

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

**SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-
TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALEX KETZER

Santa Maria-RS, Brasil

2017

SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS

Por

Alex Ketzer

Dissertação de Mestrado apresentado ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química Orgânica**

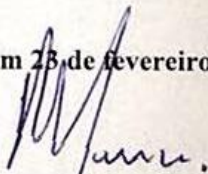
Orientador: Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso

Alex Ketzer

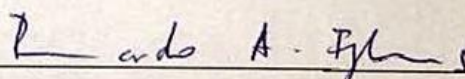
SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO- TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS

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

Aprovado em 23 de fevereiro de 2017



Dr. Helio Gauze Bonacorso (UFSM)
(Presidente / Orientador)



Dr. Bernardo Almeida Iglesias (UFSM)



Dra. Michelle Budke Costa (UTFPR)

Santa Maria, RS

2017

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ketzer, Alex

SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-
TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS / Alex
Ketzer.- 2017.

208 p.; 30 cm

Orientador: Helio Gauze Bonacorso

Coorientador: Nilo Zanatta

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2017

1. Síntese de e derivatização de espiro-isoxazolinas
trifluormetil substituídas I. Bonacorso, Helio Gauze II.
Zanatta, Nilo III. Título.

Aos meus pais Omar e Rosali, um agradecimento mais que especial por sempre acreditarem que podemos ter um futuro melhor. A dedicação e suporte de vocês foram fundamentais para na minha caminhada, por isso, dedico esta conquista a vocês.

À minha namorada Leticia, que junto comigo enfrentou os desafios propostos por este mestrado, dedico também esta conquista à nós.

Ao Professor Helio Gauze Bonacorso, por ter confiado e acreditado no meu potencial e ter se dedicado à minha orientação.

Agradecimentos

Aos colegas Melissa, Tainara e Wilian, pelo fundamental apoio na elaboração desta dissertação

Aos demais colegas do “Lab. 2113 e 2114” que ao longo desses dois anos foram fundamentais na construção deste trabalho, também um agradecimento por me mostrar que não estava na Disney.

Aos colegas que sempre forneceram auxílio para a obtenção de estruturas de raios-X.

Aos demais professores e colegas dos outros laboratórios integrantes do Grupo NUQUIMHE.

Aos colegas operadores do RMN pelo desempenho no desenvolvimento dos espectros.

Aos professores Oscar Dorneles e Clarissa Frizzo pela contribuição nas correções e sugestões a este trabalho.

Aos professores Bernardo A. Iglesias e Michelle B. Costa pelo tempo e disponibilidade de compor minha banca avaliadora.

Aos funcionários do PPGQ pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FATEC, pelo auxílio financeiro e concessão da bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	23
1.1	Benzo[<i>b</i>]piranos.....	23
1.1.1	Isoxazolinas e isoxazóis	24
1.1.2	1,2,3-Triazóis.....	25
1.2	Compostos Organofluorados	25
1.3	Espiro-compostos	27
2	REVISÃO DA LITERATURA	32
2.1	Cetonas α,β -insaturadas triálometil substituídas na construção de heterociclos	32
2.2	Síntese de sistemas poli heterocíclicos contendo benzo[<i>b</i>]piranos	35
2.3	Síntese de isoxazóis e triazóis	39
2.4	Estereoquímica de cicloalcanos poli substituídos	43
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
3.1	Nomenclatura e numeração dos compostos	47
3.2	Síntese de Espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (3a-e)	49
3.3	Síntese de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan- 1-onas (6a-e)	52
3.3.1	Identificação espectrométrica de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-4'-alquil- espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-onas	55
3.4	Síntese de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'- cicloalcan]-3-ol (7a-e)	60
3.4.1	Purificação dos compostos 7a-e	63
3.4.2	Identificação espectrométrica dos compostos 7a-e	66
3.4.3	Elucidação da estereoquímica dos compostos 7d e 7e	74
3.5	Síntese de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] 8a-e	78

3.5.1	Purificação de isoxazóis 8a-e	79
3.5.2	Identificação espectrométrica dos Isoxazóis 8a-e	81
3.6	Síntese de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di- hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] 10a-e	86
3.6.1	Purificação dos compostos	88
3.6.2	Identificação espectrométrica dos compostos 10a-e	90
3.7	Síntese de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di- hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (12a-e).....	95
3.7.1	Purificação dos compostos 12a-e	97
3.7.2	Identificação espectrométrica dos triazóis 12a-e	100
4	MATERIAIS E MÉTODOS	106
4.1	Equipamentos	106
4.1.1	Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear	106
4.1.2	Ponto de Fusão	106
4.1.3	Análise Elementar.....	106
4.1.4	Análise de Massa de alta Resolução	106
4.1.5	Difração de raios-X.....	107
4.2	Reagentes e Solventes Utilizados	107
4.2.1	Reagentes e solventes	108
4.3	Procedimentos Experimentais Sintéticos	109
4.3.1	Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (3).....	109
4.3.2	Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2 <i>H</i> - cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (6a-e)	109
4.3.3	Síntese de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol- 4,1'-cicloalcan]-3-ols, (7a-e)	111
4.3.4	Síntese de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'- cicloalcanos], (8a-e).....	114

4.3.5	Síntese de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (10a-e)	117
4.3.6	Síntese de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] 12a-e	121
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	127
6	PROGNÓSTICOS	129
7	REFERENCIAS	131
8	ANEXO I.....	135
8.1	Espectros de RMN de ¹ H, ¹³ C, ¹⁹ F, e 2D dos compostos 6-12	135
8.2	Espectros de massas obtidos para os compostos 6-12	165
8.3	Dados de difração de raios X para os compostos 7a	172
8.4	Dados de difração de raios X para os compostos 7b	184
8.5	Dados de difração de raios X para o composto 7e	192
9	ANEXO II	199

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas.	48
Tabela 2 – Características e rendimento das espiro cromanonas 3a-e	50
Tabela 3 – Rendimento e características físicas de 2,2,2-triflúor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas.	54
Tabela 4 – Otimização das condições reacionais para obtenção da isoxazolina 7b	61
Tabela 5 – Dados de caracterização das isoxazolinas 7a-e	64
Tabela 6 – Rendimento, ponto de fusão e pureza dos isoxazóis 8a-e	80
Tabela 7 – Dados de otimização para a obtenção do alcino 10b	87
Tabela 8 – Dados de caracterização dos alcinos 10a-e	89
Tabela 9 - Otimização da reação de formação dos triazóis 12b	96
Tabela 10 – Dados de caracterização dos triazóis 12a-e	98
Tabela 11 – Reagentes e Solventes utilizados neste trabalho.	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação estrutural de benzopiranos.....	23
Figura 2 – Representação estrutural de benzo[b]piranos com atividade biológica.	24
Figura 3 – Representação estrutural de isômeros de isoxazolinas e isoxazol.	24
Figura 4 – Representação estrutural de moléculas ativas biologicamente contendo núcleos isoxazólicos.	25
Figura 5 – Representação estrutural de 1,2,3-triazóis contendo atividade farmacológica.	25
Figura 6 – Representação estrutural de fármacos que apresentam flúor em sua estrutura.	26
Figura 7 – Representação estrutural mostrando o carbono espiro.	27
Figura 8 – Representação estrutural de espiro-compostos biologicamente ativos.	27
Figura 9 – Representação estrutural do produto alvo genérico deste estudo.	28
Figura 10 – Representação estrutural das conformações de ciclo hexanos 1,1,4 tri substituídos.	44
Figura 11 – Representação estrutural e numeração dos compostos sintetizados 3-12 . ..	47
Figura 12 – Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto 6e . 56	
Figura 13 – Espectro RMN de ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz de (1-(4'-(<i>terc</i> -butil)-4-metoxiespiro[cromen-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona), 6e	57
Figura 14 – RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz, do composto 6e , mostrando os sinais duplicados referente a presença de diastereoisômeros.	58
Figura 15 - Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ à 100 MHz do composto (1-(4'-(<i>terc</i> -butil)-4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona) 6e	59
Figura 16 – Espectro de massa IE (70 eV) do composto 6e	59
Figura 17 – Representação estrutural demonstrando a numeração do 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7b).	67
Figura 18 - – Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7b).	68
Figura 19 – Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ a 100 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7b).	69
Figura 20 – Espectro de massas IE (70 eV), do composto 7b	70
Figura 21 – ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7b) CCDC 1518574.	72

Figura 22 – Ampliação do ORTEP demonstrando a prioridade dos substituintes para os centros C3 e C3a para o composto 7b	72
Figura 23 – ORTEP obtido para o cristal da estrutura de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7e) CCDC 1517674	73
Figura 24 - Ampliação do ORTEP demonstrando a prioridade dos substituintes para os centros C3 e C3a para o composto 7e	73
Figura 25 – Representação estrutural dos isômeros do composto 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (7e). 74	
Figura 26 – Espectro em RMN-2D HMBC à 600 MHz do composto 7e	76
Figura 27 – Ampliação do espectro 2D HMBC à 600 MHz englobando o sinais atribuídos para o carbono C-3a.	76
Figura 28 – Espectro de RMN 2D HMQC à 600 MHz, em CDCl ₃ do composto 7e	77
Figura 29 – Espectro de RMN-2D NOESY à 600 MHz em CDCl ₃ para o composto 7e	78
Figura 30 – Representação estrutural demonstrando a numeração de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8b	82
Figura 31 – Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz do composto 8b	83
Figura 32 – Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ à 100 MHz do isoxazol 8b	84
Figura 33 - Espectro de RMN ¹⁹ F em CDCl ₃ , à 565 MHz, do isoxazol 8b	84
Figura 34 – Espectro de massa IE (70 eV) do composto 8b	85
Figura 35 – Representação estrutural demonstrando a numeração adotada para o composto 10b	91
Figura 36 – Espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz, comparativo entre a isoxazolina 7b (superior) e o alcino 10b (inferior).	91
Figura 37 – Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz, do alcino 10b	92
Figura 38 – Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ à 100 MHz, do alcino 10b	93
Figura 39 – Espectro de Massas EI (70eV) do composto 10b	94
Figura 40 – Representação estrutural em 3D dos alcinos 10a (esquerda) e 10e (direita), mostrando o impedimento estérico na vizinhança da tripla ligação.	99
Figura 41 – Representação estrutural demonstrando a numeração adotada para o composto 12b	101

Figura 42 – Espectros de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz mostrando um comparativo entre o alcino 10b (superior) e o triazol 12b (inferior).....	102
Figura 43 – Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ à 400 MHz, do composto 12b	103
Figura 44 – Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ à 100 MHz, do composto 12b	104
Figura 45 – Espectro de massas EI (70eV) do composto 12b	105
Figura 46 – Espectros de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona 6d , registrados em CDCl ₃	136
Figura 47 – Espectros de RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 1-(4'-(<i>terc</i> -butil)-4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona 6e , registrados em CDCl ₃	137
Figura 48 – Espectro RMN ¹ H à 200 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol, 7a registrados em CDCl ₃	138
Figura 49 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol, 7b registrados em CDCl ₃	139
Figura 50 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol, 7c registrados em CDCl ₃	140
Figura 51 – Espectro RMN ¹ H à 600 MHz e RMN ¹³ C à 150 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7d registrados em CDCl ₃	141
Figura 52 – Espectro RMN ¹ H à 600 MHz e RMN ¹³ C à 150 MHz de 4'-(<i>terc</i> -butyl)-3-(trifluorometil)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazole-4,1'-cyclohexan]-3-ol 7e registrados em CDCl ₃	142
Figura 53 – Espectro RMN ¹⁹ F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol, 7a registrados em CDCl ₃	143
Figura 54 – Espectro RMN ¹⁹ F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol, 7b registrados em CDCl ₃	143

Figura 55 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol, 7c registrados em CDCl_3	144
Figura 56 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7d registrados em CDCl_3 .	144
Figura 57 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7e registrados em CDCl_3 .	145
Figura 58 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentano], 8a registrados em CDCl_3	146
Figura 59 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano], 8b registrados em CDCl_3	147
Figura 60 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano], 8c registrados em CDCl_3	148
Figura 61 - Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano], 8d registrados em CDCl_3	149
Figura 62 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano], 8e registrados em CDCl_3	150
Figura 63 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentano] 8a registrados em CDCl_3	151
Figura 64 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8b registrados em CDCl_3	151
Figura 65 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 8c registrados em CDCl_3	152
Figura 66 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8d registrados em CDCl_3	152

Figura 67 – Espectro RMN ¹⁹ F à 565 MHz de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8e registrados em CDCl ₃	153
Figura 68 - Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10a registrados em CDCl ₃	154
Figura 69 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10b registrados em CDCl ₃	155
Figura 70 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 10c registrados em CDCl ₃	156
Figura 71 - Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 4'-metil-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10d registrados em CDCl ₃	157
Figura 72 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10e registrados em CDCl ₃	158
Figura 73 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12a registrados em CDCl ₃	159
Figura 74 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12b registrados em CDCl ₃	160
Figura 75 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 12c registrados em CDCl ₃	161
Figura 76 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12d registrados em CDCl ₃	162
Figura 77 – Espectro RMN ¹ H à 400 MHz e RMN ¹³ C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12e registrados em CDCl ₃	163

Figura 78 – Espectro de RMN 2D HMBC à 400 MHz de 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12e registrados em CDCl ₃	164
Figura 79 – Espectro de massas por impacto de eletrons (70 eV) obtido para 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona 6d	165
Figura 80 – Espectro de massas por impacto de eletrons (70 eV) obtido para 1-(4'-(<i>terc</i> -butil)-4-metoxiespiro[cromene-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona 6e	165
Figura 81 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol 7a	165
Figura 82 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7b	166
Figura 83 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol, 7c	166
Figura 84 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7d	166
Figura 85 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para de 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol 7e	167
Figura 86 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentano] 8a	167
Figura 87 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8b	167
Figura 88 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 8c	168
Figura 89 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para de 4'-metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8d	168
Figura 90 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 8e	168
Figura 91 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclopentano] 10a	169

Figura 92 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10b	169
Figura 93 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 10c	169
Figura 94 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-metil-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10d	170
Figura 95 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-(<i>terc</i> -butil)-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 10e	170
Figura 96 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-ciclohexano] 12b	170
Figura 97 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3- <i>c</i>]isoxazol-4,1'-cicloheptano] 12c	171

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD = Cromatografia em Camada Delgada

CDCl_3 = Clorofórmio Deuterado

δ = Deslocamento Químico

$^1J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a uma ligação de distância

$^2J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações de distância

$^3J_{\text{C-F}}$ = Constante de acoplamento carbono-flúor a três ligações de distância

$^2J_{\text{H-H}}$ = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a duas ligações de distancia

$^3J_{\text{H-H}}$ = Constante de acoplamento hidrogênio-hidrogênio a três ligações de distancia

Hz = Hertz

dd = Duplo duplete

dt = Duplo tripleto

q = Quarteto

t = Tripleto

d = Duplete

s = Simpleto

m = Multiplete

pf. = Ponto de Fusão

Ph = Fenila

RMN ^{13}C = Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 Espectro Desacoplado de Hidrogênio

RMN ^{19}F = Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN ^1H = Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. = Temperatura ambiente

TMS = Tetrametilsilano

SN_2 = Substituição nucleofílica de segunda ordem

HMQC = Correlação Heteronuclear de Quantum Múltiplo

HMBC = Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações

DMFDMA = *N,N*-Dimetilformamida-dimetil acetal

THF = Tetrahidrofurano

DMF = *N,N*-Dimetilformamida

NOESY = Espectroscopia por Efeito Nuclear Overhauser

RESUMO

SÍNTESE E ESTEREOQUÍMICA DE ISOXAZÓIS ESPIRO-TETRACÍCLICOS TRIFLUORMETIL SUBSTITUÍDOS

Autor: Alex Ketzer

Orientador: Dr. Helio Gauze Bonacorso

A presente dissertação descreve inicialmente metodologias para a obtenção de uma série de cinco 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7**) com rendimentos de 65 – 84 %, onde a porção espirocarbocíclica é constituída por: ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, 4-metil-ciclohexano ou 4-*terc*-butil-ciclohexano. As isoxazolininas **7** foram sintetizadas a partir de reações de ciclocondensação do tipo [3+2], empregando 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (**6**) como 1,3-dieletrófilos [CCC], e cloridrato de hidroxilamina como 1,2-dinucleófilo [NO] na presença de NaHCO₃ 65 – 84 %. A estereoquímica envolvida na síntese das isoxazolininas **7** foi discutida e elucidada utilizando técnicas de RMN ¹H, ¹³C ¹⁹F, RMN 2-D HMQC, HMBC e NOESY, e difração de raios X em mono cristais. Em sequência, foram procedidas reações de desidratação de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7**), visando a obtenção de uma série inédita formada por cinco 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**8**). A desidratação foi realizada com êxito em meio benzeno/cloreto de tionila e em rendimentos de 76 – 95 %. Em passo reacional posterior, as isoxazolininas **7** foram derivatizadas com brometo de propargila, por meio de uma reação de *O*-alquilação via SN₂, à uma série heterocíclica inédita constituída de cinco 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**10**), em rendimentos de 71 – 84 %. Finalmente, os alcinos terminais isolados **10** foram utilizados com sucesso na construção e isolamento de uma nova série de cinco exemplares de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno [4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**12**), em rendimentos de 36 – 84 %. A série metileno bi-heterocíclica **12**, com a formação exclusiva de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, foi obtida através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar regioseletiva (tipo *Click Chemistry*) catalisada por iodeto de cobre entre os alcinos terminais **10** e benzil azida (fragmento NNN).

ABSTRACT

SYNTHESIS AND STEREOCHEMISTRY OF TRIFLUOROMETHYL SUBSTITUTED SPIRO- TETRACYCLIC ISOXAZOLES

Author: Alex Ketzer

Adviser: Dr. Helio Gauze Bonacorso

The present dissertation initially describes methodologies for the synthesis of five 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkan]-3-ols (**7**) in 65 – 84 % yields, where the spirocarbocyclic portion is constituted by: cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, 4-methyl-cyclohexane or 4-*tert*-butyl-cyclohexane. The isoxazolines **7** were synthesized through cyclocondensation [3+2] employing 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxyspiro[chromene-2,1'-cyclopentan]-3-yl)ethan-1-one (**6**) as the 1,3-dielectrophile [CCC], and hydroxylamine chloridrate as the 1,2-dinucleophile [NO] in the presence of NaHCO₃ in 65 – 84 % yields. The stereochemistry involved in the isoxazolines (**7**) synthesis was discussed and elucidated using ¹H, ¹³C, ¹⁹F NMR, HMQC, HMBC e NOESY 2-D-NMR and single crystal X-ray diffraction.

In sequence the 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkan]-3-ols (**7**) were dehydrated aiming to furnish a novel series of five 3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkanes] (**8**). The dehydration was successfully performed in benzene/thionyl chloride media in 76 – 95 % yields. In a next reaction step the isoxazolines (**7**) were derivatized with propargyl bromide through a NS₂ reaction furnishing a novel heterocyclic series of five 3-(prop-2-yn-1-yloxy)-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkanes] (**10**) in 71 – 84 % yields. Finally the isolated terminal alkynes were successfully employed in the construction of a series of five examples of 3-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-*c*]isoxazole-4,1'-cycloalkanes] (**12**), in 36 – 84% yields. The methylene-bi-heterocyclic series (**12**), composed exclusively of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles, was obtained through a regioselective 1,3 dipolar cycloaddition (*Click Chemistry*) catalyzed by copper iodide using terminal alkynes (**10**) and benzil Azide (NNN fragment).

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

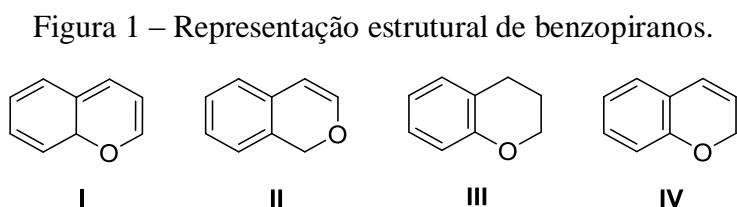
As moléculas compostas por ciclos que contém pelo menos um heteroátomo apresentam aproximadamente 55% das publicações envolvidas em química orgânica.¹ Isso se deve, principalmente, pelo fato de que heterociclos estão presentes em várias estruturas de organismos vivos, em fármacos e em novos materiais com aplicação industrial.² Devido principalmente a grande variedade e complexidade dos sistemas heterocíclicos, muitos podem ser obtidos da natureza e outros sintetizados, conferindo assim, um grande espectro de propriedades físicas, químicas e biológicas.³⁻⁷

Desta forma, considerando a importância dos compostos heterocíclicos, é possível destacar várias classes, entre elas podemos citar os benzo[*b*]piranos, isoxazóis e triazóis.

1.1 Benzo[*b*]piranos

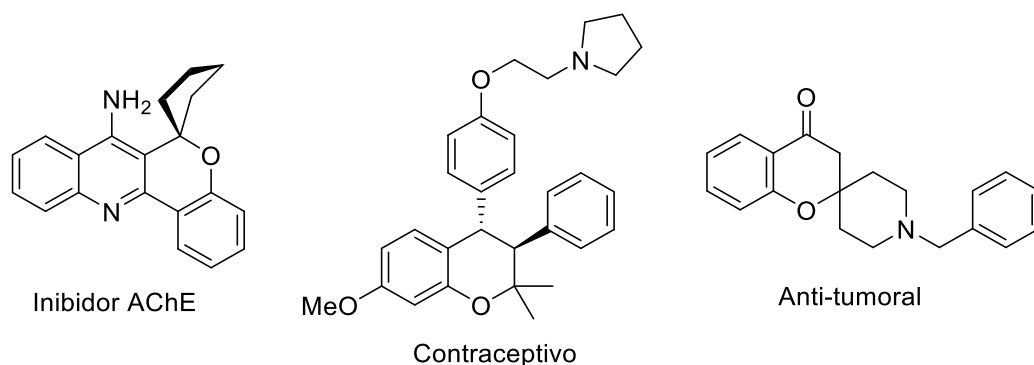
Considerando os heterociclos oxigenados, os benzo-piranos são compostos originados da fusão de um anel benzênico com um di-hidro ou tetra-hidro-pirano. Devido a possibilidade desta fusão se dar com diferentes orientações ou com piranos contendo diferentes níveis de insaturação, várias estruturas semelhantes podem se originar, sendo todas chamadas genericamente de benzopiranos. Neste contexto destacam-se os benzo[*b*]piranos ou cromanos, compostos originados da fusão de um anel benzênico à ligação C2-C3 (face *b*) de um di-hidro ou tetra-hidro-pirano.

Na Figura 1 estão representadas as diferentes estruturas dos benzopiranos: benzo[*b*]pirano (**I**), benzo[*c*]pirano (**II**), cromano (**III**) e 2*H*-cromeno (**IV**).



Esta classe de heterociclos está largamente difundida nos mais variados aspectos, devido principalmente à sua ampla gama de propriedades biológicas, como por exemplo: anticâncer,^{8,9} inibidor da enzima acetil colinesterase^{10,11} e contraceptivas.¹² Na Figura 2 estão representados alguns benzo[*b*]piranos biologicamente ativos.

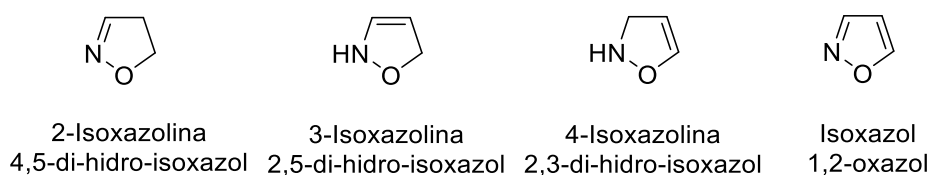
Figura 2 – Representação estrutural de benzo[b]piranos com atividade biológica.



1.1.1 Isoxazolinas e isoxazóis

Isoxazolinas e isoxazóis compõem outra classe de heterociclos que merece destaque. Estes anéis são compostos por um ciclo de 5 membros no qual dois são heteroátomos, sendo um oxigênio e um nitrogênio adjacentes entre si. Os isoxazóis e isoxazolinas diferenciam-se no fato do isoxazol ser um anel aromático enquanto que a isoxazolina apresenta apenas uma insaturação. Com relação às isoxazolinas, suas estruturas e reatividades podem variar dependendo da posição que a dupla ligação ocupa no heterociclo. Na Figura 3 estão representadas as diferentes estruturas para as isoxazolinas e o isoxazol.

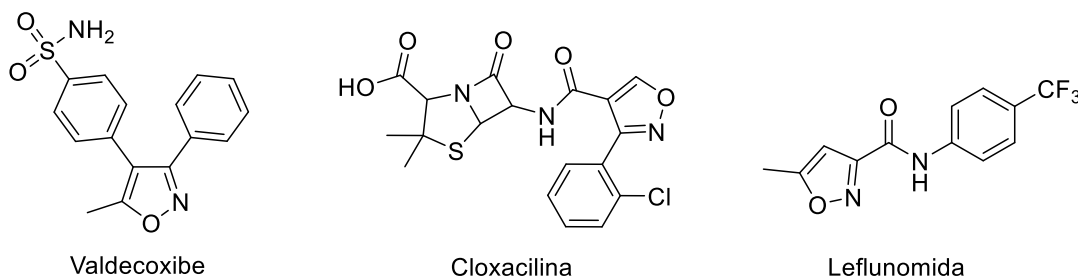
Figura 3 – Representação estrutural de isômeros de isoxazolinas e isoxazol.



Os isoxazóis são considerados uma importante classe de heterociclos para a química sintética e medicinal, pois, devido a sua versatilidade, tem se mostrado um versátil *synthon* (blocos precursores) na síntese de moléculas biologicamente ativas.¹³ Relatados na literatura, existem vários exemplos de isoxazóis, e mais modestamente, isoxazolinas, ambos com relevância farmacológica. Na Figura 4 podemos destacar o

Valdecoxibe[®], um composto que possui efeito antirreumático, a *Cloxacilina*[®], um antibiótico e a *Leflunomida*[®], um potente quimioterápico.¹⁴

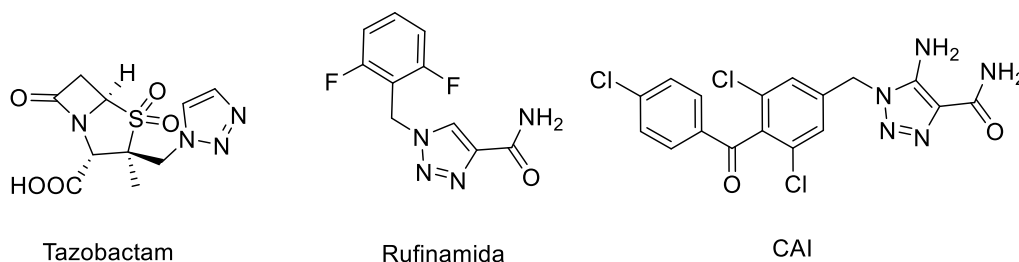
Figura 4 – Representação estrutural de moléculas ativas biologicamente contendo núcleos isoxazólicos.



1.1.2 1,2,3-Triazóis

Apesar de muitos sistemas heterocíclicos estarem presentes em organismos vivos, outros, obtidos apenas sinteticamente também merecem destaque, sendo o 1,2,3-triazol um exemplo destes heterociclos. Este sistema é composto por um anel de 5 membros no qual apresenta três átomos de nitrogênio posicionados de forma adjacente. Os 1,2,3-triazóis são amplamente empregados não somente devido ao seu amplo espectro de propriedades biológicas, mas também por poder se originar facilmente a partir diferentes *synthons*. A adição 1,3 dipolar, a qual emprega um alcino terminal e uma azida orgânica (*Click Chemistry*) é considerado o método mais utilizado atualmente para a obtenção de 1,2,3-triazóis.^{15, 16} Comercialmente são conhecidos vários 1,2,3-triazóis com importante relevância farmacológica, como exemplos pode-se destacar o antibiótico *Tazobactam*[®], o anti-convulsionante *Rufinamida*[®] e o antitumoral *CAI*[®] (Figura 5).

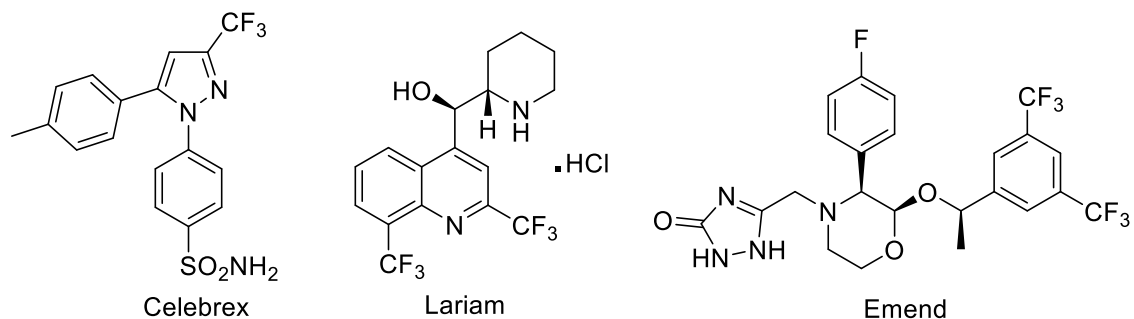
Figura 5 – Representação estrutural de 1,2,3-triazóis contendo atividade farmacológica.



1.2 Compostos Organofluorados

A química do flúor vem ganhando cada vez mais destaque ao longo dos anos, principalmente no que diz respeito a flúor-inserção em moléculas orgânicas. Atualmente, um número cada vez maior de compostos organofluorados vem sendo propostos como candidatos a fármacos. No total, 20 a 30 % de todas as drogas aprovadas e cerca de 40 % dos fármacos na fase III de testes clínicos apresentam ao menos um átomo de flúor em sua composição.¹⁷ Este interesse com relação ao flúor se deve principalmente as propriedades que ele confere as moléculas. A lipofilicidade, por exemplo, é aumentada, melhorando assim a absorção *in vivo* do fármaco. Fortes interações eletrostáticas, devido à alta eletronegatividade deste átomo, causam interações mais fortes e duradouras com os receptores biológicos. A regioquímica conferida pelo flúor também deve ser mencionada, uma vez que devido à alta eletronegatividade, este, governa uma série de reações, muitas vezes limitando a formação de isômeros.¹⁷⁻²⁰ Há exemplos de vários fármacos comercializados que contém flúor, sendo possível destacar o anti-inflamatório *Celebrex*[®], o antimalárico *Lariam*[®] e o antiemético *Emend*[®], representados na Figura 6.

Figura 6 – Representação estrutural de fármacos que apresentam flúor em sua estrutura.

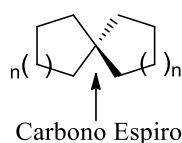


Devido a importância da química do flúor, o grupo de pesquisa Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) desenvolve, há mais de 30 anos, diferentes metodologias para a síntese de sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos contendo anéis de cinco,²¹ seis,²² e sete membros,²³ sendo estes fundidos ou não.^{24, 25} O grupo NUQUIMHE, possui metodologias bastante diversificadas para a obtenção de heterociclos, estas abrangem desde o aquecimento convencional à irradiação de micro ondas,^{26, 27} e outras formas mais alternativas como maceração em fase sólida²⁸ (*grinding*) e a utilização de líquidos iônicos.²⁹

1.3 Espiro-compostos

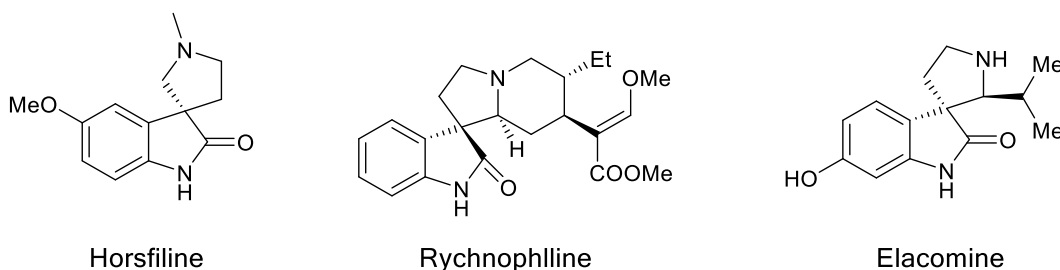
Além da presença de grupos fluorados, a ocorrência de carbonos espiro em estruturas de moléculas orgânicas é outra característica importante. Uma molécula tipo espiro é constituída, no mínimo, por um átomo de carbono com hibridização sp^3 fazendo parte simultaneamente de dois ciclos através de ligações sigma, conforme mostrado na Figura 7.

Figura 7 – Representação estrutural mostrando o carbono espiro.



Ciclos e heterociclos constituídos estruturalmente desta maneira tem ganhado muito destaque nos últimos anos devido suas propriedades biológicas interessantes. Como exemplo, é possível destacar alguns analgésicos alcaloídes, como *horsfiline*, *rychnophlline* e *elacomine*, os quais são compostos de origem natural (Figura 8).³⁰

Figura 8 – Representação estrutural de espiro-compostos biologicamente ativos.



Apesar das várias classes de compostos apresentadas anteriormente possuírem comprovada importância nos mais variados ramos da ciência, são escassos os exemplos na literatura onde os heterociclos mencionados, grupos fluorados e estruturas químicas do tipo espiro apareçam de forma simultânea em moléculas orgânicas.

Assim, considerando: (i) a importância de novos sistemas heterocíclicos trifluormetil substituídos, mais especificamente benzopiranos, isoxazolinás, isoxazóis e triazóis e (ii) que a busca por estruturas químicas diferenciadas como isoxazóis fundidos a outros heterocíclicos também é de suma importância devido as propriedades biológicas

que podem emergir deste tipo de estrutura, os objetivos gerais deste trabalho consistem em:

(a) ampliar o estudo da reatividade de sistemas 1,3-dieletrofilicos polianelares trifluormetil substituídos frente a 1,2-dinucleófilos do tipo (NO), sob condições reacionais envolvendo solventes e aquecimento térmico convencional;

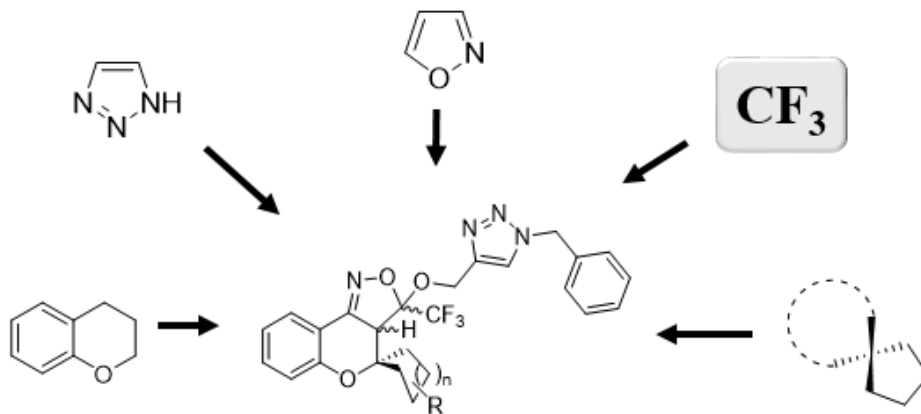
(b) estudar a possibilidade de derivatização em anéis isoxazolínicos;

(c) avaliar a estabilidade de isoxazolininas derivatizadas frente a reações de formação de triazóis;

(d) promover a elucidação estrutural dos produtos empregando diversas técnicas espectroscópicas e analíticas.

Desta forma, de conhecimento da notória importância de todos estes fragmentos estruturais previamente e visando a obtenção de propriedades biológicas emergentes da união destes fragmentos estruturais químicos. Propõe-se a união destes em uma única estrutura, conforme representado na Figura 9.

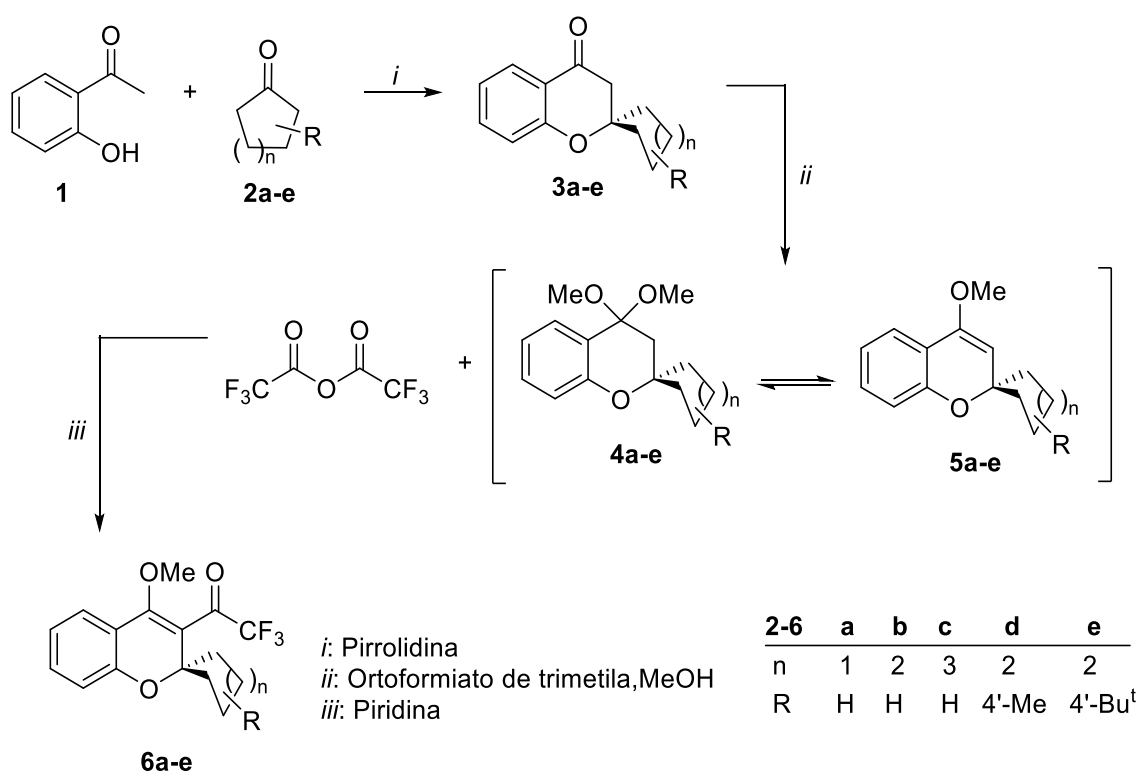
Figura 9 – Representação estrutural do produto alvo genérico deste estudo.



Assim, este trabalho apresenta os seguintes objetivos específicos:

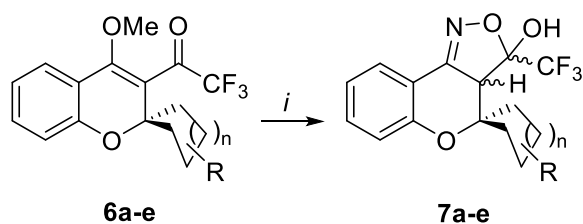
1) Sintetizar novas 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-4'-alquil-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-onas **6d-e**, além das etanonas previamente desenvolvidas pelo grupo NUQUIMHE **6a-c**, a partir do tratamento da mistura de acetais e enol éteres (**4a-e**, **5a-e**) com anidrido trifluoracético na presença de piridina, conforme Esquema 1.

Esquema 1



2) Sintetizar uma série de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**) por uma reação de ciclo condensação empregando 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (**6a-e**) como o 1,3-dieletrófilo e cloridrato de hidroxilamina como o 1,2-dinucleófilo, conforme Esquema 2, como também identificar a estereoquímica emergente nos produtos destas reações.

Esquema 2



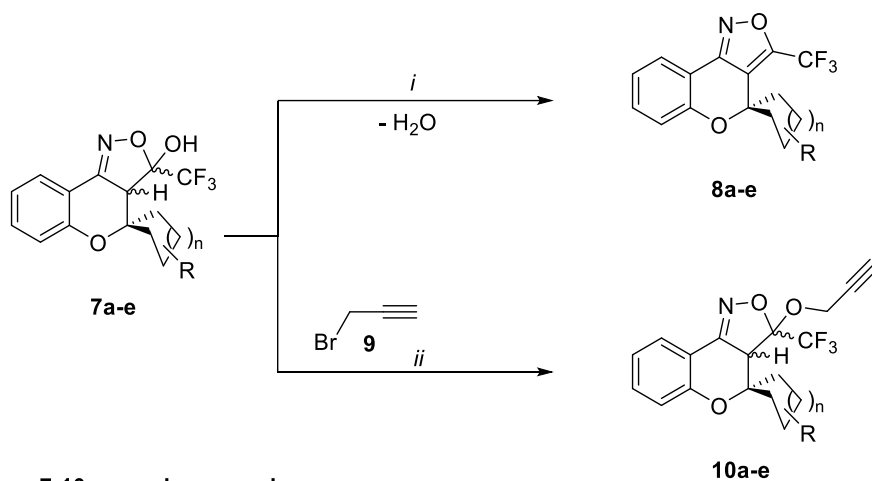
6-7	a	b	c	d	e	
n	1	2	3	2	2	
i: NH ₂ OH.HCl	R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t

3) Promover reações de derivatização dos 3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**) através de:

3.1) Reações de aromatização do núcleo isoxazólico empregando cloreto de tionila em piridina para a formação dos isoxazóis respectivos **8a-e** (Esquema 3);

3.2) Promover reações de *O*-alquilação da hidroxila isoxazólica em **7a-e** empregando brometo de propargila (**9**) visando produzir os éteres propargílicos (**10a-e**) contendo um alcino terminal, conforme Esquema 3;

Esquema 3

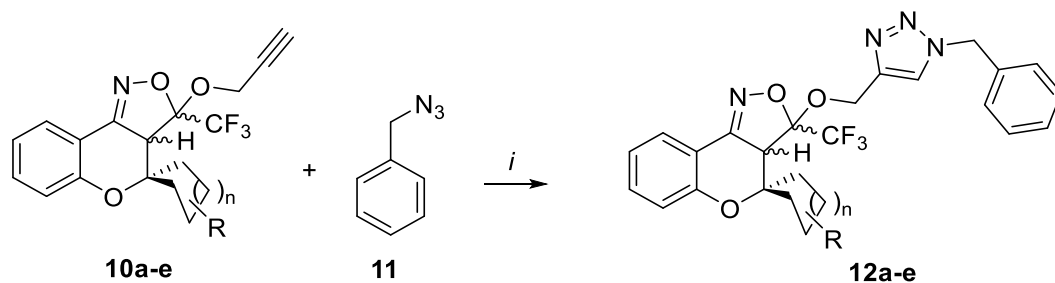


7-10	a	b	c	d	e
n	1	2	3	2	2
R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t

4) Avaliar a reatividade dos éteres formados (**10a-e**) frente a reações de formação de triazóis através de reações de adição 1,3-dipolar com benzil azida (**11**) e catalisadores

de cobre (*Click Chemistry*),^{15, 16} construindo assim, moléculas que reúnam espirocromanos, isoxazolininas e triazóis em uma única estrutura química (Esquema 4).

Esquema 4



10-12	a	b	c	d	e
n	1	2	3	2	2
R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t

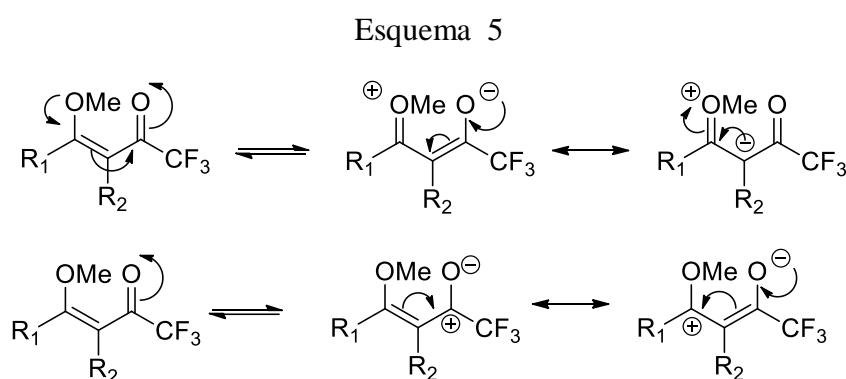
i: Cu⁺

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo, será apresentada uma revisão da literatura com referências relacionadas aos temas discutidos neste trabalho. Deste modo, primeiramente serão apresentadas as cetonas α,β -insaturadas trifluormetil substituídas e sua versatilidade na construção de heterociclos. A seguir, serão apresentados sistemas poli heterocíclicos obtidos a partir de benzo[*b*]piranos, em seguida serão discutidas algumas técnicas de obtenção de isoxazóis e triazóis. Por último será abordada a estereoquímica envolvida em cicloalcanos 1,1,4 tri substituídos.

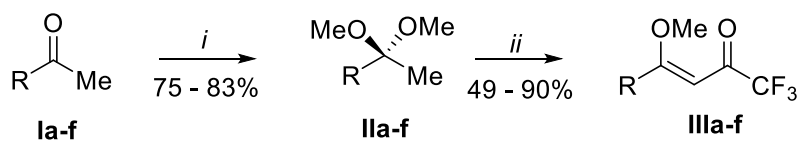
2.1 Cetonas α,β -insaturadas trialometil substituídas na construção de heterociclos

Comumente, dentre várias técnicas para a síntese de heterociclos, a utilização de di-eletrófilos é bastante relatada, como por exemplo sistemas α,β -insaturados, neste contexto, destacam-se as cetonas α,β -insaturadas trifluormetiladas (4-alcóxi-1,1,1-trifluór-3-alquen-2-onas ou β -alcoxivinil trifluormetil cetonas). Estes precursores tem sido alvo de intenso estudo pelo grupo NUQUIME há mais de 30 anos na produção de inúmeros compostos heterocíclicos. Este sistema é composto por vários centros reativos, sendo eletrofílicos (C2 e C4) e nucleofílicos (C3 e O), conforme demonstrado no Esquema 5.



Um dos primeiros estudos envolvendo vinil cetonas trifluormetil substituídas cíclicas foi desenvolvido por Bonacorso *et. al.* em 1999, o qual demonstra a síntese de metóxi-vinil cetonas trifluormetil substituídas a partir de cetonas acíclicas (Esquema 6).³¹

Esquema 6

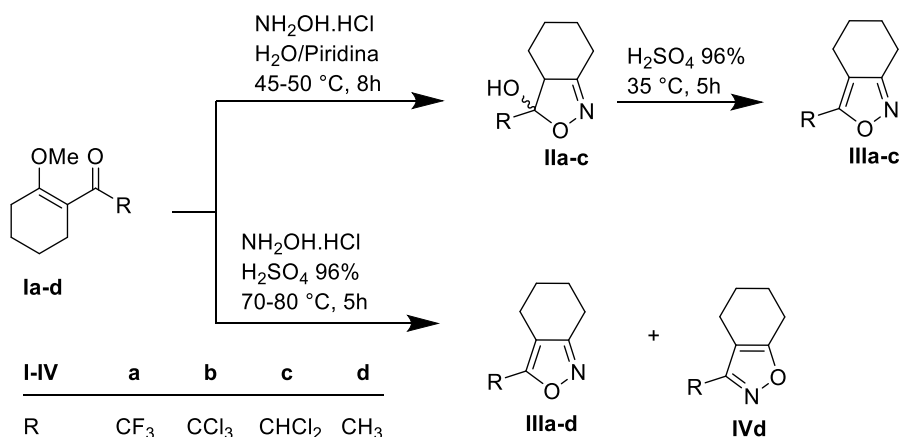


i: $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{CH}$, TsOH, MeOH,
ii: $(\text{CF}_3\text{O})_2\text{O}$, piridina, CHCl_3 ,

	a	b	c	d	e	f	
I	R	Et,	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	vinil
II-III	R	Et	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$

Em outro estudo realizado por Martins e colaboradores, 2-tricloro(flúor)acetil-1-metóxi-cicloalquenos, são descritos e utilizados para a síntese de isoxazolininas e isoxazóis (Esquema 7).³²

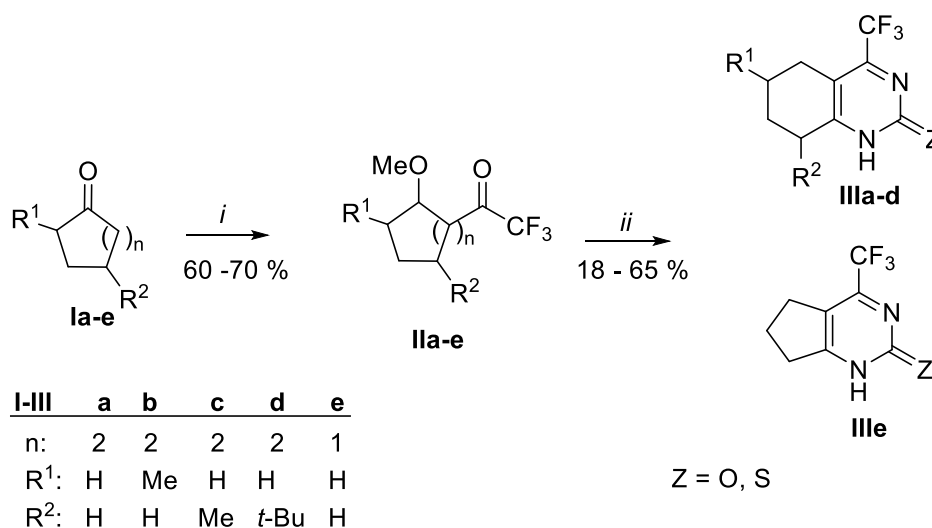
Esquema 7



Neste referido estudo foram testadas diferentes metodologias para a formação de isoxazóis e isoxazolininas, sendo ao mesmo tempo analisado a regioquímica envolvida nestas transformações. Foi observado por este estudo que para as vinil cetonas halo-substituídas (**Ia-c**) ocorreu uma seletividade frente aos centros eletrofílicos, sendo a adição do nitrogênio da hidroxilamina feita primeiramente na insaturação (C1) formando as isoxazolininas (**IIa-c**). Quando comparado com a vinil cetona com o substituinte metil (**Id**) observou-se que não ocorreu esta seletividade formando a mistura de isoxazóis (**III** e **IVd**). Foi observado ainda neste estudo que quando a reação era conduzida em condições neutras, ocorria a formação de isoxazolininas (**IIa-c**), sendo necessário condições ácidas para levar ao respectivo isoxazol (**IIIa-c**).

Em outro estudo, desenvolvido por Bonacorso e colaboradores, foi relatada a utilização de cetonas cíclicas a fim de produzir sistemas α,β -insaturados trifluormetil substituídos, possibilitando dessa forma a síntese de heterociclos geminados a carbociclos. A pesquisa consistiu na utilização de várias cetonas cíclicas, substituídas ou não, para a obtenção de metóxi-vinil cetonas a partir da formação de acetais e consequente acilação dos mesmos. As cetonas α,β -insaturados foram empregadas em ciclocondensações frente a ureia e tioureia, para a formação de pirimidinonas e tioquinazolinonas respectivamente. A estratégia sintética utilizada neste trabalho pode ser vista no Esquema 8.³³

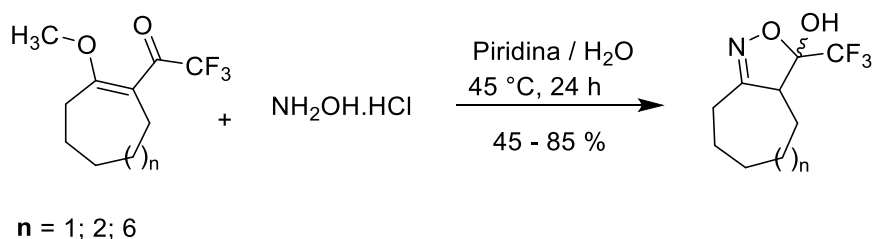
Esquema 8



i: 1) (MeO)₃CH, MeOH, TsOH, t.a. 24h.
 2) (CF₃O)₂O, piridina, CHCl₃, 40-45 °C, 16h.
ii: (NH₂)₂C=Z, *i*-PrOH, BF₃.OEt₂, refluxo, 20h.

Em 2009, Bonacorso e colaboradores produziram um estudo sobre a reatividade de cetonas α,β -insaturadas trifluormetil substituídas cíclicas (Esquema 9).³⁴

Esquema 9



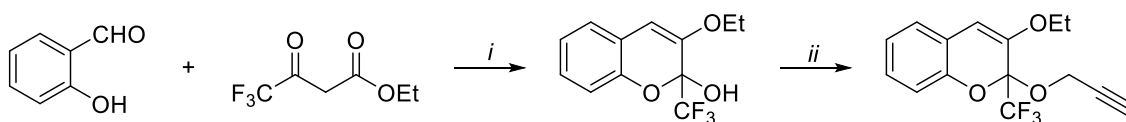
Neste estudo foi observado o comportamento de 2-trifluoracetil-1-metóxi-cicloalquenos macrocíclicos frente a reações com cloridrato de hidroxilamina em piridina e água, sendo observados bons rendimentos. Foi observado ainda que para todos trifluoracetil cicloalquenos produzidos, a reação com cloridrato de hidroxilamina ocorreu de forma regioseletiva.

2.2 Síntese de sistemas poli heterocíclicos contendo benzo[*b*]piranos

Ao longo dos anos, muitas pesquisas foram voltadas a produção de sistemas poli heterocíclicos. Essa tendência é impulsionada pelas características emergentes obtidas para esses compostos. No entanto a síntese deste tipo de compostos geralmente é desafiadora devido principalmente a alta complexidade dos materiais de partida, e estabilidade dos heterociclos, nas condições reacionais subsequentes.

Em uma análise da literatura pode-se encontrar alguns exemplos de sínteses que culminam em sistemas poli heterocíclicos. O trabalho descrito por Reddy e colaboradores em 2014¹¹ descreve a obtenção de uma série de sistemas poli heterocíclicos constituídos pela união de um cromeno trifluormetil substituído a um triazol, ou isoxazol. A reação consistiu primeiramente na obtenção do 3-etóxi-2-(prop-2-in-1-ilóxi)-2-(trifluormetil)-2*H*-cromeno, realizada em duas etapas, a partir da ciclo condensação entre 2-hidróxi-benzaldeído e 4,4,4-triflúor-3-oxobutanoato de etila, após sendo realizado a derivatização da hidroxila com brometo de propargila, através de uma reação do tipo SN₂, conforme delineado no Esquema 10.

Esquema 10

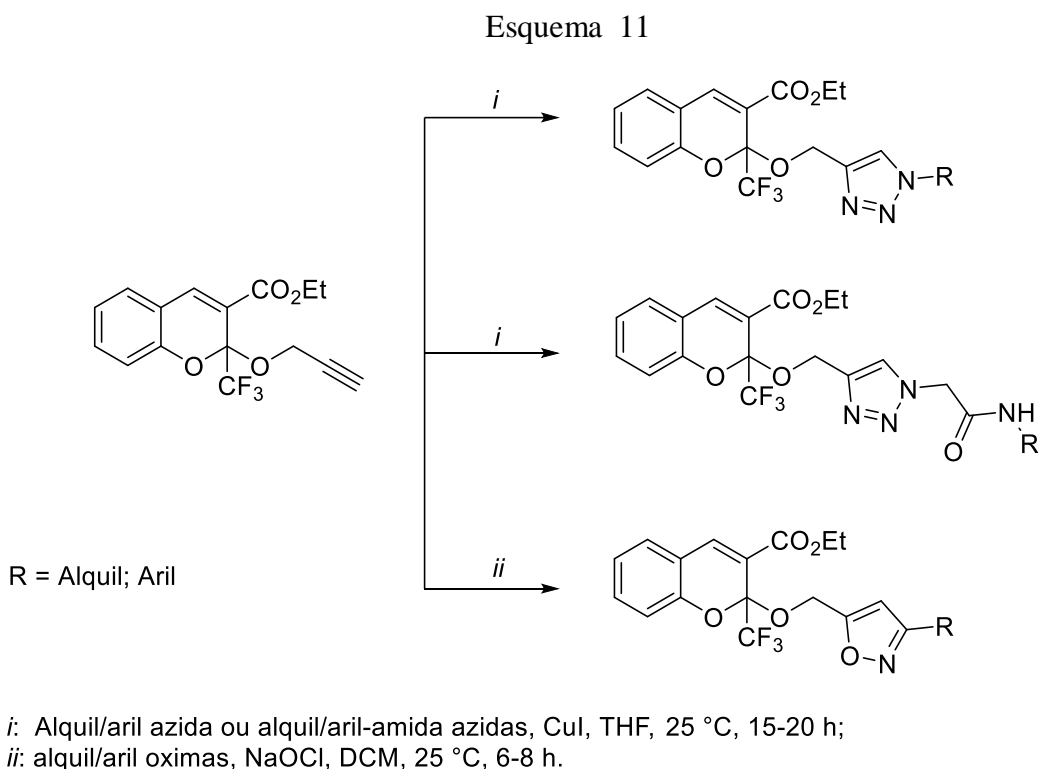


i: piperidina, etanol, refluxo, 5 h; *ii*: brometo de propargila, K₂CO₃, acetona, KI (5 mol%), refluxo, 4 h.

Em uma segunda etapa o precursor 3-etóxi-2-(prop-2-in-1-ilóxi)-2-(trifluormetil)-2*H*-cromeno, foi submetido a reações de ciclização com azidas orgânicas, alquil/aryl substituídas bem como azidas substituídas com alquil/aryl-amidas, através da adição 1,3-dipolar catalisada por iodeto de cobre. Foram também executadas ciclizações envolvendo

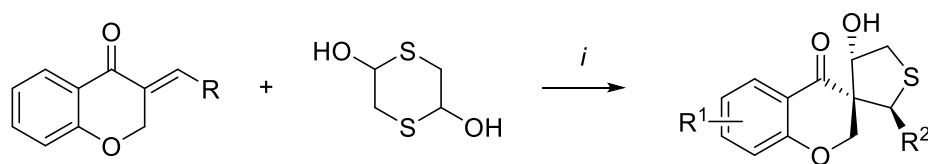
oximas alquílicas e arílicas na presença de hipoclorito de sódio para a formação de isoxazóis, mais especificamente 2-((3-aryl/alquil-isoxazol-5-il)metóxi)-2-(trifluorometil)-2*H*-cromeno-3-carboxilatos de etila, conforme pode ser visto no Esquema 11.

Como parte complementar deste estudo, os compostos obtidos foram submetidos a ensaios de citotoxicidade em linhagens de diferentes tipos de câncer, sendo observadas atividades de moderadas a boas para quase todos os compostos sintetizados.



Em outro trabalho, elaborado em 2015 por Wang e colaboradores,³⁵ uma série de espiro cromanonas foi obtido a partir de chalconas derivadas de benzo[*b*]piranos através de uma reação estereoseletiva catalisada por trietilamina e 1,4-ditiano-2,5-diol conforme representado no Esquema 12. Foi observado neste estudo que a utilização de trietilamina como catalisador fornecia os produtos com excesso enantiomérico de 76 – 99 %, quando a reação era conduzida a temperaturas de até 80 °C.

Esquema 12



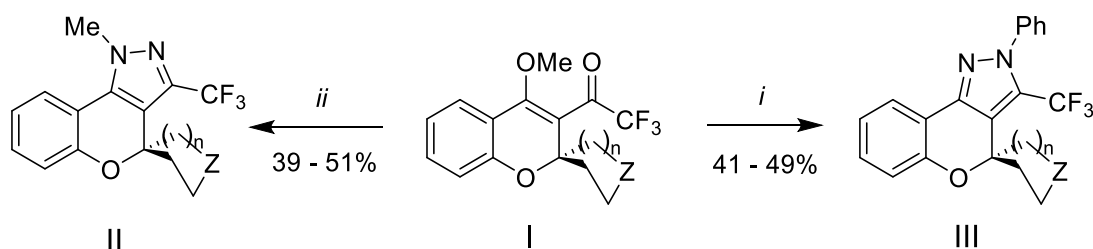
i: Trietilamina, Tolueno, 80 °C

R¹ = H, 6-Me, 6-Cl

R² = Alquil, Aril, Heteroaril

Com o desejo de produzir sistemas heterocíclicos condensados mais complexos, em 2014, Bonacorso e colaboradores, produziram duas séries de pirazóis obtidos a partir de cetonas α,β -insaturadas provenientes de espiro cromanonas contendo porções espirocarbocíclicas de 5, 6 e 7 membros, conforme demonstrado no Esquema 13.²⁵

Esquema 13



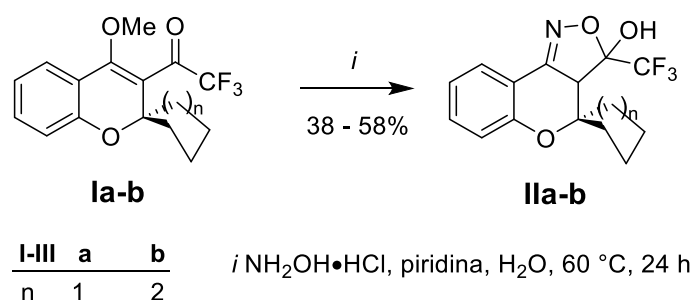
I-III	a	b	c	d	
n	1	2	3	2	<i>i</i> : Ph-NH-NH ₂ , etanol, refluxo 24 h
z	CH ₂	CH ₂	CH ₂	O	<i>ii</i> : Me-NH-NH ₂ , etanol, refluxo 24h

Os pirazóis foram sintetizados a partir de reações de ciclo condensação envolvendo as etanonas (**I**) e metil hidrazina formando 1-metil-3-(trifluormetil)-1*H*-espiro[cromeno[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloalcanos] (**II**), e fenil hidrazina, formando os respectivos 2-fenil-3-(trifluormetil)-2*H*-espiro[cromeno[4,3-*c*]pirazol-4,1'-cicloalcanos] (**III**). Foi observado uma regioquímica no que diz respeito ao substituinte no pirazol, sendo observado que quando a metil hidrazina era utilizada, formava-se apenas o pirazol substituído na posição 1, enquanto que para a fenil hidrazina, ocorria a formação do pirazol substituído na posição 2. Este comportamento é resultante da reatividade das hidrazinas empregadas, uma vez que para a metil hidrazina, o nitrogênio mais reativo é o

NH, sendo este inserido na posição β , da etanona (**I**), enquanto que na fenil hidrazina, devido a ressonância do anel, a amina terminal é mais reativa, sendo esta adicionada na posição β .

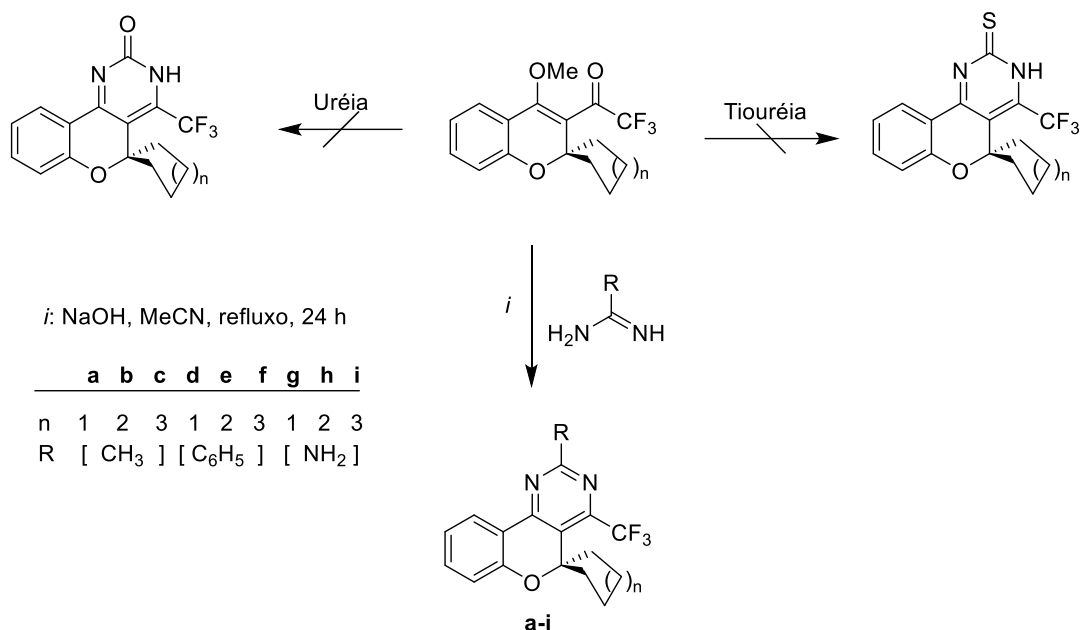
Complementando o trabalho realizado por Garcia,³⁶ para demonstrar a versatilidade destas etanonas trifluormetil substituídas, foram obtidas duas isoxazolininas, conforme demonstrado no Esquema 14, através da reação das 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas, contendo a porção espirocarbocíclica de 5 e 6 membros, e cloridrato de hidroxilamina na presença de piridina e água. Este estudo preliminar foi ampliado nesta dissertação.

Esquema 14



Ainda, utilizando o mesmo precursor descrito por Bonacorso e colaboradores,²⁵ um estudo conduzido por Rosa em 2016,³⁷ demonstrou a utilização de 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas para a produção de 4-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*d*]pirimidina-5,1'-cicloalcanos], substituídos na posição 2. Quando a ciclização foi testada utilizando ureia e tiourea, não foi observado a formação do produto, devido à baixa reatividade destes 1,3 di-nucleófilos. A proposta sintética estudada por Rosa está descrita no Esquema 15.

Esquema 15

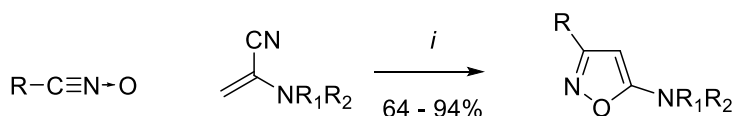


2.3 Síntese de isoxazóis e triazóis

Apesar de isoxazóis e triazóis possuírem elevada relevância no âmbito de moléculas biologicamente ativas, a síntese destes heterociclos, geminados a outros ciclos ou heterociclos é pouco explorada, principalmente tratando-se de isoxazolininas e isoxazóis.

Os isoxazóis podem ser obtidos de diversas formas, um exemplo é descrito por Saad e colaboradores.³⁸ A reação consiste em produzir os óxidos de nitrila, e permitir a reação destes com ciano-alcenos, que através de uma adição 1,3-dipolar, formam ciano-isoxazolininas que através da eliminação de ácido cianídrico produzem os respectivos isoxazóis. Foi demonstrado neste trabalho, a formação do ciclo isoxazólico pode ser efetivamente utilizada para unir, através da formação do heterociclos, dois fragmentos orgânicos. No Esquema 16 está demonstrada a estratégia sintética utilizada.

Esquema 16

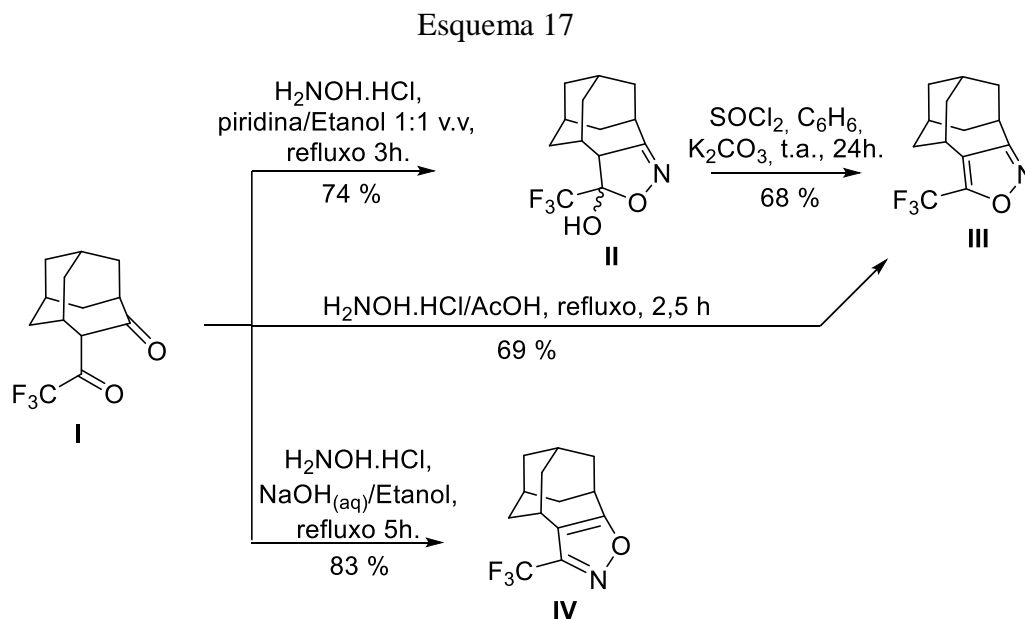


i: Tolueno, refluxo

R = Aril, alquil, aril amida.

R₁R₂ = Morfolina, Piperazina, *N*-metil piperazina, Piperidina

Como exemplo de isoxazolinás e isoxazóis geminados a outro ciclo, destaca-se o trabalho realizado por Umada e colaboradores.³⁹ A pesquisa deste grupo explorou a reatividade e regioselectividade de sistemas di-carbonílicos, onde uma carbonila era trifluormetilada. O Esquema 17 descreve a síntese realizada.

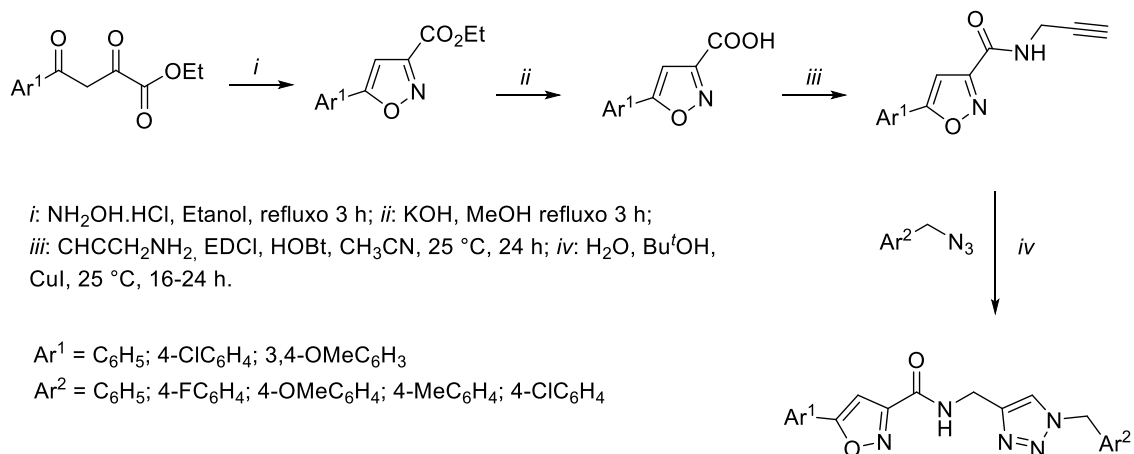


A partir do precursor 5-(2,2,2-trifluoroacetyl)tricyclo[4.3.1.1^{3,8}]undecan-4-ona (I), foi proposta a síntese da isoxazolinona, (3-(trifluormetil)-3a,4,5,6,7,8,9,10-octa-hidro-3H-4,8:6,10-di-metano-ciclonona[c]isoxazol-3-ol, (II) a partir da reação com cloridrato de hidroxilamina em etanol, na presença de piridina. O produto porém não apresentou aromatização espontânea, sendo necessária a utilização de cloreto de tionila para promover a desidratação. Em um segundo momento foi realizada a reação com cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio, uma base mais fraca, sendo observado nesse caso a obtenção direta do respectivo isoxazol (III). Utilizando ainda outra metodologia, na qual foi empregada uma solução aquosa de hidróxido de sódio e etanol, foi observado neste sistema a inversão na regioquímica, assim como a impossibilidade de se isolar o intermediário isoxazoliníco.

Outro exemplo de síntese que envolve a produção de isoxazóis ligados a triazóis através de uma ligação peptídica é encontrada na metodologia desenvolvida por Akbarzadeh e colaboradores.^{40, 41} A reação consistiu primeiramente do tratamento de diversos 2-hidróxi-4-oxo-4-aryl-butanoatos de etila com cloridrato de hidroxilamina na presença de ácido clorídrico, formando 5-aryl-isoxazol-3-carboxilatos de etila, sendo estes

posteriormente convertidos em ácidos carboxílicos. Etapas posteriores envolveram a inserção de propargilamina e formação de *N*-((1-*aril-1H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-*aril*-isoxazol-3-carboxamidas através da reação com azidas, na presença de iodeto de cobre, conforme pode ser observado no Esquema 18.

