

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

**SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS TRIALOACETIL
SUBSTITUÍDOS ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DA RUFINAMIDA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MAIARA CORREA DE MORAES

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2013

SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS TRIALOACETIL SUBSTIUÍDOS
ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DA RUFINAMIDA

ELABORADA POR

MAIARA CORREA DE MORAES

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do Grau de **Mestre em Química** ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Maria - RS.

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

SANTA MARIA-RS, BRASIL

2013

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

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

SÍNTESE DE 1H-1,2,3-TRIAZÓIS TRIALOACETIL SUBSTITUÍDOS
ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DA RUFINAMIDA

ELABORADA POR:

MAIARA CORREA DE MORAES

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

Prof. Dra. Mara Elisa Fortes Braibante - UFSM

Prof. Dr. Patrick T. Campos – IF FARROUPILHA

Santa Maria-RS, 2013.

“Nem tão longe que eu não possa ver
Nem tão perto que eu possa tocar
Nem tão longe que eu não possa crer que um dia chego lá
Nem tão perto que eu possa acreditar que o dia já chegou...”
(Engenheiros do Hawaii)

Agradeço a Deus...

pela vida,
pela saúde,
pela força que me fornece,
pela oportunidade de chegar até aqui!
Obrigada também,
por colocar em meu caminho
pessoas maravilhosas
que também ajudaram nesta vitória.

Dedico essa dissertação a minha grande família

Em especial...

Aos meus amados pais Noé e Helenir...

Vocês que sempre foram a minha base e fizeram tudo o que puderam pra que eu chegasse aqui hoje, sempre apoiando as minhas escolhas.

Vocês que mesmo de longe sempre estiveram comigo de coração e pensamento.

Por todo amor e carinho que sempre recebi.

Muito obrigada!

Aos meus irmãos Vinícius, Laura, Alexandre, Silvio, Cuca e Lili...

Obrigada por todo apoio e amor.

Ao meu namorado Mateus Both por todo apoio, carinho e companheirismo que tenho contigo.

Aos meus amigos, família que eu escolhi...

Em especial...

Ao meu melhor amigo Thiago Moreira pelos muitos anos de amizade e companheirismo.

Por sempre me oferecer o ombro e me incentivar.

AMO VOCÊS!

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

AGRADECIMENTOS

Aos colegas de laboratório Carson Wiethan, Fábio M. Luz, Andrizia Junges, Francieli Libero, Susiane Cavinatto, Jussara Navarini, Everton Pittaluga, Fábio Garcia, Tainara Calheiros, Chaiene Rossatto, Liliane Porte, Rosália e Melissa pelo convívio diário, mates, cafés, brincadeiras, trabalho e seminários.

A Jussara Navarini e Gisele Pain pela ajuda no início do meu trabalho e sempre que precisei.

Aos colegas Fabio M. Luz e Chaiene Rossatto pela ajuda neste trabalho e pela disposição que sempre demonstraram quando precisei.

A minha colega e amiga Pauline Rosales por todo estudo, nervosismo, bolos, e todos os momentos compartilhados. Obrigada pela história de amizade que constituímos e que pretendo levar pela vida.

As minhas amigas do coração Elaine Lutz Martins, Laís Antunes, Bruna Vasconcelos, Roberta Centofante, Franciele Guma e Laura Mascarin...

Por estarem do meu lado sempre, tanto nos melhores como nos piores momentos, sempre me dando força e me ajudando a continuar.

As minhas relíquias Cristiane Trivisol, Simone Favarin, Suelen Haygert, Naiana Santos e Tiele Rizzetti pela amizade e por alegrarem ainda mais meus dias.

A Lis Falkoski por todos os anos de convívio diário como minha colega de apartamento.

A professora Mara Elisa Fortes Braibante por todos os ensinamentos durante o período em que foi minha orientadora, e também por ter aceitado o meu convite para ser banca na minha defesa.

Aos professores Geonir Machado Siqueira e Oscar Rodrigues pela colaboração e participação no exame de qualificação.

Ao professor Patrick Campos por ter aceitado meu convite para ser banca na minha defesa.

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

Aos operadores da Cromatografia, pela disponibilidade na realização dos mesmos.

Ao colega Alexandre Meyer pela realização dos cálculos teóricos, complementando este trabalho.

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

CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

E a todos que contribuíram de alguma forma para esta conquista.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE TABELAS	xviii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xx
RESUMO	xxii
ABSTRACT	xxiii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Reações de Cicloadição.....	7
2.1.1. Cicloadição 1,3-dipolar: Generalidades.....	8
2.1.2. 1,3-Dipolos.....	9
2.2. Síntese de 1,2,3-triazóis.....	11
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	20
3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos.....	21
3.2. Síntese de Acetais.....	26
3.3. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (1a-h , 2a-c).....	26
3.4. Síntese da 2,6-difluorbenzil azida 3	27
3.5. Síntese dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis trialometil substituídos.....	28
3.5.1. Síntese dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis trifluormetil(trifluoracetil) substituídos (4,5)	31
3.5.1.1. Purificação dos compostos 4a-c , 4g	33
3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos 4-trifluoracetil-5-alkil(aril)-1-(2,6- difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis (4a-c , 4g).....	35
3.5.1.2.1. RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H} e HMQC.....	36
3.5.1.2.2. Espectrometria de Massas.....	40
3.5.1.2.3. Difração de Raios-X do composto 4b	41
3.5.1.3. Purificação dos compostos 5c-h.....	44
3.5.1.4. Identificação dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis 5-trifluormetil substituídos (5c-h).....	45
3.5.1.4.1. RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	46
3.5.1.4.2. Espectrometria de Massas.....	49
3.5.2. Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos 6	53

3.5.2.1.	Purificação dos Compostos 6a-c	55
3.5.2.2.	Identificação dos 5-alkuil(aril)-4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.....	56
3.5.2.2.1.	RMN ¹ H e ¹³ C { ¹ H}.....	56
3.5.2.2.2.	Espectrometria de Massas.....	58
3.6.	Cálculos Teóricos.....	61
3.7.	Mecanismo Proposto para a Síntese dos 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis trialoacetil(trialometil) substituídos 4, 5, 6	67
3.7.1.	Hidrólise das 4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (1): Possíveis Causas.....	72
3.8.	Síntese de 4-metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 7	73
4.	MATERIAL E MÉTODOS	75
4.1.	Reagentes e Solventes Utilizados.....	75
4.1.1.	Reagentes.....	75
4.1.2.	Solventes.....	75
4.2.	Aparelhos Utilizados.....	76
4.2.1.	Espectroscopia de RMN.....	76
4.2.2.	Ponto de Fusão.....	77
4.2.3.	Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas (CG-EM).....	77
4.2.4.	Análise Elementar.....	77
4.2.5.	Difração de Raios-X.....	78
4.2.6.	Aparelho de Micro-Ondas.....	78
4.2.7.	Cálculos Teóricos.....	78
4.2.8.	Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).....	79
4.3.	Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	79
4.3.1.	Síntese de Acetais: Procedimento Geral.....	79
4.3.2.	Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-triflúor-3-alkuen-2-onas (1a-h, 2a-c).....	79
4.3.3.	Síntese da 2,6-Difluorbenzil Azida 3	80
4.3.4.	Síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazóis Trialometil substituídos 4a-c, 4g, 5c-h, 6a-d . ..	81
4.3.5.	Síntese de 4-Metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 7	81
5.	CONCLUSÃO	82
5.1	Sugestões para continuidade desse trabalho.....	83

6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
7.	ANEXO I.....	87
8.	ANEXO II.....	104
9.	ANEXO III.....	112

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Drogas Mais Comercializadas nos Estados Unidos.....	1
FIGURA 2	Tipos de Anéis Triazólicos.....	2
FIGURA 3	Equilíbrio Tautomérico em 1,2,3-Triazóis.....	2
FIGURA 4	Exemplos de Fármacos Contendo o Núcleo Triazólico.....	3
FIGURA 5	Reação do Tipo Diels Alders.....	7
FIGURA 6	Reação de Cicloadição 1,3-Dipolar.....	7
FIGURA 7	Reação de Cicloadição Concertada.....	8
FIGURA 8	Exemplos de Alguns Tipos de 1,3-Dipolos.....	10
FIGURA 9	Numeração e Nomenclatura do Composto 3	22
FIGURA 10	Numeração e Nomenclatura do Composto 7	25
FIGURA 11	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz mostrando mistura isomérica dos compostos 4c e 5c	32
FIGURA 12	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b) em CCl ₃ D.....	37
FIGURA 13	Triângulo de pascal mostrando a multiplicidade referente ao H-10 do anel 2,6-difluorbenzil.....	37
FIGURA 14	Constantes de acoplamento H-10 do composto 4b	38
FIGURA 15	Espectro de RMN 2D HMBC a 100,61 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b) em CDCl ₃	38
FIGURA 16	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b) em CDCl ₃	39
FIGURA 17	Espectro de GC-MS do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b).....	40
FIGURA 18	ORTEP do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b).....	41
FIGURA 19	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d) em CDCl ₃	46
FIGURA 20	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d) em DMSO- <i>d</i> ₆	48
FIGURA 21	Expansão do espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz dos sinais referentes ao CH ₂ benzílico nos compostos 4g e 5d	48

FIGURA 22	Espectro de GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d).....	49
FIGURA 23	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl ₃	57
FIGURA 24	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl ₃	58
FIGURA 25	Espectro de GC-MS do composto tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a).....	59
FIGURA 26	Coeficiente de HOMO da 2,6-Difluorbenzil Azida 3	65
FIGURA 27	Coeficiente de LUMO da 2,6-Difluorbenzil Azida 3	65
FIGURA 28	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4a) em CDCl ₃	88
FIGURA 29	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4a) em CDCl ₃	88
FIGURA 30	Expansões do espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4a) em CDCl ₃ ...	89
FIGURA 31	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b) em CDCl ₃	90
FIGURA 32	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b) em CDCl ₃	90
FIGURA 33	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4c) em CDCl ₃	91
FIGURA 34	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4c) em CDCl ₃	91
FIGURA 35	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4g) em CDCl ₃	92
FIGURA 36	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4g) em CCl ₃	92
FIGURA 37	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz do composto 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5c) em CDCl ₃	93
FIGURA 38	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5c) em CDCl ₃	93
FIGURA 39	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 1-(2,6-	

	difluorbenzil)-4-(4-metóxi-benzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d) em CDCl ₃	94
FIGURA 40	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-4-(4-metóxi-benzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d) em CDCl ₃	94
FIGURA 41	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5e) em CDCl ₃	95
FIGURA 42	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5- trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5e) em CDCl ₃	95
FIGURA 43	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5f) CDCl ₃	96
FIGURA 44	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5f) em CDCl ₃	96
FIGURA 45	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5g) em CDCl ₃	97
FIGURA 46	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5g) em CDCl ₃	97
FIGURA 47	Expansão do espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5g) em CDCl ₃	98
FIGURA 48	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4'-fenil-4-benzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5h) em CDCl ₃	99
FIGURA 49	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do composto 1-(2,6- difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4'-fenil-4-benzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5h) em CDCl ₃	99
FIGURA 50	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6- difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl ₃	100

FIGURA 51	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a) em CDCl ₃	100
FIGURA 52	Espectro de RMN ¹ H a 400,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6b) em CDCl ₃	101
FIGURA 53	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6b) em CDCl ₃	101
FIGURA 54	Expansão do espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6b) em CDCl ₃	102
FIGURA 55	Espectro de RMN ¹ H a 200,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6c) em CDCl ₃	103
FIGURA 56	Espectro de RMN ¹³ C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6c) em CDCl ₃	103
FIGURA 57	Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4a).....	105
FIGURA 58	Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4b).....	105
FIGURA 59	Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4c).....	106
FIGURA 60	Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4g).....	106
FIGURA 61	Espectro de GC-MS do 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5c).....	107
FIGURA 62	Espectro de GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5d).....	107
FIGURA 63	Espectro GC-MS do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5e).....	108
FIGURA 64	Espectro GC-MS do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5f).....	108
FIGURA 65	Espectro GC-MS do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5g).....	109
FIGURA 66	Espectro GC-MS do composto 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-4'-Bifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (5h).....	109

FIGURA 67	Espectro GC-MS do composto 4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)- 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6a).....	110
FIGURA 68	Espectro GC-MS do composto 4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)- 5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6b).....	110
FIGURA 69	Espectro CG-MS do composto 4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)- 5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (6c).....	111

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 1a-h	21
TABELA 2	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 2a-c	22
TABELA 3	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 4a-c, 4g	23
TABELA 4	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 5c-h	24
TABELA 5	Numeração e Nomenclatura dos Compostos 6a-c	25
TABELA 6	Otimização das condições reacionais para a síntese entre 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona e a 2,6-difluorbenzil azida.....	30
TABELA 7	Condições otimizadas para a reação entre as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (1a-h) e a 2,6-difluorbenzil azida 3	33
TABELA 8	Propriedades Físicas dos Compostos 4a-c, 4g	35
TABELA 9	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C {1H} e CG-MS dos Compostos 4a-c, 4g	42
TABELA 10	Propriedades Físicas dos Compostos 5c-h	45
TABELA 11	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C {1H} e CG-MS dos compostos 5c-h	50
TABELA 12	Condições otimizadas para a reação entre as 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-cloro-3-alken-2-onas (2a-c) e a 2,6-difluorbenzil azida 3	54
TABELA 13	Propriedades Físicas dos Compostos 6a-c	55
TABELA 14	Dados de RMN ¹ H, ¹³ C {1H} e CG-MS dos compostos 6a-c	60
TABELA 15	Dados de Energia e Coeficientes de LUMO para o carbono carbonílico (C-2) e para os carbonos C-3 e C-4 das enonas 1a-h	63
TABELA 16	Dados de Energia e Coeficientes de HOMO para o carbono carbonílico (C-2) e carbonos C-3 e C-4 das enonas 1a-h	64
TABELA 17	Coeficientes de LUMO para os carbonos carbonílicos dos dicarbonílicos correspondentes as enonas.....	66
TABELA 18	Coeficientes de HOMO e LUMO para os carbonos carbonílicos do composto dicarbonílico correspondente a enona 1c em suas formas	

	enolizadas.....	67
TABELA 19	Dados Cristalográficos do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (4b).....	113
TABELA 20	Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalente parâmetros de deslocamentos isotrópicos ($A_2 \times 10^3$) para o composto 4b	115
TABELA 21	Comprimento de ligação [\AA] a ângulos [$^\circ$] para 4b	116
TABELA 22	Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 4b	119
TABELA 23	Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 4b	120
TABELA 24	Ângulos de torção [$^\circ$] para o composto 4b	121

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em Camada Delgada
GC/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrometria de Massas
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento
p.f.	Ponto de Fusão
RMN ¹³ C {H}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
TMS	Tetrametilsilano
Cal.	Calculado
Exp.	Experimental
Rend.	Rendimento
°C	Grau Celsius
v/v	Volume/volume
g	Gramas
h	Horas
δ	Deslocamento Químico
ppm	Partes por milhão
Hz	Hertz
s	Singleto
d	Dubleto
t	tripleto
q	Quarteto
dd	Dubleto de dubletos
tt	Tripleto de tripletos
ddd	Dubleto de dubletos de dubletos
ddt	Dubleto de dubletos de tripletos
m	Multipleteo
NUQUIMHE	Núcleo de Química de Heterociclos

NAPO	Núcleo de Análises e Pesquisa Orgânicas
FMO	Orbital Molecular de Fronteira
AcOH	Ácido Acético
DMSO	Dimetilsulfóxido
eV	Elétron Volt
<i>m/z</i>	Razão massa carga
GC-MS	Gas Chromatography – Mass Spectrometry (Cromatografia Gasosa – Espectrometria de Massas)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometria de Massas de Alta Resolução)
DFT	Teoria da Densidade Funcional
HOMO	Orbital Molecular Mais Energético Ocupado
LUMO	Orbital Molecular Menos Energético Não Ocupado
IES	Injeção por Eletrospray
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation (Correlação Heteronuclear de Quantum Múltiplas)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlação Heteronuclear de Ligações Múltiplas)
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
RNA	Ácido Ribonucléico

RESUMO

SÍNTESE DE 1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS TRIALOACETIL SUBSTITUÍDOS ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DA RUFINAMIDA

AUTOR: Maiara Correa de Moraes

ORIENTADOR: Prof. Dr. HelioGauzeBonacorso

A presente dissertação descreve uma metodologia química para a síntese de três séries de 1*H*-1,2,3-triazóis trifluor(cloro)metil substituídos, totalizando quatorze moléculas inéditas, as quais são análogas estruturais do fármaco antiepiléptico Rufinamida.

O protocolo consistiu na realização de reações de cicloadição 1,3-dipolares envolvendo 2,6-difluorbenzil azida e 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor(cloro)-3-alken-2-onas, sendo os substituintes 4-alkila(arila/heteroarila) iguais a H, Me, Ph, 4-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Tienila e 4,4'-Bifenila. As reações otimizadas se processaram na ausência de solvente, em tempos reacionais de 48 a 96 horas a 100-150°C e levaram a rendimentos na faixa de 30-75%.

As reações que utilizaram 4-alcóxi-4-aril(heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onase 2,6-difluorbenzil azida apresentaram uma dependência quanto a substituição da posição 4 das enonas precursoras (acima descritos) e conduziram à formação de misturas isoméricas de triazóis 4-trifluoracetil substituídos e/ou 5-trifluormetil substituídos em proporções variadas, as quais foram passíveis de separação e purificação por cromatografia em coluna. Por outro lado, as reações empregando 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas e a mesma 2,6-difluorbenzil azida produziram, exclusivamente, uma série de triazóis 4-tricloroacetil substituídos sem a detecção dos respectivos regioisômeros 5-triclorometil substituídos.

Os triazóis sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C por técnicas uni- e bidimensionais (HMQC), cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), difração de raios-X em mono-cristal, espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e a sua pureza determinada através de análise elementar CHN.

Palavras-chave: 1*H*-1,2,3-triazóis, cicloadição 1,3-dipolar, Rufinamida.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF THE TRIHALOACETIL SUBSTITUTED 1*H*-1,2,3-TRIAZOLES STRUCTURAL ANALOGUES OF RUFINAMIDE

AUTHOR: Maiara Correa de Moraes

ADVISOR: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present dissertation describes a chemical methodology for the synthesis of three series containing fourteen new molecules of trifluoro(chloro)methyl substituted 1*H*-1,2,3-triazoles, which are structural analogues to the antiepileptic drug Rufinamide.

The protocol used consisted in reactions of 1,3-dipolar cycloaddition of 2,6-difluorobenzyl azide and 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trifluoro(chloro)-3-alken-2-ones, where the 4-substituents are H, Me, Ph, 4-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-Thienyle 4,4'-Biphenyl. The optimized reactions were carried-out in absence of solvent, in reaction times of 48 to 96 hours at 100-150°C and in yields of 30-75%.

The reactions employing the 4-alkoxy-4-aryl(heteroaryl)-1,1,1-trifluoro-3-alken-2-ones **1** and 2,6-difluorobenzyl azide demonstrated a 4-substituent dependency of the enones precursors (above mentioned) and conducted to the formation of isomeric mixtures of 4-trifluoroacetyl substituted and/or 5-trifluoromethyl substituted triazoles in varying proportions, which were separated and purified by chromatographic columns. On the other hand, the reactions employing the 4-alkoxy-4-alkyl(aryl/heteroaryl)-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones and the same 2,6-difluorobenzyl azide produced exclusively a series of 4-trichloroacetyl substituted triazoles without the detection of the respective 5-trichloromethyl substituted regioisomer.

The synthesized triazoles were characterized by ¹H, ¹³C, uni- and two-dimensional NMR Spectroscopy techniques as HMQC, gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), mono-crystal X-ray diffraction, high resolution mass spectrometry (HRMS) and their purity determined by CHN Elemental Analysis.

Key words: 1*H*-1,2,3-triazoles, 1,3-dipolar cycloaddition, Rufinamide.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, principalmente no que se refere à sua elevada aplicabilidade nos mais variados campos da Química e seus inúmeros usos como medicamentos.

Boa parte dos medicamentos comercializados no mundo e produtos que ainda estão em fase de testes clínicos e pré-clínicos tem em sua estrutura núcleos heterocíclicos, os quais podem ser observados na Figura 1, que lista as cinco drogas mais vendidas nos Estados Unidos em 2010.¹

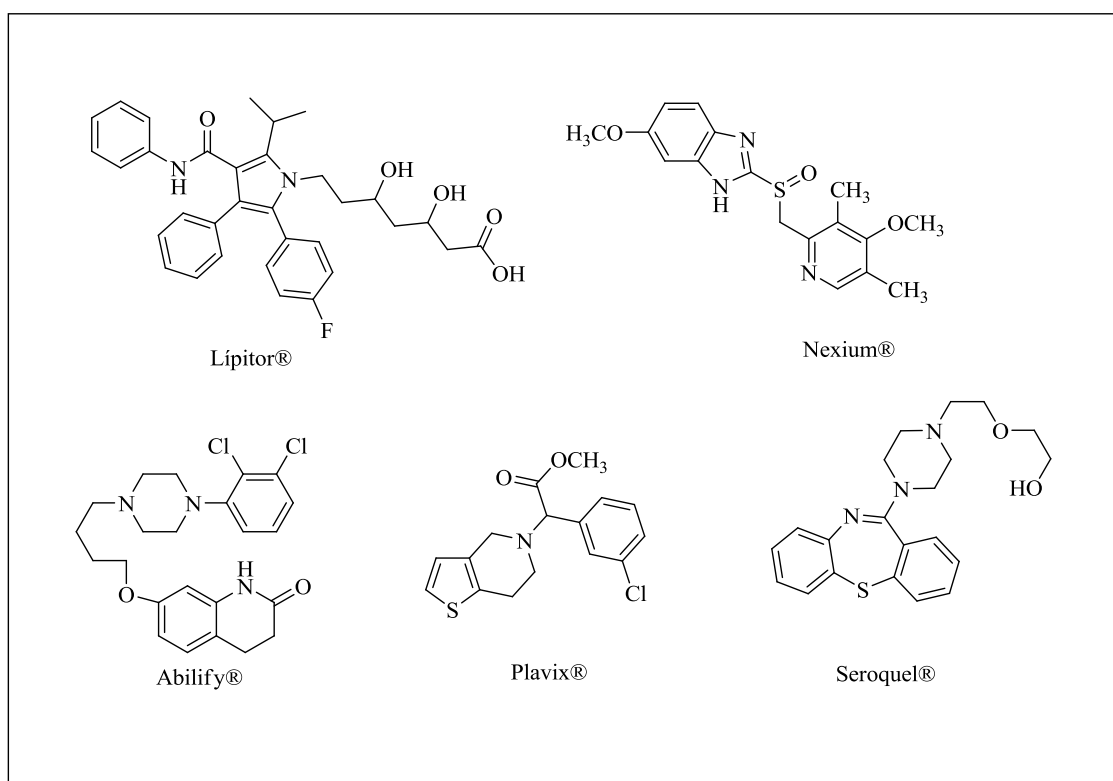


Figura 1. Drogas mais vendidas nos Estados Unidos¹ (na ordem de vendas em 2010).

Compostos heterocíclicos são estruturas cíclicas com, pelo menos, um átomo diferente de carbono, que desempenham papel fundamental nos processos biológicos, estando presentes nos constituintes essenciais das células vivas como DNA e RNA.²

1. INTRODUÇÃO

De maneira geral, a eficácia do uso desses compostos deve-se à sua grande variedade e complexidade estrutural, os quais têm levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas, com amplo espectro de reatividade e estabilidade.^{3,4} Sendo assim, é de fundamental importância a pesquisa de novos métodos de síntese para novos heterociclos com possível aplicação farmacêutica e/ou na indústria agroquímica.

Entre os compostos heterocíclicos podemos destacar a classe dos triazóis, que são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio. Há dois tipos de anéis triazólicos dependendo da posição dos átomos de nitrogênio: os 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis (Figura 2).⁵

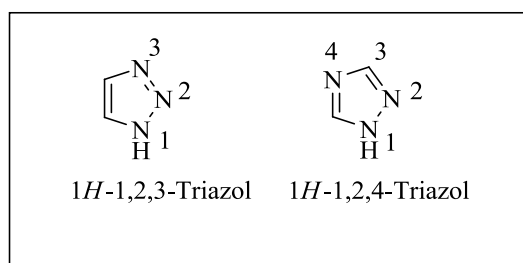


Figura 2. Tipos de anéis triazólicos.

Triazóis são substâncias hetero-aromáticas, apresentando seis elétrons π , sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas. As estruturas protonadas no carbono, isotriazóis, não são aromáticas e raramente são mencionadas na literatura. As medidas de momento de dipolo indicam que, para o 1,2,3-triazol, 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 2H-1,2,3-triazol (Figura 3).⁵

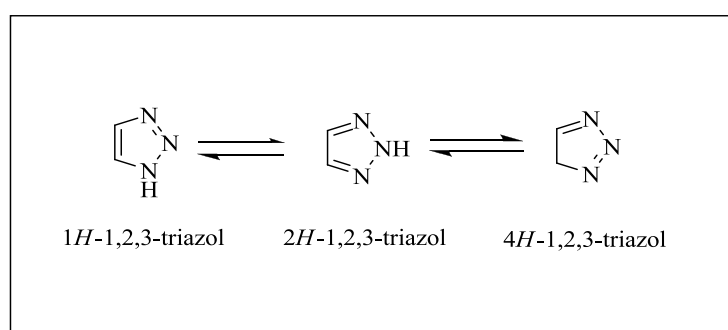


Figura 3. Equilíbrio tautomérico em 1,2,3-triazóis.

1. INTRODUÇÃO

1,2,3-Triazóis são exclusivamente de origem sintética pois é muito difícil para sistemas bioquímicos produzir moléculas com três átomos de nitrogênio vizinhos em um arranjo cíclico.⁷ Apresentam um amplo espectro de aplicações nas áreas farmacêuticas, bioquímicas, agroquímica, ciência dos materiais⁸ e são excelentes ligantes para ferro, para outros metais, têm sido utilizados com sucesso como inibidores de corrosão em radiadores e em sistemas de refrigeração. Podemos encontrar também polímeros contendo o 2-(2-hidróxi)-benzo-2*H*-1,2,3-triazol que são usados como estabilizantes contra radiação.⁵ Outros triazóis são drogas biologicamente ativas incluindo as propriedades anti-HIV, antialérgica, antifúngica, antimicrobiana e anticonvulsivante. São também usados como blocos precursores em química e são estáveis à umidade, oxigênio, luz e transformações biológicas tais como oxidação, redução e hidrólise ácida e básica.^{9,6}

Podemos ver alguns exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico mostrados na Figura 4, com destaque para a Rufinamida[®] que é aprovado para o tratamento da síndrome de Lennox-Gaustaut, uma severa forma de epilepsia infantil.¹⁰

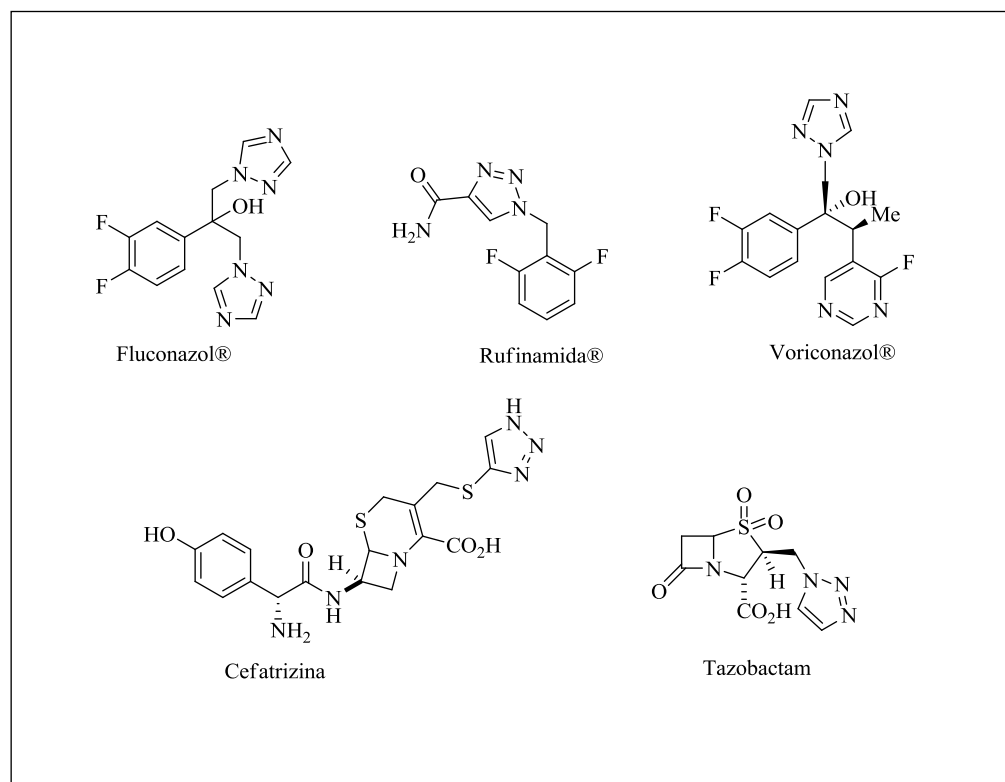


Figura 4. Exemplos de fármacos contendo o núcleo triazólico.

1. INTRODUÇÃO

Há diversos métodos para a síntese de triazóis descritos na literatura sendo a cicloadição 1,3-dipolar, de uma azida à duplas e triplas ligações a rota sintética mais importante e versátil.¹¹ Outros métodos clássicos para a síntese desses compostos são a ciclização intramolecular de bis-hidrazonas ou bis-semicarbazidas, ciclização [2N + 1N], ciclização de triazinas, ou ainda a partir da modificação de outros heterocíclicos.¹²

Quando se realiza a síntese de 1,2,3-triazóis a partir da adição de azidas a alcinos dissubstituídos não simétricos, esta leva frequentemente a uma mistura isomérica de produtos. A proporção relativa dos dois isômeros formados está ligada fortemente a natureza dos substituintes no alcino.⁶

Entre os vários sistemas heterocíclicos conhecidos, aqueles que apresentam como substituintes grupos halogenados demonstram um papel importante, tanto do ponto de vista sintético, como intermediários químicos, quanto do biológico, apresentando atividade farmacológica reconhecida.³ Um dos substituintes mais importantes na Química Orgânica é o grupo trifluormetila (CF₃), que devido à sua propriedade isoeletrônica única, confere mudança nas propriedades físico-químicas dos compostos como polaridade, polarizabilidade e lipofilicidade. Um composto contendo esse substituinte é comparável com seu análogo metilado, desempenhando um importante papel na interação droga-receptor por ser estericamente indistinguível para o sítio ativo das moléculas. Este halo substituinte proporciona também mudanças significativas nas propriedades químicas, físicas, espectroscópicas e biológicas dos compostos. A alta eletronegatividade do flúor tem sido usada de muitas maneiras para o desenvolvimento de inibidores de enzimas ou para tornar a molécula mais resistente a degradação química.^{13,14,15} Por outro lado, heterociclos triclorometilados são relativamente raros, mas com atividade promissora. Além disso, o grupo CCl₃ pode sofrer a clássica reação halofórmica como um grupo abandonador¹⁶ o que possibilita a realização de reações de derivatizações posteriores.

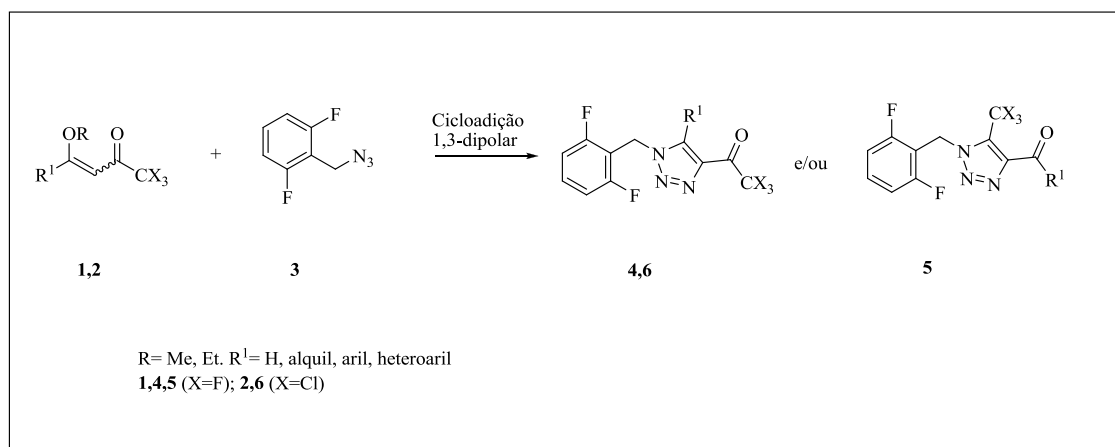
Desde a década de 80, os pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da UFSM, vêm desenvolvendo rotas e métodos sintéticos, visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, os quais oferecem possibilidades de obtenção de derivados com aplicações comprovadas ou de análogos estruturais com aplicações conhecidas.

1. INTRODUÇÃO

Um dos melhores métodos para a inserção de halogênios em compostos orgânicos é através de blocos precursores que já os contenham. Tendo isso em vista o NUQUIMHE tem utilizado as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alquen-2-onas como intermediários sintéticos para a preparação de séries de heterociclos halogenados.¹⁷ Além disso, a natureza “*push-pull*” da dupla ligação desses compostos faz deles potenciais dipolarófilos para a reação de cicloadição 1,3-dipolar,¹⁸ e assim, através da reação com a 2,6-difluorbenzil azida pode possibilitar a obtenção de 1*H*-1,2,3-triazóis desejados, análogos à Rufinamida, fármaco comercializado atualmente.

Portanto, tendo em vista a busca do nosso grupo de pesquisa por novas metodologias para síntese de heterociclos, além da importância dos 1,2,3-triazóis trialosubstituídos, essa dissertação tem como objetivos:

- (i) Estudar o comportamento químico das 4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1,2**) frente à 2,6-difluorbenzil azida (**3**) em reações de cicloadição 1,3-dipolares visando a síntese de 1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos **4**, **5** e **6**, análogos estruturais da Rufinamida (Esquema 1).

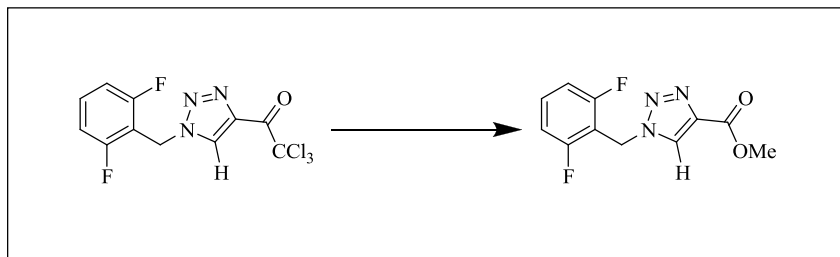


Esquema 1. Síntese de 1,2,3-triazóis trialoacetil(trialometil) substituídos.

- (ii) Realizar cálculos DFT dos coeficientes de orbitais de fronteira dos reagentes envolvidos nas reações de interesse com a finalidade de auxiliar na elucidação do mecanismo pelo qual elas se processam.

1. INTRODUÇÃO

- (iii) Realizar reação de derivatização a partir dos 1*H*-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos, explorando assim o potencial do grupo triclorometila como grupo abandonador (Esquema 2).



Esquema 2. Reação de derivatização do triazol tricloroacetil substituído.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura abordará especificamente as referências que estão relacionadas com a pesquisa desenvolvida. Desta forma, será descrito, uma revisão sobre reações de cicloadição 1,3-dipolar, bem como, metodologias de síntese de 1,2,3-triazóis, heterociclos motivo dessa dissertação.

2.1. Reações de Cicloadição

Reações de cicloadição resultam na formação de um novo anel a partir de duas moléculas reagentes através de um mecanismo concertado, o que requer um único estado de transição, e assim nenhum intermediário fica no caminho da reação entre os reagentes e o aduto.¹⁹ Dois exemplos de reação de cicloadição que geralmente ocorrem pelo mecanismo concertado são do tipo: Reações de Diels Alders (Figura 5) e cicloadição 1,3-dipolar (Figura 6).

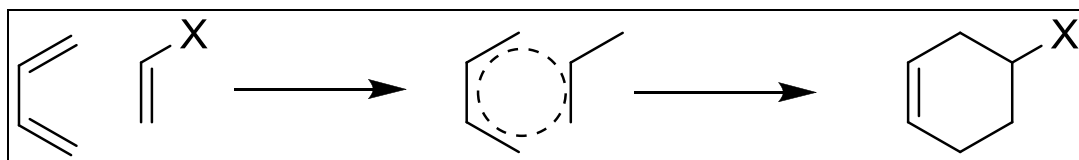


Figura 5. Reações do tipo Diels Alders

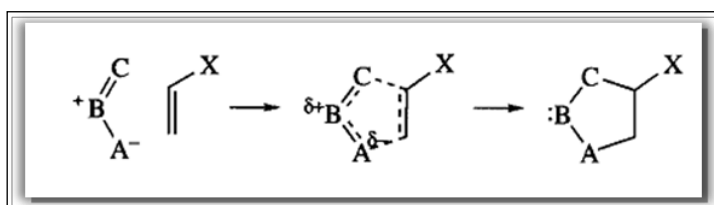


Figura 6. Reações do tipo cicloadição 1,3-dipolar

2.1.1. Cicloadição 1,3-dipolar: Generalidades

Reações de cicloadição dipolar são usadas para a síntese de compostos heterocíclicos e para a formação de ligações carbono-carbono. Este tipo de reação está entre as ferramentas mais poderosas para a criação estereoespecífica de novos centros quirais em moléculas orgânicas. O estado de transição concertado é controlado pelo orbital molecular de fronteira (FMO) dos substratos,²⁰ e envolve 4 elétrons π vindos do 1,3-dipolo e dois elétrons π vindos do dipolarófilo (alcenos e alcinos). Nesse tipo de reação, assim como na reação de Diels-Alder, os reagentes se aproximam um dos outros em planos aproximadamente paralelos (Figura 7). A cicloadição 1,3-dipolar é uma adição estereoespecífica *syn* com respeito ao dipolarófilo.

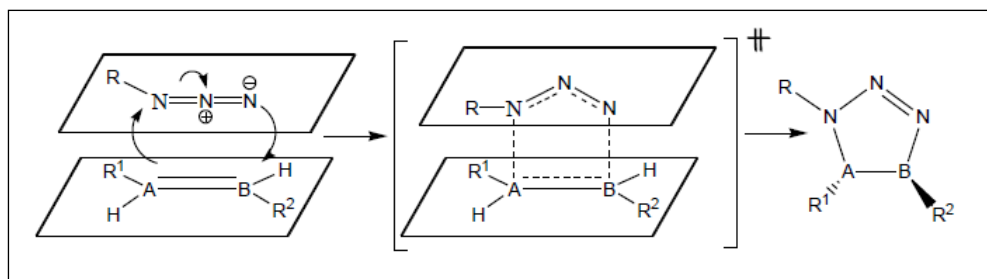


Figura 7. Reação de cicloadição concertada. Reagentes se aproximando em planos paralelos para um dipolo como a azida.

Alguns estudos dos mecanismos das reações de cicloadição 1,3-dipolar têm mostrado que, apesar da aparente polaridade, o estado de transição dessas reações não é muito polar, e sendo assim, a velocidade dessas reações não é fortemente afetada pela polaridade do solvente.²¹

Há três tipos de seletividade que devem ser consideradas nas reações de cicloadição 1,3-dipolar: regioseletividade, diastereosseletividade e enantioseletividade. A regioseletividade é controlada pelos efeitos estéricos e eletrônicos.²⁰ A estereoquímica da reação pode ser controlada com a escolha de substratos apropriados ou de complexos com metais que agem como catalisadores.²² Com alguns 1,3-dipolos, dois possíveis estereoisômeros podem ser formados por adição

2. REVISÃO DA LITERATURA

syn. Isso resulta de duas diferentes orientações das moléculas reagentes, que são análogos ao estado de transição *endo* e *exo* nas reações de Diels-Alder.¹⁹

A regioseletividade pode ser interpretada em termos de interações de orbital de fronteira. Ela é determinada pela orientação que resulta da formação da ligação entre os átomos com maiores coeficientes nos orbitais de fronteira. Quanto maior o coeficiente de HOMO mais nucleofílico o centro, e quanto maior o coeficiente de LUMO mais eletrofílico o centro. Dependendo da energia relativa do orbital no 1,3-dipolo e dipolarófilo, a interação mais forte pode ser entre o HOMO do dipolo e o LUMO do dipolarófilo, ou vice-versa. Usualmente, para dipolarófilos com grupos retiradores de elétrons, a interação dipolo-HOMO/dipolarófilo-LUMO é dominante, mas para dipolarófilos com substituintes doadores de elétrons, a interação dipolo-LUMO e dipolarófilo-HOMO é a dominante. Em alguns casos a magnitude das interações pode ser comparável.

2.1.2. 1,3-Dipolos

1,3-Dipolos são moléculas que têm um sistema de elétrons π sendo isoeletrônicas ao ânion alil, consistindo em dois orbitais preenchidos e um orbital vazio (Figura 8). Cada molécula tem pelo menos uma estrutura de ressonância com cargas separadas opostas em uma relação 1,3.

