



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

**COMPORTAMENTO QUÍMICO DE AZÓIS TRIALOACETIL  
(TRIFLUORMETIL) SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES DE ALILAÇÃO:  
SÍNTESE DE ÁLCOOIS TRIALOMETIL HETEROARIL  
HOMOALÍLICOS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**CARSON WANDERLEY WIETHAN**

**SANTA MARIA-RS, BRASIL**

**2013**

COMPORTAMENTO QUÍMICO DE AZÓIS TRIALOACETIL  
(TRIFLUORMETIL) SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES DE ALILAÇÃO:  
SÍNTESE DE ÁLCOOIS TRIALOMETIL HETEROARIL  
HOMOALÍLICOS

*ELABORADA POR*

**CARSON WANDERLEY WIETHAN**

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**

**COMPORTAMENTO QUÍMICO DE AZÓIS TRIALOACETIL  
(TRIFLUORMETIL) SUBSTITUÍDOS EM REAÇÕES DE ALILAÇÃO:  
SÍNTESE DE ÁLCOOIS TRIALOMETIL HETEROARIL  
HOMOALÍLICOS**

*ELABORADA POR:*

**CARSON WANDERLEY WIETHAN**

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

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador - UFSM

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Liliane M. Favero Porte – Examinador - UFSM

---

Prof. Dr. Wolmar Alípio Severo Filho – Examinador - UNISC

**Santa Maria-RS, 2013**

*Dedico esta dissertação à minha família, que sempre me incentivaram e deram suporte a minhas escolhas. Em especial aos meus pais Clelio e Nara, e aos meus avós, Hélio e Clecy. A vocês, por todo amor e dedicação, muito obrigado.*

*De modo especial, agradeço a minha noiva Anaíse, essencial em minha vida não apenas pelo amor, dedicação, carinho e compreensão, mas também pelas inúmeras “indiadas”, motivos de incontáveis risadas, fundamentais para a concretização deste trabalho. Amo muito você. Muito obrigado por tudo!*

*Aos meus primos, quase irmãos, Cleber  
F. Limberger e Catiane M. Linberger  
Guedes pelo apoio fundamental e  
incondicional desde a infância.*

*Ao Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso  
pela orientação, incentivo, apoio, pelo  
espaço a mim cedido em seu laboratório  
de pesquisa e pelo suporte constante, o  
que possibilitou a realização deste  
trabalho, meu agradecimento sincero.*

## AGRADECIMENTOS

Aos amigos Jussara Navarini, Chaiene Rossato Belo, Maiara Moraes, Fábio da Luz, Everton Pittaluga, Susiane Cavinatto, Rosália Andriguetto, Liliane Porte, Fábio Dutra, Melissa Budke, Andrizia Jungues e Tainara Calheiro pelo chimarrão, pelas divagações, pelos seminários, enfim, pelo convívio diário no laboratório. Obrigado pela história de amizade que construímos ao longo desses anos, e que estão registradas em nossas memórias.

A Chaiene, pela contribuição neste trabalho durante o período de iniciação científica, boa vontade, dedicação na parte experimental.

Ao professor Gilson Rogério Zeni pela colaboração e participação no exame de qualificação desta dissertação.

A professora Liliane M. F. Porte pela participação no exame de qualificação e no processo de defesa, contribuindo com melhorias para este trabalho.

Ao professor Wolmar Alípio Severo Filho pela participação no processo de defesa.

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

Aos funcionários do NAPO, pelas análises de GC-MS.

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

CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro.

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



## ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE TABELAS .....	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	xviii
RESUMO .....	xx
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS .....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	7
2.1 Nucleófilos Metálicos Alílicos de Alumínio .....	7
2.2 Adição de Nucleófilos Metálicos Alílicos de Alumínio a Compostos Carbonílicos .....	9
2.3 Síntese de Azóis Halogenados .....	12
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....	14
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>1-8</b> . .....	15
3.2 Síntese de Acetais .....	20
3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/2,2-dimetoxietil)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas ( <b>3a-g</b> )... ..	20
3.4 Síntese de Triazóis Trialoacetil Substituídos ( <b>4a-f</b> ) .....	21
3.5 Síntese de Pirazóis Acetal Substituídos e Aldeídos Derivados ( <b>5, 6a-c</b> ) .....	22
3.5.1 Síntese de 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>5a-c</b> ) .....	23
3.5.1.1 Purificação dos Pirazóis <b>5a-c</b> .....	24
3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos Pirazóis <b>5</b> .....	25
3.5.1.2.1 RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos Compostos <b>5a-c</b> .....	25
3.5.1.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos <b>5a-c</b> .....	27
3.5.2 Síntese de 2-(5-(Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) acetaldeídos ( <b>6a-c</b> ) .....	29
3.5.2.1 Purificação dos Compostos <b>6a-c</b> .....	30
3.5.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>6</b> .....	31
3.5.2.2.1 RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos Compostos <b>6a-c</b> .....	32
3.5.2.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos <b>6a-c</b> .....	33

3.6 Trialoacetil e Trifluormetil Azóis em Reações de Alilação: Síntese de Álcoois Heteroaril Homoalílicos ( <b>7, 8</b> ).....	36
3.6.1 Síntese de 5-(Trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-óis ( <b>7a-c</b> ).....	37
3.6.1.1 Purificação dos Compostos <b>7a-c</b> .....	39
3.6.1.2 Identificação Espectroscópica dos Álcoois Pirazolil Homoalílicos <b>7</b> .....	40
3.6.1.2.1 RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos Compostos <b>7a-c</b> .....	40
3.6.1.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos <b>7a-c</b> .....	45
3.6.2 Síntese de Álcoois Homoalílicos Derivados de 1- <i>H</i> -1,2,3-Triazóis Trialometil Substituídos ( <b>8a-l</b> ) .....	48
3.6.2.1 Purificação dos Compostos <b>8a-l</b> .....	51
3.6.2.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos <b>8</b> .....	53
3.6.2.2.1 RMN <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} dos Compostos <b>8a-l</b> .....	53
3.6.2.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos <b>8a-l</b> .....	63
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	76
4.1 Reagentes e Solventes Utilizados .....	76
4.1.1 Reagentes.....	76
4.1.2 Solventes.....	77
4.2 Aparelhos Utilizados .....	77
4.2.1 Espectroscopia de RMN .....	77
4.2.2 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (GC-MS).....	78
4.2.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS).....	79
4.2.4 Análise Elementar.....	79
4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos.....	79
4.3.1 Síntese de Acetais Derivados de Acetofenona e 4,4-Dimetoxibutan-2-ona.....	79
4.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkil(aril/2,2-dimetoxietil)-1,1,1-trihalo-3-alken-2-onas ( <b>3a-g</b> ) .....	80
4.3.3 Síntese de Triazóis Trialoacetil Substituídos ( <b>4a-f</b> ) .....	80
4.3.4 Síntese de 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazóis ( <b>5a-c</b> ).....	81

4.3.5 Síntese de 2-(5-(Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeídos ( <b>6a-c</b> ) .....	81
4.3.6 Síntese de 5-(Trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ols ( <b>7a-c</b> ).....	82
4.3.7 Síntese de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trialopent-4-en-2-ols ( <b>8a- l</b> ).....	83
5. CONCLUSÃO.....	84
5.1 Sugestões para a Continuidade Deste Trabalho .....	85
6. BIBLIOGRAFIA .....	86
7. Anexos I.....	90
8. Anexos II .....	112
9. Anexos III.....	124

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Possibilidades sintéticas a partir de álcoois homoalíficos. ....	2
<b>Figura 2</b> - Exemplos de fármacos heterocíclicos contendo átomos de halogênio. ....	4
<b>Figura 3</b> - Numeração e Nomenclatura do Composto <b>1</b> . ....	15
<b>Figura 4</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ . ....	26
<b>Figura 5</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 50,3 MHz de 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- $d_1$ . ....	27
<b>Figura 6</b> - Espectro de massas de 5-(trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ). ....	28
<b>Figura 7</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 200,13 MHz de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6b</b> ), em clorofórmio- $d_1$ . ....	32
<b>Figura 8</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 50,3 MHz de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6b</b> ), em clorofórmio- $d_1$ . ....	33
<b>Figura 9</b> - Espectro de massas de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6b</b> ). ....	34
<b>Figura 10</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz de 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7c</b> ), em DMSO- $d_6$ . ....	41
<b>Figura 11</b> - Notação de Pople para o sistema de spin da porção álcool homoalílico dos compostos <b>7</b> . ....	42
<b>Figura 12</b> - Triângulo de Pascal para o CH da porção alílica dos compostos <b>7a-c</b> . ....	43
<b>Figura 13</b> - Constantes de acoplamento do CH alílico do composto <b>7c</b> . ....	43
<b>Figura 14</b> - Constantes de acoplamento do CH <sub>2</sub> da dupla alílica do composto <b>7c</b> . ....	44
<b>Figura 15</b> - Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7c</b> ), em DMSO- $d_6$ . ....	45
<b>Figura 16</b> - Espectro de massas de 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7c</b> ). ....	46
<b>Figura 17</b> - Geometria do isômero 2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> do composto <b>8b</b> . ....	51
<b>Figura 18</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluor)pent-4-en-2-ol ( <b>8a</b> ), em DMSO- $d_6$ . ....	54

<b>Figura 19</b> - Comparação do efeito dos substituintes no desdobramento dos CH <sub>2</sub> da porção alílica dos compostos <b>7c</b> , <b>8a</b> e <b>8g</b> .	55
<b>Figura 20</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,6 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8a</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	56
<b>Figura 21</b> - Espectro de RMN 2D HMBC a 100,61 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8a</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	57
<b>Figura 22</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	58
<b>Figura 23</b> - Espectro de RMN 2D COSY a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	59
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,6 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	60
<b>Figura 25</b> - Espectro de HMQC de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	61
<b>Figura 26</b> - Espectro de DEPT-135 de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8e</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	62
<b>Figura 27</b> - Espectro de HMQC de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8f</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .	63
<b>Figura 28</b> - Espectro de massas de 1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ( <b>8a</b> ).	64
<b>Figura 29</b> - Espectro de massas de 1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(1,1,1-trifluor-3-metil-pent-4-en-2-ol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ( <b>8b</b> ).	65
<b>Figura 30</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 50,32 MHz de 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	91
<b>Figura 31</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 50,32 MHz de 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	92
<b>Figura 32</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 100,61 MHz de 1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5c</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	93
<b>Figura 33</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 50,32 MHz de 2-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6a</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	94
<b>Figura 34</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 50,32 MHz de 2-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6b</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	95
<b>Figura 35</b> - Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 200,13 MHz e de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} a 50,32 MHz de 2-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6c</b> ), em clorofórmio- <i>d</i> <sub>1</sub> .	96

<b>Figura 36</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7a</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	97
<b>Figura 37</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-(1-Fenil -5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7b</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	98
<b>Figura 38</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7c</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	99
<b>Figura 39</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8a</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	100
<b>Figura 40</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	101
<b>Figura 41</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8c</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	102
<b>Figura 42</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8d</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	103
<b>Figura 43</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8e</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	104
<b>Figura 44</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8f</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	105
<b>Figura 45</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8g</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	106
<b>Figura 46</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8h</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	107
<b>Figura 47</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8i</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	108
<b>Figura 48</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8j</b> ), em DMSO- $d_6$ .....	109

<b>Figura 49</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8k</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	110
<b>Figura 50</b> - Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz e de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8l</b> ), em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . .....	111
<b>Figura 51</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ). .....	113
<b>Figura 52</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5b</b> ). .....	113
<b>Figura 53</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5c</b> ). .....	114
<b>Figura 54</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6a</b> ). .....	114
<b>Figura 55</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6b</b> ). .....	115
<b>Figura 56</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6c</b> ). .....	115
<b>Figura 57</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7a</b> ). .....	116
<b>Figura 58</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7b</b> ). .....	116
<b>Figura 59</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7c</b> ). .....	117
<b>Figura 60</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8a</b> ). .....	117
<b>Figura 61</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8b</b> ). .....	118
<b>Figura 62</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8c</b> ). .....	118
<b>Figura 63</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8d</b> ). .....	119
<b>Figura 64</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8e</b> ). .....	119

<b>Figura 65</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-Fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8f</b> ). .....	120
<b>Figura 66</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8g</b> ). .....	120
<b>Figura 67</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8h</b> ). .....	121
<b>Figura 68</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8i</b> ). .....	121
<b>Figura 69</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8j</b> ). .....	122
<b>Figura 70</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8k</b> ). .....	122
<b>Figura 71</b> - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8l</b> ). .....	123
<b>Figura 72</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5a</b> ). .....	125
<b>Figura 73</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5b</b> ). .....	126
<b>Figura 74</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol ( <b>5c</b> ). .....	127
<b>Figura 75</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6a</b> ). .....	128
<b>Figura 76</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído ( <b>6c</b> ). .....	129
<b>Figura 77</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol ( <b>7a</b> ). .....	130
<b>Figura 78</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-em-2-ol ( <b>7b</b> ). .....	131
<b>Figura 79</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-em-2-ol ( <b>7c</b> ). .....	132
<b>Figura 80</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol ( <b>8e</b> ). .....	133
<b>Figura 81</b> - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol ( <b>8g</b> ). .....	134



**Figura 82** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8k**)..... 135

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>2a-b</b> .....	15
<b>Tabela 2</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>3a-g</b> .....	16
<b>Tabela 3</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>4a-f</b> .....	17
<b>Tabela 4</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>5a-c</b> .....	17
<b>Tabela 5</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>6a-c</b> .....	18
<b>Tabela 6</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>7a-c</b> .....	18
<b>Tabela 7</b> - Numeração e Nomenclatura dos Compostos <b>8a-l</b> .....	19
<b>Tabela 8</b> - Propriedades Físicas dos Compostos <b>5a-c</b> .....	24
<b>Tabela 9</b> - Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos Compostos <b>5a-c</b> .....	29
<b>Tabela 10</b> - Propriedades Físicas dos Compostos <b>6a-c</b> .....	31
<b>Tabela 11</b> - Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos Compostos <b>6a-c</b> .....	35
<b>Tabela 12</b> - Propriedades Físicas dos Compostos <b>7a-c</b> .....	40
<b>Tabela 13</b> - Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos Compostos <b>7a-c</b> .....	47
<b>Tabela 14</b> - Valores de Energia Potencial Calculados para os Isômeros do Composto <b>8b</b> .....	50
<b>Tabela 15</b> - Propriedades Físicas dos Compostos <b>8a-l</b> .....	52
<b>Tabela 16</b> - Dados de RMN $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos Compostos <b>8a-l</b> .....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DMF = Dimetilformamida

DMA = Dimetilacetamida

THF = Tetrahidrofurano

M = Metal

A.L. = Ácido de Lewis

TMS = Tetrametil silano

TFA = Trifluoroacetic Acid (Ácido trifluoroacético)

$\delta$  = Deslocamento químico

Cal. = Calculado

Exp. = Experimental

Rend. = Rendimento

°C = Grau Celsius

v/v = Volume/volume

g = Gramas

h = Horas

min = Minutos

Bu<sup>t</sup> = *tert*-Butil

ppm = Partes por milhão

Hz = Hertz

CDCl<sub>3</sub> = Clorofórmio deuterado

DMSO-*d*<sub>6</sub> = Dimetil sulfóxido deuterado

RMN <sup>1</sup>H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN <sup>13</sup>C { <sup>1</sup>H } = Ressonância magnética nuclear de carbono 13

HMQC = Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

HMBC = Heteronuclear Multiple Bond Correlation

COSY = Correlated Spectroscopy

DEPT = Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

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

$J$  = Constante de acoplamento

eV = Elétron Volt

$m/z$  = 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)

DAST = Diethylaminosulfur trifluoride

MFSDA = Methyl fluorosulfonyldifluoroacetate

## RESUMO

**Título: Comportamento químico de azóis trialoacetil/trifluormetil substituídos em reações de alilação: Síntese de álcoois trialometil heteroaril homoalílicos.**

Autor: Carson Wanderley Wiethan

Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

O presente trabalho teve como objetivo a síntese de álcoois homoalílico derivados de azóis trialoacetil/trifluormetil substituídos empregando uma metodologia simples, com considerável custo benefício e capaz de fornecer rendimentos satisfatórios.

A metodologia empregada envolveu a ampliação de um estudo prévio do grupo de pesquisa NUQUIMHE, onde três pirazóis inéditos contendo uma função acetal ligada ao carbono 3 do heterociclo (**5a-c**) foram sintetizados através de reações de ciclocondensação entre metil, fenil e *tert*-butil hidrazina e a 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-em-2-ona (**3g**) em meio alcoólico. Os compostos foram obtidos sob a forma de óleos, com rendimentos de 89 – 98 %.

Em uma etapa posterior, foi realizado a desproteção da função acetal presente nos pirazóis (**5a-c**), visando à obtenção dos aldeídos correspondentes (**6a-c**). Para isto, empregou-se uma solução de  $\text{CHCl}_3$  e ácido trifluoroacético aquoso sob refluxo, por um tempo reacional de 4 horas, metodologia que possibilitou a obtenção dos produtos desejados com rendimentos na faixa de 68 – 87 %. Estes compostos foram empregados na otimização da metodologia reacional utilizada para a síntese dos álcoois homoalílicos descritos nesta dissertação.

As alilações dos pirazóis **6a-c** foram realizadas empregando reagentes alilalumínio gerados *in situ* a partir da inserção catalítica de alumínio a brometos alílicos. A metodologia mostrou-se eficiente para a obtenção dos álcoois homoalílicos **7a-c**, os quais foram obtidos como óleos com rendimentos na faixa de 84 – 90%. De forma análoga, foram realizadas as alilações de 1,2,3-triazóis trialoacetil substituídos (**4a-f**). Estes precursores, obtidos a partir de cicloadições 1,3 dipolares entre a 2,6-difluorbenzil azida (**1**) e enonas trialometil substituídas (**3a-f**), foram submetidos a reação com alilalumínio derivados de brometos de alila e crotila, fornecendo os álcoois correspondentes com rendimentos de 85 – 94 %.

Tendo em vista o preço acessível e a ótima reatividade química, os alilalumínios empregados mostraram-se uma excelente escolha para a realização das alilações dos azóis **4** e **6**, fornecendo os produtos desejados em bons rendimentos (85 – 94%).

Palavras-Chave: Azóis trialoacetil/trifluormetil substituídos; Reagentes alilalumínio; Álcoois homoalílicos.

## ABSTRACT

**Title: Chemical behavior of trihaloacetyl/trifluoromethyl substituted azoles in allylations reactions: Synthesis of trihalomethyl heteroaryl homoallylic alcohols.**

Author: Carson Wanderley Wiethan

Advisor: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present work reports the synthesis of homoallylic alcohols derived from trihaloacetyl/trifluoromethyl substituted azoles employing a simple methodology, with excellent cost benefit and able to furnish the desired products with satisfactory yields.

The synthetic approach involved the increase of the scope of a previous work of the research group NUQUIMHE, where three new pyrazoles containing a dimethyl acetal aldehyde function bonded to the carbon 3 of the heterocycle (**5a-c**) were synthesized from cyclocondensation reactions between methyl, phenyl and *tert*-butyl hydrazine and the 4,6,6-trimethoxy-1,1,1-trifluorohex-3-en-2-one (**3f**) in alcoholic medium. The compounds were obtained like oils, with yields in the range of 89 – 98 %.

In a next step, was performed the deprotection of the acetal moiety of the pyrazoles (**5a-c**), in order to obtain the corresponding aldehydes (**6a-c**). To this, it was employed a solution of  $\text{CHCl}_3$  and aqueous trifluoroacetic acid under reflux for a reactional time of 4 hours. This methodology allowed isolating the desired products with yields in the range of 68 – 87 %. These compounds were employed to optimize the reactional conditions used in the synthesis of the homoallylic alcohols described in this dissertation.

The allylation reaction of pyrazoles **6a-c** was performed using allylaluminum reagents generated *in situ* from the catalytic insertion of aluminum to allyl bromides. The methodology was effective to synthesize the allylic alcohols **7a-c**, which were obtained like oils, in the range of 84 – 90%. Of an analogue way, were realized the allylations of trihaloacetyl substituted 1,2,3-triazoles (**4a-f**). These precursors, obtained from 1,3 dipolar cycloadditions between the 2,6-difluorobenzyl azide (**1**) and trihalomethyl substituted enones (**3a-f**), were reacted with allylaluminum nucleophiles derived from allyl and crotyl bromides, furnishing the corresponding homoallylic alcohols with yields in the range of 85 – 94 %.

In view of accessible price and exquisite chemical reactivity, the employed allylaluminum reagents proved to be an excellent choice for the allylations reactions of the azole **4** and **6**, furnishing the desired products in good yield (85 – 94%).

Key-Words: Trihaloacetyl/trifluoromethyl substituted azoles; Allylaluminum reagents; Homoallylic alcohols.

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A formação de ligações C-C é a essência da química orgânica e fornece a base para a geração de estruturas complexas a partir de outras mais simples.<sup>1</sup> Para esta proposta, a literatura descreve diversos métodos, entre os quais está a inserção de nucleófilos organometálicos a centros eletrofílicos.<sup>2</sup> Este tipo de reação tem como característica propiciar fácil acesso a centros tetraédricos de maneira estereosseletividade, fato que a torna tão popular em síntese orgânica, levando-a a ser tema alvo de incontáveis pesquisas.

A primeira reação envolvendo nucleófilos organometálicos foi descrita por Frankland em 1849 na síntese de álcoois, a partir da adição de dietilzinco a compostos carbonílicos.<sup>3</sup> Nos anos seguintes a esta descoberta, diversas metodologias análogas foram reportadas, entre as quais está a química de organomagnesianos, descritas por Victor Grignard em 1900.<sup>2</sup>

Dentro do universo da química de organometálicos, reações envolvendo nucleófilos alílicos e compostos carbonílicos exibem uma posição de destaque por compreender uma das maneiras mais práticas e convenientes para a obtenção de álcoois homoalílicos. Estes álcoois apresentam elevada aplicabilidade em síntese orgânica (Figura 1), sendo vistos como blocos construtores e versáteis *synthons* para a síntese de moléculas de interesse biológico, como macrolídeos, produtos naturais polihidroxilados e antibióticos poliéteres.<sup>4</sup>

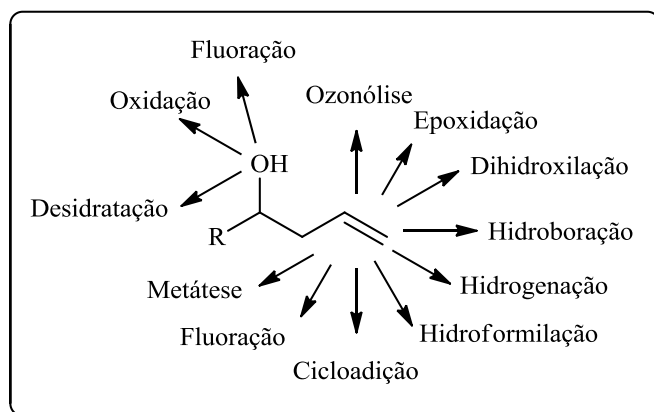
---

<sup>1</sup> Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York, **1989**.

<sup>2</sup> Yamamoto, H.; Oshima, K. *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

<sup>3</sup> (a) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1848-9**, 71, 171; (b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1848-9**, 2, 263.

<sup>4</sup> (a) Nicolaou, K. C.; Kim, D. W.; Baati, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3701. (b) Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974. (c) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 3. (d) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3569. (e) Gernay, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4969. (f) Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9345.



**Figura 1** - Possibilidades sintéticas a partir de álcoois homoalílicos.

Para a síntese destes intermediários, diversos metais de baixa valência, como Li, Mg, Mn, Zn, Sn, In e outros tem sido empregados,<sup>5</sup> tendo suas características descritas pela literatura. Estas reações, quando efetuadas em um único passo reacional, recebem a denominação de Reações de Barbier,<sup>6</sup> e geralmente são realizadas em solventes altamente polares, como DMF e DMA, ou ainda soluções aquosas de solventes orgânicos menos polares.

A partir dos anos 80 o elemento índio tornou-se muito popular para a realização de reações de alilação, particularmente por sua notável estabilidade ao ar e a água, sendo tema de diversos estudos, com ênfase para as reações conduzidas em meio aquoso.<sup>7</sup> No entanto, grande parte dos trabalhos encontrados na literatura descreve o emprego de índio metálico em quantidades estequiométricas ao centro eletrofílico alvo. Tendo em vista o considerável aumento do custo deste elemento nos últimos anos, pesquisas que tornem menos onerosos os processos sintéticos que envolvem este metal vêm sendo almejadas.

Uma solução que está sendo aplicada com sucesso para contornar essa desvantagem na síntese dos álcoois homoalílicos consiste na utilização de quantidades catalíticas de índio na presença de outro metal capaz de reduzi-lo,<sup>8</sup> ou ainda empregá-lo como catalisador na síntese de nucleófilos de outros metais. Diante desta proposta, o alumínio pode ser visto como uma

<sup>5</sup> (a) Pearce, P. J.; Richard, D. H.; Scilly, N. F. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1971**, 1655. (b) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, *1*, 18. (c) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics* **1982**, *1*, 1249. (d) Hiyama, T.; Sawahata, M.; Obayashi, M. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1237. (e) Mukaiyama, T.; Warada, T.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1207. (f) Tanaka, H.; Yamashita, S.; Hamatani, T.; Ikemoto, Y.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1611.

<sup>6</sup> Barbier, P. *C. R. Acad. Sci.* **1899**, *128*, 110.

<sup>7</sup> Li, C. J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.

<sup>8</sup> Augé, J., Germain, N. L., Woaye, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *49*, 9245.



das melhores opções disponíveis, pois, além de seu comportamento químico em síntese já ser conhecido,<sup>2</sup> apresenta um valor comercial acessível.

Outra área da química orgânica que tem sido alvo de grande interesse nas últimas décadas é a de síntese de compostos halogenados. As modificações decorrentes da presença destes átomos no substrato a que eles estão ligados tornam-se muito atrativas, em especial, para moléculas com propriedades farmacológicas, dada a significativa potencialização e prolongamento do efeito de muitas drogas, quando comparadas com seus análogos hidrogenados, além da redução dos efeitos colaterais no organismo.<sup>9</sup>

O Núcleo de Pesquisa de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), vem utilizando ao longo do tempo um dos melhores métodos para introduzir um grupo trihalometil em heterociclos, através do emprego de precursores 1,3-dieletrófilos trihalometil substituídos, originados de reações de trihaloacetilação de enóleteres<sup>10</sup> e acetais,<sup>11</sup> em reações variadas. O interesse específico em heterociclos, os quais podem ser compreendidos como estruturas cíclicas com, no mínimo, um heteroátomo, deve-se ao fato destes compostos estarem presentes nos constituintes essenciais das células vivas, como ácido desoxirribonucléico (ADN) e ácido ribonucléico (ARN), e desempenharem papel fundamental nos processos biológicos, além de apresentarem elevada aplicabilidade nos mais variados campos da química moderna,<sup>12</sup> sendo responsáveis por sérias modificações na sociedade ao longo dos séculos, não só pela melhora na qualidade de vida e saúde, mas também por propiciar novos mercados de trabalho.<sup>9,13</sup>

As atividades farmacológicas destes compostos, quase sempre decorrentes da alta seletividade associada a propriedades inibidoras de enzimas e antagonistas de receptores, são exploradas em diversos campos da medicina. Como exemplos de fármacos heterocíclicos contendo átomos de flúor já comercializados, podemos destacar o Celecoxib, um pirazol que

---

<sup>9</sup> (a) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R. E. (Ed.) Ellis Harwood, London, 1979. (b) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109. (c) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (d) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246. (e) 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. (f) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.

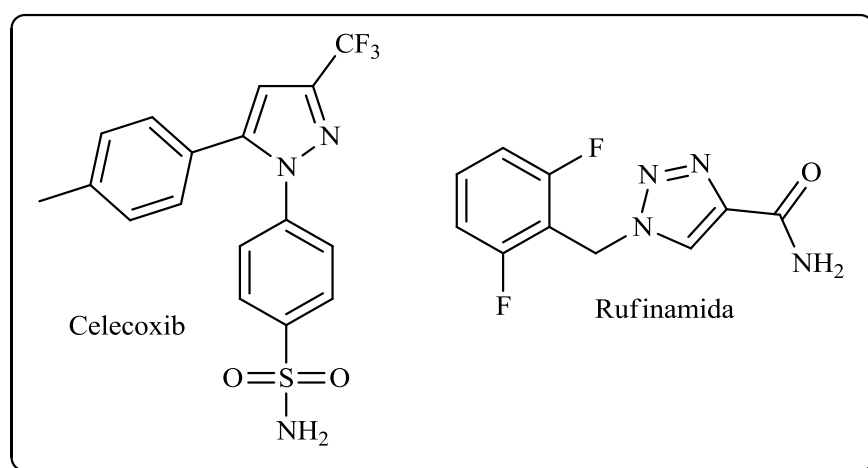
<sup>10</sup> (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (d) Colla, A.; Clar, G.; Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483. (e) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298.

<sup>11</sup> (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, *4*, 340. (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.

<sup>12</sup> Balaban, A.; Oniciu, D.; Katritzky, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

<sup>13</sup> Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p.76.

atua como inibidor seletivo da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2),<sup>14</sup> que é responsável pela produção de prostaglandinas, as quais desencadeiam o processo inflamatório, e a rufinamida, pertencente à classe dos 1,2,3-triazóis, que, embora seu mecanismo de ação ainda seja desconhecido, é aprovada para o tratamento da síndrome de Lennox – Gaustaut, uma severa forma de epilepsia infantil (Figura 2).<sup>15</sup>



**Figura 2** - Exemplos de fármacos heterocíclicos contendo átomos de halogênio.

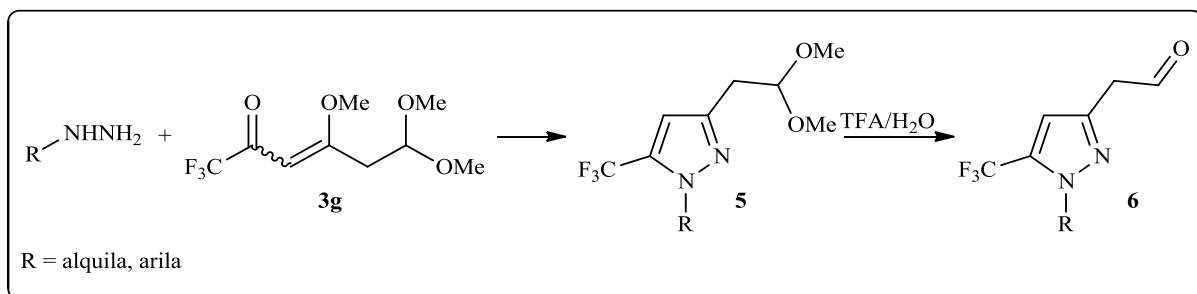
Assim, considerando que: (i) álcoois homoalíficos são empregados como intermediários para a síntese de diversos novos compostos de interesse biológico; (ii) uma grande atenção tem sido dada a síntese de álcoois homoalíficos a partir de reações de adição de nucleófilos metálicos a compostos carbonílicos; (iii) a síntese de moléculas trialometil substituídas apresentam interesse na atualidade, devido a suas propriedades específicas e, (iv) o grupo de pesquisa NUQUIMHE ter vasta experiência na síntese de heterociclos contendo halogênios como substituintes; os objetivos desta dissertação são:

1. Sintetizar novos pirazóis trifluormetil substituídos (**5**) contendo uma função aldeído protegida como substituinte, através de reações de ciclo condensação do tipo 3+2 entre hidrazinas alquil/aryl substituídas e a 1,1,1-trifluor-4,6,6-trimetóxi-3-hexen-2-ona (**3g**), bem

<sup>14</sup> Penning, T. D. *Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

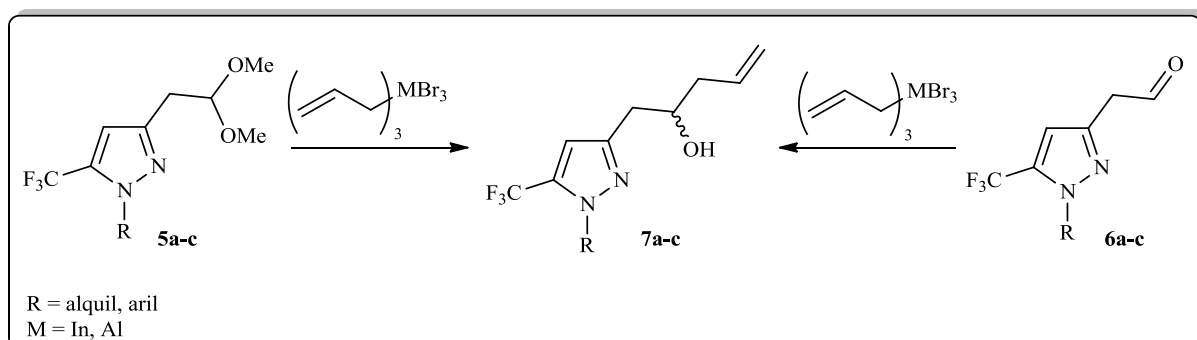
<sup>15</sup> Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3229.

como realizar a desproteção da função aldeído, empregando ácido trifluoroacético aquoso (Esquema 1);



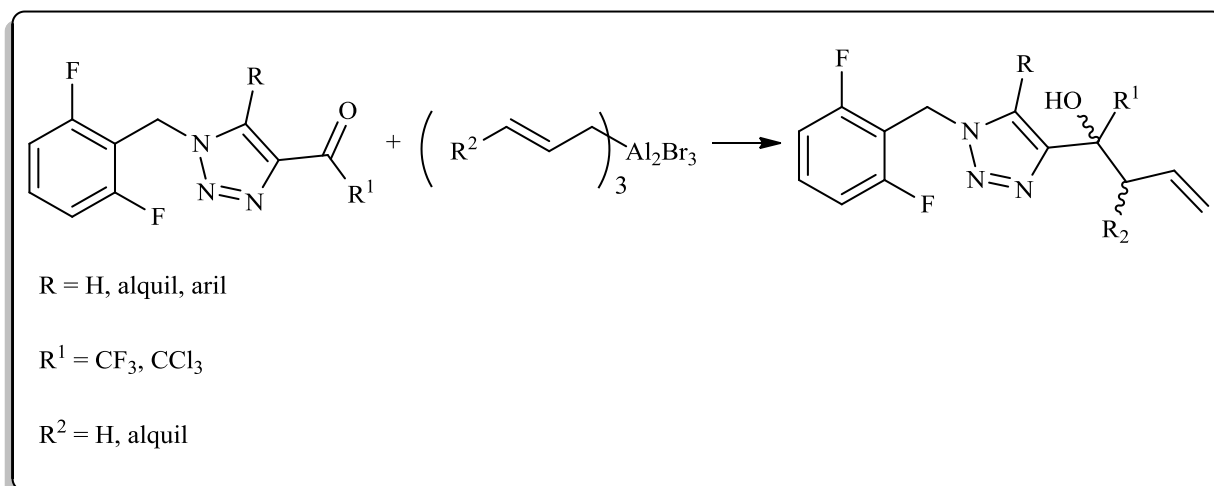
**Esquema 1**

2. Avaliar o comportamento químico dos pirazóis sintetizados (**5**, **6**) anteriormente em reações de alilação mediadas por nucleófilos alílicos de índio e alumínio, gerados *in situ*, em diferentes meios, visando à obtenção da condição reacional com melhor custo benefício para a obtenção de uma série inédita de 1-(1-alquil(aril)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-óis (Esquema 2);



**Esquema 2**

3. Realizar reações de alilação e crotilação de triazóis trialoacetil substituídos (**4**) empregando reagentes alilalumínio gerados *in situ* a partir da inserção catalítica de alumínio a brometos alílicos, com a finalidade de obter uma série inédita de 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trialopent-4-en-2-óis (Esquema 3).



**Esquema 3**

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem o objetivo de evidenciar as principais referências relacionadas com os estudos realizados neste trabalho. Dessa forma, será descrito a síntese de Nucleófilos Metálicos Alílicos de Alumínio e, a seguir, a adição destes organometálicos à Azóis Carbonil Substituídos, visando a obtenção de Álcoois Heteroaril Homoalílicos.

### 2.1 Nucleófilos Metálicos Alílicos de Alumínio

Desde a primeira reação descrita por Barbier em 1899,<sup>6</sup> muitos reagentes organometálicos alílicos, derivados de diversos metais, tais como silício, boro, índio, manganês, estanho, lítio e muitos outros têm sido estudados.<sup>16</sup> No entanto, somente a partir de 1978, Heathcock,<sup>17</sup> Hoffmann<sup>18</sup> e Yamamoto<sup>19</sup> reportaram estudos mais avançados sobre a formação diastereosseletiva de ligações carbono-carbono empregando estes reagentes.

Embora existam variados métodos para a preparação de reagentes organometálicos, a redução direta de haletos orgânicos com metais de baixa valência apresenta vantagens sobre os demais, como economia de átomos e elevados rendimentos. Este procedimento tem como passo fundamental a transferência de elétrons do metal para o composto orgânico, o que leva, muitas vezes, a intolerância por parte de alguns grupos funcionais.<sup>20</sup> Uma alternativa para contornar esta limitação são as reações de troca metal-halogênio<sup>21</sup> e de transmetalção,<sup>22</sup> as quais, por não envolverem processos redox, apresentam considerável compatibilidade com diversos grupos funcionais.<sup>23</sup>

No entanto, alguns metais, como alumínio, dificilmente se inserem em haletos orgânicos devido à presença de óxidos em sua superfície que impedem a transferência de

<sup>16</sup> (a) Roush, W. R. In *Compreh. Org. Synth.* Heathcock, C. H., Ed. Pergamon, Oxford, 1990, Vol. 2. (b) Y. Yamamoto and N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. (c) J.W. J. Kennedy and D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4732. (d) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. (e) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243.

<sup>17</sup> Buse, C. T.; Heathcock, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1685.

<sup>18</sup> Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 306.

<sup>19</sup> Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7107.

<sup>20</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

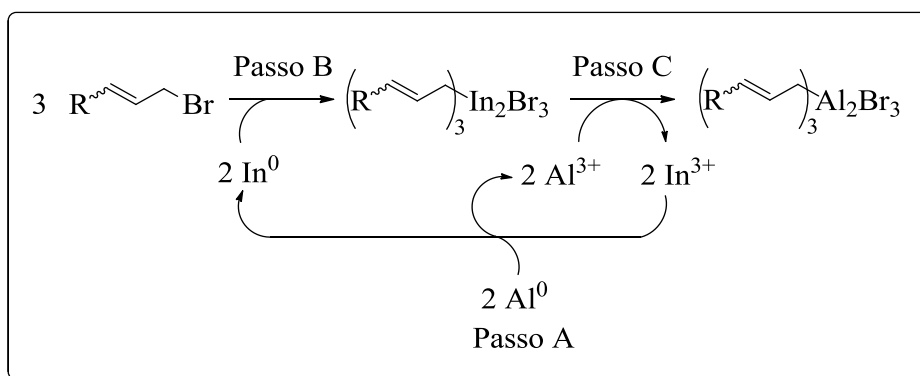
<sup>21</sup> Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 49, 1372.

<sup>22</sup> Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds: A Practical Guide*, John Wiley & Sons, 1997.

<sup>23</sup> Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701.

elétrons do metal para o composto orgânico, exigindo condições reacionais drásticas para que isto ocorra.<sup>24</sup> Alguns métodos, como os de ativação de superfície de Rieke<sup>25</sup> e de metal-grafite,<sup>26</sup> têm sido empregados com sucesso para contornar esta desvantagem. De forma análoga, uma alternativa que tem se destacado consiste no emprego de quantidades catalíticas de um segundo metal, ou ainda um sal deste, juntamente com metal alvo.<sup>27</sup> Muitas reações de alilação conduzidas sob condições de Barbier tem sido reportadas com o emprego desta metodologia, mas, no entanto, nenhuma delas faz referência à formação de espécies nucleofílicas de alumínio.<sup>28</sup>

Em 2002, Takai e Ikawa descreveram a preparação de reagentes alílicos de alumínio pela inserção de alumínio metálico a brometo de alila utilizando  $\text{In}^0$  como catalisador (Esquema 4).<sup>29</sup> Segundo os autores, a velocidade de formação do organoalumínio é aumentada pelo fato do alumínio reduzir o óxido de índio que cobre os grânulos deste metal (Passo A). O  $\text{In}^0$  então se adiciona ao haleto orgânico (Passo B), formando um intermediário alilíndio que, rapidamente, sofre uma reação de transmetalração com o cátion de alumínio previamente formado (Passo C), levando a formação do alilalumínio. O ciclo catalítico se processa até que todo o haleto orgânico ou o alumínio metálico tenha sido consumido.



#### Esquema 4

<sup>24</sup> Shen, K. H.; Kuo, C. W.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6348.

<sup>25</sup> (a) Rieke, R. D. *Top. Curr. Chem.* **1975**, *59*, 1. (b) Rieke, R. D. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 52.

<sup>26</sup> Fürstner, A. *Active Metals: Preparation, Characterization, Application*; VCH: Weinheim, 1996.

<sup>27</sup> (a) Hg-Al: Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1475; Stefani, A.; Pino, P. *Hel. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 1110; Picotin, G.; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1299; Miginiac, G. L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1449. (b) Li-Na: Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1807; Smith, W. N., Jr. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 1. (c) Zn-Cu: Shank, R. S.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1825; LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048. (d) Mn-Pb: Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049.

<sup>28</sup> (a) Preite M. D.; Geroldi, H. A. J.; Carvajal, A.P. *ARKIVOC* **2011**, vii, 380. (b) Tanaka, H.; Nakahata, S.; Watanabe, H.; Zhao, J.; Kuroboshi, M.; Torii, S. *Inorganica Chimica Acta* **1999**, *296*, 204.

<sup>29</sup> Takai, K.; Ikawa, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1727.

Embora as estruturas químicas destes compostos ainda estejam em discussão, a presença de dois conjuntos diferentes de sinais no espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  destes compostos sugere a presença de diferentes espécies, com fórmula geral  $[\text{Al}_2\text{Br}_3(\text{C}_3\text{H}_5)_3]$ ,<sup>24,29,30</sup> assim como ocorre com os compostos alilíndio.<sup>31</sup> Seguindo um procedimento do tipo Grignard, estes alilaluminios vêm sendo adicionados a centros eletrofílicos, levando a síntese de produtos mono e di-alilados com rendimentos expressivos.

## 2.2 Adição de Nucleófilos Metálicos Alílicos de Alumínio a Compostos Carbonílicos

A química de organoaluminios pode ser compreendida em termos da natureza dinâmica da ligação C-Al e da elevada acidez das espécies monoméricas, características que estão relacionadas com a pronunciada tendência que o átomo de alumínio possui de adquirir 8 elétrons na camada de valência. Estes compostos possuem elevada afinidade por vários heteroátomos de moléculas orgânicas, gerando complexos de coordenação na proporção de 1:1, até mesmo com bases neutras, como éteres. A utilização desta propriedade (heterogenofilicidade) em síntese orgânica permite realizar reações com diversos grupos funcionais com extrema facilidade, em especial com compostos carbonílicos e análogos.<sup>22</sup>

Em contraste com ácidos de Lewis clássicos, como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$  e  $\text{TiCl}_4$ , os organoaluminios são dotados de um caráter nucleofílico latente, que pode emergir a partir da coordenação de um heteroátomo presente em um substrato com o centro metálico. Neste ponto, o átomo de carbono ligado ao alumínio passa a estar “ativado”, sendo capaz de realizar um ataque nucleofílico a um sítio eletrofílico presente no substrato.<sup>22</sup> Esta característica é a responsável pela reatividade destes compostos, e explica os possíveis mecanismos para as reações de alilação promovidas por estes reagentes.

A adição de reagentes organometálicos alílicos pode ocorrer através de três tipos de mecanismo:<sup>32</sup>

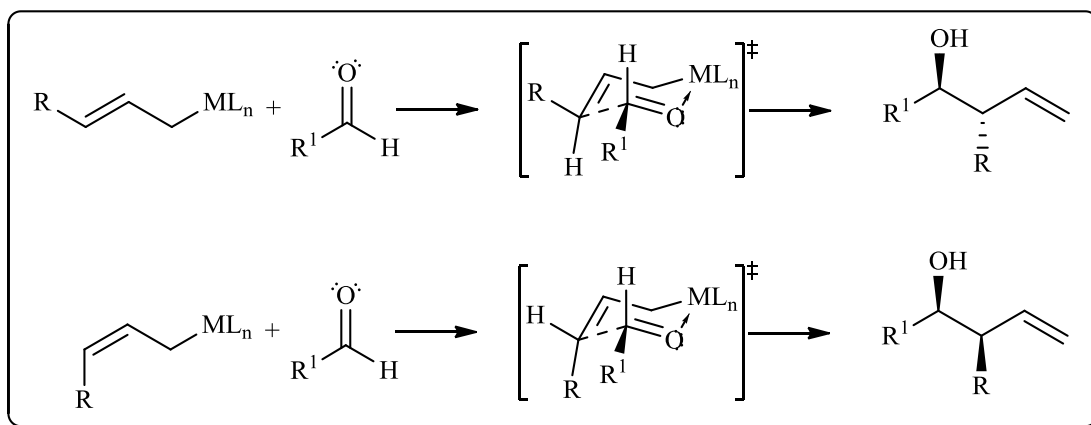
Nas reações do tipo I, a adição se processa por um estado de transição cíclico de seis membros, representado pelo modelo de Zimmerman-Traxler, através de um mecanismo

<sup>30</sup> (a) Picotin, G.; Miginiac, P. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1725. (b) Picotin, G.; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *50*, 1299. (c) Shen, K. H.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3980. (d) Shen, K. H.; Liu, J. T.; Wu, Y. R.; Yao, C. F. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3677. (e) Kulkarni, N. A.; Yao, C.-F.; Chen, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7816.

<sup>31</sup> Bowyer, W. J.; Singaram, B.; Sessler, A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7449.

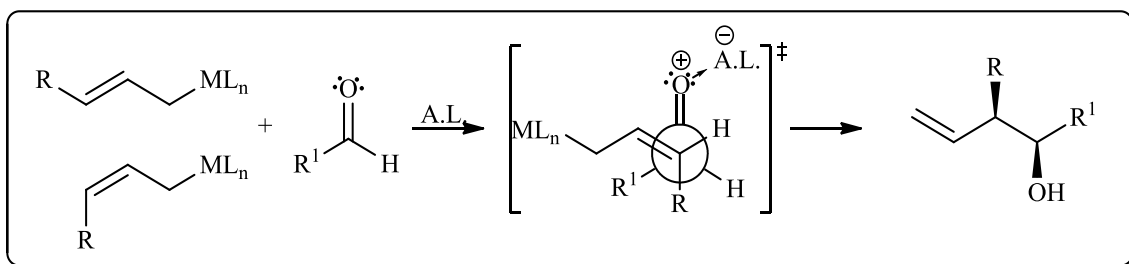
<sup>32</sup> Denmark, S. E.; Weber, E. J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655.

sincronizado do tipo  $S_E'$ , o qual envolve a dissociação da ligação C-M e formação da ligação entre o carbono  $\gamma$  do reagente organometálico e o carbono do grupo carbonila do substrato. Através deste modelo, percebe-se que a geometria da dupla ligação do reagente organometálico governa a diastereosseletividade do produto, no qual alcenos (*E*) originam produtos de adição *anti*, enquanto que alcenos (*Z*) originam produtos de adição *syn*<sup>16</sup> (Esquema 5).



**Esquema 5**

Nas reações do tipo II, o átomo de oxigênio da carbonila encontra-se complexado com um ácido de Lewis. Este fato implica na formação de um estado de transição aberto (Esquema 6), o qual origina predominantemente produtos de adição *syn*, independente da geometria do organometálico,<sup>16</sup> ainda que alcenos (*E*) exibam uma maior diastereosseletividade do que alcenos (*Z*).<sup>33</sup>

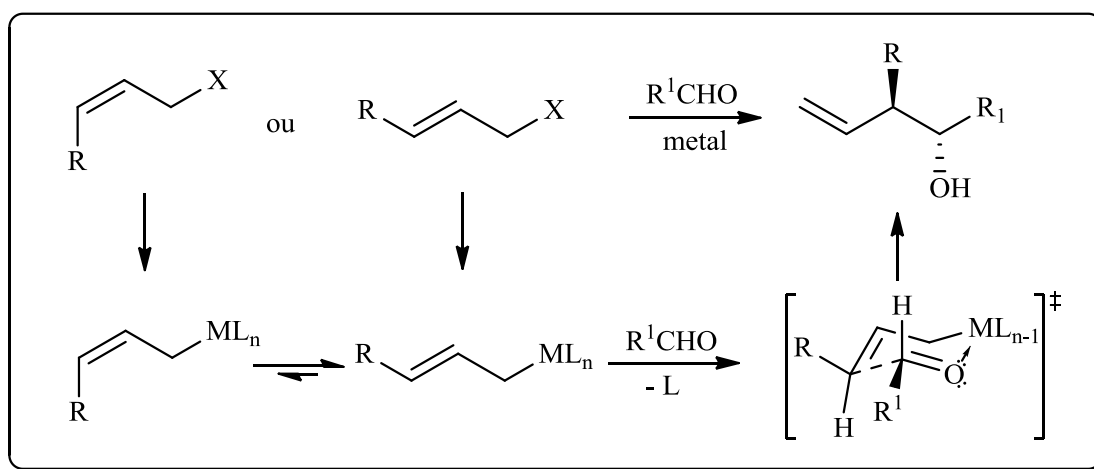


**Esquema 6**

<sup>33</sup> Keck, G. E.; Dougherty, S. M.; Savin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210.



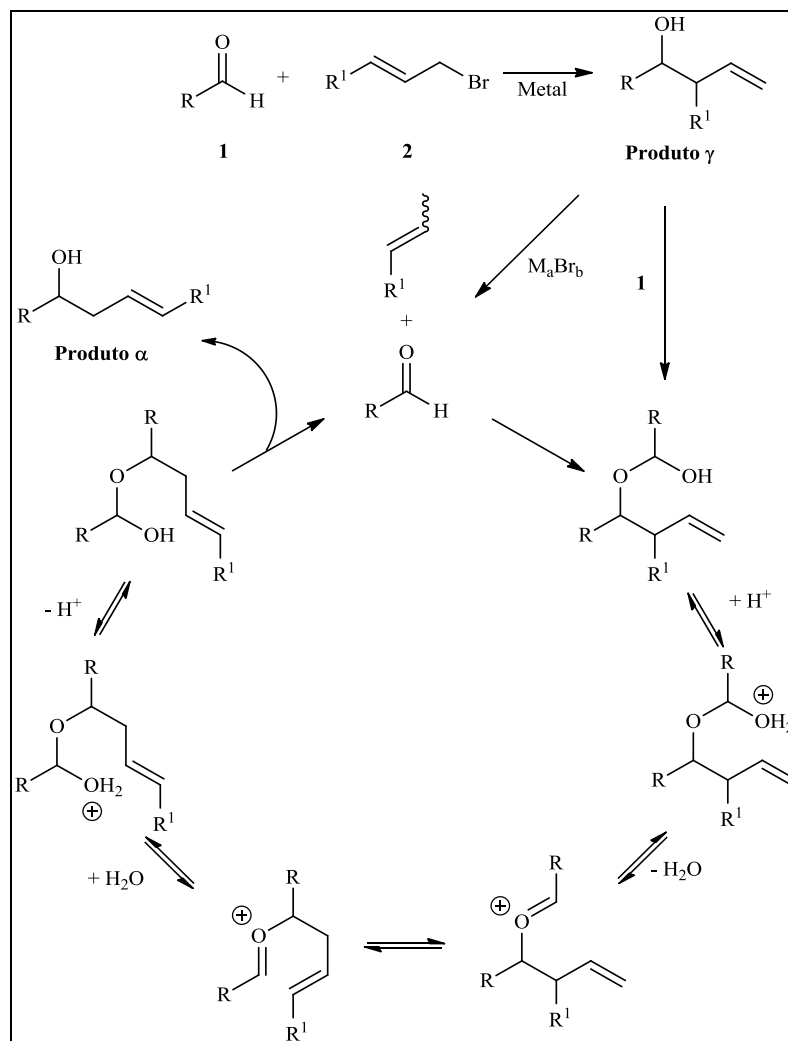
Adições do tipo III são regidas pelo mesmo mecanismo apresentado nas do tipo I, no entanto, envolvem reagentes organometálicos alílicos gerados “*in situ*”. Embora alcenos apresentem uma barreira energética rotacional, a qual impossibilita a conversão entre as formas (*E*) e (*Z*), organometálicos alílicos encontram-se em equilíbrio entre as duas formas, sendo a geometria (*E*) a de maior proporção, dada a maior estabilidade termodinâmica. Assim, embora se empregue haletos alílicos (*Z*), ainda observar-se-á a formação de produtos de adição *anti* (Esquema 7).<sup>16</sup>



**Esquema 7**

Embora os produtos oriundos da adição  $\gamma$  de organometálicos alílicos a compostos carbonílicos sejam o alvo da maioria dos estudos, muitas vezes, além da mistura de diastereoisômeros ocasionada pelas diferentes formas de organometálicos em solução, se observa também a formação de produtos de  $\alpha$  alilação. Diante das propostas inconclusivas para a formação destes compostos, Tan e colaboradores<sup>34</sup> conduziram estudos específicos sobre o tema, no qual propuseram que, na presença de determinado volume de água, os produtos da adição  $\gamma$  são passíveis de sofrerem uma retroadição, seguido de um rearranjo intramolecular, na presença de um aldeído, levando a formação do produto de adição  $\alpha$ , termodinamicamente mais estável (Esquema 8).

<sup>34</sup> Tan, K. T.; Chnk, S. S.; Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958.



**Esquema 8**

Ainda que outros estudos possam vir a complementar o entendimento da síntese destes compostos homoalílicos, os mecanismos apresentados são perfeitamente capazes de explicar os produtos obtidos nestas reações.

