)	63,60	4,18	-
						63,70	4,46	-

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 12: Propriedades Físicas e rendimentos dos Compostos **4** (Continuação).

Composto	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
4ad	Ph	2-Furil	47	190-191	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ O ₅	59,71	4,06	-
					(434,11)	59,80	4,32	
4ae	Ph	2-Tienil	50	187-189	C ₂₁ H ₁₇ F ₃ O ₄ S	66,97	4,92	-
					(416,12)	66,95	4,99	
4af	Ph	1-Naftil	15	199-200	C ₂₇ H ₂₁ F ₃ O ₄	69,52	4,54	-
					(354,11)	69,09	5,01	
4ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	53	194-196	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₆	4,14	4,04	3,51
					(399,09)	54,15	4,07	3,51
4bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	65	182-184	C ₂₃ H ₁₈ F ₃ NO ₆	59,87	3,93	3,04
					(461,11)	59,63	4,01	3,09
4bc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	51	177-179	C ₂₃ H ₁₇ F ₄ NO ₆	57,63	3,57	2,92
					(479,10)	57,71	3,91	2,91
4bd	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Furil	49	209-211	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ NO ₇	55,88	3,57	3,10
					(451,09)	55,68	3,86	3,14
4be	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Tienil	57	205-207	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ NO ₆ S	53,96	3,45	3,00
					(467,07)	53,84	3,58	2,96
4bf	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1-Naftil	16	206-208	C ₂₇ H ₂₀ F ₃ NO ₆	63,41	3,94	2,74
					(511,12)	63,11	4,28	2,91
4ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	58	168-170	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ O ₅	59,37	4,98	-
					(384,12)	59,78	5,08	
4cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	67	179-182	C ₂₄ H ₂₁ F ₃ O ₅	64,57	4,74	-
					(446,13)	64,02	4,90	
4cd	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Furil	71	194-195	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ O ₆	60,55	4,39	-
					(436,11)	60,56	4,45	
4ce	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	65	131-173	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ O ₅ S	58,40	4,23	-
					(436,11)	58,75	4,60	
4da	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	60	172-174	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ O ₄	61,95	5,20	-
					(368,12)	61,87	5,31	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 12: Propriedades Físicas e rendimentos dos Compostos **4** (Continuação).

Composto	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
4db	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Ph	64	176-178	C ₂₄ H ₂₁ F ₃ O ₄	66,97	4,92	-
					(430,14)	66,95	4,99	
4dc	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	58	202-203	C ₂₄ H ₂₀ F ₄ O ₄	64,28	4,50	-
					(448,13)	64,28	4,70	
4dd	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Furil	65	194-196	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ O ₅	62,86	4,56	-
					(420,12)	62,78	4,90	
4de	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	63	187-189	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ O ₄ S	60,54	4,39	-
					(436,10)	60,54	4,66	
4df	4-CH ₃ C ₆ H ₄	1-Naftil	18	198-200	C ₂₈ H ₂₃ F ₃ O ₄	69,99	4,82	-
					(480,15)	70,14	5,20	
4ea	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	66	184-186	C ₁₈ H ₁₆ ClF ₃ O ₄	55,61	4,15	-
					(388,07)	55,61	4,33	
4eb	4-ClC ₆ H ₄	Ph	75	189-191	C ₂₃ H ₁₈ ClF ₃ O	61,27	4,02	-
					(450,08)	61,03	4,27	
4ec	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	68	187-189	C ₂₃ H ₁₇ ClF ₄ O ₄	58,92	3,65	-
					(468,08)	58,43	3,95	
4ed	4-ClC ₆ H ₄	2-Furil	64	189-191	C ₂₁ H ₁₆ ClF ₃ O ₅	57,22	3,66	-
					(440,06)	56,80	3,92	
4ee	4-ClC ₆ H ₄	2-Tienil	71	181-183	C ₂₁ H ₁₆ ClF ₃ O ₄ S	55,21	3,53	-
					(456,04)	55,21	3,49	
4ef	4-ClC ₆ H ₄	1-Naftil	22	199-201	C ₂₇ H ₂₀ ClF ₃ O ₄	64,74	4,02	-
					(500,10)	64,58	4,03	
4fa	4-CHOC ₆ H ₄	CH ₃	41	194-196	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ O ₅	59,69	4,48	-
					(382,10)	59,80	4,60	
4fb	4-CHOC ₆ H ₄	Ph	43	182-184	C ₂₄ H ₁₉ F ₃ O ₅	64,86	4,31	-
					(444,12)	64,92	4,20	
4fc	4-CHOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	45	182-184	C ₂₄ H ₁₈ F ₄ O ₅	62,34	3,92	-
					(462,11)	61,94	4,13	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 12: Propriedades Físicas e rendimentos dos Compostos **4** (Continuação).

Composto	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
4fd	4-CHOC ₆ H ₄	2-Furil	60	202-204	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ O ₆	60,83	3,94	-
					(434,10)	60,67	4,08	
4ee	4-CHOC ₆ H ₄	2-Tienil	52	198-200	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ O ₅ S	58,60	3,80	-
					(450,07)	58,27	4,01	
4ff	4-CHOC ₆ H ₄	1-Naftil	15	189-191	C ₂₈ H ₂₁ F ₃ O ₅	68,01	4,28	-
					(494,13)	67,80	4,53	

3.2.3.2. Identificação Espectroscópica dos compostos **4**.

3.2.3.2.1. Análise de RMN ¹H e ¹³C{H}

Considerando, que os compostos **4** apresentam três estereocentros, então poderíamos esperar oito estereoisômeros, ou seja, 4 pares de diastereoisômeros. Se 4 pares de enantiômeros tivessem sido formados, ambos espectros de ¹H e ¹³C deveriam mostrar 4 conjuntos de sinais. Entretanto, somente um conjunto de sinais foi observado, indicando que apenas um par de enantiômeros foi obtido.

A identificação dos compostos 3-acil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**) foi realizada por RMN ¹H, ¹³C{H} e ¹⁹F e Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa (CL-IES) e Espectroscopia de Infravermelho. Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna (¹H, ¹³C), e fluorobenzeno como referência externa (¹⁹F). A série dos compostos **4** apresentou espectros de RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F bastante similares, uma vez que as pequenas variações encontradas para o deslocamento ¹H, ¹³C, ¹⁹F devem-se aos efeitos dos substituintes na posição C3 e C4.

A atribuição de sinais para o ¹H, ¹³C, ¹⁹F para a série dos compostos **4** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **4aa**. O espectro de RMN ¹H do composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**) (Figura 9), mostra um singleto em 9,08 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila na posição C2, na região de 7,09-7,25 ppm um multipletto referente aos hidrogênios da fenila. Já os hidrogênios H4 e H3 aparecem como dois dubletos em 4,00 ppm e 2,99 ppm respectivamente, com acoplamento vicinal de 12 Hz, indicando a

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

configuração *trans diaxial*. Na grande maioria dos compostos estes dois hidrogênios apresentam-se como dubletos, no entanto para alguns compostos com substituintes 3-benzoil substituídos (**4ac**, **4bc**, **4db**, **4dc**, **4ec**, **4eb**), pôde-se observar como um singlete tornando-se quimicamente equivalentes (ver anexo I). Os hidrogênios metilênicos H6, H7 e H8 aparecem como multipletos na região de 1,88-2,20 ppm. Ao analisar o espectro da figura 9, observa-se que a integração do H6 deveria ser 2,0 no entanto, devido a sobre posição do pico do DMSO-*d*₆ apresenta valor inferior de 0,9.

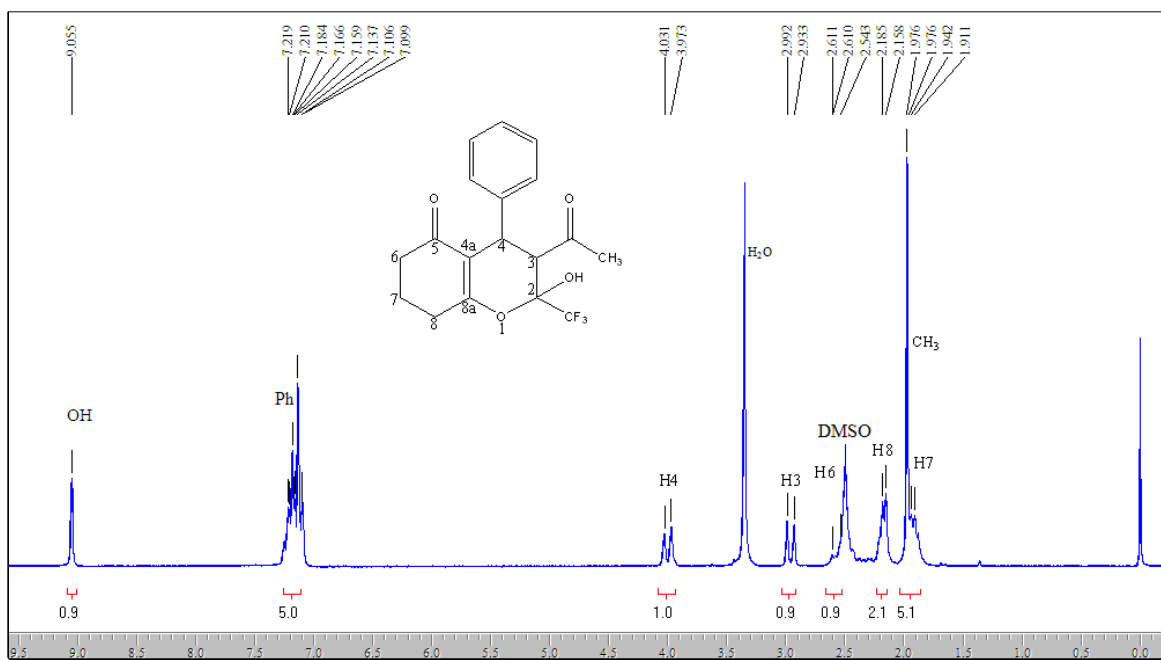


Figura 9: Espectro de RMN ¹H a 100,61 MHz de composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4aa**) em DMSO-*d*₆.

O espectro de ¹³C {¹H} para o composto **4aa** (Figura 10) apresentou sinais 203,6 ppm, 194,6 ppm referente aos carbonos carbonílicos *exo* e *endocíclico*, respectivamente. Em 166,0 ppm e 114,5 ppm sinais referentes aos carbonos C8a e C4a. Os carbonos aromáticos apresentam quatro sinais em 141,1, 128,0, 127,0 e 126 ppm. Os carbonos do CF₃ e C2 ambos apresentaram-se como quartetos, sendo que CF₃ aparece em 121,7 ppm e constante de acoplamento de ¹J_{C-F}=287 Hz e C2 em 94,0 ppm com constante de acoplamento ²J_{C-F}=33 Hz. Sinais em 57,9, 37,4, 36,3, 29,4, 27,7 e 19,3 ppm designam-se respectivamente aos carbonos C3, C6, C8, CH₃, C4 e C7.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

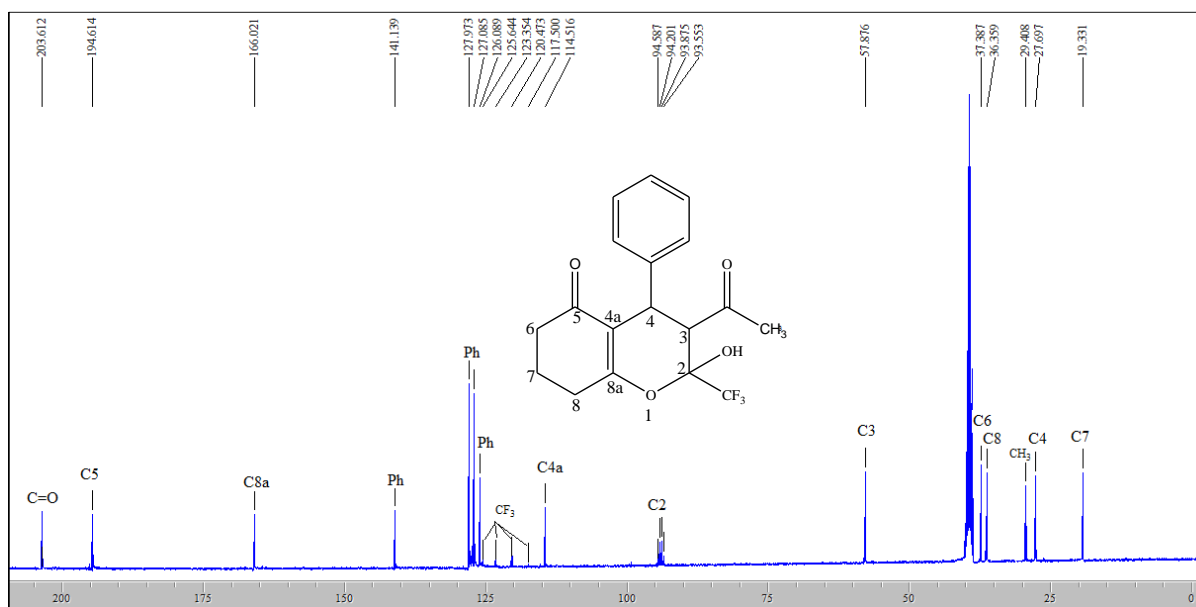


Figura 10: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,61 MHz de composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3.2.3.2.2. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram também caracterizados por espectrometria de massas através da inserção direta IES-EM no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou na maioria dos espectros a presença de $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$ e $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ característico desta técnica. Como exemplo desta série foi utilizado o composto **4aa** (Figura 11).

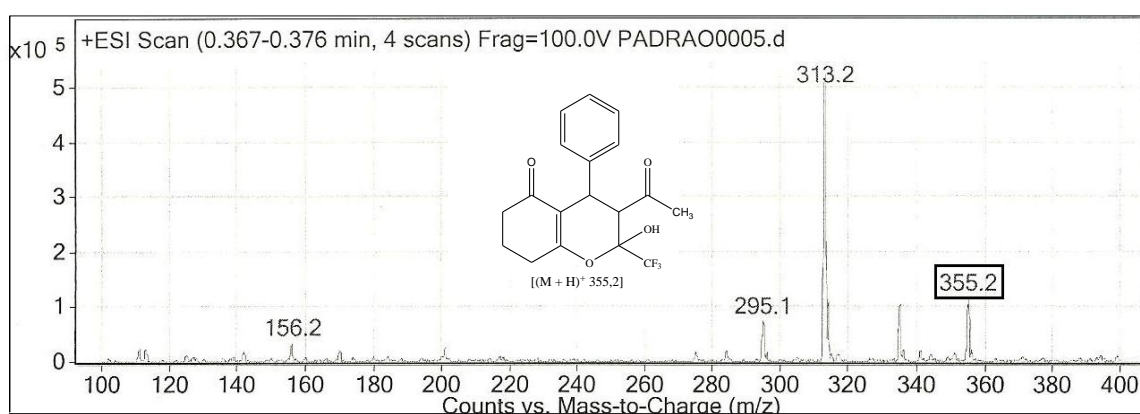


Figura 11: Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Os dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, CL-IES e dos compostos **4**, estão descritos na Tabela 13. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (CL-IES-EM/EM) e desta tese.

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES-EM/EM dos compostos **4**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
4aa	9,02 (s, 1H, OH); 7,09-7,25 (m, 5H, Ph); 4,00 (d, $J=12$, 1H, H4); 2,99 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,62-2,50 (m, 2H, H6); 2,20-2,17 (m, 2H, H8); 1,97 (s, 3H, Ac.); 1,94-1,88 (m, 2H, H7).		203,9 (C=O, Ac.); 194,9 (C5); 166,3 (C8a); 141,3; 128,2; 127,2; 126,3 (Ph); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,6 (C4a); 94,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 58,1 (C3); 37,4 (C6); 36,4 (C8); 29,5 (s, CH_3); 27,8 (C4); 19,4 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+$, 355,2].
4ab	8,57 (s, 1H, OH); 7,46-7,44 (m, 3H, Ph); 7,32-7,28 (m, 2H, Ph); 7,14-7,05 (m, 4H, Ph); 6,96 (m, 1H, Ph); 4,24 (d, $J=12$, 1H, H4); 4,19 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,63-2,58 (m, 2H, H6); 2,26-2,19 (m, 2H, H8); 1,98-1,95 (m, 2H, H7).		195,9 (C=O, Bz.); 194,4 (C5); 165,8 (C8a); 141,0; 137,7; 132,7; 128,0; 127,6; 127,1; 127,0; 125,7 (Ph); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3), 114,8 (C4a); 94,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,0 (C3); 38,3 (C6); 36,3 (C8); 27,6 (C4); 19,3 (C7)		$[(\text{M} + \text{H})^+$, 417,1]; $[(\text{M} + \text{Na})^+$, 439,0]; $[(\text{M} + \text{K})^+$, 455,0].
4ac	8,62 (s, 1H, OH); 7,99-7,95 (m, 1H, Ph); 7,59-7,55 (m, 2H, Ph); 7,13-7,11 (m, 2H, Ph); 7,09-7,01 (m, 4H, Ph); 4,27 (s, 2H, H3, H4); 2,63-2,56 (m, 2H, H6); 2,23-2,20 (m, 2H, H8); 2,04-1,95 (m, 2H, H7).		194,6 (C=O, Bz.); 194,4 (C5); 165,9 (C8a); 164,4 (d, $J_{\text{CF}}=253$, Ph); 140,9; 133,9 (Ph); 130,1 (d, $J_{\text{CF}}=9$, Ph); 127,6, 127,2, 125,8 (Ph); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 115,1 (d, $^2J_{\text{CF}}=22$ Hz, Ph); 114,8 (C4a); 94,6 (q, $J_{\text{CF}}=33$, C2); 49,0 (C3); 38,7 (C6); 36,3 (C8); 27,7 (C4); 19,3 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+$, 435,1]; $[(\text{M} + \text{Na})^+$, 457,2].
4ad	8,55 (s, 1H, OH); 7,76-7,75 (m, 1H, Fur); 7,12-7,03 (m, 5H, Ph); 7,00-6,96 (m, 1H, Fur); 6,48-6,47 (m, 1H, Fur); 4,16 (d, $J=12$, 1H, H4); 3,88 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,62-2,55 (m, 2H, H6); 2,21-2,18 (m, 2H, H8); 1,98-1,92 (m, 2H, H7).		195,0 (C5); 182,9 (C=O, Fur); 166,3 (C8a); 152,3 (Fur); 148,6 (Fur); 141,2; 127,8; 127,6; 126,0 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 119,5 (Fur); 115,0 (C4a); 112,6 (Fur); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,5 (C3); 38,2 (C6); 36,5 (C8); 27,9 (C4); 19,6 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+$, 407,1]; $[(\text{M} + \text{Na})^+$, 429,1].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
4ae	8,55 (s, 1H, OH); 7,80 (d, $J=5$, 1H, Th); 7,41 (s, 1H, Th); 7,07-7,04 (m, 4H, Ph); 6,97-6,96 (m, 2H, Ph/Th); 4,19 (d, $J=12$, 1H, H4); 3,98 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,62-2,57 (m, 2H, H6); 2,20-2,18 (m, 2H, H8); 1,97-1,95 (m, 2H, H7).		194,6 (C5); 188,1 (C=O, Th); 166,0 (C8a); 144,5 (Th); 140,9 (Ph); 135,7 (Th); 132,9 (Th); 128,2 (Ph); 127,6 (Th); 127,3; 125,8 (Ph); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,9 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 50,9 (C3); 38,6 (C6); 36,3 (C8); 27,8 (C4); 19,4 (C7).		[(M + H) ⁺ , 423,0]; [(M + Na) ⁺ , 445,0].
4af	8,70 (s, 1H, OH); 8,37 (d, $J=8$, 0, 1H, Ph); 7,97 (d, $J=8$, 1H, Ph); 7,90 (d, $J=8$, 1H, Ph); 7,60-7,51 (m, 2H, Ph); 7,24-7,11 (m, 5H, Ph); 7,07-7,05 (m, 1H, Ph); 6,88 (d, $J=7$, 1H, Ph); 4,37 (d, $J=12$, 1H, H4); 4,17 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,64-2,53 (m, 2H, H6); 2,25-2,22 (m, 2H, H8); 2,00-1,97 (m, 2H, H7).		197,0 (C=O, Naph.); 194,7 (C5); 166,0 (C8a); 141,6; 135,3; 133,0; 132,8; 129,2; 128,0; 127,9; 127,5; 127,3; 127,2; 126,2; 125,9; 125,1; 123,8 (Ph); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,8 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2), 52,7 (C3); 38,2 (C6); 36,3 (C8); 27,7 (C4); 19,4 (C7).		[(M + H) ⁺ , 467,1]; [(M + Na) ⁺ , 489,1].
4ba	9,03 (s, 1H, OH); 8,06 (d, $J=9$, 1H, Ph); 7,43 (d, $J=9$, 1H, Ph); 4,17 (d, $J=12$, 1H, H4); 3,06 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,60-2,56 (m, 2H, H6); 2,24-2,19 (m, 2H, H8); 2,01 (s, 3H, CH ₃); 1,96-1,93 (m, 2H, H7).		202,8 (C=O, Ac.); 195,1 (C5); 167,3 (C8a); 149,8; 146,1; 128,9; 123,4 (Ph); 122,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 113,4 (C4a); 94,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 57,5 (C3); 37,3 (CH ₃); 36,4 (C6); 29,7 (C8); 28,0 (C9); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 400,1]; [(M+ Na) ⁺ , 419,3].
4bb	8,76 (s, 1H, OH); 7,92 (d, $J=9$, 2H, Ph); 7,56 (d, $J=9$, 2H, Ph); 7,48 (t, $J=7$, 1H, Ph); 7,42 (d, $J=9$, 2H, Ph); 7,34-7,31 (m, 2H, Ph); 4,35 (s, 2H, H3, H4); 2,66-2,60 (m, 2H, H6); 2,25-2,21 (m, 2H, H8); 2,00-1,97 (m, 2H, H7).		195,5 (C=O, Bz.); 195,1 (C5); 167,3 (C8a); 149,8; 145,8; 135,0; 133,6; 129,3; 128,6; 127,6; 123,0 (Ph); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,3 (C4a); 94,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 47,8 (C3); 38,8 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 462,1]; [(M+ Na) ⁺ , 484,4].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
4bc	8,79 (s, 1H, OH); 7,92 (d, <i>J</i> =9, 2H, Ph); 7,70-7,65 (m, 2H, Ph); 7,43 (d, <i>J</i> =9, 2H, Ph); 7,15-7,12 (m, 2H, Ph); 4,35 (s, 2H, H3, H4); 2,65-2,60 (m, 2H, H6); 2,25-2,21 (m, 2H, H8); 2,00-1,97 (m, 2H, H7).		195,0 (C=O, Bz); 194,0 (C5); 167,0 (C8a); 163,5 (d, <i>J</i> =253, Ph); 149,6; 145,7; 133,7 (Ph); 130,7 (d, <i>J</i> =8, Ph); 129,2; 122,9 (Ph); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 115,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =22, Ph); 114,2 (C4a); 94,7 (q, <i>J</i> =33, C2); 47,7 (C3); 37,7 (C6); 36,3 (C8); 27,9 (C4); 19,5 (C7).		[(M + Na) ⁺ , 502,3]
4bd	8,80 (s, 1H, OH); 7,94 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,78 (s, 1H, Fur); 7,38 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,20 (d, <i>J</i> =4, 1H, Fur); 6,49 (s, 1H, Fur); 4,29 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 3,97 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,63-2,59 (m, 2H, H6); 2,21-2,20 (m, 2H, H8); 1,99-1,97 (m, 2H, H7).		195,1 (C5); 182,2 (C=O, Fur); 167,2 (C8a); 152,1 (Fur); 149,6 (Fur); 149,0; 145,8; 129,2; 123,0 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 120,3 (Fur); 114,2 (C4a); 112,4 (Fur); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33, C2); 49,1 (C3); 38,2 (C6); 36,3 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 452,1].
4be	8,98 (s, 1H, OH); 7,95 (d, <i>J</i> =9, 2H, Ph); 7,89 (d, <i>J</i> =5, 1H, Th); 7,64 (s, 1H, Th); 7,43 (d, <i>J</i> =9, 2H, Ph); 7,02 (t, <i>J</i> =4 Hz, 1H, Th); 4,29 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,21 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,62-2,54 (m, 2H, H6); 2,25-2,18 (m, 2H, H8); 2,00-1,98 (m, 2H, H7).		195,3 (C5); 187,9 (C=O, Th); 167,5 (C8a); 149,8; 146,0 (Ph); 144,8; 136,9; 134,1 (Th); 129,4 (Ph); 128,9 (Th); 123,1 (Ph); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 114,4 (C4a); 95,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ 33, C2); 49,7 (C3); 38,9 (C6); 36,6 (C8); 28,2 (C4); 19,8 (C7).		[(M + H) ⁺ , 468,3].
4bf	8,97 (s, 1H, OH); 8,39 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 8,0-7,96 (m, 3H, Ph); 7,91 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,60-7,56 (m, 2H, Ph); 7,50 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,33-7,29 (m, 1H, Ph); 7,17 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,51 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,35 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,65-2,59 (m, 2H, H6); 2,27-2,25 (m, 2H, H8); 2,01-1,98 (m, 2H, H7).		196,6 (C=O, Naph.); 195,2 (C5); 167,2 (C8a); 150,1; 145,8; 130,0; 133,6; 133,3; 129,4; 128,4; 127,9; 129,6; 125,3; 124,2; 123,2 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 114,3 (C4a); 94,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33, C2); 51,3 (C3); 38,3 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 512,1]; [(M + Na) ⁺ , 534,4]; [(M + K) ⁺ , 550,6].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES-EM/EM dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
4ca	8,80 (s, 1H, OH); 7,01 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,76(d, $J=8$, 2H, Ph); 3,96 ($J=12$, 1H, H4); 3,69 (s, 3H, OCH ₃); 2,97 ($J=12$, 1H, H3); 2,56 (m, 2H, H6); 2,18-2,13 (m, 2H, H8); 1,96 (s, 3H, CH ₃); 1,92-1,91 (m, 2H, H7).		203,6 (C=O, ac.); 194,5 (C5), 165,6 (C8a); 156,5; 132,8; 128,0 (Ph); 121,9 (7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 114,8 (Ph); 113,4 (C4a); 93,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 57,8 (OCH ₃); 54,6 (C3); 36,4 (C6); 36,3 (C8); 29,2 (C4); 27,6 (CH ₃); 19,2 (C7).		[(M + H) ⁺ , 387]; [(M + K) ⁺ , 423].
4cb	8,53 (s, 1H, OH); 7,50-7,45 (m, 3H, Ph); 7,02 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,63 (d, $J=8$, 2H, Ph); 4,20 (s, 2H, H3, H4); 3,58 (s, 3H, OCH ₃), 2,60 (m, 2H, H6); 2,20-2,18 (m, 2H, H8); 1,96-1,95 (m, 2H, H7).		196,7 (C=O, Bz); 194,7 (C5); 165,8 (C8a); 157,4; 137,4; 132,8; 128,3; 128,1; 127,2 (Ph); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,3 (C4a); 113,5 (Ph); 94,7(q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 54,7 (OCH ₃); 49,3 (C3); 38,1 (C6); 36,6 (C8); 27,8 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 447]; [(M + Na) ⁺ , 469].
4cd	8,55 (s, 1H, OH); 7,78 (s, 1H, Fur); 7,11 (d, $J=3$, 1H, Fur); 6,98 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,64 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,50 (s, 1H, Fur); 4,13 (d, $J=12$, 1H, H4), 3,89 (d, $J=12$, 1H, H3); 3,61 (s, 3H, OCH ₃), 2,59-2,55 (m, 2H, H8); 2,18-2,17 (m, 2H, H8); 1,95-1,93 (m, 2H, H7).		194,9 (C5), 183,2 (C=O), 165,7 (C8a); 157,3 (Ph); 152,3; 148,2 (Fur); 132,8; 128,5 (Ph); 122,0 ((q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 119,1 (Fur); 115,2 (C4a); 113,2 (Ph); 112,4 (Fur); 94 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 54,7 (OCH ₃); 37,3 (C6); 36,5 (C8); 27,8 (C4); 19,5 (C7).		[(M + H) ⁺ , 437]; [(M + Na) ⁺ , 459]; [(M + K) ⁺ , 475].
4ce	8,57 (s, 1H, OH); 7,85 (d, $J=5$, 1H, Th); 7,48 (s, 1H, Th); 7,06-6,99 (m, 3H, Th, Ph); 6,62 (d, $J=8$, 2H, Ph); 4,13 (d, $J=11$, 1H, H4); 4,05 (d, $J=11$, 1H, H3); 3,59 (s, 3H, OCH ₃); 2,59-2,55 (m, 2H, H6); 2,20-2,17 (m, 2H, H8); 1,95-1,94 (m, 2H, H7).		194,5 (C5); 188,2 (C=O); 165,6 (C8a); 157,2 (Ph); 144,6; 135,6; 132,9 (Th); 132,7; 128,4 (Ph); 128,3 (Th); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,2 (C4a); 113,2 (Ph); 94,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 54,6 (OCH ₃); 37,7 (C6); 36,4 (C8); 27,7 (C4); 19,4 (C7).		[(M + H) ⁺ , 453]

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
4da	8,88 (s, 1H, OH); 7,02 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,96 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 3,96 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 2,96 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,57-2,52 (m, 2H, H6); 2,26 (s, 3H, CH ₃); 2,18-2,12 (m, 2H, H8); 1,96 (s, 3H, Ac.); 1,92-1,91 (m, 2H, H7).		204,1 (C=O, Ac.); 195,1 (C5); 166,3 (C8a); 138,2; 135,4; 129,0; 127,3 (Ph); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,0 (C4a); 94,2 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 58,3 (C3); 37,0 (CH ₃ , Ac.); 36,6 (C6); 29,4 (C8); 27,9 (C4); 20,6 (CH ₃); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 369,1]; [(M + Na) ⁺ , 391,1].
4db	8,74 (s, 1H, OH); 7,51 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,49-7,45 (m, 1H, Ph); 7,35-7,31 (m, 2H, Ph); 7,00-6,98 (m, 2H, Ph); 6,88 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 4,22 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,17 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,56-2,54 (m, 2H, H6); 2,19-2,17 (m, 2H, H8); 2,09 (s, 3H, CH ₃); 1,97-1,93 (m, 2H, H7).		196,1 (C=O, Bz); 195,1 (C5); 166,1 (C8a); 138,3; 137,4; 135,0; 133,2; 128,5; 127,5 (Ph); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,4 (C4a); 94,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,0 (C3); 38,5 (C6); 36,6 (C8); 27,9 (C4); 20,5 (CH ₃); 19,6 (C7).		[(M + 2H) ⁺ , 431,2].
4dc	8,54 (s, 1H, OH); 7,59-7,56 (m, 2H, Ph); 7,12 (t, <i>J</i> =9, 2H, Ph); 6,97 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,87 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 4,17 (s, 2H, H3, H4); 2,62-2,55 (m, 2H, H6); 2,21-2,18 (m, 2H, H8); 2,10 (s, 3H, CH ₃); 1,98-1,93 (m, 2H, H7).		195,0 (C=O, Bz); 194,7 (C5); 164,9 (d, <i>J</i> =253, Ph); 138,2; 135,0; 134,2 (Ph); 130,7 (d, <i>J</i> =9, Ph); 128,6; 127,6 (Ph); 122,0 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,7 (d, <i>J</i> =22, Ph); 115,4 (C4a); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 48,9 (C3); 38,5 (C6); 36,6 (C8); 28,0 (C4); 20,5 (CH ₃); 19,7 (C7).		[(M + H) ⁺ , 449,1]; [(M + Na) ⁺ , 471,1].
4dd	8,54 (s, 1H, OH); 7,77 (s, 1H, Fur); 7,07 (d, <i>J</i> =4, 1H, Fur); 6,97 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,88 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,49-6,48 (m, 1H, Fur); 4,14 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 3,88 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,61-2,54 (m, 2H, H6); 2,21-2,16 (m, 2H, H8); 2,12 (s, 3H, CH ₃); 1,96-1,93 (m, 2H, H7).		194,4 (C5); 182,9 (C=O, Fur); 165,5 (C8a); 152,1; 147,9 (Fur); 137,8; 134,5; 128,1; 127,1 (Ph); 120,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 118,7 (Fur); 115,0 (C4a); 112,1 (Fur); 94,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 50,2 (C3); 37,5 (C6); 36,3 (C8); 27,6 (C4); 20,1 (CH ₃); 19,3 (C7).		[(M + H) ⁺ , 421,1]; [(M + Na) ⁺ , 443,1].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
4de	8,73 (s, 1H, OH); 7,87 (d, <i>J</i> =5, 1H, Th); 7,51 (s, 1H, Th); 7,03-7,00 (m, 1H, Th); 6,98 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,87 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 4,13 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,04 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 2,62-2,63 (m, 2H, H6); 2,20-2,16 (m, 2H, H8); 2,10 (s, 3H, CH ₃); 196-193 (m, 2H, H7),		194,3 (C5); 187,3 (C=O); 165,9 (C8a); 144,3 (Th); 137,6 (Ph); 135,5 (Th); 134,4 (Ph); 132,6 (Th); 128,0 (Ph); 127,9 (Th); 127,6 (Ph); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 114,9 (C4a); 94,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33, C2); 51,0 (C3); 37,9 (C6); 36,2 (C8); 27,55 (C4); 20,0 (CH ₃); 19,1 (C7).		[(M + H) ⁺ , 437,0]; [(M + Na) ⁺ , 459,0].
4df	8,60 (s, 1H, OH); 8,36 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ar); 7,98 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ar), 7,90 (d, <i>J</i> =1H, Ar), 7,59–7,51 (m, 2H, Ar); 7,27–7,23 (m, 1H, Ar); 7,05–7,01 (m, 2H, Ar); 6,95–6,93 (m, 3H, Ar); 4,33 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 4,16 (d, <i>J</i> =12 Hz, 1H, H4); 2,65–2,57 (m, 2H, H6); 2,24–2,21 (m, 2H, H8); 2,14 (s, 3H, CH ₃); 1,99–1,94 (m, 2H, H7).		197,3 (C=O, Naph.); 195,3 (C5); 166,2 (C8a); 147,8; 138,8; 135,6; 135,2; 133,2; 129,5; 128,4; 128,0; 127,6; 126,6; 125,4; 124,2 (Ar), 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287 Hz, CF ₃); 115,3 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33 Hz, C2); 52,8 (C3); 38,0 (C6); 36,6 (C8); 28,0 (C4); 20,4 (CH ₃); 19,7 (C7).		[(M + H) ⁺ , 481,1], [(M + Na) ⁺ , 503,1].
4ea	8,91 (s, 1H, OH); 7,24 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,14 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 4,02 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 2,98 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,57-2,51 (m, 2H, H6); 2,18-2,16 (m, 2H, H8); 1,99 (s, 3H, Ac.); 1,95-1,90 (m, 2H, H7).		203,9 (C=O, Ac.); 195,2 (C5); 166,7 (C8a); 140,3; 130,8; 129,2; 128,0 (Ph); 122,1 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 114,27 (C4a); 94,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33, C2); 57,9 (C3); 36,8 (CH ₃ , Ac.); 36,4 (C6); 29,4 (C8); 27,8 (C4); 19,4 (C7).		[(M + H) ⁺ , 389,1]; [(M + Na) ⁺ , 411].
4eb	8,82 (s, 1H, OH); 7,58 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,55-7,51 (m, 2H, Ph); 7,37 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,17-7,10 (m, 4H, Ph); 4,29 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,20 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,61-2,55 (m, 2H, H6); 2,23-2,19 (m, 2H, H8); 1,98-1,94 (m, 2H, H7).		195,6 (C=O, Bz); 194,8 (C5); 166,5 (C8a); 140,1; 137,0; 133,2; 130,3; 129,4; 128,3; 127,6; 127,3 (Ph); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ =287, CF ₃); 114,6 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ =33, C2); 48,1 (C3); 38,1 (C6); 36,3 (C8); 27,8 (C4); 19,4 (C7).		[(M + H) ⁺ , 451,1]; [(M + K) ⁺ , 489,0].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
4ec	8,64 (s, 1H, OH); 7,66-7,63 (m, 2H, Ph); 7,18-7,09 (m, 6H, Ph); 4,24 (d, $J=12$, 1H, H4); 4,19 (d, $J=12$, H3); 2,63-2,56 (m, 2H, H6); 2,27-2,19 (m, 2H, H8); 1,97-1,95 (m, 2H, H7).		194,5 (C=O, Bz); 194,3 (C5); 166,2 (C8a); 164,7 (d, $J=253$, Ph); 139,9; 133,7 (Ph); 130,2 (d, $J=8$, Ph); 129,2; 127,5 (Ph); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 115,2 (d, $J=22$, Ph); 114,4 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 48,5 (C3); 38,2 (C6); 36,2 (C8); 27,7 (C4); 19,3 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+]$, 469,1].
4ed	8,71 (s, 1H, OH); 7,82 (s, 1H, Fur); 7,19 (d, $J=3$, 1H, Fur); 7,13 (d, $J=8$, 2H, Ph); 7,09 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,53-6,51 (m, 1H, Fur); 4,15 (d, $J=12$, 1H, H4); 3,90 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,61-2,53 (m, 2H, H6); 2,22-2,18 (m, 2H, H8); 1,97-1,93 (m, 2H, H7).		195,0 (C5); 182,7 (C=O, Fur); 166,7 (C8a); 152,4; 148,8 (Fur); 140,2; 130,6; 129,6; 127,8 (Ph); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 120,6 (Fur); 114,8 (C4a), 112,7 (Fur), 94,4 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,6 (C3); 37,8 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+]$, 441,1].
4ee	8,63 (s, 1H, OH); 7,87 (dd, $J=1$, $J=3$, 1H, Th); 7,52 (d, $J=3$, 1H, Th); 7,13-7,10 (m, 4H, Ph); 7,03-7,01 (m, 1H, Th); 4,17 (d, $J=12$, 1H, H4); 4,02 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,62-2,56 (m, 2H, H6); 2,20-2,18 (m, 2H, H8); 1,98-1,93 (m, 2H, H7).		194,5 (C5); 187,8 (C=O, Th); 166,2 (C8a); 144,4 (Th); 139,9 (Ph); 135,7; 133,0 (Th); 130,3; 129,1; 128,2 (Ph); 127,4 (Th); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,4 (C4a); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 50,6 (C3); 38,0 (C6); 36,2 (C8); 27,7 (C4); 19,3 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+]$, 457,0].
4ef	8,75 (s, 1H, OH); 8,39 (d, $J=8$, 1H, Ph); 8,01 (d, $J=8$, 1H, Ph); 7,91 (d, $J=8$, 1H, Ph); 7,58-7,52 (m, 3H, Ph); 7,31 (t, $J=8$, 1H, Ph); 7,23-7,14 (m, 5H, Ph); 4,37 (d, $J=12$, 1H, H4); 4,23 (d, $J=12$, 1H, H3); 2,68-2,56 (m, 2H, H6); 2,25-2,22 (m, 2H, H8); 1,99-1,97 (m, 2H, H7).		196,8 (C=O, Naph.); 195,1 (C5); 166,4 (C8a); 140,6; 133,1; 130,5; 129,5; 128,1; 127,8; 127,7; 127,5; 126,3; 125,1; 123,9 (Ph); 121,6 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,6 (C4a); 94,7 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 51,9 (C3); 37,6 (C6); 36,3 (C8); 27,8 (C4); 19,4 (C7).		$[(\text{M} + \text{H})^+]$, 501,1].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e IES dos compostos **4** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
4fa	9,93 (s, 1H, CHO); 9,03 (s, 1H, OH); 7,75 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,36 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 4,11 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 3,02 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,60-2,54 (m, 2H, H6); 2,19-2,17 (m, 2H, H8); 1,99 (s, 3H, Ac.); 1,95-1,92 (m, 2H, H7).		203,8 (C=O, Ac.); 195,0 (C5); 192,6 (C=O, CHO); 166,9 (C8a); 148,7; 134,7; 129,5; 128,2 (Ph); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 114,0 (C4a); 94,1 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 57,7 (C3); 37,7 (CH ₃ , Ac.); 36,4 (C6); 29,5 (C8); 27,9 (C4); 19,5 (C7).		[(M + H) ⁺ , 383,0]; [(M+ NH ₄) ⁺ , 400,2].
4fb	9,80 (s, 1H, CHO); 8,77 (s, 1H, OH); 7,61 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,53 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,47 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,36 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,33-7,29 (m, 2H, Ph); 4,31 (s, 2H, H3, H4); 2,66-2,59 (m, 2H, H6); 2,22-2,20 (m, 2H, H8); 1,99-1,97 (m, 2H, H7).		195,6 (C=O, Bz); 195,0 (C5); 192,5 (C=O, CHO); 166,9 (C8a); 148,7; 137,1; 134,3; 133,4; 129,2; 128,6; 127,5 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 114,6 (C4a); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 48,0 (C3); 38,8 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 445,1].
4fc	9,81 (s, 1H, CHO); 8,78 (s, 1H, OH); 7,66-7,60 (m, 4H, Ph); 7,35 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,19 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,30 (s, 2H, H3, H4); 2,63-2,54 (m, 2H, H6); 2,24-2,20 (m, 2H, H8); 1,99-1,96 (m, 2H, H7).		195,0 (C=O, Bz); 194,3 (C5); 192,5 (C=O, CHO); 166,9 (C8a); 165,0 (d, <i>J</i> =253, Ph); 148,6; 134,4; 133,9 (Ph); 130,7 (d, <i>J</i> =8, Ph); 129,2; 128,6 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 115,7 (d, <i>J</i> =22, Ph); 114,6 (C4a); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 48,0 (C3); 38,0 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4) 19,6 (C7).		[(M + 2H) ⁺ , 464,1].
4fd	9,83 (s, 1H, CHO); 8,77 (s, 1H, OH); 7,78 (s, 1H, Fur); 7,64 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,31 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,17 (d, <i>J</i> =4, 1H, Fur); 6,48 (d, <i>J</i> =2, 1H, Fur); 4,25 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 3,95 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,63-2,58 (m, 2H, H6); 2,21-2,19 (m, 2H, H8); 1,98-1,95 (m, 2H, H7).		195,0 (C5); 192,5 (C=O, CHO); 182,4 (C=O, Fur); 166,9 (C8a); 152,2 (Fur); 148,9 (Ph); 148,5 (Fur); 134,4; 129,2; 128,5 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF ₃); 120,0 (Fur); 114,5 (C4a); 112,6 (Fur); 94,6 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,3 (C3); 38,4 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 435,1]; [(M + Na) ⁺ , 457,1].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 13: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **4** (continuação).

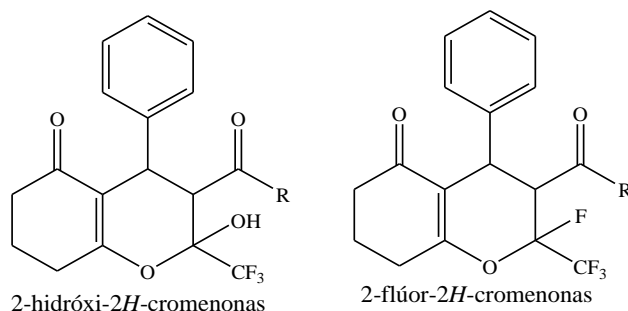
Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
4fe	9,81 (s, 1H); 8,77 (s, 1H, OH); 7,84 (d, <i>J</i> =5, 1H, Th); 7,61 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,53 (s, 1H, Th); 7,34 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,98 (t, <i>J</i> =5, 1H, Th); 4,26 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,10 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,64-2,58 (m, 2H, H6); 2,21-2,19 (m, 2H, H8); 2,01-1,96 (m, 2H, H7).		195,0 (C5); 192,5 (CHO); 187,9 (C=O, Th); 166,9 (C8a); 148,6 (Ph); 144,6; 136,4; 134,4 (Th); 133,7; 129,2 (Ph); 128,7 (Th); 128,6 (Ph); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,5 (C4a); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 49,8 (C3); 38,8 (C6); 36,4 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 451,1]; .
4ff	9,85 (s, 1H, CHO); 9,07 (s, 1H, OH); 6,38 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 8,09-7,99 (m, 2H, Ph); 7,70 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,58 (t, <i>J</i> =6, 1H, Ph); 7,45 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,27 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,46 (d, <i>J</i> =12, 1H, H4); 4,32 (d, <i>J</i> =12, 1H, H3); 2,67-2,55 (m, 2H, H6); 2,25-2,20 (m, 2H, H8); 1,99-1,95 (m, 2H, H7).		196,8 (C=O, Naph.); 195,3 (C5); 192,6 (C=O, CHO); 167,0 (C8a); 149,0; 135,2; 134,5; 133,5; 133,3; 129,5; 128,7; 128,0; 127,8; 126,6; 124,2 (Ph); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}}=287$, CF_3); 114,6 (C4a); 94,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}=33$, C2); 51,7 (C3); 38,6 (C6); 36,5 (C8); 28,0 (C4); 19,6 (C7).		[(M + H) ⁺ , 495,1]; [(M + K) ⁺ , 533,1].

Também foram realizados espectros de RMN ^{19}F para série **4aa-4af** com a finalidade de verificar se os substituintes da posição C3 influênciam nos valores dos deslocamentos químicos do flúor.

A Tabela 14 mostra comparativo dos valores de ^{19}F de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4aa-4af**) e valores descritos na literatura para 2-flúor-2*H*-cromenonas.⁵⁰ Observa-se que os valores dos deslocamentos são muito próximos para ambas as séries. Além disso, a substituição da hidroxila na posição C2 por um átomo de flúor não levou à diferenças significativas nos valores de deslocamento químico, exceto para o composto **4ab** em comparação com as respectivas 2-flúor-2*H*-cromenonas.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 14: Dados de RMN ^{19}F de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4aa-4af**) e 2-flúor-2*H*-cromenonas.



Composto	R	2-Hidróxi-2 <i>H</i> - Cromenonas (δCF_3)	2-Flúor-2 <i>H</i> - cromenonas (δCF_3)
4aa	CH ₃	-81,4	[a]
4ab	Ph	-80,3	-86,8
4ac	4-FC ₆ H ₄	-80,3	-81,8
4ad	2-Furil	-80,4	-82,0
4ae	2-Tienil	-80,7	-81,5
4af	1-Naftil	77,0	[a]

[a] Composto não analisado

O espectro de RMN ^{19}F do composto **4aa** (Figura 12), foi realizado à 298 K, sendo utilizado fluorbenzeno como referência externa, apresentou um sinal em -81,0 ppm referente ao átomo de flúor ligado ao CF₃.

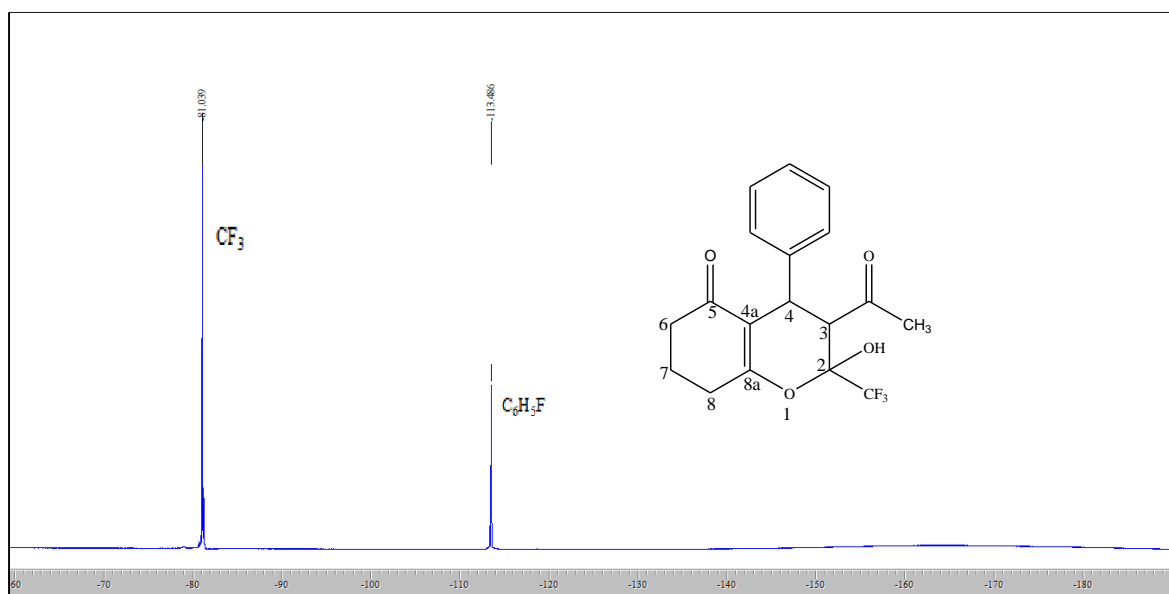


Figura 12: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraido-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**) em DMSO-*d*₆.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.3.2.3 Espectroscopia de Infravermelho

A análise por espectroscopia na região do infravermelho para os compostos **4** oferece importantes informações a respeito das bandas de absorção observadas e permite um auxílio na identificação destas moléculas.

O espectro de infravermelho para o composto **4aa** (Figura 13) por exemplo, apresenta bandas de absorção já esperadas.^{51,52} Dentre estas, as bandas da ligação O-H em 3303 cm^{-1} , características nesta região. Também a presença do grupo carbonila, evidenciada pelas fortes bandas com absorções na região de 1725 cm^{-1} e 1604 cm^{-1} .

A caracterização da presença de halogênios por espectroscopia no infravermelho não é muito fácil, embora as bandas de estiramento das ligações C-X (X=halogênio) sejam bastante intensas,⁵³ e que podem ser observadas na região de 1190 cm^{-1} e 1164 cm^{-1} com duas bandas intensas referentes à ligação ao CF_3 . Os dados de Infravermelho dos compostos **4**, estão descritos na Tabela 15. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo III (IV) desta tese.

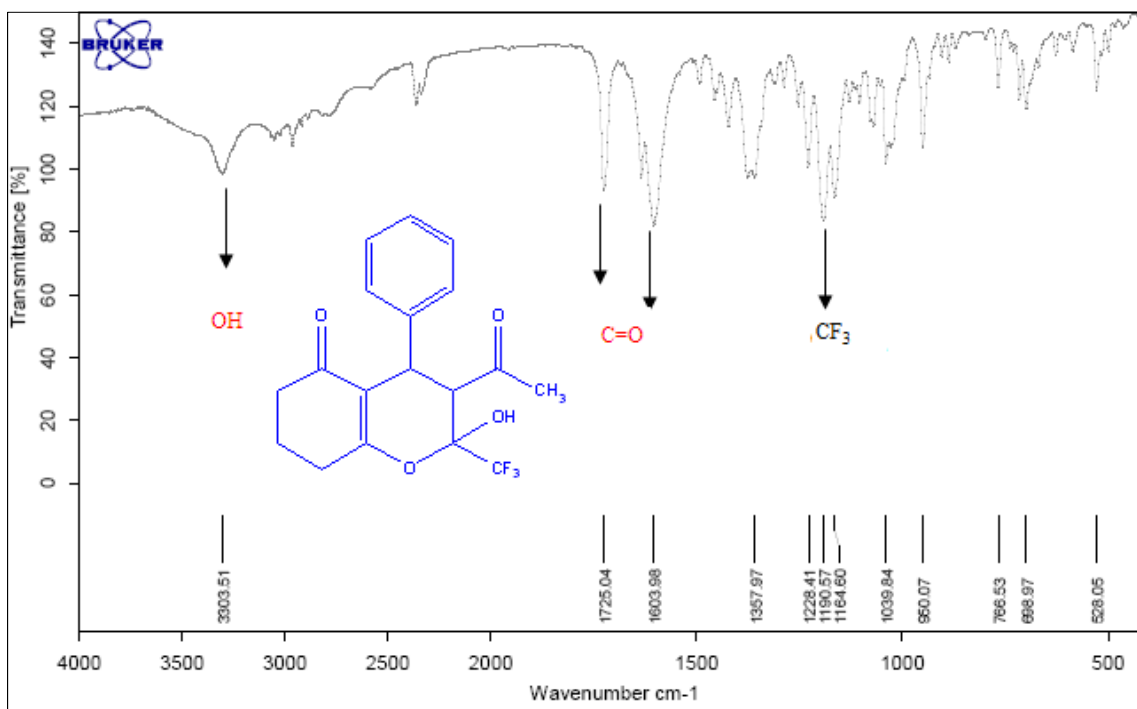


Figura 13: Espectro de infravermelho de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4aa**) em KBr.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15: Frequências dos espectros de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para os compostos 4.

Composto	ν (O-H)	ν (C=O)	ν (CF ₃)
4aa	3303	1725, 1603	1190,1664
4ab	3440	1683, 1608	1186, 1160
4ac	3453	1688, 1603	1188, 1160
4ad	3447	1673, 1608	1189, 1163
4ae	3420	1659, 1609	1189, 1163
4af	3428	1678, 1607	1230, 1193
4ba	3427	1723, 1604	1197, 1164
4bb	3420	1680, 1606	1195, 1128
4bc	3414	1683, 1602	1244, 1200
4bd	3417	1667, 1607	1161, 1128
4be	3424	1655, 1606	1196, 1160
4bf	3417	1674, 1607	1204, 1157
4ca	3395	1724, 1605	1183, 1125
4cb	3380	1685, 1607	1180, 1128
4cd	3390	1673, 1606	1186, 1127
4ce	3400	1721, 1664	1179, 1132
4da	3432	1726, 1604	1185, 1164
4db	3416	1673, 1606	1188, 1126
4dc	3421	1689, 1603	1187, 1160
4dd	3415	1685, 1606	1185, 1159
4de	3418	1662, 1606	1190, 1160
4df	3423	1683, 1606	1187, 1157
4ea	3431	1724, 1605	1189, 1164
4eb	3348	1683, 1607	1188, 1159
4ec	3416	1686, 1602	1190, 1160
4ed	3413	1671, 1607	1191, 1162
4ee	3418	1658, 1606	1192, 1160
4ef	3341	1721, 1678	1194, 1158
4fa	3423	1724, 1701, 1606	1193, 1163

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15: Frequências dos espectros de infravermelho mais significativas (cm^{-1}) para os compostos **4** (continuação).

Composto	ν (O-H)	ν (C=O)	ν (CF ₃)
4fb	3418	1700, 1681, 1607	1189, 1159
4fc	3421	1702, 1685, 1604	1194, 1161
4fd	3432	1726, 1658, 1604	1163, 1124
4e	3419	1702, 1657, 1606	1192, 1017
4ff	3416	1701, 1678, 1607	1199, 1157

3.2.3.3. Difração de Raios-X do composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4aa**).

Além da caracterização das 2-hidróxi-2H-cromenonas (**4**) por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{19}F , LC-IES e Infravermelho, realizou-se também a Difração de Raios-X para a molécula **4aa**. A determinação estrutural via Raios-X é experimental e realizada com moléculas no estado sólido (monocristal), o que permite observar que H3 e H4 estão situados *trans* um em relação ao outro, confirmando com os dados de RMN, onde ambos apresentam constante de acoplamento de 12 Hz. (Figura 14).

Visto que a estrutura dos compostos **4** apresentam três centros quirais: C2, C3 e C4 conseqüentemente esperaríamos obter 8 estereoisômeros. Entretanto pela análise de dados de RMN e a difração de raios-X, pôde-se confirmar que somente um par de enantiômeros foi passível de obtenção, apresentando as configurações $2R^*$, $3S^*$, $4S^*$ e $2S^*$, $3R^*$, $4R^*$.

O ORTEP relativo ao composto **4aa** é mostrado na Figura 14, enquanto seus dados cristalográficos estão no Anexo IV desta tese.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

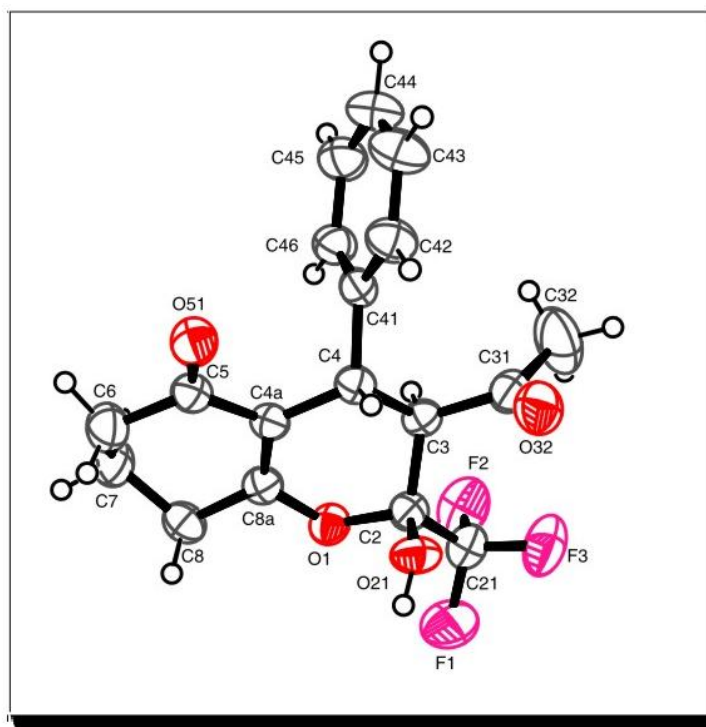


Figura 14: ORTEP do composto $2R^*,3S^*,4S^*$ -3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**). (CCDC 774510)

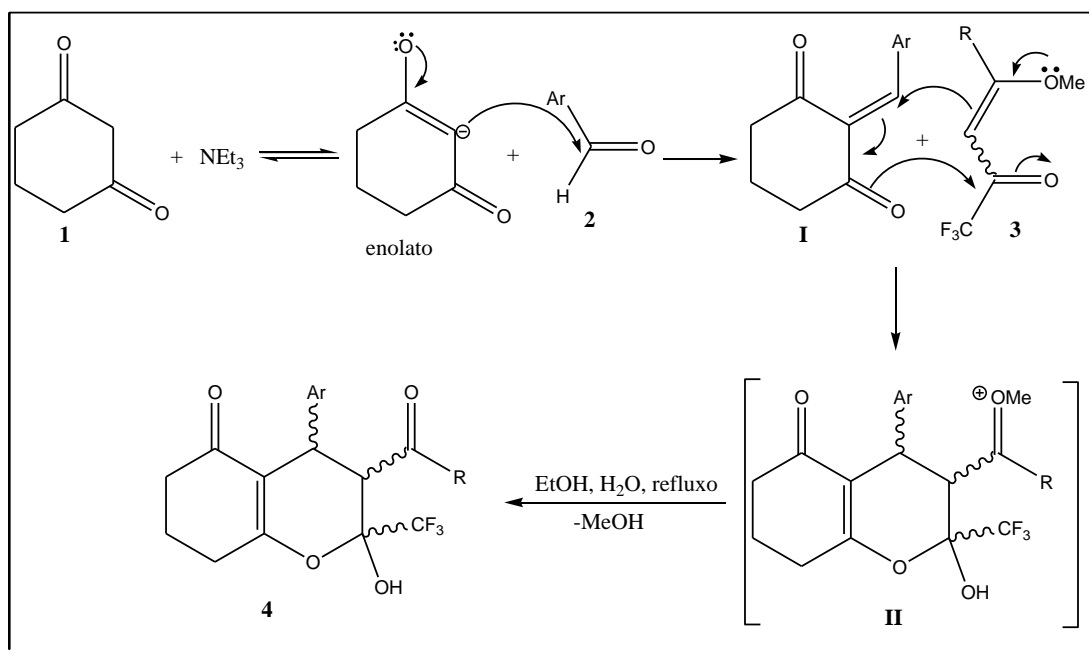
3.2.3.4. Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-Acil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**)

Um dos métodos mais gerais de reação de condensação aldólica envolve o uso de aldeídos aromáticos com 1,3-dicetona. Aldeídos aromáticos são incapazes de enolização e por isso, não funcionam como um componente nucleofílico. A desidratação é especialmente favorável visto que, a enona resultante é conjugada com o anel aromático. Além disso, há numerosos exemplos de condensação aldólica catalizada por ácido e base envolvendo aldeídos aromáticos. Por outro lado, as propriedades nucleofílicas de enonas fluoradas têm sido bastante estudadas.⁵⁴ Já, reações de enonas fluoradas com eletrófilos, como mostradas no presente trabalho, não têm sido descritas. Dessa forma, um mecanismo para a síntese de cromenonas (**4**) via multicomponentes, usando trietilamina em etanol sob refluxo é sugerido no Esquema 30. No primeiro passo do mecanismo ocorre a reação entre a 1,3-cicloexanodiona e trietilamina formando ânion enolato, em seguida adição nucleofílica do enolato à carbonila do aldeído (**2**) levando a formação do produto de Knoevenagel (**I**). A subsequente reação de adição de Michael de 4-metóxi,1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**3**) com o produto de Knoevenagel (**I**), em uma reação de ciclocondensação do tipo [4+2], com subsequente

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

adição de água no carbono *exocíclico* oxametilado (**II**), seguida da hidrólise da função hemiacetal formada, permite o isolamento da cromenona (**4**). No entanto, a sequência exata de intermediários é difícil de determinar, uma vez que muitas das etapas são, esperadas, em equilíbrio químico (Esquema 30). Além disso, este mecanismo explica a regioseletividade da reação, uma vez que o ataque preferencial ocorre no carbono carbonílico ao qual está ligado o grupo trifluormetil.

Esquema 30



Os resultados sintéticos que conduziram a síntese dos compostos **4** já está publicado no Journal of Fluorine Chemistry em 2010 (Anexo V), citado anteriormente.

Após a síntese e identificação de 2-hidroxicromenonas (**4**), as próximas etapas deste trabalho foram a realização de reações de derivatização das mesmas, como: a reação de aromatização oxidativa do fragmento cicloexenona presente nos composto **4**, reação de redução utilizando boroidreto de sódio e a reação de rearranjo anelar para a síntese de pirazóis empregando hidrazinas e conseqüentemente derivatização destes pirazóis através de reações de aromatização e de *N*-alquilação. Os resultados de cada tipo de reação serão descritos nos próximos tópicos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.4. Reação de Aromatização Oxidativa de 2-Hidroxicromenonas (4) com I₂/Álcool: Síntese de 3-Acil-5-alcóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (5-7).

Na literatura encontram-se descritas diferentes metodologias para reações de aromatização de cicloexenona. Entre os métodos encontrados podemos citar o uso de brometo de cobre (II) em metanol,⁵⁵ iodometano em acetona na presença de carbonato de potássio⁵⁶ e também o método de iodo/metanol.³⁹

Com objetivo de obter cromanos a partir da reação de aromatização oxidativa parcial de cromenonas (4), foi empregada a metodologia descrita na literatura,³⁹ utilizando I₂ (1:2) e metanol (como solvente/reagente) uma vez que esta metodologia já tem sido empregada de maneira eficiente para compostos com estruturas similares como 3-bromo-2,3,4,6,7,8-hexaidro-1-benzopiran-5-onas.³⁹

Inicialmente foi realizada reação com 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (4aa) e iodo na proporção molar 1:2 em metanol (5mL por mol) sob refluxo por 2 horas (Esquema 31). Porém, não foi possível obter o composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (5aa), sendo que o material de partida foi recuperado.

Para investigar melhor a condição reacional, foram realizadas reações em diferentes condições, variando o tempo de 6 à 16 horas e o volume de solvente de 5 à 20 mL. O melhor resultado obtido foi para um tempo reacional de 16 horas e a quantidade de solvente de 20 mL (Tabela 16).

Tabela 16: Otimização da síntese de 3-acil-5-metóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (5).

Reação	Prop. Molar 4aa/I ₂	Metanol (mL)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	1:1	5	2	65	[a]
2	1:2	10	6	65	[a]
3	1:2	20	12	65	[b]
4	1:2	20	16	65	89

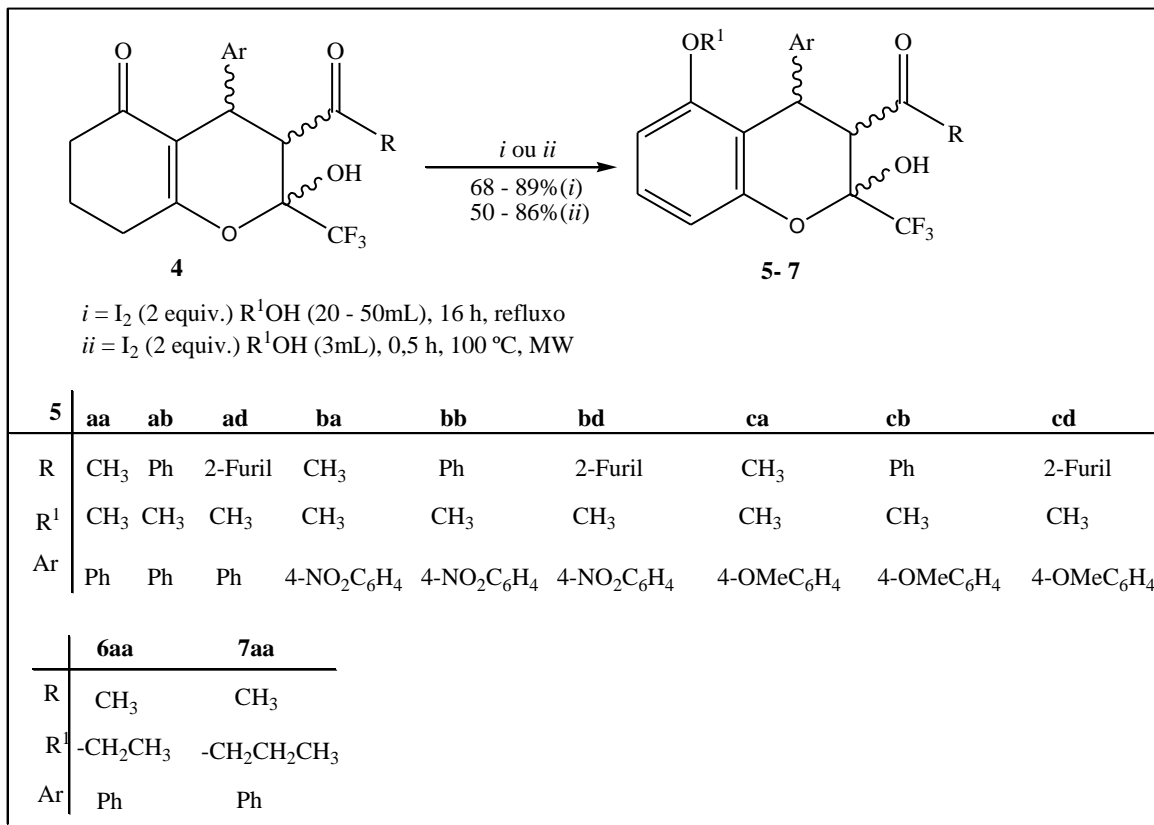
[a] Material de partida recuperado. [b] Mistura de material de partida e produto 5aa.

Com a otimização da condição reacional, foi realizada a síntese inédita de oito 3-acil-5-metóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos com rendimentos de 68-89% (Esquema 31). Porém, a reação com a cromenona 4bd não foi possível obter o

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

composto **5bd**, devido a sua baixa solubilidade, mesmo empregando um tempo de reação longo (mais de 24h) e um excesso de solvente (50 mL).

Esquema 31



Visando aumentar o escopo da reação optou-se por investigar a metodologia de aromatização oxidativa quando aplicada a outros álcoois além do metanol. Para a investigação desta reação foi utilizada a cromenona **4aa** e os álcoois: etanol, propanol e fenilmetanol, à temperatura de refluxo e tempo de 16 horas (Esquema 31). As reações em que foram utilizados etanol ou propanol, foi possível obter os compostos **6aa** e **7aa**, com rendimentos de 60% e 71%, respectivamente. Porém, a reação com fenilmetanol, não se processou e o material foi recuperado.

Devido ao longo tempo de reação necessário pelo método de aquecimento convencional, a grande quantidade de solvente e a necessidade de purificação dos compostos (**5-7**) por coluna cromatografia, as reações de aromatização parcial de 2-hidróxi-2H-cromenonas (**4**), também foram investigadas utilizando método de irradiação por micro-ondas. As reações foram realizadas em tubo selado, contendo as cromenonas **4** e iodo (1:2) em álcool (3mL) e submetidas a irradiação de micro-ondas

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

(200w) por 0,5 h à temperatura de 100°C e pressão de 2,5 bar (Esquema 31). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos (50-86%), sendo que o método de micro-ondas demonstrou-se eficiente para o composto **5bd**, uma vez que este não tinha sido possível a sua obtenção pelo método convencional.

3.2.4.1. Purificação dos compostos 5-7.

Os compostos **5-7** sintetizados por ambos os métodos, convencional e micro-ondas, após o término do tempo reacional tiveram os solventes evaporados em rota- evaporador à pressão reduzida, adicionado diclorometano e extraídos sucessivamente com soluções aquosas de tiosulfato de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de sódio (ver parte experimental).

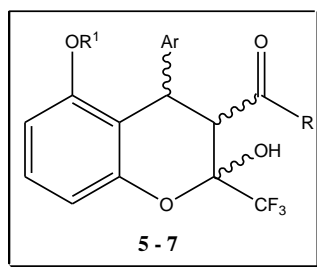
A purificação dos compostos **5-7**, obtidos por aquecimento convencional foi realizada através de coluna cromatográfica utilizando como eluentes *n*-hexano/acetato de etila (1:1). Os compostos obtidos pelo método de micro-ondas não necessitaram de purificação, uma vez que a reação através desse método gerou poucos subprodutos, os quais foram eliminados durante o processo de extração. Os produtos apresentaram-se como óleos ou sólidos e estáveis ao ar e de coloração branca ou amarela.

A Tabela 17 mostra os rendimentos dos compostos (**5-7**) obtidos pelos métodos de aquecimento convencional e por irradiação de micro-ondas. Pode-se observar que não há diferença significativa nos rendimentos quando comparados ambos os métodos. Já, ao analisarmos os compostos **5** com diferentes substituintes na posição C3 e C4, pode-se dizer que os compostos com substituinte acetila na posição C3 e fenila na posição C4 apresentam os melhores rendimentos, porém à medida que aumenta o volume do substituinte em ambas as posições (C3 e C4) diminui a solubilidade do precursor **4** e conseqüentemente o rendimento das reações.

A pureza dos compostos **5-7** foi comprovada através de análise elementar apenas para os compostos obtidos pelo método de aquecimento convencional. A Tabela 17 mostra as propriedades físicas destes compostos (**5-7**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 17: Propriedades Físicas e Rendimentos dos Compostos **5-7**.



Composto	Ar	R	R ¹	Rend (%)		P. F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
				I ^a	II ^b			C	H	N
5aa	Ph	CH ₃	CH ₃	89	54	óleo	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ O ₄ (366,10)	62,29 62,14	4,68 4,78	-
5ab	Ph	Ph	CH ₃	80	71	124-126	C ₂₄ H ₁₉ F ₃ O ₄ (428,12)	67,29 67,55	4,47 4,96	-
5ad	Ph	2-Furil	CH ₃	71	86	47-49	C ₂₂ H ₁₇ F ₃ O ₅ (418,10)	63,16 63,30	4,10 4,29	-
5ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	85	70	68-70	C ₁₉ H ₁₆ F ₃ NO ₆ (411,09)	55,48 55,20	3,92 4,30	3,41 3,13
5bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	CH ₃	76	75	166-168	C ₂₄ H ₁₈ F ₃ NO ₆ (473,10)	60,97 60,50	3,83 3,70	2,96 3,15
5bd	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Furil	CH ₃	c	72	101-103	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ NO ₇ (463,09)	57,03 57,01	3,48 3,52	3,02 2,99
5ca	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	79	60	óleo	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ O ₅ (396,35)	60,61 60,80	4,83 4,98	-
5cb	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	CH ₃	75	78	158-160	C ₂₅ H ₂₁ F ₃ O ₅ (458,13)	65,50 65,78	4,62 4,94	-
5cd	4-MeOC ₆ H ₄	2-Furil	CH ₃	68	60	144-146	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ O ₆ (448,11)	61,61 62,05	4,27 4,40	-
6aa	Ph	CH ₃	Et	60	50	óleo	C ₂₀ H ₁₉ F ₃ O ₄ (380,35)	63,15 63,14	5,03 5,09	-
7aa	Ph	CH ₃	pr ⁿ	71	63	óleo	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ O ₄ (394,13)	63,95 64,03	5,37 5,41	-

[a] Método convencional. [b] Irradiação de micro-ondas. [c] Recuperação do material de partida

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.4.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 5-7

A identificação espectroscópica dos compostos **5-7** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (CG-EM) os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 , utilizando TMS como referência interna.

3.2.4.2.1. Análise de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

O espectro de RMN ^1H do composto 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**) (Figura 15) mostra na região de 7,49-6,89 ppm os hidrogênios das fenilas, dubletos em 6,75 ppm, 6,74 ppm e 6,50 ppm com constantes de acoplamento de 8 Hz referente aos hidrogênios da fenila. Também, dois dubletos referentes aos H4 e H3 em 4,42 ppm e 4,30 ppm, respectivamente, com acoplamento vicinal de 11 Hz, indicando a configuração *trans*. Dois singletos em 3,37 ppm e 3,67 ppm referentes as metoxilas. E como importante característica do espectro, foi a ausência dos hidrogênios metilênicos presente no anel da cicloexenona na região de 1,93 à 2,62 ppm presente nos compostos **4**.

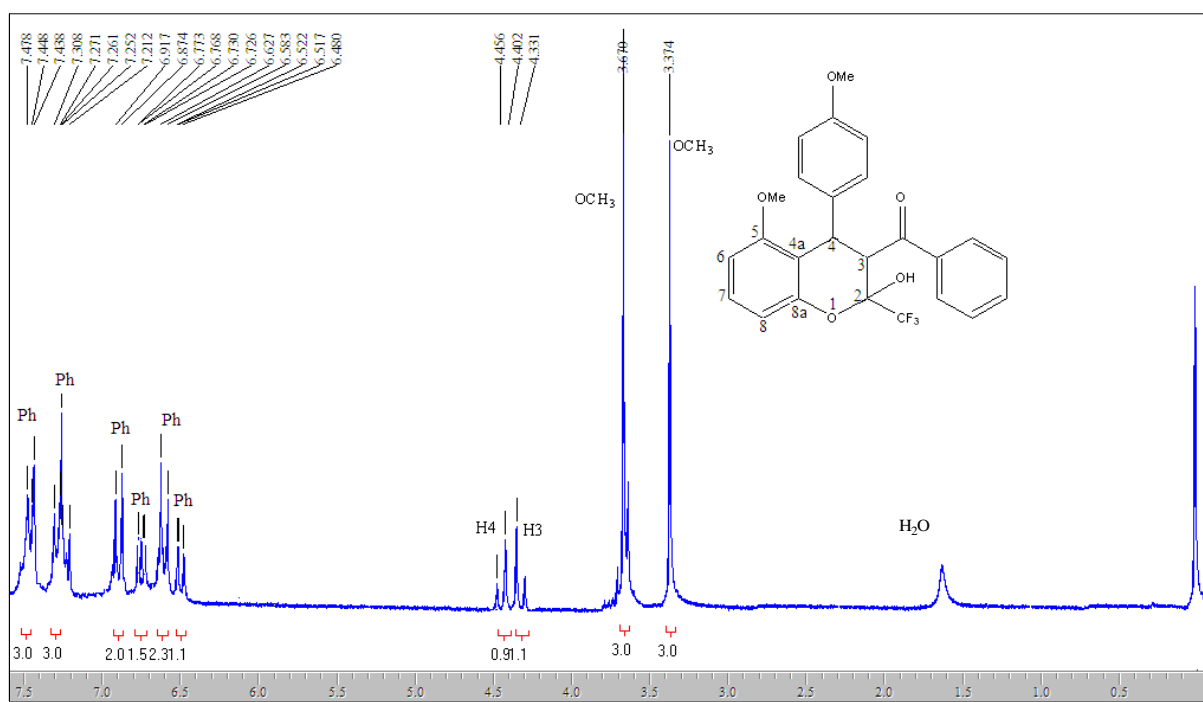


Figura 15: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**) em clorofórmio- d_1 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**) (Figura 16), apresenta sinal em 204,1 ppm, referente ao carbono carbonílico. Mostra sinais em 158,1 ppm e 157,6 ppm, referentes ao C5 e ao carbono aromático ligado ao átomo de oxigênio (C-OMe), respectivamente. Na região de 136-128 ppm e 113,7 ppm aparecem os demais carbonos da fenila. O sinal do grupo CF_3 aparece, caracteristicamente, como um quarteto de constante de acoplamento de 287 Hz em 122,3 ppm, e o carbono C2 ligado o CF_3 , também apresenta-se como um quarteto em 94,4 ppm com constante de 33Hz. Os carbonos C8a e C4a presentes na junção entre o anel do anisol e do pirano mostram sinais 150,7 ppm e 113,3 ppm, respectivamente. Sinais em 55,3; 55,1; 48,9 e 42,0 designam-se respectivamente as metoxilas e aos carbonos C3 e C4.

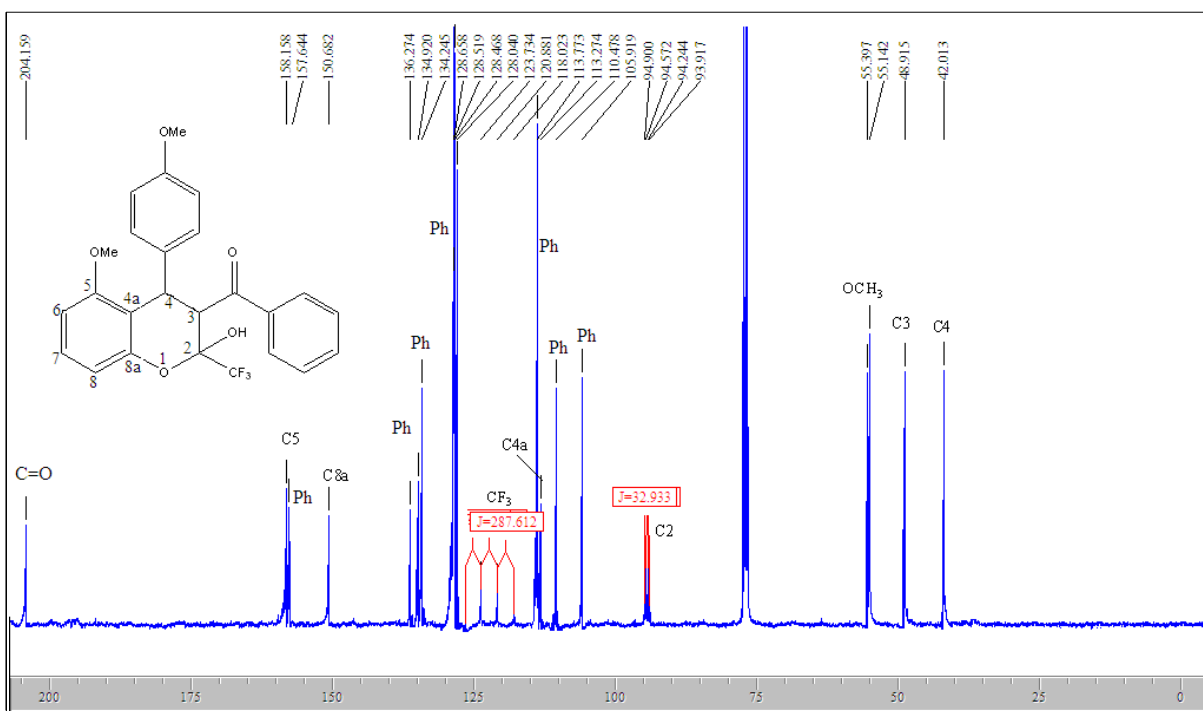


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**) em clorofórmio- d_1 .

3.2.4.2.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas dos compostos **5-7**, apresentam uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os prováveis fragmentos destes compostos estão representados no Esquema 32 e Figura 17, observado como exemplo o composto **5cb**. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($m/z=458$), um íon relativo à perda do grupo benzoíla ($m/z=353$), um fragmento relativo à perda da 4-metoxifenila, o grupo

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

benzoíla e hidroxila ($m/z=241$). Além disso, aparecem picos referentes aos fragmentos da fenila ($m/z=77$) e o grupo benzoila ($m/z=105$).

Esquema 32

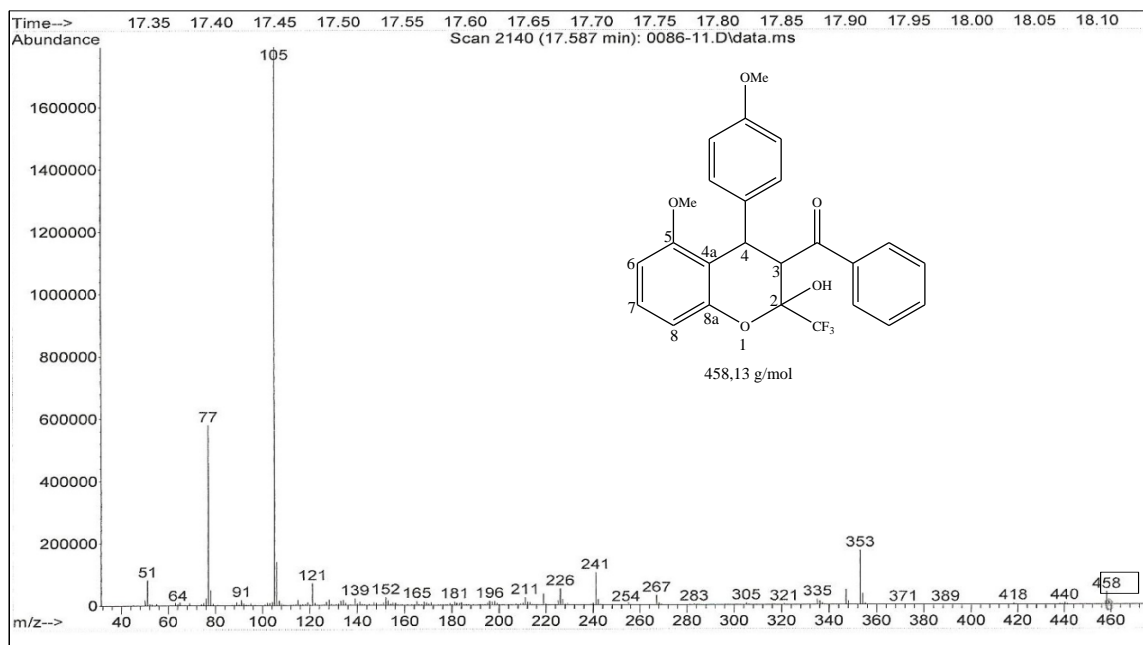
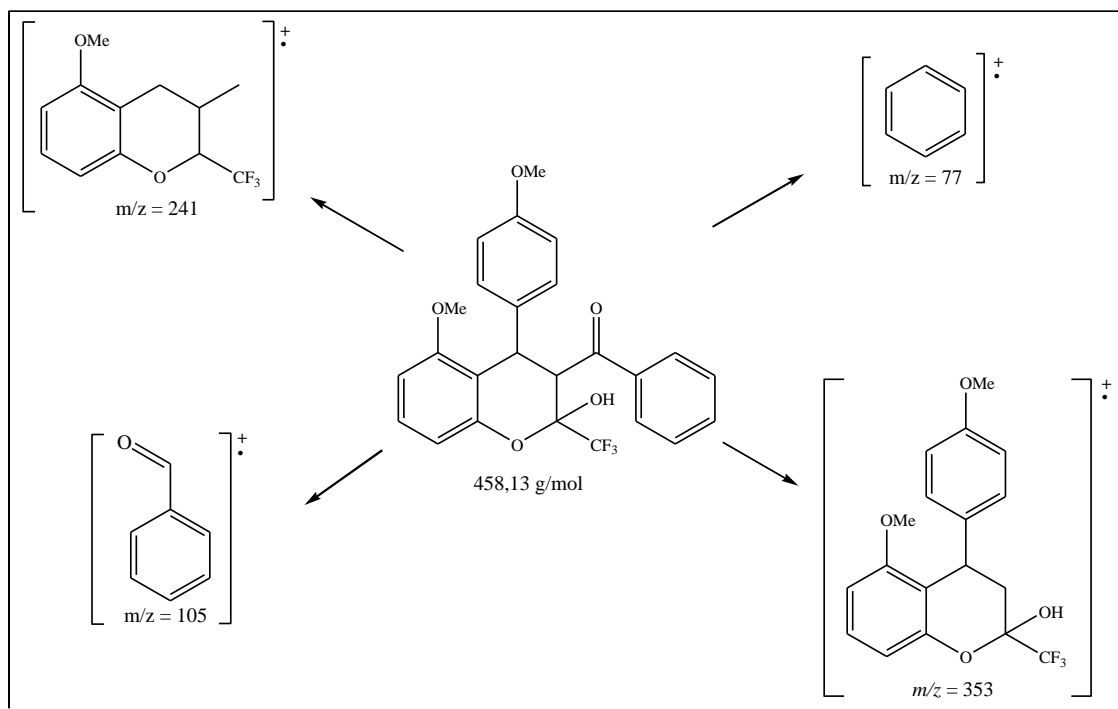


Figura 17: Espectro de massas de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb).

Os dados de RMN ¹H e ¹³C {¹H}, CG-EM dos compostos 5-7, estão descritos na Tabela 18. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (CG-EM) desta tese.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 18: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM dos compostos 5-7.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
5aa	7,25-7,19 (m, 4H, Ph); 7,09-7,07 (m, 2H, Ph); 6,70 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,47 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,25 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 3,48 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,32 (s, 3H, OCH ₃); 1,82 (s, 3H, CH ₃).		212,4 (C=O); 157,6 (C5); 150,6 (C8a); 143,0 (Ph); 128,7; 128,6; 127,0; 126,8 (Ph.); 122,4 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 112,5 (C4a); 110,3 105,9 (Ph); 93,8 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,2 (OCH ₃); 54,3 (C3); 41,9 (CH ₃); 33,0 (C4).		366 (5); 305 (100); 211 (25); 91 (27).
5ab	7,46-7,39 (m, 3H, Ph); 7,27-7,19 (m, 4H, Ph); 7,03-6,98 (4H, Ph); 6,75 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,49 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,45 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,30 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,33 (s, 3H, OCH ₃).		204,0 (C=O); 157,6 (C5); 150,7 (C8a); 142,9; 136,3; 134,2; 128,7; 128,4; 128,3 126,5 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 112,9 (C4a), 110,5; 105,9 (Ph); 94,4 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,2 (OCH ₃); 48,8 (C3); 42,8 (C4).		428 (5); 305 (45); 211 (45); 105 (100); 77 (55).
5ad	7,44 (dd <i>J</i> =1, 1H, Fur); 7,20 (s, 1H, Fur); 7,11-7,03 (m, 5H, Ph); 6,99-6,98 (m, 1H, Ph); 6,74 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,45 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,33 (dd, <i>J</i> =2, 1H, Fur); 4,42 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,00 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,33 (s, 3H, OCH ₃).		189,6 (C=O); 157,6 (C5); 151,9 (Fur); 150,6 (C8a); 148,8 (Fur); 142,9; 128,7; 128,1; 126,9; 126,4(Ph); 122,4 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 120,9 (Fur); 112,8 (C4a); 112,6 (Fur); 110,4 105,9 (Ph); 94,4 (q, <i>J</i> =33, C2); 53,3 (OCH ₃); 49,6 (C3); 42,1 (C4).		418 (5); 305 (68); 211 (91); 95 (100).
5ba	8,15 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,30-7,32 (m, 3H, Ph); 6,72 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,47 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,42 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 3,43 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,33 (s, 3H, OCH ₃); 1,87 (s, 3H, CH ₃).		210,7 (C=O); 157,0 (C5); 150,9 (C8a); 150,4; 146,8; 129,6; 128,2; 123,9 (Ph); 122,1 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 110,8 (C4a), 110,4 (C8); 105,5 (C6); 93,5 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,1 (OCH ₃); 54,0 (C3); 41,4 (CH ₃); 33,1 (C4).		411 (14); 369 (100); 258 (87); 136 (68); 106 (51).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 18: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM dos compostos **5-7** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
5bb	7,96 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,50-7,47 (m, 2H, Ph); 7,31-7,26 (m, 4H, Ph); 7,18-7,14 (m, 2H, Ph); 6,78 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,50 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,59 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,27 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,35 (s, 3H, OCH ₃).		202,6 (C=O); 157,0 (C5); 150,7 (C8a); 146,5; 135,8; 134,9; 128,5; 128,7 (Ph); 128,2; 127,8; 123,6 (Ph); 122,1 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 111,1 (C4a); 110,6; 105,5 (Ph); 94,1 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,1 (OCH ₃); 47,7 (C3); 42,5 (C4).		473 (2); 105 (100); 77 (32).
5bd	7,87 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,42 (s, 1H, Fur); 7,27 (m, 2H, Fur, Ph); 7,19 (d, (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,77 (d, <i>J</i> =2, 1H, Ph); 6,49 (d, <i>J</i> =2, 1H, Ph); 6,40 (d,d <i>J</i> =1, 1H, Fur); 4,59 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,03 ((d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,35 (s, 3H, OCH ₃).		188,7 (C=O); 157,2 (Ph); 151,9 (C8a); 150,8 (Fur); 150,7 (Fur); 149,0 (Ph); 146,7 (Ph); 129,5; 127,8 (Ph); 123,8 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 123,4 (Ph); 120,6; 113,3 (Fur); 111,1 (C4a); 110,6; 105,6 ((Ph)); 94,4 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,1 (OCH ₃) 48,8 (C3); 41,85 (C4).		463 (2); 207 (15); 95 (100).
5ca	7,15 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,98 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,79 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,68 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,44 (d, <i>J</i> =8, Ph); 4,20 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 3,47 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,47 (s, 3H, OCH ₃); 3,3 (s, 3H, OCH ₃); 1,84 (s, 3H, CH ₃).		212,8 (C=O); 158,3 (C5); 157,7 (Ph); 150,4 (C8a); 134,8; 128,7; 128,0 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 114,0 (Ph); 112,7 (C4a); 110,3 (Ph); 105,9 (Ph); 93,7 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,3; 55,1 (OCH ₃); 54,2 (C3); 41,1 (CH ₃); 33,2 (C4).		396 (12); 353 (15); 243 (45); 121 (100).
5cb	7,49-7,43 (m, 4H, Ph); 7,30-7,27 (m, 2H, Ph); 7,23-7,17 (m, 1H, Ph); 6,89 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,74 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,60 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,50 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,42 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,30 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,67, 3,37 (s, 6H, OCH ₃).		204,1 (C=O); 158,1 (C5); 157,6 (Ph); 150,7 (C8a); 136,2; 134,9; 134,2; 128,6; 128,5; 128,4; 128,0 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 113,7 (Ph); 113,3 (C4a); 110,4 (C8); 105,9 (C6); 94,4 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,3; 55,1 (2C, OCH ₃); 48,9 (C3); 42,01 (C4).		458 (5); 353 (9); 105 (100); 77 (32).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 18: Dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM dos compostos **5-7** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
5cd	7,65 (dd, <i>J</i> =1, 1H, Fur); 7,19 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,07 (dd <i>J</i> =1, 1H, Fur); 6,92-6,88 (m, 3H, Fur, Ph); 6,74 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,61 (d <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,49 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,40 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 4,02 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,68; 3,37 (s, 6H, OCH3).		189,8 (C=O); 158,0 (C5); 157,6 (Ph); 151,9 (Fur); 150,6 (C8a); 148,9 (Fur); 134,9; 128,8; 127,9 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 121,0 (Fur); 113,6 (Fur); 113,0 (Ph); 112,9 (C4a); 110,4 (Ph); 105,9 (Ph); 94,2 (q, <i>J</i> =33, C2); 55,4; 55,1 (OCH3); 49,8 (C3); 41,3 (C4).		448 (5), 241 (9), 121 (23), 95 (100).
6aa	7,25-7,20 (m, 4H, Ph); 7,11-7,05 (m, 2H, Ph); 6,66 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,42 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 4,25 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 3,84-3,69 m (m, 1H, CH ₂); 3,47 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,40-3,36 (m, 1H, CH ₂); 1,80 (s, 3H, CH ₃); 0,73 (t, <i>J</i> =7, 3H, CH ₃).		212,9 (C=O); 156,8 (C5); 150,5 (C8a); 143,0; 128,8; 128,6; 127,1; 126,6 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 111,7 (C4a); 109,9 (Ph); 105,9 (Ph); 93,5 (q, <i>J</i> =33, C2); 63,5 (CH ₂); 54,0 (C3); 42,0 (C4); 33,0; 13,8 (CH ₃).		380 (14); 319 (100); 291 (20); 105 (14).
7aa	7,27-7,20 (m, 3H, Ph); 7,15 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 7,08-7,06 (m, 2H, Ph); 6,67 (<i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,43 (d, <i>J</i> =8, 1H, Ph), 4,26 (d, <i>J</i> =11, 1H, H4); 3,65 - 3,60 (m, 1H, CH ₂); 3,46 (d, <i>J</i> =11, 1H, H3); 3,40-3,35 (m, 1H, CH ₂); 1,79 (s, 3H, CH ₃); 1,13 (Sex, <i>J</i> =7, 2H, CH ₂); 0,60 (t, <i>J</i> =7, 3H, CH ₃).		204,2 (C=O); 156,8 (C5); 150,5 (C8a); 143,1; 128,4; 128,0; 127,0; 126,1 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =286, CF ₃); 112,9 (C4a); 109,5 (Ph); 105,9 (Ph); 93,5 (q, <i>J</i> =33, C2); 69,5 (OCH ₂); 58,7 (C3); 39,1 (CH ₃); 29,6 (C4); 21,4 (CH ₂); 10,0 (CH ₃).		394 (19); 333 (100); 291 (62); 207 (69); 91 (50), 69 (38).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.4.3. Difração de Raios-X para o composto 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (5cb)

Para uma complementação da elucidação estrutural destes compostos (5-7), o composto **5cb** foi recristalizado utilizando etanol/acetato (1:1) e submetido à análise por difração de raios-X (Figura 18). Pode-se observar que os H3 e H4 permanecem em relação *anti* um ao outro, e que a reação de aromatização parcial não afetou a estereoquímica da reação ($2R^*$, $3S^*$, $4S^*$). Os dados de raios-X demonstram claramente a presença de anisol fundido ao pirano na forma benzo [*b,c*]pirano, confirmando que a reação de aromatização oxidativa parcial ocorreu no precursor cromen-5-ona (4).

