



UFSM

TESE DE DOUTORADO

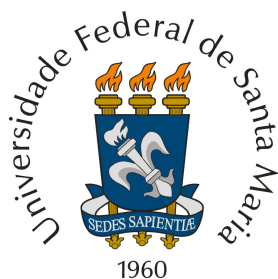
**SÍNTESE DE PENTA-2,4-DIENONITRILAS E 2-CIANOMETILENO-
BUT-3-ENOATOS DE ETILA VIA OLEFINAÇÃO DE HORNER-
WADSWORTH-EMMONS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO
DE 4-TRIFLUORMETIL-PIRIDIN-2(1*H*)-IMINAS SUBSTITUÍDAS E
2*H*-PIRAN-2-ONAS ANÁLOGAS**

Carlos Eduardo Bencke

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2013



CARLOS EDUARDO BENCKE

**SÍNTESE DE PENTA-2,4-DIENONITRILAS E 2-CIANOMETILENO-
BUT-3-ENOATOS DE ETILA VIA OLEFINAÇÃO DE HORNER-
WADSWORTH-EMMONS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO
DE 4-TRIFLUORMETIL-PIRIDIN-2(1*H*)-IMINAS SUBSTITUÍDAS E
2*H*-PIRAN-2-ONAS ANÁLOGAS**

TESE DE DOUTORADO

UFSM

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2013

**SÍNTESE DE PENTA-2,4-DIENONITRILAS E 2-CIANOMETILENO-
BUT-3-ENOATOS DE ETILA VIA OLEFINAÇÃO DE HORNER-
WADSWORTH-EMMONS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO
DE 4-TRIFLUORMETIL-PIRIDIN-2(1*H*)-IMINAS SUBSTITUÍDAS E
2*H*-PIRAN-2-ONAS ANÁLOGAS**

Por

CARLOS EDUARDO BENCKE

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito para a
obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA.**

Santa Maria, RS, Brasil

2013

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

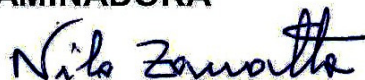
A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
TESE

SÍNTESE DE PENTA-2,4-DIENONITRILAS E 2-CIANOMETILENO-
BUT-3-ENOATOS DE ETILA VIA OLEFINAÇÃO DE HORNER-
WADSWORTH-EMMONS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE
4-TRIFLUORMETIL-PIRIDIN-2(1H)-IMINAS SUBSTITUÍDAS E 2H-
PIRAN-2-ONAS ANÁLOGAS

ELABORADA POR
CARLOS EDUARDO BENCKE

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM



Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores - UFSM



Prof. Dr. Benhur de Godoi - UFFS



Prof. Dr. Leonardo Fantinel - UNIFRA



Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins - UFSM

Santa Maria, 26 de Março de 2013.

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

(Albert Einstein)

“Uns são homens;
Alguns são professores;
Poucos são mestres.
Aos primeiros, escuta-se;
Aos segundos, respeita-se;
Aos últimos, segue-se.
Se hoje enxergo longe, é porque fui colocado em ombros de gigantes!”

(Desconhecido)

**Ao Professor Nilo, pela
mão estendida no
momento que precisei de
ajuda; pela orientação e
exemplo de ética a ser
seguido.**

“A vocês, que me deram a vida e ensinaram a vivê-la com dignidade, não bastaria um obrigado. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhassem sem medo e cheio de esperanças, não bastaria um muito obrigado. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudéssemos realizar os meus. Pela longa espera e compreensão durante minhas longas viagens, não bastaria um muitíssimo obrigado. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que acontece agora, quando se procura arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Amo vocês!”

(Desconhecido)

**Aos meus Pais agradeço
pelo apoio, carinho,
dedicação e educação
recebida. Muito Obrigado!**

Coisas do Coração

Quando o navio finalmente alcançar terra
E o mastro da nossa bandeira se enterrar no chão
Eu vou poder pegar em sua mão
Falar de coisas que eu não disse ainda não
Coisas do Coração
Coisas do Coração

Quando a gente se tornar rima perfeita
E assim virarmos de repente uma palavra só
Igual a um nó que nunca se desfaz
Famintos um do outro como canibais
Paixão e nada mais
Paixão e nada mais

Somos a resposta exata do que a gente perguntou
Entregues num abraço que sufoca o próprio amor
Cada um de nós é o resultado da união
De duas mãos coladas numa mesma oração
Coisas do Coração
Coisas do Coração

(Raul Seixas)

**À Andressa, o amor da
minha vida, pelos
momentos de apoio,
felicidade e compreensão.
Te amo!**

NUIT

Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!
Amo a guerra, adoro o fogo
Elemento natural do jogo, senhores:
Jamais me revelarei! Jamais me revelarei!
Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!
E quão longa é a noite.
A noite eterna do tempo
Se comparado ao curto sonho da vida
Chega enfeitando de azul
a grande amante dos homens
Guardando do sol, seu beijo incomum
Seja bom ou o que não presta
Acendo as luzes para nossa festa, senhores:
Eu sou o mistério do sol! Eu sou o mistério do sol!
Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
Sou da noite a companheira mais fiel qu'ela queria!
Mas é com o sol que eu divido toda a minha energia
Eu sou a noite do tempo. Ele é o dia da vida
Ele é a luz que não morre quando chego e anoiteço
O sol dos dois horizontes a mais perfeita harmonia.....
Eu, eu ando de passo leve pra não acordar o dia
(Raul Seixas)

**Aos Guerreiros do
Apocalipse pela
convivência e Amizade
de qualquer hora.**

Ouro de Tolo

Eu devia estar contente porque eu tenho um emprego
 Sou um dito cidadão respeitável e ganho quatro mil cruzeiros por mês
 Eu devia agradecer ao Senhor por ter tido sucesso na vida como artista
 Eu devia estar feliz porque consegui comprar um Corcel 73
 Eu devia estar alegre e satisfeito por morar em Ipanema
 Depois de ter passado fome por dois anos aqui na Cidade Maravilhosa
 Ah! Eu devia estar sorrindo e orgulhoso por ter finalmente vencido na vida
 Mas eu acho isso uma grande piada e um tanto quanto perigosa
 Eu devia estar contente por ter conseguido tudo o que eu quis
 Mas confesso abestalhado que eu estou decepcionado
 Porque foi tão fácil conseguir
 E agora eu me pergunto: E daí?
 Eu tenho uma porção de coisas grandes pra conquistar
 E eu não posso ficar aí parado
 Eu devia estar feliz pelo Senhor ter me concedido o domingo
 Pra ir com a família ao Jardim Zoológico dar pipoca aos macacos
 Ah! Mas que sujeito chato sou eu que não acha nada engraçado
 Macaco praia, carro, jornal, tobogã
 Eu acho tudo isso um saco
 É você olhar no espelho, se sentir um grandessíssimo idiota
 Saber que é humano, ridículo, limitado
 Que só usa dez por cento de sua cabeça animal
 E você ainda acredita que é um doutor, padre ou policial
 Que está contribuindo com sua parte para nosso belo quadro social
 Eu que não me sento no trono de um apartamento
 Com a boca escancarada cheia de dentes, esperando a morte chegar
 Porque longe das cercas embandeiradas que separam quintais
 No cume calmo do meu olho que vê
 Assenta a sombra sonora de um disco voador
 (*Raul Seixas*)

**Aos Grandes Pesquisadores
 e “Professores” desta
 Universidade, pelos
 aprendizados de vida
 repassados.**

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Nilo Zanatta pela oportunidade e disponibilidade dos recursos para a realização deste trabalho.

Aos Professores Benhur de Godoi, Hélio Gauze Bonacorso, Luciano Dornelles e Marcos Antonio Pinto Martins, agradeço pela colaboração no exame de qualificação.

Aos colegas do laboratório, agradeço pela convivência: Andressa, Adriano (Magic Adri), Alessandra, Andréia, Cássio (Ritz), Débora, Estefânia, Felipe, Josiane, Laura, Leida, Letícia, Marcio e Mário (Nino).

Ao amigo Mário A. Marangoni pela convivência, momentos de descontração, amizade sincera, leal e de todas as horas.

Agradecimento especial ao Adriano F. Camargo e Cássio de A. Fantinel pela ajuda na elaboração deste trabalho durante o período de suas Iniciações Científicas.

Aos Humildes pelos momentos de descontração e amizade vivenciados.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcos Martins, Prof. Helio Bonacorso, Prof. Oscar, Prof. Luciano e do Prof. Gilson, pelas trocas de conhecimentos, empréstimos de reagentes e companheirismo.

A coordenação do Programa de Pós Graduação em Química, em especial a Ademir e Valéria pela sua grandiosa competência.

A funcionária Maria Angélica de Lima e aos colegas do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear pela amizade e experimentos.

Aos meus "segundos" pais, Aristides Fortes e Maria Corina Silveira Fortes, agradeço pelo apoio, carinho e momentos de descontração vividos.

Aos demais amigos não citados, mas nem por isso menos importantes e essenciais para a realização deste trabalho.

As entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pela concessão de bolsas de pesquisa.

RESUMO

Título: “Síntese de Penta-2,4-dienonitrilas e 2-Cianometileno-but-3-enoatos de Etila via Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons e sua Aplicação na Obtenção de 4-Trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas Substituídas e 2*H*-Piran-2-onas Análogas”.

Autor: Carlos Eduardo Bencke

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a metodologia de olefinação Horner-Wadsworth-Emmons aplicada de maneira inédita na preparação de 22 novas 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**5**), 5-feniltio-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**6**) e 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoato de etila (**7**) a partir da reação entre cianometilfosfonato de dietila (**4**) e respectivas β -alcoxivinil cetonas (**1**), β -feniltiovinil cetonas (**2**) e 4-alcóxi-2-oxo-but-3-enoatos de etila (**3**), levando a formação dos produtos com rendimentos entre 10 e 93%.

Numa segunda etapa, este trabalho apresenta uma nova rota sintética, simples e acessível, para a preparação de uma série de 30 inéditas 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas 1,6-dissubstituídas (**14-19**) a partir da reação de condensação entre os 5-aril-3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas (Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄ e 4-MeO-C₆H₄) (**5**) com aminas primárias R-NH₂ (R = Bu, 2-(1-cicloexenil)etila, 2-(4-morfolinil)etila, 2-fenil-etila, 2-(4-clorofenil)etila e 2-(4-metoxifenil)etila) (**8-12**), em um sistema fechado e sem solvente, obtendo os produtos esperados com rendimentos de entre 20 e 98%.

Em outra etapa do trabalho, foram obtidas 4-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas 6-substituídas (**20**) a partir da reação autocondensação de 5-aril-3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas (Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄ e 4-MeO-C₆H₄) (**5**), em um sistema de refluxo utilizando água como solvente, na presença de HCl e 1 equivalente de ZnBr₂, obtendo-se os produtos esperados com rendimentos entre 88 e 100%.

As piridiniminas, piranonas e dienos obtidos neste trabalho foram identificados e caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN H^1), Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN C^{13}), Espectroscopia de Massas (CG-MS-EI), Espectroscopia de Massas de Alta Resolução (HRMS-ESI) e Análise Elementar.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Autor: Carlos Eduardo Bencke

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: “Síntese de Penta-2,4-dienonitrilas e 2-Cianometileno-but-3-enoatos de Etila via Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons e sua Aplicação na Obtenção de 4-Trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas Substituídas e 2*H*-Piran-2-onas Análogas”.

Tese de Doutorado em Química

Santa Maria, Março de 2013.

ABSTRACT

Title: "Synthesis of Penta-2,4-dienenitriles and Ethyl 2-Cyanomethylene-but-3-enoates via Horner-Wadsworth-Emmons olefination and their Application to Obtaining Substituted 4-Trifluoromethyl-pyridin-2(1*H*)-imines and 2*H*-Pyran-2-ones Analog".

Author: Carlos Eduardo Bencke

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This paper presents the Horner-Wadsworth-Emmons olefination applied to preparing 22 new 5-alkoxy-3-trifluoromethyl-penta-2,4-dienenitriles (**5**), 5-phenylthio-3-trifluoromethyl-penta-2,4-dienenitriles (**6**) and ethyl 4-alkoxy-2-cyanomethylene-but-3-enoates (**7**) from the condensation between diethyl cyanomethylphosphonate (**4**) and β -alkoxyvinyl ketones (**1**), β -phenyltiovinyl ketones (**2**) and ethyl 4-alkoxy-2-oxo-but-3-enoates (**3**), furnishing the desired products with 10 to 93% yields.

In a second step, this paper presents a simple and accessible novel synthetic route, for the preparation of a series of 30 unpublished 1,6-disubstituted 4-trifluoromethyl-pyridin-2(1*H*)-imines (**14-19**) from the condensation reaction of 5-aryl-3-trifluoromethyl-5-methoxy-penta-2,4-dienenitriles (Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄ and 4-MeO-C₆H₄) (**5**) with primary amines R-NH₂ (R = Bu, 2-(1-cyclohexenyl)ethyl, 2-(4-morpholinyl)ethyl, 2-phenethyl-ethyl, 2-(4-chlorophenethyl)ethyl and 2-(4-methoxyphenethyl)ethyl) (**8-13**), in a solvent free sealed system to give the expected products with yields between 20 to 98%.

In addition, a series of new 6-substituted 4-trifluoromethyl-2*H*-pyran-2-ones (**20**) was obtained in 88 to 100% yield, from the autocondensation reaction of 5-aryl-3-trifluoromethyl-5-methoxy-penta-2,4-dienenitriles (Ar = Ph, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄ and 4-MeO-C₆H₄) (**5**), in a reflux system using water as solvent in the presence of HCl and 1 equivalent of ZnBr₂.

The pyridinimines, pyranones and dienes obtained in this work were identified and characterized by Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance (¹H

NMR), Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance (C^{13} NMR), Mass Spectroscopy (GC-MS-EI), High Resolution Mass Spectroscopy (HRMS-ESI) and Elemental Analysis.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Author: Carlos Eduardo Bencke

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Title: "Synthesis of Penta-2,4-dienenitriles and Ethyl 2-Cyanomethylene-but-3-enoates via Horner-Wadsworth-Emmons olefination and their Application to Obtaining Substituted 4-Trifluoromethyl-pyridin-2(1*H*)-imines and 2*H*-Pyran-2-ones Analog".

PhD Thesis in Chemistry

Santa Maria, March, 2013.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	IV
RESUMO	X
ABSTRACT	XII
LISTA DE TABELAS	XVII
LISTA DE FIGURAS	XIX
LISTA DE SIGLAS, ABREVIÇÕES E SÍMBOLOS	XXXIII
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1. SÍNTESE DE β -ALCOXIVINIL CETONAS TRIFLUORMETILADAS E CARBOXILADAS.....	13
2.2. SÍNTESE DE PENTA-2,4-DIENONITRILAS	16
2.2. SÍNTESE DE 2-PIRIDINIMINAS SUBSTITUÍDAS.....	19
2.3. SÍNTESE DE 2-PIRANONAS SUBSTITUÍDAS	23
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	32
3.1. NOMENCLATURA	33
3.2 SÍNTESE DE ACETAIS	43
3.3. SÍNTESE DAS ENONAS (1a-k , 2a,c-f e 3a-d,k-l)	43
3.3.1. Síntese das 4-aril-1,1,1-trifluor-4-metóxi-but-3-en-2-onas (1a-e)	43
3.3.2. Síntese das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (1f-k).....	44
3.3.3. Síntese das 4-feniltio-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (2a,c-f)	45
3.3.3.1. Mecanismo proposto para reação de obtenção dos compostos 2a,c-f	47
3.3.3.2. Identificação dos compostos 2a,c-f	47
3.3.4. Síntese dos 4-aril-4-metóxi-but-2-oxo-but-3-enoatos de etila (3a-d,k-l). 52	

3.4. OBTENÇÃO DAS PENT-2,4-DIENONITRILAS (5a-k , 6a,c-f) E DOS 2-CIANOMETILENO-BUT-3-ENOATOS DE ETILA (7a-d,k-l).....	53
3.4.1. <i>Proposta mecanística e considerações estereoquímicas para obtenção das pent-2,4-dienonitrilas (5a-k, 6a,c-f) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l)</i>	64
3.4.2. <i>Identificação das pent-2,4-dienonitrilas (5a-k, 6a,c-f) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l)</i>	67
3.4.3. <i>Considerações sobre a determinação qualitativa e quantitativa dos diastereoisômeros das pent-2,4-dienonitrilas (5a-k, 6a,c-f) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l)</i>	81
3.5. OBTENÇÃO DAS 4-TRIFLUORMETIL-PIRIDIN-2(1H)-IMINAS 1,6-DISSUBSTITUÍDAS (14-19a-e).....	99
3.5.1. <i>Mecanismo proposto para a reação de obtenção das 4-trifluormetil-piridin-2(1H)-iminas (14-19a-e)</i>	108
3.5.2 <i>Identificação das 4-trifluormetil-piridin-2(1H)-iminas (14-19a-e)</i>	111
3.6. OBTENÇÃO DAS 4-TRIFLUORMETIL-2H-PIRAN-2-ONA 6-SUBSTITUÍDAS (20a-e)	126
3.6.1. <i>Mecanismo proposto para a reação de obtenção das 4-trifluormetil-2H-piran-2-onas (20a-e)</i>	129
3.6.2 <i>Identificação das 4-trifluormetil-2H-piran-2-onas (20a-e)</i>	132
4. CONCLUSÃO	136
5. EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	138
5.1. EQUIPAMENTOS UTILIZADOS NA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA, FÍSICA E ESPECTROSCÓPICA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	138
5.1.1. <i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear</i>	138
5.1.2. <i>Espectrometria de massas</i>	139
5.1.3. <i>Análises elementares</i>	139

5.1.4. Cálculos de mecânica quântica.....	139
5.1.5. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	139
5.1.6. Pontos de fusão.....	140
5.2. SOLVENTES E REAGENTES	140
5.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS DE SÍNTESE DOS COMPOSTOS OBTIDOS	140
5.3.1. Síntese de acetais – procedimento geral	140
5.3.2. Procedimento geral de síntese das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas...	141
5.3.3. Procedimento geral de síntese das 4- <i>aryl</i> -4-feniltio-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (2a,c-f).....	142
5.3.4. Procedimento geral de síntese dos ésteres (3a-d,k-l).....	142
5.3.5. Síntese das 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (5a-k), 5-feniltio-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (6a,c-f) e 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l).....	143
5.3.6. Procedimento geral para síntese das 4-trifluormetil-piridin-2(1H)-iminas (14-19a-e).....	144
5.3.7. Procedimento geral para síntese das 4-trifluormetil-2H-piran-2-onas (20a-e).....	144
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
ANEXOS	155

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	33
Tabela 2: Rendimento e propriedades físicas dos compostos 2a,c-f	45
Tabela 3: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos 2a,c-f	46
Tabela 4: Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 2a,c-f	51
Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	55
Tabela 6: Rendimento, número de diastereoisômeros e aspectos dos compostos obtidos 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	60
Tabela 7: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e HRMS-ESI dos compostos 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	61
Tabela 8: Atribuição correta dos Hidrogênios e Carbonos 2 e 4 do composto 5a	72
Tabela 9: Atribuição correta dos Hidrogênios e Carbonos 2 e 4 do composto 7a	78
Tabela 10: Proporção entre os diastereoisômeros para os compostos 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	84
Tabela 11: Valores mínimos de energia calculados para os intermediários eclipsados das nitrilas 5a , 5j , 6a e 7a	87
Tabela 12: Valores mínimos de energia calculados para as enonas 1a , 2a e 3a	88
Tabela 13: Dados de RMN ¹ H e RMN ¹³ C dos compostos 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	90
Tabela 14: Otimização das condições reacionais para síntese dos compostos 14-19a-e	100

Tabela 15: Rendimento e propriedades físicas dos compostos 14-19a-e	103
Tabela 16: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos 14-19a-e	105
Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e	119
Tabela 18: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos 20a-e	127
Tabela 19: Rendimento e propriedades físicas dos compostos 20a-e	128
Tabela 20: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos 20a-e	129
Tabela 21: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 20a-e	135

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação da estrutura química derivados do núcleo piridínico.	3
Figura 2: Estrutura química de algumas moléculas com potencial farmacológico.....	3
Figura 3: Representação da estrutura química de núcleos de indolizinas, piridinas e isoquinolinas.	3
Figura 4: Estrutura química de piridin-2-(1 <i>H</i>)-imina utilizada como líquido iônico.....	4
Figura 5: Representação genérica da estrutura de uma 2-piranona e de moléculas com potencial farmacológico.....	5
Figura 6: Estrutura química das 2 <i>H</i> -piran-2-onas 3,6-dissubstituídas obtidas das algas marinhas da espécie “ <i>Actinomycete Nocardiosis</i> ”.....	31
Figura 7: Espectro de RMN ¹ H do composto 2a a 200 MHz em CDCl ₃	48
Figura 8: Espectro de RMN ¹³ C do composto 2a a 50 MHz em CDCl ₃	49
Figura 9: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2a	51
Figura 10: Cromatograma de íons totais (EI, 70 eV) para o composto 5j	58
Figura 11: Representação genérica da estrutura química de fosfonatos.	66
Figura 12: Espectro de RMN ¹ H do composto 5a a 400 MHz em CDCl ₃	68
Figura 13: Ampliação do espectro de RMN ¹ H do composto 5a a 400 MHz em CDCl ₃	69
Figura 14: Espectro de RMN ¹³ C do composto 5a a 100 MHz em CDCl ₃	70
Figura 15: Ampliação do espectro de RMN ¹³ C do composto 5a a 100 MHz em CDCl ₃	71
Figura 16: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto 5a a 100 MHz em CDCl ₃	72

Figura 17: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5a	73
Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto 7a a 400 MHz em CDCl_3	75
Figura 19: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto 7a a 400 MHz em CDCl_3	75
Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	77
Figura 21: Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	77
Figura 22: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	78
Figura 23: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7a	80
Figura 24: Representação genérica dos diastereoisômeros possíveis para as nitrilas 5a-k , 6a,c-f e 7a-d,k-l	81
Figura 25: Ampliação do espectro de NOESY do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	83
Figura 26: Ampliação do espectro de NOESY do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	83
Figura 27: Espectro de NOESY do composto 1a a 100 MHz em CDCl_3	88
Figura 28: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto 5a	89
Figura 29: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto 5j	89
Figura 30: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto 6a	89
Figura 31: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto 7a	90

Figura 32: Representação estrutural das aminas primárias (8-13) utilizadas nestes trabalho.....	99
Figura 33: Representação genérica dos centros eletrofílicos e nucleofílicos das 5-alcóxi-penta-2,4-dienonitrilas (5a-k).....	108
Figura 34: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 1x	110
Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto 14a a 400 MHz em CDCl_3	112
Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3 . ..	113
Figura 37: Espectro de HMQC do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3	114
Figura 38: Espectro de HMBC do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3	114
Figura 39: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14d	116
Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto 14a' a 400 MHz em CDCl_3 , após tratamento com solução alcalina.	117
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14a' a 100 MHz em CDCl_3 , após tratamento com solução alcalina.	118
Figura 42: Espectro de RMN ^1H do composto 20a a 400 MHz em CDCl_3	132
Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20a a 100 MHz em CDCl_3 . ..	133
Figura 44: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20a	134
Figura 45: Espectro de RMN ^1H do composto 2a a 200 MHz em CDCl_3	155
Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a a 50 MHz em CDCl_3	155
Figura 47: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2a	156
Figura 48: Espectro de RMN ^1H do composto 2c a 200 MHz em CDCl_3	157

Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c a 50 MHz em CDCl_3	157
Figura 50: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2c	158
Figura 51: Espectro de RMN ^1H do composto 2d a 200 MHz em CDCl_3	159
Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d a 50 MHz em CDCl_3	159
Figura 53: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2d	160
Figura 54: Espectro de RMN ^1H do composto 2e a 100 MHz em CDCl_3	161
Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e a 50 MHz em CDCl_3	161
Figura 56: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2e	162
Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto 2f a 200 MHz em CDCl_3	163
Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f a 100 MHz em CDCl_3	163
Figura 59: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 2f	164
Figura 60: Espectro de RMN ^1H do composto 5a a 400 MHz em CDCl_3	165
Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	165
Figura 62: Espectro de HMBC do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	166
Figura 63: Ampliação do espectro de HMBC do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	166
Figura 64: Espectro de NOESY do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	167
Figura 65: Ampliação do espectro de NOESY do composto 5a a 100 MHz em CDCl_3	167
Figura 66: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5a	168

Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto 5b a 200 MHz em CDCl_3	169
Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b a 100 MHz em CDCl_3	169
Figura 69: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5b	170
Figura 70: Espectro de RMN ^1H do composto 5c a 200 MHz em CDCl_3	171
Figura 71: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c a 50 MHz em CDCl_3	171
Figura 72: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5c	172
Figura 73: Espectro de RMN ^1H do composto 5d a 400 MHz em CDCl_3	173
Figura 74: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d a 100 MHz em CDCl_3	173
Figura 75: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5d	174
Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto 5e a 400 MHz em CDCl_3	175
Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e a 100 MHz em CDCl_3	175
Figura 78: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5e	176
Figura 79: Espectro de RMN ^1H do composto 5f a 200 MHz em CDCl_3	177
Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f a 50 MHz em CDCl_3	177
Figura 81: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5f	178
Figura 82: Espectro de RMN ^1H do composto 5g a 400 MHz em CDCl_3	179
Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g a 100 MHz em CDCl_3	179
Figura 84: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5g	180
Figura 85: Espectro de RMN ^1H do composto 5h a 200 MHz em CDCl_3	181

Figura 86: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h a 100 MHz em CDCl_3	181
Figura 87: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5h	182
Figura 88: Espectro de RMN ^1H do composto 5i a 400 MHz em CDCl_3	183
Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i a 100 MHz em CDCl_3	183
Figura 90: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5i	184
Figura 91: Espectro de RMN ^1H do composto 5j a 200 MHz em CDCl_3	185
Figura 92: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j a 100 MHz em CDCl_3	185
Figura 93: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5j	186
Figura 94: Espectro de RMN ^1H do composto 5k a 200 MHz em CDCl_3	187
Figura 95: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5k a 100 MHz em CDCl_3	187
Figura 96: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5k	188
Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto 6a a 400 MHz em CDCl_3	189
Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a a 100 MHz em CDCl_3	189
Figura 99: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6a	190
Figura 100: Espectro de RMN ^1H do composto 6c a 200 MHz em CDCl_3	191
Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c a 100 MHz em CDCl_3 . ..	191
Figura 102: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6c	192
Figura 103: Espectro de RMN ^1H do composto 6d a 400 MHz em CDCl_3	193
Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d a 100 MHz em CDCl_3 . ..	193

Figura 105: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6d	194
Figura 106: Espectro de RMN ^1H do composto 6e a 200 MHz em CDCl_3	195
Figura 107: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e a 50 MHz em CDCl_3	195
Figura 108: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6e	196
Figura 109: Espectro de RMN ^1H do composto 6f a 400 MHz em CDCl_3	197
Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f a 100 MHz em CDCl_3	197
Figura 111: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6f	198
Figura 112: Espectro de RMN ^1H do composto 7a a 400 MHz em CDCl_3	199
Figura 113: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3 . ..	199
Figura 114: Espectro de HMBC do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	200
Figura 115: Ampliação do espectro de HMBC do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	200
Figura 116: Espectro de NOESY do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	201
Figura 117: Ampliação do espectro de NOESY do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3	201
Figura 118: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7a	202
Figura 119: Espectro de RMN ^1H do composto 7b a 200 MHz em CDCl_3	203
Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b a 100 MHz em CDCl_3 . ..	203
Figura 121: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7b	204
Figura 122: Espectro de RMN ^1H do composto 7c a 200 MHz em CDCl_3	205

Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7c a 100 MHz em CDCl_3 . ..	205
Figura 124: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7c	206
Figura 125: Espectro de RMN ^1H do composto 7d a 400 MHz em CDCl_3	207
Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d a 100 MHz em CDCl_3 . ..	207
Figura 127: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7d	208
Figura 128: Espectro de RMN ^1H do composto 7k a 200 MHz em CDCl_3	209
Figura 129: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7k a 50 MHz em CDCl_3	209
Figura 130: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7k	210
Figura 131: Espectro de RMN ^1H do composto 7l a 200 MHz em CDCl_3	211
Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7l a 100 MHz em CDCl_3	211
Figura 133: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 7l	212
Figura 134: Espectro de RMN ^1H do composto 14a a 200 MHz em CDCl_3	213
Figura 135: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3 . ..	213
Figura 136: Espectro de HMQC do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3	214
Figura 137: Espectro de HMBC do composto 14a a 100 MHz em CDCl_3	214
Figura 138: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14a	215
Figura 139: Espectro de RMN ^1H do composto 14b a 400 MHz em CDCl_3 . ..	216
Figura 140: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14b a 100 MHz em CDCl_3 . ..	216
Figura 141: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14b	217

Figura 142: Espectro de RMN ^1H do composto 14c a 400 MHz em CDCl_3 ...	218
Figura 143: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14c a 100 MHz em CDCl_3 .	218
Figura 144: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14c	219
Figura 145: Espectro de RMN ^1H do composto 14d a 200 MHz em CDCl_3 .	220
Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14d a 100 MHz em CDCl_3 .	220
Figura 147: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14d	221
Figura 148: Espectro de RMN ^1H do composto 14e a 400 MHz em CDCl_3 ...	222
Figura 149: Espectro de RMN ^{13}C do composto 14e a 100 MHz em CDCl_3 .	222
Figura 150: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 14d	223
Figura 151: Espectro de RMN ^1H do composto 15a a 400 MHz em CDCl_3 ...	224
Figura 152: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15a a 100 MHz em CDCl_3 .	224
Figura 153: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 15a	225
Figura 154: Espectro de RMN ^1H do composto 15b a 400 MHz em CDCl_3 .	226
Figura 155: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15b a 100 MHz em CDCl_3 .	226
Figura 156: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 15b	227
Figura 157: Espectro de RMN ^1H do composto 15c a 400 MHz em CDCl_3 ...	228
Figura 158: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15c a 100 MHz em CDCl_3 .	228
Figura 159: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 15c	229
Figura 160: Espectro de RMN ^1H do composto 15d a 400 MHz em CDCl_3 .	230

Figura 161: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15d a 100 MHz em CDCl_3 .	230
Figura 162: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 15d	231
Figura 163: Espectro de RMN ^1H do composto 15e a 400 MHz em CDCl_3 ...	232
Figura 164: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15e a 100 MHz em CDCl_3 .	232
Figura 165: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 15e	233
Figura 166: Espectro de RMN ^1H do composto 16a a 200 MHz em CDCl_3 ...	234
Figura 167: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16a a 100 MHz em CDCl_3 .	234
Figura 168: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 16a	235
Figura 169: Espectro de RMN ^1H do composto 16b a 400 MHz em CDCl_3 . .	236
Figura 170: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16b a 100 MHz em CDCl_3 .	236
Figura 171: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 16b	237
Figura 172: Espectro de RMN ^1H do composto 16c a 200 MHz em DMSO-d_6	238
Figura 173: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16c a 100 MHz em DMSO-d_6	238
Figura 174: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 16c	239
Figura 175: Espectro de RMN ^1H do composto 16d a 200 MHz em CDCl_3 . .	240
Figura 176: Espectro de RMN ^{13}C do composto 16d a 100 MHz em CDCl_3 .	240
Figura 177: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 16d	241

- Figura 178:** Espectro de RMN ^1H do composto **16e** a 400 MHz em CDCl_3 ... 242
- Figura 179:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **16e** a 100 MHz em CDCl_3 . 242
- Figura 180:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16e**..... 243
- Figura 181:** Espectro de RMN ^1H do composto **17a** a 400 MHz em CDCl_3 ... 244
- Figura 182:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **17a** a 100 MHz em CDCl_3 . 244
- Figura 183:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17a**..... 245
- Figura 184:** Espectro de RMN ^1H do composto **17b** a 200 MHz em CDCl_3 . . 246
- Figura 185:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **17b** a 100 MHz em CDCl_3 . 246
- Figura 186:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17b**..... 247
- Figura 187:** Espectro de RMN ^1H do composto **17c** a 200 MHz em CDCl_3 ... 248
- Figura 188:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **17c** a 100 MHz em CDCl_3 . 248
- Figura 189:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17c**..... 249
- Figura 190:** Espectro de RMN ^1H do composto **17d** a 400 MHz em CDCl_3 . . 250
- Figura 191:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **17d** a 100 MHz em CDCl_3 . 250
- Figura 192:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17d**..... 251
- Figura 193:** Espectro de RMN ^1H do composto **17e** a 400 MHz em CDCl_3 ... 252
- Figura 194:** Espectro de RMN ^{13}C do composto **17e** a 100 MHz em CDCl_3 . 252
- Figura 195:** Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17e**..... 253
- Figura 196:** Espectro de RMN ^1H do composto **18a** a 200 MHz em CDCl_3 ... 254

Figura 197: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18a a 100 MHz em CDCl_3 .	254
Figura 198: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 18a	255
Figura 199: Espectro de RMN ^1H do composto 18b a 200 MHz em CDCl_3 .	256
Figura 200: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18b a 100 MHz em CDCl_3 .	256
Figura 201: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 18b	257
Figura 202: Espectro de RMN ^1H do composto 18c a 400 MHz em CDCl_3 ...	258
Figura 203: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18c a 100 MHz em CDCl_3 .	258
Figura 204: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 18c	259
Figura 205: Espectro de RMN ^1H do composto 18d a 200 MHz em CDCl_3 .	260
Figura 206: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18d a 400 MHz em CDCl_3 .	260
Figura 207: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 18d	261
Figura 208: Espectro de RMN ^1H do composto 18e a 400 MHz em CDCl_3 ...	262
Figura 209: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18e a 100 MHz em CDCl_3 .	262
Figura 210: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 18e	263
Figura 211: Espectro de RMN ^1H do composto 19a a 200 MHz em CDCl_3 ...	264
Figura 212: Espectro de RMN ^{13}C do composto 19a a 100 MHz em CDCl_3 .	264
Figura 213: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 19a	265
Figura 214: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 19a	265
Figura 215: Espectro de RMN ^1H do composto 19b a 200 MHz em CDCl_3 .	266

Figura 216: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 19b	267
Figura 217: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 19b	267
Figura 218: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 19c	268
Figura 219: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 19c	268
Figura 220: Espectro de RMN ^1H do composto 19d a 400 MHz em CDCl_3 . .	269
Figura 221: Espectro de RMN ^{13}C do composto 19d a 100 MHz em CDCl_3 .	269
Figura 222: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 19d	270
Figura 223: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 19d	270
Figura 224: Espectro de RMN ^1H do composto 19e a 200 MHz em CDCl_3 ...	271
Figura 225: Espectro de RMN ^{13}C do composto 19e a 100 MHz em CDCl_3 .	271
Figura 226: Cromatograma de íons totais e espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto 19e	272
Figura 227: Espectro de RMN ^1H do composto 20a a 400 MHz em CDCl_3 ...	273
Figura 228: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20a a 100 MHz em CDCl_3 .	273
Figura 229: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20a	274
Figura 230: Espectro de RMN ^1H do composto 20b a 200 MHz em CDCl_3 . .	275
Figura 231: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20b a 100 MHz em CDCl_3 .	275
Figura 232: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20b	276
Figura 233: Espectro de RMN ^1H do composto 20c a 200 MHz em CDCl_3 ...	277
Figura 234: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20c a 100 MHz em CDCl_3 .	277

Figura 235: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20c	278
Figura 236: Espectro de RMN ^1H do composto 20d a 200 MHz em CDCl_3 . .	279
Figura 237: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20d a 100 MHz em CDCl_3 .	279
Figura 238: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20d	280
Figura 239: Espectro de RMN ^1H do composto 20e a 200 MHz em CDCl_3 ...	281
Figura 240: Espectro de RMN ^{13}C do composto 20e a 100 MHz em CDCl_3 .	281
Figura 241: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 20e	282

LISTA DE SIGLAS, ABREVIações E SÍMBOLOS

RMN ^1H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ^{13}C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

RMN 2D - Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional

HMQC - Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (Espectro de Correlação Heteronuclear Carbono-Hidrogênio a uma ligação - $^1J_{CH}$)

HMBC - Heteronuclear Multiple Bond Coherence (Espectro de Correlação Heteronuclear Carbono-Hidrogênio a duas e três ligações - $^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$)

NOESY - Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy (Espectro do Efeito Nuclear Overhauser)

DMSO- d_6 - Dimetilssulfóxido Hexadeuterado

δ - Deslocamento Químico

J - Constante de Acoplamento

TMS - Tetrametilsilano

s - Singleto

d - Dubleto

t - Tripleto

qua - Quarteto

qui - Quinteto

$sext$ - Sexteto

$sept$ - Septeto

m - Multipletto

CG-MS-EI - Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry Electron Impact (Espectrometria de Massas por Impacto de Elétrons)

HRMS-ESI - High Resolution Mass Spectroscopy by Electro Spray Injection
(Espectrometria de Massas de Alta Resolução por Injeção de Eletro Spray)

ATFA - Anidrido Trifluoracético

CEO - Cloreto de Etiloxalila

CTCA - Cloreto de Tricloroacetila

cod - 1,5-Cyclooctadiene (1,5-Ciclooctadieno)

DABCO - 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (1,4-Diazobicyclo[2,2,2]octano)

DMFDMA - *N,N*-Dimethylformamide Dimethyl Acetal (*N,N*-Dimetil-1,1-dimetóxi-
metilamina)

LDA - Lithium Diisopropylamide (Diisopropilamideto de Lítio)

MFSDA - Methyl 2,2-Difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetate (2,2-difluor-2-
(fluorsulfonil)-acetato de metila)

Py - Piridina

THF - Tetraidrofurano

TsOH - Ácido *p*-Toluenossulfônico

Me - Metila

Et - Etila

Pr - Propila

Bu -Butila

Ph - Fenila

Bn - Benzila

Fn - Fenetila

t.a. - Temperatura Ambiente

HWE - Reação de Horner-Wadsworth-Emmons

NUQUIMHE - Núcleo de Química de Heterociclos

OLEDs - Organic Light Emitting Diodes (Diodo Orgânico Emissor de Luz)

HIV - Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)

RNA - Ribonucleic acid (Ácido Ribonucléico)

DNA - Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucléico)

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos são uma grande classe de compostos orgânicos caracterizados pela presença de pelo menos um átomo diferente de carbono na estrutura de seu anel. Esses compostos são de grande importância, porque muitos dos elementos bioquímicos essenciais para a vida pertencem a esta classe, como os ácidos nucleicos (DNA e RNA), os quais transportam a informação genética e controlam a hereditariedade de todas as espécies. Além disso, a sociedade moderna é dependente em muito dos heterociclos, pois estes compõem produtos sintéticos como fármacos,¹ defensivos agrícolas,² corantes³ e plásticos,⁴ bem como produtos naturais como pigmentos,⁵ vitaminas⁶ e antibióticos.⁷ Portanto, a química de heterociclos contribui significativamente com o desenvolvimento da sociedade visto a imensa importância biológica e industrial das inúmeras substâncias sintetizadas a cada ano.⁸

Essa grande aplicabilidade dos compostos heterocíclicos é atribuída à sua vasta variedade, complexidade estrutural e metodologias sintéticas, o que possibilita ilimitadas combinações estruturais, cada qual com propriedades físicas, químicas e biológicas singulares.⁹ Assim, a síntese de heterociclos, principalmente as que visam o desenvolvimento de metodologias mais eficientes, simples e seletivas, são de grande importância farmacêutica,¹⁰ industrial,¹¹

¹ Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974.

² (a) Vicentini, C. B.; Romagnoli, C.; reotti, E.; Mares, D. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 10331. (b) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

³ (a) Krahler, S. E.; Lubs, H. A. *In The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments*, Ed. Krieger Publishing Co: Malabar, FL, **1955**, p 275. (b) *Colour Index*, 3rd Ed, **1971**, Vol. 4, p 4380.

⁴ Chenier, P. J. *Handbook of Industrial Chemistry*, 2nd ed.; VHC: New York, **1992**; p 293.

⁵ Boiadjev, S. E.; Lightner, D. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, *38*, 347.

⁶ Kador, P. F.; Jin, H.; Randazzo, J.; Zhang, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1117.

⁷ Silver, L. L. *Expert Opin. Drug Discovery* **2008**, *3*, 487.

⁸ Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.

⁹ Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.

¹⁰ May J. A.; Le, P. Q.; Nguyen, T. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6104.

¹¹ Cook, J. M.; Kabir, M. S.; Ojas M. L.; Namjoshi, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 464.

agroquímica¹² e tecnológica,¹³ fazendo da química de heterociclos uma área cada vez mais interdisciplinar, atraindo cada vez mais a atenção da comunidade científica em geral.

Dentre os heterociclos mais simples, existem os que possuem apenas um heteroátomo compondo a estrutura de seus anéis, dos quais os mais comuns são os compostos de cinco e seis membros possuindo átomos de oxigênio (O), nitrogênio (N) ou enxofre (S). Dentre estes, os mais abundantes são os compostos heterocíclicos nitrogenados, sendo que as piridinas e os pirróis são os derivados mais conhecidos.

Os núcleos piridínicos destacam-se por estarem presentes em uma série de substâncias, naturais ou sintéticas, com grande potencial farmacológico, das quais podemos destacar as 1,2-diidropiridinas e seus derivados como as 2-piridiniminas e as 2-piridinonas (**Figura 1**), em virtude do extenso número de moléculas biologicamente ativas contendo esses núcleos heterocíclicos em suas estruturas já descritos na literatura,¹⁴ habilitando esses compostos à aplicações farmacológicas no tratamento de diversas doenças como o HIV (molécula **I**),¹⁵ insuficiência cardíaca (moléculas **II**¹⁶ e **III**¹⁷), câncer (moléculas **IV**¹⁸ e **V**¹⁹) e infecções bacterianas (molécula **VI**)²⁰ (**Figura 2**).

¹² Keenan, M.; Abbott, M. J.; Alexander, P. W.; Armstrong, T.; Best, W. M.; Berven, B.; Botero, A.; Chaplin, J. H.; Charman, S. A.; Chatelain, E.; von Geldern, T.; Kerfoot, M.; Khong, A.; Nguyen, T.; McManus, J. D.; Morizzi, J.; Ryan, E.; Scandale, I.; Thompson, R. A.; Wang, S. Z.; White, K. L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189.

¹³ Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444.

¹⁴ (a) Kaufman, T. S.; Larghi, E. L. *Modern Approaches to the Synthesis of O- and N-Heterocycles*, Vol. 3, Research Signpost, **2007**, p. 114-137. (b) Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Rossi, F.; Cenicola, M. L.; D'Amico, M.; Parrillo C. *Pharmacol. Research* **1992**, *26*, 267. (c) Maruza, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Filippelli, A.; Palla, A.; Filippelli, W.; Lampa E. *Pharmacol. Research* **1992**, *26*, 267.

¹⁵ Presti, E. L.; Boggia, R.; Feltrin, A.; Menozzi, G.; Dorigo, P.; Mosti, L. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 465.

¹⁶ Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 545.

¹⁷ Anderson, W. K.; Dean, D. C.; Endo, T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1667.

¹⁸ Abadi, A. H.; Al-Khamees, H. A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 319.

¹⁹ Huang, C.; Yan, S-J.; Zeng, X-H.; Dai, X-Y.; Zhang, Y.; Qing, C.; Lin, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1172.

²⁰ Behbehani, H.; Mohamed H. I.; Makhseed, S.; Elnagdi, M. H.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 51.

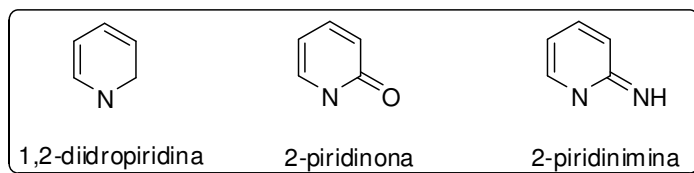


Figura 1: Representação da estrutura química derivados do núcleo piridínico.

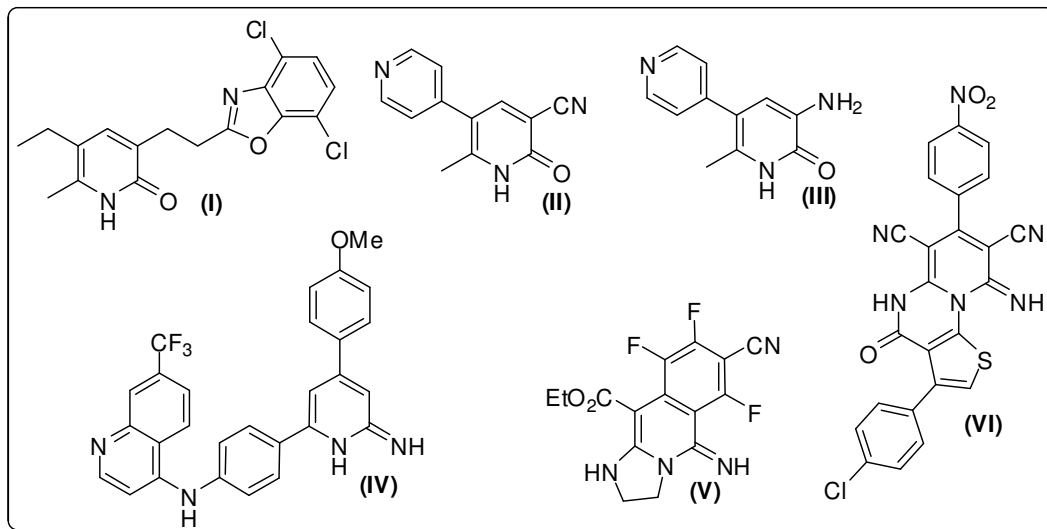


Figura 2: Estrutura química de algumas moléculas com potencial farmacológico.

Um fator importante que ajuda a incentivar o desenvolvimento de rotas sintéticas para estes heterociclos é a versatilidade desses núcleos de atuarem como precursores de moléculas mais complexas, proporcionando sínteses combinatórias e possíveis transformações do anel piridônico em outros núcleos derivados como piridinas, indolizinas e isoquinolinas (**Figura 3**).²¹

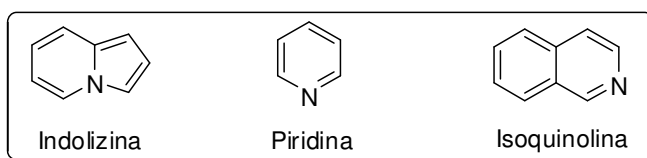


Figura 3: Representação da estrutura química de núcleos de indolizinas, piridinas e isoquinolinas.

²¹ (a) Parreira, R. L.; Abrahão, O.; Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243. (b) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 809. (c) Ivanov, V. L.; Artemov, V. A.; Shestopalov, A. V.; Litvinov, V. P. *Kimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1995**, *5*, 659.

Além de serem compostos atrativos do ponto de vista sintético, são reportadas diversas aplicações para as 2-piridiniminas, as quais podem ser utilizadas como substratos em reações de Diels-Alder,²² ligantes na Química de Compostos de Coordenação,²³ catalisadores da mutarotação de açúcares²⁴ como líquidos iônicos,²⁵ uma área emergente da química e de grande relevância científica (**Figura 4**).

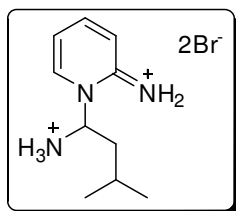


Figura 4: Estrutura química de piridin-2-(1H)-imina utilizada como líquido iônico.

Já dentre os heterociclos oxigenados, merecem destaque os de seis membros, pois estes fazem parte de um grupo de compostos, naturais ou sintéticos, também com um grande interesse sintético, biológico, farmacológico e tecnológico.²⁶ Nesse grupo de heterociclos estão as 2-piranonas ou α -piranonas (**Figura 5**), as quais são um componente importante de um grande número de produtos naturais que exibem uma vasta gama de atividades biológicas.²⁷ Simples 2-piranonas, como a 4-hidróxi-6-metil-2H-piran-2-ona (**I**) e a 3-acetil-4-hidróxi-6-metil-2H-piran-2-ona (**II**) têm sido utilizadas como precursores para a síntese de vários compostos biologicamente importantes (**Figura 5**).²⁸ Além disso, este grupo de compostos é altamente abundante em sistemas de

²² (a) Krow, G. R.; Huang, Q.; Szczepanski, S. W.; Hausheer, F. H.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3458. (b) Knaus, E. E.; Dubey S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2080.

²³ (a) Kozlevcar, B.; Radisek, M.; Jaglicic, Z.; Merzel, F.; Glazar, L.; Golobic, A.; Segedin, P.; *Polyhedron* **2007**, *26*, 5414. (b) Mochida, T.; Ueda, N.; Aoki, C.; Mori, H. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *335*, 151.

²⁴ Morpurgoa, S.; Grandib, A.; Zazzab, C.; Bossa, M. *J. Mol. Structure: (Theochem)* **2005**, *729*, 71.

²⁵ Xu, D. Q.; Luo, S. P.; Yue, H. D.; Wang, L. P.; Liu, Y. K.; Xu, Z. Y. *Synlett* **2006**, *16*, 2569.

²⁶ Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press: New York **1984**, Vol. 3.

²⁷ (a) Sun, C. L.; Pang, R. F.; Zhang, H.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3257. (b) Chattapadhyay, T. K.; Dureja, P. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 2129.

²⁸ (a) Ichihara, A.; Tazaki, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *48*, 5373. (b) Boulanger, W. A.; Katzenellenbogen, J. A.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1159. (c) Cook, I.; Ternai, B.; Ghosh, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1017. (d) Hernández-Galán, R.; Salva, J.; Massannet, G. M.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1701.

bactérias, plantas, insetos e animais, bem como muito comum na química sintética e medicinal.²⁹

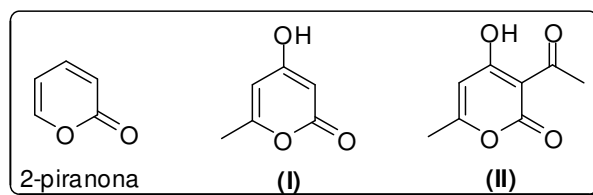


Figura 5: Representação genérica da estrutura de uma 2-piranona e de moléculas com potencial farmacológico.

A síntese de 2-piranonas e seus derivados tem sido tema de vários trabalhos,³⁰ os quais revelam a importância desta classe de compostos como versáteis “synthons” para a síntese de diversos arenos e heteroarenos.^{30c-i} Assim, a síntese de heterociclos oxigenados de seis membros, como as 2-piranonas, também é atrativa, seja pelo desenvolvimento de novas rotas sintéticas, seja pelo imenso potencial biológico que esses heterociclos possuem.

Um dos métodos empregados para a obtenção de novos fármacos consiste na modificação molecular, processo que utiliza um composto matriz como protótipo, o qual possui estrutura química e atividades biológicas bem definidas e, baseadas nelas, são sintetizados novos compostos análogos ou homólogos.³¹

As variações estruturais promovidas aos novos compostos análogos conferem às moléculas diferentes propriedades físicas e muitas vezes alteram sua reatividade, mudando sua distribuição nas células e nos tecidos, bem como

²⁹ (a) Ichihara, A.; Murakami, K.; Sakamara, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5245. (b) Prasad, J. V. N.; Para, K. S.; Ellsworth, E. L.; Tummino, P. J.; Nouhan, C.; Ferguson, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 113. (c) Prasad, J. V. N.; Para, K. S.; Lunney, E. A.; Ortwine, D. E.; Dunbar, J. B. Jr.; Ferguson, D.; Tummino, P. J.; Hupe, D.; Bradley, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6989. (d) Demagala, J. M.; Ellsworth, E. L.; Lunney, E.; Ortwine, D. F.; Para, K. S.; Prasad, J. V. N.; Tait, B. N. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 245043b.

³⁰ (a) McGlaken, G. P.; Fairlamb, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369. (b) Kulkarni, M. V.; Kulkarni, G. M.; Lin, C. H.; Sun, C. M. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2795. (c) Komiyama, T.; Takaguchi, Y.; Tsopei, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6299. (d) Sheibani, H.; Islami, M. R.; Khabazzadeh, H.; Saidi, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5931. (e) Ma, S.; Yin, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8996. (f) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (g) Biagatti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 607. (h) Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673. (i) Ram, V. J.; Srivastava, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 571.

³¹ Montanari, C. A. *Quím. Nova* **1995**, *18*, 56.

no acesso dos compostos ao sítio ativo de enzimas e receptores. Mesmo uma pequena alteração na estrutura pode revelar efeitos biológicos latentes ou eclipsados pelos efeitos colaterais do composto matriz.³² Com isso, os químicos orgânicos têm se dedicado a obtenção de compostos mais potentes, seletivos e que minimizem as reações adversas.

Dessa maneira, vários grupos de pesquisa, entre eles o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), têm desenvolvido estratégias para a síntese de novos compostos heterocíclicos visando explorar suas mais diversas propriedades e aplicações, bem como aprimorar os métodos sintéticos já existentes.³³

A presença de um grupamento trifluormetila (-CF₃) confere mudanças nas propriedades físico-químicas de compostos heterocíclicos, como na polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito desses substituintes, no comportamento espectroscópico³⁴ e na atividade farmacológica³⁵ de compostos com estruturas semelhantes descritos na literatura. Especificamente, o grupo trifluormetila afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais próximos, devido ao seu efeito eletroatrator onde a troca do átomo de hidrogênio por flúor, em uma molécula, leva a mudanças nas características químicas de um composto sem modificar a geometria do mesmo. Apesar dos aspectos atrativos envolvendo a obtenção de novos compostos heterocíclicos trifluormetilados e da potencialidade farmacológica das 2-piridiniminas e 2-piridinonas, a síntese de piridin-2(1*H*)-onas e piridin-2(1*H*)-iminas trifluormetiladas não é relatada na literatura.

Dentre as abordagens de obtenção de piridin-2(1*H*)-iminas encontradas na literatura, temos duas principais rotas sintéticas, uma a partir de outros compostos heterocíclicos,³⁶ por exemplo, através de uma reação de alquilação

³² Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica*, Ed. Guanabara Dois S.A.: Rio de Janeiro/RJ, **1982**.

³³ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1234.

³⁴ Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.

³⁵ Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.

³⁶ Ishikawa, T.; Maeda, K.; Hayakawa, K.; Kojima, T. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **1996**, *1*, 173.

de 2-amino-piridinas,³⁷ e outra a partir da união de sistemas acíclicos,³⁸ por exemplo, através de reações de condensação entre cetonas insaturadas e amidas metilênicas, como a cianoacetamida.³⁹ Enquanto que, para as 2-piranonas, a metodologia sintética comumente reportada na literatura, envolve a formação 5-cetoácidos como intermediários, seguida da ciclização intramolecular catalisada por ácido, a qual conduz a formação das correspondentes 2H-piran-2-onas.²⁶

Além disso, comumente as metodologias de inserção direta de grupamentos trifluormetila a núcleos heterocíclicos fazem uso de reagentes como CF₃-I ou CF₃-Cl, o que torna esses métodos desvantajosos para obtenção de heterociclos trifluormetilados, pois fazem uso de substâncias tóxicas, dependem altas temperaturas e pressão, possuem baixa reatividade, entre outras.⁴⁰ Alternativamente, é reportada outra metodologia de inserção direta, a qual utiliza o 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)-acetato de metila (MFSDA) como agente “trifluormetilante”,⁴¹ o qual se apresenta como um reagente estável e de baixa toxicidade, capaz de substituir eficientemente átomos de halogênios arílicos, alílicos e vinílicos em condições reacionais brandas.

Nesse contexto, a utilização de blocos precursores que já contenham o grupamento trifluormetila em suas estruturas surge como uma metodologia mais viável economicamente, seja por facilitarem o acesso a diferentes heterociclos trifluormetilados, seja pela grande aplicação biológica dos seus derivados.

³⁷ Hassanaly, P.; Vernin, G.; Dou, H. J. M.; Metzger, J. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1976**, *3*, 461.

³⁸ Villemin, D. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242.

³⁹ (a) Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354. (b) Collins, I.; Moyes, C.; Davey, W. B.; Rowley, M.; Bromidge, F. A.; Quirk, K.; Atack, J. R.; McKernan, R. M.; Thompson, S-A.; Wafford, K.; Dawson, G. R.; Pike, A.; Sohal, B.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1887. (c) Abu-Shanab, F. A.; Redhouse, A. D.; Thompson, J. R.; Wakefield, B. J. *Synthesis* **1995**, *5*, 557. (d) Jones, W. D.; Schnettler, R. A.; Huber, E. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 511. (e) Fukatsu, H.; Kato, Y.; Murase, S.; Nakagawa, S. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1517. (f) Sircar, I.; Duell, B. L.; Bristol, J. A.; Weishaar, R. E.; Evans, D. B. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1023. (g) Robertson, D. W.; Beedle, E. E.; Swartzendruber, J. K.; Jones, N. D.; Elzey, T. K.; Kauffman, R. F.; Wilson, H.; Hayes, J. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 635. (h) Chen, J. J.; Wang, I. J. *Dyes Pigm.* **1995**, *29*, 305. (i) Abadi, A. H.; Ibrahim, T. M.; Abouzid, K. M.; Lehmann, J.; Tinsley, H. N.; Gary, B. D.; Piazza, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5974.

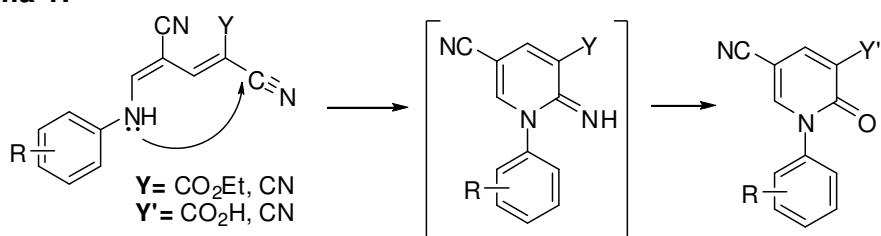
⁴⁰ Jiang, B.; Xiong, W.; Zhang, X.; Zhang, F. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 531.

⁴¹ Fei, X. S.; Tian, W. S.; Ding, K.; Wang, Y.; Chen, Q-Y. *Org. Synth.* **2010**, *87*, 126.

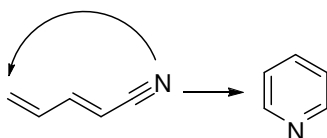
Contudo, apesar de serem mais vantajosas as metodologias de obtenção de heterociclos trifluormetilados a partir de blocos precursores que já possuam este grupamento, o maior desafio para obtenção desses heterociclos está na disponibilidade de novas moléculas que já contenham o grupamento trifluormetila e que possam ser empregadas como materiais de partida. Além disso, essas moléculas precisam possuir uma regioquímica já “esboçada” ou definida, o que depende muito tempo de pesquisas e, conseqüentemente, muito suporte financeiro. Esses e outros motivos fazem da química de blocos precursores tão atrativa para comunidade científica, fazendo jus ao grande número de publicações envolvendo esse tema.

Recentemente Vintonyak e colaboradores,⁴² reportaram a síntese de derivados de piridin-2(1*H*)-iminas através reação de ciclização intramolecular de enamino nitrilas (**Esquema 1**), o que juntamente com recente investigação teórica de Morales e colaboradores⁴³ sobre reações do radical cianil ($\cdot\text{CN}$) com buta-1,3-dienos em baixas temperaturas, a qual relata a provável formação de piridinas a partir de penta-2,4-dienonitrila (**Esquema 2**), habilitam moléculas semelhantes a serem possíveis blocos precursores de 2-piridiniminas e seus derivados.

Esquema 1:



Esquema 2:



⁴² Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko, Y. M. *Zh. Org. Farm. Khimii* **2008**, 6, 52.

⁴³ Morales, S. B.; Bennett, C. J.; Le Picard, S. D.; Canosa, A.; Sims, I. R.; Sun, B. J.; Chen, P. H.; Chang, A. H. H.; Kislov, V. V.; Mebel, A. M.; Gu, X.; Zhang, F.; Maksyutenko, P.; Kaiser R. I. *The Astrophysical Journal* **2011**, 742, 1.

Além disso, penta-2,4-dienonitrilas se apresentam como interessantes e promissores substratos em síntese orgânica, o que pode ser comprovado pelas inúmeras utilizações desses compostos na formação de uma ampla variedade de substâncias, por exemplo, como adutos de Diels-Alder,⁴⁴ piperidazinas,⁴⁵ piridinas,⁴⁶ indóis,⁴⁷ policiclos aromáticos.⁴⁸

Além de ser um dos componentes da atmosfera de Titan (um dos satélites do planeta Saturno),⁴⁹ temos as penta-2,4-dienonitrilas como uma classe de compostos com um grande potencial biológico, visto que estas podem ser usadas em síntese pré-biótica de moléculas bioativas,⁵⁰ podendo atuar como feromônios sexuais⁵¹ e até fármacos contra o rota vírus,⁵² bem como possuem um grande potencial tecnológico, pois a partir deles podem ser preparados pigmentos flavonóides,⁵³ corantes,⁵⁴ polímeros, eletrodos e diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs),⁵⁵ fatos que alimentam as crenças da existência de vida extraterrestre em outros sistemas solares.

Dentre as abordagens para a obtenção de penta-2,4-dienonitrilas descritas na literatura, pode-se destacar as reações de olefinação Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), ao considerarmos a utilização de enonas como substratos (como as β -alcoxivinil-trifluormetil cetonas), observa-se que essas

⁴⁴ (a) Korchowiec, J. *J. Molec. Structure (Theochem)* **2003**, 663, 175. (b) Imade, M.; Hirao, H.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6697. (c) Wang, Y-W.; Fang, J-M.; Wang, Y-K.; Wangf, M-H.; Ko, T-Y.; Cherng, Y-J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1209.

⁴⁵ Kaname, M.; Yamada, M.; Yoshifuji, S.; Sashida H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 49.

⁴⁶ Mu, W-H.; Chasse, G. A.; Fang, D. C. *Organometallics* **2009**, 28, 5848.

⁴⁷ Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10066.

⁴⁸ Menor-Salván, C.; Ruiz-Bermejo, M.; Osuna-Esteban, S.; Muñoz-Caro, G.; Veintemillas-Verdaguer, S. *Chem. Biodiversity* **2008**, 5, 2729.

⁴⁹ Coll, P.; Coscia, D.; Smith, N.; Gazeau, M-C.; Ramírez, S. I.; Cernogora, G.; Israël, G.; Raulin, F. *Planetary and Space Science* **1999**, 47, 1331.

⁵⁰ Guillemin, J. C.; Breneman, C. M.; Joseph, J. C.; Ferris, J. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1074.

⁵¹ Liu, R. S. H.; Matsumoto, H.; Asato, A. E.; Denny, M.; Shichida, Y.; Yoshizawa, T.; Dahlquist, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7195.

⁵² Kim, Y.; George, D.; Prior, A. M.; Prasain, K.; Hao, S.; Le, D. D.; Hua, D. H.; Chang, K-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 317.

⁵³ Fringuelli, F.; Pani, G.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Tetrahedron* **1994**, 50, 11499.

⁵⁴ Verdegem, P. J. E.; Monnee, M. C. F.; Lugtenburg, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1269.

⁵⁵ Maruyama, S.; Tao, X. T.; Hokari, H.; Noh, T.; Zhang, Y.; Wada, T.; Sasabe, H.; Suzuki, H.; Watanabe, T.; Miyata, S. *Chem. Lett.* **1998**, 749.

possuem dois centros eletrofílicos e dois nucleofílicos, os quais em outras metodologias poderiam atuar como sítios reativos, o que conduziria a formação de uma mistura de produtos. Tal evento não é observado nas reações de HWE devido a alta afinidade dos carbânions de fosfonatos aos grupos carbonila (C=O) de aldeídos e cetonas.⁵⁶

Quando comparadas as reações de Wittig, as reações de HWE são mais reativas, pois os carbânions de fosfonatos são conhecidos por serem mais nucleofílicos do que os íldeos de fósforo, o que é atribuído à diminuição da estabilização da carga negativa pela expansão da camada de valência do átomo de fósforo no fosfonato. Consequentemente, os carbânions de fosfonatos reagem com uma grande variedade de aldeídos e cetonas e, em condições mais brandas.⁵⁶

Os fosfonatos (HWE) também possuem vantagens em relação aos óxidos de fosfina (Wittig), pois os ânions fosfonato são mais reativos frente aldeídos e cetonas, bem como menos sensíveis à natureza da base utilizada ou ao oxigênio atmosférico e, portanto, envolvem reações mais reativas frente ao impedimento estérico proporcionado pelos substituintes do grupamento carbonila (C=O). Devido a solubilidade em água, fosfonatos podem ser facilmente removidos do meio reacional, o que permite fácil separação da olefina da mistura reacional, enquanto que o excesso de óxidos de trialkil(aril)fosfina restante nas reações de Wittig precisam ser removidos por destilação.⁵⁶

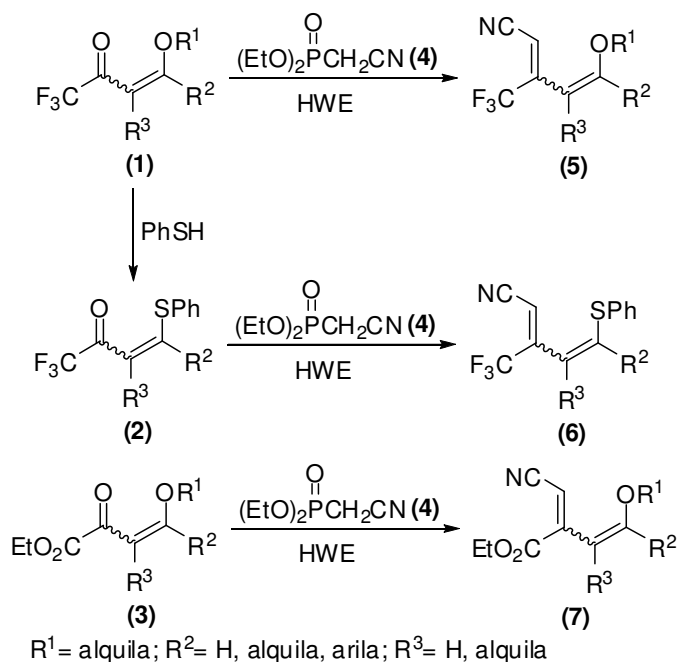
Nesse contexto, visando explorar as potencialidades biológicas das 2-pirranonas e 2-piridiniminas, proporcionada pela presença de grupamentos trifluormetila e pelos núcleos 1,2-diidropiridínicos e 1,2-diidropirânicos, bem como o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos trifluormetilados a partir de novos blocos precursores. A síntese de novos compostos 4-trifluormetilpiridínicos 1,6-disubstituídos surge como uma importante ferramenta terapêutica na descoberta de novos fármacos, facilitando o acesso a heterociclos diferentemente funcionalizados e contribuindo para o desenvolvimento de um maior escopo e aplicabilidade das reações de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.

⁵⁶ Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.

Desta forma, em convergência com as propostas e o contexto deste trabalho, considerando a importância do desenvolvimento de novas metodologias para síntese de compostos heterocíclicos, em especial moléculas que possam vir apresentar propriedades biológicas relevantes, e a agregação de novos conhecimentos e aplicações acerca das reações de HWE, apresentam-se como objetivos deste trabalho:

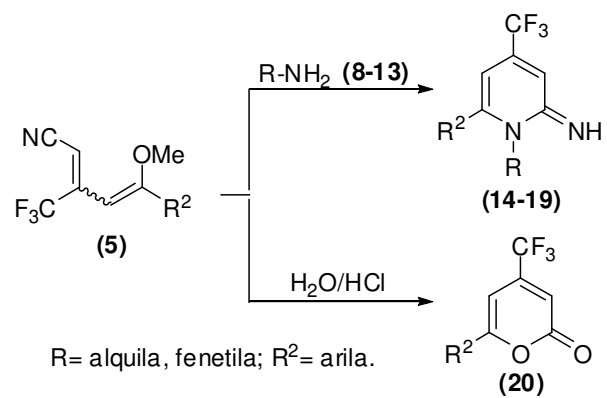
1. A obtenção de novas 5-alcóxi-3-trifluorometil-penta-2,4-dienonitrilas (**5**), 5-feniltio-3-trifluorometil-penta-2,4-dienonitrilas (**6**) e 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7**) através reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre cianometilfosfonato de dietila (**4**) e respectivas β -alcovinil cetonas (**1**), β -feniltiovinil cetonas (**2**) e 4-alcóxi-2-oxo-but-3-enoatos de etila (**3**), conforme **Esquema 3**;

Esquema 3:



2. Realizar o estudo da regioquímica e reatividade das 5-alcóxi-3-trifluorometil-penta-2,4-dienonitrilas (**5**), através de reações de ciclocondensação com aminas primárias (**8-13**), bem como através de reações de autocondensação das nitrilas (**5**), empregando em ambas, uma nova metodologia simples e eficaz, visando a síntese de uma série inédita de 4-trifluorometil-piridin-2(1*H*)-iminas 1,6-

dissubstituídas (**14-19**) e 4-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas 6-substituídas (**20**), respectivamente (**Esquema 4**).

Esquema 4:

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura apresentada neste capítulo tem por objetivo relatar as principais metodologias utilizadas para a obtenção de 2-piridiniminas e 2-piranonas similares as obtidas neste trabalho, bem como abordar algumas importantes metodologias de obtenção de penta-2,4-dienonitrilas, além de evidenciar seu campo de aplicação como blocos precursores.

2.1. Síntese de β -alcoxivinil cetonas trifluormetiladas e carboxiladas

As β -alcoxivinil cetonas possuem um grande potencial sintético, apresentam reatividade distinta em seus dois centros eletrofílicos e, portanto, conduzem à reações mais regioseletivas. Possuem maior reatividade quando comparada às cetonas α,β -insaturadas, pois apresentam o grupo alcóxido na posição β , o qual auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. São obtidas através da reação de acilação de enoléteres⁵⁷ ou acetais⁵⁸ com os respectivos cloretos ácidos ou anidridos.

As β -alcoxivinil cetonas apresentam-se como versáteis precursores para a obtenção de diversos sistemas contendo na sua estrutura o grupo trialometil ou carboxilato de alquila, sendo que a maior utilização das mesmas, em nosso grupo de pesquisas, encontra-se como blocos precursores na síntese de compostos heterocíclicos.⁵⁹

Hojo e colaboradores iniciaram uma metodologia de acilação,⁶⁰ onde demonstraram a trialocetilação de acetais em presença de piridina e agente acilante apropriado, onde foram utilizados uma série de quatro acetais (**21**) para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas (**22**) (**Esquema 5**).⁶¹

⁵⁷ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.

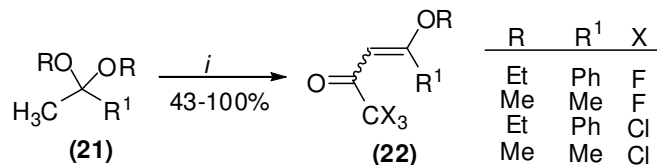
⁵⁸ (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

⁵⁹ (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.

⁶⁰ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

⁶¹ Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013.

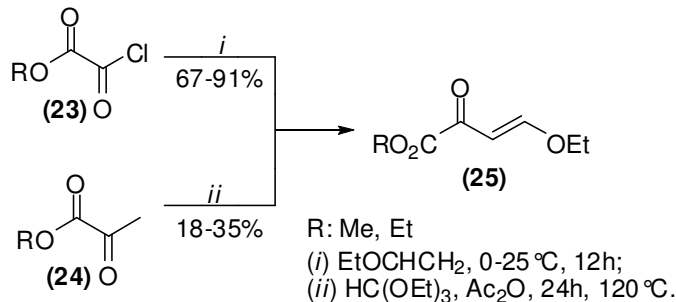
Esquema 5:



(i) CX₃COCl, 0 °C, Py, CH₂Cl₂, 3-48h.

Seguindo esta sistemática reacional, Tietze e colaboradores⁶² reportaram a síntese do 4-etóxi-2-oxo-3-butenato de etila(metila) (**25**) a partir da acilação do etil vinil éter com cloreto de etil(metil) oxalila (**23**), bem como outra metodologia de obtenção dessas enonas via reação de condensação do piruvato de etila(metila) com ortoformiato de trietila (**24**) (**Esquema 6**). No primeiro método, a acilação foi realizada sem uso de solvente e em uma relação molar de 2:1 do enoléter em relação ao agente acilante, obtendo rendimentos entre 67-91%. Enquanto que na segunda metodologia, o rendimento obtido dos respectivos produtos foi significativamente menor, 18% de rendimento para o butenoato de etila e 35% de rendimento para o butenoato de metila.

Esquema 6:



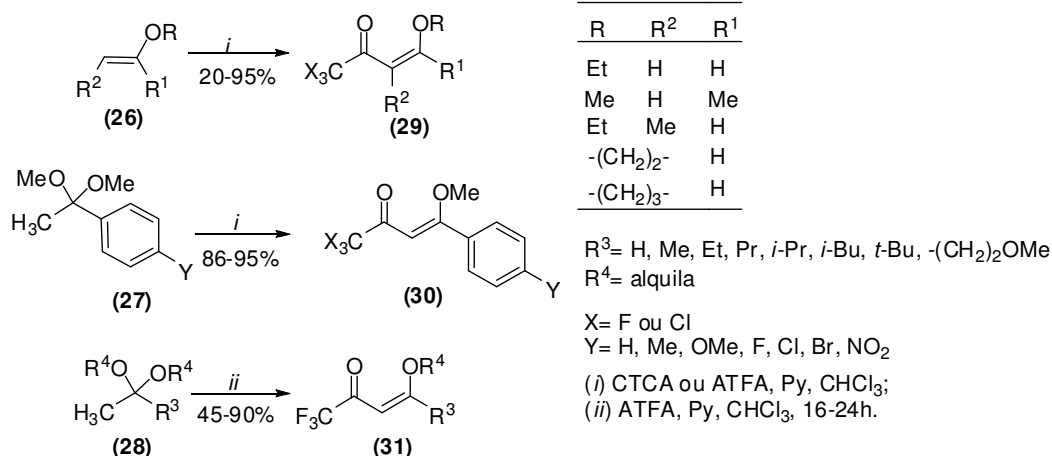
Com base nessas metodologias de obtenção de β-alcovinil cetonas, os pesquisadores do NUQUIMHE sistematizaram a trialoacilação direta de enoléteres (**26**)⁵⁷ e acetais derivados da acetofenona (**27**)⁶³ e alquil-2-onas (**28**),⁶⁴ obtendo rendimentos entre 20 a 95% (**Esquema 7**).

⁶² Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.

⁶³ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 187063a.]

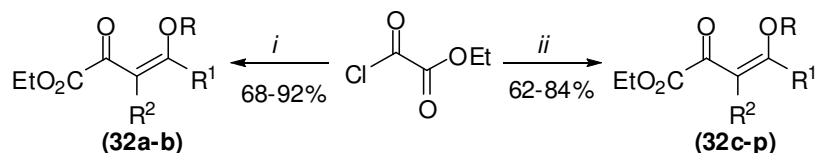
⁶⁴ Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.

Esquema 7:



Posteriormente, os conhecimentos obtidos sobre trialoacilações foram estendidos e aplicados na síntese de novas β -alcoxivinil cetonas,⁶⁵ as 4-alcóxi-2-oxo-3-butenos de alquila (**32a-p**) (**Esquema 8**), as quais mostraram reagir de maneira regioseletiva, bem como serem versáteis e interessantes blocos precursores de heterociclos.⁶⁶

Esquema 8:



(i) R²CH=C(OR)R¹, CHCl₃, Py, 0-35 °C, 16-18h;

(ii) CH₂R²C(OMe)₂R¹, CHCl₃, Py, 0-65 °C, 5h.

Enona	R	R ¹	R ²
32a	Me	Me	H
32b	H	Et	H
32c	Me	Pr	H
32d	Me	Ph	H
32e	Me	4-MeOC ₆ H ₄	H
32f	Me	4-MeC ₆ H ₄	H
32g	Me	4-FC ₆ H ₄	H
32h	Me	4-ClC ₆ H ₄	H
32i	Me	4-BrC ₆ H ₄	H
32j	Me	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H

Enona	R	R ¹	R ²
32k	H	2-Furil	H
32l	Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	
32m	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	
32n	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -	
32o	Me	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ -	
32p	Me		

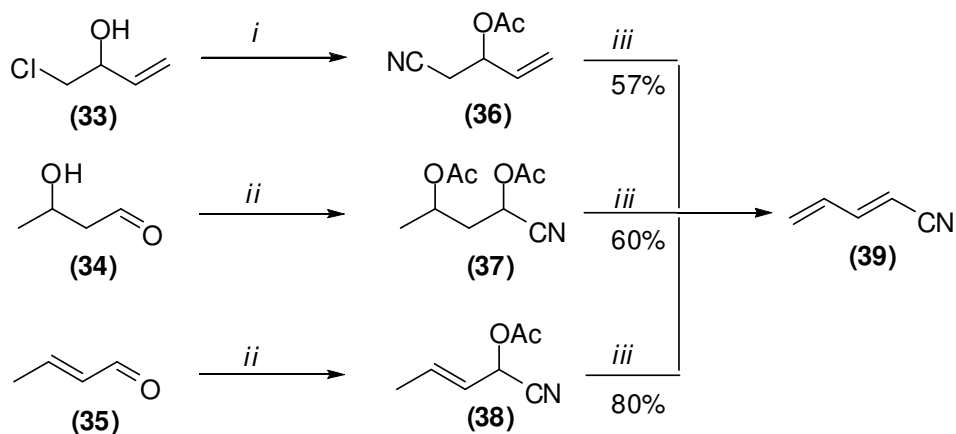
⁶⁵ Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, xvi, 281.

⁶⁶ Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, 18, 293.

2.2. Síntese de penta-2,4-dienonitrilas

Devido à grande aplicabilidade dos penta-2,4-dienonitrilas como blocos precursores na obtenção de diversos compostos heterocíclicos, a síntese desta classe de compostos vem sendo estudada e relatada desde o início do século anterior, sendo a primeira síntese descrita no ano de 1935.⁶⁷ Contudo, apenas em 1951, *Gudgeon* e colaboradores⁶⁸ reportaram a primeira metodologia eficiente na obtenção da penta-2,4-dienonitrila (**39**) em bons rendimentos, os quais foram obtidos através da pirólise de ésteres derivados (**36-38**) de 1-clorobut-3-en-2-ol (**33**), 3-hidroxiбутanal (**34**) e cronotaldeído (**35**) (**Esquema 9**).

Esquema 9:



(i) Anidrido acético, Py (solvente), NaCN;

(ii) 1. HCN, Et₃N, 30 → -20 °C, 30 min; 2. Anidrido acético, H₂SO₄, refluxo, 30 min.;

(iii) Tubo de pirólise, 490 - 510 °C.

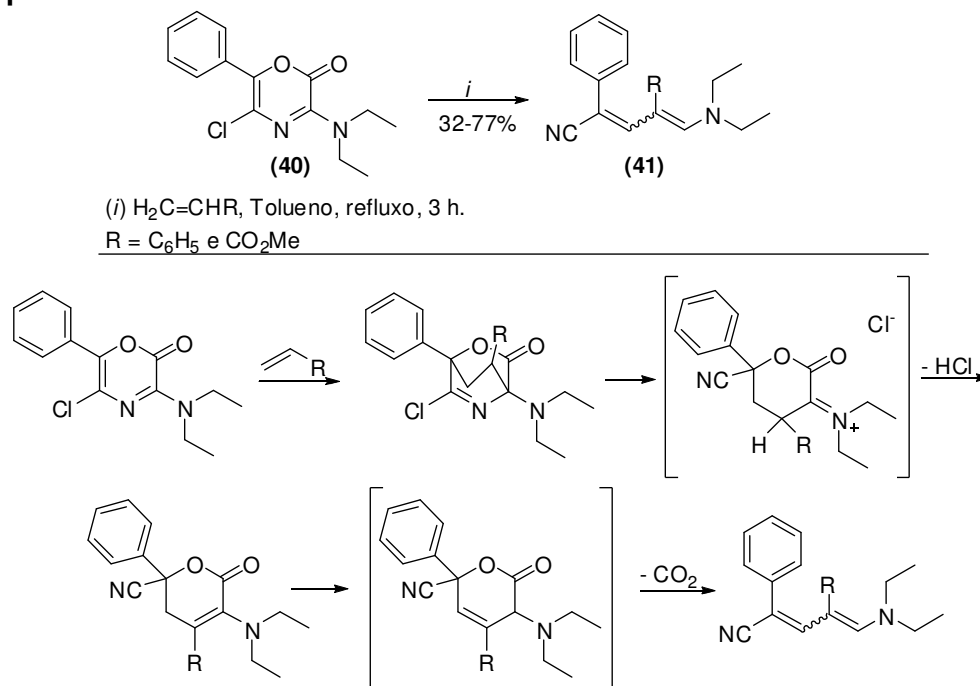
Décadas depois, no ano de 1992, *Hoornaert* e colaboradores⁶⁹ propuseram a síntese de duas penta-2,4-dienonitrilas (**41**) através da reação de Diels-Alder entre uma lactona, a 5-cloro-3-(dietilamino)-6-fenil-2H-1,4-oxazin-2-ona (**40**), e estireno ou acrilato de metila como dienófilos, as quais são finalizadas pela abertura do anel da lactona seguida de uma descarboxilação, obtendo rendimentos globais de 32 a 77%, respectivamente (**Esquema 10**).

⁶⁷ Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1981.

⁶⁸ Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.

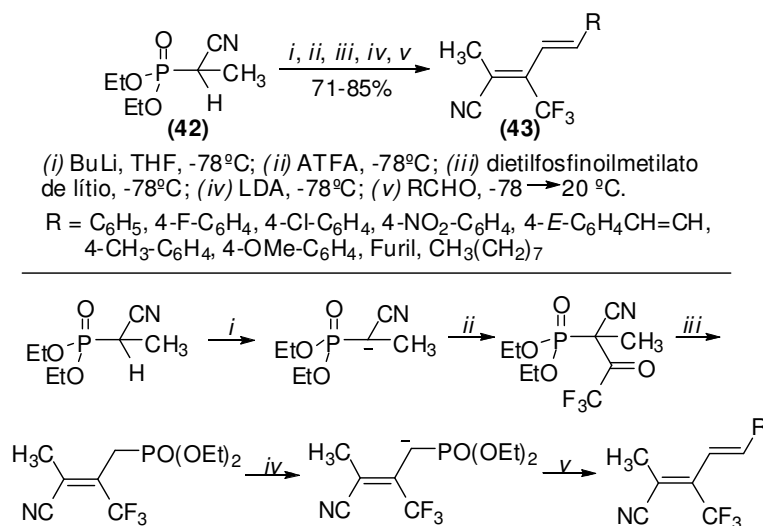
⁶⁹ Hoornaert, G. J.; Fannes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2049.

Esquema 10:



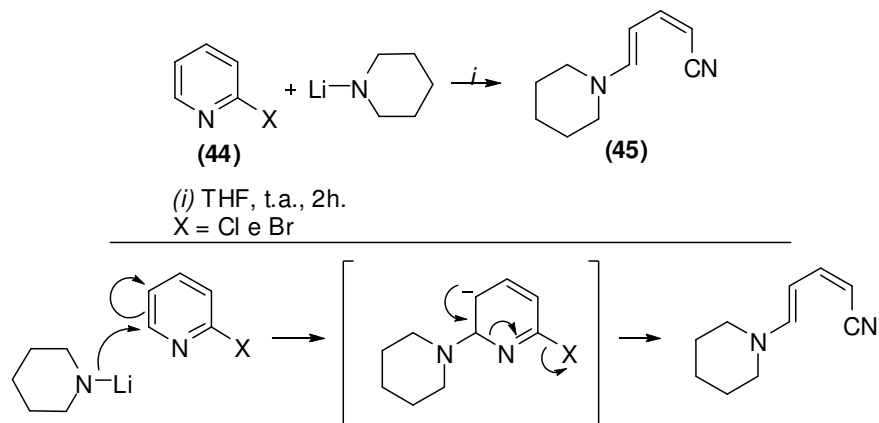
Posteriormente, Shen e colaboradores⁷⁰ descreveram a obtenção estereosseletiva de 1-ciano-buta-(1*Z*,4*E*)-dienos trifluormetilados (43), através de uma síntese “one-pot”, com metodologia de olefinação dupla utilizando duas reações seqüenciais de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 11). Os produtos foram obtidos em alto grau de pureza e rendimentos entre 71 a 85%, além de terem sido estruturalmente comprovados por raio-X.

Esquema 11:

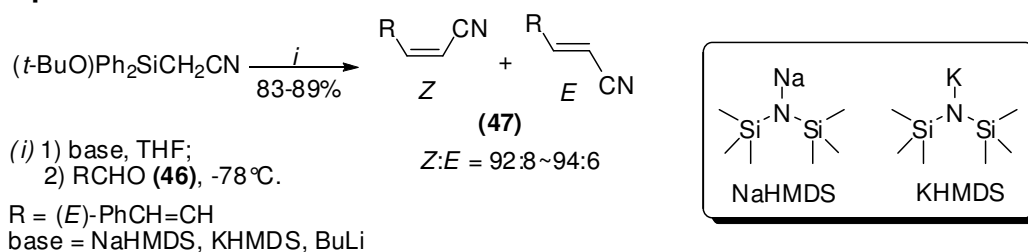


⁷⁰ Shen, Y.; Ni, J.; Li, P.; Sun, J. *J. Chem. Soc.* **1999**, 1, 509.

Singaram e colaboradores,⁷¹ em 2004, visando à síntese de aminopiridinas a partir de 2-halopiridinas, inesperadamente, obtiveram como produto reacional enaminonitrilas (**45**) (**Esquema 12**). Onde os autores relatam que com o uso de 2-fluorpiridinas como reagentes precursores, a reação prossegue até o produto desejado, as aminopiridinas, contudo, utilizando 2-cloro e 2-bromopiridinas (**44**) os produtos obtidos são as respectivas enaminonitrilas.

Esquema 12:

Outra metodologia reportada e que vem se demonstrando eficiente na síntese de penta-2,4-dienonitrilas (**47**) são as reações de Peterson entre α -sililcarbânions e aldeídos (**46**) (**Esquema 13**),⁷² as quais demonstraram alta seletividade para obtenção do isômero *Z*, independentemente da base utilizada.

Esquema 13:

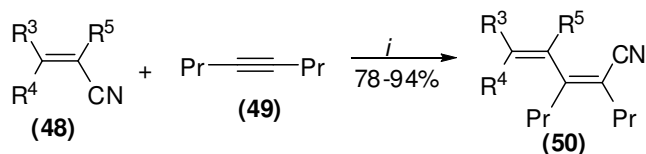
Também são reportadas muitas metodologias de obtenção de penta-2,4-dienonitrilas através de reações oxidativas catalisadas por metais, cada qual

⁷¹ Singaram, B.; Pasumansky, L.; Hernández, A. R.; Gamsey, S.; Goralski, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6417.

⁷² Kojima, S.; Fukuzaki, T.; Yamakawa, A.; Murai, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3917.

utilizando substratos diferentes e possuindo diastereosseletividade própria.⁷³ Como exemplificado por *Nakao* e colaboradores⁷⁴ em reações catalisadas por Níquel entre alquênil nitrilas (**48**) e 4-octino (**49**), as quais forneceram os respectivos produtos (**50**) com excelente excesso diastereoisomérico e rendimentos entre 78 a 94% (**Esquema 14**).

Esquema 14:



(i) Ni(cod)₂ (2 mol %), PMe₃ (4 mol %), BPh₃ (8 mol %), tolueno, 80 °C, 13-46h.