### 2.3 Síntese de Azóis Halogenados

As rotas sintéticas de compostos heterocíclicos podem ser classificadas a partir das características dos reagentes utilizados. A grande maioria dos compostos pirazolínicos e 1,2,3-triazolínicos tem sido sintetizada a partir de ciclocondensações e cicloadições dipolares

do tipo [3 + 2], respectivamente, de dois conjuntos de átomos. Pirazóis são comumente obtidos a partir de reações entre blocos [CCC], geralmente compostos 1,3 dicarbonílicos, e hidrazinas, embora outras combinações de átomos como reagentes sejam conhecidas, como por exemplo [CCN + CN] e [CNN +CC]. Dê forma análoga, 1,2,3-triazóis podem ser obtidos a partir de reações entre azidas e alcenos/alcinos [NNN + CC].<sup>35</sup>

Neste trabalho, são de maior relevância os métodos sintéticos envolvendo hidrazinas (bloco NN), azidas (bloco NNN) e compostos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados, que podem ser empregados tanto como 1,3 dieletrófilos (bloco CCC) na síntese de pirazóis, e como alcenos (bloco CC) para a obtenção de 1,2,3-triazóis. Assim, os núcleos heterocíclicos descritos nesta dissertação foram sintetizados empregando metodologias já descritas pelo NUQUIMHE, onde diversas 4-alcóxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**3**) são reagidas com hidrazinas<sup>36</sup> e 2,6-difluorbenzil azida (**1**).<sup>37</sup>

---

<sup>35</sup> Katritzky, A. R.; Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1<sup>st</sup> ed. 1984.

<sup>36</sup> Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.

<sup>37</sup> Moraes, M. C. (Mestrado em Química)–Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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

A identificação destes compostos foi feita por ressonância magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }, DEPT-135, 2D COSY, HMBC e HMQC, 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 4-alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas (**3a-f**), e da 4,6,6-trimetoxi-1,1,1-trifluorhex-3-en-2-ona (**3g**) a partir da reação de acilação de enoléteres e acetais com anidrido trifluoracético, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e col.<sup>10a,11a-b,38</sup> e sistematizada por Martins e col.<sup>11c,39</sup>

Na sequência, apresenta-se a síntese de uma série de triazóis (**4a-f**) obtidos a partir da reação entre as enonas (**3a-f**) e a 2,6-Difluorbenzil azida (**1**), conforme metodologia descrita por Peng e Zhu<sup>40</sup> e sistematizada por Moraes.<sup>37</sup>

Após, será apresentado a ampliação de um estudo prévio do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE),<sup>36</sup> visando a obtenção de novos exemplos de 1*H*-pirazóis contendo uma função acetal como substituinte da posição 3 do anel pirazolínico (**5a-c**), bem como a derivatização destes aos seus respectivos aldeídos (**6a-c**), reações as quais encontram-se detalhadas na bibliografia utilizada.

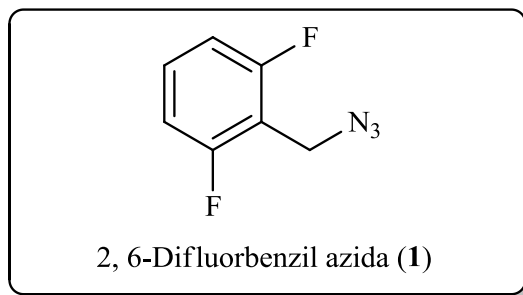
Por fim, será descrito a síntese e caracterização estrutural de duas novas séries de álcoois homoalíficos (**7a-c**) e (**8a-l**), através da reação de adição de reagentes de alilalumínio aos acetaldeídos (**6a-c**) e aos triazóis (**4a-f**).

<sup>38</sup> (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.

<sup>39</sup> (a) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.  
(b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.

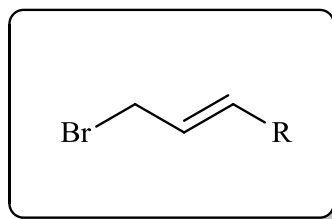
<sup>40</sup> Peng, W.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *116*, 81.

### 3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos 1-8.



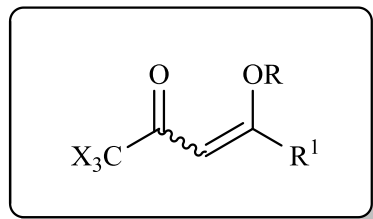
**Figura 3** - Numeração e Nomenclatura do Composto 1.

**Tabela 1** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos 2a-b.



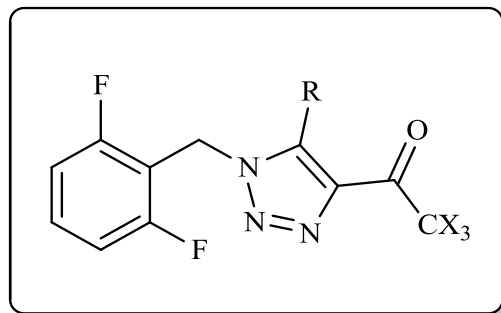
Nº	R	Nomenclatura
2a	H	3-Bromo-prop-1-eno
2b	Me	<i>trans</i> -1-Bromo-but-2-eno

**Tabela 2** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **3a-g**.



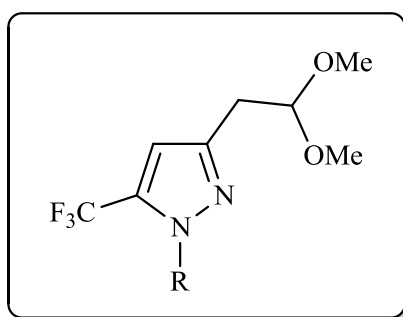
Nº	X	R	R <sup>1</sup>	Nomenclatura
<b>3a</b>	F	Et	H	( <i>E</i> )-4-Etóxi-1,1,1-triflúorbut-3-en-2-ona
<b>3b</b>	F	Me	Me	1,1,1-Triflúor-4-metoxipent-3-en-2-ona
<b>3c</b>	F	Me	Ph	4-Fenil-1,1,1-triflúor-4-metoxibut-3-en-2-ona
<b>3d</b>	Cl	Et	H	( <i>E</i> )-4-Etóxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona
<b>3e</b>	Cl	Me	Me	1,1,1-Tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona
<b>3f</b>	Cl	Me	Ph	4-Fenil-1,1,1-tricloro-4-metoxibut-3-en-2-ona
<b>3g</b>	F	Me	-CH <sub>2</sub> -CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,1,1-Triflúor-4,6,6-trimetoxihex-3-en-2-ona

**Tabela 3** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **4a-f**.

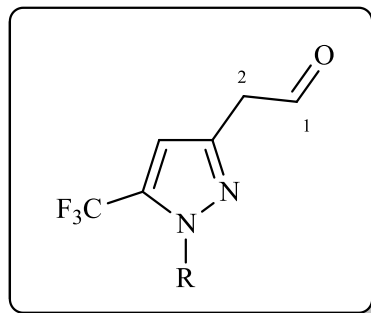


Nº	R	X	Nomenclatura
<b>4a</b>	H	F	4-Trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
<b>4b</b>	Me	F	4-Trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
<b>4c</b>	Ph	F	5-Fenil-4-trifluoroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
<b>4d</b>	H	Cl	4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
<b>4e</b>	Me	Cl	4-Tricloroacetil-1-(2,6-difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol
<b>4f</b>	Ph	Cl	4-Tricloroacetil-5-fenil -1-(2,6-difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol

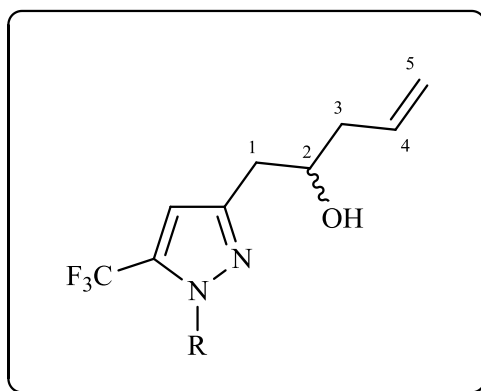
**Tabela 4** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **5a-c**.



Nº	R	Nomenclatura
<b>5a</b>	Me	5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>5b</b>	Ph	1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol
<b>5c</b>	Bu <sup>t</sup>	1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1 <i>H</i> -pirazol

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

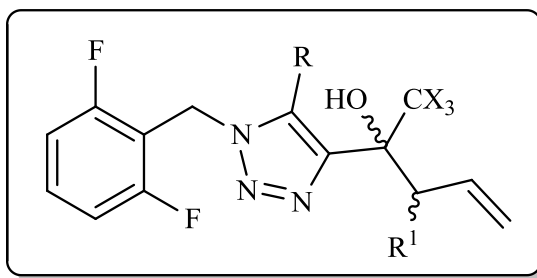
Nº	R	Nomenclatura
<b>6a</b>	Me	2-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído
<b>6b</b>	Ph	2-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído
<b>6c</b>	Bu <sup>t</sup>	2-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)acetaldeído

**Tabela 6** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **7a-c**.

Nº	R	Nomenclatura
<b>7a</b>	Me	1-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol
<b>7b</b>	Ph	1-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol
<b>7c</b>	Bu <sup>t</sup>	1-(1- <i>tert</i> -Butil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol



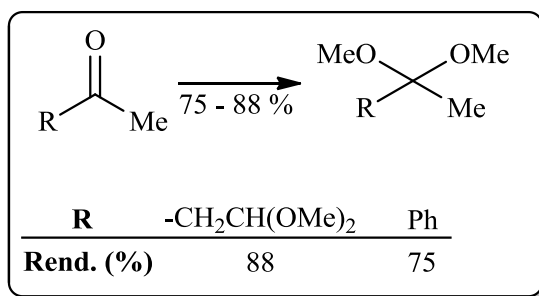
**Tabela 7** - Numeração e Nomenclatura dos Compostos **8a-l**.



N <sup>o</sup>	R	R <sup>1</sup>	X	Nomenclatura
<b>8a</b>	H	H	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8b</b>	H	Me	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8c</b>	Me	H	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8d</b>	Me	Me	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8e</b>	Ph	H	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8f</b>	Ph	Me	F	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol
<b>8g</b>	H	H	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol
<b>8h</b>	H	Me	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol
<b>8i</b>	Me	H	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol
<b>8j</b>	Me	Me	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol
<b>8k</b>	Ph	H	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol
<b>8l</b>	Ph	Me	Cl	2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol

### 3.2 Síntese de Acetais

A reação de obtenção dos acetais (Esquema 9) foi realizada seguindo a metodologia descrita pela literatura,<sup>39a,36,10d-e,11c</sup> a partir de cetonas 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 empregada.

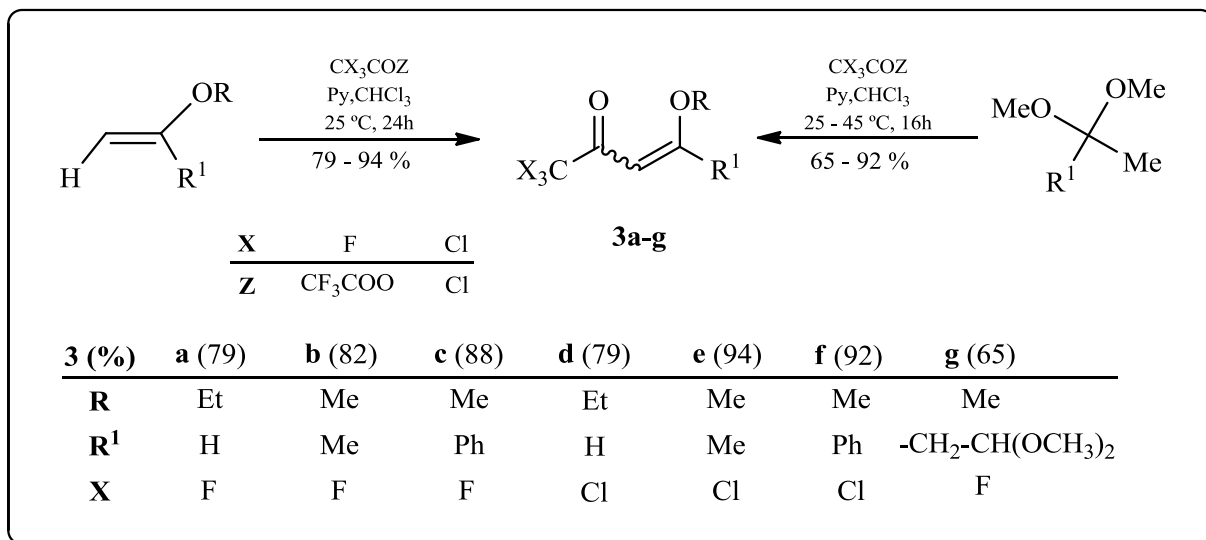


#### Esquema 9

### 3.3 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/2,2-dimetoxietil)-1,1,1-trihalo-3-alkuen-2-onas (3a-g)

A síntese dos compostos **3a-g** foi procedida com base em metodologias utilizadas pelos pesquisadores do NUQUIMHE.<sup>10d,11c,39b</sup>

A reação de acilação foi realizada adicionando-se anidrido trifluoracético ou cloreto de tricloroacetila a uma mistura de piridina, enoléter ou acetal em clorofórmio anidro, sob banho de gelo e agitação magnética. A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 24 horas, para os enoléteres adquiridos comercialmente, e 16 horas a 45 °C para os acetais derivados das cetonas sintetizados previamente. As misturas foram submetidas ao processo de extração padrão descrito pela literatura e os produtos foram purificados por destilação à pressão reduzida. Este trabalho permitiu isolar estes produtos com rendimentos similares aos descritos pela literatura (Esquema 10).

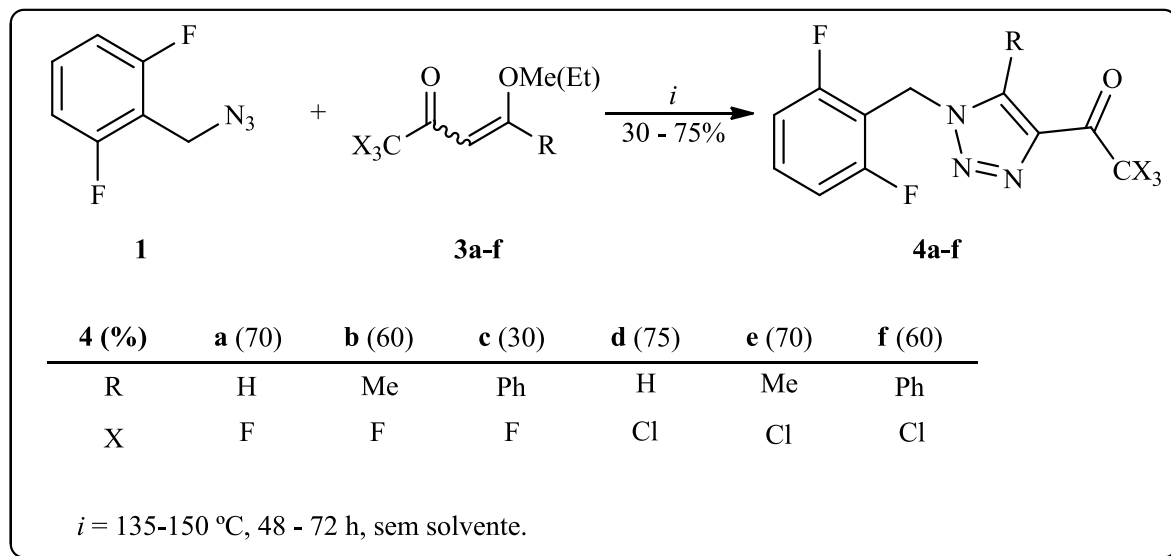


Esquema 10

### 3.4 Síntese de Triazóis Trialoacetil Substituídos (4a-f)

A síntese dos compostos **4a-f** foi procedida com base na metodologia descrita por Moraes.<sup>37</sup> A síntese destes compostos foi realizada pela reação de cicloadição 1,3-dipolar entre as cetonas **3a-f** e a azida **1**, em tempos reacionais que variaram de 2 a 3 dias e temperaturas na faixa de 135-150 °C (Esquema 11). Exceto para os compostos aril substituídos, os quais foram purificados por cromatografia, os demais produtos foram purificados por recristalização em solução acetato de etila/hexano 1:1 (v/v).

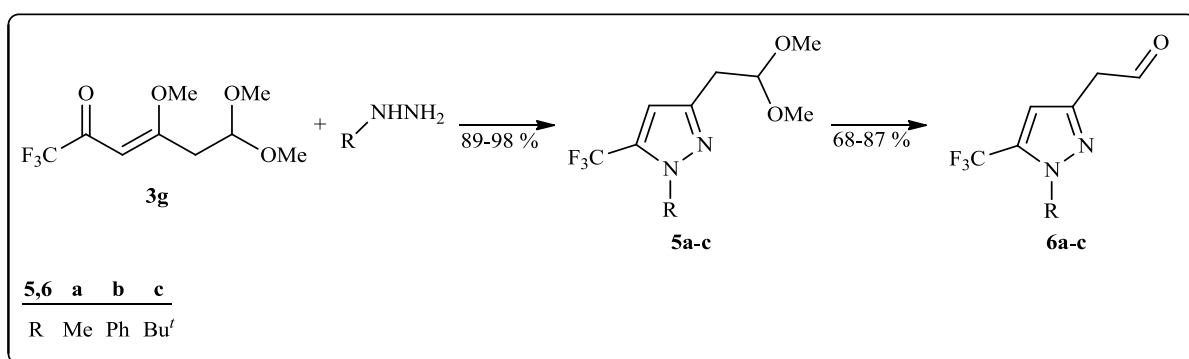
O baixo rendimento observado para o composto **4c** deve-se ao fato deste ter sido obtido como uma mistura de isômeros na proporção de 1:1, sendo empregado apenas o isômero 4-trifluoroacetil nas reações de alilação.



Esquema 11

### 3.5 Síntese de Pirazóis Acetal Substituídos e Aldeídos Derivados (5, 6a-c)

Neste capítulo será descrita a metodologia utilizada para o aumento do escopo de um trabalho prévio do grupo NUQUIMHE,<sup>36</sup> visando a síntese de uma série inédita de 1*H*-pirazóis trifluormetil substituídos contendo o substituinte 2,2-dimetoxietil como função acetal na posição 3 do anel pirazolínico (**5a-c**), a partir de reações de ciclo condensações entre a 1,1,1-trifluór-4,6,6-trimetóxi-hex-3-en-2-ona (**3g**) com metil, fenil e *tert*-butil hidrazina, e a obtenção de seus aldeídos derivados (**6a-c**) através de reações de desproteção da função acetal (Esquema 12).

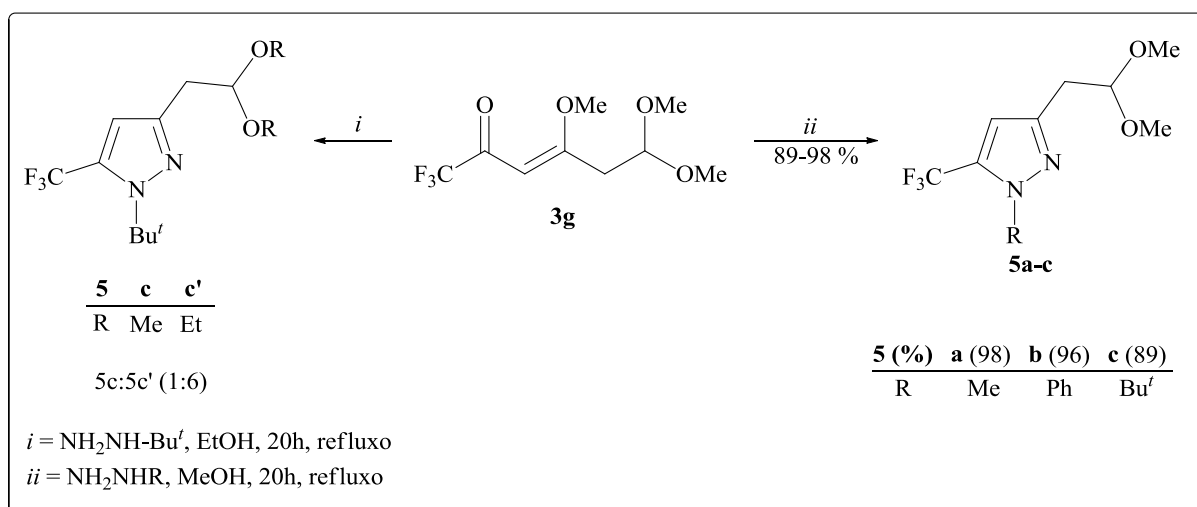


Esquema 12

Conjuntamente com a parte sintética, serão apresentadas as principais propriedades físicas destes novos compostos, assim como sua caracterização pelos métodos citados anteriormente.

### 3.5.1 Síntese de 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1*H*-pirazóis (**5a-c**)

Há muitos procedimentos para a síntese de pirazóis e, geralmente, estes métodos são complementares, podendo fornecer diferentes tipos de substituintes no composto formado. Contudo, a maioria é sintetizada por reações de ciclocondensações do tipo *CCC + NN* [3 + 2].<sup>35</sup> A síntese dos pirazóis **5a-c** foi realizada de maneira similar, entre a cetona **3g** e as respectivas hidrazinas. A síntese foi conduzida de forma similar a descrita pela literatura,<sup>36</sup> no entanto, empregando metanol como solvente, sob temperatura de refluxo, por um tempo reacional de 20 horas. Embora etanol permita fornecer maior energia térmica para o sistema, o emprego deste na síntese do composto **5c**, sob as mesmas condições descritas, promoveu a troca parcial das metoxilas da função acetal por etoxilas, resultando em uma mistura de produtos 2,2-dietoxietil e 2,2-dimetoxietil na proporção de 6:1 (determinado por RMN). Desta forma, nas condições estabelecidas no presente trabalho, os produtos puderam ser obtidos de forma pura com rendimentos na faixa de 89-98 % (Esquema 13).

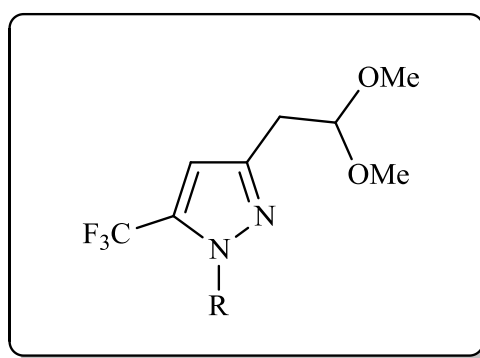


**Esquema 13**

## 3.5.1.1 Purificação dos Pirazóis 5a-c

Os compostos **5a-b** foram isolados do meio reacional de forma pura. O composto **5c**, pelo fato de ter sido sintetizado com hidrazina na forma de cloridrato, teve de ser lavado com solução HCl 10% (v/v) e submetido à extração por solventes ativos (ver materiais e métodos). Por apresentarem aspecto oleoso, a comprovação de suas purezas por análise elementar foi dificultada. Estes foram então caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 8 mostra as propriedades físicas dos compostos.

Tabela 8 - Propriedades Físicas dos Compostos 5a-c.



Nº	R	Aspecto Físico	Rend. (%) <sup>a</sup>	Fórmula Molecular	HRMS
					(g/mol)
					Calc.
					Exp.
5a	Me	Óleo	98	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	238,0928 238,0929
5b	Ph	Óleo	95	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	300,1086 300,1104
5c	Bu <sup>t</sup>	Óleo	89	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	280,1399 280,1468

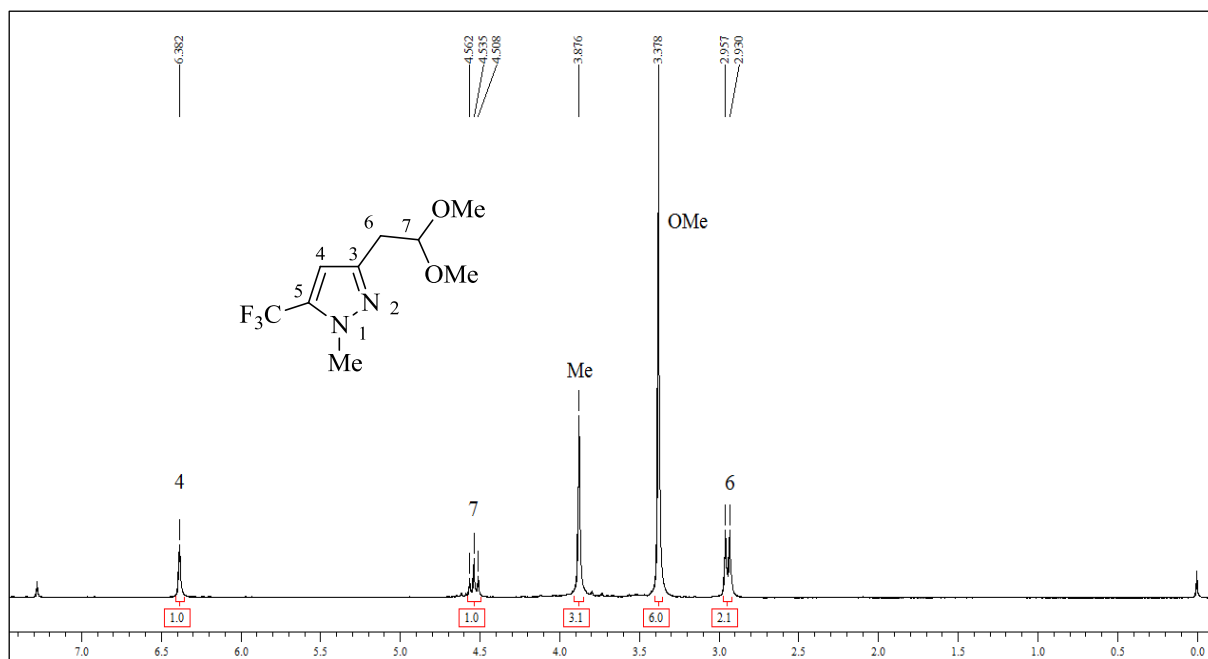
[a] Rendimentos dos compostos isolados.

### 3.5.1.2. Identificação Espectroscópica dos Pirazóis **5**

A identificação espectroscópica dos compostos **5a-c** foi realizada por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$ , cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (GC-MS), e por dados da literatura de compostos estruturalmente similares publicados previamente pelo NUQUIMHE.<sup>36</sup> Os espectros de RMN foram registrados em  $\text{CDCl}_3$ , utilizando TMS como referência interna.

#### 3.5.1.2.1 RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos **5a-c**

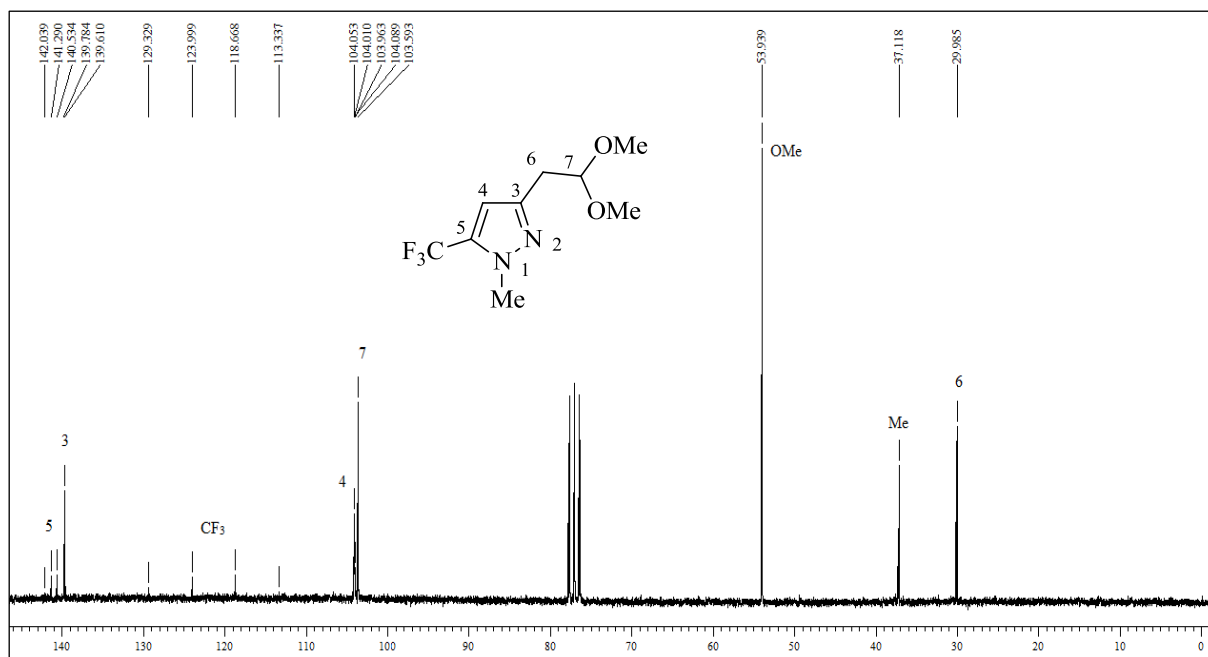
A atribuição de sinais para o  $^1\text{H}$ , e  $^{13}\text{C}$  para a série dos compostos **5** foi baseada a partir da interpretação dos dados do composto **5a**. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  deste composto (Figura 4), pode-se verificar os principais sinais comuns aos 5-trifluormetil-1*H*-pirazóis, como singletos na região de 6,3-6,7 ppm, referentes ao H-4 do anel pirazolínico, tripletos na região de 4,5-4,7 ppm, singletos na faixa de 3,3-3,4 ppm e dubletos na região de 2,9-3,0 ppm, todos referentes ao substituinte 1,1-dimetoxietil. Aparecem também os sinais referentes aos hidrogênios dos substituintes ligados ao N1 do pirazol.



**Figura 4** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 200,13 MHz de 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5a**), em clorofórmio-*d*<sub>1</sub>.

Assim como no espectro de RMN <sup>1</sup>H, o espectro de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} do pirazol **5a** também exibe diversos sinais comuns a toda série dos compostos **5**, como um sinal na região de 139,6-148,4 ppm, referente ao C-3. Devido à presença dos três átomos de flúor nas moléculas, muitos dos carbonos vizinhos se apresentam sob a forma de quartetos, os quais têm seus deslocamentos químicos expressados a partir da média aritmética dos quatro valores observados. O carbono 5 dos pirazóis aparece na faixa de 132,9-140,9 ppm, exibindo constantes de acoplamento <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 39 Hz. Pela mesma razão, os valores médios dos deslocamentos químicos dos grupos CF<sub>3</sub> dos compostos **5a-c** aparecem na faixa de 119,6-121,3 ppm com <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 268-269 Hz. Um pouco mais distante, o carbono 4 exibe sinais na faixa de 104,0-108,7 ppm, com <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2-3 Hz. O CH (C-7), devido ao elevado efeito eletrônico das metoxilas a que está ligado, aparece na faixa de 103,4 – 103,8 ppm. Os demais sinais do substituinte 2,2-dimetoxietil, CH<sub>2</sub> (C-6) e OMe, aparecem, respectivamente, nas regiões próximas a 30 e 53 ppm. São observados também os sinais correspondentes aos substituintes ligados ao N1 destes pirazóis. Em 37,1 ppm, o singlete correspondente ao grupo metil (composto **5a**), na faixa de 125 – 139 ppm os quatro sinais do grupo fenil (composto **5b**) e em 62,5 e 29,9 os sinais do grupo *tert*-butila (composto **5c**).



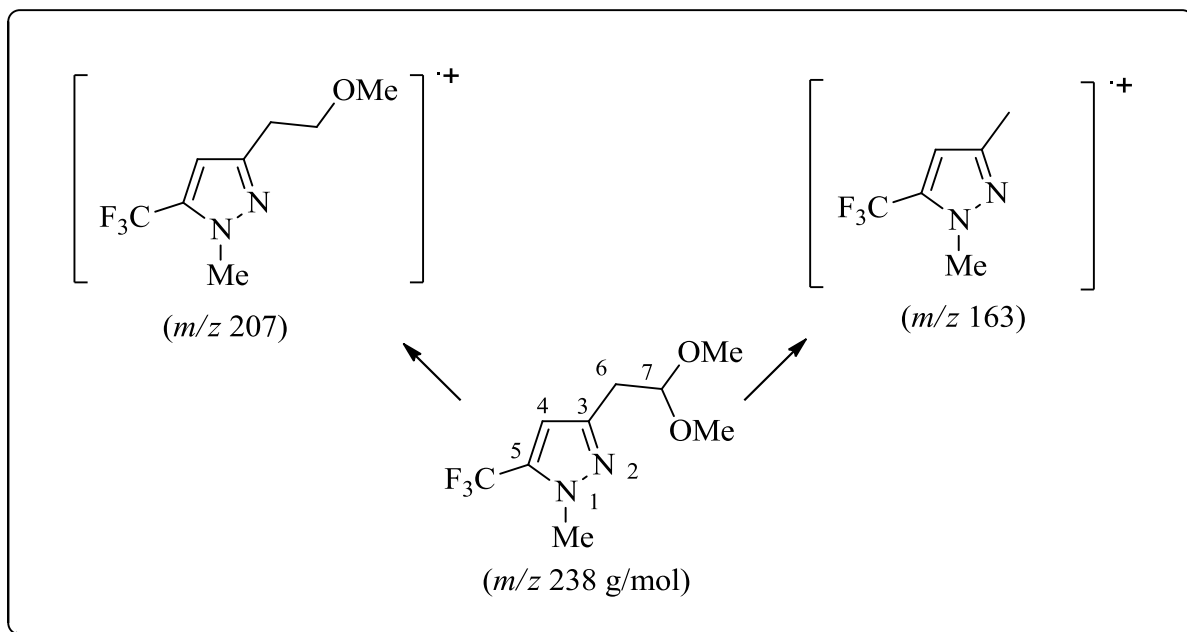


**Figura 5** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 50,3 MHz de 5-(Trifluorometil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5a**), em clorofórmio- $d_1$ .

### 3.5.1.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos **5a-c**

A análise dos compostos **5a-c** por GC-MS foi realizada de maneira similar a utilizada para os pirazóis previamente descritos pelo NUQUIMHE.<sup>36</sup> Os espectros de massas dos compostos **5a-c** apresentam alguns fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70 eV. Embora nestes compostos não possam ser evidenciados os íons moleculares, observando o padrão de fragmentação do composto **5a** (Esquema 14 e Figura 6), os principais fragmentos que podem ser observados são: o fragmento resultante da perda de um grupo metoxila, o fragmento da perda do grupo  $-\text{CH}(\text{OMe})_2$  e o íon relativo a este grupo ( $m/z$  75).

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS para os compostos **5a-c** estão descritos na Tabela 9. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN), II (GC-MS) e III (HRMS) desta dissertação.



Esquema 14

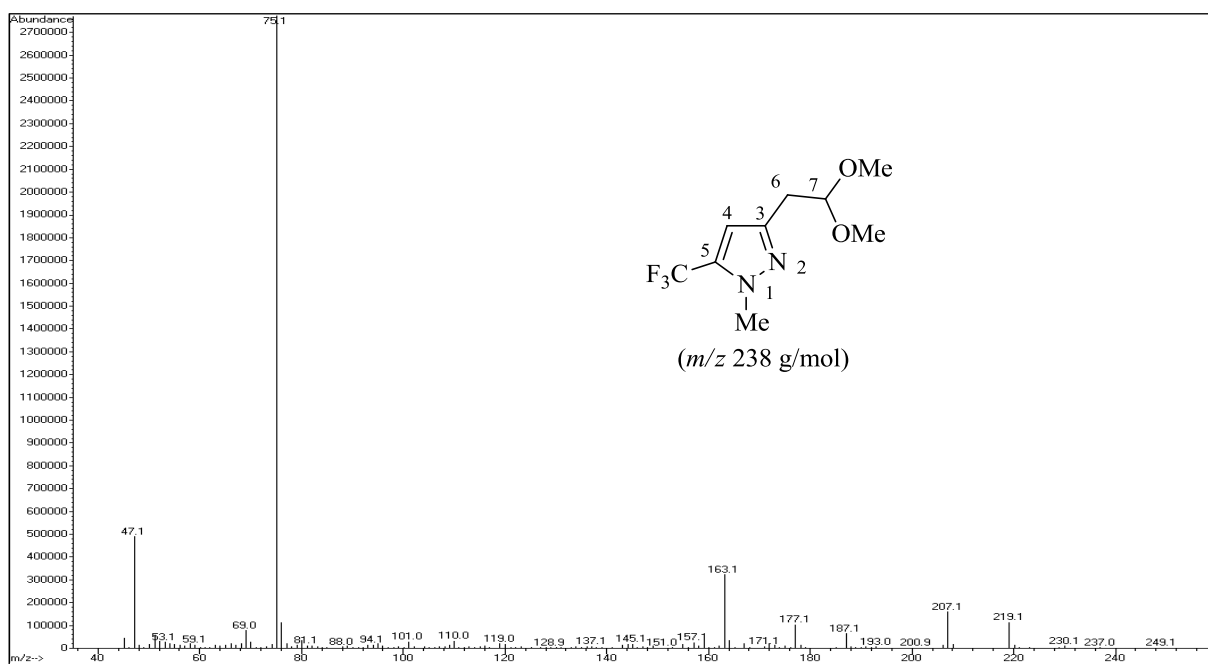
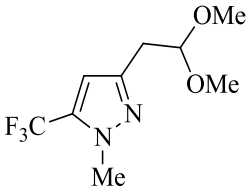
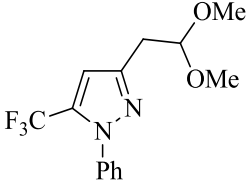
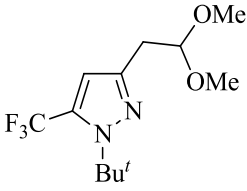


Figura 6 - Espectro de massas de 5-(trifluorometil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5a**).

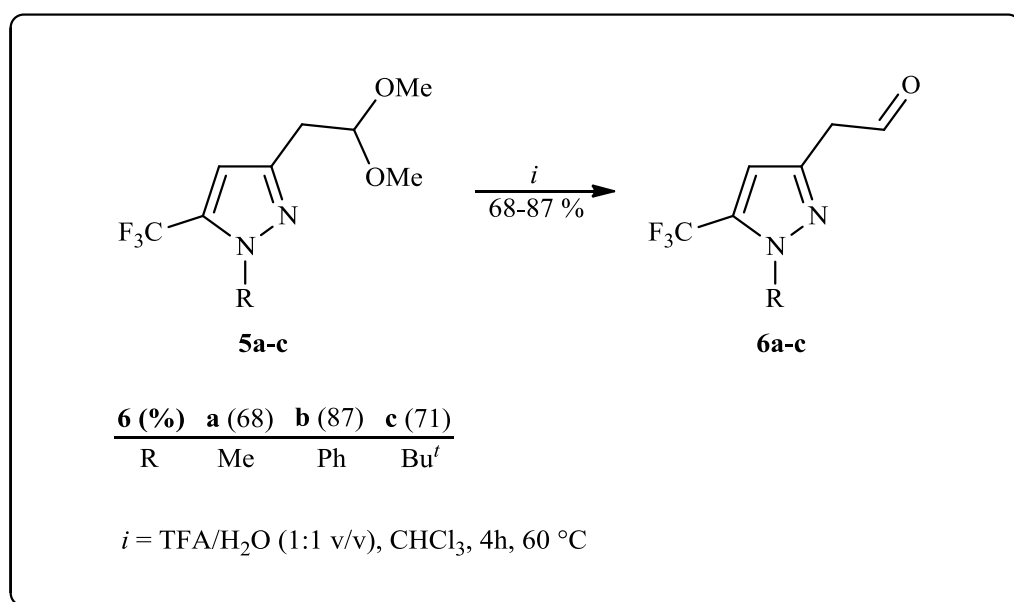
**Tabela 9** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos Compostos **5a-c**.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS <i>m/z</i> (%)
	$\delta$ = ppm	<i>J</i> (Hz)	$\delta$ = ppm	<i>J</i> (Hz)	
<b>5a</b> 	6,38 (s, 1H, H-4); 4,53 (t, 1H, <i>J</i> = 6, H-7); 3,87 (s, 3H, Me); 3,37 (s, 6H, H-7a-b); 2,94 (d, 2H, <i>J</i> = 6, H-6).		140,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ , C-5); 139,6 (C-3); 121,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$ , CF <sub>3</sub> ); 104,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 103,6 (C-7); 53,9 (C-7a-b); 37,1 (Me); 29,9 (C-6).		207 (8), 163 (10), 75 (100), 47 (37)
<b>5b</b> 	7,46 (5H, Ph); 6,72 (s, 1H, H-4); 4,69 (t, 1H, <i>J</i> = 6, H-7); 3,40 (s, 6H, H-7a-b); 3,03 (d, 2H, <i>J</i> = 6, H-6).		148,4 (C-3); 138,9; 129,0; 128,9; 125,4 (Ph); 132,9 (q, $^2J = 39$ , C-5); 119,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269$ , CF <sub>3</sub> ); 108,7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3$ , C-4); 103,4 (C-7); 53,2 (C-7a-b); 31,8 (C-6).		269 (40), 225 (20), 75 (100).
<b>5c</b> 	6,56 (s, 1H, H-4); 4,63 (t, 1H, <i>J</i> = 6, H-7); 3,37 (s, 6H, H-7a-b); 2,93 (d, 2H, <i>J</i> = 6, H-6); 1,62 (s, 9H, Bu <sup>t</sup> ).		144,8 (C-3); 131,5 (q, $^2J = 39$ , C-5); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269$ , CF <sub>3</sub> ); 110,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-4); 103,8 (C-7); 53,1 (C-7a-b); 29,9 (Me); 29,5 (C-6).		249 (38), 193 (83), 173 (36), 149 (27), 75 (100), 57 (27)

### 3.5.2 Síntese de 2-(5-(Trifluormetil-1H-pirazol-3-il) acetaldeídos (6a-c)

Transformações de acetais são comumente empregadas na síntese total de estruturas químicas complexas. Diversas metodologias para a inserção e remoção desta função são

conhecidas.<sup>41</sup> Para a desproteção dos acetais **5a-c** aos seus respectivos compostos carbonílicos (**6a-c**), empregou-se uma adaptação da metodologia empregada pelo NUQUIMHE,<sup>36</sup> na qual uma solução de ácido trifluoroacético aquoso (1:1 v/v) e uma solução do acetal em CHCl<sub>3</sub> foram agitadas por 4h a 30 °C. No entanto, para os substratos empregados neste trabalho, as condições descritas pelos autores não forneceram resultados satisfatórios. Este imprevisto pode ser contornado elevando-se a temperatura e aumentando-se o tempo reacional para 60 °C e 4 h, respectivamente (Esquema 15). Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos sob a forma de óleos.



**Esquema 15**

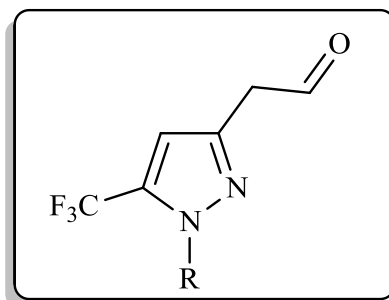
### 3.5.2.1 Purificação dos Compostos **6a-c**

Os compostos **6a-c** foram isolados do meio reacional de forma pura. Estes se apresentaram como óleos viscosos, o que dificultou a remoção do solvente das amostras utilizadas para análise elementar. Assim, com exceção do composto **6b**, os demais aldeídos

<sup>41</sup> Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective groups in organic synthesis*. 3<sup>rd</sup> ed. John Wiley & Sons Inc. New York, 1999.

foram identificados por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) logo após serem removidos do meio reacional. A Tabela 10 mostra as propriedades físicas dos compostos.

**Tabela 10** - Propriedades Físicas dos Compostos **6a-c**.



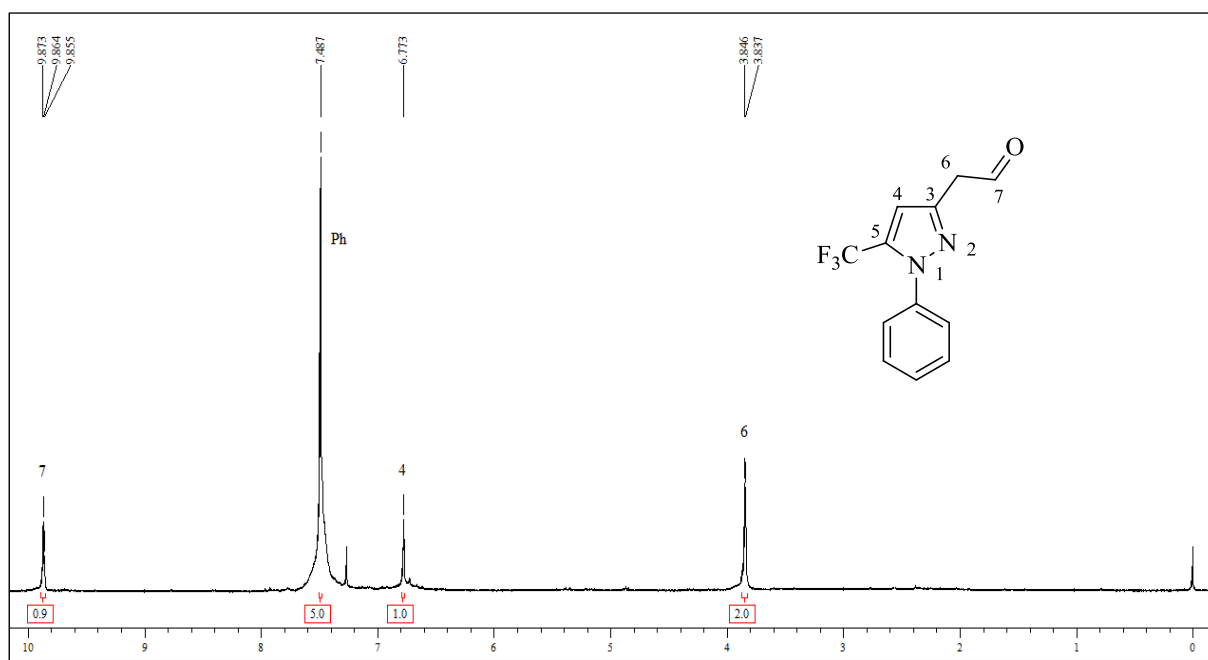
Nº	R	Rend. (%)	Fórmula Molecular	Análise Elementar			HRMS (g/mol)	
				Calc. (%)	Exp. (%)		Calc. Exp.	
				C	H	N		
<b>6a</b>	Me	68	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O				192,0510 192,0505	
<b>6b</b>	Ph	87	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	56,70 56,22	3,57 3,62	11,02 10,75	254,0667 -	
<b>6c</b>	Bu <sup>t</sup>	71	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O				234,0980 234,0975	

### 3.5.2.2. Identificação Espectroscópica dos Compostos 6

A identificação espectroscópica dos compostos **6a-c** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (GC-MS) e por dados da literatura de compostos estruturalmente similares publicados previamente pelo NUQUIMHE.<sup>36</sup> Os espectros de RMN foram registrados em CDCl<sub>3</sub>, utilizando TMS como referência interna. As pequenas variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes ligados ao N1.

### 3.5.2.2.1 RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ dos Compostos **6a-c**

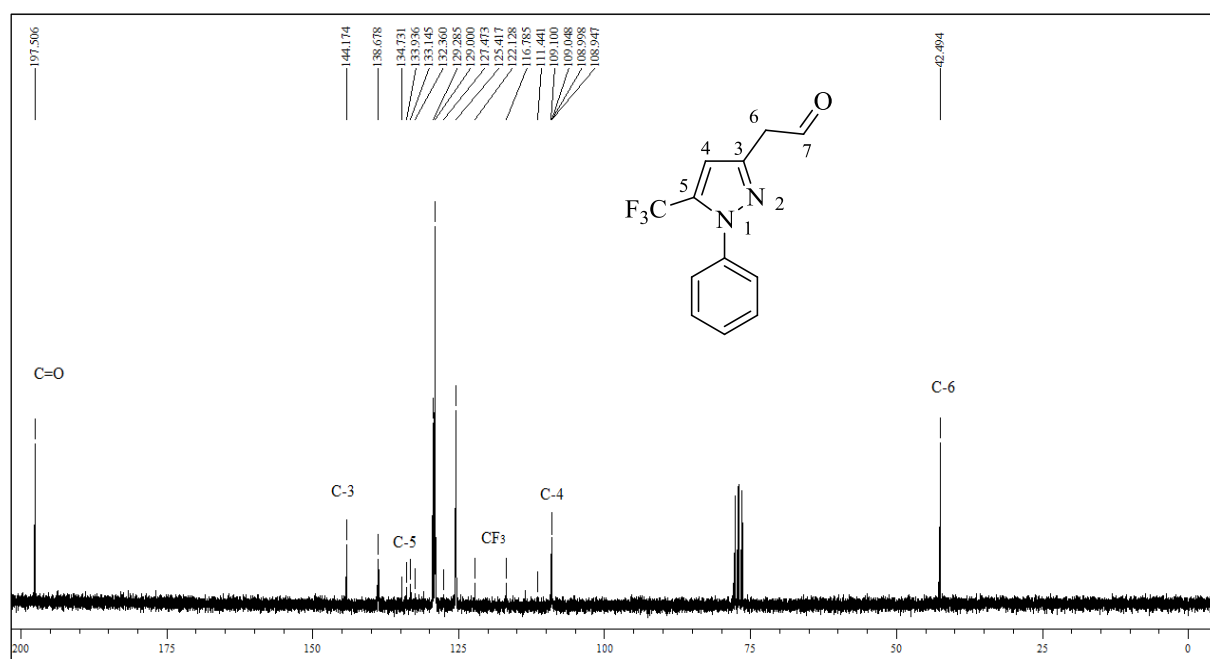
A atribuição de sinais para RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  para os compostos **6a-c** foi baseada a partir da elucidação estrutural do composto **6b**, realizada através de dados de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 7) e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (Figura 8) e baseando-se também nos dados espectroscópicos do composto precursor **5b**. Os principais sinais comuns aos compostos **6a-c** são tripletos na faixa de 9,7-9,8 ppm, correspondentes ao átomo de hidrogênio da função aldeído. Também observa-se em 6,4-6,7 ppm um singlete referente ao H-4 do sistema aromático e em 3,7-3,8 um dubleto referente aos hidrogênios metilênicos vizinhos à carbonila. Nos espectros também observam-se os sinais referentes aos hidrogênios dos substituintes ligados ao N1 dos pirazóis que, para o composto **6b**, aparece como um singlete alargado em 7,48 ppm, correspondente aos 5 hidrogênios do grupo fenil.



**Figura 7** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6b**), em clorofórmio- $d_1$ .

Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  dos aldeídos **6a-c** exibem um sinal na faixa de 194,7-198,6 ppm, referente ao carbono da função aldeído, outro sinal na faixa de 135,0-144,1 ppm, referente ao C-3 e um quarteto com  $^2J_{\text{C-F}} = 38-40$  Hz na região de 132,1-142,3 ppm

correspondente ao C-5 dos heterociclos. O carbono do grupo trifluormetil apresenta deslocamentos químicos na faixa de 119,4-121,0 ppm, com  $^1J_{C-F} = 268-269$  Hz. Com um  $^3J_{C-F} = 2-4$  Hz, o C-4 do heterociclo se apresenta como quartetos na faixa de 105,3-110,4 ppm, enquanto que o carbono metilênico vizinho a carbonila (C-6) exibe um singlete em 40,1-42,6 ppm. Os sinais dos carbonos dos substituintes ligados ao N1 do heterociclo também são evidenciados nos espectros nas faixas adequadas as características alquílicas ou acrílicas dos substituintes.

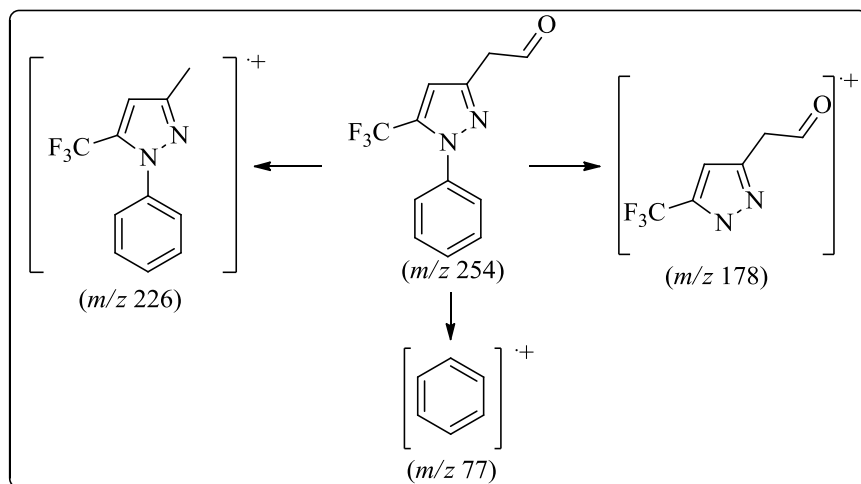


**Figura 8** - Espectro de RMN  $^{13}C$   $\{^1H\}$  a 50,3 MHz de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6b**), em clorofórmio- $d_1$ .

### 3.5.2.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos 6a-c

Assim como seus precursores, a análise dos acetaldeídos **6a-c** por GC-MS foi realizada de maneira similar a utilizada para os pirazóis previamente descritos pelo NUQUIMHE.<sup>36</sup> Os espectros de massas destes compostos apresentam uma série de fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos do composto **6b** (Esquema 16 e Figura 9) são: o íon molecular ( $m/z$  254), o fragmento resultante da perda do grupo aldeído ( $m/z$  226) e o íon relativo ao substituinte ligado ao N1 ( $m/z$  77).

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS para os compostos **6a-c** estão descritos na Tabela 11. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta dissertação.



