

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

Mateus Mittersteiner

**SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLO-2-ILIDENOS *N*-PIRROLIL/FURANIL
SUBSTITUÍDOS**

Santa Maria, RS, Brasil.

2018

Mateus Mittersteiner

**SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLO-2-ILIDENOS *N*-PIRROLIL/FURANIL
SUBSTITUÍDOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil.

2018

Mittersteiner, Mateus
Síntese de 1,4-diazaciclos-2-ilidenos N
pirrolil/furanil substituídos / Mateus Mittersteiner.-
2018.
159 p.; 30 cm

Orientador: Nilo Zanatta
Coorientador: Marcos Antonio Pinto Martins
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2018

1. Enonas 2. Pirróis 3. 1,4-diazaciclos 4.
heterociclos 5. trifluormetil I. Zanatta, Nilo II.
Antonio Pinto Martins, Marcos III. Título.

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

A comissão examinadora abaixo assinada aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLO-2-ILIDENOS N-PIRROLIL/FURANIL
SUBSTITUÍDOS**

Elaborada por

Mateus Mittersteiner

Como requisito parcial para a obtenção do grau de

Mestre em Química

Comissão Examinadora:



Nilo Zanatta
Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador (UFSM – RS)

Diogo Seibert Lüdke
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdke (UFRGS – RS)

Gilson Rogério Zeni
Prof. Dr. Gilson Rogério Zeni (UFSM – RS)

Santa Maria, 06 de agosto de 2018.

*Ao professor Nilo Zanatta, o meu
agradecimento especial pela
orientação competente, ensinamentos
e ética.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, que não mediram esforços para que eu pudesse fazer a pós-graduação tão longe de casa.

Ao professor Nilo Zanatta, por ter aceitado me orientar sem nunca ter nem me visto antes, pela confiança depositada na realização deste trabalho e disponibilidade em me atender tantas e tantas vezes.

Aos professores Helio G. Bonacorso, Clarissa P. Frizzo, Gilson R. Zeni e Diogo S. Lüdtke pelas valiosas considerações nos exames de qualificação e defesa.

À Valquiria P. Andrade, por ter me adotado quando entrei no laboratório e aos ensinamentos ao decorrer da elaboração deste trabalho, sugestões e pela convivência diária.

À Marina C. Dilelio, pela amizade verdadeira e sincera desde que entramos no mestrado.

Aos colegas dos laboratórios 2122a e 2116b pela convivência.

À Tainara Orlando, Anderson Pagliari e Geórgia Zimmer pelas análises de difração de raios-X.

À Geovana M. Pinheiro e Sérgio Brondani, pela eficiência na secretaria do NAPO e pelos tantos favores prestados.

Aos funcionários do NAPO, pela realização das análises cromatográficas.

Aos colegas dos laboratórios vizinhos, especialmente dos profs. Marcos e Helio, pelo empréstimo de reagentes, conversas e momentos de descontração.

À coordenação do Programa de Pós-Graduação em Química, em especial ao Ademir e Valéria, pelo serviço competente e eficiente.

As agências financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa e apoio financeiro.

RESUMO

SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLO-2-ILIDENOS *N*-PIRROLIL/FURANIL SUBSTITUÍDOS

AUTOR: Mateus Mittersteiner

ORIENTADOR: Nilo Zanatta

A presente dissertação apresenta a síntese de piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos pirrolil ou furanil-funcionalizados na posição *N*⁴ do diazaciclo. Desta forma, foram preparadas quatro séries de compostos, com ênfase maior nos heterociclos de sete membros (1,4-diazepanos), visto a pronunciada atividade biológica e farmacológica que compostos estruturalmente relacionados apresentam. A metodologia *one-pot* desenvolvida para este trabalho consiste na reação de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (enona) com diaminas alifáticas terminais (1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano e 1,4-diaminobutano, em uma relação 2:1), ocorrendo a adição de uma molécula de diamina na posição β de duas moléculas da enona. O dímero γ -bromo- β -aminovinil trifluormetil cetona formado se mostrou extremamente reativo, sendo que o nitrogênio vinílico se mostrou nucleofílico para atacar o outro centro CH₂Br. Neste ponto, foi adicionado um segundo nucleófilo de nitrogênio (aminas alifáticas e arílicas) para promover a reação de ciclocondensação e preparar os pirróis trifluormetilados conectados diretamente à posição 4 do heterociclo formado pelo dímero. Os produtos finais foram obtidos com rendimentos de 40 – 71%. Durante o processo de otimização das condições reacionais foi observada a formação de um subproduto, que foi identificado como sendo o correspondente 1,4-diazaciclo com um furano trifluormetilado na posição *N*⁴ (ao invés do pirrol), que é resultante da ciclocondensação da enaminona em meio básico. Desta maneira, foram investigadas condições para a síntese dos compostos contendo os furanos trifluormetilados. Uma vez que a amina atuou como base e nucleófilo na formação dos pirróis, a reação do furano foi feita utilizando uma base não-nucleofílica (Na₂CO₃), obtendo os compostos finais com rendimentos de 91 – 96%. Os produtos obtidos neste trabalho foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono 13, espectrometria de massas de baixa resolução, análise elementar, ponto de fusão e difração de raios-X de monocristal.

Abstract

**SYNTHESIS OF 1,4-DIAZACYCLO-2-YLIDENES *N*-PYRROLYL/FURANYL
SUBSTITUTED**

AUTHOR: Mateus Mittersteiner

ADVISOR: Nilo Zanatta

This work presents the synthesis of piperazines, 1,4-diazepanes and 1,4-diazocanes pyrrolyl or furanyl-functionalized at the *N*⁴ position of the diazacycle. In this manner, four series of compounds were prepared, with a larger emphasis on seven-membered heterocycles (1,4-diazepanes), given the pronounced biological and pharmacological that this class of compounds usually present. The one-pot methodology developed for this work consists in the reaction of 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxy-pent-3-en-2-one (enone) with terminal aliphatic diamines (1,2-diaminethane, 1,3-diaminepropane and 1,4-diaminebutane, in a molar ratio of 2:1), resulting in the addition of one molecule of diamine at the 4 position of two molecules of the enone. The dimer γ -bromo- β -aminovinyl trifluoromethyl ketone formed presented itself to be extremely reactive and the vinylic nitrogen being was able to attack the other CH₂Br center. At this point, a second nitrogen nucleophile (aliphatic and aromatic amines) was added to promote the cyclocondensation reaction and prepare trifluoromethyl pyrroles connected directly at the 4 position of the heterocycle formed by the dimer. The final products were obtained with 40 – 71% overall yield. During the optimization of reaction conditions, it was observed the formation of a byproduct, that was identified as being the corresponding 1,4-diazacycle with a trifluoromethylated furan at *N*⁴ position (instead of the pyrrole), which is resulting of the cyclocondensation reaction of the enaminone in basic media. In this form, conditions for the synthesis of the compounds bearing a furan were investigated. Since the amine acted both as base and nucleophile in the preparation of the pyrroles derivatives, the reaction to prepare the furan was carried out using a non-nucleophilic base (Na₂CO₃) and the final compounds were obtained in 91 – 96% overall yields. The products obtained in this work were fully characterized by nuclear magnetic resonance of hydrogen and carbon 13, low-resolution mass spectrometry, elemental analysis, melting points and single crystal X-ray diffraction.

Sumário

1	INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1.	UM BREVE HISTÓRICO SOBRE O USO DE β -ALCOXIVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS.....	18
2.2	METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE 1,4- DIAZAHETEROCICLOS.....	24
2.2.1	Piperazinas.....	25
2.2.2	1,4-Diazepanos e 1,4-diazocanos	28
2.3	SÍNTESE DE PIRRÓIS	32
2.4	SÍNTESE DE FURANOS	38
3	APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	43
3.2	NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS ..	43
3.3	SÍNTESE DOS PRECURSORES EMPREGADOS NAS REAÇÕES	48
3.3.1	Síntese da 1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona (1)	48
3.3.2	Síntese da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (2).....	48
3.4	SÍNTESE DE 1,4-DIAZEPAN-2-ILIDENOS N^4 -PIRROLIL SUBSTITUÍDOS... 49	
3.4.1	Caracterização espectroscópica dos compostos 7a-m.....	60
3.4.2	Síntese de 1,4-diazaciclos de seis e oito membros	68
3.5	SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLOS-2-ILIDENOS N^4 -FURANIL SUBSTITUÍDOS71	
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES	82
5.	PARTE EXPERIMENTAL	83
5.1	Instrumentação	83
5.1.1	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear	83
5.1.2	Cromatografia gasosa acoplada ao detector de massas (GC-MS).....	83
5.1.3	Pontos de fusão.....	84
5.1.4	Análise Elementar.....	84
5.1.5	Difratometria de Raios-X.....	84
5.2	Reagentes e solventes	84
5.3	Procedimentos experimentais	85
5.3.1	Síntese da 1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona (1)	85
5.3.2	Síntese da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxipent-3-en-2-ona (2).....	85
5.3.3	Síntese de 1,4-diazaciclos-2-ilidenos N^4 -pirrolil substituídos (séries 7, 8 e 9)	86
5.3.4	Síntese de 1,4-diazaciclos-2-ilidenos N^4 -furanil substituídos.	94

APÊNDICE A	108
ESPECTROS DE RMN DE ¹ H E ¹³ C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	108
APÊNDICE B.....	130
ESPECTROS DE RMN DE ¹⁹ F DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	130
APÊNDICE C.....	142
ESPECTROS DE MASSAS (GC-MS) DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	142
APÊNDICE D	150
DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS – X.....	150

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos selecionados de piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos com atividades farmacológicas.	15
Figura 2. Exemplos selecionados de moléculas contendo pirróis e furanos que possuem atividade biológica.	16
Figura 3. Estrutura geral de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas.	19
Figura 4. Centros reativos em 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona.....	20
Figura 5. Numeração dos heterociclos a) piperazina, b) 1,4-diazepano e c) 1,4-diazocano.	24
Figura 6. Numeração dos materiais de partida e dos compostos sintetizados.....	43
Figura 7. Nomenclatura adotada para os compostos das séries 7 – 11	44
Figura 8. Cromatograma de íons totais de uma alíquota da reação de preparação do composto 7b	51
Figura 9. Cromatograma de íons totais de uma alíquota da reação para a formação do produto <i>N</i> -aril substituído.....	55
Figura 10. Numeração do composto 7b para elucidação estrutural.....	60
Figura 11. a) Espectro de RMN de ^1H do composto 7b , b) Espectro de COSY do composto 7b , com região ampliada de 0,8 – 4 ppm (CDCl_3 , 400 MHz).....	62
Figura 12. Região expandida do espectro de ^{13}C para visualização dos acoplamentos a uma e duas ligações de distância C-F (CDCl_3 , 150 MHz).	63
Figura 13. a) Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz), b) Espectro de HSQC do composto 7b (CDCl_3 , 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C).....	64
Figura 14. Espectro de massas do composto 7b (EI, 70 eV).....	66
Figura 15. a) ORTEP do composto 7h , com elipsóides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade (CCDC: 1821111) e b) imagem gerada pelo Mercury® para visualização do ângulo diedro.	67
Figura 16. Região ampliada do espectro de RMN de ^1H da mistura de produtos obtida na preparação do pirrol derivado da benzilamina, onde P = sinais correspondentes ao pirrol e F = sinais correspondentes ao furano (600 MHz, CDCl_3).....	69
Figura 17. Numeração do composto 11 para elucidação estrutural.....	76
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (CDCl_3 , 400 MHz).	77
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 100 MHz).....	78
Figura 20. Região expandida do espectro de RMN de ^{13}C para visualização do acoplamento C-F a uma ligação de distância (CDCl_3 , 100 MHz).	78
Figura 21. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 11	80
Figura 22. a) ORTEP do composto 12 , com elipsóides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade (CCDC: 1832147) e b) Imagem gerada pelo Mercury® para melhor visualizar o heterociclo	81
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H do composto 7a (400 MHz, CDCl_3).	109
Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7a (150 MHz, CDCl_3).	109
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7b (150 MHz, CDCl_3).	110
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 7b (600 MHz, CDCl_3).	110
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do composto 7c (CDCl_3 , 400 MHz).....	111

Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7c (CDCl_3 , 150 MHz).	111
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do composto 7d (CDCl_3 , 600 MHz).	112
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7d (CDCl_3 , 150 MHz).	112
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H do composto 7e (CDCl_3 , 600 MHz).	113
Figura 32. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7e (CDCl_3 , 150 MHz).	113
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H do composto 7f (CDCl_3 , 600 MHz).	114
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7f (CDCl_3 , 150 MHz).	114
Figura 35. Espectro de RMN de ^1H do composto 7g (CDCl_3 , 400 MHz).	115
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7g (CDCl_3 , 150 MHz).	115
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 7h (400 MHz, CDCl_3).	116
Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7h (150 MHz, CDCl_3).	116
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 7i (400 MHz, CDCl_3).	117
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7i (150 MHz, CDCl_3).	117
Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto 7j (400 MHz, CDCl_3).	118
Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7j (150 MHz, CDCl_3).	118
Figura 43. Espectro de RMN de ^1H do composto 7k (400 MHz, CDCl_3).	119
Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7k (150 MHz, CDCl_3).	119
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto 7l (400 MHz, CDCl_3).	120
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7l (150 MHz, CDCl_3).	120
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto 8b (600 MHz, CDCl_3).	121
Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8b (150 MHz, CDCl_3).	121
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 8c (400 MHz, CDCl_3).	122
Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8c (150 MHz, CDCl_3).	122
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8d (150 MHz, CDCl_3).	123
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto 8d (600 MHz, CDCl_3).	123
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do composto 8e (400 MHz, CDCl_3).	124
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8e (150 MHz, CDCl_3).	124
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 9a (400 MHz, CDCl_3).	125
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9a (150 MHz, CDCl_3).	125
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H do composto 9b (400 MHz, CDCl_3).	126
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9b (150 MHz, CDCl_3).	126
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto 10 (400 MHz, CDCl_3).	127
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 10 (150 MHz, CDCl_3).	127
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (400 MHz, CDCl_3).	128
Figura 62. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 (100 MHz, CDCl_3).	128
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H do composto 12 (400 MHz, CDCl_3).	129
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 12 (150 MHz, CDCl_3).	129
Figura 65. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7a (564 MHz, CDCl_3).	131
Figura 66. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7b (564 MHz, CDCl_3).	131
Figura 67. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7c (564 MHz, CDCl_3).	132
Figura 68. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7d (564 MHz, CDCl_3).	132
Figura 69. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7e (564 MHz, CDCl_3).	133
Figura 70. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7f (564 MHz, CDCl_3).	133

Figura 71. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7g (564 MHz, CDCl_3).....	134
Figura 72. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7h (564 MHz, CDCl_3).	134
Figura 73. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7i (564 MHz, CDCl_3).....	135
Figura 74. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7j (564 MHz, CDCl_3).	135
Figura 75. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7k (564 MHz, CDCl_3).	136
Figura 76. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 7l (564 MHz, CDCl_3).....	136
Figura 77. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 8b (564 MHz, CDCl_3).	137
Figura 78. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 8c (564 MHz, CDCl_3).	137
Figura 79. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 8d (564 MHz, CDCl_3).	138
Figura 81. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 8e (564 MHz, CDCl_3).	138
Figura 80. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 9a (564 MHz, CDCl_3).....	139
Figura 82. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 9b (564 MHz, CDCl_3).	139
Figura 83. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 10 (564 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 84. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 11 (564 MHz, CDCl_3).....	140
Figura 85. Espectro de RMN de ^{19}F do composto 12 (564 MHz, CDCl_3).....	141
Figura 86. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7c	143
Figura 87. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7b	143
Figura 88. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7a	143
Figura 89. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7e	144
Figura 90. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7d	144
Figura 91. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7f	144
Figura 92. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7g	145
Figura 93. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7h	145
Figura 94. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7i	145
Figura 95. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7j	146
Figura 96. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7k	146
Figura 97. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7l	146
Figura 98. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 8a	147
Figura 99. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 8b	147
Figura 100. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 8c	147
Figura 101. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 8e	148
Figura 102. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 9b	148
Figura 103. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 10	148
Figura 104. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 11	149
Figura 105. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 12	149

Lista de Tabelas

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta dissertação.	44
Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 7b	52
Tabela 3. Quantificação relativa dos produtos obtidos nas reações com os diferentes solventes via GC-MS.	54
Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de pirróis com diferentes grupos R (7a – 7f).	55
Tabela 5. Ampliação do escopo para a síntese de <i>N</i> -aril pirróis.	57
Tabela 6. Características físicas e dados de análise elementar dos compostos da série 7.59	
Tabela 7. Preparação de piperazinas <i>N</i> ⁴ -substituídas com <i>N</i> -aril pirróis.	70
Tabela 8. Otimização das condições reacionais para a síntese de 11	73
Tabela 9. Constantes físicas dos compostos 1,4-diazeheterocíclicos <i>N</i> ⁴ -furano substituídos.	75
Tabela 10. Dados de difração de raios-x para o composto 7h	151
Tabela 11. Dados de difração de raios-x para o composto 12	155

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos representam aproximadamente a metade dos compostos orgânicos conhecidos atualmente e sua importância é incontestável, não apenas pela abundância, mas também por possuírem uma gama de aplicações, principalmente no que tange ao uso dessas substâncias como produtos terapêuticos (BALABAN; ONICIU; KATRITZKY, 2004). A ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais (DRUZHININ; BALENKOVA; NENAJDENKO, 2007).

Compostos heterocíclicos contendo átomos de flúor têm ganhado grande atenção de pesquisadores nos últimos anos, uma vez que a inserção de átomos de flúor ou grupamentos fluorados (como o grupo $-CF_3$) em moléculas orgânicas tem mostrado um papel importante, tanto do ponto de vista sintético, atuando como intermediários, quanto do ponto de vista biológico, pois promovem mudanças significativas em suas características físicas e bioquímicas (NIE et al., 2011; PURSER et al., 2008). Dentre as aplicações dessas moléculas fluoradas destacam-se principalmente a preparação de novos agroquímicos e fármacos, o que justifica a necessidade de desenvolver metodologias para síntese de novas substâncias (WIEHN; VINOGRADOVA; TOGNI, 2010).

Dentre as inúmeras classes de heterociclos existentes, destacam-se as piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos por sua vasta gama de aplicações e propriedades biológicas (BONACORSO et al., 1996a; BOURBEAU et al., 2013; HORTON; BOURNE; SMYTHE, 2003; JIANG; CHAN; PARK, 2012; SEIFERT et al., 1990). A Figura 1 apresenta alguns compostos que em sua estrutura apresentam anéis de seis, sete e oito membros. Destaca-se aqui a atividade que alguns destes compostos apresentaram: a) atividade ansiolítica em camundongos, b) antagonista do receptor BRS-3, c) inibidor de malonil-CoA d) efeitos na biossíntese de DNA e proliferação celular.

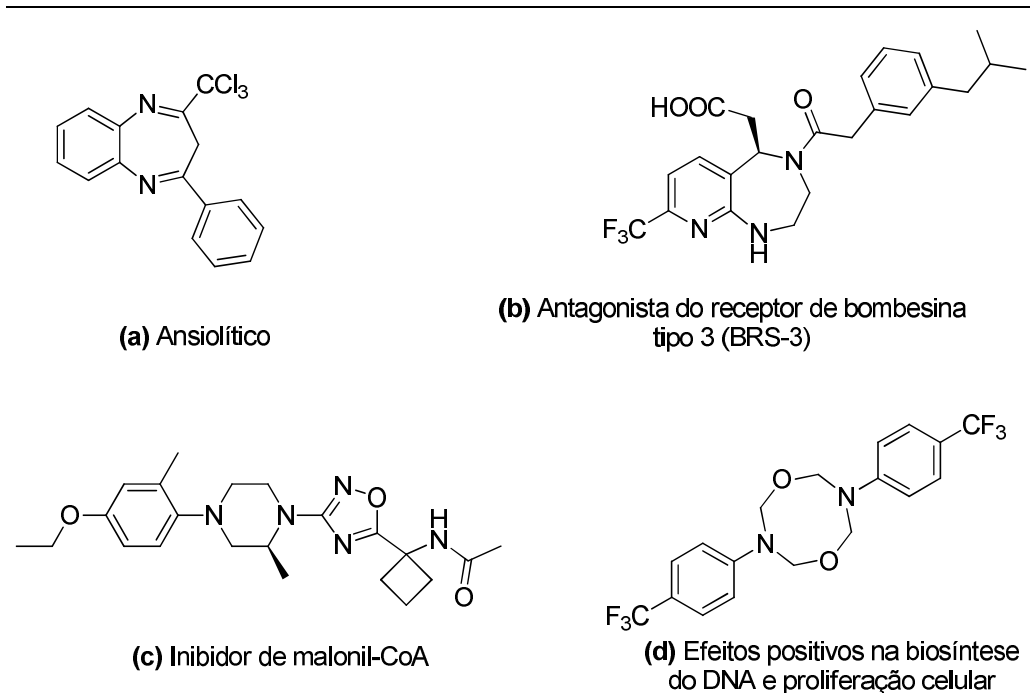


Figura 1. Exemplos selecionados de piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos com atividades farmacológicas.

Anéis heterocíclicos de cinco membros, como pirróis e furanos são amplamente encontrados na natureza como componentes de produtos naturais, e, também como produtos sintéticos que apresentam pronunciadas atividades farmacológicas, sendo, dessa maneira, duas classes de sistemas heterocíclicos muito importantes. (FAN et al., 2008)

Pirróis e furanos substituídos na posição 2 ou 5 são facilmente preparados através de reações de substituição eletrofílica aromática, porém, a síntese desses compostos com substituintes nas posições 3 e 4 é menos acessível. Além disso, pirróis substituídos com grupos doadores de elétrons não são muito estáveis e, devido a isso, há poucos relatos na literatura. A obtenção de pirróis C-substituídos já é extremamente explorada na literatura (DAS; CHOWDHURY; DAMODAR, 2007; MISRA et al., 2007), entretanto, há poucos relatos para a síntese de pirróis N-substituídos (BINDER; KIRSCH, 2006; MINETTO; RAVEGLIA; TADDEI, 2004).

Pirróis trifluorometil substituídos são moléculas alvo de grande interesse para a indústria agroquímica e farmacêutica, como por exemplo o Clorfenapir (Figura 2, a) (FESENKO; SHUTALEV, 2013), Pirrolilmetil crisantemato (Figura 2, b) e o MLTD (Figura 2, c) (CHEN et al., 2008), que atuam, respectivamente como inseticidas e indutor de anestesia geral. Moléculas contendo furanos com o grupo $-CF_3$, por sua vez, são mais raros e, assim, faz-se

necessário o desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes para a preparação desta classe. Porém, furanos com outros tipos de substituição já foram relatados por possuírem atividades contra *Trypanosoma cruzi* (HARTMANN et al., 2017) (Figura 2, d) e antimicrobiana, acentuadamente contra a cepa *Cryptococcus neoformans* (ZANATTA et al., 2007) (Figura 2, e).

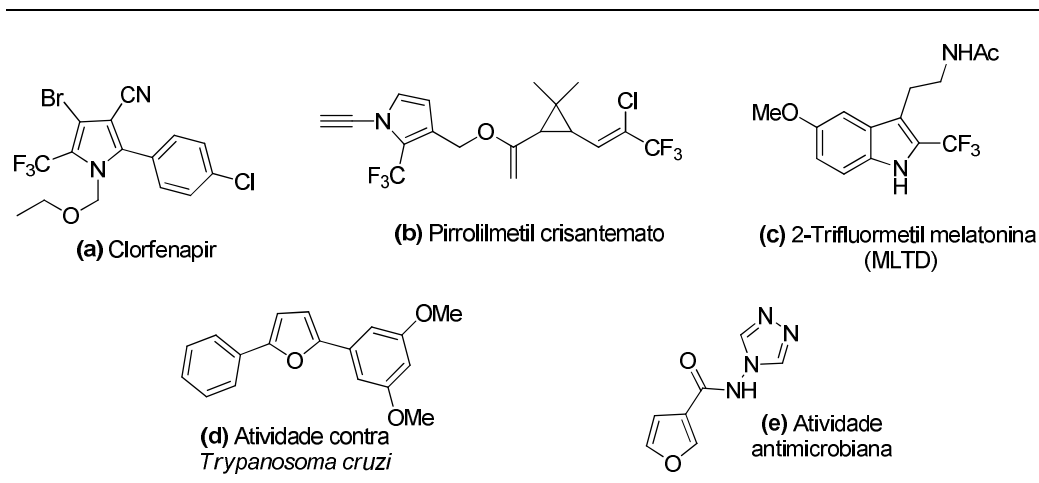


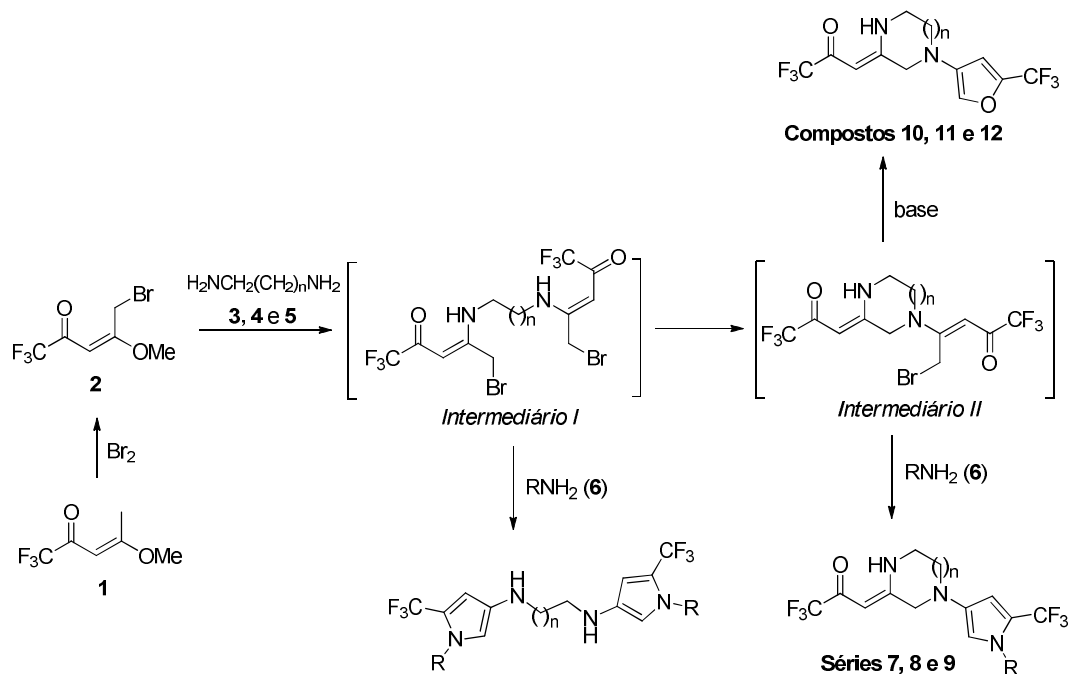
Figura 2. Exemplos selecionados de moléculas contendo pirróis e furanos que possuem atividade biológica.

O potencial sintético de β -alcoxivinil trialometil cetonas como bloco construtor para inúmeros heterociclos vêm sendo explorado nos últimos 30 anos pelos pesquisadores do NUQUIMHE (MARTINS et al., 2004). Recentemente, o produto de bromação alílica dessas cetonas α,β -insaturadas (5-bromo-1,1,1-trifluoro(clo)-4-metoxipent-3-en-2-ona) têm sido utilizado em reações de *N*-alquilação, na síntese de pirazóis, pirróis, pirimidinas, dentre outros (AQUINO et al., 2015, 2017, ZANATTA et al., 2006a, 2009).

Tendo em vista a importância biológica desses heterociclos nitrogenados já citados, e, compostos contendo o grupo $-\text{CF}_3$, este trabalho tem como objetivo central estudar a reatividade de síntese de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona com diaminas primárias alifáticas, visando a síntese de novos heterociclos. Para o desenvolvimento deste estudo sintético (Esquema 1) foram definidos os seguintes objetivos específicos:

1. Estudar a reatividade de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona frente à diaminas primárias alifáticas;
2. Sintetizar uma série inédita de pirróis *N*-substituídos simétricos, através da ciclização de bis-4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-ona com aminas primárias (alifáticas e arílicas);

- Sintetizar uma série inédita de 1,4-diazaciclos (piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos) *N*⁴-pirrolil substituídos, pela reação de ciclocondensação de 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona com aminas primárias (alifáticas e arílicas);
- Sintetizar uma série de 1,4-diazaciclos (piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos) *N*⁴-furanil substituídos, através da ciclocondensação de 4-amino-5-bromo-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona em meio básico.



$n = 1 - 3$.
 $R = \text{alquil, alil, Ar, Bn, fenetil}$.

Esquema 1

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura apresentada a seguir abordará trabalhos publicados pela comunidade científica, com ênfase na síntese de compostos que sejam relevantes para esta dissertação. Para um melhor entendimento, a mesma foi dividida em quatro tópicos:

- Um breve histórico sobre o uso de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas na síntese de heterociclos;
- Metodologias sintéticas para a preparação de 1,4-diazepanos;
- Síntese de piperazinas e 1,4-diazocanos;
- Abordagens sintéticas para pirróis e furanos.

2.1. UM BREVE HISTÓRICO SOBRE O USO DE β -ALCOXIVINIL TRIFLUORMETIL CETONAS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS

A introdução de um grupo $-CF_3$ em compostos orgânicos pode causar mudanças notáveis no que se diz respeito a propriedades químicas, físicas e biológicas. Algumas dessas alterações são: estabilidade metabólica, reatividade seletiva, influência na polaridade e solubilidade da molécula (DRUZHININ; BALENKOVA; NENAJDENKO, 2007; OBINATA; KAWASAKI-TAKASUKA; YAMAZAKI, 2010; ZHU et al., 2010). Devido a isso, compostos trifluormetil substituídos têm despertado nos últimos anos o interesse de pesquisadores na área de química orgânica sintética, química de materiais e química farmacêutica (HAGMANN, 2008).

Nas últimas quatro décadas, vários trabalhos referentes a aplicação de 4-alcóxi-1,1,1-trifluormetil-3-alquen-2-onas (Figura 3), também chamadas de β -alcóxivinil trifluormetil cetonas têm sido reportados, uma vez que esses compostos são blocos construtores para a síntese de heterociclos como pirimidinas, pirimidinonas, isoxazóis, pirazóis, pirróis, entre outros (ANDRADE et al., 2018; AQUINO et al., 2017; BONACORSO et al., 2017; DRUZHININ; BALENKOVA; NENAJDENKO, 2007; KRASOVSKY et al., 2002; MARTINS et al., 2004).

Este sistema α,β -insaturado, análogo aos sistemas 1,3-dicarbonílicos, apresenta uma reatividade diferenciada entre os seus dois centros eletrofílicos (carbonos 2 e 4, carbonílico e

β), assim, conduzindo reações de ciclocondensação com dinucleófilos de forma regioselectiva. Além disso, a presença do grupo -CF₃ adjacente à carbonila aumenta a eletrofilicidade da mesma, devido ao efeito electrón-retirador do grupo trifluormetil.

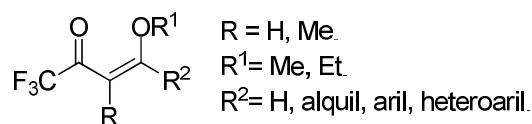
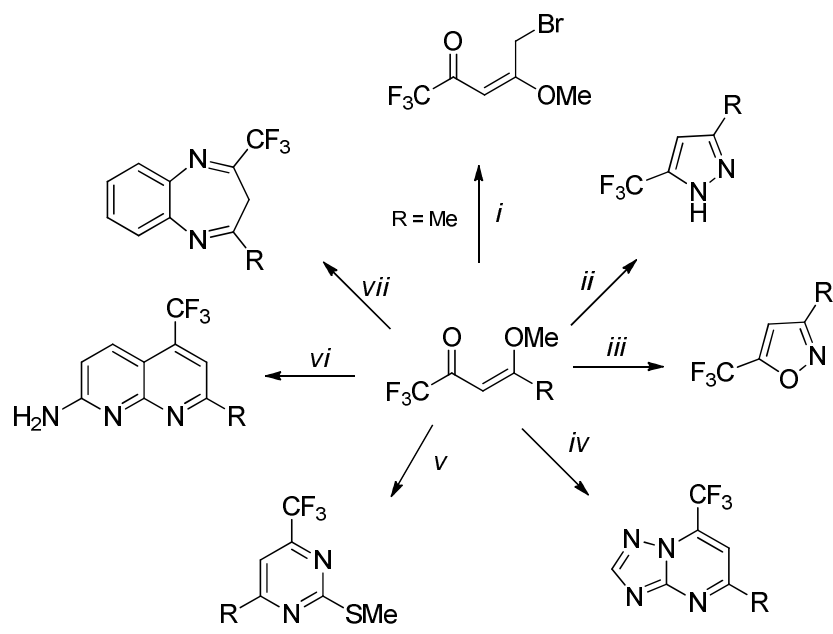


Figura 3. Estrutura geral de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas.

Algumas reações de ciclocondensação que foram exploradas recentemente pelo NUQUIMHE e outros grupos de pesquisa estão apresentadas no Esquema 2. Pode-se observar a versatilidade sintética da enona trifluormetilada na síntese de 1,8-naftiridinas (BONACORSO et al., 2011), pirazóis (ZANATTA et al., 2013), triazolopirimidinas (EMELINA; PETROV, 2009), pirimidinas (DA SILVA et al., 2016), isoxazóis (BONACORSO et al., 2017) e diazepinos (BONACORSO et al., 1996a, 2002).



- i)* Br₂, Py; *ii)* hidrazina, H⁺; *iii)* hidroxilamina *iv)* 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol;
v) tiouréia; *vi)* 2,6-diaminopiridina; *vii)* *o*-fenilenodiamina

Esquema 2.

Apesar dos extensos estudos em reações de ciclondensação com dinucleófilos, a química de 5-alo-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas tem sido menos explorada. Desta maneira, o tratamento de 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona com bromo molecular em diclorometano resulta no produto de bromação alílica (bromo na posição 5, Figura 4), sendo que este composto é um intermediário altamente funcionalizável, que possui grupos reativos que podem ser utilizados em outras etapas de síntese.

A bromação alílica desta enona trifluormetilada foi reportada pela primeira vez em 2001 (GERUS; KACHAROVA; VDOVENKO, 2001; MARTINS et al., 2001), sendo que a técnica foi aperfeiçoada e expandida para a síntese de heterociclos em 2002 (MARTINS et al., 2002). A Figura 4 apresenta a estrutura do derivado bromado, destacando os sítios reativos desta molécula, em vermelho os centros eletrofilicos e em azul, os centros nucleofílicos.

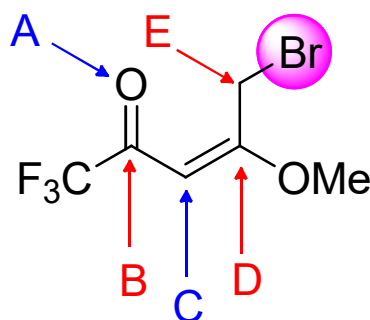


Figura 4. Centros reativos em 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona.

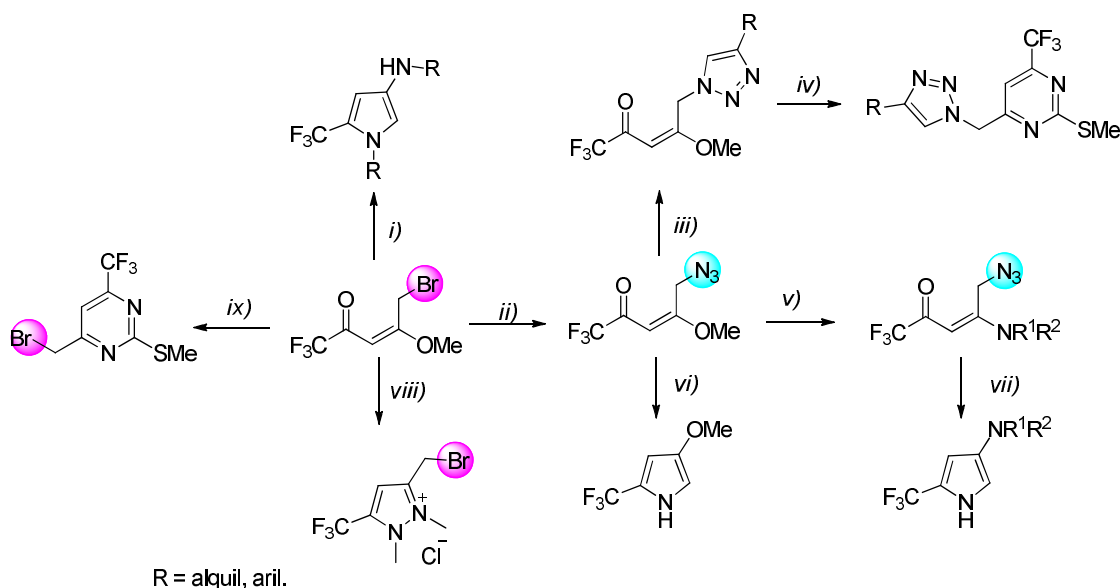
Há poucos relatos de rotas sintéticas visando heterociclos envolvendo a enona trifluormetilada bromada acima destacada, porém, alguns trabalhos foram realizados pelo NUQUIMHE e cabem ser destacados aqui.

A síntese de isoxazóis triclormetilados, o cátion pirazolinium e tiopirimidinas foram conduzidas através de reações de ciclocondensação com hidroxilamina, dimetilhidrazina e 2-metilisotiouréia, respectivamente. Em nenhuma das moléculas foi observada reação no centro eletrofilico CH₂Br, ficando este disponível para reações posteriores, visto a facilidade de converter brometos de alquila em outros grupos funcionais (MARTINS et al., 2002).

Por outro lado, o grupo CH₂Br é facilmente convertido no azido derivado através da reação com NaN₃ em acetona. Dessa maneira, a síntese de 4-amino/metoxi-2-(trifluormetil)-1H-pirróis foi realizada através de ciclocondensações catalisada por fosfinas (PPh₃ e PMe₃) em THF. Os produtos foram obtidos em rendimentos de até 62% (ZANATTA et al., 2006b). A

síntese de pirróis *N*-substituídos foi feita através da reação direta com 2 equivalentes de arilamina em sistema livre de solvente durante 15 min, a 120 °C. Os produtos foram obtidos com alto grau de pureza e rendimentos de até 98% (AQUINO et al., 2015) (Esquema 3).

A versatilidade sintética do grupamento $-N_3$ foi ainda explorada na síntese de bi-heterociclos, onde foi realizada a síntese de 1,2,3-triazóis através da reação de um alcino terminal utilizando $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ como catalisador, em sistema bifásico, durante 12 h. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 72 – 90%. Após esta etapa, o composto foi reagido com sulfato de 2-metilisotiuréia, originando a pirimidina funcionalizada na posição 4 com o heterociclo 1,2,3-triazol com rendimentos de até 78% (Esquema 3) (AQUINO et al., 2017)

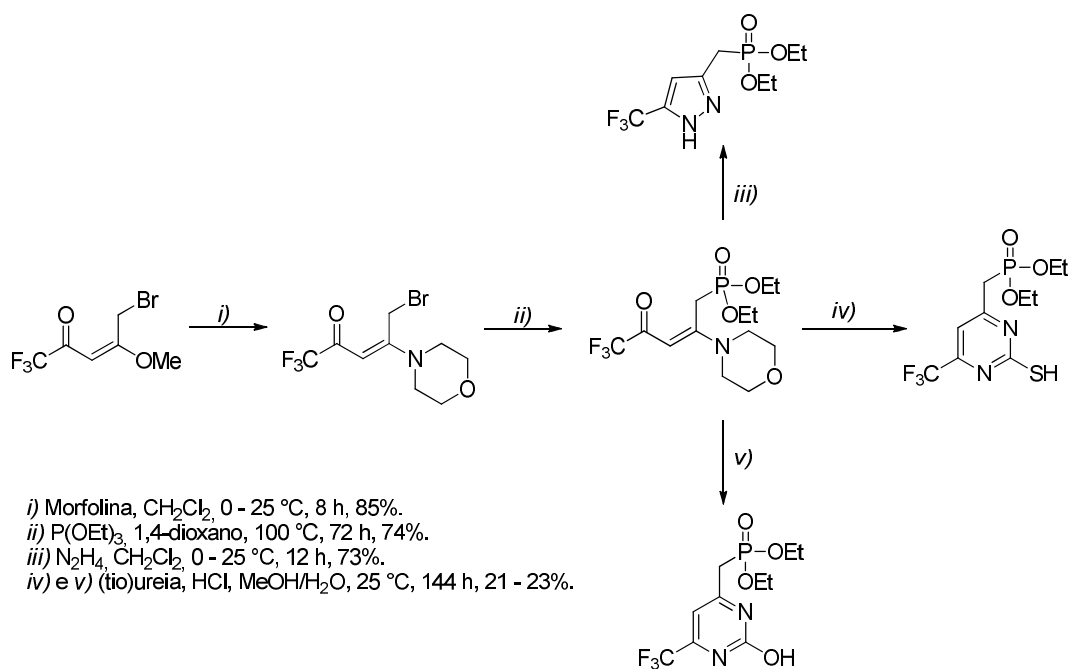


- i) RNH_2 , tubo selado, 120 °C, 15 min, 98%.
 ii) NaN_3 , acetona, 25 °C, 4 h, 75%.
 iii) Alcino, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, ascorbato de sódio, CH_2Cl_2/H_2O , 25 °C, 12 h, 90%.
 iv) 2-metilisotiuréia, Na_2CO_3 , MeOH, 1 h, 78%.
 v) NHR^1R^2 , MeCN, 0 - 25 °C, 1 h, 92%.
 vi) PPh_3 , THF, 25 °C, 8 h, 59%.
 vii) PMe_3 , THF, 25 °C, 8 h, 62%.
 viii) $CH_3NHCH_3 \cdot 2HCl$; EtOH/HCl, refluxo, 12 h, 70%.
 ix) 2-metilisotiuréia, Na_2CO_3 , MeOH, 25 °C 1 h. 80%

Esquema 3.

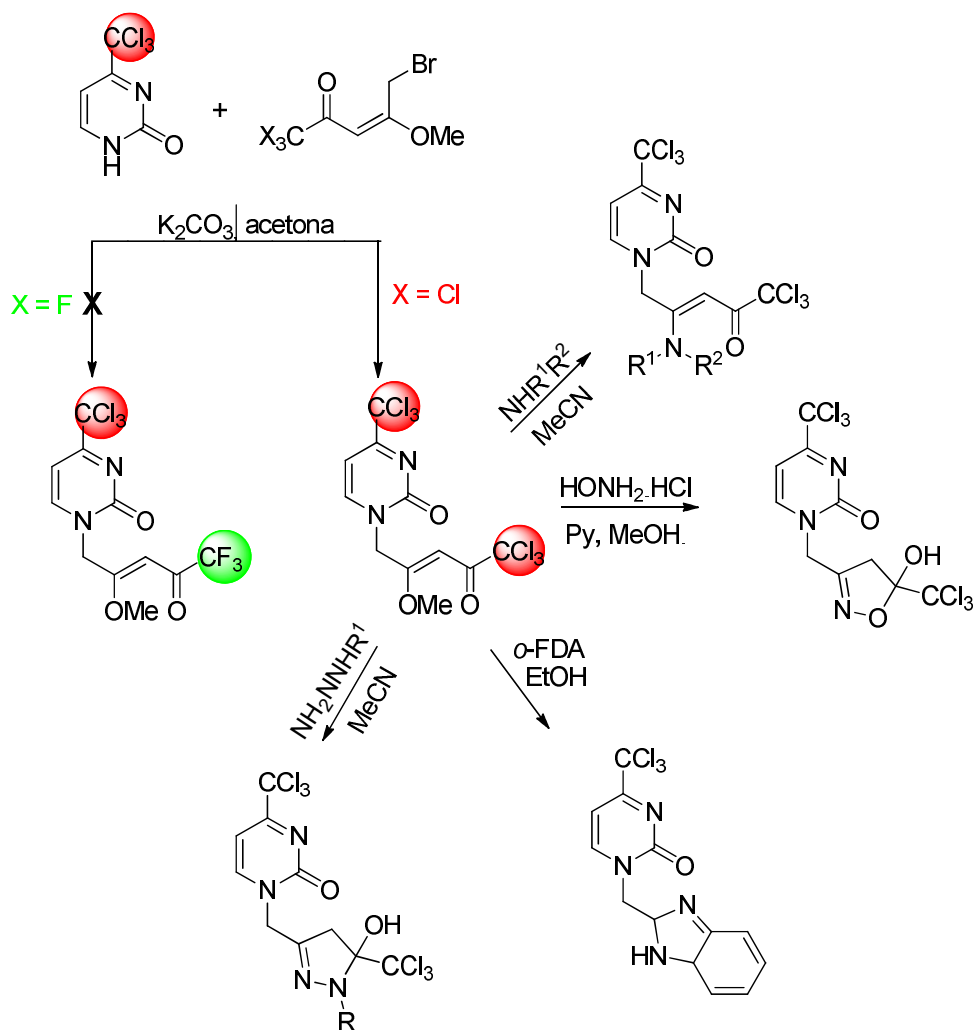
Fosfonatos contendo um núcleo enaminona foram sintetizados a partir da reação de aminação da 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona com morfolina (Esquema 4). Esses compostos foram posteriormente convertidos em heterociclos de cinco (pirazóis) e seis

(pirimidinas) membros contendo os grupos trifluormetil e metilenofosfonato. Os produtos foram obtidos com rendimentos 21 – 74% (TARASENKO et al., 2010).



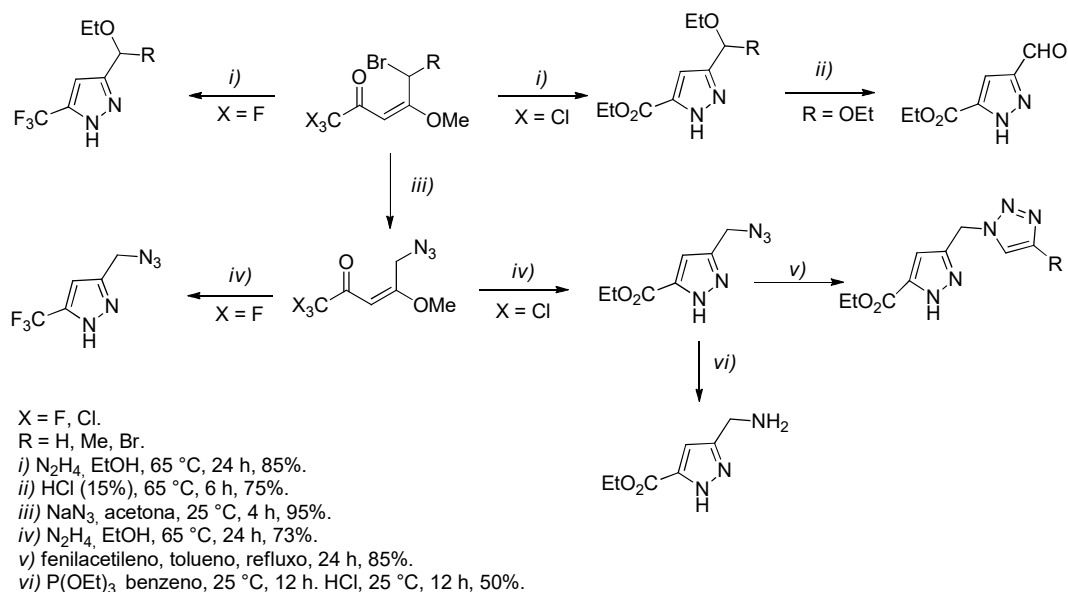
Esquema 4.

As enonas 5-bromo-1,1,1-trifluor(cloro)-4-metoxipent-3-en-2-ona foram utilizadas como agentes alquilantes de pirimidin-2-onas, visando a síntese de nucleosídeos modificados. As reações de *N*-alquilação foram feitas utilizando K₂CO₃ como base, em acetona ou acetonitrila, por 16 h em refluxo. Os autores relatam que com a enona triclorometilada, o produto foi obtido com 60% de rendimento após recristalização, porém, para a enona trifluormetilada foi obtida uma mistura complexa de produtos que não foi possível a purificação por técnicas cromatográficas usuais ou recristalização. Após a obtenção do produto *N*-alquilado, foram realizadas algumas reações com aminas alifáticas, hidroxilamina, hidrazinas e 1,2-fenilendiamina, a fim de funcionalizar as moléculas obtidas, sendo que essas moléculas funcionalizadas foram obtidas com rendimentos 60 – 70%. (Esquema 5) (ZANATTA et al., 2005).



Esquema 5.

A versatilidade sintética de 5-bromo(5,5-dibromo)-1,1,1-trifluor(oro)-4-metoxipent(hex)-3-en-2-onas foi explorada na síntese de pirazóis, através da ciclocondensação dessas cetonas com hidrazina. Quando a enona trifluormetilada foi utilizada como material de partida, foram obtidos 3-etoxietil(azidometil)-5-trifluormetil-1*H*-pirazóis. A enona triclorometilada, por sua vez, forneceu os pirazóis 5-carboxietil substituídos. Além disso, na posição 3 do anel pirazólico, grupos reativos (azido, amino e aldeído) foram estrategicamente colocados, para permitir a funcionalização dessa posição. Os autores prepararam ainda bi-heterociclos a partir da reação de alcinos terminais com o 3-azido-1*H*-pirazol, gerando pirazóis substituídos com 1,2,3-triazóis. Os produtos foram obtidos com até 85% de rendimento (MARTINS et al., 2013).



Esquema 6.

2.2 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA A PREPARAÇÃO DE 1,4-DIAZAHETEROCICLOS

Anéis heterocíclicos contendo átomos de nitrogênio na posição 1 e 4 têm recebido grande atenção nos últimos anos, uma vez que pertencem a uma classe de compostos já conhecida por apresentar propriedades biológicas e farmacológicas (HUANG et al., 2017b). Nesta sessão serão abordadas algumas metodologias para a síntese desses heterociclos de seis, sete e oito membros (Figura 5).

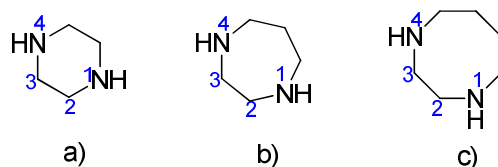


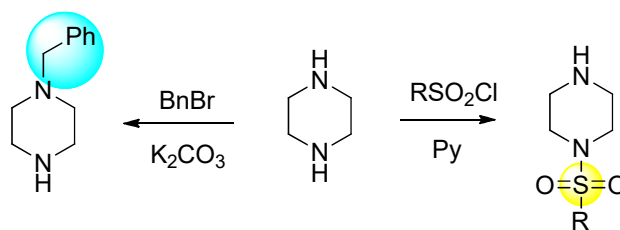
Figura 5. Numeração dos heterociclos a) piperazina, b) 1,4-diazepano e c) 1,4-diazocano.

Estruturas contendo os heterociclos acima destacados foram reportadas por agirem como inibidor de acetilcolinesterase (SCHETINGER et al., 2000), anticonvulsivo (EL-SUBBAGH et al., 2011), ansiolíticos (SANGSHETTI et al., 2017) e anticâncer (XIE et al., 2016). A combinação destes heterociclos com outros núcleos, por exemplo, pirazóis,

pirazolinas e chalconas demonstrou atividades antimalárica, antitripanossoma e antileishmania (INSUASTY et al., 2015).

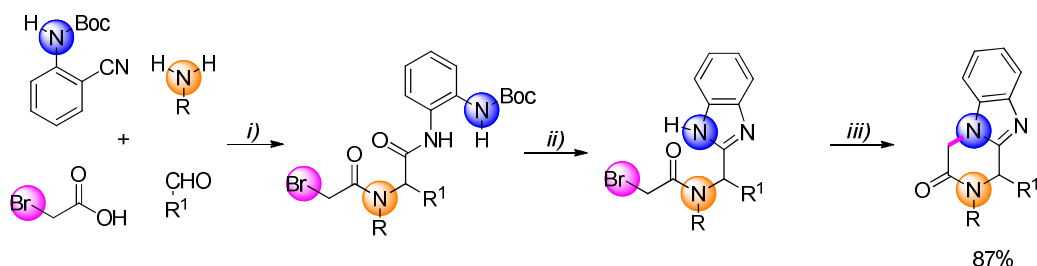
2.2.1 Piperazinas

A síntese de compostos heterocíclicos contendo o núcleo piperazínico (Figura 5, item a) é reportada em números relativamente mais altos do que heterociclos de sete e oito membros, por exemplo. Isso se deve ao fato de que piperazina é um reagente comercial de fácil disponibilidade em laboratórios de síntese orgânica e é bastante versátil sendo que os nitrogênios secundários podem sofrer reações de substituição nucleofílica ou *N*-alquilações facilmente (DEI et al., 2018). Algumas reações de funcionalização do esqueleto piperazínico estão demonstradas no Esquema 7 (TAHA et al., 2017). Desta maneira, neste item serão abordados trabalhos recentes da literatura que focam apenas na construção do núcleo piperazínico.



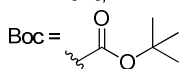
Esquema 7.

Heterociclos fundidos com os núcleos piperazínicos e benzimidazólico foram preparados através de uma reação multicomponente envolvendo anilinas, benzaldeídos, ácido 2-bromoacético e 2-aminobocbenzonitrila. A primeira etapa consiste em adicionar todos os reagentes em metanol e manter em agitação por 16 h a 25 °C. Após esse período, foi adicionado ácido trifluoracético para realizar a desproteção do grupamento amino (NHBoc) em micro-ondas, por 20 min. Finalmente, foi adicionado excesso de di-isopropilamina para promover a ciclização da piperazina (Esquema 7). Os produtos foram obtidos com rendimentos de até 89% (SONG et al., 2015).



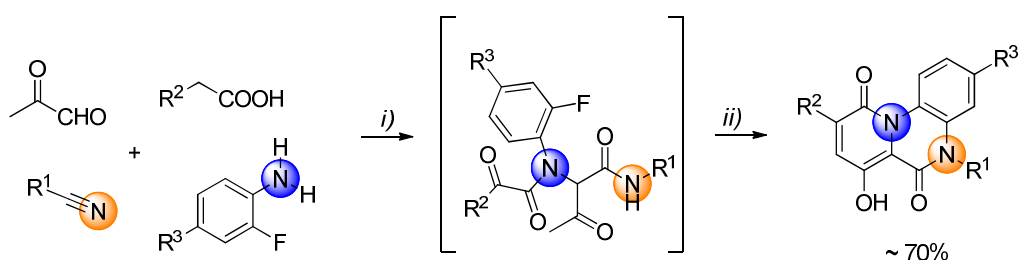
i) MeOH
 ii) TFA, DCE
 iii) base, MW, 20 min.

R = CH₂C₆H₅, 3-CF₃-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, (CH₂)₂C₆H₅, ciclopropil.
 R¹ = C₆H₅, 4-MeO-C₆H₄.



Esquema 7.

Ainda explorando a química de reações *one-pot* ou reações multicomponentes, a síntese de piridoquinoxalinadionas foi feita utilizando aldeídos, um ácido carboxílico, derivados de benzonitrilas e 2-fluoranilinas (reação de Ugi). A primeira etapa é realizada em MeOH, agitada por 16 h. Após isso o solvente é removido e adiciona-se DMF e di-isopropilamina e o sistema é aquecido para promover a reação de substituição nucleofílica aromática (Esquema 8). Os produtos foram obtidos com rendimentos médios de 70%, após purificação por cromatografia em coluna (XU et al., 2013).



i) 16 h, 25 °C, MeOH
 ii) 16 h, 120 °C, DMF

R¹ = 4-MeO-C₆H₅, 2,5-di-Me-C₆H₄, *t*-Bu, *n*-Bu, *i*-Pr.

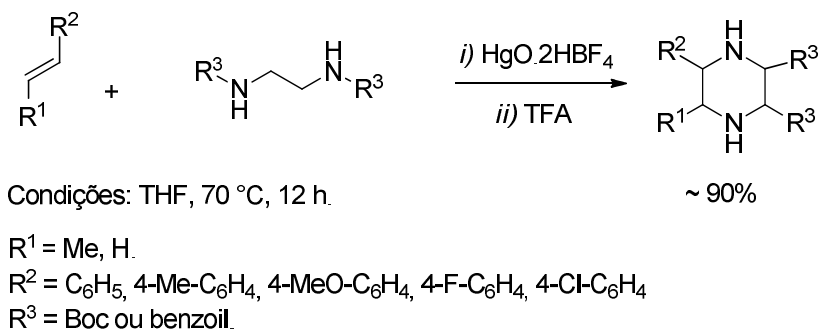
R² = C₆H₅, 2-furil, 2-tienil.