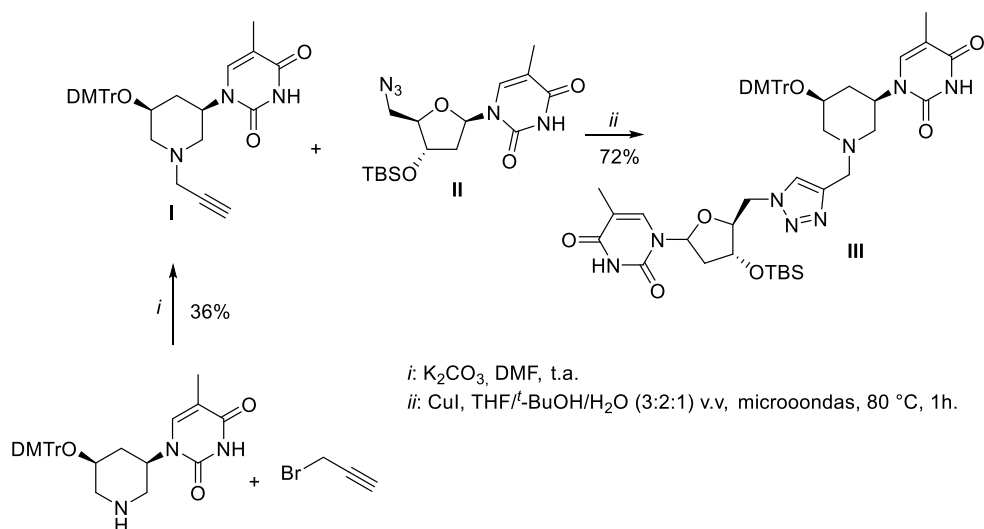
Esquema 18



O principal objetivo deste trabalho foi explorar a citotoxicidade destes compostos frente a linhagens de câncer de mama. Este estudo mostrou uma atividade citotóxica moderada para os compostos que continham um grupo fenila ligado ao isoxazol e possuíam o grupo 4-metilbenzil ou 4-fluorbenzil ligados ao triazol na posição 1. Além disso foi demonstrada uma rota sintética simples de quatro etapas para a formação destas *N*-((1-*aril-1H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-*aril*-isoxazol-3-carboxamidas.

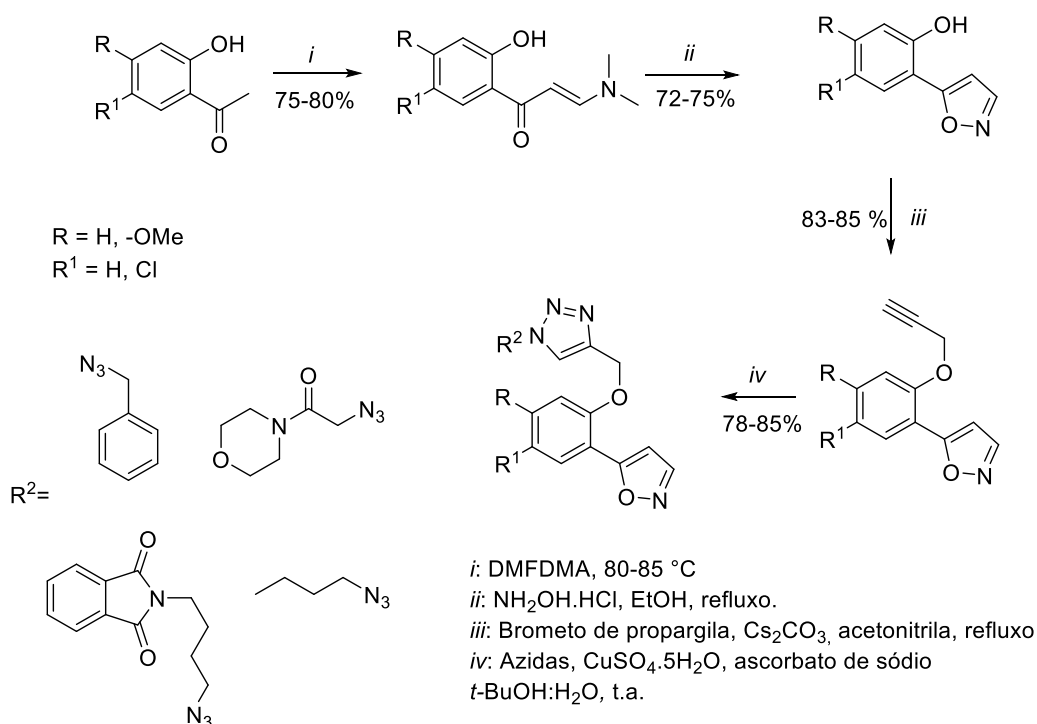
O trabalho descrito por Palframan e colaboradores relata como os triazóis podem ser utilizados para lincar *synthons*.¹⁶ A síntese desenvolvida por Palframan mostra a utilização de brometo de propargila, que através de uma *N*-alquilação (**I**) possibilita a reação de formação de triazol com a azida orgânica (**II**), sendo esta catalisada por Iodeto de Cobre (I). A síntese destes oligonucleotídeos é de extrema relevância, uma vez que a sua proximidade com outras estruturas biológicas permitiu que estas moléculas fossem efetivamente incorporadas a sequencias de DNA sintético. A metodologia de trabalho proposta está delineada no Esquema 19.

Esquema 19



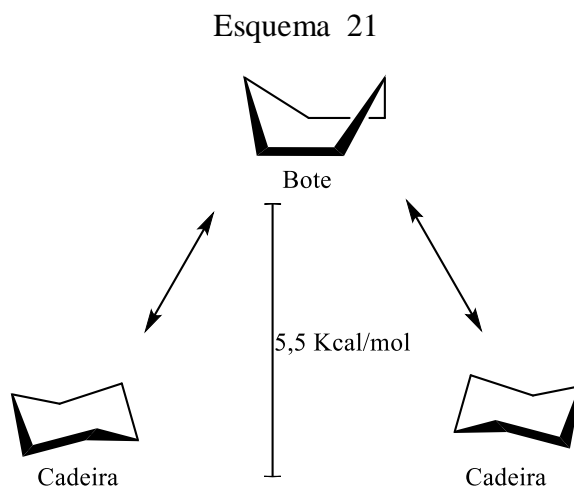
Em uma elegante síntese descrita por Rao et. al.,¹⁵ foram sintetizados exemplos de isoxazóis e triazóis, compondo uma mesma molécula. A síntese se deu ao longo de várias etapas, a partir de 2-hidróxi-acetofenonas substituídas, tratadas com DMFDMA para produzir as respectivas enaminonas. Estas enaminonas foram submetidas a reações com cloridrato de hidroxilamina para produzir isoxazóis. Em seguida procedeu-se a derivatização do grupo hidroxila com brometo de propargila, culminando na síntese de uma série de triazóis, produzidos a partir de azidas orgânicas variadas. O Esquema 20 apresenta a rota sintética proposta por Rao.

Esquema 20



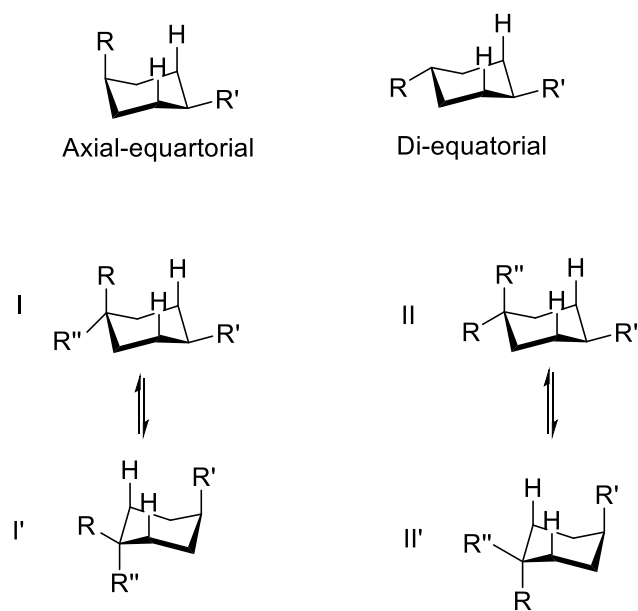
2.4 Estereoquímica de cicloalcanos poli substituídos

Para o melhor entendimento da estereoquímica observada para os compostos sintetizados com a porção espirocarbocíclica substituída, será brevemente discutida a estabilidade conformacional de cicloalcanos, mais especificamente ciclohexano. Deste modo, tomando como exemplo o ciclohexano, que não possui nenhum substituinte, o mesmo possui uma conformação mais estável, a conformação cadeira. Para a inversão da cadeira em cadeira invertida, o ciclohexano passa por uma conformação chamada de bote, a qual é relativamente menos estável quando comparado a conformação cadeira, apresentando cerca de 5,5 Kcal/mol de energia a mais, devido a relação eclipsada dos átomos de hidrogênio em todo o ciclo.⁴² A Esquema 21 demonstra as conformações descritas anteriormente.



Quando são introduzidos substituintes, estes tendem a se reorientar para a posição equatorial, para evitar a tensão estérica causada quando estes grupos estão orientados na forma 1,3 diaxial. No caso de compostos 1,1,4 tri substituídos, a preferência se dará para aquela conformação que possuir os substituintes mais volumosos nas posições equatoriais. Desta forma se considerarmos R'' com sendo o mais volumoso, as estruturas I e II' apresentariam menor impedimento estérico, entre estas, a estrutura I, seria ainda mais estável, pois o substituinte R' encontra-se também na posição equatorial (Figura 10).⁴²

Figura 10 – Representação estrutural das conformações de ciclo hexanos 1,1,4 tri substituídos.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados pertinentes à pesquisa proposta. No primeiro tópico será apresentada a síntese dos precursores 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas **6a-e** provenientes da ciclo condensação de cetonas cíclicas com 2-hidróxi-acetofenona, conforme descrito na literatura,²⁵ dando ênfase a caracterização de duas novas cromanonas, as 2,2,2-trifluoro-1-(4-metóxi-4'-alquil-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-onas (**6d-e**).

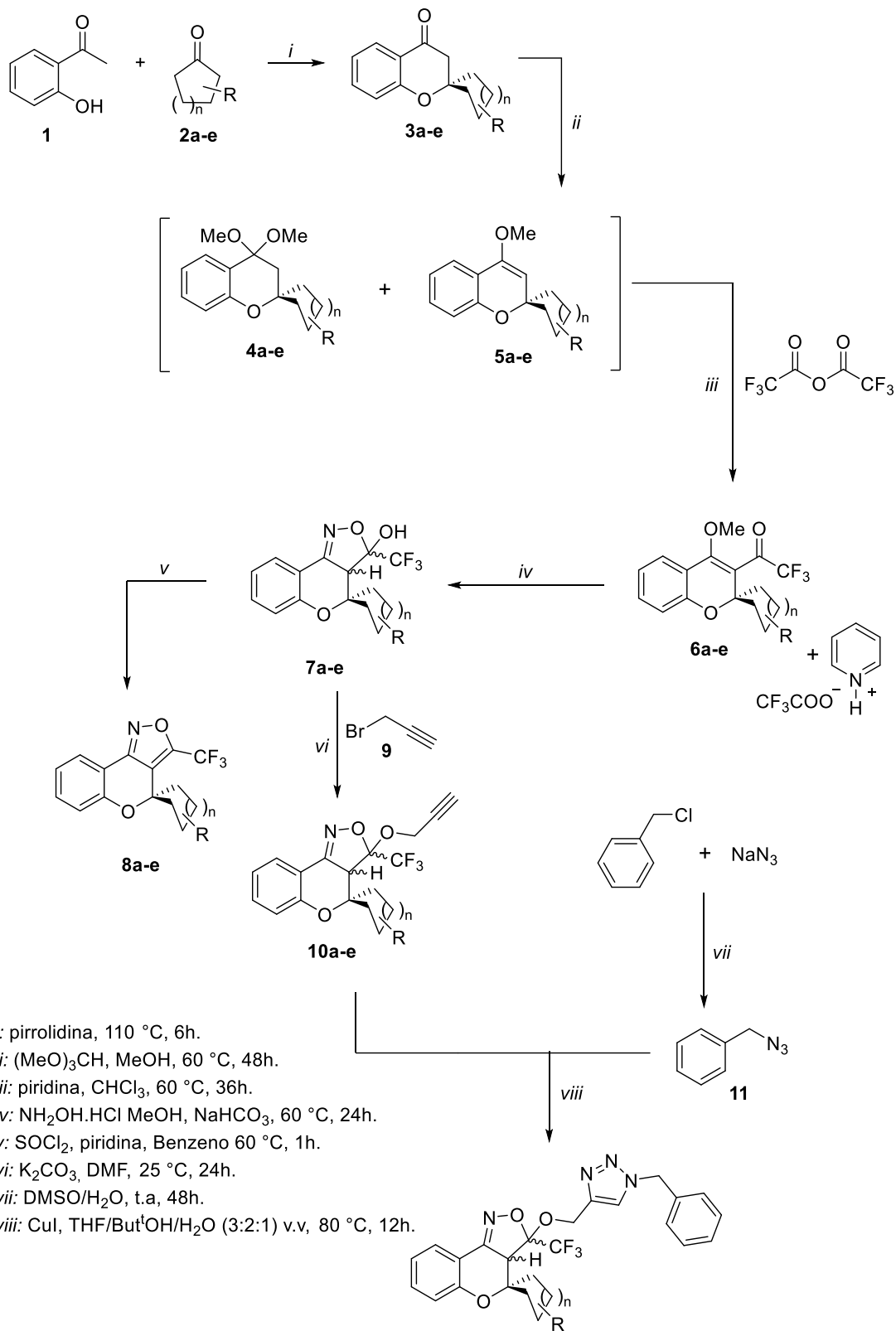
Posteriormente serão abordados a síntese e a otimização da reação de ciclo condensação [3+2] para a formação das isoxazolinas **7a-e**. Serão discutidos também os dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C, como também a elucidação dos estereoisômeros formados a partir desta síntese.

Em sequência, serão abordados os resultados pertinentes à derivatização das isoxazolinas **7a-e** tanto em reações de desidratação e conseqüente aromatização do anel isoxazolínico formando isoxazóis (**8**), como também, frente ao emprego de brometo de propargila (**9**) como *O*-alquilante para obtenção de alcinos terminais (**10a-e**). As características espectroscópicas destas duas séries de compostos (**8**, **10**), também serão apresentadas.

Por último, serão apresentados e discutidos os dados referentes à síntese de triazóis (**12a-e**) envolvendo a benzil azida (**11**) e os alcinos terminais (**10a-e**), bem como a caracterização espectroscópica desta série.

No Esquema 22 está representado o esquema geral de síntese proposta nesta dissertação, onde é possível verificar a rota que permitiu a construção destas moléculas policíclicas.

Esquema 22



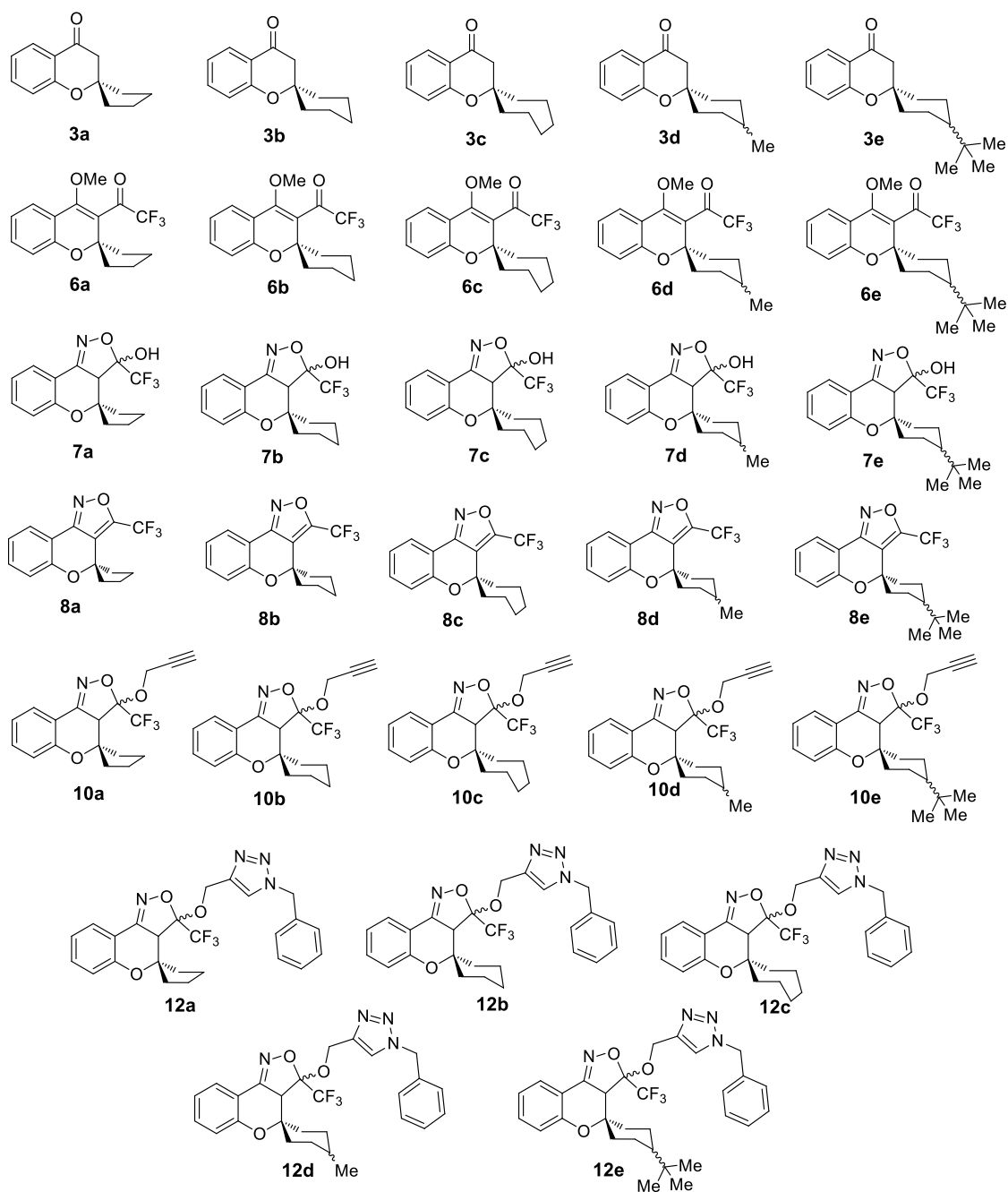
1-12	a	b	c	d	e
n	1	2	3	2	2
R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t

12a-e

3.1 Nomenclatura e numeração dos compostos

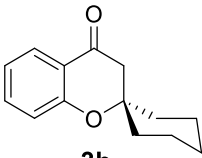
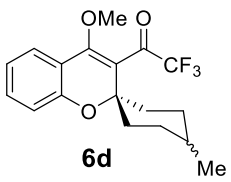
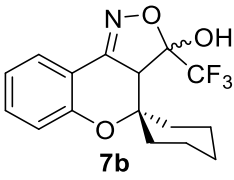
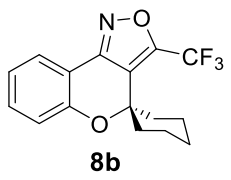
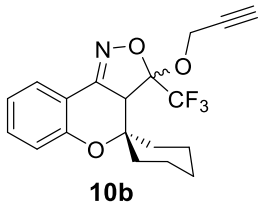
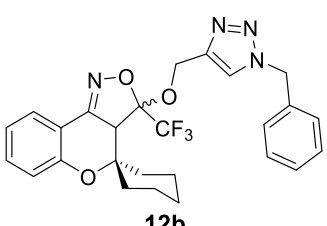
A nomenclatura dada aos compostos seguiu as regras estabelecidas pela IUPAC. Na Figura 11 estão representadas as estruturas, numeração dos compostos sintetizados neste trabalho.

Figura 11 – Representação estrutural e numeração dos compostos sintetizados **3-12**.



Considerando que a nomenclatura para os demais compostos varia apenas conforme a porção espirocarbocíclica, a nomenclatura dos compostos sintetizados está demonstrada na Tabela 1 e apresenta como exemplo, um composto de cada série.

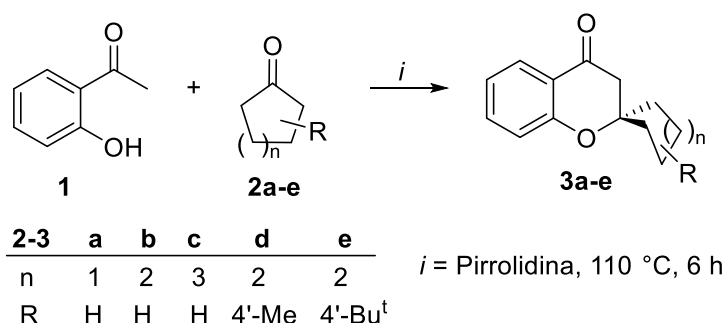
Tabela 1 – Exemplo de nomenclatura das séries sintetizadas.

Composto	Nome (IUPAC)
 <p>3b</p>	espiro[croman-2,1'-ciclohexan]-4-ona
 <p>6d</p>	2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona
 <p>7b</p>	3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol
 <p>8b</p>	3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano]
 <p>10b</p>	3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano]
 <p>12b</p>	3-((1-benzil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano]

3.2 Síntese de Espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-onas (3a-e)

As espiro-2-croman-4-onas foram sintetizadas conforme descrito na literatura por Kabbe⁴³ e aperfeiçoado pelo grupo NUQUIMHE.^{10, 25} As reações consistiram em ciclocondensações envolvendo a 2-hidróxi-acetofenona e cinco cicloalcanonas (**2a-e**) promovidas pela pirrolidina, conforme apresentado no Esquema 23.

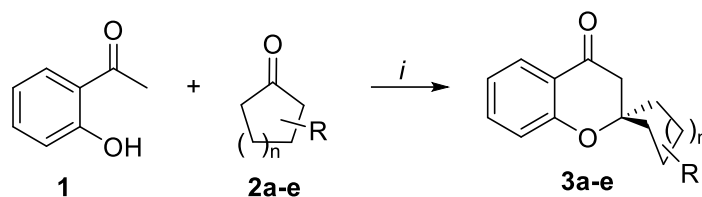
Esquema 23



Inicialmente a síntese de espiro cromanonas descrita por Kabbe⁴³ era realizada em tolueno como solvente, a 110 °C, com o tempo variando de acordo com o tamanho do ciclo da ciclo-alcanona. Esta metodologia foi modificada pelo NUQUIMHE visando a remoção do solvente, partindo assim para o aquecimento convencional a 110 °C por 6 horas para todas as espiro-cromanonas. Para ambas as metodologias foram utilizadas quantidades equimolares de 2-hidroxi-acetofenona (**1**), as cicloalcanonas (**2a-e**) e pirrolidina

As reações de ciclo-condensação foram conduzidas em quantidades de 50 mmol para a cada cetona cíclica (**2a-e**) utilizando aquecimento convencional e agitação magnética, mantendo a mistura em 110 °C por 6 horas. Posteriormente o produto foi isolado mediante a uma destilação a pressão reduzida. As espiro-cromanonas **3a-e** foram obtidas como óleos amarelos em rendimentos semelhantes a literatura. As espiro cromanonas **3a-e** foram identificadas através de seus pontos de ebulição a pressão reduzida. A Tabela 2 descreve os valores de rendimento e ponto de ebulição a pressão reduzida para as espiro-cromanonas **3a-e**.

Tabela 2 – Características e rendimento das espiro cromanonas **3a-e**.



i = Pirrolidina, 110 °C, 6 h

Composto	Rend. / lit (%) ^a	P.E. (°C) / Pressão (mbar)	Característica física
 3a	74 / 91 ⁴⁴	130 / 1	Óleo amarelo
 3b	95 / 81 ⁴⁴	157 / 5-6	Óleo amarelo
 3c	56 / 84 ⁴⁴	165/2-3	Óleo amarelo
 3d	91 / 85 ¹⁰	130 / 1	Óleo amarelo
 3e	79 / 75 ¹⁰	157 / 1	Óleo amarelo

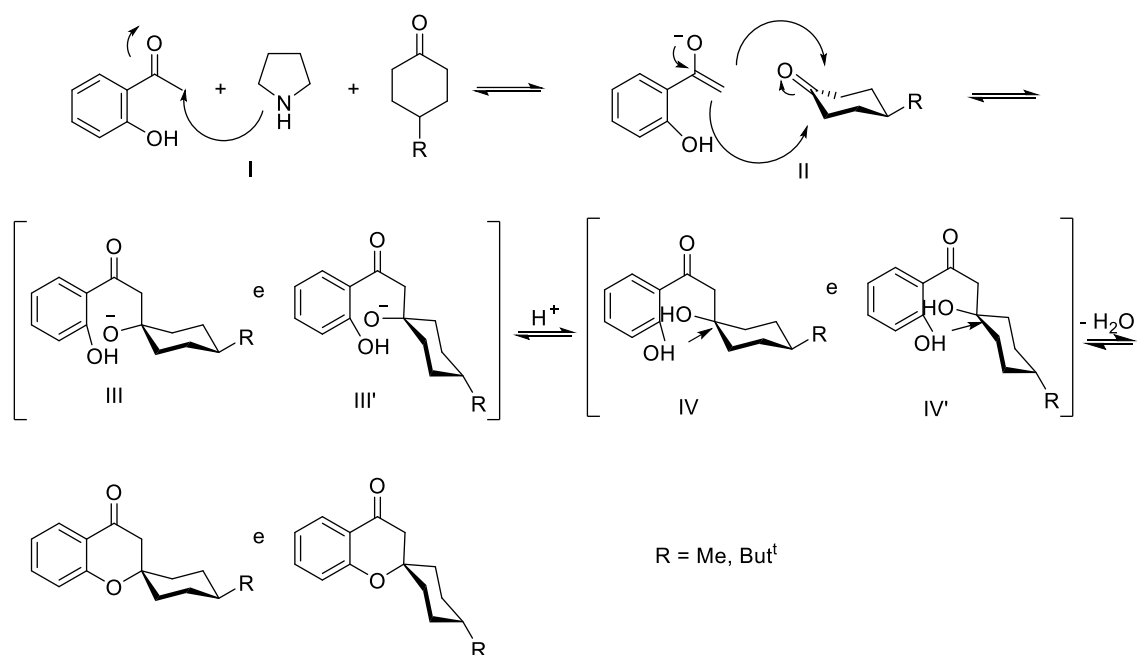
^a Produto isolado

Quando foram utilizadas as cetonas substituídas na posição quatro (**2d-e**) para a formação das espiro cromanonas, observou-se que estas formavam diastereoisômeros, os quais reagiram subsequentemente formando os isômeros que serão elucidados posteriormente. A identificação dos diastereoisômeros não foi possível nesta etapa devido

à grande similaridade entre eles; isso fez com que as técnicas como RMN e CG-EM não fornecessem dados conclusivos.

O fato das cetonas **3d-e** não se apresentarem sob a forma de uma mistura racêmica, sugere que durante a condensação delas, rotas preferenciais relativas possam ter ocorrido. O esquema proposto para esta transformação está demonstrado no Esquema 24.

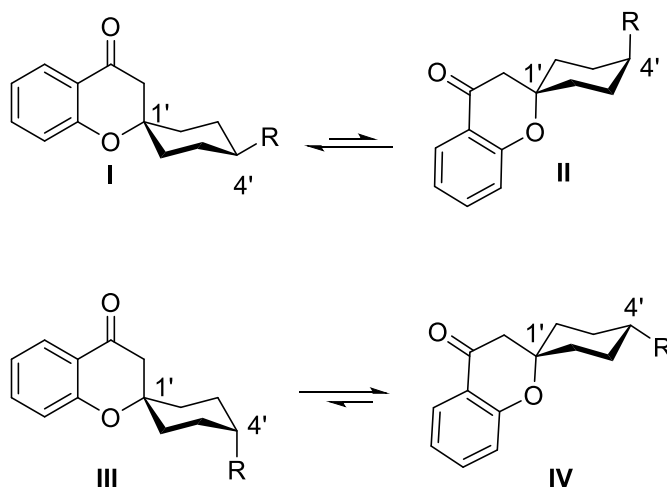
Esquema 24



Primeiramente a ação da pirrolidina leva a formação de um enolato (**I**), que por sua vez ataca uma das faces da cetona cíclica (**II**). O intermediário proveniente deste ataque pode apresentar dois resultados (**III** e **III'**). A partir destes intermediários, subsequentemente ocorre o ataque da hidroxila fenólica ao carbono 1 do cicloalcanol, seguido da eliminação de água (**IV** e **IV'**), formando assim a espíro cromanona.

Os diastereoisômeros formados são o resultado dos substituintes ligados na cadeia espirocarbocíclica, e podem ser observados no Esquema 25.

Esquema 25

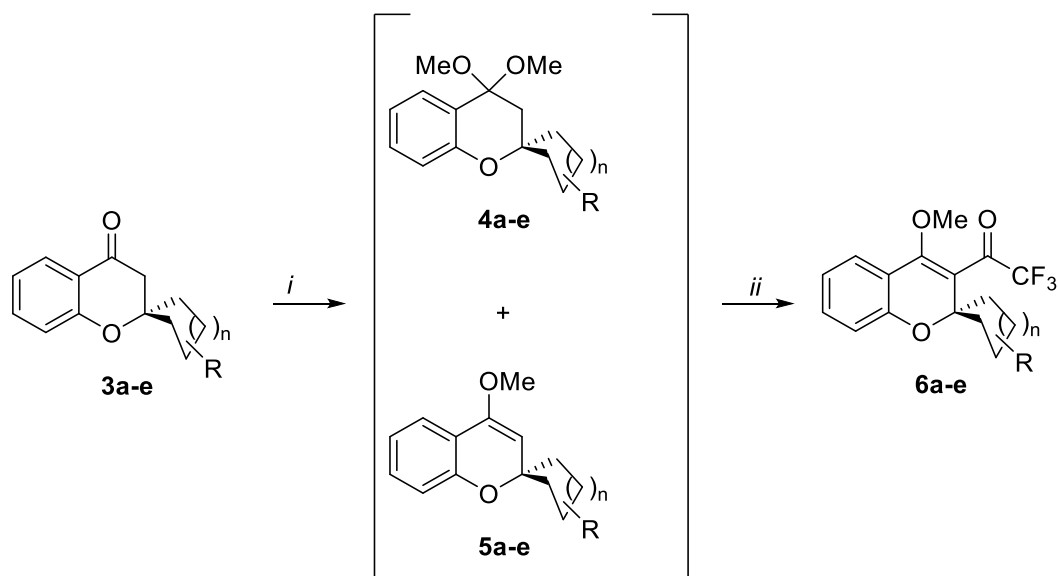


A partir do esquema 25, podemos verificar que ocorre a formação das espíro-cromonas, cuja porção espírocarbocíclica é composta por um ciclohexano 1',1',4' –tri-substituído. Com relação aos substituintes, apenas o substituinte na posição 4', possui uma posição preferencial, equatorial, uma vez que esta não possui impedimento estérico. Desta forma, considera-se que os isômeros **II** e **III** podem interconverter-se nos isômeros **I** e **IV**, respectivamente.

3.3 Síntese de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espíro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (**6a-e**)

A síntese de cetonas α,β -insaturadas trifluormetil substituídas, 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espíro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas, foi realizada de acordo com a literatura descrita inicialmente por Hojo,⁴⁵⁻⁴⁹ e estabelecidas pelo grupo NUQUIMHE.^{34, 50, 51} A síntese das etanonas **6a-c** procedeu de forma similar ao método descrito por Bonacorso *et. al.*²⁵ para a síntese de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-espíro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas. A mesma metodologia foi empregada para a síntese de duas novas etanonas **6d-e** conforme delineado no Esquema 26.

Esquema 26



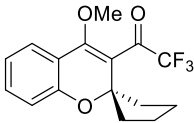
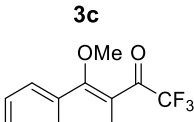
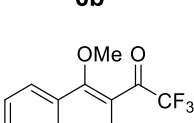
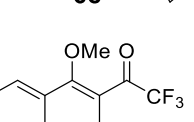

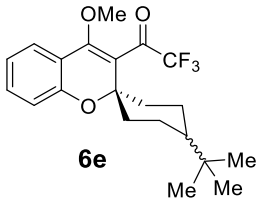
1-2	a	b	c	d	e	
n	1	2	3	2	2	<i>i</i> = CH(CH ₃ O) ₃ , MeOH, TsOH, 60 °C, 48 h
R	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t	<i>ii</i> = (CF ₃ CO) ₂ O, Piridina, CHCl ₃ , 60 °C, 36 h

A síntese passou por duas etapas, a primeira a partir das espiro-cetonas **3a-e** para a obtenção das respectivas misturas de acetais (**4a-e**) e enol éteres (**5a-e**) não isoláveis. Posteriormente as misturas de acetal e enol éteres foram então submetidas a trifluoroacetylação para a obtenção das etanonas **6a-e**.

Primeiramente, às espiro-cetonas puras **3a-e** foram adicionados metanol anidro, ortoformiato de trimetila e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenossulfônico. A mistura foi mantida a 60 °C por 48 horas, sendo posteriormente adicionado carbonato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. As misturas de acetal e enol éteres resultantes, apresentaram coloração castanha escura e consistência oleosa densa. As misturas acetal/enol éter, utilizadas sem purificação, foram diluídas em clorofórmio anidro e piridina, sob banho de gelo, e a esta mistura foi lentamente adicionado o anidrido trifluoroacético na proporção de 55 mmol de anidrido trifluoroacético e piridina para 25 mmol da mistura acetal/ enol éter, essa quantidade de anidrido foi utilizada para garantir a completa reação do anidrido com o enol éter. Após todo o anidrido ter sido adicionado, a mistura foi levada a temperatura ambiente e posteriormente aquecida a 50 °C por 36 horas. Em seguida, a temperatura ambiente, foi procedida a extração do meio reacional utilizando uma solução de ácido clorídrico a 10 % (3 x 20 mL) e água (1 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com carbonato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado

por cromatografia em sílica gel 60, empregando hexano como eluente. As etanonas **6a-e** foram obtidas em rendimentos de 32 – 69 %. Os valores de rendimento, ponto de fusão, assim como as características físicas estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Rendimento e características físicas de 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas.

Composto	Rendimento (%)	P.F. (°C)	Característica física
 6a	64 56 ^a	-	Óleo amarelo
 3c	69 61 ^a	-	Óleo amarelo
 6b	63 41 ^a	-	Óleo amarelo
 6c	55 ^b	38-43	Sólido amarelo
 6d	32 ^b	48-49	Sólido amarelo
 6e			

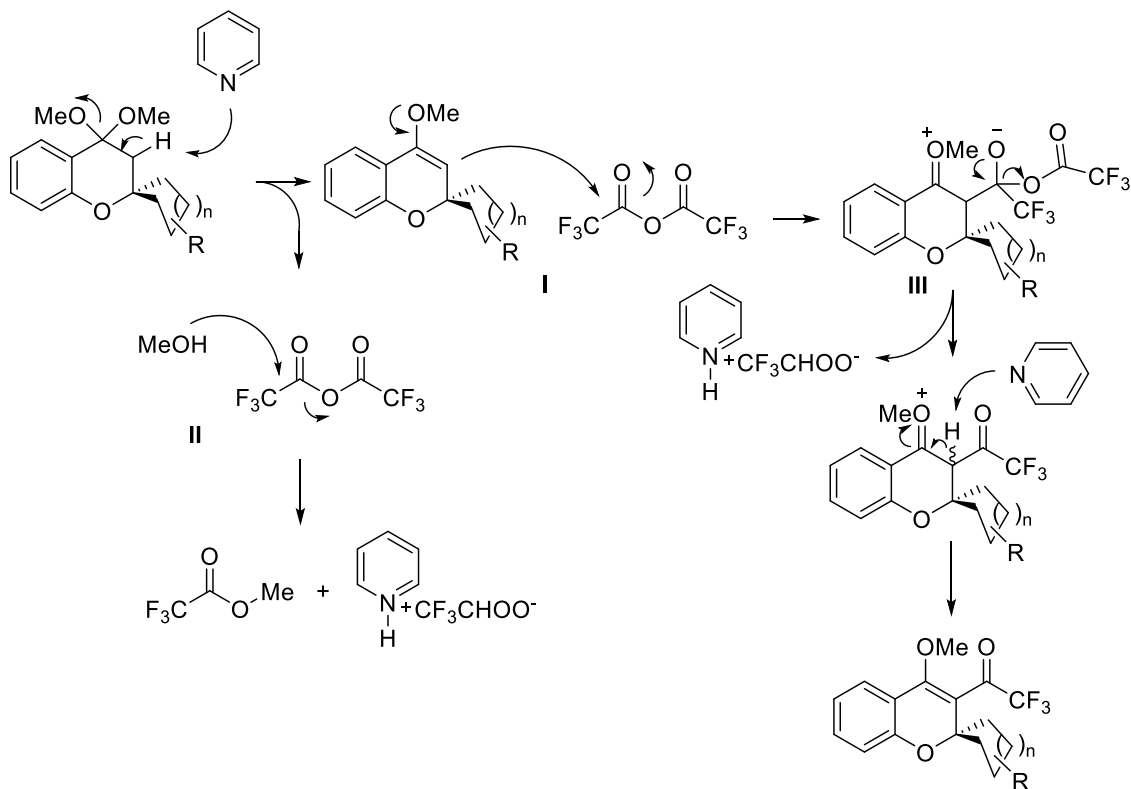
^a Dados relatados na literatura²⁵ ; ^b Compostos inéditos sintetizados

Os compostos **6a-c** apresentaram-se na forma de óleos viscosos amarelados, conforme descrito na literatura.²⁵ Os rendimentos para estas etanonas trifluormetil substituídas, quando comparados com os descritos anteriormente, apresentaram resultados ligeiramente melhores, variando de 63 à 69 %.

Para o melhor esclarecimento da formação das etanonas **6a-e**, no Esquema 27 está detalhado o mecanismo proposto para a formação destas cetonas α,β -insaturadas.

Partindo das misturas de acetais/enol éteres, é proposto que a forma enol éter ataca o anidrido trifluoracético (**I**) formando o intermediário (**III**), o qual por sua vez é desprotonado pela piridina para formar as etanonas. Cabe salientar que há a necessidade da utilização de dois equivalentes de anidrido trifluoracético devido a reação deste com o metanol (**II**), produzido a partir do equilíbrio acetal/enol éter.

Esquema 27



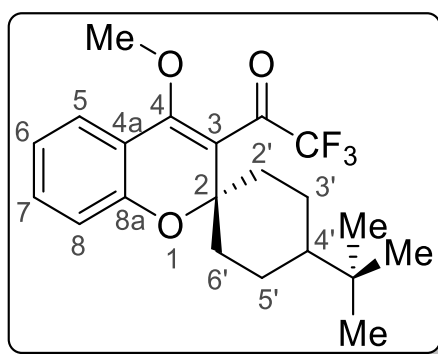
3.3.1 Identificação espectrométrica de 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-4'-alquil-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-onas (**6a-e**)

Considerando que apenas as etanonas **6d** e **6e** são moléculas inéditas, a avaliação estrutural completa como características espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C , cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (GC/EM) e análise de pureza foi feita apenas para estas duas etanonas. As demais etanonas **6a-c** já foram anteriormente avaliadas e descritas por Bonacorso.²⁵ Entretanto, as etanonas **6a-c** foram caracterizadas adequadamente antes do seu uso no próximo passo reacional.

As espiro-cromenil etanonas **6d-e** foram obtidas na forma de uma mistura de dois diastereoisômeros devido as diferentes configurações possíveis na porção espirocarbocíclica em C-2/C-1' e C-4' (axial/equatorial ou equatorial/equatorial).

Desta forma, a elucidação estrutural foi realizada através de RMN de ^1H e ^{13}C , utilizando como base a etanona **6b**, previamente descrita.²⁵ Para fins de exemplificação será descrito os sinais característicos de RMN ^1H e ^{13}C para o composto **6e** (Figura 12).

Figura 12 – Representação estrutural demonstrando a numeração para o composto **6e**.

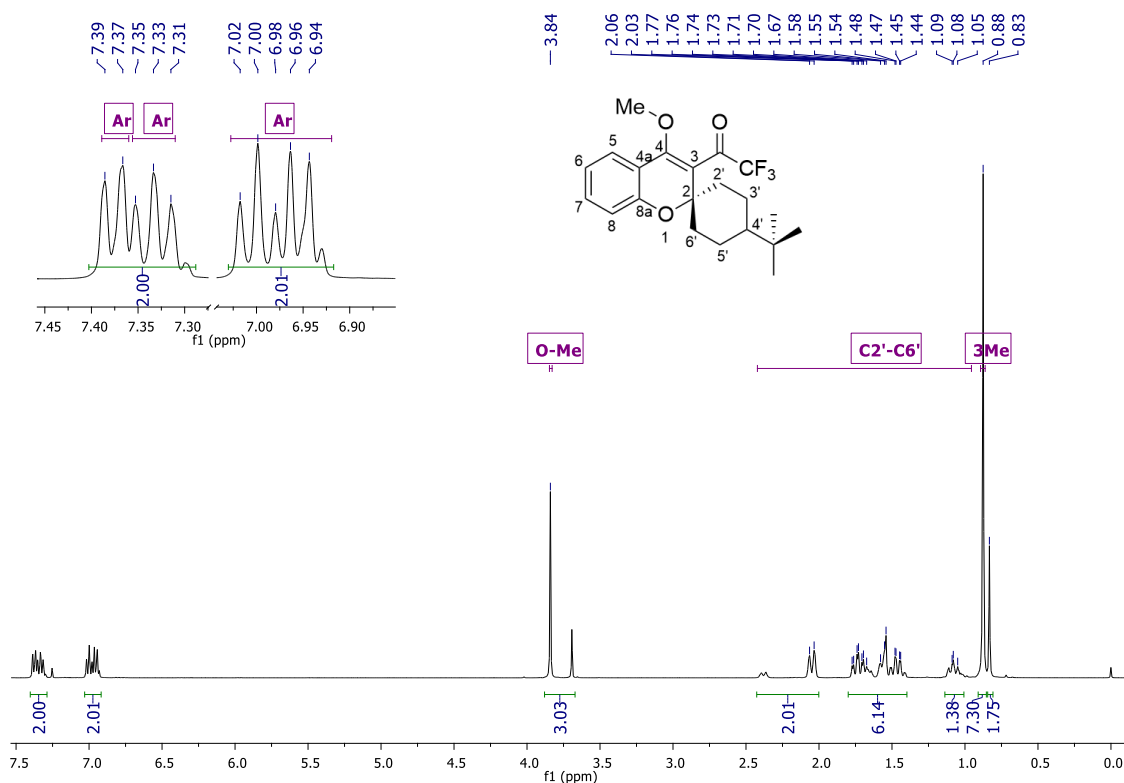


3.3.1.1 RMN ^1H e ^{13}C

As etanonas foram identificadas pela presença de sinais característicos para esse tipo de molécula, como o simpleto da metoxila no espectro de RMN ^1H , e os distintos quadriplos resultantes do acoplamento entre os átomos de flúor e o carbono, no RMN ^{13}C . A Figura 13 apresenta o espectro de RMN ^1H em clorofórmio-*d* a 400 MHz para o composto **6e**. A presença de dois multipletos na região dos aromáticos δ 7,38 – 6,98 ppm, são referentes aos hidrogênios da porção aromática do cromeno. O multipletto em δ 7,38 – 7,31 ppm refere-se aos hidrogênios H-5 e H-7, por estar em ressonância do sistema α,β -insaturado, (*orto* em relação a H-5 e *para* em relação ao H-7). O multipletto em δ 7,01 – 6,92 ppm, ao contrário do anterior é blindado pelo éter cíclico ligado na posição 8a por ressonância, fazendo com que ambos H-6 e H-8, apareçam blindados no espectro em comparação ao valor de benzeno não substituído de δ 7,27 ppm. A metoxila ligada na posição 4 é identificada por um simpleto em δ 3,84 ppm com integral de 3 hidrogênios. Na região de campo mais alto é possível observar em δ 2,42 – 0,96 ppm, os multipletos referentes aos hidrogênios da porção espirocarbocíclica. Os hidrogênios referentes aos 3

grupos metila do substituinte *tert*-butila são observados em δ 0,88 ppm na forma de um simpleto intenso.

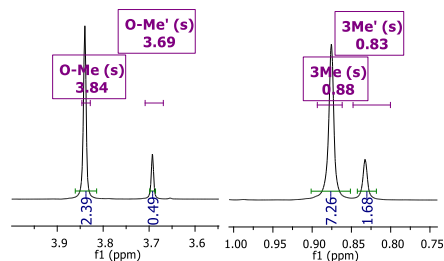
Figura 13 – Espectro RMN de ^1H em CDCl_3 à 400 MHz de (1-(4'-(*tert*-butil)-4-metoxiespiro[cromen-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona), **6e**.



Cabe salientar que devido à presença de substituintes diferentes na posição C-4' ocorre a formação de diastereoisômeros, sendo estes evidenciados pela visível duplicação de alguns sinais no espectro de RMN ^1H , como pode ser observado na Figura 14.

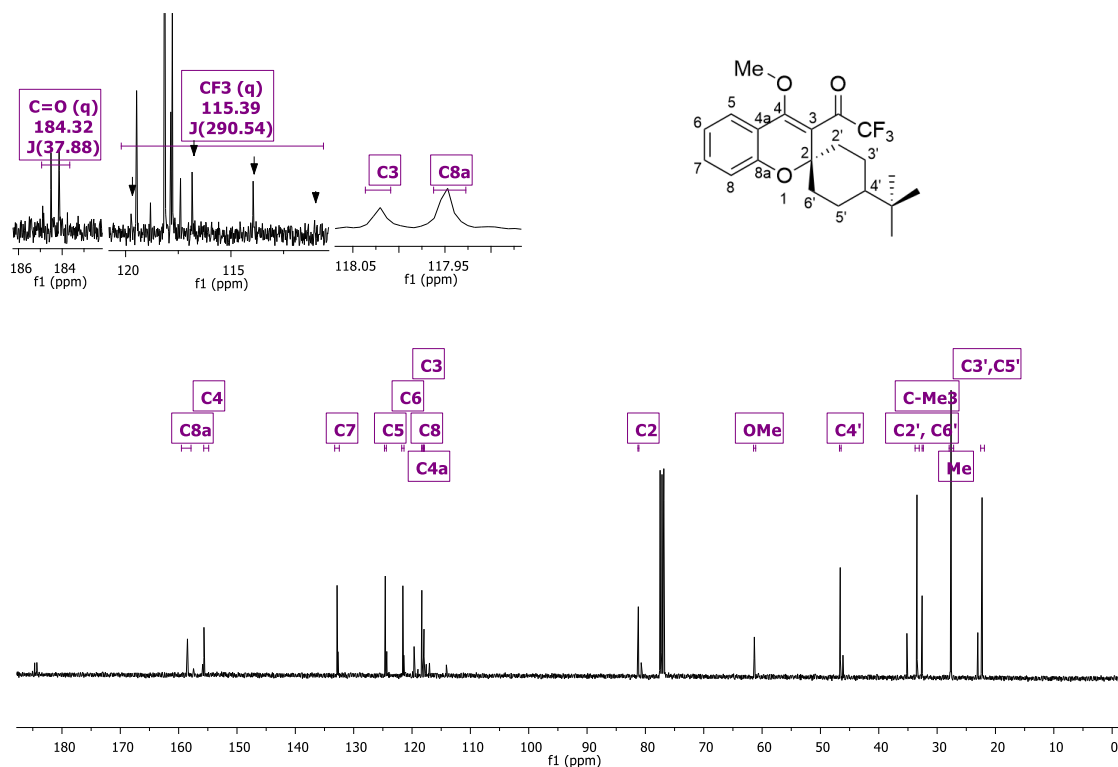
É possível perceber que os isômeros apresentam uma proporção média de 4,4:1, considerando a proporção dos sinais relativos as metoxilas e os sinais referentes as 3 metilas de cada diastereoisômero.

Figura 14 – RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz, do composto **6e**, mostrando os sinais duplicados referente a presença de diastereoisômeros.



O espectro de RMN ^{13}C para a etanona **6e** em clorofórmio-*d* à 100 MHz (Figura 15) mostrou sinais característicos para esta cetona α,β -insaturada trifluormetil substituída. Pode-se observar o quadrupelo em δ 115,4 ppm com acoplamento $^1J_{\text{F-C}} = 290$ Hz que é originado a partir do acoplamento dos átomos de flúor com o átomo de carbono, referindo-se assim ao grupo trifluormetila ($-\text{CF}_3$). Com semelhante multiplicidade, o sinal referente ao carbono carbonílico ($\text{C}=\text{O}$) é observado também na forma de um quadrupelo em δ 184,3 ppm, apresentando $^2J_{\text{F-C}} = 38$ Hz, originado a partir do acoplamento com os átomos de flúor. Os átomos de carbono vinílicos, C-4 e C-3 aparecem em δ 158,5 ppm e 118,0 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos aromático aparecem em δ 158,5, 132,9, 125,6, 121,6, 118,3 e 117,9 ppm. O carbono espiro (C-2) apresentou δ 81,2 ppm, enquanto que os carbonos da porção espiro carbocíclica (C-2', C-6') e (C-3', C-5') formaram pares quimicamente equivalentes, sendo representados pelos sinais δ 33,4 ppm e 22,3 ppm, respectivamente. O C-4' está evidenciado por um sinal em δ 46,6 ppm. O grupo *terc*-butila é representado por dois sinais δ 32,6 ppm ($\underline{\text{C}}-(\text{Me})_3$) e 27,6 ppm ($\underline{\text{C}}-(\text{Me})_3$).

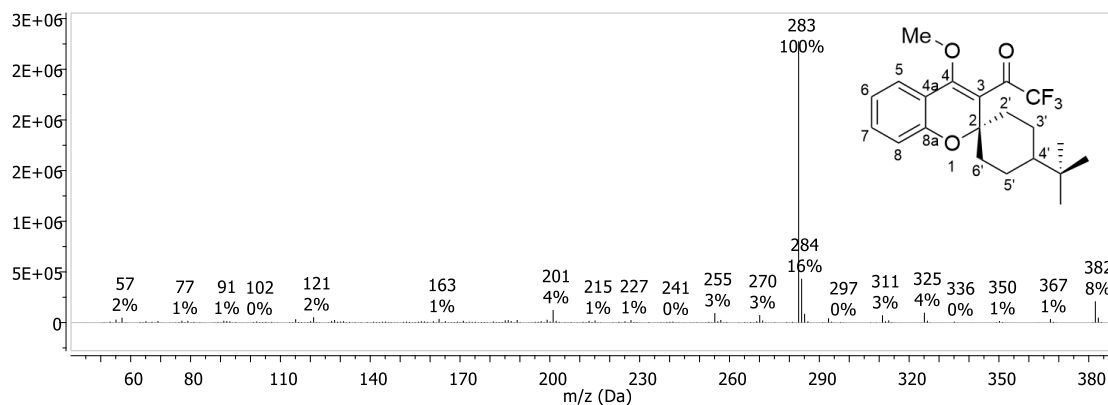
Figura 15 - Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 à 100 MHz do composto (1-(4'-(*tert*-butil)-4-metóxi-espiro[cromen-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoetan-1-ona) **6e**.



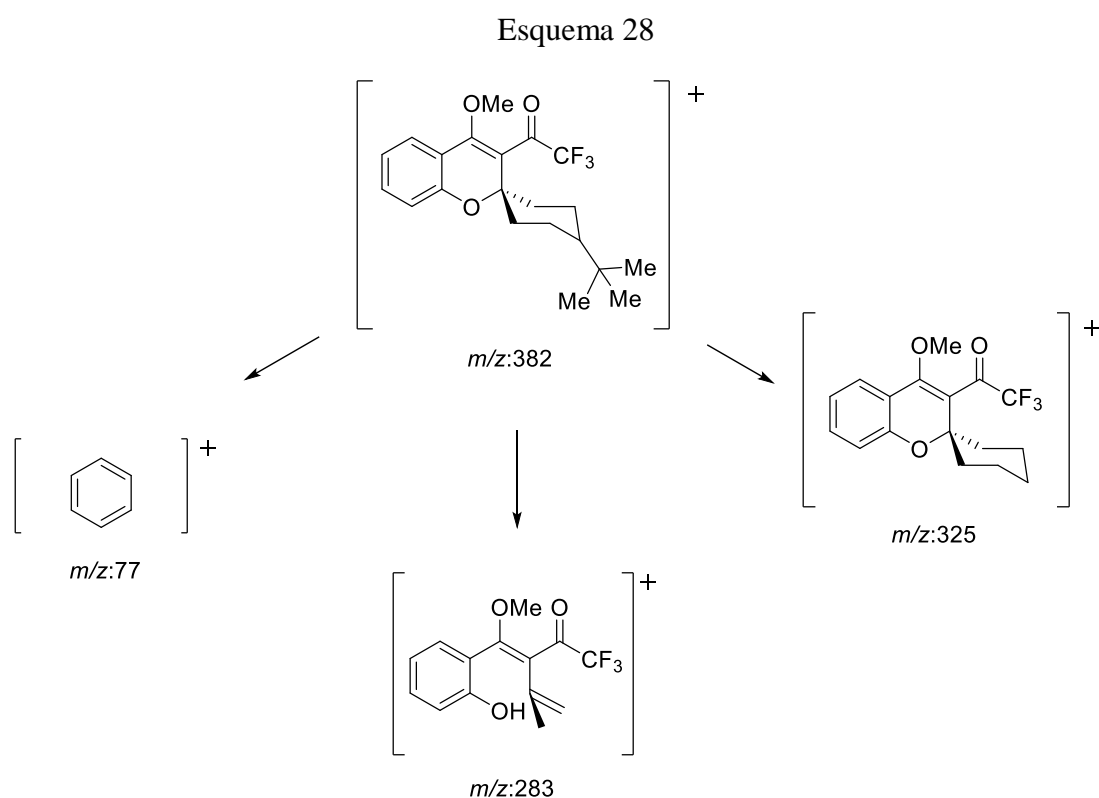
3.3.1.2 Espectroscopia de Massas dos compostos 6d-e

Os compostos **6a-e** também foram analisados por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM). A título de exemplo, o espectro de massas EI (70 eV), do composto **6e** está representado na Figura 16.

Figura 16 – Espectro de massa IE (70 eV) do composto **6e**.



A fragmentação de **6e** é característica para esta série de compostos e o padrão de fragmentação é similar para os compostos previamente descritos e caracterizados pelo grupo NUQUIMHE.²³ No Esquema 28 é possível verificar o íon molecular $[M^+]$ (m/z : 382), também, o fragmento mais intenso $[M^+ - C_8H_{15}]$ (m/z : 283), formado a partir da quebra do espiro-carbociclo seguida de rearranjo. Foi possível observar o fragmento $[C_6H_5^+]$ (m/z : 77) proveniente do anel benzênico, de modo semelhante o fragmento $[M^+ - t\text{-But}]$ (m/z : 325), que mostra claramente a perda do grupo *terc*-butila da molécula inicial.



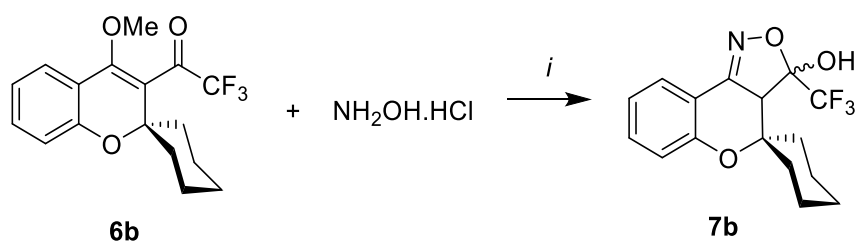
3.4 Síntese de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**)

Nesta sessão será abordada a síntese e identificação espectroscópica de uma série de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**). A respectiva série de compostos **7a-e** foi obtida a partir de uma reação de ciclo condensação do tipo [3+2] empregando 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (**6a-e**); bloco [CCC] e cloridrato de hidroxilamina, bloco [NO].

Primeiramente será detalhada a otimização, onde foram testadas as metodologias descritas previamente pelo grupo NUQUIMHE,^{32, 34} assim como, protocolos alternativos.^{13, 39} Em um trabalho anterior relatado por Garcia em 2013,³⁶ duas isoxazolininas (**7a-b**) foram sintetizadas, a partir das etanonas **6a-b** com cloridrato de hidroxilamina empregando água e piridina, a 60 °C por 24 h. Foi demonstrado assim que a formação de isoxazolininas era possível partindo destes sistemas α,β -insaturados. Porém, devido as condições reacionais e o baixo rendimento das reações, 38 e 58 % para **7a** e **7b** respectivamente, optou-se por testar diferentes metodologias.

A partir das condições descritas na literatura, fatores como, solvente, temperatura e base foram otimizados utilizando o precursor **6b** como padrão. A Tabela 4 a seguir mostra as condições reacionais consideradas no processo de otimização.

Tabela 4 – Otimização das condições reacionais para obtenção da Isoxazolinina **7b**.



i = Solvente, Base, Temperatura, 24 h

Entrada	Solvente	NH ₂ OH.HCl (equiv.)	Base (equiv.)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1 ^b	H ₂ O	1,5	Piridina	60	60
2	MeOH	1,5	-	60	0 ^d
3	MeOH	1,5	NaHCO ₃ (1,5)	65	68 ^d
4 ^c	MeOH / H ₂ O	1,5	NaHCO ₃ (1,5)	60	24
5	EtOH	1,5	NaHCO ₃ (1,5)	78	60 ^d
6	MeOH	1,5	NaHCO ₃ (1,5)	60	73
7	MeOH	2	NaHCO ₃ (2)	60	81

Os testes foram realizados empregando sempre **6b** (1 mmol). ^b Água/piridina 1:1 (v/v)³⁶; ^c MeOH/água 1:1 (v/v); ^d Presença de traços do produto de aromatização (**8b**).

Na entrada 1 foi realizada a reprodução das condições reacionais previamente descritas por Garcia³⁶ para este sistema. A utilização de água e piridina para promover a ciclização também foi utilizada para uma variedade de substratos descritos anteriormente pelo grupo NUQUIMHE.^{32, 34} No intuito de evitar a utilização de bases tóxicas como piridina, uma metodologia alternativa, baseada na literatura^{13, 39} foi adaptada para esta reação (entradas 3 e 5), utilizando bicarbonato de sódio como a base. A utilização desta base com solventes polares próticos, sem água, levou a um aumento do rendimento em comparação a entrada 1, passando de 60 % para 68 %. Devido a necessidade de diversas trocas de prótons para este tipo de reação, apenas solventes próticos foram testados.

No intuito de verificar se o aumento do caráter prótico do solvente influenciaria a reação, foi proposto um teste utilizando uma mistura de metanol e água 1:1 v/v, porém não apresentou resultados satisfatórios tendo rendimento de 24 %. Este decréscimo no rendimento pode ser atribuído à baixa solubilidade dos reagentes neste sistema. O teste realizado em metanol e água 1:1 v/v teve um desempenho inferior ao teste realizado com piridina e água 1:1 v/v, isso se deve, possivelmente pela dissolução do material de partida na piridina, e a formação de uma emulsão quando este foi mantido em agitação vigorosa, essa característica não foi observada para o sistema metanol e água 1:1 v/v.

O sistema reacional mostrou-se bastante sensível a temperatura, tendo em vista que na utilização de metanol e etanol na temperatura de refluxo, Tabela 4 (entradas 3 e 5), foi observado, por CCD, uma formação considerável de subprodutos, ao passo que as reações executadas a 60 °C não apresentaram esta característica.

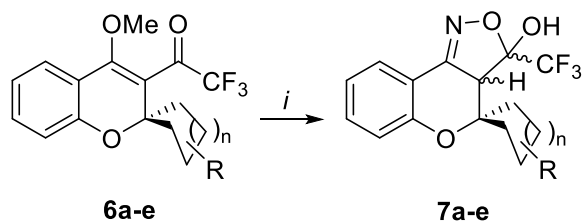
Por fim considerou-se a utilização de dois equivalentes de cloridrato de hidroxilamina e dois equivalentes de bicarbonato de sódio, sendo observado o consumo completo do substrato após 24 horas com um rendimento de 81 %. Desta forma, foi determinada como a melhor condição reacional aquela descrita na entrada 7, a qual utiliza cloridrato de hidroxilamina (2 equiv.) e NaHCO₃ (2 equiv.) a uma temperatura reacional de 60 °C por 24 em metanol como solvente. Assim, a condição reacional descrita na entrada 7 foi estendida e utilizada para sintetizar a série de cinco isoxazolinis tetracíclicas **7a-e**.

3.4.1 Purificação dos compostos **7a-e**

Após o término do tempo reacional a mistura consistiu majoritariamente nos produtos **7**, sais inorgânicos e solvente. As misturas resultantes foram suspensas em clorofórmio, os sais removidos por filtração e os produtos **7**, na sua forma bruta, isolados após o solvente ser removido sob pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos brutos **7** apresentaram-se na forma de óleos incolores viscosos, sendo estes purificados por cromatografia em coluna, empregando sílica gel 60 como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila:hexano 3:17 (v/v) como eluente. As frações contendo os produtos foram reunidas e o solvente foi removido em rotaevaporador. Os compostos **7a-e** isolados em rendimentos de 65 a 84 %.

A pureza dos compostos foi determinada por análise elementar (CHN) e os compostos foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C utilizando como base os dados previamente descritos por Garcia³³ e análises de RMN-2D para o composto **7e**. As estruturas inequívocas para os compostos **7b** e **7e**, foram determinados por difração de raios X em mono cristal. A Tabela 5, mostra os dados de rendimento, ponto de fusão e pureza referentes aos 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**).

Tabela 5 – Dados de caracterização das isoxazolininas **7a-e**.



i = NH₂OH.HCl (2 equiv.), NaHCO₃ (2 equiv.), MeOH (15 mL), 60 °C, 24 h

Composto	Rend. exp./lit. (%)	Ponto de Fusão exp./lit. (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS (g/mol) Calc. Exp. ^a	Análise Elementar Calc./Exp. (%)		
					C	H	N
 7a	72/38 ³⁶	132-133 / 130-132 ³⁶	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO ₃ 313,27	-	57,51 57,72	4,50 4,59	4,47 4,37
 7b	81/58 ³⁶	152-153 / 151-154 ³⁶	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO ₃ 327,30	-	58,71 58,86	4,93 4,91	4,28 4,31
 7c	65	123-124	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO ₃ 341,33	-	59,82 59,56	5,32 5,24	4,10 4,07
 7d	78	151-153	C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO ₃ 341,33	-	59,82 59,92	5,32 5,30	4,10 4,20
 7e	84	152-154	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ NO ₃ 383,41	384,1781 384,1779	-	-	-

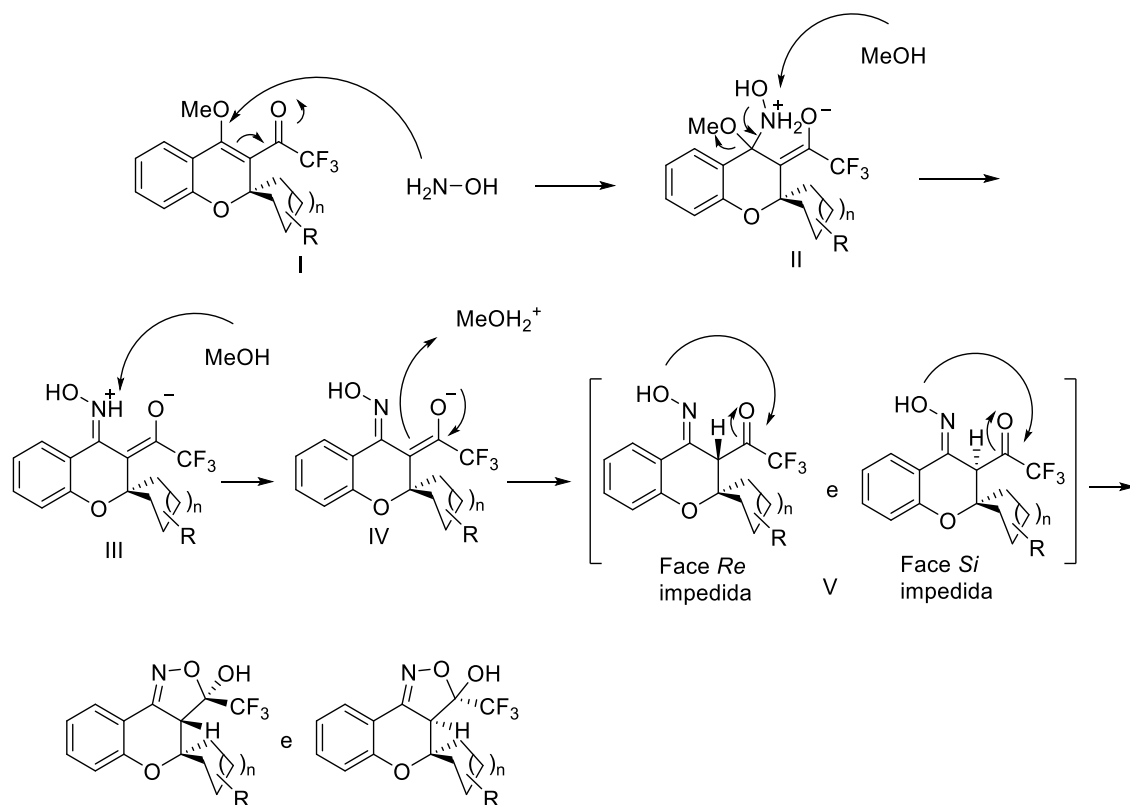
^a Resultado da análise de massas de alta resolução (HRMS) realizada considerando [M + H]⁺.

Observando os rendimentos descritos na Tabela 5 foi possível observar também que o tamanho da porção espirocarbocíclica aparenta ser um fator determinante no rendimento das reações, onde a isoxazolina contendo uma porção espirocarbocíclica de 7 membros apresentou o menor rendimento para a série (65%). Anéis menores, de 5 e 6 membros, aliados a possibilidade de conformação em cadeira adotada pelos diversos ciclos de 6 membros favoreceram a formação dos produtos **7a**, **7b**, **7d** e **7e**. Devido a substituição no carbono C-4', foi constatada também a formação de dois diastereoisômeros para cada um dos compostos **7d** e **7e**, apresentando os sinais no RMN ¹H em proporções de 1:2,7 e 1:10, respectivamente.

O enriquecimento de um isômero em relação ao outro pode ser observado para a transformação da vinil cetona **6e** à isoxazolina **7e**, passando de uma proporção de 1:4,4 para 1:10, não sendo observado o mesmo para os compostos **6d** e **7d**, pois mantiveram suas proporções em 1:2,7. O aumento da formação de um isômero em relação ao outro, no caso da isoxazolina **7e**, pode ser atribuído a um impedimento estérico e, ou maior tensão nos sistemas heterocíclicos, dificultando assim o fechamento do anel isoxazolínico.

A síntese das isoxazolininas **7a-c** a partir das etanonas **6a-c**, por formar apenas um par de enantiômeros, enquanto dois centros quirais são formados, indica que em algum momento, ocorre a impossibilidade de reação. Para isso no Esquema 29 está delineado o mecanismo proposto para esta reação. Sugere-se que primeiramente forma-se uma oxima através do ataque da hidroxilamina na posição β da etanona **I**, **II** e **III**. Ocorre em seguida a captura de um próton pelo carbono α carbonílico **IV**, esta é uma etapa crucial, pois dependendo da face em que o hidrogênio é inserido, a etapa subsequente é impedida por esta face. Sequencialmente, ocorre o ataque da hidroxila da oxima na carbonila **V**, fechando o anel isoxazolínico.

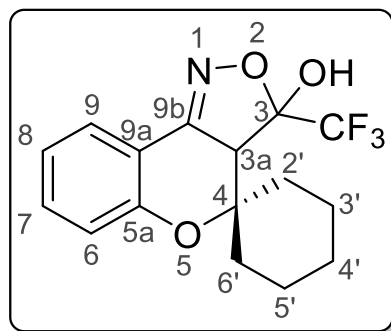
Esquema 29



3.4.2 Identificação espectrométrica dos compostos 7a-e.

Os compostos da série **7a-e** foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{19}F . O padrão de fragmentação de espectrometria de massas (CG/EM) também foi utilizado para a caracterização dos compostos. Além destes, a difração de raios-X foi possível para dois dos compostos desta série. Para exemplificação, será discutida nesta seção a atribuição de sinais para o composto **7b**, uma vez que devido à natureza dos substituintes não foram observadas grandes diferenças nos espectros de RMN para os demais compostos da série **7**. A Figura 17 mostra a numeração adotada para atribuição espectroscópica para o composto **7b**.

Figura 17 – Representação estrutural demonstrando a numeração do 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7b**).



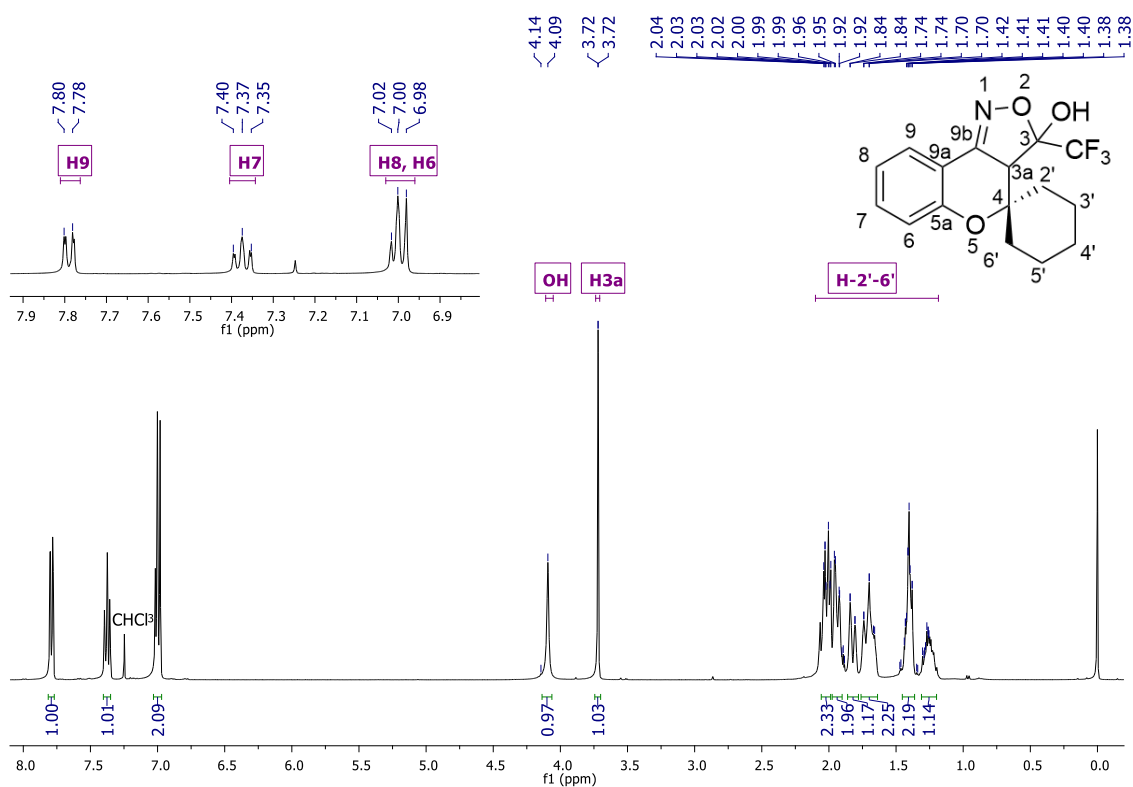
3.4.2.1 RMN de ¹H, ¹³C e ¹⁹F

Com relação aos dados de RMN obtidos para esta série, vale ressaltar que todos os compostos apresentaram espectros muito similares entre si. As variações ocorreram apenas nas regiões espectrais que evidenciam as porções espirocarbocíclicas. Deste modo, optou-se por fazer a descrição do composto **7b**, como exemplo da atribuição de sinais e caracterização por RMN para esta série de compostos.

No espectro de RMN de ¹H realizado em CDCl₃ à 400 MHz para a isoxazolina **7b**, foi possível observar na região dos aromáticos, dois sinais mais desblindados em relação ao padrão de benzeno; sendo um duplete em δ 7,79 ppm com $^2J_{H-H} = 8,02$ Hz, e um tripleto com δ 7,38 ppm com $^2J_{H-H} = 7,8$ Hz referentes aos hidrogênios H-9 e H-7 respectivamente. Os outros dois hidrogênios aromáticos, por estarem em zonas de blindagem do oxigênio (O5) apresentaram-se sobrepostos em δ 7,03 – 6,96 ppm na forma de um multiplete.