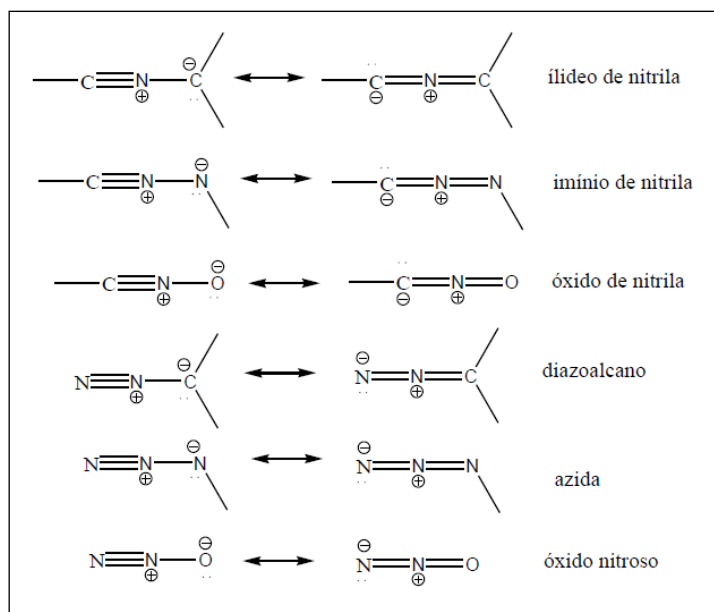
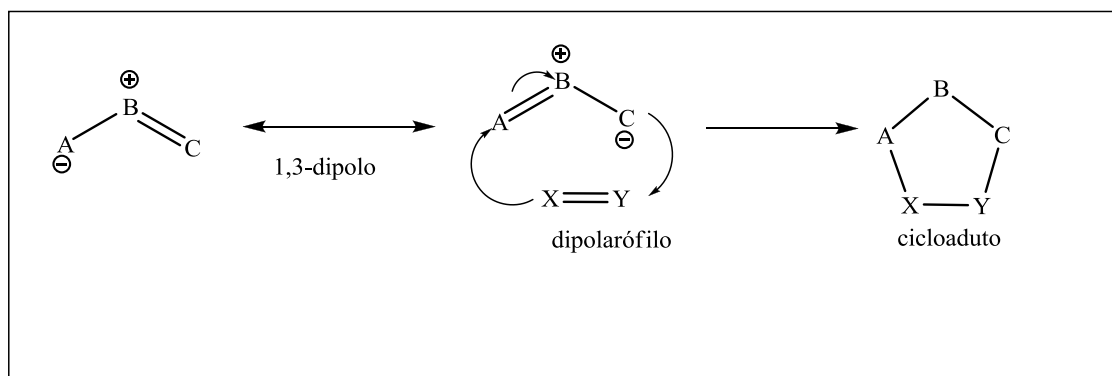


Figura 8. Exemplos de alguns tipos de 1,3-dipolos.

Cada composto 1,3-dipolar exhibe uma regioselectividade característica frente a diferentes tipos de dipolarófilos.¹⁹

A adição de um 1,3-dipolo a um alceno para a síntese de anéis de cinco membros é uma clássica reação em química orgânica (Esquema 3).²²

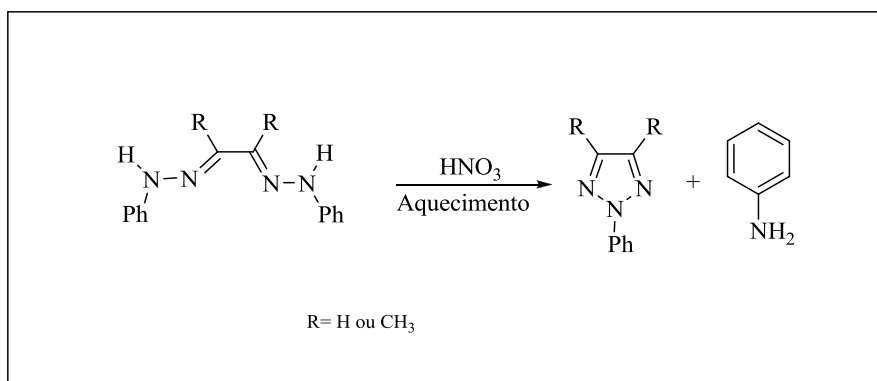


Esquema 3. Cicloadição entre um 1,3-dipolo e um dipolarófilo (alceno) para formar um cicloaduto.

2.2. Síntese de 1,2,3-Triazóis

Há várias rotas para síntese de 1,2,3-triazóis, desde as clássicas até outras mais recentes. Algumas das rotas serão comentadas a seguir com ênfase para as que estão diretamente relacionadas a esse trabalho.

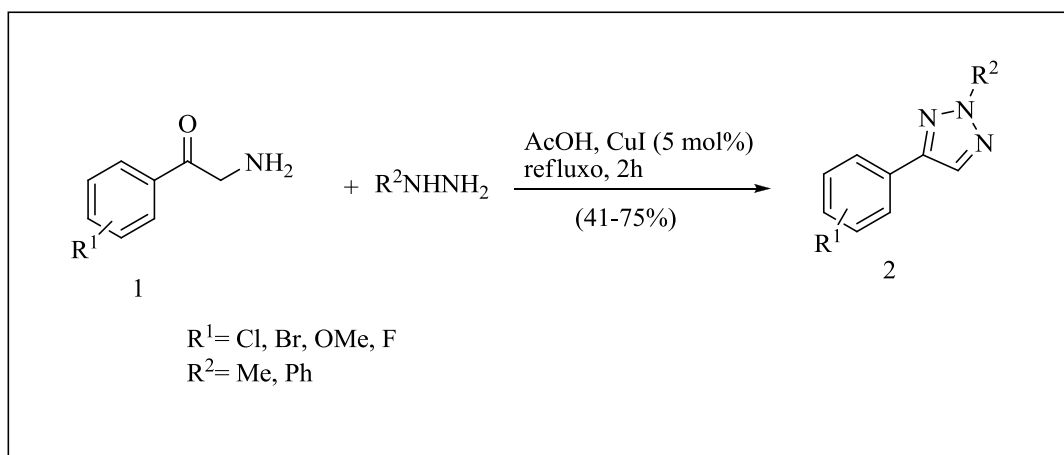
Pechmann, em 1888, desenvolveu a síntese pioneira de 1,2,3-triazóis, que consistiu na preparação de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazóis através do tratamento de *bis*-fenil-hidrazonas derivadas de compostos 1,2-dicarbonílicos com ácido nítrico para preparação de 1,2,3-triazóis com substituintes arílicos no nitrogênio *N*-2 (Esquema 4) .
8,19,20



Esquema 4. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona

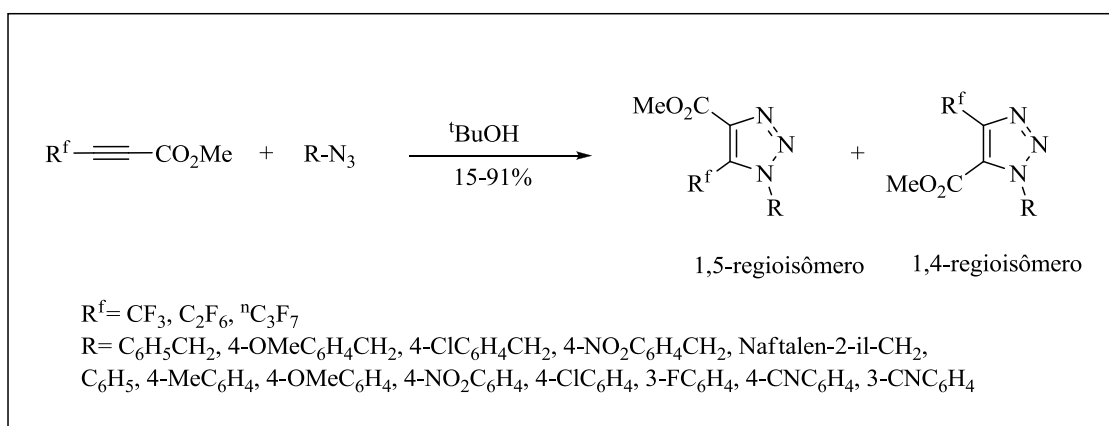
Outra metodologia para a síntese de 1,2,3-triazóis é a partir de compostos acil ativados por ácidos (AcOH), reagindo com hidrazinas, em vez de azidas. Como exemplo temos a reação de α -aminoacetofenonas reagindo com hidrazinas em ácido acético para obtenção de uma eficiente preparação de 1,2,3-triazóis 2,4-dissubstituídos. (Esquema 5).⁶

2. REVISÃO DA LITERATURA

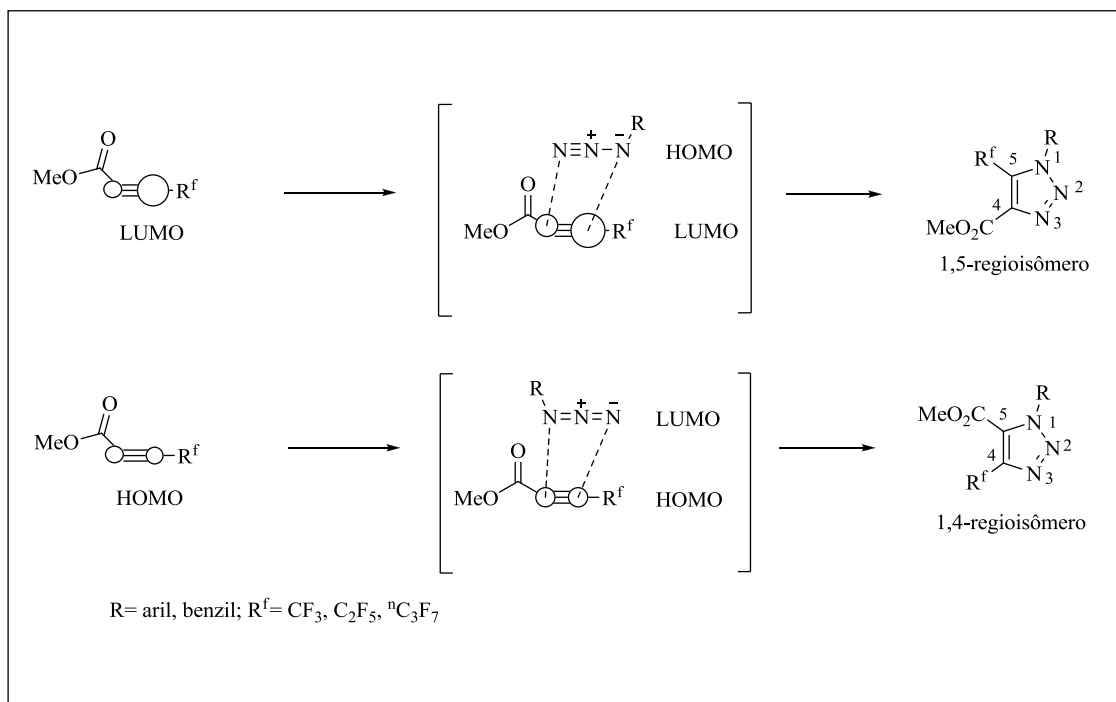


Esquema 5. Síntese de 2,4-dissubstituído 1,2,3-triazol a partir de α -aminoacetofenonas e hidrazinas.

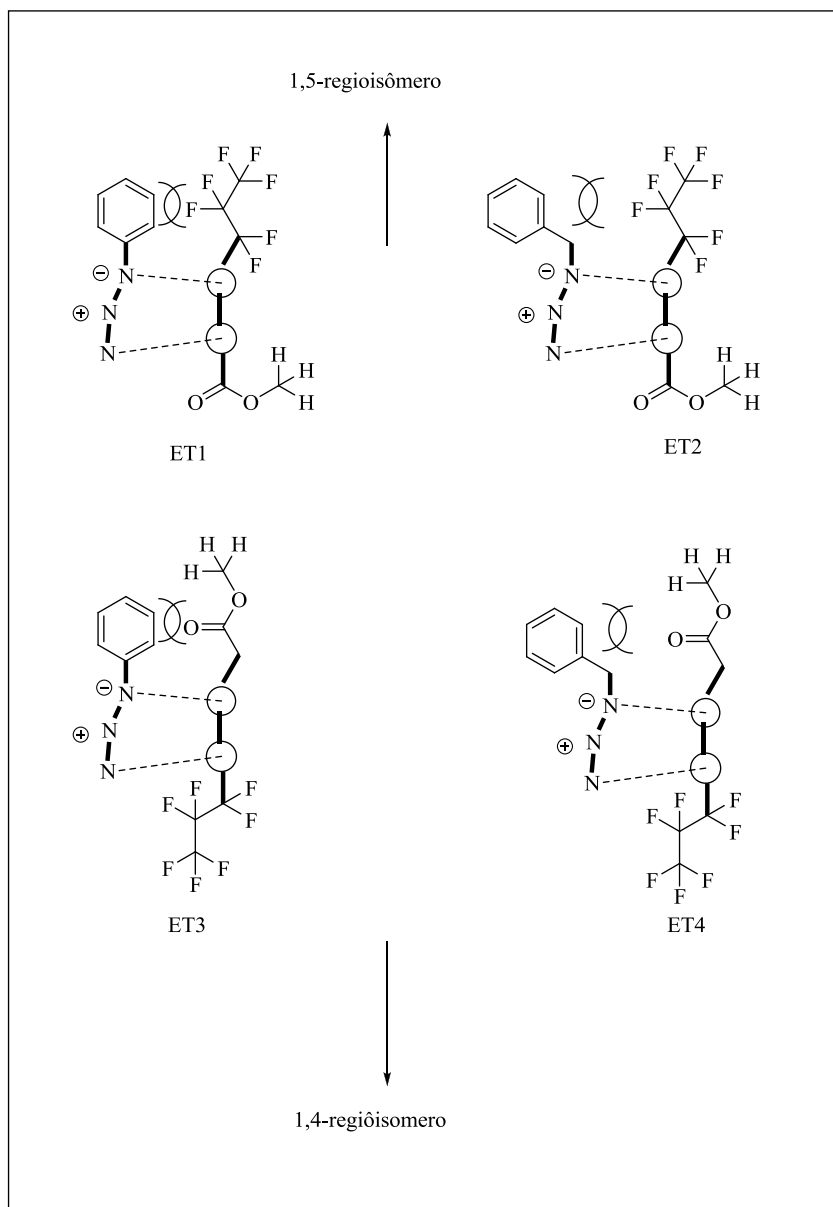
Wei e col.²⁴ em 2012, realizaram a cicloadição 1,3-dipolar de metil-2-perfluoralquinoatos com várias benzil e aril azidas substituídas, sob condição livre de metal e à temperatura ambiente para dar a mistura de regioisômeros 1,4 e 1,5 1,2,3-triazóis perfluoraquilados (Esquema 6). Os autores descreveram que o resultado da regioquímica foi controlada por orbital molecular de fronteira (Esquema7) e interações como impedimento estérico no estado de transição (Esquema 8).



Esquema 6. Cicloadição 1,3-dipolar entre benzil e aril azidas e metil-2-perfluoralquinoatos.



Esquema 7. Formação dos produtos regioisômeros controlada por orbital de fronteira.

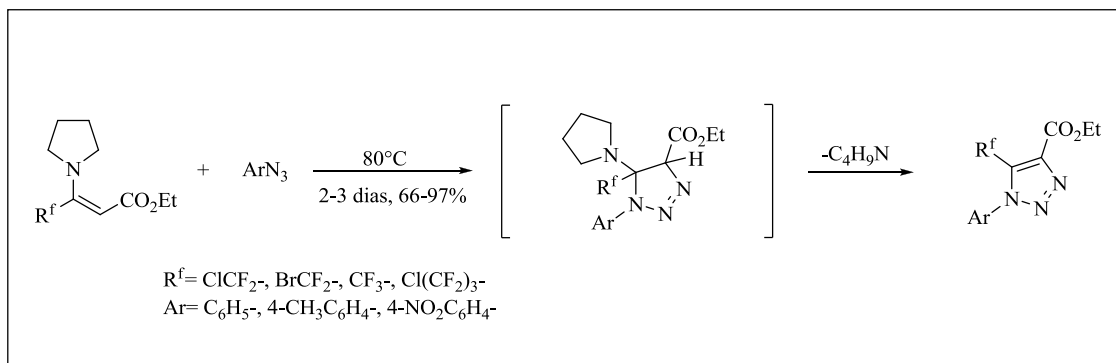


Esquema 8. Formação dos regioisômeros 1,4 e 1,5 controlada pelo impedimento estérico no estado de transição.

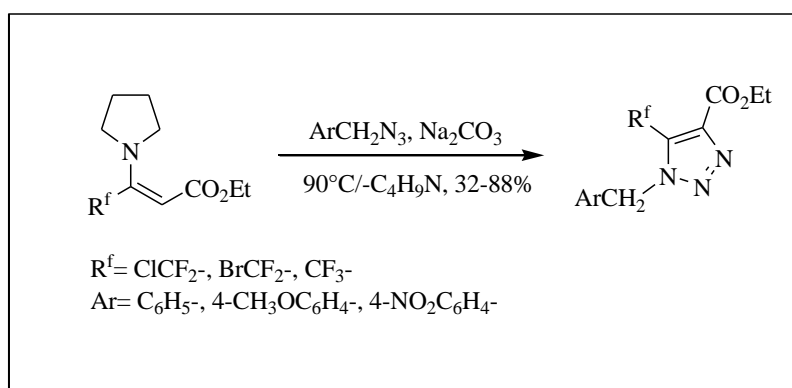
Em 2003, Peng e col.⁷ reportaram a síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis 5-trifluoralquilados e halogeno difluormetilados 1*H*-1,2,3-triazóis, sob condições térmicas e livres de solvente a partir do acrilato de 3-trifluoralquil-3-pirrolidino-etila com benzil e aril azidas. No caso das aril azidas a reação ocorreu através de um procedimento simples. A mistura de acrilato de 3-fluoralquil-3-pirrolidino etila e aril azidas foi aquecida a 80°C por 2-3 dias (Esquema 9). Foi mostrado que no caso da reação com benzil azidas foi necessária a adição de 1-2 equimolar de Na₂CO₃ (Esquema 10) para a

2. REVISÃO DA LITERATURA

obtenção de bons rendimentos, além de uma temperatura mais elevada (90-100°C). Mesmo assim, utilizando-se de condições reacionais mais forçadas, foi necessário um tempo reacional dobrado.



Esquema 9. Síntese de 1-aryl-5-fluoralquilo-1H-1,2,3-triazóis.



Esquema 10. Síntese de 1-benzil-5-fluoralquilo-1H-1,2,3-triazóis.

Em 2010, Mudd e col.¹⁰ descreveram uma nova metodologia para a síntese da rufinamida, fármaco antiepilético. Inicialmente, duas rotas foram propostas para a síntese desse composto, sendo uma delas a partir da 3-metoxiacrilonitrila (Esquema 11) e a outra a partir do metoxiacrilato de metila (Esquema 12), e em ambas as rotas reagindo com a 2,6-difluorbenzil azida.

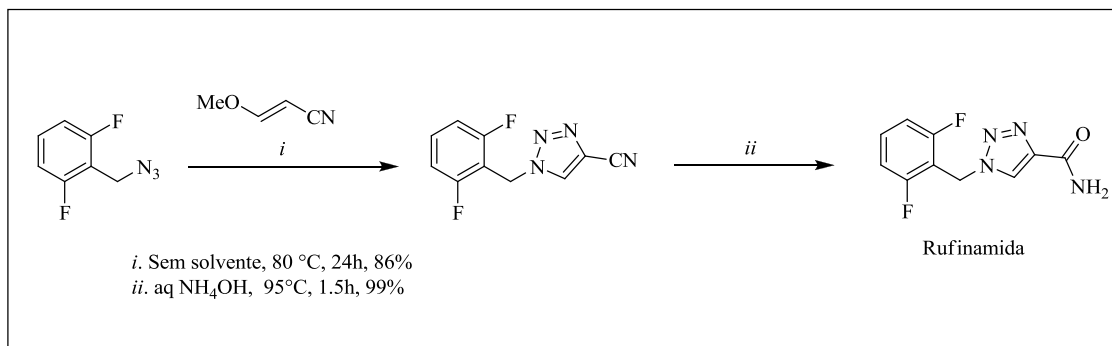
Para a primeira rota foi proposta uma metodologia empregando a 3-metoxiacrilonitrila frente a 2,6-difluorbenzil azida obtendo-se como produto, no primeiro passo reacional, um triazol ciano substituído, para que este, em um segundo

2. REVISÃO DA LITERATURA

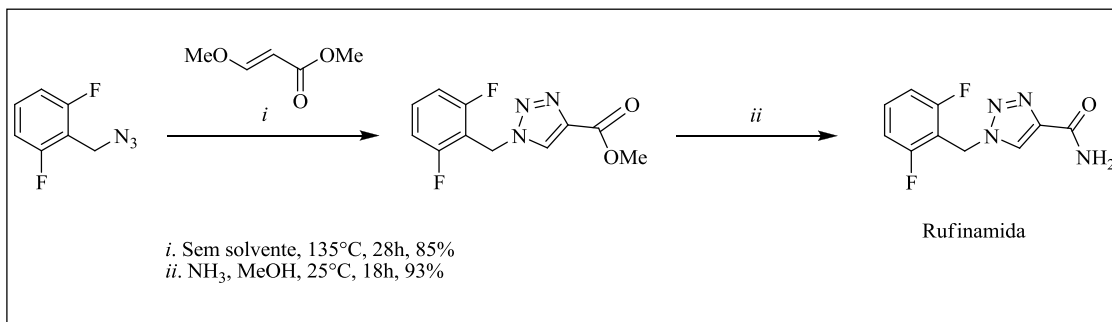
passo reacional fosse convertido a 1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Rufinamida). Esta rota apresentou como desvantagem a formação de regioisômeros, e por esse motivo ela não foi usada para a síntese da Rufinamida.

Na segunda rota proposta, utilizou-se como precursor o enoléter metoxiacrilato de metila em reação de cicloadição 1,3-dipolar com a 2,6-difluorbenzil azida, para a obtenção do éster com alta regioseletividade. Esta rota apresentou melhores resultados para a síntese da Rufinamida.

Após a escolha da rota sintética, iniciou-se a reação de cicloadição da 2,6-difluorbenzil azida a um leve excesso de enol éter, livre de solvente a aproximadamente 135 °C por 28h para obtenção do éster. Após o término da reação, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e então isolou-se um produto sólido de alta pureza. Em um segundo passo reacional foi realizado a amonólise do éster, formado no passo anterior, utilizando para isso 14 equivalentes de amônia metanólica (7M) a temperatura ambiente por 18h. O produto formado precipitou na mistura reacional e foi isolado por filtração, obtendo-se assim a Rufinamida (Esquema 12).



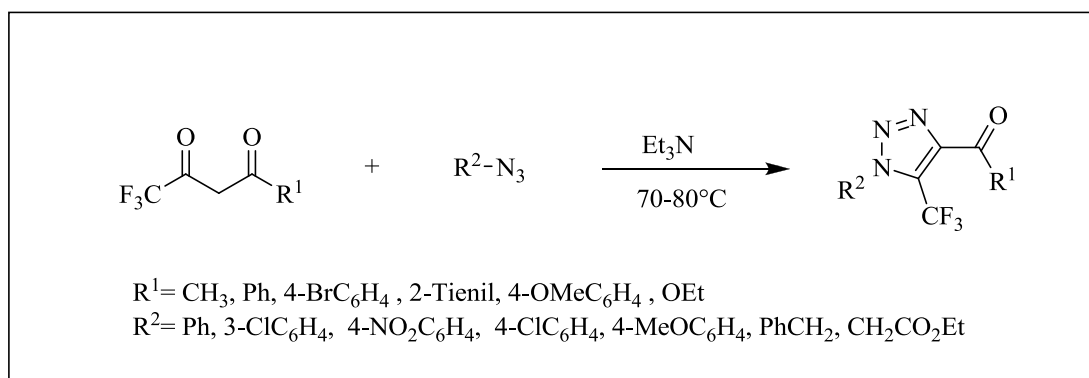
Esquema 11. Rota a partir da 3-metoxiacrilonitrila



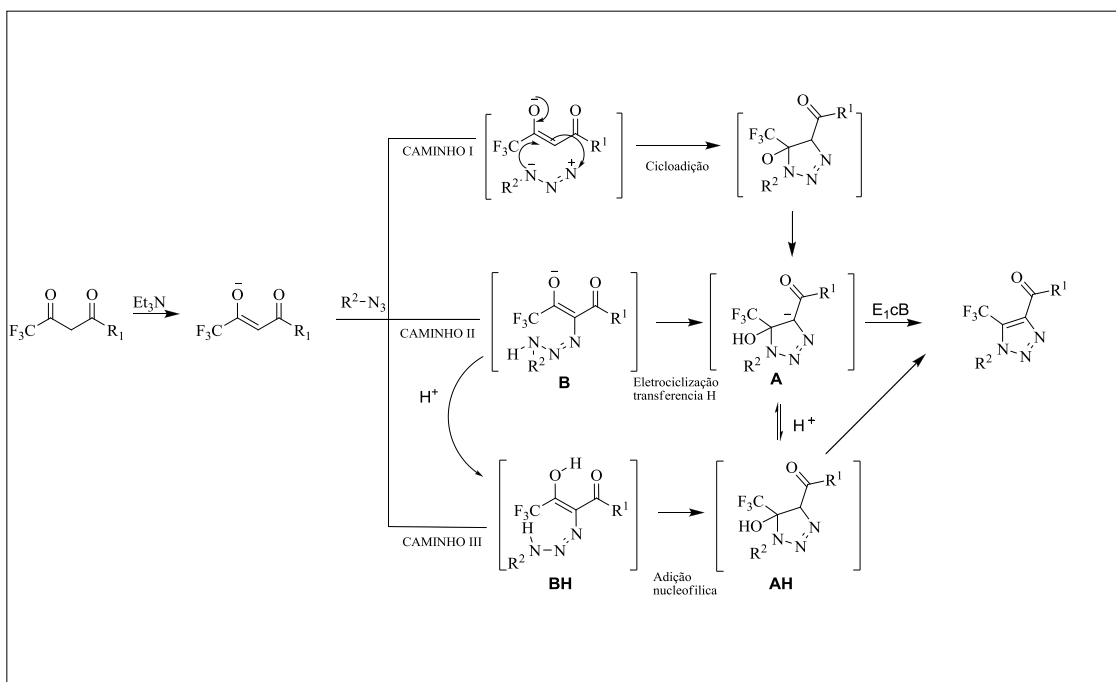
Esquema 12. Rota a partir do enól éter metoxiacrilato de metila.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Rozin e col.²⁵ em 2012, relataram a síntese regioseletiva de 1,2,3-triazóis 5-trifluormetil substituídos via ciclização de compostos 1-trifluormetil-1,3-dicarbonílicos com azidas alifáticas e arílicas na presença de base. A mistura equimolar de dicetona e azida foi aquecida a 70-80°C na presença de trietilamina por 5h, na ausência de solvente (Esquema 13). A reação possibilita o uso de azidas alquil, aril e benzil substituídas e compostos 1,3-dicarbonílicos acetil, benzil e heteroaril substituídos. Os autores²⁵ sugeriram três caminhos reacionais possíveis para explicar a formação dos produtos (Esquema 14). Um dos possíveis mecanismos seria a cicloadição [3+2] concertada. Um segundo mecanismo proposto para essa reação incluiu a formação de um intermediário triazênico **BH**, seguido pela adição nucleofílica do grupo NH à carbonila para formar a triazolina **AH**. Para ambos os caminhos reacionais propostos a eliminação de água leva ao produto final triazol. Os caminhos **I** e **II** têm também, em comum, a formação preferencial da nova ligação C-N entre o átomo de nitrogênio 1 da azida e o átomo de carbono 2 do grupo trifluoracetil. Dependendo do substituinte ambos os modos **I** e **II** são possíveis. O mecanismo **III**, baseado na adição nucleofílica, é o menos provável de ocorrer.



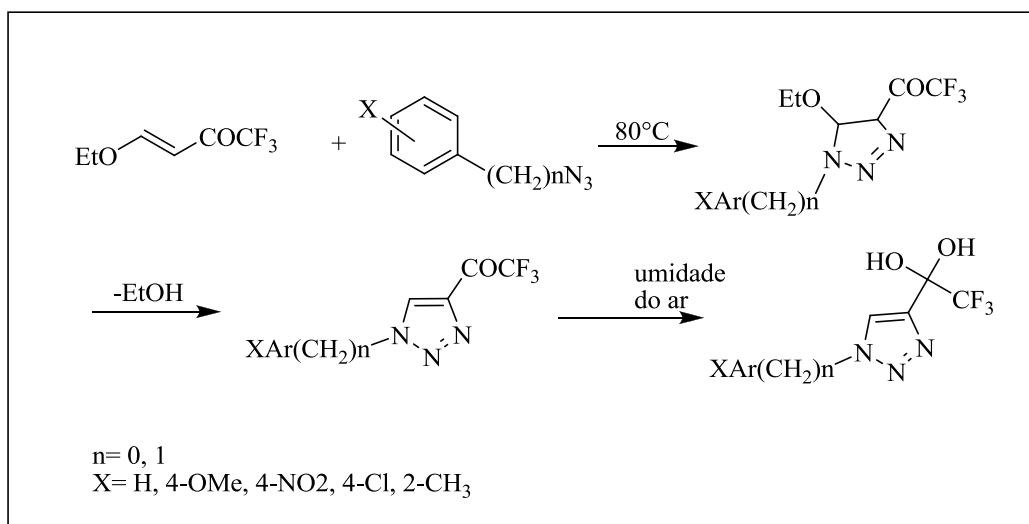
Esquema 13. Reação de compostos 1,3-dicarbonílicos trifluormetil substituídos com azidas.



Esquema 14. Mecanismos propostos para a reação apresentada no Esquema 12.

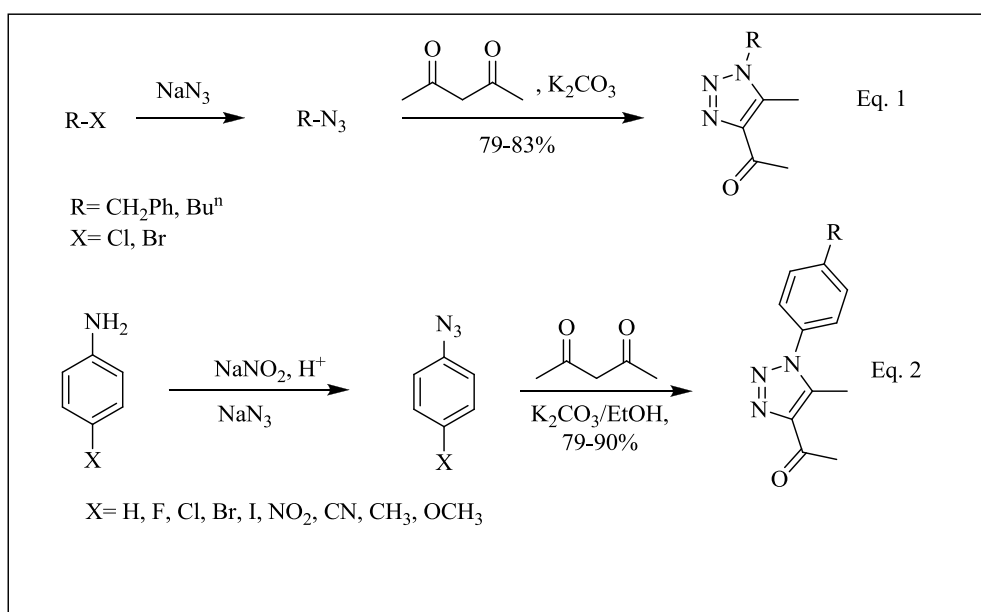
Peng e col.¹⁸ em 2002, realizaram a cicloadição 1,3-dipolar de aril e benzil azidas com 1,1,1-trifluór-4-etóxi-3-buten-2-ona para a síntese regioseletiva, na ausência de solvente, de 1*H*-1,2,3-triazóis 4-trifluoroacetil substituídos em bons rendimentos (51-88%) (Esquema 15). A metodologia consiste na utilização de um excesso de aril ou benzil azidas reagindo com 1,1,1-trifluór-4-etóxi-3-buten-2-ona sob aquecimento de 70-80°C, e a reação geralmente se completa em 3-4 dias. Os produtos obtidos foram purificados através de coluna cromatográfica, e o excesso de azida utilizado foi recuperado. Os autores também relataram que os triazóis são convertidos em seus respectivos hidratos por exposição à umidade do ar com diferentes velocidades dependendo do substituinte que apresentavam.

2. REVISÃO DA LITERATURA



Esquema 15. Síntese de 1-aryl (benzil)-4-trifluoroacetyl-1H-1,2,3-triazóis.

Kamalraj e col.²⁶, em 2008, reportaram a síntese de uma série de 1-aryl(alquil)-4-acetil-5-metil-1,2,3-triazóis exclusivamente na forma do regioisômero 1,4 (Esquema 16), através da cicloadição 1,3-dipolar de alquilazidas (Eq.1) ou arilazidas (Eq.2) com acetilacetona em presença de base, sob aquecimento em etanol por um curto período de tempo (20-40 min).



Esquema 16. Síntese de triazóis a partir de alquil(aryl)azidas e acetilacetona.

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, os adquiridos comercialmente, bem como, a discussão da otimização das condições reacionais na síntese de compostos inéditos e sua elucidação estrutural por métodos espectrométricos convencionais.

A identificação destes compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C { ^1H }, 2D HMQC, difração de raios-X, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e suas purezas comprovadas por análise elementar C, H, N.

Na primeira etapa deste capítulo será descrita a síntese de uma série de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1a-h**, **2a-c**), a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.³² e sistematizada por Martins e col.³³

Em sequência será descrita, também, a síntese da 2,6-difluorbenzil azida seguindo a metodologia descrita por Kopach e col.²⁷, bem como, a síntese e caracterização estrutural de três novas séries de 1*H*-1,2,3-triazóis (**4a-c**, **4g**), (**5c-h**) e (**6a-c**) através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1a-h**, **2a-c**) frente a 2,6-difluorbenzil azida (**3**).

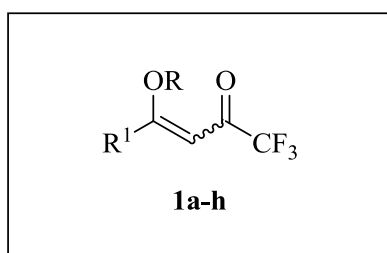
Por fim, será descrita uma reação de derivatização do composto 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6a**) seguindo a metodologia descrita por Zanatta e col.²⁸, obtendo assim, o 4-metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**7**).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos compostos adotada neste trabalho e a nomenclatura estão representadas nas Figuras 9-10 e nas Tabelas 1 – 5.

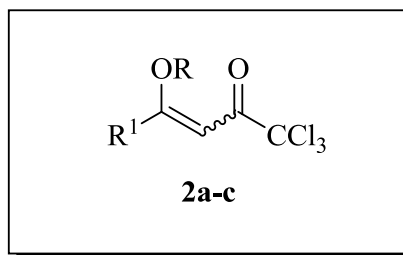
Tabela 1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos **1a-h**.



Nº	R	R ¹	Nomenclatura
1a	CH ₂ CH ₃	H	(E)-4-Etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1b	CH ₃	CH ₃	1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona
1c	CH ₃	C ₆ H ₅	4-Fenil-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-buten-2-ona
1d	CH ₃	4-OMeC ₆ H ₄	1,1,1-Trifluor-4-metóxi-4-(4-metoxifenil)-3-buten-2-ona
1e	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1,1,1-Trifluor-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-3-buten-2-ona
1h	CH ₃	Tien-2-ila	1,1,1-Trifluor-4-(tien-2-il)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1g	CH ₃	4-FC ₆ H ₄	1,1,1-Trifluor-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona
1h	CH ₃	4,4'-Bifenila	1,1,1-Trifluor-4-(4,4'-bifenil)-4-metóxi-3-buten-2-ona

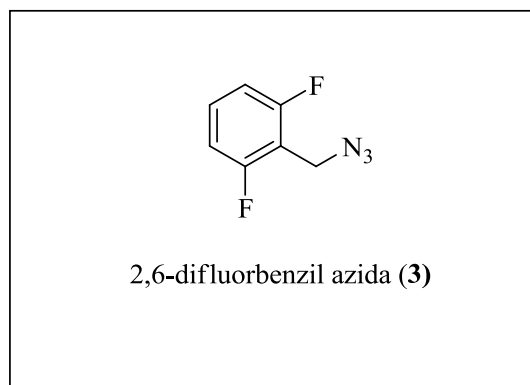
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 2. Numeração e Nomenclatura dos Compostos **2a-c**.



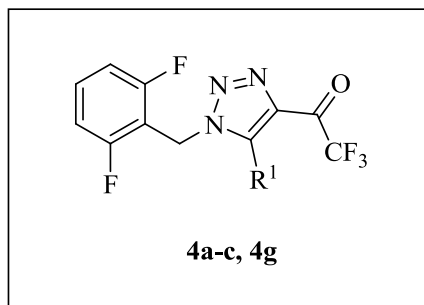
Nº	R	R ¹	Nomenclatura
2a	CH ₂ CH ₃	H	1,1,1-Tricloro-4-etóxi-3-buten-2-ona
2b	CH ₃	CH ₃	1,1,1-Tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona
2c	CH ₃	C ₆ H ₅	1,1,1-Tricloro-4-fenil-4-metóxi-3-buten-2-ona

Figura 9. Numeração e Nomenclatura do Composto **3**.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

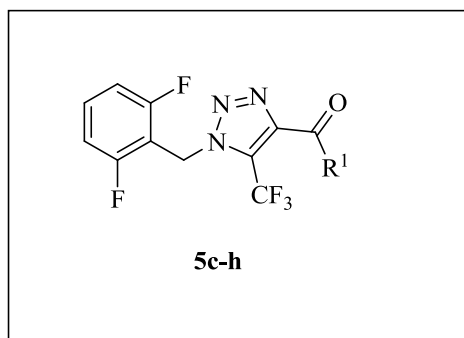
Tabela 3. Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4a-c, 4g**.



Nº	R ¹	Nomenclatura
4a	H	4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
4b	CH ₃	4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
4c	C ₆ H ₅	5-Fenil-4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
4g	4-FC ₆ H ₄	4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

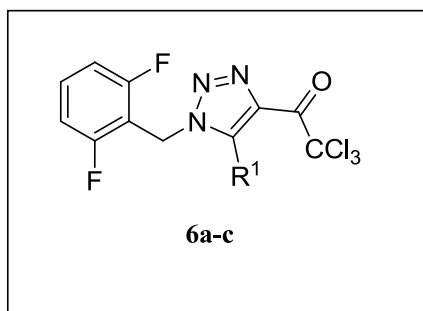
Tabela 4. Numeração e Nomenclatura dos Compostos **5c-h**



Nº	R ¹	Nomenclatura
5c	C ₆ H ₅	4-Benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
5d	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	1-(2,6-Difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-metoxibenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
5e	4-NO ₂ C ₆ H ₄	1-(2,6-Difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
5f	Tien-2-ila	1-(2,6-Difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(2-tenoil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
5g	4-FC ₆ H ₄	1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(4-fluorbenzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
5h	4,4'-Bifenila	1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(4'-fenil-4-benzoil)-5-trifluormetil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

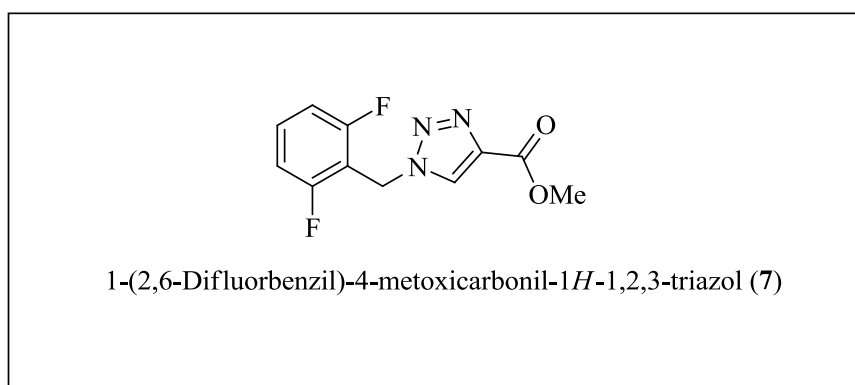
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 5. Numeração e Nomenclatura dos Compostos **6a-c**.



Nº	R ¹	Nomenclatura
6a	H	4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
6b	CH ₃	4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
6c	C ₆ H ₅	4-Tricloroacetil-5-Fenil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

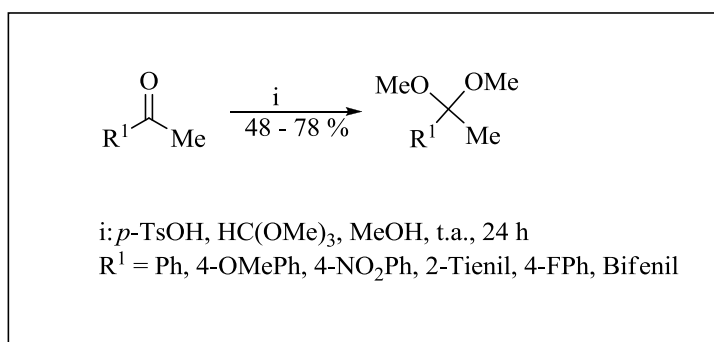
Figura 10. Numeração e Nomenclatura do Composto **7**



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.2. Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 17) foi realizada de acordo com a metodologia já descrita,³¹⁻³³ a partir de metilcetonas com ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-tolueno sulfônico, 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.³¹⁻³³ Os acetais foram caracterizados por RMN ¹H e comparados com seus respectivos dados encontrados na literatura.