R³ = Cl, Br, H.

Esquema 8.

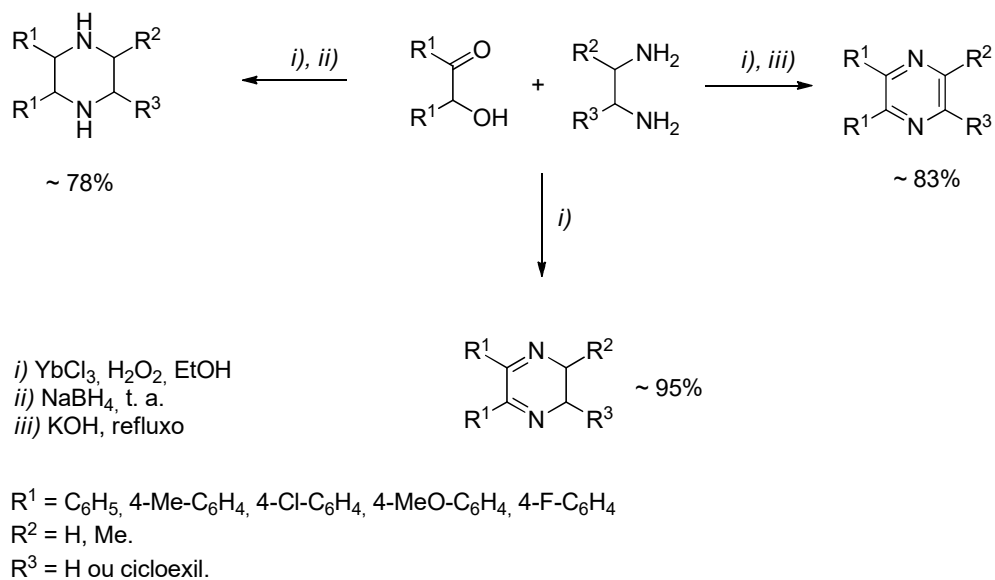
A síntese de piperazinas substituídas foi feita utilizando como catalisador HgO.2BF₄. Os estirenos de partida foram reagidos com diaminas secundárias, em THF, a 70 °C, por 12 h.

O produto cíclico foi obtido com rendimentos de até 90%, após a etapa de desproteção do grupamento amino com ácido trifluoracético e purificação por cromatografia em coluna. Essa metodologia permitiu a síntese de piperazinas substituídas nas posições 2 e 3 do heterociclo (KOUR et al., 2013).



Esquema 9.

A síntese de dihidropirazinas, pirazinas e piperazinas substituídas foi feita *one-pot* sob catálise de diferentes cloretos metálicos (Esquema 10). Os autores empregaram α -hidroxicetonas e diaminas como materiais de partida para a síntese de dihidropirazinas. Apenas controlando as condições reacionais, como por exemplo, utilizando NaBH₄ ou KOH foi possível a síntese da piperazina ou pirazina, respectivamente, em rendimentos de até 83% (FAN; CHEN; QIAN, 2013).

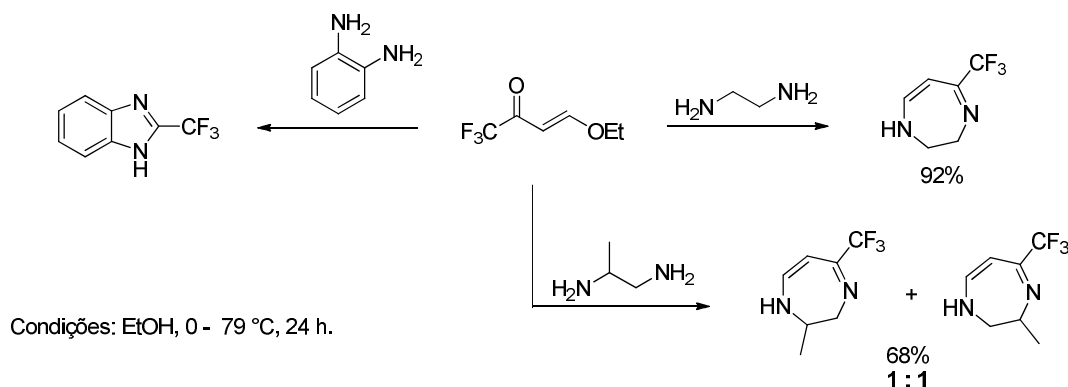


Esquema 10.

2.2.2 1,4-Diazebanos e 1,4-diazocanos

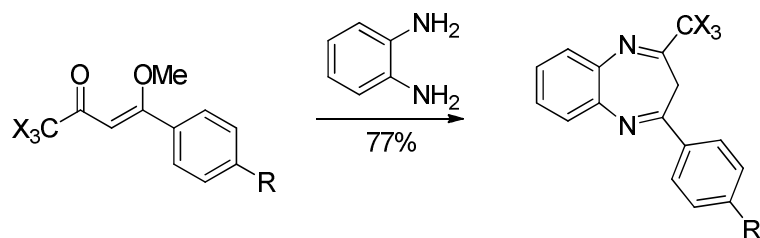
A síntese de 1,4-diazeheterociclos utilizando como precursores enonas trifluormetiladas foi realizada utilizando 1,2-etilenodiamina em etanol como solvente, obtendo o produto cíclico com 92% de rendimento. Já quando 1,2-diaminopropano foi utilizado, foi obtida uma mistura de regioisômeros na proporção 1:1 e o rendimento caiu para 68%. É importante ressaltar que quando os autores utilizaram outras diaminas alifáticas (1,3-diaminopropano e 1,4-diaminobutano) não foi observada a formação do produto cíclico de sete membros (Esquema 11) (ZHU; CHU; WANG, 2000).

Ainda no mesmo trabalho, os autores utilizaram *o*-fenilenodiamina para promover a síntese do 1,4-diazeheterociclo, mas não foi observada a formação do produto desejado. Entretanto, um derivado benzoimidazolínico foi preparado com 74% de rendimento, nas mesmas condições (Esquema 11).



Esquema 11.

A reação de β -metoxivinil trialometil cetonas com *o*-fenilenodiamina foi explorada pelo NUQUIMHE em trabalhos anteriores (Esquema 12). Estes materiais de partida, ao contrário de β -etoxivinil trifluormetil cetona apresentada no Esquema 11, não sofrem a ciclocondensação para formar o derivado benzoimidazolínico devido à presença do substituinte arila na posição 4. Dessa maneira, uma série de 1,4-benzodiazepinas foi preparada, utilizando etanol como solvente a 60 °C por um período reacional de 3 horas. Os produtos foram obtidos com 52 – 79% de rendimento. (BONACORSO et al., 1996b, 2002).



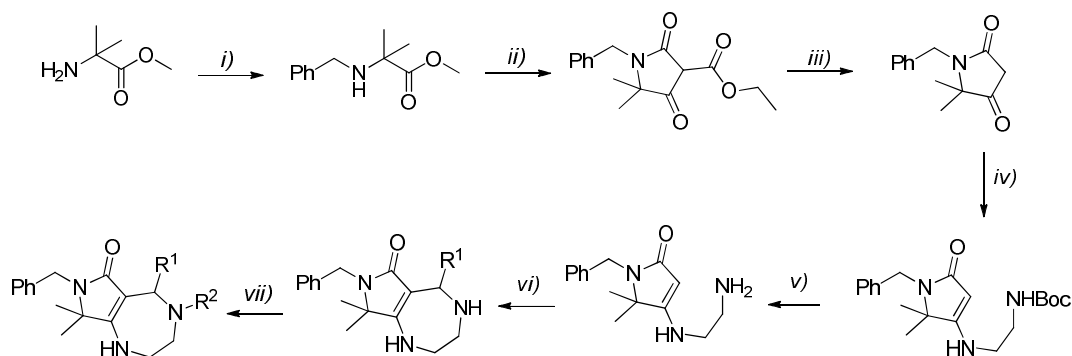
Condições: AcOH, EtOH, 2 - 3 h.

X₃ = F, Cl.

R = H, Me, Br, Cl, OMe, NO₂.

Esquema 12.

A síntese de pirrolodiazepinas fundidas foi realizada através de uma rota sintética extensa, envolvendo reações clássicas da literatura, como por exemplo, adição nucleofílica, seguida de condensação aldólica para ciclização, adição da diamina protegida e desproteção com ácido trifluoracético. A etapa para formação do núcleo 1,4-diazepânico ocorre através da reação do grupo NH₂ livre com aldeídos (Esquema 13). Além de ser uma rota sintética extremamente extensa, trabalhosa e várias etapas de purificação, os produtos finais foram obtidos com rendimentos baixos em sua maioria (15 – 66%) (MALIK et al., 2018).



R¹ = *i*-Pr, furil, ciclopropil

R² = CO(aril/heteroaril/alquil)

i) 1. benzaldeído, Et₃N, THF, 12 h, t. a.; 2. NaBH₄, MeOH, 0 - t. a., 1 h, 98%.

ii) cloreto de etilmalonil, Et₃N, CH₂Cl₂, 6 h, t. a., 60%

iii) AcOH, H₂O, 1 h, 60 °C, 82%

iv) (2-aminoetil)carbamato de *t*-butila, APTS, benzeno, 1 h, 80 °C, 82%

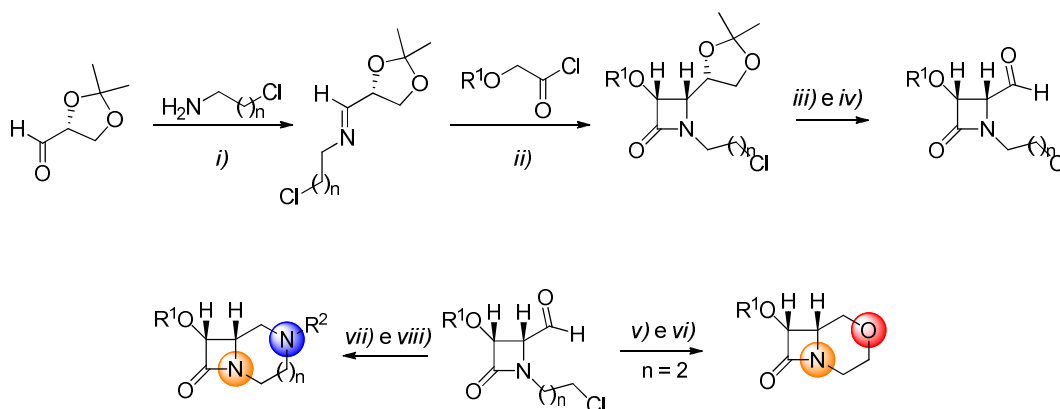
v) TFA, CH₂Cl₂, 1 h, t. a., 92%

vi) R¹CHO, AcOH, EtOH, 12 h, r. t.

vii) R²COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 2 h, 0 °C, 15 - 66%.

Esquema 13.

A síntese assimétrica de azetidinas-2-onas foi feita através de uma rota sintética simples e direta, visando a síntese de β -lactamas fundidas com morfolina, piperazina e 1,4-diazepano (Esquema 14). A preparação do material de partida 4-formil-1-(2- e 3- cloroalquil)azetidina-2-onas foi feita através da preparação da imina clorada, seguida da formação do anel lactâmico, hidrólise do cetil e oxidação com NaIO_4 . Os rendimentos nessas etapas iniciais foram excelentes (86 – 91%). Uma vez preparado o aldeído, o mesmo foi reduzido para o álcool e com o uso de NaH , ciclizado para formar o heterociclo morfolina (25% de rendimento), ou, ainda, reagido com aminas primárias, visando a síntese de piperazinas e 1,4-diazepanos, com rendimentos de 41 – 81% (VAN BRABANDT et al., 2006).



$R^1 = \text{Bn, Ph, Me.}$
 $R^2 = \text{Ail, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Bn}$
 $n = 1, 2.$

i) $\text{Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t. a., 1 h.}$

ii) $\text{Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C} - \text{ t. a., 15 h.}$

iii) $\text{APTS, THF/H}_2\text{O, refluxo, 4 h.}$

iv) $\text{NaIO}_4, \text{ NaHCO}_3, \text{ CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t. a., 2 h.}$

v) $\text{NaBH}_4, \text{ MeOH, refluxo, 1 h.}$

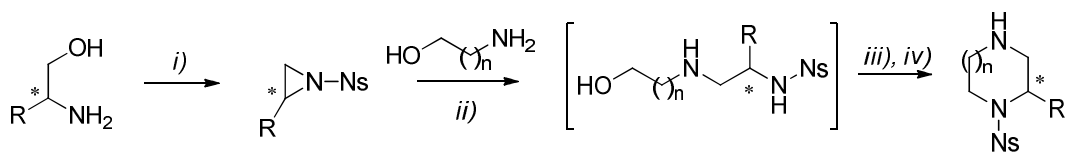
vi) $\text{NaH, tolueno, DMSO, } 100^\circ\text{C, 15 h.}$

vii) $\text{RNH}_2, \text{ CH}_2\text{Cl}_2, \text{ t. a., 1 h.}$

viii) $\text{NaBH}_4, \text{ MeOH, refluxo, 1 - 3 h.}$

Esquema 14.

Aziridinas opticamente ativas foram utilizadas como materiais precursores de piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos (Esquema 15). A reação do aminoálcool de partida com cloreto de 4-nitrobenzenosulfonila permitiu a síntese de aziridinas opticamente ativas. A ruptura do ciclo de três membros foi feita através da reação com o aminoálcool que definirá o tamanho do heterociclo final (6, 7 ou 8 membros). Após isso, é feita a proteção do grupo NH com dicarbonato de di-*t*-butila (Boc)₂ e é ciclizado através da reação de Fukuyama – Mitsunobu, fornecendo os heterociclos finais com bons rendimentos (72 – 89%) (CRESTEY et al., 2009).



$n = 1, 2, 3 \text{ e } 4.$

$R = \text{Bn}, i\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{CHex}, i\text{-Pr}$

i) NsCl, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{piridina}$ (2:1), 4h, KOH (2M).

ii) aminoálcool (15 equiv), DCE, 40°C , 60 min.

iii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_3CN , t. a., 2 - 3 h., Ph_3P , DIAD, t. a., 4 h.

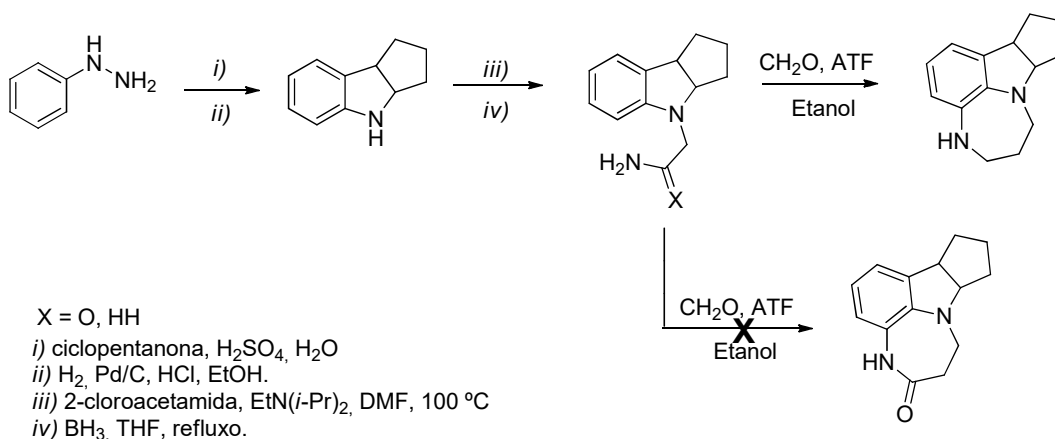
iv) TFA - CH_2Cl_2 (1:1), t. a., 4 h.

NsCl = cloreto de 4-nitrobenzenosulfonila

DIAD = azodicarboxilato de diisopropila

Esquema 15

A reação de Pictet – Spengler promoveu, com sucesso, a síntese do heterociclo 1,4-diazepano fundido com um anel aromático e um núcleo indólico (Esquema 16). A partir de fenilhidrazina, os autores reagiram com ciclopentanona em meio ácido para gerar o indol de partida e, a dupla ligação carbono-carbono foi removida através de hidrogenação catalítica. Foi feita uma *N*-alquilação utilizando 2-cloroacetamida e a reação de Pictet – Spengler (formaldeído em meio ácido), foi realizada. Os autores relatam que somente quando a amida foi reduzida à amina foi observada a ciclização. O produto final pode ser obtido com um rendimento de 84% (WELMAKER; SABALSKI, 2004).



$X = \text{O}, \text{HH}$

i) ciclopentanona, H_2SO_4 , H_2O

ii) H_2 , Pd/C, HCl, EtOH.

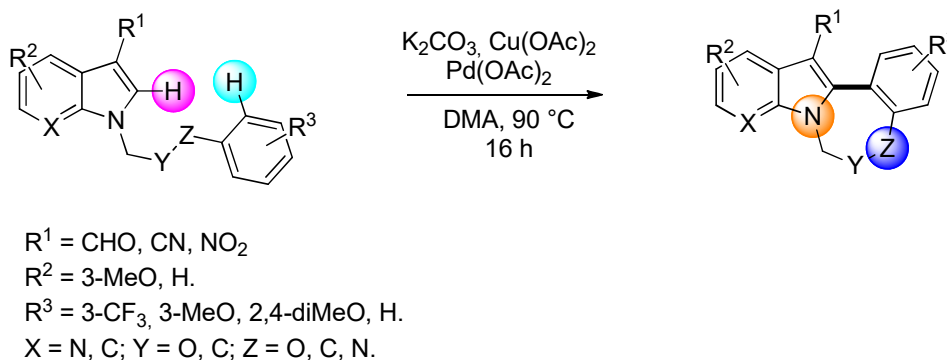
iii) 2-cloroacetamida, $\text{EtN}(i\text{-Pr})_2$, DMF, 100°C

iv) BH_3 , THF, refluxo.

Esquema 16.

Uma estratégia de acoplamento oxidativo de ligações C – H utilizando acetato de paládio (II) e cobre (II) foi utilizada para a síntese de heterociclos de sete e oito membros através de

arilação dehidrogenativa. Foi utilizada uma mistura de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10:1) em dimetilacetamida (DMA) a $90\text{ }^\circ\text{C}$, por 16 h. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 51 – 95%, dependendo do tamanho do heterociclo formado, uma vez que anéis de oito membros são, geralmente, os mais difíceis, dentro dos anéis de tamanho médio, de formar. Isto é devido à torções que são energeticamente desfavoráveis que o anel sofre durante sua formação (ILLUMINATI; MANDOLINI, 1981; PINTORI; GREANEY, 2011).



Esquema 17.

2.3 SÍNTESE DE PIRRÓIS

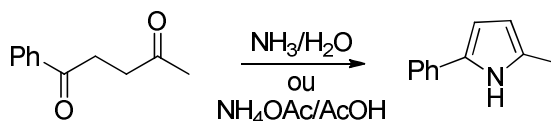
Os pirróis constituem uma importante classe de compostos heteroaromáticos, pois são estruturas presentes em inúmeros produtos naturais (YOUNG; THORNTON; THOMPSON, 2010), produtos farmacêuticos (BIAVA et al., 2008), materiais funcionais (CURRAN; GRIMSHAW; PERERA, 1991), além de servir como precursores na síntese de moléculas bioativas (FAN et al., 2008). Por ser um bloco construtor tão versátil, inúmeras metodologias para a síntese de pirróis têm sido desenvolvidas nos últimos anos.

Como maneira clássica de preparação de pirróis têm-se as reações de Paal-Knorr, Hantzsch e Knorr, que vêm sendo estudadas nos últimos anos, com modificações a fim de melhorar o escopo e rendimentos das reações (DITTRICH et al., 2016; HANDY; LAVENDER, 2013; LIU et al., 2018; MINETTO; RAVEGLIA; TADDEI, 2004; PHAN et al., 2012; XU et al., 2018).

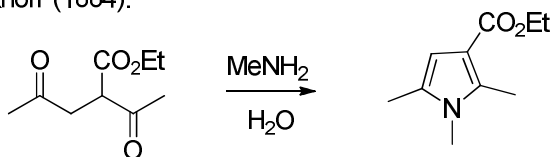
A síntese de Paal-Knorr é o caminho sintético mais conhecido para a preparação de pirróis substituídos. Descrita em 1884, esta rota utiliza compostos do tipo 1,4-dicarbonílicos e amins

primárias ou amônia, sob catálise ácida ou básica (esquema 18). A síntese desses pirróis ocorre via ciclização do tipo (4+1) com ataques sucessivos do nitrogênio ao carbono carbonílico, seguido de desidratação para aromatização do sistema (ESTÉVEZ; VILLACAMPA; MENÉNDEZ, 2010).

Paal (1884):



Knorr (1884):

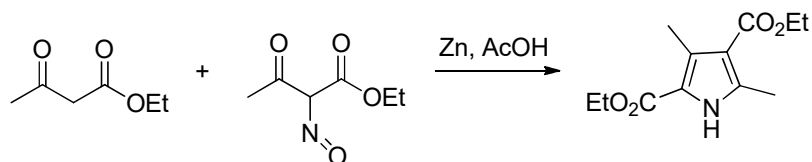


Esquema 18.

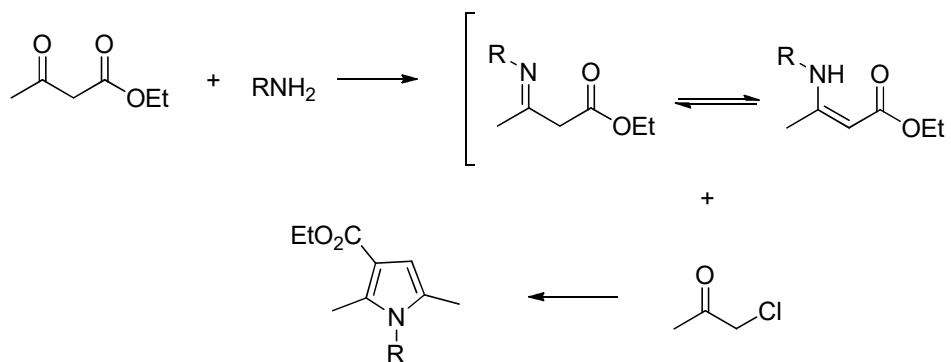
Compostos do tipo 1,3-dicarbonílicos também foram relatados como precursores para pirróis altamente substituídos. Um exemplo, também relatado por Knorr, é a reação de α -nitroso-acetoacetato de etila e acetoacetato de etila em AcOH, com zinco em pó, que gera um pirrol tetrasubstituído (Esquema 19). Nessas condições, o grupo nitro é reduzido, gerando um α -amino- β -cetoéster que reage com acetoacetato de etila, fazendo com que a síntese de Knorr seja um exemplo de ciclização do tipo (3+2) e tem como esquema geral a condensação de uma α -aminocetona e um composto do tipo 1,3-dicarbonílico (CHANDRASHAKER et al., 2012).

Ainda utilizando como exemplo os compostos do tipo 1,3-dicarbonílicos, a síntese de Hantzsch consiste em uma alquilação – ciclocondensação (2+2+1) que ocorre entre uma enamina (formada a partir da reação de uma amina primária), um β -cetoéster e uma α -halocetona ou α -haloaldeído, resulta em anéis pirrólicos conforme demonstrado no Esquema 19 (MOSS; NOWAK, 2012; SAKAI et al., 2017; TRAUTWEIN; SÜSSMUTH; JUNG, 1998).

Síntese de Knorr (1886):



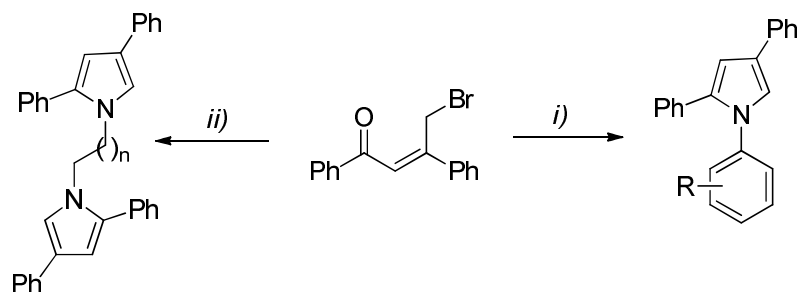
Síntese de Hantzsch (1890):



Esquema 19.

Atualmente muitas metodologias sintéticas estão em constante desenvolvimento para a síntese de pirróis (ANDREOU et al., 2018; SHARMA; PEDDINTI, 2017; SOETA et al., 2017; ZHAO et al., 2017). Alguns outros trabalhos e metodologias podem ser verificados em artigos de revisão publicados nos últimos anos (ESTÉVEZ; VILLACAMPA; MENÉNDEZ, 2010; SETSUNE, 2017; TROFIMOV et al., 2004). A seguir serão apresentadas diferentes metodologias sintéticas de pirróis, que não necessariamente envolvem as rotas sintéticas apresentadas anteriormente, mas estão relacionados com o presente estudo.

Cetonas α,β -insaturadas bromadas na posição alílica já foram reportadas como sendo materiais de partida adequado para a síntese de pirróis (Esquema 20). A reação de 4-bromo-1,3-difenilbut-2-en-1-ona com anilinas substituídas na presença de acetato de sódio sob vigoroso aquecimento promoveu a síntese de *N*-aril pirróis 2,4-substituídos em rendimentos moderados (41 – 70%), sendo que substituintes elétron doadores favoreceram o rendimento. Quando a enona foi reagida com etilenodiamina ou 1,3-diaminopropano, os correspondentes 1,2- e 1,3-di(*N*-pirrolil)alcanos foram preparados (POTIKHA; KOVTUNENKO, 2006).

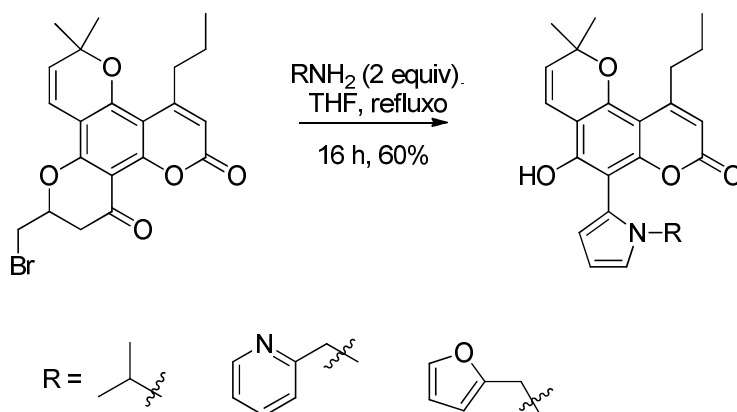


i) anilina, acetato de sódio, 130 °C, 15 min, 41 - 70%
ii) H₂N(CH₂)_nNH₂, acetato de sódio, 130 °C, 1 h, 69 - 71%.

n = 2, 3.
R = H, 4-MeO, 4-Me, 4-Br, 4-CO₂Me, 2-NH₂,
 2-OH, 2-Me, 2-CO₂Me, 2-CN, 3-CO₂H.

Esquema 20.

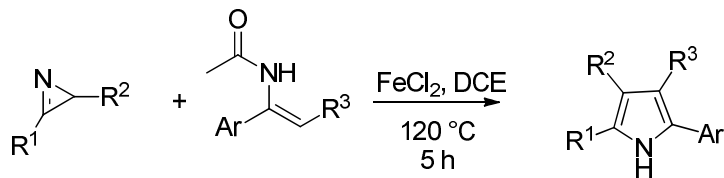
Xue e col. sintetizaram de forma inesperada pirróis *N*-substituídos, os autores relatam que a intenção era fazer uma reação de substituição nucleofílica do bromo pela amina, mas acabou resultando na formação do pirrol quando aminas primárias foram utilizadas (Esquema 21). Esse acontecimento se deve às condições básicas proporcionadas pelas aminas, que favoreceram a ruptura do anel contendo a cetona, gerando uma cetona γ -bromo- α,β -insaturada, que é um excelente precursor para a obtenção de pirróis (XUE et al., 2010)



Esquema 22.

A síntese de pirróis a partir de materiais de partida não tão usuais tais como enamidas e 2*H*-azirinas, foi realizada utilizando catálise de Fe (II) (Esquema 23). Os autores relatam que o

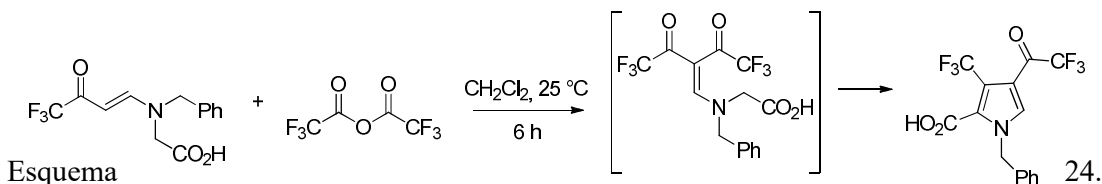
ferro é utilizado para a abertura do ciclo de três membros. A reação é feita *one-pot*, utilizando dicloroetano como solvente, a 120 °C, por 5 h. Os pirróis foram obtidos com até 85% de rendimento nesta metodologia (ZHAO et al., 2018).



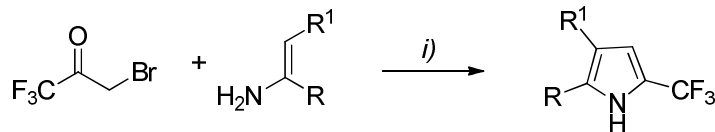
$\text{R}^1 = \text{aril}, \text{R}^2 = \text{aril}, \text{R}^3 = \text{aril}.$

Esquema 23.

β -etoxivinil trifluorometil cetonas já foram reportadas anteriormente como sendo precursores adequados para a síntese de pirróis trifluor-substituídos. O procedimento é baseado na reação da enona com um α -aminoácido, gerando uma β -enaminona. A enaminona é reagida com anidrido trifluoracético, a t. a., em CH_2Cl_2 , e a ciclização intramolecular para a formação do pirrol ocorre espontaneamente (Esquema 24). Desvantagens dessa metodologia são o baixo rendimento do pirrol (43%) e a mesma deve ser feita inteiramente sob atmosfera inerte (ANDREW; MELLOR, 2000).



A síntese regioespecífica de pirróis trifluormetil substituídos foi feita através da reação de Hantzsch modificada, utilizando 3-bromo-1,1,1-trifluorpropanona com enaminas, utilizando com solvente diglima (DGM) ou 1,2-dimetoxietano (DME), em refluxo (Esquema 25). Foram obtidos os pirróis trifluormetilados com rendimentos de até 70% (KAMESWARAN; JIANG, 1997).



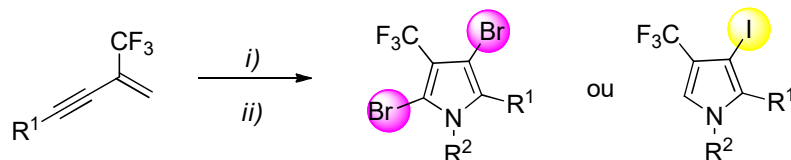
i) DMG ou DME, 87 - 140 °C, 2 - 24 h, 70%.

R = Me, Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄

R¹ = CN, CO₂Me

Esquema 25.

A síntese em cascata de pirróis halogenados foi realizada a partir da reação de 2-trifluormetil-1,3-eninos com aminas primárias, seguida de reação com NXS (X= Br, I) para aromatisção do heterociclo (Esquema 26). A reação é feita *one-pot*, usando MeOH como solvente. A primeira etapa é a hidroaminação intramolecular, seguida de adição de NXS para bromação (iodação) e oxidação para aromatisção do sistema. Os pirróis puderam ser obtidos com rendimentos de até 90% utilizando essa metodologia. Os autores ainda destacam a versatilidade dos pirróis contendo os halogênios frente à reação de Suzuki-Miyaura, para a síntese de pirróis tetrasubstituídos com os quatro substituintes diferentes (HUANG et al., 2017a).



R¹ = Ph

R² = benzil (substituídos), fenetil, heteroaril.

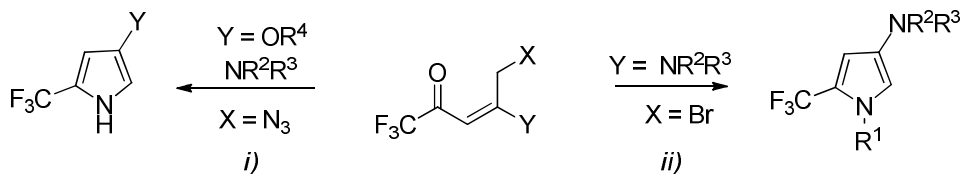
i) RNH₂, MeOH, t. a., 16 h.

ii) NXS, t. a., 5 h.

Esquema 26.

O NUQUIMHE já desenvolveu trabalhos para a formação do núcleo pirrólico derivados de β-alcovinil trifluormetil cetonas bromadas (Esquema 27). A primeira metodologia é através da reação de 5-azido-4-alcóxi(amino)-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-onas com trimetil fosfina, via ciclização intramolecular do tipo aza-Wittig para fornecer *NH*-pirróis. Os pirróis

foram obtidos com rendimentos de até 81%. A segunda metodologia fornece pirróis *N*-substituídos e consiste na reação de 5-bromo-4-amino-1,1,1-trifluorpent-3-en-2-ona com aminas primárias. Nesta metodologia, os pirróis *N*-substituídos foram obtidos com rendimentos de até 88% (AQUINO et al., 2015; ZANATTA et al., 2006b).



$R^1 = \text{Ph, Bu, alil, benzil, fenetil, anilinas.}$

$R^2R^3 = -(\text{CH}_2)_4-, -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-, \text{Me, Et, Bu, } i\text{-Bu.}$

$R^4 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu.}$

i) $\text{Me}_3\text{P, THF, } 0^\circ\text{C - t. a., } 8 \text{ h.}$

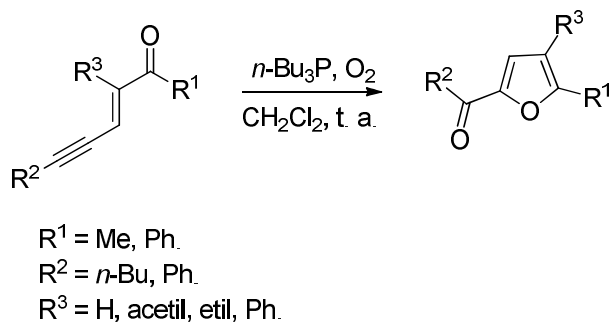
ii) $\text{RNH}_2, \text{ acetato de sódio, THF, refluxo, } 3 \text{ h.}$

Esquema 27.

2.4 SÍNTESE DE FURANOS

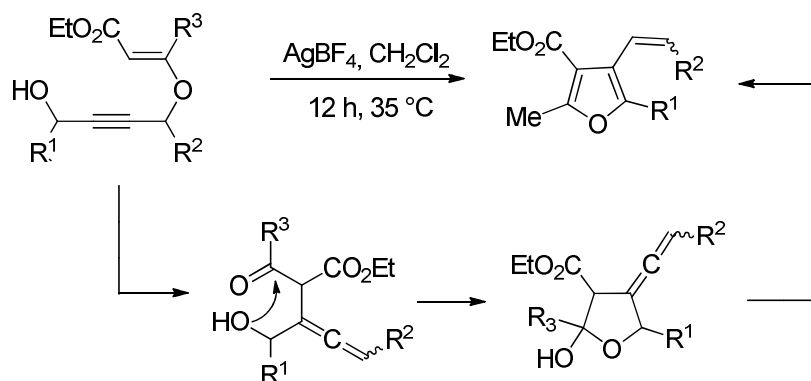
Assim como os pirróis, os furanos fazem parte de compostos heteroaromáticos de cinco membros que são comumente encontrados em muitos produtos naturais (SASTRARUJI et al., 2011), fármacos e outros tipos de substâncias com atividades biológicas (MORTENSEN et al., 2001; ROMAGNOLI et al., 2009). Além disso, furanos em síntese orgânica são importantes blocos construtores de moléculas mais complexas (MONTAGNON; TOFI; VASSILIKOGIANNAKIS, 2008; SCHRÖTER; STOCK; BACH, 2005). Por essas razões, novas metodologias para a síntese desta classe de heterociclos faz-se necessária (CHEN et al., 2017). Serão demonstrados nesta seção avanços sintéticos recentes e algumas metodologias clássicas para a síntese de furanos.

A síntese de 2-acilfuranos foi realizada utilizando inenonas, tributilfosfina e oxigênio molecular (Esquema 28). A reação é feita em CH_2Cl_2 ou DMF em 3 h, sob atmosfera de O_2 . A reação se dá pela adição da fosfina na tripla ligação, gerando o correspondente aleno e ciclizando espontaneamente no furano. O intermediário fosforado é oxidado, resultando no grupamento acil na posição 2 do anel. Os furanos foram obtidos com rendimentos de 25 – 92%, porém o escopo reacional foi não foi muito explorado (XU et al., 2017).



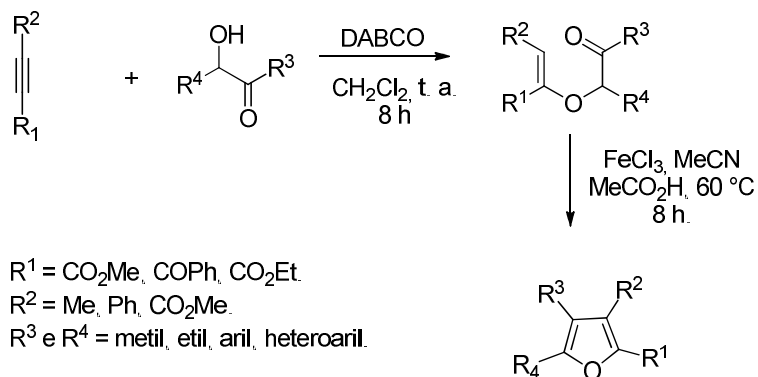
Esquema 28.

Reações de ciclocondensação foram reportadas como sendo uma metodologia adequada para a síntese de furanos altamente substituídos (Esquema 29). Foram utilizados éteres vinílicos propargílicos contendo um grupo hidroxila livre. A utilização de AgBF_4 gera, através de um rearranjo sigmatrópico, a espécie acil-aleno, que através de isomerização das ligações duplas gera o furano, com até 75% de rendimento (PALISSE; KIRSCH, 2014).



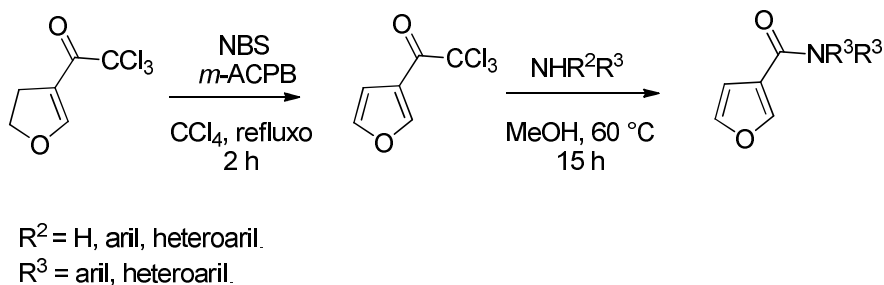
Esquema 29.

Alcinos ativados e α -hidroxicetonas foram utilizados como materiais de partida para a síntese de furanos tetrasubstituídos (Esquema 30). A primeira etapa utiliza DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) em CH_2Cl_2 para a formação do vinil éter e posterior ciclização intramolecular catalisada por Fe (III), em MeCN e meio ácido. Esta metodologia reacional resultou em furanos com rendimentos de 70 – 81%.



Esquema 30.

A síntese de furanos 3-triclorometil e 3-carboxamidas substituídos foi feita utilizando como material de partida uma β -alcoxivinil triclorometil cetona cíclica, derivada do dihidrofurano (Esquema 31). A reação com NBS e ácido *m*-cloroperbenzóico como catalisador deveria promover a síntese de 3-bromo-2,3-dihidrofurano, mas o produto obtido foi o 3-triloroacetil furano. Uma vez obtido o furano, o grupo $-\text{CCl}_3$ foi eliminado via reação halofórmica e substituído por aminas primárias e secundárias, gerando as carboxiamidas com 80 – 97% de rendimento. (ZANATTA et al., 2007).

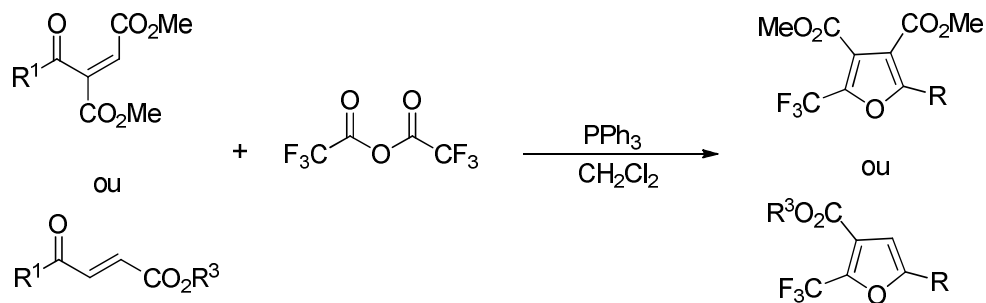


Esquema 31.

Foram encontradas poucas metodologias para a síntese de furanos substituídos com o grupo $-\text{CF}_3$, principalmente os que contém esse grupamento no material de partida principal. Assim, serão relatadas as metodologias encontradas que são significativas para este trabalho.

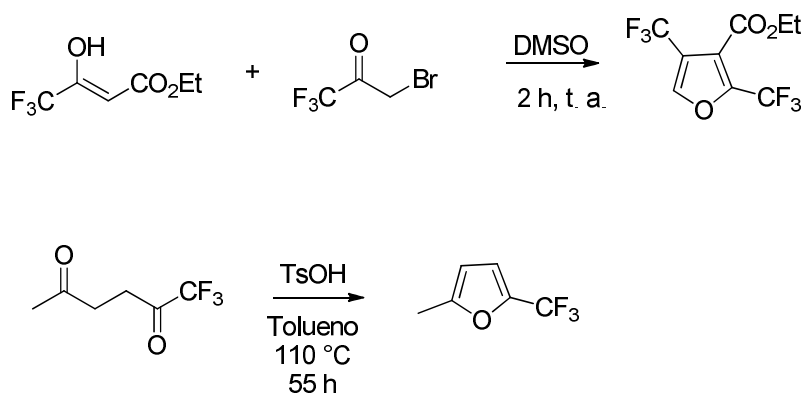
Cetonas α,β -insaturadas têm se mostrado excelentes precursores na síntese de furanos altamente substituídos. 5-Trifluormetilfuranos foram sintetizados a partir da reação em cascata de enonas com anidrido trifluoracético e trifenilfosfina em CH_2Cl_2 (Esquema 32). A reação

ocorre em um minuto, resultando em rendimentos acima de 90% para todos os exemplos, independente do substituinte. Esta é uma metodologia interessante para a síntese de 4-acil-5-trifluormetilfuranos, que são intermediários sintéticos para vários compostos com pronunciadas atividades biológicas e farmacológicas (WANG et al., 2011)



Esquema 32.

Furanos contendo dois grupos $-CF_3$ foram sintetizados através da reação do enolato de 4,4,4-trifluoroacetato de etila com 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona em DMSO, para a preparação de outros exemplos foi utilizada também a reação de Paal-Knorr modificada, utilizando um composto 1,4-dicarbonílico e ácido p-toluenosulfônico (TsOH) em tolueno (Esquema 33). Os compostos foram obtidos com 22 e 44% nas duas metodologias, respectivamente (SMITH et al., 1997).



Esquema 33.

Após demonstrar os principais métodos sintéticos (clássicos e abordagens recentes) para a síntese dos heterociclos abordados nesta dissertação, observa-se que a reatividade de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona é ainda pouco explorada. Analisando a

literatura, não puderam ser encontradas metodologias para a síntese de 1,4-diazaciclos utilizando este ou materiais de partida similares. A síntese de pirróis utilizando este precursor já foi relatada duas vezes conforme demonstrado acima, porém, com metodologias diferentes (AQUINO et al., 2015; ZANATTA et al., 2006b). O heterociclo furano, por sua vez, nunca foi preparado utilizando este precursor.

3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os principais resultados obtidos para este trabalho. A fim de uma melhor organização, este capítulo será dividido em quatro sessões independentes. Em um primeiro momento, será feita a 1) apresentação dos compostos finais, bem como sua nomenclatura e numeração. Posteriormente serão 2) demonstrados os métodos de preparação dos materiais de partida e consecutivamente apresentados e 3) caracterizados os compostos da série contendo 3-amino-5-trifluorometil pirróis *N*-substituídos como grupo substituinte. Finalmente, 4) serão apresentados os compostos contendo os núcleos 3-amino-5-trifluorometil furanos.

3.2 NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

A numeração dos compostos sintetizados e materiais de partida utilizados neste trabalho está representada na Figura 6.

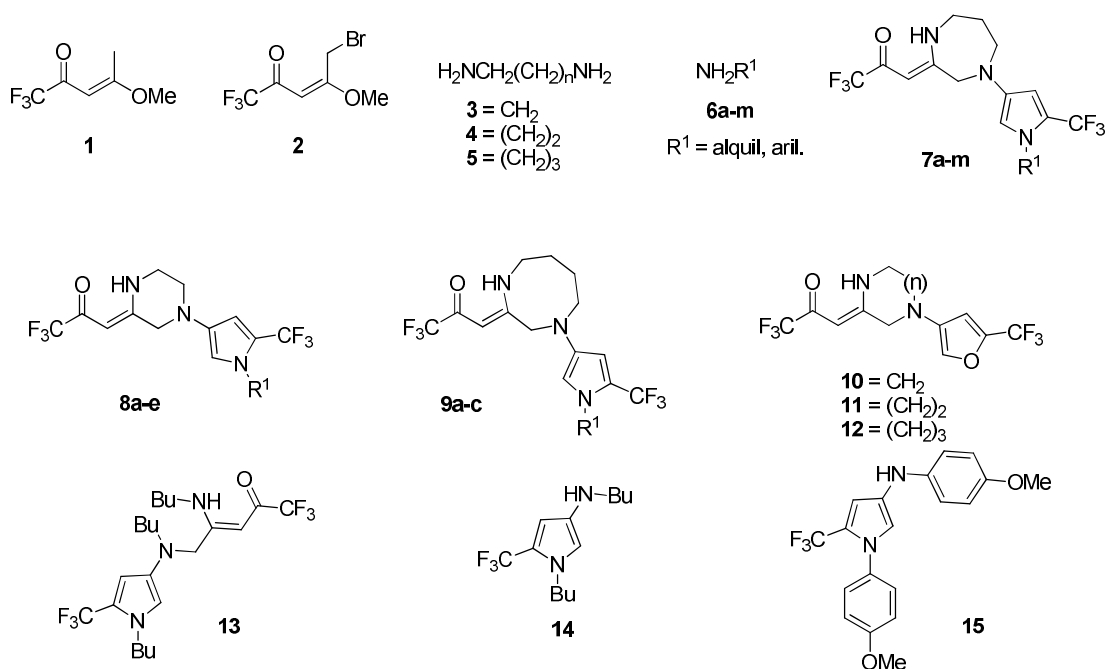


Figura 6. Numeração dos materiais de partida e dos compostos sintetizados.

A nomenclatura adotada para os compostos sintetizados nessa dissertação seguiu a regra de Hantzsch-Widman, que é aceita pela IUPAC e é amplamente utilizada pelo NUQUIMHE. Para compostos contendo dois ou mais anéis heterocíclicos, algumas regras devem ser seguidas. Primeiramente, as moléculas sintetizadas neste trabalho conservaram a função cetona intacta, assim esta é a função principal. Seguindo, deve-se estabelecer o anel principal, que foram definidos a partir dos critérios estabelecidos abaixo:

- i) O anel que possui nitrogênio como componente. No caso, tanto o pirrol quanto o 1,4-diazepano são nitrogenados.
- ii) O anel que possui o maior número de átomos. No caso, este foi o critério de desempate, uma vez que o pirrol tem cinco átomos e os outros 1,4-diazaheterociclos possuem seis, sete e oito membros.

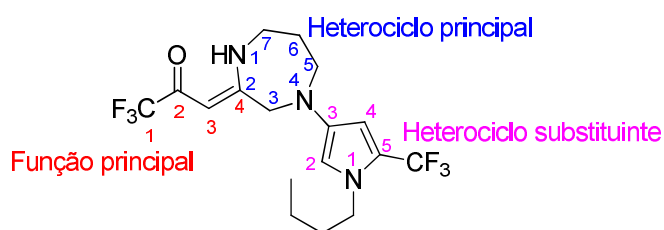
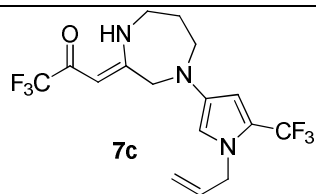


Figura 7. Nomenclatura adotada para os compostos das séries 7 – 11.

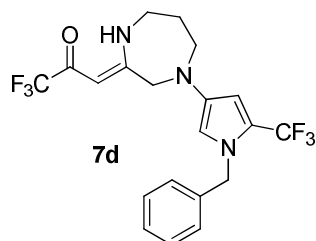
A nomenclatura para todos os compostos sintetizados até agora se encontra na Tabela 1.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados nesta dissertação.

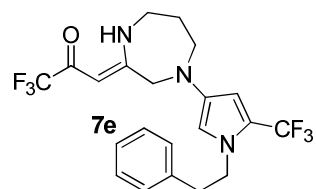
Composto	Nomenclatura
<p>7a</p>	(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-propil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona
<p>7b</p>	(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-butil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



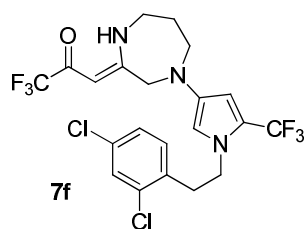
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-allyl-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



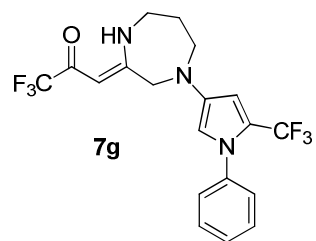
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-benzil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



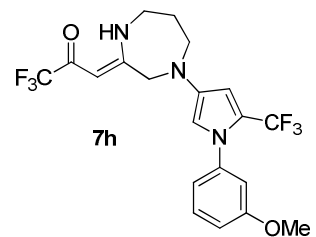
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



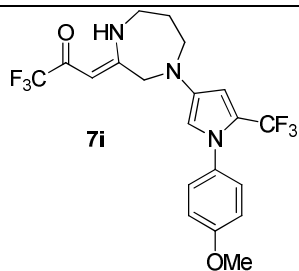
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



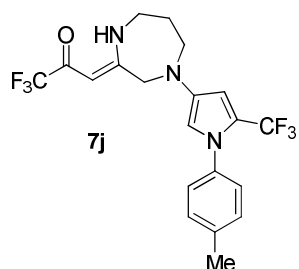
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



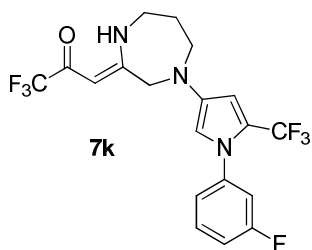
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(3-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



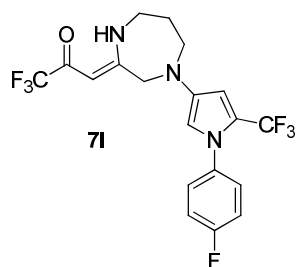
7i (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



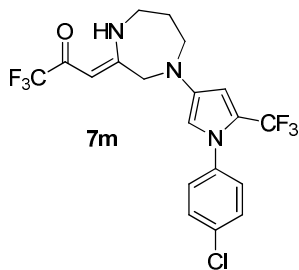
7j (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



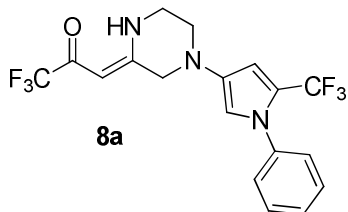
7k (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(3-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



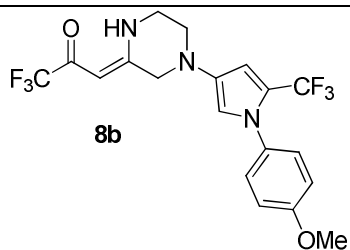
7l (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



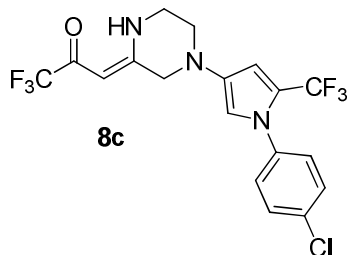
7m (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona



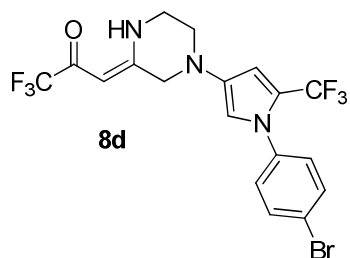
8a (Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



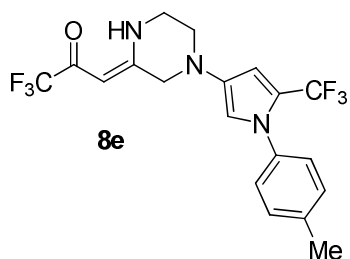
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



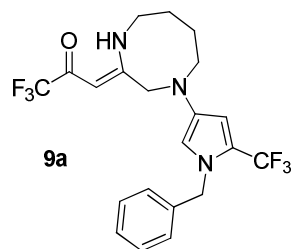
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



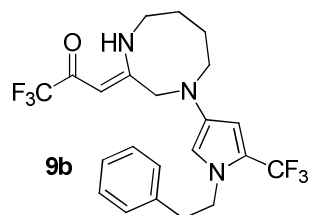
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-bromofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



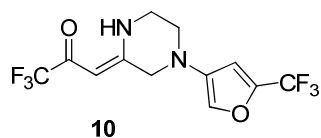
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-(4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



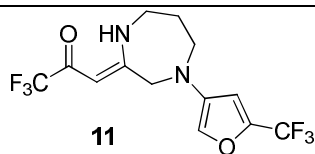
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-benzil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazocan-2-ilideno}propan-2-ona



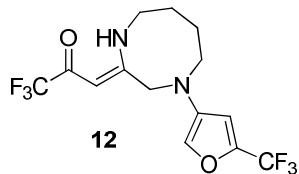
(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazocan-2-ilideno}propan-2-ona



(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[5-(trifluormetil)furan-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona



(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[5-(trifluormetil)furan-3-il]-1,4-diazepan-2-ilideno}propan-2-ona

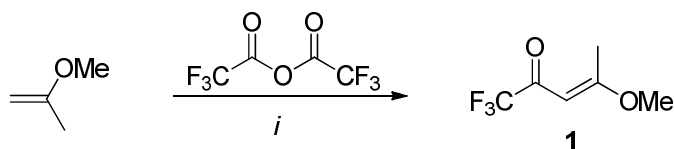


(Z)-1,1,1-trifluor-3-{4-[5-(trifluormetil)furan-3-il]-1,4-diazocan-2-ilideno}propan-2-ona

3.3 SÍNTESE DOS PRECURSORES EMPREGADOS NAS REAÇÕES

3.3.1 Síntese da 1,1,1-trifluor-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (1)

A cetona α,β -insaturada trifluormetilada **1** foi preparada pela reação de acilação do enoléter 2-metóxi-propeno utilizando como agente acilante anidrido trifluoracético sob catálise básica. O procedimento é amplamente descrito na literatura e é utilizada pelo NUQUIMHE desde 1990 (Esquema 34) (BONACORSO et al., 1999; MARTINS et al., 1999).



i: Py, CHCl₃, 0 - 25 °C, 16 h, 80%

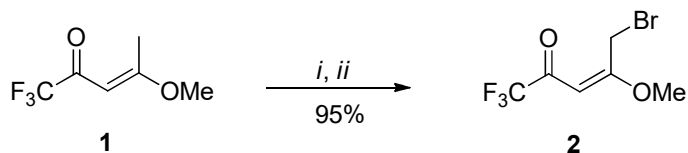
Esquema 34.

Para este procedimento devem ser usados solventes previamente secos e vidrarias livres de umidade. Os produtos foram purificados por destilação à pressão reduzida, fornecendo a enona como um óleo claro e com rendimento de 75 – 80%, sendo que a pureza foi analisada por RMN de ¹H.