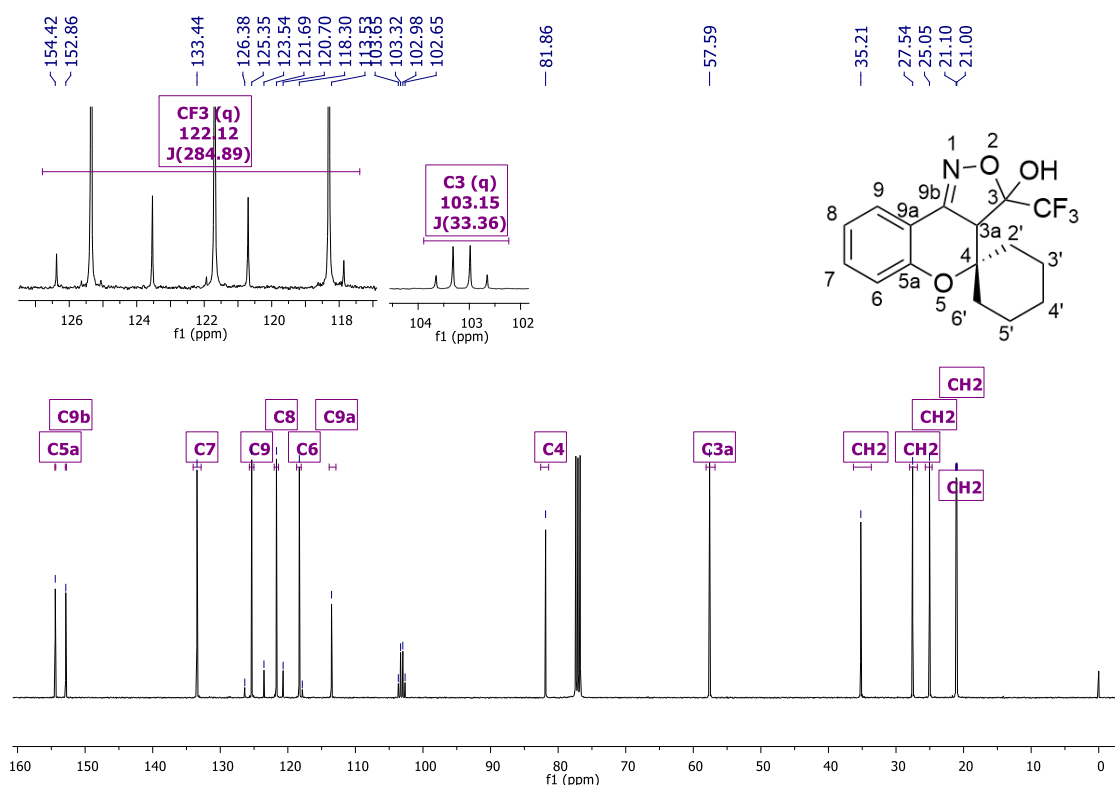
Foi possível observar também os simpletos referentes à hidroxila e ao hidrogênio H-3a, estando estes em δ 4,09 ppm e 3,72 ppm respectivamente. O multiplete em 2,10 – 1,18 ppm refere-se aos sinais provenientes dos 10 hidrogênios diastereotópicos que compõem a porção espirocarbocíclica. A atribuição de todos os sinais também pode ser observada na Figura 18.

Figura 18 - - Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7b**).



Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C realizado em CDCl_3 à 100 MHz para o composto **7b**, foi possível observar os sinais dos carbonos aromáticos C-5a, C-7, C-9, C-8, C-6, C-9a em δ 154,4, 133,4, 125,3, 121,7, 118,3, e 113,5 ppm respectivamente. O sinal referente ao carbono C-9b aparece em δ 152,9 ppm. Foi observado a presença de dois quartetos, sendo um em δ 122,1 ppm com $^1J_{\text{F-C}} = 285$ Hz, relativo ao grupo trifluormetila, e outro em δ 103,2 ppm com $^2J_{\text{F-C}} = 33$ Hz referentes ao C-3. O carbono espiro (C-4) apresenta deslocamento químico em δ 81,9 ppm e o C-3a apresenta um sinal em campo mais alto a δ 52,6 ppm. Os sinais referentes aos carbonos C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' da porção espirocarbocíclica aparecem no intervalo de δ 35,2 – 21,0 ppm. A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C pode ser observada na Figura 19.

Figura 19 – Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 a 100 MHz de 3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7b**).

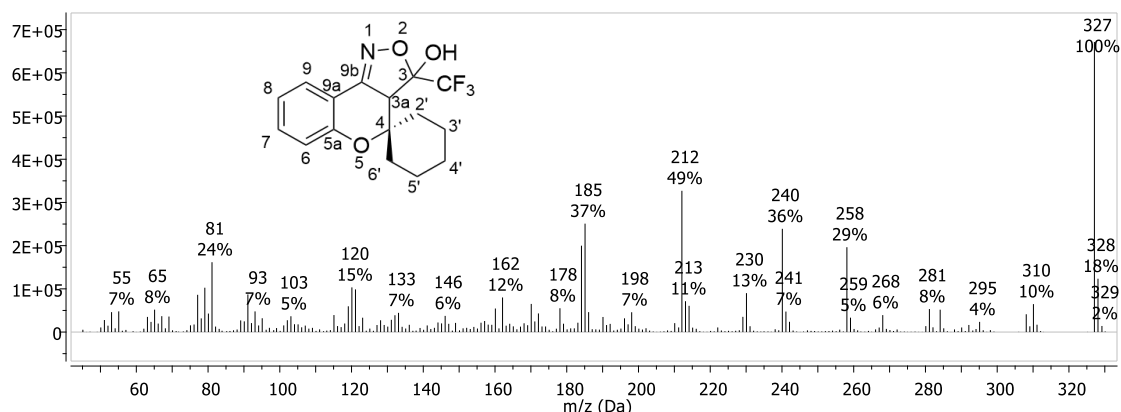


Com a finalidade de complementar os dados disponíveis na literatura para sistema isoxazolínico **7**, os compostos **7a-e** foram analisados também por RMN de ^{19}F em CDCl_3 à 565 MHz. Foi observado um simpleto referente aos três átomos de flúor do grupo trifluorometil para cada composto da série **7a-e** em δ -83,48, -83,23, -83,16, -83,25, -83,19 ppm respectivamente.

3.4.2.2 Espectrometria de Massas dos compostos **7a-e**

Utilizando a técnica de ionização por impacto de elétrons foram adquiridos espectros de massas para todos os compostos da série **7a-e**. Devido à grande similaridade dos fragmentos encontrados na série, o composto **7b** foi utilizado para exemplificar os fragmentos encontrados. Na Figura 20 está representado o espectro de massas para o composto **7b**.

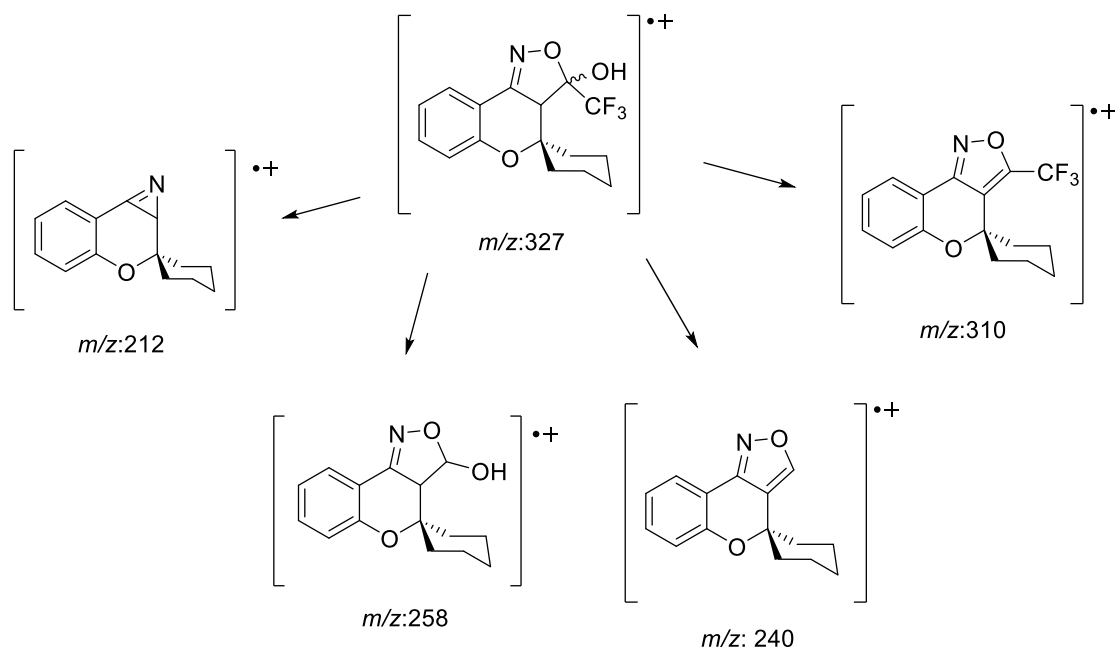
Figura 20 – Espectro de massas IE (70 eV), do composto **7b**.



Uma característica interessante detectada para essa série de compostos é o sinal mais abundante também ser o íon molecular. Como dito anteriormente, para o entendimento dos padrões de quebra para estes compostos será utilizado o composto **7b** como exemplo.

O íon molecular [M^+] está representado por (m/z : 327) compreendendo também o sinal mais abundante. O fragmento [$M^+ - H_2O$] com (m/z : 310) foi interpretado com a perda de água, formando um íon isoxazol, já o sinal [$M^+ - CF_3$] em (m/z : 258) foi interpretado como o íon resultante da perda do grupamento CF_3 . O íon [$M^+ - CF_3H_2O$] (m/z : 240) é resultante da perda de água, e do grupo CF_3 , enquanto que o íon [$M^+ - C_2F_3H_2O_2$] (m/z : 212) representa a clivagem do anel isoxazolícnico com a formação de uma azirina. A formação de azirinas como produto de rearranjo é bastante comum em anéis nitrogenados de 5 membros e descrito na literatura.⁵² A estrutura proposta para os fragmentos mais abundantes no espectro de massas pode ser observado no Esquema 30.

Esquema 30

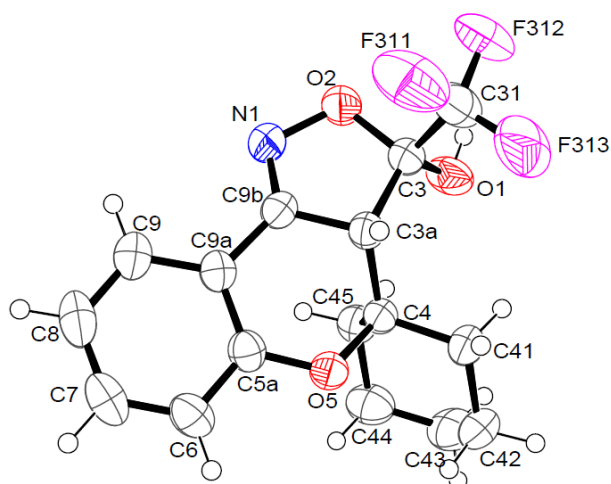


3.4.2.3 Difração de Raios X para as Isoxazolinias 7b e 7e

Como método complementar de identificação estrutural, e devido, sobretudo ao fato de fornecer indubitavelmente a estrutura molecular e conformação real dos compostos em fase sólida, a difração de raios-X foi obtida a partir de mono cristais para as isoxazolinias **7b** e **7e**. A obtenção das estruturas destes compostos contribuiu conclusivamente para a correta determinação da estereoquímica envolvida na obtenção das isoxazolinias **7**.

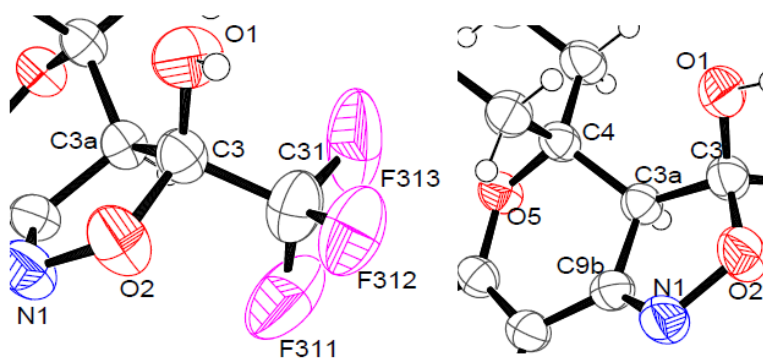
Com relação à isoxazolina **7b**, o ORTEP da sua estrutura química está representado na Figura 21. Analisado o ORTEP da isoxazolina **7b**, foi constatada a estereoquímica dos centros quirais representados pelos carbonos C-3 e C-3a.

Figura 21 – ORTEP obtido a partir do cristal da estrutura de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7b**) CCDC 1518574.



Os centros C3a e C3 apresentam configurações *R* e *S*, respectivamente conforme pode ser visto na Figura 22. Uma vez que apenas um conjunto de sinais foi observado para o composto **7b** nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , conclui-se que apenas o par de enantiômeros *3R/3aS* e *3S/3aR* foram obtidos através da rota sintética desenvolvida neste trabalho e provavelmente na forma de uma mistura racêmica.

Figura 22 – Ampliação do ORTEP demonstrando a prioridade dos substituintes para os centros C3 e C3a para o composto **7b**.



Com relação à estrutura do composto **7e**, representada na Figura 23, foi possível verificar também a estereoquímica dos centros C-3 e C-3a, sendo neste caso *S* e *R* respectivamente conforme demonstrado na Figura 24. Este resultado é muito semelhante ao resultado obtido para o composto **7b** com relação a formação de um par enantiomérico, ou seja, os mesmos *3S/3aR* e *3R/3aS*.

Figura 23 – ORTEP obtido para o cristal da estrutura de 4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7e**) CCDC 1517674

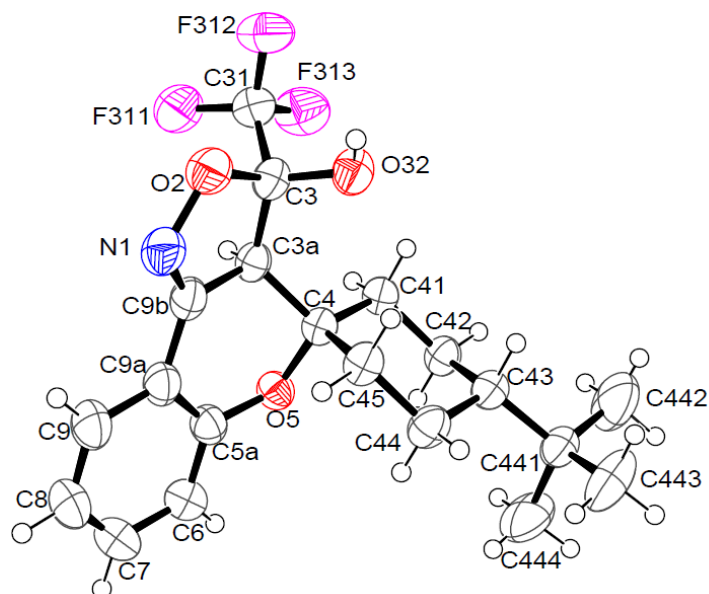
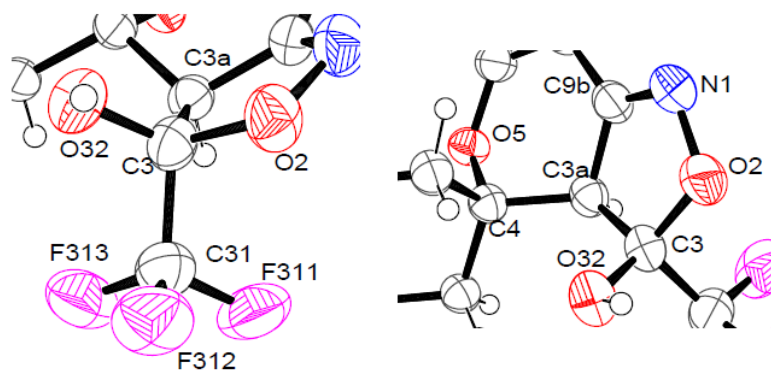


Figura 24 - Ampliação do ORTEP demonstrando a prioridade dos substituintes para os centros C3 e C3a para o composto **7e**.



Entretanto, devido ao aparecimento de dois conjuntos de sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **7e**, não é possível afirmar que ambos os diastereoisômeros que surgem devido às conformações axial/equatorial em C-4' e que não se mostram na proporção de 1:1, apresentem o mesmo par enantiomérico considerando C-3 e C-3a. Assim, através da medição da distância dos átomos C-41, C-45 em relação ao oxigênio O-32, foram observadas distâncias de 3,1 e 3,2 Å, respectivamente. Esta distância permite teoricamente sugerir que os respectivos hidrogênios ligados a estes átomos sejam detectados por experimentos de RMN-2D NOESY. Esta informação seria relevante uma vez que identificando o posicionamento

dos hidrogênios ligados a C-41 e C45, poder-se-ia descrever a conformação da porção espirocarbocíclica.

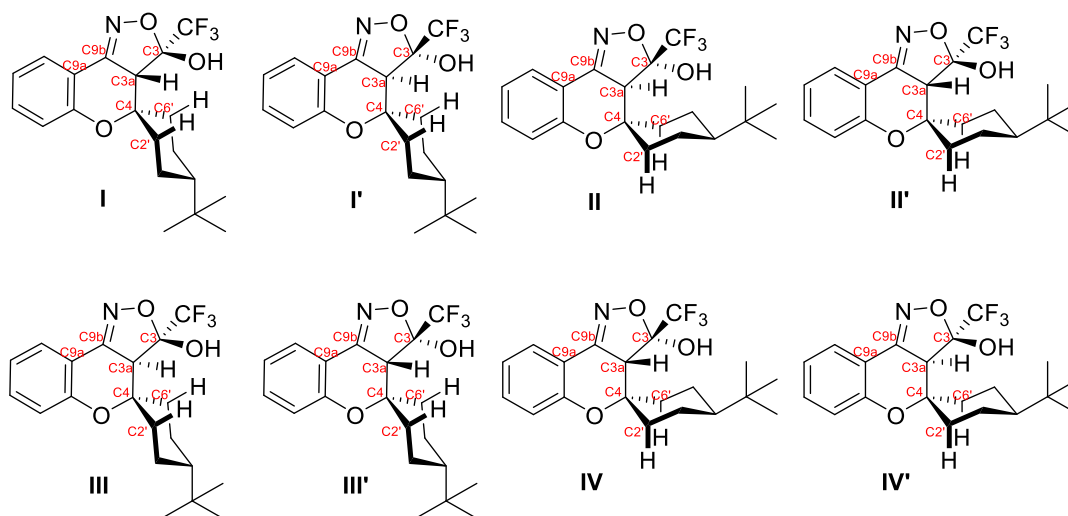
3.4.3 Elucidação da estereoquímica dos compostos 7d e 7e

De forma semelhante ao observado para as etanonas precursoras **6d-e**, as isoxazolinas **7d-e** também foram obtidas na forma de uma mistura de isômeros. Salienta-se que as moléculas das etanonas **6d-e** não apresentam carbonos quirais e portanto o aparecimento de dois jogos de sinais se deve somente aos diastereoisômeros axial/equatorial resultantes das conformações da porção espiro carbocíclica.

Uma vez que as isoxazolinas **7d-e** apresentaram características espectroscópicas mais distintas do que os isômeros **6d-e**, a elucidação estrutural destes compostos foi feita da seguinte forma. Para se determinar qual isômero seria o majoritário, uma série de experimentos de RMN-2D, HMBC, HMQC, e NOESY, foram realizados e com isso foi possível determinar a estrutura química inequívoca destes dois compostos.

De modo a facilitar a interpretação dos espectros de RMN, a isoxazolina **7e** foi escolhida para esse estudo, pois esta apresenta um excesso maior de um isômero em relação ao outro. Na Figura 25 estão representados todos os isômeros possíveis para o composto **7e**. Metodologia de análise orgânica similar foi usada para determinação estrutural da isoxazolina **7d**.

Figura 25 – Representação estrutural dos isômeros do composto 4'-(*tert*-butil)-3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7e**).



Partindo do princípio de que grupos volumosos como o *terc*-butila ou mesmo o metila, não formariam conformações estáveis, quando na posição axial, apenas os confôrmeros equatoriais foram considerados, sendo estes demonstrados na Figura 25. Utilizando como base a orientação dos grupos ligados aos centros quirais C-3 e C-3a, para o composto **7e** a partir do ORTEP, foi possível eliminar também os pares enantioméricos **I, I'** e **II, II'** das possibilidades uma vez que estes não apresentam o hidrogênio H-3a e a hidroxila em uma relação *anti*.

Desta forma, para identificar se o diastereoisômero de maior abundância possuía a porção espiro carbocíclica na configuração representada por **III, III'** (axial/equatorial) ou **IV, IV'** (equatorial/equatorial), a determinação da localização dos hidrogênios ligados a C-2' e C-6' foi de suma importância.

Sendo assim, primeiramente, com auxílio dos espectros de RMN-2D HMBC (Figura 26) foi possível identificar os carbonos C-2' e C-6', como sendo dois sinais em δ 35,4 e 21,8 ppm, respectivamente, através dos acoplamentos destes com o hidrogênio H-3a, ligado ao carbono C-3a. Estes sinais foram identificados, pois são os únicos carbonos hidrogenados de hibridização sp^3 em distância adequada a H-3a. Complementarmente, os carbonos C-9b a δ 152,9 ppm e C-4 a δ 81,4 ppm foram passíveis de identificação através de seus acoplamentos com o hidrogênio H-3a. Na Figura 27 está demonstrada a ampliação do espectro RMN-2D HMBC evidenciando os acoplamentos dos carbonos C-2', C-6', C-3a, C-4, CF₃, C-9b com o hidrogênio H-3a.

Figura 26 – Espectro em RMN-2D HMBC à 600 MHz do composto **7e**.

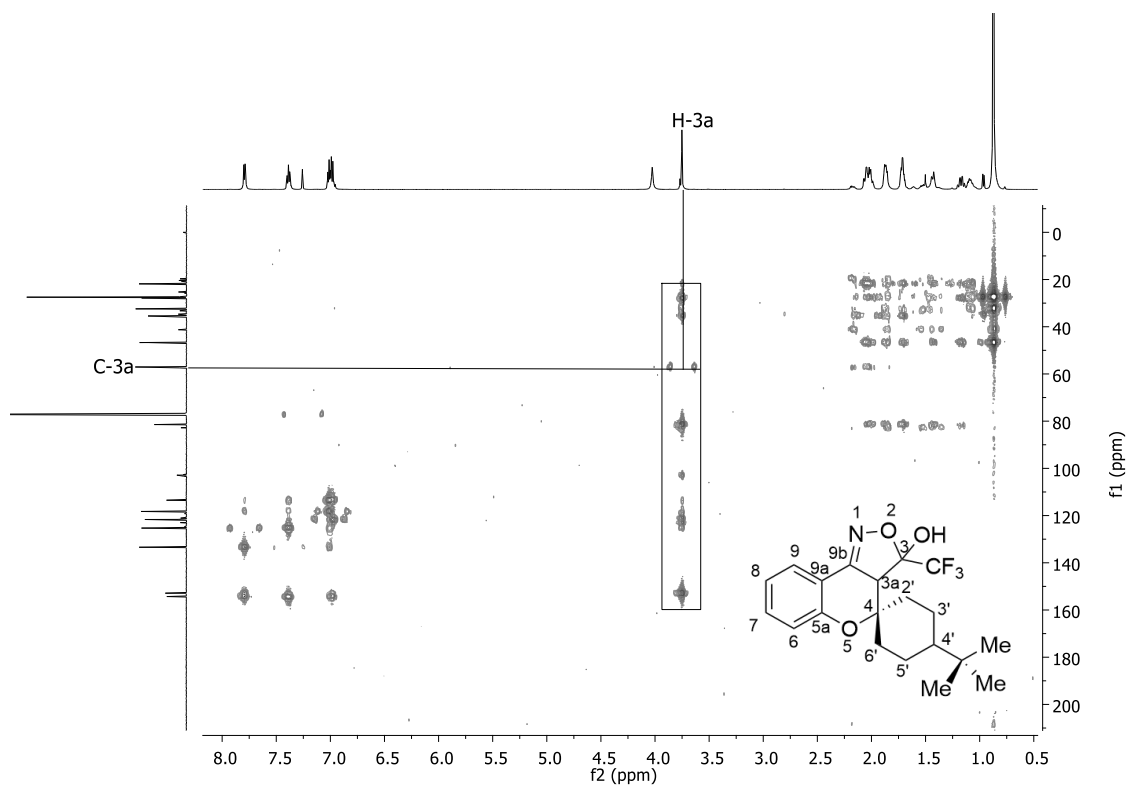
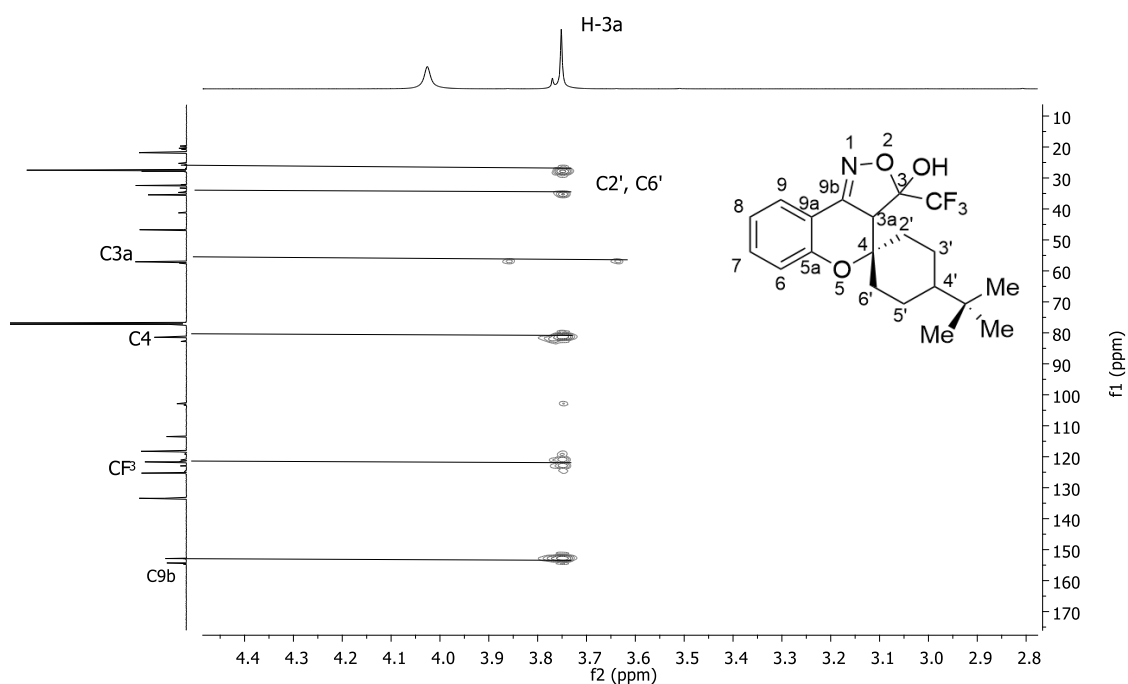
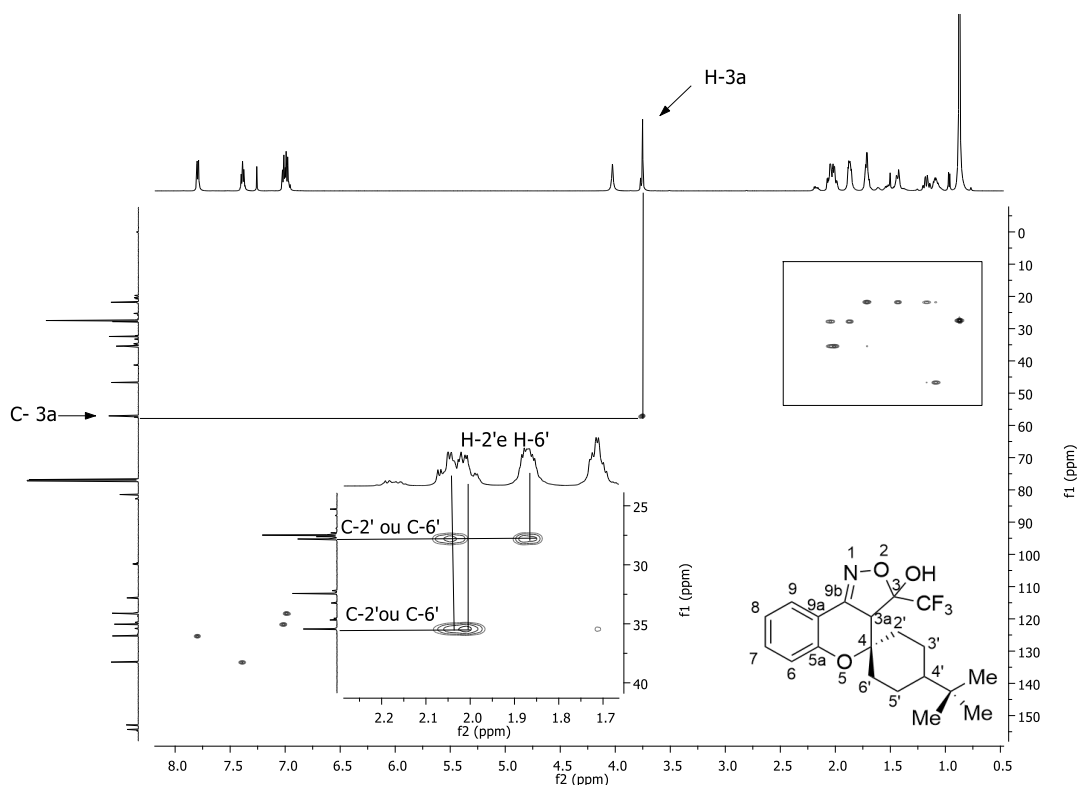


Figura 27 – Ampliação do espectro 2D HMBC à 600 MHz englobando o sinais atribuídos para o carbono C-3a.



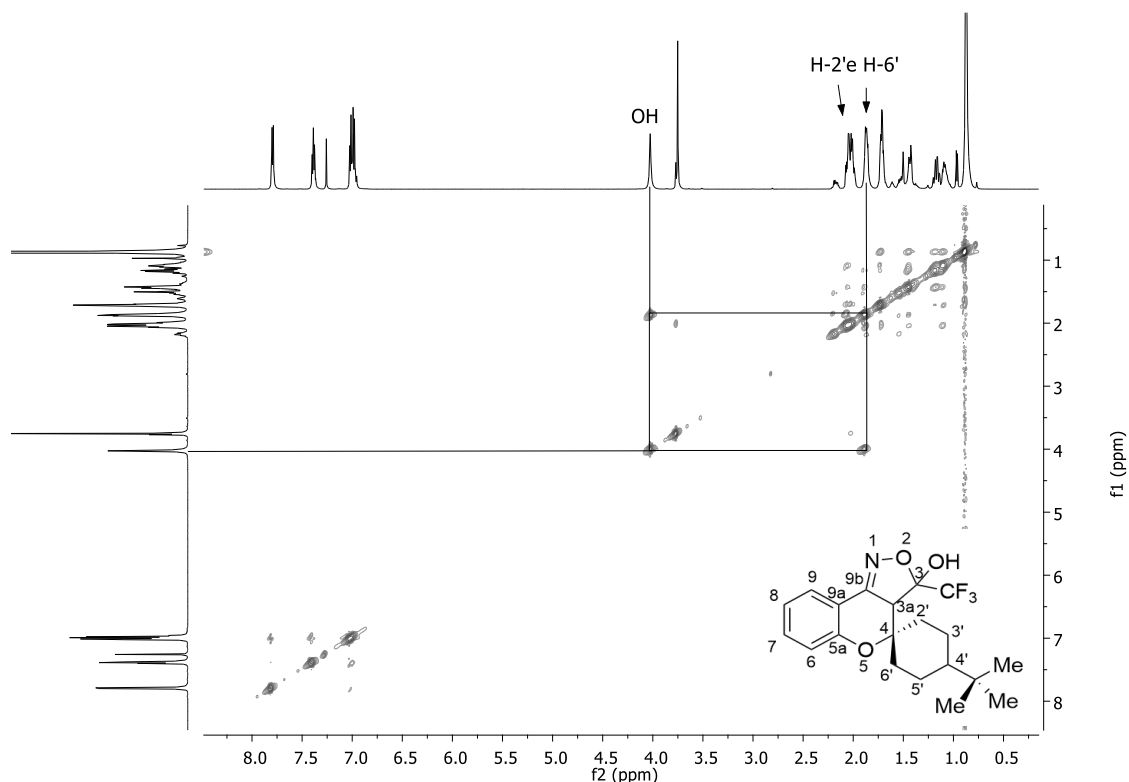
A partir da identificação dos carbonos C-2' e C-6', foi possível no espectro RMN-2D HMQC (Figura 28), fazer a correlação destes com os respectivos hidrogênios. Os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos aparecem na forma de dois multipletos em δ 2,08 – 1,97 e 1,90 – 1,83 ppm.

Figura 28 – Espectro de RMN 2D HMQC à 600 MHz, em CDCl₃ do composto **7e**.



Assim, observando o espectro de RMN-2D NOESY, (Figura 29) fica evidente o acoplamento pelo espaço do hidrogênio pertencente à hidroxila com os hidrogênios dos carbonos C-2' e C-6'. A ausência de acoplamento entre o hidrogênio da hidroxila e o hidrogênio H-3a, também sugere que estes átomos conservam uma relação *anti* entre si. Essa informação também é sustentada pela estrutura determinada através da difração de raios-X para o composto **7e**. Desta forma, foi possível afirmar que os isômeros majoritários são compostos pelo par de enantiômeros **III** e **III'**, enquanto que os isômeros minoritários são compostos pelo par de enantiômeros **IV** e **IV'**, ambos contendo o substituinte *terc*-butila ligado a C-4' em posição equatorial (Figura 25).

Figura 29 – Espectro de RMN-2D NOESY à 600 MHz em CDCl₃ para o composto **7e**.



3.5 Síntese de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**8a-e**)

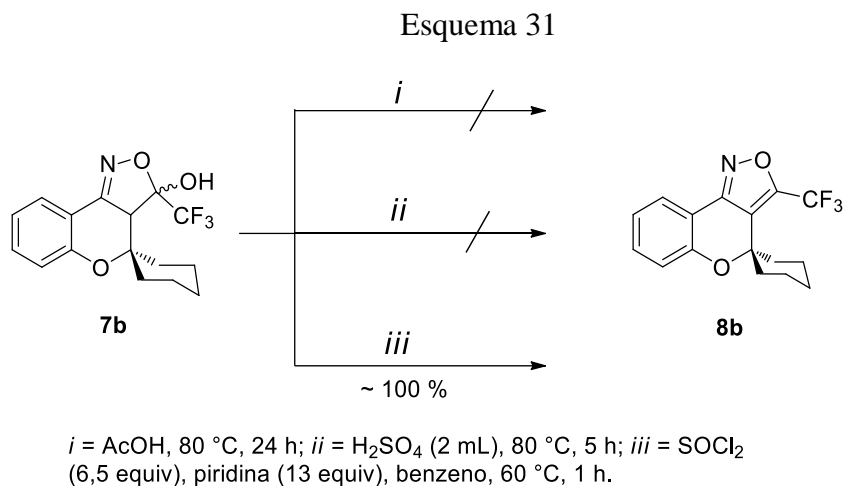
Devido à grande importância farmacológica dos sistemas isoxazólicos, a descrição da síntese, purificação e identificação da série dos 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**8a-e**) obtida a partir de reações de desidratação das isoxazolinas **7a-e**, se fez importante e necessária.

Primeiramente, foram testadas reações de desidratação via meio ácido^{32, 39, 53} empregando a isoxazolina **7b** como composto padrão para os testes.

A desidratação para os compostos **7** pode ocorrer tanto em meio alcalino, passando primeiramente pela remoção do hidrogênio ácido H-3a, com consequente eliminação da hidroxila, ou via ácida pela protonação da hidroxila, com consequente eliminação do hidrogênio H-3a e aromatização do sistema.

No entanto, nos casos testados ocorreu a formação de uma grande quantidade de subprodutos e decomposição do material de partida. Entretanto, quando a reação de desidratação foi realizada empregando cloreto de tionila em meio piridina/benzeno,

conforme metodologia já descrita na literatura,³⁹ foi observada a conversão quase quantitativa de **7b** em **8b**. As metodologias testadas estão delineadas no Esquema 31.



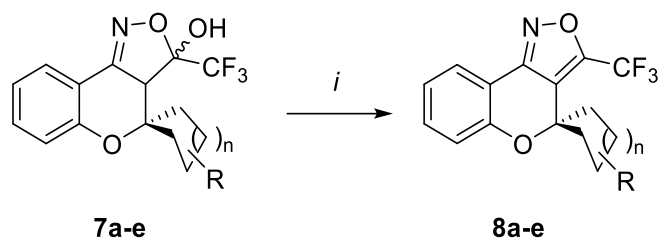
Estabelecido o uso de cloreto de tionila como a melhor condição reacional para a desidratação das isoxazolininas **7a-e** e conseqüente formação dos produtos **8a-e**, procedeu-se a síntese da série de isoxazóis **8a-e**, os quais foram isolados em rendimentos de 76 a 95 %.

3.5.1 Purificação de isoxazóis **8a-e**

Após cada reação de desidratação, a mistura reacional resultante foi extraída com uma solução de ácido clorídrico a 10 % (3 x 20 mL) para remoção da piridina. Em seguida, extraída com uma solução saturada de cloreto de sódio (1 x 20 mL). A fase orgânica então foi seca sobre carbonato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto bruto apresentou um aspecto oleoso, não sendo possível a sua recristalização. Sendo assim, optou-se por purificá-lo por cromatografia em coluna, empregando sílica gel e hexano como o eluente. Desta forma, foram obtidos os produtos na forma de óleo (**8c**) ou sólidos cerosos (**8a-b**, e **8d-e**).

Os isoxazóis **8a-e** foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e ponto de fusão e a sua pureza foi confirmada por análise elementar. Na Tabela 6 estão representados os dados e características físico-químicas dos cinco isoxazóis inéditos sintetizados.

Tabela 6 – Rendimento, ponto de fusão e pureza dos isoxazóis **8a-e**.



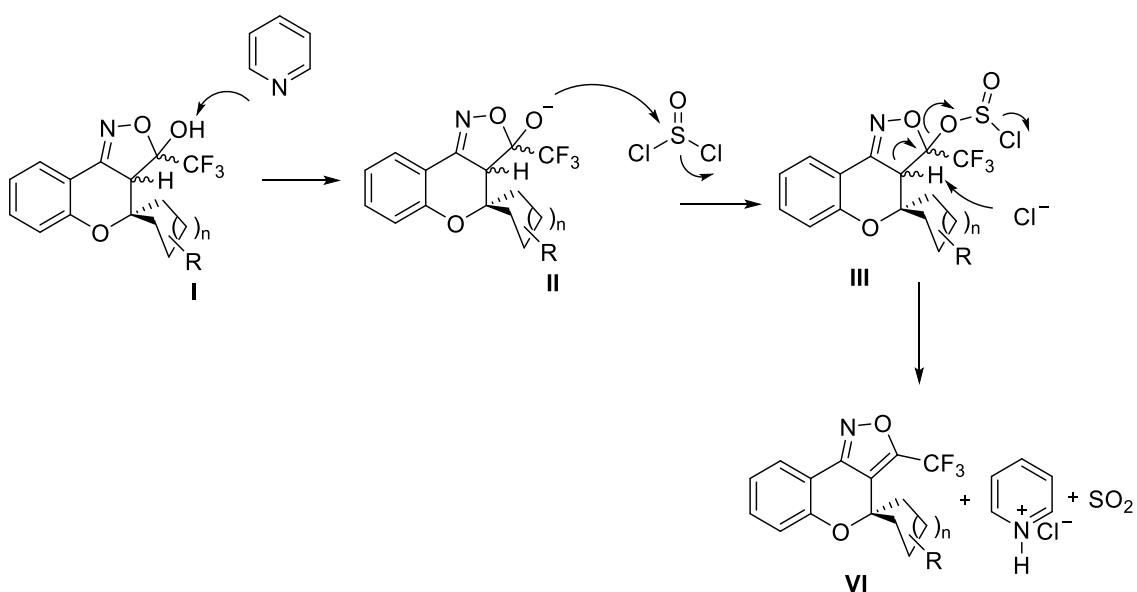
i = SOCl₂ (6,5 equiv.), Piridina, (13 equiv.), Benzeno , 60 °C, 1 h

Composto	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar		
				Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
 8a	91	57-58	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 295,26	61,02 60,98	4,10 4,19	4,74 4,70
 8b	95	79-80	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ NO ₂ 309,28	62,13 62,12	4,56 4,64	4,53 4,51
 8c	76	Óleo	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO ₂ 323,31	63,15 63,21	4,99 5,04	4,33 4,34
 8d	80	56-60	C ₁₇ H ₁₆ F ₃ NO ₂ 323,31	63,15 63,24	4,99 5,07	4,33 4,29
 8e	78	130-131	C ₂₀ H ₂₂ F ₃ NO ₂ 365,39	65,74 65,87	6,07 6,13	3,83 3,85

Considerando os rendimentos para os compostos desta série, pode-se observar que os maiores rendimentos foram observados para os compostos **8a** e **8b**. Para os compostos **8c-e**, o rendimento é ligeiramente menor, sendo de 76, 80 e 78 % respectivamente. Com base nestes resultados, pode-se sugerir que ocorra uma forma de impedimento estérico na etapa da adição da hidroxila no cloreto de tionila.

Para que a aromatização do sistema isoxazólico utilizando cloreto de tionila, acredita-se que a reação ocorra de acordo com o mecanismo apresentado no Esquema 32. Primeiramente ocorre o ataque a desprotonação da hidroxila (**I**), seguido do ataque desta ao cloreto de tionila(**II**), formando assim um bom grupo abandonador e um ânion cloreto. Subsequentemente ocorre a remoção do hidrogênio H-3a pelo cloreto (**III**), seguido do deslocamento do par de elétrons para a expulsão do grupo de saída (**IV**), enquanto que a piridina oferece o controle de acidez, produzida pelos íons cloreto no meio reacional.

Esquema 32

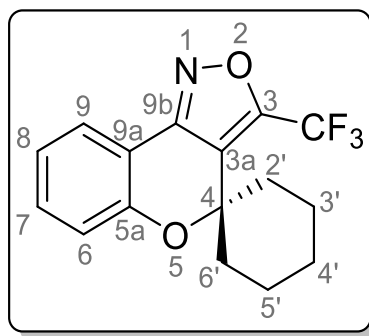


3.5.2 Identificação espectrométrica dos isoxazóis **8a-e**

Os compostos da série **8** foram identificados e caracterizados com a ajuda de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F . O padrão de fragmentação da espectrometria de massas também foi utilizado para a caracterização estrutural dos compostos. Entretanto, para esta série não foi possível obter cristais com qualidade para difração de raios X.

Assim como nos itens anteriores, o composto **8b** foi utilizado para descrever os sinais referentes aos espectros. Na Figura 30 podemos observar a numeração adotada para a molécula modelo.

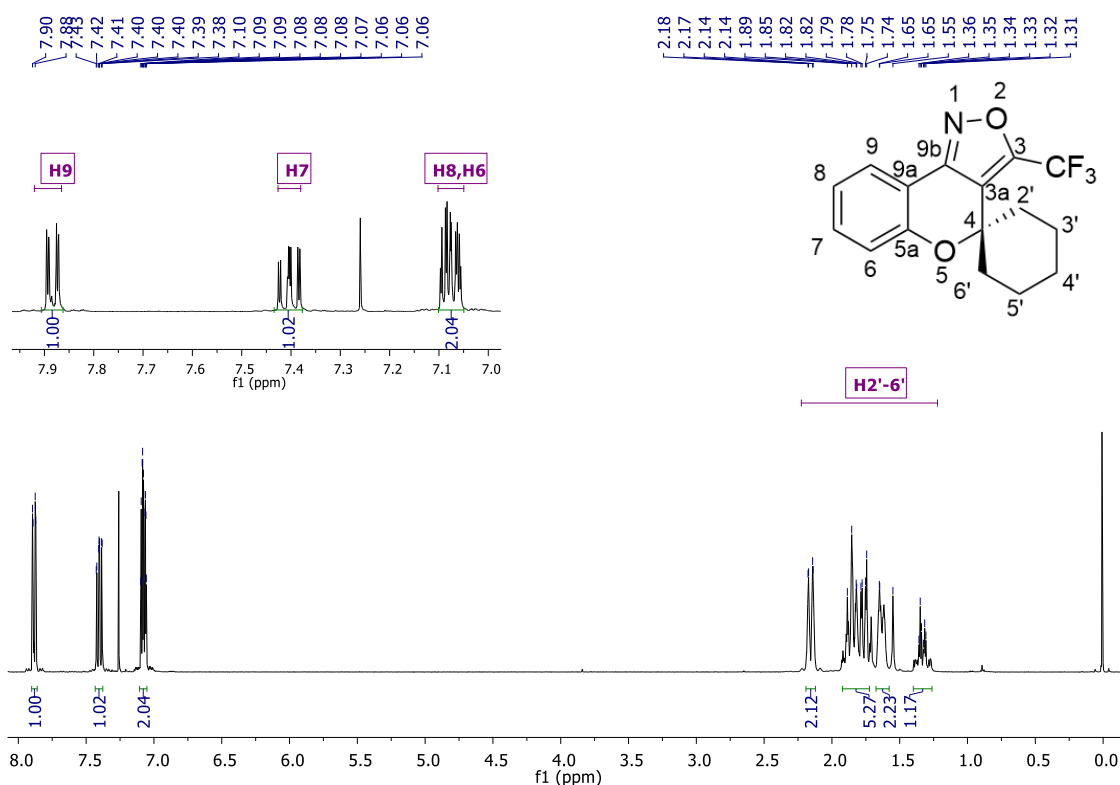
Figura 30 – Representação estrutural demonstrando a numeração de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8b**.



3.5.2.1 RMN ¹H, ¹³C e ¹⁹F

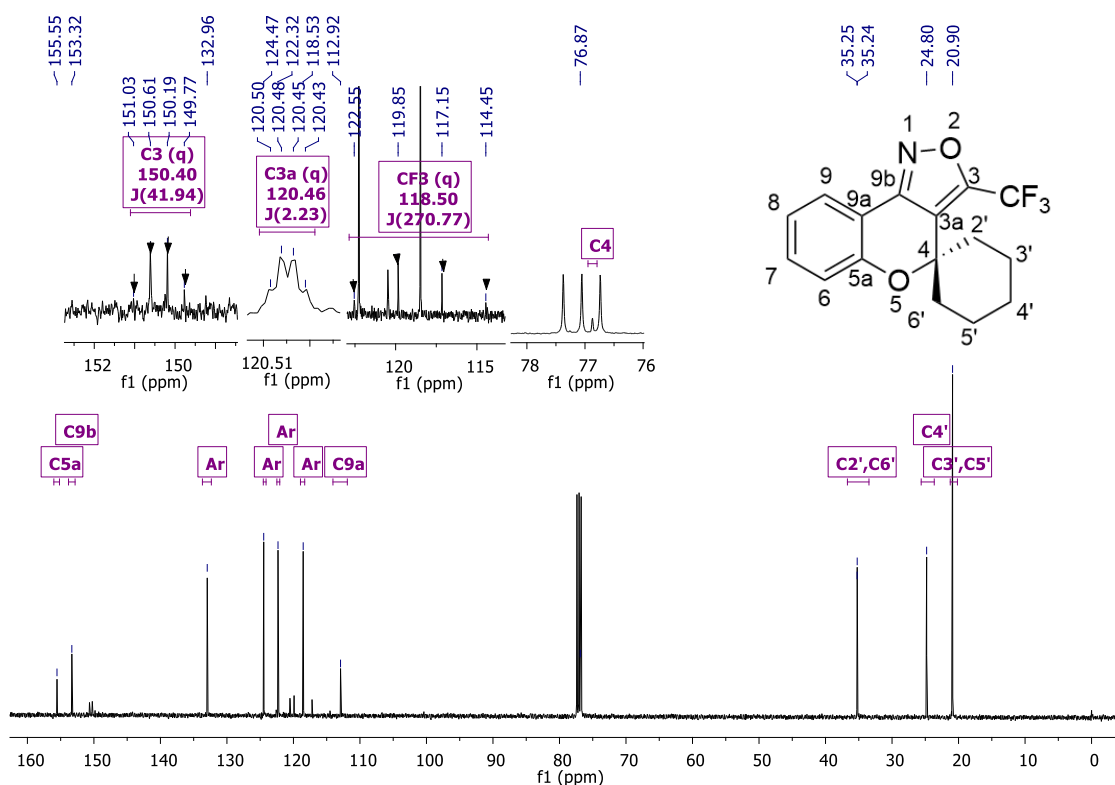
Apesar do espectro de RMN ¹H em CDCl₃ para o composto **8b** apresentar muita similaridade com o espectro apresentado anteriormente para o produto **7b**, neste caso, pode-se notar a ausência do sinal atribuído anteriormente para a hidroxila. A ausência do sinal atribuído para o hidrogênio H-3a também sugere que houve de fato a desidratação do composto **7b**. Além disso, é possível verificar os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos como sendo um duplete em δ 7,88 ppm com $^2J_{H-H} = 7,91$ Hz, um tripleto em δ 7,40 ppm com $^2J_{H-H} = 7,41$ Hz e um multiplete em δ 7,08 ppm. Os sinais referentes à porção espirocarbocíclica também podem ser observados na forma de um multiplete em δ 2,23 – 1,22 ppm. O espectro atribuído pode ser visto na Figura 31.

Figura 31 – Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz do composto **8b**.



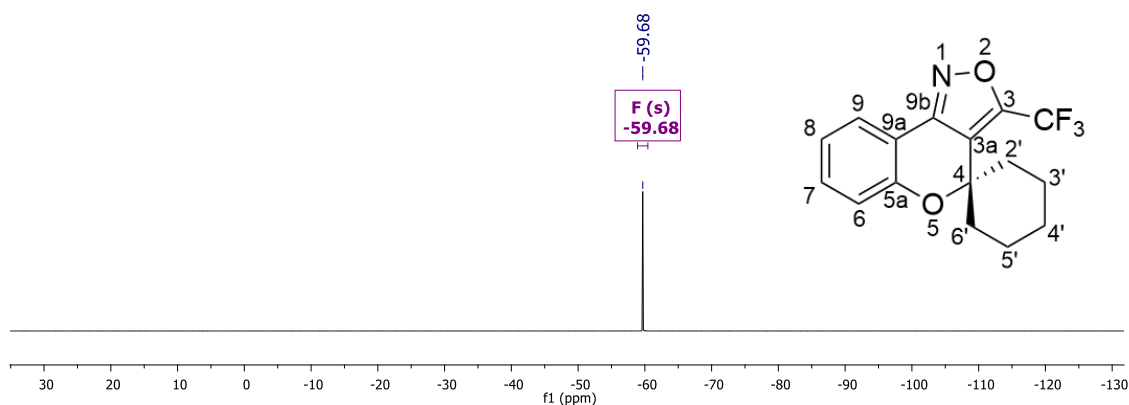
Com relação ao espectro de RMN ^{13}C , o espectro do isoxazol **8b** permanece relativamente inalterado, quando comparado com a isoxazolina **7b**, no que diz respeito aos sinais referentes aos carbonos aromáticos C-5a, C-6, C-7, C-8, C-9, C-9a, assim como os carbonos da porção espirocarbocíclica. No entanto, podemos observar uma mudança considerável nos deslocamentos químicos referentes aos carbonos C-3 e C-3a, uma vez que estes mudaram sua hibridização de sp^3 para sp^2 , isso é demonstrado pelo deslocamento do C-3a de δ 52,6 ppm (**7b**) para δ 120,5 (**8b**) ppm e para o núcleo C-3, de δ 103,2 ppm (**7b**) para 150,4 ppm (**8b**). Ainda com relação a estes sinais, a identificação do núcleo C-3 foi possível devido a formação de um quarteto $^2J_{\text{F-C}} = 42$ Hz, referente ao acoplamento dos átomos de flúor a duas ligações. Em alguns casos foi possível determinar a constante de acoplamento $^3J_{\text{F-C}} \approx 2$ Hz para o carbono C-3a, devido ao mesmo estar no limite da resolução do equipamento de RMN utilizado. O carbono trifluorado aparece em δ 118,5 ppm na forma de um quarteto com $^1J_{\text{F-C}} = 220$ Hz. O espectro de RMN ^{13}C devidamente caracterizado está representado na Figura 32.

Figura 32 – Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 à 100 MHz do isoxazol **8b**.



A aromatização das isoxazolininas **7** em isoxazóis **8** também pode ser observada na mudança de deslocamento químico do núcleo de flúor, observado no espectro de RMN ^{19}F , exemplificado para o composto **8b** na Figura 33.

Figura 33 - Espectro de RMN ^{19}F em CDCl_3 , à 565 MHz, do isoxazol **8b**.



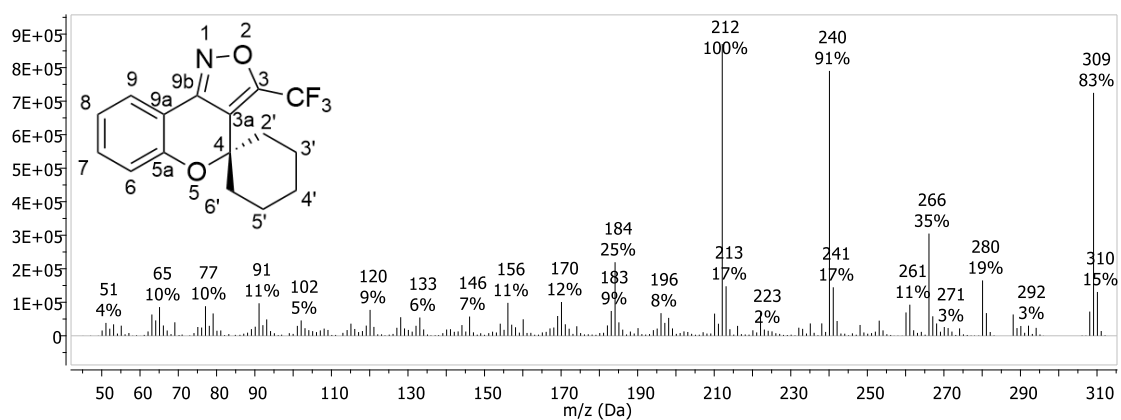
Os sinais de flúor para os compostos da série **8a-e** apresentaram deslocamentos químicos de δ -60,35, -59,68, -59,78, -59,14, -59,70 ppm, respectivamente. A mudança do deslocamento químico do flúor, em média 20 ppm, em relação as isoxazolininas é

explicada devido ao fato carbono trifluormetilado estar ligado a um carbono sp^3 nas isoxazolininas e a um carbono sp^2 para os isoxazóis.

3.5.2.2 Espectrometria de massas

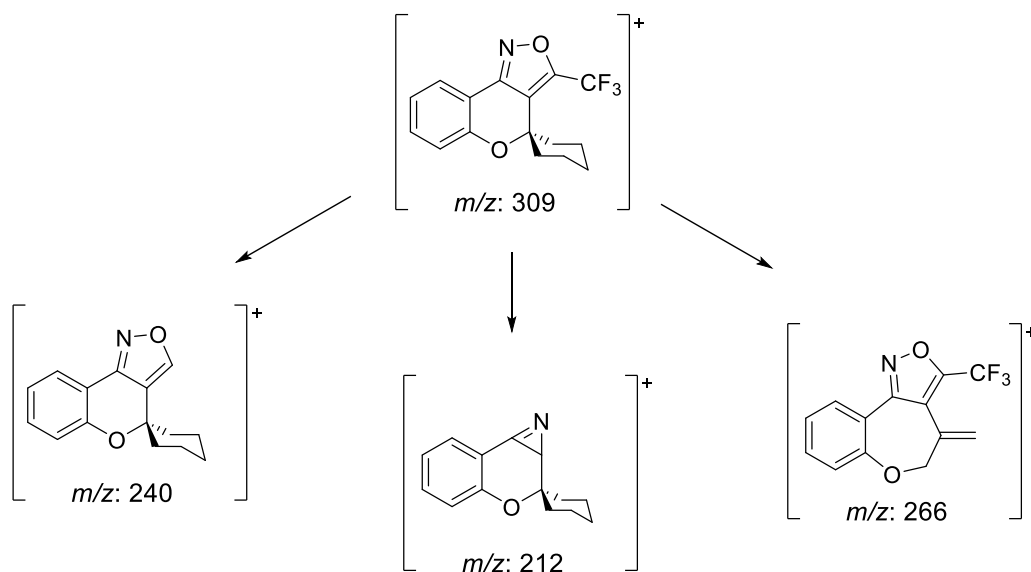
De forma semelhante ao tratado para as séries anteriores, os isoxazóis **8a-e** foram caracterizados de acordo com os padrões de quebra observados nos espectros de massas por ionização de impacto de elétrons (Figura 34).

Figura 34 – Espectro de massa IE (70 eV) do composto **8b**.



Para o melhor entendimento, o composto **8b** foi utilizado como modelo para exemplificar os principais íons provenientes de quebras e rearranjos. Analisando o espectro da figura anterior é possível verificar o sinal referente ao íon molecular com (m/z : 309), que para esta série não é o íon mais abundante. O sinal com (m/z : 240) foi identificado como o íon resultante da perda do grupo trifluormetila, enquanto que o sinal com (m/z : 266) descreve o íon que resulta da clivagem do anel espirocarbocíclico. O sinal com (m/z : 212), o qual é o íon mais abundante, representa o íon resultante da clivagem do isoxazol, com a formação de uma azirina; também observado para as isoxazolininas.⁵² As estruturas dos fragmentos podem ser visualizadas no Esquema 33.

Esquema 33

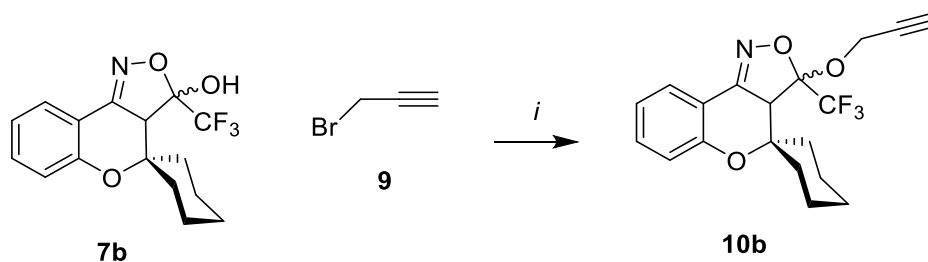


3.6 Síntese de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (10a-e)

Esta seção irá abranger a síntese de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] e sua caracterização espectroscópica. A respectiva série de compostos (**10a-e**) foi obtida a partir de reações do tipo S_N2 utilizando o brometo de propargila (**9**) como substrato e as isoxazolininas **7a-e**, como nucleófilos.

A reação foi inicialmente realizada conforme as condições descritas na literatura para transformações similares.¹¹ Não foi possível encontrar protocolos específicos para a alquilação de hidróxi-isoxazolininas tendo em vista que comumente a forma não aromatizada é facilmente desidratada para formar o isoxazol. Desta forma, a partir da adaptação do método descrito por Reddy e colaboradores,¹¹ foi possível fazer a otimização das condições reacionais utilizando **7b** como padrão. Na Tabela 7 podemos verificar as condições testadas.

Tabela 7 – Dados de otimização para a obtenção do alcino **10b**.



i: K₂CO₃, KI 5mol % solvente, temperatura, 24h.

Entrada	Solvente	VOLUME solvente (mL)	9 (equiv.)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^a
1	Acetona	10	1	60	49
2	Acetona	10	1,4	25	63
3	Acetona	10	1,8	25	60
4	Acetona	10	1,4	0	54
5	Acetona	5	1,4	25	64
6	Acetonitrila	5	1,4	25	23
7	DMF	5	1,4	25	67
8	Acetona	2,5	1,4	25	49
9	DMF	2,5	1,4	25	72
10	Acetona	2,5	1,4	60	43
11	DMF	2,5	1,4	60	0 ^b

Testes realizados utilizando 1 mmol de **7b**, e quantidades equivalentes de K₂CO₃ para **9**.

^a produto isolado; ^b produto de aromatização

Analisando a tabela é possível determinar que a reação se mostra muito sensível a temperatura e ao tipo de solvente utilizado, por se tratar de uma substituição nucleofílica do tipo S_N2 apenas solventes polares apróticos foram testados. Observou-se com isso que a reação ocorria melhor quando realizada em DMF, foi observado também que reações conduzidas a temperatura ambiente (25 °C) apresentaram melhores resultados. Quando a reação foi conduzida a 0 °C, percebeu-se uma queda no rendimento da reação, provavelmente devido à falta de energia no sistema para que a reação ocorresse. A diluição do meio reacional também impactou significativamente o rendimento das reações, de modo que na entrada 9, onde apenas 2,5 mL de solvente foi utilizado,

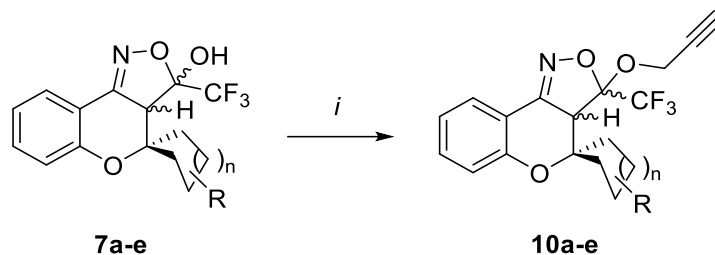
apresentou o melhor resultado. Sendo assim optou-se pela entrada 9 como sendo o protocolo padrão para a síntese da série de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] **10a-e**.

3.6.1 Purificação dos compostos

Após o término do tempo de reação, a fim de remover o DMF, foi adicionado 20 mL de água destilada e a mistura foi extraída com hexano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em rotaevaporador. O produto bruto então foi cuidadosamente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando acetato de etila e hexano (1:19) v.v como o eluente. A principal impureza contida nos alcinos sintetizados é o respectivo isoxazol obtido a partir, ou do ataque da base ao hidrogênio H-3a, ou da eliminação de álcool propargílico.

Os produtos apresentaram-se geralmente na forma de óleos incolores ou fracamente amarelados, com rendimentos na faixa de 71 a 84 %. Todos os compostos foram identificados por técnicas espectroscópicas de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas, além de ter sua pureza confirmada por análise elementar. Na Tabela 8 estão representadas o rendimento e características dos alcinos **10a-e**.

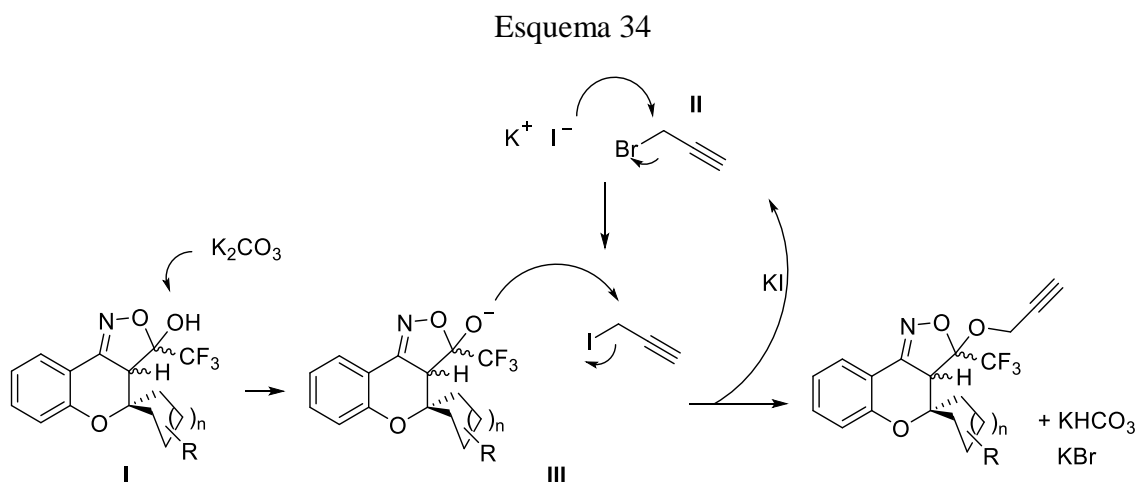
Tabela 8 – Dados de caracterização dos alcinos **10a-e**.



i = Brometo de propargila (1,4 equiv). K₂CO₃ (1,4 equiv.), KI (5 mol %), DMF (2,5 mL), 25 °C, 24 h

Composto	Rend. (%)	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
 10a	76	Óleo	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₃ 295,26	61,54 61,53	4,59 4,67	3,99 4,08
 10b	72	64-65	C ₁₉ H ₁₈ F ₃ NO ₃ 351,32	62,46 62,44	4,97 5,06	3,83 3,80
 10c	84	Óleo	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₃ 365,35	63,32 63,16	5,31 5,44	3,69 3,65
 10d	72	Óleo	C ₂₀ H ₂₀ F ₃ NO ₃ 379,38	63,32 63,38	5,31 5,41	3,69 3,71
 10e	71	84-85	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₃ 421,46	65,55 65,31	6,22 6,36	3,32 3,29

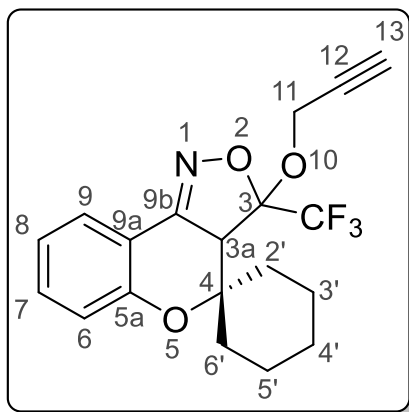
O mecanismo proposto para esta reação é de uma clássica reação do tipo S_N2 , onde ocorre primeiramente a desprotonação do álcool (**I**). Paralelamente a isto, ocorre a substituição do halogênio (bromo por iodo). Essa transformação é dirigida pela solubilidade dos sais formados, ocorrendo a precipitação do brometo de potássio (**II**). Em uma etapa subsequente, o alcóxido formado anteriormente substitui o átomo de iodo no iodeto de propargila, formando um éter (**III**) conforme demonstrado no Esquema 34.



3.6.2 Identificação espectrométrica dos compostos 10a-e

Nesta parte será discutida a caracterização e determinação da estrutura dos 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] **10a-e**, com a ajuda das informações contidas nos espectros de RMN 1H , ^{13}C e espectrometria de massas. Para isso será adotada a mesma referência dos grupos anteriores, sendo utilizado o composto **10b**, para a descrição das características espectroscópicas. Na Figura 35, está ilustrada a numeração adotada para a identificação dos sinais nos espectros de RMN.

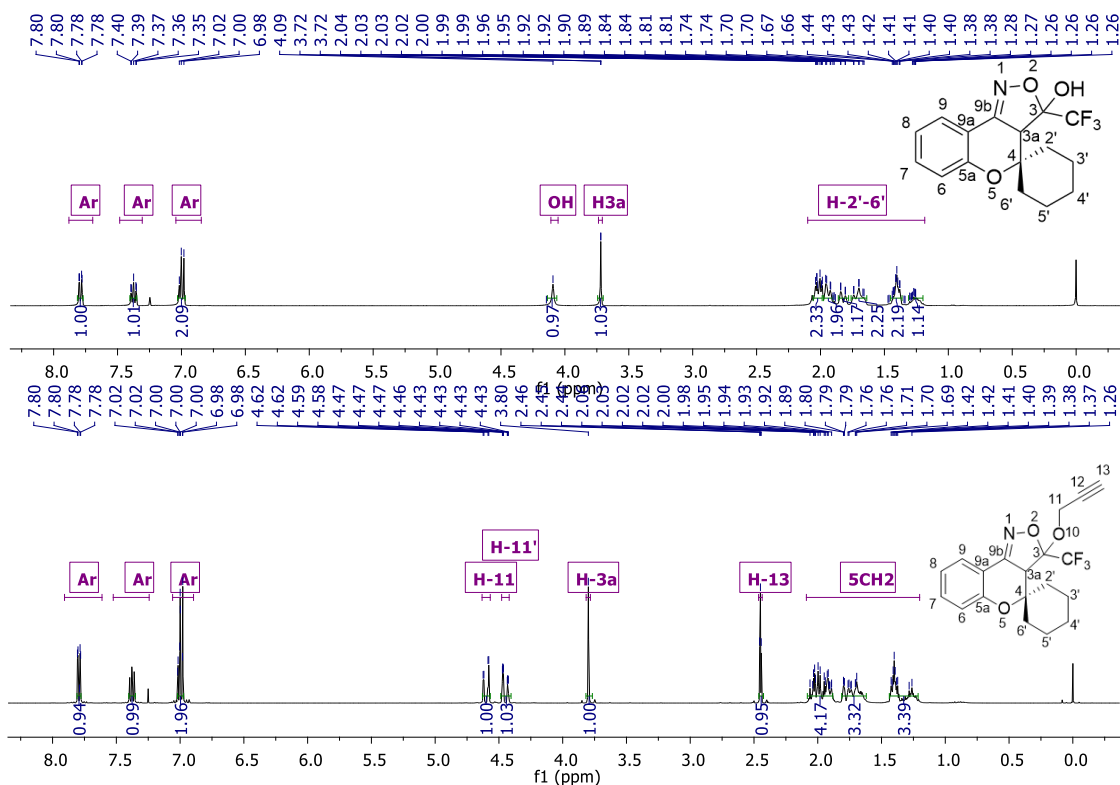
Figura 35 – Representação estrutural demonstrando a numeração adotada para o composto **10b**.



3.6.2.1 RMN ^1H e ^{13}C

Os espectros de RMN de ^1H para o composto **10b**, quando comparado ao espectro do substrato, apresenta algumas mudanças significativas. Na Figura 36 é mostrada a comparação entre os espectros de RMN ^1H dos compostos **10b** e **7b**.

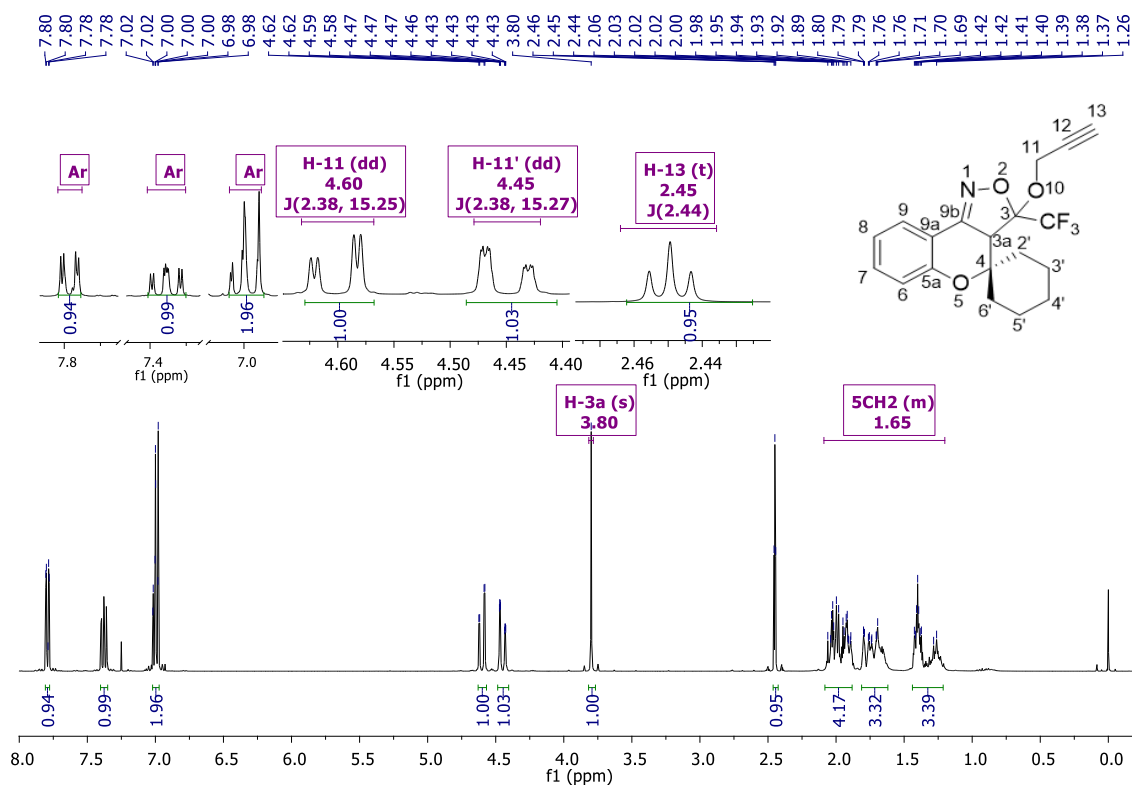
Figura 36 – Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz, comparativo entre a isoxazolina **7b** (superior) e o alcino **10b** (inferior).