Esquema 16

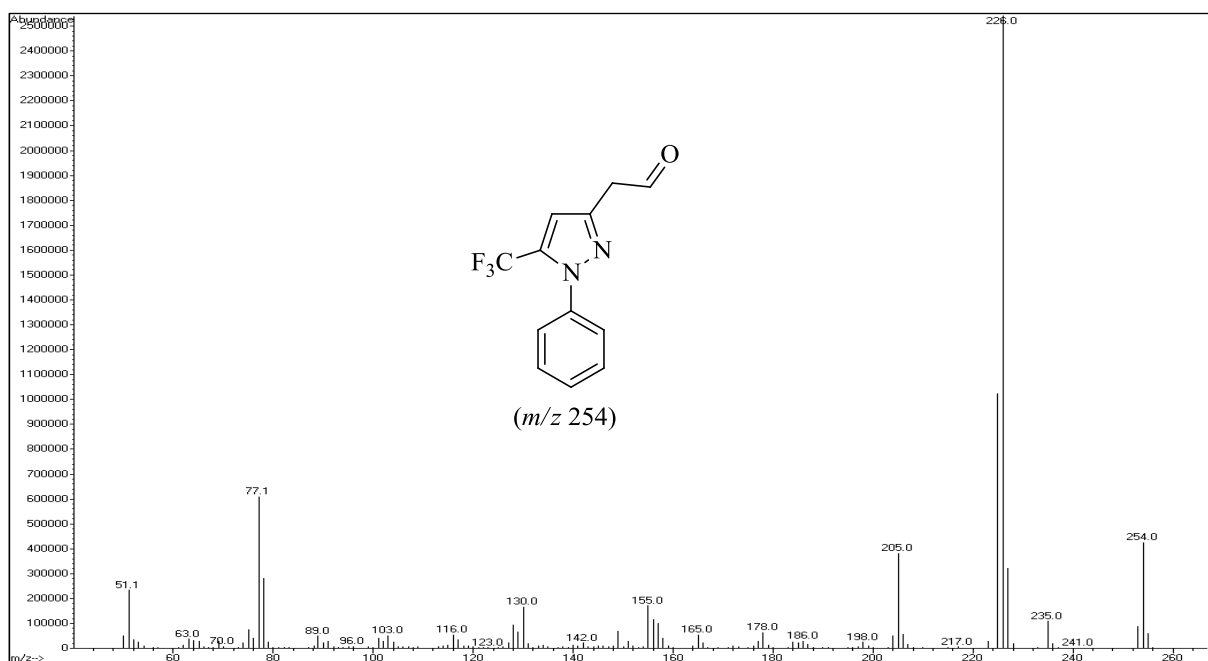
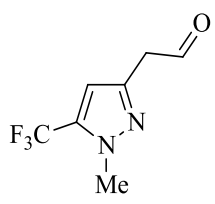
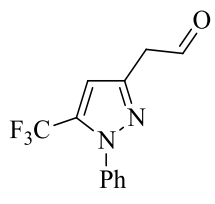
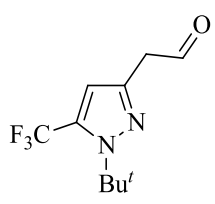


Figura 9 - Espectro de massas de 2-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6b**).



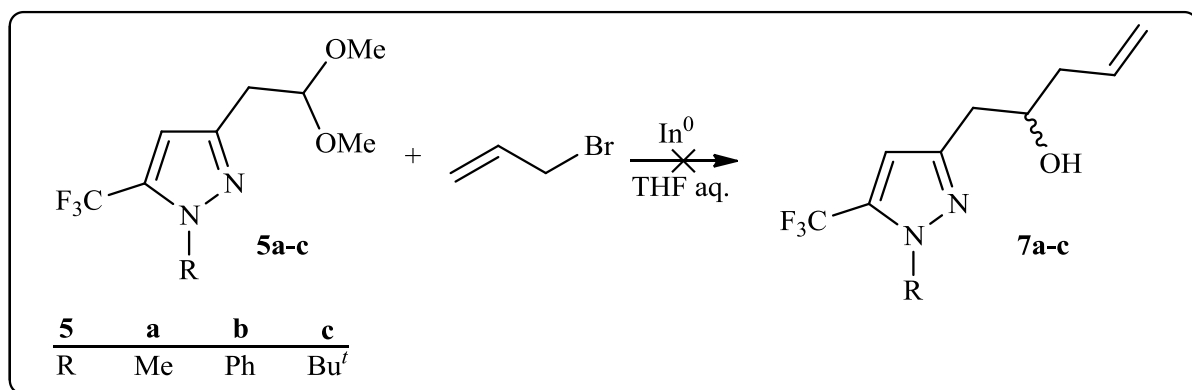
**Tabela 11** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos Compostos **6a-c**.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<p><b>6a</b></p> 	9,74 (t, 1H, $J = 1$ ; H-7); 6,48 (s, 1H, H-4); 3,84 (d, 2H, $J = 1$ , H-6); 3,83 (s, 3H, Me)		194,8 (CH=O, C-7); 141,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ , C-5); 135,0 (C-3); 121,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$ , $\text{CF}_3$ ); 105,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 40,1 (C-6); 37,1 (s, $\text{CH}_3$ )		192 ( $\text{M}^+$ , 20), 163 (100), 69 (7)
<p><b>6b</b></p> 	9,86 (t, 1H, $J = 2$ ; H-7); 7,48 (s, 5H, Ph); 6,77 (s, 1H, H-4); 3,84 (d, 2H, $J = 2$ , H-6)		197,5 (CH=O, C-7); 144,1 (C-3); 138,6; 129,2; 129,0; 125,4 (Ph); 133,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 40$ , C-5); 119,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269$ , $\text{CF}_3$ ); 109,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 42,4 (C-6)		254 ( $\text{M}^+$ , 17), 226 (100), 205 (15), 77 (23)
<p><b>6c</b></p> 	9,79 (t, 1H, $J = 2$ , H-7); 6,62 (s, 1H, H-4); 3,70 (d, 2H, $J = 2$ , H-6); 1,64 (s, 9H, $\text{Bu}^t$ )		198,6 (CH=O, C-7); 140,4 (C-3); 132,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 39$ , C-5); 120,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269$ , $\text{CF}_3$ ); 110,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-4); 63,0 (C <i>tert</i> -butil); 42,6 (C-6); 29,8 (q, $J = 2$ , $\text{CH}_3$ $\text{Bu}^t$ )		219 (5), 179 (87), 159 (37), 150 (100), 130 (13), 101 (11), 75 (10), 57 (83)

### 3.6 Trialoacetil e Trifluormetil Azóis em Reações de Alilação: Síntese de Álcoois Heteroaril Homoalílicos (7, 8)

Dentre os métodos existentes para a obtenção de álcoois homoalílicos, as reações de alilação de compostos carbonílicos mediadas por metais consistem em um dos métodos mais fáceis e convenientes para esta proposta.<sup>16a-b</sup> Como visto anteriormente, desde sua descoberta por Barbier em 1899,<sup>6</sup> diversos metais de baixa valência, como Li, Mg, Mn, Zn, Sn e outros tem sido empregados neste tipo de reação,<sup>5</sup> tendo suas características bem documentadas. Em 1988 Araki *et al.*<sup>42</sup> reportaram a primeira alilação promovida por In<sup>0</sup> e, desde então, diversos estudos tem sido dedicados a este metal, dado as diversas vantagens que apresenta sobre os demais, como atoxicidade, possibilidade do uso de meio aquoso e por não necessitar de aquecimento ou sonicação para promover as reações.

Para a síntese dos álcoois **7a-c**, inicialmente realizaram-se tentativas de alilação direta dos acetais **5a-c**, seguindo a metodologia descrita por Kwon e colaboradores.<sup>43</sup> Neste trabalho, os autores descrevem a alilação de acetais em THF aquoso (H<sub>2</sub>O/THF = 3/1 v/v) empregando In<sup>0</sup> e brometo de alila na proporção de 1,2:2, respectivamente, em relação ao acetal. As reações foram realizadas a temperatura ambiente por períodos reacionais variados. No entanto, aplicando esta metodologia para os acetais **5a-c**, nenhuma reação foi evidenciada, sendo apenas o material de partida recuperado (Esquema 17).



**Esquema 17**

<sup>42</sup> Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.

<sup>43</sup> Kwon, J. S.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Cho, Y.S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1957.

A análise de um trabalho prévio deste mesmo autor,<sup>44</sup> no qual foi descrito a desproteção seletiva de acetais na presença de brometo de alila aquoso, ficou evidente que a condição é específica apenas para acetais ligados diretamente a grupos que apresentam uma elevada energia de estabilização para o CH da função acetal, o que não acontece para os acetais **5a-c** devido à presença de um carbono metilênico entre a função acetal e o sistema aromático.

Diante desta limitação, se observou a necessidade obrigatória de efetuar a desproteção da função acetal e o isolamento dos 2-(5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il) acetaldeídos (**6a-c**) previamente aos ensaios de homoalilação.

### 3.6.1 Síntese de 5-(Trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-óis (**7a-c**)

Encontrar metodologias que agreguem maior rendimento e praticidade à menor tempo reacional e custo de produção sempre será um dos principais impulsionadores da pesquisa científica. Reações de alilação mediadas por  $\text{In}^0$  é uma das maneiras mais notáveis e bem estabelecida para a formação de ligações C-C, porém o elevado custo deste metal torna a síntese dispendiosa. Assim, buscando alternativas mais econômicas para realizar a síntese dos álcoois pirazolil-homoalílicos **7a-c**, encontrou-se a metodologia descrita por Preite *et al.*<sup>28a</sup>

No respectivo trabalho, os autores utilizaram uma pequena quantidade de  $\text{In}^0$  (10 mol%) e alumínio em excesso (3 mmol) para realizar as reações de alilação. As reações foram conduzidas em dimetilformamida a temperatura de 40-50 °C por um tempo reacional de 18-20 horas, obtendo rendimentos expressivos. Aplicando esta metodologia ao aldeído **6b**, empregando, no entanto, DMA como solvente, obteve-se o álcool **7b** após 36 horas de reação como um óleo viscoso de cor marrom escura com rendimento de 83 %. O emprego de DMA como solvente, ao invés de DMF, é descrito por proporcionar melhores rendimentos.<sup>8</sup>

Ainda que o álcool desejado tenha sido obtido com um rendimento considerável, o tempo reacional foi demasiadamente longo, quando comparado aos de reações mediadas exclusivamente por  $\text{In}^0$ . Para Tanaka e colaboradores,<sup>28b</sup> a função do alumínio neste procedimento seria apenas como fonte de elétrons, assim como ocorre em processos

<sup>44</sup> Kwon, J. S.; Lee, J. G.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Cho, Y. S. *Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 453.

eletroquímicos.<sup>45</sup> No entanto, em estudos posteriores, Hilt e Smolko não descartaram a possibilidade da formação de espécies nucleofílicas de alumínio.<sup>46</sup>

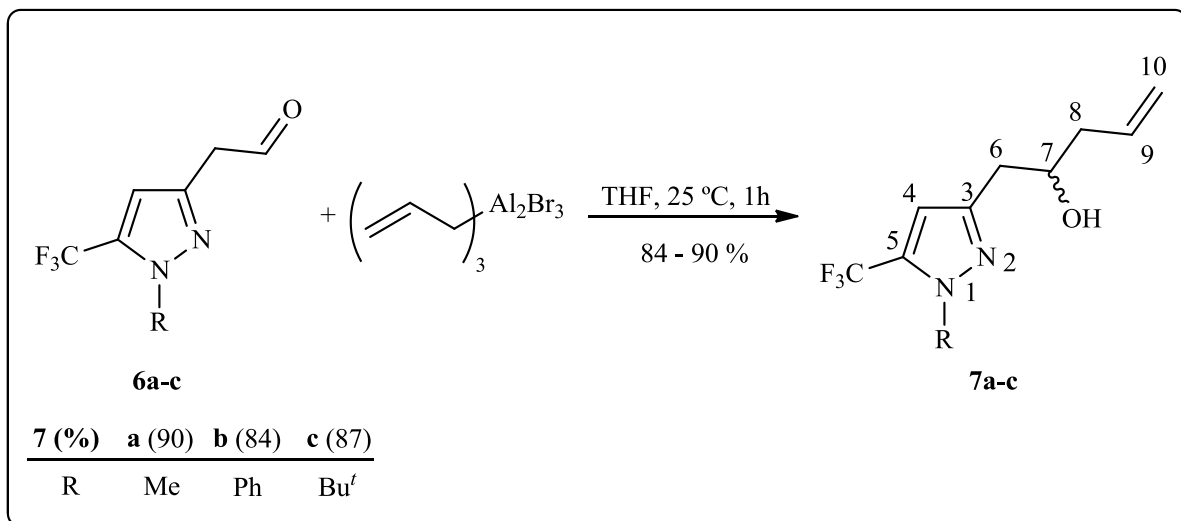
Diferentemente dos dois trabalhos citados acima, a metodologia a que o aldeído **6b** foi submetido não emprega atmosfera inerte, o que levou a supor que os possíveis alilalumínios formados fossem instáveis ao ar, não participando da reação. Com isso, apenas os alilíndios, que são estáveis à presença de ar e água, seriam os promotores da reação, explicando o longo tempo reacional necessário para a total conversão do aldeído.

Embora a síntese de alilalumínio em éter dietílico já houvesse sido descrita por Gaudemar<sup>27a</sup> e Miginiac,<sup>27a</sup> em 2002 Takai e Ikawa<sup>29</sup> reportaram a síntese e caracterização por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto alilalumínio empregando THF como solvente, comprovando a suposição de Hilt e Smolko.<sup>46</sup> O organometálico foi obtido pela inserção de alumínio (1 mmol) à 1,5 mmol de brometo de alila, na presença de 0,05 mmol de In<sup>0</sup> em 5 ml de THF-*d*<sub>8</sub>, sob atmosfera inerte. Após cerca de 30 min. de agitação a temperatura ambiente, todo o alumínio havia sido consumido. Seguindo um procedimento do tipo Grignard, a solução contendo o alilalumínio foi adicionada a uma solução de ciclododecanona (1 mmol) em THF. Após 30 min. de agitação a 10 °C, o álcool homoalílico correspondente foi obtido em 98 % de rendimento.

Seguindo a metodologia descrita acima, empregando, no entanto, Al<sup>0</sup> em excesso, o reagente alilalumínio foi obtido após 1 h de agitação. A reação se mostrou exotérmica, sendo necessário aplicação de banho de gelo para arrefecer o sistema. Após, seguindo o procedimento do tipo Grignard, a solução obtida foi adicionada sobre a solução do aldeído **6b** em THF anidro. A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 1h. Após, adicionou-se solução aquosa de HCl 10% (v/v) e efetuou-se o procedimento de extração com éter dietílico. O álcool homoalílico **7b** foi obtido em 84 % de rendimento. Os compostos **7a** e **7c** foram obtidos seguindo o mesmo procedimento, com rendimentos de 90 e 87 %, respectivamente (Esquema 18).

<sup>45</sup> Uneyama, K.; Matsuda, H.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 6027.

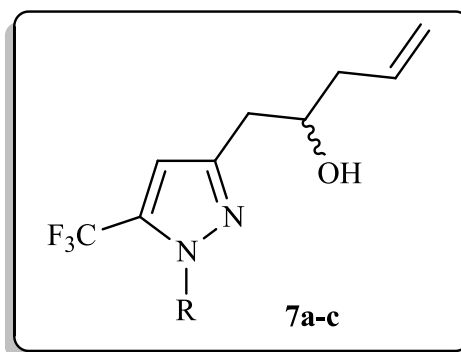
<sup>46</sup> Hilt, G.; Smolko, K. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3399.



Esquema 18

### 3.6.1.1 Purificação dos Compostos 7a-c

Assim como seus precursores, os compostos **7a-c** foram isolados do meio reacional de forma pura. Pelo fato de apresentarem aspecto oleoso, a comprovação de suas purezas por análise elementar foi dificultada. Estes foram então caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). A Tabela 12 mostra as propriedades físicas dos compostos.

**Tabela 12** - Propriedades Físicas dos Compostos **7a-c**.

Nº	R	Rend. (%)	Fórmula Molecular	HRMS
				(g/mol)
				Calc.
				Exp.
<b>7a</b>	Me	90	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	234,0980 234,0971
<b>7b</b>	Ph	84	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	296,1136 296,1143
<b>7c</b>	Bu <sup>t</sup>	87	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	276,1449 276,1444

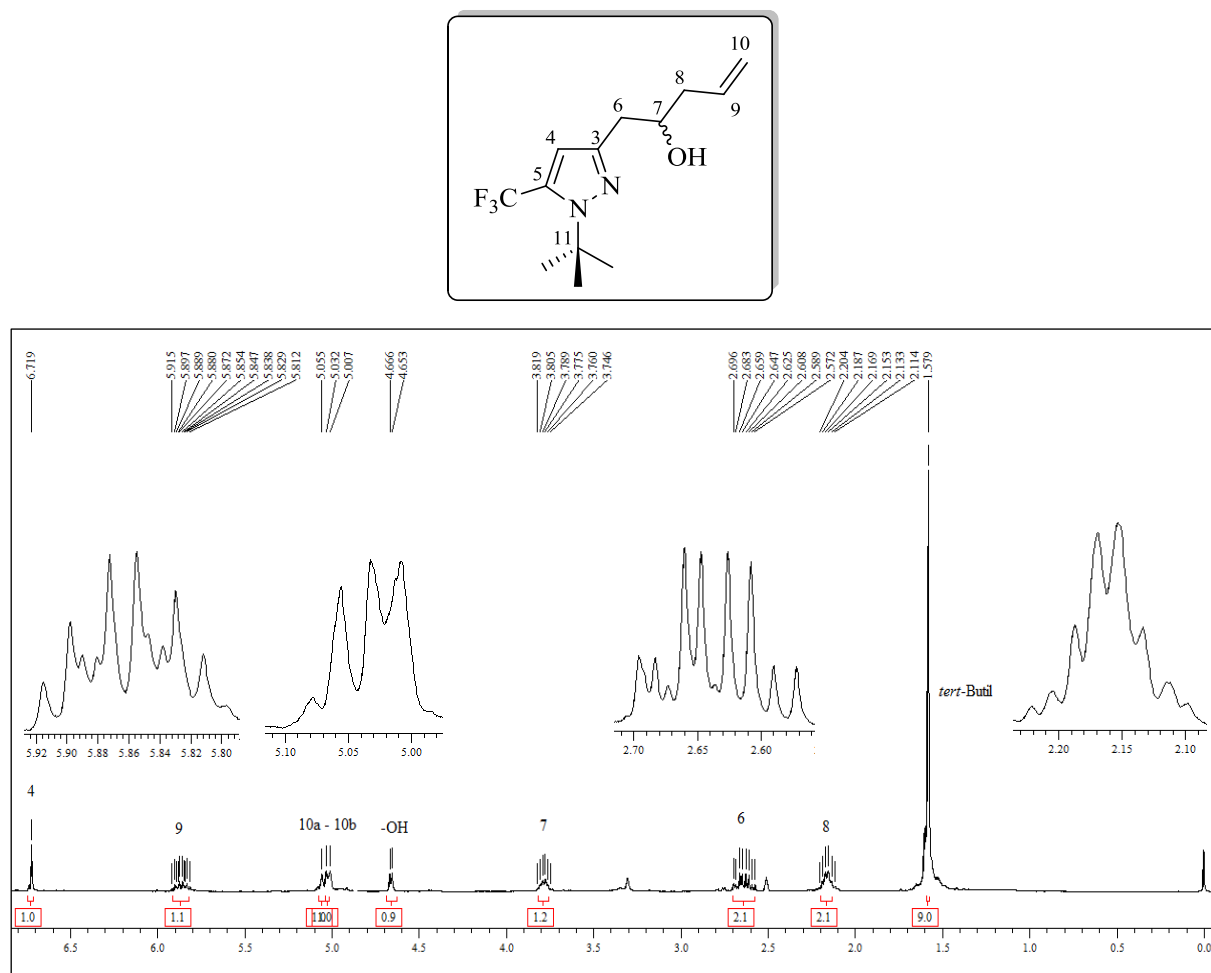
### 3.6.1.2 Identificação Espectroscópica dos Álcoois Pirazolil Homoalílicos 7

A identificação espectroscópica dos compostos **7a-c** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} e cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (GC-MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>, utilizando TMS como referência interna. As variações encontradas para deslocamentos químicos devem-se aos substituintes ligados ao N1.

#### 3.6.1.2.1 RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos Compostos 7a-c

A atribuição de sinais para RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} para os compostos **7a-c** foi baseada a partir da elucidação estrutural do composto **7c** (Figuras 10 e 15). Esta, por sua vez, foi obtida

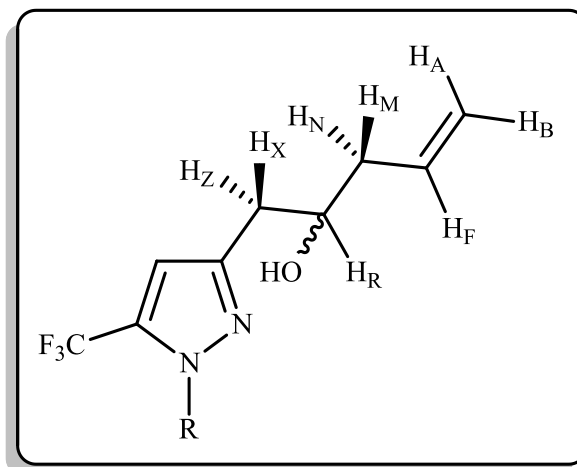
por comparação dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  com os dados espectroscópicos do respectivo precursor **6c**.



**Figura 10** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz de 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7c**), em  $\text{DMSO}-d_6$ .

Como esperado, o sistema de spins da porção álcool homoalílico ligado ao C-3 dos pirazóis **7a-c** exibe um complexo conjunto de sinais que, de acordo com as regras de notação de Pople,<sup>47</sup> foi designado como um sistema ABFMNRXZ (Figura 11).

<sup>47</sup> Becker, E. *High Resolution NMR Theory and Chemical Application*, 3th Edn. Academic Press, 2000, pp 139 – 181.



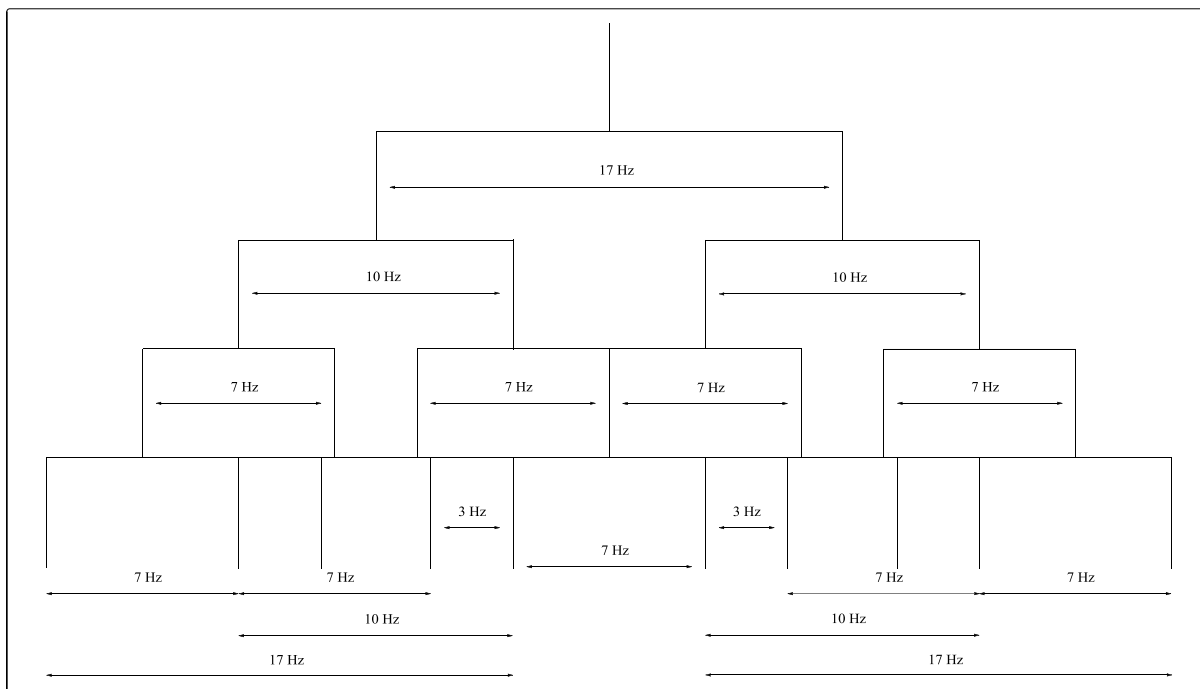
**Figura 11** - Notação de Pople para o sistema de spin da porção álcool homoalílico dos compostos **7**.

Pelo fato dos grupos metilênicos não apresentarem sinais tão bem resolvidos quanto os demais multipletos do espectro, estes receberam letras do alfabeto mais próximas (MN e XZ). O CH<sub>2</sub> ligado ao heterociclo mostra dois dubletos de dubletos ligeiramente separados na faixa de 2,6 – 2,8 ppm, enquanto que o vizinho a dupla ligação exibe um conjunto de sinais de segunda ordem na faixa de 2,1–2,2 ppm.

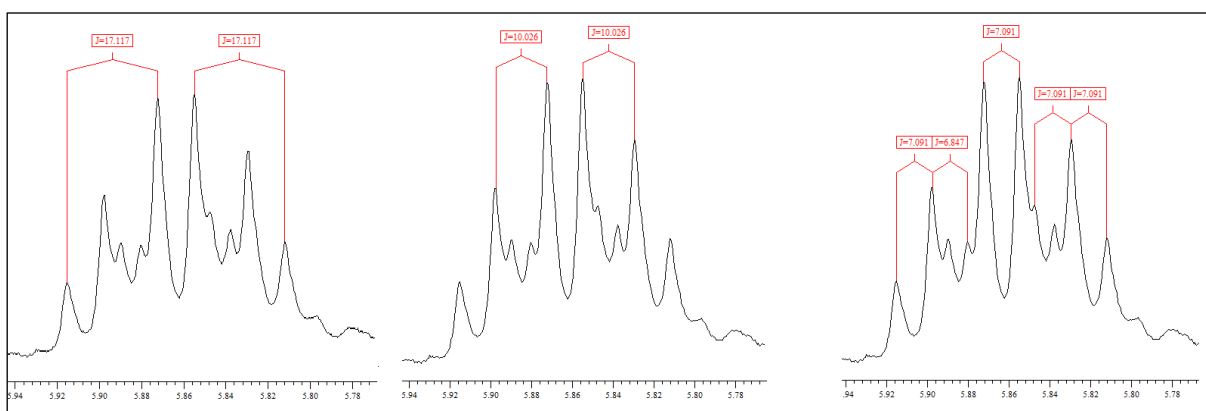
Apesar de no composto **7a** o hidrogênio ligado ao carbono assimétrico C-7 aparecer sobreposto com o grupo metila ligado ao N1 do pirazol, para os demais compostos este sinal exibe um deslocamento químico em torno de 3,8 ppm, apresentando constantes de acoplamento de 6 Hz com os grupos metilênicos e de 5 Hz com a hidroxila da função álcool. Por sua vez, o hidrogênio do grupo hidroxila aparece próximo a 4,6 ppm, exibindo um dubleto com  $J = 5$  Hz.

Deduzido previamente pelo triângulo de Pascal (Figura 12), o multiplete relativo ao H-9 apresenta um dubleto de dubletos de tripletos na região de 5,8 – 5,9 ppm, com constantes de acoplamento igual a 17, 10 e 7 Hz, respectivamente (Figura 13).



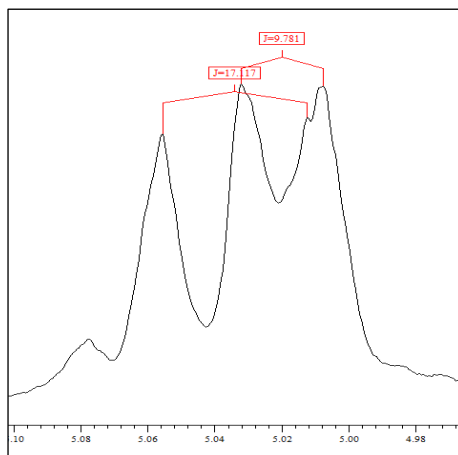


**Figura 12** - Triângulo de Pascal para o CH da porção alílica dos compostos **7a-c**.



**Figura 13** - Constantes de acoplamento do CH alílica do composto **7c**.

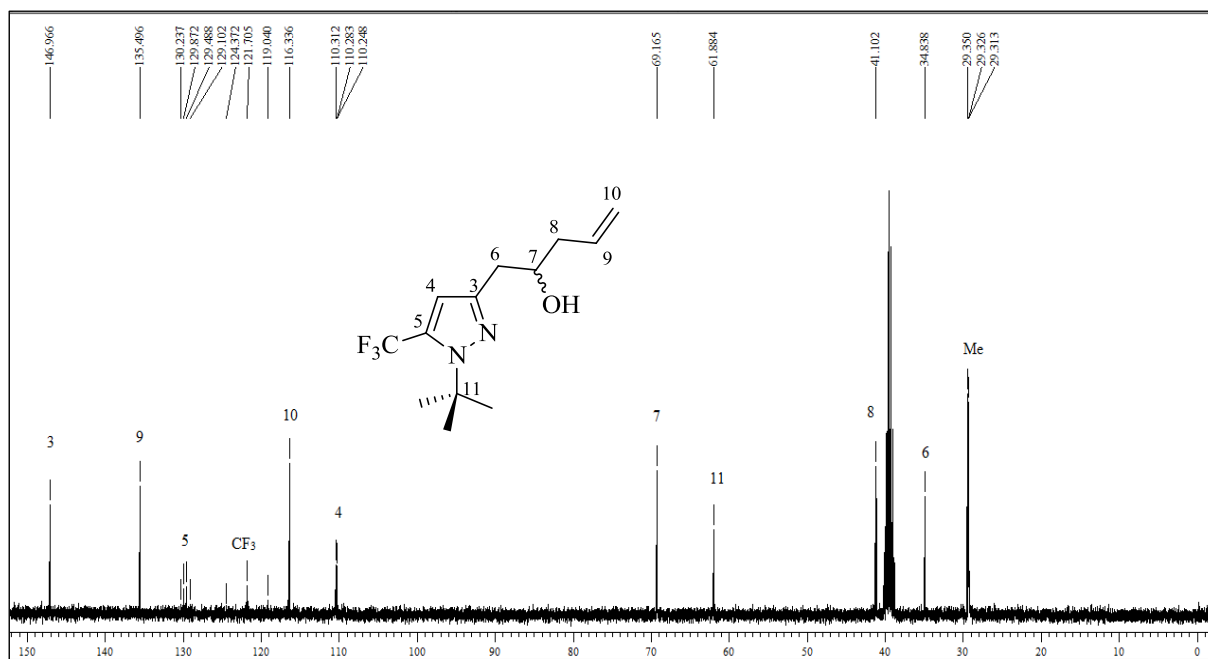
Ainda que os sinais internos apareçam sobrepostos, o CH<sub>2</sub> da dupla alílica (H-10) mostrou-se como dois dubletos de dubletos na região de 5,0 ppm, com constantes de acoplamento vicinais AF = 17 Hz e BF = 10 Hz (Figura 14).



**Figura 14** - Constantes de acoplamento do CH<sub>2</sub> da dupla alílica do composto **7c**.

Os singletos relativos ao H-4 dos heterociclos não sofreram grandes variações de deslocamento químico quando comparados aos valores dos seus respectivos precursores, mantendo-se próximos a 6,7 ppm. Esta constatação também foi válida para os sinais correspondentes aos substituintes do N1 do anel pirazolínico.

Os espectros de RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos álcoois **7a-c** mostram sinais na faixa de 142,7-150,7 ppm referentes ao C-3 dos sistemas heterocíclicos, e em torno de 135 ppm correspondentes ao C-9. Devido às diferenças dos efeitos dos substituintes ligados ao N1, o C-5 de cada heterociclo exibe um quarteto na faixa de 129,6 – 138,7 ppm com um <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37 – 38 Hz. Os grupos CF<sub>3</sub> exibem sinais na faixa de 119,6 – 121,5 ppm com um <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 268 Hz. Por não sofrerem tanta influência eletrônica dos substituintes do heterociclo, o C-10 exibe sinais na faixa de 116,3 – 116,5 ppm. O C-4 mostra-se como um quarteto na faixa de 103,4 – 110,2 ppm com <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2 – 3 Hz. O sinal correspondente ao C-7 aparece na faixa de 68,8 – 69,1 ppm. O carbono metilênico 8 exibe seu sinal em 41,1 ppm para todos os compostos, enquanto que o sinal do C-6 aparece na faixa de 32,1 – 34,8 ppm. Também são evidentes os sinais correspondentes aos substituintes ligados ao N1 do heterociclo.

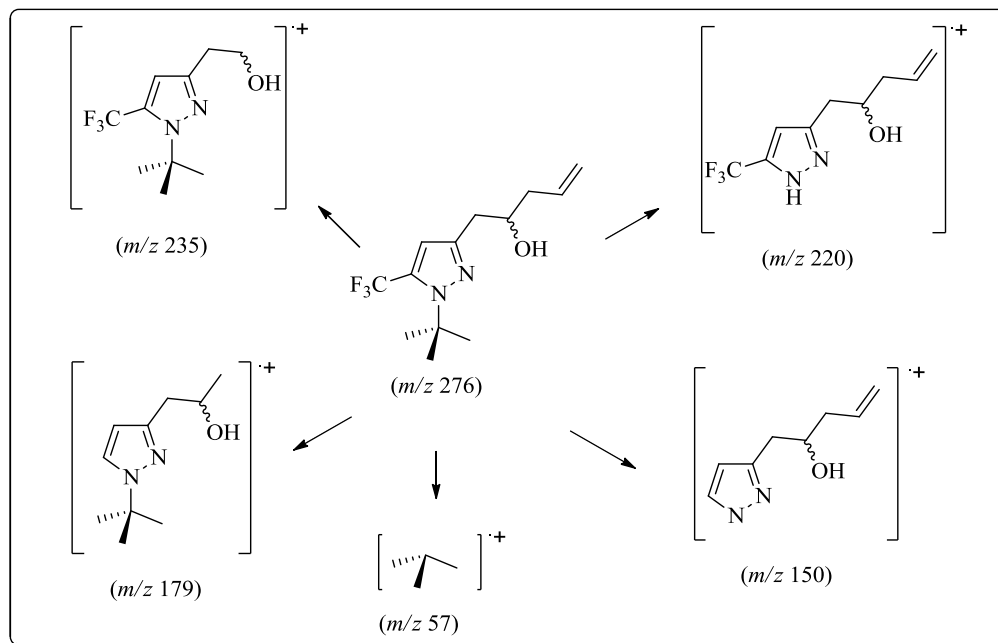


**Figura 15** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7c**), em  $\text{DMSO-}d_6$ .

### 3.6.1.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos **7a-c**

Os espectros de massas dos álcoois **7a-c** apresentam uma série de fragmentos ionizados utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para o composto **7c** (Esquema 19 e Figura 16) são: o fragmento resultante da perda do grupo alila ( $m/z$  235), o íon relativo à perda do substituinte ligado ao N1 ( $m/z$  220), bem como o íon relativo a perda destes dois fragmentos ( $m/z$  179). É observado também o fragmento resultante da perda do grupo *tert*-butila e do  $-\text{CF}_3$  ( $m/z$  150) e o íon correspondente à *tert*-butila.

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS para os compostos **7a-c** estão descritos na Tabela 13. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN), II (GC-MS) e III (HRMS) desta dissertação.



Esquema 19

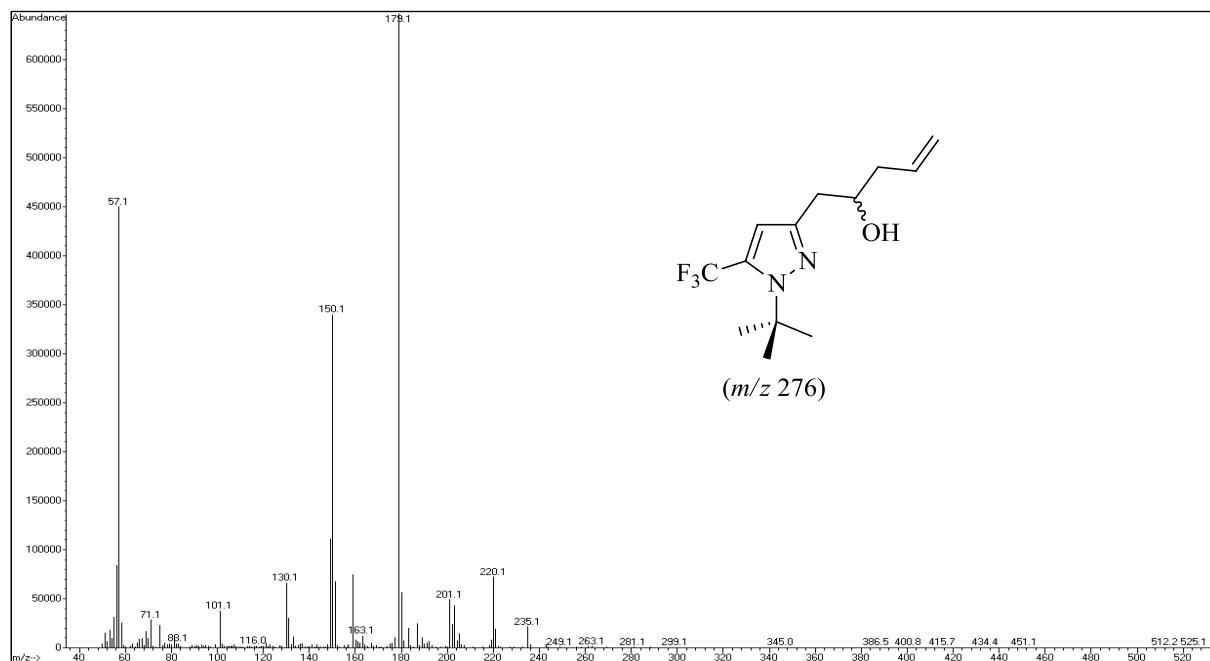
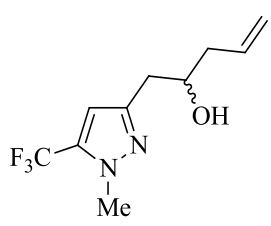
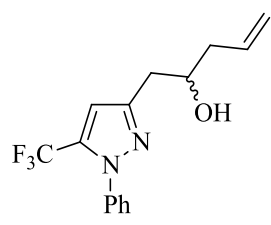


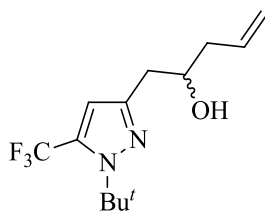
Figura 16 - Espectro de massas de 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7c**).

**Tabela 13** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos Compostos **7a-c**.

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<p><b>7a</b></p> 	6,48 (s, 1H, H-4); 5,87 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-9); 5,07 (d, $J = 15$ , 1H, H-10a); 5,04 (d, $J = 9$ , 1H, H-10b); 4,81 (d, $J = 5$ , 1H, OH); 3,82 (s, 4H, $\text{CH}_3$ e H-7); 2,80 (dd, $J = 15, J = 4$ , 1 H, H-8a); 2,67 (dd, $J = 15, J = 8$ , 1 H, H-8b); 2,20-2,22 (m, 2H, H-6)	142,7 (s, C-3); 138,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 37$ , C-5); 135,0 (s, C-9); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$ , $\text{CF}_3$ ); 116,5 (s, C-10); 103,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 68,8 (s, C-7); 41,1 (s, C-8); 36,8 (s, $\text{CH}_3$ ); 32,1 (s, C-6)	216 (16), 193 (10), 163 (100), 145 (13), 71 (5).		
<p><b>7b</b></p> 	7,46-7,56 (m, 5H, Ph); 6,93 (s, 1H, H-4); 5,88 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-9); 5,06 (d, $J = 17$ , 1H, H-10a); 5,03 (d, $J = 10$ , 1H, H-10b); 4,66 (d, $J = 5$ , 1H, OH); 3,84-3,90 (m, 1H, e H-7); 2,78 (dd, $J = 15, J = 5$ , 1 H, H-8a); 2,68 (dd, $J = 15, J = 8$ , 1 H, H-8b); 2,15-2,27 (m, 2H, H-6)	150,7 (s, C-3); 138,5; 129,0; 125,2 (Ph); 135,3 (s, C-9); 131,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ , C-5); 119,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$ , $\text{CF}_3$ ); 116,3 (s, C-10); 109,0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 69,0 (s, C-7); 41,1 (s, C-8); 34,8 (s, C-6)	296 ( $\text{M}^+$ , 3), 279 (6), 255 (100), 226 (68), 205 (23), 187 (34), 179 (19), 77 (17).		

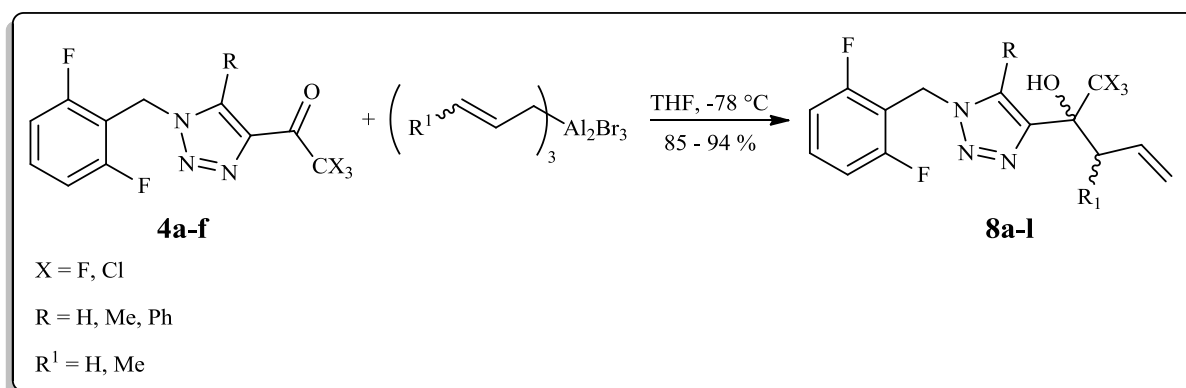
**Tabela 13** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos Compostos **7a-c** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>7c</b>	6,72 (s, 1H, H-4); 5,86 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-9); 5,04 (d, $J = 17$ , 1H, H-10a); 5,02 (d, $J = 10$ , 1H, H-10b); 4,66 (d, $J = 5$ , 1H, OH); 3,74-3,82 (m, 1H, H-7); 2,67 (dd, $J = 14, J = 5$ , 1 H, H-8a); 2,59 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1 H, H-8b); 2,11- 2,20 (m, 2H, H-6)		146,9 (s, C-3); 135,5 (s, C-9); 129,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ , C-5); 120,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 268$ Hz, $\text{CF}_3$ ); 116,3 (s, C-10); 110,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3$ , C-4); 69,1 (s, C-7); 61,8 (s, C- <i>tert</i> -Butil); 41,1 (s, C-8); 34,8 (s, C-6); 29,3 (q, $J = 2$ , $\text{CH}_3$ )		235 (3), 220 (12), 179 (100), 150 (72), 130 (11), 57 (70).



### 3.6.2 Síntese de Álcoois Homoalílicos Derivados de 1H-1,2,3-Triazóis Trialometil Substituídos (**8a-l**)

Para a síntese dos compostos **8a-l** empregou-se a mesma metodologia descrita para os compostos **7**, empregando, no entanto, temperaturas negativas na etapa de adição do nucleófilo alílico (Esquema 20).

**Esquema 20**

Observou-se que a adição de  $\text{Al}^0$  ao brometo de crotila (**2b**) foi sensivelmente mais lenta do que para o brometo de alila (**2a**), tendo se processado a temperatura ambiente por um tempo reacional de 2 h.

Devido à elevada reatividade apresentada pelos reagentes organometálicos e ao maior impedimento estérico das cetonas, quando comparadas a aldeídos, a adição de organometálicos alílicos a estes compostos geralmente é acompanhada de uma baixa régio e diasterosseletividade. Para contornar este problema, alguns pesquisadores executam estas reações a temperaturas negativas,<sup>48</sup> a fim de favorecer o ataque nucleofílico a apenas uma das faces da carbonila. Assim, a etapa de adição dos alilalumínios aos compostos **4** foi realizada a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , permanecendo sob agitação por um tempo reacional de 2 h.

Embora Peng e colaboradores, empregando diversos haletos orgânicos descreveram obter diasterosseletividades de até 99:1,<sup>48b</sup> curiosamente as crotilações dos compostos **4** resultaram em uma mistura de dois diasteroisômeros, cromatograficamente inseparáveis, na proporção de 70:30. Como visto anteriormente na revisão da literatura, a partir do modelo de Felkin-Anh (Esquema 21), observa-se que diferentes geometrias do reagente organometálico levam a diferentes produtos.<sup>16,32</sup> Sendo a síntese do nucleófilo realizada *in situ*, as duas formas *E* e *Z* estariam em equilíbrio,<sup>32</sup> sendo a geometria *E* a de maior proporção, dada a maior estabilidade termodinâmica, explicando assim a formação de apenas dois diasteroisômeros, diante das quatro possibilidades existentes.

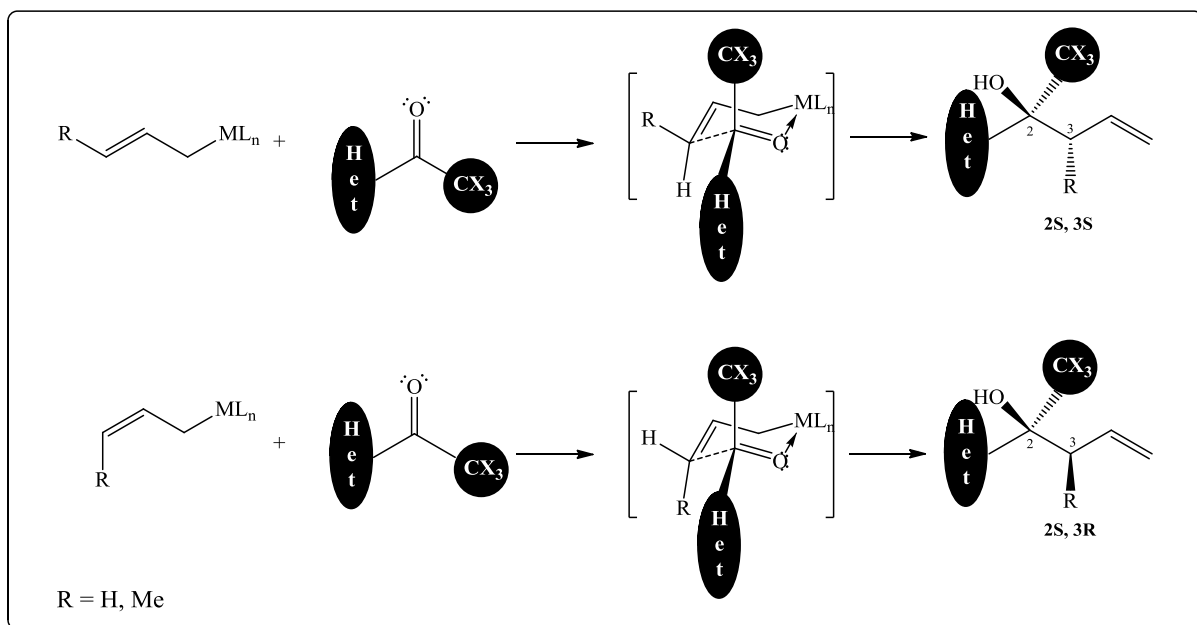
A partir do Esquema 21 pôde-se também prever que as prováveis configurações dos diasteroisômeros formados seriam (*2S*, *3S*) e (*2S*, *3R*), derivados dos alilalumínio *E* e *Z*, respectivamente. Esta suposição está de acordo com cálculos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT), que foram realizados para o composto **8b**, no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, a fim de determinar qual seria o isômero mais estável. Para tal objetivo, todas as geometrias dos possíveis isômeros foram otimizadas.

Todos os cálculos teóricos para o composto **8b** foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09.<sup>49</sup> Para verificar se as geometrias estavam em mínimos na energia

<sup>48</sup> (a) Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376. (b) Peng, Z.; Blümke, T. D.; Mayer, P.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8516.

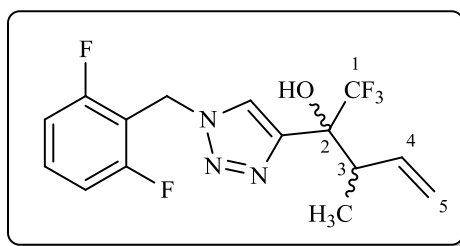
<sup>49</sup> Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. 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. Klene, J. E. Knox, 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. Zakrzewski, 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**.

potencial foram realizados cálculos de frequências harmônicas. Como nenhuma geometria apresentou frequências imaginárias, comprovou-se que as estruturas encontram-se em mínimos na energia potencial. Os dados de energia obtidos estão sumarizados na Tabela 14 e a representação estrutural do isômero *SS* está representada na Figura 17.



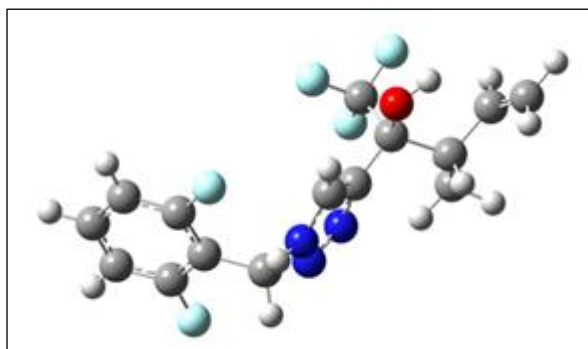
**Esquema 21**

**Tabela 14** - Valores de Energia Potencial Calculados para os Isômeros do Composto **8b**.



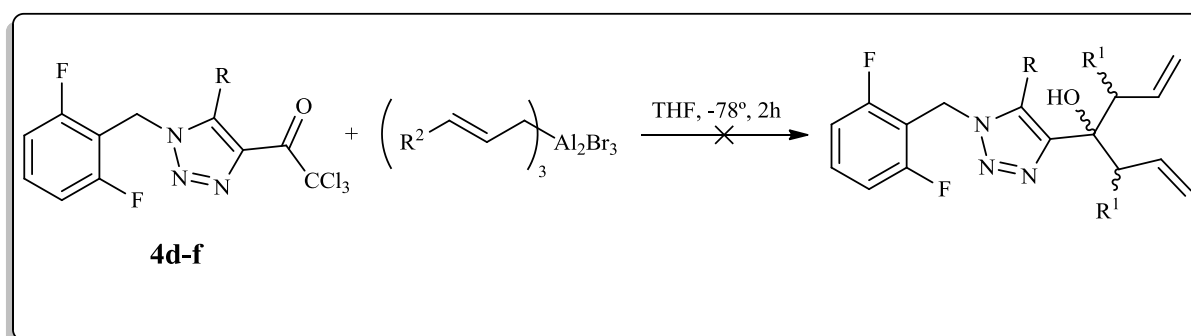
Composto	Isômero			
	[ $\Delta E$ (Kcal.mol <sup>-1</sup> )]			
<b>8b</b>	2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> [0,00]	2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> [4,93]	2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> [4,77]	2 <i>R</i> , 3 <i>S</i> [3,03]





**Figura 17** - Geometria do isômero 2*S*, 3*S* do composto **8b**.

Diante dos exemplos conhecidos de reações halofórmicas envolvendo o grupo  $\text{CCl}_3$ , nas quais ocorre a substituição deste grupo por um nucleófilo,<sup>50</sup> havia a expectativa de que para os compostos contendo este substituinte pudesse ocorrer a dupla alilação, assim como ocorre em ésteres.<sup>28b</sup> No entanto este fato não foi evidenciado (Esquema 22).



**Esquema 22**

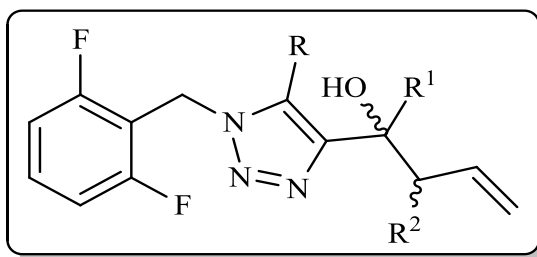
### 3.6.2.1 Purificação dos Compostos **8a-l**

Embora a mistura de produtos oriundos da inserção de crotilalumínio aos triazóis **4** não sejam cromatograficamente separáveis, todos os compostos **8**, após terem sido extraídos do meio reacional, foram submetidos a separação em cromatografia em coluna empregando como eluente solução de *n*-hexano/acetato de etila (1:1) e sílica flash como fase estacionária.

<sup>50</sup> Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C. ; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.

Os produtos apresentaram-se como sólidos, tendo suas purezas confirmadas por análise elementar. A Tabela 15 mostra os rendimentos e propriedades físicas dos mesmos.