Os dados de Raios-X demonstram a existência de uma possível ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila (O21) com o oxigênio da carbonila (O32) [$D(O32\cdots H21) = 2.046\text{Å}$ e $(O32\cdots O21) = 3.2749\text{Å}^\circ$].

O ORTEP relativo ao composto **5cb** é mostrado na Figura 18, enquanto seus dados cristalográficos estão no Anexo IV desta tese.

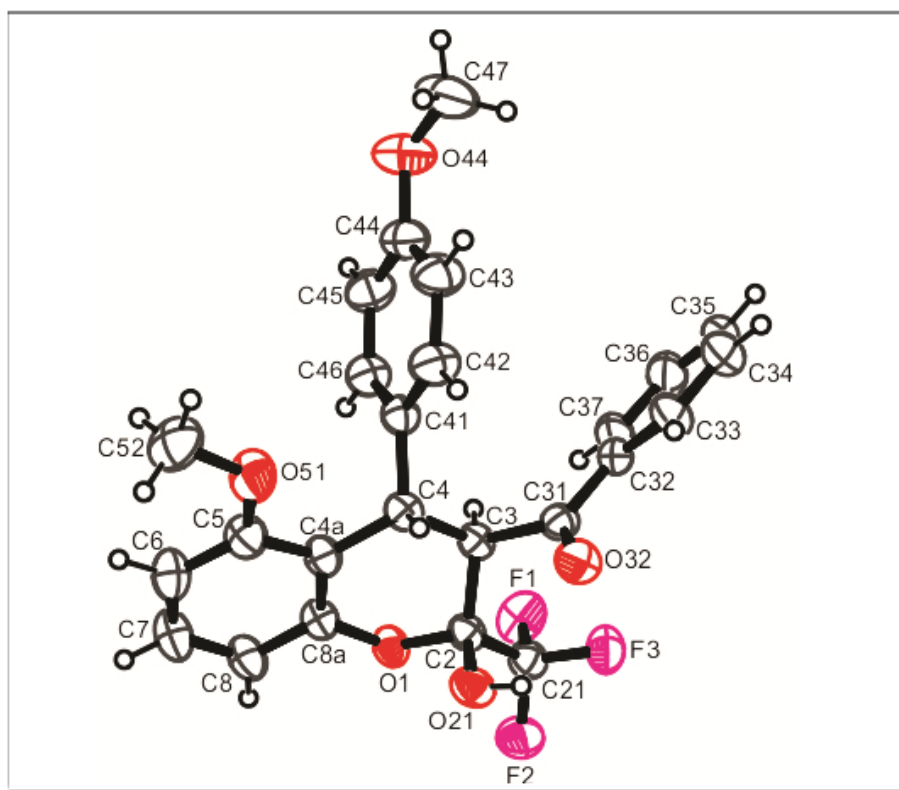


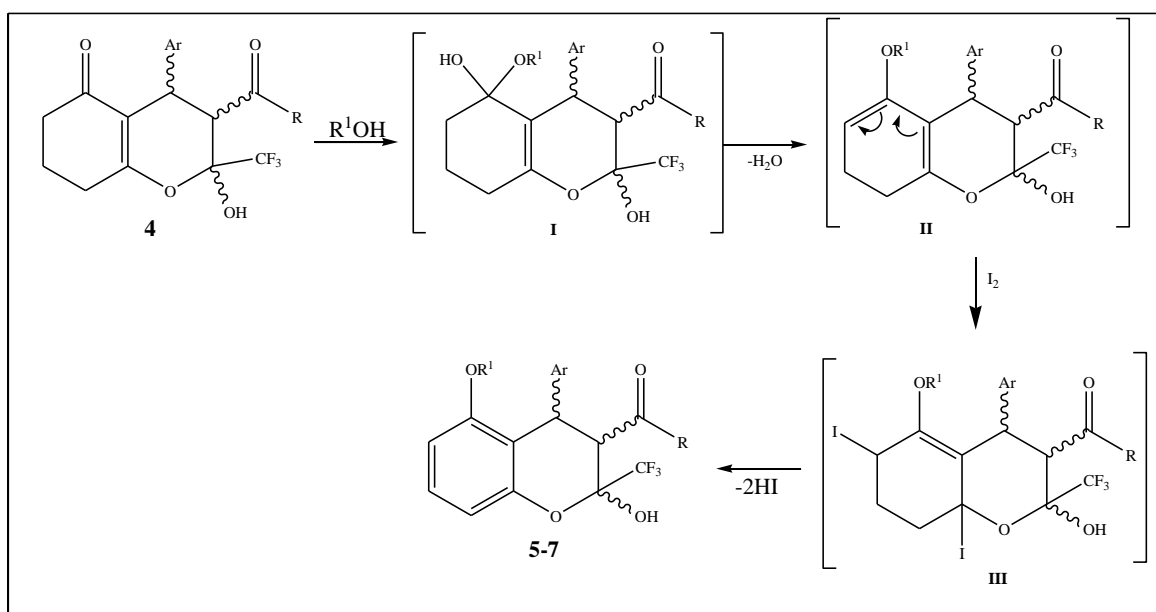
Figura 18: ORTEP do composto $2R^*$, $3S^*$, $4S^*$ -3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**). (CCDC 872165).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.4.4. Mecanismo Proposto para a Obtenção 3-Acil-5-alcóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (5-7).

O mecanismo para a preparação de cromanos (**5-7**), pode ser proposto a partir de cicloexanonas α,β -insaturadas em anisóis pela reação de iodo/álcool ou com alcóxido de metais, como já descrito na literatura.^{37,57-59} Desta forma, foi proposto um mecanismo para a reação de aromatização parcial de cromenonas, mostrado no Esquema 33. O primeiro passo do mecanismo é uma adição-1,2 do álcool ao carbono carbonílico *endocíclico* da cromenona **1** com a formação de um hemiacetal **I**. Subsequente desidratação proporciona a formação de um enol éter intermediário **II**, o qual sofre uma adição-1,4 de I_2 levando a formação do intermediário di-iodado **III** e, finalmente, uma desidroalogenação em **III** fornecendo 3-ácil-5-alcóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (**5-7**).

Esquema 33



Os resultados sintéticos que conduziram a síntese dos compostos **5-7** já está publicado no Journal of Fluorine Chemistry de 2012, (Anexo V).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5. Reação de Redução em Compostos Carbonílicos: Síntese de Octaidrocromen-5-onas (8) e 4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxi-etil)-5-metoxicromano (9aa).

Considerando que as 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (4) são moléculas polifuncionais e que podem levar a várias possibilidades de produtos a serem formados, propôs-se estudar o comportamento destes compostos frente ao reagente redutor boroidreto de sódio. Além disso, propôs-se também verificar o comportamento de 5-metoxicromano (5aa) na presença deste agente redutor, uma vez que os cromanos (5) apresentam somente uma carbonila *exocíclica* passível de reação.

3.2.5.1. Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidroxi-octaidrocromen-5-onas (8)

Tendo em vista que as 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (4) apresentam em sua estrutura dois carbonos carbonílicos, *endo* e *exocíclico* e que a literatura descreve procedimentos clássicos de redução de compostos carbonílicos com NaBH₄, várias tentativas de reação de redução de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (4) foram realizadas com a finalidade de se obter os correspondentes álcoois. No entanto, todas foram frustradas como mostra a Tabela 19. Assim, buscaram-se novos procedimentos e mais informações sobre reações que empregavam este agente redutor.

Tabela 19: Tentativas de redução de cromenonas 4 utilizando NaBH₄.^[a]

Reação	Solvente	Proporção Molar 4:NaBH ₄	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	Metanol	1:0,5	t.a	1	[b]
2	Metanol	1:0,5	60	1	[b]
3	Etanol	1:1	t.a	0,5	[b]
4	Etanol	1:2	t.a	1,0	[b]
5	Etanol	1:3	t.a	1,0	[b]

[a] Cromenonas testadas 4aa e 4ab.

[b] Mistura complexa de difícil identificação.

Uma das metodologias encontradas foi descrita por Effenberger⁶⁰ na qual empregou-se NaBH₄ de forma seletiva na redução de 1*H*-azepin-4,5-dionas, na

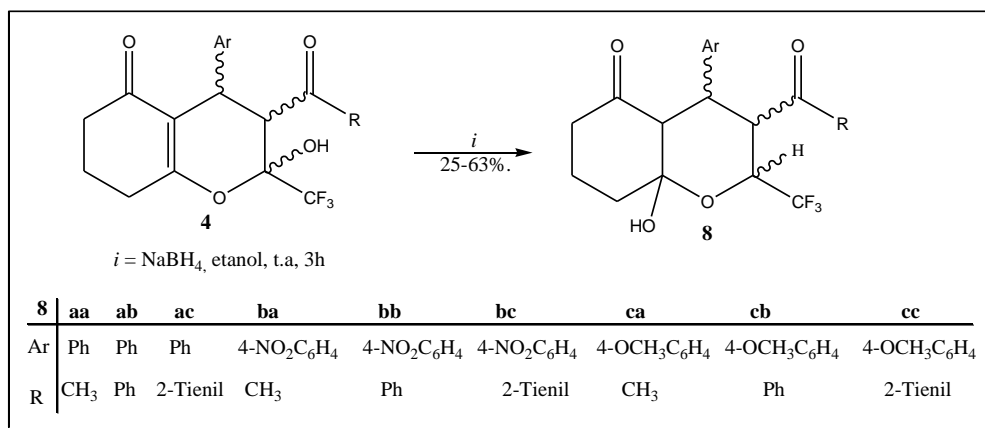
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

proporção molar 1:1,2, em etanol seco à temperatura ambiente obtendo o composto reduzido

Com base nesta metodologia, a síntese de 3-acil-4-aryl-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8**) foi realizada através da reação de cromenonas **4** e NaBH₄ (1,2 mmol) em etanol seco, por um período de 3 horas à temperatura ambiente (Esquema 34). Com esta metodologia foi possível obter os compostos **8** com rendimentos de 25-63%.

Esta metodologia demonstrou ser eficiente para a síntese dos compostos **8**, uma vez que os espectros de RMN apresentaram sinais para um único composto, ao contrário das demais metodologias descritas anteriormente, onde os espectros apresentavam-se bastante complexos e de difícil identificação.

Esquema 34



Embora, as condições reacionais aplicadas no presente trabalho foram similares as descritas por Effenberger, não obtivemos o produto de redução das carbonilas. As reações para os compostos **4** levaram a hidrogenação do carbono C2 e do carbono C4a, além da presença de uma hidroxila na posição C8a.

3.2.5.1.1. Purificação dos Compostos **8**

Os compostos **8** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente e subsequente extração com diclorometano. Os compostos **8** foram obtidos como sólidos e recristalizados em etanol como solvente, obtendo-se cristais incolores e estáveis a temperatura ambiente.

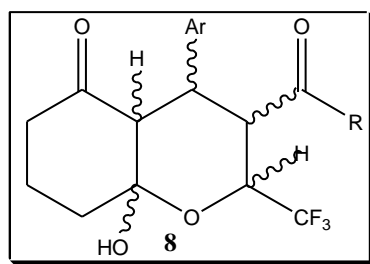
Analisando a Tabela 20, observa-se que a série dos compostos **8** foram obtidos com rendimentos satisfatórios na faixa de 25-63%. Observou-se que os compostos com

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

substituinte acetila na posição C3 foram obtidos com menores rendimentos. Além disso, substituintes arila com grupos retiradores e retiradores de elétrons na posição C4 influenciam significativamente nos rendimentos dos compostos (**8**).

A pureza dos compostos **8** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 20 mostra os dados de rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos.

Tabela 20: Propriedades Físicas e Rendimentos dos compostos **8**.



Composto	Ar	R	Rend. (%)	P. F. (°C)	F.Molecular (g/mol)	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
8aa	Ph	CH ₃	36	197-199	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ O ₄ (356,12)	60,67 61,02	5,37 5,21	-
8ab	Ph	Ph	43	209-211	C ₂₃ H ₂₁ F ₃ O ₄ (418,14)	66,02 66,01	5,06 4,93	-
8ae	Ph	2-Tienil	56	215-217	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ O ₄ S (424,10)	59,43 59,64	4,51 4,66	-
8ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	25	211-213	C ₁₈ H ₁₈ F ₃ NO ₆ (401,10)	53,87 54,08	4,52 4,61	3,49 3,52
8bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	40	217-219	C ₂₃ H ₂₀ F ₃ NO ₆ (463,12)	59,61 59,62	4,35 4,12	3,02 3,06
8be	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Tienil	48	220-222	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ NOS (469,08)	53,73 53,58	3,86 4,04	2,98 3,02
8ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	27	205-207	C ₁₉ H ₂₁ F ₃ O ₅ (386,13)	59,06 58,84	5,40 5,10	-
8cb	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	Ph	63	202-204	C ₂₄ H ₂₃ F ₃ O ₅ (448,15)	64,28 64,47	5,17 5,01	-
8ce	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	2-Tienil	58	203-205	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ O ₅ S (454,11)	58,14 58,02	4,66 4,59	-

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 8

A identificação espectroscópica dos compostos **8** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HSQC e cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-IES). Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando TMS como referência interna.

3.2.5.1.2.1. Análise de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e 2D HSQC

A atribuição dos sinais para RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para a série dos compostos **8** foi baseada a partir dos dados de interpretação do compostos **8ab**. O espectro de RMN ^1H do composto 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) (Figura 19) mostra sinais na região de 7,47-6,88 ppm hidrogênios das fenilas. Um singlete em 6,64 ppm referente a hidrogênio da hidroxila, em 4,68-4,78 ppm multiplete referente ao H2. Os H3 e H4 aparecem como tripletos em 3,98 ppm e 3,62 ppm respectivamente, ambos com constantes de acoplamento de 11Hz. Em 3,42 ppm um dubleto referente ao H4a com constante de 11 Hz. Na região de 2,46-1,69 ppm multipletos referentes aos hidrogênios metilênicos H6, H7 e H8.

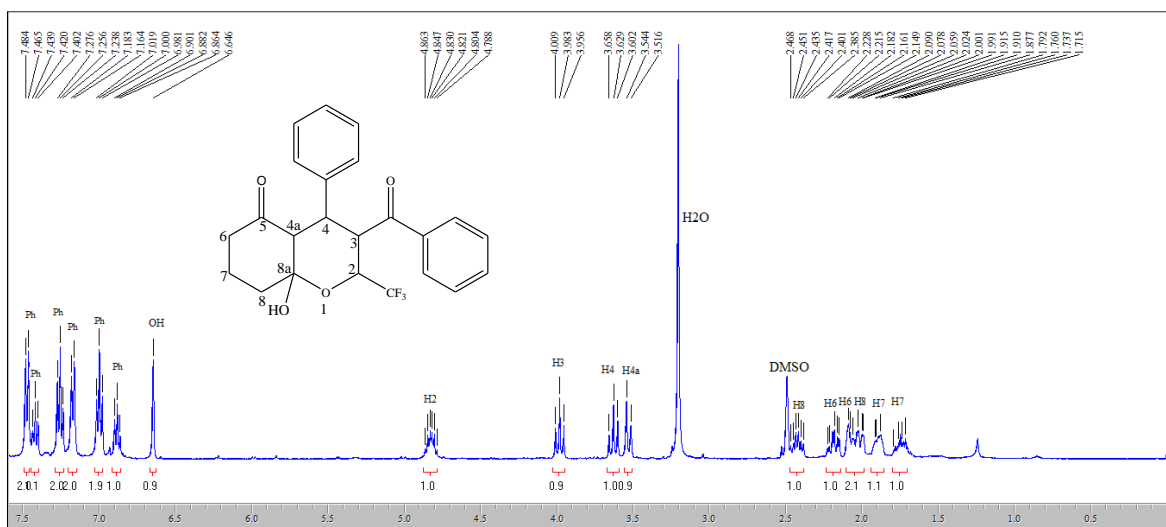


Figura 19: Espectro de RMN ^1H a 100,1 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) (Figura 20), apresenta sinais em 204,5 ppm e 199,7 ppm, referentes aos carbonos carbonílicos *endo* e *exocíclico*, respectivamente. Os carbonos da fenila encontram-se na região de 140-126 ppm. O CF_3 apresenta-se como um quarteto característico em 124,4 ppm e constante de acoplamento de 280 Hz. O sinal do C8a observa-se em 99,0 ppm. Em 69,7 ppm, aparece um quarteto

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

referente ao C2 constante de acoplamento de 30 Hz. Os carbonos C4a, C3, C8, C4, C6 e C7 mostram sinais em 57,2, 47,3, 40,5, 40,4, 35,4 e 20,4 ppm respectivamente.

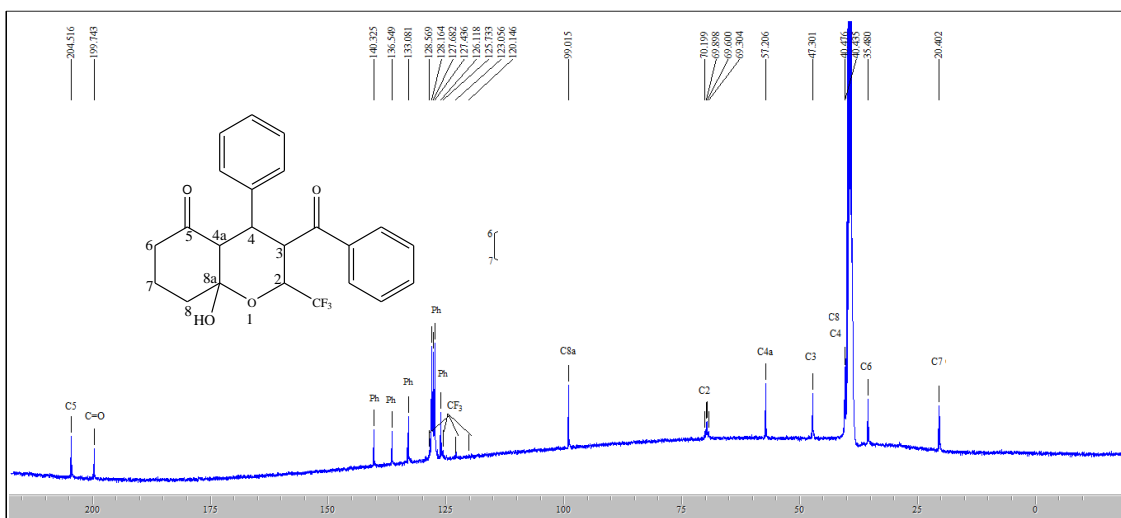


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C a 100,1 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de 2D COSY foi realizado para o composto **8ab** (Figura 21), onde observa-se o acoplamento entre hidrogênios. Os principais acoplamentos podem ser observados, H2 com H3, acoplamento do H3 com H2 e H4, também o acoplamento do H4 com H3 e H4a e finalmente o acoplamento do H4a com H4.

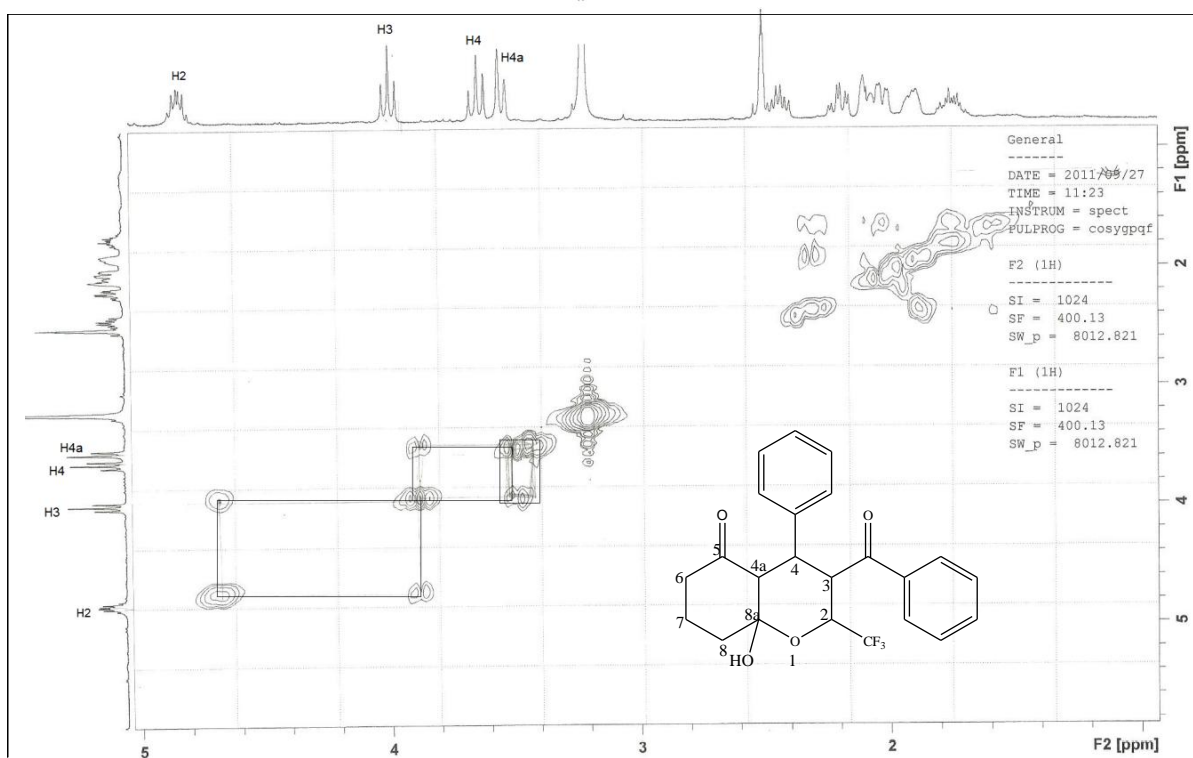


Figura 21: Espectro de RMN 2D COSY a 100,6MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A atribuição dos deslocamentos químicos para o composto **8ab** foi realizada com auxílio de RMN 2D HSQC (Figura 22). Observa-se o acoplamento entre carbonos e hidrogênios que participam da mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a identificação dos hidrogênios H2, H3, H4, H4a com seus respectivos carbonos (Tabela 21).

O espectro de 2D HSQC mostra a correlação entre os carbonos das fenilas em 140 à 126 ppm com seus respectivos hidrogênios em 7,47 à 6,88 ppm. Observa-se o acoplamento do carbono C2 (69,7 ppm) com o H2 (4,68-4,78). Observa-se também o acoplamento do C3 com o H3 (3,98 ppm) e C4 com H4 (3,62ppm). Finalmente, observa-se o acoplamento do C4a (57,2 ppm) com H4a (3,42ppm).

Tabela 21: Correlações $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ observadas no espectro de 2D HSQC do composto **8ab**.

δ RMN ^{13}C { ^1H } (ppm)	δ RMN ^1H (ppm)
69,7- C2	4,68-4,78-H2
47,3- C3	3,98-H3
40,5- C4	3,62-H4
57,2-C4a	3,42-H4a

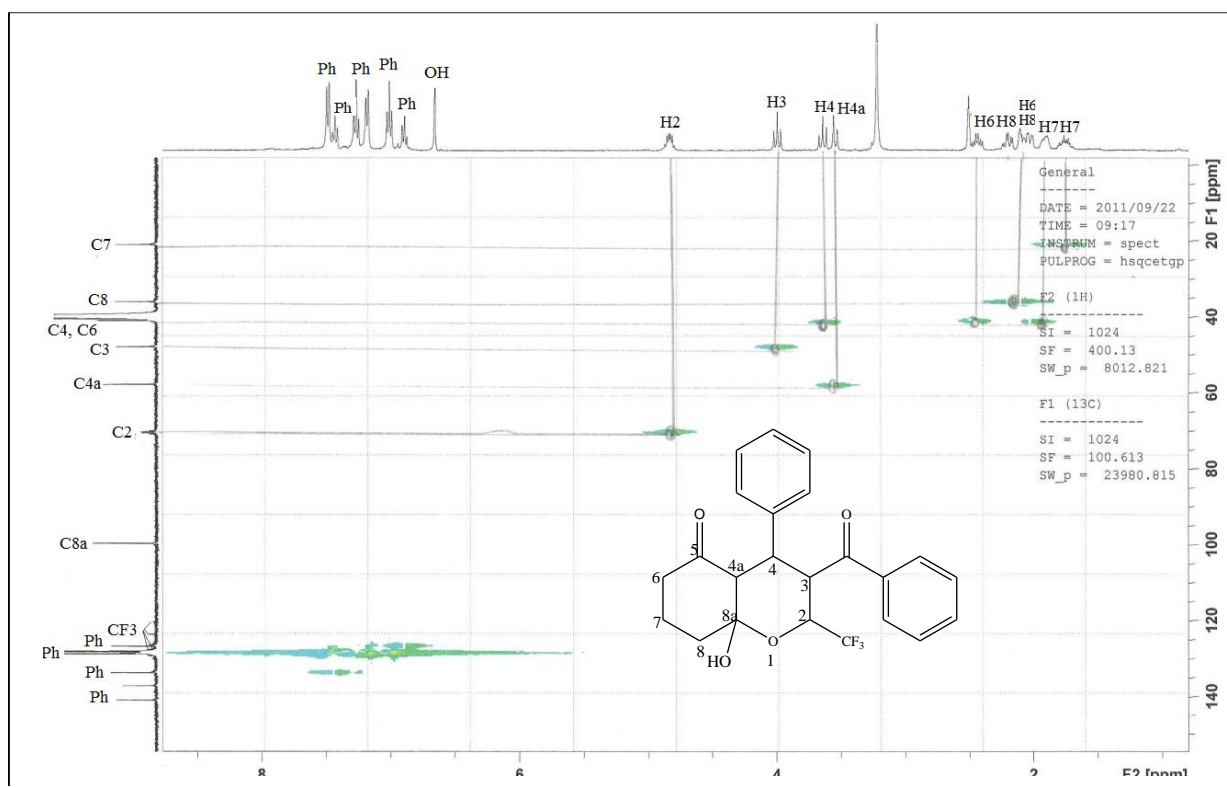


Figura 22: Espectro de RMN 2D HSQC a 100,6MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-ona (**8ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.1.2.2. Espectrometria de Massas

Os compostos sintetizados foram também identificados por espectrometria de massas através da inserção direta IES-EM no modo *Scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[M + H]^+$, $[M + K]^+$, $[M + Na]^+$ e $[M + NH_4]^+$ característico desta técnica. O composto **8ab** foi utilizado como exemplo desta série (Figura 23) e pode ser observado a presença de $[(M + H), 419,3]^+$, $[(M + NH_4), 436,3]^+$ e $[(M + K), 457,3]^+$.

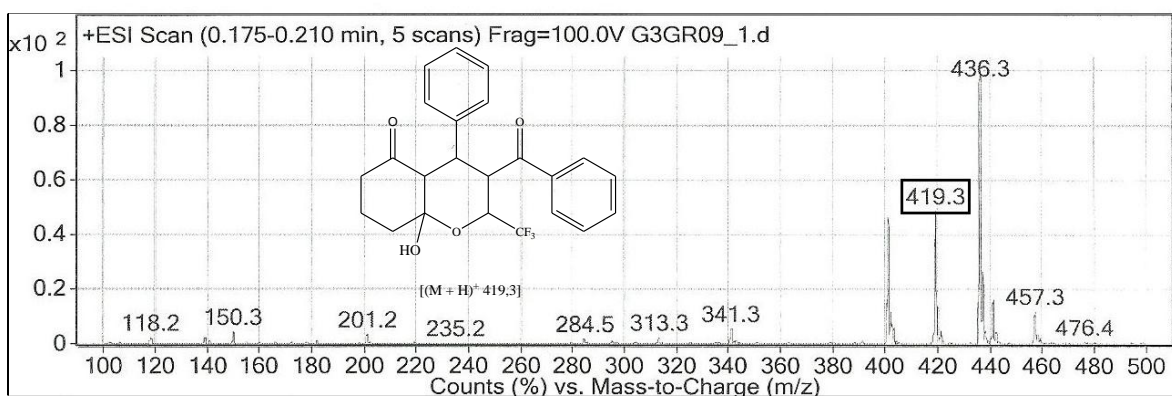


Figura 23: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (**8ab**).

Os dados de RMN 1H e ^{13}C $\{^1H\}$ e IES dos compostos **8** estão descritos na Tabela 22. Os espectros desses compostos encontram-se no anexo I (RMN) e II (IES) desta tese.

Tabela 22: Dados de RMN 1H , ^{13}C e $\{^1H\}$ e IES dos compostos **8**.

Composto	RMN 1H		RMN ^{13}C		EM (IES) m/z
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	
8aa	7,27-7,21 (m, 5H, Ph); 6,60 (s, 1H, OH); 4,67-4,60 (m, 1H, H2); 3,41-3,33 (m, 2H, H3, H4a); 3,03-2,90 (m, 1H, H4); 2,43-2,35 (m, 1H, H8); 2,16-2,09 (m, 1H, H6); 2,03-1,96 (m, 2H, H6, H8); 1,87-1,83 (m, 1H, H7); 1,73-1,63 (m, 1H, H7); 1,47 (s, 3H, CH ₃).		207,1 (C5); 204,1 (C5); 140,4; 127,9; 127,6; 126,3 (Ph); 124,2 (q, $J=280$, CF ₃); 98,6 (C8a); 68,6 (q, $J=30$, C2); 57,0 (C4a); 53,6 (C3); 40,1 (C8); 39,5 (C4); 35,3 (C6); 31,7 (C7); 20,30 (CH ₃).		$[(M+H)^+, 357,3]$; $[(M+Na)^+, 379,2]$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 22: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **8** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM (IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
8ab	7,47 (d, $J=7$, 2H, Ph); 7,42 (t, $J=7$, 1H, Ph); 7,25 (t, $J=8$, 2H, Ph); 7,16 (d, $J=7$, 2H, Ph); 6,88 (d, $J=7$, 2H, Ph); 6,64 (s, 1H, OH); 4,86-4,78 (m, 1H, H2); 3,98 (t, $J=11$, 1H, H3); 3,62 (t, $J=11$, 1H, H4); 3,52 (d, $J=11$, 1H, H4a); 2,46-2,38 (m, 1H, H8); 2,22-2,19 (m, 1H, H6); 2,09-1,99 (m, 2H, H6, H8); 1,91-1,87 (m, 1H, H7); 1,79-1,69 (m, 1H, H7).		204,5 (C5); 199,7 (C=O); 140,3; 136,5; 133,0; 128,1; 127,4; 126,1(Ph); 124,4 (q, $J=280$, CF_3); 99,0 (C8a); 69,7 (q, $J=30$, C2); 57,2 (C4a); 47,3 (C3); 40,5 (C8); 40,4 (C4); 35,4 (C6); 20,4 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 419,3]; $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 436,3]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 457,3].
8ae	7,79 (d, $J=5$, 1H, Th); 7,40 (s, 1H, Th); 7,20-7,18 (m, 2H, Ph); 7,05-7,01 (m, 2H, Ph); 6,95-6,90 (m, 3H, Ph, Th); 6,67 (s, 1H, OH); 4,83-4,76 (m, 1H, H2); 3,77 (t, $J=11$, 1H, H3); 3,60 (t, $J=11$, 1H, H4); 3,49 (t, $J=11$, 1H, H4a); 2,45-2,39 (m, 1H, H8); 2,21-2,13 (m, 1H, H6); 2,08-1,98 (m, 2H, H8, H6); 1,90-1,78 (m, 2H, H7).		204,0 (C5); 191,3 (C=O); 143,9 (Th); 140,2 (Th); 135,3 (Ph); 132,8; 128,0 (Th); 127,7; 127,4; 125,9 (Ph); 124,0 (q, $J=280$, CF_3); 98,7 (C8a); 69,1 (q, $J=30$, C2); 57,1 (C4a); 49,4 (C3); 40,2 (C8); 40,0 (C4); 35,4 (C6); 20,1 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 425,2]; $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 442,2]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 463,2].
8ba	8,12 (d, $J=8$, 2H, Ph); 7,55 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,76 (s, 1H, OH); 4,71-4,63 (m, 1H, H2); 3,54-3,52 (m, 2H, H3, H4); 3,12-3,07 (m, 1H, H4a); 2,44-2,35 (m, 1H, H8); 2,18-2,08 (m, 1H, H6); 2,05-1,98 (m, 2H, H6, H8); 1,89-1,85 (m, 1H, H7); 1,73-1,67 (m, 1H, H7); 1,59 (s, 1H, CH_3).		206,6 (C5); 204,3 (C=O); 148,4; 146,1; 129,1 (Ph); 124,1 (q, $J=280$, CF_3); 123,0 (Ph); 98,6 (C8a); 68,5 (q, $J=30$, C2); 56,9 (C4a); 53,3 (C3); 39,9 (C8); 39,5 (C4); 35,1 (C6); 31,4 (CH_3) 19,9 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 402,2]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 440,2].
8bb	7,86-7,84 (m, 2H, Ph); 7,55-7,48 (m, 5H, Ph); 7,28 (s, 2H, Ph); 6,78 (s, 1H, OH); 4,92-4,78 (m, 1H, H2); 4,12 (t, $J=11$, H3); 3,74 (t, $J=11$, H4); 3,62 (d, $J=11$, H4a); 2,49-2,43 (m, 1H, H8); 2,18-2,02 (m, 3H, H6, H8); 1,90-1,89 (m, 1H, H7); 1,75-1,70 (m, 1H, H7).		204,5 (C5); 199,1 (C=O); 148,4; 145,7; 136,2; 133,3; 128,2 (Ph); 124,1 (q, $J=280$, CF_3); 122,6 (Ph); 98,8 (C8a); 69,4 (q, $J=30$, C2); 57,1 (C4a); 46,6 (C3); 40,7 (C8); 40,2 (C4); 35,1 (C6); 20,1 (C7).		$[(\text{M}+\text{Na})^+$, 486,2]

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 22: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e $\{^1\text{H}\}$ e IES dos compostos **8** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		EM (IES)
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
8be	7,90 (d, $J=8$, 2H, Ph); 7,83 (d, $J=5$, 1H, Th); 7,52-7,51 (m, 3H, Ph, Th); 6,87 (t, $J=4$, 1H, Th); 6,79 (s, 1H, OH); 4,86-4,79 (m, 1H, H2); 3,91 (t, $J=11$, H3); 3,74 (t, $J=11$, H4); 3,60 (d, $J=11$, H4a); 2,49-2,41 (m, 1H, H8); 2,21-2,01 (m, 3H, H6, H8); 1,92-1,89 (m, 1H, H7); 1,79-1,68 (m, 1H, H7).		204,5 (C5); 190,9 (C=O); 148,4; 145,8 (Ph); 143,7; 136,3; 133,6 (Th); 129,3 (Ph); 128,3 (Th); 124,1 (q, $J=280$, CF_3); 122,6 (Ph); 98,7 (C8a); 69,2 (q, $J=30$, C2); 57,0 (C4a); 48,7 (C3); 40,4 (C8); 40,0 (C4); 35,3 (C6); 20,0 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 470,2]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 508,2].
8ca	7,13 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,81(d, $J=8$, 2H, Ph); 6,51 (s, 1H, OH); 4,66-4,58 (m, 1H, H2); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,36-3,28 (m, 2H, H3, H4a); 2,96 (t, $J=11$, 1H, H4); 2,41-2,32 (m, 1H, H8); 2,15-2,07 (m, 1H, H6); 2,01-1,95 (m, 2H, H6, H8); 1,88-1,78 (m, 1H, H7); 1,74-1,63 (m, 1H, H7); 1,52 (s, 3H, CH_3).		207,3 (C5); 204,2 (C=O); 157,6 (Ph); 132,3 (Ph); 128,7 (Ph); 124,2 (q, $J=280$, CF_3); 113,4 (Ph); 98,7 (C8a); 68,6 (q, $J=30$, C2); 57,3 (OCH_3); 54,7 (C4a); 53,7 (C3); 40,3 (C8); 38,7 (C4); 35,3 (C6); 31,6 (CH_3); 20,2 (C7).		$[(\text{M}+\text{K})^+$, 448,2].
8cb	7,51 (d, $J=7$, 2H, Ph); 7,45 (t, $J=7$, 1H, Ph); 7,31 (m, 2H, Ph); 7,10 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,69 (s, 1H, OH); 7,56 (d, $J=8$, 2H, Ph); 4,82-4,75 (m, 1H, H2); 3,99 (t, $J=11$, 1H, H3); 3,57-3,53 (m, 1H, H4); 3,53 (s, 3H, OCH_3); 3,46 (d, $J=11$, 1H, H4a); 2,45-2,37 (m, 1H, H8); 2,20-2,12 (m, 1 H6); 2,07-1,98 (m, 2H, H6, H8); 1,91-1,84 (m, 1H, H7); 1,76-1,68 (m, 1H, H7).		204,1 (C5); 199,7 (C=O); 157,3; 136,6; 132,8; 132,3; 128,8; 128,0; 127,3; (Ph), 124,2 (q, $J=280$, CF_3); 113,0 (Ph); 98,9 (C8a); 69,6 (q, $J=30$, C2); 57,4 (C4a); 54,6 (OCH_3); 47,5 (C3); 40,5 (C8, C4); 39,5 (C6); 20,3 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 449,3]; $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 466,3]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 487,2].
8ce	7,80 (d, $J=5$, 1H, Th); 7,43 (d, $J=3$, 1H, Th); 7,11 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,98 (t, $J=4$, 1H, Th); 6,62 (s, 1H, OH); 6,59 (d, $J=8$, 2H, Ph); 4,82-4,74 (m, 1H, H2); 3,76 (t, $J=11$, 1H, H3); 3,56 (s, 1H, OCH_3); 3,59-3,54 (m, 1H, H4); 3,41 (d, $J=11$, 1H, H4a); 2,45 (m, 1H, H8); 2,19 (m, 1H, H6); 2,07 (m, 2H, H6, H6, H8); 1,89-1,86 (m, 1H, H7); 1,77-1,67 (m, 1H, H7).		204,1 (C5); 191,5 (C=O); 157,3 (Ph); 144,0; 135,4 (Th); 133,0 (Ph); 132,2 (Th); 128,8 (Ph); 128,0 (Th); 124,1 (q, $J=280$, CF_3); 113,0 (Ph); 98,8 (C8a); 69,3 (q, $J=30$, C2); 57,4 (C4a); 54,6 (OCH_3); 49,5 (C3); 40,3 (C8); 39,1 (C4); 35,4 (C6); 20,2 (C7).		$[(\text{M}+\text{H})^+$, 455,2]; $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, 472,2]; $[(\text{M}+\text{K})^+$, 493,2].

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.1.3. Difração de Raios-X para o Composto 4-Fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ae**)

Para complementar a elucidação estrutural da série dos compostos **8**, o composto 4-fenil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ae**) foi recristalizado em etanol e um monocristal foi submetido à análise por difração de raios-X (Figura 24). O resultado obtido está de acordo com a estrutura proposta a partir dos dados de RMN uni- e bidimensional. Os dados de raios-X demonstram a presença dos átomos de hidrogênio nos carbonos C2 e C4a, assim como uma hidroxila no carbono C8a. Além disso, observa-se que há uma relação *trans* entre os hidrogênios H2 e H3, H3 e H4 e entre H4 e H4a como observado no RMN de ^1H e cujas constantes de acoplamento destes são de 11 Hz .

A síntese do composto **8ae** foi realizada a partir da cromenona **4ae** que apresenta inicialmente três centros assimétricos respectivamente nos carbonos C2, C3 e C4. No decorrer desta tese ficou demonstrado que apesar de serem esperados 8 (oito) estereoisômeros para a estrutura do composto **4ae**, somente 2 estereoisômeros foi obtidos, na forma de um único par de enantiômeros, e devido a fatores já discutidos no item 3.2.3.3. Os centros assimétricos dos 2 (dois) enantiômeros apresentam a seguinte configuração: $2R^*$, $3S^*$, $4S^*$ (Fig 14) e $2S^*$, $3R^*$, $4R^*$.

A presente reação de redução envolveu a possibilidade de uma modificação estereoquímica (inversão) somente no carbono C2 e a criação de dois novos centros assimétricos nos carbonos C4a e C8a. Assim, seriam esperados também 8 estereoisômeros, uma vez que a configuração dos carbonos C3 e C4 não é afetada através desta reação. Entretanto, a análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C demonstra somente a presença de 1 (um) conjunto de sinais, sugerindo novamente que apenas 1 (um) par de enantiômeros foi formado durante a reação de redução de **4ae**. De modo colaborativo aos resultados de RMN, a análise do ORTEP resultante da difração de raios-X (Fig. 24) mostrou que o composto reduzido **8ae** apresenta um dos enantiômeros relativos ao par de enantiômeros possíveis. A análise estereoquímica deduzida através do respectivo ORTEP conduz à seguinte configuração para os carbonos quirais de **8ae**: $2S^*$, $3S^*$, $4S^*$, $4aS^*$, $8aS^*$ (Fig. 24) e $2R^*$, $3S^*$, $4R^*$, $4aR^*$, $8aR^*$ (enantiômero).

Além disso, quando compararmos o ORTEP do composto **4aa** (Fig. 14) com o ORTEP do composto **8ae** (Fig. 24), se observa claramente a ocorrência de uma inversão na configuração do carbono C2, indicando que o ataque do hidreto proveniente do reagente NABH_4 tende a ocorrer sempre no carbono C2 de forma *syn* ao oxigênio

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

carbonílico (O31) pertencente ao substituinte 2-tienoil ligado a C3 na cromenona **4ae**. Em sequência, observa-se a partir do ORTEP (Fig. 24) que a hidroxila ligada a C8a e o hidrogênio ligado a C4a apresentam uma relação *anti* e idêntica para os dois enantiômeros. Finalmente, uma observação mais generalizada demonstra que os hidrogênios ligados a C4a, C4, C3 e C2 apresentam-se sempre em uma sequência *anti*. Este posicionamento faz com que os demais substituintes pertencentes aos carbonos respectivos se posicionem também em posição *anti* e exercendo assim, um menor efeito estérico entre eles, o que leva à uma conformação mais estável para estrutura das octaidrocromenonas **8**.

O ORTEP relativo ao composto **8ae** é mostrado na Figura 24, enquanto seus dados cristalográficos estão no Anexo IV desta tese.

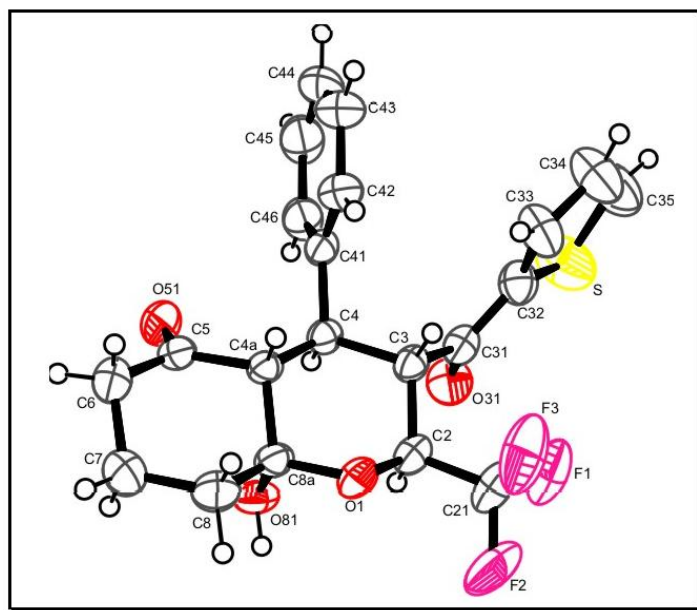


Figura 24: ORTEP do composto 2*S**,3*S**,4*S**,4*aS**,8*aS**-4-fenil-2-(trifluorometil)-8*a*-hidróxi-3-(2-tienoil)octaidrocromen-5(6*H*)-ona(**8ae**).

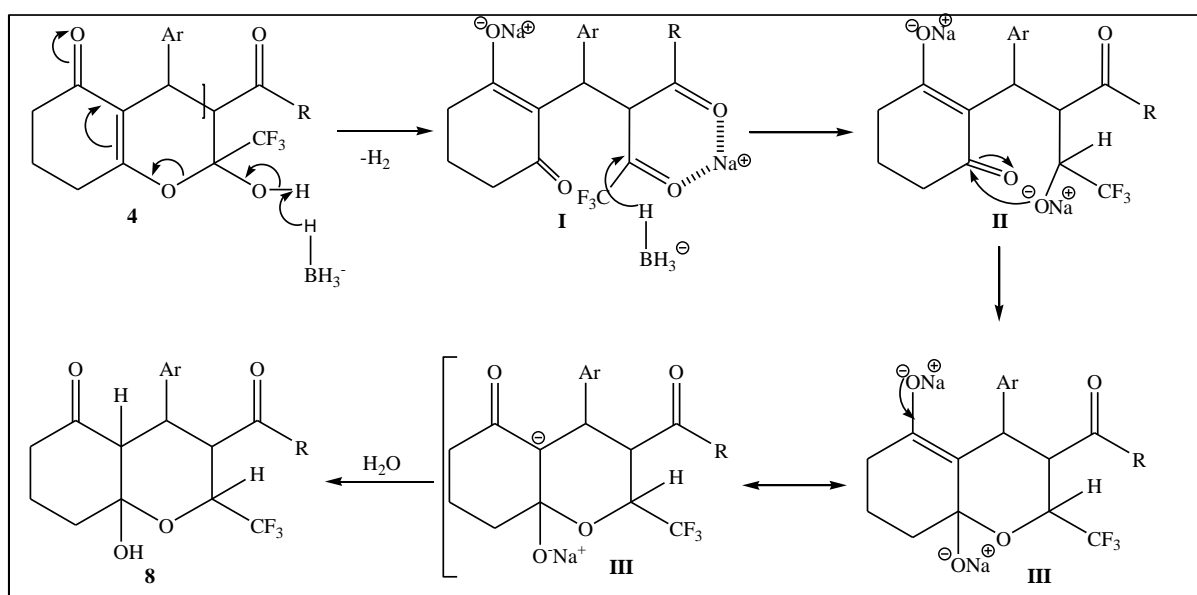
3.2.5.1.4. Mecanismo Proposto para a Obtenção de 3-[Alquil/aryl/heteroaryl]-4-aryl-2-(trifluorometil)-8*a*-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (**8**).

A obtenção das octaidrocromen-5-onas (**8**) descritas no esquema 34, pode ser proposta a partir de reações de compostos carbonílicos saturados ou α,β -insaturados com NaBH_4 já descritas na literatura, as quais geralmente levam a formação dos correspondentes álcoois.⁴⁰ Porém, no presente trabalho, quando realizamos as reações de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) com NaBH_4 , com a finalidade de estudar o

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

comportamento químico na redução dos carbonos carbonílicos *endo*(C5) e *exocíclico*(C3), obtivemos surpreendentemente e como único produto, as 8a-hidroxi-octaidrocromen-5-onas (**8**). Este resultado sugere que o primeiro passo do mecanismo reacional (Esquema 35), consiste na retirada do próton da hidroxila ligada a C2 pelo íon hidreto (NaBH_4) com a liberação de H_2 e deslocalização do par de elétrons do oxigênio e consequente abertura do pirano pela quebra da ligação O1-C2, formando o intermediário **I**. Em sequência, a transferência de um íon hidreto ao carbono carbonílico mais reativo, devido a presença da ligação com o grupo trifluormetil, formando o intermediário **II**. O alcóxido de sódio resultante promove uma ciclização intramolecular devido ao ataque do respectivo oxigênio ao carbono carbonílico do anel da ciclohexen-1,3-diona e regeneração do benzopirano (intermediário **III**). Devido a um possível tautomerismo, o intermediário **IV** sofre a adição de água do meio reacional levando simultaneamente a uma protonação da posição C4a e do oxigênio ligado agora ao carbono C8a, permitindo assim o isolamento dos compostos **8**.

Esquema 35



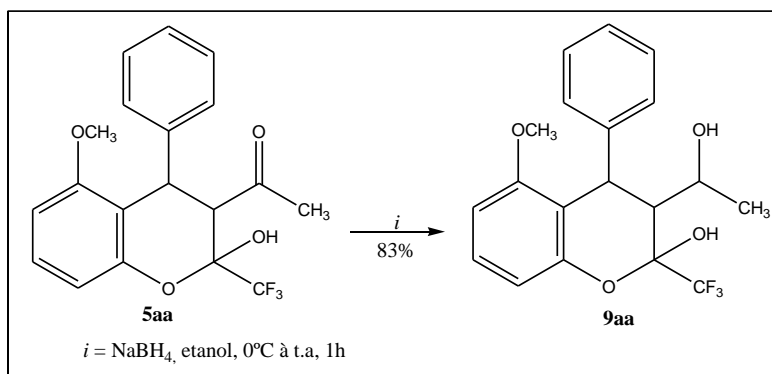
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.2. Síntese de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**).

Tendo em vista que as carbonilas *endo* e *exocíclicas* presentes nas 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) não apresentaram reatividade frente ao NaBH₄, propôs-se a testar a reatividade dos 5-alcoxicromanos (**5**) frente a este agente redutor, uma vez que estes compostos apresentam apenas a carbonila *exocíclica*.

A síntese de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**) foi baseada novamente na metodologia descrita por Effenberger,⁶⁰ através da reação entre 3-acetil-4-fenil-2-trifluormetil-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5aa**) (1 mmol) NaBH₄ (1,2 mmol) em etanol anidro à temperatura ambiente e tempo reacional de 1 hora (Esquema 36).

Esquema 36



3.2.5.2.1. Purificação do composto **9aa**

O composto **9aa** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente e posterior extração com diclorometano e água. O composto **9aa** apresentou-se como sólido branco e recristalizado em metanol/clorofórmio obtendo-se cristais transparentes com alto grau de pureza, sendo comprovada por análise elementar. A Tabela 23 mostra os dados de rendimento, ponto de fusão, e análise elementar do composto **9aa**.

Tabela 23: Propriedades Físicas e Rendimento do Composto **9aa**.

Composto	Rend. (%)	P. F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp.		
				C	H	N
9aa	83	115-117	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ O ₄ (368,12)	61,95	5,20	-
				61,90	5,09	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.2.2. Identificação Espectroscópica do Composto 9aa

A identificação do composto **9aa** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e difração de raios-X. Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

3.2.5.2.2.1. Análise de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

O espectro de RMN ^1H para composto **9aa** (Figura 25) mostra um singlete em 7,90 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila ligada ao C2, apresentou multipletos em 7,26-7,09 ppm referente aos hidrogênios da fenila e H7. Em 6,65-6,66 ppm multipletos referente ao H6 e H8. O H4 mostrou um dubleto em 4,54 ppm com constante de acoplamento de 5Hz. Também observa-se multipletos em 4,18-4,16 referente ao. A metoxila mostra um singlete em 3,58 ppm. Observa-se em 3,43 ppm um singlete devido a presença da hidroxila no C3'. Ainda, o H3 apresenta dubletos de dubleto em 2,62 ppm com constante de acoplamento de 2Hz. Já a metila aparece como um dubleto em 1,12 ppm com constante de acoplamento de 7 Hz.

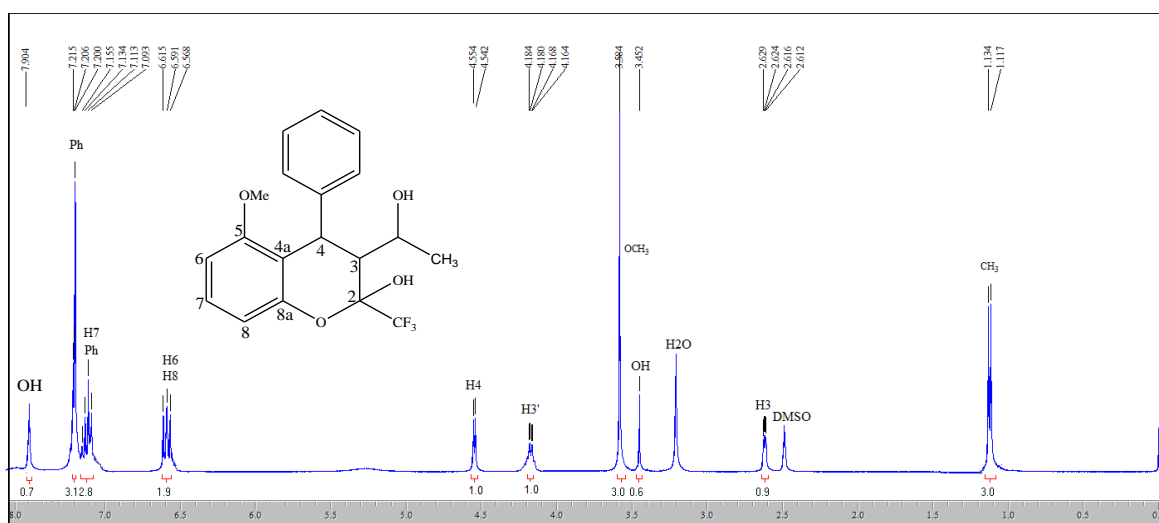


Figura 25: Espectro de RMN ^1H a 100,1 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**) em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para o composto **9aa** mostrou sinais em 156,5, 149,8 ppm referentes aos C5, C8a. Os carbonos da fenila podem ser observados em 146,4 ppm e na região de 127,8 à 126,9 ppm. Em 127,4, 118,0, 110,0 e 106,0 ppm estão respectivamente os carbonos C7, C4a, C8 e C6. O substituinte CF_3 aparece como quarteto em 123,0 ppm com constante de acoplamento de 289 Hz. Da mesma forma, o

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

C2 também apresenta quarteto em 97,2 ppm com constante de acoplamento de 30 Hz. Também os carbonos C3', C3 e C4 apresentam deslocamento em 65,1, 50,1 e 33,7 ppm respectivamente. Finalmente, os substituintes metóxi e metila apresentam sinais em 55,2 e 20,6 ppm, respectivamente (Figura 26).

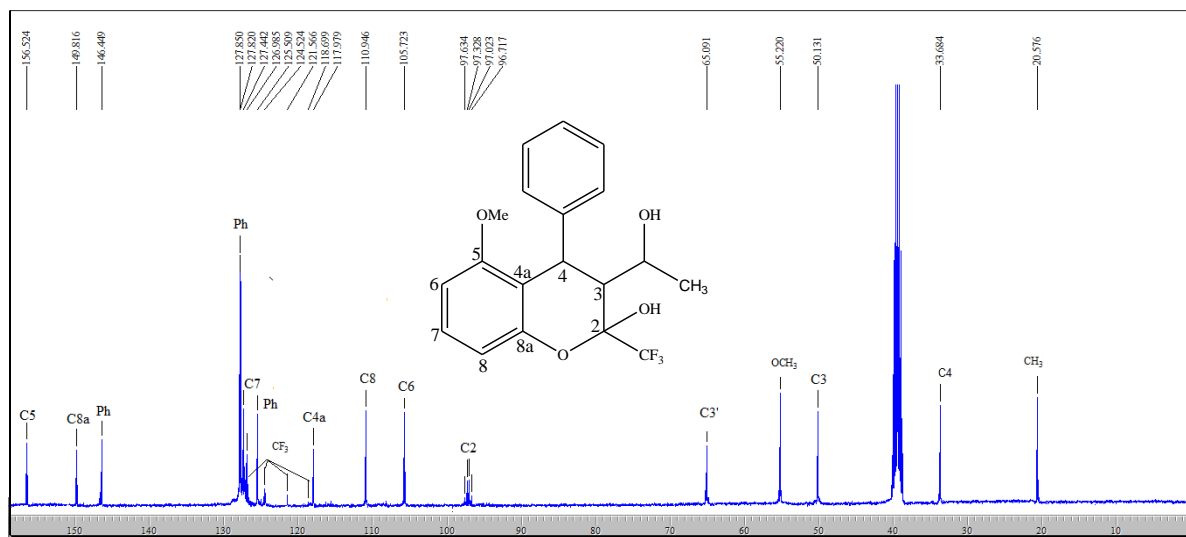


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100,1 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3.2.5.2.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **9aa** (Figura 27), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 24. Como característica do composto destaca-se a presença do íon molecular ($m/z = 368,1$), o fragmento $m/z = 350$ resultante da perda de uma hidroxila, o íon relativo a perda do fragmento $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ($m/z = 342$). Um íon relativo a perda $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, CF_3 e OH ($m/z = 211$), o íon relativo a perda $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ e OH ($m/z = 305$) e por fim, um fragmento relativo ao CF_3 ($m/z = 69$) (Esquema 37).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 37

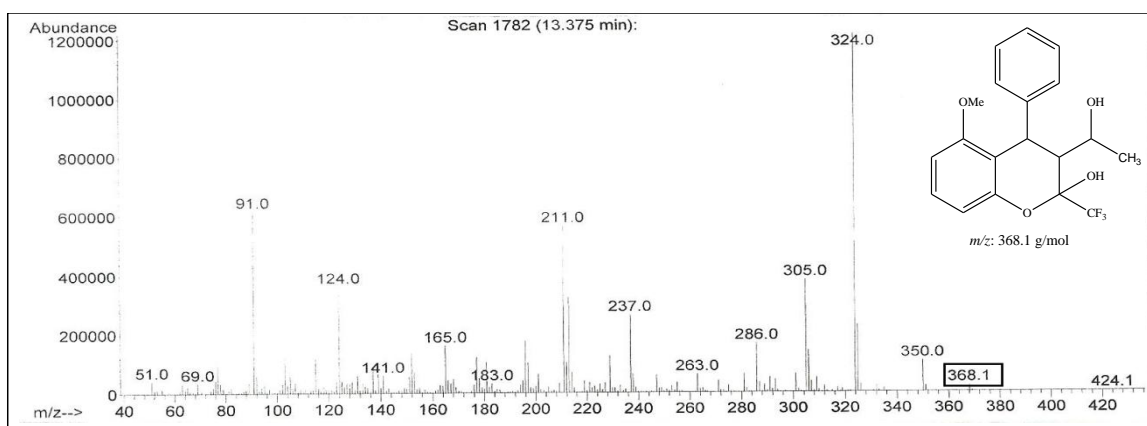
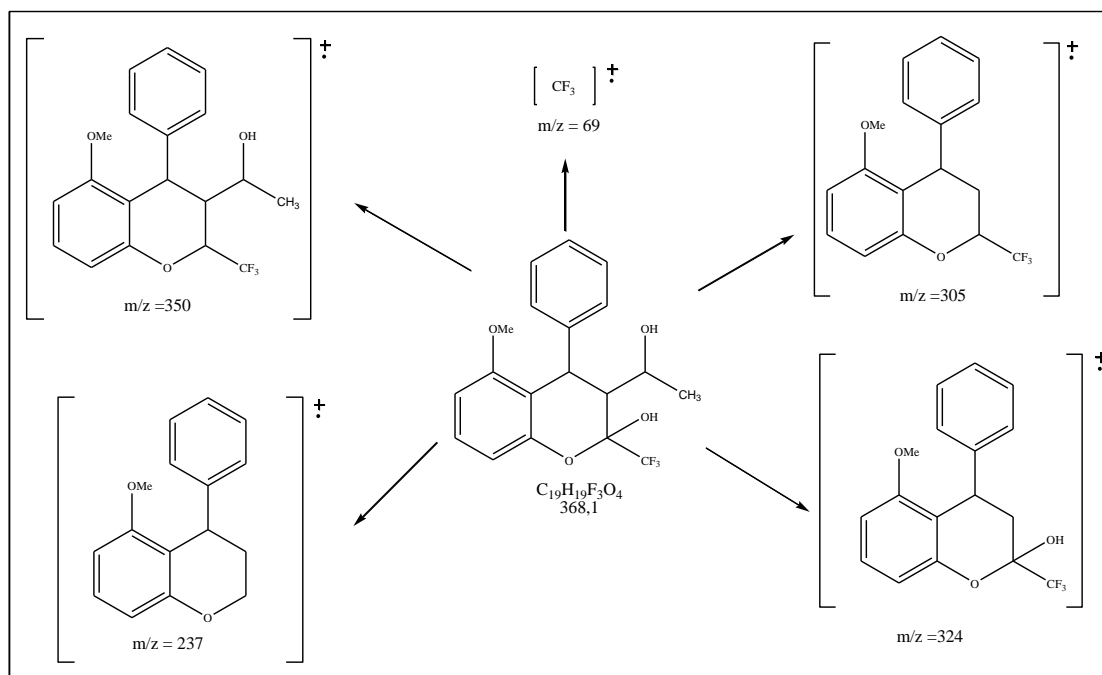


Figura 27: Espectro CG/EM de 4-fenil-2-(trifluorometil)-3-(1-hidroxietyl)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**).

Os dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG/EM do composto **9aa** estão descritos na Tabela 24.

Tabela 24: Dados de RMN ^1H , ^{13}C e $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM do composto **9aa**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
9aa	7,26-7,20 (m, 3H, Ph); 7,15 (m, 3H, H7, Ph); 6,65-6,56 (m, 2H, H6 e H7); 4,54 (d, $J=5$, 1H, H4); 4,18-4,16 (m, 1H, H3'); 3,58 (s, 3H, OCH ₃); 3,43 (s, 1H, OH); 2,62 (dd, $J=2$, 1H, H3); 1,12 (d, $J=7$, 3H, CH ₃).		156,5 (C5); 149,8 (C8a); 146,5 (Ph); 127,8 (Ph); 127,4 (C7); 125,5 (Ph); 123,0 (q, $J=289$, CF ₃); 118,0 (C4a); 111,0 (C8); 106,0 (C6); 97,6 (q, $J=30$, C2); 65,1 (C3'); 55,2 (OCH ₃); 50,1 (C3); 33,7 (C4); 20,6 (CH ₃).		324 (100); 305 (33); 237 (30).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.2.3. Difração de Raios-X para o Composto 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa)

Além da caracterização do composto **9aa** por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG/EM, realizou-se também a caracterização por difração de raios-X. O ORTEP relativo ao composto 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**), é mostrado na Figura 28.

Os dados de Raios-X demonstram claramente a presença de uma hidroxila no C3' (C31), demonstrando que a carbonila *exocíclica* no composto **5aa** apresentou reatividade frente ao agente redutor NaBH_4 . O ORTEP relativo ao composto **9aa** é mostrado na figura 18.

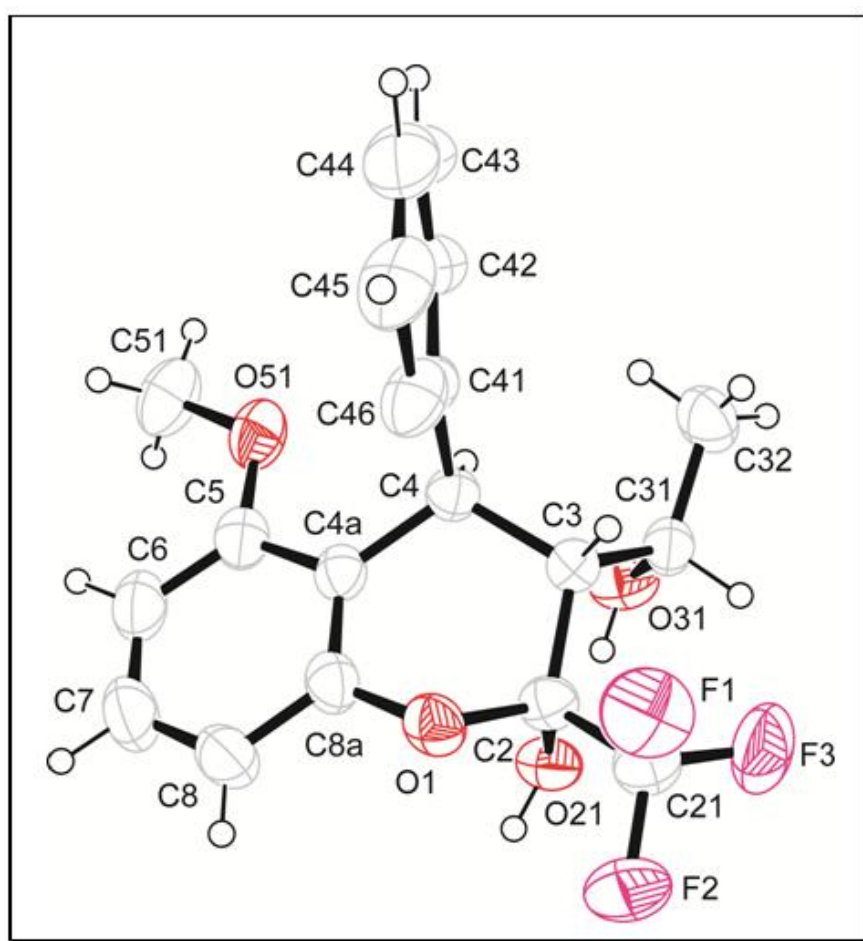


Figura 28: ORTEP de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**).

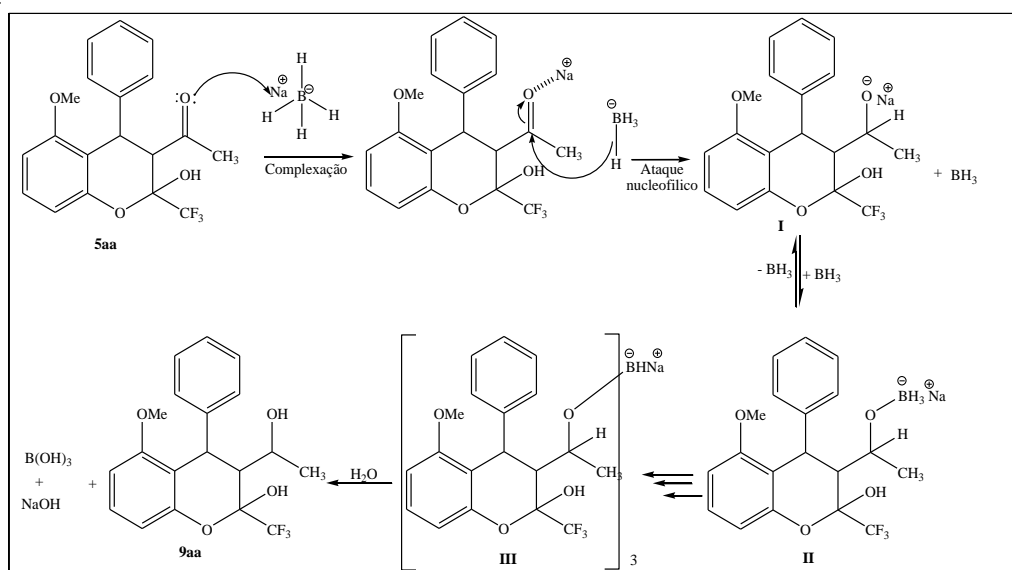
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.5.2.4. Mecanismo Proposto para a Obtenção de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxi-etil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (9aa).

A síntese do 3-(1-hidroxi-etil)cromano **9aa** a partir do 3-acetilcromano **5aa**, descrita no Esquema 36, sugere que o seu mecanismo reacional deve considerar uma tendência à manutenção da aromaticidade do sistema π formado por C4a-C5-C6-C7-C8-C8a em associação ao efeito eletrônico +M do grupo metoxila ligado a C5 e a falta de um grupo com efeito eletrônico -M como C5=O em **5aa**. Estes fatores dificultariam a clivagem da ligação O1-C2. Apesar da acidez do próton hidroxílico em C2 permitir uma reação inicial com NaBH₄ a estabilidade do alcóxido (pKa~ 6-7) resultante a partir de **4** (I, II – Esquema 30) seria maior que um possível fenóxido (pKa~ 9-10) resultante de **5aa**. Assim, o carbono carbonílico *exocíclico* C3' seria, agora, o mais susceptível a uma possível hidrogenação. Confirmando a projeção teórica, o isolamento do cromano **9aa**, como único produto, mostra que a reação de redução com NaBH₄ ocorreu exclusivamente em C3', em excelente rendimento (83%), porém de maneira não enantioseletiva.

O mecanismo para reação de redução de cetonas com NaBH₄ é bem conhecido.⁴⁰ A primeira etapa consiste na complexação do oxigênio da carbonila com o cátion Na⁺ fazendo com que aumente a eletrofilicidade do carbono do composto **5aa**. Na sequência ocorre a transferência de hidreto. Essa transferência leva a formação de um intermediário **I**, seguida da formação do alcóxiboroidreto (intermediário **II**). Esse intermediário também é um agente redutor, podendo reduzir outras moléculas de cetona até formar o intermediário **III** o alcóxiboroidreto, que é solvatisado ou hidrolisado pela adição de água liberando o álcool (Esquema 38).

Esquema 38



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6. Reação de Rearranjo ANRORC: Síntese de Pirazóis (10)

Neste tópico será descrita a última reação de derivatização de cromenonas (4) desenvolvida no decorrer deste trabalho.

Será relatada a síntese de novos pirazóis (10) via reação de rearranjo ANRORC de cromenonas (4) na presença de hidrazina monohidratada. Posteriormente, serão descritas reações de aromatização do substituinte cicloexadiona e *N*-alquilação de um exemplar da série dos pirazóis (10). Estas reações têm como finalidade comprovar a presença da carbonila no anel da cicloexadiona, no caso da reação de aromatização, enquanto que na *N*-alquilação o propósito será determinar em qual nitrogênio ocorrerá a alquilação, uma vez que os pirazóis 10 serão obtidos na forma de tautômeros, podendo ser conduzidos à pirazóis tetrassubstituídos.

3.2.6.1. Síntese de 2-[3(5)-alquil/aryl-5(3)-trifluormetil-1*H*-pirazol-4-il)arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10).

De acordo com trabalhos já descritos na literatura e citados na revisão bibliográfica, propôs-se neste item do trabalho, realizar um estudo das reações entre cromenonas (4) e hidrazinas para a obtenção de pirazolininas ou pirazóis. Analisando a estrutura das 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (4), pode-se dizer que estas possuem dois blocos 1,3-dieletrófilos constituídos por (O-C2-C3-(CO)-R) e (O-C8a-C4a-C5(O)-C6), os quais podem reagir com dinucleófilos levando a formação de pirazóis ou outros novos compostos.

Dessa forma, foram inicialmente testadas as condições reacionais para o composto 10aa. A reação foi realizada entre cromenona 4aa e hidrazina monohidratada em diferentes condições, com a finalidade de determinar qual reação estava ocorrendo e qual a melhor condição para os demais compostos da série (Tabela 25) (Esquema 39).

Tabela 25: Condições testadas para a síntese de 2-[(3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10aa).

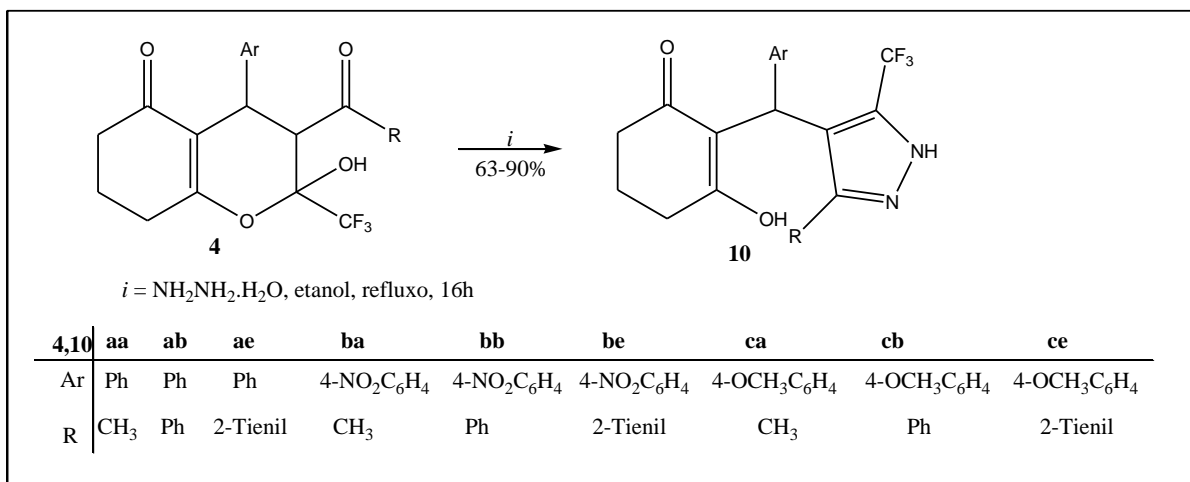
Reação	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Prop. Molar 4aa:Hidrazina	Rend. (%)
1	Metanol	60	6	1:2	[a]
2	Etanol	75	6	1:1	[a]
3	Etanol	75	8	1:2	[a]
4	Etanol	75	16	1:2	78

[a] Mistura de material de partida e produto 10.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A primeira condição testada foi realizada utilizando metanol como solvente tempo de seis horas e 2 equivalentes da hidrazina monohidratada, após o término do tempo reacional, observou-se a formação de produto e sobra de material de partida. Houve então a necessidade de testar um solvente com maior ponto de ebulição para que toda cromenona (**4aa**) solubilizasse, favorecendo assim, a reação. A melhor condição estudada foi quando empregou-se etanol, temperatura de 75°C, 2 equivalentes da hidrazina monohidratada e tempo reacional de 16 horas. Esta condição possibilitou a obtenção do pirazol **10aa** em bom rendimento (78%), o qual foi identificado inicialmente por RMN de ¹H e espectrometria de massas (EM), onde observou-se a conversão de 100 % do material de partida.

Esquema 39



Após a otimização, a mesma condição foi empregada de forma eficiente para a síntese dos pirazóis **10aa-ab**, **10ba-bb** e **10ca-cb**, com rendimentos variando de 63-90% (Esquema 39). Porém, com esta mesma condição, não foi possível obter os pirazóis **10ae**, **10be** e **10ce** de forma pura. Estes pirazóis apresentam substituinte Ar = Ph, 4-NO₂C₆H₄ e 4-OCH₃C₆H₄ e R=2-tienil, sendo obtidos como mistura complexa de pirazol, pirazolina e subprodutos.

É importante mencionar que foram testados outros dinucleófilos como: fenil hidrazina e isonicotinoil hidrazina, porém, não foi possível obter os respectivos pirazóis, e apenas os materiais de partidas foram recuperados.

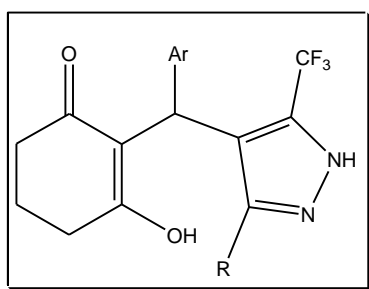
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.1.1. Purificação dos compostos (10)

Os compostos sintetizados (**10**) foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), através da evaporação do solvente. Os compostos (**10**) foram obtidos em forma de sólidos e submetidos a processo de recristalização utilizando mistura de etanol/acetato de etila (1:1) onde foi possível obter cristal apenas do composto **10aa**.

A pureza dos compostos **10** foi comprovada por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 26 mostra os dados de rendimentos, os pontos de fusão e espectrometria de massas de alta resolução desses compostos.

Tabela 26: Propriedades Físicas e Rendimento dos compostos **10**.



Composto	Ar	R	Rend. (%)	P. F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS Cal./Exp.
10aa	Ph	CH ₃	78	234-236	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ (350,12)	351,1279 351,1275
10ab	Ph	Ph	80	136-137	C ₂₃ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ (412,14)	413,1479 413,1476
10ba	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	90	164-166	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄ (395,11)	396,1179 396,1177
10bb	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	85	170-172	C ₂₃ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₄ (457,12)	458,1279 458,1281
10ca	4-OMeC ₆ H ₄	CH ₃	63	127-129	C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₃ (380,13)	381,1394 381,1389
10cb	4-OMeC ₆ H ₄	Ph	72	120-122	C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ (442,15)	443,1579 443,1574

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.1.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos (10).

A identificação dos compostos **10** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, 2D HSQC e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) ou cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (CL-IES). Os espectros foram registrados em DMSO- d_6 , utilizando TMS como referência interna.

3.2.6.1.2.1. Análise de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e 2D HSQC

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, 2D HSQC para a série dos compostos **10** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **10aa**. O espectro do composto 2-[5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) (Figura 29), observa-se um singlete alargado em 12,66 ppm referente ao NH; dois tripleto em 7,20 ppm e 7,12 ppm ambos com constante de acoplamento 7Hz referentes a três hidrogênios da fenila; um dubleto em 7,04 ppm com constante de acoplamento de 8Hz referente a dois hidrogênios da fenila; um singlete em 5,69 ppm referente ao hidrogênio metínico; dois multipletos, um em 2,38-2,25 ppm referente aos hidrogênios H6' e H4' e outro 1,86-1,79 ppm referente aos hidrogênios H5'. Também mostra um singlete em 1,55 ppm correspondente aos hidrogênios da metila.

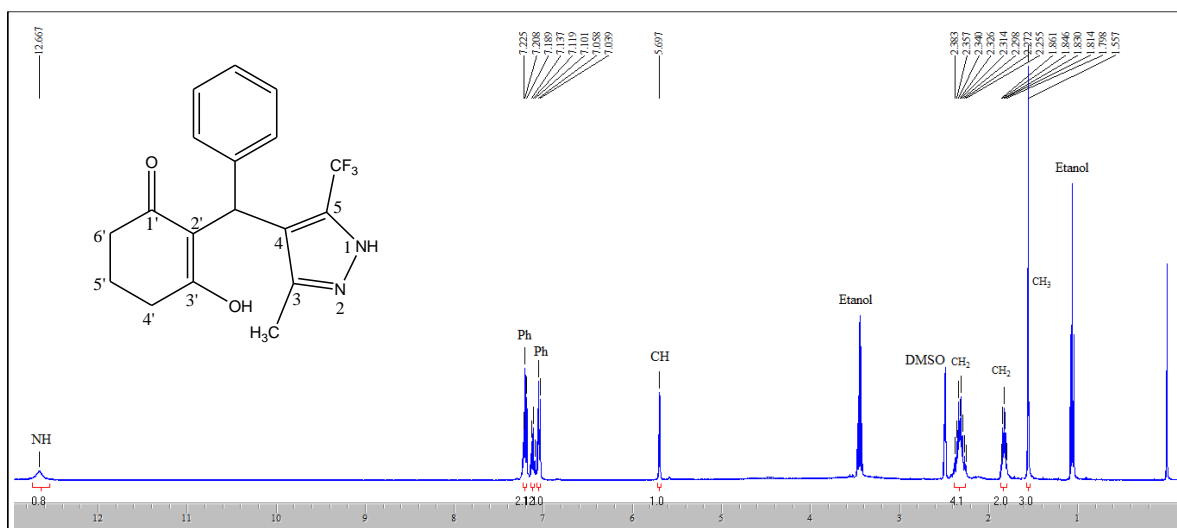


Figura 29: Espectro de RMN ^1H 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) em DMSO- d_6 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, para o composto 2-[5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) (Figura 30) apresenta sinais alargados em 197,7 ppm e 172,6 ppm referentes a carbonila e o carbono C3'. O

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

comportamento para estes dois carbonos pode ser atribuído ao equilíbrio tautomérico presente nestes dois carbonos.⁶¹ O carbono C5 do anel pirazolínico mostra sinal em 139,6 ppm. Os carbonos da fenila mostram sinais em 141,6, 127,9, 127,5 e 125,3 ppm. O carbono C5 do anel pirazolínico e o CF₃ ambos apresentam-se como quartetos em 138,9 ppm e 122,3 ppm com constante de $J=34$ Hz e $J=269$ Hz respectivamente. Os sinais em 118,0 ppm e 115 ppm referem-se aos carbonos C4 e C2'. Em 36,4 ppm e 29,4 ppm dois sinais com pouca intensidade e alargados referentes aos carbonos C4' e C6'. O carbono metínico mostra um sinal em 33,6 ppm e os sinais referentes C5' e a metila em 20,2 e 10,3 ppm, respectivamente.

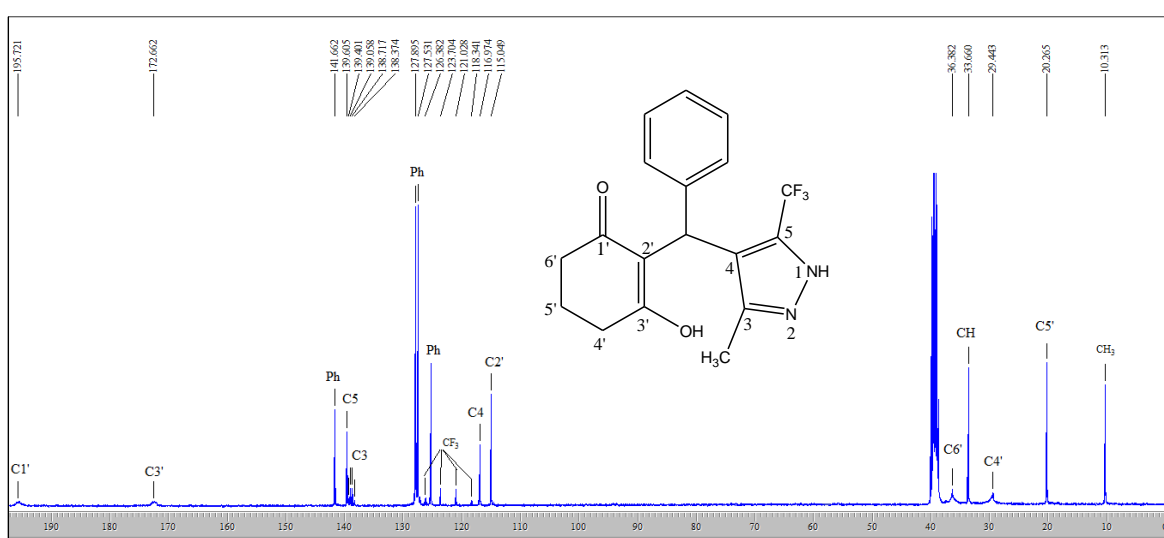


Figura 30: Espectro de RMN ¹³C 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) em DMSO-*d*₆.

A atribuição dos deslocamentos químicos para o composto **10aa** foi realizado também com o auxílio de RMN 2D HSQC (Figura 31), onde observa-se o acoplamento entre os carbonos e hidrogênios que participam de uma mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a identificação do carbono e do hidrogênio que fazem parte da ligação entre o anel da cicloexenona e o anel pirazolínico.

O espectro de RMN 2D HSQC mostra a correlação entre os carbonos da fenila (141,6, 127,9, 127,5 e 125,3 ppm) e os respectivos hidrogênios (7,20, 7,12 e 7,04 ppm). Observa-se também o acoplamento do carbono do metínico (33,6 ppm) com o seu respectivo hidrogênio (5,69 ppm). Além disso, observa-se a correlação entre o carbono e hidrogênio da metila. Para o carbono metilênico C5' (20,26 ppm) também pode-se observar a correlação com seus hidrogênios (1,86-1,79 ppm). Porém para os carbonos

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

metilênicos C4' e C6' essa correlação não é observada, isso se deve a vizinhança dos carbonos C1' e C3' que podem estar em equilíbrio tautomérico.⁶¹

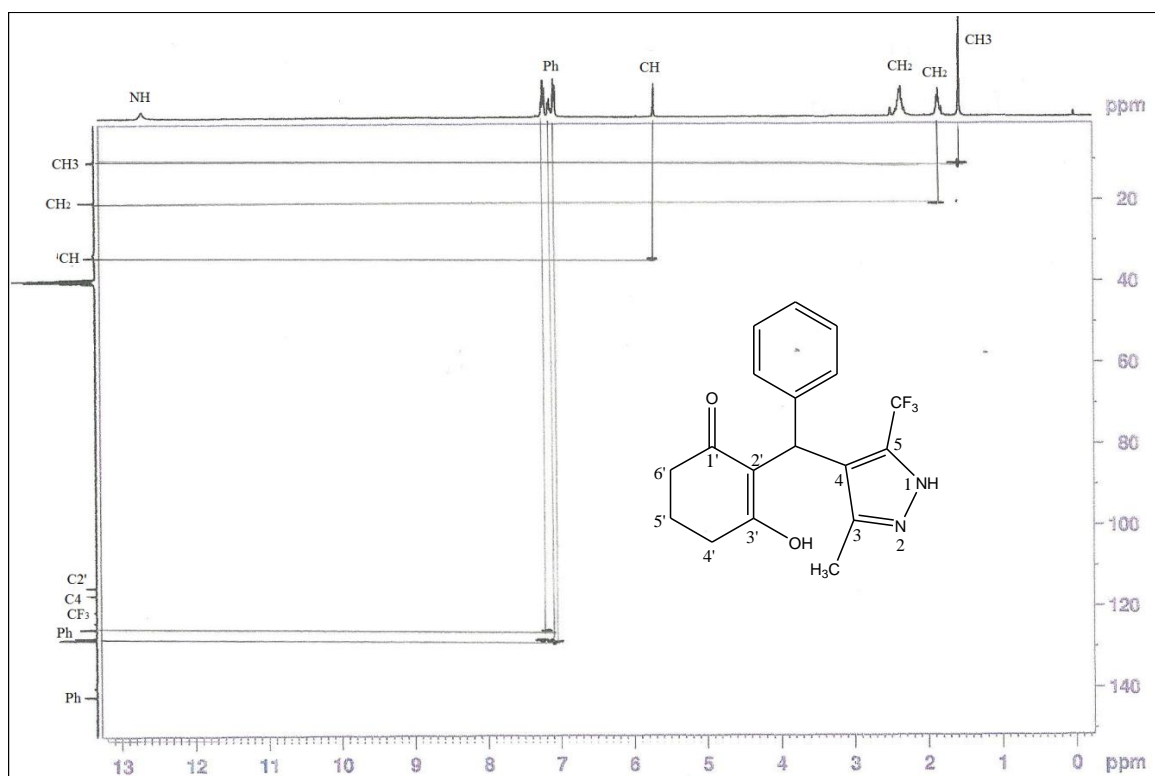


Figura 31: Espectro de RMN 2D HSQC 100,1 MHz de 2-[5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il]fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) em DMSO-*d*₆.