Com base neste comparativo é possível observar que o sinal referente a hidroxila no composto **7b**, não é visto no alcino correspondente. Esta informação aliada a pequena variação dos outros sinais proveniente do substrato, mostra que a reação ocorreu de fato na hidroxila, formando um éter.

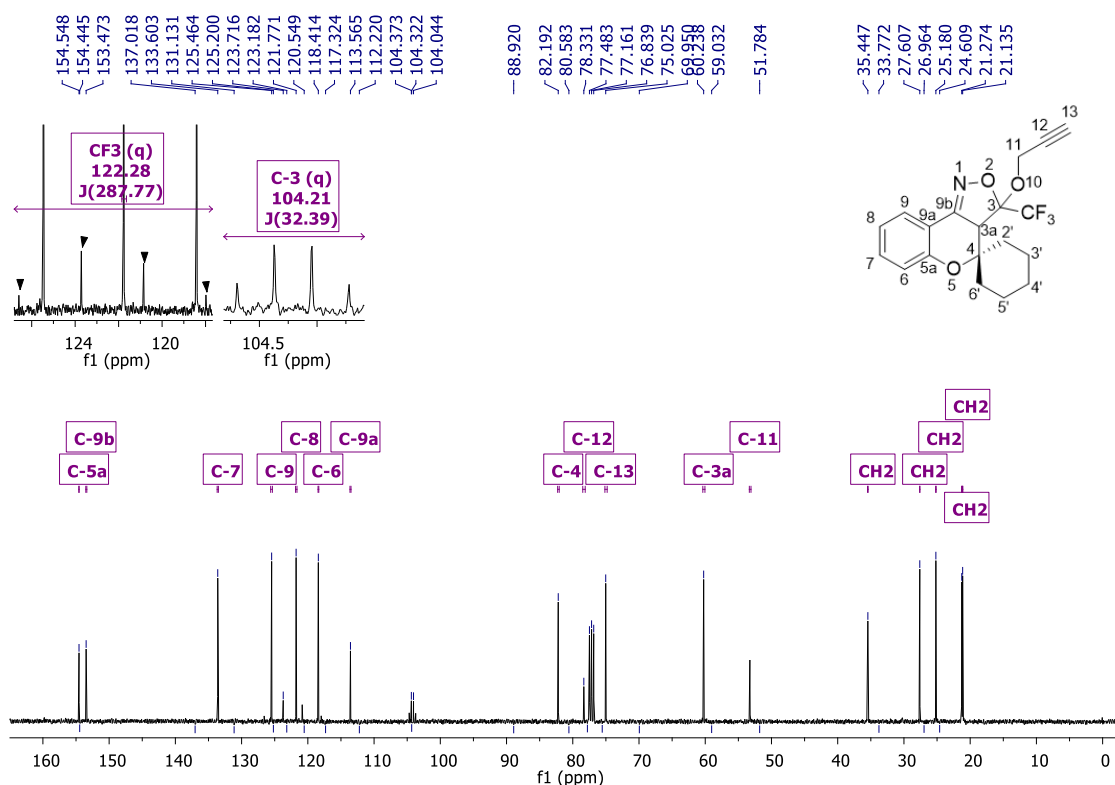
Os sinais da porção aromática do espectro de RMN ^1H (Figura 37) são compostos por um duplete em δ 7,79 ppm com $^2J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz, correspondente ao H-9 e dois multipletos em δ 7,40 – 7,35 e 7,02 – 6,98 ppm, para os hidrogênios H-7, H-8 e H-6. Os sinais referentes aos hidrogênios H-11 e H-11' representam prótons ligados ao mesmo carbono, porém devido à proximidade dos centros assimétricos em C-3 e C-3a, apresentam-se na forma de dois duplo dupletos em δ 4,60 e 4,45 ppm. Em δ 3,80 ppm se encontra um simpleto referente ao hidrogênio H-3a. Na região de campo mais alto, foi possível verificar a existência de um tripleto em δ 2,45 ppm com $^3J_{\text{H-H}} = 2,4$ Hz, este acoplamento a longa distância ocorre entre o hidrogênio H-13 e os hidrogênios H-11, 11'. O sinal referente aos carbonos da porção espirocarbocíclica ocorrem na forma de um multipletto em δ 2,09 – 1,20 ppm.

Figura 37 – Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz, do alcino **10b**.



Analisando o espectro de RMN ^{13}C adquirido em clorofórmio-*d* à 100 MHz, representado na Figura 38 foi possível observar a presença de 3 novos sinais referentes ao éter formado. Em δ 75,0 e 78,3 ppm foram detectados os sinais referentes aos carbonos com hibridização *sp*, sendo o primeiro o carbono terminal hidrogenado C-13, o segundo C-12, já o carbono C-11, ligado ao oxigênio, aparece em δ 53,3 ppm. Os sinais referentes aos núcleos C-9b, C-5a, C-7, C-9, C-8, C-6, e C-9a, apresentaram pouca variação no deslocamento químico se comparados ao substrato **7b**, sendo observados em δ 154,6, 153,5, 133,6, 125,5, 121,8, 118,4 e 113,6 ppm respectivamente. O núcleo C-3 apresenta-se na forma de um quarteto em δ 104,2 ppm com $^2J_{\text{F-C}} = 32$ Hz, devido à proximidade dos átomos de flúor, grupo trifluormetil (CF_3). O quarteto observado em δ 122,3 ppm com $^1J_{\text{F-C}} = 287$ Hz refere-se ao grupo trifluormetila. Os sinais referentes aos carbonos da porção espirocarbocíclica estão dispostos entre δ 35,5 e 21,1 ppm. A atribuição completa pode ser vista na Figura 38.

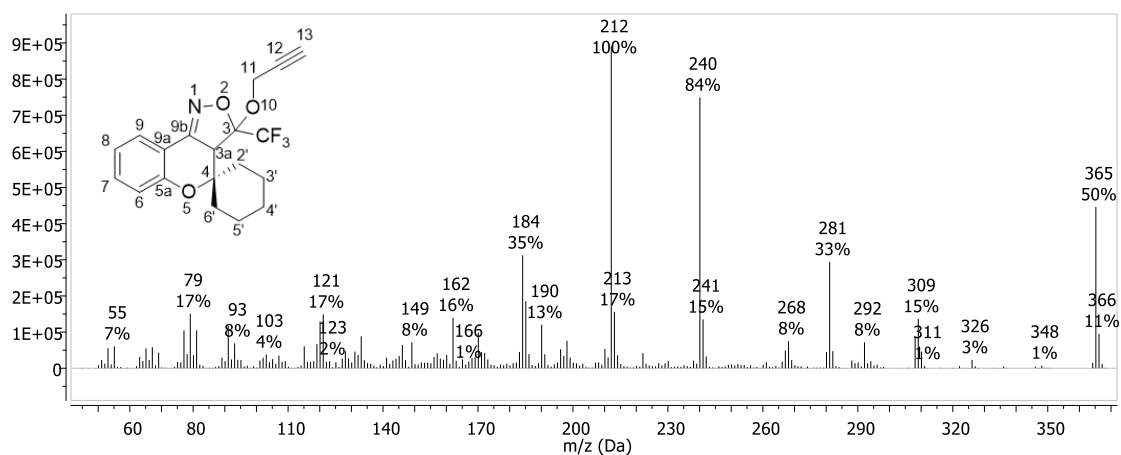
Figura 38 – Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 à 100 MHz, do alcino **10b**.



3.6.2.2 Espectrometria de massas

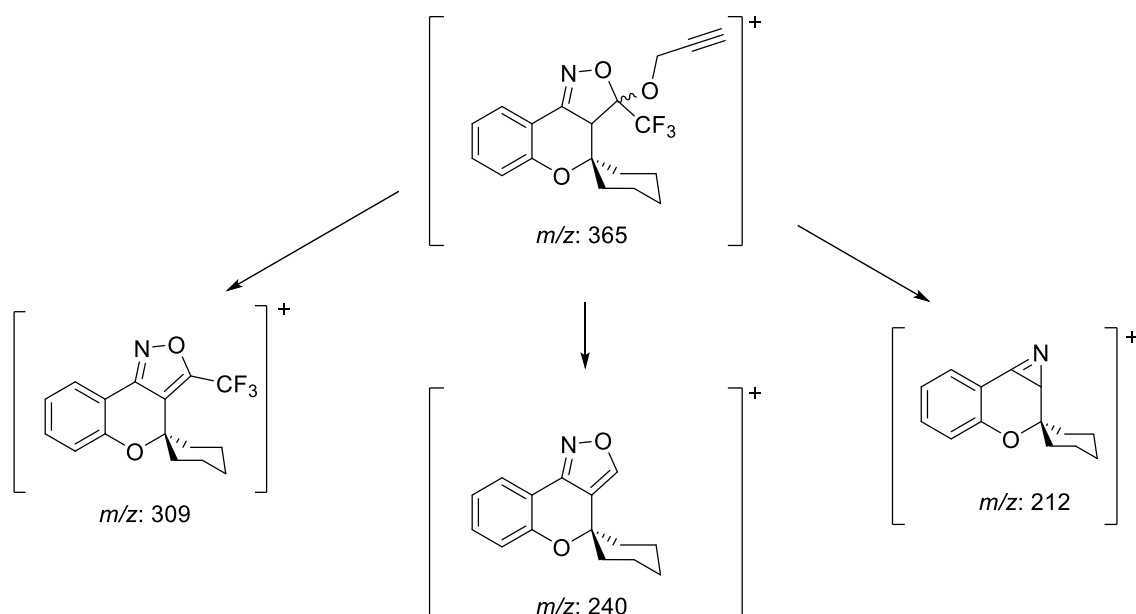
De modo semelhante ao que foi discutido anteriormente, os espectros de massa por impacto de elétrons dos compostos da série **10** apresentam padrões de quebra bastantes similares, desta forma será descrita o padrão de fragmentação referente a molécula **10b**, representado na Figura 39.

Figura 39 – Espectro de Massas EI (70eV) do composto **10b**.



Dos principais íons verificados no espectro, foi possível observar o íon molecular com (m/z : 365). O fragmento com (m/z : 309) condiz com o íon resultante da eliminação de álcool propargílico e formação do respectivo isoxazol. O fragmento com (m/z : 240) por sua vez, descreve o fragmento oriundo da perda do grupo trifluormetil juntamente com a eliminação do álcool propargílico. O íon com (m/z : 212) refere-se a azirina formada a partir da clivagem do anel isoxazolinico, com posterior rearranjo.⁵² As estruturas dos íons estão representadas no Esquema 35.

Esquema 35

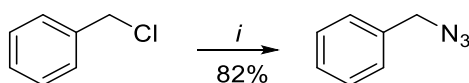


3.7 Síntese de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (12a-e)

Considerando a importância de sistemas policíclicos e visando avaliar a reatividade dos éteres formados será discutida a estratégia sintética utilizada para a obtenção dos triazóis, mais especificamente, 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**12**) a partir de azidas orgânicas e alcinos terminais (**10a-e**) catalisadas por cobre.

Desta forma, para a reação com os alcinos, foi primeiramente realizada a síntese da benzil azida (**11**) conforme metodologia descrita na literatura⁵⁴ sendo o produto confirmado por RMN. A metodologia para a obtenção da benzil azida (**11**) está descrita no Esquema 36

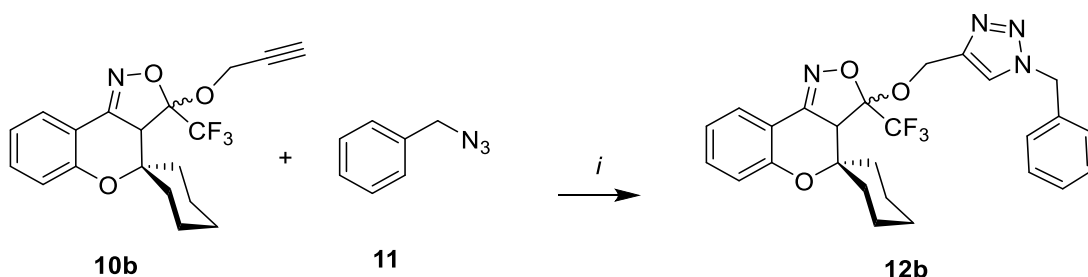
Esquema 36



i: DMSO/H₂O, NaN₃ (3 equiv.) t.a., 24 h

Posteriormente, para a síntese do triazol foi testada a metodologia descrita na literatura,¹⁶ entrada 1, (Tabela 9) a qual utiliza iodeto de cobre como o catalisador. Foi testado também outra metodologia descrita na literatura onde são utilizados sulfato cúprico e ascorbato de sódio em *tert*-butanol.¹⁵ Em todos os testes foi utilizado como padrão o alcino **10b**. Em seguida foram realizados testes variando a quantidade de catalisador e a temperatura. Os dados referentes a otimização estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Otimização da reação de formação dos triazóis **12b**.



i: solvente, CuI, temperatura, tempo

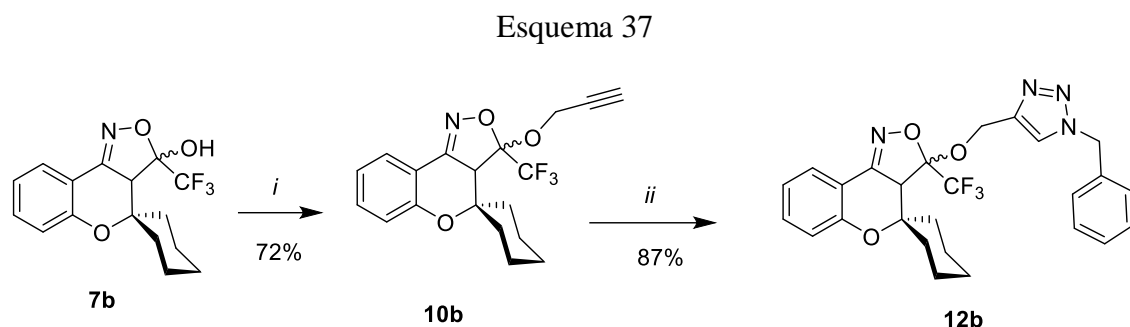
Entrada	Catalisador (mol %)	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%) ^a
1	CuI (50)	12	80	87
2	CuSO ₄ /ascorbato de sódio (10)	24	80	0
3 ^b	CuI (50)	24	40	0
4	CuI (25)	12	80	43

Testes realizados com 1 mmol de **10b**, 1,5 mmol de **11**; solvente: THF/*tert*-butanol/H₂O 3:2:1 v.v, (2,5 mL) entrada 1, 3, 4, *tert*-butanol (2,5 mL) entrada 2; ^a Produto isolado; ^b cromatografia em placa delgada não apresentou a formação do produto em 12 h.

Conforme pode ser visto na tabela acima, a condição reacional que apresentou os melhores resultados foi a já descrita na literatura.¹⁶ O teste realizado utilizando o sistema catalisado por sulfato de cobre e ascorbato de sódio, não apresentou a formação do produto, sendo recuperado o material de partida. Quando qualquer modificação, tanto na temperatura quanto na quantidade de catalisador foi realizada ocorria apenas a diminuição do rendimento da reação. A reação conduzida a temperatura de 40 °C, entrada 3, foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e ao final de 12 horas não

apresentou formação de produtos, com isso aumentou-se o tempo da reação, porém não foi observada a formação do produto.

Com a condição reacional otimizada, foi realizada a reação utilizando o produto bruto da *O*-alquilação, a fim de verificar se os sais e outras impurezas interferem na reação. Foi constatado que o rendimento do triazol **12b** não se alterou. Sendo assim, a proposta reacional foi definida e está delineada no Esquema 37.



i: Brometo de Propargila (1,4 equiv.), DMF (2,5 mL), K₂CO₃ (1,4 equiv), KI (5 mol %), t.a., 24 h

ii: Benzil azida (1,5 equiv.), solvente^a (2,5 mL), CuI (50 mol %), 80 °C, 12h.

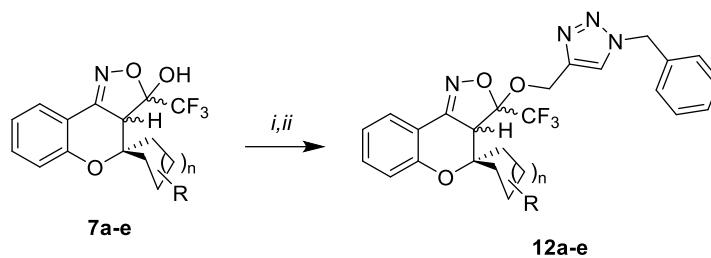
a: THF, *tert*-butanol, água (3:2:1) v.v

Fazendo as duas etapas separadamente, foi possível atingir um rendimento global de 62 %, no entanto, sem a purificação do alcino, foi possível incrementar o rendimento para 69 %. O rendimento de 62 % em duas etapas se deve provavelmente a perda causada pela purificação, uma vez que esta é feita por coluna cromatográfica. Desta forma a série de triazóis foi sintetizada de forma direta, com rendimentos que variam entre 36 e 84 %.

3.7.1 Purificação dos compostos **12a-e**

Após o término do tempo reacional, precedeu-se a adição de THF (5mL) à mistura reacional, seguida de filtração, remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por coluna cromatográfica empregando acetato de etila:hexano 3:17 v.v. Os compostos foram obtidos em rendimentos de 36 a 84 % e caracterizados por espectrometria de RMN ¹H e ¹³C, espectrometria de massas, além de terem a pureza confirmada por análise elementar. Na Tabela 10 está disposto os dados referentes as características físico químicas da série de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidrospiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] **12a-e** sintetizados.

Tabela 10 – Dados de caracterização dos triazóis **12a-e**.



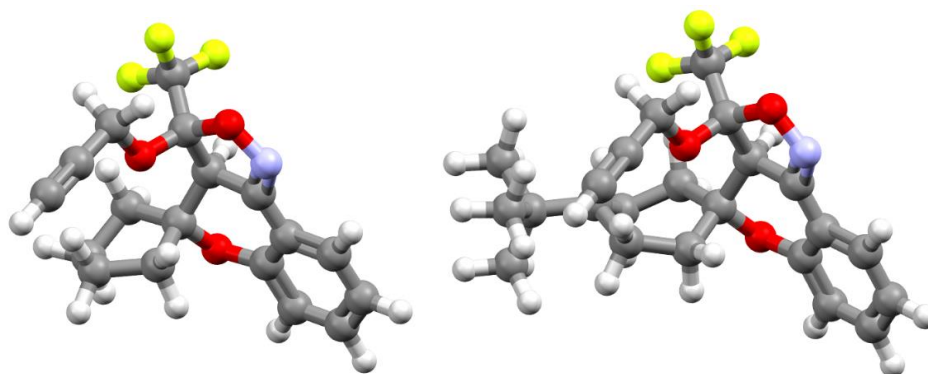
i: Brometo de Propargila (1,4 equiv.), DMF (2,5 mL), K₂CO₃ (1,4 equiv), KI (5 mol %), t.a., 24 h
ii: Benzil azida (1,5 equiv.), [THF, *tert*-butanol, água (3:2:1) v.v] (2,5 mL), CuI (50 mol %), 80 °C, 12h.

Composto	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C)	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar Calc./Exp. (%)		
				C	H	N
 12a	84	143-145	C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ 484,47	61,98 61,81	4,79 4,78	11,56 11,44
 12b	69	168-169	C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ 498,50	62,64 62,59	5,06 5,09	11,24 11,26
 12c	63	151-152	C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ 512,53	63,27 63,20	5,31 5,47	10,93 10,58
 12d	63	167-169	C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ 512,53	63,27 63,29	5,31 5,41	10,93 10,82
 12e	36	186-188	C ₃₀ H ₃₃ F ₃ N ₄ O ₃ 554,61	64,97 65,66	6,00 6,13	10,10 10,09

^a rendimentos globais das duas etapas.

Conforme disposto na Tabela 10, é possível verificar uma variação nos rendimentos, os quais variam com o tamanho da porção espirocarbocíclica. Para a o composto **12a**, ligado ao espiro pentano, o rendimento nas duas etapas foi de 84 %, sendo observada uma queda no rendimento para o composto **12b**, passando para 69 %. Apesar dos compostos **12c** e **12d** apresentarem espiro alcanos diferentes, supõe-se que ambos devam atuar de modo semelhante no impedimento estérico da reação, uma vez que estes apresentaram rendimentos próximos entre si. O triazol **12e**, foi obtido com 36%, este decréscimo no rendimento pode ser atribuído ao fator estérico produzido pelo espiro hexano substituído com um grupo *tert*-butil. O impedimento estérico relatado pode ser melhor observado na Figura 40.

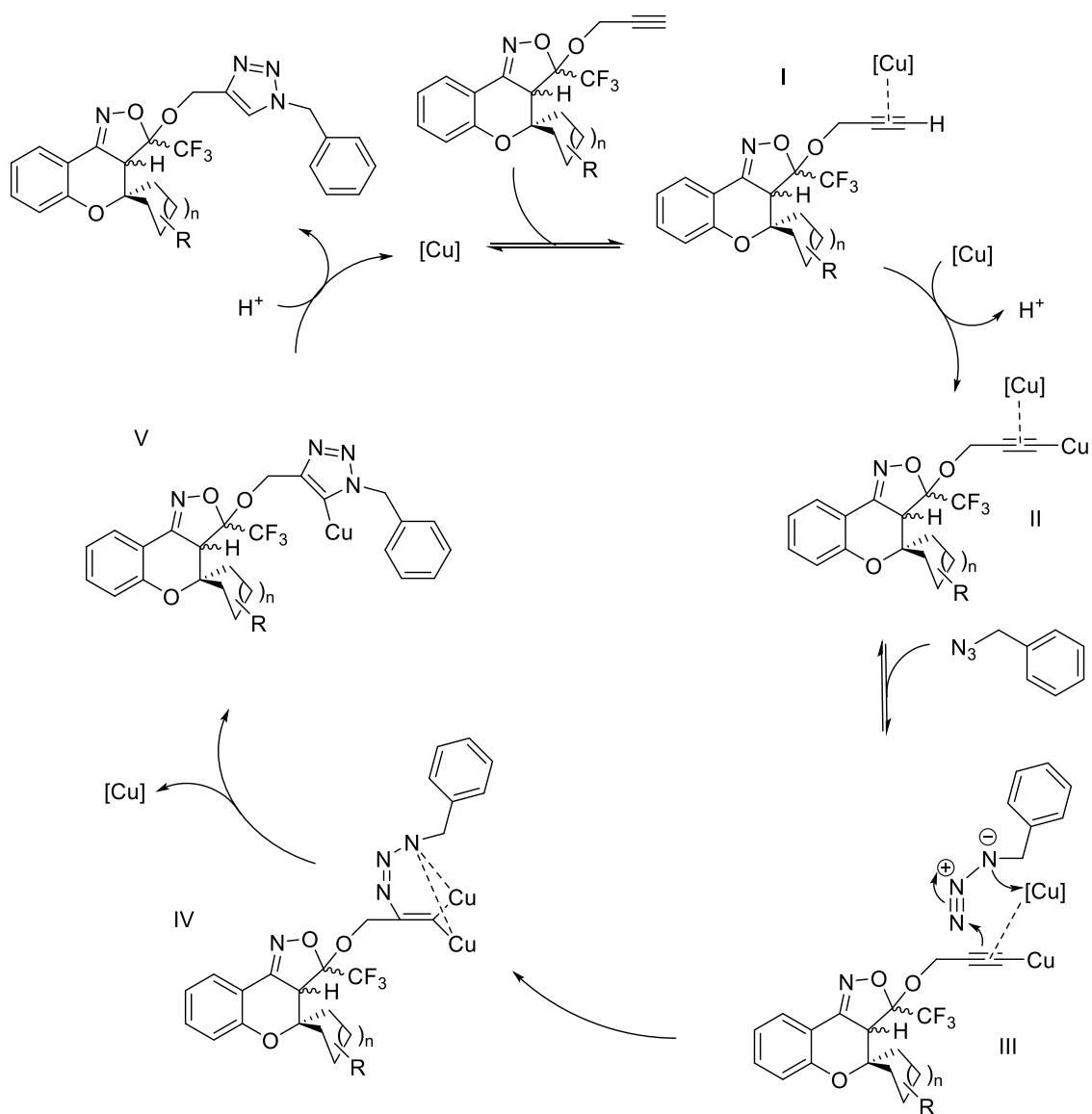
Figura 40 – Representação estrutural em 3D dos alcinos **10a** (esquerda) e **10e** (direita), mostrando o impedimento estérico na vizinhança da tripla ligação.



O mecanismo para a formação de triazóis **12a-e** a partir de alcinos terminais (**10a-e**) e benzil azida (**11**), catalisadas por cobre, conforme descrito na literatura,⁵⁵ está demonstrado no Esquema 38.

O ciclo catalítico começa com a inserção do cobre na tripla ligação **I**, em seguida outro átomo de cobre substitui o hidrogênio terminal da tripla **II**. Neste ponto, com a tripla polarizada, ocorre o ataque na azida orgânica **III**. Em seguida ocorre a remoção do cobre **IV** e inserção de um próton **V** formando assim o triazol.

Esquema 38

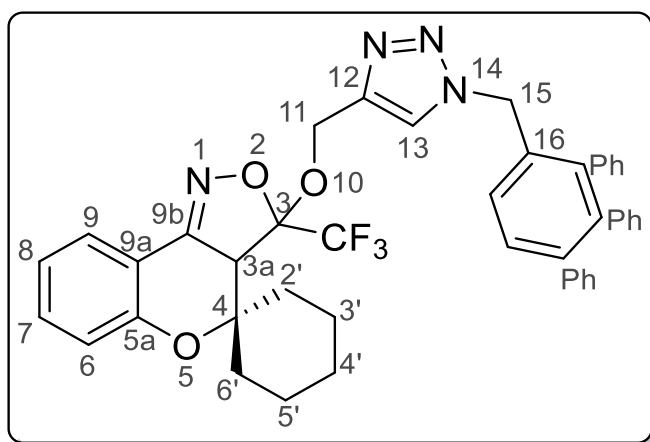


3.7.2 Identificação espectrométrica dos triazóis 12a-e

Nesta seção será discutida a atribuição de sinais de RMN ¹H e ¹³C assim como o padrão de fragmentação do espectro de massas por impacto de elétrons.

Em uma abordagem semelhante à adotada anteriormente, será discutida a estrutura do composto **12b**. Na Figura 41, pode-se observar a numeração adotada para os átomos a fim de melhor identificá-los.

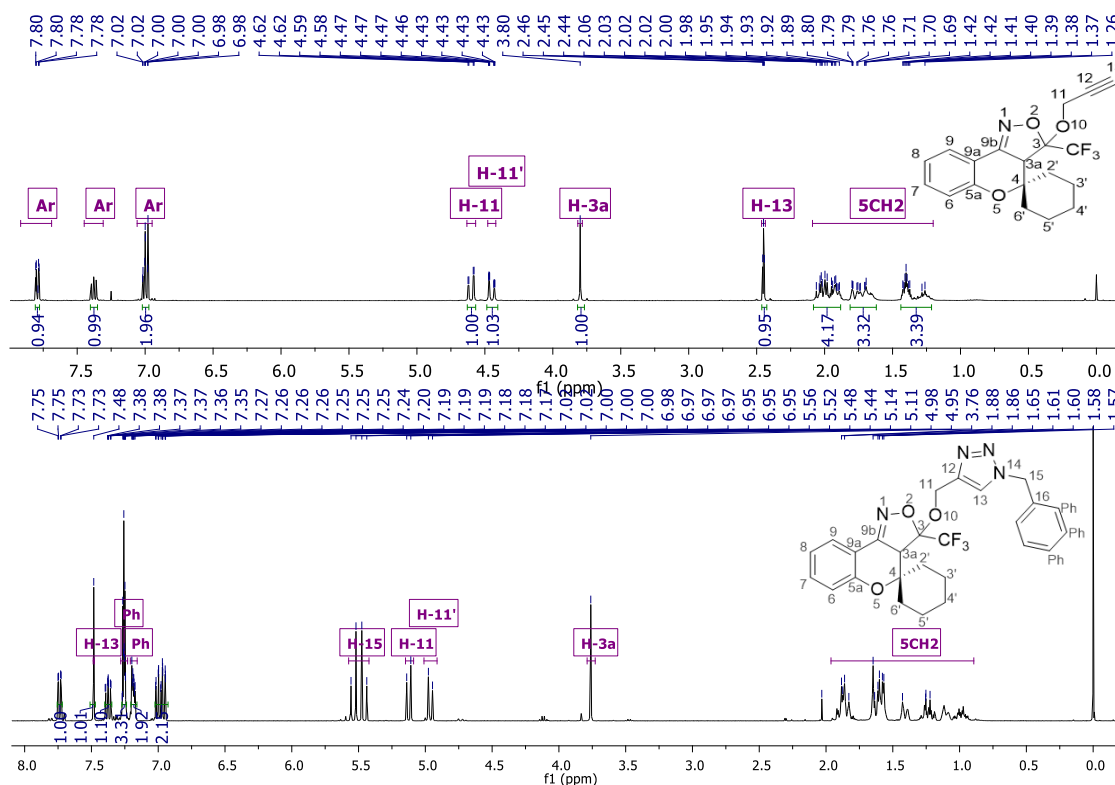
Figura 41 – Representação estrutural demonstrando a numeração adotada para o composto **12b**.



3.7.2.1 RMN de ^1H e ^{13}C

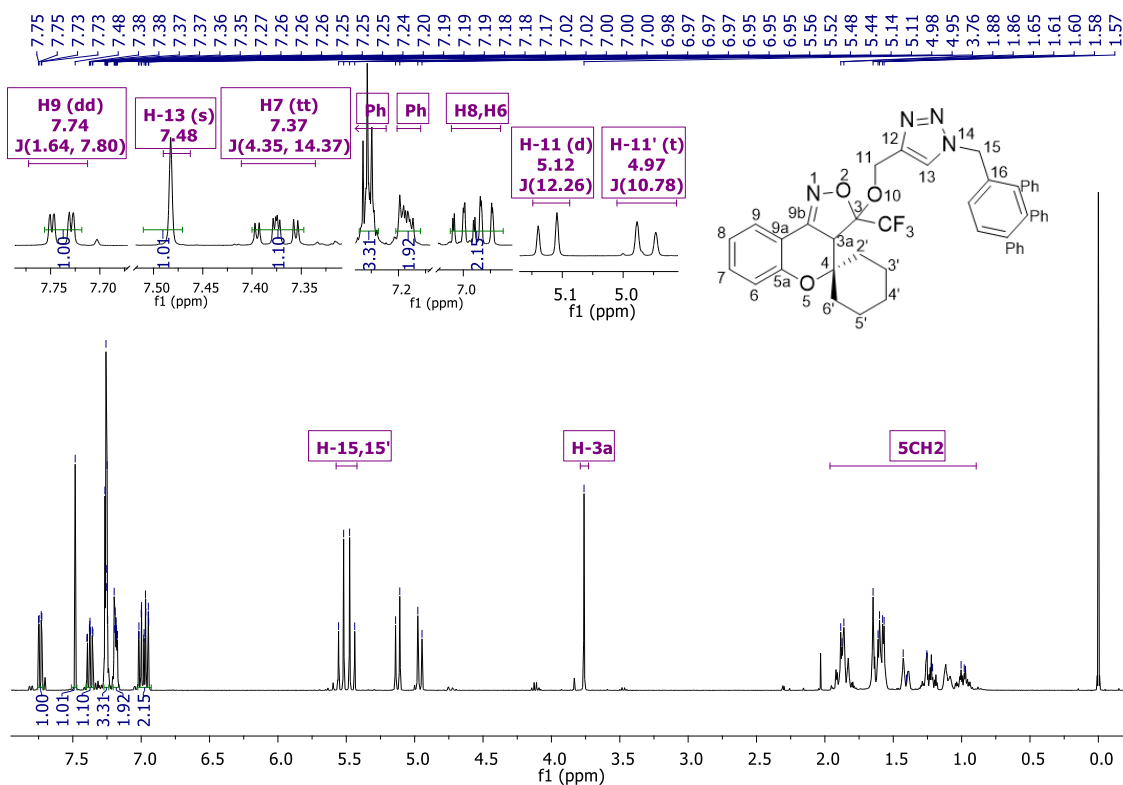
Considerando os espectros de RMN ^1H , apresentado anteriormente para o alcino **10b** e do presente triazol **12b** a atribuição dos novos sinais no espectro foi feita mediante comparação. Na Figura 42 podemos ver a comparação entre os dois espectros de RMN ^1H adquiridos em clorofórmio-*d* à 400 MHz. O aparecimento de um sinal similar a um quarteto em δ 5,51 ppm, são na verdade dois dupletos, referentes a sinais diastereotópicos H-15 e H-15'. Além disso, o aparecimento de um simpleto em δ 7,48 ppm refere-se ao hidrogênio do triazol (H-13), além de dois multipletos em δ 7,28 – 7,22, e 7,20 – 7,16 ppm, que compreendem os hidrogênios do grupo fenil. Ainda, pode-se notar o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio do alcino terminal em δ 2,45 ppm.

Figura 42 – Espectros de RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz mostrando um comparativo entre o alcino **10b** (superior) e o triazol **12b** (inferior).



Observando o espectro de RMN ^1H em clorofórmio-*d*, à 400 MHz, representado na Figura 43, pode-se notar que os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos do anel benzopirano (H-6-9) não sofreram deslocamentos significativos em relação aos materiais de partida. Os sinais para aos núcleos (H-6-9) são apresentados na forma de um duplo duplete (H-9) em δ 7,74 ppm com $^2J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz e $^3J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, um triplo triplete (H-7) em δ 7,37 ppm com $^2J_{\text{H-H}} = 14,4$ Hz $^3J_{\text{H-H}} = 4,35$ Hz, e por um multipletto (H-8 e 6) δ 7,02 – 6,93 ppm. O sinal referente ao hidrogênio H-3a, apresenta-se na forma de um simpleto em δ 3,76 ppm. Os sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos da porção espirocarbocíclica formam um multipletto em δ 1,96 – 0,89 ppm, este sinal, apresentou no geral um deslocamento para campo alto, quando comparado ao espectro do alcino **10b**, isso pode ser explicado pelo término do efeito de desblindagem gerado pela tripla ligação, uma vez que este grupo localizava-se paralelamente ao anel espirocarbocíclico.

Figura 43 – Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 à 400 MHz, do composto **12b**.

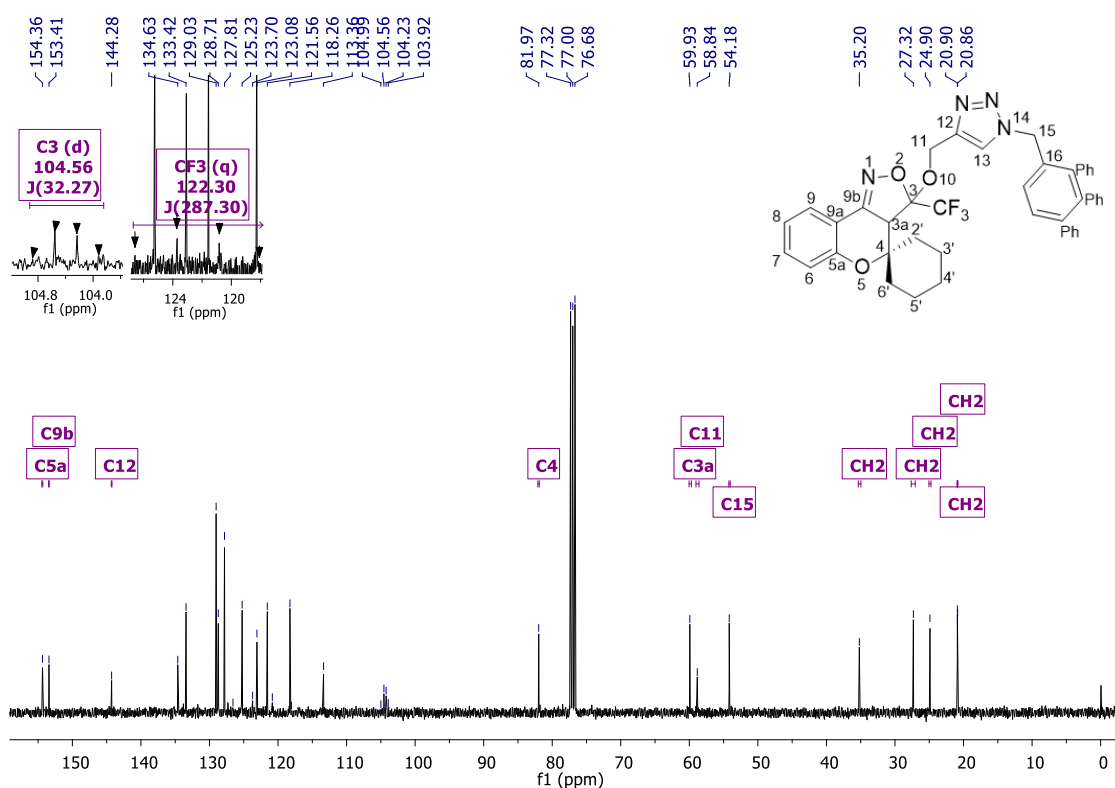


Com relação ao espectro de RMN ^{13}C registrado em clorofórmio-*d* à 100 MHz, este se mostrou mais complexo para a interpretação, devido à grande população de sinais com deslocamentos químicos próximos. Desta forma, foram primeiramente definidos os sinais característicos do espectro, e para a identificação dos demais sinais, foi realizada a comparação o espectro de RMN ^{13}C atribuído com a ajuda do espectro de RMN 2D HMBC para a molécula **12e**, o qual pode ser visto nos anexos.

Os sinais referentes aos carbonos C-5a e C-9b, em δ 154,3 e 153,6 ppm respectivamente, possuem deslocamentos químicos muito próximos aos observados para o alcino **10b**. De mesma forma grande parte dos sinais pode ser atribuída por comparação. Os carbonos aromáticos da porção benzopirânica, aparecem em δ 133,4, 125,3, 121,6, 118,2 e 113,3 ppm sendo referentes aos núcleos C-7, C-9, C-8, C-6 e C-5a respectivamente. Ainda nesta região do espectro podemos observar o aparecimento de novos sinais, em δ 144,3 ppm, oriundo do C-12, e em δ 123,1 ppm referente a C-13, que compõem os carbonos do ciclo triazólico. Pode-se observar também os sinais pertinentes a fenila em δ 134,6, 129,3, 128,7 e 127,8 ppm. O grupo trifluorometila aparece como um quarteto característico em δ 122,2 ppm, com $^1J_{\text{F-C}} = 287$ Hz, enquanto que C-3 aparece

como quarteto em δ 104,4 ppm, com $^2J_{F-C} = 32$ Hz. Para os carbonos alquílicos, podemos ver primeiramente o sinal produzido pelo carbono espiro (C-4), o qual aparece em δ 81,9 ppm. Próximo do sinal referente ao carbono C-3a em δ 59,9 ppm podemos encontrar os metilenos ligados ao anel triazólico, sendo estes atribuídos como C-11, δ 58,8 ppm e C-15, δ 54,2 ppm. Na região de campo alto podemos observar finalmente os sinais produzidos pelos carbonos da porção espirocárbocíclica. A atribuição completa pode ser vista na Figura 44.

Figura 44 – Espectro de RMN ^{13}C em $CDCl_3$ à 100 MHz, do composto **12b**.



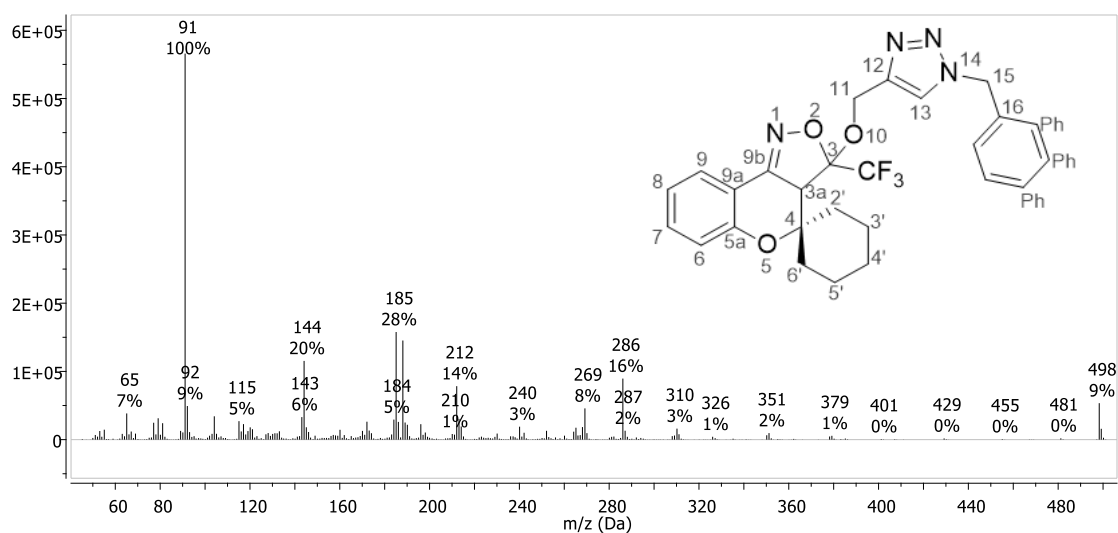
3.7.2.2 Espectrometria de massas

Não foi possível obter todos os espectros de massas referente a classe de triazóis **12a-e** sintetizada. No entanto o espectro de massas por impacto de elétrons foi obtido para o composto **12b** e este será discutido nesta parte.

A partir do espectro da Figura 45 foi possível observar a ausência de sinais muito intensos, comparados aos espectros anteriormente discutidos. O sinal com (m/z : 498) representa o íon molecular, enquanto que o sinal com (m/z : 310) representa o íon

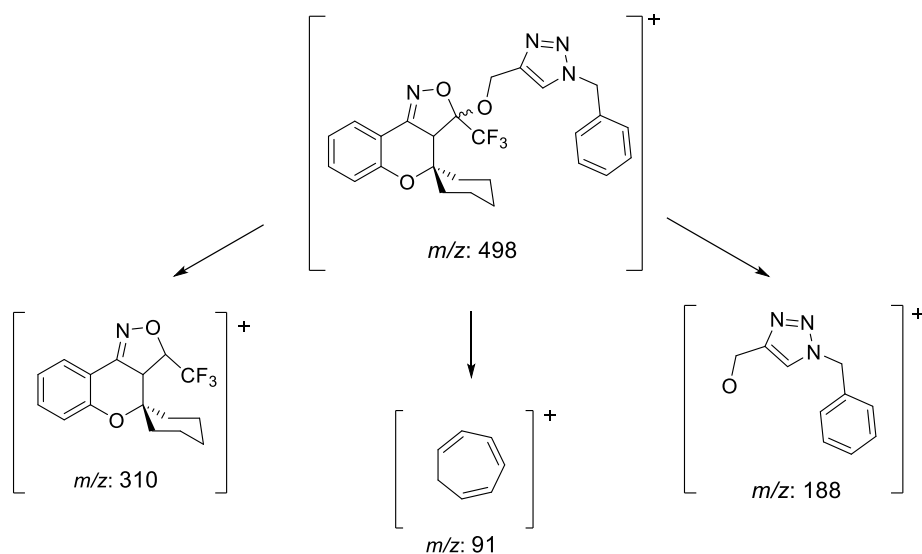
resultante da clivagem do éter, sem resultar na formação de isoxazol. O sinal em (m/z : 188) por sua vez evidencia o íon da porção triazólica, separada da molécula pela clivagem da ligação entre o oxigênio (10) e o carbono (3). O sinal em (m/z : 91), o mais abundante, denuncia a formação do íon tropilho, proveniente da quebra e rearranjo do grupo benzílico.

Figura 45 – Espectro de massas EI (70eV) do composto **12b**.



As estruturas dos fragmentos pode ser observada no Esquema 39.

Esquema 39



4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Equipamentos

4.1.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , foram registrados em um espectrômetro BRUKER AVANCE III 600, BRUKER AVANCE III 400 e BRUKER DPX-200, realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear – Lab. RMN, anexo ao prédio 18 e Núcleo de Análises e Pesquisas Orgânicas – NAPO, prédio 15 ambos do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil.

Os dados de ^1H , ^{13}C , ^{19}F registrados no aparelho BRUKER DPX-400 ou BRUKER AVANCE III DPX-600, foram obtidos em tubos de 5 mm na temperatura de 298 – 323 K em clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna para ^1H e ^{13}C e CFCl_3 como referência externa para ^{19}F .

4.1.2 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Electrothermal MEL-TEMP 3.0 utilizando capilares fechados.

4.1.3 Análise Elementar

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

4.1.4 Análise de Massa de alta Resolução

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um Cromatógrafo a líquido com sistema Acquity UPLC e espectrômetro de massa do tipo quadrupolo e tempo de voo, modelo XEVO G2 Q-TOF (Waters, Milford, MA, USA), localizado no departamento de química da UFSM, no prédio 21. As amostras foram diluídas em mistura acetonitrila: H_2O na proporção 1:1, contendo 0,1% (v/v) de ácido fórmico, e analisadas

por infusão direta na probe de eletrospray no modo positivo (ESI+). O controle e aquisição dos dados foram feitos usando o software MassLynx V 4.1. Uma alça de amostragem de 250 μL foi carregada com a amostra. A vazão da infusão foi de 20 $\mu\text{L min}^{-1}$ e as condições de ionização estão descritas a seguir:

- * Capilar: 2,5 kV
- * Cone de amostragem: 30 V
- * Cone de extração: 4,0 V
- * Fonte: 150 °C
- * Dessolvatação: 400 °C
- * Vazão de N_2 no cone de amostragem: 10 L h^{-1}
- * Vazão de N_2 da dessolvatação: 500 L h^{-1}
- * Faixa de massa monitorada: 50 a 1000 Da

4.1.5 Difração de raios-X

A difração de Raios X de mono cristal foram realizadas em difratômetros D8 Quest Bruker Photon CMOS Detector,⁵⁶ com radiação $\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ com resolução $(\sin\theta/\lambda)_{\text{max}} = 0,60 \text{ \AA}^{-1}$ a temperatura de 298 K; D8 Venture Bruker Photon CMOS Detector com radiação $\text{MoK}\alpha$ $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ com resolução $(\sin\theta/\lambda)_{\text{max}} = 0,60 \text{ \AA}^{-1}$ a temperatura de 100 K, do departamento de química, prédio 18 da UFSM. A estrutura foi resolvida utilizando o pacote SHELXS-2013⁵⁷ utilizando métodos diretos e refinada utilizando SHELXS-2013⁵⁷ em F2 para todas as reflexões. Átomos não hidrogenóides foram refinados utilizando parâmetros de deslocamentos anisotrópicos. A posição dos átomos hidrogenóides foram calculadas para as posições idealizadas.

4.2 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.⁵⁸ Os reagentes e solventes utilizados estão descritos na Tabela 11.

4.2.1 Reagentes e solventes

Tabela 11 – Reagentes e Solventes utilizados neste trabalho.

Reagentes	Solventes
2-Hidróxi-acetofenona (Sigma-Aldrich);	Acetato de Etila (Vetec e Synth);
Ciclopentanona (Sigma-Aldrich);	Ácido acético (synth)
Ciclohexanona (Sigma-Aldrich);	Hexano (Brentag)
Cicloheptanona (Sigma-Aldrich);	DMSO (Synth)
4-Metil-ciclohexanona (Sigma-Aldrich);	Álcool <i>terc</i> -butílico
4- <i>terc</i> -butil-ciclohexanona (Sigma-Aldrich);	THF (Synth)
Pirrolidina (Sigma-Aldrich);	DMF (Vetec)
Ortoformiato de trimetila (Sigma-Aldrich);	Benzeno (Synth)
Ácido <i>p</i> -tolueno sulfônico (Sigma Aldrich);	Acetona (Synth)
Anidrido trifluoracético (Sigma Aldrich);	Álcool Etílico (Vetec e Synth);
Carbonato de Sódio Anidro (Synth);	Álcool Metílico (Vetec e Synth);
Piridina (Merck);	Clorofórmio (Vetec): destilado sobre
Pentóxido de Fósforo (Vetec);	P ₂ O ₅ ;
Sulfato de Sódio Anidro P.A. (Synth);	CDCl ₃
Cloridrato de Hidroxilamina (Vetec);	
Bicarbonato de sódio (vetec);	
Brometo de propargila (Sigma Aldrich);	
Carbonato de potássio (Vetec);	
Cloreto de sódio (Synth);	
Iodeto de potássio (Vetec);	
Cloreto de Benzila (Vetec);	
Azida de sódio (Sigma-Aldrich);	
Iodeto de Cobre (Vetec);	
Cloreto de Tionila (Sigma-Aldrich);	

4.3 Procedimentos Experimentais Sintéticos

4.3.1 Procedimento geral para a síntese de espiro-croman-4-onas (**3**)

Conforme descrita inicialmente por Kabbe⁴³ e aperfeiçoado por Bonacorso,¹⁰ os compostos espiro-croman-4-onas foram obtidos da seguinte forma:

Em um balão de 100 mL foi adicionado 2-hidroxi-acetofenona (**1**) (6,8 g, 50 mmol), da cetona cíclica (**2a-e**) (50 mmol) e de pirrolidina (3,55 g, 4,1 mL, 50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 6 horas a uma temperatura de 110 °C. Após o tempo reacional, a pirrolidina foi removida sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o óleo resultante foi destilado sob pressão reduzida. As respectivas espiro-croman-4-onas **3** foram obtidas na forma de óleos em rendimentos de 56 – 95 %.

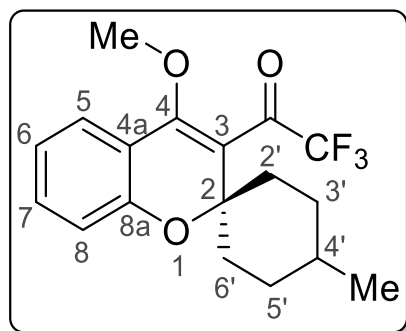
4.3.2 Procedimento geral para a síntese de 2,2,2-trifluór-1-[4-metóxi-espiro(2H-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanonas (**6a-e**)

Os compostos **6a-c** foram sintetizados seguindo a metodologia previamente estabelecida.²⁵ Esta metodologia foi estendida para a obtenção dos compostos **6d-e**.

Em um sistema flambado, dotado de condensador de refluxo e tubo secante foram adicionados espiro[croman-2,1'-cicloalcan]-4-ona (**3a-e**) (25 mmols), ortoformiato de trimetila (5,47 mL, 50 mmol), metanol anidro (30 mL) e quantidade catalítica de ácido p-toluenosulfônico (0,02g, 0,01 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C por 48 horas. Após o tempo reacional foi adicionado carbonato de sódio anidro e filtrou-se a mistura. O solvente foi então removido sob pressão reduzida obtendo-se desta forma uma mistura de acetal(**4a-e**) e enol éter (**5a-e**) na forma de um óleo. Em seguida a mistura de acetal e enol éter foi solubilizada em clorofórmio anidro (20 mL) e piridina (4,43 mL, 55 mmols). O sistema reacional foi resfriado e mantido a 0 – 5 °C e foi adicionado gota a gota uma solução de anidrido trifluoracético (7,61 mL, 55 mmols) em clorofórmio anidro (10 mL). Após adicionado, a mistura foi mantida a 50 °C por 36 horas. Após o término do tempo reacional, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 10 %, (3 X 30 mL), e água (1 X 30 mL). A fase orgânica foi seca sob carbonato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por coluna

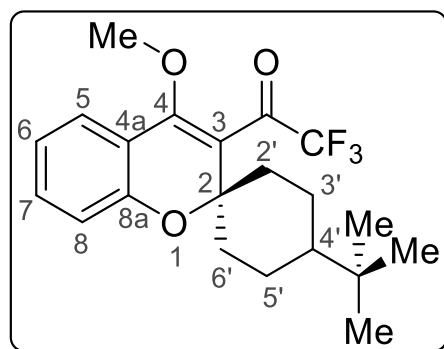
cromatográfica empregando sílica gel e hexano como eluente obtendo rendimentos de 32 – 69 %.

2,2,2-Triflúor-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona,
(6d)



Sólido amarelo, rendimento 55 %, pf. 38-43 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,38 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H, Ar), 7,36 – 7,31 (m, 1H, Ar), 6,99 (m, 2H, Ar), 3,84 (s, 3H, O-Me), 2,03 – 1,92 (m, 3H, CH_2CH_2), 1,77 (, 2H, CH_2), 1,54 – 1,35 (m, 4H, 2CH_2), 0,93 (s, 3H, Me). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 184,4 ($J = 38$ Hz, C=O), 158,4 (C-8a), 155,6 (C-4), 132,7 (C-7), 124,4 (C-5), 121,5 (C-6), 118,2 (C-8), 117,8 (C-4a), 115,5 (q, $J = 290$ Hz, CF_3), 81,1 (C-2), 61,2 (O-Me), 32,9 (2-CH_2), 31,3 (CH), 29,9 (2CH_2), 22,4 (Me). CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 340 (M^+ , 13), 283 (100), 270 (2), 243 (2). HRMS (ESI), m/z : Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{O}_3^+$ 341,1359 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; encontrado 341,1355.

1-(4'-(*terc*-Butil)-4-metóxiespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona, (6e)



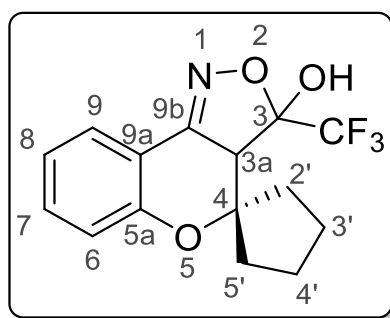
Sólido amarelo, rendimento 32 %, pf. 48-49 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar), 7,36 – 7,31 (m, 1H, Ar), 7,03 – 6,92 (m, 2H, Ar), 3,84 (s, 3H, O-Me), 2,42 – 0,96 (m, 9H, CH, 4CH_2), 0,88 (s, 9H, Me). RMN ^{13}C (100 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 184,3 (q, $J = 38$ Hz, C=O), 158,3 (C-8a), 155,5 (C-4), 132,7 (C-7), 124,4 (C-5), 121,4 (C-6), 118,2 (C-8), 118,0 (C-3), 117,8 (C-4a), 115,4 (q, $J = 290$ Hz, CF₃), 81,1 (C-2), 61,2 (O-Me), 46,5 (CH), 33,3 (2CH₂), 32,4 (C-Me₃), 27,5 (3Me), 22,1 (2CH₂). CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 382 (M⁺, 8), 325, (3), 283 (100), 285 (3). HRMS (ESI), m/z : Calculado para C₂₁H₂₆F₃O₃⁺ 383,1828 [M + H]⁺; encontrado 383,1856.

4.3.3 Síntese de 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-ols, (7a-e)

Em um balão foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,140 g, 2 mmol) e bicarbonato de sódio (0,168 g, 2 mmol) e metanol (15 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos, após foi adicionado 2,2,2-triflúor-1-[4-metóxi-espiro(2*H*-cromen-2,1'-cicloalcan)-3-il]etanona (**6a-e**) (1 mmol), e a reação foi aquecida a 60 °C por 24 horas. Após o tempo reacional o solvente foi removido sob pressão reduzida e purificado em coluna cromatográfica empregando sílica gel, e hexano/ acetato de etila (19:1) v.v obtendo o produto na forma de um sólido branco com rendimentos de 65 – 84 %.

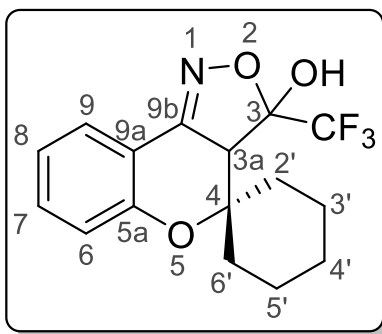
3-(Trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol (7a)



Sólido branco, rendimento 72%, pf. 132-133 °C. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,8 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,4 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar), 7,07 – 6,87 (m, 2H, Ar), 4,38 (s, 1H, OH), 3,97 (s, 1H, H-3a), 2,32 – 1,51 (m, 8H, 4-CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,1 (Ar), 153,4 (C-9b), 133,3 (Ar), 125,6 (Ar), 122,1 (q, $J = 285$ Hz, CF₃), 121,7 (Ar), 118,6 (Ar), 113,6 (Ar), 103 (q, $J = 34$ Hz, C-3), 91,2 (C-4), 53,9 (C-3a), 37,1 (CH₂), 33,2 (CH₂), 24,4 (CH₂), 24,3 (CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -83,48. CG-

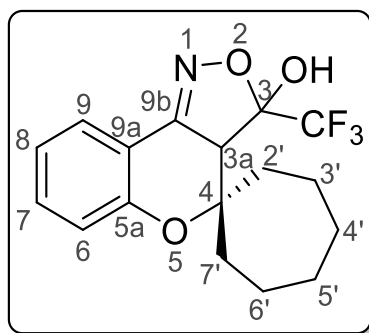
EM (IE, 70 eV): m/z (%) 313 (M⁺, 100), 296 (11), 244 (25), 198 (82). Anal. Calculado para C₁₅H₁₄F₃NO₃: C 57,51; H 4,50; N 4,47 %. Encontrado: C 57,72; H 4,59; 4,37 %.

3-(Trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7b**)



Sólido branco, rendimento 81 %, pf. 152-153 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,03 – 6,96 (m, 2H, Ar), 4,09 (s, 1H, OH), 3,72 (s, 1H, H-3a), 2,10 – 1,18 (m, 8H, 5CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154,4 (Ar), 152,9 (C-9b), 133,4 (Ar), 125,4 (Ar), 122,1 (q, *J* = 285 Hz, CF₃), 121,7 (Ar), 118,3 (Ar), 113,5 (Ar), 103,2 (q, *J* = 33 Hz, C-3), 81,9 (C-4), 57,6 (C-3a), 35,2 (CH₂), 27,5 (CH₂), 25,1 (CH₂), 21,1 (CH₂), 21 (CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -83,23. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 327 (M⁺, 100), 310 (10), 258 (29), 240 (30), 212 (49). Anal. Calculado para C₁₆H₁₆F₃NO₃: C 58,71; H 4,93; N 4,28 %. Encontrado: C 58,86; H 4,91; 4,31 %.

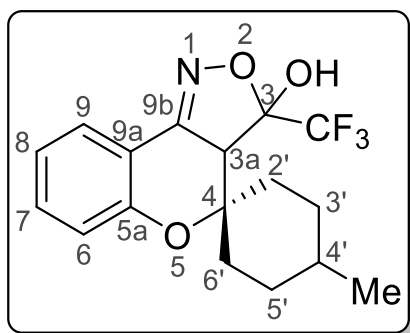
3-(Trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol (**7c**)



Sólido branco, rendimento 65 %, pf. 123-124 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar), 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,01 – 6,96 (m, 2H, Ar), 4,35

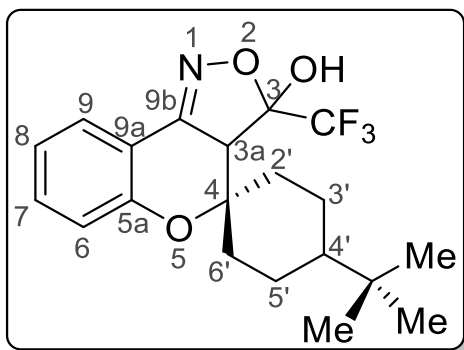
(s, 1H, OH), 3,76 (s, 1H, H-3a), 2,19 – 1,35 (m, 12H, 6CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154,9 (Ar), 153,3 (C-9b), 133,5 (Ar), 125,4 (Ar), 122,2 (q, *J* = 285 Hz, CF₃), 121,7 (Ar), 118,4 (Ar), 113,4 (Ar), 103,4 (q, *J* = 33 Hz, C-3), 85,4 (C-4), 59,3 (C-3a), 40,1 (CH₂), 31,6 (CH₂), 28,6 (CH₂), 28 (CH₂), 22,5 (CH₂), 21,9 (CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ -83,16. CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 327 (M⁺, 100), 324 (28), 272 (38), 254 (33) 198 (40). Anal. Calculado para C₁₇H₁₈F₃NO₃: C 59,82; H 5,32; N 4,10 %. Encontrado: C 59,56; H 5,24; N 4,07 %.

4'-Metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7d**)



Sólido branco, rendimento 78% pf. 151-153 °C. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H Ar), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar), 7,04 – 6,97 (m, 2H, Ar), 4,14 (s, 1H, OH), 3,74 (s, 1H, H3a), 2,30 – 1,04 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, Me). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154,3 (Ar), 152,9 (C-9b), 133,4 (Ar), 125,3 (Ar), 122 (q, *J* = 285 Hz, CF₃), 121,7 (Ar), 118,3 (Ar), 113,4 (Ar), 103 (q, *J* = 34 Hz, C-3), 81,4 (C-4), 57,1 (C-3a), 35,1 (CH₂), 31,5 (CH₂), 29,6 (CH), 29,5 (CH), 27,4 (CH₂), 22,3 (Me). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -83,25. CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 341 (M⁺, 100), 324 (12), 272 (25), 254 (31), 185 (35). Anal. Calculado para C₁₇H₁₈F₃NO₃: C 59,82; H, 5,32; N 4,10 %. Encontrado: C 59,92; H 5,3; N 4,20 %.

4'-(*tert*-Butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol (**7e**)

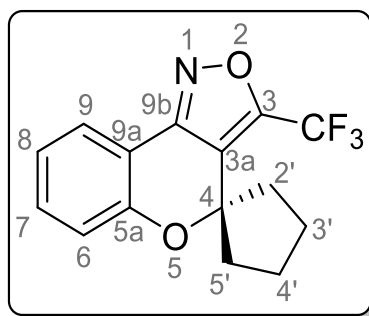


Sólido branco, rendimento 84%, pf. 152-154 °C. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,81 – 7,78 (m, 1H, Ar), 7,41 – 7,37 (m, 1H, Ar), 7,04 – 6,94 (m, 2H, Ar), 4,03 (s, 1H, OH), 3,77, (s, 1H, H-3a), 2,21 – 0,93 (m, 9H, 4 CH_2 , CH), 0,87 (s, 9H, 3Me). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 154,3 (Ar), 152,9 (C-9b), 133,4 (Ar), 125,3 (Ar), 122 (q, $J = 285$ Hz, CF_3), 121,7 (Ar), 118,3 (Ar), 113,5 (Ar), 103 (q, $J = 34$ Hz, C-3), 81,4 (C-4), 57,1 (C-3a), 46,7 (CH), 35,4 (CH_2), 32,4 (C-Me $_3$), 27,8 (CH_2), 27,5 (3Me), 21,8 (CH_2), 21,8 (CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -83,19. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 383 (M^+ , 100), 366 (13), 308 (26), 268 (25), 212 (41). HRMS (ESI), m/z : Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_3^+$ 384,1781 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; Encontrado 384,1779.

4.3.4 Síntese de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos], (**8a-e**)

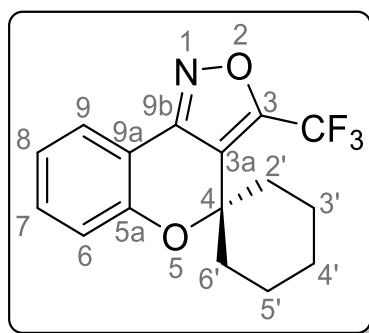
Em um sistema de refluxo dotado de funil de adição foi adicionado **7a-e**, (1 mmol), piridina anidra (1,05 mL, 13 mmols) e benzeno anidro (10 mL), à esta mistura foi adicionado lentamente uma solução de cloreto de tionila (0,47 mL, 6,46 mmols), em benzeno anidro (10 mL). Após a adição, o sistema foi aquecido a 60 °C por uma hora. Após o tempo reacional, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 10 % (3 x 20 mL) e uma solução de cloreto de sódio saturada (1 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob carbonato de sódio anidro e o solvente foi removido em rota evaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia empregando sílica gel 60 e hexano como eluente obtendo assim os produtos com rendimentos de 76 – 95 %.

3-(Trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentano] (**8a**)



Sólido amarelo claro, rendimento 91%, pf. 57 – 58 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,88 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H, Ar), 7,40 – 7,33 (m, 1H, Ar), 7,06 (td, $J = 7,6, 1,0$ Hz, 1H, Ar), 6,97 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H, Ar), 2,30 (m, 2H, CH_2), 2,08 – 1,92 (m, 4H, 2CH_2), 1,91 – 1,80 (m, 2H, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156 (C-5a), 153,8 (C-9b), 149,9 (q, $J = 42$ Hz, C-3), 133 (Ar), 124,6 (Ar), 122,5 (Ar), 119,3 (q, $J = 2$ Hz, C-3a), 118,8 (Ar), 118,7 (q, $J = 271$ Hz, CF_3), 113 (Ar), 86,1 (C-4), 40,1 (2CH_2), 24,2 (2CH_2). RMN ^{19}F (565 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -60,35. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 295 (M^+ , 74), 267 (22), 226 (100), 198 (74) Anal. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$: C 61,02; H 4,10; N 4,74 %. Encontrado: C 60,98; H 4,19; N 4,7 %.

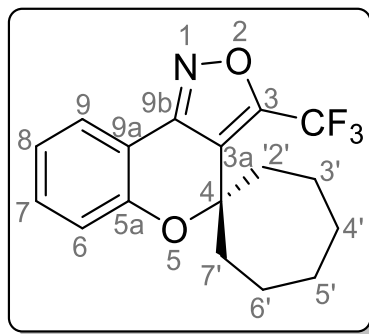
3-(Trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**8b**)



Sólido amarelo claro, rendimento 95 %, pf. 79 – 80 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,90 – 7,87 (m, 1H, Ar), 7,43 – 7,38 (m, 1H, Ar), 7,10 – 7,05 (m, 2H, Ar), 2,23 – 1,22 (m, 10H, 5CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,6 (C-5a), 153,3 (C-9b), 150,4 (q, $J = 42$ Hz, C-3), 133 (Ar), 124,5 (Ar), 122,2 (Ar), 120,5 (q, $J = 2$ Hz, C-3a), 118,5 (Ar), 118,5 (q, $J = 271$ Hz, CF_3), 112,9 (Ar), 76,9 (C-4), 35,2 (2CH_2), 24,8 (CH_2),

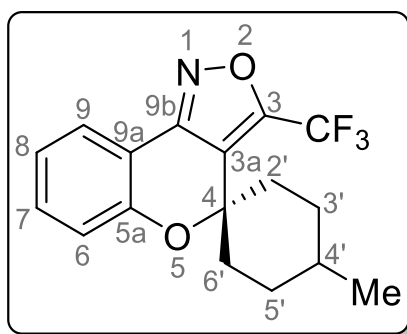
20,9 (2CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -59,68. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 309 (M⁺, 83), 280 (19), 266 (35), 240 (91), 212 (100), 184 (25). Anal. Calculado para C₁₆H₁₄F₃NO₂: C 62,13; H 4,56; N 4,53%. Encontrado: C 62,12; H 4,64; N 4,51%.

3-(Trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano] (**8c**)



Óleo amarelo claro, rendimento 76 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,88 – 7,86 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 2H, CH₂), 2,01 – 1,54 (m, 10H, 5CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,2 (Ar), 153,4 (C-9b), 150,3 (q, *J* = 42 Hz, C-3), 132,9 (Ar), 124,3 (Ar), 122,2 (Ar), 121,8 (C-3a), 118,6 (q, *J* = 270 Hz, CF₃), 118,5 (Ar), 112,8 (Ar), 80,3 (C-4), 39,4 (CH₂), 27,7 (2CH₂), 21,4 (2CH₂). NMR ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -59,78. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 323 (M⁺, 88), 294 (18), 280 (41), 254 (100), 226 (90). Anal. Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO₂: C 63,15; H 4,99; N 4,33 %. Encontrado: C 63,21; H 5,04; N 4,34 %.

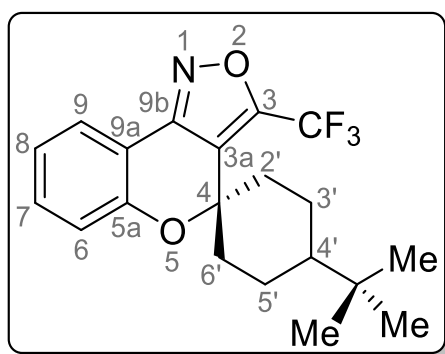
4'-Metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**8d**)



Sólido amarelo claro, rendimento 80 %, pf. 56-60 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,87 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H, Ar), 7,42 – 7,36 (m, 1H, Ar), 7,10 – 7,04 (m, 2H, Ar), 2,22 – 1,32 (m, 9H, 4CH₂, CH), 1,00 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H, Me). RMN ¹³C (100 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 155,7 (Ar), 153,3 (C-9b), 150,4 (q, $J = 42$ Hz, C-3), 133 (Ar), 124,5 (Ar), 122,3 (Ar), 120,4 (q, $J = 2$ Hz, C-3a), 118,6 (q, $J = 271$ Hz, CF₃), 113 (Ar), 76,5 (C-4), 35,4 (2CH₂), 31,5 (CH), 29,5 (2CH₂), 22,3 (Me). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -59,14. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 323 (M⁺, 100), 308 (34), 280 (28), 266 (65), 254 (93), 226 (77), 212 (55). Anal. Calculado para C₁₇H₁₆F₃NO₂: C 63,15; H 4,99; N 4,33; Encontrado: C 63,24; H 5,07; N 4,29 %.

4'-(*terc*-Butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**8e**)



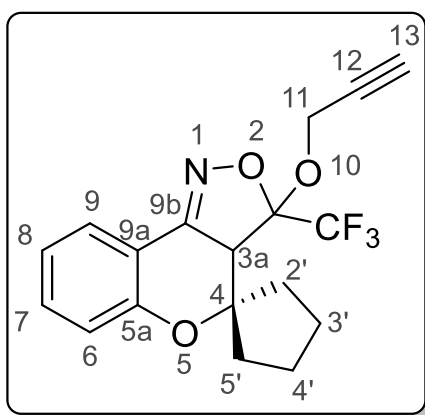
Sólido amarelo claro, rendimento: 78 %, pf. 130-131 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,93 – 7,89 (m, 1H, Ar), 7,45 – 7,40 (m, 1H, Ar), 7,13 – 7,06 (m, 2H, Ar), 2,31 – 1,11 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0,96 (s, Hz, 9H, 3Me). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,7 (Ar), 153,3 (C-9b), 150,4 (q, $J = 42$ Hz, C-3), 132,9 (Ar), 124,5 (Ar), 122,4 (Ar), 120,3 (q, $J = 2$ Hz, C-3a), 118,6 (q, $J = 271$ Hz, CF₃), 118,6 (Ar), 113,1 (Ar), 76,6 (C-4), 46,7 (C-Me₃), 35,8 (2CH₂), 32,6 (CH), 27,5 (3Me), 21,9 (2CH₂). RMN ¹⁹F (565 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -59,7. CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 365 (M⁺, 100), 350 (18), 308 (81), 296 (56), 268 (70), 212 (83). Anal. Calculado para C₂₀H₂₂F₃NO₂: C 65,74; H 6,07; N 3,83; Encontrado: C 65,87; H 6,13; N 3,85 %.

4.3.5 Síntese de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (10a-e)

Em um balão com agitação magnética, foi adicionado a isoxazolina **7** (1 mmol), carbonato de potássio (0,196 g, 1,4 mmols), iodeto de potássio (0,030 g, 5 mol %) e DMF (2,5 mL), a mistura foi agitada por 30 minutos e após, foi adicionado brometo de propargila (**9**) (0,2 mL, 1,4 mmols). A reação foi agitada por 24 horas a temperatura

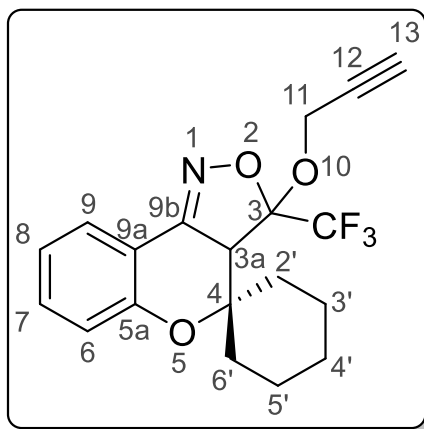
ambiente. Após o tempo reacional, foi adicionado água destilada a mistura (20 mL), e o produto foi extraído com hexano (3x 25 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi então removido a pressão reduzida e o produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica empregando sílica gel 60, e uma mistura de acetato de etila e hexano (1:19) v.v. como eluente obtendo produtos m rendimentos de 72 – 84 %.