3.3.2 Síntese da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona (2)

A enona **2** foi obtida através da reação de bromação da enona **1**. Resumidamente, este composto é preparado através da adição lenta de bromo molecular sob a enona **1** (Esquema 35)

(GERUS; KACHAROVA; VDOVENKO, 2001; MARTINS et al., 2002). O produto foi obtido na forma de um óleo amarelo claro com rendimento de 90 – 95% e pôde ser utilizado sem a necessidade de purificação.



i) Br₂, CH₂Cl₂, 0 - 25 °C, 1 h.
 ii) Py, 0 - 25 °C, 40 min.

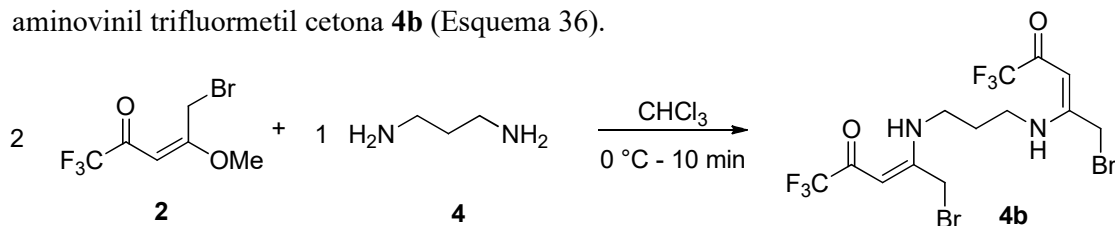
Esquema 35.

Demais materiais de partida (aminas) utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente.

3.4 SÍNTESE DE 1,4-DIAZEPAN-2-ILIDENOS *N'*-PIRROLIL SUBSTITUÍDOS

Inicialmente, foi investigada a reação da enona **2** frente a diamina **4**, devido a possibilidade de formar anéis de sete membros, visto que este esqueleto está presente em uma série de compostos que apresentam propriedades farmacológicas e biológicas, conforme foi abordado na revisão bibliográfica desta dissertação.

A abordagem experimental inicial se baseia em condições descritas na literatura para a preparação de enaminonas, que consiste na adição de uma amina na posição β da enona **2** a 0 °C (AQUINO et al., 2015). Como neste trabalho está sendo proposta a utilização de diaminas foi necessário um estudo da reatividade destes dinucleófilos com a enona **2**, uma vez que há possibilidade de formação de diferentes produtos. Levando em consideração os dois grupamentos amino nucleofílicos, foi estabelecida a proporção estequiométrica de 2 equivalentes da enona **2** para 1 equivalente da diamina **4**, fornecendo como produto a bis-β-aminovinil trifluormetil cetona **4b** (Esquema 36).



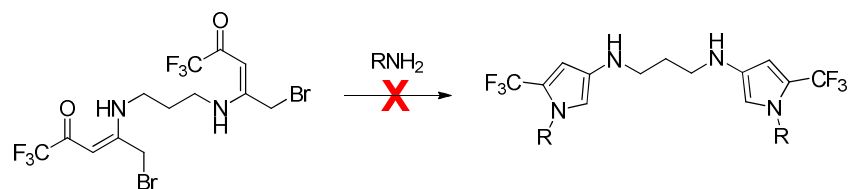
Esquema 36.

Foram realizadas várias tentativas para o isolamento do produto da reação do Esquema 36, porém, o mesmo se mostrou instável, não sendo possível ser caracterizado por técnicas usuais de RMN e GC-MS. Sua visualização só foi possível por CCD, onde foi observado o consumo total da enona **2**. A instabilidade de **4b** sugeriu que a β -enaminona formada é altamente reativa. Isto pode ser decorrente da presença do centro eletrofílico $-\text{CH}_2\text{Br}$, uma vez que os produtos de β -alcoxivinil trialometil cetonas não bromadas na posição 5 quando reagidas com aminas primárias são estáveis, conforme descrito em trabalhos anteriores (MARTINS et al., 2007). Esta instabilidade também já foi relatada em trabalhos anteriores do NUQUIMHE, onde não foi possível o preparo de β -enaminonas derivadas de aminas primárias quando se tem o centro $-\text{CH}_2\text{Br}$ na molécula. A enona **2** neste caso foi utilizada como um *N*-alquilante de pirimidin-2-onas, e, após isso foi possível a preparação das β -enaminonas com aminas primárias. (ZANATTA et al., 2005).

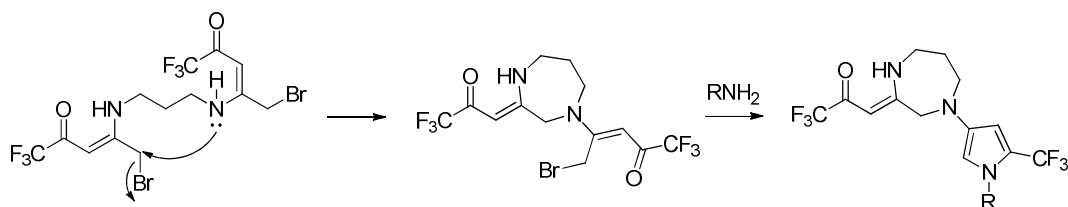
Uma vez que a **4b** é instável, o mesmo foi considerado como um intermediário da reação. Assim, a próxima etapa teria que ser, necessariamente, realizada *in-situ*. Tendo o intermediário formado (**4b**), foi adicionado ao meio um nucleófilo de nitrogênio (butilamina), a fim de preparar pirróis *N*-substituídos simétricos, utilizando metodologia adaptada de (AQUINO et al., 2015). O sistema foi aquecido a refluxo (61 °C) e a reação foi acompanhada por CCD (eluente: CH_2Cl_2), observando o consumo de **4b**. Após uma hora, a mistura reacional foi filtrada sob uma fina camada de sílica com diclorometano. O solvente foi evaporado e o resíduo foi recristalizado utilizando hexano como solvente. O produto final foi obtido como um sólido amarelo.

O produto foi analisado por RMN de ^1H e foram observados os sinais característicos de hidrogênios pirrólicos em 6,09 e 6,23 ppm no, porém, foram observados outros sinais que não indicavam a formação do pirrol simétrico, como a presença acentuada do hidrogênio vinílico em 5,46 ppm e outros multipletos na região de 3 – 4 ppm. Após análises de RMN e GC-MS, foram estabelecidos dois caminhos reacionais (Esquema 37) e concluiu-se que um dos nitrogênios vinílicos prefere atacar o centro $-\text{CH}_2\text{Br}$ da outra parte da molécula. Desta maneira, o composto formado é o produto contendo o núcleo 1,4-diazepânico com um pirrol substituído em *N*⁴ (Esquema 37).

Caminho 1



Caminho 2



Esquema 37.

Foram feitas várias tentativas para a formação do *bis*-pirrol simétrico (caminho 1), porém o ataque nucleofílico acima relatado é espontâneo, e mesmo adicionando o nucleófilo (butilamina) logo após o dinucleófilo (1,3-diaminopropano), não foi observada a formação do mesmo por GC-MS (Figura 8), sugerindo, então, que todo **4b** já se encontra na forma ciclizada quando a butilamina é adicionada ao meio reacional. Excessos de até oito equivalentes de butilamina foram testados para forçar a formação do *bis*-pirrol, porém não foram observados resultados positivos. O tempo de reação entre a enona **2** e o dinucleófilo **4** também foi variado e acompanhado por CCD. Porém, um minuto reacional, a 0 °C, mostrou consumo total da enona.

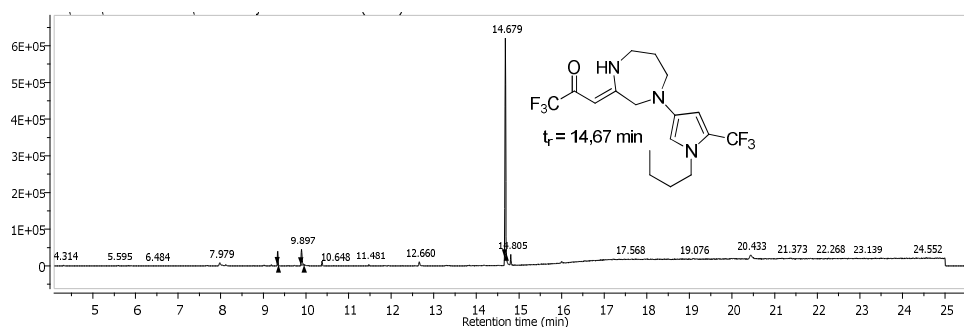


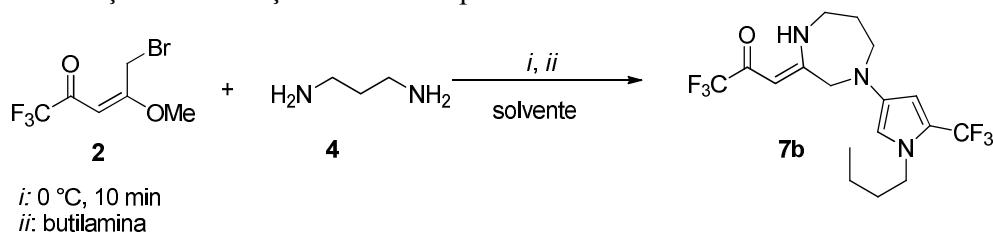
Figura 8. Cromatograma de íons totais de uma alíquota da reação de preparação do composto **7b**.

Tendo conhecimento da complexa reatividade do sistema em questão, foi feita a otimização das condições reacionais para a obtenção do produto cíclico. Foram feitos testes variando o tempo reacional, temperatura, quantidade de amina utilizada e diferentes solventes orgânicos (Tabela 2). Em um primeiro momento, serão apresentados os resultados obtidos

usando a diamina **4**, que mostrou resultados positivos para a preparação de heterociclos de sete membros do tipo 1,4-diazepanos.

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos para os testes de otimização na preparação do composto **7b**. Nas entradas 1 – 4 foram utilizadas diferentes quantidades de butilamina em um tempo reacional de 1 h (acompanhado por CCD) em refluxo, que já é conhecido que altas temperaturas favorecem as reações de ciclocondensação, especialmente na síntese de pirróis (AQUINO et al., 2015; ZANATTA et al., 2006b).

Tabela 2. Otimização das condições reacionais para a síntese de **7b**.



Entrada	Butilamina (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rendimento isolado (%)
1	1	CHCl ₃	1	Refluxo	^a
2	2	CHCl ₃	1	Refluxo	68
3	4	CHCl ₃	1	Refluxo	27 ^b
4	8	CHCl ₃	1	Refluxo	23 ^b
5	2	CHCl ₃	1	25	^a
6	2	CHCl ₃	0,25	Refluxo	49
7	2	CHCl ₃	0,5	Refluxo	55
8	2	CHCl ₃	2	Refluxo	60
9	2	CHCl ₃	3	Refluxo	67
10	2	THF	1	Refluxo	50
11	2	ACN	1	Refluxo	^b
12	2	EtOH	1	Refluxo	^b
13	2	-	0,25	120	^b

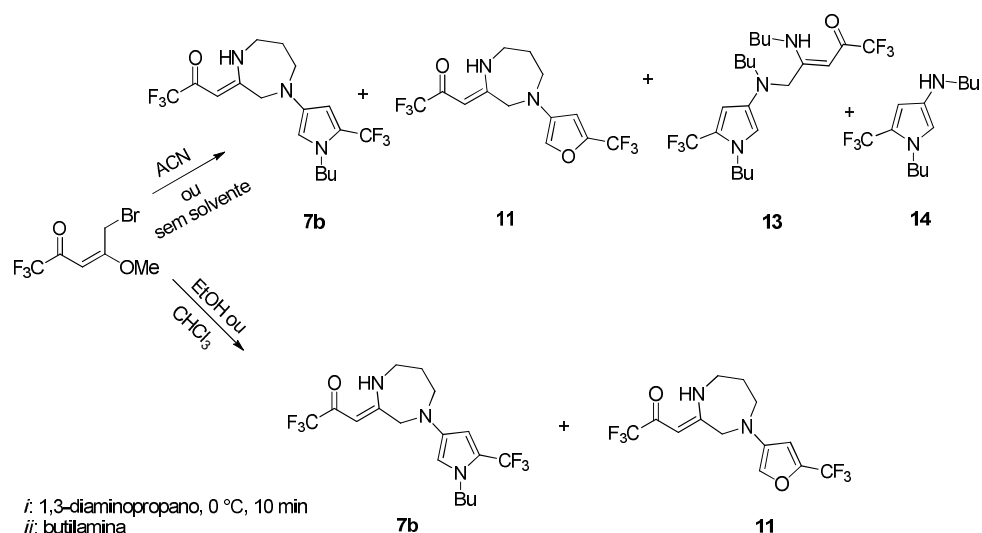
^a muito material de partida presente na CCD. ^b formação de outros produtos que serão discutidos posteriormente.

Condições reacionais: **2** (2 mmol), **4** (1 mmol), butilamina (1 – 8 mmol), solvente (6 mL).

A melhor relação estabelecida foi utilizando 2 mmol de butilamina, sendo um equivalente necessário para promover a ciclização do pirrol e outro para capturar o bromo liberado, formando um sal quaternário de amônio. Excessos de nucleófilo também foram testados (entradas 3 e 4), porém, todos formaram pouco produto de interesse e levaram a produtos de reações catalisadas por base, que serão discutidas adiante. Outras condições, como: utilização de 1 mmol do nucleófilo (entrada 1) ou a reação realizada em temperatura ambiente (entrada 5) mostraram uma baixa formação do produto na CCD. Tempos reacionais mais curtos e longos também foram testados (entradas 6-9), sendo que foi observado um rendimento crescente até 1 hora de reação (entrada 2), se estabilizado após isso (entradas 8 e 9).

O produto **7b** foi purificado através de filtração em gel de sílica (eluente: CH₂Cl₂). Após, o solvente foi removido com o auxílio de um evaporador rotatório e o resíduo foi recristalizado com hexano. O sólido obtido foi filtrado e seco.

Diferentes solventes foram testados a fim de melhorar o rendimento (68%), porém, THF e CHCl₃ foram os únicos que majoritariamente formaram o produto **7b**, sendo que para os outros (acetonitrila, etanol e sem-solvente) foram obtidas misturas complexas de produtos derivados de reações paralelas, que se deve aos vários centros reativos da enona **2** e a diamina **4**. O Esquema 38 representa os produtos identificados por GC-MS quando utilizando acetonitrila, etanol ou em sistema livre de solventes.



Esquema 38. Produtos identificados nas reações utilizando diferentes solventes.

Quando foi utilizado acetonitrila como solvente observou-se a formação do produto esperado (**7b**), porém, também a formação do derivado furano (**11**) e os compostos **13** e **14**. A formação destes se dá possivelmente porque a formação da *bis*-enaminona inicial (**4b**) e posterior ciclização ocorre mais lentamente quando comparado com etanol ou clorofórmio. Assim, quando o nucleófilo em excesso (butilamina) é adicionado ao meio, ele reage com a enona **2** rapidamente, formando os derivados pirrólicos **13** e **14**. A reação em clorofórmio procede da mesma maneira que quando etanol é utilizado, porém são formados os produtos em diferentes quantidades. A Tabela 2 mostra as quantidades de cada produto obtida para cada solvente.

Tabela 3. Quantificação relativa dos produtos obtidos nas reações com os diferentes solventes via GC-MS.

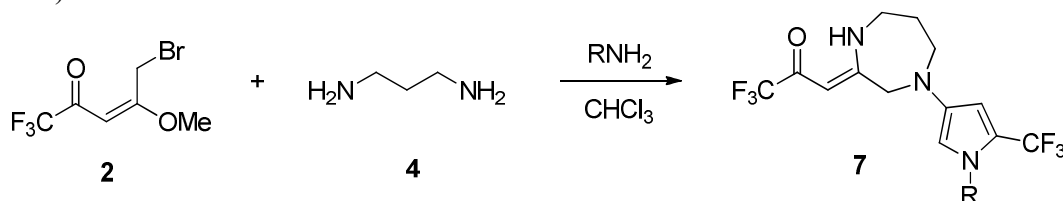
Entrada	Solvente	Produto (%)			
		7b	11	13	14
1	Acetonitrila	45,0	8,7	32,3	14,0
2	Clorofórmio	94,3	1,8	3,9	-
3	Etanol	79,7	20,3	-	-
4	Sem-solvente	52,8	2,0	45,2	-

Condições: **2** (2 mmol), **4** (1mmol), butilamina (2 mmol), solvente (6 mL).

Visando a síntese de **7b** observa-se que os dados da Tabela 3 estão em concordância com os dados da Tabela 2, que mostra um melhor rendimento quando clorofórmio é utilizado como solvente, em detrimento aos outros. Foram investigados alguns outros parâmetros para tentar aumentar o rendimento do produto isolado, tais como: maior tempo reacional e adição de acetato de sódio (AQUINO et al., 2015), porém, não foram obtidos resultados positivos; todos resultaram na formação acentuada dos produtos **13** e **14** em relação ao **7b**. Uma vez que os compostos **13** e **14** encontram-se em fase final de estudos, considerou-se desnecessário desenvolver uma metodologia para a síntese eficiente dos mesmos neste presente trabalho. O produto **11** será posteriormente explorado.

Tendo estabelecida a melhor condição reacional (Tabela 2, entrada 2; Tabela 3, entrada 2) para aminas alifáticas, foram preparados diferentes exemplos variando a amina utilizada para a ciclização do pirrol.

Tabela 4. Variação do escopo reacional para a síntese de pirróis com diferentes grupos R (**7a** – **7f**).



Entrada	R	Rendimento (%) ^a	Produto
1	CH ₂ CH ₂ CH ₃	50	7a
2	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	68	7b
3	CH ₂ CH=CH ₂	70	7c
4	CH ₂ C ₆ H ₅	69	7d
5	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	71	7e
6	CH ₂ CH ₂ (2,4-Cl-C ₆ H ₃)	64	7f
7	4-MeOC ₆ H ₄	27 ^b	c

Condições: **2** (2 mmol), **4** (1 mmol), amina (2 mmol), 6 mL de CHCl₃, refluxo, 1 h. ^aRendimento isolado, ^btempo reacional: 3 h, ^c formação de mistura de subprodutos e queda do rendimento reacional.

Observa-se pela Tabela 4 que os rendimentos dos produtos ficaram entre 50 – 71% quando R = alquil (Entradas 1 – 6), sendo que para estas aminas não foi observada uma correlação de rendimento isolado com o substituinte. Entretanto, quando uma arilamina (4-metoxianilina) foi utilizada, sob as mesmas condições reacionais, havia muito material de partida na análise de CCD e a reação foi mantida por três horas. Ainda assim, o rendimento do produto isolado foi 27%, sendo que foi observada a formação de diversos subprodutos. A Figura 9 apresenta o cromatograma de íons totais para uma alíquota reacional no tempo de três horas.

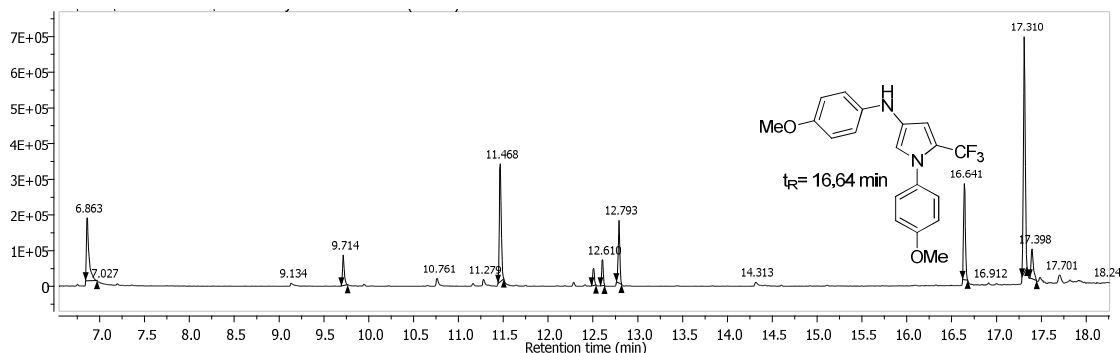
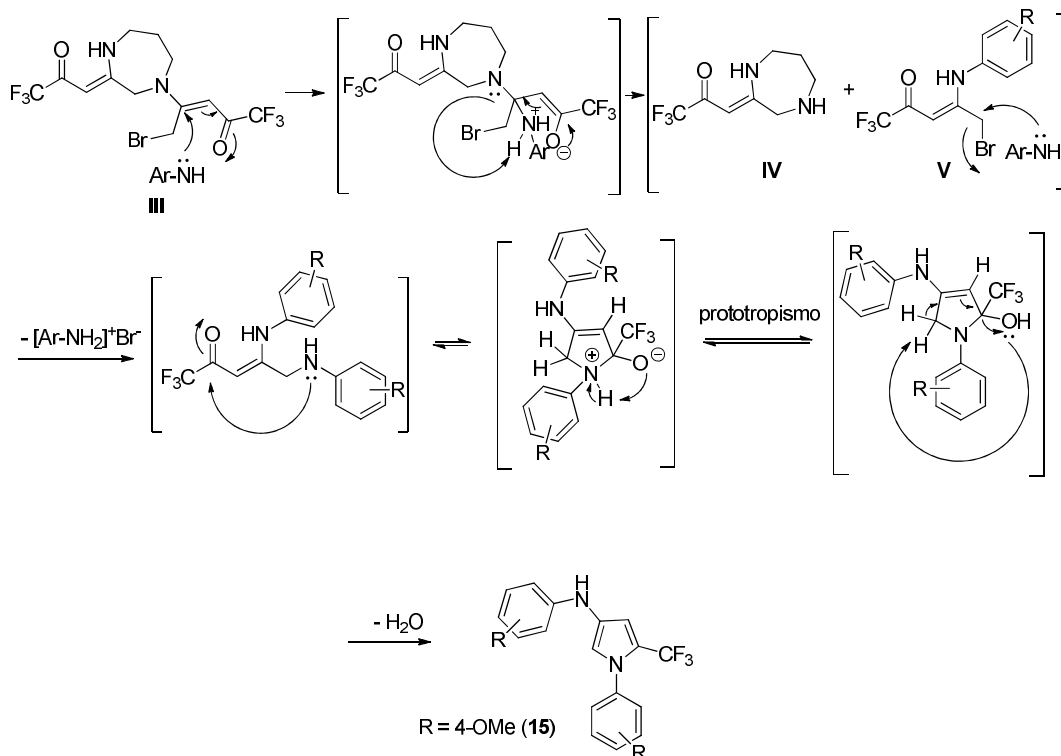


Figura 9. Cromatograma de íons totais de uma alíquota da reação para a formação do produto *N*-aril substituído.

Analisando o cromatograma na Figura 9, observa-se o produto no $t_R = 17,31$ min e alguns outros picos na faixa de 6,8 – 12,2 min, com m/z cujos produtos para este tipo de reação não puderam ser identificados. Entretanto, o pico com $t_R = 16,64$ min com $m/z = 362$ foi identificado como sendo o produto de ciclização direta da enona **2** com 4-metoxianilina. Uma explicação coerente para essa transformação é encontrada analisando um dos intermediários proposto para o mecanismo da reação, partindo-se do intermediário cíclico (Esquema 39).



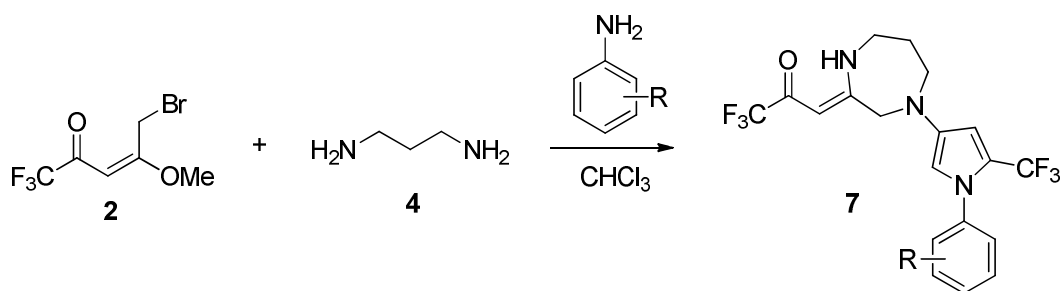
Esquema 39.

A principal diferença entre as aminas alifáticas e arílicas é a quimiosseletividade no curso da reação. As reações com aminas alifáticas foram quimiosseletivas, favorecendo o ataque apenas no centro -CH₂Br (**III**). Quando derivados de anilinas foram utilizados, a diferença de reatividade entre os centros eletrofílicos (posições 4 e 5 da enaminona) se mostrou menos pronunciada, sendo observado o ataque em ambas posições do intermediário **III**. A adição 1,4-conjugada da arilamina resultou na eliminação de **IV** e na geração da enaminona **V**, que, por sua vez, sofre o ataque de outra molécula de arilamina no centro eletrofílico -CH₂Br. Uma evidência do mecanismo proposto para a formação de **11** é o pico com $t_R = 9,71$ min ($m/z = 208$) (Figura 9) que corresponde ao produto de eliminação **IV**.

Visto que a arilamina estava reagindo em ambos centros reativos da molécula, em uma tentativa de superar a formação deste subproduto (**11**) e aumentar o rendimento do produto de interesse, diminuiu-se meio equivalente da arilamina utilizada. No acompanhamento por CCD, uma hora se mostrou insuficiente para as reações com aminas arilaminas (muito material de partida presente), sendo assim, três horas reacionais foram necessárias para promover um aumento significativo no rendimento (52%). Apesar de tempos reacionais maiores que três horas terem sido utilizados, não foi observado um aumento no rendimento isolado, sendo sempre formado, apesar que em menor quantidade, o subproduto **11**.

A partir destes dados, foi ampliado o escopo na síntese dos pirróis *N*-aril substituídos, utilizando diferentes anilinas, conforme mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Ampliação do escopo para a síntese de *N*-aril pirróis.



Entrada	R	Rendimento (%) ^a	Produto
1	C ₆ H ₅	63	7g
2	3-OMe-C ₆ H ₄	65	7h
3	4-OMe-C ₆ H ₄	52	7i
4	4-Me-C ₆ H ₄	48	7j
3	3-F-C ₆ H ₄	56	7k
5	4-F-C ₆ H ₄	50	7l
6	4-Cl-C ₆ H ₄	44	7m

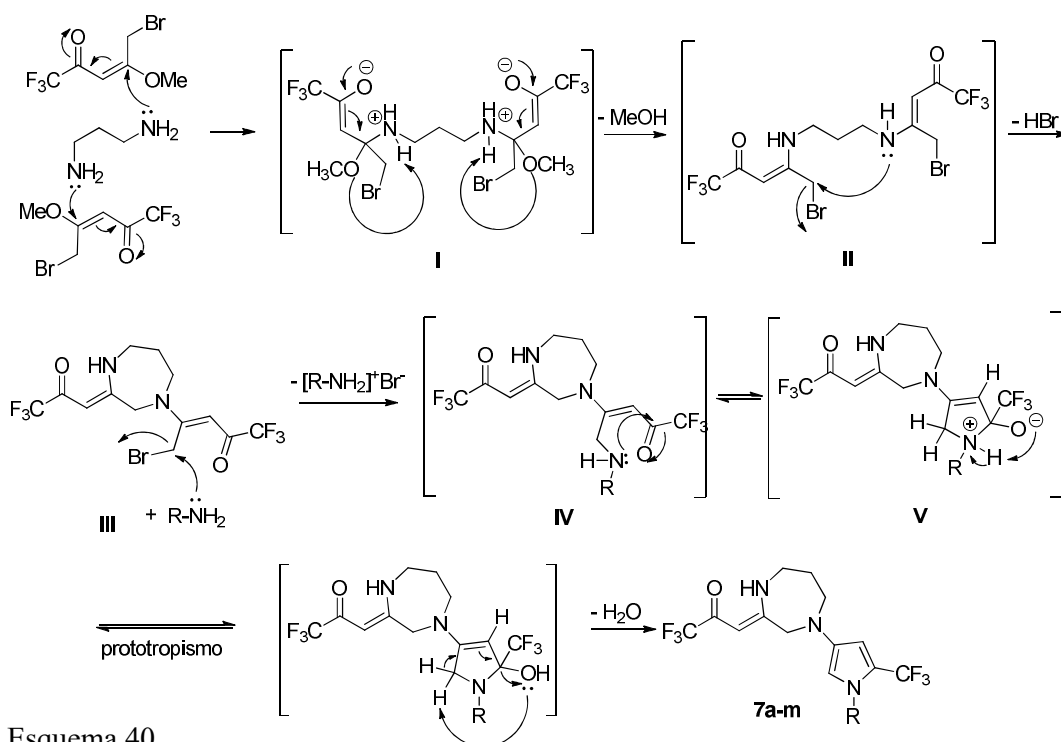
Condições: **2** (2 mmol), **4** (1 mmol), derivados de anilina (1,5 mmol), 6 mL de CHCl₃, 3 h, refluxo. ^a

Rendimento isolado.

A Tabela 5 mostra que houve uma relação pequena entre rendimento do produto isolado e os efeitos eletrônicos dos grupos elétron-doadores e retiradores do anel aromático da amina utilizada. Entretanto, destacam-se os grupos metoxi, que obtiveram até 65% de rendimento e o

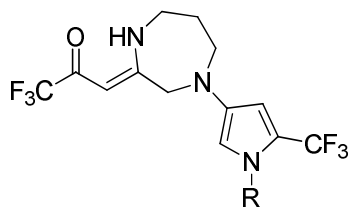
grupo 4-Cl, que obteve 44%. Quando foram utilizados grupos que retiram elétrons mais fortemente, como por ex. 4-NO₂, não foi possível a obtenção do produto final.

A proposta mecanística para a formação dos compostos **7a-m** está apresentado no Esquema 40. Em um primeiro momento ocorre a adição da diamina na posição β de duas moléculas da enona, formando o intermediário **I**, que com a deslocalização de cargas elimina uma molécula de metanol, gerando as *bis*-enaminonas (**II**). O intermediário **II**, por sua vez, sofre um ataque intramolecular do nitrogênio enamínico, liberando HBr e gerando o produto cíclico **III**. A formação do pirrol acontece a partir da reação da enaminona **III**, onde ocorre a reação de substituição nucleofílica alílica da amina ao centro eletrofílico -CH₂Br, ocasionando a eliminação do bromo, que é captado por outra molécula de amina livre no meio. O nitrogênio alílico do intermediário **IV** ataca a carbonila da cetona, realizando a reação de ciclocondensação intramolecular, formando a espécie intermediária **V**, que através de prototropismo e eliminação de uma molécula de água forma os compostos finais **7a-m**.



As características físicas e dados de análise elementar dos compostos **7a-m** se encontram na Tabela 6.

Tabela 6. Características físicas e dados de análise elementar dos compostos da série 7.



Produto	R	Característica física	P.F. (°C)	A. E. (%) Calc./Exp.
7a	(CH ₂) ₂ CH ₃	Sólido bege	109 – 110	C 50,13; H 5,00; N 10,96 C 50,33; H 5,23; N 11,20
7b	(CH ₂) ₃ CH ₃	Sólido amarelo	108 – 109	C 51,38; H 5,33; N 10,57 C 51,24; H 5,23; N 10,88
7c	CH ₂ CH=CH ₂	Sólido amarelo palha	114 – 115	C 50,40; H 4,49; N 11,02 C 49,48; H 4,26; N 10,79
7d	CH ₂ C ₆ H ₅	Sólido amarelo	111 – 113	C 55,69; H 4,44; N 9,74 C 55,31; H 4,16; N 9,48
7e	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Sólido amarelo	105 – 106	C 56,63; H, 4,75; N 9,43 C 56,25; H 4,58; N 9,35
7f	CH ₂ CH ₂ (2,4-Cl-C ₆ H ₃)	Sólido amarelo	123 – 124	C 49,04; H 3,72; N 8,17 C 48,69; H 3,62; N 8,38
7g	C ₆ H ₅	Sólido verde claro	134 – 135	C 54, 68; H 4,11; N 10,07 C 54,42; H 4,01 N 10,25 C 53,69; H 4,28; N 9,39
7h	3-OMe-C ₆ H ₄	Cristais dourados	129 – 130	C 53,48; H 4,38; N 9,30

7i	4-OMe-C ₆ H ₄	Sólido amarelo	130 – 132	C 53,69; H 4,28; N 9,39 C 54,10; H 4,32; N 9,70
7j	4-Me-C ₆ H ₄	Sólido amarelo	131 – 131	C 55,69; H 4,44; N 9,74 C 56,09; H 4,43; N 10,02
7k	3-F-C ₆ H ₄	Sólido verde claro	169 – 170	C 52,42; H 3,70; N 9,65 C 52,03; H 3,74; N 9,47
7l	4-F-C ₆ H ₄	Sólido verde claro	121 – 122	C 52,42; H 3,70; N 9,65 C 52,23; H 3,94; N 9,57
7m	4-Cl-C ₆ H ₄	Sólido amarelo	140 – 141	C 52,42; H 3,70; N 9,65 C ; H ; N ^a

^a em fase de aquisição de dados

3.4.1 Caracterização espectroscópica dos compostos 7a-m

Os pirróis *N*-substituídos contendo o heterociclo de sete membros foram caracterizados por RMN de ¹H, ¹³C, ¹⁹F, espectrometria de massas, análise elementar e difração de raio-X de monocristal. O composto **7b** foi escolhido e numerado para fazer a demonstração geral dos espectros obtido e a elucidação estrutural dos compostos da série 7.

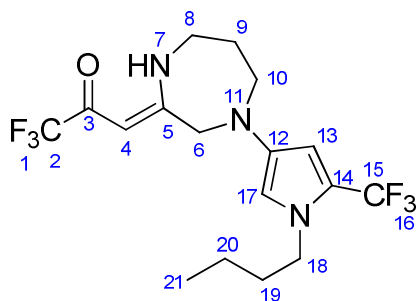


Figura 10. Numeração do composto **7b** para elucidação estrutural.

3.4.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

O espectro de RMN de ^1H do composto **7b** pode ser observado na Figura 11. Na região de campo mais baixo do espectro observam-se alguns sinais característicos como o singlete em 10,96 ppm, referente ao hidrogênio do NH do núcleo 1,4-diazepânico, os hidrogênios 13 e 17 referente ao pirrol em 6,23 e 6,09 ppm, mostrando um $J = 2,3$ Hz e o hidrogênio do alceno (4) em 5,46 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios 6, 8 e 10 do heterociclo de sete membros apresentaram-se na região de 3,4 – 3,9 ppm, por sofrerem desblindagem pelos átomos de nitrogênio. O metileno 9 pode ser observado em 1,86 ppm como um quinteto. Os sinais em campo mais alto são referentes à butila.

Para uma correta atribuição dos hidrogênios 9 e 19, que se mostraram como quintetos de deslocamento químico próximo, foi necessário um experimento bidimensional de COSY. Analisando os hidrogênios na segunda dimensão observa-se que o quinteto mais blindado acopla com o sexteto e tripleto de campo mais alto, significando que o mesmo pertence à butila.

A estereoquímica obtida (*Z*) foi atribuída em comparação com trabalhos anteriores do NUQUIMHE (BONACORSO et al., 2018), onde o hidrogênio 7 está quelado com a carbonila da cetona e aparece na região de 11 ppm, evidenciando a ligação de hidrogênio.

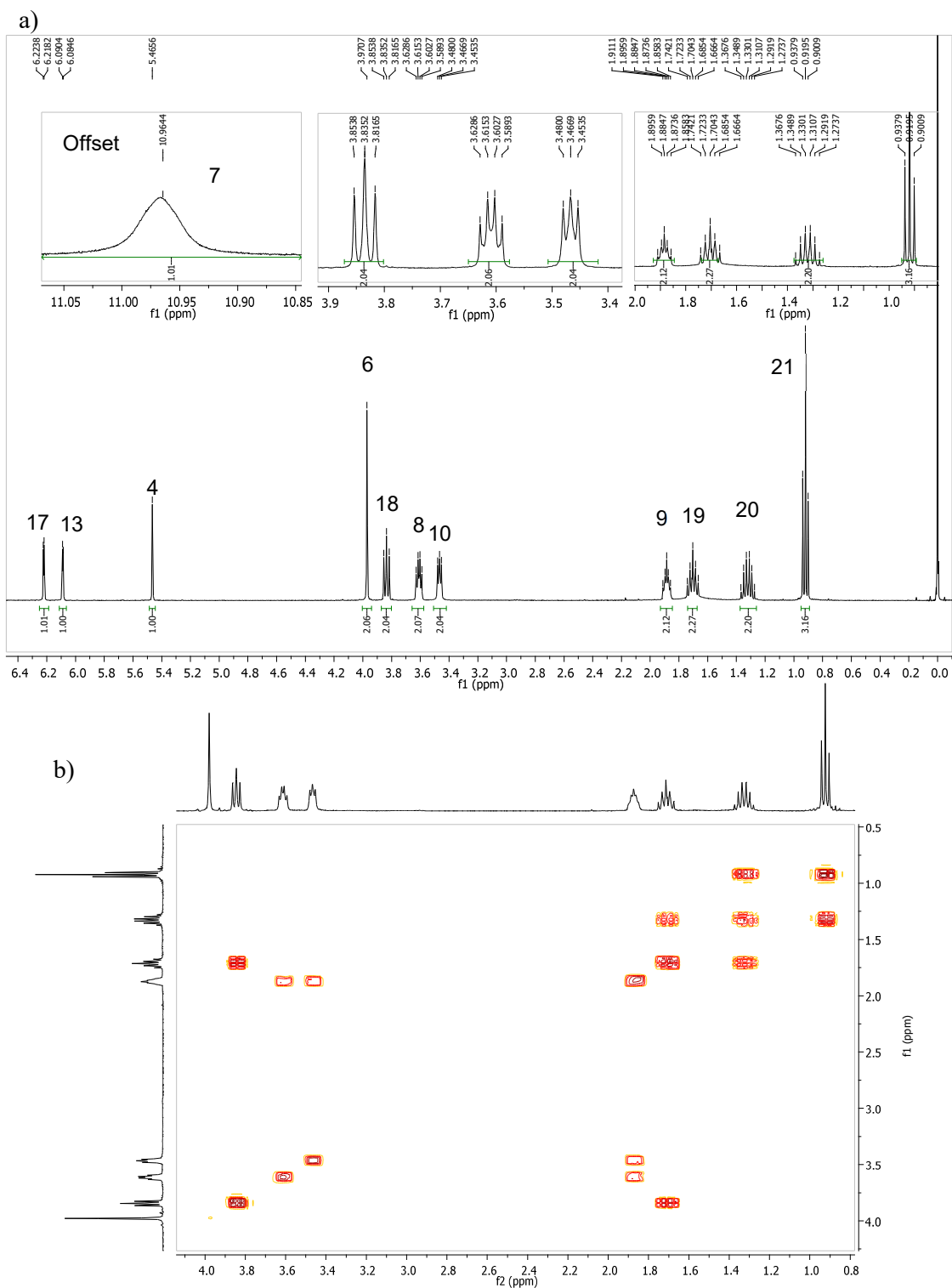


Figura 11. a) Espectro de RMN de ^1H do composto **7b**, b) Espectro de COSY do composto **7b**, com região ampliada de 0,8 – 4 ppm (CDCl_3 , 400 MHz).

Uma vez que há dois grupos $-\text{CF}_3$ presentes na molécula, há um grande desdobramento de sinais que se mostraram próximos e sobrepostos, como por exemplo o acoplamento $^1J_{\text{C-F}}$ dos carbonos 2 e 15 (Figura 12). Para atribuição desses sinais então, foi comparado o deslocamento químico e $^1J_{\text{C-F}}$ da enona **2**, uma vez que há uma semelhança estrutural grande. No espectro de RMN de ^{13}C da enona **2**, observou-se que carbono ligado do grupo trifluormetil aparece em 116,44 ppm com $^1J_{\text{C-F}} = 291$ Hz. Assim, na Figura 12 foi atribuído como carbono 2 o que foi observado em 117,6 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 288$ Hz) e como carbono 15 o localizado em 121,4 ppm ($^1J_{\text{C-F}} = 267$ Hz). Nessa mesma região foi observado o carbono 14 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38$ Hz).

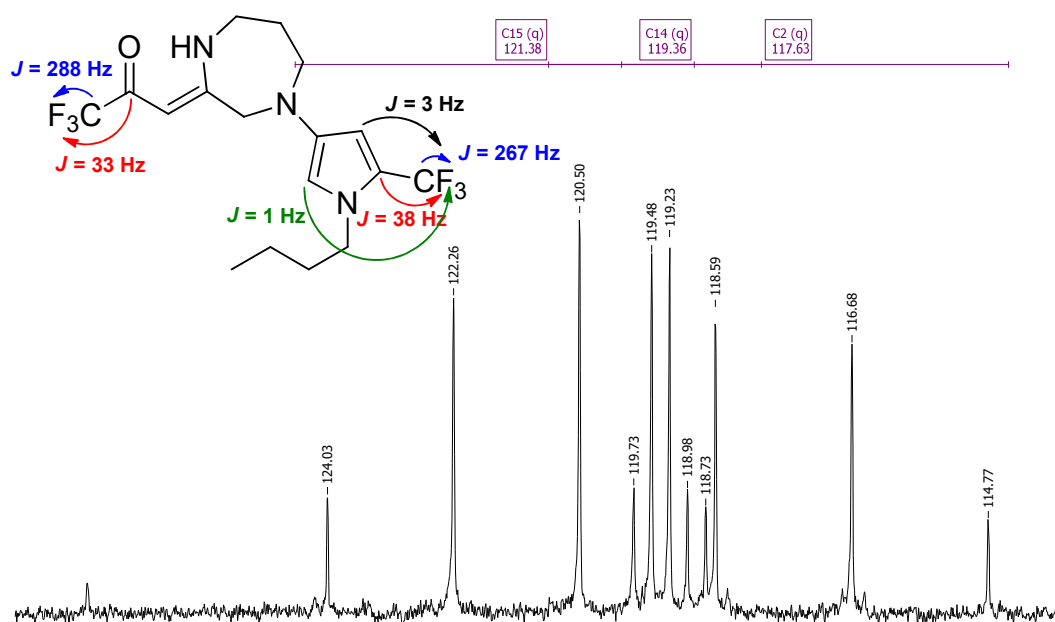


Figura 12. Região expandida do espectro de ^{13}C para visualização dos acoplamentos a uma e duas ligações de distância C-F (CDCl_3 , 150 MHz).

O espectro de RMN de ^{13}C desacoplado do composto **7b** se encontra na Figura 13. Pode-se observar alguns sinais característicos, como o quarteto referente à carbonila cetônica ($^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz) e os desdobramentos característicos de acoplamento C-F, mostrando os dois quartetos de $^1J_{\text{C-F}}$ (288 e 267 Hz) e o quarteto $^2J_{\text{C-F}}$ do pirrol (38 Hz). Foi observado ainda um acoplamento $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz com o carbono 13. Para garantir a atribuição correta dos carbonos, principalmente os mais blindados, foi necessária a realização de um experimento bidimensional de HSQC.

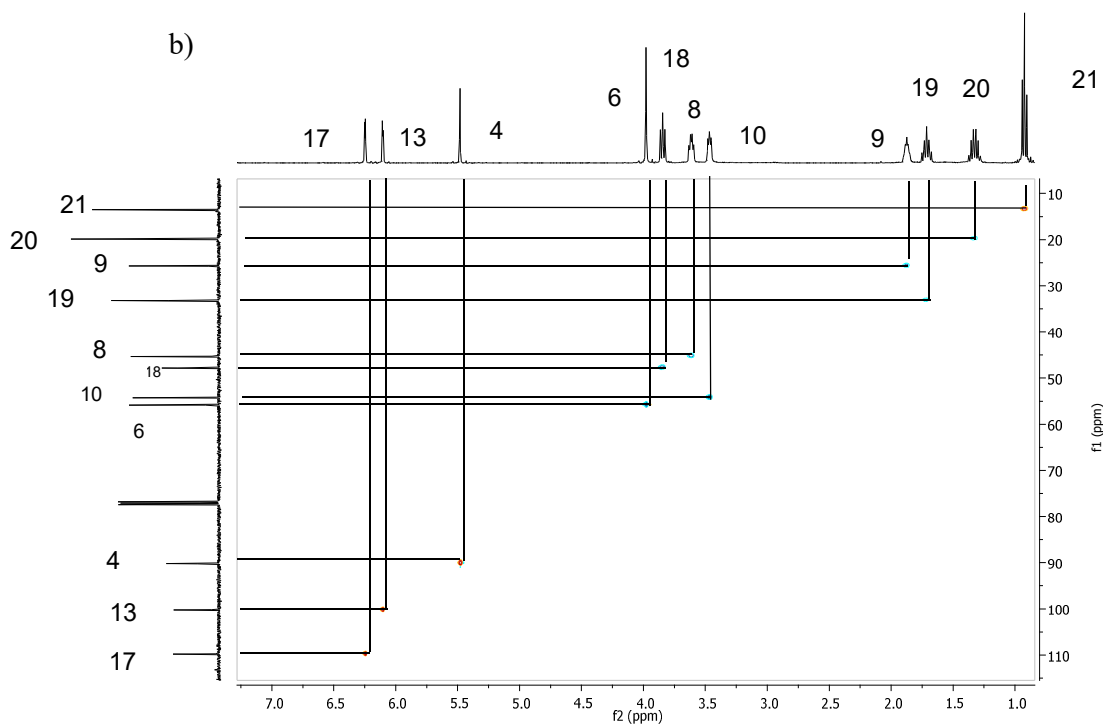
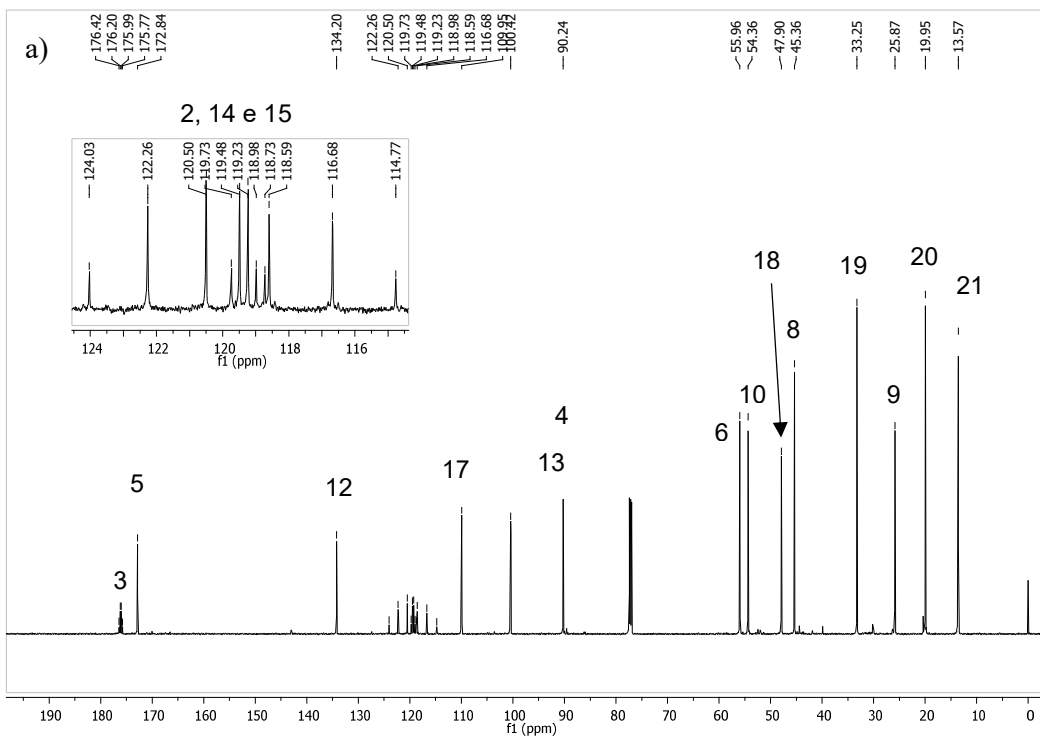


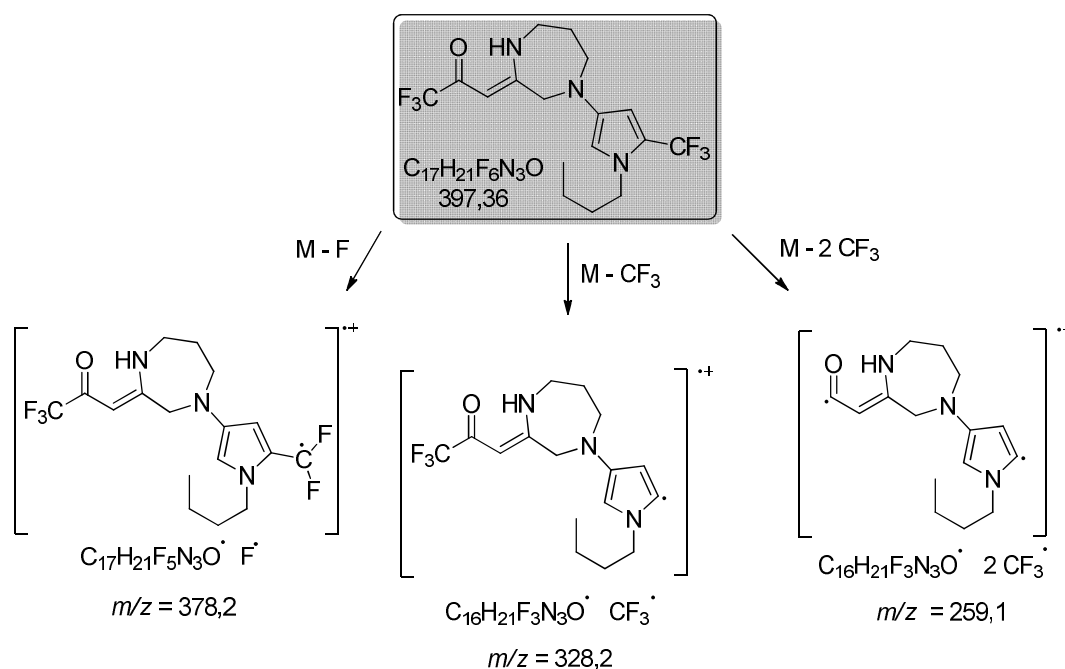
Figura 13. a) Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz), b) Espectro de HSQC do composto **7b** (CDCl_3 , 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C).

Os compostos foram também caracterizados por RMN de ^{19}F , sendo que foram observados dois singletos referentes ao grupo trifluoracetil (-76,8 ppm) e trifluormetil (-57,9 ppm) presentes na molécula. Como este experimento não se faz necessário para a completa elucidação da molécula, não é necessário expô-los neste capítulo e os mesmos se encontram no anexo desta dissertação.

3.4.1.2 Espectrometria de massas (GC-MS)

Os experimentos de GC-MS, realizados sob impacto de elétrons, confirmaram a massa molecular esperada para os compostos, sendo possível observar o íon molecular (M^+) para todos os compostos. Para exemplificar, algumas fragmentações para a molécula **7b** foram identificadas (Esquema 41), sendo elas:

- i) A perda de um átomo de flúor;
- ii) 69u referente a perda de um grupo $-\text{CF}_3$;
- iii) 138u referente a perda de dois grupos $-\text{CF}_3$.



Esquema 41.

O espectro de massas para o composto **7b** pode ser observado na Figura 14, onde verifica-se que o íon molecular é também o pico base do espectro. Este padrão se repetiu para

todos os compostos da série, sendo que as outras fragmentações foram de baixa intensidade (3 – 13%).

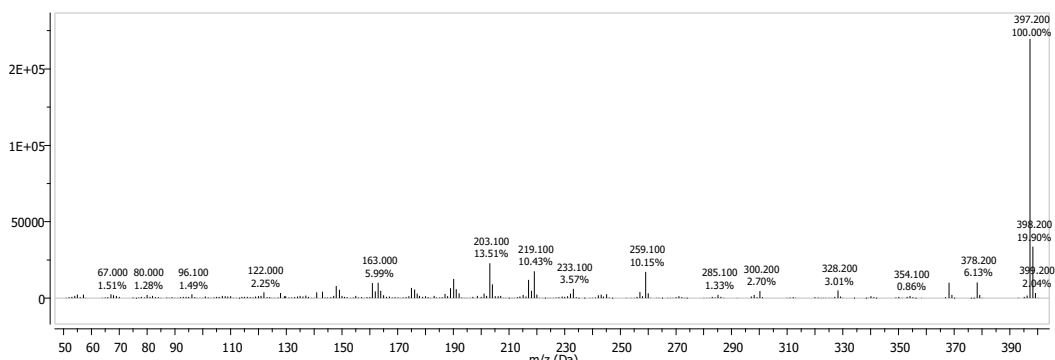


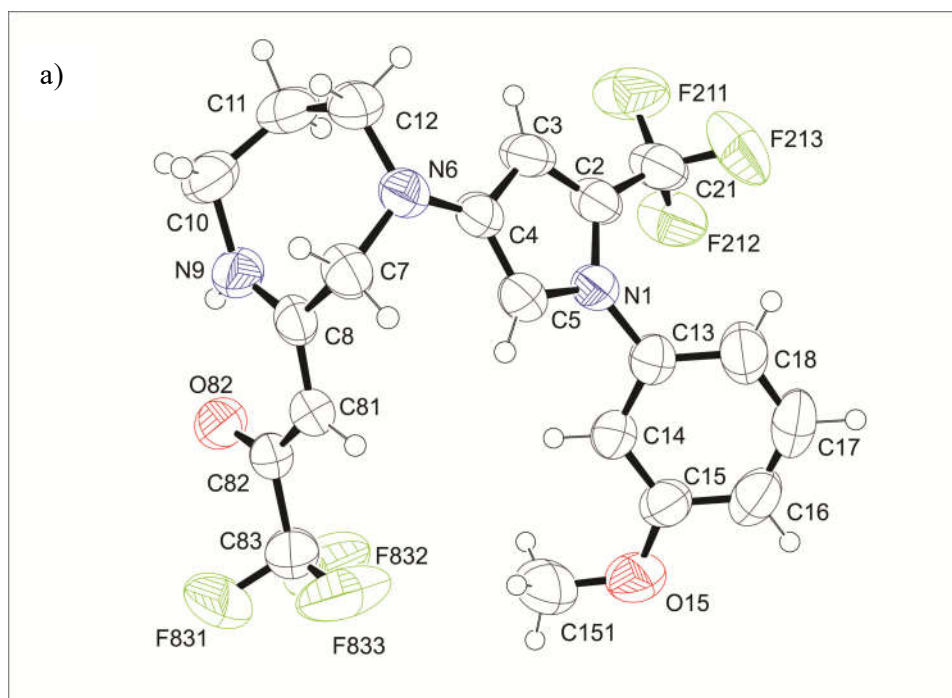
Figura 14. Espectro de massas do composto **7b** (EI, 70 eV).

3.4.1.3 Difração de raios-X de monocristal

Foram feitas várias tentativas para cristalização dos compostos obtidos através de recristalizações com diferentes solventes/misturas de solventes ou evaporação lenta de solventes. Entretanto, dos compostos sintetizados até aqui, apenas o composto **7h** foi obtido como monocristal, por meio da recristalização em hexano, e o mesmo foi caracterizado por difração de raios-X de monocristal. A estrutura cristalina deste composto está apresentada na Figura 15. Através de uma análise do ORTEP observa-se que o heterociclo de sete membros (1,4-diazepano) está disposto como uma cadeira distorcida (Figura 15a e b).

Destaca-se também a ligação de hidrogênio do formado entre a carbonila e o hidrogênio (NH), que já foi demonstrada no espectro de RMN de ^1H , atribui-se definitivamente a estereoquímica (*Z*) para os produtos obtidos.

Através do ângulo diedro entre C5-N1-C13-C14 ($52,99^\circ$), observa-se que a fenila não se encontra no mesmo plano que o anél pirrólico. Esta estrutura espacial mostra que no estado sólido, a conformação adotada é em forma de “U”.



b)

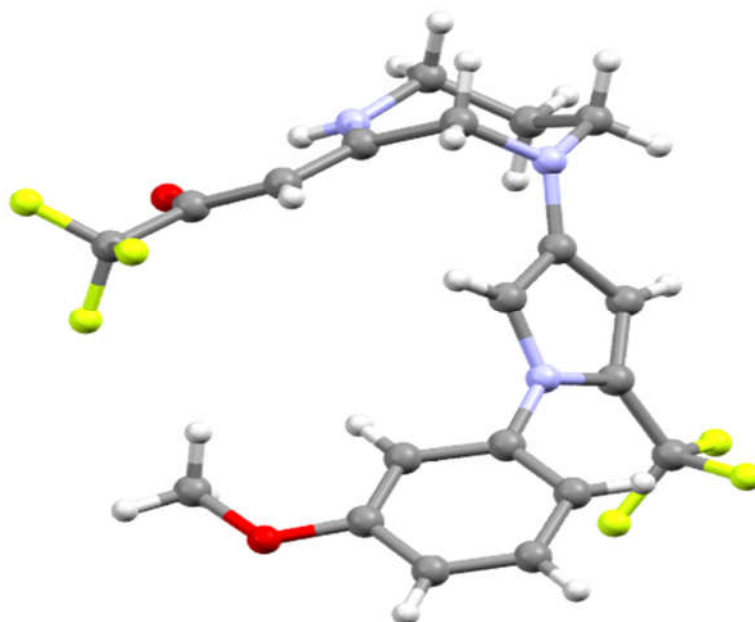


Figura 15. a) ORTEP do composto **7h**, com elipsóides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade (CCDC: 1821111) e b) imagem gerada pelo Mercury® para visualização do ângulo diedro.