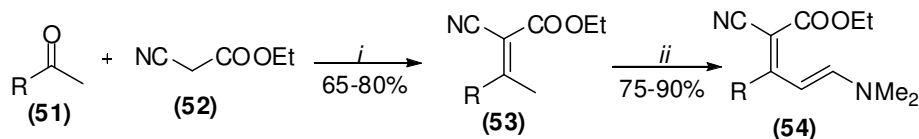
R³ = Ph, H

R⁴ = Ph, Et, H

R⁵ = CN, H

Em 2011, *Kibou* e colaboradores⁷⁵ relataram a síntese de uma série de enamionitrilas (**54**), por meio de condensação de Knoevenagel, livre de solvente a temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos pelos autores foram compreendidos entre 75 a 90% (**Esquema 15**).

Esquema 15:



(i) NH₄OAc, AcOH, 100 °C, 3 h;

(ii) DMF-DMA (10 mmol), t.a., sem solvente, 24 h.

R = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 2,4-Cl-C₆H₃, 3-MeO-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄

2.2. Síntese de 2-piridiniminas substituídas

Apesar de terem sua primeira síntese reportada no ano de 1947,⁷⁶ poucas são as metodologias de obtenção de 1*H*-piridin-2-iminas reportadas até o

⁷³ (a) Peppe, C.; Mello, P. de A.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2335. (b) Qin, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15893. (c) Rokade, B. V.; Malekar, S. K.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5506.

⁷⁴ Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.

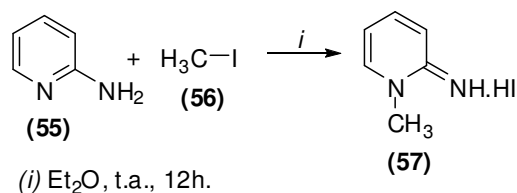
⁷⁵ Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242.

⁷⁶ Datta, P. K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1947**, *24*, 109.

momento, o que não faz justiça ao imenso potencial biológico apresentado por esses heterociclos.

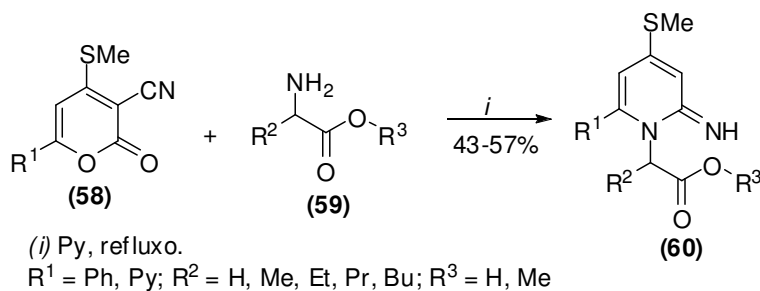
Uma das metodologias de obtenção desses heterociclos foi reportada por *Hassanaly* e colaboradores, através de um exemplo, o qual foi obtido via reação de alquilação da 2-amino-piridina (**55**) com iodometano (**56**), conduzindo ao iodrato de 1-metil-1*H*-piridin-2-imina (**57**) (**Esquema 16**).³⁷

Esquema 16:



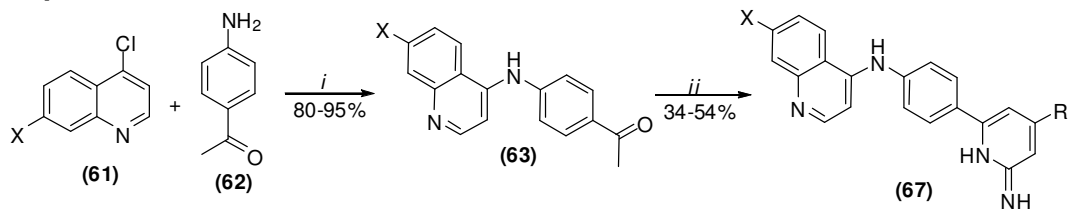
No ano de 1994, *Ram* e colaboradores⁷⁷ relataram a síntese de 2-piridiniminas através da transformação de anéis heterocíclicos, partindo de 2-piridonas (**58**), as quais, após reação com α -aminoácidos derivados de ésteres (**59**) (**Esquema 17**), conduziram as respectivas 1*H*-piridin-2-iminas 3,4,6-trissubstituídas (**60**) com rendimentos entre 43 a 57%.

Esquema 17:



Posteriormente, *Abadi* e colaboradores publicaram a síntese de uma série de 2-piridiniminas (**67**) com grande potencial de ação contra leucemia,¹⁸ as quais foram obtidas a partir de dois derivados da *p*-aminoacetofenona (**62**) através de uma reação de condensação multicomponente entre as cetonas (**63**), um aldeído aromático (**65**), e malononitrila (**64**), conduzindo a formação dos respectivos produtos com rendimentos entre 34 a 54% (**Esquema 18**).

⁷⁷ Ram, V. J.; Muntazuddin, S.; Haque, N.; Hussaini, F. A.; Shoeb, A.; Amiya, A. P. *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, 9, 355.

Esquema 18:

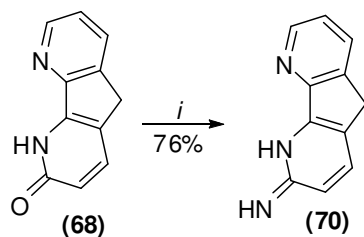
(i) EtOH, HCl, refluxo, 3h;

(ii) CNCH₂CN (64), R-CHO (65), CH₃COONH₄ (66), EtOH, refluxo, 6h.

X = Cl ou CF₃

R = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄,
4-MeO-C₆H₄, 4-MeO-Nafit-1-il

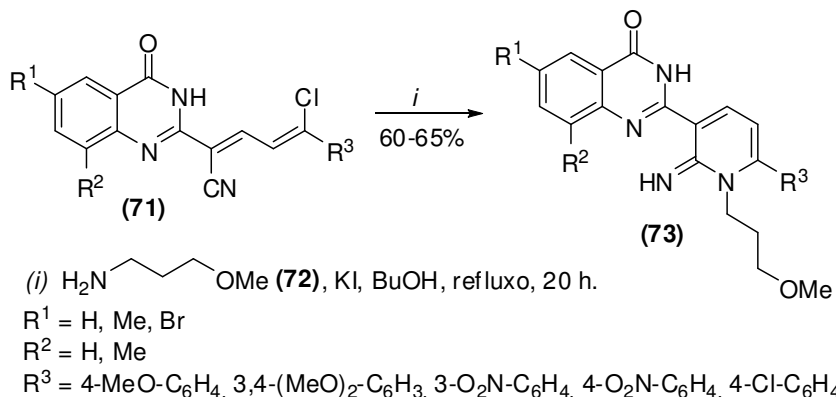
Baysal e colaboradores,⁷⁸ no ano de 2007, publicaram a síntese e caracterização total da 1,5-diidro-2*H*-ciclopenta[1,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-2-imina (70), a qual foi obtida a partir da reação utilizando como substrato uma 2-piridona, a 1,5-diidro-2*H*-ciclopenta[1,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-2-ona (68), e como fonte de nitrogênio a etilenodiamina (69) (**Esquema 19**).

Esquema 19:

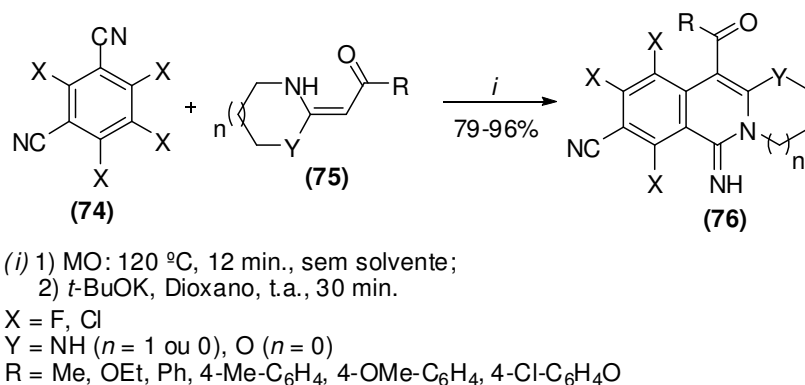
(i) H₂NCH₂CH₂NH₂ (69), EtOH, refluxo, 4 h.

Em 2008, Vintonyak e colaboradores, focados no estudo da reatividade de 5-cloro-penta-2,4-dienonitrilas (71) frente a aminas terciárias para a síntese de derivados de quinazolininas, inesperadamente, obtiveram 2-piridiniminas 3,6-substituídas (73) com rendimentos de 60 a 65%, quando foi utilizado 3-metóxiopropan-1-amina (72) ao invés da amina terciária (**Esquema 20**).⁴² Além disso, nesse estudo observou-se que o uso de outras aminas primárias, como a benzilamina, levam a formação de uma mistura da respectiva 2-piridinimina e quinazolina.

⁷⁸ Baysal, A.; Durrapp, F.; Gumgum, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1211.

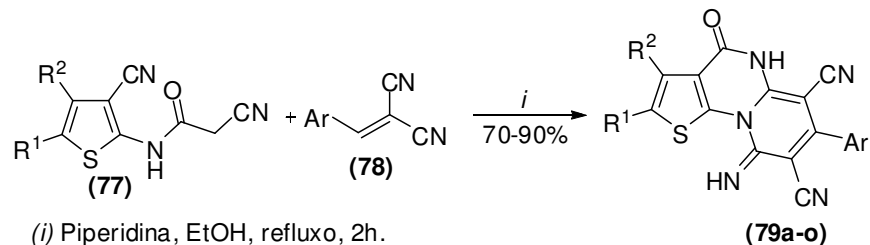
Esquema 20:

Lin e colaboradores, no ano de 2011, publicaram a síntese e a avaliação biológica contra células cancerígenas de uma série de diisoquinolinimas (**76**), classe de compostos que contém o núcleo 2-piridinimínico.¹⁹ Através de reações em microondas (MO) e sem solventes, os autores obtiveram os produtos com rendimentos de 79 a 96% em alto grau de pureza (**Esquema 21**), dos quais sete demonstraram boa atividade contra cinco classes de tumores.

Esquema 21:

Em 2012, *Behbehani* e colaboradores relataram a síntese de 2-piridinimas polissubstituídas (**79a-o**) com potencial antimicrobiano, utilizando 2-aminotiofenos (**77**) como blocos precursores (**Esquema 22**).²⁰ Os autores obtiveram os produtos através de metodologia reacional simples de ciclocondensação 2-aryl-etilenomalononitrilas (**78**) com rendimentos na faixa de 70 a 90%.

Esquema 22:

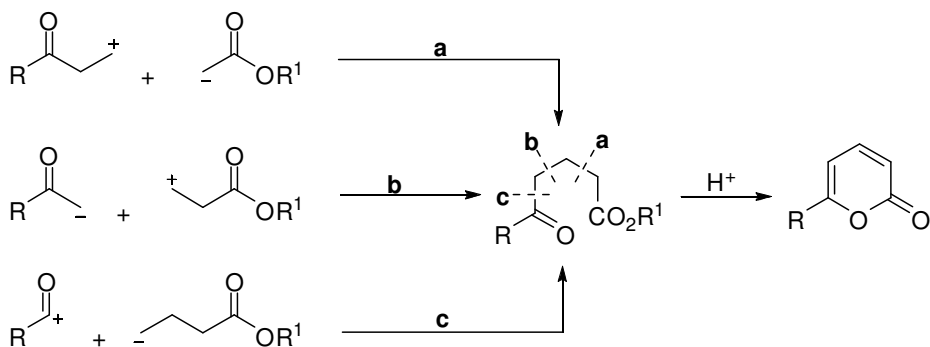


#	R ¹	R ²	Ar	#	R ¹	R ²	Ar
79a	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	79i	H	4-Cl-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄
79b	H	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	79j	H	4-Cl-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
79c	H	C ₆ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₄	79k	H	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄
79d	H	C ₆ H ₅	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	79l	H	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₄ H ₃ S
79e	H	C ₆ H ₅	4-Cl-C ₆ H ₄	79m	CH ₃	COOEt	C ₆ H ₅
79f	H	C ₆ H ₅	C ₄ H ₃ S	79n	CH ₃	COOEt	4-Me-C ₆ H ₄
79g	H	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	79o	CH ₃	COOEt	4-Cl-C ₆ H ₄
79h	H	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄				

2.3. Síntese de 2-piranonas substituídas

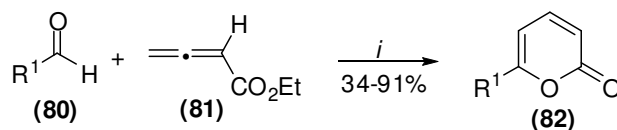
Uma das vias mais utilizadas para síntese de 2-piranonas envolve a formação de 5-cetoácidos como intermediários, os quais podem ser obtidos através de três estratégias (**a-c**), que quando seguidas por reações de ciclização catalisadas por ácido conduzem a formação de 2H-piran-2-onas, como descrito no **Esquema 23**.²⁶

Esquema 23:



Existem numerosos relatos na literatura sobre a síntese destes compostos, tanto por métodos tradicionais^{30c-i} como por reações catalisadas por

metais de transição.⁷⁹ Apesar da infinidade de tais processos sintéticos, há uma falta geral de procedimentos simples para sintetizar 2-piranonas 6-substituídas a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis. Nesse contexto, *Kwon* e colaboradores relataram uma reação “one pot” de anulação catalisada por fosfina entre aldeídos (**80**) e alenoatos de etila (**81**), as quais conduziram a formação das respectivas 2-piranonas 6-substituídas (**82**) com rendimentos variando entre 34 a 91% (**Esquema 24**).⁸⁰

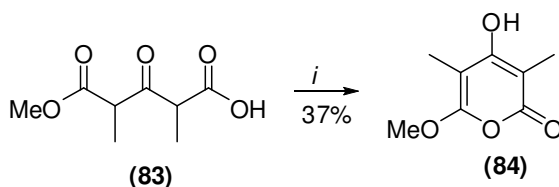
Esquema 24:

(i) PR_3 , CHCl_3 , 60°C , 24-48h.

R= isopropila, cicloexila

R^1 = arila, alquila

No decorrer da síntese de diversos produtos naturais, *Baldwin* e colaboradores, reportaram a utilização da 4-hidroxi-6-metoxi-3,5-dimetoxi-2H-piran-2-ona (**84**) como bloco precursor desses produtos,⁸¹ a qual foi sintetizada por reação de carboxilação do diânion do 2-metil-3-oxo-pentanoato de metila (**83**) e posterior ativação com ATFA seguida da ciclização do composto tricarbonil resultante, como mostrado no **Esquema 25**.⁸²

Esquema 25:

(i) ATFA, NaOH, 30 min., 0°C .

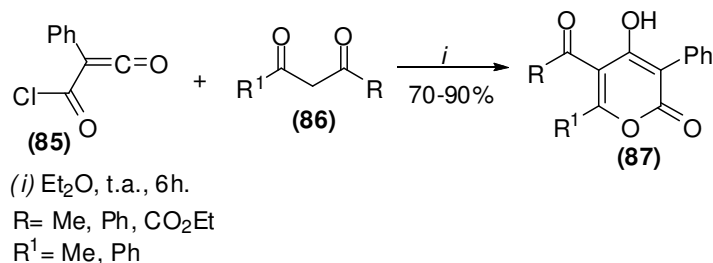
⁷⁹ (a) Rousset, S.; Abarbi, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7633. (b) Louie, J.; Gibby, J. E.; Farnworth, M. V.; Tekavec, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15188. (c) Thibonnet, J.; Arban, M.; Parrain, J.; Duchêne, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3941. (d) Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M.; Catanese, A.; Mannima, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5281.

⁸⁰ Zhu, X. F.; Schaffner, A. P.; Li, R. C.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2977.

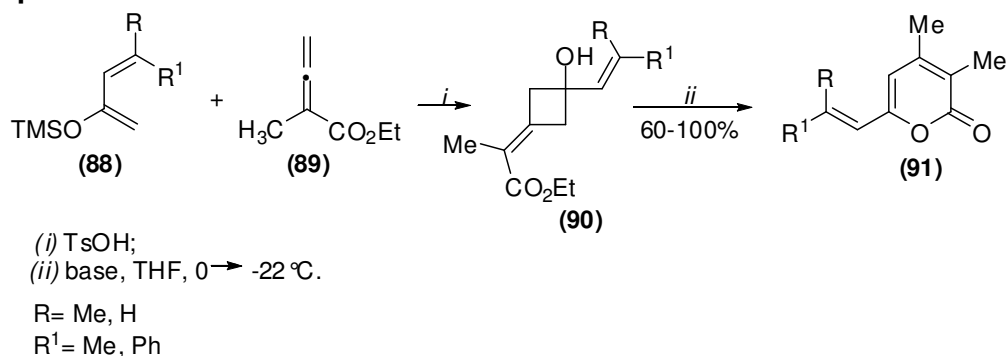
⁸¹ (a) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Bruckner, S.; Eade, S. J.; Adlington, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670. (b) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6447. (c) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Rodriguez, R.; Eade, S. J.; Adlington, R. M. *Chem. Commun.* **2005**, 1687. (d) Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 641. (e) Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2473.

⁸² Eade, S. J.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R.; Walter, M. W.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3705.

Posteriormente, foi reportada uma síntese “one pot” conveniente de 2-piranonas polissubstituídas (**87**), em curtos tempos reacionais, por meio de reações de cicloadição entre cetenos (**85**) e 1,3-dicetonas (**86**), conduzindo aos respectivos produtos em rendimentos entre 70-90% (**Esquema 26**).^{30d}

Esquema 26:

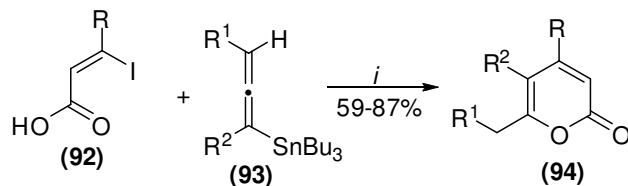
Em 2005, *Jung* e colaboradores reportaram um novo caminho reacional de obtenção de 3,4-dimetil-piran-2-onas (**91**) (**Esquema 27**), a partir de carboxilatos de alenos (**89**) e 2-sililoxidienos (**88**) via 3-carboetoxi-etilideno ciclobutanóis (**90**).⁸³

Esquema 27:

Uma rota geral de obtenção de 2-piranonas substituídas a partir de ácidos (*Z*)-iodo-vinílicos foi reportado por *Arbarbri* e colaboradores no ano de 2005. A qual consistiu no tratamento dos ácidos (*Z*)-iodo-vinílicos (**92**) com vários alenos (**93**), em presença de acetato de paládio, trifenilfosfina, e brometo de tetrabutilamônio, utilizando dimetilformamida como solvente (**Esquema 28**), obtendo os respectivos produtos (**94**) com rendimentos na faixa de 59 a 87%.⁸⁴

⁸³ Jung, M. E.; Novack, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8237.

⁸⁴ Cherry, K.; Parrain, J-L.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6669.

Esquema 28:

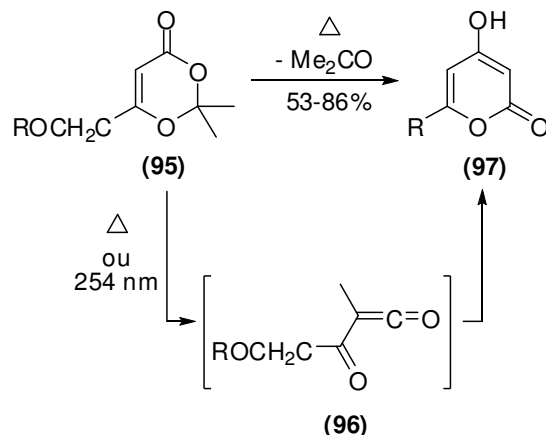
(i) Pd(OAc)₂, PPh₃, n-Bu₄NBr, DMF, 25 ou 80°C, 4h.

R= H, Me, Pr, Ph, SiMe₃, CH₂OMe

R¹= H, OMe

R²= H, Me, *n*-C₅H₁₁

Ainda no ano de 2005, um número de 2-piranonas 6-substituídas foram preparadas com rendimentos elevados e condições reacionais suaves, através da reação de abertura do anel de dioxinonas (95) sob condições térmicas ou fotoquímicas, seguido pela ciclização do intermediário acetilceteno (96), obtendo-se as respectivas 2-piranonas 6-substituídas (97) (Esquema 29).⁸⁵

Esquema 29:

R= Ph, 4-MeC₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, Ph₂CH, Naft-2-il, *n*-C₆H₁₃, *t*-Bu, *i*-Pr, CH₂=CH(CH₂)₈, PhCH=CH, Fur-2-il, Tien-2-il

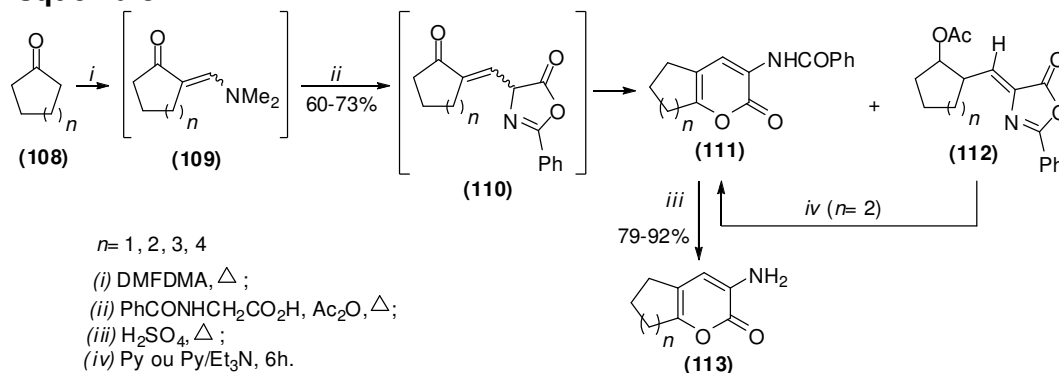
No ano seguinte, Wang e colaboradores, reportaram um protocolo interessante de obtenção de 2-piranonas difluoretadas, o qual foi baseado na reação do ácido (2*E*)-2,3-difluor-3-iodo-acrílico (98) com uma variedade de acetilenos terminais (99) sob co-catálise de PdCl₂(PPh₃)₂ e CuI (Esquema 30). Além disso, essas reações proporcionaram a obtenção dessas 2-piranonas (100) como único produto.⁸⁶

⁸⁵ Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Hall, C. D.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854.

⁸⁶ Wang, Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3859.

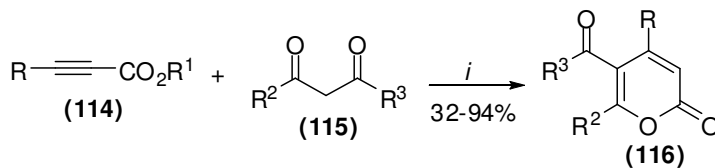
(DMFDMA) e aquecimento, com ácido hipúrico na presença de um grande excesso de anidrido acético. O grupamento protetor no grupo amino das piran-2-onas (**111**) obtidas nesse trabalho foi removido com êxito por aquecimento suave em ácido sulfúrico resultando na formação das correspondentes 3-aminocicloalca[*b*]piran-2-onas e 3-amino-2*H*-piran-2-onas com rendimentos na faixa de 79 a 92%.

Esquema 32:



No mesmo ano, *Zhao* e colaboradores, reportaram um protocolo eficiente de síntese de 2*H*-piran-2-onas através da reação entre sistemas 1,3-dicarbonílicos (**115**), como acetilacetona, acetoacetato de dibenzoilmetano, e benzoilacetato de alcinos internos eletrodeficientes (**114**), na presença de uma quantidade catalítica de $\text{ReBr}(\text{CO})_5$ em tolueno, sob condições neutras, resultando na formação dos respectivas 2*H*-piran-2-onas 4,5,6-trissubstituídas (**116**) com rendimentos entre 32 a 94% (**Esquema 33**).⁸⁹ A reação procedeu-se em uma seqüência de dois passos reacionais, que incluíram a adição dos metilenos ativados pelo catalisador de Rênio (I) aos alquinos (**114**), conduzindo a formação dos derivados 2-alquenil enólicos como intermediários, seguida da etapa de ciclização dealcoólica, para formar as respectivas 2*H*-piran-2-onas (**116**).

⁸⁹ Zhao, W-G.; Hua, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11803.

Esquema 33:

(i) $\text{ReBr}(\text{CO})_5$ (1-5 mol%), tolueno, 120 °C, 10-24h.

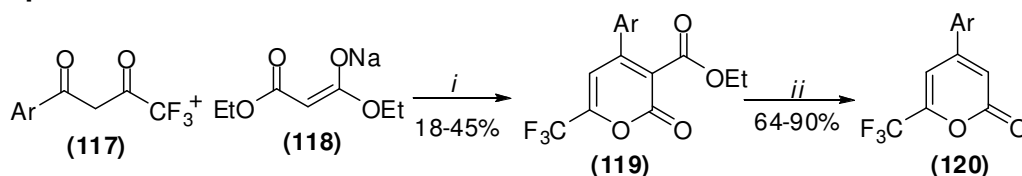
R= Me, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, Ph

R¹= Me, Et

R²= Me, Ph

R³= Me, Ph, OMe, OEt

Em 2008, utilizando também sistemas 1,3-dicarbonílicos, *Usachev* e colaboradores, reportaram a síntese de uma série de 6-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas obtidas através da reação entre dois sistemas 1,3-dicarbonílicos, um contendo o grupamento CF₃ (117) e o outro sendo o malonato de dietila (118), os quais após tratamento com PCl₅, conduziram a formação das respectivas 6-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas 3-carboxiladas (119), as quais também mostraram serem eficientes precursores de novas 6-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas 4-arylsubstituídas (120) após descarboxilação em H₂SO₄ e refluxo (**Esquema 34**).⁹⁰

Esquema 34:

(i) 1) PCl₅, 25-50 °C, 0,5-48h;

2) 118, -50-0 °C, 1h;

(ii) H₂O, AcOH, H₂SO₄, refluxo, 4h.

Ar= 4-F-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, Naft-2-il, Tiofen-2-il

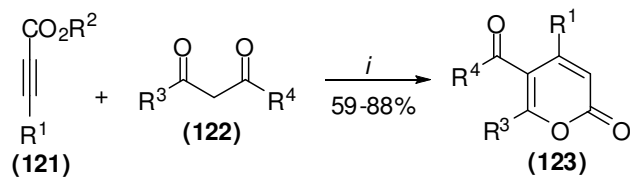
Também, demonstrando a eficiência dos sistemas 1,3-dicarbonílicos (122) na síntese de 2-piranonas, *Liu* e colaboradores, relataram a obtenção de 2*H*-piran-2-onas polissubstituídas (123) por intermédio de reações iniciadas pela hidroalquilação de alquilnoatos (121) com metilenos ativos derivados dos compostos 122 (**Esquema 35**).⁹¹ obtendo os respectivos produtos com

⁹⁰ Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Röschenhaler, G-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2857.

⁹¹ Liu, W-B.; Jiang, H-F.; Qiau, C-L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2110.

rendimentos entre 59 e 88%. Os resultados experimentais obtidos neste trabalho mostram que o grupamento metileno ativante atua de maneira importante para que ocorra o ataque nucleofílico.

Esquema 35:



(i) NaOH (10 mol%), Dioxano, 80 °C, 2h.

R¹ = *n*-C₅H₁₁, Ph, CO₂Et

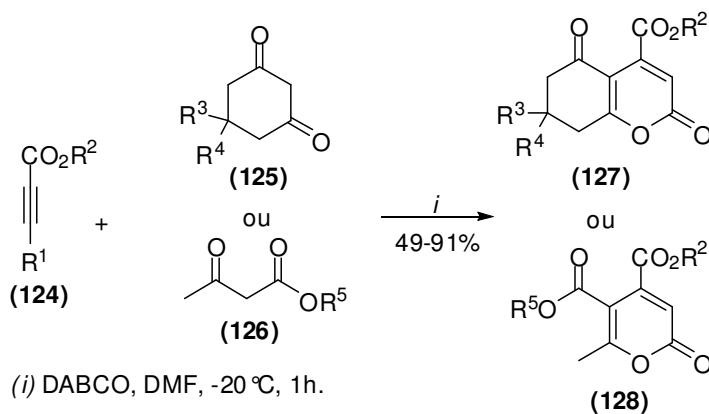
R² = Me, Et

R³ = Me, Ph

R⁴ = Me, OEt, Ph

Em 2012, Cao e colaboradores, reportaram a síntese de 2-piridonas através da reação catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) de sistemas 1,3-dicarbonílicos (**125** ou **126**) e acetilenos (**124**) (**Esquema 36**),⁹² o que demonstrou novamente a grande aplicabilidade dos sistemas 1,3-dicarbonílicos na síntese de 2*H*-piran-2-onas polissubstituídas (**127-128**), bem como explorou nova possibilidade de utilização de *N*-catalisadores em reações de adição de Michael.

Esquema 36:



(i) DABCO, DMF, -20 °C, 1h.

R¹ = H, CO₂Et, CO₂Me

R² = Me, Et

R³ = H, Me

R⁴ = H, Me, *i*-Pr, Ph, 4-F-C₆H₅, Fur-2-il

R⁵ = Me, Et

⁹² Cao, H.; Zhong, H.; Lin, Y.; Yang, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4042.

Além de obtenções sintéticas, podemos obter 2-piridonas a partir de substratos naturais, como as 2H-piran-2-onas 3,6-dissubstituídas reportadas por Kim e colaboradores, as quais foram isoladas a partir de algas marinhas da espécie “*Actinomycece Nocardiosis*” (Figura 6).⁹³

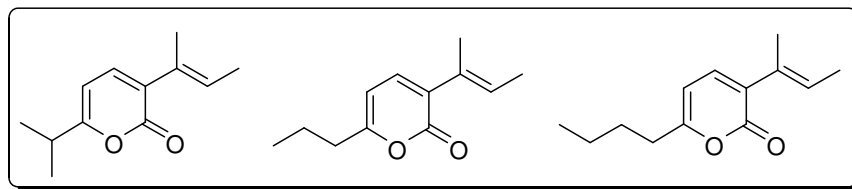


Figura 6: Estrutura química das 2H-piran-2-onas 3,6-dissubstituídas obtidas das algas marinhas da espécie “*Actinomycece Nocardiosis*”.

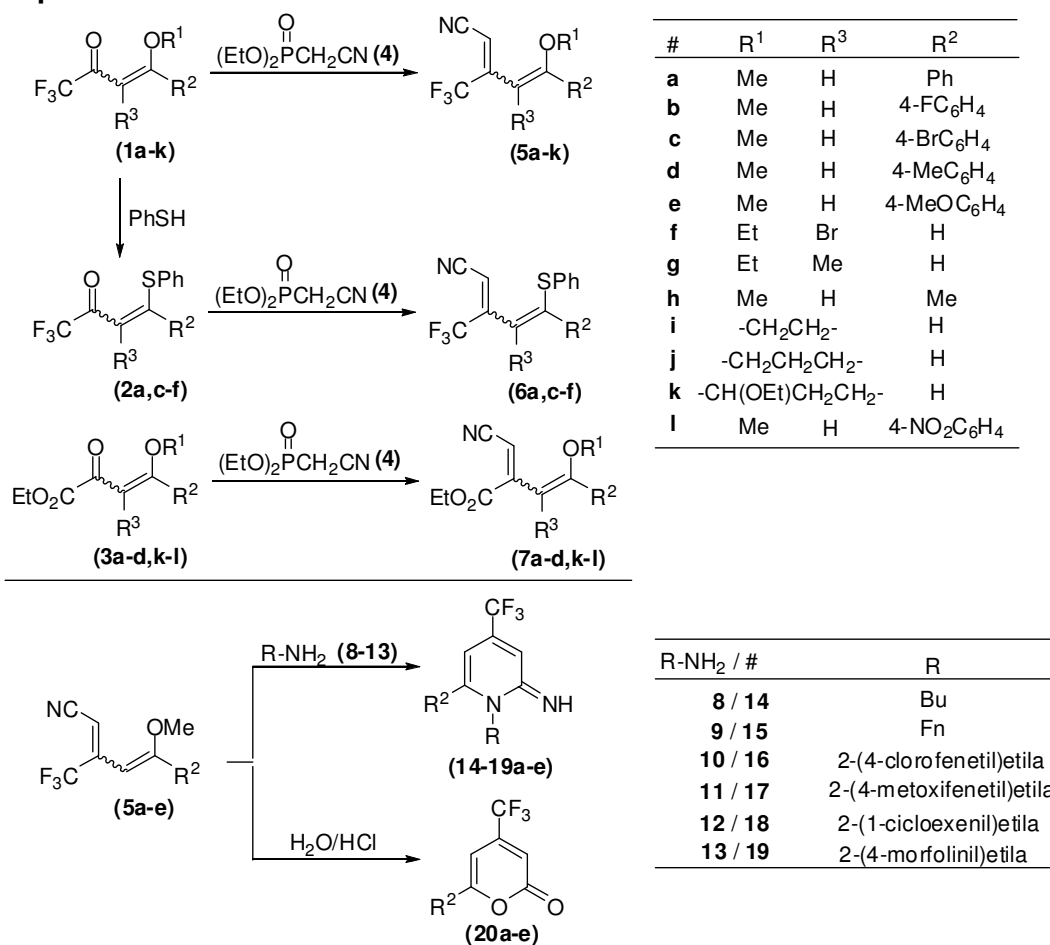
⁹³ Kim, M. C.; Kwon, O-W.; Park, J. S.; Kim, S. Y.; Kwon, H. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, DOI: 10.1248.

**APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução deste trabalho para a síntese das 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-k**), 5-feniltio-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**6a,c-f**), 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**), piridin-2(1*H*)-iminas (**14-19a-e**) e 2*H*-piran-2-onas (**20a-e**) descritos no **Esquema 37**. Além disso, serão relatados os principais aspectos da metodologia empregada na obtenção dos mesmos, bem como o mecanismo proposto para sua síntese, seus dados espectrais e obtenção das respectivas moléculas precursoras destes compostos.

Esquema 37:



3.1. Nomenclatura

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho esta descrita na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados.

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		4-Fenil-4-(feniltio)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona
2c		4-(4-Bromofenil)-4-(feniltio)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona
2d		4-(Feniltio)-4-(4-metilfenil)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona
2e		4-(Feniltio)-4-(4-metoxifenil)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona
2f		3-Bromo-4-(feniltio)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona
5a		5-Fenil-3-(trifluormetil)-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila
5b		5-(4-Fluorfenil)-3-(trifluormetil)-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila
5c		5-(4-Bromofenil)-3-(trifluormetil)-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila
5d		3-(Trifluormetil)-5-(4-metilfenil)-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
5e		3-(Trifluorometil)-5-(4-metoxifenil)-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila
5f		4-Bromo-5-etóxi-3-(trifluorometil)-penta-2,4-dienonitrila
5g		5-Etóxi-3-(trifluorometil)-4-metil-penta-2,4-dienonitrila
5h		3-(Trifluorometil)-5-metóxi-hexa-2,4-dienonitrila
5i		3-(4,5-Diidrofuran-3-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila
5j		3-(5,6-Diidro-4H-piran-3-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila
5k		3-(6-Etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila
6a		5-Feniltio-5-fenil-3-(trifluorometil)-penta-2,4-dienonitrila
6c		5-(4-Bromofenil)-5-feniltio-3-(trifluorometil)-penta-2,4-dienonitrila
6d		5-Feniltio-3-(trifluorometil)-5-(4-metilfenil)-penta-2,4-dienonitrila

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6e		5-Feniltio-3-(trifluormetil)-5-(4-metoxifenil)-penta-2,4-dienonitrila
6f		3-Bromo-5-feniltio-3-(trifluormetil)-penta-2,4-dienonitrila
7a		2-Cianometileno-4-fenil-4-metóxi-but-3-enoato de Etila
7b		2-Cianometileno-4-(4-fluorfenil)-4-metóxi-but-3-enoato de Etila
7c		4-(4-Bromofenil)-2-cianometileno-4-metóxi-but-3-enoato de Etila
7d		2-Cianometileno-4-(4-metilfenil)-4-metóxi-but-3-enoato de Etila
7k		3-Ciano-2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)acrilato de Etila
7l		2-Cianometileno-4-metóxi-4-(4-nitrofenil)-but-3-enoato de Etila
14a		Hydrocloridrato de 1-butil-6-fenil-4-(trifluormetil)-piridin-2(1H)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
14b		Hidrocloridrato de 1-butil-6-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-piridin-2(1H)-imina
14c		Hidrocloridrato de 6-(4-bromofenil)-1-butil-4-(trifluormetil)-piridin-2(1H)-imina
14d		Hidrocloridrato de 1-butil-4-(trifluormetil)-6-(4-metilfenil)-piridin-2(1H)-imina
14e		Hidrocloridrato de 1-butil-4-(trifluormetil)-6-(4-metoxifenil)-piridin-2(1H)-imina
15a		Hidrocloridrato de 1-fenil-6-fenil-4-(trifluormetil)-piridin-2(1H)-imina
15b		Hidrocloridrato de 1-fenil-6-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-piridin-2(1H)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

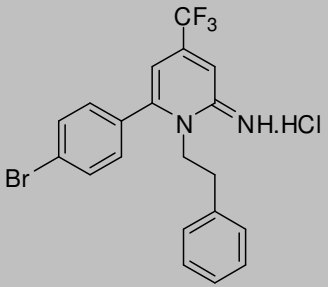
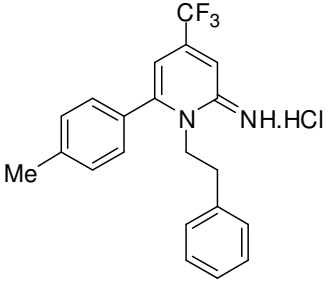
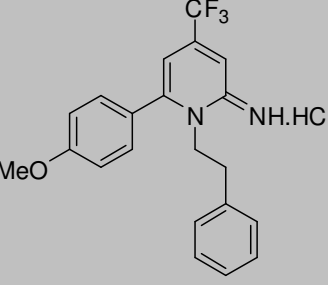
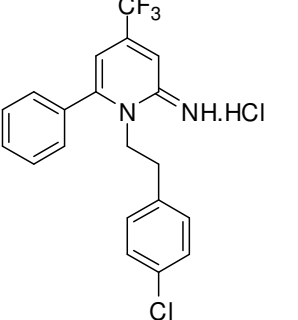
Composto	Estrutura	Nomenclatura
15c		Hidrocloridrato de 6-(4-bromofenil)-1-Fenetil-4-(trifluormetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
15d		Hidrocloridrato de 1-fenetil-4-(trifluormetil)-6-(4-metilfenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
15e		Hidrocloridrato de 1-fenetil-4-(trifluormetil)-6-(4-metoxifenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
16a		Hidrocloridrato de 1-(4-clorofenetil)-6-fenil-4-(trifluormetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
16b		Hidrocloridrato de 1-(4-clorofenil)-6-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
16c		Hidrocloridrato de 6-(4-bromofenil)-1-(4-clorofenil)-4-(trifluormetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
16d		Hidrocloridrato de 1-(4-clorofenil)-4-(trifluormetil)-6-(4-metilfenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
16e		Hidrocloridrato de 1-(4-clorofenil)-4-(trifluormetil)-6-(4-metoxifenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17a		Hidrocloridrato de 6-fenil-4-(trifluormetil)-1-(4-metoxifenetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
17b		Hidrocloridrato de 6-(4-fluorfenil)-4-(trifluormetil)-1-(4-metoxifenetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
17c		Hidrocloridrato de 6-(4-bromofenil)-4-(trifluormetil)-1-(4-metoxifenetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
17d		Hidrocloridrato de 4-(trifluormetil)-6-(4-metilfenil)-1-(4-metoxifenetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
17e		Hidrocloridrato de 4-(trifluorometil)-1-(4-metoxifenetil)-6-(4-metoxifenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
18a		Hidrocloridrato de 1-(cicloexenoetil)-6-fenil-4-(trifluorometil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
18b		Hidrocloridrato de 1-(cicloexenoetil)-6-(4-fluorfenil)-4-(trifluorometil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
18c		Hidrocloridrato de 6-(4-bromofenil)-1-(cicloexenoetil)-4-(trifluorometil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
18d		Hidrocloridrato de 1-(cicloexenoetil)-4-(trifluorometil)-6-(4-metilfenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

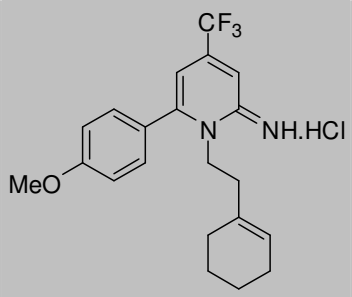
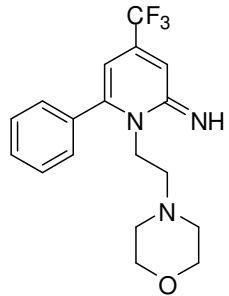
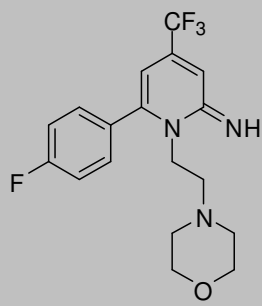
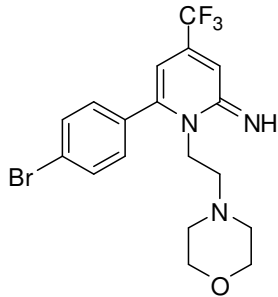
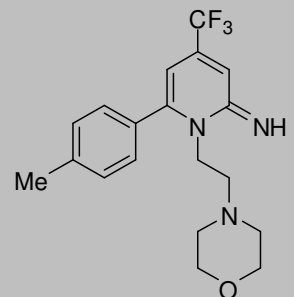
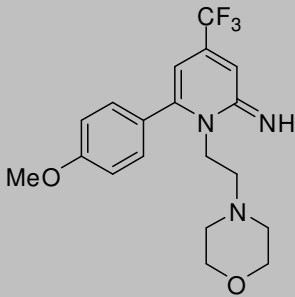
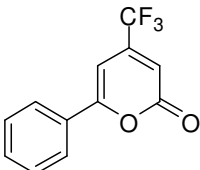
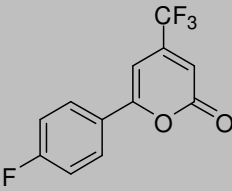
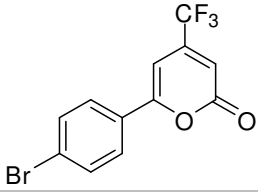
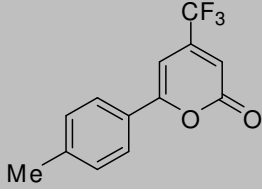
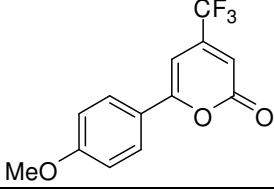
Composto	Estrutura	Nomenclatura
18e		Hidrocloridrato de 1-(cicloexenoetil)-4-(trifluometil)-6-(4-metoxifenil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
19a		6-Fenil-4-(trifluometil)-1-(2-morfolinoetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
19b		6-(4-Fluorfenil)-4-(trifluometil)-1-(2-morfolinoetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
19c		6-(4-Bromofenil)-4-(trifluometil)-1-(2-morfolinoetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina
19d		4-(Trifluometil)-6-(4-metilfenil)-1-(2-morfolinoetil)-piridin-2(1 <i>H</i>)-imina

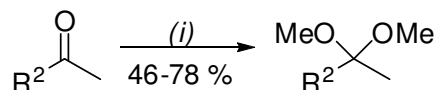
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados. (Continuação)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
19e		4-(Trifluorometil)-6-(4-metoxifenil)-1-(2-morfolinoetil)-piridin-2(1H)-imina
20a		6-Fenil-4-(trifluorometil)-2H-piran-2-ona
20b		6-(4-Fluorfenil)-4-(trifluorometil)-2H-piran-2-ona
20c		6-(4-Bromofenil)-4-(trifluorometil)-2H-piran-2-ona
20d		4-(Trifluorometil)-6-(4-metilfenil)-2H-piran-2-ona
20e		4-(Trifluorometil)-6-(4-metoxifenil)-2H-piran-2-ona

3.2 Síntese de acetais

As reações de obtenção dos acetais, empregados na síntese dos β -alcoxivinil cetonas **1a-e** e **3a-d,l**, foram realizadas de acordo com técnicas descritas na literatura,^{57,63,94} desta forma, os acetais foram obtidos a partir da reação de metilcetonas com ortoformiato de trimetila empregando quantidade catalítica de ácido *p*-tolueno sulfônico. Os acetais foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida (**Esquema 38**).

Esquema 38:



(i) TsOH, HC(OMe)₃, MeOH, t.a., 24h

R²: Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

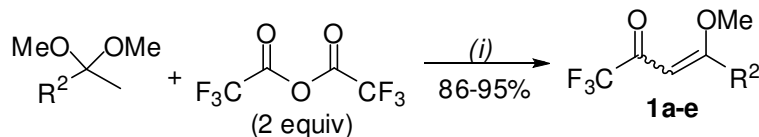
3.3. Síntese das enonas (1a-k, 2a,c-f e 3a-d,k-l)

Para a obtenção das enonas **1a-k**, **2a,c-f** e **3a-d,k-l** foram utilizadas três metodologias distintas, cada qual com suas características e particularidades, as quais são descritas abaixo.

3.3.1. Síntese das 4-aryl-1,1,1-trifluor-4-metóxi-but-3-en-2-onas (1a-e)

A síntese dos compostos **1a-e** foi realizada conforme metodologia já descrita na literatura,⁵⁸ na qual as enonas trifluormetiladas foram obtidas através da reação de acilação dos respectivos acetais com anidrido trifluoracético (ATFA) em presença de piridina (**Esquema 39**). Os produtos **1a-e** foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida.

⁹⁴ (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739. (b) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (c) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.

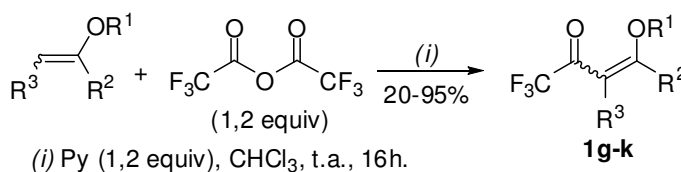
Esquema 39:

(i) Py (2 equiv), CHCl_3 , t.a., 16h.

R^2 : Ph, 4- FC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- MeC_6H_4 , 4- MeOC_6H_4

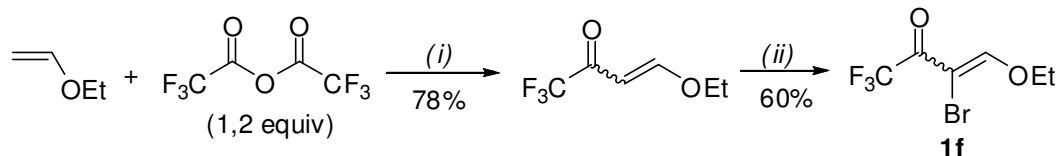
3.3.2. Síntese das 4-alcóxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (1f-k)

A síntese dos compostos **1g-k** foi realizada conforme metodologia desenvolvida por *Martins* e colaboradores (**Esquema 40**),⁵⁷ na qual as enonas trifluormetiladas foram obtidas através da reação de acilação dos respectivos enoléteres com anidrido trifluoroacético (ATFA) em presença de piridina. Enquanto, a enona **1f** foi obtida através da reação de bromação da 4-etóxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona, a qual por sua vez, também foi obtida através reação de acilação do etilviniléter (**Esquema 41**), conforme mesma metodologia empregada nas anteriores. Os produtos **1f-k** foram purificados por meio de destilação à pressão reduzida.

Esquema 40:

(i) Py (1,2 equiv), CHCl_3 , t.a., 16h.

#	R^1	R^3	R^2
g	Et	Me	H
h	Me	H	Me
i		$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H
j		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H
k		$-\text{CH}(\text{OEt})\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H

Esquema 41:

(i) Py (1,2 equiv), CHCl_3 , t.a., 16h.

(ii) 1. Br_2 (1 equiv), CHCl_3
 2. Py (1,2 equiv), 4h, t.a

3.3.3. Síntese das 4-feniltio-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (2a,c-f)

A síntese das enonas **2a,c-f** foi baseada em transformação análoga descrita em trabalho realizado por *Martins* e colaboradores.⁹⁵ Dessa maneira, os compostos **2a,c-f** foram obtidos através de uma reação de substituição do grupamento alcóxi (-OR¹) por um grupamento tiofenóxido (-SPh) das respectivas 4-alcóxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-onas **1a,c-f** (**Esquema 42**), as quais por sua vez, foram obtidas conforme metodologia já descrita em itens anteriores. Os produtos **2a,c-f** foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente hexano. Assim, as β-feniltio enonas **2c-d** foram obtidas na forma de óleos marrom e as enonas **2a,f** na forma de sólidos amarelos.

Esquema 42:

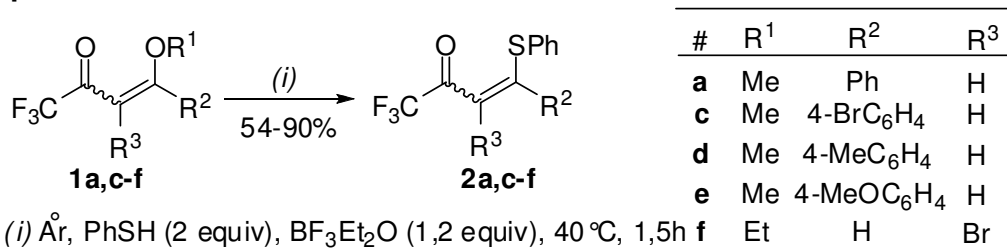


Tabela 2: Rendimento e propriedades físicas dos compostos **2a,c-f**.

Produto	Rendimento (%) ^a	Aspectos	Ponto de Fusão (°C)
2a	85	Sólido Amarelo	71-74
2c	60	Óleo Marrom	-
2d	65	Óleo Marrom	-
2e	78	Óleo Marrom	-
2f	71	Sólido Amarelo	39-41

^aRendimento obtido após purificação do produto.

⁹⁵ Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 15, 2220.

Tabela 3: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **2a,c-f**.

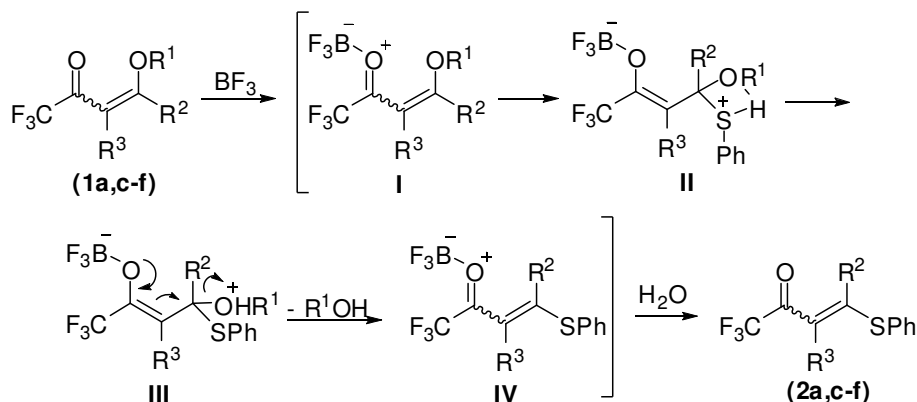
Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			HR-ESI-MS (M+H) ^b Calc./Exp.	CG-MS-EI 70 eV [m/z(%)]
		Calculado/Experimental	C	H		
2a	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ OS	62,33	3,60	0,00	309,0555 a	308,1 [M (23,5)], 310,0 [M+2 (4,5)], 239,1 [M-69 (100)]
	(308,32)	62,44	3,61	0,01		
2c	C ₁₆ H ₁₀ BrF ₃ OS	49,63	2,60	0,00	408,9486 ^c 408,9482	386,0 [M (8,2)], 388,0 [M+2 (6,9)], 388,1 [M+2 (4,5)] 317,0 [M-69 (100)]
	(387,21)		a			
2d	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ OS	63,34	4,06	0,00	323,0712 323,0715	322,1 [M (8,8)], 324,1 [M+2 (4,5)], 253,1 [M-69 (100)]
	(322,34)		a			
2e	C ₁₇ H ₁₃ F ₃ O ₂ S	60,35	3,87	0,00	339,0661 339,0666	338,1 [M (8,8)], 337,8 [M+2 (4,5)], 179,0 [M- 159 (100)]
	(338,34)		a			
2f	C ₁₀ H ₆ BrF ₃ OS	38,60	1,94	0,00	310,9348 a	309,9 [M (98)], 311,9 [M+2 (100)], 312,4 (4,5)
	(311,12)	38,62	1,96	0,06		

^a Dado não obtido;^b Massa de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+H⁺;^c Massa de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+Na⁺.

3.3.3.1. Mecanismo proposto para reação de obtenção dos compostos 2a,c-f

Tendo em vista a eletrofilicidade acentuada do carbono β olefínico em relação aos centros eletrofílicos das β -alcóvinil-trifluormetil cetonas **1a,c-f**, a proposta mecanística para a síntese das β -tiofenil enonas (**2a,c-f**) deste trabalho consiste em um mecanismo de substituição do grupamento alcóxido das enonas (**1a,c-f**). Inicialmente temos a ativação dos centros eletrofílicos das enonas, através da coordenação de um dos pares de elétrons descompartilhado do oxigênio do grupo carbonila, formando o intermediário **I**, o qual após sofrer o ataque nucleofílico de uma molécula de tiofenol, forma o intermediário **II**, este por sua vez sofre prototropismo conduzindo a formação do intermediário **III**. O intermediário **III**, através da conjugação dos pares de elétrons, sofre perda de uma molécula de álcool formando o intermediário **IV**, o qual após tratamento com água conduz a formação dos produtos **2a,c-f**. (**Esquema 43**).

Esquema 43:



3.3.3.2. Identificação dos compostos 2a,c-f

Todos os compostos **2a,c-d** obtidos neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , espectros de massas (CG-MS-EI) e por análise elementar ou espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI). Para apresentação dos resultados obtidos na síntese das enonas **2a,c-d**, foi selecionado os espectros de RMN e de massas (CG-MS-EI) do composto **2a**, nos quais serão apresentadas informações úteis na identificação desses produtos.

No espectro de RMN ^1H do composto **2a** (Figura 7), bem como em todos os espectros dos demais compostos desta série, a principal característica está na ausência dos sinais referentes ao grupamento vinilalcóxido das enonas de partida **1a,c-f**. De maneira geral, os demais sinais remanescentes das enonas de partida encontram-se mais desblindados se comparados aos hidrogênios das respectivas β -alcoxivinil cetona. Assim, observa-se o hidrogênio 2 na forma de um singlete em 6,70 ppm, deslocamento químico em região característica de hidrogênios vinilílicos em posição α a grupos carbonila. Os hidrogênios fenílicos 5, 6, 7, 9, 10 e 11 (H-Ar) encontram-se também em reação característica hidrogênios aromáticos, na forma de multipletos entre 7,09 a 7,21 ppm.

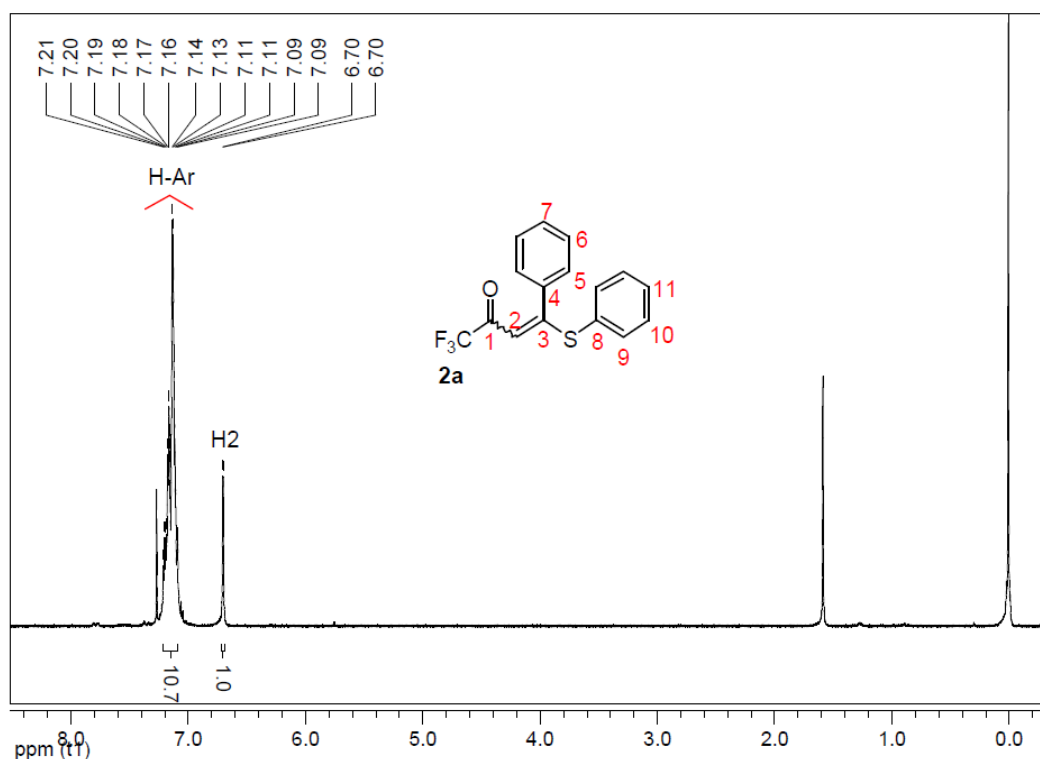


Figura 7: Espectro de RMN ^1H do composto **2a** a 200 MHz em CDCl_3 .

Também podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ^{13}C , onde além da presença dos carbonos em suas regiões características, a ausência de sinais em campo alto, evidencia a substituição do grupamento alcóxido da β -alcoxivinil cetona de partida (**1a**). Assim, observa-se no espectro do composto **2a** o carbono do grupamento CF_3 na forma de quarteto de constante de acoplamento de 289 Hz em 116,3 ppm, bem como o carbono 1, que por possuir ligado a ele o grupamento CF_3 , apresenta-se na forma de

quarteto com constante de acoplamento de 34 Hz em 177,4 ppm, o que além de ser uma região espectral característica desses carbonos, é uma região de carbonos alifáticos, visto que carbonos cíclicos encontram-se mais blindados em relação após alifáticos. Quanto aos carbonos dos dois grupamentos fenílicos, estes se encontram na região de 127,9 a 137,5 ppm, uma região do espectro que também é característica para grupamentos aromáticos. O carbono 2 aparece em 113,7 ppm, região também característica de carbonos olefínicos, enquanto o carbono 3 se encontra em 172,5 ppm, deslocamento químico mais desblindado, região espectral incomum para carbonos olefínicos, o que provavelmente deve ser resultado do efeito eletroatrator do átomo de enxofre (S) em posição adjacente a este carbono (**Figura 8**).

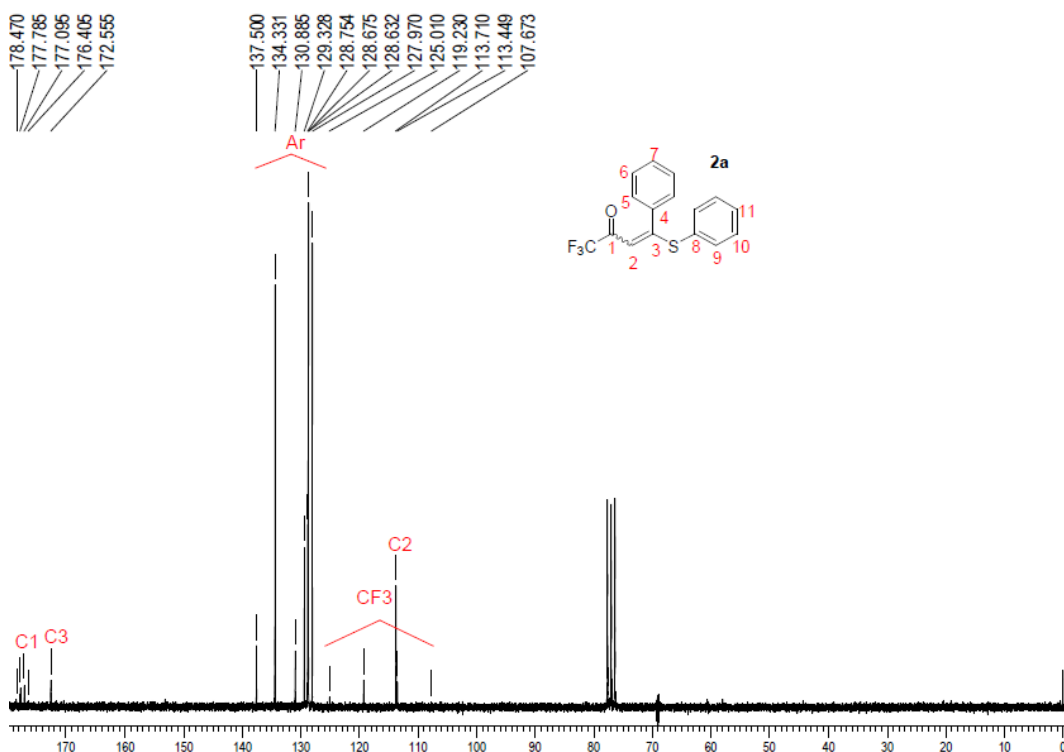
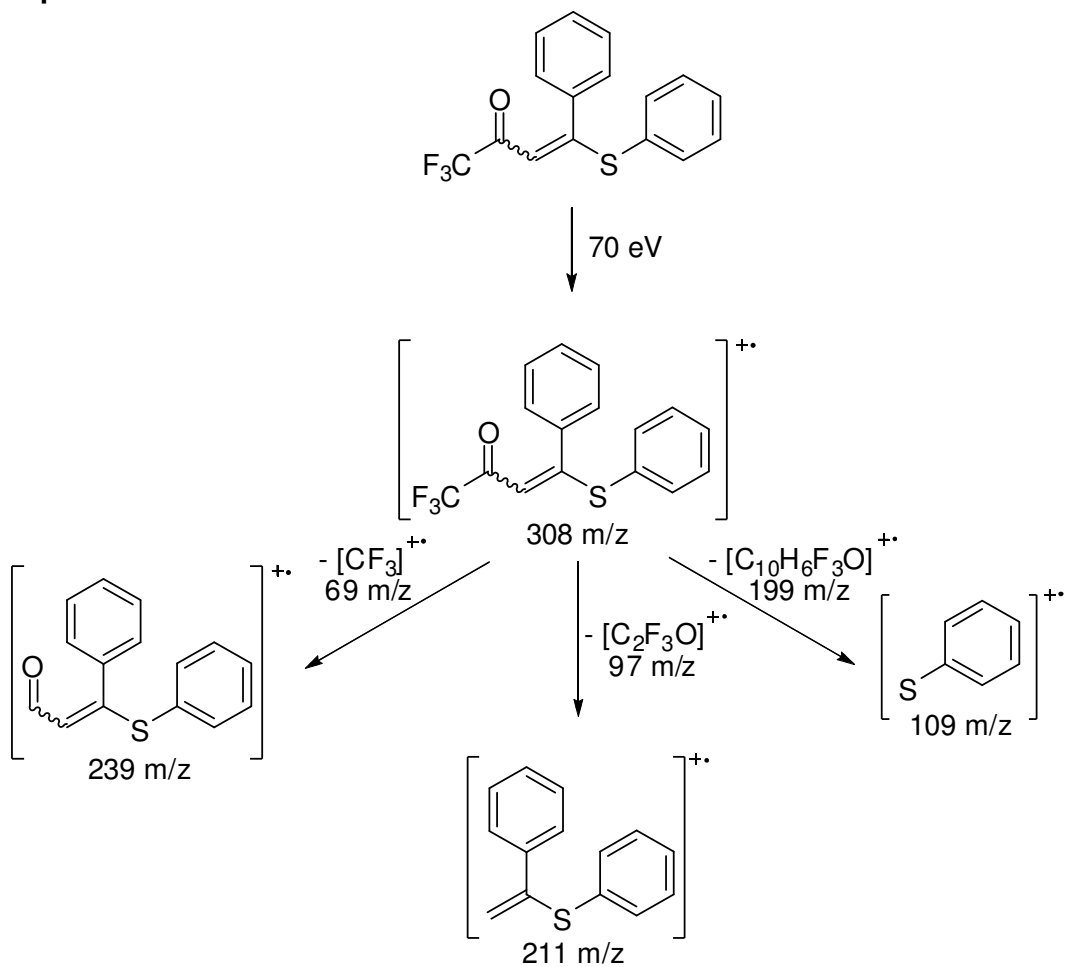


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** a 50 MHz em CDCl_3 .

Da mesma forma que para todos os compostos dessa série (**2a,c-f**), através do espectro de massas podemos comprovar sua síntese, como exemplificado no espectro de massas do composto **2a** (**Figura 9**). Apesar dos isômeros serem detectados com tempos de retenção diferentes (11,49 e 11,88 min.), ambos apresentam o mesmo padrão de fragmentações além de um íon molecular (M^+) com relação massa/carga (m/z) de 308 e um sinal $\text{M}+2$ com

intensidade aproximadamente 4,5%, característico da presença de um átomo de enxofre na molécula. Também observa-se um pico base (PB) correspondente a perda de um fragmento CF_3 da molécula, um sinal correspondente ao fragmento de perda do grupamento 1,1,1-trifluoracila (M-97) e um sinal de 109 m/z correspondente ao fragmento tiofenóxido. (**Esquema 44**).

Esquema 44:



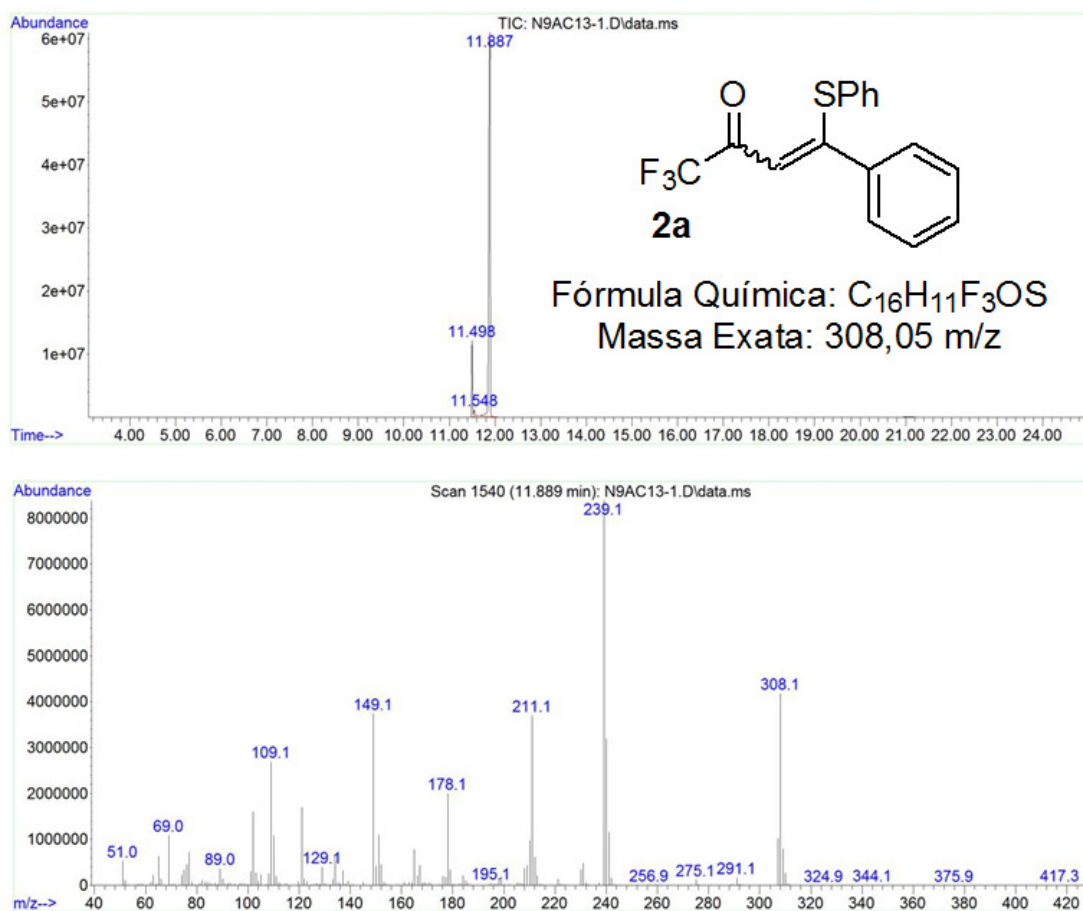


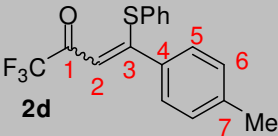
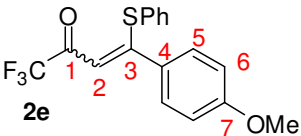
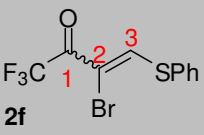
Figura 9: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2a**.

Tabela 4: Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **2a,c-f**.

Composto	RMN ¹ H (<i>m</i> , <i>n</i> ^o H, <i>J</i> , identificação)	RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
<p>2a</p>	7,09-7,21 (<i>m</i> , 10H, H-Ar); 6,70 (<i>d</i> , 1H, 0,6 Hz, H2). ^b	177,4 (<i>q</i> , ² <i>J</i> _{C-F} = 30,0 Hz, C1); 172,5 (<i>s</i> , C3); 127,9-137,5 (<i>m</i> , 10C, Ar); 116,3 (<i>q</i> , ¹ <i>J</i> _{C-F} = 280 Hz, CF ₃); 113,7 (<i>s</i> , C1). ^b
<p>2c</p>	6,97-7,57 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,66 (<i>d</i> , 1H, 0,6 Hz, H2). ^b	177,8 (<i>q</i> , ² <i>J</i> _{C-F} = 30,0 Hz, C1); 171,3 (<i>s</i> , C3); 112,7-136,8 (<i>m</i> , 10C, Ar); 116,7 (<i>q</i> , ¹ <i>J</i> _{C-F} = 270 Hz, CF ₃); 108,1 (<i>q</i> , ³ <i>J</i> _{C-F} = 10,0 Hz, C2). ^b

^a RMN ¹H (400MHz) ou RMN ¹³C (100MHz); ^b RMN ¹H (200MHz) ou RMN ¹³C (50MHz); ^c RMN ¹H ou RMN ¹³C em DMSO-d₆.

Tabela 4: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **2a,c-f**. (Continuação)

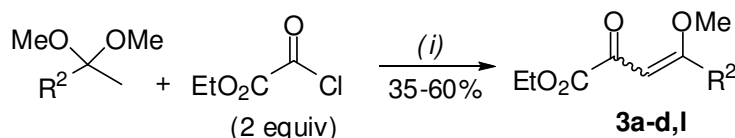
Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n$^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 2d	6,92-7,58 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,70 (<i>s</i> , 1H, H2); 2,23 (<i>s</i> , 3H, Me). ^b	177,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C1); 173,0 (<i>s</i> , C3); 128,6-141,2 (<i>m</i> , 10C, Ar); 116,7 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 114,0 (<i>s</i> , C2); 21,6 (<i>s</i> , Me). ^b
 2e	6,68-7,56 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,63 (<i>s</i> , 1H, H2); 3,72 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	177,7 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C1); 172,3 (<i>s</i> , C7); 161,1 (<i>s</i> , C3); 113,8-135,4 (<i>m</i> , 9C, Ar); 116,8 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 108,9 (<i>s</i> , C2); 55,7 (<i>s</i> , OMe). ^b
 2f	8,54 (<i>d</i> , 1H, 0,6 Hz, H3); 7,44-7,56 (<i>m</i> , 5H, H-Ar). ^b	171,3 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C1); 157,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 10,0$ Hz, C3); 129,8-131,4 (<i>m</i> , 6C, S-Ar); 115,7 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 290$ Hz, CF ₃); 112,4 (<i>s</i> , C2). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

3.3.4. Síntese dos 4-aryl-4-metóxi-but-2-oxo-but-3-enoatos de etila (**3a-d,k-l**)

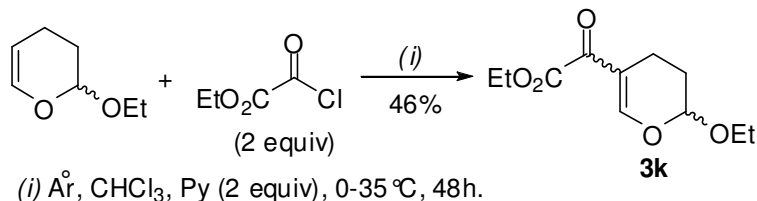
A síntese dos compostos **3a-d,l**, foi realizada através da reação de acilação dos acetais com cloreto de etiloxalila (CEO) em presença de piridina (**Esquema 45**), e o éster **3k** foi obtido através da reação de acilação do 2-etóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano com cloreto de etiloxalila (CEO) e piridina, ambos sintetizados de acordo com a literatura⁶⁵ (**Esquema 46**). Os produtos **3a-c** foram purificados por cristalização em hexano e os produtos **3d,k-l** foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel usando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano. Assim, os ésteres **3a-d,l** foram obtidos na forma de sólidos amarelos, com exceção do éster **3k**, o qual foi obtido na forma de um óleo marrom.

Esquema 45:



(i) $\overset{\circ}{\text{Ar}}$, CHCl_3 , Py (2 equiv), 0-65 $^\circ\text{C}$, 5h.

R^2 : Ph, 4- FC_6H_4 , 4- BrC_6H_4 , 4- MeC_6H_4 , 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Esquema 46:

Na obtenção dos 4-aryl-4-metóxi-but-2-oxo-3-butenos de etila (**3a-d,k-l**) foi observado que os rendimentos obtidos foram baixos comparados aos descritos na literatura,⁶⁵ podendo ser justificado pela ocorrência de reações paralelas promovida pela umidade presente no sistema reacional, e também pela perda do rendimento ocasionada pelo procedimento de purificação.

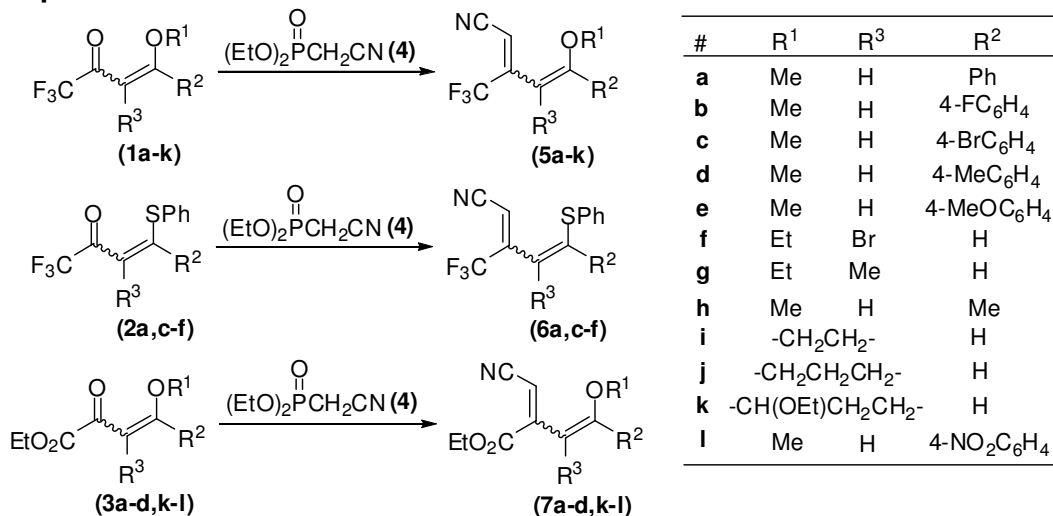
Assim, para a síntese destes compostos, bem como em todas as enonas sintetizadas neste trabalho, se faz necessário alguns cuidados preventivos em relação à umidade, pois durante o processo de acilação podem ocorrer reações paralelas promovidas pela umidade presente, como o ataque nucleofílico de uma molécula H₂O ao agente acilante, ocorrendo a formação de subprodutos indesejados e grande perda de rendimento. Por esse motivo, deve-se utilizar atmosfera de argônio (exceto enonas **1a-k**), vidrarias secas em estufa ou flambadas e solventes purificados e secos.

3.4. Obtenção das pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k**, **6a,c-f**) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**)

As nitrilas **5a-k** e **6a,c-f**, bem como os ésteres **7a-d,k-l**, foram sintetizados através da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando como materiais precursores as enonas **1a-k**, **2a,c-f** e **3a-d,k-l** e cianometilfosfonato de dietila (**4**) como agente “olefinante”, o qual é adquirido comercialmente pela empresa Sigma-Aldrich. O caminho reacional para obtenção desses compostos foi baseado segundo transformação publicada por Schlosser e colaboradores,⁹⁶ enquanto que a síntese foi executada de acordo com a metodologia apresentada por Thomas e colaboradores⁵⁶ (**Esquema 47**).

⁹⁶ Schlosser, M.; Volle, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1490.

Esquema 47:



Apesar da grande reatividade conhecida dos fosfonatos frente a reações de adição a carbonila de aldeídos e cetonas se comparados a íldeos de fósforo (reações de Wittig), em temperatura ambiente e nas condições clássicas utilizadas, tais reações forneceram os compostos esperados em rendimentos muito baixos, necessitando, conseqüentemente, ser realizado uma otimização das condições reacionais. Inicialmente a otimização foi realizada através da reação entre o cianometilfosfonato de dietila (**4**) e a 4-etóxi-1,1,1-trifluormetil-but-3-en-2-ona (**Figura 48**), por se tratar do exemplo estrutural mais simples de β -alcoxivinil trifluormetil cetona presente no laboratório. Contudo, a respectiva molécula alvo apresentou-se como uma molécula muito reativa, não ocorrendo a formação do produto esperado, provavelmente, em virtude de uma polimerização espontânea, o que é conhecido para moléculas semelhantes.⁹⁶ Assim, foram testadas variações de temperatura, bases e tempo reacional através da reação entre o cianometilfosfonato de dietila (**4**) e a 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**1j**) conforme descrito na **Tabela 5**.

Esquema 48:

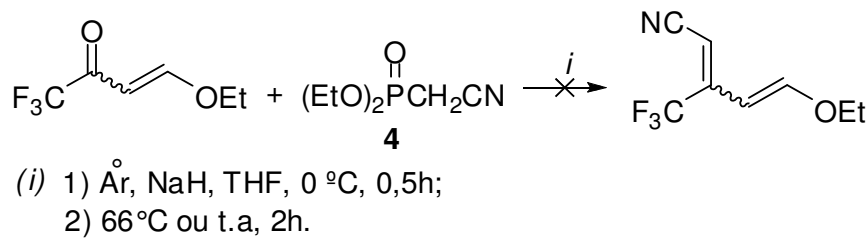
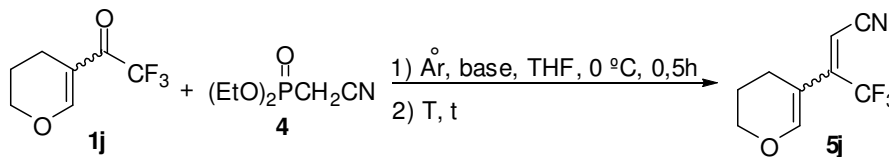


Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.^a



Entrada	Base	T (°C)	t (h)	Rendimento (%) ^b
1	NaH	30	6	^c
2	NaH	refluxo	6	72
3	NaOH	refluxo	6	^c
4	Et ₃ N	refluxo	6	^c
5	Py	refluxo	6	^c
6	NaH	refluxo	1	50
7	NaH	refluxo	2	70
8	NaH	refluxo	12	73
9	NaH	refluxo	24	75

^a Foram utilizados para todas reações teste 2 equivalentes da base sob 1,2 equivalente do fosfonato **4**

^b Rendimentos após purificação;

^c Não formou o produto esperado, materiais de partida recuperados.

Todas as reações foram realizadas em atmosfera de argônio em duas etapas, onde inicialmente foi adicionado, a temperatura de 0°C, 2 equivalentes da base sob 1,2 equivalente do fosfonato **4** para a abstração do próton ácido e consequente ativação desse. Depois de transcorrido o tempo reacional de 30 minutos foi adicionado à mistura reacional a enona **1j** e a reação foi conduzida a temperaturas e tempos reacionais variados (**Tabela 5**).

Inicialmente, foi avaliada a temperatura da segunda etapa da reação (**Tabela 5** - entradas 1 e 2), para tal manteve-se as condições já utilizadas no primeiro teste variando-se apenas a temperatura da segunda etapa. Assim, foram testadas as temperaturas de 30°C (entrada 1) e de refluxo (entrada 2), obtendo-se um rendimento bem superior utilizando temperatura de refluxo, fazendo dessa temperatura a melhor escolha a ser utilizada nessa transformação. Em virtude desse resultado, o solvente escolhido foi o

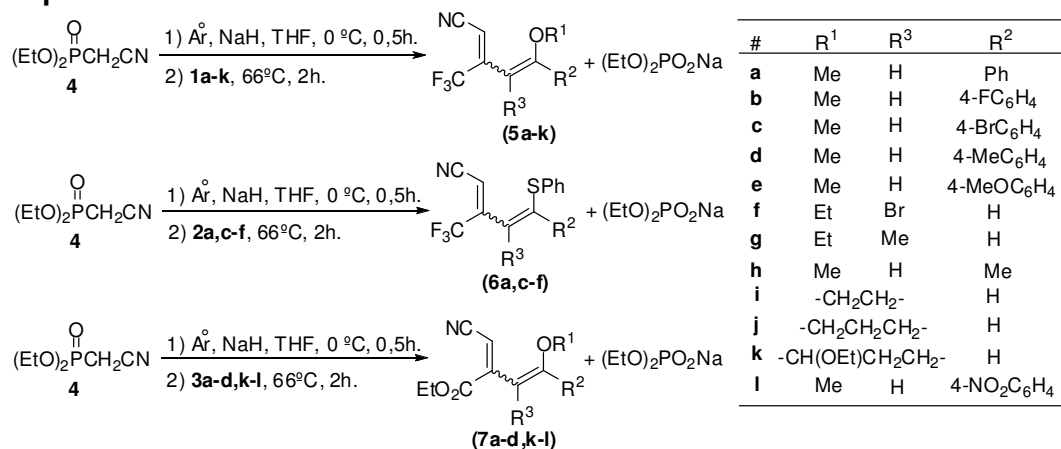
tetraidrofurano (THF), pois éter dietílico (Et₂O), o qual seria uma das escolhas viáveis no laboratório, é muito volátil (ponto de ebulição de 36 °C) e provavelmente não forneceria uma temperatura ao sistema reacional adequada para realizar esta transformação.

Pelo fato de os fosfonatos serem menos sensíveis à natureza da base utilizada, posteriormente, avaliou-se as melhores bases para esta transformação (**Tabela 5** – entradas 2, 3, 4 e 5). Foram testadas as bases hidreto de sódio - NaH (entrada 2), hidróxido de sódio - NaOH (entrada 3), trietilamina - Et₃N (entrada 4) e piridina - Py (entrada 5). Como pode se observar nas entradas 2, 3, 4 e 5, diferentemente do encontrado na literatura,⁵⁶ apenas o uso de NaH como base rendeu quantidade significativa do produto esperado (entrada 2), sendo assim, escolhida como a melhor base para as transformações pretendidas.

Na escolha do tempo reacional (**Tabela 5** – entradas 2, 6, 7, 8 e 9), foram avaliados os tempos de uma hora – 1h (entrada 6), duas horas – 2h (entrada 7), seis horas – 6h (entrada 2), doze horas – 12h (entrada 8) e vinte quatro horas – 24h (entrada 9). Os resultados obtidos mostraram que a partir de 2h de reação (entrada 7) não há mais um acréscimo significativo no rendimento da reação, conseqüentemente, o tempo de 2h reacionais foi utilizado para as demais reações.

Com esta otimização determinou-se que a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l** a partir das enonas **1a-k**, **2a,c-f** e **3a-d,k-l** é aquela que em atmosfera de argônio foi utilizado tetraidrofurano (THF) como solvente, 2 equivalentes hidreto de sódio (NaH) como base, 1,2 equivalentes de cianometilfosfonato de dietila (**4**) e temperatura de refluxo (66 °C) por duas horas (2h) de reação (**Esquema 49**).

Esquema 49:



Contudo, apesar de ser determinado a melhor condição reacional obtenção das pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k** e **6a,c-f**) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**), ainda foi necessário realizar a separação das olefinas obtidas da mistura reacional. Para tal, foram realizados vários procedimentos experimentais visando a purificação dos produtos, em todos foi utilizado o composto **5j** para realizar a avaliação.

Novamente, apesar de constar na literatura a fácil separação das olefinas obtidas nas reações de HWE da mistura reacional,⁵⁶ em virtude da boa solubilidade dos fosfonatos em água, isto não foi observado em nossos experimentos, pois na reação de obtenção do composto **5j**, este foi obtido na forma de uma mistura com cianometilfosfonato de dietila (**4**). Apesar de passar pelo processo inicial de extração líquido-líquido com acetato de etila (AcOEt) e água, ainda observou-se a presença do produto de olefinação **5j** em suas formas estereoisoméricas e do cianometilfosfonato de dietila (**4**), como pode ser observado através experimento CG-MS-EI de uma amostra do composto **5j** após processo de extração (**Figura 10**).

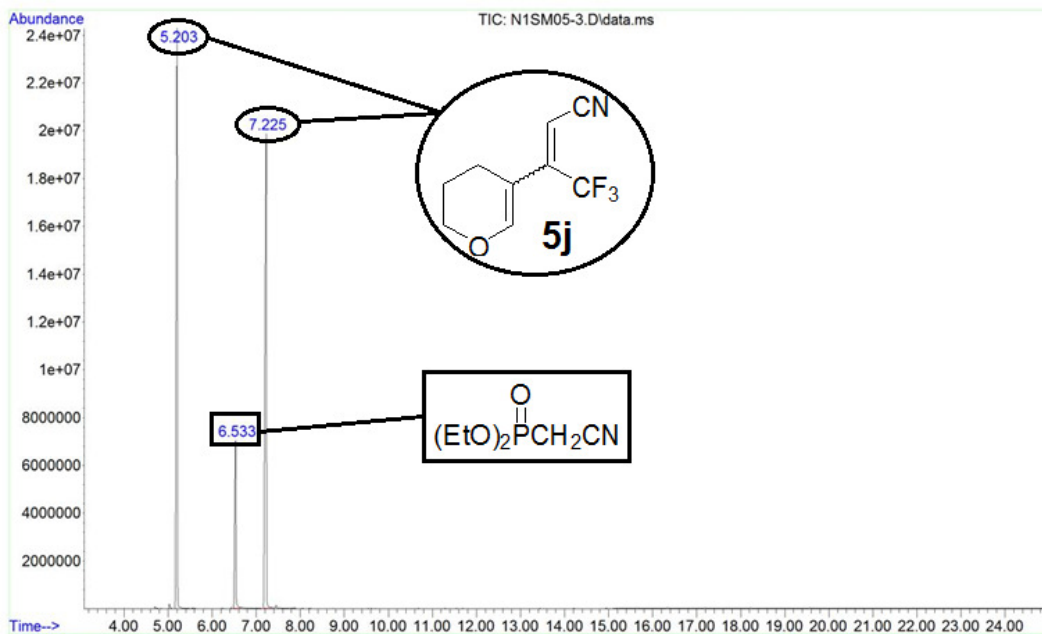


Figura 10: Cromatograma de íons totais (EI, 70 eV) para o composto **5j**.

Inicialmente, procurou-se procedimentos de purificação simples e de baixo custo. Nesse contexto, primeiramente foram testados diversos tipos de extração líquido-líquido, variando-se o solvente orgânico a ser utilizado (AcOEt, CHCl_3 e Hexano), bem como o pH da fase aquosa (H_2O , 3% $\text{HCl}_{(\text{sol.})}$ e 1M $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{sol.})}$). Contudo, após essas extrações ainda foi observada a permanência do fosfonato em mistura como produto.