3-(Prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentano] (**10a**)



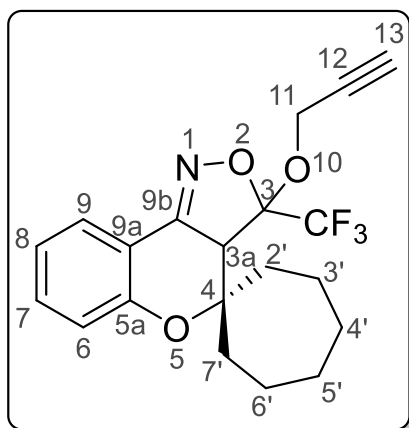
Óleo bege claro, rendimento 76 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,80 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, Ar), 7,39 – 7,32 (m, 1H, Ar), 7,02 – 6,97 (m, 1H, Ar), 6,94 – 6,90 (m, 1H, Ar), 4,63 (dd, $J = 15,2, 2,4$ Hz, 1H, H-11), 4,44 (dd, $J = 15,2, 2,4$ Hz, 1H, H-11'), 4,03 (s, 1H, H-3a), 2,43 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-13), 2,24 – 1,52 (m, 8H, 4 CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155,3 (C-5a), 154,1 (C-9b), 133,5 (C-7), 125,8 (C-9), 122,4 (q, $J = 265$ Hz, CF_3), 121,8 (C-8), 118,8 (C-6), 113,5 (C-5a), 104,1 (d, $J = 32$ Hz, C-3), 91,5 (C-4), 78,1 (C-120), 75,1 (C-13), 56,6 (C-3a), 53,3 (q, $J = 2,2$ Hz, C-11), 37,6 (CH_2), 33,6 (CH_2), 25 (CH_2), 24,7 (CH_2). CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 351 (M^+ , 42), 294 (10), 226 (68), 198 (100). Anal. Calculado para. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$: C 61,54; H 4,59; N 3,99; Encontrado: C 61,53; H 4,67; N 4,08 %.

3-(Prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**10b**)



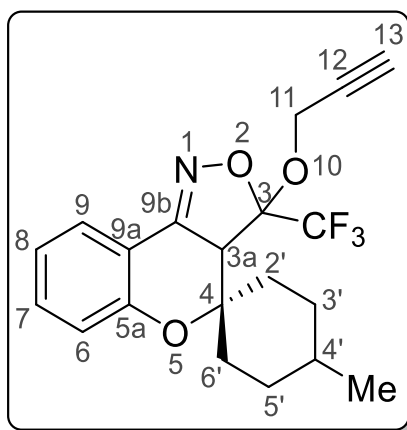
Sólido bege claro, rendimento 72 %, pf. 64-65 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,79 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,40 – 7,35 (m, 1H, Ar), 7,02 – 6,98 (m, 2H, Ar), 4,60 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H, H-11), 4,45 (dd, *J* = 15,3, 2,4 Hz, 1H, H-11'), 3,80 (s, 1H, H-3a), 2,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-13), 2,09 – 1,20 (m, 10H, 5CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,6 (C-5a), 153,5 (C-9b), 133,6 (C-7), 125,5 (C-9), 122,3 (q, *J* = 288, Hz, CF₃), 121,8 (C-8), 118,4 (C-6), 113,6 (C-5a), 104,2 (q, *J* = 32 Hz, C-3), 82,2 (C-4), 78,33 (C-12), 75,0 (C-13), 60,2 (C-3a), 53,3 (C-11), 35,5 (CH₂), 27,6 (CH₂), 25,2 (CH₂), 21,3 (CH₂), 21,1 (CH₂). CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 365 (M⁺, 50), 309 (15), 240 (84), 212 (100). Anal. Calculado para. C₁₉H₁₇F₃NO₃: C 62,46; H 4,97; N 3,83; Encontrado: C 62,44; H 5,06; N 3,80 %.

3-(Prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazoe-4,1'-cicloheptano] (**10c**)



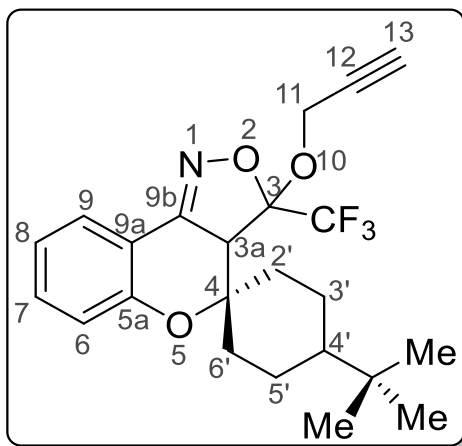
Óleo bege claro, rendimento 84 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,78 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H, Ar), 7,37 (dt, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 1H, Ar), 7,02 – 6,96 (m, 2H, Ar), 4,61 (dd, $J = 15,1, 2,6$ Hz, 1H, H-11), 4,45 (dd, $J = 14,4, 2,4$ Hz, 1H, H-11'), 3,85 (s, 1H, H-3a), 2,44 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-13), 2,21 – 1,37 (m, 12H, 6 CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 155 (C-5a), 153,8 (C-9b), 133,6 (C-7), 125,5 (C-9), 122,1 (q, $J = 289$ Hz, CF_3), 121,7 (C-8), 118,5 (C-6), 113,3 (C-5a), 104,3 (q, $J = 32,5$ Hz, C-3), 85,7 (C-4), 78,3 (C-12), 75,0 (C-13), 61,9 (C-3a), 53,3 (C-11), 40,2 (CH_2), 32,1 (CH_2), 29,1 (CH_2), 28,4 (CH_2), 22,7 (CH_2), 22,6 (CH_2). CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 379 (M^+ , 51), 323 (13), 254 (93), 226 (100). Anal. Calculado para. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$: C 63,32; H 5,31; N 3,69; Encontrado: C 63,16; H 5,44; N 3,65 %.

4'-Metil-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**10d**)



Óleo bege claro, rendimento, 72%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,82 – 7,76 (m, 1H, Ar), 7,41 – 7,35 (m, 1H, Ar), 7,03 – 6,97 (m, 2H, Ar), 4,61 (dd, $J = 15,2, 2,3$ Hz, 1H, H-11), 4,45 (dd, $J = 15,3, 2,3$ Hz, 1H, H-11'), 3,82 (s, 1H, H-3a), 2,44 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-13), 2,32 – 1,06 (m, 9H, 4 CH_2 , CH), 0,93 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, Me). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154,6 (C-5a), 153,6 (C-9b), 133,6 (C-7), 125,5 (C-9), 122,3 (q, $J = 288$ Hz, CF_3), 121,8 (C-8), 118,5 (C-6), 113,6 (C-9a), 104,2 (q, $J = 32$ Hz, C-3), 81,9 (C-4), 78,4 (C-12), 75,6 (C-13), 59,9 (C-3a), 53,3 (C-11), 35,4 (CH_2), 31,7 (CH_2), 29,8 (CH), 29,7 (CH_2), 27,6 (CH_2), 22,4 (Me). CG-EM (IE, 70 eV): m/z (%) 379 (M^+ , 57), 323 (20), 254 (100), 226 (93). Anal. Calculado para. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$: C 63,32; H 5,31; N 3,69; Encontrado: C 63,38; H 5,41; N 3,71 %

4'-(*tert*-Butil)-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**10e**)



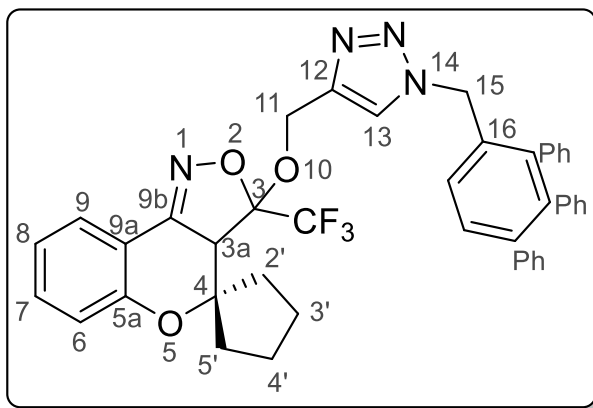
Sólido bege claro, rendimento 71 %, pf. 84 – 85 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,38 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,03 – 6,95 (m, 2H, Ar), 4,60 (dd, *J* = 15,3, 2,2 Hz, 1H, H-11), 4,45 (dd, *J* = 15,3, 2,3 Hz, 1H, H-11'), 3,83 (s, 1H, H-3a), 2,45 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, H-13), 2,23 – 1,01 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0,88 (s, 9H, 3Me). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,5 (C-5a), 153,6 (C-9b), 133,7 (C-7), 125,5 (C-9), 122,3 (q, *J* = 288 Hz, CF₃), 121,8 (C-8), 118,4 (C-6), 113,57 (s), 104,16 (q, *J* = 32,6 Hz), 81,90 (C-4), 78,39 (C-12), 75,05 (C-13), 59,78 (C-3a), 53,27 (C-11), 46,83 (CH), 35,74 (CH₂), 32,57 (C-Me₃), 27,94 (CH₂), 27,63 (Me₃), 22,05 (CH₂), 21,95 (CH₂). CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 421 (M⁺, 42), 365 (13), 308 (100), 268 (72). Anal. Calculado para. C₂₃H₂₆F₃NO₃: C 65,55; H 6,22; N 3,32; Encontrado: C 65,31; H 6,36; N 3,29 %.

4.3.6 Síntese de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] **12a-e**

Em um sistema de refluxo dotado de agitação magnética foi adicionado o alcino terminal (**10a-e**) (1 mmol), iodeto de cobre I (0,090 g, 50 mol %) e benzil azida (**11**) (0,2 g, 1,5 mmols). Foi adicionado então a mistura de solventes THF:*tert*-butanol:H₂O 3:2:1 v.v (2,5 mL) e a reação foi aquecida e mantida a 80 °C por 12 horas. Após o termino do tempo de reação foi adicionado THF (5 mL), e a mistura foi filtrada, o solvente foi então removido em rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna

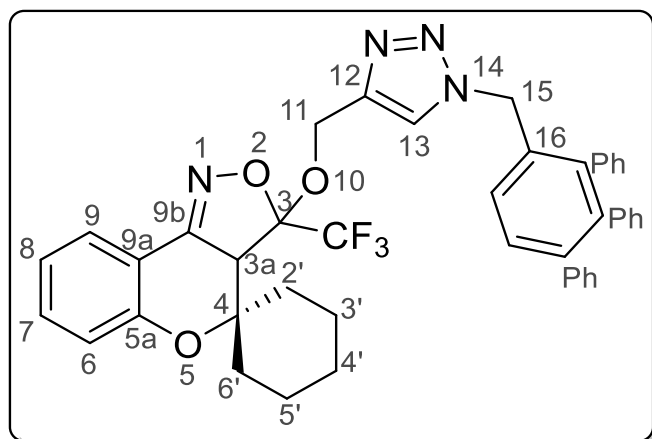
empregando sílica gel e acetato de etila:hexano 3:17 v.v com eluente, os produtos foram obtidos em rendimentos de 36 – 84 %.

3-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentano] (**12a**)



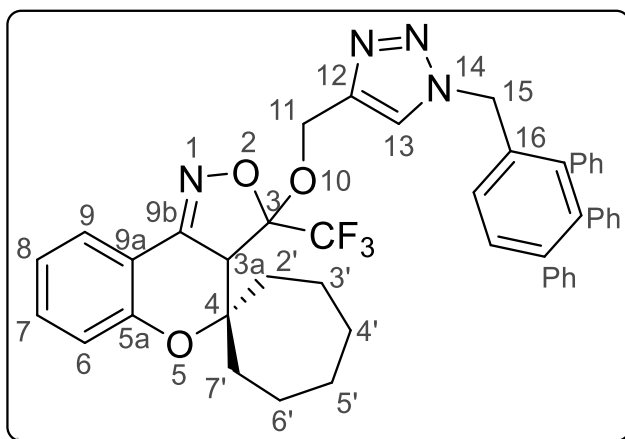
Sólido bege claro, rendimento 84 %, pf. 115 – 116 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,74 (dd, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,48 (s, 1H, H-13), 7,37 – 7,32 (m, 1H, H7), 7,28 – 7,25 (m, 3H, Ph), 7,20 – 7,16 (m, 2H, Ph), 7,01 – 6,96 (m, 1H, H-8), 6,90 – 6,86 (m, 1H, H-6), 5,55 – 5,43 (m, 2H, H-15,15'), 5,13 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, H-11), 4,94 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, H-11'), 3,99 (s, 1H, H-3a), 2,04 – 1,16 (m, 8H, 4CH₂). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155,3 (C-5a), 154,1 (C-9b), 144,0 (C-12), 134,8 (C-16), 133,4 (C-7), 129,2 (Ph), 128,9 (Ph), 128,0 (Ph), 125,7 (C-9), 123,4 (C-13), 122,5 (q, *J* = 288 Hz, CF₃), 121,7 (C-8), 118,8 (C-6), 113,5 (C-9a), 104,5 (q, *J* = 32 Hz, C-3), 91,4 (C-4), 58,8 (C-3a), 56,4 (C-11), 54,3 (C-15), 37,4 (CH₂), 33,2 (CH₂), 24,5 (CH₂), 24,4 (CH₂). Anal. Calculado para. C₂₅H₂₃F₃N₄O₃: C 61,98; H 4,79; N 11,56; Encontrado: C 61,81; H 4,78; N 11,44.

3-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**12b**)



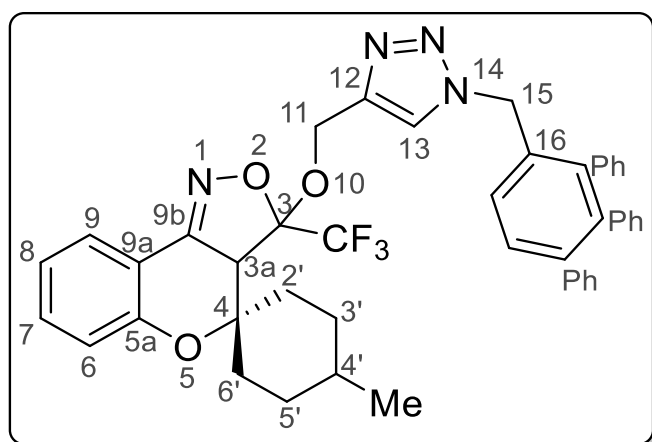
Sólido bege claro, rendimento (69 %), pf. 94 – 96 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,74 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, Ar), 7,48 (s, 1H, H-13), 7,37 (tt, *J* = 14.4, 4.3 Hz, 1H, Ar), 7,28 – 7,22 (m, 3H, Ph), 7,20 – 7,16 (m, 2H, Ph), 7,02 – 6,93 (m, 2H, Ar), 5,57 – 5,42 (m, 1H, H-15,15'), 5,12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, H-11), 4,97 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-11'), 3,76 (s, 1H, H3a), 1,96 – 0,89 (m, 10H, 6CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,4 (C-5a), 153,4 (C-9b), 144,3 (C-12), 134,6 (C-16), 133,4 (C-7), 129,0 (Ph), 128,7 (Ph), 127,8 (Ph), 125,2 (C-9), 123,1 (C-13), 122,3 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 121,6 (C-8), 118,3 (C-6), 113,4 (C-9a), 104,4 (q, *J* = 32 Hz, C-3), 82,0 (C-4), 59,9 (C-3a), 58,8 (C-11), 54,2 (C-15), 35,2 (CH₂), 27,32 (CH₂), 24,90 (CH₂), 20,90 (CH₂), 20,86 (CH₂). CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 498 (M⁺, 10), 310 (3), 188 (26), 91 (100) Anal. Calculado para. C₂₆H₂₅F₃N₄O₃: C 62,64; H 5,06; N 11,24; Encontrado: C 62,59; H 5,09; N 11,26.

3-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano] (**12c**)



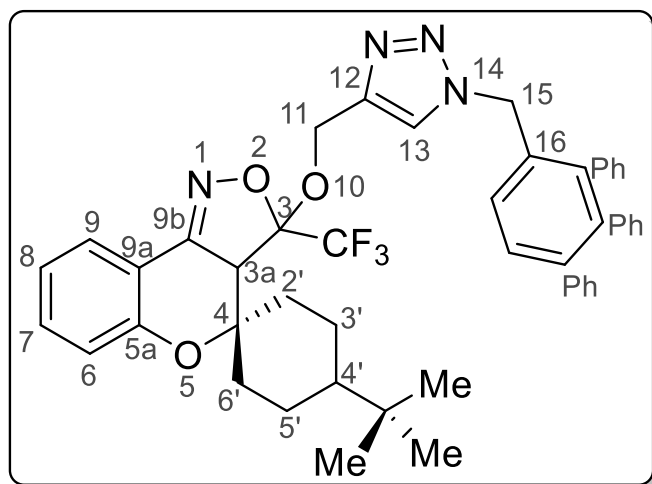
Sólido bege claro, rendimiento (69 %), pf. 133 – 134 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,73 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H, Ar), 7,50 (s, 1H, H-13), 7,37 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H, Ar), 7,29 – 7,23 (m, 3H, Ph), 7,22 – 7,17 (m, 2H, Ph), 7,01 – 6,91 (m, 2H, Ar), 5,57 – 5,43 (m, 2H, H-15,15'), 5,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, H-11), 4,96 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, H-11'), 3,81 (s, 1H, H-3a), 2,09 – 0,97 (m, 12H, 6CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,9 (C-5a), 153,8 (C-9b), 144,2 (C-12), 134,7 (C-16), 133,6 (C-7), 129,2 (Ph), 128,9 (Ph), 127,9 (Ph), 125,4 (C-9), 123,4 (C-13), 122,4 (q, *J* = 288 Hz, CF₃), 121,6 (C-8), 118,4 (C-6), 113,2 (C-9a), 104,6 (q, *J* = 32 Hz, C-3), 85,6 (C-4), 61,7 (C-3a), 58,8 (C-11), 54,3 (C-15), 40,0 (CH₂), 31,9 (CH₂), 28,8 (CH₂), 28,2 (CH₂), 22,5 (CH₂), 22,2 (CH₂). CG-EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 512 (M⁺, 9), 324 (3), 188 (25), 91 (100) Anal. Calculado para. C₂₇H₂₇F₃N₄O₃: C 63,27; H 5,31; N 10,93; Encontrado: C 63,20; H 5,470; N 10,58.

3-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**12d**)



Sólido bege claro, rendimento (69 %), pf. 90 – 92 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,76 – 7,72 (m, 1H, Ar), 7,48 (s, 1H, H-13), 7,40 – 7,34 (m, 1H, Ar), 7,29 – 7,24 (m, 3H, Ph), 7,22 – 7,16 (m, 2H, Ph), 7,02 – 6,93 (m, 2H, Ar), 5,67 – 5,38 (m, 2H, H-15,15'), 5,18 – 5,06 (m, 1H, H-11), 5,01 – 4,89 (m, 1H, H-11'), 3,78 (s, 1H, H-3a), 2,17 – 0,87 (m, 9H, 4CH₂,CH), 0,86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154,5 (C-5a), 153,6 (C-9b), 144,4 (C-12), 134,8 (C-16), 133,6 (C-7), 129,2 (Ph), 128,9 (Ph), 127,9 (Ph), 125,4 (C-9), 123,2 (C-13), 122,4 (q, *J* = 288 Hz, CF₃), 121,7 (C-8), 118,4 (C-6), 113,5 (C-9a), 104,5 (q, *J* = 32 Hz, C-3), 81,8 (C-4), 59,7 (C-3a), 59,0 (C-11), 54,3 (C-15), 35,3 (CH₂), 31,5 (CH₂), 29,6 (CH), 29,6 (CH₂), 27,4 (CH₂), 22,3 (Me). Anal. Calculado para. C₂₇H₂₇F₃N₄O₃: C 63,27; H 5,31; N 10,93; Encontrado: C 63,29; H 5,41; N 10,82.

3-((1-Benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] (**12e**)



Sólido bege claro, rendimento 36 %, pf. 118 – 119 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-9), 7,50 (s, 1H, H-13), 7,38 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, H-7), 7,30 – 7,23 (m, 3H, Ph), 7,23 – 7,15 (m, 2H, Ph), 7,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H-8), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-6), 5,63 – 5,37 (m, 2H, H-15,15'), 5,12 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, H-11), 4,96 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, H-11'), 3,80 (s, 1H, H-3a), 2,11 – 0,87 (m, 9H, 4 CH_2 , CH), 0,83 (s, 9H, 3Me). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154,5 (C-5a), 153,7 (C-9b), 144,5 (C-12), 134,7 (C-16), 133,6 (C-7), 129,2 (Ph), 128,9 (Ph), 127,9 (Ph), 125,4 (C-9), 123,3 (C-13), 122,4 (q, $J = 288$ Hz, CF_3), 121,8 (C-8), 118,4 (C-6), 113,5 (C-9a), 104,5 (q, $J = 33$ Hz, C-3), 81,8 (C-4), 59,7 (C-3a), 58,9 (C-11), 54,3 (C-15), 46,6 (CH), 35,7 (CH_2), 32,5 (C-Me $_3$), 27,9 (CH_2), 27,6 (Me), 21,8 (CH_2), 21,8 (CH_2). Anal. Calculado para. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: C 64,97; H 6,00; N 10,28; Encontrado: C 65,66; H 6,13; N 10,09.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com relação aos objetivos propostos para essa dissertação e com base nos resultados obtidos foi possível concluir que:

I - A síntese de dois novos precursores 1,3-dieletrofilicos α,β -insaturados trifluormetil substituídos denominados 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-4'-alquil-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-onas (**6d-e**), se mostrou eficiente e muito interessante do ponto de vista sintético, pois permitiu, a inserção de quiralidade, um estudo mais profundo da estereoseletividade destes sistemas α,β -insaturados trifluormetil substituídos derivados de espiro cromenos **3a-e**.

II - A obtenção de sistemas isoxazólicos denominados 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**), provenientes de reações de 2,2,2-trifluor-1-(4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-cicloalcan]-3-il)etan-1-onas (**6a-e**) com cloridrato de hidroxilamina, utilizando uma base inorgânica (NaHCO₃) e em bons rendimentos de 65 – 84 % foi realizada com êxito. A estereoquímica com relação aos centros C-3 e C-3a mostrou uma regioquímica bem definida, conservando sempre uma relação *anti* entre os substituintes ligados a estes dois carbonos.

III - Duas reações subsequentes foram realizadas com êxito em 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcan]-3-óis (**7a-e**) produzindo assim: (i) uma série inédita de cinco isoxazóis denominados como 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**8a-e**), por uma reação de desidratação em meio cloreto de tionila/piridina/benzeno, em rendimentos de 76 – 95%; e (ii) uma série de alcinos terminais, denominados 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**10a-e**), em rendimentos de 71 – 84%, através de uma reação de *O*-alquilação da hidroxila das isoxazolininas **7a-e**, empregando brometo de propargila. Com relação aos alcinos terminais **10**, salienta-se que estes são os primeiros exemplos de isoxazolininas *O*-alquiladas derivatizadas. Esse comportamento químico inédito deve-se provavelmente a contribuições de toda a estrutura policíclica que envolve as isoxazolininas **7**.

IV - Finalmente, foi possível demonstrar a síntese de triazóis a partir de alcinos terminais (**10a-e**) e benzil azida catalisados por cobre. A obtenção desta série de cinco exemplares de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] (**12a-e**), com rendimentos variando

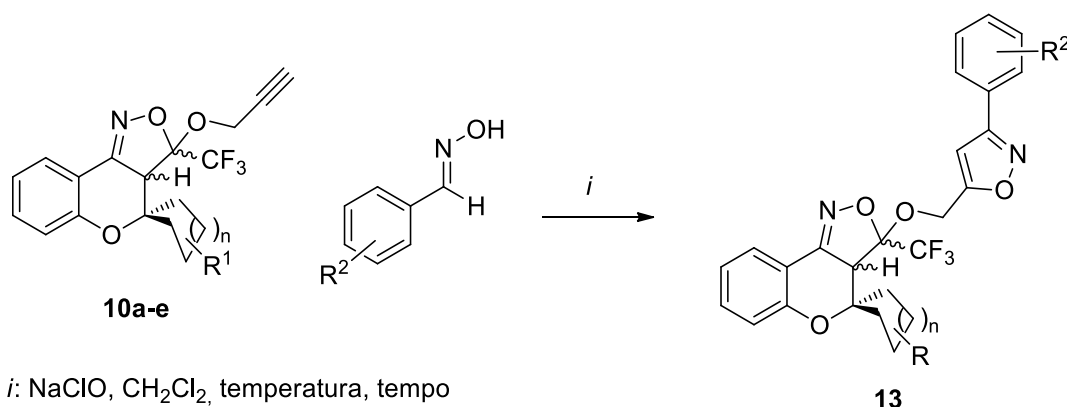
de 36 – 84%. A partir destes resultados, foi demonstrado, sobretudo que o éter formado, na *O*-alquilação se mostra suficientemente estável para suportar as condições reacionais necessárias para a formação do triazol.

6 PROGNÓSTICOS

Com base no que foi desenvolvido até agora neste trabalho, são duas as linhas mais promissoras visando a continuidade dos trabalhos.

1) A utilização dos alcinos terminais (**10a-e**) visando sintetizar isoxazóis **13** a partir da reação com oximas derivadas de aril aldeídos substituídos, conforme demonstrado no Esquema 40.

Esquema 40



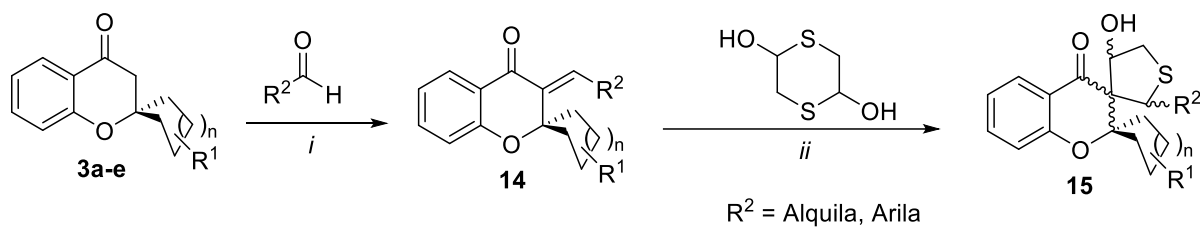
10	a	b	c	d	e
n	1	2	3	2	2
R ¹	H	H	H	4'-Me	4'-Bu ^t

Tomando como base a metodologia descrita por Reddy¹¹, seria possível explorar a síntese de 3-((3-arylisoazol-5-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloalcanos] e verificar se: o éter propargílico seria estável frente a condição reacional empregada; além de avaliar a reatividade de diferentes oximas para a síntese deste isoxazóis.

2) Outra rota sintética promissora envolve a metodologia descrita por Wang e colaboradores.³⁵ Esse protocolo pode ser adaptado para a utilização das espirocromonas na síntese de 4'-hidróxi-2'-aril-4',5'-di-hidro-2'*H*-di-espiro[cicloalcano-1,2-cromano-3,3'-tiofen]-4-onas (**15**), a partir da reação de 3-(aril-metileno)espiro[cromano-2,1'-cicloalcano]-4-onas (**14**) com 1,4-ditiano-2,5-diol catalisada por trietilamina (Esquema). Neste estudo, Wang demonstra uma estereoseletividade bastante elevada,

porém resta explorar se essa estereoseletividade se mantém quando um outro grupo espirocarbocíclico é inserido.

Esquema 41



i: Base, solvente
ii: Et₃N, tolueno, 80 °C

3	a	b	c	d	e
n	1	2	3	2	2
R ¹	H	H	H	4'-Me	4'-Bu [†]

7 REFERENCIAS

1. Melo, J. O.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C., *Quim. Nova* **2006**, *29* (3), 569-579.
2. Talapaneni, S. N.; Buyukcakir, O.; Je, S. H.; Srinivasan, S.; Seo, Y.; Polychronopoulou, K.; Coskun, A., *Chem. Mater.* **2015**, *27* (19), 6818-6826.
3. Cottineau, B.; Toto, P.; Marot, C.; Pipaud, A.; Chenault, J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (16), 2105-2108.
4. Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (35), 6737-6740.
5. Li, C.; Xiao, C.; Li, Y.; Wang, Z., *Org. Lett.* **2013**, *15* (3), 682-685.
6. Trose, M.; Lazreg, F.; Lesieur, M.; Cazin, C. S. J., *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 9910-9914.
7. Pontius, A.; Krick, A.; Kehraus, S.; Brun, R.; König, G. M., *J. Nat. Prod.* **2008**, *71* (9), 1579-1584.
8. Thaler, F.; Moretti, L.; Amici, R.; Abate, A.; Colombo, A.; Carezzi, G.; Fulco, M. C.; Boggio, R.; Dondio, G.; Gagliardi, S.; Minucci, S.; Sartori, L.; Varasi, M.; Mercurio, C., *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 53-67.
9. Varasi, M.; Thaler, F.; Abate, A.; Bigogno, C.; Boggio, R.; Carezzi, G.; Cataudella, T.; Dal Zuffo, R.; Fulco, M. C.; Rozio, M. G.; Mai, A.; Dondio, G.; Minucci, S.; Mercurio, C., *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 3051-3064.
10. Bonacorso, H. G.; Silva, L. B.; Rocha, J. B. T.; Nogara, P. A.; Waczuk, E. P.; Silva, F. D. A.; Bueno, D. C.; Kader, Y. N. A. M.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (50), 7024-7027.
11. Ratnakar Reddy, K.; Sambasiva Rao, P.; Jitender Dev, G.; Poornachandra, Y.; Ganesh Kumar, C.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24* (7), 1661-1663.
12. Lal, J., *Contraception* **2010**, *81* (4), 275-280.
13. Kumar, A. K.; Govindaraju, M.; Renuka, N.; Vasanth Kumar, G., *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, *7* (3), 250-257.
14. Manna, K.; Banik, U.; Ghosh, P. S.; Das, M., *Dahka Uni. J. Pharm. Sci.* **2014**, *1*, 37.
15. Rao, Y. J.; Srinivas, A., *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (6), 1675-1678.

16. Palframan, M. J.; Alharthy, R. D.; Powalowska, P. K.; Hayes, C. J., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (11), 3112-3119.
17. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H., *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 422-518.
18. Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320-330.
19. Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M., *Annu. Rev. Pharmacol.* **2001**, *41* (1), 443-470.
20. Tamejiro, H.; H., Y., *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer: Germany, **2000**.
21. Zanatta, N.; Amaral, S. S.; dos Santos, J. M.; da Silva, A. M. P. W.; Schneider, J. M. F. M.; Fernandes, L. d. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (31), 4076-4079.
22. Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Bender, C. R.; Gindri, I. M.; Trindade, J.; Buriol, L.; Caleffi, G. S.; Bonacorso, H. G.; Zanata, N.; Martins, M. A. P., *Monatsh. Chem.* **2014**, *145* (5), 797-801.
23. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P., *Synth. Commun.* **2002**, *32* (20), 3225-3232.
24. Bonacorso, H. G.; Paim, G. R.; Porte, L. M. F.; Pittaluga, E. P.; Cavinatto, S.; Meyer, A. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51* (4), 1171-1178.
25. Bonacorso, H. G.; Garcia, F. D.; Belo, C. R.; Tier, A. Z.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Fluorine Chem.* **2014**, *166*, 44-51.
26. Prola, L. D.; Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Caleffi, G. S.; Marzari, M. R.; Moreira, D. N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A., *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23* (9), 1663-1668.
27. Buriol, L.; Frizzo, C. P.; Prola, L. D. T.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Scapin, E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., *Catal. Lett.* **2011**, *141* (8), 1130-1135.
28. Longhi, K.; Moreira, D. N.; Marzari, M. R. B.; Floss, V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (24), 3193-3196.
29. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G., *Chem. Rev.* **2008**, *108* (6), 2015-2050.

30. Pradhan, R.; Patra, M.; Behera, A. K.; Mishra, B. K.; Behera, R. K., *Tetrahedron* **2006**, *62* (5), 779-828.
31. Bonaccorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C., *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99* (2), 177-182.
32. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N., *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 3.
33. Bonaccorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekenner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C., *Synth. Commun.* **2005**, *35* (23), 3055-3064.
34. Bonaccorso, H. G.; Costa, M. B.; Cechinel, C. A.; Sehnem, R. C.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N., *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (2), 158-163.
35. Hu, Y.-J.; Wang, X.-B.; Li, S.-Y.; Xie, S.-S.; Wang, K. D. G.; Kong, L.-Y., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (1), 105-108.
36. Garcia, F. D. **Novos espirocromenil-trifluoretanonas a partir de reações de trifluoracetilação de adutos de Kabbe e seus espiro[diidrocromeno-cicloalcan]pirazóis e isoxazóis derivados.** 2013. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa maria, 2013
37. Rosa, W. C. **Síntese de espiro[cromeno[4,3-d]pirimidinas-5,1'-cicloalcano] e 5,6-diidrobenzo[h]quinazolinas trifluormetil substituídas.** 2016. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.
38. Saad, A.; Vaultier, M.; Derdour, A., *Molecules* **2004**, *9* (7), 527.
39. Umada, A.; Okano, T.; Eguchi, S., *Synthesis* **1994**, *1994* (12), 1457-1462.
40. Akbarzadeh, T.; Rafinejad, A.; Mollaghasem, J. M.; Safavi, M.; Fallah-Tafti, A.; Pordeli, M.; Ardestani, S. K.; Shafiee, A.; Foroumadi, A., *Arch. Pharm.* **2012**, *345* (5), 386-392.
41. Najafi, Z.; Mahdavi, M.; Safavi, M.; Saeedi, M.; Alinezhad, H.; Pordeli, M.; Kabudanian Ardestani, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; Akbarzadeh, T., *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52* (6), 1743-1747.
42. Carey, F. A.; Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms.* 5^a Ed. Springer Science & Business Media: New York, **2007**.
43. Kabbe, H. J., *Synthesis* **1978**, *12*, 2.
44. Brogden, P. J.; Hepworth, J. D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 827-830.

45. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagawa, M., *Synthesis* **1986**, 12, 2.
46. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E., *Synthesis* **1986**, (12), 2.
47. Hojo, M.; Masuda; Ryōichi.; Okada, E., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (3), 4.
48. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Fujitani, T.; Kobuchi, T.; Nishigaki, T., *Synthesis* **1986**, (4), 3.
49. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S., *Chem. Lett.* **1976**, 5 (5), 4.
50. 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 (6), 1055-1061.
51. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; da Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G., *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, 266 (1–2), 100-103.
52. Grünanger, P.; Vita-Finzi, P., *Isoxazoles. In Chemistry of Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc.: New York **2008**.
53. Katkevics, M.; Kukosha, T.; Lukevics, E., *Heterocycles from Hydroxylamines and Hydroxamic Acids: PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Ltd: New York, **2009**.
54. Niu, C.; Li, G.; Tuerxuntayi, A.; Aisa, H. A., *Chin. J. Chem.* **2015**, 33 (4), 486-494.
55. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V., *Science* **2013**, 340 (6131), 457-460.
56. Bruker (2010). APEX2, SAINT, SADABS and XSHIELD. Bruker AXS Inc.: Madison, Wisconsin, USA, **2010**.
57. Sheldrick, G., *Acta Crystallogr. A* **2008**, 64 (1), 112-122.
58. Perrin, D. D.; Armarego, L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*. 3 Ed.; Pergamon Press: New York, **1996**.

8 ANEXO I

8.1 Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , e 2D dos compostos 6-12

Figura 46 – Espectros de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona **6d**, registrados em CDCl_3 .

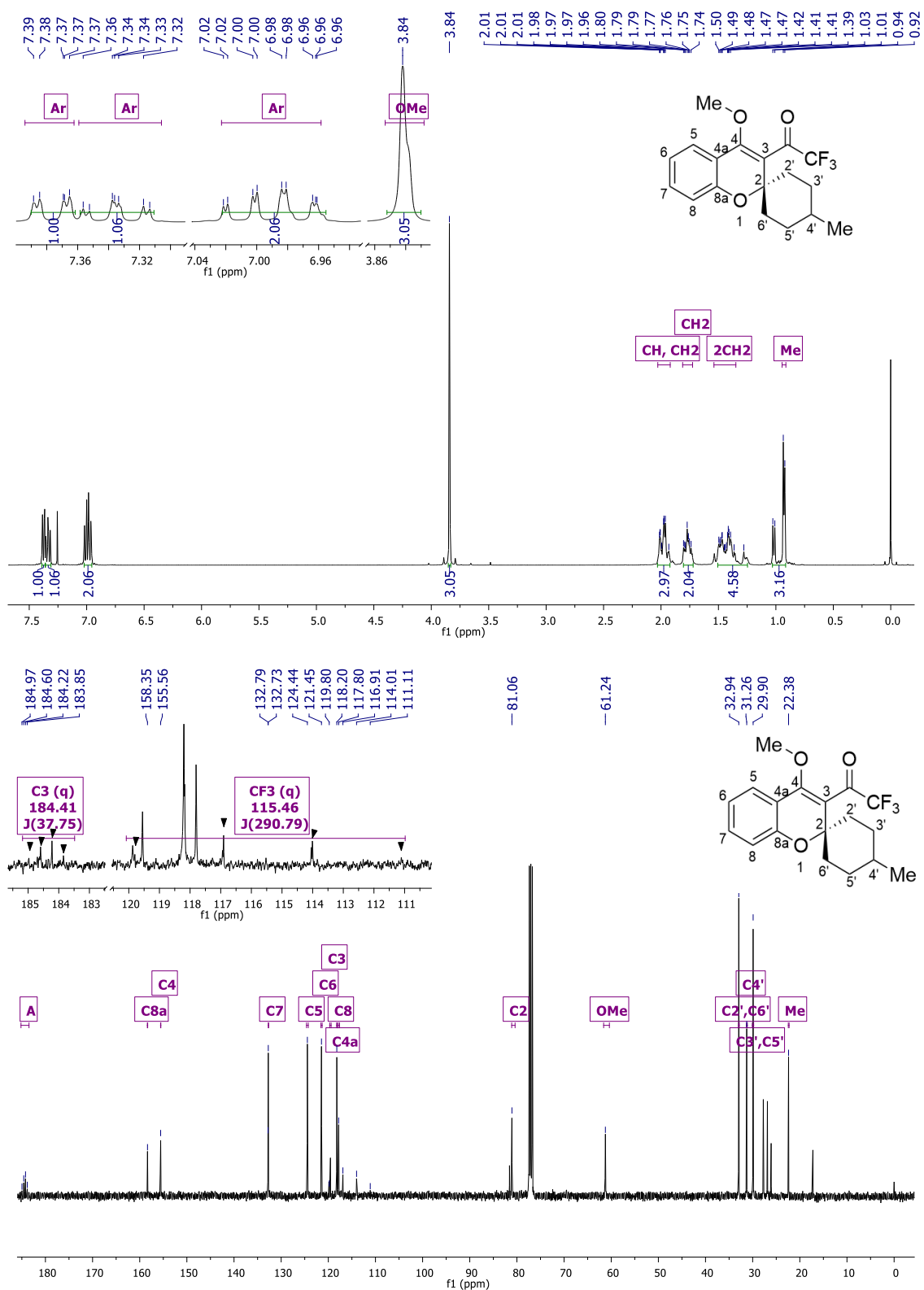


Figura 47 – Espectros de RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 1-(4'-(*terc*-butil)-4-metóxi-espiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona **6e**, registrados em CDCl_3 .

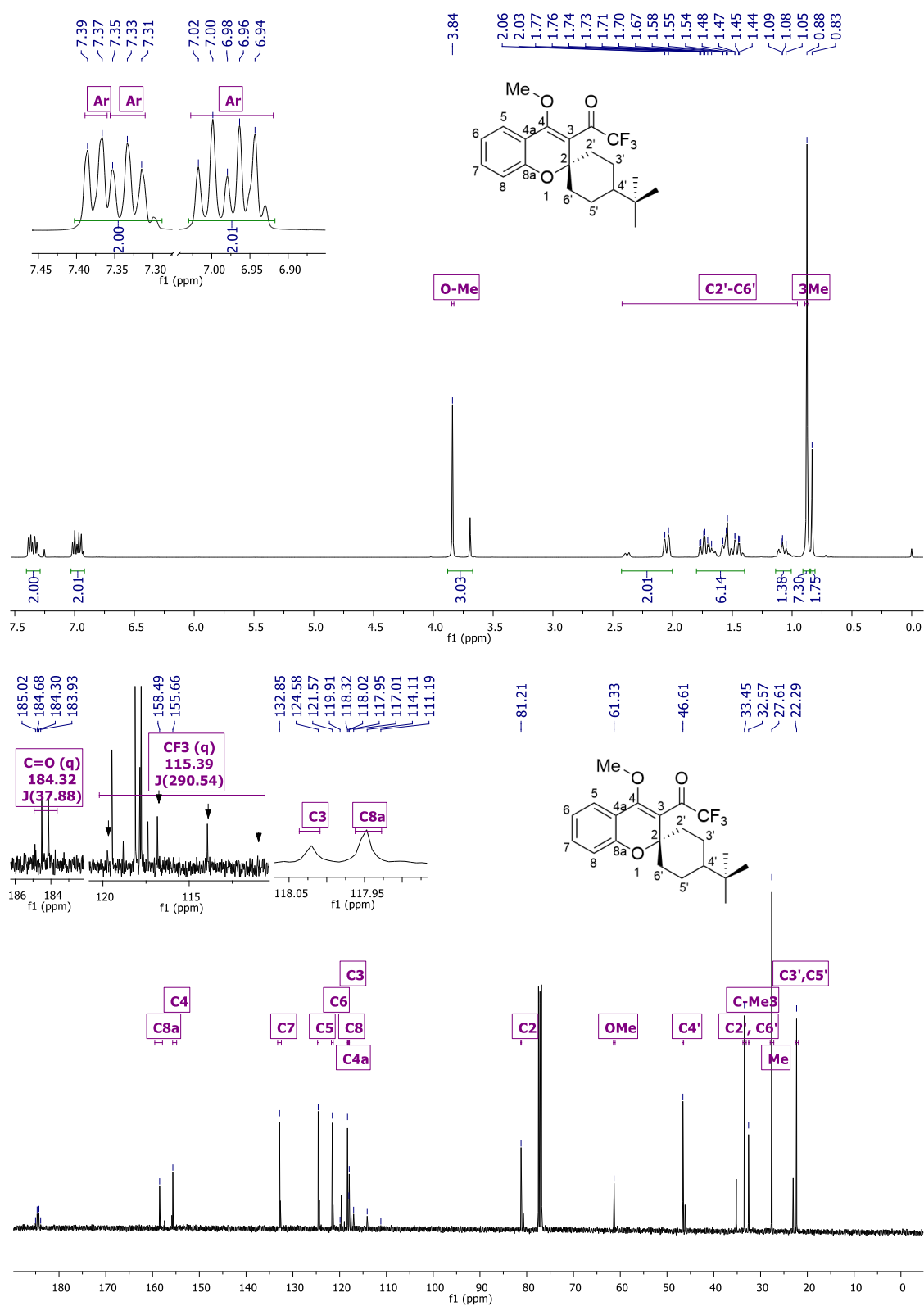


Figura 48 – Espectro RMN ^1H à 200 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol, **7a** registrados em CDCl_3 .

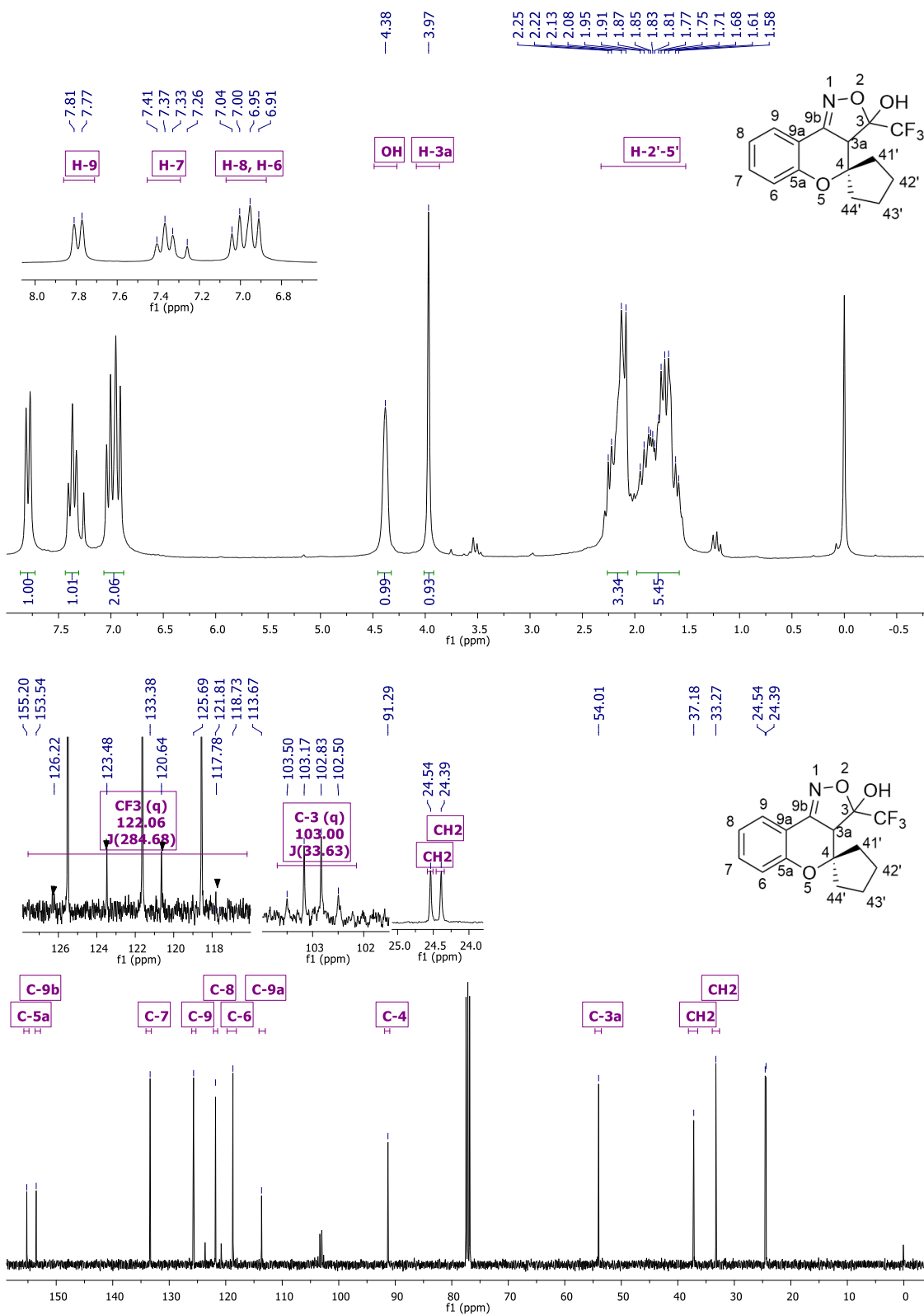


Figura 49 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol, **7b** registrados em CDCl_3 .

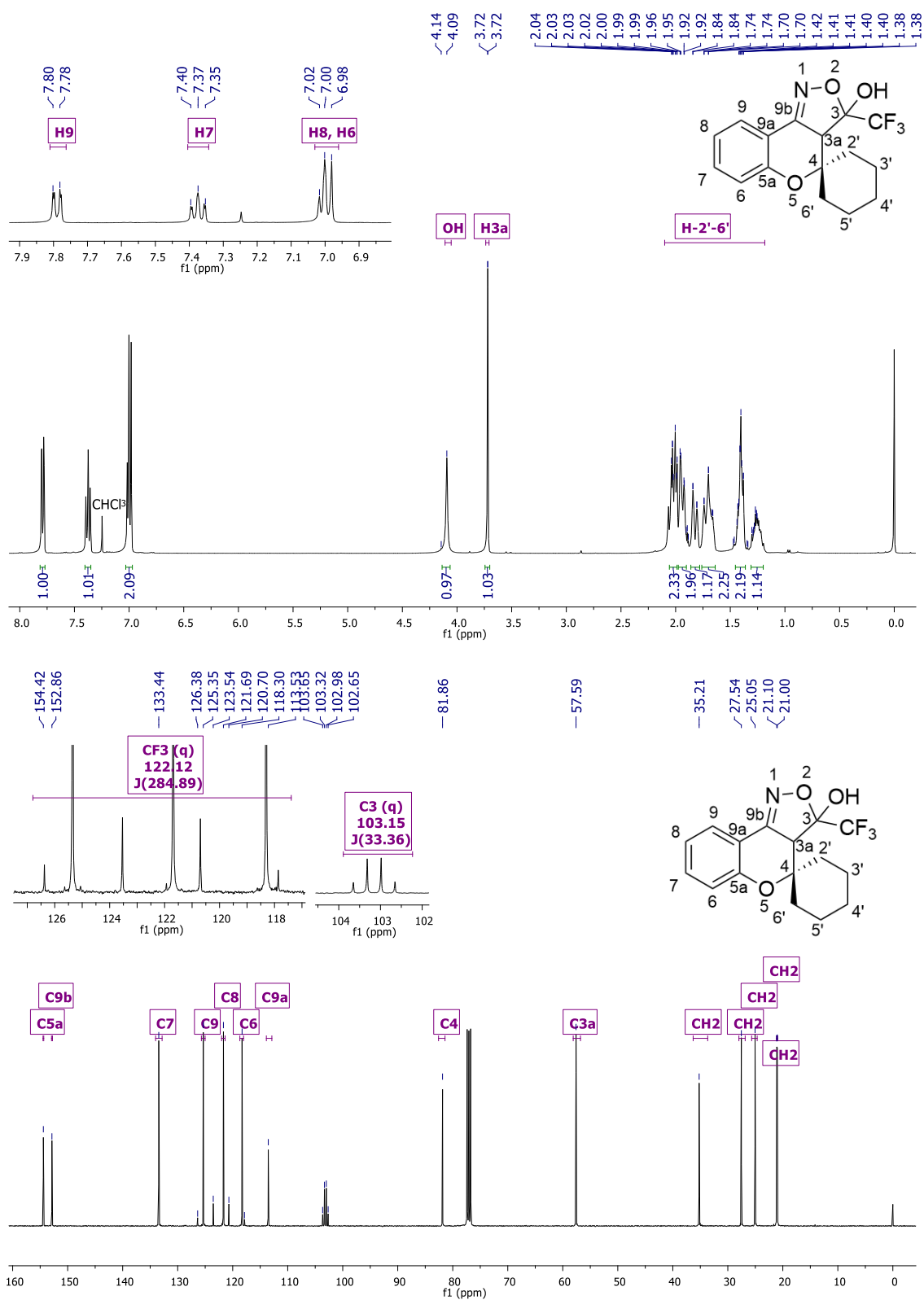


Figura 50 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazolo-4,1'-cicloheptan]-3-ol, **7c** registrados em CDCl_3 .

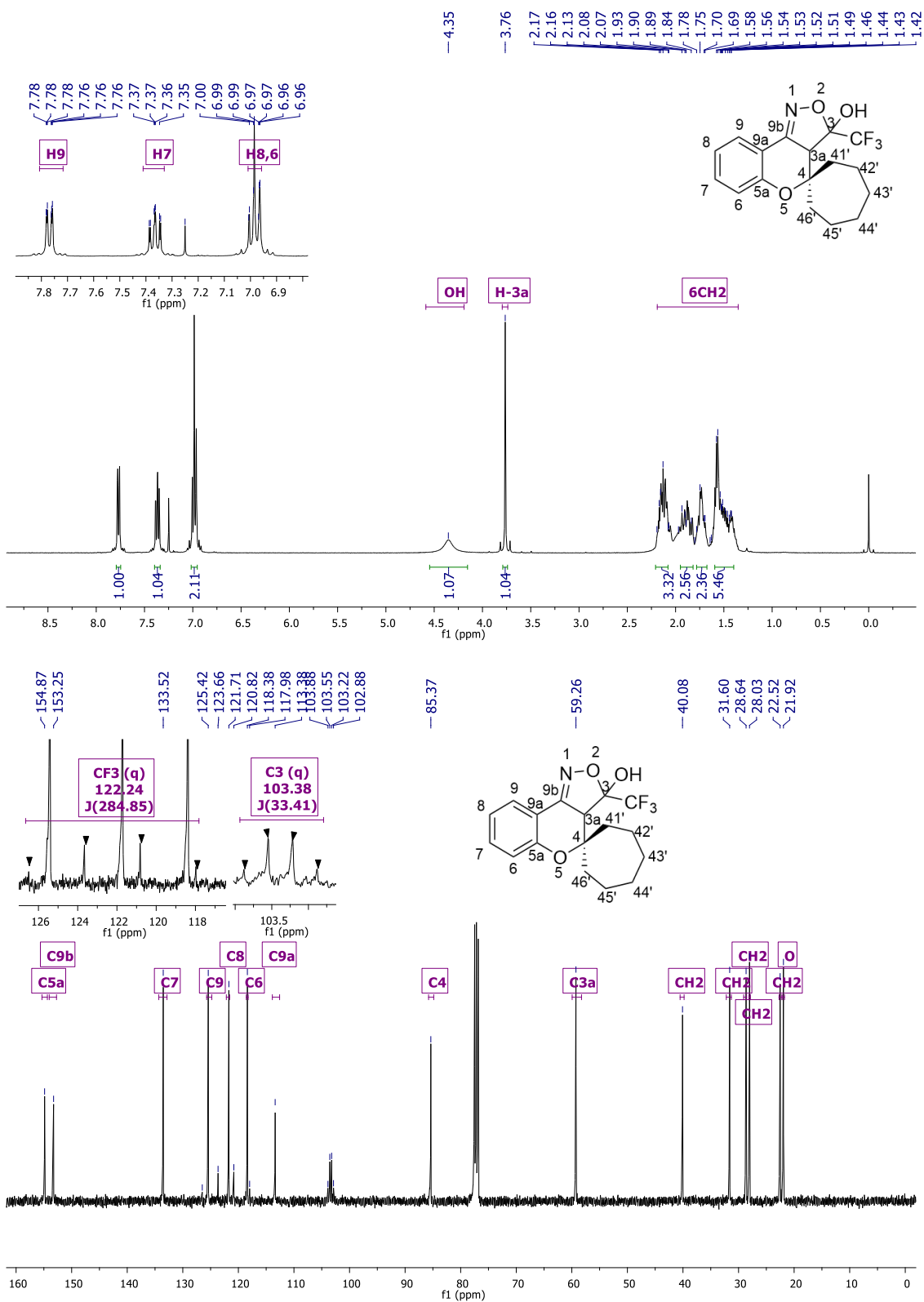


Figura 51 – Espectro RMN ^1H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7d** registrados em CDCl_3 .

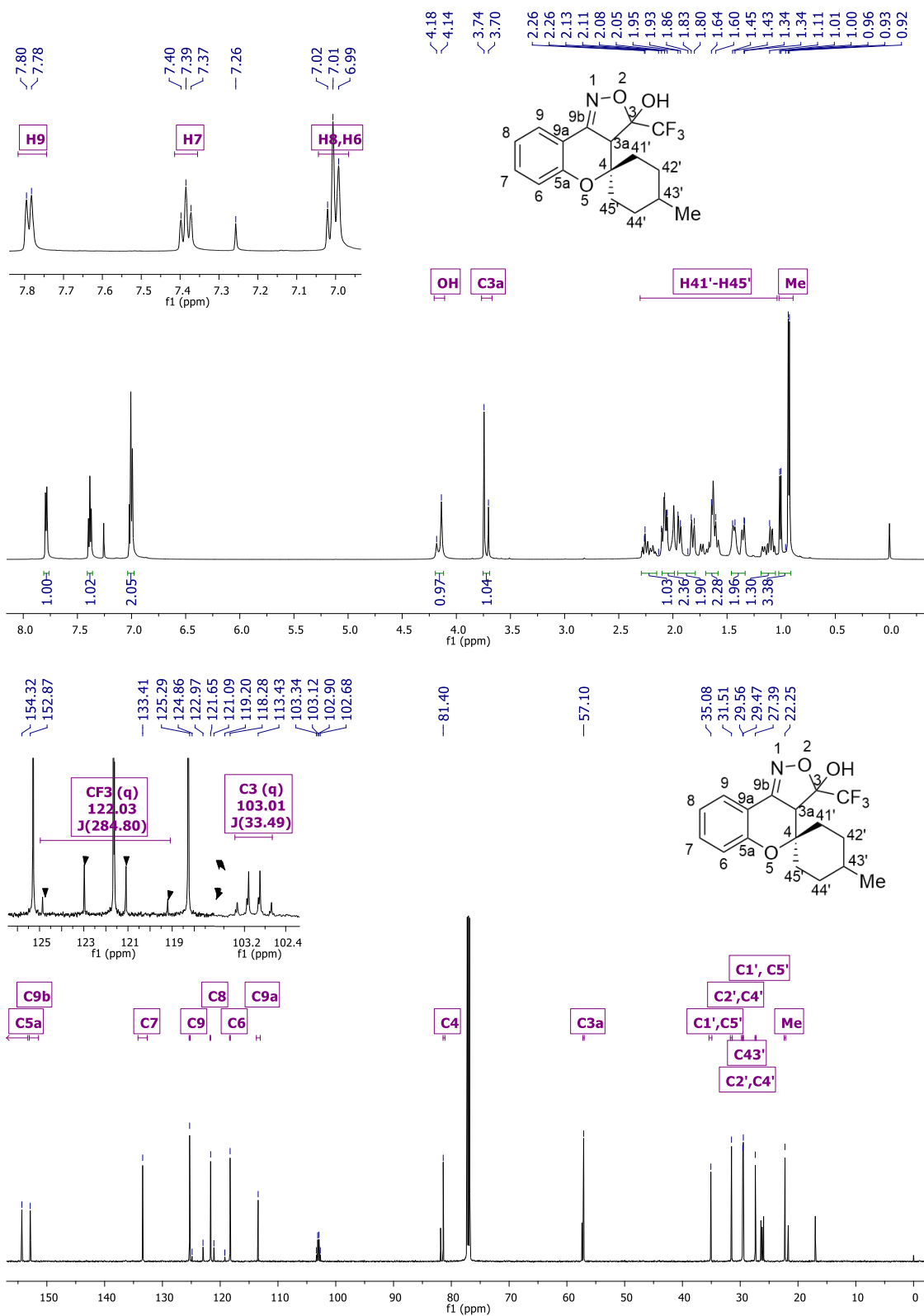


Figura 52 – Espectro RMN ^1H à 600 MHz e RMN ^{13}C à 150 MHz de 4'-(terc-butyl)-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihidrospiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7e** registrados em CDCl_3

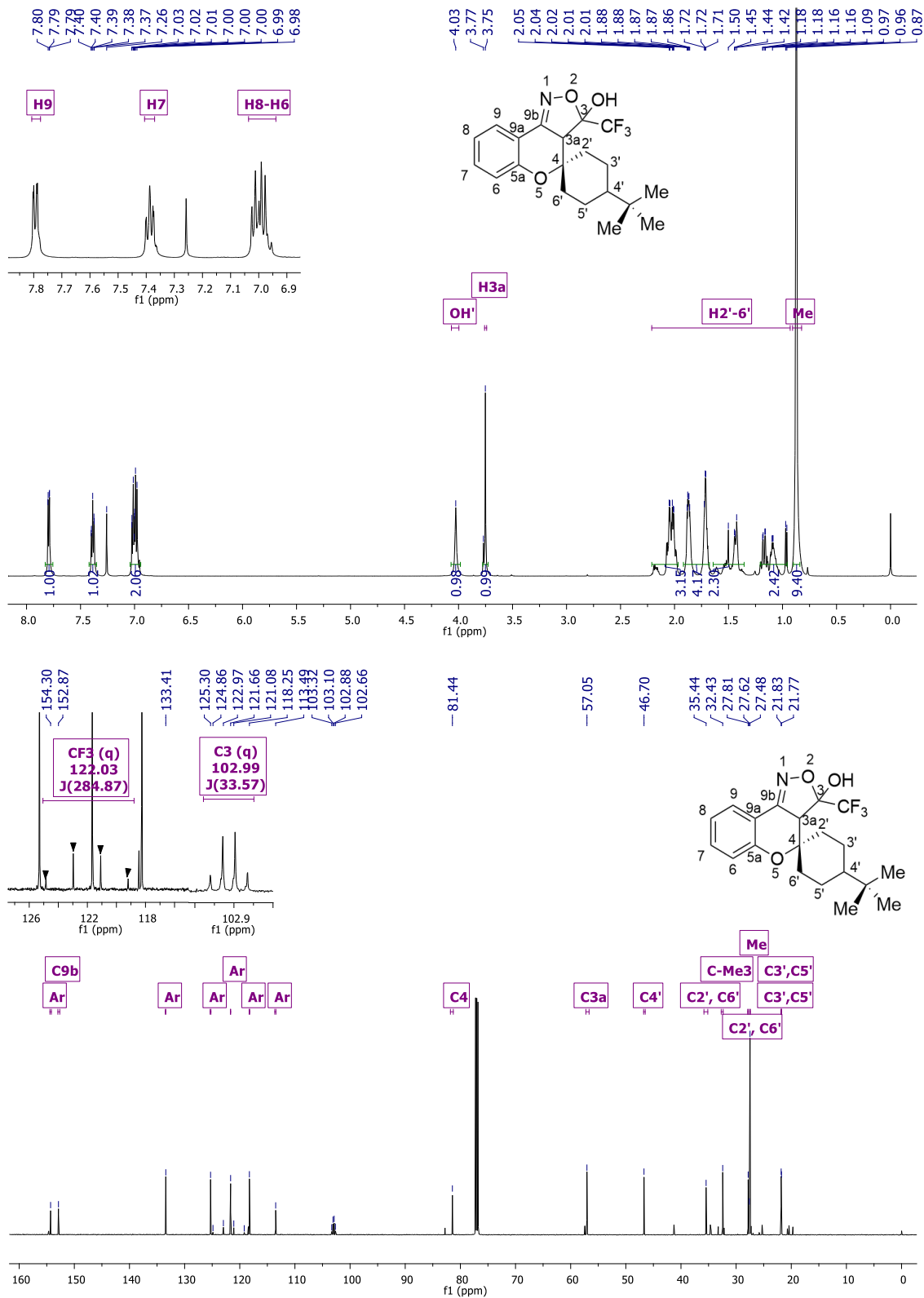


Figura 53 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol, **7a** registrados em CDCl_3 .

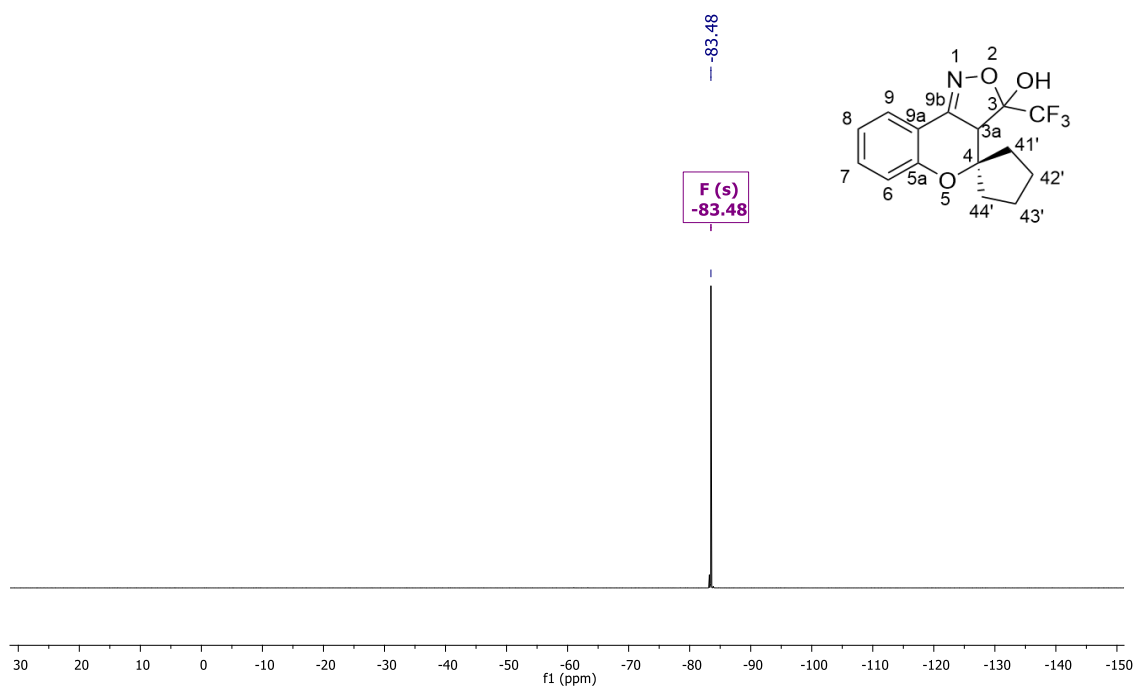


Figura 54 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol, **7b** registrados em CDCl_3 .

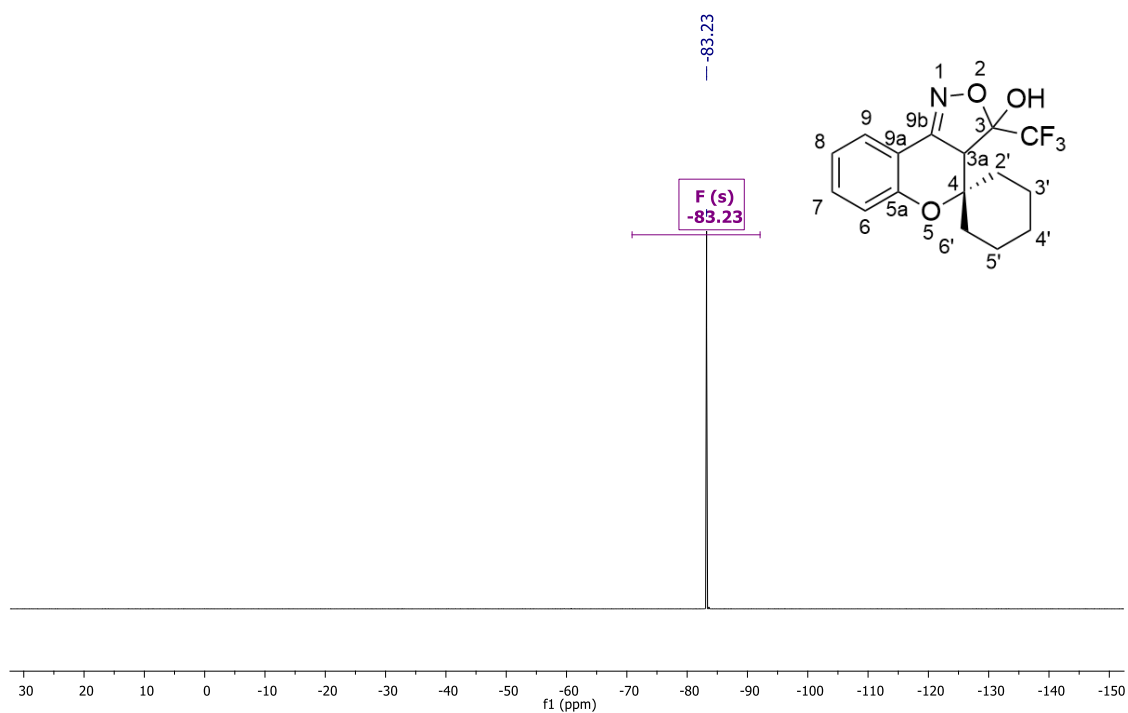


Figura 55 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol, **7c** registrados em CDCl_3 .

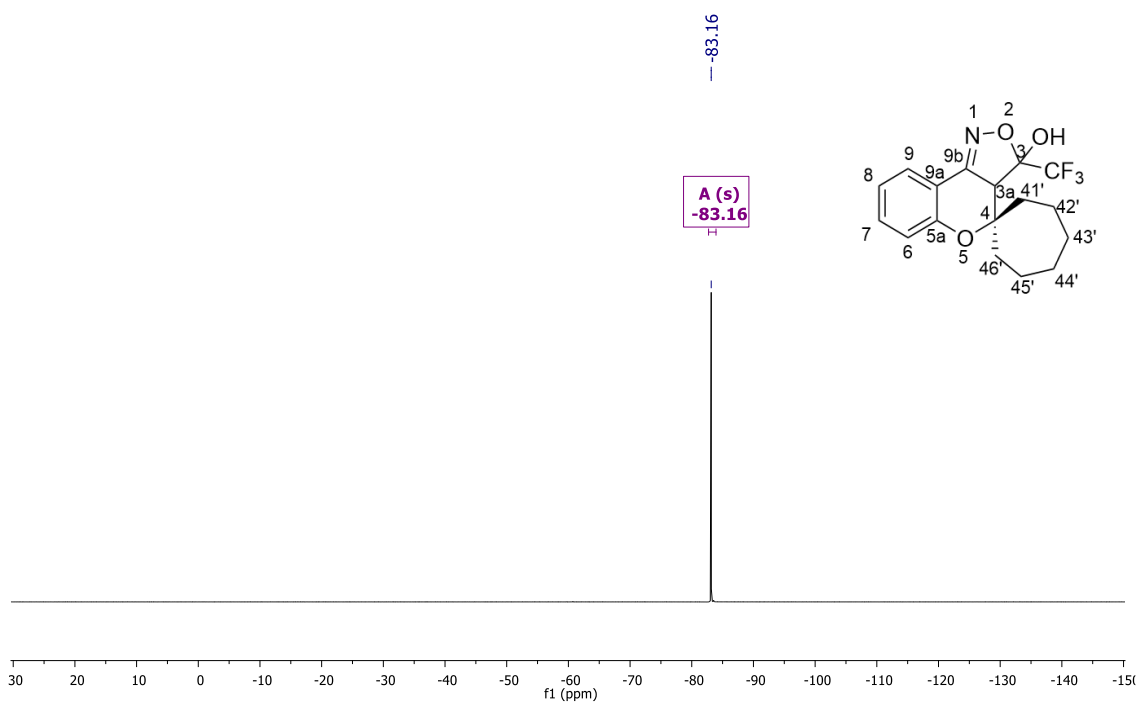


Figura 56 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7d** registrados em CDCl_3 .

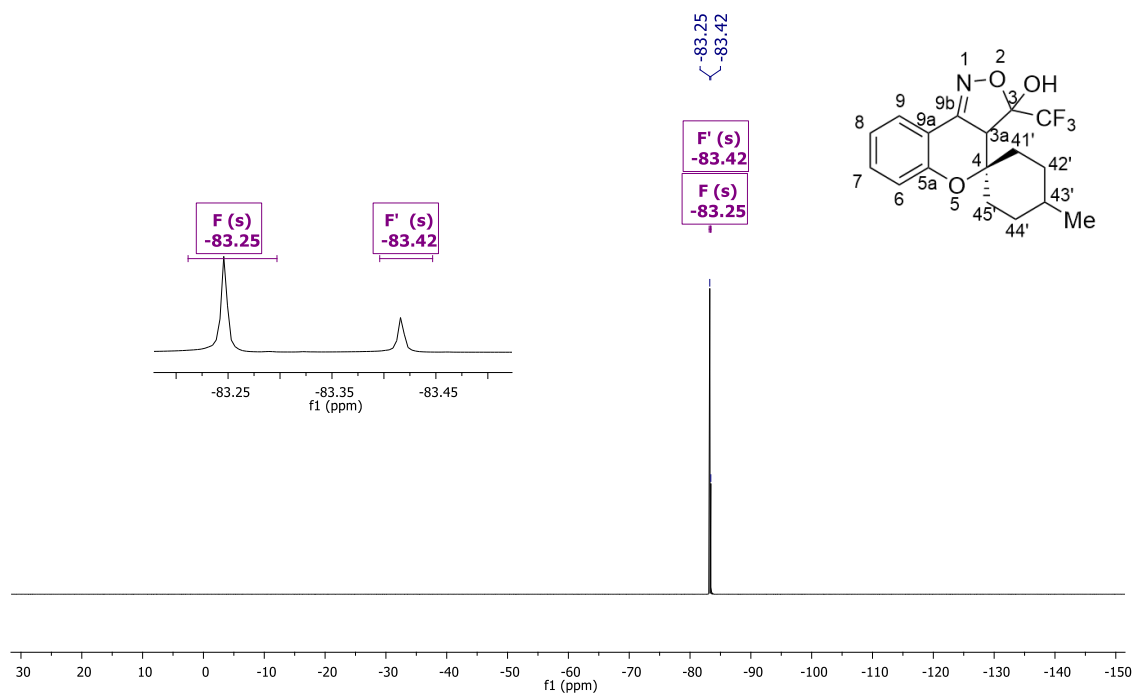


Figura 57 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-(*tert*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7e** registrados em CDCl_3 .