Esquema 17. Reação de obtenção de acetais.

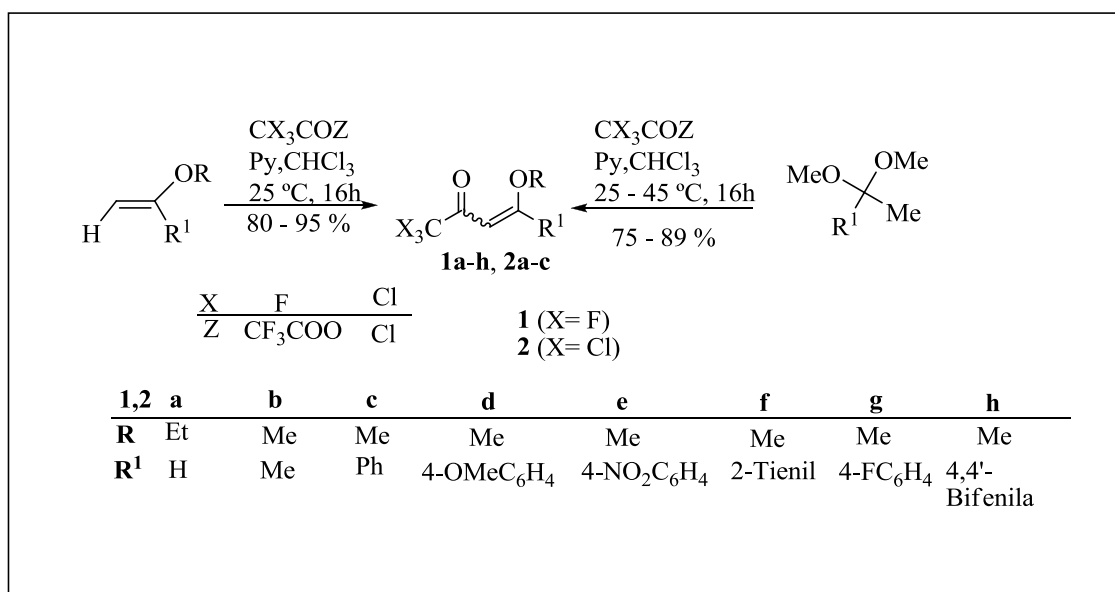
3.3. Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (1a-h, 2a-c)

A síntese dos compostos **1a-h**, **2a-c** está baseada na metodologia utilizada pelos pesquisadores do NUQUIMHE.³³

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoroacético ou cloreto de tricloroacetila a uma mistura de enoléter, para a síntese de **1a-b** e **2a-b**, ou acetal, para a síntese dos compostos **1c-h** e **2c**, ambos em piridina e clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. A mistura permaneceu durante 24 horas à temperatura ambiente e sob agitação magnética, para os enoléteres adquiridos

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

comercialmente, e 16 horas, a 45 °C e sob agitação magnética, para os acetais derivados das acetofenonas, sintetizados previamente. Lavou-se a mistura 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 no rota-evaporador. Os produtos (**1a-h** e **2a-c**) foram purificados por destilação à pressão reduzida. Acerca dos rendimentos, a literatura os apresenta na faixa de 80-94 %. Este trabalho, por sua vez, obteve rendimentos similares aos descritos (75-89 %) (Esquema 18).



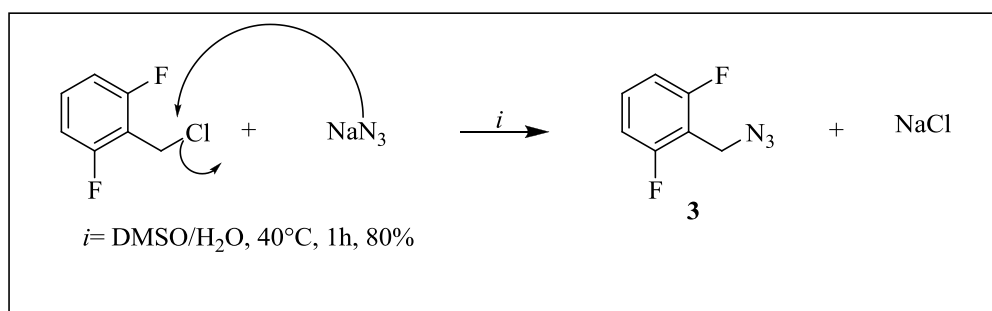
Esquema 18. Síntese de 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialco-3-alken-2-onas.

3.4. Síntese da 2,6-difluorbenzil azida (3)

A síntese da 2,6-difluorbenzil azida foi realizada seguindo a metodologia descrita por Kopach e col. em 2009 (Esquema 19)²⁷ que consiste em uma reação de substituição nucleofílica entre o cloreto de 2,6-difluorbenzila e azida de sódio. Primeiramente, azida de sódio (0,073g, 1,14 mmol) foi suspensa em água (0,25 mL), seguido de adição de DMSO (0,6 mL). A solução foi deixada sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente para que ocorresse a total solubilização da azida. Em seguida foi gotejado cloreto de 2,6-difluorbenzila (0,157g, 0,97 mmol) dissolvido em DMSO (0,5 mL). Após o término da adição, a mistura reacional foi aquecida, sob

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

agitação, a 40°C por 1h. Após a reação ser completada, esta foi resfriada a 23°C e diluída com hexano (1,5 mL), seguido pela adição de água (1 mL) e agitação magnética por mais 30 minutos. Quando a agitação foi interrompida, a fase aquosa foi removida, e a fase orgânica foi extraída com água. Após a extração, o solvente foi evaporado da fase orgânica no rotaevaporador sob pressão reduzida, resultando em um óleo transparente com rendimento de 80%, o qual foi utilizado sem purificação posterior. A azida **3** foi caracterizada por RMN de ¹H e comparado aos dados encontrados na literatura.²⁷



Esquema 19. Síntese da 2,6-difluorbenzil azida.

3.5. Síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos (4-6).

Neste item será descrita a metodologia utilizada para a síntese de uma série inédita de 1*H*-1,2,3-triazóis trialo substituídos a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as 1,1,1-trialo-4-alkuil[aril(heteroaril)]-3-alkuen-2-onas (**1a-h**, **2a-c**) e a 2,6-difluorbenzil azida (**3**), como representado no Esquema 20.

Conjuntamente com a parte sintética, serão apresentadas as principais propriedades físicas desses novos compostos, assim como, sua identificação realizada por ressonância magnética nuclear (RMN) ¹H, ¹³C {¹H}, 2D HMQC, difração de raios-X, cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) e suas purezas comprovadas por análise elementar C, H, N.

Com base no trabalho descrito por Peng e col.¹⁸ que realizaram reações de cicloadição 1,3-dipolar envolvendo várias aril e benzil azidas e uma única 1,1,1-trifluór-4-etóxi-3-buten-2-ona, a síntese dos compostos descritos nesta dissertação foi realizada

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

empregando diferentes 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**1a-h**, **2a-c**) como dipolarófilos e a 2,6-difluorbenzil azida (**3**) como 1,3-dipolo.

Com a finalidade de encontrar a melhor condição reacional para a síntese dos triazóis **4**, **5** e **6**, inicialmente foram testadas as mesmas condições reacionais descritas por Peng e col.¹⁸ Assim, 1 mmol de 4-etóxi-1,1,1-triflúor-3-buten-2-ona foi reagido com um pequeno excesso da 2,6-difluorbenzil azida (1,2 mmol) a 80 °C por 36 horas, na ausência de solvente. No entanto, sob estas condições, observou-se apenas a formação de uma pequena fração do produto desejado, restando ainda uma quantidade significativa dos reagentes. Analisando o trabalho de Mudd e col.¹⁰, no qual a 2,6-difluorbenzil azida foi reagida com 3-metoxiacrilato de metila, observou-se que temperaturas mais elevadas foram empregadas nas reações envolvendo a azida **3**. Assim observou-se que aumentando a temperatura reacional para 100 °C, o composto **4a** pode ser obtido com 70 % de rendimento após 48 horas de reação e sem o emprego de solvente.

Outras metodologias também foram testadas para essas reações com o intuito de obter condições mais brandas e melhores rendimentos. Neste contexto, pensou-se na utilização de alguns solventes como etanol, tolueno e líquidos iônicos. Como resultado, foi observado que em refluxo de etanol e utilizando líquido iônico BMIM[BF₄] a 100°C, ambos por 48 horas, não conduziram a formação do produto desejado, enquanto que em tolueno a reação ocorreu, porém apresentou rendimentos inferiores (20%), nas mesmas condições de temperatura e tempo otimizadas. Esse resultado está de acordo com o encontrado na literatura,¹⁰ a qual descreve que para esse tipo de reação a exclusão do solvente se faz necessária, pois dessa forma aumenta a concentração dos reagentes e a velocidade da reação (Tabela 6).

Outra alternativa testada, para esse tipo de reação, foi a utilização de radiação de micro-ondas. Essa metodologia também não obteve sucesso para faixas de tempos de 0,5-1h e temperaturas de 100-135°C sem o uso de solvente, recuperando-se somente os materiais de partida na síntese do composto **4a**. Todas as reações foram acompanhadas por CCD (cromatografia de camada delgada), GC-MS e RMN ¹H.

Assim que as condições otimizadas para o composto **4a** foram aplicadas a outros substituintes da série **4**, observou-se a necessidade de otimização individual das mesmas, pois dependendo do substituinte presente nas 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas, essas apresentavam reatividade diferente frente a 2,6-

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

difluorbenzil azida. Através de RMN ^1H observou-se grande sobra de material de partida quando a condição reacional otimizada para **4a**. Dessa forma, algumas vezes, foi necessária a utilização de temperaturas mais elevadas chegando a 150°C (enonas **1c-h**), além de maiores tempos reacionais, os quais chegaram a 96 horas (enonas **1g-h**).

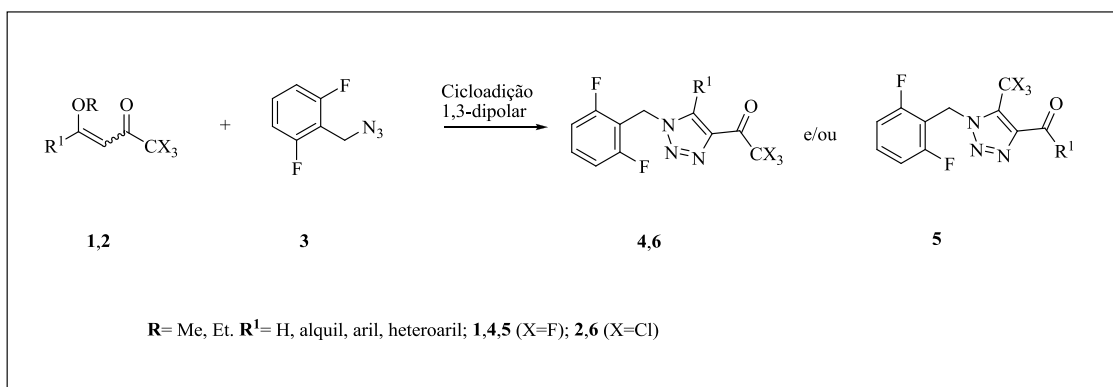
Pôde-se perceber também, durante a otimização, que para certos substituintes (R^1), as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas apresentaram diferença de reatividade frente a 2,6-difluorbenzil azida, com dependência da trialosubstituição (CX_3). As 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas triclórometil substituídas, em alguns casos, necessitaram de temperaturas mais elevadas ou tempo reacionais maiores do que as trifluórometil substituídas. Esse fato pode ser percebido quando comparamos a reação da 2,6-difluorbenzil azida com as enonas de mesmo $\text{R}^1 = \text{H}$ (CF_3) **1a** e a (CCl_3) **2a**. Para a reação com a enona trifluórsustituída **1a** empregamos a temperatura de 100°C por 48h, já para a enona triclórosustituída **2a** foi necessária uma temperatura de 130°C por 48h para a obtenção de bons rendimentos no isolamento do respectivo triazol.

Tabela 6. Otimização das condições reacionais para a síntese entre 4-etóxi-1,1,1-trifluór-3-buten-2-ona e a 2,6-difluorbenzil azida.

Entrada	Condição de aquecimento	Solvente	Temperatura	Tempo Reacional (h)	Rendimento (%)
1	Convencional	Etanol	refluxo	48	[a,b]
2	Convencional	BMIM[BF_4]	100°C	48	[a,b]
3	Convencional	Tolueno	100°C	48	20
4	MW	[c]	100°C	1	[b]
5	MW	[c]	135°C	1	[b]
6	Convencional	[c]	80°C	36	35
7	Convencional	[c]	100°C	48	70

[a] Formação de produtos não identificados. [b] Recuperação de material de partida. [c] Reação sem solvente.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



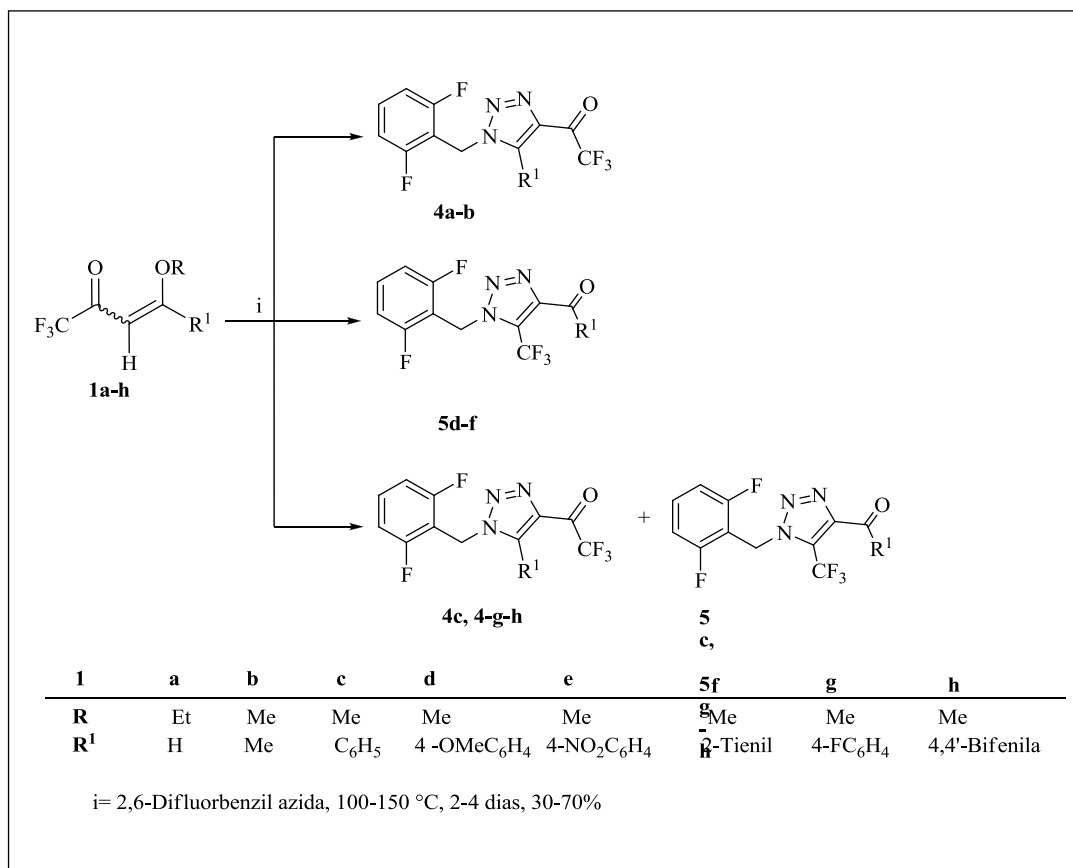
Esquema 20. Síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis trialoacetil(trialometil) substituídos.

3.5.1. Síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis trifluormetil(trifluoracetil) substituídos (4,5)

A síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis trifluormetil(trifluoracetil) substituídos (**4,5**) foi procedida realizando reações de 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**1a-h**) com a 2,6-difluorbenzil azida **3** em condições térmicas e livre de solvente por tempos que variaram de 48-96 horas e temperaturas na faixa de 100-150°C, dependendo do substituinte (**R**¹) (Tabela 7).

As reações envolvendo a 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1c**) e a 2,6-difluorbenzil azida (**3**), conduziram uma mistura de produtos isoméricos: 5-fenil-4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4c**) e 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5c**), os quais puderam ser separados através de coluna cromatográfica e identificados através de RMN de ¹³C e ¹H. Para os substituintes 4-metoxifenil, 4-nitrofenil e 2-tienil houve exclusivamente a formação inesperada dos isômeros 1*H*-1,2,3-triazol 5-trifluormetil substituídos (**5d-f**), enquanto que para as enonas **1a** (**R**¹ = H), (**R**¹ = CH³) **1b** houve exclusivamente a formação do isômero 1*H*-1,2,3-triazol 4-trifluoracetil substituído (**4a-b**), como mostra claramente o Esquema 21. A proporção isomérica dos produtos pode ser quantificada através do RMN ¹H através da integração do singlete referente ao CH₂ benzílico (Figura 11). A proporção isomérica formada a partir da integração dos sinais de RMN ¹H mencionadas acima é mostrada na Tabela 7.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



Esquema 21. Produtos formados na reação entre 4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas e a 2,6-difluorbenzil azida.

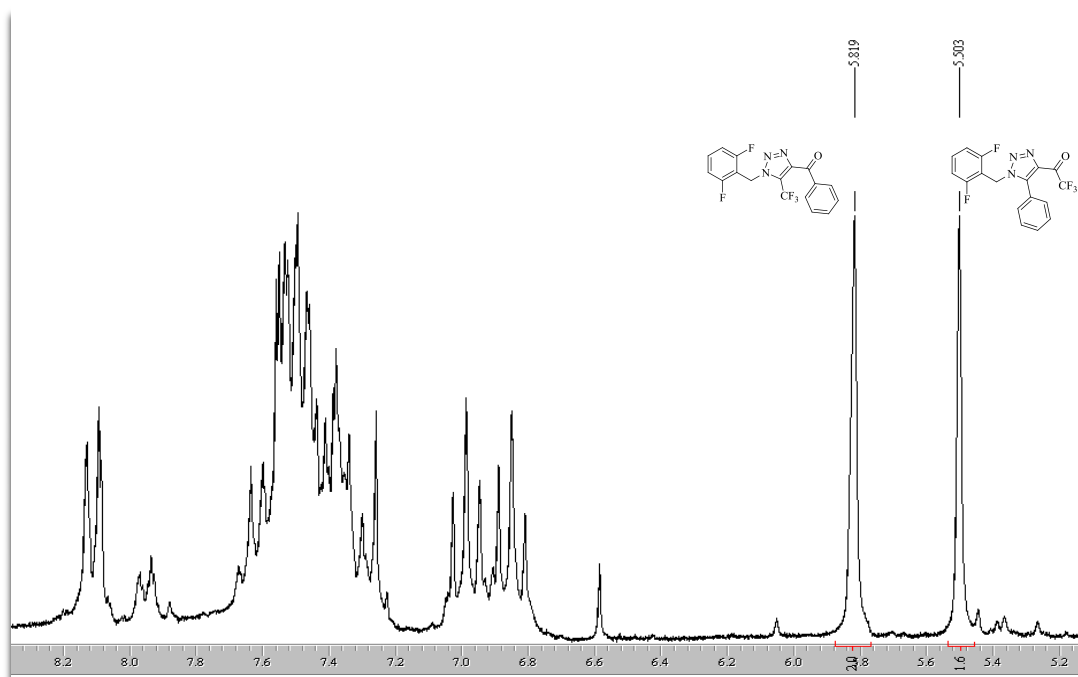
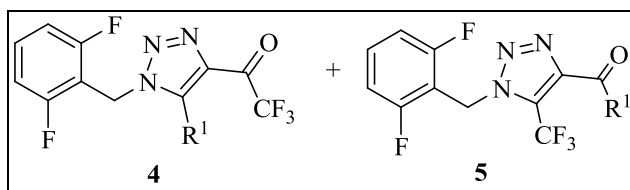


Figura 11. Espectro de RMN ¹H a 200,13 MHz mostrando mistura isomérica dos compostos 4c e 5c.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

As condições otimizadas para a reação entre as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-h**) e a 2,6-difluorbenzil azida estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Condições otimizadas para a reação entre as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-h**) e a 2,6-difluorbenzil azida **3**.



Substituínte R¹	Tempo reacional (h)	Temperatura (°C)	Produto(s)	Proporção isomérica 4:5 (%)	Rendimentos (%)
H	48	100	4a	100:0	70 ^a
CH ₃	72	130	4b	100:0	60 ^a
C ₆ H ₅	72	150	4c, 5c	47:53	68 (30+38) ^b
4-OMeC ₆ H ₄	72	150	5d	0:100	65 ^a
4-NO ₂ C ₆ H ₄	72	150	5e	0:100	55 ^a
2-Tienila	60	150	5f	0:100	66 ^b
4-FC ₆ H ₄	96	150	4g, 5g	41:59	71 (30+41) ^b
4,4'-Bifenila	96	150	4h, 5h	10:90	40(n ^c +40) ^b

[a] Rendimentos dos compostos isolados após recristalização. [b] Rendimento dos compostos isolados após coluna cromatográfica. [c] Não foi possível isolar o regioisômero **4h**.

3.5.1.1. Purificação dos compostos **4a-c**, **4g**.

Os compostos **4a-b** foram obtidos como sólidos e purificados através de recristalização usando hexano/acetato de etila 2:1. Os compostos foram deixados em refluxo com carvão ativado por meia hora, e após esse tempo, filtrados a quente e deixados cristalizando a temperatura ambiente. Os sólidos apresentaram coloração branca ou amarela. Os compostos **4c**, **4g** foram obtidos juntamente com uma mistura

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

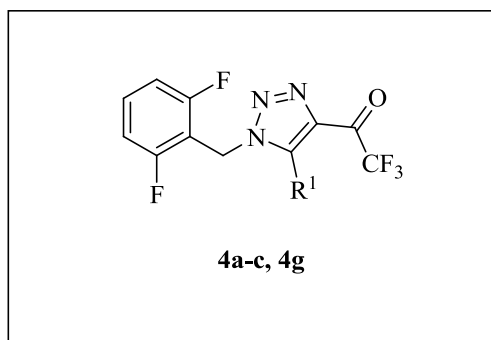
com os produtos **5c** e **5g** e foram isolados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila 10:2 v/v como eluente. Os compostos **4c**, **4g** foram obtidos como óleos amarelos viscosos. O composto **4h** foi obtido com uma mistura de regioisômeros com o composto **5h**, na proporção de 1:9, e não foi possível isolá-lo. Após coluna obteve-se ainda uma pequena mistura de **4h** com o **5h** determinado através de RMN ¹H. Os triazóis trifluoracetil substituídos **4a-c**, **4g** sofrem hidratação quando expostos à umidade do ar após de alguns meses. Isto pode ser percebido através de algumas mudanças nos espectros de RMN ¹³C, tais como o desaparecimento do quarteto referente à carbonila na região de 175 ppm e aparecimento de um novo quarteto na região de aproximadamente 90 ppm, correspondendo ao hidrato respectivo. Outro fator que pode ser observado é que os triazóis da série **4** são solúveis em clorofórmio deuterado e em DMSO-*d*₆, enquanto que seu hidrato respectivo é solúvel apenas em DMSO-*d*₆.

A pureza dos compostos **4a-b** foi comprovada por análise elementar, enquanto que para os compostos **4c**, **4g**, devido ao fato de apresentarem aspecto oleoso, a comprovação de suas purezas por análise elementar foi dificultada, sendo então caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 8 mostra algumas propriedades físicas dos compostos.

É importante mencionar que não foi possível obter os compostos **4d-f**, pois esses na forma dos respectivos regioisômeros **5d-f**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 8. Propriedades Físicas dos compostos **4a-c, 4g**.



N°	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS Exp.	Análise Elementar		
				Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
4^a	79-80	C ₁₁ H ₆ F ₅ N ₃ O (291,04)	-	45,37	2,08	14,43
				45,55	2,27	14,22
4b	110-112	C ₁₂ H ₈ F ₅ N ₃ O (305,06)	-	47,22	2,64	13,77
				47,33	2,63	13,71
4c	óleo	C ₁₇ H ₁₀ F ₅ N ₃ O (367,0744) ^a	367,0738	-	-	-
4g	óleo	C ₁₇ H ₉ F ₆ N ₃ O (385,0650) ^a	385,0644	-	-	-

[a] Massa molecular exata.

3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos 4-Trifluoracetil-5-alkuil(aril)-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazóis (**4a-c, 4g**)

A identificação dos compostos **4a-c, 4g** foi realizada por RMN ¹H, ¹³C {¹H}, 2D HMQC, e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS), além de difração de raios-X. Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃ ou DMSO-*d*₆, utilizando TMS como referência interna. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes (R¹).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.2.1. RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e HMQC

A atribuição de sinais de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **4a-c**, **4g** foi baseada a partir da elucidação estrutural do composto **4b**, realizada através de dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e baseando-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **3**. O espectro foi registrado em clorofórmio deuterado (Figura 12), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Deduzido previamente pelo triângulo de Pascal (Figura 13), no espectro de ^1H pode-se observar o sinal referente ao hidrogênio 10 do anel 2,6-difluorbenzil como sendo um tripleto de tripletos em 7,39 ppm com $J = 8$ e $J = 7$ Hz. O outro sinal referente aos hidrogênios (H-9, H-11) do anel aparece como um tripleto em 6,98 ppm com integração de 2H e $J = 8$ Hz, devido ao acoplamento entre os hidrogênios do anel e também o acoplamento deles com os átomos de flúor do anel.

Observou-se também dois singletos, um em 5,58 ppm com 2H referentes aos hidrogênios do CH_2 benzílico, e outro em 2,69 ppm com 3H referente ao CH_3 ligado ao anel triazólico. Os hidrogênios do CH_2 benzílico, mais desblindados, demonstram os fortes efeitos dos ciclos ao qual ele está ligado. Para sanar qualquer dúvida a respeito da atribuição dos hidrogênios do CH_2 foi realizado o experimento de HMQC (Figura 15), onde as principais correlações estão destacadas.

A confirmação dessa estrutura é possível pela análise do CH_2 benzílico. No precursor **3** o singlete referente aos hidrogênios do CH_2 aparece em 4,42 ppm, enquanto que no produto **4b** o mesmo se situa em 5,58 ppm.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

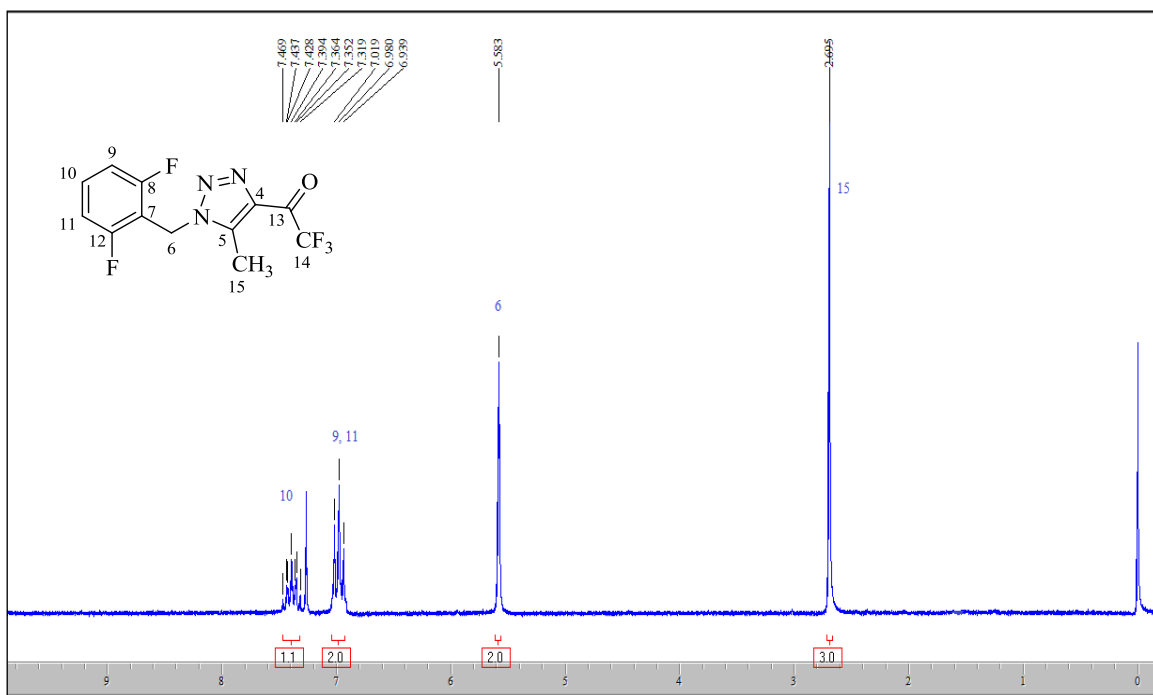


Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**4b**) em CDCl_3 .

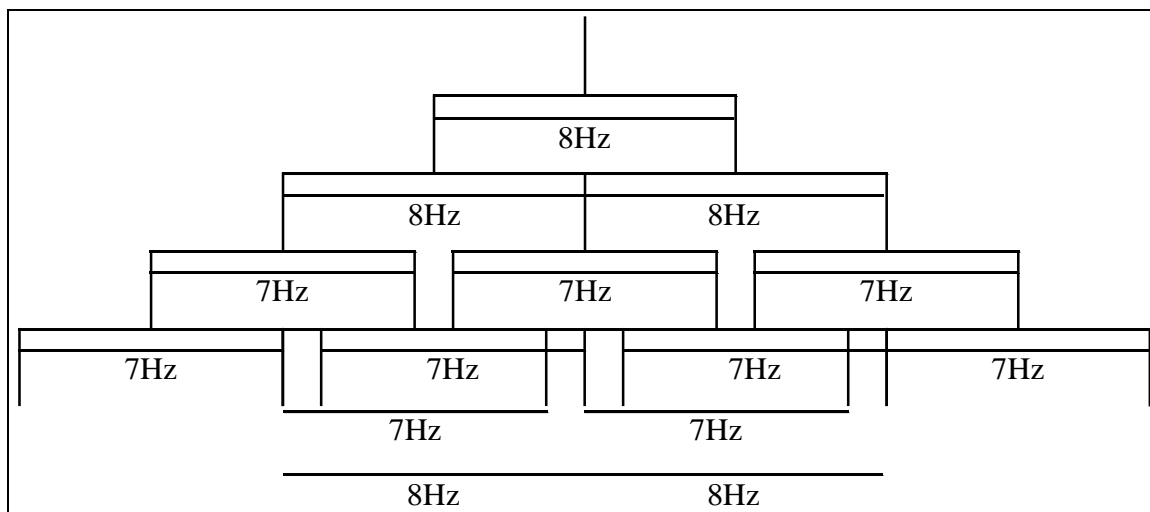


Figura 13: Triângulo de Pascal mostrando a multiplicidade referente ao H-10 do anel 2,6-difluorbenzil do composto **4b**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

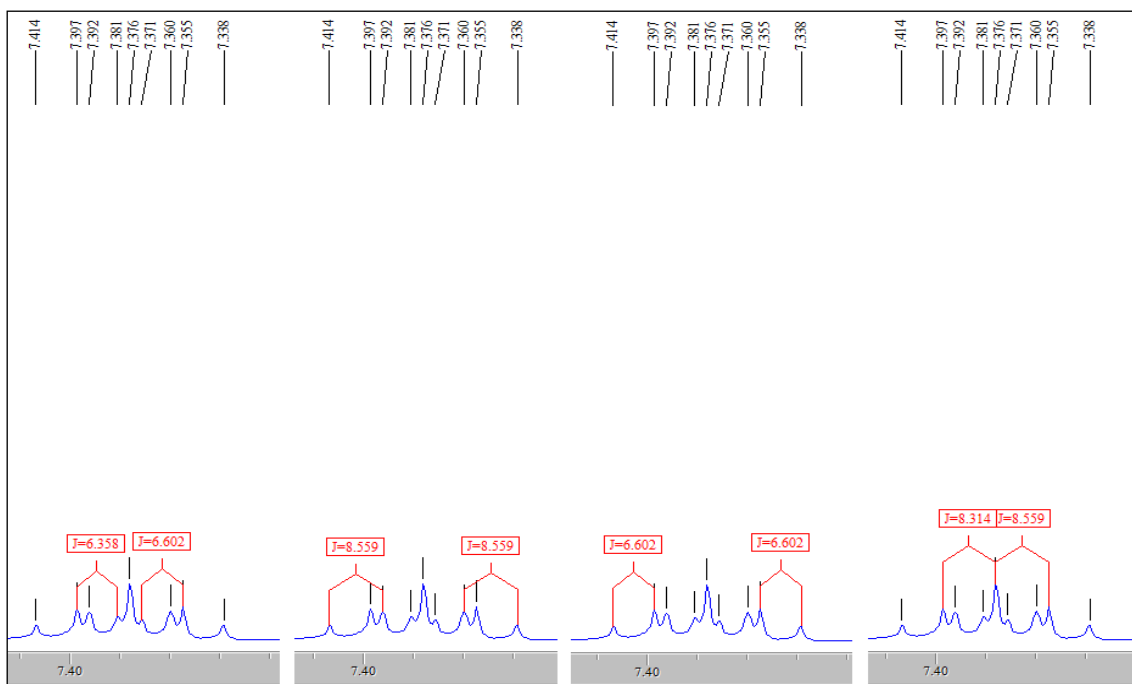


Figura 14. Constantes de acoplamento H-10 do composto **4b**.

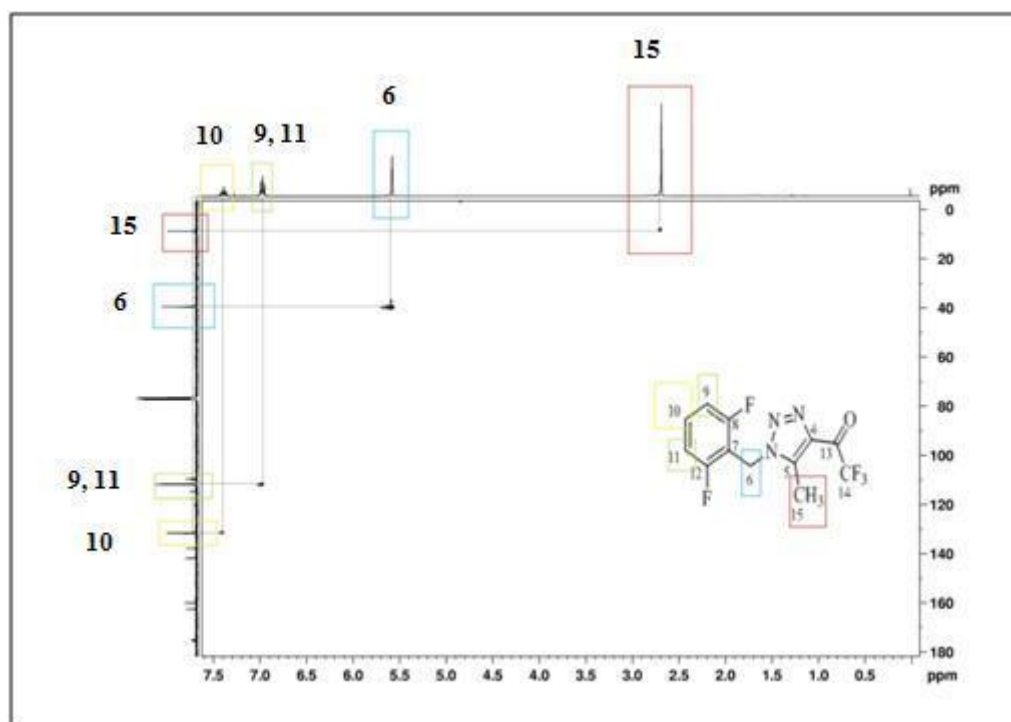


Figura 15. Espectro de RMN 2D HMQC a 100,61 MHz do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**4b**) em CDCl₃.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **4b** (Figura 16), apresentou um quarteto em 175,3 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 37$ Hz referente ao carbono carbonílico (C-13). Em 161,3 ppm um dubleto de dubletos do anel 2,6-difluorbenzil (C-8, C-12) com $^1J_{\text{C-F}} = 252$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 7$ Hz. Observa-se também um singlete em 141,9 ppm do anel triazólico (C-4), singlete em 138 ppm anel triazólico (C-5), em 131,6 ppm triplete referente ao C-10 do anel 2,6-difluorbenzil com $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, em 116,2 ppm quarteto característico referente ao CF_3 com $^1J_{\text{C-F}} = 290$ Hz. Ainda, um dubleto de dubletos referente aos carbonos 9 e 11 na região de 111,8 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 19$ Hz e $^4J_{\text{C-F}} = 5$ Hz. Pôde-se visualizar também, um triplete em 109,7 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 18$ Hz do anel 2,6-difluorbenzil (C-7), um outro triplete em 39,5 ppm com $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz do carbono CH_2 benzílico e um singlete em 8,8 ppm do relativo ao CH_3 ligado ao anel triazólico (R^1).

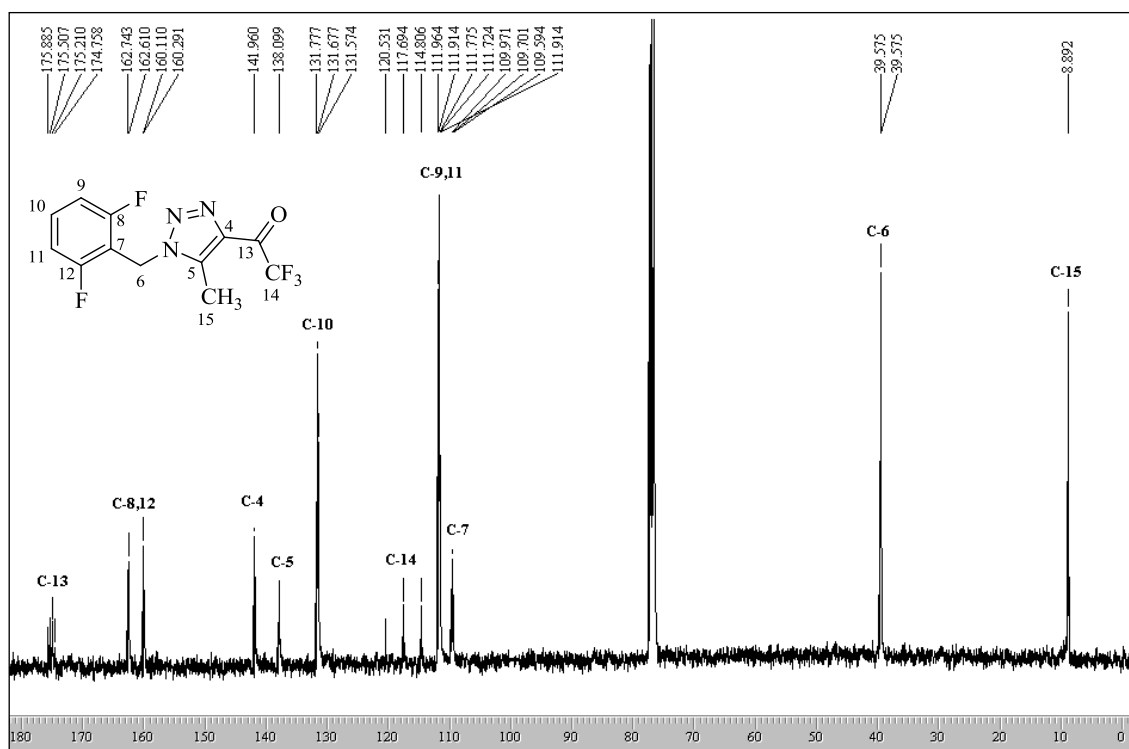


Figura 16. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-Trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**4b**) em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **4b** (Figura 17), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 9 e sua estrutura mostrada no Esquema 22. Como característica do composto destaca-se o íon molecular ($m/z = 305$), o fragmento resultante $m/z = 236$ relativo à perda do CF_3 .