3.2.6.1.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas para os compostos **10** (Anexo II), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70eV. O provável mecanismo de fragmentação do composto **10aa** está representado no Esquema 40 e Figura 32. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($m/z = 350$), o íon relativo à perda do fragmento C₂H₂O ($m/z = 310$), um íon relativo à perda do CF₃ ($m/z = 281$), um íon relativo à perda do anel da cicloexenona ($m/z = 226$) e um íon relativo à perda da fenila e C₃H₄O ($m/z = 200$).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

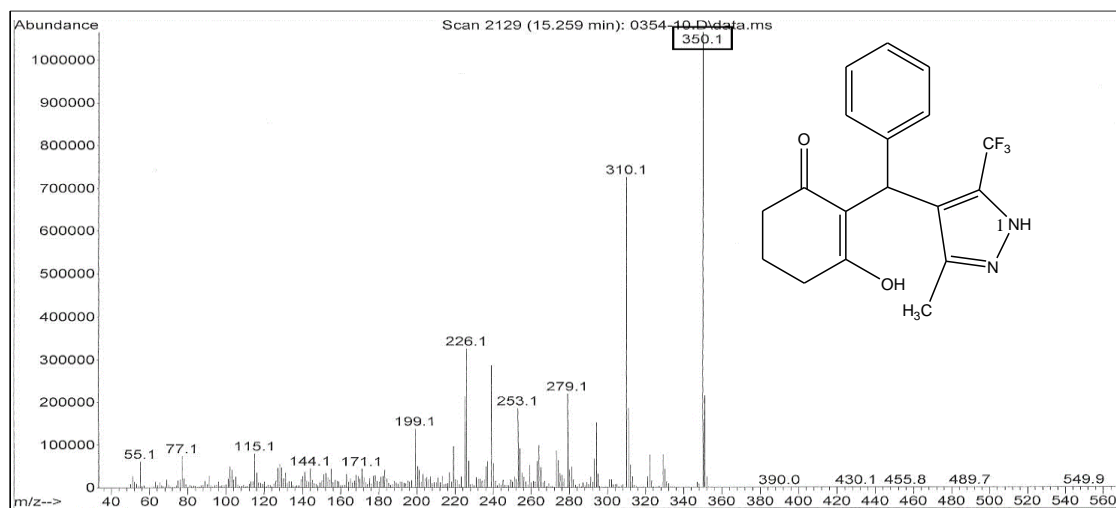
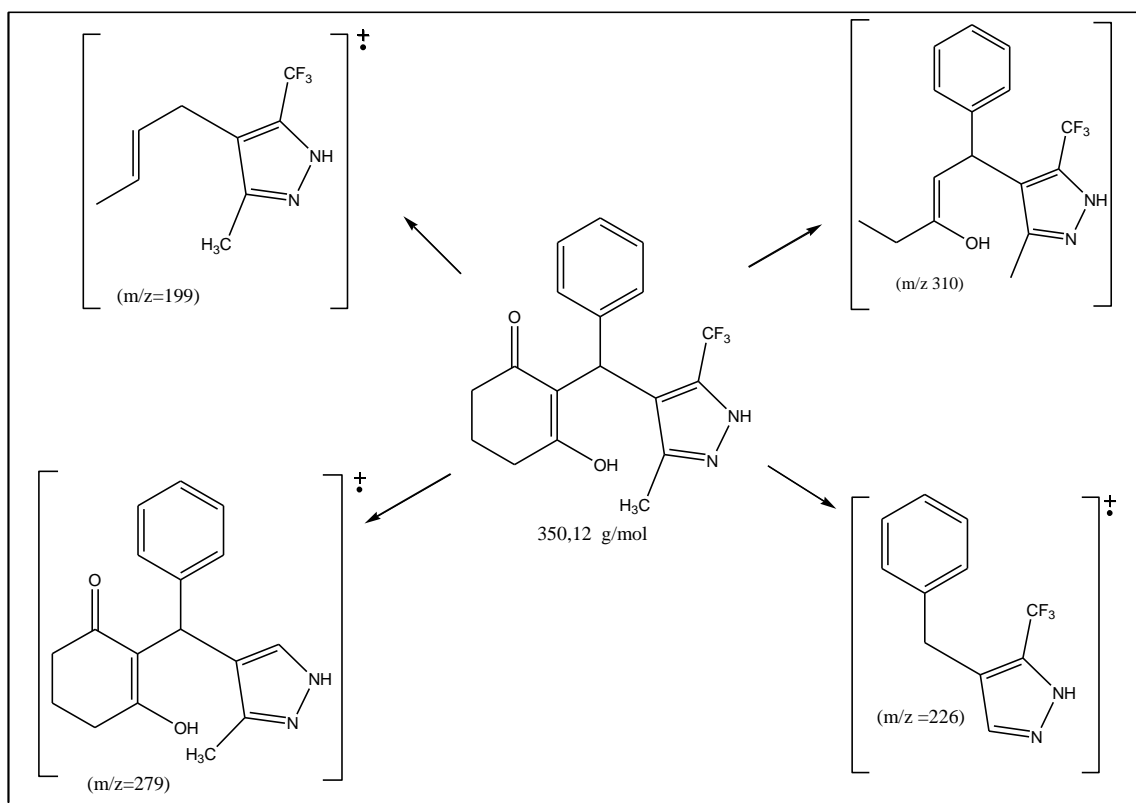


Figura 32: Espectro de Massas (CG-EM) de 2-[(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**).

Esquema 40



Os dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM ou IES dos compostos **10** estão descritos na Tabela 27. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo I e II desta tese.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 27: Dados de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG-EM ou IES dos compostos **10**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM ou EM(IES) <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
10aa	12,66 (s, 1H, NH); 7,22 (t, <i>J</i> =7, 2H, Ph); 7,12 (t, <i>J</i> =7, 1H, Ph); 7,04 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 5,69 (s, 1H, CH); 2,38-2,25 (m, 4H, H4', H6'); 1,86-1,79 (m, 2H, H5'), 1,55 (s, 3H, CH ₃).		195,7 (C1'); 172,6 (C3'); 141,6 (Ph); 139,6 (C3); 138,9 (q, <i>J</i> =30, C5); 127,9; 127,5; 123,7 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 116,9 (C4); 115,0 (C2'); 36,4 (C6'); 33,6 (CH); 29,4 (C4'); 20,2 (C5'); 10,3 (CH ₃).		350 (100); 310 (80); 279 (30); 226 (35); 199 (15).
10ab	13,26 (s, 1H, NH), 7,19-7,12 (m, 5H, Ph); 6,93-6,88 (m, 5H, Ph); 5,67 (s, 1H, CH); 2,18-2,01 (m, 4H, H6' e H4'); 1,69-1,60 (m, 2H, H5').		193,5 (C1'); 172,1 (C3'); 147,2 (C3); 142,3 (Ph); 139,0 (q, <i>J</i> =34, C5); 129,8; 129,2; 128,2; 127,0; 126,8; 124,8 (Ph); 122,1 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 117,9 (C4); 115,0 (C2'); 35,9 (C6'); 35,0 (CH); 29,6 (C4'); 20,4 (C5').		[(M + H) ⁺ , 413,2]
10ba	13,01 (s, NH, 1H); 8,01 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,29 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 5,80 (s, CH, 1H); 2,43-2,29 (m, 4H, H4', H6'); 1,92-1,79 (m, 2H, H5'); 1,17 (s, 3H, CH ₃)		151,1; 145,5 (Ph); 139,3 (C3); 139,2 (q, <i>J</i> =34, C5); 129,0; 122,9 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 115,6 (C4); 114,0 (C2'); 34,0 (CH); 34,0 (C4', C6'); 20,3 (C5'); 10,6 (CH ₃).		396 (32); 378 (92); 349 (75); 326 (100); 201 (42).
10bb	13,55 (s, 1H, NH); 7,89 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 7,24-7,17 (m, 7H, Ph); 5,77 (s, 1H, CH), 2,20-2,02 (m, 4H, H4', H6'); 1,69-1,64 (m, 2H, H5').		197,6 (C1'); 184,9 (C3'); 151,3; 145,2 (Ph); 142,7 (C3); 138,9 (q, <i>J</i> =34, C5); 129,5; 129,4; 127,7; 127,1; 122,0 (Ph); 122,0 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 116,7 (C4); 114,6 (C2'); 35,3 (CH); 33,1 (C4' e C6'); 19,7 (C5').		[(M + H) ⁺ , 458,2]
10ca	12,75 (s, NH, 1H); 6,95 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,79 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 5,61 (s, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, OCH ₃); 2,41-2,28 (m, 4H, H4', H6'); 1,85-1,80 (m, 2H, H5'); 1,54 (s, 3H, CH ₃).		157,2 (Ph); 139,7 (C3); 138,8 (q, <i>J</i> =34, C5); 133,6, 128,9 (Ph); 122,4 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 117,6 (C4); 115,4 (C2'); 113,0 (Ph); 54,8 (OCH ₃); 33,0 (C4'); 32,9 (C6'); 32,8 (CH); 20,3 (C5'); 10,4 (CH ₃).		380 (100); 340 (100); 309 (50); 269 (75).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 27: Dados de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e CG(EM) ou IES dos compostos **10** (continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM ou EM(IES)	
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z	
10cb	12,81 (s, NH, 1H); 7,20 (m, 5H, Ph); 6,82 (d, $J=8$, 2H, Ph); 6,47 (d, $J=8$, 2H, Ph); 5,61 (s, 1H, CH); 3,60 (s, 3H, OCH_3); 2,10-2,02 (m, 4H, H_4' , H_6'); 1,70-1,63 (m, 2H, H_5').		184,5 (C_1' , C_3'); (Ph); 142,4 (C_3); 138,7 (q, $J=34$, C_5); 134,2; 130,1; 129,4; 129,3; 127,2; 126,9; 126,2 (Ph); 122,2 (q, $J=269$, CF_3); 115,3 (C_4); 113,8 (C_2'); 112,3 (Ph); 54,7 (OCH_3); 34,3 (CH); 34,3 (C_4' e C_6'); 20,0 (C_6').		156,8	442 (71); 402 (100); 371 (26); 331 (31); 229 (21).

3.2.6.1.3. Difração de Raios-X para o Composto 2-[3-Trifluormetil-5-metil-1H-pirazol-4-il]fenilmetil]-3-hidroxicloex-2-en-1-ona (10aa).

Da mesma forma, que as demais séries de compostos já descritas neste trabalho tiveram suas estruturas caracterizadas por difração de raios-X, a série dos compostos pirazolínicos (**10**) também foi caracterizada por esta técnica (Figura 33).

Através da difração de raios-X, pode-se confirmar a estrutura obtida pelos dados de RMN, embora o espectro de ^{13}C tenha apresentado algumas anormalidades, como por exemplo, os carbonos do anel da cicloexenona C_1' , C_3' , C_4' e C_5' mostrar sinais com pouca intensidade, isso nos induz a atribuir ao equilíbrio *ceto-enol* que está presente entre o C_1' e C_3' . Esse efeito foi observado no RMN, pois o composto está em solução o que favorece esse deslocamento, o que não é verificado quando o composto está no estado sólido. Além disso, a determinação estrutural via raios-X é experimental e realizada com moléculas no estado sólido (monocristal), o que permite observar que o composto **10aa** recristalizou na forma do isômero 1,3 com uma molécula de etanol.

Analísando a Figura 33, podemos observar a existência de uma possível ligação de hidrogênio intermolecular entre o N_2 e o próton da hidroxila do etanol. Os dados cristalográficos estão no Anexo IV desta tese.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

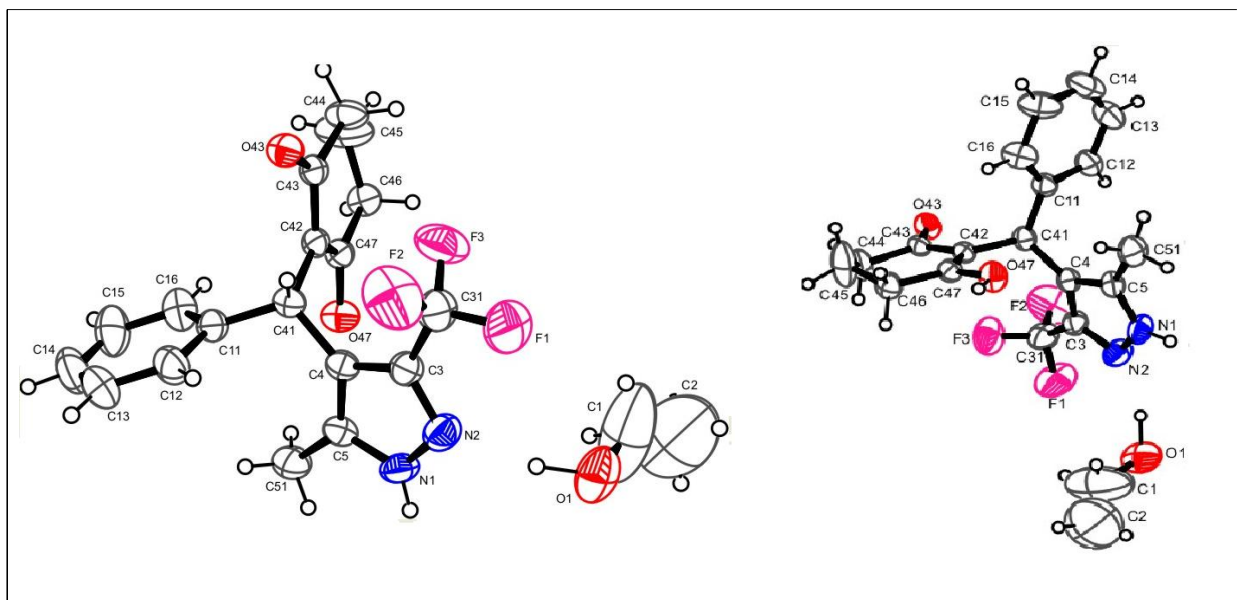


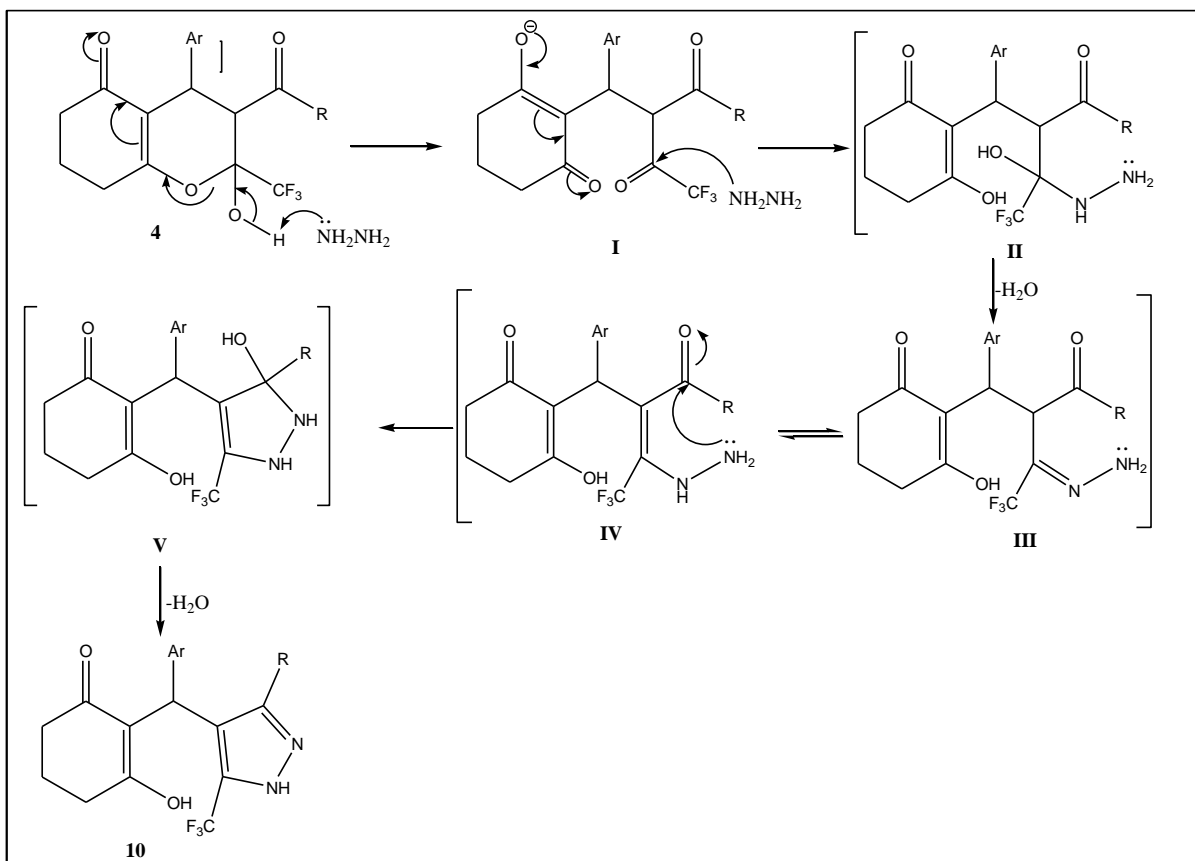
Figura 33: ORTEP do composto 2-[(3-trifluormetil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**).

3.2.6.1.4. Mecanismo Proposto para a Síntese de 2-[3(5)-(alquil/aryl)-5(3)-trifluormetil-1*H*-pirazol-4-il)arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10**).

As reações de hidrazinas com compostos β -dicarbonílicos levam a obtenção de produtos pirazolínicos através de reação de ciclocondensação do tipo [3+2], ou seja, um bloco CCC que possui dois centros eletrofílicos e outro bloco NN com dois centros nucleofílicos. No presente trabalho, a obtenção dos pirazóis se dá através do rearranjo anelar do anel do pirano e na sequência ocorre a reação de ciclocondensação [3+2], sendo que o bloco CCC parte da cromenona pela abertura do anel do pirano e o bloco NN da hidrazina. O primeiro passo do mecanismo consiste na retirada do próton da hidroxila e deslocamento do par de elétrons levando a abertura do anel do pirano formando o intermediário **I**, este sofre ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao carbono que está ligado o grupo trifluormetil levando a formação do intermediário **II** o qual perde uma molécula de água gerando o intermediário **III** que pode estar em equilíbrio com intermediário **IV**. O próximo passo é o ataque nucleofílico do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico, formando o anel de cinco membros (intermediário **V**), a pirazolina, que posteriormente sofre desidratação, levando ao isolamento do pirazol **10** (Esquema 41).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 41



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.2. Síntese de 3(5)-Trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (11ca).

Diante da semelhança estrutural entre a 2-hidróxi-2H-cromenonas (A) e a 2-[3(5)-(alquil/aril)-5(3)-trifluorometil-1H-pirazol-4-il]arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (B) (Figura 34), propôs-se neste trabalho avaliar também o comportamento destes compostos (B) frente a I₂/MeOH,³⁹ visto que há possibilidade de aromatização do anel de cicloexenona presentes nestes compostos.

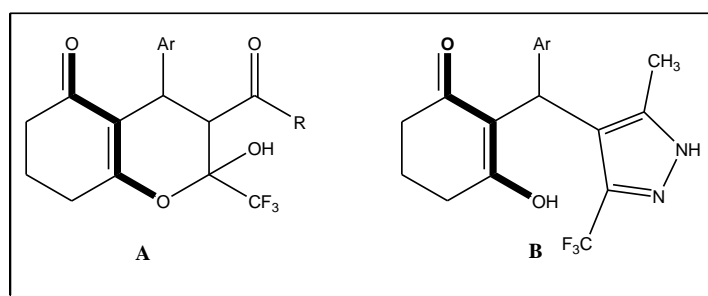
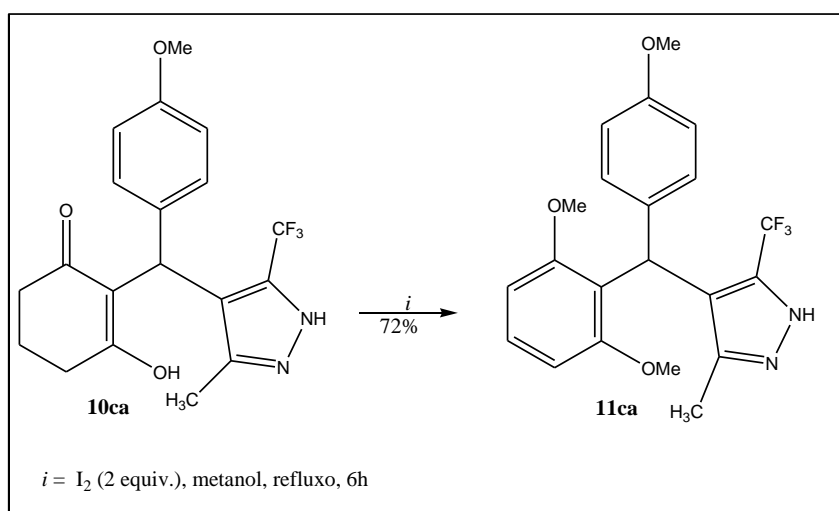


Figura 34: Estruturas de 2-hidróxi-2H-cromenonas (A) e 3(5)-trifluorometil-1H-pirazol (B)

O composto 2-[(3(5)-trifluorometil-5(3)-metil-1H-pirazol-4-il)-(4-metoxifenilmetil)]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (10ca) (B) foi submetido a reação de aromatização com iodo (1:2) em metanol por 6 horas, a temperatura de 60 °C (Esquema 43). Através de análise de RMN ¹H, pode-se observar que o tempo reacional de seis horas foi suficiente para a formação do composto 11ca, o qual apresentou o substituinte metóxi em ambas as posições C1' e C3' do anel de cicloexenona.

Esquema 42

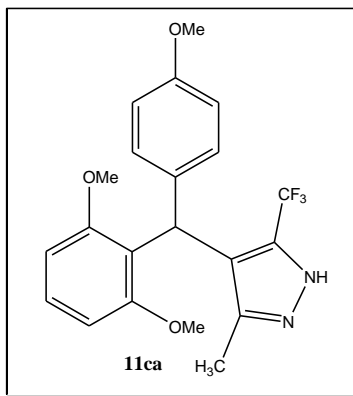


3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.2.1. Purificação do composto 11ca

O composto **11ca** foi obtido como sólido (ver parte experimental), sem necessidade de purificação. Sua pureza foi comprovada por análise elementar. A Tabela 28 mostra as propriedades físicas do composto **11ca**.

Tabela 28: Propriedades Físicas e Rendimento do composto **11ca**



Composto	Ar	R	Rend. (%)	P.F. (°C)	Formula Molecular g/mol	Análise Elementar Cal./Exp.		
						C	H	N
11ca	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	72	109-111	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ (406,15)	62,06	5,21	6,89
						61,97	5,15	6,91

3.2.6.2.2. Identificação Espectroscópica do Composto 11ca.

A identificação do composto **11ca** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}, HSQC e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM). Os espectros foram registrados em DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna.

3.2.6.2.2.1. Análise de RMN ¹H, ¹³C e HSQC

O espectro de RMN ¹H do composto 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**) (Figura 35) apresenta um tripleto em 7,21 ppm, com *J*=8Hz, dubletos em 6,91, 6,89 e 6,65 ppm, com *J*=8Hz referentes aos hidrogênios das fenilas. Também mostra o hidrogênio metínico como um singlete em 6,13 ppm. As metoxilas aparecem como singletos em 3,70 e 3,58 ppm. Como importante característica deste espectro, a ausência dos hidrogênios metilênicos presentes no anel da cicloexanona do composto **10ca** em 2,38-2,25 ppm e 1,86-1,79 ppm. Por fim, um singlete em 1,61 ppm referente aos hidrogênios da metila.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

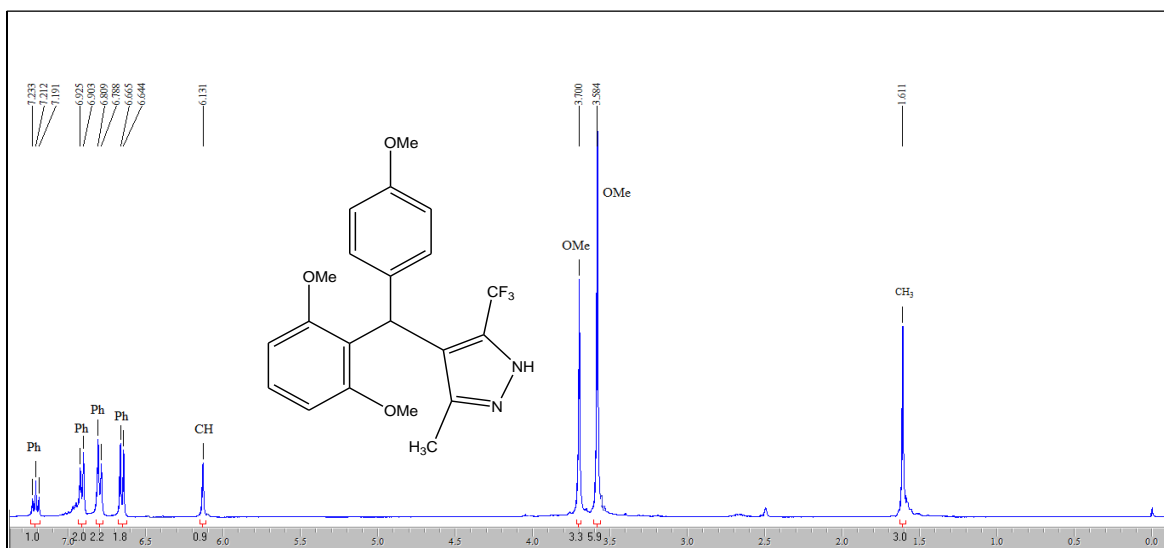


Figura 35: Espectro de RMN ^1H 100,1 MHz 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

O espectro de RMN ^{13}C do composto 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**) (Figura 36) mostra sinais 157,8, 157,2 ppm referentes aos carbonos da fenila ligados a metoxila. Os carbonos do anel pirazolínico aparecem em 139,6 ppm (C5), em 138,9 ppm um quarteto com $J=34\text{Hz}$ (C3), em 118,4 ppm (C4) e 122,3 um quarteto com $J=269\text{ Hz}$ (CF_3). Os demais carbonos da fenila apresentam sinais em 133,1, 128,9, 128,0, 113,1 e 104,7 ppm. Os carbonos das metoxilas e o carbono metínico apresentam sinais em 55,4 ppm, 54,7 ppm, 33,8 ppm, respectivamente, e finalmente em 10,0 ppm o carbono da metila.

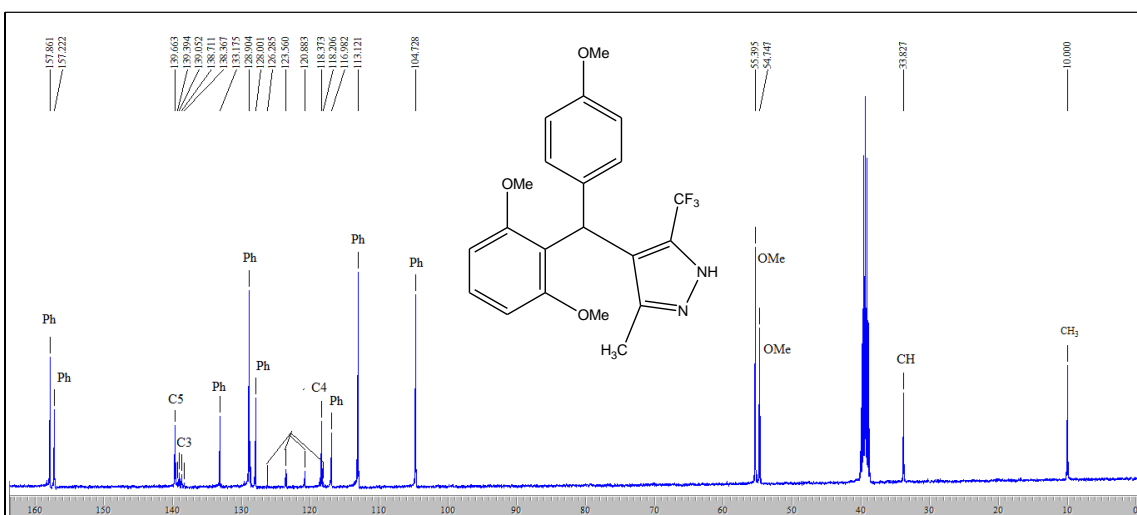


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A atribuição dos deslocamentos químicos para o composto **11ca** também foi realizado com o auxílio de RMN 2D HSQC (Figura 37), onde observa-se o acoplamento entre os carbonos e hidrogênios que participam de uma mesma ligação química.

O espectro de RMN 2D HSQC mostra a correlação entre os carbonos da fenila (157,0 e 131-104 ppm) e os respectivos hidrogênios (7,23-6,64 ppm). Observa-se também o acoplamento do carbono do metínico (33,8 ppm) com o seu hidrogênio (6,13 ppm). Além disso, observa-se a correlação entre os carbonos das metoxilas (55,4 ppm e 554,7 ppm) e seus respectivos hidrogênios (3,70 ppm e 3,58 ppm). E por fim a correlação entre o carbono da metila (10 ppm) com os seus respectivos hidrogênios (1,61 ppm).

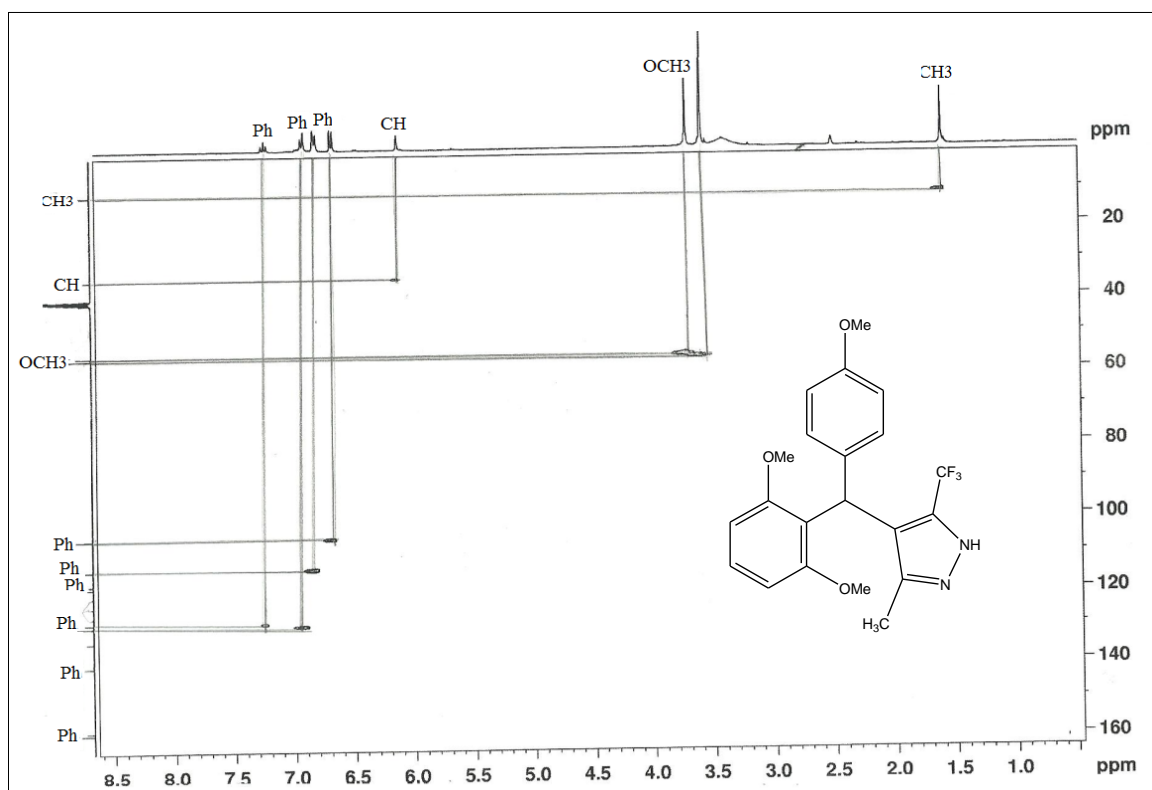


Figura 37: Espectro de RMN 2D HSQC a 100,61 MHz de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**) em DMSO- d_6 .

3.2.6.2.2. Espectrometria de Massas

O composto sintetizado (**11ca**) também foi caracterizado por espectrometria de massas através da inserção direta IES-EM no modo *scan* positivo. O espectro de massas obtido neste modo mostrou a presença de $[M+H]^+$, $[M+NH_4]^+$ característico desta técnica (Figura 38).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

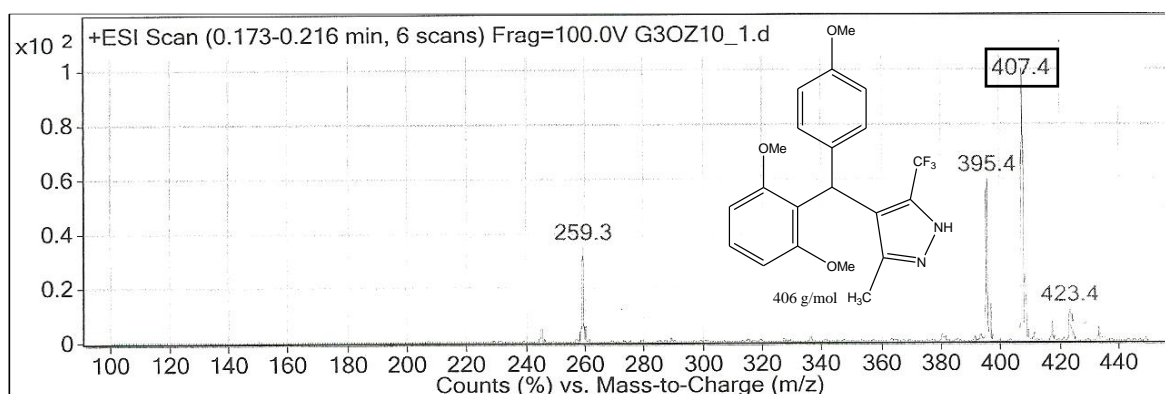


Figura 38: Espectro de CL-IES de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**).

O espectro de massas do composto **11ca** (Figura 39), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 29 e mostrado no Esquema 43. Como característica do composto destaca-se o íon molecular ($m/z=406$), o fragmento resultante $m/z=366$ resultante da perda do grupo $N=C-CH_3$ e um fragmento $m/z=337$ relativo a perda do CF_3 .

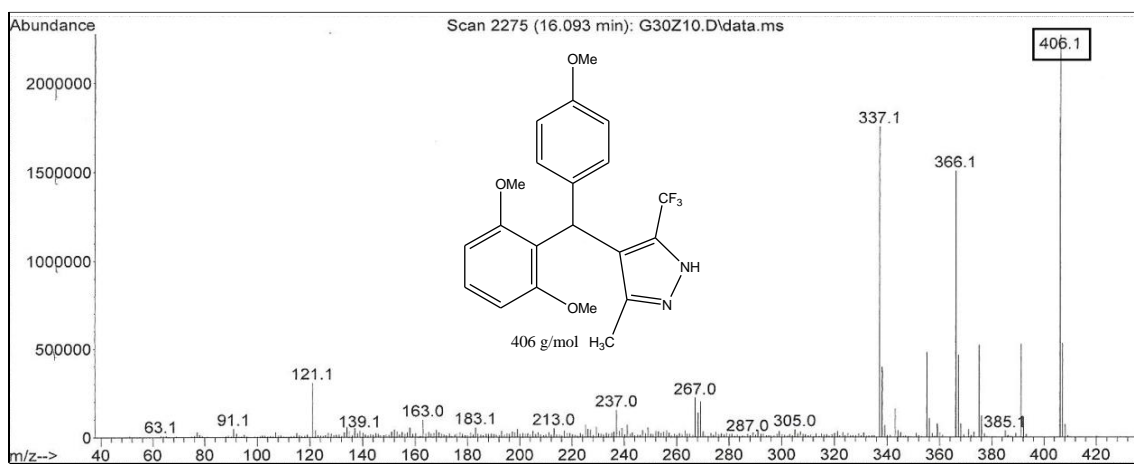
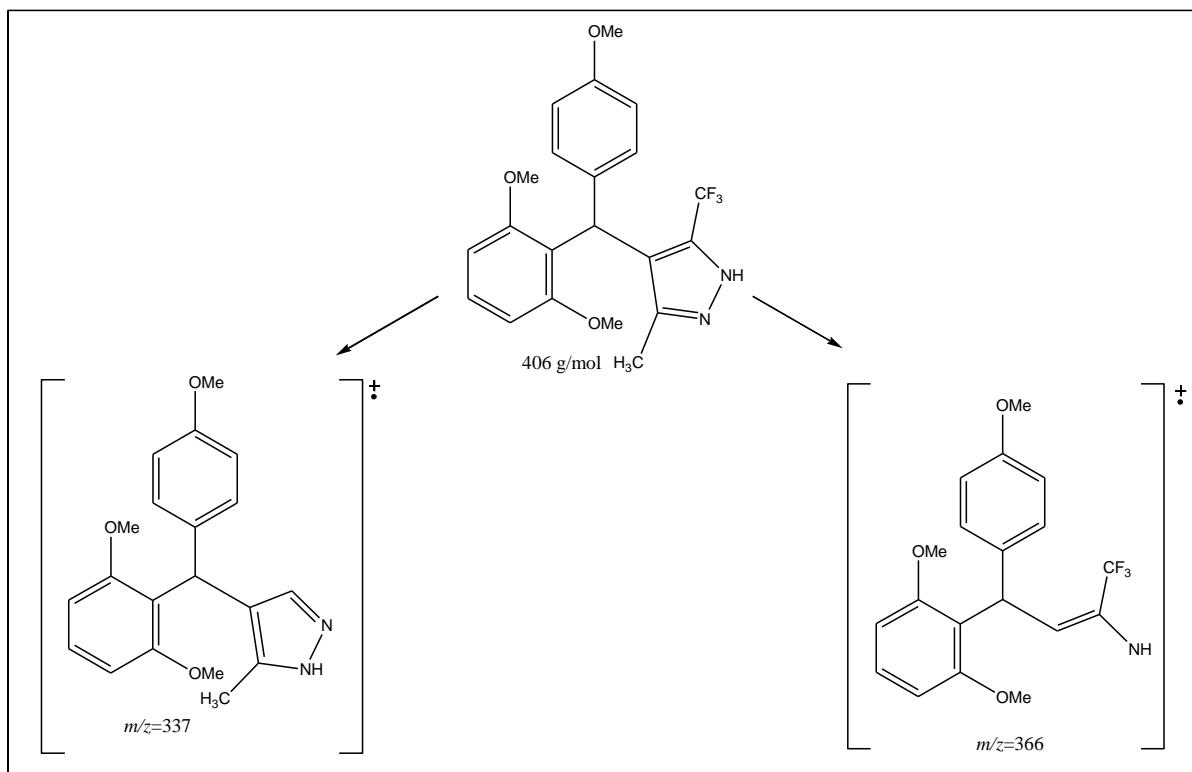


Figura 39: Espectro de CG/EM de 5-trifluorometil-3-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1H-pirazol (**11ca**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Esquema 43



Os dados de RMN ¹H, ¹³C {¹H}, CG-EM e IES do composto **11ca** estão descritos na Tabela 29.

Tabela 29: Dados de RMN ¹H, ¹³C {¹H}, CG-EM e IES do composto **11ca**

Composto	RMN ¹ H		RMN ¹³ C		CG-EM (<i>m/z</i>)	EM(IES) (<i>m/z</i>)
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)		
11ca	7,21 (t, <i>J</i> =8, 1H, Ph); 6,91 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,79 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,65 (d, <i>J</i> =8, 2H, Ph); 6,13 (s, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, OCH ₃); 3,58 (s, 6H, OCH ₃); 1,61 (s, 3H, CH ₃)		157,8; 157,2 (Ph); 139,6 (C3, Pz); 138,9 (q, <i>J</i> =34, C5, Pz); 133,1; 128,9; 128,0 (Ph); 122,2 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 120,8 (C4, Pz); 117,0; 113,12; 104,7 (Ph); 55,4 (OCH ₃); 54,7 (OCH ₃); 33,8 (CH); 10,0 (CH ₃).		406 (100); 366 (75); 337 (87).	[(M+H) ⁺ 407]; [(M+ NH ₄) ⁺ , 424]

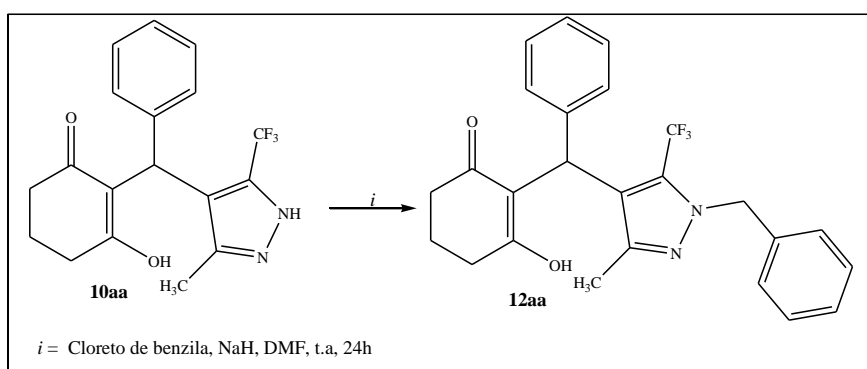
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.3. Síntese de 2-[(1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**).

Reações de compostos dicarbonílicos com hidrazina monohidratada, geralmente, levam a formação de tautômeros. Sendo assim, propôs-se neste trabalho, a reação de *N*-alquilação com a finalidade de determinar qual isômero seria obtido, isômero 1,3 ou 1,5, além disso, esta reação possibilita a obtenção de um pirazol tetrassubstituído.

Desta forma, a reação de *N*-alquilação para a obtenção de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3(5)-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**) foi baseada na literatura,⁶² partindo de 2-[(3(5)-trifluormetil-3(5)-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) e cloreto de benzila, utilizando NaH em dimetilformamida (DMF) à temperatura ambiente por 24 horas (Esquema 44). O produto foi obtido com rendimento 69 %.

Esquema 44



3.2.6.3.1. Purificação do Composto **12aa**

O composto **12aa** foi isolado do meio reacional (ver parte experimental), como óleo apresentando impurezas que foram observadas no espectro de RMN de ¹H. Sendo assim, sua purificação foi realizada utilizando carvão ativo.

A pureza do composto **12aa** foi comprovada por análise elementar CHN. A Tabela 30 mostra as propriedades físicas do composto **12aa**.

Tabela 30: Propriedades Físicas e rendimento do Composto **12aa**.

Composto	Rend. (%)	P.F. (°C)	Formula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				C	H	N
12aa	69	óleo	C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂	68,17	5,26	6,36
			(440,17)	68,30	5,25	6,05

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2.6.3.2. Identificação Espectroscópica de 12aa

A identificação do composto **12aa** foi realizada por RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM). Os espectros foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando TMS como referência interna. Além disso, a identificação do isômero 1,5 foi baseada na comparação dos dados de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ obtidos com os já descritos na literatura.^{63,47}

3.2.6.3.2.1. Análise de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

O espectro de RMN ^1H do composto **12aa** (Figura 40) registrado em clorofórmio deuterado mostrou em multipletos em 7,26-6,99 ppm referente aos hidrogênios da fenila, em 5,89 ppm singlete referente ao deslocamento do hidrogênio ligado ao carbono metínico, um multipletos em 5,00-4,89 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos do benzil. Os hidrogênios metilênicos da cicloexenona apresentam multipletos na região de 2,68 à 1,97 ppm, um singlete em 1,34 ppm referente aos hidrogênios da metila. Também foi observada a ausência do hidrogênio ligado ao nitrogênio em 12,66 ppm comprovando que ocorreu a reação.

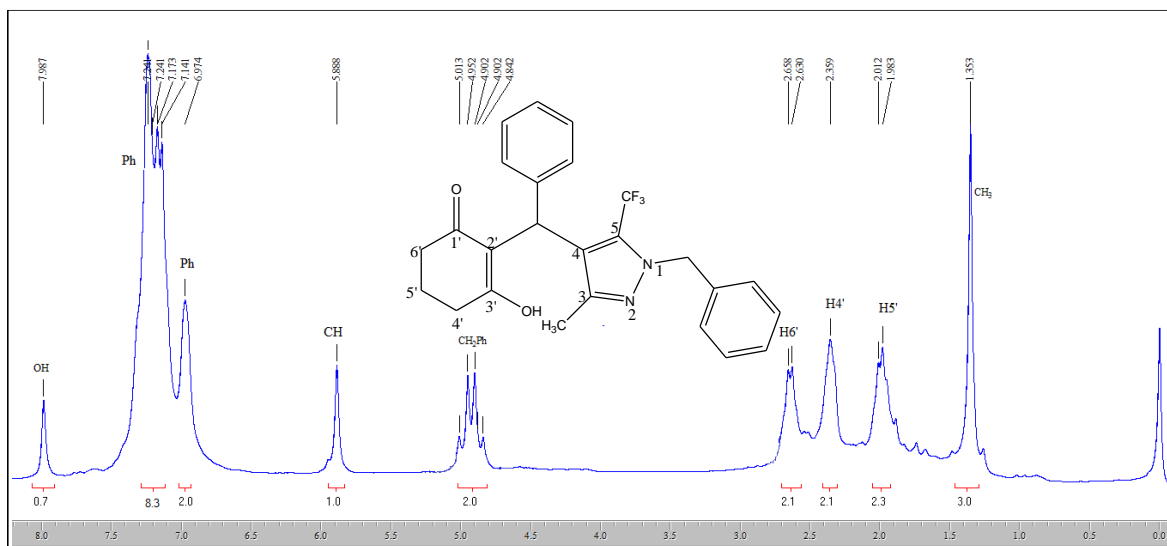


Figura 40: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**) em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C do composto 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona **12aa** (Figura 41) mostra sinais 197,2 e 172,5 ppm referentes aos carbonos da $\text{C}1'$ e $\text{C}3'$ respectivamente. Os carbonos do anel pirazolínico aparecem em 140,6 ppm ($\text{C}3$), em 139,9 ppm um quarteto com $J=$

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

34Hz (C5), em 114,4 ppm (C4) e 122,3 um quarteto com $J=269$ Hz (CF_3). Os demais carbonos da fenila apresentam sinais em 150,6, 135,6, 128,4, 128,3, 128,1, 127,9, 126,9, 125,8 ppm. O C2' mostra um sinal em 117,2 ppm. O carbono metilênico do substituinte benzila mostra um sinal em 69,6 ppm. Os demais sinais em 36,5, 34,6, 31,3, 25,9 e 10,4 designam-se aos carbonos C6', C4', CH, C5' e CH_3 .

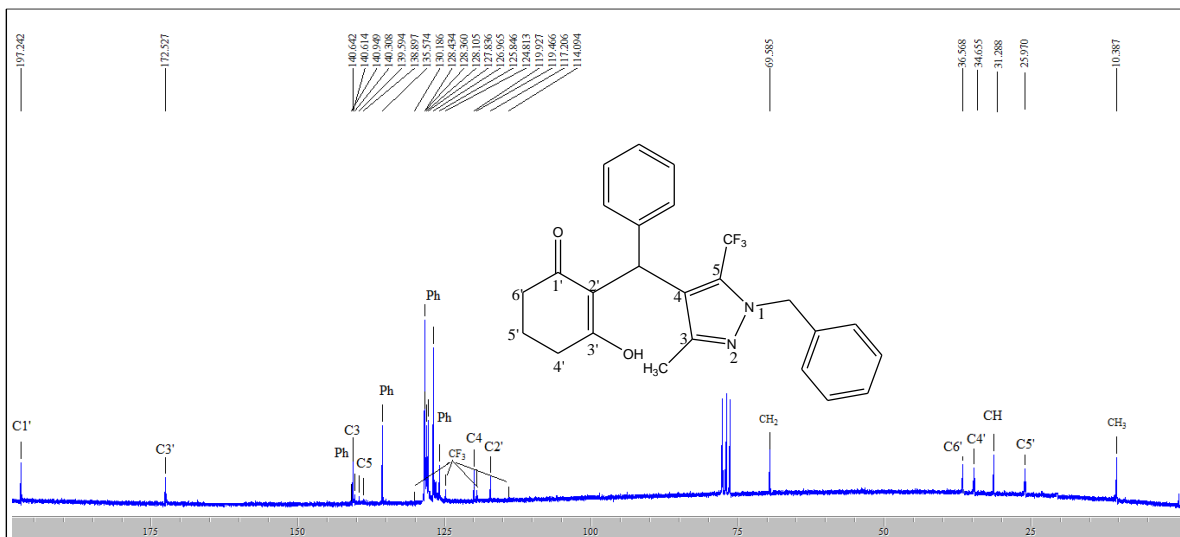


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 2-[(1-benzil-5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**) em $CDCl_3$.

3.2.6.3.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas para o composto **12aa** (Figura 42), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular ($M+1$) ($m/z=441$), um sinal relativo ao fragmento formado pela perda do CF_3 e do C_2H_2O ($m/z=329$), um sinal relativo ao fragmento formado pela perda do anel pirazolínico ($m/z=199$), um sinal relativo a um íon $Ph-CH_2N=N$ ($m/z=119$), um sinal relativo ao íon $Ph-CH_2$ ($m/z=91$) e por fim, sinal relativo a massa do fragmento formado pela perda do anel aromático mais o anel da cicloexenona ($m/z=240$) (Esquema 45).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

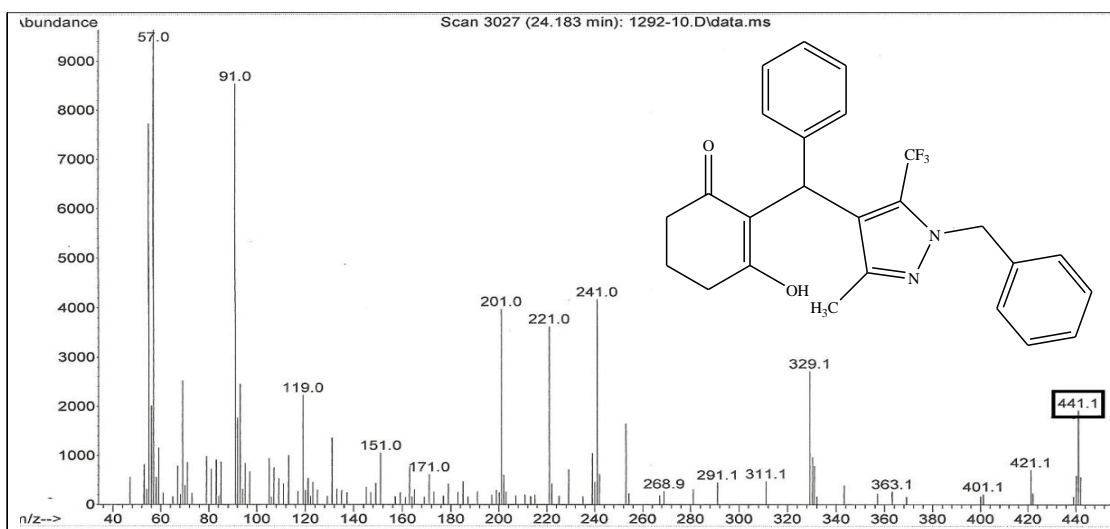
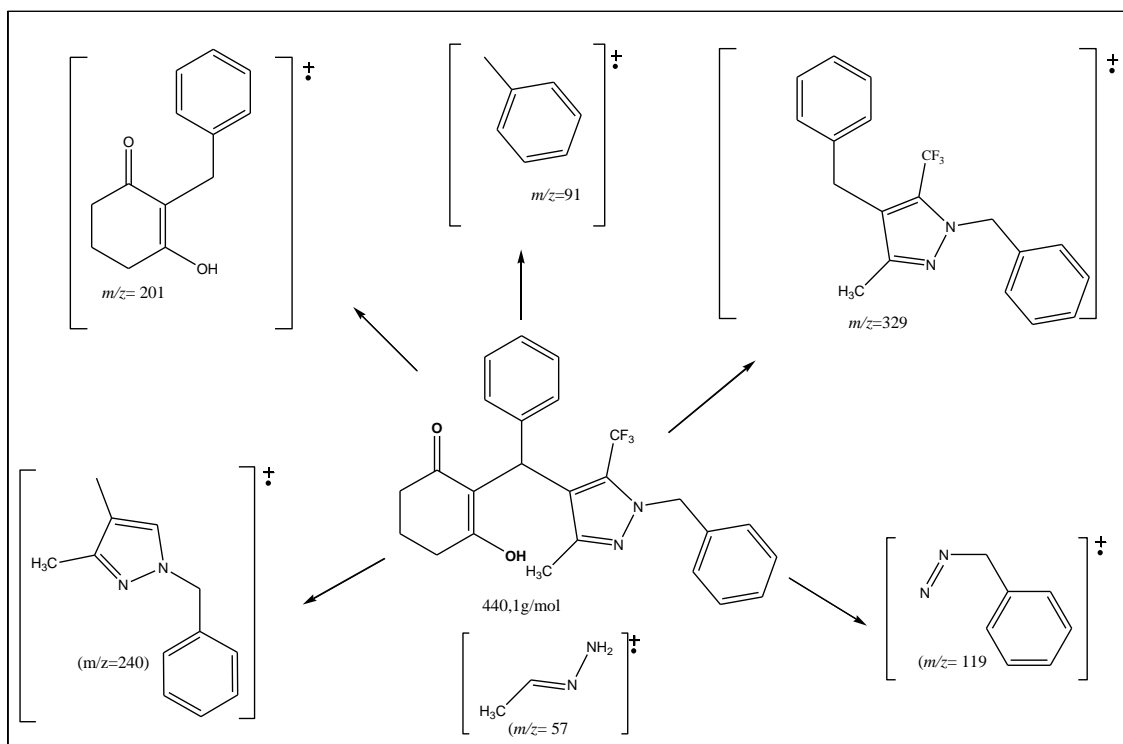


Figura 42: Espectro de CG/EM de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**).

Esquema 45



Os dados de RMN ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, CG-EM do composto **12aa** estão descritos na Tabela 31.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 31: Dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H }, CG-EM do composto **12aa**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-EM (<i>m/z</i>)
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
12aa	7,98 (s, 1H, OH); 7,24-6,97 (m, 10H, Ph); 5,88 (s, 1H, CH); 5,01 (m, 2H, CH ₂); 2,68-2,63 (m, 2H, H6'); 2,34 (s, 2H, H5'); 2,01-1,98 (m, 2H, H5'); 1,35 (s, 3H, CH ₃).		197,2 (C1'); 172,5 (C3'); 150,6 (Ph); 150,6 (Ph); 140,6 (C3); 139,5 (q, <i>J</i> =34, C5); 135,6; 128,4; 128,3; 128,1; 127,7; 126,9; 1258 (Ph); 122,3 (q, <i>J</i> =269, CF ₃); 117,2 (C2'), 114,4 (C4); 69,6 (CH ₂ Ph); 36,5 (C6'); 34,6 (C4'); 31,3 (CH)24,9 (C5'); 10,4 (CH ₃).		441 (M +1); 329 (30); 241 (56); 201 (55); 119 (27); 91 (100).

4. MATERIAL E MÉTODOS

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.⁶⁴ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1. Reagentes

- 1,3-cicloexadiona (Sigma-Aldrich);
- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (3);
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas;
- Ácido 4-toluenossulfônico diidratado (Sigma-Aldrich);
- Aldeídos em geral;
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Bicarbonato de sódio;
- Boro hidreto de sódio
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Cetonas em geral;
- Cloreto de sódio;
- Hidrazina monohidratada;
- Iodo molecular;
- Ortoformiato de trimetila (Sigma-Aldrich);
- Piridina (Merck);
- Sulfato de sódio anidro (Vetec);
- Trietilamina (sigma-Aldrich).

4.1.2. Solventes

- Acetona (Vetec);
- Água destilada;
- Álcool Etílico (Vetec);
- Álcool Metílico (Vetec);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;

- Diclorometano (Vetec);
- Dimetilformamida (Vetec).

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HSQC foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C , realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria e espectrômetro Varian Mercury Plus 400 AS ^{13}C at 100 MHz, realizados no laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, da Universidade Federal de Santa Catarina.

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

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

igual a 0,677065 para (^1H) e 0,371260 para (^{13}C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

4.2.2. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER REICHERT THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0, localizado no Prédio 18 da Universidade Federal de Santa Maria.

4.2.3. Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (CG-EM)

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

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

4.2.4. Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massas (CL-IES)

As análises por cromatografia líquida foram realizadas através de Cromatografia Líquida acoplada a detector de massas em série (CL-EM/EM), modelo Agilent QQQ 6460, com ionização por eletrospray (IES), foram realizadas no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

O espectrômetro de massas foi operado no modo positivo de ionização. Nitrogênio foi utilizado na nebulização (*jetstream*) e também na cela de colisão (CID). A voltagem do capilar foi mantida em + 3500V. A temperatura da fonte foi de 300 °C com um fluxo de 5 L/min. A temperatura do *jetstream* foi de 250°C com um fluxo de 11 L/min. Todas as amostras foram injetadas com amostrador automático, em volume de 1 μL . Os dados foram adquiridos no modo *scan*, na faixa m/z 50-500.

4.2.5. Análise elementar

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

4.2.6. Espectroscopia Vibracional de Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram feitos na forma sólida em pastilhas de KBr (2,0 a 3,0mg do composto para cada 100mg de KBr). Utilizou-se o aparelho Espectrofotômetro Bruker Tensor-27, localizado no Departamento de Química – UFSM, com uma janela espectral entre 4000 e 400 cm^{-1} e resolução de 4 cm^{-1} .

4.2.7. 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 α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) 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*.

4.2.7. Aparelho de Micro-ondas

Os experimentos foram realizados em um aparelho de Micro-ondas Discover CEM para síntese equipado com uma tampa padrão (comercialmente fornecida pela Discover), usando o modo de operação com e sem resfriamento simultâneo, localizado no Prédio 15 do NAPO da Universidade Federal de Santa Maria.

As condições de reação foram plotadas na versão 3.5.9 Synergy software aplicando a potência de 200w como o nível máximo de irradiação e um nível máximo de vaso de pressão interna de 250 psi.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de Acetais Derivados de Acetofenonas, 2-Acetilfurano, 2-Acetiltofeno e 1-Acetilnaftaleno.

Procedimento Geral

A uma solução da respectiva cetona (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (800 mmol; 84,8 g) em metanol anidro (50 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (1 mmol; 0,19 g) e deixado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente. Após o término do tempo reacional, a mistura foi neutralizada com carbonato de sódio anidro (30 g) e filtrada. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador sob pressão reduzida e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida.

4.3.2. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (3a-f).

Método A: A partir do enoléter (3a)

A uma solução do enol éter (metoxipropeno) (30 mmol; 2,8 mL) e piridina (30 mmol; 2,4 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol; 4,15 mL). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. Após foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e seguir com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida e o produto **3a** foi purificado através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: A partir de acetais (3b-f)

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol; 8,3 mL). A mistura foi agitada durante 16 horas, 45 °C para os compostos **3b-c** e **3f** e 24 horas à temperatura ambiente para compostos **3d** e **3e**. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e então com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido em rotaevaporador, à

pressão reduzida. Os produtos **3b-f** foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.3. Síntese de 3-Acil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-onas (4).

A uma solução de aril aldeídos (2 mmol), 1,3-cicloexanodiona (0.224 g; 2 mmol) e 4-alcóxi-4-alkil(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-ona (2 mmol) em etanol (15 mL) adicionou-se trietilamina em quantidade catalítica (0,05 g; 0,5 mmol;). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até a precipitação de um sólido, e então foi aquecida sob refluxo por 16 h. Ao término do tempo reacional, os produtos foram filtrados em funil de Büchner, lavados com etanol gelado e secos sob vácuo em um dessecador, contendo P₂O₅. Os produtos apresentaram-se como sólidos de coloração branca.

4.3.4. Síntese de 3-Acil-5-alcóxi-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (5-7).

Método A: Método convencional

A uma solução das respectivas 3-ácil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-onas (1 mmol) e álcool (20 mL para os compostos **5aa**, **5bb**, **6aa**, **7aa** e 50 mL para os compostos **5ab**, **5ac**, **5bb**, **5bc**, **5ca**, **5cb**, **5cd**), adicionou-se iodo (2mmol; 0,253g). A mistura reacional foi agitada por 16-24 h sob refluxo. Após esse período, o solvente foi removido por rotaevaporação, à pressão reduzida e adicionou-se diclorometano (15 mL) à mistura. A solução orgânica foi sequencialmente lavada com solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. Posteriormente, foi filtrada e evaporada em rotaevaporador, à pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatografica de sílica gel (utilizando como eluentes *n*-hexano/acetato de etila 1:1) e secos sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅. Os produtos **5-7** foram isolados como óleos e/ou na forma de sólidos estáveis ao ar, nas colorações branca ou amarela.

Método B: Método micro-ondas

A uma solução das respectivas 3-ácil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-onas (0,25 mmol) e iodo (0,50 mmol; 0,063g em 3 mL de álcool foi irradiada em um equipamento de micro-ondas *ETHOS-1* a 200 W, 2.5 bar de

4. MATERIAL E MÉTODOS

pressão por 0,5 h. A mistura reacional foi aquecida a 100 °C. Após o tempo reacional, a solução foi resfriada à temperatura ambiente, o solvente foi removido por rotaevaporação, à pressão reduzida, e adicionado diclorometano (15 mL) ao resíduo. A solução orgânica foi sequencialmente lavada com solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A mistura, então foi filtrada, evaporada em rotaevaporador, à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos puros, sem necessidade de purificação, na forma de sólidos e/ou óleos e secos sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

4.3.5. Síntese de 3-Acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidroxiocromen-5-onas (8).

A mistura das respectivas 3-ecil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (4) (1 mmol) e etanol (20-50 mL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente (20-25 °C), foram adicionados pequenas porções de boro hidreto de sódio (1,2 mmol; 0,045 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação e temperatura ambiente por 3h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi removido por rotaevaporação, à pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se uma solução de diclorometano/água (1:1) e deixou-se sob agitação por 1h à temperatura ambiente. Na sequência, a solução foi extraída com diclorometano (2 X 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido por rotaevaporação, à pressão reduzida. Os produtos 8 foram obtidos na forma de sólido branco, recristalizados em etanol e obtidos cristais brancos e estáveis ao ar.

4.3.6. Síntese de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-hidroxi-5-metoxicromano (9aa).

A uma solução 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (1mmol; 0,366 g) em etanol seco, sob agitação à temperatura de 0 °C, adicionou-se em pequenas porções boro hidreto de sódio (1,2 mmol; 0,045 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1h, à temperatura ambiente. Após o término do tempo reacional o solvente foi removido em rotaevaporador, à pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se uma solução de diclorometano/água (1:1) e deixou-se sob agitação por 1h à temperatura ambiente. Na sequência a solução foi extraída com diclorometano (2 X 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, solvente evaporado por

rotaevaporador, à pressão reduzida. O produto (**9aa**) foi obtido na forma de cristais brancos e estáveis ao ar.

4.3.7. Síntese de 2-[3(5)-Alquil/aryl-5(3)-trifluormetil-1*H*-pirazol-4-il]arilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10**).

A uma solução das respectivas 3-acil-4-aryl-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**) (1 mmol) em etanol (10-15 mL), adicionou-se hidrazina monohidratada (2 mmol; 0,100g), na relação molar de 1:2. A mistura reacional foi agitada por 16 h sob refluxo. Após o término do tempo reacional, o solvente foi removido em rota-evaporação, à pressão reduzida. Os produtos **10** foram obtidos na forma de sólidos vermelhos e secos sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

4.3.8. Síntese de 3(5)-Trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1*H*-pirazol (**11ca**).

A uma solução 2-[3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazol-4-il)-(4-metoxifenilmetil)]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ca**) (0,5 mmol; 0,198 g) e metanol (5mL) foi adicionado iodo (1 mmol; 0,126 g). A mistura reacional foi agitada por 6 h, sob temperatura de refluxo. Após esse período, o solvente foi removido por rotaevaporação, à pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se diclorometano (15 mL) e a solução foi sequencialmente lavada com solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio, bicarbonato de sódio e cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotaevaporador, à pressão reduzida. O produto **11ca** foi obtido como cristais estáveis ao ar e secos sob vácuo em um dessecador contendo P₂O₅.

4.3.9. Síntese de 2-[(1-Benzil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**12aa**).

A uma solução de 2-[(3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) (0,5 mmol; 0,175 g), hidreto de sódio (0,9 mmol; 0,021 g) em DMF anidro (10 mL), adicionou-se cloreto de benzila (0,55 mmol; 0,069g). A mistura reacional foi agitada por 24 h, à temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se clorofórmio, a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em um rotaevaporador, à pressão

4. MATERIAL E MÉTODOS

reduzida. O produto **12aa** foi obtido como óleo marrom, o qual foi purificado com carvão ativo e filtração à quente.

5. CONCLUSÃO

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

- a) Quanto ao comportamento químico de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**3a-f**) em reações multicomponentes, concluiu-se que estas reagem facilmente com aldeídos (**2a-f**) e 1,3-cicloexadiona (**1**) em meio básico, resultando em uma série de 34 compostos 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-onas (**4**), sendo que 28 destes são inéditos.
- b) Reação de aromatização oxidativa para a obtenção de 3-acil-5-alcóxi-4-aril-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromanos (**5-7**) utilizando iodo/álcool como meio reacional por métodos de aquecimento convencional e por micro-ondas demonstrou-se eficiente e regioseletiva, onde foi possível obter uma série de 11 compostos inéditos e em bons rendimentos
- c) O estudo do comportamento de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) frente ao agente redutor NaBH₄, demonstrou que as carbonilas *endo* e *exocíclica* não apresentaram reatividade frente a este reagente redutor. No entanto, esses compostos foram passíveis de reação com NaBH₄ nas posições C2 e C8a-C4a, levando a formação de 3-acil-4-aril-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-onas (**8**) inéditas e com rendimentos moderados.
- d) O composto 3-acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5aa**), também teve sua reatividade testada frente ao NaBH₄. Este reagente demonstrou-se eficiente na redução da carbonila *exocíclica*, levando a obtenção de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(1-hidroxietil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**9aa**) de forma seletiva e em excelente rendimento.

5. CONCLUSÃO

- e) A reação de rearranjo ANRORC de 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**) na presença de hidrazina monohidratada (**4**) levou a formação de uma nova série de pirazóis (**10**) em bons rendimentos. Para as cromenonas (**4**) com substituintes Ar= Ph, 4-NO₂Ph e 4-OCH₃Ph e R= 2-tienil não foi possível isolar os respectivos produtos na forma pura, sendo obtidos como mistura de pirazolina, pirazóis e subprodutos.
- f) Devido a semelhança estrutural de [3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazol-4-il]-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ca**) com 2-hidróxi-2*H*-cromenonas (**4**), foi realizado a reação de aromatização do pirazol **10ca** empregando a metodologia iodo/metanol, levando a formação de 3(5)-trifluorometil-5(3)-metil-4-[(2,6-dimetoxifenil)-(4-metoxifenilmetil)]-1*H*-pirazol (**11ca**) em bom rendimento (72%).
- g) O composto [(3(5)-trifluormetil-5(3)-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10aa**) foi empregado na síntese do composto **12aa** de forma eficiente, através da reação de *N*-alquilação, levando exclusivamente a obtenção de 2-[(1-benzil-5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-onas (**12ca**) em bom rendimento (69%).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (c) Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 4957.
2. (a) Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. (b) Hantzsch, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1. (c) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 2962. (d) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647. (e) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126.
3. (a) Trost, B. M. *Science*, **1991**, *254*, 1472. (b) Dömling, A. Multicomponent Reactions – “Superior Chemistry Tecnology for the New Millennium”. *Org. Chem. Highlights* (Jornal eletrônico), 5 de abril de 2005. (<http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/05April.shtm>), acessado em 24/04/2012. (c) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463.
4. Strübing, D.; Neumann, H.; Klaus, S.; Hübner, S.; Beller, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10962.
5. (a) Filler, R.; Kobayashi Y. (Eds.), *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1982**. (b) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1990**. (c) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolski, L. M. (Eds.), *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*, Elsevier, Amsterdam, **1993**. (d) Filler, R. E. *Organic Chemistry in Medicinal Chemistry and Applications*, Plenum and Elsevier, Amesterdam, **1993**. (e) Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439.
6. Filler, R. *Organifluorine Chemicals and Their Industril Applications*, Banks, R. E. (Ed.) Ellis Harwood, London, **1979**.
7. (a) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 1109. (b) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635
8. (a) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246. (b) Zhao, Y.; Bacher, A.; Illarionov, B.; Fischer, M.; Georg, G.; Ye, Q.; Fanwick, P. E.; Franzblau, S. G.; Wan, B.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5297. (c) Martins M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (c) Arnone, A.; Barbardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809
9. (a) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. (b) Hagmann, W. K., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
10. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3270. (d) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, *6*, 483. (e) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 298.
11. (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis*, **1986**, *4*, 340. (b) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013. (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 24. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177.
12. Balaban, A.; Oniciu, D.; Katritzky, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
13. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, p.76.
14. (a) Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, eds. Pergamon Press, Oxford, **1995**, vol. 5. (b) Ellis, G. P. *Chromenes, Chromanones, and Chromones. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, NY, **1977**, vol. 31.
15. Pope, S. A. S.; Burtin, G. E.; Clayton, P.; Madge, D.; Mulller, D. *Bioorg. & Med. Chem.* **2001**, *9*, 1337.
16. Hodgetts, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3763.
17. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1st ed. **1984**.
18. Zelenin, K. N. *Org. Prep. Proc. Int.* **1995**, *27*, 519.
19. Sosnovskikh, V. Y.; Barabanov, M. A.; Sizov A. Y. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2002**, *51*, 1281.
20. Penning, T. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
21. (a) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*, **1994**, *17*, 24. (b) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.;

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *99*, 177. (c) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 8701. (d) Bonacorso, H. G.; Drekenner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P., Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126*, 1384. (e) 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. (f) 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.
22. (a) 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*. (b) Martins, M. A. P.; Guarda, E.; Frizzo, C. P.; Moreira D. N. Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Catal. Lett.* (**2009**), *130*, 93.
23. (a) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P. Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synt.* **2004**, *1*, 391 (b) Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
24. 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.
25. Devi I.; Bhuyan, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8625.
26. Batalha, P. N. *Rev. Virtual Quim.* **2012**, *4*, 13.
27. Ugi, I.; Almstetter, M.; Bock, H.; Dömling, E. B.; Gruber, B.; Hanusch-Kampa, C.; Heck, S.; Kehagia-Drikos, K.; Lorenz, K.; Papatoma, S.; Raditsching, R.; Schmid, T.; Werner, B.; Zychlinski, A. V. *Croat. Chem. Acta* **1998**, *71*, 527
28. Nandi, G.; Samai, S.; Kumar, R.; Singh, S. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7129.
29. Gao, S.; Tsai, H. C.; Tseng, C.; Yao, C. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9143.
30. Rueping, M.; Sugiono, E.; Merino, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6329.
31. Song, L.; Song, B.; Daí, H.; Yai, G.; Jin, S.; Zhu, M. S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5728.
32. Franke, P. T.; Richter, B. Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6317.
33. Calter, M.; Wang, J. *Organic Lett.* **2009**, *11*, 2205.
34. Liu, J.; Li, J.; Zhang, L.; Song, L.; Zhang, M.; Cao, W.; Zhu, S.; Deng, H.; Shao, M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2469.
35. Banerjee, A.; Vera, W.; Mora, H.; Laya, M.; Bedoya, L.; Cabrera, E.V. *J. Sci. Ind. Res.* **2006**, *65*, 299.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

36. Mphahlele, M. *Molecules* **2009**, *14*, 5308.
37. Kotnis, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3441.
38. Schoop, A.; Greiving, H.; Göhrt, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1913.
39. Mphahlele, M. J.; Moekwa, T. B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2469.
40. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2003**, p.180.
41. Clarke, D. S.; Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Heron, B.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5515.
42. Sosnovskikh, V. Y.; Irgashev, R. A.; Levchenko, A. A. *Arkivoc*, **2009**, (iv), 125.
43. Tang, Y. Cole, K. P.; Buchanan G. S.; Li, G.; Hsung, R. P. *Organic Lett.* **2009**, *11*, 1591.
44. Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N. *Tetrahedron* **2006**, *62* 8792. Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1472.
45. Sosnovskikh, V. Y.; Barabanov, M. A.; Usachev, B. I. *Russ. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *52*, 1758.
46. Melani, F.; Cecchi, L.; Colotta V.; Palazzino, G.; Filacchioni, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1367.
47. Sosnovskikh, V. Y.; Barabanov, M. A.; Sizov, A. Y. *Russ. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *51*, 1280.
48. Gabbut, C. D.; Hargrove, T. F. L.; Heron, B. M.; Jones, D.; Poyner, C.; Yildiz, E.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10945.
49. Bonacorso, H.G.; Navarini, J.; Whiethan, C. W.; Bortolotto, G. P.; Paim, G. R.; Cavinatto, S.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Caro, M. S. B. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *132*, 160.
50. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F. Navarini, J.; Paim, G. R.; Luz, F. M.; Oliveira, L.; Whiethan, C. W.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3333.
51. Silverstein, R. M; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Jonh Wiley & Sons, Inc., 5nd, **1991**.
52. Colthup, N. B.; Caly, L.H.; Wiberley, S.E. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, Inc. London, 2nd, **1975**.
53. Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia no Infravermelho na Caracterização de Compostos Orgânicos*. Viçosa: Ed. UFV, **2007**.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

54. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1990**, 347. (b) Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2899. (c) Gerus, I. I.; Kacharova, L. M.; Vdovenko, S. I. *Synthesis* **2001**, 431.
55. Yamaguchi, Y.; Yamamoto, K.; Ueda, T.; Morikawa, T.; Kawase, K. S. *Bull.Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 4066.
56. Lee, Y. R.; Morehead, A.T. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4909.
57. Tamura, Y.; Yoshimoto, Y. *Chem. Ind.* **1980**, 888.
58. Hegde, S. G.; Kassim, A. M.; Kennedy, A. I. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1689.
59. (a)Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K. *Synthesis* **2000**, 1532. (b) Mphahlele, M. J.; Mogamisi, F. K.; Tsanwani, M.; Hlatshwayo, S. M.; Mampa, R. M. *J. Chem. Res.* **1999**, 706.
60. Bonacorso, H. G.; Mack, K. E.; Effenberger, F. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32,
61. Livant, P.; Jie, Y.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2113.
62. Zhou, Z. -Z.; Yang, G. -F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8666.
63. (a) S. P. Singh, J. K. Kapoor, D. Kumar, and M. D. Threadgill, *J. Fluor. Chem.* 1997, **83**, 73. (b) S. P. Singh, D. Kumar, and M. D. Threadgill, *Ind. J. Chem.,Sect. B*, 1992, **31**, 233.
64. Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Ed. Pergamon Press: New York, **1996**.

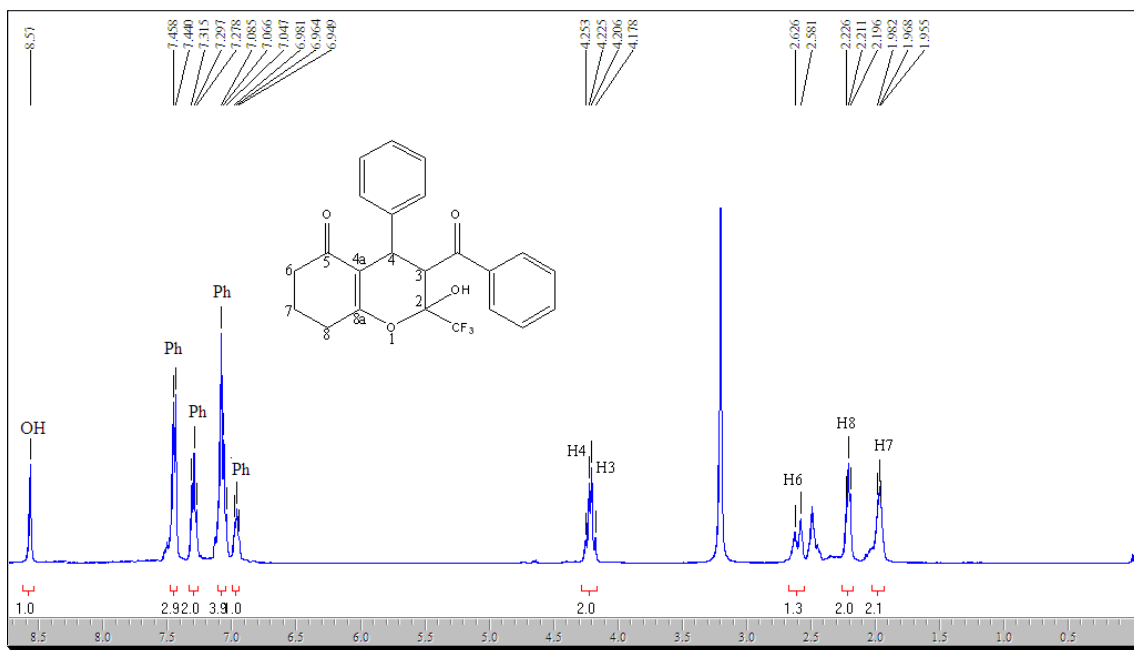


Figura 43: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

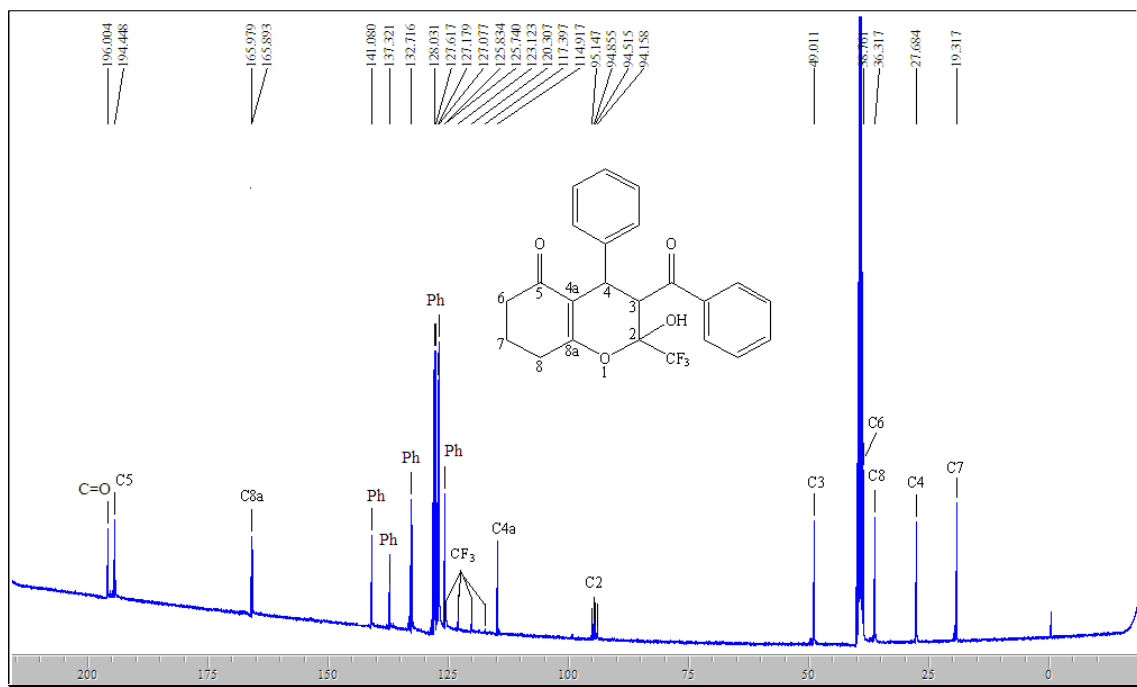


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

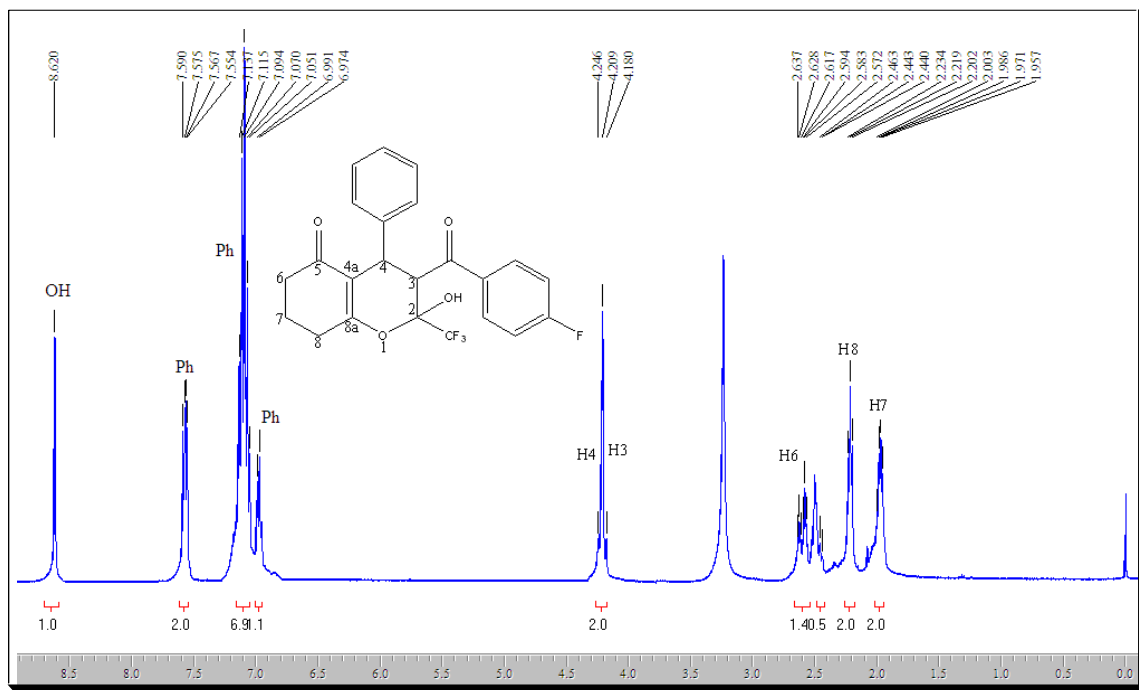


Figura 45: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ac**) em $\text{DMSO-}d_6$.

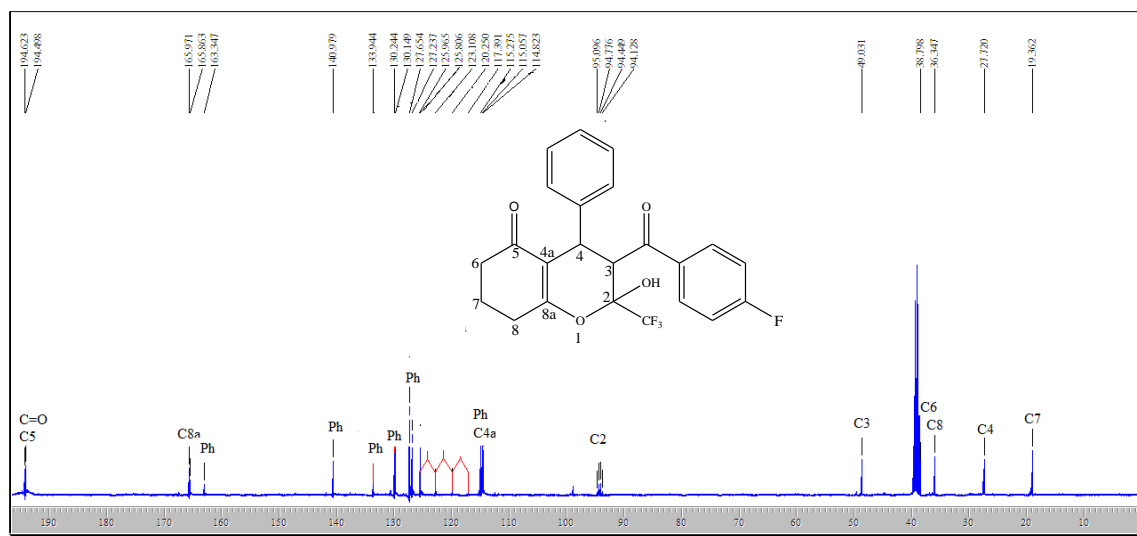
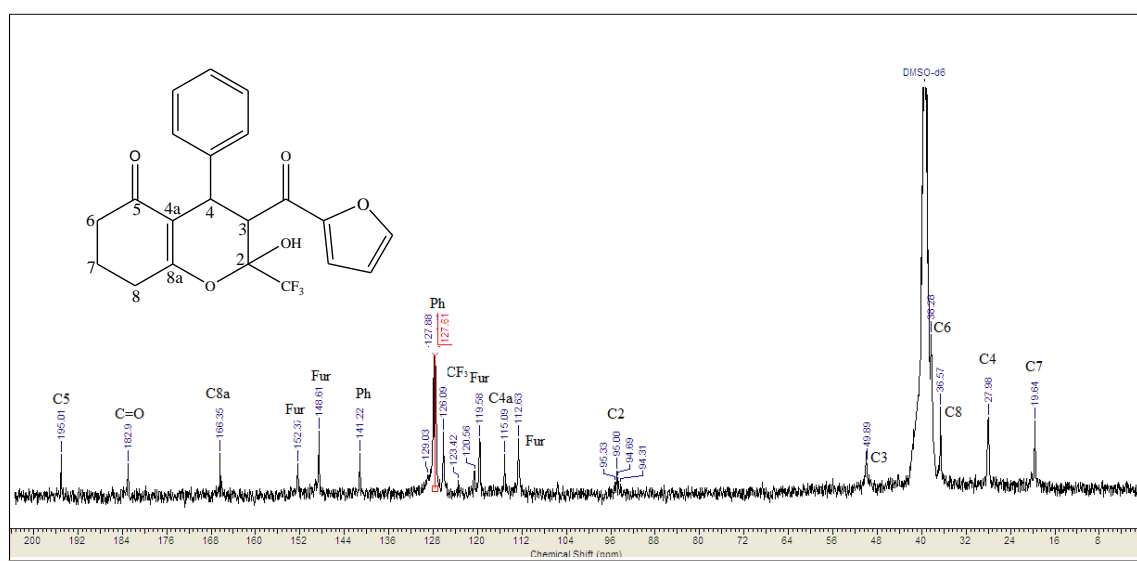
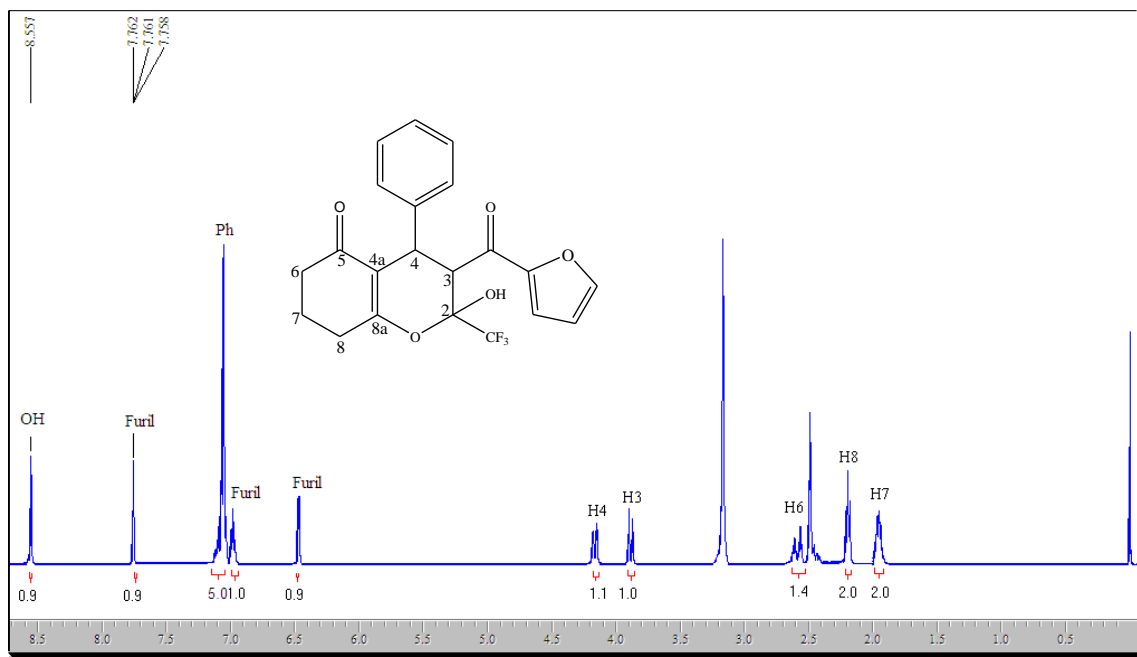


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ac**) em $\text{DMSO-}d_6$.



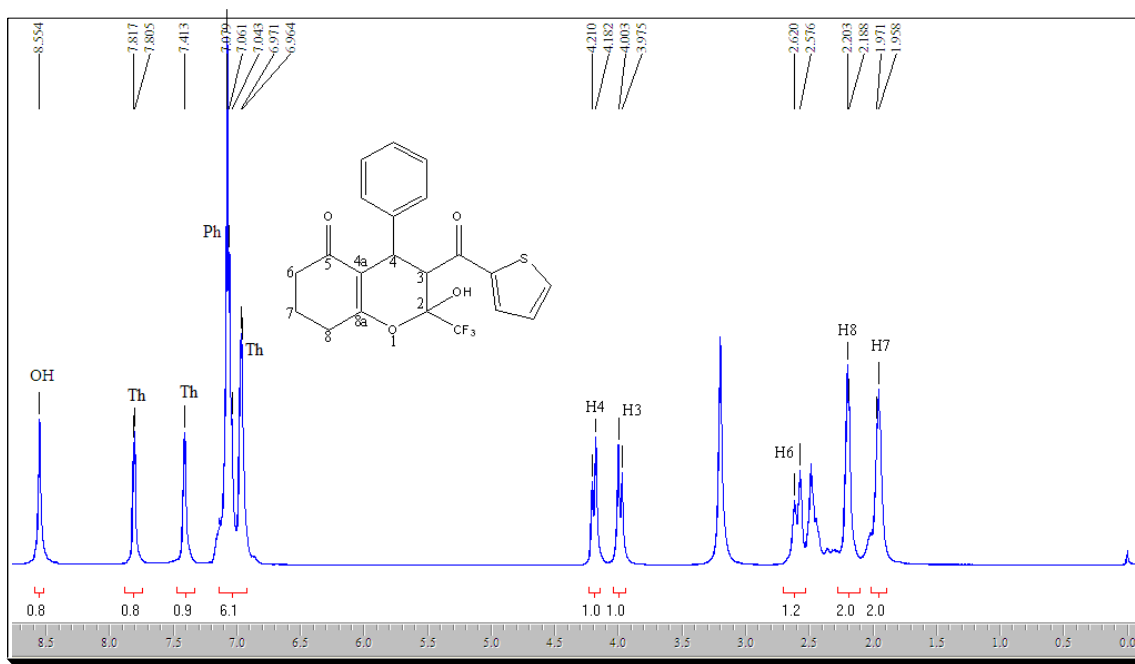


Figura 49: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ae**) em $\text{DMSO-}d_6$.