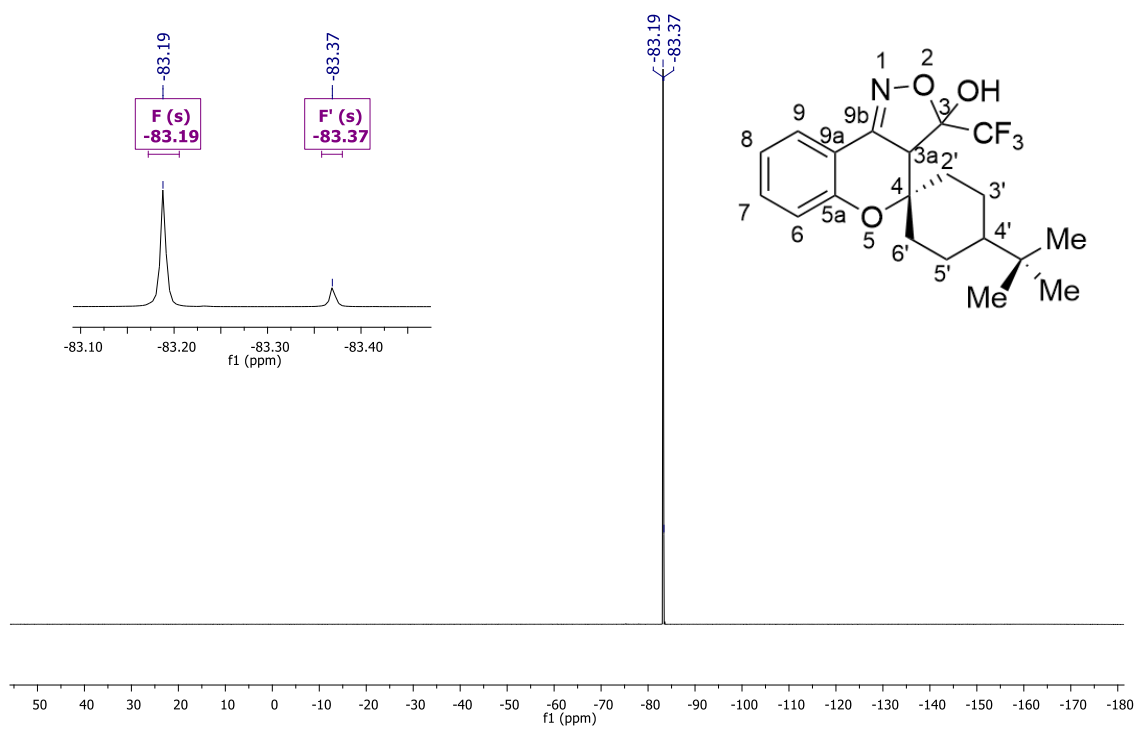


Figura 58 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclo-pentano], **8a** registrados em CDCl_3

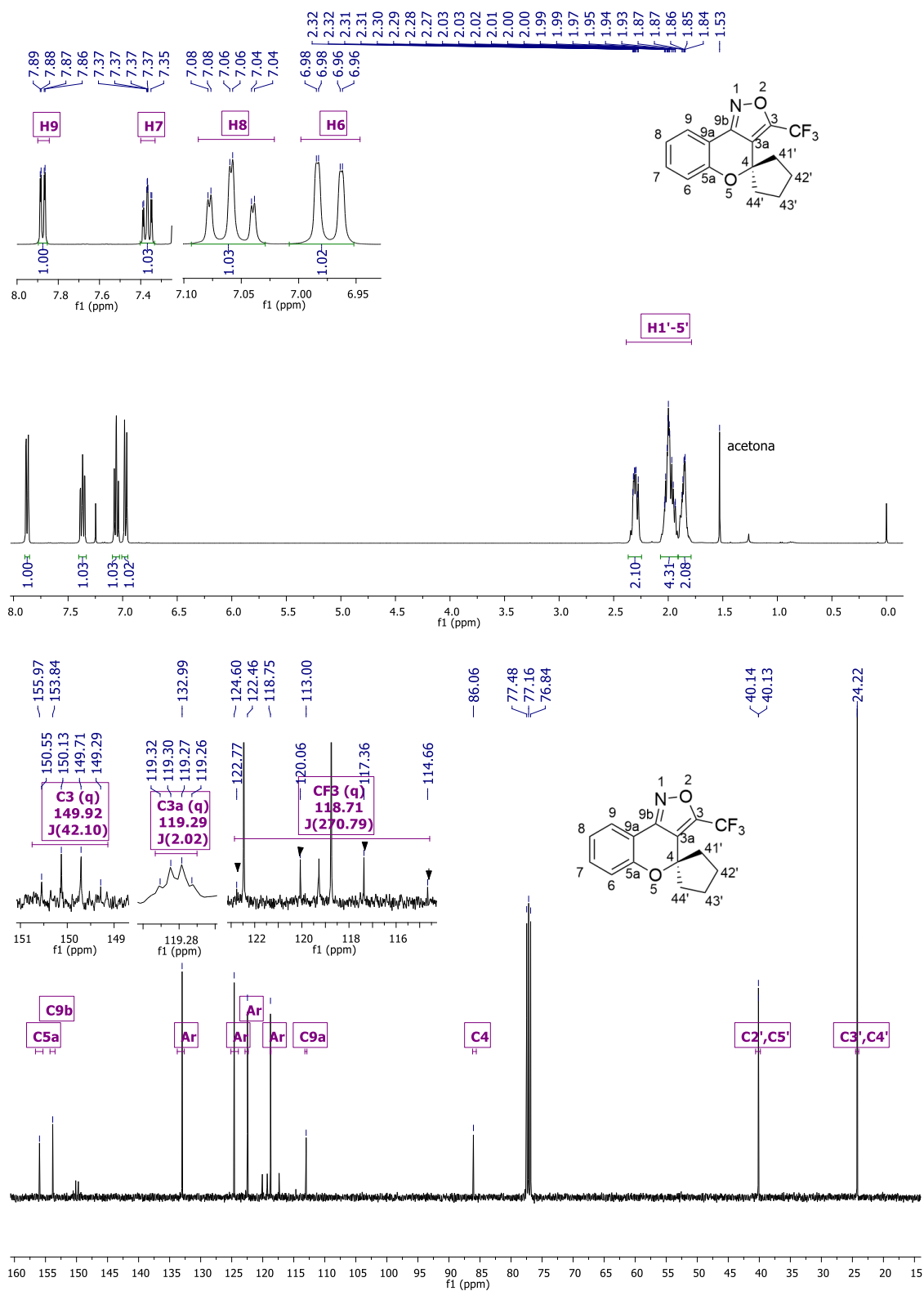


Figura 59 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano], **8b** registrados em CDCl_3 .

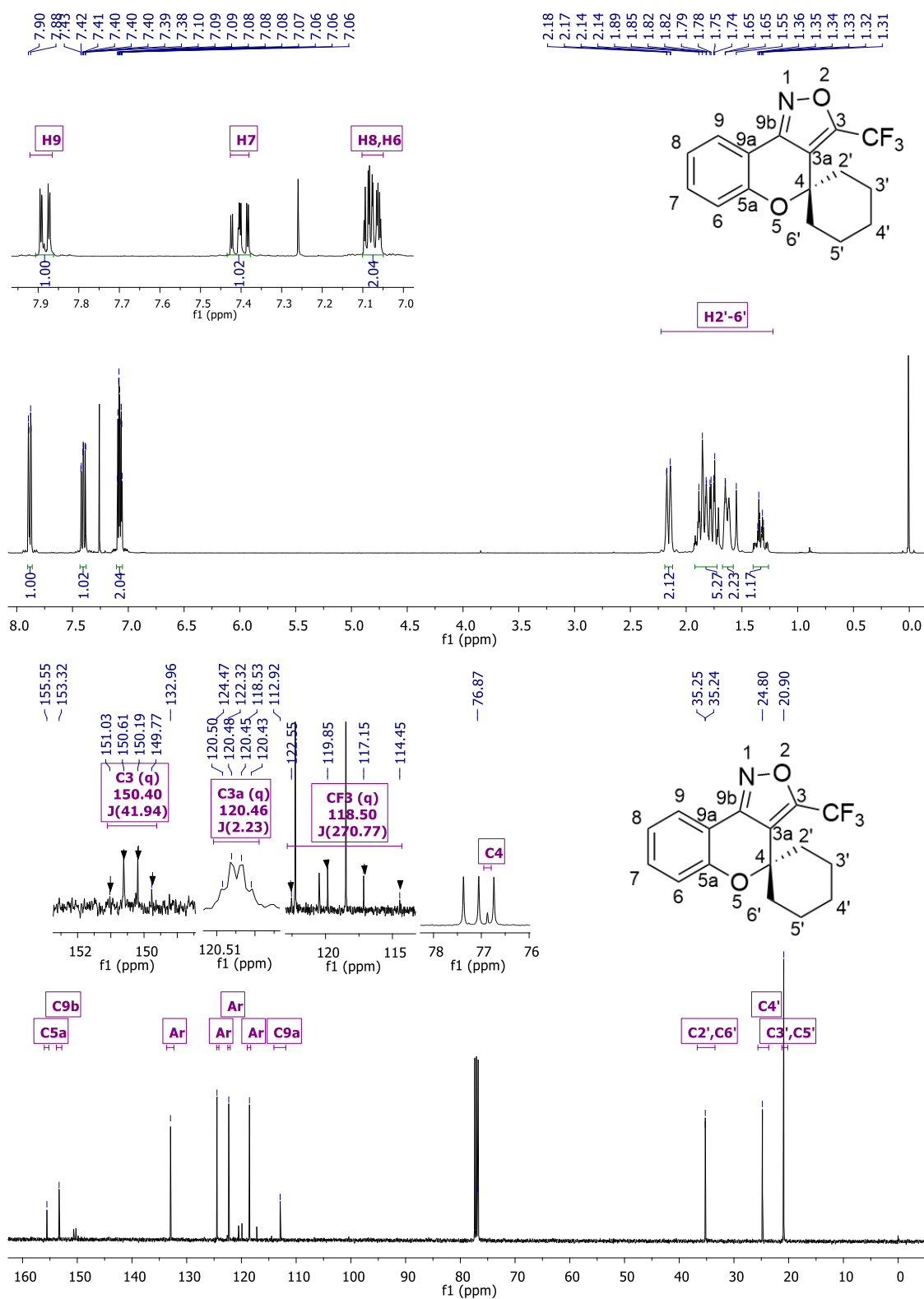


Figura 60 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano], **8c** registrados em CDCl_3

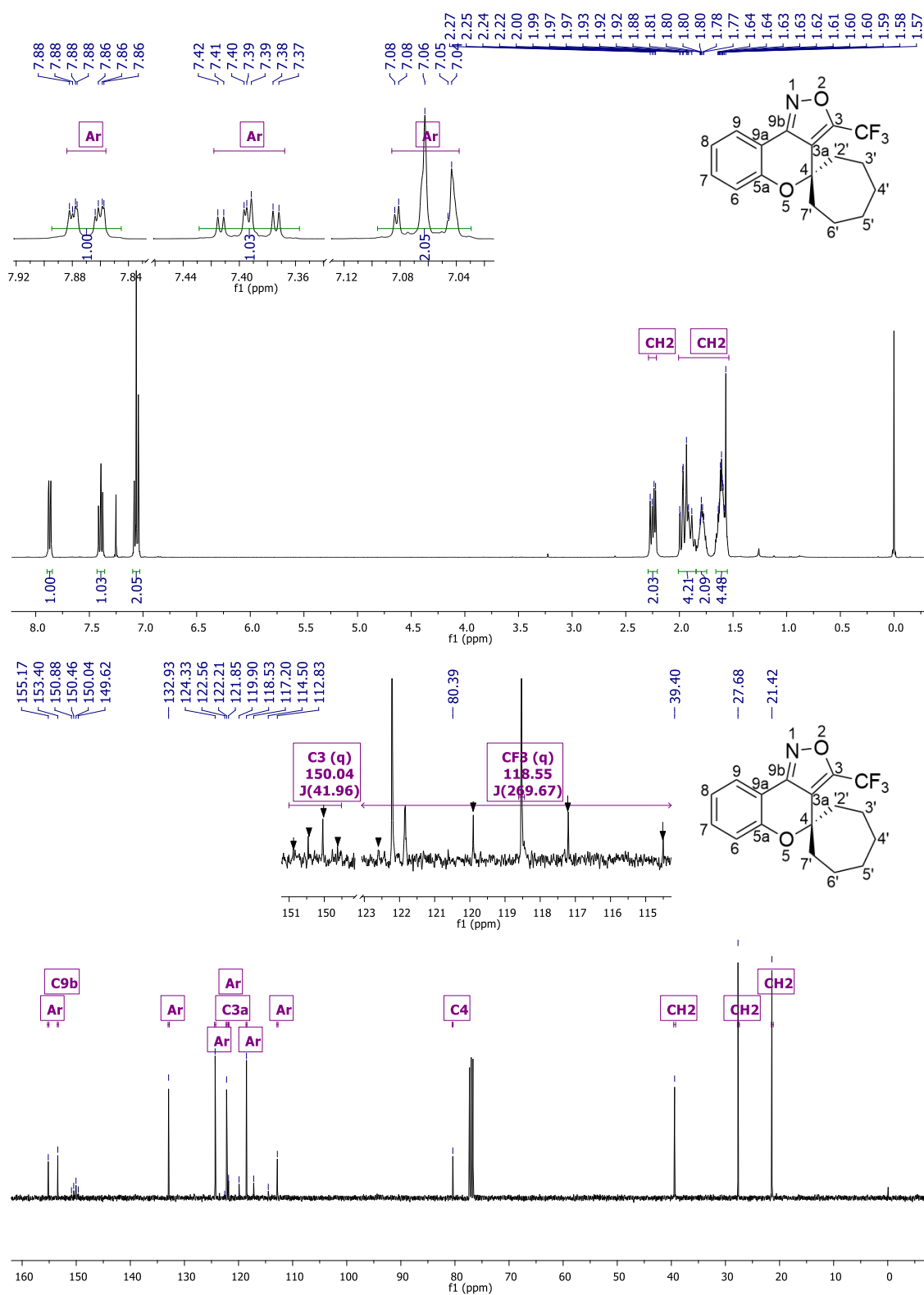


Figura 61 - Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano], **8d** registrados em CDCl_3 .

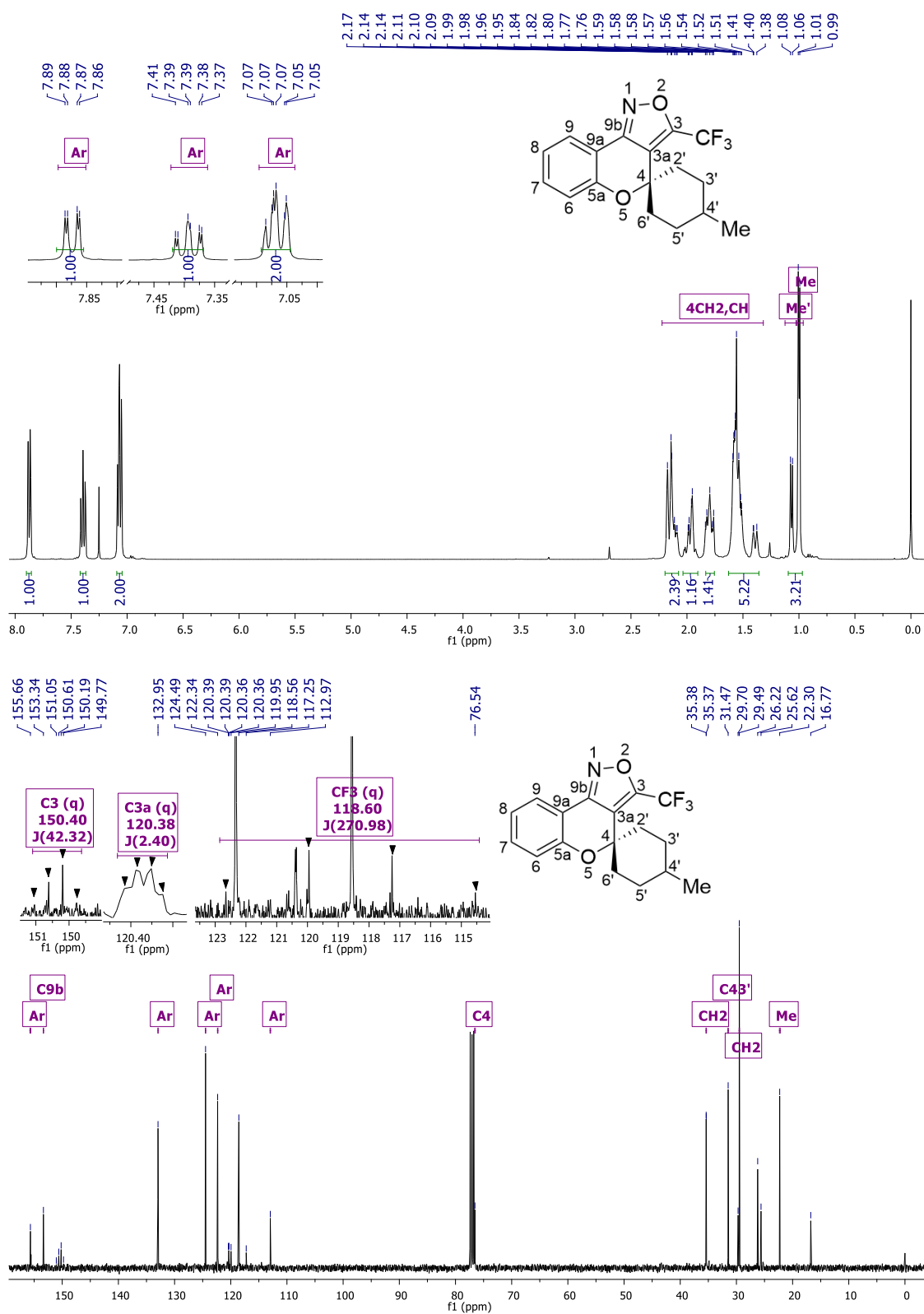


Figura 62 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano], **8e** registrados em CDCl_3 .

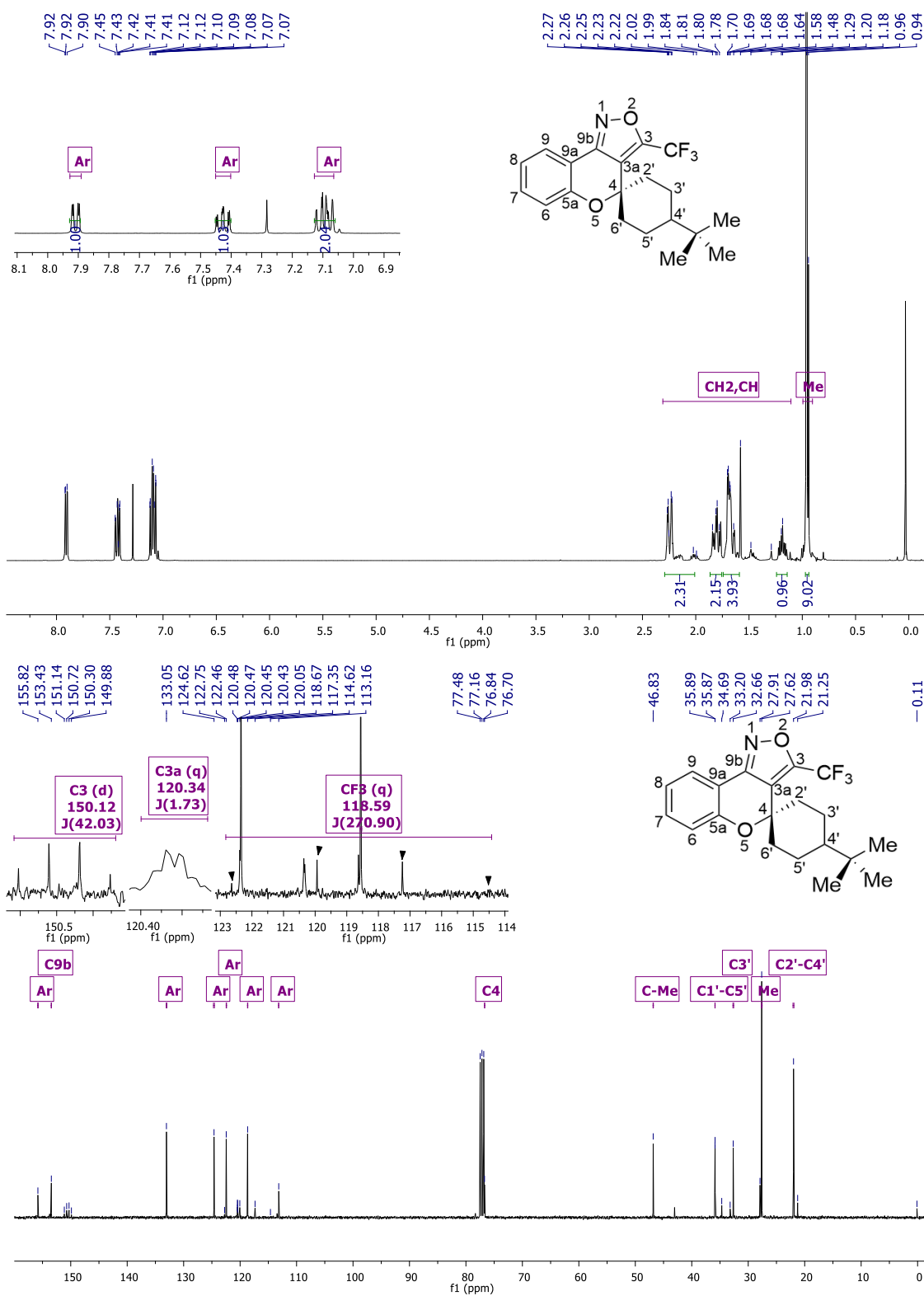


Figura 63 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentano] **8a** registrados em CDCl_3 .

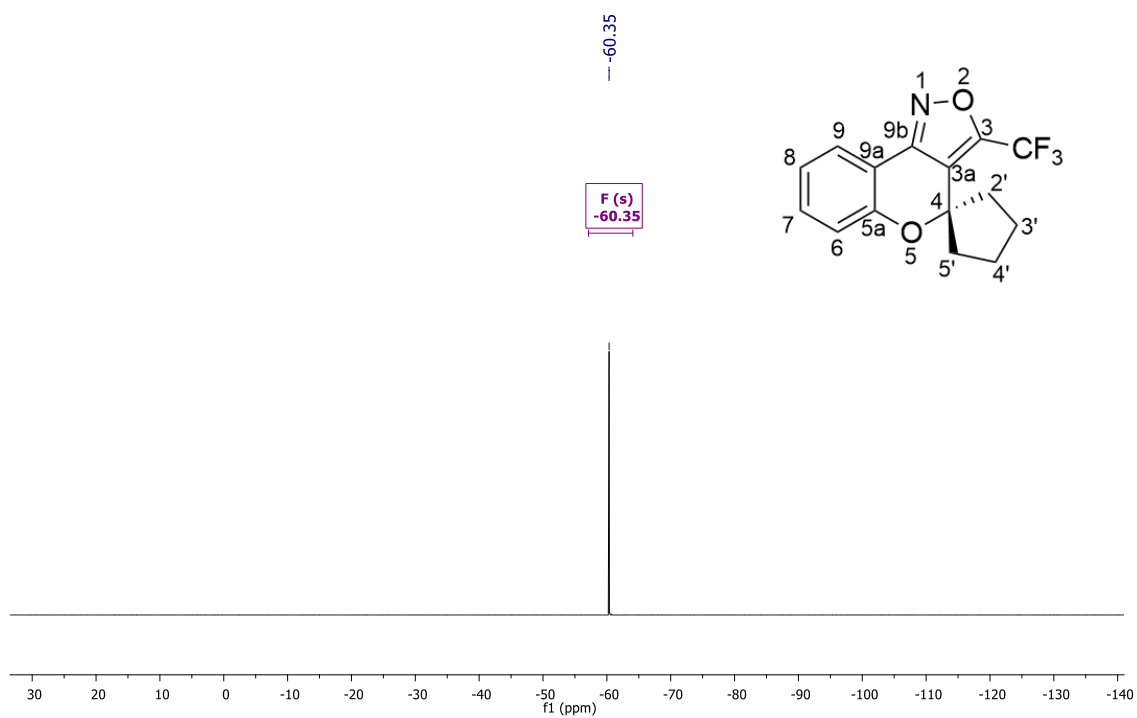


Figura 64 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8b** registrados em CDCl_3 .

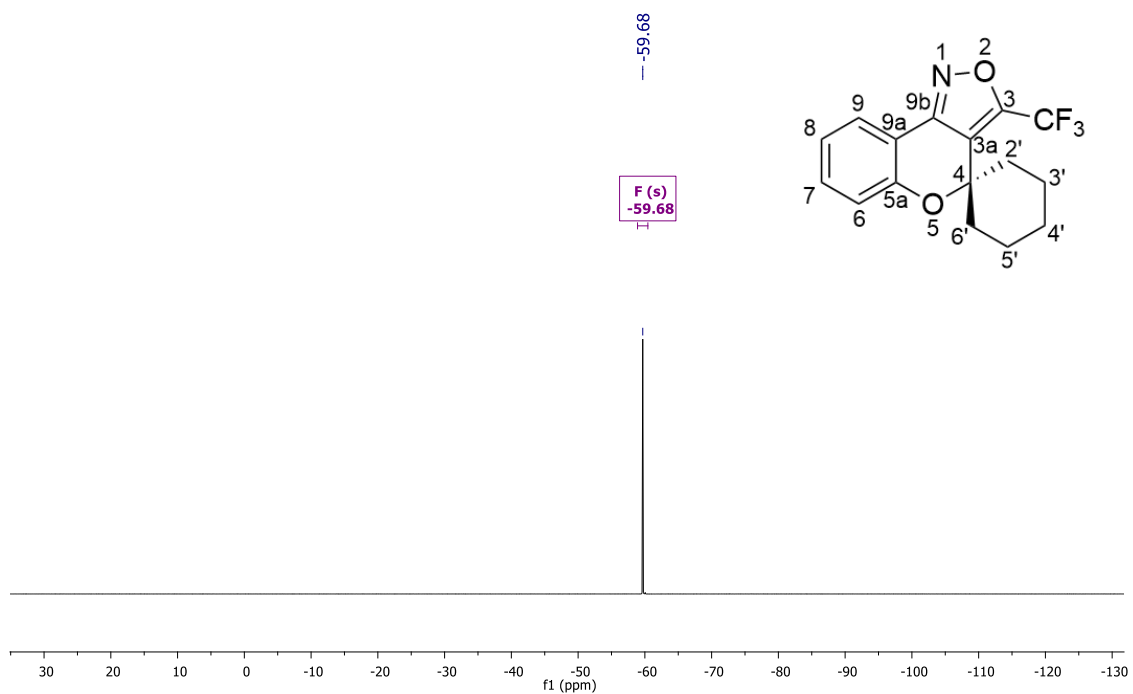


Figura 65 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **8c** registrados em CDCl_3 .

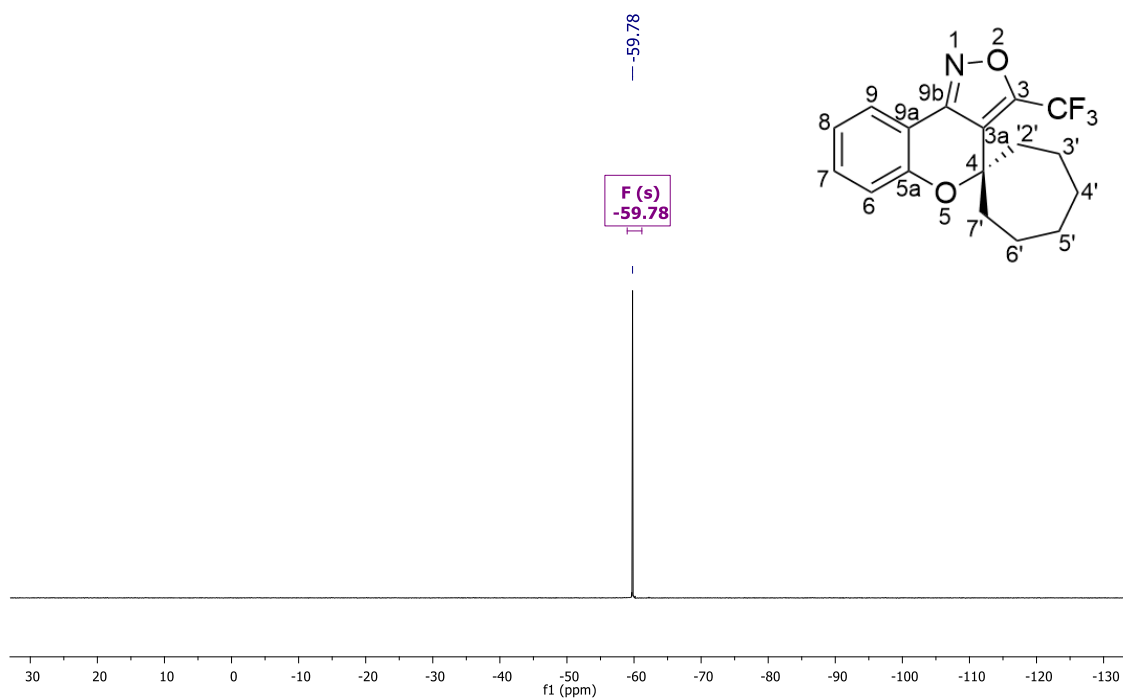


Figura 66 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-metil-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8d** registrados em CDCl_3 .

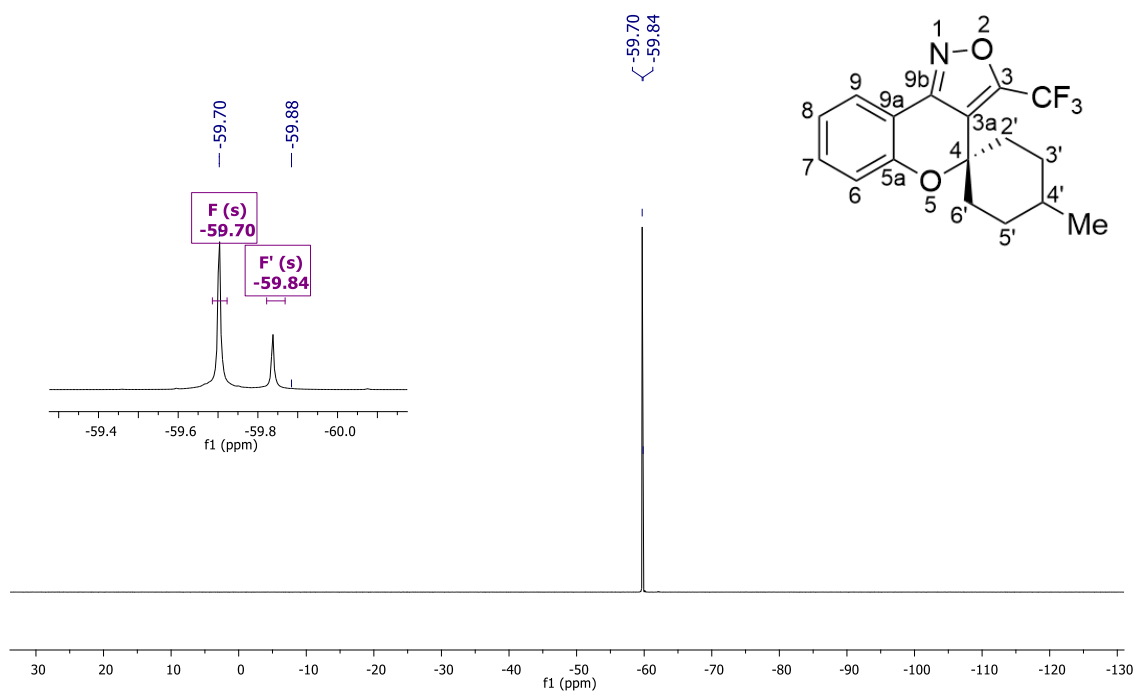


Figura 67 – Espectro RMN ^{19}F à 565 MHz de 4'-(*tert*-butil)-3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8e** registrados em CDCl_3 .

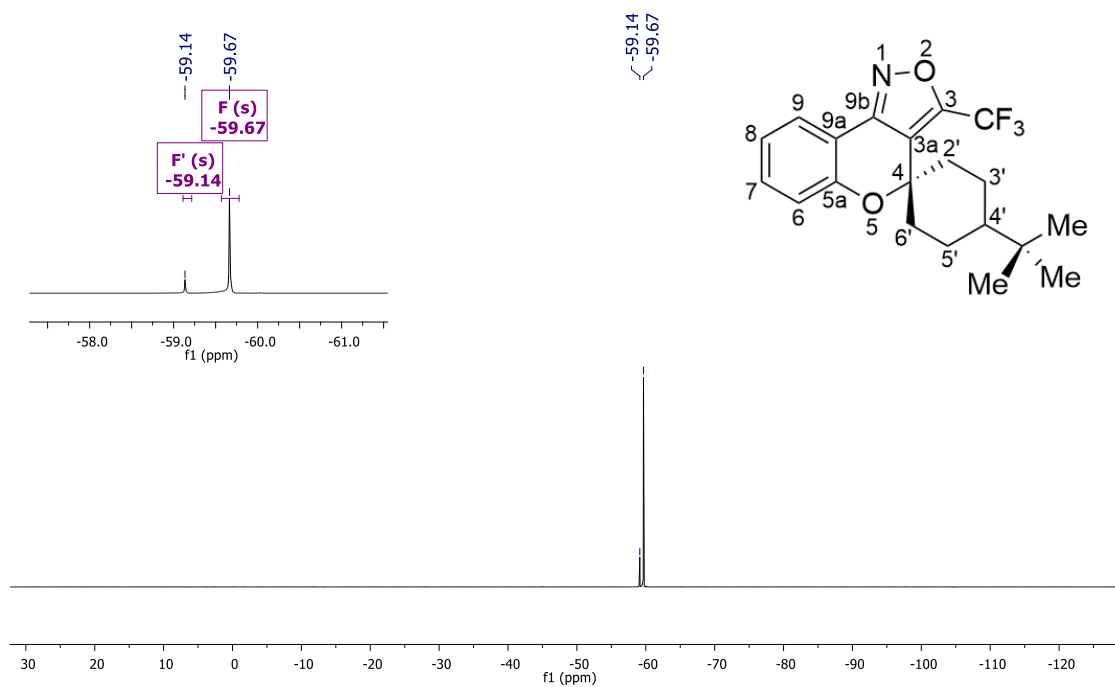


Figura 68 - Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentano] **10a** registrados em CDCl_3 .

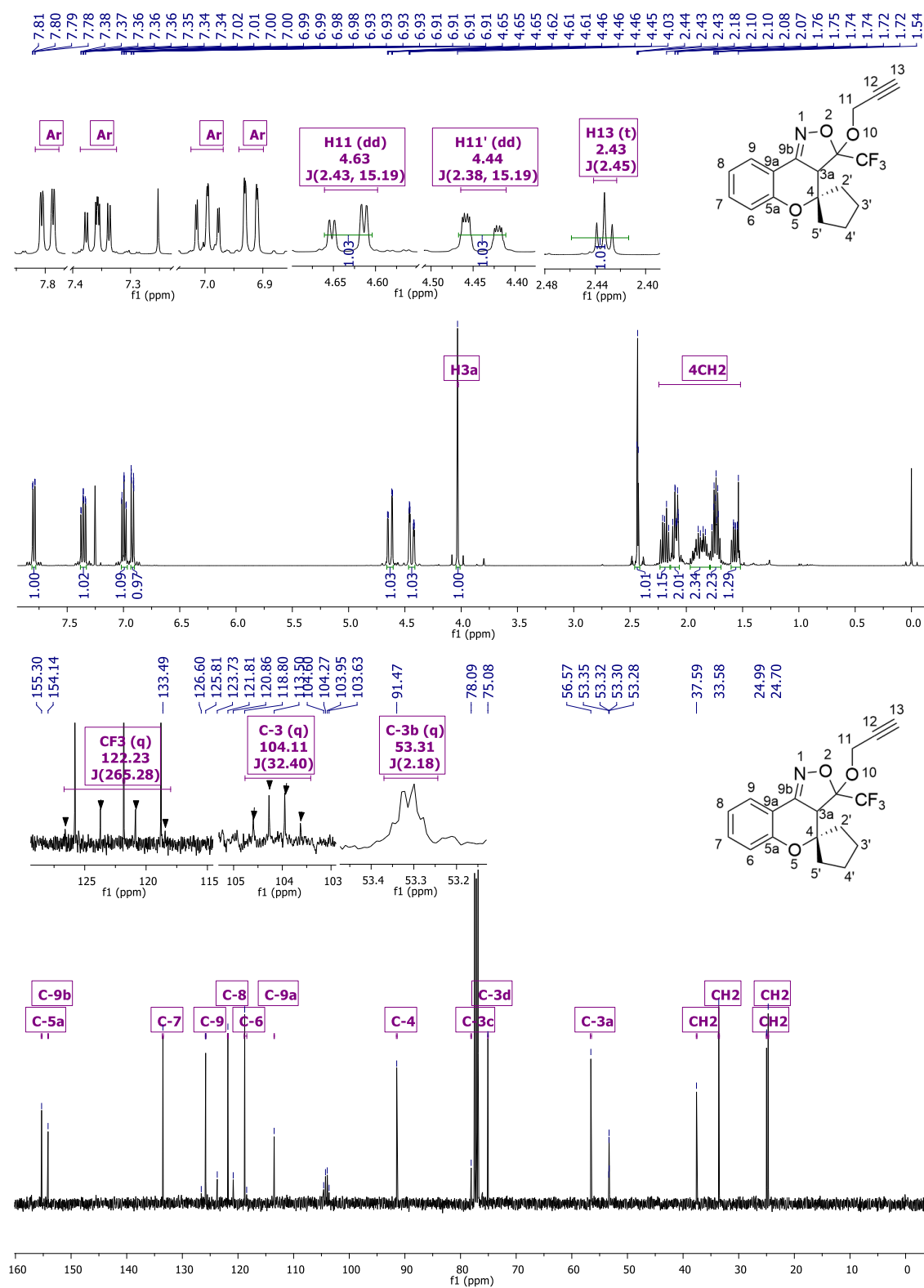


Figura 69 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10b** registrados em CDCl_3 .

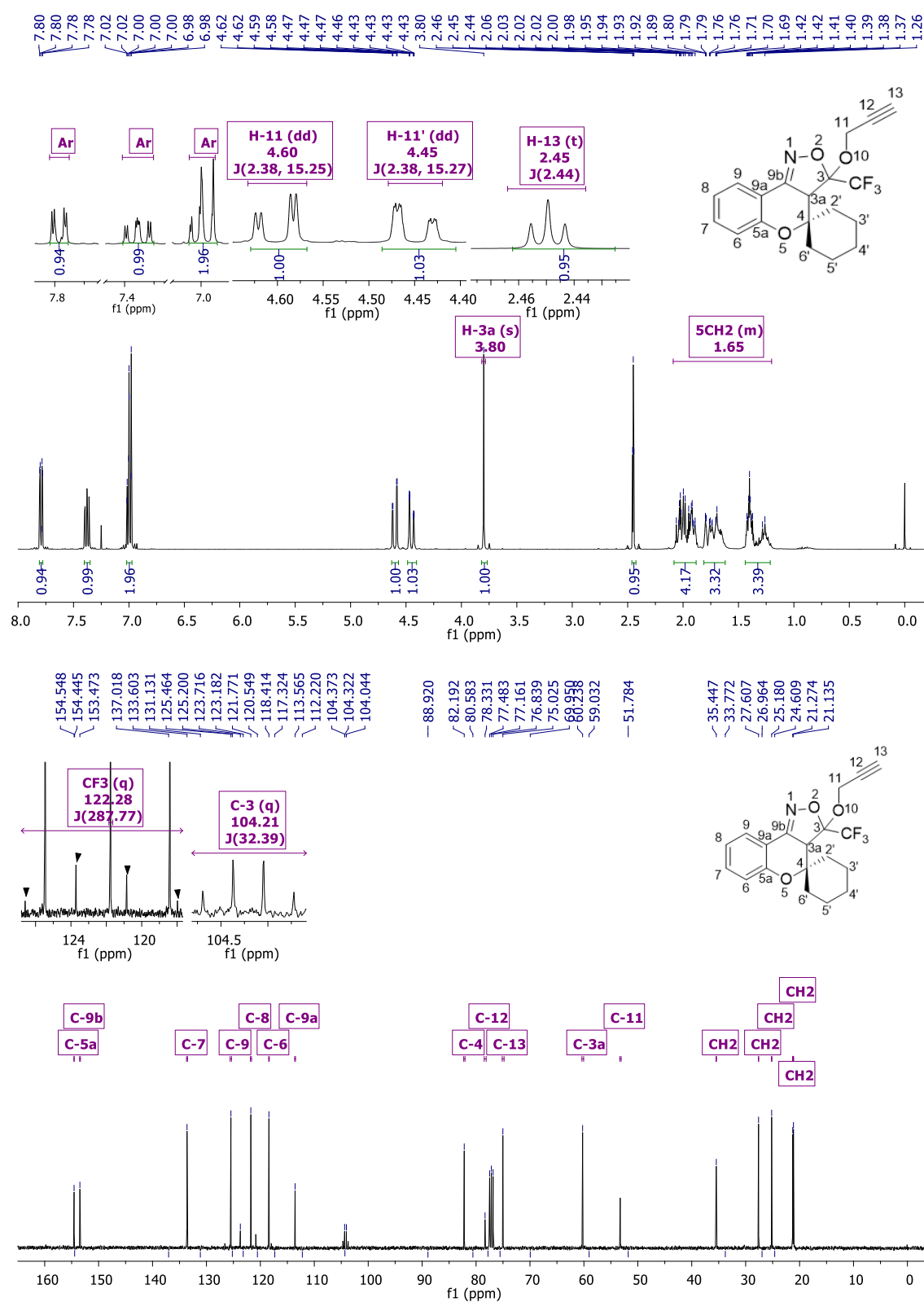


Figura 70 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **10c** registrados em CDCl_3 .

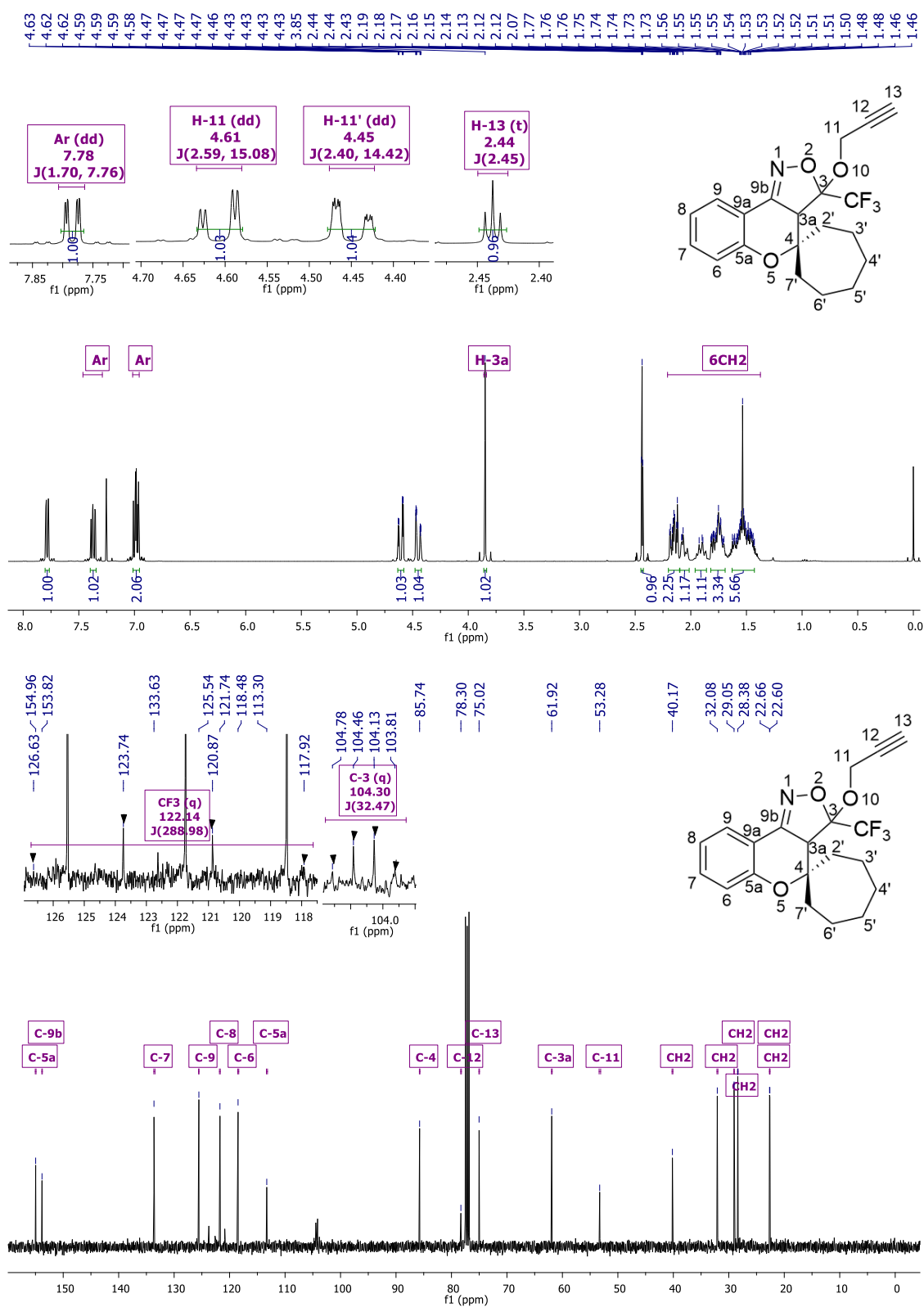


Figura 71 - Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-metil-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluorometil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10d** registrados em CDCl_3 .

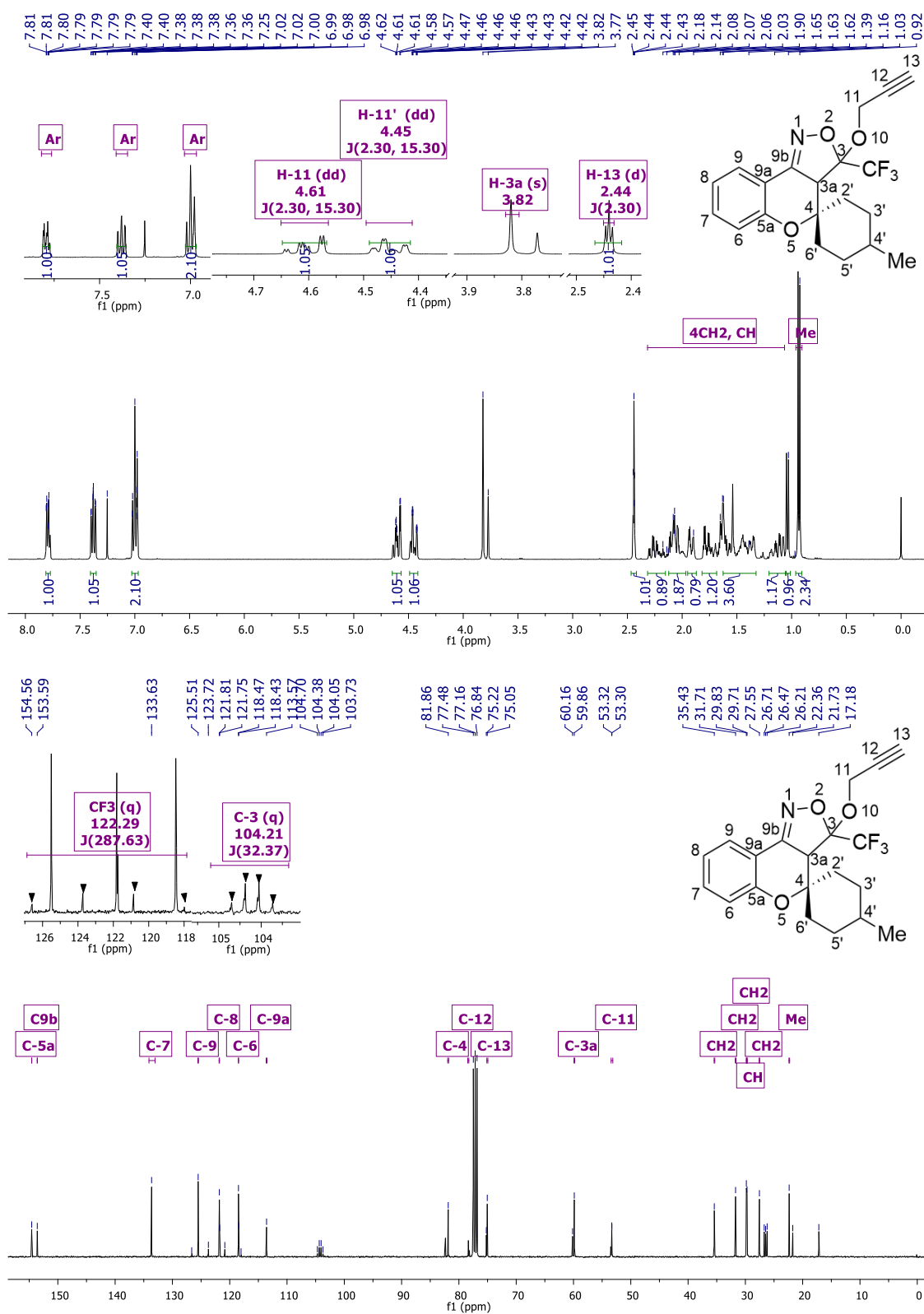


Figura 72 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 4'-(*terc*-butil)-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10e** registrados em CDCl_3 .

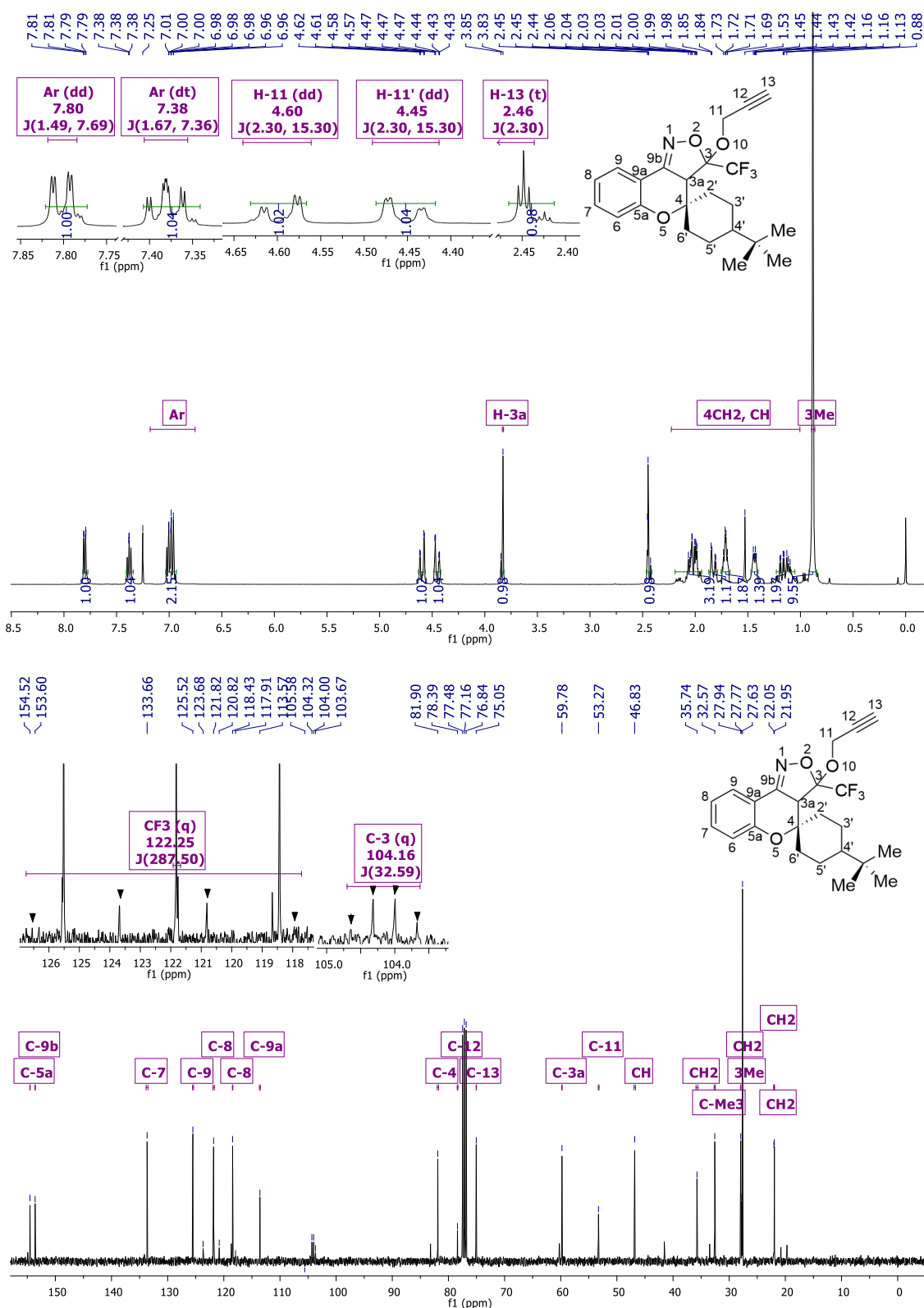


Figura 73 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentano] **12a** registrados em CDCl_3 .

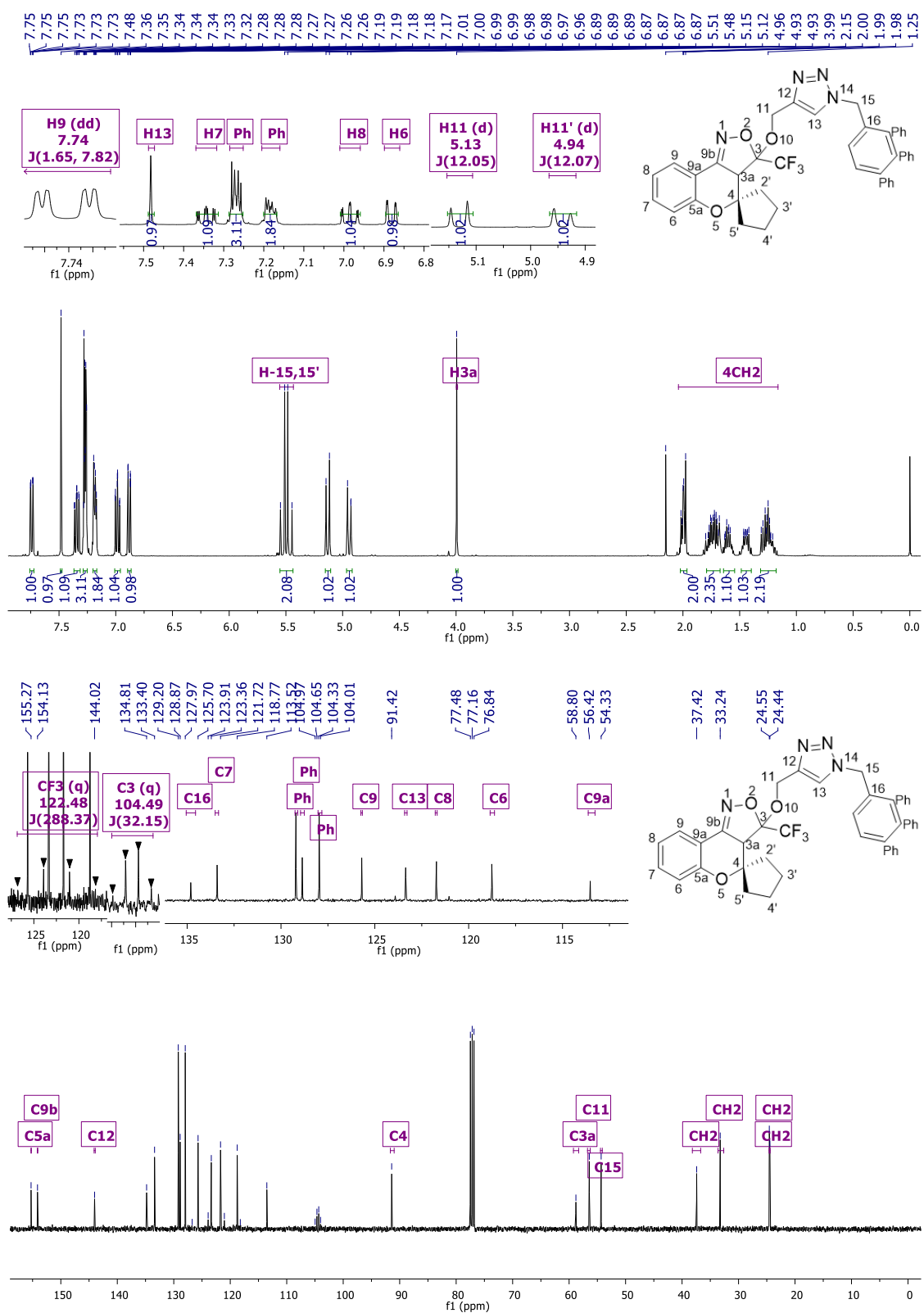


Figura 74 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **12b** registrados em CDCl_3 .

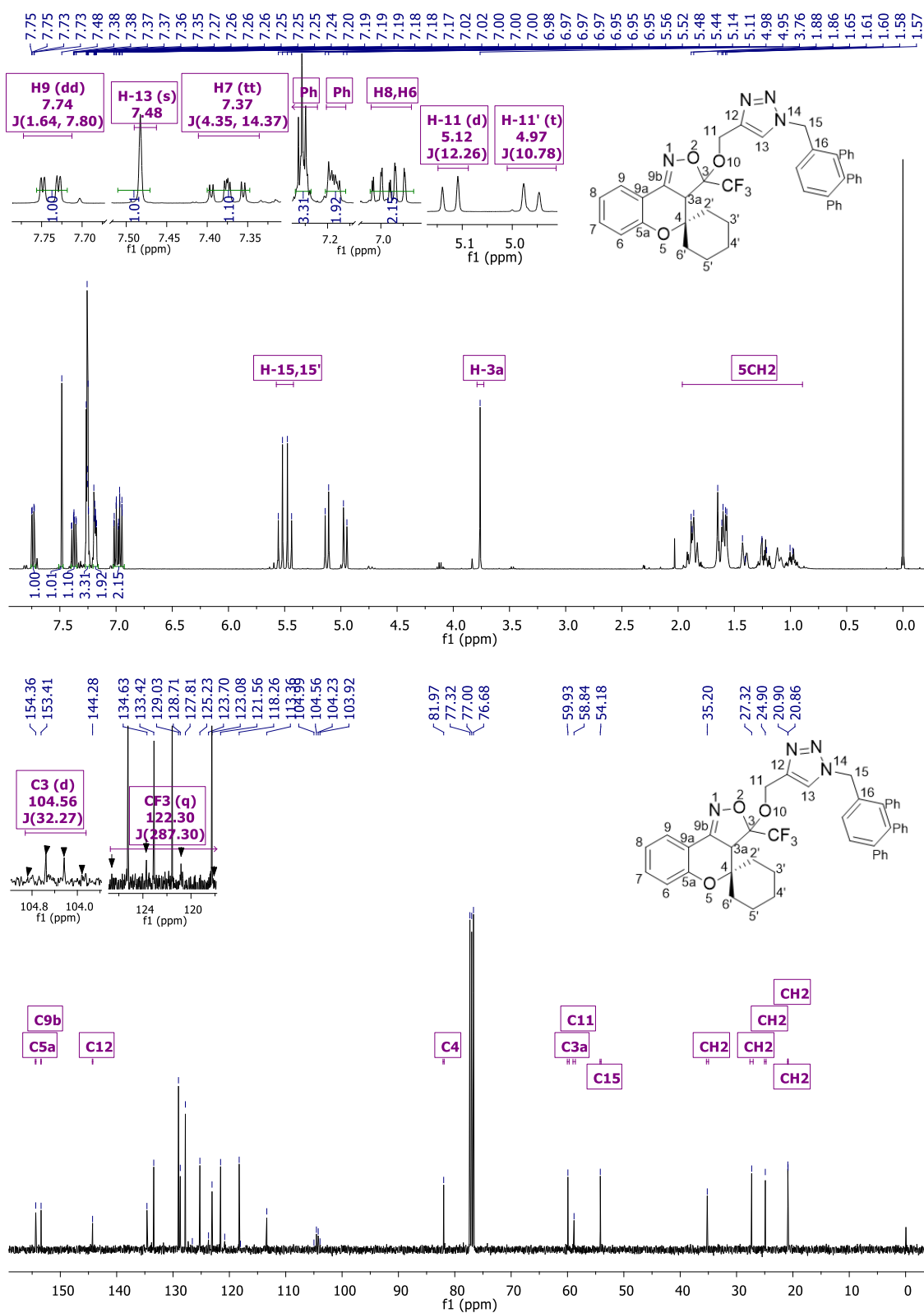


Figura 75 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **12c** registrados em CDCl_3 .

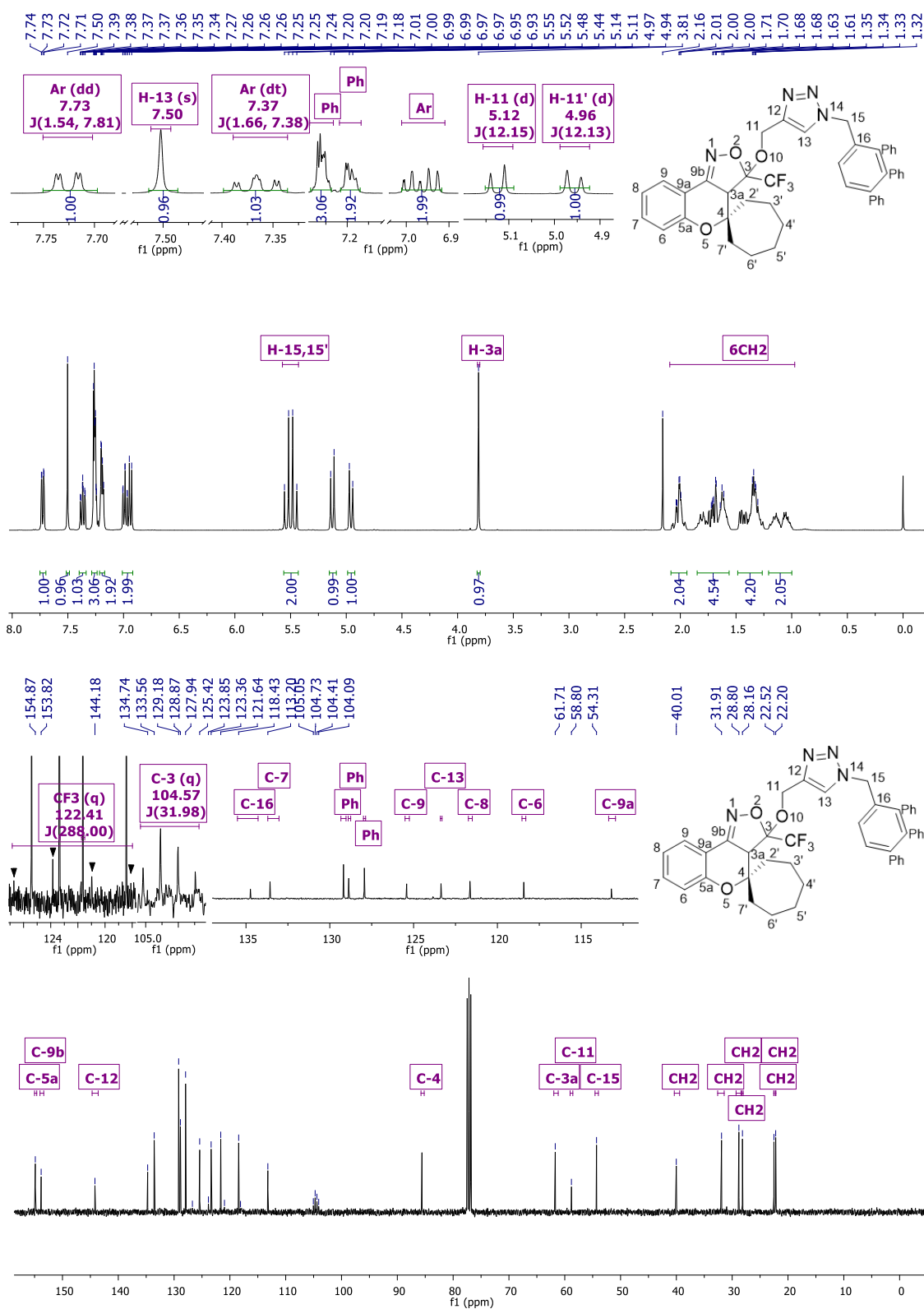


Figura 76 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **12d** registrados em CDCl_3 .

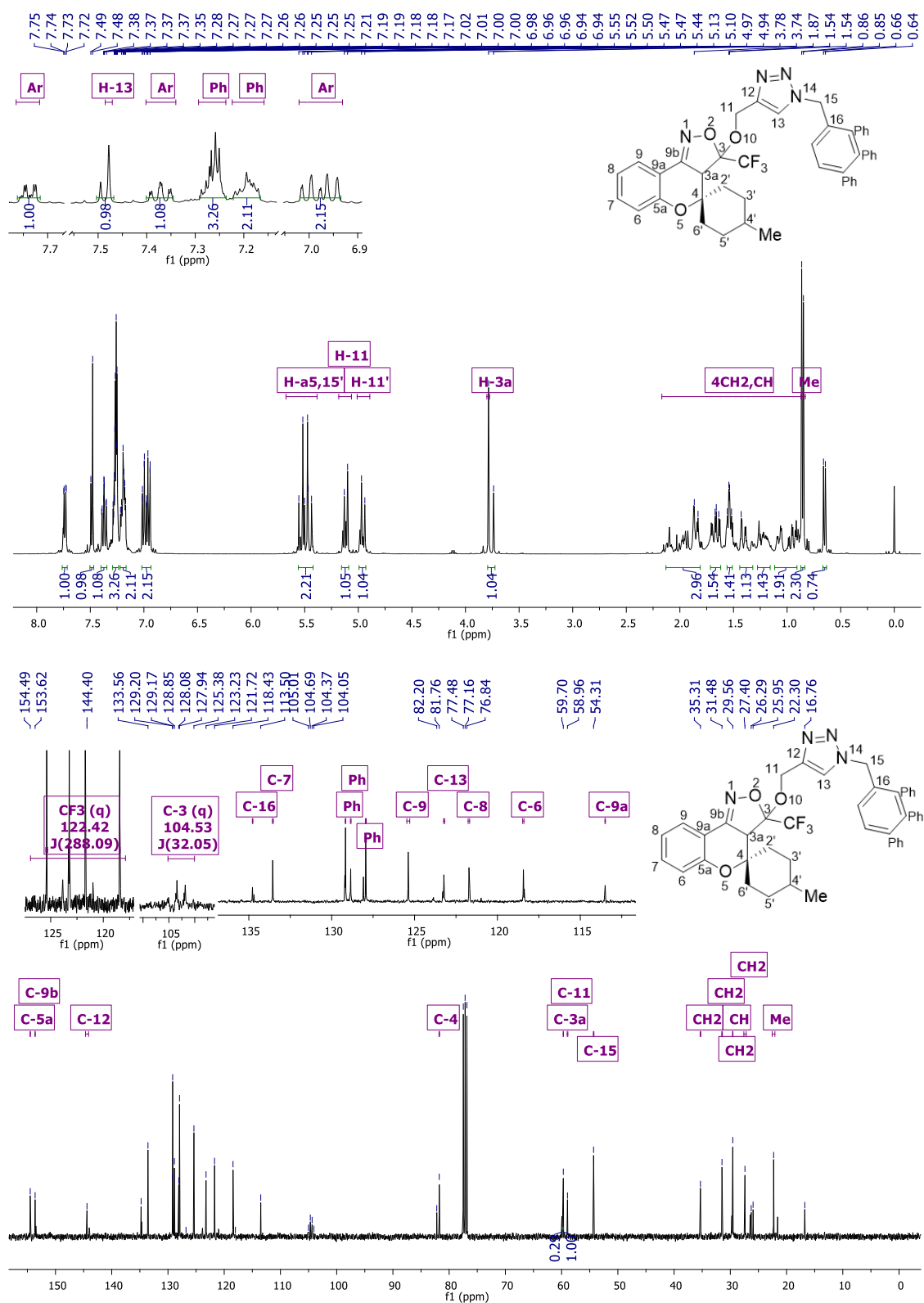


Figura 77 – Espectro RMN ^1H à 400 MHz e RMN ^{13}C à 100 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **12e** registrados em CDCl_3 .