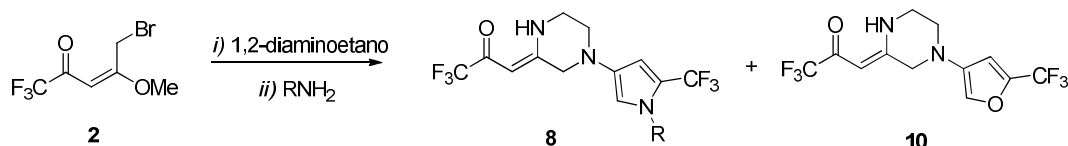
3.4.2 Síntese de 1,4-diazaciclos de seis e oito membros

Uma vez que foram obtidos resultados promissores na ciclização das *bis*- β -enaminonas apresentadas como intermediários para a formação do heterociclo de sete membros na seção anterior, foram investigadas reações com 1,2-diaminoetano, 1,4-diaminobutano e 1,6-diaminohexano, a fim de estudar a reatividade e estabilidade do anel resultante da ciclização.

3.4.2.1 Reações com 1,2-diaminoetano

Afim de preparar os o heterociclo nitrogenado de seis membros, mais conhecido como piperazina, a enona **2** foi reagida com 1,2-diaminoetano (**3**) e posteriormente com aminas para a preparação *one-pot* dos pirróis. As reações foram feitas nas mesmas condições que as especificadas para quando o heterociclo de sete membros foi preparado (Esquema 42)

Da mesma maneira que na síntese dos compostos da série **7** foi observada a formação do furano **11** em pequena quantidade (1,8%, na condição otimizada). Os compostos dessa série apresentaram uma formação acentuada do furano **10**, o que sugere que a estabilidade da β -enaminona ligada ao anel 1,4-piperazínico é menor e mais sensível a base do que quando ligada ao anel 1,4-diazepânico. Independente da amina alifática utilizada (butil, fenetil e benzilamina) foi observada uma formação do furano **10** por RMN de ^1H . (Figura 16).



Esquema 42.

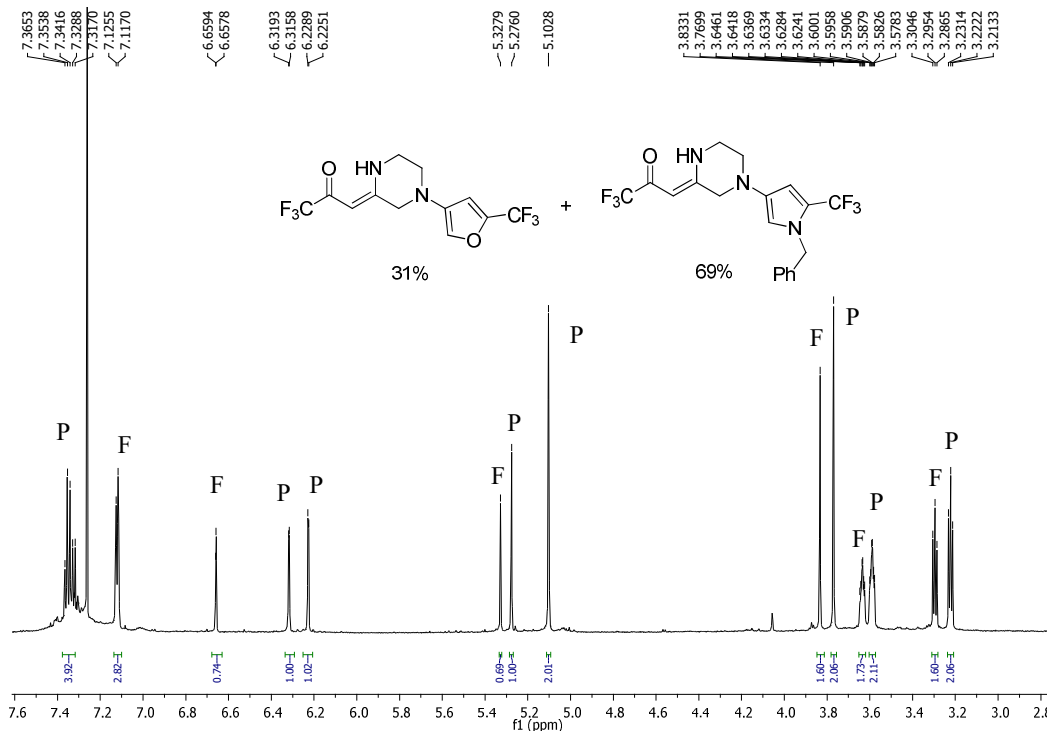


Figura 16. Região ampliada do espectro de RMN de ^1H da mistura de produtos obtida na preparação do pirrol derivado da benzilamina, onde P = sinais correspondentes ao pirrol e F = sinais correspondentes ao furano (600 MHz, CDCl_3).

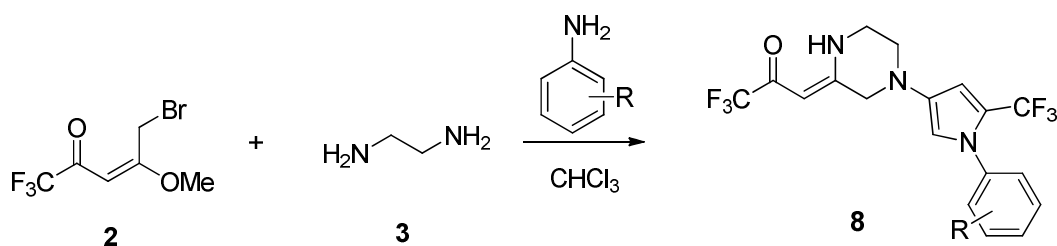
Foram realizadas diferentes tentativas de purificação e separação do furano **10** e dos correspondentes pirróis, como: recristalização com diferentes solventes, cromatografia em coluna usando diferentes misturas de eluentes, fases estacionárias (Al_2O_3 e SiO_2), porém, o furano **10** apresenta uma polaridade muito parecida com os seus derivados pirrólicos.

Assim, os pirróis dessa série foram obtidos como uma mistura de produtos que não puderam ser isolados e foram quantificados por RMN de ^1H , conforme demonstrado na Figura 16. A quantificação foi feita a partir dos hidrogênios vinílicos do pirrol (5,28 ppm) e do furano (5,33 ppm). Os sinais foram atribuídos a partir do espectro do furano **10** puro. Observa-se que os todos os hidrogênios referentes ao pirrol se mostraram mais blindados em relação ao furano. Através das integrações dos hidrogênios vinílicos foi então observada uma proporção 69:31 de pirrol e furano, respectivamente. Um dos hidrogênios do anel furano foi observado sobreposto com a região aromática (7,11 ppm). A completa elucidação estrutural dos furanos obtidos será demonstrada nas próximas seções desta dissertação.

Em todos os testes utilizando aminas primárias alifáticas para a ciclização do pirrol foi observada uma formação acentuada do furano (28 e 31% para butilamina e fenetilamina, respectivamente). Entretanto, a mesma reação utilizando anilina formou seletivamente o pirrol *N*-aril substituído em detrimento ao furano. Isso se deve ao fato de que a amina primária aromática (anilina) é menos básica do que uma amina primária alifática (benzilamina) e, dessa maneira, a amina age como nucleófilo (atacando na posição 5 (CH₂Br) da enamino) do que de base (abstraindo o átomo de bromo e promovendo a ciclocondensação).

Para explorar esse fato, diferentes exemplos com anilinas substituídas foram preparados (Tabela 7). Cabe destacar que não foi necessária otimização das condições reacionais nesta etapa, pois, foram utilizadas as condições otimizadas para o preparo dos pirróis da série 7.

Tabela 7. Preparação de piperazinas *N*⁴-substituídas com *N*-aril pirróis.



Entrada	R	Rendimento (%)	Aspecto	P. F. (°C)	Produto
1	C ₆ H ₅	55	Sólido salmão	146 – 148	8a
2	4-OMe-C ₆ H ₄	60	Sólido amarelo	147 – 149	8b
3	4-Cl-C ₆ H ₄	54	Sólido marrom	148 – 149	8c
4	4-Br-C ₆ H ₄	55	a	a	8d
5	4-Me-C ₆ H ₄	65	Sólido marrom	138 – 139	8e

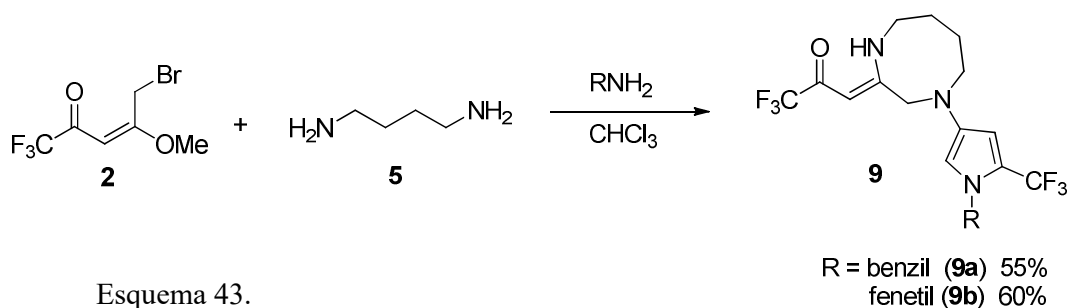
Condições reacionais: **2** (2 mmol), **3** (1 mmol), anilinas (1,5 mmol), CHCl₃ (6 mL), refluxo, 3 h. ^a em fase de desenvolvimento.

3.4.2.2 Reações com 1,4-diaminobutano e 1,6-diaminohexano

Continuando os estudos, fez-se a reação de 1,4-diaminobutano **5** com a enona **2** e posteriormente com aminas alifáticas (benzilamina e fenetilamina) e arílica (anilina), a fim de

preparar heterociclos de oito membros. Ao contrário da reação com 1,2-diaminoetano e 1,3-diaminopropano, não foi observada a formação do derivado furano, o que sugere uma maior estabilidade deste anel em relação aos anéis de seis e sete membros, além de uma linearidade decrescente na formação do furano, onde para o ciclo de seis membros é observada uma quantidade acentuada, sete membros é observada uma quantidade mínima e oito membros a formação não é observada.

O Esquema 43 apresenta a reação da enona **2** com a diamina **5** e seus produtos finais, com seus rendimentos isolados. Cabe destacar aqui que quando R = aril foi observada uma mistura complexa de produtos, sendo que a formação do produto de interesse é mínima e de difícil purificação, sendo detectado apenas por GC-MS.



Quando foi utilizado 1,6-diaminohexano não foi observada a formação do heterociclo de dez membros por RMN de ^1H e GC-MS. Acredita-se que para esse dinucleófilo a liberdade da cadeia carbônica é muito grande e a ciclização é desfavorecida.

3.5 SÍNTESE DE 1,4-DIAZACICLOS-2-ILIDENOS *N*⁴-FURANIL SUBSTITUÍDOS

Conforme na discussão do item 3.4, durante a preparação dos derivados pirrólicos, em algumas condições reacionais, após a formação do heterociclo de sete membros, foi observada a ciclização da β -enaminona (Intermediário **III**, Esquema 40) formando além do pirrol **7b**, uma quantidade pequena de furano **11**. Assim, essa seção tem como objetivo investigar a síntese seletiva para obter os derivados furano.

Algumas hipóteses foram elaboradas para justificar a formação do furano **11**, sendo elas:

- i) A reação é realizada em meio básico;
- ii) A reação é favorecida sob aquecimento;

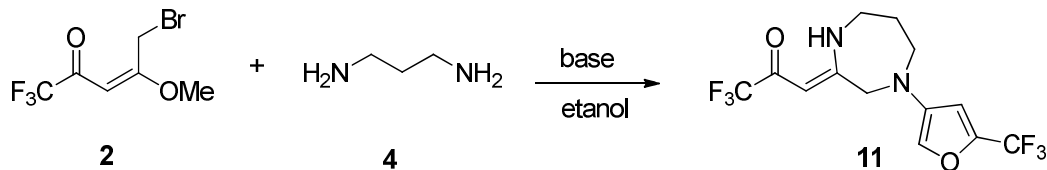
iii) A reação é favorecida pela combinação de i) e ii).

As hipóteses são plausíveis considerando aos resultados observados até o presente momento, uma vez que a amina é utilizada em excesso e pode fazer o papel de nucleófilo e base. O aquecimento se mostrou necessário para promover a síntese dos pirróis. Para comprovar as hipóteses acima destacadas foram feitas reações utilizando uma base não-nucleofílica (Na_2CO_3), a temperatura ambiente ou utilizando aquecimento. O solvente da reação foi estabelecido como sendo etanol, pois, na otimização das condições reacionais de síntese do composto **7b**, este apresentou uma acentuada formação do composto **11** (20%).

Um teste inicial utilizando a enona **2** (2 mmol), 1,3-diaminopropano **4** (1 mmol), Na_2CO_3 (2 mmol) e EtOH, sob refluxo por uma hora forneceu o furano **11** com rendimento de 89%. Apesar do alto rendimento obtido, foi feita uma otimização das condições reacionais variando as quantidades de base, tempos reacional, temperatura e base utilizada.

A Tabela 8 apresenta as otimizações das condições reacionais para a síntese de **11**, onde é observado que o rendimento foi crescente com o aumento da quantidade de Na_2CO_3 adicionado ao meio. Na melhor condição (Tabela 8, entrada 9) o produto foi obtido com 91% de rendimento isolado, porém um rendimento de 90% foi observado em 30 min, significando que a reação já havia se completado. Quando a base foi alterada para Et_3N , foi observado um decréscimo de 15% no rendimento, quando comparado com Na_2CO_3 .

Tabela 8. Otimização das condições reacionais para a síntese de **11**.

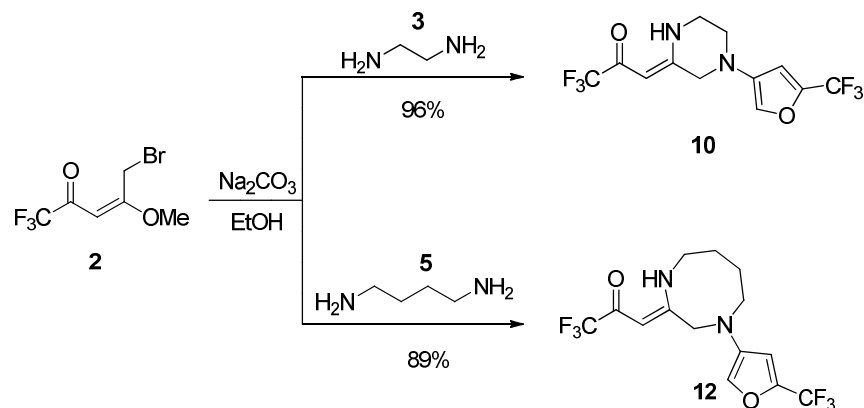


Entrada	Base	Quantidade de base (mmol)	Tempo (min)	Temp. (°C)	Rendimento isolado (%)
1	-	-	60	Refluxo	^a
2	Na ₂ CO ₃	2.0	60	Refluxo	89
3	Na ₂ CO ₃	0.2	60	Refluxo	10
4	Na ₂ CO ₃	0.6	60	Refluxo	29
5	Na ₂ CO ₃	1.0	60	Refluxo	73
6	Na ₂ CO ₃	2.0	60	Refluxo	89
7	Na ₂ CO ₃	2.0	15	Refluxo	33
8	Na ₂ CO ₃	2.0	30	Refluxo	90
9	Na ₂ CO ₃	2.0	30	25 °C	11
10	Na ₂ CO ₃	2.0	45	Refluxo	91
11	Na ₂ CO ₃	2.0	60	Refluxo	89
12	Et ₃ N	2.0	60	Refluxo	75

Condições: **2** (2 mmol), **4** (1 mmol), base, etanol (10 mL). ^a não foi observada a formação de produto por CCD ou GC-MS.

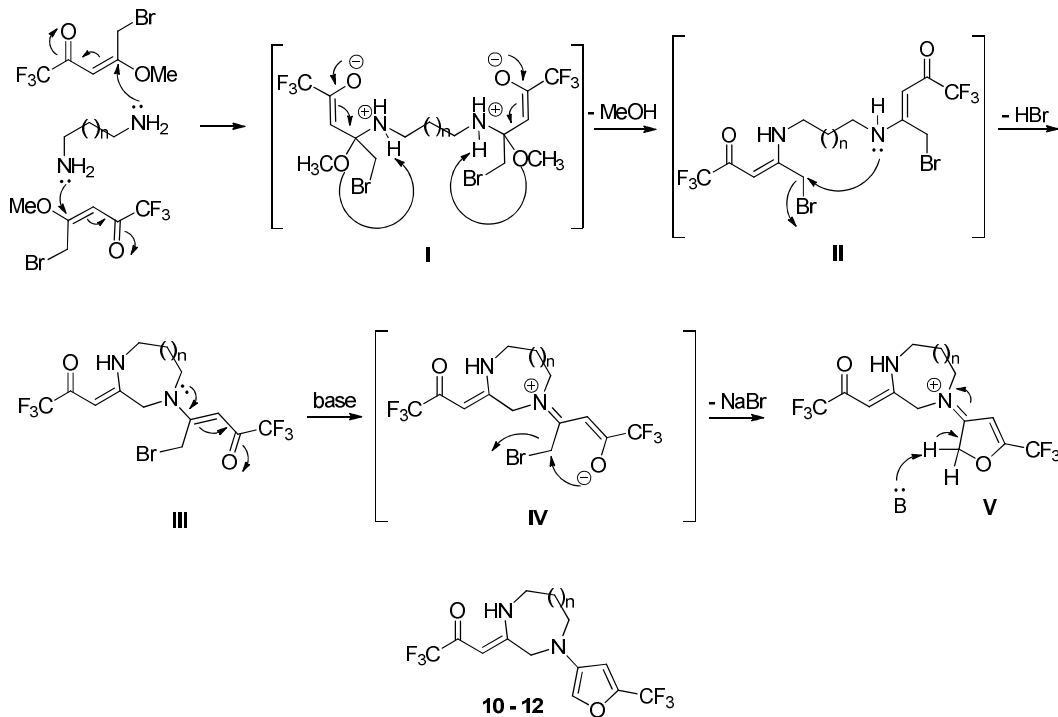
Para verificar se uma base orgânica é suficiente para promover a formação de **11**, a entrada 12 apresenta o uso de Et₃N como base. Foi observado um rendimento de 75%, o que explica a formação de **11** como subproduto na síntese dos pirróis da série **7**. Apesar de ter promovido um rendimento satisfatório, o uso de Na₂CO₃ se mostrou mais viável por promover uma reação mais limpa e de mais fácil purificação, além de um rendimento consideravelmente mais alto e tempos reacionais menores. Uma vez que etanol e Na₂CO₃ como solvente e base, respectivamente, se mostraram extremamente eficientes na síntese de **11**, não se fizeram necessários estudos posteriores utilizando outros solventes e bases. Os produtos foram isolados mediante extração líquido-líquido seguido de cromatografia em coluna.

Estabelecidas as melhores condições reacionais para a preparação do furano **11**, foram preparados furanos variando o tamanho do heterociclo na posição 4, utilizando 1,2-etilenodiamina **3** e 1,4-diaminobutano **5**. As reações ocorreram com rendimentos similares que quando 1,3-diaminopropano foi utilizado, mostrando altos rendimentos e que a expansão e compressão do 1,4-diazaheterociclo é possível, fornecendo produtos com anéis heterocíclicos de seis (**10**), sete (**11**) e oito (**12**) membros (Esquema 44).



Esquema 44.

Um mecanismo proposto para a formação dos compostos **10** – **12** está demonstrado no Esquema 45. Em um primeiro momento ocorre a adição da diamina em na posição β de duas moléculas da enona, formando o intermediário **I**, que com a deslocalização de cargas elimina uma molécula de metanol, gerando as *bis*- β -enaminonas (**II**). O intermediário **II**, por sua vez, sofre um ataque intramolecular do nitrogênio enamínico, liberando HBr e gerando o produto cíclico **III**. A formação do pirrol acontece a partir da reação da enaminona **III**, onde ocorre a deslocalização de cargas para formação do enolato e posterior ataque do nucleófilo no centro eletrofílico $-\text{CH}_2\text{Br}$ onde ocorre a ciclocondensação, fornecendo o intermediário **V**. Através da ação da base um dos hidrogênios é abstraído para aromatização do sistema, fornecendo os compostos finais **10** – **12**.



Esquema 45.

Os dados físicos (análise elementar, aspecto e ponto de fusão) dos compostos 10 – 12 estão apresentados na Tabela 9. Os compostos foram obtidos em rendimentos altos, como sólidos com p. f. entre 117 – 123 °C e as análises elementares estão de acordo com o esperado.

Tabela 9. Constantes físicas dos compostos 1,4-diazeheterocíclicos *N*^f-furano substituídos

Entrada	Anel	Aspecto	P. F. (°C)	A. E (%) Calc./Exp.	Produto
1	Piperazina	Sólido amarelo	117 – 119	C 43,91; H 3,07; N 8,54 C 44,10; H 3,20; N 8,69	10
2	1,4- diazepano	Sólido amarelo	119 – 120	C 45,62; H 3,53; N 8,19 C 45,29; H 3,39; N 8,35	11
3	1,4- diazocano	Sólido amarelo	121 – 123	C 47,20; H 3,96; N 7,86 C 47,29; H 3,78; N 7,59	12

3.5.1 Caracterização espectroscópica dos compostos **10** – **12**.

Os furanos contendo os heterociclos de seis, sete e oito membros foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , espectrometria de massas, análise elementar e difração de raio-X de monocristal. O composto **11** foi escolhido e numerado para fazer a demonstração geral dos espectros obtidos.

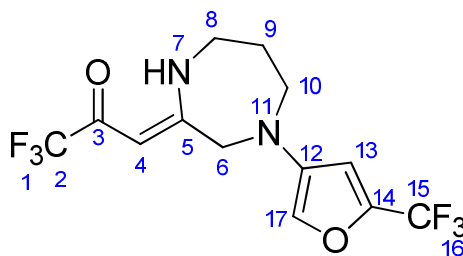


Figura 17. Numeração do composto **11** para elucidação estrutural.

3.5.1.1 Espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C .

O espectro de RMN de ^1H do composto **11** pode ser observado na Figura 18. Na região de campo mais baixo do espectro observam-se alguns sinais característicos como o singleto em 10.89 ppm, referente ao hidrogênio do NH do núcleo 1,4-diazepínico, os hidrogênios 13 e 17 referente ao furano em 6,55 e 7,05 ppm, mostrando um $J = 0,96$ e $0,44$ Hz e o hidrogênio do alceno (4) em 5,45 ppm. Os sinais correspondentes aos hidrogênios 6, 8 e 10 do heterociclo de sete membros apresentaram-se na região de 3,4 – 3,9 ppm, por sofrerem desblindagem pelos átomos de nitrogênio. O metileno 9 pode ser observado em 1,86 ppm como um quinteto.

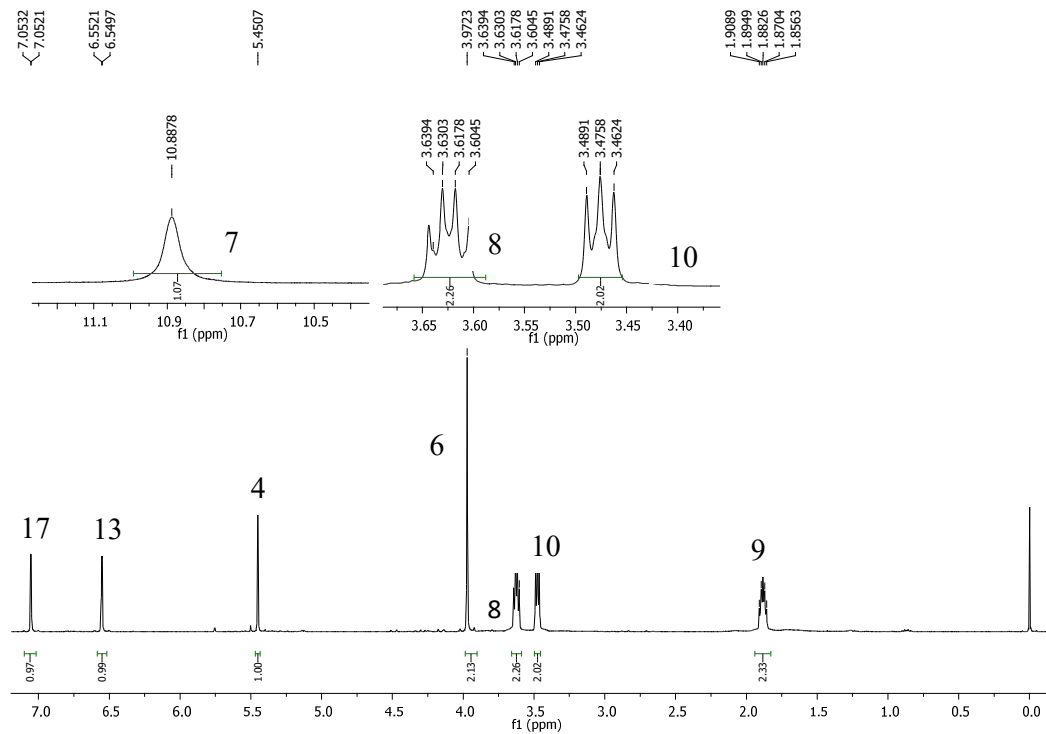


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CDCl_3 , 400 MHz).

O espectro de RMN de ^{13}C desacoplado do composto **11** se encontra na Figura 19. Pode-se observar alguns sinais característicos, como o quarteto referente à carbonila cetônica (q , $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz) e os desdobramentos característicos de acoplamento C-F, mostrando os dois quartetos de $^1J_{\text{C-F}}$ (289 e 267 Hz, Figura 20) e o quarteto $^2J_{\text{C-F}}$ do furano (43 Hz). O carbono 13 foi observado como um quarteto com $^3J_{\text{C-F}} = 1$ Hz. Para a atribuição dos carbonos mais blindados (núcleo 1,4-diazepânico), o espectro foi comparado com o os derivados de pirróis, onde foi feita a atribuição pela correlação ^1H - ^{13}C HSQC.

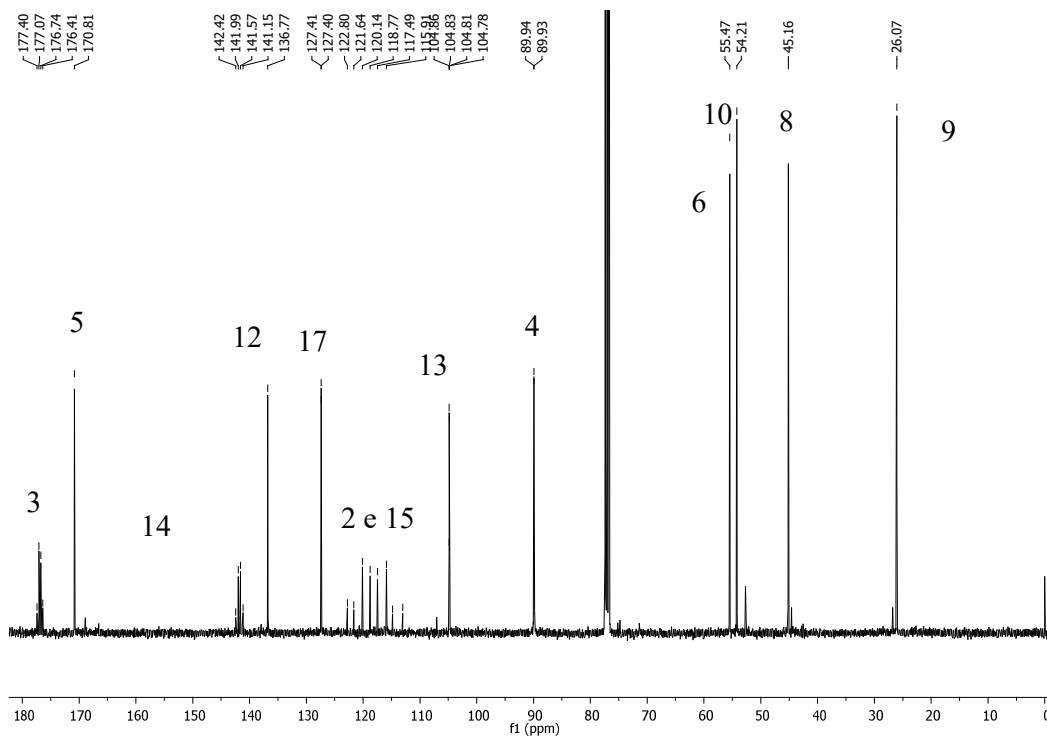


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CDCl_3 , 100 MHz).

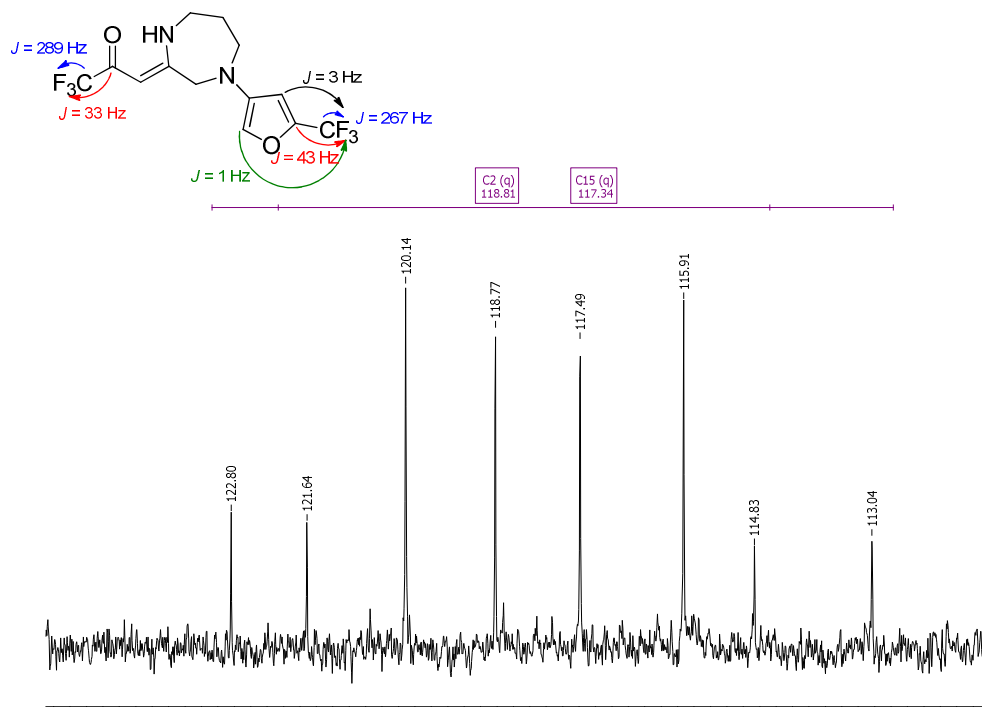
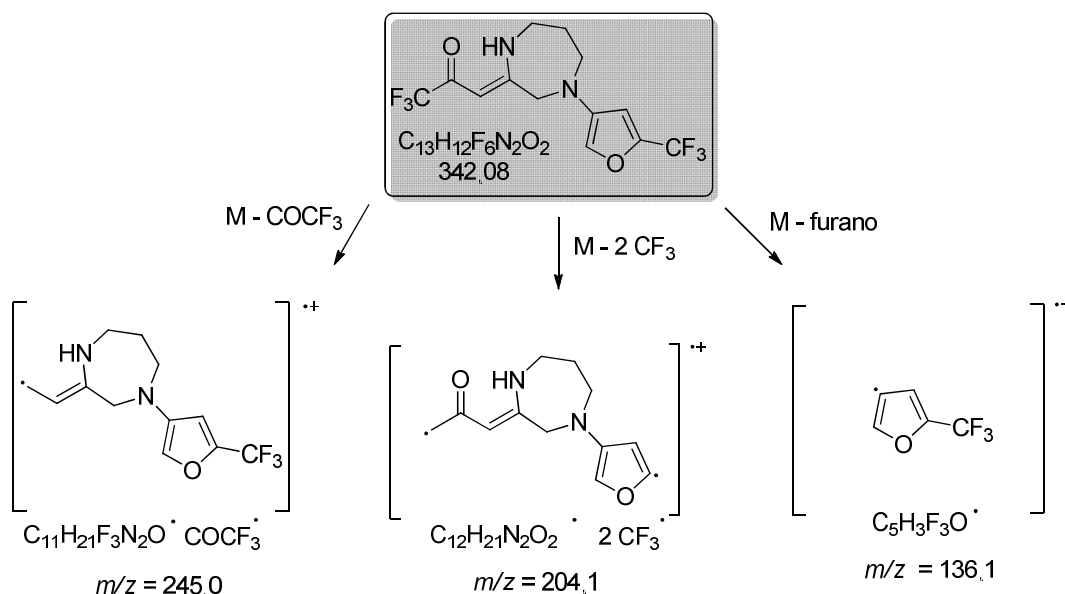


Figura 20. Região expandida do espectro de RMN de ^{13}C para visualização do acoplamento C-F a uma ligação de distância (CDCl_3 , 100 MHz).

3.5.1.2 Espectrometria de massas

Os experimentos de GC-MS, realizados sob impacto de elétrons, confirmaram a massa molecular esperada para os compostos, sendo possível observar o íon molecular (M^+) para todos os compostos. Para exemplificar, algumas fragmentações para a molécula **11** foram identificadas (Esquema 44), sendo elas:

- i) A perda do grupo trifluoracetil;
- ii) 69u referente a perda de um grupo $-CF_3$;
- iii) 138u referente a perda do furano.



Esquema 44.

A Figura 21 apresenta o espectro de massas para o composto **11**, onde observa-se que o íon molecular é também o pico base.

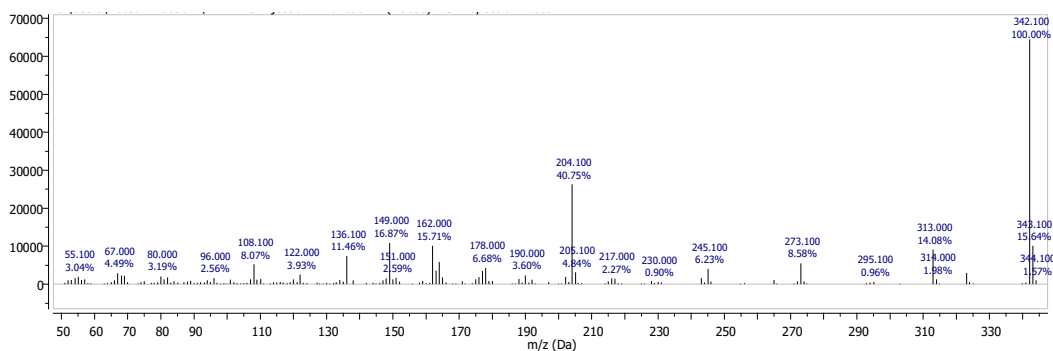


Figura 21. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **11**.

3.5.1.3 Difração de raios-X de monocristal

Foram feitas várias tentativas para cristalização dos compostos obtidos através de recristalizações com diferentes solventes/misturas de solventes ou evaporação lenta de solventes. Entretanto, dos compostos sintetizados desta série, apenas o composto **12** foi obtido como monocristal, através de evaporação lenta de CHCl_3 , e foi caracterizado por difração de raios-X de monocristal. A estrutura cristalina de **12** mostra o heterociclo de oito membros (1,4-diazocano) em uma conformação distorcida (Figura 22). Durante o refinamento da estrutura foi observada uma desordem para o grupo $-\text{CF}_3$, onde o mesmo apresenta outros três átomos de flúor que vibram de maneira muito parecida. Destaca-se a posição do furano em relação ao anel de oito membros, que mostrou o grupo $-\text{CF}_3$ para frente do plano, diferente do que foi observado para o pirrol. Entretanto, a estrutura espacial mostra novamente a tendência da molécula em apresentar a conformação em formato de “U”.

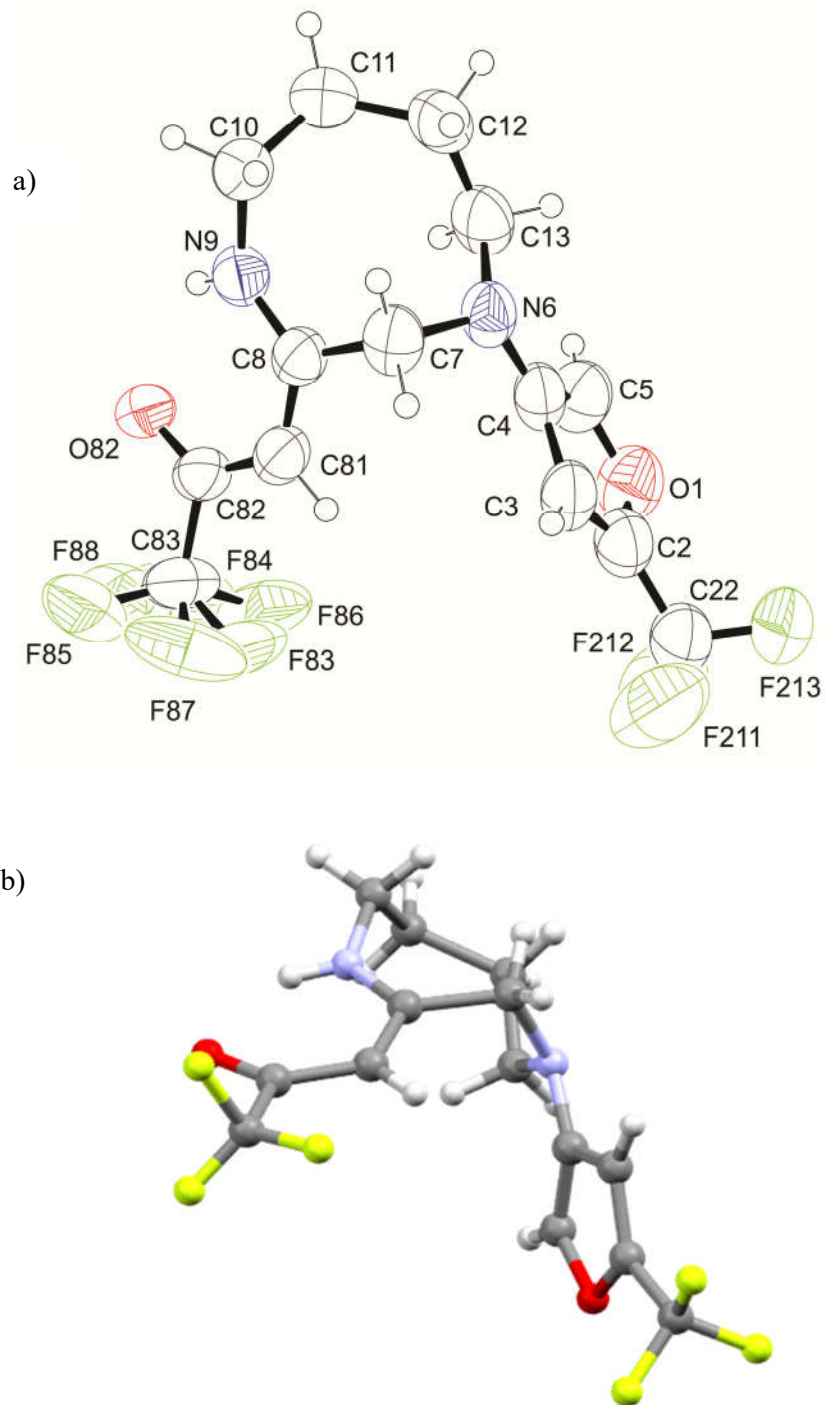


Figura 22. a) ORTEP do composto **12**, com elipsóides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade (CCDC: 1832147) e b) Imagem gerada pelo Mercury® para melhor visualizar o heterociclo

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando a rota sintética e os objetivos inicialmente propostos com os resultados alcançados é possível fazer algumas considerações finais.

O potencial sintético de 5-bromo-1,1,1-trifluor-pent-3-en-2-ona (enona) na reação com diaminas alifáticas terminais foi investigado para a obtenção de piperazinas, 1,4-diazepanos e 1,4-diazocanos *N*^t-funcionalizados com pirróis e furanos trifluormetilados, sendo que foi desenvolvida uma metodologia *one-pot* para a síntese e um procedimento de purificação simplificado.

Foram preparados diferentes exemplos de compostos contendo o núcleo 1,4-diazepano com pirróis *N*-aril e *N*-alquil substituídos (série **7**), com rendimentos 40 – 71%. As piperazinas foram preparadas utilizando 1,2-etilenodiamina e o núcleo pirrólico preparado com diferentes arilaminas (série **8**), com rendimentos de 54 – 65%. A síntese de pirróis contendo o núcleo 1,4-diazocano (série **9**) forneceu os produtos com rendimento de 55 – 60%. Os compostos com o núcleo pirrólico foram preparados em clorofórmio, durante 1 – 3 h sob refluxo.

Como um subproduto da reação de formação dos pirróis, foi observada a ciclização da enona em meio básico, que levou à formação de um furano trifluormetilado conectado diretamente ao *N*^t do heterociclo (piperazina, 1,4-diazepano ou 1,4-diazocano). Desta maneira, foi investigada a síntese destes derivados (compostos **10**, **11** e **12**), onde os furanos foram preparados com rendimentos de 89 – 96%, com o uso de Na₂CO₃ como base, em etanol, durante 30 min sob refluxo.

Desta maneira, a reação da enona com as diferentes diaminas e posterior ciclização dos pirróis e furanos permitiu a síntese de uma nova biblioteca de compostos heterocíclicos de seis, sete e oito membros, que podem servir como excelentes modelos para testes biológicos e farmacológicos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Instrumentação

5.1.1 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H , ^{13}C e ^{19}F foram registrados em espectrômetros Bruker (DPX 400 e Avance III 600) em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,05 mol L⁻¹, utilizando como solvente deuterado clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$). Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

Espectrômetro Bruker DPX 400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

Espectrômetro Bruker Avance III 600: SF 600,13 MHz para espectros de ^1H , 564,13 MHz para espectros de ^{19}F e 150,92 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 12000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 36000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

5.1.2 Cromatografia gasosa acoplada ao detector de massas (GC-MS)

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325 °C (30 m x 0,30 mm, 123 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 μL com injeção de 1 μL . Temperatura inicial do forno 70 °C por 1 minuto e, posteriormente, aquecimento de 12 °C por minuto até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3 Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MqAPF-302 – Aparelho Digital de Ponto de Fusão – Microquímica Equip e não estão corrigidos.

5.1.4 Análise Elementar

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

5.1.5 Difractometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área BrukerKappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073$ Å) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente, na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas ORTEP 3, 100 DIAMOND e Mercury.

5.2 Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P.A.) e, quando necessário, purificados ou secos

segundo os procedimentos usuais. Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando necessário. Foram utilizadas cromatoplasacas (Machaery-Nagel) com indicador F-254. Para revelação foram utilizadas luz ultravioleta e solução de vanilina sulfúrica seguida de aquecimento a 110 °C. As colunas cromatográficas para purificação dos produtos finais foram feitas em colunas de vidro utilizando como fase estacionária gel de sílica *flash* 40-63 µm (230 – 400 mesh, Machaery-Nagel) e misturas apropriadas de hexano e acetato de etila ou diclorometano.

5.3 Procedimentos experimentais

5.3.1 Síntese da 1,1,1-trifluor-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (1)

Uma mistura de 2-metóxi-propeno (9,6 mL, 100 mmol), com piridina (8,1 mL, 100 mmol) e CH₂Cl₂ seco (30 mL) foi adicionada lentamente sobre uma mistura do anidrido trifluoracético (14,2 mL, 100 mmol) em CH₂Cl₂ seco (80 mL), resfriada a 0 °C com banho de gelo, e sob forte agitação. Após o término da adição, a reação foi deixada sobre agitação por 16 horas. Adicionou-se água ácida (3% HCl) (3 x 50 mL) à mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se lavou a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. A 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona foi purificada por destilação sob pressão reduzida (70 °C, 2,5 mbar), obtendo-se 12,6 g do produto como um óleo amarelo claro, com rendimento de 75%. Os dados espectrais estão de acordo com a literatura (BONACORSO et al., 1999).

5.3.2 Síntese da 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (2)

Em um balão contendo a 1,1,1-trifluor-4-metoxipent-3-en-2-ona **1** (5,04 g, 30 mmol) dissolvida em CH₂Cl₂ (40 mL) e resfriada a 0 °C com banho de gelo, foi adicionado vagarosamente, com auxílio de um funil de adição, bromo elementar (1,58 mL, 30 mmol) dissolvido em CH₂Cl₂ (25 mL). Após o término da adição, retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação sob agitação a temperatura

ambiente por 1 h. Resfriou-se novamente o sistema reacional a 0 °C, e piridina (2,44 mL, 30 mmol) foi então adicionada sobre a mistura. A reação ficou sobre agitação por mais 30 min. A mistura reacional foi extraída com água ácida (3% HCl) (3x 50 mL) e por fim, água destilada (1 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtrada e o solvente removido em rotaevaporador. O produto pôde ser utilizado sem necessidade de purificação, sendo um óleo marrom claro, com rendimento de 96%. Os dados espectrais estão de acordo com a literatura.

5.3.3 Síntese de 1,4-diazaciclos-2-ilidenos *N*⁴-pirrolil substituídos (séries 7, 8 e 9)

À uma solução de 5-bromo-1,1,1-trifluor-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (0,494 g, 2 mmol) em clorofórmio (6 mL) foi adicionada a diamina correspondente (1 mmol) à 0 °C. A reação foi mantida em banho de gelo por 10 minutos e, após, foi adicionada a amina (2 mmol para aminas alifáticas e 1,5 mmol para aminas aromáticas). A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 1 – 3 h. Decorrido o tempo, a mistura foi filtrada sob uma camada de gel de sílica utilizando CH₂Cl₂ como eluente. O solvente foi removido em rotaevaporador e o produto final foi obtido a partir da recristalização de hexano.

(*Z*)-3-(4-(1-propil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7a): sólido amarelo, P. F.: 109 – 110 °C rendimento: 50%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.96 (sa, 1H), 6.22 (d, 1H, *J* = 1.92 Hz), 6.10 (d, 1H, *J* = 1.90 Hz), 5.45 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (t, 2H, *J* = 6.76 Hz), 3.60 (q, 2H, *J* = 5.16 Hz), 3.46 (t, 2H, *J* = 5.08 Hz), 1.88 (m, 2H), 1.75 (sex, 2H, *J* = 7.32 Hz), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.40 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.2 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz), 172.7, 134.1, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.5 Hz), 119.5 (q, ²*J*_{C-F} = 37.7 Hz), 117.5 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.5 Hz), 109.9, 100.4 (q, ³*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 90.2, 56.0, 54.4, 49.6, 45.3, 25.9, 24.4, 11.1.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.88, -76.77.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 383 (100), 245 (26), 203 (26), 161 (10).

(Z)-3-(4-(1-butyl-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (7b): sólido amarelo, P. F.: 108 – 109 °C, rendimento: 67%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.97 (sa, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.83 (t, 2H, *J* = 7.32 Hz), 3.60 (q, 2H, *J* = 5.10 Hz), 3.46 (t, 2H, *J* = 4.14 Hz), 1.86 (qui, 2H, *J* = 5.96 Hz), 1.70 (qui, 2H, *J* = 7.56 Hz), 1.31 (sex, 2H, *J* = 7.56 Hz), 0.91 (t, 3H, *J* = 7.38 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.0 (q, ²*J*_{C-F} = 32.68 Hz), 172.8, 134.2, 124.0, 121.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 264.8 Hz), 119.3 (q, ²*J*_{C-F} = 37.90 Hz), 117.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 287.37 Hz), 109.9, 100.4 (q, ³*J*_{C-F} = 3.3 Hz), 90.2, 55.9, 54.3, 57.8, 45.3, 33.2, 25.8, 19.9, 13.5.

¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.98, -76.81.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 397 (100), 259 (11), 219 (12), 203 (16).

(Z)-3-(4-(1-alil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (7c): sólido marrom, P. F.: 114 – 115 °C, rendimento: 64%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.95 (sa, 1H), 6.21 (d, 1H, *J* = 2.24 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 2.28 Hz), 5.90 (tq, 1H, *J* = 5.80 Hz), 5.44 (s, 1H), 5.21 (dq, 1H, *J* = 10.20 Hz, *J* = 1.2 Hz), 5.11 (dq, 1H, *J* = 17.00 Hz, *J* = 1.24 Hz), 4.45 (dt, 2H, *J* = 5.84 Hz), 3.96 (s, 2H), 3.60 (q, 2H, *J* = 5.00 Hz), 3.46 (t, 2H, *J* = 5.24 Hz), 1.88 (qui, 2H, 5.96 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.3 (q, ²*J*_{C-F} = 32.80 Hz), 172.5, 134.4, 133.1, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.11 Hz), 119.6 (q, ²*J*_{C-F} = 37.8 Hz), 118.2, 117.6, 117.5 (q, ¹*J*_{C-F} = 287.23 Hz), 109.9, 100.9, 90.2, 55.9, 54.3, 50.4, 45.3, 26.0.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -58.15, -76.87.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 381 (100), 243 (10), 203 (70).

(Z)-3-(4-(1-benzil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7d): sólido amarelo, P. F.: 105 – 106 °C, rendimento: 55%

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.93 (sa, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 3H), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.40 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 2.04 Hz), 6.11 (d, 1H, *J* = 2.16 Hz), 5.37 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (q, 2H, *J* = 5.04 Hz), 3.45 (t, 2H, *J* = 5.16 Hz), 1.86 (qui, 2H, *J* = 6.12 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.2 (q, ²*J*_{C-F} = 31.3 Hz), 172.4, 136.6, 134.3, 128.8, 128.0, 127.2, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 264.2 Hz), 120.2 (q, ²*J*_{C-F} = 37.1), 117.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.7 Hz), 110.2, 100.8, 90.2, 55.8, 54.2, 51.4, 45.3, 25.7.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.80, -76.75.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 431 (68), 252 (12), 203 (53), 91 (100).

(Z)-3-(4-(1-fenetil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7e): sólido amarelo, P. F.: 105 – 106 °C, rendimento: 70%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.94 (sa, 1H), 7.27 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.28 Hz), 6.12 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz), 5.95 (d, 1H, *J* = 2.22 Hz), 5.38 (s, 1H), 4.06 (t, 2H, *J* = 7.44 Hz), 3.87 (s, 2H), 3.57 (q, 2H, *J* = 5.28 Hz), 3.39 (t, 2H, *J* = 5.22 Hz), 2.98 (t, 2H, *J* = 7.62 Hz), 1.80 (qui, 2H, *J* = 6.01 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.2 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz), 172.6, 137.9, 133.9, 128.8, 128.7, 126.8, 121.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.5 Hz), 119.1 (q, ²*J*_{C-F} = 37.5 Hz), 117.5 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.5) 110.6, 101.1, 90.0, 56.0, 54.4, 49.8, 45.3, 37.9, 25.9.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.98, -76.81.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 445 (100), 251 (12), 217 (20), 105 (47) 79 (11).

(Z)-3-(4-(1-(2,4-diclorofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7f): sólido amarelo, P. F.: 123 – 124 °C, rendimento: 64%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.95 (sa, 1H), 7.38 (d, 1H, *J* = 2.1), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.16 Hz), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.22 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 1.02 Hz), 5.95 (d, 1H, *J* = 1.56 Hz), 5.41 (s, 1H), 4.01 (t, 2H, *J* = 7.14 Hz), 3.91 (s, 2H), 3.58 (q, 2H, *J* = 5.22 Hz), 3.39 (t, 2H, *J* = 5.10), 3.10 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.76 (qui, 2H, *J* = 6.00 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.5 (q, ²*J*_{C-F} = 31.5 Hz), 172.0, 134.8, 134.0, 133.5, 131.9, 129.4, 127.4, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.3 Hz), 119.4 (q, ²*J*_{C-F} = 38.0 Hz), 117.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 287.2 Hz), 111.0, 101.8, 90.1, 56.0, 54.7, 47.2, 45.3, 35.1, 25.5.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -58.02, -76.80.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 515 (65), 513 (100), 341 (15), 217 (31), 175 (27), 102 (17).

(Z)-3-(4-(1-fenil-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7g): sólido amarelo, P. F.: 134 – 135 °C, rendimento: 63%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.98 (sa, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 6.34 (d, 1H, *J* = 2.37 Hz), 6.32 (d, 1H, *J* = 2.35 Hz), 5.47 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.63 (q, 2H, *J* = 5.33 Hz), 3.51 (t, 2H, *J* = 5.28 Hz), 1.92 (qui, 2H, *J* = 5.92 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.3 (q, ²*J*_{C-F} = 33 Hz), 172.2, 139.1, 134.7, 129.0, 128.3, 126.2, 120.8 (q, ²*J*_{C-F} = 38.2 Hz), 120.9 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.4 Hz), 117.5 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.7 Hz), 111.6, 102.4 (q, ³*J*_{C-F} = 3.3 Hz), 90.3, 55.8, 54.1, 45.3, 25.8.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -56.02, -76.75.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 417 (100), 279 (52), 237 (18), 77 (10).

(Z)-3-(4-(1-(3-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7h): sólido amarelo, P. F.: 129 – 130 °C, rendimento: 65%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.97 (sa, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, *J* = 2.60 Hz), 6.32 (d, 1H, *J* = 2.70 Hz), 5.47 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (q, 2H, *J* = 5.34 Hz), 3.51 (t, 2H, *J* = 5.36 Hz), 1.93 (qui, 2H, *J* = 5.96 Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 174.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33$ Hz), 172.2, 159.9, 140.1, 134.6, 129.7, 121 – 119 (multipletos CF_3), 118.3, 114.3, 111.7, 111.4, 102.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 90.3, 55.7, 55.4, 54.1, 45.3, 25.8.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.05, -76.77.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 447 (100), 309 (42), 269 (14).

(Z)-3-(4-(1-(4-metoxifenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7i): sólido amarelo, P. F.: 130 – 132 °C, rendimento: 52%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.98 (sa, 1H), 7.25 (d, 2H, $J = 9.20$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J = 9.07$ Hz), 6.29 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (q, 2H, $J = 5.32$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 5.24$ Hz), 1.92 (qui, 2H, $J = 5.96$ Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 176.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz), 172.2, 159.5, 134.5, 132.0, 130.0, 127.6, 123.2, 121.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.2$ Hz), 120.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 265.5$ Hz), 120.0, 117.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz), 114.5, 114.1, 112.0, 101.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 90.3, 55.9, 55.5, 54.2, 45.27, 25.9.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.36, -76.77.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 447 (100), 309 (32), 269 (12).

(Z)-3-(4-(1-(4-metilfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7j): sólido amarelo, P. F.: 131 – 132 °C, rendimento: 48%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 7.21 (s, 4H), 6.31 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz), 6.30 (d, 2H, $J = 2.3$ Hz), 5.46 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.63 (q, $J = 5.0$ Hz), 3.51 (t, $J = 5.2$ Hz), 2.39 (s, 3H), 1.92 (qui, $J = 6.0$ Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 176.3 ($^2J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 172.3, 138.3, 136.6, 134.5, 129.6, 126.0, 120.9 ($^1J_{\text{C-F}} = 265.5$ Hz), 120.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.3$ Hz), 117.5 ($^1J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz), 111.8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz), 102.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 90.3, 55.8, 54.1, 45.3, 25.8, 21.1.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.23, -76.84.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 431 (100), 293 (46), 253 (13), 91 (8).