Posteriormente, foi testada a purificação por separação em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel (SiO_2) ou alumina neutra (Al_2O_3). Apesar de em ambas tentativas ser possível a separação de compostos, nenhum foi identificado como o produto esperado **5j**, o qual provavelmente deve ter se decomposto ou ficado retido na fase estacionária.

Assim, baseado em processos de purificação de moléculas semelhantes reportados na literatura,⁹⁷ foi testado também a purificação através de filtração com MeOH em sílica gel ou alumina neutra. Contudo, obteve-se apenas o cianometilfosfonato de dietila no filtrado (**4**), ficando o produto **5j** provavelmente retido ou decomposto na sílica e alumina.

⁹⁷ Dakdouki, S. C.; Villemin, D.; Bar, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 333.

Com isso, foi avaliada a purificação por destilação sob pressão reduzida em destilador horizontal. Apesar de diversas tentativas, não foi possível a separação do fosfonato da mistura reacional. Isso porque, provavelmente, as altas temperaturas exigidas para destilação, proporcionaram a decomposição do produto **5j** ou reações paralelas indesejáveis, formando uma mistura complexa de produtos.

Por fim, foi testado a purificação através de uma segunda extração líquido-líquido, realizada após a mistura reacional ser extraída inicialmente com AcOEt/H₂O e o solvente orgânico ser removido completamente. Foram testados diversos tipos de extração líquido-líquido, utilizando como solvente orgânico hexano, variando-se apenas o pH da fase aquosa (H₂O, 3% HCl_(sol.) e 1M Na₂CO_{3(sol.)}). Assim, observou-se nas extrações ácida e neutra a permanência do cianometilfosfonato de dietila (**4**), enquanto que na extração básica foi possível a separação do produto **5j** do fosfonato **4**.

Assim, com base nos procedimentos de purificação testados, foi determinado que a melhor maneira para a purificação do composto **5j** seria através do procedimento de extração líquido-líquido inicial com AcOEt/H₂O, separação e remoção total do solvente orgânico seguida de uma segunda extração com hexano e solução de Na₂CO₃ 1M, o qual foi realizado na purificação das demais pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k** e **6a,c-f**) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**). Apesar de reprodutível para purificação de todos esses compostos e, também, de ir de encontro com o objetivo inicial, ser simples e economicamente viável, esse procedimento apresentou a desvantagem de reduzir consideravelmente o rendimento de isolamento dos produtos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**. Todas as nitrilas e ésteres foram obtidos na forma de óleos com rendimento entre 10-93%, como observado na **Tabela 6**.

Tabela 6: Rendimento, número de diastereoisômeros e aspectos dos compostos obtidos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

Produto	Rendimento (%) ^a	Número de Diastereoisômeros ^b	Aspecto
5a	54	4	Óleo marrom
5b	64	4	Óleo vermelho
5c	84	4	Óleo marrom
5d	93	4	Óleo marrom
5e	75	4	Óleo marrom
5f	17	2	Óleo marrom
5g	10	2	Óleo marrom
5h	28	2	Óleo marrom
5i	10	2	Óleo marrom
5j	27	2	Óleo marrom
5k	18	1	Óleo marrom
6a	67	4	Óleo marrom
6c	50	4	Óleo amarelo
6d	58	4	Óleo marrom
6e	44	4	Óleo marrom
6f	67	3	Óleo marrom
7a	57	4	Óleo amarelo
7b	66	2	Óleo vermelho
7c	44	3	Óleo amarelo
7d	47	4	Óleo marrom
7k	30	2	Óleo marrom
7l	45	4	Óleo marrom

^a Rendimento obtido após purificação do produto;^b Número de diastereoisômeros após extração com Hexano/Na₂CO₃, identificados através respectivo espectro de RMN ¹H.

Tabela 7: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e HRMS-ESI dos compostos 5a-k, 6a,c-f e 7a-d,k-l.

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS-ESI (M+Na ⁺) ^a Calculado/Experimental	CG-MS-IE 70 eV [m/z(%)] ^c
5a	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ NO (253,21)	276,0612	253,1 [M (100,0)], 254,1 [M+1 (18,4)], 184,1 [M-69 (96,1)].
		276,0605	
5b	C ₁₃ H ₉ F ₄ NO (271,21)	294,0518	271,0 [M (100,0)], 272,0 [M+1 (13,9)], 202,0 [M-69 (89,1)].
		294,0523	
5c	C ₁₃ H ₉ BrF ₃ NO (332,12)	331,9892 ^b	330,9 [M (27,0)], 332,9 [M+2 (24,4)], 252,0 [M-79 (100,0)].
		331,9891	
5d	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO (267,25)	268,0944	267,1 [M (43,0)], 268,1 [M+1 (7,5)], 252,1 [M-15 (100,0)].
		^e	
5e	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO ₂ (283,25)	306,0718	283,1 [M (100,0)], 284,1 [M+1 (13,4)], 214,1 [M-69 (93,1)].
		306,0727	
5f	C ₈ H ₇ BrF ₃ NO (270,05)	291,9561	268,9 [M (34,0)], 270,9 [M+2 (31,0)], 213,9 [M-55 (100,0)], 215,9 [M-53 (93,0)].
		291,9570	
5g	C ₉ H ₁₀ F ₃ NO (205,17)	206,0787	205,1 [M (34,0)], 206,1 [M+1 (3,4)], 150,0 [M-55 (100,0)].
		^d	
5h	C ₈ H ₈ F ₃ NO (191,15)	192,0631	191,0 [M (100,0)], 192,0 [M+1 (14,0)], 164,0 [M-27 (78,1)].
		^d	
5i	C ₈ H ₆ F ₃ NO (189,13)	190,0474	189,0 [M (100,0)], 190,0 [M+1 (10,0)], 134,0 [M-55 (51,0)].
		^d	
5j	C ₉ H ₈ F ₃ NO (203,16)	204,0631 ^b	203,0 [M (100,0)], 204,0 [M+1 (10,0)], 174,0 [M-29 (51,0)].
		204,0641	

^a Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+Na⁺; ^b Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+H⁺; ^c CG-MS, IE, 70 eV; ^d Amostra não ionizou; ^e Dado em fase de aquisição.

Tabela 7: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e HRMS-ESI dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS-ESI (M+Na ⁺) ^a Calculado/Experimental	CG-MS-IE 70 eV [m/z(%)] ^c
5k	C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ (247,21)	270,0718 270,0714	247,0 [M (44,0)], 248,0 [M+1 (5,5)], 72,1 [M-175 (100,0)].
6a	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ NS (331,35)	354,0540 354,0523	331,1 [M (48,0)], 332,1 [M+1 (10,0)], 333,1 [M+2 (4,5)], 304,1 [M-27 (100,0)].
6c	C ₁₈ H ₁₁ BrF ₃ NS (410,25)	431,9645 431,9639	409,0 [M (24,0)], 411,0 [M+2 (23,0)], 221,1 [M-188 (100,0)].
6d	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ NS (345,38)	368,0697 368,0694	345,1 [M (34,0)], 346,1 [M+1 (6,8)], 347,1 [M+2 (4,5)], 318,1 [M-27 (100,0)].
6e	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ NOS (361,38)	362,0821 e	361,1 [M (31,0)], 362,1 [M+1 (6,8)], 363,1 [M+2 (4,6)], 252,1 [M-109 (100,0)].
6f	C ₁₂ H ₇ BrF ₃ NS (334,15)	355,9332 355,9313	333,0 [M (82,0)], 335,0 [M+2 (79,0)], 109,0 [M-224 (100,0)].
7a	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ (257,28)	280,0950 280,0954	257,1 [M (34,0)], 258,1 [M+1 (5,5)], 184,0 [M-73 (100,0)].
7b	C ₁₅ H ₁₄ FNO ₃ (275,27)	298,0855 298,0862	275,1 [M (34,0)], 276,1 [M+1 (6,8)], 202,0 [M-73 (100,0)].

^a Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+Na⁺; ^b Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+H⁺; ^c CG-MS, IE, 70 eV; ^d Amostra não ionizou; ^e Dado em fase de aquisição.

Tabela 7: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e HR-ESI-MS dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	HRMS-ESI (M+Na ⁺) ^a Calculado/Experimental	CG-MS-IE 70 eV [m/z(%)] ^c
7c	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₃ (336,18)	358,0055 358,0070	334,9 [M (15,0)], 336,9 [M+2 (16,0)], 183,0 [M-152 (100,0)].
7d	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ (271,31)	294,1106 294,1103	271,1 [M (41,0)], 258,1 [M+1 (13,0)], 184,0 [M-87 (100,0)].
7k	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ (251,28)	252,1230 e	251,1 [M (10,0)], 252,1 [M+1 (1,0)], 72,1 [M-179 (100,0)].
7l	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅ (302,28)	325,0800 325,0795	302,1 [M (31,0)], 303,1 [M+1 (7,8)], 183,1 [M-119 (100,0)].

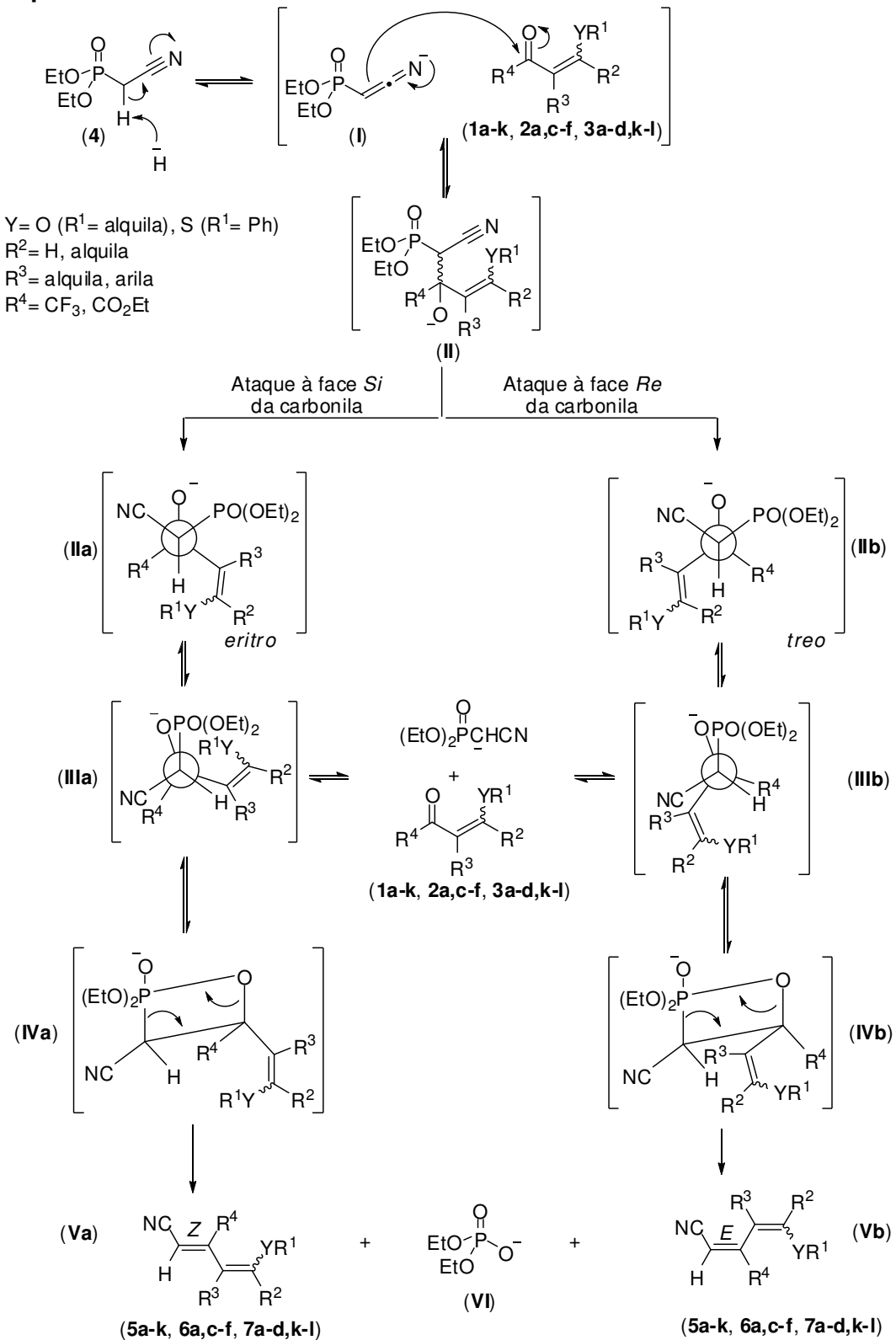
^a Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+Na⁺; ^b Massas de alta resolução: valor calculado/ valor experimental para M+H⁺; ^c CG-MS, IE, 70 eV; ^d Amostra não ionizou; ^e Dado em fase de aquisição.

Pelo fato da reação Horner-Wadsworth-Emmons passar por um intermediário cíclico, assim como na reação de Wittig, ocorre à formação de dois diastereoisômeros (*E* e *Z*) em proporções diferentes, o que nas reações de Wittig é regido pela natureza eletrônica do substituinte presente no ílideo de fósforo. Contudo, para as reações HWE, geralmente, ocorre a formação preferencial do isômero *E*. Isso é resultado da alta reatividade dos fosfonatos frente cetonas e aldeídos, ocasionada pela diminuição da estabilização da carga negativa pela expansão da camada de valência do átomo de fósforo. Essas características reacionais podem ser evidenciadas pelas análises de RMN ¹H, de RMN ¹³C e espectros de massas (CG-MS-EI). No entanto, estas não influenciam na reação posterior que os dienos **5a-e** foram submetidos, pois nas reações com as aminas e de autocondensação apresentadas neste trabalho, ambos os isômeros reagem formando o mesmo produto.

3.4.1. Proposta mecanística e considerações estereoquímicas para obtenção das pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k**, **6a,c-f**) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**)

O mecanismo proposto para a formação de olefinas a partir das reações de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com carbânions estabilizados de fosfonato é análogo ao mecanismo das reações de Wittig convencionais, compreendendo, portanto, um processo reacional de duas etapas em que o carbânion reage com o composto carbonílico. Assim, inicialmente o mecanismo dessas reações consiste na abstração do próton ácido do fosfonato (**4**) pela base (H⁻) presente no meio reacional, formando o respectivo fosfonato alênico (intermediário **I**). Esse, por sua vez, realiza um ataque nucleofílico ao carbono carbonílico da respectiva enona (**1a-k**, **2a,c-f**, **3a-d,k-l**), em um processo reversível com a formação do intermediário oxiânion ou betaína (**II**). Após, a betaína **II** se decompõe, de maneira irreversível, através da transferência do átomo de oxigênio para o átomo de fósforo, obtendo-se uma mistura das respectivas olefinas *E* (**Vb**) e *Z* (**Va**) e o íon fosfato (**VI**) (**Esquema 50**). Acredita-se que a conversão da betaína (**I**) nas olefinas *E* (**Vb**) e *Z* (**Va**) ocorra por uma eliminação *cis* do íon fosfato através de um estado de transição cíclico de quatro membros (**IVa e IVb**), o qual possui algumas características de ligação dupla.⁵⁶

Esquema 50:



Apenas os fosfonatos com substituintes R^1 capazes de estabilizar o carbânion da betaína (**II**) formado por ressonância, podem ser empregados com sucesso na síntese de olefinas, isto é, quando $R^1 = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CN}, \text{Ph}$, entre outros. Por outro lado, fosfonatos nos quais $R^1 = \text{H}$, alquila ou outros grupos não estabilizadores do carbânion da betaína (**II**), em reações frente a aldeídos ou cetonas não produzem olefinas em quantidades significativas, e sim o ácido conjugado do intermediário betaína (**II**) (**Figura 11**).

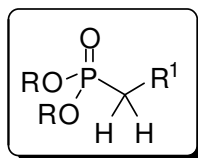


Figura 11: Representação genérica da estrutura química de fosfonatos.

A estereoquímica observada nas reações de HWE pode ser explicada com base no mecanismo proposto anteriormente, onde o curso estereoquímico da reação é governado pelos mesmos efeitos estéricos observados no intermediário das reações de Wittig convencionais.

Assim, os intermediários (**II**) são formados por reações reversíveis e podem existir como dois diastereoisômeros, a betaína *eritro* (**Ila**) precursora das olefinas *Z* (**Va**) e a betaína *treo* (**Ilb**) precursora da olefina *E* (**Vb**), onde a proporção isomérica das olefinas é determinada pelo grau de reversibilidade da formação dos dois oxiânions **Ila** e **Ilb** e pelos índices de decomposição em olefinas **Va** e **Vb**. (**Esquema 50**)

Geralmente é favorecida a estereoquímica *trans* da olefina, o que provavelmente se deve à formação e decomposição da betaína *treo* (**Ilb**) ser mais rápidas do que na betaína *eritro* (**Ila**). O primeiro fenômeno, pode ser atribuído a um maior efeito estérico na betaína *eritro*, quando esta se encontra na conformação eclipsada (**IIla**), fazendo com que a betaína **Ila** tenha uma taxa formação mais lenta do que a betaína **Ilb**. Da mesma forma, a taxa de decomposição da betaína *treo* (**Ilb**) em olefina **Vb**, geralmente é maior do que a da betaína *eritro* (**Ila**) em olefinas **Va**, isso porque, ao ser a betaína *treo* (**Ilb**) menos impedida estericamente, esta proporciona melhor estabilização conjugativa da ligação dupla no incipiente estado de transição. Tal conjugação

deve ser mais difícil no estado de transição a partir da betaína *eritro* (**IIa**), uma vez que os grupamentos ciano (-CN) e R¹ não podem se tornar coplanares com a ligação dupla incipiente. (**Esquema 50**)

Sugestões mais recentes sobre o mecanismo das reações de HWE sugerem uma dependência da formação dos intermediários oxianions (**IIa** e **IIb**), à proporção de solvente utilizado, e que a formação desses é reversível a uma extensão, dependendo do solvente (fenômeno evidenciado primeiramente em solventes polares).

Além disso, estudos indicam que os dois oxianions epiméricos (**IIa** e **IIb**) devem, em parte, interconverterem-se diretamente e através da dissociação sofrerem epimerização, o que ocorre de maneira diferente do observado para reações de Wittig com íldeos de fósforo estabilizados. O processo envolvido nessa interconversão direta não é elucidado, mas é sugerido que possa envolver a pseudorotação ou uma rápida formação-quebra da ligação de um intermediário de cinco coordenadas, bem como a interconversão direta dos dois oxianions.

3.4.2. Identificação das pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k**, **6a,c-f**) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**)

Todos os compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l** obtidos neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ¹H, de RMN ¹³C, espectros de massas (CG-MS-EI) e por espectrometria de massas de alta resolução (HRMS-ESI). Para apresentação dos resultados obtidos na síntese dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**, foram selecionados os espectros de RMN e de massas (CG-MS-EI) dos compostos **5a** e **7a**, nos quais serão apresentadas informações úteis na identificação desses produtos.

No espectro de RMN ¹H do composto **5a** (**Figura 12**), observamos os hidrogênios da metoxila (CH₃O-) dos quatro diastereoisômeros com deslocamentos químicos em região característica de grupamentos alcóxivinil, como quatro singletos em 3,50, 3,71, 3,86 e 3,90 ppm. Os hidrogênios fenílicos (H-Ar) de todos diastereoisômeros do composto **5a** encontram-se também em reação característica hidrogênios aromáticos, na forma de multipletos entre 7,38 a 7,53 ppm. Quanto aos hidrogênios 2 (H₂) e 4 (H₄), estes aparecem em suas

regiões características de hidrogênios vinílicos para todos diastereoisômeros, os hidrogênios 4 aparecem na forma de singletos em 5,22, 5,30, 5,47 e 5,60 ppm, enquanto os hidrogênios 2 encontram-se na forma de quartetos em 5,02, 5,58, 5,64 e 5,87 ppm com uma constante de acoplamento de 1,28 Hz. Esse fenômeno observado nos hidrogênios 2 do composto **5a**, bem como em todos os compostos da série (**5a-k** e **6a,c-f**), facilita a distinção dos hidrogênios 2 e 4 (**Figura 13**), o que provavelmente é o resultado de acoplamentos dos átomos de hidrogênio 2 com átomos de flúor do grupamento trifluormetila (-CF₃).

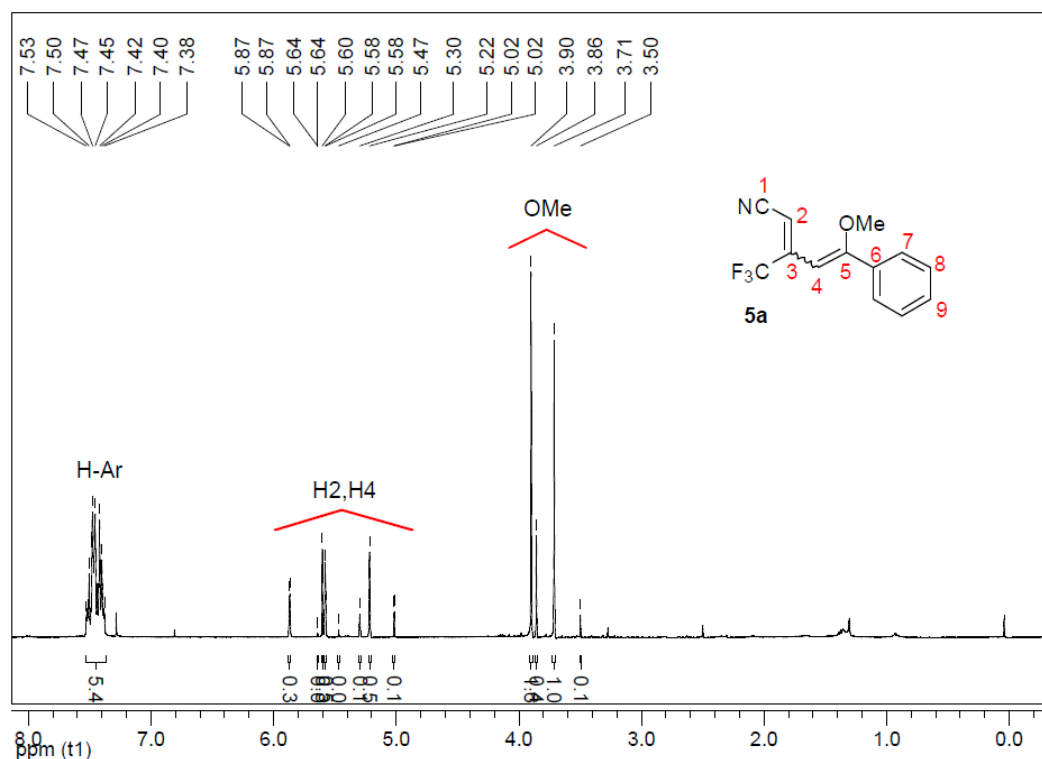


Figura 12: Espectro de RMN ¹H do composto **5a** a 400 MHz em CDCl₃.

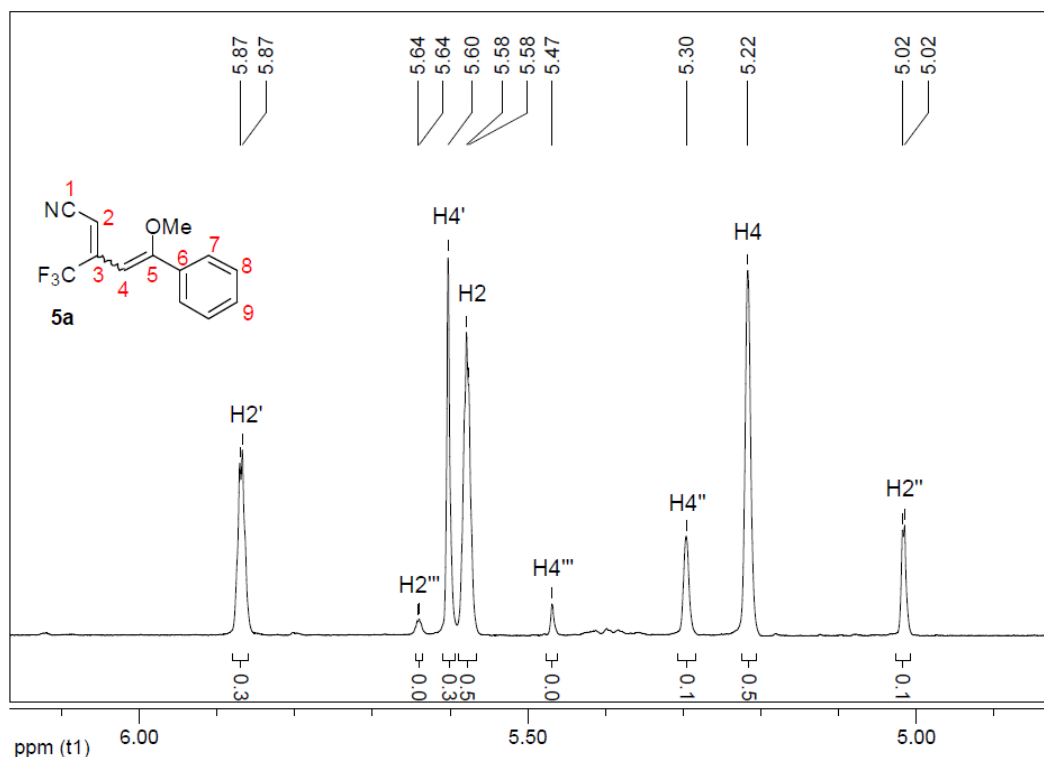


Figura 13: Ampliação do espectro de RMN ¹H do composto **5a** a 400 MHz em CDCl₃.

Também podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ¹³C (**Figura 14**), onde além da presença dos carbonos em suas regiões características, a presença de sinais quadruplicados, evidencia a síntese dos quatro diastereoisômeros do composto **5a**. Assim, observamos os quatro carbonos das metoxilas em 56,3, 56,5, 58,2 e 58,5 ppm, região característica de grupamentos alcóxidos alifáticos. Também em região características surgem os quatro carbonos do grupamento nitrila, em 114,0, 114,4, 115,2 e 115,3 ppm. Quanto aos carbonos dos quatro grupamentos fenílicos, estes encontram-se na região de 127,9 a 134,3 ppm, uma região do espectro que também é característica para grupamentos aromáticos. Observa-se nesses espectros os carbonos do grupamento CF₃ na forma de quatro quartetos de constante de acoplamento de aproximadamente 280 Hz em 121,7, 121,8, 121,9, 122,1 ppm, bem como os quatro carbonos 3, que por possuírem ligados a eles o grupamento CF₃, apresentam-se na forma de quartetos com constante de acoplamento de aproximadamente 30 Hz em 142,6, 143,6, 145,4 e 147,4 ppm, o que além de ser uma região espectral característica desses carbonos. Um fato interessante no

espectro de RMN ^{13}C desse composto, bem como de todos de sua série (**5a-k** e **6a,c-f**), é que também podemos diferenciar os carbonos 2 dos carbonos 4, ambos carbonos encontram-se nas regiões características de carbonos olefínicos entre 90 a 100 ppm, contudo, os carbonos 2 apresentam-se como quartetos de constante de acoplamento de aproximadamente 1,0 Hz e os carbonos 4 apresentam-se como quartetos com constante de acoplamento menores de aproximadamente 0,3 Hz (**Figura 15**).

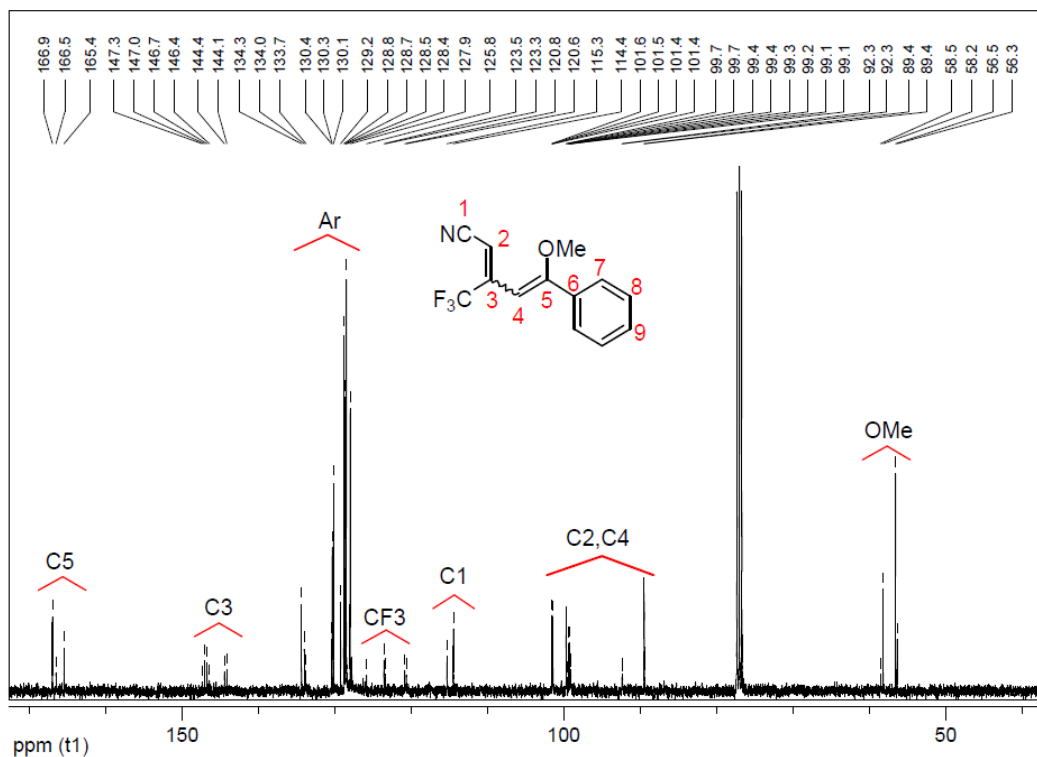


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

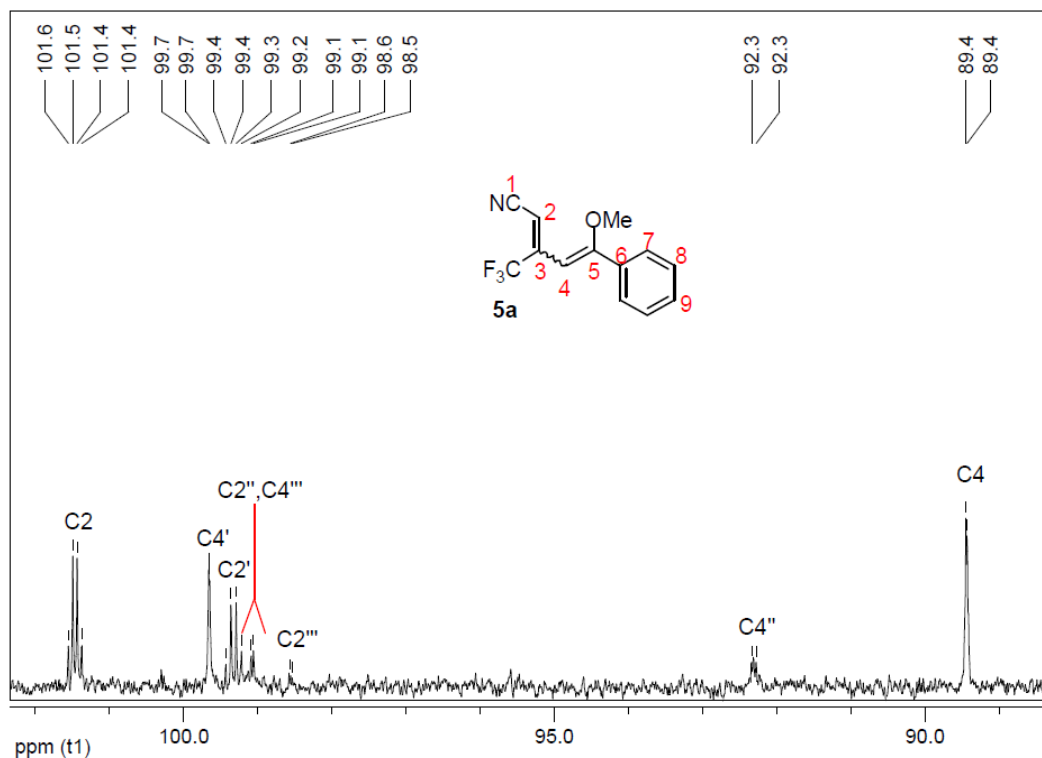


Figura 15: Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos do composto **5a** foram comprovados através do espectro de Correlação Heteronuclear - HMBC, no qual obtém-se indiretamente correlações carbono-hidrogênio a duas e três ligações ($^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$).⁹⁸ Assim, através da correlação proporcionada por esse espectro, foi possível fazer uma atribuição correta de todos hidrogênios e carbonos do composto, e principalmente dos hidrogênio 2 e 4 com seus respectivos carbonos 2 e 4 para todos os quatro diastereoisômeros desse composto, visto que os carbonos 2 apenas se correlacionam com os hidrogênio 4 e vice-versa (**Figura 16**). Assim, na **Tabela 8** observamos a correta correlação dos hidrogênios e carbonos 2 e 4, mostrando o deslocamento químico para cada diastereoisômero.

⁹⁸ Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro/RJ.

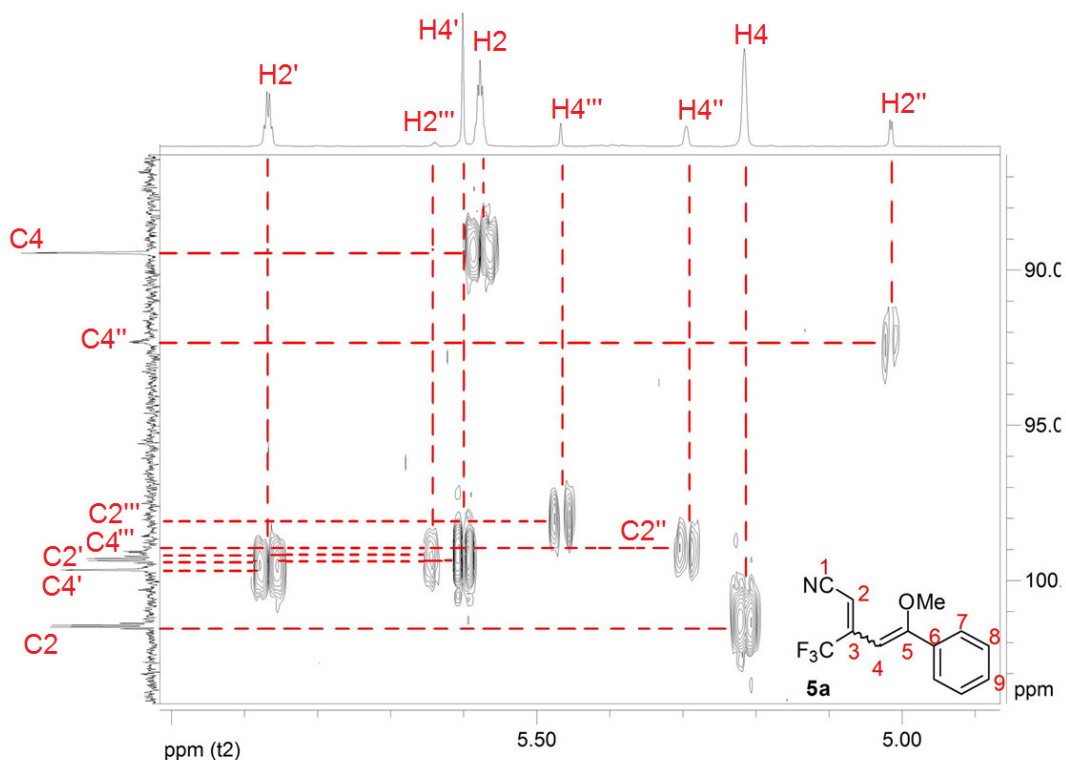
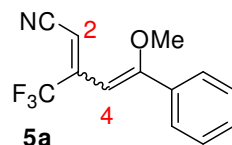


Figura 16: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Tabela 8: Atribuição correta dos Hidrogênios e Carbonos 2 e 4 do composto **5a**.



Estereoisômero	H2 (ppm)	C2 (ppm)	H4 (ppm)	C4 (ppm)
5a	5,58	101,5	5,22	89,4
5a'	5,87	99,3	5,60	99,7
5a''	5,02	99,2	5,30	92,3
5a'''	5,64	98,5	5,47	99,1

Da mesma forma que para todos os compostos dessa série (**5a-k** e **6a,c-f**), através do espectro de massas podemos comprovar a síntese dos quatro diastereoisômeros (caso existam), como exemplificado no espectro de massas do composto **5a** (**Figura 17**). Apesar dos isômeros serem detectados com tempos de retenção diferentes, ambos apresentam o mesmo padrão de fragmentações além de um íon molecular (M^+) com relação massa/carga (m/z)

de 253 com grande intensidade e um pico base (PB) correspondente a perda de um fragmento CF_3 da molécula. (**Esquema 51**).

Esquema 51:

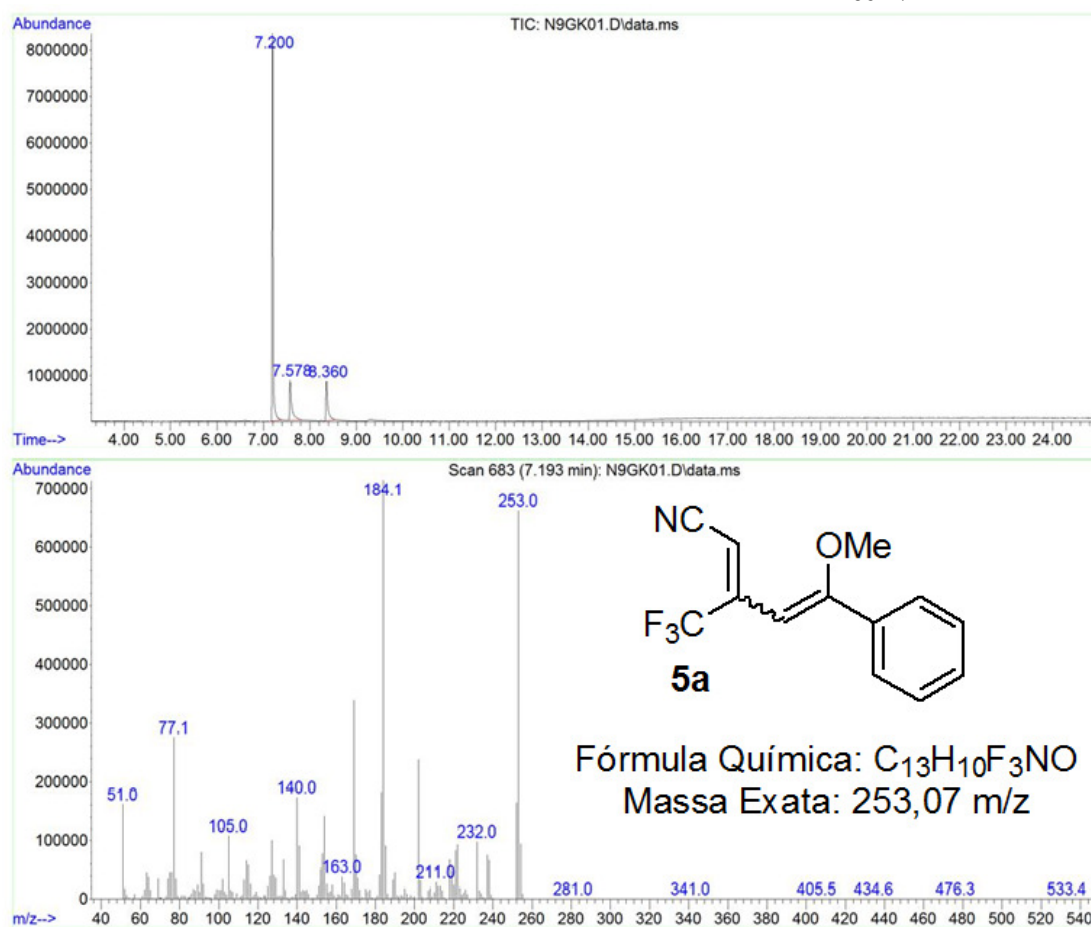
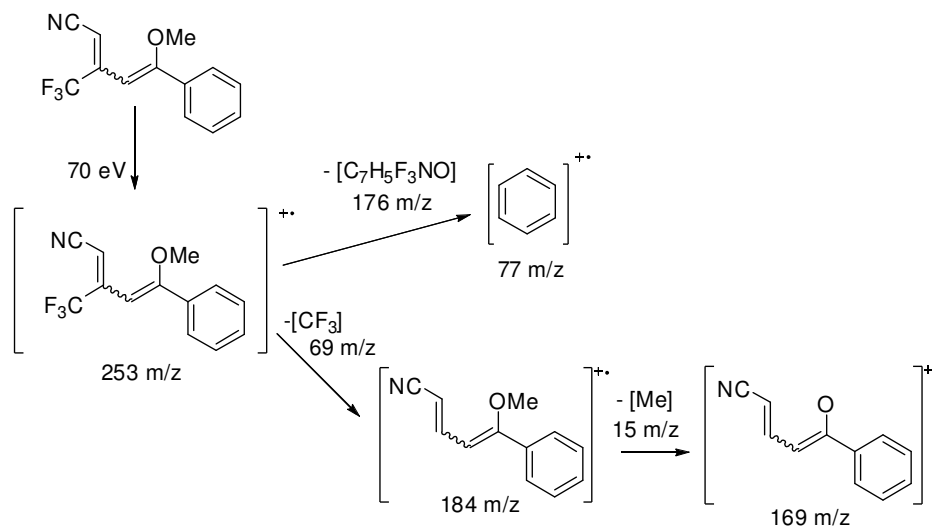


Figura 17: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5a**.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C e de massas do composto **7a** igualmente nos fornecem informações que comprovam a sua síntese, bem como ilustram como apresentam-se os espectros dos demais compostos de sua série (**7a-d,k-l**). Apesar desses compostos na sua maioria possuir quatro diastereoisômeros, a visualização de todos eles é somente evidenciada nos cromatogramas de íons totais nos espectros de massas, assim, sempre que possível será reportado todos os sinais visualizados nos espectros de RMN, contudo, caso não sejam mencionados, não significa que não foram sintetizados, mas que provavelmente sua concentração na amostra analisada foi muito pequena.

Nos espectros de RMN ^1H do composto **7a** (**Figura 18**), observamos os hidrogênios do CH_3 da etoxila do grupamento éster em seus deslocamentos químicos característicos, como um tripleto em 0,96, 1,16, 1,36 e 1,41 ppm com uma constante de acoplamento de 8,0 Hz para os três hidrogênios $\text{CH}_3\text{-C-O}$ e como quartetos em 3,61, 3,84, 4,32 e 4,40 ppm com uma constante de acoplamento de 7,2 Hz para os dois hidrogênios $\text{CH}_2\text{-O}$. Os hidrogênios do grupamento $-\text{OCH}_3$ são observados em deslocamento químico característico de 3,55, 3,57, 3,82 e 3,90 ppm na forma de singletos. Os hidrogênios fenílicos (H-Ar) de todos diastereoisômeros do composto **7a** encontram-se também em região característica hidrogênios aromáticos, na forma de um multipletos entre 7,33 a 7,42 ppm. Quanto aos hidrogênios 2 (H2) e 4 (H4), estes aparecem em suas regiões características de hidrogênios vinílicos para todos diastereoisômeros, os hidrogênios 4 aparecem na forma de singletos em 5,58, 5,81, 6,00 e 6,08 ppm, enquanto os hidrogênios 2 encontram-se na forma de dubletos em 5,30, 5,57, 5,70 e 5,78 ppm com uma constante de acoplamento de 0,4 Hz (**Figura 19**).

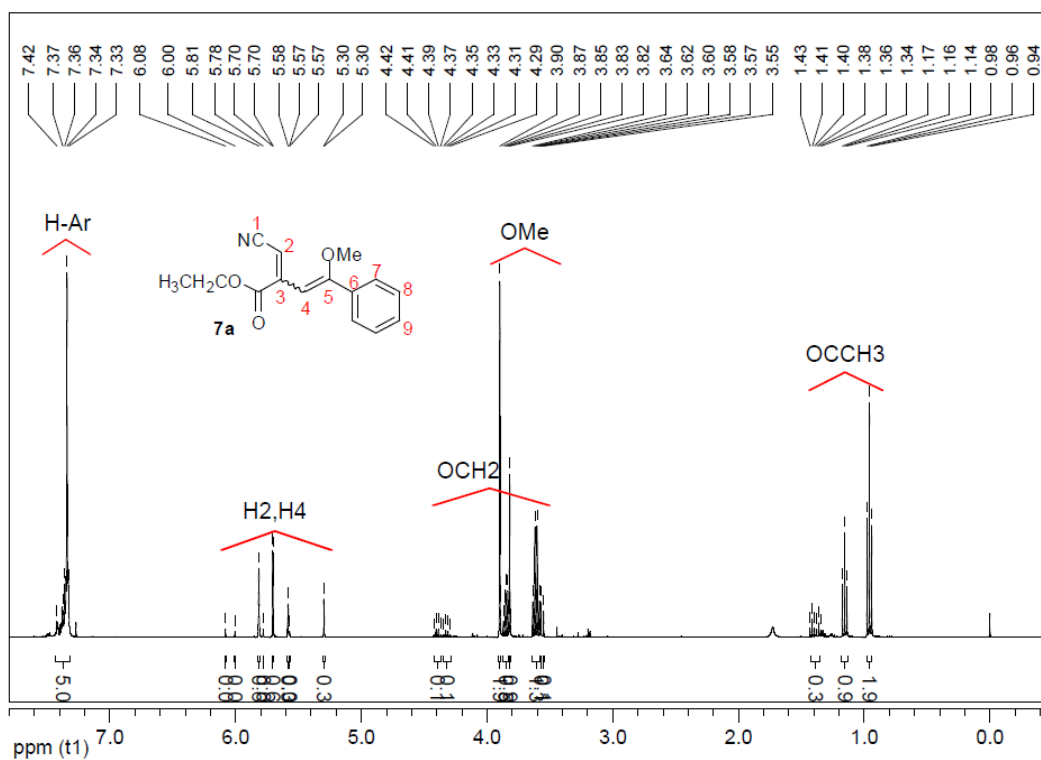


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **7a** a 400 MHz em CDCl_3 .

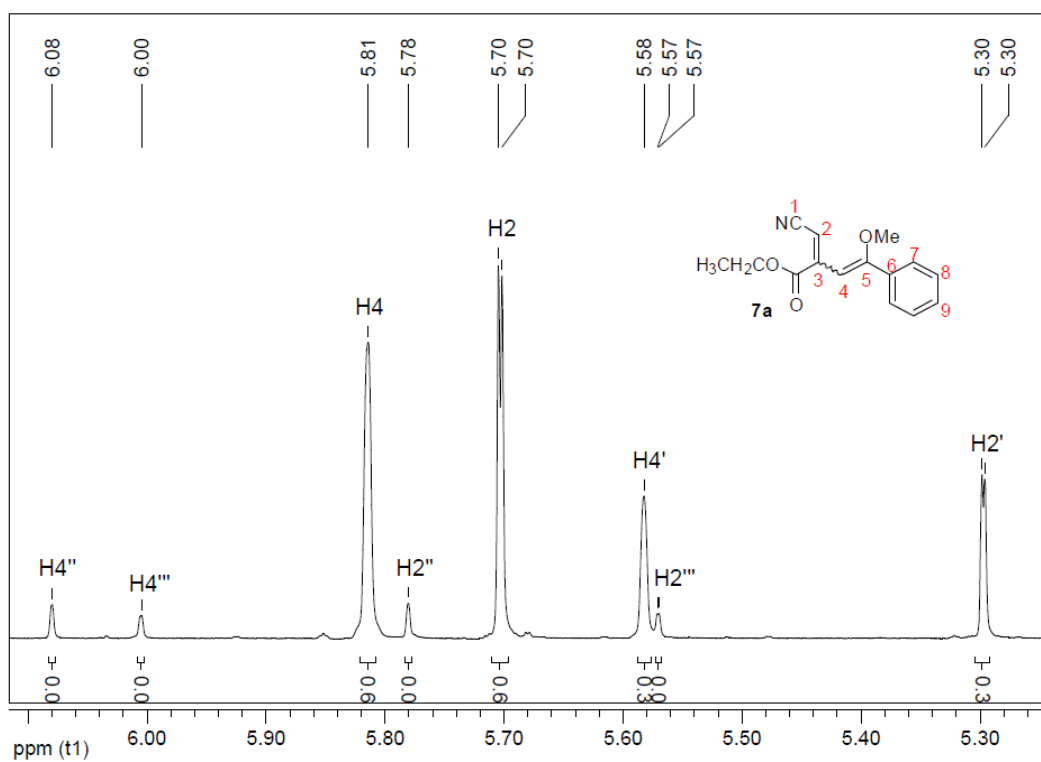


Figura 19: Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto **7a** a 400 MHz em CDCl_3 .

Igualmente podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ^{13}C (**Figura 20**), onde além da presença dos carbonos em suas regiões características, a presença de sinais quadruplicados, evidencia a síntese dos quatro diastereoisômeros do composto **7a**. Assim, observamos os carbonos $\text{CH}_3\text{-C-O}$, $\text{CH}_3\text{-O}$ e $\text{CH}_2\text{-O}$ em seus deslocamentos químicos característicos de 13,4/13,5/13,9/14,0 ppm, 55,8/56,2/56,4/58,4 ppm e 61,7/61,9/62,1/62,4 ppm, respectivamente. Também em região características surgem os quatro carbonos do grupamento nitrila, em 115,9, 116,2, 116,3 e 116,6 ppm, bem como os carbonos fenílicos em uma região espectral de 127,5 a 130,2 ppm. Observa-se nesses espectros os carbonos carbonílicos (C=O) do grupamento CO_2Et na forma de quatro singletos em 147,4, 149,6, 149,8, 150,7 ppm, bem como o carbono 3 apresenta-se na forma de quatro singletos em 133,7, 133,8, 134,6 e 135,5 ppm, o que além de ser uma região espectral característica desses carbonos, caracteriza-os como olefínicos alifáticos, assim como os carbonos 2 e 4 (**Figura 21**), que são observados em 94,8/98,4/100,4/105,9 e 94,8/96,7/98,2/98,4 ppm, respectivamente. Diferentemente, nessa classe de compostos, por não apresentarem o grupamento $-\text{CF}_3$ ligado ao carbono 3, não é possível, apenas com o espectro de RMN ^{13}C , diferenciar os carbonos 2 e 4.

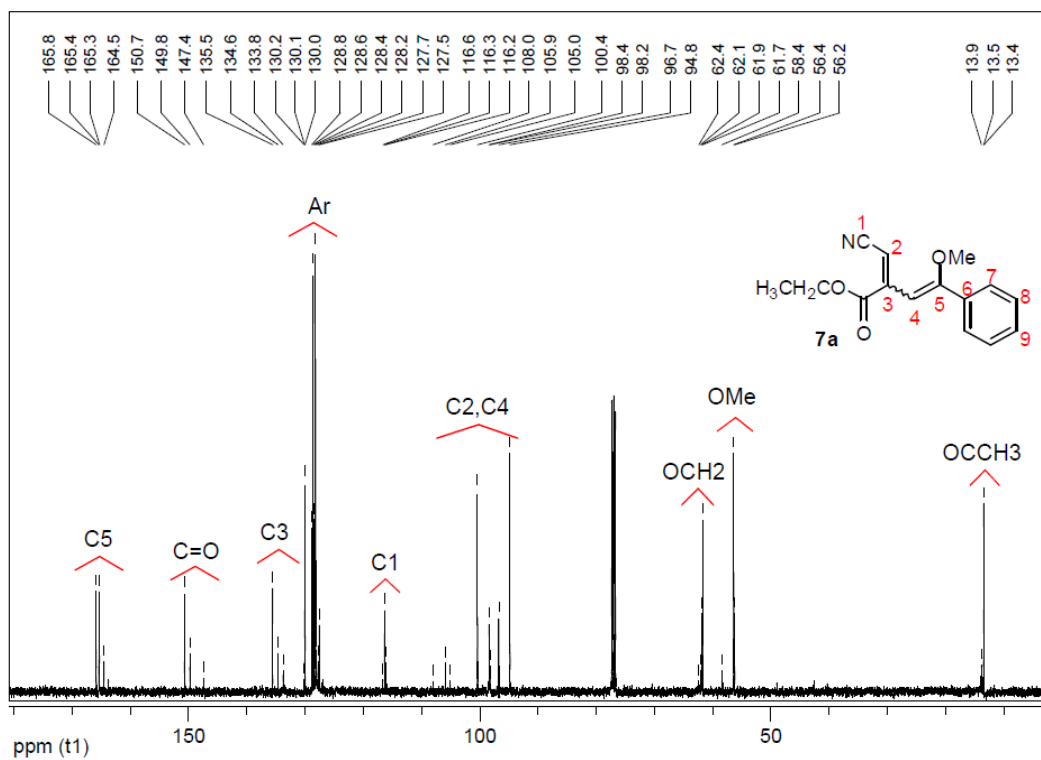


Figura 20: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** a 100 MHz em CDCl_3 .

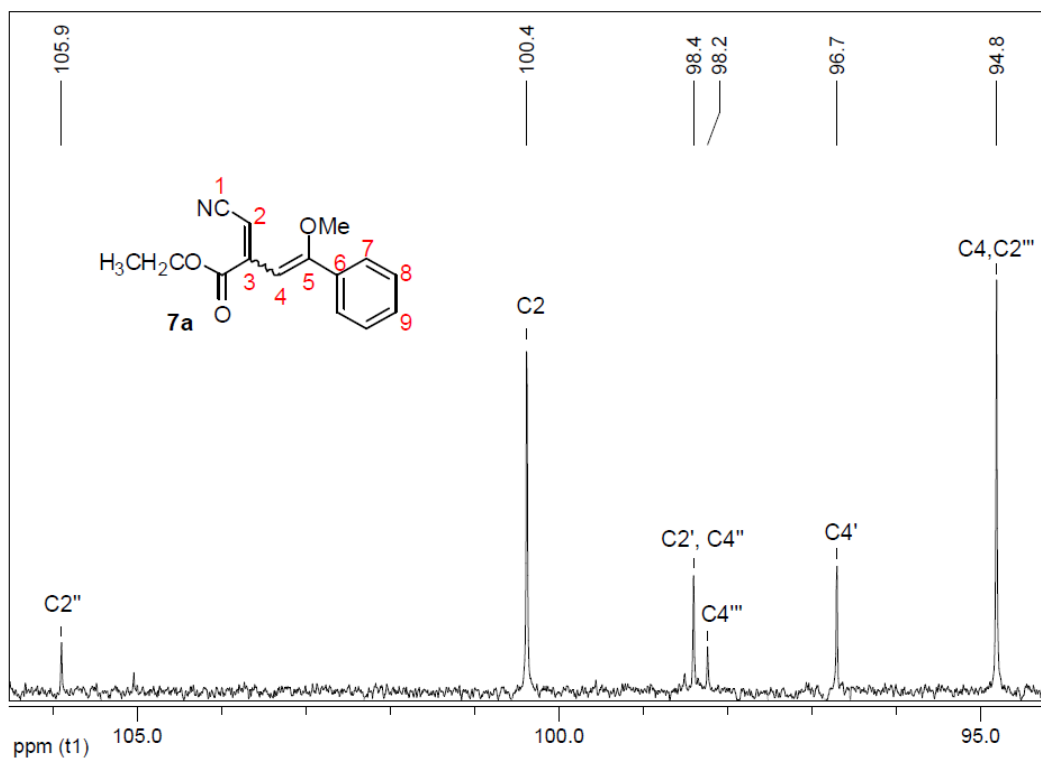


Figura 21: Ampliação do espectro de RMN ^{13}C do composto **7a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Para comprovação da atribuição correta dos hidrogênios e carbonos 2 e 4, foi realizado o experimento de RMN por HMBC para o composto **7a**.⁹⁸ Através deste experimento pode-se comprovar a aferição dos hidrogênios e carbonos 2 e 4 para cada um de seus diastereoisômeros. (**Figura 22**). Assim, na **Tabela 9** observamos a correta correlação dos hidrogênios e carbonos 2 e 4, mostrando o deslocamento químico para cada diastereoisômero.

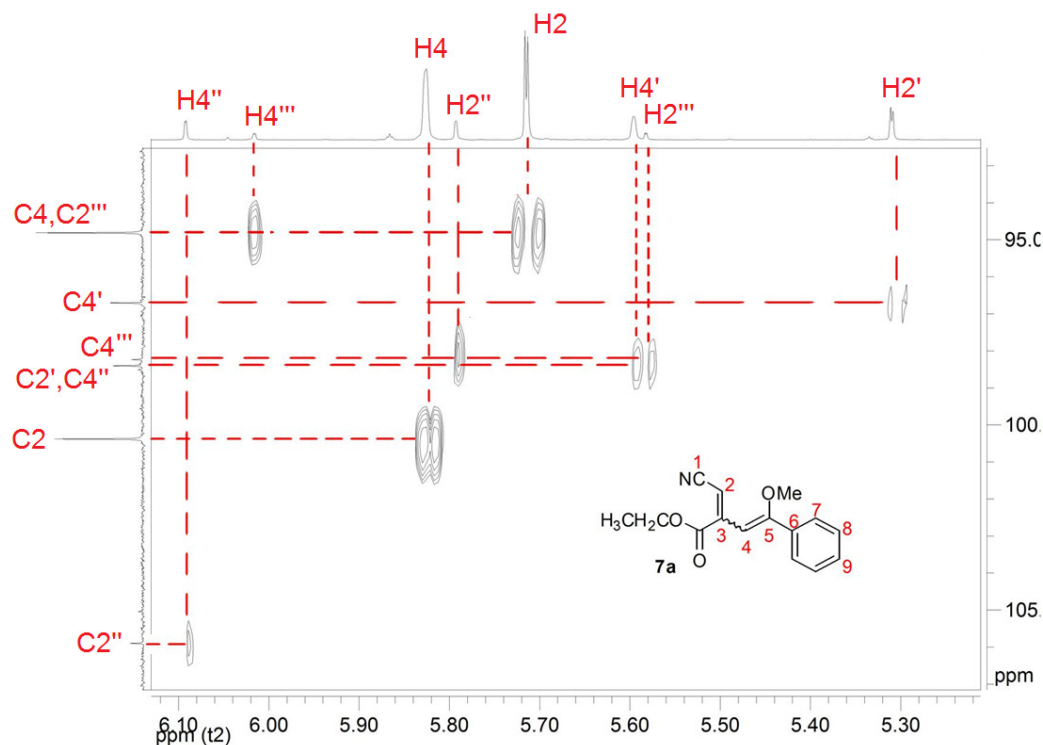
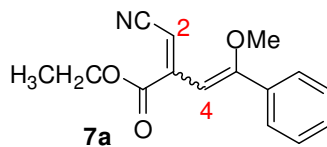


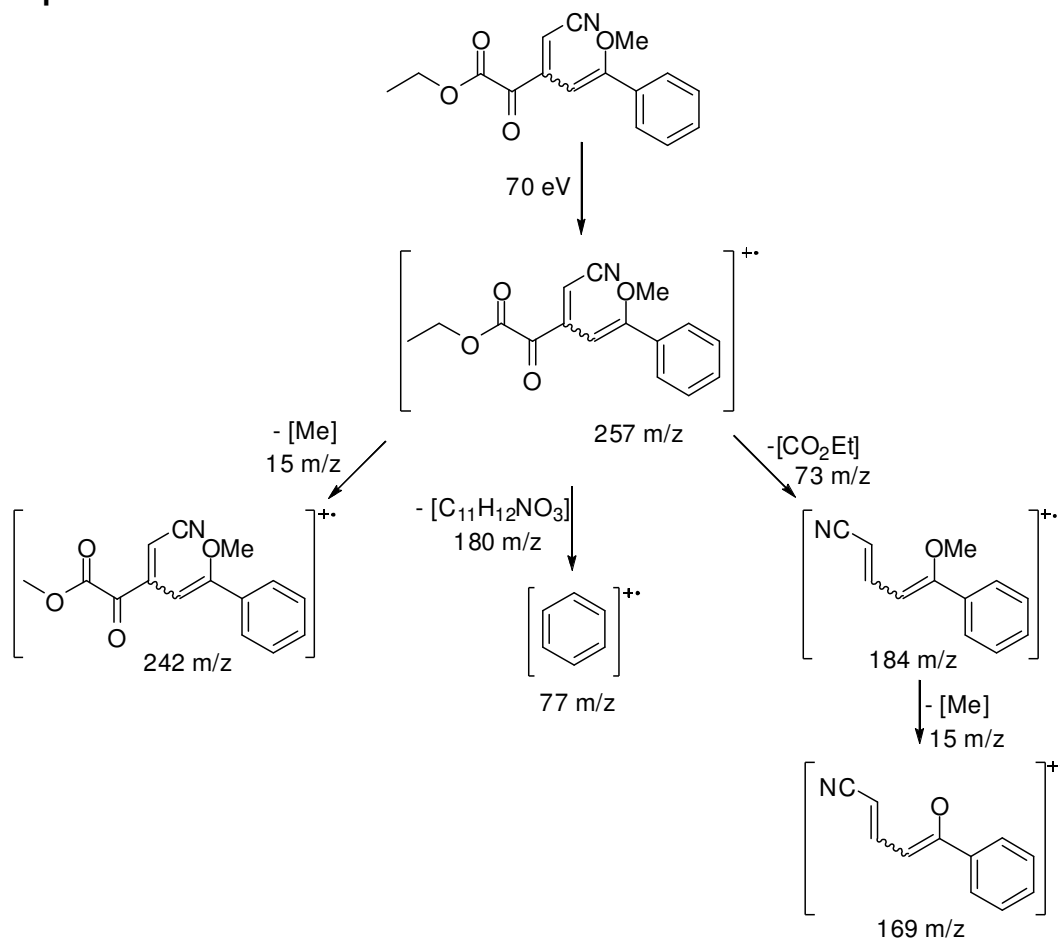
Figura 22: Ampliação na região de campo baixo do espectro de HMBC do composto **7a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Tabela 9: Atribuição correta dos Hidrogênios e Carbonos 2 e 4 do composto **7a**.



Estereoisômero	H2 (ppm)	C2 (ppm)	H4 (ppm)	C4 (ppm)
7a	5,70	100,4	5,81	94,8
7a'	5,30	98,4	5,58	96,7
7a''	5,78	105,9	6,08	98,4
7a'''	5,57	98,2	6,00	98,2

Da mesma forma que para todos os compostos dessa série (**7a-d,k-l**), através do espectro de massas podemos comprovar a síntese dos quatro diastereoisômeros (caso existam), como exemplificado no espectro de massas do composto **7a** (**Figura 23**). Apesar dos isômeros serem detectados com tempos de retenção diferentes, ambos apresentam o mesmo padrão de fragmentações, um pico base (PB) de 184 m/z, correspondente a perda do grupamento $-\text{CO}_2\text{Et}$ e um íon molecular (M^+) de 257 m/z. (**Esquema 52**).

Esquema 52:

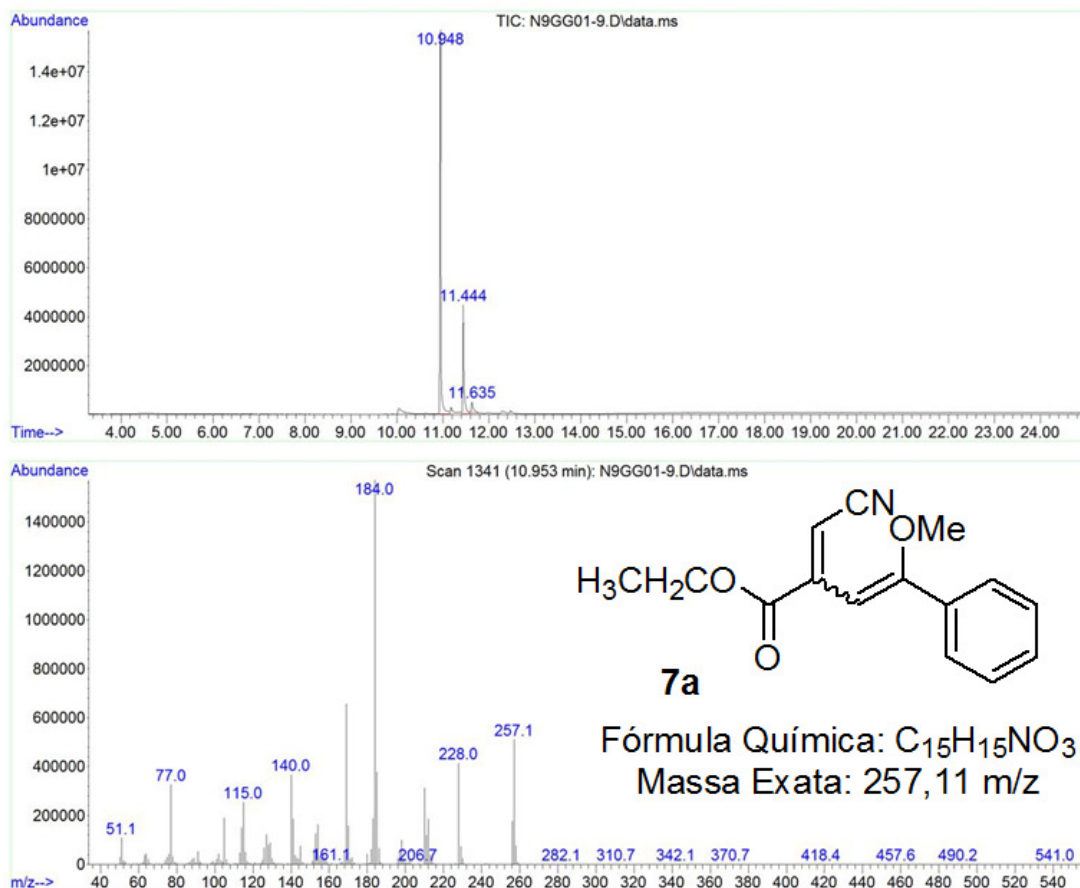


Figura 23: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7a**.

Um fato importante observado nos espectros da maioria dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**, está na proporção dos isômeros formados, onde dois isômeros são formados em quantidades desprezíveis. Dessa maneira, em virtude de serem isômeros minoritários, esses dois isômeros não estão incluídos nos dados espectrais das demais pent-2,4-dienonitrilas (**5a-k** e **6a,c-f**) e 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**) sintetizados neste trabalho (**Tabela 10**), além disso, muitas vezes esses sinais estão perdidos no ruído da linha base, ou estão sobrepostos a outros sinais, ou então, são confundidos com sinais de impurezas, fatores que dificultam uma aferição correta. Assim, somente os sinais dos dois isômeros majoritários são identificados.

3.4.3. Considerações sobre a determinação qualitativa e quantitativa dos diastereoisômeros das pent-2,4-dienonitrilas (5a-k, 6a,c-f) e dos 2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l)

Pelo fato, que na obtenção das nitrilas **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l** deste trabalho, estas serem obtidas na forma de uma mistura diastereomérica de produtos (**Figura 24**) e, principalmente, por não ser possível realizar a separação dos isômeros, foi necessário realizar um estudo de determinação qualitativa e quantitativa de cada diastereoisômero obtido nessas reações. Para isso foram utilizados alguns espectros selecionados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H) e de Ressonância Magnética Nuclear Bidimensional (RMN 2D), bem como foram realizados cálculos teóricos de minimização de energia.

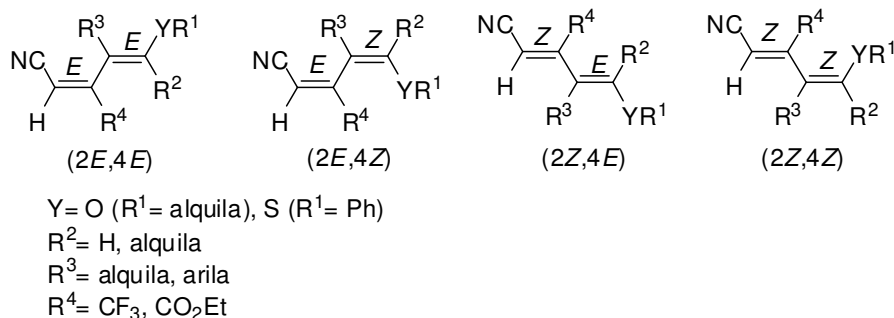


Figura 24: Representação genérica dos diastereoisômeros possíveis para as nitrilas **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

A determinação experimental qualitativa e quantitativa de cada diastereoisômeros foi realizada através do espectro do Efeito Nuclear Overhauser (NOESY) das penta-2,4-dienonitrilas **5a** e **7a**, nos quais obtêm-se as correlações espaciais hidrogênio-hidrogênio de hidrogênios relativamente próximos ($< 4 \text{ \AA}$).⁹⁹ Assim, através da correlação proporcionada por esses espectros e juntamente com a determinação da proporção existente entre os diastereoisômeros, realizada através respectivos espectros de RMN ^1H , foi possível determinar, que nas reações de obtenção das nitrilas **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**, o diastereoisômero (2E,4E) é obtido como produto majoritário e o diastereoisômero (2Z,4E) o segundo produto mais abundante nessas reações,

⁹⁹ (a) J. K. M. Sanders, B. K. Hunter *Modern NMR Spectroscopy: A Guide for Chemists*, 2^a Ed., Oxford University Press, Oxford, **1994**. (b) Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th Completely Revised Edition, John Wiley & Sons, **2005**, 430 pp.

enquanto, os demais diastereoisômeros ($2E,4Z$) e ($2Z,4Z$) são obtidos em pequenas quantidades como produtos minoritários.

Essas atribuições são evidenciadas pelas correlações do hidrogênio 2 (H2) observadas nos respectivos espectros de NOESY dos compostos **5a** e **7a**, visto que não é observada nenhuma correlação espaciais para o isômero em maior quantidade com os hidrogênios fenílicos (H-Ar), do grupamento metoxila (OMe) e com o próprio hidrogênio 4 (H4) da molécula, o que atribui a conformação *E* para a ligação dupla do carbono 2 de ambos compostos (**Figura 25** e **Figura 26**). Já ao observarmos as correlações do hidrogênio 4 (H4), vemos que o isômero que encontra-se em maior quantidade é o que apresenta a correlação do H4 com os hidrogênios do grupamento metoxila (OMe), o que atribui a conformação *E* para a ligação dupla do carbono 4 do composto majoritário em ambos compostos (**Figura 25** e **Figura 26**). Ao analisarmos as correlações para o segundo isômero mais abundante, em ambos espectros é observada uma correlação do H4 com os hidrogênios do grupamento metoxila, o que, conseqüentemente, atribui a conformação ($2Z,4E$) para esses compostos. Também, nesses espectros de NOESY, para o diastereoisômeros ($2Z,4E$) não são observadas as correlações entre o H4 com os hidrogênios fenílicos. Assim, na **Tabela 10** observamos a correta proporção entre os diastereoisômeros para cada nitrila (**5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**) obtida neste trabalho.

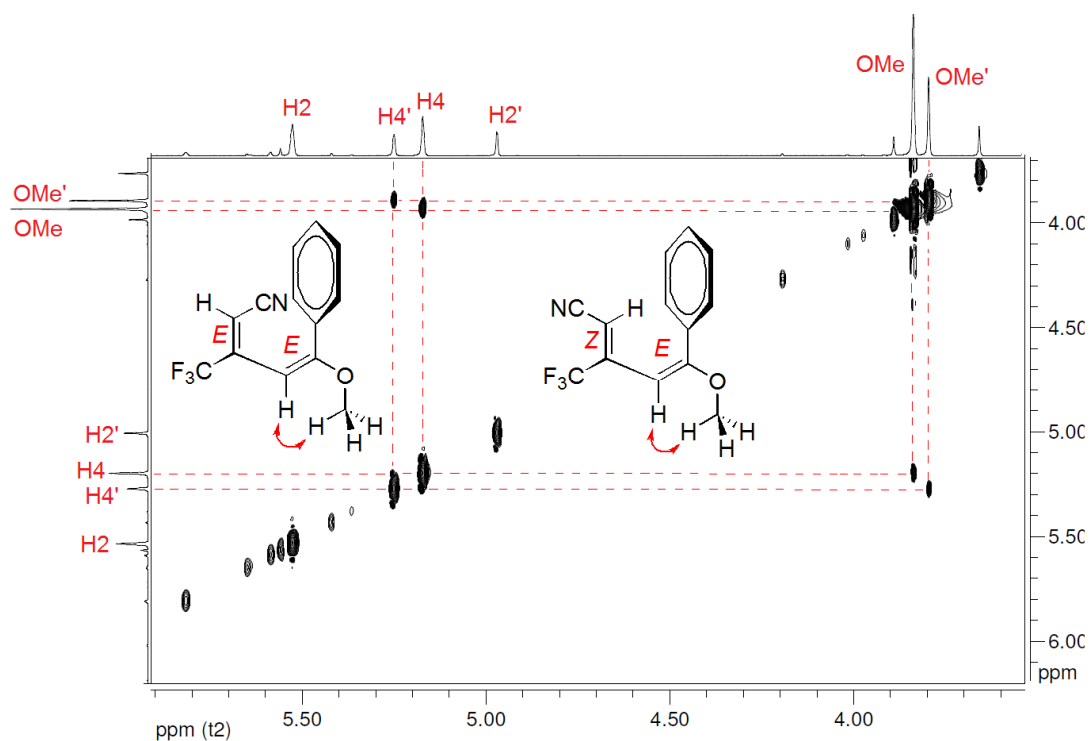


Figura 25: Ampliação do espectro de NOESY do composto **5a** a 100 MHz em CDCl₃.

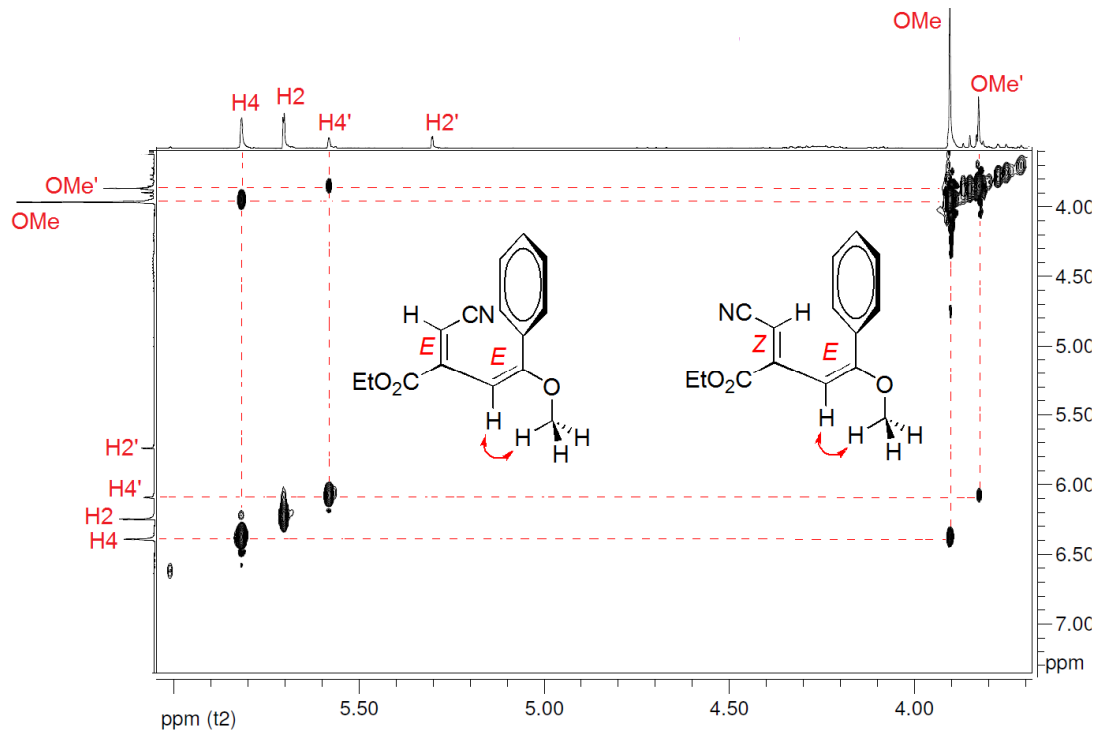
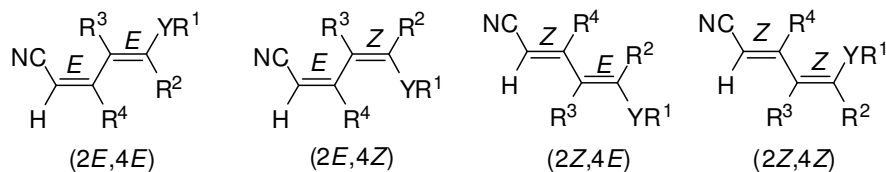


Figura 26: Ampliação do espectro de NOESY do composto **7a** a 100 MHz em CDCl₃.

Tabela 10: Proporção entre os diastereoisômeros para os compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.^a

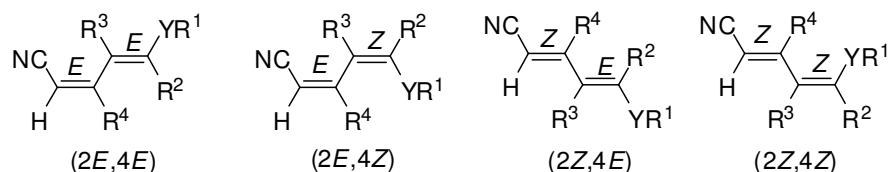
5: R⁴ = CF₃ e Y = O (R¹ = alquila) **6:** R⁴ = CF₃ e Y = S (R¹ = Ph)

7: R⁴ = CO₂Et e Y = O (R¹ = alquila)

#	R ¹	R ³	R ²	#	R ¹	R ³	R ²
a	Me	H	Ph	g	Et	Me	H
b	Me	H	4-FC ₆ H ₄	h	Me	H	Me
c	Me	H	4-BrC ₆ H ₄	i	-CH ₂ CH ₂ -		H
d	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H
e	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	k	-CH(OEt)CH ₂ CH ₂ -		H
f	Et	Br	H	l	Me	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄

Composto	(2E,4E)	(2E,4Z)	(2Z,4E)	(2Z,4Z)
5a	5	1	3	1
5b	5	2	2	1
5c	6	1	2	1
5d	5	2	2	1
5e	5	2	2	1
5f	5	-	5	-
5g	9	-	1	-
5h	7	-	3	-
5i	7	-	3	-
5j	7	-	3	-
5k	10	-	-	-
6a	5	1	3	1
6c	5	1	3	1
6d	5	2	2	1
6e	5	1	3	1
6f	5	1	4	-

^a Proporção entre os diastereoisômeros determinada através dos respectivos espectros de RMN ¹H.

Tabela 10: Proporção entre os diastereoisômeros para os compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.^a (Continuação)

5: R⁴ = CF₃ e Y = O (R¹ = alquila) **6:** R⁴ = CF₃ e Y = S (R¹ = Ph)

7: R⁴ = CO₂Et e Y = O (R¹ = alquila)

#	R ¹	R ³	R ²	#	R ¹	R ³	R ²
a	Me	H	Ph	g	Et	Me	H
b	Me	H	4-FC ₆ H ₄	h	Me	H	Me
c	Me	H	4-BrC ₆ H ₄	i	-CH ₂ CH ₂ -		H
d	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	j	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H
e	Me	H	4-MeOC ₆ H ₄	k	-CH(OEt)CH ₂ CH ₂ -		H
f	Et	Br	H	l	Me	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄

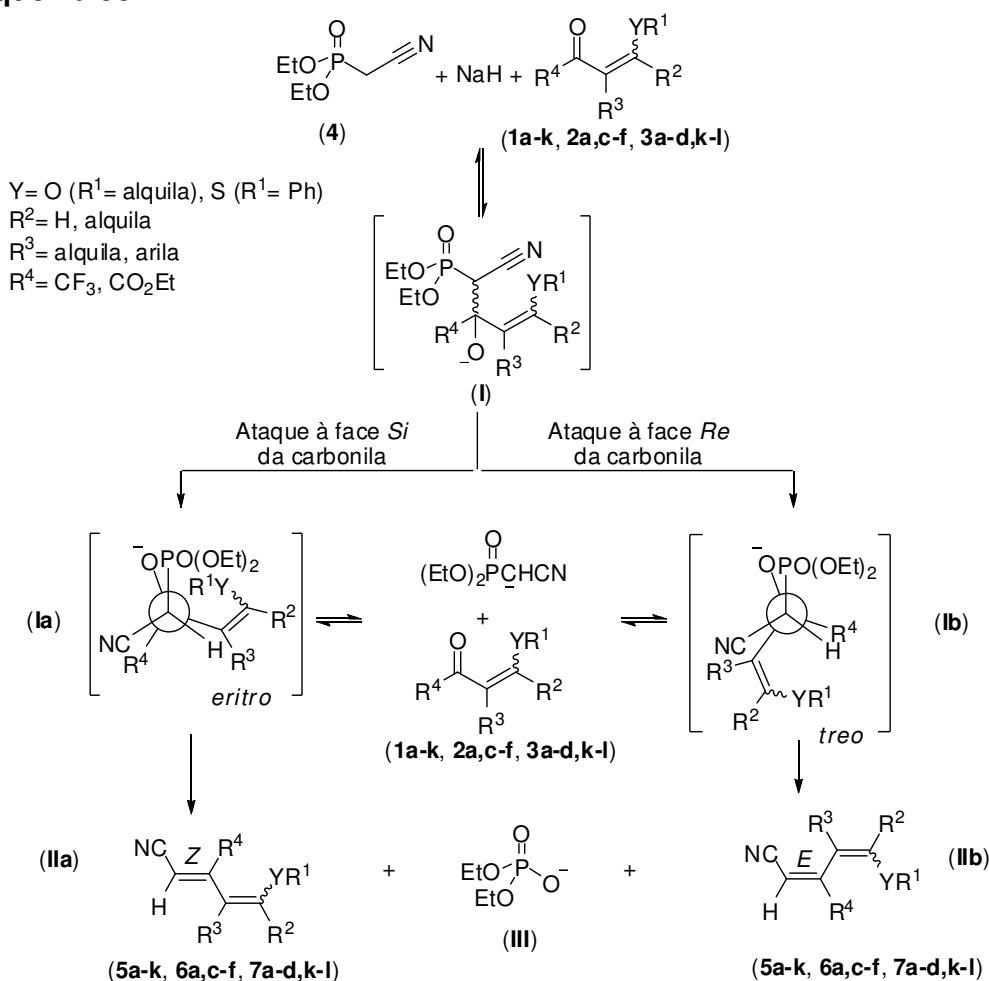
Composto	(2E,4E)	(2E,4Z)	(2Z,4E)	(2Z,4Z)
7a	5	1	3	1
7b	9	-	1	-
7c	6	1	3	-
7d	4	1	4	1
7k	9	-	1	-
7l	4	2	3	1

^a Proporção entre os diastereoisômeros determinada através dos respectivos espectros de RMN ¹H.

Visando reforçar a estereoquímica encontrada experimentalmente nas reações de obtenção das nitrilas **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l** foi realizado cálculos teóricos de minimização de energia para os intermediários eclipsados **la** e **lb** dos compostos **5a**, **5j**, **6a** e **7a** (**Esquema 53**), pois é relatado na literatura que o impedimento estérico desses intermediários eclipsados é um dos principais fatores que determinam a estereoquímica das reações de HWE.⁵⁶ Todos os cálculos teóricos para os intermediários dos compostos **5a**, **5j**, **6a** e **7a** foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09 (Revision A.1).¹⁰⁰ Cálculos

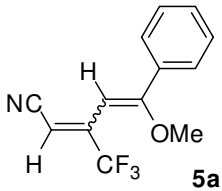
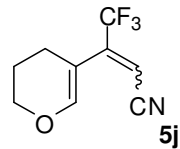
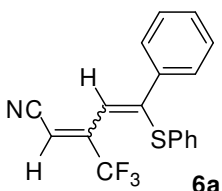
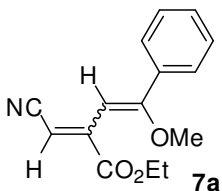
¹⁰⁰ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R. Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers,

baseados na teoria do funcional de densidade (DFT) foram realizados com o intuito de determinar qual o intermediário mais estável que leve a formação do produto identificado através de RMN. As geometrias dos intermediários foram totalmente otimizadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ. Para verificar se as geometrias estavam em mínimos na energia potencial foram realizados cálculos de frequências harmônicas, como nenhuma geometria apresentou frequências imaginárias, comprovou-se que as estruturas encontram-se em mínimos na energia potencial. Os dados de energia para os intermediários estão sumarizados na **Tabela 11**.

Esquema 53:

E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.

Tabela 11: Valores mínimos de energia calculados para os intermediários eclipsados das nitrilas **5a**, **5j**, **6a** e **7a**.

Composto	Diastereoisômero	ΔE (kcal.mol ⁻¹)	Diastereoisômero
 5a	Eritro E	0,47	(2Z,4E)
	Eritro Z	1,17	(2Z,4Z)
	Tréo E	2,82	(2E,4E)
	Tréo Z	0,00	(2E,4Z)
 5j	Eritro	4,91	(2Z,4E)
	Tréo	0,00	(2E,4E)
 6a	Eritro E	1,92	(2Z,4E)
	Eritro Z	0,32	(2Z,4Z)
	Tréo E	0,89	(2E,4E)
	Tréo Z	0,00	(2E,4Z)
 7a	Eritro E	3,55	(2Z,4E)
	Eritro Z	2,33	(2Z,4Z)
	Tréo E	1,81	(2E,4E)
	Tréo Z	0,00	(2E,4Z)

Assim, na comparação dos resultados experimentais com os cálculos teóricos, observamos que há uma divergência quanto à conformação da ligação dupla do carbono 4, a qual segundo cálculos apresenta ser o produto cinético de menor impedimento estérico e, conseqüentemente, deveríamos ter experimentalmente a formação majoritária do produto com conformação (2E,4Z) e não (2E,4E) como é observado. Esse resultado pode ser explicado ao observarmos o espectro de NOESY da enona **1a** (**Figura 27**) juntamente com os valores de energia calculados para os isômeros E e Z das enonas **1a**, **2a** e **3a** (**Tabela 12**), onde tanto a parte experimental quanto a dos cálculos é observado que a enona mais estável é aquela com a conformação E. Assim, é de se esperar que nas reações de olefinação deste trabalho, por termos uma maior população de moléculas de enonas com configuração E, obtermos compostos com a conformação (2E,4E) como produtos majoritários.