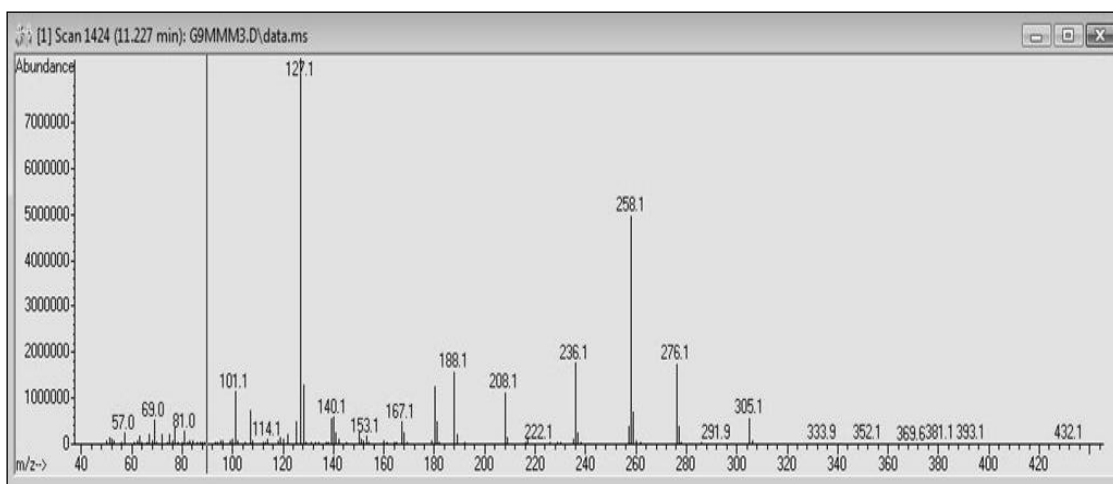
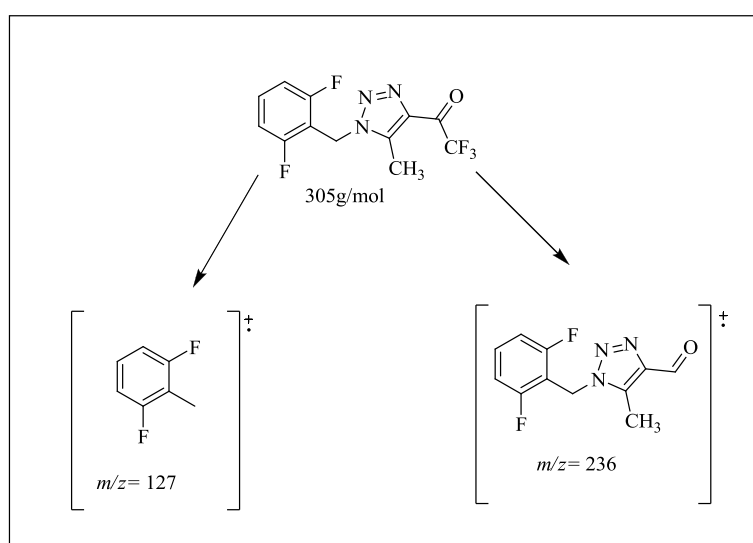


Figura 17: Espectro de GC-MS do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**4b**)



Esquema 22. Íons característicos para fragmentação de **4b**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.2.3. Difração de Raios-X do triazol **4b**

Além da caracterização do triazol **4b** por RMN ^1H e ^{13}C { ^1H }, foi realizado um estudo de difração de raios-X para determinação estrutural visando elucidar claramente que substituintes estavam ligados nas posições 1, 4 e 5 dos 1*H*-1,2,3-triazóis **4**. A difração de raios-X em monocristal de **4b** permitiu extrair vários parâmetros geométricos (comprimento e ângulos de ligações).

O ORTEP relativo ao composto **4b** é mostrado na Figura 18, enquanto que os dados cristalográficos estão no Anexo **III** desta dissertação. A avaliação dos dados comprovou que composto **4b** é constituído pelo anel triazolínico com o grupo 2,6-difluorbenzil na posição-1, o grupo trifluoracetila na posição-4 e o substituinte metila na posição-5.

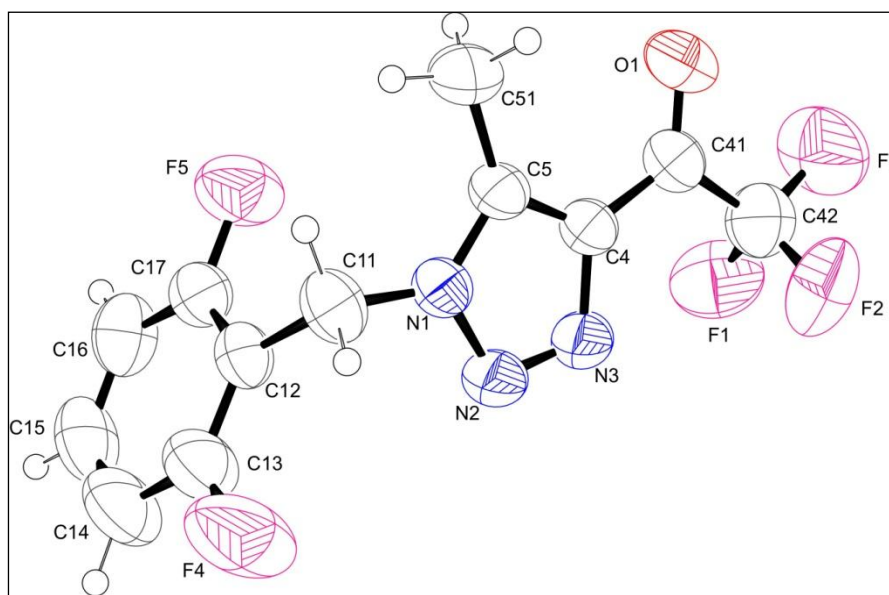
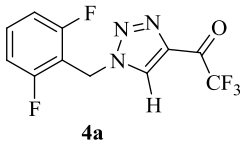
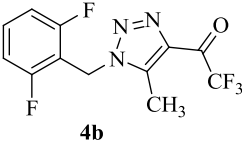


Figura 18. ORTEP do 4-Trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol (**4b**).

Os dados de RMN ^1H , ^{13}C { ^1H } e GC-MS dos compostos **4a-c**, **4g** estão descritos na Tabela 9. Os espectros destes compostos encontram-se no Anexo 1 (RMN) e 2 (CG-MS) desta dissertação.

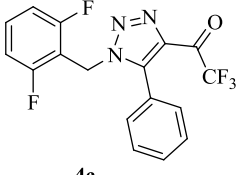
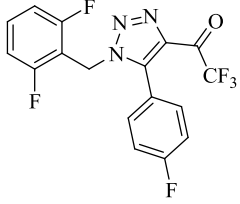
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 9. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **4a-c**, **4g**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		GC-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z (%)
 <p>4a</p>	8,32 (s, 1H, H-5), 7,45 (tt, $J = 8$ e $J = 7$ Hz, 1H, H-10), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-9, H-11), 5,75 (s, 2H, CH_2)		173,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$, CO); 161,2 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 141,3 (C-4); 132,2 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 129,4 (C-5); 115,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290$, CF_3); 112 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$, C-9, C-11); 109,5 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$, C-7); 41,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, CH_2).	127 (100), 291,1 (6), 222,1 (23), 194,1 (31).	
 <p>4b</p>	7,39 (tt, $J = 8$ e $J = 7$ Hz, 1H, H-10); 6,98 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-9, H-11); 5,58 (s, 2H, CH_2); 2,69 (s, 3H, CH_3).		175,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37$, CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 141,9 (C-4); 138 (C-5); 131,6 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10,2$, C-10); 116,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290$, CF_3); 111,8 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 18,2$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5$, C-9, C-11); 109,7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 39,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, CH_2); 8,8 (CH_3).	127 (100), 305,1 (8), 208,1 (17), 236 (25).	

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 9. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **4a-c**, **4g** (Continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		GC-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z (%)
 <p>4c</p>	7,55-7,45 (m, 3H, H-16, H-18, H-20); 7,38-7,22 (m, 3H, H-10, H-17, H-19); 6,85 (t, $J = 8$, 2H, H-9, H-11); 5,50 (s, 2H, CH ₂).		174,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37$, CO); 161,2 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 144 (C-4); 137,8 (C-5); 131,4 (C-10); 130,8 (C-18); 129,2 (C-16, C-20); 128,9 (C-17, C-19); 124,3 (C-15); 116,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290$, CF ₃); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5$, C-9, C-11); 109,7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 40,4 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 367 (M, 33), 270 (7), 198 (36), 14) (14);	
 <p>4g</p>	7,38-7,26 (m, 3H, H-10, H-16, H-20); 7,22 (t, $J = 8$, 2H, H-17, H-19); 6,86 (t, $J = 8$, H-9, H-11); 5,51 (s, 2H, CH ₂).		174,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37$, CO); 164 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 252$, C-18); 161,1 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 143 (C-4); 137,9 (C-5); 131,5 (C-10); 131,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9$, C-16, C-20); 120,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4$, C-15); 116 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290$, CF ₃); 116,3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23$, C-17, C-19); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5$, C-9, C-11); 109,6 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 40,4 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 385,1 (M, 8), 316,1 (4), 288,1 (10).	

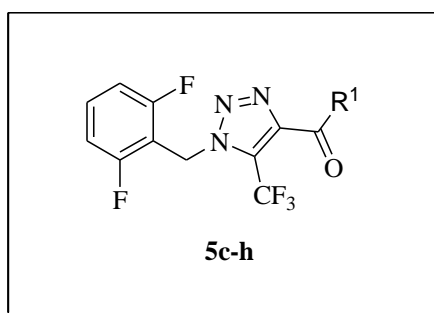
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.3. Purificação dos compostos 5c-h.

Os compostos **5d-h** foram obtidos como sólidos e foram purificados através de recristalização usando hexano/acetato de etila 2:1 (v/v), sendo deixados em refluxo com carvão ativado por meia hora, filtrados a quente e deixados cristalizando a temperatura ambiente. Os compostos são sólidos e apresentam coloração amarelada ou rosada. O produto **5f** foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 10:1 (v/v) como eluente, sendo que depois de isolado o produto foi lavado com éter dietílico gelado seguido de filtração simples. Os compostos **5c**, **5g-h** foram obtidos juntamente com uma mistura de produtos e foram isolados através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila 10:1 como eluente. Após a purificação, os compostos **5c** e **5h** foram obtidos como óleos viscosos, enquanto que o produto **5g** foi isolado como sólido e lavado com éter dietílico gelado seguido de filtração simples. A pureza dos compostos **5d-h** foi comprovada por análise elementar, enquanto que para o composto **5c**, pelo fato de apresentar aspecto oleoso, a comprovação de sua pureza por análise elementar foi dificultada. Este foi então caracterizado por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 10 mostra algumas propriedades físicas dos triazóis **5c-h**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 10. Propriedades Físicas dos compostos **5c-h**



N°	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (Exp.)	Análise Elementar		
				Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
5c	óleo	C ₁₇ H ₁₀ F ₅ N ₃ O (367,0744) ^a	367,0738	-	-	-
5d	84-86	C ₁₈ H ₁₂ F ₅ N ₃ O ₂ (397,07)	-	54,42	3,04	10,58
				54,46	2,96	10,61
5e	110-112	C ₁₇ H ₉ F ₅ N ₄ O ₃ (412,06)	-	49,53	2,20	13,59
				49,16	2,17	13,33
5f	88-90	C ₁₅ H ₈ F ₅ N ₃ OS (373,03)	-	48,26	2,16	11,26
				48,16	2,19	11,07
5g	70-72	C ₁₇ H ₉ F ₆ N ₃ O (385,06)	-	53,00	2,35	10,91
				52,92	2,41	10,87
5h	óleo	C ₂₃ H ₁₄ F ₅ N ₃ O (443,1057)	-	62,31	3,18	9,48
				63,07	3,18	8,48

[a] Massa molecular exata.

3.5.1.4. Identificação dos 1*H*-1,2,3-triazóis 5-trifluormetil substituídos (**5c-h**).

A identificação dos compostos **5c-h** foi realizada por RMN ¹H e ¹³C {¹H} e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS). Os espectros de RMN foram registrados em CDCl₃, utilizando TMS como referência interna (Tabela 11). As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.4.1. RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **5c-h** foi realizada a partir da elucidação estrutural do composto **5d**. Esta atribuição considerou dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e baseou-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **3** e dos triazóis regioisômeros **4a-c**, **4g**. Os espectros de ^1H e ^{13}C foram registrados em clorofórmio deuterado, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. No espectro de ^1H (Figura 19) pôde-se observar um dubleto em 8,11 ppm com $J = 9$ Hz referente aos H-15, H-19 do anel 4-metoxifenílico e um sinal referente ao anel 2,6-difluorbenzílico um como um tripleto de tripletos na região de 7,41 ppm com $J = 8$ e $J = 7$ Hz do H-10. Observamos também, um multipletto em 7,03-6,94 ppm com integração de 4H, indicando a presença dos H-9, H-11 do anel 2,6-difluorbenzílico e H-16, H-18 do anel metoxifenil. Em 5,80 ppm podemos visualizar um singlete com integração de 2H (H-6) referente ao CH_2 benzílico, e ainda em 3,89 outro singlete com 3H referente a metoxila (H-20).

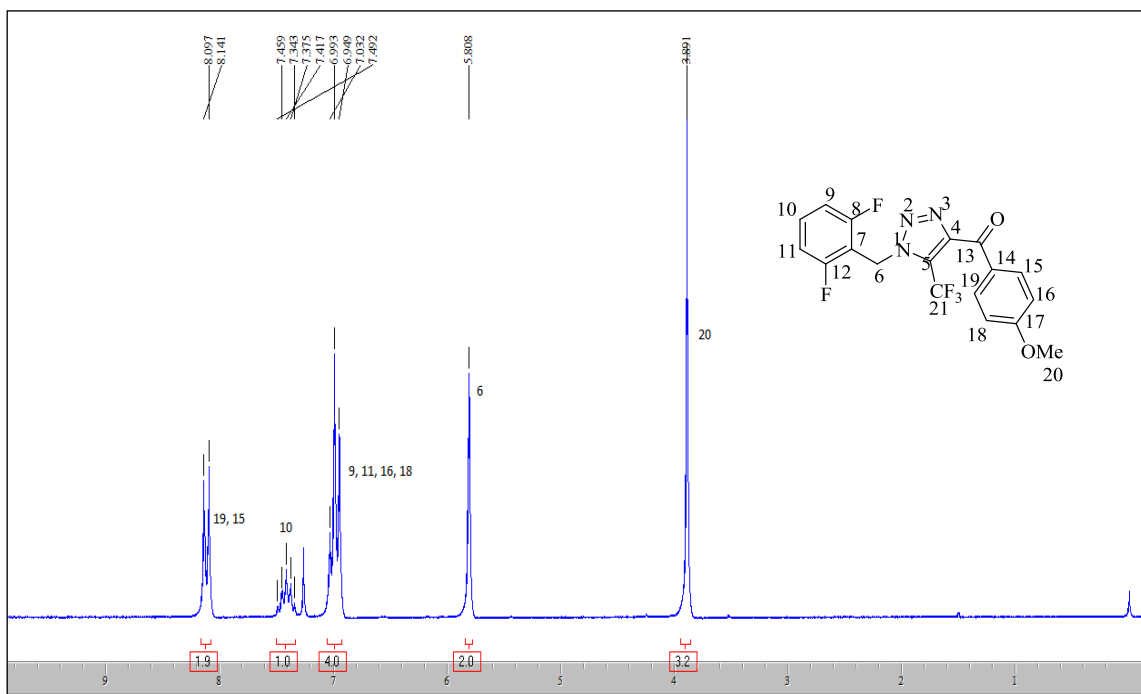


Figura 19. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metóxi-benzoil)-5-trifluormetil-1H-1,2,3-triazol (**5d**) em CDCl_3 .

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ do composto **5d** (Figura 20), apresentou na região de 183,4 ppm um singleto referente ao carbono carbonílico (13), na região de 164,3 ppm singleto referente ao carbono do anel 4-metoxifenílico (17). Com relação ao anel 2,6-difluorbenzílico aparece um dubleto de dubletos na região de 161,3 ppm referentes aos carbonos 8 e 12 com $^1J_{\text{C-F}} = 250 \text{ Hz}$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7 \text{ Hz}$. O carbono 4 do anel triazólico aparece como um singleto em 145,9 ppm, e os carbonos 19 e 15 do anel 4-metoxifenílico são visualizados na região de 133 ppm.

Em 131,7 ppm observamos um tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 10 \text{ Hz}$ do carbono 10 do anel difluorbenzílico, um singleto relativo ao carbono 14 do anel 4-metoxifenílico em 128,8 ppm. Como característica importante para este regioisômero podemos encontrar em 128,2 ppm um quarteto indicativo do carbono 5 do anel triazólico acoplado com os átomos de flúor do grupamento CF_3 com $^2J_{\text{C-F}} = 42 \text{ Hz}$.

O quarteto característico do grupamento CF_3 aparece na região de 116,6 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 270 \text{ Hz}$. Outro sinal do anel 4-metoxifenílico aparece em 113,7 ppm como um singleto relativo aos carbonos 16 e 18. Do anel 2,6-difluorbenzílico, observa-se um dubleto de dubletos referente aos carbonos 9 e 11 na região de 111,6 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 19 \text{ Hz}$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5 \text{ Hz}$, além de um tripleto em 109 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 18 \text{ Hz}$ referente ao carbono 7.

Encontramos também, em 55,4 ppm um singleto referente ao carbono da metoxila (C-20), e em 42,7 ppm um sexteto com $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4 \text{ Hz}$ relativo ao carbono do CH_2 benzílico (C-6).

A partir do espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$, podemos encontrar diferenças marcantes entre o composto **4b** e o seu regioisômero **5d**. Primeiramente o desaparecimento do quarteto referente à carbonila em **4b**, demonstrando que o grupo CF_3 não está mais ligado a ela, em **5d**. Após podemos observar o aparecimento de um quarteto na região do C-5 do anel triazólico demonstrando que esse está ligado diretamente ao grupamento CF_3 , em **5d**. Finalmente, o CH_2 benzílico (C-6) aparece em **5d** não mais como um tripleto, e sim, como um sexteto indicativo do acoplamento deste carbono com os átomos de flúor do anel 2,6-difluorbenzílico e também do acoplamento com os átomos de flúor do grupamento CF_3 , com $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4 \text{ Hz}$ (Figura 21).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

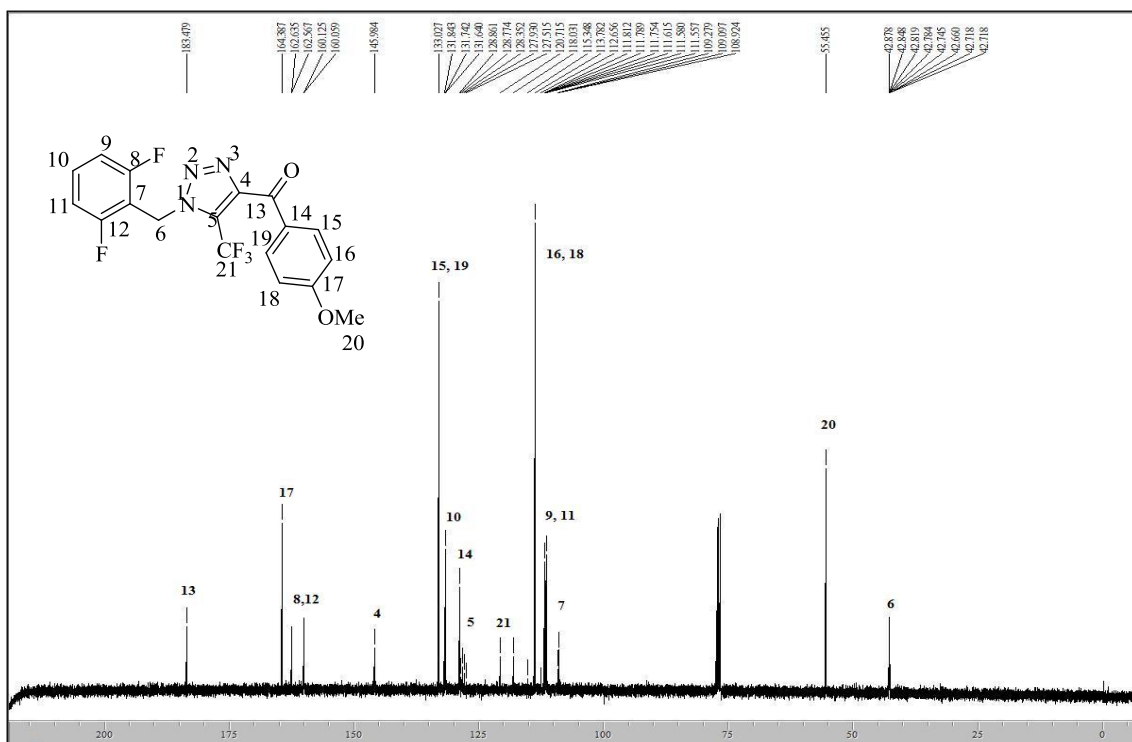


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metóxi benzoil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5d**) em CDCl_3 .

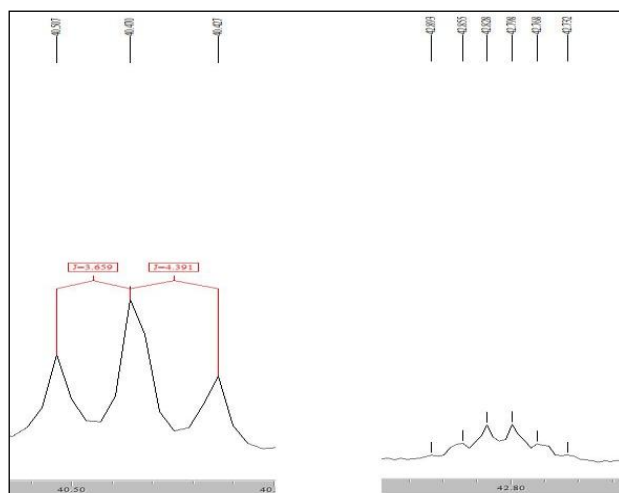


Figura 21. Expansão do espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz dos sinais referentes ao CH_2 benzílico nos compostos **4g** (a esquerda) e **5d** (a direita).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.1.4.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **5d** (Figura 22), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70 eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 11 e mostrados no Esquema 23. Como característica deste triazol destaca-se o íon molecular ($m/z= 397,2$), o fragmento referente à perda do CF_3 ($m/z= 228,1$) e o fragmento relativo à perda do 4-metoxifenil ($m/z= 290,1$).

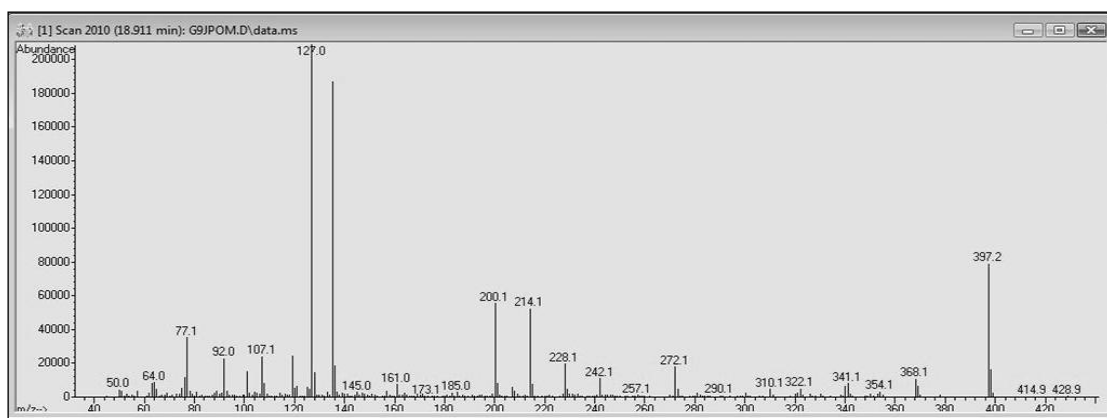
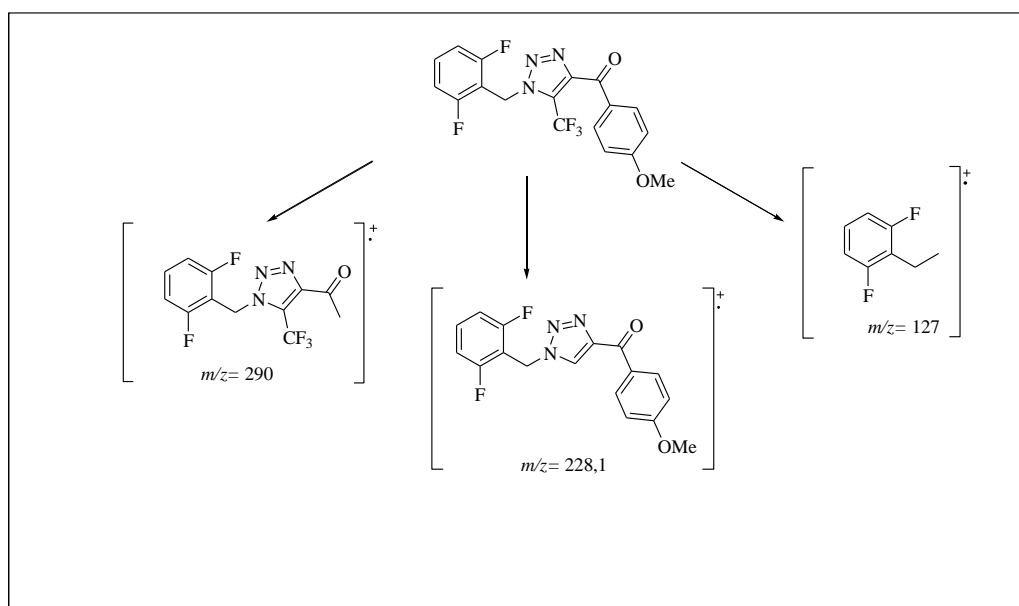


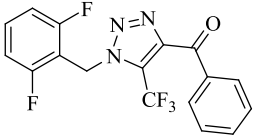
Figura 22. Espectro de GC/MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5d**).



Esquema 23. Íons característicos da fragmentação de **5d**.

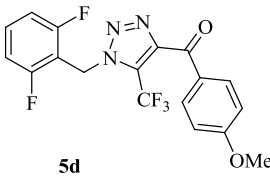
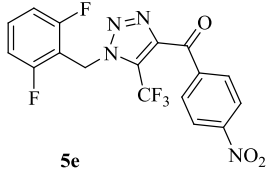
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **5c-h**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
 5c	8,10 (d, $J = 8$, 2H, H-15, H-19); 7,59 (t, $J = 8$, H-1, H-17); 7,46 (t, $J = 8$ Hz, 2H, H-16, H-18); 7,37 (tt, $J = 8$ e $J = 6$, 1H H-10); 6,95 (t, $J = 8$, 2H, H-9, H-11); 5,80 (s, 2H, CH ₂).	185 (CO); 161,4 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 145,6 (C-4); 135,9 (C-14); 133,9 (C-17); 131,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 130,5 (C-15, C-19); 128,4 (C-16, C-18); 128,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272$, CF ₃); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5$, C-9, C-11); 109,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 42,8 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 298 (11), 367 (M, 14); 77 (10).		

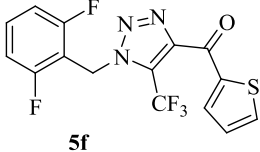
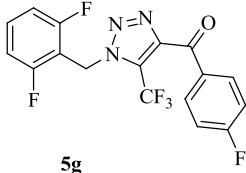
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **5c-h** (Continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
 5d	8,11 (d, <i>J</i> = 9, 2H, H-15, H-19); 7,41 (tt, <i>J</i> = 8 e <i>J</i> = 7, 1H, H-10); 7,03-6,94 (m, 4H, H-9, H-11, H-16, H-18); 5,80 (s, 2H, CH ₂); 3,89 (s, 3H, OCH ₃).	183,4 (CO); 164,3 (C-17) 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 145,9 (C-4); 133 (C-15, C-19); 131,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 128,8 (C-14); 128,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 116,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF ₃); 113,7 (C-16, C-18); 111,6 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 5$, C-9, C-11); 109 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 55,4 (OCH ₃); 42,7 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 397,2 (M, 47), 228 (11).		
 5e	8,35 (s, 4H, H-15, H-16, H-18, H-19); 7,43 (tt, <i>J</i> = 8 e <i>J</i> = 6, 1H, H-10); 7,01 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H, H-9, H-11); 5,82 (s, 2H, CH ₂).	183,1 (CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 150,6 (C-17); 144,7 (C-4); 140,4 (C-14); 131 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 131,6 (C-16, C-18); 123,5 (C-15, C-19); 123,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 116,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF ₃); 111,8 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$, C-9, C-11); 108,7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 43,2 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 150 (11), 412,1 (M, 4)		

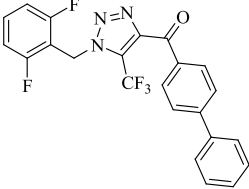
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **5c-h** (Continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS <i>m/z</i>
	δ	<i>J</i> (Hz)	δ	<i>J</i> (Hz)	
 <p>5f</p>	8,29 (d, <i>J</i> = 4, 1H, H-15); 7,79 (d, <i>J</i> = 4, 1H, H-17); 7,41 (tt, <i>J</i> = 8 e <i>J</i> = 7, 1H, H-10); 7,19 (dd, <i>J</i> = 4,6 e <i>J</i> = 4, 1H, H-16); 6,99 (t, <i>J</i> = 8, 2H, H-9, H-11); 5,83 (s, 2H, CH ₂).	176,2 (CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 145,2 (C-4); 142,3 (C-14); 136,7 (C-15); 135,9 (C-17); 131,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10) 128,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 128,3 (C-16); 119,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF ₃); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$, C-9, C-11); 109,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 43,1 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 373,1 (M, 16), 83 (3), 111 (37).		
 <p>5g</p>	8,19 (dd, <i>J</i> = 8 e <i>J</i> = 5, 2H, H-15, H-19); 7,42 (tt, <i>J</i> = 8 e <i>J</i> = 7, 1H, H-10); 7,17 (t, <i>J</i> = 9, 2H, H-16, H-18); 6,99 (t, <i>J</i> = 8, 2H, H-9, H-11); 5,82 (s, 2H, CH ₂).	183,3 (CO); 166,3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 257$, C-17); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 145,4 (C-4); 133,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-15, C-19); 132,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3$, C-14); 131,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 128,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 119,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF ₃); 115,6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$, C-16, C-18); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$, C-9, C-11); 109 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 42,9 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH ₂).	127 (100), 385,1 (M, 10), 95,1 (17)		

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 11. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e CG-MS dos compostos **5c-h** (Continuação).

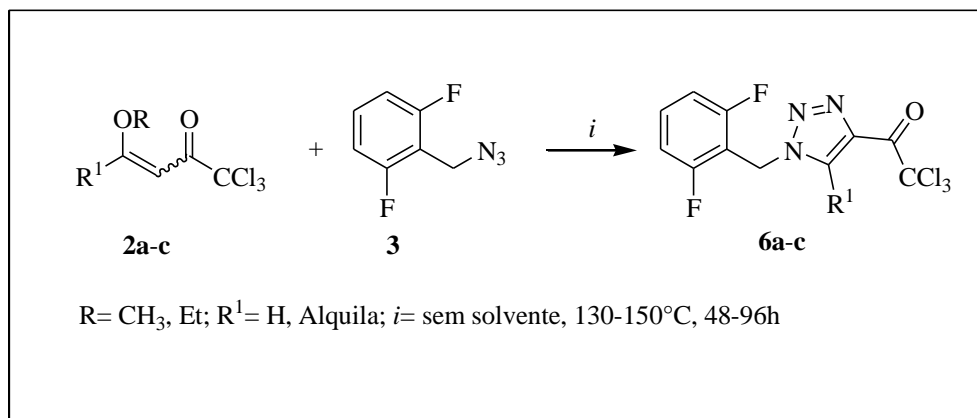
Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z
 <p>5h</p>	8,20 (d, $J = 9$, 2H, H-15, H-19); 7,72 (d, $J = 9$, 2H, H-16, H-18); 7,63 (d, $J = 8$, 2H, H-21, H-25); 7,55-7,37 (m, 4H, H-10, H-22, H-23, H-24); 6,99 (t, $J = 8$, 2H, H-9, H-11); 5,83 (s, 2H, CH_2).	184,5 (CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 252$ e $^3J_{\text{C-F}} = 7$, C-8, C-12); 146,6 (C-17); 145,7 (C-4); 139,6 (C-20); 134,5 (C-14); 131,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$, C-10); 131,2 (C-15, C-19); 128,9 (C-16, C-18); 128,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42$, C-5); 128,3 (C-23); 127,2 (C-22, C-24); 127,1 (C-21, C-25); 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$, CF_3); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 20$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$, C-9, C-11); 109,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$, C-7); 42,9 (sex, $^3J_{\text{C-F}} = ^4J_{\text{C-F}} = 4$, CH_2).	127 (100), 443,1 (M, 28).		

3.5.2. Síntese de 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos (6)

A síntese dos 1H-1,2,3-triazóis tricloroacetil substituídos **6** foi realizada com base nas metodologias descritas por Peng e col.¹⁸ e Mudd e col.¹⁰. As reações de cicloadição 1,3-dipolar entre as 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**2a-c**) e a 2,6-difluorbenzil azida **3** para a obtenção de 1H-1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos **6a-c** (Esquema 24) empregaram as mesmas condições otimizadas de tempo e temperatura obtidas para os triazóis que se originaram das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas (**1a-h**). Observou-se que, para alguns substituintes, certas 4-alkil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**2a-c**), necessitaram de

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

temperaturas mais elevadas ou tempo reacionais maiores do que as respectivas trifluormetil substituídas. As reações foram realizadas na ausência de solvente de acordo com tempos e temperaturas apresentados na Tabela 12.



Esquema 24. Síntese de 5-alkuil(aril)-4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6**).

Salienta-se que, ao contrário do observado para as reações da azida **3** com as enonas **1**, as reações da mesma azida com as enonas triclorometil substituídas **2**, não conduziram a misturas de regioisômeros.

Tabela 12. Condições otimizadas para a reação entre as 4-alkuil(aril)-4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alkuen-2-onas (**2a-c**) e a 2,6-difluorbenzil azida **3**.

Cetona	Tempo Reacional (h)	Temperatura (°C)	Produto Formado	Rendimento (%)
2^a	48	130	6a	75 ^a
2b	72	130	6b	60 ^a
2c	96	150	6c	60 ^b

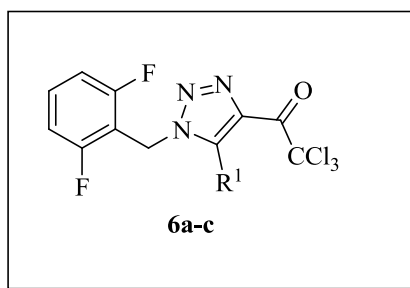
[a] Rendimentos dos compostos isolados após recristalização. [b] Rendimento dos compostos isolados após coluna cromatográfica.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.2.1 Purificação dos compostos 6a-c.

Os compostos **6a-b** foram obtidos como sólidos e purificados através de recristalização usando hexano/acetato de etila 2:1 (v/v) sendo deixados em refluxo na presença de carvão ativado por 30 minutos. A seguir, os triazóis foram filtrados e deixados cristalizando a temperatura ambiente. Os produtos obtidos são sólidos e apresentam coloração branca ou amarela. O triazol **6c** foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila 10:2 (v/v) como eluente resultando em um sólido amarelo. A pureza dos compostos **6a-b**, foi comprovada por análise elementare o triazol **6c** foi submetido à espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 13 mostra algumas propriedades físicas dos triazóis **6**.

Tabela 13. Propriedades Físicas dos triazóis **6a-c**



N°	P.F. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (Exp.)	Análise Elementar		
				Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
6^a	139-140	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ F ₂ N ₃ O (338,95)	-	38,80	1,78	12,34
				39,03	1,79	12,37
6^b	109-110	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ F ₂ N ₃ O (352,97)	-	40,65	2,27	11,85
				40,62	2,35	11,83
6^c	113-115	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₃ F ₅ N ₃ O (414,9858) ^a	414,9852	-	-	-

[a] Massa molecular exata.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.5.2.2. Identificação dos 5-alquil(aril)-4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazóis (6).

A identificação dos compostos **6a-c** foi realizada por RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS). Os espectros de RMN foram registrados em CDCl_3 , utilizando TMS como referência interna. Os dados estão apresentados na Tabela 14.

3.5.2.2.1. RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$

A atribuição de sinais para RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ para os compostos **6a-c** foi realizada a partir da elucidação estrutural do composto **6a**. A atribuição considerou dados de RMN ^1H e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ e baseou-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **3** e dos triazóis **4a-c**, **4g**. Os espectros de ^1H e ^{13}C foram registrados em clorofórmio deuterado utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna.

No espectro de ^1H (Figura 23) do composto **6a**, encontramos em 8,37 ppm um singlete relativo ao hidrogênio vinílico (H-5) ligado ao anel triazólico. Os sinais referentes aos hidrogênios do anel 2,6-difluorbenzílico aparecem um na região de 7,44 ppm como um tripleto de tripletos com $J = 8$ e $J = 7$ Hz e integração de 1H e característico ao H-10, e outro como um tripleto em 7,02 ppm com integração de 2H e $J = 8$ Hz, indicativo dos H-9, H-11. Podemos observar também um singlete com integração de 2H em 5,73 ppm relativo aos hidrogênios do CH_2 benzílico (H-6).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

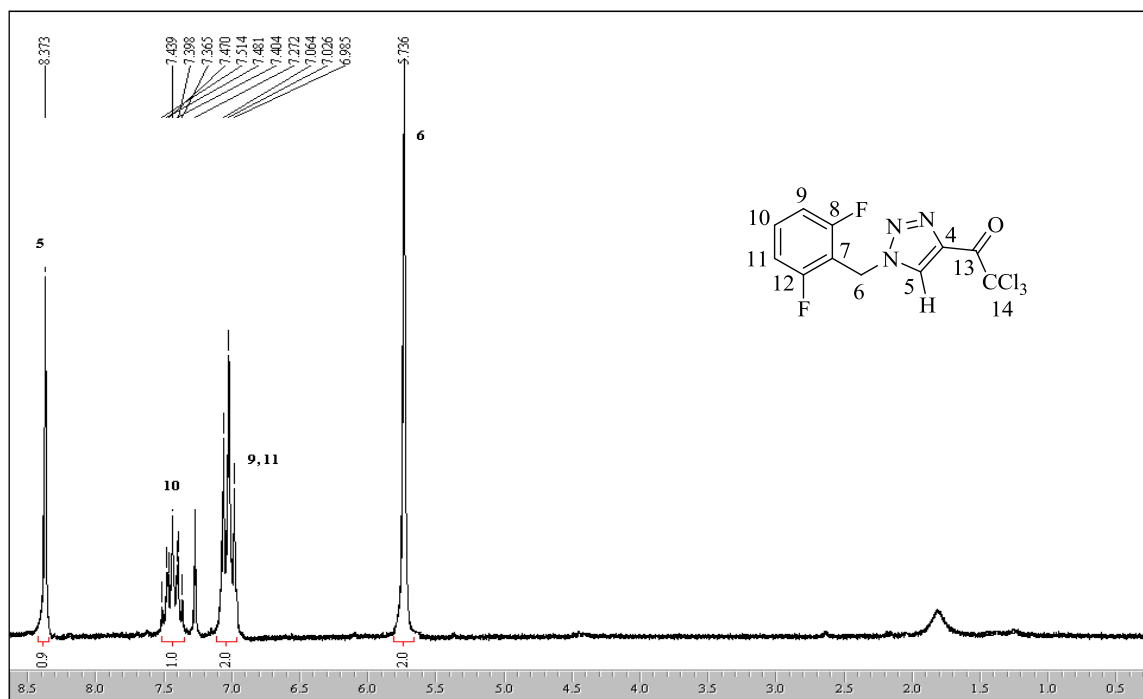


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ do composto **6a** (Figura 24), mostrou um singlete em 173,9 ppm indicativo do carbono carbonílico (C-13), dubleto de dubletos em 161,3 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 252$ Hz e $^3J_{\text{C-F}} = 7$ Hz referentes aos carbonos 8 e 12 do anel difluorbenzílico um singlete em 139,9 ppm relativo ao carbono 4 do anel triazólico.

Pode-se observar também um tripleto com $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz em 132 ppm relativo ao carbono 10 do anel difluorbenzílico e um singlete em 130,2 ppm do carbono 5 do anel triazólico. O anel difluorbenzílico mostrou um dubleto de dubletos na região de 112,0 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 19$ e $^4J_{\text{C-F}} = 6$ Hz relativo aos carbonos 9 e 11, e um tripleto em 109,7 ppm com $^2J_{\text{C-F}} = 19$ Hz indicativo do carbono 7. Por fim, podemos identificar um singlete em 94,4 ppm relativo ao carbono do grupamento triclorometila (CCl_3), além de um tripleto em 41,8 ppm com $^3J_{\text{C-F}} = 4$ Hz referente ao CH_2 benzílico (C-6).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

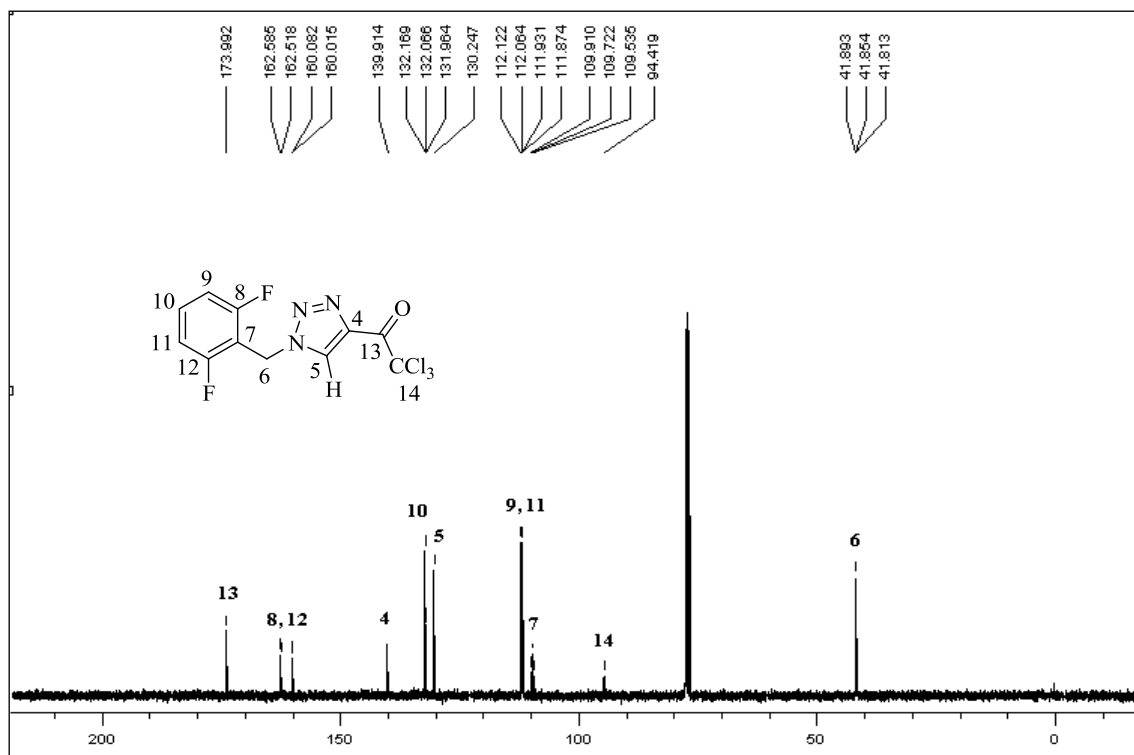


Figura 24. Espectro de RMN ¹³C a 100,61 MHz do 4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl₃.