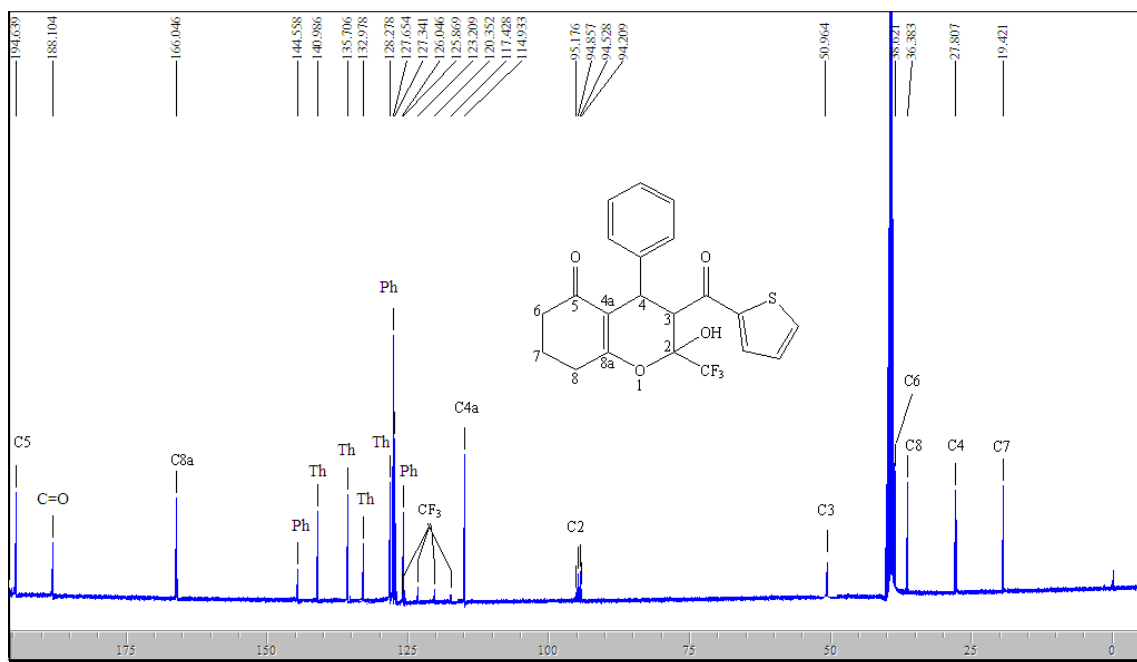
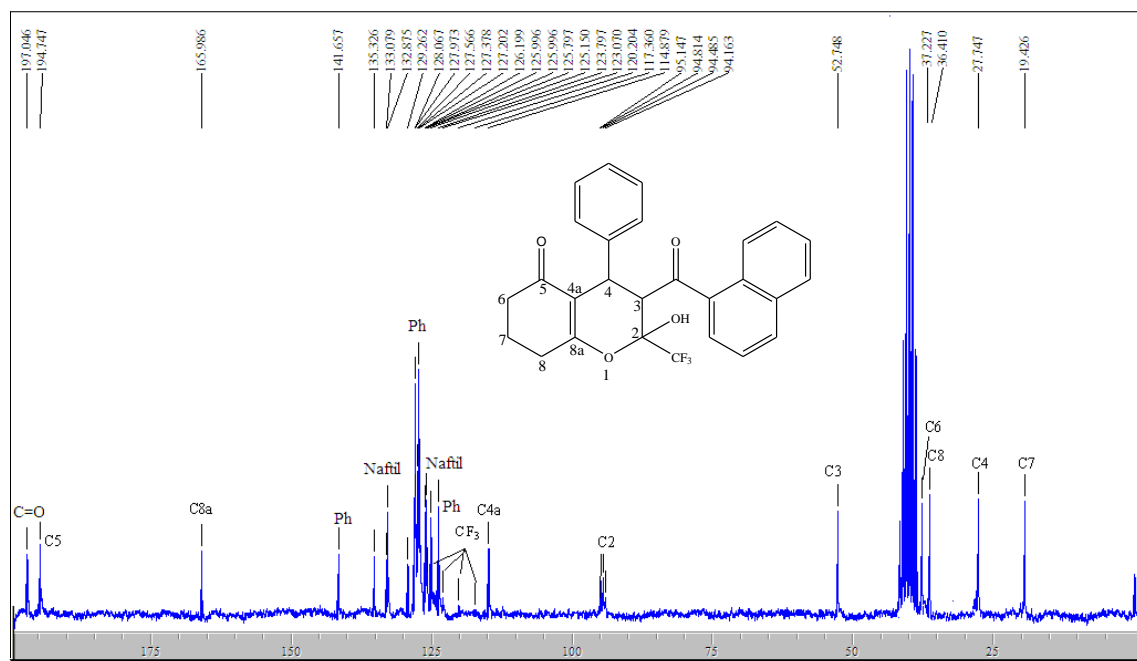
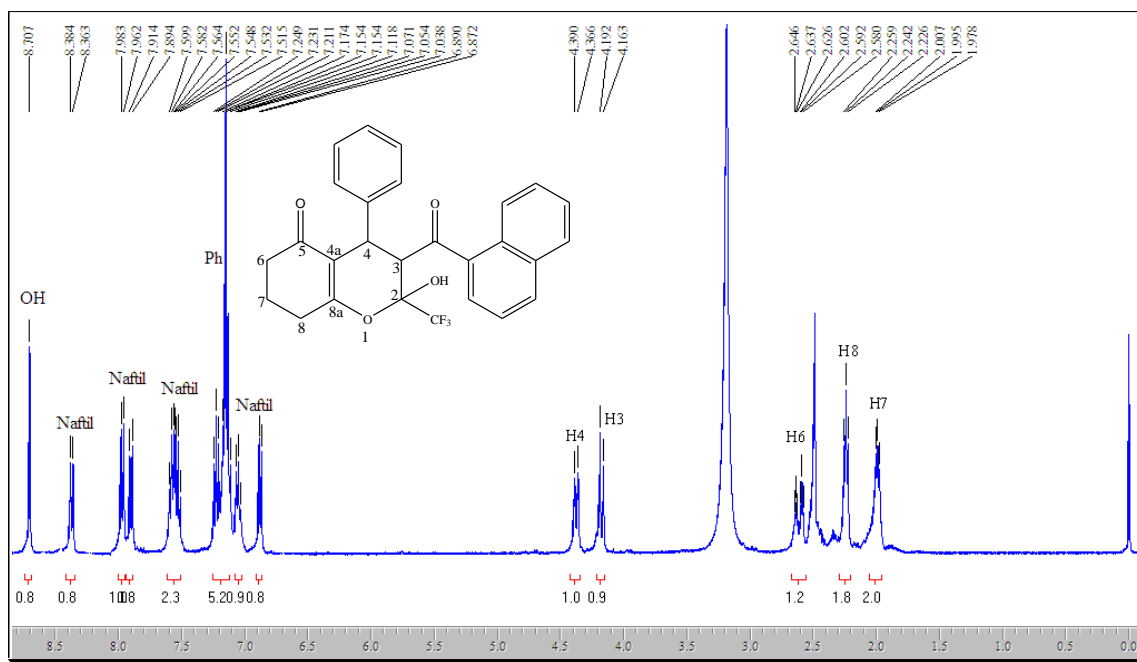


Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ae**) em $\text{DMSO-}d_6$.



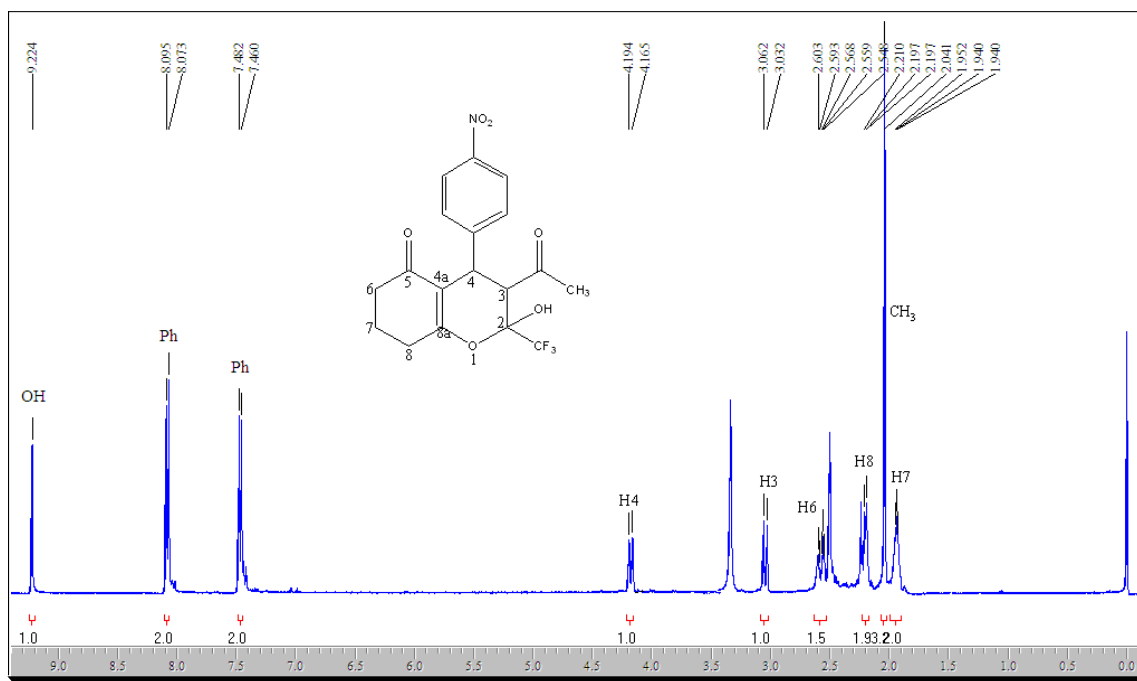


Figura 53: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidr3xi-4-(4-nitrofenill)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ba**) em $\text{DMSO}-d_6$.

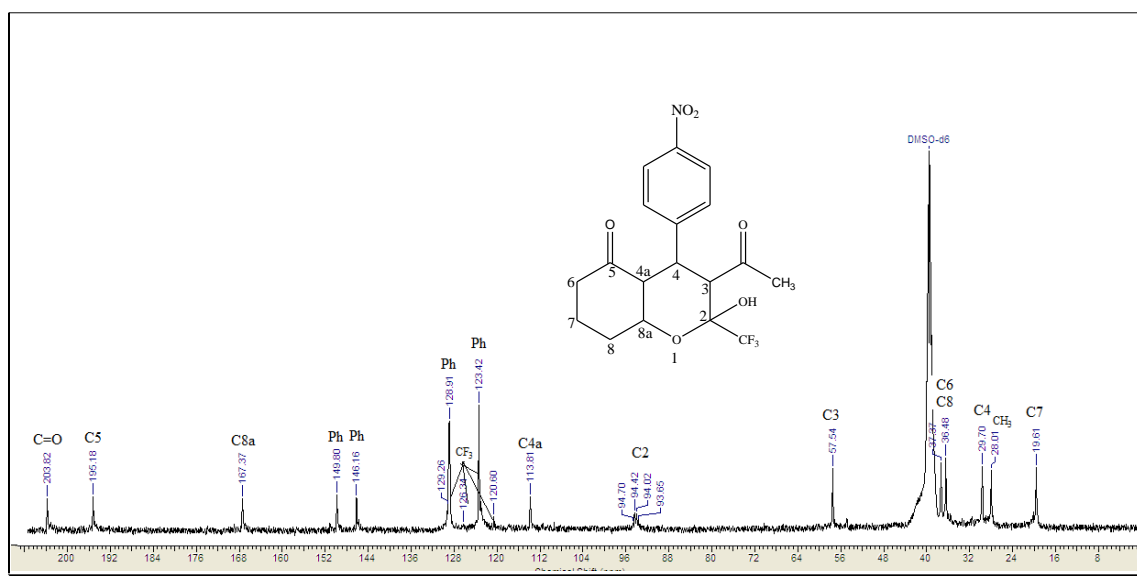


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidr3xi-4-(4-nitrofenill)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ba**) em $\text{DMSO}-d_6$.

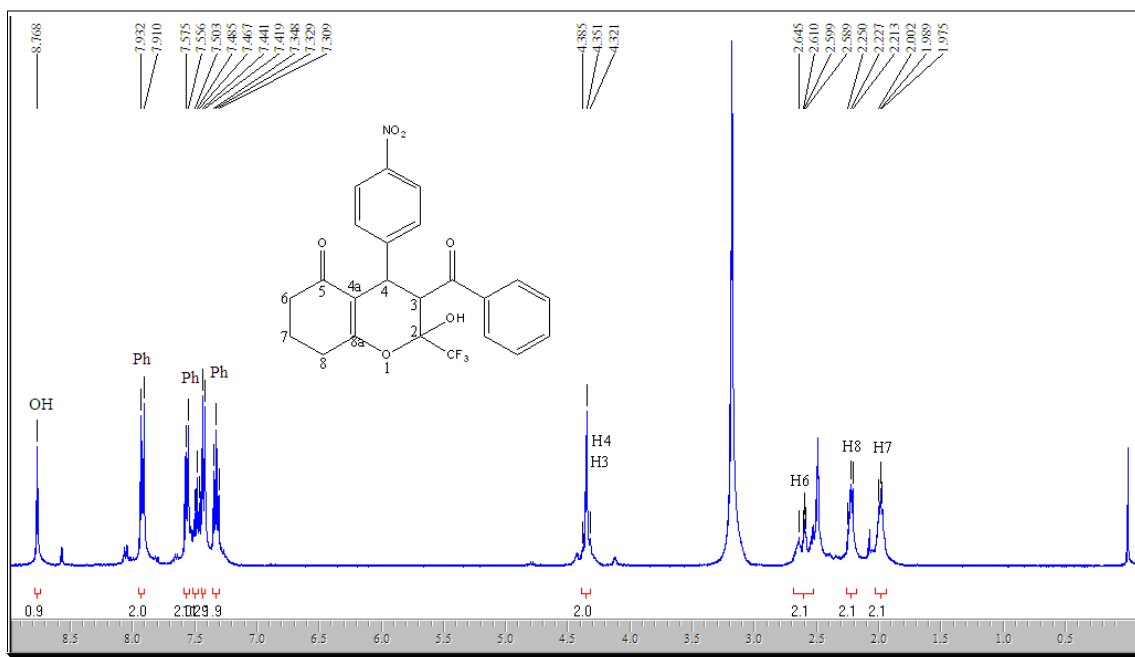


Figura 55: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

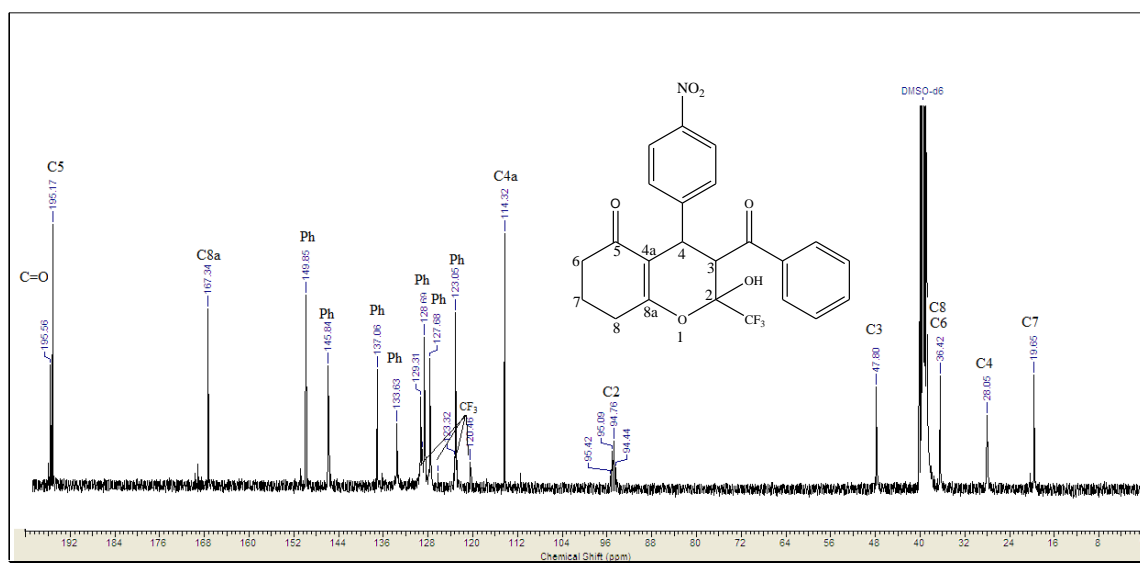


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

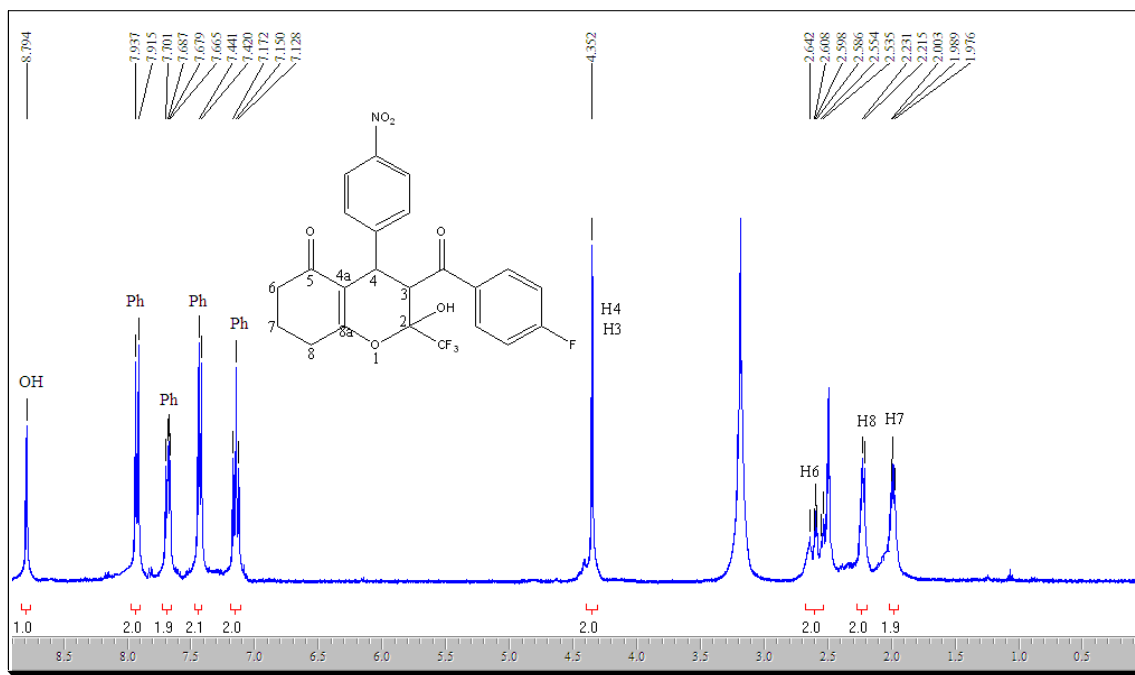


Figura 57: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4bc) em DMSO- d_6 .

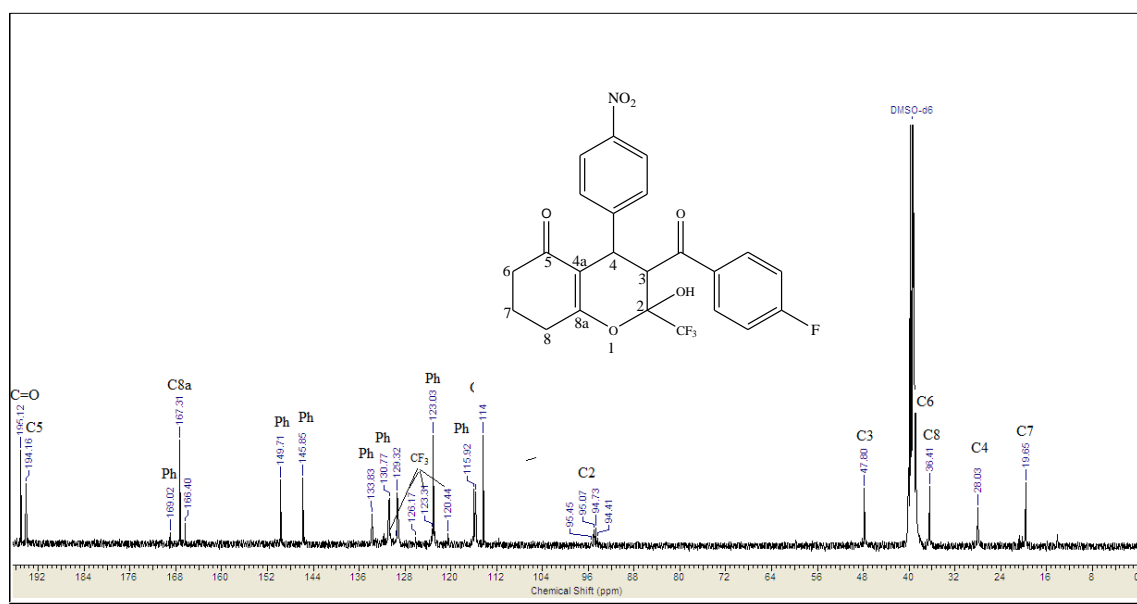


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4bc) em DMSO- d_6 .

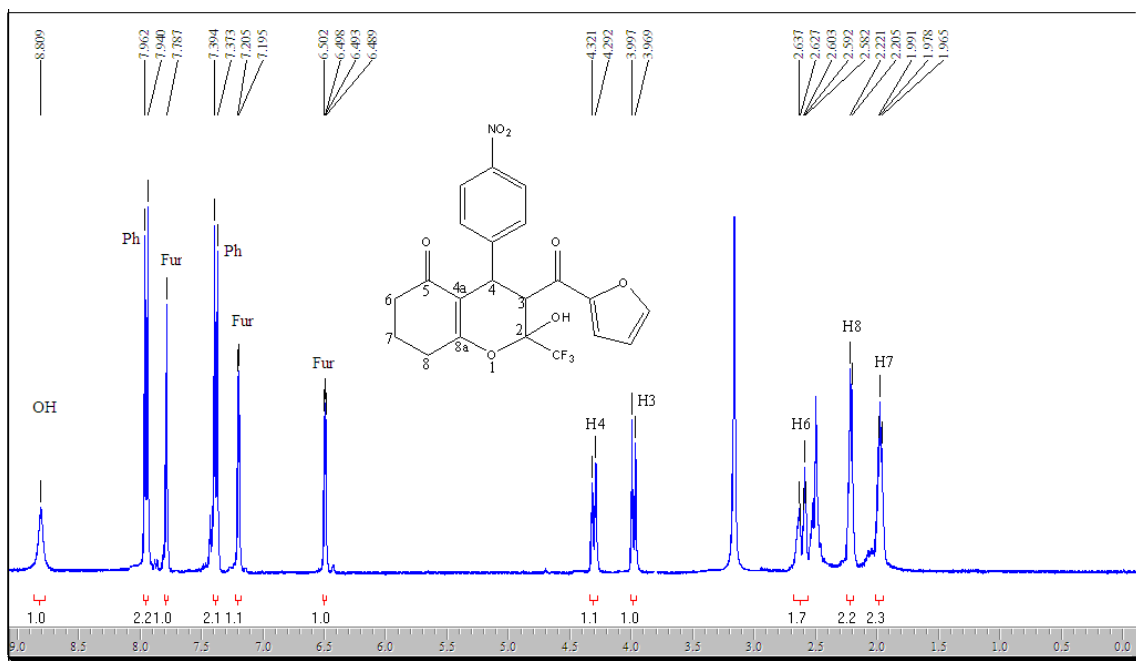


Figura 59: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

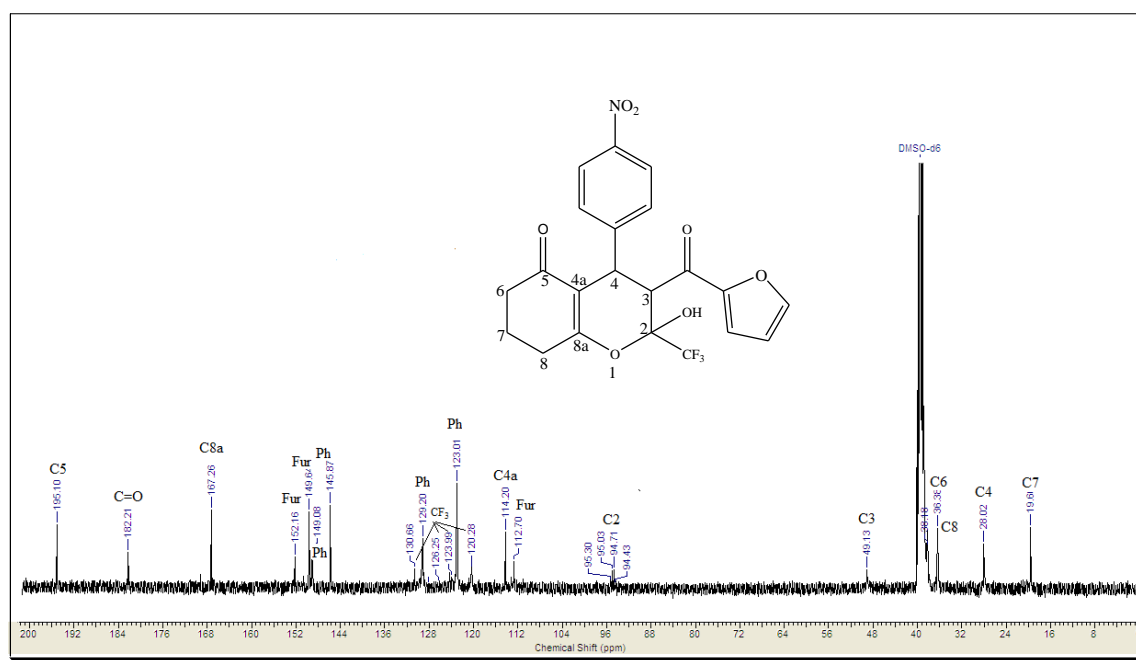


Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

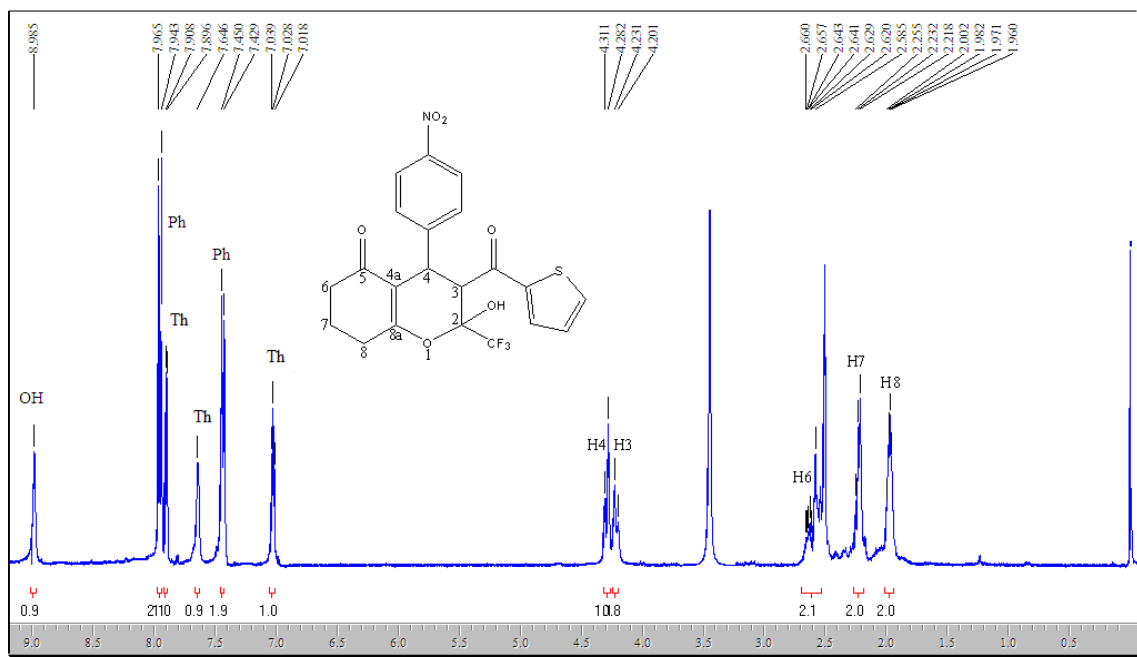


Figura 61: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4be**) em DMSO- d_6 .

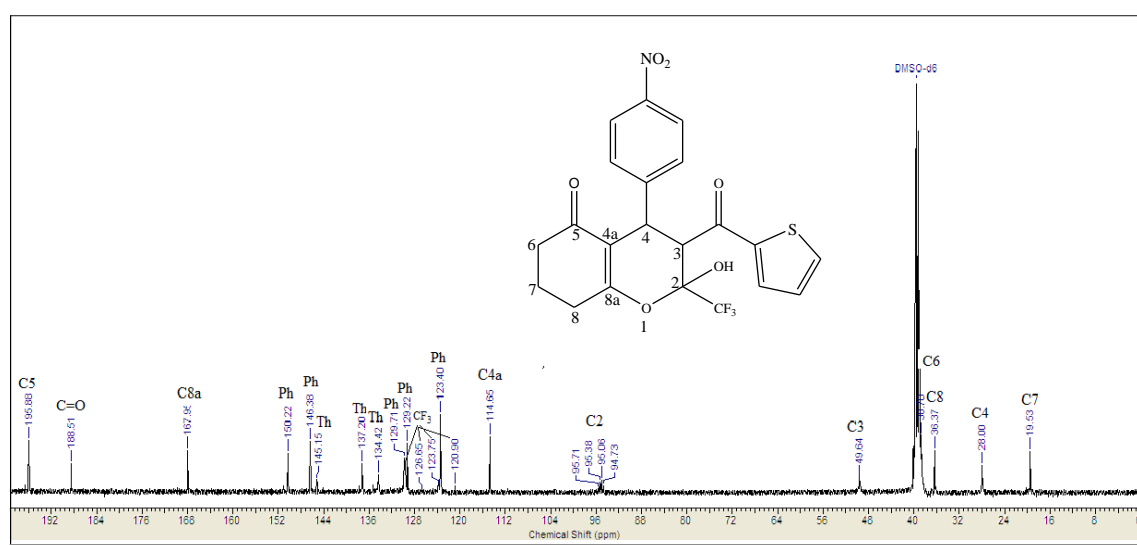


Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4be**) em DMSO- d_6 .

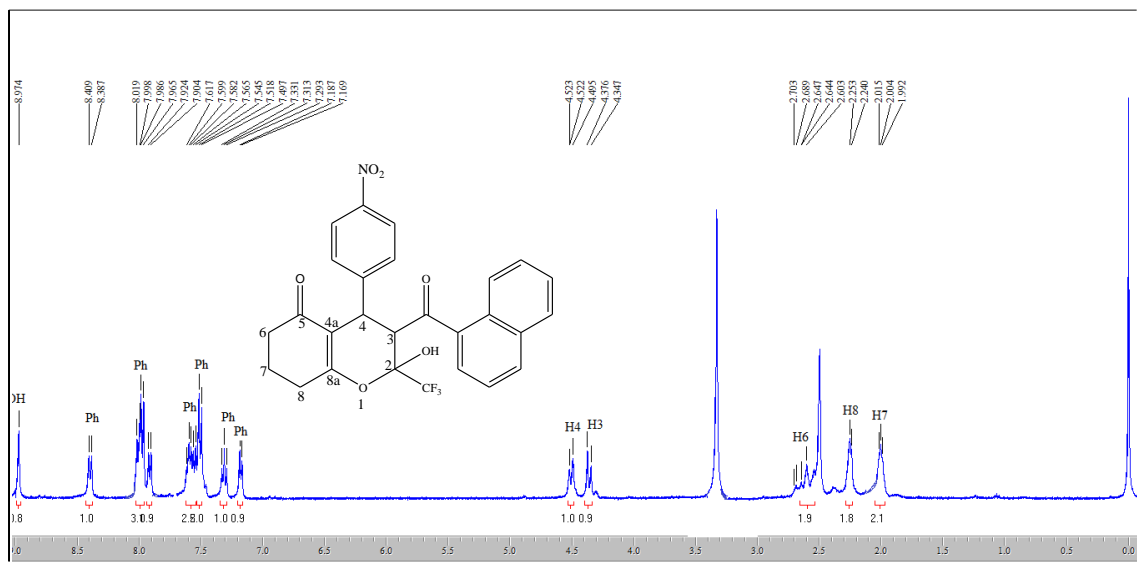


Figura 63: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bf**) em $\text{DMSO-}d_6$.

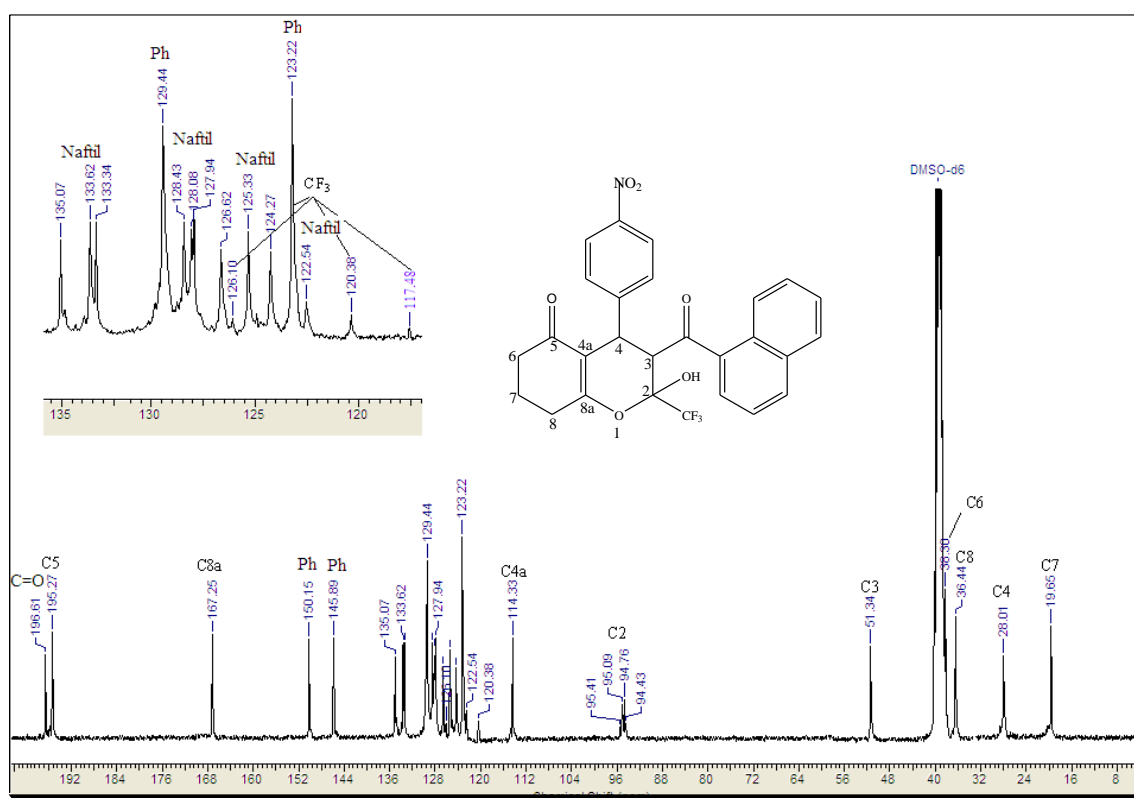


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bf**) em $\text{DMSO-}d_6$.

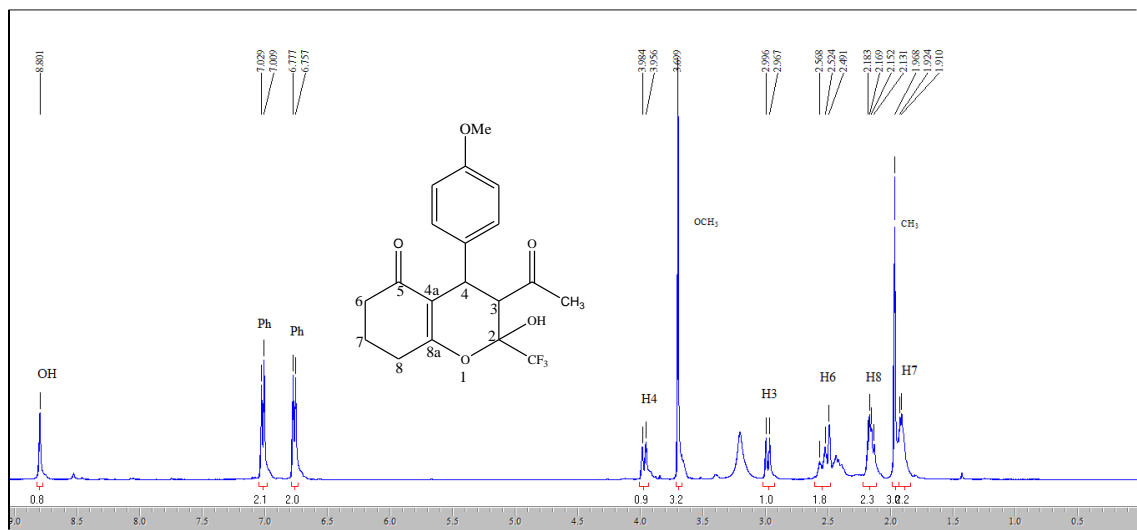


Figura 65: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

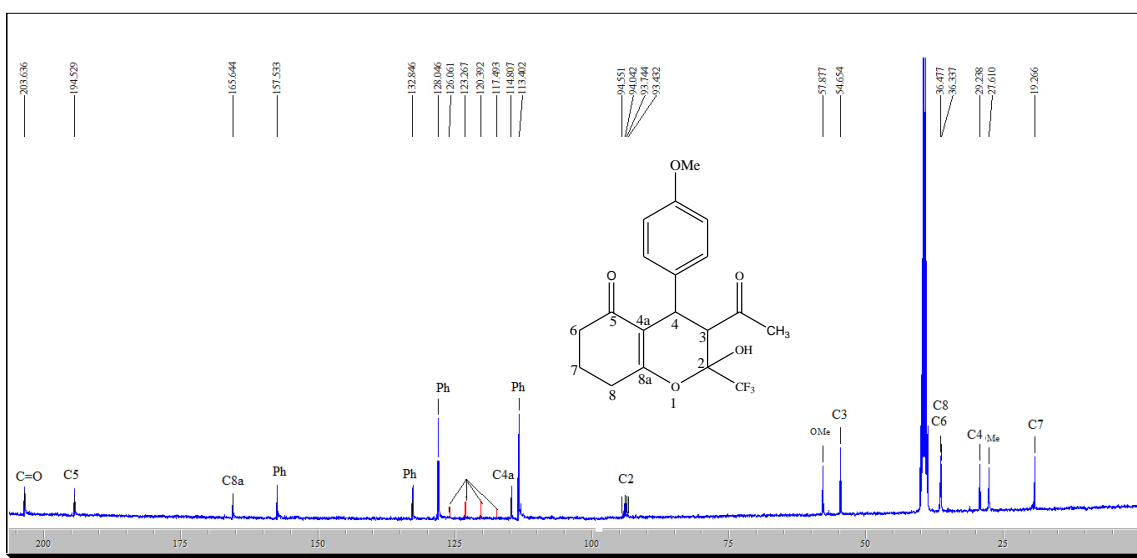


Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

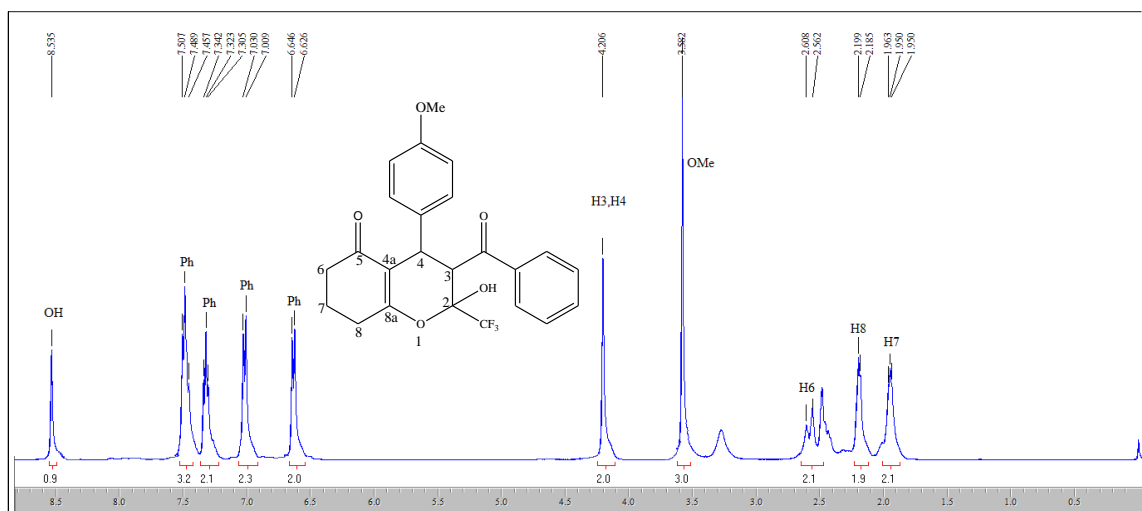


Figura 67: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4cb**) em $\text{DMSO}-d_6$.

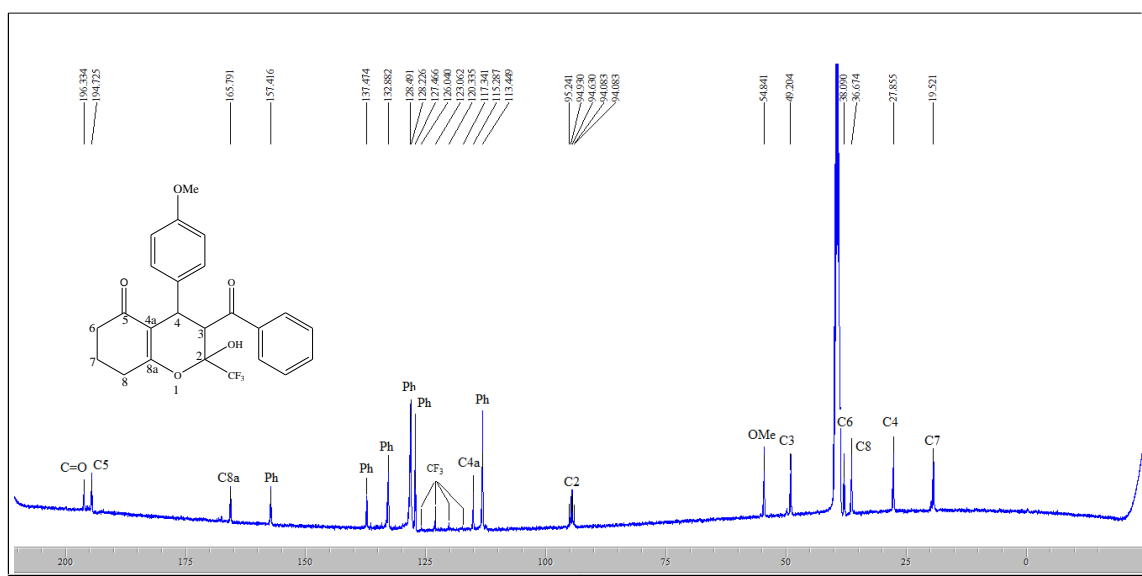


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4cb**) em $\text{DMSO}-d_6$.

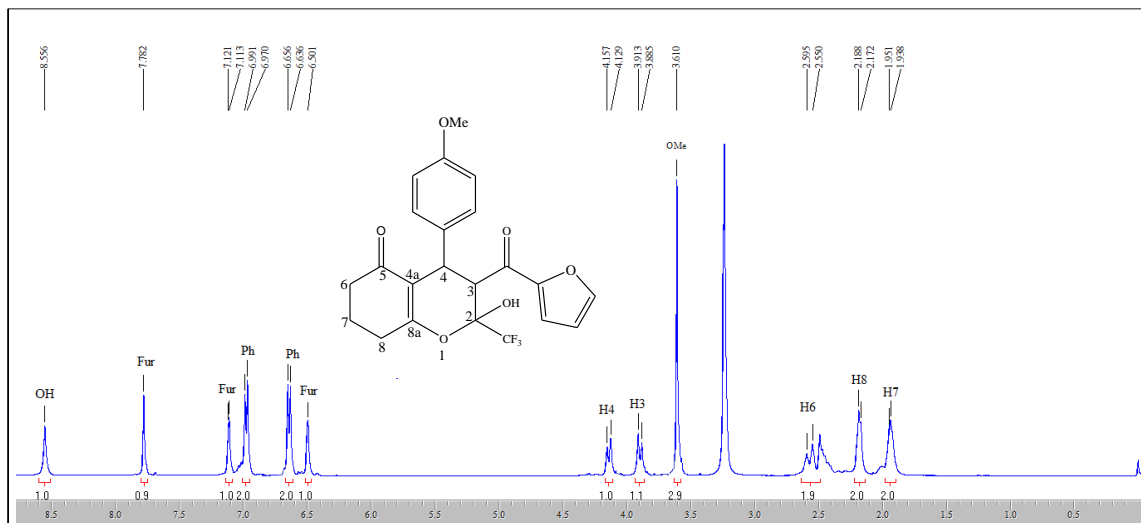


Figura 69: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4cd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

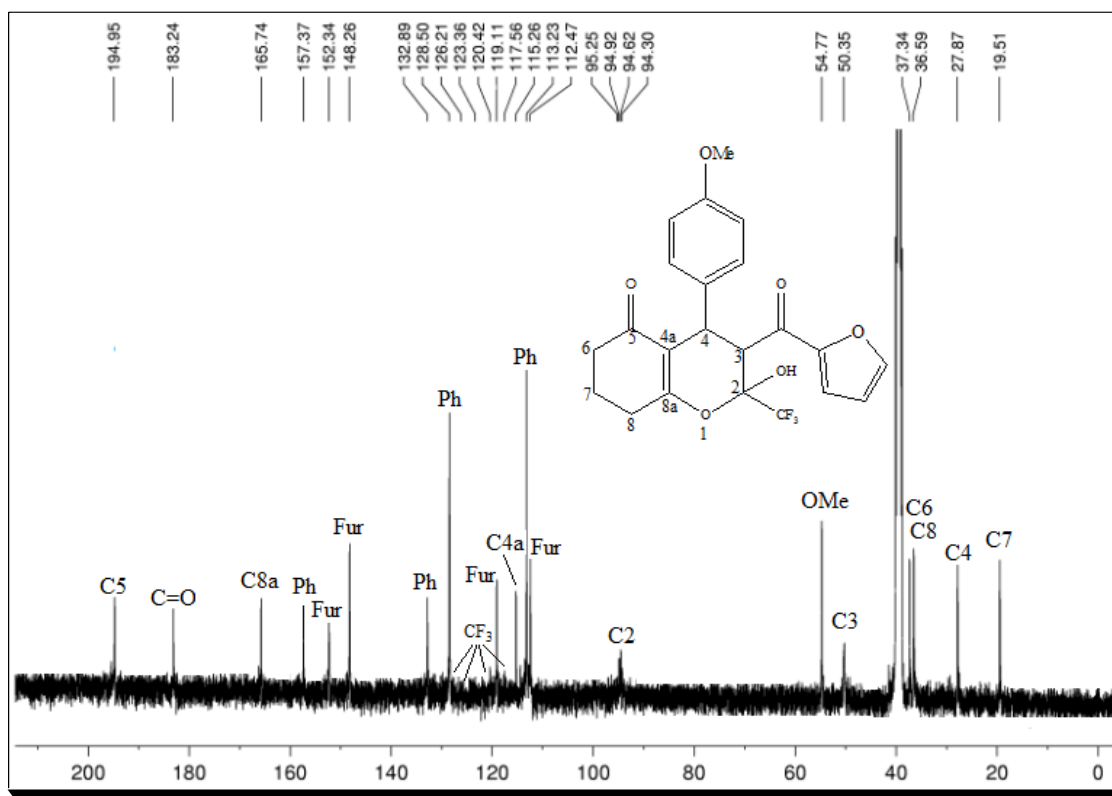


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4cd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

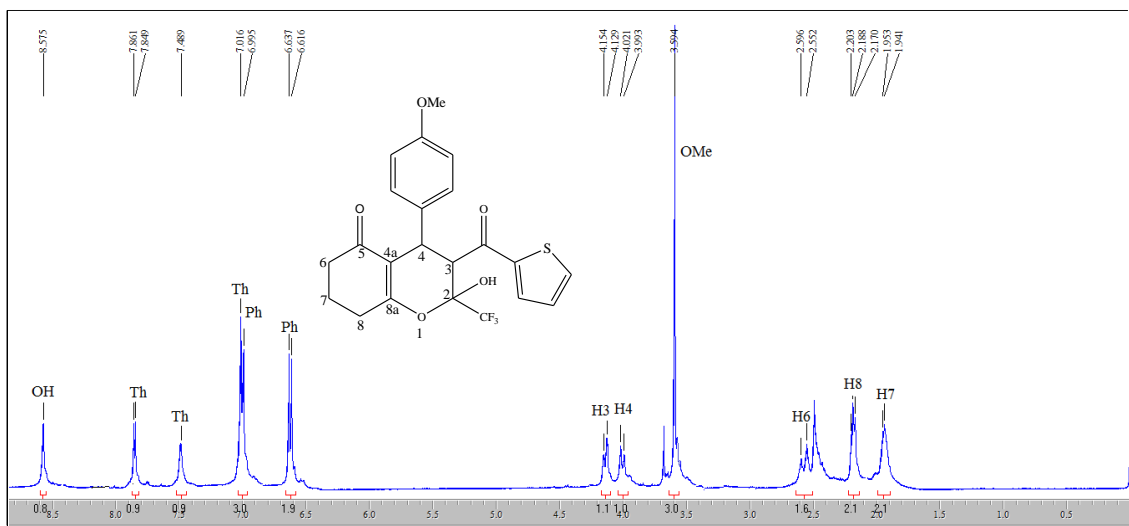


Figura 71: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ce**) em $\text{DMSO-}d_6$.

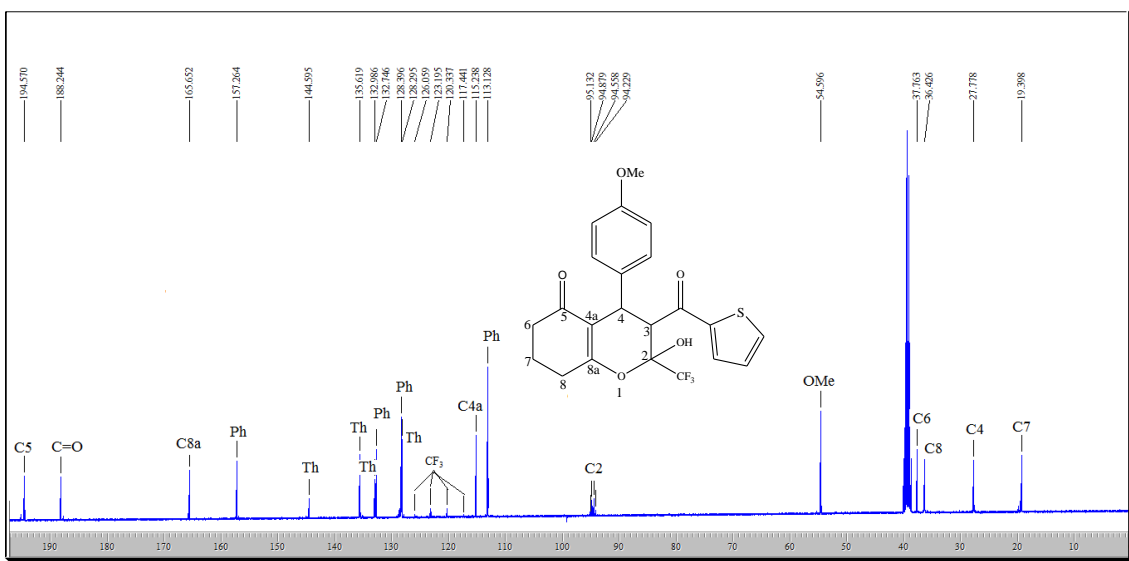


Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ce**) em $\text{DMSO-}d_6$.

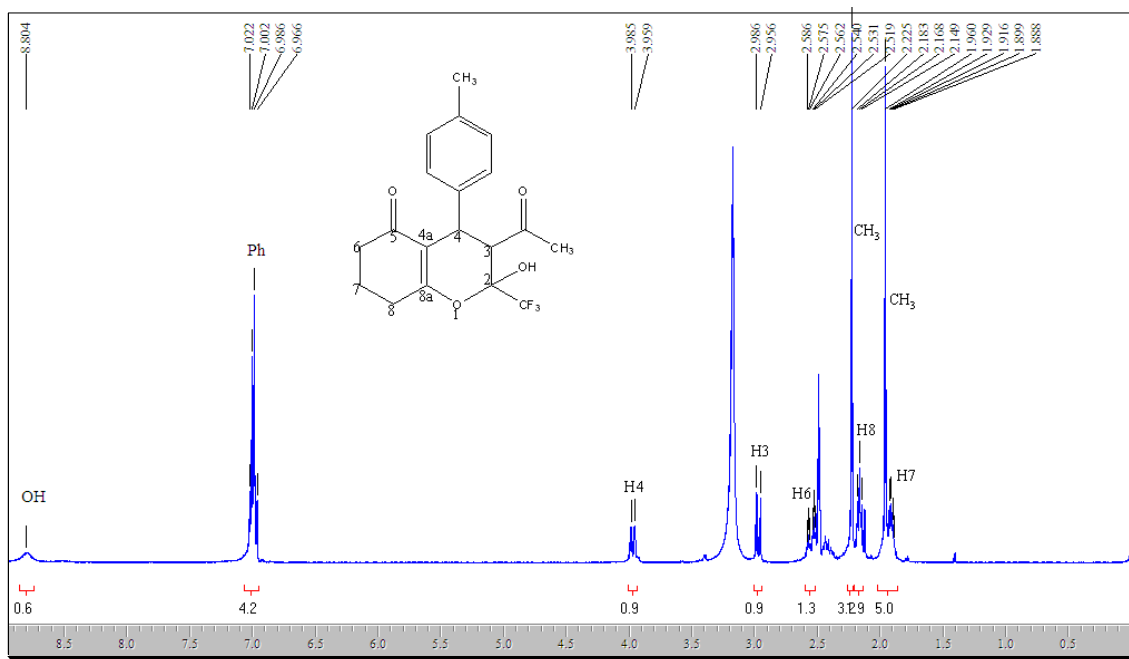


Figura 73: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4da**) em $\text{DMSO-}d_6$.

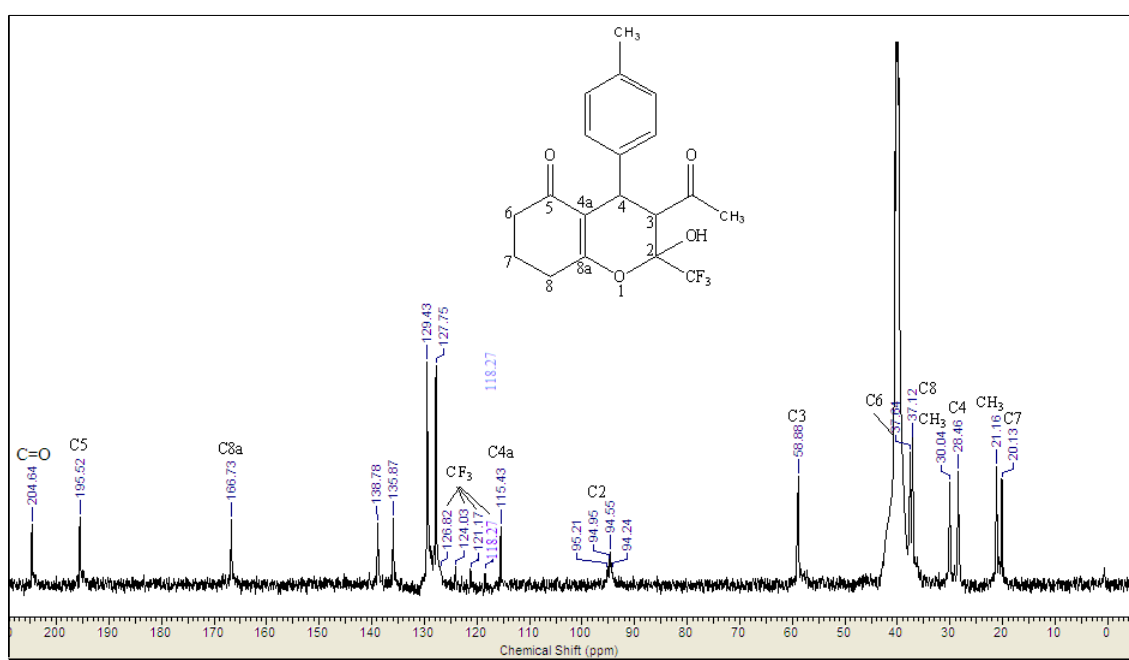


Figura 74: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4da**) em $\text{DMSO-}d_6$.

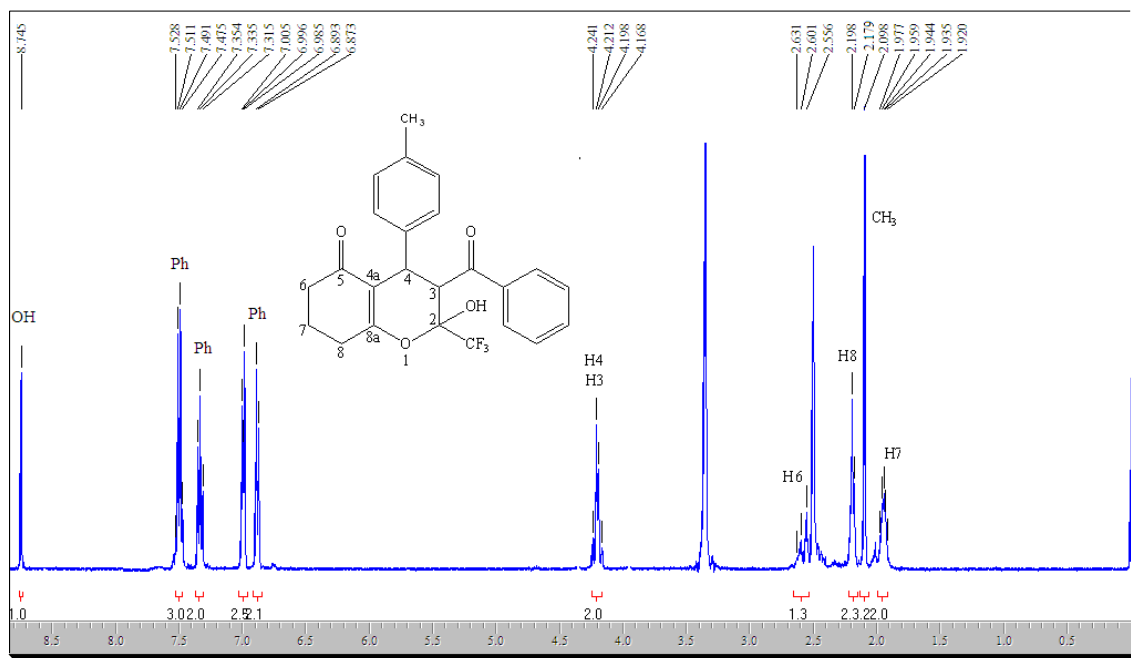


Figura 75: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-4-(4-metilifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4db**) em $\text{DMSO-}d_6$.

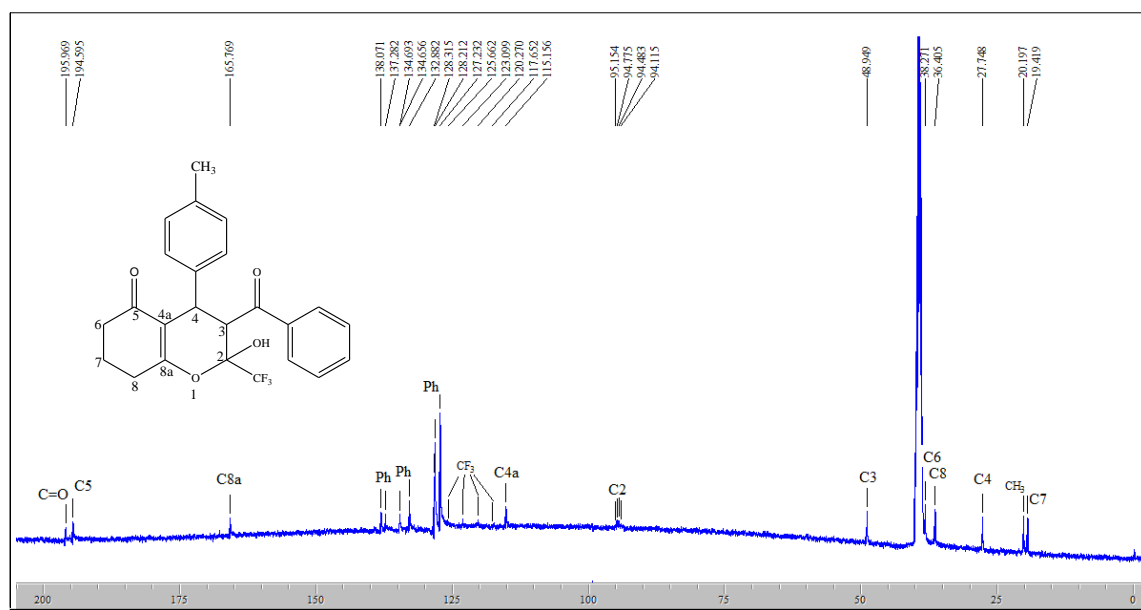


Figura 76: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-4-(4-metilifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4db**) em $\text{DMSO-}d_6$.

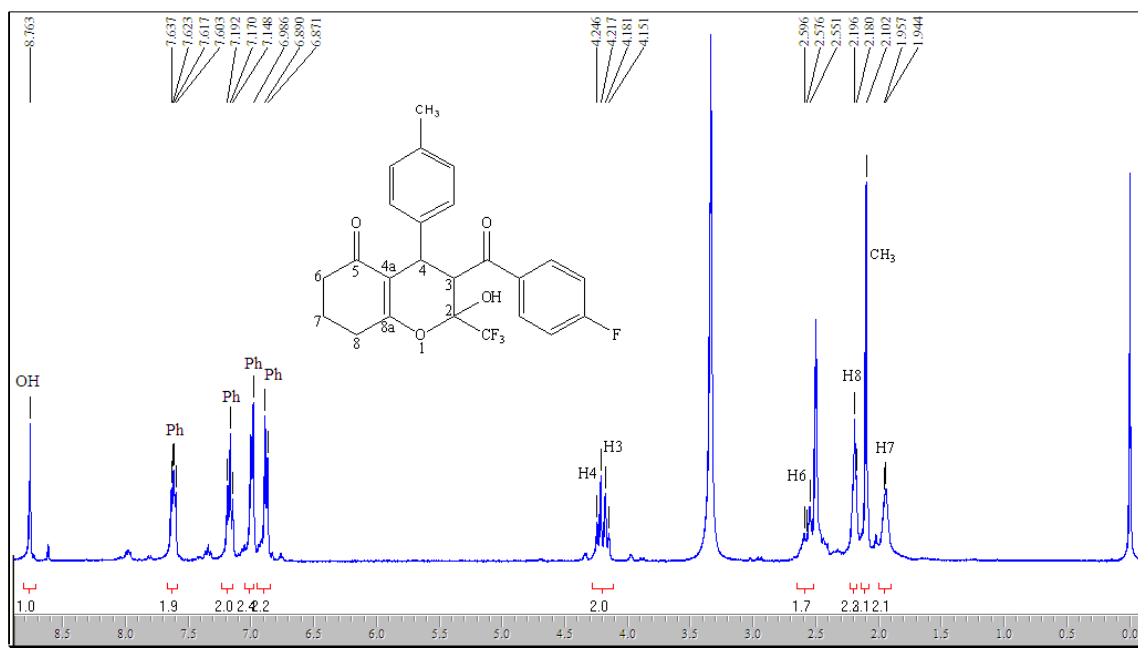


Figura 77: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4dc) em DMSO- d_6 .

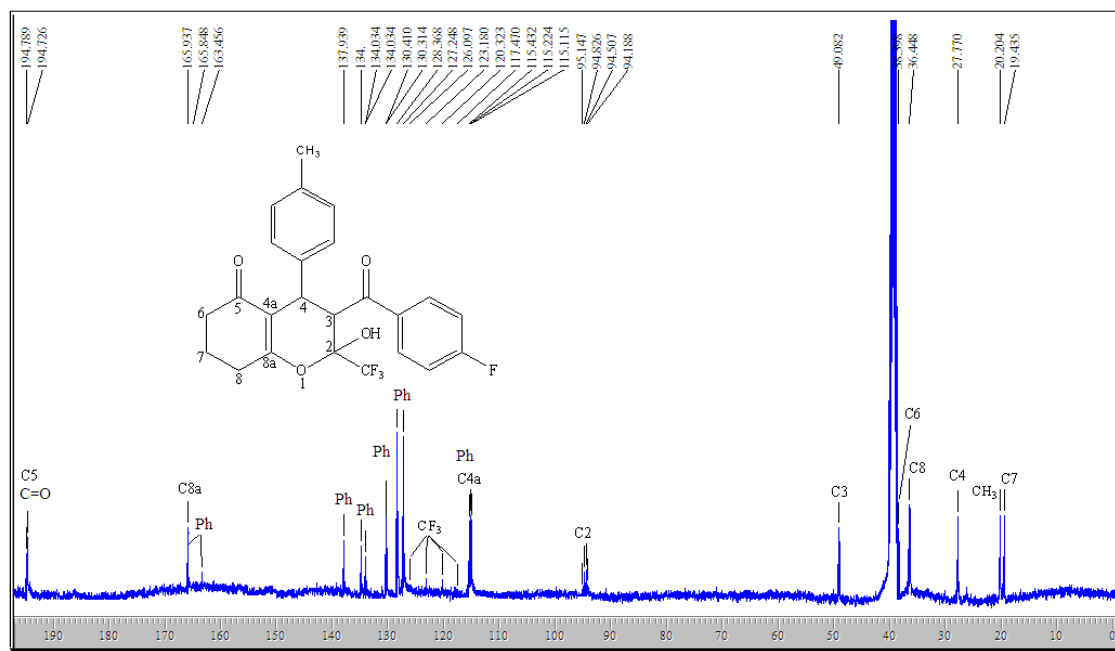


Figura 78: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4dc) em DMSO- d_6 .

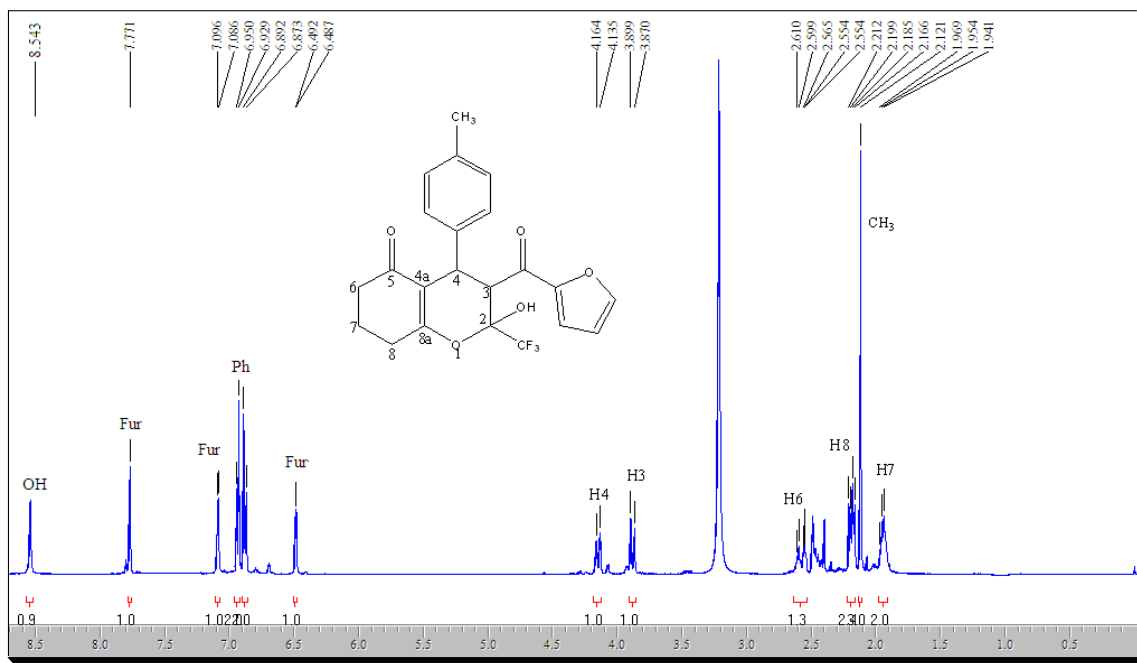


Figura 79: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4dd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

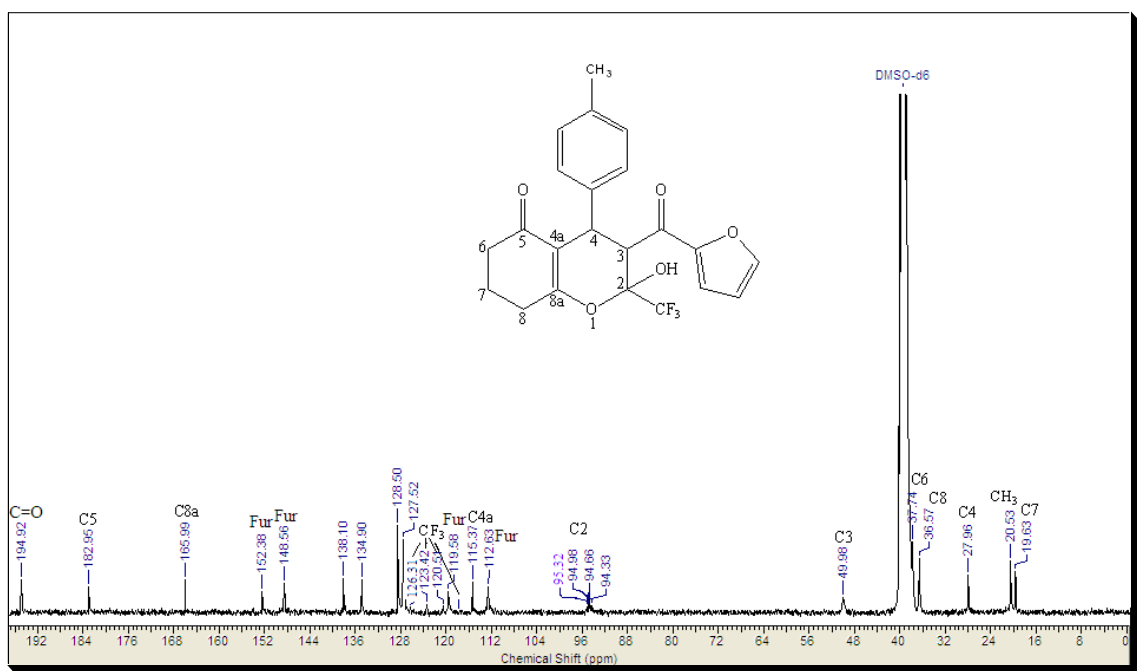


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4dd**) em $\text{DMSO-}d_6$.

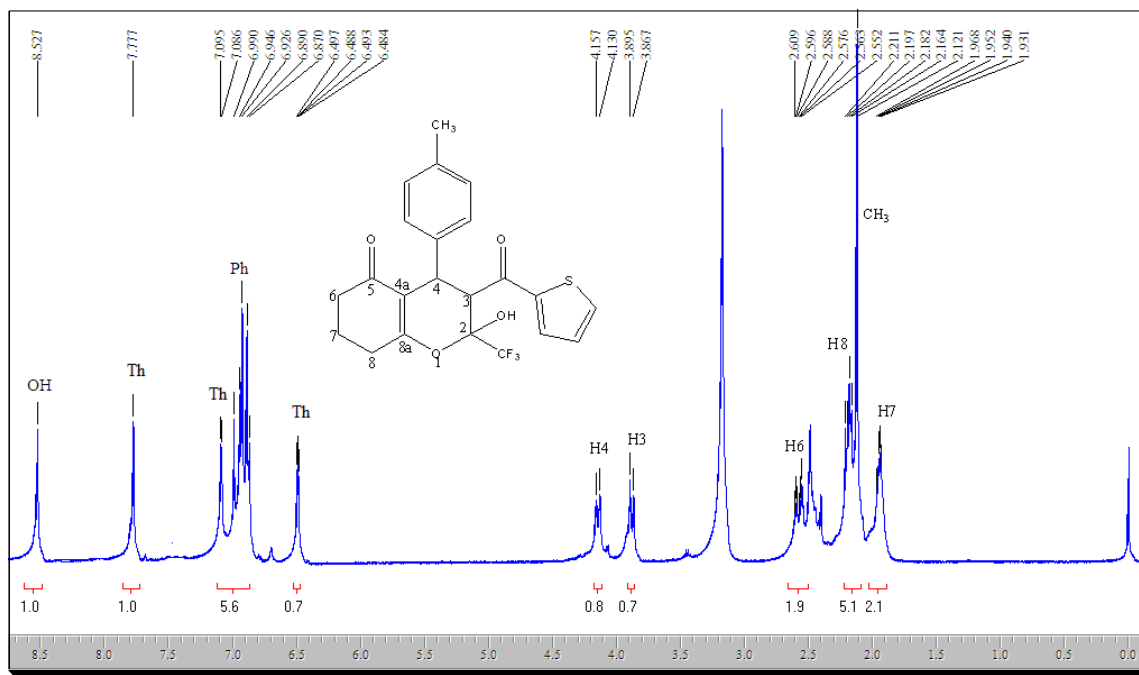


Figura 81: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4de**) em $\text{DMSO-}d_6$.

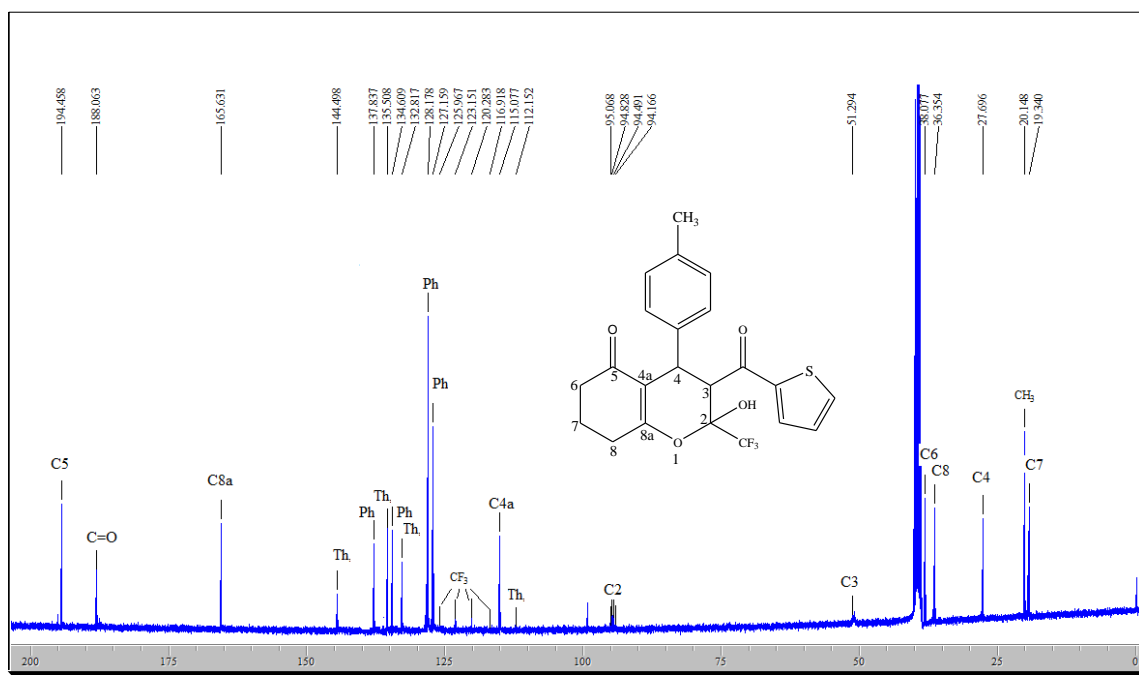


Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4de**) em $\text{DMSO-}d_6$.

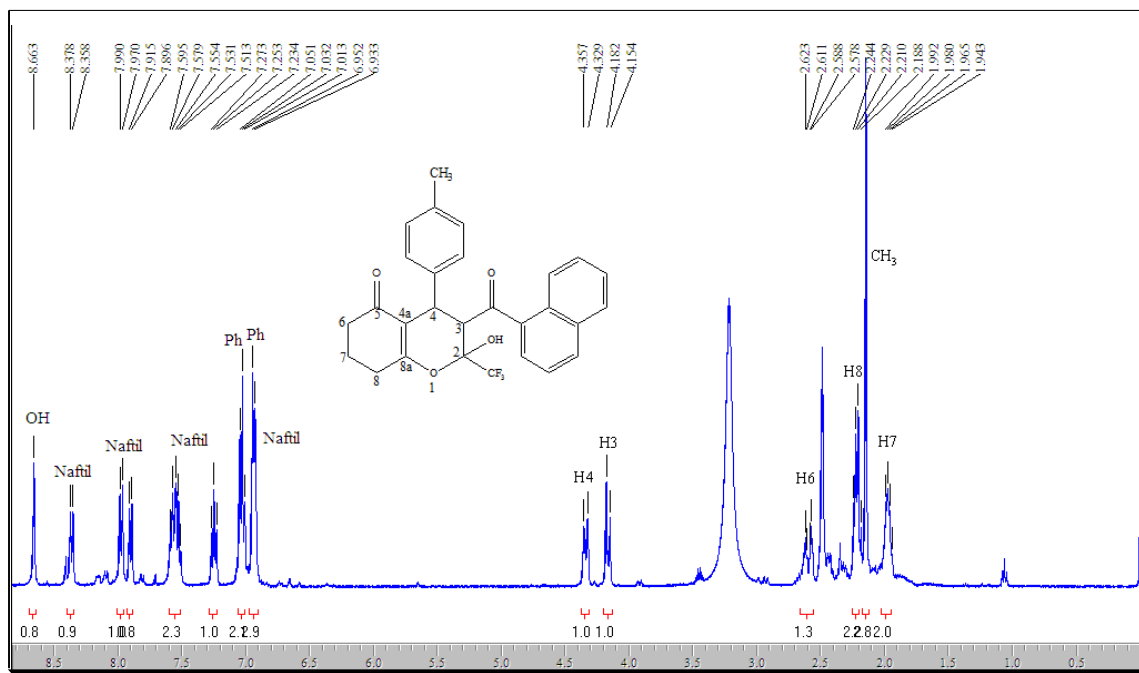


Figura 83: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4df**) em $\text{DMSO}-d_6$.

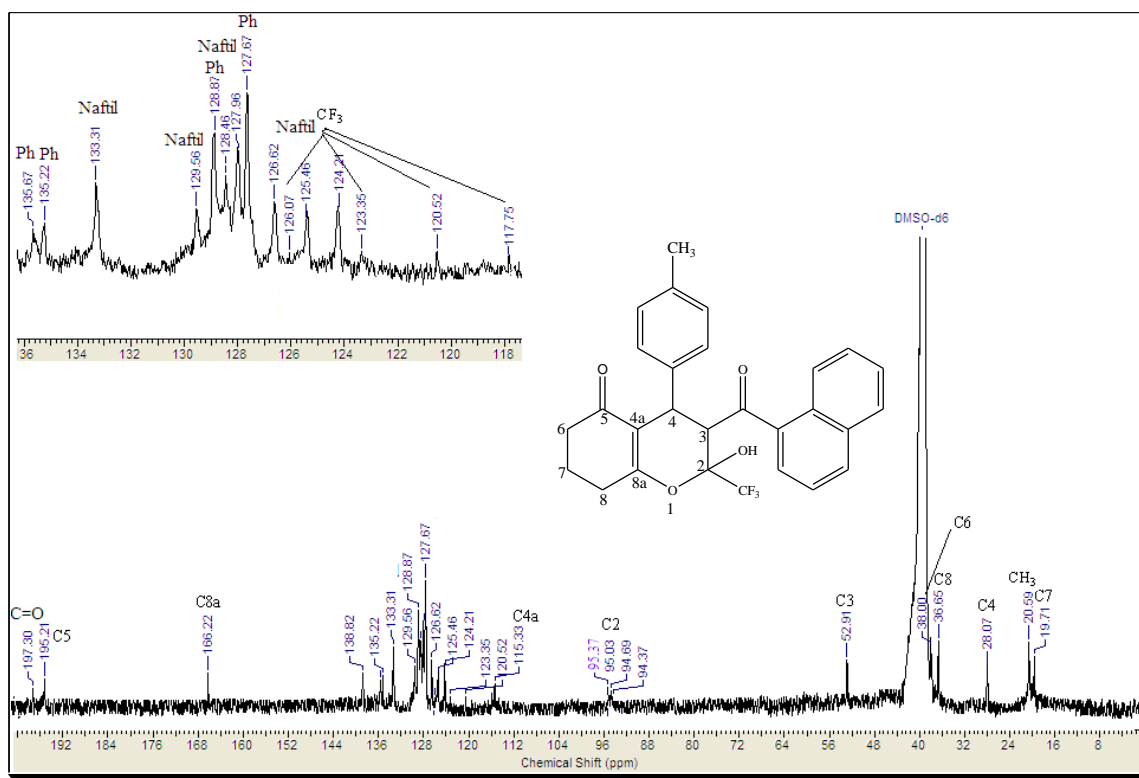


Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4df**) em $\text{DMSO}-d_6$.

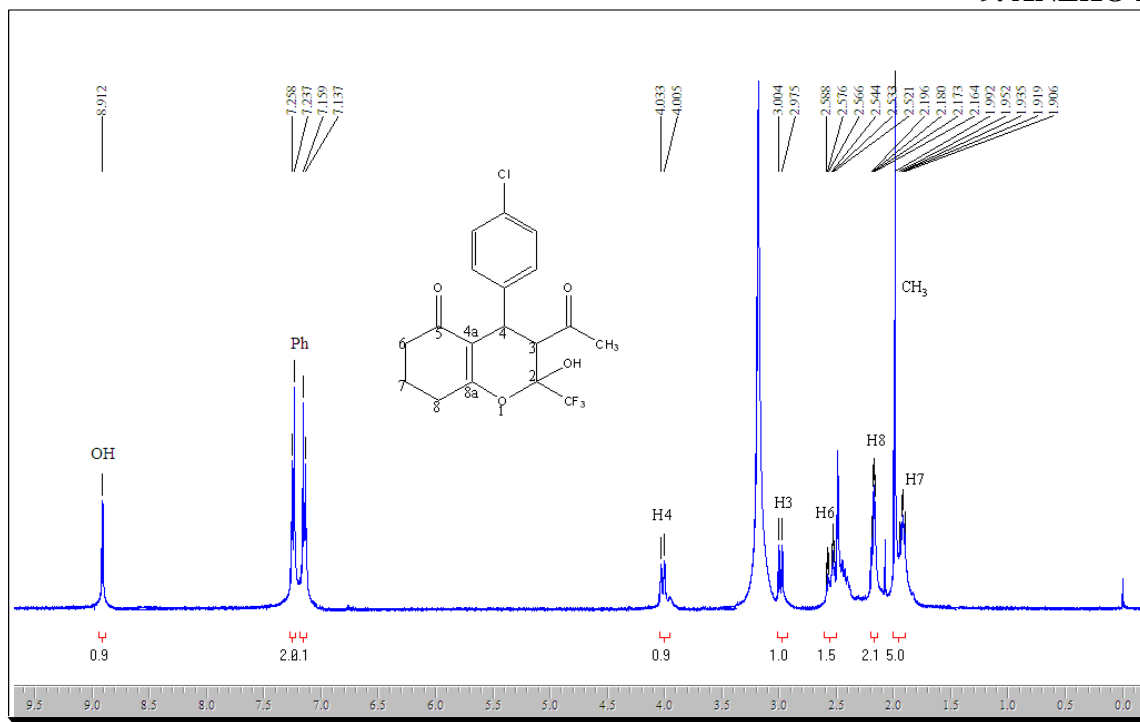


Figura 85: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ea**) em $\text{DMSO-}d_6$.

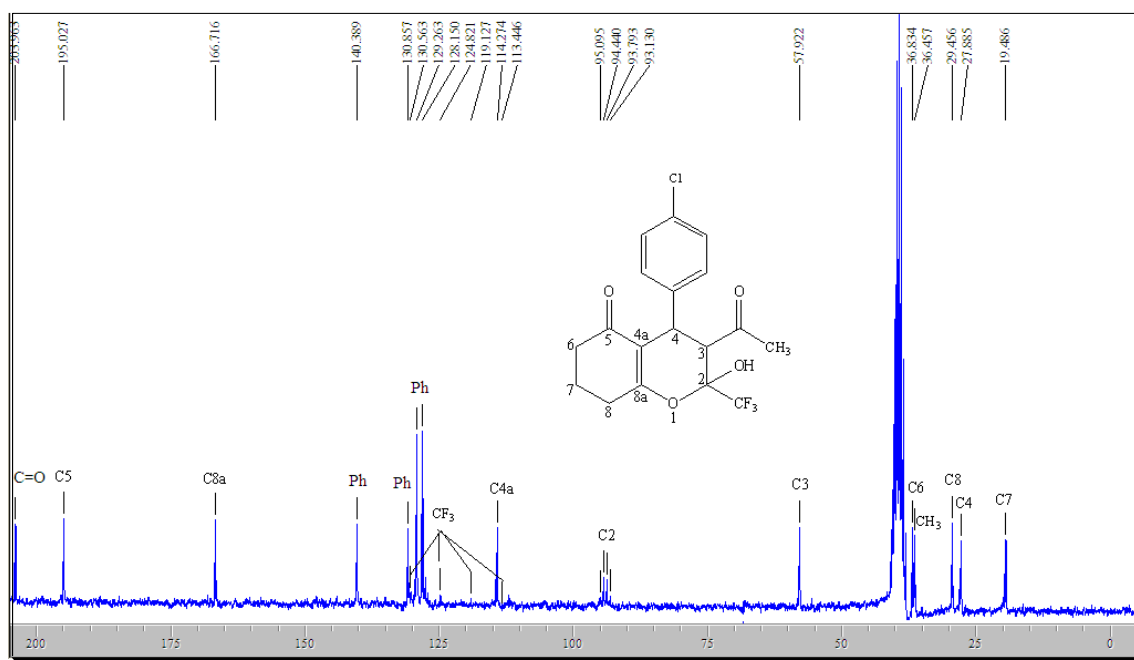


Figura 86: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ea**) em $\text{DMSO-}d_6$.