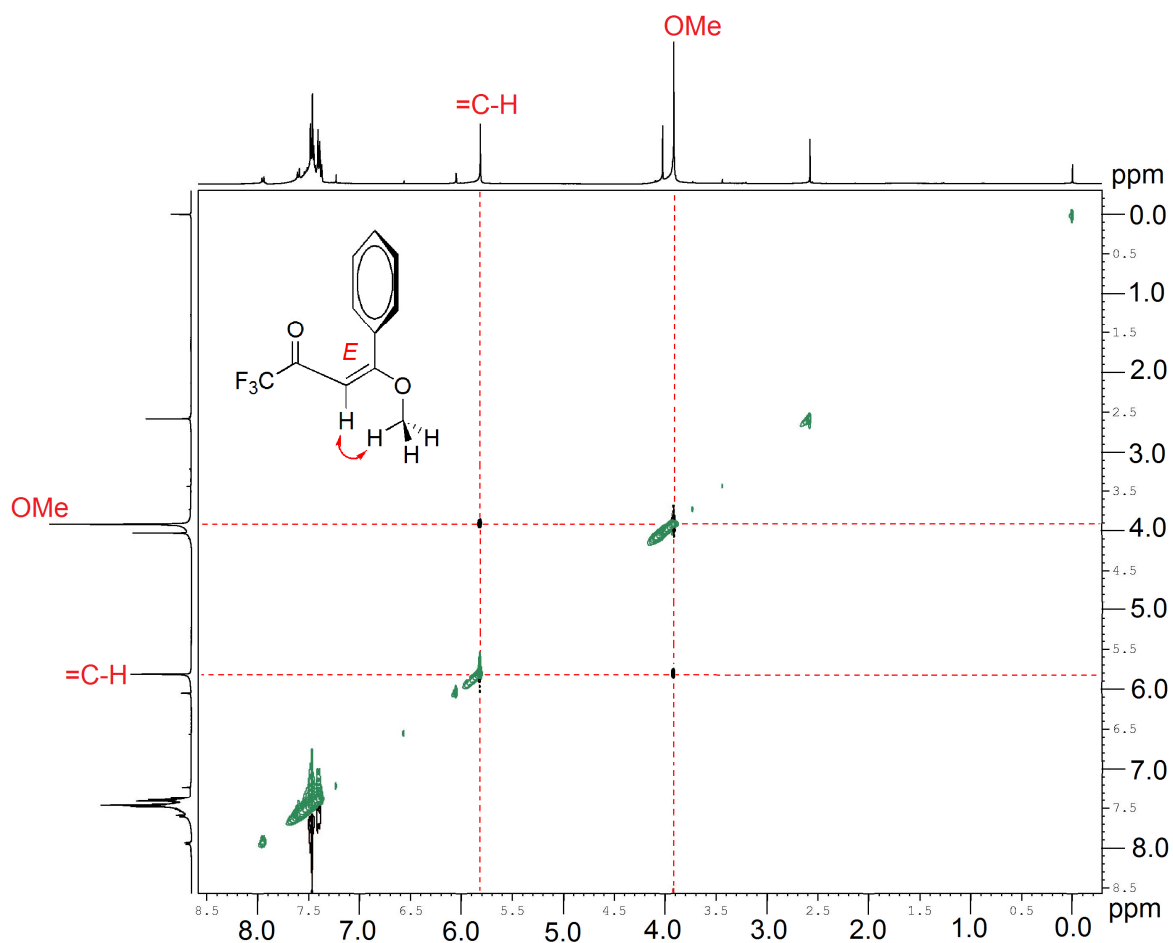
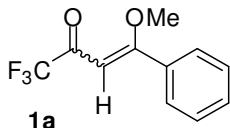
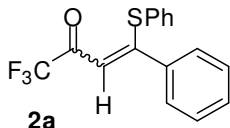
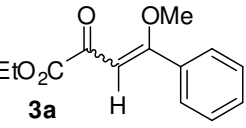


Figura 27: Espectro de NOESY do composto **1a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Tabela 12: Valores mínimos de energia calculados para as enonas **1a**, **2a** e **3a**.

Composto	Isômero	ΔE (kcal.mol^{-1})
 1a	<i>E</i>	0,00
	<i>Z</i>	0,05
 2a	<i>E</i>	2,63
	<i>Z</i>	0,00
 3a	<i>E</i>	0,00
	<i>Z</i>	0,39

Após se estabelecer qual são os produtos majoritários e a proporção entre os estereoisômeros das nitrilas **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**, também foram realizados cálculos teóricos de minimização de energia para determinar qual a conformação torcional mais estável para cada diastereoisômero. Para ilustrar como apresentaram-se as conformações torcionais mais estáveis das penta-2,4-dienonitrilas obtidas neste trabalho foram selecionadas as imagens dos confôrmeros dos compostos **5a** (**Figura 28**), **5j** (**Figura 29**), **6a** (**Figura 30**) e **7a** (**Figura 31**).

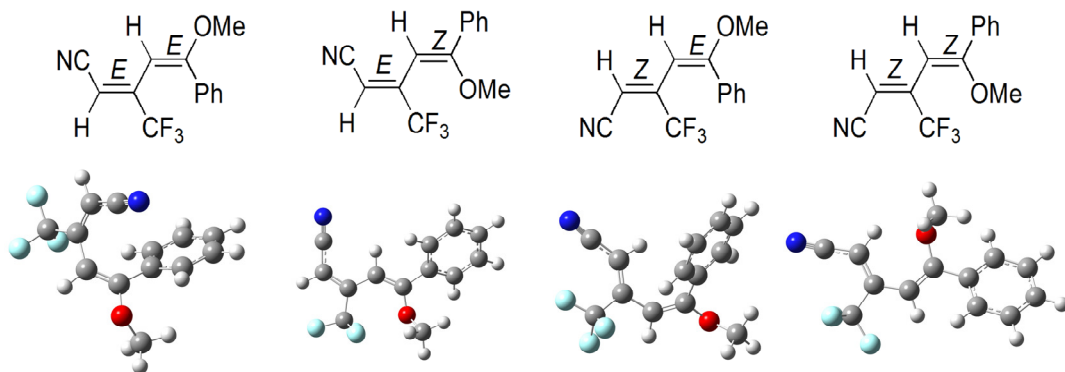


Figura 28: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto **5a**.

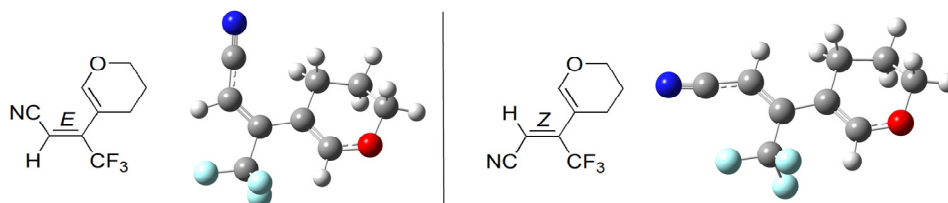


Figura 29: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto **5j**.

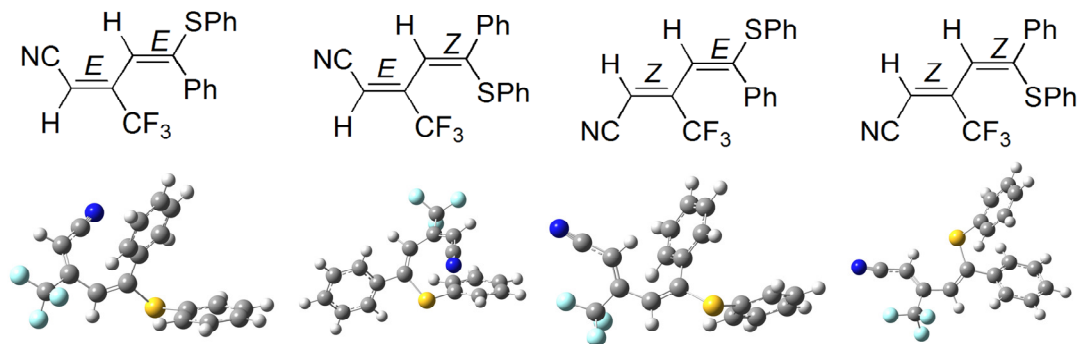


Figura 30: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto **6a**.

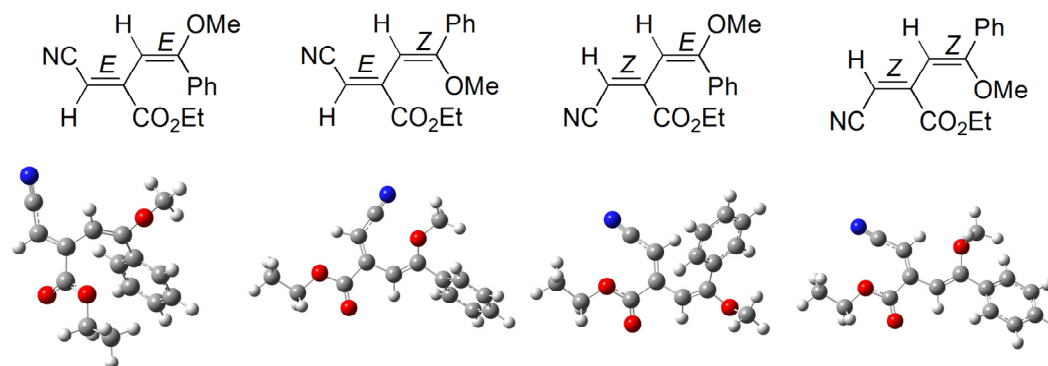


Figura 31: Conformação química mais estável para os diastereoisômeros do composto **7a**.

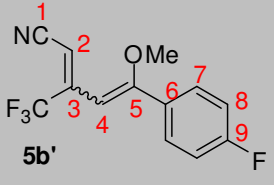
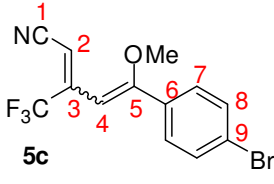
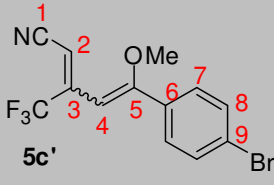
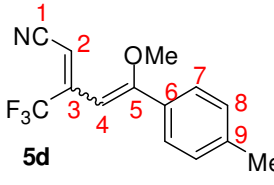
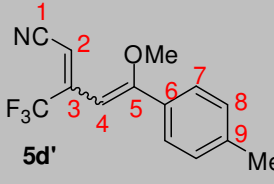
Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 5a	7,38-7,53 (<i>m</i> , 5H, H-Ar); 5,58 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,18 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,90 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^a	166,9 (<i>s</i> , C5); 146,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 130,1 (<i>s</i> , C6); 128,8 (<i>s</i> , C8); 128,5 (<i>s</i> , C9); 128,4 (<i>s</i> , C7); 121,3 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 114,4 (<i>s</i> , C1); 101,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 89,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 56,5 (<i>s</i> , OMe). ^a
 5a'	7,38-7,44 (<i>m</i> , 5H, H-Ar); 5,87 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,60 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,71 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^a	165,4 (<i>s</i> , C5); 144,3 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 130,3 (<i>s</i> , C6); 129,2 (<i>s</i> , C9); 128,7 (<i>s</i> , C8); 127,9 (<i>s</i> , C7); 121,2 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 115,3 (<i>s</i> , C1); 99,7 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 99,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 58,2 (<i>s</i> , OMe). ^a
 5b	7,40-7,47 (<i>m</i> , 2H, H7); 7,03-7,18 (<i>m</i> , 2H, H8); 5,58 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,18 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,88 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	165,8 (<i>s</i> , C5); 160,0 (<i>d</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, C9); 146,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 40,0$ Hz, C3); 130,8 (<i>d</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C7); 127,6 (<i>s</i> , C6); 121,2 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 115,6 (<i>d</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C8); 114,1 (<i>s</i> , C1); 101,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 89,5 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 56,6 (<i>s</i> , OMe). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO-*d*₆.

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

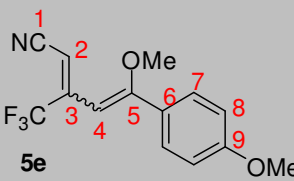
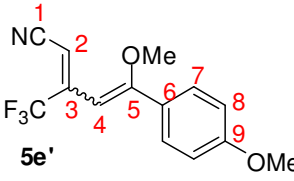
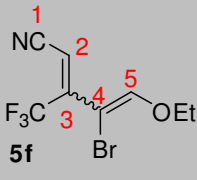
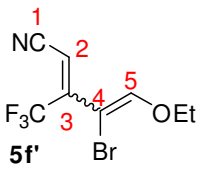
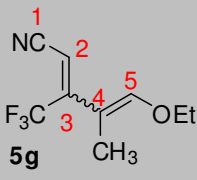
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 5b'	7,40-7,47 (<i>m</i> , 2H, H7); 7,03-7,18 (<i>m</i> , 2H, H8); 5,86 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,56 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,67 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	165,3 (<i>s</i> , C5); 163,8 (<i>d</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, C9); 145,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 40,0$ Hz, C3); 130,0 (<i>d</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C7); 128,7 (<i>s</i> , C6); 121,1 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 116,3 (<i>d</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C8); 113,9 (<i>s</i> , C1); 99,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 93,2 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 55,3 (<i>s</i> , OMe). ^a
 5c	7,50-7,61 (<i>m</i> , 2H, H7); 7,27-7,39 (<i>m</i> , 2H, H8); 5,59 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,19 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,87 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	165,7 (<i>s</i> , C5); 146,6 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 132,2 (<i>s</i> , C6); 131,8 (<i>s</i> , C8); 130,3 (<i>s</i> , C7); 129,2 (<i>s</i> , C9); 127,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, CF ₃); 114,5 (<i>s</i> , C1); 101,8 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 89,7 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 56,7 (<i>s</i> , OMe). ^b
 5c'	7,50-7,61 (<i>m</i> , 2H, H7); 7,27-7,39 (<i>m</i> , 2H, H8); 5,62 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,44 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,68 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	165,6 (<i>s</i> , C5); 142,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 132,5 (<i>s</i> , C6); 131,8 (<i>s</i> , C8); 130,3 (<i>s</i> , C7); 129,4 (<i>s</i> , C9); 127,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, CF ₃); 115,2 (<i>s</i> , C1); 100,8 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 96,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 58,8 (<i>s</i> , OMe). ^b
 5d	7,19-7,40 (<i>m</i> , 4H, H7 e H8); 5,55 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,17 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,88 (<i>s</i> , 3H, OMe); 2,38 (<i>s</i> , 3H, Me). ^a	167,1 (<i>s</i> , C5); 147,0 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 140,3 (<i>s</i> , C9); 129,2 (<i>s</i> , C8); 128,6 (<i>s</i> , C7); 127,7 (<i>s</i> , C6); 121,3 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, CF ₃); 114,6 (<i>s</i> , C1); 101,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 89,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 56,5 (<i>s</i> , OMe); 21,3 (<i>s</i> , Me). ^a
 5d'	7,19-7,40 (<i>m</i> , 4H, H7 e H8); 5,44 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,25 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 3,83 (<i>s</i> , 3H, OMe); 2,43 (<i>s</i> , 3H, Me). ^a	167,2 (<i>s</i> , C5); 143,2 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 140,8 (<i>s</i> , C9); 129,3 (<i>s</i> , C8); 128,4 (<i>s</i> , C7); 127,9 (<i>s</i> , C6); 121,2 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 285$ Hz, CF ₃); 115,4 (<i>s</i> , C1); 99,8 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 98,8 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 58,5 (<i>s</i> , OMe); 21,3 (<i>s</i> , Me). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

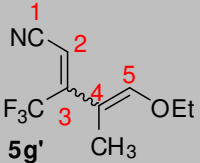
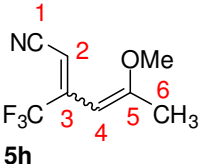
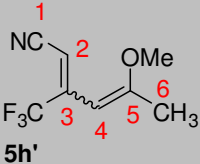
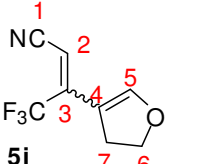
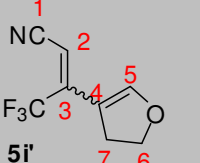
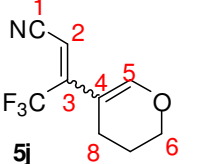
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 5e	7,32-7,46 (<i>m</i> , 4H, H7); 6,89-6,87 (<i>m</i> , 4H, H8); 5,55 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,18 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,87 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,83 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^a	167,2 (<i>s</i> , C9); 161,4 (<i>s</i> , C5); 147,6 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 130,6 (<i>s</i> , C7); 126,9 (<i>s</i> , C6); 122,6 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 114,9 (<i>s</i> , C1); 114,2 (<i>s</i> , C8); 100,0 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 89,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 56,8 (<i>s</i> , OMe); 55,5 (<i>s</i> , Me). ^a
 5e'	7,32-7,46 (<i>m</i> , 4H, H7); 6,89-6,87 (<i>m</i> , 4H, H8); 5,81 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 5,58 (<i>s</i> , 1H, H4); 3,85 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,70 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^a	166,8 (<i>s</i> , C9); 161,5 (<i>s</i> , C5); 147,4 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 130,4 (<i>s</i> , C7); 126,5 (<i>s</i> , C6); 122,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 115,0 (<i>s</i> , C1); 114,4 (<i>s</i> , C8); 99,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 98,7 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 56,6 (<i>s</i> , OMe); 55,6 (<i>s</i> , Me). ^a
 5f	7,24 (<i>d</i> , 1H, 0,4 Hz, H5); 6,16 (<i>s</i> , 1H, H2); 4,21 (<i>qua</i> , 2H, 7,2 Hz, OCH ₂); 1,90 (<i>s</i> , 3H, Me), 1,40 (<i>t</i> , 3H, 7,2 Hz, OCCH ₃). ^b	153,9 (<i>q</i> , 4,0 Hz, C5); 145,5 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 121,1 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 114,2 (<i>s</i> , C1); 103,3 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C2); 100,5 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 71,7 (<i>s</i> , OCH ₂); 15,4 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^b
 5f'	7,08 (<i>s</i> , 1H, H5); 5,94 (<i>d</i> , 1H, 1,4 Hz, H2); 4,21 (<i>qua</i> , 2H, 7,2 Hz, OCH ₂); 1,90 (<i>s</i> , 3H, Me), 1,40 (<i>t</i> , 3H, 7,2 Hz, OCCH ₃). ^b	152,7 (<i>s</i> , C5); 143,1 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 120,4 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 114,2 (<i>s</i> , C1); 95,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 86,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 6,5$ Hz, C2); 70,9 (<i>s</i> , OCH ₂); 15,3 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^b
 5g	6,84 (<i>s</i> , 1H, H5); 5,41 (<i>s</i> , 1H, H2); 4,05 (<i>qua</i> , 2H, 7,2 Hz, OCH ₂); 1,78 (<i>s</i> , 3H, Me), 1,33 (<i>t</i> , 3H, 7,2 Hz, OCCH ₃). ^a	153,2 (<i>q</i> , 1H, 4,0 Hz, C5); 147,6 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 121,6 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 114,9 (<i>s</i> , C1); 108,1 (<i>s</i> , C4); 93,5 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C2); 70,1 (<i>s</i> , OCH ₂); 15,2 (<i>s</i> , OCCH ₃); 10,9 (<i>s</i> , Me). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO-*d*₆.

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

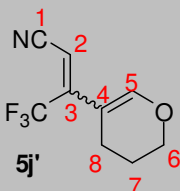
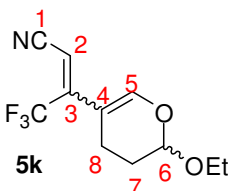
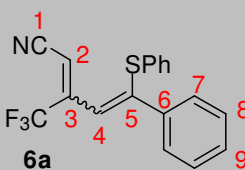
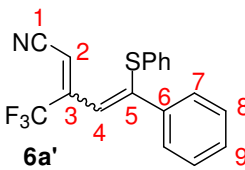
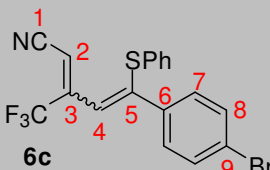
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n $^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 5g'	6,77 (s, 1H, H5); 5,67 (s, 1H, H2); 4,05 (<i>qua</i> , 2H, 7,2 Hz, OCH ₂); 1,90 (s, 3H, Me), 1,33 (t, 3H, 7,2 Hz, OCCH ₃). ^a	152,3 (s, C5); 147,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 115,8 (s, C1); 106,2 (s, C4); 96,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C2); 69,6 (s, OCH ₂); 16,0 (s, OCCH ₃); 11,3 (s, Me). ^a
 5h	5,44 (s, 1H, H4); 5,10 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 3,67 (s, 3H, OMe); 2,07 (s, 3H, Me). ^b	165,9 (s, C5); 146,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 112,3 (s, C1); 96,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C2); 91,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C4); 55,3 (s, OMe); 19,0 (s, Me). ^a
 5h'	5,84 (s, 1H, H4); 5,08 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 3,69 (s, 3H, OMe); 1,99 (s, 3H, Me). ^b	165,8 (s, C5); 147,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 112,4 (s, C1); 99,8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C2); 89,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz, C4); 55,4 (s, OMe); 19,1 (s, Me). ^a
 5i	7,13 (<i>d</i> , 1H, 2,0 Hz, H5); 5,52 (s, 1H, H2); 4,61 (<i>t</i> , 2H, 9,6 Hz, H6); 3,31 (<i>t</i> , 2H, 9,6 Hz, H7). ^a	154,9 (q, 4,0 Hz, C5); 141,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 121,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 116,0 (s, C1); 109,1 (s, C2); 91,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 7,0$ Hz, C4); 72,4 (C6); 29,3 (C7). ^a
 5i'	7,07 (<i>d</i> , 1H, 2,0 Hz, H5); 5,13 (s, 1H, H2); 4,58 (<i>t</i> , 2H, 9,6 Hz, H6); 2,80 (<i>t</i> , 2H, 9,6 Hz, H7). ^a	153,2 (q, 4,0 Hz, C5); 142,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 114,6 (s, C1); 110,1 (s, C2); 92,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 7,0$ Hz, C4); 72,3 (C6); 29,4 (C7). ^a
 5j	7,07 (s, 1H, H5); 5,67 (<i>qua</i> , 1H, $^3J_{\text{C-F}} = 2,0$ Hz, H2); 4,10 (<i>t</i> , 2H, 5,2 Hz, H6); 2,42 (<i>t</i> , 2H, 6,4 Hz, H8); 1,97 (<i>qui</i> , 2H, 6,0 Hz, H7). ^b	150,8 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1,0$ Hz, C5); 148,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 121,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 115,8 (s, C1); 105,9 (s, C2); 96,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 7,0$ Hz, C4); 66,2 (C6); 21,7 (C8); 21,2 (C7). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO-*d*₆.

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

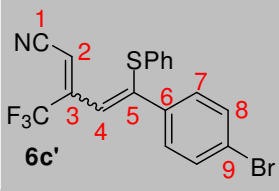
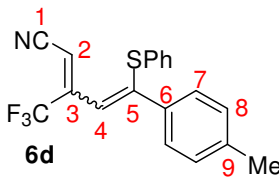
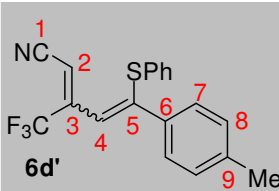
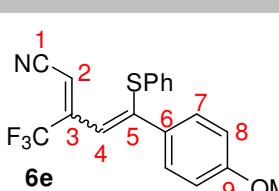
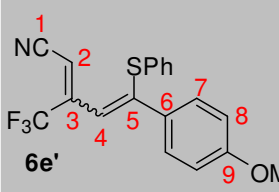
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>5j'</p>	7,15 (d, 1H, 2,0 Hz, H5); 5,34 (s, 1H, H2); 4,07 (t, 2H, 5,2 Hz, H6); 2,13 (t, 2H, 6,4 Hz, H8); 1,97 (<i>qui</i> , 2H, 6,0 Hz, H7). ^b	151,7 (q, $^4J_{\text{C-F}} = 1,0$ Hz, C5); 146,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 121,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 114,8 (s, C1); 106,9 (s, C2); 92,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 66,1 (C6); 21,0 (C8); 20,9 (C7). ^a
 <p>5k</p>	7,02 (s, 1H, H5); 5,40 (s, 1H, H2); 5,13 (t, 1H, 4,0 Hz, H6); 3,62-3,84 (m, 2H, OCH ₂); 1,99-2,31 (m, 4H, H7 e H8); 1,22 (t, 3H, 8,0 Hz, OCCH ₃). ^b	148,1 (q, 4,0 Hz, C5); 146,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 114,6 (s, C1); 107,7 (s, C2); 96,9 (s, C6); 93,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 64,4 (s, OCH ₂); 25,5 (s, OCCH ₃); 17,5 (C8); 14,8 (C7). ^a
 <p>6a</p>	7,10-7,60 (<i>m</i> , 10H, H-Ar); 6,42 (s, 1H, H4); 6,11 (d, 1H, 1,2 Hz, H2). ^a	151,4 (s, C5); 145,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 127,6-34,9 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 118,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,4 (s, C1); 104,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2). ^a
 <p>6a'</p>	7,10-7,60 (<i>m</i> , 10H, H-Ar); 6,49 (s, 1H, H4); 6,14 (d, 1H, 1,2 Hz, H2). ^a	151,8 (s, C5); 143,0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 127,6-138,9 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 119,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,3 (s, C1); 102,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2). ^a
 <p>6c</p>	7,17-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,42 (s, 1H, H4); 6,11 (d, 1H, 1,2 Hz, H2). ^b	150,3 (s, C5); 145,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 127,8-138,9 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 118,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,4 (s, C1); 104,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

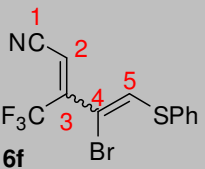
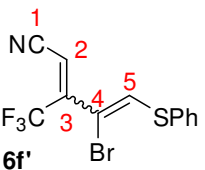
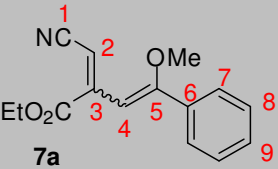
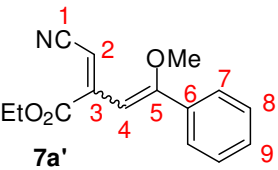
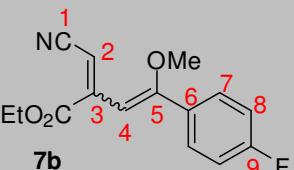
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 6c'	7,17-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 5,68 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,55 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2). ^b	155,1 (<i>s</i> , C5); 143,1 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 127,8-138,9 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,4 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 113,8 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,3 (<i>s</i> , C1); 103,3 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2). ^a
 6d	7,06-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,42 (<i>s</i> , 1H, H4); 6,11 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 2,30 (<i>s</i> , 3H, Me). ^a	151,2 (<i>s</i> , C5); 145,8 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 127,3-140,2 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 117,5 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,4 (<i>s</i> , C1); 104,2 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 21,1 (<i>s</i> , Me). ^a
 6d'	7,06-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,50 (<i>s</i> , 1H, H4); 6,44 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 2,41 (<i>s</i> , 3H, Me). ^a	150,8 (<i>s</i> , C5); 143,1 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 124,6-138,9 (<i>m</i> , 10C, Ar); 121,4 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 119,3 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,3 (<i>s</i> , C1); 102,3 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 21,3 (<i>s</i> , Me). ^a
 6e	6,75-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,37 (<i>s</i> , 1H, H4); 6,06 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 3,75 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	160,7 (<i>s</i> , C9); 150,0 (<i>s</i> , C5); 145,9 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 126,3-135,2 (<i>m</i> , 8C, Ar); 121,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 117,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 115,0 (<i>s</i> , C1); 113,7 (<i>s</i> , C8); 104,9 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 55,2 (<i>s</i> , OMe). ^b
 6e'	6,75-7,53 (<i>m</i> , 9H, H-Ar); 6,44 (<i>s</i> , 1H, H4); 6,42 (<i>d</i> , 1H, 1,2 Hz, H2); 3,84 (<i>s</i> , 3H, OMe). ^b	160,8 (<i>s</i> , C9); 150,3 (<i>s</i> , C5); 143,1 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 126,3-135,2 (<i>m</i> , 8C, Ar); 121,4 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 118,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 1,4$ Hz, C4); 114,6 (<i>s</i> , C1); 113,8 (<i>s</i> , C8); 101,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C2); 55,3 (<i>s</i> , OMe). ^b

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

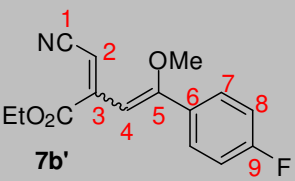
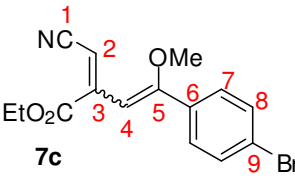
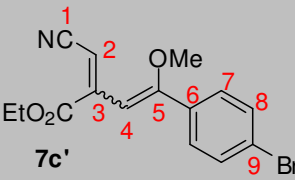
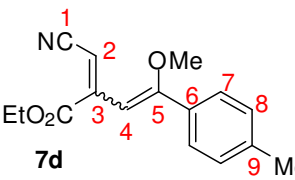
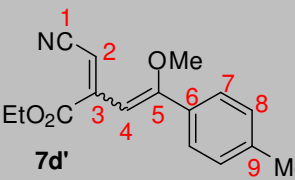
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 6f	7,68 (s, 1H, H5); 7,37-7,55 (m, 5H, H-Ar); 6,00 (s, 1H, H2). ^a	146,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 146,4 (s, S-Ar); 138,2 (s, C5); 128,5-132,2 (m, 4C, Ar); 120,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 113,8 (s, C1); 104,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 102,9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C2). ^a
 6f'	7,37-7,55 (m, 5H, H-Ar); 6,22 (s, 1H, H5); 6,00 (s, 1H, H2). ^a	144,7 (s, S-Ar); 142,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C3); 137,1 (s, C5); 128,5-132,2 (m, 4C, Ar); 120,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Hz, CF ₃); 113,6 (s, C1); 104,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C4); 102,2 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C2). ^a
 7a	7,38-7,44 (m, 5H, H-Ar); 5,81 (s, 1H, H4); 5,70 (d, 1H, 0,8 Hz, H2); 3,90 (s, 3H, OMe); 3,62 (qua, 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 0,96 (t, 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^a	165,8 (s, C5); 165,4 (s, C=O); 150,6 (s, C3); 135,6 (s, C6); 130,0 (s, C9); 128,6 (s, C8); 128,2 (s, C7); 116,3 (s, C1); 100,4 (s, C2); 94,8 (s, C4); 61,7 (s, OCH ₂); 56,4 (s, OMe); 13,4 (s, OCCH ₃). ^a
 7a'	7,38-7,44 (m, 5H, H-Ar); 5,58 (s, 1H, H4); 5,29 (d, 1H, 0,8 Hz, H2); 3,86 (qua, 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 3,82 (s, 3H, OMe); 1,16 (t, 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^a	165,2 (s, C5); 164,5 (s, C=O); 149,7 (s, C3); 134,6 (s, C6); 130,1 (s, C9); 128,8 (s, C8); 128,4 (s, C7); 116,1 (s, C1); 98,4 (s, C2); 96,7 (s, C4); 61,8 (s, OCH ₂); 56,3 (s, OMe); 13,5 (s, OCCH ₃). ^a
 7b	6,99-7,37 (m, 4H, H-Ar); 5,78 (s, 1H, H4); 5,72 (d, 1H, 0,8 Hz, H2); 3,90 (s, 3H, OMe); 3,70 (qua, 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 1,00 (t, 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	165,4 (s, C5); 164,8 (s, C=O); 163,5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C9); 150,3 (s, C3); 131,8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C3); 131,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C7); 116,2 (s, C1); 115,5 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C8); 98,7 (s, C2); 96,8 (s, C4); 61,9 (s, OCH ₂); 56,4 (s, OMe); 13,5 (s, OCCH ₃). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

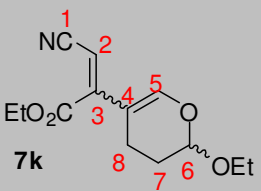
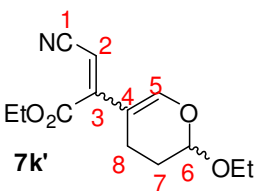
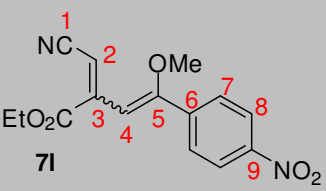
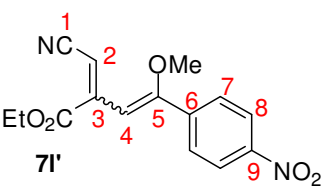
(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n, $^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 7b'	6,99-7,37 (<i>m</i> , 4H, H-Ar); 5,58 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,36 (<i>d</i> , 1H, 0,8 Hz, H2); 3,84 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,70 (<i>qua</i> , 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 1,19 (<i>t</i> , 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	165,8 (<i>s</i> , C5); 164,6 (<i>s</i> , C=O); 163,5 (<i>d</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C9); 149,8 (<i>s</i> , C3); 131,8 (<i>d</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C3); 130,7 (<i>d</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C7); 116,3 (<i>s</i> , C1); 115,4 (<i>d</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C8); 100,8 (<i>s</i> , C2); 94,8 (<i>s</i> , C4); 62,0 (<i>s</i> , OCH ₂); 56,5 (<i>s</i> , OMe); 13,5 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^a
 7c	7,49 (<i>d</i> , 2H, 8 Hz, H8); 7,21 (<i>d</i> , 2H, 10 Hz, H7); 5,79 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,75 (<i>d</i> , 1H, 0,8 Hz, H2); 3,91 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,72 (<i>qua</i> , 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 1,02 (<i>t</i> , 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	164,4 (<i>s</i> , C5); 164,0 (<i>s</i> , C=O); 149,5 (<i>s</i> , C3); 133,5 (<i>s</i> , C6); 131,7 (<i>s</i> , C8); 130,5 (<i>s</i> , C7); 124,6 (<i>s</i> , C9); 116,1 (<i>s</i> , C1); 99,1 (<i>s</i> , C2); 97,1 (<i>s</i> , C4); 62,2 (<i>s</i> , OCH ₂); 56,4 (<i>s</i> , OMe); 13,6 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^a
 7c'	7,49 (<i>d</i> , 2H, 8 Hz, H8); 7,21 (<i>d</i> , 2H, 10 Hz, H7); 5,58 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,36 (<i>d</i> , 1H, 0,8 Hz, H2); 3,83 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,72 (<i>qua</i> , 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 1,19 (<i>t</i> , 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	164,4 (<i>s</i> , C5); 164,0 (<i>s</i> , C=O); 149,5 (<i>s</i> , C3); 133,5 (<i>s</i> , C6); 131,7 (<i>s</i> , C8); 130,5 (<i>s</i> , C7); 124,6 (<i>s</i> , C9); 116,1 (<i>s</i> , C1); 99,1 (<i>s</i> , C2); 97,1 (<i>s</i> , C4); 62,2 (<i>s</i> , OCH ₂); 56,4 (<i>s</i> , OMe); 13,6 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^a
 7d	7,14-7,38 (<i>m</i> , 4H, H-Ar); 5,80 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,70 (<i>d</i> , 1H, 0,8 Hz, H2); 3,90 (<i>s</i> , 3H, OMe); 3,64 (<i>qua</i> , 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 2,35 (<i>s</i> , 3H, Me); 0,98 (<i>t</i> , 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^a	166,1 (<i>s</i> , C5); 165,6 (<i>s</i> , C=O); 150,9 (<i>s</i> , C3); 140,3 (<i>s</i> , C6); 128,9 (<i>s</i> , C8); 128,6 (<i>s</i> , C7); 125,4 (<i>s</i> , C9); 116,5 (<i>s</i> , C1); 99,9 (<i>s</i> , C2); 94,5 (<i>s</i> , C4); 61,7 (<i>s</i> , OCH ₂); 56,4 (<i>s</i> , OMe); 21,2 (<i>s</i> , Me); 13,5 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^a
 7d'	7,14-7,38 (<i>m</i> , 4H, H-Ar); 6,01 (<i>s</i> , 1H, H4); 5,52 (<i>d</i> , 1H, 0,8 Hz, H2); 4,33 (<i>qua</i> , 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 3,56 (<i>s</i> , 3H, OMe); 2,40 (<i>s</i> , 3H, Me); 1,37 (<i>t</i> , 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^a	166,7 (<i>s</i> , C5); 163,9 (<i>s</i> , C=O); 149,0 (<i>s</i> , C3); 140,6 (<i>s</i> , C6); 129,4 (<i>s</i> , C8); 127,8 (<i>s</i> , C7); 125,7 (<i>s</i> , C9); 116,1 (<i>s</i> , C1); 104,7 (<i>s</i> , C2); 97,8 (<i>s</i> , C4); 61,9 (<i>s</i> , OCH ₂); 58,4 (<i>s</i> , OMe); 21,3 (<i>s</i> , Me); 14,0 (<i>s</i> , OCCH ₃). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

Tabela 13: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **5a-k**, **6a,c-f** e **7a-d,k-l**.

(Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 7k	6,80 (s, 1H, H5); 5,10 (s, 1H, H2); 5,04 (t, 1H, 2,0 Hz, H6); 4,31 (qua, 2H, 8,0 Hz, OCH ₂); 3,52-3,74 (m, 2H, OCH ₂); 1,80-2,18 (m, 4H, H7 e H8); 1,31 (t, 3H, 8,0 Hz, OCCH ₃) 1,12 (t, 3H, 8,0 Hz, OCCH ₃). ^b	165,6 (s, C=O); 153,1 (s, C3); 149,5 (s, C5); 117,1 (s, C1); 110,4 (s, C4); 97,8 (s, C2); 90,6 (s, C6); 64,8 (s, OCH ₂); 62,8 (s, OCH ₂); 25,9 (s, C7); 16,7 (s, C8); 15,3 (s, OCCH ₃); 14,3 (s, OCCH ₃). ^b
 7k'	6,80 (s, 1H, H5); 5,75 (s, 1H, H2); 5,17 (t, 1H, 2,0 Hz, H6); 4,19 (qua, 2H, 8,0 Hz, OCH ₂); 3,52-3,74 (m, 2H, OCH ₂); 1,80-2,18 (m, 4H, H7 e H8); 1,31 (t, 3H, 8,0 Hz, OCCH ₃) 1,12 (t, 3H, 8,0 Hz, OCCH ₃). ^b	165,7 (s, C=O); 149,5 (s, C5); 147,8 (s, C3); 117,3 (s, C1); 110,0 (s, C4); 97,6 (s, C2); 90,3 (s, C6); 64,6 (s, OCH ₂); 62,6 (s, OCH ₂); 26,3 (s, C7); 16,6 (s, C8); 15,4 (s, OCCH ₃); 14,4 (s, OCCH ₃). ^b
 7l	8,16-8,28 (m, 2H, H8); 7,50-7,70 (m, 2H, H7); 5,68 (s, 1H, H4); 5,42 (d, 1H, 0,8 Hz, H2); 4,23 (qua, 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 3,86 (s, 3H, OMe); 1,15 (t, 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	164,0 (s, C5); 162,1 (s, C=O); 148,6 (s, C3); 140,7 (s, C9); 130,0 (s, C7); 128,2 (s, C6); 123,5 (s, C8); 115,6 (s, C1); 100,8 (s, C2); 98,3 (s, C4); 62,3 (s, OCH ₂); 56,6 (s, OMe); 13,6 (s, OCCH ₃). ^a
 7l'	8,16-8,28 (m, 2H, H8); 7,50-7,70 (m, 2H, H7); 5,88 (d, 1H, 0,8 Hz, H2); 5,84 (s, 1H, H4); 4,09 (qua, 2H, 1,6 Hz, OCH ₂); 3,97 (s, 3H, OMe); 1,03 (t, 3H, 1,6 Hz, OCCH ₃). ^b	162,6 (s, C5); 160,6 (s, C=O); 148,5 (s, C3); 140,4 (s, C9); 139,6 (s, C7); 128,5 (s, C6); 123,4 (s, C8); 115,8 (s, C1); 101,3 (s, C2); 96,2 (s, C4); 62,4 (s, OCH ₂); 57,4 (s, OMe); 13,9 (s, OCCH ₃). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

3.5. Obtenção das 4-trifluormetil-piridin-2(1H)-iminas 1,6-dissubstituídas (14-19a-e)

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição de amins secundárias, primárias e amônia a duplas, triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem atraído notória atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.¹⁰¹

Para a realização deste trabalho foi utilizada uma série de amins primárias, mesclando amins alquílicas, benzílicas e derivadas da fenetilamina. (**Figura 32**), as quais foram obtidas comercialmente.

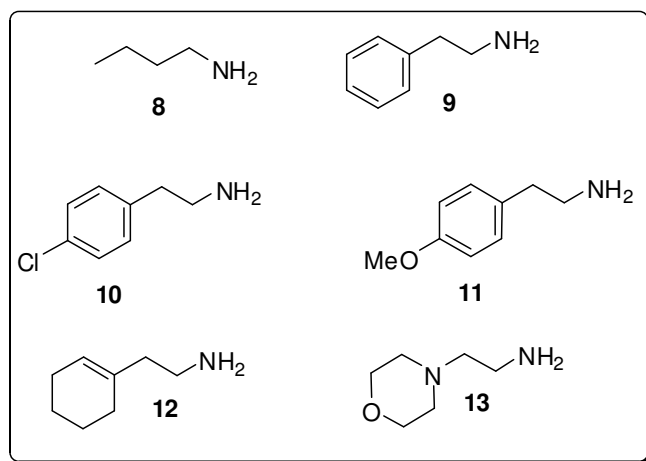


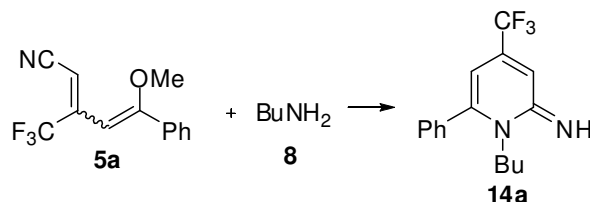
Figura 32: Representação estrutural das amins primárias (**8-13**) utilizadas nestes trabalho.

Outro atrativo para realização da síntese das 4-trifluormetil-piridin-2(1H)-iminas 1,6-dissubstituídas (**14-19a-e**), é a existência de poucos trabalhos que reportem a síntese de núcleos 2-piridinimino contendo substituintes trifluormetila (-CF₃), bem como a utilização das penta-2,4-dienonitrilas na síntese desses núcleos se tratar de uma metodologia recente e, portanto, não havendo sido estudada pelo nosso grupo de pesquisa até o presente momento. Assim, visando a realização de um estudo completo sobre a reatividade desses compostos frente amins, fez-se necessário a determinação das melhores condições reacionais. Para a realização da otimização foi utilizado a reação

¹⁰¹ Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.

entre a butilamina (**8**) e o 1-ciano-2-fenil-2-trifluormetil-4-metóxi-but-1,3-dieno (**5a**), onde foram avaliados variações de temperatura, solvente, tempo reacional e catalisador e quantidade de amina, conforme apresentado na **Tabela 14**.

Tabela 14: Otimização das condições reacionais para síntese dos compostos **14-19a-e**.



Entrada	Catalisador ^a	Amina	Solvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b
1	-	2 equiv	CH ₃ CN	t.a.	2	^c
2	-	2 equiv	CH ₃ CN	Refluxo	2	^c
3	BF ₃ Et ₂ O	2 equiv	CH ₃ CN	t.a.	24	^c
4	BF ₃ Et ₂ O	2 equiv	CH ₃ CN	t.a.	24	^c
5	Et ₃ N	2 equiv	CHCl ₃	t.a.	2	^c
6	Et ₃ N	2 equiv	CHCl ₃	t.a.	24	^c
7	Et ₃ N	2 equiv	CHCl ₃	Refluxo	2	^c
8	-	2 equiv	EtOH	Refluxo	3	72
9	-	2 equiv	EtOH	Refluxo	24	80
10	-	2 equiv	H ₂ O	Refluxo	3	75
11	-	2 equiv	H ₂ O	Refluxo	24	81
12	-	2 equiv	-	t.a.	3	^d
13	-	1 equiv	-	70	3	70
14	-	2 equiv	-	70	3	91
15	-	2 equiv	-	100	2	90
16	-	1 equiv	-	100	3	17
17	-	2 equiv	-	100	3	98
18	-	2 equiv	-	100	24	95

^a Foram utilizados para todas reações teste 1 equivalente de catalisador em relação a nitrila **5a**;

^b Rendimentos após purificação; ^c Não formou produto, recuperou-se os materiais de partida;

^d Vestígio de formação do produto observado em cromatograma e espectro de CG-MS-EI.

Inicialmente, imaginou-se a reatividade dos 1-ciano-2-trifluormetil-but-1,3-dienos similar a das β -alcoxivinil-trialometil cetonas, e que esses reagiriam com aminas em condições semelhantes, como já relatado por nosso grupo de

pesquisa em trabalhos anteriores (**Tabela 14** - entradas 1-7).¹⁰² Assim, para a otimização dessa transformação foram utilizados como solventes acetonitrila (CH₃CN) ou clorofórmio (CHCl₃), como catalisadores trifluorboroeterato (BF₃.Et₂O) ou trietilamina (Et₃N), temperaturas de refluxo ou ambiente, tempos reacionais variando entre duas a vinte quatro horas (2-24h), porém nenhuma das tentativas resultou na formação do produto esperado, restando apenas os materiais de partida na mistura reacional.

Também foi avaliada a utilização de solventes próticos polares na reação (**Tabela 14** - entradas 8-11), contudo, apesar de serem observados bons rendimentos, a utilização dessas condições não foi aplicada para as demais reações, e foi iniciada a avaliação de reações sem solvente, pois estas são mais atrativas para comunidade científica, visto a praticidade, economia de solvente e menor agressão ambiental agregada a este tipo de reações.

Assim, novas tentativas foram realizadas sem a utilização de solvente, o que devido aos reagentes serem óleos, proporciona um contato mais eficiente entre os reagentes (**Tabela 14** - entradas 12-18). A primeira tentativa sem a utilização de solvente (entrada 12), procedeu à temperatura ambiente e foi evidenciada a formação de uma pequena quantidade do produto através da espectrometria de massas. Conseqüentemente, a reação foi realizada com aquecimento a temperatura de 70°C (entrada 13 e 14) e utilização de um ou dois equivalentes da amina **8**, posteriormente, também foi avaliada a reação com um aquecimento de 100 °C e com mesma variação da quantidade de amina utilizada (1 ou 2 equivalentes) nos tempos reacionais de duas horas – 2h (entrada 15), três horas – 3h (entrada 16 e 17) e vinte e quatro horas – 24h (entrada 18). Em ambos os testes, ocorreu a formação do produto com rendimentos satisfatórios, contudo, quando a reação se procedeu utilizando dois equivalentes de amina, uma temperatura de 100 °C e um tempo reacional de 3h (entrada 17), obteve-se um rendimento superior.

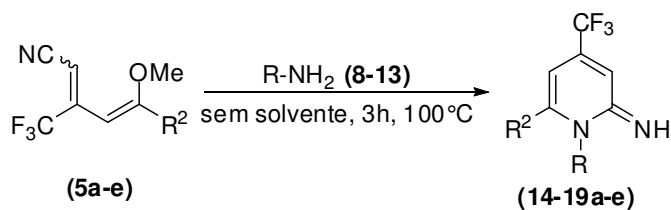
Em questão ao tempo reacional (**Tabela 14** - entradas 13-18), foi constatado que o tempo de 3h foi o suficiente para a realização do experimento,

¹⁰² Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.

pois o experimento que ultrapassou 3h reacionais (entrada 18) não mostrou aumento de rendimento.

Deste modo, a metodologia utilizada neste trabalho para a síntese das 2-piridiniminas **14-19a-e** esta descrita no **Esquema 54**, a qual pode ser classificada dentro do conceito de química verde, por não utilizar solventes orgânicos na reação, ser simples e eficaz, considerando que ocorre em uma única etapa reacional, sem utilizar reagentes de grande periculosidade.

Esquema 54:



R-NH ₂ / #	R	#	R ²
8 / 14	Bu	a	Ph
9 / 15	Fn	b	4-F ₆ H ₄
10 / 16	2-(4-clorofenil)etila	c	4-BrC ₆ H ₄
11 / 17	2-(4-metoxifenil)etila	d	4-MeC ₆ H ₄
12 / 18	2-(1-cicloexenil)etila	e	4-MeOC ₆ H ₄
13 / 19	2-(4-morfolinil)etila		

O processo de purificação desses compostos se dividiu em duas etapas. A primeira, comum a todos, consistiu em uma extração líquido-líquido com clorofórmio e solução de ácido clorídrico 3% (pH~3). Após a separação e remoção do solvente orgânico, a segunda etapa se diferenciou para os compostos, onde dependendo da amina utilizada foi aplicado um procedimento diferente.

Assim, para as reações que utilizaram as aminas **8**, **10** e **12**, após adição de éter dietílico a mistura reacional, observou-se a precipitação dos respectivos produtos (**14,16,18a-e**), os quais após filtragem foram obtidos na forma de cloridratos das respectivas piridin-2(1*H*)-iminas. E nas reações que utilizaram as aminas **9** e **11**, os respectivos produtos (**15,17a-e**), foram purificados por lavagem em hexano à quente, para remoção da amina excedente e, também sendo obtidos na forma de cloridratos das respectivas piridin-2(1*H*)-iminas.

Contudo, para as reações que utilizaram a amina **13** foi realizada mais uma extração da mistura reacional, pois com a primeira extração ácida, observou-se que os respectivos produtos (**19a-e**) ficavam na fase aquosa, dessa maneira, posteriormente a extração ácida, foi basificada a fase aquosa com uma solução de NaOH 1M, até atingir pH=12. Após, a solução básica foi extraída, novamente com clorofórmio, isolando, dessa vez, o produto na fase orgânica. Análises espectrais mostraram que ainda restava resíduo de amina no produto. Assim, após as duas etapas de extração o produto obtido foi submetido a uma lavagem com hexano à quente para remover o resíduo de amina excedente.

As 2-piridiniminas **14-19a-e** foram obtidas na forma de sólidos, óleos ou ceras com rendimentos entre 20 a 98%, como pode observado na **Tabela 15**.

Tabela 15: Rendimento e propriedades físicas dos compostos **14-19a-e**.

Produto	Rendimento (%) ^a	Aspectos	Ponto de Fusão (°C)
14a	98	Sólido branco	221,24 ^d
14b	35	Sólido branco	217,16 ^{b,d}
14c	80	Sólido amarelo	277-279 ^b
14d	36	Sólido branco	245-246
14e	49	Sólido branco	228-232 ^b
15a	70	Sólido amarelo	136-138 ^b
15b	36	Cera amarela	-
15c	41	Sólido marrom	172-174
15d	76	Sólido amarelo	245-248 ^b
15e	21	Cera laranja	-
16a	42	Sólido amarelo	^c
16b	54	Sólido amarelo	192-197 ^b

^a Rendimento obtido após purificação do produto; ^b Antes de fundir o composto muda sua coloração; ^c Dado fase de aquisição; ^d Ponto de fusão obtido por DSC.

Tabela 15: Rendimento e propriedades físicas dos compostos **14-19a-e**.
(Continuação)

Produto	Rendimento (%)^a	Aspectos	Ponto de Fusão (°C)
16c	39	Sólido amarelo	222-224 ^b
16d	41	Sólido amarelo	254-256 ^b
16e	74	Sólido branco	202-203 ^b
17a	80	Sólido amarelo	234-235 ^b
17b	69	Sólido marrom	115-116
17c	89	Cera laranja	-
17d	57	Sólido marrom	146-148
17e	30	Cera marrom	-
18a	44	Sólido marrom	156-159
18b	59	Sólido marrom	131-135 ^b
18c	47	Sólido marrom	169-171
18d	38	Sólido marrom	131-133
18e	69	Sólido marrom	194-197
19a	46	Óleo marrom	-
19b	26	Óleo marrom	-
19c	22	Óleo marrom	-
19d	23	Óleo marrom	-
19e	20	Óleo marrom	-

^a Rendimento obtido após purificação do produto; ^b Antes de fundir o composto muda sua coloração; ^c Dado em fase de aquisição; ^d Ponto de fusão obtido por DSC.

Tabela 16: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **14-19a-e**.

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			CG-MS-IE 70 eV (m/z)
		Calculado/experimental	C	H	
14a	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ .HCl (330,78)	58,10	5,48	8,47	294,1 [M (13,8)], 293,1 [M-1 (12,4)], 295,1 [M+1 (2,0)], 238,1 [M-56 (100,0)].
		58,08	5,59	8,48	
14b	C ₁₆ H ₁₆ F ₄ N ₂ .HCl (348,77)	55,10	4,91	8,03	312,2 [M (12,4)], 311,2 [M-1 (9,6)], 313,2 [M+1 (2,0)], 256,1 [M-56 (100,0)].
		55,44	4,94	7,93	
14c	C ₁₆ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ .HCl (409,67)	46,91	4,18	6,84	373,1 [M (11,0)], 375,1 [M+2 (9,6)], 372,1 [M-1 (8,9)], 319,9 [M-53 (100,0)], 318,0 [M-55(98,6)].
		46,02	4,18	6,59	
14d	C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ (308,34)	66,22	6,21	9,09	308,1 [M (12,4)], 307,1 [M-1 (13,71)], 309,1 [M+1 (2,7)], 252,1 [M-56 (100,0)].
			a		
14e	C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O.HCl (360,80)	56,59	5,59	7,76	324,2 [M (12,4)], 323,2 [M-1 (12,5)], 325,2 [M+1 (2,0)], 268,1 [M-56 (100,0)].
		56,56	5,55	7,79	
15a	C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ .HCl (378,82)	63,41	4,79	7,39	342,2 [M (0,6)], 341,2 [M-1 (2,0)], 238,1 [M-104 (100,0)].
		61,22	5,22	6,96	
15b	C ₂₀ H ₁₆ F ₄ N ₂ .HCl (396,81)	60,54	4,32	7,06	360,1 [M (0,3)], 359,1 [M-1 (2,0)], 256,0 [M-104 (100,0)].
		62,98	5,25	5,98	
15c	C ₂₀ H ₁₆ BrF ₃ N ₂ (421,25)	57,02	3,83	6,65	419,0 [M-1 (1,0)], 421,9 [M+1 (1,3)], 318,0 [M-101 (100,0)], 316,0 [M-316(98,6)].
		56,32	4,37	5,38	
15d	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ .HCl (392,85)	64,20	5,13	7,13	356,2 [M (0,6)], 355,2 [M-1 (2,0)], 252,1 [M-104 (100,0)].
		63,89	5,51	6,84	

^a Dado em fase de aquisição.

Tabela 16: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **14-19a-e**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			CG-MS-IE 70 eV (m/z)
		Calculado/experimental	C	H	
15e	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O	67,73	5,14	7,52	372,1 [M (0,6)], 271,1 [M-1 (2,0)], 268,1 [M-104 (100,0)].
	(408,84)	65,96	5,81	5,72	
16a	C ₂₀ H ₁₆ ClF ₃ N ₂ .HCl	58,13	4,15	6,78	376,1 [M (0,3)], 375,1 [M-1 (1,0)], 238,1 [M-138 (100,0)].
	(413,26)	56,44	4,55	6,65	
16b	C ₂₀ H ₁₅ ClF ₄ N ₂ .HCl	55,70	3,74	6,50	394,1 [M (0,3)], 393,1 [M-1 (1,0)], 256,1 [M-138 (100,0)].
	(431,25)	54,04	4,18	6,16	
16c	C ₂₀ H ₁₅ BrClF ₃ N ₂	52,71	3,32	6,15	453,0 [M (0,6)], 455,0 [M+1 (1,3)], 316,0 [M-137 (100,0)], 338,0 [M-135 (95,1)].
	(455,70)		a		
16d	C ₂₁ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ .HCl	59,03	4,48	6,56	390,1 [M (0,3)], 389,1 [M-1 (1,3)], 252,1 [M-138 (100,0)].
	(427,29)	59,03	4,43	6,35	
16e	C ₂₁ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O.HCl	56,90	4,32	6,32	406,0 [M (0,3)], 407,0 [M-1 (0,6)], 268,1 [M-138 (100,0)].
	(443,29)	56,77	4,27	6,36	
17a	C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O.HCl	61,69	4,93	6,85	372,2 [M (1,3)], 371,2 [M-1 (3,4)], 134,1 [M-238 (100,0)].
	(408,84)	61,24	5,31	7,01	
17b	C ₂₁ H ₁₈ F ₄ N ₂ O	64,61	4,65	7,18	390,1 [M (0,1)], 389,1 [M-1 (0,3)], 134,1 [M-256 (100,0)].
	(390,37)		a		
17c	C ₂₁ H ₁₈ BrF ₃ N ₂ O	55,89	4,02	6,21	450,0 [M (8,9)], 452,0 [M+2 (8,2)], 134,0 [M-316 (100,0)].
	(450,28)		a		
17d	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₂ O.HCl	62,49	5,24	6,62	385,8 [M (0,1)], 384,8 [M-1 (0,3)], 134,1 [PB (100,0)].
	(422,87)	62,34	5,59	5,91	

^a Dado em fase de aquisição.

Tabela 16: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **14-19a-e**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			CG-MS-IE 70 eV (m/z)
		Calculado/experimental	C	H	
17e	C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ (402,41)	65,66	5,26 a	6,96	402,1 [M (4,8)], 401,1 [M-1 (2,0)], 268,1 [M-134 (100,0)].
18a	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₂ (382,85)	62,74 55,27	5,79 5,52	7,32 6,31	346,2 [M (10,3)], 345,2 [M-1 (31,0)], 238,1 [M-108 (100,0)].
18b	C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ (364,38)	65,92	5,53 a	7,69	364,1 [M (23,3)], 363,1 [M-1 (46,6)], 256,0 [M-108 (100,0)].
18c	C ₂₀ H ₂₀ BrF ₃ N ₂ (425,29)	56,48	4,74 a	6,59	423,0 [M-1 (37,5)], 425,0 [M+1 (34,4)], 315,9 [M-107 (100,0)], 317,9 [M-105 (94,0)].
18d	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ (360,42)	69,98	6,43 a	7,77	360,1 [M (6,8)], 359,1 [M-1 (13,3)], 252,0 [M-108 (100,0)].
18e	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O (376,42)	67,01	6,16 a	7,44	376,2 [M (13,3)], 375,2 [M-1 (29,3)], 268,0 [M-108 (100,0)].
19a	C ₁₈ H ₂₀ F ₃ N ₃ O (351,37)	61,53	5,74 a	11,96	351,1 [M (0,1)], 350,1 [M-1 (0,2)], 263,1 [M-88 (6,8)], 113,1 [M-238 (100,0)].
19b	C ₁₈ H ₁₉ F ₄ N ₃ O (369,36)	58,53	5,18 a	11,38	281,1 [M-88 (8,2)], 113,1 [M-168 (100,0)].
19c	C ₁₈ H ₁₉ BrF ₃ N ₃ O (430,26)	50,25	4,45 a	9,77	428,9 [M (2,0)], 113,1 [M-316 (100,0)].

^a Dado em fase de aquisição.

Tabela 16: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **14-19a-e**. (Continuação)

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			CG-MS-IE 70 eV (m/z)
		Calculado/experimental	C	H	
19d	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O (365,39)	62,45	6,07 a	11,50	277,1 [M-88 (6,8)], 113,1 [M-264 (100,0)].
19e	C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ (381,39)	59,83	5,81 a	11,02	293,1 [M-88 (6,8)], 113,1 [M-180 (100,0)].

^a Dado em fase de aquisição.

3.5.1. Mecanismo proposto para a reação de obtenção das 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas (**14-19a-e**)

As nitrilas (**5**) apresentam três centros eletrofílicos (**Figura 33**), e devido ao carbono 5 possuir uma ligação com um átomo de oxigênio, este possui uma eletrofilicidade maior em relação aos outros centros eletrofílicos da molécula, o que é resultado da polarização da nuvem eletrônica deste carbono em direção a conjugação do grupamento nitrila, sendo assim, o carbono 5, o mais susceptível ao ataque por nucleófilos, como as aminas.

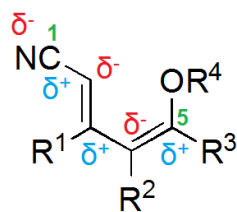
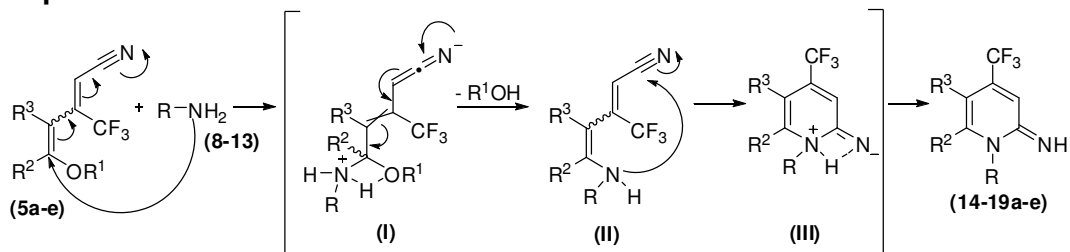


Figura 33: Representação genérica dos centros eletrofílicos e nucleofílicos das 5-alcóxi-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-k**).

A proposta mecanística para a síntese das 2-piridiniminas (**14-19a-e**) deste trabalho consiste em um mecanismo de ciclocondensação [5+1] entre os 5-aryl-3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas **5a-e** e aminas primárias **8-13**. O mecanismo de reação inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao carbono 5 da nitrila, formando o intermediário **I**. Neste passo reacional ocorre uma deslocalização de elétrons forçando a eliminação do grupamento

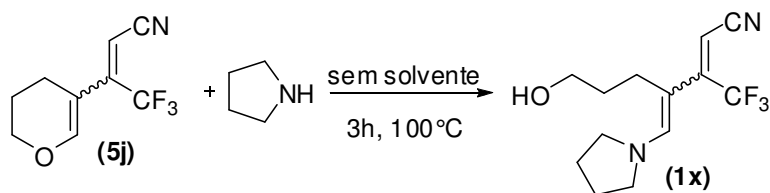
alcóxido do dieno, que após prototropismo conduz à obtenção do intermediário **II**. Este por sua vez, em decorrência de um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio ao carbono da nitrila, proporciona a formação do anel de seis membros (intermediário **III**), o qual com posterior novo prototropismo, entre o nitrogênio provindo da amina e o nitrogênio derivado da nitrila, conduz a formação das 2-piridinimas desejadas (**Esquema 55**).

Esquema 55:



Este mecanismo reacional foi proposto analisando o produto obtido da reação entre a nitrila **5j** e uma amina secundária, pirrolidina (**Esquema 56**). Assim, racionalizamos que a reação entre o composto **5j** com uma amina secundária fornecesse um produto alifático porque o nitrogênio enamínico do produto não poderia ciclizar com a nitrila. Tal experimento reforça nossa proposta mecanística, onde inicialmente o ataque nucleofílico da amina ocorra no carbono 5 e não ao carbono do grupamento nitrila. Através do espectro de CG-MS-EI desse experimento (**Figura 34**), podemos observar a formação do composto **1x** em suas duas conformações isoméricas, o qual se assemelha estruturalmente ao intermediário **II**, evidenciando o mecanismo proposto e a regioquímica apresentada pelas nitrilas deste trabalho (**5a-k**)

Esquema 56:



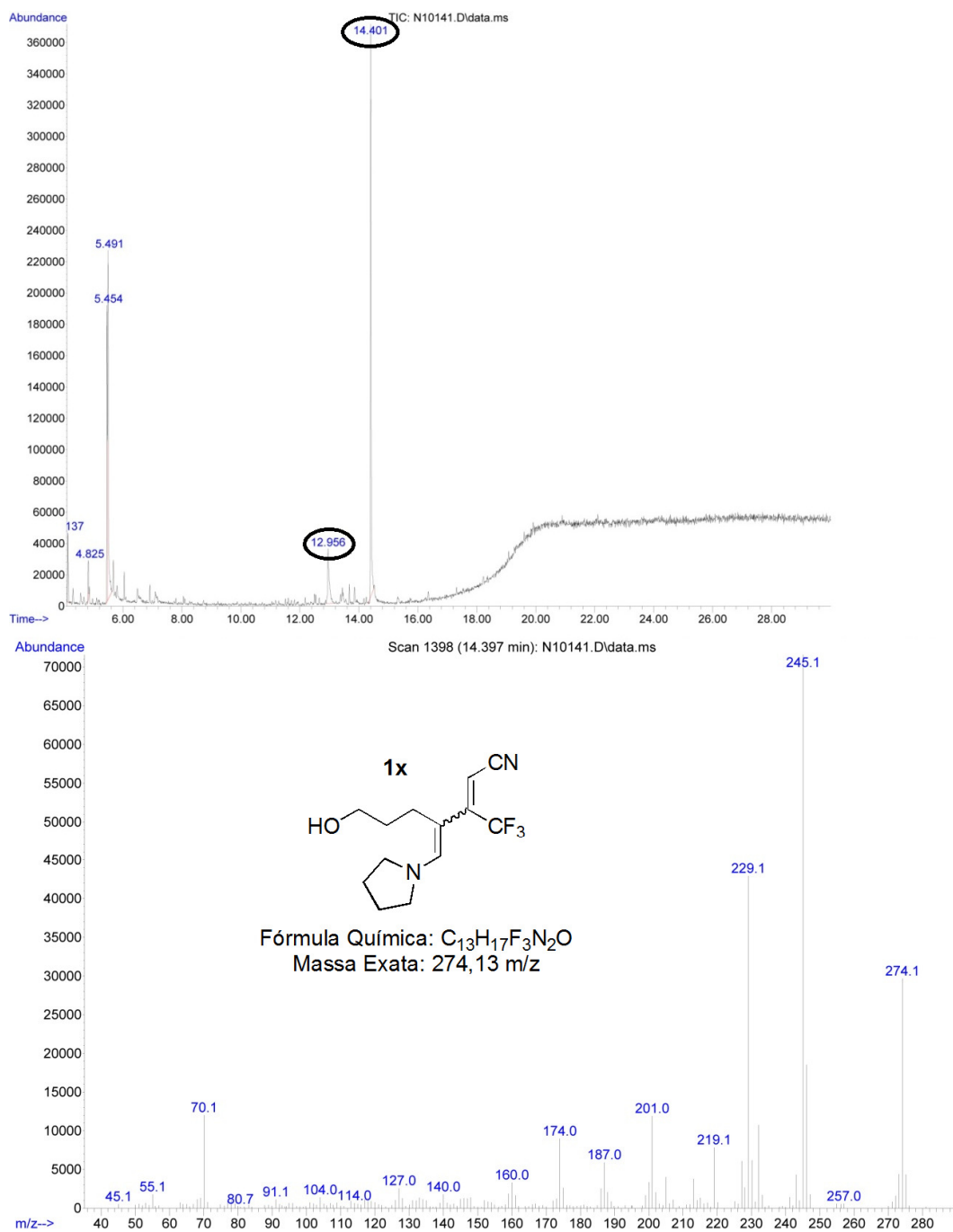


Figura 34: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **1x**.

3.5.2 Identificação das 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas (14-19a-e)

Todos os compostos **14-19a-e** obtidos neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , espectros de massas (CG-MS-EI) e por análise elementar. Para apresentação dos resultados obtidos na síntese dos compostos **14-19a-e**, foram selecionados alguns espectros de RMN e de massas (CG-MS-EI), nos quais serão apresentadas informações úteis na identificação desses produtos.

Nos espectros de RMN ^1H do composto **14a** (**Figura 35**), observamos os hidrogênios 7 como um tripleto em 4,46 ppm, os hidrogênios 8 como um quinteto em 1,71 ppm, os hidrogênios 9 como um sexteto em 1,26 ppm e o hidrogênio 10 como um tripleto em 0,68 ppm, ambos em regiões características e possuindo uma constante de acoplamento de 8 Hz. Também se observam os cinco hidrogênios fenílicos 12, 13 e 14 na forma de multipletos na região espectral de 7,42 a 7,59 ppm, característica de hidrogênios aromáticos, enquanto que, o hidrogênio imínico (C=N-H) é observado na forma de um singleto alargado em 10,26 ppm. Os hidrogênio 5 surge como um dubleto com constante de acoplamento de 1,6 Hz em 6,66 ppm, devido ao acoplamento com os átomos de flúor do grupamento CF_3 vizinho. Também, observa-se o hidrogênio 3 na forma de um singleto em 8,14 ppm.

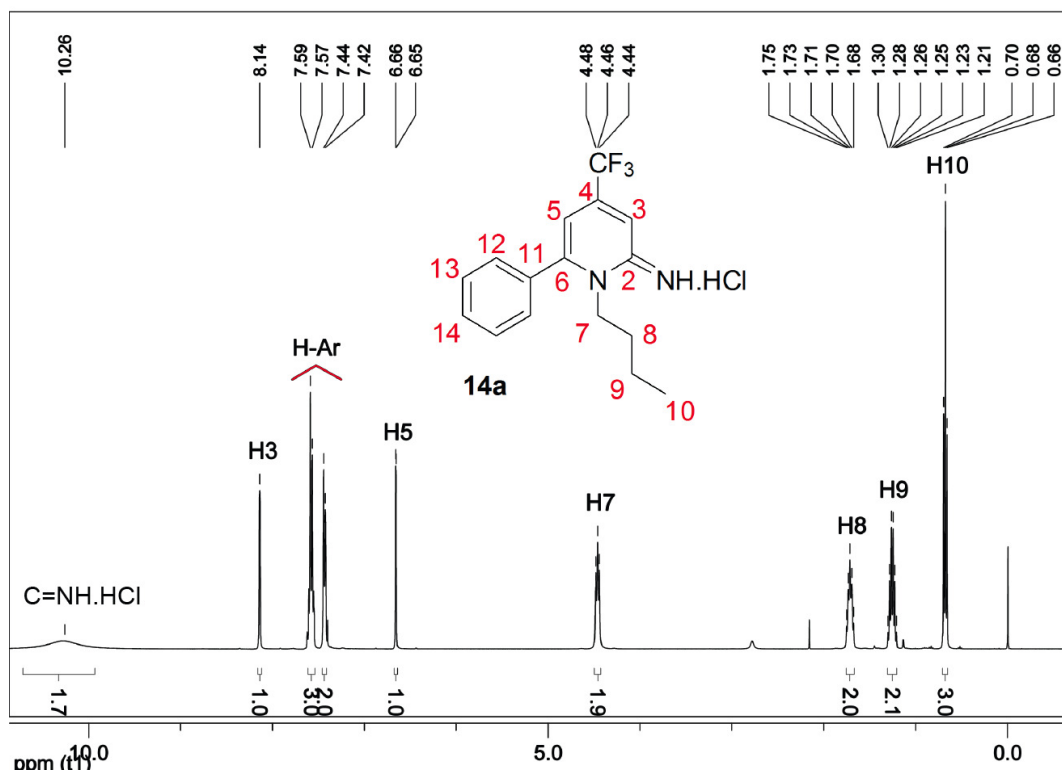


Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto **14a** a 400 MHz em CDCl_3 .

Igualmente comprovamos a estrutura do composto **14a** através de seu espectro de RMN ^{13}C (**Figura 36**), onde observa-se os carbonos 7, 8, 9 e 10 em respectivamente 49,9, 28,2, 18,7 e 12,7 ppm, deslocamentos característicos de um grupamento butila ligado a um átomo de nitrogênio. Os seis carbonos fenílicos 11, 12, 13 e 14 surgem respectivamente em 132,1, 128,3, 128,5 e 130,5 ppm, região também característica de grupamentos aromáticos. Nos deslocamentos químicos 155,0 e 151,4 ppm aparecem o carbono imínico 2 ($\text{C}=\text{NH}$) e o carbono olefínico 6, respectivamente. Assim como o carbono do grupamento CF_3 em 120,9 ppm, o carbono 4 ($\text{C}-\text{CF}_3$) em 140,2 ppm, o carbono 3 ($\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$) em 113,1 ppm e o carbono 5 ($\text{CH}-\text{C}-\text{CF}_3$) em 109,0 ppm, aparecem na forma de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor, com constantes de acoplamento de 270,0 Hz, 40,0 Hz, 4,0 Hz e 2,0 Hz, respectivamente.

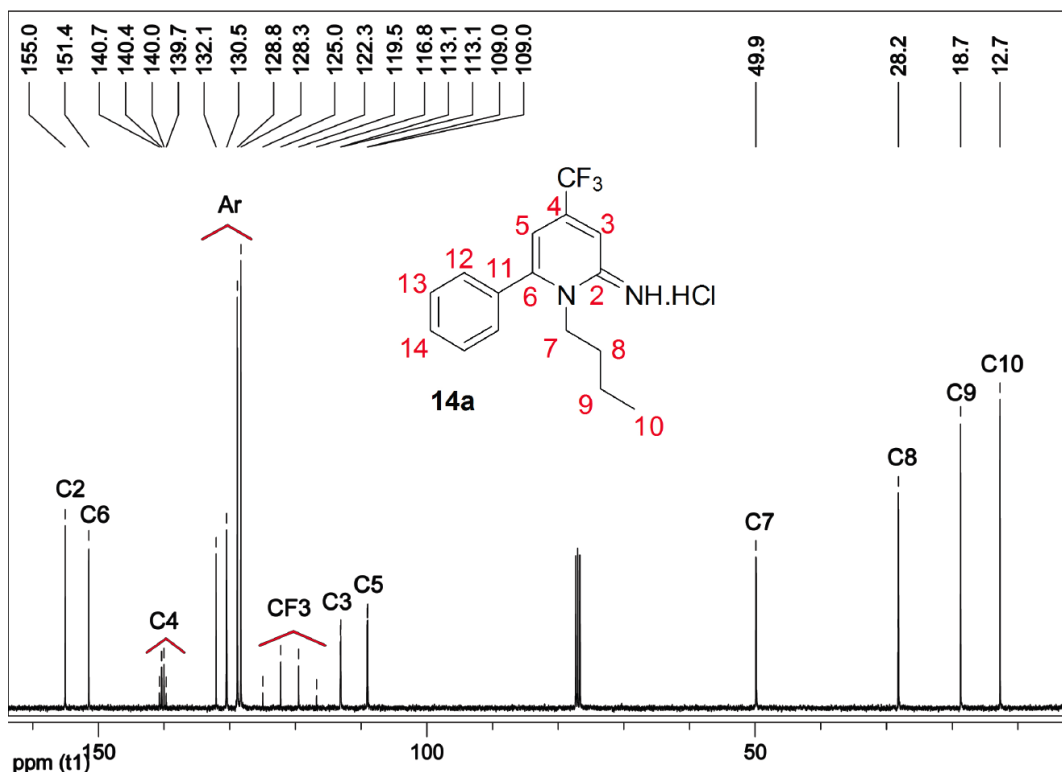


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Através do espectro de Correlação Heteronuclear - HMQC, no qual obtem-se as correlações carbono-hidrogênio a uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$),⁹⁸ do composto **14a** (**Figura 37**), podemos fazer a relação entre o hidrogênio e o carbono diretamente ligado a ele e confirmar a atribuição correta dos hidrogênios e carbonos hidrogenados dessa molécula. Contudo, para identificar corretamente os hidrogênios e carbonos 3 e 5 foi necessário o estudo do espectro de HMBC (**Figura 38**).⁹⁸ O que, para essa molécula, foi feito identificando as diferenças de conectividade dos hidrogênios 3 e 5, conseqüentemente, observamos que o hidrogênio 3 se correlaciona com o carbono 2 e o hidrogênio 5 se correlaciona com os carbonos 6 e 11. Dessa maneira, confirma-se que o hidrogênio 3 encontra-se no espectro de RMN ^1H em 8,14 ppm e o hidrogênio 5 em 6,66 ppm.

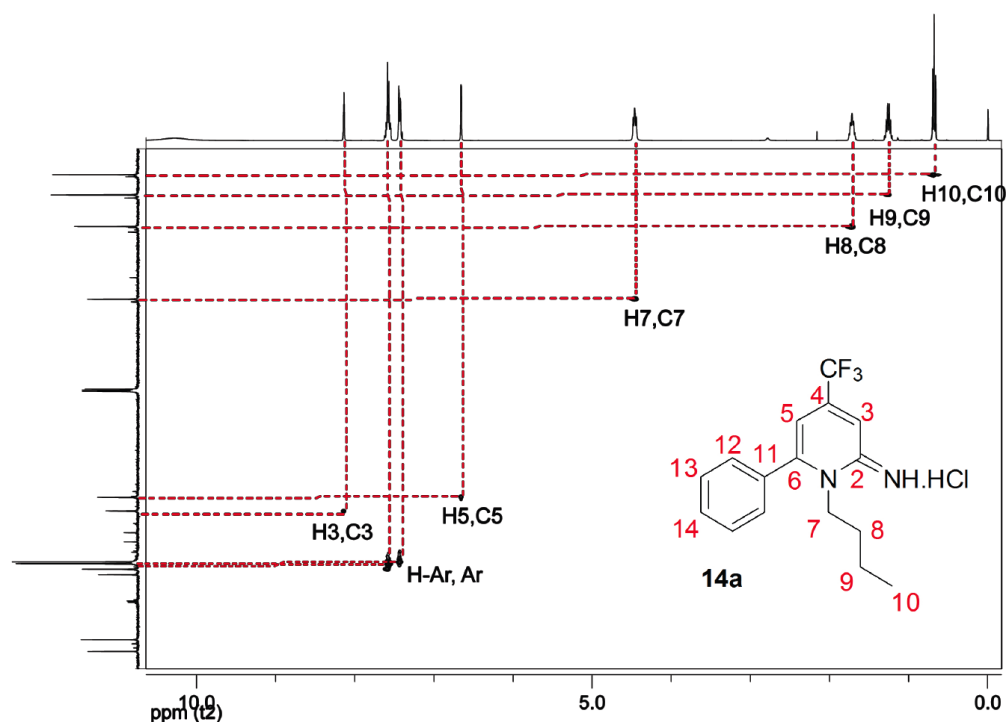


Figura 37: Espectro de HMBC do composto **14a** a 100 MHz em CDCl_3 .

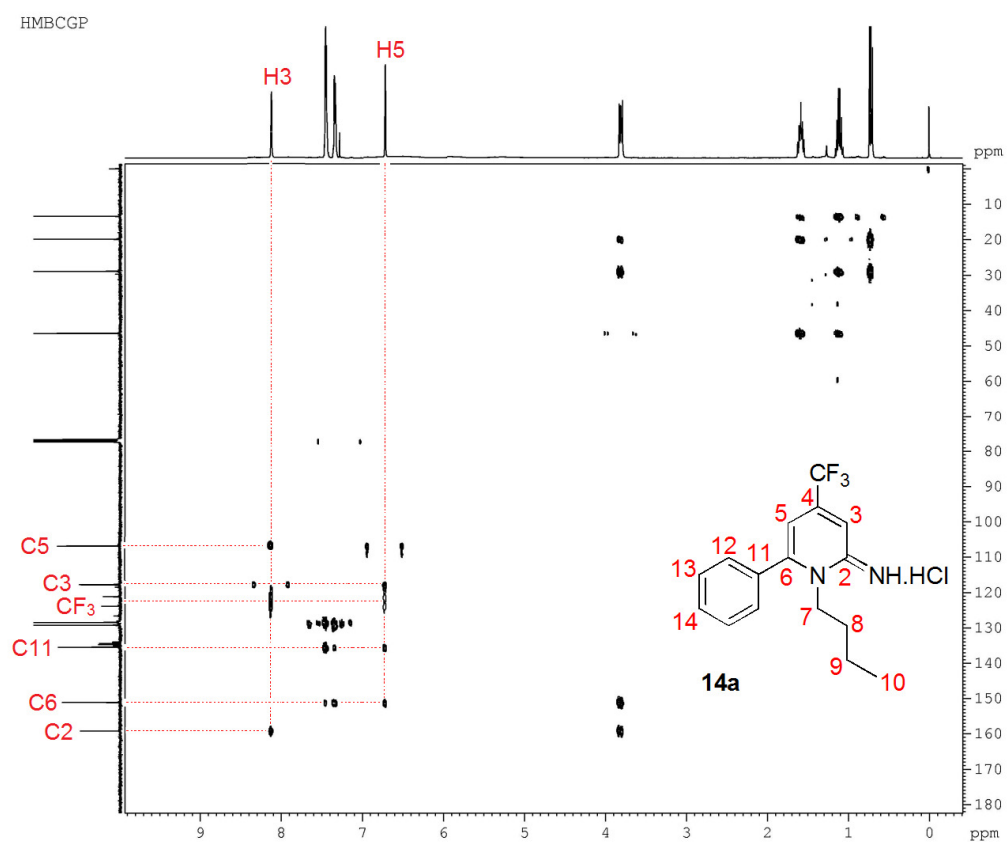
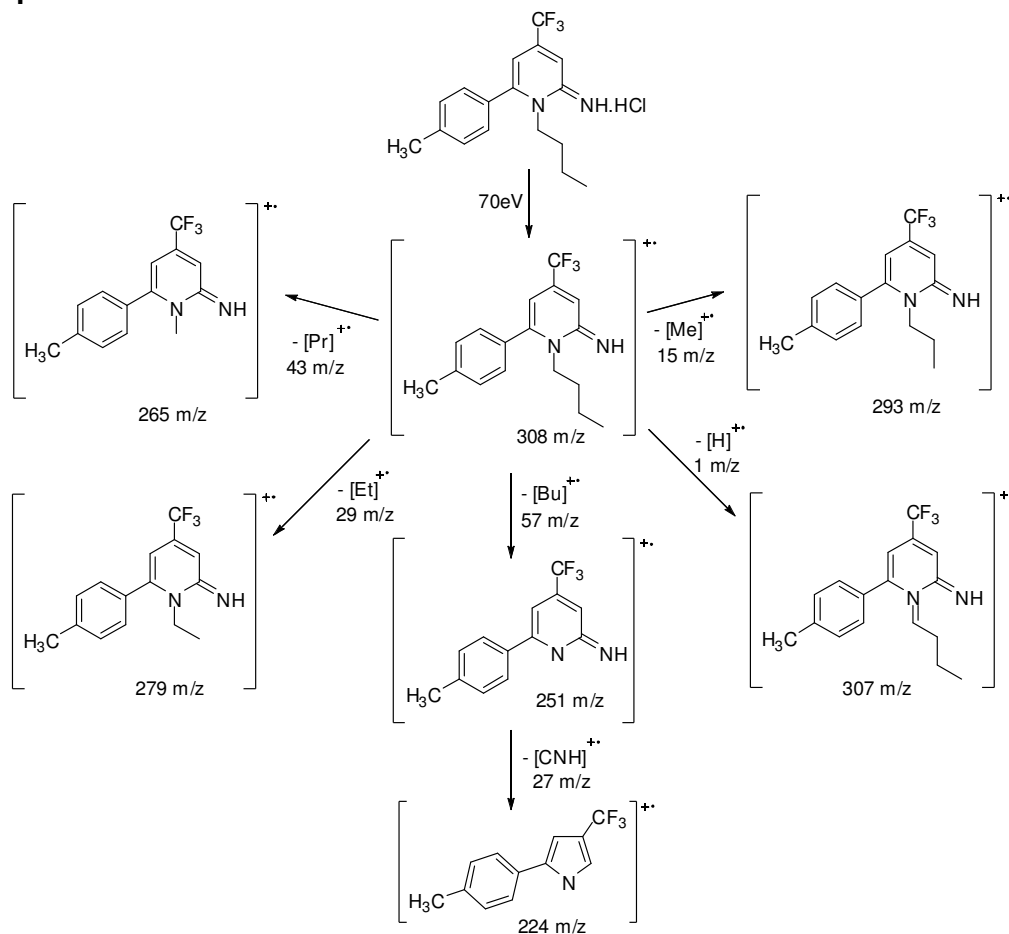


Figura 38: Espectro de HMBC do composto **14a** a 100 MHz em CDCl_3 .

O espectro de massas do composto **14d** fornecem informações que comprovam a obtenção deste (**Figura 39**), bem como informações já reportadas¹⁰³ que caracterizam os núcleos piridinimínicos. Assim, além de fragmentações correspondentes aos diferentes substituintes nas posições 1 e 6 desses heterociclos, nos espectros de massas dos compostos **14-19a-e** observa-se um íon molecular com uma unidade a menos da massa molecular do composto (M-1) de baixa intensidade, o que é reflexo da fácil abstração do hidrogênio adjacente oriundo da amina e da fácil fragmentação desta classe de moléculas, respectivamente. Observa-se também, que o pico base (PB) dessas moléculas corresponde ao fragmento de quebra homolítica da ligação entre o nitrogênio e carbono substituinte e, interessantemente, observa-se um fragmento PB-27, correspondente a perda do grupamento amídico (C=NH) do heterociclo (**Esquema 57**).

Esquema 57:



¹⁰³ Schildcrout, S. M.; Reeder, J. A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 1457.

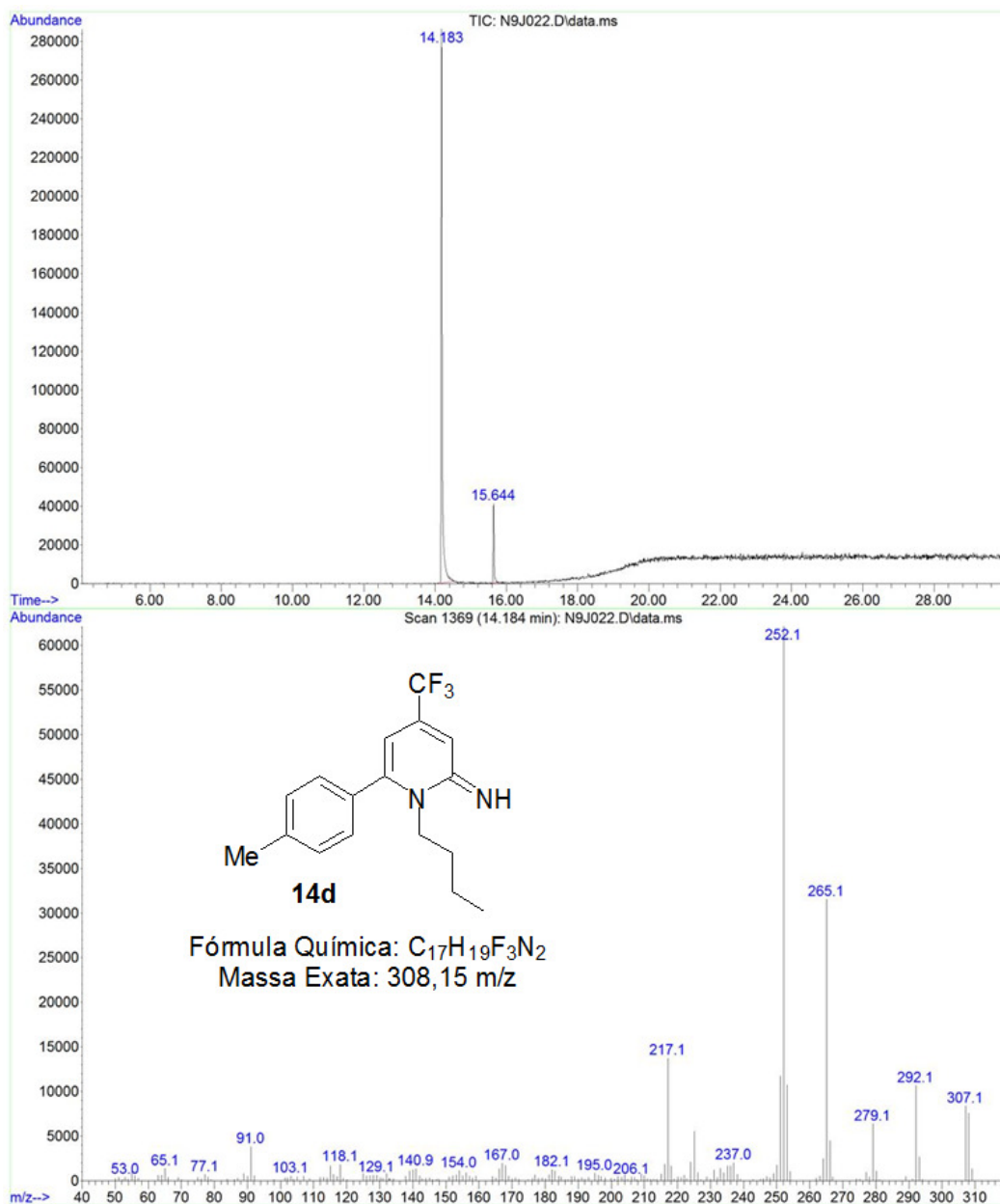


Figura 39: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14d**.