(Z)-3-(4-(1-(3-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7k): sólido amarelo, P. F.: 169 – 170 °C, rendimento: 56%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.96 (sa, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.33 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.54 (q, 2H, *J* = 5.33 Hz), 3.52 (t, 2H, *J* = 5.22 Hz), 1.92 (qui, 2H, *J* = 5.24 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.5 (q, ²*J*_{C-F} = 33.2 Hz), 171.2, 162.5 (d, *J*_{C-F} = 248.2 Hz), 140.3 (d, *J*_{C-F} = 9.9 Hz), 134.9, 130.3 (d, *J*_{C-F} = 8.9 Hz), 121.9, 121 – 117 acoplamentos CF₃, 115.3 (d, *J*_{C-F} = 20.9 Hz), 113.8 (d, *J*_{C-F} = 23.7 Hz), 111.2, 102.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.35 Hz), 90.3, 55.7, 54.1, 45.3, 25.8.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -56.05, -76.81, -111.28.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 435 (100), 297 (61), 255 (24), 95 (11).

(Z)-3-(4-(1-(4-fluorfenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7l): sólido amarelo, P. F.: 121 – 122 °C, rendimento: 50%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.96 (s, 1H), 7.31 (dd, 2H, *J* = 8.9 e 4.8 Hz), 7.10 (t, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.31 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 6.30 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 5.46 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.64 (q, 2H, *J* = 5.3 Hz), 3.51 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz), 1.92 (qui, 2H, *J* = 5.8 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.4 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz), 172.2, 162.2 (d, *J* = 248 Hz), 142.8, 135.1 (d, *J* = 3.1 Hz), 134.7, 128.2 (d, *J* = 8.7 Hz), 121.1 (q, ²*J*_{C-F} = 38.3 Hz), 120.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.5 Hz), 117.5 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.5 Hz), 115.9 (d, *J* = 22.6 Hz), 111.7 (q, ⁴*J*_{C-F} = 1.6 Hz), 102.4 (q, ³*J*_{C-F} = 3.0 Hz), 90.4, 55.7, 54.1, 45.3, 25.8.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -56.23, -76.79, -112.89.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 435 (100), 297 (66), 255 (24), 95 (13).

(Z)-3-(4-(1-(4-clorofenil)-5-(trifluormetil)-1H-pirrol-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)-1,1,1-trifluorpropan-2-ona (7m): sólido amarelo, P. F.: 140 – 141 °C, rendimento: 44%.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) em andamento

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) em andamento

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) em andamento

MS (GC-MS, EI), m/z (%): em andamento

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona (8a)

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) em andamento

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) em andamento

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) em andamento

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 403 (100), 239 (21), 238 (47), 77 (9).

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-(4-metoxifenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona (8b)

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.43 (sa, 1H), 7.27 (d, 2 H, $J = 9.12$ Hz), 6.93 (d, 2 H, $J = 8.80$ Hz), 6.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, $J = 5.46$ Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 166.1, 159.3, 136.3, 131.7, 127.8, 121.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.0$ Hz), 120.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267.1$ Hz), 117.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz), 114.1, 113.2, 102.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 85.7, 55.5, 51.9, 47.3, 40.9.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.56, -76.73.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 433 (100), 269 (15), 267 (28).

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-(4-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona (8c)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.42 (sa, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.88$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.53$ Hz), 6.46 (d, 1H, $J = 2.86$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 2.29$ Hz), 5.31 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, $J = 5.64$ Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 176.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz), 165.9, 138.7, 137.4, 136.8, 134.6, 129.3, 128.5, 127.7, 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 285.7$ Hz), 121.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.3$ Hz), 117.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.0$), 112.6, 103.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 85.7, 51.7, 47.2, 40.8.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) em -56.26, -76.76.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 439 (35, M+2) 437 (100), 274 (16), 272 (40).

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona (8d)

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.43 (sa, 1H), 7.58 (d, 2H, $J = 8.70$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.58$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J = 2.10$ Hz), 6.40 (d, 1H, $J = 2.25$ Hz), 5.31 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.31 (t, 2H, $J = 5.43$ Hz).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 176.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 165.9, 137.8, 136.8, 132.3, 127.9, 122.6, 121.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.5$ Hz), 120.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267.3$ Hz), 117.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 112.6, 103.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 85.7, 51.7, 47.1, 40.8.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.22, -76.78.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): em andamento

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-(4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]piperazin-2-ilideno}propan-2-ona (8e)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 11.44 (sa, 1H), 7.24 (s, 4H), 6.44 (d, 1H, $J = 1.92$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J = 2.28$ Hz), 5.31 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, $J = 5.60$ Hz), 2.41 (s, 3H).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 175.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 166.2, 138.7, 136.4, 136.3, 129.7, 126.2, 121.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 38.2$ Hz), 120.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 265.5$ Hz), 117.57 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.5$ Hz), 113.0, 103.0 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 85.7, 51.9, 47.3, 40.9, 21.1.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -56.35, -76.72.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 417 (100), 253 (18), 252 (35), 173 (7).

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-benzil-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-il]-1,4-diazocan-2-ilideno}propan-2-ona (9a)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.42 (sa, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.20 (d, 1H, *J* = 2.30 Hz), 6.08 (d, 1H, *J* = 2.11 Hz), 5.27 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.77 (m, 4H).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.6 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz), 170.0, 136.9, 136.6, 128.8, 127.9, 126.9, 121.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.6 Hz), 120.4 (²*J*_{C-F} = 37.6 Hz), 117.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.2 Hz), 109.9, 103.7, 100.5 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz), 87.7, 53.7, 51.4, 50.6, 42.4, 29.1, 23.6.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.75, -76.70.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): em andamento.

(Z)-1,1,1-trifluoro-3-{4-[1-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirrol-3-il]-1,4-diazocan-2-ilideno}propan-2-ona (9b)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.45 (sa, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.14 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 5.91 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 5.27 (s, 1H), 4.09 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.93 (s, 2H), 3.69 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.14 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 3.01 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 1.75 (m, 4H).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 175.5 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz), 170.4, 137.9, 135.8, 128.8, 128.7, 126.8, 121.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.5 Hz), 119.2, (q, ²*J*_{C-F} = 37.8 Hz), 117.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.5 Hz), 109.6, 100.5 (³*J*_{C-F} = 3.3 Hz), 87.5, 53.9, 50.7, 49.9, 42.3, 38.0, 29.0, 23.4.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -57.91, -76.67.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 459 (55), 307 (100), 231 (18), 105 (42).

5.3.4 Síntese de 1,4-diazaciclos-2-ilidenos *N*⁴-furanil substituídos.

À uma solução de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metóxi-pent-3-en-2-ona (0,494 g, 2 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada a diamina correspondente (1 mmol) à 0 °C. A reação foi mantida em banho de gelo por 10 minutos e, após, foi adicionado Na₂CO₃ (0,2119 g, 2 mmol). A mistura reacional foi agitada em refluxo durante 30 min. Decorrido o tempo, o etanol foi evaporado e a mistura foi extraída com água e acetato de etila. O produto final foi obtido puro através de filtração sob uma camada de gel de sílica utilizando CH₂Cl₂ como eluente.

(Z)-1,1,1-trifluor-3-(4-(5-(trifluorometil)furan-3-il)piperazin-2-ilideno)propan-2-ona (10) sólido bege, P.F.: 117 – 119 °C. Rendimento: 96 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz), 6.66 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 5.33 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, *J* = 5.64 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.3 (q, ²*J*_{C-F} = 33.3 Hz), 164.9, 142.4 (q, ²*J*_{C-F} = 42.9 Hz), 138.7, 128.5, 118.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 265.5 Hz), 117.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 286.5 Hz), 110.1 (q, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz), 105.2 (q, ³*J*_{C-F} = 2.6 Hz), 85.8, 50.9, 46.6, 40.6.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -64.84, -76.89.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 328 (100), 163 (28), 96 (16).

(Z)-1,1,1-trifluor-3-(4-(5-(trifluorometil)furan-3-il)-1,4-diazepan-2-ilideno)propan-2-ona (11): sólido bege, P.F.: 119 – 120 °C. Rendimento: 91%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 10.89 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 5.45 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (q, 2H, *J* = 5.32 Hz), 3.48 (t, 2H, *J* = 5.32 Hz), 1.88 (qui, 2H, *J* = 5.60 Hz).

¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 176.9 (q, ²*J*_{C-F} = 33.9 Hz), 170.8, 141.7 (q, ²*J*_{C-F} = 42.8 Hz), 136.7, 127.4 (q, ⁴*J*_{C-F} = 1.5 Hz), 118.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 289.0 Hz), 117.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 267.0 Hz), 104.8 (q, ³*J*_{C-F} = 2.7 Hz), 89.9, 55.5, 54.2, 45.2, 26.1.

¹⁹F RMN (564 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -64.80, -76.95.

MS (GC-MS, EI), *m/z* (%): 342 (100), 313 (12), 204 (40), 108 (9).

(Z)-1,1,1-trifluor-3-(4-(5-(trifluorometil)furan-3-il)-1,4-diazocan-2-ilideno)propan-2-ona (12): sólido bege, P.F.: 121 – 123 °C. Rendimento: 89%

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 11.38 (sa, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 5.32 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (q, 2H, *J* = 5.79 Hz), 3.23 (t, 2H, *J* = 5.80 Hz), 1.82 (m, 4H).

^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 176.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.2$ Hz), 168.3, 142.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 42.6$), 138.4, 126.7, 118.8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 267.3$ Hz) 117.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 108.0, 104.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.68$ Hz), 88.1, 52.8, 50.2, 42.3, 29.0, 25.6.

^{19}F RMN (564 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -64.71, -76.78.

MS (GC-MS, EI), m/z (%): 356 (100), 218 (67), 204 (94), 178 (36), 163 (29).

Referências

ANDRADE, V. P. et al. A comparative study using conventional methods, ionic liquids, microwave irradiation and combinations thereof for the synthesis of 5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 10, p. 891–894, 2018.

ANDREOU, D. et al. Copper-Promoted Regioselective Synthesis of Polysubstituted Pyrroles from Aldehydes, Amines, and Nitroalkenes via 1,2-Phenyl/Alkyl Migration. **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 4, p. 2104–2113, 2018.

ANDREW, R. J.; MELLOR, J. M. Synthesis of trifluoromethylpyrroles and related heterocycles from 4-Ethyloxy-1,1,1-trifluorobut-3-ene-2-one. **Tetrahedron**, v. 56, n. 37, p. 7267–7272, 2000.

AQUINO, E. D. C. et al. Chemoselective Synthesis of 1-Substituted 4-Amino-2-(trifluoromethyl)-1H-pyrroles through the Heterocyclization Reaction of 4-Methoxy-5-bromo-1,1,1-trifluoropent-3-en-2-ones with Amines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12453–12459, 2015.

AQUINO, E. DA C. et al. Efficient Synthesis of (1,2,3-Triazol-1-yl)methylpyrimidines from 5-Bromo-1,1,1-trifluoro-4-methoxypent-3-en-2-one. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 2, p. 306–312, 2017.

BALABAN, A. T.; ONICIU, D. C.; KATRITZKY, A. R. Aromaticity as a Cornerstone of Heterocyclic Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2777–2812, maio 2004.

BIAVA, M. et al. 1,5-Diphenylpyrrole Derivatives as Antimycobacterial Agents. Probing the Influence on Antimycobacterial Activity of Lipophilic Substituents at the Phenyl Rings. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 12, p. 3644–3648, jun. 2008.

BINDER, J. T.; KIRSCH, S. F. Synthesis of highly substituted pyrroles via a multimetal-catalyzed rearrangement-condensation-cyclization domino approach. **Organic Letters**, v. 8, n. 10, p. 2151–2153, 2006.

BONACORSO, H. G. et al. A convenient method for the synthesis of 2-trichloromethyl-4-p-substituted-phenyl-3h-1,5-benzodiazepines. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 51, p. 9155–9156, dez. 1996a.

BONACORSO, H. G. et al. A convenient method for the synthesis of 2-

trichloromethyl-4-p-substituted-phenyl-3h-1,5-benzodiazepines. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 51, p. 9155–9156, dez. 1996b.

BONACORSO, H. G. et al. Trifluoroacetylation of unsymmetrical ketone acetals. A convenient route to obtain alkyl side chain trifluoromethylated heterocycles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 99, n. 2, p. 177–182, 1999.

BONACORSO, H. G. et al. Reactions of β -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones. The synthesis of N-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluoro-1-buten-1-yl]-o-phenylenediamines and 4-aryl-2-trifluoromethyl-3H-1,5-benzodiazepines. **Synthetic Communications**, v. 32, n. 20, p. 3225–3232, 2002.

BONACORSO, H. G. et al. General pathway for a convenient one-pot synthesis of trifluoromethyl- containing 2-amino-7-alkyl(aryl/heteroaryl)- 1,8-naphthyridines and fused cycloalkane analogues. **Molecules**, v. 16, n. 4, p. 2817–2832, 2011.

BONACORSO, H. G. et al. Efficient approach for regioselective synthesis of new trifluoromethyl-substituted spiro-tetracyclic isoxazolines and isoxazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 197, p. 6–14, 2017.

BONACORSO, H. G. et al. Synthesis and antimicrobial screening of 2-alkyl(aryl)-7-chloro-6-fluoro-4-(trifluoromethyl)-quinolines and their phenylacetylene derivatives, promoted by Sonogashira cross-coupling reaction. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 205, n. December 2017, p. 49–57, 2018.

BOURBEAU, M. P. et al. Piperazine oxadiazole inhibitors of acetyl-CoA carboxylase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 24, p. 10132–10141, 2013.

CHANDRASHAKER, V. et al. Competing Knorr and Fischer-Fink pathways to pyrroles in neutral aqueous solution. **Tetrahedron**, v. 68, n. 34, p. 6957–6967, 2012.

CHEN, R. et al. Facile synthesis of polysubstituted furans and dihydrofurans via cyclization of bromonitromethane with oxodienes. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 38, p. 3722–3726, 2017.

CHEN, Y. et al. Elaboration of 2-(trifluoromethyl)indoles via a cascade coupling/condensation/deacylation process. **Organic Letters**, v. 10, n. 4, p. 625–628, 2008.

CRESTEY, F. et al. Expedite protocol for construction of chiral regioselectively N-protected monosubstituted piperazine, 1,4-diazepane, and 1,4-diazocane building blocks. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 15, p. 5652–5655, 2009.

CURRAN, D.; GRIMSHAW, J.; PERERA, S. D. Poly(pyrrole) as a support for electrocatalytic materials. **Chemical Society Reviews**, v. 20, n. 3, p. 391, 1991.

DA SILVA, A. M. P. W. et al. Regioselectively Controlled Synthesis of N-Substituted (Trifluoromethyl)pyrimidin-2(1H)-ones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 9, p. 3727–3734, 2016.

DAS, B.; CHOWDHURY, N.; DAMODAR, K. Iodine-catalyzed efficient conjugate addition of pyrroles to α,β -unsaturated ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 16, p. 2867–2870, 2007.

DEI, S. et al. Design and synthesis of new potent N,N-bis(arylalkyl)piperazine derivatives as multidrug resistance (MDR) reversing agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 147, p. 7–20, 2018.

DITTRICH, N. et al. An acyl-Claisen/Paal-Knorr approach to fully substituted pyrroles. **Tetrahedron**, v. 72, n. 31, p. 4676–4689, 2016.

DRUZHININ, S. V.; BALENKOVA, E. S.; NENAJDENKO, V. G. Recent advances in the chemistry of α,β -unsaturated trifluoromethylketones. **Tetrahedron**, v. 63, n. 33, p. 7753–7808, ago. 2007.

EL-SUBBAGH, H. I. et al. Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiazolo[3,2-a][1,3] diazepine, benzo[d]thiazolo[5,2-a][12,6]diazepine and benzo[d]oxazolo[5,2-a][12, 6]diazepine analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5567–5572, 2011.

EMELINA, E. E.; PETROV, A. A. α -aminoazoles in the Synthesis of heterocycles: V. Synthesis of azolo[1,5-a]pyrimidines from 2-ethoxyvinyl trifluoromethyl ketones and 2,2-diethoxyvinyl trifluoromethyl ketone. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 3, p. 417–420, 2009.

ESTÉVEZ, V.; VILLACAMPA, M.; MENÉNDEZ, J. C. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 11, p. 4402, 2010.

FAN, H. et al. Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms Lamellarins and Related Pyrrole-Derived Alkaloids from Marine Organisms. **Chemical reviews**, v. 108, n. 1, p. 264–287, 2008.

FAN, L.; CHEN, W.; QIAN, C. YbCl₃-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrazines, piperazines, and pyrazines. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 3, p. 231–234, 2013.

FESENKO, A. A.; SHUTALEV, A. D. Synthesis of γ -azido- β -ureido ketones and their transformation into functionalized pyrrolines and pyrroles via staudinger/aza-wittig reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 1190–1207, 2013.

GERUS, I. I.; KACHAROVA, L. M.; VDOVENKO, S. I. Halogenation of β -Alkoxyvinyl Polyhaloalkyl Ketones: A Convenient Route for the Synthesis of α -Chloro- or α -Bromo- β -alkoxyvinyl Polyhaloalkyl Ketones. **Synthesis**, v. 2001, n. 03, p. 0431–0436, 2001.

HAGMANN, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4359–4369, ago. 2008.

HANDY, S.; LAVENDER, K. Organic synthesis in deep eutectic solvents: Paal-Knorr reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 33, p. 4377–4379, 2013.

HARTMANN, A. P. et al. Synthesis and 2D-QSAR studies of neolignan-based diaryl-tetrahydrofuran and -furan analogues with remarkable activity against *Trypanosoma cruzi* and assessment of the trypanothione reductase activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 140, p. 187–199, 2017.

HORTON, D. A.; BOURNE, G. T.; SMYTHE, M. L. The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. **Chemical Reviews**, v. 103, n. 3, p. 893–930, mar. 2003.

HUANG, C. et al. A One-Pot Construction of Halogenated Trifluoromethylated Pyrroles through NXS (X = Br, I) Triggered Cascade. **Organic Letters**, v. 19, n. 18, p. 4968–4971, 15 set. 2017a.

HUANG, D. et al. Synthesis and biological evaluation of novel 6,11-dihydro-5 H - benzo[e]pyrimido- [5,4- b][1,4]diazepine derivatives as potential c-Met inhibitors.

European Journal of Medicinal Chemistry, v. 140, p. 212–228, 2017b.

ILLUMINATI, G.; MANDOLINI, L. Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules. **Accounts of Chemical Research**, v. 14, n. 4, p. 95–102, 1981.

INSUASTY, B. et al. An efficient synthesis of new caffeine-based chalcones, pyrazolines and pyrazolo[3,4- b][1,4]diazepines as potential antimalarial, antitrypanosomal and antileishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 401–413, 2015.

JIANG, Y.; CHAN, W. C.; PARK, C. Expedient Synthesis of Highly Substituted Pyrroles via Tandem Rearrangement of α -Diazo Oxime Ethers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 9, p. 4104–4107, 7 mar. 2012.

KAMESWARAN, V.; JIANG, B. A Simple Synthesis of 3-Substituted 5-Trifluoromethylpyrroles via Modified Hantzsch Reaction. **Synthesis**, v. 1997, n. 05, p. 530–532, maio 1997.

KOUR, H. et al. A simple one-pot method for the mercuric oxide mediated synthesis of piperazines via oxidative diamination of olefins. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 8, p. 761–764, 2013.

KRASOVSKY, A. L. et al. Synthesis of new fluorine containing triazolo- and tetrazolopyrimidines. **Synthesis**, n. 7, p. 901–905, 2002.

LIU, Y. et al. Synthesis and biological evaluation of 4,6-diphenyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)nicotinonitrile analogues of crolibulin and combretastatin A-4. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 185–193, 2018.

MALIK, N. et al. Synthesis of a novel fused pyrrolodiazepine-based library with anti-cancer activity. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 15, p. 1513–1516, abr. 2018.

MARTINS, M. et al. 4-Alkoxy-1,1,1-Trichloro-3-Alken-2-ones: Preparation and Applications in Heterocyclic Synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 1, n. 4, p. 391–403, 1 out. 2004.

MARTINS, M. A. et al. Regiospecific Allylic Mono- and Dibromination of 4-Methoxy-1,1,1-trihalo-3-alken-2-ones and 5-Methoxy-1,1,1,2,2-pentafluoro-4-hexen-2-one, and their Applications to the Synthesis of Heterocycles. **Synthesis**, n. 16, p. 2353–2358,

2002.

MARTINS, M. A. P. et al. Regiospecific acylation of acetals. A convenient method to obtain β - methoxyvinyl trichloromethyl ketones. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 23, p. 4309–4312, 1999.

MARTINS, M. A. P. et al. A Convenient Synthesis of 5-Trichloromethyl-5-hydroxy-3-heteroalkyl-4,5-dihydroisoxazoles. **Synthesis**, v. 2001, n. 13, p. 1959–1964, 2001.

MARTINS, M. A. P. et al. A solvent-free synthesis of beta-enamino trihalomethyl ketones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 18, n. 8, p. 1486–1491, 2007.

MARTINS, M. A. P. et al. Brominated Trihalomethylenones as Versatile Precursors to 3-Ethoxy, -Formyl, -Azidomethyl, -Triazolyl, and 3-Aminomethyl Pyrazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 71–77, jan. 2013.

MINETTO, G.; RAVEGLIA, L. F.; TADDEI, M. Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction. A Rapid Approach to Substituted Pyrroles and Furans. **Organic Letters**, v. 6, n. 3, p. 389–392, 2004.

MISRA, N. C. et al. An efficient highly regioselective synthesis of 2,3,4-trisubstituted pyrroles by cycloaddition of polarized ketene S,S- and N,S-acetals with activated methylene isocyanides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 4, p. 1246–1251, 2007.

MONTAGNON, T.; TOFI, M.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. Using singlet oxygen to synthesize polyoxygenated natural products from furans. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 8, p. 1001–1011, 2008.

MORTENSEN, D. S. et al. Synthesis and Biological Evaluation of a Novel Series of Furans: Ligands Selective for Estrogen Receptor α . **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 23, p. 3838–3848, nov. 2001.

MOSS, T. A.; NOWAK, T. Synthesis of 2,3-dicarbonylated pyrroles and furans via the three-component Hantzsch reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 24, p. 3056–3060, 2012.

NIE, J. et al. Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. **Chemical**

Reviews, v. 111, n. 2, p. 455–529, 9 fev. 2011.

OBINATA, R.; KAWASAKI-TAKASUKA, T.; YAMAZAKI, T. Stereodivergent Construction of Aminodiols with a CF₃ Group. **Organic Letters**, v. 12, n. 19, p. 4316–4319, out. 2010.

PALISSE, A.; KIRSCH, S. F. Synthesis of furans through silver-catalyzed propargyl-claisen rearrangement followed by cyclocondensation. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2014, n. 32, p. 7095–7098, 2014.

PHAN, N. T. S. et al. Paal-Knorr reaction catalyzed by metal-organic framework IRMOF-3 as an efficient and reusable heterogeneous catalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 363–364, p. 178–185, 2012.

PINTORI, D. G.; GREANEY, M. F. Intramolecular oxidative C-H coupling for medium-ring synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 5, p. 1209–1211, 2011.

POTIKHA, L. M.; KOVTUNENKO, V. A. Synthesis of N-aryl-substituted pyrroles via γ -bromodipnone. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 42, n. 6, p. 741–745, jun. 2006.

PURSER, S. et al. Fluorine in medicinal chemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 37, n. 2, p. 320–330, 2008.

ROMAGNOLI, R. et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of 2-(3',4',5'-trimethoxybenzoyl)-benzo[b]furan derivatives as a novel class of inhibitors of tubulin polymerization. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 19, p. 6862–6871, 2009.

SAKAI, N. et al. One-pot preparation of pyrrole derivatives via the copper-catalyzed [4+1] annulation of propargylic amines with ethyl glyoxylate and phenylglyoxal in the presence of piperidine. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 1, p. 63–66, 2017.

SANGSHETTI, J. N. et al. Green synthesis and anxiolytic activity of some new dibenz-[1,4] diazepine-1-one analogues. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S1356–S1363, 2017.

SASTRARUJI, T. et al. Phytochemical studies on *Stemona aphylla*: Isolation of a new

stemofoline alkaloid and six new stemofurans. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 1, p. 60–64, 2011.

SCHETINGER, M. R. C. et al. New benzodiazepines alter acetylcholinesterase and ATPDase activities. **Neurochemical Research**, v. 25, n. 7, p. 949–955, 2000.

SCHRÖTER, S.; STOCK, C.; BACH, T. Regioselective cross-coupling reactions of multiple halogenated nitrogen-, oxygen-, and sulfur-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 61, n. 9, p. 2245–2267, 2005.

SEIFERT, J. et al. Effect of 3,7-bis-(4-trifluoromethylphenyl)-1,5,3,7-dioxadiazocane on pyrimidine and DNA synthesis in rat organs. **Toxicology**, v. 62, n. 3, p. 297–310, jun. 1990.

SETSUNE, J. I. 2,2'-Bipyrrole-Based Porphyrinoids. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 4, p. 3044–3101, 2017.

SHARMA, N.; PEDDINTI, R. K. Iodine-Catalyzed Regioselective Synthesis of Multisubstituted Pyrrole Polyheterocycles Free from Rotamers and Keto-Enol Tautomers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 18, p. 9360–9366, 2017.

SMITH, J. O. et al. Reaction of ethyl 4,4,4-trifluoroacetoacetate enolate with 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone: synthesis of 2,4-bis (trifluoromethyl) furan. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 81, n. 2, p. 123–128, mar. 1997.

SOETA, T. et al. Development of a One-Pot Synthetic Method for Multifunctional Oxazole Derivatives Using Isocyanide Dichloride. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 9, p. 4930–4935, 2017.

SONG, G. T. et al. Microwave-assisted synthesis of fused piperazine-benzimidazoles via a facile, one-pot procedure. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 31, p. 4616–4618, 2015.

TAHA, M. et al. Synthesis of piperazine sulfonamide analogs as diabetic-II inhibitors and their molecular docking study. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 141, p. 530–537, 2017.

TARASENKO, K. V. et al. Synthesis of new polyhalogenoalkyl-containing phosphonates with an enaminone core and their use in the preparation of fluorinated heterocycles. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 35, p. 4623–4626, 2010.

TRAUTWEIN, A. W.; SÜSSMUTH, R. D.; JUNG, G. Hantzsch pyrrole synthesis on solid support. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 17, p. 2381–2384, 1998.

TROFIMOV, B. A. et al. C-vinylpyrroles as pyrrole building blocks. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 5, p. 2481–2506, 2004.

VAN BRABANDT, W. et al. Asymmetric synthesis of 1-(2- and 3-haloalkyl)azetidino-2-ones as precursors for novel piperazine, morpholine, and 1,4-diazepane annulated beta-lactams. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 18, p. 7083–7086, 2006.

WANG, Y. et al. A powerful cascade approach for expeditious synthesis of trifluoromethylated furans. **Organic Letters**, v. 13, n. 19, p. 5346–5349, 2011.

WELMAKER, G. S.; SABALSKI, J. E. A process for the preparation of 1,2,3,4,8,9,10,10a-octahydro-7bH-cyclopenta[b][1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole. **Tetrahedron Letters**, v. 45, n. 25, p. 4851–4854, 2004.

WIEHN, M. S.; VINOGRADOVA, E. V.; TOGNI, A. Electrophilic trifluoromethylation of arenes and N-heteroarenes using hypervalent iodine reagents. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 131, n. 9, p. 951–957, set. 2010.

XIE, M. et al. Synthesis, anticancer activity, and SAR analyses of compounds containing the 5:7-fused 4,6,8-triaminoimidazo[4,5-e][1,3]diazepine ring system This paper is dedicated to Dr. Stewart W. Schneller, Professor of Chemistry, Auburn University, Alabama, on the o. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 2595–2602, 2016.

XU, C. et al. Trialkylphosphine-Mediated Synthesis of 2-Acyl Furans from Ynenones. **Organic Letters**, v. 19, n. 13, p. 3556–3559, 2017.

XU, C. et al. One-pot synthesis of 2-methyl-1,5-diaromatic-1H-pyrroles from styrene, acetone and arylamines using TBHP, copper(II) trifluoromethanesulfonate and sulfamic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 59, n. 3, p. 260–263, 2018.

XU, Z. et al. Aldol reactions in multicomponent reaction based domino pathways: A multipurpose enabling tool in heterocyclic chemistry. **Organic Letters**, v. 15, n. 11, p. 2738–2741, 2013.

- XUE, H. et al. A new method for the synthesis of N-substituted pyrroles. **Chinese Chemical Letters**, v. 21, n. 11, p. 1291–1294, 2010.
- YOUNG, I. S.; THORNTON, P. D.; THOMPSON, A. Synthesis of natural products containing the pyrrolic ring. **Natural Product Reports**, v. 27, n. 12, p. 1801, 2010.
- ZANATTA, N. et al. Design and synthesis of novel trichloromethylated N-azolylmethyl-1H-pyrimidin-2-ones and related N-methylenaminones. **Synlett**, n. 20, p. 3079–3082, 2005.
- ZANATTA, N. et al. A convenient two-step synthesis of 6-methylenesubstituted-4-trichloromethyl-2-methylsulfanyl pyrimidines. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 4, p. 573–576, 2006a.
- ZANATTA, N. et al. Regiospecific synthesis of 4-alkoxy and 4-amino substituted 2-trifluoromethyl pyrroles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 18, p. 6996–6998, 2006b.
- ZANATTA, N. et al. Synthesis, antimicrobial activity, and QSAR studies of furan-3-carboxamides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 5, p. 1947–1958, mar. 2007.
- ZANATTA, N. et al. N-Alkylation of 4-Trichloromethylpyrimidinones: Synthesis of Some New and Interesting Modified Nucleoside Analogues. **Organic Chemistry Insights**, v. 2, p. 7–14, 3 dez. 2009.
- ZANATTA, N. et al. New strategy for the regioselective synthesis of 1-phenyl-3-trifluoromethyl-1H-pyrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 31, p. 4076–4079, 2013.
- ZHAO, M. N. et al. Iron-Catalyzed Radical Cycloaddition of 2H-Azirines and Enamides for the Synthesis of Pyrroles. **Organic Letters**, v. 20, n. 5, p. 1287–1290, 2018.
- ZHAO, X. et al. TBHP/TBAI-Mediated Oxidative Cascade Reaction Consisting of Dimerization, Cyclization, and 1,2-Aryl Migration: Metal-Free Synthesis of Pyrrolin-4-ones and Highly Substituted Pyrroles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 23, p. 12682–12690, 2017.
- ZHU, L. et al. An alternative route for synthesis of o-trifluoroacetylanilines as useful

fluorine-containing intermediates. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 131, n. 7, p. 800–804, jul. 2010.

ZHU, S.; CHU, Q.; WANG, Y. A new route to 5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1,4-diazepine and 2-trifluoromethylbenzimidazole. **Heteroatom Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 27–30, 13 jan. 2000.

APÊNDICE A

ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

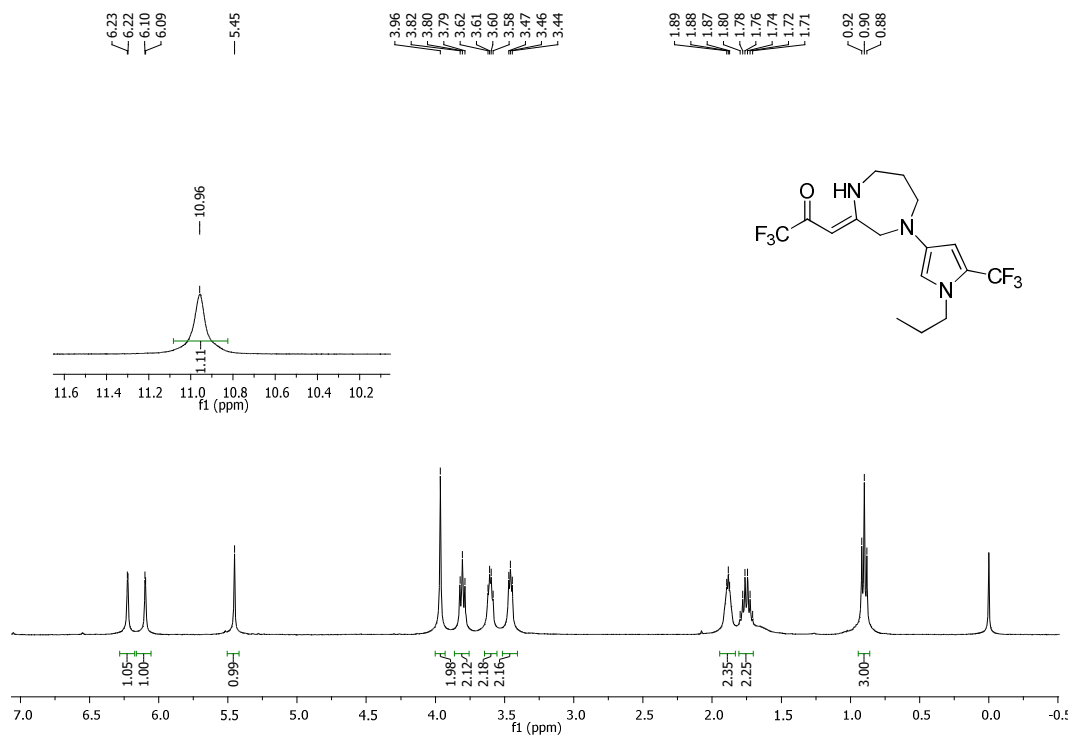


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H do composto **7a** (400 MHz, CDCl₃).

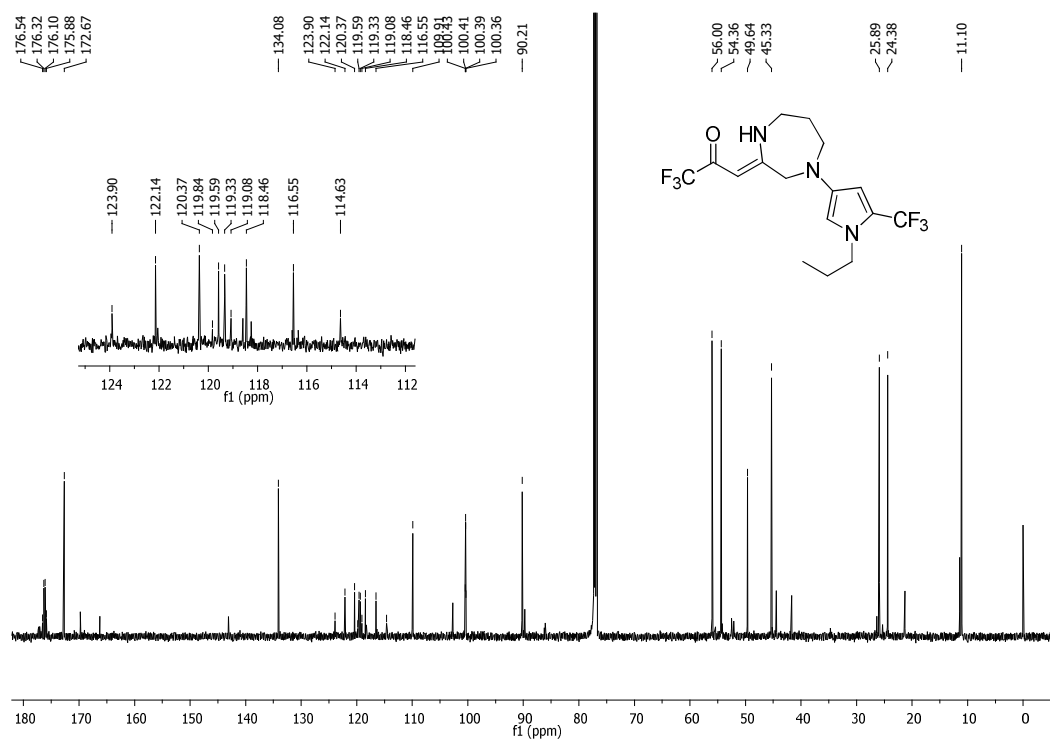


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7a** (150 MHz, CDCl₃).

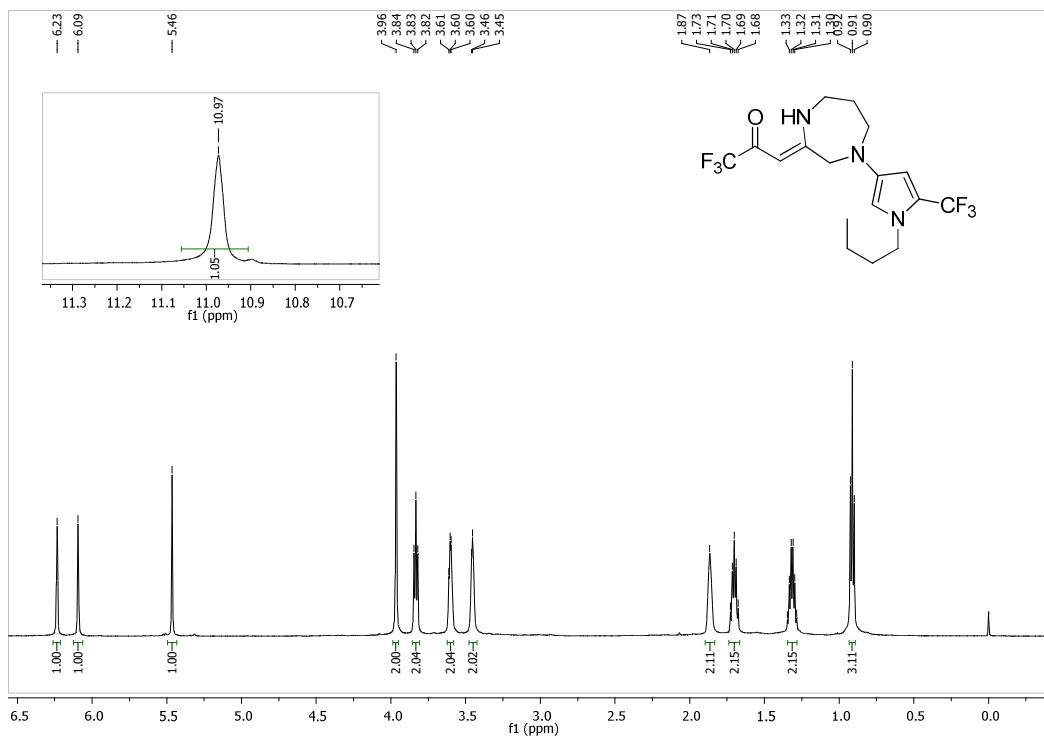


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H do composto **7b** (600 MHz, CDCl₃).

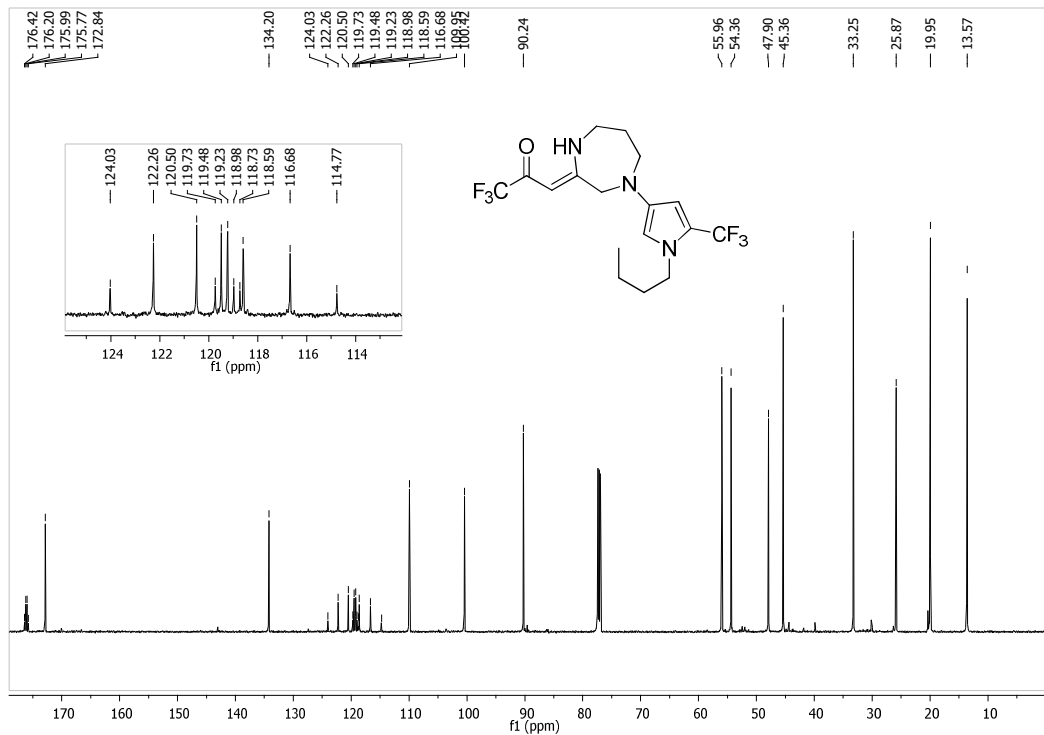


Figura 25. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7b** (150 MHz, CDCl₃).

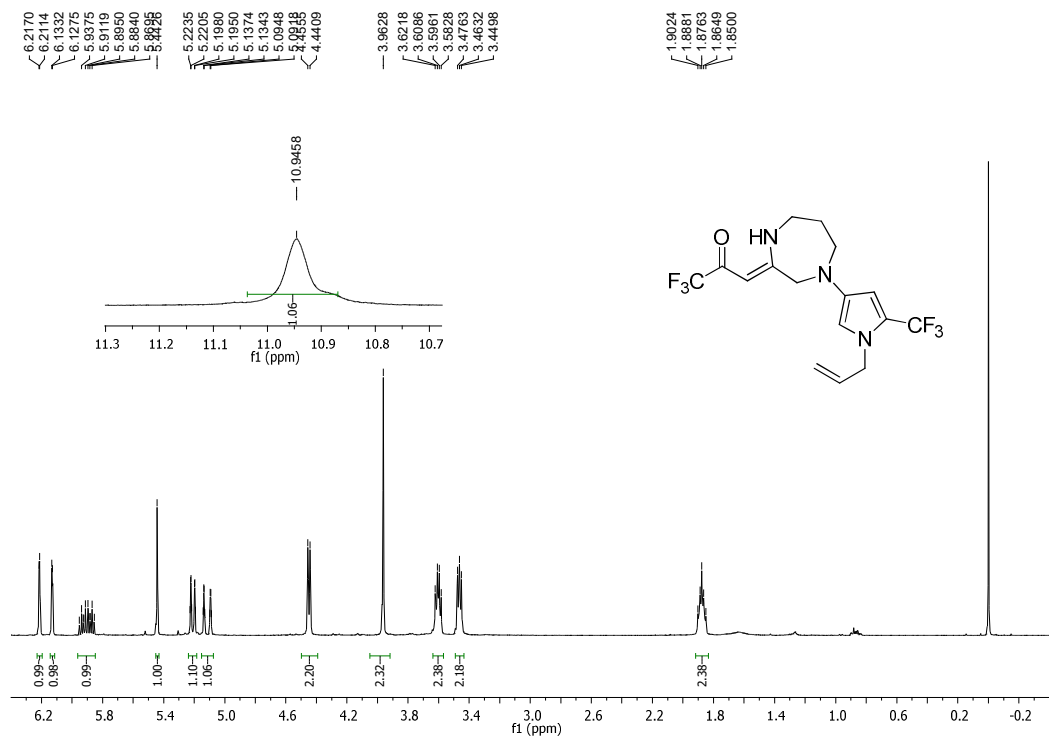


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H do composto 7c (CDCl₃, 400 MHz).

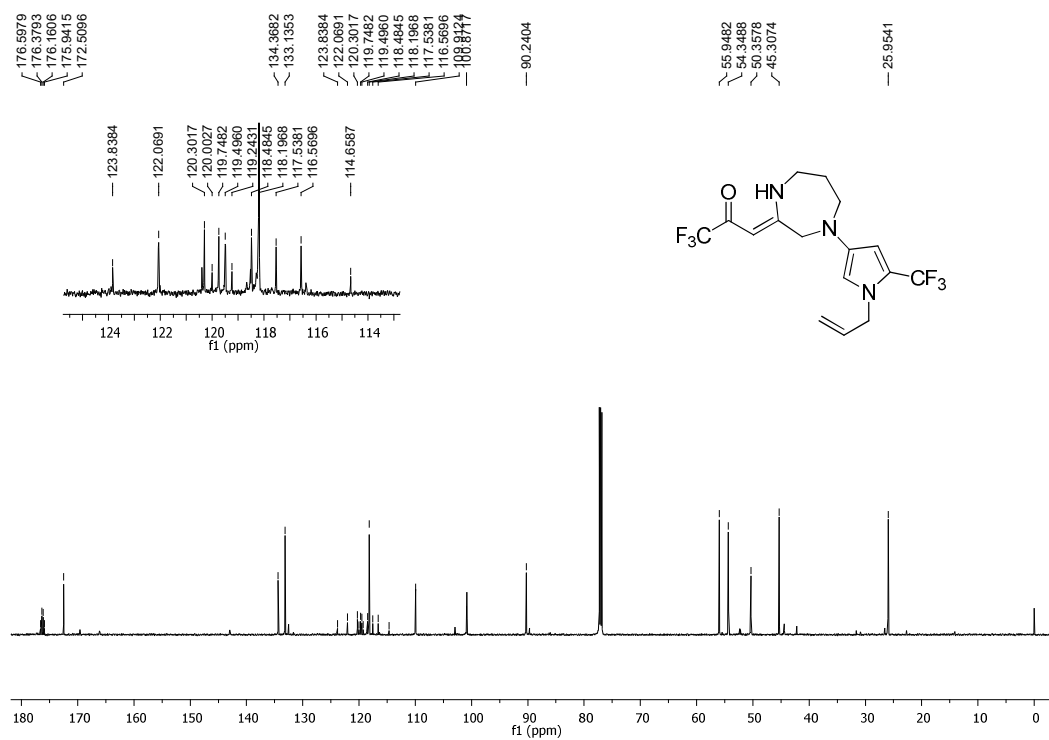


Figura 28. Espectro de RMN de ¹³C do composto 7c (CDCl₃, 150 MHz).

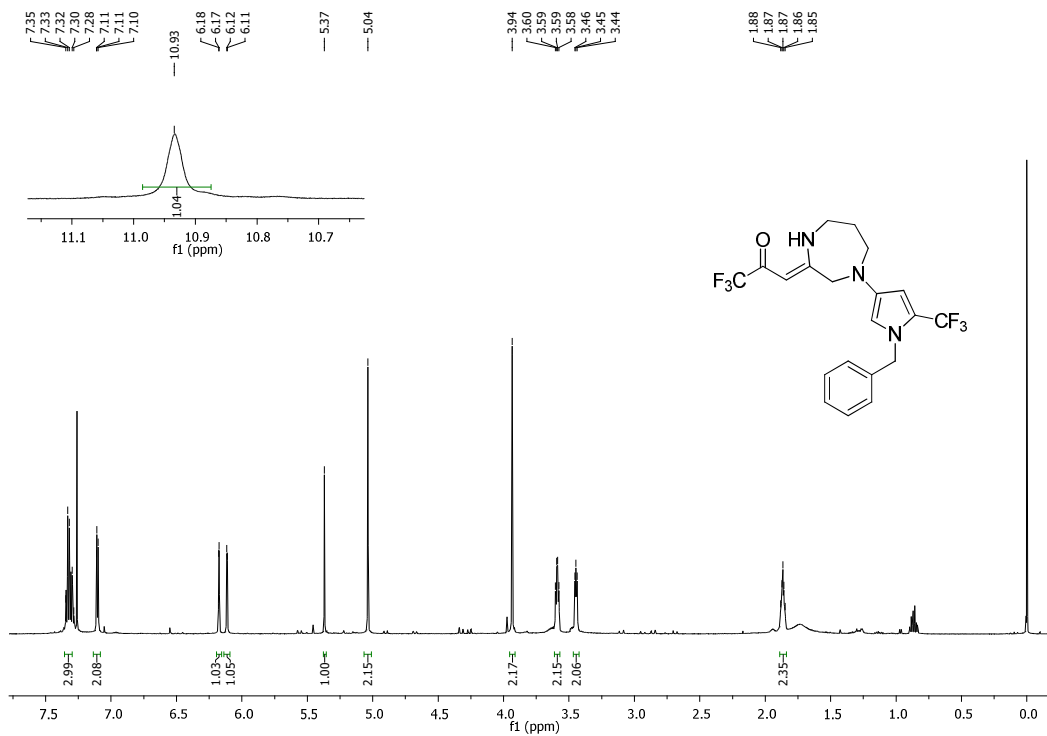


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H do composto **7d** (CDCl₃, 600 MHz).

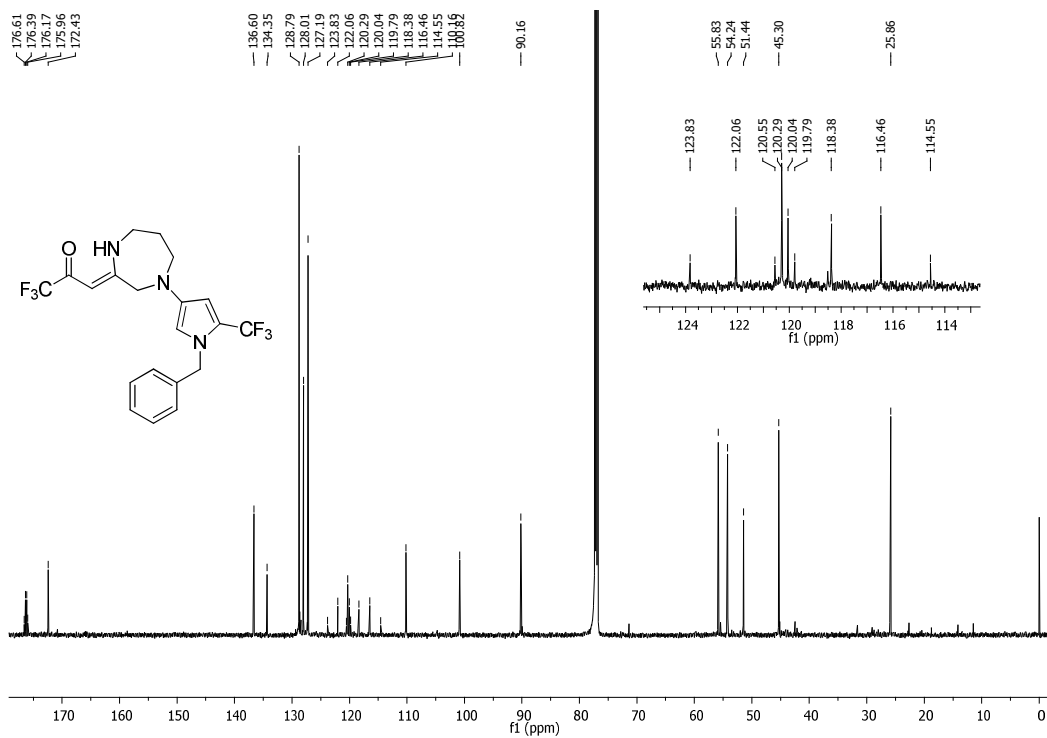


Figura 30. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7d** (CDCl₃, 150 MHz).

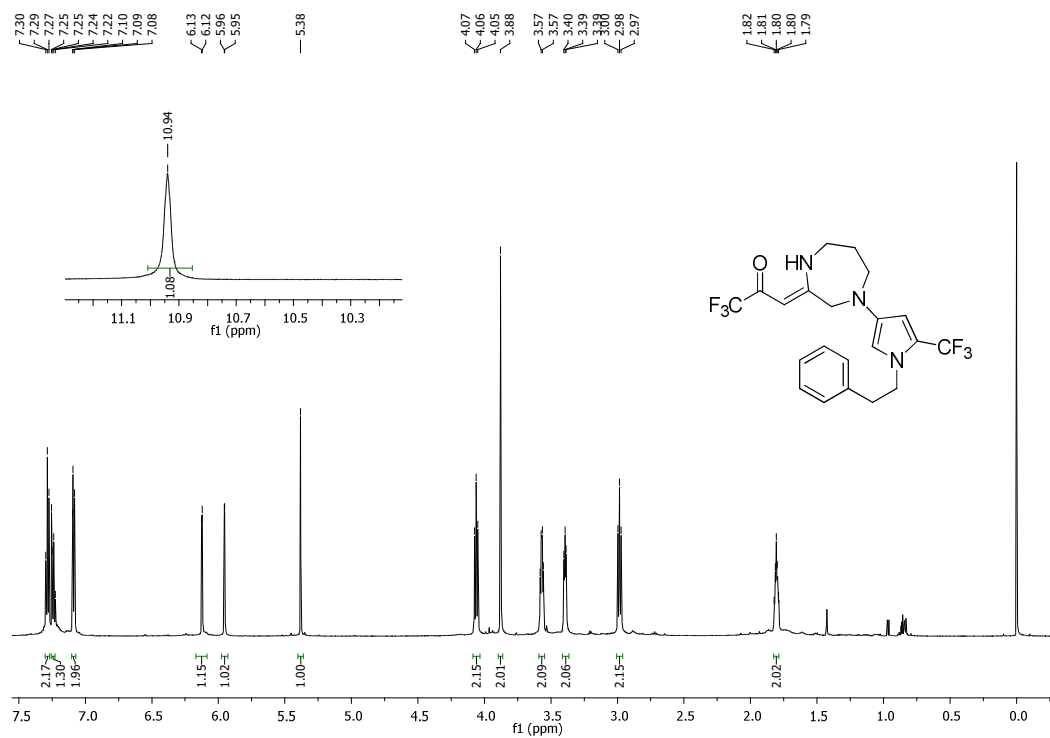


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H do composto 7e (CDCl₃, 600 MHz).

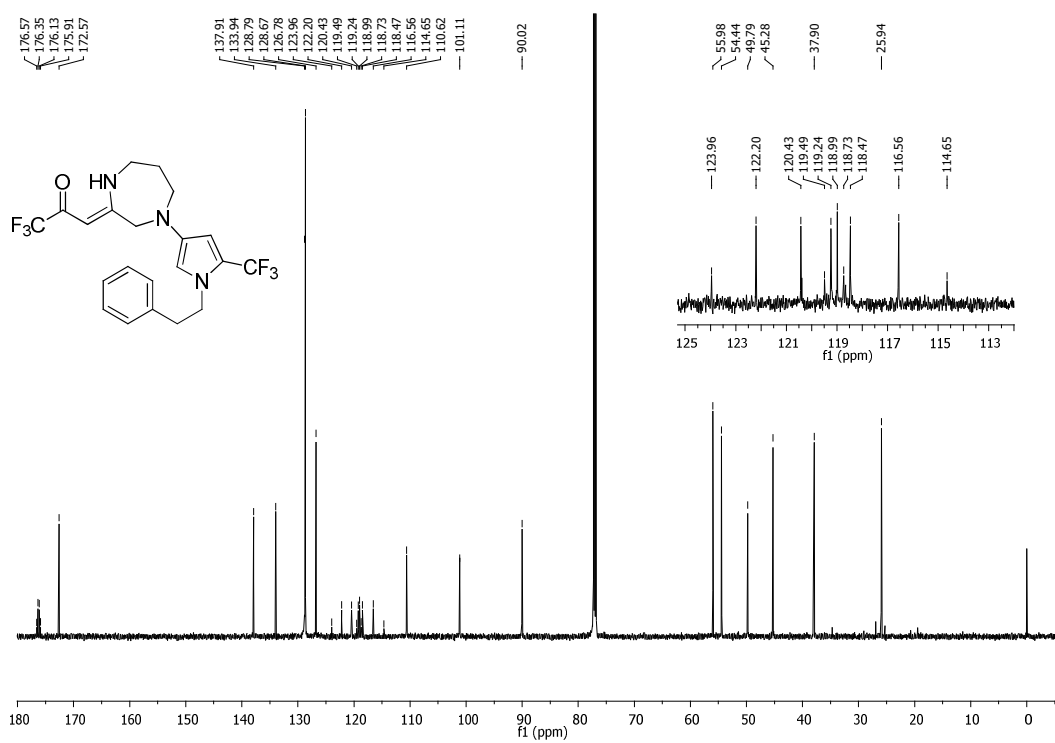


Figura 32. Espectro de RMN de ¹³C do composto 7e (CDCl₃, 150 MHz).