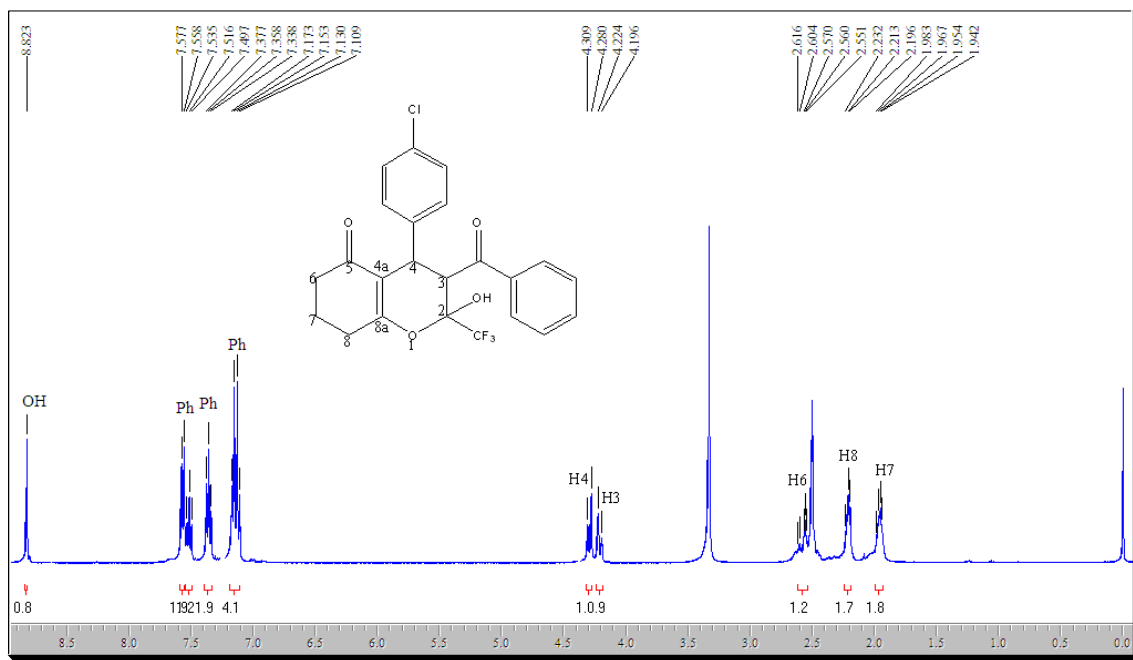


Figura 87: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4eb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

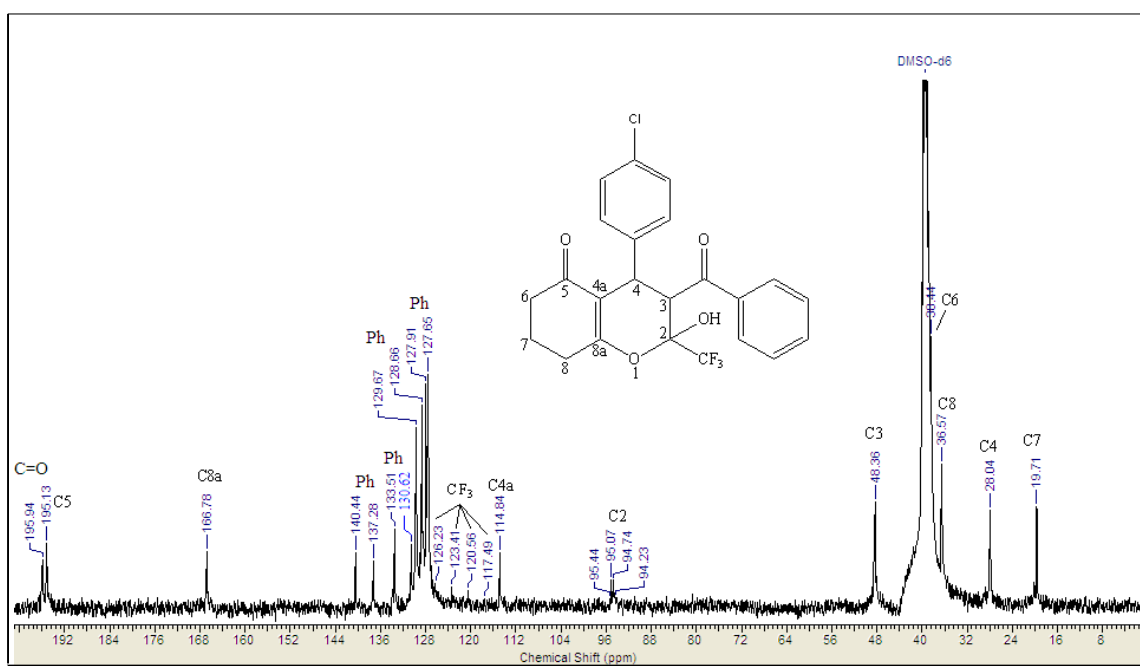


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4eb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

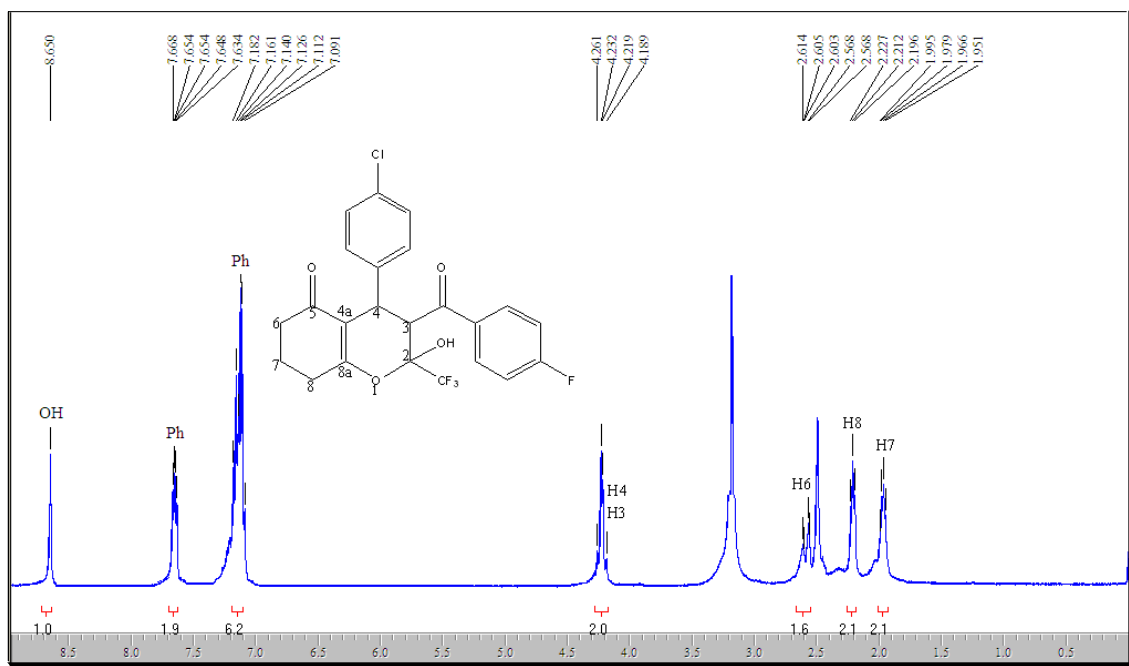


Figura 89: Espectro de RMN ¹H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoi)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ec**) em DMSO-*d*₆.

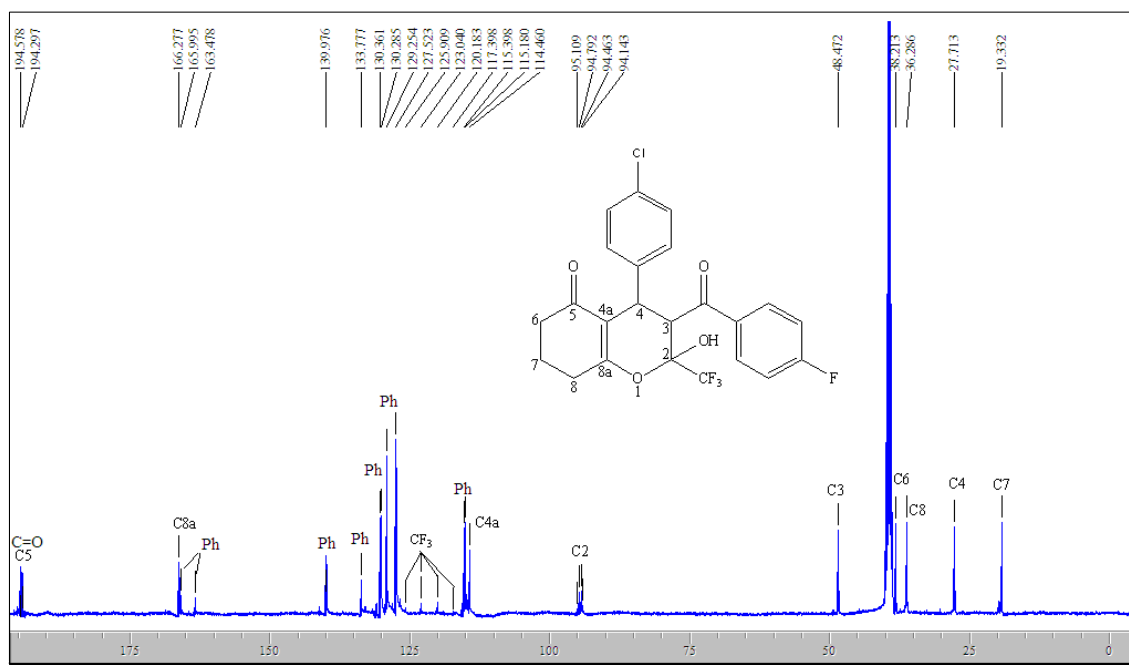


Figura 90: Espectro de RMN ¹³C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoi)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ec**) em DMSO-*d*₆.

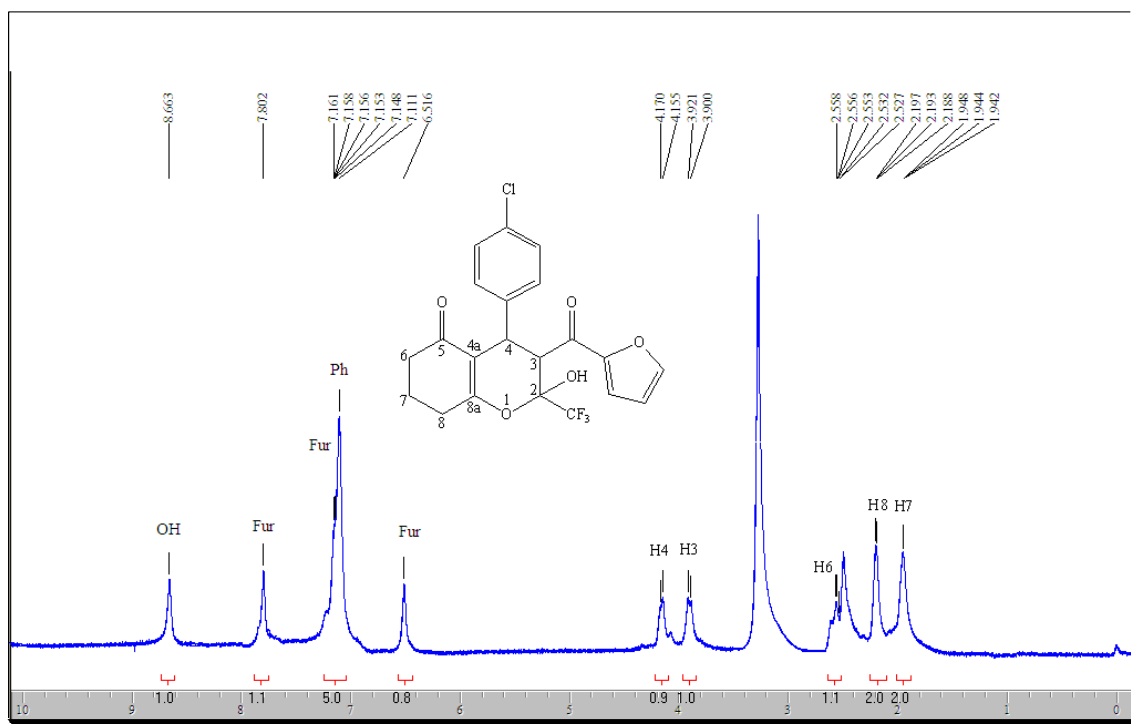


Figura 91: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ed**) em $\text{DMSO-}d_6$.

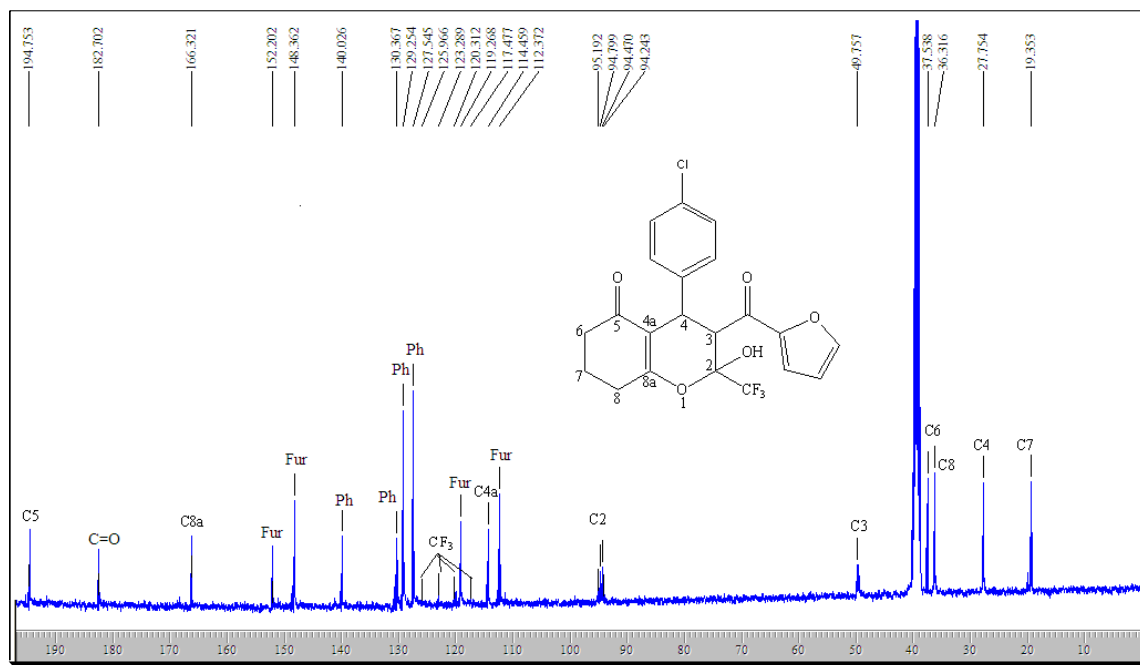


Figura 92: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ed**) em $\text{DMSO-}d_6$.

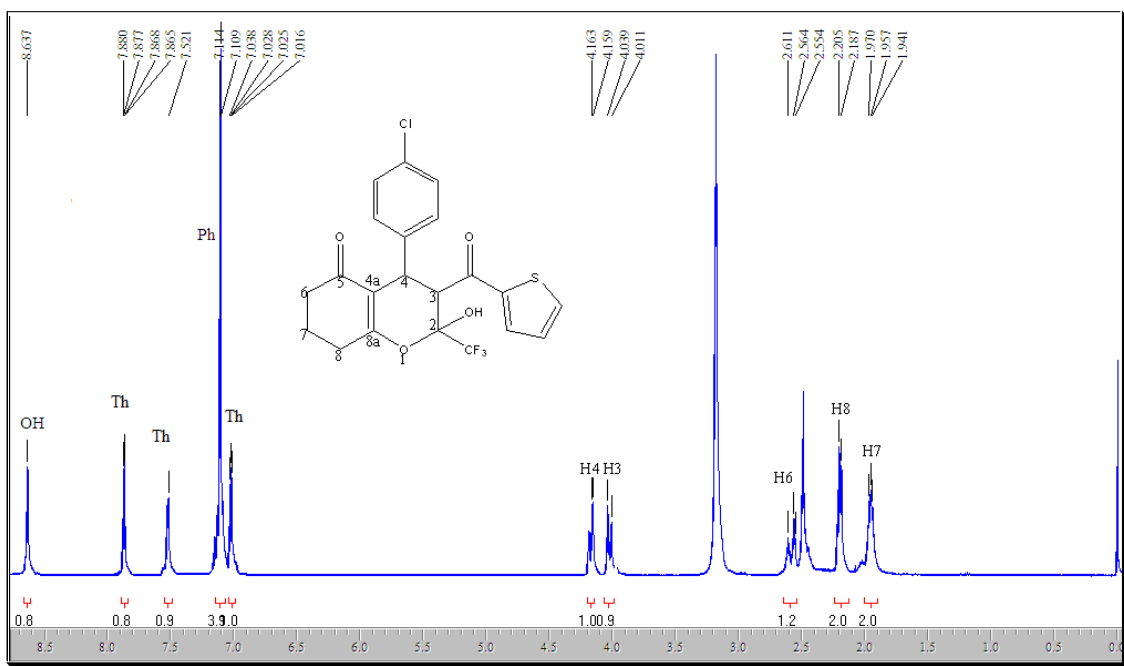


Figura 93: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ee**) em DMSO- d_6 .

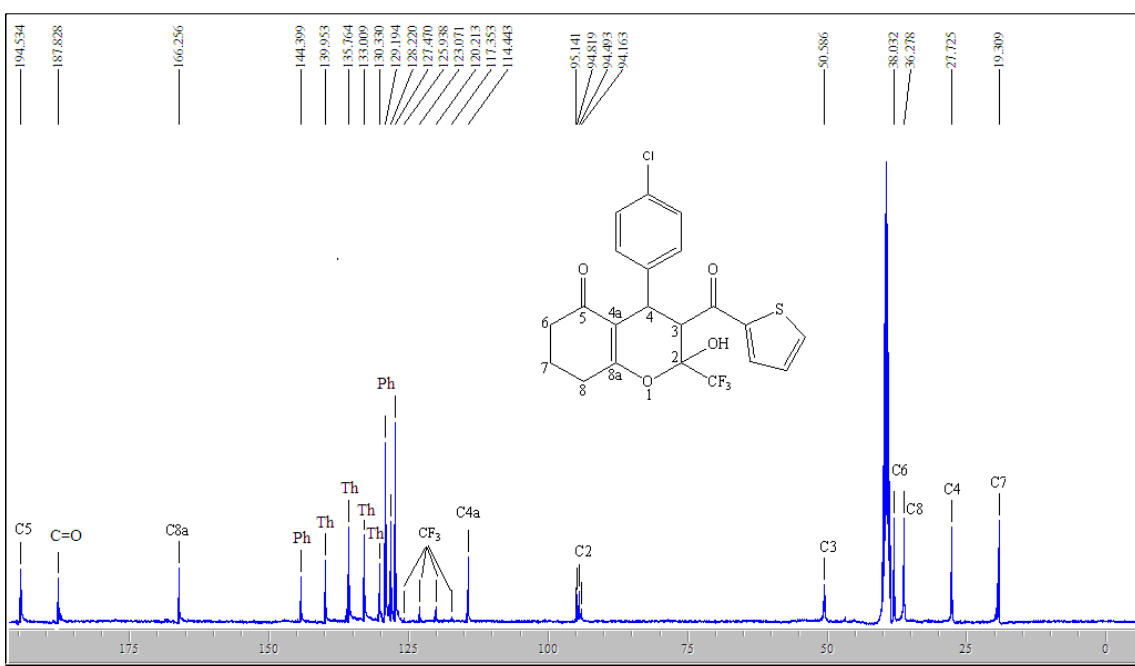


Figura 94: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ee**) em DMSO- d_6 .

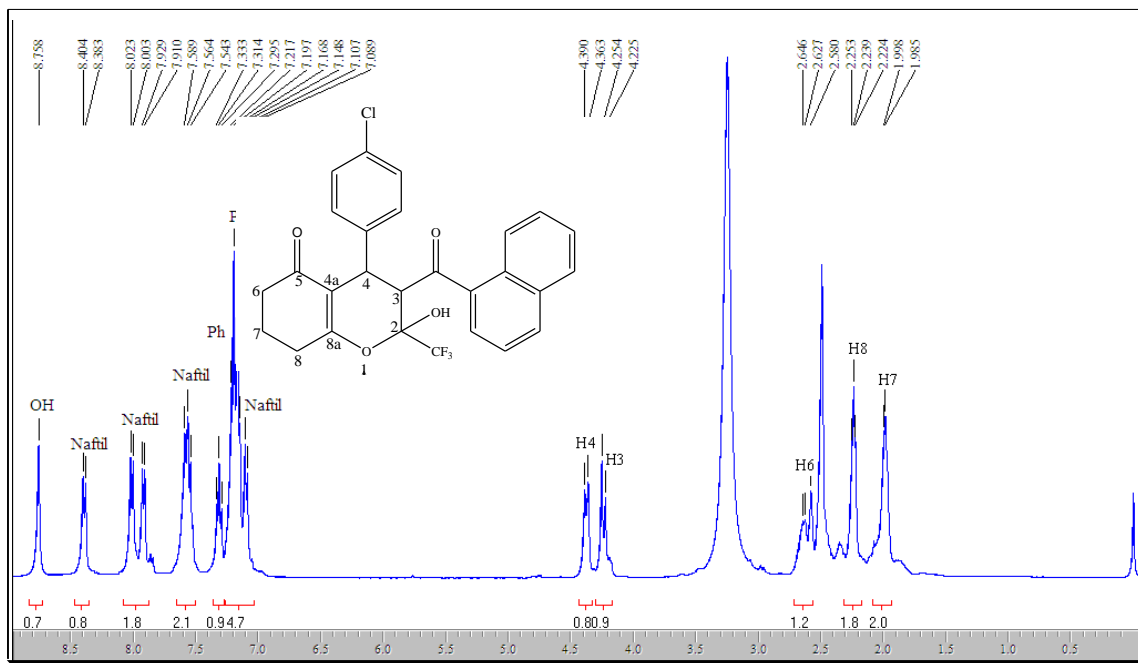


Figura 95: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidr3xi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ef**) em $\text{DMSO-}d_6$.

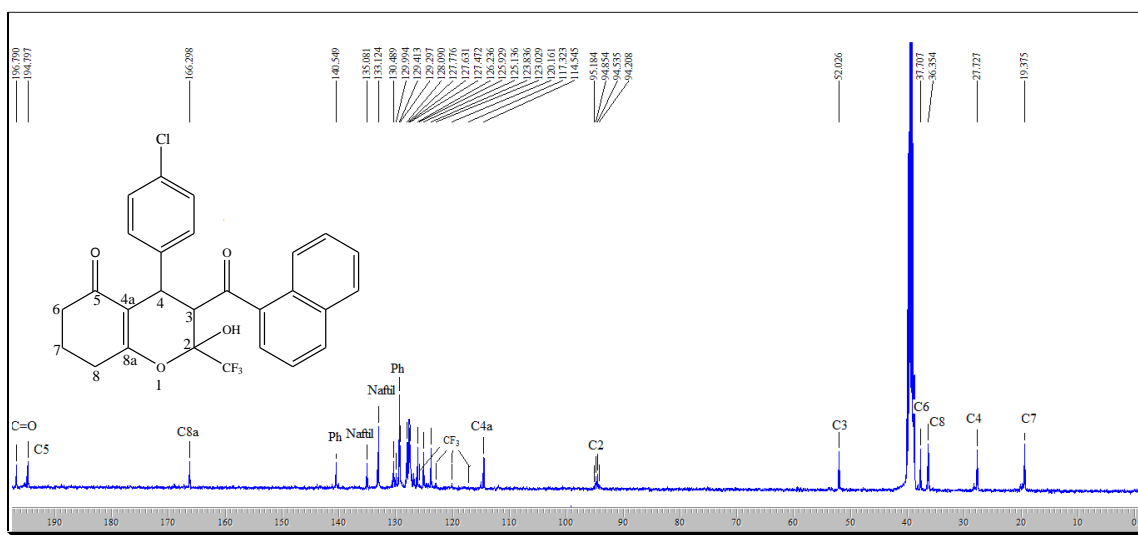


Figura 96: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidr3xi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ef**) em $\text{DMSO-}d_6$.

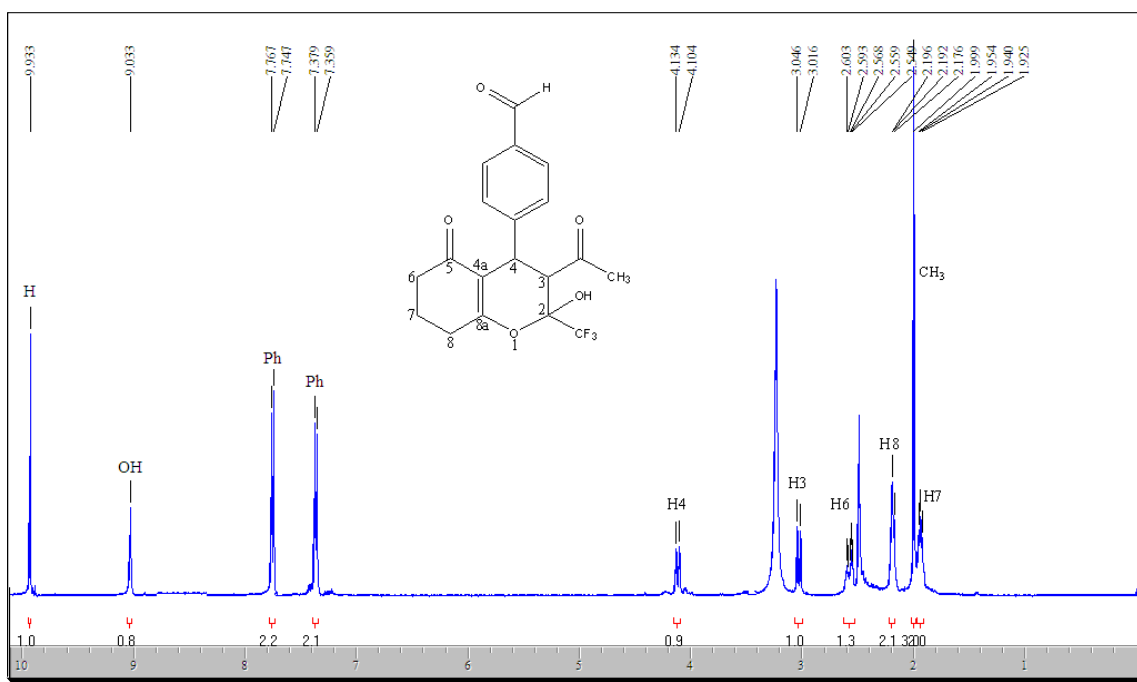


Figura 97: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4fa) em $\text{DMSO-}d_6$.

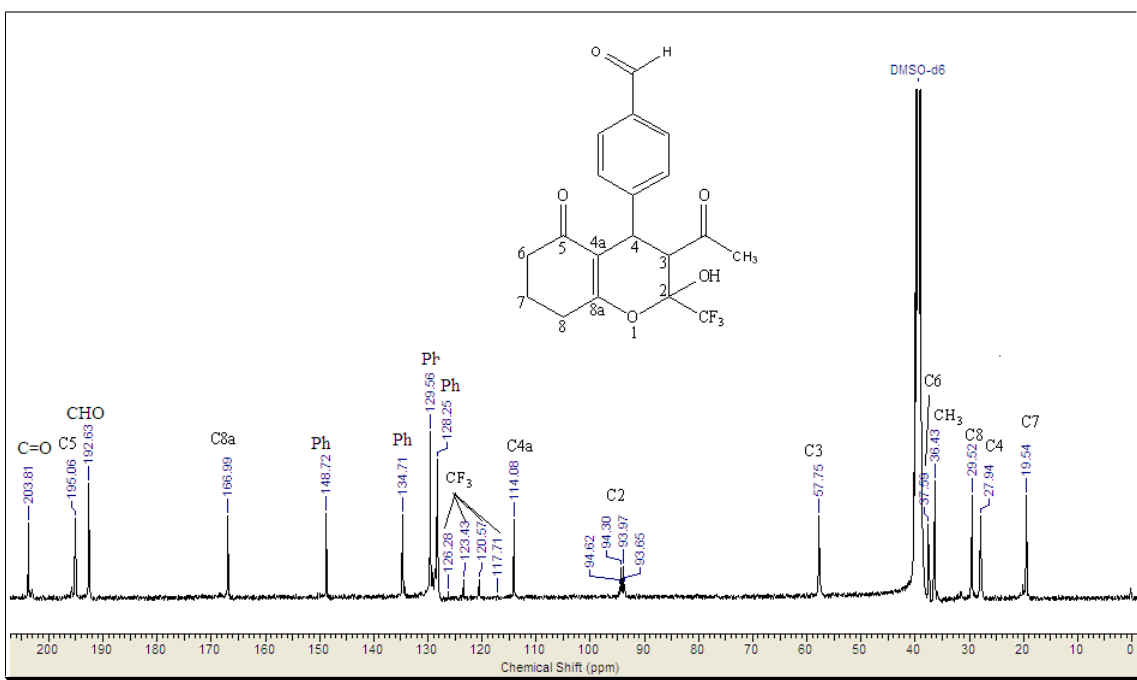


Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4fa) em $\text{DMSO-}d_6$.

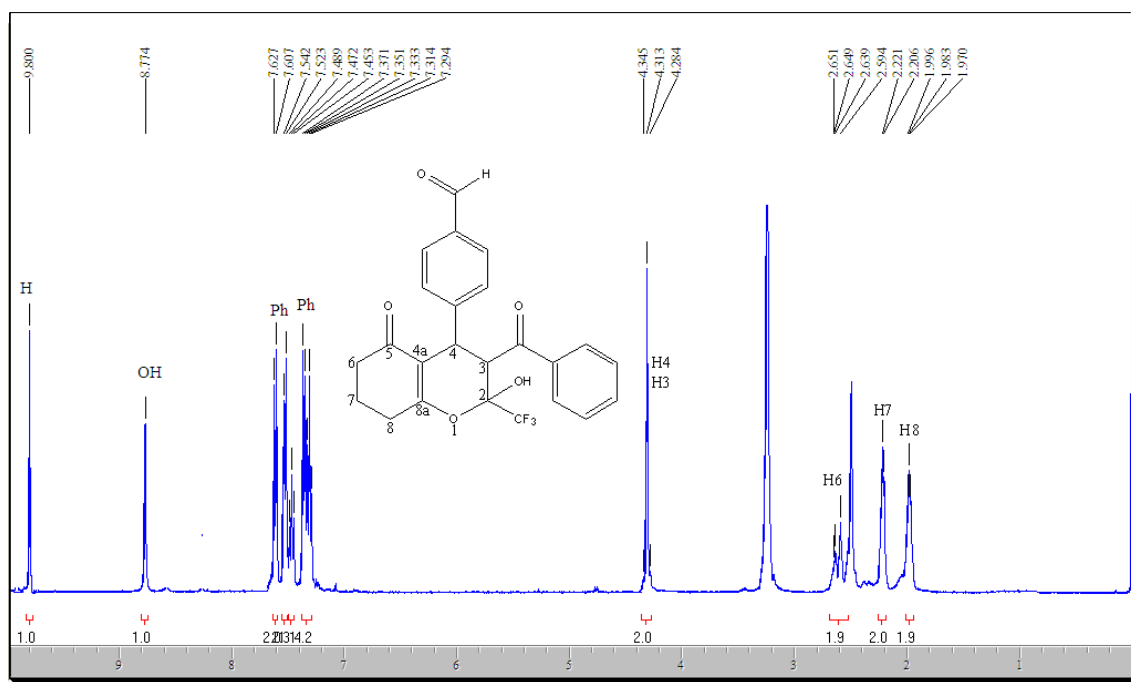


Figura 99: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

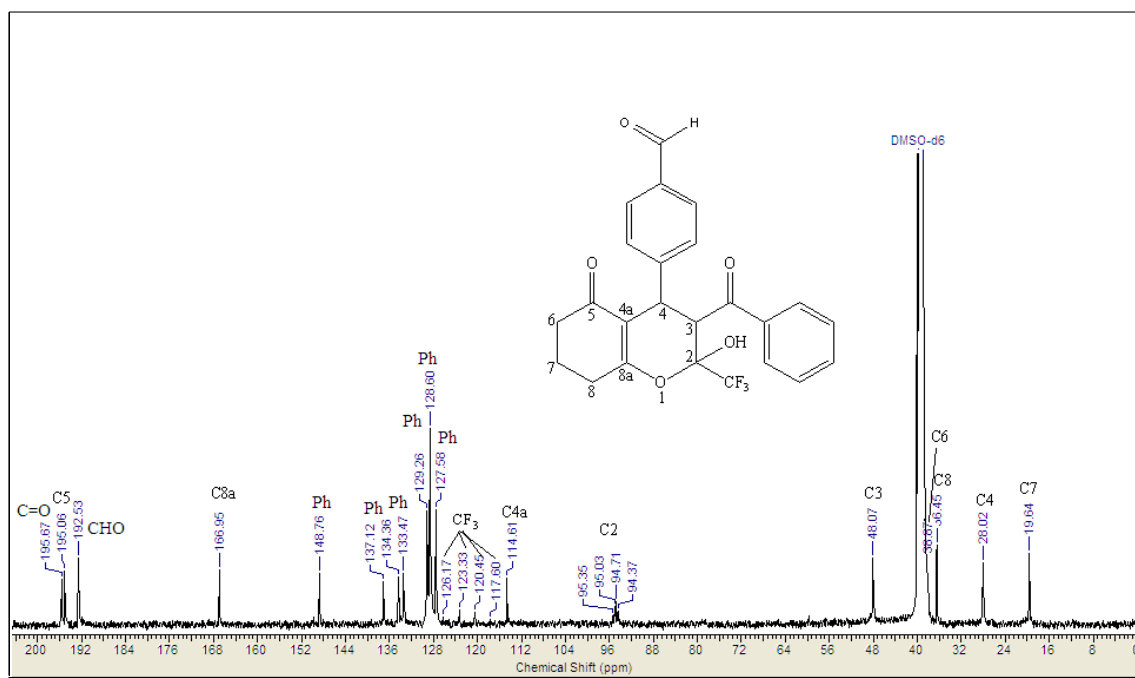


Figura 100: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

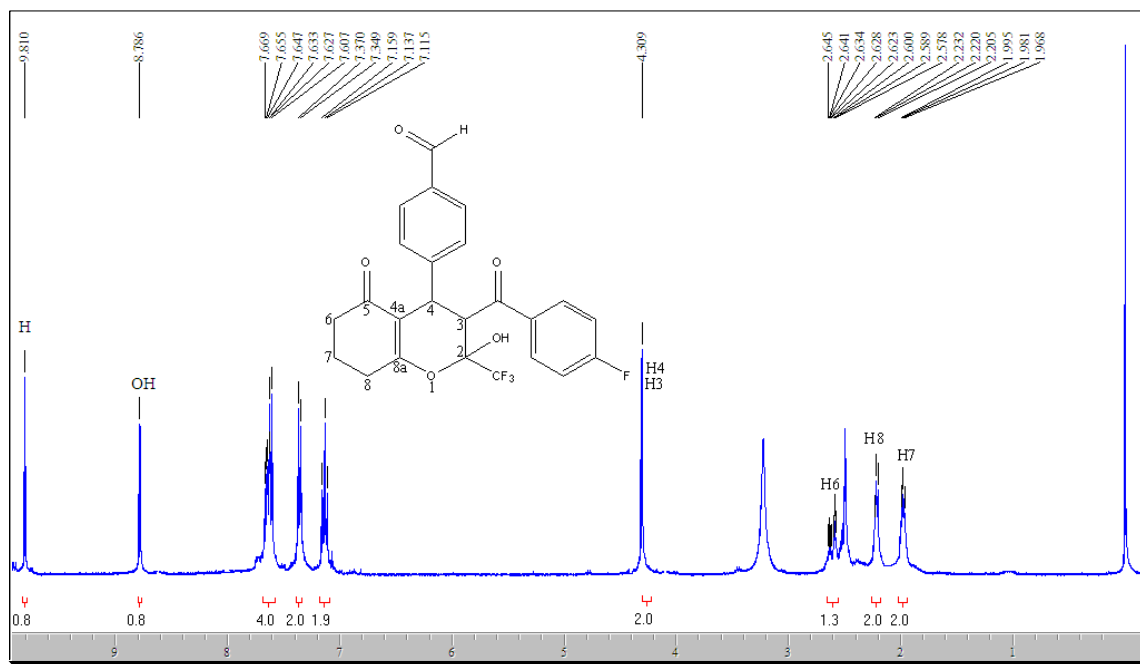


Figura 101: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fc**) em $\text{DMSO-}d_6$.

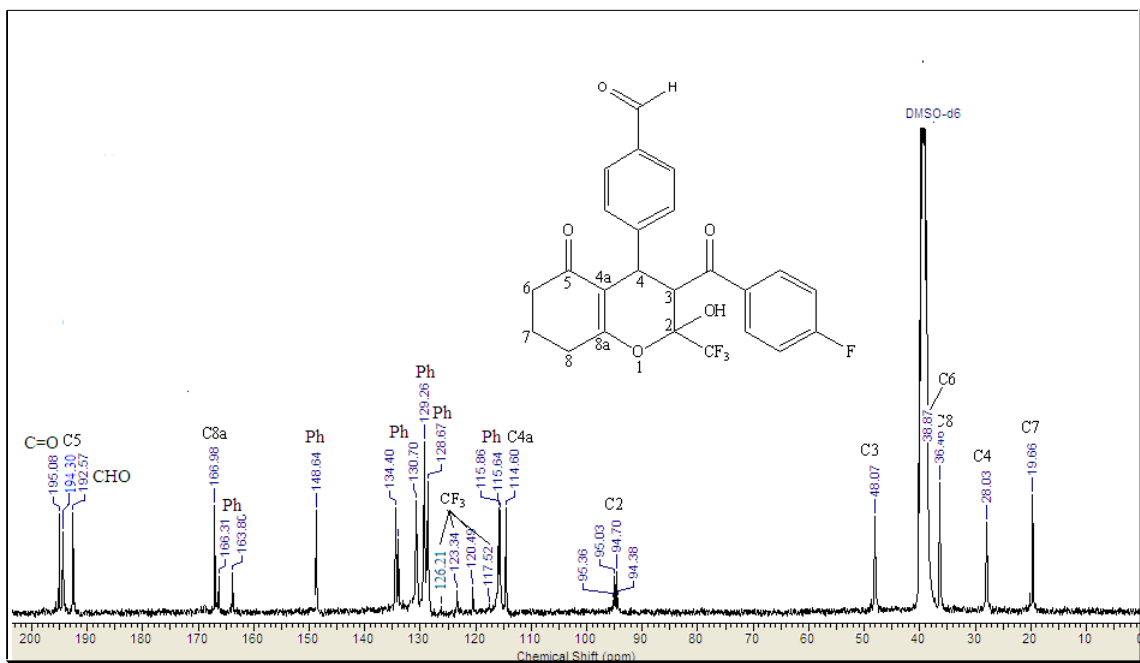


Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fc**) em $\text{DMSO-}d_6$.

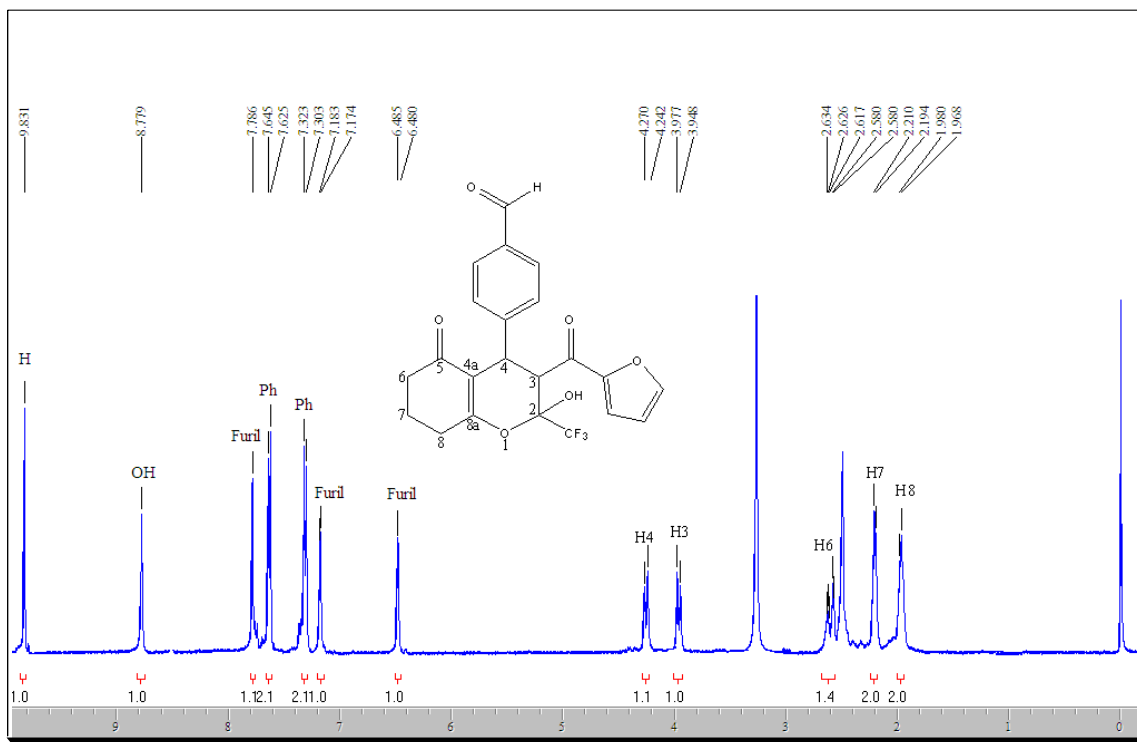


Figura 103: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4fd) em DMSO- d_6 .

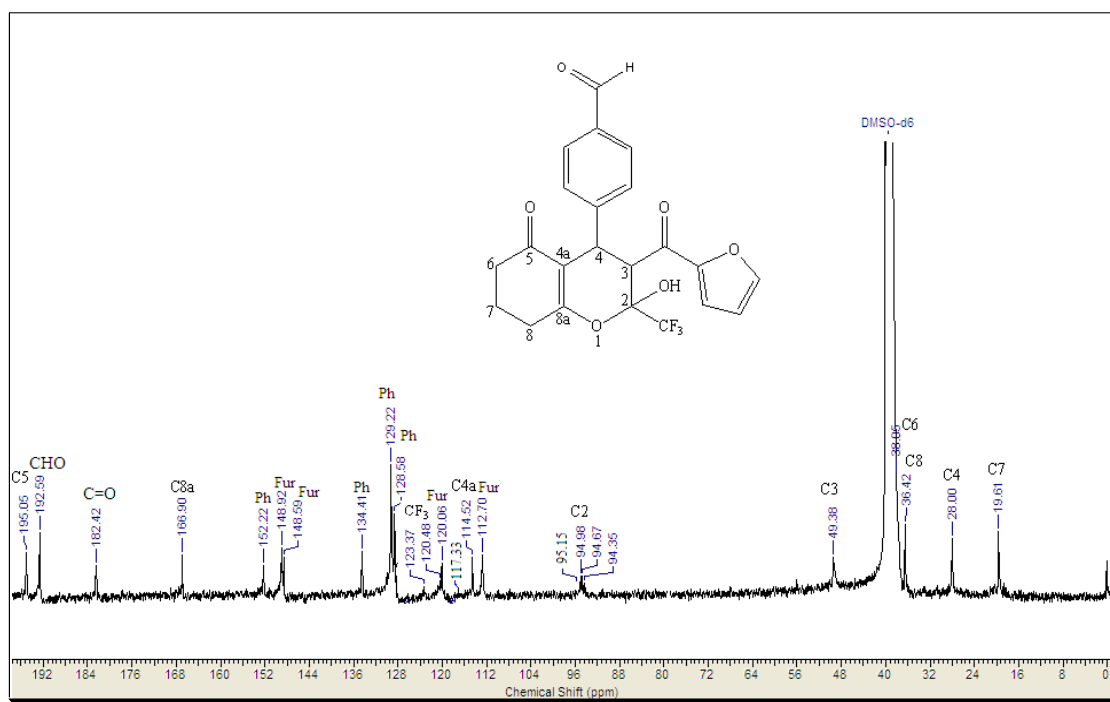


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (4fd) em DMSO- d_6 .

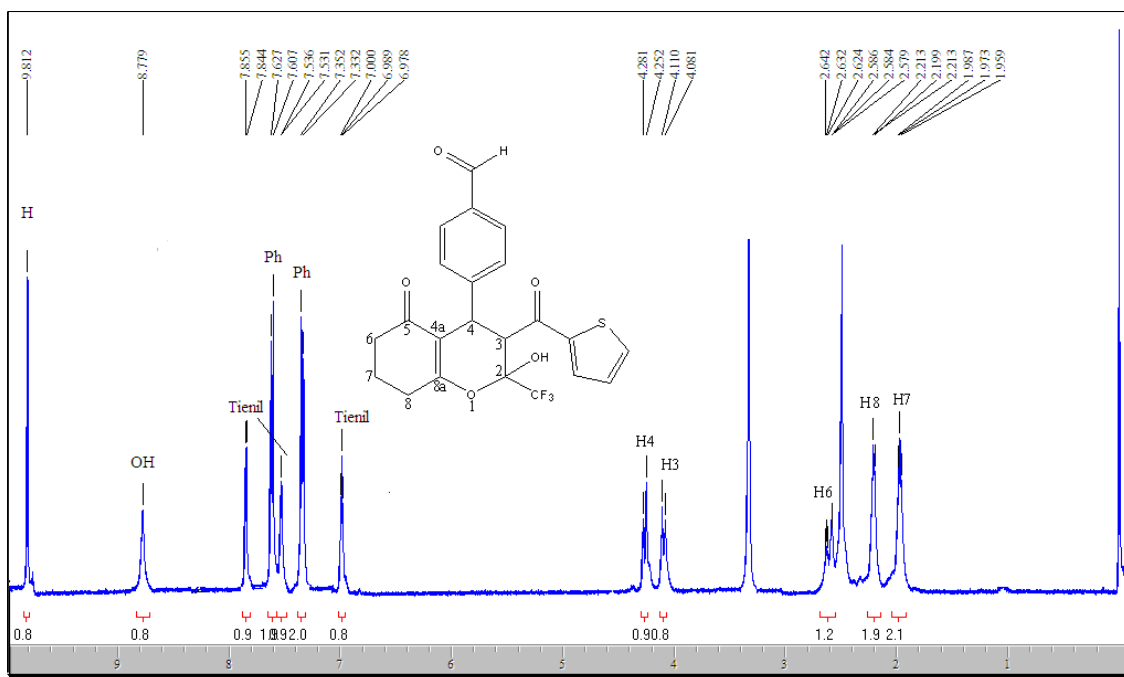


Figura 105: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fe**) em $\text{DMSO-}d_6$.

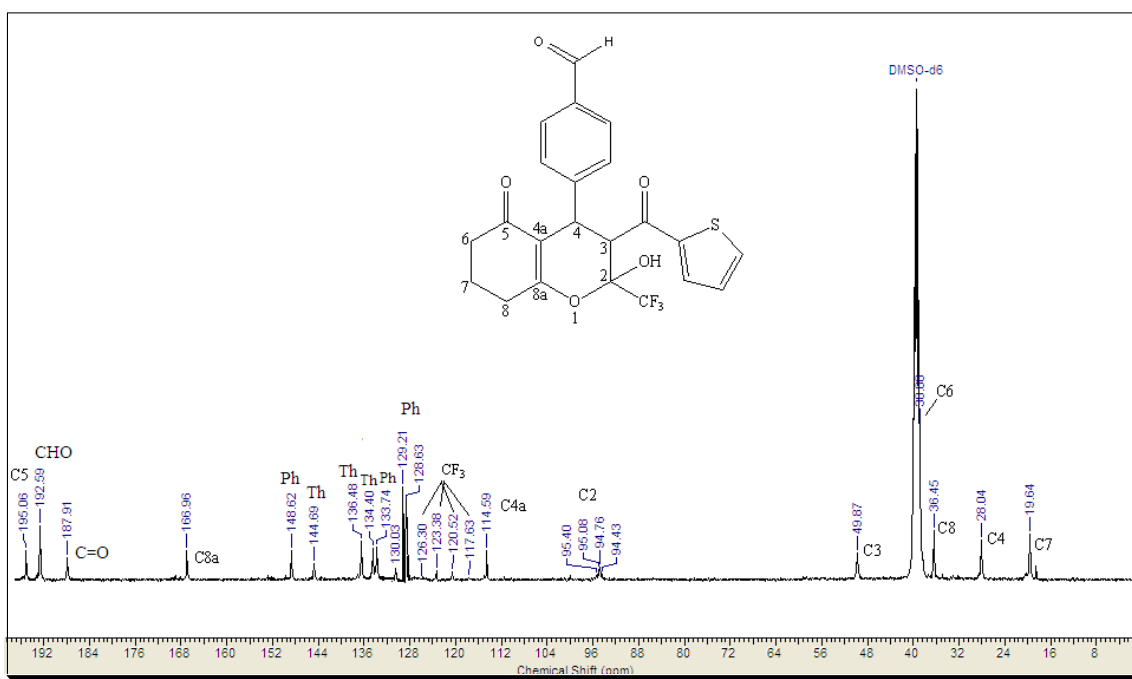


Figura 106: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fe**) em $\text{DMSO-}d_6$.

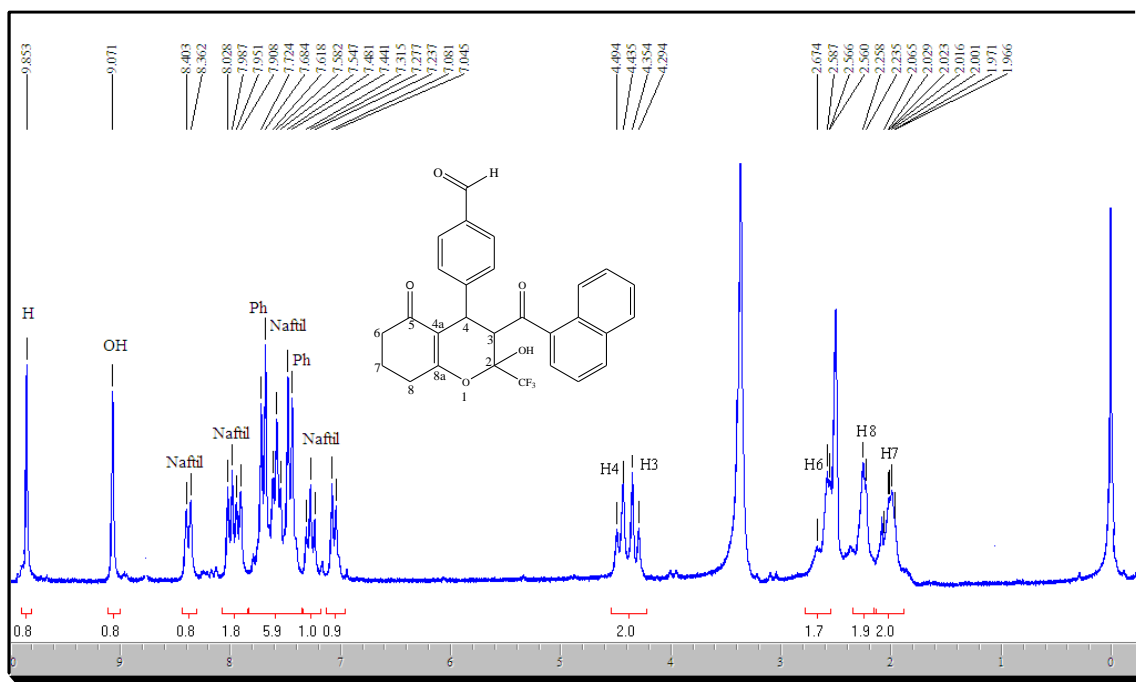


Figura 107: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ff**) em $\text{DMSO-}d_6$.

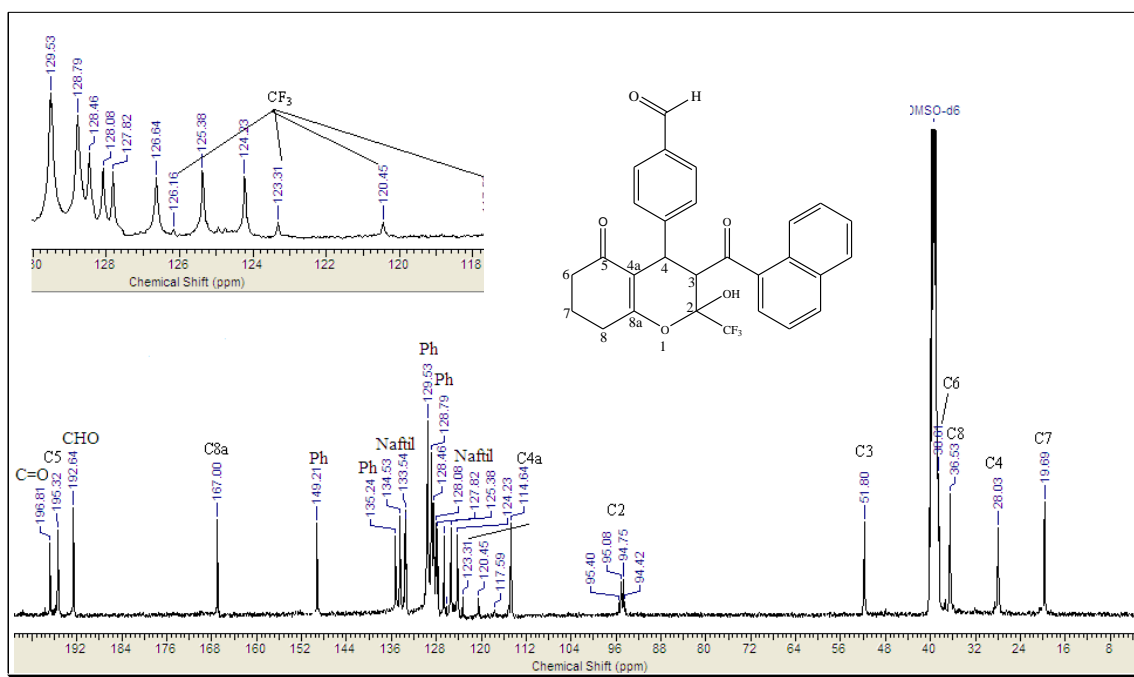


Figura 108: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ff**) em $\text{DMSO-}d_6$.

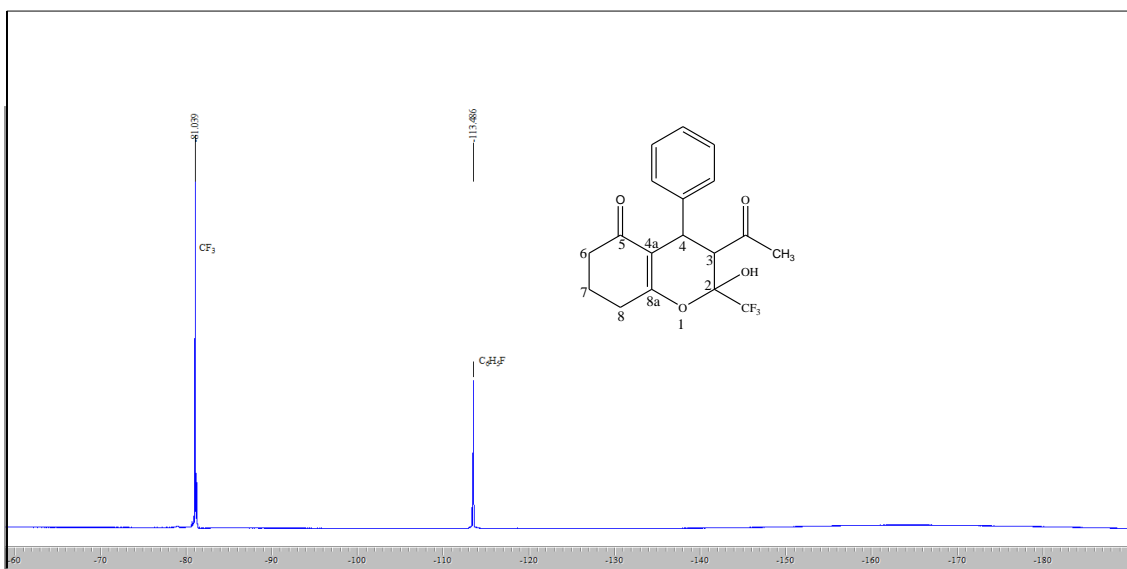


Figura 109: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

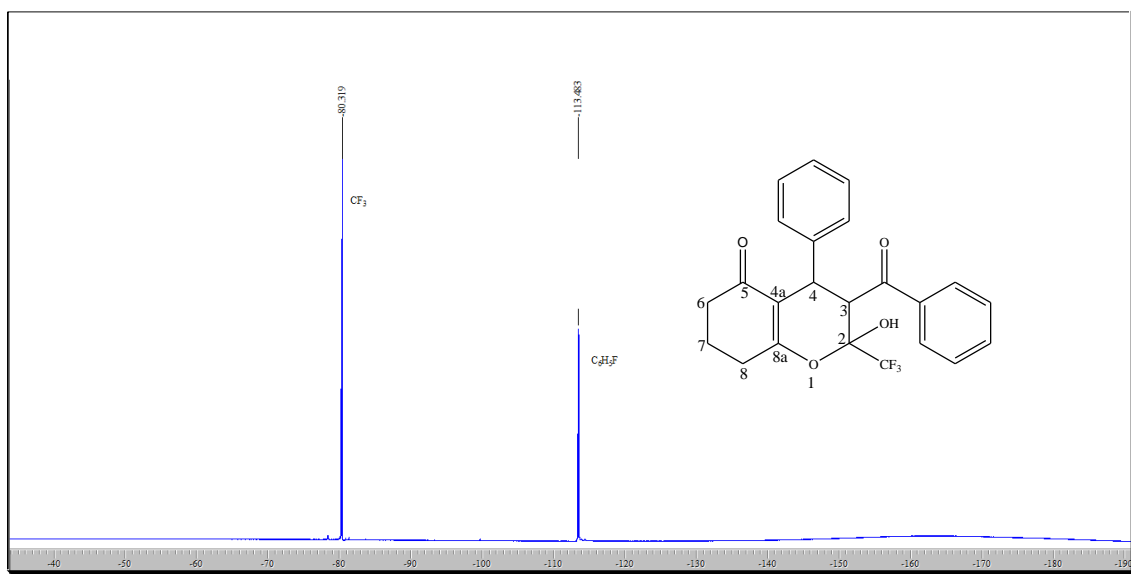


Figura 110: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ab**) em $\text{DMSO-}d_6$.

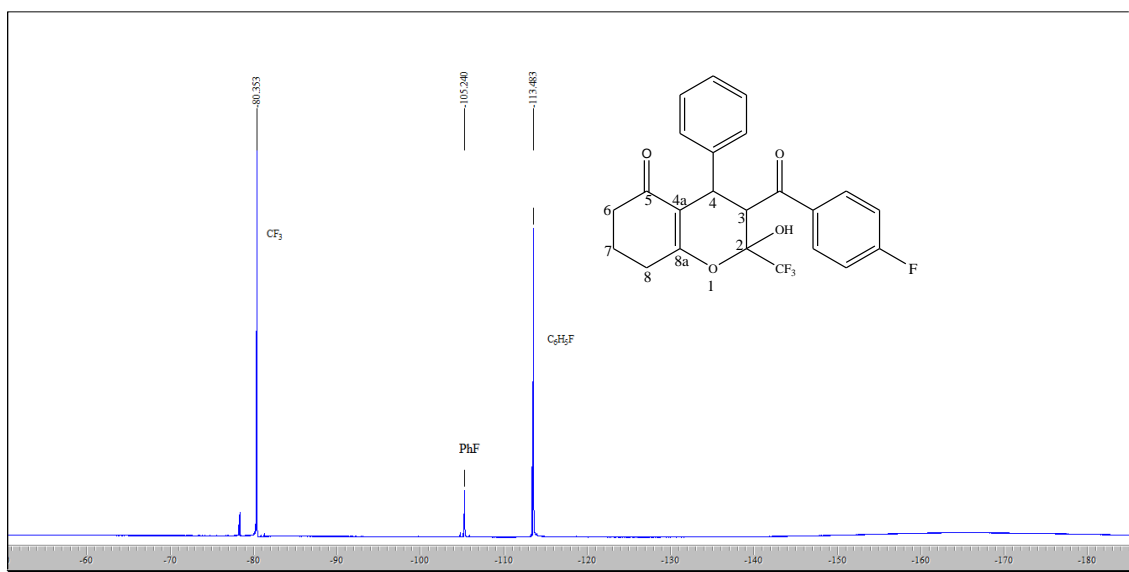


Figura 111: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-Fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ac**) em $\text{DMSO-}d_6$.

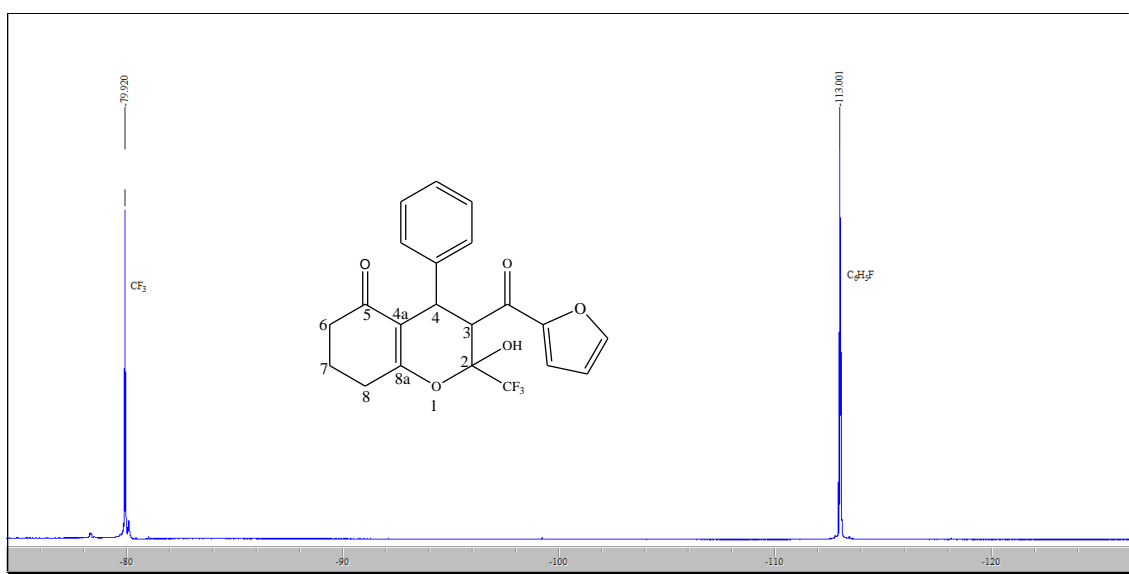


Figura 112: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ad**) em $\text{DMSO-}d_6$.

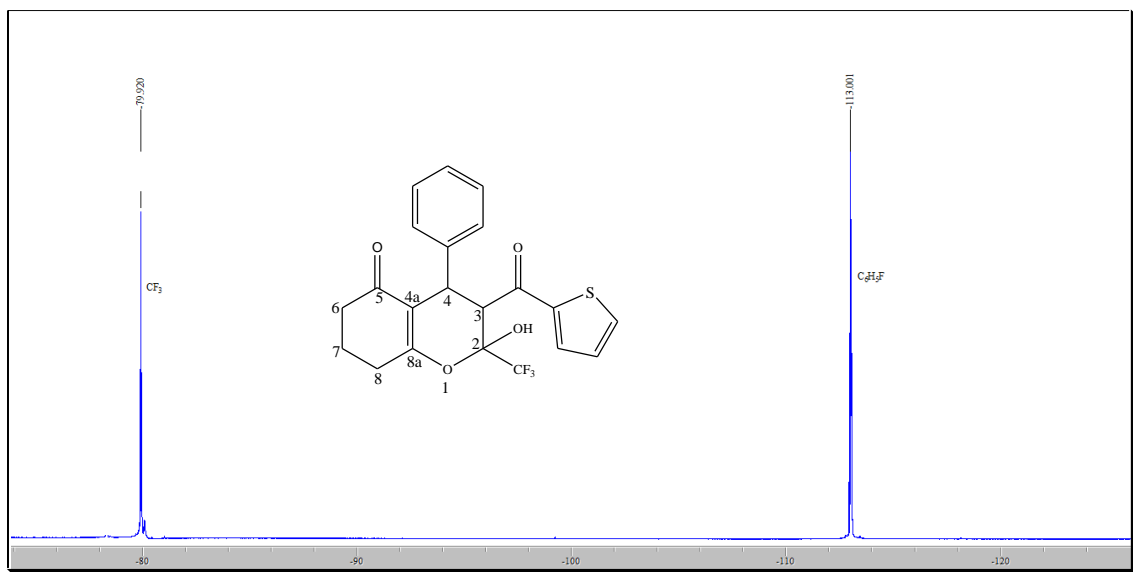


Figura 113: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ae**) em $\text{DMSO-}d_6$.

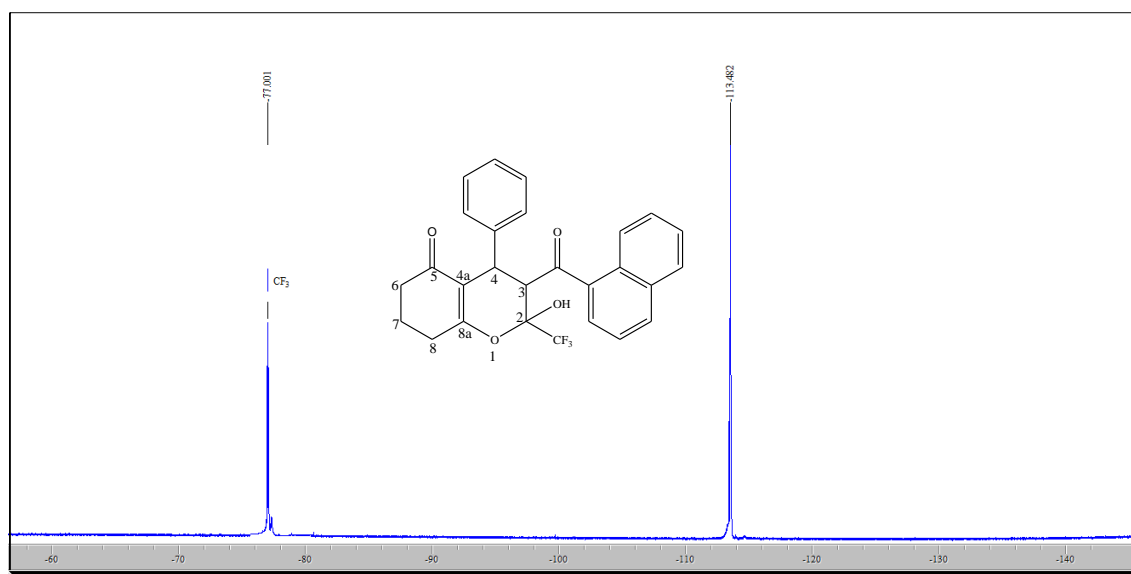


Figura 114: Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4af**) em $\text{DMSO-}d_6$.

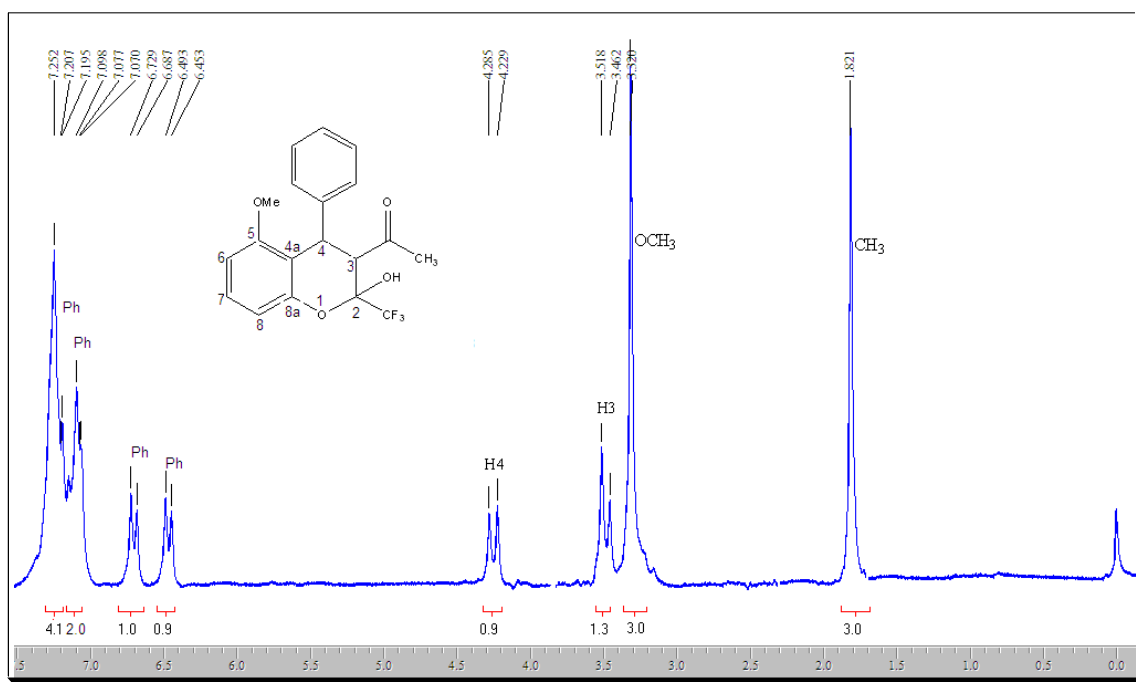


Figura 115: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-5-metoxicromano (**5aa**) em CDCl_3 .

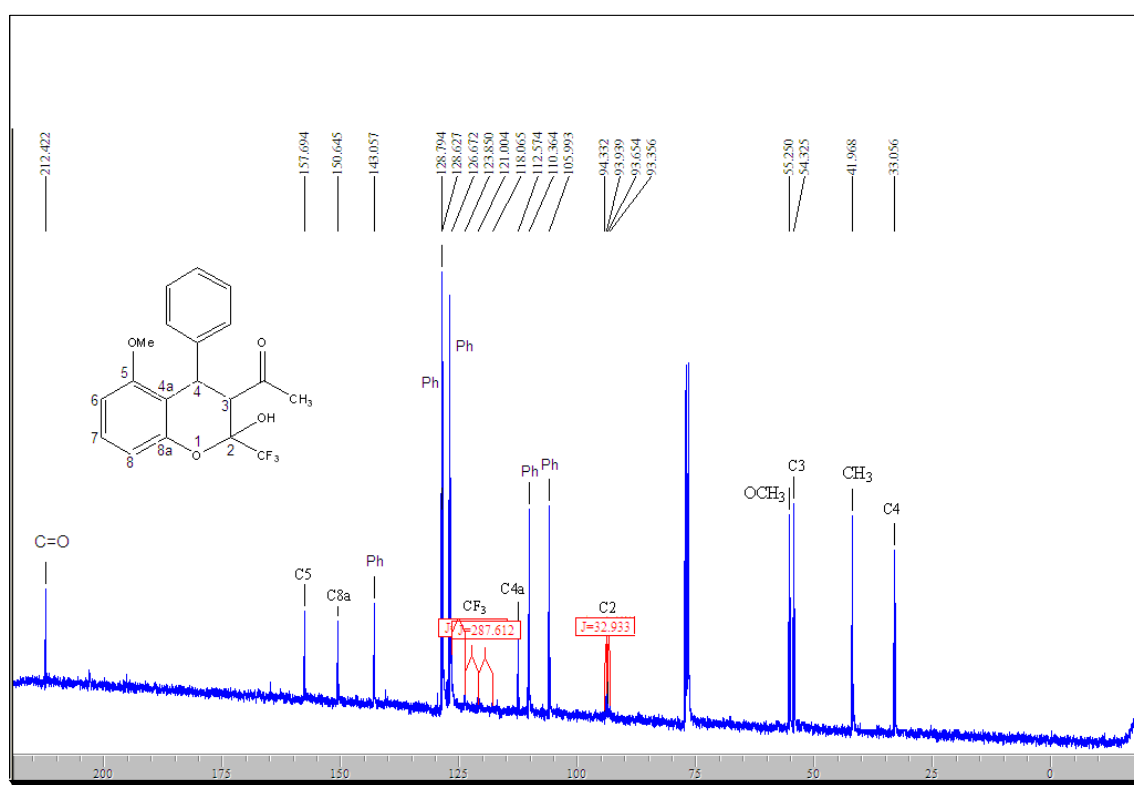


Figura 116: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-5-metoxicromano (**5aa**) em CDCl_3 .

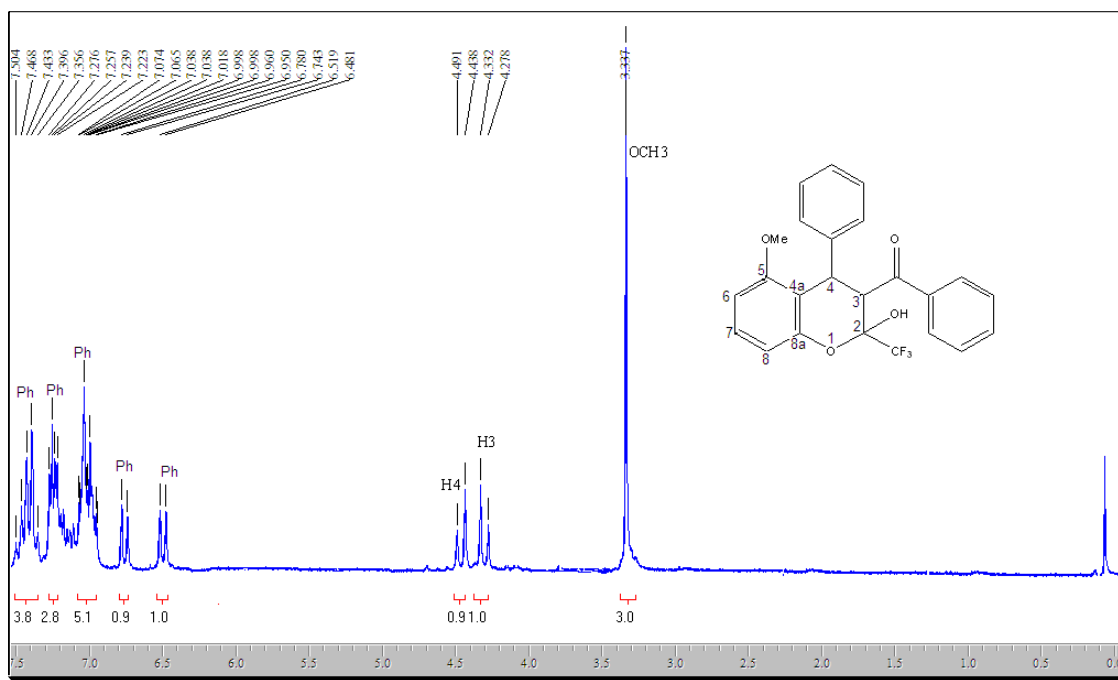


Figura 117: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5ab**) em CDCl_3 .

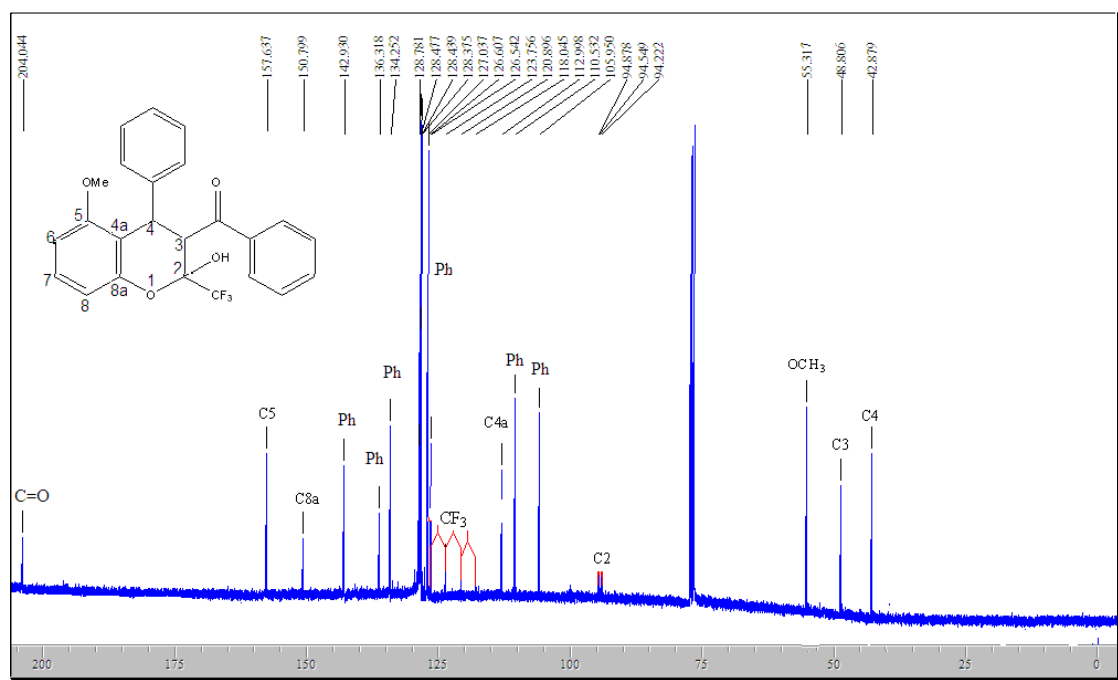


Figura 118: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5ab**) em CDCl_3 .

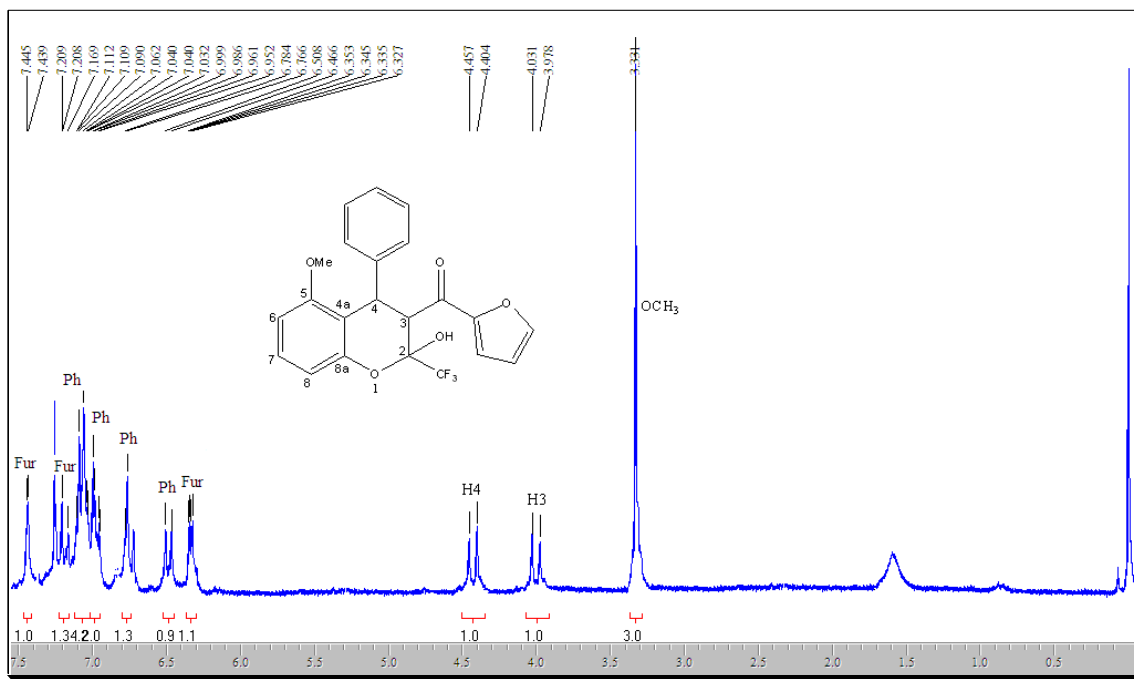


Figura 119: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5ad**) em CDCl_3 .

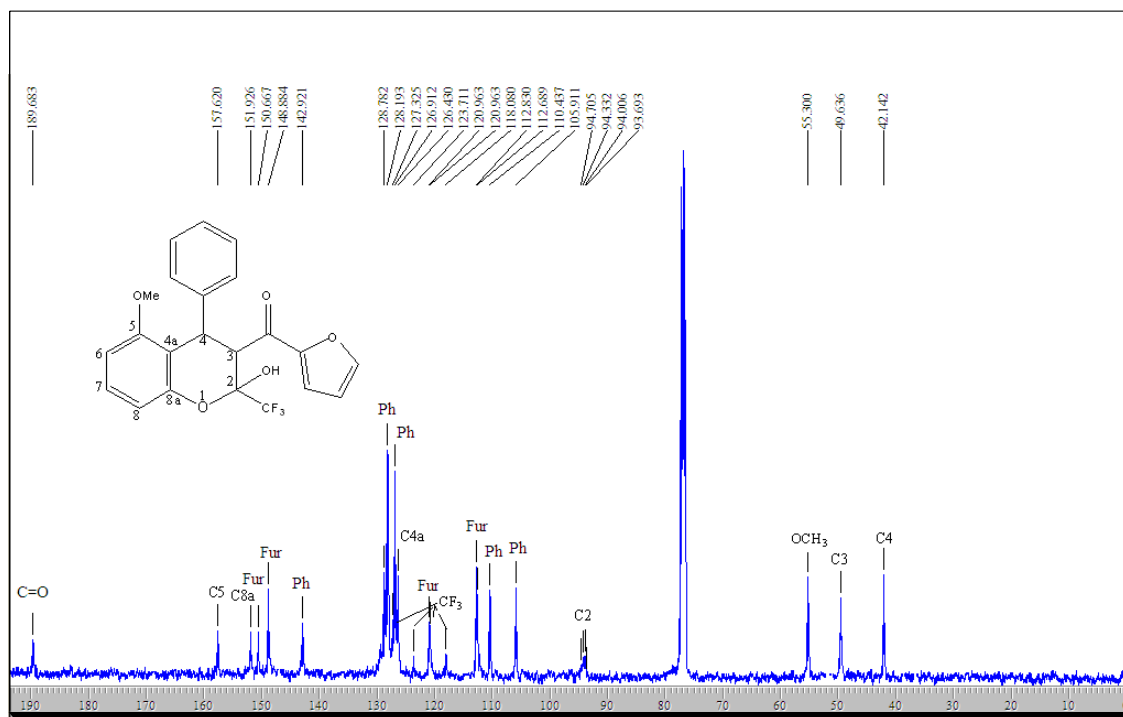


Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5ad**) em CDCl_3 .

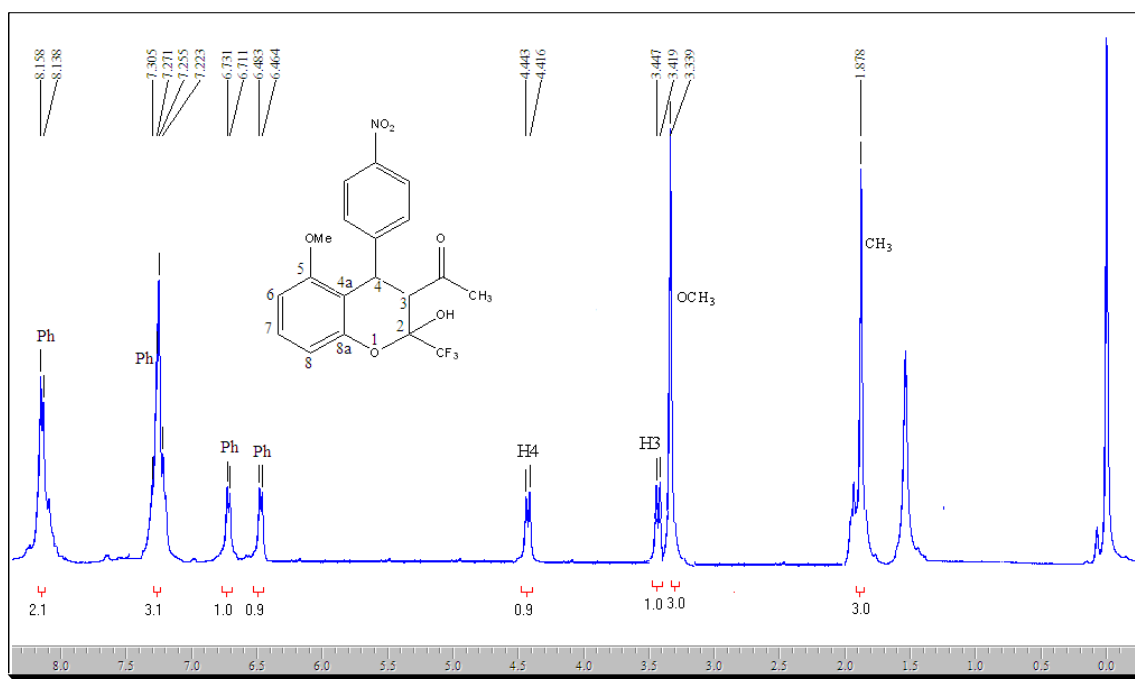


Figura 121: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5ba**) em CDCl_3 .

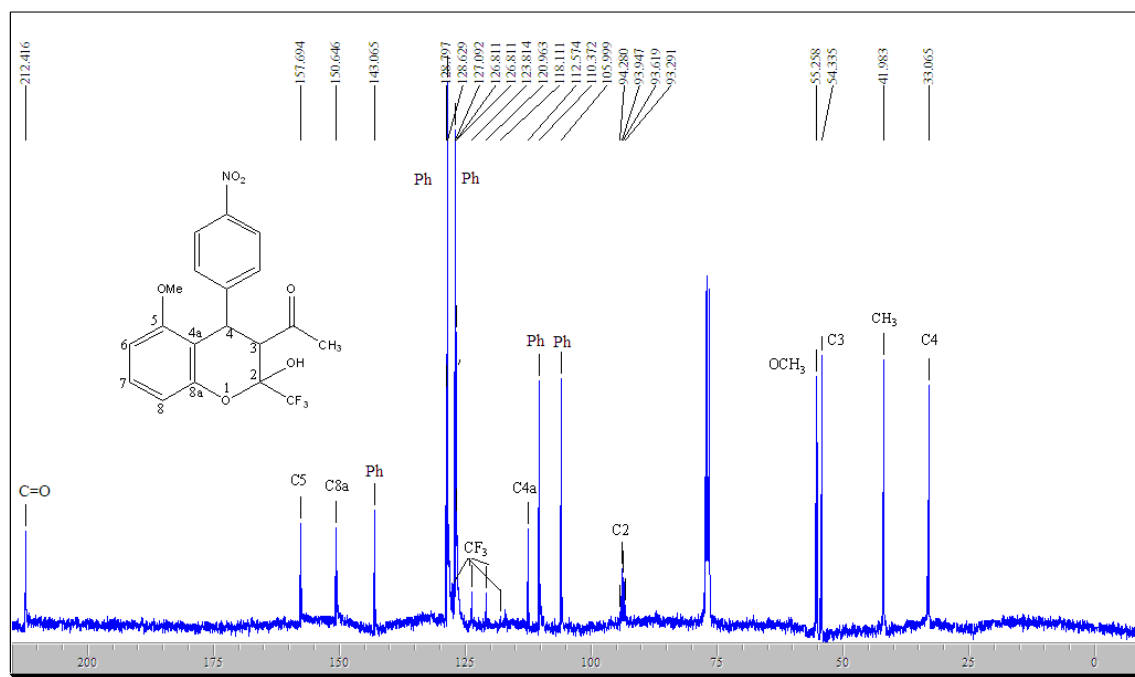


Figura 122: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5ba**) em CDCl_3 .

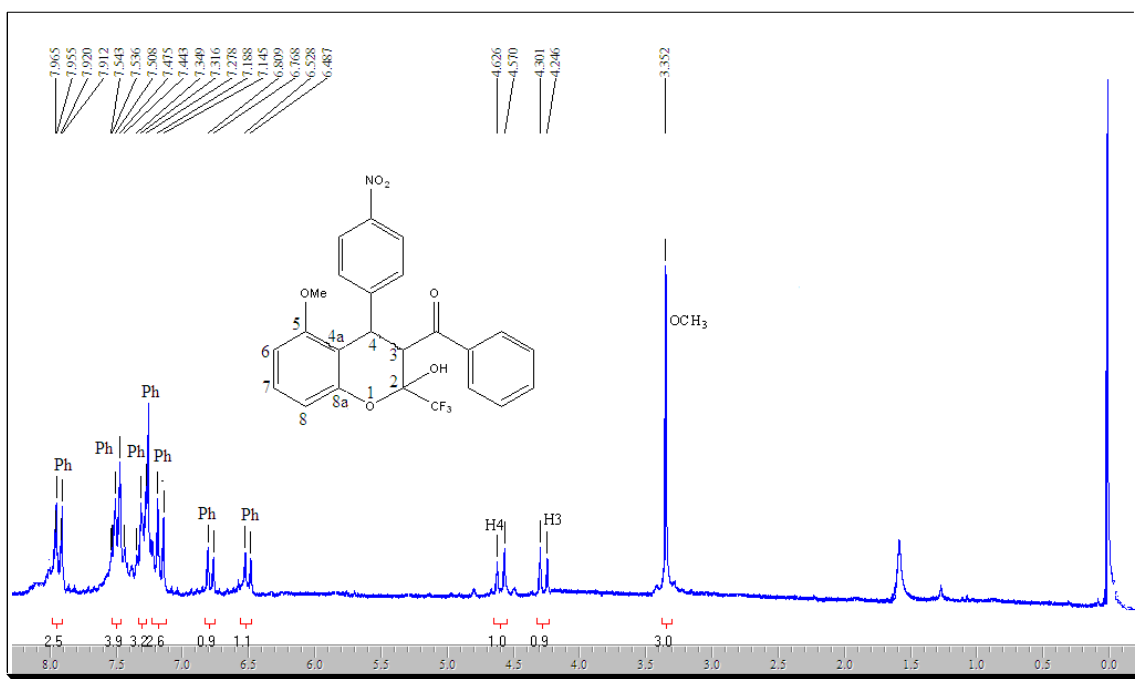


Figura 123: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-5-met3xi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bb**) em CDCl_3 .

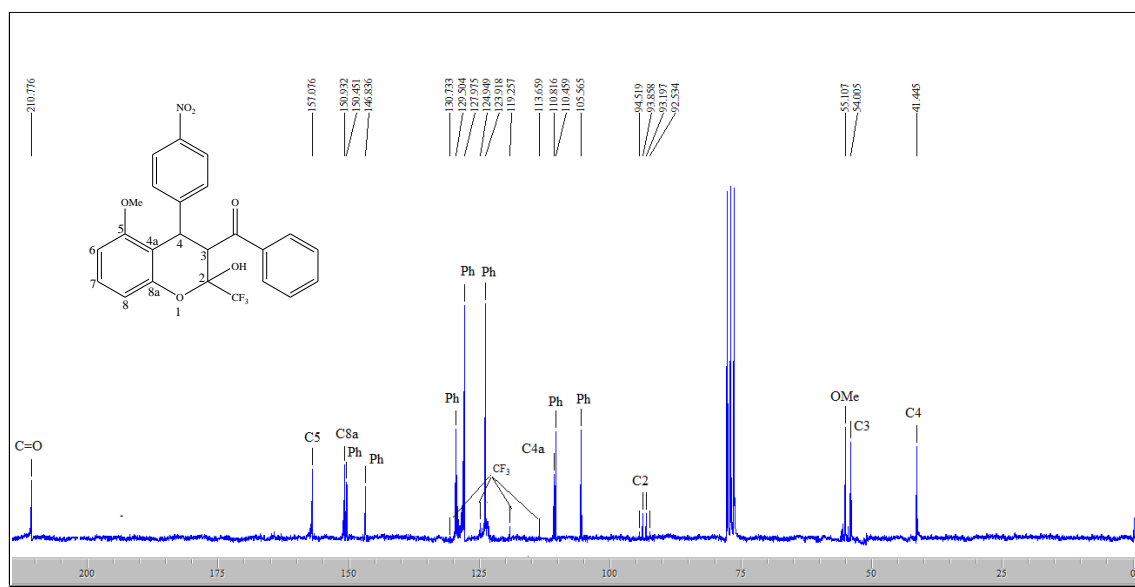


Figura 124: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidr3xi-5-met3xi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bb**) em CDCl_3 .