**Tabela 15** - Propriedades Físicas dos Compostos **8a-l**.



Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%)	Fórmula Molecular	HRMS (g/mol)		Análise Elementar		
						Calc.	Exp.	Calc. (%)	Exp. (%)	C
<b>8a</b>	H	CF <sub>3</sub>	H	90	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	333,0901	50,46	3,63	12,61	
						-	50,43	3,62	12,51	
<b>8b</b>	H	CF <sub>3</sub>	Me	89	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	347,1057	51,88	4,06	12,10	
						-	52,05	4,11	11,82	
<b>8c</b>	Me	CF <sub>3</sub>	H	94	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	347,1057	51,88	4,06	12,10	
						-	52,16	4,06	11,81	
<b>8d</b>	Me	CF <sub>3</sub>	Me	86	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	361,1214	53,19	4,43	11,63	
						-	52,69	4,43	11,53	
<b>8e</b>	Ph	CF <sub>3</sub>	H	91	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	409,1214	58,68	3,94	10,27	
						409,1174	59,87	4,18	9,13	
<b>8f</b>	Ph	CF <sub>3</sub>	Me	90	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> F <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	423,1310	59,57	4,29	9,92	
						-	59,32	4,20	9,54	
<b>8g</b>	H	CCl <sub>3</sub>	H	88	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	381,0014	43,95	3,16	10,98	
						380,9978	44,48	3,56	10,26	
<b>8h</b>	H	CCl <sub>3</sub>	Me	85	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	395,0171	45,42	3,56	10,59	
						-	45,48	3,51	10,58	
<b>8i</b>	Me	CCl <sub>3</sub>	H	92	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	395,0171	45,42	3,56	10,59	
						-	45,57	3,66	10,49	

**Tabela 15** - Propriedades Físicas dos Compostos **8a-l** (Continuação).

Nº	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%)	Fórmula Molecular	HRMS (g/mol)	Análise Elementar		
						Calc. Exp.	Calc. (%) Exp. (%)		C
<b>8j</b>	Me	CCl <sub>3</sub>	Me	90	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	409,0327	46,79	3,93	10,23
						-	47,09	3,88	10,11
<b>8k</b>	Ph	CCl <sub>3</sub>	H	94	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	457,0327	52,37	3,52	9,16
						457,0288	52,78	3,93	8,63
<b>8l</b>	Ph	CCl <sub>3</sub>	Me	91	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>3</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	471,0484	53,35	3,84	8,89
						-	53,46	4,20	8,63

### 3.6.2.2 Identificação Espectroscópica dos Compostos **8**

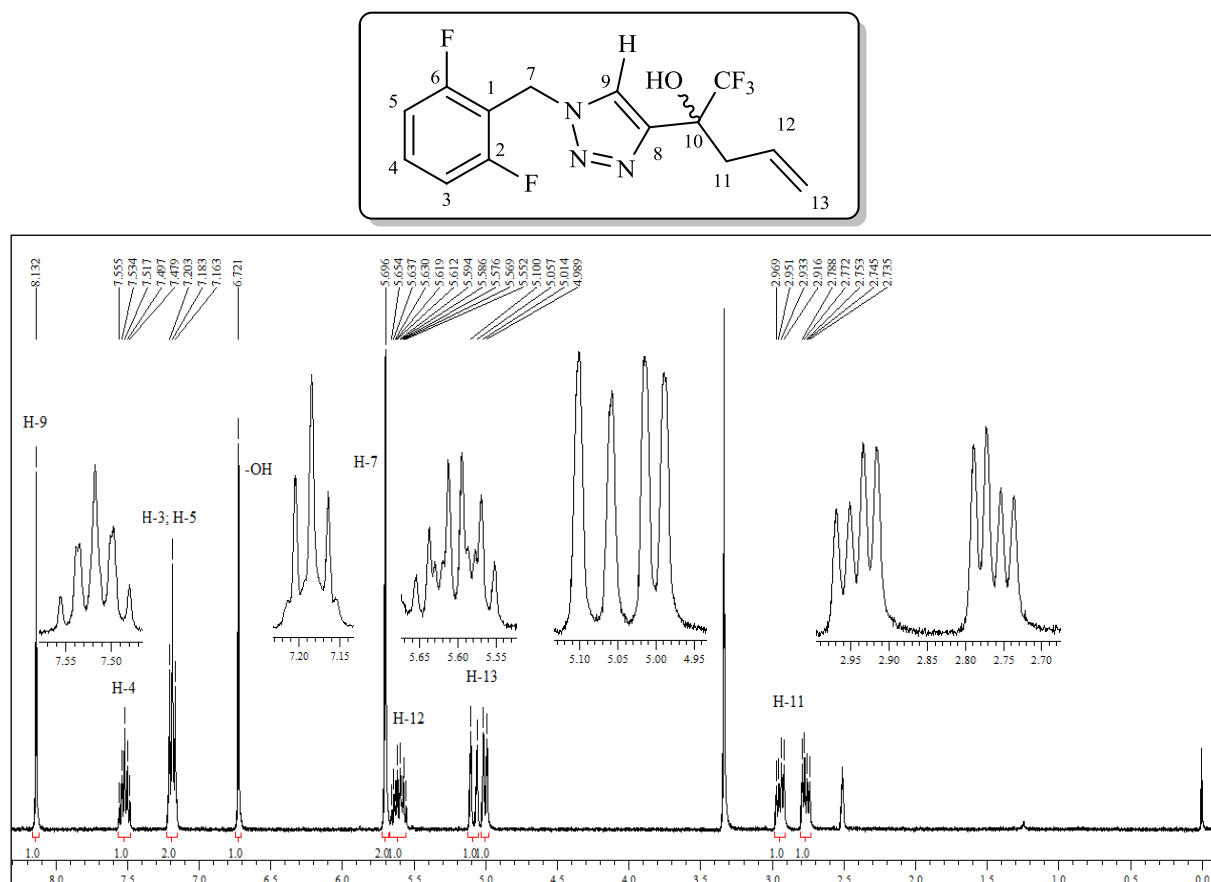
A identificação espectroscópica dos compostos **8a-l** foi realizada por RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} }, COSY, HMQC e DEPT-135. Além disso, os compostos foram também analisados por cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas (GC-MS). Os espectros de RMN foram registrados em DMSO-*d*<sub>6</sub>, utilizando TMS como referência interna. As variações de deslocamento químico encontradas para os compostos devem-se à diferença dos efeitos eletrônicos apresentada pelos diferentes substituintes ligados aos átomos em questão. Para os diastereoisômeros obtidos, a diferença de deslocamento químico observada nos espectros para um determinado átomo é oriunda das diferentes interações espaciais dos mesmos com os substituintes.

#### 3.6.2.2.1 RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} dos Compostos **8a-l**

A atribuição de sinais de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} para os compostos **8a-l** foi realizada a partir da elucidação estrutural do composto **8a**, para os álcoois derivados de brometo de alila, e do composto **8b**, para os álcoois derivados do brometo de crotila.

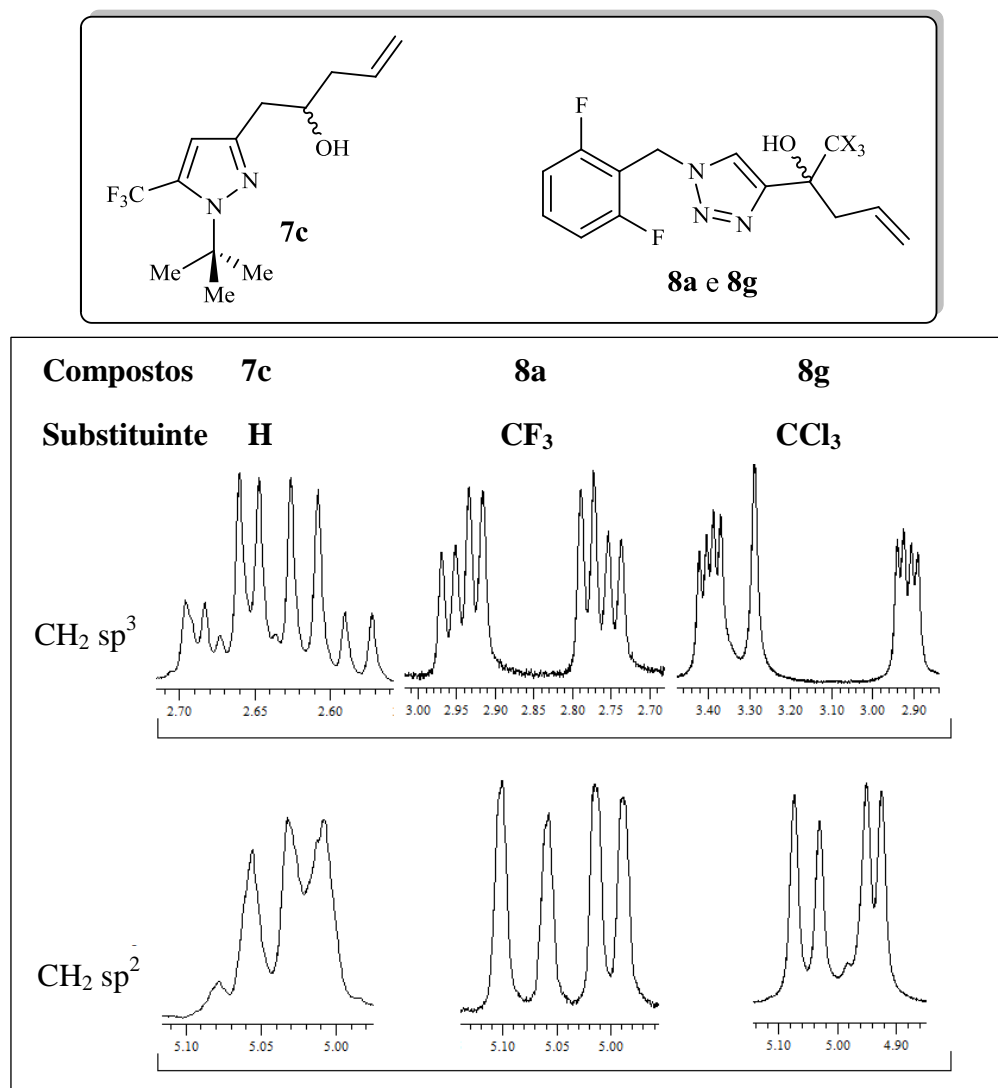
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** (Figura 18), pode-se observar em 7,5 ppm o tripleto de tripletos relativo ao H-4 da porção 2,6-difluór-benzil. Os demais hidrogênios deste sistema de spins, por serem quimicamente equivalentes, aparecem como um tripleto em 7,1 ppm. O sinal do  $\text{CH}_2$   $\text{sp}^3$  (H-7), refletindo os elevados efeitos eletrônicos dos ciclos aromáticos a que está ligado, exhibe um singlete em 5,7 ppm. No entanto, para os compostos **8k-l**, estes mesmos átomos exibiram um multipletto na faixa de 5,25 – 5,38 ppm.

Em 6,7 ppm pode-se observar o singlete relativo ao átomo de hidrogênio do grupo hidroxila da função álcool. Em uma região de campo mais alto do espectro, em 5,6 ppm, pode-se observar também o dubleto de dubletos de tripletos, com constantes de acoplamento iguais a 17, 10 e 7 Hz, respectivamente, relativo ao CH da porção homoalífica. Os dois dubletos dos hidrogênios do  $\text{CH}_2$   $\text{sp}^2$  desta mesma porção aparecem na faixa de 4,9 – 5,1 ppm, exibindo constantes de acoplamento iguais a 10 e 17 Hz. Por último, aparecem os dubletos de dubletos do  $\text{CH}_2$   $\text{sp}^3$  da porção alífica na faixa de 2,7 – 2,9 ppm, com constantes de 14 e 7 Hz.



**Figura 18** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluor-pent-4-en-2-ol (**8a**), em  $\text{DMSO}-d_6$ .

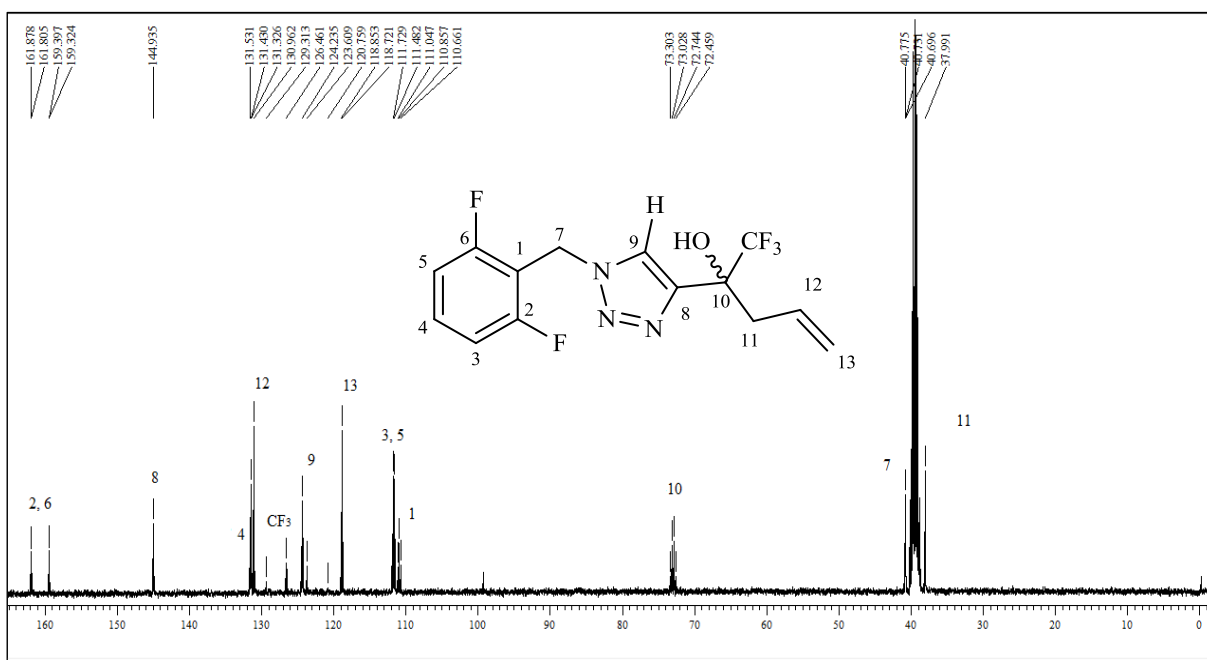
Comparando os sinais dos hidrogênios dos  $\text{CH}_2$   $\text{sp}^3$  e  $\text{sp}^2$  da porção homoalílica dos compostos **8a**, **8g** e **7c**, fica evidente o elevado efeito eletrônico imposto pelos grupos  $\text{CF}_3$  e  $\text{CCl}_3$  aos átomos vizinhos. Enquanto que nos compostos **7**, que não apresentam estes substituintes próximo a porção alílica, os multipletos de cada  $\text{CH}_2$  mostram-se ligeiramente sobrepostos, enquanto que nos compostos **8a** e **8g** os sinais correspondentes a estes mesmos átomos aparecem consideravelmente resolvidos (Figura 19).



**Figura 19** - Comparação do efeito dos substituintes no desdobramento dos  $\text{CH}_2$  da porção alílica dos compostos **7c**, **8a** e **8g**.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  do composto **8a** (Figura 20) mostra um duplete de dupletos em 160,5 ppm com constantes de acoplamento  $^1J_{\text{C-F}} = 250$  Hz e  $^3J_{\text{C-F}} = 7$  Hz,

referentes aos carbonos 2 e 6. Em 144,9 ppm, aparece o singlete referente ao carbono 8 do anel triazólico, o qual está ligado à porção álcool homoalílico. Com um  $^3J_{C-F} = 10$  Hz, em 131,4 ppm observa-se o tripleto relativo ao C-4. Ao lado deste, em 130,9 ppm, evidencia-se também o singlete relativo ao C-12.

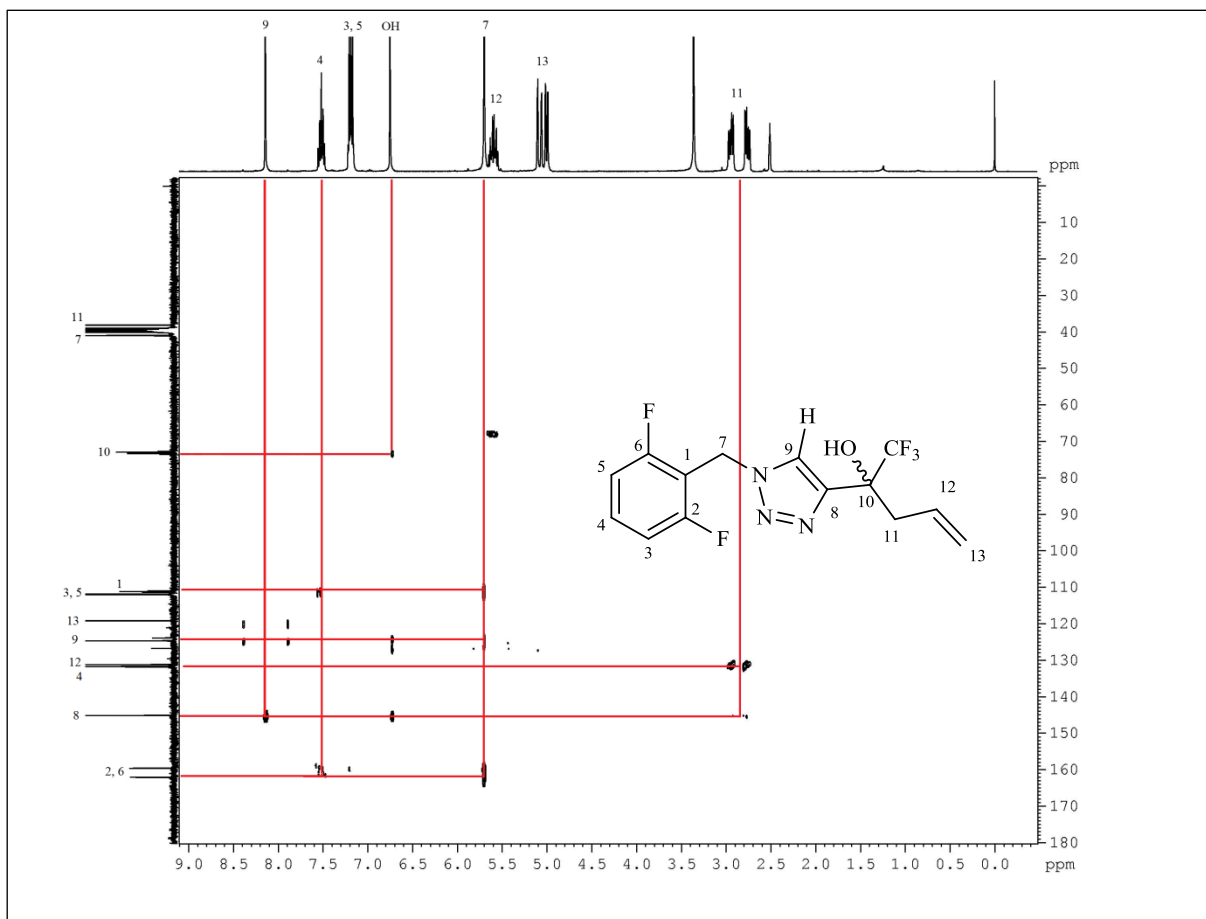


**Figura 20** - Espectro de RMN  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  a 100,6 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8a**), em  $\text{DMSO-}d_6$ .

O sinal do grupo  $\text{CF}_3$  aparece, caracteristicamente, como um quarteto em 125,0 ppm, exibindo uma constante de acoplamento  $^1J_{C-F} = 287$  Hz. Entre os sinais deste, em 124,3 ppm, observa-se também o singlete correspondente ao C-9. Em 118,7 ppm, o espectro exibe um singlete relativo ao C-13. Mais acima, em 111,5 ppm, com constantes de acoplamento  $^2J_{C-F} = 19$  Hz e  $^4J_{C-F} = 4$  Hz, visualiza-se os dubletos de dubletos relativos aos carbonos 5 e 3. O C-1 exibe um tripleto com  $^2J_{C-F} = 19$  Hz em 110,9 ppm. Desdobrando-se em um quarteto com  $^2J_{C-F} = 28$  Hz, o C-10 aparece em 72,9 ppm. O carbono metilênico presente entre os dois ciclos aparece em 40,7 ppm, exibindo uma constante de acoplamento  $^3J_{C-F} = 4$  Hz. Por fim, em 37,9 ppm observa-se o singlete correspondente ao carbono 11.

Inicialmente, a atribuição de sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  para o composto **8a** pareceu incoerente, principalmente pelos elevados deslocamentos químicos apresentados pelo H-9, em 8,13 ppm, e pelo átomo de hidrogênio da função álcool, em 6,72 ppm. Assim, viu-se

necessário recorrer a um experimento de HMBC (Figura 21). Neste espectro, estão destacadas com linhas as principais correlações que confirmaram a atribuição de sinais realizada. Entre elas, destacam-se as entre o H-7 e os C-2 e C-6, e a entre o H-9 e o C-8.

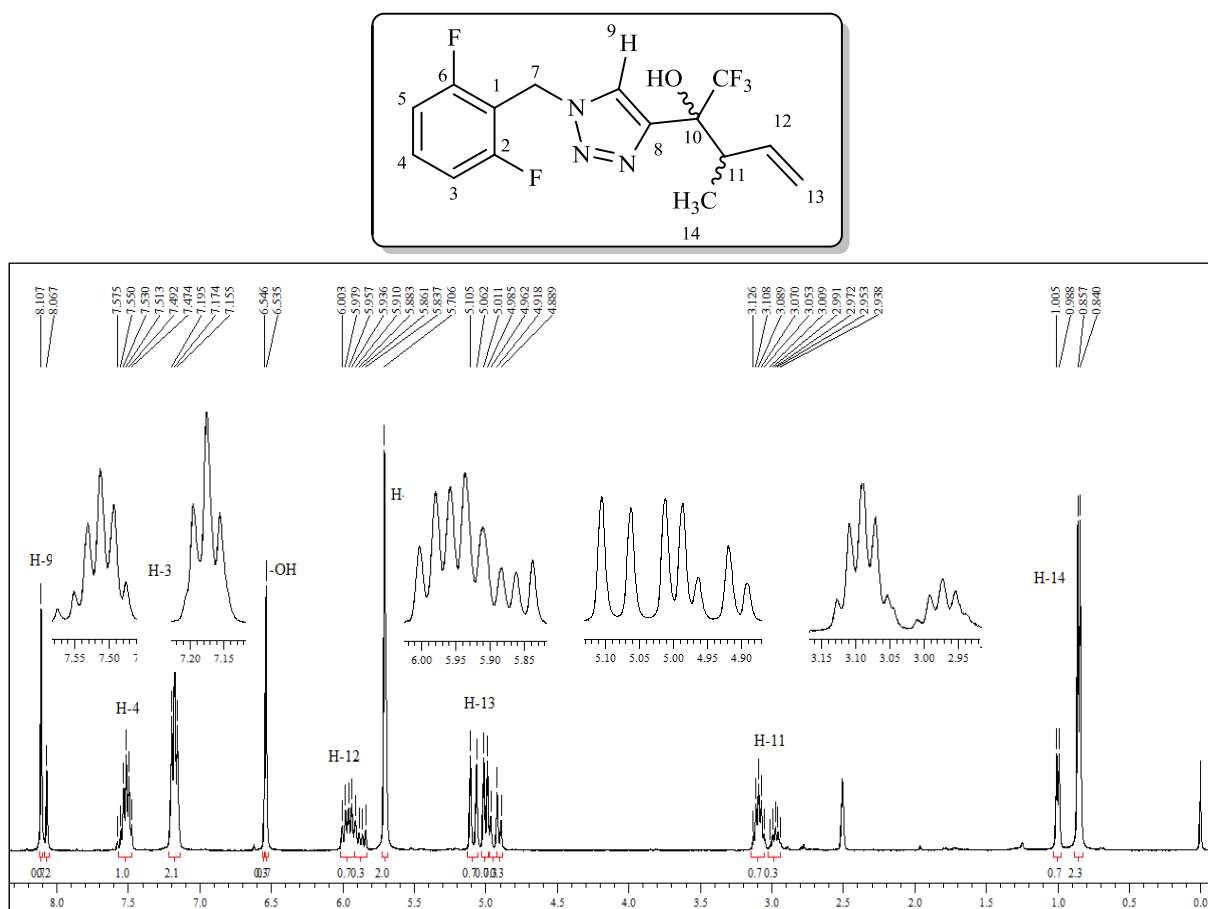


**Figura 21** - Espectro de RMN 2D HMBC a 100,61 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8a**), em DMSO- $d_6$ .

Por se apresentarem como uma mistura de dois diastereoisômeros, a análise dos espectros dos compostos derivados do brometo de crotila torna-se mais complexa do que a dos compostos derivados do brometo de alila. Alguns multipletos apresentam-se sobrepostos, sendo difícil obter informações precisas sobre multiplicidades e constantes de acoplamento. Para auxiliar na atribuição destes sinais, recorreu-se às técnicas de espectrometria bidimensional COSY e HMQC.

Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b** (Figura 22), observa-se que os sinais correspondentes à porção 2,6-difluorobenzil não sofrem alterações nos valores de

deslocamento químico, quando comparados aos do composto **8a**. Em 7,5 ppm pôde-se observar o tripleto de tripletos relativo ao H-4, em 7,1 ppm o tripleto dos hidrogênios 3 e 5 e em 5,7 ppm o CH<sub>2</sub> entre os ciclos (H-7). Entretanto, os sinais mais próximos à função álcool demonstram sofrer influência do grupo metila ligado ao C-11. São visíveis também as pequenas diferenças de deslocamentos químicos dos dois diastereoisômeros, sendo que os sinais apareceram, quase sempre, sobrepostos uns aos outros.



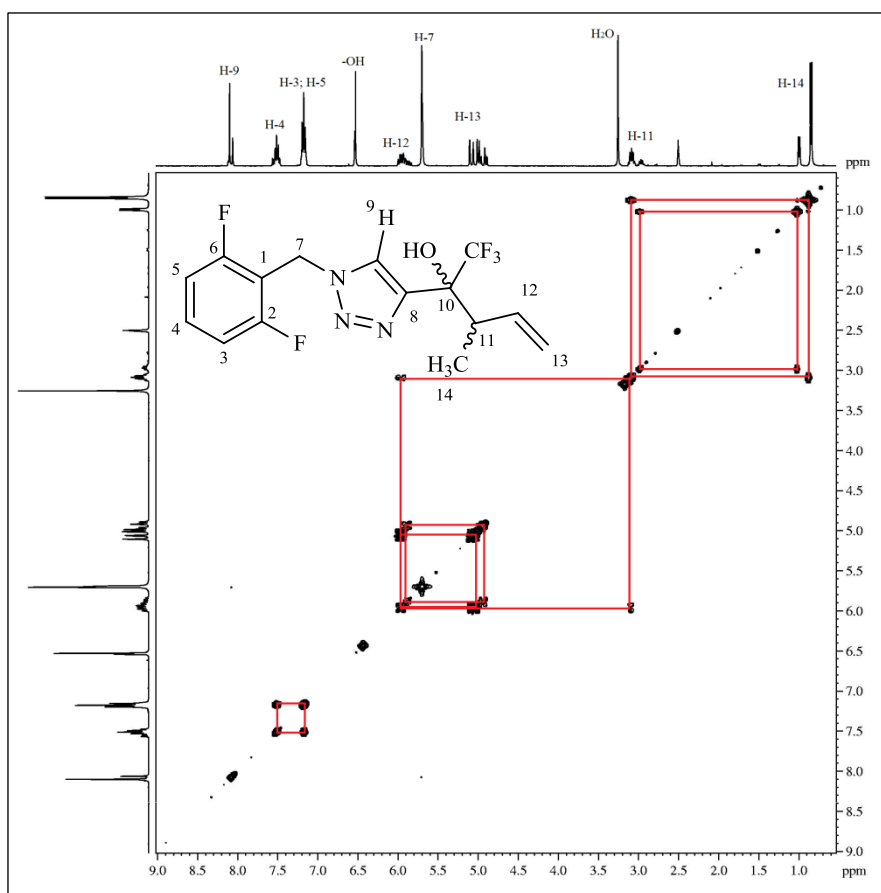
**Figura 22** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8b**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

Os sinais correspondentes aos hidrogênios dos grupos hidroxilas da função álcool aparecem ligeiramente separados em 6,5 ppm. Os dubletos de dubletos de dubletos, relativos aos H-12 mostram-se ligeiramente sobrepostos na faixa de 5,7 a 6,0 ppm. Com constantes de acoplamento iguais a 17 e 10 Hz, os hidrogênios H-13 situam-se na faixa de 4,8 a 5,1 ppm. Os multipletos referentes aos H-11 aparecem em 3,1 ppm (majoritário) e em 2,9 ppm



(minoritário). Por apresentarem-se bem resolvidos, estes sinais foram os empregados na determinação da proporção dos isômeros. Por fim, observa-se os dubletos dos hidrogênios correspondentes as metilas em 0,99 ppm (minoritário) e em 0,84 ppm (majoritário).

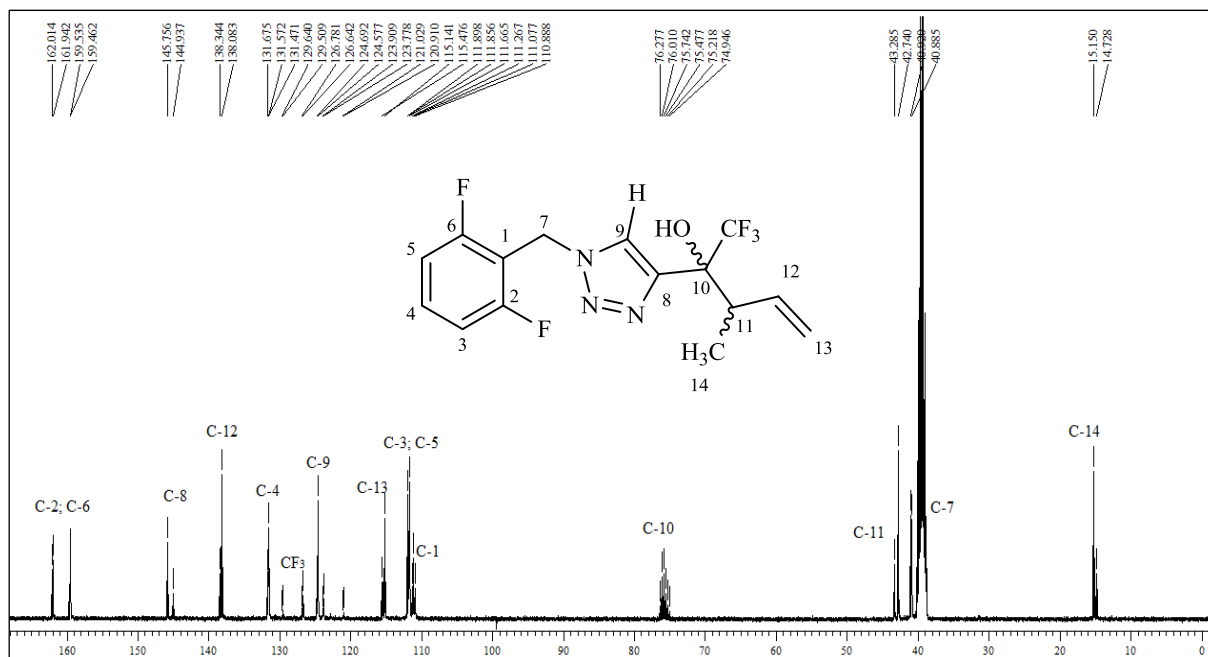
Devido à sobreposição dos multipletos, viu-se necessário o emprego de um experimento de correlação 2D H-H (Figura 23). Dentre as correlações observadas, as que receberam maior atenção foram as entre os sinais dos H-11 com os dos H-14 e H-12.



**Figura 23** - Espectro de RMN 2D COSY a 400 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-3-metil-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ol (**8b**), em DMSO- $d_6$ .

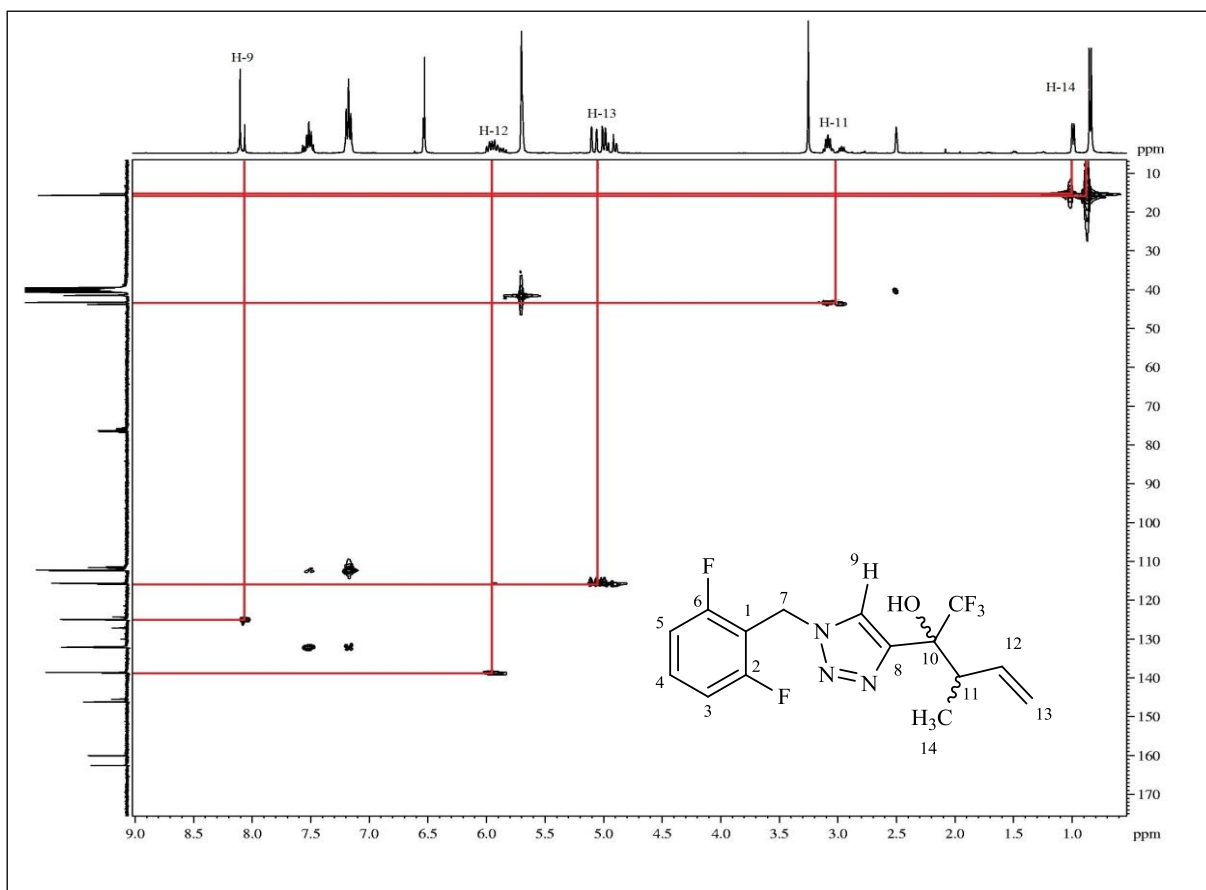
Assim como no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , o espectro de RMN de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  do composto **8b** (Figura 24) apresenta mínimas variações nos deslocamento químico para os átomos da porção 2,6-Difluorbenzil, quando comparados aos do composto **8a**. Em 160,7 ppm observa-se os dubletos de dubletos com constantes de acoplamento  $^1J_{\text{C-F}} = 250$  Hz e  $^3J_{\text{C-F}} = 7$  Hz, referentes aos carbonos 2 e 6. O tripleto relativo ao C-4 aparece em 131,5 ppm, com um  $^3J_{\text{C-F}} = 10$  Hz. Os carbonos 3 e 5 exibem dubletos de dubletos em 111,7 ppm, com constantes de

acoplamento  ${}^2J_{C-F} = 23$  Hz e  ${}^4J_{C-F} = 4$  Hz. Ao lado destes pode-se observar o tripleto relativo ao C-1, com  ${}^2J_{C-F} = 19$  Hz. O C-7 aparece em 40,7 ppm como um tripleto com constante de acoplamento um  ${}^3J_{C-F} = 4$  Hz.



**Figura 24** - Espectro de RMN  ${}^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100,6 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-3-metil - 1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ol (**8b**), em  $\text{DMSO}-d_6$ .

Para os demais átomos, a atribuição baseada apenas em cálculos de deslocamento químico tornou-se insatisfatória. Assim, viu-se a necessidade do emprego de um experimento de correlação 2D HMQC (Figura 25). Neste espectro, embora possam ser observadas outras correlações, as principais estão destacadas em vermelho. Com isso, puderam-se identificar os demais sinais do espectro de  ${}^{13}\text{C}$  do composto **8b**.

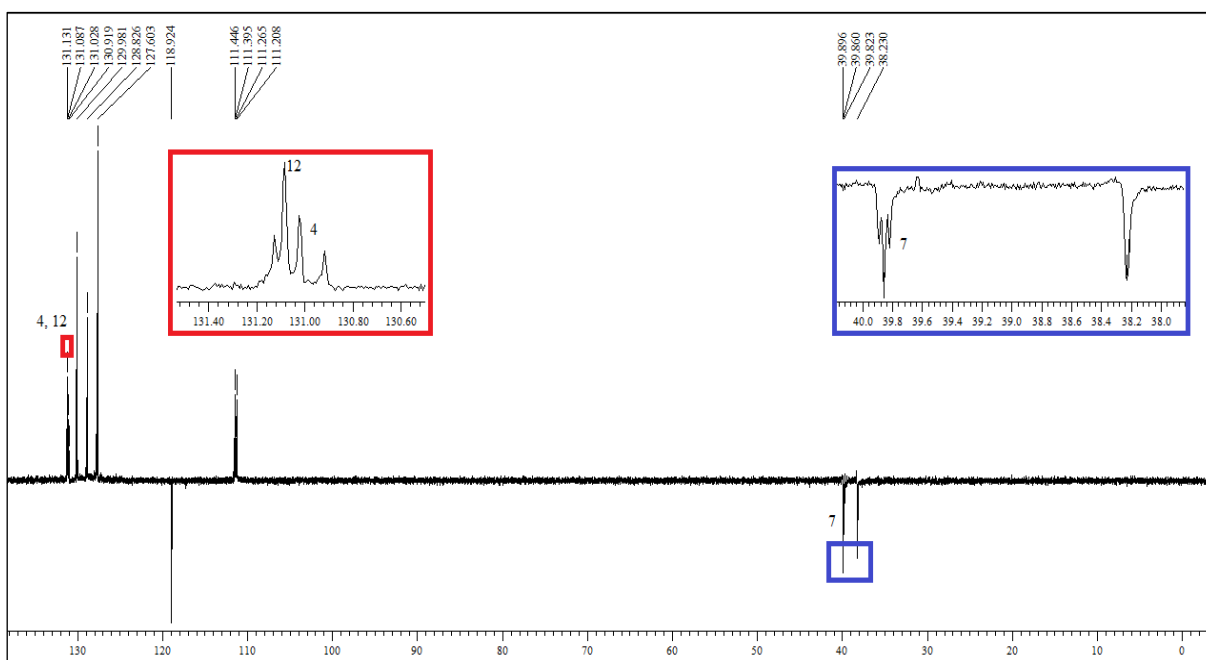


**Figura 25** - Espectro de HMQC de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8b**), em DMSO- $d_6$ .

Identificados os sinais correspondentes a cada átomo, puderam-se perceber pequenas diferenças nos deslocamentos químicos para os diastereoisômeros. O C-8 apresenta-se como um singlete em 144,9 ppm (minoritário) e 145,7 ppm (majoritário). De forma semelhante, o C-12 em 138,3 ppm (minoritário) e 138,8 ppm (majoritário). O grupo  $\text{CF}_3$  exibe seu típico quarteto em 125,2 ppm (majoritário) e em 125,3 ppm (minoritário), com constantes de acoplamento iguais a  $^1J_{\text{C-F}} = 288$  e 289 Hz, respectivamente. O C-9 exibe-se como um singlete em 124,5 (majoritário) e 124,7 (minoritário). Também na forma de singlete, o C-13 aparece em 115,1 (majoritário) 115,5 (minoritário). O carbono ligado à hidroxila e ao grupo  $\text{CF}_3$  exibe seu quarteto em 75,8 ppm (majoritário) e 75,6 ppm (minoritário), com  $^2J_{\text{C-F}} = 29$  Hz. O carbono assimétrico (C-11) apresenta seu singlete em 42,7 ppm (majoritário) e em 43,3 ppm (minoritário). Por último, as metilas aparecem como um singlete em 15,1 ppm (majoritário) e em 14,7 ppm (minoritário).

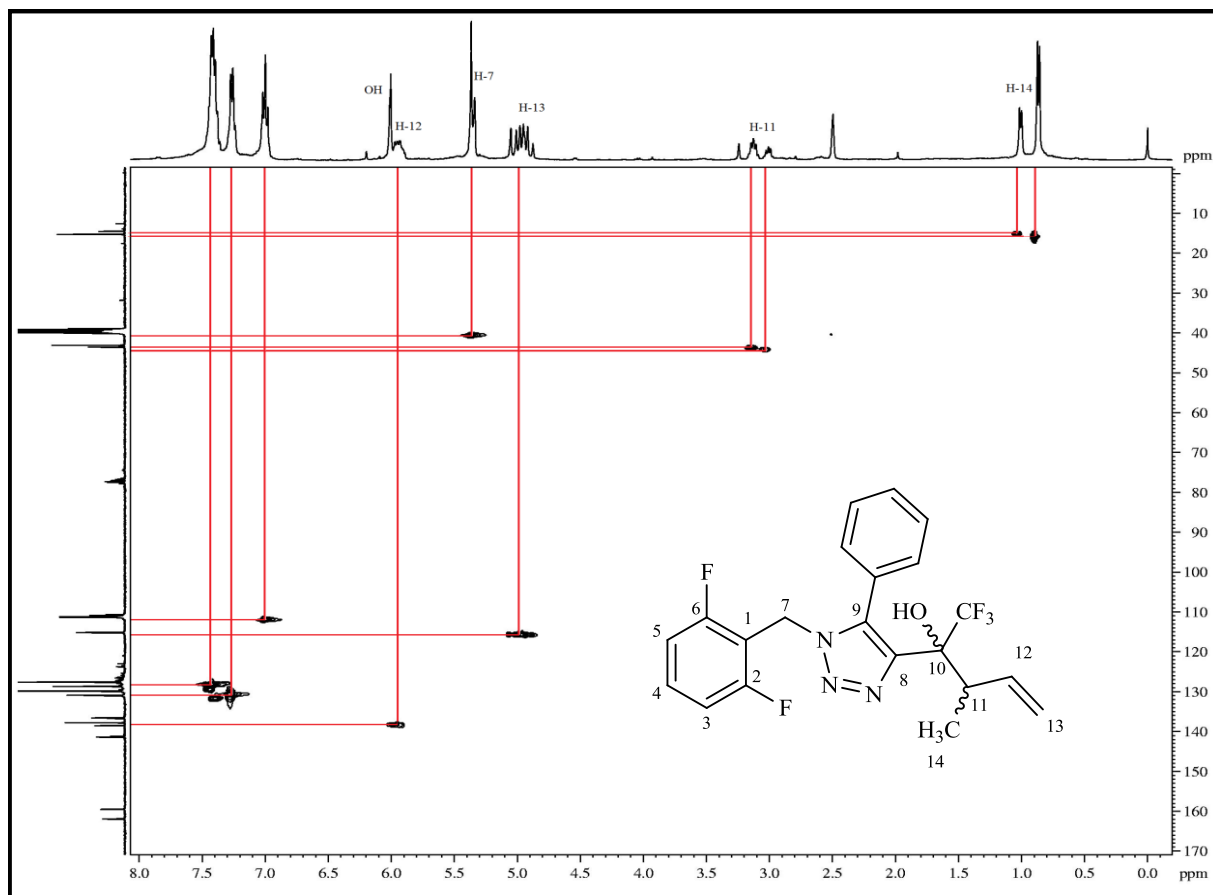
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8e** se observou a sobreposição dos sinais do C-4 e do C-12, bem como o singlete correspondente ao C-7 com o septeto do DMSO- $d_6$

utilizado para a análise. Para a correta atribuição dos deslocamentos químicos destes átomos viu-se necessário a realização de um experimento de RMN DEPT-135. Através do espectro obtido (Figura 26) pôde-se comprovar a sobreposição dos sinais e obter os valores de deslocamentos químicos com exatidão.



**Figura 26** - Espectro de DEPT-135 de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8e**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

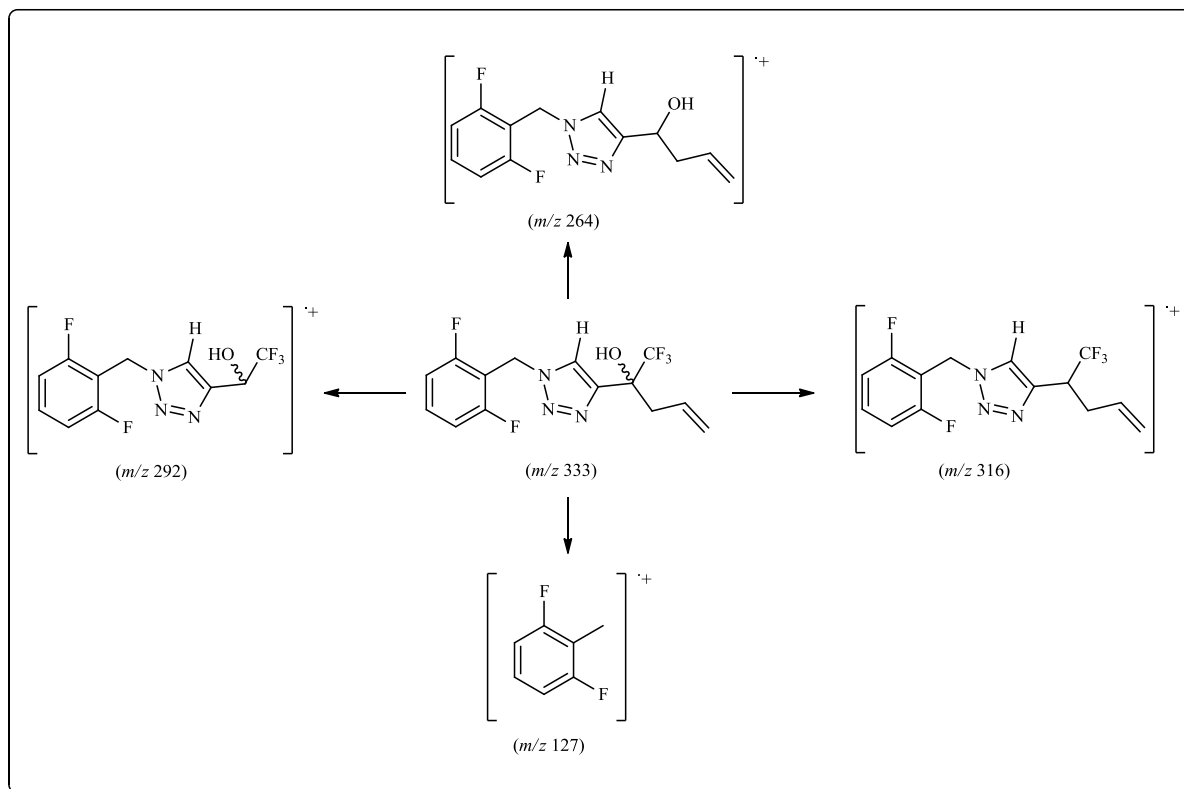
Devido a complexidade do espectro, a atribuição de sinais de RMN <sup>13</sup>C do composto **8f** também foi realizada com o auxílio de RMN 2D HMQC (Figura 27). Observa-se o acoplamento entre carbonos e hidrogênios que participam da mesma ligação química, favorecendo, desta forma, a identificação dos carbonos C-12, C-13 e os do grupo fenil com seus respectivos hidrogênios.



**Figura 27** - Espectro de HMBC de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8f**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

### 3.6.2.2.2 Espectrometria de Massas dos Compostos **8a-l**

Os espectros de massas dos álcoois **8a** e **8b** apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando uma energia de 70 eV. Os principais fragmentos observados para o composto **8a** (Esquema 23 e Figura 28) foram o íon molecular ( $m/z$  333) e os correspondentes a perda de: grupo hidroxila ( $m/z$  316), grupo alila ( $m/z$  292) e do grupo CF<sub>3</sub> ( $m/z$  264). Também pode ser observado o fragmento correspondente ao grupo 2,6-difluorbenzil ( $m/z$  127).



Esquema 23

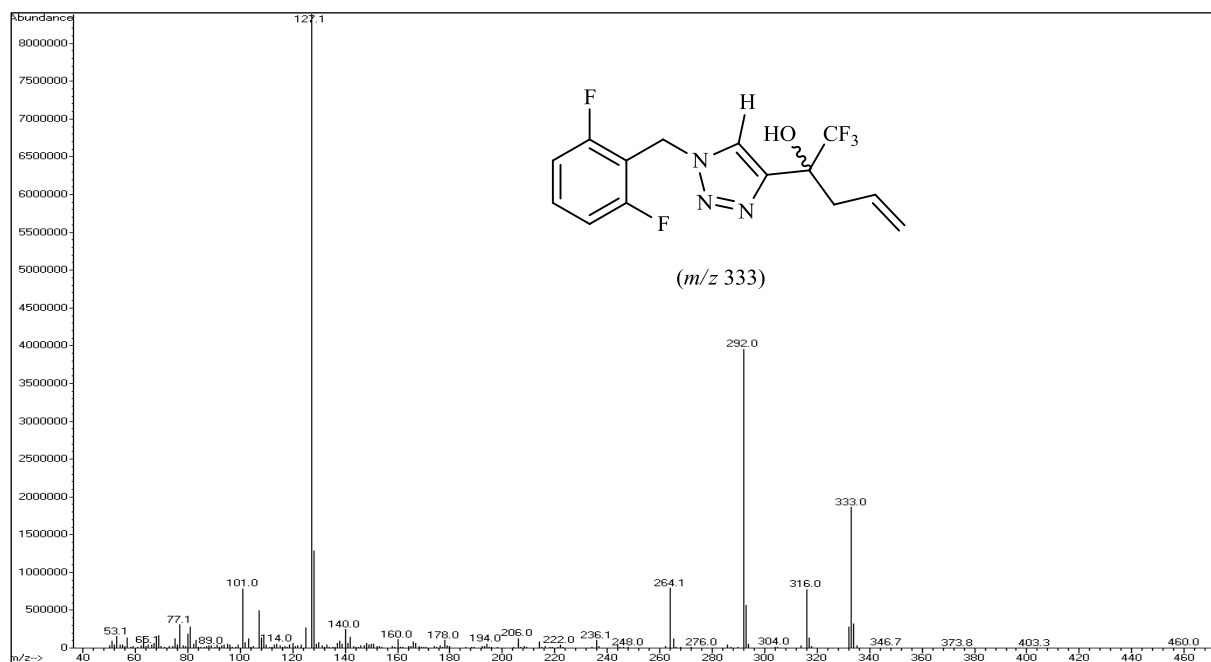
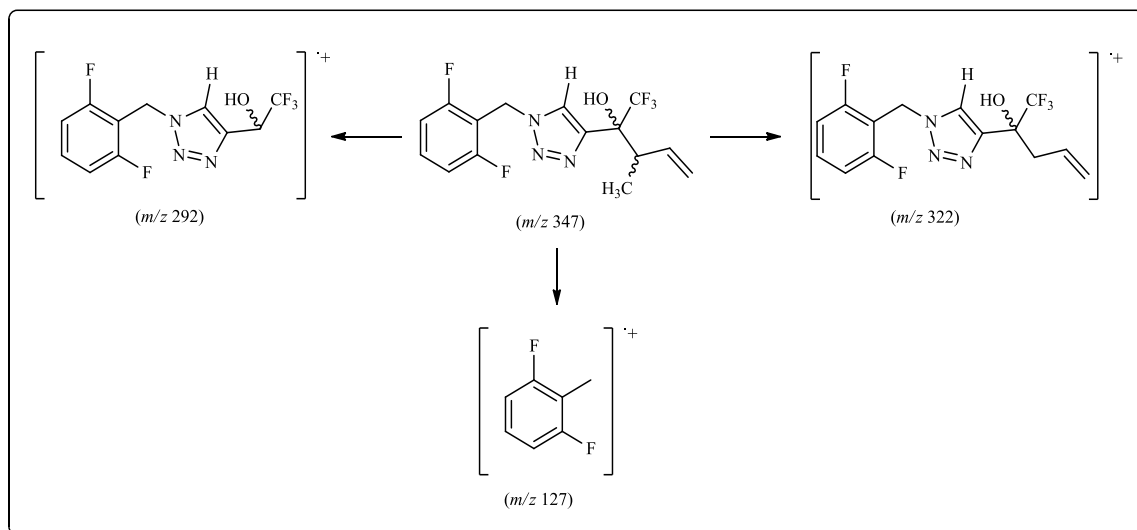


Figura 28 - Espectro de massas de 1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol-2-il)-1H-1,2,3-triazol (8a).

Para o composto **8b**, os principais fragmentos observados no espectro de massas (Esquema 23 e Figura 29) foram: o íon molecular ( $m/z$  347) e os correspondentes a perda de: grupo metila ( $m/z$  332) e do grupo crotila ( $m/z$  292). Além disso, também pode ser observado o fragmento correspondente ao grupo 2,6-difluorbenzil ( $m/z$  127).



Esquema 24

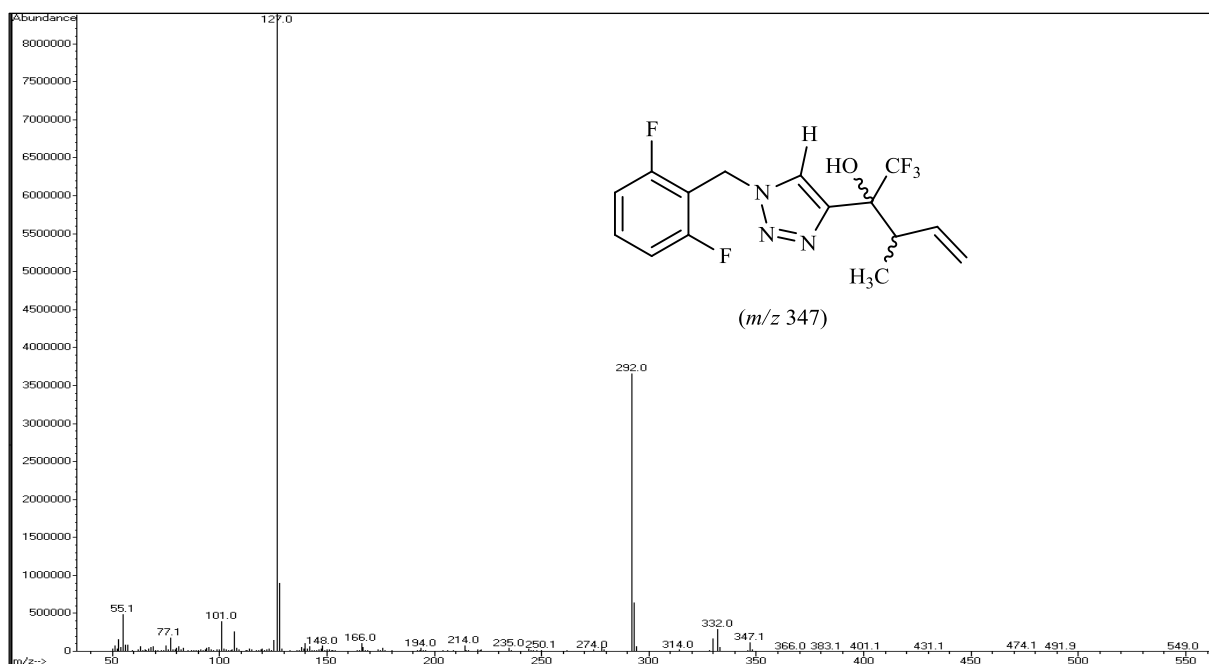


Figura 29 - Espectro de massas de 1-(2,6-Difluorbenzil)-4-(1,1,1-trifluór-3-metil-pent-4-en-2-ol-2-il)-1H-1,2,3-triazol (**8b**).

Os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS para os compostos **8a-l** estão descritos na Tabela 16. Os espectros desses compostos encontram-se no Anexo I (RMN) e II (GC-MS) desta dissertação.