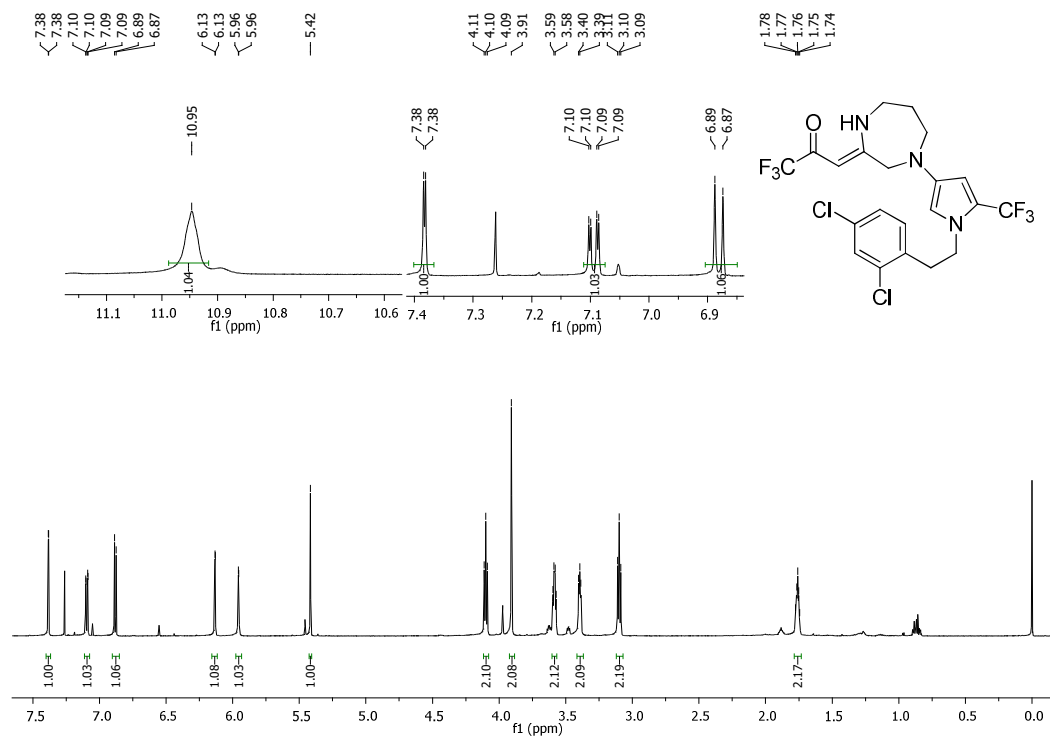


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H do composto **7f** (CDCl₃, 600 MHz).

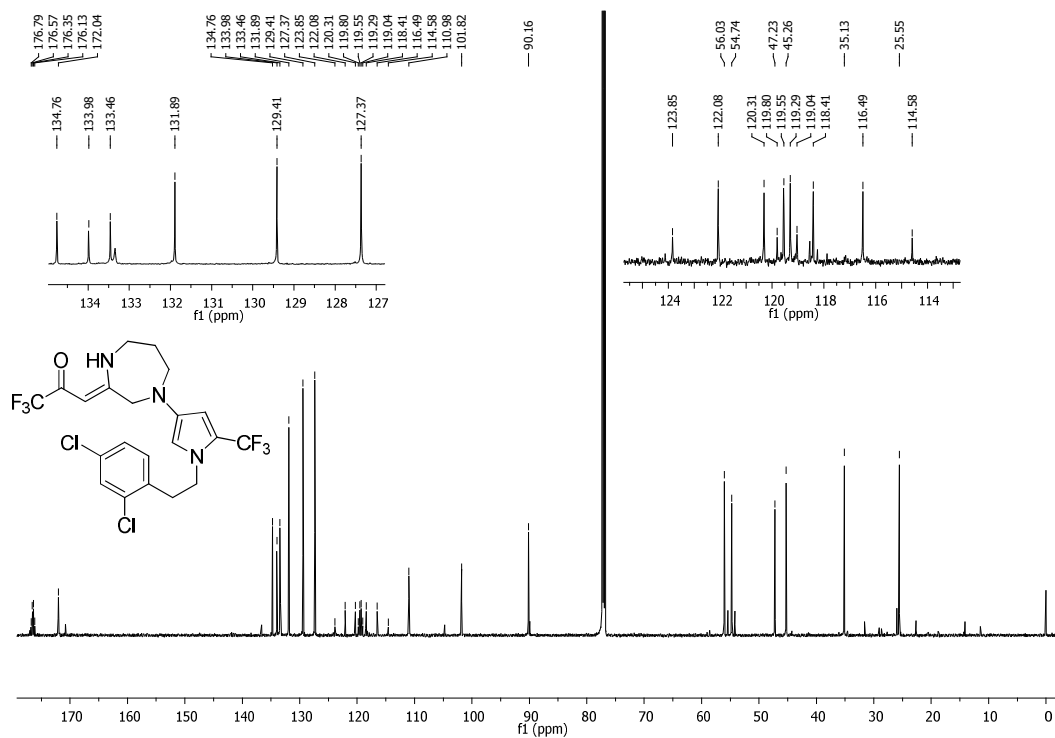


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7f** (CDCl₃, 150 MHz).

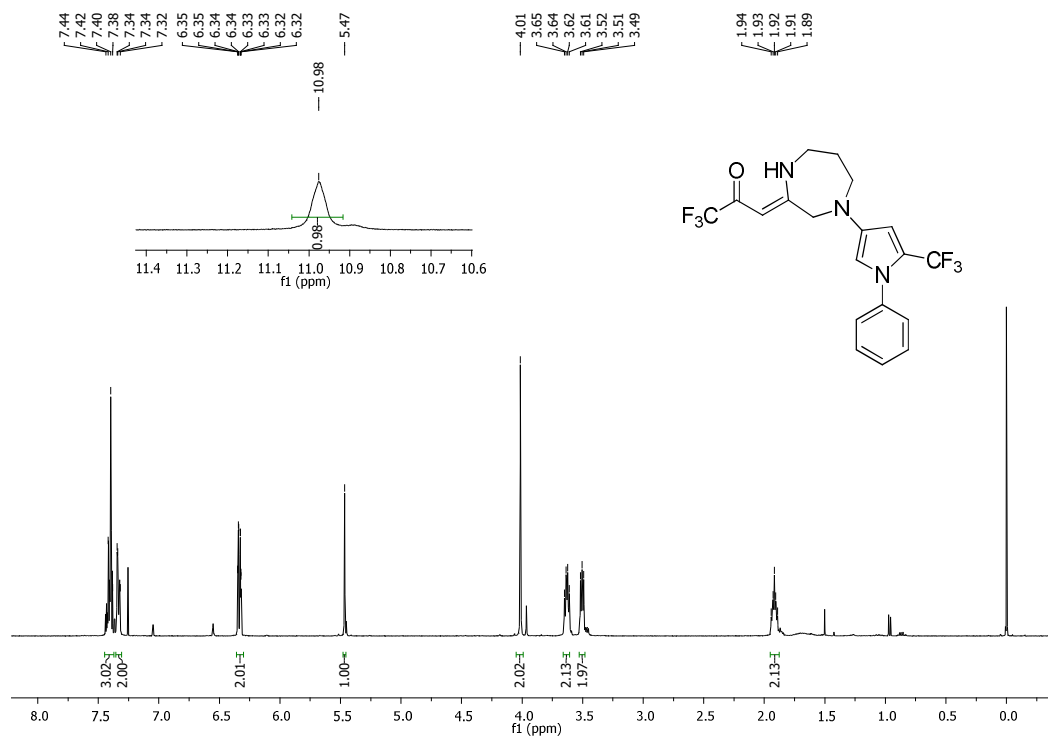


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H do composto **7g** (CDCl₃, 400 MHz).

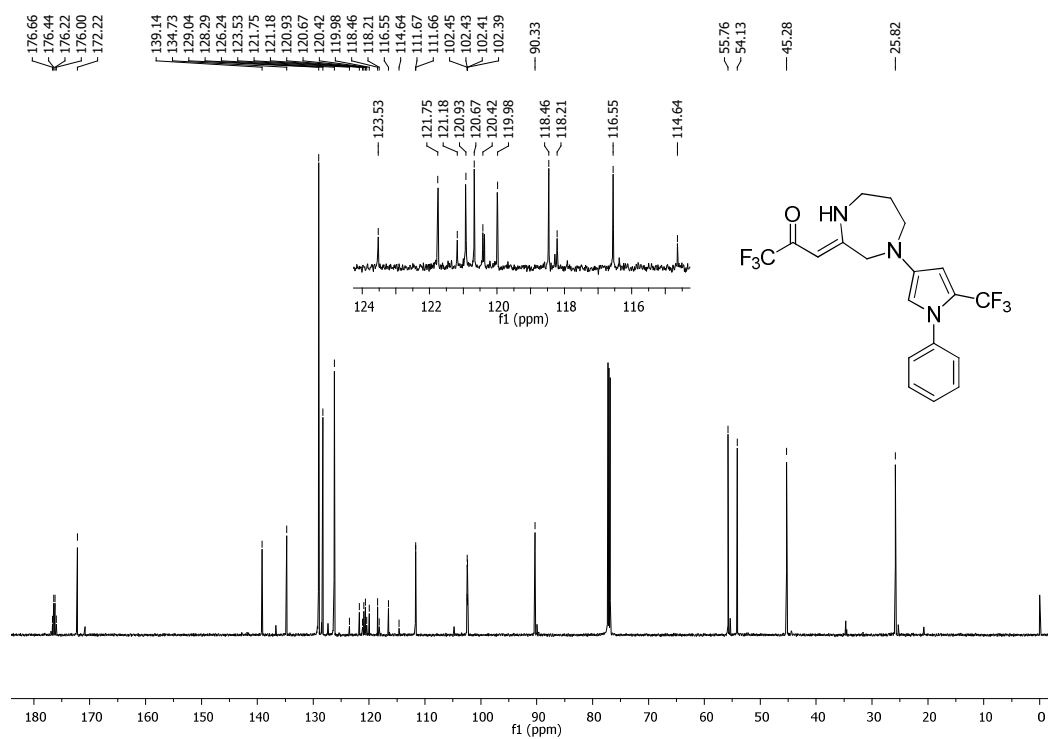


Figura 36. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7g** (CDCl₃, 150 MHz).

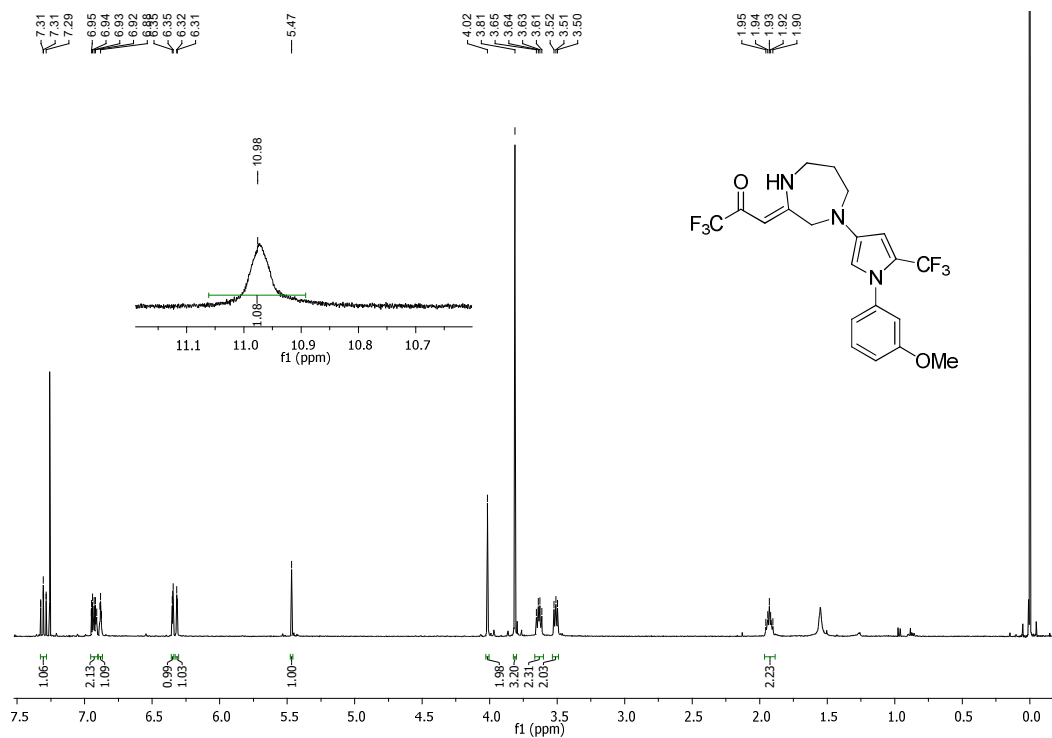


Figura 37. Espectro de RMN de ¹H do composto **7h** (400 MHz, CDCl₃).

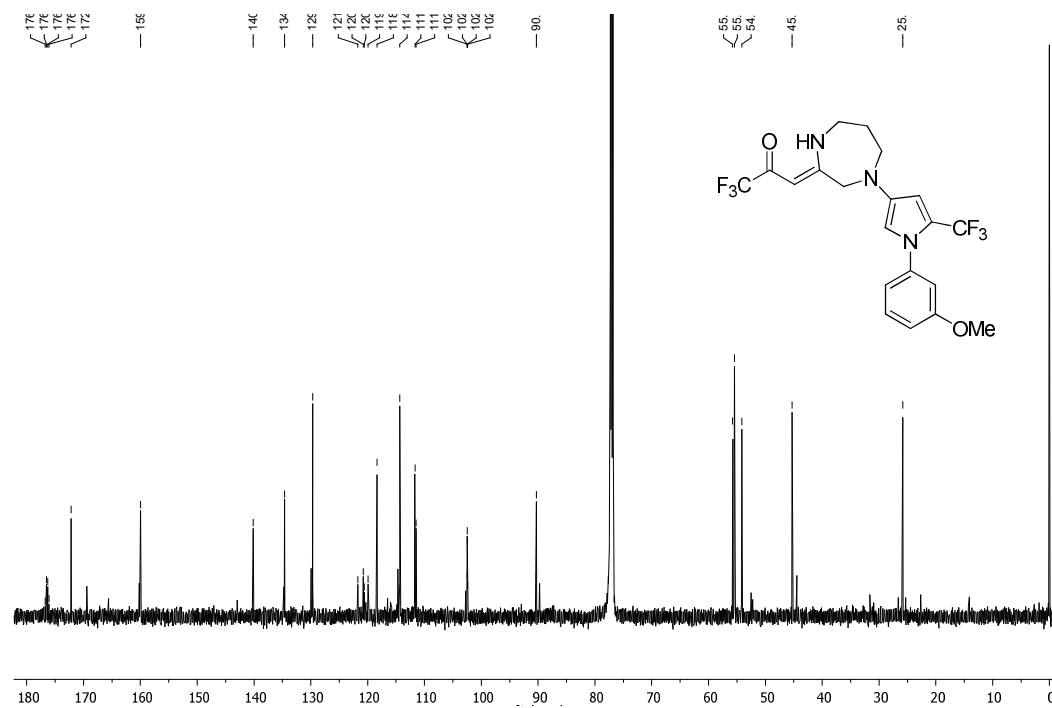


Figura 38. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7h** (150 MHz, CDCl₃).

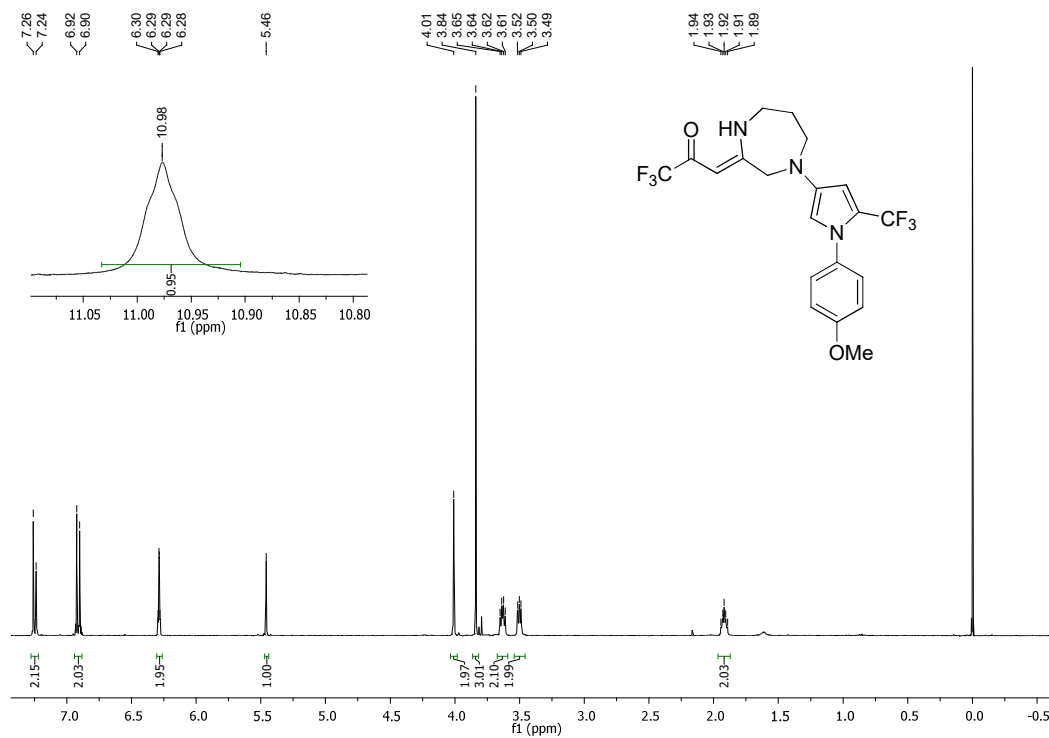


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H do composto **7i** (400 MHz, CDCl₃).

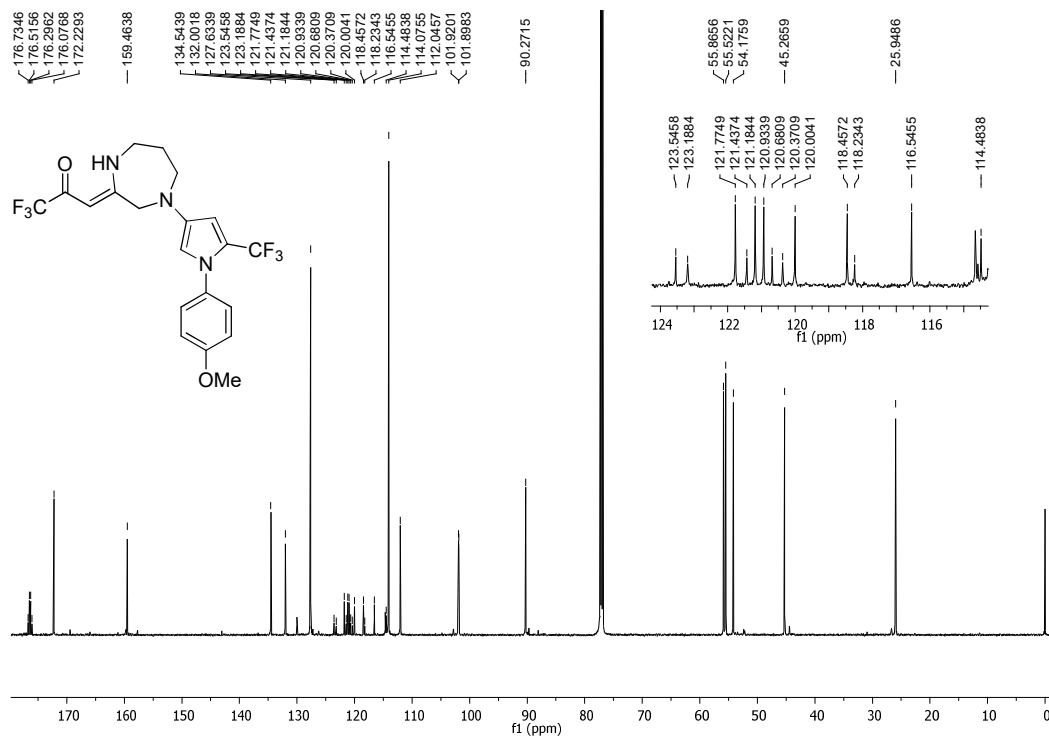


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7i** (150 MHz, CDCl₃).

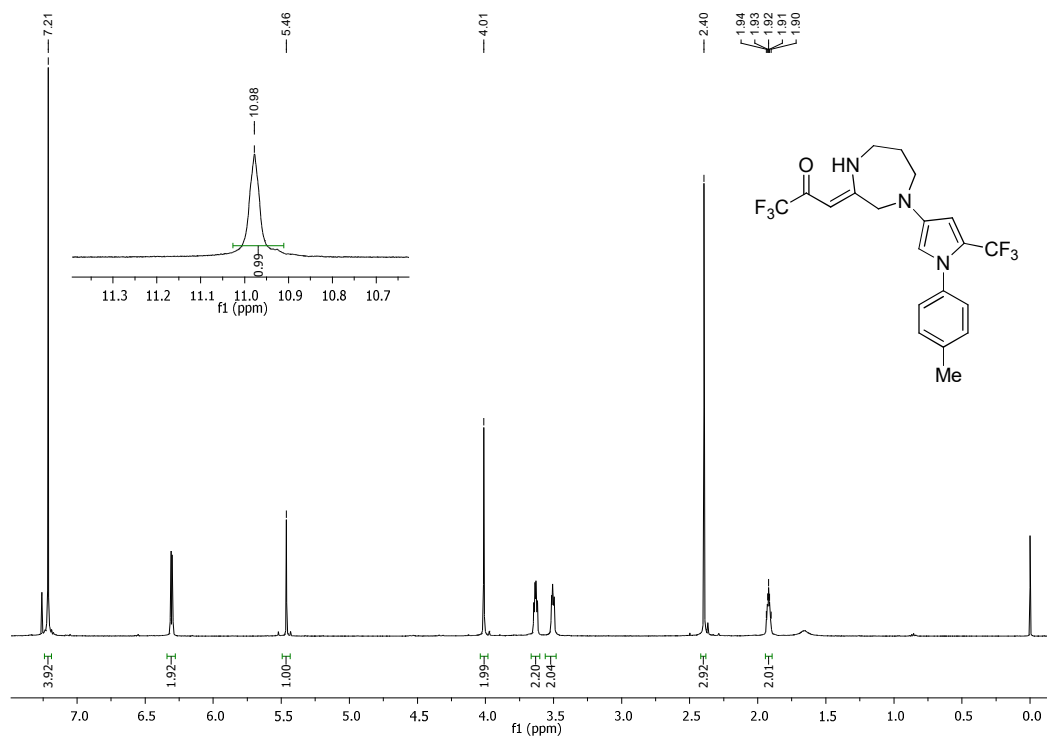


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H do composto **7j** (400 MHz, CDCl₃).

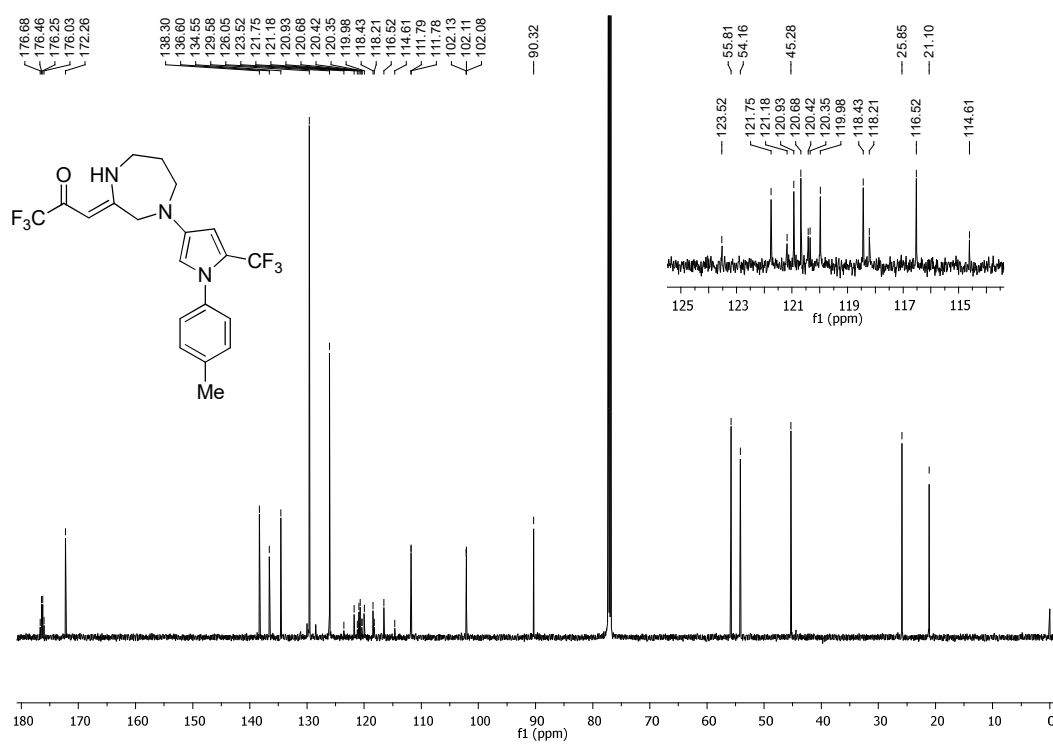


Figura 42. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7j** (150 MHz, CDCl₃).

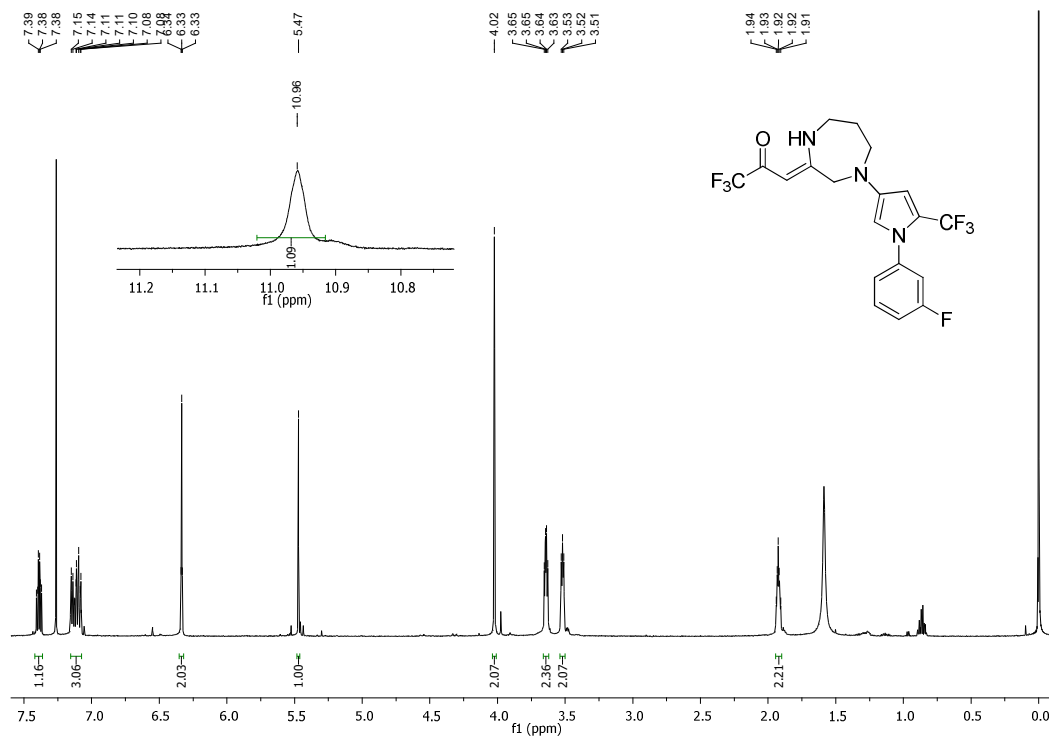


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H do composto **7k** (400 MHz, CDCl₃).

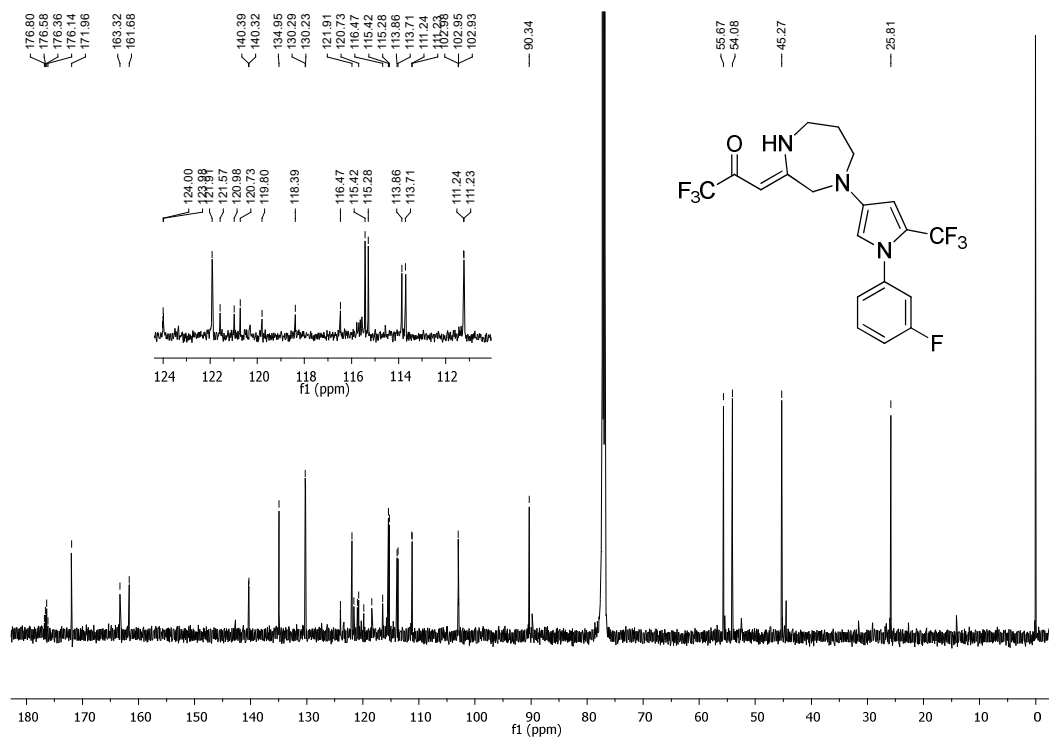


Figura 44. Espectro de RMN de ¹³C do composto **7k** (150 MHz, CDCl₃).

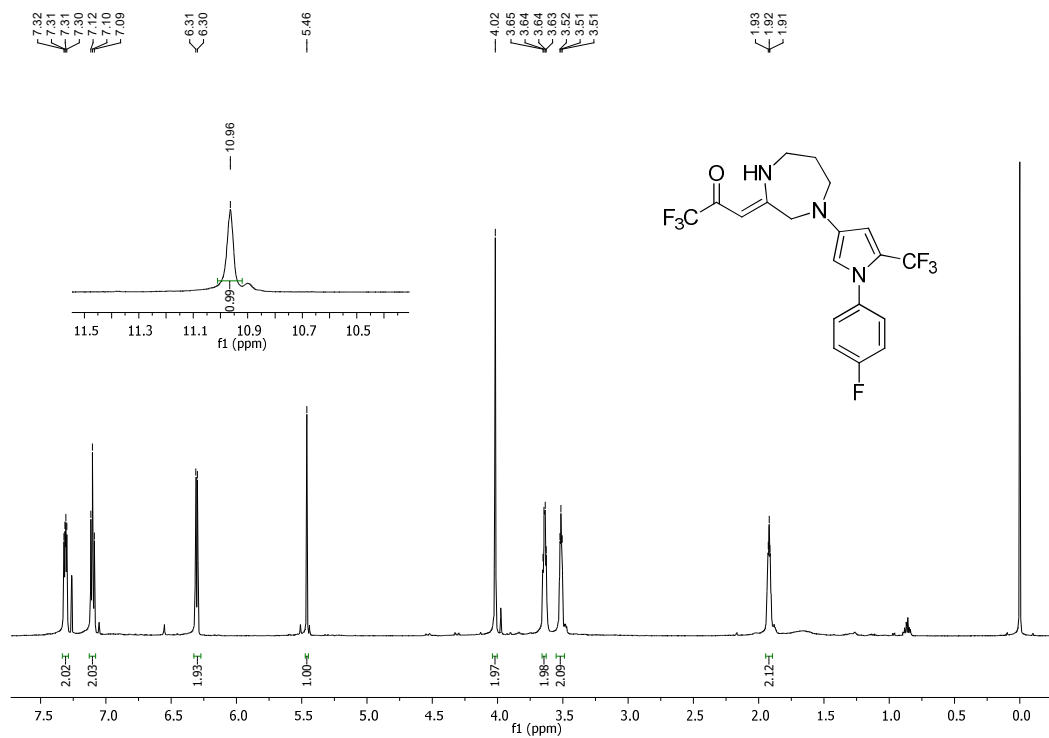


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H do composto 7I (400 MHz, CDCl₃).

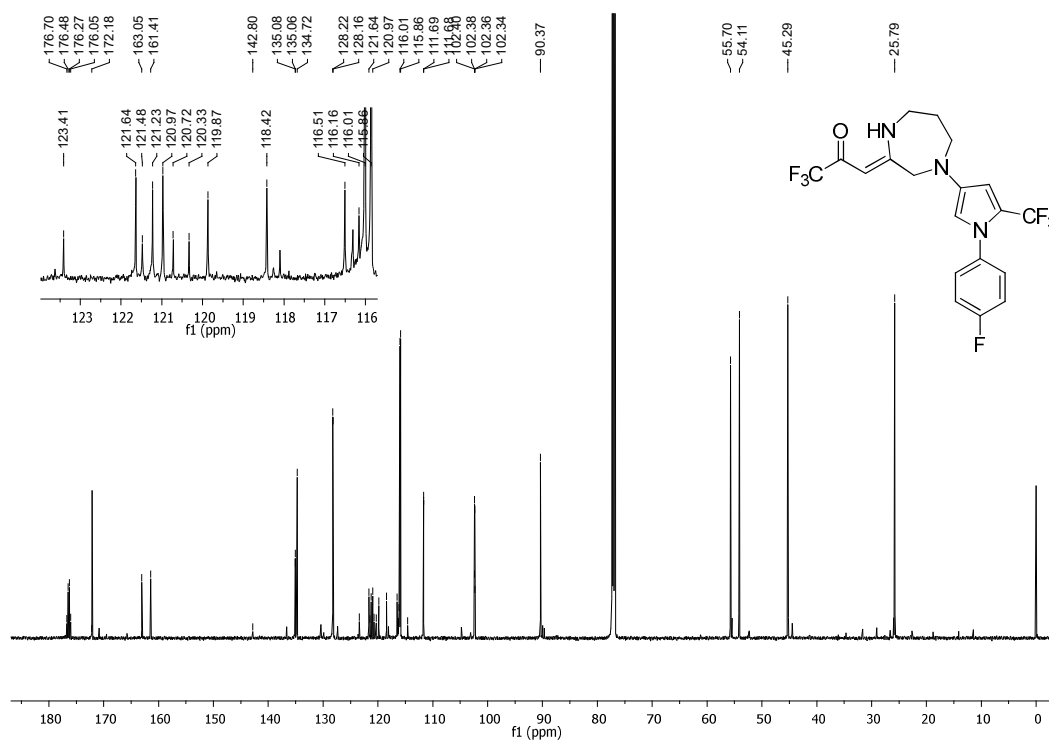


Figura 46. Espectro de RMN de ¹³C do composto 7I (150 MHz, CDCl₃).

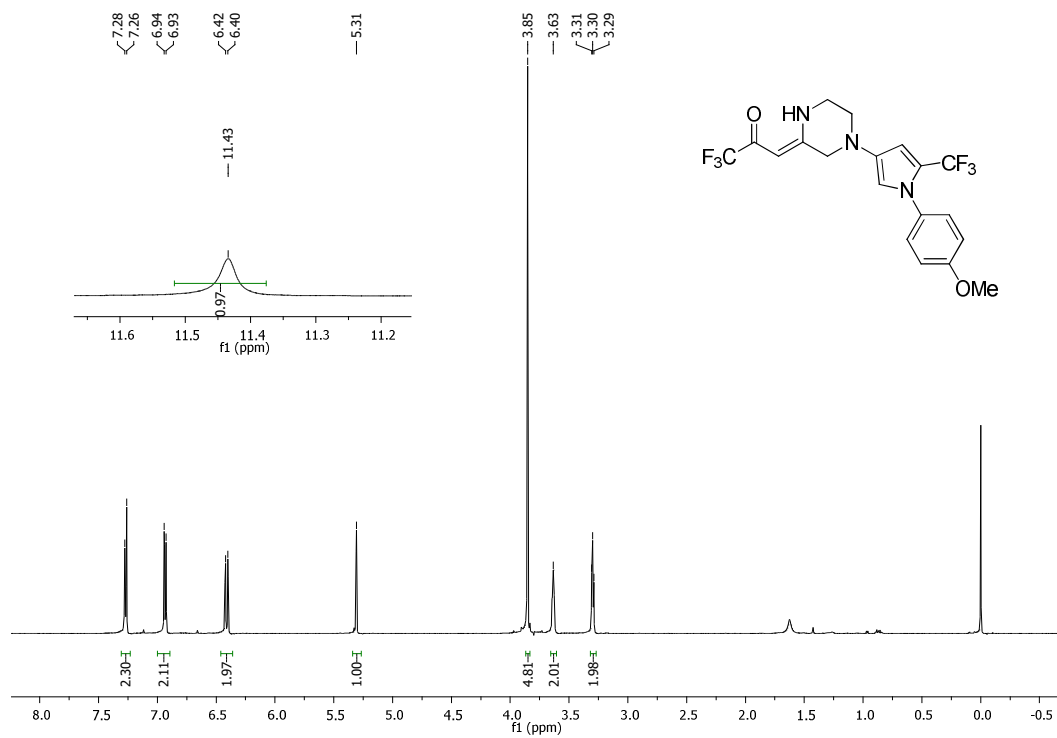


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H do composto **8b** (600 MHz, CDCl₃).

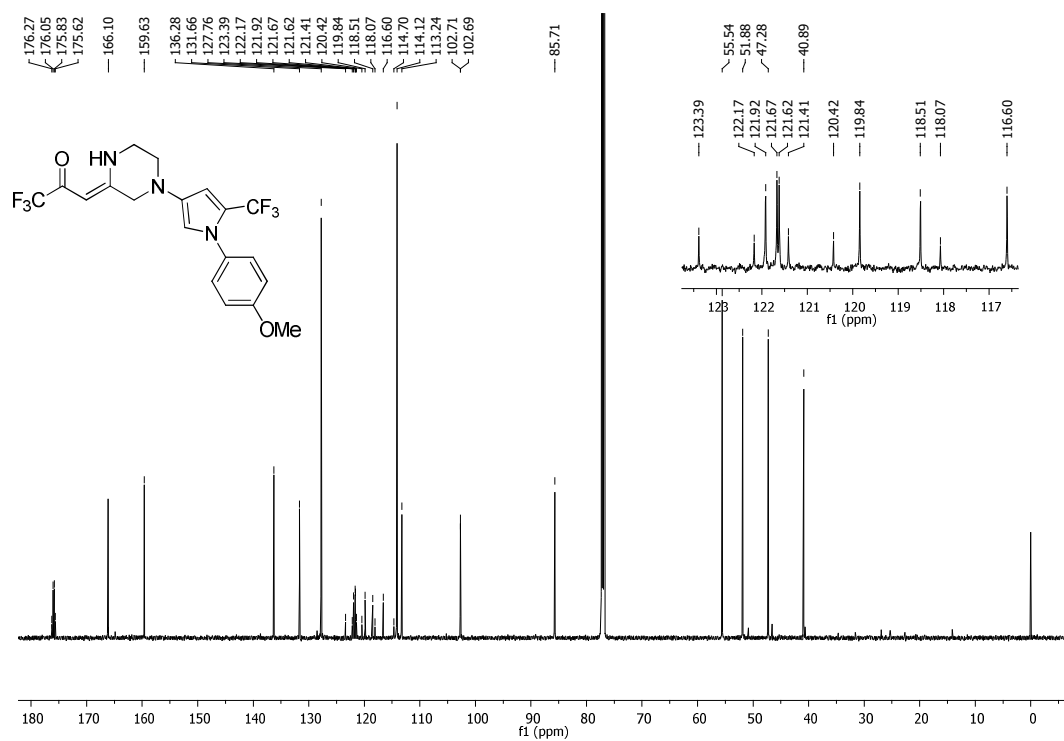


Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C do composto **8b** (150 MHz, CDCl₃).

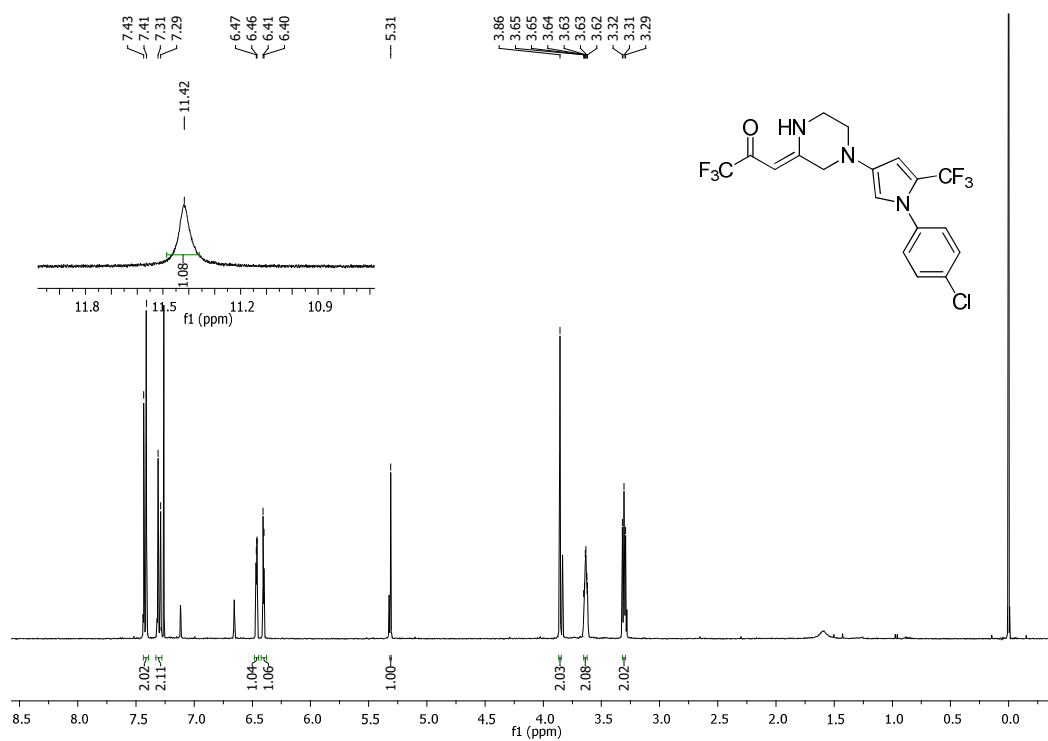


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H do composto **8c** (400 MHz, CDCl₃).

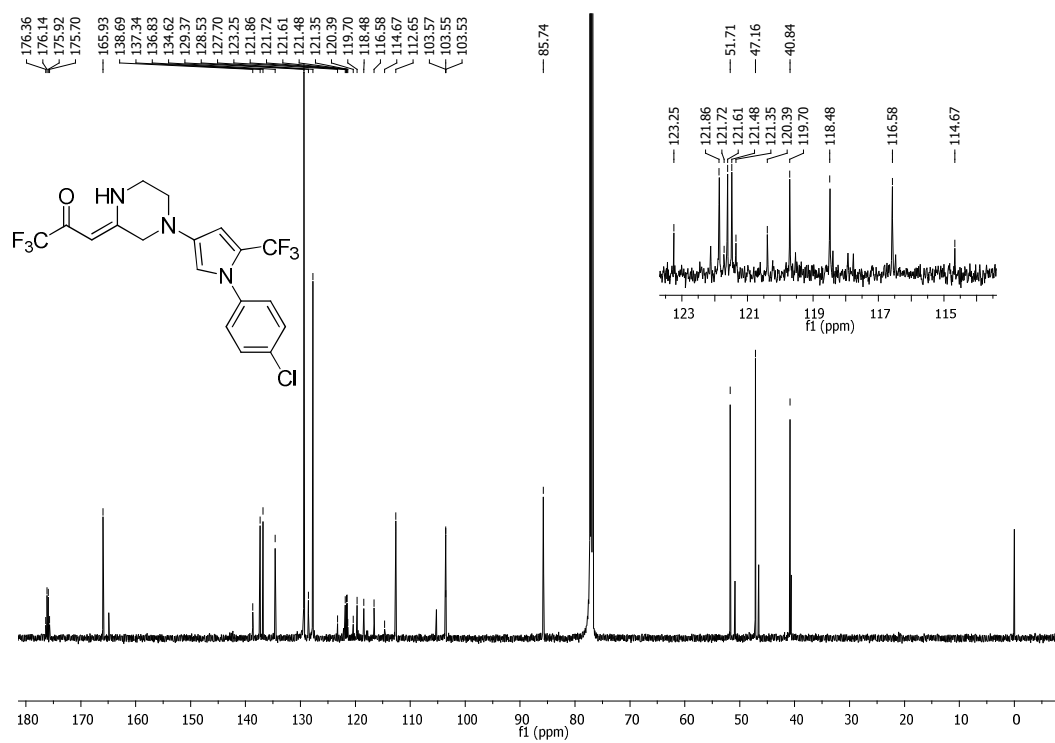


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C do composto **8c** (150 MHz, CDCl₃).

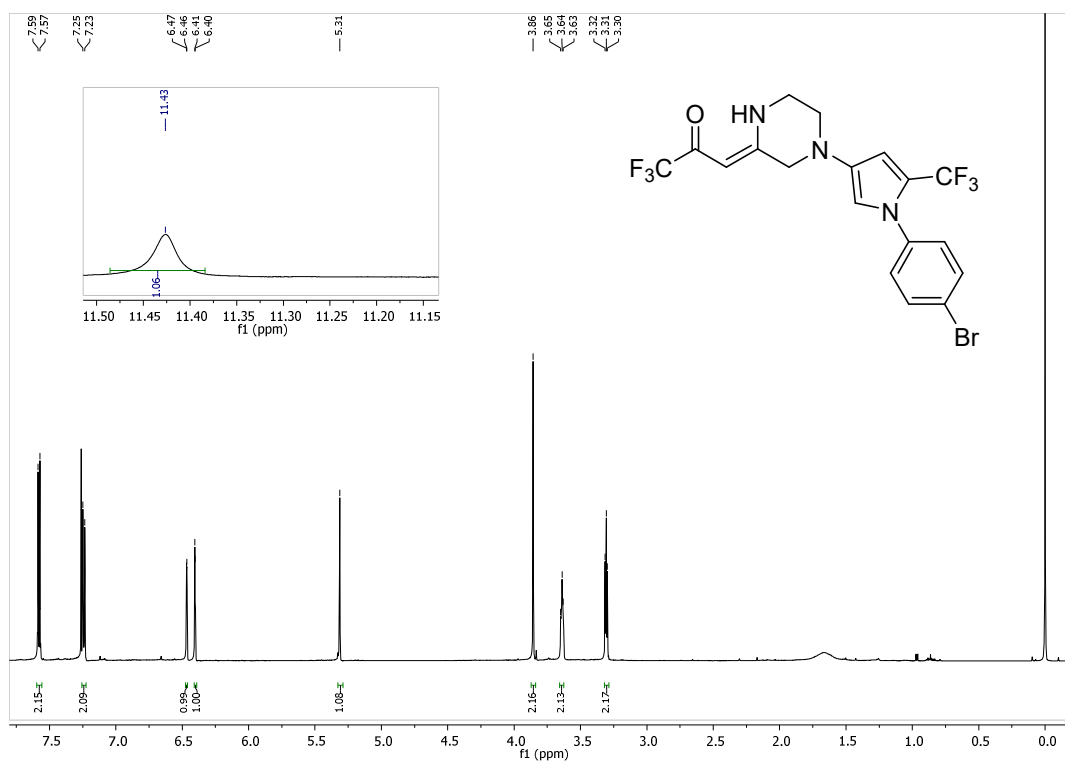


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H do composto **8d** (600 MHz, CDCl₃).

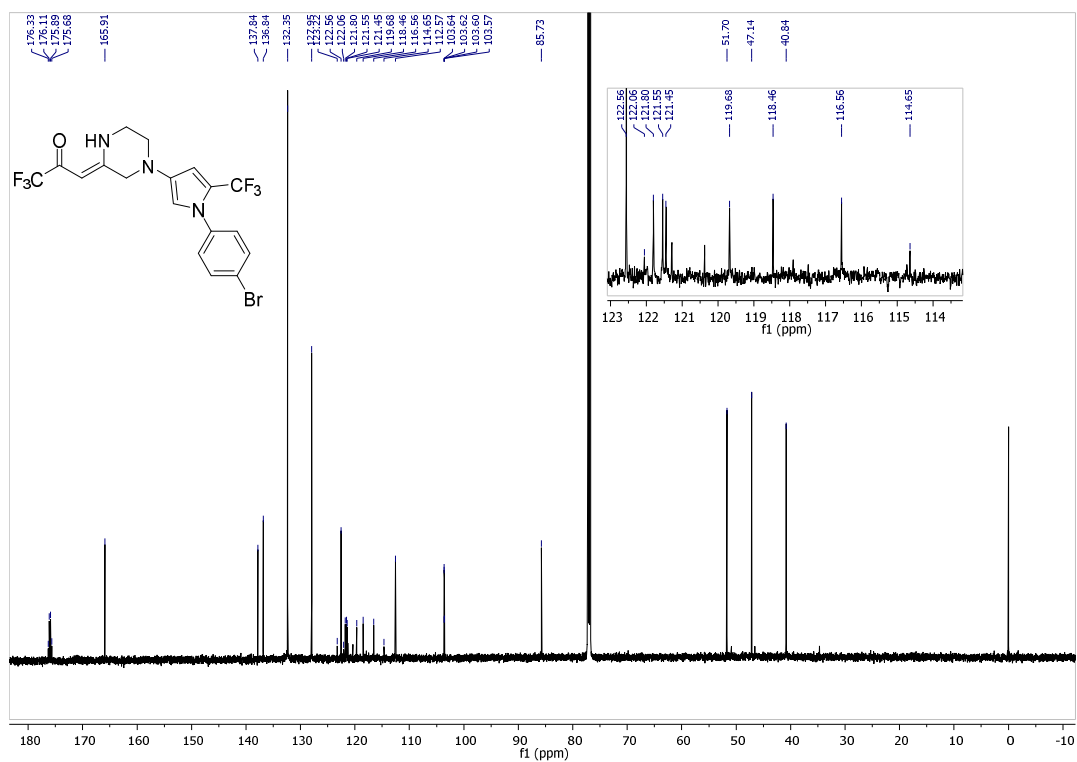


Figura 51. Espectro de RMN de ¹³C do composto **8d** (150 MHz, CDCl₃).

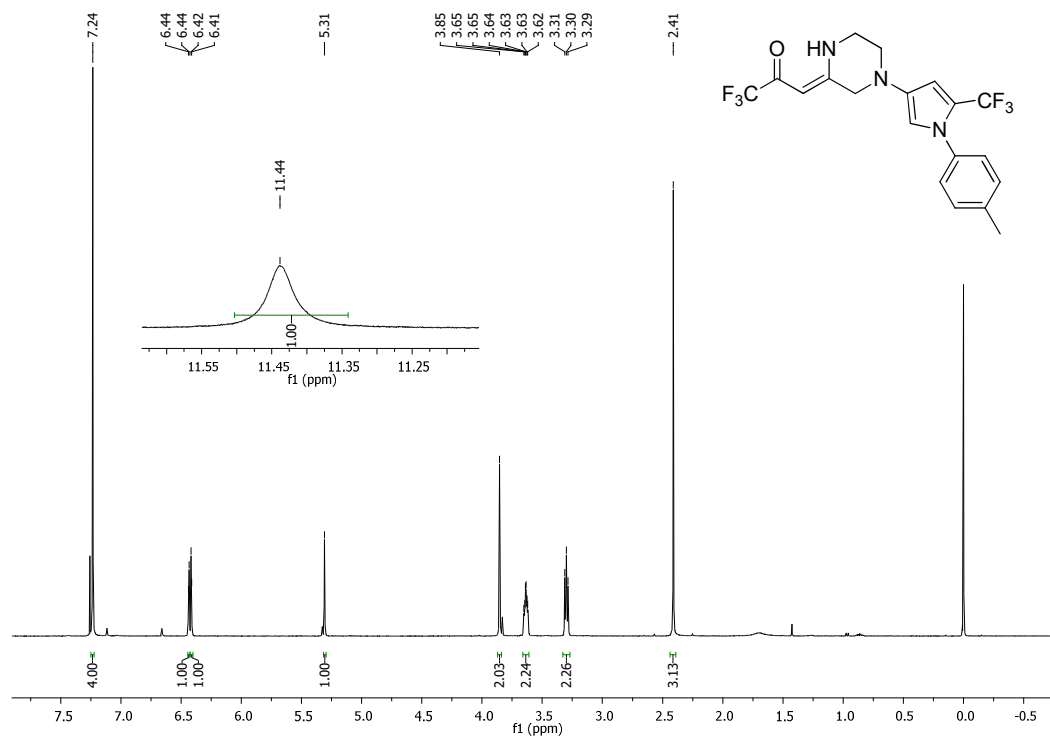


Figura 53. Espectro de RMN de ¹H do composto **8e** (400 MHz, CDCl₃).

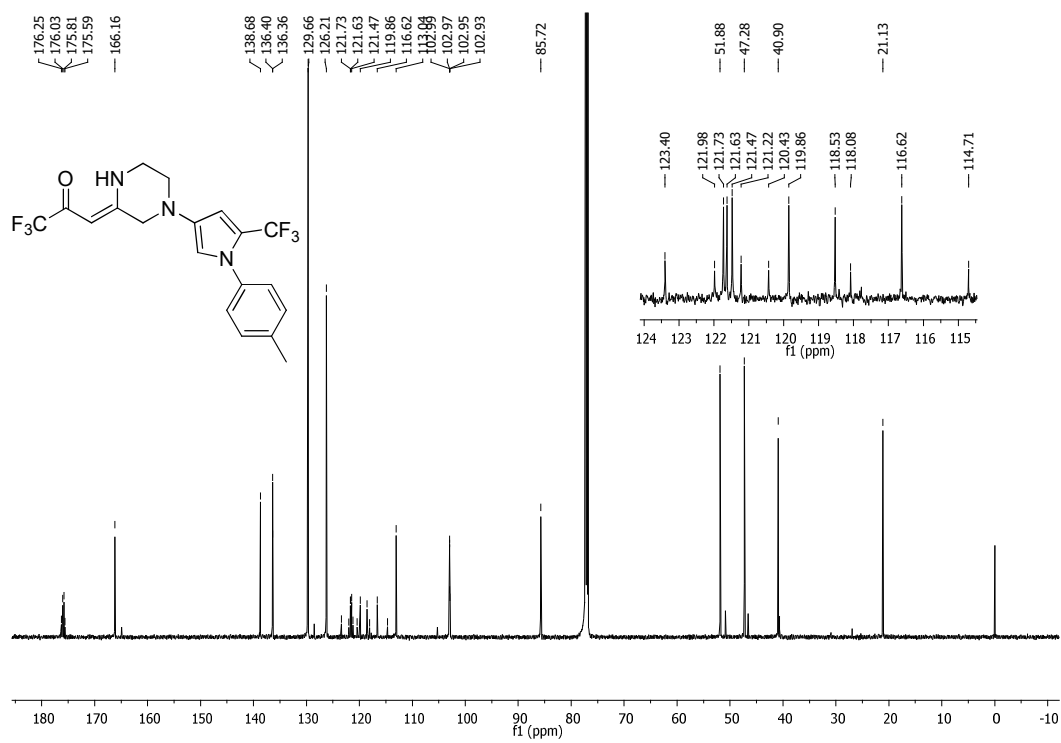


Figura 54. Espectro de RMN de ¹³C do composto **8e** (150 MHz, CDCl₃).