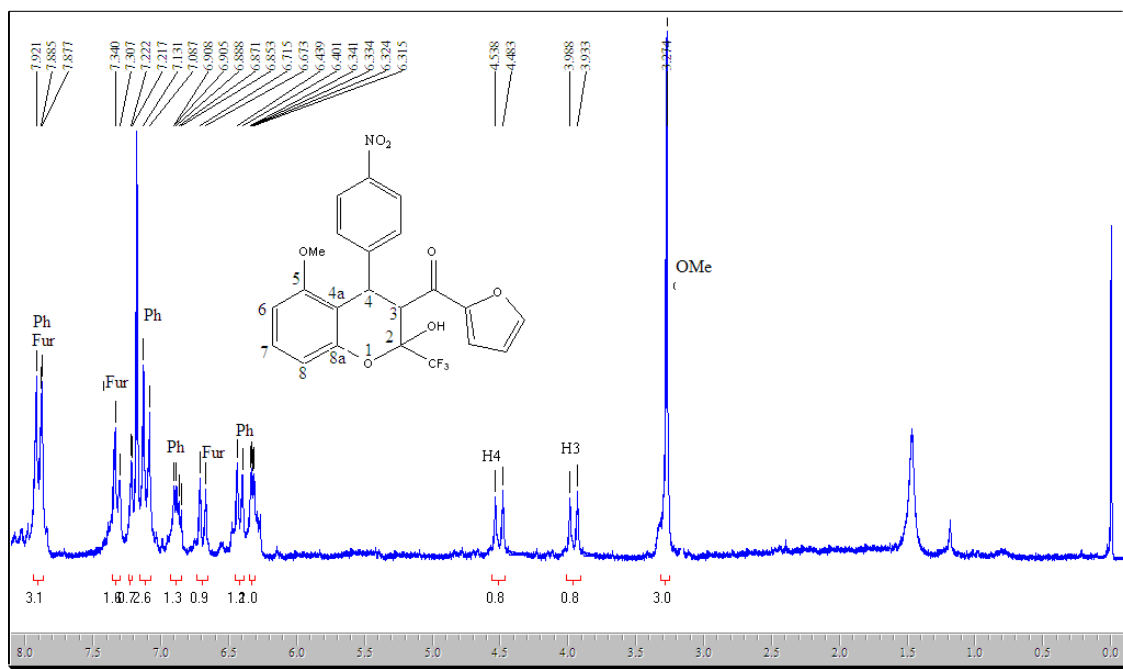


Figura 125: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bd**) em CDCl_3 .

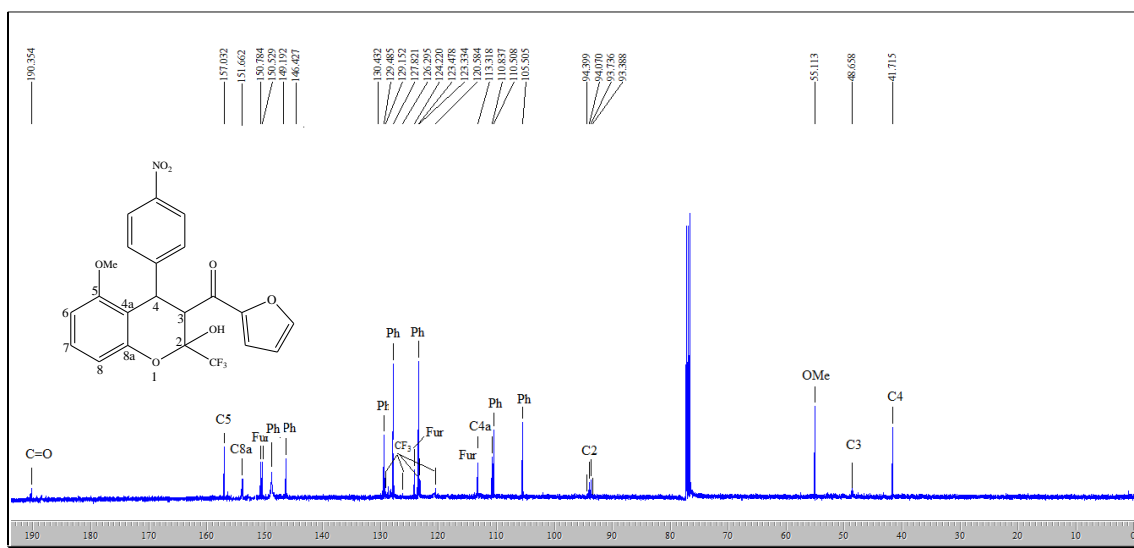


Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bd**) em CDCl_3 .

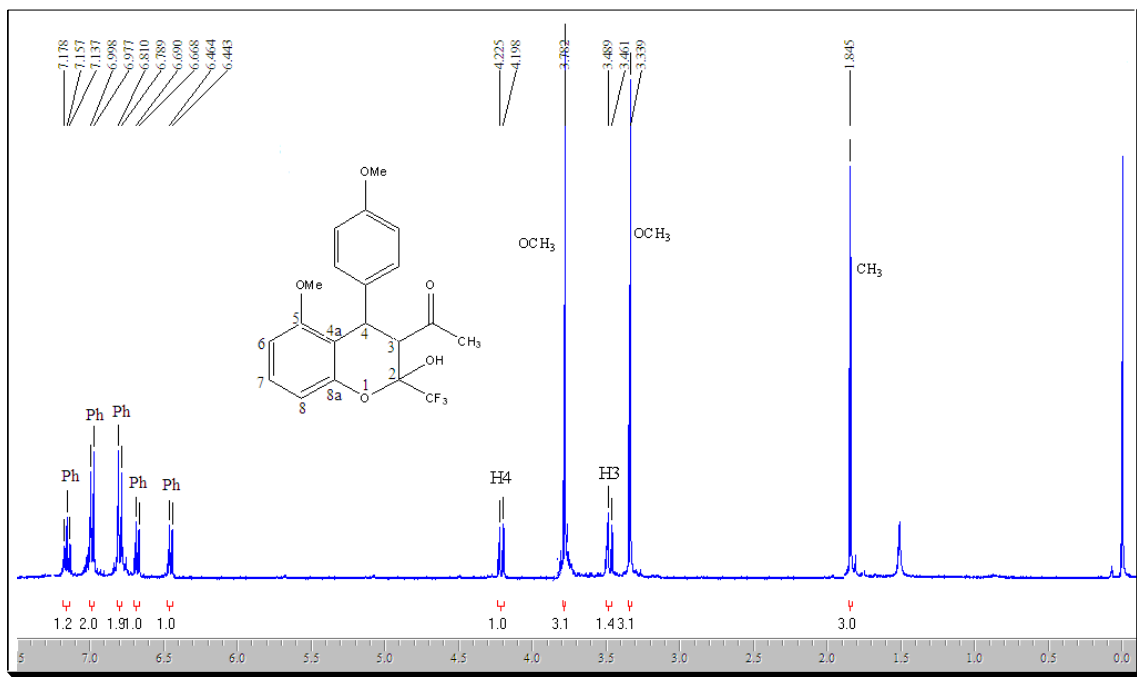


Figura 127: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidrôxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5ca**) em CDCl_3 .

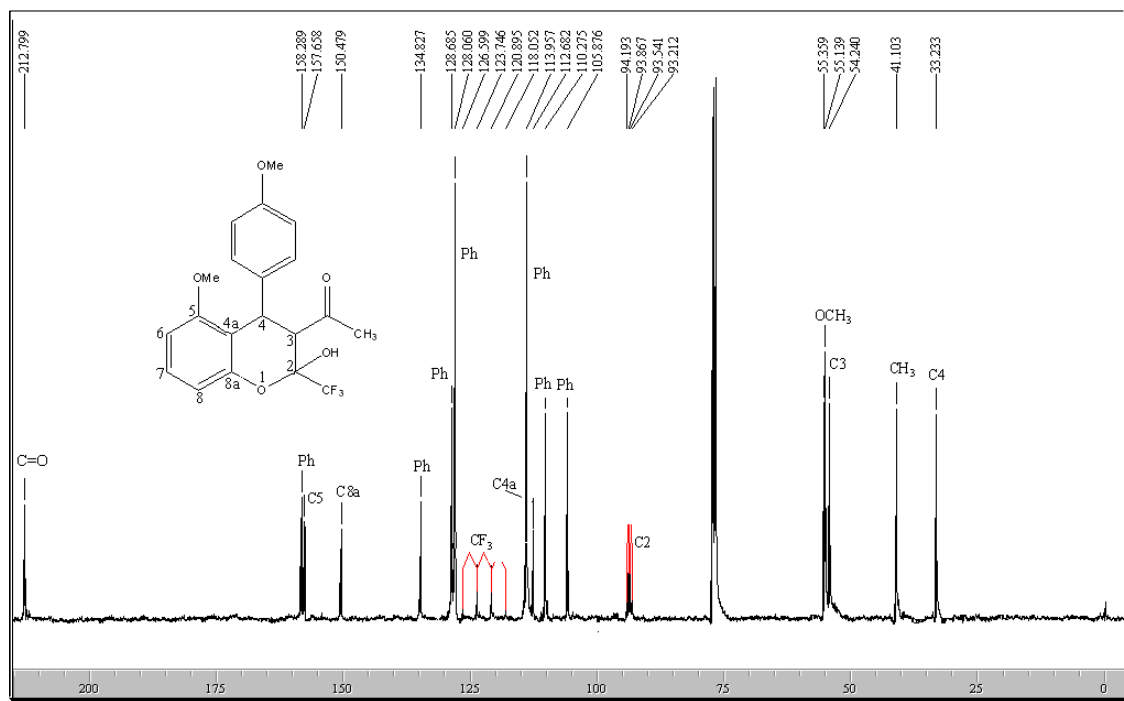


Figura 128: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidrôxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5ca**) em CDCl_3 .

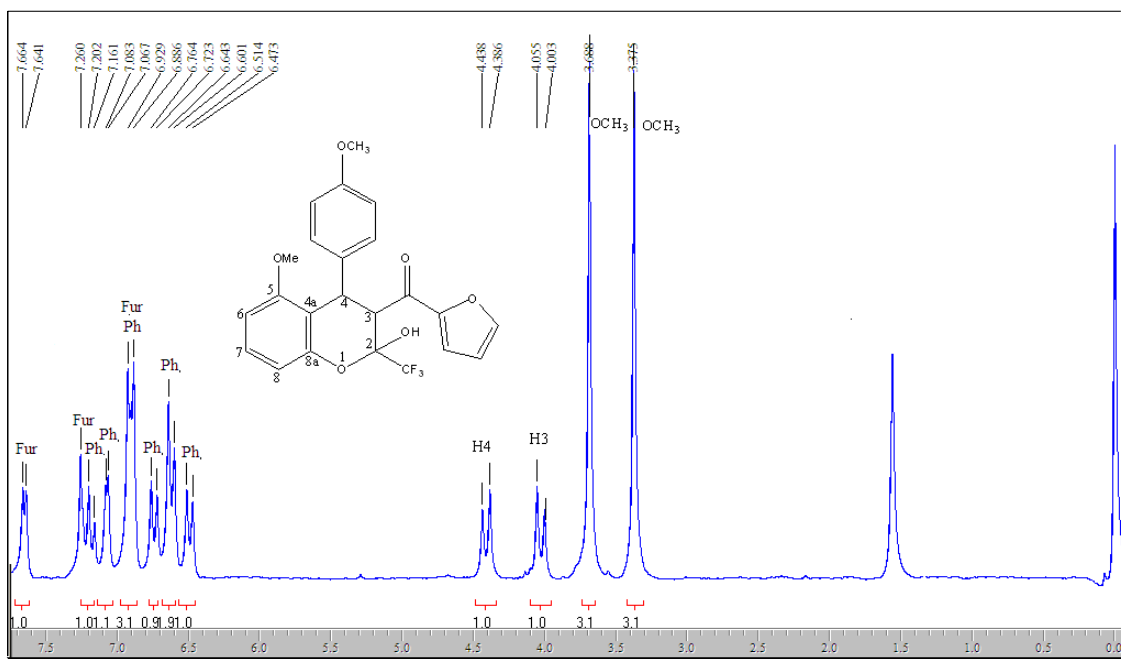


Figura 129: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5cd**) em CDCl_3 .

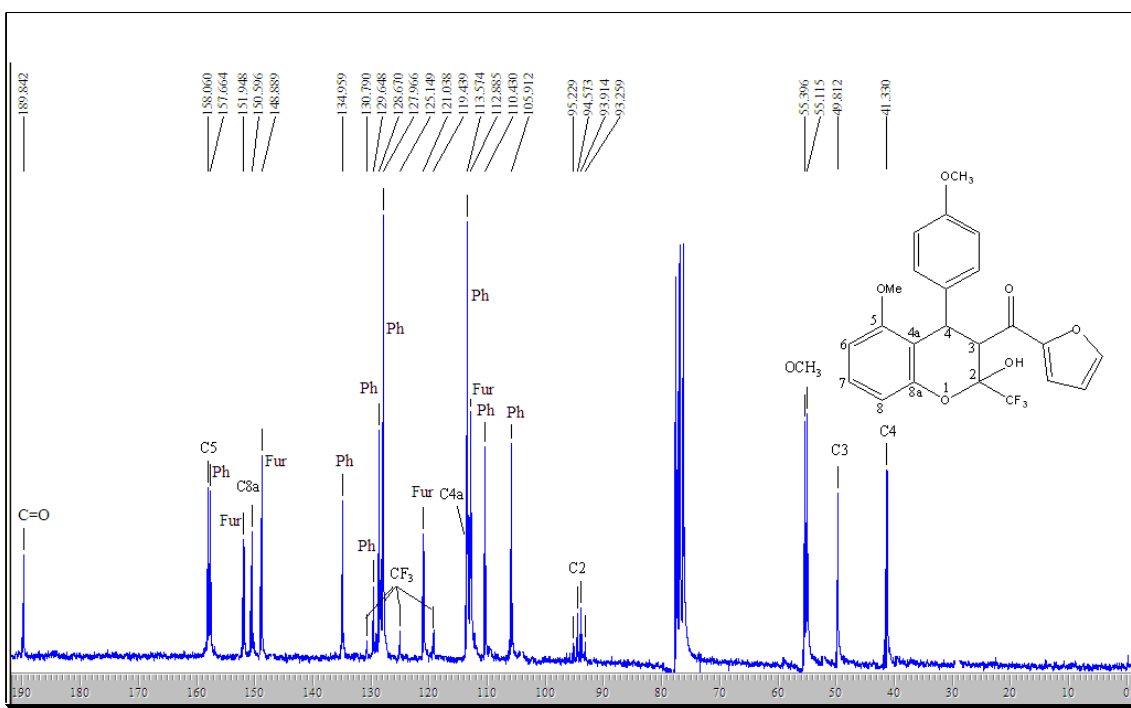


Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5cd**) em CDCl_3 .

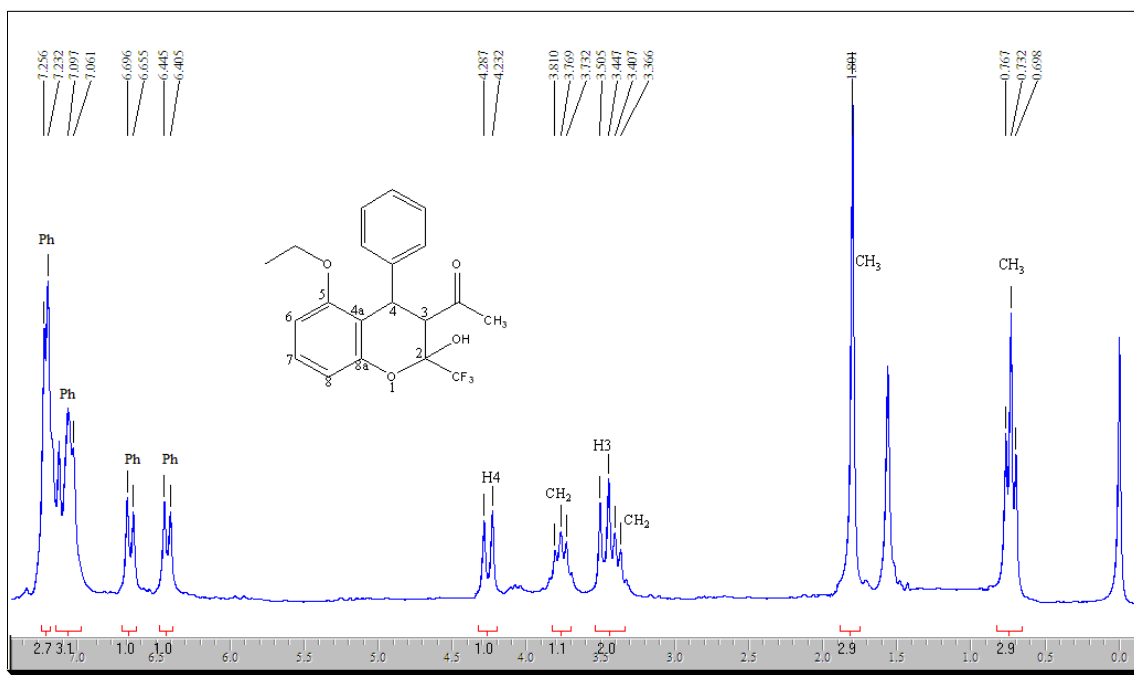


Figura 131: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidroxicromano (**6aa**) em CDCl_3 .

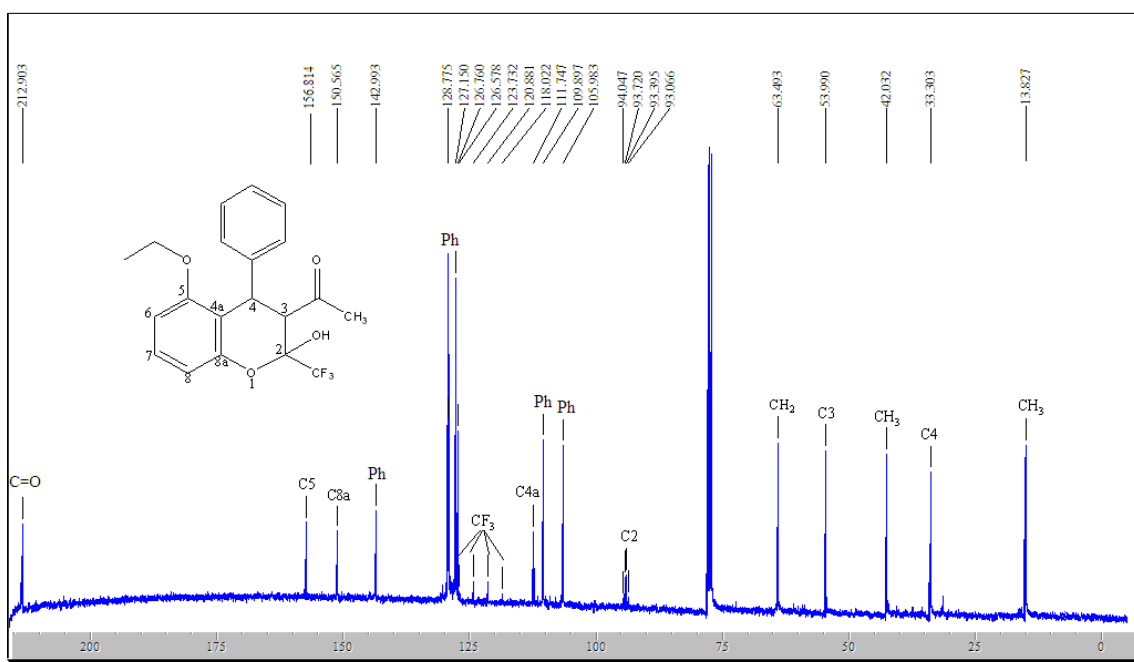


Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidroxicromano (**6aa**) em CDCl_3 .

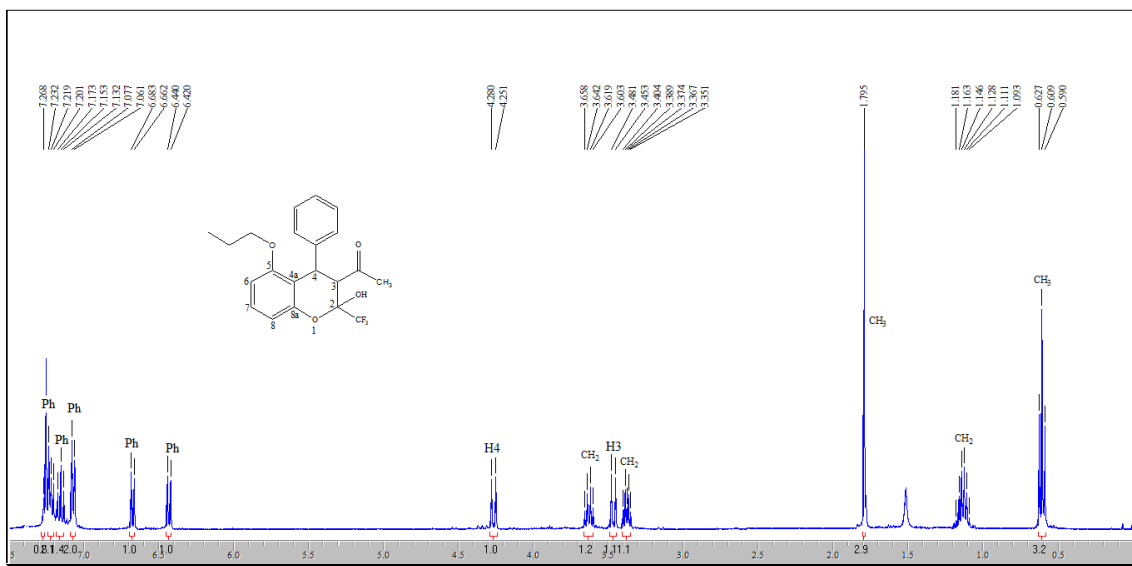


Figura 133: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (**7aa**) em CDCl_3 .

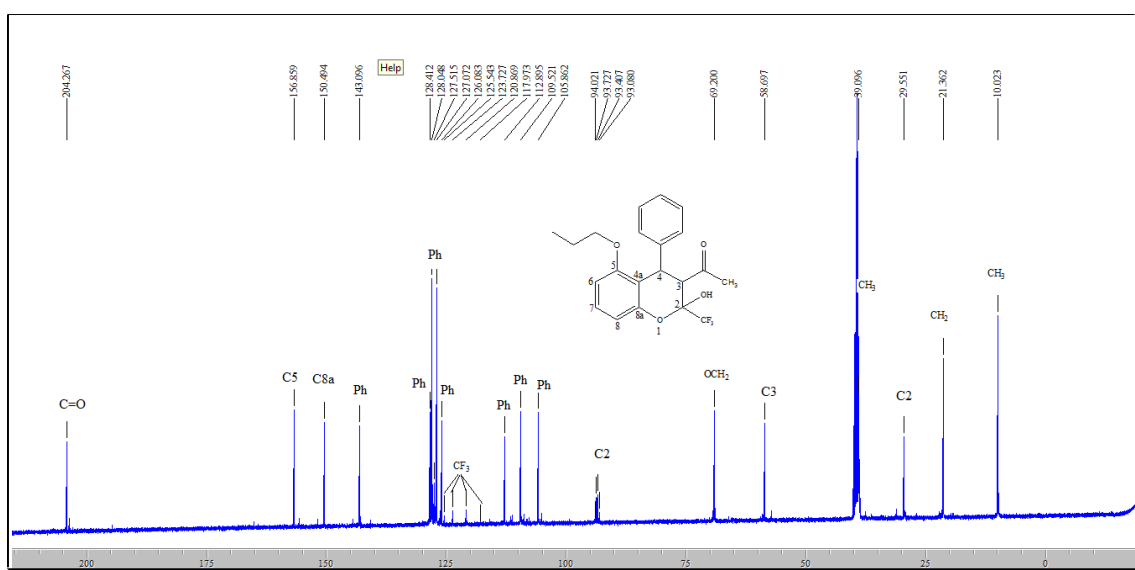


Figura 134: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (**7aa**) em $\text{DMSO}-d_6$.

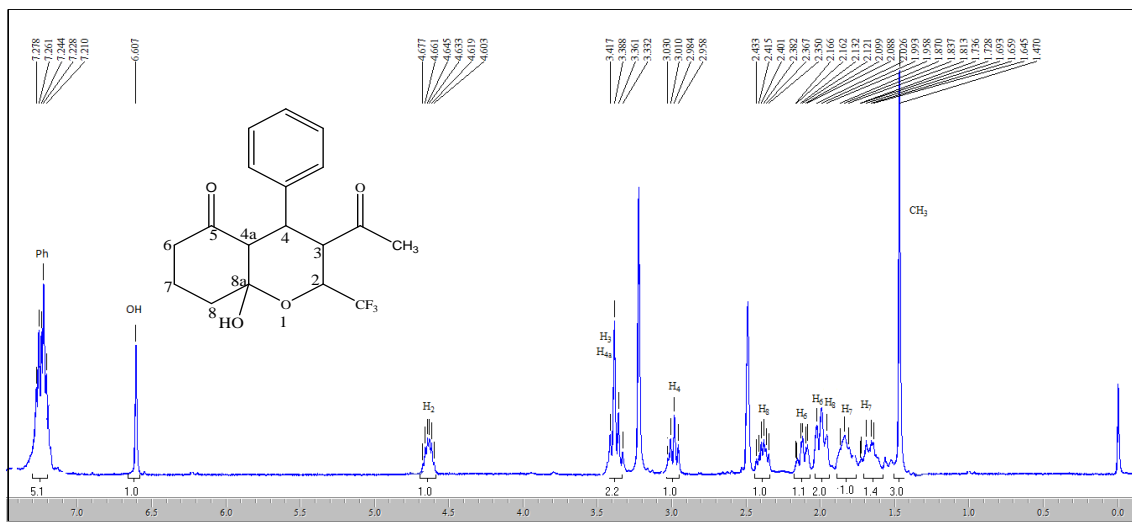


Figura 135: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-8 α -hidróxi-octaidrocromen-5-ona (**8aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

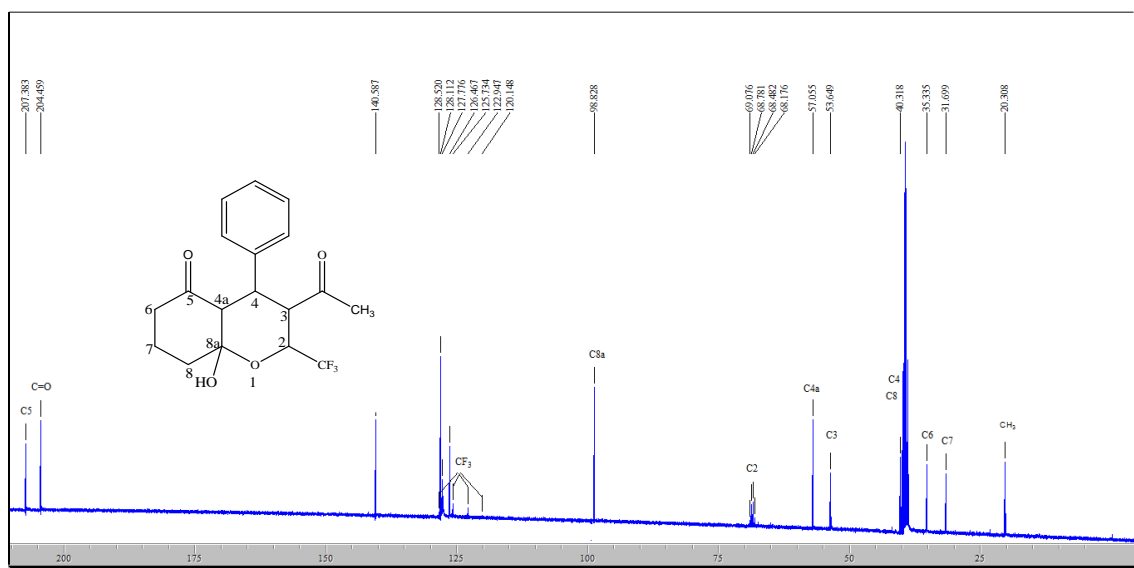


Figura 136: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-8 α -hidróxi-octaidrocromen-5-ona (**8aa**) em $\text{DMSO-}d_6$.

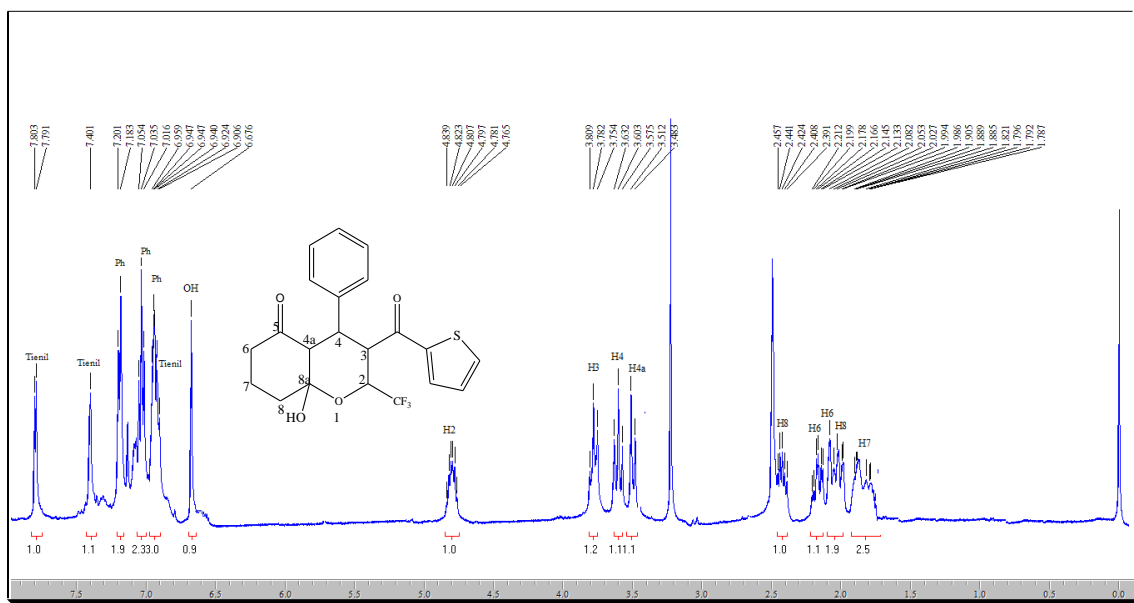


Figura 137: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae) em $\text{DMSO-}d_6$.

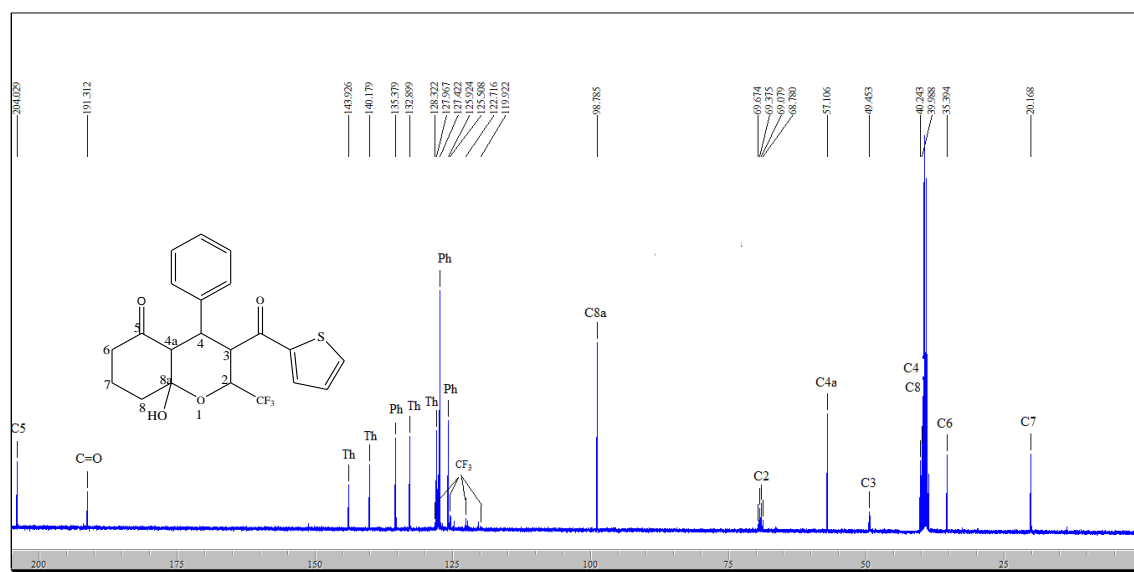


Figura 138: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (8ae) em $\text{DMSO-}d_6$.

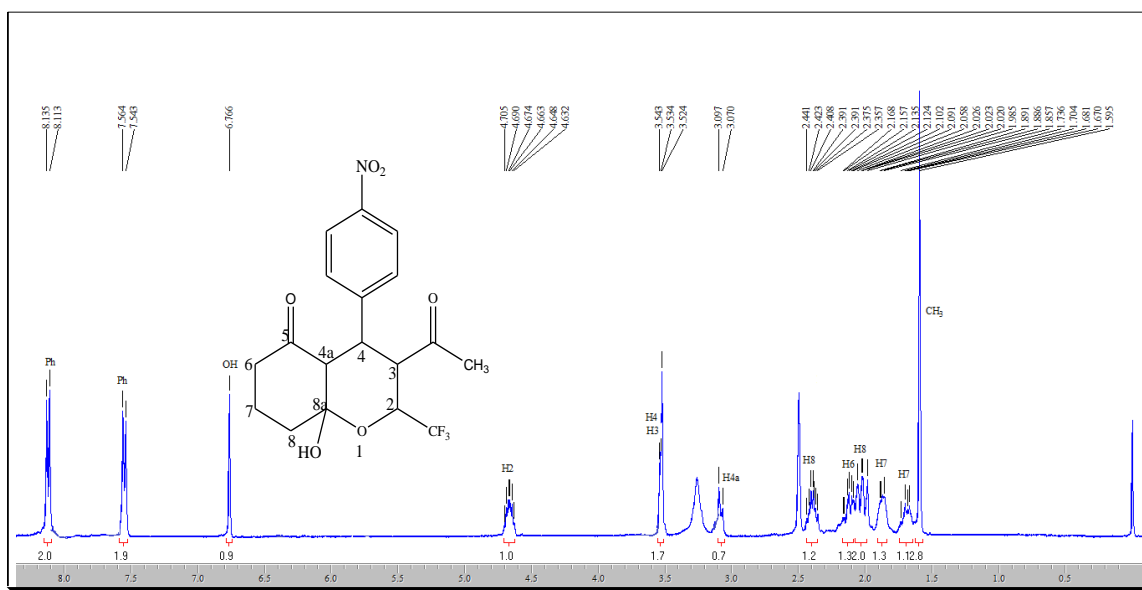


Figura 139: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ba**) em $\text{DMSO-}d_6$.

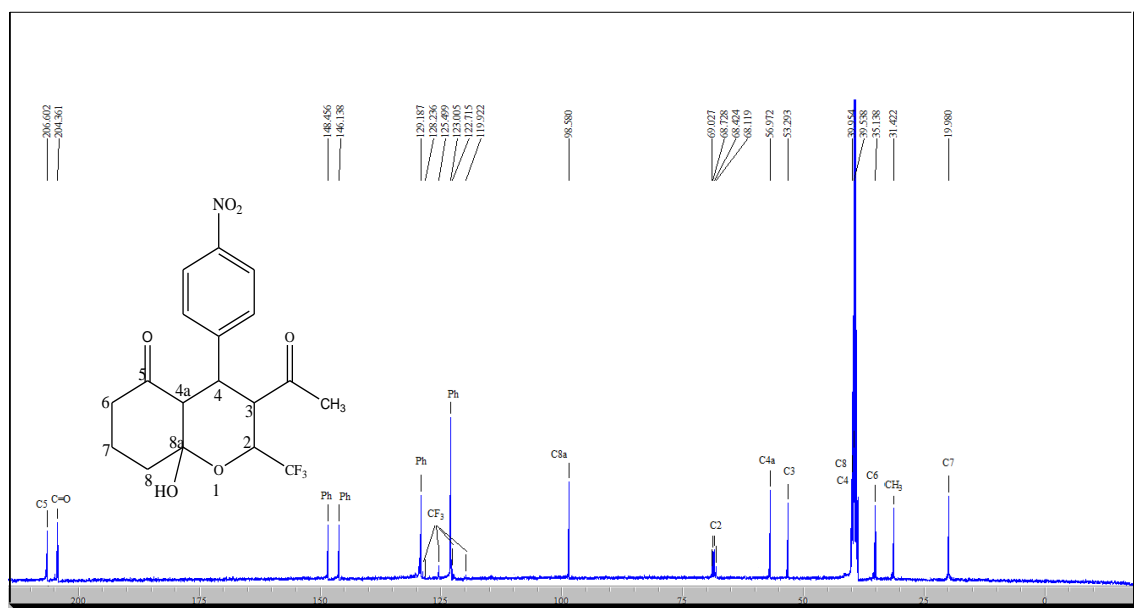


Figura 140: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ba**) em $\text{DMSO-}d_6$.

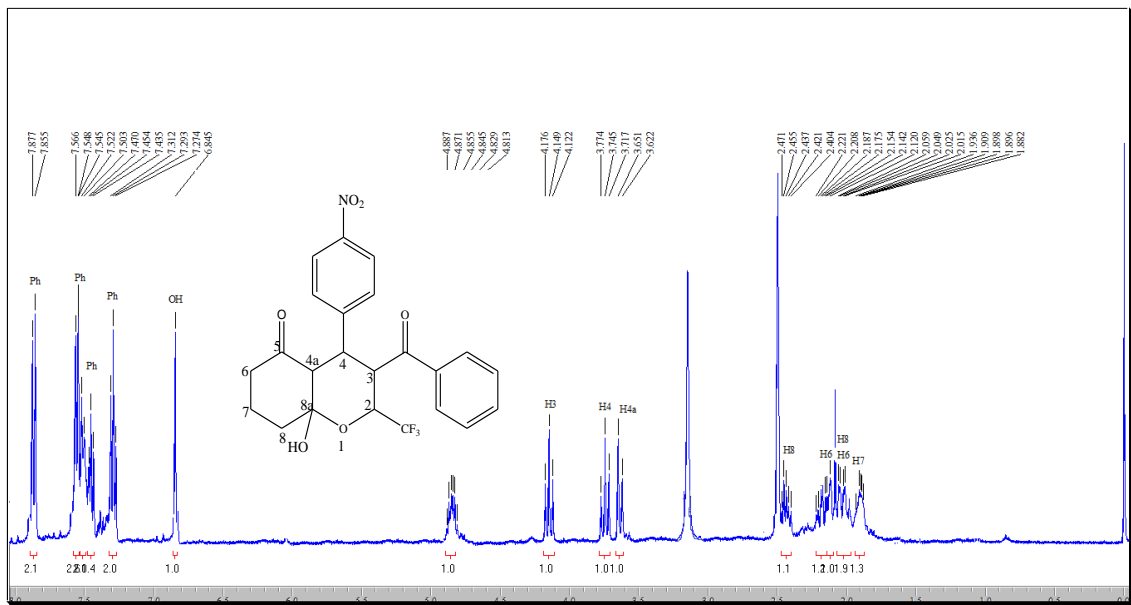


Figura 141: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoiil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil-octaidrocromen-5-ona (**8bb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

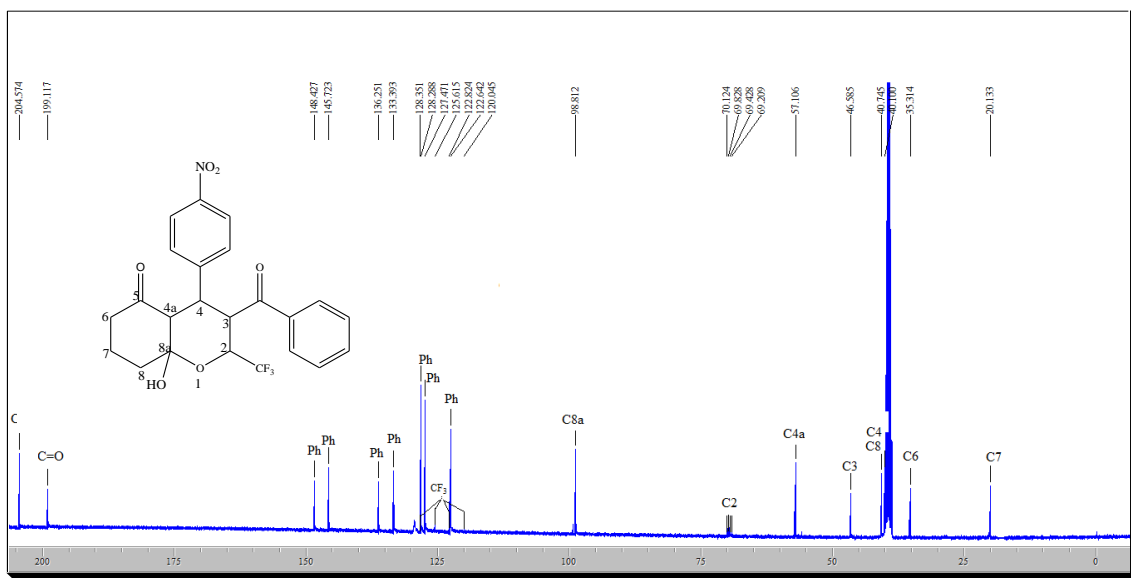


Figura 142: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoiil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil-octaidrocromen-5-ona (**8bb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

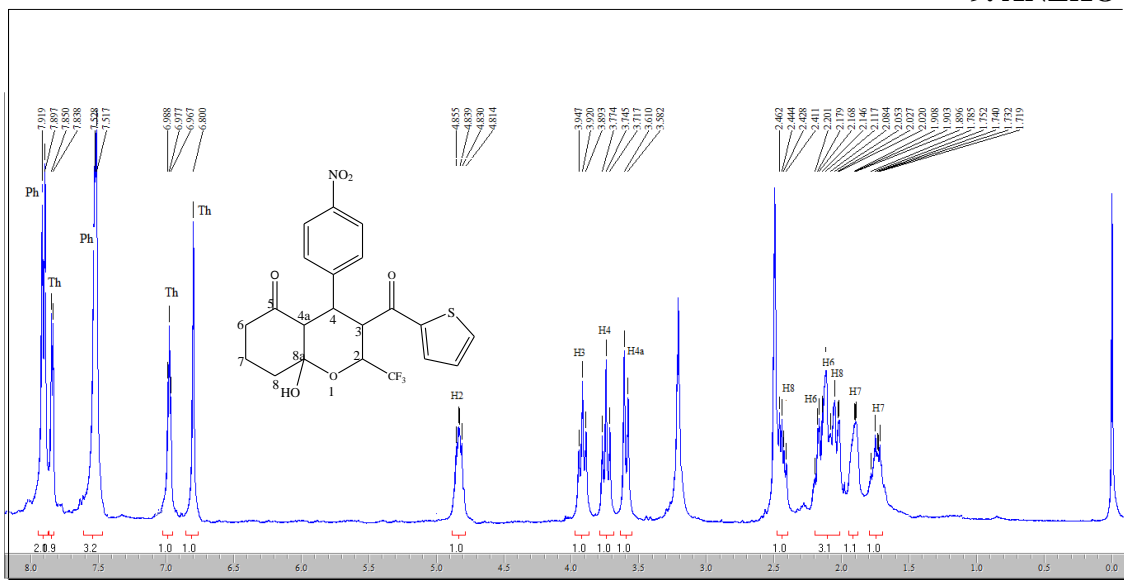


Figura 143: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8be**) em $\text{DMSO}-d_6$.

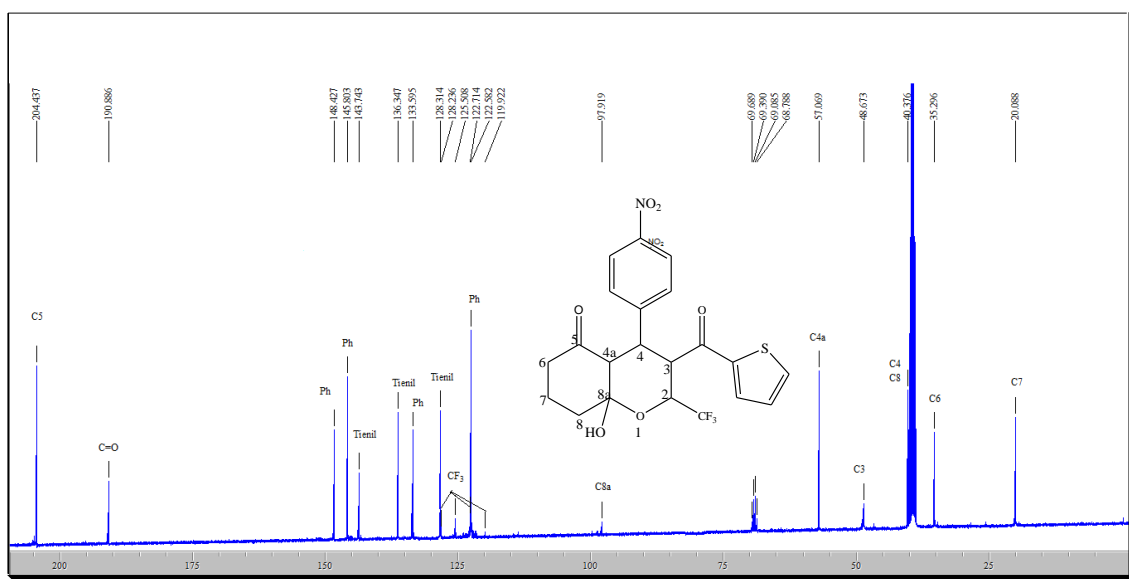


Figura 144: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8be**) em $\text{DMSO}-d_6$.

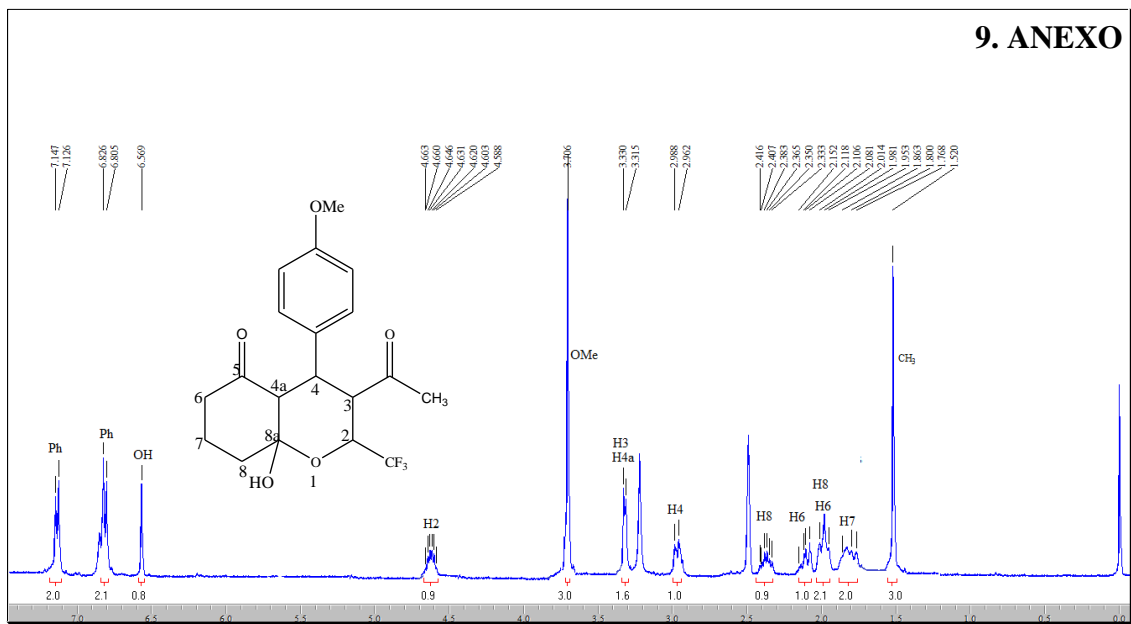


Figura 145: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ca**) em $\text{DMSO}-d_6$.

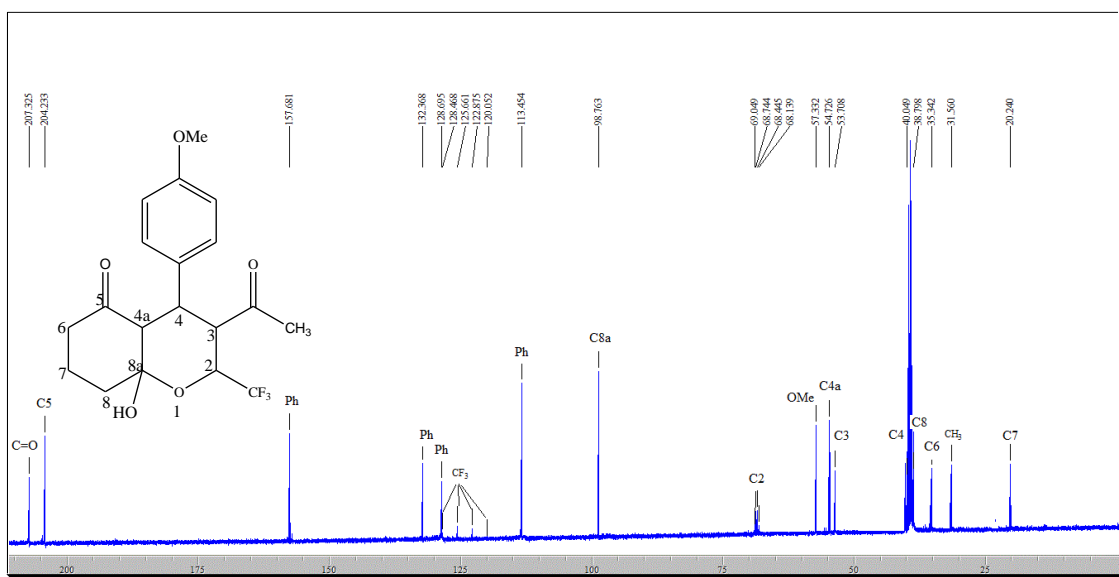


Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-acetil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ca**) em $\text{DMSO}-d_6$.

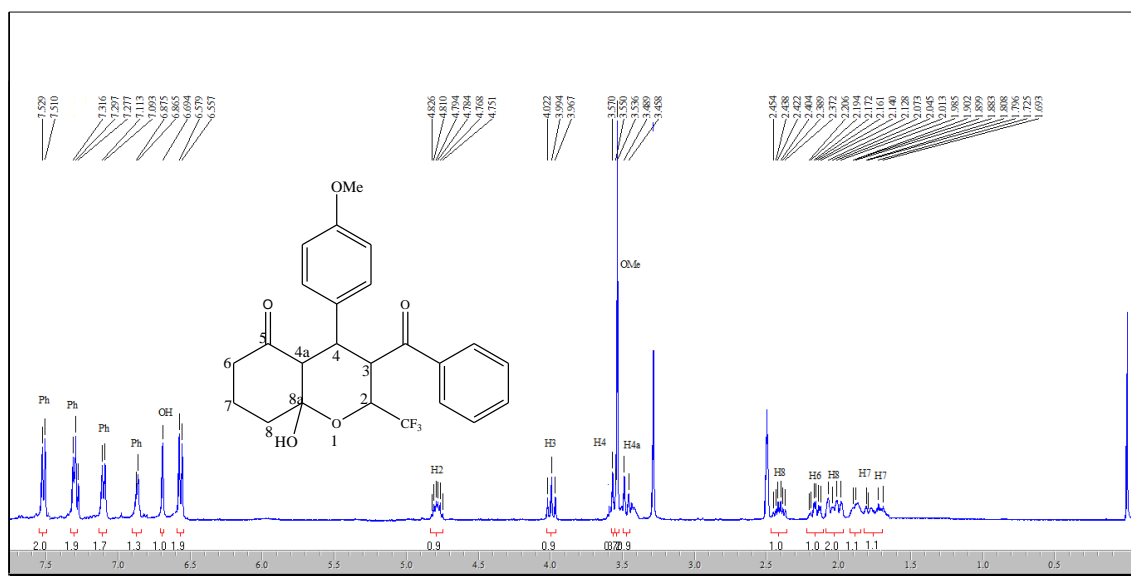


Figura 147: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

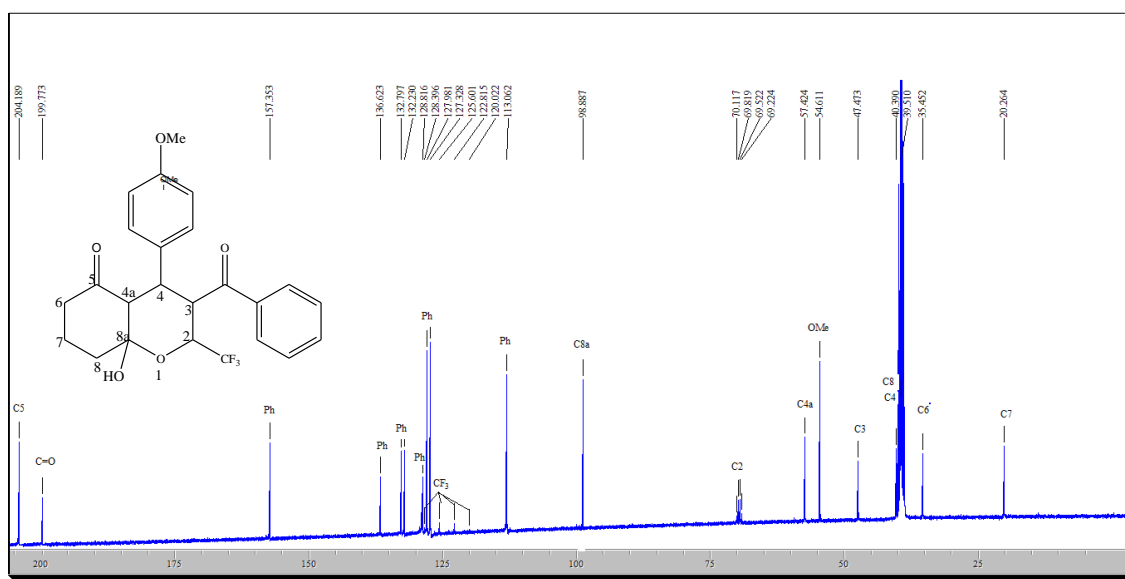


Figura 148: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

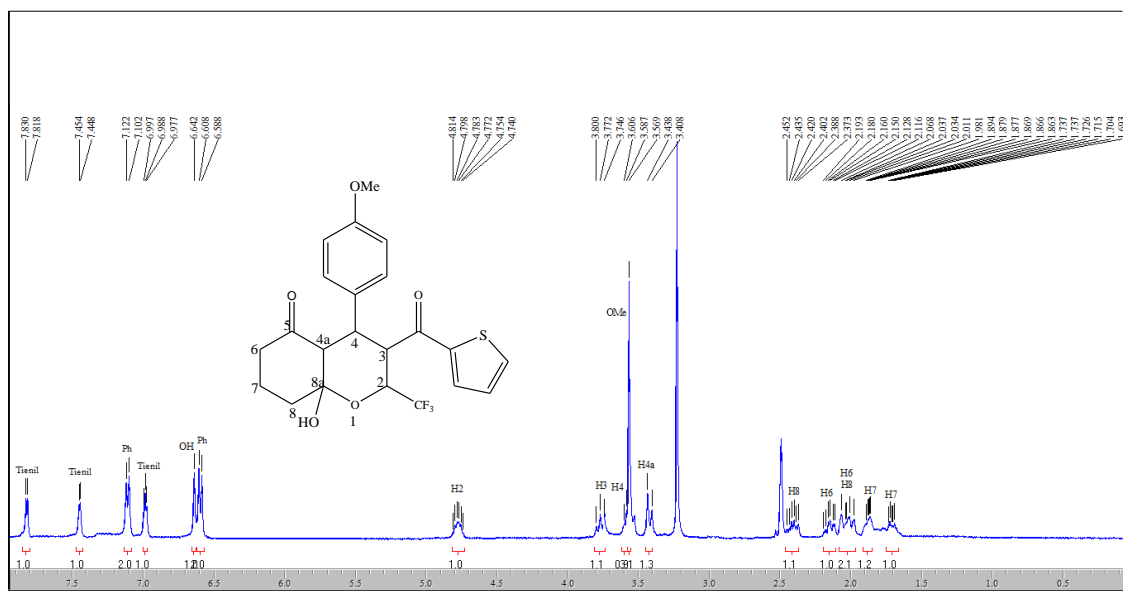


Figura 149: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ce**) em $\text{DMSO-}d_6$.

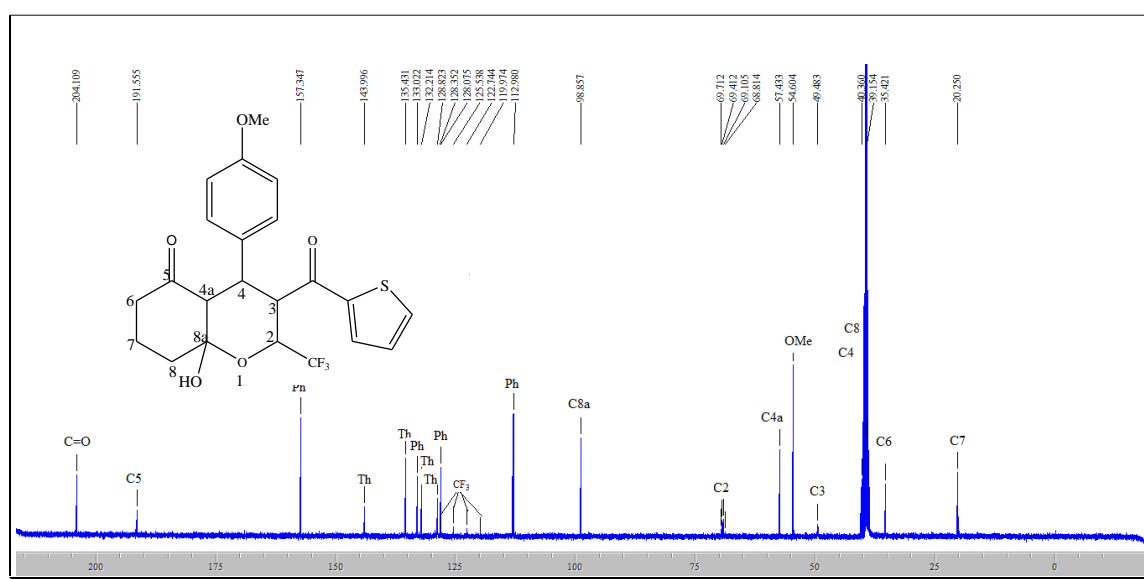


Figura 150: Espectro de RMN ^{13}C a 100,13 MHz de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ce**) em $\text{DMSO-}d_6$.

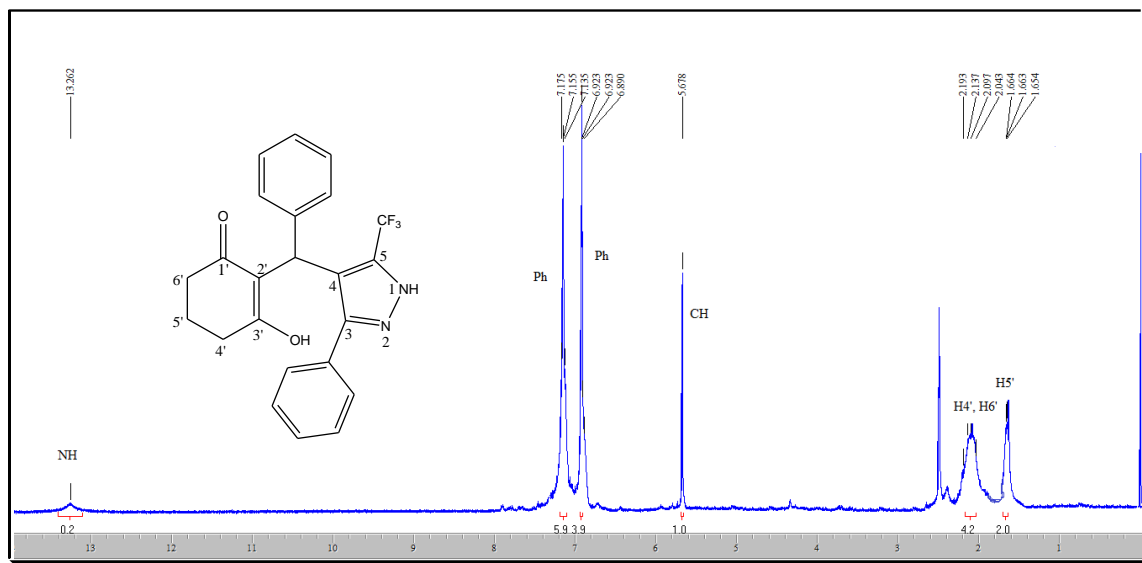


Figura 151: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ab**) em DMSO- d_6 .

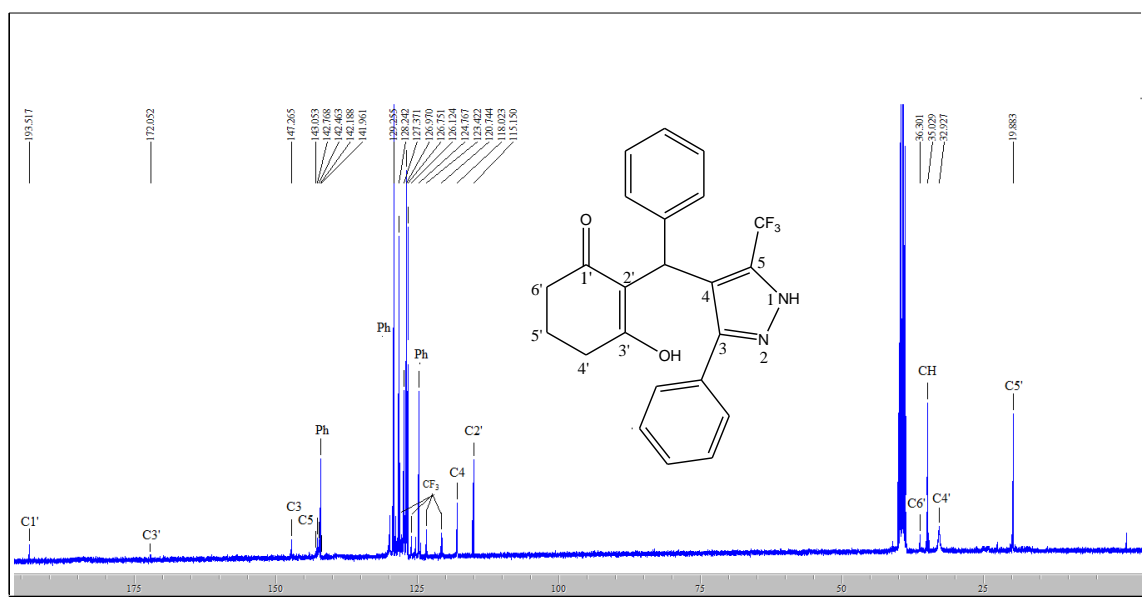


Figura 152: Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ab**) em DMSO- d_6 .

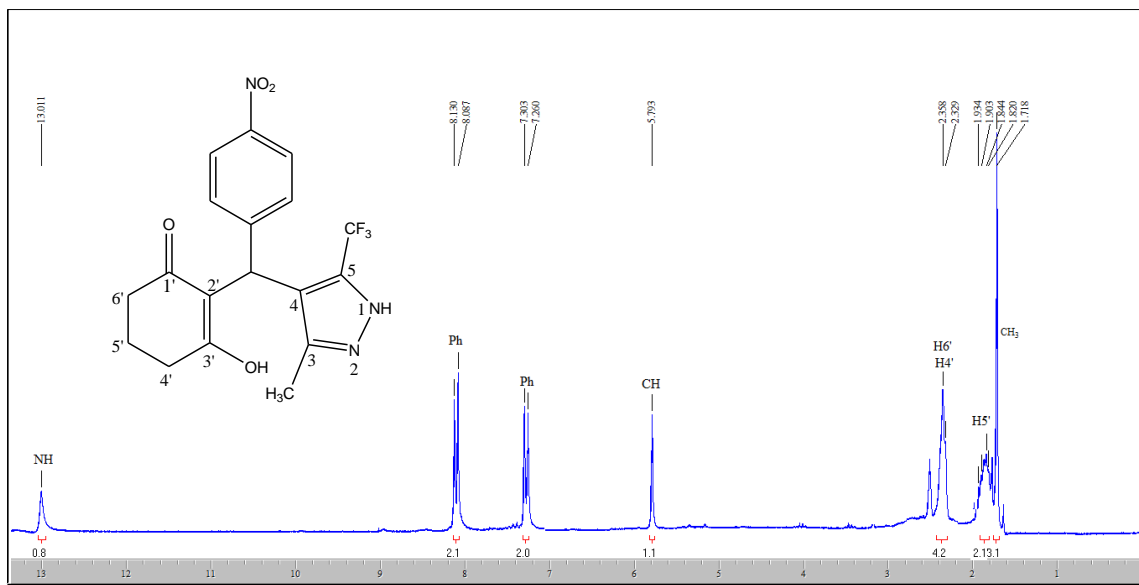


Figura 153: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ba**) em DMSO- d_6 .

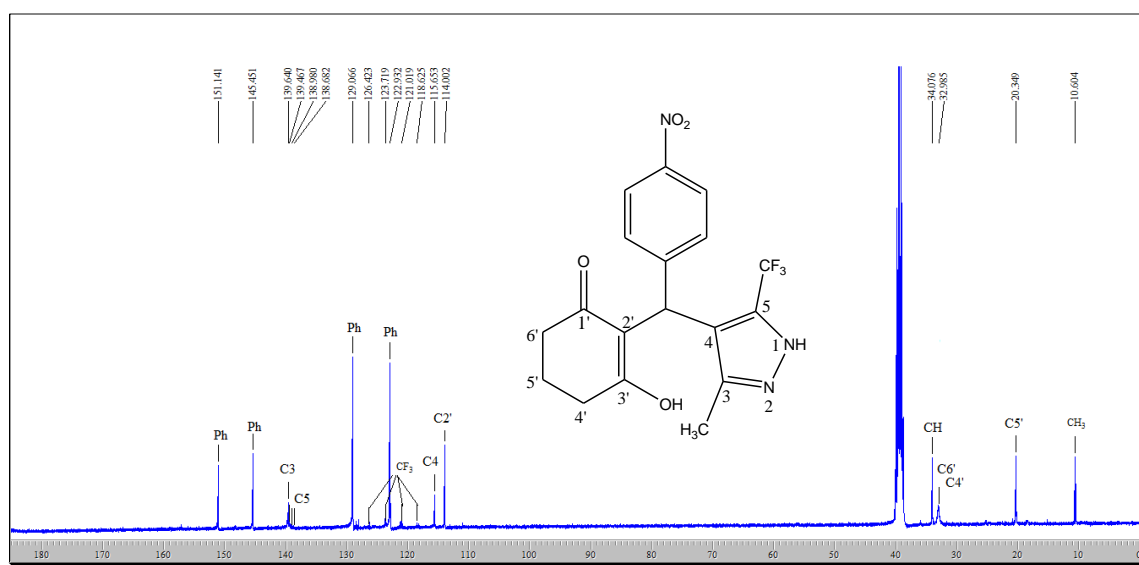


Figura 153: Espectro de RMN ^{13}C a 200,61 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ba**) em DMSO- d_6 .

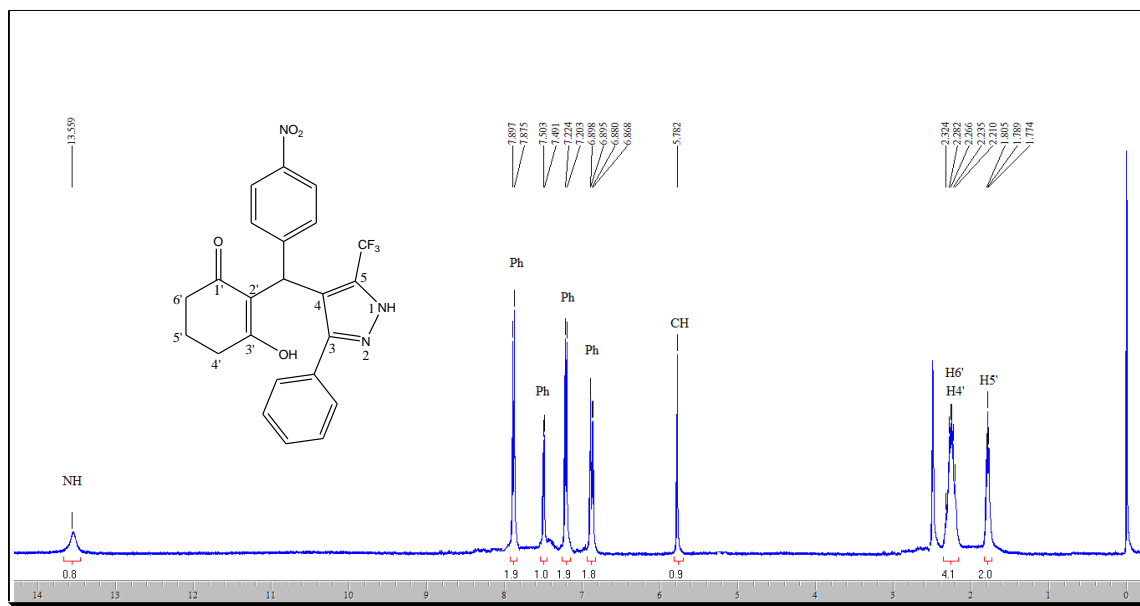


Figura 155: Espectro de RMN ¹H a 200,61 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10bb**) em DMSO-*d*₆.

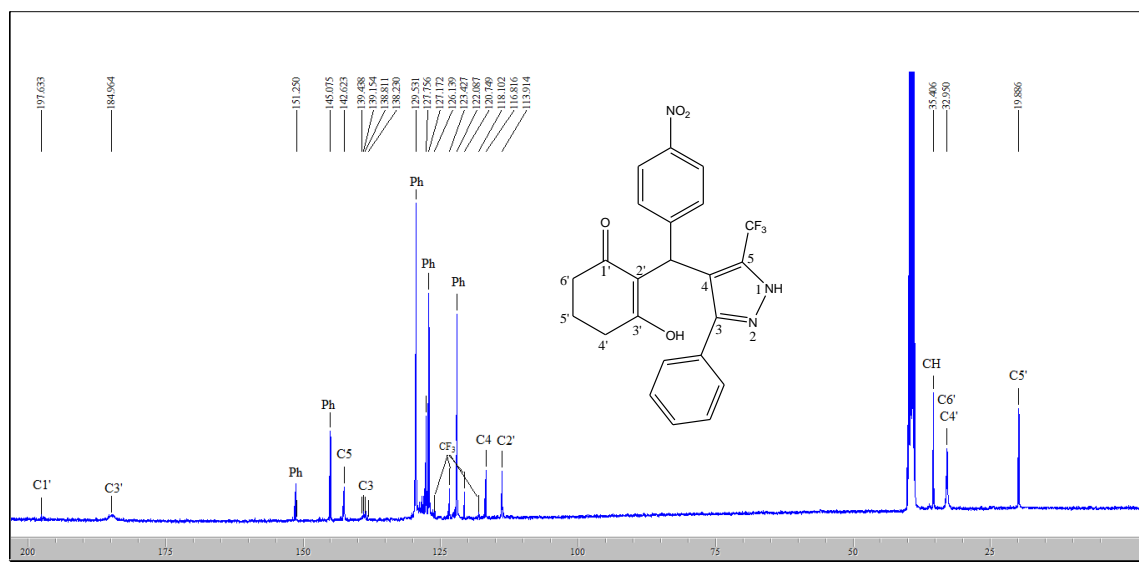


Figura 156: Espectro de RMN ¹³C 100,1 MHz de 2-[(3-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10bb**) em DMSO-*d*₆.

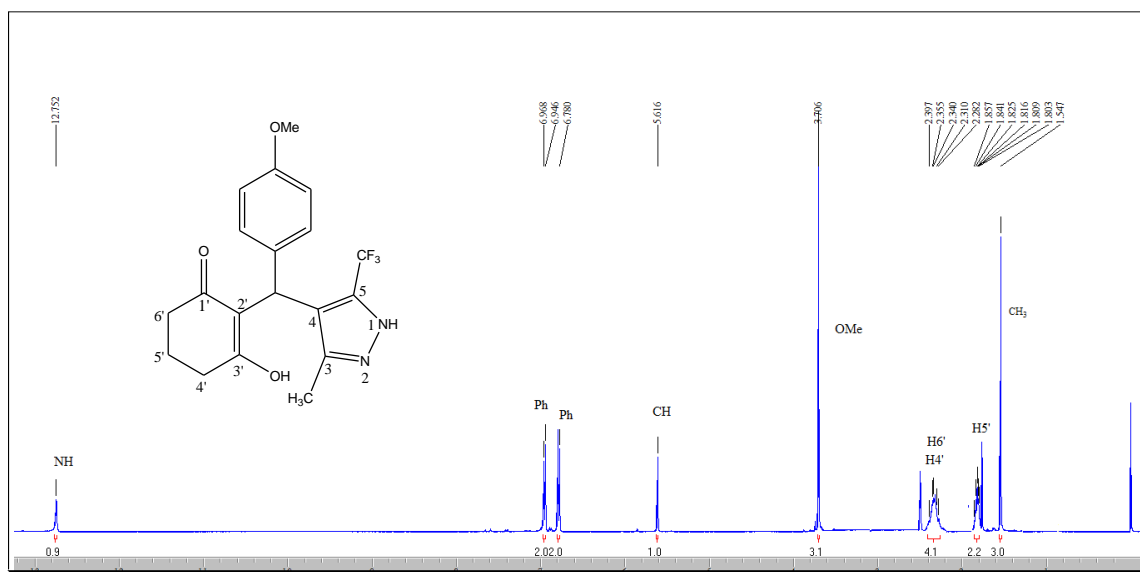


Figura 157: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

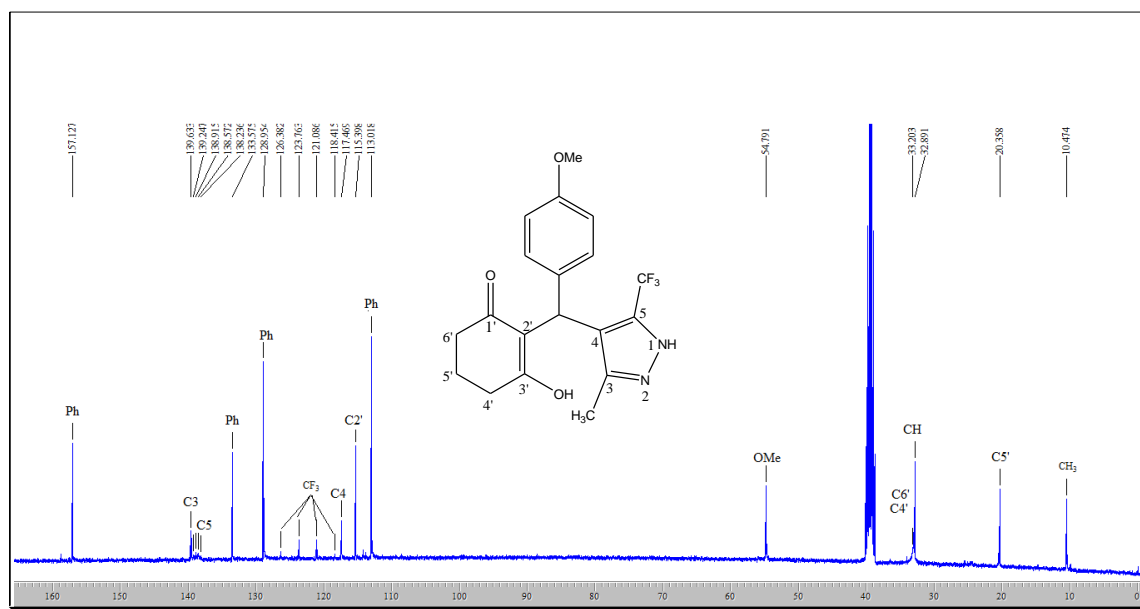


Figura 158: Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ca**) em $\text{DMSO-}d_6$.

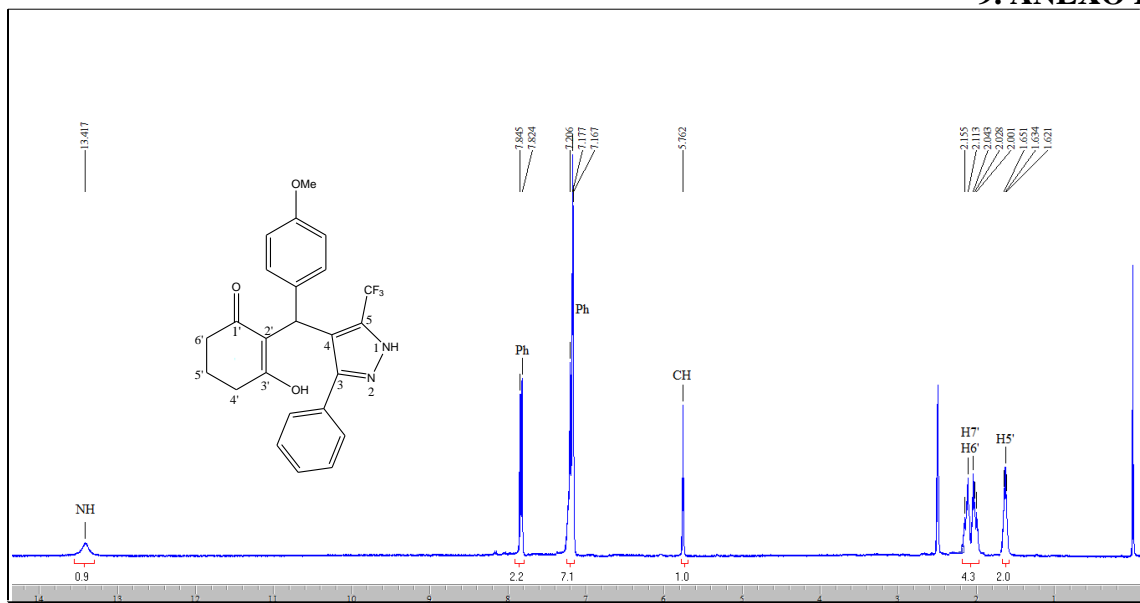


Figura 159: Espectro de RMN ^1H a 200,61 MHz de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-4-(metoxifenil)metil]cicloex-2-en-1-ona (**10cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

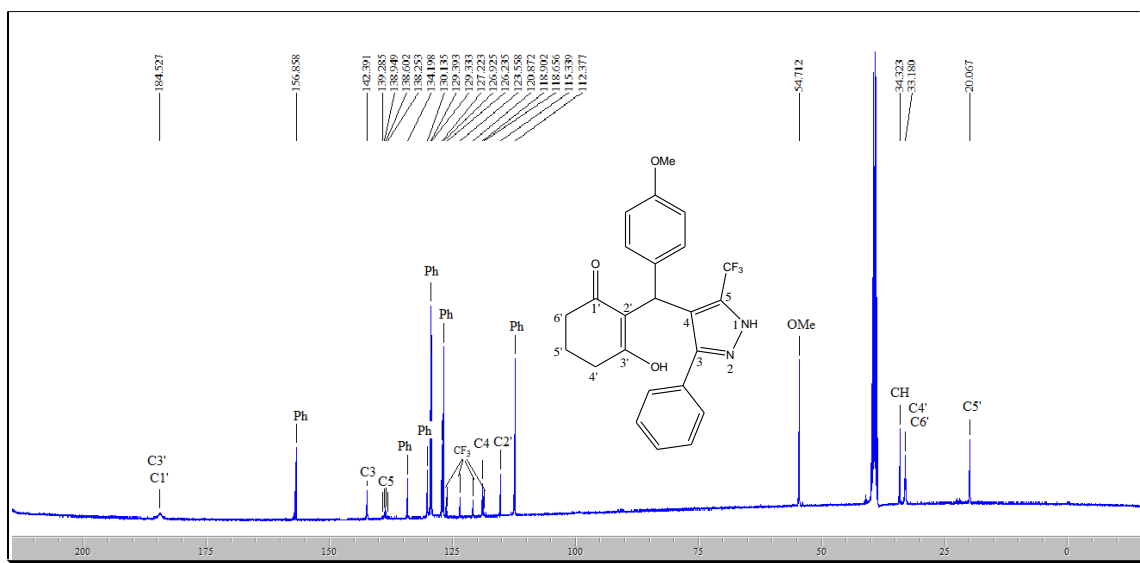


Figura 160: Espectro de RMN ^{13}C 100,1 MHz de 2-(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-4-(metoxifenil)metil]cicloex-2-en-1-ona (**10cb**) em $\text{DMSO-}d_6$.