3.5.2.2.2. Espectrometria de Massas

O espectro de massas do composto **6a** (Figura 25), apresenta uma série de fragmentos ionizados, utilizando energia de 70eV. Os principais fragmentos estão descritos na Tabela 14 e mostrados no Esquema 25. Para esse composto não foi possível a observação do íon molecular, e como característica do composto destaca-se o íon referente à perda do grupo CCl₃ ($m/z= 222,1$) e o íon referente a perda do anel triazólico de ($m/z= 127,1$).

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

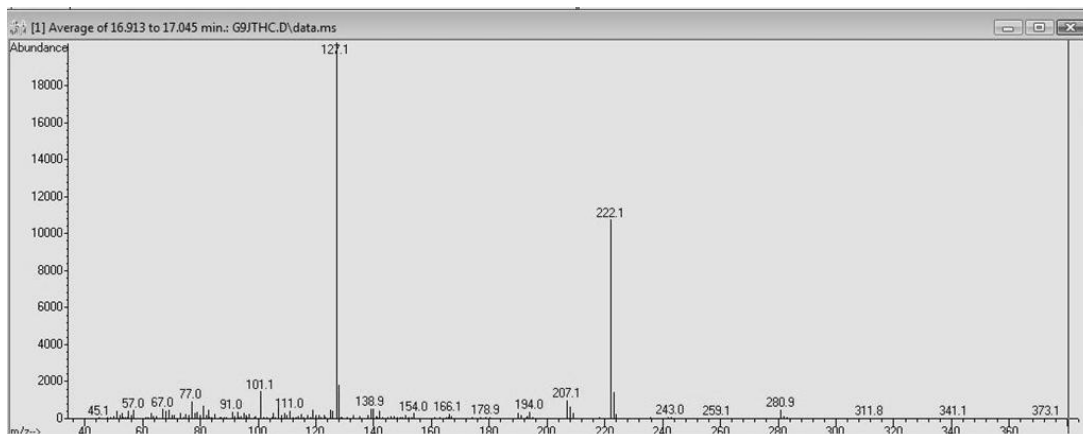
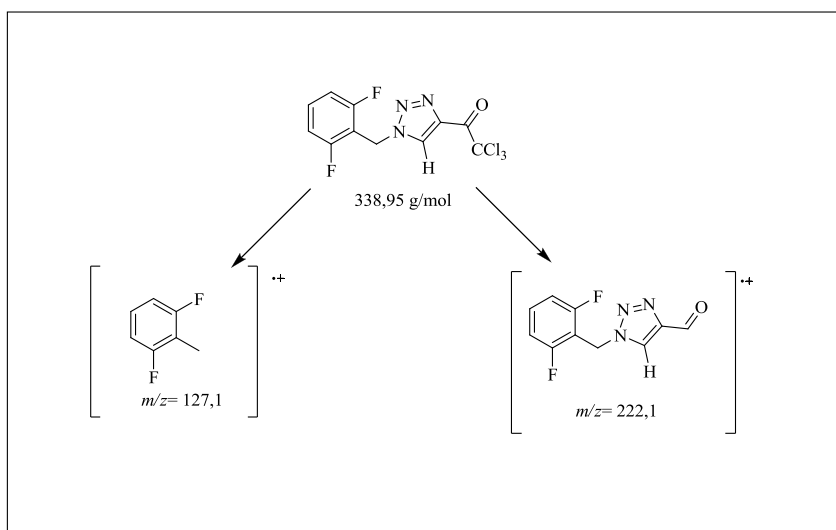


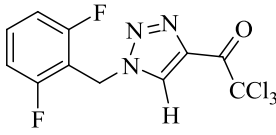
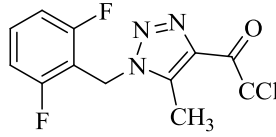
Figura 25. Espectro de GC-MS do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**6a**).



Esquema 25. Íons principais fragmentos do composto **6a**.

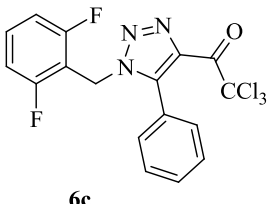
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 14. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e GC-MS dos compostos **6a-c**.

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z (%)
 <p>6a</p>	8,37 (s, 1H, H-5), 7,51-7,36 (tt, $J= 8$ e $J= 7$, 1H, H-10), 7,06-6,98 (m, 2H; H- 9, H-11), 5,73 (s, 2H, H-6)	173,9 (CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}}= 252$ e $^3J_{\text{C-F}}= 7$, C- 8, 12); 139,9 (C-4); 132 (t, $^3J_{\text{C-F}}= 10$, C-10); 130,2 (C-5); 112 (dd, $^2J_{\text{C-F}}= 19$ e $^4J_{\text{C-F}}= 6$, C-9, C- 11); 109,7 (t, $^2J_{\text{C-F}}= 19$, C-7); 94,4 (CCl_3); 41,8 (t, $^3J_{\text{C-F}}= 4$, C-6).	127 (100), 222,1 (5).		
 <p>6b</p>	7,42-7,34 (tt, $J=8$ e $J= 7$, 1H, H-10); 6,99-6,95 (m, 2H, H- 9, H-11); 5,57 (s, 2H, CH_2); 2,71 (s, 3H, CH_3)	175,5 (CO); 161,2 (dd, $^1J_{\text{C-F}}= 252$ e $^3J_{\text{C-F}}= 7$, C- 8, C-12); 142,6 (C-4); 136 (C-5); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}}= 10$, C-10); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}}= 18$ e $^4J_{\text{C-F}}= 6$, C-9, C-11); 109,7 (t, $^2J_{\text{C-F}}= 18$, C-7); 94,8 (CCl_3); 39,4 (t, $^3J_{\text{C-F}}= 4$, C-6); 9,3 (C-15).	127,1 (100), 236,1 (62).		

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 14. Dados de RMN ^1H , ^{13}C {1H} e GC-MS dos compostos **6a-c** (Continuação).

Composto	RMN ^1H		RMN ^{13}C		CG-MS
	δ	J (Hz)	δ	J (Hz)	m/z (%)
 <p>6c</p>	7,52-7,51 (m, 3H, H-16, H-18, H-20); 7,36-7,25 (m, 3H, H-10, H-17, H-19); 6,84 (t, $J=8$, H-9, H-11); 5,46 (s, 2H, H-6).	174,4 (CO); 161,3 (dd, $^1J_{\text{C-F}}=252$ e $^3J_{\text{C-F}}=7$, C-8, C-12); 144,7 (C-4); 136,3 (C-5); 131,2 (t, $^3J_{\text{C-F}}=10$, C-10); 130,5 (C-18); 129,2 (C-16, C-20); 128,8 (C-17, C-19); 125,1 (C-15); 111,4 (dd, $^2J_{\text{C-F}}=18$ e $^4J_{\text{C-F}}=6$, C-9, C-11); 109,9 (t, $^2J_{\text{C-F}}=18$, C-7); 95,0 (CCl ₃ , C-14); 40,4 (t, $^3J_{\text{C-F}}=4$, C-6).	127 (100), 298,1 (49.47), 77,1 (5.26), 415,1 (M).		

3.6. Cálculos Teóricos (Teoria do Funcional de Densidade – DFT)

No decorrer da revisão da literatura observou-se que as reações de cicloadição dipolares ou concertadas do tipo [3+2] têm utilizado cálculos de orbitais moleculares (coeficientes de HOMO e LUMO) para explicar a formação dos produtos obtidos. Assim, para esta dissertação, cálculos teóricos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados com o objetivo de servirem de ferramenta na elucidação do mecanismo para a formação dos regioisômeros **4**, **5** e **6**. Como o 1,3-dipolo azida possui mais de uma estrutura de ressonância (Figuras 26 e 27) e as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (**1a-h**) possuem dois centros eletrofílicos, buscou-se saber os coeficientes de HOMO e LUMO dos compostos envolvidos na reação, já que a partir desses coeficientes é possível prever teoricamente qual o centro mais eletrofílico e qual o mais nucleofílico das moléculas reagentes. Como verificamos que o mecanismo para os compostos da série **5** estaria

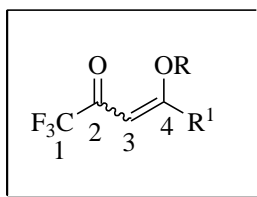
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

ocorrendo via cicloadição dos dicarbonílicos resultantes de uma possível hidrólise das 4-alkuil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alkuen-2-onas (**1a-h**), os coeficientes de HOMO e LUMO também foram calculados para estas 1,3-dicetonas e suas forma enólicas. Não foram realizados cálculos similares para as enonas triclometiladas **2** porque as mesmas não conduziram à misturas isoméricas de triazóis, sendo somente isolados os tricloroacetil triazóis **6**, análogos estruturais de **4**.

Todos os cálculos teóricos para os compostos **1a-h**, dicarbonílicos correspondentes e **3** foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09.³⁰ Cálculos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados com o intuito de determinar: (i) o isômero mais estável na enonas **1** e, (ii) os coeficientes de HOMO e LUMO das enonas **1** e da azida **3**. Estes cálculos foram realizados no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ. Para tal objetivo, todas as geometrias possíveis dos isômeros de **1** foram totalmente otimizadas. Para verificar se as geometrias dos possíveis isômeros estavam em mínimos de energia potencial foram realizados cálculos de frequências harmônicas. Como nenhuma geometria apresentou frequências imaginárias, comprovou-se que as estruturas encontram-se em mínimos de energia potencial. Os dados de energia e coeficientes de LUMO para o carbono carbonílico (C-2), carbono alfa (C-3) e para o carbono beta (C-4) estão sumarizados na Tabela 15, enquanto que os coeficientes de HOMO, para os mesmos, são apresentados na Tabela 16. As figuras 26 e 27 apresentam os respectivos coeficientes de HOMO e LUMO para a azida **3**. Finalmente, a Tabela 17 mostra os coeficientes de LUMO para os dois carbonos carbonílicos referentes as 1,3-dicetonas que se originariam de uma possível hidrólise das respectivas enonas **1a-h**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 15. Dados de energia e coeficientes de LUMO para o carbono carbonílico (C-2) e para os carbonos C-3 e C-4 das enonas **1a-h**.

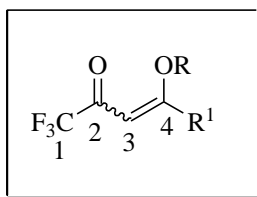


Composto	R ¹	Isômeros	ΔE (Kcal/mol)	Coeficiente	Coeficiente	Coeficiente
				de LUMO C-4	de LUMO C-2	de LUMO C-3
1a	H	<i>E</i>	0,00	<u>0,399</u>	0,320	0,155
		<i>Z</i>	3,31	<u>0,393</u>	0,319	0,157
1b	CH ₃	<i>E</i>	0,00	<u>0,394</u>	0,323	0,128
		<i>Z</i>	3,31	<u>0,391</u>	0,318	0,141
1c	Ph	<i>E</i>	4,13	<u>0,346</u>	0,271	0,171
		<i>Z</i>	0,00	<u>0,318</u>	0,193	0,135
1d	4-OMePh	<i>E</i>	4,23	<u>0,348</u>	0,275	0,172
		<i>Z</i>	0,00	<u>0,328</u>	0,201	0,130
1e	4-NO ₂ Ph	<i>E</i>	3,93	<u>0,108</u>	0,078	0,144
		<i>Z</i>	0,00	<u>0,202</u>	0,116	0,134
1g	4-FPh	<i>E</i>	4,15	<u>0,345</u>	0,272	0,175
		<i>Z</i>	0,00	<u>0,322</u>	0,196	0,135
1h	4,4'-BiPh	<i>E</i>	4,26	<u>0,320</u>	0,250	0,173
		<i>Z</i>	0,00	<u>0,293</u>	0,169	0,130

A Tabela 15, 3^a coluna, mostra que a configuração *E* é a mais estável para as enonas **1a-b**, enquanto que para as enonas aril e heteroaril substituídas (**1c-h**) a configuração mais estável seria a *Z*. Observa-se também que os dados para o C-4 (5^a coluna) apresenta os maiores coeficientes de LUMO, sendo, portanto caracterizado como o centro mais eletrofílico das enonas **1a-h**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 16. Dados de energia e coeficientes de HOMO para o carbono carbonílico (C-2) e para os carbonos C-3 e C-4 das enonas **1a-h**.



Composto	R ¹	Isômeros	ΔE (Kcal/mol)	Coeficiente	Coeficiente	Coeficiente
				de HOMO C-4	de HOMO C-2	de HOMO C-3
1^a	H	<u>E</u>	0,00	0,187	0,016	<u>0,346</u>
		<u>Z</u>	3,31	0,187	0,029	<u>0,352</u>
1b	CH ₃	<u>E</u>	0,00	0,178	0,025	<u>0,358</u>
		<u>Z</u>	3,31	0,177	0,032	<u>0,366</u>
1c	Ph	<u>E</u>	4,13	0,135	0,023	<u>0,297</u>
		<u>Z</u>	0,00	0,127	0,026	<u>0,326</u>
1d	4-OMePh	<u>E</u>	4,23	0,063	0,028	<u>0,221</u>
		<u>Z</u>	0,00	0,074	0,029	<u>0,263</u>
1e	4-NO ₂ Ph	<u>E</u>	3,93	0,108	0,077	<u>0,341</u>
		<u>Z</u>	0,00	0,142	0,024	<u>0,337</u>
1g	4-FPh	<u>E</u>	4,15	0,118	0,022	<u>0,279</u>
		<u>Z</u>	0,00	0,117	0,027	<u>0,315</u>
1h	4,4'-BiPh	<u>E</u>	4,26	0,059	0,023	<u>0,119</u>
		<u>Z</u>	0,00	0,068	0,023	<u>0,228</u>

A Tabela 16, 7^a coluna, mostra que os dados para o C-3 apresenta os maiores coeficientes de HOMO, sendo, portanto caracterizado como o centro mais nucleofílico das enonas **1a-h**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

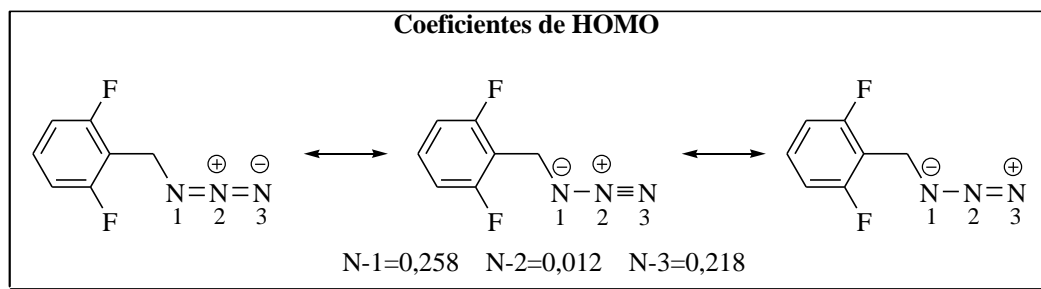


Figura 26. Coeficientes de HOMO da 2,6-difluorbenzil azida **3**.

A Figura 26 mostra que o N-1 e o N-3 da azida **3** apresentam similaridade para os maiores valores de coeficientes de HOMO, sendo apontados como os átomos mais nucleofílicos para o fragmento N-N-N desta azida.

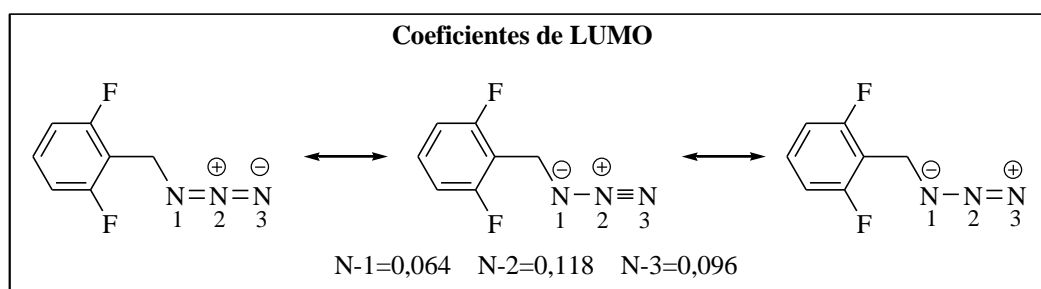
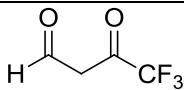
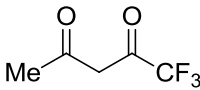
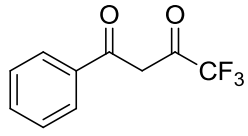
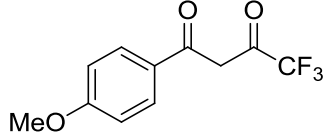
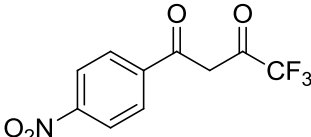
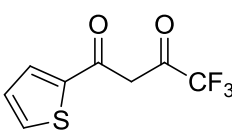
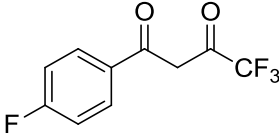
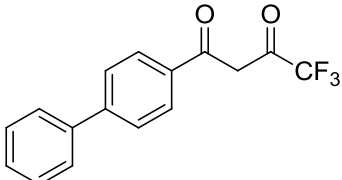


Figura 27. Coeficientes de LUMO da 2,6-difluorbenzil azida.

A Figura 27 mostra que o N-2 e o N-3 da azida **3** apresentam os maiores coeficientes de LUMO, porém muito similares. Assim, constata-se que para reações visando um cicloaduto de 05 membros, o átomo N-3 será o átomo mais eletrofílico para o fragmento N-N-N desta azida e, portanto mais propenso ao ataque do C-3 das enonas **1a-h**.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

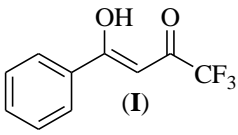
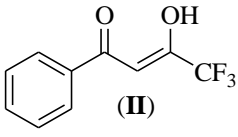
Tabela 17. Coeficientes de LUMO para os carbonos carbonílicos dos dicarbonílicos correspondentes as enonas.

Composto	(C=O)R	(C=O)CF ₃
	0.079	<u>0.353</u>
	0.191	<u>0.410</u>
	<u>0.302</u>	0.048
	<u>0.315</u>	0.051
	<u>0.176</u>	0.032
	<u>0.279</u>	0.015
	<u>0.307</u>	0.049
	<u>0.236</u>	0.041

Os dados da Tabela 17 evidenciam que para os compostos 1,3-dicarbonílicos resultantes de uma possível hidrólise das enonas **1a-h**, os coeficientes de LUMO maiores se encontrariam no carbono carbonílico ligado ao CF₃ para as dicetonas derivadas de **1a-b** e no carbono carbonílico não trifluorometil substituído para as derivadas de **1c-h**; em ambos os casos os centros mais eletrofílicos das dicetonas.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Tabela 18. Coeficientes de HOMO e LUMO para os carbonos carbonílicos do composto 1,3-dicarbonílico correspondente a enona **1c** e em suas formas enolizadas.

Composto	(C=OH)R	C- α	(C-OH)CF ₃	(C=OH)R	C- α	(C-OH)CF ₃
1c	[C-4]	[C-3]	[C-2]	[C-4]	[C-3]	[C-4]
Coeficientes	LUMO			HOMO		
 (I)	<u>0,324</u>	0,100	0,260	0,109	<u>0,343</u>	0,061
 (II)	0,293	0,065	<u>0,301</u>	0,160	<u>0,329</u>	0,026

A Tabela 18 apresenta os resultados dos cálculos com valores de coeficientes de HOMO e LUMO para os carbonos carbonílicos do composto 1,3-dicarbonílico correspondentes a enona **1c** e em suas formas enólicas. Observa-se que os carbonos mais eletrofílicos (maiores coeficientes de LUMO) seriam o C-4 [(C=OH)R] para a estrutura **I** e C-2 [(C-OH)CF₃] para a estrutura **II**. Já, os carbonos mais nucleofílicos seriam os carbonos C-3 para ambas as formas (**I** e **II**). Cálculos DFT também revelaram que a forma enólica **I** é 0,65 kcal/mol mais estável que a forma **II**.

Os valores contidos nas Tabelas 15-18 e nas Figuras 26 e 27 serão utilizados a seguir para discussão do mecanismo proposto para a síntese dos triazóis contidos nas séries **4**, **5** e **6**.

3.7. Mecanismo Proposto para a Síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis trialoacetil (trialometil) substituídos (**4**, **5**, **6**).

Uma análise das estruturas regioisoméricas obtidas nesta dissertação mostra que o mecanismo proposto para esse tipo de reação está de acordo com aquele descrito inicialmente por Peng e col.¹⁸, mas também pelos mecanismos de cicloadição 1,3-dipolar e de eletrociclicação apresentados por Rozin e col.²⁵ para as reações entre azidas

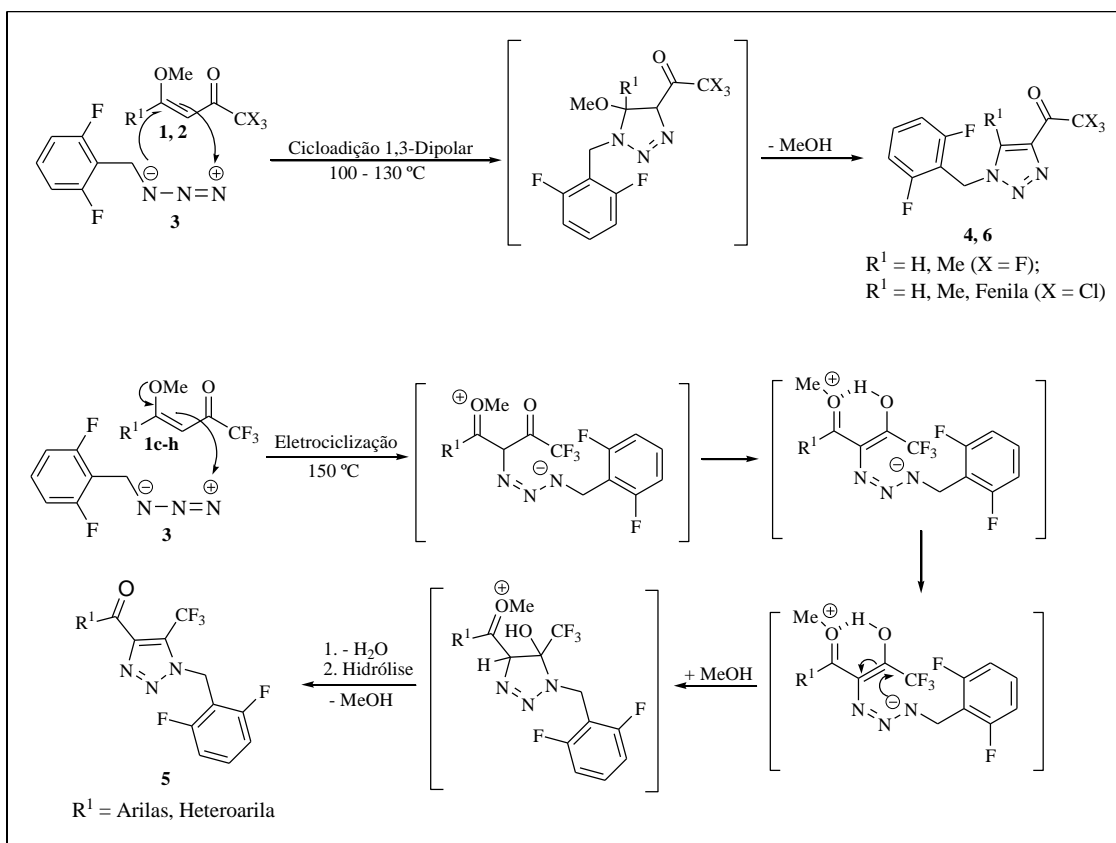
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

e dipolarófilos. Isso sugere, inicialmente, que as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluoro-3-alquen-2-onas (dipolarófilos), e a 2,6-difluorbenzil azida (dipolo), se combinam quimicamente para formação inicial de triazolinas, que por sua vez, sofrem uma eliminação de metanol gerando 1*H*-1,2,3-triazóis trissubstituídos **4** e **6**, via reações de ciclização 1,3-dipolares normais (Esquema 26).

O resultado dos cálculos teóricos (DFT) para os coeficientes de HOMO e LUMO dos três átomos de nitrogênio N-1, N-2 e N-3 da azida e dos átomos C-2 (C=O), C-3 e C-4 das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluoro-3-alquen-2-onas **1** estão apresentados nas Tabelas 15 e 16 e nas Figuras 26 e 27. A partir destes dados podemos deduzir que o C-3 das enonas **1** seria o centro mais nucleofílico (maior coeficiente de HOMO – Tabela 16) e dele iniciaria o ataque nucleofílico ao N-3 ou ao N-2 (maior coeficiente de LUMO – Figura 27) da 2,6-difluorbenzil azida **3**. Para completar a reação de cicloadição dipolar concertada, o C-4 das enonas **1** (maior coeficiente de LUMO – Tabela 15) e portanto o carbono mais eletrofílico é atacado pelo N-1 (maior coeficiente de HOMO – Figura 26) da azida **3**, possibilitando assim, a síntese de uma triazolina. Em passo reacional subsequente, ocorre a reação de eliminação de uma molécula de metanol da estrutura triazolinica, explicando assim, a formação dos triazóis já aromatizados **4** e **6**.

Salienta-se que existe uma pequena diferença entre os coeficientes de LUMO do N-2 (0,118) e do N-3 (0,096) referentes a azida **3**. Porém, um ataque de C-3 ao N-2 conduziria ao fechamento de um anel de quatro membros, enquanto que um ataque ao N-3 levaria a síntese de um anel de cinco membros, o qual é termodinamicamente bem mais favorável e experimentalmente comprovado devido ao isolamento das duas séries de triazóis substituídos e não de 1,2-diaza-ciclobutenos.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS



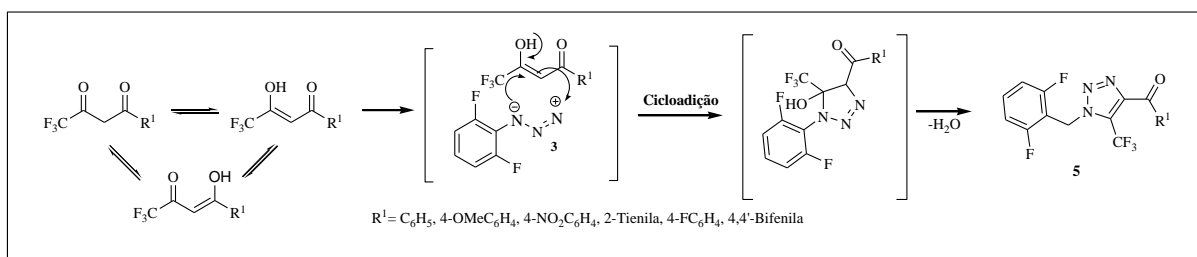
Esquema 26. Mecanismos propostos para a formação dos triazóis **4**, **5** e **6**.

No entanto, como explicar a síntese e o isolamento dos triazóis da série **5** (Esquema 26). Considerando que o passo inicial da reação de ciclização poderá ocorrer de duas maneiras a 150 °C, ou seja, (i) o ataque nucleofílico do carbono C-3 das enonas **1** e **2** ao nitrogênio N-3 da azida **3**, ou (ii) o ataque inicial do nitrogênio N-1 da azida **3** ao carbono C-4 das enonas **1** e **2**, pode-se deduzir que se a maneira (ii) for privilegiada, só poderemos obter os regioisômeros **4** e **6**, os quais possuem o grupo triacetila ligado a posição 4 do anel triazólico final. No entanto, se a reação ocorrer inicialmente a partir da situação (i), existirá a possibilidade de dois ataques secundários, ou seja, ou N-1 da azida atacará o carbono C-4 das enonas **1** e **2**, levando aos regioisômeros **4** e **6**, novamente, ou o N-1 atacará o carbono C-2 das enonas **1** e **2** conduzindo ao isolamento da série **5** (triazóis 5-trifluorometil substituídos). Nossos resultados demonstraram que para X=F e $R^1 = H$ e Me (pouco volumosos) ou para X = Cl e $R^1 = H, Me$ e fenila, ocorre a formação exclusiva do regioisômero que possui o grupo triacetila ligado a posição 4 do anel triazólico (séries **4** e **6**), uma típica reação de cicloadição 1,3-dipolar. Entretanto, quando X = F e $R^1 = arilas$ ou heteroarila (+ volumosos), observa-se a

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

formação de misturas dos regioisômeros **4** e **5** ou exclusivamente o regioisômero **5** (caso de **5d-f**). Estes resultados induzem à conclusão de que, neste caso, obrigatoriamente o N-1 da azida está atacando o C-2 somente das enonas **1**, em um segundo passo reacional, ou seja, está ocorrendo uma típica reação de eletrociclização para formação da série **5**. Sugerimos que talvez o efeito estérico pronunciado dos substituintes arilas e heteroarila das enonas **1**, como também a menor eletronegatividade e maior volume do grupo CCl_3 em comparação com o CF_3 , e suas respectivas repulsões estéricas (R^1 e $\text{X} = \text{Cl}$) com o grupo 2,6-difluorbenzila, ou a alta eletronegatividade do grupo CF_3 , o qual torna o C-2 das enonas **1** bastante deficiente eletronicamente, sejam fatores importantes e que estejam direcionando o caminho reacional para a síntese das séries **4**, **5** e **6**. Convém mencionar que efeitos de repulsão eletrônica entre as nuvens eletrônicas dos sistemas π dos anéis arila e heteroarila de R^1 e do substituinte 2,6-difluorbenzila, também sejam responsáveis pela reação se processar em direção a formação da série **5**, favorecendo o ataque de N-1 ao C-2. Conclui-se, portanto que esteja ocorrendo a existência de dois tipos de mecanismos quando $\text{X} = \text{F}$ e $\text{R}^1 =$ arilas ou heteroarila, ou seja, uma cicloadição 1,3-dipolar que conduz aos regioisômeros **4** e **6** e uma eletrociclização que leva ao isolamento da série **5**, ambas do tipo [3+2].

Por outro lado, surgiu a hipótese de que poderia estar ocorrendo uma hidrólise das alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas **1** regenerando seus dicarbonílicos precursores correspondentes. O mecanismo, nesse caso, seria semelhante ao já descrito por Rozin e col.,²⁵ no qual haveria a formação do enol e este reagiria com a 2,6-difluorbenzil azida **3** através também de uma cicloadição 1,3-dipolar. O ataque partiria do C-3 da forma enolizada mais reativa ao N-3 e do N-1 da azida **3** ao C-2 da mesma forma enólica, levando a formação da triazolina, seguida da eliminação de água e formação de 1*H*-1,2,3-triazóis trifluormetil substituídos da série **5** (Esquema 27).



Esquema 27. Mecanismo proposto para a formação do composto **5** a partir de 1,3-dicetonas.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Estas moléculas de água originárias da formação inicial dos triazóis **5** levariam a hidrólise de moléculas de enonas **1** a temperaturas elevadas (150 °C), que por sua vez deixariam de seguir o mecanismo descrito no esquema 26 e reagiriam através de suas formas enólicas (dicarbonílicos respectivos) com a azida **3** agora de acordo com mecanismo proposto no esquema 27.

Como tentativa de confirmar que o mecanismo de reação para os 1*H*-1,2,3-triazóis 5-trifluormetil substituídos (**5**) estaria ocorrendo a partir da cicloadição 1,3-dipolar dos 1,3-dicarbonílicos correspondentes às 4-alkil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas **1**, realizou-se testes a partir da 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-penten-2-ona (**1b**), empregando as condições descritas por Rozin e col..²⁵ Dessa forma, em um primeiro teste, reagiu-se uma mistura equimolar da enona **1b** com a 2,6-difluorbenzil azida **3** na presença de trietilamina e ausência de solvente a 70-80 °C. Nestas novas condições houve a comprovação da formação de traços do respectivo 1,3-dicarbonílico, como também somente traços de produto 1,2,3-triazol 5-trifluormetil substituído **5b**, detectados através da espectroscopia de RMN de ¹H. Provavelmente traços de unidade na trietilamina utilizada foi a responsável por uma pequena quantidade de enona hidrolisada, a qual deu origem ao triazol **5b**. Esse resultado está de acordo com o que foi sugerido como mecanismo possível na síntese da série dos triazóis **5**. Elegemos a 1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-penten-2-ona **1b**, para esse teste, porque segundo a metodologia desenvolvida nesta dissertação, somente o triazol 4-trifluoracetil substituído **4b** foi obtido em 60 % de rendimento, o qual não poderia ser obtido por um mecanismo partindo de um composto dicarbonílico (esquema 27).

Em um segundo teste, realizamos uma etapa inicial que consistiu de uma hidrólise ácida da 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1c**). Esta hidrólise foi bem sucedida e conduziu a formação do respectivo 1,3-dicarbonílico. Após o isolamento desta dicetona, reagiu-se a mesma com a 2,6-difluorbenzil azida **3**, na ausência de solvente, por 72 horas à 150°C; condição esta empregada na síntese dos triazóis utilizando a enona **1c**. A partir do precursor dicarbonílico de **1c**, obteve-se exclusivamente o produto **5c**. Salienta-se que nesta dissertação, quando a enona **1c** pura, foi utilizada sob as mesmas condições reacionais descritas neste parágrafo, uma mistura quase equimolar de **4c** e **5c** tinha sido obtida e na proporção de 30 e 38%, respectivamente (Tabela 7). Esse resultado, mais uma vez, também estaria de acordo

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

com o que sugerimos como um possível mecanismo para a síntese da série dos compostos **5** a partir de formas enólicas dos respectivos 1,3-dicarbonílicos.

3.7.1. Hidrólise das 4-Alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas (1): Possíveis Causas

Após a realização dos testes anteriormente descritos com o objetivo de comprovação da teoria de que o mecanismo para a síntese dos compostos da série **5** aconteceria via a forma enólica de um composto 1,3-dicarbonílico e não através das 4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas **1**, surgiu o questionamento de porque a hidrólise das enonas estaria ocorrendo. Assim, algumas hipóteses foram levantadas e outros testes foram realizados com a finalidade de elucidação da hipótese correta para a formação dos compostos 1,3-dicarbonílicos respectivos durante a reação com a azida **3**.

Primeiramente, observa-se que para que ocorra a formação dos compostos 1,3-dicarbonílicos correspondentes seria necessária a presença de água, pois o mecanismo proposto para a síntese dos compostos **4** e **6** mostra a eliminação somente de etanol (**4a**, **6a**) ou metanol (**4b-c**, **4g**, **6b-c**). Assim imaginamos que traços de umidade iniciais em pequena mistura com as 4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas ou provenientes da síntese inicial da azida **3**, seriam os responsáveis por levar à hidrólise das enonas **1c-h** e assim à formação dos triazóis trifluormetil substituídos (**5**) via seus 1,3-dicarbonílicos respectivos. Entretanto, menciona-se que todas as enonas precursoras **1a-h**, como também a azida **3**, foram previamente destiladas e em seus espectros de RMN ¹H não foi observado a presença de água e nem mistura das enonas com traços dos seus 1,3-dicarbonílicos. Dessa forma, essa hipótese não foi confirmada e não pode ser adotada como explicação.

Outro fator que poderia estar influenciando na formação do precursor 1,3-dicarbonílico no meio reacional seria a decomposição térmica das enonas **1**, devido às altas temperaturas empregadas nas reações e durante um longo período de tempo. Como medida para verificar se essa possibilidade era válida, aqueceu-se somente a 4-fenil-1,1,1-trifluór-4-metóxi-3-buten-2-ona (**1c**) empregando as mesmas condições de tempo e temperatura utilizadas para a sua reação com a 2,6-difluorbenzil azida **3**. Ao fim de

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

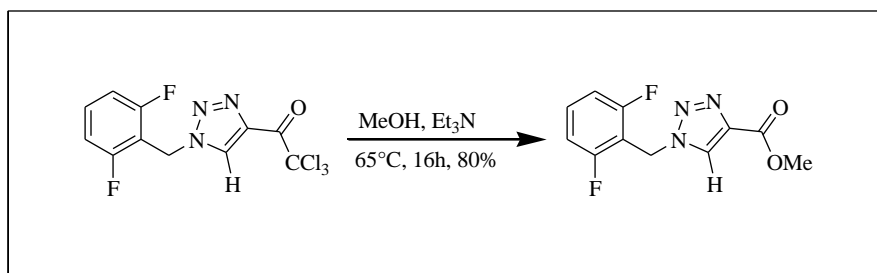
três dias de aquecimento a 150°C pôde-se observar através de RMN ^1H que não havia ocorrido conversão alguma da enona **1c**, pois esta permanecia pura por RMN. Assim, a hipótese da decomposição das enonas **1** por aquecimento, também, não pôde ser comprovada.

Finalmente, e de acordo com o nosso conhecimento sobre o assunto até o presente momento, foi possível demonstrar que seria muito difícil ocorrer a formação dos compostos 1,3-dicarbonílicos a partir de uma hidrólise das enonas **1**. Assim, a proposta mais plausível até o momento é que esteja ocorrendo a existência de dois tipos de mecanismos para quando $X = \text{F}$ e $\text{R}^1 =$ arilas ou heteroarila, ou seja, uma cicloadição 1,3-dipolar que conduz aos regioisômeros **4** e **6** e uma eletrociclicização que leva ao isolamento da série **5**.

3.8. Síntese da 4-Metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol **7**

A síntese do 4-metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**7**) procedeu segundo a metodologia descrita por Zanatta e col.²⁸ em 2004, a qual consiste na substituição do grupo triclorometila e formação do éster correspondente. A reação foi realizada em tubo selado utilizando o 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**), metanol e trietilamina como base, a 65 °C por 16h (Esquema 28). O produto **7** precipitou a medida que se formou no decorrer da reação. Após a reação ter sido completada e resfriada a temperatura ambiente, a mesma foi filtrada a pressão normal e o produto sólido lavado com metanol.

Este procedimento conduziu ao isolamento do éster **7** com elevado grau de pureza e em 80% de rendimento.



Esquema 28. Síntese do 4-Metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A sua estrutura foi comprovada por RMN ^1H , ponto de fusão e por comparação com dados da literatura.¹⁰

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. Os reagentes e solventes utilizados estão descritos a seguir:

4.1.1. Reagentes

- 1-Metoxipropeno (Sigma-Aldrich);
- 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluór-3-alken-2-onas (**1**);
- 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas (**2**);
- Cloreto de 2,6-difluorbenzil (Sigma-Aldrich);
- Azida de sódio
- Acetais sintetizados e purificados, conforme técnicas descritas;
- Ácido 4-toluenossulfônico diidratado (Sigma-Aldrich);
- Ácido clorídrico P.A. (Synth, Merck);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Cloreto de tricloroacetila
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Cetonas em geral;
- Piridina (Merck);
- Ortoformiato de Trimetila (Sigma-Aldrich);
- Trietilamina

4.1.2. Solventes

- Acetato de Etila
- Acetona (Vetec);

- Água destilada;
- Álcool Etílico (Vetec);
- Álcool Metílico (Vetec);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P₂O₅;
- Dimetil Sulfóxido
- Éter etílico
- Hexano
- Tolueno.

4.2 Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ¹H e 50,32 MHz para ¹³C e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para ¹H e 100,61 MHz para ¹³C, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

Os dados de ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC, 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 (CDCl₃) ou acetona deuterada, 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 ¹³C; *lock* interno pelo ²D; largura de pulso 9,9 μs para (¹H) e 19,5 μs para (¹³C), tempo de aquisição 3,9 s para (¹H) e 2,8 s para (¹³C); janela espectral 2400 Hz para (¹H) e 11500 Hz para (¹³C); número de varreduras de 8 a 32 para (¹H) e 2000 a 20000 para (¹³C); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para (¹H) e 0,17994 para (¹³C). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01 ppm.

Os dados de ¹H, ¹³C {¹H} e HMQC, 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 (CDCl₃) ou acetona deuterada, utilizando

4. MATERIAIS E MÉTODOS

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 REICHERTHERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

4.2.3. Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (GC-MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo a gás HP 6890, acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (GC/MS), 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. Análise elementar

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

4.2.5. Difração de Raios-X

A análise de difração de raios-X dos compostos foi realizada em monocristal em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K 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*.

4.2.6. Equipamento 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.

4.2.7. Cálculos Teóricos

Todos os cálculos DFT (Density Functional Theory) foram realizados no pacote de programas Gaussian 09, sendo o método DFT B3LYP associado com a base cc-pVDZ o nível de teoria empregado.³⁰

4.2.8. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HMRS)

As análises por espectrometria de massas de alta resolução foram efetuadas em um Espectrômetro Agilent-QTOF 6530, realizadas no Laboratório de Análises de Resíduos e Pesticidas (LARP) da Universidade Federal de Santa Maria e em um espectrômetro LTQ XL ETD Thermo Scientific do Instituto Nacional de Tecnologia (INT), RJ.