Em um experimento visando coletar dados espectroscópicos sobre a influência do pH do meio sobre esses compostos, a piridinimina **14a** foi tratada com uma solução básica, supondo um equilíbrio termodinâmico entre duas espécies (**Esquema 58**). Além de mudar as características físicas desse composto, como este virar um óleo viscoso e não ser mais solúvel em água, também observou-se uma significativa mudança espectroscópica em seus

espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 40 e 41), onde entre outros, os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos 3 e 5 foram observados mais blindados que anteriormente ao tratamento com solução básica.

Esquema 58:

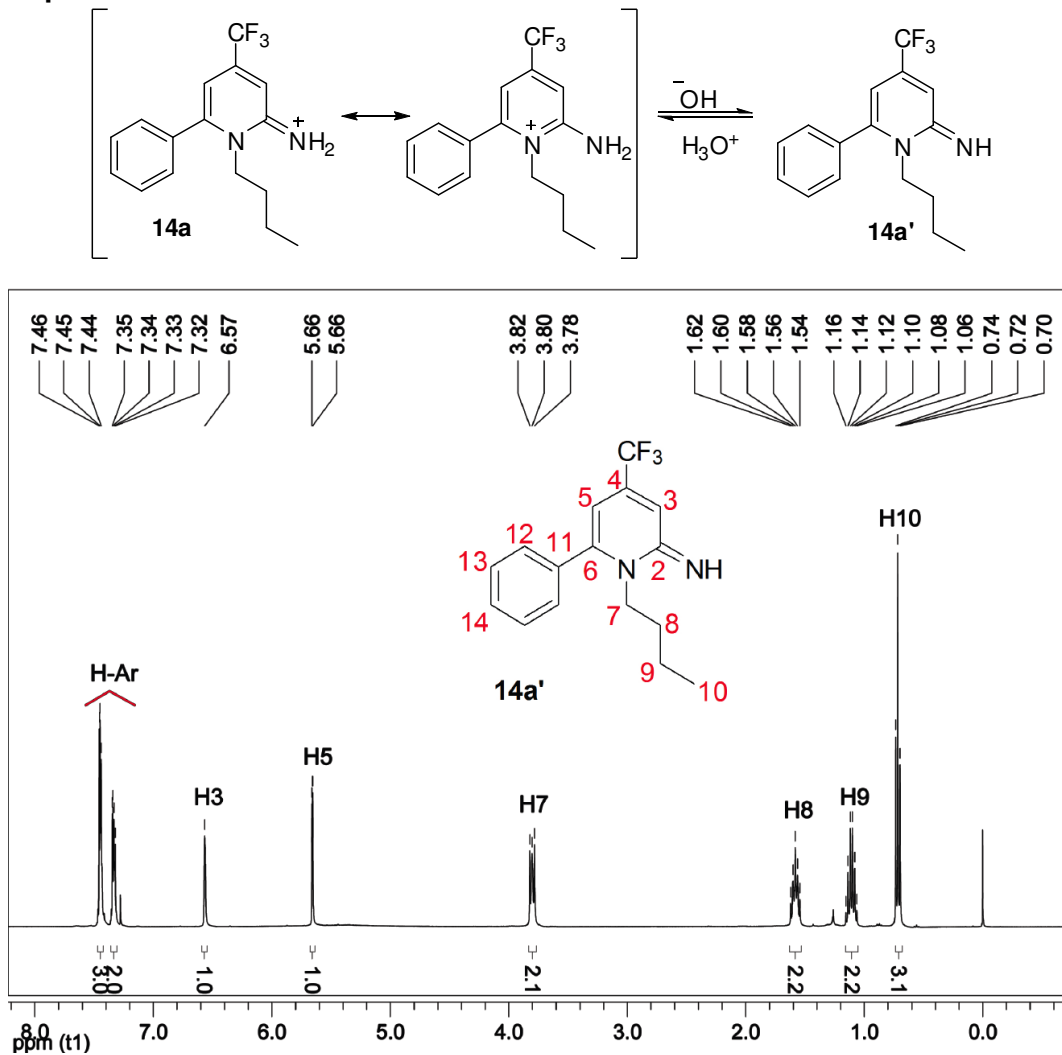


Figura 40: Espectro de RMN ^1H do composto **14a'** a 400 MHz em CDCl_3 , após tratamento com solução alcalina.

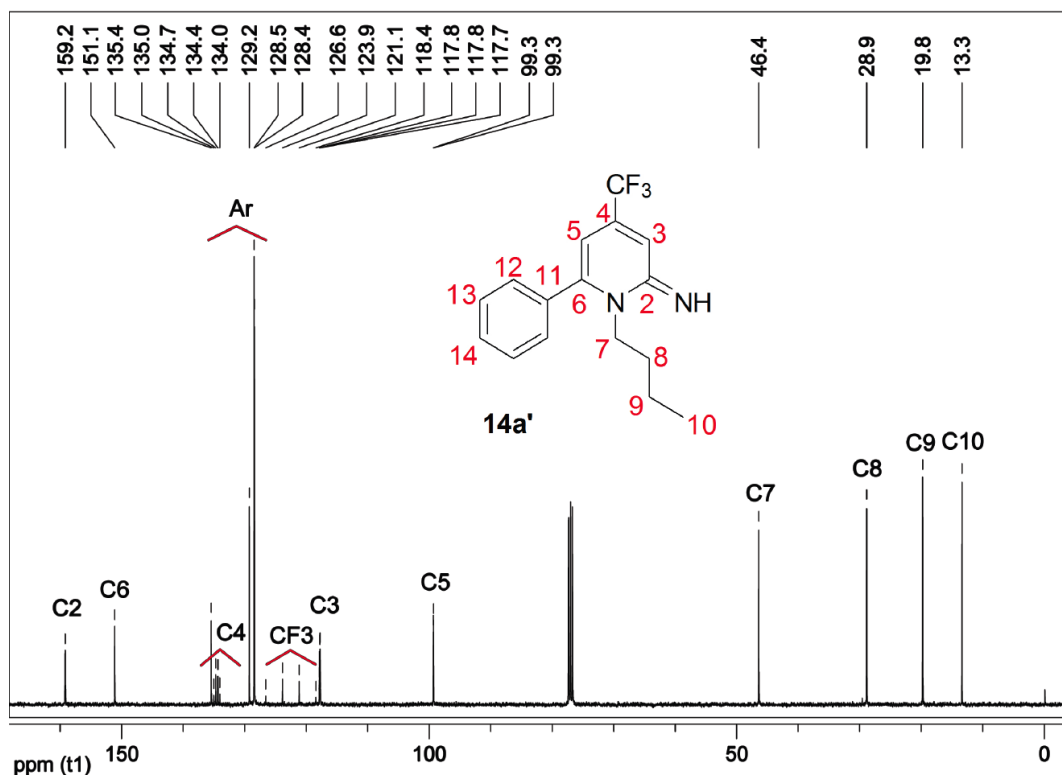
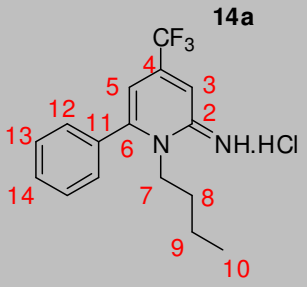
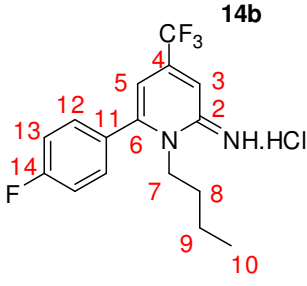
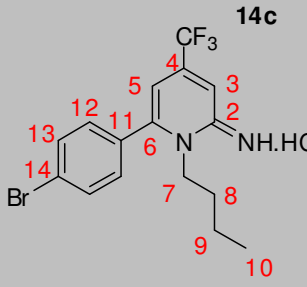
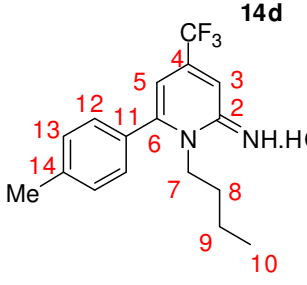


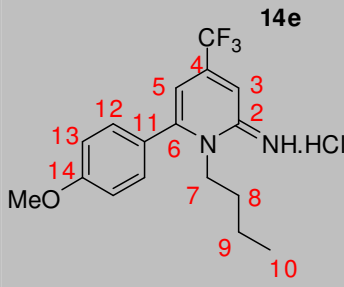
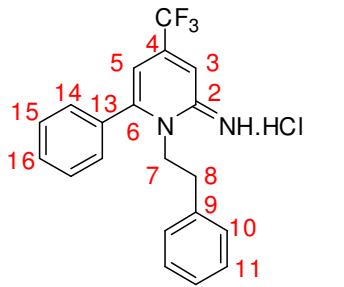
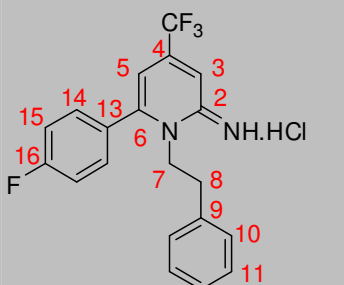
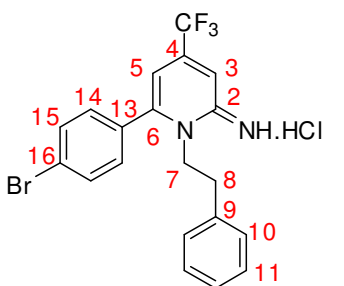
Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a'** a 100 MHz em CDCl_3 , após tratamento com solução alcalina.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e.

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>14a</p>	<p>10,20 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,12 (s, 1H, H3); 7,58-7,61 (<i>m</i>, 3H, H13 e H14); 7,42-7,46 (<i>m</i>, 2H, H12); 6,68 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,46 (<i>t</i>, 2H, 28 Hz, H7); 1,72 (<i>qui</i>, 2H, 6,2 Hz, H8); 1,26 (<i>qua</i>, 2H, 7,2 Hz, H9); 0,68 (<i>t</i>, 3H, 4 Hz, H12).^b</p>	<p>155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,0 (C11); 130,4 (C14); 128,8 (C13); 128,3 (C12); 121,5 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,0 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,8 (C7); 28,2 (C8); 18,7 (C9); 12,7 (C10).^a</p>
 <p>14b</p>	<p>10,23 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,09 (s, 1H, H3); 7,42-7,45 (<i>m</i>, 3H, H13 e H14); 7,22-7,28 (<i>m</i>, 2H, H12); 6,61 (s, 1H, H5); 4,41 (<i>t</i>, 2H, 28 Hz, H7); 1,67 (<i>qui</i>, 2H, 6,2 Hz, H8); 1,24 (<i>qua</i>, 2H, 7,2 Hz, H9); 0,69 (<i>t</i>, 3H, 4 Hz, H12).^a</p>	<p>163,8 (<i>d</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C14); 155,4 (C2); 150,6 (C6); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 131,0 (<i>d</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C12); 128,5 (<i>d</i>, $^4J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C11); 121,1 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 116,5 (<i>d</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 23,0$ Hz, C13); 113,9 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 50,3 (C7); 28,6 (C8); 19,1 (C9); 13,1 (C10).^a</p>
 <p>14c</p>	<p>10,23 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,10 (s, 1H, H3); 7,7 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H13); 7,32 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H12); 6,61 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,41 (<i>t</i>, 2H, 28 Hz, H7); 1,68 (<i>qui</i>, 2H, 6,2 Hz, H8); 1,24 (<i>qua</i>, 2H, 7,2 Hz, H9); 0,71 (<i>t</i>, 3H, 4 Hz, H12).^a</p>	<p>155,5 (C2); 150,4 (C6); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,5 (C13); 131,3 (C11); 130,3 (C12); 122,5 (C14); 121,1 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,9 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,5 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,8 (C7); 28,2 (C8); 18,7 (C9); 12,7 (C10).^a</p>
 <p>14d</p>	<p>10,17 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (s, 1H, H3); 7,3 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H13); 7,2 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H12); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,42 (<i>t</i>, 2H, 28 Hz, H7); 2,42 (s, 1H, Me); 1,66 (<i>qui</i>, 2H, 6,2 Hz, H8); 1,22 (<i>qua</i>, 2H, 7,2 Hz, H9); 0,66 (<i>t</i>, 3H, 4 Hz, H12).^b</p>	<p>155,4 (C2); 151,9 (C6); 141,2 (C11); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 129,8 (C13); 129,6 (C14); 128,5 (C12); 122,5 (C14); 121,2 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,3 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,4 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,8 (C7); 28,2 (C8); 21,3 (Me); 18,7 (C9); 12,7 (C10).^a</p>

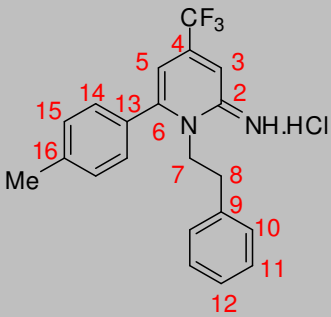
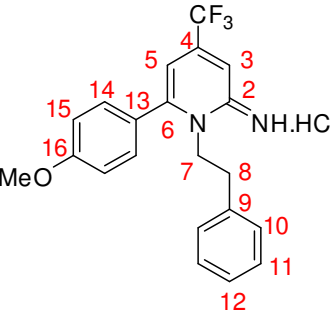
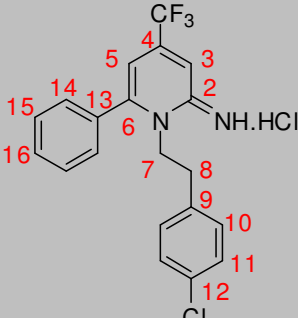
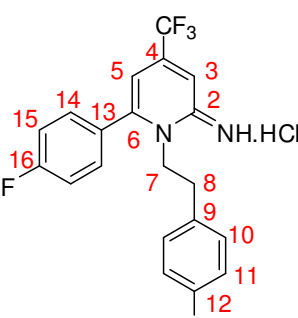
^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 ; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ¹ H (<i>m</i> , <i>n</i> °H, <i>J</i> , identificação)	RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>14e</p>	<p>10,17 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,2 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H12); 7,0 (<i>d</i>, 2 Hz, 3H, H13); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,43 (<i>t</i>, 2H, 28 Hz, H7); 3,84 (<i>s</i>, 1H, OMe); 1,65 (<i>qui</i>, 2H, 6,2 Hz, H8); 1,20 (<i>qua</i>, 2H, 7,2 Hz, H9); 0,66 (<i>t</i>, 3H, 4 Hz, H12).^a</p>	<p>161,3 (C14); 155,4 (C2); 151,7 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 130,1 (C12); 124,5 (C11); 121,2 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 114,5 (C13); 113,1 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 55,4 (OMe); 49,8 (C7); 28,2 (C8); 18,7 (C9); 12,7 (C10).^a</p>
 <p>15a</p>	<p>10,38 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,13 (<i>s</i>, 1H, H3); 6,74-7,47 (<i>m</i>, 10H, H-Ar); 6,47 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,82 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H7); 3,10 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H8).^a</p>	<p>155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 136,0-127,0 (12C, Ar); 121,5 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,0 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 52,0 (C7); 31,8 (C8).^a</p>
 <p>15b</p>	<p>10,50 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,14 (<i>s</i>, 1H, H3); 6,58-7,37 (<i>m</i>, 9H, Ar); 6,40 (<i>s</i>, 1H, H5); 4,82 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,10 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^a</p>	<p>163,8 (<i>d</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 250 Hz, C14); 155,4 (C2); 150,6 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 136,0-127,0 (6C, Ar); 131,0 (<i>d</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 10 Hz, C12); 128,5 (<i>d</i>, ⁴<i>J</i>_{C-F} = 3 Hz, C11); 121,1 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 116,5 (<i>d</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 23,0 Hz, C13); 113,9 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 52,0 (C7); 31,8 (C8).^a</p>
 <p>15c</p>	<p>10,50 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,1 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,7-6,74 (<i>m</i>, 9H, Ar); 6,61 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,82 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,10 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^a</p>	<p>155,5 (C2); 150,4 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 125,2-132,2 (12C, Ar); 121,1 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,9 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,5 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 52,0 (C7); 31,8 (C8).^a</p>

^a RMN ¹H (400MHz) ou RMN ¹³C (100MHz); ^b RMN ¹H (200MHz) ou RMN ¹³C (50MHz); ^c RMN ¹H ou RMN ¹³C em DMSO-d₆; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> , identificação)	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
<p>15d</p> 	<p>10,39 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,13 (s, 1H, H3); 6,74-7,17 (<i>m</i>, 10H, H-Ar); 6,43 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,82 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H7); 3,08 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H8); 2,38 (s, 1H, Me).^a</p>	<p>155,4 (C2); 151,9 (C6); 141,2 (C11); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 136,0-122,5 (12C, Ar); 121,2 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,3 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,4 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 52,0 (C7); 31,8 (C8); 21,3 (Me).^a</p>
<p>15e</p> 	<p>10,13 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (s, 1H, H3); 7,2-6,74 (<i>m</i>, 4H, Ar); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,82 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,84 (s, 3H, OMe); 3,10 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^a</p>	<p>157,6 (1C, Ar-OMe); 155,4 (C2); 151,9 (C6); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,8-120,5 (11C, Ar); 121,2 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,3 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,4 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 54,6 (OMe); 52,0 (C7); 31,8 (C8).^a</p>
<p>16a</p> 	<p>10,38 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,09 (s, 1H, H3); 6,69-7,44 (<i>m</i>, 9H, Ar); 6,51 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,75 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,02 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^b</p>	<p>155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 134,5-128,3 (12C, Ar); 121,5 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,0 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 51,6 (C7); 31,5 (C8).^a</p>
<p>16b</p> 	<p>10,25 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,13 (s, 1H, H3); 6,71-7,11 (<i>m</i>, 8H, Ar); 6,61 (s, 1H, H5); 4,75 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,01 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^a</p>	<p>163,8 (<i>d</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C14); 155,4 (C2); 150,6 (C6); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 134,5-128,6 (6C, Ar); 131,0 (<i>d</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C12); 128,5 (<i>d</i>, $^4J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C11); 121,1 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 116,5 (<i>d</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 23,0$ Hz, C13), 113,9 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 51,6 (C7); 31,5 (C8).^a</p>

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 ; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ¹ H (<i>m</i> , <i>n</i> ^o H, <i>J</i> , identificação)	RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
<p>16c</p>	<p>10,01 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 7,85 (<i>s</i>, 1H, H3); 6,89-7,73 (<i>m</i>, 8H, Ar); 7,04 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,29 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 2,88 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^{b,c}</p>	<p>155,5 (C2); 150,4 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 132,5-122,5 (12C, Ar); 121,1 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,9 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,5 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 51,6 (C7); 31,5 (C8).^{a,c}</p>
<p>16d</p>	<p>10,29 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,04 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,3-6,69 (<i>m</i>, 8H, Ar); 6,47 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,75 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,01 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8); 2,42 (<i>s</i>, 3H, Me).^b</p>	<p>155,4 (C2); 151,9 (C6); 141,2 (C11); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 129,8-122,5 (12C, Ar); 121,2 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,3 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,4 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 51,6 (C7); 31,5 (C8); 21,3 (Me).^a</p>
<p>16e</p>	<p>10,39 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,2-6,69 (<i>m</i>, 8H, Ar); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,75 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,84 (<i>s</i>, 3H, OMe); 3,01 (<i>t</i>, 2H, 8,0 Hz, H8).^a</p>	<p>157,6 (1C, Ar-OMe); 155,4 (C2); 151,9 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 134,7-125,3 (8C, Ar); 121,2 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 114,5 (1C, C15); 113,3 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,4 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 54,6 (OMe); 51,6 (C7); 31,5 (C8).^a</p>
<p>17a</p>	<p>10,22 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,10 (<i>s</i>, 1H, H3); 6,59-7,39 (<i>m</i>, 10H, H-Ar); 6,35 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,83 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H7); 3,35 (<i>s</i>, 3H, OMe); 3,09 (<i>t</i>, 2H, 10 Hz, H8).^a</p>	<p>157,6-109,9 (12C, Ar); 155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 121,5 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,0 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 54,6 (OMe); 50,8 (C7); 26,5 (C8).^a</p>

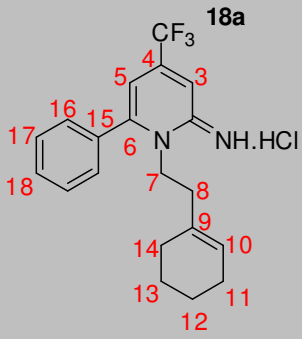
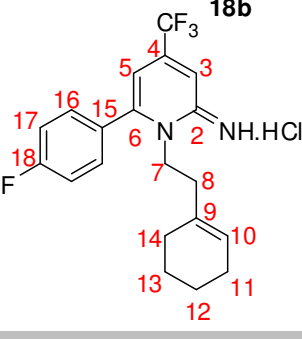
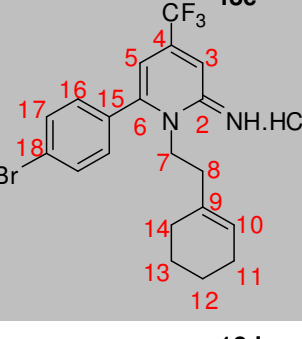
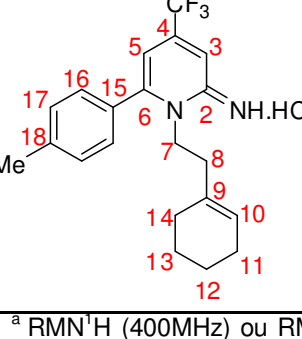
^a RMN ¹H (400MHz) ou RMN ¹³C (100MHz); ^b RMN ¹H (200MHz) ou RMN ¹³C (50MHz); ^c RMN ¹H ou RMN ¹³C em DMSO-d₆; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n$^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
<p>17b</p>	10,26 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,06 (d, 1H, 5,0 Hz, H3); 6,62-7,02 (m, 8H, Ar); 6,42 (s, 1H, H5); 4,70 (t, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,72 (s, 3H, OMe), 2,97 (t, 2H, 8,0 Hz, H8). ^b	163,2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C14); 158,9 (C12); 155,5 (C2); 151,4 (C6); 140,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 114,2-131,0 (10C, Ar); 123,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 113,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 55,2 (OMe); 52,2 (C7); 30,9 (C8). ^a
<p>17c</p>	10,89 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,1 (s, 1H, H3); 6,62-7,48 (m, 8H, Ar); 6,51 (d, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,96 (t, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,73 (s, 1H, OMe); 3,16 (t, 2H, 8,0 Hz, H8). ^b	158,8 (C12); 155,5 (C2); 151,2 (C6); 141,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 125,6-132,3 (10C, Ar); 121,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 114,1 (C11); 113,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 55,3 (OMe); 52,3 (C7); 29,6 (C8). ^a
<p>17d</p>	10,28 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,08 (s, 1H, H3); 7,28-6,59 (m, 8H, Ar); 6,52 (d, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,77 (t, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,75 (s, 1H, OMe); 3,01 (t, 2H, 8,0 Hz, H8); 2,41 (s, 3H, Me). ^a	157,6 (1C, Ar-OMe); 155,4 (C2); 151,9 (C6); 141,2 (C11); 140,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,8-120,5 (11C, Ar); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 113,3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 54,6 (OMe); 50,8 (C7); 26,5 (C8); 21,3 (Me). ^a
<p>17e</p>	10,12 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (s, 1H, H3); 7,28-6,59 (m, 4H, Ar); 6,58 (d, 1H, 1,6 Hz, H5); 3,84 (s, 3H, OMe); 4,83 (t, 2H, 8,0 Hz, H7); 3,35 (s, 3H, OMe); 3,09 (t, 2H, 8,0 Hz, H8). ^a	161,3 (C14); 157,6 (1C, Ar-OMe); 155,4 (C2); 151,7 (C6); 140,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 130,1 (C12); 124,5 (C11); 121,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 114,5 (C13); 113,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 120,7-132,4 (3C, Ar); 109,9 (1C, Ar); 54,6 (OMe); 55,4 (OMe); 50,8 (C7); 26,5 (C8). ^a

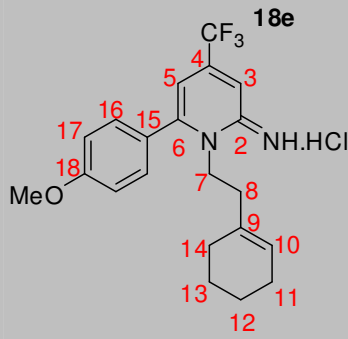
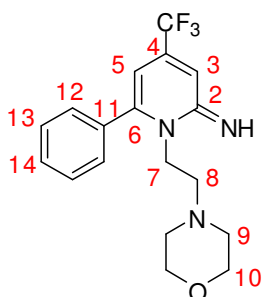
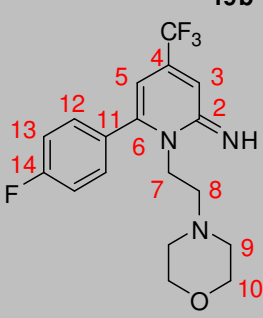
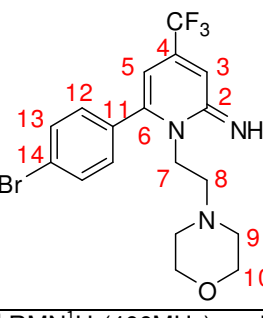
^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 ; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n$^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>18a</p>	10,20 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,12 (s, 1H, H3); 7,58-7,42 (<i>m</i> , 5H, Ar); 6,68 (<i>d</i> , 1H, 1,6 Hz, H5); 5,16 (s, 1H, H10); 4,65 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H7); 2,34 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H8); 1,83 (<i>m</i> , 2H, Cy); 1,43 (<i>m</i> , 6H, Cy). ^b	155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,6 (C9); 132,0-128,3 (6C, Ar); 125,7 (C11); 121,5 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 113,1 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,0 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,7 (C7); 34,3 (C8); 21,6-27,7 (4C, Cy). ^a
 <p>18b</p>	10,30 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,09 (s, 1H, H3); 7,45-7,22 (<i>m</i> , 4H, Ar); 6,61 (s, 1H, H5); 5,16 (s, 1H, H10); 4,65 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H7); 2,34 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H8); 1,83 (<i>m</i> , 2H, Cy); 1,43 (<i>m</i> , 6H, Cy). ^b	163,8 (<i>d</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C18); 155,8 (C2); 151,1 (C6); 140,7 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 125,8-132,0 (5C, C9, C10 e Ar); 121,2 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 116,5 (<i>d</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 23,0$ Hz, C18), 113,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,6 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,7 (C7); 34,3 (C8); 21,7-34,3 (4C, Cy). ^a
 <p>18c</p>	10,20 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,1 (s, 1H, H3); 7,7-7,32 (<i>m</i> , 4H, Ar); 6,61 (<i>d</i> , 1H, 1,6 Hz, H5); 5,16 (s, 1H, H10); 4,65 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H7); 2,34 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H8); 1,83 (<i>m</i> , 2H, Cy); 1,43 (<i>m</i> , 6H, Cy). ^a	155,5 (C2); 150,4 (C6); 140,6 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,5-122,5 (6C, Ar); 132,6 (C10); 125,7 (C11); 121,1 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 113,9 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,5 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,7 (C7); 34,3 (C8); 21,6-27,7 (4C, Cy). ^a
 <p>18d</p>	10,11 (s, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (s, 1H, H3); 7,3-7,2 (<i>m</i> , 4H, Ar); 6,61 (<i>d</i> , 1H, 1,6 Hz, H5); 5,15 (s, 1H, H10); 4,65 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H7); 2,45 (s, 3H, Me); 2,34 (<i>t</i> , 2H, 6,0 Hz, H8); 1,82 (<i>m</i> , 2H, Cy); 1,42 (<i>m</i> , 6H, Cy). ^a	155,8 (C2); 151,0 (C6); 140,7 (<i>q</i> , $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,5-125,5 (8C, C9, C10 e Ar); 132,6 (C10); 125,7 (C11); 121,2 (<i>q</i> , $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF ₃); 113,7 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,4 (<i>q</i> , $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 49,8 (C7); 34,3 (C8); 21,7-27,9 (4C, Cy). ^a

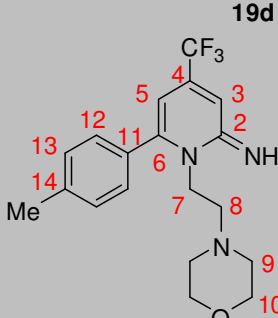
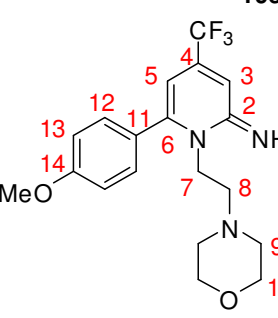
^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 ; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 14-19a-e. (Continuação)

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n$^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>18e</p>	<p>10,19 (<i>s</i>, 2H, C=NH.HCl); 8,0 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,2-7,0 (<i>m</i>, 4H, Ar); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 5,16 (<i>s</i>, 1H, H10); 4,65 (<i>t</i>, 2H, 6,0 Hz, H7); 3,84 (<i>s</i>, 3H, OMe); 2,34 (<i>t</i>, 2H, 6,0 Hz, H8); 1,83 (<i>m</i>, 2H, Cy); 1,43 (<i>m</i>, 6H, Cy).^a</p>	<p>161,3 (C14); 155,4 (C2); 151,7 (C6); 140,6 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,6 (C10); 130,1 (C12); 125,7 (C11); 124,5 (C11); 121,2 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 114,5 (C13); 113,1 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 55,4 (OMe); 49,7 (C7); 34,3 (C8); 21,6-27,7 (4C, Cy).^a</p>
 <p>19a</p>	<p>10,20 (<i>s</i>, 1H, C=NH); 8,12 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,58-7,42 (<i>m</i>, 5H, Ar); 6,68 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,57 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H7); 3,52 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, OCH₂); 2,83 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H8); 2,23 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, NCH₂).^b</p>	<p>155,0 (C2); 151,4 (C6); 140,2 (<i>q</i>, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$ Hz, C4); 132,0-128,3 (6C, Ar); 121,5 (<i>q</i>, $^1J_{\text{C-F}} = 270,0$ Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 4,2$ Hz, C3); 109,0 (<i>q</i>, $^3J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz, C5); 66,6 (2C, OCH₂); 55,2 (C7); 53,5 (NCH₂); 49,0 (C8).^a</p>
 <p>19b</p>	<p>10,30 (<i>s</i>, 1H, C=NH); 8,09 (<i>s</i>, 1H, H3); 7,45-7,22 (<i>m</i>, 4H, Ar); 6,61 (<i>s</i>, 1H, H5); 4,57 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H7); 3,52 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, OCH₂); 2,83 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H8); 2,23 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, NCH₂).^b</p>	d
 <p>19c</p>	d	d

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO-*d*₆; ^d Dado em fase de aquisição.

Tabela 17: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **14-19a-e**. (Continuação)

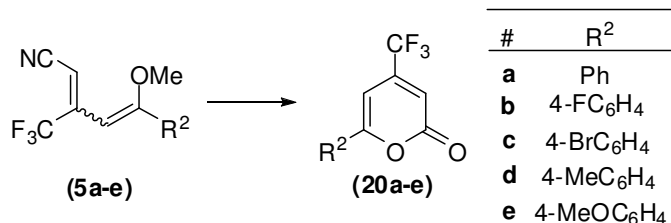
Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
 <p>19d</p>	<p>10,20 (s, 1H, C=NH); 8,0 (s, 1H, H3); 7,3-7,2 (<i>m</i>, 4H, Ar); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,57 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H7); 3,52 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, OCH₂); 2,83 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H8); 2,42 (s, 3H, Me); 2,23 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, NCH₂).^a</p>	<p>155,0 (C2); 152,5 (C6); 141,5 (C11); 141,2 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 129,0-129,9 (5C, Ar); 121,3 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 113,1 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,7 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 66,2 (2C, OCH₂); 54,9 (C7); 53,3 (NCH₂); 48,4 (C8); 21,3 (Me).^a</p>
 <p>19e</p>	<p>8,09 (s, 1H, H3); 7,2-7,0 (<i>m</i>, 4H, Ar); 6,58 (<i>d</i>, 1H, 1,6 Hz, H5); 4,57 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H7); 3,84 (s, 3H, OMe); 3,52 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, OCH₂); 2,83 (<i>t</i>, 2H, 1,2 Hz, H8); 2,23 (<i>d</i>, 4H, 4,0 Hz, NCH₂).^b</p>	<p>161,3 (C14); 155,4 (C2); 151,7 (C6); 140,6 (<i>q</i>, ²<i>J</i>_{C-F} = 30,0 Hz, C4); 130,1 (C12); 124,5 (C11); 121,2 (<i>q</i>, ¹<i>J</i>_{C-F} = 270,0 Hz, CF₃); 114,5 (C13); 113,1 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 4,2 Hz, C3); 109,6 (<i>q</i>, ³<i>J</i>_{C-F} = 2,1 Hz, C5); 66,6 (2C, OCH₂); 55,4 (OMe); 55,2 (C7); 53,5 (NCH₂); 49,0 (C8).^a</p>

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 ; ^d Dado em fase de aquisição.

3.6. Obtenção das 4-trifluorometil-2H-piran-2-ona 6-substituídas (**20a-e**)

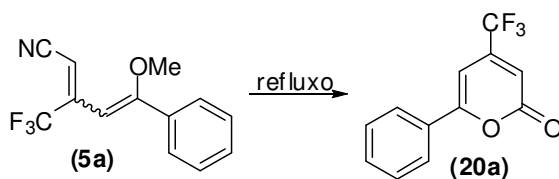
Com o objetivo de determinar mais uma possível aplicação para nitrilas **5a-e** como blocos precursores de heterociclos trifluorometilados, essas foram submetidas a uma segunda condição reacional, visando proporcionar sua autocondensação e conseqüente formação das 2-piranonas **20a-e** (Esquema 59).

Esquema 59:



Para tal transformação foram utilizadas condições clássicas de condensação intramolecular de grupamentos nitrila reportadas na literatura,²⁶ as quais normalmente incluem o uso de água como solvente, ácido clorídrico como catalisador e temperaturas de refluxo. Assim, para a otimização da melhor condição reacional para a síntese dos compostos **20a-e** foram avaliadas apenas as variações no tempo reacional e no uso ou não de catalisador, bem como no tipo de catalisador utilizado, conforme apresentado na **Tabela 18**. Para realização da otimização foi realizada através da reação com a 5-fenil-3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrila (**5a**).

Tabela 18: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **20a-e**.



Entrada	Catalisador ^a	Solvente	t (h)	Rend. (%) ^b
1	-	H ₂ O	20	^c
2	HCl	H ₂ O	20	^c
3	ZnBr ₂	H ₂ O/HCl	20	92
4	ZnBr ₂	H ₂ O/HCl	1	75
5	ZnBr ₂	H ₂ O/HCl	2	97
6	ZnBr ₂	H ₂ O/HCl	24	92

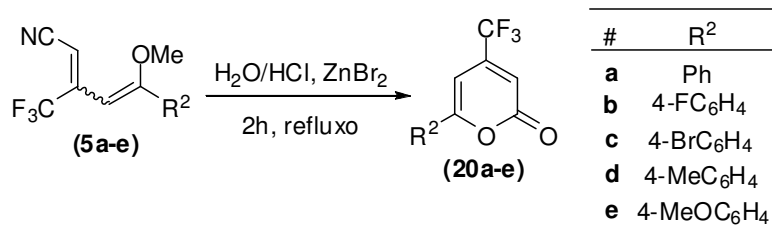
^a Foram utilizados para todas reações teste 1 equivalente de catalisador em relação a nitrila **5a**;

^b Rendimentos após purificação;

^c Não formou produto, recuperou-se os materiais de partida.

Inicialmente, foi avaliado a presença ou não de catalisadores para a transformação (**Tabela 18** - entrada 1-3), para tal foram testadas as reações sem catalisador (entrada 1), utilizando HCl como catalisador (entrada 2) e utilizando brometo de zinco (ZnBr₂) em meio ácido (entrada 3). Dessa maneira, observou-se que, apenas quando se utilizou ZnBr₂ como catalisador (entrada 3), houve a formação do produto esperado **20a**, nos demais testes (entrada 1 e 2) não houve a formação de produto, sendo recuperado o material de partida **5a**.

Posteriormente, foi avaliado o tempo reacional (**Tabela 18** - entradas 3-6), onde variou-se os tempos em uma hora – 1h (entrada 4), duas horas – 2h (entrada 5) e vinte quatro horas – 24h (entrada 6). Todos os testes apresentaram rendimentos excelentes e próximos, assim, foi escolhido o tempo reacional de 2h, pois neste a obtenção do produto esperado **20a** ocorreu em rendimento quase quantitativo (entrada 5). Dessa maneira, a metodologia adotada neste trabalho para a síntese das 2-piranonas **20a-e** esta descrita no **Esquema 60**.

Esquema 60:

O processo de purificação de todos compostos se dividiu em duas etapas, onde a primeira consistiu em uma extração líquido-líquido com acetato de etila (AcOEt) e água (H₂O). Posterior a remoção do solvente orgânico e obtenção de uma mistura reacional sólida, a segunda etapa consistiu na dissolução dos produtos **20a-e** em hexano quente para filtragem das impurezas. Após evaporação do hexano esses compostos foram obtidos na forma de sólidos em rendimentos entre 88 a 100%, conforme observado na **Tabela 19**.

Tabela 19: Rendimento e propriedades físicas dos compostos **20a-e**.

Produto	Rendimento (%) ^a	Aspectos	Ponto de Fusão (°C)
20a	97	Sólido Amarelo	71-72
20b	96	Sólido Laranja	127-128
20c	88	Sólido Laranja	112-115
20d	95	Sólido Amarelo	104-106
20e	100	Sólido Amarelo	106-108

^a Rendimento obtido após purificação do produto.

Tabela 20: Fórmula molecular, dados de CG-MS-EI e de Análise Elementar dos compostos **20a-e**.

Composto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elementar (%)			CG-MS-IE 70 eV (m/z(%))
		Calculado/experimental	C	H	
20a	C ₁₂ H ₈ F ₃ O ₂	60,01	2,94	0,00	240,0 [M (55,1)], 241,0 [M+1 (8,2)], 212,0 [M-28 (100,0)].
	(240,18)	60,37	3,38	0,62	
20b	C ₁₂ H ₆ F ₄ O ₂	55,83	2,34	0,00	258,0 [M (55,1)], 259,0 [M+1 (7,5)], 230,0 [M-28 (100,0)].
	(258,17)	55,83	2,59	0,86	
20c	C ₁₂ H ₆ BrF ₃ O ₂	45,17	1,90	0,00	318,0 [M (57,9)], 320,0 [M+2 (55,1)], 290,0 [M-28 (100,0)], 292,0 [M-26 (95,1)].
	(319,07)	45,11	2,22	0,41	
20d	C ₁₃ H ₉ F ₃ O ₂	61,42	3,57	0,00	254,0 [M (55,1)], 255,0 [M+1 (8,2)], 226,1 [M-28 (100,0)].
	(254,20)	61,35	3,64	0,41	
20e	C ₁₃ H ₉ F ₃ O ₃	57,79	3,36	0,00	270,1 [M (82,7)], 271,1 [M+1 (12,4)], 242,1 [M-28 (100,0)].
	(270,20)	57,70	3,37	0,34	

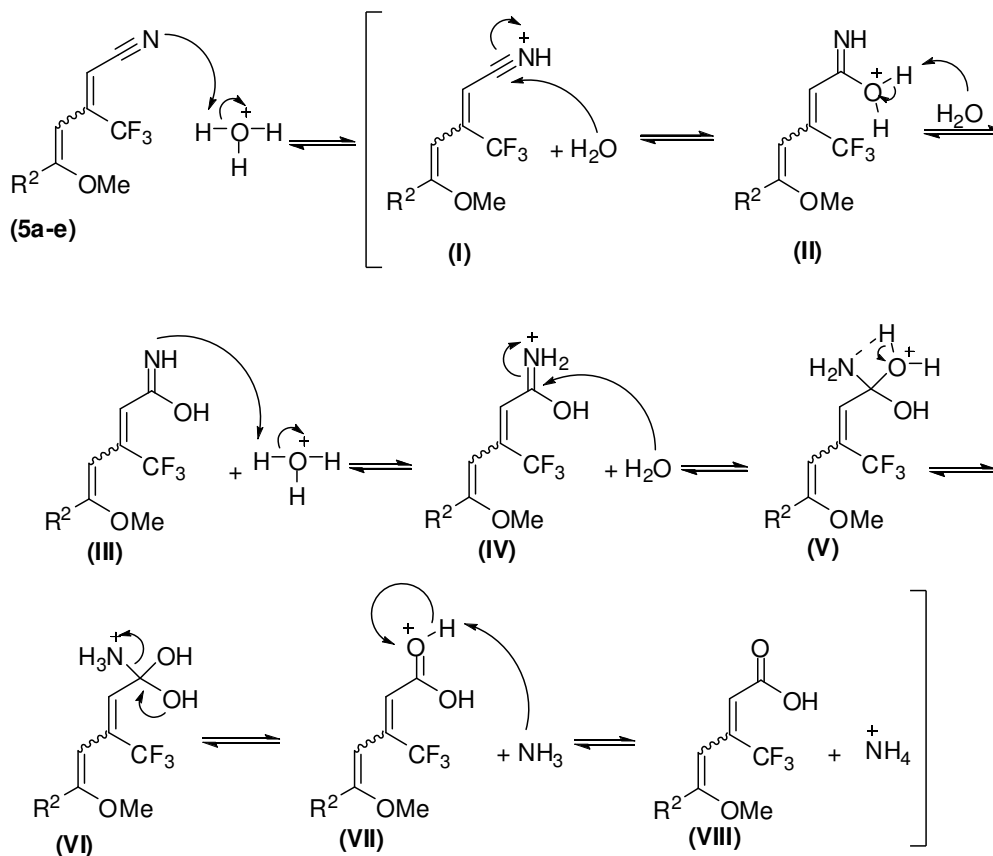
3.6.1. Mecanismo proposto para a reação de obtenção das 4-trifluormetil-2H-piran-2-onas (20a-e)

Tendo em vista a eletrofilicidade acentuada do carbono 5 em relação aos centros eletrofílicos das 5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas, a proposta mecanística para a síntese das 2-piranonas (**20a-e**) deste trabalho consiste em um mecanismo de autocondensação das nitrilas **5a-e** dividido em duas etapas, a primeira de hidrólise ácida do grupamento nitrila e a segunda de ciclização intramolecular catalisada por um ácido de Lewis (ZnBr₂). O mecanismo da primeira etapa reacional inicia-se com a abstração de um próton pelo nitrogênio do grupamento nitrila, ativando o carbono nitrílico, conduzindo a formação do intermediário **I**, o qual após sofrer o ataque nucleofílico de uma molécula de água, forma o intermediário **II**, este por sua vez sofre a perda de um próton por outra molécula de água formando o intermediário **III**. Agora, novamente o

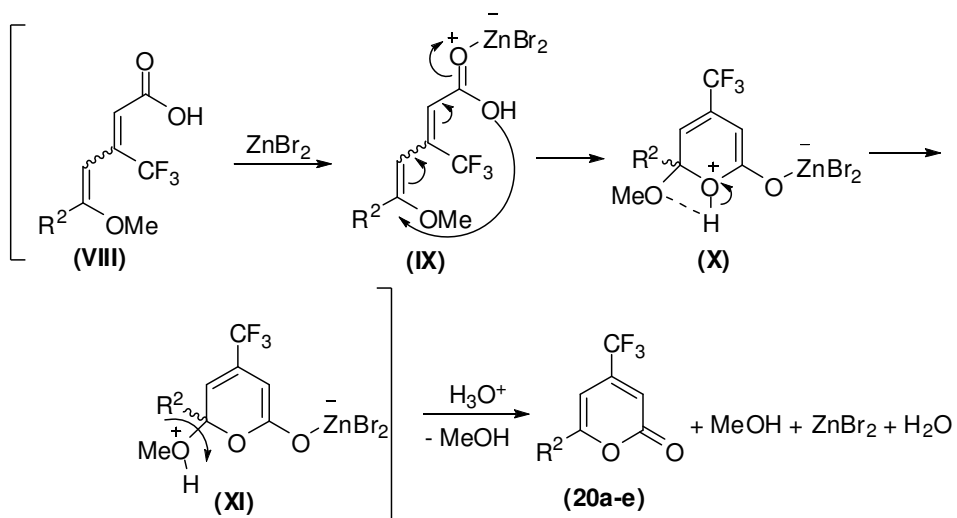
nitrogênio oriundo da nitrila abstrai outro próton ácido (intermediário **IV**), ativando novamente seu carbono adjacente a outro ataque nucleofílico de uma molécula de água e levando a formação do intermediário **V**. Este sofre prototropismo conduzindo a formação do intermediário **VI**, o qual perde uma molécula de amônia (NH₃), formando um ácido protonado (intermediário **VII**), que após desprotonação promovida pela própria molécula de amônia eliminada conduz a formação dos ácidos derivados dos penta-2,4-dienonitrilas **3a-e** (intermediário **VIII**). A segunda etapa do mecanismo de autocondensação proposto inicia-se com a formação da ligação entre o ácido de Lewis ao oxigênio da carbonila do grupamento ácido do intermediário **VIII**, resultando na ativação do carbono olefínico δ e formação do intermediário **IX**. Esta etapa é evidenciada pelos dados experimentais da otimização da reação, onde sem a adição do ácido de Lewis não ocorreu a ciclização intramolecular e formação do respectivo produto **20a**. Como mencionado, posterior formação do intermediário **IX**, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do oxigênio do ácido ao carbono olefínico δ e consequente deslocalização de elétrons em direção a carbonila do ácido formando o intermediário **X**, o qual depois de sofrer prototropismo leva a formação do intermediário **XI**, o qual após tratamento com água ácida e perda de uma molécula de metanol conduz a formação dos produtos **20a-e**. (**Esquema 61**).

Esquema 61:

1ª Etapa: Hidrólise ácida da nitrila



2ª Etapa: Ciclização intramolecular



3.6.2 Identificação das 4-trifluormetil-2H-piran-2-onas (20a-e)

Todos os compostos **20a-e** obtidos neste trabalho foram comprovados através de seus espectros de RMN ^1H , de RMN ^{13}C , espectros de massas (CG-MS-EI) e por análise elementar. Para apresentação dos resultados obtidos na síntese dos compostos **20a-e**, foram selecionados os espectros de RMN e de massas (CG-MS-EI) do composto **20a**, nos quais serão apresentadas informações úteis na identificação desses produtos.

Nos espectros de RMN ^1H do composto **20a** (**Figura 42**), observamos o hidrogênio 8 como um dubleto em 7,82 ppm com uma constante de acoplamento de 4,0 Hz. Também se observam os outros hidrogênios fenílicos 9 e 10 na forma de multipletos na região espectral de 7,45 a 7,50 ppm, característica de hidrogênios aromáticos. O hidrogênio 3 é observado como um dubleto com constante de acoplamento de 1,2 Hz em 6,73 ppm, devido ao acoplamento com os átomos de flúor do grupamento CF_3 vizinho. Também, observa-se o hidrogênio 5 na forma de um singlete em 6,53 ppm.

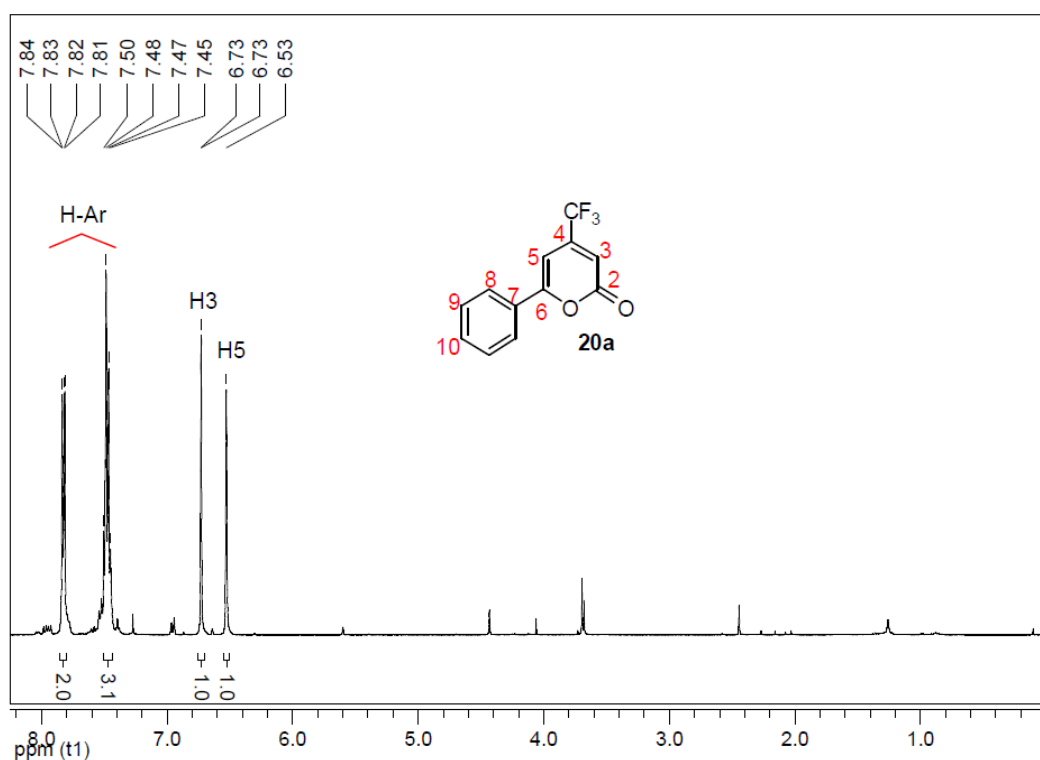


Figura 42: Espectro de RMN ^1H do composto **20a** a 400 MHz em CDCl_3 .

Igualmente comprovamos a estrutura do composto **20a** através de seu espectro de RMN ^{13}C (**Figura 43**), onde observa-se os carbonos fenílicos 7, 8, 9 e 10 respectivamente em 131,8, 125,8, 129,1 e 130,3 ppm, região característica de grupamentos aromáticos. Nos deslocamentos químicos 162,8 e 160,2 ppm aparecem o carbono carbonílico 2 (C=O) e o carbono olefínico 6, respectivamente. Assim como o carbono do grupamento CF_3 em 121,4 ppm, o carbono 4 (C- CF_3) em 145,0 ppm, o carbono 3 (CH-C- CF_3) em 111,4 ppm e o carbono 5 (CH-C- CF_3) em 96,2 ppm, aparecem na forma de quartetos, devido ao acoplamento com os átomos de flúor, com constantes de acoplamento de 270,0 Hz, 30,0 Hz, 7,0 Hz e 3,0 Hz, respectivamente.

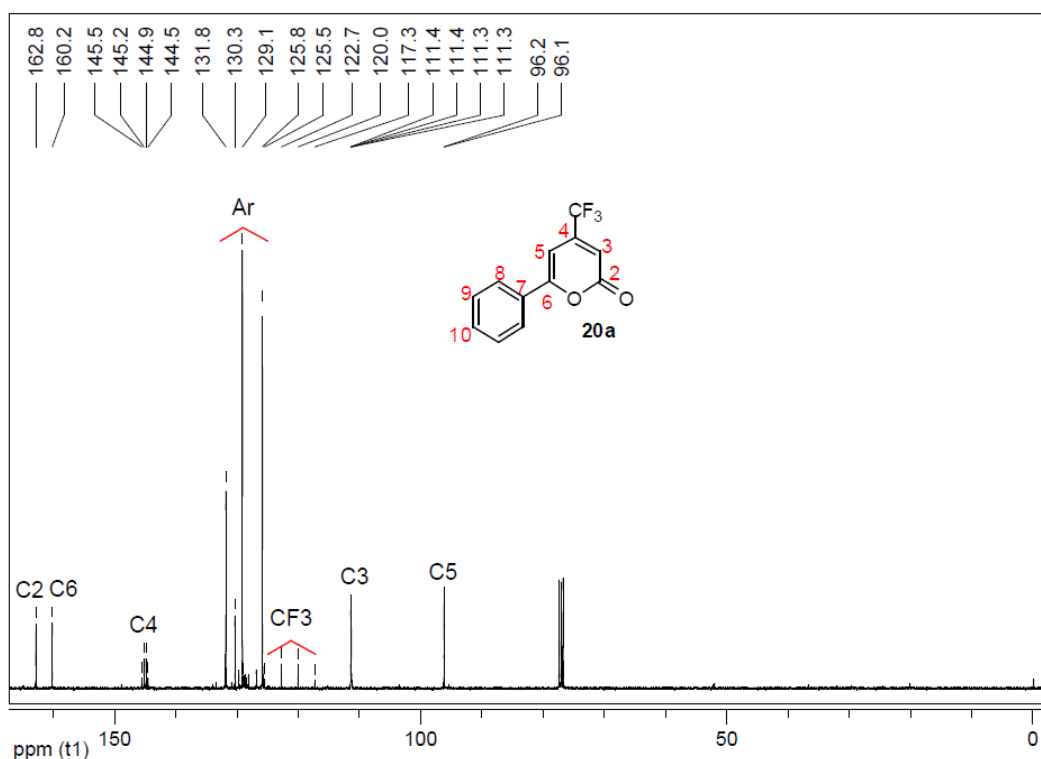


Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C do composto **20a** a 100 MHz em CDCl_3 .

Os espectros de massas do composto **20a** fornecem informações que comprovam a obtenção deste (**Figura 44**), bem como informações que caracterizam os núcleos de 2-piranonas. Assim, além de fragmentações correspondentes as quebras das ligações dos diferentes substituintes na posição 6 desses heterociclos, nos espectros de massas dos compostos **20a-e** observa-se um íon molecular correspondente à massa molecular do composto (M) de alta

intensidade, bem como um pico base (PB ou M-28) corresponde ao fragmento de perda do grupo carbonila (C=O) do heterociclo (**Esquema 62**).

Esquema 62:

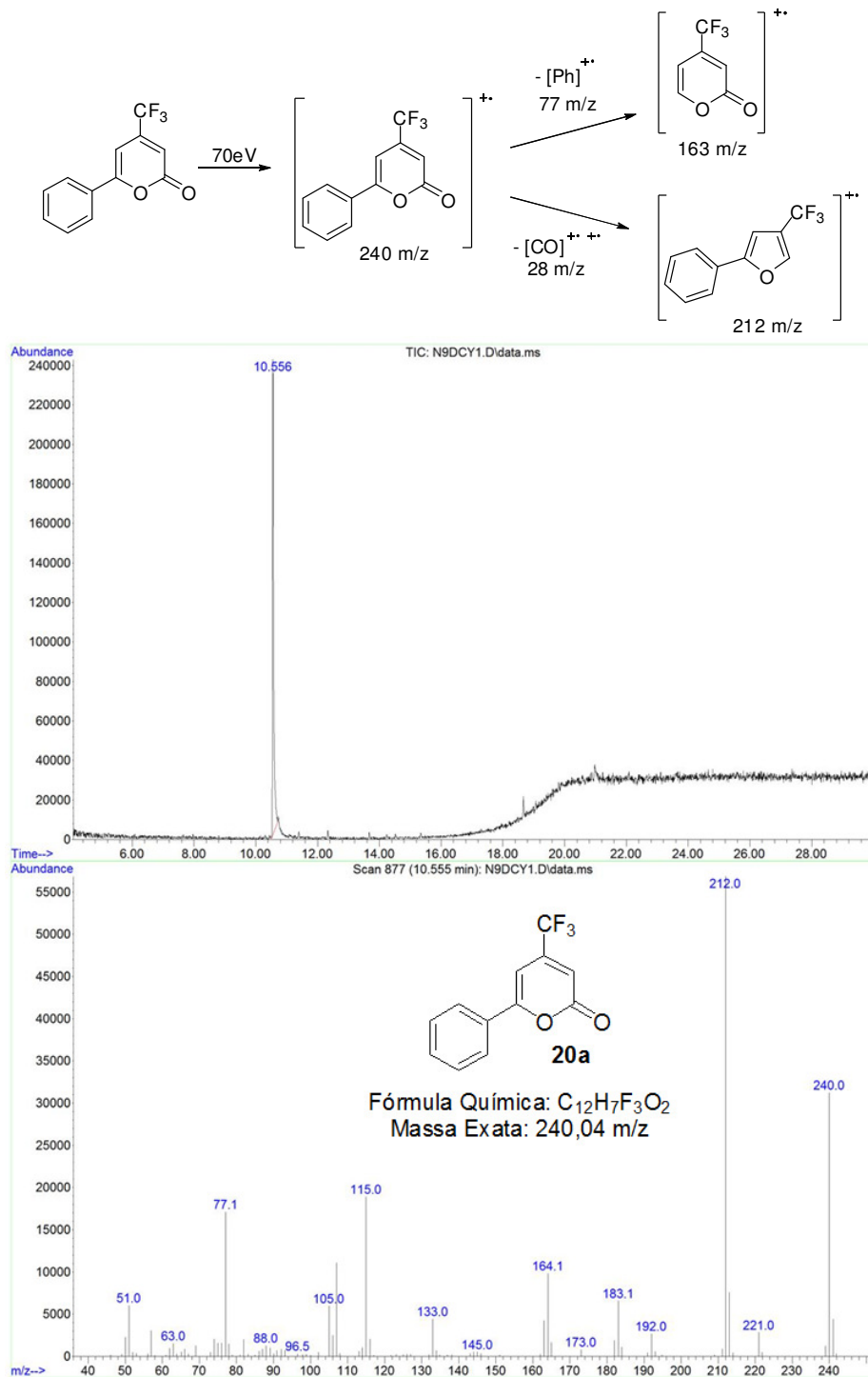
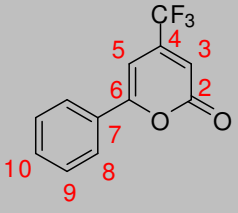
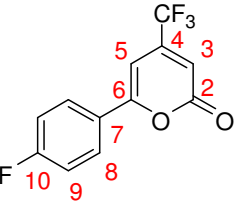
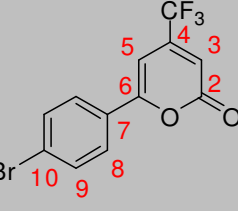
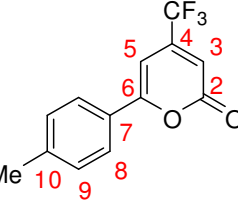
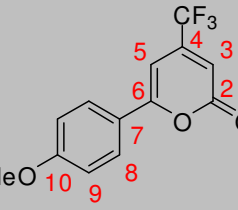


Figura 44: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20a**.

Tabela 21: Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 20a-e.

Composto	RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n$^\circ\text{H}$, <i>J</i>, identificação)</i>	RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> , identificação)
<p>20a</p> 	7,81-7,84 (m, 2H, H8); 7,47-7,50 (m, 3H, H9 e H10); 6,73 (d, 1H, 3 Hz, H3); 6,53 (s, 1H, H5). ^a	162,8 (C2); 160,2 (C6); 145,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C4); 131,8 (C7); 130,3 (C10); 129,0 (C9); 125,8 (C8); 121,2 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 111,3 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C3); 96,1 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C5). ^a
<p>20b</p> 	7,80-7,87 (m, 2H, H8); 7,10-7,19 (m, 2H, H9); 6,67 (d, 1H, 3 Hz, H3); 6,51 (s, 1H, H5). ^b	164,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 250$ Hz, C10); 161,8 (C2); 159,8 (C6); 145,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C4); 128,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 10$ Hz, C8); 126,7 (C7); 121,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 116,3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz, C9); 111,2 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C3); 95,8 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C5). ^a
<p>20c</p> 	7,55-7,70 (m, 4H, H8 e H9); 6,71 (d, 1H, 3 Hz, H3); 6,54 (s, 1H, H5). ^b	161,8 (C2); 159,8 (C6); 145,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C4); 132,4-126,6 (6C, Ar); 124,0 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 111,8 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C3); 96,4 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C5). ^a
<p>20d</p> 	7,72 (d, 2H, 8,0 Hz, H8); 7,27 (d, 2H, 8,0 Hz, H9); 6,68 (d, 1H, 3 Hz, H3); 6,49 (s, 1H, H5); 2,40 (s, 3H, Me). ^b	163,1 (C2); 160,3 (C6); 144,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C4); 142,6 (C7); 129,8 (C9); 127,6,0 (C10); 125,8 (C8); 121,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 110,6 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C3); 95,4 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C5); 21,4 (Me). ^a
<p>20e</p> 	7,73 (d, 2H, 8,0 Hz, H8); 6,93 (d, 2H, 8,0 Hz, H9); 6,58 (d, 1H, 3 Hz, H3); 6,40 (s, 1H, H5); 3,82 (s, 3H, OMe). ^b	163,0 (C2); 162,5 (C10); 160,3 (C6); 145,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz, C4); 127,6 (C8); 122,8 (C7); 121,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 270$ Hz, CF ₃); 114,5 (C9); 109,7 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 5,0$ Hz, C3); 94,5 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz, C5); 21,4 (Me). ^a

^a RMN ^1H (400MHz) ou RMN ^{13}C (100MHz); ^b RMN ^1H (200MHz) ou RMN ^{13}C (50MHz); ^c RMN ^1H ou RMN ^{13}C em DMSO- d_6 .

CONCLUSÃO

4. CONCLUSÃO

Tendo-se como base os objetivos propostos para a realização deste trabalho e a análise da discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Foi realizada com êxito a síntese das 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-k**), 5-feniltio-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**6a,c-f**), 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (**7a-d,k-l**), através da metodologia de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, partindo das respectivas β -alcoxivinil cetonas (**1a-k**), β -feniltiovinil cetonas (**2a,c-f**) e 4-alcóxi-2-oxo-but-3-enoatos de etila (**3a-d,k-l**), de maneira acessível, com rendimentos na faixa dos 10 a 93%. Estas nitrilas, por sua vez, demonstraram serem promissores blocos precursores de novos compostos heterocíclicos trifluormetilados;
- Através do estudo da reatividade das 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-e**) diante a amins primárias (**8-13**), foi possível a obtenção de uma série de 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas 1,6-dissubstituídas (**14-19a-e**). Esta síntese foi realizada de maneira simples e eficaz, sem o uso de solventes na reação, com rendimentos variando entre 20 a 98%;
- Foi possível estabelecer uma nova metodologia, simples e eficaz, para a síntese de uma série inédita de 4-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas 6-substituídas (**20a-e**), através reações de autocondesação das nitrilas **5a-e**, o que acrescenta mais conhecimentos sobre a regioquímica e a reatividade dos novos blocos precursores;
- Não foi possível a obtenção dos produtos oriundos das reações com aril amins e/ou amins sólidas, a temperatura ambiente, nas condições reacionais testadas;
- Foi possível a elucidação do mecanismo reacional de ciclocondensação [5+1] para a síntese das 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas 1,6-dissubstituídas (**14-19a-e**), através da obtenção do produto acíclico **1x** pela reação entre 3-(5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**5j**) e

uma amina secundária, o que evidencia a formação do intermediário proposto;

- Também foi possível adquirir evidências experimentais que reforçam o mecanismo reacional de autocondensação dos compostos **5a-e** na síntese das 4-trifluormetil-1*H*-piran-2-onas 6-substituídas (**20a-e**), através da observação de que a reação não se procede para formação dos respectivos produtos sem a adição de um ácido de Lewis;
- Apesar de não ter se conseguido separar os diastereoisômeros dos compostos **5-7**, visto a grande dificuldade de purificação desses, conseguiu-se encontrar um procedimento experimental de purificação viável e reproduzível;
- O emprego de colunas cromatográficas em alumina neutra ou sílica gel, de filtração com carvão ativo ou sulfato de sódio, não resultou na purificação dos compostos **14-19a-e** obtidos neste trabalho, sendo a lavagem com hexano a quente ou a precipitação em éter dietílico o melhor procedimento para a purificação desses compostos;
- Para os compostos **20a-e**, uma simples extração líquido-líquido com acetato de etila e água seguida da dissolução em hexano quente, mostrou-se como um procedimento de purificação muito eficiente, visto os rendimentos alcançados (88 a 100%);
- Os compostos **14-18a-e** mostraram serem bem solúveis em água (H₂O) e clorofórmio (CHCl₃), o que pode indicar possível boa permeabilidade desses compostos pela membrana plasmática de células animais, fazendo-os substâncias atrativas do ponto de vista farmacológico.

**EQUIPAMENTOS E
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

5. EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.1. Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados

5.1.1. Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais HMBC foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400, pertencentes ao Departamento de Química da UFSM. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solvente deuterado apenas clorofórmio (CDCl_3).

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 9,0 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz (corresponde a 12 ppm, pois $12 \times 200 = 2400$ Hz) (^1H) e 12000 Hz (^{13}C); número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,183 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.
- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz (^1H) e 24000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0732 Hz/ponto (^1H) e 0,366 Hz/ponto do ^{13}C , temperatura de 300 K.

5.1.2. Espectrometria de massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP6890, com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 mx0,3 mmx0,25 µm) sendo o 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/min. e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas, pertencentes ao NUQUIMHE do Departamento de Química da UFSM.

5.1.3. Análises elementares

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

5.1.4. Cálculos de mecânica quântica

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados com o auxílio do pacote de programas Gaussian 09.¹⁰⁰ Geometrias moleculares foram totalmente otimizadas no nível de teoria B3LYP/cc-pVDZ, as frequências vibracionais foram calculadas para comprovar que as geometrias estavam em mínimos de energia potencial. Todos os cálculos teóricos foram efetuados no cluster do NAPO que é composto por 5 servidores Dell PowerEdge T410, sendo que cada um possui 24 GB de memória RAM, 600 GB de HD e dois processadores six core Intel Xeon X5660, pertencentes ao NUQUIMHE do Departamento de Química da UFSM.

5.1.5. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As transições de fase, incluindo a determinação do ponto de fusão foram estudadas por Calorimetria Diferencial de Varredura de Temperatura Modulada (MTDSC, do Inglês, *Modulated Temperature Differential Scanning Calorimetry*) em um equipamento DSC Q2000 (TA Instruments, USA) com opção MTDSC, equipado com acessório de refrigeração RCS e como gás de purga N₂ (50

mL.min⁻¹), pertencente ao NUQUIMHE do Departamento de Química da UFSM. A taxa de aquecimento utilizada foi 2°C.min⁻¹. O instrumento foi inicialmente calibrado no modo DSC padrão, com Índio (99,99%). As massas das panelas e tampas da referência e amostras pesaram cerca de 51 ± 0,02 mg. As amostras foram fechadas em panelas de alumínio com tampas. As massas das amostras foram pesadas em uma balança Sartorius (M500P) com uma precisão de (± 0,001 mg). Os dados foram tratados utilizando o Software TA Universal Analysis 2000, versão 4.5 (TA Instruments Inc., USA).

5.1.6. Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER-REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0, pertencentes ao NUQUIMHE do Departamento de Química da UFSM.

5.2. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.¹⁰⁴ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se como método de revelação, cuba de iodo luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh - MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

5.3. Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos

5.3.1. Síntese de acetais – procedimento geral

A uma solução da respectiva cetona (667,0 mmol) e ortoformiato de trimetila (84,8 g, 800 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se ácido *p*-tolueno sulfônico (0,19 g, 1,0 mmol). Após ter ficado em repouso por 24 horas à

¹⁰⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

temperatura ambiente, o meio reacional foi neutralizado com carbonato de sódio anidro (30,0 g), e filtrado a pressão ambiente. O metanol e o ortoformiato de trimetila (excesso) foram retirados em rotaevaporador e o respectivo acetal foi então destilado a pressão reduzida. Sendo obtidos como óleos com rendimentos entre 46 a 78%.

5.3.2. Procedimento geral de síntese das β -alcoxivinil trifluormetil cetonas

A partir de Enóis éteres (1f-k)

Uma mistura do enol éter (50,0 mmol) e piridina (50,0 mmol) foi adicionada gota-a-gota sobre uma mistura de anidrido trifluoracético (60,0 mmol) e clorofórmio seco (70 mL), resfriada a 0°C e sob agitação constante. Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por mais 16 horas. Após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 500 mL e lavada com solução 3% de HCl (3 x 150 mL), água destilada (3 x 150 mL) e, por último, com uma solução de Na₂CO₃ 1M (1 x 150 mL). A fase aquosa seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração, evaporada em rotaevaporador para a retirada do solvente. As enonas **1f-k** foram purificadas através de destilação sob pressão reduzida e isoladas como óleos amarelos com rendimentos entre 20 a 95%.

A partir de Acetais (1a-e)

Uma mistura de acetal (30,0 mmol) e piridina (60,0 mmol) foi adicionada gota-a-gota sobre uma mistura de anidrido trifluoracético (60,0 mmol) e clorofórmio seco (30 mL), resfriada a 0°C e sob agitação constante. Ao término da adição, a reação foi aquecida a temperatura de 45°C e deixada sob agitação por mais 16 horas. Após, a mistura reacional foi extraída com CHCl₃ e uma solução de Na₂CO₃ 1M (4 x 25 mL). As enonas **1a-e** foram purificadas por destilação sob pressão reduzida e obtidas como óleos ou sólidos amarelos com rendimentos entre 60 e 89%.

5.3.3. Procedimento geral de síntese das 4-aryl-4-feniltio-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (**2a,c-f**)

Em uma mistura de tiofenol (1.026 mL, 10,0 mmol) e a respectiva β -alcoxivinil trifluormetil cetona (**1a,c-f**) (5,0 mmol) dissolvida em CH_2Cl_2 seco (5 mL), sob agitação constante e atmosfera de argônio, foi adicionado gota-a-gota o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,0 mmol, 0,740 mL) dissolvido em 5 mL de CH_2Cl_2 seco. Após o sistema reacional foi deixado a temperatura de 40 °C por 1,5 horas. Ao término do tempo reacional, a reação foi extraída com uma solução 5% Na_2CO_3 (2 x 50 mL) e, posteriormente, com H_2O (2x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida, para as β -feniltio enonas **2a,f**, a mistura reacional obtida foi purificada através de cristalização em hexano, e para as β -feniltio enonas **2c-e**, a mistura reacional obtida foi purificada por coluna cromatográfica de vidro, usando como fase estacionária sílica gel *flash* e hexano como eluente. As enonas **2a,f** foram obtidas como sólidos amarelos e as enonas **2c-e** foram obtidas como óleos amarelos com rendimentos entre 54 a 90%.

5.3.4. Procedimento geral de síntese dos ésteres (**3a-d,k-l**)

*A partir de Enóis éteres (**3k**)*

Uma mistura do enol éter (50,0 mmol), piridina (100,0 mmol) e clorofórmio seco (20 mL) foi adicionada gota-a-gota sobre o cloreto de etiloxalila (100,0 mmol) dissolvido em clorofórmio seco (50 mL), resfriado a 0 °C, atmosfera de argônio e sob agitação constante. Ao término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura de 35 °C por mais 48 horas. Após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 500 mL e lavada com solução 3% de HCl (3 x 150 mL), água destilada (3 x 150 mL) e, por último, com uma solução de Na_2CO_3 1M (1 x 150 mL). A fase aquosa seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração, evaporada em rotaevaporador para a retirada do solvente. A enona **1k** foi purificada por coluna cromatográfica de vidro, usando como fase estacionária sílica gel *flash* e hexano como eluente, sendo obtida como um óleo amarelo com rendimento de 46%.

A partir de Acetais (3a-d,l)

Uma mistura de acetal (30,0 mmol), piridina (60,0 mmol) e clorofórmio seco (20 mL) foi adicionada gota-a-gota sobre cloreto de etilaxalila (60,0 mmol) dissolvido em clorofórmio seco (50 mL), resfriado a 0°C, atmosfera de argônio e sob agitação constante. Ao término da adição, a reação foi aquecida a temperatura de 60°C e deixada sob agitação por mais 5 horas. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e após extraída com uma solução 3% de HCl (3 x 150 mL), água destilada (3 x 150 mL) e, por último, com uma solução de Na₂CO₃ 1M (1 x 150 mL). Os ésteres **3a-c** foram purificados por cristalização em hexano e os ésteres **3d,k-l** foram purificados por coluna cromatográfica de vidro, usando como fase estacionária sílica gel *flash* e solvente orgânico ou mistura adequada de solventes como eluente. Os ésteres **3a-d,k-l** foram obtidos como óleos ou sólidos amarelos com rendimentos entre 35 e 60%.

5.3.5. Síntese das 5-alcóxi-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (5a-k), 5-feniltio-3-trifluormetil-penta-2,4-dienonitrilas (6a,c-f) e 4-alcóxi-2-cianometileno-but-3-enoatos de etila (7a-d,k-l)

Em um balão de 25 mL, com sistema previamente seco, sob atmosfera de argônio, agitação constante e uma temperatura de 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (NaH, 0,048 g, 2 mmol) ao cianometilfosfonato de dietila (0,192 mL, 1,2 mmol) (**2**) dissolvido em THF seco (10 mL), e a mistura reacional foi deixada sob agitação durante 30 minutos, mantendo constante a temperatura.

Após foi adicionado as respectivas enonas (**1a-k**, **2a,c-f**, **3a-d,k-l**) (1 mmol) e o sistema aquecido a temperatura de refluxo durante 2 horas. Com o fim do tempo reacional, o solvente foi removido sob pressão reduzida em rotaevaporador. A mistura reacional remanescente no balão foi extraída com acetato de etila (50 mL) e H₂O (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado sob pressão reduzida em rotaevaporador. Após remoção total do acetato de etila, realizou-se uma segunda extração com hexano e carbonato de sódio 1M (3 x 50 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente retirado sob

pressão reduzida em rotaevaporador. Os produtos foram obtidos como óleos amarelos, vermelhos ou marrom, com rendimentos entre 10 a 93%.

5.3.6. Procedimento geral para síntese das 4-trifluormetil-piridin-2(1*H*)-iminas (14-19a-e)

Em um tubo selado foram adicionados as 3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-e**) (0,5 mmol) e uma amina primária (**8-13**) (1 mmol), a reação foi colocada em banho de areia a 100 °C sob agitação constante pelo período de 3 horas. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e extraída com clorofórmio e uma solução 3% de HCl (3 x 25 mL). Após remoção do solvente orgânico, quando utilizou-se as aminas **8**, **10** e **12**, a adição de éter etílico conduziu a precipitação dos respectivos produtos. Quando se utilizou as aminas **9** e **11**, estes produtos foram purificados após lavagem com hexano quente, para remoção da amina excedente. E quando utilizou-se a amina **13**, foi necessário realizar uma segunda extração, onde a fase aquosa da primeira extração foi basificada com uma solução 1 M de NaOH, até atingir pH = 12, extraída com clorofórmio (3 x 25 mL) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi retirado sob pressão reduzida em rotaevaporador, obtendo-se assim a respectiva 2-piridinimina. Os produtos foram obtidos como óleos, ceras ou sólidos, com rendimentos variando entre 20 a 98%.

5.3.7. Procedimento geral para síntese das 4-trifluormetil-2*H*-piran-2-onas (20a-e)

Em um balão provido de condensador de refluxo, foi adicionado na ordem, as respectivas 3-trifluormetil-5-metóxi-penta-2,4-dienonitrilas (**5a-e**) (0,5 mmol), 2,5 mL de H₂O, ZnBr₂ (0,135 g, 0,5 mmol) e 0,3 mL de HCl, após a mistura reacional foi aquecida a temperatura de refluxo por 2h. Ao término do tempo reacional, a mistura foi extraída com acetato de etila e H₂O (3 x 25 mL), a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. Os sólidos obtidos foram dissolvidos em hexano quente e as impurezas filtradas, o solvente do filtrado foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se os respectivos produtos (**20a-e**) como sólidos com rendimentos entre 88 a 100%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. Boyer, J.; Arnoult, E.; Médebielle, M.; Guillemont, J.; Unge, J.; Jochmans, D. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7974.
- [2]. (a) Vicentini, C. B.; Romagnoli, C.; reotti, E.; Mares, D. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 10331. (b) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
- [3]. (a) Krahler, S. E.; Lubs, H. A. *In The Chemistry of Synthetic Dyes and Pigments*, Ed. Krieger Publishing Co: Malabar, FL, **1955**, p 275. (b) *Colour Index*, 3rd Ed, **1971**, Vol. 4, p 4380.
- [4]. Chenier, P. J. *Handbook of Industrial Chemistry*, 2nd ed.; VHC: New York, **1992**; p 293.
- [5]. Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A. *Org. Prep. Proc. Int.* **2006**, *38*, 347.
- [6]. Kador, P. F.; Jin, H.; Randazzo, J.; Zhang, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1117.
- [7]. Silver, L. L. *Expert Opin. Drug Discovery* **2008**, *3*, 487.
- [8]. Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
- [9]. Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
- [10]. May J. A.; Le, P. Q.; Nguyen, T. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6104.
- [11]. Cook, J. M.; Kabir, M. S.; Ojas M. L.; Namjoshi, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 464.
- [12]. Keenan, M.; Abbott, M. J.; Alexander, P. W.; Armstrong, T.; Best, W. M.; Berven, B.; Botero, A.; Chaplin, J. H.; Charman, S. A.; Chatelain, E.; von Geldern, T.; Kerfoot, M.; Khong, A.; Nguyen, T.; McManus, J. D.; Morizzi, J.; Ryan, E.; Scandale, I.; Thompson, R. A.; Wang, S. Z.; White, K. L. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4189.

- [13]. Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444.
- [14]. (a) Kaufman, T. S.; Larghi, E. L. *Modern Approaches to the Synthesis of O- and N- Heterocycles*, Vol. 3, Research Signpost, **2007**, p. 114-137. (b) Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Rossi, F.; Cenicola, M. L.; D'Amico, M.; Parrillo C. *Pharmacol. Research* **1992**, *26*, 267. (c) Maruza, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Filippelli, A.; Palla, A.; Filippelli, W.; Lampa E. *Pharmacol. Research* **1992**, *26*, 267.
- [15]. Presti, E. L.; Boggia, R.; Feltrin, A.; Menozzi, G.; Dorigo, P.; Mosti, L. // *Farmaco* **1999**, *54*, 465.
- [16]. Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 545.
- [17]. Anderson, W. K.; Dean, D. C.; Endo, T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1667.
- [18]. Abadi, A. H.; Al-Khamees, H. A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 319.
- [19]. Huang, C.; Yan, S-J.; Zeng, X-H.; Dai, X-Y.; Zhang, Y.; Qing, C.; Lin, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1172.
- [20]. Behbehani, H.; Mohamed H. I.; Makhseed, S.; Elnagdi, M. H.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 51.
- [21]. (a) Parreira, R. L.; Abrahão, O.; Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243. (b) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 809. (c) Ivanov, V. L.; Artemov, V. A.; Shestopalov, A. V.; Litvinov, V. P. *Kimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1995**, *5*, 659.
- [22]. (a) Krow, G. R.; Huang, Q.; Szczepanski, S. W.; Hausheer, F. H.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3458. (b) Knaus, E. E.; Dubey S. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2080.
- [23]. (a) Kozlevcar, B.; Radisek, M.; Jaglicic, Z.; Merzel, F.; Glazar, L.; Golobic, A.; Segedin, P.; *Polyhedron* **2007**, *26*, 5414. (b) Mochida, T.; Ueda, N.; Aoki, C.; Mori, H. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *335*, 151.

- [24]. Morpurgoa, S.; Grandib, A.; Zazzab, C.; Bossa, M. *J. Mol. Structure: (Theochem)* **2005**, *729*, 71.
- [25]. Xu, D. Q.; Luo, S. P.; Yue, H. D.; Wang, L. P.; Liu, Y. K.; Xu, Z. Y. *Synlett* **2006**, *16*, 2569.
- [26]. Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Pergamon Press: New York **1984**, Vol. 3.
- [27]. (a) Sun, C. L.; Pang, R. F.; Zhang, H.; Yang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3257. (b) Chattapadhyay, T. K.; Dureja, P. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 2129.
- [28]. (a) Ichihara, A.; Tazaki, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *48*, 5373. (b) Boulanger, W. A.; Katzenellenbogen, J. A.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1159. (c) Cook, I.; Ternai, B.; Ghosh, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1017. (d) Hernández-Galán, R.; Salva, J.; Massannet, G. M.; Collado, I. G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1701.
- [29]. (a) Ichihara, A.; Murakami, K.; Sakamara, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5245. (b) Prasad, J. V. N.; Para, K. S.; Ellsworth, E. L.; Tummino, P. J.; Nouhan, C.; Ferguson, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 113. (c) Prasad, J. V. N.; Para, K. S.; Lunney, E. A.; Ortwine, D. E.; Dunbar, J. B. Jr.; Ferguson, D.; Tummino, P. J.; Hupe, D.; Bradley, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6989. (d) Demagala, J. M.; Elsworth, E. L.; Lunney, E.; Ortwine, D. F.; Para, K. S.; Prasad, J. V. N.; Tait, B. N. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 245043b.
- [30]. (a) McGlaken, G. P.; Fairlamb, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369. (b) Kulkarni, M. V.; Kulkarni, G. M.; Lin, C. H.; Sun, C. M. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2795. (c) Komiyama, T.; Takaguchi, Y.; Tsoboi, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6299. (d) Sheibani, H.; Islami, M. R.; Khabazzadeh, H.; Saidi, K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5931. (e) Ma, S.; Yin, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8996. (f) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (g) Biagatti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 607. (h) Anastasia, L.; Xu, C.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5673. (i) Ram, V. J.; Srivastava, P. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 571.

- [31]. Montanari, C. A. *Quím. Nova* **1995**, *18*, 56.
- [32]. Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. *Química Farmacêutica*, Ed. Guanabara Dois S.A.: Rio de Janeiro/RJ, **1982**.
- [33]. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1234.
- [34]. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
- [35]. Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.
- [36]. Ishikawa, T.; Maeda, K.; Hayakawa, K.; Kojima, T. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **1996**, *1*, 173.
- [37]. Hassanaly, P.; Vernin, G.; Dou, H. J. M.; Metzger, J. *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1976**, *3*, 461.
- [38]. Villemin, D. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242.
- [39]. (a) Gibson, K. R.; Hitzel, L.; Mortishire-Smith, R. J.; Gerhard, U.; Jelley, R. A.; Reeve, A. J.; Rowley, M.; Nadin, A.; Owens, A. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9354. (b) Collins, I.; Moyes, C.; Davey, W. B.; Rowley, M.; Bromidge, F. A.; Quirk, K.; Atack, J. R.; McKernan, R. M.; Thompson, S-A.; Wafford, K.; Dawson, G. R.; Pike, A.; Sohal, B.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Castro, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1887. (c) Abu-Shanab, F. A.; Redhouse, A. D.; Thompson, J. R.; Wakefield, B. J. *Synthesis* **1995**, *5*, 557. (d) Jones, W. D.; Schnettler, R. A.; Huber, E. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 511. (e) Fukatsu, H.; Kato, Y.; Murase, S.; Nakagawa, S. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1517. (f) Sircar, I.; Duell, B. L.; Bristol, J. A.; Weishaar, R. E.; Evans, D. B. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1023. (g) Robertson, D. W.; Beedle, E. E.; Swartzendruber, J. K.; Jones, N. D.; Elzey, T. K.; Kauffman, R. F.; Wilson, H.; Hayes, J. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 635. (h) Chen, J. J.; Wang, I. J. *Dyes Pigm.* **1995**, *29*, 305. (i) Abadi, A. H.; Ibrahim, T. M.; Abouzid, K. M.; Lehmann, J.; Tinsley, H. N.; Gary, B. D.; Piazza, G. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5974.

- [40]. Jiang, B.; Xiong, W.; Zhang, X.; Zhang, F. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 531.
- [41]. Fei, X. S.; Tian, W. S.; Ding, K.; Wang, Y.; Chen, Q-Y *Org. Synth.* **2010**, *87*, 126.
- [42]. Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko. Y. M. *Zh. Org. Farm. Khimii* **2008**, *6*, 52.
- [43]. Morales, S. B.; Bennett, C. J.; Le Picard, S. D.; Canosa, A.; Sims, I. R.; Sun, B. J.; Chen, P. H.; Chang, A. H. H.; Kislov, V. V.; Mebel, A. M.; Gu, X.; Zhang, F.; Maksyutenko, P.; Kaiser R. I. *The Astrophysical Journal* **2011**, *742*, 1.
- [44]. (a) Korchowiec, J. *J Molec. Structure (Theochem)* **2003**, *663*, 175. (b) Imade, M.; Hirao, H.; Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6697. (c) Wang, Y-W.; Fang, J-M.; Wang, Y-K.; Wangf, M-H.; Ko, T-Y.; Cherng, Y-J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1209.
- [45]. Kaname, M.; Yamada, M.; Yoshifuji, S.; Sashida H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 49.
- [46]. Mu, W-H.; Chasse, G. A.; Fang, D. C. *Organometallics* **2009**, *28*, 5848.
- [47]. Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagné, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.
- [48]. Menor-Salván, C.; Ruiz-Bermejo, M.; Osuna-Esteban, S.; Muñoz-Caro, G.; Veintemillas-Verdaguer, S. *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 2729.
- [49]. Coll, P.; Coscia, D.; Smith, N.; Gazeau, M-C.; Ramírez, S. I.; Cernogora, G.; Israël, G.; Raulin, F. *Planetary and Space Science* **1999**, *47*, 1331.
- [50]. Guillemin, J. C.; Breneman, C. M.; Joseph, J. C.; Ferris, J. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1074.
- [51]. Liu, R. S. H.; Matsumoto, H.; Asato, A. E.; Denny, M.; Shichida, Y.; Yoshizawa, T.; Dahlquist, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7195.

- [52]. Kim, Y.; George, D.; Prior, A. M.; Prasain, K.; Hao, S.; Le, D. D.; Hua, D. H.; Chang, K-O. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 317.
- [53]. Fringuelli, F.; Pani, G.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11499.
- [54]. Verdegem, P. J. E.; Monnee, M. C. F.; Lugtenburg, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1269.
- [55]. Maruyama, S.; Tao, X. T.; Hokari, H.; Noh, T.; Zhang, Y.; Wada, T.; Sasabe, H.; Suzuki, H.; Watanabe, T.; Miyata, S. *Chem. Lett.* **1998**, 749.
- [56]. Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87.
- [57]. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
- [58]. (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
- [59]. (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
- [60]. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
- [61]. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013.
- [62]. Tietze, L. F.; Meier, H.; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274.
- [63]. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. [*Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 187063a.]
- [64]. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.

- [65]. Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; Sant'Anna, G. S.; Sauzem, P. D.; Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *ARKIVOC* **2007**, *xvi*, 281.
- [66]. Machado, P.; Lima, G. R.; Rotta, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins M. A P. *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 293.
- [67]. Coffman, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1981.
- [68]. Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.
- [69]. Hoornaert, G. J.; Fannes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2049.
- [70]. Shen, Y.; Ni, J.; Li, P.; Sun, J. *J. Chem. Soc.* **1999**, *1*, 509.
- [71]. Singaram, B.; Pasumansky, L.; Hernández, A. R.; Gamsey, S.; Goralski, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6417.
- [72]. Kojima, S.; Fukuzaki, T.; Yamakawa, A.; Murai, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3917.
- [73]. (a) Peppe, C.; Mello, P. de A.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2335. (b) Qin, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15893. (c) Rokade, B. V.; Malekar, S. K.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5506.
- [74]. Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.
- [75]. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 242.
- [76]. Datta, P. K. *J. Ind. Chem. Soc.* **1947**, *24*, 109.
- [77]. Ram, V. J.; Muntazuddin, S.; Haque, N.; Hussaini, F. A.; Shoeb, A.; Amiya, A. P. *J. Chem. Res. Synop.* **1994**, *9*, 355.
- [78]. Baysal, A.; Durrapp, F.; Gumgum, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1211.
- [79]. (a) Rousset, S.; Abarbi, M.; Thibonnet, J.; Parrain, J.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7633. (b) Louie, J.; Gibby, J. E.; Farnworth, M.