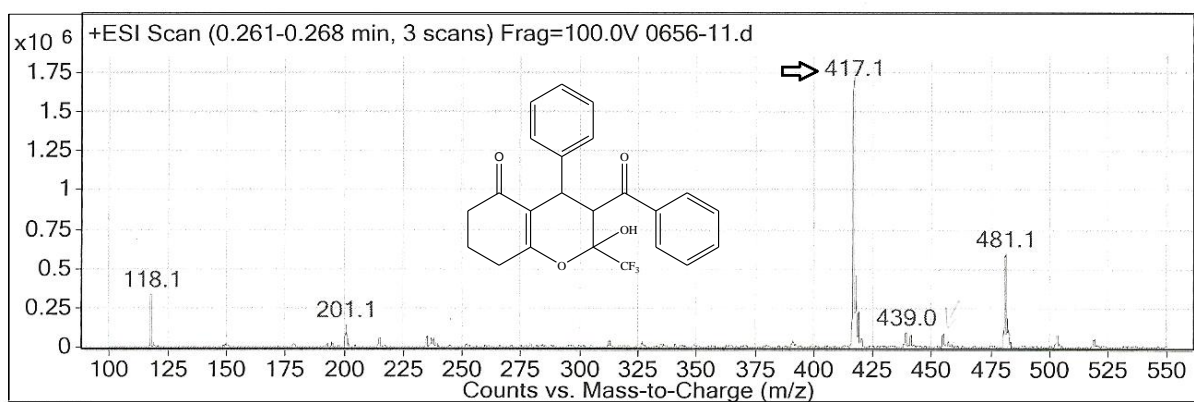


Figura 161: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ab**)

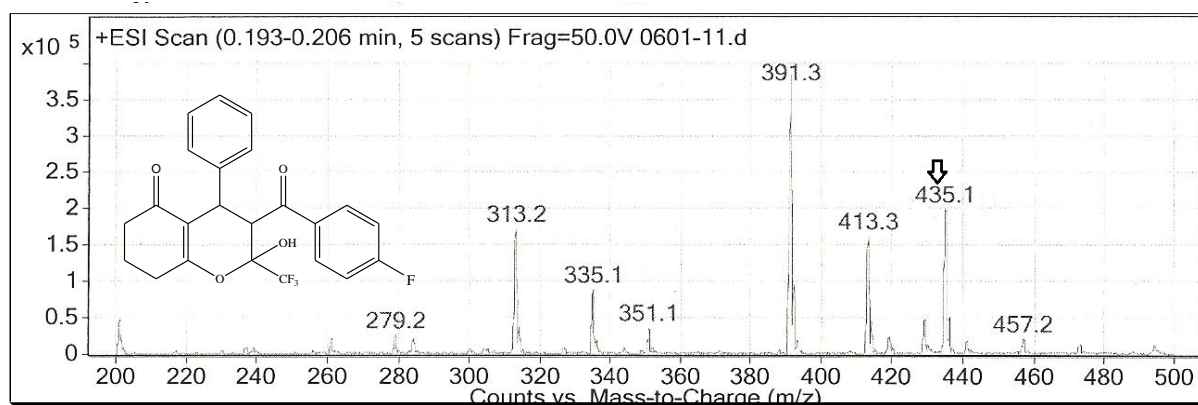


Figura 162: Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(4-fluorbenzoi)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ac**)

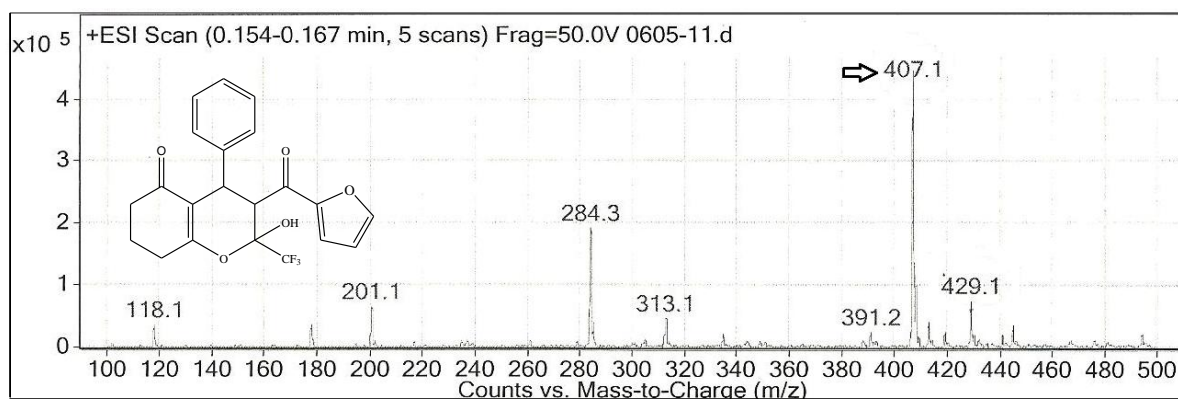


Figura 163: Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ad**)

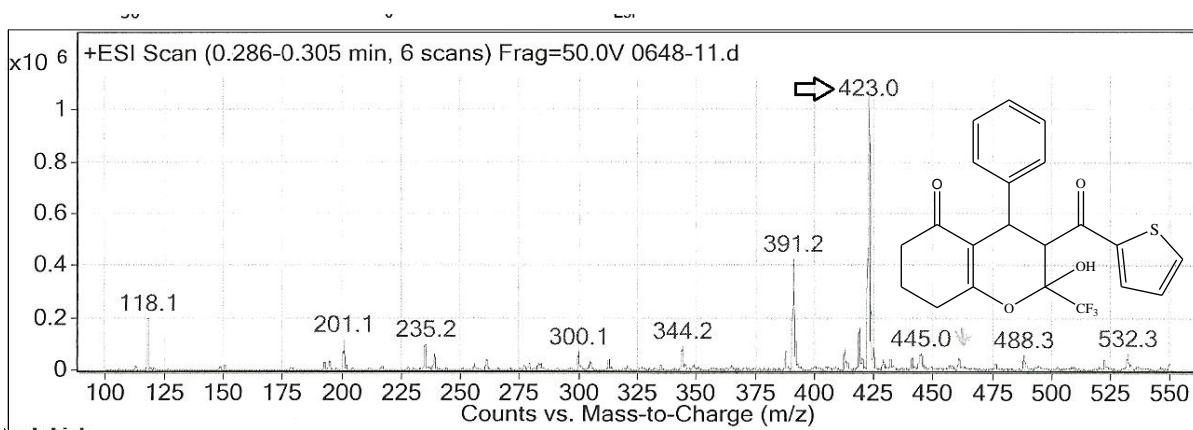


Figura 164: Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona a (**4ae**)

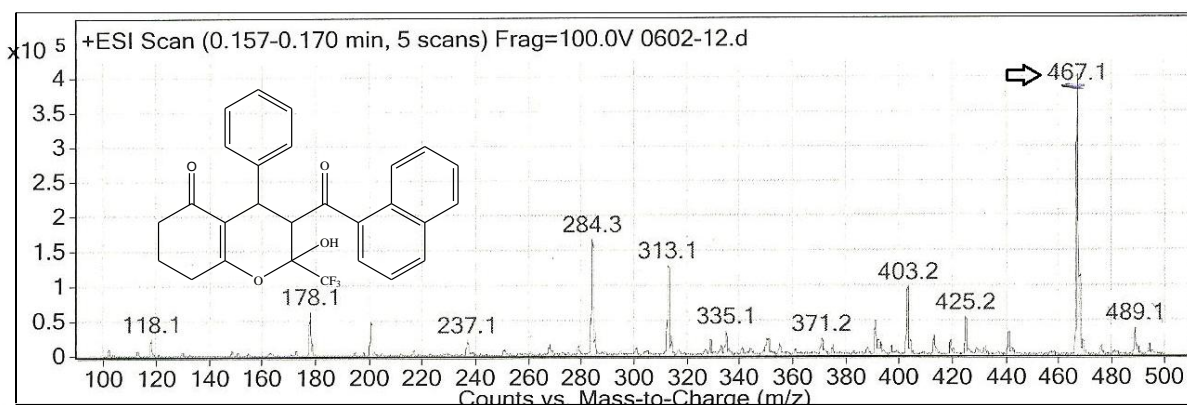


Figura 165: Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4af**)

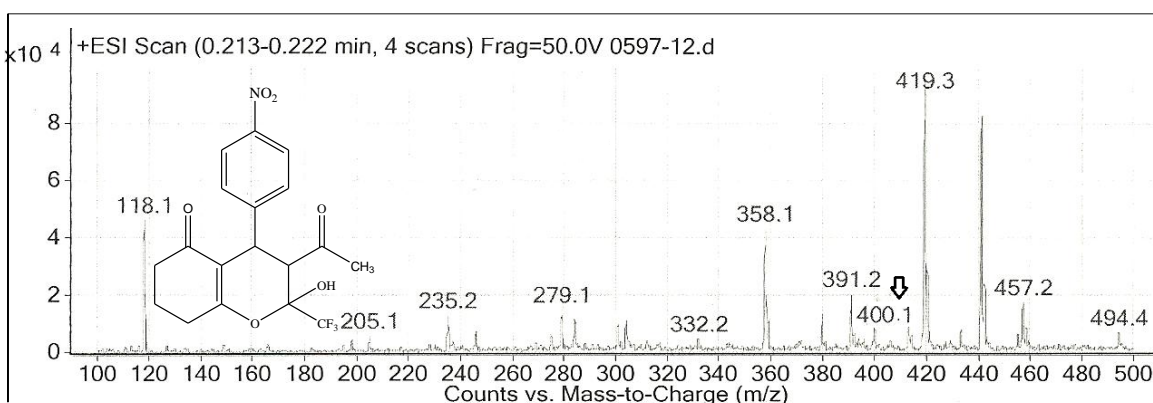


Figura 166: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ba**)

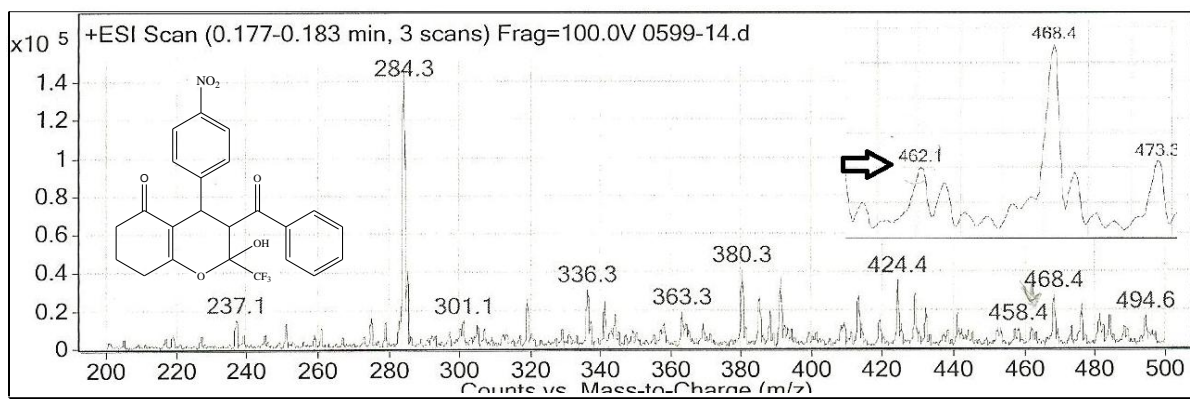


Figura 167: Espectro de CL-IES de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bb**)

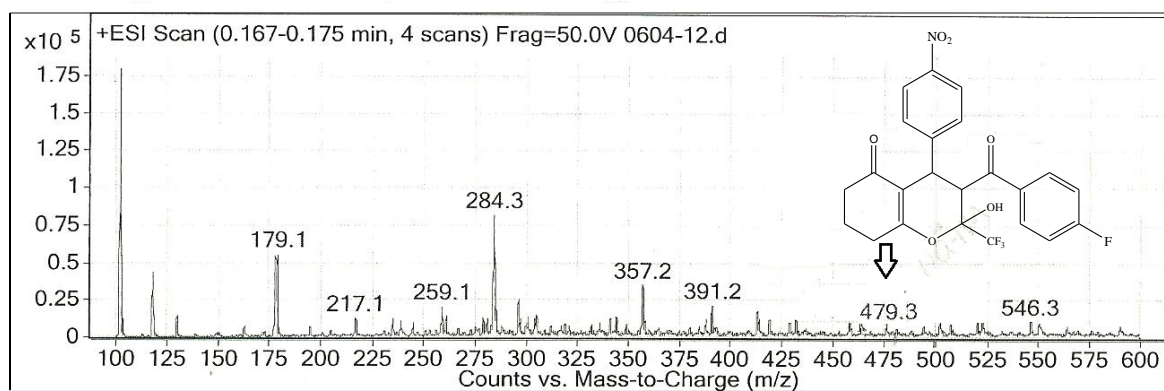


Figura 168: Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bc**)

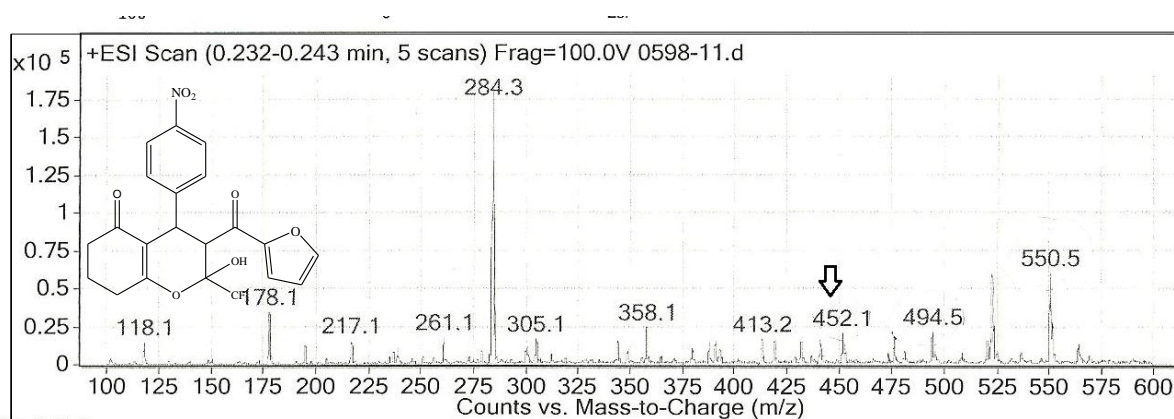


Figura 169: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bd**)

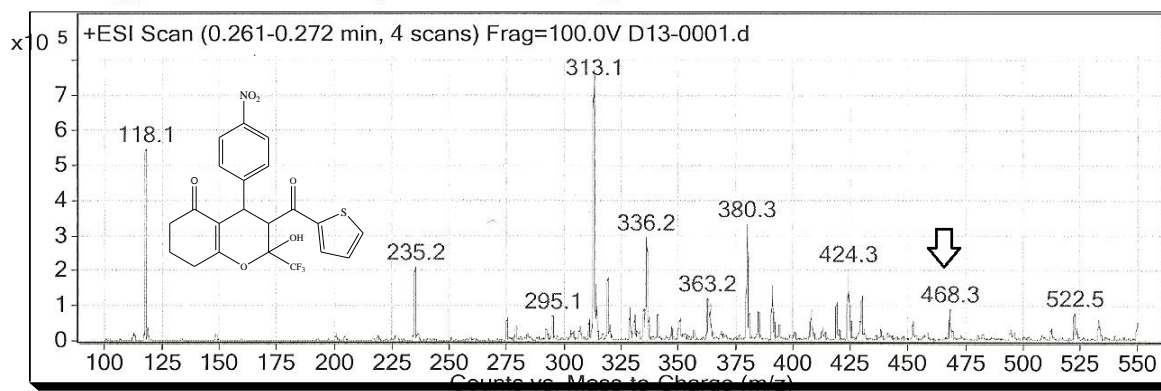


Figura 170: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4be**)

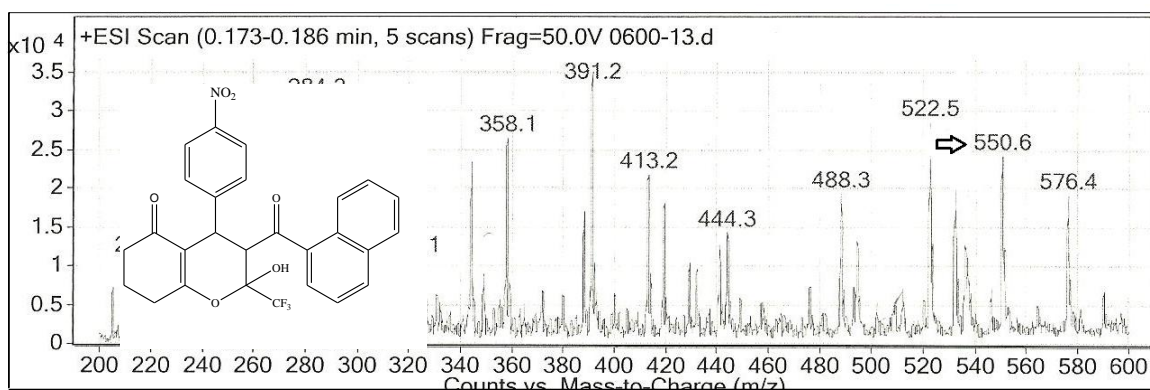


Figura 171: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bf**)

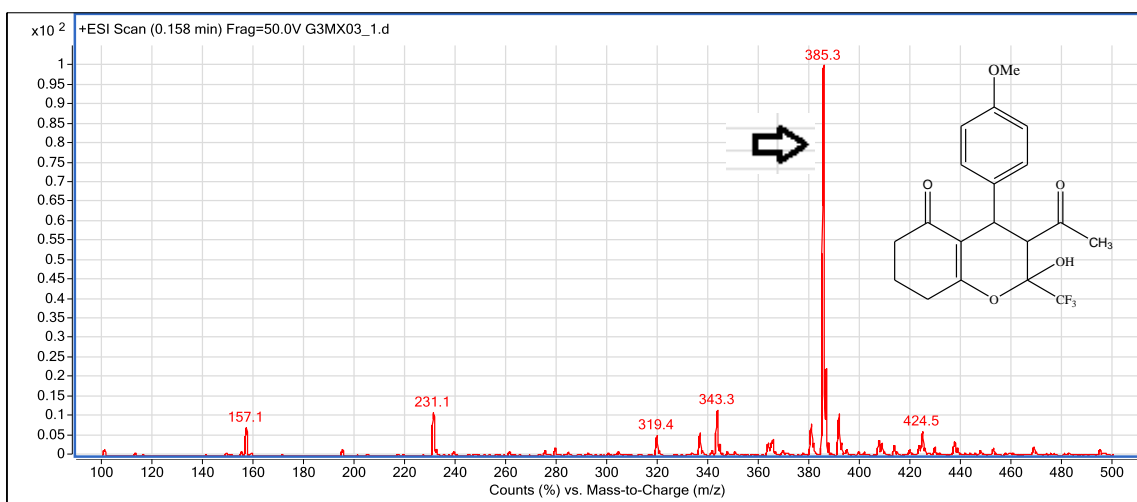


Figura 172: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ca**)

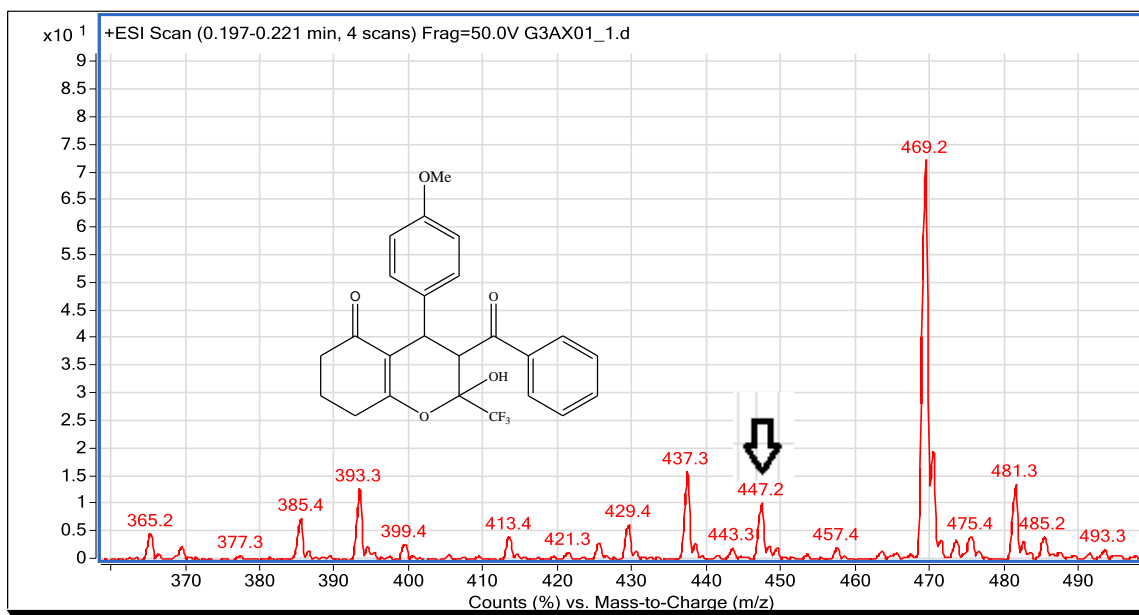


Figura 173: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4cb**).

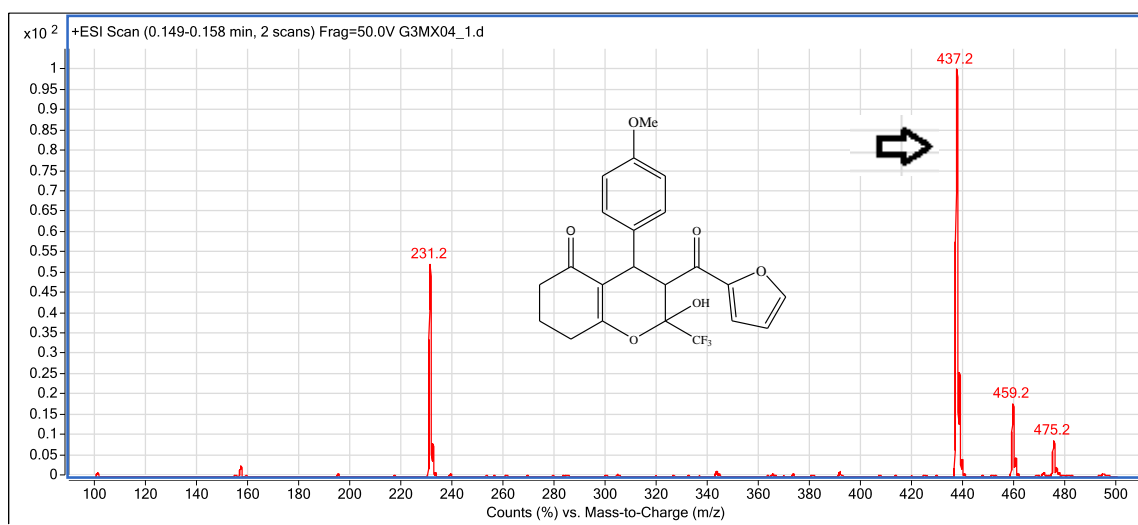


Figura 174: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4cd**).

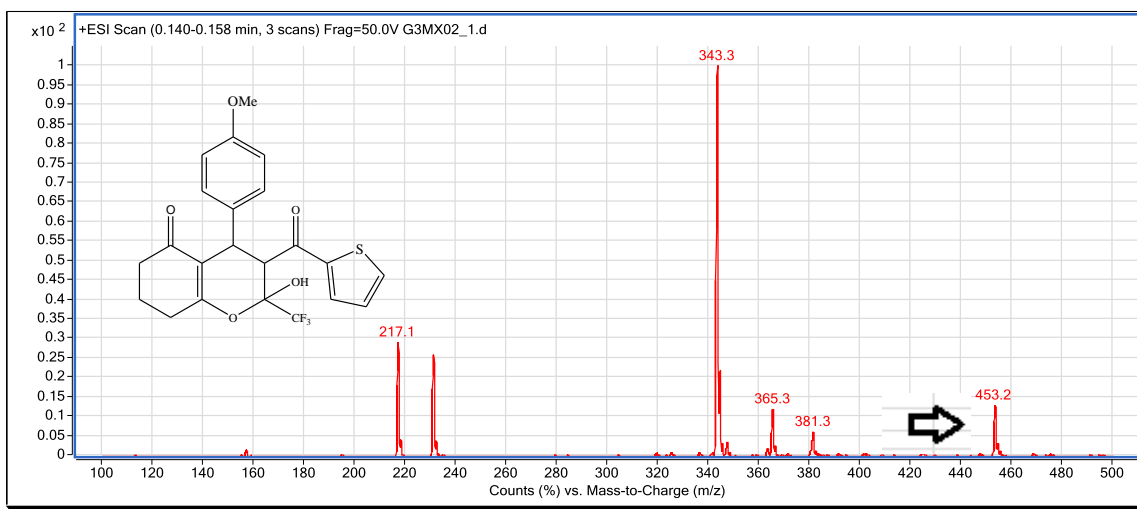


Figura 175: Espectro de CL-IES de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ce**)

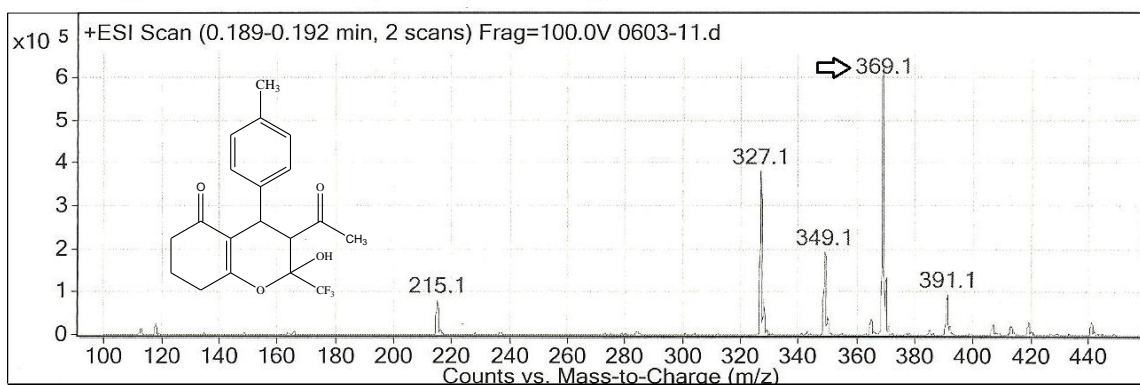


Figura 176: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4da**).

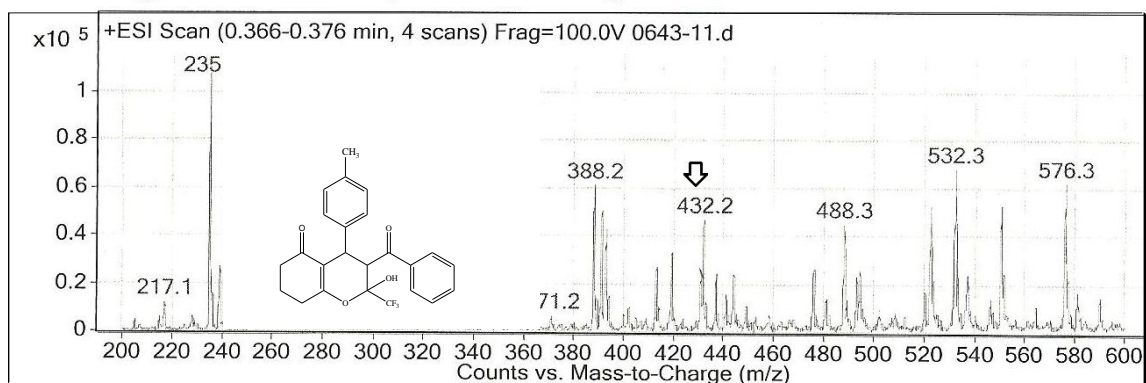


Figura 177: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4db**).

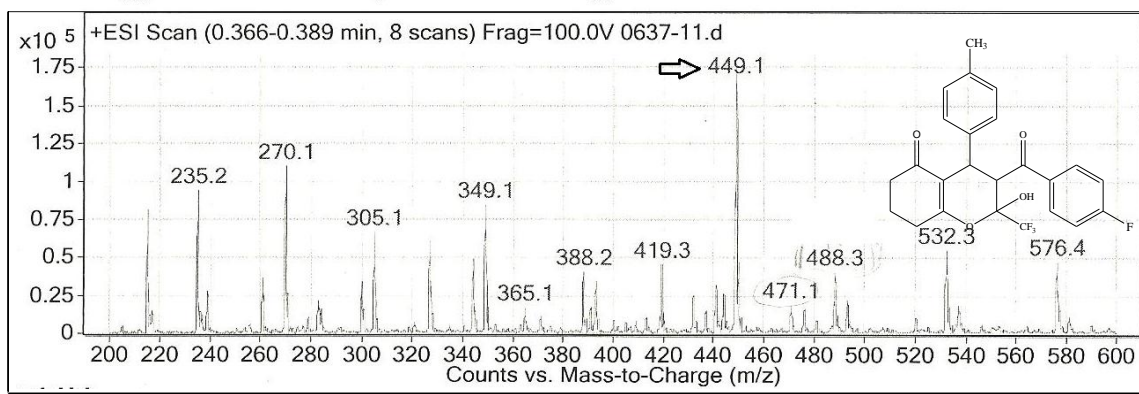


Figura 178: Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4dc**)

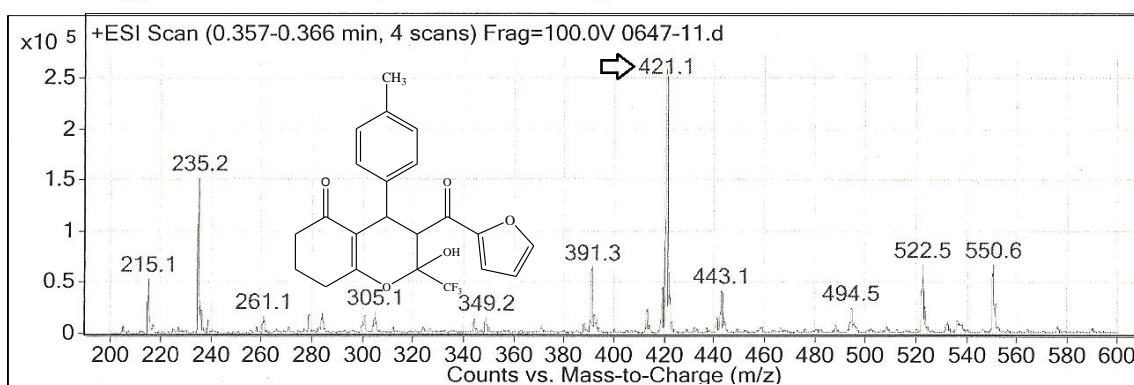


Figura 179: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4dd**).

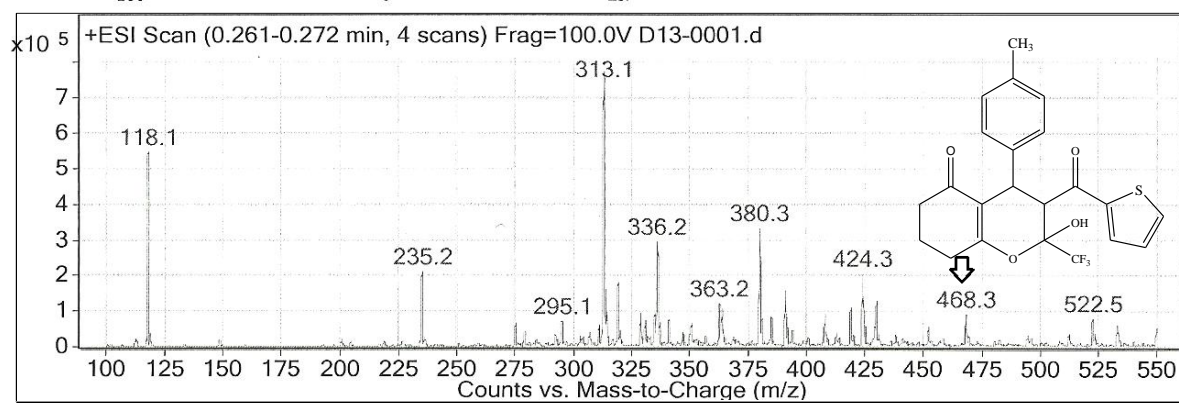


Figura 180: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4de**)

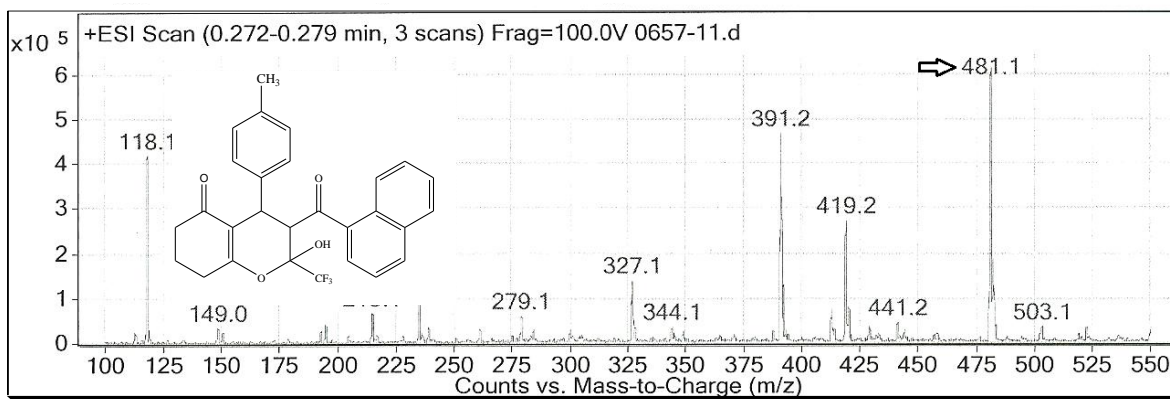


Figura 181: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4df**)

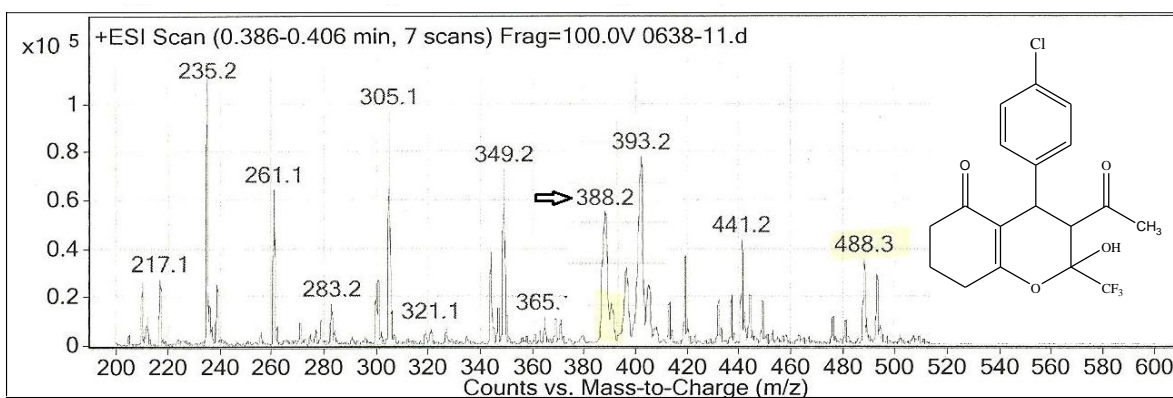


Figura 182: Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ea**)

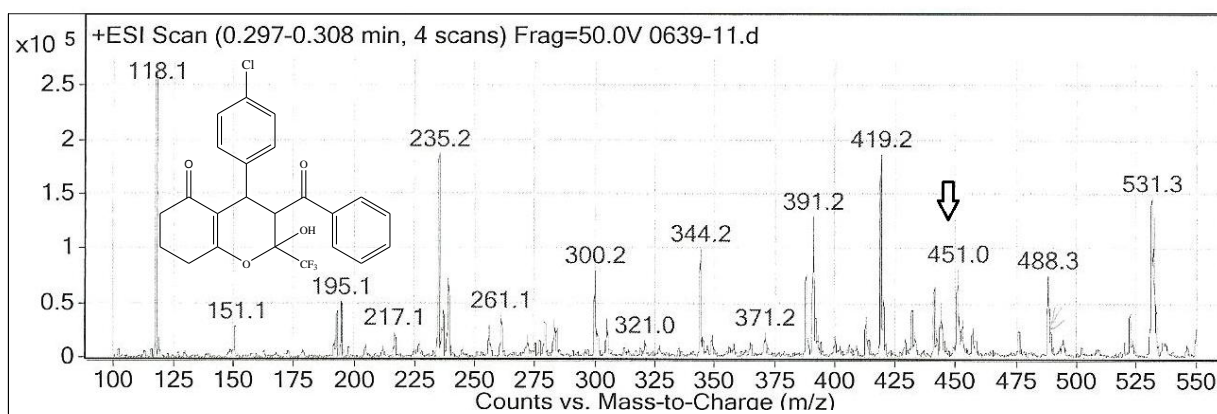


Figura 183: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4eb**).

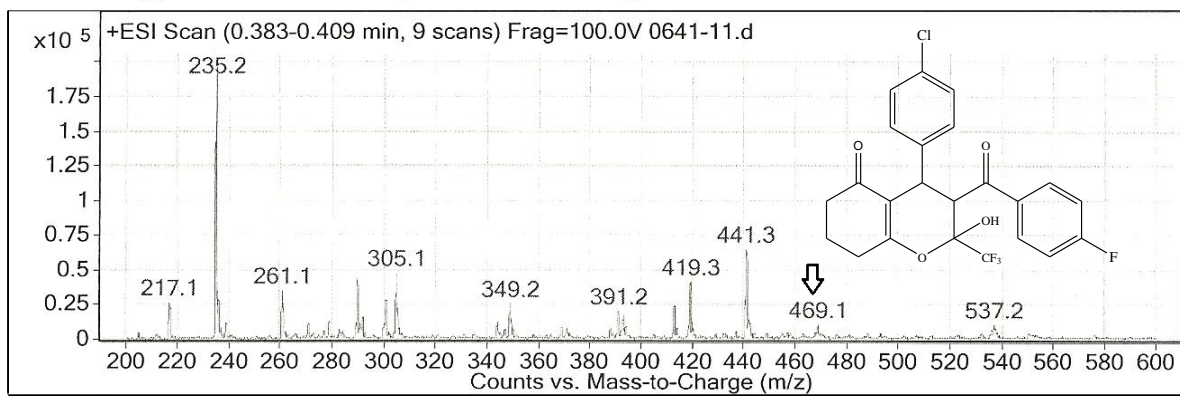


Figura 184: Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ec**).

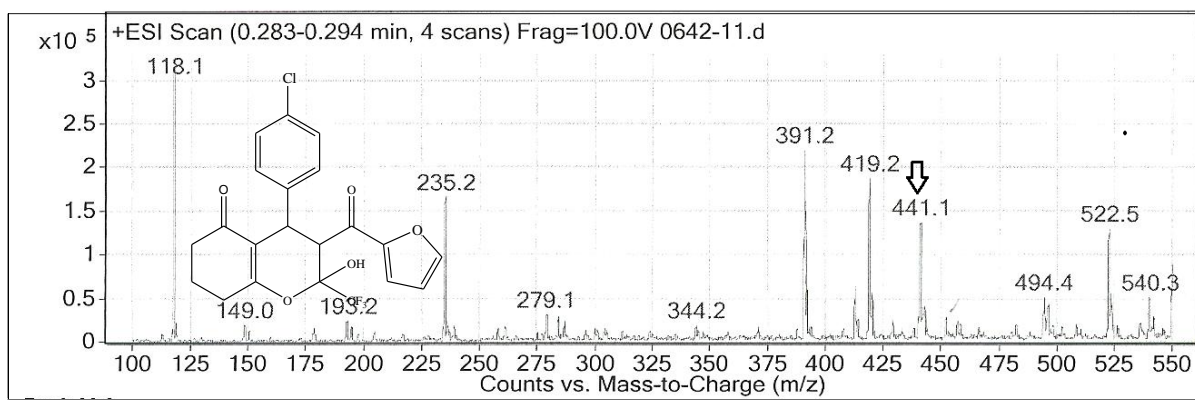


Figura 185: Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ed**)

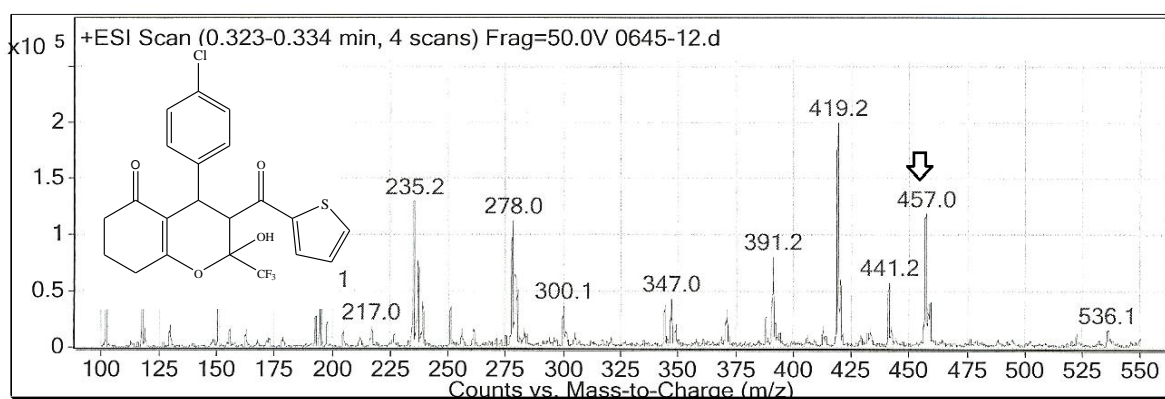


Figura 186: Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ee**).

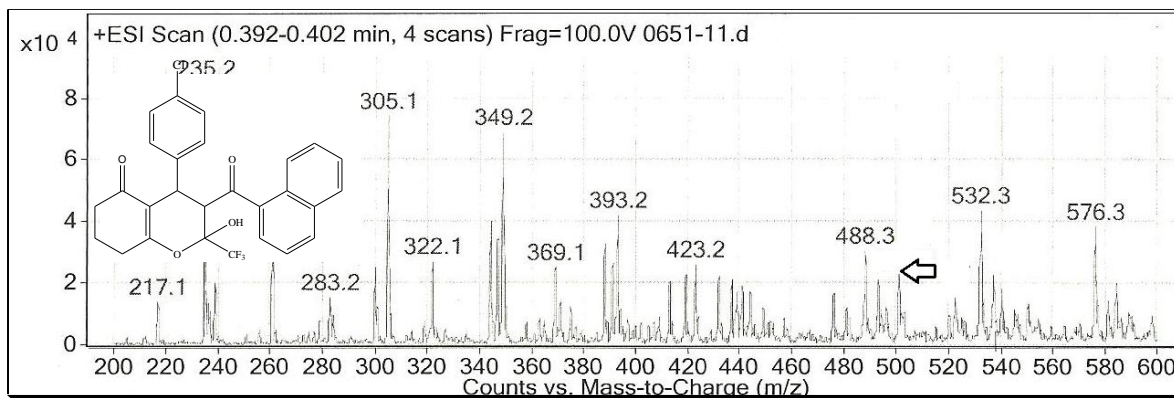


Figura 187: Espectro de CL-IES de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ef**) em DMSO-*d*₆.

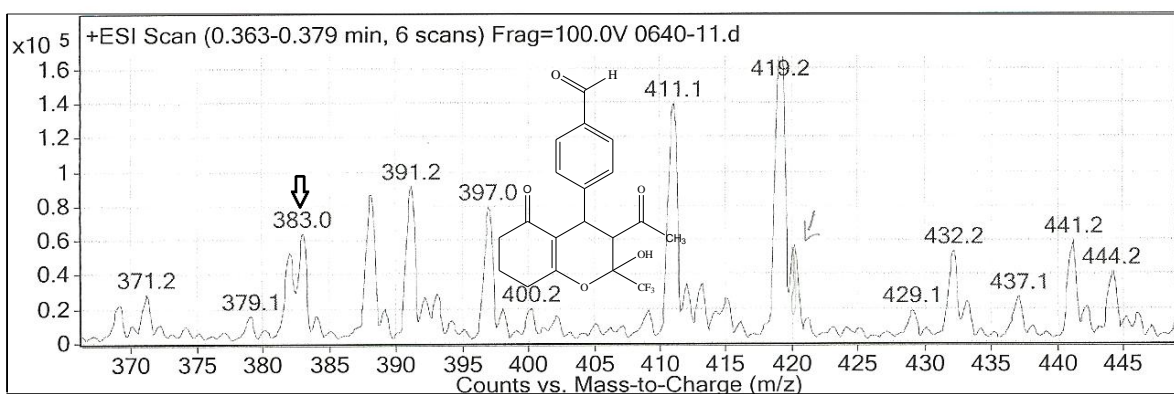


Figura 188: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fa**).

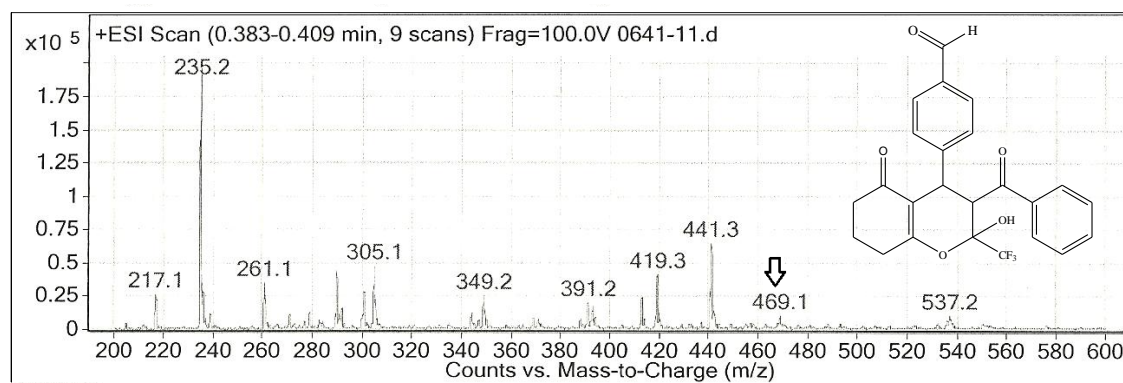


Figura 189: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fb**)

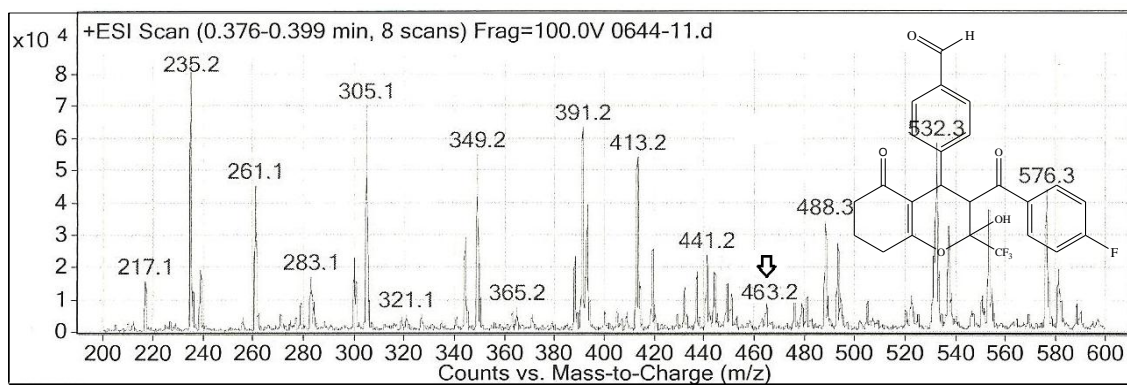


Figura 190: Espectro de CL-IES de 3-(4-fluorobenzoil)-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fc**)

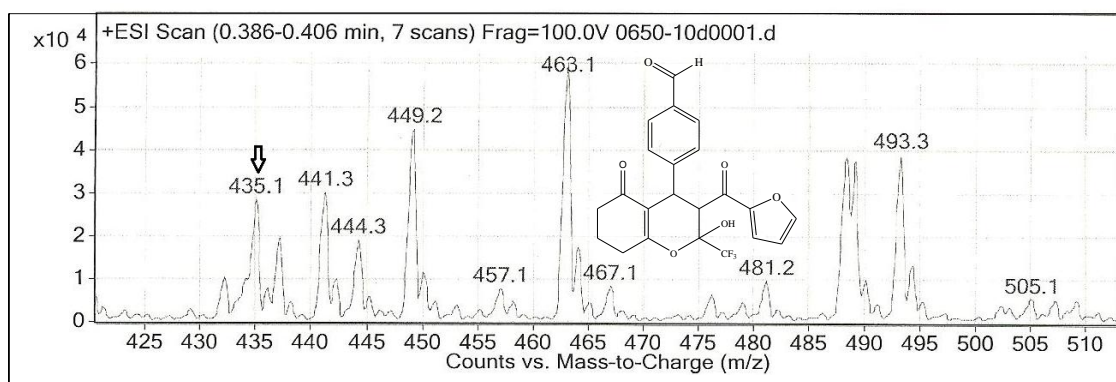


Figura 191: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fd**).

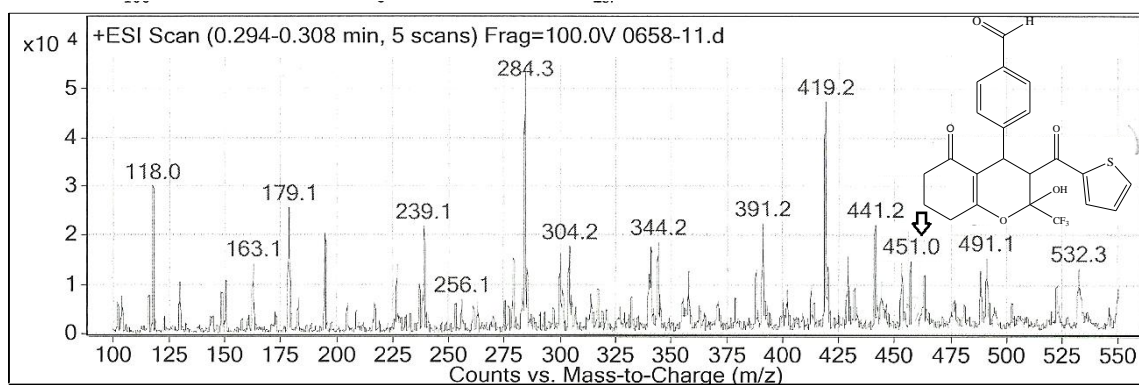


Figura 192: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fe**).

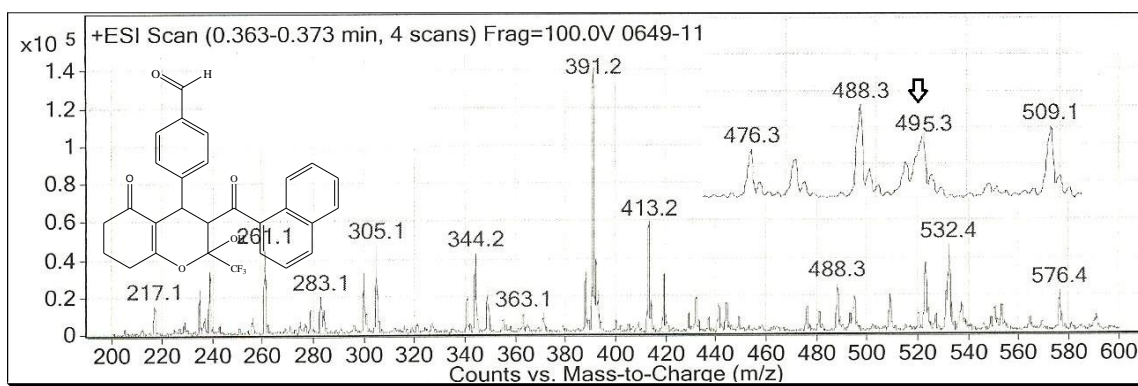


Figura 193: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ff**).

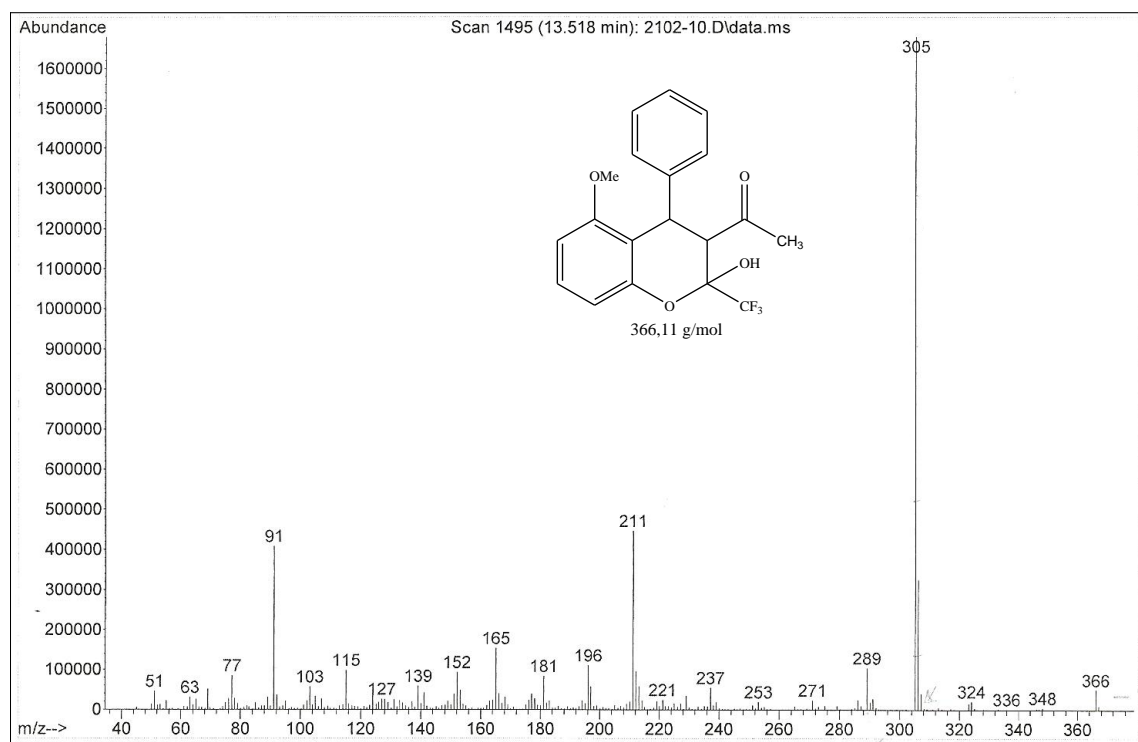


Figura 194: Espectro de massas de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-metoxicromano (**5aa**).

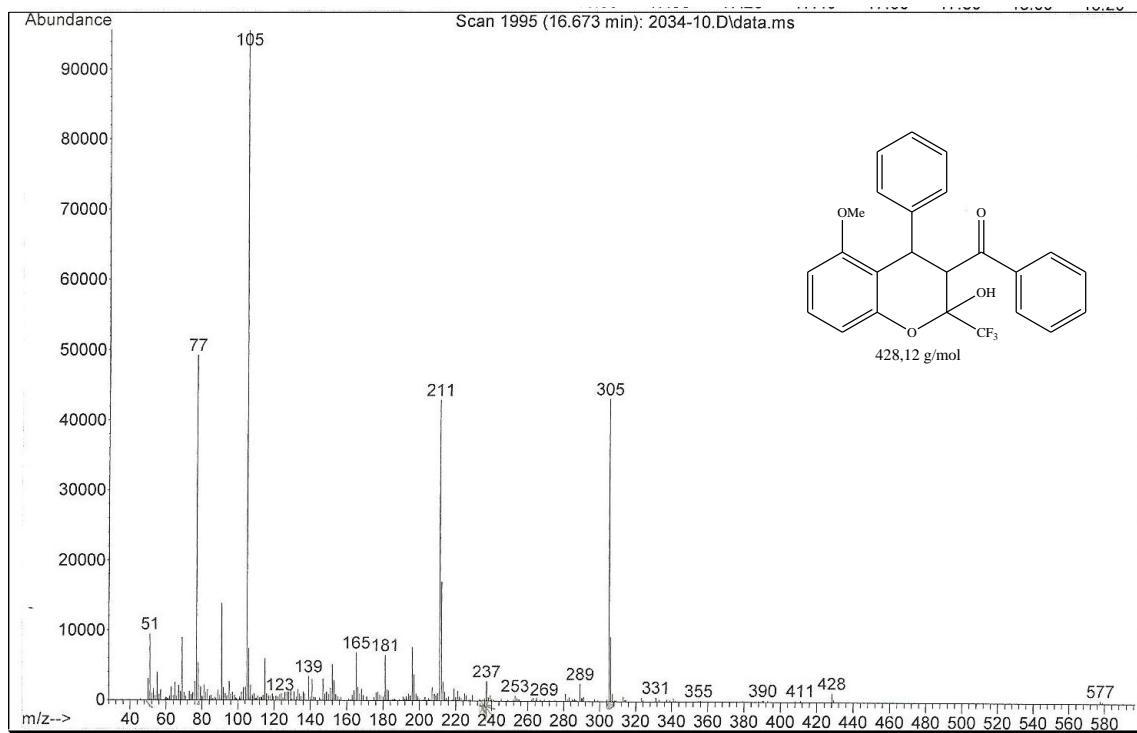


Figura 195: Espectro de massas de 3-benzoil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidr3xi-5-metoxicromano (**5ab**).

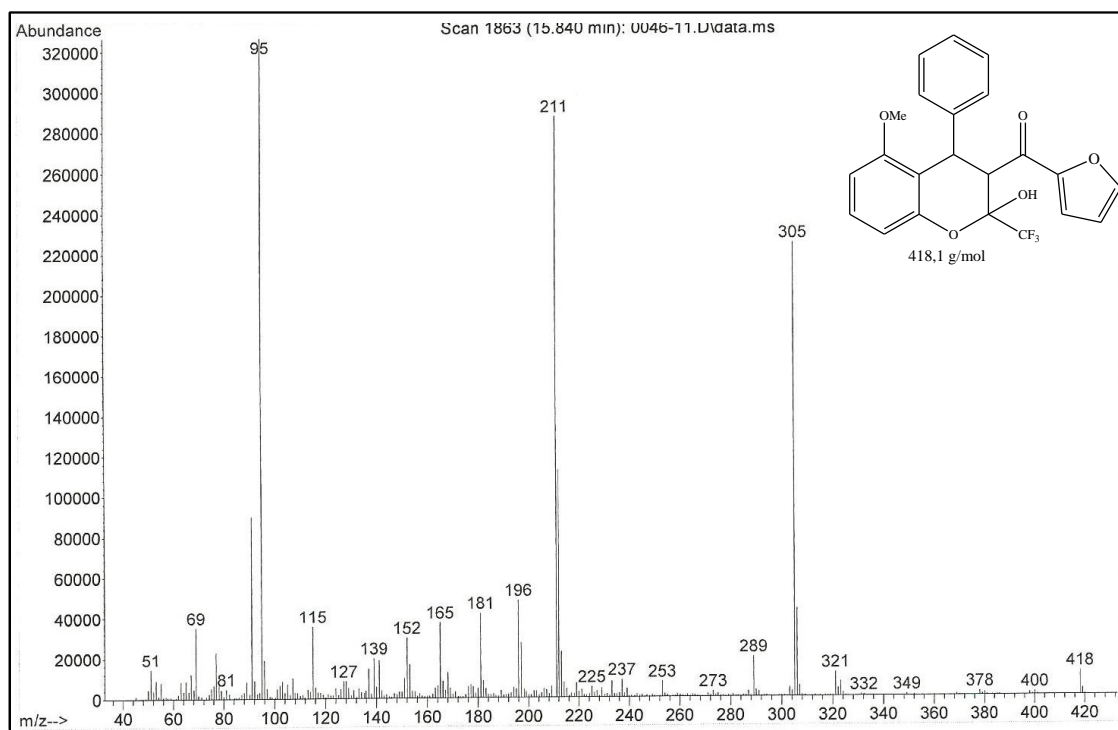


Figura 196 : Espectro de massas de 3-(2-furanoil)-2-hidr3xi-5-met3xi-4-fenil-2-(trifluormetil)-3,4-diidro-2*H*-cromano (**5ad**)

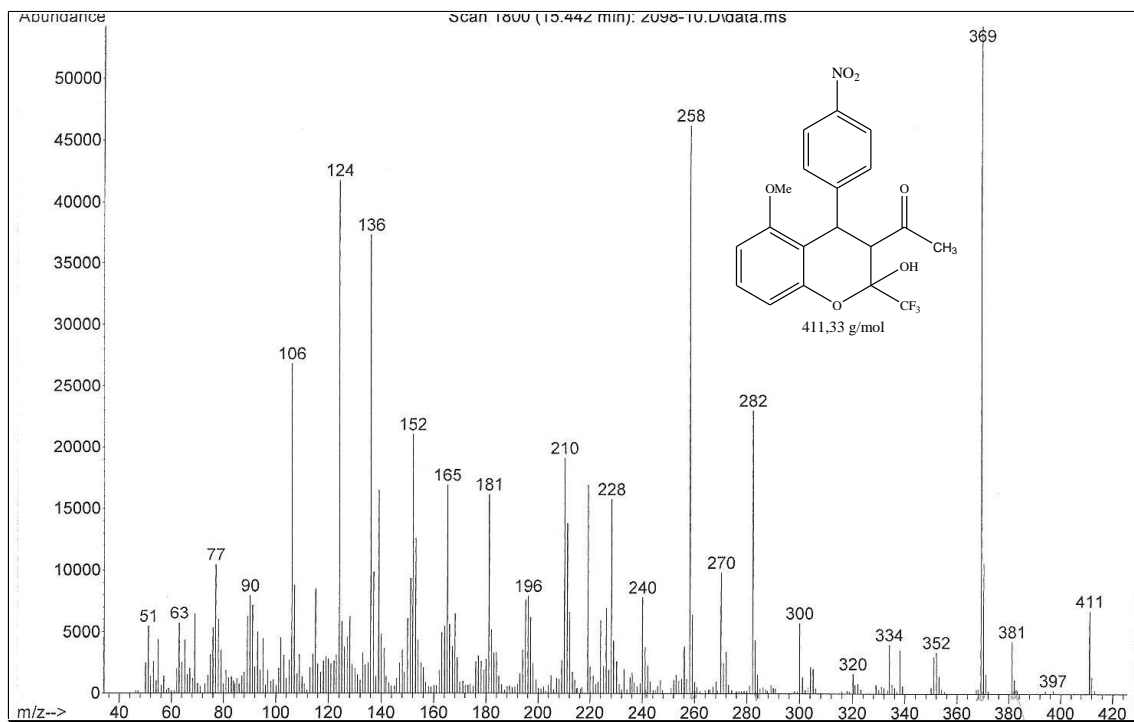


Figura 197: Espectro de massas de 3-acetil-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)-2-(trifluormetil)-3,4-diidro-2*H*-cromano (**5ba**).

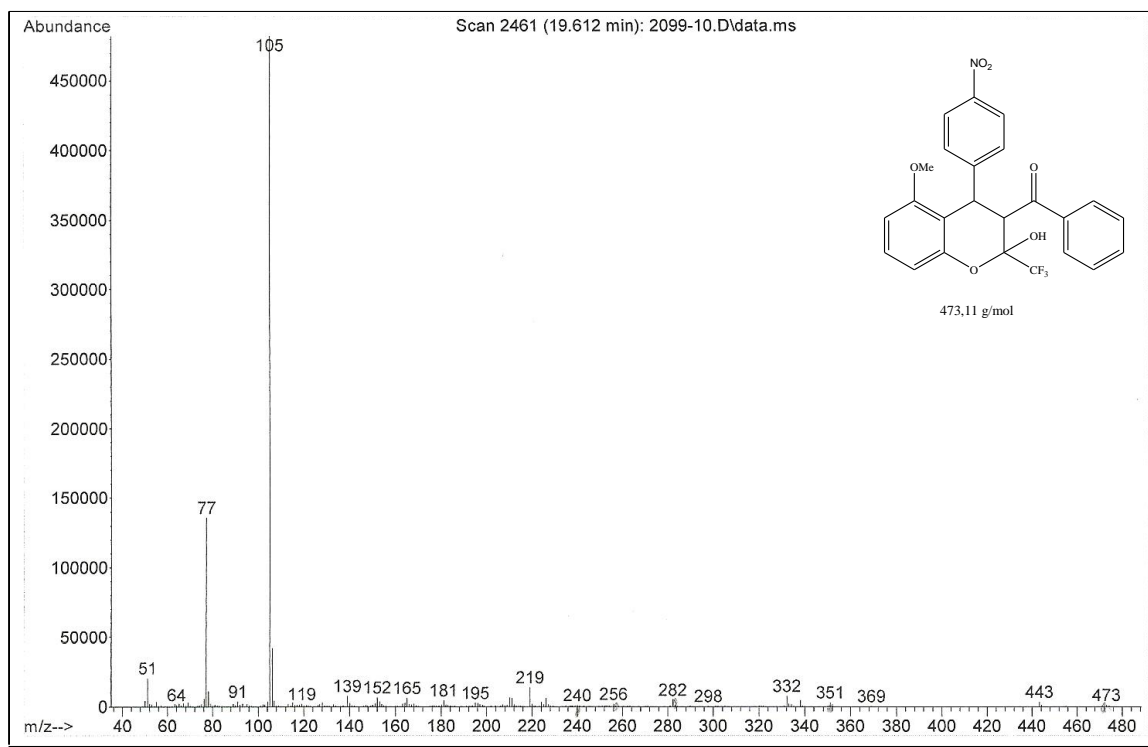


Figura 198: Espectro de massas de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bb**).

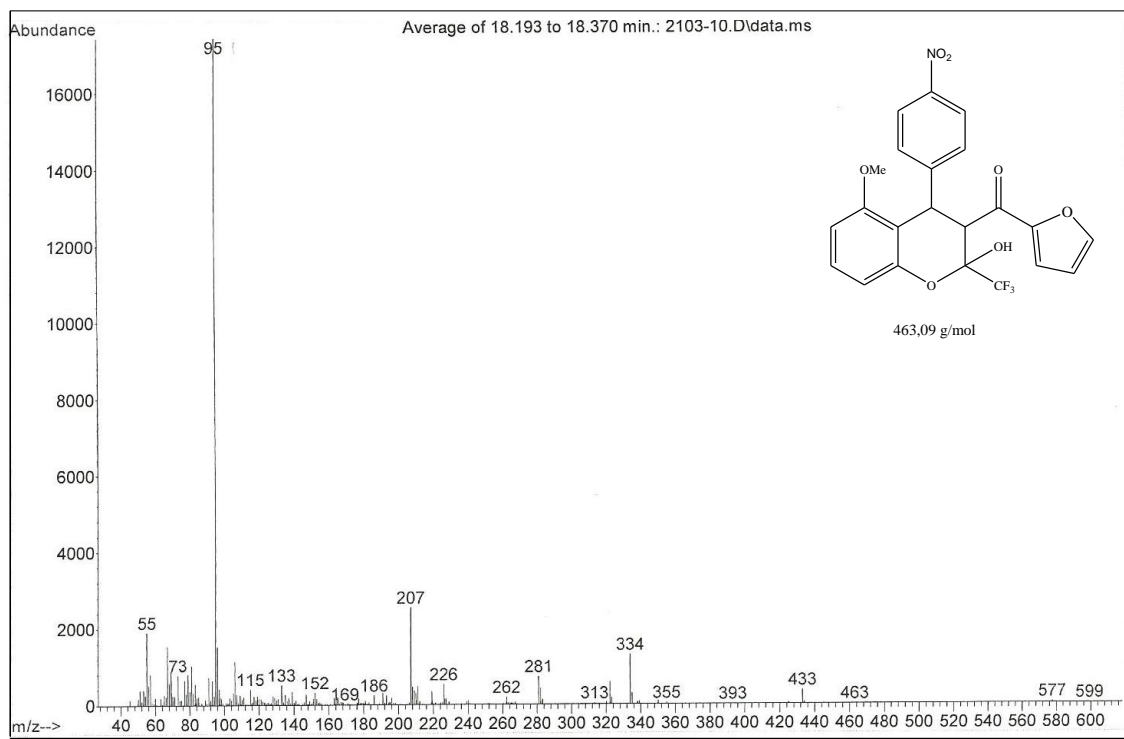


Figura 199: Espectro de massas de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-nitrofenil)cromano (**5bd**).

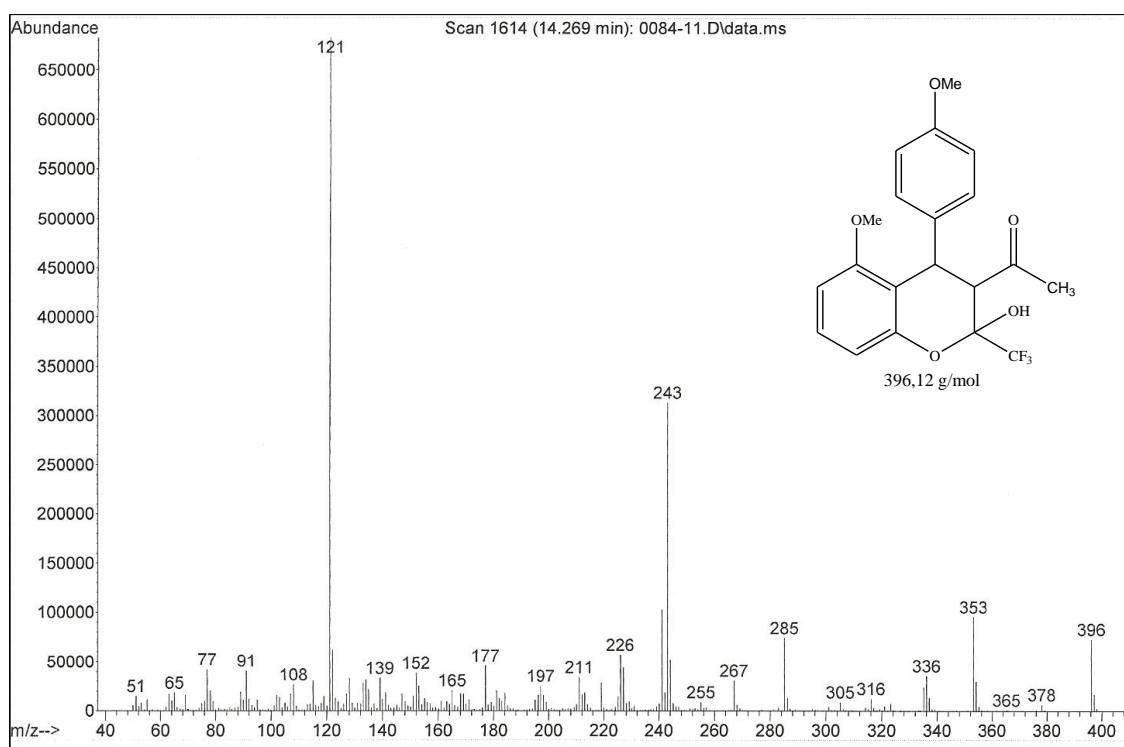


Figura 200: Espectro de massas de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5ca**).

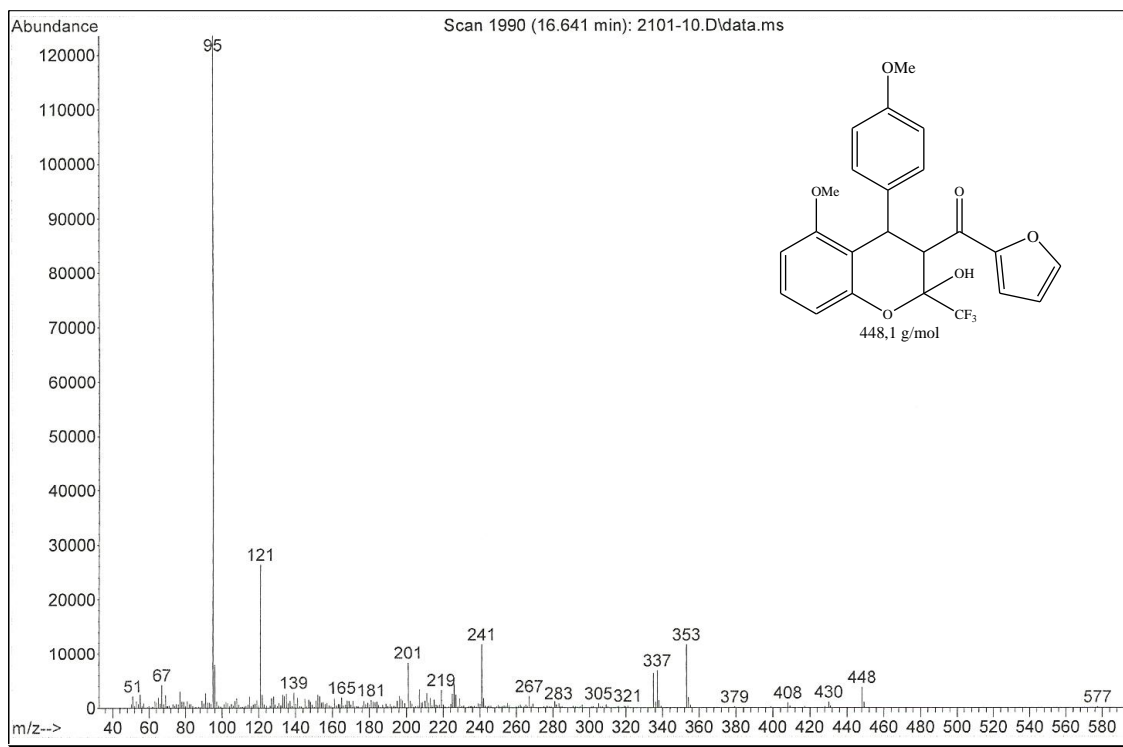


Figura 201: Espectro de massas de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-5-metoxicromano (**5cd**).

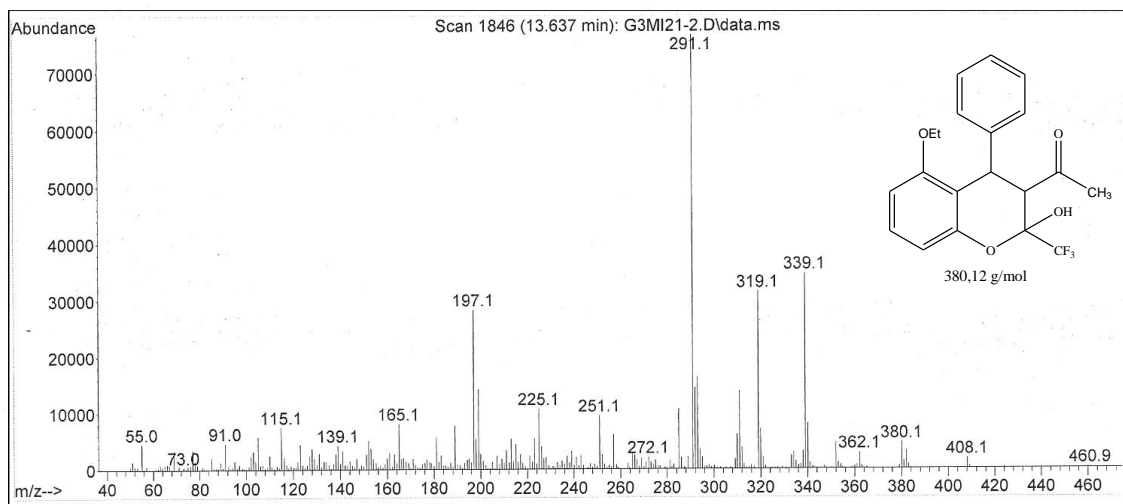


Figura 202: Espectro de massas de 3-acetil-5-etóxi-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidroxicromano (**6aa**).

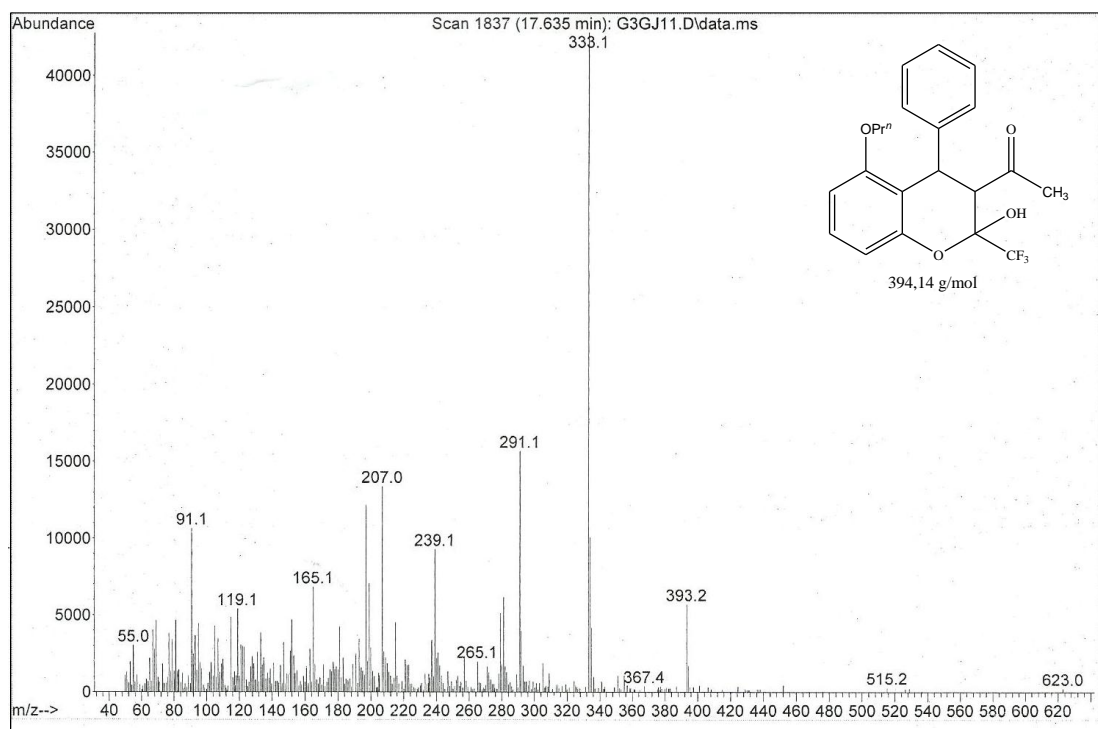


Figura 203: Espectro de massas de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-5-propoxicromano (**7aa**).

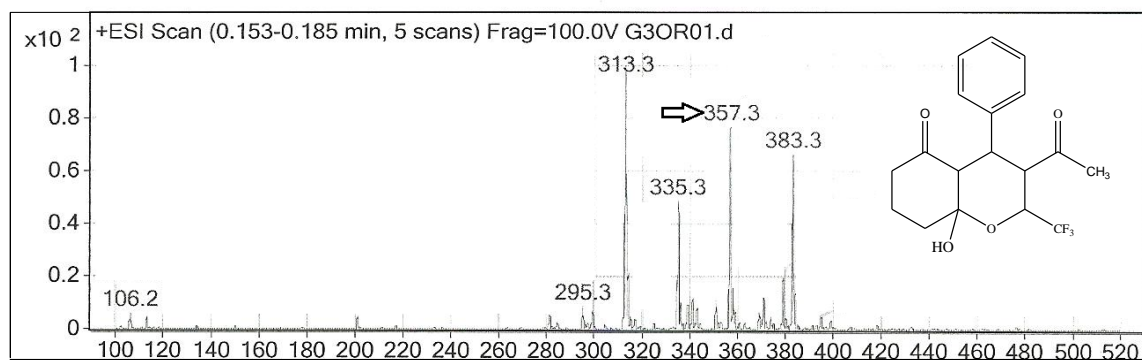


Figura 204: Espectro de CL-IES de 3-acetil-4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-octaidrocromen-5-ona (**8aa**).

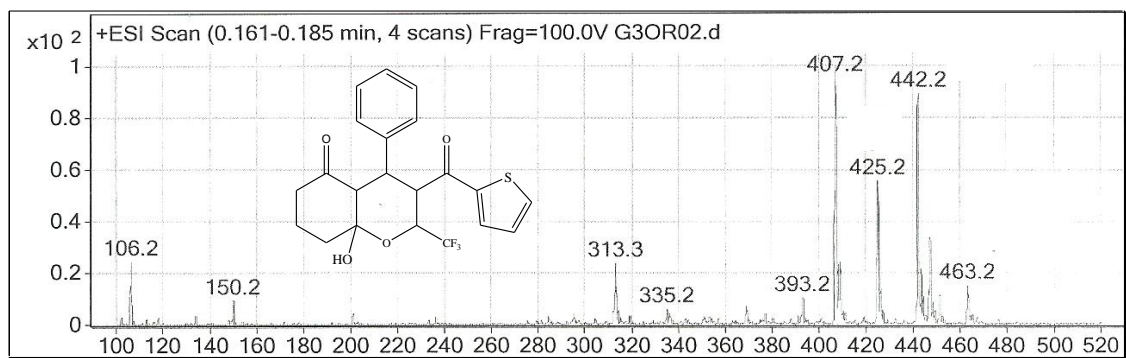


Figura 205: Espectro de CL-IES de 4-fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ae**).

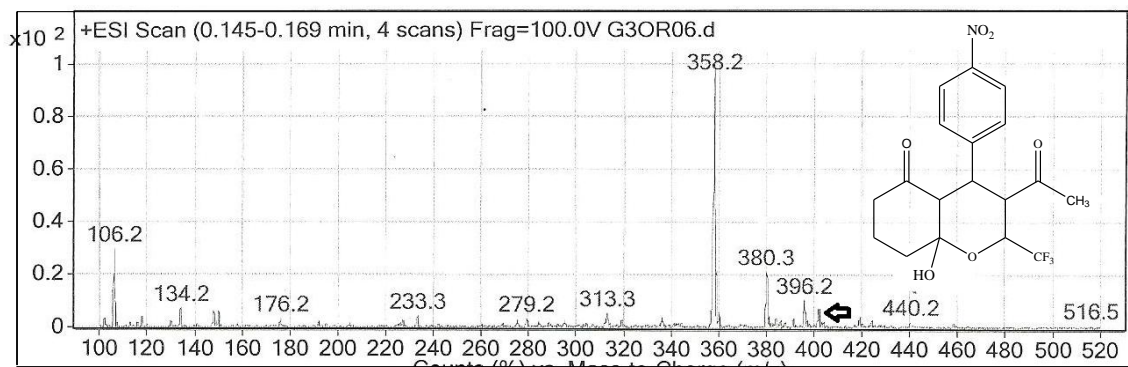


Figura 206: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ba**).

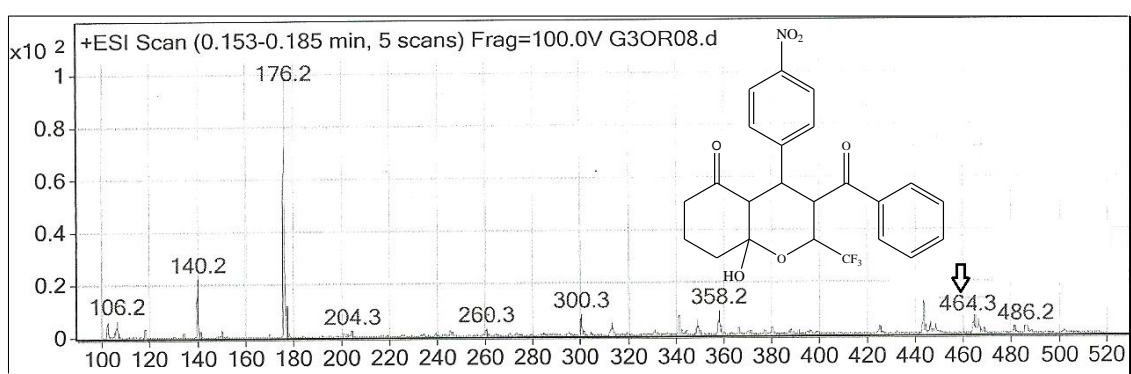


Figura 207: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-octaidrocromen-5-ona (**8bb**).

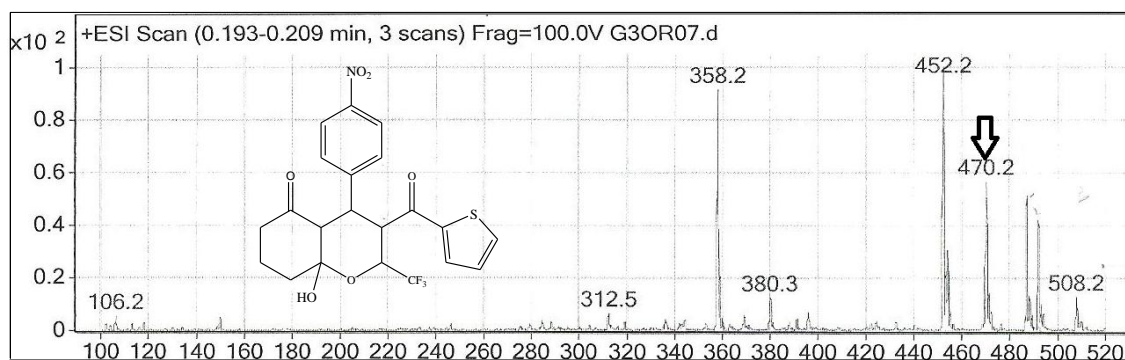


Figura 208: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8be**).

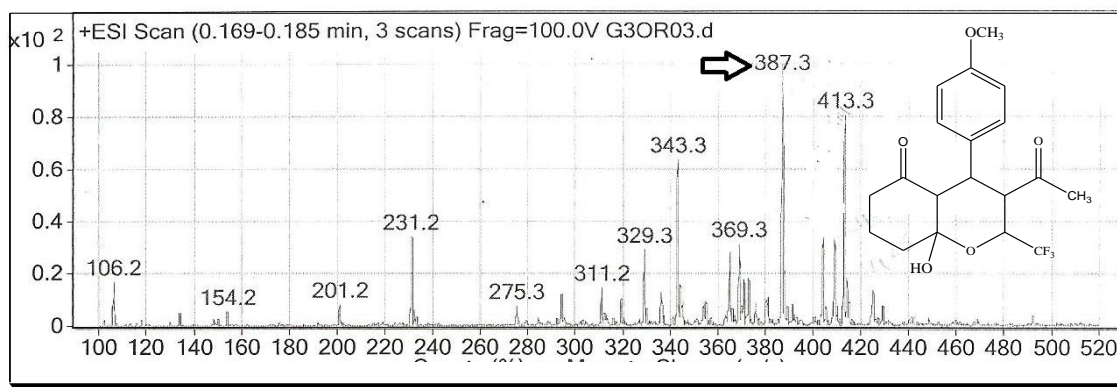


Figura 209: Espectro de CL-IES de 3-acetil-2-(trifluorometil)-8a-hidr3xi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8ca**).

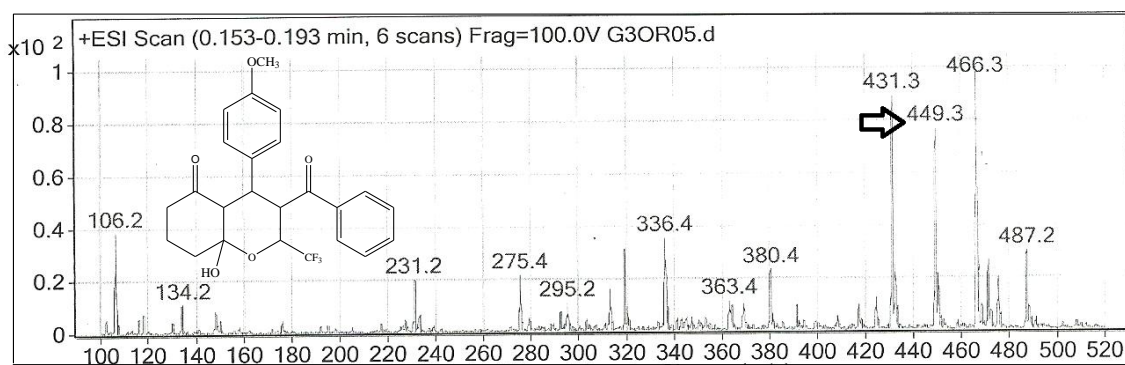


Figura 210: Espectro de CL-IES de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-8a-hidr3xi-4-(4-metoxifenil)-octaidrocromen-5-ona (**8cb**).

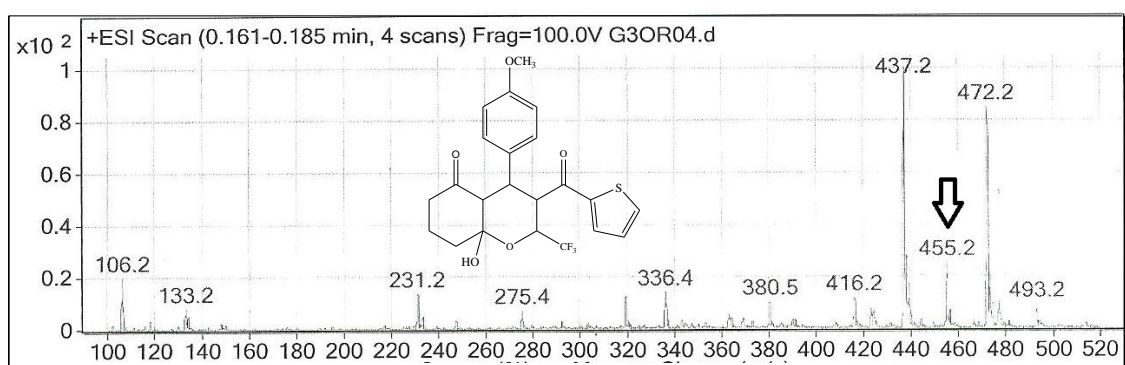


Figura 211: Espectro de CL-IES de 2-(trifluorometil)-8a-hidr3xi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ce**).

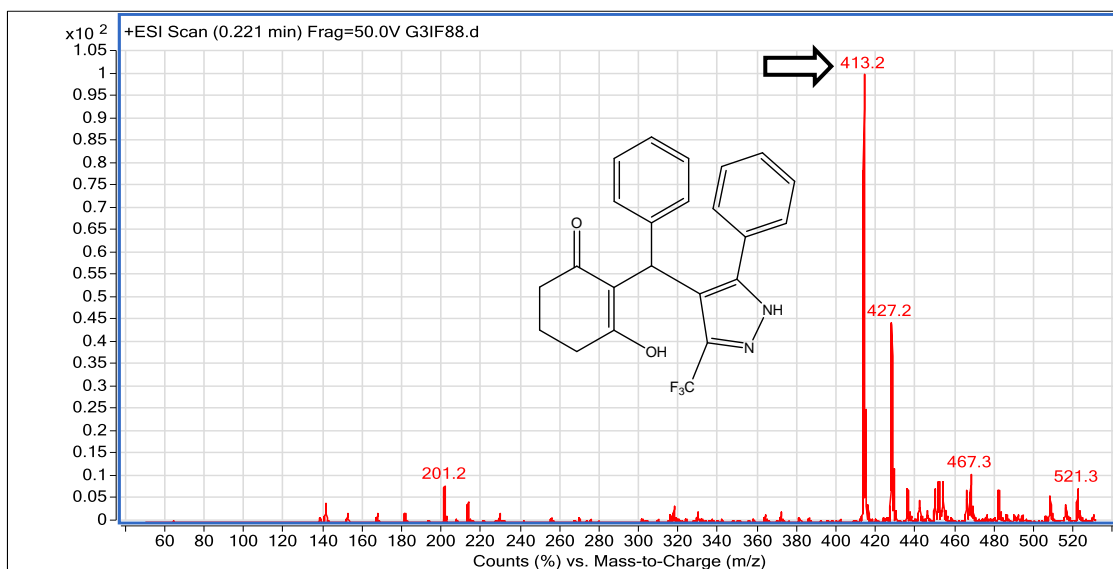


Figura 212: Espectro de CL-IES de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ab**).

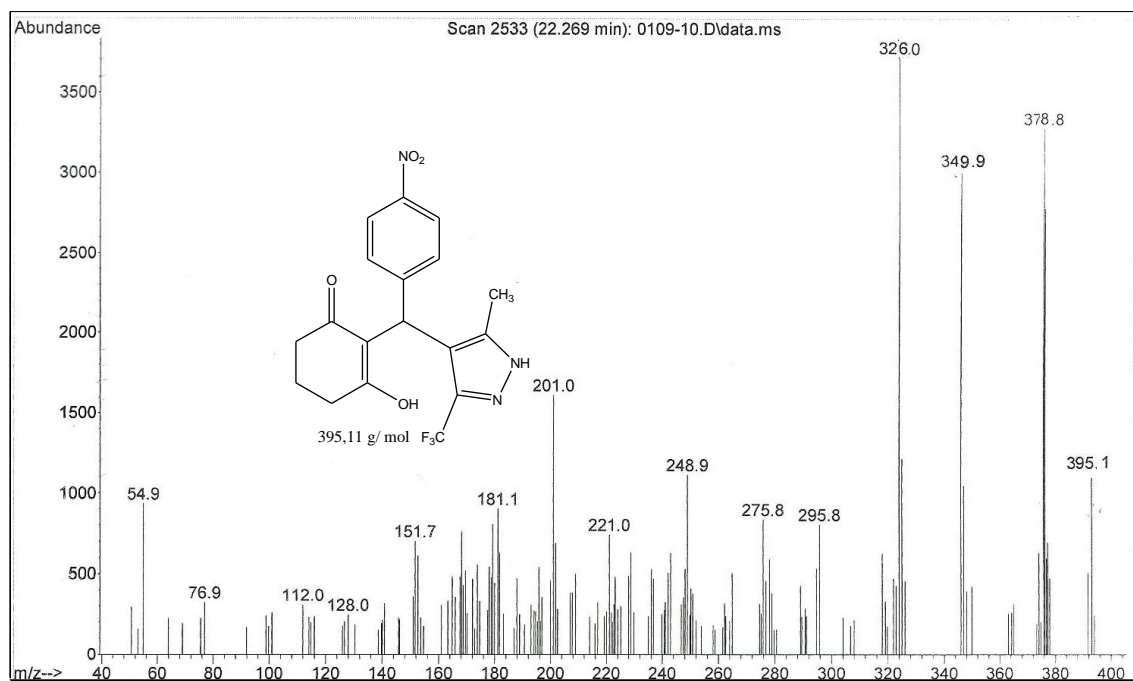


Figura 213: Espectro de massas de 2-[(5-trifluormetil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ba**)

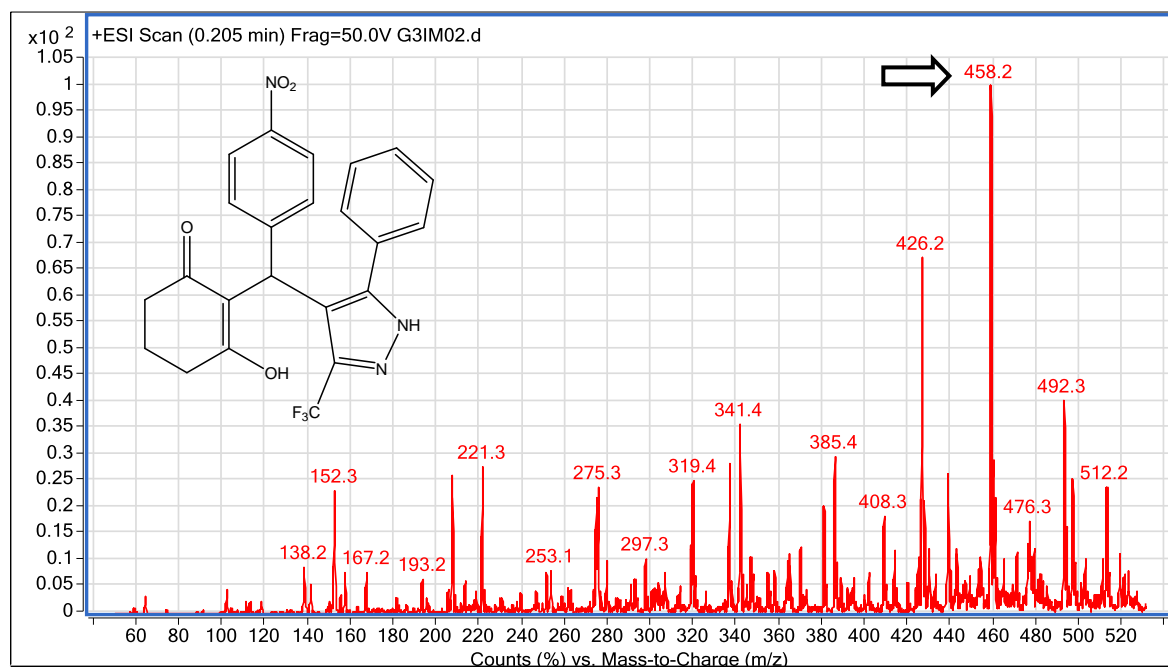


Figura 214: Espectro de CL-IES de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-4-nitrofenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10bb**).

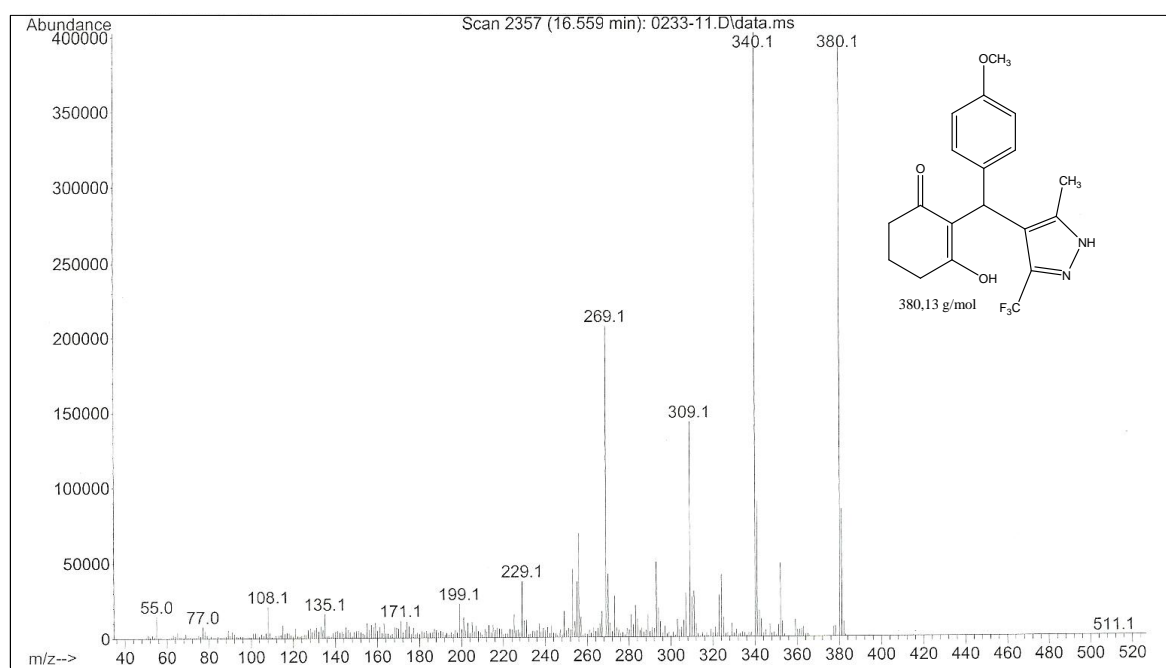


Figura 215: Espectro de massas de 2-[(5-trifluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10ca**).