**Tabela 16** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos Compostos **8a-l**.

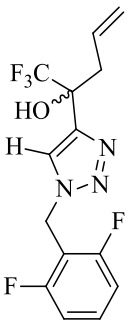
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8a</b> 	8,13 (s, 1H, H-9); 7,51 (tt, $J = 8$ , $J = 7$ , 1H, H-4); 7,18 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,72 (s, 1H, H-5); 5,70 (s, 2H, H-7); 5,60 (ddt, $J = 17$ , $J = 10$ , $J = 7$ , 1H, H-12); 5,08 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 5,00 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 2,94 (dd, $J = 14$ , $J = 7$ , 1H, H-11a); 2,76 (dd, $J = 14$ , $J = 7$ , 1H, H-11b)	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} = 7$ , C-2, C-6); 144,9 (s, C-8); 131,4 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 130,9 (s, C-12); 125 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287$ , $\text{CF}_3$ ); 124,3 (s, C-9); 118,7 (s, C-13); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 72,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ , C-10); 40,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 37,9 (s, C-11)	333 ( $\text{M}^+$ , 23), 316 (10), 292 (47), 264 (10), 127 (100), 101 (12),		



Tabela 16 - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

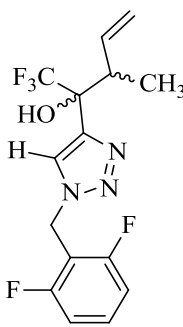
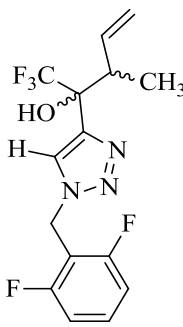
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta$ = ppm	$J$ (Hz)	$\delta$ = ppm	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8b</b> 	8,10 (s, 1H, H-9); 7,51 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,17 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,53 (s, 1H, OH); 5,91-6,00 (m, 1H, H-12); 5,71 (s, 2H, H-7); 5,08 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 5,00 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,08 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 0,85 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,7 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 145,7 (s, C-8); 138,8 (s, C-12); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288, \text{CF}_3$ ); 124,5 (s, C-9); 115,1 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-3, C-5}$ ); 111,0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19, \text{C-1}$ ); 75,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27, \text{C-10}$ ); 42,7 (s, C-11); 40,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 15,1 (s, C-14)	347 ( $\text{M}^+$ , 1), 332 (3), 292 (44), 127 (100), 101 (4), 55 (6)		
<b>8b'</b> 	8,06 (s, 1H, H-9); 7,51 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,17 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,54 (s, 1H, OH); 5,70-5,88 (m, 1H, H-12); 5,7 (s, 2H, H-7); 4,93 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,90 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 2,97 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 0,99 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,7 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 144,9 (s, C-8); 138,3 (s, C-12); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 125,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289, \text{CF}_3$ ); 124,7 (s, C-9); 115,5 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-3, C-5}$ ); 111,0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19, \text{C-1}$ ); 75,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27, \text{C-10}$ ); 43,3 (s, C-11); 40,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 14,7 (s, C-14)	347 ( $\text{M}^+$ , 1), 332 (3), 292 (44), 127 (100), 101 (4), 55 (6)		

Tabela 16 - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

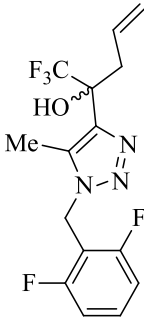
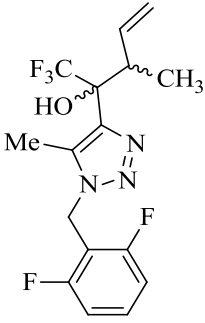
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8c</b> 	7,50 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 8, 2\text{H, H-3, H-5}$ ); 6,51 (s, 1H, OH); 5,64 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-12); 5,54 (s, 2H, H-7); 5,12 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 5,03 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,10 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1H, H-11a); 2,74 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1H, H-11b); 2,42 (s, 3H, Me)	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 139,6 (s, C-8); 133,2 (s, C-9); 131,3 (s, C-12); 131,1 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 125,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287$ , $\text{CF}_3$ ); 118,9 (s, C-13); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 74,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ , C-10); 38,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 37,8 (s, C-11); 8,0 (s, $\text{CH}_3$ )	347 ( $\text{M}^+$ , 13), 306 (14), 278 (8), 127 (100)		
<b>8d</b> 	7,50 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 8, 2\text{H, H-3, H-5}$ ); 6,39 (s, 1H, OH); 5,99-6,07 (m, 1H, H-12); 5,55 (s, 2H, H-7); 5,09 (dd, $J = 17, J = 2$ , 1H, H-13a); 5,00 (dd, $J = 10, J = 2$ , 1H, H-13b); 3,29 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 2,44 (s, 3H, Me); 0,87 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,7 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 140,2 (s, C-8); 138,2 (s, C-12); 133,4 (s, C-9); 131,3 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 125,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ , $\text{CF}_3$ ); 115,1 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 111,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 77,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ , C-10); 42,8 (s, C-11); 38,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 15,5 (s, C-14); 8,5 (s, $\text{CH}_3$ )	361 ( $\text{M}^+$ , 3), 346 (4), 306 (47), 127 (100)		

Tabela 16 - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

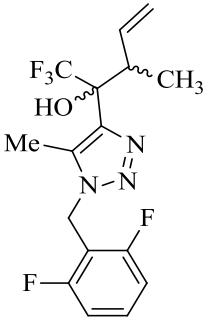
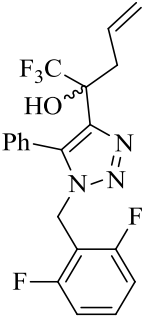
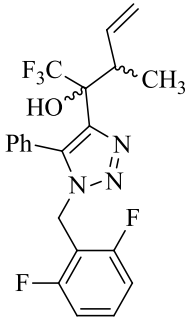
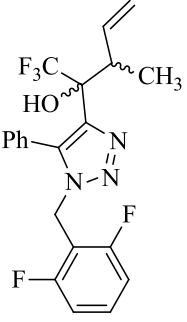
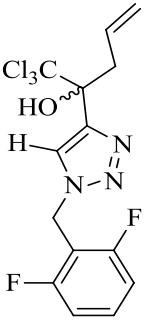
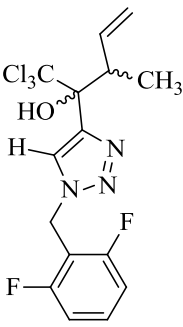
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8d'</b> 	7,50 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 8, 2\text{H, H-3, H-5}$ ); 6,42 (s, 1H, OH); 5,92-5,99 (m, 1H, H-12); 5,54 (s, 2H, H-7); 4,93 (dd, $J = 17, J = 2$ , 1H, H-13a); 4,88 (dd, $J = 10, J = 2$ , 1H, H-13b); 3,06 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 2,42 (s, 3H, Me); 1,05 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,7 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 139,9 (s, C-8); 138,9 (s, C-12); 133,3 (s, C-9); 131,3 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 125,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288, \text{CF}_3$ ); 115,2 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 6, \text{C-3, C-5}$ ); 111,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19, \text{C-1}$ ); 76,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27, \text{C-10}$ ); 43,7 (s, C-11); 38,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 14,7 (s, C-14); 8,4 (s, $\text{CH}_3$ )	361 ( $\text{M}^+$ , 2), 346 (5), 306 (26), 127 (100)		
<b>8e</b> 	7,42-7,46 (m, 3H, Ph); 7,40 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,26-7,28 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J = 8, 2\text{H, H-3, H-5}$ ); 6,21 (s, 1H, OH); 5,62 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-12); 5,35 (s, 2H, H-7); 5,05 (d, $J = 17, 1\text{H, H-13a}$ ); 5,02 (d, $J = 10, 1\text{H, H-13b}$ ); 2,95 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1H, H-11a); 2,66 (dd, $J = 14, J = 7, 1\text{H, H-11b}$ )	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 140,6 (s, C-8); 136,6 (s, C-9); 131,1 (s, C-12); 130,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 129,9; 128,8; 127,6; 127,1 (s, Ph); 125,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288, \text{CF}_3$ ); 118,8 (s, C-13); 111,3 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-3, C-5}$ ); 110,7 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18, \text{C-1}$ ); 74,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28, \text{C-10}$ ); 39,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 38,2 (s, C-11)	409 ( $\text{M}^+$ , 40), 392 (5), 368 (22), 340 (21), 127 (100)		

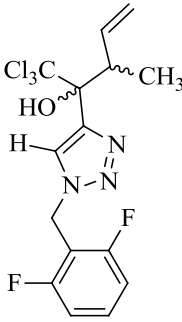
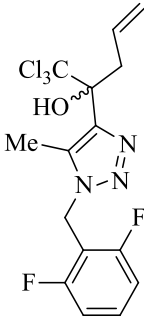
Tabela 16 - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8f</b> 	7,41-7,44 (m, 3H, Ph); 7,40 (tt, $J = 8$ , $J = 7$ , 1H, H-4); 7,23-7,27 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,00 (s, 1H, OH); 5,89-5,93 (m, 1H, H-12); 5,36 (s, 2H, H-7); 5,02 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,96 (d, $J =$ 10, 1H, H-13b); 3,12 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 0,86 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} =$ 7, C-2, C-6); 141,3 (s, C-8); 137,7 (s, C-12); 136,5 (s, C-9); 130,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 11$ , C-4); 129,9; 128,6; 127,5; 127,4 (s, Ph); 125,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289$ , $\text{CF}_3$ ); 115,0 (s, C-13); 111,2 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ , C-1); 77,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ , C-10); 43,0 (s, C-11); 39,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C- 7); 15,1 (s, C-14)	423 ( $\text{M}^+$ , 5), 368 (60), 127 (100)		
<b>8f'</b> 	7,41-7,44 (m, 3H, Ph); 7,40 (tt, $J = 8$ , $J = 7$ , 1H, H-4); 7,23-7,27 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,01 (s, 1H, OH); 5,89-5,93 (m, 1H, H-12); 5,33 (s, 2H, H-7); 4,93 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 4,89 (d, $J$ $= 17$ , 1H, H-13a); 3,00 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 1,00 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} =$ 7, C-2, C-6); 141,1 (s, C-8); 138,5 (s, C-12); 136,6 (s, C-9); 130,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 11$ , C-4); 129,8; 128,5; 127,6; 127,5 (s, Ph); 125,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288$ , $\text{CF}_3$ ); 115,2 (s, C-13); 111,2 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ , C-1); 76,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ , C-10); 43,5 (s, C-11); 39,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C- 7); 14,4 (s, C-14)	423 ( $\text{M}^+$ , 3), 368 (23), 127 (100)		

**Tabela 16** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<p><b>8g</b></p> 	8,16 (s, 1H, H-9); 7,50 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,18 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,81 (s, 1H, OH); 5,68 (s, 2H, H-7); 5,49 (ddt, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-12); 5,05 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,93 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,40 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1H, H-11a); 2,91 (dd, $J = 14, J = 7$ , 1H, H-11b)	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 145,2 (s, C-8); 132,5 (s, C-12); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 125,9 (s, C-9); 118,7 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 18, ^4J_{\text{C-F}} = 5, \text{C-3, C-5}$ ); 111,0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19, \text{C-1}$ ); 107,7 (s, $\text{CCl}_3$ ); 82,3 (s, C-10); 40,7 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 38,7 (s, C-11)	346 (13); 264 (10); 127 (100)		
<p><b>8h</b></p> 	8,14 (s, 1H, H-9); 7,50 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,60 (s, 1H, OH); 6,03-6,12 (m, 1H, H-12); 5,69 (s, 2H, H-7); 5,06 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,94 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,50 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 0,86 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 7, \text{C-2, C-6}$ ); 147,6 (s, C-8); 139,2 (s, C-12); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10, \text{C-4}$ ); 125,4 (s, C-9); 114,3 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 6, \text{C-3, C-5}$ ); 111,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19, \text{C-1}$ ); 107,1 (s, $\text{CCl}_3$ ); 84,4 (s, C-10); 45,2 (s, C-11); 40,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4, \text{C-7}$ ); 18,2 (s, C-14)	340 (12); 127 (100)		

**Tabela 16** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS <i>m/z</i> (%)
	$\delta$ = ppm	<i>J</i> (Hz)	$\delta$ = ppm	<i>J</i> (Hz)	
<p><b>8h'</b></p> 	8,14 (s, 1H, H-9); 7,50 (tt, <i>J</i> = 8, <i>J</i> = 7, 1H, H-4); 7,16 (t, <i>J</i> = 8, 2H, H-3, H-5); 6,60 (s, 1H, OH); 6,22-6,31 (m, 1H, H-12); 5,69 (s, 2H, H-7); 4,90 (d, <i>J</i> = 10, 1H, H-13b), 4,87 (d, <i>J</i> = 17, 1H, H-13a); 3,28 (qui, <i>J</i> = 7, 1H, H-11); 0,99 (d, <i>J</i> = 7, 3H, CH <sub>3</sub> )	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} = 7$ , C-2, C-6); 145,8 (s, C-8); 140,2 (s, C-12); 131,5 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 125,9 (s, C-9); 114,5 (s, C-13); 111,7 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 111,1 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 107,5 (s, CCl <sub>3</sub> ); 83,6 (s, C-10); 46,3 (s, C-11); 40,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 17,7 (s, C-14)	340 (12); 127 (100)		
<p><b>8i</b></p> 	7,48 (tt, <i>J</i> = 8, <i>J</i> = 7, 1H, H-4); 7,14 (t, <i>J</i> = 8, 2H, H-3, H-5); 6,69 (s, 1H, OH); 5,52 (ddt, <i>J</i> = 17, <i>J</i> = 10, <i>J</i> = 7, 1H, H-12); 5,52 (s, 2H, H-7); 5,09 (d, <i>J</i> = 17, 1H, H-13a); 4,95 (d, <i>J</i> = 10, 1H, H-13b); 3,59 (dd, <i>J</i> = 14, <i>J</i> = 7, 1H, H-11a); 2,88 (dd, <i>J</i> = 14, <i>J</i> = 7, 1H, H-11b); 2,49 (s, 3H, Me)	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} = 7$ , C-2, C-6); 140,0 (s, C-8); 133,9 (s, C-9); 132,5 (s, C-12); 131,0 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 118,5 (s, C-13); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 5$ , C-3, C-5); 110,9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 108,9 (s, CCl <sub>3</sub> ); 83,9 (s, C-10); 38,9 (s, C-11); 38,8 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 9,0 (s, Me)	360 (8); 278 (26); 236 (7); 127 (100)		

**Tabela 16** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

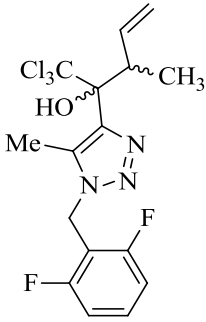
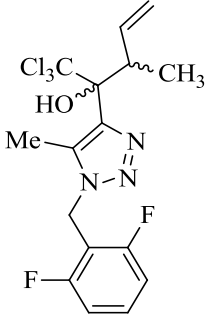
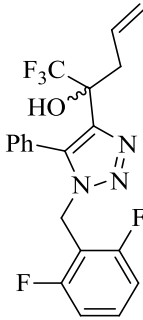
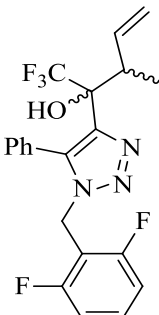
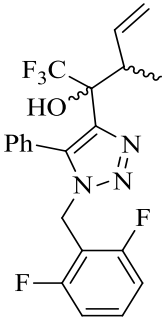
Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<p><b>8j</b></p> 	7,49 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 7$ , 2H, H-3, H-5); 6,58 (s, 1H, OH); 6,19 (ddd, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-12); 5,55 (s, 2H, H-7); 5,09(d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,94 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,76 (dq, $J = 10, J = 7$ , 1H, H-11); 2,50 (s, 3H, Me); 0,84 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 12$ ); 138,9 (s, C-9); 133,7 (s, C-12); 131,0 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 114,3 (s, C-13); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 5$ , C-3, C-5); 111,0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 108,3 (s, $\text{CCl}_3$ ); 86,4 (s, C-10); 45, 3 (s, C-11); 38,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 18,1 (s, C-14); 9,1 (s, Me)	356 (9) 292 (8) 236 (9) 127 (100) 55 (6)		
<p><b>8j'</b></p> 	7,49 (tt, $J = 8, J = 7$ , 1H, H-4); 7,16 (t, $J = 7$ , 2H, H-3, H-5); 6,67 (s, 1H, OH); 6,44 (ddd, $J = 17, J = 10, J = 7$ , 1H, H-12); 5,71 (s, 2H, H-7); 4,88(d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 4,86 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 3,62 (dq, $J = 10, J = 7$ , 1H, H-11); 2,50 (s, 3H, Me); 1,00 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,6 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250, ^3J_{\text{C-F}} = 12$ ); 140,8 (s, C-9); 134,1 (s, C-12); 131,0 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 114,0 (s, C-13); 111,5 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19, ^4J_{\text{C-F}} = 5$ , C-3, C-5); 111,0 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , C-1); 108,7 (s, $\text{CCl}_3$ ); 85,4 (s, C-10); 47, 3 (s, C-11); 38,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 17,3 (s, C-14); 9,1 (s, Me)	356 (9) 292 (8) 236 (9) 127 (100) 55 (6)		

Tabela 16 - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$\delta = \text{ppm}$	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<b>8k</b> 	7,38-7,43 (m, 3H, Ph); 7,35-7,36 (m, H-4); 7,25-7,26 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,45 (s, 1H, OH); 5,55 (ddt, $J = 17$ , $J = 10$ , $J = 7$ , 1H, H-12); 5,25-5,37 (m, 2H, H-7); 5,05 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 5,02 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,51 (dd, $J = 14$ , $J = 7$ , 1H, H-11a); 2,83 (dd, $J = 14$ , $J = 7$ , 1H, H-11b)	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 130,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ , C-4); 130,1; 128,4; 128,2; 127,3 (s, Ph); 118,7 (s, C-13); 111,2 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 4$ , C-3, C-5); 110,8 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ , C-5); 108,4 (s, $\text{CCl}_3$ ); 84,1 (s, C-1); 39,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 38,8 (s, C-11)	458 (M+, 1), 421 (11), 340 (23), 207 (23), 127 (100)		
<b>8l</b> 	7,41-7,43 (m, 3H, Ph); 7,38 (tt, $J = 8$ , $J = 7$ , 1H, H-4); 7,27-7,28 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J = 8$ , 2H, H-3, H-5); 6,25 (s, 1H, OH); 6,13 (ddd, $J = 17$ , $J = 10$ , $J = 7$ , 1H, H-12); 5,25-5,37 (m, 2H, H-7); 5,10 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,93 (d, $J = 10$ , 1H, H-13b); 3,68 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 0,86 (d, $J = 7$ , 3H, $\text{CH}_3$ )	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} = 11$ , C-4); 143,7 (s, C-8); 138,6 (s, C-12); 137,0 (s, C-9); 130,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 11$ , C-4); 129,8; 128,5; 128,4; 127,4 (s, Ph); 114,6 (s, C-13); 111,3 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ , C-5); 107,7 (s, $\text{CCl}_3$ ); 86,5 (s, C-1); 45,8 (s, C-11); 39,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 18,0 (s, C-14)	418 (7), 280 (19), 207 (35), 127 (100), 55 (9)		



**Tabela 16** - Dados de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } e GC-MS dos compostos **8a-l** (Continuação).

Composto	RMN $^1\text{H}$		RMN $^{13}\text{C}$		GC-MS
	$\delta$ = ppm	$J$ (Hz)	$\delta$ = ppm	$J$ (Hz)	$m/z$ (%)
<p><b>8l'</b></p> 	7,41-7,44 (m, 3H, Ph); 7,38 (tt, $J = 8$ , $J = 7$ , 1H, H-4); 7,27-7,28 (m, 2H, Ph); 7,00 (t, $J$ = 8, 2H, H-3, H-5); 6,30 (s, 1H, OH); 6,27 (ddd, $J = 17$ , $J = 10$ , $J$ = 7, 1H, H-12); 4,89 5,37 (m, 2H, H-7); 4,89 (d, $J = 17$ , 1H, H-13a); 4,86 (d, $J = 10$ , 1H, H- 13b); 3,36 (qui, $J = 7$ , 1H, H-11); 1,04 (d, $J =$ 7, 3H, CH <sub>3</sub> )	160,5 (dd, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ , $^3J_{\text{C-F}} =$ 7, C-2, C-6); 142,5 (s, C-8); 140,4 (s, C-12); 137,5 (s, C-9); 130,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 11$ , C-4); 129,8; 128,7; 128,3; 127,3 (s, Ph); 114,3 (s, C-13); 111,3 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 19$ , $^4J_{\text{C-F}} = 6$ , C-3, C-5); 110,9 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 18$ , C- 1); 107,9 (s, CCl <sub>3</sub> ); 85,4 (s, C- 10); 46,8 (s, C-11); 39,9 (t, $^3J_{\text{C-F}} = 4$ , C-7); 17,1 (s, C-14)	418 (7), 280 (19), 207 (35), 127 (100), 55 (9)		

## 4. MATERIAIS 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

- Alumínio em flocos (Sigma-Aldrich);
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnicas descritas;<sup>36a,39,10d-e,11c</sup>
- Ácido trifluoracético (Vetec);
- 4-Alcóxi-4-alkil(aril/heteroaril/2,2-dimetoxietil)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas;
- Brometo de alila (Sigma-Aldrich);
- Brometo de crotila (Sigma-Aldrich);
- Ácido 4-toluenossulfônico diidratado (Sigma-Aldrich);
- Anidrido trifluoracético (Vetec);
- Bicarbonato de sódio;
- Carbonato de Sódio Anidro;
- Cetonas em geral;
- Cloreto de sódio;
- Cloreto de tricloaroacetila (Sigma-Aldrich);
- Fenil hidrazina;

- Índio em pó (Sigma-Aldrich);
- Metil Hidrazina (Sigma-Aldrich);
- Ortoformiato de trimetila (Sigma-Aldrich);
- Piridina (Merck);
- Sulfato de sódio anidro (Vetec);
- *tert*-Butil hidrazina;

#### 4.1.2 Solventes

- Acetato de Etila P.A. (Vetec);
- Água destilada;
- Álcool Metílico P.A. (Vetec);
- Clorofórmio (Vetec): destilado sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>;
- Dimetilacetamida P.A. (Sigma-Aldrich);
- Éter Dietílico P.A. (Vetec);
- Hexano P.A. (Vetec);
- Tetrahidrofurano (THF) : Destilado sobre Na<sup>0</sup>

#### 4.2 Aparelhos Utilizados

##### 4.2.1 Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}, COSY, DEPT-135, HMBC e HMQC foram registrados em dois Espectrômetros: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para <sup>1</sup>H e

50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$  e BRUKER DPX-400, que opera a 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 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 espectroscópicos de ressonância magnética, verificados no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, na temperatura de 300 K, em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; lock interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 9,9  $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 19,5  $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ), tempo de aquisição 3,9 s para ( $^1\text{H}$ ) e 2,8 s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500 Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ); dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ( $^1\text{H}$ ) e 0,17994 para ( $^{13}\text{C}$ ). A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de 0,01 ppm.

Os dados espectroscópicos de ressonância magnética, registrados no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 300 K, em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,61 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; lock interno pelo  $^2\text{D}$ ; largura de pulso 8,0  $\mu\text{s}$  para ( $^1\text{H}$ ) e 13,7  $\mu\text{s}$  para ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5 s para ( $^1\text{H}$ ) e 7,6 s para ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz para ( $^1\text{H}$ ) e 11500 Hz para ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras de 8 a 32 para ( $^1\text{H}$ ) e 2000 a 20000 para ( $^{13}\text{C}$ ).

#### 4.2.2 Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas (GC-MS)

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo gasoso 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  $\mu\text{m}$ ); fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,05 psi; temperatura do injetor 250°C; seringa de 10  $\mu\text{L}$ , com injeção de 1  $\mu\text{L}$ ; 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.

#### **4.2.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS)**

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.

#### **4.2.4 Análise Elementar**

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

### **4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos**

#### **4.3.1 Síntese de Acetais Derivados de Acetofenona e 4,4-Dimetoxibutan-2-ona**

##### **Procedimento Geral**

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

### 4.3.2 Síntese de 4-Alcóxi-4-alkuil(aril/2,2-dimetoxietil)-1,1,1-trihalo-3-alkuen-2-onas (3a-g)

#### Método A: A Partir de Enoléteres (3a-b/d-e)

A uma solução do enol éter (30 mmol) e piridina (30 mmol; 2,4 mL) em clorofórmio anidro (30 mL) a 0 °C, sob agitação magnética foi adicionado anidrido trifluoracético (30 mmol; 4,15 mL) ou cloreto de tricloroacetila (30 mmol; 3,44 ml). A mistura foi deixada sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente. Após foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e seguir com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido em rotaevaporador e o produto foi purificado através de destilação, sob pressão reduzida.

#### Método B: A Partir de Acetais (3c/3f-g)

A uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol; 4,8 mL) em clorofórmio anidro (30 mL) a 0 °C, sob agitação magnética foi adicionado anidrido trifluoracético (60 mmol; 8,3 mL) ou cloreto de tricloroacetila (30 mmol; 4,88 ml). A mistura foi agitada durante 16 horas, 45 °C para os compostos **3c/3f** e 24 horas à temperatura ambiente para o composto **3g**. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e então com água destilada (1 x 15 mL). A fase orgânica foi desidratada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. Os produtos foram purificados através de destilação sob pressão reduzida.

### 4.3.3 Síntese de Triazóis Trialoacetil Substituídos (4a-f)

Em um balão reacional de 25 ml munido de barra de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados a temperatura ambiente 2 mmol da azida (**1**) e 2 mmol de enona (**3a-f**). As reações realizadas com as enonas **3a-b** e **3d-e** permaneceram sob agitação a 135 °C por um tempo reacional de 3 dias, sendo os produtos purificados por

recristalização em solução de acetato de etila/hexano (1:1). As reações com as enonas **3c** e **3e** permaneceram sob agitação a 150 °C por um tempo reacional de 3 dias. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica empregando sílica “flash” como fase estacionária e solução de acetato de etila/hexano (1:9) como eluente.

#### 4.3.4 Síntese de 5-Trifluormetil-3-(2,2-dimetoxietil)-1*H*-pirazóis (**5a-c**)

##### Método A (**5a-b**)

Em um balão reacional de 50 ml munido de barra de agitação magnética e condensador de refluxo, gotejou-se a temperatura ambiente a hidrazina correspondente sobre uma solução da enona **3f** (2 mmol) em 15 ml de MeOH. A mistura foi agitada sob refluxo por um tempo reacional de 24h. Após, removeu-se o solvente em rotaevaporador e secou-se sob vácuo.

##### Método B (**5c**)

Em um balão de 25 ml munido de barra de agitação magnética, adicionou-se a temperatura ambiente 2 mmol de carbonato de sódio (0,211 g) e uma solução de 2 mmol de cloridrato de *tert*-butil hidrazina em 20 ml de MeOH. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2h. Após filtrou-se a solução pra um balão de 50 ml munido de barra de agitação magnética e condensador de refluxo e adicionou-se a temperatura ambiente 2 mmol da enona **3f**. A mistura foi agitada sob temperatura de refluxo por um tempo reacional de 24h. Após, removeu-se o solvente em rotaevaporador, adicionou-se 30 ml de éter dietílico a temperatura ambiente e lavou-se com solução HCl 10% (v/v). A fase orgânica foi secada com carbonato de sódio e o solvente removido em rotaevaporador e bomba de alto vácuo.

#### 4.3.5 Síntese de 2-(5-(Trifluormetil-1*H*-pirazol-3-il)acetaldeídos (**6a-c**)

Em um balão reacional munido de barra de agitação magnética e condensador de refluxo, contendo 3-(2,2-dimetoxietil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis (**5a-c**) (2 mmol), em clorofórmio (8 ml) foi adicionado solução aquosa (1:1 v/v) de ácido trifluoracético (4 ml). A mistura reacional agitada a 60 °C por 4h. Após, a mistura foi lavada com água destilada (2x 15 ml) e extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio e o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi posteriormente seco sob vácuo.

#### 4.3.6 Síntese de 5-(Trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ols (**7a-c**)

##### **Síntese do Reagente Alilalumínio:**

A um balão de 2 bocas de 50 ml munido de barra de agitação magnética e funil de Schlenk, adicionou-se 5 mmol de Alumínio em flocos (1mm x 1 mm) e 0,2 mmol de In<sup>0</sup> em pó. O sistema foi aquecido sob vácuo (1 mbar) por 10 min com soprador térmico. Após retornar a temperatura ambiente, o sistema foi carregado com argônio e com uma solução de brometo de alia (2 mmol) em 5 ml de THF anidro. A mistura foi agitada sob banho de gelo por 1h. Após, aguardou-se 5 minutos para a precipitação do material sólido em suspensão.

##### **Adição aos Compostos Carbonílicos:**

Após, com o auxílio de uma seringa, a solução resultante do passo anterior foi recolhida e adicionada a um balão previamente flambado e carregado com argônio contendo a solução de **6a-c** (1 mmol) em 4 ml de THF anidro a temperatura ambiente. A mistura permaneceu sob agitação a esta temperatura por 1h. Após, adicionou-se 5 ml de solução HCl 10% (v/v) a temperatura ambiente e extraiu-se com éter dietílico. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando solução acetato de etila/hexano (1:1) como eluente.



#### 4.3.7 Síntese de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trialopent-4-en-2-óis (8a-1)

A síntese dos compostos **8a-1** foi realizada de maneira análoga a dos compostos **7**. Entretanto, para a síntese do alilalumínio derivado do brometo de crotila, o sistema permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por um tempo reacional de 2h.

Outro diferencial é que a solução do composto carbonílico foi previamente resfriada a -78 °C antes da adição da solução contendo o organometálico. Após a adição, a mistura foi mantida sob agitação nesta temperatura por 2 horas. Por fim, ainda a -78 °C, adicionou-se 5 ml de solução HCl 10% (v/v). Após o sistema retornar a temperatura ambiente, extraiu-se com éter dietílico. A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica utilizando solução acetato de etila/hexano (1:1) como eluente.

## 5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos deste trabalho e análise dos resultados, foi possível concluir que:

1. 3 novos pirazóis trifluormetil substituídos contendo a função acetal, foram obtidos com rendimentos satisfatórios a partir de reações de ciclocondensação entre metil, *t*-butil e fenil hidrazina e 1,1,1-trifluór-4,6,6-trimetóxi-3hexen-2-ona, seguidas de desproteção da função acetal em meio  $\text{CHCl}_3$ /TFA aquoso sob aquecimento.
2. Comportamentos químicos diferentes para os pirazóis contendo a função aldeído protegida (**5a-c**) e desprotegida foram observados. A presença de uma unidade de  $-\text{CH}_2-$  como espaçador impede a alilação da função acetal presente nos pirazóis **5**, sendo necessário primeiramente efetuar a desproteção da função aldeído para então realizar a reação de alilação nestes azóis.
3. As reações de alilação empregando o sistema índio/alumínio quando efetuadas em DMA, além de aquecimento, necessitaram um tempo reacional extremamente maior do que as realizadas em THF anidro.
4. As reações de alilação de 4-trihaloacetil triazóis com alil e crotil alumínio realizadas em THF produziu uma série de álcoois homoalílico com bons rendimentos.
5. Ainda que os álcoois alílicos derivados do brometo de crotila tenham sido obtidos como uma mistura de dois diastereoisômeros, a alilação dos trihaloacetil triazóis e 2-pirazolil-acetaldeídos com organo alilalumínios puderam ser executadas de forma rápida, fornecendo excelentes rendimentos com ótima relação custo benefício.

### 5.1 Sugestões para a Continuidade Deste Trabalho

- a) Realizar reações de fluoração seletiva, empregando agentes fluorantes, como DAST e/ou MFSDA nos compostos sintetizados;
  
- b) Realizar a síntese de THP (tetrahidropiranos) através da reação de ciclização de Prins, empregando os álcoois homoalílicos **7** e **8**, ou ainda os aldeídos **6**.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York, **1989**.
2. Yamamoto, H.; Oshima, K. *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
3. (a) Frankland, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1848-9**, *71*, 171; (b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1848-9**, *2*, 263.
4. (a) Nicolaou, K. C.; Kim, D. W.; Baati, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3701. (b) Nicolaou, K. C.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; Vourloumis, D.; He, Y.; Vallberg, H.; Finlay, M. R. V.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7974. (c) Bartlett, P. A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3. (d) Paterson, I.; Mansuri, M. M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569. (e) Germary, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4969. (f) Romo, D.; Meyer, S. D.; Johnson, D. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9345.
5. (a) Pearce, P. J.; Richard, D. H.; Scilly, N. F. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1971**, 1655. (b) Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis* **1977**, *1*, 18. (c) Hiyama, T.; Obayashi, M.; Nakamura, A. *Organometallics* **1982**, *1*, 1249. (d) Hiyama, T.; Sawahata, M.; Obayashi, M. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1237. (e) Mukaiyama, T.; Warada, T.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1980**, *9*, 1207. (f) Tanaka, H.; Yamashita, S.; Hamatani, T.; Ikemoto, Y.; Torii, S. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1611.
6. Barbier, P. *C. R. Acad. Sci.* **1899**, *128*, 110.
7. Li, C. *J. Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
8. Augé, J., Germain, N. L., Woaye, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *49*, 9245.
9. (a) Filler, R. *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, Banks, R. E. (Ed.) Ellis Harwood, London, 1979. (b) Amii, H.; Kishikawa, Y.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1109. (c) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635. (d) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246. (e) 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. (f) Martins, M. A. P.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
10. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, *5*, 499. (b) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766. (c) Effenberger, F.; Schonwalder, K.H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270. (d) Colla, A.; Clar, G.;

- Martins, M. A. P.; Krimmer, S.; Fisher, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483. (e) Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, A. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, 17, 298.
11. (a) Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuschi, T. *Synthesis* **1986**, 4, 340. (b) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 12, 1013. (c) Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24. (d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.
12. Balaban, A.; Oniciu, D.; Katritzky, A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777.
13. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p.76.
14. Penning, T. D. *Med. Chem.* **1997**, 40, 1347.
15. Mudd, W. H.; Stevens, E. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3229.
16. (a) Roush, W. R. In *Compreh. Org. Synth.* Heathcock, C. H., Ed. Pergamon, Oxford, 1990, Vol. 2. (b) Y. Yamamoto and N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2207. (c) J.W. J. Kennedy and D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4732. (d) S. E. Denmark, J. Fu, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763. (e) Yamamoto, Y. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 243.
17. Buse, C. T.; Heathcock, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1685.
18. Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 306.
19. Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruya, K. *J. Am. Chem. soc.* **1980**, 102, 7107.
20. Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
21. Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 49, 1372.
22. Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds: A Practical Guide*, John Wiley & Sons, 1997.
23. Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701.
24. Shen, K. H.; Kuo, C. W.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6348.
25. (a) Rieke, R. D. *Top. Curr. Chem.* **1975**, 59, 1. (b) Rieke, R. D. *Aldrichimica Acta*, **2000**, 33, 52.
26. Fürstner, A. *Active Metals: Preparation, Characterization, Application*; VCH: Weinheim, 1996.
27. (a) Hg-Al: Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 1475; Stefani, A.; Pino, P. *Hel. Chim. Acta*, **1972**, 55, 1110; Picotin, G.; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1299; Miginiac, G. L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1449. (b) Li-Na: Kamienski, C. W.; Esmay, D. L. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1807; Smith, W. N., Jr. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 82, 1. (c) Zn-Cu: Shank, R. S.;

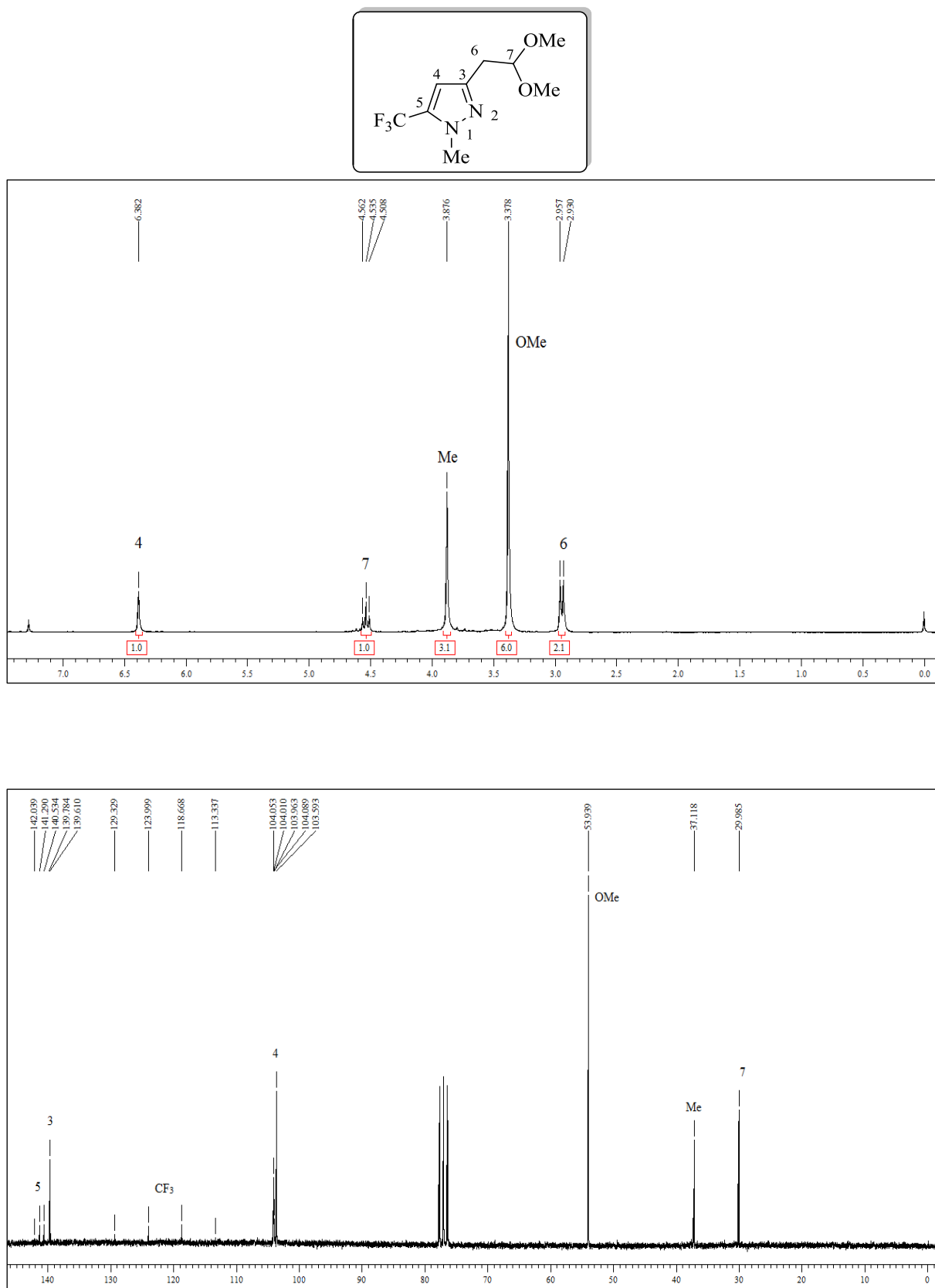
- Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1825; LeGoff, E. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2048. (d) Mn-Pb: Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7049.
28. (a) Preite M. D.; Geroldi, H. A. J.; Carvajal A.P. *ARKIVOC*, **2011**, vii, 380. (b) Tanaka, H.; Nakahata, S.; Watanabe, H.; Zhao, J.; Kuroboshi, M.; Torii, S. *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, *296*, 204.
29. Takai, K.; Ikawa, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1727.
30. (a) Picotin, G.; Miginiac, P. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1725. (b) Picotin, G.; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *50*, 1299. (c) Shen, K. H.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3980. (d) Shen, K. H.; Liu, J. T.; Wu, Y. R.; Yao, C. F. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3677. (e) Kulkarni, N. A.; Yao, C.-F.; Chen, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7816.
31. Bowyer, W. J.; Singaram, B.; Sessler, A. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7449.
32. Denmark, S. E.; Weber, E. J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1655.
33. Keck, G. E.; Dougherty, S. M.; Savin, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6210.
34. Tan, K. T.; Chnk, S. S.; Cheng, H. S.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958.
35. Katritzky, A. R.; Rees, C.W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1-8, Pergamon Press, Oxford, New York, 1<sup>st</sup> ed. 1984.
36. Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
37. Moraes, M. C. (Mestrado em Química)–Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2013.
38. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
39. (a) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (b) Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
40. Peng, W.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *116*, 81.
41. Greene, T. W.; Wuts, P.G.M. *Protective groups in organic synthesis*. 3<sup>rd</sup> ed. John Wiley & Sons Inc. New York, 1999.
42. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
43. Kwon, J. S.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Cho, Y.S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1957.
44. Kwon, J. S.; Lee, J. G.; Pae, A. N.; Choi, K. I.; Koh, H. Y.; Kim, Y.; Cho, Y. S. *Korean Chem. Soc.*, **2000**, *21*, 453.
45. Uneyama, K.; Matsuda, H.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 6027.

46. Hilt, G.; Smolko, K. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3399.
47. Becker, E. *High Resolution NMR Theory and Chemical Application*, 3<sup>th</sup> Ed., Academic Press, 2000, pp 139 – 181.
48. (a) Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376. (b) Peng, Z.; Blümke, T. D.; Mayer, P.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8516.
49. 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. 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. Klene, J. E. Knox, 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. Zakrzewski, 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**.
50. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C. ; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.

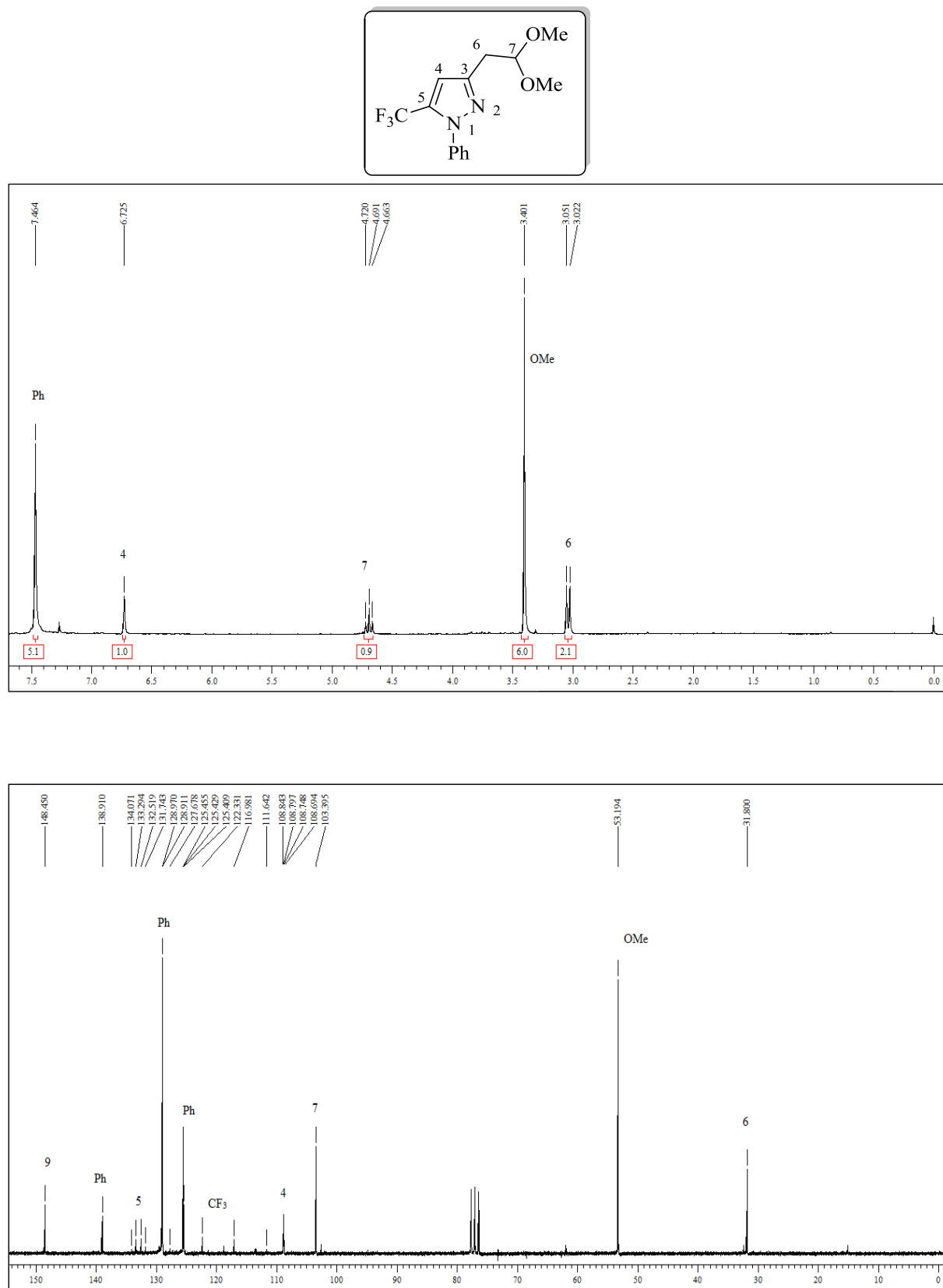
## **7. Anexos I**

**Espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } dos Compostos Obtidos e Citados Nesta Dissertação.**

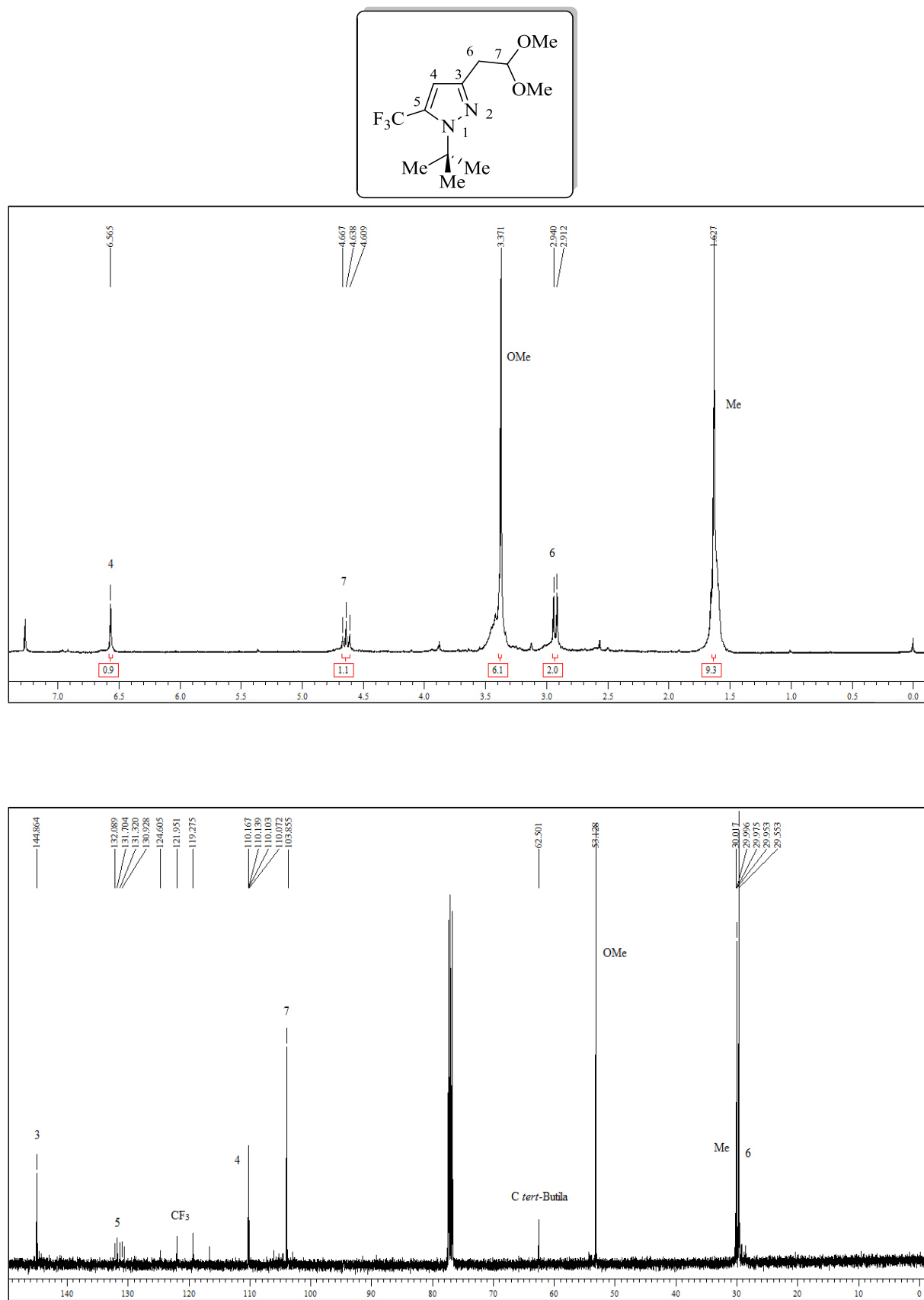




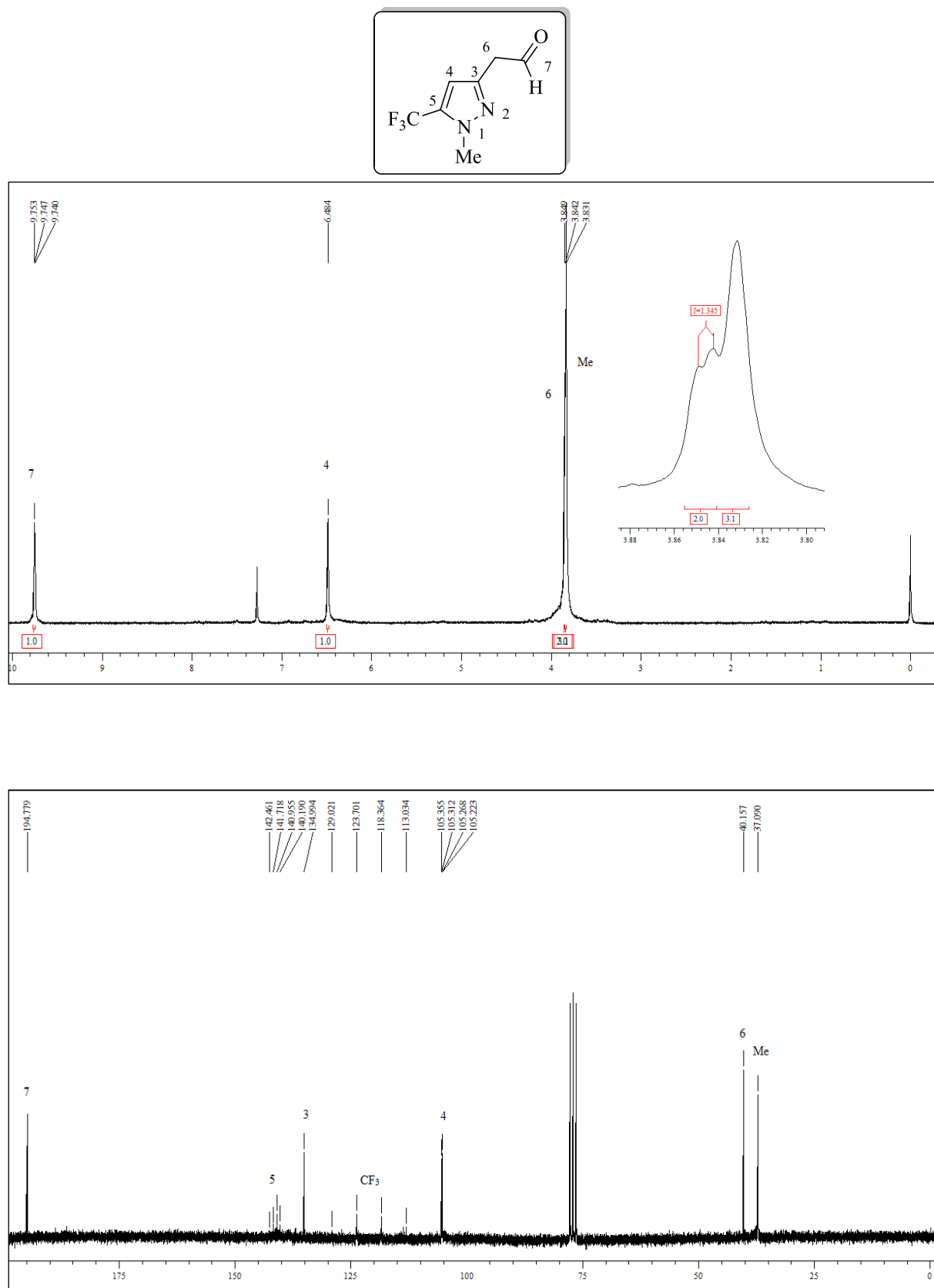
**Figura 30** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 50,32 MHz de 5-(Trifluorometil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5a**), em clorofórmio- $d_1$ .



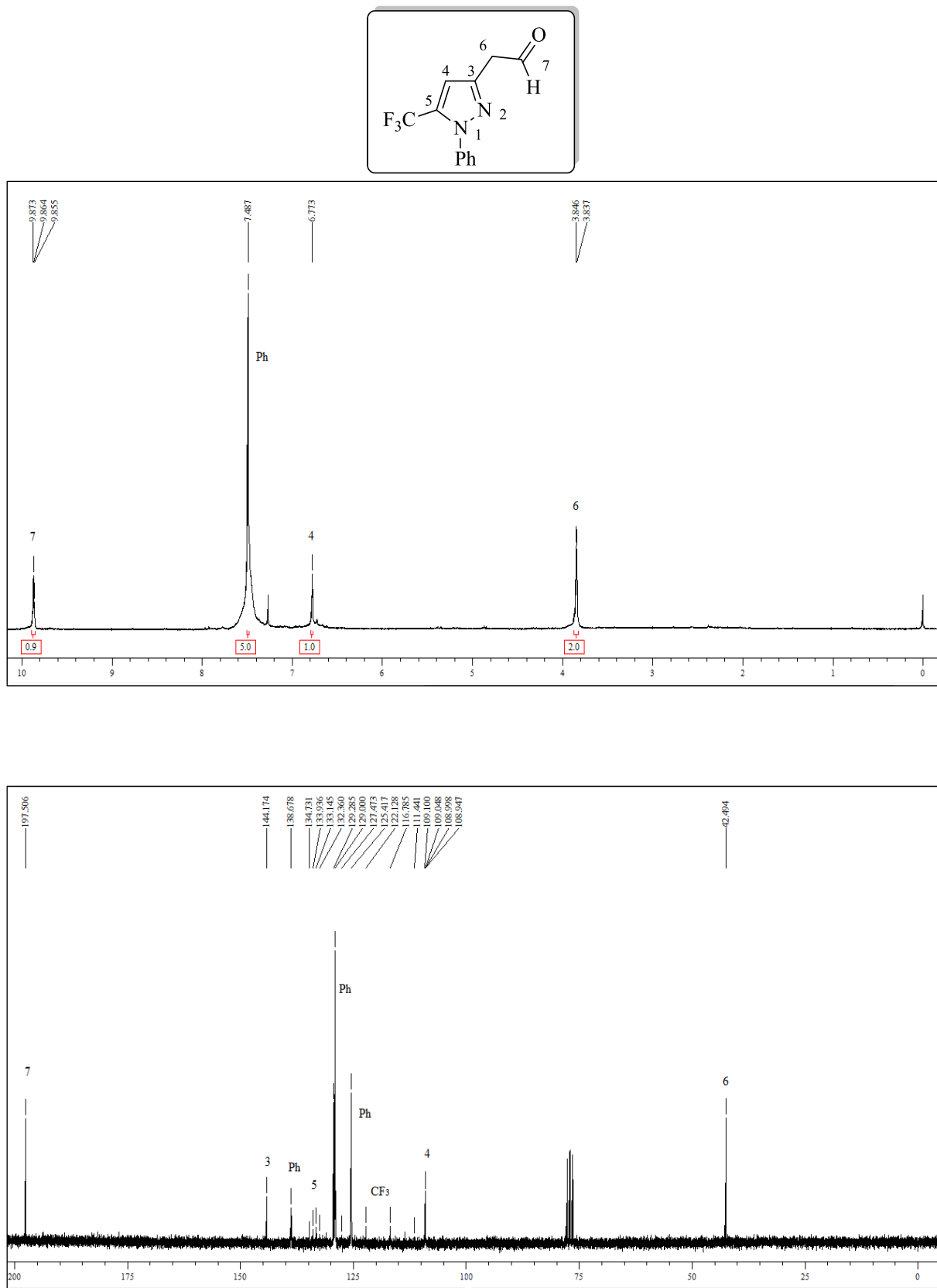
**Figura 31** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 50,32 MHz de 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1H-pirazol (**5b**), em clorofórmio- $d_1$ .