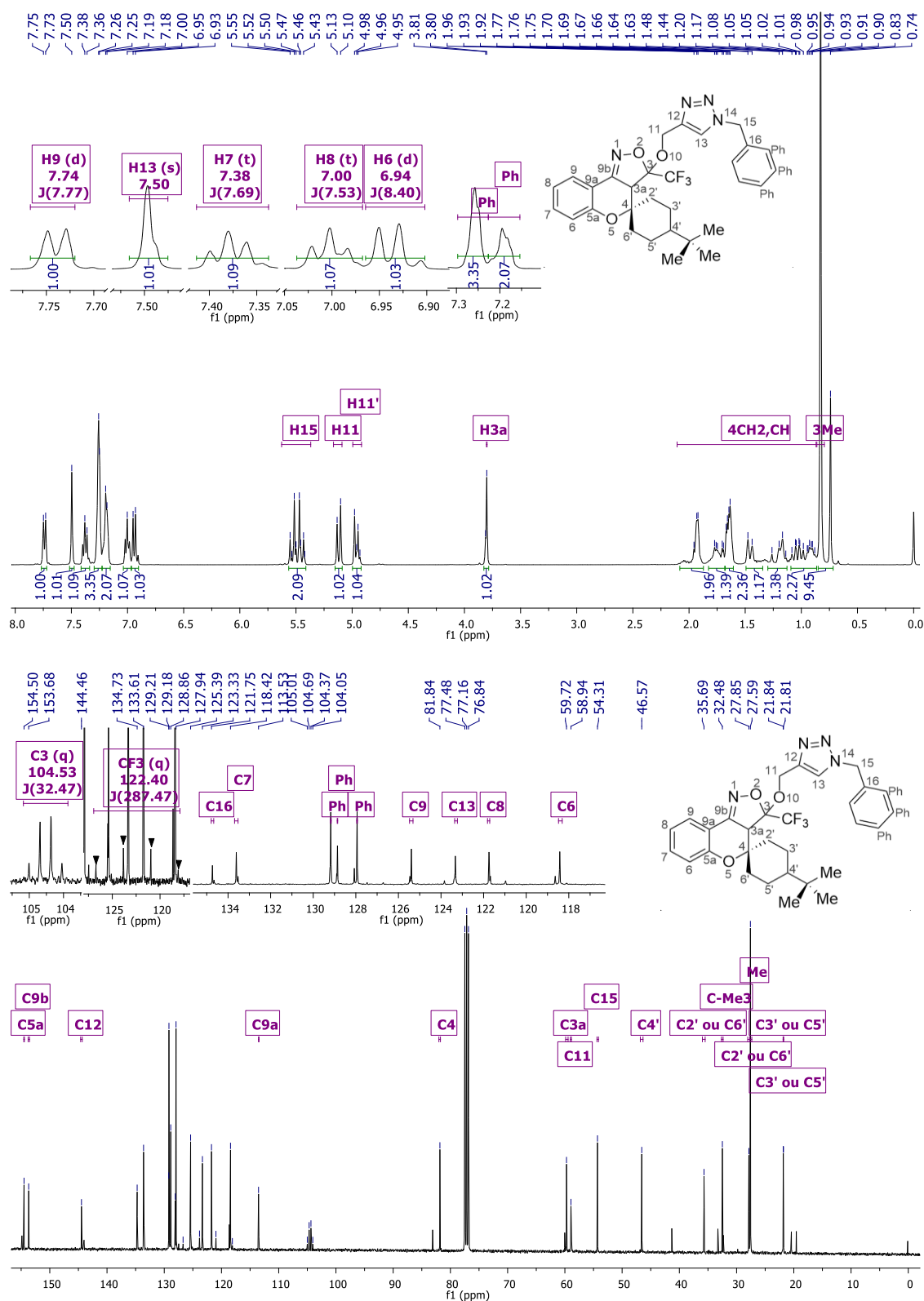
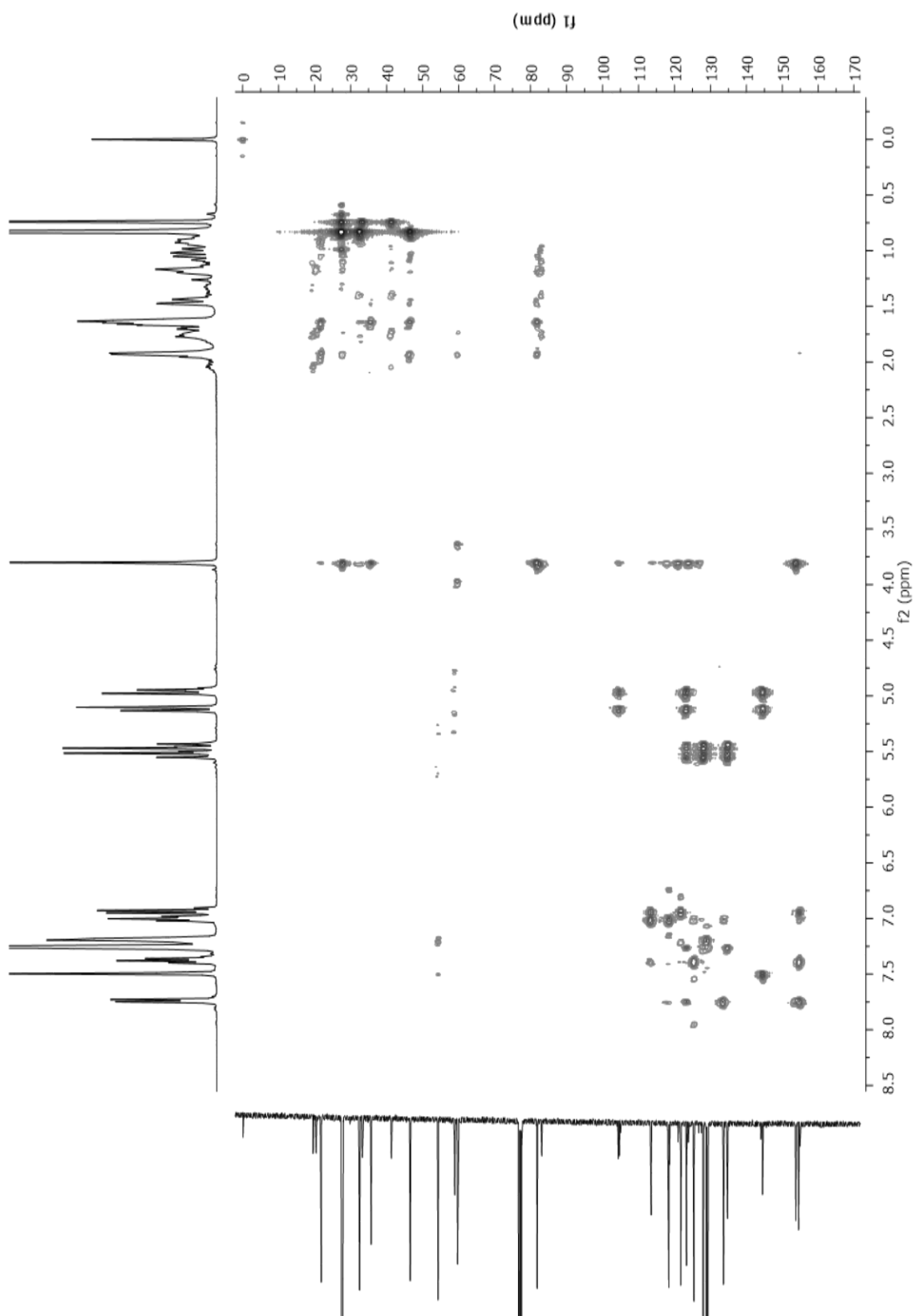


Figura 78 – Espectro de RMN 2D HMBC à 400 MHz de 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-dihidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **12e** registrados em CDCl₃.



8.2 Espectros de massas obtidos para os compostos 6-12

Figura 79 – Espectro de massas por impacto de eletrons (70 eV) obtido para 2,2,2-trifluór-1-(4-metóxi-4'-metilespiro[cromeno-2,1'-ciclohexan]-3-il)etan-1-ona **6d**.

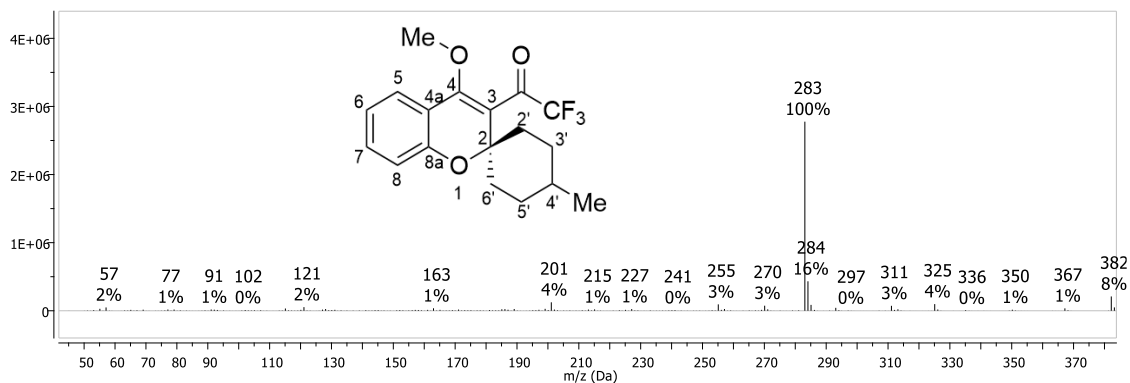


Figura 80 – Espectro de massas por impacto de eletrons (70 eV) obtido para 1-(4'-(*terc*-butil)-4-metoxiespiro[cromene-2,1'-ciclohexan]-3-il)-2,2,2-trifluoretan-1-ona **6e**.

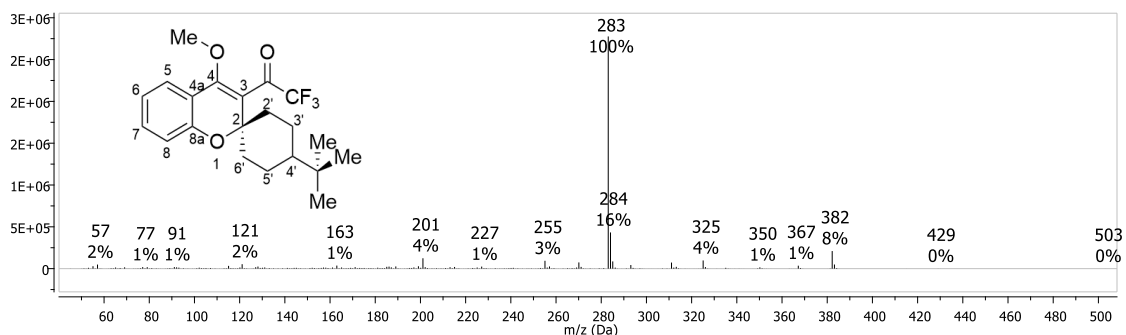


Figura 81 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclopentan]-3-ol **7a**.

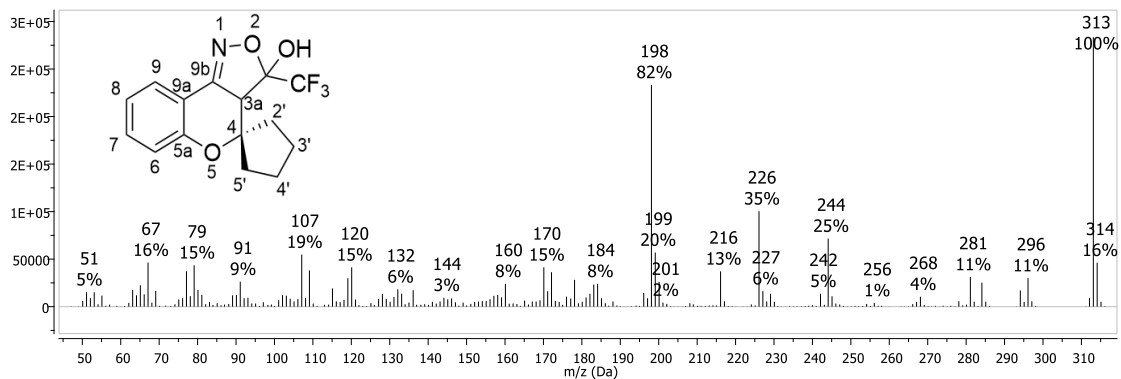


Figura 82 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7b**.

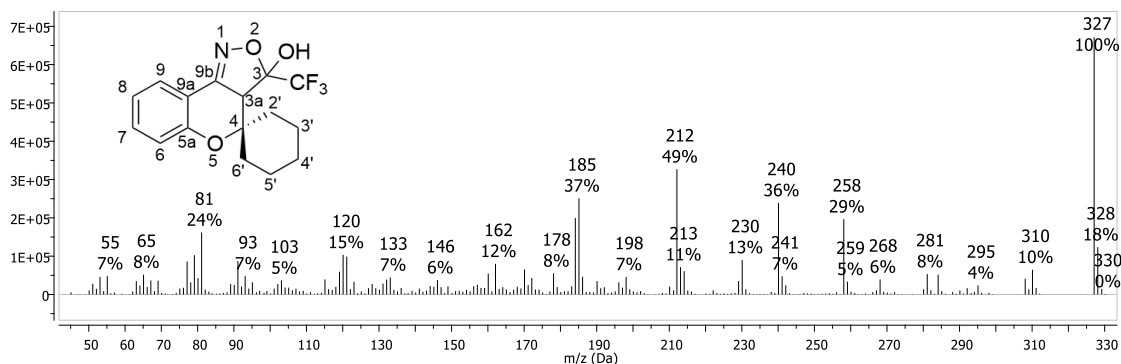


Figura 83 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptan]-3-ol, **7c**.

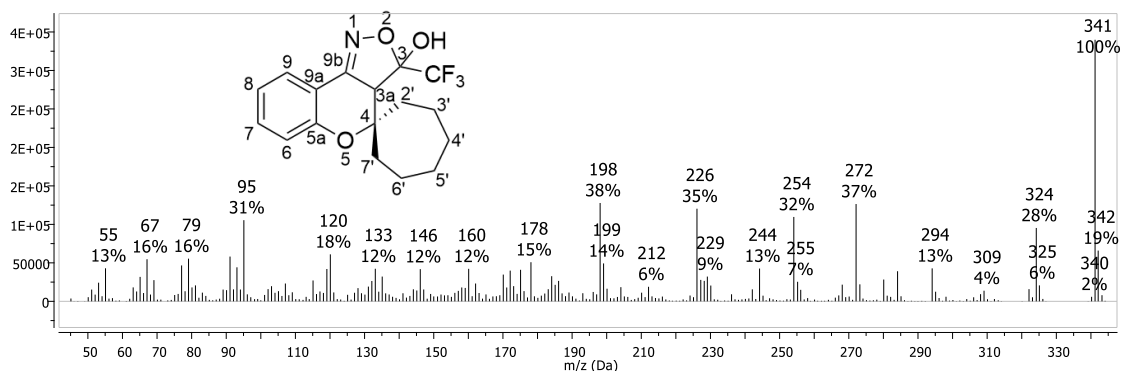


Figura 84 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-metil-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7d**.

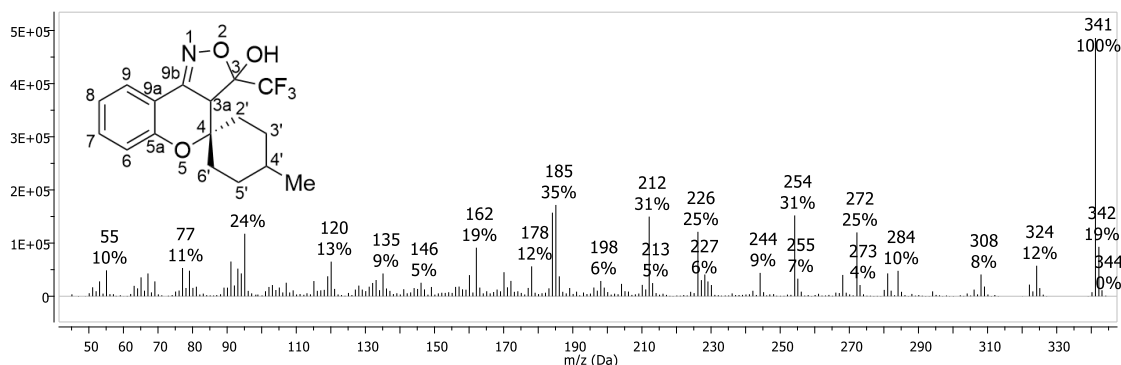


Figura 85 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para de 4'-(*terc*-butil)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexan]-3-ol **7e**.

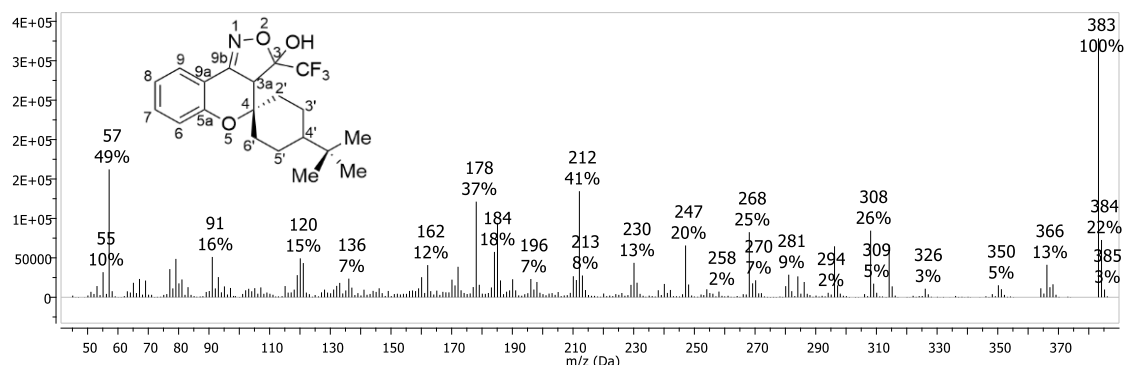


Figura 86 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8a**.

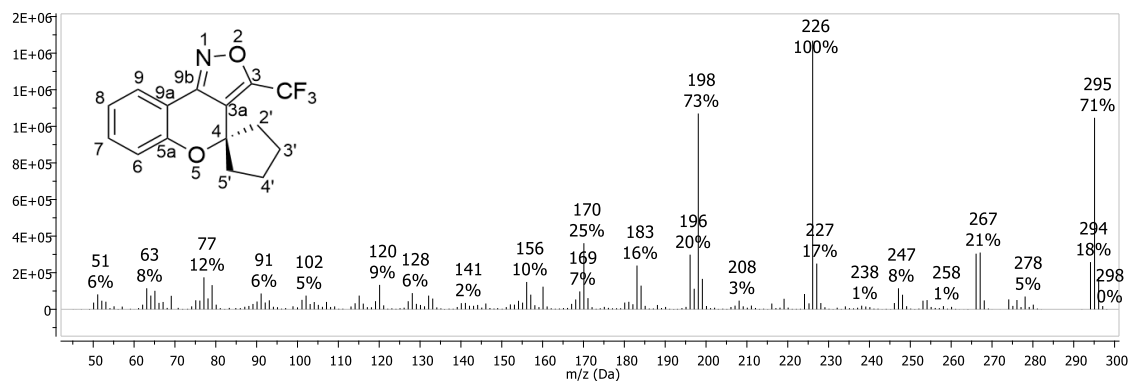


Figura 87 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluormetil)espiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8b**.

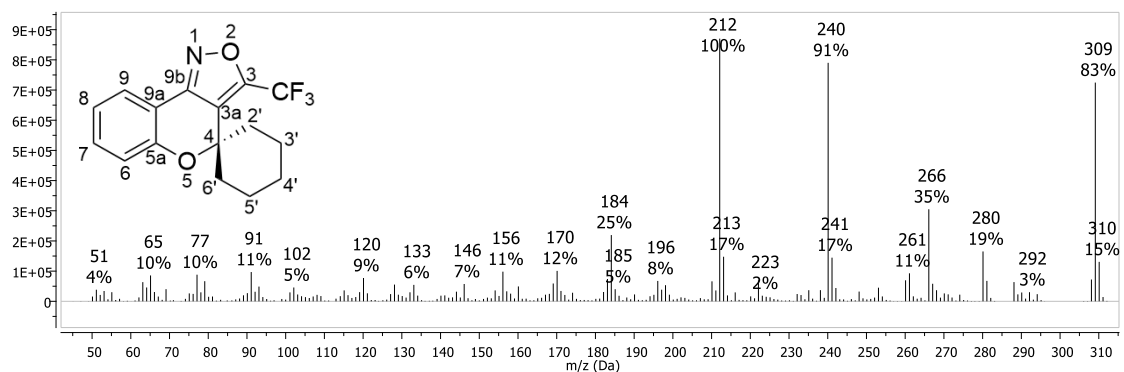


Figura 88 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **8c**.

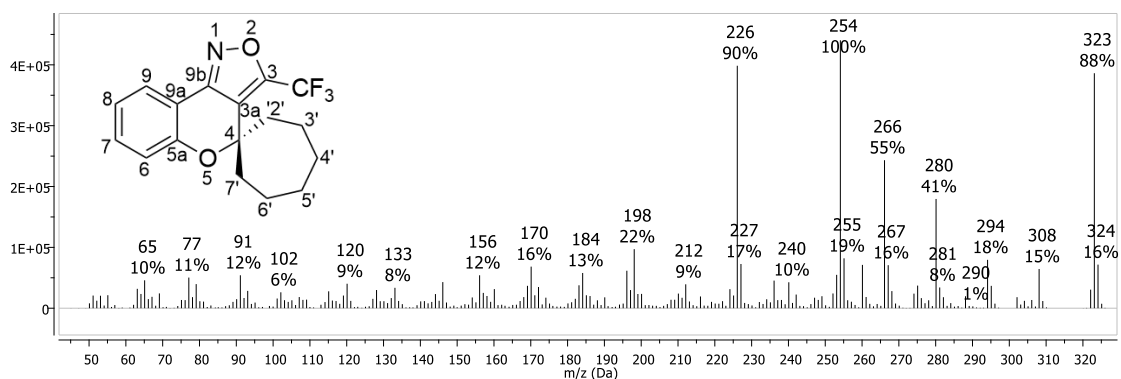


Figura 89 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para de 4'-metil-3-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8d**.

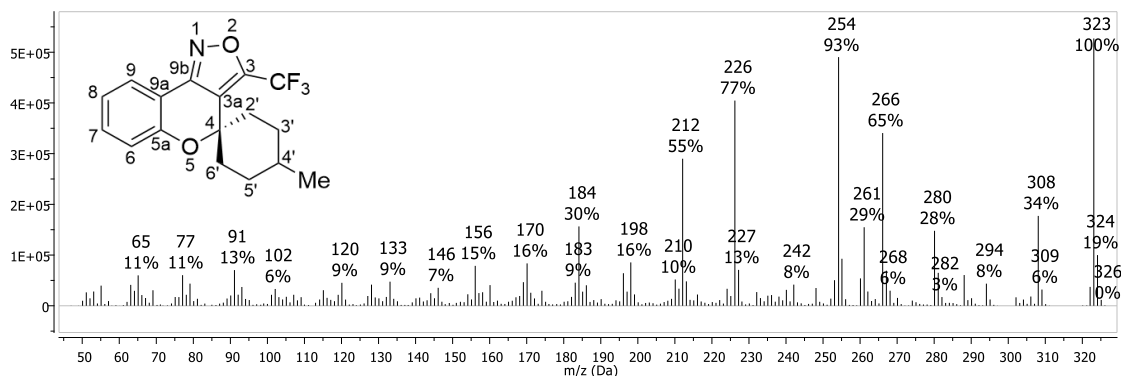


Figura 90 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-(*terc*-butil)-3-(trifluorometil)espiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **8e**.

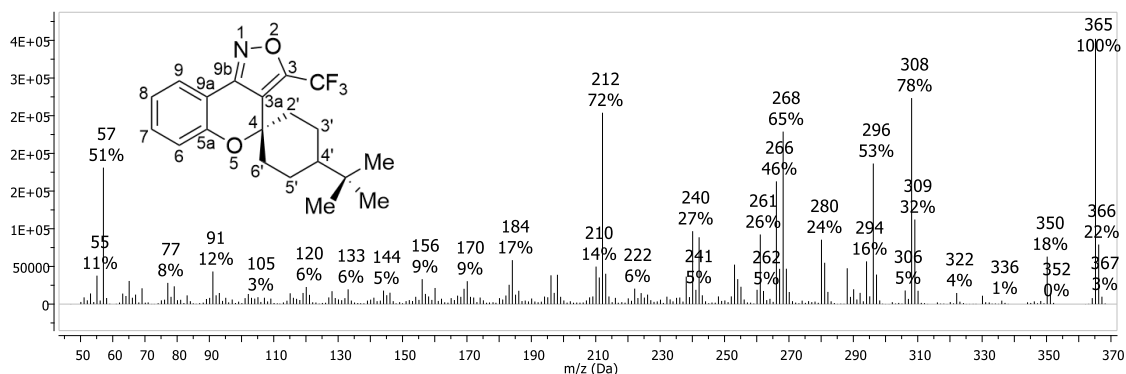


Figura 91 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclopentano] **10a**.

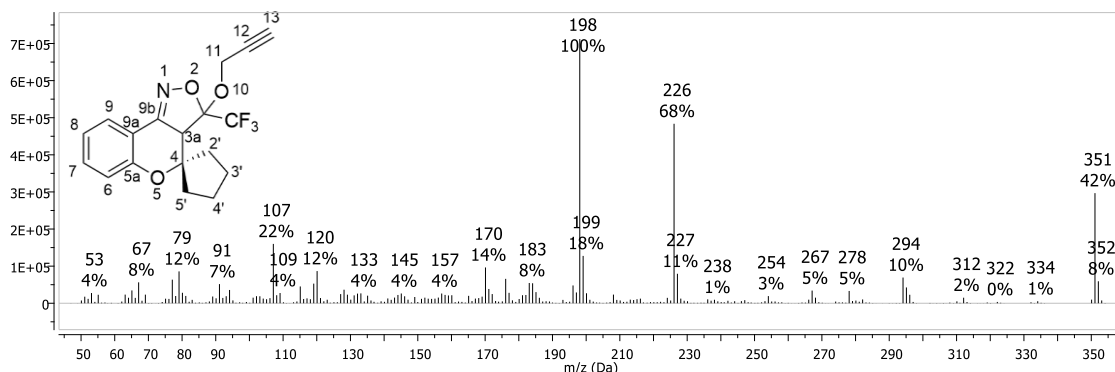


Figura 92 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10b**.

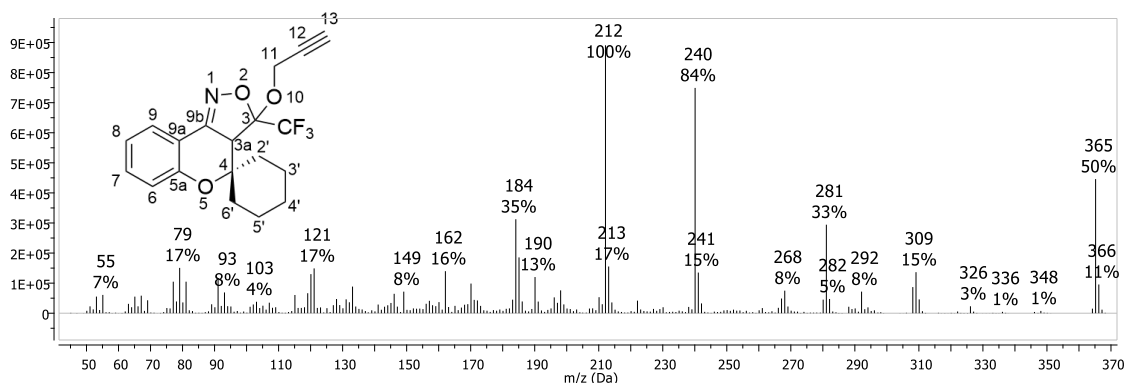


Figura 93 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **10c**.

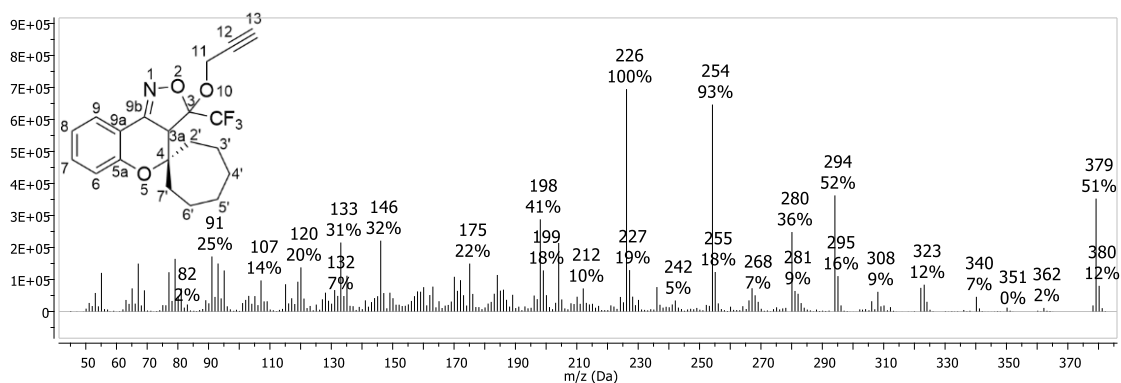


Figura 94 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-metil-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10d**.

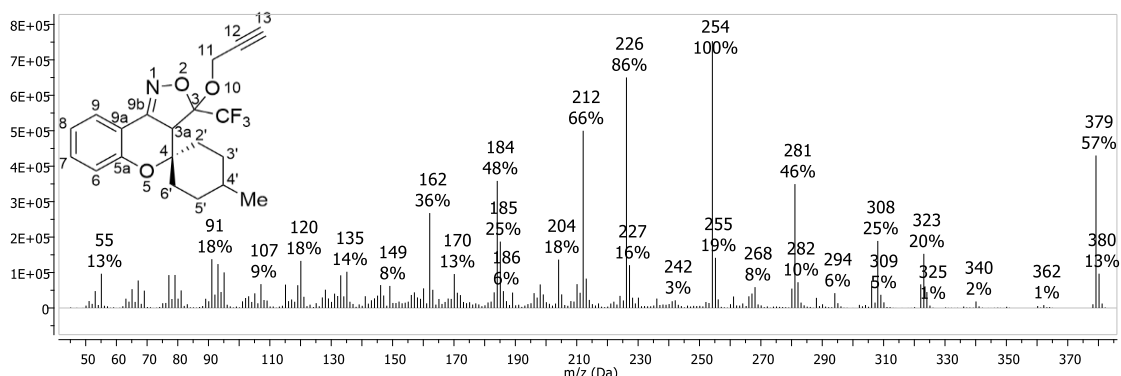


Figura 95 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 4'-(*terc*-butil)-3-(prop-2-in-1-ilóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **10e**.

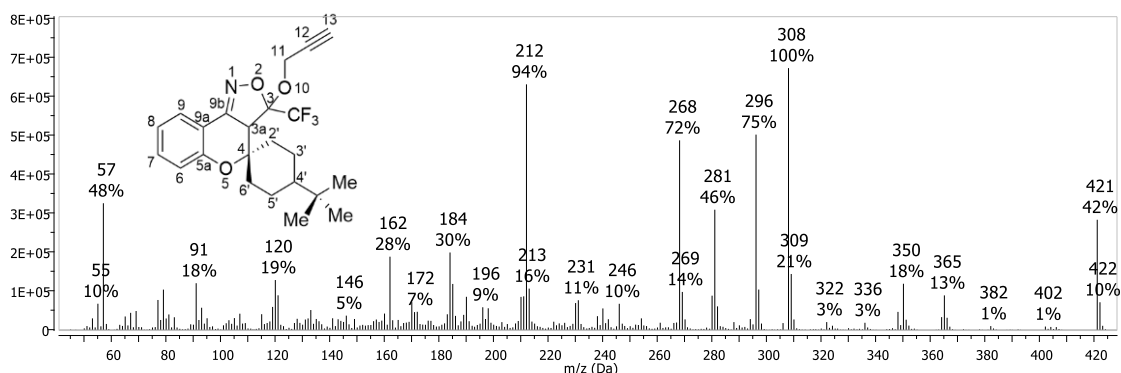


Figura 96 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-c]isoxazol-4,1'-ciclohexano] **12b**.

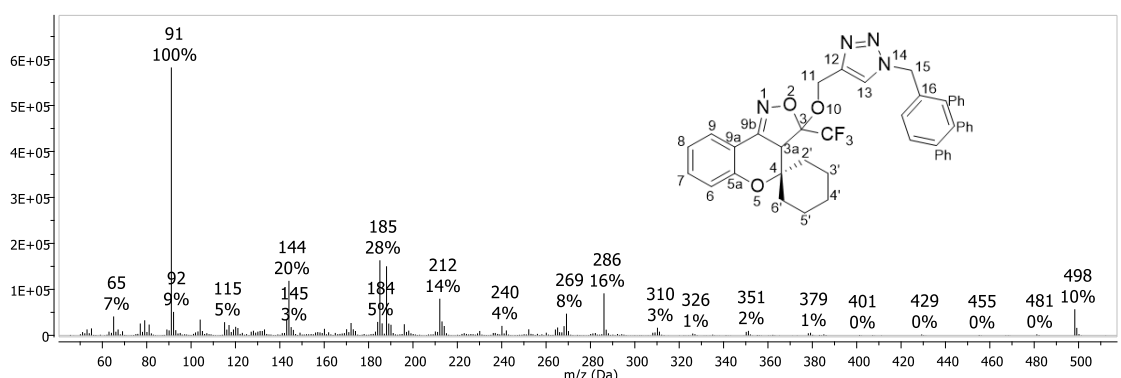
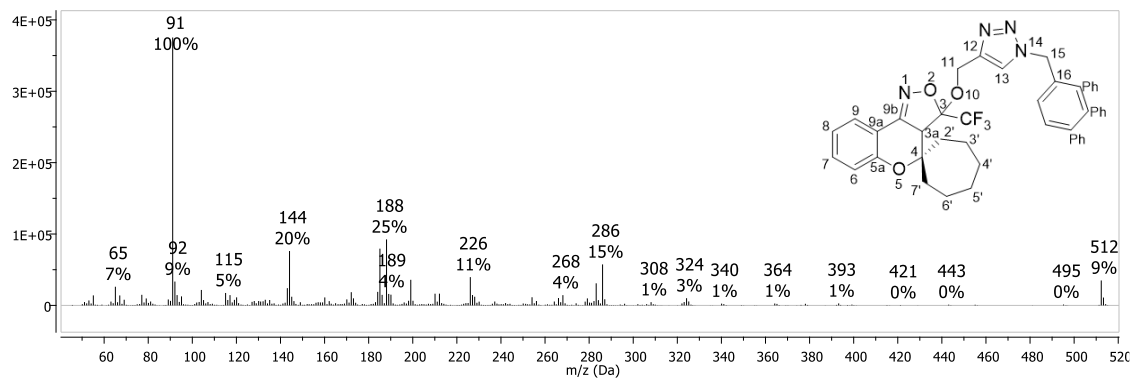


Figura 97 – Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) obtido para 3-((1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metóxi)-3-(trifluormetil)-3,3a-di-hidroespiro[cromeno[4,3-*c*]isoxazol-4,1'-cicloheptano] **12c**.



8.3 Dados de difração de raios X para os compostos 7a

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mo_mmv0110_0m-auto

Bond precision: C-C = 0.0040 A Wavelength=0.71073

Cell: a=14.1691(10) b=12.7577(9) c=16.4492(11)
 alpha=90 beta=110.254(2) gamma=90

Temperature: 293 K

	Calculated	Reported
Volume	2789.6(3)	2789.6(3)
Space group	P 21/c	P21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C15 H14 F3 N O3	C15 H14 F3 N O3
Sum formula	C15 H14 F3 N O3	C15 H14 F3 N O3
Mr	313.27	313.27
Dx, g cm-3	1.492	1.492
Z	8	8
Mu (mm-1)	0.130	0.130
F000	1296.0	1296.0
F000'	1296.93	
h,k,lmax	19,17,23	19,17,23
Nref	8205	8154
Tmin,Tmax	0.977,0.986	0.977,0.986
Tmin'	0.966	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.977 Tmax=0.986
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.994 Theta(max)= 30.090

R(reflections)= 0.0760(3386) wR2(reflections)= 0.1407(8154)

S = 0.974 Npar= 397

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1 – Crystal data and structure refinement for mo_mmv0110_0m-auto.

Identification code	mo_mmv0110_0m-auto
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N O ₃
Formula weight	313.27
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 14.1691(10) Å alpha = 90 deg. b = 12.7577(9) Å beta = 110.254(2) deg. c = 16.4492(11) Å gamma = 90 deg.
Volume	2789.6(3) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.492 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.130 mm ⁻¹
F(000)	1296
Crystal size	0.267 x 0.149 x 0.111 mm
Theta range for data collection	2.21 to 30.09 deg.
Limiting indices	-19 ≤ h ≤ 19, -17 ≤ k ≤ 14, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected / unique	25504 / 8154 [R(int) = 0.1427]
Completeness to theta = 30.09	99.4 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.986 and 0.977
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8154 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F ²	0.974
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0760, wR2 = 0.1086
R indices (all data)	R1 = 0.2262, wR2 = 0.1407
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.428 and -0.367 e.Å ⁻³

Table 2 – Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mo_mmv0110_0m-auto. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Atom	X	Y	Z	U(eq)
F(31)	3437(1)	2776(1)	4073(1)	27(1)
F(33)	4615(1)	1618(1)	4459(1)	33(1)
F(32)	4988(1)	3255(1)	4461(1)	31(1)
F(32')	1694(1)	4232(1)	4295(1)	29(1)
F(31')	1051(1)	5494(1)	3401(1)	29(1)
F(33')	425(1)	5093(1)	4379(1)	31(1)
O(5)	2954(1)	683(1)	6439(1)	18(1)
O(2)	4105(1)	3734(2)	5644(1)	21(1)
O(1)	5368(1)	2465(2)	6133(1)	21(1)
O(1')	2268(1)	5628(2)	5689(1)	21(1)
O(5')	963(1)	8693(1)	5098(1)	18(1)
O(2')	2846(1)	6046(2)	4565(1)	22(1)
N(1)	3298(2)	3734(2)	5972(1)	17(1)
N(1')	2956(2)	7100(2)	4325(1)	19(1)
C(31)	4363(2)	2585(2)	4630(2)	22(1)
C(3)	4413(2)	2667(2)	5568(2)	17(1)
C(3A)	3620(2)	1980(2)	5752(2)	15(1)
C(9B)	3032(2)	2791(2)	6030(2)	16(1)
C(9A)	2286(2)	2445(2)	6400(2)	14(1)
C(5A)	2287(2)	1374(2)	6584(2)	17(1)
C(6)	1599(2)	972(2)	6927(2)	23(1)
C(7)	925(2)	1632(2)	7100(2)	24(1)
C(4)	3920(2)	1119(2)	6442(2)	16(1)
C(44)	4540(2)	1465(2)	7374(2)	18(1)
C(43)	5379(2)	650(2)	7710(2)	30(1)
C(42)	5006(2)	-312(2)	7133(2)	23(1)
C(41)	4475(2)	189(2)	6247(2)	17(1)
C(9)	1603(2)	3106(2)	6591(2)	19(1)

C(8)	932(2)	2701(2)	6945(2)	21(1)
C(31')	1293(2)	5184(2)	4232(2)	22(1)
C(3')	1986(2)	5975(2)	4849(2)	16(1)
C(3A')	1525(2)	7066(2)	4723(2)	16(1)
C(9B')	2230(2)	7654(2)	4400(2)	14(1)
C(9A')	2079(2)	8767(2)	4258(2)	16(1)
C(9')	2521(2)	9386(2)	3784(2)	20(1)
C(8')	2269(2)	10420(2)	3633(2)	23(1)
C(7')	1561(2)	10862(2)	3950(2)	23(1)
C(4')	1432(2)	7700(2)	5487(2)	17(1)
C(44')	2427(2)	7939(2)	6229(2)	19(1)
C(43')	2209(2)	7778(3)	7070(2)	30(1)
C(42')	1061(2)	7787(2)	6799(2)	26(1)
C(41')	724(2)	7252(2)	5917(2)	22(1)
C(5A')	1408(2)	9240(2)	4608(2)	16(1)
C(6')	1143(2)	10280(2)	4444(2)	22(1)

Table 3 – Bond lengths [Å] and angles [deg] for mo_mmv0110_0m-auto.

F(31)-C(31)	1.337(3)
F(33)-C(31)	1.340(3)
F(32)-C(31)	1.329(3)
F(32')-C(31')	1.330(3)
F(31')-C(31')	1.349(3)
F(33')-C(31')	1.339(3)
O(5)-C(5A)	1.374(3)
O(5)-C(4)	1.476(3)
O(2)-N(1)	1.423(2)
O(2)-C(3)	1.449(3)
O(1)-C(3)	1.375(3)
O(1)-H(1)	0.8200
O(1')-C(3')	1.372(3)
O(1')-H(1')	0.8200

O(5')-C(5A')	1.373(3)
O(5')-C(4')	1.470(3)
O(2')-N(1')	1.426(3)
O(2')-C(3')	1.451(3)
N(1)-C(9B)	1.275(3)
N(1')-C(9B')	1.288(3)
C(31)-C(3)	1.523(4)
C(3)-C(3A)	1.536(4)
C(3A)-C(9B)	1.496(4)
C(3A)-C(4)	1.530(4)
C(3A)-H(3A)	0.9800
C(9B)-C(9A)	1.458(3)
C(9A)-C(9)	1.398(4)
C(9A)-C(5A)	1.400(4)
C(5A)-C(6)	1.382(4)
C(6)-C(7)	1.376(4)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(8)	1.387(4)
C(7)-H(7)	0.9300
C(4)-C(41)	1.516(4)
C(4)-C(44)	1.544(4)
C(44)-C(43)	1.531(4)
C(44)-H(44A)	0.9700
C(44)-H(44B)	0.9700
C(43)-C(42)	1.529(4)
C(43)-H(43A)	0.9700
C(43)-H(43B)	0.9700
C(42)-C(41)	1.530(4)
C(42)-H(42A)	0.9700
C(42)-H(42B)	0.9700
C(41)-H(41A)	0.9700
C(41)-H(41B)	0.9700
C(9)-C(8)	1.377(4)

C(9)-H(9)	0.9300
C(8)-H(8)	0.9300
C(31')-C(3')	1.523(4)
C(3')-C(3A')	1.521(4)
C(3A')-C(9B')	1.488(4)
C(3A')-C(4')	1.537(4)
C(3A')-H(3A')	0.9800
C(9B')-C(9A')	1.443(4)
C(9A')-C(9')	1.401(4)
C(9A')-C(5A')	1.407(4)
C(9')-C(8')	1.367(4)
C(9')-H(9')	0.9300
C(8')-C(7')	1.399(4)
C(8')-H(8')	0.9300
C(7')-C(6')	1.377(4)
C(7')-H(7')	0.9300
C(4')-C(41')	1.525(4)
C(4')-C(44')	1.543(4)
C(44')-C(43')	1.534(4)
C(44')-H(44C)	0.9700
C(44')-H(44D)	0.9700
C(43')-C(42')	1.530(4)
C(43')-H(43C)	0.9700
C(43')-H(43D)	0.9700
C(42')-C(41')	1.524(4)
C(42')-H(42C)	0.9700
C(42')-H(42D)	0.9700
C(41')-H(41C)	0.9700
C(41')-H(41D)	0.9700
C(5A')-C(6')	1.381(4)
C(6')-H(6')	0.9300
C(5A)-O(5)-C(4)	116.8(2)
N(1)-O(2)-C(3)	109.78(18)

C(3)-O(1)-H(1)	109.5
C(3')-O(1')-H(1')	109.5
C(5A')-O(5')-C(4')	117.57(19)
N(1')-O(2')-C(3')	109.45(18)
C(9B)-N(1)-O(2)	109.0(2)
C(9B')-N(1')-O(2')	108.9(2)
F(32)-C(31)-F(31)	107.8(2)
F(32)-C(31)-F(33)	107.6(2)
F(31)-C(31)-F(33)	107.0(2)
F(32)-C(31)-C(3)	111.6(2)
F(31)-C(31)-C(3)	111.9(2)
F(33)-C(31)-C(3)	110.7(2)
O(1)-C(3)-O(2)	111.9(2)
O(1)-C(3)-C(31)	111.2(2)
O(2)-C(3)-C(31)	104.0(2)
O(1)-C(3)-C(3A)	112.1(2)
O(2)-C(3)-C(3A)	104.86(19)
C(31)-C(3)-C(3A)	112.3(2)
C(9B)-C(3A)-C(4)	108.1(2)
C(9B)-C(3A)-C(3)	100.9(2)
C(4)-C(3A)-C(3)	121.4(2)
C(9B)-C(3A)-H(3A)	108.6
C(4)-C(3A)-H(3A)	108.6
C(3)-C(3A)-H(3A)	108.6
N(1)-C(9B)-C(9A)	126.4(2)
N(1)-C(9B)-C(3A)	114.8(2)
C(9A)-C(9B)-C(3A)	118.6(3)
C(9)-C(9A)-C(5A)	119.2(2)
C(9)-C(9A)-C(9B)	124.7(3)
C(5A)-C(9A)-C(9B)	116.0(2)
O(5)-C(5A)-C(6)	117.2(3)
O(5)-C(5A)-C(9A)	122.6(2)
C(6)-C(5A)-C(9A)	120.2(2)

C(7)-C(6)-C(5A)	119.7(3)
C(7)-C(6)-H(6)	120.2
C(5A)-C(6)-H(6)	120.2
C(6)-C(7)-C(8)	121.0(3)
C(6)-C(7)-H(7)	119.5
C(8)-C(7)-H(7)	119.5
O(5)-C(4)-C(41)	104.6(2)
O(5)-C(4)-C(3A)	104.4(2)
C(41)-C(4)-C(3A)	115.9(2)
O(5)-C(4)-C(44)	108.65(19)
C(41)-C(4)-C(44)	106.0(2)
C(3A)-C(4)-C(44)	116.6(2)
C(43)-C(44)-C(4)	105.5(2)
C(43)-C(44)-H(44A)	110.6
C(4)-C(44)-H(44A)	110.6
C(43)-C(44)-H(44B)	110.6
C(4)-C(44)-H(44B)	110.6
H(44A)-C(44)-H(44B)	108.8
C(42)-C(43)-C(44)	105.3(2)
C(42)-C(43)-H(43A)	110.7
C(44)-C(43)-H(43A)	110.7
C(42)-C(43)-H(43B)	110.7
C(44)-C(43)-H(43B)	110.7
H(43A)-C(43)-H(43B)	108.8
C(43)-C(42)-C(41)	101.9(2)
C(43)-C(42)-H(42A)	111.4
C(41)-C(42)-H(42A)	111.4
C(43)-C(42)-H(42B)	111.4
C(41)-C(42)-H(42B)	111.4
H(42A)-C(42)-H(42B)	109.3
C(4)-C(41)-C(42)	104.3(2)
C(4)-C(41)-H(41A)	110.9
C(42)-C(41)-H(41A)	110.9

C(4)-C(41)-H(41B)	110.9
C(42)-C(41)-H(41B)	110.9
H(41A)-C(41)-H(41B)	108.9
C(8)-C(9)-C(9A)	120.1(3)
C(8)-C(9)-H(9)	119.9
C(9A)-C(9)-H(9)	119.9
C(9)-C(8)-C(7)	119.8(3)
C(9)-C(8)-H(8)	120.1
C(7)-C(8)-H(8)	120.1
F(32')-C(31')-F(33')	107.5(2)
F(32')-C(31')-F(31')	107.3(2)
F(33')-C(31')-F(31')	106.4(2)
F(32')-C(31')-C(3')	113.2(2)
F(33')-C(31')-C(3')	110.9(2)
F(31')-C(31')-C(3')	111.2(2)
O(1')-C(3')-O(2')	111.1(2)
O(1')-C(3')-C(3A')	113.2(2)
O(2')-C(3')-C(3A')	105.5(2)
O(1')-C(3')-C(31')	110.7(2)
O(2')-C(3')-C(31')	104.2(2)
C(3A')-C(3')-C(31')	111.6(2)
C(9B')-C(3A')-C(3')	101.6(2)
C(9B')-C(3A')-C(4')	106.6(2)
C(3')-C(3A')-C(4')	121.6(2)
C(9B')-C(3A')-H(3A')	108.8
C(3')-C(3A')-H(3A')	108.8
C(4')-C(3A')-H(3A')	108.8
N(1')-C(9B')-C(9A')	127.1(2)
N(1')-C(9B')-C(3A')	114.5(3)
C(9A')-C(9B')-C(3A')	118.2(2)
C(9')-C(9A')-C(5A')	118.8(3)
C(9')-C(9A')-C(9B')	125.1(2)
C(5A')-C(9A')-C(9B')	116.1(2)

C(8')-C(9')-C(9A')	120.5(3)
C(8')-C(9')-H(9')	119.8
C(9A')-C(9')-H(9')	119.8
C(9')-C(8')-C(7')	119.8(3)
C(9')-C(8')-H(8')	120.1
C(7')-C(8')-H(8')	120.1
C(6')-C(7')-C(8')	120.9(3)
C(6')-C(7')-H(7')	119.5
C(8')-C(7')-H(7')	119.5
O(5')-C(4')-C(41')	104.7(2)
O(5')-C(4')-C(3A')	104.6(2)
C(41')-C(4')-C(3A')	115.9(2)
O(5')-C(4')-C(44')	109.0(2)
C(41')-C(4')-C(44')	106.0(2)
C(3A')-C(4')-C(44')	115.9(2)
C(43')-C(44')-C(4')	105.8(2)
C(43')-C(44')-H(44C)	110.6
C(4')-C(44')-H(44C)	110.6
C(43')-C(44')-H(44D)	110.6
C(4')-C(44')-H(44D)	110.6
H(44C)-C(44')-H(44D)	108.7
C(42')-C(43')-C(44')	105.2(2)
C(42')-C(43')-H(43C)	110.7
C(44')-C(43')-H(43C)	110.7
C(42')-C(43')-H(43D)	110.7
C(44')-C(43')-H(43D)	110.7
H(43C)-C(43')-H(43D)	108.8
C(41')-C(42')-C(43')	103.0(2)
C(41')-C(42')-H(42C)	111.2
C(43')-C(42')-H(42C)	111.2
C(41')-C(42')-H(42D)	111.2
C(43')-C(42')-H(42D)	111.2
H(42C)-C(42')-H(42D)	109.1

C(42')-C(41')-C(4')	103.5(2)
C(42')-C(41')-H(41C)	111.1
C(4')-C(41')-H(41C)	111.1
C(42')-C(41')-H(41D)	111.1
C(4')-C(41')-H(41D)	111.1
H(41C)-C(41')-H(41D)	109.0
O(5')-C(5A')-C(6')	117.0(2)
O(5')-C(5A')-C(9A')	122.4(2)
C(6')-C(5A')-C(9A')	120.6(2)
C(7')-C(6')-C(5A')	119.3(3)
C(7')-C(6')-H(6')	120.4
C(5A')-C(6')-H(6')	120.4

Table 4 – Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mo_mmv0110_0m-auto. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

##	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(31)	30(1)	36(1)	14(1)	6(1)	4(1)	-2(1)
F(33)	53(1)	29(1)	23(1)	-2(1)	21(1)	8(1)
F(32)	33(1)	43(1)	19(1)	10(1)	13(1)	-6(1)
F(32')	45(1)	14(1)	23(1)	-4(1)	7(1)	3(1)
F(31')	41(1)	27(1)	15(1)	-2(1)	6(1)	6(1)
F(33')	29(1)	29(1)	37(1)	-8(1)	16(1)	-11(1)
O(5)	24(1)	12(1)	20(1)	1(1)	12(1)	1(1)
O(2)	27(1)	16(1)	25(1)	0(1)	16(1)	0(1)
O(1)	18(1)	28(1)	18(1)	5(1)	6(1)	-4(1)
O(1')	33(1)	13(1)	15(1)	1(1)	7(1)	6(1)
O(5')	26(1)	12(1)	20(1)	2(1)	11(1)	2(1)
O(2')	28(1)	14(1)	32(1)	2(1)	18(1)	2(1)
N(1)	21(1)	17(2)	14(1)	1(1)	8(1)	2(1)
N(1')	28(1)	11(1)	19(1)	1(1)	8(1)	-2(1)
C(31)	27(2)	20(2)	21(2)	3(1)	9(2)	-2(2)
C(3)	18(2)	18(2)	14(2)	1(1)	4(1)	2(1)

C(3A)	22(2)	11(2)	12(1)	0(1)	6(1)	2(1)
C(9B)	19(2)	15(2)	9(1)	0(1)	0(1)	3(1)
C(9A)	20(2)	14(2)	11(1)	0(1)	7(1)	1(1)
C(5A)	19(2)	19(2)	14(2)	-2(1)	5(1)	2(1)
C(6)	29(2)	21(2)	19(2)	4(1)	9(1)	1(1)
C(7)	26(2)	30(2)	18(2)	1(2)	11(1)	-4(2)
C(4)	19(2)	15(2)	17(2)	-1(1)	10(1)	-3(1)
C(44)	25(2)	17(2)	11(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(43)	37(2)	28(2)	22(2)	3(2)	6(2)	12(2)
C(42)	35(2)	16(2)	19(2)	2(1)	10(1)	11(1)
C(41)	23(2)	13(2)	15(2)	0(1)	8(1)	2(1)
C(9)	23(2)	16(2)	15(2)	-2(1)	5(1)	1(1)
C(8)	23(2)	26(2)	16(2)	-1(1)	8(1)	2(1)
C(31')	33(2)	17(2)	16(2)	2(1)	9(1)	1(2)
C(3')	21(2)	15(2)	12(1)	0(1)	7(1)	0(1)
C(3A')	18(2)	14(2)	13(1)	-2(1)	2(1)	-1(1)
C(9B')	20(2)	15(2)	7(1)	-1(1)	3(1)	0(1)
C(9A')	17(2)	18(2)	12(1)	2(1)	2(1)	1(1)
C(9')	26(2)	22(2)	13(2)	0(1)	7(1)	-2(1)
C(8')	31(2)	22(2)	14(2)	2(1)	5(1)	-3(2)
C(7')	32(2)	13(2)	17(2)	1(1)	1(1)	0(1)
C(4')	23(2)	11(2)	18(2)	1(1)	9(1)	3(1)
C(44')	28(2)	15(2)	16(2)	-1(1)	9(1)	-2(1)
C(43')	38(2)	37(2)	20(2)	5(2)	14(2)	3(2)
C(42')	42(2)	23(2)	21(2)	2(2)	19(2)	0(2)
C(41')	30(2)	17(2)	26(2)	-2(1)	17(2)	-2(1)
C(5A')	21(2)	15(2)	11(1)	1(1)	2(1)	-3(1)
C(6')	28(2)	21(2)	16(2)	-1(1)	7(1)	1(2)

8.4 Dados de difração de raios X para os compostos 7b

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mmq0108_0m-auto

Bond precision:	C-C = 0.0025 A	Wavelength=1.54178	
Cell:	a=14.543(3)	b=10.257(2)	c=21.444(7)
	alpha=90	beta=103.154(17)	gamma=90
Temperature:	293 K		
	Calculated	Reported	
Volume	3114.8(14)	3114.9(14)	
Space group	C 2/c	C2/c	
Hall group	-C 2yc	-C 2yc	
Moiety formula	C16 H16 F3 N O3	C16 H16 F3 N O3	
Sum formula	C16 H16 F3 N O3	C16 H16 F3 N O3	
Mr	327.30	327.30	
Dx, g cm-3	1.396	1.396	
Z	8	8	
Mu (mm-1)	1.035	1.034	
F000	1360.0	1360.0	
F000'	1365.31		
h,k,lmax	17,12,26	17,12,26	
Nref	2974	2877	
Tmin,Tmax	0.753,0.781	0.753,0.781	
Tmin'	0.683		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.753 Tmax=0.781
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.967 Theta(max)= 70.300
R(reflections)= 0.0430(2486) wR2(reflections)= 0.1212(2877)
S = 0.952 Npar= 208

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
Click on the hyperlinks for more details of the test.

Table 1 – Crystal data and structure refinement for mmq0108_0m-auto.

Identification code	mmq0108_0m-auto
Empirical formula	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N O ₃
Formula weight	327.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 14.543(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.257(2) Å beta = 103.154(17) deg. c = 21.444(7) Å gamma = 90 deg.
Volume	3114.9(14) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.396 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.034 mm ⁻¹
F(000)	1360
Crystal size	0.322 x 0.273 x 0.239 mm
Theta range for data collection	4.23 to 70.30 deg.
Limiting indices	-17<=h<=17, -12<=k<=11, -26<=l<=26
Reflections collected / unique	15217 / 2877 [R(int) = 0.0191]
Completeness to theta = 70.30	96.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.781 and 0.753
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2877 / 0 / 208
Goodness-of-fit on F ²	0.952
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0430, wR2 = 0.1151
R indices (all data)	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1212
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.224 and -0.310 e.Å ⁻³

Table 2 – Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mmq0108_0m-auto. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(5)	6418(1)	3593(1)	4436(1)	44(1)
F(313)	8667(1)	721(2)	3847(1)	117(1)
F(311)	9287(1)	2541(2)	3688(1)	108(1)
F(312)	8986(1)	1099(1)	2945(1)	89(1)
O(2)	7813(1)	3210(1)	2738(1)	61(1)
O(1)	7054(1)	1306(1)	2900(1)	60(1)
N(1)	7544(1)	4448(1)	2939(1)	55(1)
C(43)	4731(2)	1147(2)	3943(1)	76(1)
C(44)	4671(1)	2488(2)	3640(1)	63(1)
C(45)	5558(1)	2796(2)	3399(1)	47(1)
C(4)	6449(1)	2648(1)	3929(1)	39(1)
C(5A)	6524(1)	4887(2)	4310(1)	42(1)
C(6)	6202(1)	5778(2)	4698(1)	54(1)
C(7)	6300(2)	7086(2)	4600(1)	66(1)
C(8)	6698(2)	7527(2)	4114(1)	70(1)
C(42)	5600(2)	1020(2)	4483(1)	67(1)
C(41)	6491(1)	1329(2)	4252(1)	51(1)
C(3A)	7374(1)	2960(1)	3726(1)	39(1)
C(9B)	7318(1)	4316(2)	3473(1)	42(1)
C(9A)	6955(1)	5320(2)	3829(1)	45(1)
C(9)	7029(1)	6659(2)	3729(1)	59(1)
C(3)	7688(1)	2218(2)	3188(1)	44(1)
C(31)	8670(2)	1634(2)	3420(1)	66(1)

Table 3 – Bond lengths [\AA] and angles [deg] for mmq0108_0m-auto.

O(5)-C(5A)	1.3699(19)
O(5)-C(4)	1.4658(17)
F(313)-C(31)	1.310(3)

F(311)-C(31)	1.328(3)
F(312)-C(31)	1.329(2)
O(2)-N(1)	1.4247(18)
O(2)-C(3)	1.4420(19)
O(1)-C(3)	1.359(2)
O(1)-H(1)	0.8200
N(1)-C(9B)	1.270(2)
C(43)-C(42)	1.512(3)
C(43)-C(44)	1.515(3)
C(43)-H(43A)	0.9700
C(43)-H(43B)	0.9700
C(44)-C(45)	1.528(2)
C(44)-H(44A)	0.9700
C(44)-H(44B)	0.9700
C(45)-C(4)	1.522(2)
C(45)-H(45A)	0.9700
C(45)-H(45B)	0.9700
C(4)-C(41)	1.515(2)
C(4)-C(3A)	1.539(2)
C(5A)-C(6)	1.387(2)
C(5A)-C(9A)	1.396(2)
C(6)-C(7)	1.372(3)
C(6)-H(6)	0.9300
C(7)-C(8)	1.378(3)
C(7)-H(7)	0.9300
C(8)-C(9)	1.372(3)
C(8)-H(8)	0.9300
C(42)-C(41)	1.522(3)
C(42)-H(42A)	0.9700
C(42)-H(42B)	0.9700
C(41)-H(41A)	0.9700
C(41)-H(41B)	0.9700
C(3A)-C(9B)	1.488(2)

C(3A)-C(3)	1.536(2)
C(3A)-H(3A)	0.9800
C(9B)-C(9A)	1.450(2)
C(9A)-C(9)	1.398(2)
C(9)-H(9)	0.9300
C(3)-C(31)	1.524(3)
C(5A)-O(5)-C(4)	118.11(11)
N(1)-O(2)-C(3)	109.92(11)
C(3)-O(1)-H(1)	109.5
C(9B)-N(1)-O(2)	108.92(13)
C(42)-C(43)-C(44)	111.23(16)
C(42)-C(43)-H(43A)	109.4
C(44)-C(43)-H(43A)	109.4
C(42)-C(43)-H(43B)	109.4
C(44)-C(43)-H(43B)	109.4
H(43A)-C(43)-H(43B)	108.0
C(43)-C(44)-C(45)	111.24(16)
C(43)-C(44)-H(44A)	109.4
C(45)-C(44)-H(44A)	109.4
C(43)-C(44)-H(44B)	109.4
C(45)-C(44)-H(44B)	109.4
H(44A)-C(44)-H(44B)	108.0
C(4)-C(45)-C(44)	111.58(14)
C(4)-C(45)-H(45A)	109.3
C(44)-C(45)-H(45A)	109.3
C(4)-C(45)-H(45B)	109.3
C(44)-C(45)-H(45B)	109.3
H(45A)-C(45)-H(45B)	108.0
O(5)-C(4)-C(41)	104.84(12)
O(5)-C(4)-C(45)	108.82(12)
C(41)-C(4)-C(45)	111.69(13)
O(5)-C(4)-C(3A)	104.35(11)
C(41)-C(4)-C(3A)	111.60(13)

C(45)-C(4)-C(3A)	114.75(12)
O(5)-C(5A)-C(6)	116.85(15)
O(5)-C(5A)-C(9A)	122.88(14)
C(6)-C(5A)-C(9A)	120.25(15)
C(7)-C(6)-C(5A)	119.40(18)
C(7)-C(6)-H(6)	120.3
C(5A)-C(6)-H(6)	120.3
C(6)-C(7)-C(8)	120.95(18)
C(6)-C(7)-H(7)	119.5
C(8)-C(7)-H(7)	119.5
C(9)-C(8)-C(7)	120.36(18)
C(9)-C(8)-H(8)	119.8
C(7)-C(8)-H(8)	119.8
C(43)-C(42)-C(41)	111.04(16)
C(43)-C(42)-H(42A)	109.4
C(41)-C(42)-H(42A)	109.4
C(43)-C(42)-H(42B)	109.4
C(41)-C(42)-H(42B)	109.4
H(42A)-C(42)-H(42B)	108.0
C(4)-C(41)-C(42)	112.67(15)
C(4)-C(41)-H(41A)	109.1
C(42)-C(41)-H(41A)	109.1
C(4)-C(41)-H(41B)	109.1
C(42)-C(41)-H(41B)	109.1
H(41A)-C(41)-H(41B)	107.8
C(9B)-C(3A)-C(3)	101.01(12)
C(9B)-C(3A)-C(4)	108.56(12)
C(3)-C(3A)-C(4)	122.51(12)
C(9B)-C(3A)-H(3A)	108.0
C(3)-C(3A)-H(3A)	108.0
C(4)-C(3A)-H(3A)	108.0
N(1)-C(9B)-C(9A)	126.83(15)
N(1)-C(9B)-C(3A)	115.08(14)

C(9A)-C(9B)-C(3A)	117.93(13)
C(5A)-C(9A)-C(9)	119.22(15)
C(5A)-C(9A)-C(9B)	116.20(14)
C(9)-C(9A)-C(9B)	124.56(16)
C(8)-C(9)-C(9A)	119.77(18)
C(8)-C(9)-H(9)	120.1
C(9A)-C(9)-H(9)	120.1
O(1)-C(3)-O(2)	110.97(13)
O(1)-C(3)-C(31)	111.45(15)
O(2)-C(3)-C(31)	104.18(14)
O(1)-C(3)-C(3A)	113.31(13)
O(2)-C(3)-C(3A)	104.94(12)
C(31)-C(3)-C(3A)	111.42(14)
F(313)-C(31)-F(311)	108.0(2)
F(313)-C(31)-F(312)	107.28(18)
F(311)-C(31)-F(312)	107.53(18)
F(313)-C(31)-C(3)	110.98(17)
F(311)-C(31)-C(3)	110.94(17)
F(312)-C(31)-C(3)	111.92(16)

Table 4 – Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mmq0108_0m-auto. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(5)	59(1)	40(1)	37(1)	-2(1)	17(1)	-1(1)
F(313)	130(1)	123(1)	105(1)	52(1)	42(1)	78(1)
F(311)	52(1)	144(1)	122(1)	-44(1)	6(1)	4(1)
F(312)	75(1)	104(1)	97(1)	-15(1)	37(1)	30(1)
O(2)	91(1)	49(1)	56(1)	5(1)	42(1)	11(1)
O(1)	63(1)	61(1)	64(1)	-26(1)	29(1)	-8(1)
N(1)	73(1)	42(1)	58(1)	6(1)	32(1)	4(1)
C(43)	73(1)	72(1)	95(2)	-14(1)	41(1)	-26(1)
C(44)	48(1)	75(1)	67(1)	-11(1)	16(1)	-7(1)

C(45)	48(1)	47(1)	44(1)	-4(1)	10(1)	-1(1)
C(4)	49(1)	34(1)	37(1)	-1(1)	14(1)	0(1)
C(5A)	46(1)	39(1)	41(1)	-3(1)	6(1)	1(1)
C(6)	60(1)	54(1)	49(1)	-10(1)	14(1)	6(1)
C(7)	77(1)	49(1)	72(1)	-18(1)	17(1)	11(1)
C(8)	84(1)	36(1)	87(2)	-6(1)	18(1)	4(1)
C(42)	87(1)	49(1)	78(1)	9(1)	45(1)	-6(1)
C(41)	68(1)	39(1)	52(1)	7(1)	23(1)	3(1)
C(3A)	43(1)	37(1)	38(1)	1(1)	10(1)	2(1)
C(9B)	46(1)	38(1)	45(1)	1(1)	15(1)	-4(1)
C(9A)	49(1)	37(1)	49(1)	-3(1)	12(1)	-2(1)
C(9)	70(1)	40(1)	68(1)	0(1)	20(1)	-4(1)
C(3)	50(1)	40(1)	44(1)	1(1)	16(1)	3(1)
C(31)	61(1)	74(1)	67(1)	0(1)	21(1)	19(1)

8.5 Dados de difração de raios X para o composto 7e

checkCIF/PLATON report

You have not supplied any structure factors. As a result the full set of tests cannot be run.

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary Interpreting this report

Datablock: mmq0134_0ma-auto

Bond precision: C-C = 0.0023 A Wavelength=1.54178

Cell: a=15.6055 (5) b=11.6393 (3) c=11.2445 (3)
alpha=90 beta=109.254 (1) gamma=90

Temperature: 296 K

	Calculated	Reported
Volume	1928.18 (10)	1928.18 (9)
Space group	P 21/c	P 21/c
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C20 H24 F3 N O3	C20 H24 F3 N O3
Sum formula	C20 H24 F3 N O3	C20 H24 F3 N O3
Mr	383.40	383.40
Dx, g cm-3	1.321	1.321
Z	4	4
Mu (mm-1)	0.911	0.911
F000	808.0	808.0
F000'	810.93	
h,k,lmax	18,14,13	18,14,13
Nref	3558	3445
Tmin,Tmax	0.830,0.864	0.575,0.753
Tmin'	0.740	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.575 Tmax=0.753
AbsCorr = GAUSSIAN

Data completeness= 0.968 Theta(max)= 68.620

R(reflections)= 0.0434 (3050) wR2(reflections)= 0.1186 (3445)

S = 1.041 Npar= 248

Table 1 – Crystal data and structure refinement for mmq0134_0ma-auto.

Identification code	mmq0134_0ma-auto
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ N O ₃
Formula weight	383.40
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 15.6055(5) Å alpha = 90 deg. b = 11.6393(3) Å beta = 109.2540(10) deg. c = 11.2445(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1928.18(9) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.321 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.911 mm ⁻¹
F(000)	808
Crystal size	0.33 x 0.17 x 0.16 mm
Theta range for data collection	5.64 to 68.62 deg.
Limiting indices	-18<=h<=18, -14<=k<=13, -13<=l<=13
Reflections collected / unique	29433 / 3445 [R(int) = 0.0271]
Completeness to theta = 68.62	96.8 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.8709 and 0.7555
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3445 / 0 / 248
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices	
[I>2sigma(I)]	R1 = 0.0434, wR2 = 0.1143
R indices (all data)	R1 = 0.0487, wR2 = 0.1186
Extinction coefficient	none
Largest diff. peak and hole	0.216 and -0.173 e.Å ⁻³

Table 2 – Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mmq0134_0ma-auto. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O(5)	2403(1)	4179(1)	6717(1)	42(1)
F(311)	335(1)	1006(1)	4591(1)	79(1)
F(313)	1616(1)	292(1)	5698(1)	75(1)
F(312)	1050(1)	-110(1)	3733(1)	77(1)
O(2)	1060(1)	2170(1)	3070(1)	56(1)
O(32)	2466(1)	1399(1)	4175(1)	51(1)
C(444)	5610(2)	4594(2)	8842(2)	92(1)
C(441)	5645(1)	3610(1)	7972(2)	49(1)
C(43)	4679(1)	3240(1)	7127(1)	43(1)
C(42)	4076(1)	2803(1)	7864(1)	43(1)
C(41)	3165(1)	2359(1)	6999(1)	39(1)
C(4)	2649(1)	3230(1)	6019(1)	37(1)
C(5A)	1842(1)	5031(1)	6012(2)	44(1)
C(9A)	1263(1)	4845(1)	4782(2)	48(1)
C(9)	739(1)	5755(2)	4114(2)	62(1)
C(8)	778(1)	6813(2)	4672(2)	71(1)
C(3A)	1724(1)	2758(1)	5181(1)	39(1)
C(9B)	1242(1)	3684(1)	4289(1)	44(1)
N(1)	895(1)	3379(1)	3138(1)	55(1)
C(3)	1645(1)	1760(1)	4264(1)	44(1)
C(31)	1153(1)	724(1)	4572(2)	55(1)
C(443)	6209(1)	4002(2)	7172(2)	85(1)
C(442)	6126(2)	2597(2)	8772(3)	103(1)
C(44)	4155(1)	4149(1)	6198(2)	48(1)
C(45)	3255(1)	3706(1)	5310(1)	43(1)
C(6)	1868(1)	6089(1)	6576(2)	58(1)
C(7)	1325(1)	6973(2)	5903(2)	70(1)

Table 3 – Bond lengths [Å] and angles [deg] for mmq0134_Oma-auto.

O(5)-C(5A)	1.3857(17)
O(5)-C(4)	1.4777(17)
F(311)-C(31)	1.325(2)
F(313)-C(31)	1.332(2)
F(312)-C(31)	1.326(2)
O(2)-C(3)	1.4340(18)
O(2)-N(1)	1.4365(19)
O(32)-C(3)	1.3822(19)
C(444)-C(441)	1.519(3)
C(441)-C(443)	1.521(3)
C(441)-C(442)	1.522(3)
C(441)-C(43)	1.554(2)
C(43)-C(44)	1.522(2)
C(43)-C(42)	1.532(2)
C(42)-C(41)	1.524(2)
C(41)-C(4)	1.5180(19)
C(4)-C(45)	1.5280(19)
C(4)-C(3A)	1.5412(19)
C(5A)-C(6)	1.379(2)
C(5A)-C(9A)	1.398(2)
C(9A)-C(9)	1.397(2)
C(9A)-C(9B)	1.456(2)
C(9)-C(8)	1.374(3)
C(8)-C(7)	1.379(3)
C(3A)-C(9B)	1.495(2)
C(3A)-C(3)	1.531(2)
C(9B)-N(1)	1.278(2)
C(3)-C(31)	1.530(2)
C(44)-C(45)	1.520(2)
C(6)-C(7)	1.388(3)
C(5A)-O(5)-C(4)	117.17(11)

C(3)-O(2)-N(1)	110.28(11)
C(444)-C(441)-C(443)	107.80(17)
C(444)-C(441)-C(442)	108.5(2)
C(443)-C(441)-C(442)	108.29(18)
C(444)-C(441)-C(43)	111.61(15)
C(443)-C(441)-C(43)	110.83(14)
C(442)-C(441)-C(43)	109.66(15)
C(44)-C(43)-C(42)	108.36(12)
C(44)-C(43)-C(441)	114.87(13)
C(42)-C(43)-C(441)	113.96(12)
C(41)-C(42)-C(43)	112.14(12)
C(4)-C(41)-C(42)	113.41(12)
O(5)-C(4)-C(41)	106.41(11)
O(5)-C(4)-C(45)	108.65(11)
C(41)-C(4)-C(45)	110.41(11)
O(5)-C(4)-C(3A)	103.66(10)
C(41)-C(4)-C(3A)	111.86(11)
C(45)-C(4)-C(3A)	115.22(12)
C(6)-C(5A)-O(5)	117.30(14)
C(6)-C(5A)-C(9A)	120.33(15)
O(5)-C(5A)-C(9A)	122.37(14)
C(9)-C(9A)-C(5A)	119.17(16)
C(9)-C(9A)-C(9B)	124.30(15)
C(5A)-C(9A)-C(9B)	116.53(13)
C(8)-C(9)-C(9A)	120.29(18)
C(9)-C(8)-C(7)	119.94(17)
C(9B)-C(3A)-C(3)	100.65(12)
C(9B)-C(3A)-C(4)	108.42(12)
C(3)-C(3A)-C(4)	122.19(12)
N(1)-C(9B)-C(9A)	126.30(14)
N(1)-C(9B)-C(3A)	115.48(14)
C(9A)-C(9B)-C(3A)	118.07(13)
C(9B)-N(1)-O(2)	107.62(12)

O(32)-C(3)-O(2)	110.68(13)
O(32)-C(3)-C(31)	108.88(13)
O(2)-C(3)-C(31)	105.19(12)
O(32)-C(3)-C(3A)	114.13(12)
O(2)-C(3)-C(3A)	105.20(12)
C(31)-C(3)-C(3A)	112.36(13)
F(311)-C(31)-F(312)	107.53(14)
F(311)-C(31)-F(313)	107.59(15)
F(312)-C(31)-F(313)	107.48(14)
F(311)-C(31)-C(3)	111.54(14)
F(312)-C(31)-C(3)	111.57(15)
F(313)-C(31)-C(3)	110.93(13)
C(45)-C(44)-C(43)	112.71(13)
C(44)-C(45)-C(4)	112.18(12)
C(5A)-C(6)-C(7)	119.40(18)
C(8)-C(7)-C(6)	120.80(18)

Table 4 – Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mmq0134_0ma-auto. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(5)	44(1)	41(1)	39(1)	3(1)	12(1)	3(1)
F(311)	57(1)	68(1)	123(1)	-8(1)	44(1)	-16(1)
F(313)	91(1)	61(1)	71(1)	14(1)	24(1)	-9(1)
F(312)	84(1)	57(1)	88(1)	-23(1)	25(1)	-15(1)
O(2)	56(1)	59(1)	42(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
O(32)	44(1)	66(1)	44(1)	-8(1)	15(1)	1(1)
C(444)	71(1)	108(2)	93(2)	-52(2)	22(1)	-31(1)
C(441)	38(1)	55(1)	51(1)	-3(1)	10(1)	-5(1)
C(43)	39(1)	46(1)	42(1)	-2(1)	12(1)	-2(1)
C(42)	40(1)	47(1)	38(1)	6(1)	9(1)	1(1)
C(41)	39(1)	41(1)	37(1)	6(1)	13(1)	0(1)

C(4)	36(1)	40(1)	34(1)	2(1)	11(1)	0(1)
C(5A)	41(1)	42(1)	51(1)	7(1)	16(1)	3(1)
C(9A)	40(1)	48(1)	51(1)	8(1)	10(1)	4(1)
C(9)	49(1)	58(1)	68(1)	14(1)	7(1)	9(1)
C(8)	58(1)	54(1)	94(2)	15(1)	13(1)	15(1)
C(3A)	34(1)	45(1)	38(1)	4(1)	12(1)	-1(1)
C(9B)	35(1)	50(1)	45(1)	7(1)	8(1)	1(1)
N(1)	50(1)	58(1)	48(1)	5(1)	4(1)	2(1)
C(3)	37(1)	51(1)	40(1)	0(1)	9(1)	0(1)
C(31)	51(1)	49(1)	62(1)	-5(1)	17(1)	-5(1)
C(443)	47(1)	131(2)	77(1)	-10(1)	22(1)	-28(1)
C(442)	49(1)	100(2)	131(2)	35(2)	-8(1)	0(1)
C(44)	45(1)	52(1)	48(1)	9(1)	15(1)	-7(1)
C(45)	41(1)	51(1)	37(1)	8(1)	13(1)	-2(1)
C(6)	55(1)	48(1)	67(1)	-2(1)	16(1)	1(1)
C(7)	68(1)	43(1)	95(2)	0(1)	22(1)	8(1)

9 ANEXO II

Artigo publicado na revista *Journal of Fluorine Chemistry*



Efficient approach for regioselective synthesis of new trifluoromethyl-substituted spiro-tetracyclic isoxazolines and isoxazoles



Helio G. Bonacorso*, Alex Ketzer, Fabio D. Garcia, Wilian C. Rosa, Tainara P. Calheiro, Sarah C. Feitosa, Gean M. Dal Forno, Nilo Zanatta, Marcos A.P. Martins, Clarissa P. Frizzo

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 29 November 2016

Received in revised form 7 February 2017

Accepted 13 February 2017

Available online 16 February 2017

Keywords:

Chromanones

Chromenes

Spiro heterocycles

Isoxazolines

Isoxazoles

ABSTRACT

This paper describes firstly an effective protocol for the synthesis of a new series of five examples of 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloalkan]-3-ols (4), in which the cycloalkanes — cyclopentane, cyclohexane, cycloheptane, and 4⁰-methyl- and 4⁰-t-butyl-cyclohexane — were isolated at yields of 65–84%. The dihydro-isoxazolins 4 were obtained regioselectively from the reactions of 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2H-chromen-2,1⁰-cycloalkane)-3-yl]ethanones (3) with hydroxylamine hydrochloride, in the presence of sodium bicarbonate and methanol as solvent, for 24 h at 60 °C. The ethanone precursors 3 were synthesized by trifluoroacetylation reaction, employing trifluoroacetic anhydride and mixtures of enolethers and/or acetals derived from spiro[chroman-2,1⁰-cycloalkan]-4-ones (2) (Kabbe's adducts), which were obtained beforehand from the reaction of cycloalkanones 1 with 2-hydroxyacetophenone and pyrrolidine. Subsequently, dehydration reactions of isoxazolins 4, employing thionyl chloride and pyridine, enabled the isolation of another series of five novel spiro-isoxazoles 5 (76–95% yield). The structural features of the two series of new spiro heterocycles (4 and 5) were unequivocally determined with the aid of: one-dimensional ¹H, ¹³C, and ¹⁹F NMR spectroscopy; two-dimensional ¹H and ¹³C NMR spectroscopy (NOESY, gHMBC, and gHMQC); single crystal X-ray diffraction; and GC–MS.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Among the classes of compounds that show biological activity, heterocycles such as isoxazoles and chromanes are of great importance [1]. The isoxazole is a five-membered heterocycle that has been intensely studied and reviewed [2–4]. Many molecules containing an isoxazole moiety have shown antibacterial activity [5,6] and acetylcholinesterase inhibition [7]. These heterocycles have also been extensively studied because of their properties as drug leads and synthons [8,9].