4.3. Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1. Síntese de Acetais – Procedimento Geral

À uma solução da cetona respectiva (667 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8 g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), foi adicionado ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19 g, 1 mmol). Após ter ficado em repouso por 24 horas à temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30 g) e filtrado a pressão ambiente. 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-alken-2-onas (1a-h, 2a-d)

Método A: A partir do enoléter

À uma solução do enol éter (metoxipropeno) (2,8 mL, 30 mmol) e piridina (2,4 mL, 30 mmol) em clorofórmio (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (4,15 mL, 30 mmol). A mistura foi deixada sob

4. MATERIAIS E MÉTODOS

agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e após com água (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 **1a-b**, **2a-b** foram purificados através de destilação, sob pressão reduzida.

Método B: A partir de acetais

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (4,8 mL, 60 mmol) em clorofórmio (30 mL), banho de gelo a 0 °C e sob agitação magnética, foi adicionado anidrido trifluoracético (8,3 mL, 60 mmol). A mistura foi agitada durante 16 horas, a 45 °C. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e após com água (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 **1c-h**, **2c-d** foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

4.3.3. Síntese da 2,6-difluorbenzil azida **3**

Azida de sódio (0,0743g, 1,14 mmol), foi suspensa em água (0,125 mL), e em seguida em DMSO (0,6 mL) e deixado sob agitação por 30 minutos a temperatura ambiente para que ocorra total solubilização da azida. Após, o cloreto de 2,6-difluorbenzil em solução de DMSO (0,5 mL) foi gotejado. Completada a adição, mistura reacional foi mantida a 40°C, sob agitação por 1h, e após esse tempo resfriado a 23°C. A mistura foi diluída com hexano (1,5 mL) e foi adicionada água (1,0 mL) e ela foi agitada por mais 30 minutos. A agitação foi interrompida, e a fase aquosa removida. A fase orgânica foi lavada com água. O solvente foi removido no rotaevaporador e foi obtido um óleo transparente com rendimento de 80%.

4.3.4. Síntese dos 1*H*-1,2,3-Triazóis trialoacetil(trialometil) substituídos (**4a-c**, **4g**, **5c-g**, **6a-c**)

Em um balão de 10 mL com um condensador de refluxo, uma mistura de 4-alquil(aril/heteroaril)-4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (**1a-h**, **2a-c**) (1 mmol) e 2,6-difluorbenzil azida **3** (1.2 mmol) foi deixada sob agitação magnética, a temperatura de 100-150°C, livre de solvente, durante 2-4 dias para obtenção dos 1*H*-1,2,3-triazóis trialometil substituídos (**4a-c**, **4g**, **5c-h**, **6a-c**).

Os compostos **4a-b**, **5d-e**, **6a-b** foram obtidos como sólidos, recristalizados em hexano/acetato de etila 2:1, e deixados em refluxo com carvão ativado por 30 minutos. Após foram filtrados e isolados como sólidos. Os compostos **4c**, **4g**, foram obtidos juntamente com uma mistura de produtos e isolados através de coluna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etila 10:2 como eluente, enquanto que os produtos **5c**, **5f-h**, também obtidos como misturas, foram isolados utilizando coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 10:1 como eluente. O composto **6c** foi obtido como óleo e purificados utilizando coluna cromatográfica usando hexano/acetato de etila 10:2 como eluente. Os produtos **5f-g**, **6c** foram isolados como sólidos amarelos ou brancos, enquanto que os produtos **4c**, **4g**, **5c**, **5h**, foram isolados como óleos viscosos. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 30-75%.

4.3.5. Síntese de 4-Metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol **7**

Uma solução de 1mmol (0,338g) de 4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol em metanol (5 mL) e trietilamina (1mL) foi deixado sob agitação a 65°C por 16h em tubo selado. O produto precipita à medida que vai se formando no decorrer da reação. Após resfriamento do tubo de reação a temperatura ambiente o produto **7** foi filtrado a pressão normal, sendo lavado com metanol gelado e posteriormente seco a vácuo. O produto foi obtido com rendimento de 80%.

5. CONCLUSÃO

Considerando-se os objetivos propostos para a realização deste trabalho, analisando-se os métodos desenvolvidos e os resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1- Foi possível desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis trialoacetil(trialometil) substituídos **4**, **5** e **6** a partir da reação de cicloadição dipolar entre as 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alkuen-2-onas (**1a-h**, **2a-c**) frente a 2,6-difluorbenzil azida **3**, com rendimentos de 30-75%.
- 2- As reações das 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-alkuen-2-onas (**1a-h**) com a 2,6-difluorbenzil azida forneceram dois produtos isoméricos distintos, dependendo do substituinte presentes em **1a-h**. Nos casos em que o substituinte presente na enona era Ph (**1c**), 4-FPh (**1f**) e Bifenil (**1h**), ocorreu uma mistura desses isômeros 4-trifluoroacetil substituídos (**4**) e 5-trifluormetil substituídos (**5**), enquanto que em para os substituintes H (**1a**), CH₃ (**1b**) apenas formação exclusiva do produto 4-trifluoroacetil substituídos (**4**), e para os substituintes 4-OMePh (**1d**), 4-NO₂Ph (**1e**) e Tienil (**1f**) apenas o produto 5-trifluormetil substituídos (**5**).
- 3- Nas reações empregando as 4-alcóxi-4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-tricloro-3-alkuen-2-onas (**2a-c**) com a 2,6-difluorbenzil azida **3** não ocorreu formação de misturas isoméricas, obtendo-se somente os produtos 4-tricloroacetil substituídos (**6**).
- 4- Foi possível realizar reação de derivatização do composto 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol **6a** obtendo-se o composto 4-Metoxicarbonil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol **7** com 80% de rendimento.
- 5- Os cálculos teóricos DFT realizados ajudaram a elucidar o mecanismo para a síntese dos compostos das séries **4** e **6**, porém não auxiliaram na elucidação do mecanismo dos compostos da série **5**.

5.1 Sugestões para continuidade deste trabalho:

- a) Explorar possíveis reações de rearranjo anelar e formação de novos compostos heterocíclicos a partir dos triazóis obtidos **4**, **5** e **6**.
- b) Explorar outras possíveis reações de derivatização do grupo tricloroacetil e formação de novos anéis heterocíclicos a partir dos compostos **6**.
- c) Levando em consideração o alto potencial biológico das moléculas estruturalmente análogas já conhecidas, realizar testes de suas atividades farmacológicas, principalmente como agentes anticonvulsivantes (Rufinamida).

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <http://www.imshealth.com>, acessado em 25.10.2012.
2. Balaban, A.; Oniciu, D.; Katritzky, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
3. (a) Lednecer, D. and Mitcher, L.A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3; (b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
4. (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot.; Pipaud, A.; Chenault, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105. (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737. (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1034.
5. Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 569.
6. Builla, J. A.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*. Willey-VHC. Alemanha, **2011**, 4: 989-1008.
7. Peng, W.; Zhu, S. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4395.
8. Singh, N.; Pandey, S. K.; Tripathi, R. P. *Carbohydrate Research*, **2010**, *345*, 1641.
9. Habib, P. M.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.; Yao, C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5799.
10. Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 3229.
11. Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Pergamon. **1996**. 4: 03-126.
12. Katritzky, A. R.; Ress, C. W. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compound*. Pergamon Press Ltd. New York, **1984**. 5: 669.
13. Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029.
14. (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,

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
15. Druzhinin, S.; Balenkova, E.; Nenajdenko, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7753.
 16. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9315.
 17. Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, A. F.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
 18. Peng, W.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.*, **2002**, *116*, 81
 19. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition; Part B: Reactions and Synthesis; Plenum Press; New York and London; 2001.
 20. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH. Alemanha, 2002, 211-216.
 21. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, fourth Edition; Part A: Structure and Mechanisms; Plenum Press; New York and London; 2001.
 22. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K.A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
 23. Pechmann, H. V.; *Chem. Ber.* **1888**, *21*, 2756.
 24. Wei, J.; Chen, J.; Xu, J.; Cao, L.; Deng, H.; Sheng, W.; Cao, W. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 146.
 25. Rozin, Y. A.; Leban, J.; Dehaen, W.; Nenajdenko, V. G.; Muzalevskiy, M.; Eltsov, O. S.; Bakulev, V. A. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 614.
 26. Kamalraj, V. R.; Senthil, S.; Kannan, P. *J. Mol. Struct.*, **2008**, *892*, 210.
 27. Kopach, M. E.; Murray M. M.; Braden T. M. *Org. Process. Res. Dev.*, **2009**, *13*, 150.
 28. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S.C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5689.
 29. Kim, S. H.; Eun, S.; Kang, H.; Kwon, E.J.; Byeon, E. J.; Lee, Y.; Lee, J. S.; Eun, B.; Kim, H. D. *Seizure*, **2012**, *21*, 288.
 30. Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klome, J. E. Knoz, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
31. (a) Effemberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (b) Effemberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem Ber.* **1984**, *117*, 3270.
32. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem lett.* **1976**, *5*, 499. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis.* **1986**, 1013. (c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016. (d) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitami, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T. *Synthesis*, **1986**, 340. (e) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 1013.
33. (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.; 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.

ANEXO I

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

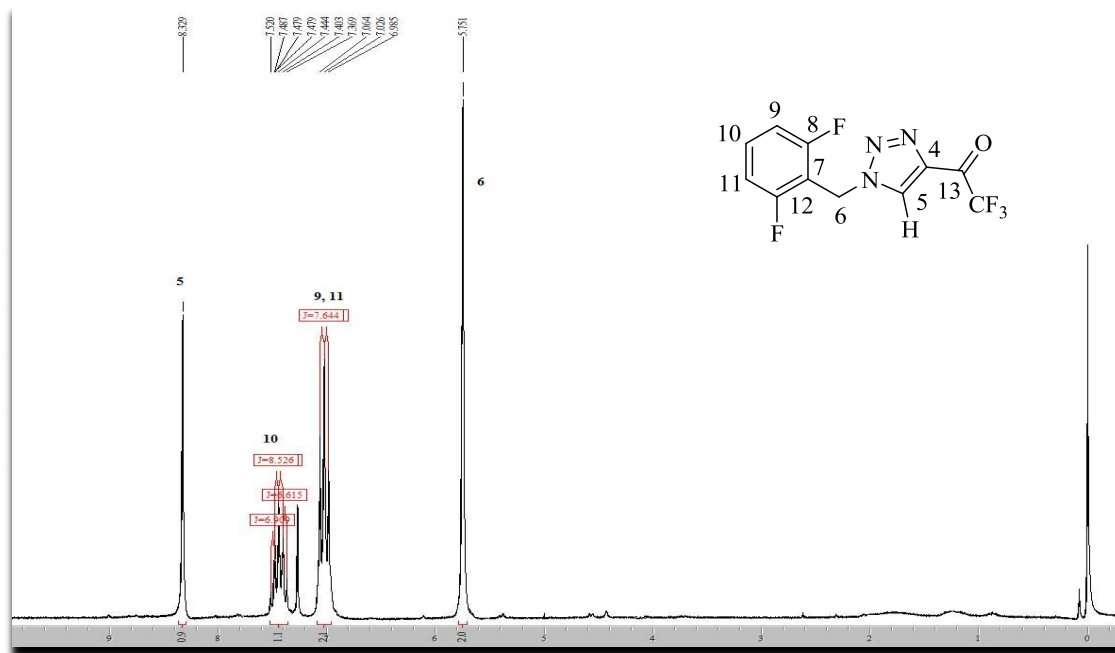


Figura 28: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4a**) em CDCl_3 .

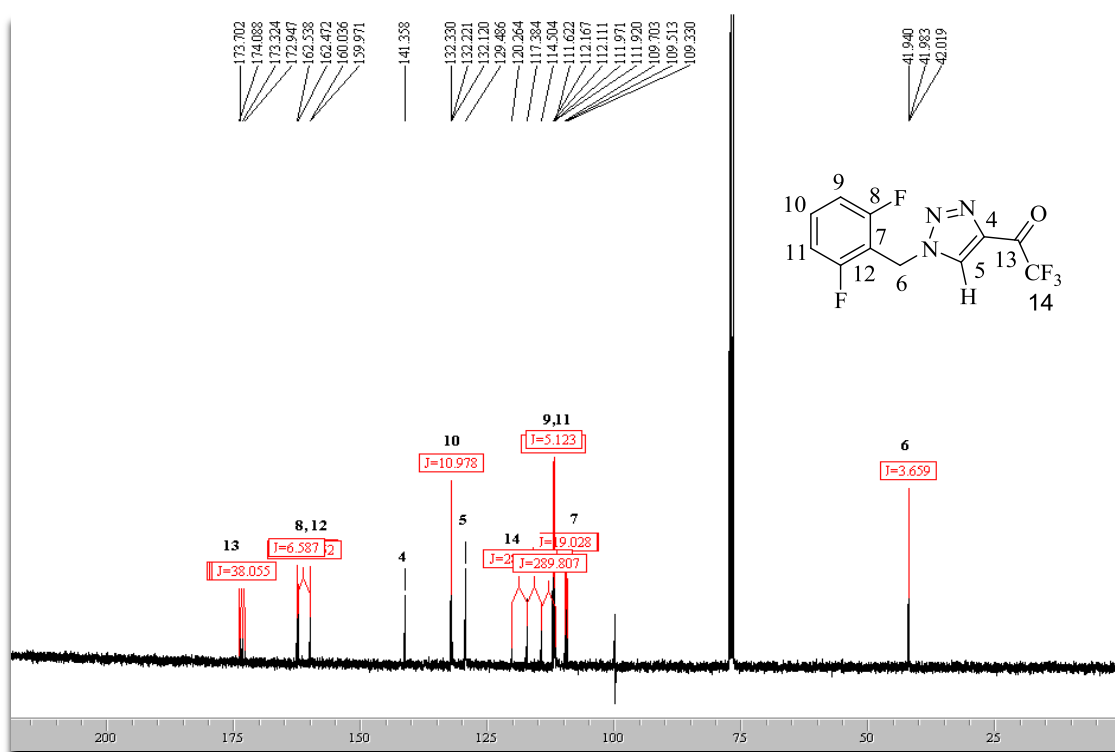


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4a**) em CDCl_3 .

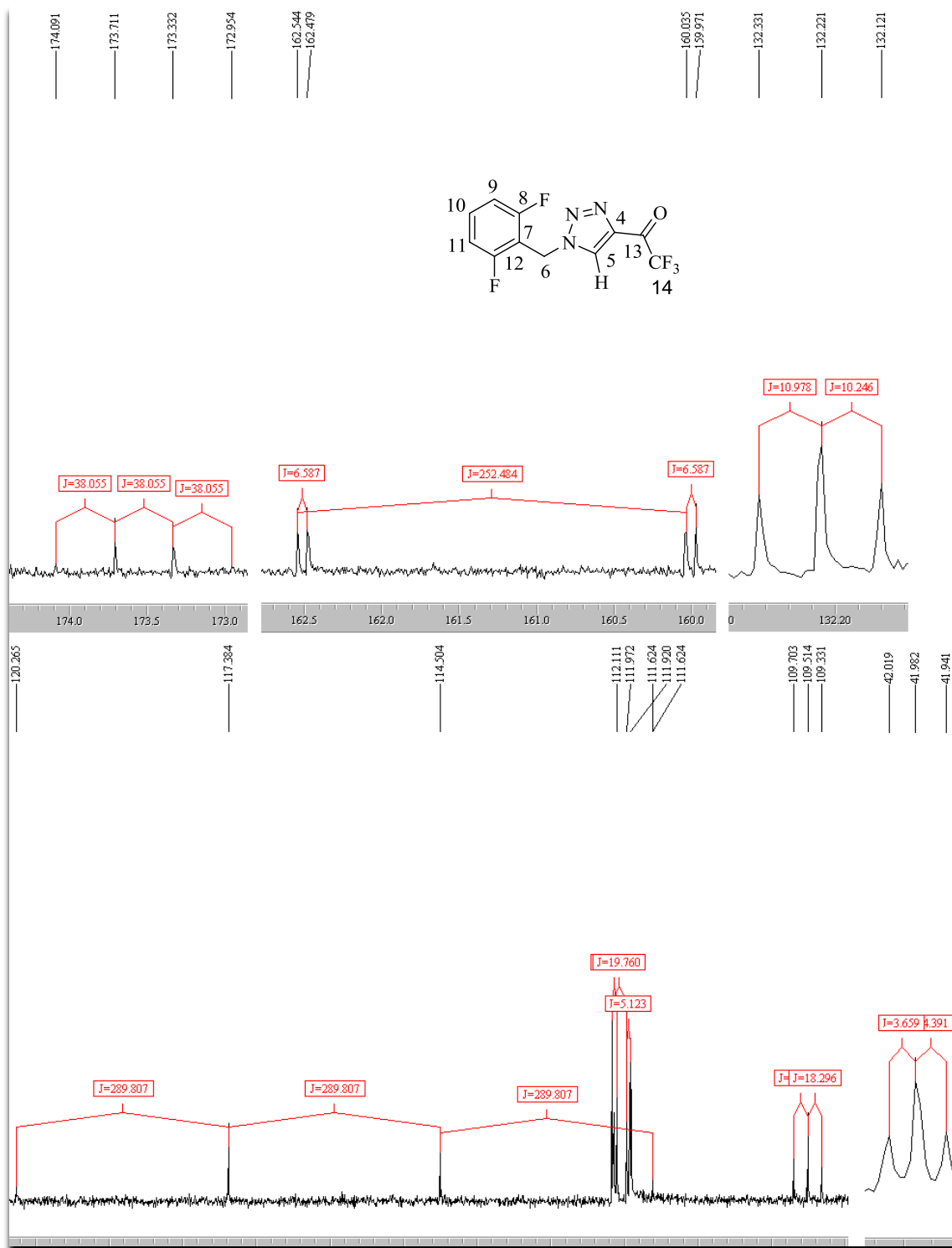


Figura 30: Expansões do espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**4a**) em CDCl_3 .

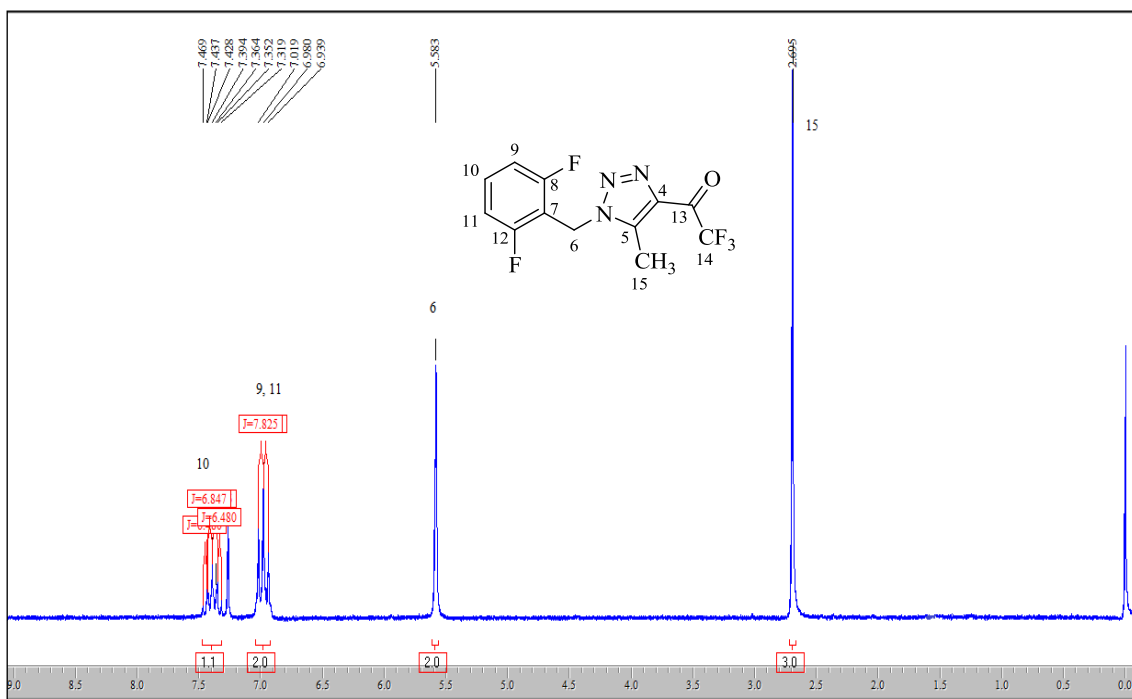


Figura 31: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**4b**) em CDCl_3 .

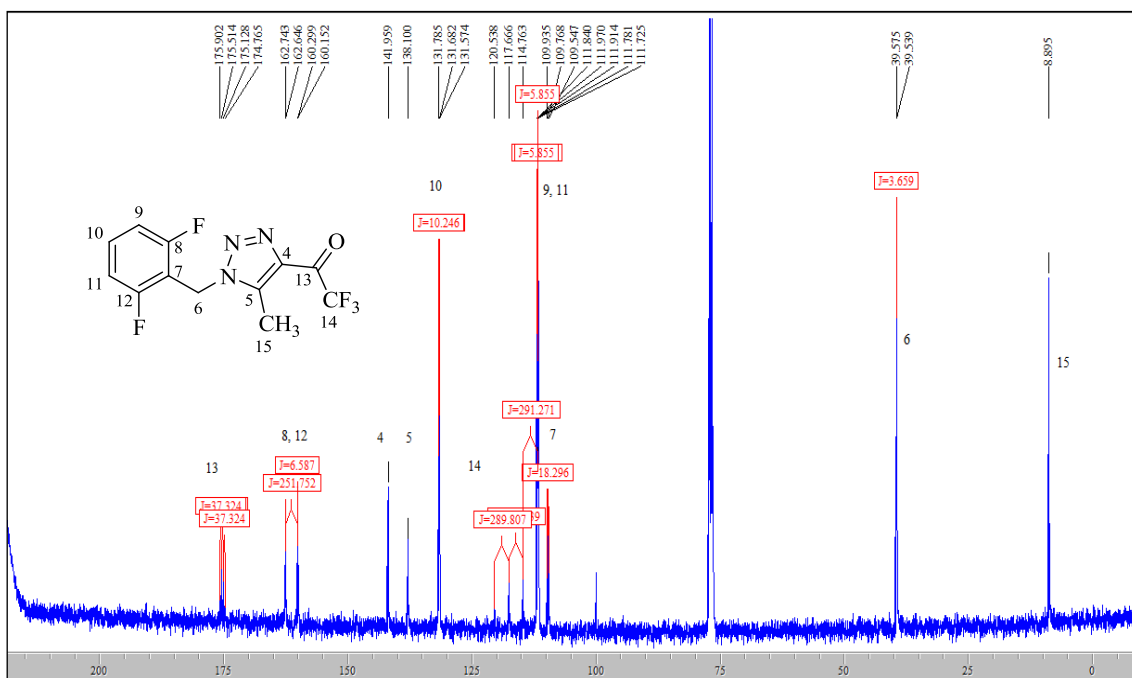


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**4b**) em CDCl_3 .

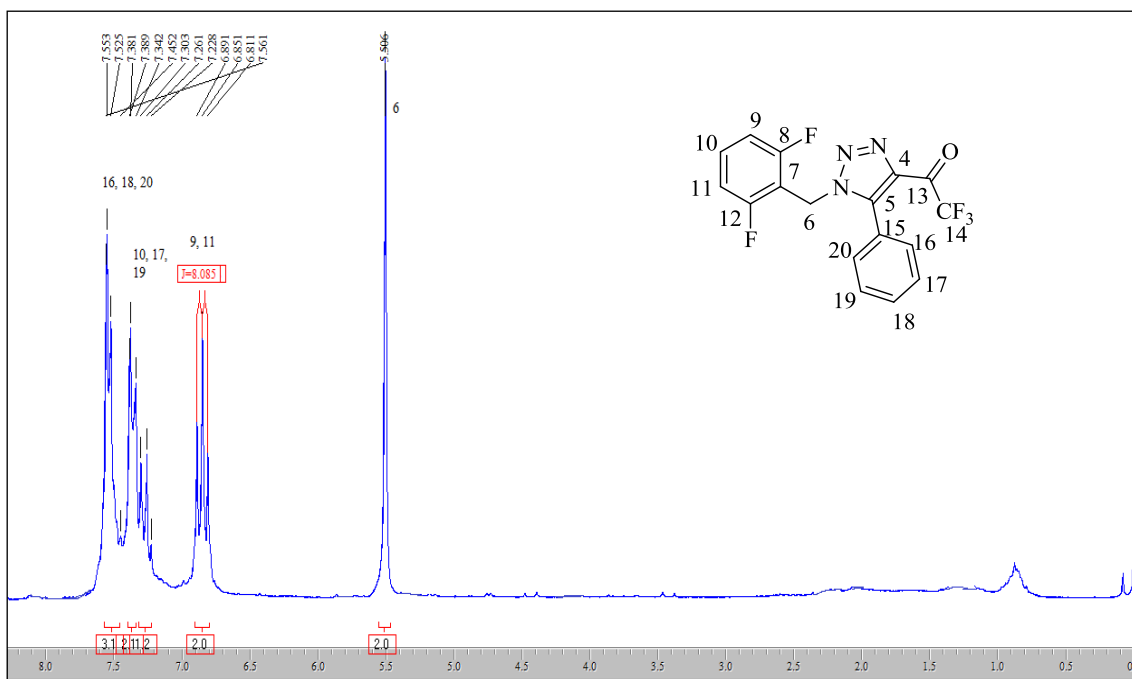


Figura 33: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**4c**) em CDCl_3 .

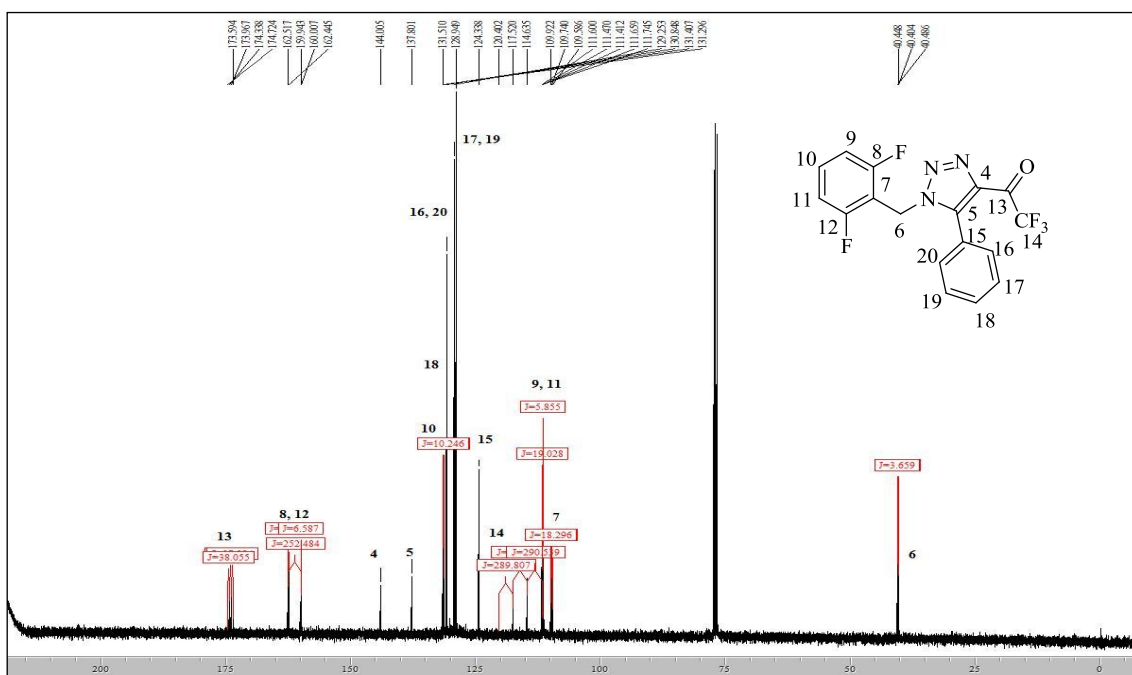


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**4c**) em CDCl_3 .

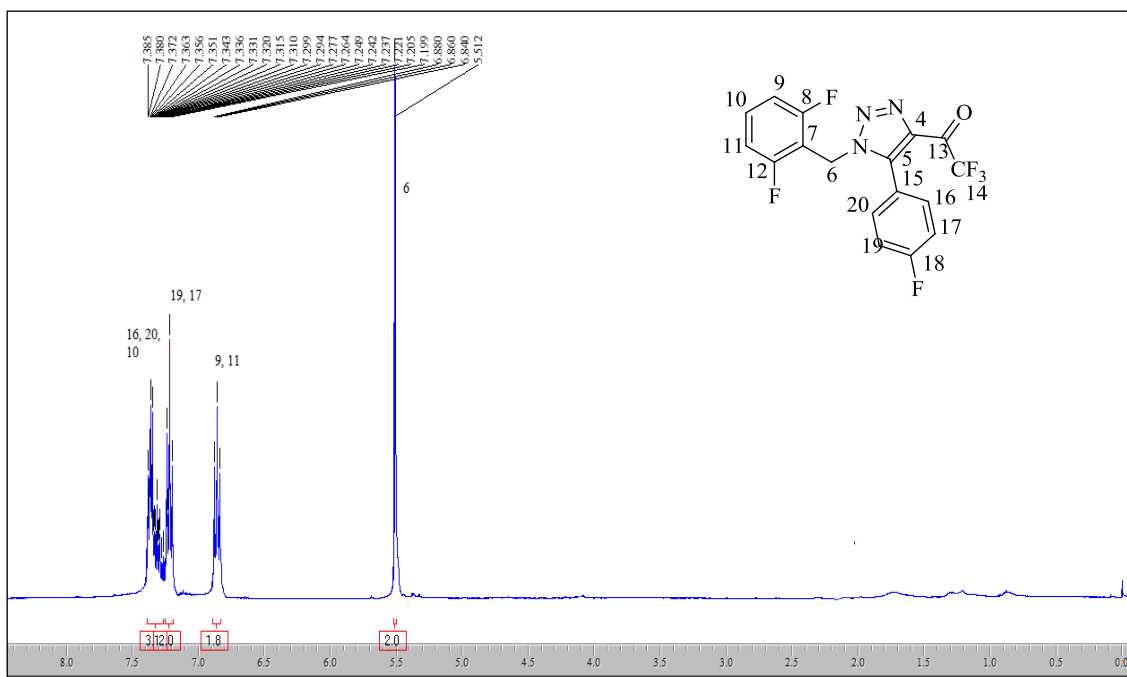


Figura 35: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4g**) em CDCl_3 .

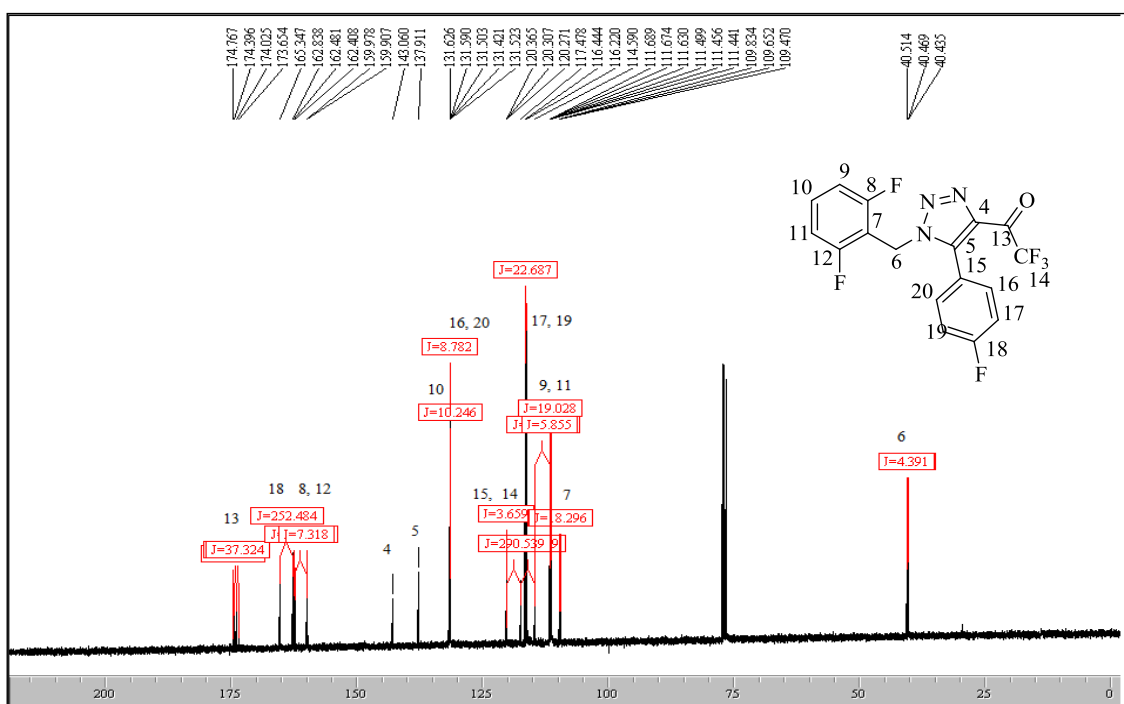


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1*H*-1,2,3-triazol (**4g**) em CDCl_3 .

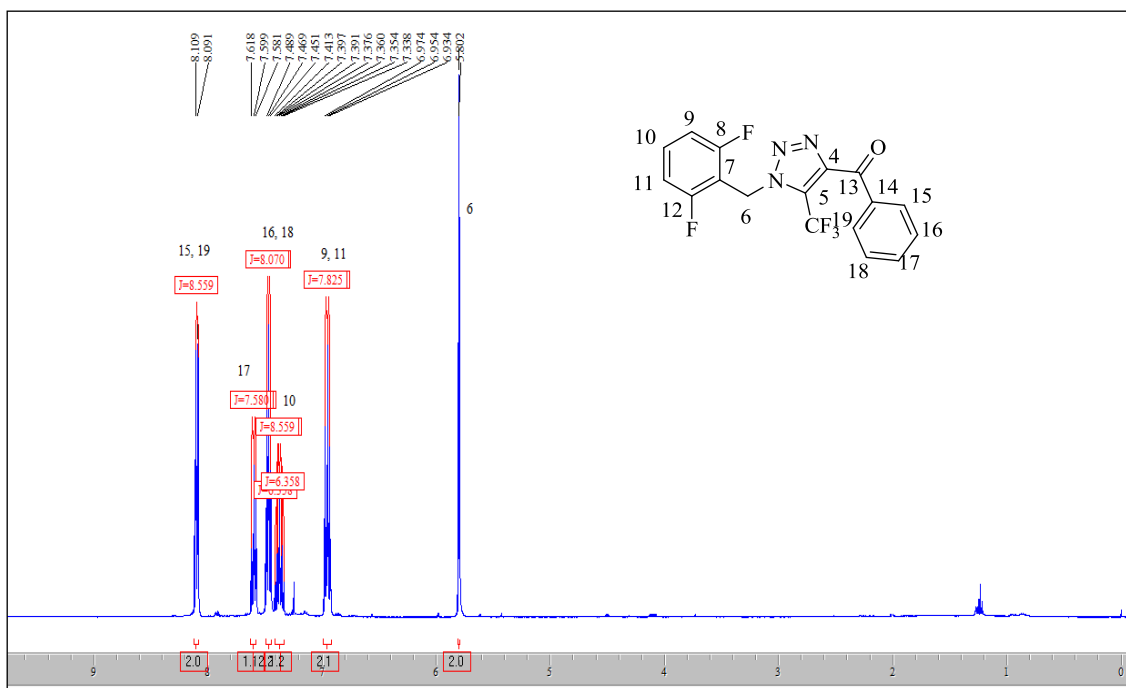


Figura 37: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz do 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5c**) em CDCl_3 .

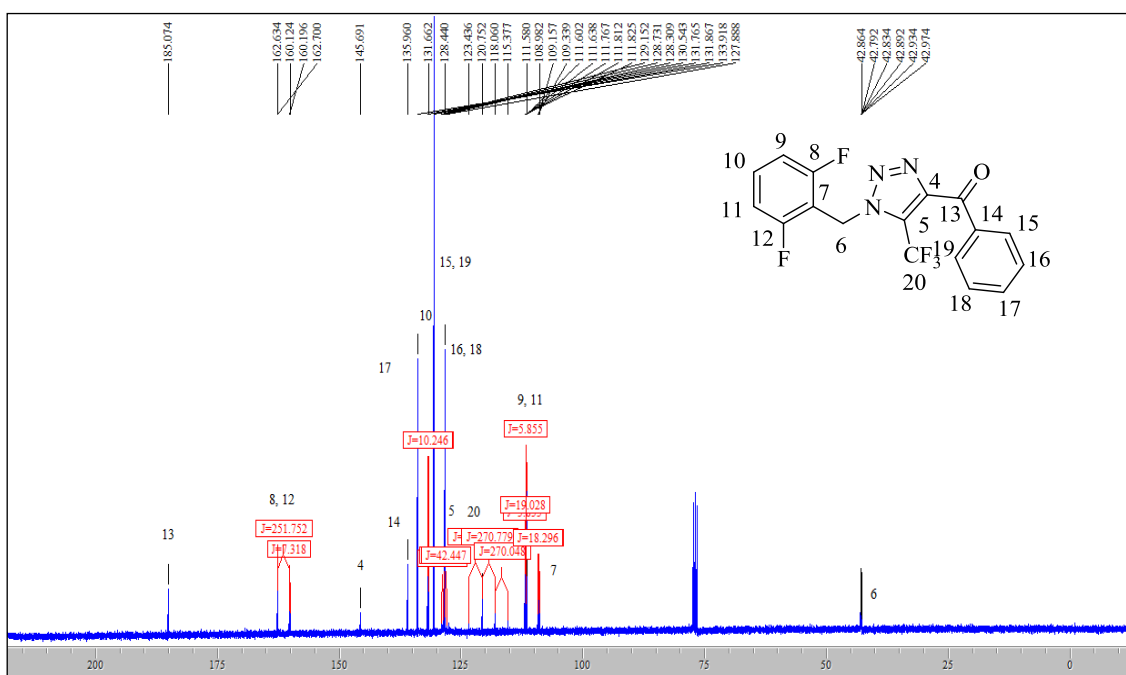


Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5c**) em CDCl_3 .

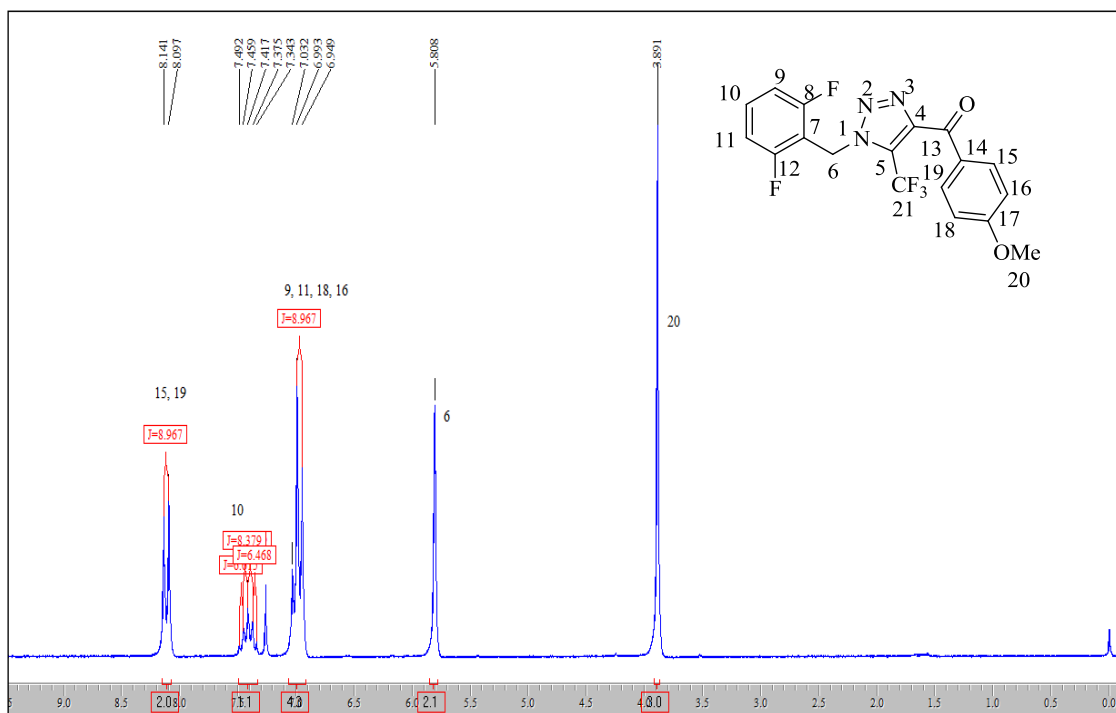


Figura 39: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5d**) em CDCl_3 .