- V.; Tekavec, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15188. (c) Thibonnet, J.; Arbani, M.; Parrain, J.; Duchêne, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3941. (d) Rossi, R.; Bellina, F.; Biagetti, M.; Catanese, A.; Mannima, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5281.
- [80]. Zhu, X. F.; Schaffner, A. P.; Li, R. C.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2977.
- [81]. (a) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Bruckner, S.; Eade, S. J.; Adlington, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3670. (b) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6447. (c) Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Rodriguez, R.; Eade, S. J.; Adlington, R. M. *Chem. Commun.* **2005**, 1687. (d) Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 641. (e) Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2473.
- [82]. Eade, S. J.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R.; Walter, M. W.; Baldwin, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3705.
- [83]. Jung, M. E.; Novack, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8237.
- [84]. Cherry, K.; Parrain, J.-L.; Thibonnet, J.; Duchêne, A.; Abarbri, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6669.
- [85]. Katritzky, A. R.; Wang, Z.; Wang, M.; Hall, C. D.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4854.
- [86]. Wang, Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3859.
- [87]. Raju, S.; Batchu, V. R.; Swamy, N. K.; Dev, R. V.; Sreekanth, B. R.; Babu, J. M.; Vyas, K.; Kumar, P. R.; Mukkanti, K.; Annamalai, P.; Pal, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9554.
- [88]. Požgan, F.; Kranjc, K.; Kepe, V.; Polanc, S.; Kočever, M. *ARKIVOC* **2007**, *viii*, 97.
- [89]. Zhao, W.-G.; Hua, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11803.
- [90]. Usachev, B. I.; Obydenov, D. L.; Röschenthaler, G.-V.; Sosnovskikh, V. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2857.

- [91]. Liu, W-B.; Jiang, H-F.; Qiau, C-L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2110.
- [92]. Cao, H.; Zhong, H.; Lin, Y.; Yang, L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4042.
- [93]. Kim, M. C.; Kwon, O-W.; Park, J. S.; Kim, S. Y.; Kwon, H. C. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, DOI: 10.1248.
- [94]. (a) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 739. (b) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353. (c) Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossato, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
- [95]. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, *15*, 2220.
- [96]. Schlosser, M.; Volle, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1490.
- [97]. Dakdouki, S. C.; Villemin, D.; Bar, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 333.
- [98]. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6^a ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro/RJ.
- [99]. (a) J. K. M. Sanders, B. K. Hunter *Modern NMR Spectroscopy: A Guide for Chemists*, 2^a Ed., Oxford University Press, Oxford, **1994**. (b) Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th Completely Revised Edition, John Wiley & Sons, **2005**, 430 pp.
- [100]. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R. Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.;

- Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.
- [101]. Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.
- [102]. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhoro, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
- [103]. Schildcrout, S. M.; Reeder, J. A. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1997**, *11*, 1457.
- [104]. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1996**.

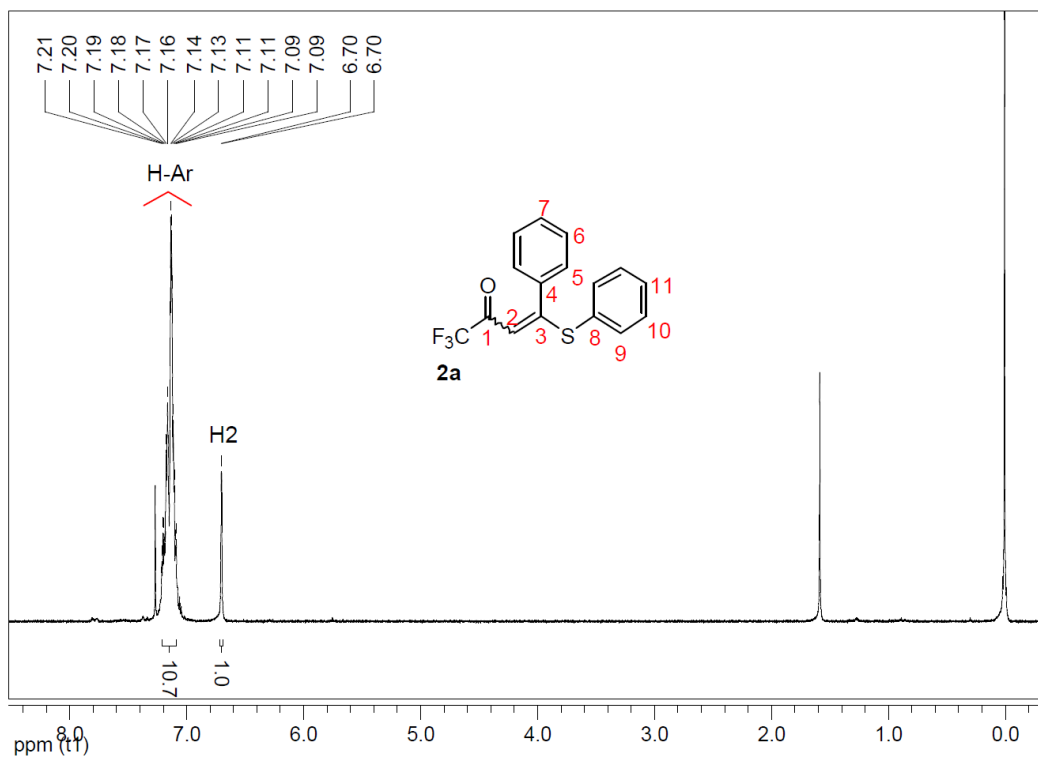


Figura 45: Espectro de RMN ^1H do composto **2a** a 200 MHz em CDCl_3 .

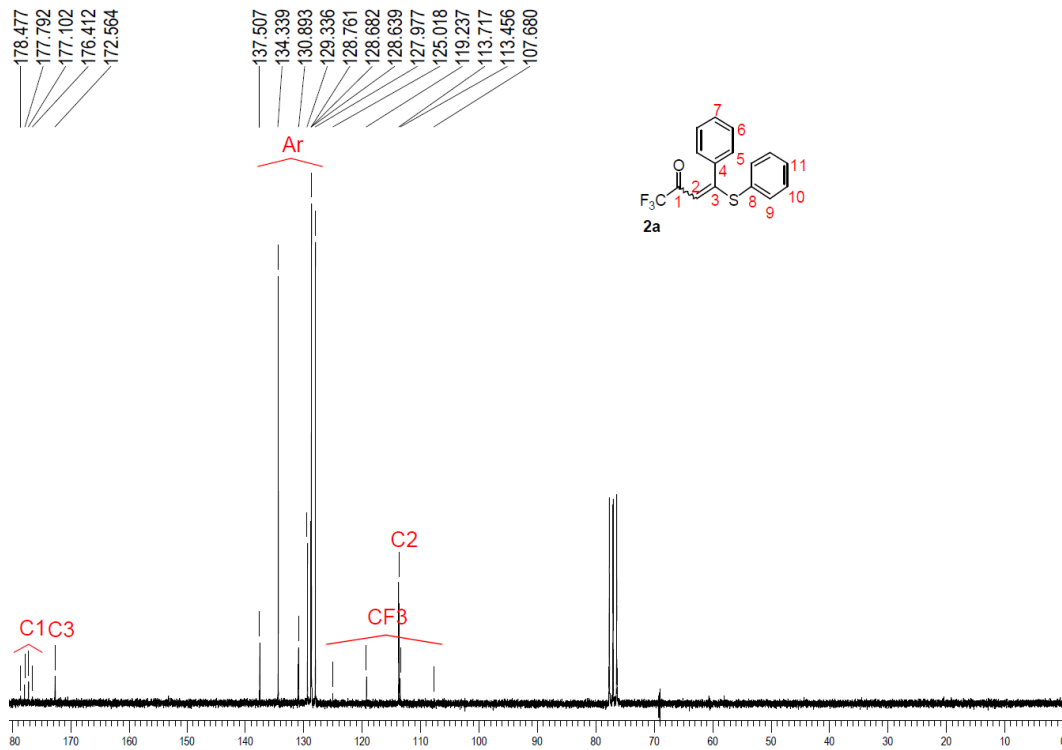


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** a 50 MHz em CDCl_3 .

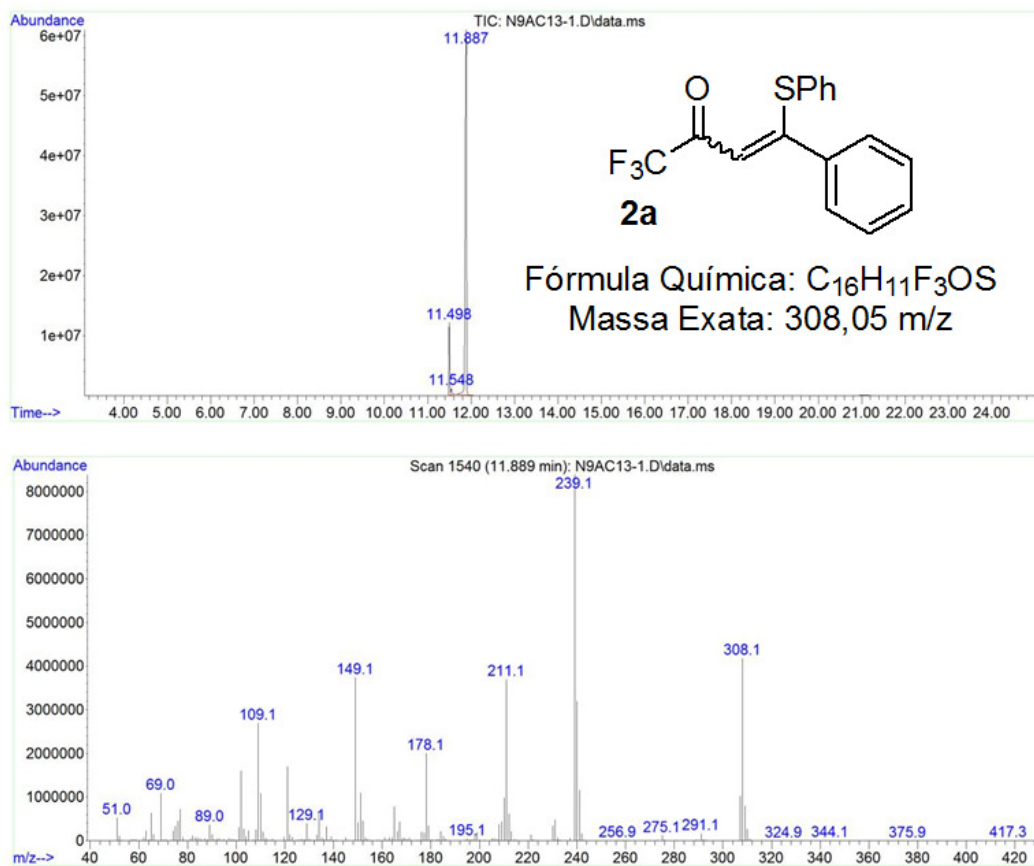


Figura 47: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2a**.

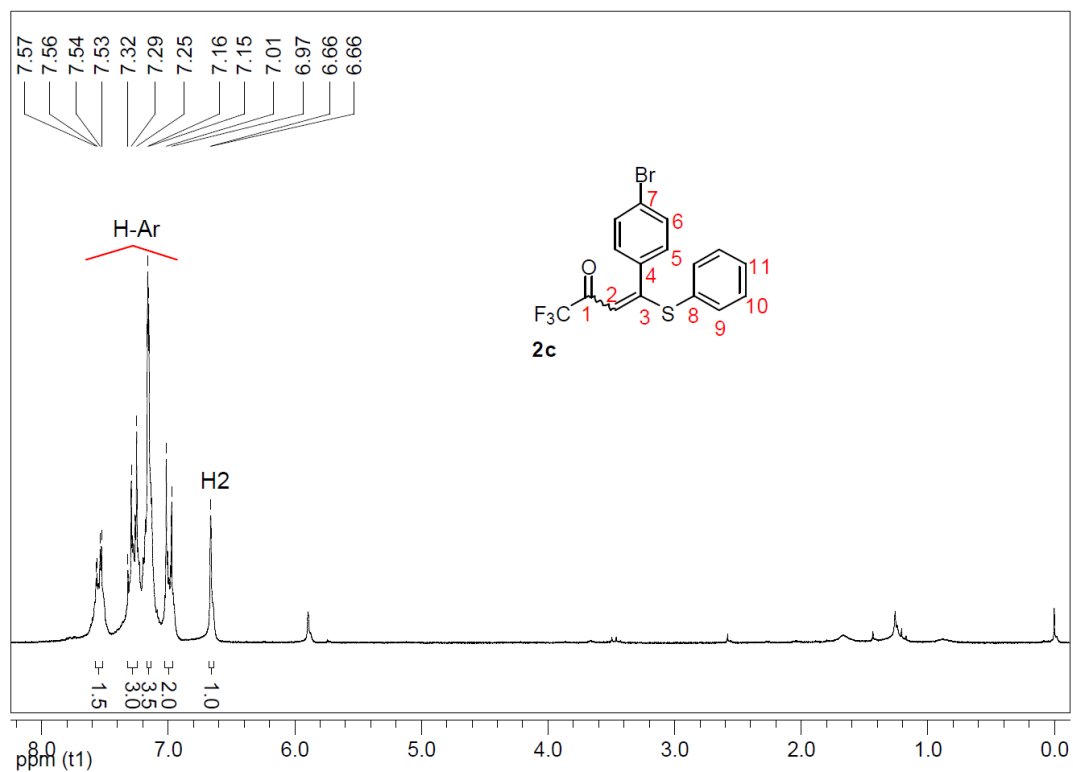


Figura 48: Espectro de RMN ^1H do composto **2c** a 200 MHz em CDCl_3 .

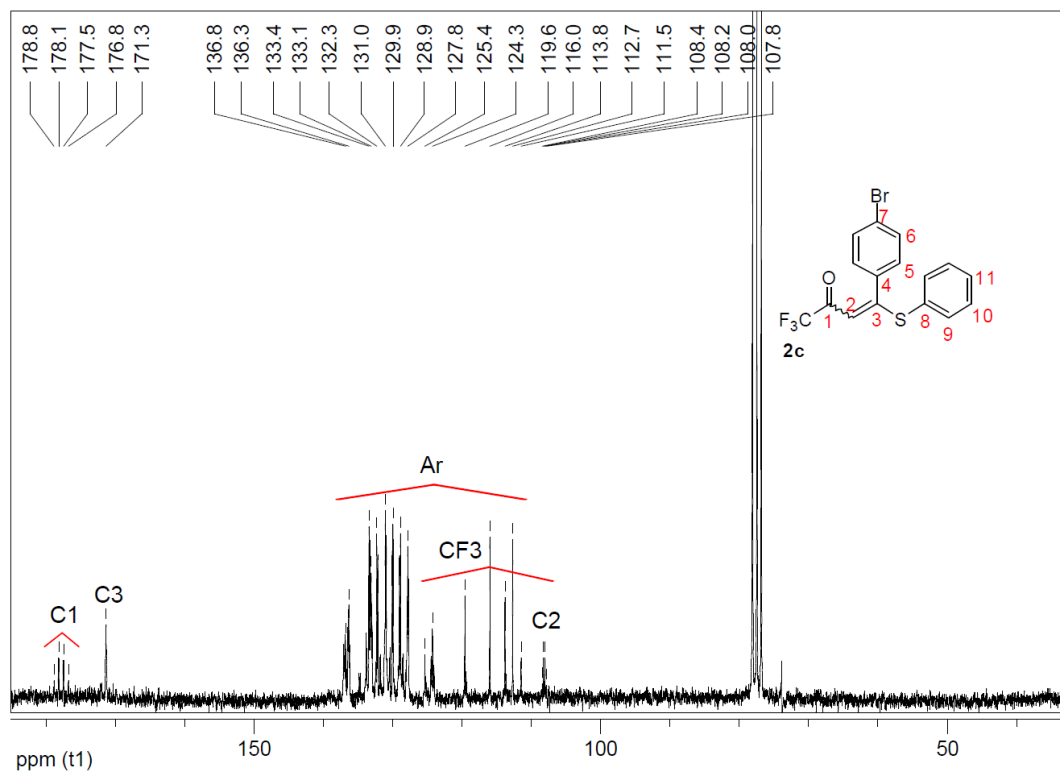


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** a 50 MHz em CDCl_3 .

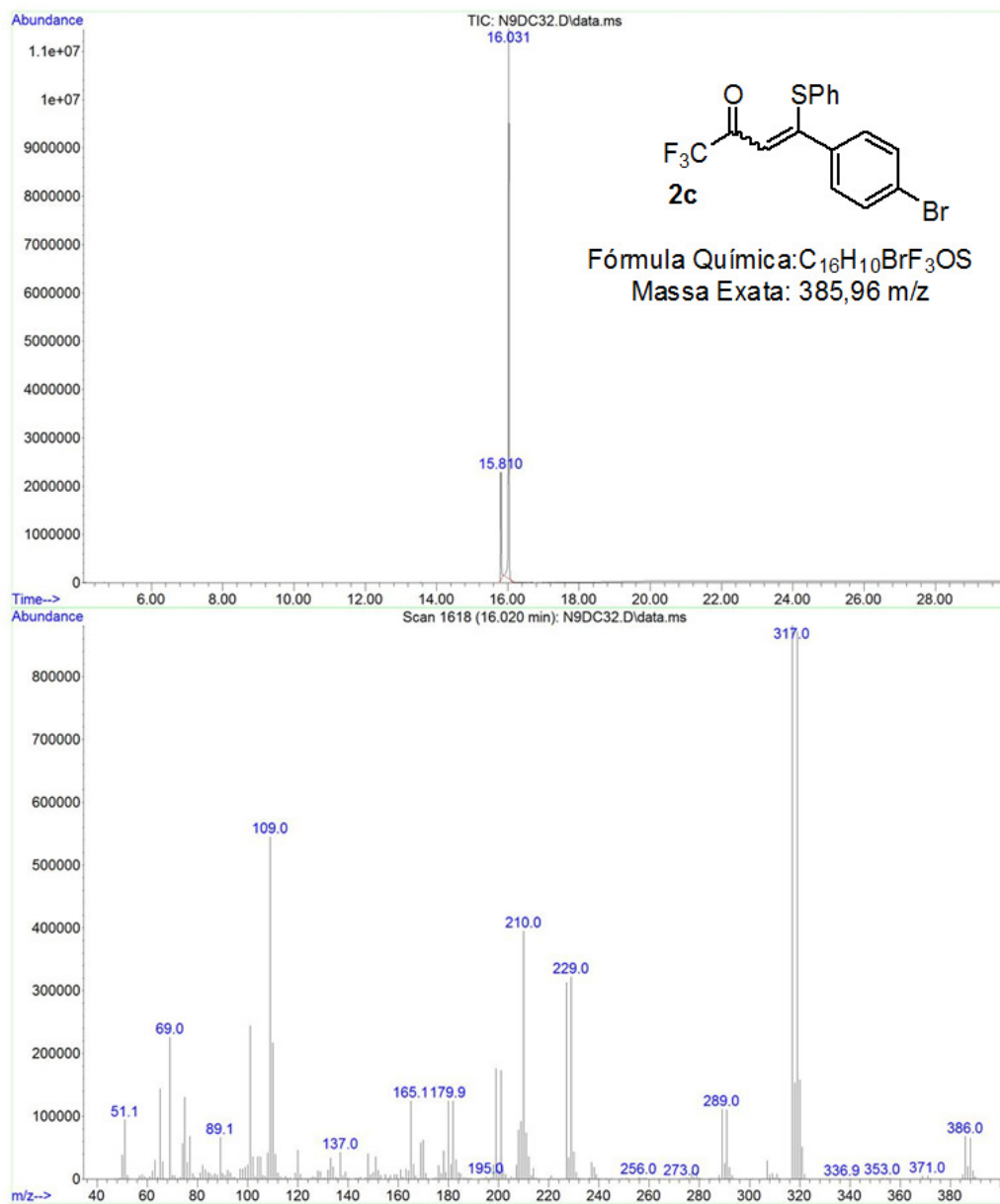


Figura 50: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2c**.

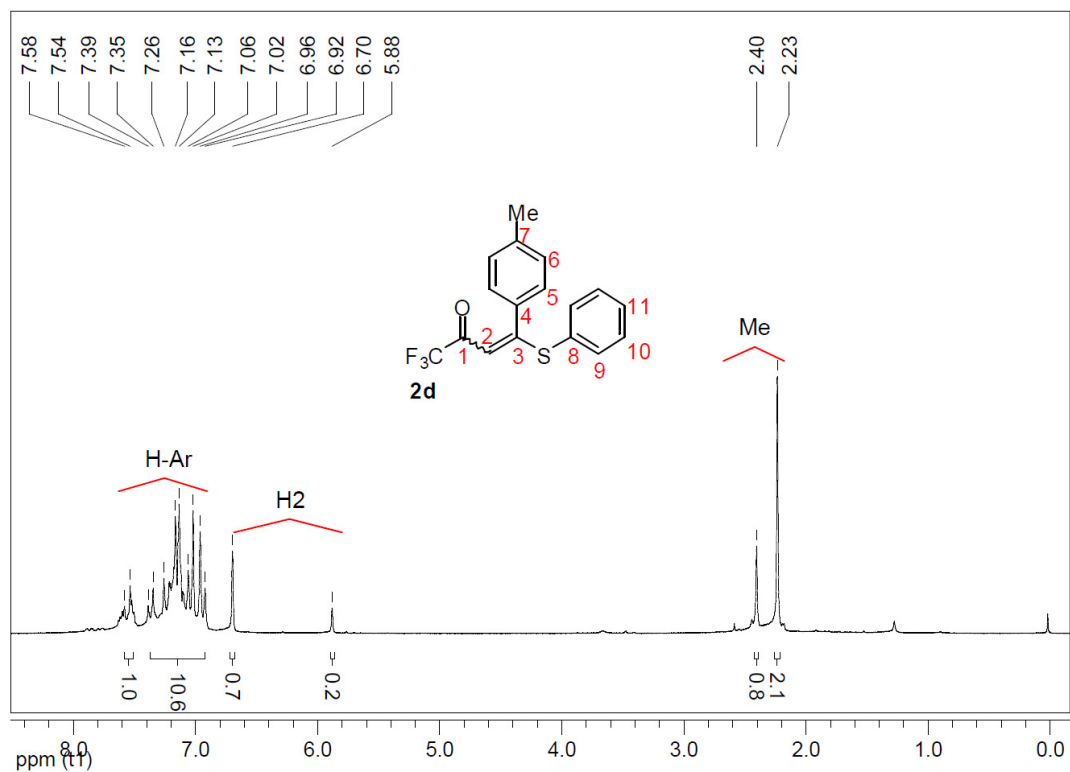


Figura 51: Espectro de RMN ^1H do composto **2d** a 200 MHz em CDCl_3 .

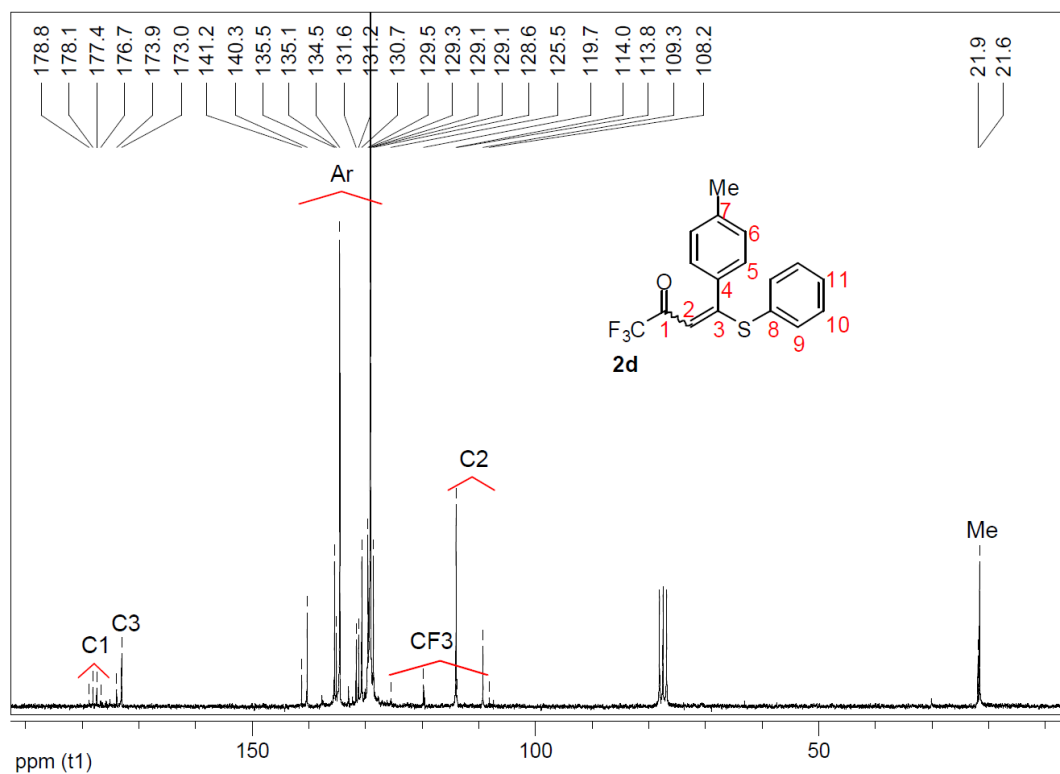


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** a 50 MHz em CDCl_3 .

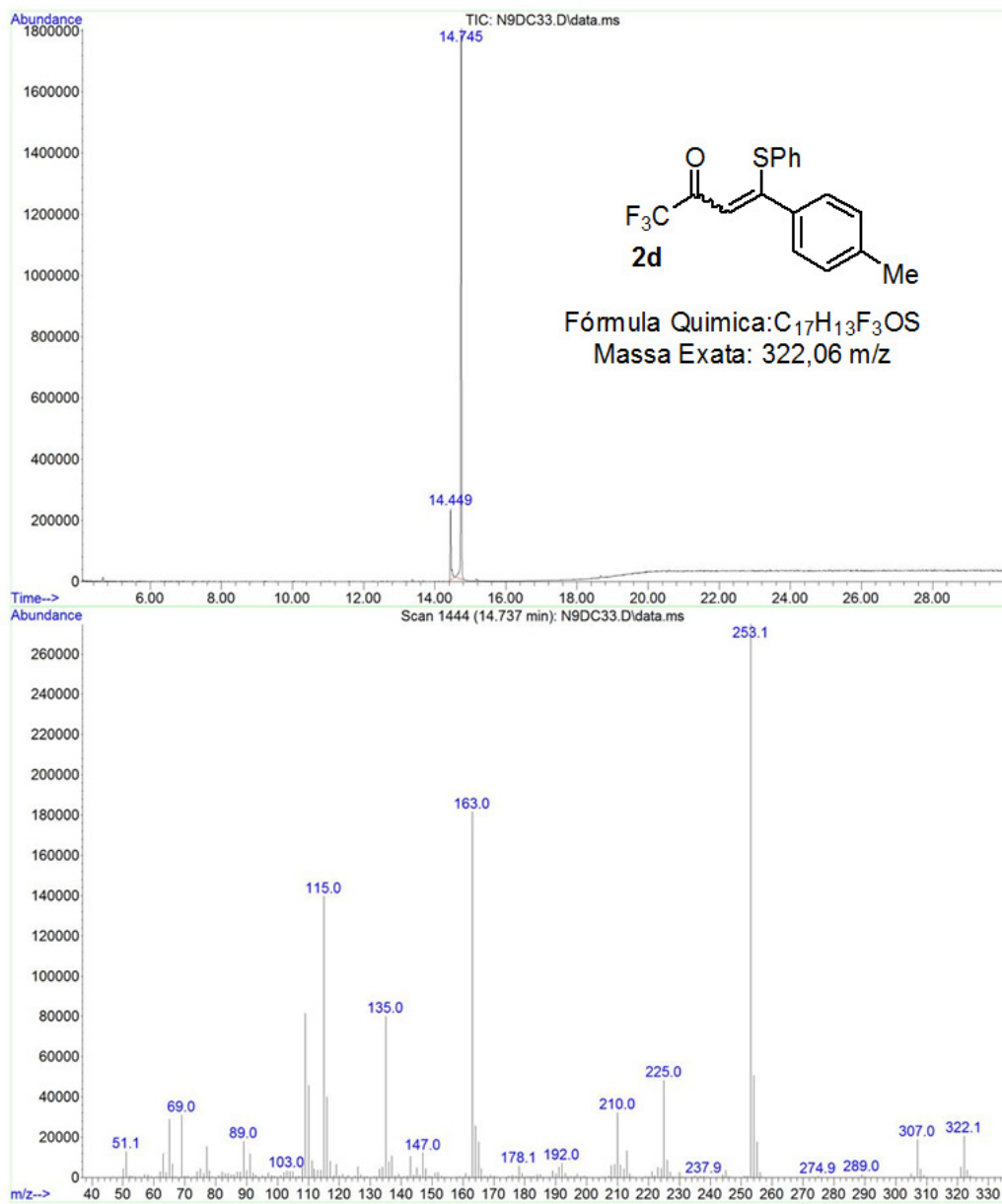


Figura 53: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2d**.

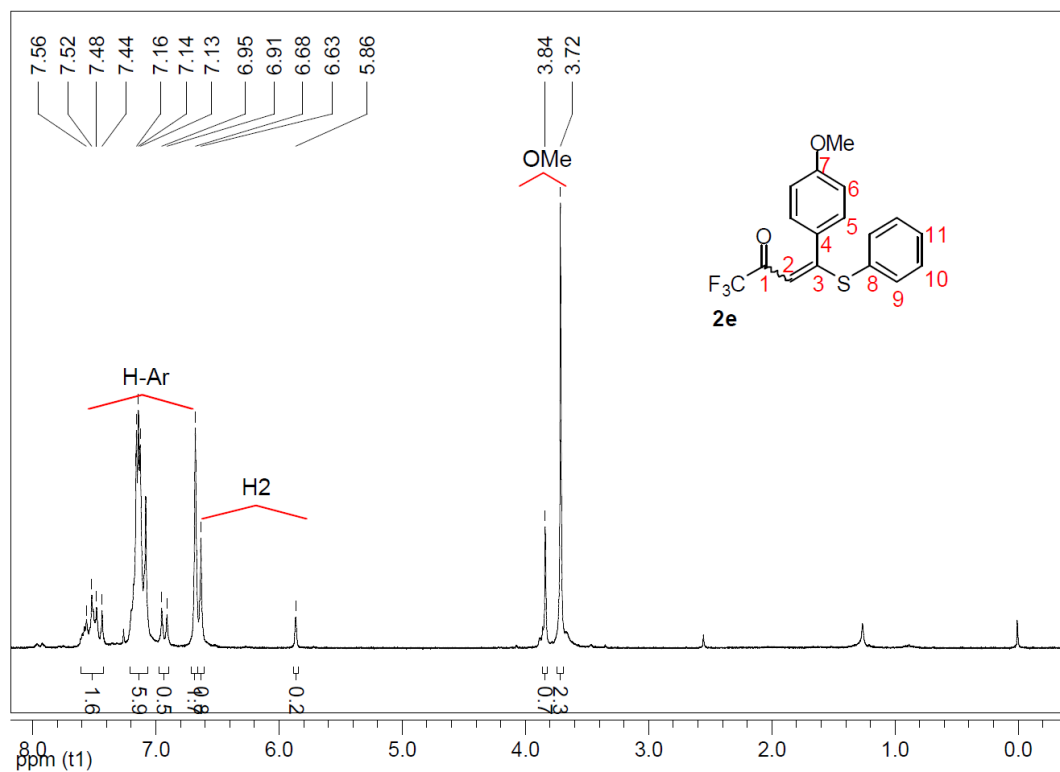


Figura 54: Espectro de RMN ^1H do composto **2e** a 100 MHz em CDCl_3 .

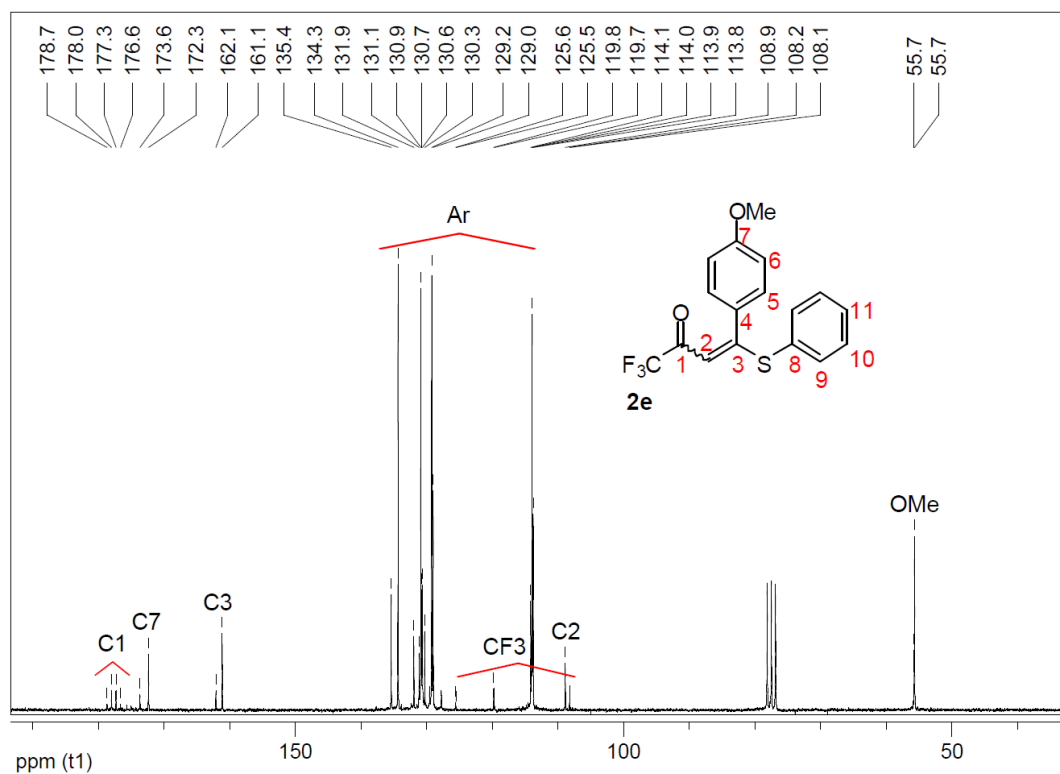


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** a 50 MHz em CDCl_3 .

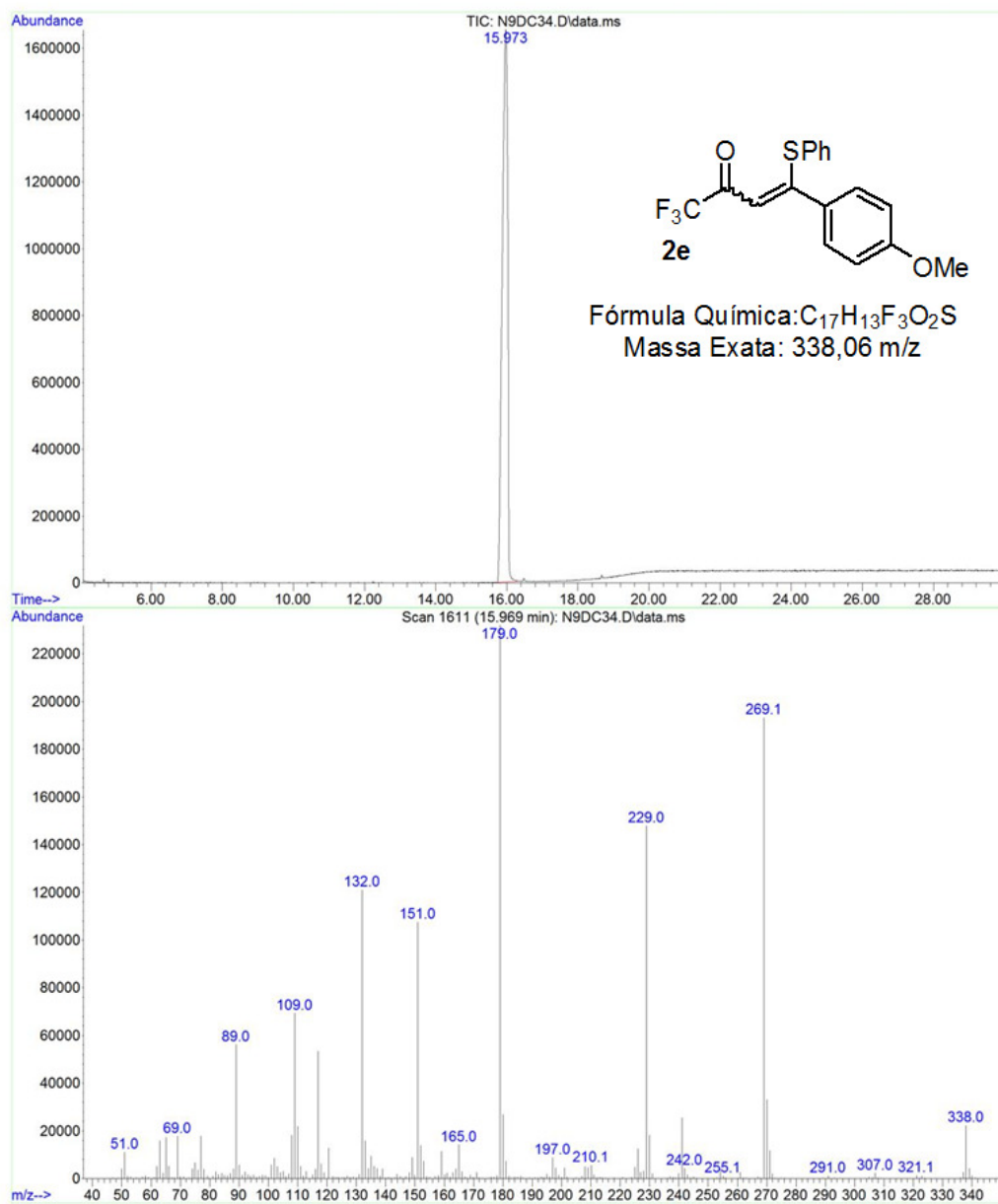


Figura 56: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2e**.

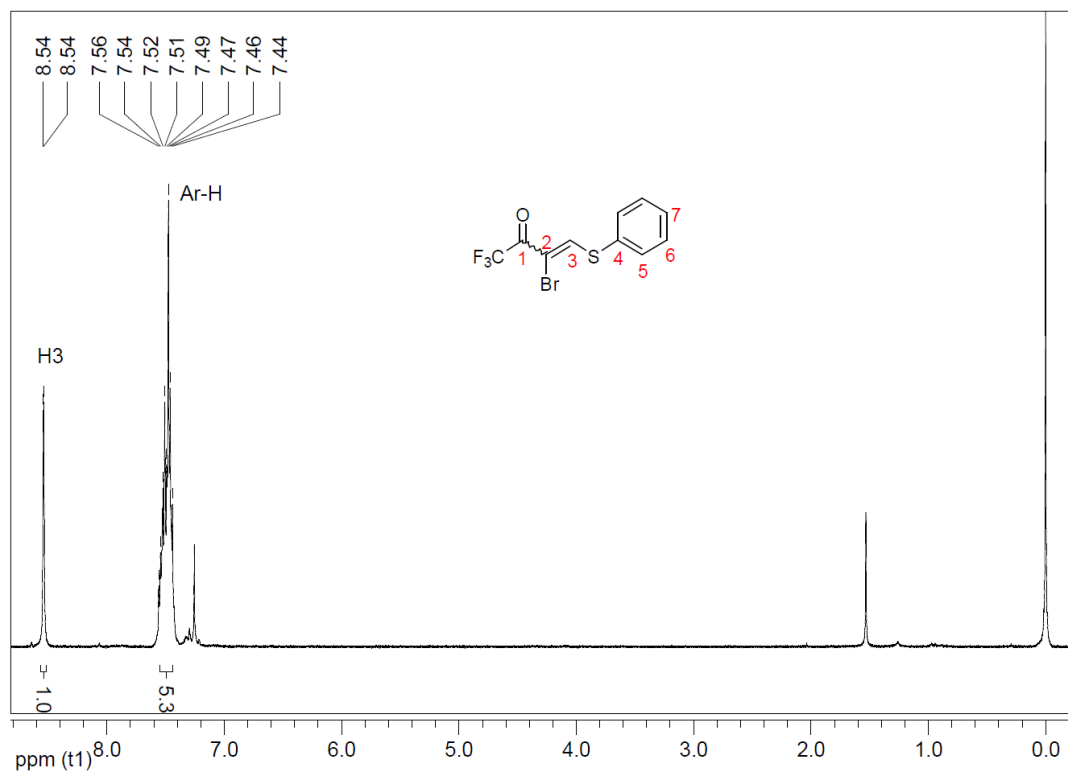


Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto **2f** a 200 MHz em CDCl_3 .

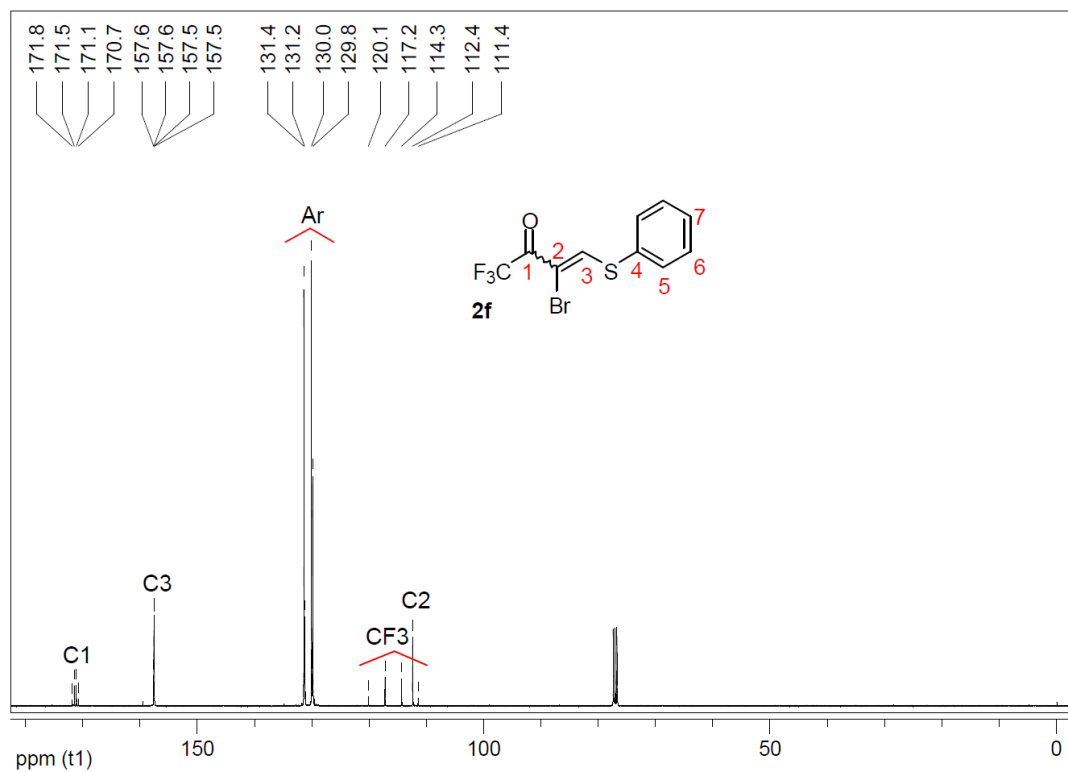


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** a 100 MHz em CDCl_3 .

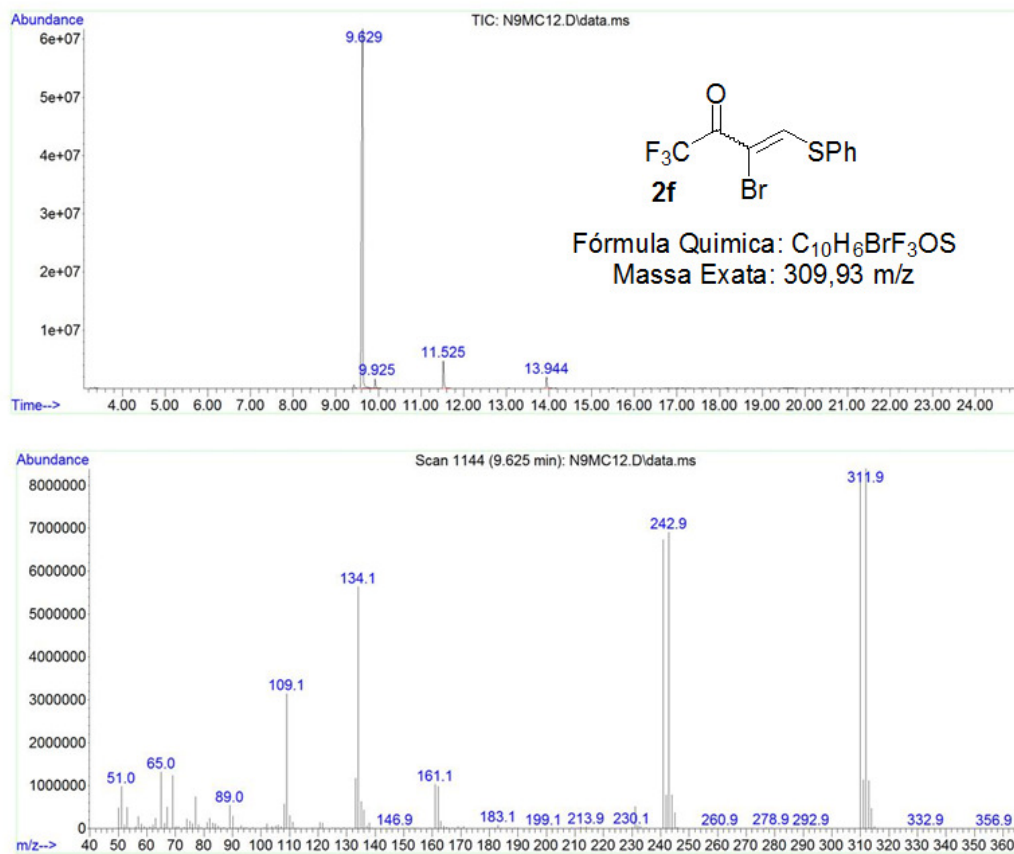


Figura 59: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **2f**.

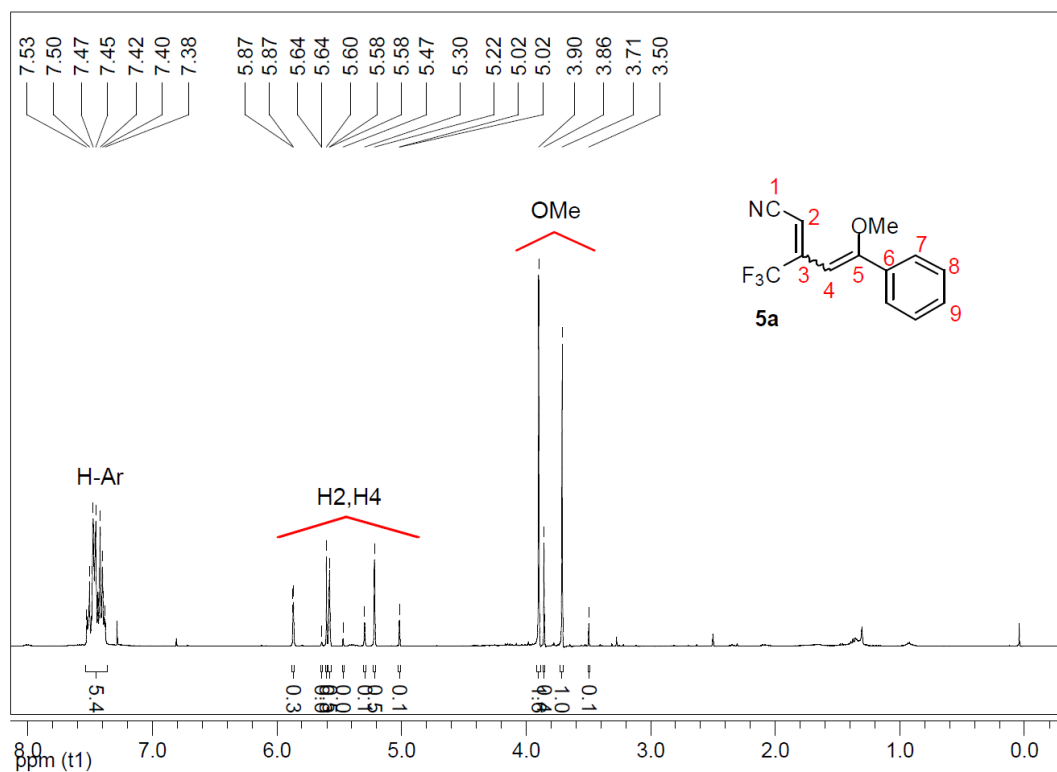


Figura 60: Espectro de RMN ^1H do composto **5a** a 400 MHz em CDCl_3 .

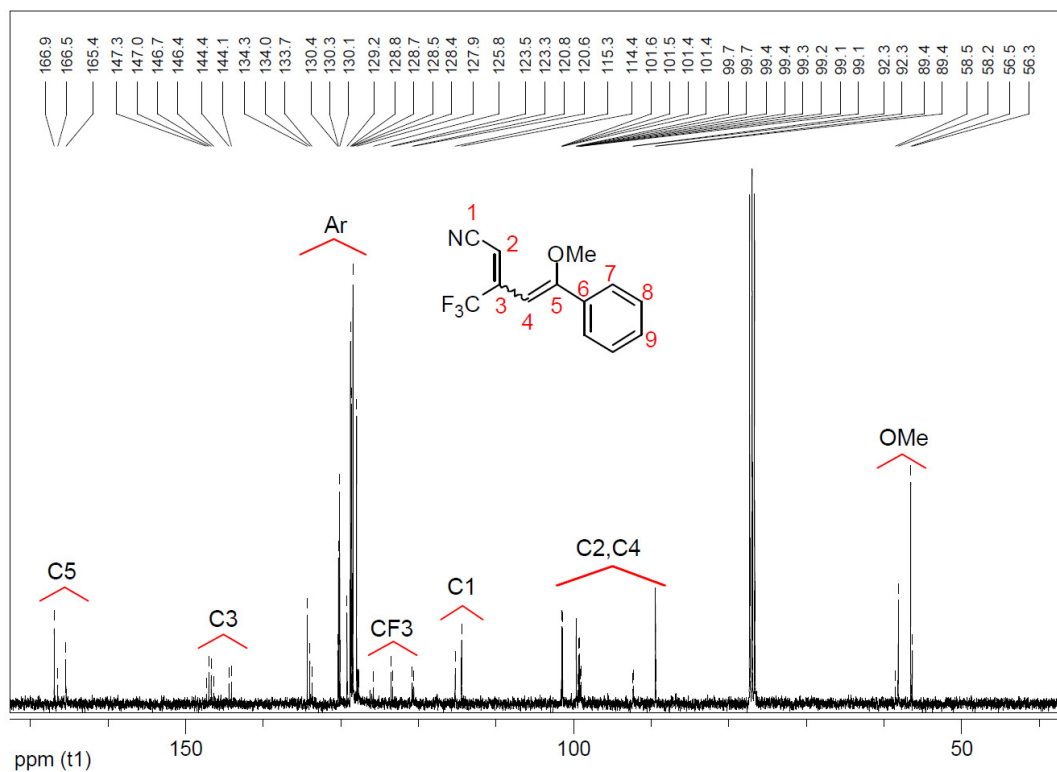


Figura 61: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

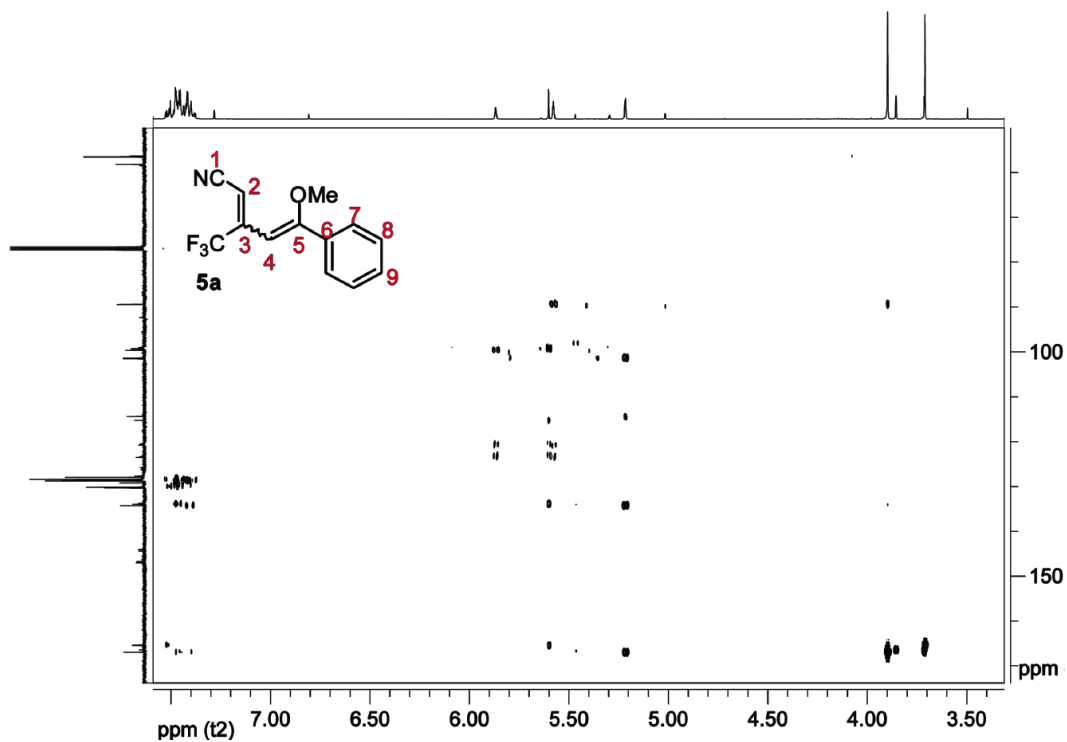


Figura 62: Espectro de HMBC do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

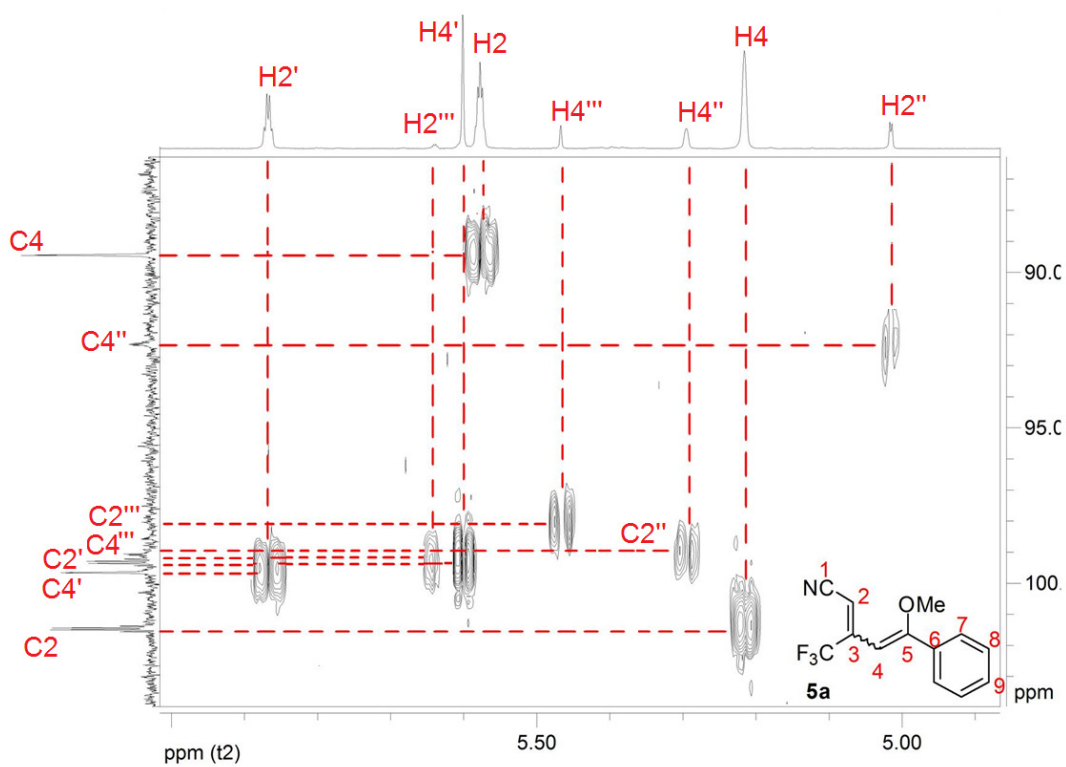


Figura 63: Ampliação do espectro de HMBC do composto **5a** a 100 MHz em CDCl_3 .

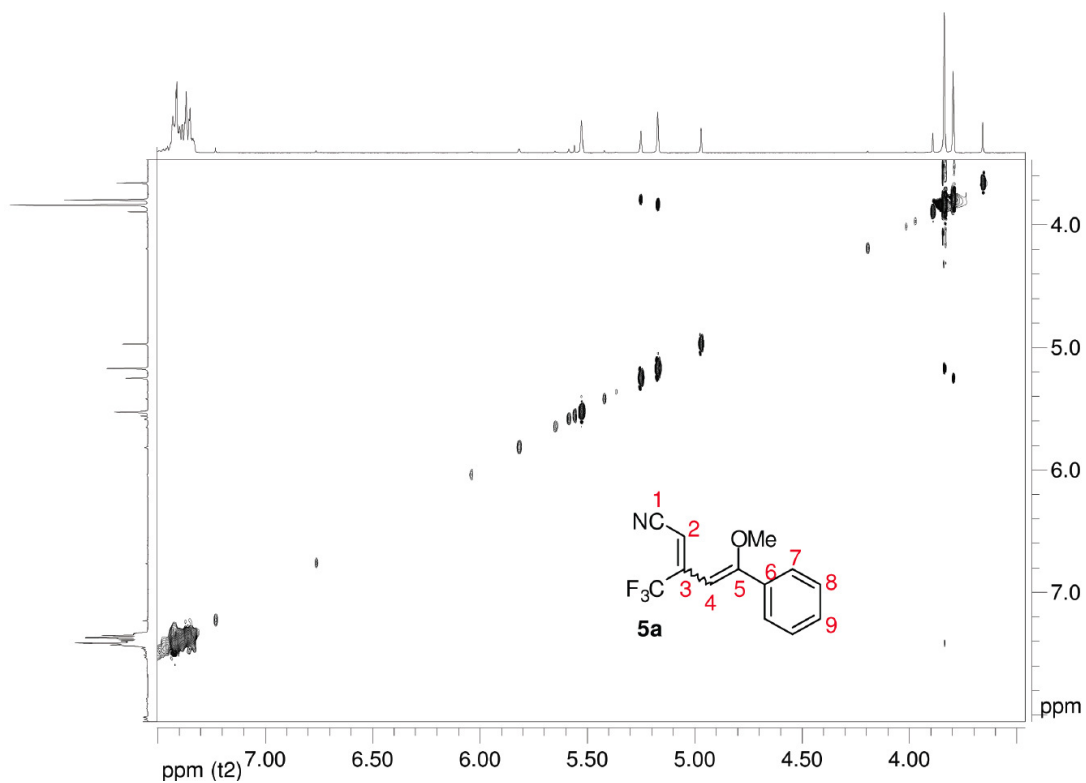


Figura 64: Espectro de NOESY do composto **5a** a 100 MHz em CDCl₃.

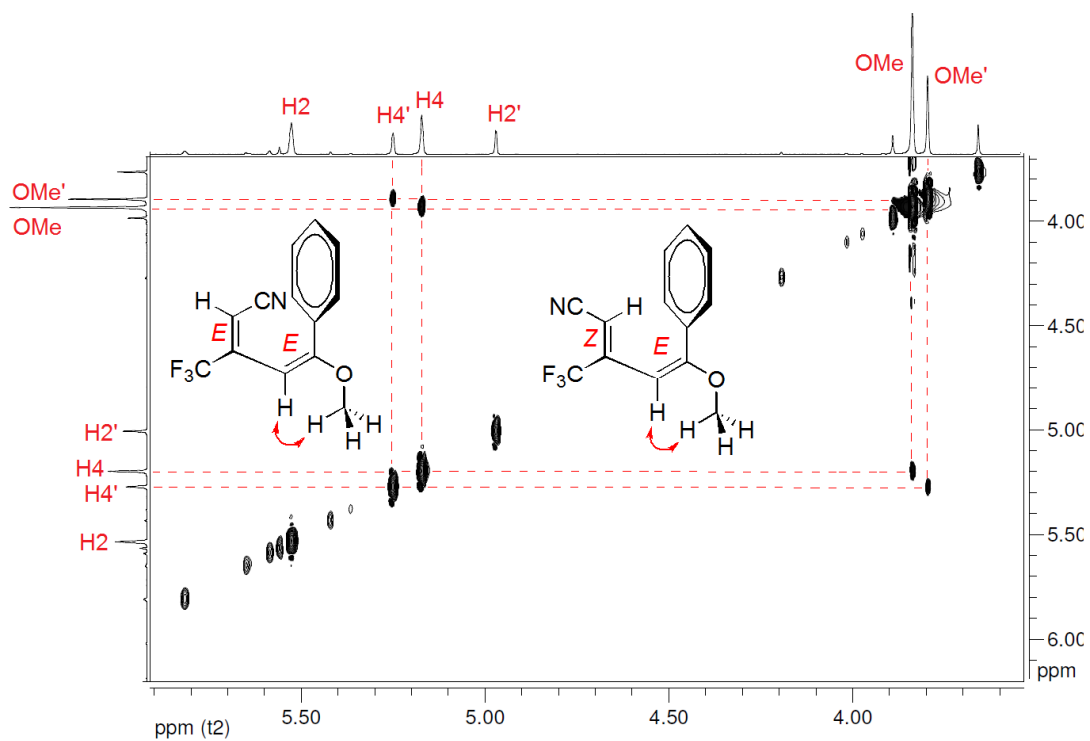


Figura 65: Ampliação do espectro de NOESY do composto **5a** a 100 MHz em CDCl₃.

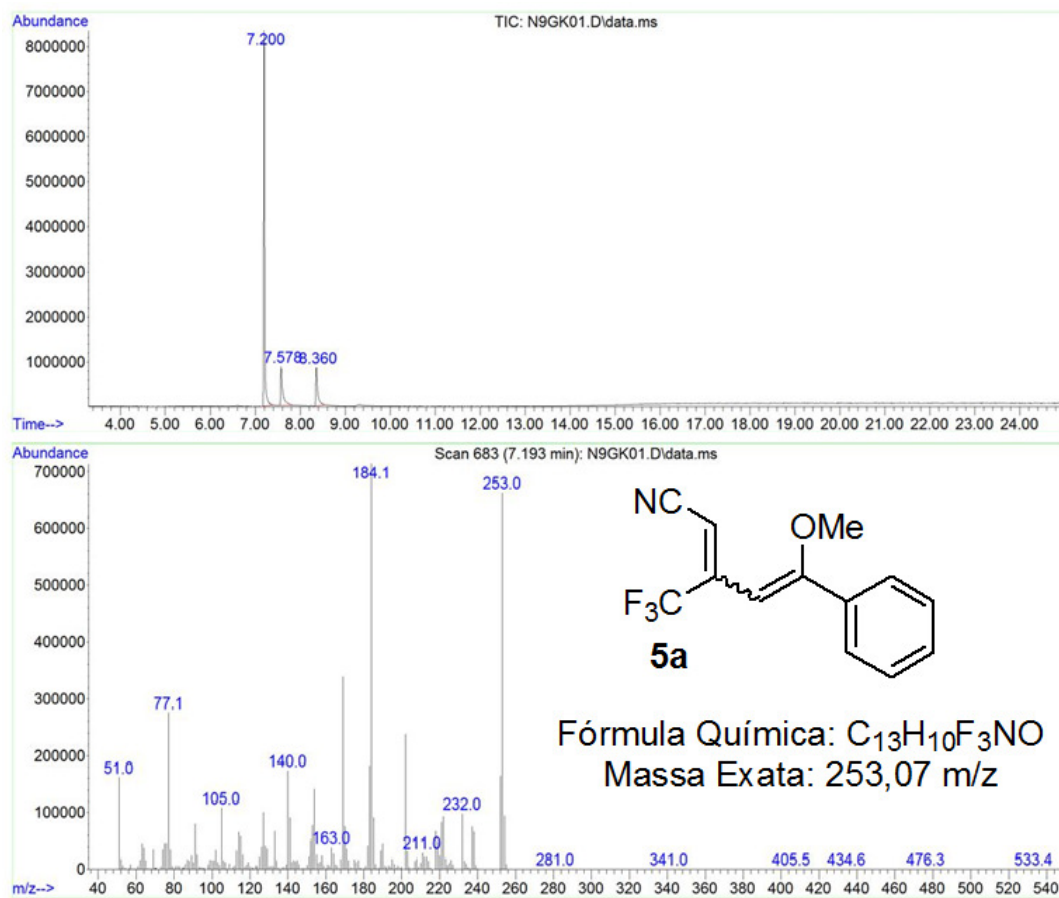


Figura 66: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5a**.

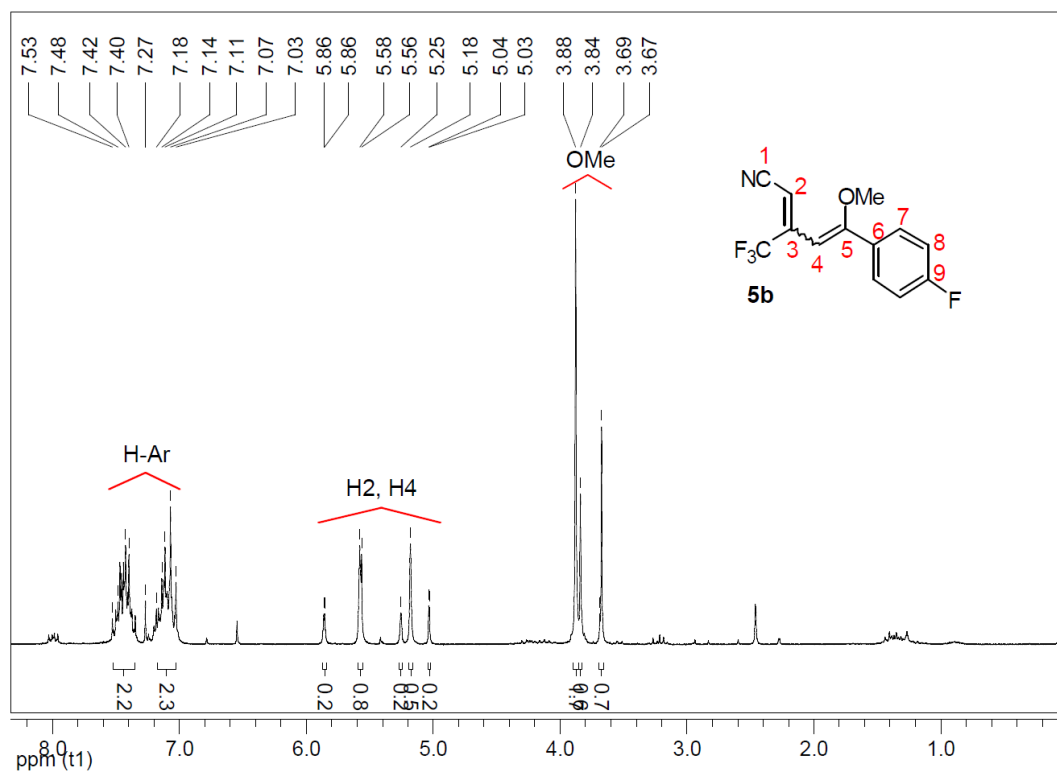


Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto **5b** a 200 MHz em CDCl_3 .

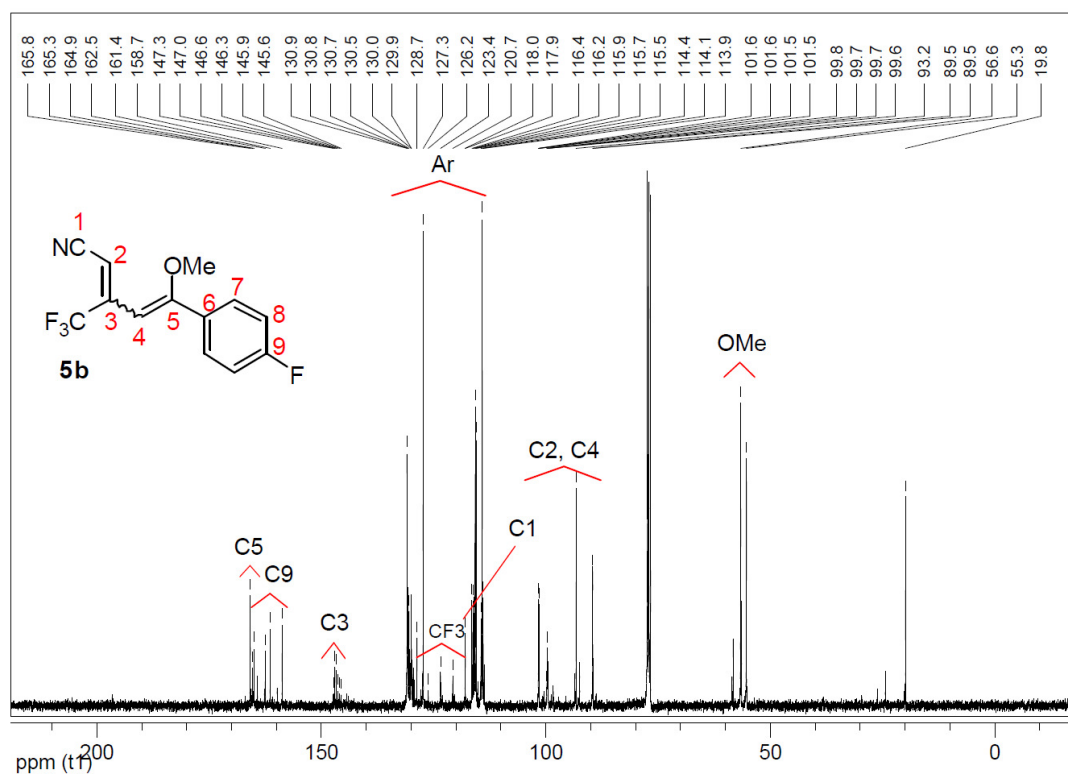


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** a 100 MHz em CDCl_3 .

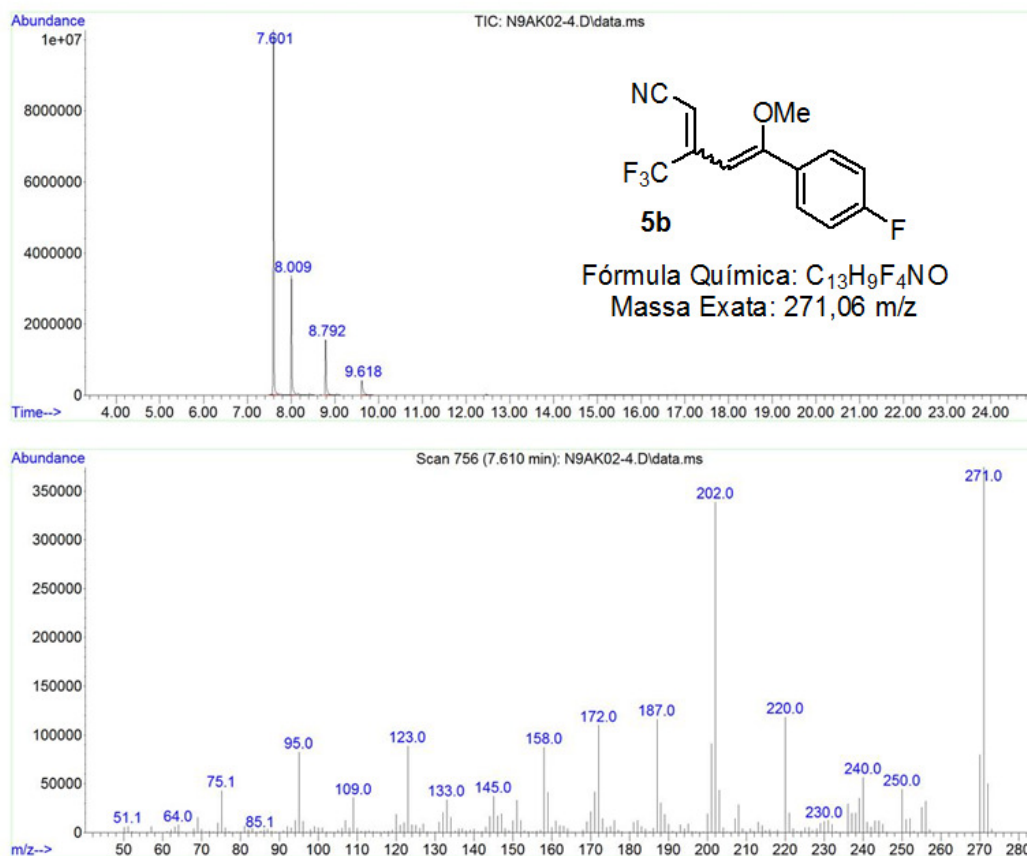


Figura 69: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5b**.

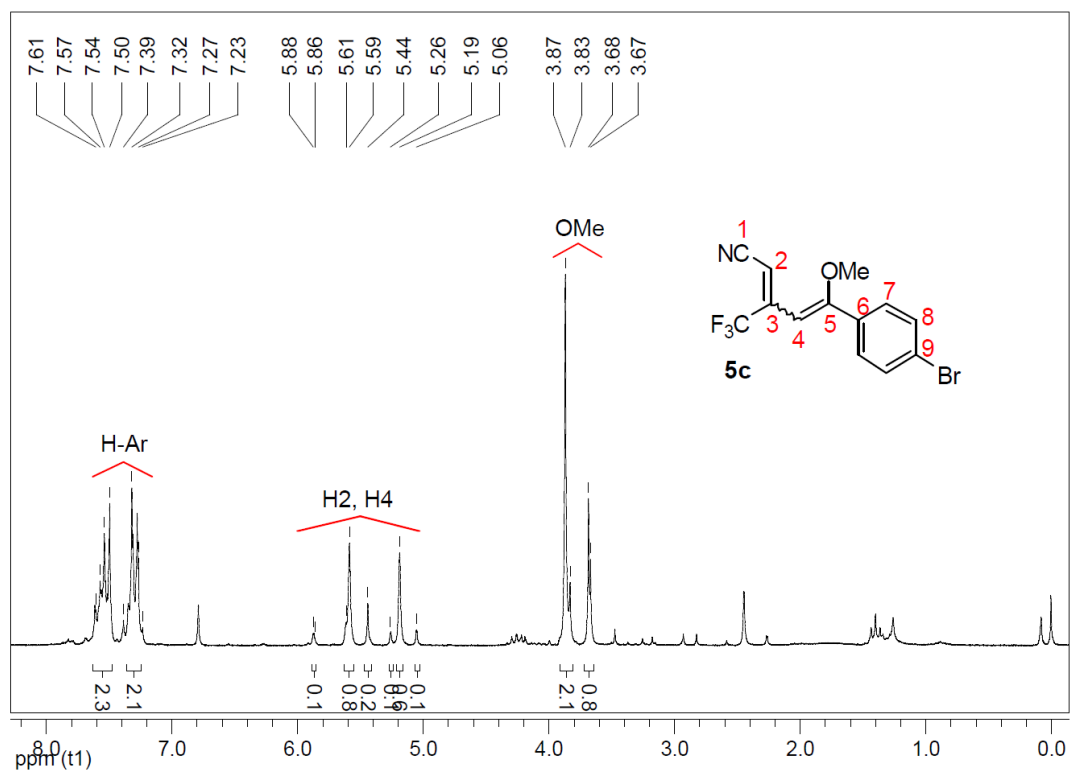


Figura 70: Espectro de RMN ¹H do composto **5c** a 200 MHz em CDCl₃.

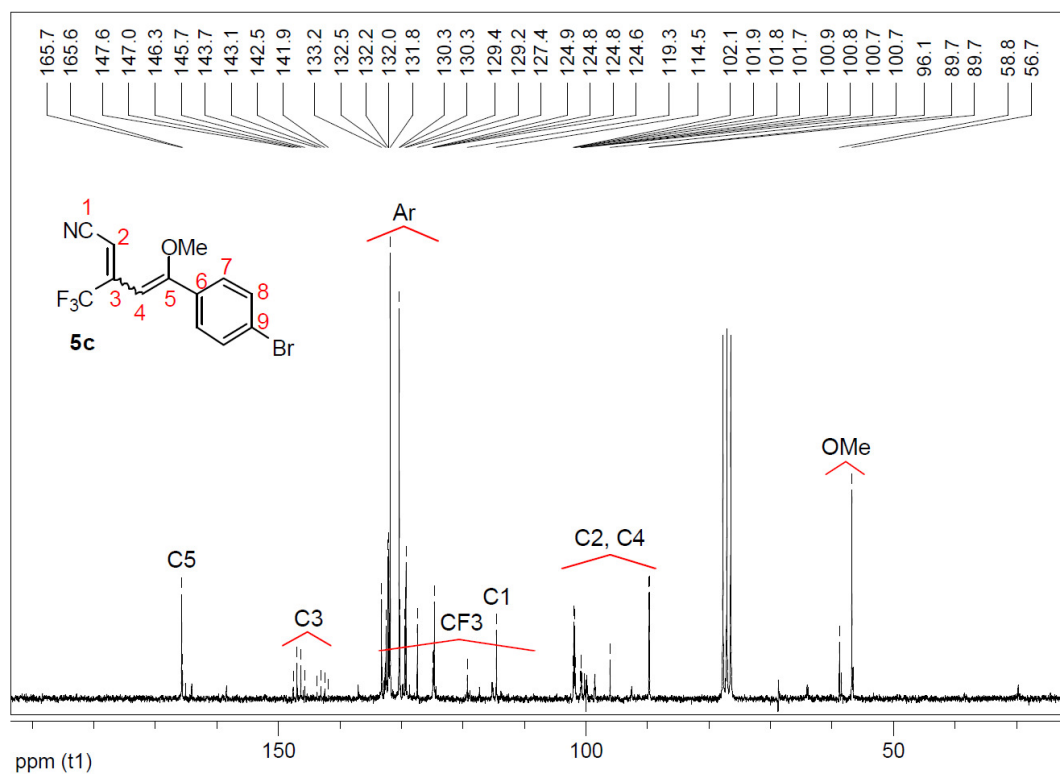


Figura 71: Espectro de RMN ¹³C do composto **5c** a 50 MHz em CDCl₃.

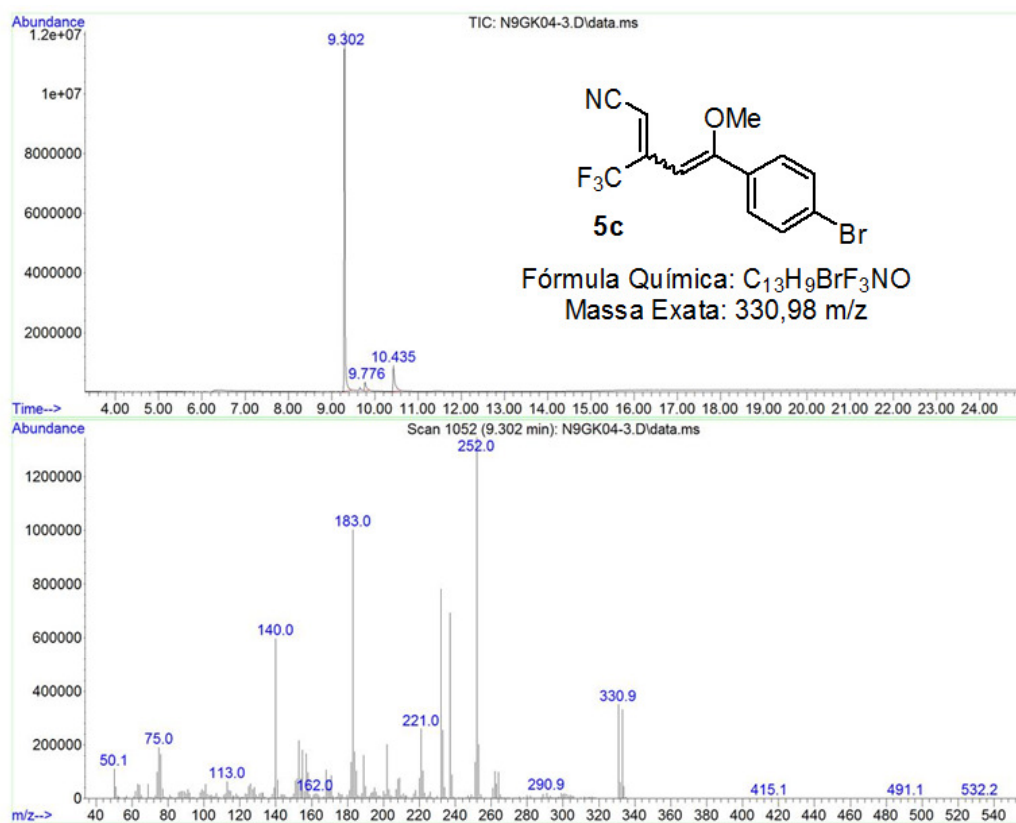


Figura 72: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5c.

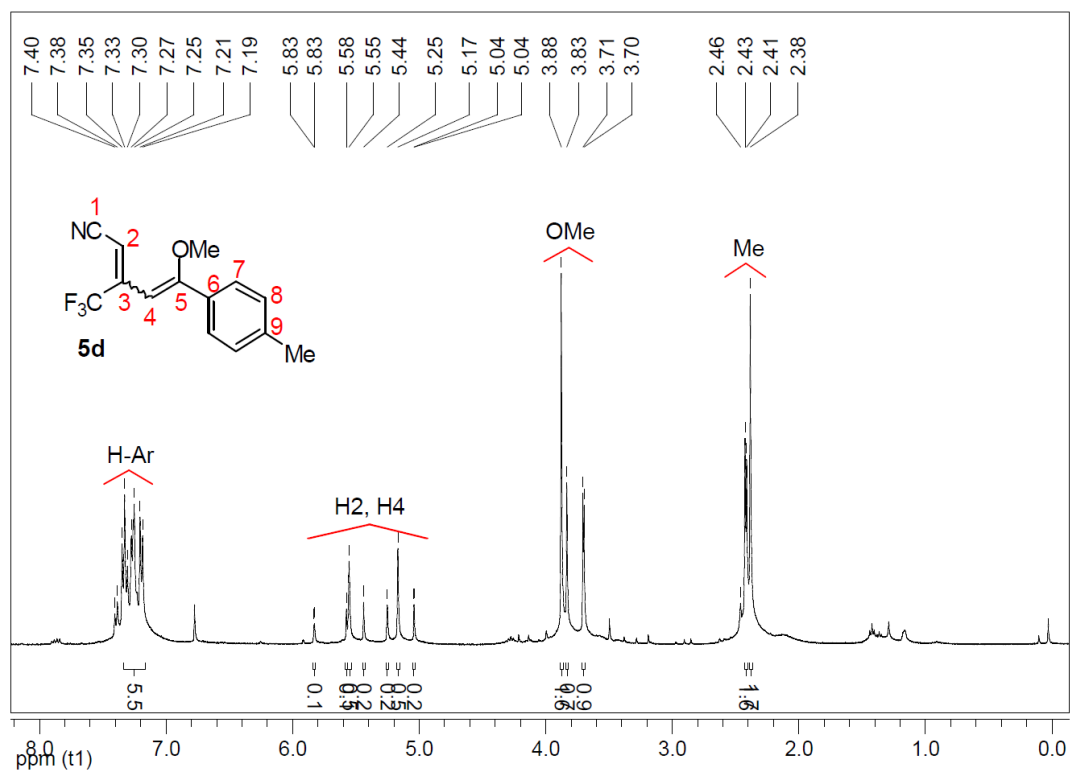


Figura 73: Espectro de RMN ^1H do composto **5d** a 400 MHz em CDCl_3 .

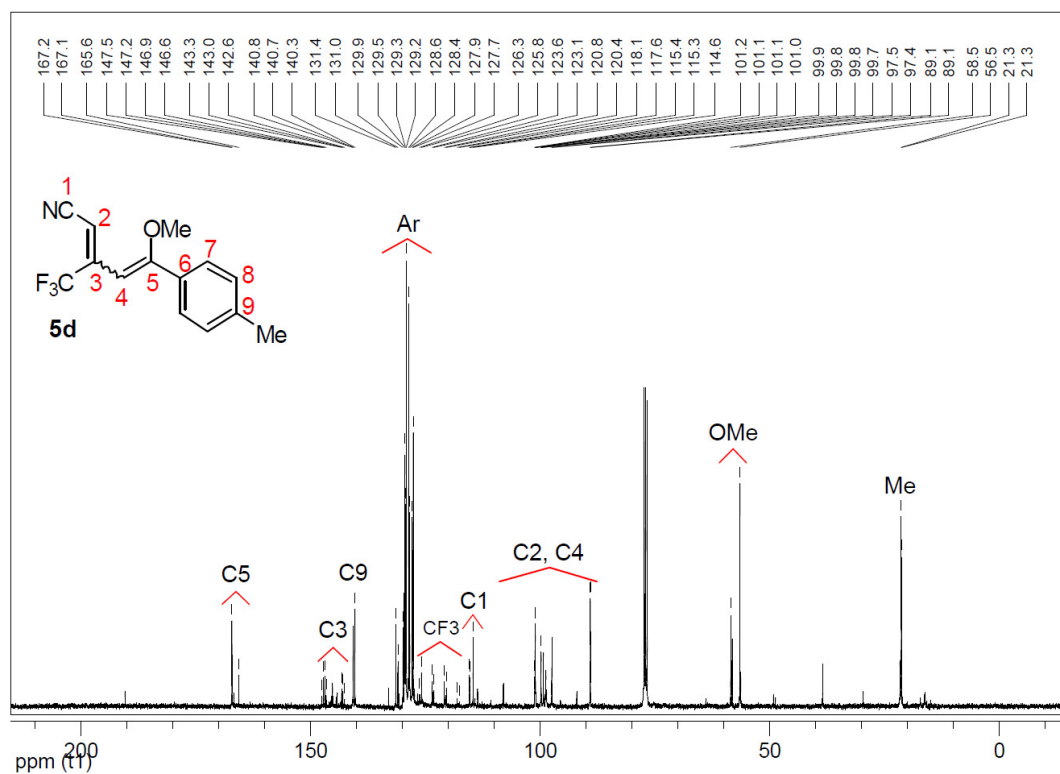


Figura 74: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** a 100 MHz em CDCl_3 .