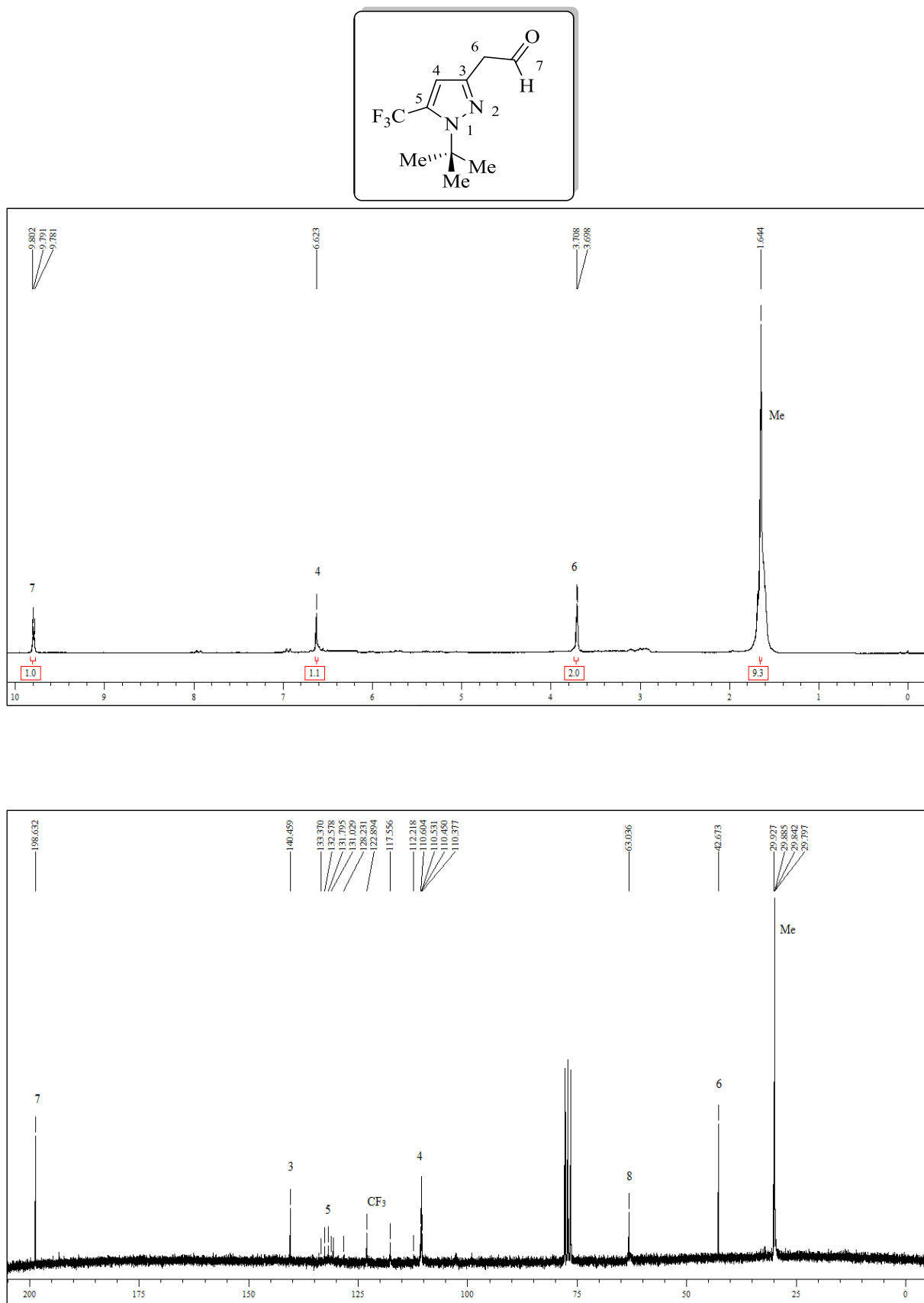
**Figura 32** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100,61 MHz de 1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5c**), em clorofórmio- $d_1$ .



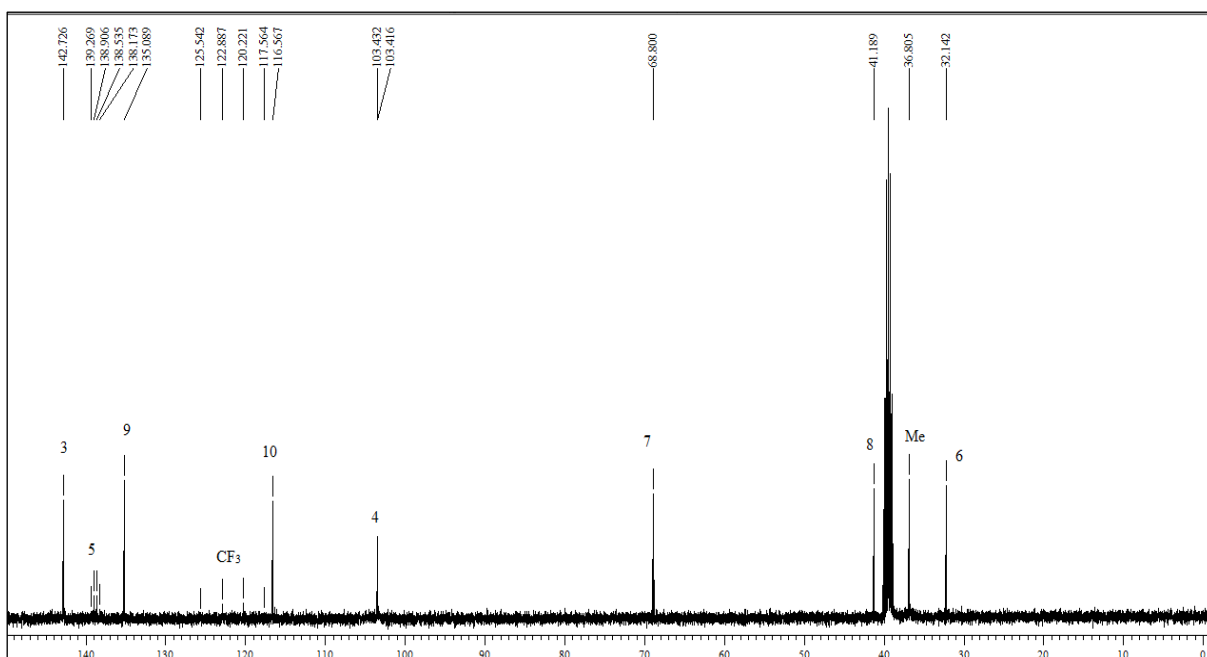
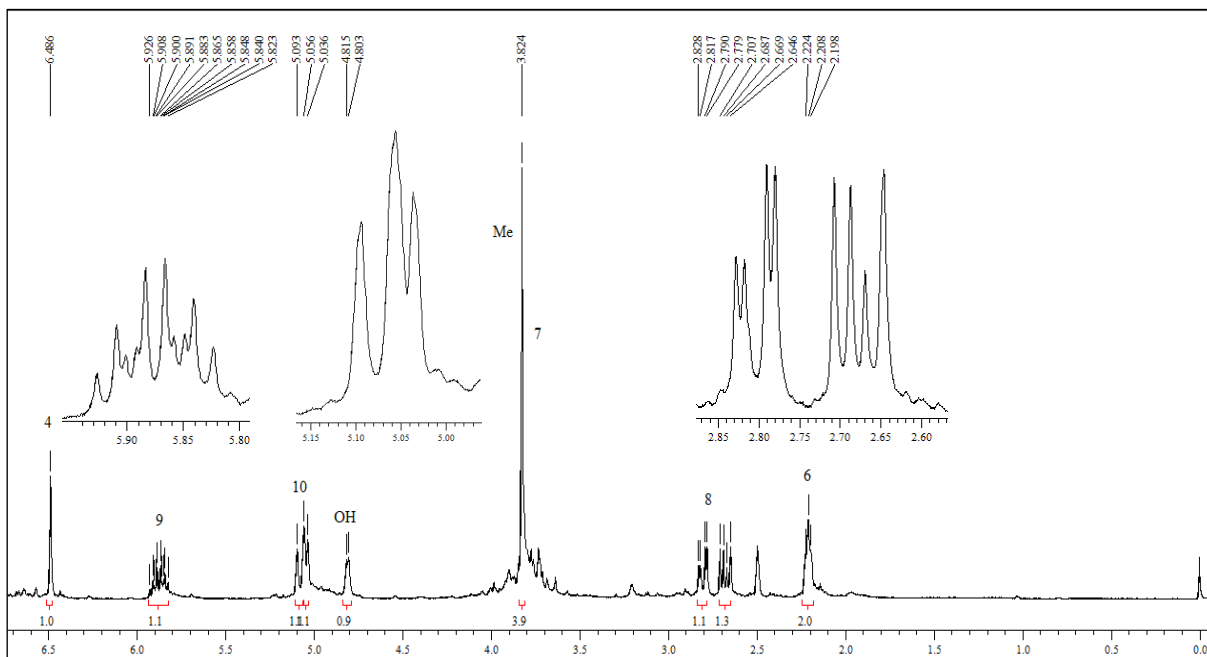
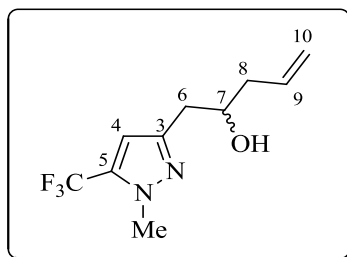
**Figura 33** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 50,32 MHz de 2-(5-(Trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6a**), em clorofórmio- $d_1$ .



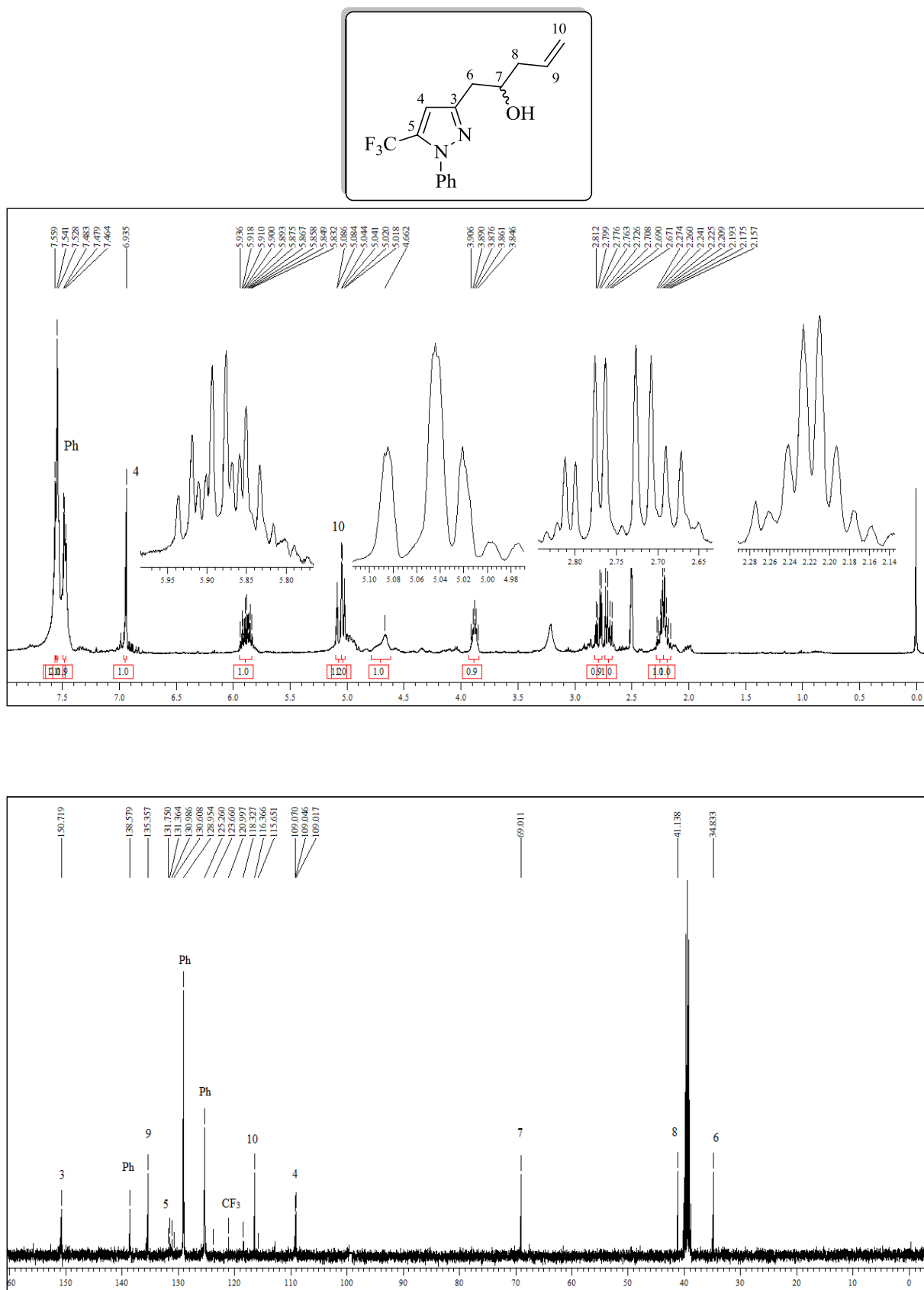
**Figura 34** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 50,32 MHz de 2-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6b**), em clorofórmio- $d_1$ .



**Figura 35** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 200,13 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 50,32 MHz de 2-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6c**), em clorofórmio- $d_1$ .

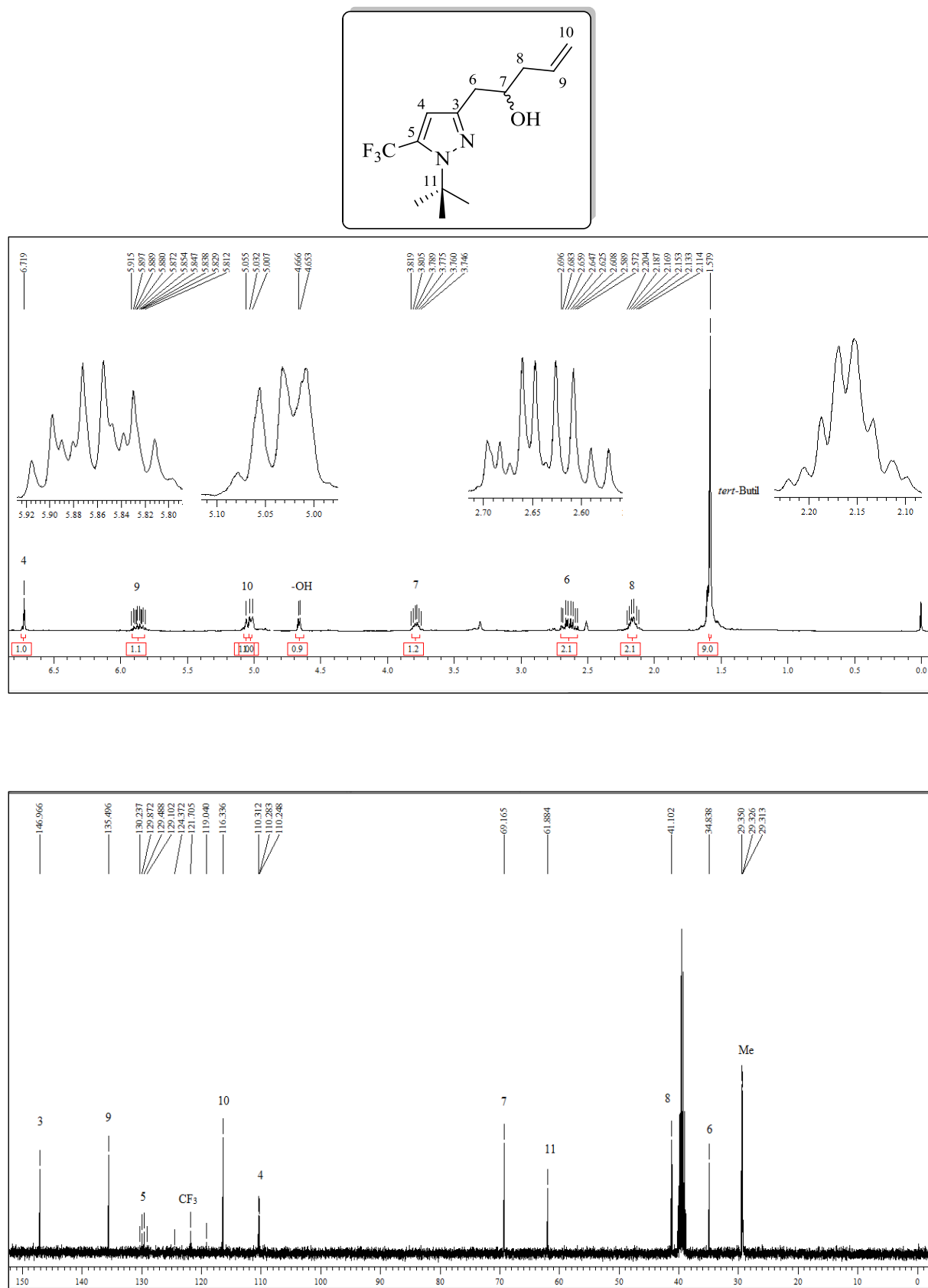


**Figura 36** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz e de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz de 1-(5-(Trifluormetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7a**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

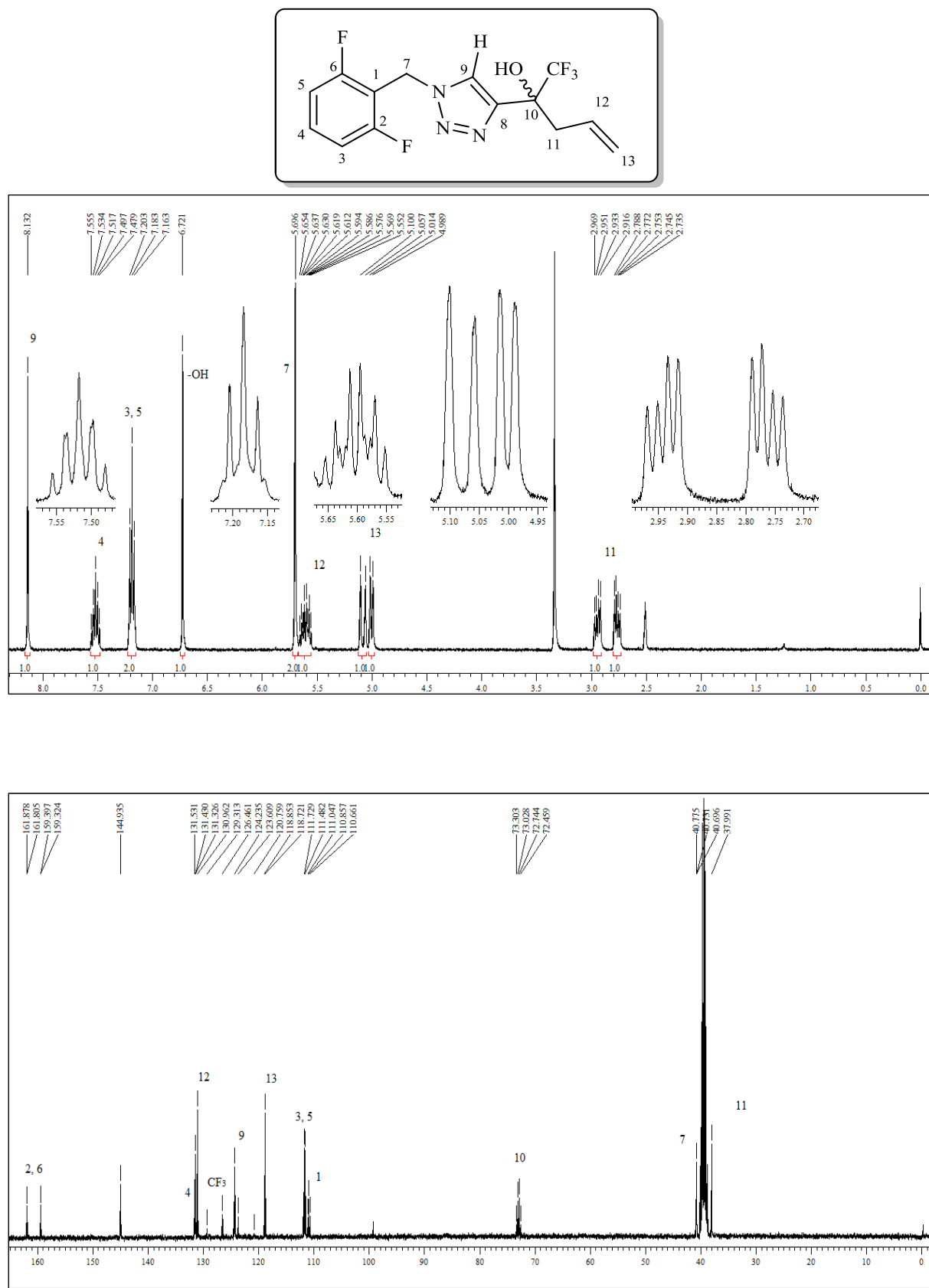


**Figura 37** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz e de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz de 1-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7b**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

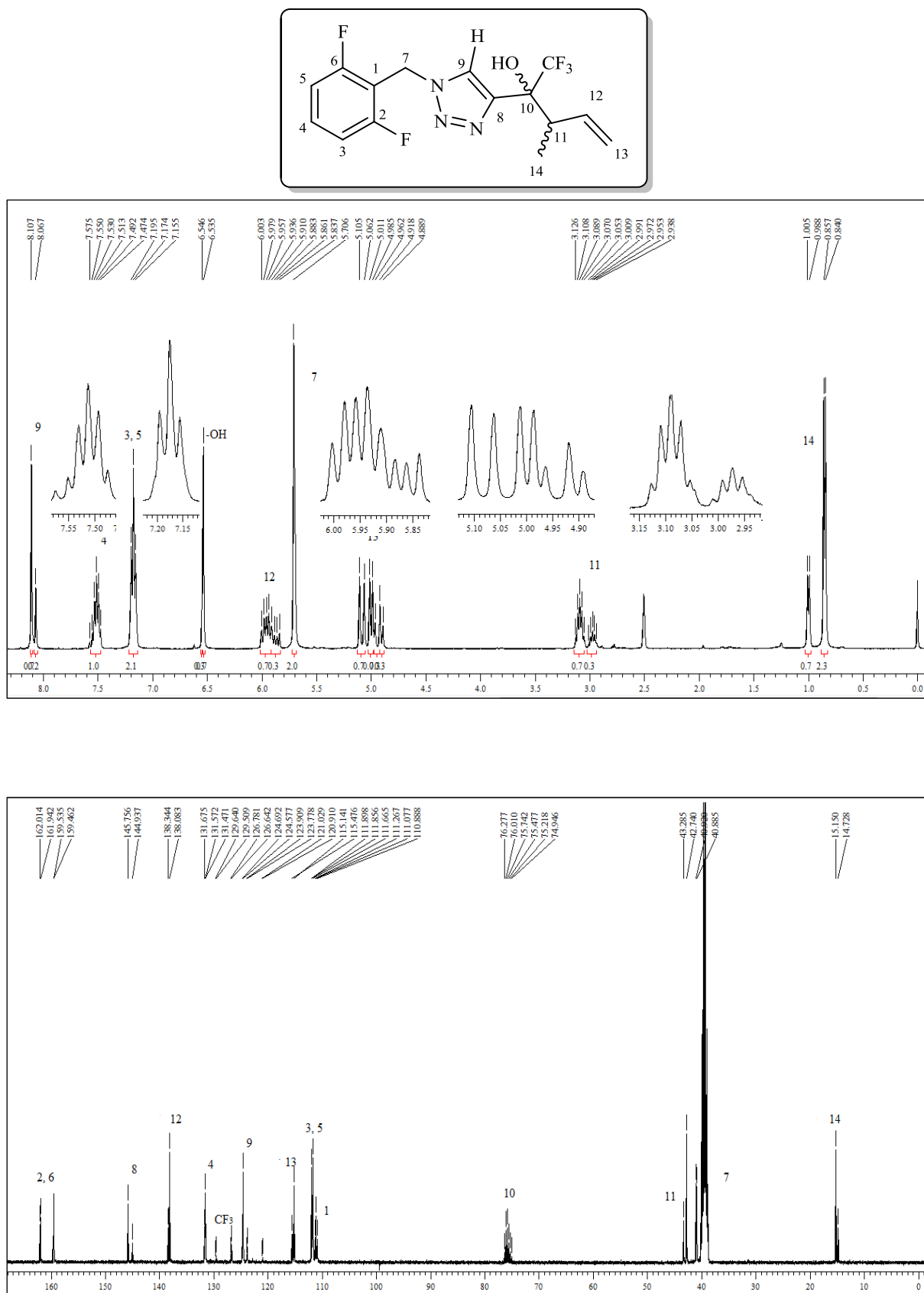




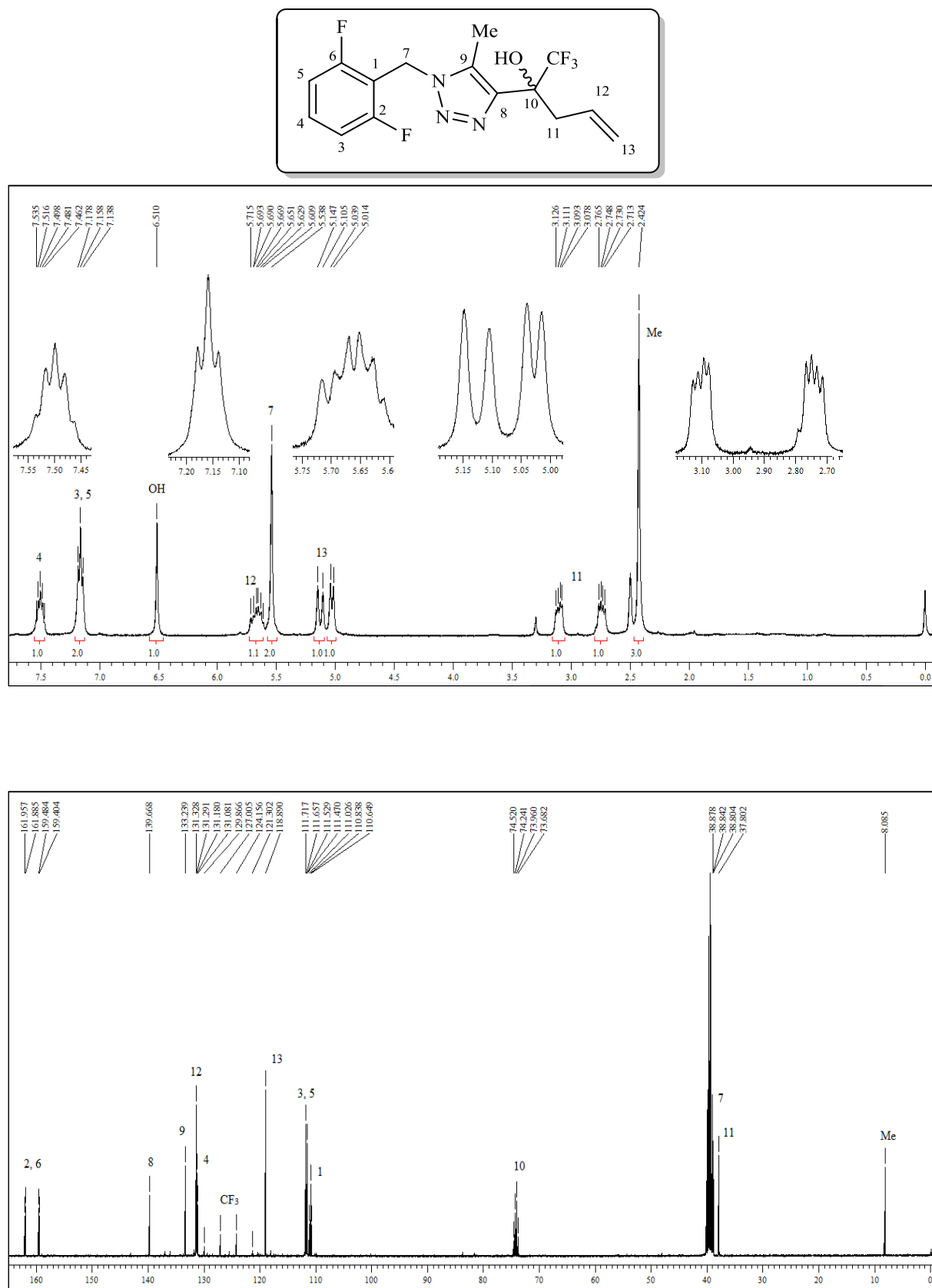
**Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7c**), em  $\text{DMSO-}d_6$ .



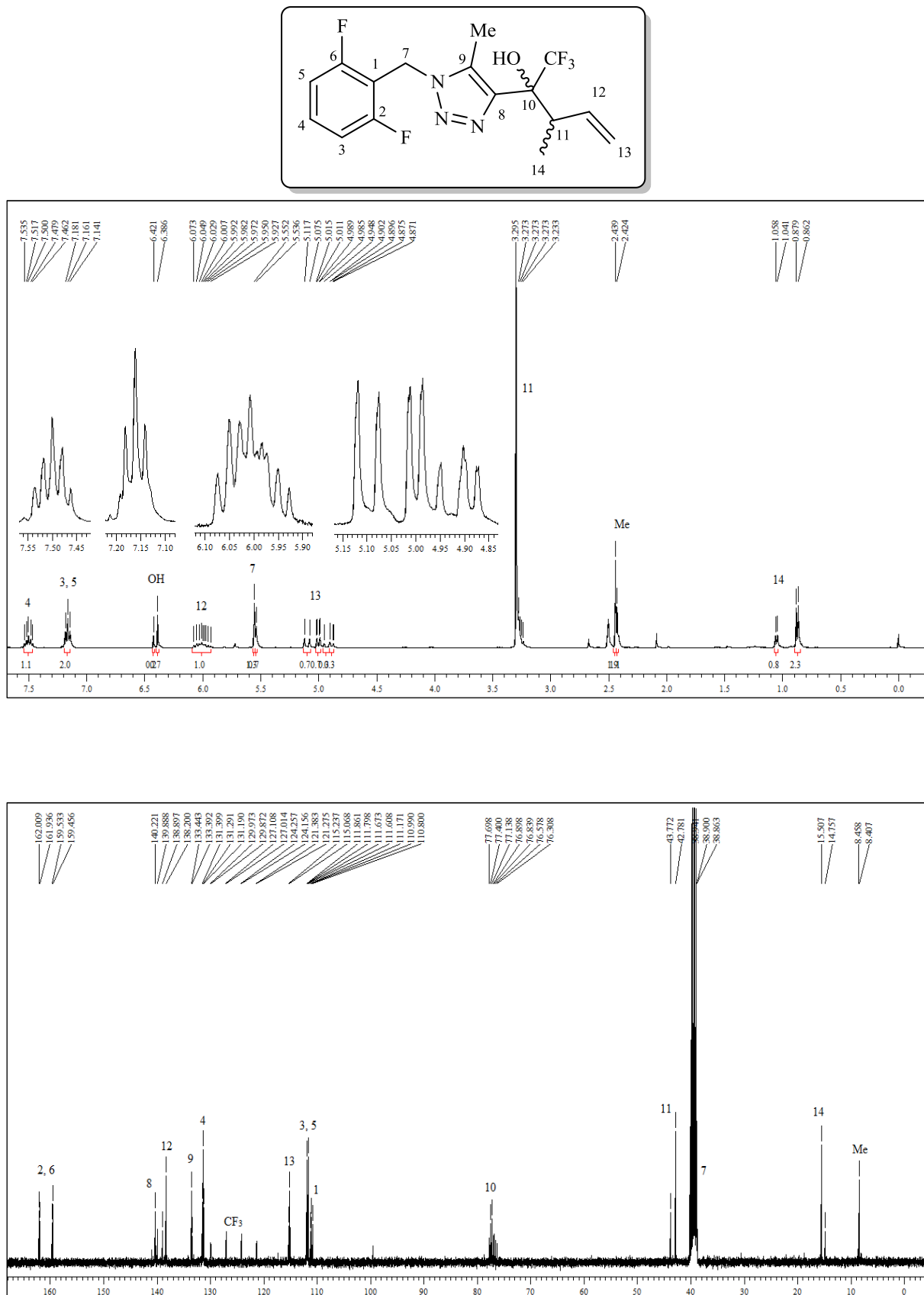
**Figura 39** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$  ( $\{^1\text{H}\}$ ) a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluor-pent-4-en-2-ol (**8a**), em  $\text{DMSO}-d_6$ .



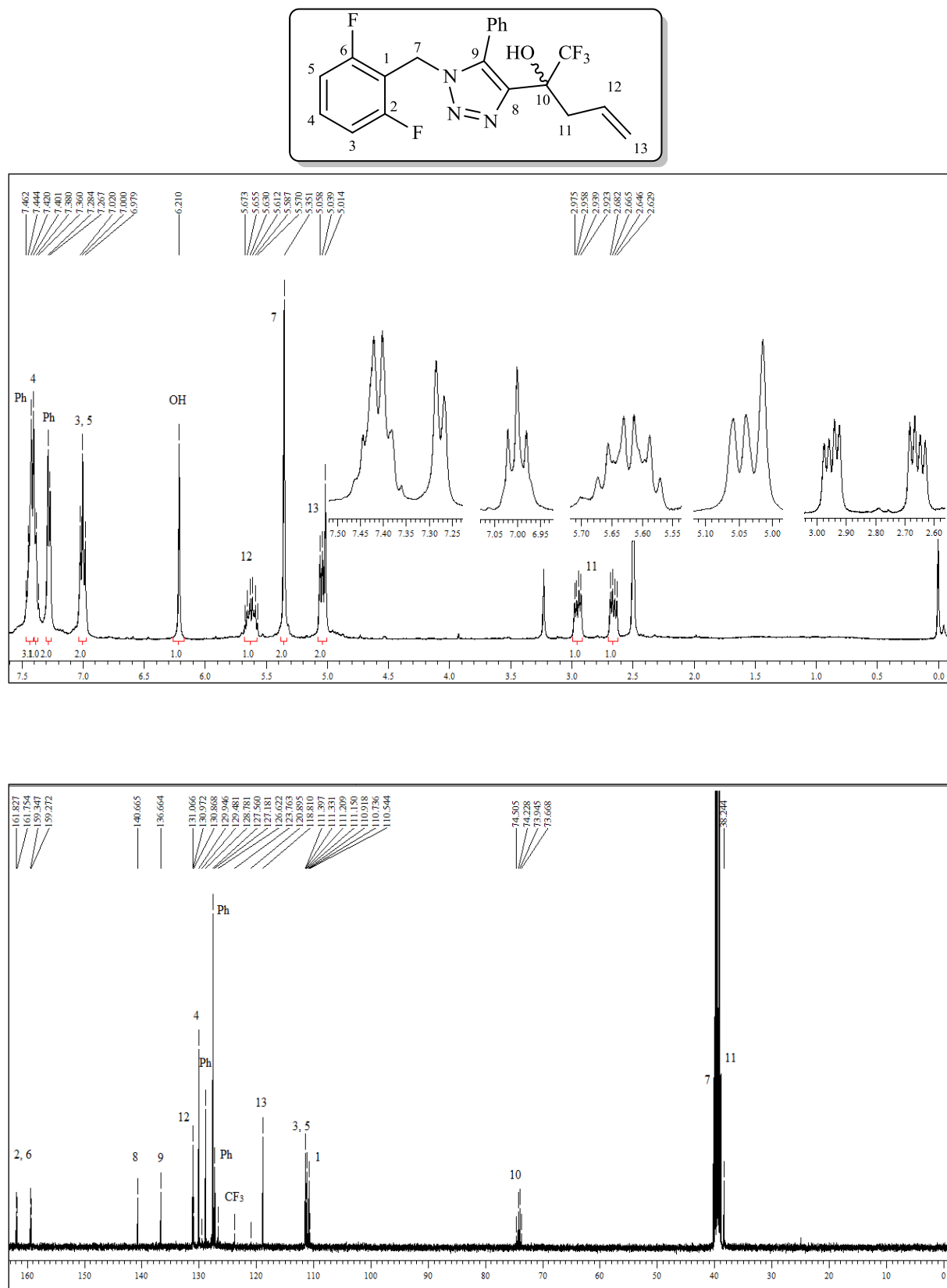
**Figura 40** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-3-metil -1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (8b), em  $\text{DMSO}-d_6$ .



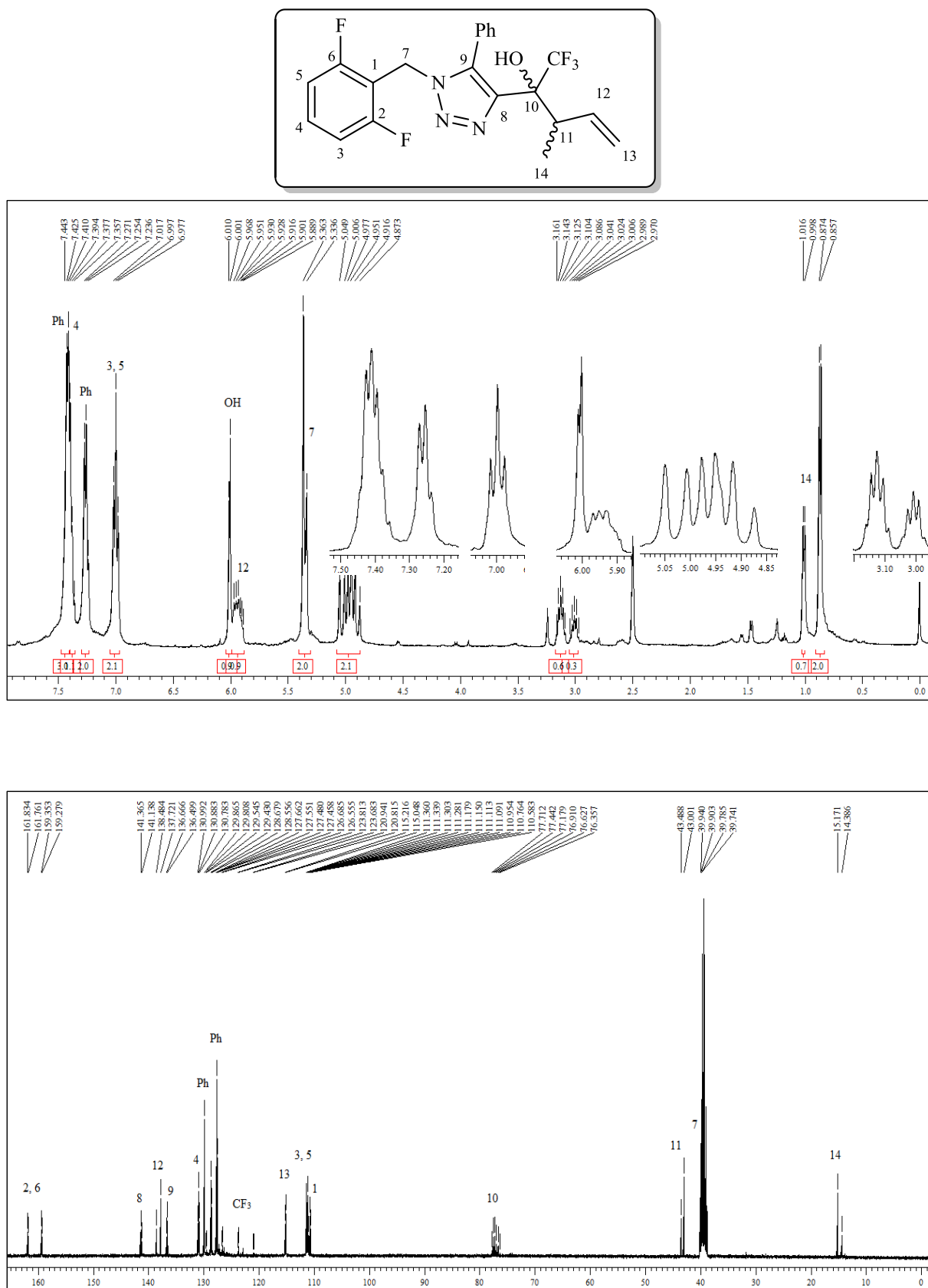
**Figura 41** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-triflorpent-4-en-2-ol (**8c**), em  $\text{DMSO-}d_6$ .



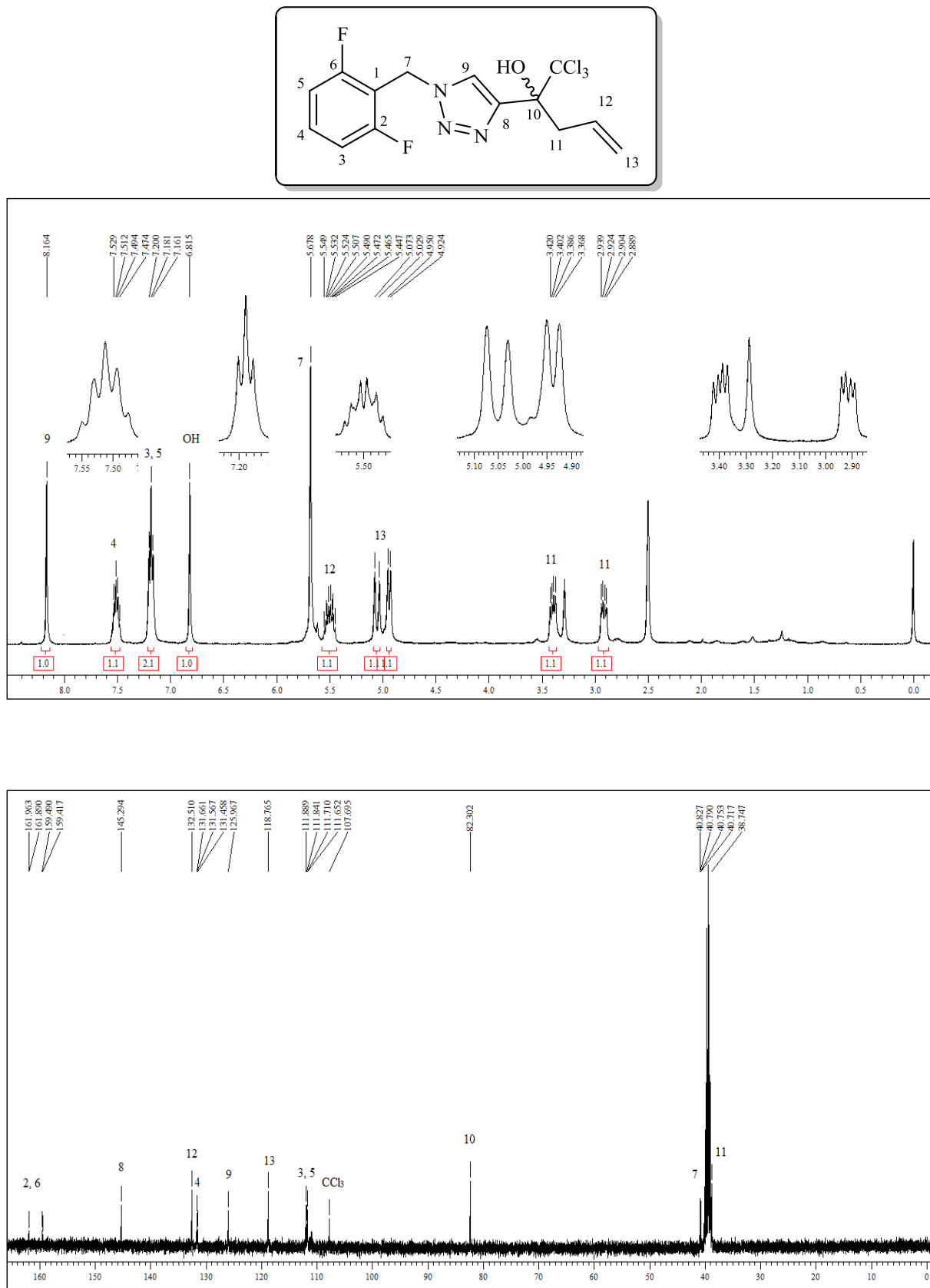
**Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8d**), em  $\text{DMSO}-d_6$ .



**Figura 43** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (8e), em DMSO- $d_6$ .



**Figura 44** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8f**), em DMSO- $d_6$ .



**Figura 45** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8g**), em DMSO- $d_6$ .



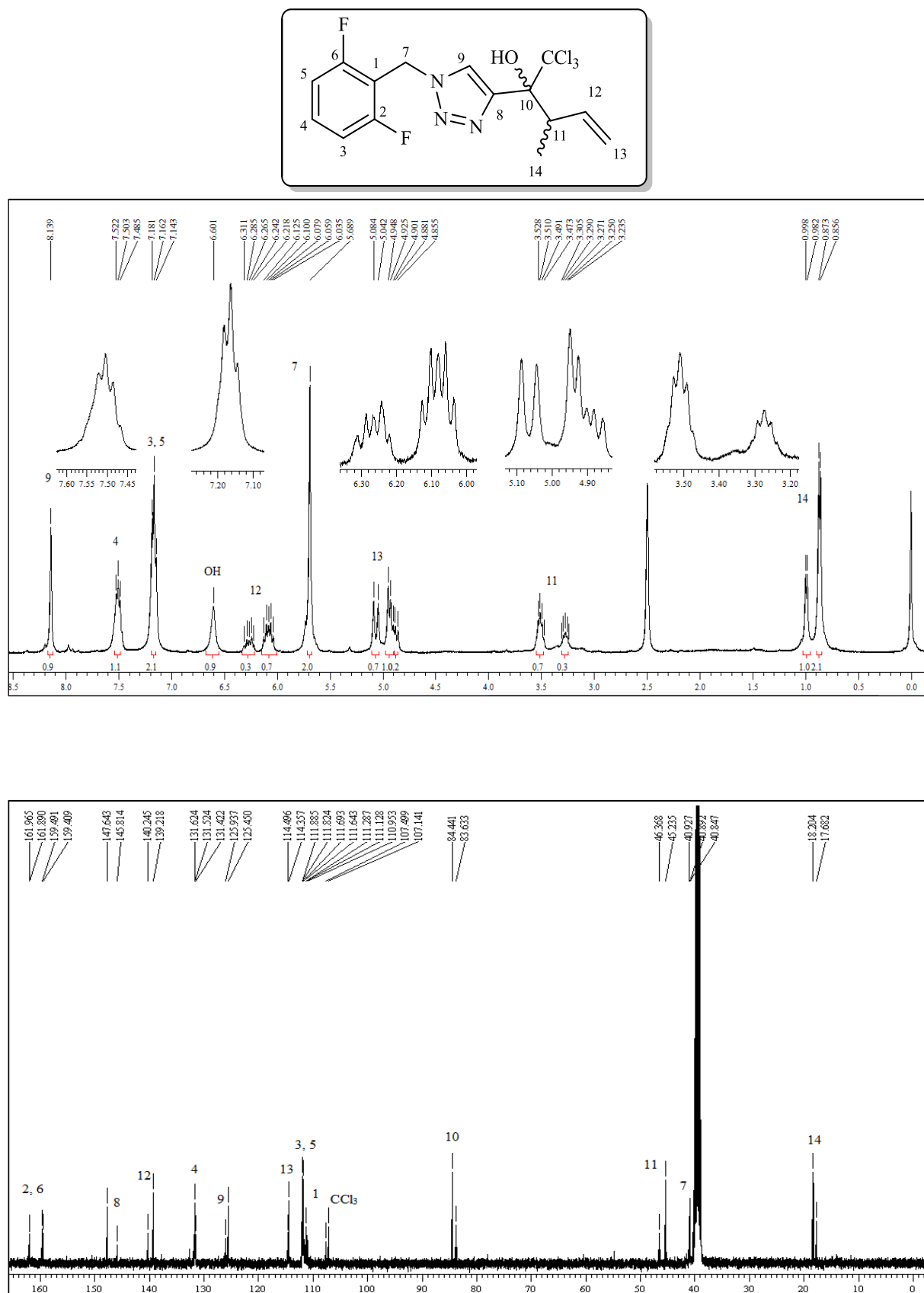
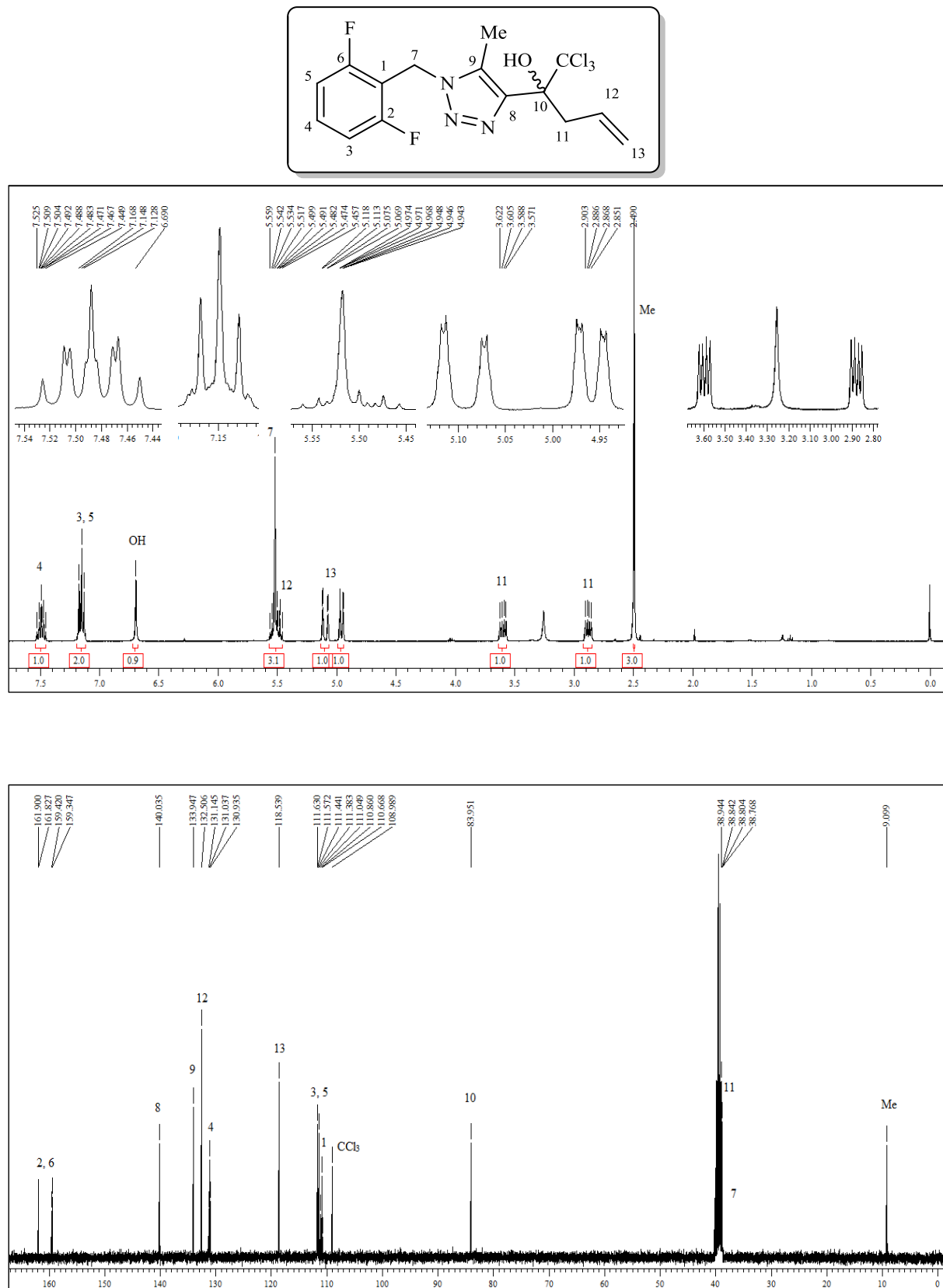
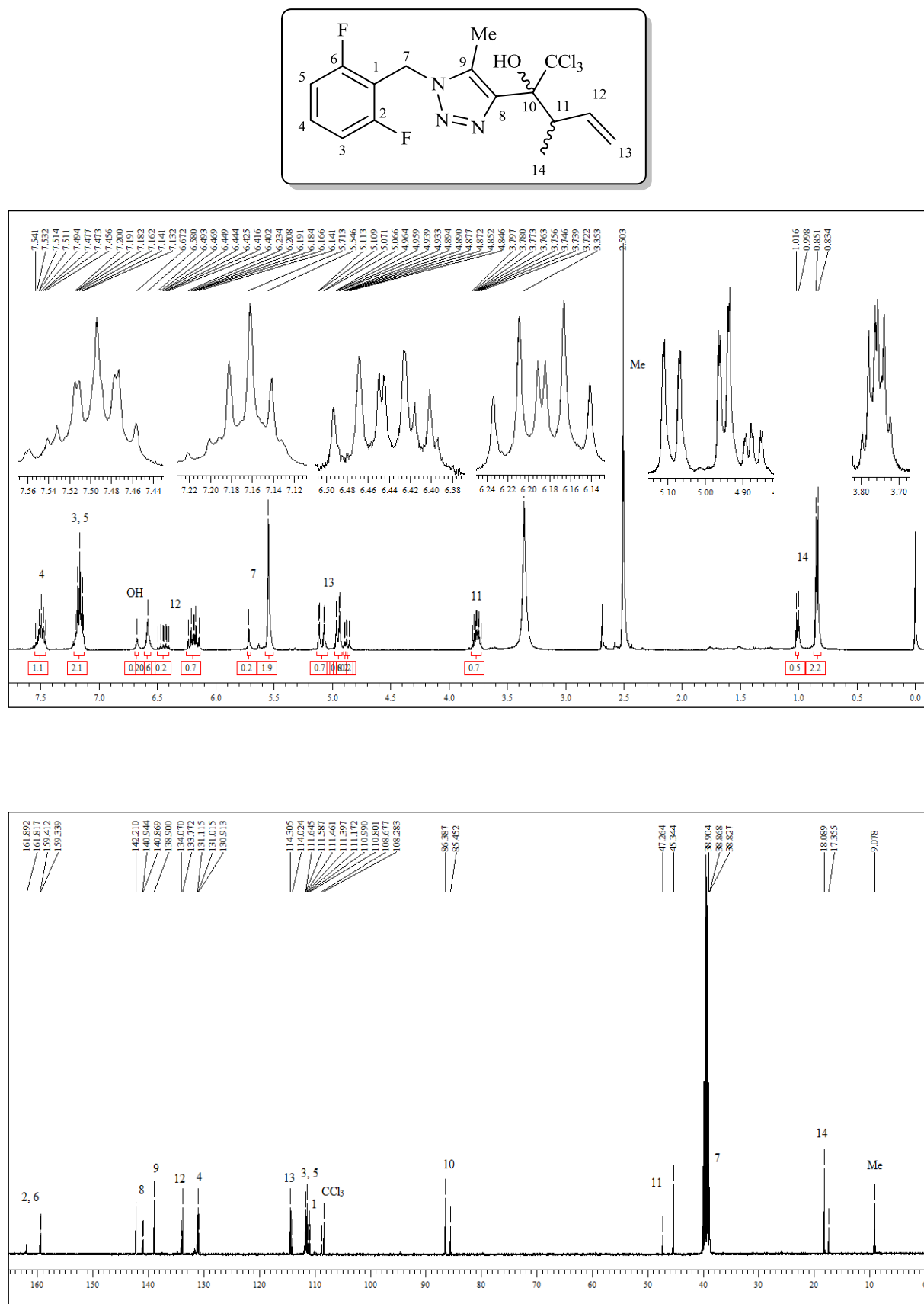