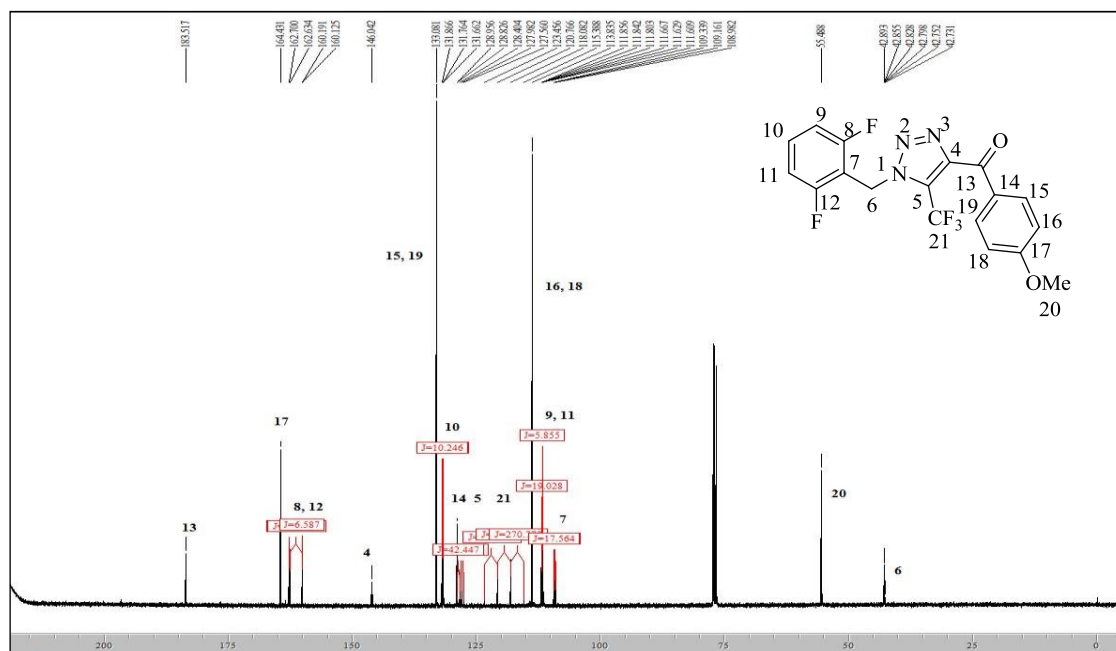


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1*H*-1,2,3-triazol (**5d**) em CDCl_3 ;

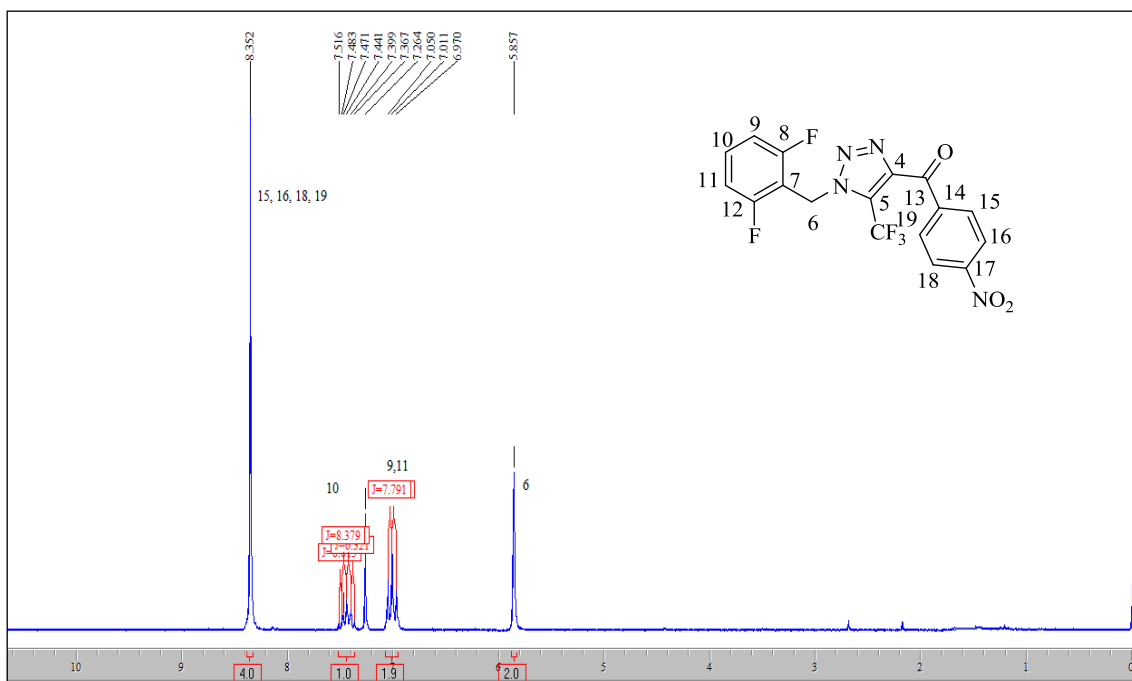


Figura 41: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5e**) em CDCl_3 .

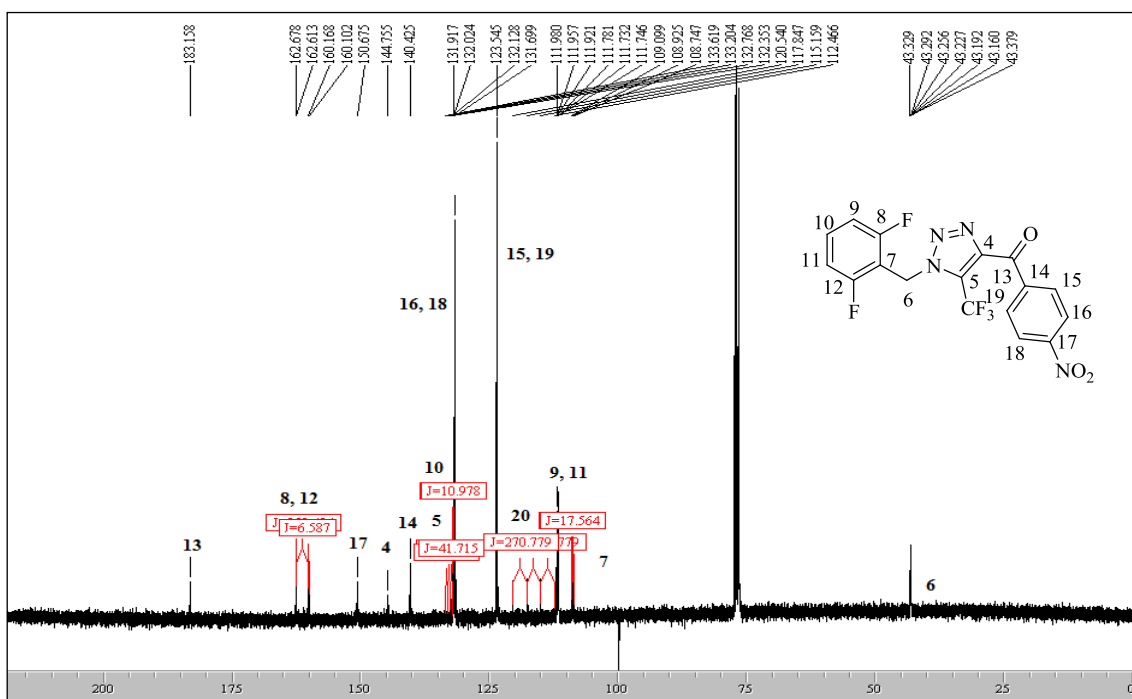


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5e**) em CDCl_3 .

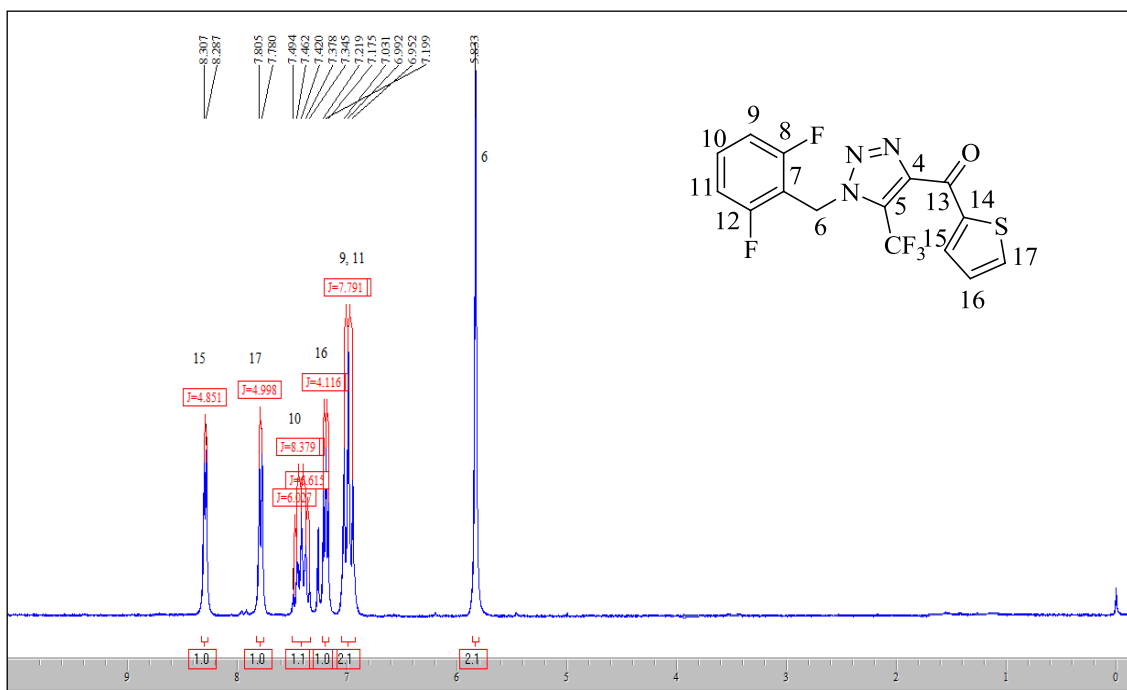


Figura 43: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5trifluormetil-4-(2-tenoil)-1H-1,2,3-triazol (**5f**) CDCl_3 .

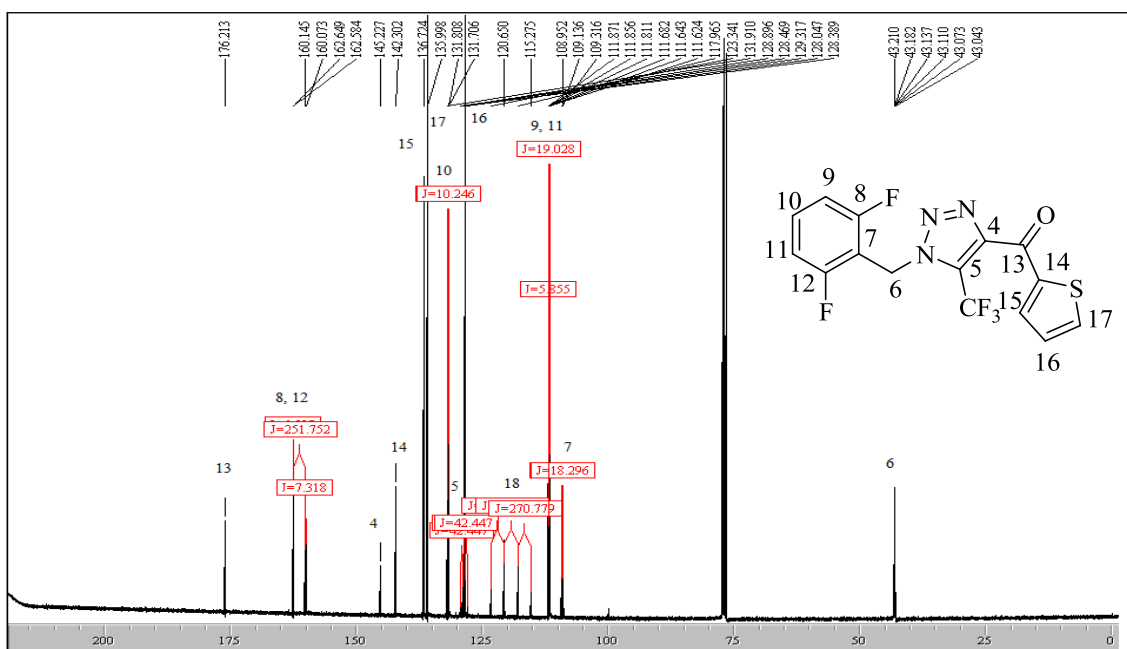


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5trifluormetil-4-(2-tenoil)-1H-1,2,3-triazol (**5f**) em CDCl_3 .

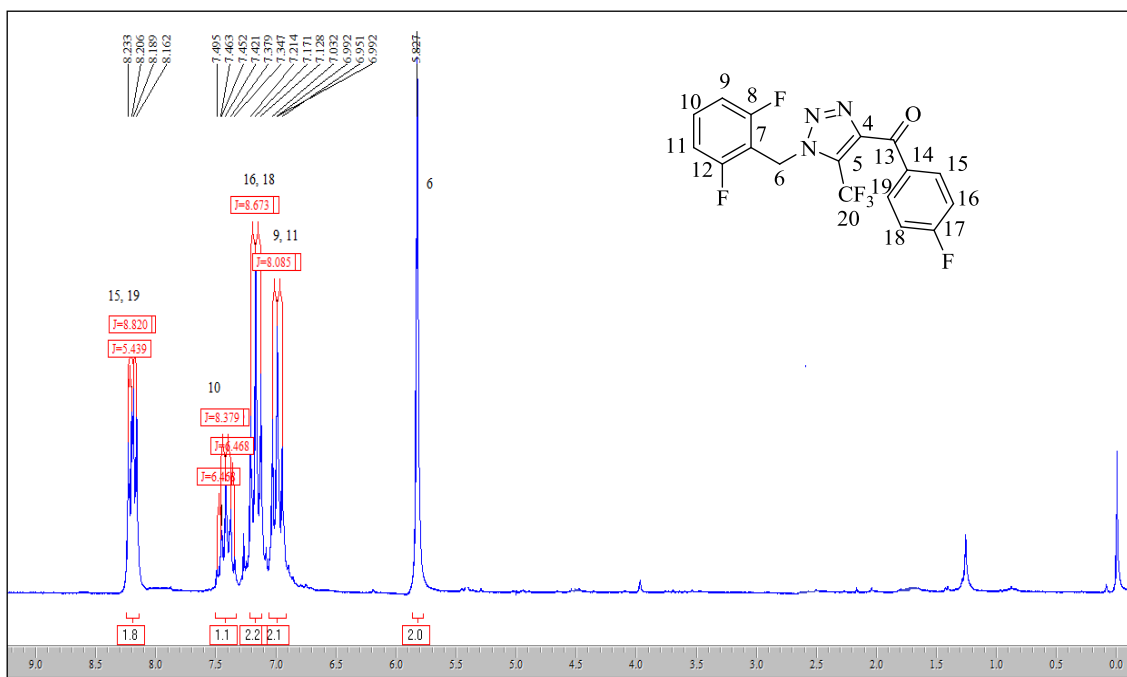


FIGURA 45: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5g**) em CDCl_3 .

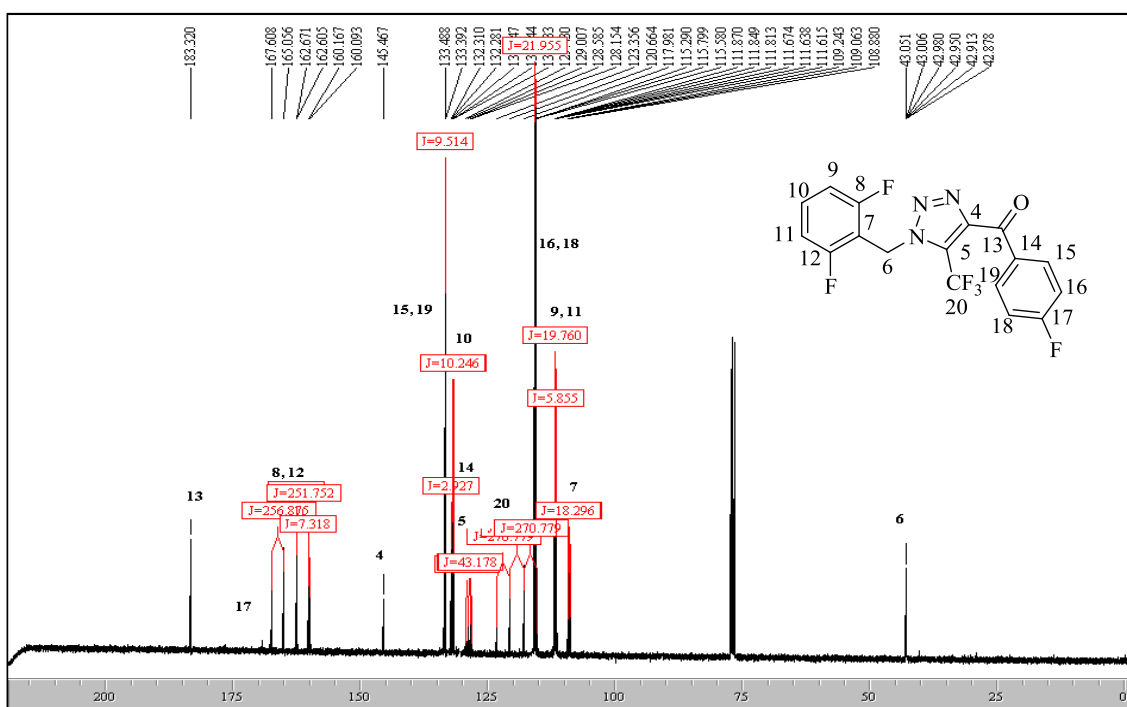


FIGURA 46: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5g**) em CDCl_3 .

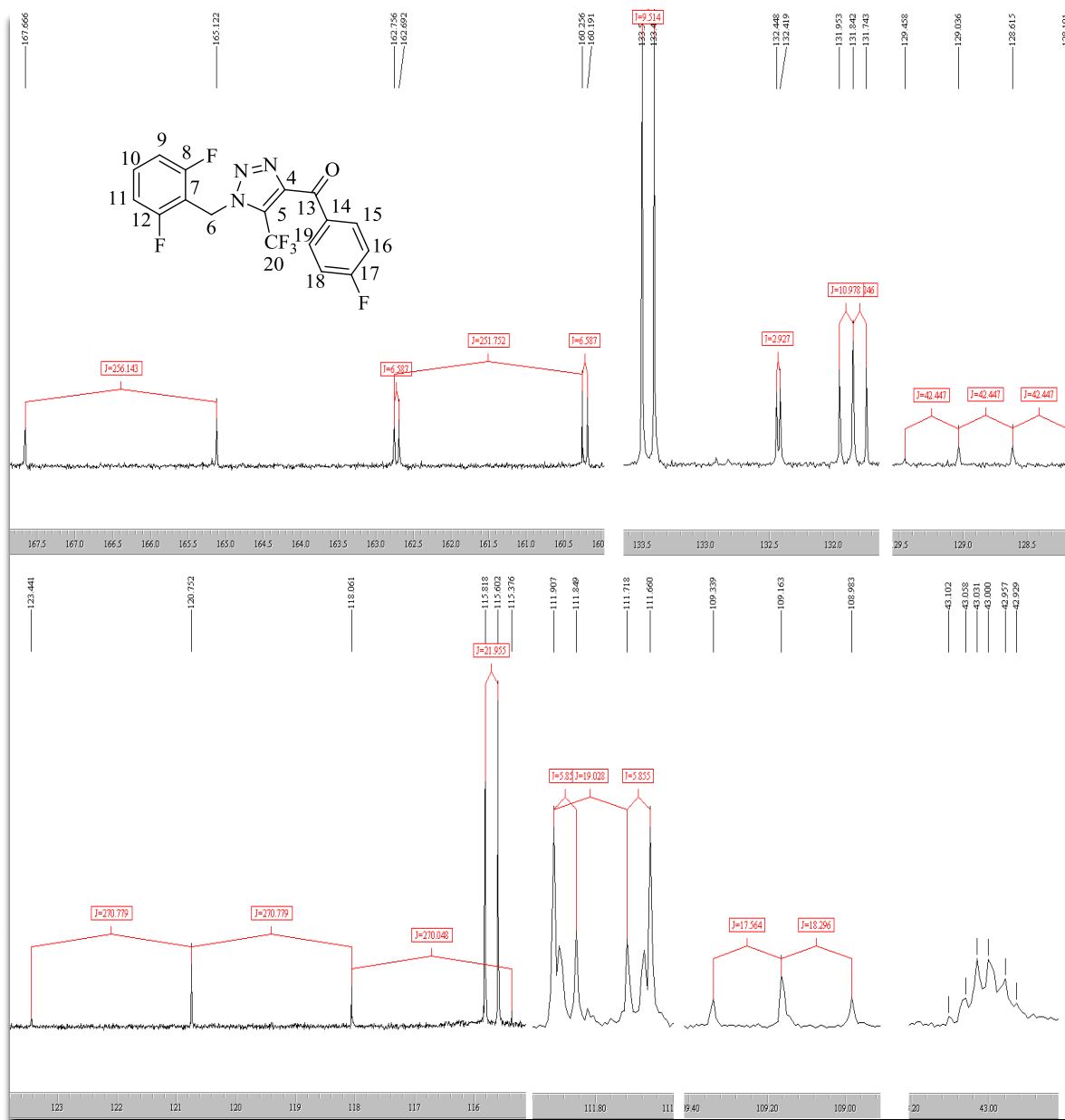


FIGURA 47: Expansão do espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-fluorbenzoi)-1*H*-1,2,3-triazol (**5g**) em CDCl_3 .

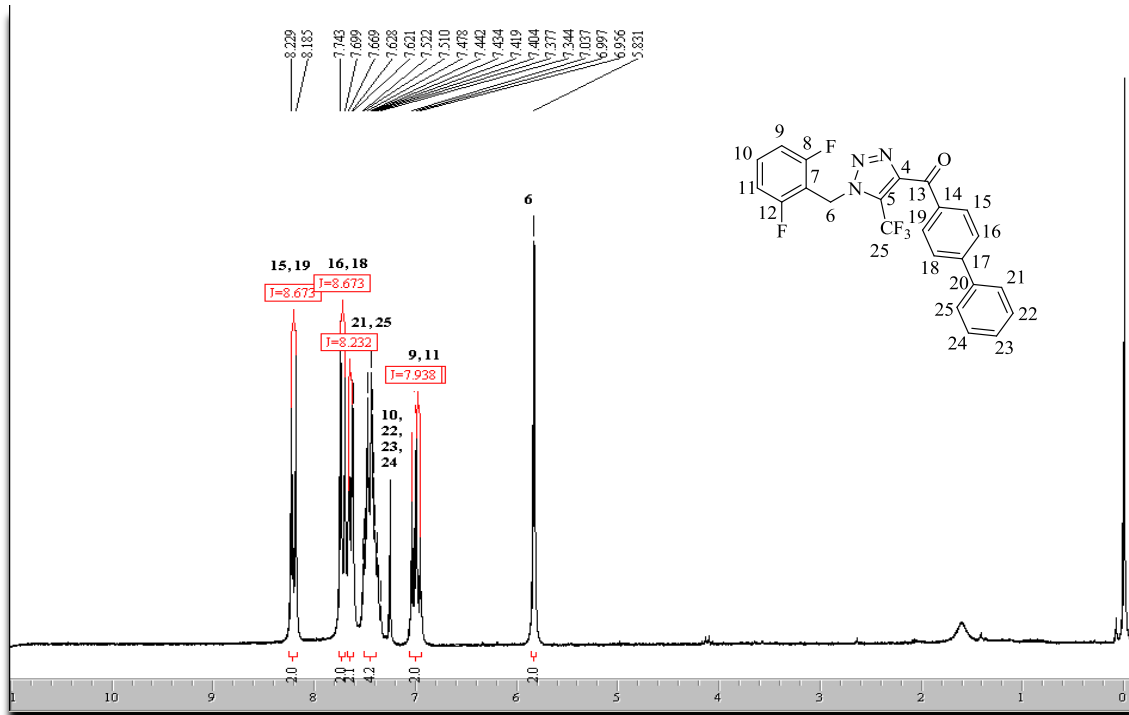


FIGURA 48: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4'-fenil-4-benzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5h**) em CDCl_3 .

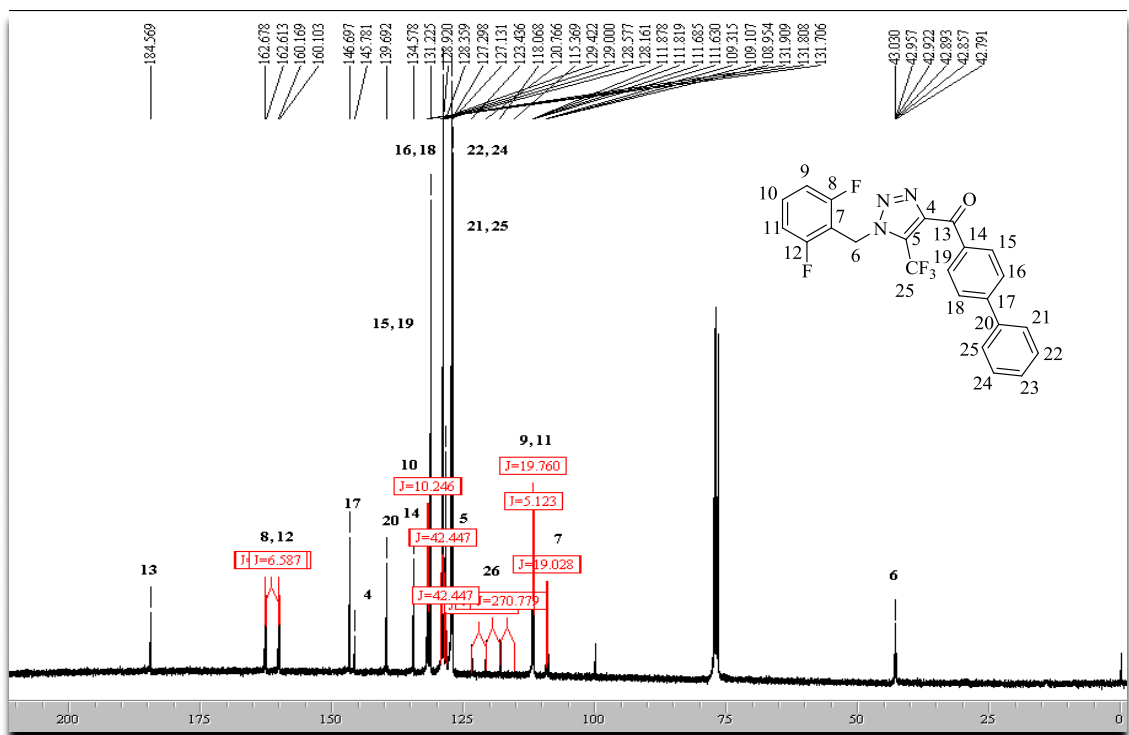


FIGURA 49: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4'-fenil-4-benzoil)-1*H*-1,2,3-triazol (**5h**) em CDCl_3 .

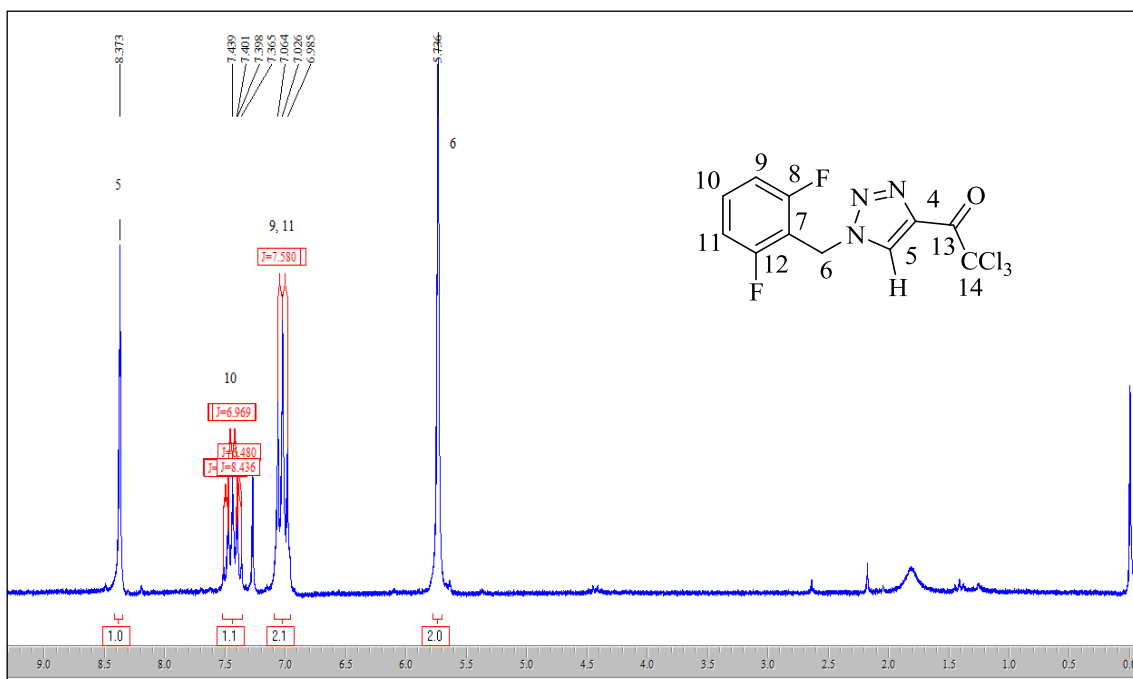


Figura 50: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 .

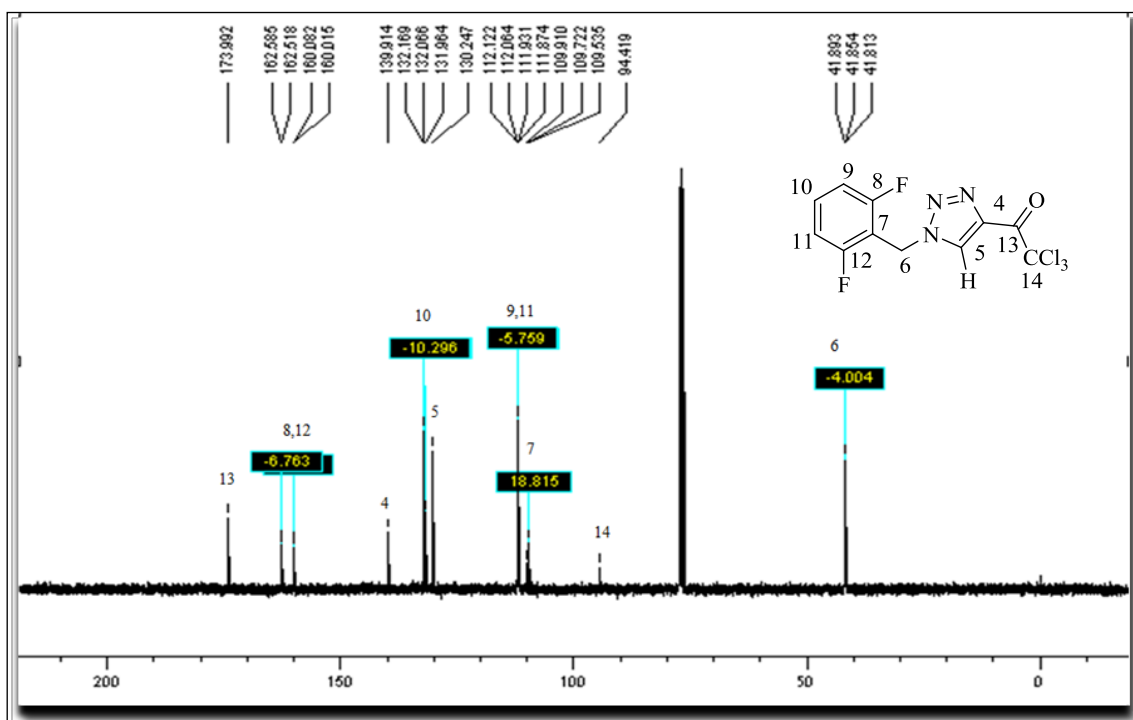


Figura 51: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**) em CDCl_3 .

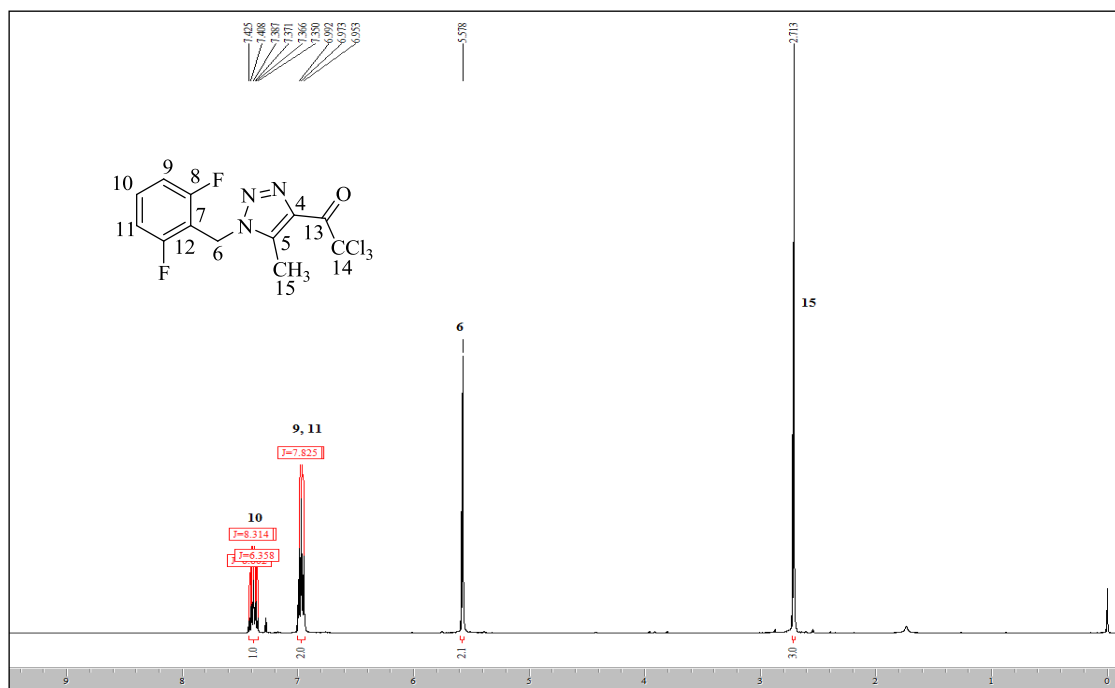


Figura 52: Espectro de RMN ^1H a 400,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**6b**) em CDCl_3 .

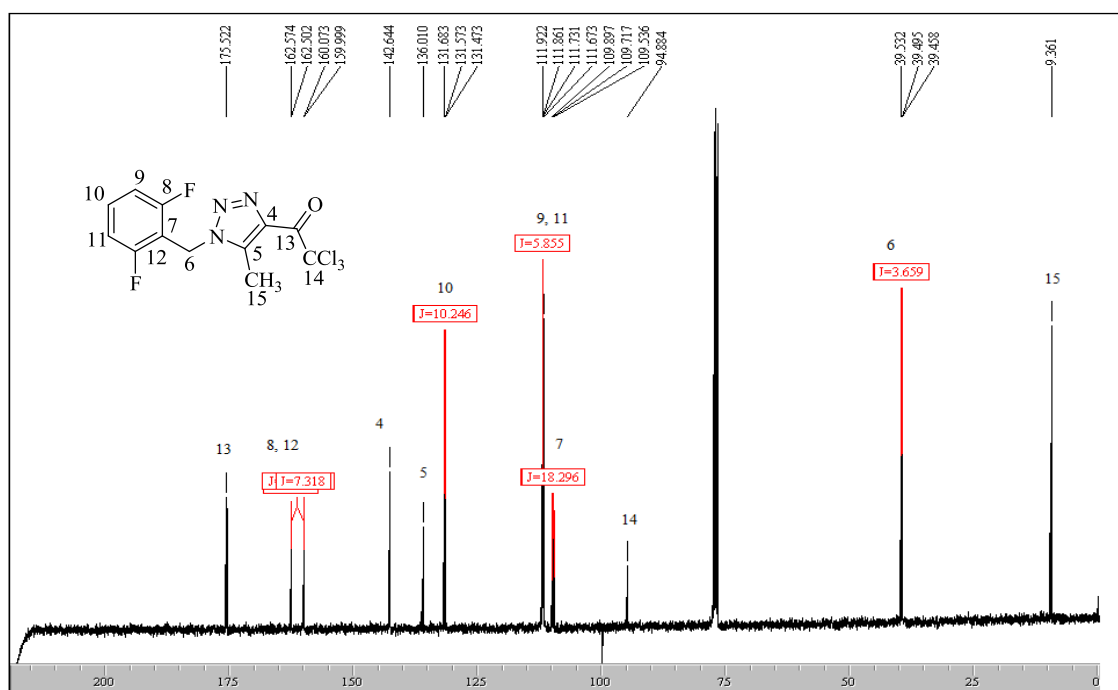


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**6b**) em CDCl_3 .

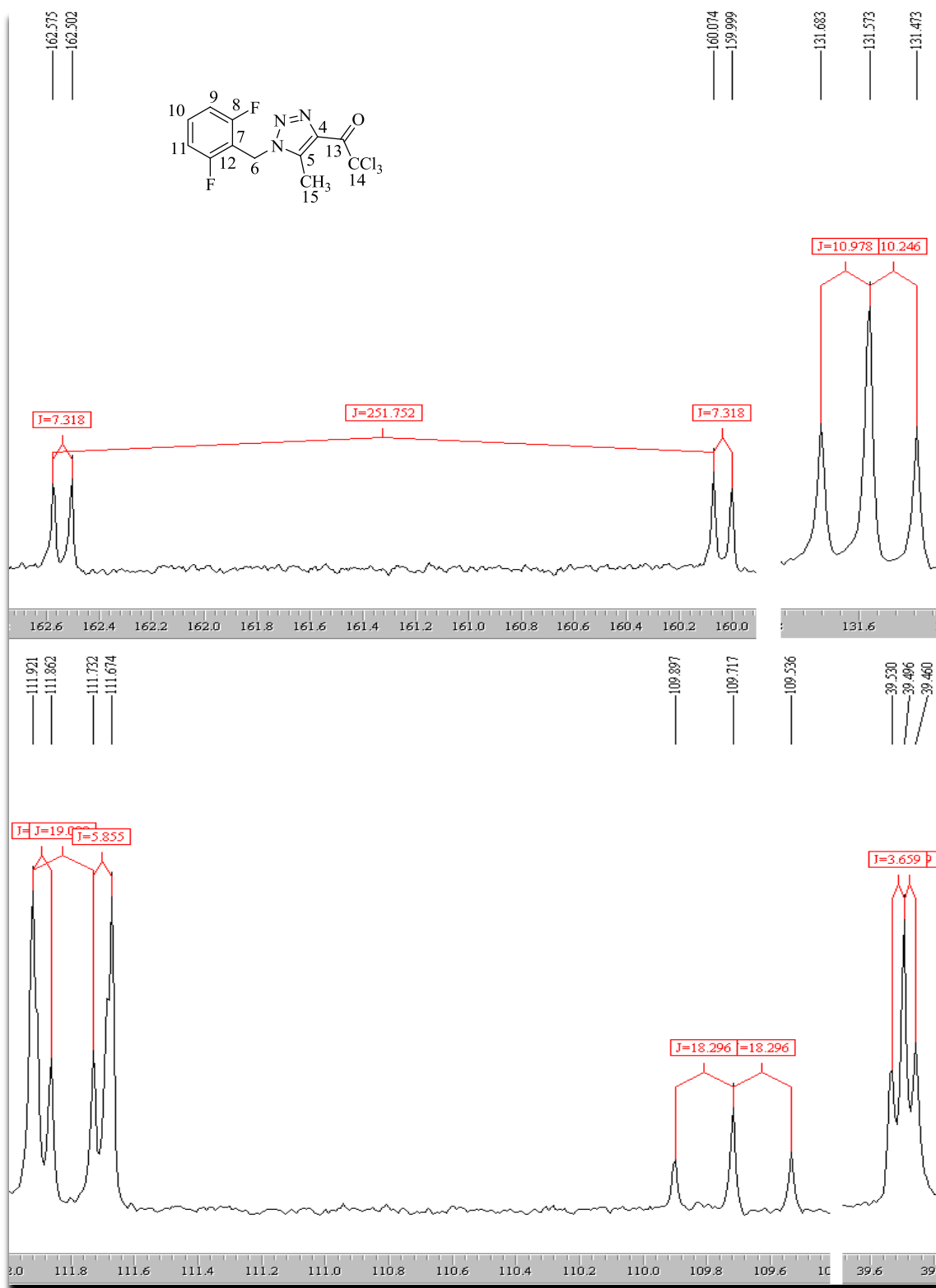


FIGURA 54: Expansão do espectro de RMN ¹³C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzyl)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**6b**) em CDCl₃.