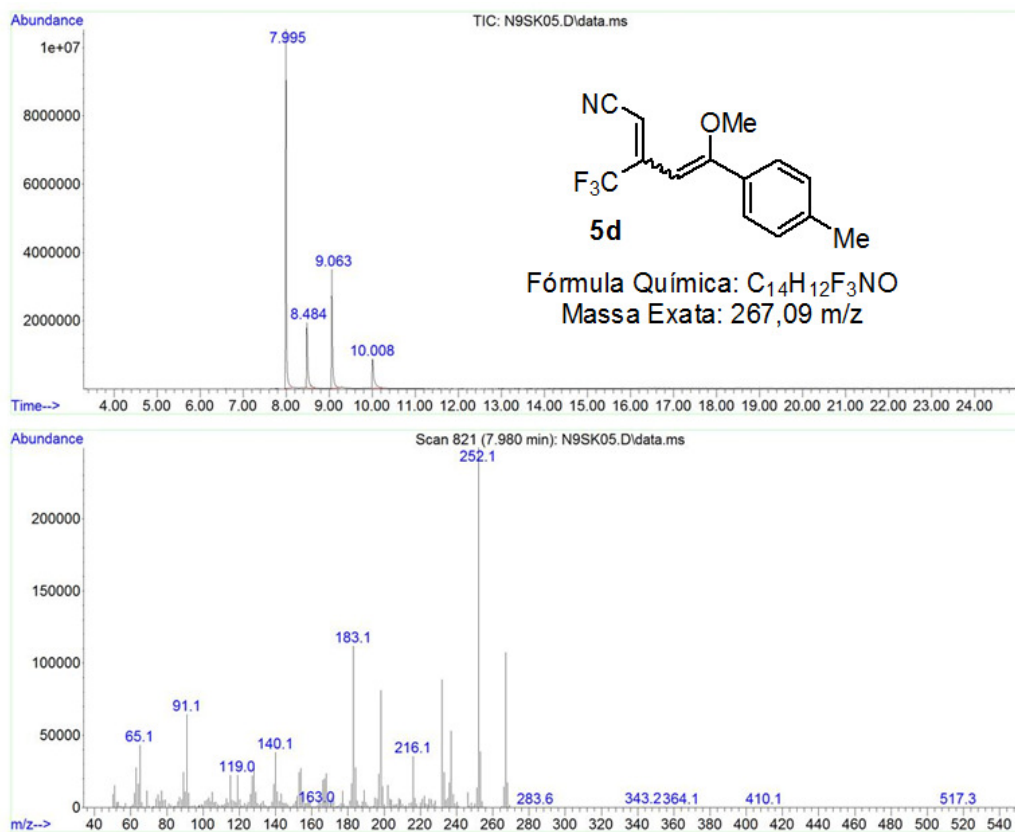


Figura 75: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5d**.

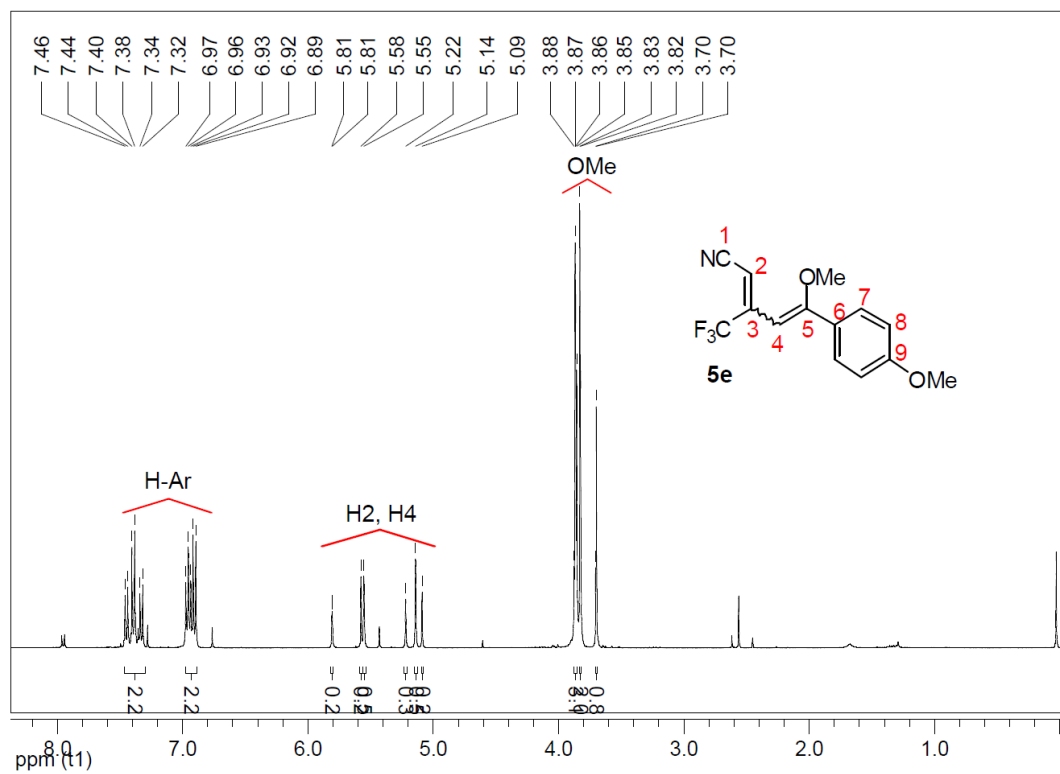


Figura 76: Espectro de RMN ¹H do composto **5e** a 400 MHz em CDCl₃.

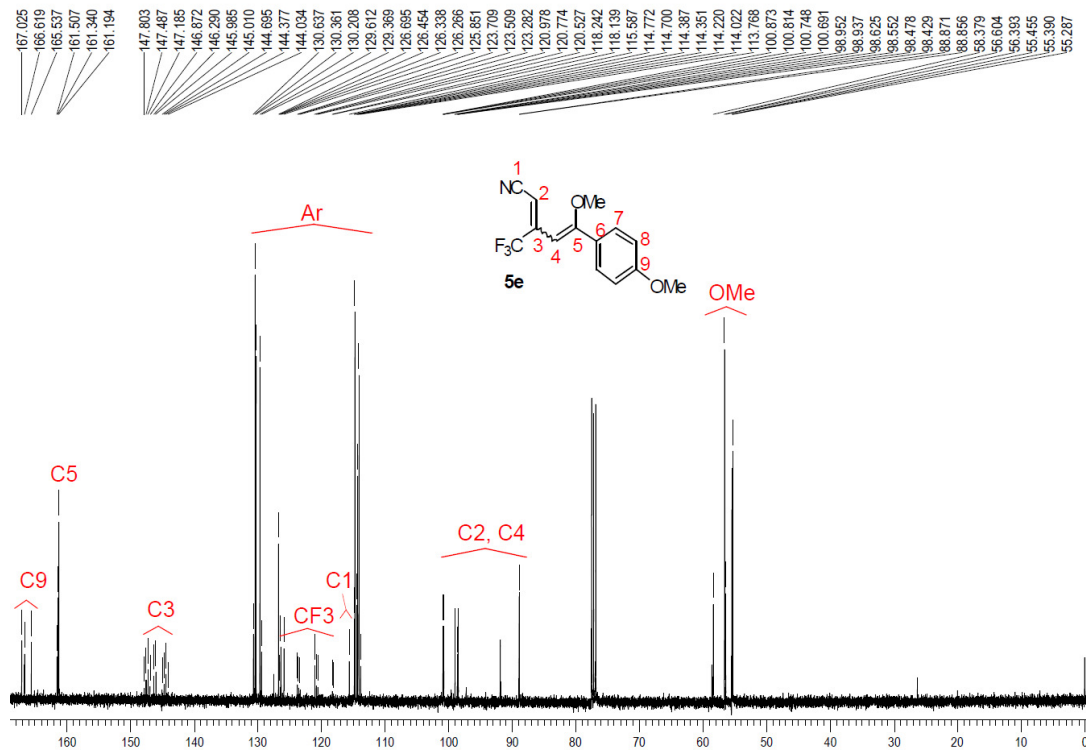


Figura 77: Espectro de RMN ¹³C do composto **5e** a 100 MHz em CDCl₃.

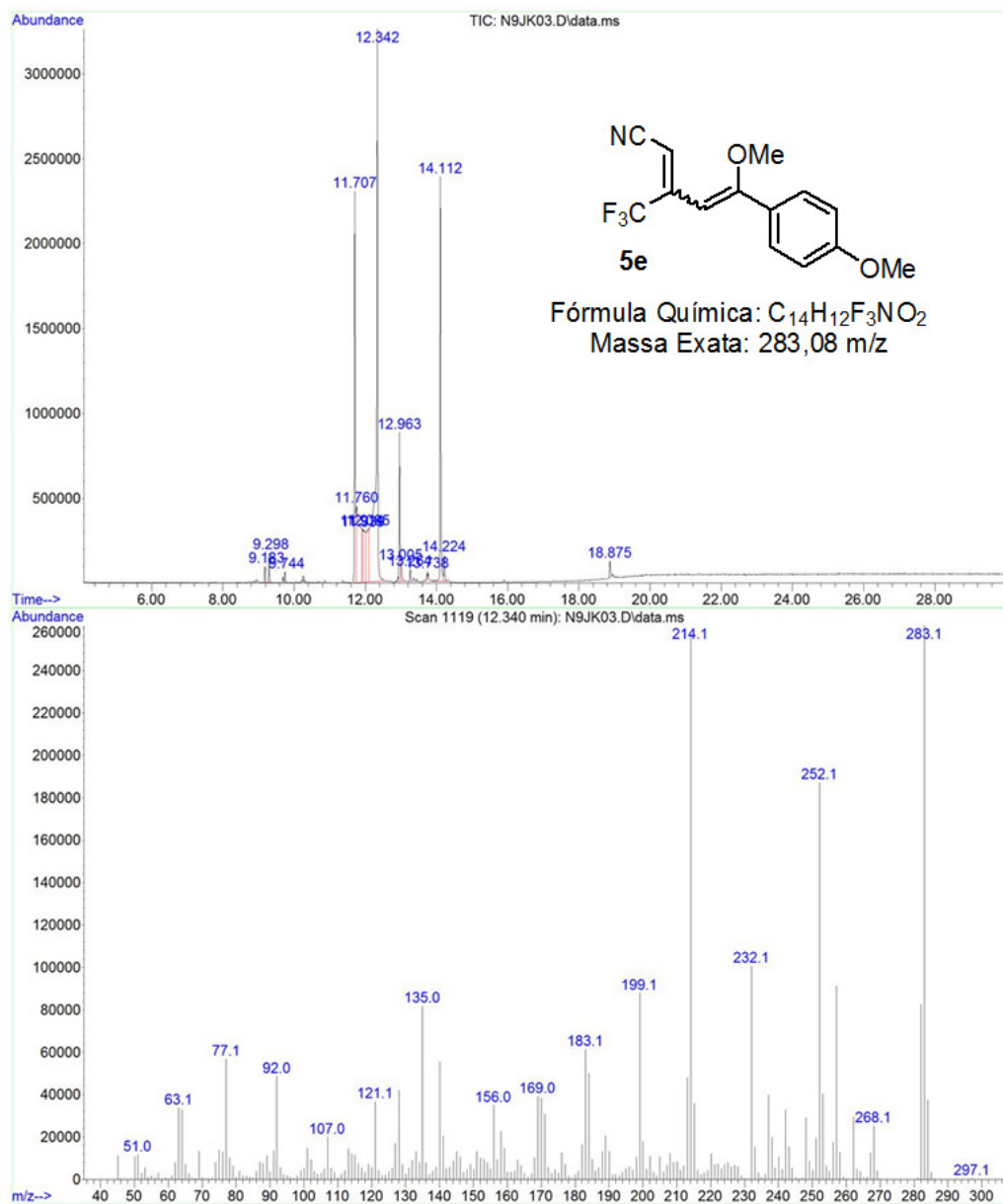


Figura 78: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5e**.

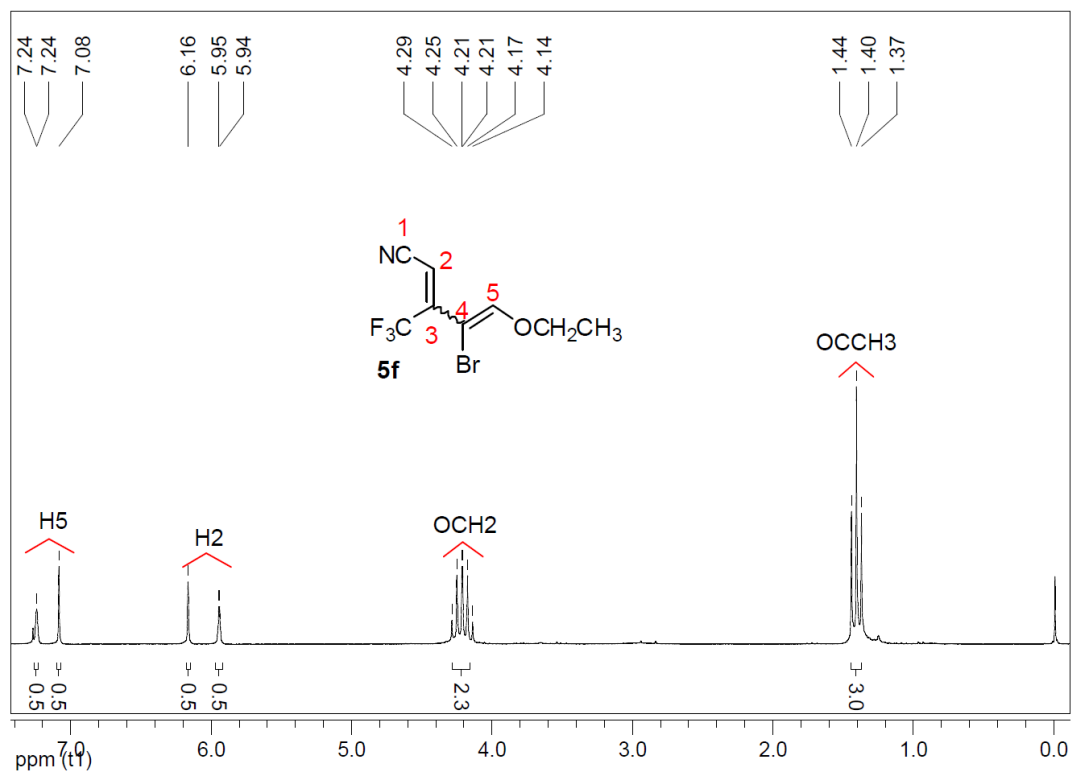


Figura 79: Espectro de RMN ^1H do composto **5f** a 200 MHz em CDCl_3 .

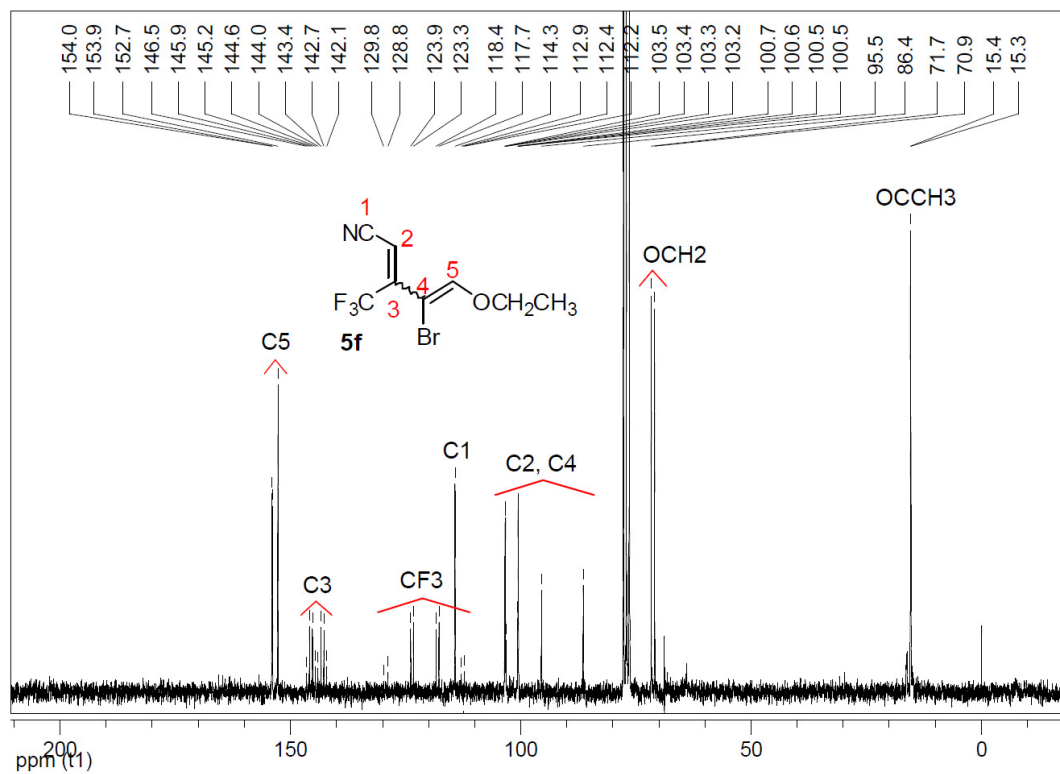


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** a 50 MHz em CDCl_3 .

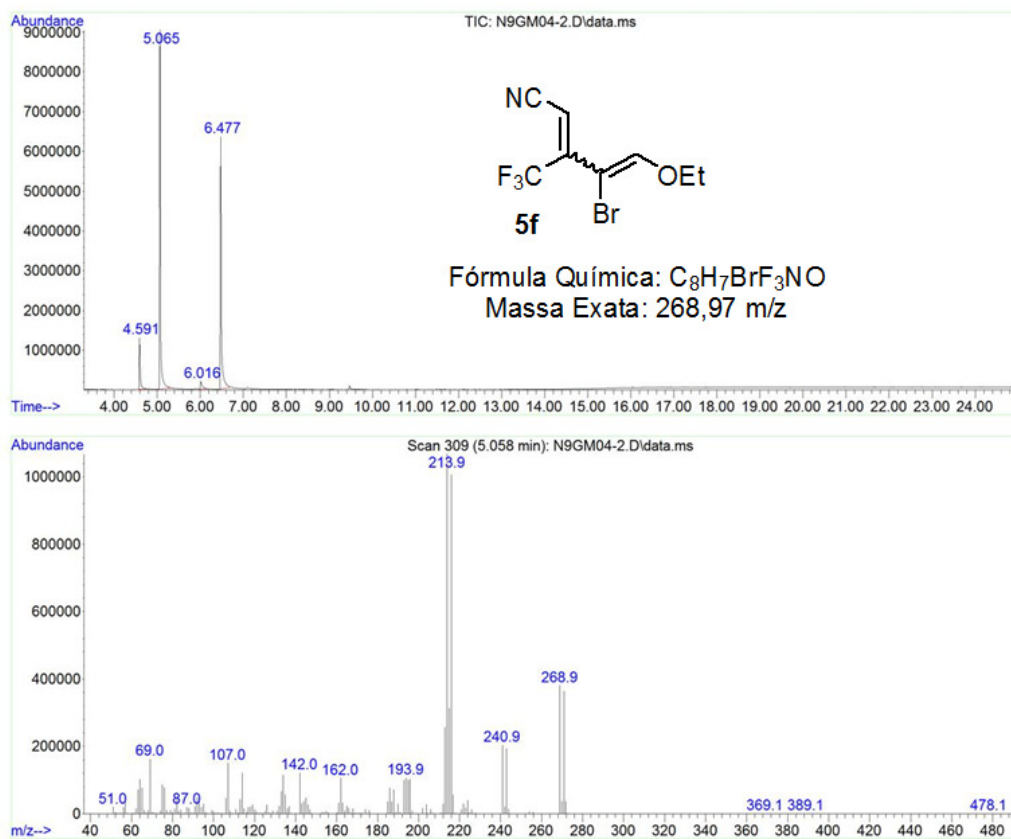


Figura 81: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5f**.

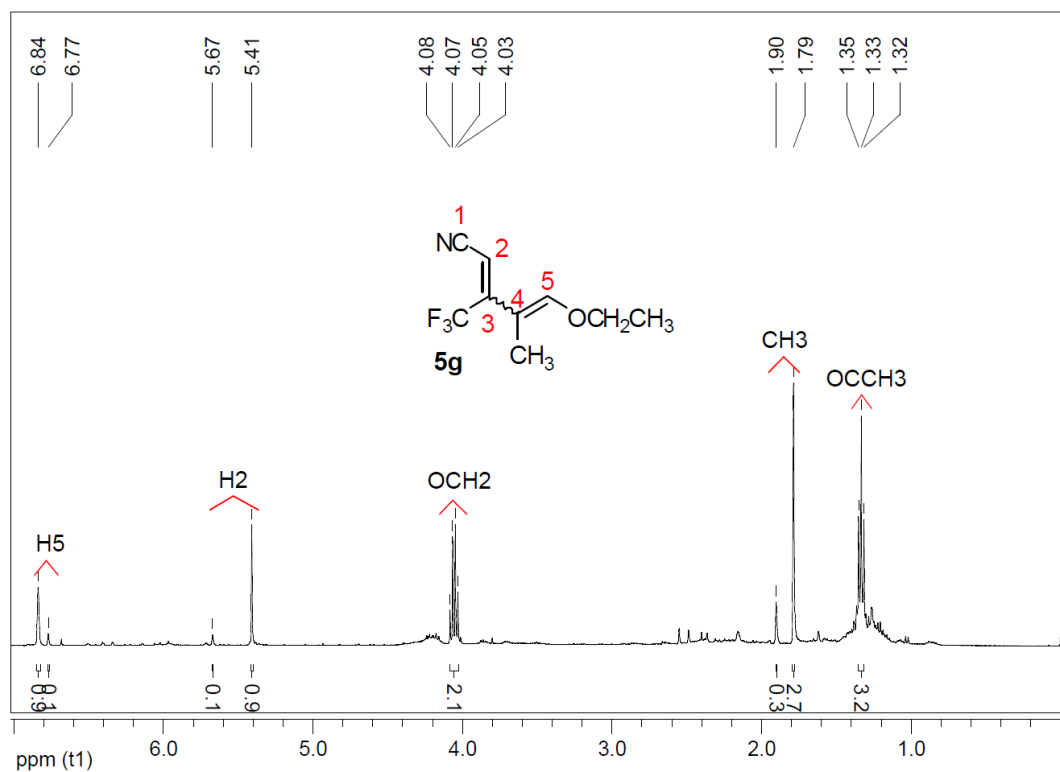


Figura 82: Espectro de RMN ^1H do composto **5g** a 400 MHz em CDCl_3 .

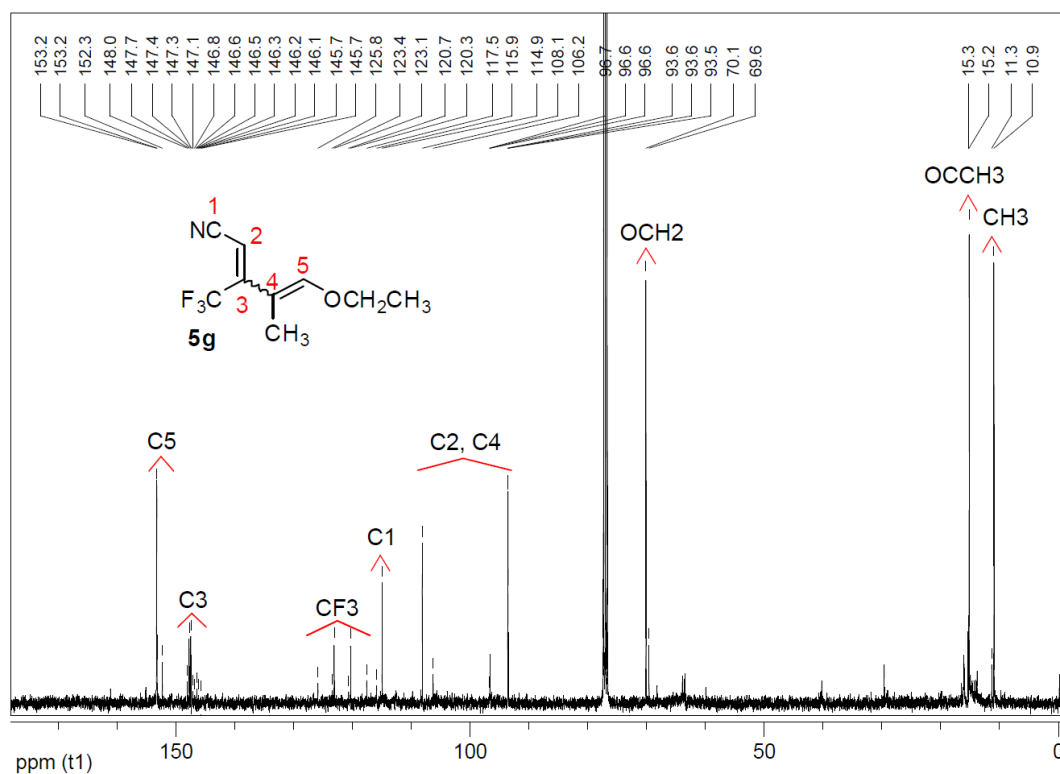


Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5g** a 100 MHz em CDCl_3 .

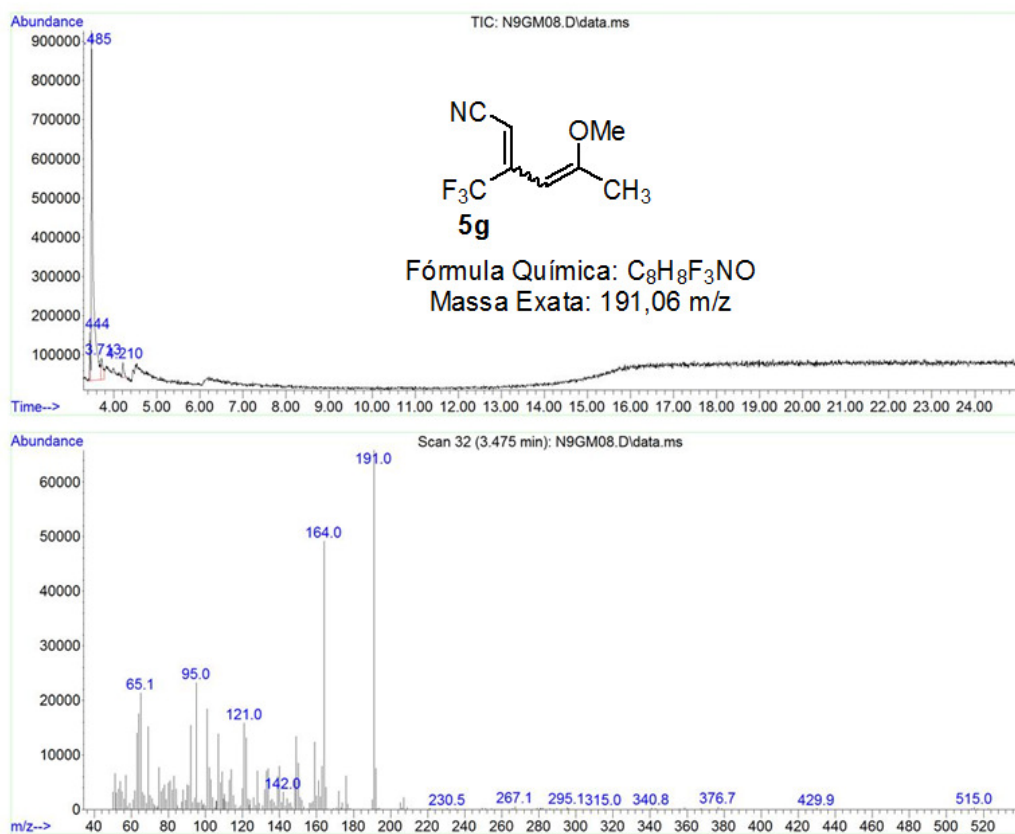


Figura 84: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5g**.

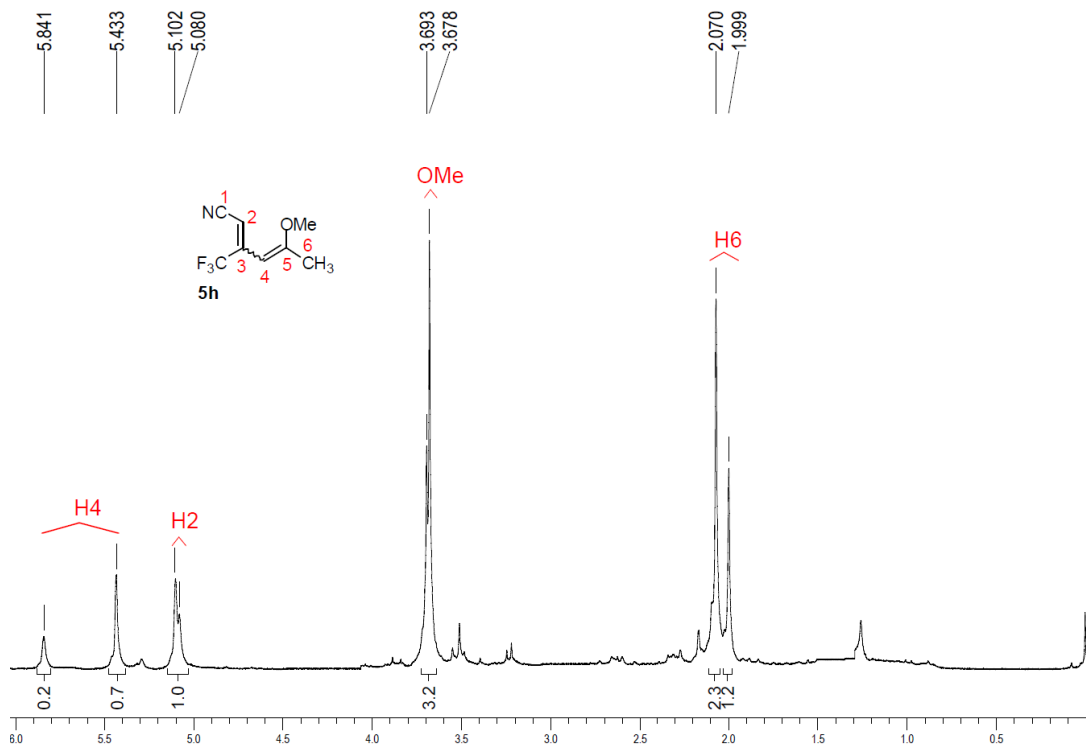


Figura 85: Espectro de RMN ¹H do composto **5h** a 200 MHz em CDCl₃.

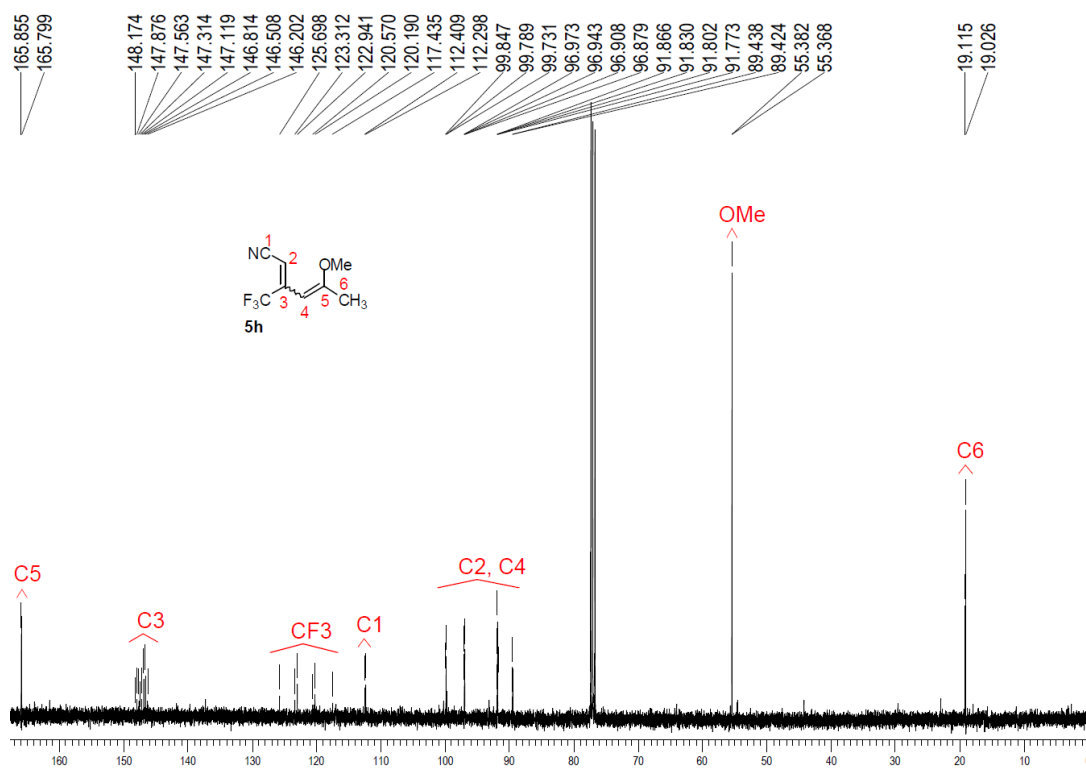


Figura 86: Espectro de RMN ¹³C do composto **5h** a 100 MHz em CDCl₃.

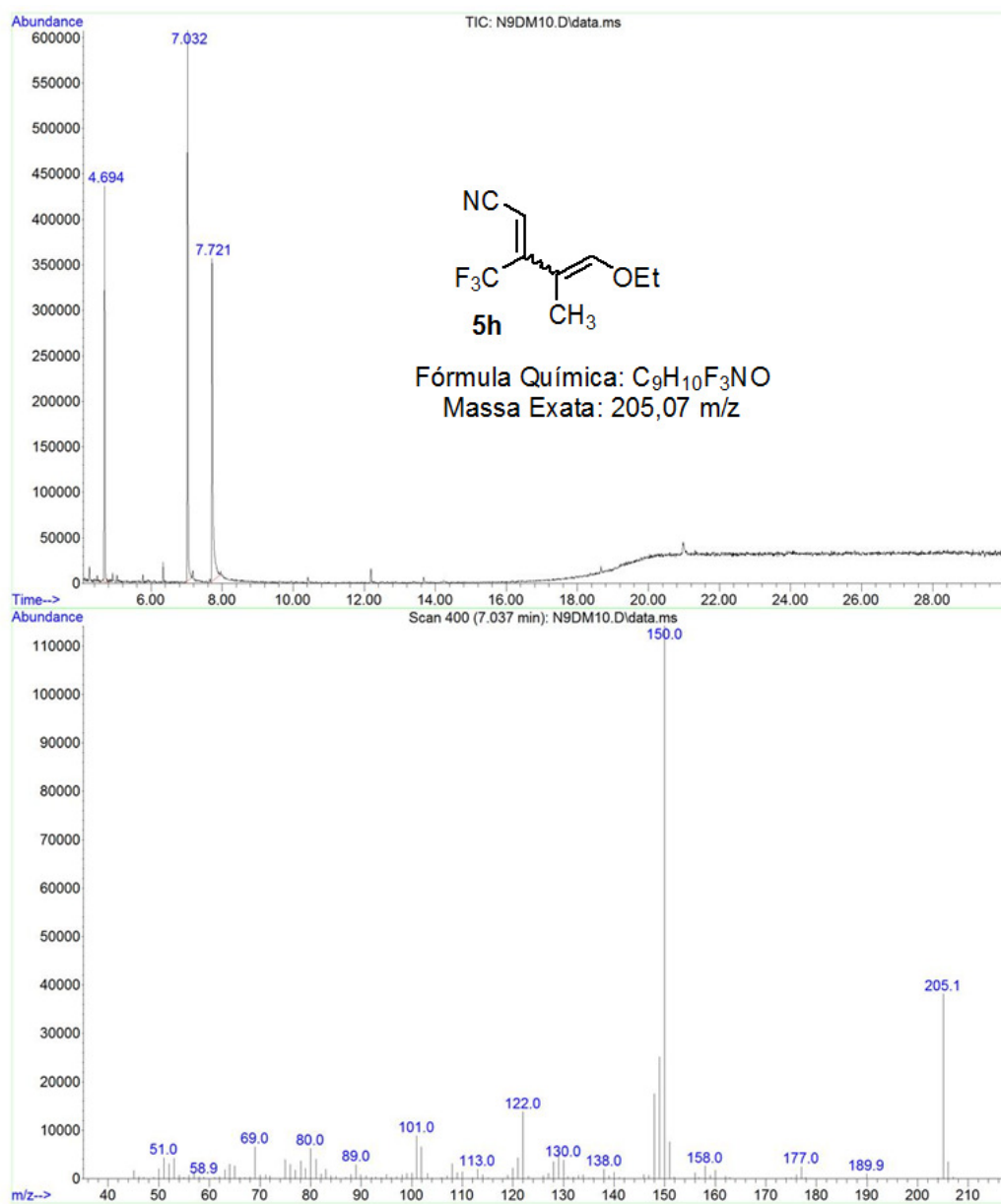


Figura 87: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5h**.

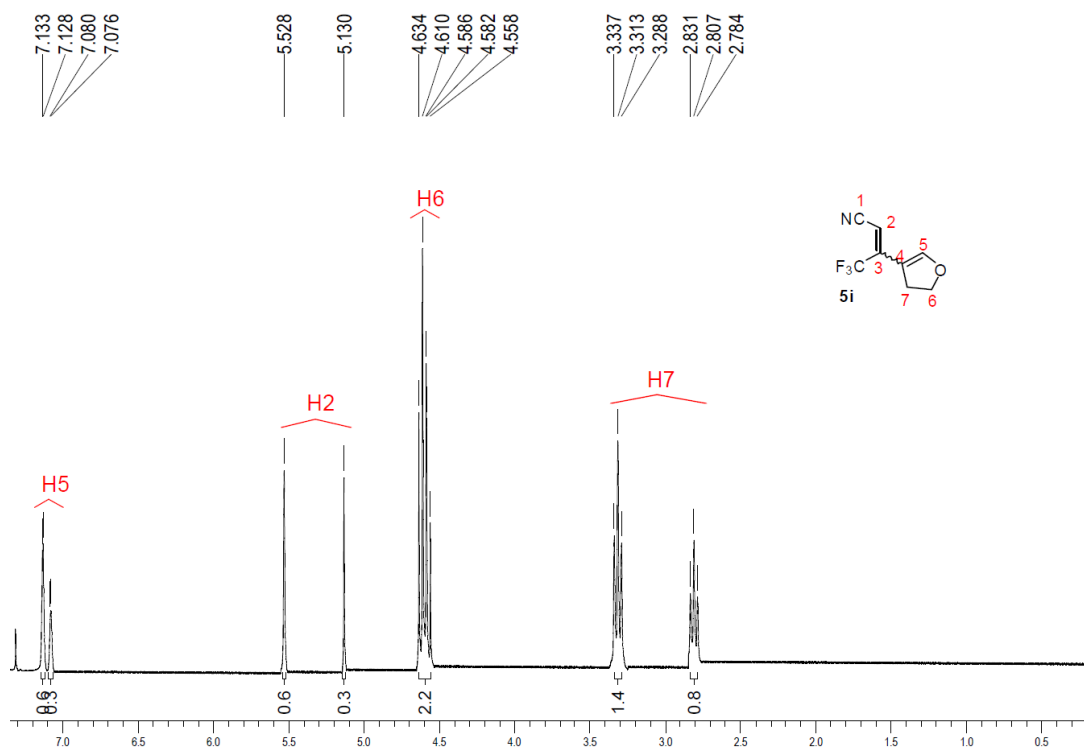


Figura 88: Espectro de RMN ^1H do composto **5i** a 400 MHz em CDCl_3 .

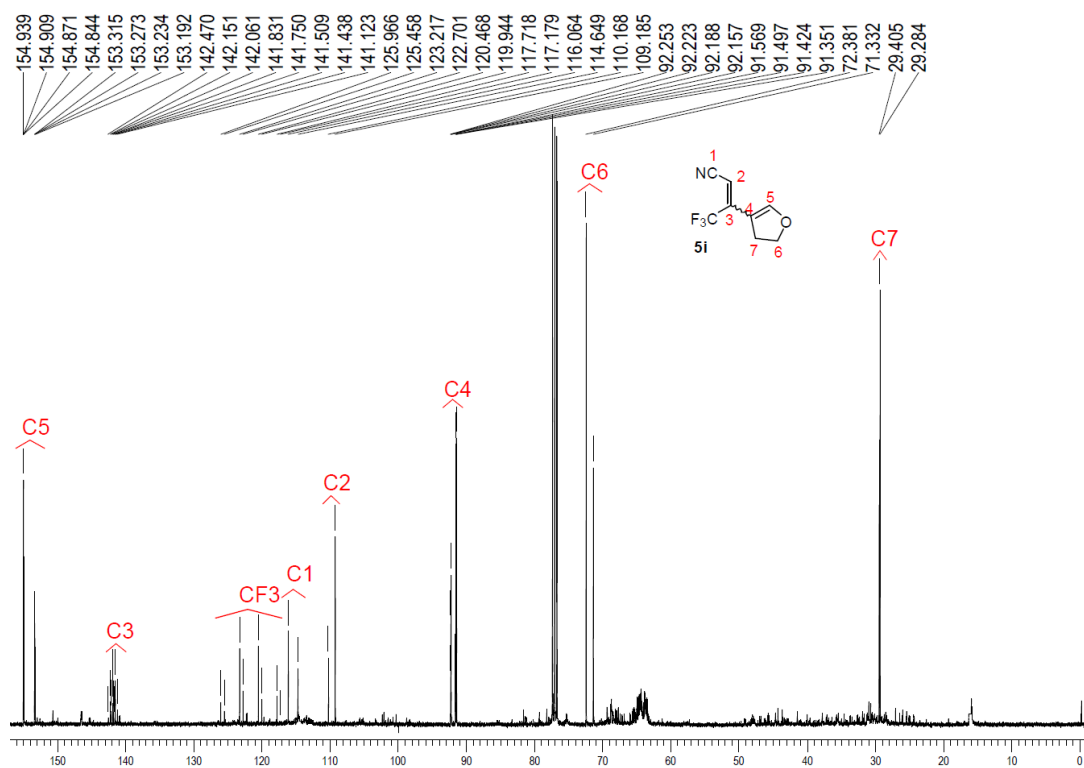


Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** a 100 MHz em CDCl_3 .

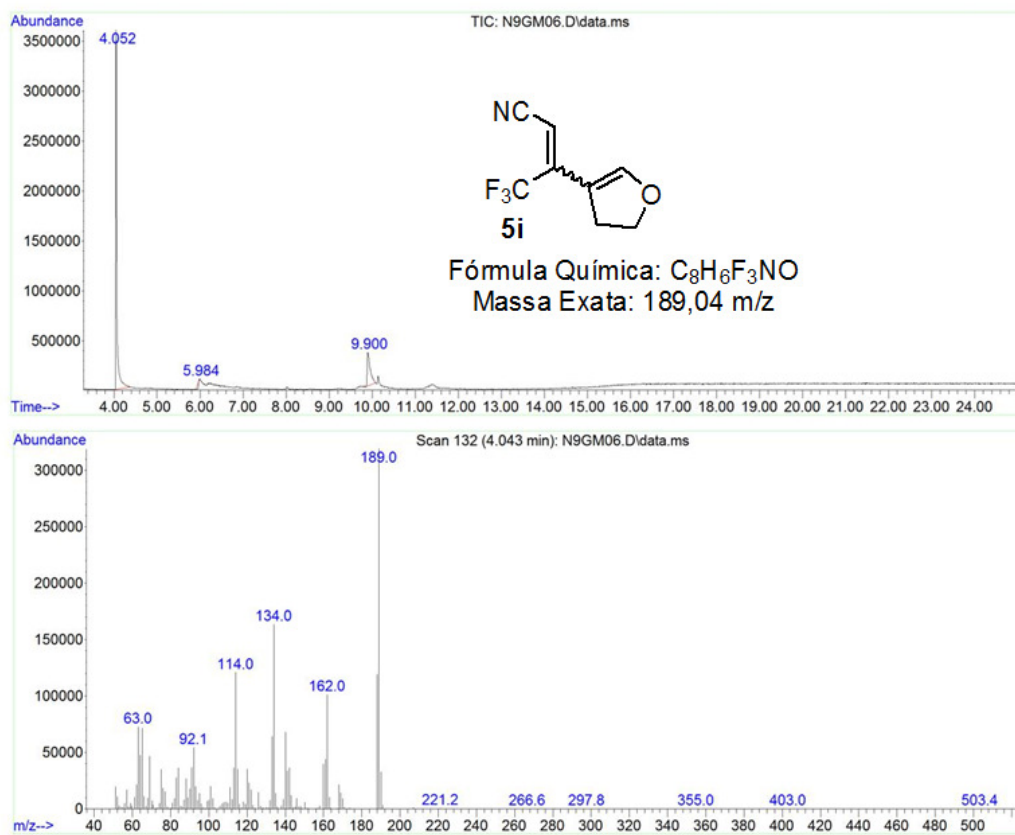


Figura 90: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5i**.

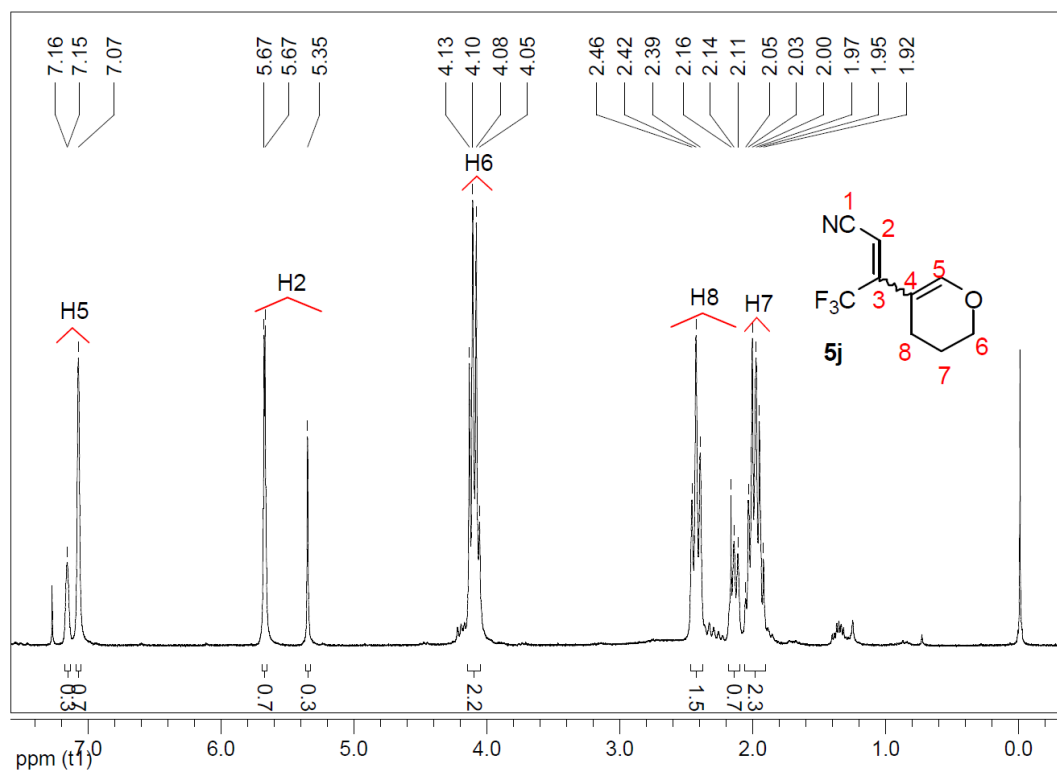


Figura 91: Espectro de RMN ^1H do composto **5j** a 200 MHz em CDCl_3 .

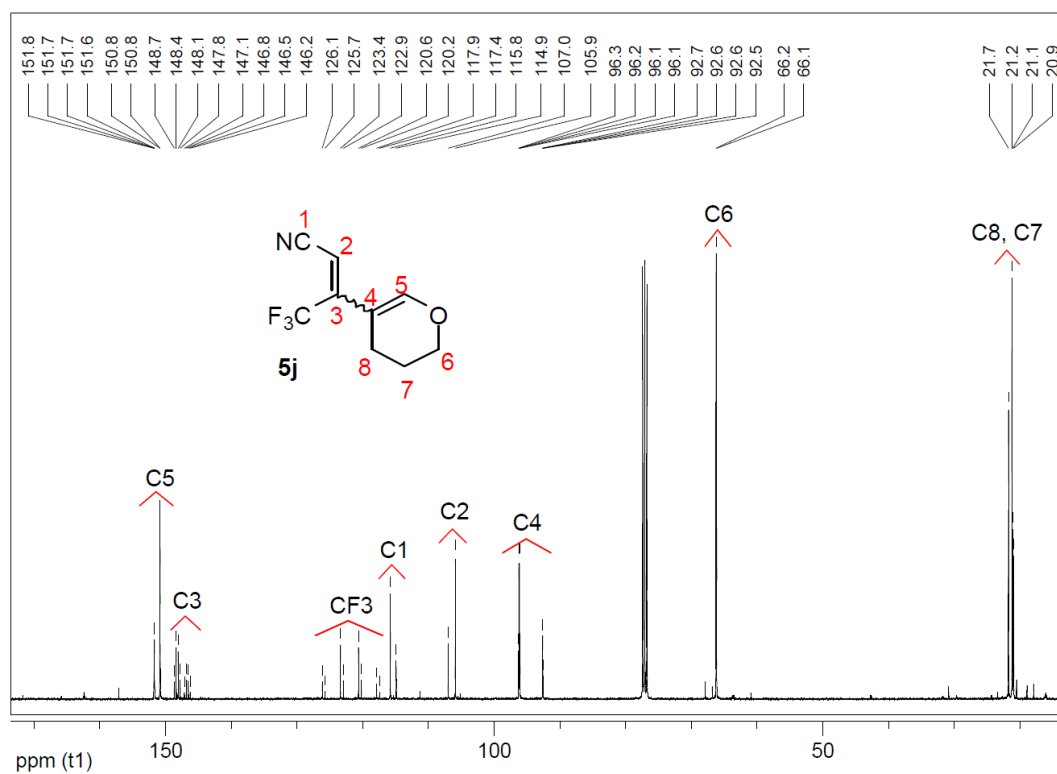


Figura 92: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** a 100 MHz em CDCl_3 .

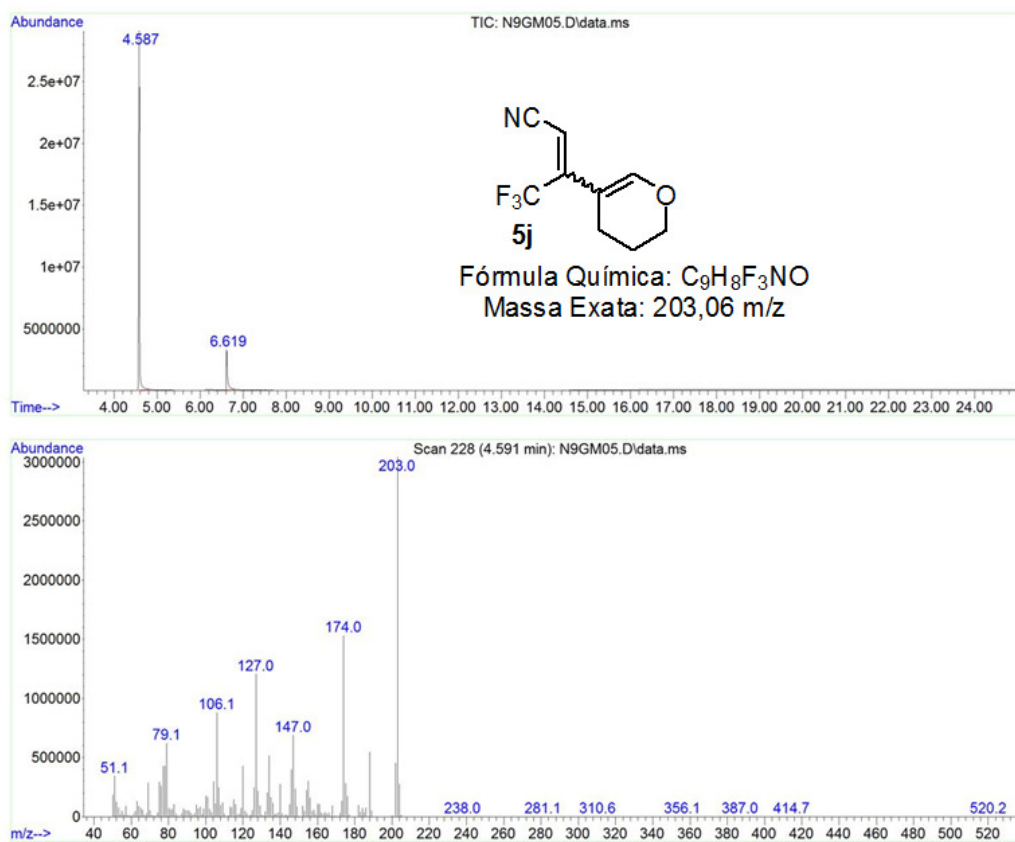
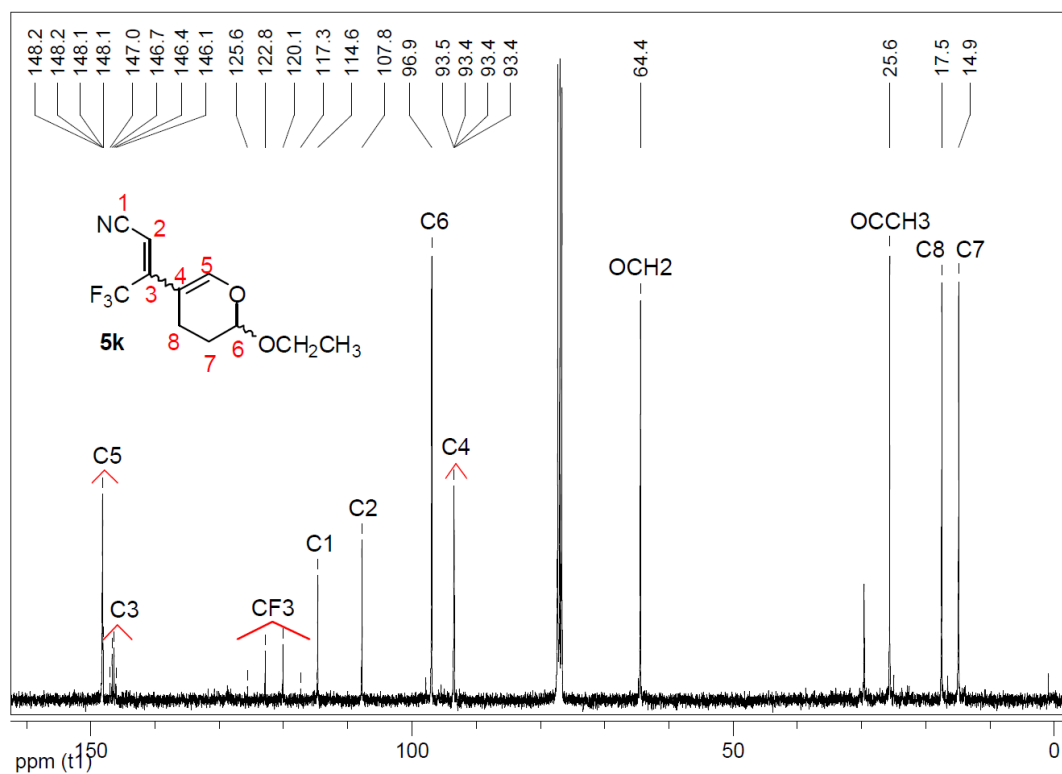
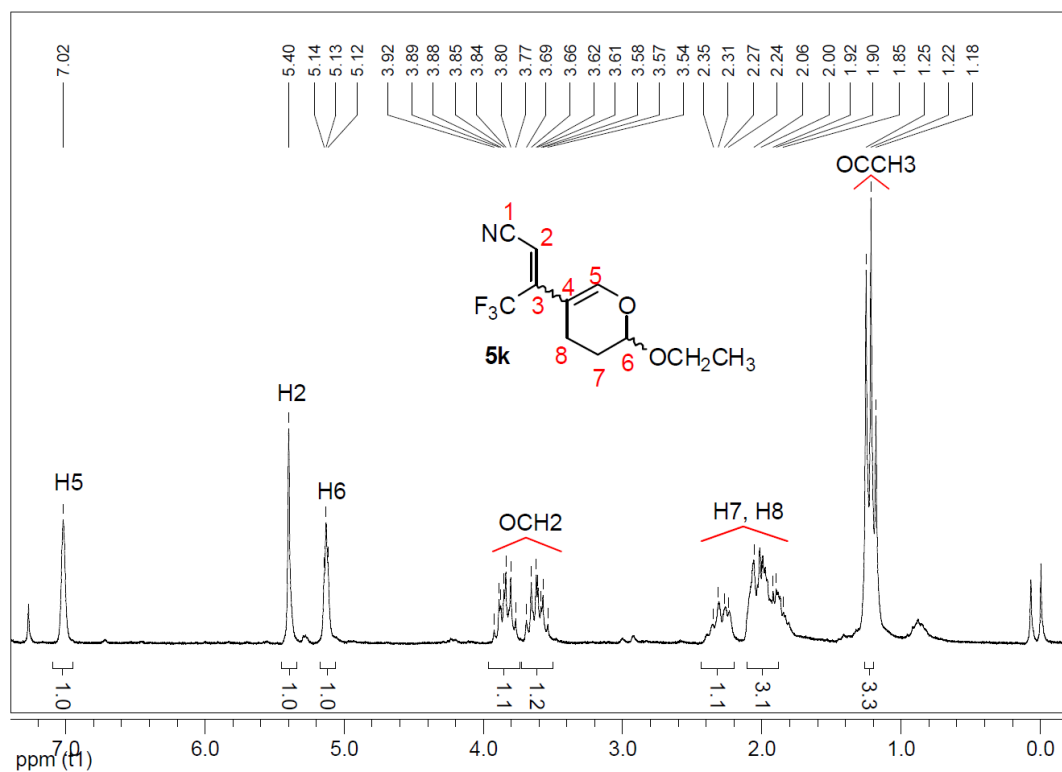


Figura 93: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5j**.



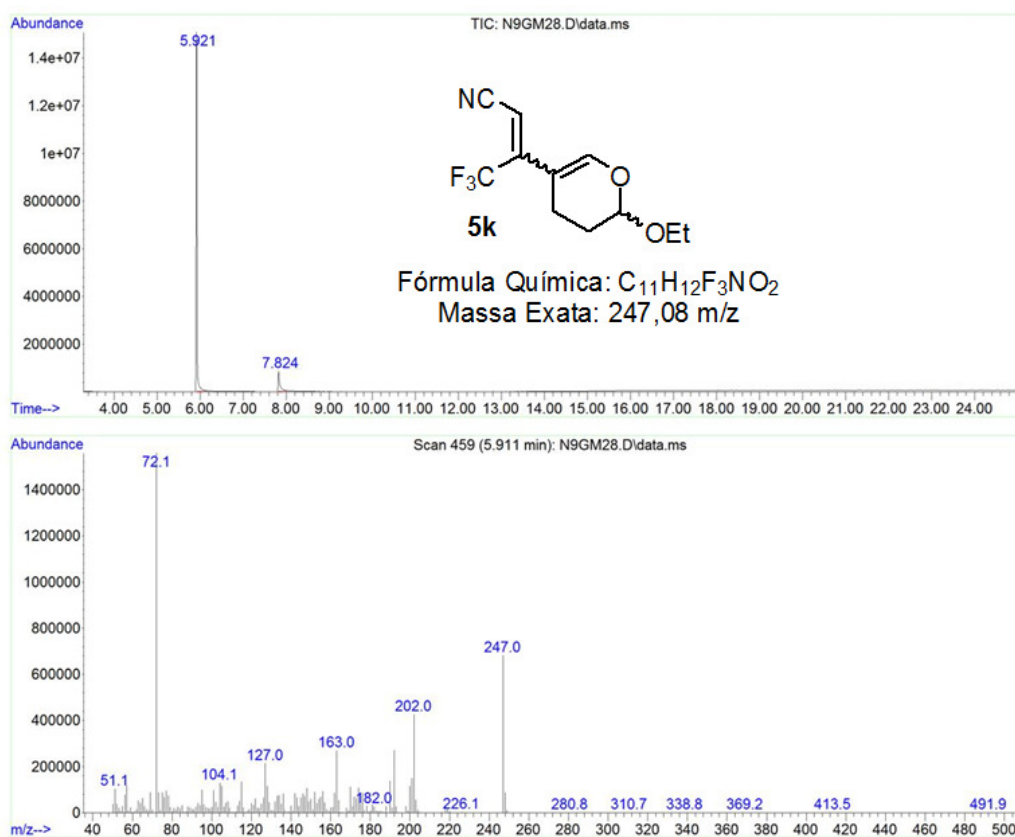


Figura 96: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5k**.

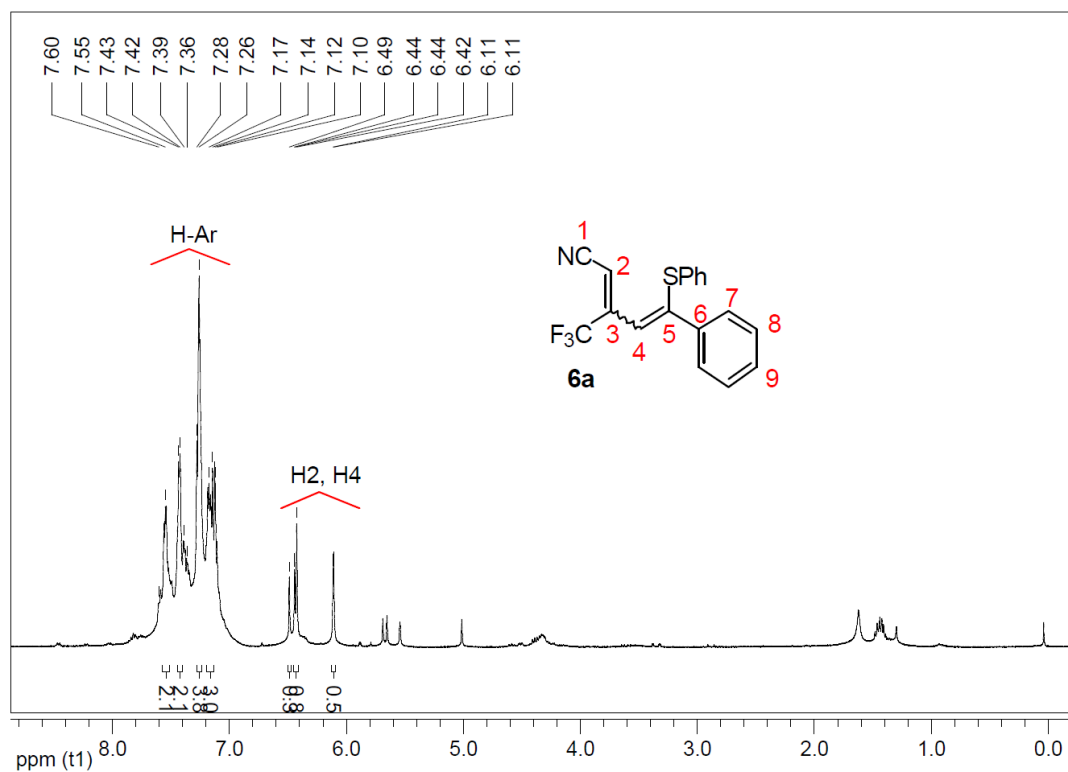


Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto **6a** a 400 MHz em CDCl_3 .

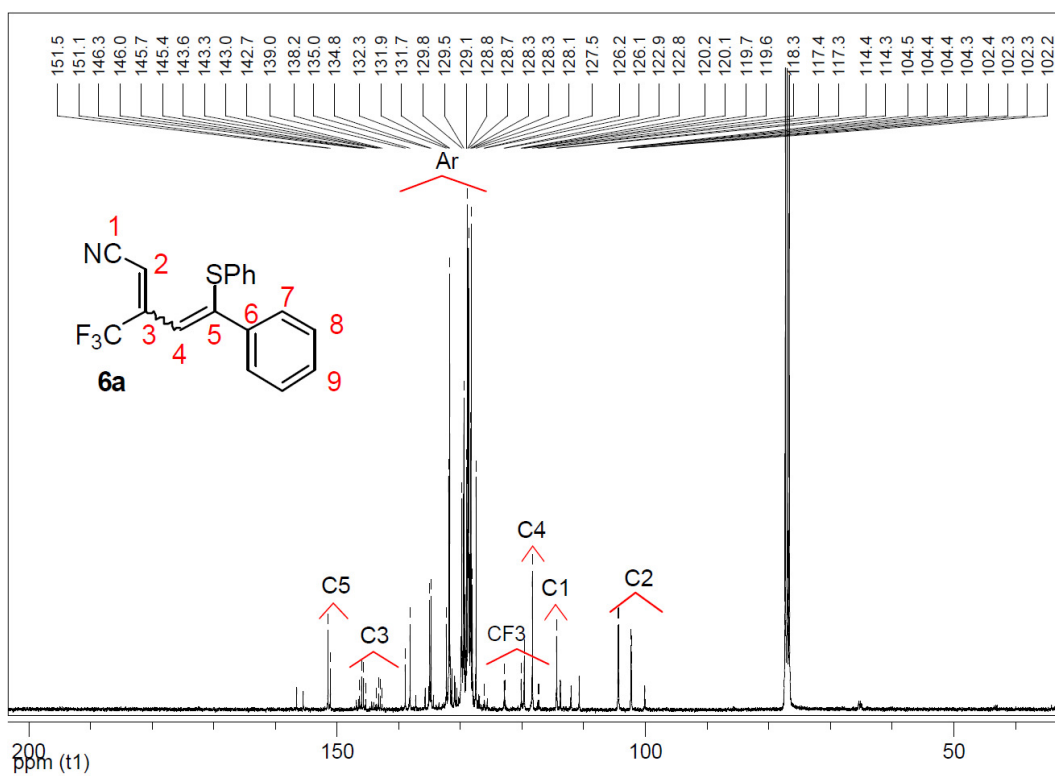


Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** a 100 MHz em CDCl_3 .

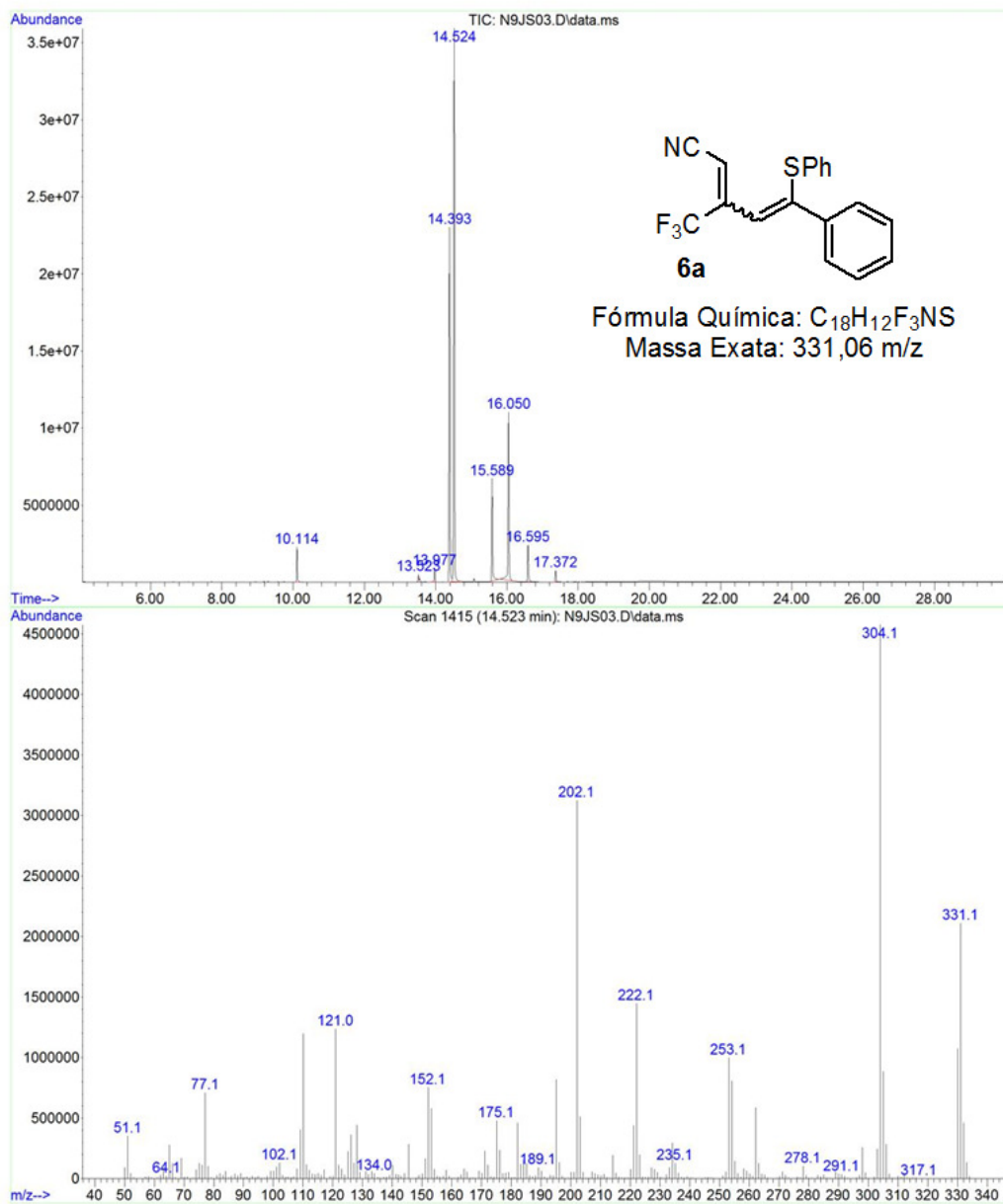


Figura 99: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6a**.

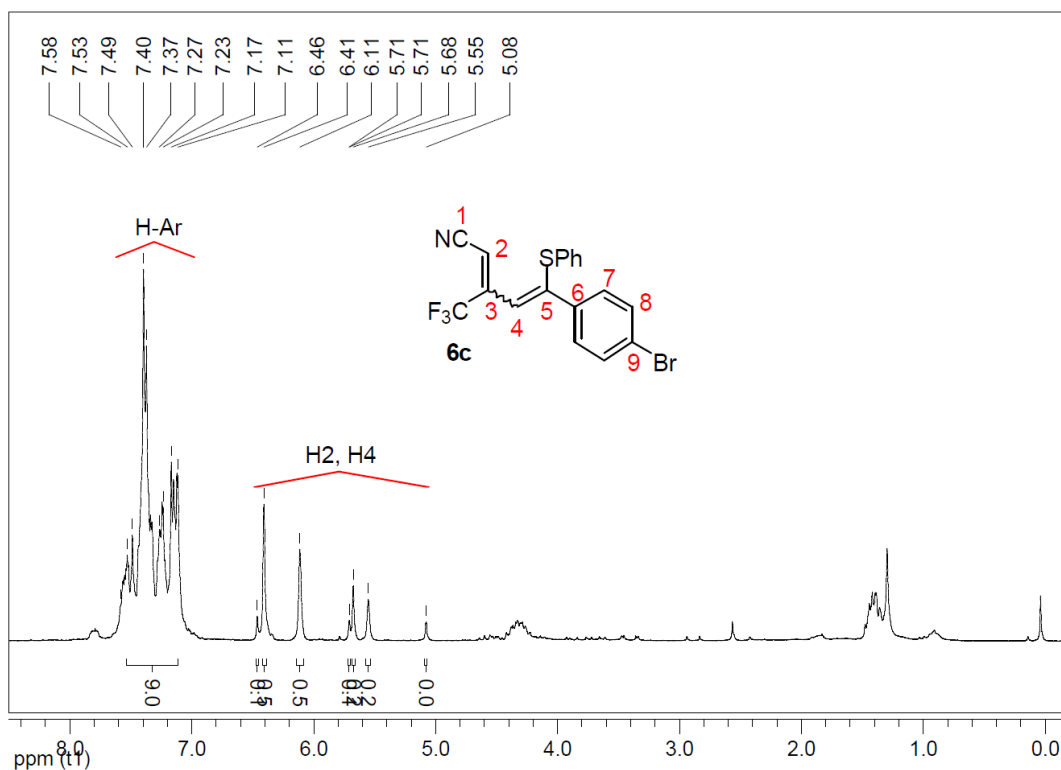


Figura 100: Espectro de RMN ^1H do composto **6c** a 200 MHz em CDCl_3 .

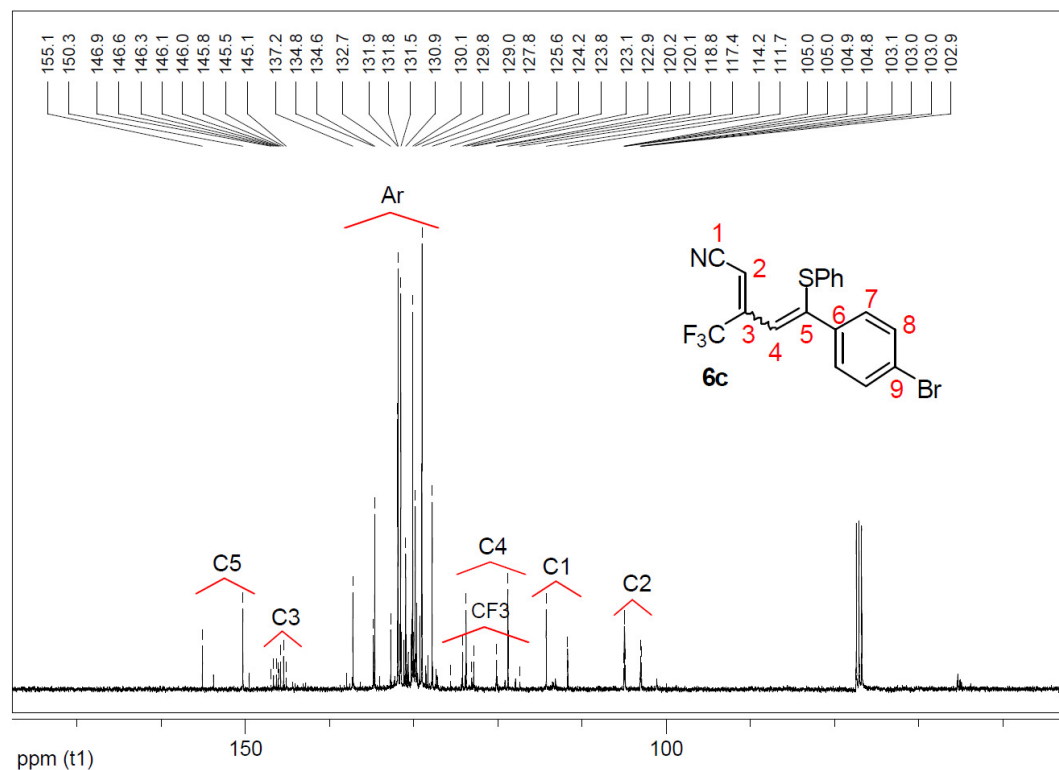


Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** a 100 MHz em CDCl_3 .

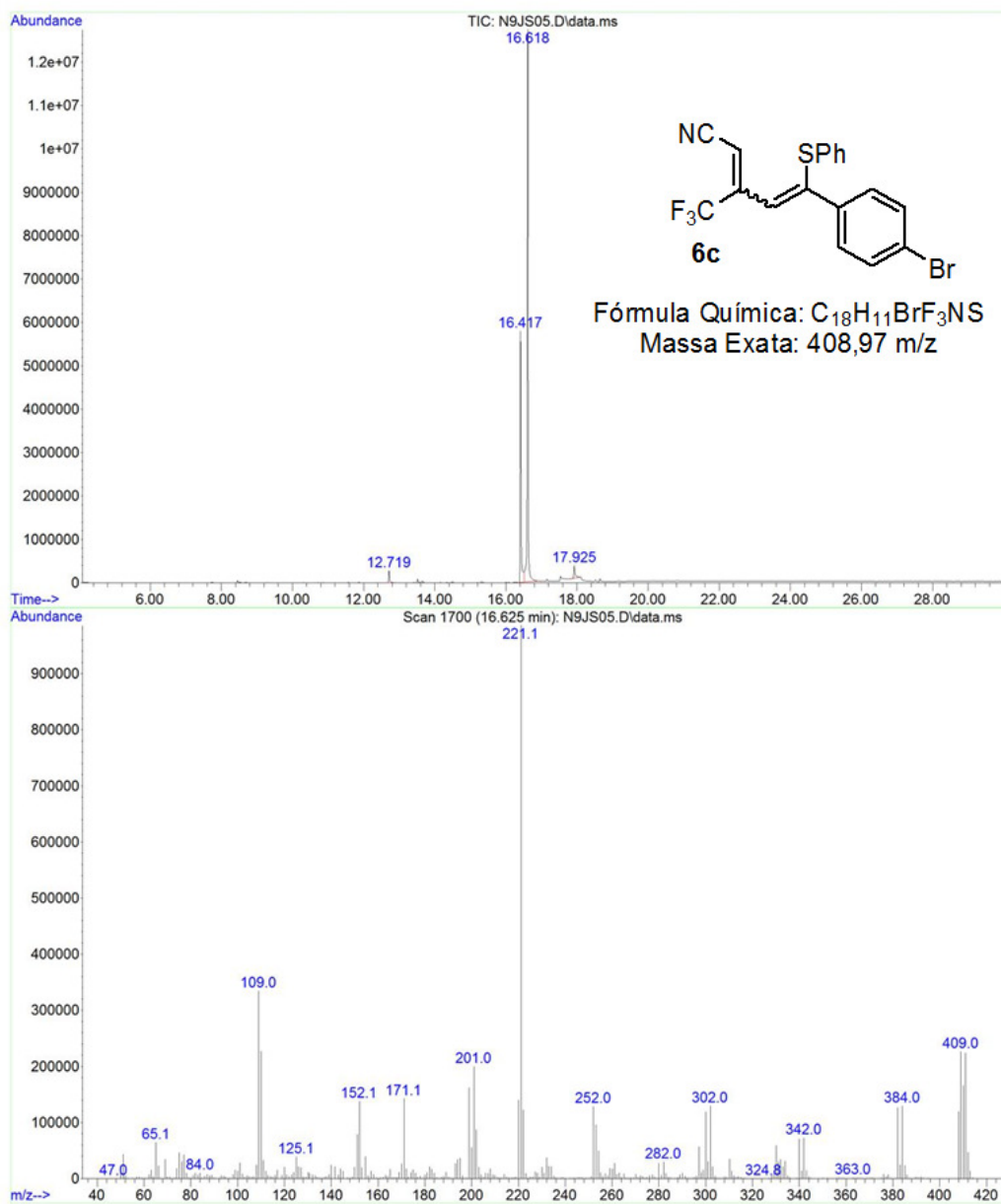


Figura 102: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6c**.

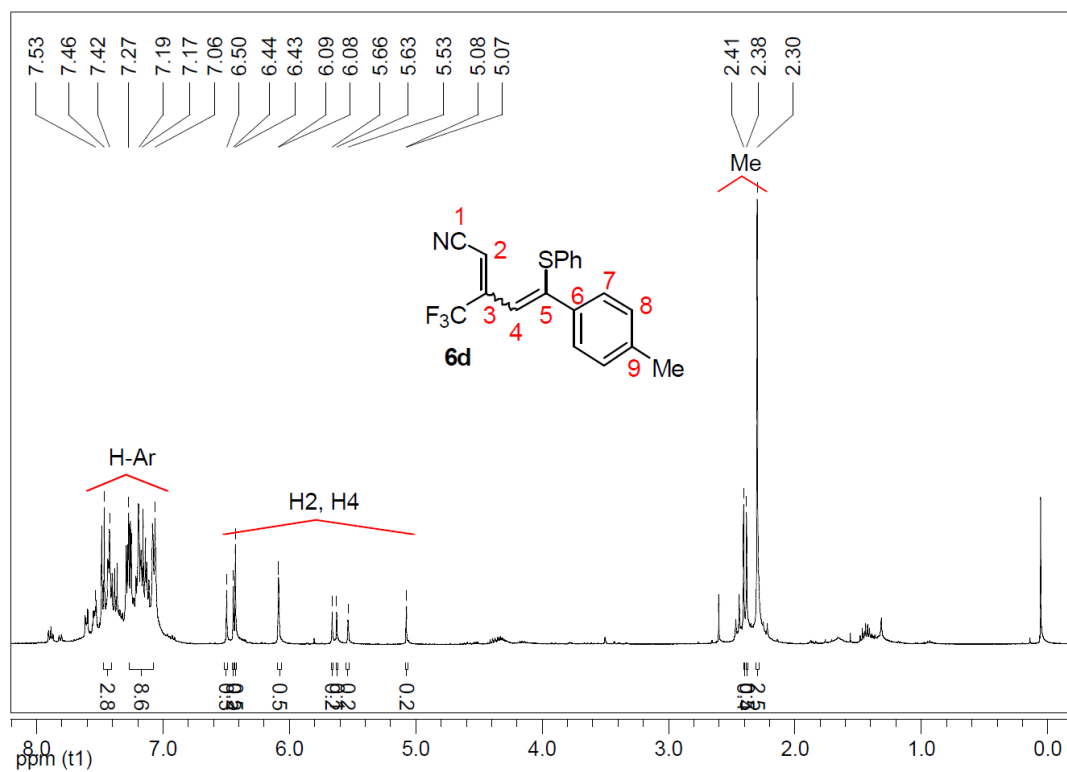


Figura 103: Espectro de RMN ^1H do composto **6d** a 400 MHz em CDCl_3 .

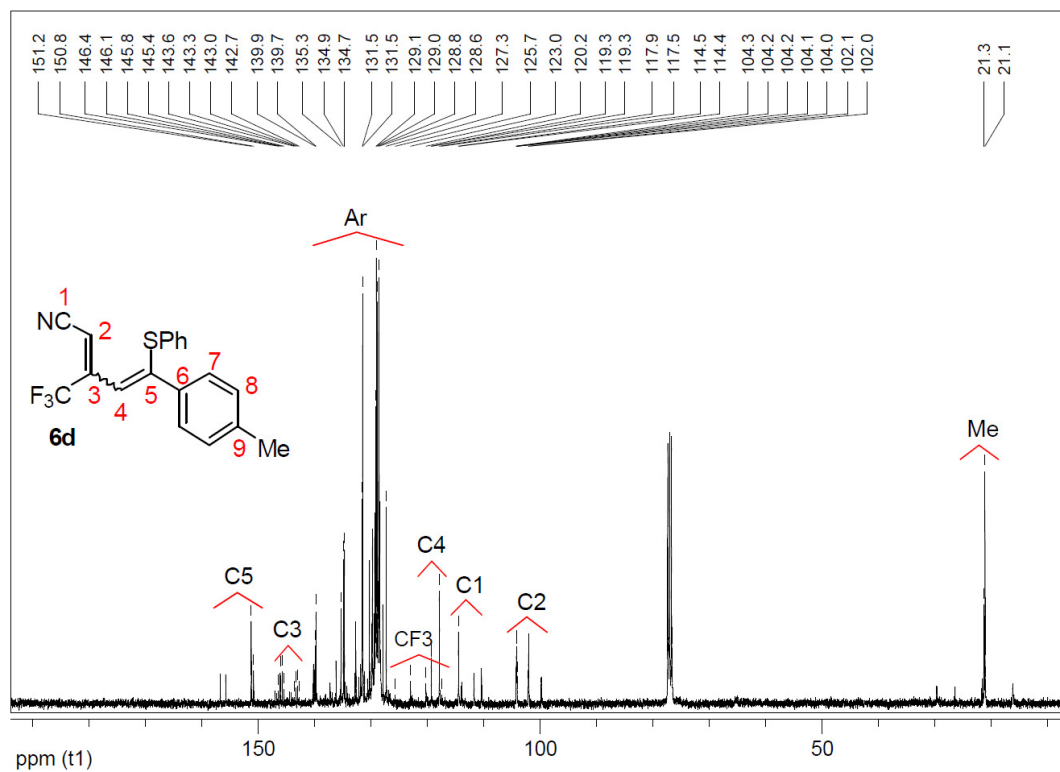


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6d** a 100 MHz em CDCl_3 .

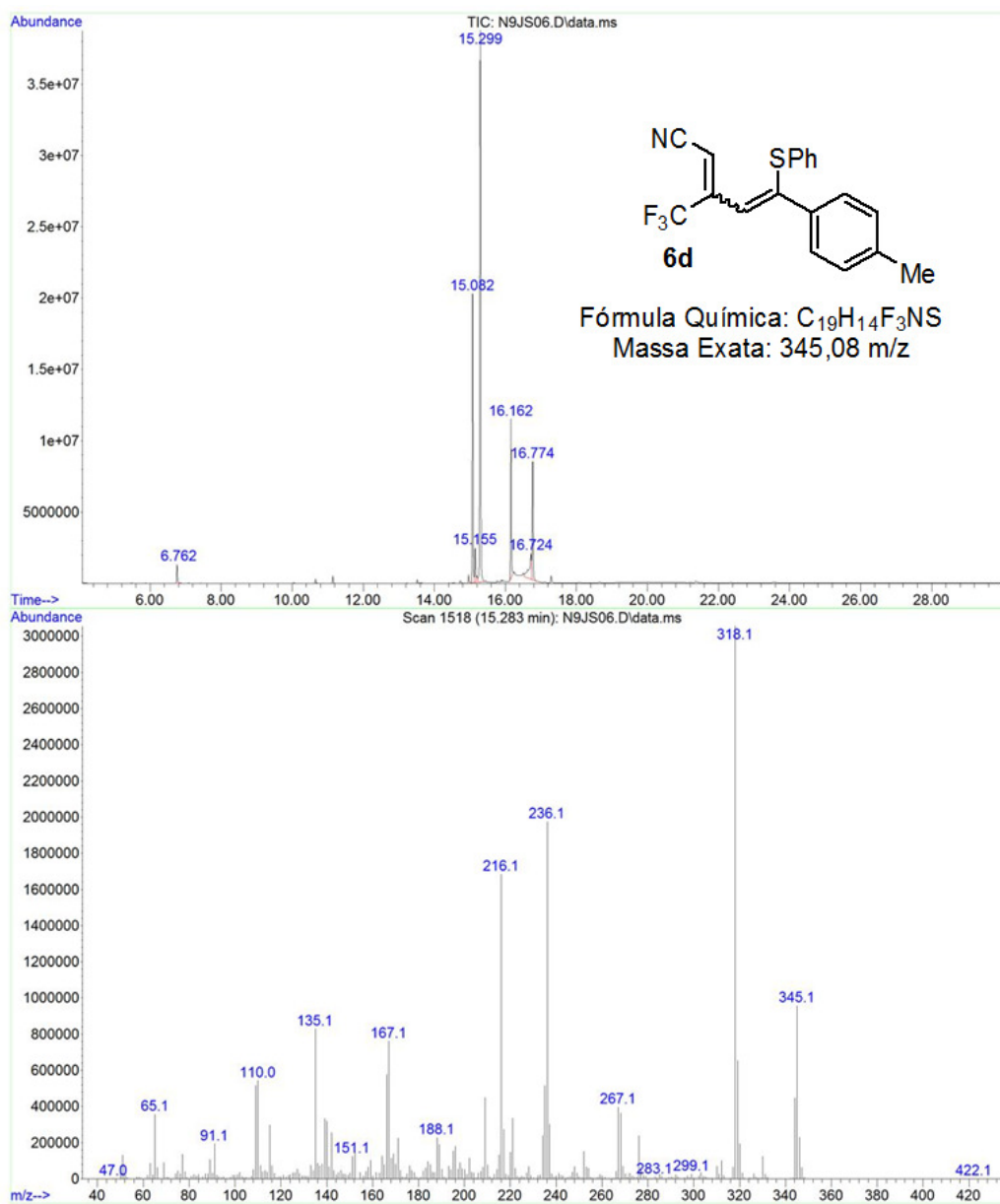


Figura 105: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6d**.