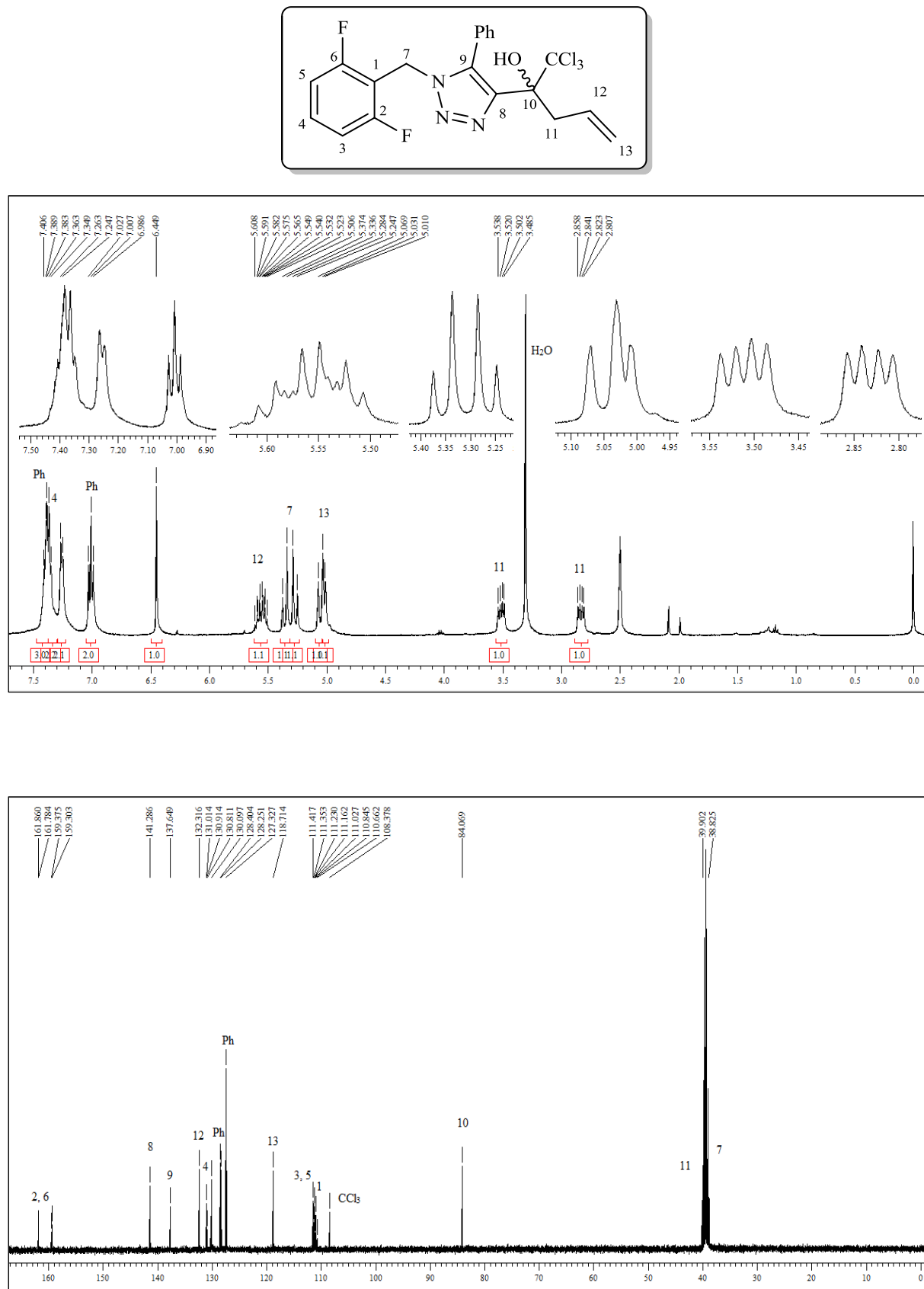
Figura 46 - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz e de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8h**), em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



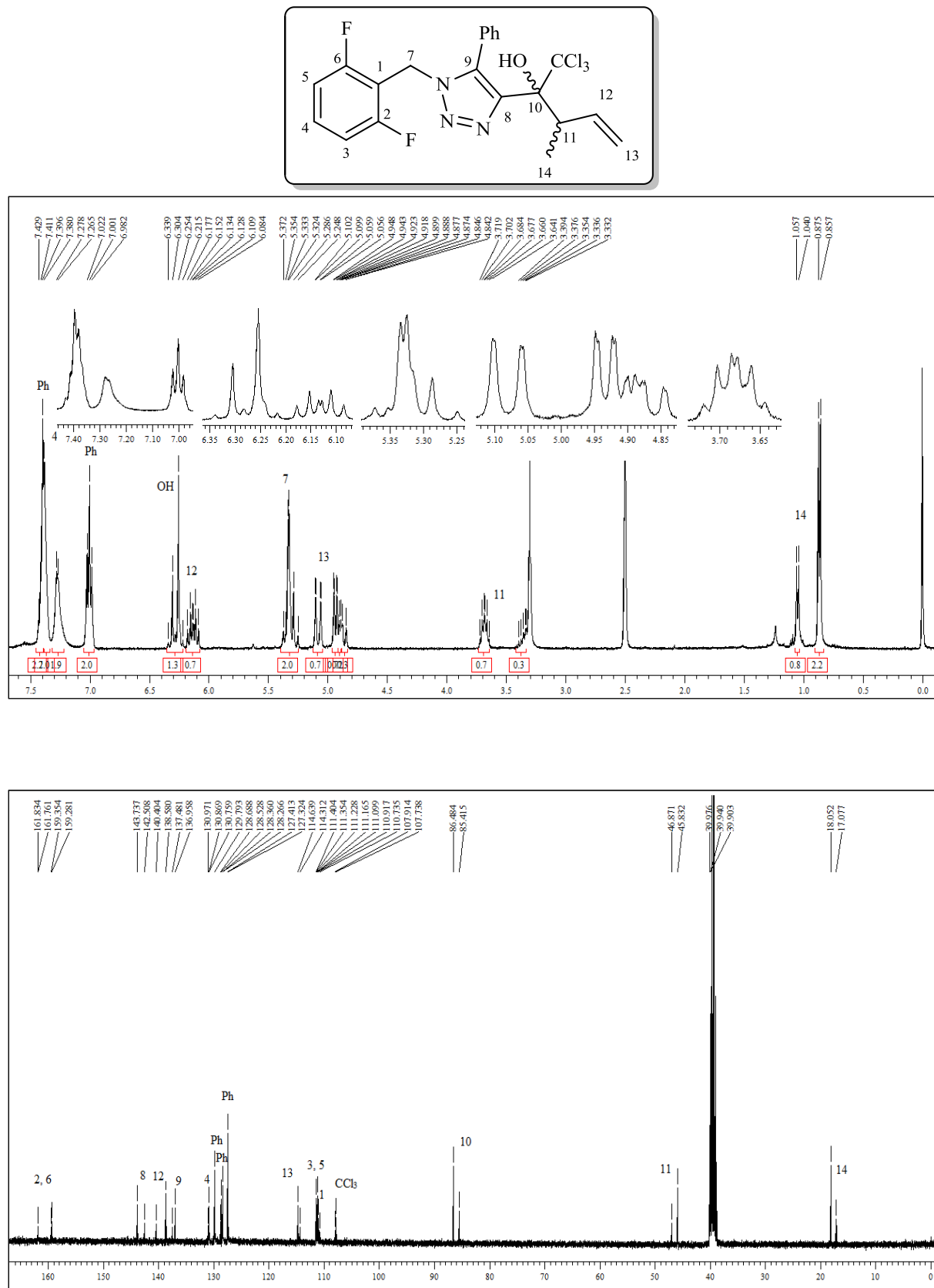
**Figura 47** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8i**), em DMSO- $d_6$ .



**Figura 48** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8j**), em DMSO- $d_6$ .



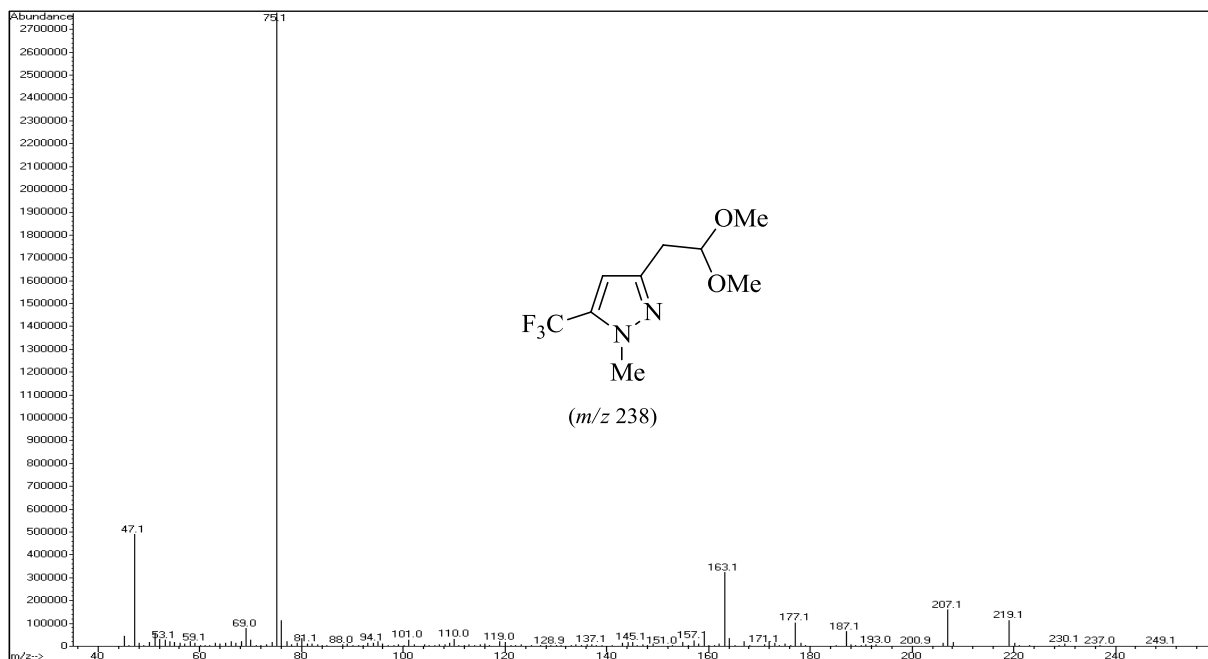
**Figura 49** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8k**), em DMSO- $d_6$ .



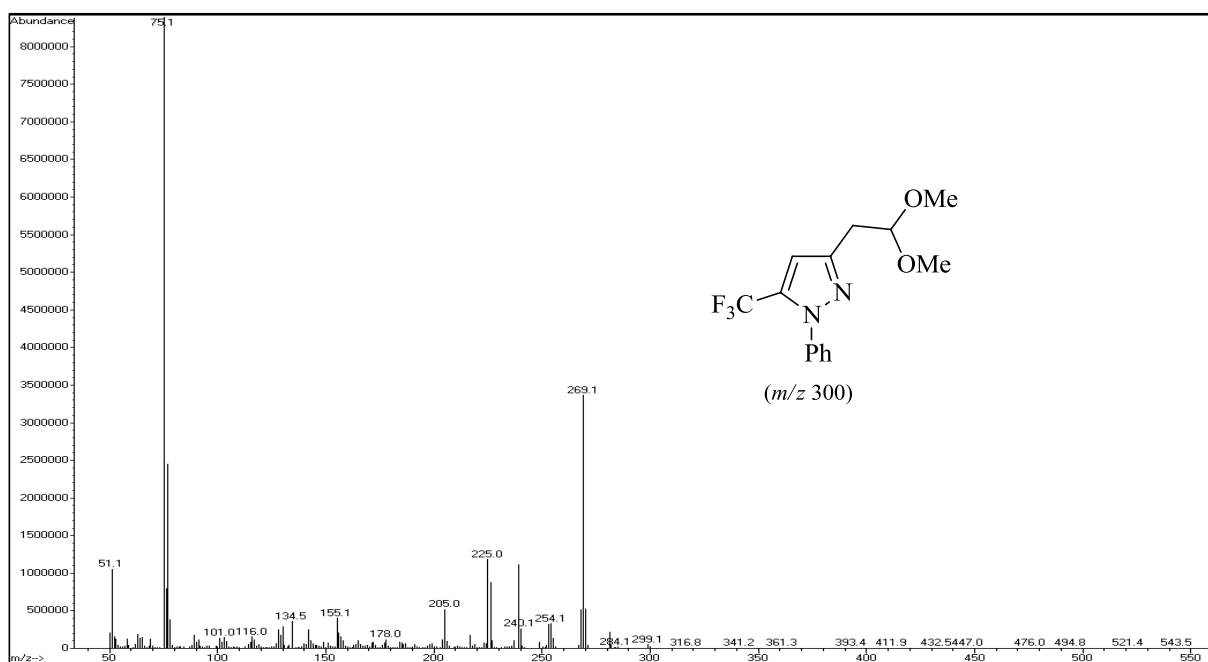
**Figura 50** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz e de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100 MHz de 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8I**), em DMSO-d<sub>6</sub>.

## **8. Anexos II**

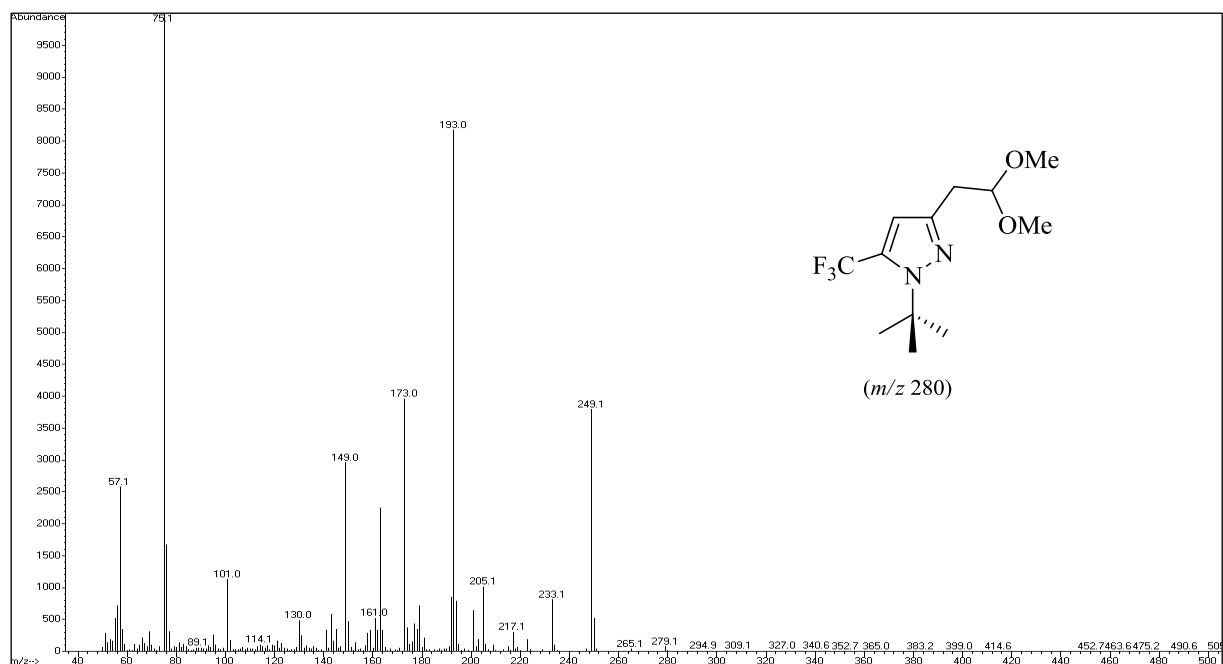
**Espectros de Massas dos Compostos Obtidos e Citados nesta Dissertação.**



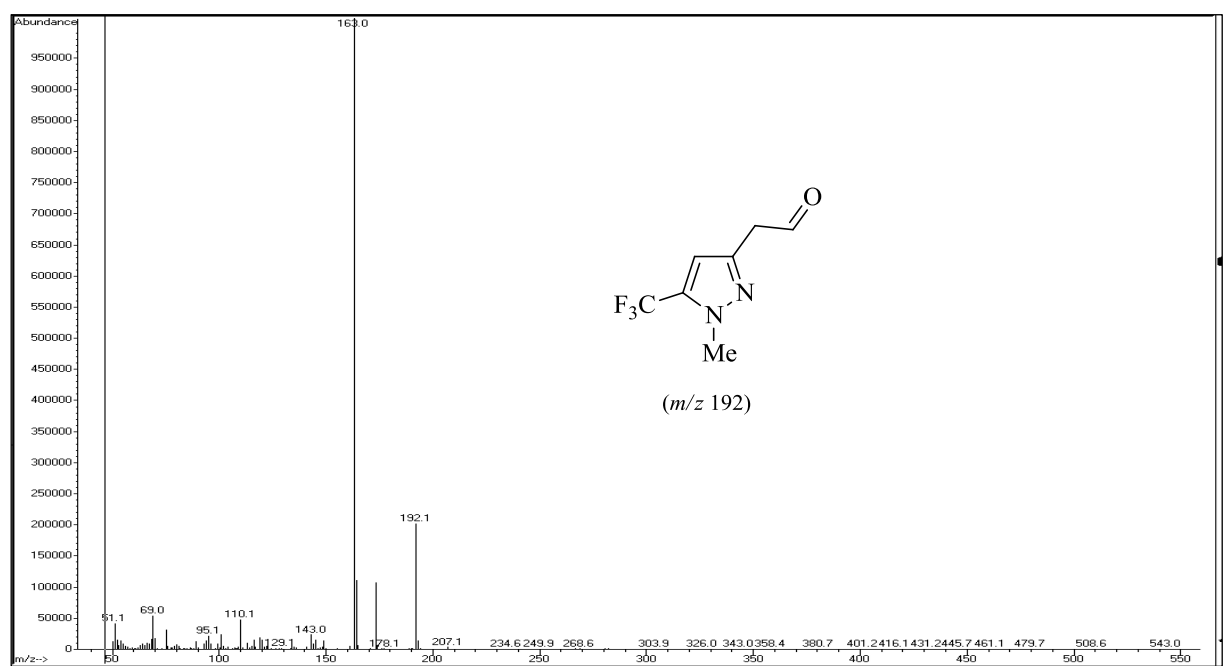
**Figura 51** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 5-(Trifluorometil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (5a).



**Figura 52** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-Fenil-5-(trifluorometil)-3-(2,2-Dimetoxietil)-1H-pirazol (5b).

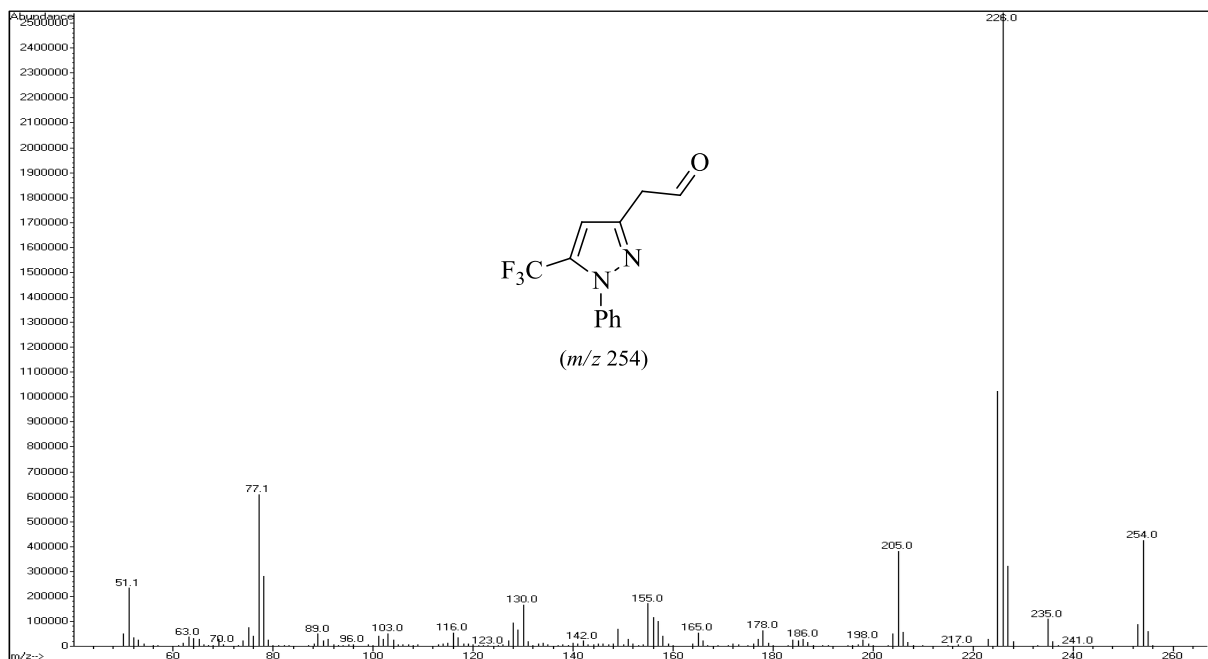


**Figura 53** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1*H*-pirazol (5c).

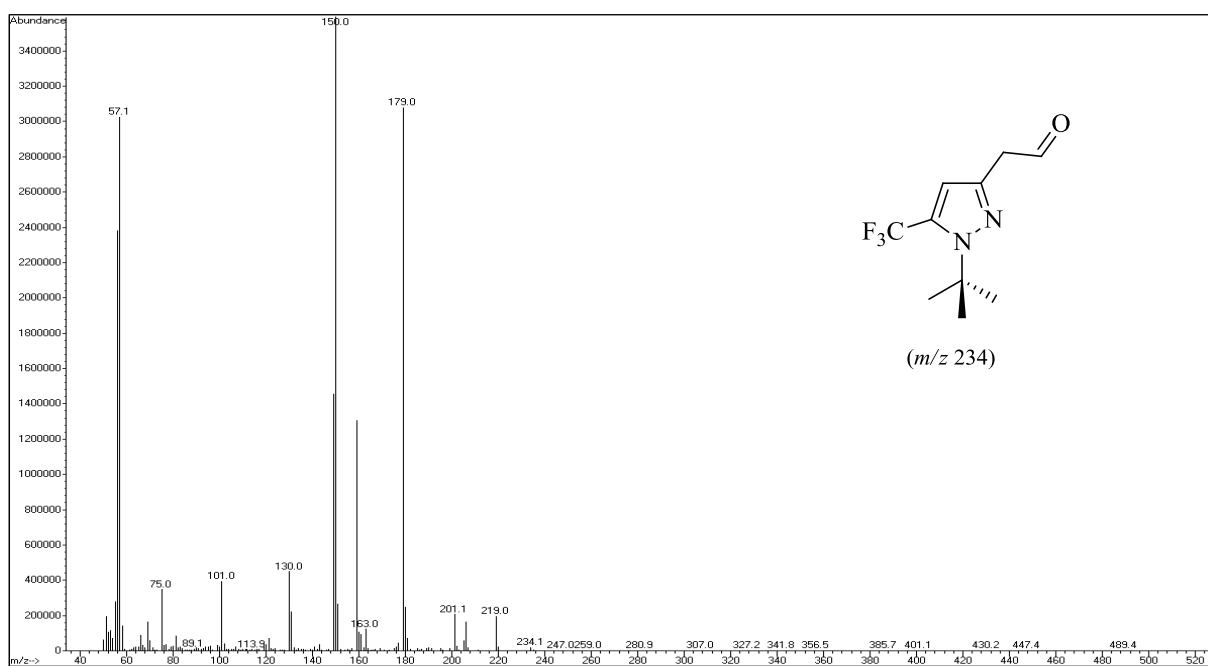


**Figura 54** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(5-(Trifluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetaldeído (6a).

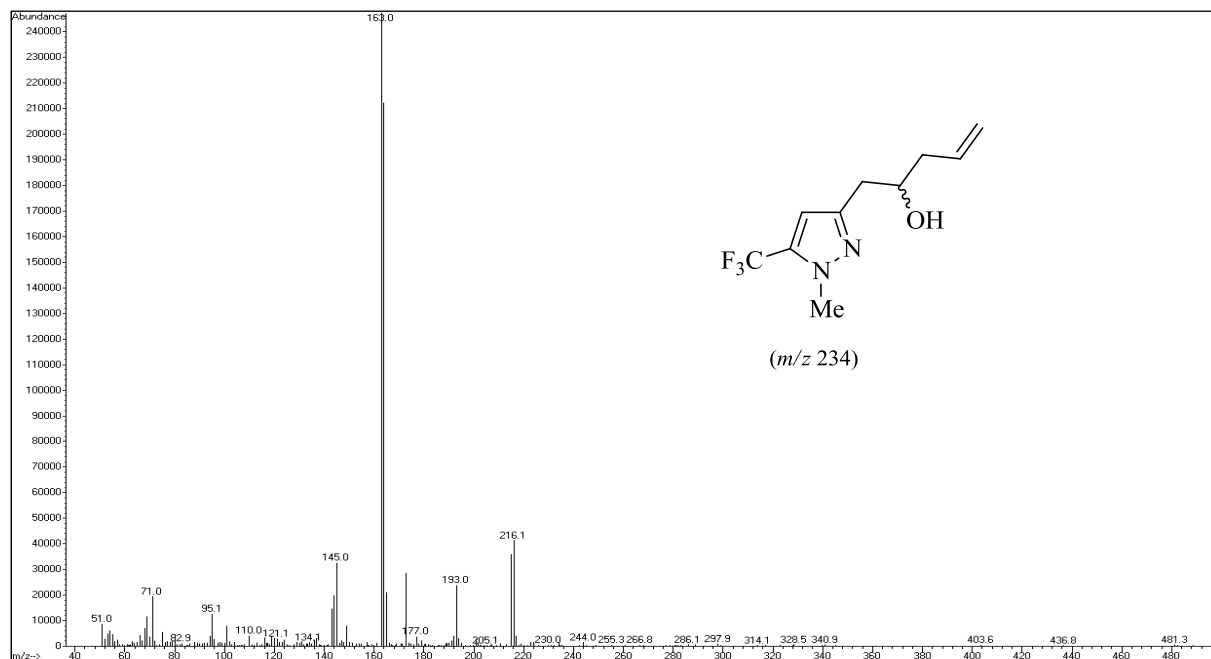




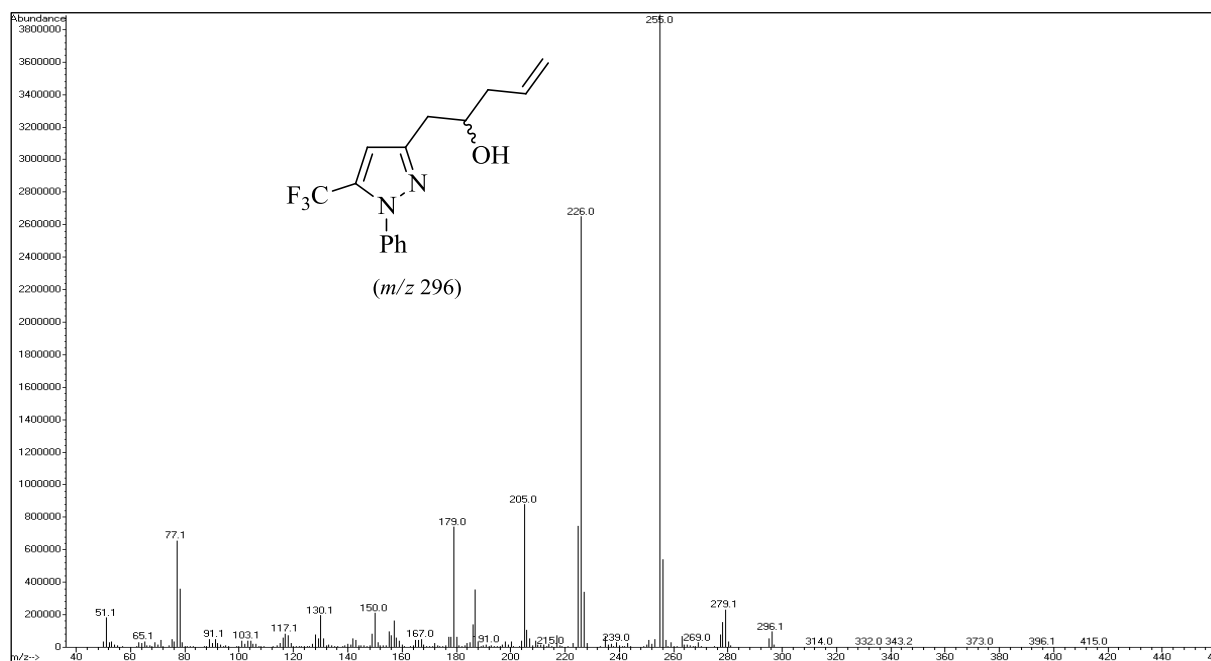
**Figura 55** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (6b).



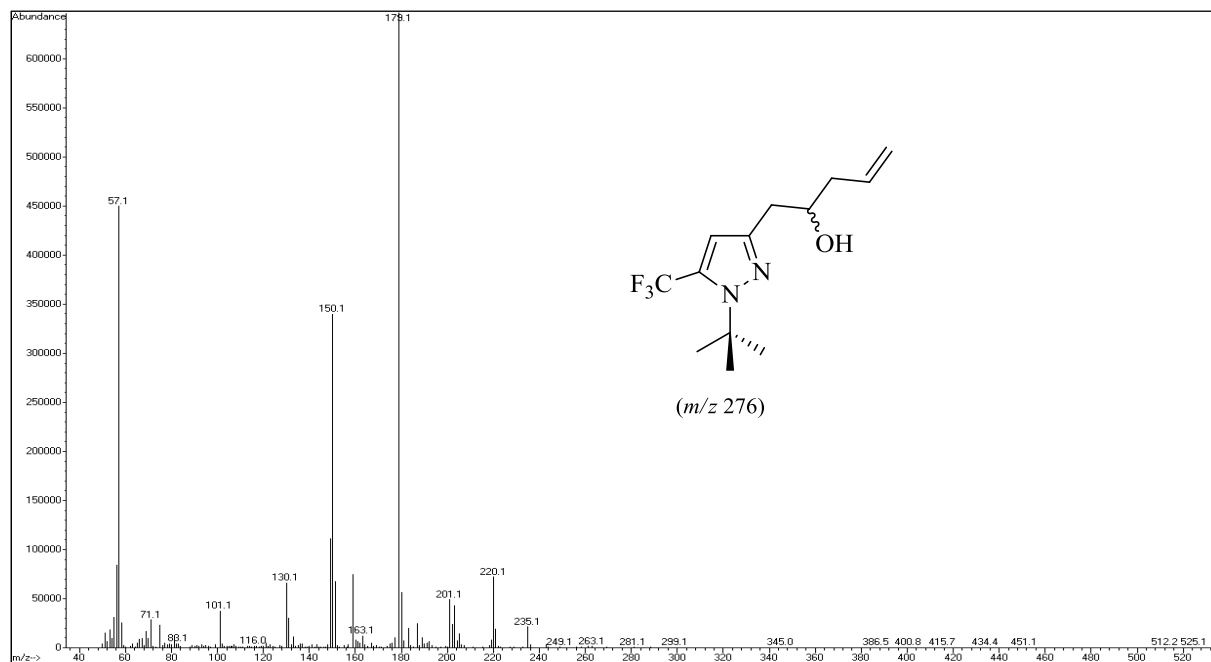
**Figura 56** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-*tert*-Butil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (6c).



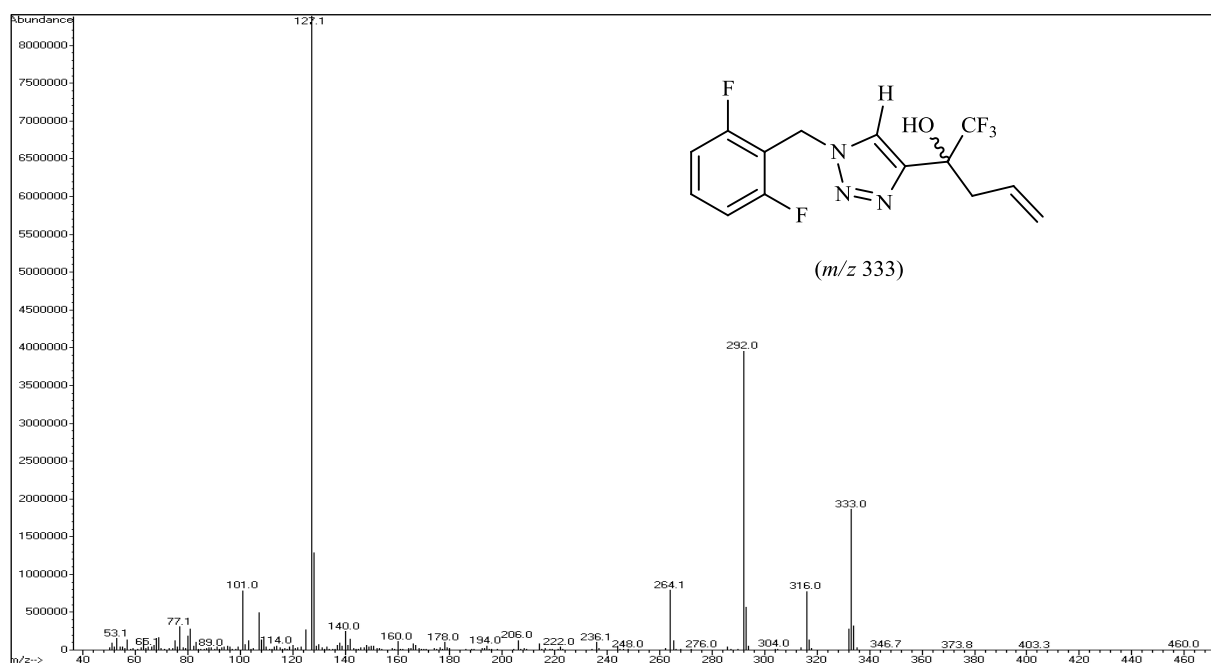
**Figura 57** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(5-(Trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (7a).



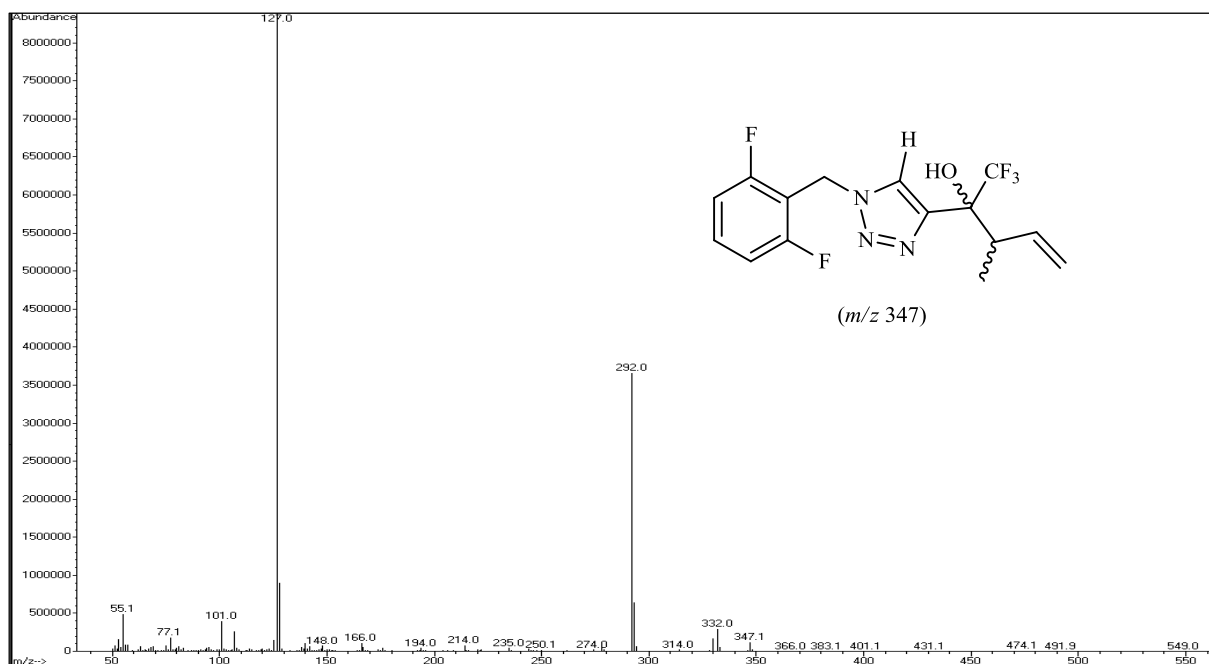
**Figura 58** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(1-Fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (7b).



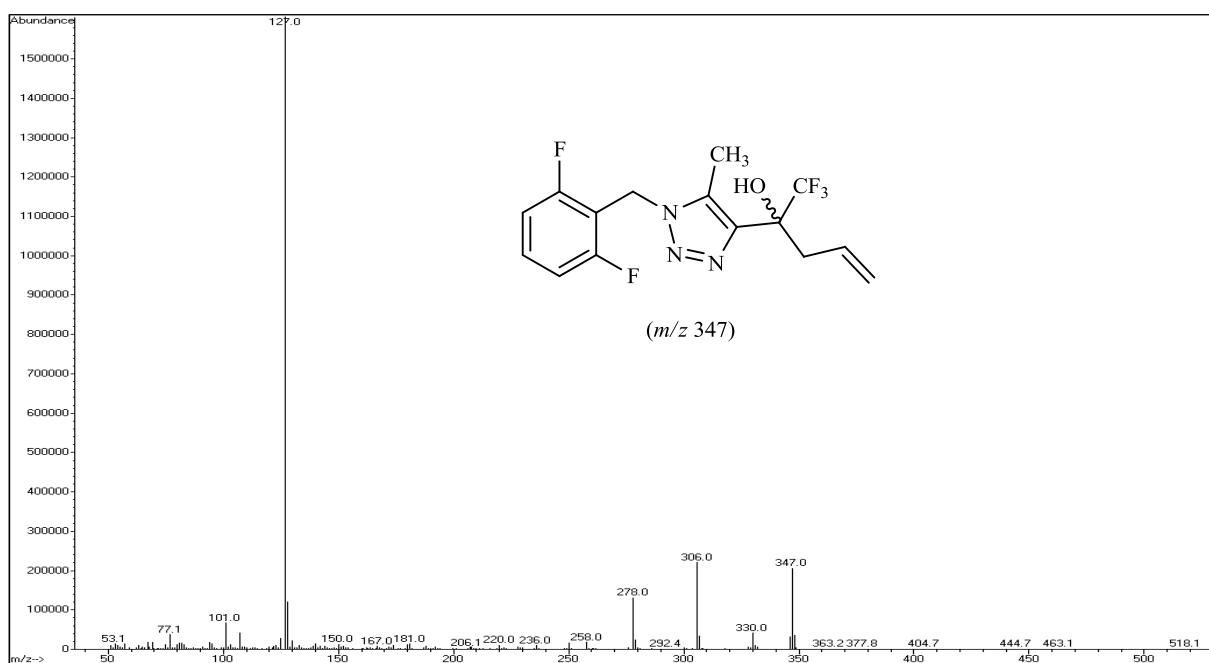
**Figura 59** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (7c).



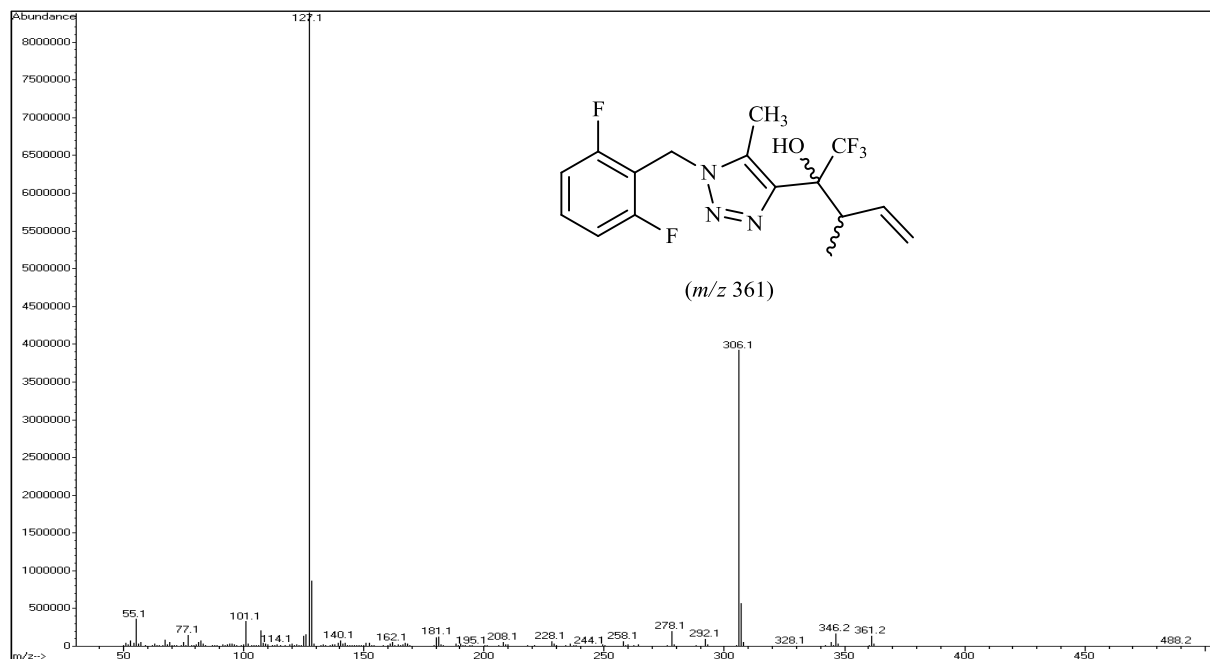
**Figura 60** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (8a).



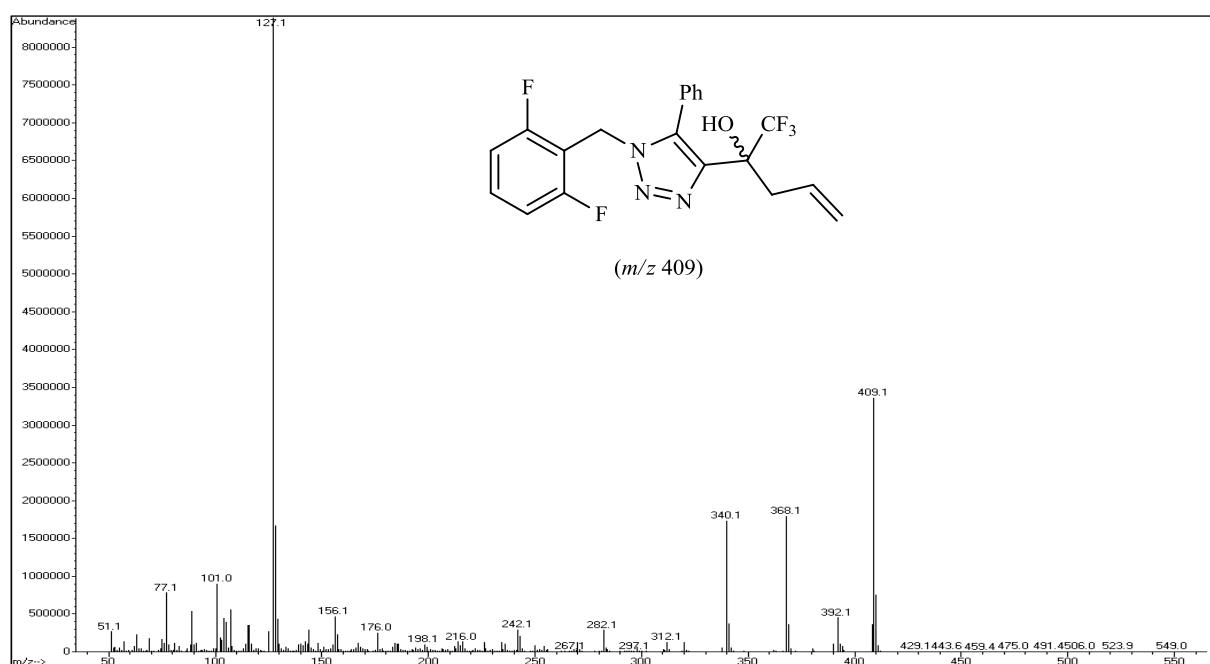
**Figura 61** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ol (**8b**).



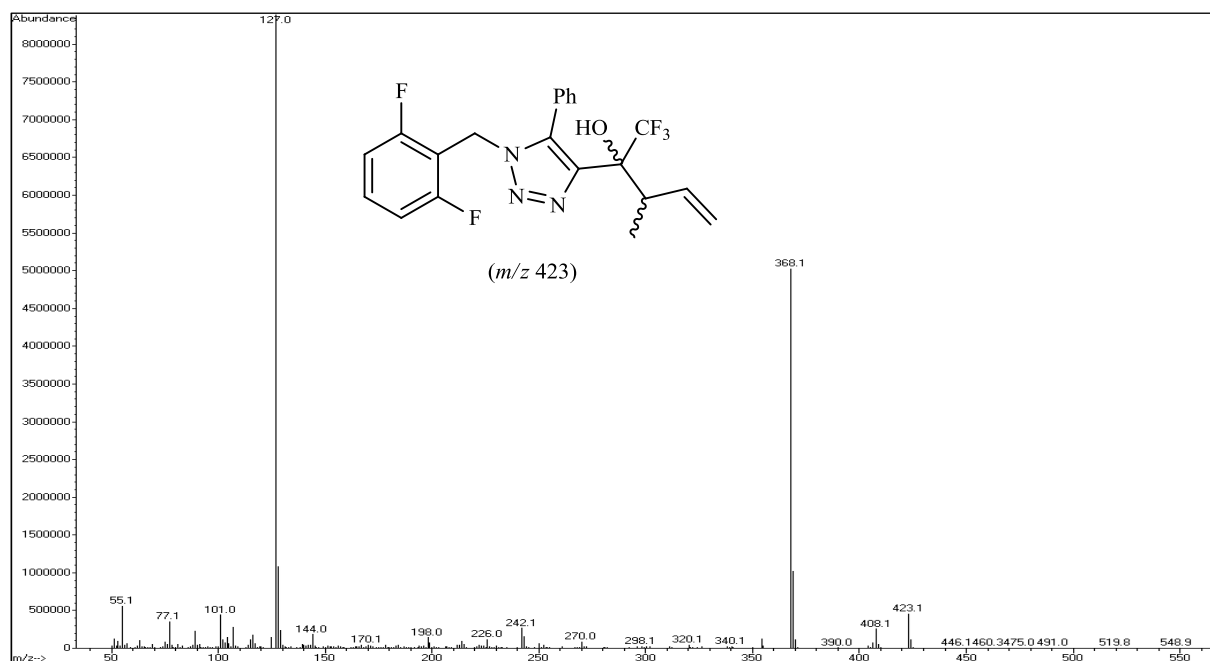
**Figura 62** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ol (**8c**).



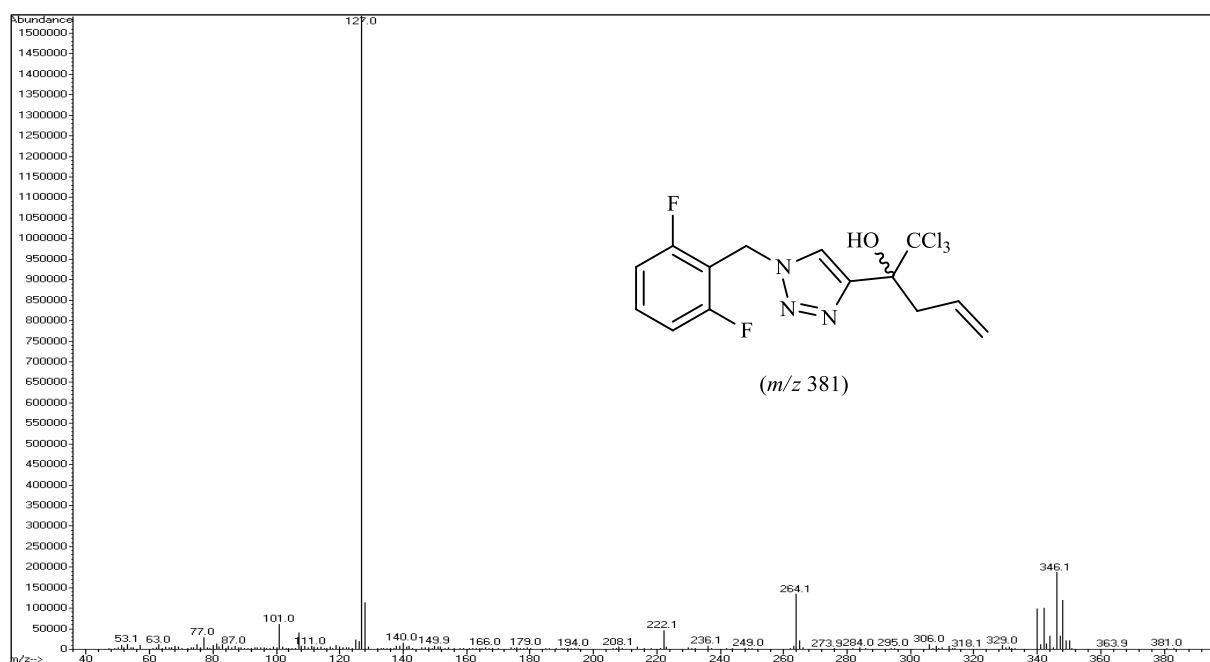
**Figura 63** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8d**).



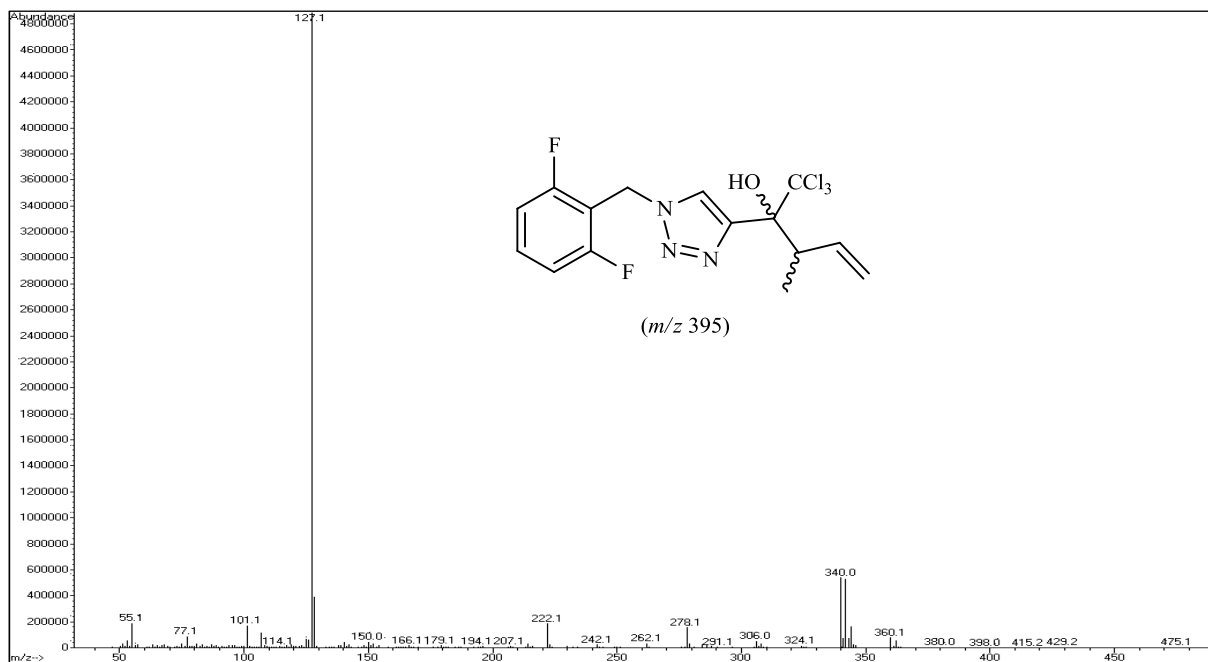
**Figura 64** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorpent-4-en-2-ol (**8e**).