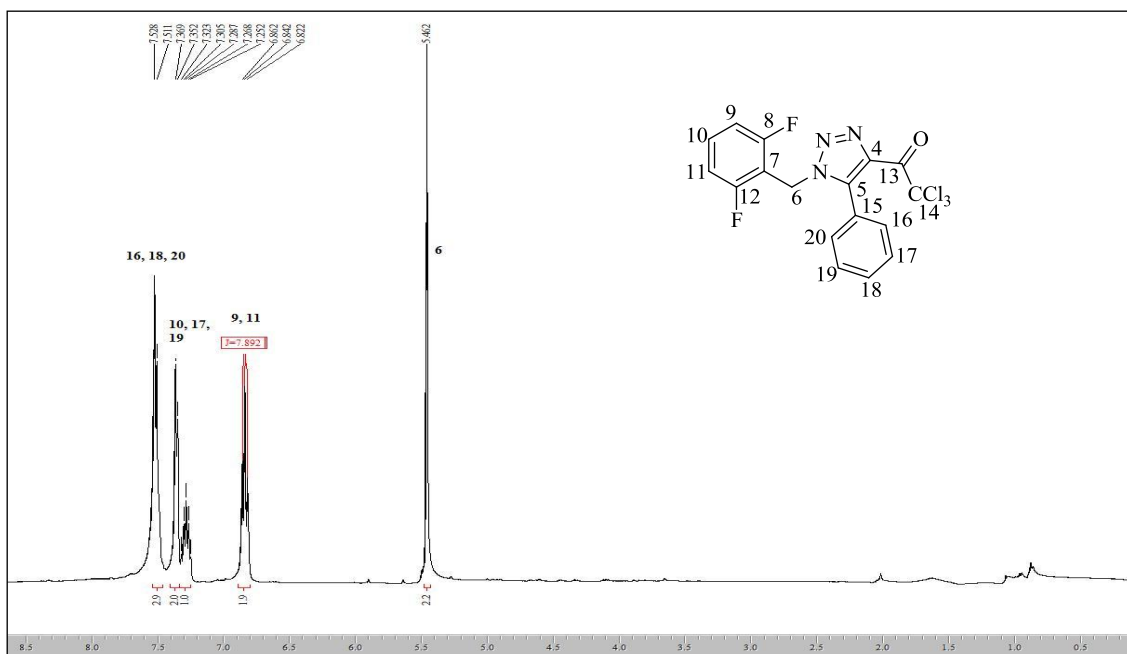


Figura 55: Espectro de RMN ^1H a 200,13 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**6c**) em CDCl_3 .

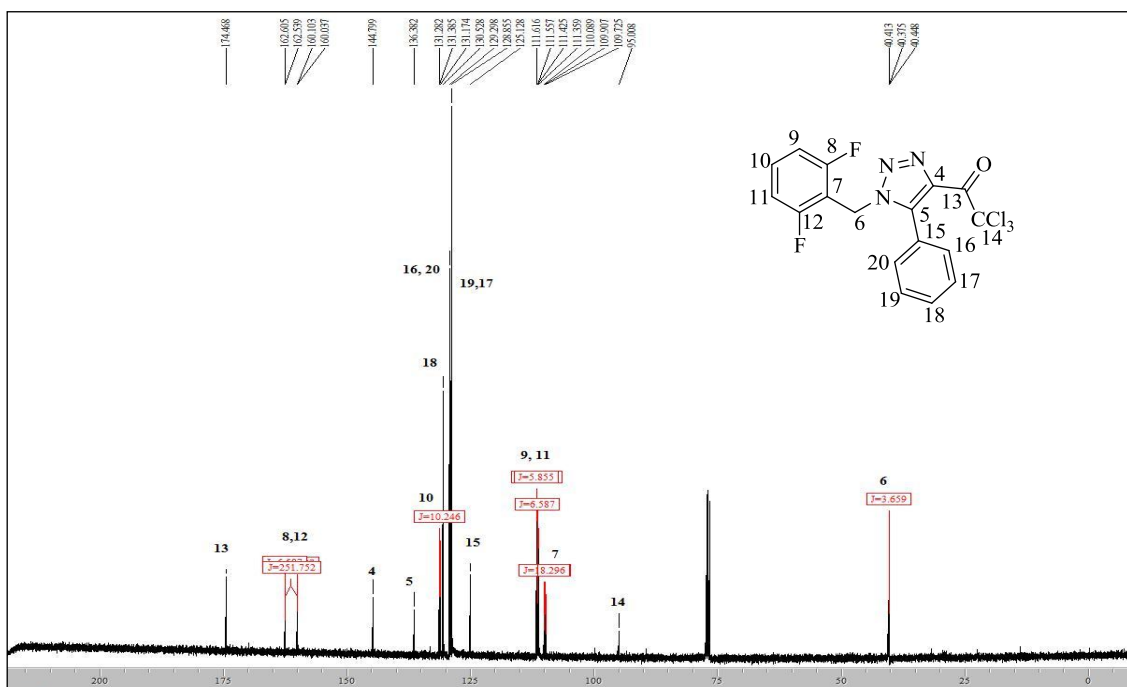


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C a 100,61 MHz do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**6c**) em CDCl_3 .

ANEXO II

Espectros de MASSAS dos compostos obtidos e citados na Dissertação

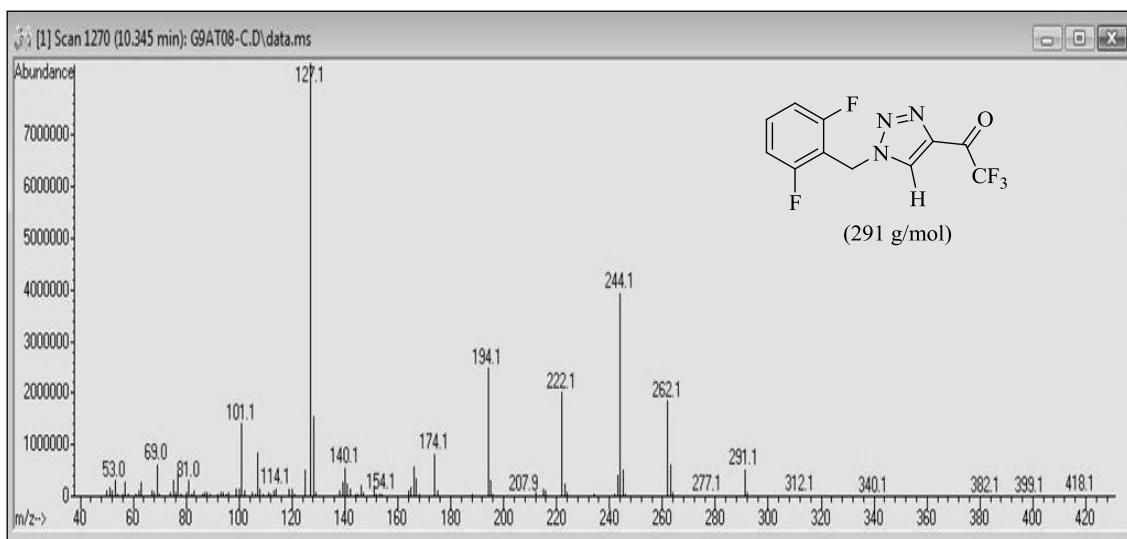


Figura 57: Espectro de GC-MS do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**4a**).

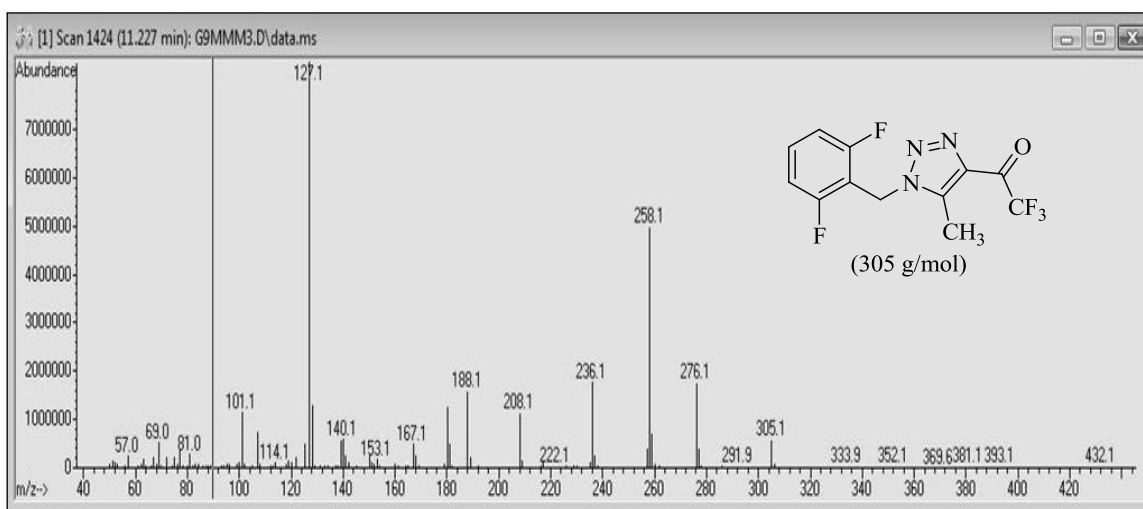


Figura 58: Espectro de GC-MS do 4-trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**4b**).

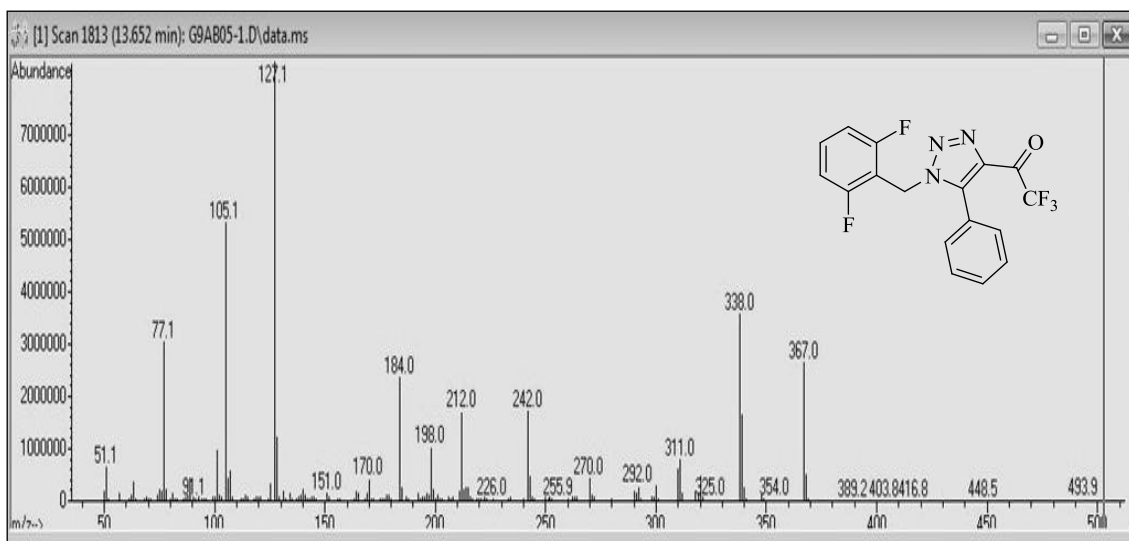


Figura 59: Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**4c**).

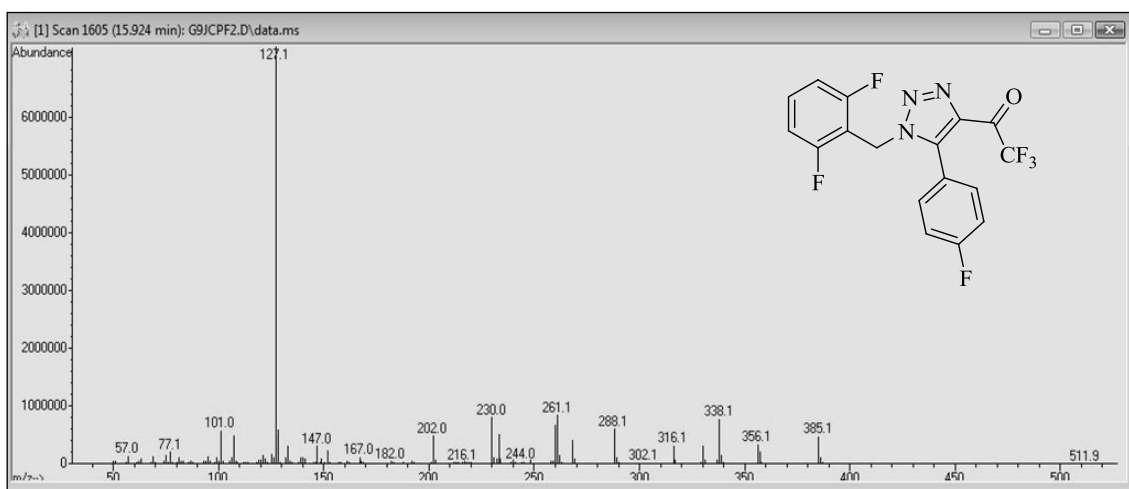


Figura 60: Espectro de GC-MS do 4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-(4-fluorfenil)-1H-1,2,3-triazol (**4g**).

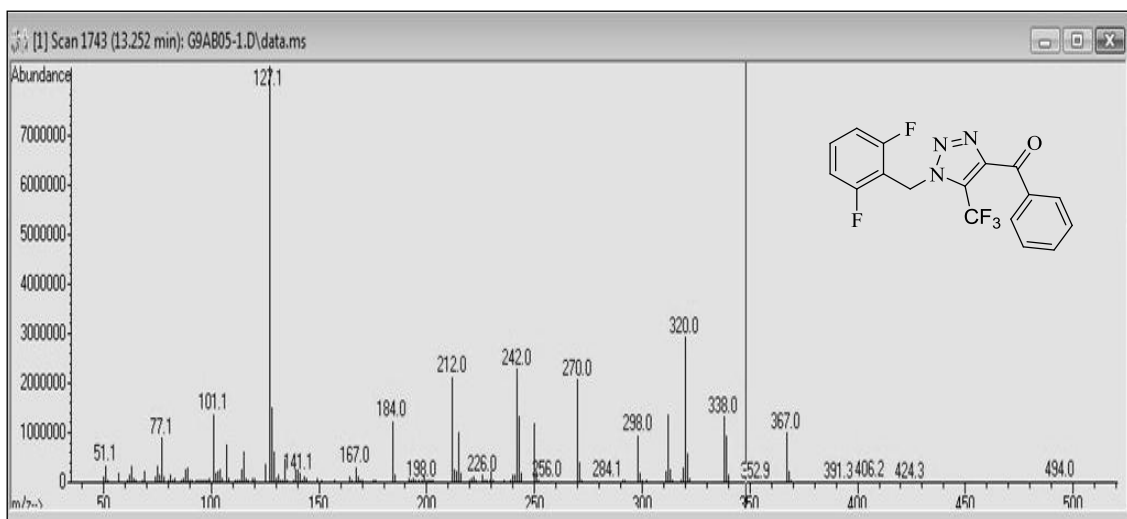


Figura 61: Espectro de GC-MS do 4-benzoil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-1H-1,2,3-triazol (5c).

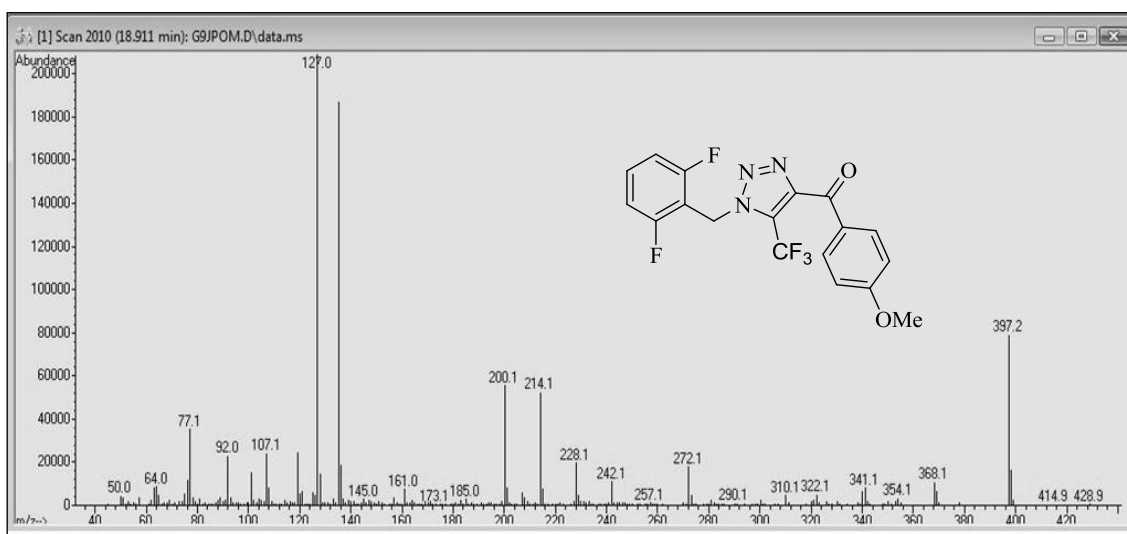


Figura 62: Espectro GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-4-(4-metoxibenzoil)-5-trifluormetil-1H-1,2,3-triazol (5d).

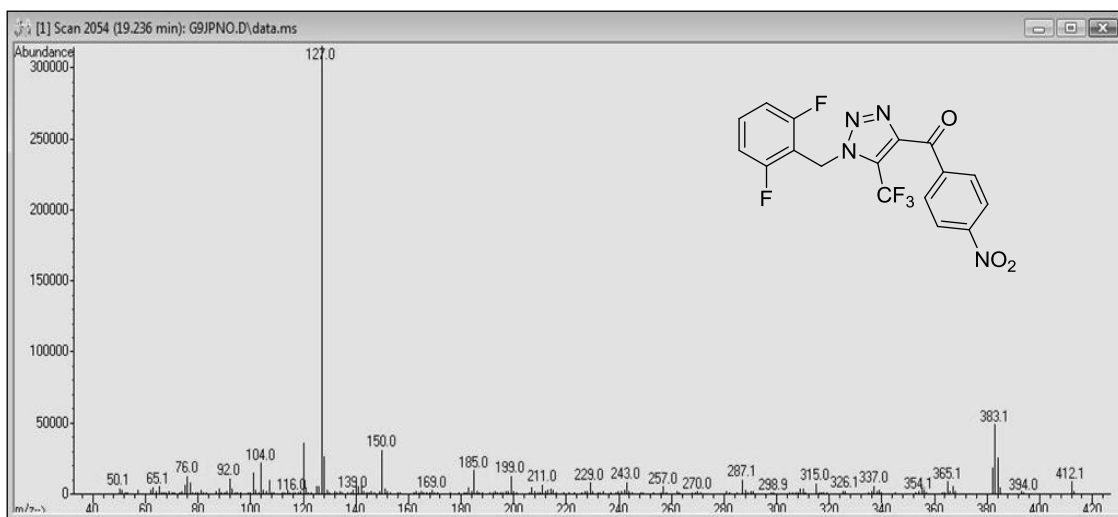


Figura 63: Espectro GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(4-nitrobenzoi)-1H-1,2,3-triazol (**5e**).

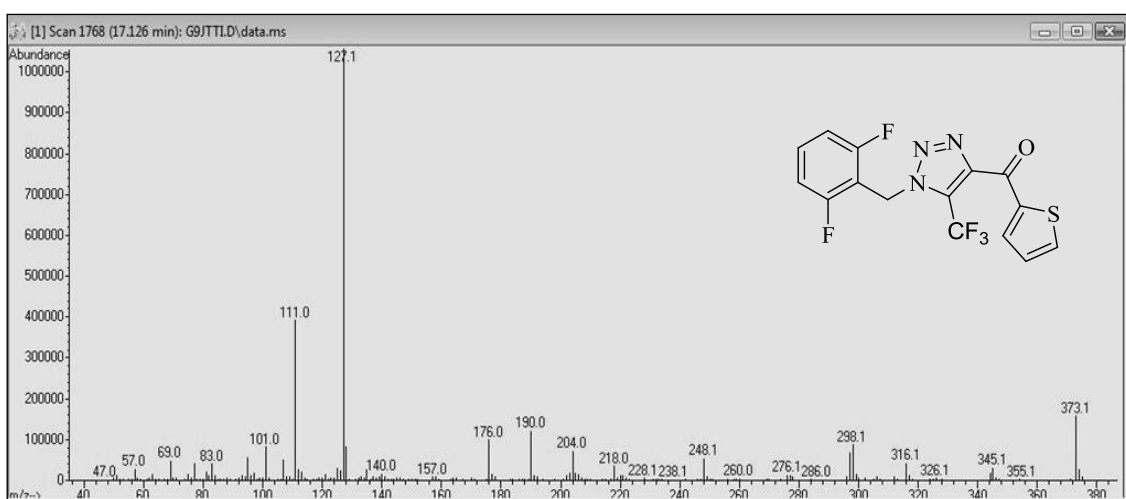


Figura 64: Espectro GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluormetil-4-(2-teonil)-1H-1,2,3-triazol (**5f**).

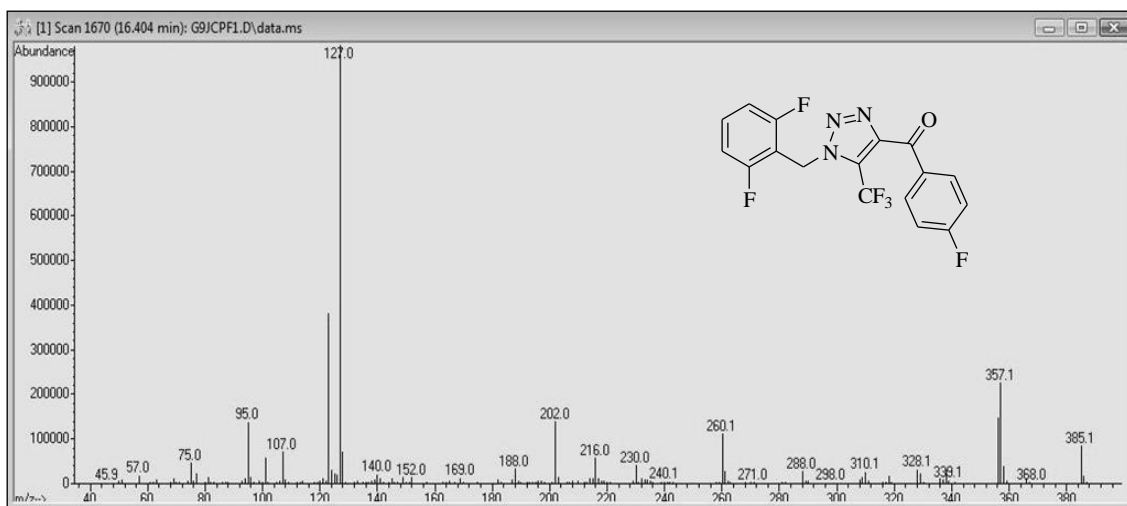


Figura 65: Espectro GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-5-trifluorometil-4-(4-fluorbenzoi)-1H-1,2,3-triazol (**5g**).

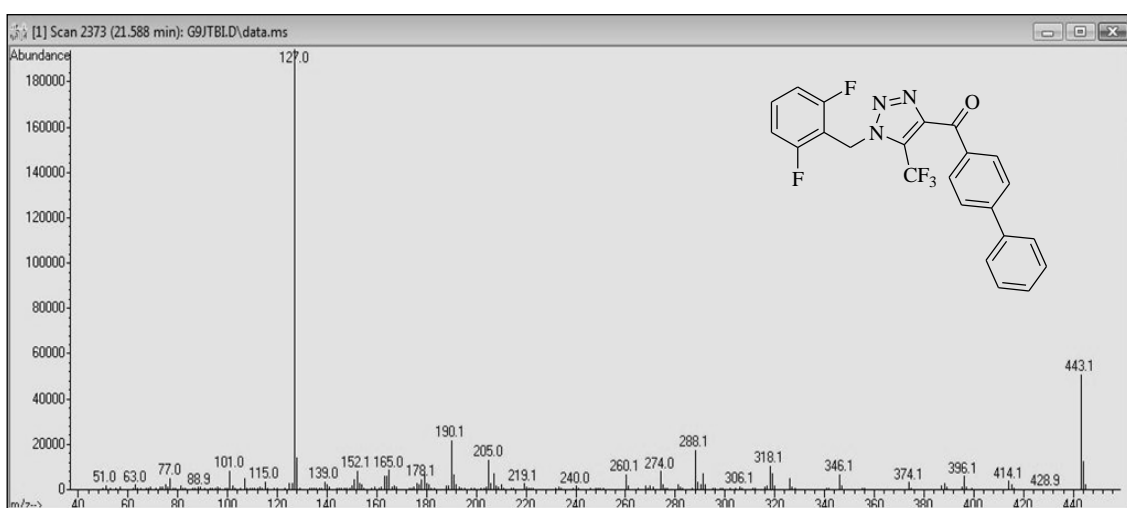


Figura 66: Espectro GC-MS do 1-(2,6-difluorbenzil)-5trifluorometil-4-(4'-fenil-4-benzoi)-1H-1,2,3-triazol (**5h**).

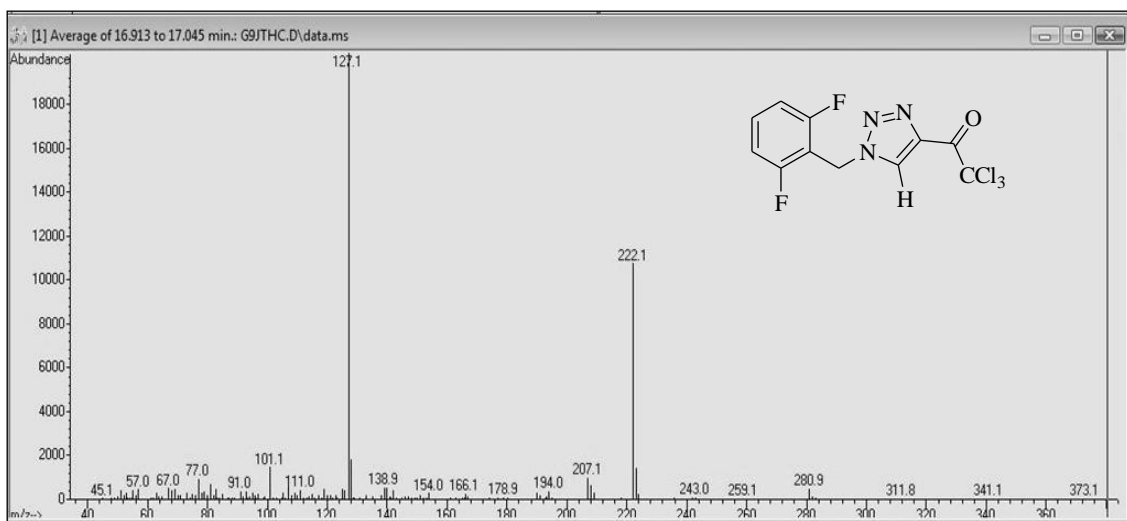


Figura 67: Espectro GC-MS do 4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol (**6a**).

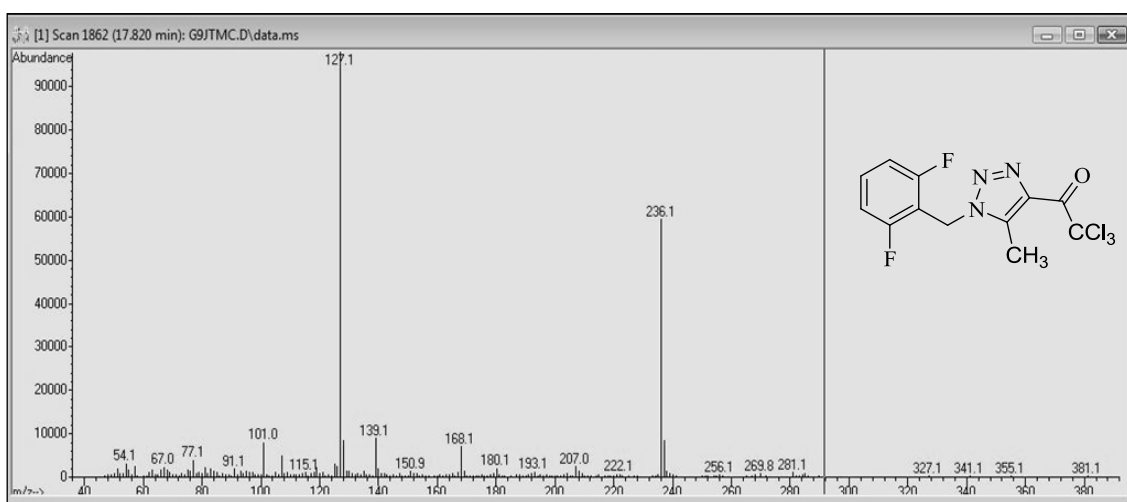


Figura 68: Espectro GC-MS do 4-triclororacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**6b**)

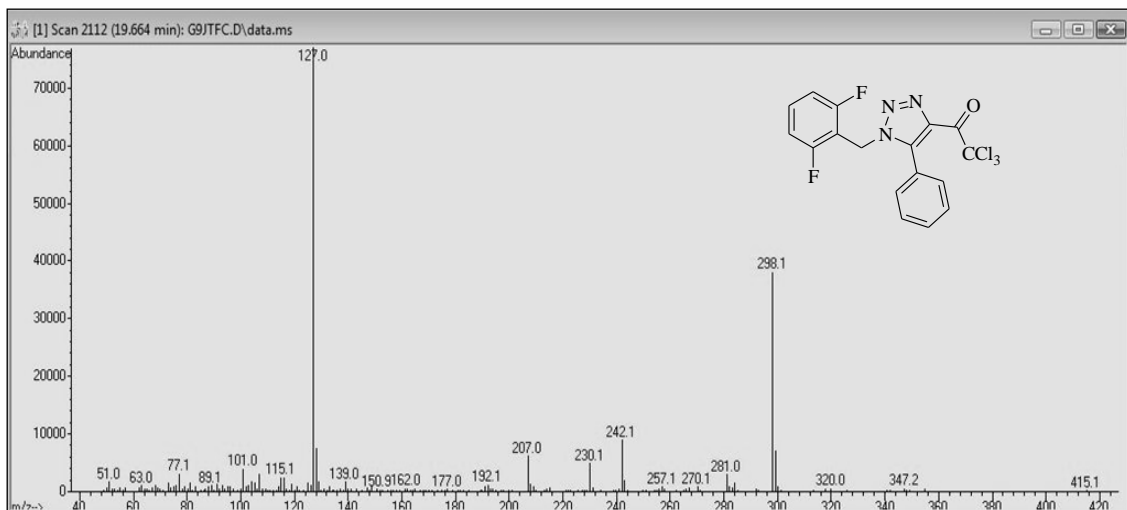


Figura 69: Espectro GC-MS do 4-tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (**6c**).

*Dados Cristalográficos do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-
1,2,3-triazol (4b)*

Tabela 19. Dados Cristalográficos do 4-Trifluoracetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol (**4b**)

Empirical formula	C ₁₂ H ₈ F ₅ N ₃ O
Formula weight	305.21
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/c
Unit cell dimensions	a = 11.8755(4) Å alpha = 90 deg. b = 13.7666(4) Å beta = 94.018(2) deg. c = 7.9942(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1303.72(7) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.555 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.151 mm ⁻¹
F(000)	616
Crystal size	0.88 x 0.78 x 0.58 mm
Theta range for data collection	1.72 to 27.16 deg.

Limiting indices	-15<=h<=15, -17<=k<=17, -10<=l<=7
Reflections collected / unique	17239 / 2891 [R(int) = 0.0203]
Completeness to theta	= 27.16 99.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.9176 and 0.8787
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2891 / 0 / 190
Goodness-of-fit on F²	1.056
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0532, wR2 = 0.1589
R indices (all data)	R1 = 0.0677, wR2 = 0.1736
Extinction coefficient	0.0132(16)
Largest diff. peak and hole	0.292 and -0.244 e.

Tabela 20. Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e equivalente parâmetros de deslocamentos isotrópicos ($A2 \times 103$) para o composto **4b**. $U(eq)$ é definido como um terço do traço de U_{ij} ortogonalizado.

	X	Y	Z	U (eq)
F(2)	4621(2)	7698(1)	556(3)	120(1)
F(3)	3595(2)	6454(2)	1221(3)	137(1)
F(1)	5240(2)	6590(2)	2070(2)	116(1)
F(5)	8900(1)	4412(1)	2749(2)	101(1)
F(4)	10852(2)	7313(1)	3392(4)	152(1)
O(1)	4466(1)	5687(1)	1483(2)	87(1)
C(17)	9837(2)	4937(2)	2536(3)	64(1)
C(11)	8853(2)	6306(2)	3925(3)	67(1)
N(1)	7864(1)	6420(1)	2754(2)	57(1)
C(15)	11662(2)	5072(2)	1599(3)	88(1)
C(16)	10723(2)	4520(2)	1788(3)	80(1)
C(12)	9834(2)	5875(2)	3090(2)	58(1)
C(5)	6838(2)	6035(1)	2808(2)	57(1)
C(4)	6254(2)	6500(1)	1390(3)	58(1)
C(41)	5097(2)	6219(2)	805(3)	66(1)
C(42)	4630(2)	6748(2)	-788(4)	88(1)
C(14)	11708(2)	6000(3)	2121(4)	101(1)
C(13)	10800(2)	6385(2)	2864(4)	86(1)
N(2)	7932(2)	7008(1)	1400(2)	69(1)
N(3)	6956(2)	6992(1)	570(2)	67(1)
C(51)	6491(2)	5398(2)	4177(3)	79(1)

Tabela 21. Comprimento de ligação [Å] a ângulos [°] para **4b**.

F(2)-C(42)	1.322(3)
F(3)-C(42)	1.317(3)
F(1)-C(42)	1.314(3)
F(5)-C(17)	1.348(3)
F(4)-C(13)	1.345(3)
O(1)-C(41)	1.204(3)
C(17)-C(12)	1.365(3)
C(17)-C(16)	1.373(3)
C(11)-N(1)	1.459(3)
C(11)-C(12)	1.504(3)
C(11)-H(11A)	0.9900
C(11)-H(11B)	0.9900
N(1)-C(5)	1.333(2)
N(1)-N(2)	1.358(2)
C(15)-C(14)	1.344(4)
C(15)-C(16)	1.366(4)
C(15)-H(15)	0.9500
C(16)-H(16)	0.9500
C(12)-C(13)	1.369(3)
C(5)-C(4)	1.381(3)
C(5)-C(51)	1.483(3)
C(4)-N(3)	1.366(2)
C(4)-C(41)	1.442(3)
C(41)-C(42)	1.536(3)
C(14)-C(13)	1.373(4)
C(14)-H(14)	0.9500
N(2)-N(3)	1.294(3)
C(51)-H(51A)	0.9800
C(51)-H(51B)	0.9800

Tabela 21. Comprimento de ligação [Å] a ângulos [°] para **4b** (Continuação).

C(51)-H(51C)	0.9800
F(5)-C(17)-C(12)	116.43(18)
C(12)-C(17)-C(16)	123.8(2)
N(1)-C(11)-C(12)	111.81(17)
N(1)-C(11)-H(11A)	109.3
C(12)-C(11)-H(11A)	109.3
N(1)-C(11)-H(11B)	109.3
C(12)-C(11)-H(11B)	109.3
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9
C(5)-N(1)-N(2)	111.58(17)
C(5)-N(1)-C(11)	129.35(17)
N(2)-N(1)-C(11)	119.06(17)
C(14)-C(15)-C(16)	120.7(2)
C(14)-C(15)-H(15)	119.7
C(16)-C(15)-H(15)	119.7
C(15)-C(16)-C(17)	118.2(2)
C(15)-C(16)-H(16)	120.9
C(17)-C(16)-H(16)	120.9
C(17)-C(12)-C(13)	114.89(19)
C(17)-C(12)-C(11)	122.50(19)
C(13)-C(12)-C(11)	122.6(2)
N(1)-C(5)-C(4)	103.68(16)
N(1)-C(5)-C(51)	124.11(19)
C(4)-C(5)-C(51)	132.17(19)
N(3)-C(4)-C(5)	108.83(17)
N(3)-C(4)-C(41)	123.16(19)
C(5)-C(4)-C(41)	128.01(18)
O(1)-C(41)-C(4)	124.6(2)
O(1)-C(41)-C(42)	117.5(2)

Tabela 21. Comprimento de ligação [Å] a ângulos [°] para **4b** (Continuação).

C(4)-C(41)-C(42)	117.9(2)
F(1)-C(42)-F(3)	107.4(3)
F(1)-C(42)-F(2)	106.5(3)
F(3)-C(42)-F(2)	109.0(3)
F(1)-C(42)-C(41)	112.4(2)
F(3)-C(42)-C(41)	110.4(2)
F(2)-C(42)-C(41)	111.0(2)
C(15)-C(14)-C(13)	119.0(3)
C(15)-C(14)-H(14)	120.5
C(13)-C(14)-H(14)	120.5
F(4)-C(13)-C(12)	117.8(2)
F(4)-C(13)-C(14)	118.8(2)
C(12)-C(13)-C(14)	123.4(3)
N(3)-N(2)-N(1)	107.31(15)
N(2)-N(3)-C(4)	108.59(17)
C(5)-C(51)-H(51A)	109.5
C(5)-C(51)-H(51B)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51B)	109.5
C(5)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51A)-C(51)-H(51C)	109.5
H(51B)-C(51)-H(51C)	109.5

Tabela 22. Parâmetros de deslocamento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **4b**.
Os parâmetros correspondem a expressão: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(2)	138(2)	98(1)	121(1)	17(1)	-23(1)	34(1)
F(3)	95(1)	188(2)	122(2)	26(1)	-33(1)	-24(1)
F(1)	148(2)	131(2)	71(1)	12(1)	14(1)	-15(1)
F(5)	95(1)	74(1)	138(1)	-16(1)	31(1)	-17(1)
F(4)	103(1)	82(1)	276(3)	-46(2)	54(2)	-26(1)
O(1)	60(1)	103(1)	101(1)	18(1)	18(1)	-11(1)
C(17)	61(1)	66(1)	66(1)	-1(1)	8(1)	3(1)
C(11)	57(1)	77(1)	69(1)	-10(1)	13(1)	8(1)
N(1)	52(1)	58(1)	64(1)	4(1)	20(1)	7(1)
C(15)	63(1)	118(2)	83(2)	-5(2)	17(1)	29(1)
C(16)	85(2)	81(2)	74(1)	-14(1)	7(1)	26(1)
C(12)	49(1)	64(1)	62(1)	-3(1)	8(1)	8(1)
C(5)	53(1)	58(1)	64(1)	5(1)	23(1)	5(1)
C(4)	52(1)	60(1)	65(1)	8(1)	20(1)	6(1)
C(41)	58(1)	70(1)	73(1)	3(1)	15(1)	4(1)
C(42)	81(2)	93(2)	89(2)	9(1)	-5(1)	2(1)
C(14)	57(1)	115(2)	132(2)	-6(2)	29(2)	2(1)
C(13)	62(1)	73(2)	125(2)	-8(1)	22(1)	-1(1)
N(2)	60(1)	67(1)	82(1)	16(1)	26(1)	1(1)
N(3)	63(1)	65(1)	76(1)	19(1)	23(1)	7(1)
C(51)	71(1)	94(2)	72(1)	25(1)	20(1)	-5(1)

Tabela 23. Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio (x 10⁴) e seus parâmetros de deslocamento isotrópico (Å² x 10³) para o composto **4b**.

	X	Y	Z	U(eq)
H(11A)	8660	5881	4861	81
H(11B)	9074	6948	4399	81
H(15)	12288	4797	1093	105
H(16)	10685	3865	1413	96
H(14)	12359	6384	1977	121
H(51A)	7137	5287	4984	118
H(51B)	6225	4775	3706	118
H(51C)	5882	5711	4744	118

Tabela 24. Ângulos de torção [°] para o composto **4b**.

C(12)-C(11)-N(1)-C(5)	120.1(2)
C(12)-C(11)-N(1)-N(2)	-61.3(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-0.5(4)
F(5)-C(17)-C(16)-C(15)	-179.7(2)
C(12)-C(17)-C(16)-C(15)	0.5(4)
F(5)-C(17)-C(12)-C(13)	179.6(2)
C(16)-C(17)-C(12)-C(13)	-0.6(3)
F(5)-C(17)-C(12)-C(11)	1.1(3)
C(16)-C(17)-C(12)-C(11)	-179.2(2)
N(1)-C(11)-C(12)-C(17)	-68.6(3)
N(1)-C(11)-C(12)-C(13)	113.0(3)
N(2)-N(1)-C(5)-C(4)	0.9(2)
C(11)-N(1)-C(5)-C(4)	179.59(18)
N(2)-N(1)-C(5)-C(51)	-177.3(2)
C(11)-N(1)-C(5)-C(51)	1.5(3)
N(1)-C(5)-C(4)-N(3)	-0.6(2)
C(51)-C(5)-C(4)-N(3)	177.3(2)
N(1)-C(5)-C(4)-C(41)	179.64(19)
C(51)-C(5)-C(4)-C(41)	-2.4(4)
N(3)-C(4)-C(41)-O(1)	178.4(2)
C(5)-C(4)-C(41)-O(1)	-1.9(4)
N(3)-C(4)-C(41)-C(42)	-2.0(3)
C(5)-C(4)-C(41)-C(42)	-177.7(2)
O(1)-C(41)-C(42)-F(1)	-124.8(3)
C(4)-C(41)-C(42)-F(1)	55.6(3)
O(1)-C(41)-C(42)-F(3)	-4.9(4)
C(4)-C(41)-C(42)-F(3)	175.5(2)
O(1)-C(41)-C(42)-F(2)	116.0(3)
C(4)-C(41)-C(42)-F(2)	-63.6(3)

Tabela 24. Ângulos de torção [°] para o composto **4b** (Continuação).

C(16)-C(15)-C(14)-C(13)	0.6(5)
C(17)-C(12)-C(13)-F(4)	-179.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)-F(4)	-1.1(4)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	0.8(4)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	179.3(3)
C(15)-C(14)-C(13)-F(4)	179.7(3)
C(15)-C(14)-C(13)-C(12)	-0.8(5)
C(5)-N(1)-N(2)-N(3)	-0.8(2)
C(11)-N(1)-N(2)-N(3)	-179.66(17)
N(1)-N(2)-N(3)-C(4)	0.4(2)
C(5)-C(4)-N(3)-N(2)	0.2(2)
C(41)-C(4)-N(3)-N(2)	179.91(19)