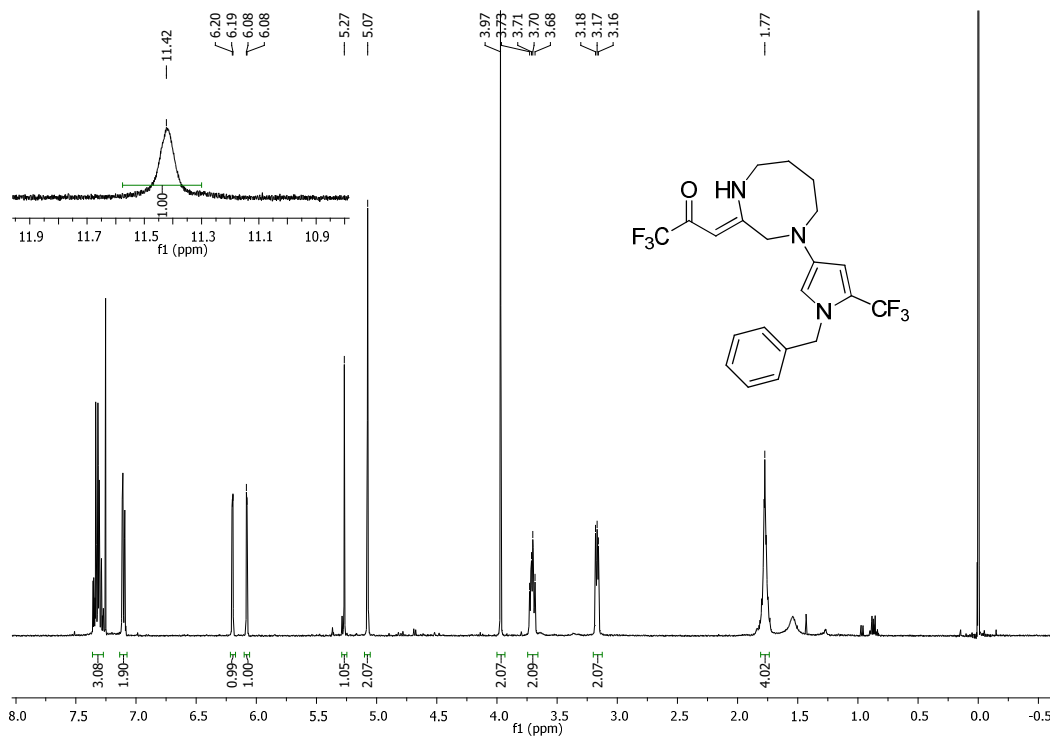


Figura 55. Espectro de RMN de ¹H do composto **9a** (400 MHz, CDCl₃).

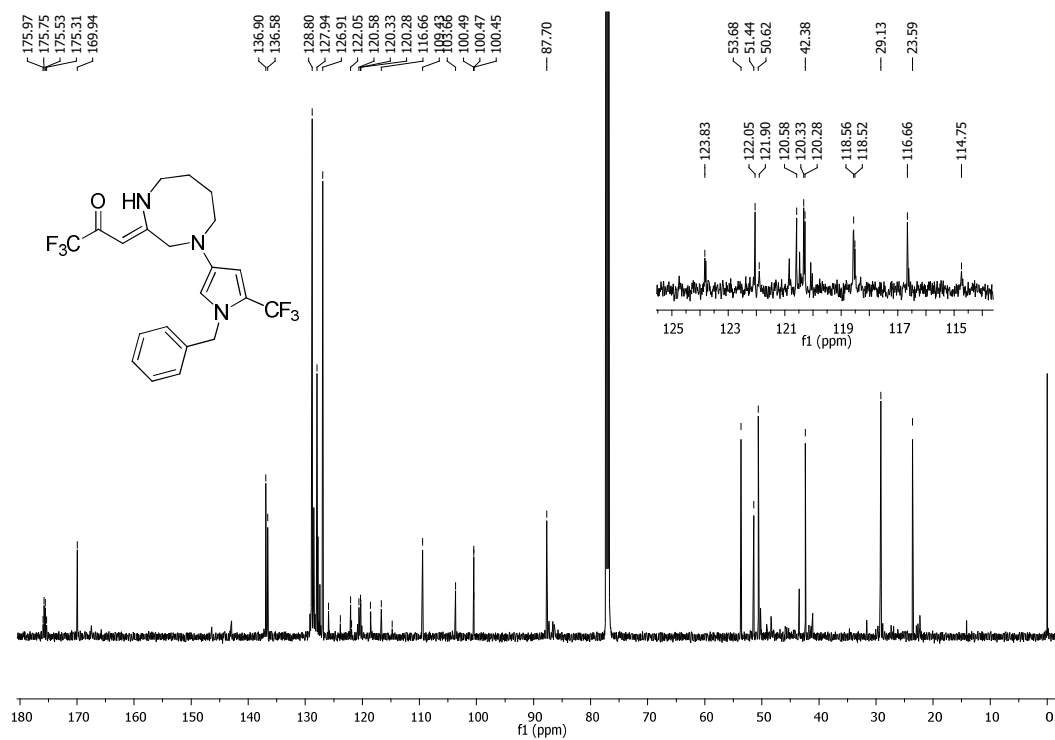


Figura 56. Espectro de RMN de ¹³C do composto **9a** (150 MHz, CDCl₃).

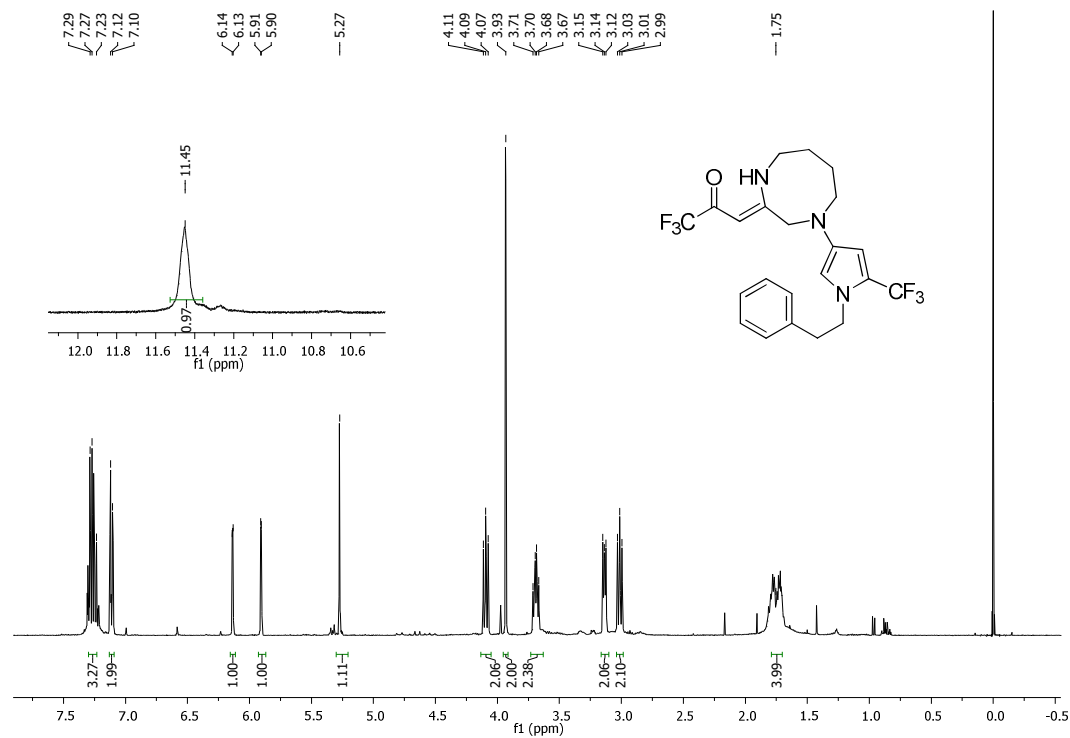


Figura 57. Espectro de RMN de ¹H do composto **9b** (400 MHz, CDCl₃).

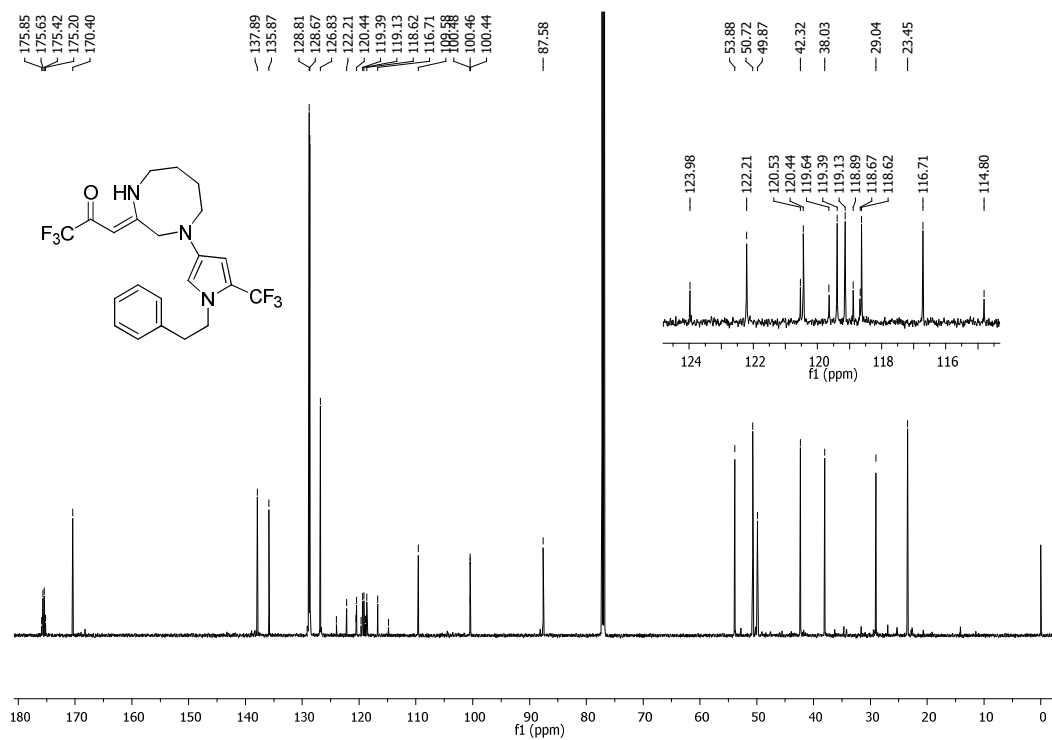


Figura 58. Espectro de RMN de ¹³C do composto **9b** (150 MHz, CDCl₃).

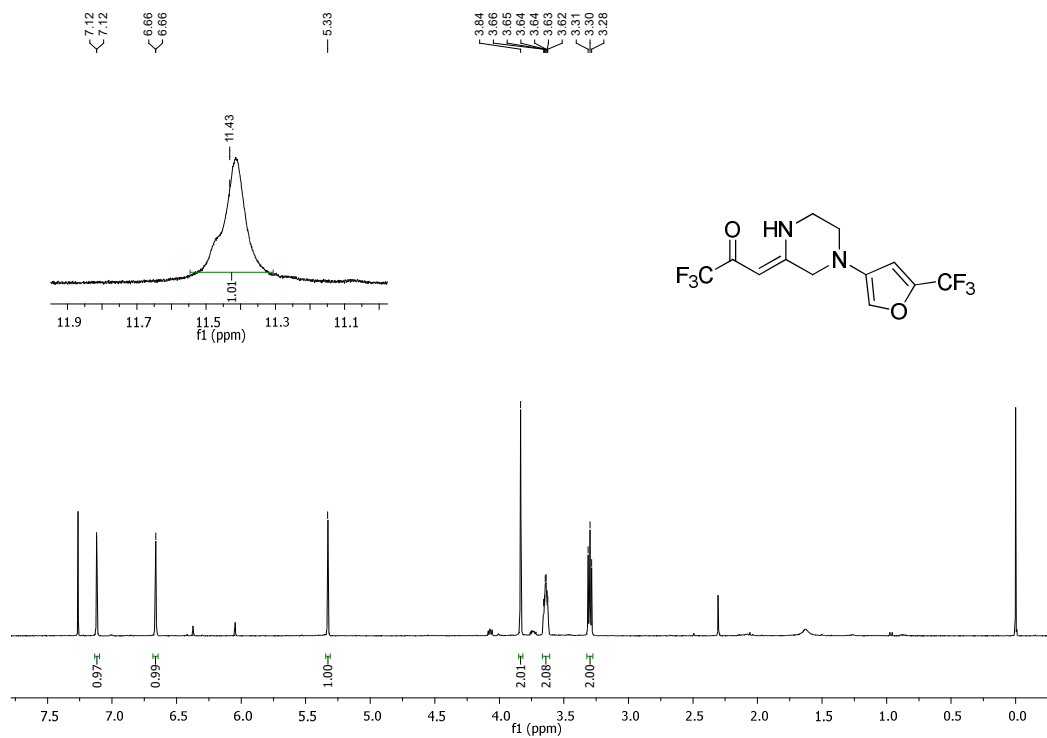


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H do composto **10** (400 MHz, CDCl₃).

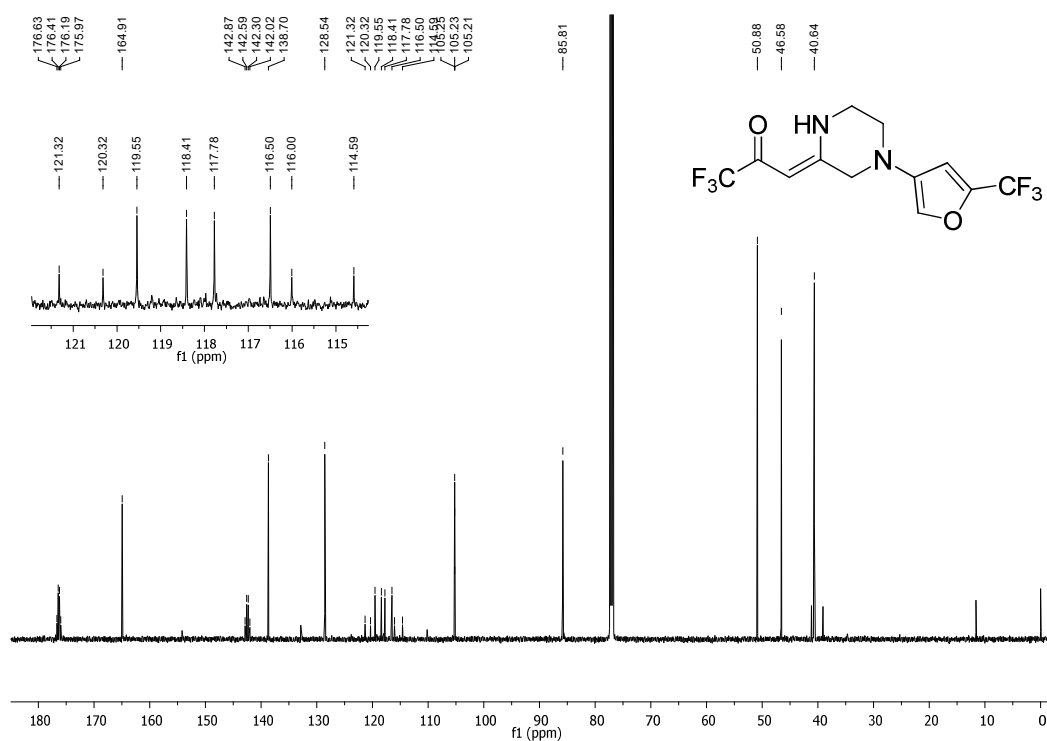


Figura 60. Espectro de RMN de ¹³C do composto **10** (150 MHz, CDCl₃).

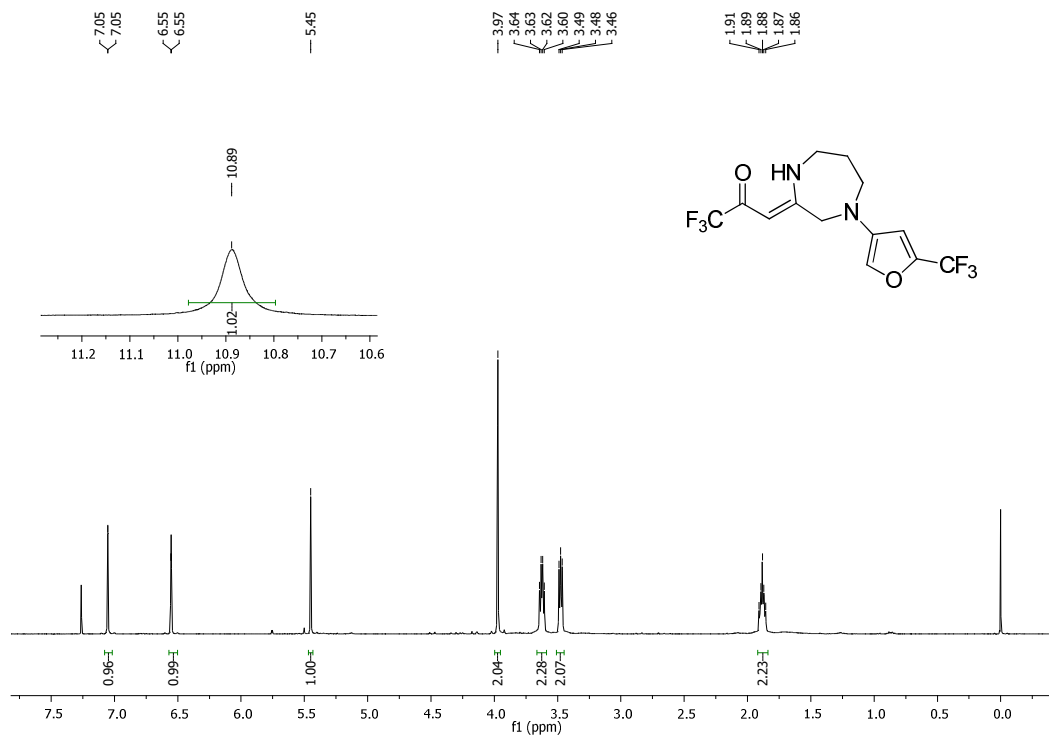


Figura 61. Espectro de RMN de ¹H do composto 11 (400 MHz, CDCl₃).

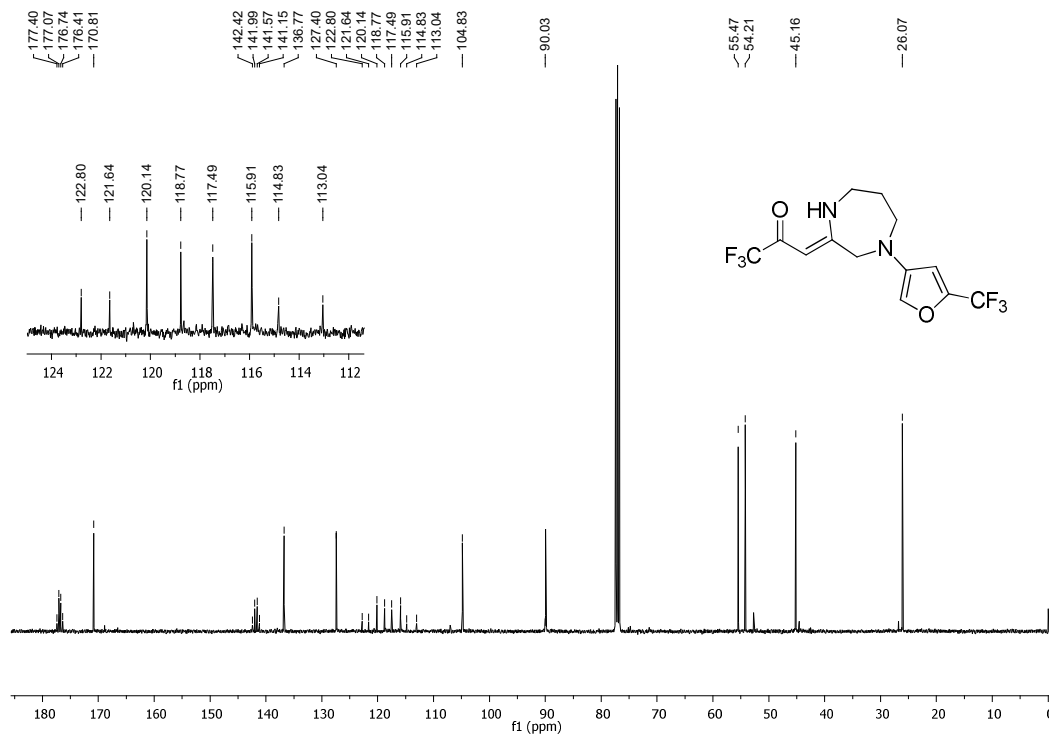


Figura 62. Espectro de RMN de ¹³C do composto 11 (100 MHz, CDCl₃).

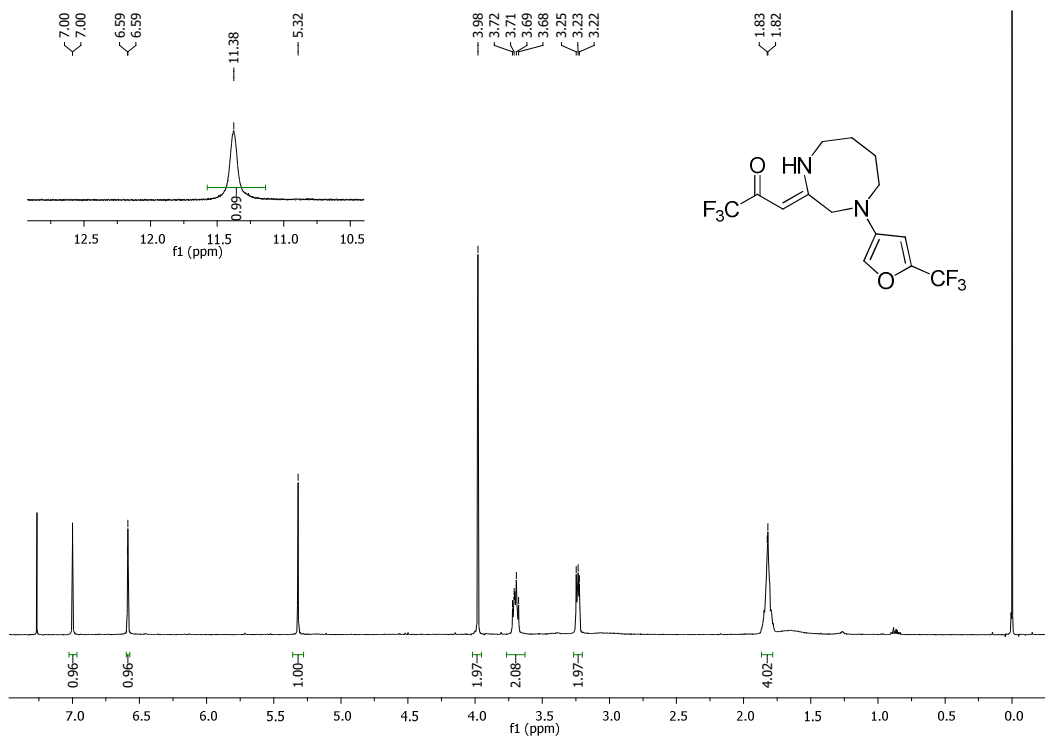


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H do composto **12** (400 MHz, CDCl₃).

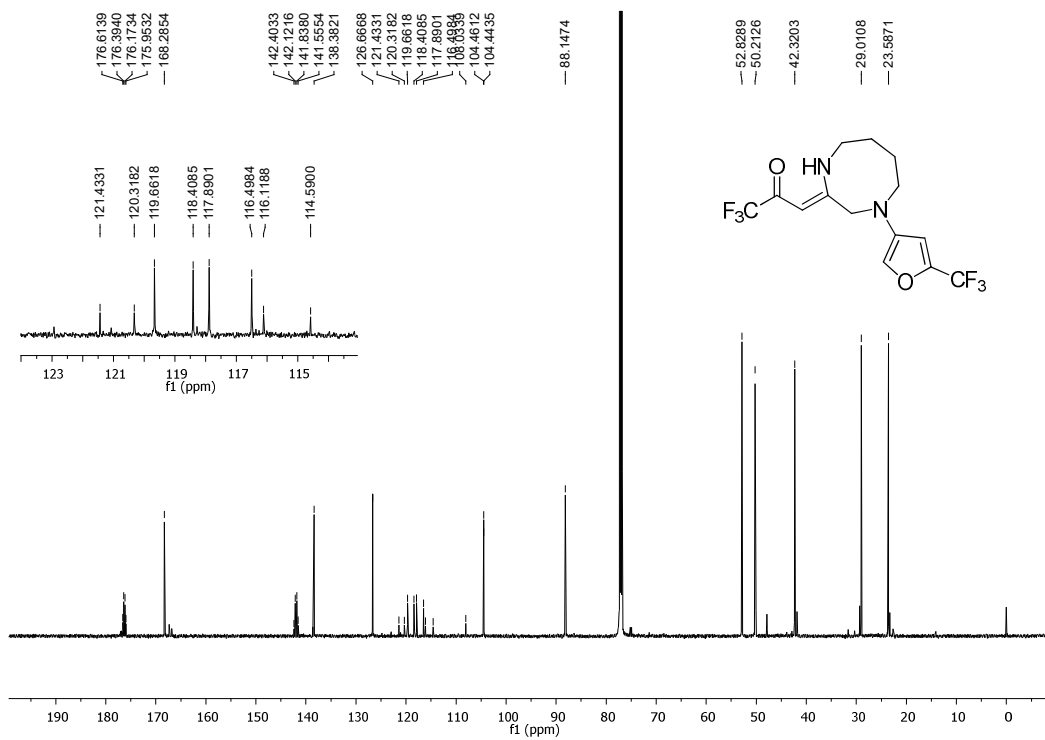


Figura 64. Espectro de RMN de ¹³C do composto **12** (150 MHz, CDCl₃).

APÊNDICE B

ESPECTROS DE RMN DE ^{19}F DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

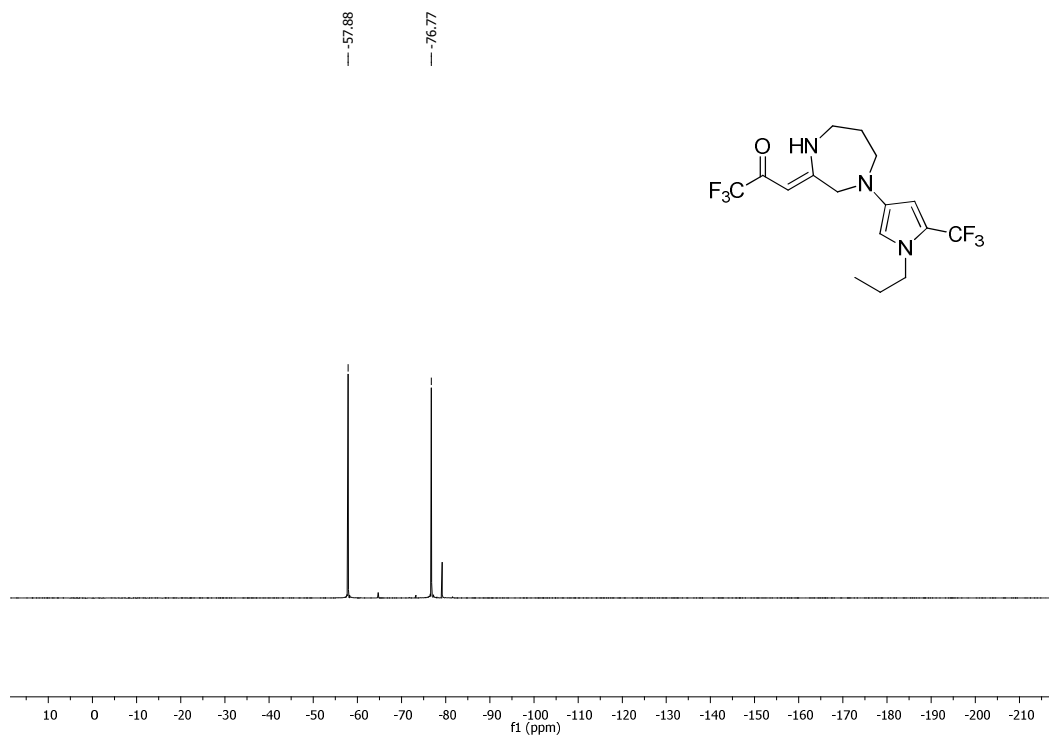


Figura 65. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7a** (564 MHz, CDCl_3).

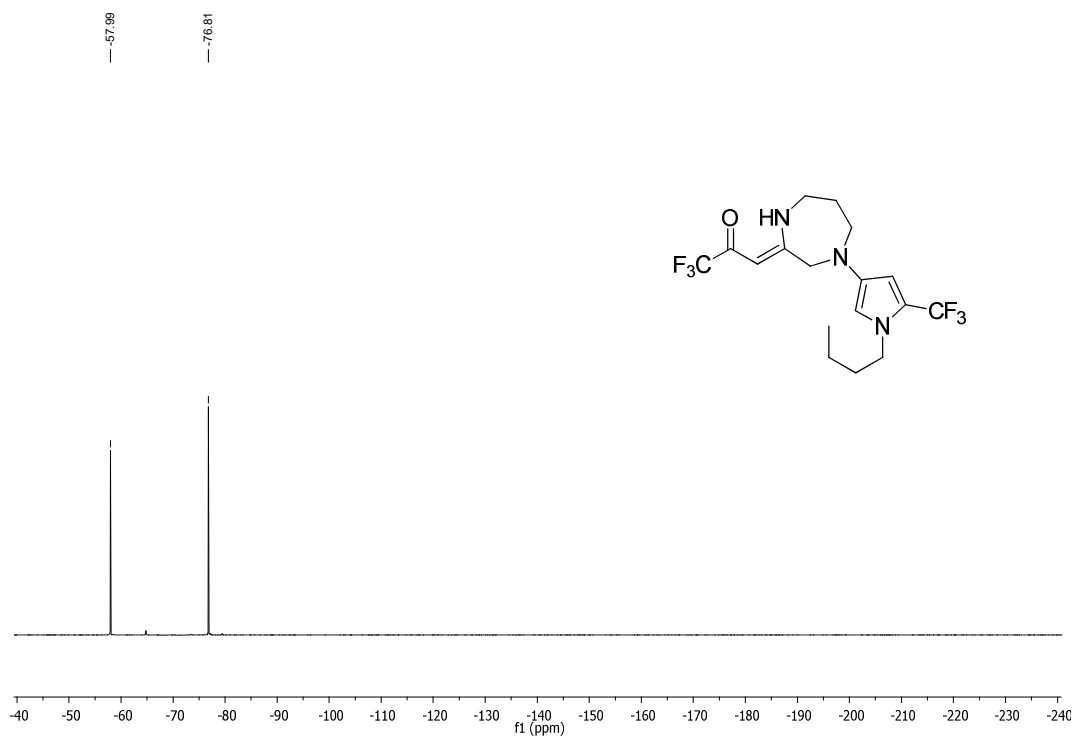


Figura 66. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7b** (564 MHz, CDCl_3).

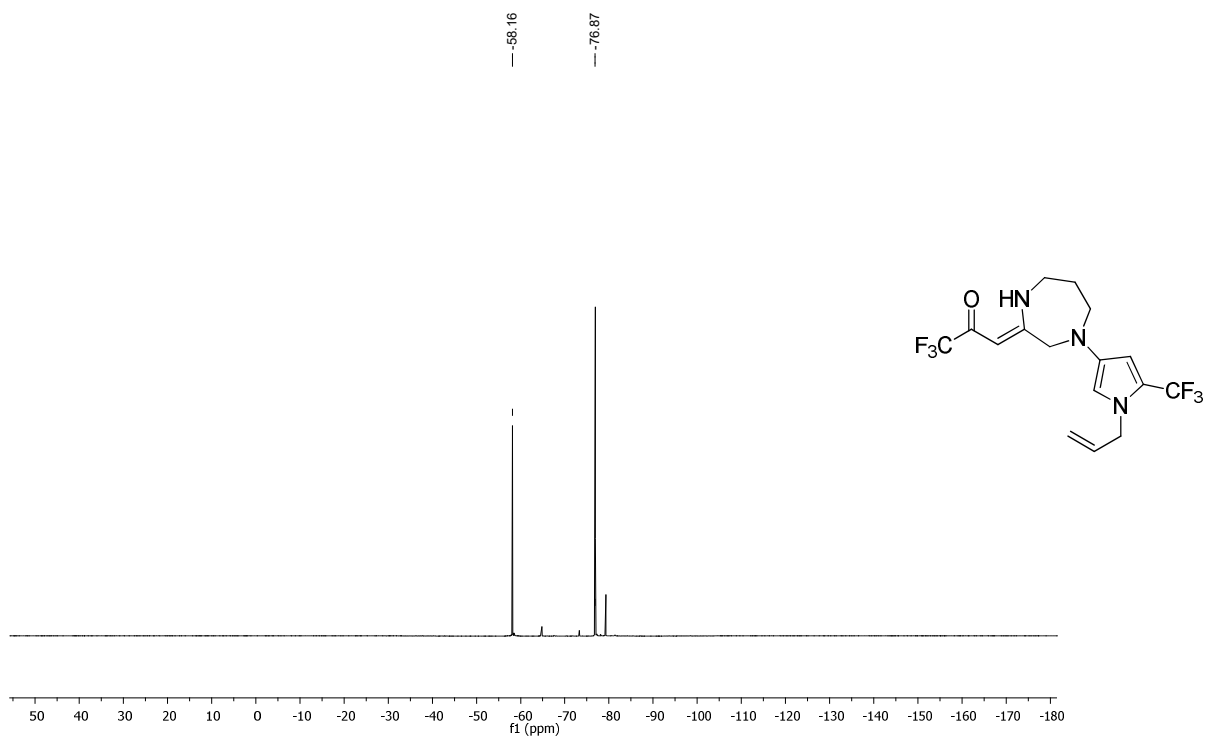


Figura 67. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7c** (564 MHz, CDCl_3).

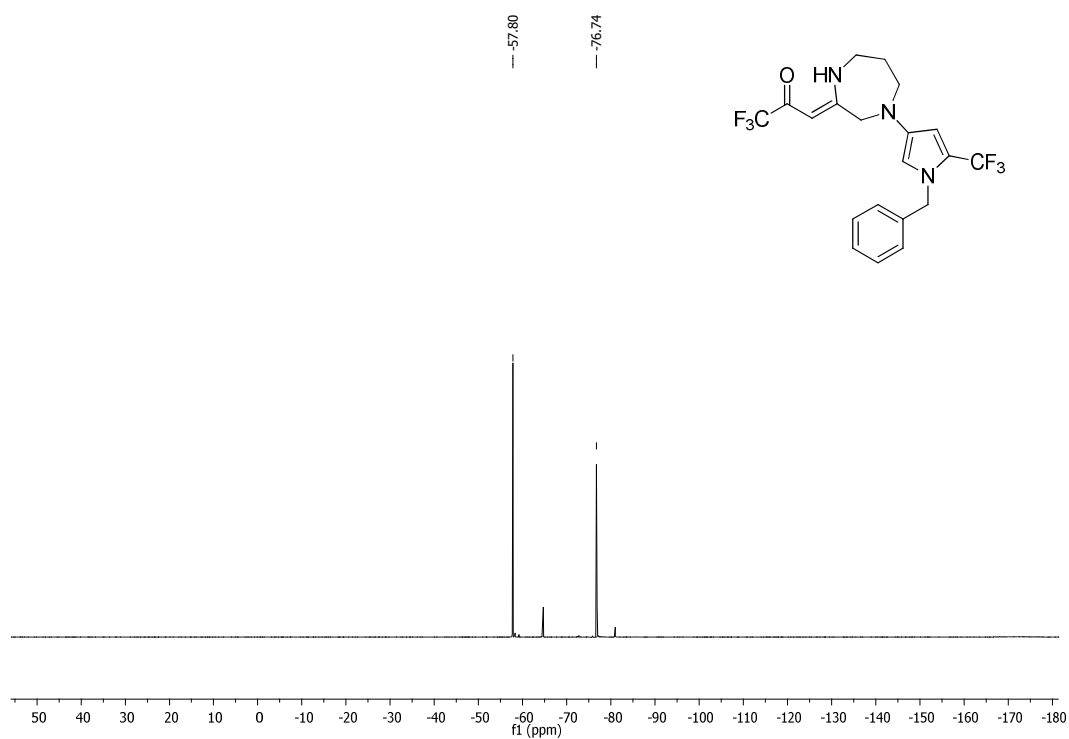


Figura 68. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7d** (564 MHz, CDCl_3).

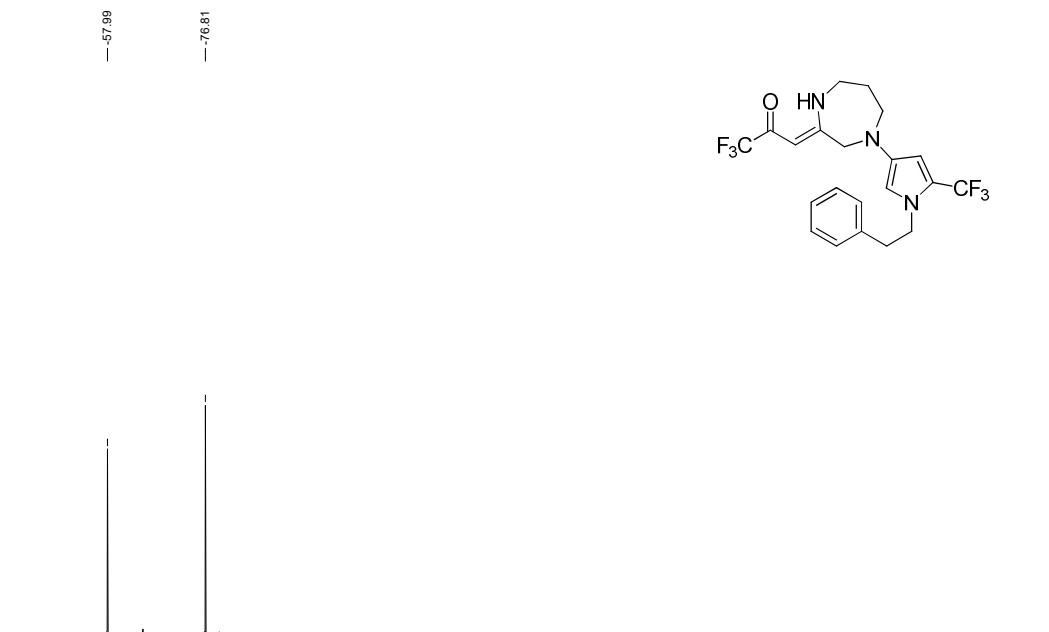


Figura 69. Espectro de RMN de ¹⁹F do composto **7e** (564 MHz, CDCl₃).

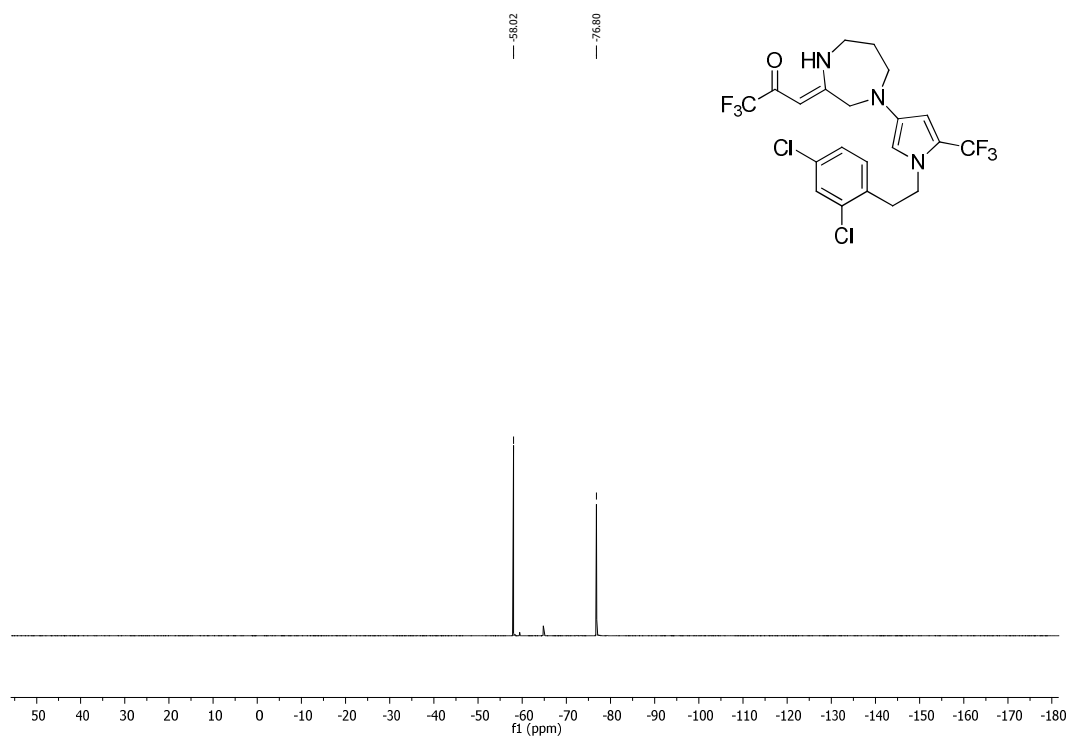


Figura 70. Espectro de RMN de ¹⁹F do composto **7f** (564 MHz, CDCl₃).

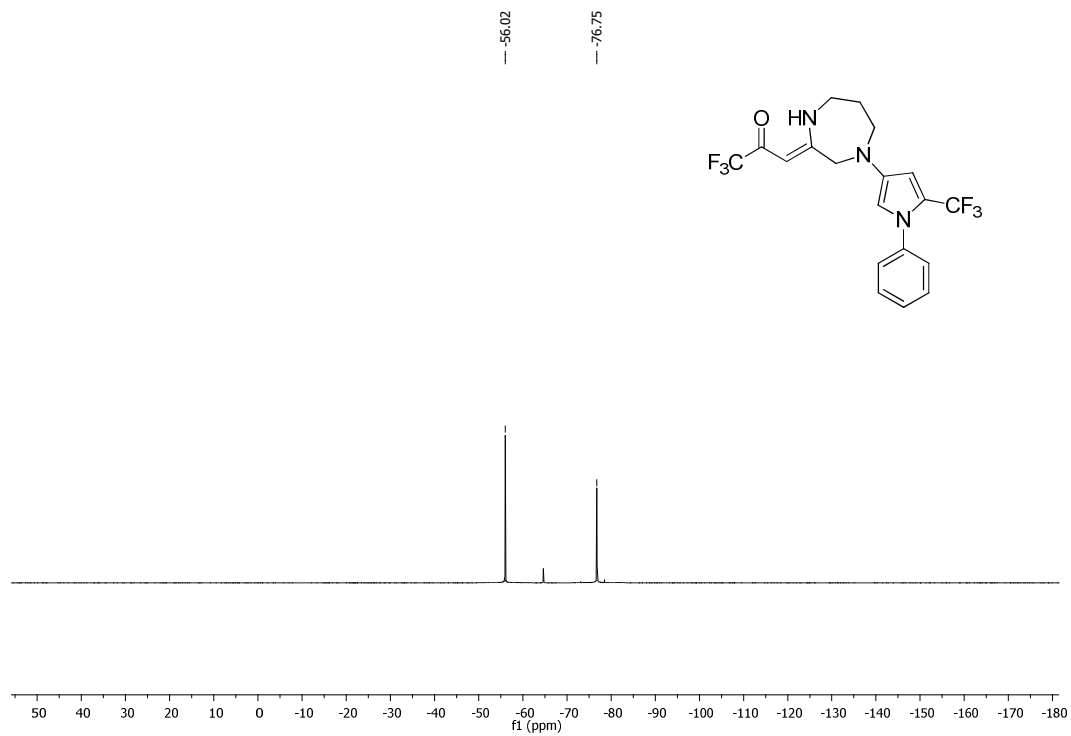


Figura 71. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7g** (564 MHz, CDCl_3).

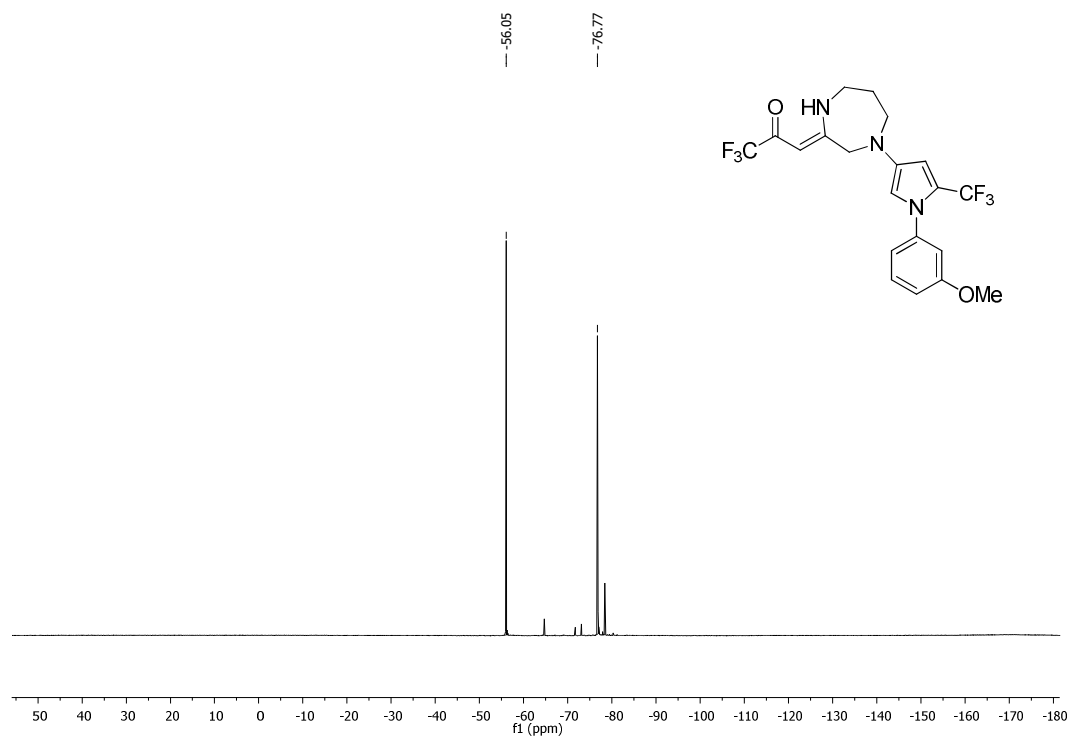


Figura 72. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7h** (564 MHz, CDCl_3).

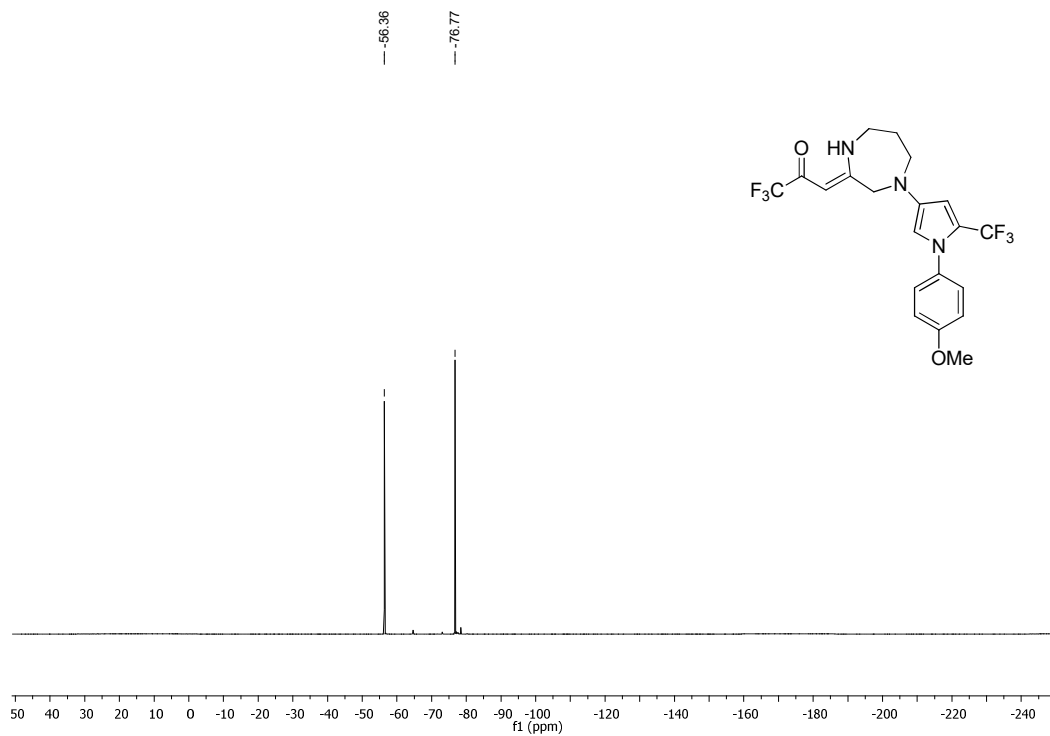


Figura 73. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7i** (564 MHz, CDCl_3).

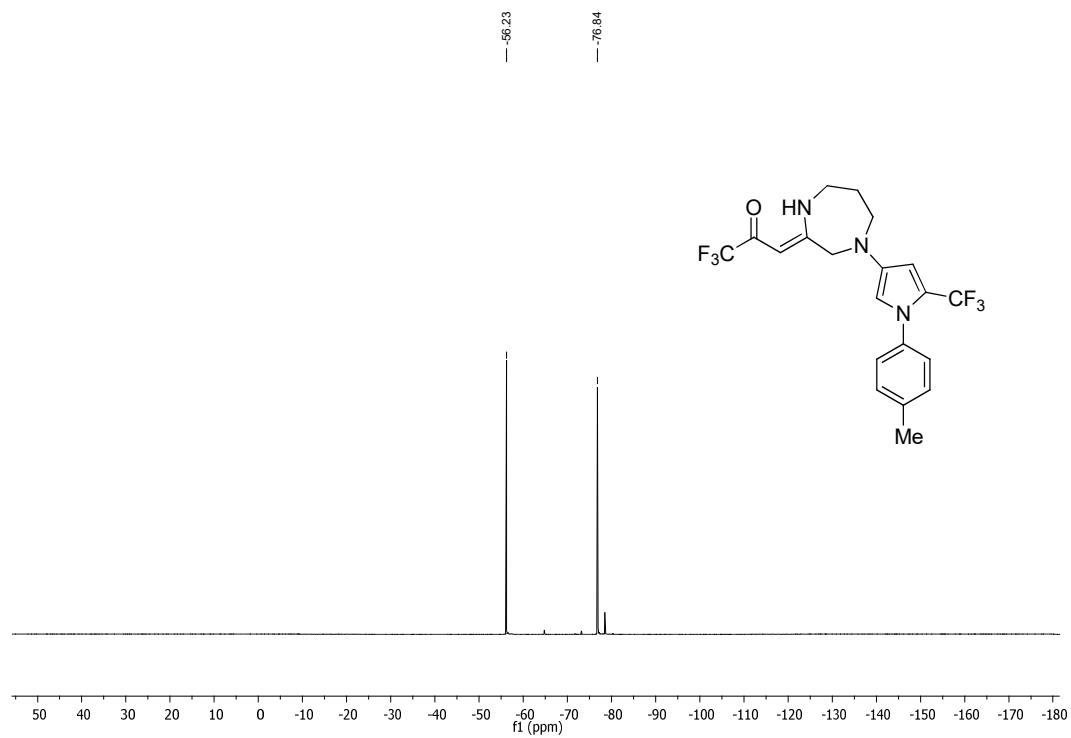


Figura 74. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7j** (564 MHz, CDCl_3).

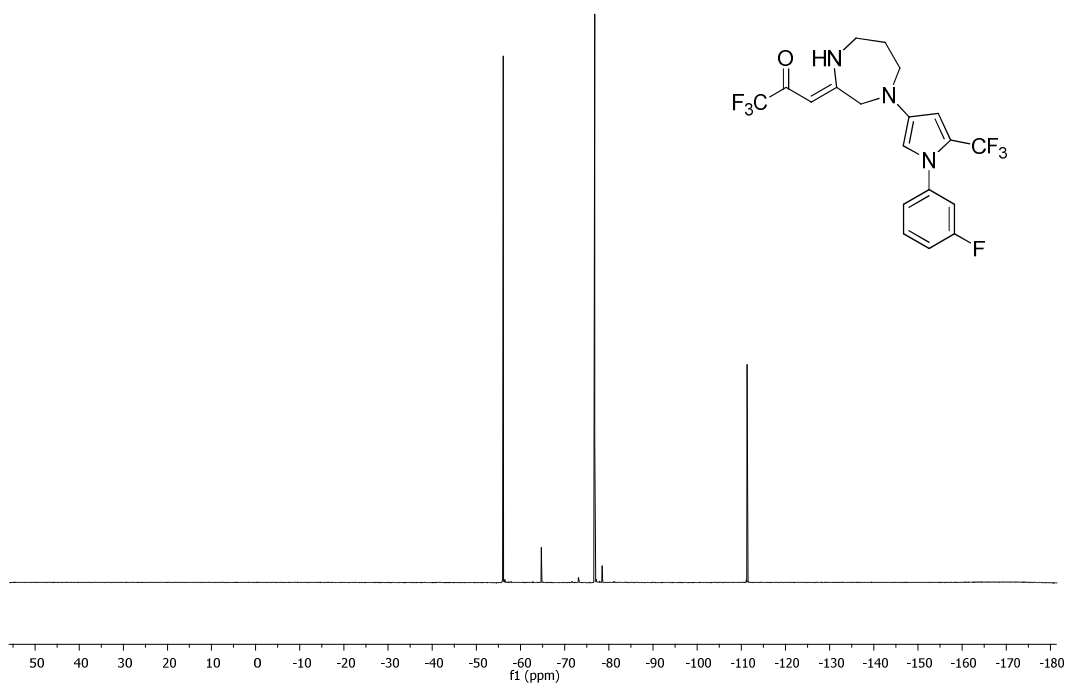


Figura 75. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7k** (564 MHz, CDCl_3).

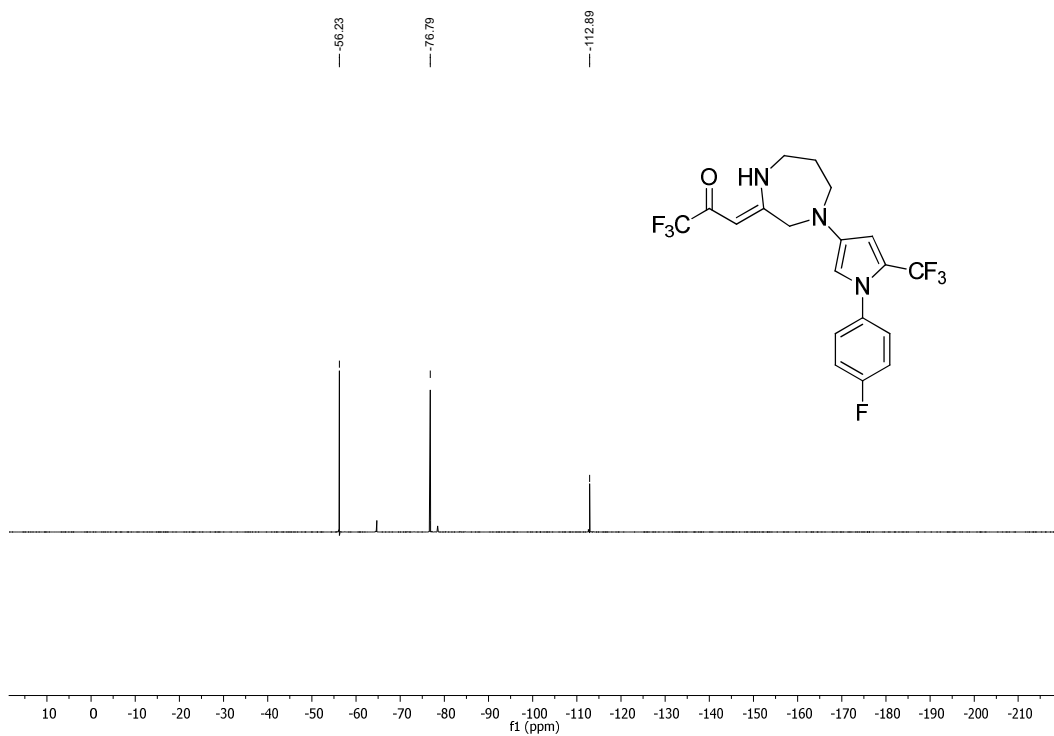


Figura 76. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **7l** (564 MHz, CDCl_3).