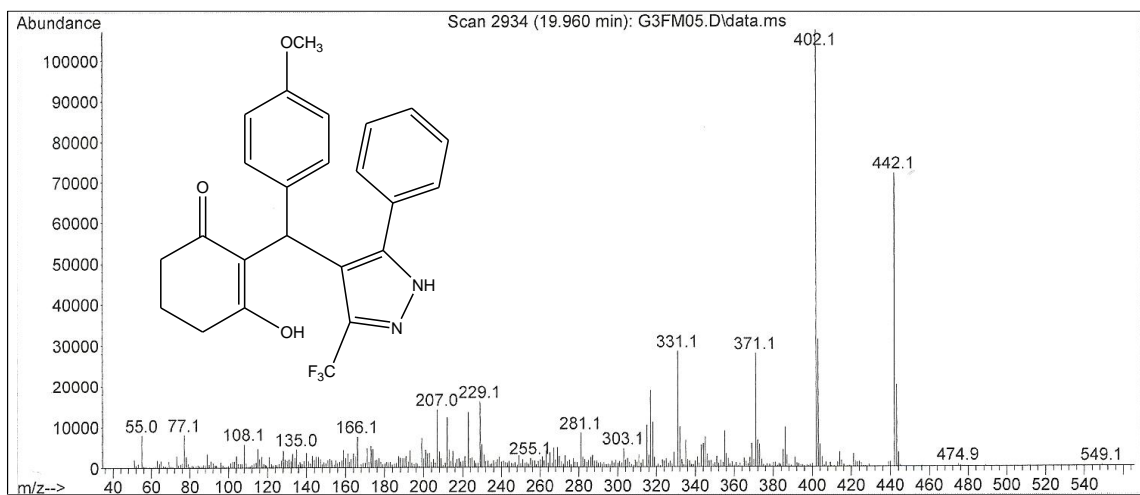


Figura 216: Espectro de massas de 2-[(3-fenil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metoxifenilmetil]-3-hidroxicicloex-2-en-1-ona (**10cb**).

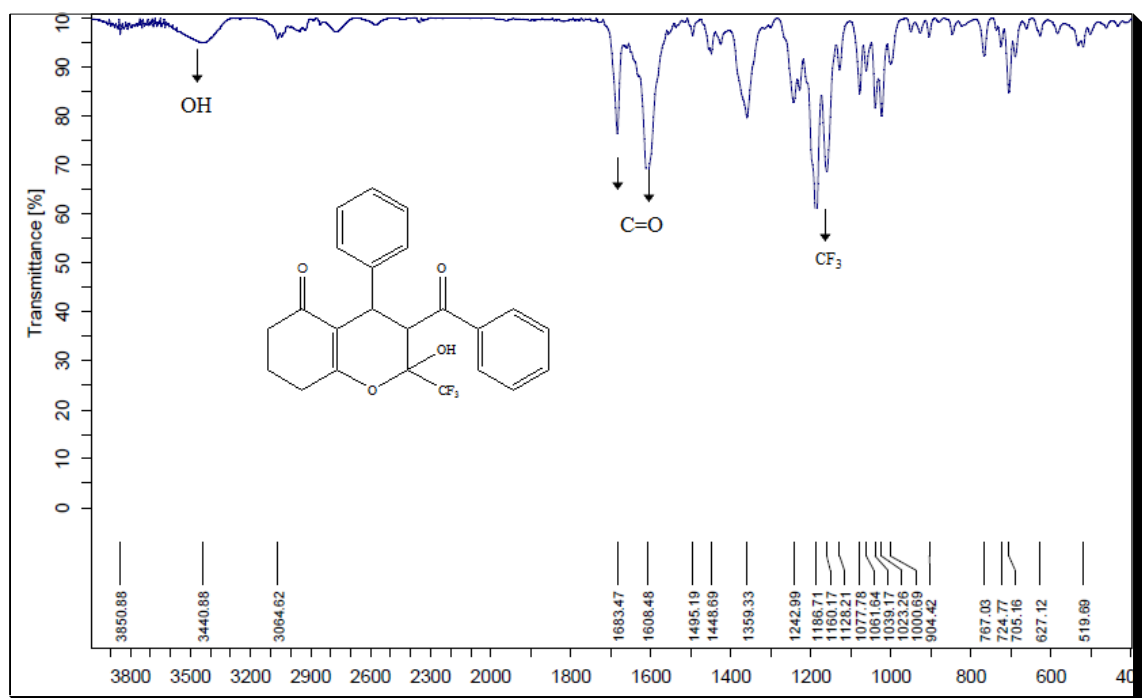


Figura 217: Espectro de infravermelho 3-benzoyl-4-fenil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona a (**4ab**) em KBr.

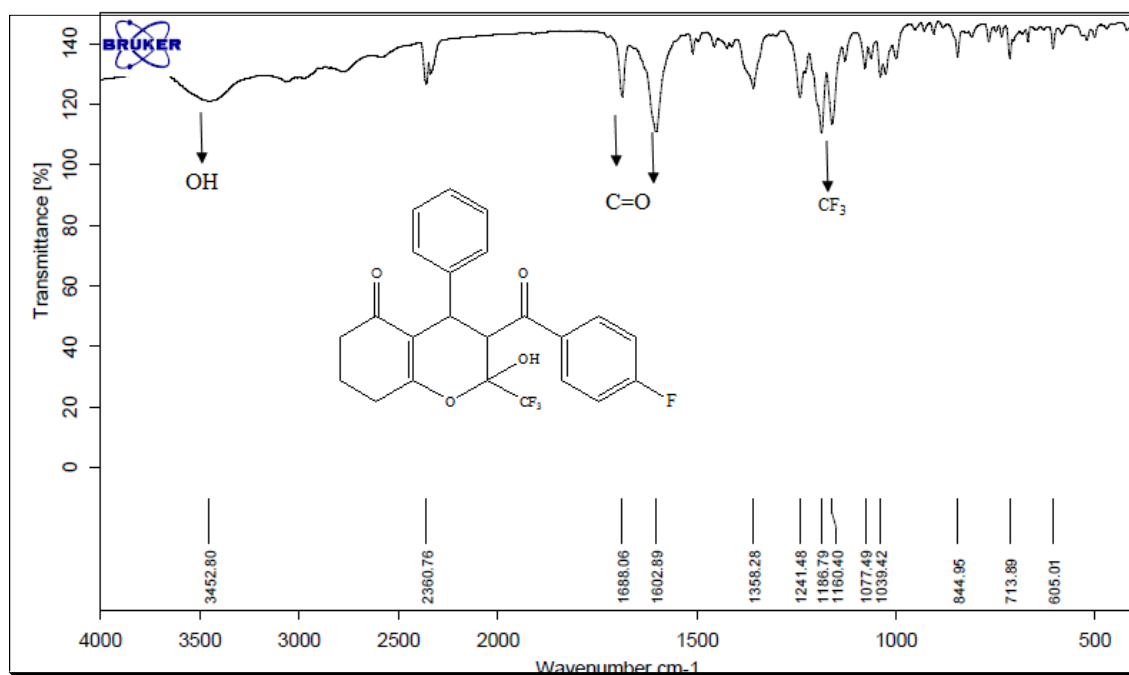


Figura 218: Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-hidroxi-4-fenil-2-(trifluorometil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ac**) em KBr.

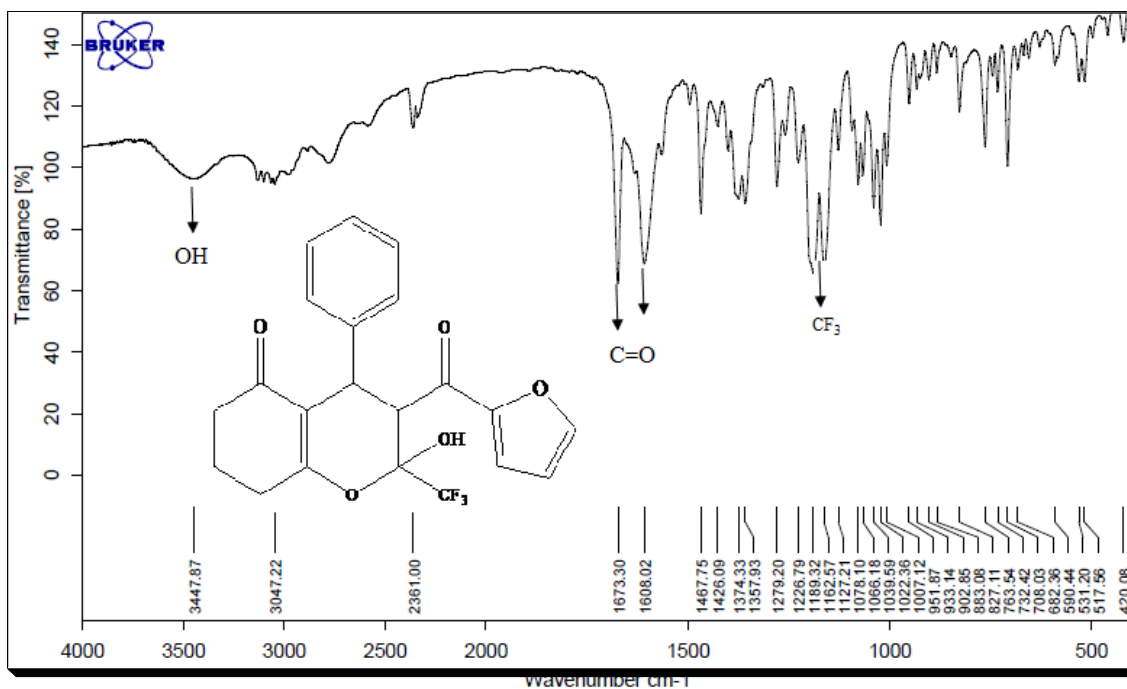


Figura 219: Espectro de infravermelho de 4-fenil-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ad**) em KBr.

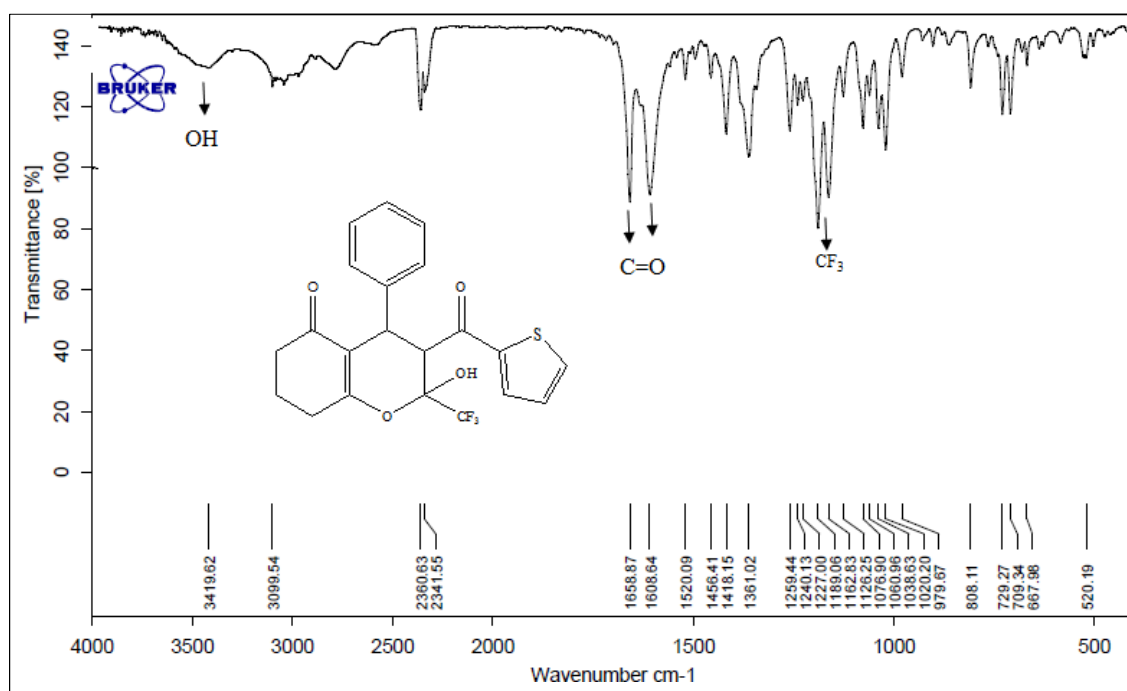


Figura 220: Espectro de infravermelho de 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ae**) em KBr.

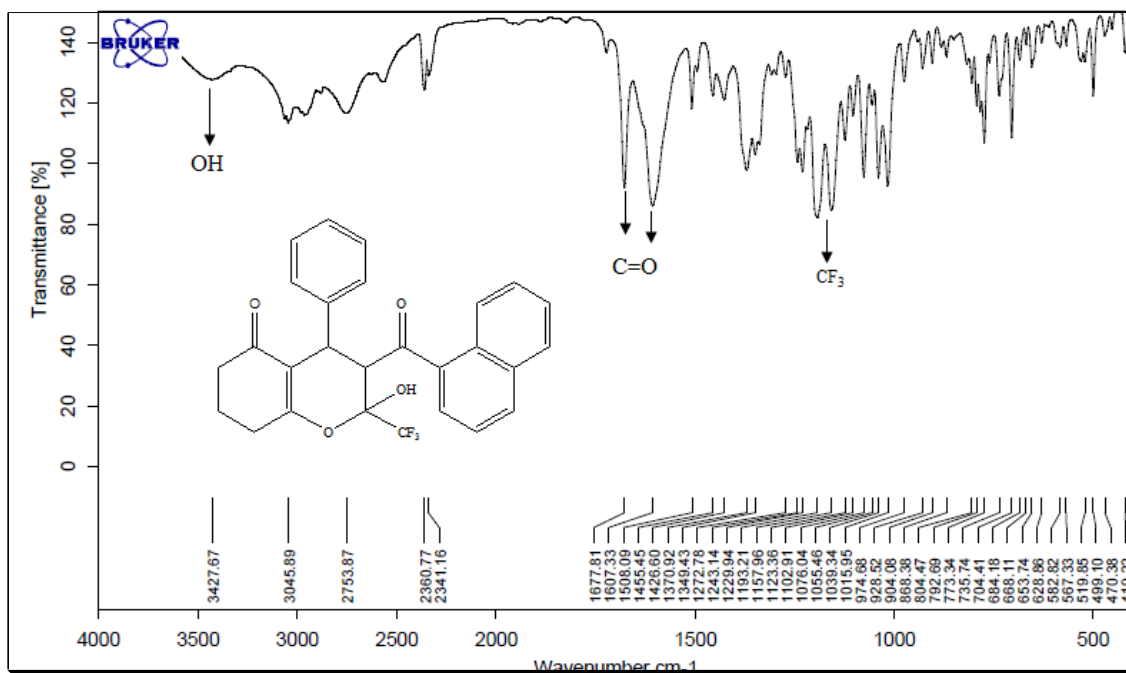


Figura 221: Espectro de infravermelho 4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4af**) em KBr.

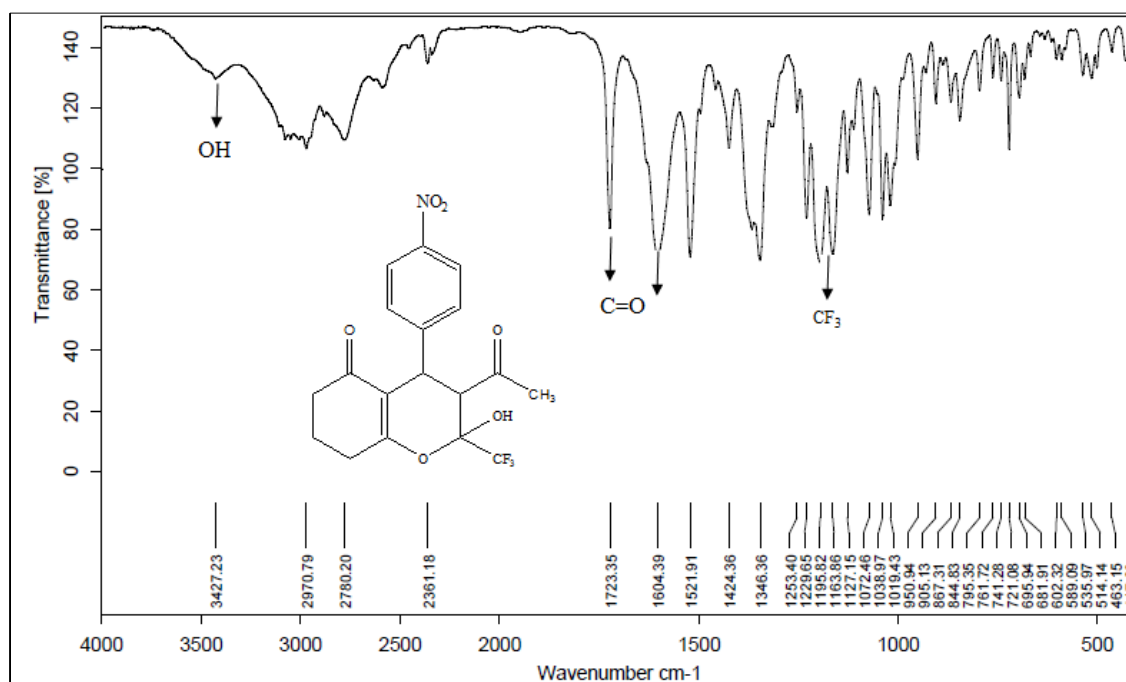


Figura 222: Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ba**) em KBr.

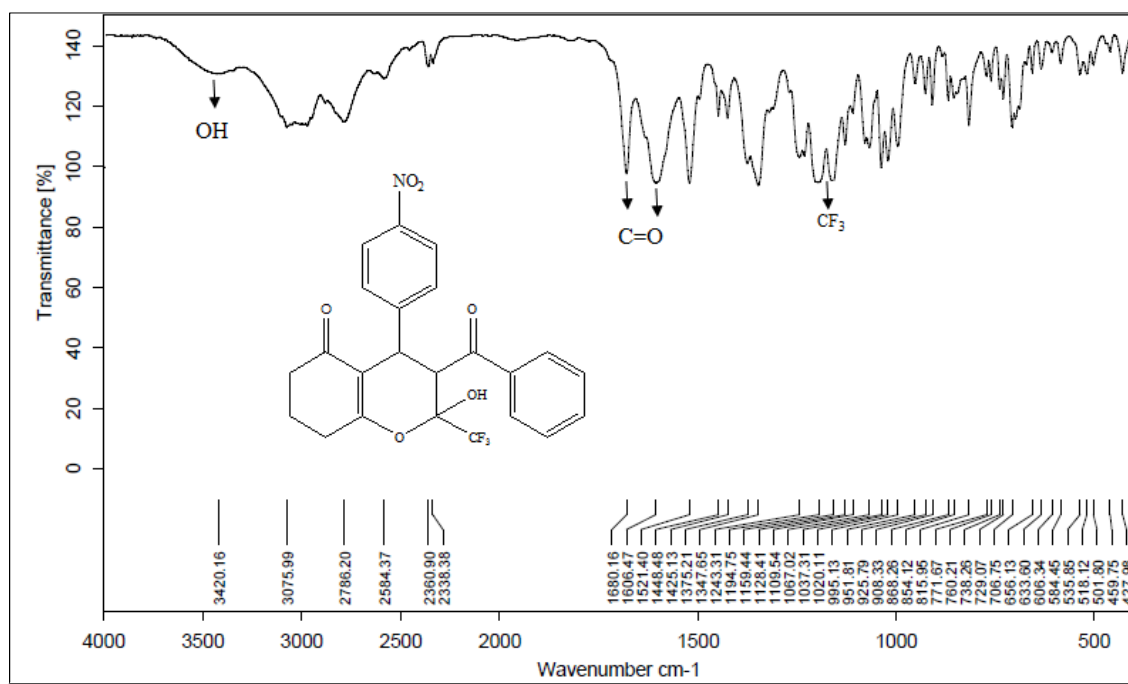


Figura 223: Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bb**) em KBr.

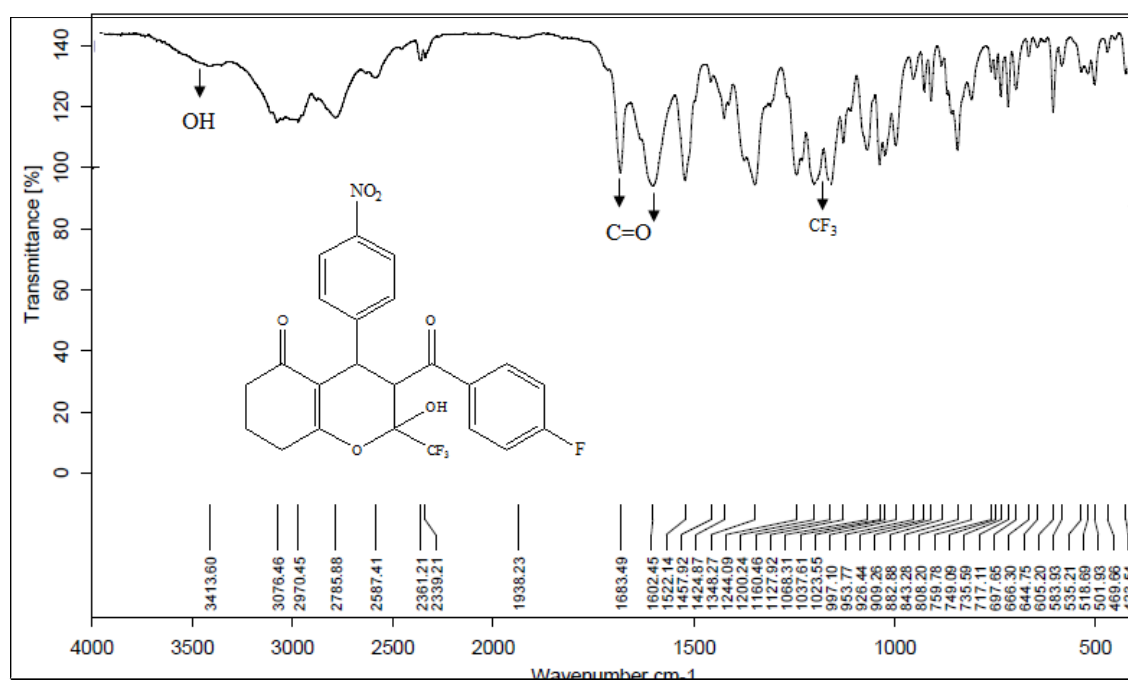


Figura 224: Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bc**) em KBr.

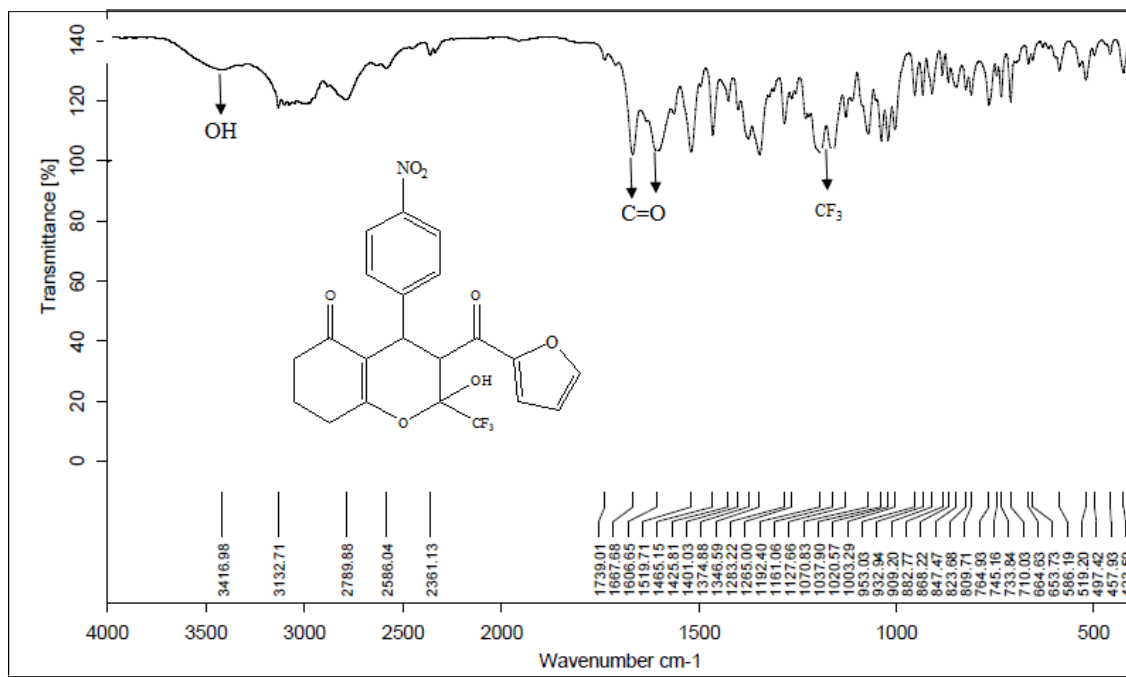


Figura 225: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4bd**) em KBr.

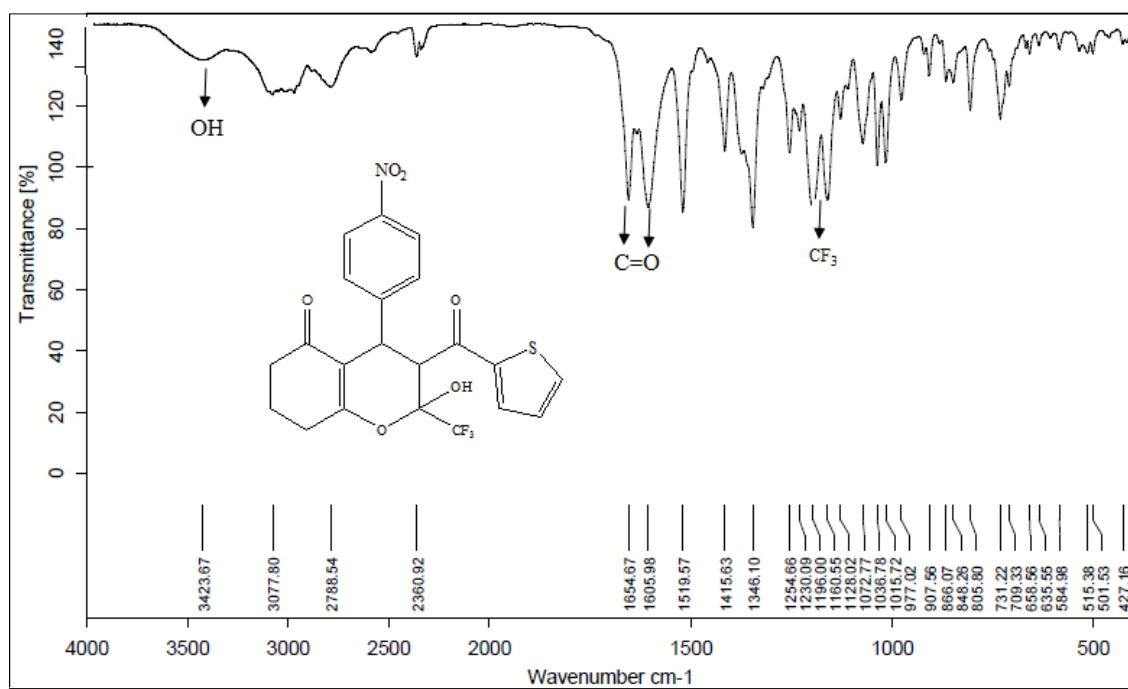


Figura 226: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-nitrofenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4be**) em KBr.

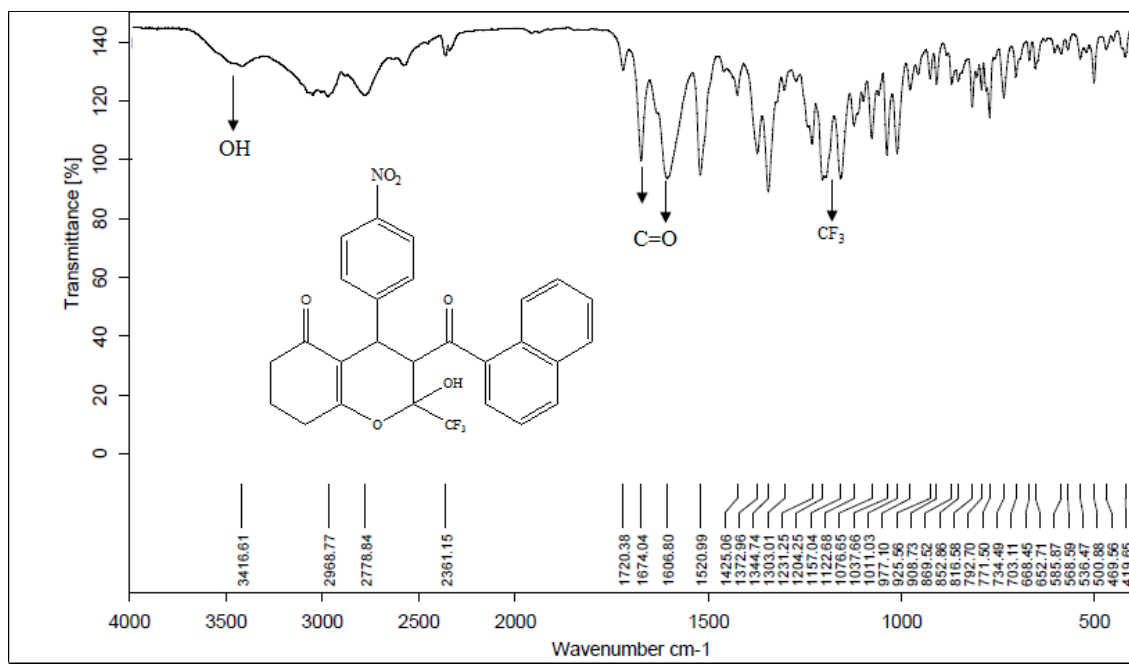


Figura 227: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-4-(4-nitrofenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4bf**) em KBr.

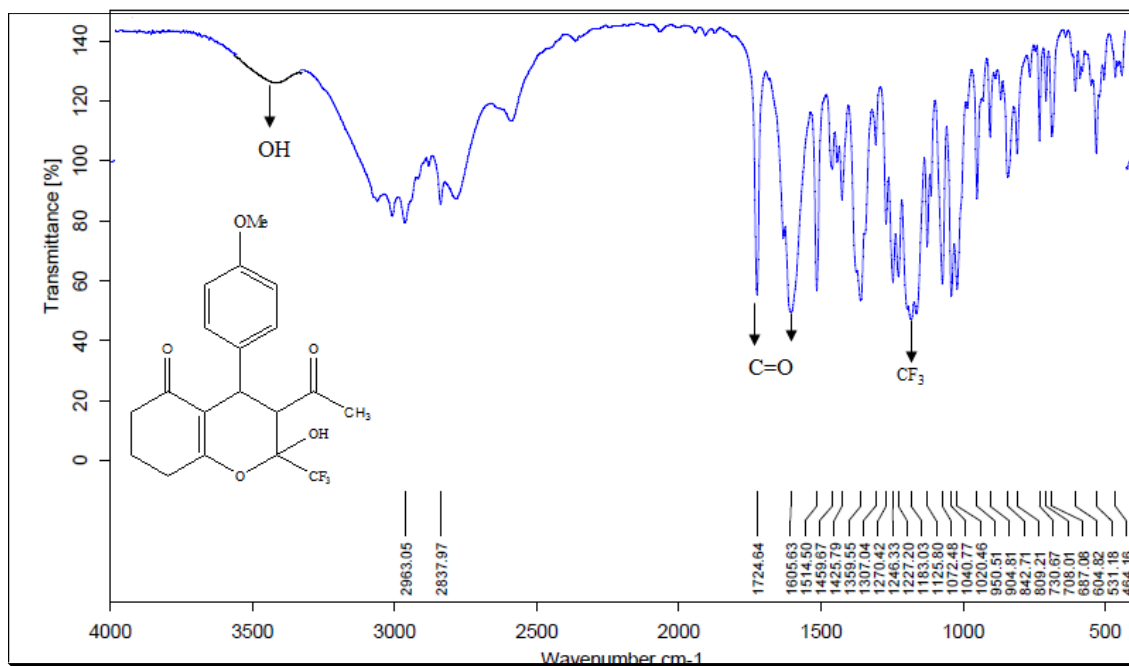


Figura 228: Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ca**) em KBr.

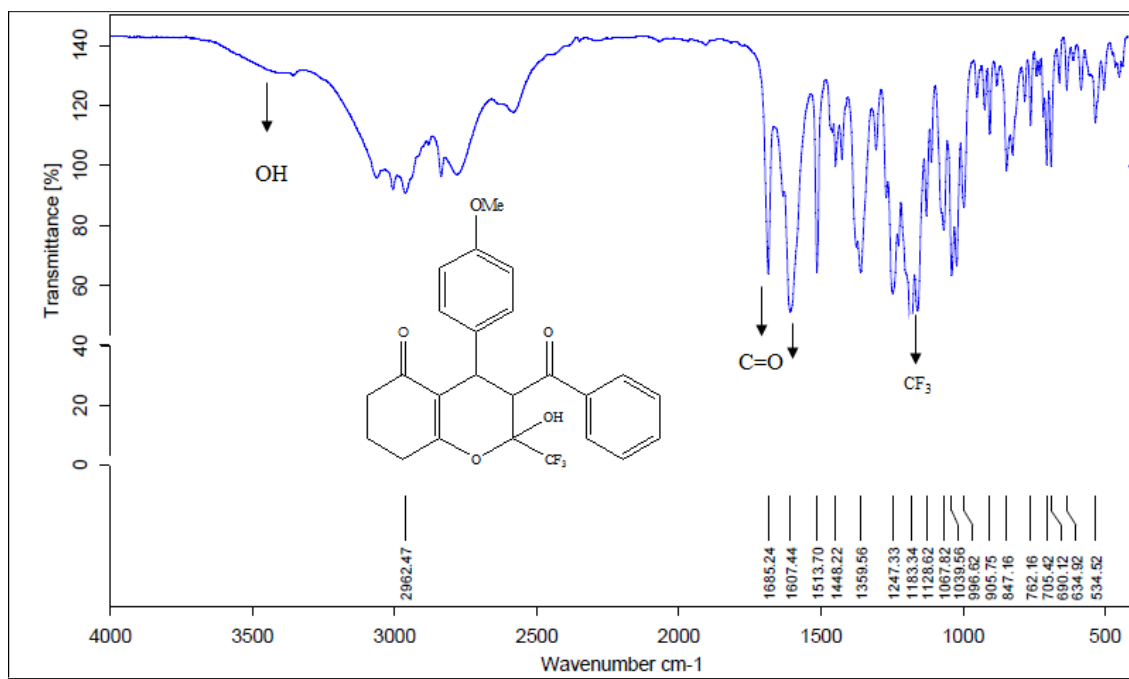


Figura 229: Espectro de infravermelho de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4cb**) em KBr.

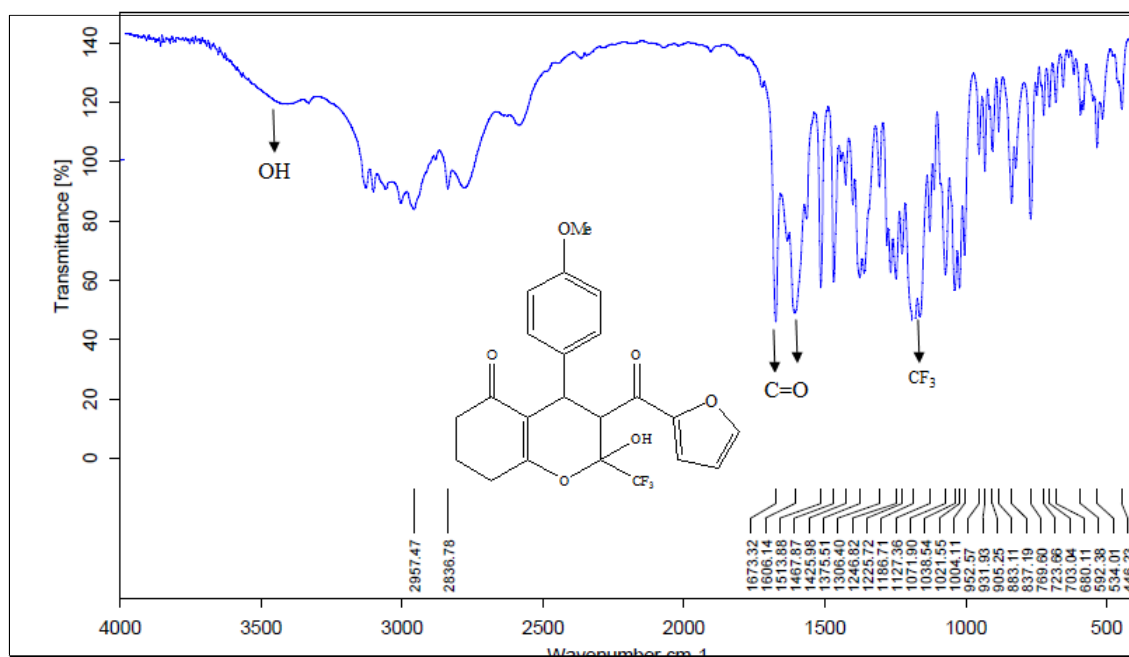


Figura 230: Espectro de infravermelho de 2-(trifluorometil)-3-(2-Furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4cd**) em KBr.

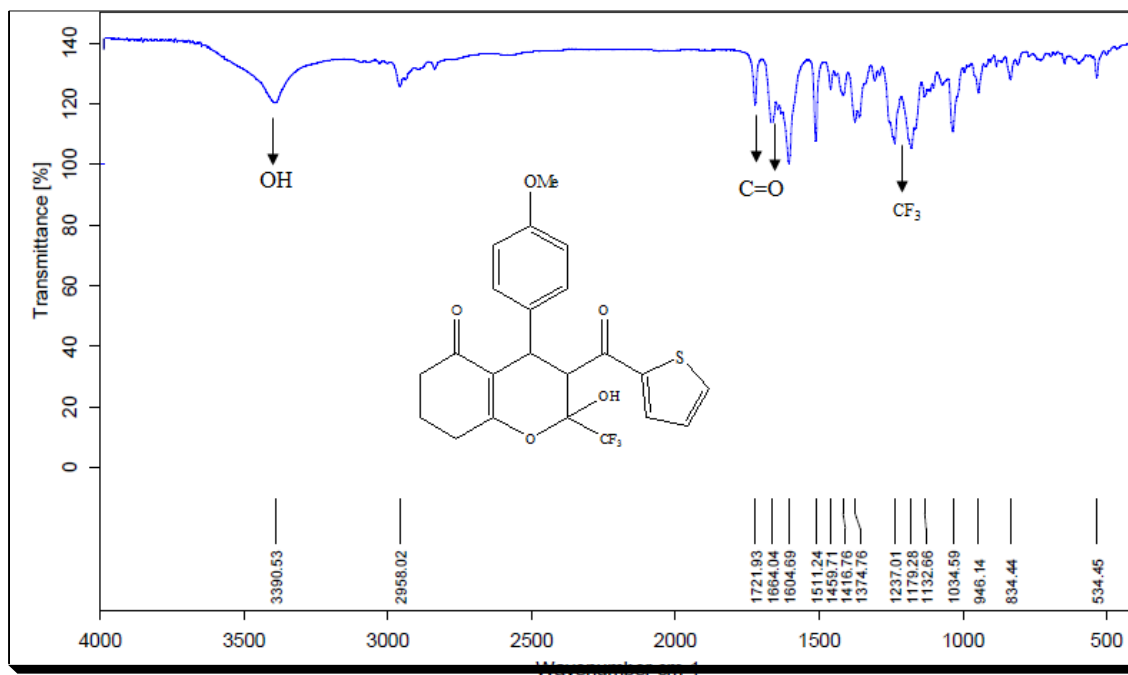


Figura 231: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metoxifenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ce**) em KBr.

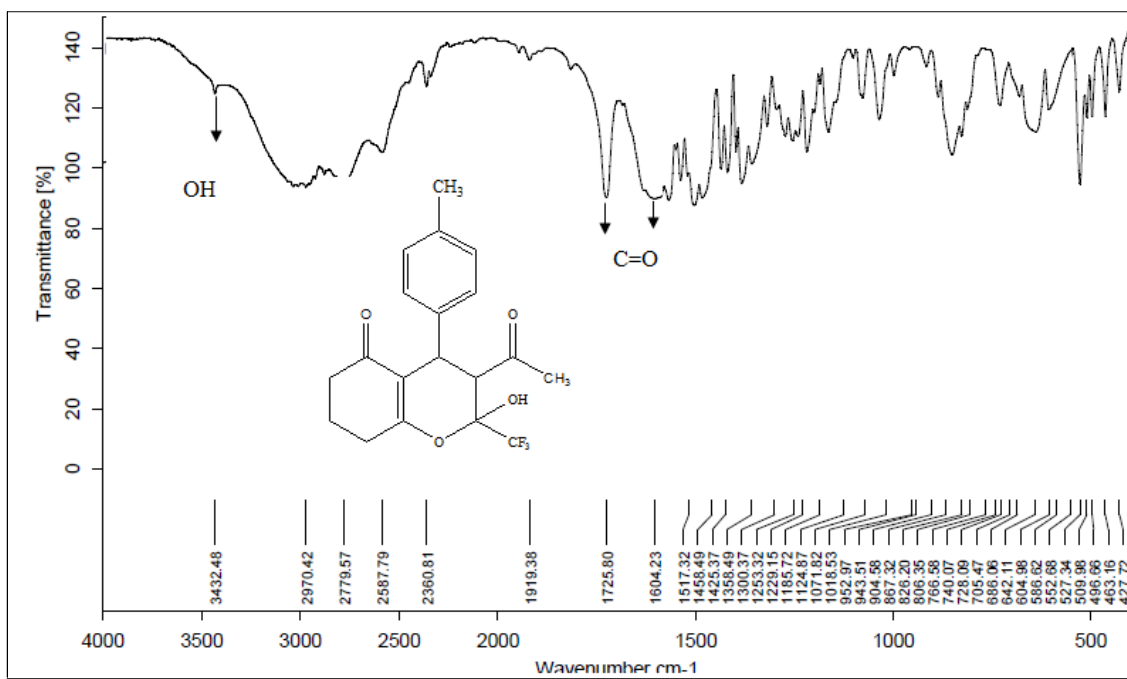


Figura 232: Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-2-(trifluormetil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4da**) em KBr.

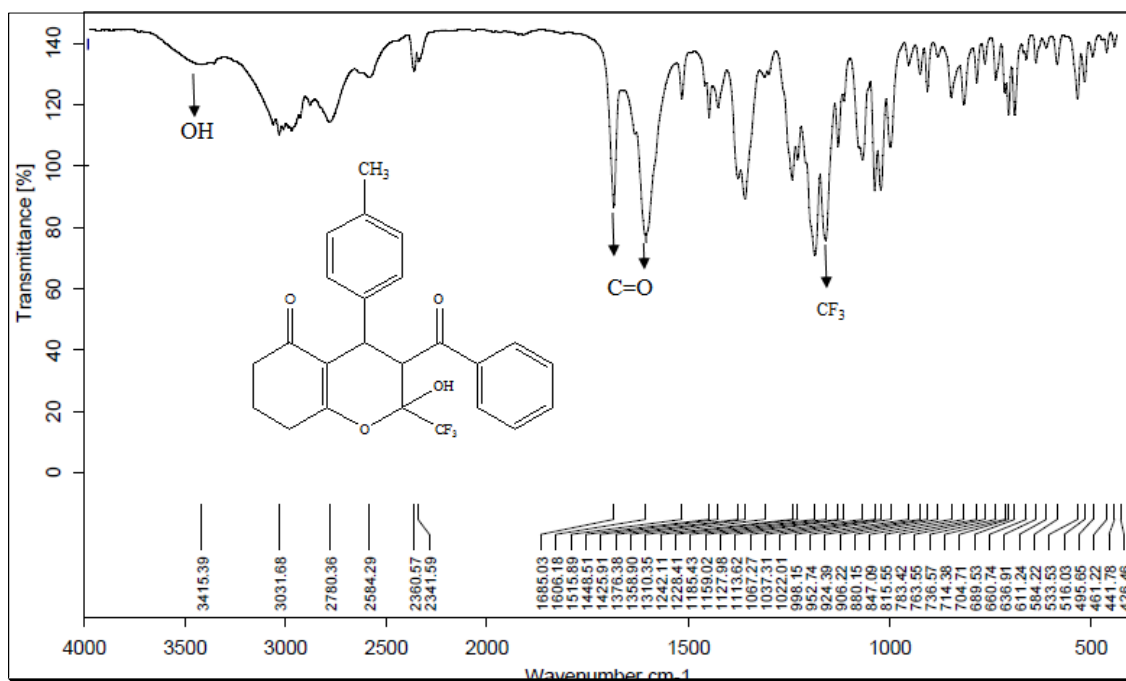


Figura 233: Espectro de infravermelho de 3-benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4db**) em KBr.

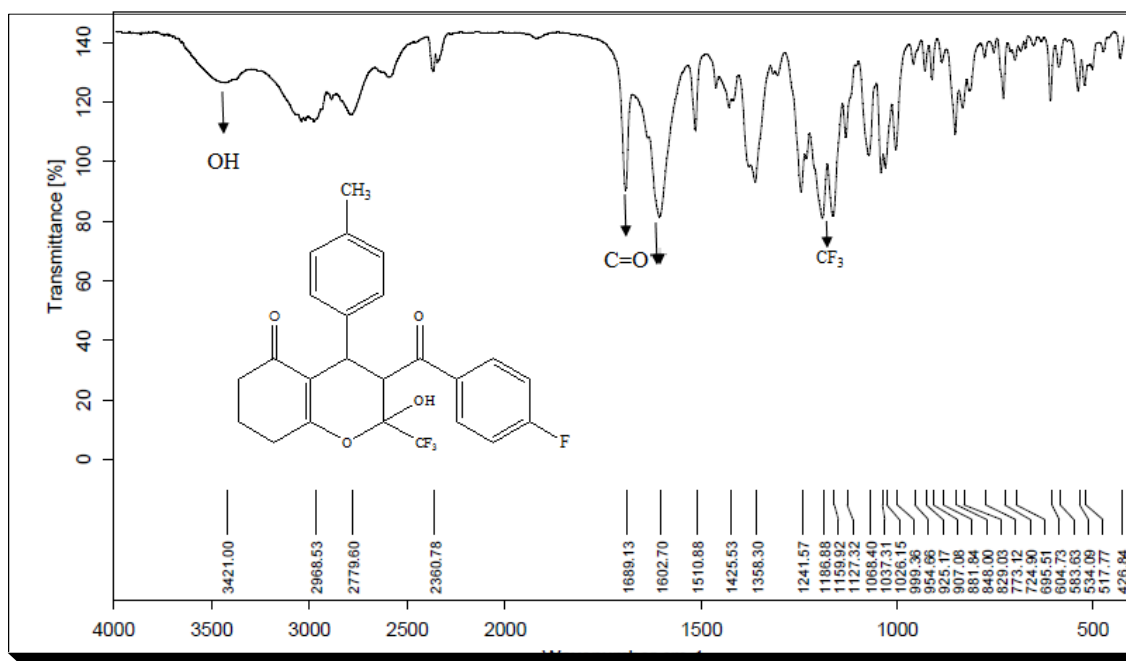


Figura 234: Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4dc**) em KBr.

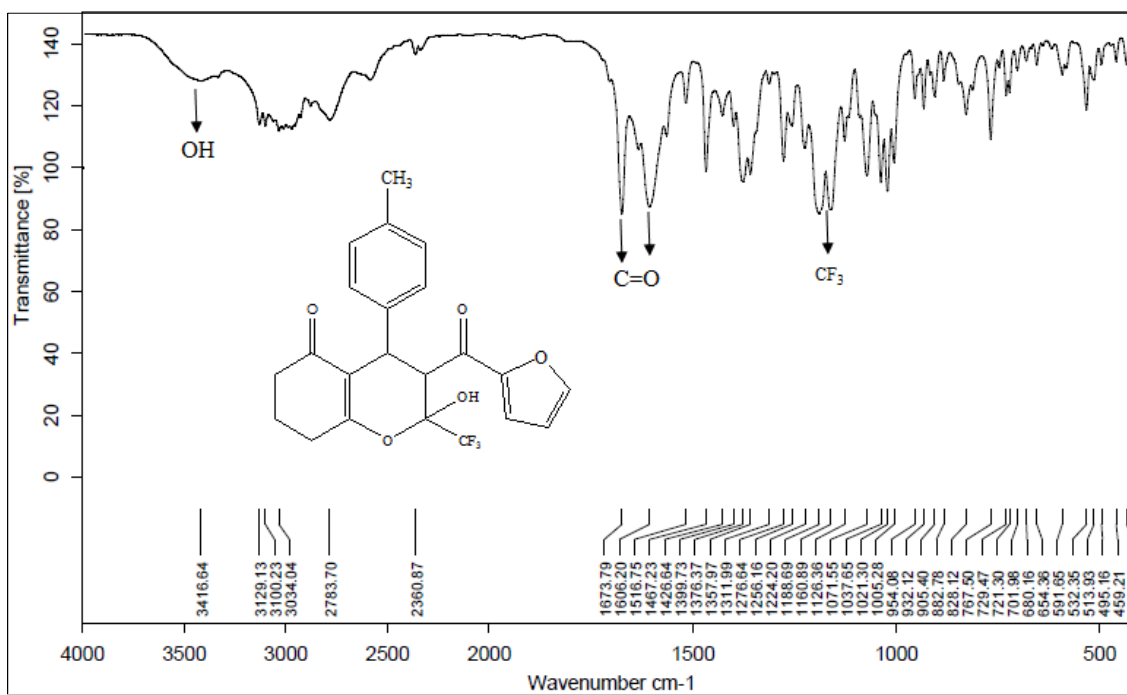


Figura 235: Espectro de infravermelho de 2-(trifluorometil)-3-(2-furanoil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4cd**) em KBr.

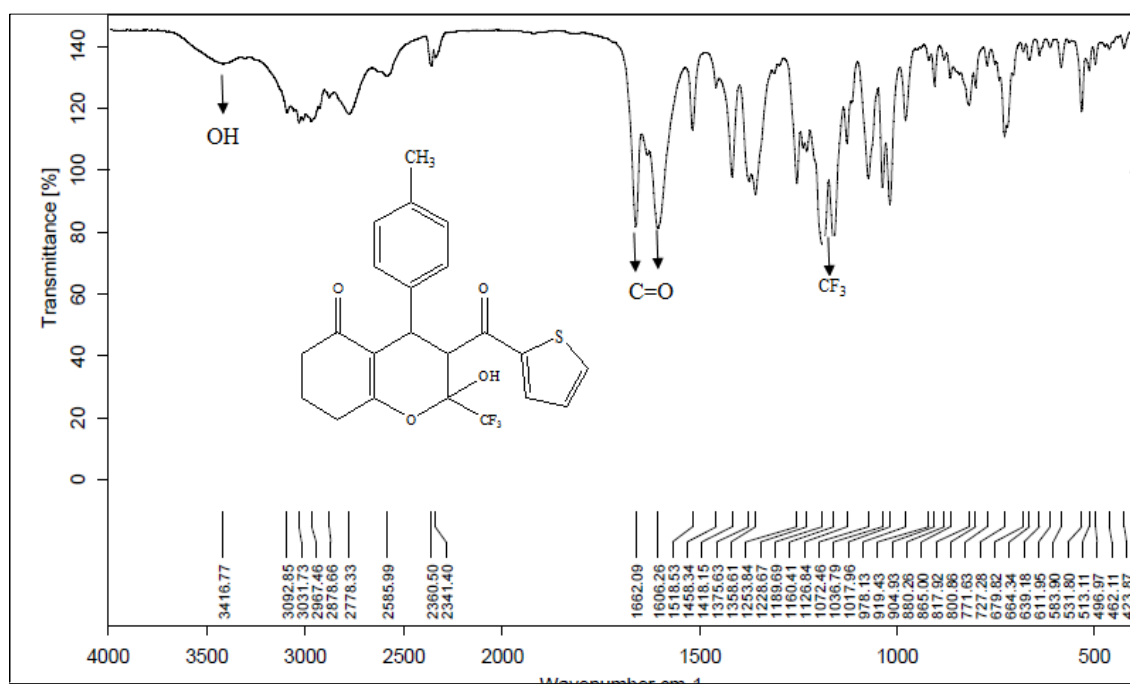


Figura 236: Espectro de infravermelho de 2-(trifluorometil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4de**) em KBr.

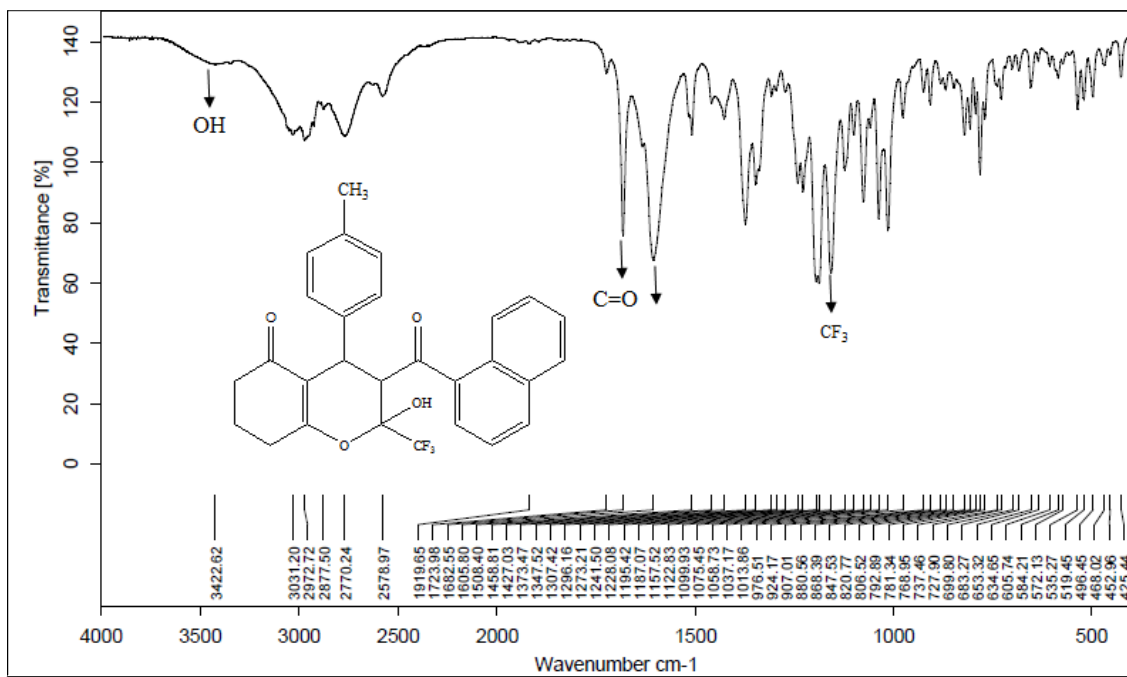


Figura 237: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-2-hidróxi-4-(4-metilfenil)-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4df**) em KBr.

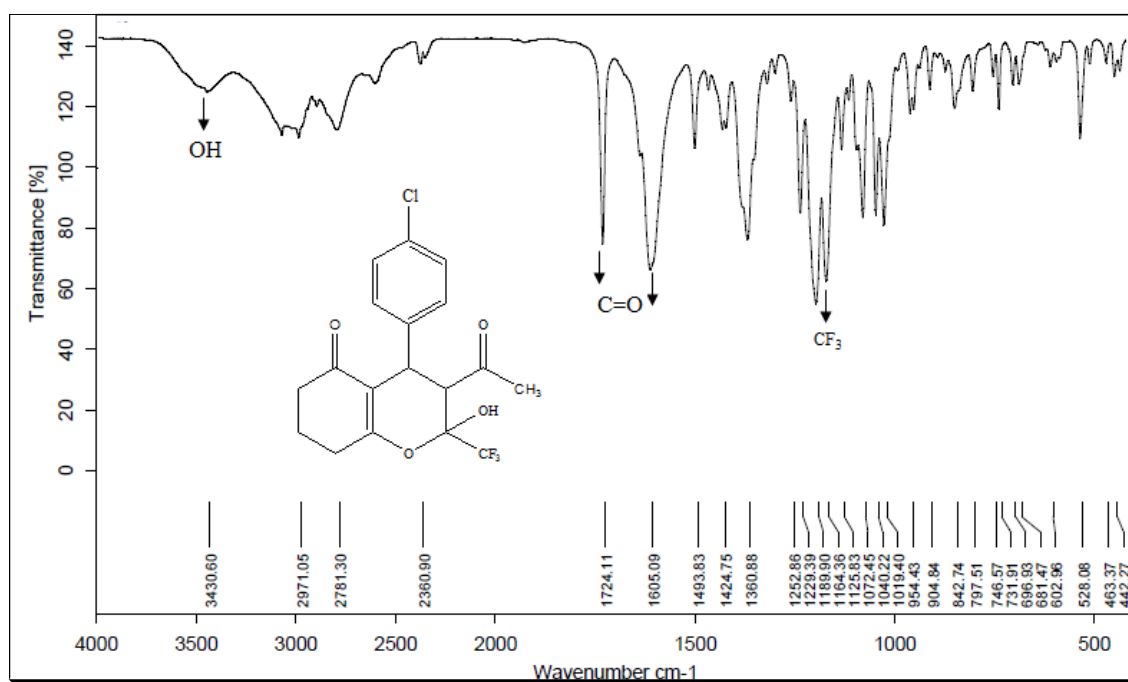


Figura 238: Espectro de infravermelho de 3-acetil-4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ea**) em KBr.

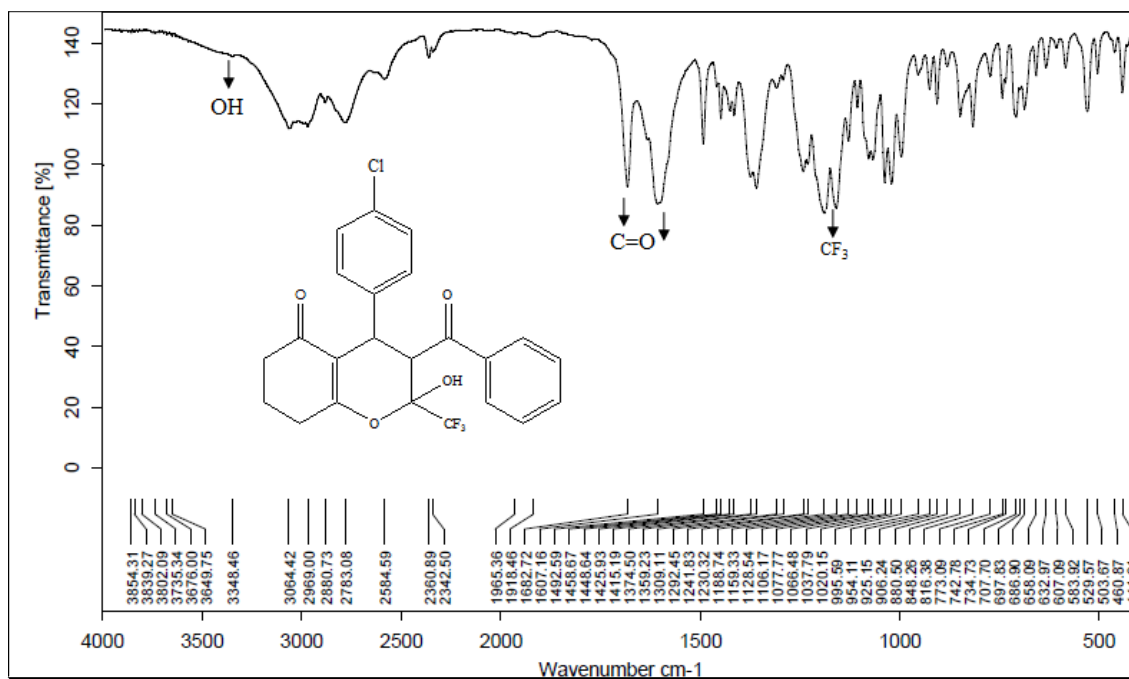


Figura 239: Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4eb**) em KBr.

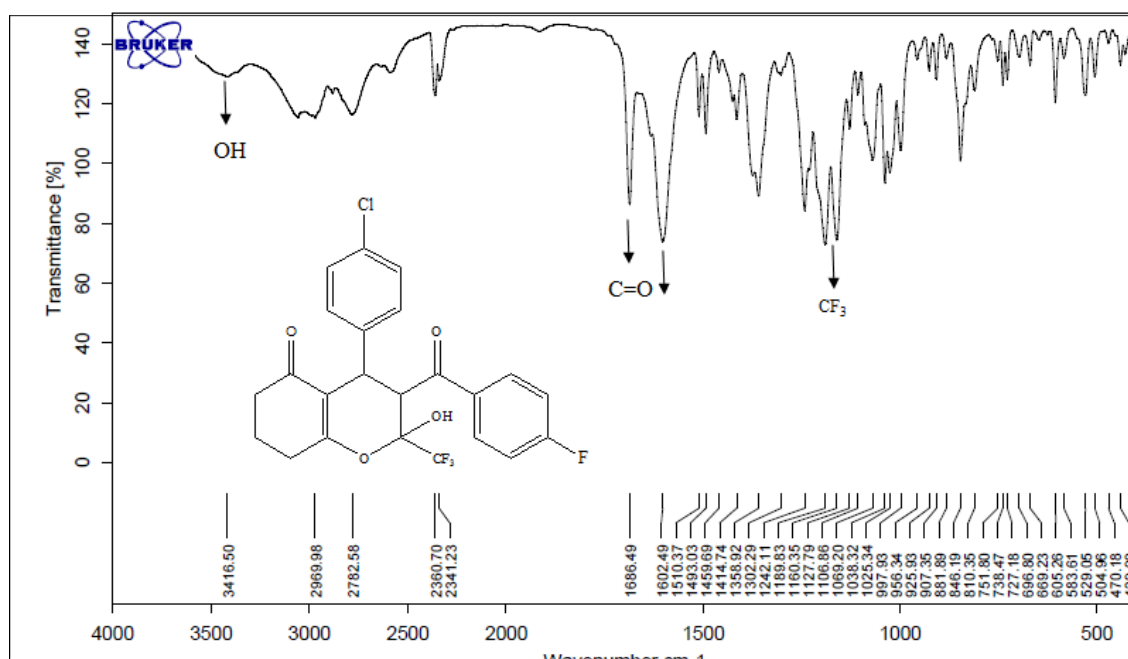


Figura 240: Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-3-(4-fluorbenzoyl)-2-(trifluorometil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ec**) em KBr.

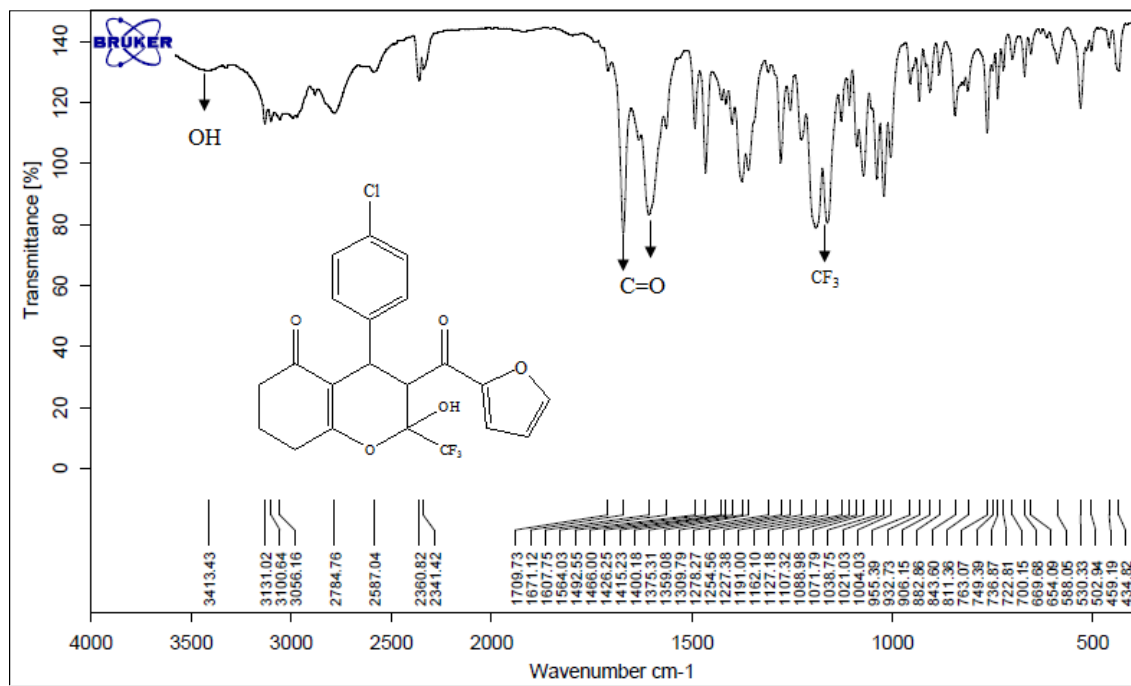


Figura 241: Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-2-hidroxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ed**) em KBr.

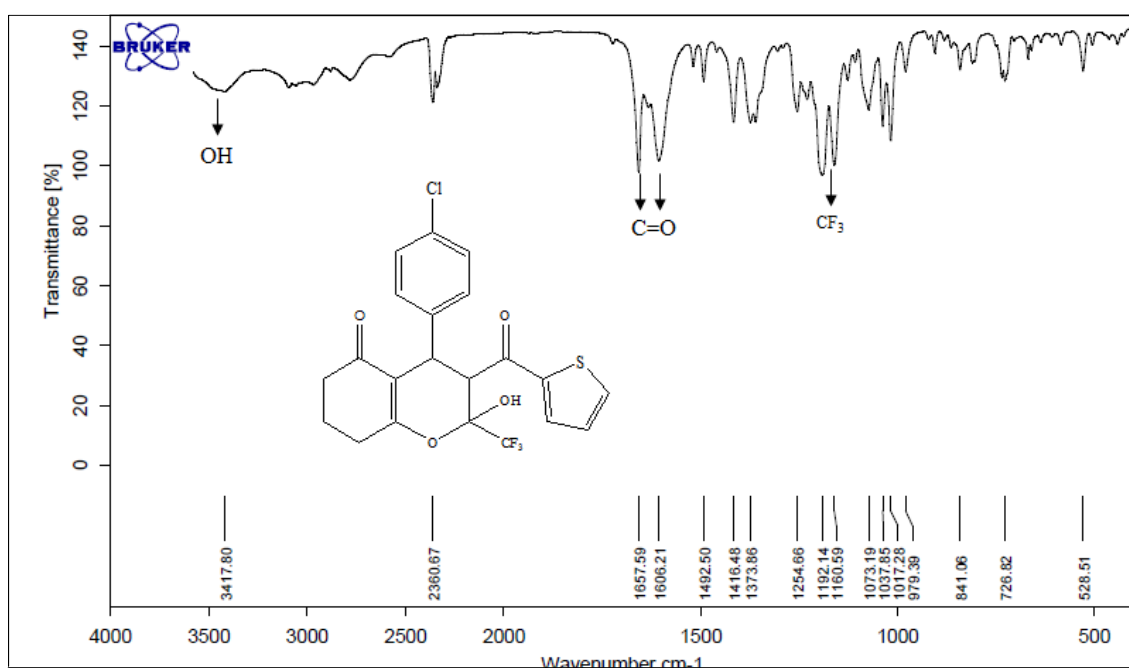


Figura 242: Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidroxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ee**) em KBr.

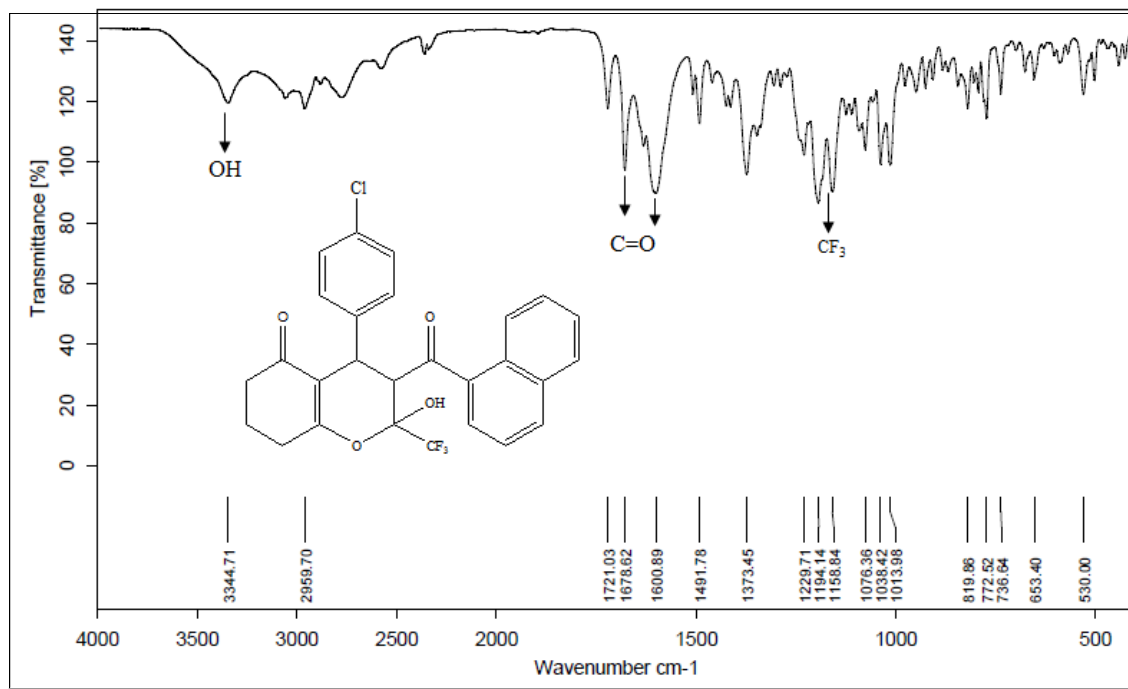


Figura 243 : Espectro de infravermelho de 4-(4-clorofenil)-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraido-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4ef**) em KBr.

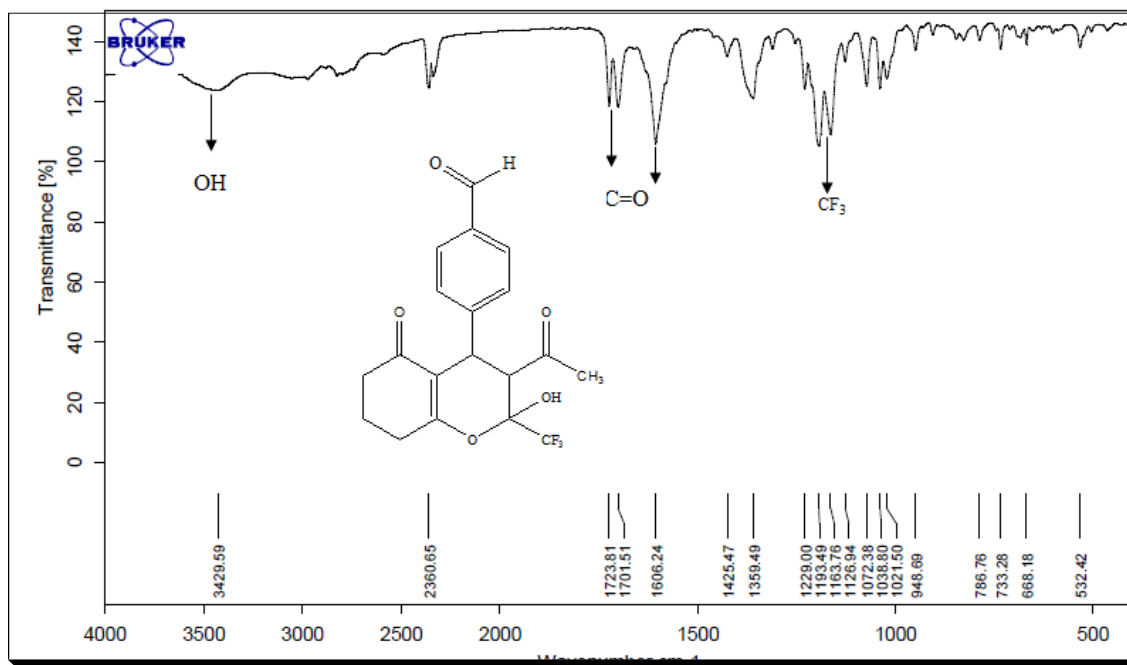


Figura 244: Espectro de infravermelho de 3-acetil-2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraido-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4fa**) em KBr.

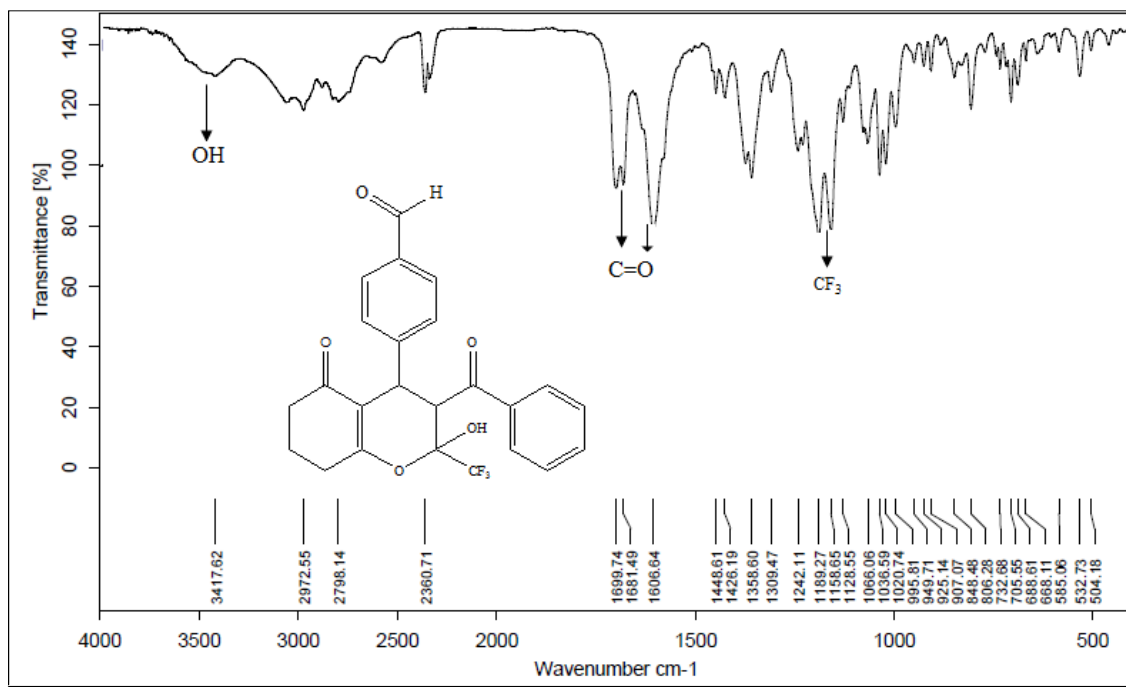


Figura 245: Espectro de infravermelho de 3-benzoyl-2-(trifluorometil)-4-(4-formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4fb**) em KBr.

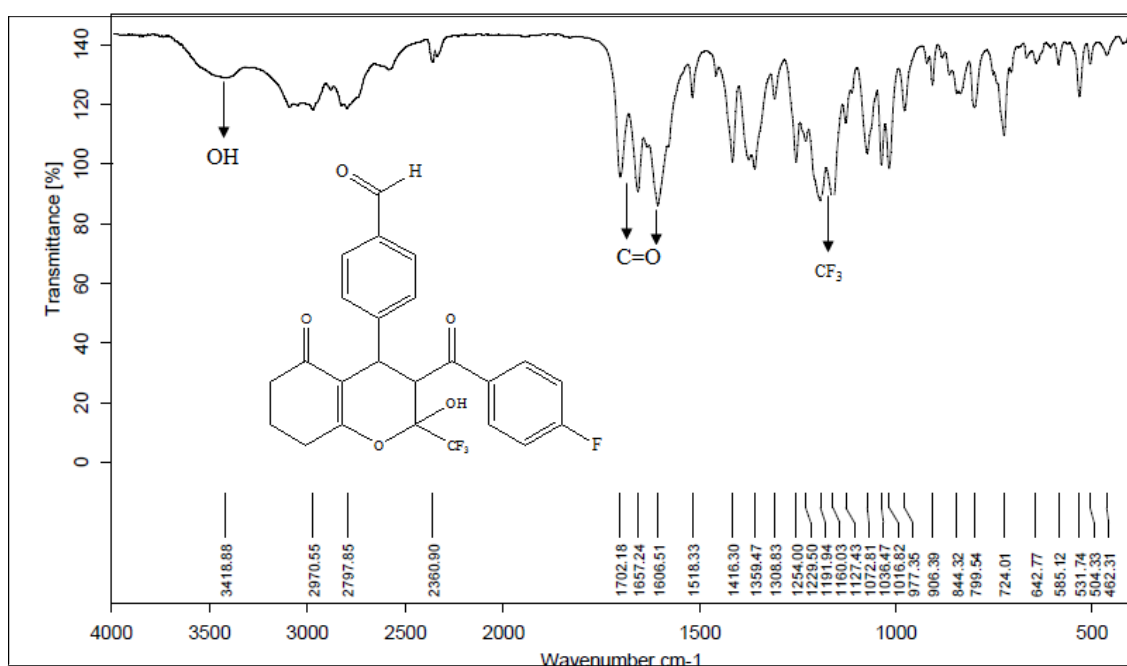


Figura 246: Espectro de infravermelho de 3-(4-fluorobenzoyl)-2-(trifluorometil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4fc**) em KBr.

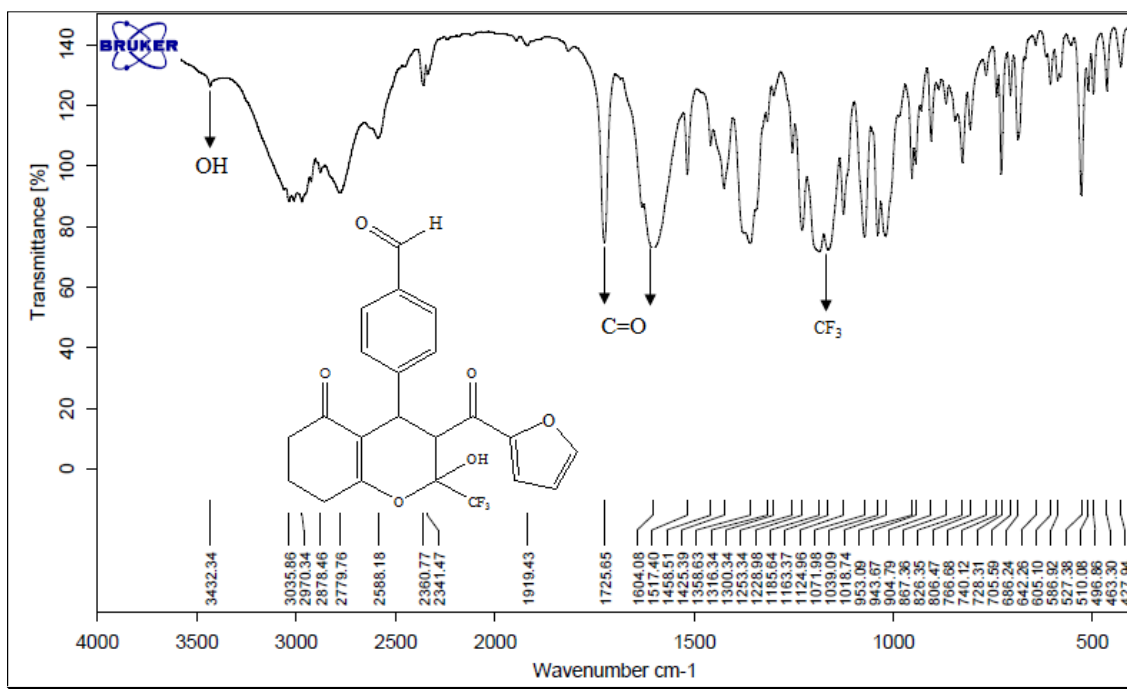


Figura 247 : Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-3-(2-furanoil)-4-(4-Formilfenil)-2-hidrôxi-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4fd**) em KBr.

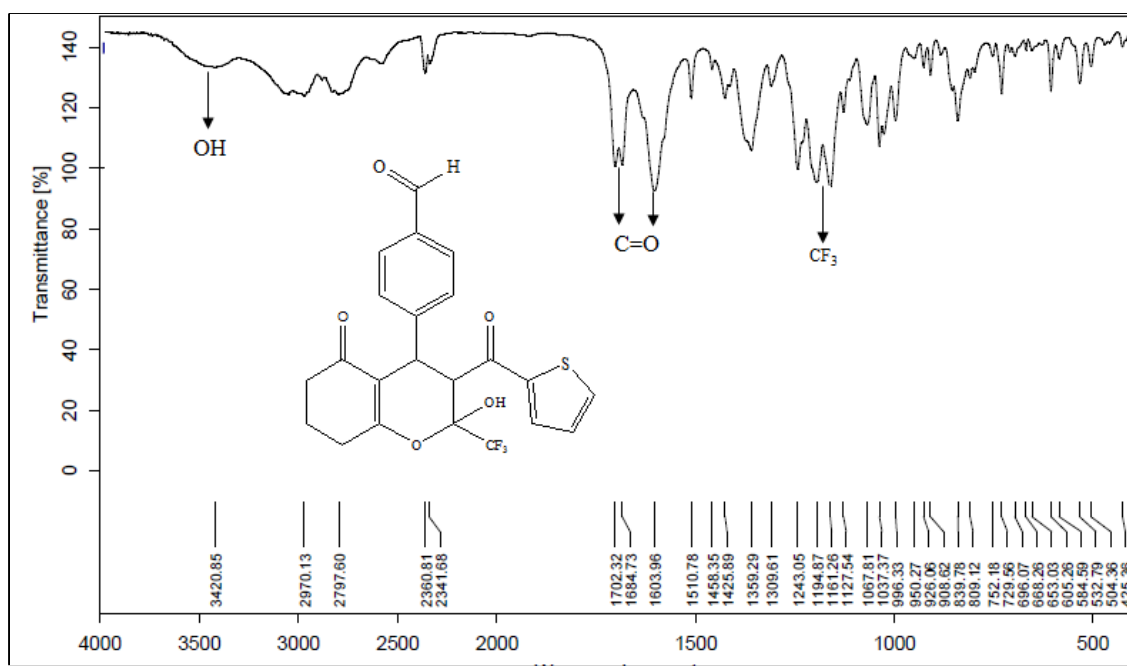


Figura 248: Espectro de infravermelho de 2-(trifluormetil)-4-(4-formilfenil)-2-hidrôxi-3-(2-tienoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4fe**) em KBr.

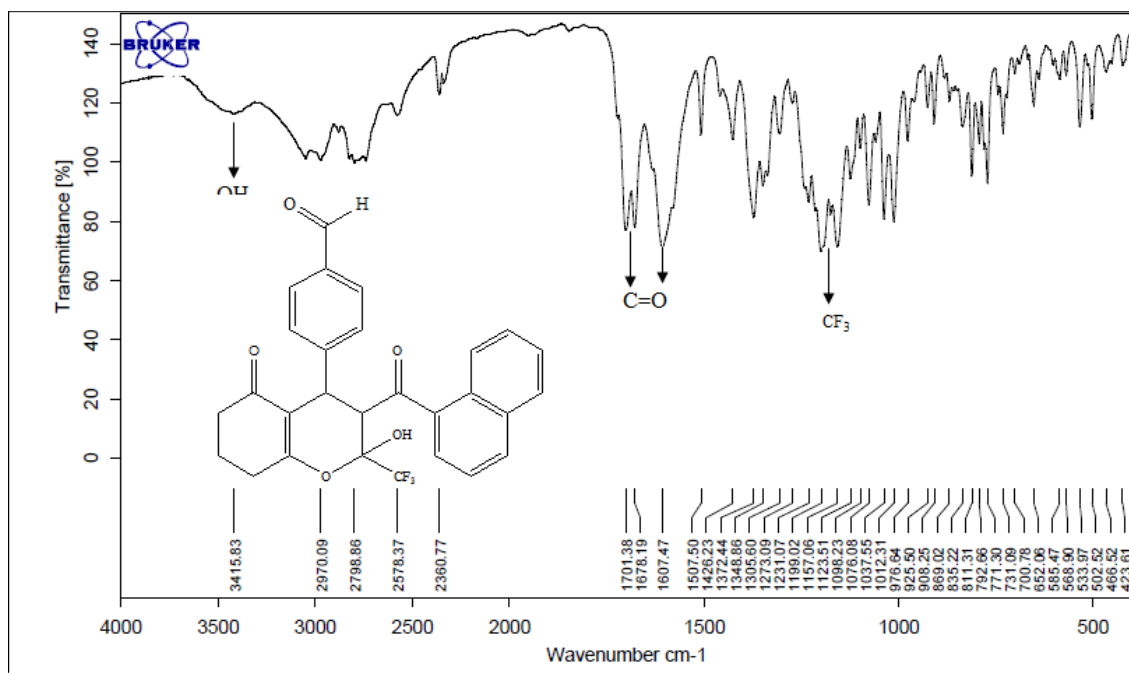


Figura 249: Espectro de infravermelho de 2-(trifluorometil)-4-(formilfenil)-2-hidróxi-3-(1-naftoil)-3,4,7,8-tetraidro-2H-cromen-5(6H)-ona (**4ff**) em KBr.

DADOS CRISTALOGRAFICOS

Tabela 32: Dados Cristalográficos de 3-Acetil-4-fenil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-3,4,7,8-tetraidro-2*H*-cromen-5(6*H*)-ona (**4aa**)

Empirical formula	C ₁₈ H ₁₇ F ₃ O ₄
Formula weight	354.32
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 12.7513(4) Å alpha = 90 deg b = 11.9914(4) Å beta = 100.422(2) deg. c = 11.1489(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	1676.61(10) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.404 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.120 mm ⁻¹
F(000)	736
Crystal size	0.35 x 0.09 x 0.05 mm
Theta range for data collection	1.62 to 26.44 deg.
Limiting indices	-15<=h<=15, -14<=k<=14, -13<=l<=1
Reflections collected unique	13957 / 3418 [R(int) = 0.1006]
Completeness to theta	26.44 99.3 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9940 and 0.9593
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3418 / 0 / 231
Goodness-of-fit on F²	0.928
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0543, wR2 = 0.0947
R indices (all data)	R1 = 0.1664, wR2 = 0.1283
Extinction coefficient	0.0069(11)
Largest diff. peak and hole	0.164 and -0.191 e.Å ⁻³

Tabela 33: Dados Cristalográficos de 3-Benzoil-2-(trifluormetil)-2-hidróxi-5-metóxi-4-(4-metoxifenil)cromano (**5cb**)

Empirical formula	C ₂₅ H ₂₁ F ₃ O ₅
Formula weight	458.42
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/n
Unit cell dimensions	a = 10.7067(11) Å alpha = 90 deg. b = 11.1944(10) Å beta = 99.742(5) deg. c = 18.3619(18) Å gamma = 90 deg.
Volume	2169.0(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.404 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.114 mm ⁻¹
F(000)	952
Crystal size	0.62 x 0.35 x 0.21 mm
Theta range for data collection	2.06 to 28.81 deg.
Limiting indices	-14<=h<=14, -14<=k<=14, -23<=l<=24
Reflections collected unique	22726 / 5564 [R(int) = 0.0398]
Completeness to theta	82.4 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9765 and 0.9327
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4664 / 0 / 300
Goodness-of-fit on F²	0.986
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0449, wR2 = 0.0875
R indices (all data)	R1 = 0.1264, wR2 = 0.1122
Extinction coefficient	0.0036(7)
Largest diff. peak and hole	0.144 and -0.170 e.Å ⁻³

Tabela 34: Dados Cristalográficos de 4-Fenil-2-(trifluorometil)-8a-hidróxi-3-(2-tienoil)-octaidrocromen-5-ona (**8ae**)

Empirical formula	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ O ₄ S
Formula weight	424.42
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 16.1928(9) Å alpha = 90 deg. b = 11.7671(7) Å beta = 104.222(3) deg. c = 11.0471(6) Å gamma = 90 deg
Volume	2040.4(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.382 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.210 mm ⁻¹
F(000)	880
Crystal size	0.59 x 0.23 x 0.07 mm
Theta range for data collection	1.30 to 27.26 deg
Limiting indices	-20 ≤ h ≤ 20, -15 ≤ k ≤ 15, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected unique	31776 / 4538 [R(int) = 0.0366]
Completeness to theta	99.4 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9855 and 0.8863
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4538 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F²	1.066
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0451, wR2 = 0.1197
R indices (all data)	R1 = 0.0922, wR2 = 0.1561
Largest diff. peak and hole	0.241 and -0.275 e.Å ⁻³

Tabela 35 : Dados Cristalográficos de 2-[(3-Trifluormetil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenilmetil]-3-hidroxiciclohex-2-en-1-ona (**10aa**).

Empirical formula	C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃
Formula weight	396.40
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Pbc _a
Unit cell dimensions	a = 8.9543(6) Å alpha = 90 deg. b = 12.3011(9) Å beta = 90 deg. c = 36.470(3) Å gamma = 90 deg
Volume	4017.0(5) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.311 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.107 mm ⁻¹
F(000)	1664
Crystal size	0.44 x 0.15 x 0.08 mm
Theta range for data collection	2.23 to 26.82 deg.
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 15, -46 ≤ l ≤ 46
Reflections collected unique	31300 / 4254 [R(int) = 0.1184]
Completeness to theta	98.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9915 and 0.9546
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4254 / 1 / 251
Goodness-of-fit on F²	1.006
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0673, wR2 = 0.1479
R indices (all data)	R1 = 0.1597, wR2 = 0.1933
Largest diff. peak and hole	0.475 and -0.309 e.Å ⁻³

ARTIGOS PUBLICADOS