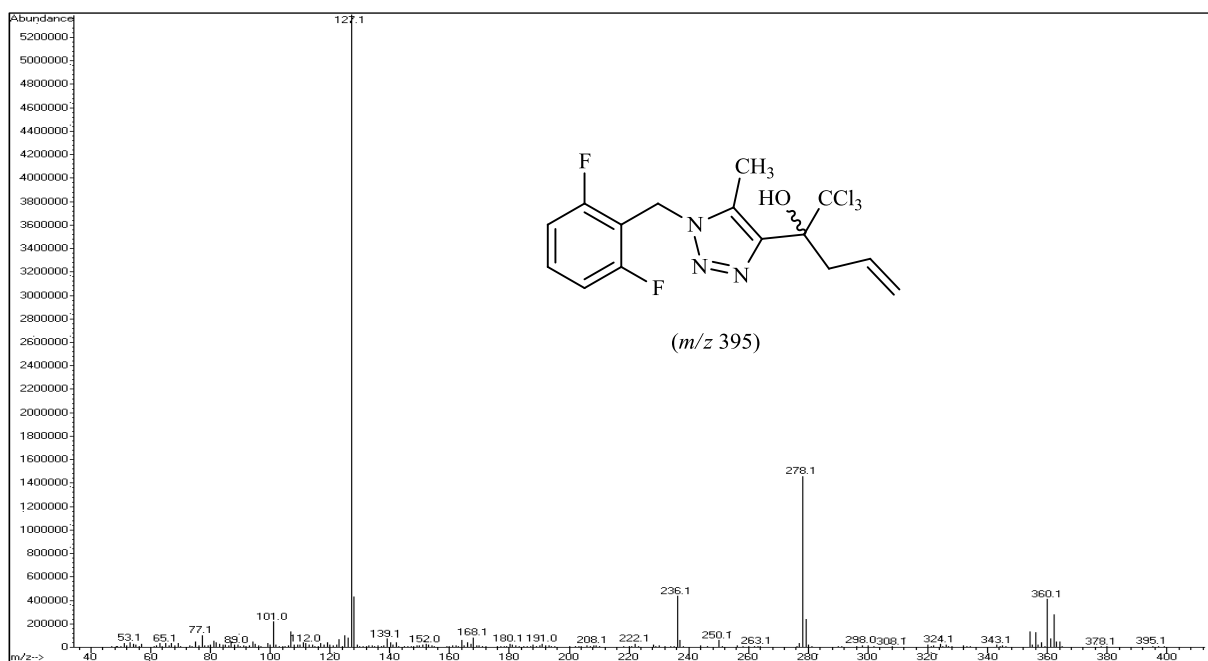
**Figura 65** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-Fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-trifluor-4-en-2-ol (**8f**).



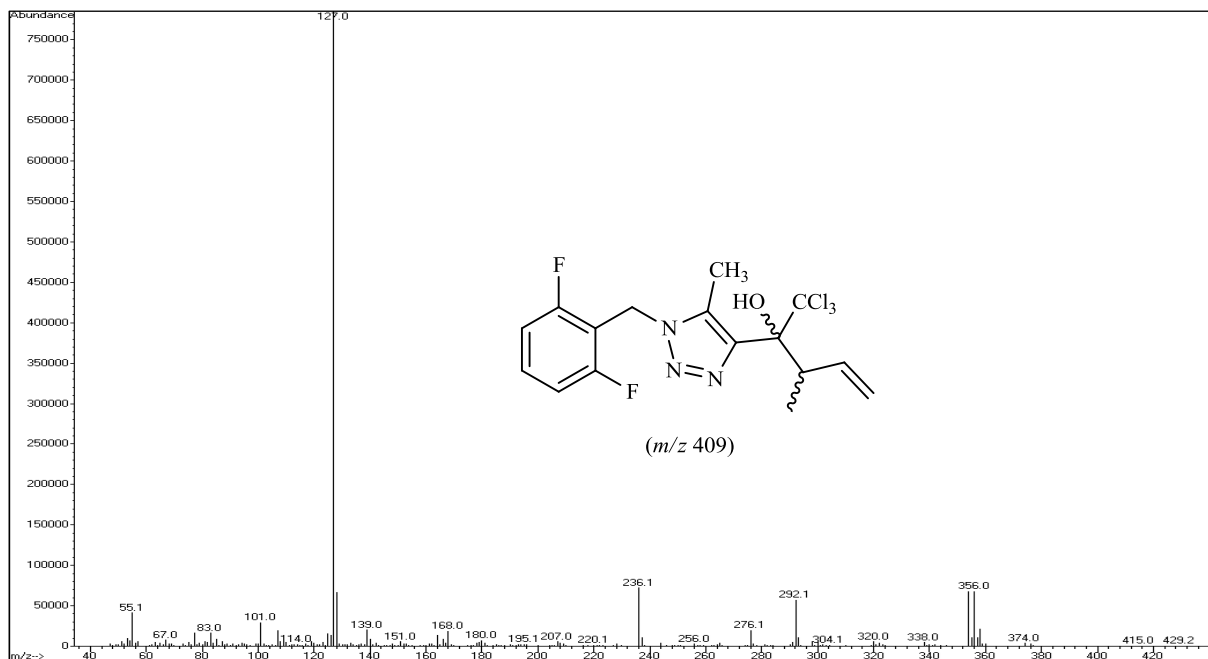
**Figura 66** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8g**).



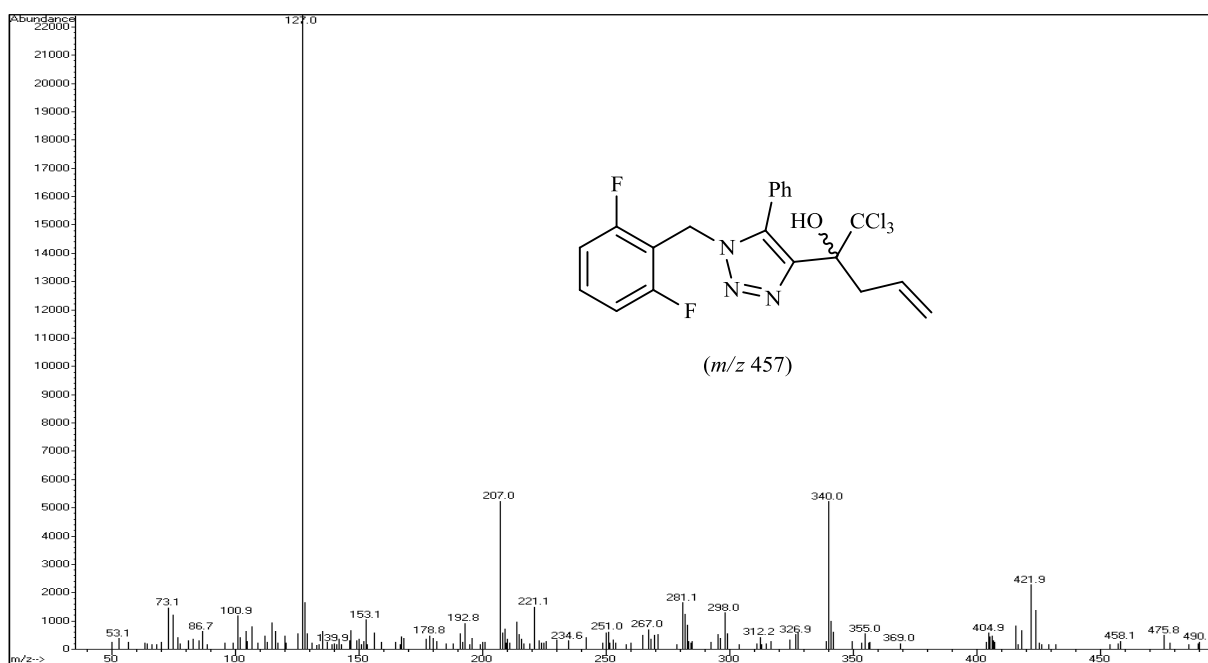
**Figura 67** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8h**).



**Figura 68** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8i**).

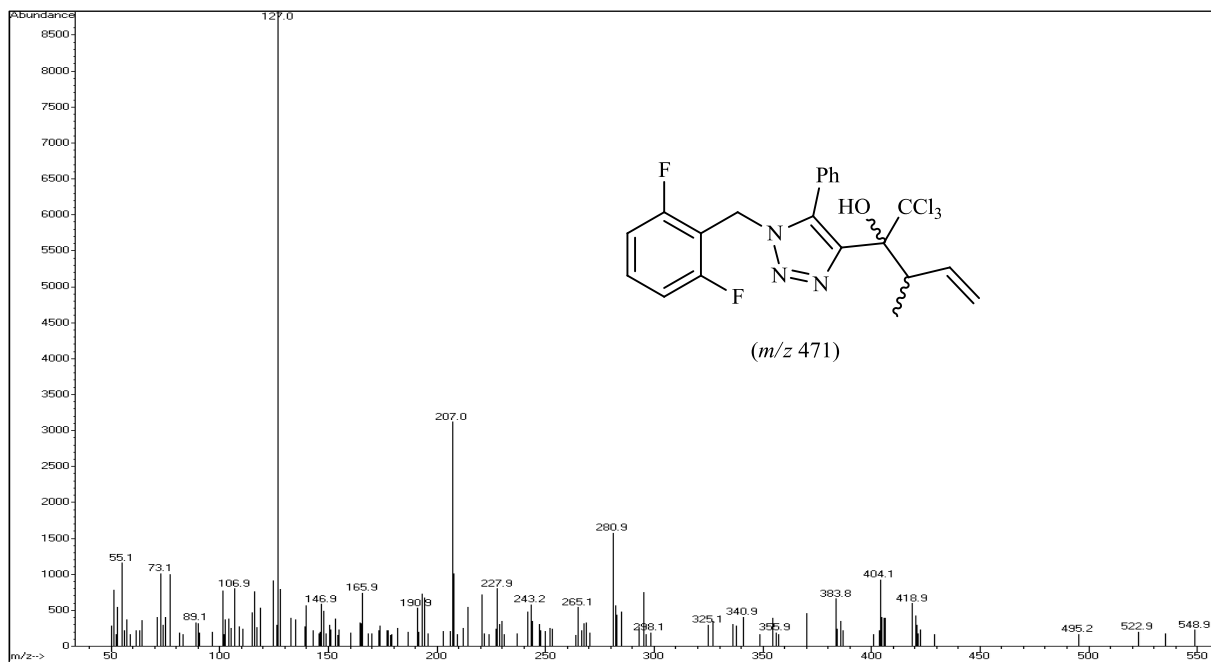


**Figura 69** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (8j).



**Figura 70** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (8k).

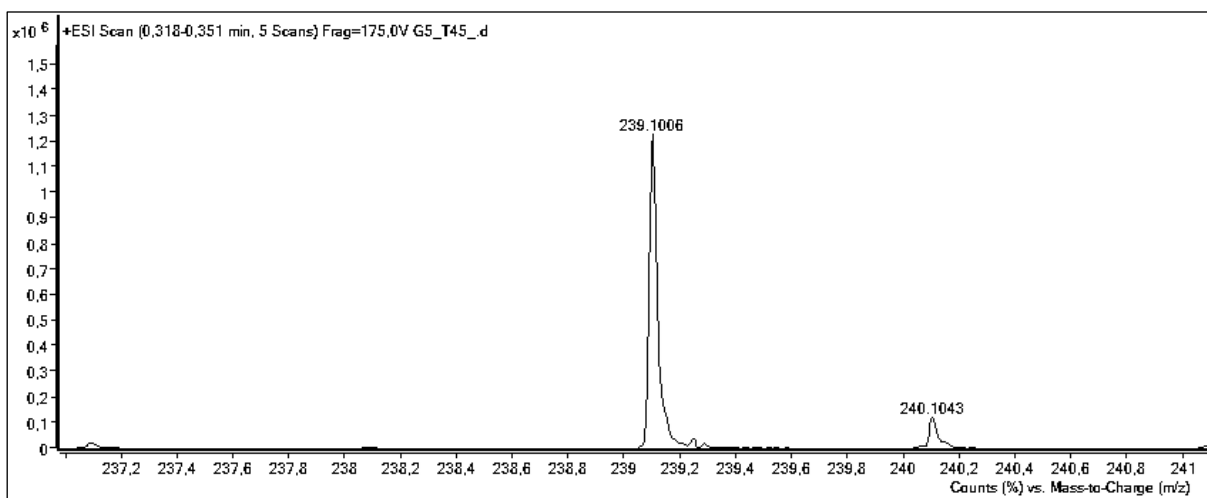
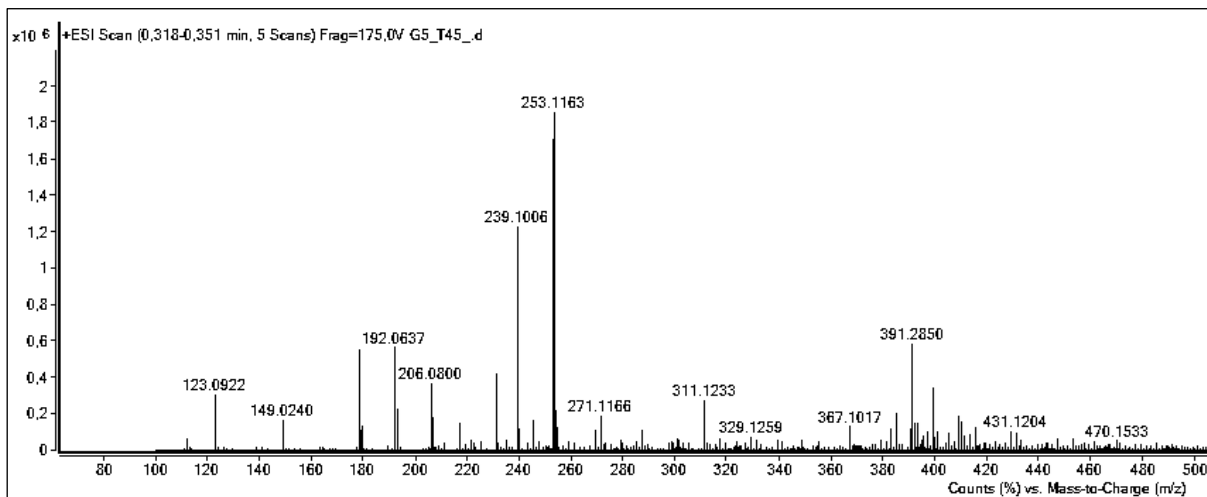
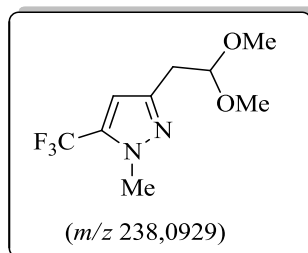




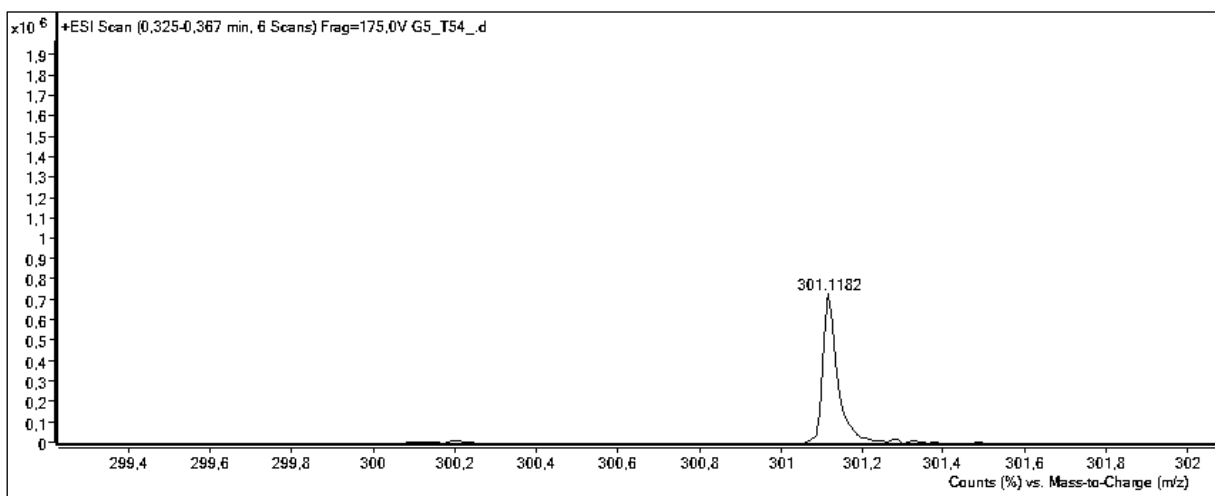
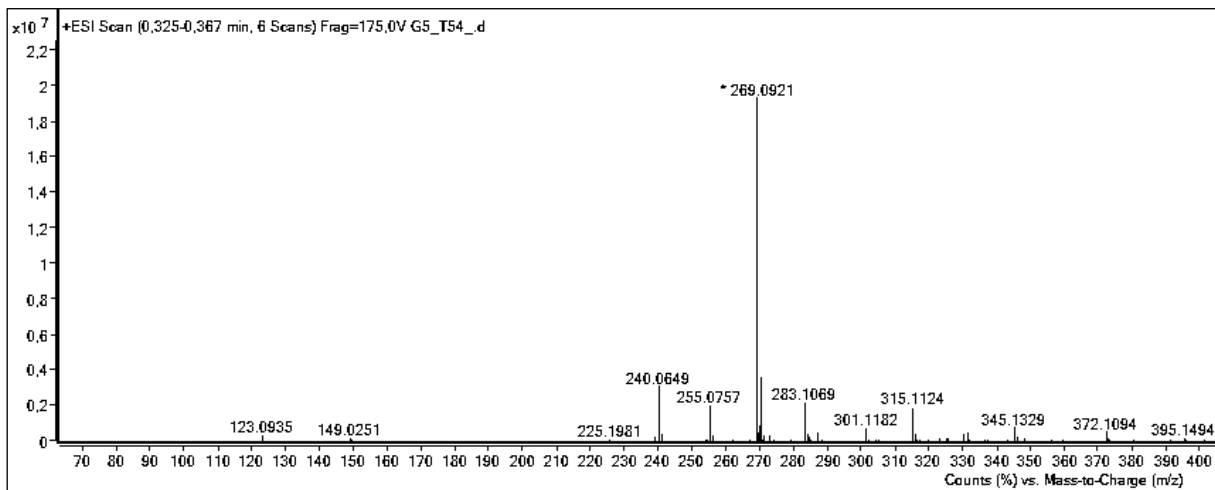
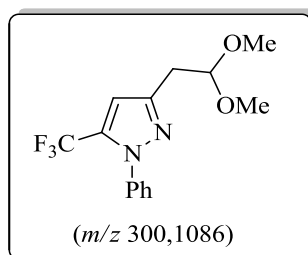
**Figura 71** - Espectro de Massas (GC-MS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-metil-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**81**).

## **9. Anexos III**

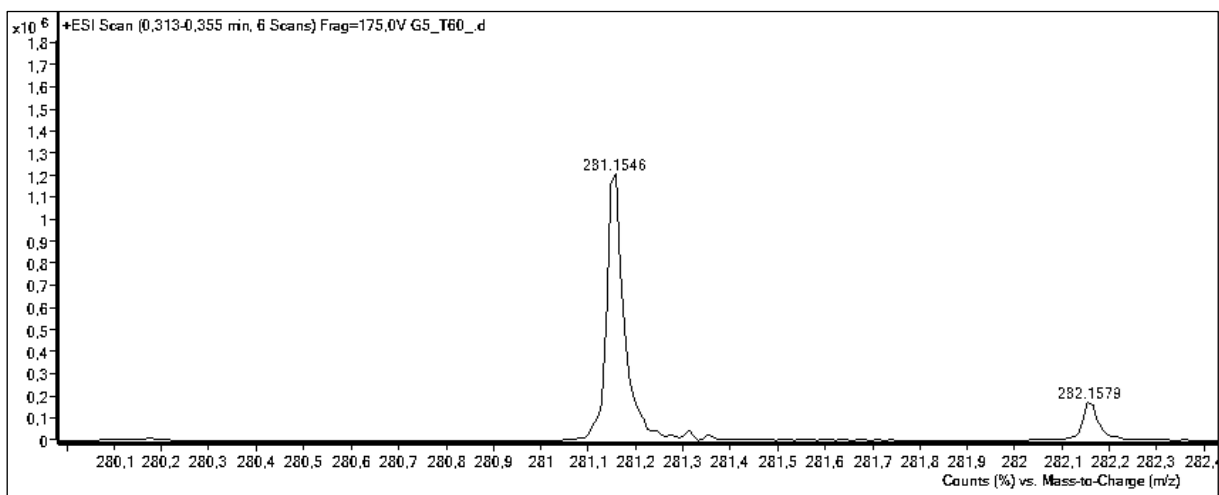
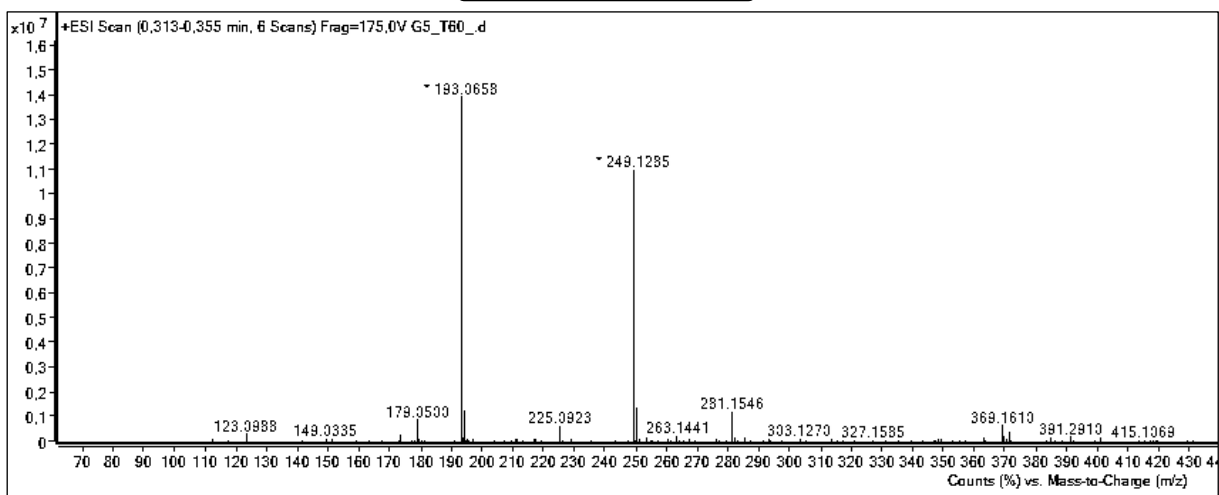
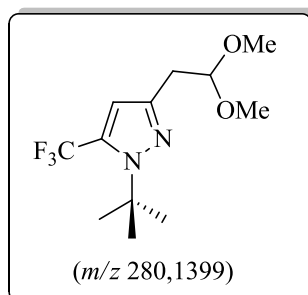
**Espectros de Massas de Alta Resolução (HRMS) dos Compostos Obtidos e Citados nesta Dissertação.**



**Figura 72** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 5-(Trifluormetil)-1-metil-3-(2,2-dimetoxietil)-1H-pirazol (**5a**).

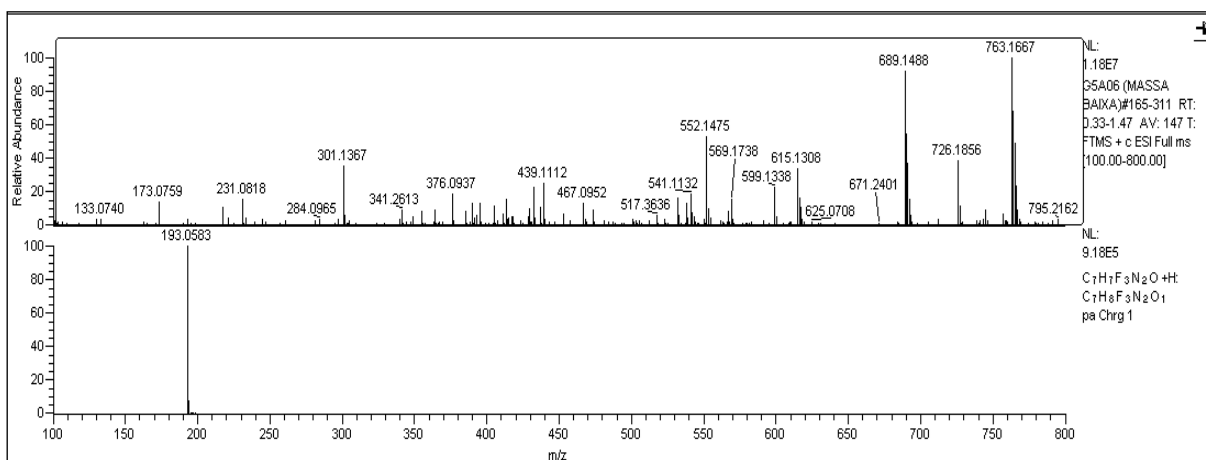
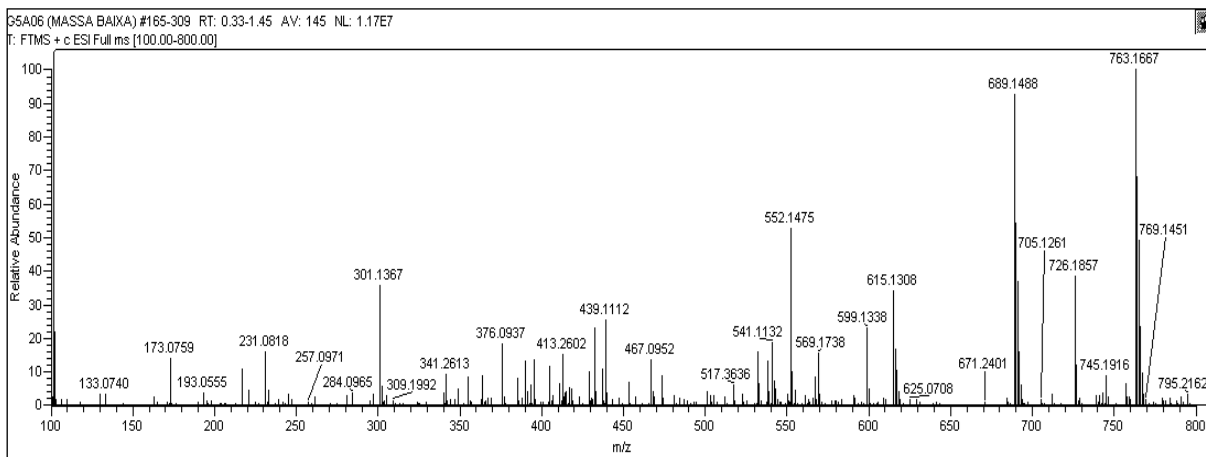
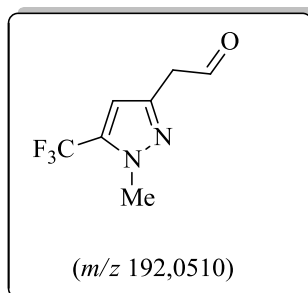


**Figura 73** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-Fenil-5-(trifluormetil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1*H*-pirazol (**5b**).



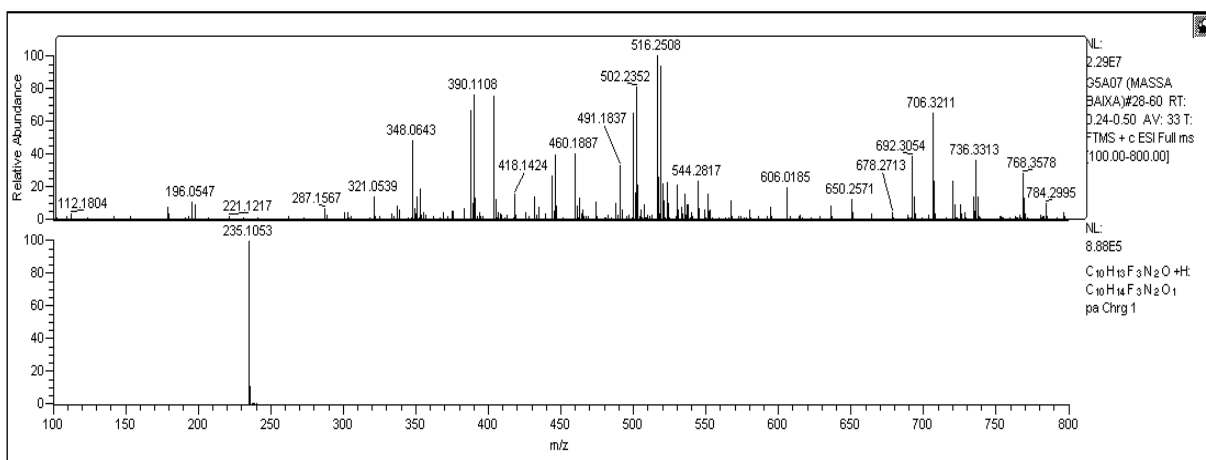
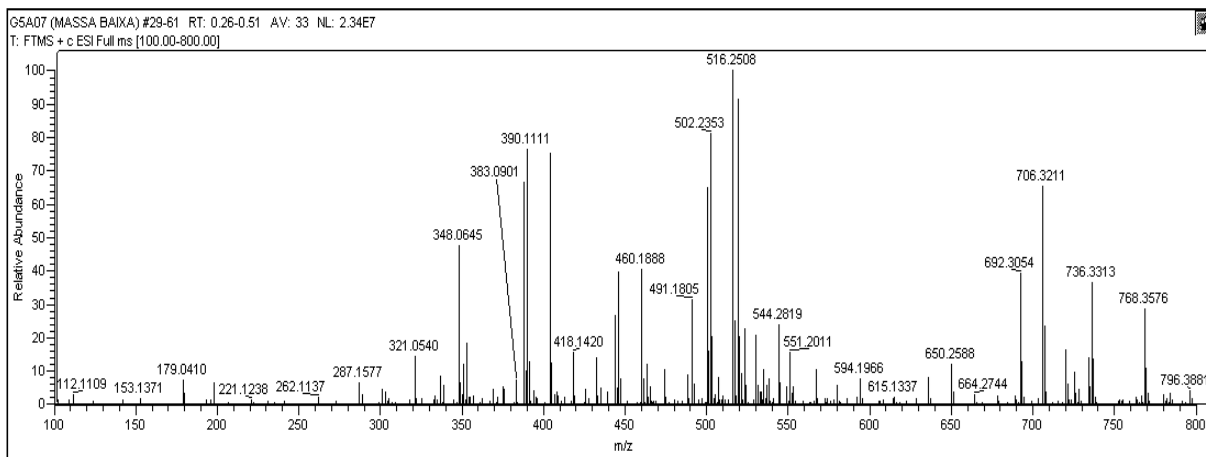
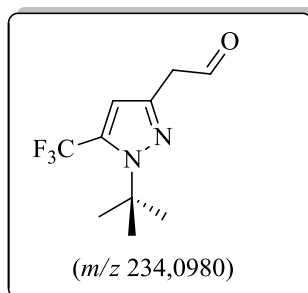
**Figura 74** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-3-(2,2-dimetoxietil)-1*H*-pirazol (**5c**).

### Anexos III

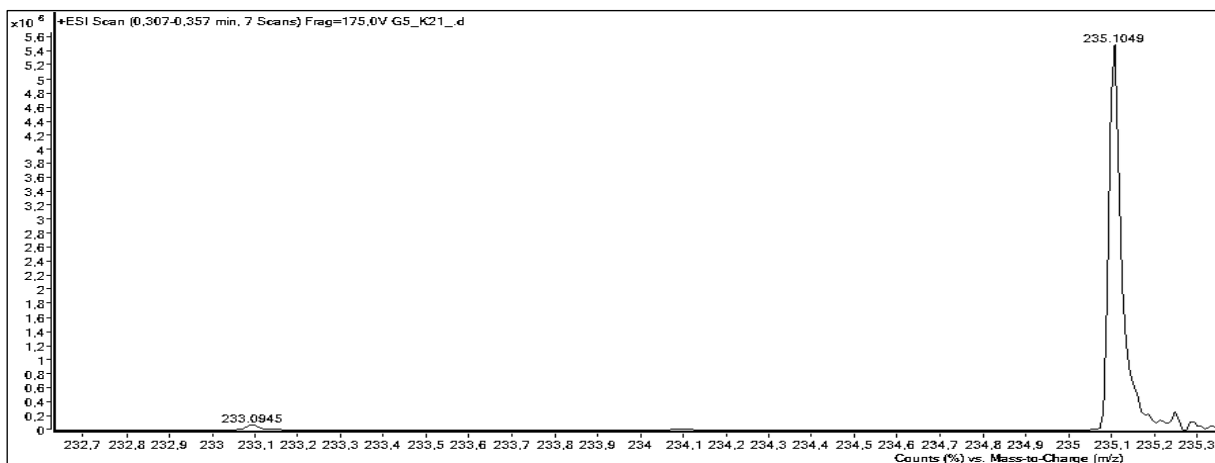
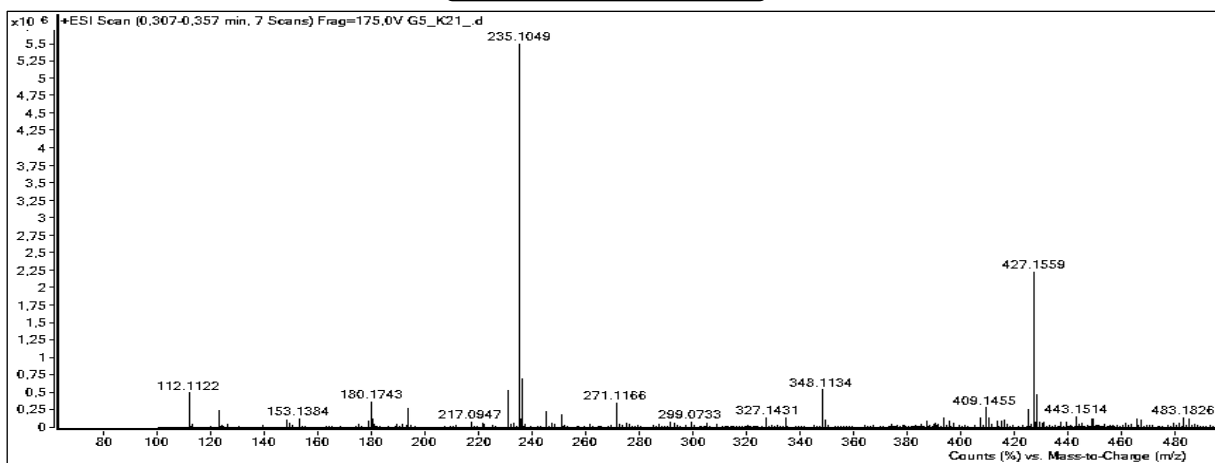
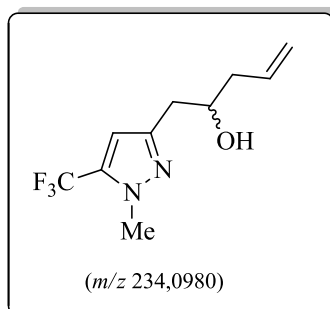


**Figura 75** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(5-(Trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)acetaldeído (**6a**).

### Anexos III

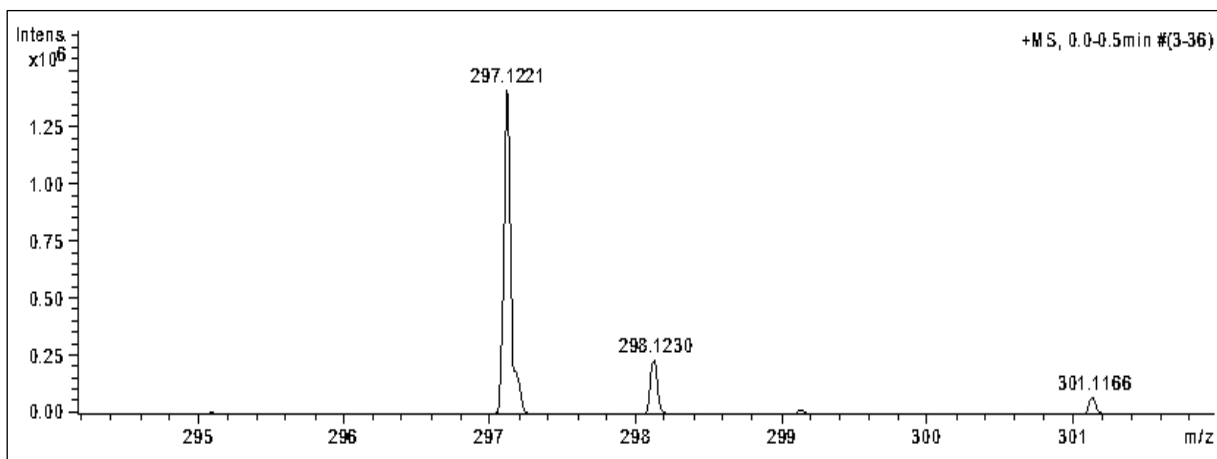
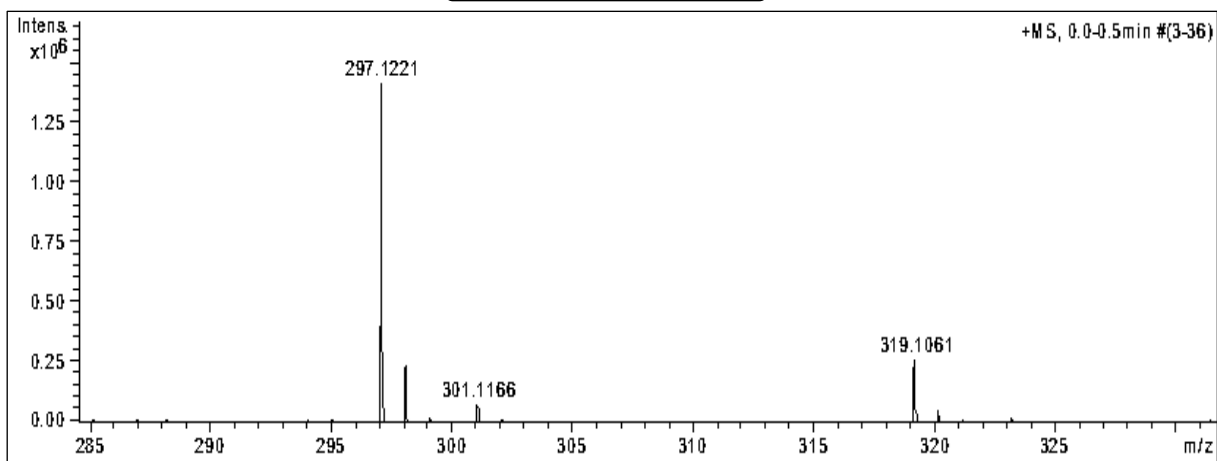
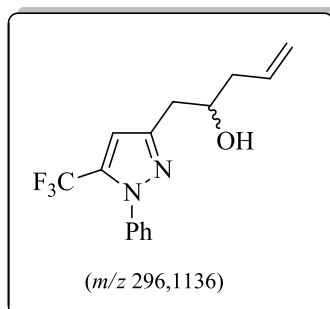


**Figura 76** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-*tert*-Butil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-3-il)acetaldeído (**6c**).



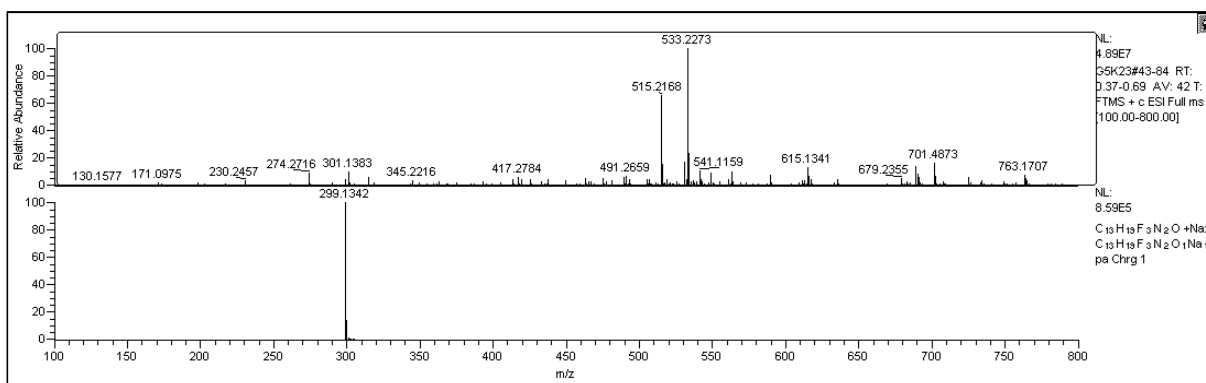
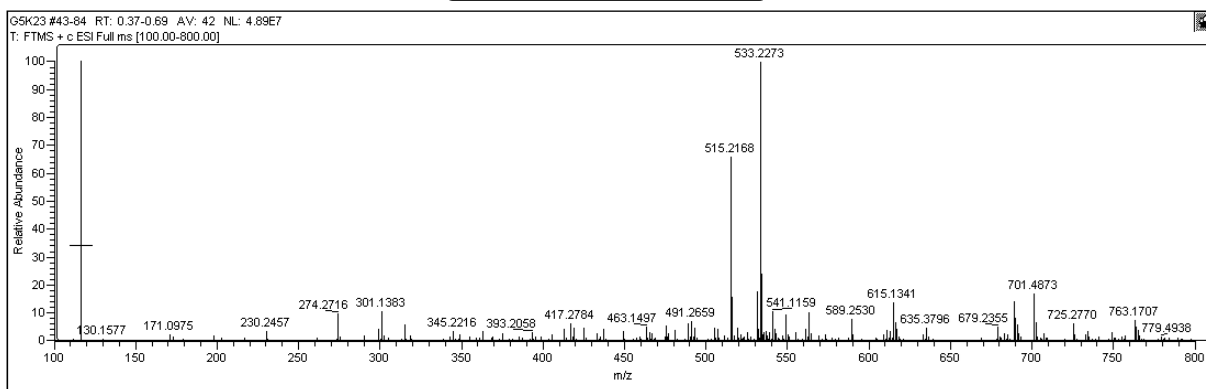
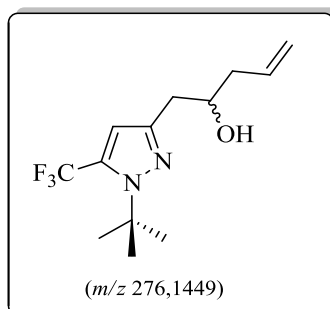
**Figura 77** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(5-(Trifluorometil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)pent-4-en-2-ol (**7a**).



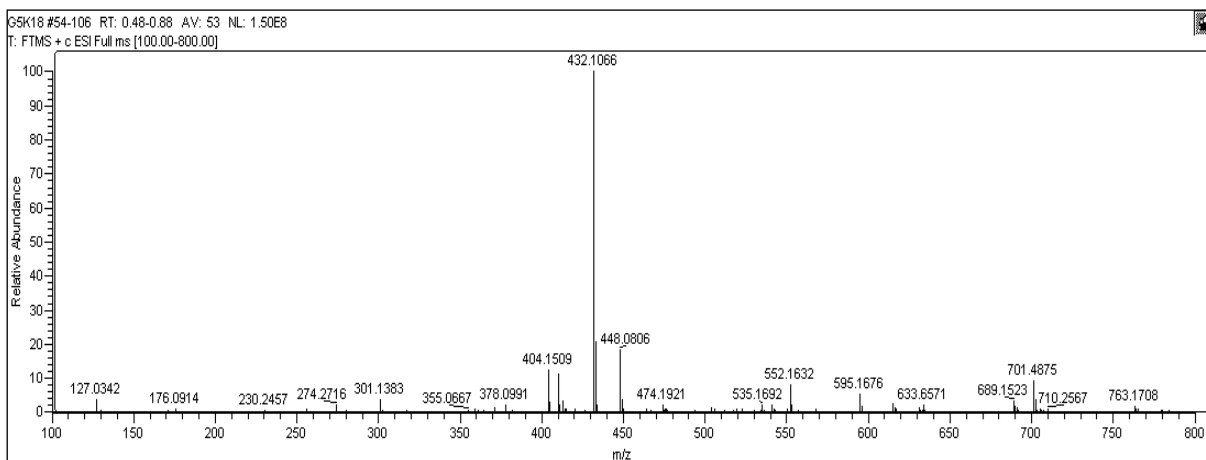
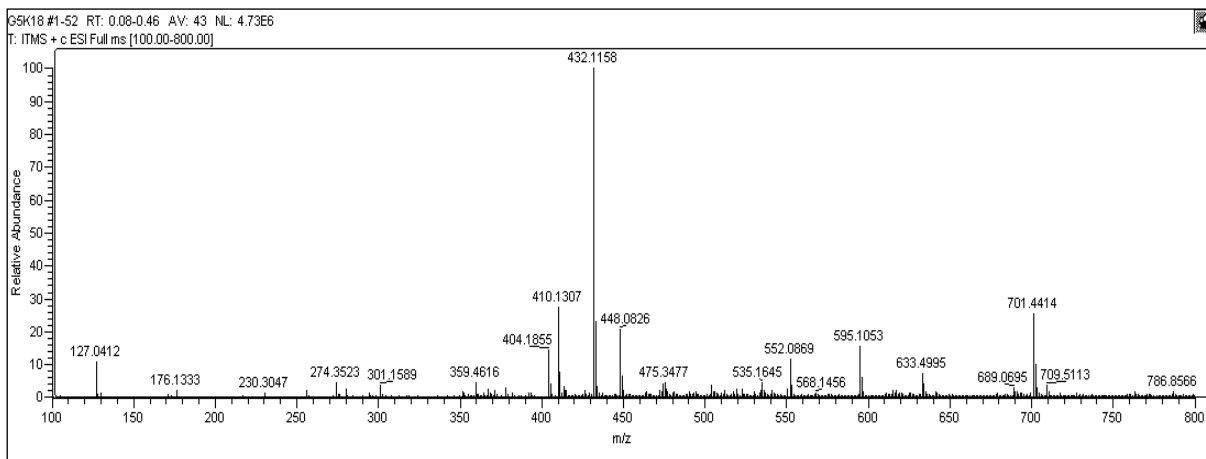
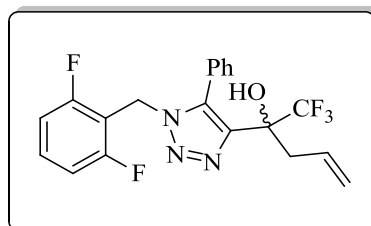


**Figura 78** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(1-Fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol-3-il)pent-4-em-2-ol (**7b**).

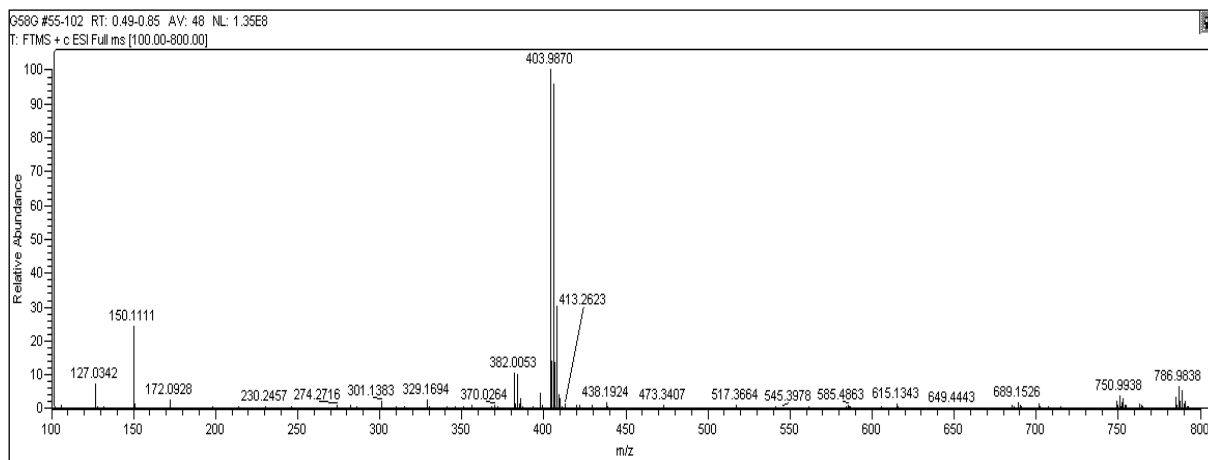
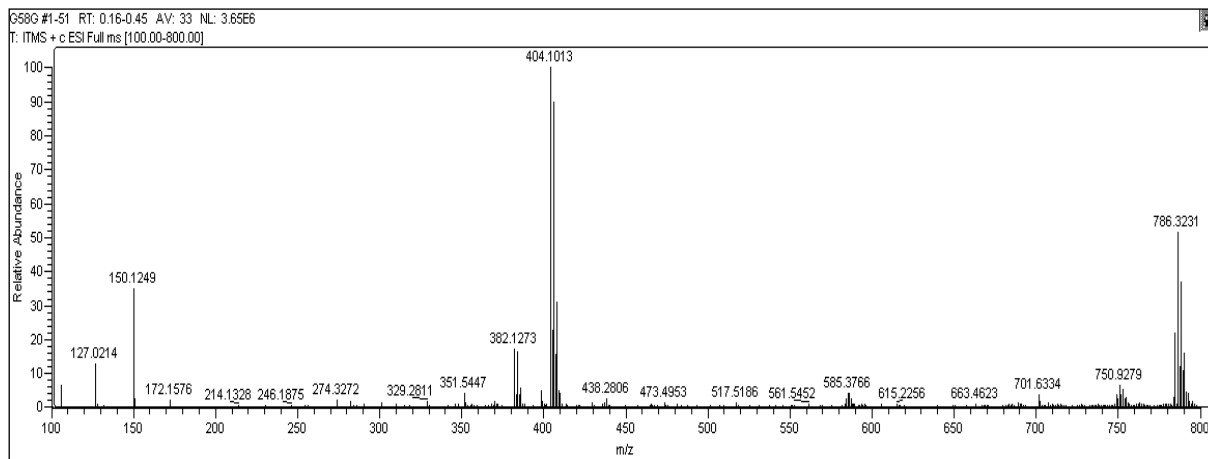
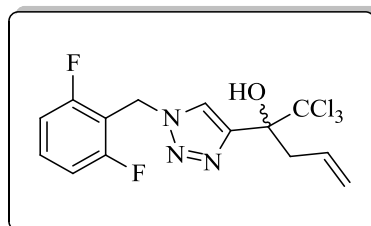
### Anexos III



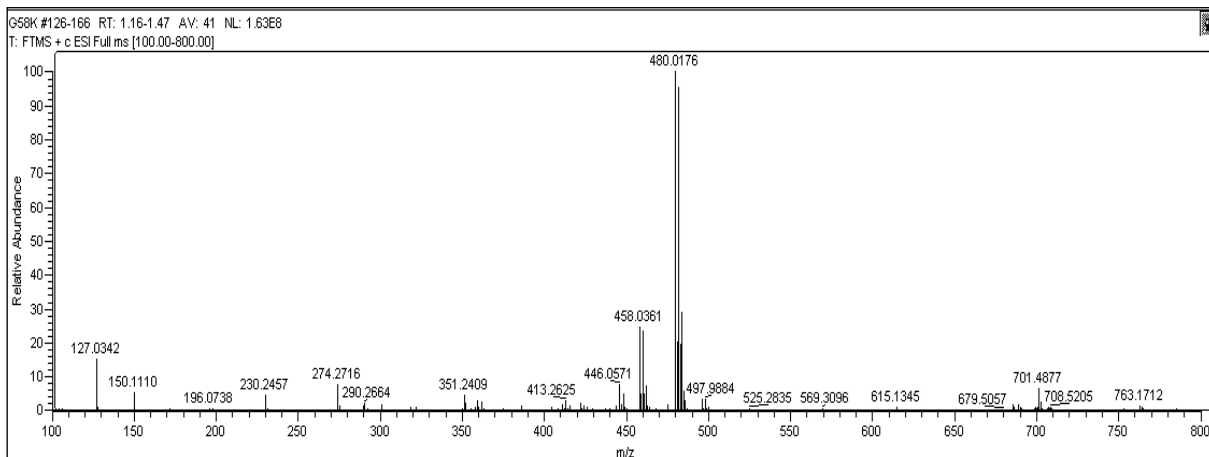
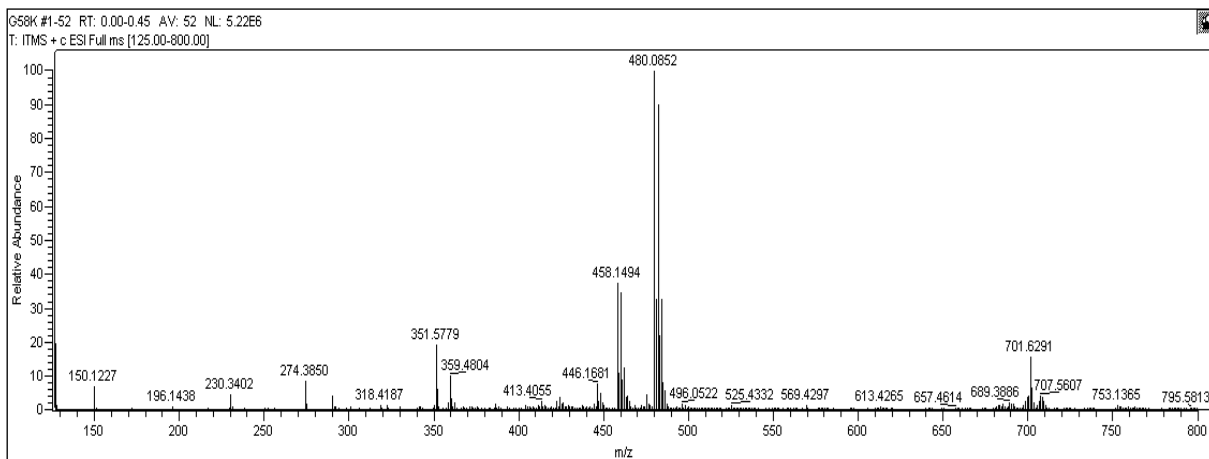
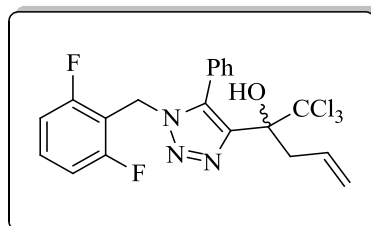
**Figura 79** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 1-(1-*tert*-Butil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-3-il)pent-4-em-2-ol (**7c**).



**Figura 80** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorobenzil)-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ol (**8e**).



**Figura 81** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8g**).



**Figura 82** - Espectro de Massas de Alta Resolução (HRMS) do composto 2-(1-(2,6-Difluorbenzil)-5-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1,1,1-tricloropent-4-en-2-ol (**8k**).