Two recent publications related to these aforementioned properties can be highlighted. In 2012, Sailu et al. [5] synthesized a series of isoxazoles derived from 2-hydroxy aceto-naphtanone, by employing different substituted acetophenones. It was found that these compounds exhibited good to excellent inhibitory activity towards a range of different bacteria; and for some

compounds, the inhibition of *Escherichia coli* proved to be stronger than when ampicillin was used as the standard. One year later, using molecular docking, Gutiérrez et al. [7] evaluated the effect of substituents of 3,5-disubstituted isoxazoles on the inhibitory activity towards the AChE enzyme. Their study revealed that when a cyclohexyl substituent is used, a great improvement in affinity is observed between the molecule and the enzyme, resulting in generally good inhibitory activity towards AChE.

On the other hand, spiro compounds, either containing or not containing heterocycles, are widely present in natural compounds, particularly alkaloids and terpenes. These structures have an important role in plants and animals, and they are also recognized for their value in medicine and agriculture — anticancer, antimicrobial, and antibiotic properties have been reported for these structures [10–17].

The chromane is also a very common heterocycle, which is naturally occurring and is found in many compounds that have applications as drugs. Recent studies have shown that chromane derivatives have anticancer, [18,19] AChE inhibitory, [20,21] and contraceptive [22] properties (Fig. 1).

* Corresponding author.

E-mail address: helio.bonacorso@ufsm.br (H.G. Bonacorso).

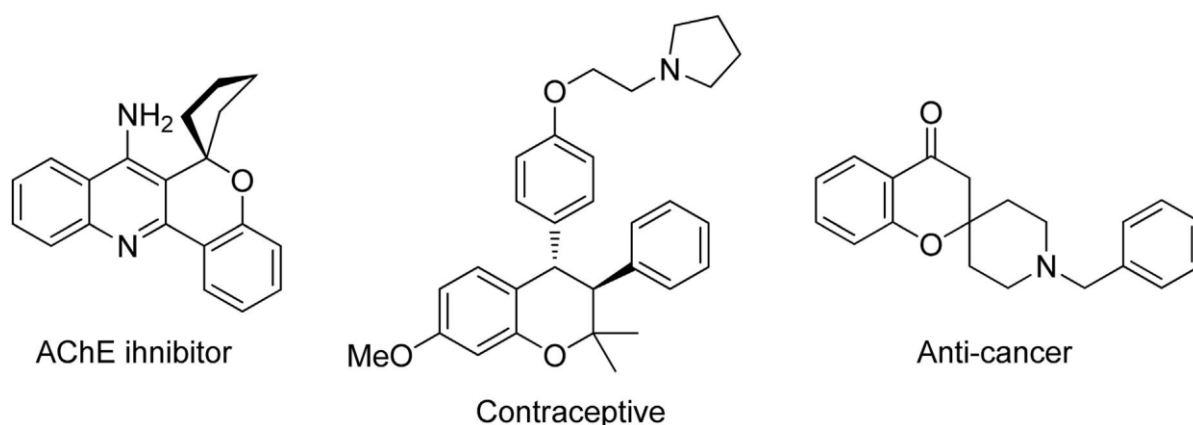


Fig. 1. Compounds containing chromane heterocycles.

Studies conducted by Thaler et al. [18,19] demonstrated that spirochromanes could be successfully employed as anticancer agents, due to the potent histone deacetylase properties attributed to these compounds. Their work also explored the influence of various N-substituents on spirocyclic amines, revealing that N-substitution is crucial for the bioactivity of these molecules.

More recently, our research group demonstrated that when using spirochromanes to encourage cyclization with 2-amino-benzonitrile, tacrine hybrids were produced. The tacrine hybrids synthesized in this fashion also had a moderate AChE inhibitory effect [20].

To the best of our knowledge, the synthesis of systems containing an isoxazoline and/or an isoxazole fused to a spirochromane ring in the form of spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloalkanes] is new, and there is still much to be studied, both from the synthetic and biological points of view.

In this area of research, it should be mentioned that in 2014, Reddy et al. [21] published a study on a series of chromenes linked, but not fused, to 1,2,3-triazoles, pyrazoles, and 1,2 isoxazoles. They evaluated their cytotoxicity against several cancer cell lineages, and their studies showed that most of the compounds had some inhibitory activity towards the cancer cell lineages. Considering all of the molecules evaluated, the ones containing fluorinated substituents had an above average inhibitory effect.

An ever-growing number of organofluorine compounds have been proposed as drug candidates in recent years. In total, 20–30% of the approved drugs and 40% of the compounds entering phase III trials have at least one fluorine atom within their structure. This trend is mainly due to the nature of the fluorine atom, which

furnishes specific physical-chemical properties such as: better lipophilicity, which increases the absorption of the drug by the organism; stronger electrostatic interaction with receptors, which bind the compounds more tightly in the active sites of the enzymes; and unique regiochemistry, which enables controlled synthesis and the formation of isomers. These features lead to a significant increase in *in vivo* stability and, consequently, higher effectiveness for fluorinated drugs [23–26].

The presence of fluorine atoms in isoxazoline and isoxazole scaffolds is rarely found in the literature; however, these fluorine-containing molecules have shown distinct biological activity— some examples of isoxazoles and isoxazolines have shown cardioprotective properties, [27] antirheumatic activity, [28] and antipsychotic effects, [29] and a series of trifluoromethylated isoxazoles exhibiting antimicrobial activity was studied by our research group and published recently [30] (Fig. 2).

Considering the great importance of fluorine chemistry, as well as the many difficulties associated with the insertion of fluorine in final products, researchers from around the world have started to develop the synthesis of trifluoromethylated building blocks. In this context, acyclic [31–37] and cyclic [37,38] 4-alkoxy-1,1,1-trifluoroalk-3-en-2-ones have been produced and used in the preparation of many heterocyclic compounds that employ different 1,2-, 1,3-, and 1,4-dinucleophiles [39–41].

Additionally, many cycloalkane-condensed trifluoromethyl-substituted isoxazoles have been synthesized via the cyclo-condensation reaction of 1,2-dinucleophiles — such as hydroxyl-amine [42,43] or N-methylhydroxylamine [44]. In 2013, pyrazoles were obtained from 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2H-

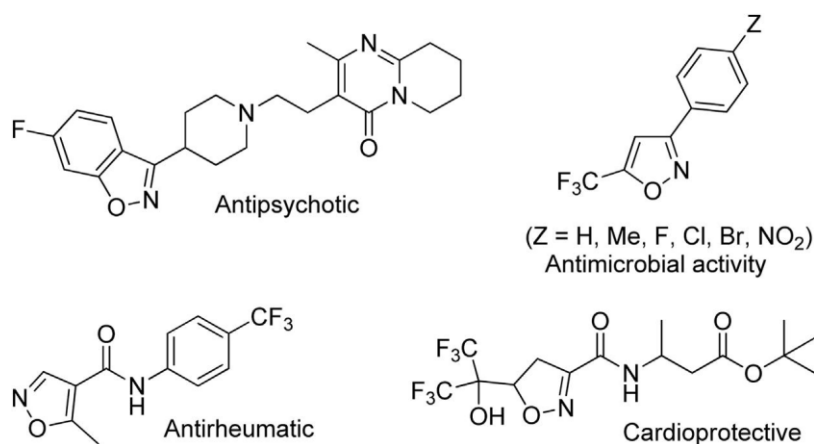


Fig. 2. Examples of isoxazoles and isoxazoline ring systems with pharmacological properties.

chromen-2,1⁰-cycloalkane-3-yl]ethanones and phenyl hydrazine or methyl hydrazine as nucleophiles [42]. Additionally in another work, 4-(trifluoromethyl)-5,6-dihydrobenzo[h]quinazolines were prepared from the same 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2H-chromen-2,1⁰-cycloalkane)-3-yl]ethanones, being observed that the quinazolines were biologically active towards antihyperalgesic and antinociceptive activity tests, in a pathological pain model [43]. Thus, despite extensive studies devoted to the synthesis and evaluation of isoxazoles, little is known about geminated isoxazoles, and only a few cases involving biological properties have been reported in the literature [22,29]. Consequently, more studies are required in order to fully understand the regioselectivity of reactions employing spirochromanes.

Therefore, considering the importance of isoxazole systems, and the possibility of coupling them with fluorinated spirocyclic structures (chromenes), we firstly wish to report the results related to the regioselective synthesis of a new series of 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloalkan]-3-ols (4) from 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2H-chromen-2,1⁰-cycloalkane)-3-yl]ethanones (3) and hydroxyl-amine hydrochloride. Secondly, considering that most biologically active isoxazoles are in aromatized form, we have also reported the easy dehydration reactions of 4 in order to obtain a novel series of 3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclo-alkanes] (5).

Results and discussion

The spiro[chromane-2,1⁰-cycloalkyl]-4-ones (2a–e) were prepared using a common multi-component methodology developed by Kabbe, [44] which was further improved by us without the use of solvent [20]. This involved a thermal condensation of 2-hydroxyacetophenone with cycloalkanones (1a–e) caused by pyrrolidine, which furnished the products at yields similar to those previously described (Scheme 1). The synthesis of substituted spirocarbocyclic chromanones commonly produces more than one product (isomers). Described previously by Carpenter et al., the 4⁰-alkylspiro[chromane-2,1⁰-cyclohexan]-4-ones formed two products; however, the di-equatorial product was the major [45]. When preparing compounds 2–4d–e, the same trend was observed, with the formation of one major product, which is probably the di-equatorial isomer.

The spirochromanones (2a–e) were firstly converted to their dimethyl acetal and/or enoether mixtures through treatment with trimethyl orthoformate in anhydrous methanol, at a 1:1.5 molar ratio catalyzed by p-toluenesulfonic acid [42]. Subsequently, following a two-step methodology developed by Hojo [32–36] and Effenberger, [46] which was well established by our research group, [42,47,48] the 2,2,2-trifluoro-1-[4-methoxy-spiro(2H-chromen-2,1⁰-cycloalkane)-3-yl]ethanones (3a–c) were obtained at good yields, similar to those described in the literature [42]. The

trifluoroacetylation reaction occurred by employing trifluoroacetic anhydride and pyridine in anhydrous chloroform, furnishing the products 3a–e yields of 38–55% (Scheme 1).

As a new contribution, in this study, two new 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-4⁰-alkylspiro[chromane-2,1⁰-cyclohexan]-3-yl) ethan-1-one precursors (3d–e) were obtained by this procedure, 55 and 32% yields, respectively. In the case of 3d and 3e, due to the structural similarity it was not possible to separate their isomers by column chromatography. The structures of 3d–e were readily deduced from ¹H and ¹³C NMR and GC–MS, while the purities of the isomeric mixtures were confirmed by elemental analysis.

Earlier studies conducted by Carpernter et al. show that spirochromanes containing substituents in the spirocarbocyclic portion can be obtained in a mixture of two diastereomers. Their work also showed that by employing special chiral pyrrolidine derivatives, it is possible to obtain only one isomer in a selective fashion [45].

Both 3d and 3e led to two diastereomers, which could be detected in the form of two peaks in the gas chromatography (GC), at the ratio of 1:2.6 and 1:9.6, respectively. As expected, the gas chromatography-mass spectrometry (GC–MS) chromatogram showed two very close signals for each compound (3d and 3e), which have the same mass fragmentation patterns.

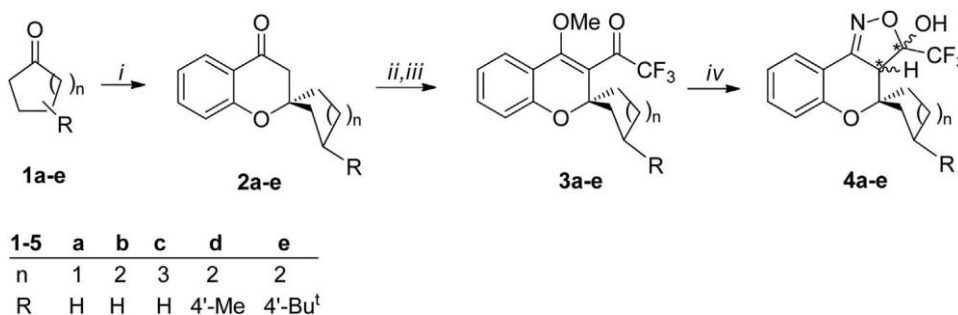
For compound 3e, the molecular ion *m/z* 382 (8%) [C₂₁H₂₅F₃O₃]⁺ and the fragment *m/z* 325 (5%) [C₁₇H₁₆F₃O₃]⁺ could be seen, the last being generated by the loss of the *t*-butyl substituent. The fragment *m/z* 283 (100%) [C₁₄H₁₀F₃O₃]⁺ appears as the most abundant signal, and it was formed by the loss of methylenic units from the spirocycle, followed by a rearrangement.

¹H and ¹³C NMR spectral data acquired for the new ethanones 3d–e were very similar to the previously described ethanones 3a–c [42].

The ¹H NMR spectra for compounds 3d and 3e in chloroform-*d*, showed two sets of superimposed signals (one set of signals for each diastereomer). Two superimposed singlets at δ 3.84, which are related to the OMe, and a multiplet due to the aromatic hydrogen signals, shifted in the range of δ 7.84–6.94. Analyzing the ¹H NMR signals related to the spirocarbocycle, it was possible to observe multiplets in the range of δ 2.10–1.10, which arise from all the hydrogen atoms of the carbocyclic rings. The presence of the diastereomers is clearly visible due to: the signals arising from the spiro-substituents 4⁰-methyl (3d) and 4⁰-*t*-butyl (3e); and the O-Me signal, which has two very distinct signals at δ 3.7 and δ 3.84 for 3e. ¹⁹F NMR data was also acquired for the compounds 3d–e. The spectra show two signals, in the form of two singlets, for each compound being at δ 7.86 and 75.91 ppm for 3d and δ 75.33 and 75.90 ppm for 3e.

In the next step, we reacted 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-spiro[chromane-2,1⁰-cyclohexan]-3-yl)ethan-1-ones (3a–e) with hydroxylamine hydrochloride in order to obtain the spirotricyclic system 4.

CHCl₃, 60 C, 36 h; and (iv) NH₂OH HCl (2 equiv.), NaHCO₃ (2 equiv.), MeOH, 60 C, 24 h (65–84%).



Scheme 1. Reagents and conditions: (i) 2-Hydroxyacetophenone, Pyrrolidine, 110 C, 6 h; (ii) CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, 60 C, 48 h; (iii) (CF₃CO)₂O (2.2 equiv.), Pyridine (2.2 equiv.),

A common protocol for the synthesis of isoxazoline uses hydroxylamine hydrochloride in the presence of a base in order to neutralize the ammonium salt [2,30,49,50]. Pyridine is the base most commonly found in the literature; [2,51,52] however, inorganic bases can also be used [2,53]. Thus, sodium bicarbonate was used, due to its less hazardous than pyridine nature and also because it enabled the reaction conditions — such as temperature, solvent, and amount of hydroxylamine — to be optimized. The tests showed that using two moles of hydroxylamine hydrochloride for each mole of the ethanone yielded the best results. The use of methanol at 60 °C also gave better results. After the neutralization of the hydrochloric acid, the reaction probably begins by a Michael addition of the amine portion of hydroxylamine at the *b*-carbon of the ethanones (3a–e), followed by the elimination of the methoxy group in the form of methanol. Subsequently, an attack from the hydroxy group of the oxime formed occurs on the trifluoromethyl-lated carbonyl, which leads to the closing of a 3-hydroxy-3-trifluoromethyl-isoxazoline ring. The water elimination followed by aromatization of compounds 4a–e is hindered, which is probably due to the neutral reaction conditions and the strong electron-withdrawing effect produced by the trifluoromethyl moiety and the isoxazoline oxygen atom.

In relation to the spectral analysis of compounds 4a–e, it was observed that the spirochromanones 2a–c, ketones 3a–c, and the isoxazolines 4a–c, which do not have substituents on the spirocycle moiety, produced only one peak in the GC, and one molecular ion in the MS.

The synthesis of compounds 4a–c (non-substituted spirocar-bocyclic moiety) generated only two asymmetric centers (C3 and C3a), which enabled the formation of four different molecules that may appear as two pairs of enantiomers: (3R3a S/3S3a R) and (3R3a R/3S3a S). However, only one pair of enantiomers was observed, because compounds 4a–c furnished only one set of signals via ¹H and ¹³C NMR analysis.

The solution to this question could be obtained with the aid of X-ray diffractometry experiments. The crystallographic data was obtained through single crystal X-ray diffraction for compound 4b, which clearly demonstrated only the formation of the enantiomer pair (3R,3a S/3S,3a R), as shown for the enantiomer (3R,3aS) in Fig. 3.

The NMR spectral analysis for isoxazolines 4a–e showed characteristic signals attributed to the similar geminated isoxazo-line systems [37]. For the 4a–e series, the ¹H NMR spectra in

chloroform-d show the presence of a singlet in the range of δ 3.97– 3.76, which is related to the hydrogen atom bound to carbon C3a. In addition to this, the presence of a broad singlet in the range δ 4.35– 3.97 identifies the hydrogen atom of the hydroxy group. The aromatic hydrogen atoms are all well-defined, and normally appear as two triplets and two doublets in the range of δ 7.80–6.90, which is typical of ortho-substituted benzene rings. The ¹³C NMR spectra for the 4a–e series are very regular — all the carbons from the chromane portion of the molecule have signals that vary on average by a few ppm. On the other hand, the signals for carbons related to the spirocarbocyclic portion vary according to the size of the cycle and whether or not they have substituents. The trifluoromethyl carbon shows a characteristic quartet in the ¹³C NMR spectra at an average of δ 122.1, and it has a coupling constant of $^1J_{C-F} = 284$ Hz. Carbon C-3, which is directly bound to the trifluoromethyl group, is also depicted as a quartet, and it has a coupling constant of $^2J_{C-F} = 33$ Hz at an average of δ 103.1 for the series 4a–e.

The MS fragmentation pattern for the 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloalkan]-3-ols (4a–e) shows a characteristic footprint for this class of compounds. For all of the compounds, the molecular ion was the most intense signal, and subsequent fragmentations followed the same trends. For elucidation, 4b was used as a model to demonstrate the fragmentation pattern. The presence of a fragment with *m/z* 258 (29%) [C₁₅H₁₆NO₃]⁺ refers to the loss of the CF₃ group; the fragment with *m/z* 310 (10%) [C₁₆H₁₅F₃NO₂]⁺ refers to the loss of a hydroxyl group; and the fragment at *m/z* 230 (13%) [C₁₄H₁₆NO₂]⁺ identifies the loss of C(OH)CF₃ with subsequent oxime formation. For compounds 4d–e, a mixture of products could be detected by GC–MS. Two very close peaks, which show the same molecular ion and fragmentation pattern, are shown on the chromatograms for 4d and 4e. The mixtures corresponded to a 1:2.7 ratio for 4d and a 1:10 ratio for 4e.

The structural analysis of compounds 4d–e is a bit more complex. The synthesis of compounds 4d–e (4⁰-substituted spirocarbocyclic moiety) generates two asymmetric centers (C3 and C3a), which would enable the formation of four different molecules, which would appear as two pairs of enantiomers: (3R3a S/3S3a R) and (3R3a R/3S3a S). However, it is well-known that: substituted cyclohexanes preferentially adopt conformations in which large substituents assume equatorial orientation; and 1,4-substituted cyclohexanes lead to the *cis* and *trans* diastereomers. Thus, the present situation can create eight possible structures for both 4d and 4e (Fig. 3).

In an attempt to identify the major diastereomer product for 4d–e, the gHMQC, gHMBC, and NOESY 2D NMR experiments were performed. As shown in Fig. 4, for compound 4e, which has a *t*-butyl substituent at position 4⁰, it is assumed that the substituent will remain in the equatorial position, thereby minimizing steric repulsion.

From the gHMBC spectrum of 4e in chloroform-d, it was possible to observe the correlations of the CF₃, C-4, C-9b, C-2⁰, and C-6⁰ carbon atoms with the hydrogen H-3a. The C-9b carbon was confirmed through a correlation with the H-9 hydrogen. The NMR signal related to the C-4 carbon was deduced based on: the signal from H-3a, and the diastereotopic multiplets related to the H-2' and H-6⁰ protons of the spirocyclic portion. For the spirocarbocyclic portion, the ¹H NMR shows only broad multiplets, which are related to the diastereotopic hydrogen atoms. Even so, the identification of the C-2⁰ and C-6⁰ protons was possible through a gHMQC technique. Thus, correlations of the protons to the respective carbon atoms were observed, identifying them as multiplets of δ 2.08–1.97 and 1.92–1.83. In a NOESY NMR experiment, it was possible to observe a cross-coupling of the hydrogen atom of the hydroxyl group and the hydrogen atoms of C-

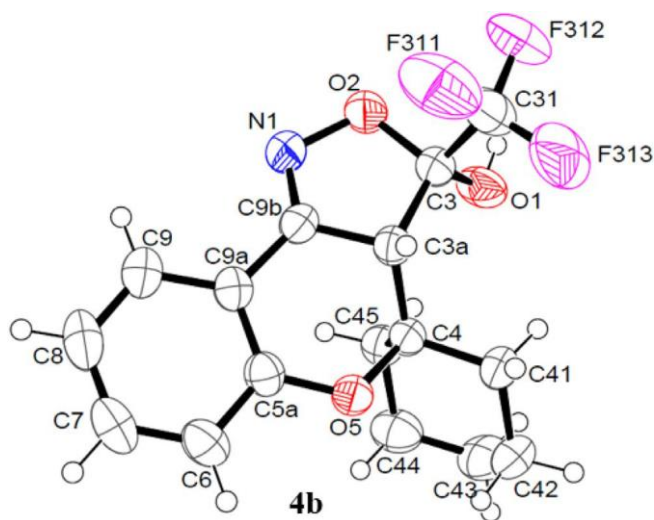


Fig. 3. ORTEP for the molecular structure of 4b (CCDC ID: 1518574) [54] — ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

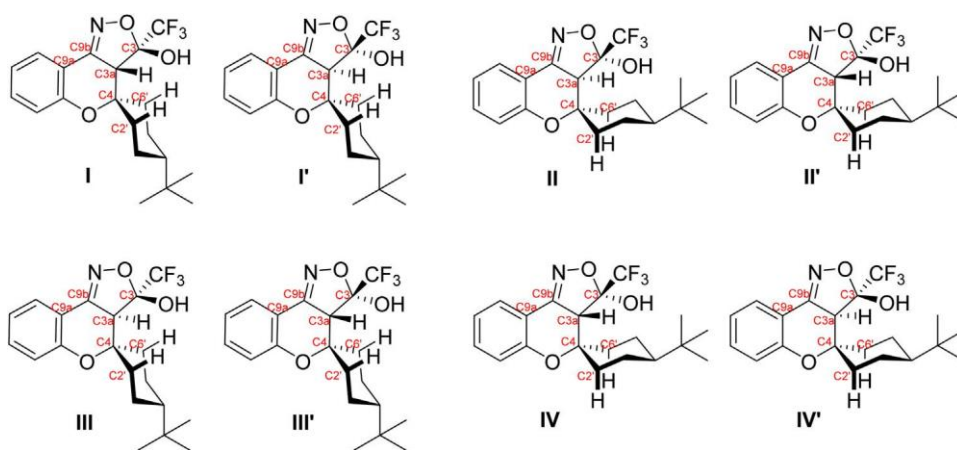


Fig. 4. All possible diastereomer structures (I-IV) and their enantiomeric counterparts (I'-IV') for compound 4e.

2^0 or $C-6^0$; however, the existence of this correlation implies that the axial hydrogen atoms of $C-2^0$ and $C-6^0$ must be oriented towards the hydroxyl and trifluoromethyl groups. Another interesting feature that can be deduced from the NOESY experiment is the absence of cross peaks linking the $C-3a$ hydrogen atom to the hydroxyl group, which suggests that they conserve an anti-relationship between each other. Based on 2D NMR experiments, it was possible to deduce that the chirality of carbons $C-3$ and $C-3a$ are either $3R,3a S$ or $3S,3a R$. It could also be seen that since the coupling of hydroxyl hydrogen atoms and the axial hydrogen atoms bound to $C-2'$ and $C-6^0$ occurs, the major isomer and the minor product assume the configuration and conformation depicted for the III-III' and IV-IV' pairs, respectively, as shown in Fig. 4.

^{19}F NMR experiments in chloroform- d were also performed for compounds 4a–e, and for these compounds, the spectra show a characteristic singlet in the range of δ 83.16 to δ 83.48, which indicates almost no influence from the variation of the spirocar-bocyclic moiety on the chemical shifts for 4a–c; while for 4d–e, two signals related to the CF_3 group clearly show the influence of the $C-4^0$ substituent on the fluorine chemical shift.

Complementing the structural analysis, the crystallographic data were obtained through single crystal X-ray diffraction of compounds 4e, which is shown in Fig. 5.

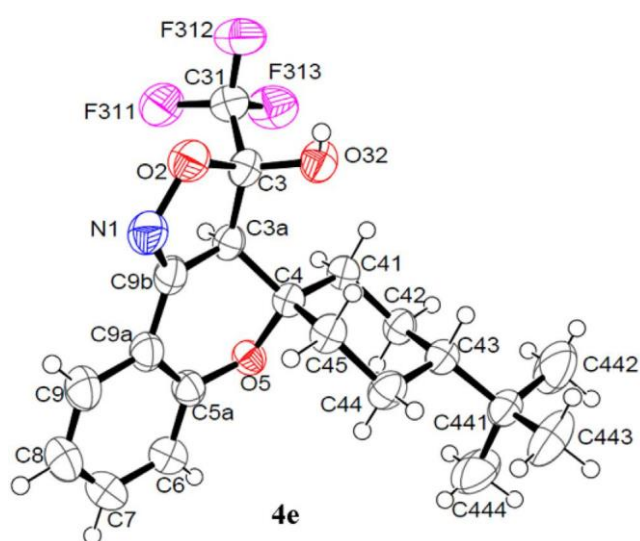
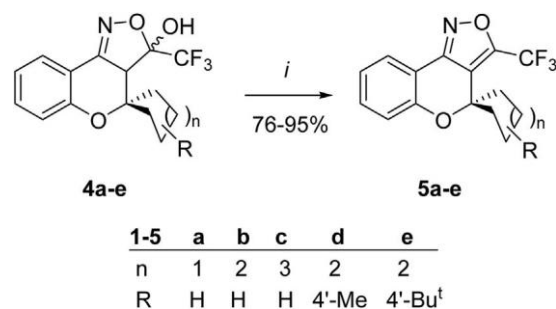


Fig. 5. ORTEP molecular structure for 4e (CCDC ID: 1517674) [55] — ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

In the molecular structure, in this case it is possible to observe that the two chiral centers, $C3a$ and $C3$, can be defined as $C3a R$ and $C3S$, or as their specular images, $C3a S$ and $C3R$. Analyzing the conformation of the spirocycle between atoms, it is possible to see that the oxygen $O32$ (hydroxyl group) in molecule 4e is close to carbons $C-2^0$ (3.1 Å) and $C-6^0$ (3.2 Å). This data implies good spatial proximity of their respective hydrogen atoms, which in turn, agree with the information obtained from the NOESY experiment. Thus, the X-ray diffractometry data for 4e strengthens the evidence that the major isomer and the minor product assume the configuration and conformation depicted for the III-III' and IV-IV' pairs, respectively, as shown in Fig. 4.

Subsequently, after a review of the literature and attempts to obtain aromatic isoxazoles 5a–e for further biological assays, we report here the conditions required to accomplish this reaction with isoxazolines 4a–e. Firstly, we tried the dehydration reaction under acid conditions, in accordance with similar conditions previously reported, [52] but this only led to poor results and degradation of the molecules. Another protocol, consisting of thionyl chloride and pyridine in anhydrous benzene, gave better results [53,56] (Scheme 2). Because of the relative difficulty of performing the dehydration reaction, which was due to the presence of a trifluoromethyl substituent and the isoxazoline's oxygen, compounds 4a–e were dehydrated to give the respective 3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1 0 -cycloal-kanes] (5a–e) at yields of 76–95%, by just stirring 4a–e, thionyl chloride, and pyridine at 60 C for about 1 h in anhydrous benzene as solvent, in accordance with similar procedures described in the literature [56]. Isoxazoles 5a–e had some characteristics in common, such as lower melting points than isoxazolines 4a–e, and a pale yellow oily appearance.



Scheme 2. Reagents and Conditions: (i) Benzene, Thionyl chloride, Pyridine, 60 C, 1 h.

The series of isoxazoles **5a–e** was characterized by ^1H and ^{13}C NMR, GC–MS spectrometry, and CHN elemental analysis.

Analyzing the ^1H NMR spectra in chloroform-*d*, it was possible to identify — in comparison with the spectra of the respective isoxazolines **4a–e** — the missing signals related to the hydroxyl group, as well as the corresponding singlet related to hydrogen C-3a. The signals referring to the aromatic and spiro hydrogen atoms follow the same pattern found for compounds **4a–e**. Based on the ^{13}C NMR experiment, the trifluoromethyl carbon atom appears as a distinctive quartet ($^1J_{\text{FC}} = 270$ Hz, on average at δ 118.6; the signal related to C-3 appears as a quartet ($^2J_{\text{FC}} = 42$ Hz, on average at δ 150.3; while the C-3a carbon appears in the form of a very small quartet ($^3J_{\text{FC}} = 2$ Hz or as a broad signal, on average at δ 120.5. The ^{19}F NMR experiment showed that the fluorine atoms appear as a singlet on average at δ 59.8.

The MS fragmentation pattern data for the isoxazole series **5** is very different than the one observed for isoxazolines **4**. In order to exemplify the most common fragments, compound **5b** is illustrated. From the molecular ion m/z 309 (83%) $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2]^+$, which is characteristic for each compound, we observed that it is not the most abundant signal. A signal of m/z 240 (90%) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$ identifies the resulting fragment after the loss of the trifluoromethyl group; while a signal of m/z 266 (35%) $[\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2]^+$ shows the loss of methylenic units from the spirocycle followed by a rearrangement. A fragment of m/z 212 (100%) $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}]^+$ is formed by the cleavage of the isoxazole, followed by a rearrangement. The other isoxazoles that were synthesized here followed the same fragmentation pattern.

3. Conclusions

In summary, we firstly described the synthesis of two new 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-4'-alkylspiro[chromene-2,1'-cyclo-hexan]-3-yl)ethan-1-ones (**3d–e**) via a two-step reaction protocol, starting from spirochromanones, which are readily available from the thermal condensation reaction of in situ 1-cycloalkenylpyrro-lidines, derived from 4-alkylcyclohexanones and pyrrolidine, with 2-hydroxyacetophenone. Secondly, a series of five isoxazolines (**4a–e**) was regioselectively synthesized under mild reaction conditions, employing hydroxylamine hydrochloride, sodium bicarbonate, and methanol. Subsequently, another series of five isoxazoles (**5a–e**) was also produced, by dehydrating the isoxazo-

lines (**4a–e**). All the compounds were clearly characterized by ^1H -, ^{13}C (1D and 2D) and ^{19}F NMR, as well as by GC–MS and single crystal X-ray diffraction. Through this synthesis, we were able to assemble trifluoromethyl-substituted molecular scaffolds that have many important pharmacophore components, such as chromenes, spirocarbocycles, isoxazolines, and isoxazoles, in which all of them are united and form a unique chemical structure. We aim to evaluate these tetracyclic compounds for their cytotoxicity potential employing different bacteria, fungi, and cancer cell lineages, in order to explore the potential applications of these compounds.

4. Experimental

4.1. Analytical equipment and procedures

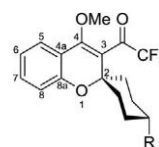
Unless otherwise indicated, all common reagents and solvents were used as obtained from commercial suppliers, without further purification. The melting points were determined using glass capillary tubes in an Electrothermal MEL-TEMP 3.0 apparatus, and are uncorrected. ^1H and ^{13}C spectra were acquired either in a Bruker DPX 200 (^1H at 200 MHz), Bruker AVANCE III (^1H at 400 MHz and ^{13}C at 100 MHz), or Bruker Avance III (^1H at

600 MHz and ^{13}C at 150 MHz) with 5 mm sample tubes, 298 K, digital resolution of 0.01 ppm, in CDCl_3 , and using TMS as an internal reference. The ^{19}F and spectra were acquired on a Bruker Avance III (^{19}F at 564.68 MHz), with 5 mm sample tubes at 298 K, digital resolution of 0.01 ppm, in CDCl_3 , and using CFCl_3 (δ 0.0 ppm) as the external reference. The 2D spectra were acquired on a Bruker Avance III (^1H at 600 MHz and ^{13}C at 150 MHz), with 5 mm sample tubes, solutions at 298 K, digital resolution of 0.01 ppm, in CDCl_3 , and using TMS as internal reference. The CHN elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 2400 CHN elemental analyzer (University of São Paulo, SP, Brazil). For HRMS samples were diluted in 1:1 (v/v) acetonitrile:water mixture, containing 0.1% of formic acid. Analyses were performed by infusion mode in an ACQUITYTM UPLC system from Waters Corp. (Milford, MA, USA) equipped with sampler manager and quadrupole time of flight (Q-ToF) MS detector. The Q-ToF Xevo G2 mass spectrometer was equipped with an electrospray ionization source (ESI). Detections were performed in positive ion mode (ESI +) and resolution mode. Optimized MS conditions were: capillary voltage 2.50 kV, cone voltage 30 V, extractor cone 4.0 V, desolvation gas 500 L/h, cone gas 10 L/h, desolvation temperature 400 C, and source temperature 150 C. Acquisition mass range was monitored from 50 to 1000 Da. System control and data acquisition were performed using MassLynx V 4.1 software. Mass spectra were performed in a HP 5973 MSD spectrometer connected to a HP 6890 GC spectrometer. The GC spectrometer was equipped with a split-splitless injector, auto sampler, cross-linked HP-5 capillary column (30 m, 0.32 mm internal diameter), and helium was used as the carrier gas. The reflexions for the X-ray diffractometry were measured by using a D8 QUEST, Bruker Photon CMOS Detector (CuK α radiation; $\lambda = 1.54184$ Å [57] up to a resolution of $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} = 0.60$ Å⁻¹ at a temperature of 298 K. The structures were solved with SHELXS-2013 [58] by using direct methods and refined with SHELXL-2013 [58] on F2 for all reflections. Non-hydrogen atoms were refined by using anisotropic displacement parameters. The positions of the hydrogen atoms were calculated for idealized positions.

4.2. Synthesis

4.2.1. General procedure for 2,2,2-trifluoro-1-(4-methoxy-4'-alkylspiro[chromene-2,1'-cycloalkan]-3-yl)ethan-1-ones (**3d–e**)

A mixture of chromanones **2d–e** (10 mmol), anhydrous methanol (4.5 mL) trimethyl orthoformate (1.86 mL, 17 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (0.010 g), was prepared and kept at 60 C for 48 h. After the reaction time, anhydrous sodium carbonate was added and the mixture was filtered, the solvent was removed under reduced pressure to yield the acetals/enol ethers, the crude products were used directly without further purification. The acetals/enol ethers (10 mmol) were mixed with, anhydrous chloroform (8 mL) and anhydrous pyridine (1.8 mL; 22 mmol) in a dry system and allowed to cool to 0–5 C. A solution of trifluoroacetic anhydride (3 mL; 22 mmol) in anhydrous chloroform (4 mL) was then added dropwise. After that, the mixture was allowed to reach room temperature, and then, heated to 50 C for 16 h. The resulting mixture was extracted with a 10% hydrochloric acid solution (3 25 mL) then 25 mL of brine. The organic layer was then dried over anhydrous sodium carbonate and the solvent was removed. The residue was purified by column chromatography employing silica gel 60 and hexane as the eluent.

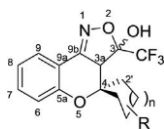


4.2.1.1. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-methoxy-4⁰-methylspiro[chromene-2,1⁰-cyclohexan]-3-yl)ethan-1-one 3d. Yellow solid, yield 55%; mp 38–43 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): **δ** 7.38 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 7.8 Hz, ³J_{H-H} = 1.4 Hz, arom.), 7.36–7.31 (m, 1H, arom.), 6.99 (m, 2H, arom.), 3.84 (s, 3H, O-Me), 2.03–1.92 (m, 3H, CH, CH₂), 1.77 (t, 2H, CH₂), 1.54–1.35 (m, 4H, 2CH₂), 0.93 (d, 3H, ²J_{H-H} = 5.4 Hz, Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): **δ** 184.4 (q, ²J_{F-C} = 38 Hz, C=O), 158.4 (s, C-8a), 155.6 (s, C-4), 132.7 (s, C-7), 124.4 (s, C-5), 121.5 (s, C-6), 119.6 (s, C-3), 118.2 (s, C-8), 117.8 (s, C-4a), 115.5 (q, ¹J_{F-C} = 290 Hz, CF₃), 81.1 (s, C-2), 61.2 (s, O-Me), 32.9 (s, 2CH₂), 31.3 (s, CH), 29.9 (s, 2CH₂), 22.4 (s, Me). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 75.86 (s, CF₃⁰), 75.91 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 340 (13) [M]⁺, 283 (100) [M C₄H₉]⁺, 243 (2) [M C₂OF₃]⁺. HRMS (ESI), m/z: calcd. for C₁₈H₂₀F₃O₃⁺ 341.1359 [M+H]⁺; found 341.1355.

4.2.1.2. 1-(4⁰-(Tert-Butyl)-4-methoxyspiro[chromene-2,1⁰-cyclohexan]-3-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-one 3e. Yellow solid, yield 32%; mp 48–49 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): **δ** 7.38 (d, 1H, ²J_{H-H} = 7.6 Hz, arom.), 7.36–7.31 (m, 1H, arom.), 7.03–6.92 (m, 2H, arom.), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.42–0.96 (m, 9H, CH, 4CH₂), 0.88 (s, 9H, 3Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): **δ** 184.3 (q, ²J_{F-C} = 38 Hz, C=O), 158.3 (s, C-8a), 155.5 (s, C-4), 132.7 (s, C-7), 124.4 (s, C-5), 121.4 (s, C-6), 118.2 (s, C-8), 118.0 (s, C-3), 117.8 (s, C-4a), 115.4 (q, ¹J_{F-C} = 290 Hz, CF₃), 81.1 (s, C-2), 61.2 (s, O-Me), 46.5 (s, CH), 33.3 (s, 2CH₂), 32.4 (s, C-Me₃), 27.5 (s, 3Me), 22.2 (s, 2CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) **δ** 75.33 (s, CF₃⁰), 75.90 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 382 (8) [M]⁺, 325, (5) [M C₄H₉]⁺, 283 (100) [M C₇H₁₅]⁺. HRMS (ESI), m/z: calcd. for C₂₁H₂₆F₃O₃⁺ 383.1828 [M+H]⁺; found 383.1856.

4.2.2. General procedure for 3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro [chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloalkane]-3-ol 4a–e

A mixture of hydroxylamine hydrochloride (0.140 g; 2 mmol) and sodium bicarbonate (0.168 g; 2 mmol) in methanol (15 mL) was allowed to stir for 20 min at room temperature. After 3a–e (1 mmol) was added and the system was maintained at 60 C for 24 h. At the end of the reaction time (TLC), the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography employing silica gel 60 and ethyl acetate: hexane (1:19)v. v as the eluent.



4.2.2.1. 3-(Trifluoromethyl)-3,3a-dihydro-spiro[chromeno[4,3-c] isoxazole-4,1⁰-cyclopentan]-3-ol 4a. White solid, yield 72%; mp 132–133 C; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): **δ** 7.8 (d, 1H, ²J_{H-H} = 7.7 Hz, arom.), 7.4 (t, 1H, ²J_{H-H} = 7.7 Hz, arom.), 7.07–6.87 (m, 2H, arom.), 4.38 (s, 1H, OH), 3.97 (s, 1H, H-3a), 2.32–1.51 (m, 8H, 4CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): **δ** 155.1 (s, arom.), 153.4 (s, C-9b), 133.3 (s, arom.), 125.6 (s, arom.), 122.1 (q, ¹J_{F-C} = 285 Hz, CF₃), 121.7 (s, arom.), 118.6 (s, arom.), 113.6 (s, arom.), 103 (q, ²J_{F-C} = 34 Hz, C-3), 91.2 (s, C-4), 53.9 (s, C-3a), 37.1 (s, CH₂), 33.2 (s, CH₂), 24.4 (s, CH₂), 24.3 (s, CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 83.48. (s, CF₃) GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 313 (100) [M]⁺, 296 (11) [M H₂O]⁺, 244 (25) [M CF₃], 198 (82) [M C₂HO₂F₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₅H₁₄F₃NO₃: C, 57.51; H, 4.50; N, 4.47; found: C, 57.72; H, 4.59; 4.37.

4.2.2.2. 3-(Trifluoromethyl)-3,3a-dihydro-spiro[chromeno[4,3-c] isoxazole-4,1⁰-cyclohexan]-3-ol 4b. White solid, yield 81%; mp 152–153 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): **δ** 7.79 (d, 1H, ²J_{H-H} = 8.0 Hz, arom.), 7.38 (t, 1H, ²J_{H-H} = 7.8 Hz, 1H, arom.), 7.03–6.96 (m, 2H, arom.), 4.09 (s, 1H, OH), 3.72 (s, 1H, H-3a), 2.10–1.18 (m, 10H, 5CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): **δ** 154.4 (s, arom.), 152.9 (s, C-9b), 133.4 (s, arom.), 125.4 (s, arom.), 122.1 (q, ¹J_{F-C} = 285 Hz, CF₃), 121.7 (s, arom.), 118.3 (s, arom.), 113.5 (s, arom.), 103.2 (q, ²J_{F-C} = 33 Hz, C-3), 81.9 (s, C-4), 57.6 (s, C-3a), 35.2 (s, CH₂), 27.5 (s, CH₂), 25.1 (s, CH₂), 21.1 (s, CH₂), 21.0 (s, CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 83.23 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 327 (100) [M]⁺, 310 (10) [M H₂O]⁺, 258 (29) [M CF₃]⁺, 230 (13) [M C(OH)CF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₆H₁₆F₃NO₃: C, 58.71; H, 4.93; N, 4.28; found: C, 58.86; H, 4.91; 4.31.

4.2.2.3. 1-(Trifluoromethyl)-3,3a-dihydro-spiro[chromeno[4,3-c] isoxazole-4,1⁰-cycloheptan]-3-ol 4c. White solid, yield 65%; mp 123–124 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): **δ** 7.77 (d, 1H, ²J_{H-H} = 7.5 Hz, arom.), 7.36 (t, 1H, ²J_{H-H} = 7.8 Hz, arom.), 7.01–6.96 (m, 2H, arom.), 4.35 (s, 1H, OH), 3.76 (s, 1H, H-3a), 2.19–1.35 (m, 12H, 6CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): **δ** 154.9 (s, arom.), 153.3 (s, C-9b), 133.5 (s, arom.), 125.4 (s, arom.), 122.2 (q, ¹J_{F-C} = 285 Hz, CF₃), 121.7 (s, arom.), 118.4 (s, arom.), 113.4 (s, arom.), 103.4 (q, ²J_{F-C} = 33 Hz, C-3), 85.4 (s, C-4), 59.3 (s, C-3a), 40.1 (s, CH₂), 31.6 (s, CH₂), 28.6 (s, CH₂), 28 (s, CH₂), 22.5 (s, CH₂), 21.9 (s, CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 83.16 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel. int.) 341 (100) [M]⁺, 324 (28) [M H₂O]⁺, 272 (38) [M CF₃]⁺, 254 (33) [M C(OH)CF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₇H₁₈F₃NO₃: C, 59.82; H, 5.32; N, 4.10; found: C, 59.56; H, 5.24; 4.07.

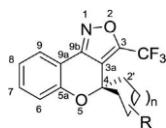
4.2.2.4. 4⁰-Methyl-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydro-spiro[chromeno [4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclohexan]-3-ol 4d. White solid, yield 78%; mp 151–153 C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): **δ** 7.79 (d, 1H, ²J_{H-H} = 7.7 Hz, arom.), 7.38 (t, 1H, ²J_{H-H} = 7.8 Hz, arom.), 7.04–6.97 (m, 2H, arom.), 4.14 (s, 1H, OH), 3.74 (s, 1H, H3a), 2.30–1.04 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0.93 (d, 3H, ²J_{H-H} = 6.4 Hz, Me). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): **δ** 154.3 (s, arom.), 152.9 (s, C-9b), 133.4 (s, arom.), 125.3 (s, arom.), 122 (q, ¹J_{F-C} = 285 Hz, CF₃), 121.7 (s, arom.), 118.3 (s, arom.), 113.4 (arom.), 103 (q, ²J_{F-C} = 34 Hz, C-3), 81.4 (s, C-4), 57.1 (s, C-3a), 35.1 (s, CH₂), 31.5 (s, CH₂), 29.6 (s, CH), 29.5 (s, CH₂), 27.4 (s, CH₂), 22.3 (s, Me). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 83.25 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 341 (100) [M]⁺, 324 (12) [M H₂O]⁺, 272 (25) [M CF₃]⁺, 254 (31) [M C(OH)CF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₇H₁₈F₃NO₃: C, 59.82; H, 5.32; N, 4.10; found: C, 59.92; H, 5.3; N, 4.20.

4.2.2.5. 4⁰-(Tert-Butyl)-3-(trifluoromethyl)-3,3a-dihydrospiro [chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclohexan]-3-ol 4e. White solid, yield 84%; mp 152–154 C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): **δ** 7.81– 7.78 (m, 1H, arom.), 7.41–7.37 (m, 1H, arom.), 7.04–6.94 (m, 2H, arom.), 4.03 (s, 1H, OH), 3.77, (s, 1H, H-3a), 2.21–0.93 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0.87 (s, 9H, 3Me). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): **δ** 154.3 (s, arom.), 152.9 (s, C-9b), 133.4 (s, arom.), 125.3 (s, arom.), 122 (q, ¹J_{F-C} = 285 Hz, CF₃), 121.7 (s, arom.), 118.3 (s, arom.), 113.5 (s, arom.), 103 (q, ¹J_{F-C} = 34 Hz, C-3), 81.4 (s, C-4), 57.1 (s, C-3a), 46.7 (s, CH), 35.4 (s, CH₂), 32.4 (s, C-Me₃), 27.8 (s, CH₂), 27.5 (s, 3Me), 21.8 (s, CH₂), 21.8 (s, CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): **δ** 83.25 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 383 (100) [M]⁺, 366 (13) [M H₂O]⁺, 296 (20) [M CF₃]⁺, 254 (20) [M C(OH)CF₃]⁺. HRMS (ESI), m/z: calcd. for C₂₀H₂₅F₃O₃ 384.1781 [M + H]⁺; found 384.1779.

4.2.3. General procedure for 3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c] isoxazole-4,1⁰-cycloalkane] 5a–e

To a mixture of 4a–e (1 mmol) and anhydrous pyridine (1.05 mL; 13 mmol) in anhydrous benzene (10 mL) a solution of thionyl chloride (0.47 mL; 6.46 mmol) in anhydrous benzene (10 mL) was added drop wise at room temperature. After the addition, the reaction mixture was heated to 60 C for 1 h. The mixture was then washed with a 10% hydrochloric acid solution (3 20 mL) then with brine (1 20 mL). The organic layer was then dried over

sodium carbonate and the solvent was removed under reduced pressure. Residue was further purified by column chromatography using silica gel 60 and hexane as the eluent.



4.2.3.1. 3-(Trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-70 eV]; m/z (rel.int.) 365 (100) [M]⁺, 308 (81) [M C₄H₉]⁺, 296 (56) cyclopentane] 5a. Pale yellow solid, yield 91%; mp 57–58 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 7.7, ³J_{H-H} = 1.6 Hz, arom.), 7.40–7.33 (m, 1H, arom.), 7.06 (td, 1H, ²J_{H-H} = 7.6, ³J_{H-H} = 1.0 Hz, arom.), 6.97 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 8.3, ³J_{H-H} = 0.8 Hz, arom.), 2.30 (m, 2H, CH₂), 2.08–1.92 (m, 4H, 2CH₂), 1.91–1.80 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156 (s, C-5a), 153.8 (s, C-9b), 149.9 (q, ²J_{F-C} = 42 Hz, C-3), 133 (s, arom.), 124.6 (s, arom.), 122.5 (s, arom.), 119.3 (q, ³J_{F-C} = 2 Hz, C-3a), 118.8 (s, arom.), 118.7 (q, ¹J_{F-C} = 271 Hz, CF₃), 113 (s, arom.), 86.1 (s, C-4), 40.1 (s, 2CH₂), 24.2 (s, 2CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ 60.35 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 295 (74) [M]⁺, 267 (22) [M C₂H₄]⁺, 226 (100) [M CF₃]⁺, 198 (74) [M C₂OF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₅H₁₂F₃NO₂: C, 61.02; H, 4.10; N, 4.74; found: C, 60.98; H, 4.19; N, 4.7.

4.2.3.2. 3-(Trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclohexane] 5b. Pale yellow solid, yield 95%; mp 79–80 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90–7.87 (m, 1H, arom.), 7.43–7.38 (m, 1H, arom.), 7.10–7.05 (m, 2H, arom.), 2.23–1.22 (m, 10H, 5CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.6 (s, C-5a), 153.3 (s, C-9b), 150.4 (q, ²J_{F-C} = 42 Hz, C-3), 133 (s, arom.), 124.5 (s, arom.), 122.2 (s, arom.), 120.5 (q, ³J_{F-C} = 2 Hz, C-3a), 118.5 (s, arom.), 118.5 (q, ¹J_{F-C} = 271 Hz, CF₃), 112.9 (s, arom.), 76.9 (s, C-4), 35.2 (s, 2CH₂), 24.8 (s, CH₂), 20.9 (s, 2CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ 59.68 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 309 (83) [M]⁺, 266 (35) [M C₃H₇]⁺, 240 (91) [M CF₃]⁺, 212 (100) [M C₂OF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₆H₁₄F₃NO₂: C, 62.13; H, 4.56; N, 4.53; found: C, 62.12; H, 4.64; 4.51.

4.2.3.3. 2-(Trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cycloheptane] 5c. Pale yellow oil, yield 76%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88–7.86 (m, 1H, arom.), 7.42–7.37 (m, 1H, arom.), 7.09–7.04 (m, 2H, arom.), 2.29–2.21 (m, 2H, CH₂), 2.01–1.54 (m, 10H, 5CH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (s, arom.), 153.4 (s, C-9b), 150.3 (q, ²J_{F-C} = 42 Hz, C-3), 132.9 (s, arom.), 124.3 (s, arom.), 122.2 (s, arom.), 121.8 (s, C-3a), 118.6 (q, ¹J_{F-C} = 270 Hz, CF₃), 118.5 (s, arom.), 80.3 (s, C-4), 39.4 (s, CH₂), 27.7 (s, 2CH₂), 21.4 (s, 2CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ 59.78 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 323 (88) [M]⁺, 280 (41) [M C₃H₇]⁺, 254 (100) [M CF₃]⁺, 226 (90) [M C₂OF₃]⁺; Anal. calcd. for C₁₇H₁₆F₃NO₂: C, 63.15; H, 4.99; N, 4.33; found: C, 63.21; H, 5.04; N, 4.34.

4.2.3.4. 4⁰-Methyl-3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclohexane] 5d. Pale yellow solid, yield 80%; mp 56–60 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (dd, 1H, ²J_{H-H} = 7.9, ³J_{H-H} = 1.6 Hz, arom.), 7.42–7.36 (m, 1H, arom.), 7.10–7.04 (m, 2H, arom.), 2.22–1.32 (m, 9H, 4CH₂, CH), 1.00 (d, 3H, ²J_{H-H} = 5.3 Hz, Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.7 (s, arom.), 153.3 (s, C-9b), 150.4 (q, ²J_{F-C} = 42 Hz, C-3), 133 (s, arom.), 124.5 (s, arom.), 122.3 (s, arom.), 120.4 (q, ³J_{F-C} = 2 Hz, C-3a), 118.6 (q, ¹J_{F-C} = 271 Hz, CF₃), 113 (s, arom.), 76.5 (s, C-4), 35.4 (s, 2CH₂), 31.5 (s, CH), 29.5 (s, 2CH₂), 22.3 (s, Me). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ 59.14 (s, CF₃). GC–MS (EI, 70 eV): m/z (rel.int.) 323 (100) [M]⁺, 308 (34) [M CH₃]⁺, 280 (28) [M C₃H₇]⁺, 254 (93) [M CF₃]⁺, 226 (77), [M C₂OF₃]⁺. Anal. calcd. for C₁₇H₁₆F₃NO₂: C, 63.15; H, 4.99; N, 4.33; found: C, 63.24; H, 5.07; N, 4.29.

4.2.3.5. 4⁰-(Tert-Butyl)-3-(trifluoromethyl)spiro[chromeno[4,3-c]isoxazole-4,1⁰-cyclohexane] 5e. Pale yellow solid, yield:78%; mp 130–131 C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93–7.89 (m, 1H, arom.), 7.45–7.40 (m, 1H, arom.), 7.13–7.06 (m, 2H, arom.), 2.31–1.11 (m, 9H, 4CH₂, CH), 0.96 (s, 9H, 3Me). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.7 (s, arom.), 153.3 (s, C-9b), 150.4 (q, ²J_{F-C} = 42 Hz, C-3), 132.9 (s, arom.), 124.5 (s, arom.), 122.4 (s, arom.), 120.3 (q, ³J_{F-C} = 2 Hz, C-3a), 118.6 (q, ¹J_{F-C} = 271 Hz, CF₃), 118.6 (s, arom.), 113.1 (s, arom.), 76.6 (s, C-4), 46.7 (s, C-Me3), 35.8 (s, 2CH₂), 32.6 (s, CH), 27.5 (s, 3Me), 21.9 (s, 2CH₂). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃): δ 59.7 (s, CF₃). GC–MS (EI,

[M CF₃]⁺, 268 (70) [M C₂OF₃]⁺. Anal. calcd. for C₂₀H₂₂F₃NO₂: C, 65.74; H, 6.07; N, 3.83; found: C, 65.87; H, 6.13; N, 3.85.

Acknowledgements

The authors thank the Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for the fellowships, as well as the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for financial support (Process numbers 306.883/2015-5 and 471.269/2013-1-CNPq/Universal).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.02.004>.

References

- [1] A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vols 3 and 5, Pergamon Press Oxford, 1996.
- [2] A.K. Kumar, M. Govindaraju, N. Renuka, G. Vasanth Kumar, Isoxazolines: an insight to their synthesis and diverse applications, *J. Chem. Pharm. Res.* 7 (2015) 250–257.
- [3] A.K. Kumar, P. Jayaroopa, Isoxazolines: molecules with potential medicinal properties, *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* 3 (2013) 294–304.
- [4] K. Manna, U. Banik, P.S. Ghosh, M. Das, A review on synthesis and pharmacological diversity of isoxazoles and pyrazolines, *Nirma Uni. J. Pharm. Sci.* 1 (2014) 37–49.
- [5] B. Sailu, M. Srinivas, S.A. Satya, B. Balram, B. Ram, B. Taara, B. Vasudha, Synthesis and antibacterial activity of novel isoxazoline derivatives, *Der. Pharm. Chem.* 4 (2012) 2036–2041.
- [6] V. Kadnor, G. Pandhare, A. Gadhave, B. Uphade, Synthesis and antibacterial activity of some fluorinated isoxazoline derivatives, *Rasāyan J. Chem.* 4 (2011) 437–441.
- [7] M. Gutiérrez, M.F. Matus, T. Poblete, J. Amigo, G. Vallejos, L. Astudillo, Isoxazolines: synthesis: evaluation and bioinformatic design as acetylcholinesterase inhibitors, *J. Pharm. Pharmacol.* 65 (2013) 1796–1804.
- [8] K. Ali, N. Abdelhafez, E. Ragab, A. Ibrahim, A. Amr, Design and synthesis of novel fused heterocycles using 4-chromanone as synthon, *Russ. J. Gen. Chem.* 85 (2015) 2853–2860.
- [9] S. Tang, J. He, Y. Sun, L. He, X. She, Efficient and regioselective synthesis of 5-hydroxy-2-isoxazolines: versatile synthons for isoxazolines, b-lactams, and g-amino alcohols, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 1961–1966.
- [10] E.C. Taylor, J.V. Berrier, A.J. Cocuzza, R. Kobylecki, J.J. McCormack, Pteridines. 41. Synthesis and dihydrofolate reductase inhibitory activity of some cycloalka[g] pteridines, *J. Med. Chem.* 20 (1977) 1215–1218.
- [11] K. Takahashi, B. Witkop, A. Brossi, M.A. Maleque, E.X. Albuquerque, Total synthesis and electrophysiological properties of natural (–)-perhydrohistrionicotxin, its unnatural (+)-antipode and their 2-depentyl analogs, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 252–261.
- [12] N. Srivastava, A. Mital, A. Kumar, A novel chiral auxiliary from chiral spiranes. cis, cis-(+)- and (–)-spiro[4.4]nonane-1, 6-diol as chiral modifier in lithium aluminium hydride reduction of phenyl alkyl ketones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 493–494.
- [13] H.-S. Kim, Y. Nagai, K. Ono, K. Begum, Y. Wataya, Y. Hamada, K. Tsuchiya, A. Masuyama, M. Nojima, K.J. McCullough, Synthesis and antimalarial activity of novel medium-sized 1,2,4,5-Tetraoxacycloalkanes, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 2357–2361.
- [14] E. Naydenova, N. Pencheva, J. Popova, N. Stoyanov, M. Lazarova, B. Aleksiev, Aminoderivatives of cycloalkanespirohydantoin: synthesis and biological activity, *Il Farmaco* 57 (2002) 189–194.
- [15] M.S. Karatholuvhu, A. Sinclair, A.F. Newton, M.-L. Alcaraz, R.A. Stockman, P.L. Fuchs, A concise total synthesis of dl-Histrionicotxin, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 12656–12657.

- [16] A. Longeon, M. Guyot, J. Vacelet, Arapylsillins-I and-II: biologically active dibromotyrosine derivatives from the sponge *Psammaphysilla arabica*, *Experientia* 46 (1990) 548–550.
- [17] R. Pradhan, M. Patra, A.K. Behera, B.K. Mishra, R.K. Behera, A synthon approach to spiro compounds, *Tetrahedron* 62 (2006) 779–828.
- [18] M. Varasi, F. Thaler, A. Abate, C. Bigogno, R. Boggio, G. Careni, T. Cataudella, R. Dal Zuffo, M.C. Fulco, M.G. Rozio, A. Mai, G. Dondio, S. Minucci, C. Mercurio, Discovery, synthesis, and pharmacological evaluation of spiro-piperidine hydroxamic acid based derivatives as structurally novel histone deacetylase (hdac) inhibitors, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 3051–3064.
- [19] F. Thaler, L. Moretti, R. Amici, A. Abate, A. Colombo, G. Careni, M.C. Fulco, R. Boggio, G. Dondio, S. Gagliardi, S. Minucci, L. Sartori, M. Varasi, C. Mercurio, Synthesis, biological characterization and molecular modeling insights of spirochromanes as potent HDAC inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 108 (2016) 53–67.
- [20] H.G. Bonacorso, L.B. Silva, J.B.T. Rocha, P.A. Nogara, E.P. Waczuk, F.D.A. Silva, D.C. Bueno, Y.N.A. Kader, M.A.P. Martins, N. Zanatta, Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of 7-amine-spiro[chromen[4, 3-b]quinoline-6, 1⁰-cycloalkanes] as new tacrine hybrids, *Tetrahedron Lett.* 56 (2015) 7024–7027.
- [21] K. Ratnakar Reddy, P. Sambasiva Rao, G. Jitender Dev, Y. Poornachandra, C. Ganesh Kumar, P. Shanthan Rao, B. Narsaiah, Synthesis of novel 1,2,3-triazole/ isoxazole functionalized 2H-chromene derivatives and their cytotoxic activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24 (2014) 1661–1663.
- [22] J. Lal, Clinical pharmacokinetics and interaction of centchroman—a mini review, *Contraception* 84 (2010) 275–280.
- [23] S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, Fluorine in medicinal chemistry, *Chem. Soc. Rev.* 37 (2008) 320–330.
- [24] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J.L. Aceña, V.A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, Next generation of fluorine-containing pharmaceuticals, compounds currently in phase II-III clinical trials of major pharmaceutical companies: new structural trends and therapeutic areas, *Chem. Rev.* 116 (2016) 422–518.
- [25] B.K. Park, N.R. Kitteringham, P.M. O'Neill, Metabolism of fluorine-containing drugs, *Annu. Rev. Pharmacol.* 41 (2001) 443–470.
- [26] H. Tamejro, H. Yamamoto, *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, Germany, 2000.
- [27] R.S.B. Gonçalves, M. Dos Santos, G. Bernadat, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, A one-pot synthesis of 3-trifluoromethyl-2-isoxazolines from trifluoromethyl aldoxime, *Beilstein J. Org. Chem.* 9 (2013) 2387–2394.
- [28] G.-C. Wu, X.-D. Xu, Q. Huang, H. Wu, Leflunomide: friend or foe for systemic lupus erythematosus, *Rheumatol. Int.* 33 (2013) 273–276.
- [29] F. Hu, M. Szostak, Recent developments in the synthesis and reactivity of isoxazoles: metal catalysis and beyond, *Adv. Synth. Catal.* 357 (2015) 2583–2614.
- [30] M.A.P. Martins, P. Machado, L.A. Piovesan, A.F.C. Flores, M.M.A. de Campos, C. Scheidt, H.G. Bonacorso, N. Zanatta, Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of 5-trihalomethyl-3-arylisoxazoles, *Monatsh. Chem.* 139 (2008) 985–990.
- [31] H.G. Bonacorso, C.A. Cechinel, M.R. Oliveira, M.B. Costa, M.A.P. Martins, N. Zanatta, A.F.C. Flores, An efficient and regioselective preparation of trifluoromethyl substituted 4-(1H-pyrazol-1-yl)-7-chloroquinolines, *J. Heterocycl. Chem.* 42 (2005) 1055–1061.
- [32] Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, T. Fujitani, T. Kobuchi, T. Nishigaki, A new convenient synthetic method for 3-allyl-1,1,1-trifluoroacetylacetone and its derivatives, *Synthesis* (1986) 340–342.
- [33] M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, Electrophilic substitutions of olefinic hydrogens: acylation of 1,1-bisalkylthio 1,3-alkadienes and trans-n-acetyl-n-isopropyl-1-amino-1,3-butadiene, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 353–356.
- [34] M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, A useful one-step synthesis of *D*-trihaloacetylvinyl ethers and trihaloacetylketene acetals, *Synthesis* (1986) 1013–1014.
- [35] M. Hojo, R. Masuda, S. Sakaguchi, M. Takagawa, A convenient synthetic method for *D*-alkoxy- and *D*-phenoxyacrylic acids and 3, 4-dihydro-2H-pyran-5- and 2, 3-dihydrofuran 4-carboxylic acids, *Synthesis* (1986) 1016–1017.
- [36] M. Hojo, R. Masuda, Y. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, Electrophilic substitutions of olefinic hydrogens II. Acylation of vinyl ethers and N-vinyl amides, *Chem. Lett.* 5 (1976) 499–502.
- [37] H.G. Bonacorso, M.B. Costa, C.A. Cechinel, R.C. Sehnem, M.A.P. Martins, N. Zanatta, 2-Trifluoroacetyl-1-methoxycycloalkenes: a convenient precursor for the synthesis of geminated polymethylene trifluoromethyl substituted heterocycles, *J. Heterocycl. Chem.* 46 (2009) 158–163.
- [38] A.F.C. Flores, R.L. Peres, L.A. Piovesan, D.C. Flores, H.G. Bonacorso, M.A.P. Martins, Synthesis of the *w*-brominated *a*-trifluoroacetylcycloalkanes and their isoxazole derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.* 17 (2006) 79–84.
- [39] S.V. Druzhinin, V.G. Nenajdenko, E.S. Balenkova, Recent advances in the chemistry of *a,b*-unsaturated trifluoromethylketones, *J. Fluorine Chem.* 63 (2007) 7753–7808.
- [40] V.G. Nenajdenko, A.V. Sanin, E.S. Balenkova, Preparation of *a,b*-unsaturated ketones bearing a trifluoromethyl group and their application in organic synthesis, *Molecules* 2 (1997) 186–232.
- [41] S.Z. Zhu, Y.L. Wang, W.M. Peng, L.P. Song, G.F. Jin, Synthesis of fluoroalkyl substituted heterocycles using fluorinecontaining building blocks, *Curr. Org. Chem.* 6 (2002) 1057–1096.
- [42] H.G. Bonacorso, F.D. Garcia, C.R. Belo, A.Z. Tier, C.P. Frizzo, M.A.P. Martins, N. Zanatta, Regioselective synthesis and through-space 13C-19F spin–spin coupling NMR of new tetracyclic 3-(trifluoromethyl)-spiro(chromen[4,3-c]pyrazole-4,10-cycloalkanes), *J. Fluorine Chem.* 166 (2014) 44–51.
- [43] H.G. Bonacorso, W.C. Rosa, S.M. Oliveira, I. Brusco, C.C.D. Pozza, P.A. Nogara, C. W. Wiethan, M.B. Rodrigues, C.P. Frizzo, N. Zanatta, Synthesis and antinociceptive activity of new 2-substituted 4-(trifluoromethyl)-5, 6-dihydrobenzo[h]quinazolines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016) 4808–4814.
- [44] H.J. Kabbe, Eine einfache synthese von 4-chromanonen, *Synthesis* (1978) 866–867.
- [45] R.D. Carpenter, J.C. Fettinger, K.S. Lam, M.J. Kurth, Asymmetric catalysis: resin-bound hydroxypropylthreonine derivatives in enamine-mediated reactions, *Angew. Chem. Int. Edit.* 47 (2008) 6407–6410.
- [46] F. Effenberger, K.-H. Schönwälder, Enoether, XIV) Die Acylierung von Ketonenoetheren mit Malonyldichlorid — Eine neue synthese von phloroglucinen, *Eur. J. Inorg. Chem.* 117 (1984) 3270–3279.
- [47] H.G. Bonacorso, M.R. Oliveira, M.B. Costa, L.B. da Silva, N. Zanatta, M.A.P. Martins, A.F.C. Flores, Regiospecific synthesis of new non-condensed heteropolycyclic systems from *D*-heteroaryl-*D*-methoxyvinyl trihalomethyl ketones, *J. Braz. Chem. Soc.* 16 (2005) 868–873.
- [48] H.G. Bonacorso, P.A. Nogara, F.D.A. Silva, W.C. Rosa, C.W. Wiethan, N. Zanatta, M.A.P. Martins, J.B.T. Rocha, Convergent synthesis and cytotoxicity of novel trifluoromethyl-substituted α -trifluoroacetyl-cycloalkanes, *J. Fluorine Chem.* 190 (2016) 31–40.
- [49] A.F.C. Flores, R.L. Peres, L.A. Piovesan, D.C. Flores, H.G. Bonacorso, M.A.P. Martins, Synthesis of the ω -brominated α -trifluoroacetylcycloalkanes and their isoxazole derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.* 17 (2006) 79–84.
- [50] M. Katkevics, T. Kukosha, E. Lukevics, *Heterocycles from hydroxylamines and hydroxamic acids*, *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, 2009.
- [51] H.G. Bonacorso, R.P. Vezzosi, I.R. Rodrigues, R.L. Drekenner, L.M. Porte, A.F.C. Flores, N. Zanatta, M.A.P. Martins, Preparation of novel trifluoroacetylketene O *N*-acetals and trifluoromethyl-containing S, S-sulfoximido *N*-substituted heterocycles, *J. Braz. Chem. Soc.* 20 (2009) 1370–1378.
- [52] M.A.P. Martins, A.F.C. Flores, R. Freitag, N. Zanatta, Haloacetylated enol ethers: 3[3], synthesis of 3,3a,4,5,6,7-hexahydro-3-halomethyl[2,1]benzoxazoles, *J. Heterocycl. Chem.* 32 (1995) 731–733.
- [53] A. Umada, T. Okano, S. Eguchi, Heterocyclization of 5-trifluoroacetyltricyclo [4.3.1.1_{3,8}]undecan-4-one to some trifluoromethylated 5-membered nitrogen heterocycles, *Synthesis* (1994) 1457–1462.
- [54] Crystallographic data for the structure of 4b, reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 1518574. Copies of the data can be obtained free of charge, on application to CCDC 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 or e mail: deposit@ccdc.com.ac.uk).
- [55] Crystallographic data for the structure of 4e, reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 1517674. Copies of the data can be obtained free of charge, on application to CCDC 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. (fax: +44 1223 336033 or e mail: deposit@ccdc.com.ac.uk).
- [56] A. Padwa, A novel 2,2,1-bicyclic elimination of a *N*-tosylpyrazoline, *J. Org. Chem.* 30 (1965) 1274–1275.
- [57] Bruker, APEX2, SAINT, SADABS and XSELL, Bruker AXS Inc, Madison, Wisconsin, USA, 2010, pp. 2010.
- [58] G. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122.