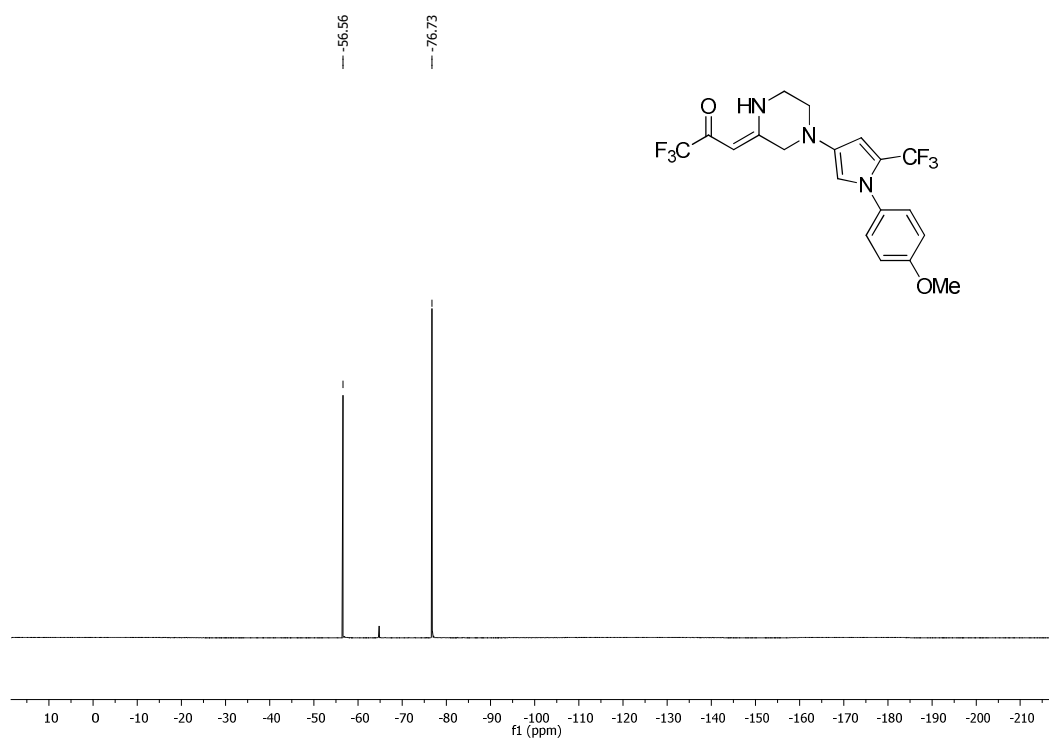


Figura 77. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **8b** (564 MHz, CDCl_3).

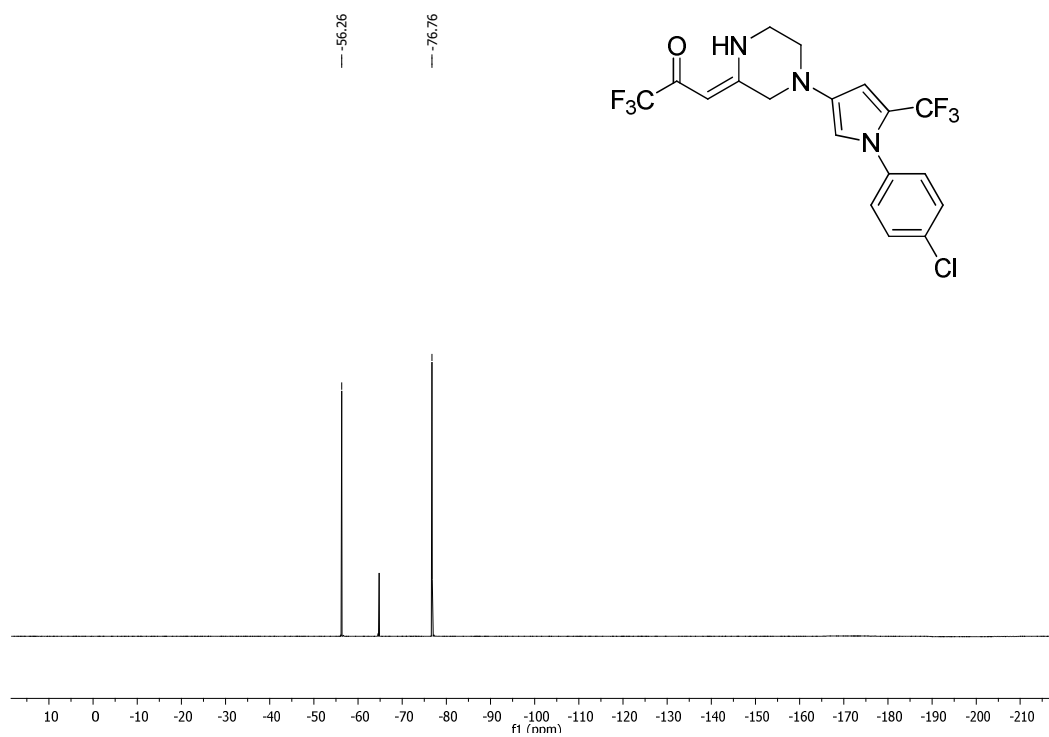


Figura 78. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **8c** (564 MHz, CDCl_3).

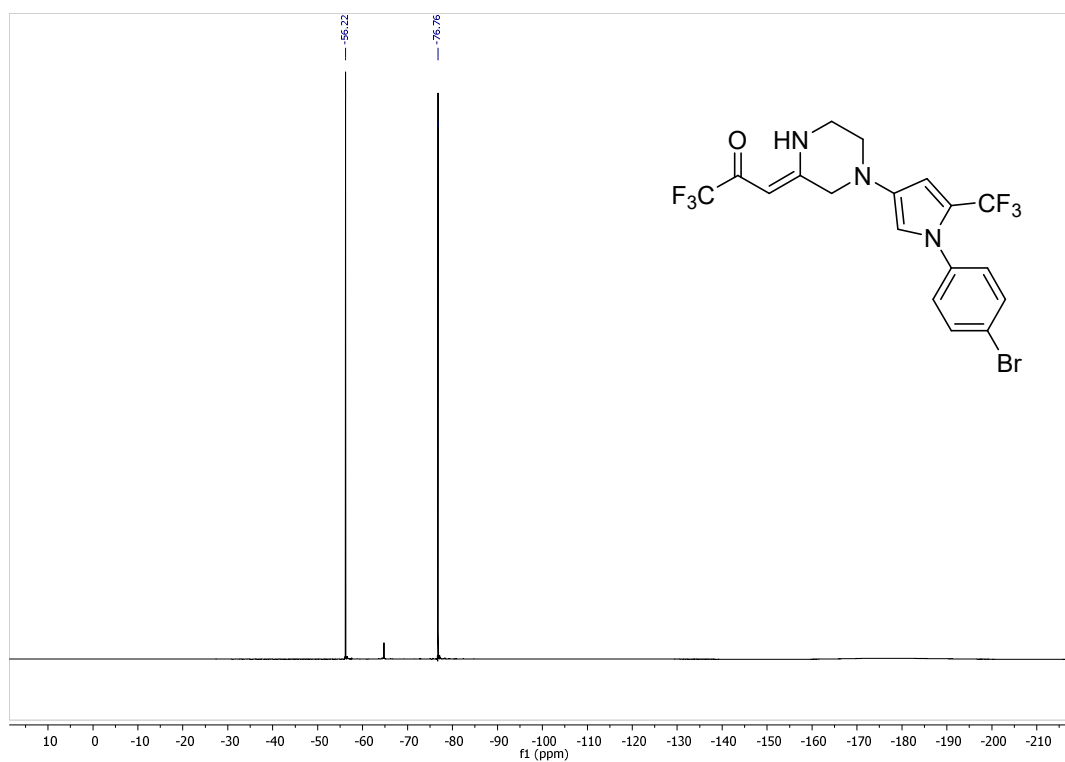


Figura 79. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **8d** (564 MHz, CDCl_3).

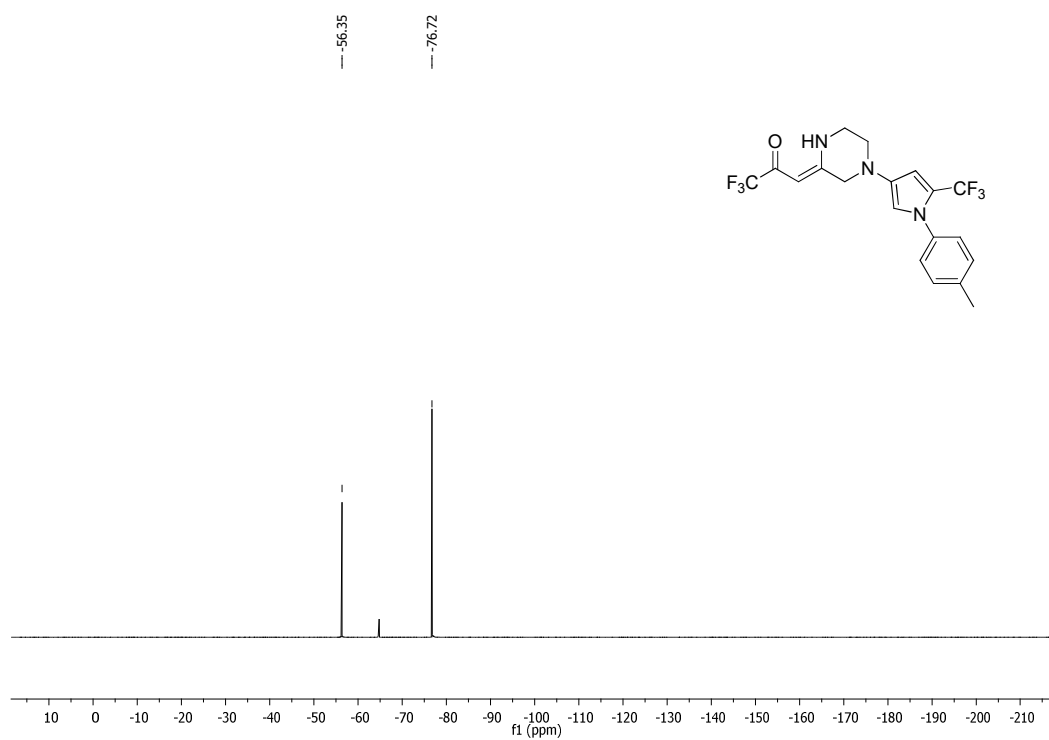


Figura 80. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **8e** (564 MHz, CDCl_3).

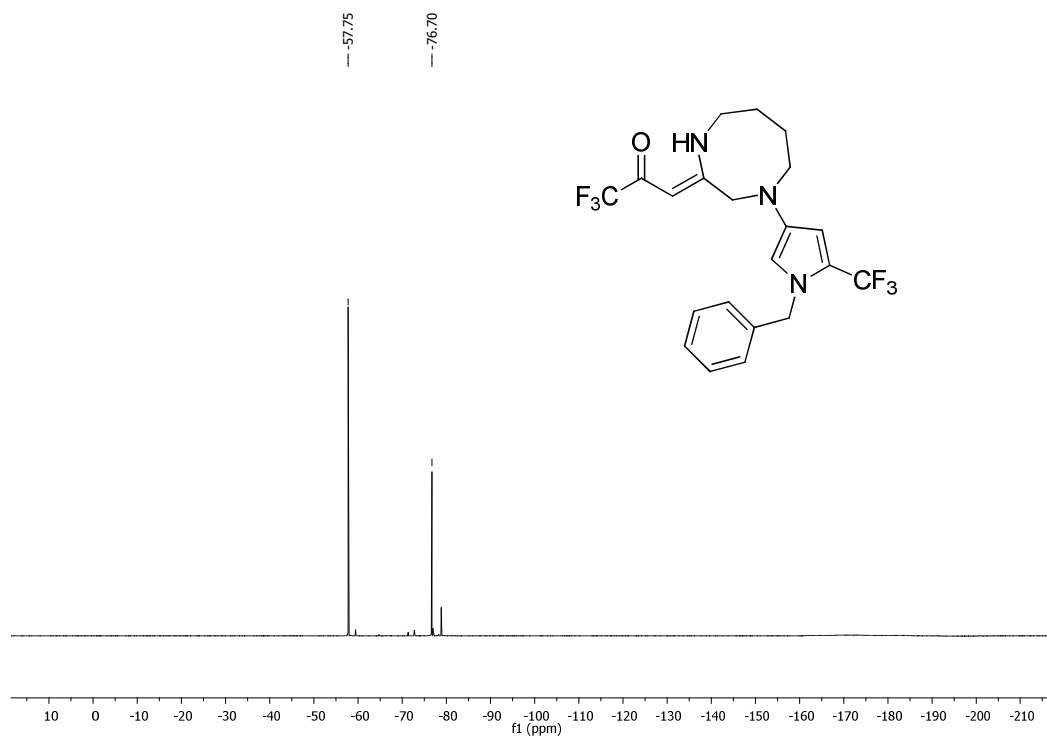


Figura 81. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **9a** (564 MHz, CDCl_3).

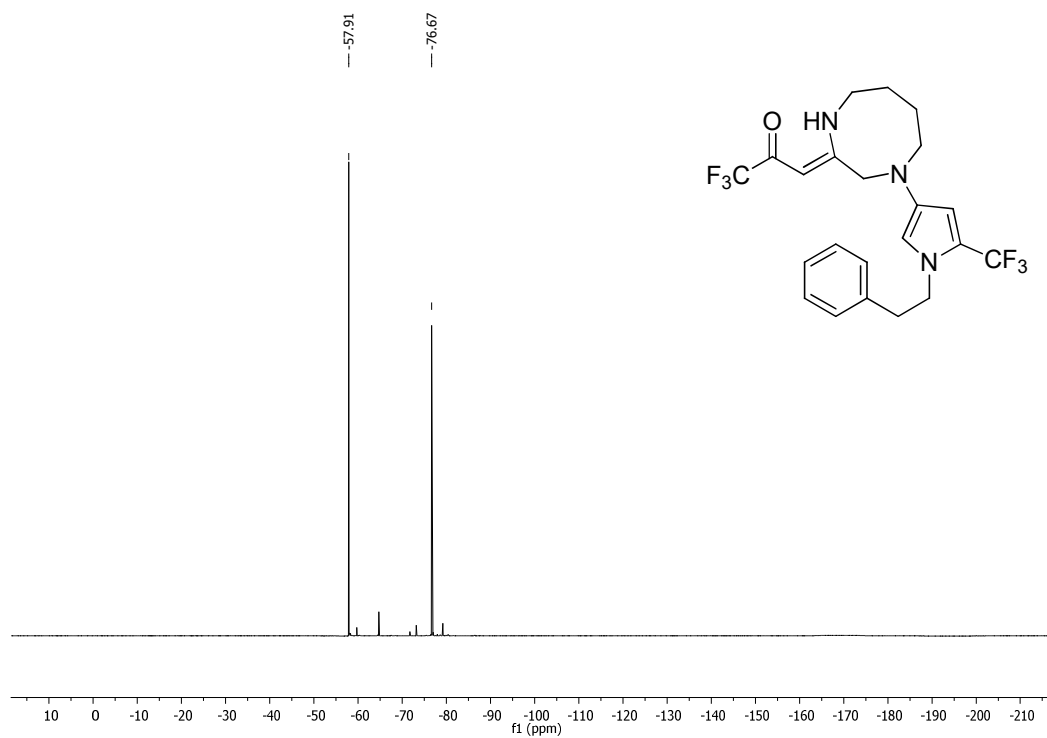


Figura 82. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **9b** (564 MHz, CDCl_3).

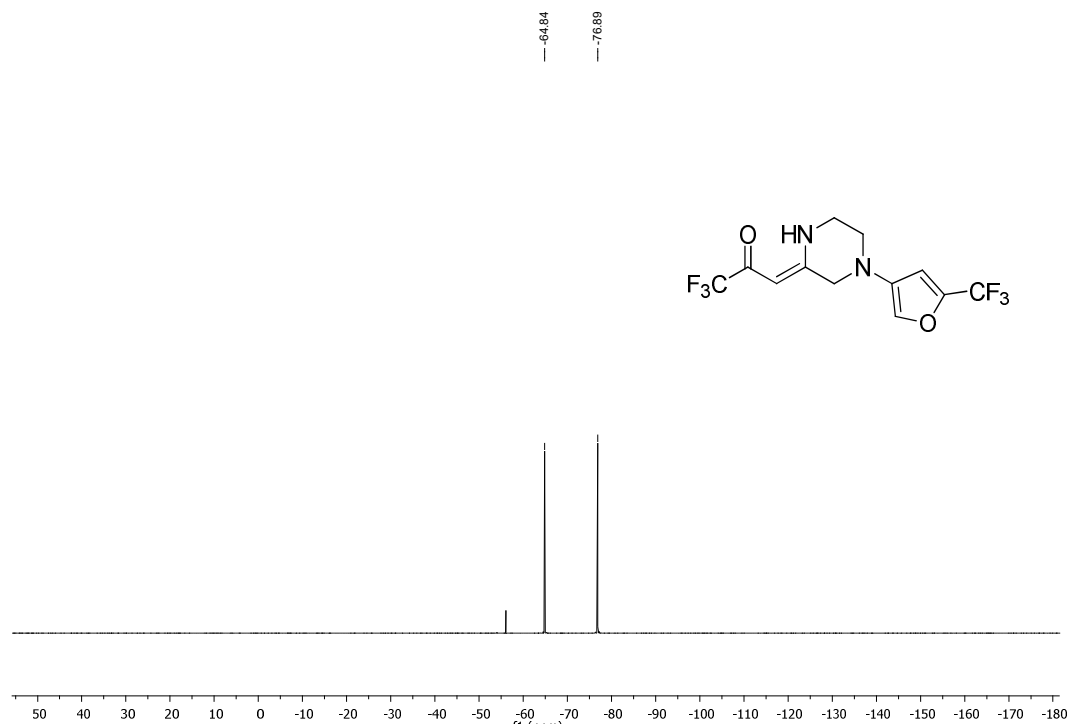


Figura 83. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **10** (564 MHz, CDCl_3).

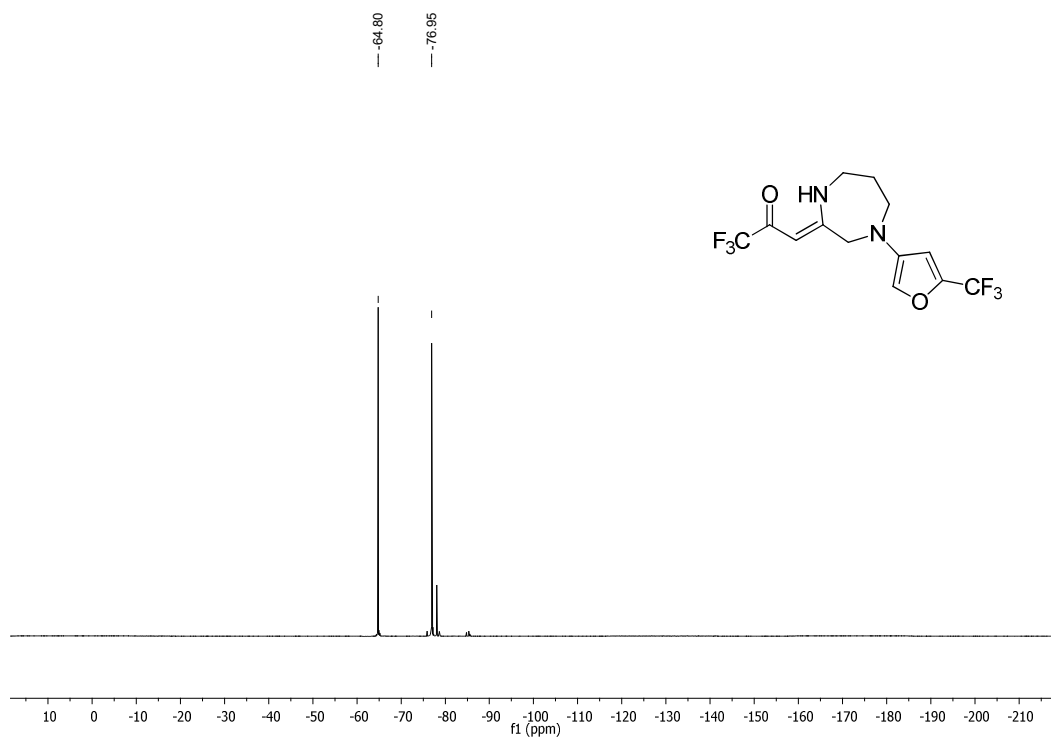


Figura 84. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **11** (564 MHz, CDCl_3).

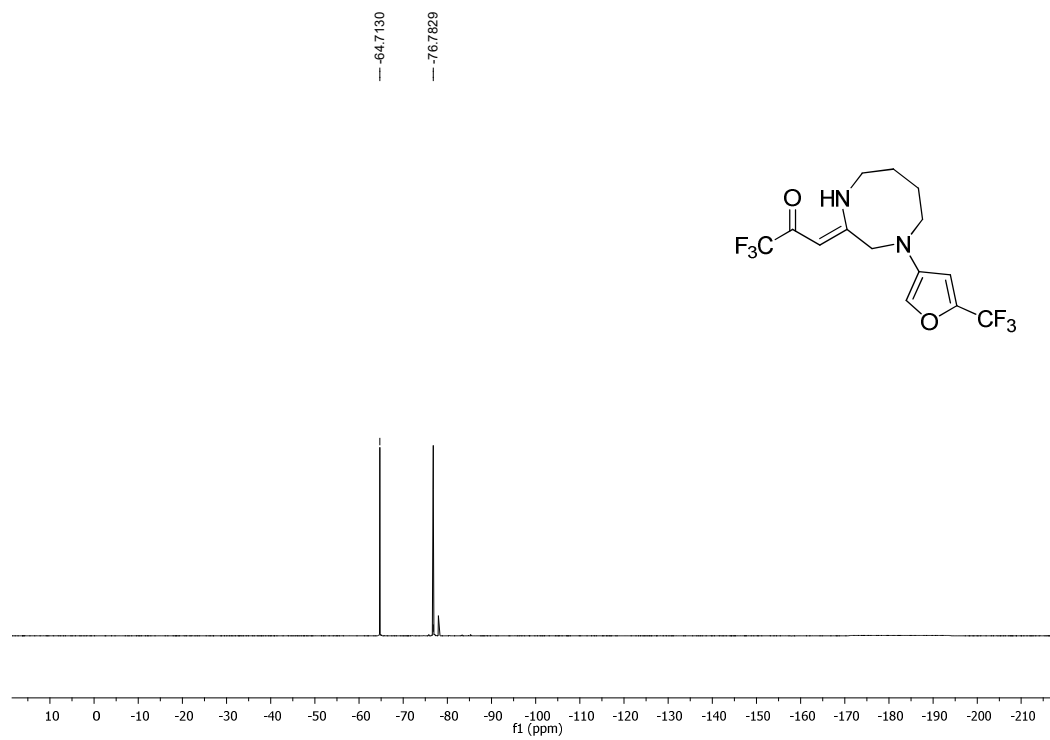


Figura 85. Espectro de RMN de ^{19}F do composto **12** (564 MHz, CDCl_3).

APÊNDICE C

ESPECTROS DE MASSAS (GC-MS) DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

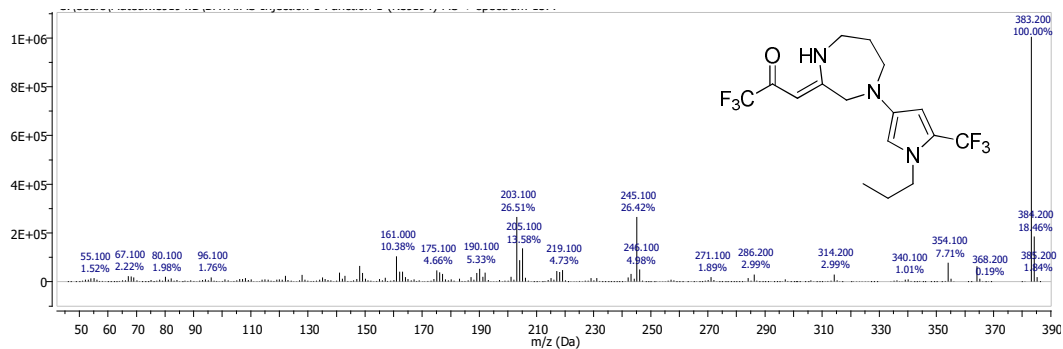


Figura 88. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7a.

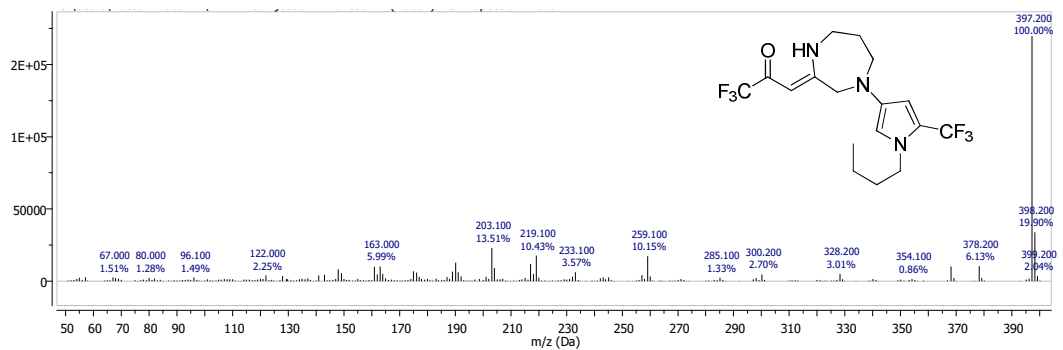


Figura 87. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7b.

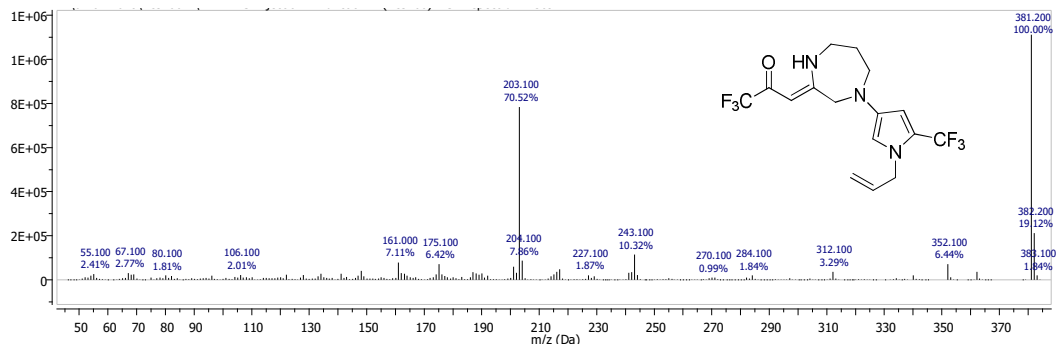


Figura 86. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7c.

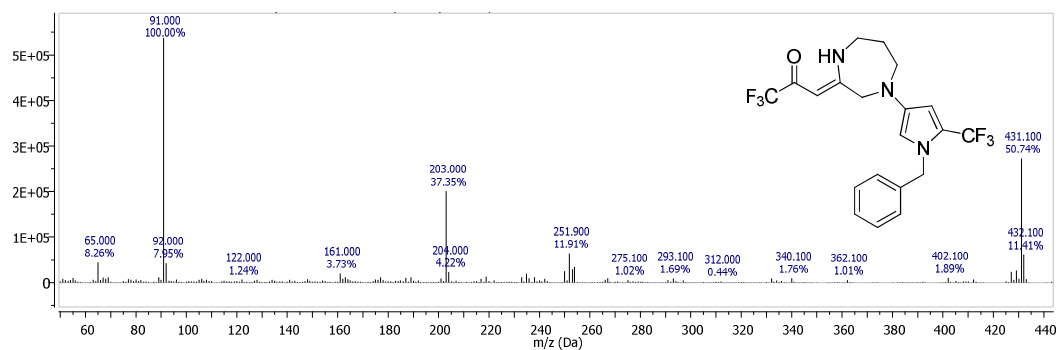


Figura 90. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7d**.

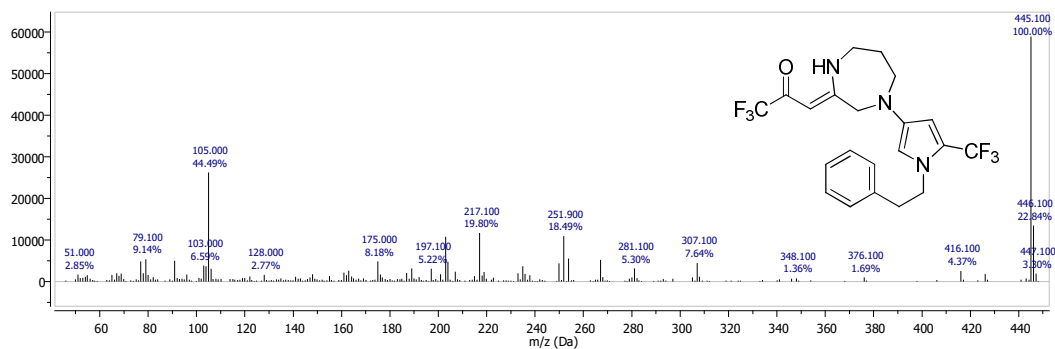


Figura 89. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7e**.

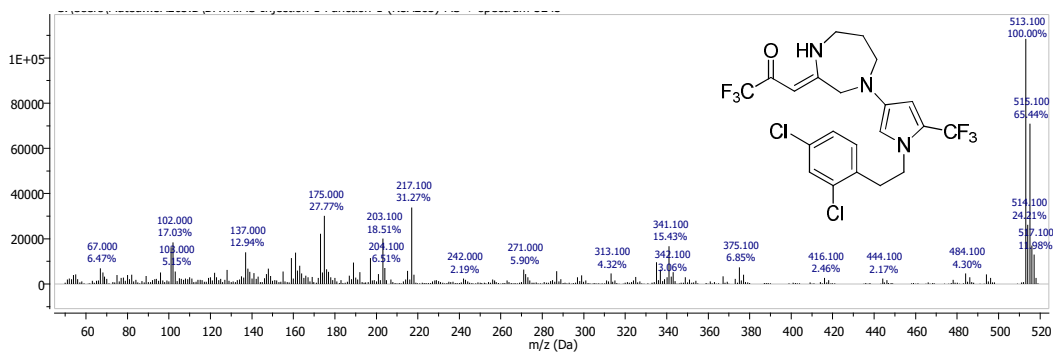


Figura 91. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7f**.

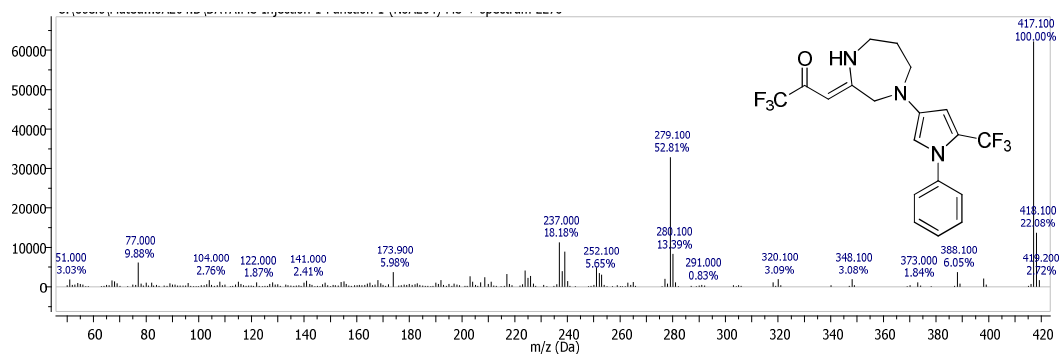


Figura 92. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7g**.

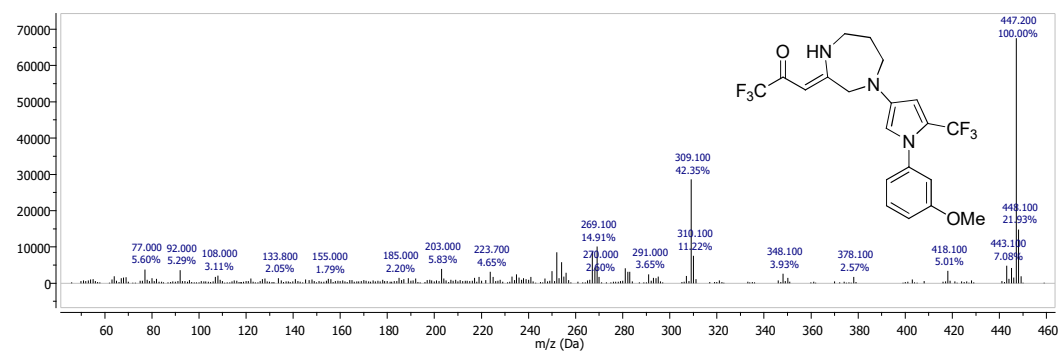


Figura 93. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7h**.

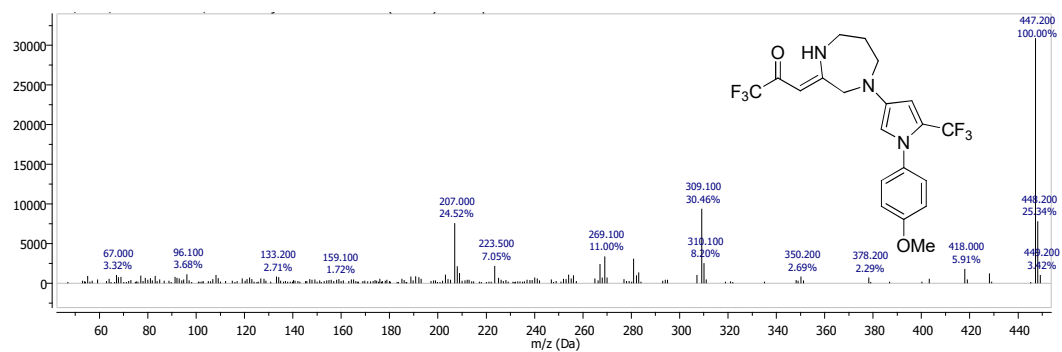


Figura 94. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7i**.

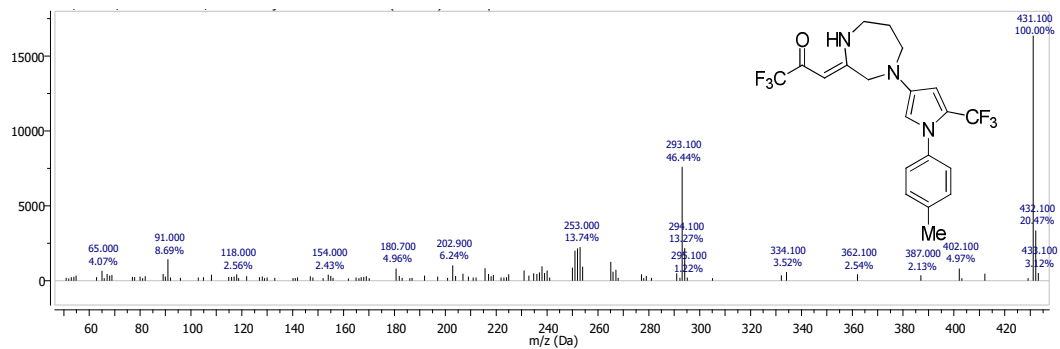


Figura 95. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7j.

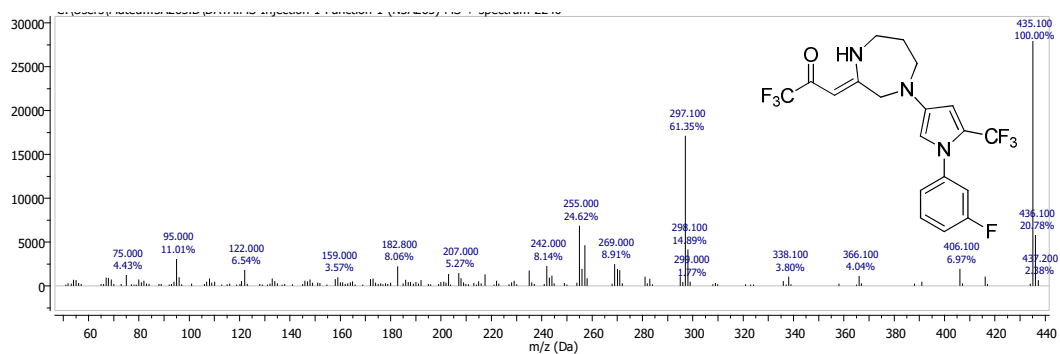


Figura 96. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7k.

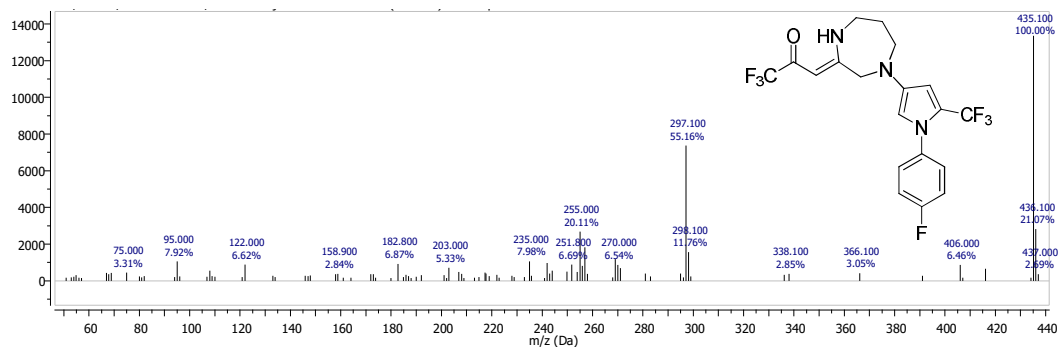


Figura 97. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7l.

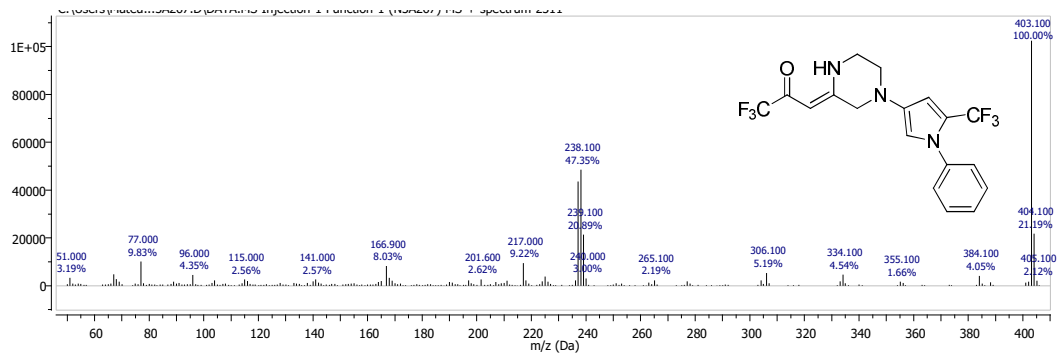


Figura 98. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **8a**.

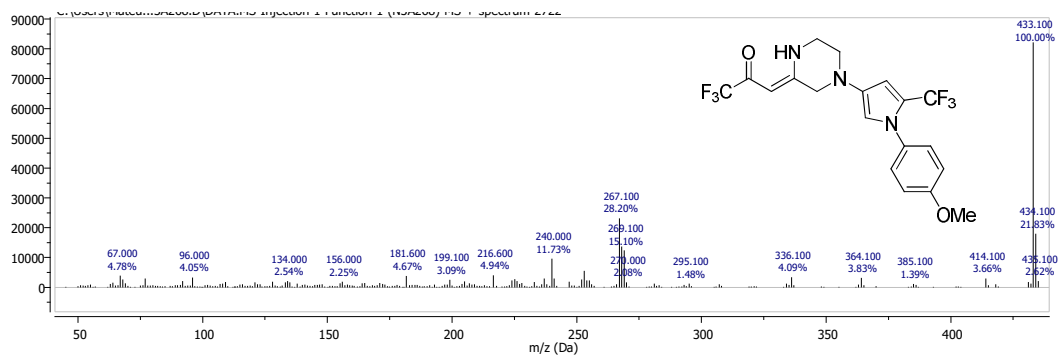


Figura 99. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **8b**.

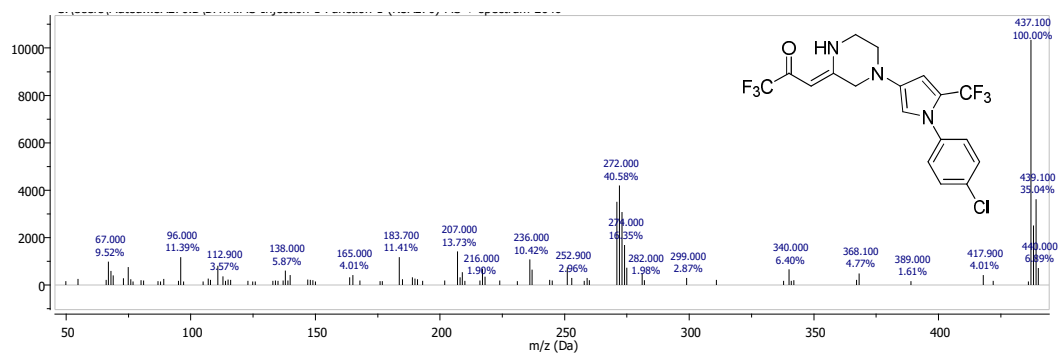


Figura 100. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **8c**.

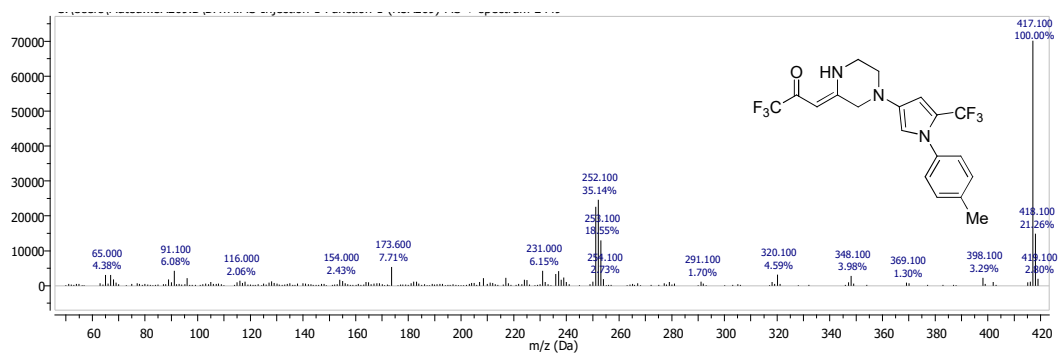


Figura 101. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **8e**.

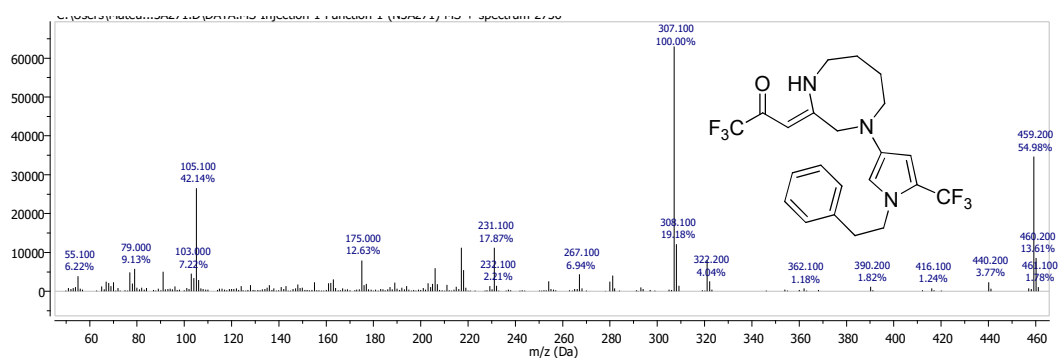


Figura 102. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **9b**.

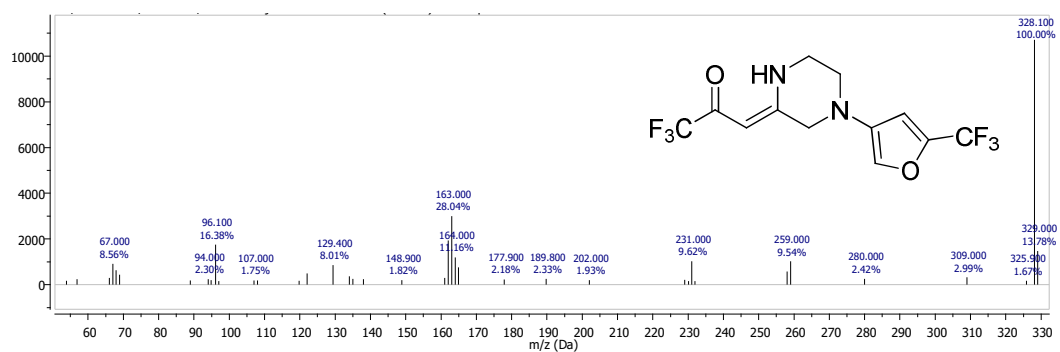


Figura 103. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **10**.

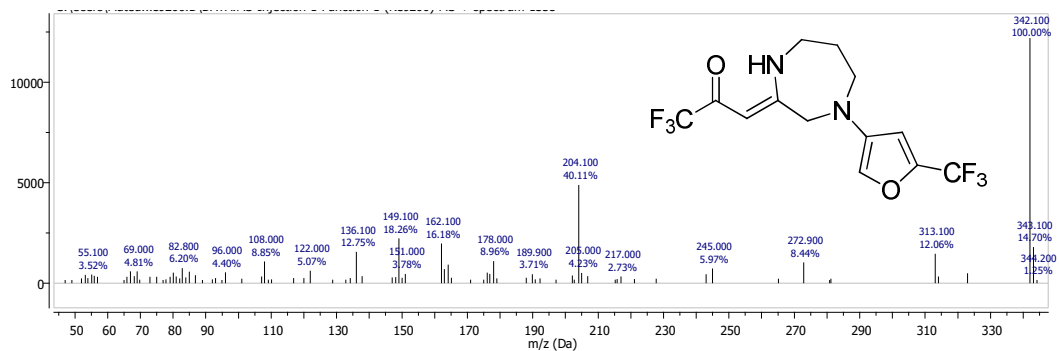


Figura 104. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 11.

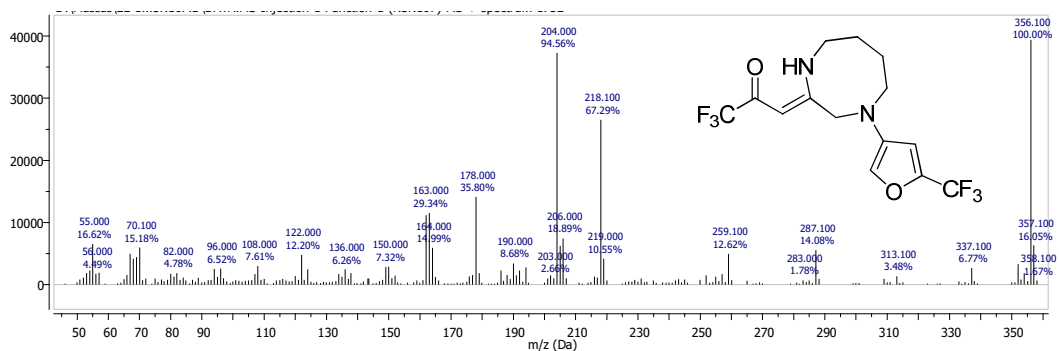


Figura 105. Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 12.

APÊNDICE D

DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS – X

Tabela 10. Dados de difração de raios-x para o composto **7h**.

Identification code	7h
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₉ F ₆ N ₃ O ₂
Formula weight	447.38
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 12.595(2) Å alpha = 90 deg. b = 8.5075(15) Å beta = 94.282(7) deg. c = 19.020(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	2032.3(7) Å ³
Z	4
Calculated density	1.462 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.166 mm ⁻¹
F(000)	920
Crystal size	0.28 x 0.18 x 0.11 mm
Theta range for data collection	4.07 to 65.07 deg.
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 14, -8 ≤ k ≤ 9, -22 ≤ l ≤ 22
Reflections collected/ unique	14192 / 3197 [R(int) = 0.0367]
Completeness to theta = 10.00	78.3 %
Absorption correction	Multi scan
Max. and min. transmission	0.8824 and 0.7360
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3197 / 0 / 288
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1310
R indices (all data)	R1 = 0.0919, wR2 = 0.1505
Extinction coefficient	none
Largest diff. Peak and hole	0.388 and -0.258

CheckCIF do composto 7h.

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: mmq0389_0ma_a

Bond precision:	C-C = 0.0044 A	Wavelength=1.54178	
Cell:	a=12.595 (2)	b=8.5075 (15)	c=19.020 (3)
	alpha=90	beta=94.282 (7)	gamma=90
Temperature:	296 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2032.3 (6)	2032.3 (6)	
Space group	P 21/n	P2 (1) /n	
Hall group	-P 2yn	?	
Moiety formula	C20 H19 F6 N3 O2	C20 H19 F6 N3 O2	
Sum formula	C20 H19 F6 N3 O2	C20 H19 F6 N3 O2	
Mr	447.38	447.38	
Dx, g cm-3	1.462	1.462	
Z	4	4	
Mu (mm-1)	1.166	1.166	
F000	920.0	920.0	
F000'	923.81		
h, k, lmax	14, 10, 22	14, 9, 22	
Nref	3448	3197	
Tmin, Tmax	0.777, 0.880	0.736, 0.882	
Tmin'	0.721		

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.736 Tmax=0.882
AbsCorr = MULTI SCAN

Data completeness= 0.927 Theta(max)= 65.070

R(reflections)= 0.0533 (2151) wR2(reflections)= 0.1505 (3197)

S = 1.041 Npar= 288

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.

CheckCIF 7h continuação

Alert level B
PLAT019_ALERT_1_B _diffn_measured_fraction_theta_full/*_max < 1.0 0.845 Report

Alert level C
THETM01_ALERT_3_C The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.590
Calculated sin(theta_max)/wavelength = 0.5882
PLAT340_ALERT_3_C Low Bond Precision on C-C Bonds 0.00444 Ang.

Alert level G
PLAT005_ALERT_5_G No Embedded Refinement Details Found in the CIF Please Do !
PLAT242_ALERT_2_G Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C21 Check
PLAT242_ALERT_2_G Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of C83 Check

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
1 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
2 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
3 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

1 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
2 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
2 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
0 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
1 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_THETM01_mmq0389_0ma_a
}
PROBLEM: The value of sine(theta_max)/wavelength is less than 0.590
RESPONSE: ...
}
_vrf_PLAT340_mmq0389_0ma_a
}
PROBLEM: Low Bond Precision on C-C Bonds ..... 0.00444 Ang.
RESPONSE: ...
}
# end Validation Reply Form
```

CheckCIF 7h continuação

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C* or *E* or *IUCrData*, you should make sure that **full publication checks** are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 13/08/2017; check.def file version of 12/12/2017

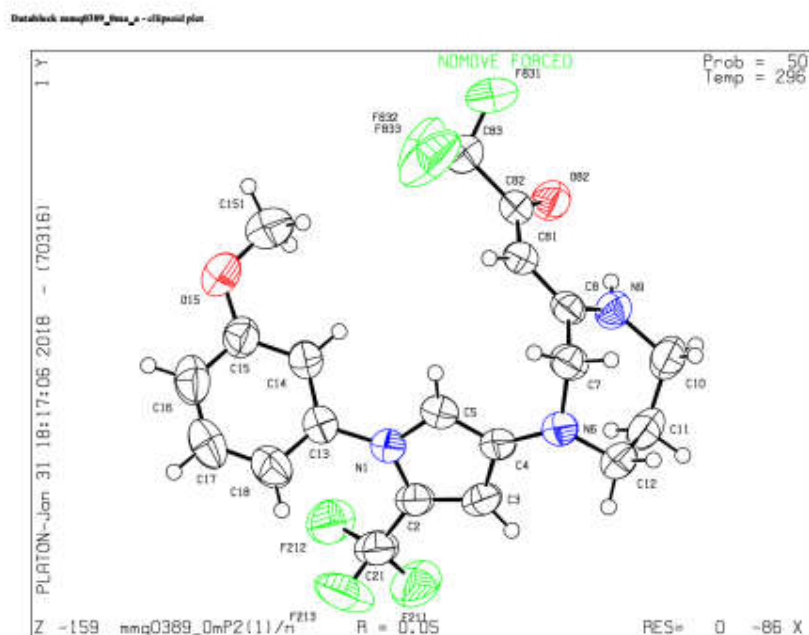


Tabela 11. Dados de difração de raios-x para o composto **12**.

Identification code	12
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₄ F ₆ N ₂ O ₂
Formula weight	356.327
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P21/n
Unit cell dimensions	a = 10.1554(4) Å alpha = 90 deg. b = 5.0593(2) Å beta = 94.423(2) deg. c = 29.8899(12) Å gamma = 90 deg.
Volume	1531.15(11) Å ³
Z	4
Calculated density	1.546 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.361 mm ⁻¹
F(000)	728
Crystal size	0.194 x 0.18 x 0.178 mm
Theta range for data collection	2.966 to 68.427 deg.
Limiting indices	-12 ≤ h ≤ 11, -6 ≤ k ≤ 6, -36 ≤ l ≤ 35
Reflections collected/ unique	18097 / 2716 [R(int) = 0.0525]
Completeness to theta = 67.679	96.9 %
Absorption correction	qMulti scan [†]
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6893
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	2716 / 54 / 249
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0944, wR2 = 0.2571
R indices (all data)	R1 = 0.1279, wR2 = 0.2919
Extinction coefficient	none
Largest diff. Peak and hole	0.604 and -0.305

CheckCIF 12 continuação

Alert level C			
PLAT029	ALERT 3 C	_diffraction_measured_fraction_theta_full value Low	0.969 Why?
PLAT084	ALERT 3 C	High wR2 Value (i.e. > 0.25)	0.29 Report
PLAT340	ALERT 3 C	Low Bond Precision on C-C Bonds	0.00636 Ang.

Alert level G			
PLAT003	ALERT 2 C	Number of Diso or Uij Restrained non-H Atoms	7 Report
PLAT072	ALERT 2 C	SHELXL First Parameter in WGHT Unusually Large	0.18 Report
PLAT178	ALERT 4 C	The CIF-Embedded .res File Contains SIMU Records	1 Report
PLAT186	ALERT 4 C	The CIF-Embedded .res File Contains ISOR Records	1 Report
PLAT242	ALERT 2 C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C22 Check
PLAT242	ALERT 2 C	Low 'MainMol' Ueq as Compared to Neighbors of	C83 Check
PLAT301	ALERT 3 C	Main Residue Disorder (Read 1)	13% Note
PLAT367	ALERT 2 C	Long? C(sp ²)-C(sp ²) Bond C82 - C83	1.52 Ang.
PLAT398	ALERT 2 C	Deviating C-O-C Angle From 120 for O1	105.7 Degree
PLAT960	ALERT 3 C	Number of Least-Squares Restraints	54 Note

0 ALERT level A = Most likely a serious problem - resolve or explain
 0 ALERT level B = A potentially serious problem, consider carefully
 3 ALERT level C = Check. Ensure it is not caused by an omission or oversight
 10 ALERT level G = General information/check it is not something unexpected

0 ALERT type 1 CIF construction/syntax error, inconsistent or missing data
 6 ALERT type 2 Indicator that the structure model may be wrong or deficient
 5 ALERT type 3 Indicator that the structure quality may be low
 2 ALERT type 4 Improvement, methodology, query or suggestion
 0 ALERT type 5 Informative message, check

Validation response form

Please find below a validation response form (VRF) that can be filled in and pasted into your CIF.

```
# start Validation Reply Form
_vrf_PLAT029_shelx
/
PROBLEM: _diffraction_measured_fraction_theta_full value Low .      0.969 Why?
RESPONSE: ...
/
_vrf_PLAT084_shelx
/
PROBLEM: High wR2 Value (i.e. > 0.25) .....      0.29 Report
RESPONSE: ...
/
_vrf_PLAT340_shelx
/
PROBLEM: Low Bond Precision on C-C Bonds .....      0.00636 Ang.
RESPONSE: ...
/
# end Validation Reply Form
```

CheckCIF 12 continuação

It is advisable to attempt to resolve as many as possible of the alerts in all categories. Often the minor alerts point to easily fixed oversights, errors and omissions in your CIF or refinement strategy, so attention to these fine details can be worthwhile. In order to resolve some of the more serious problems it may be necessary to carry out additional measurements or structure refinements. However, the purpose of your study may justify the reported deviations and the more serious of these should normally be commented upon in the discussion or experimental section of a paper or in the "special_details" fields of the CIF. checkCIF was carefully designed to identify outliers and unusual parameters, but every test has its limitations and alerts that are not important in a particular case may appear. Conversely, the absence of alerts does not guarantee there are no aspects of the results needing attention. It is up to the individual to critically assess their own results and, if necessary, seek expert advice.

Publication of your CIF in IUCr journals

A basic structural check has been run on your CIF. These basic checks will be run on all CIFs submitted for publication in IUCr journals (*Acta Crystallographica*, *Journal of Applied Crystallography*, *Journal of Synchrotron Radiation*); however, if you intend to submit to *Acta Crystallographica Section C or E* or *IUCrData*, you should make sure that **full publication checks** are run on the final version of your CIF prior to submission.

Publication of your CIF in other journals

Please refer to the *Notes for Authors* of the relevant journal for any special instructions relating to CIF submission.

PLATON version of 30/01/2018; check.def file version of 30/01/2018