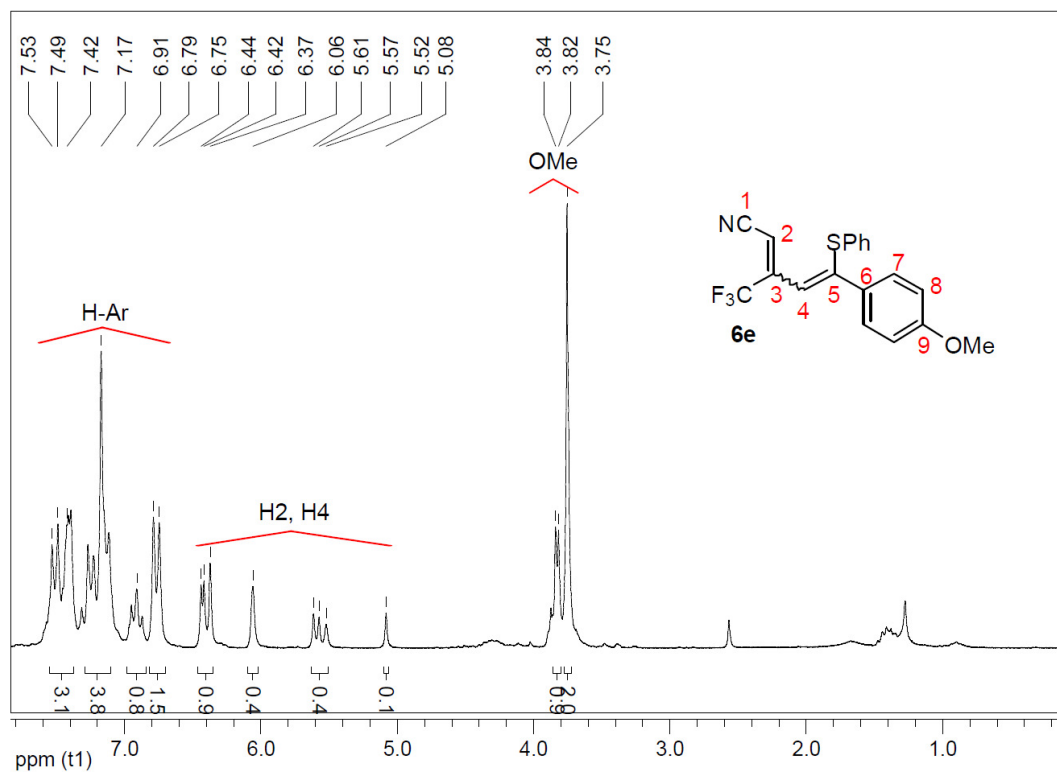


Figura 106: Espectro de RMN ^1H do composto **6e** a 200 MHz em CDCl_3 .

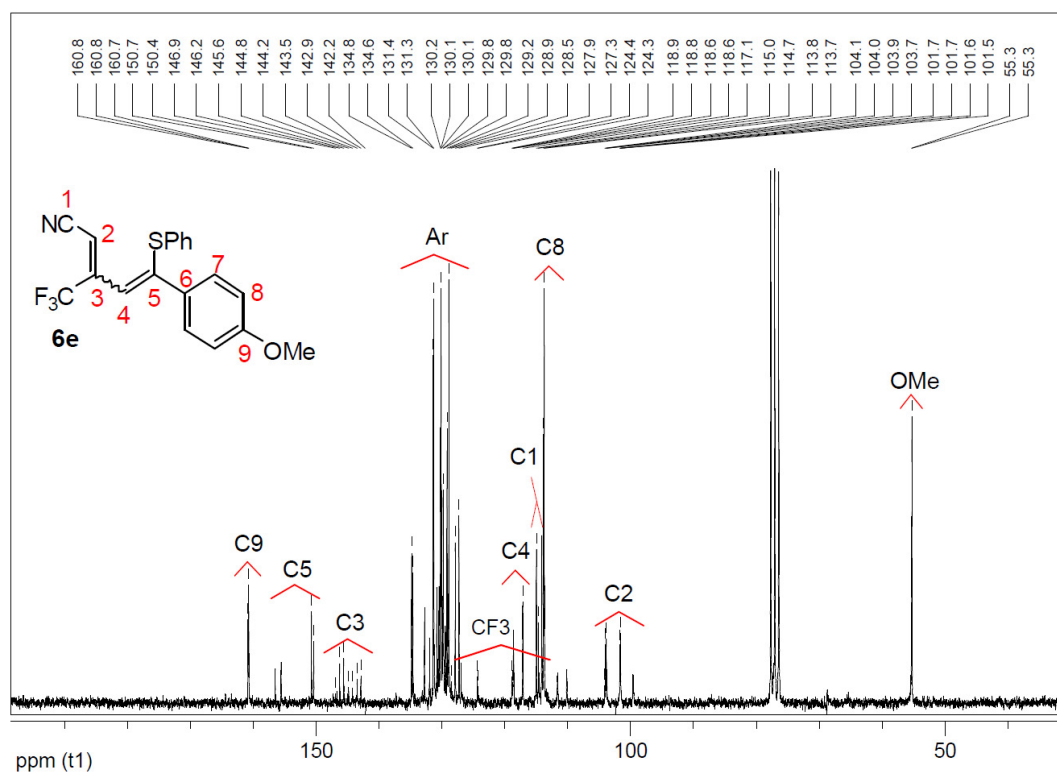


Figura 107: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** a 50 MHz em CDCl_3 .

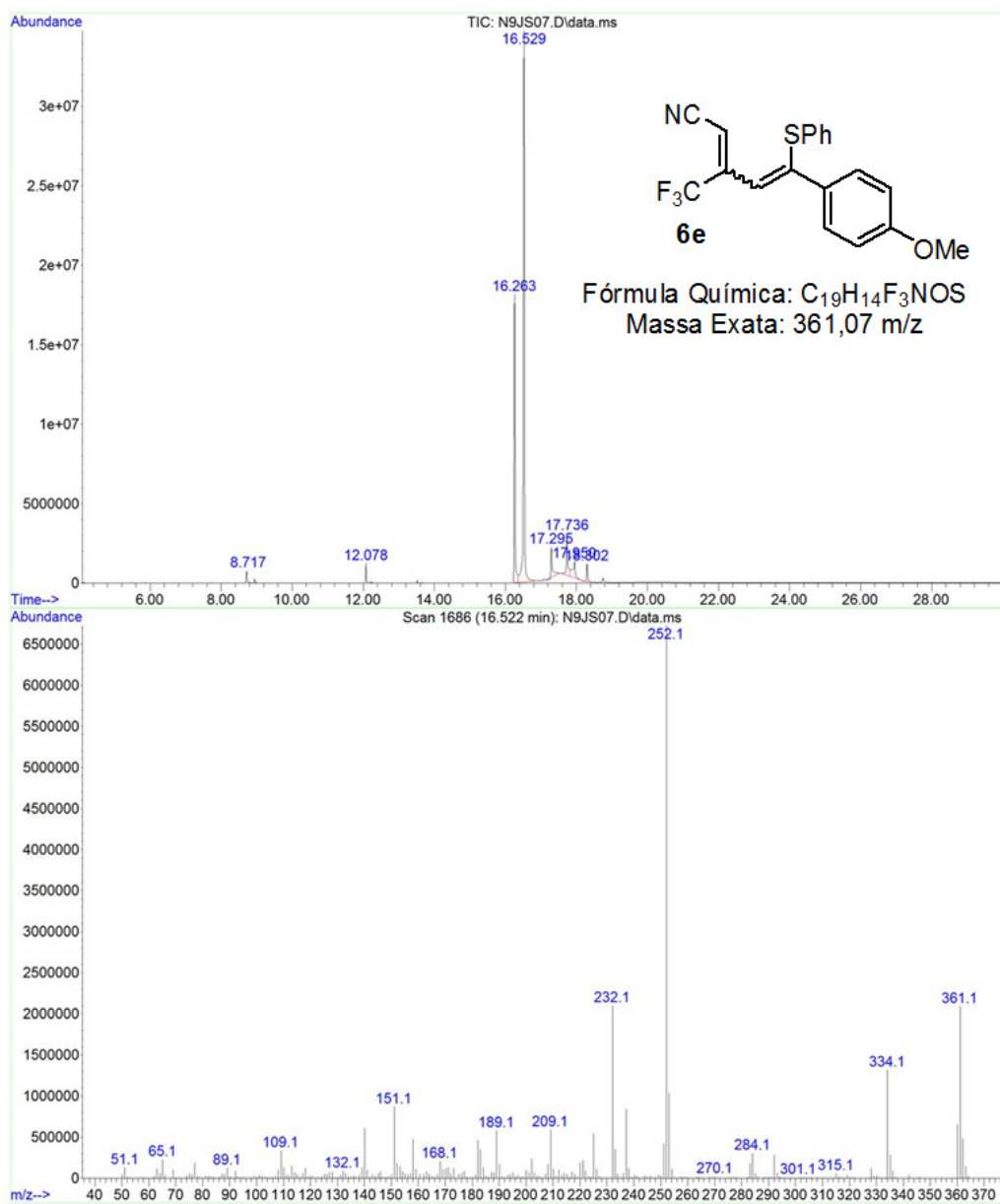


Figura 108: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6e**.

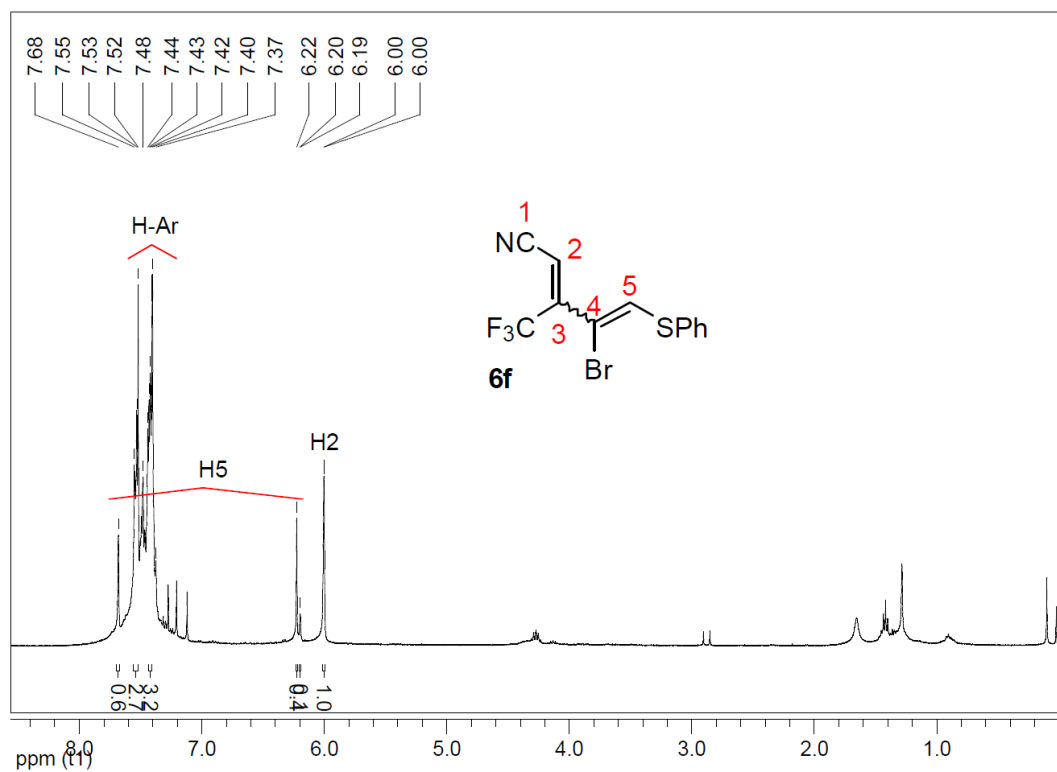


Figura 109: Espectro de RMN ^1H do composto **6f** a 400 MHz em CDCl_3 .

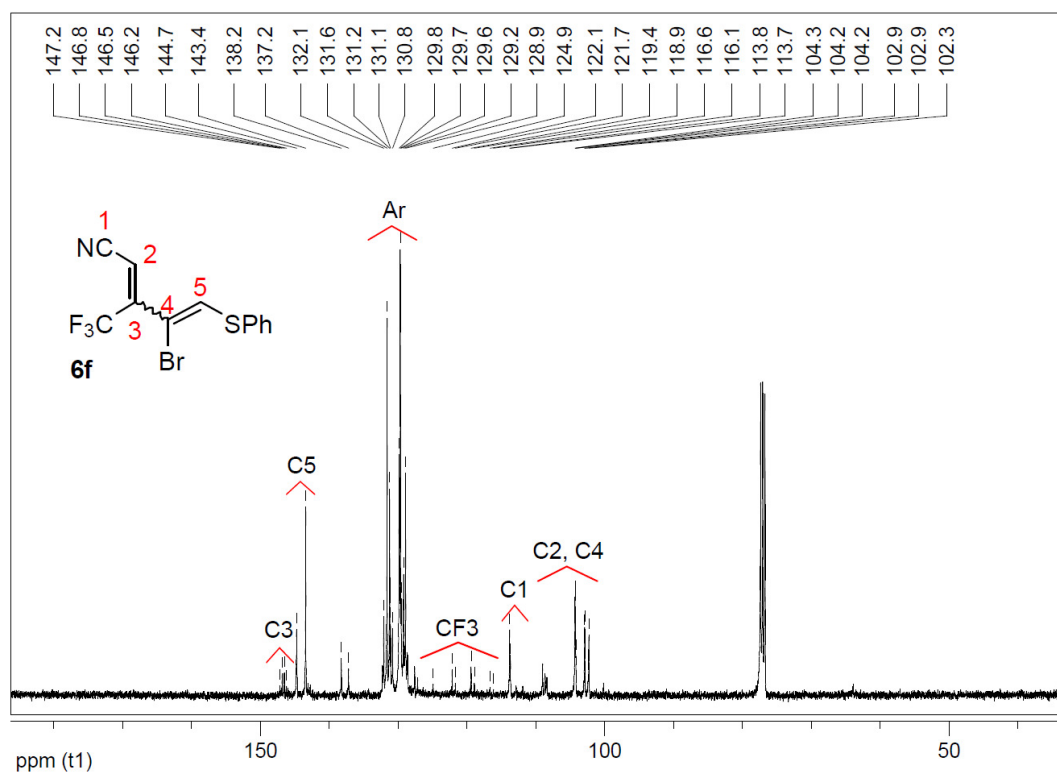


Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6f** a 100 MHz em CDCl_3 .

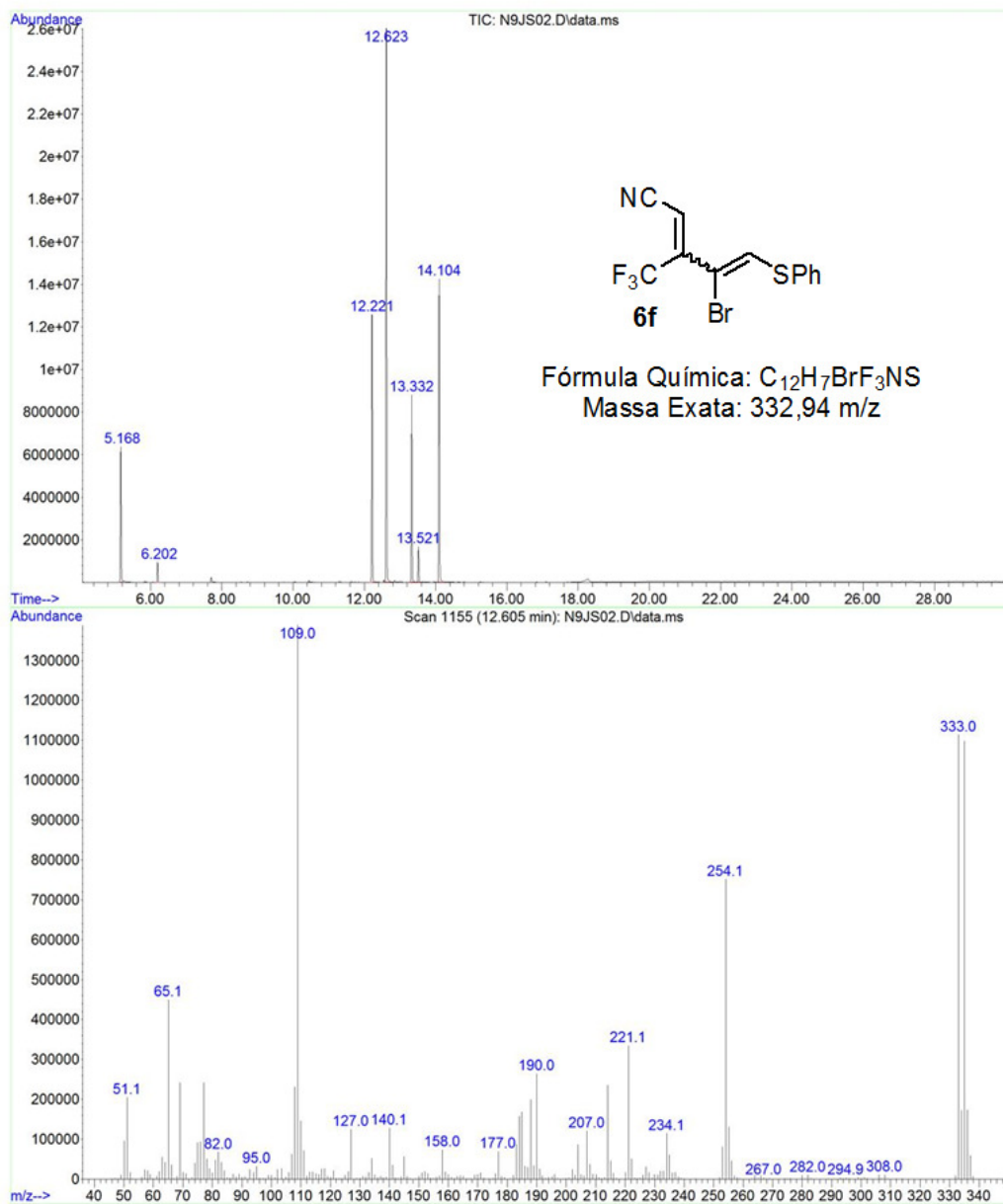


Figura 111: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6f**.

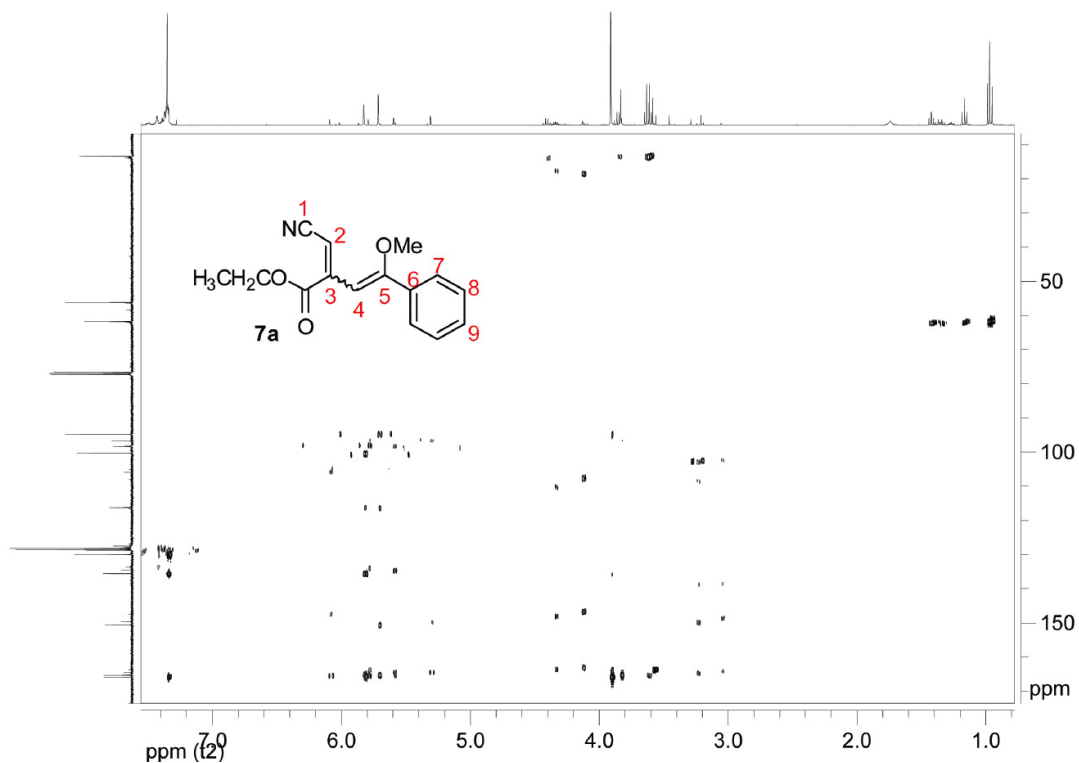


Figura 114: Espectro de HMBC do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3 .

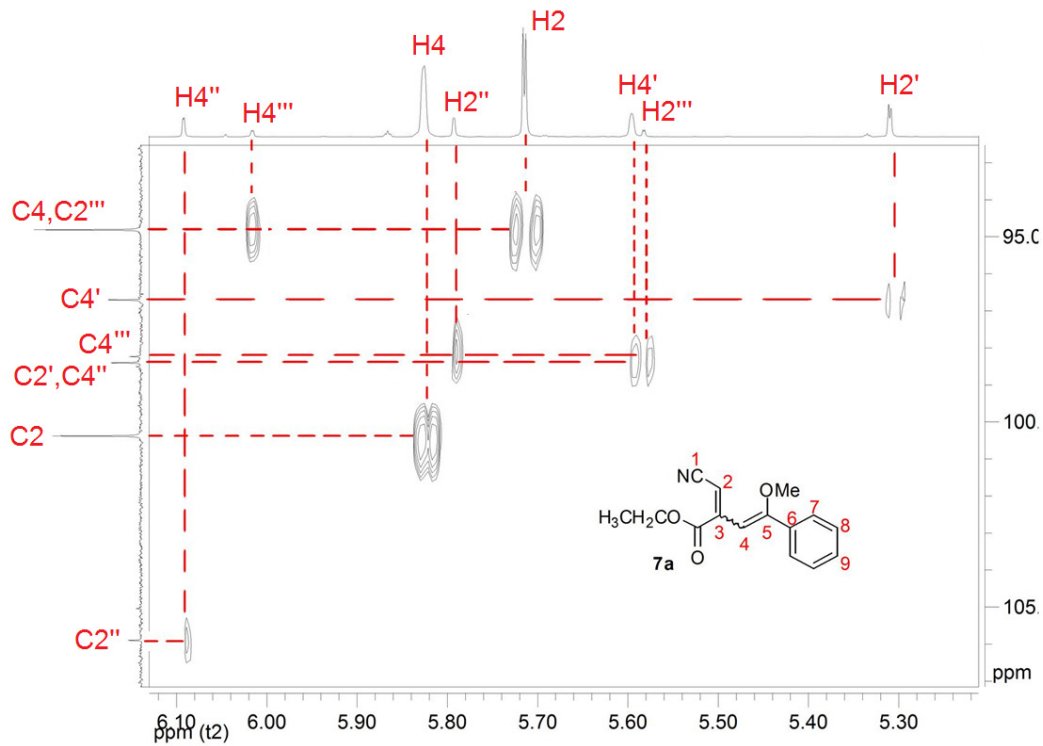


Figura 115: Ampliação do espectro de HMBC do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3 .

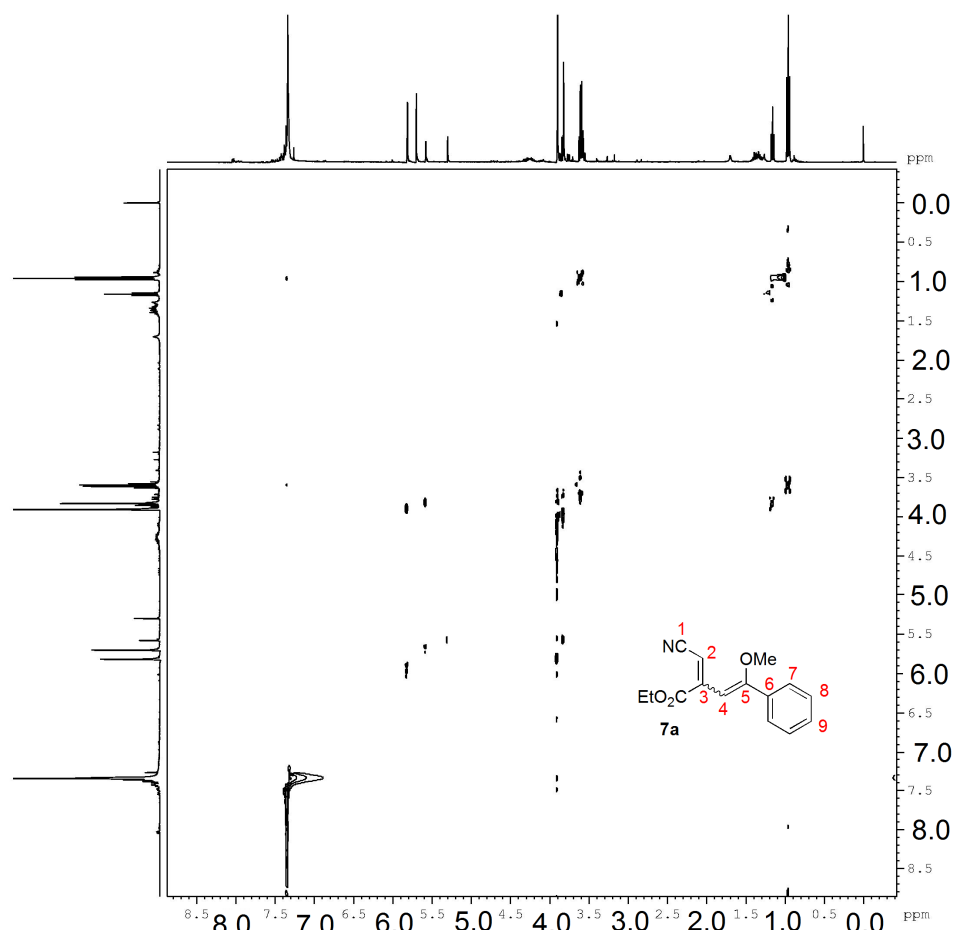


Figura 116: Espectro de NOESY do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3 .

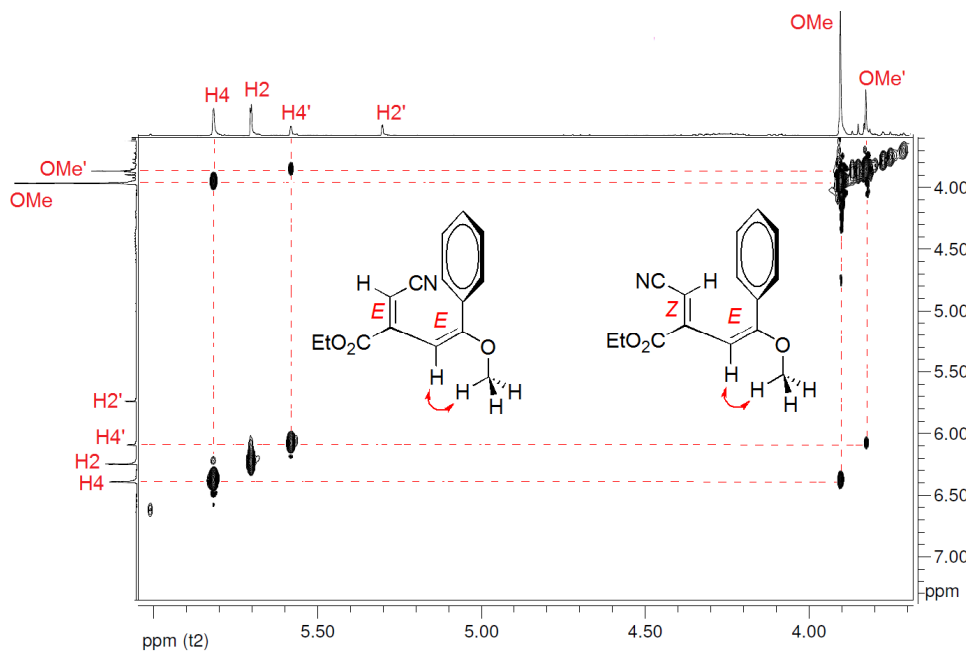


Figura 117: Ampliação do espectro de NOESY do composto 7a a 100 MHz em CDCl_3 .

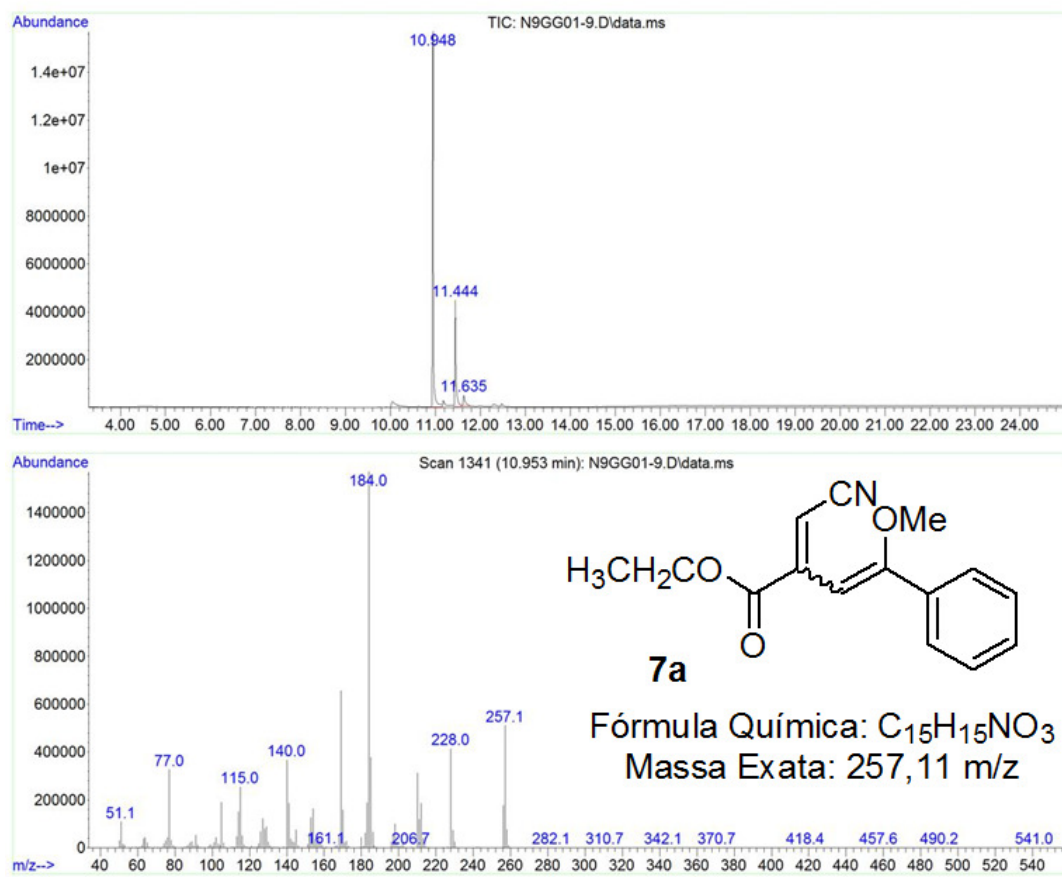


Figura 118: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7a**.

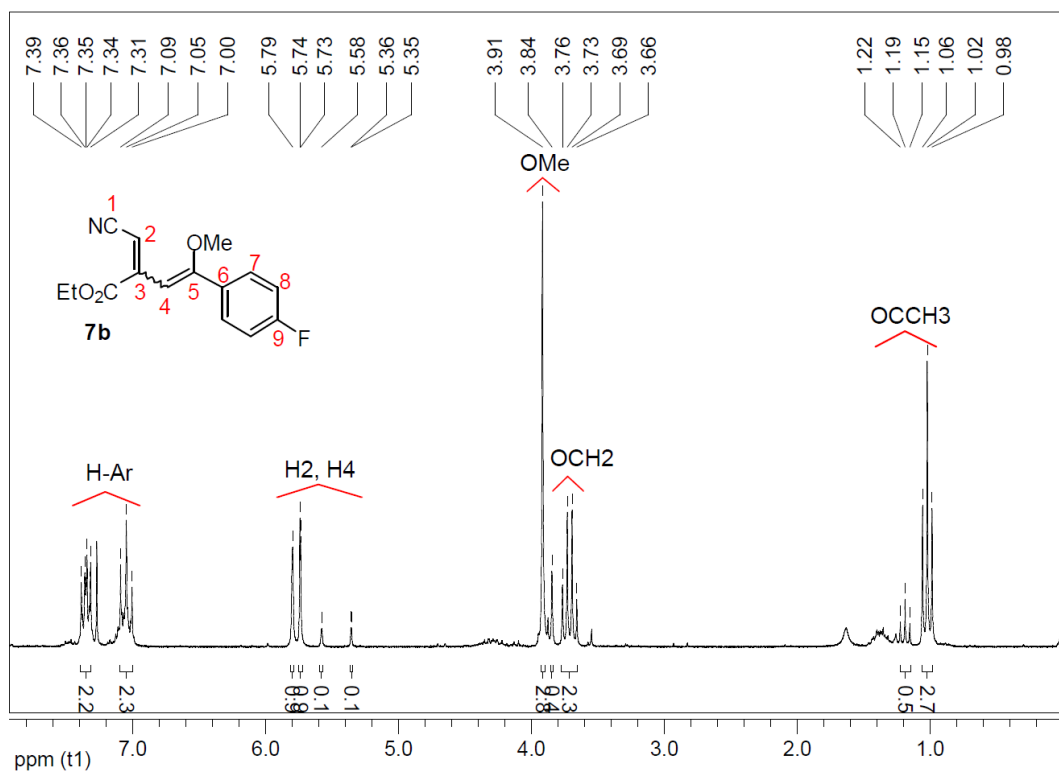


Figura 119: Espectro de RMN ^1H do composto **7b** a 200 MHz em CDCl_3 .

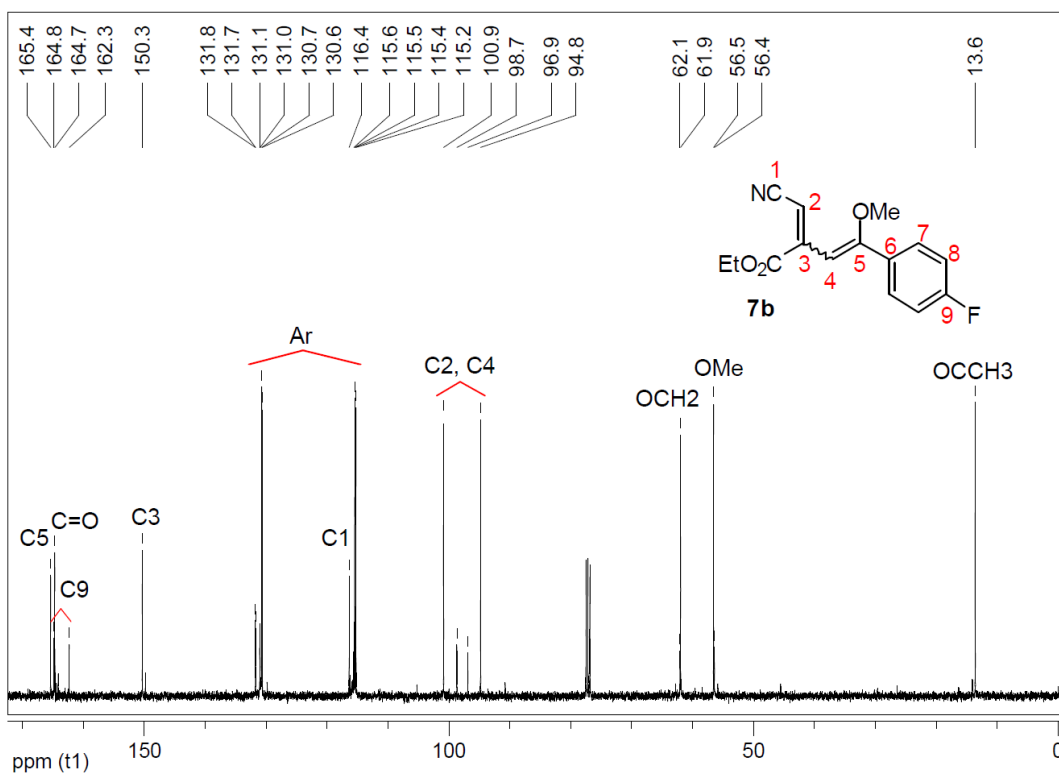


Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** a 100 MHz em CDCl_3 .

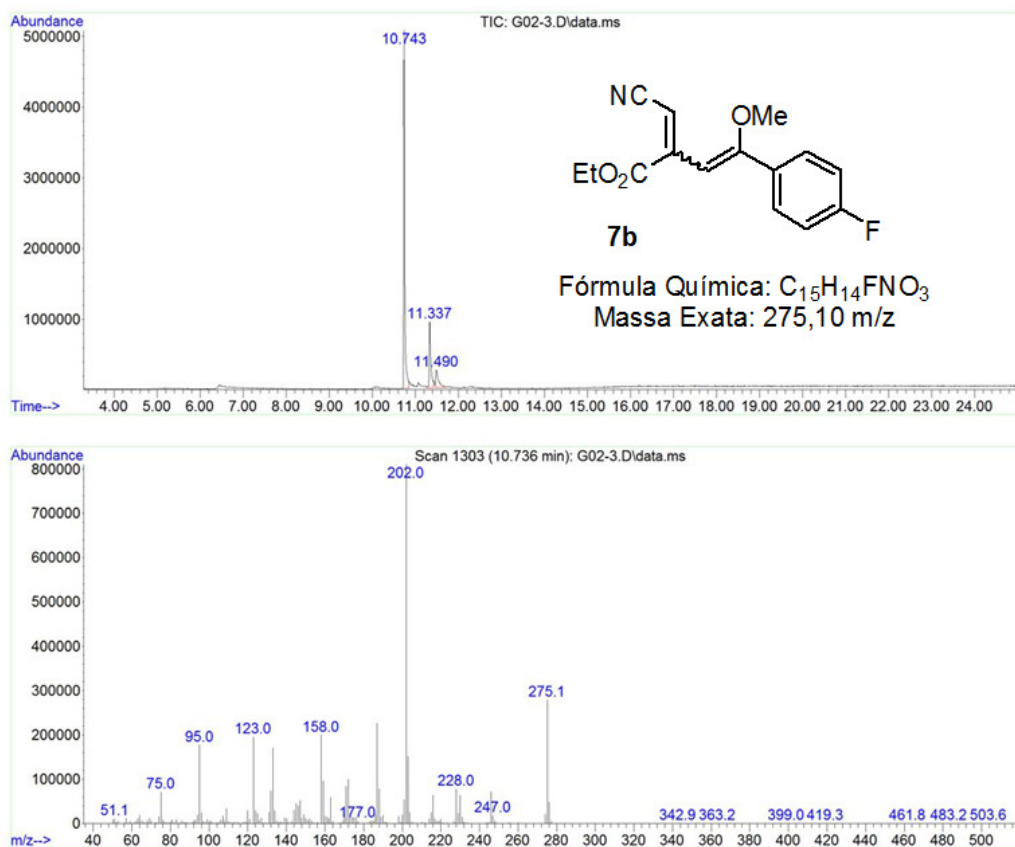


Figura 121: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7b**.

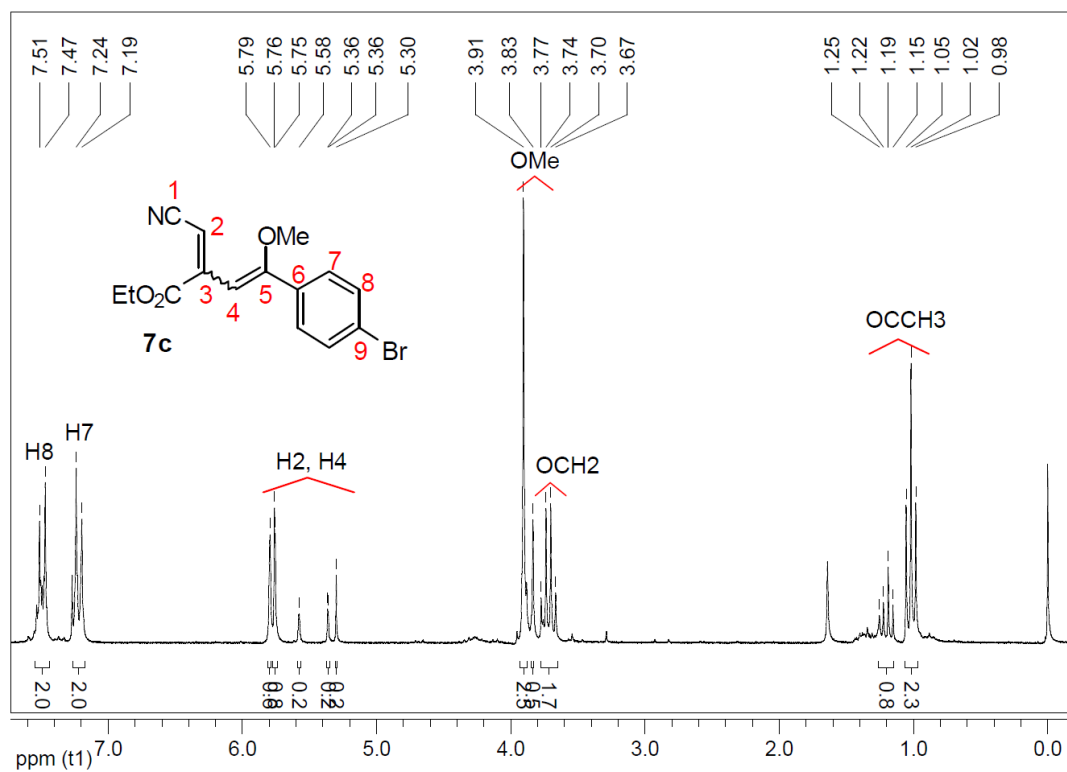


Figura 122: Espectro de RMN ^1H do composto **7c** a 200 MHz em CDCl_3 .

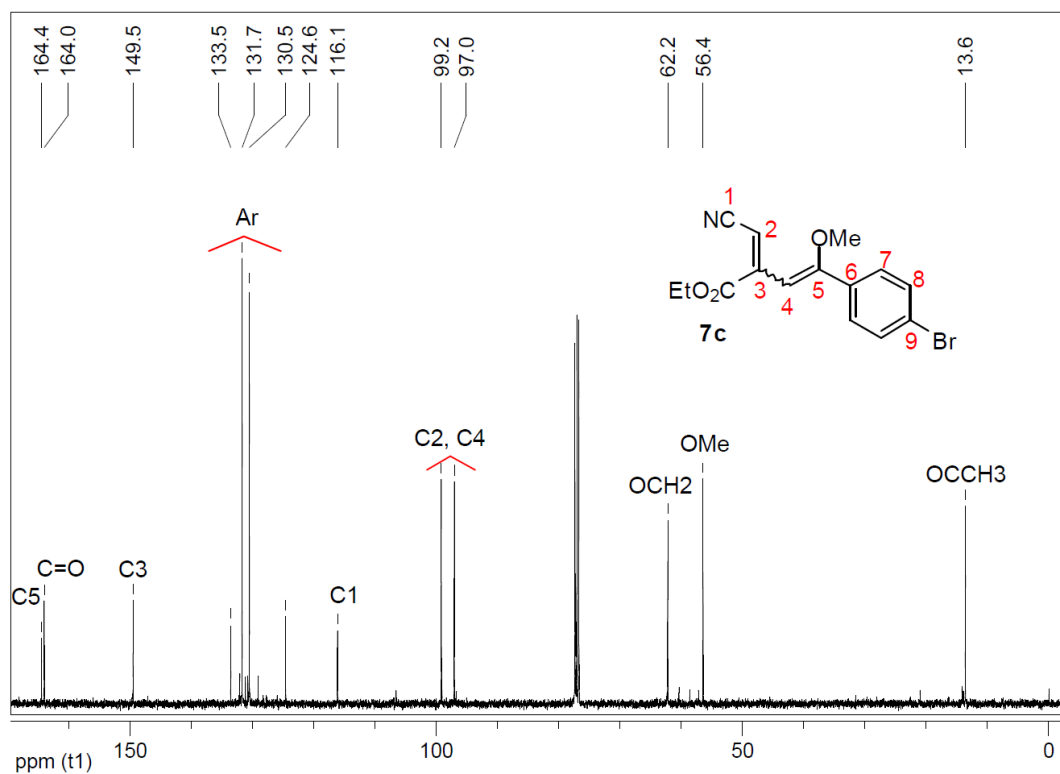


Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** a 100 MHz em CDCl_3 .

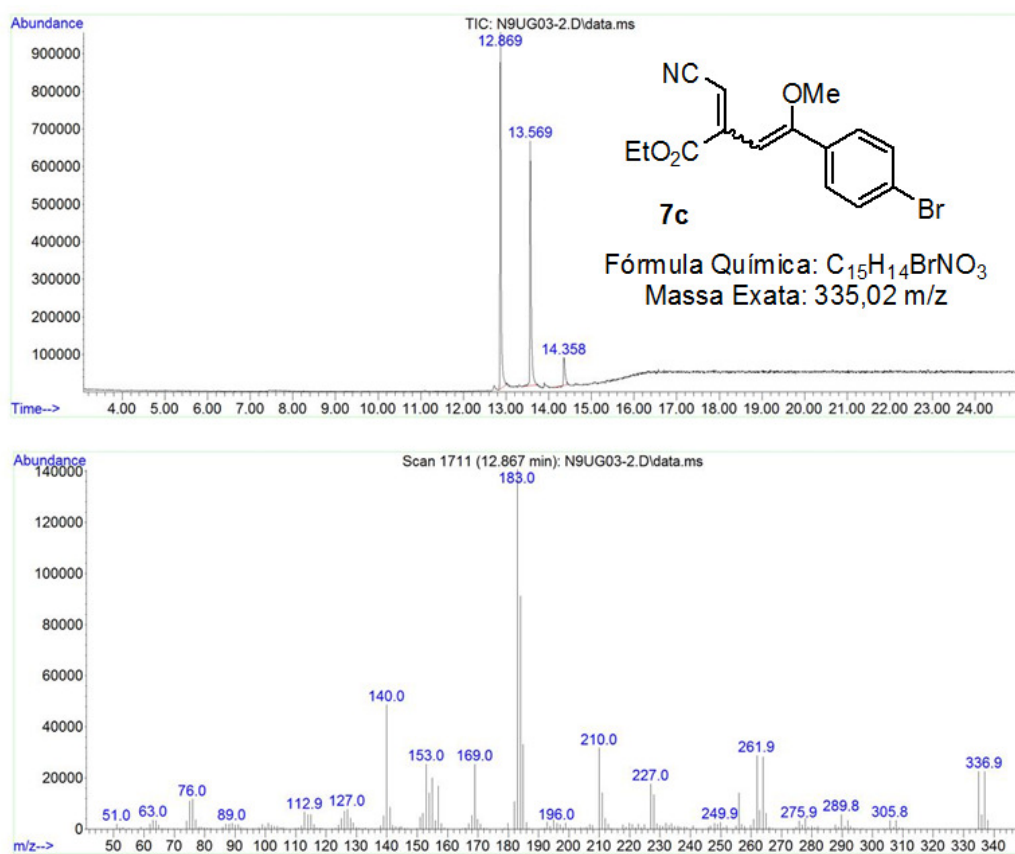


Figura 124: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7c**.

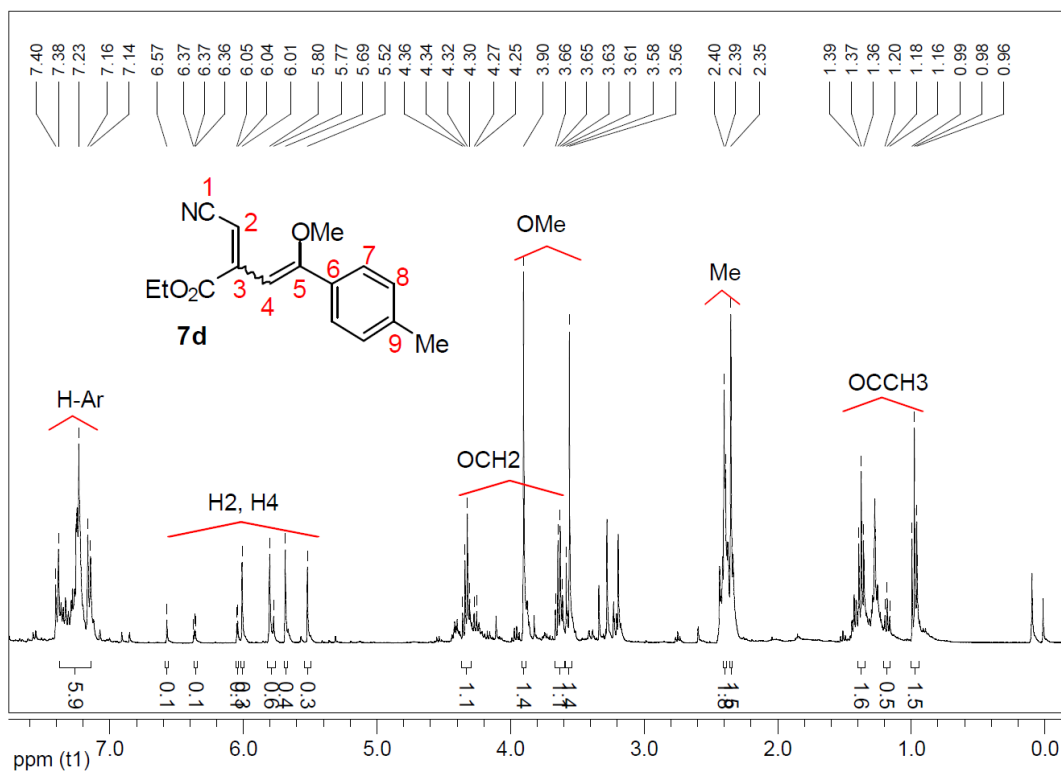


Figura 125: Espectro de RMN ^1H do composto **7d** a 400 MHz em CDCl_3 .

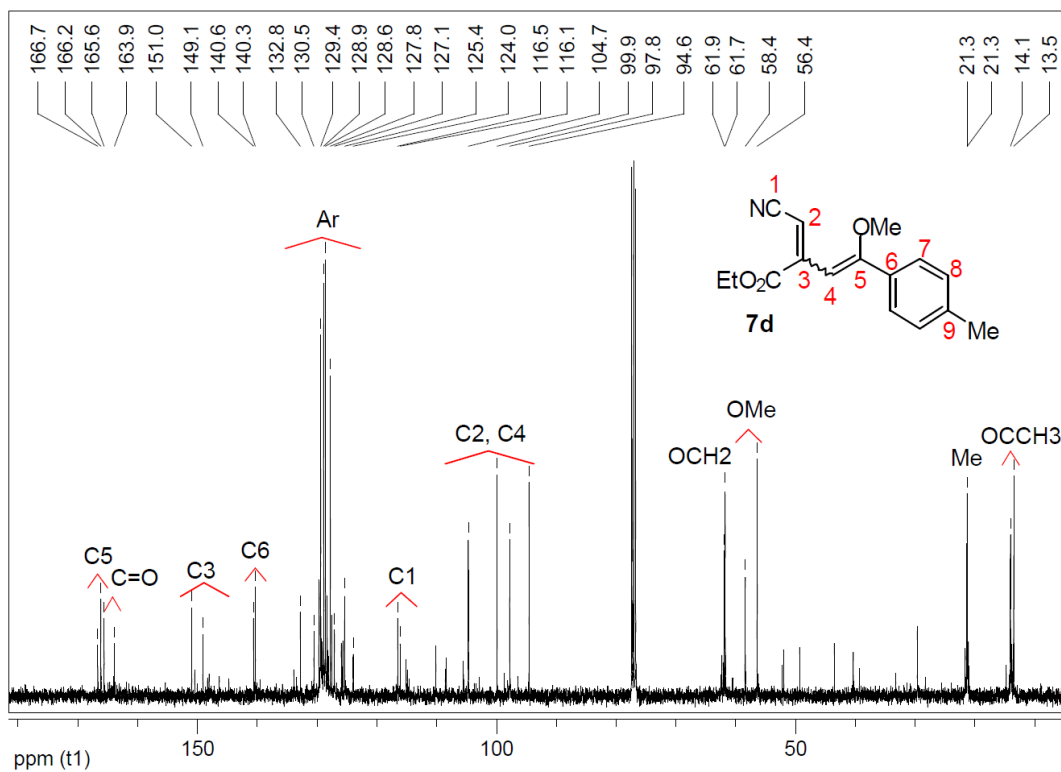


Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** a 100 MHz em CDCl_3 .

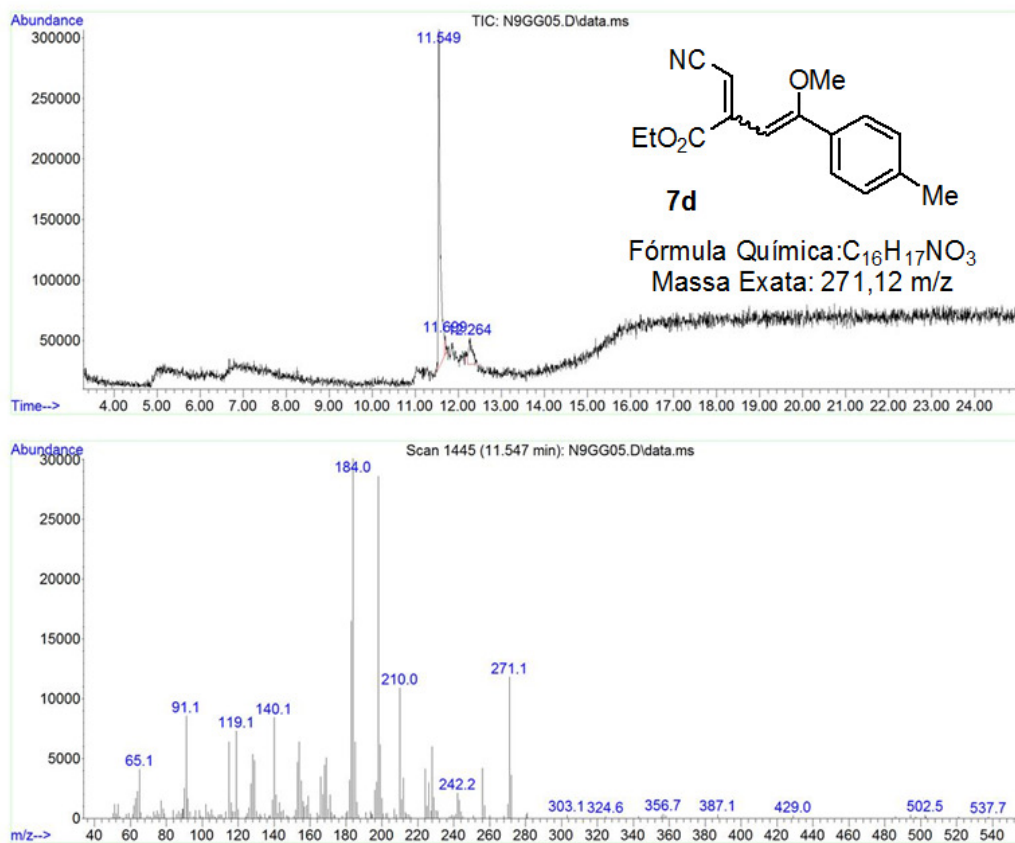


Figura 127: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7d**.

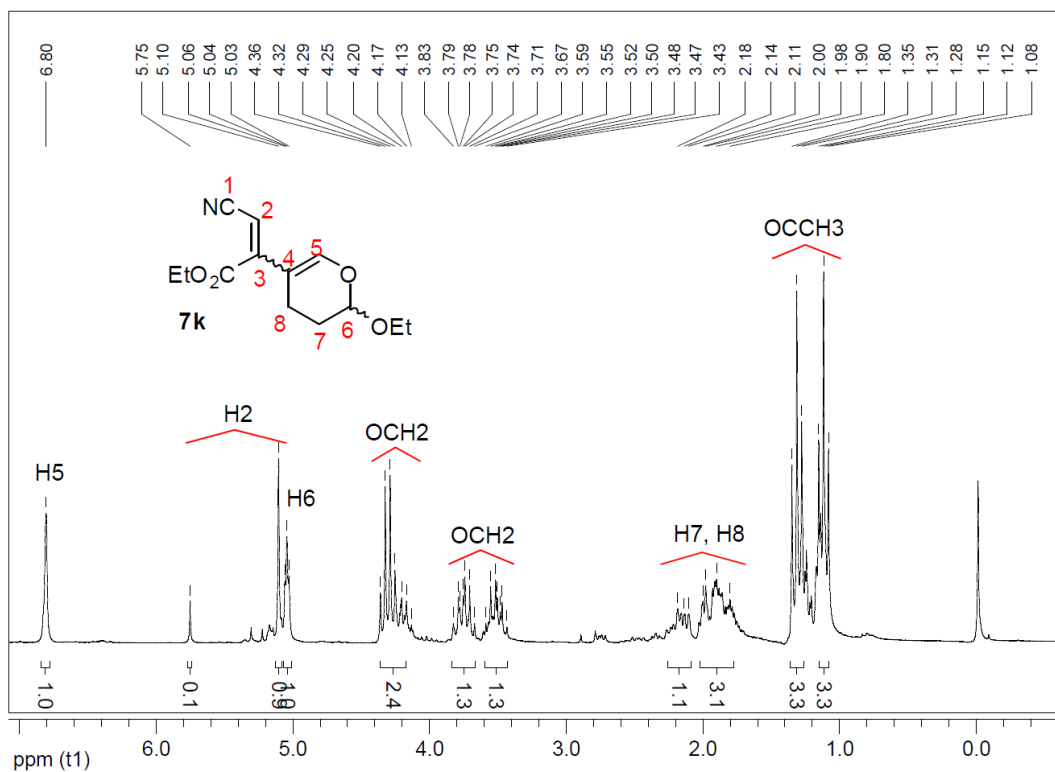


Figura 128: Espectro de RMN ^1H do composto **7k** a 200 MHz em CDCl_3 .

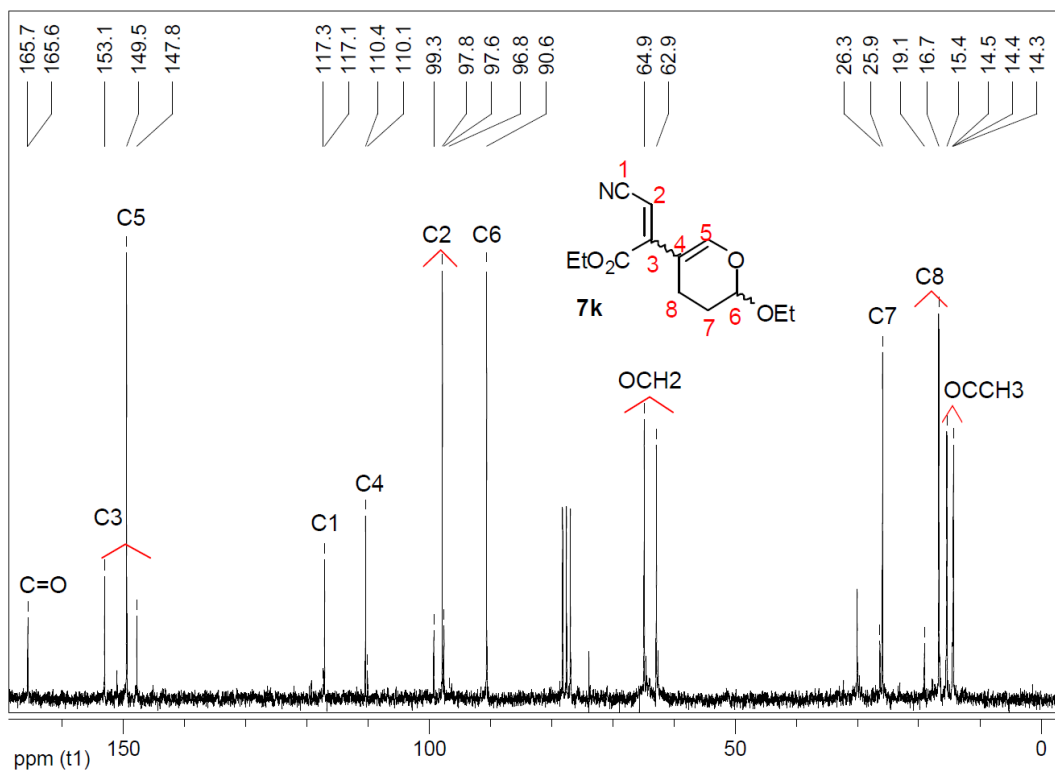


Figura 129: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7k** a 50 MHz em CDCl_3 .

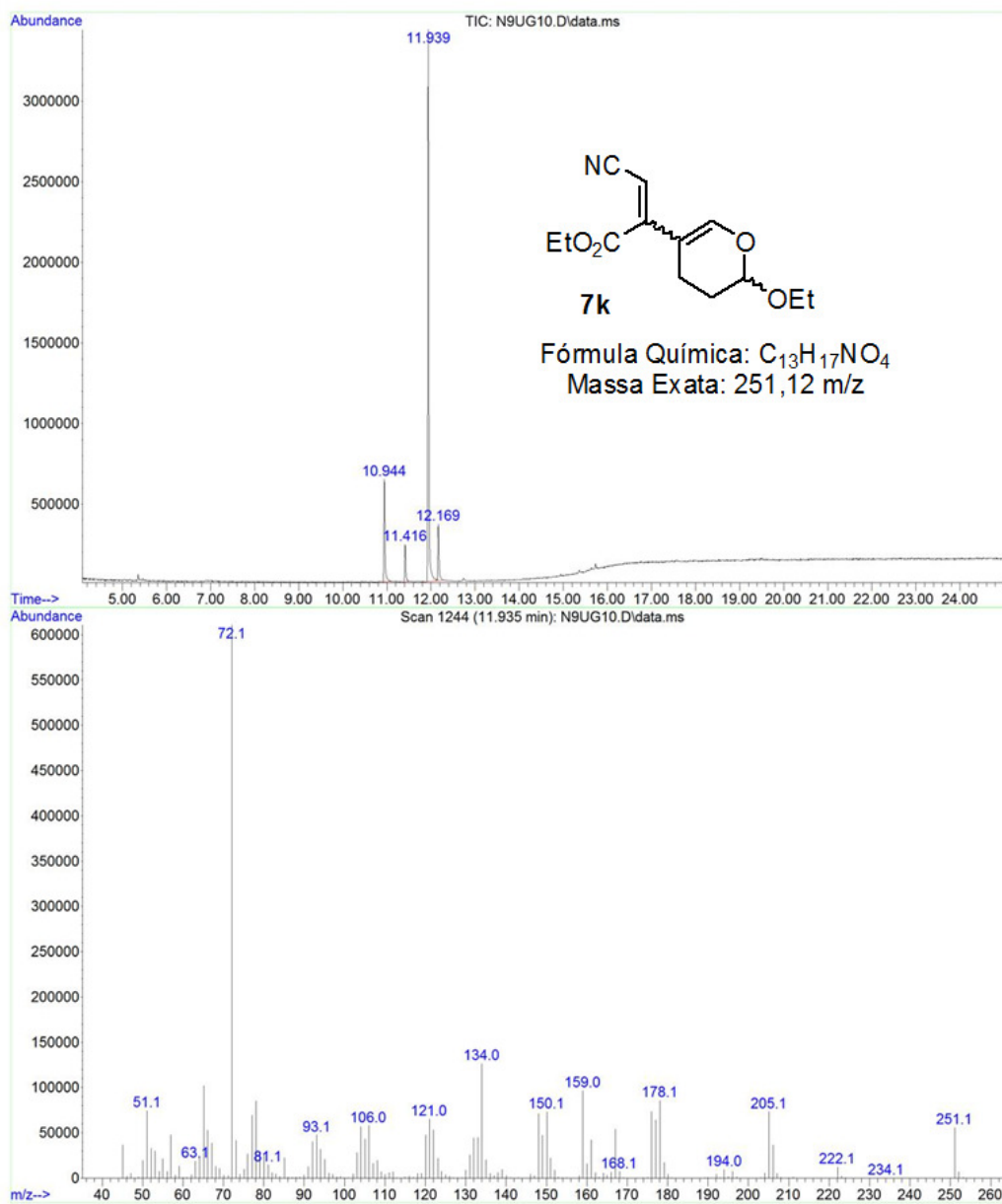


Figura 130: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7k**.

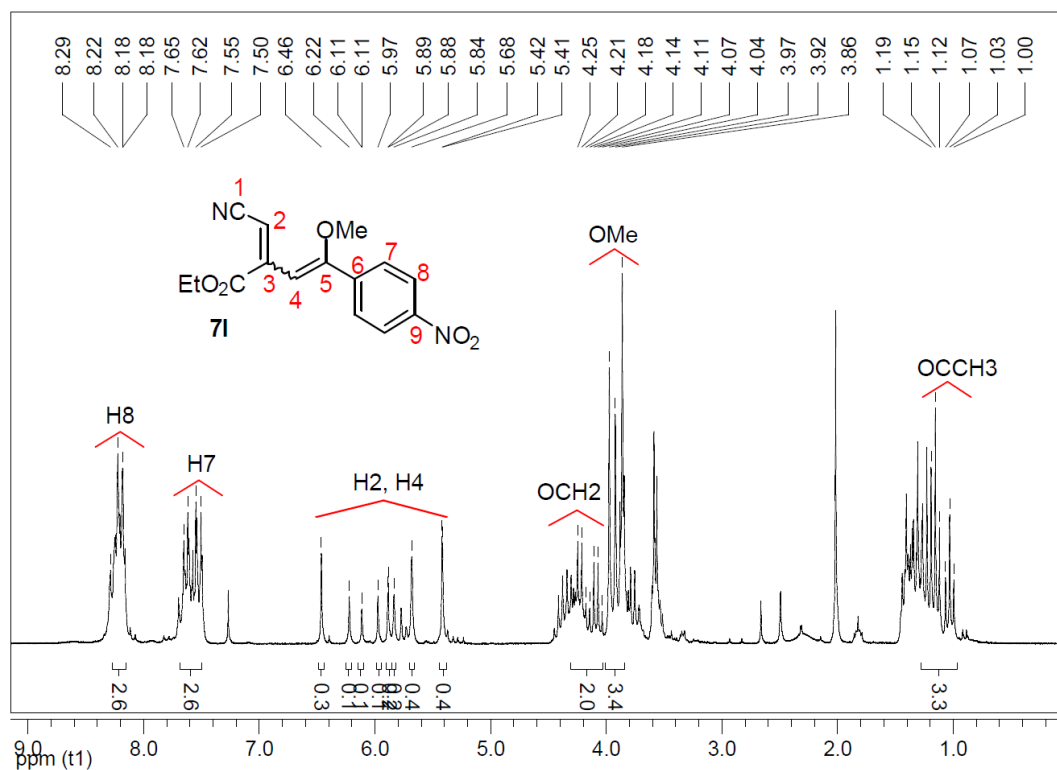


Figura 131: Espectro de RMN ^1H do composto 7I a 200 MHz em CDCl_3 .

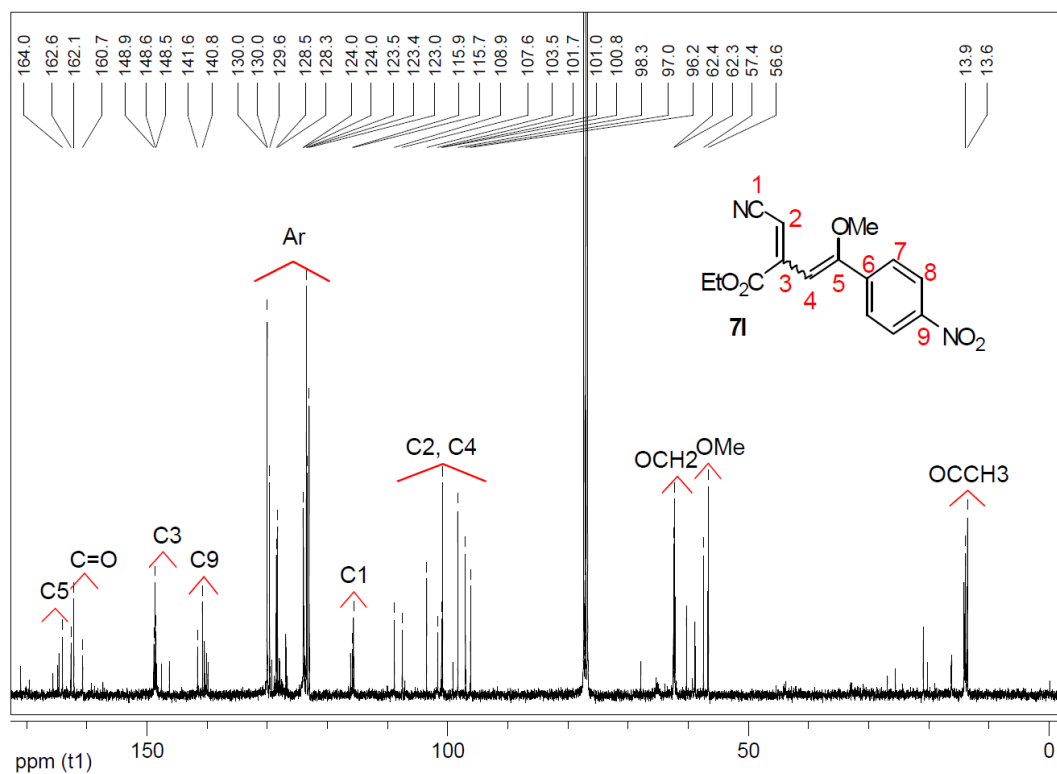


Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C do composto 7I a 100 MHz em CDCl_3 .

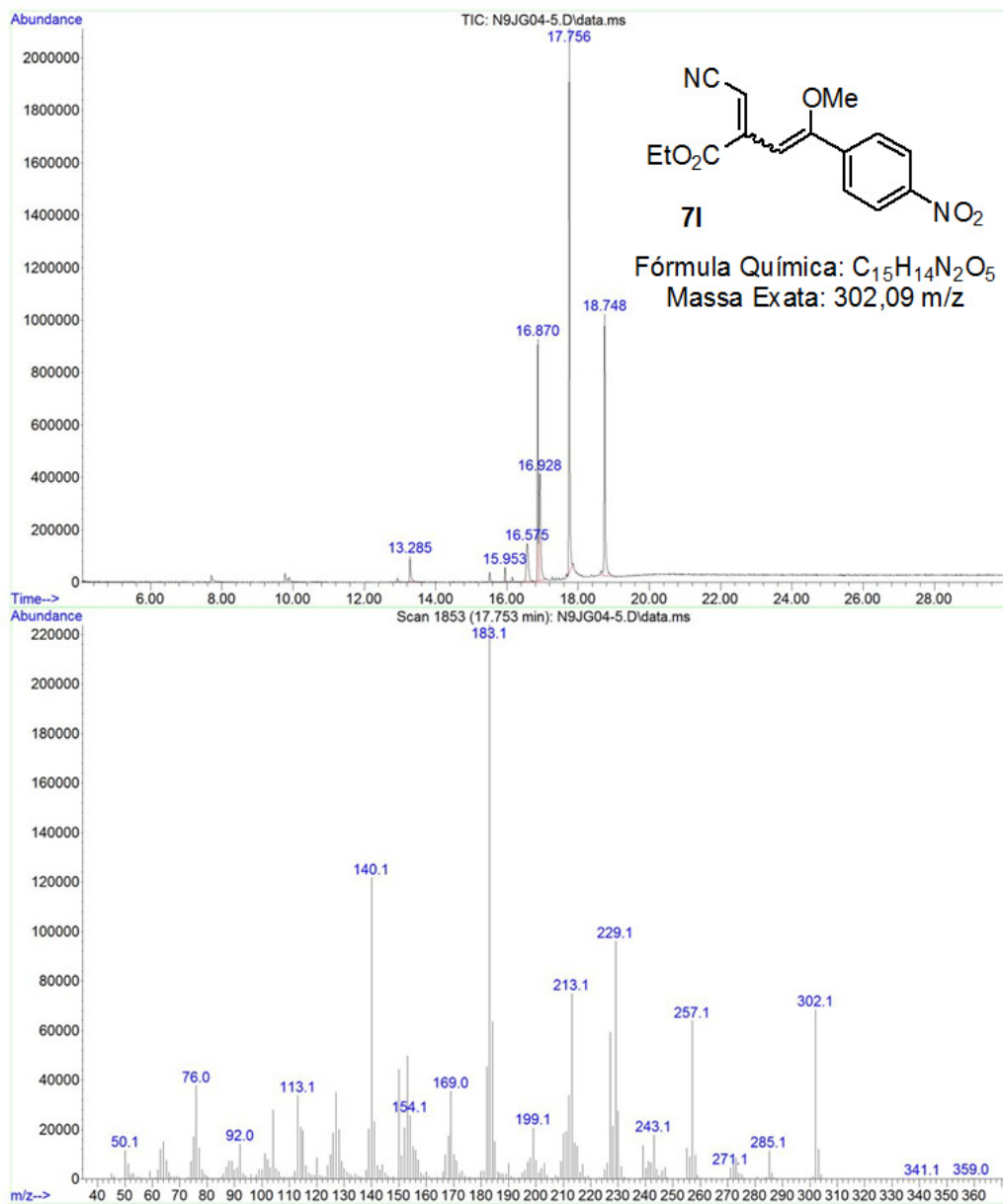


Figura 133: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **7I**.

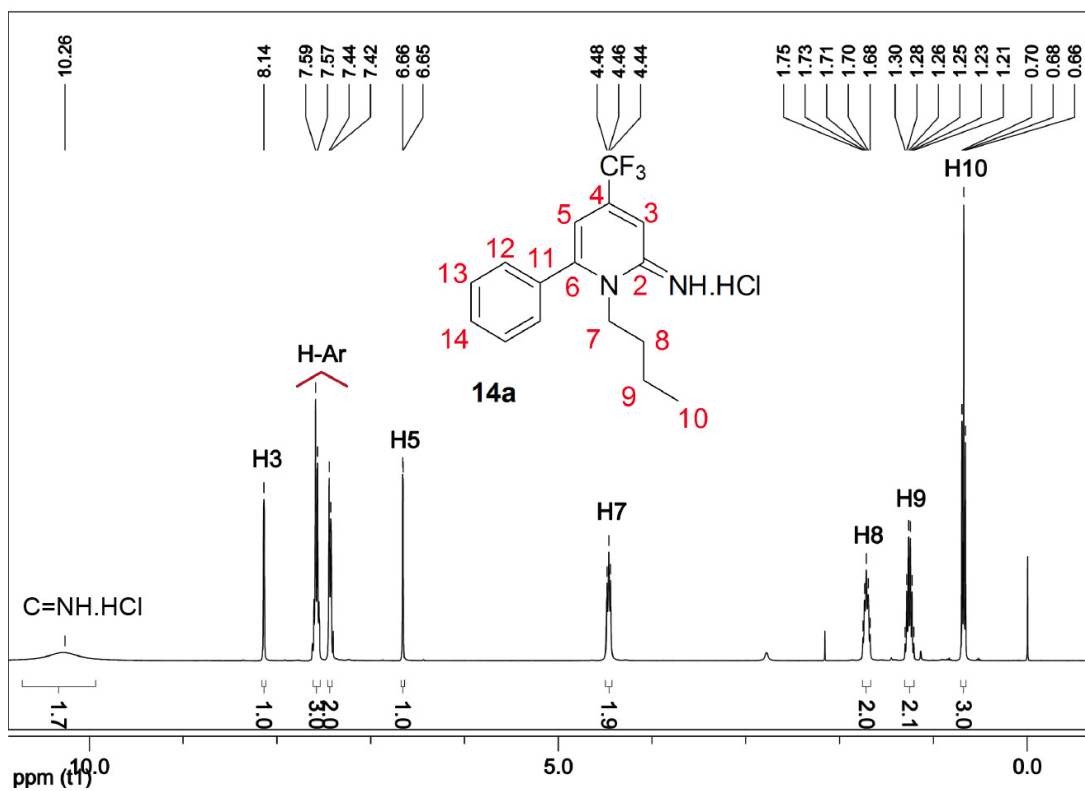


Figura 134: Espectro de RMN ^1H do composto **14a** a 200 MHz em CDCl_3 .

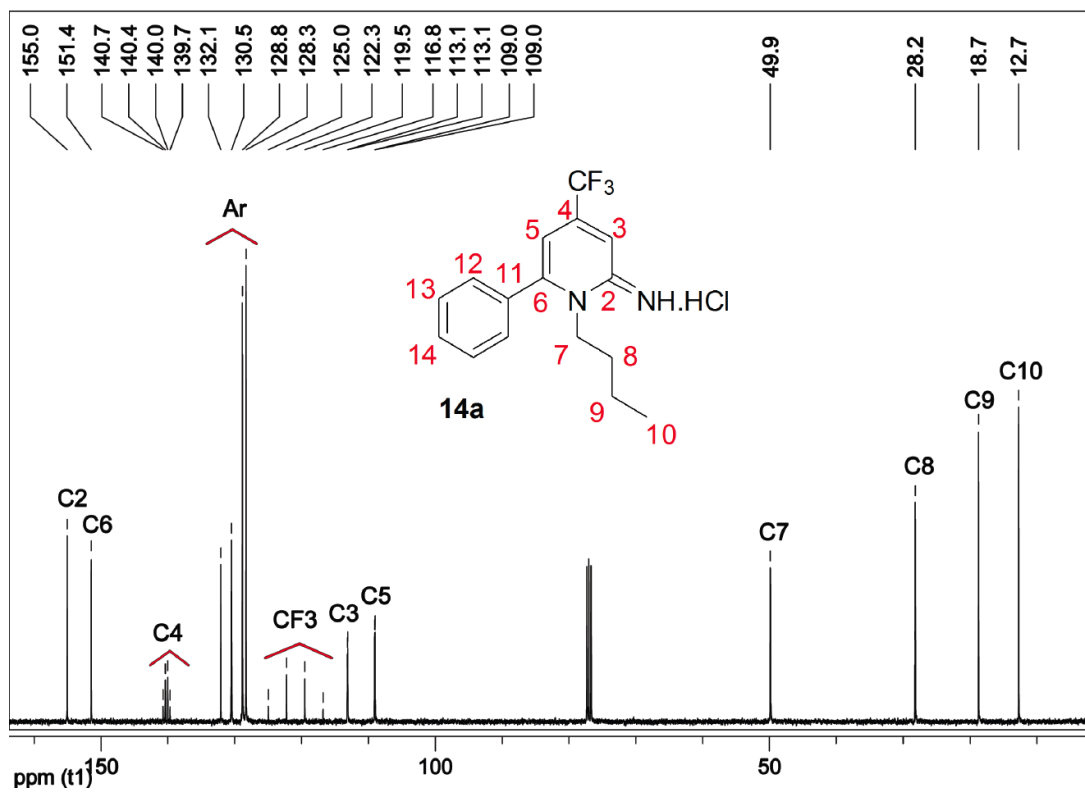


Figura 135: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** a 100 MHz em CDCl_3 .

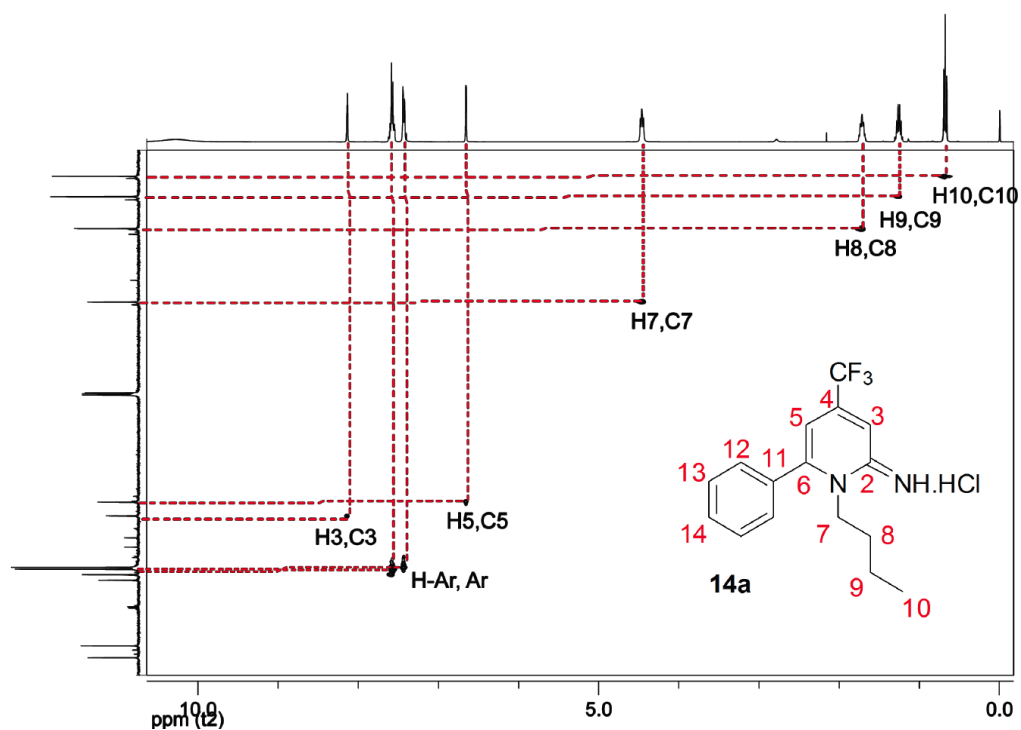


Figura 136: Espectro de HMBC do composto **14a** a 100 MHz em CDCl₃.

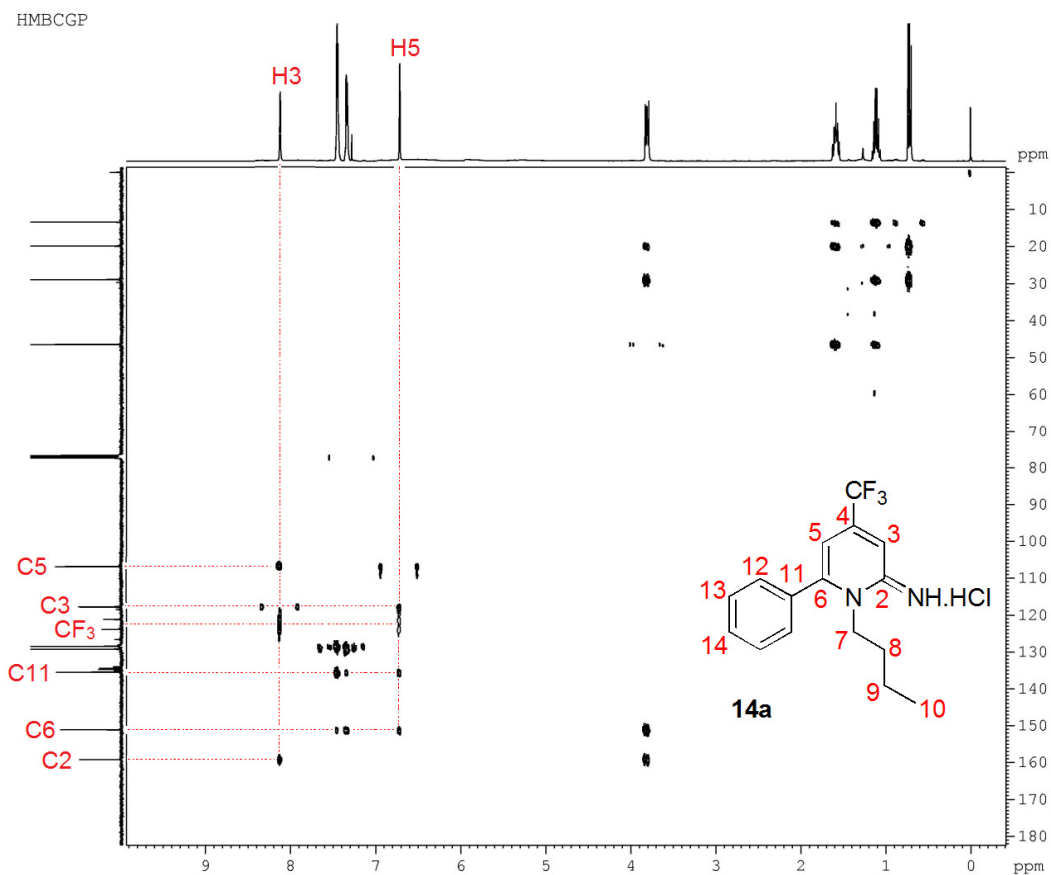


Figura 137: Espectro de HMBC do composto **14a** a 100 MHz em CDCl₃.

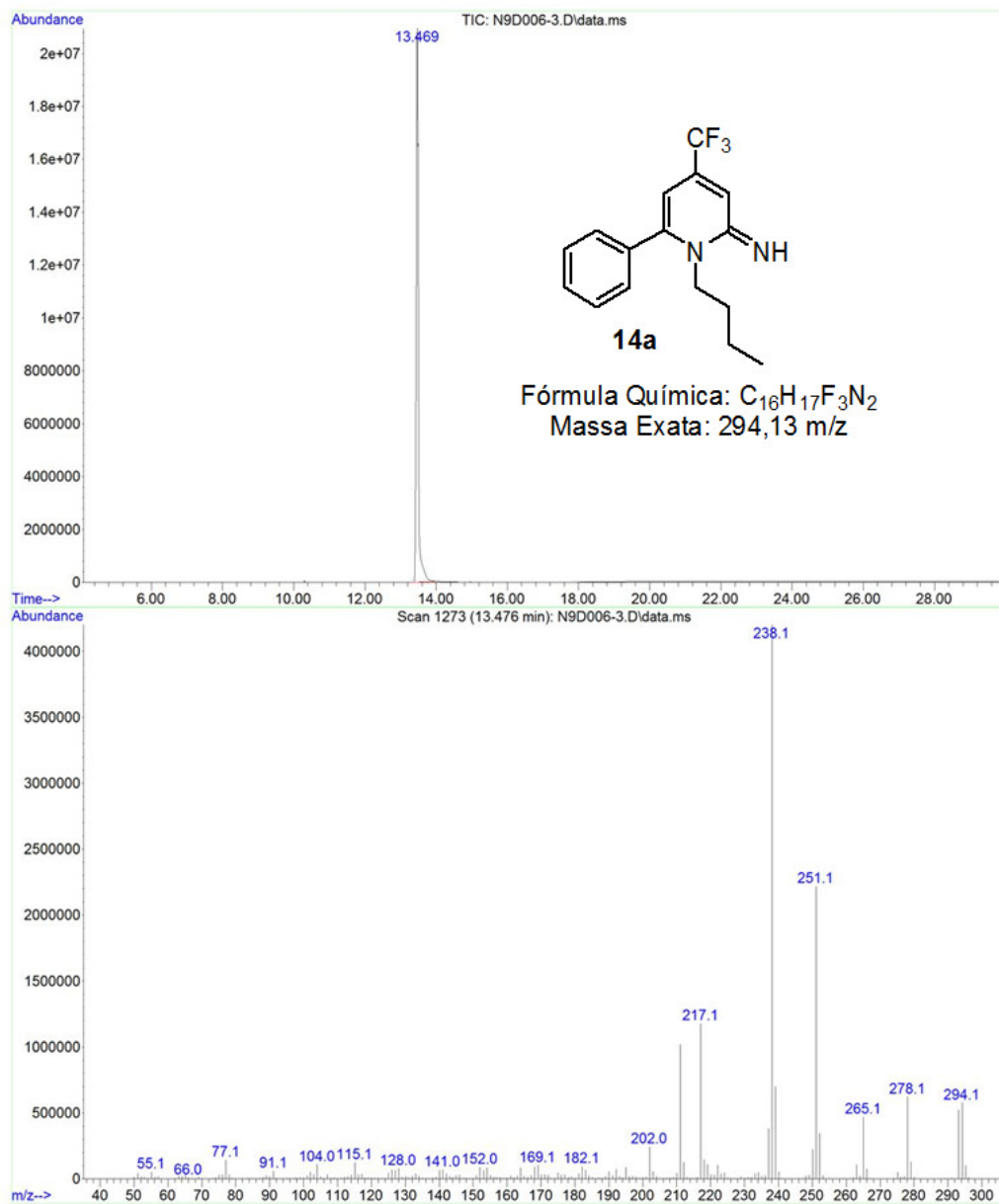


Figura 138: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14a**.

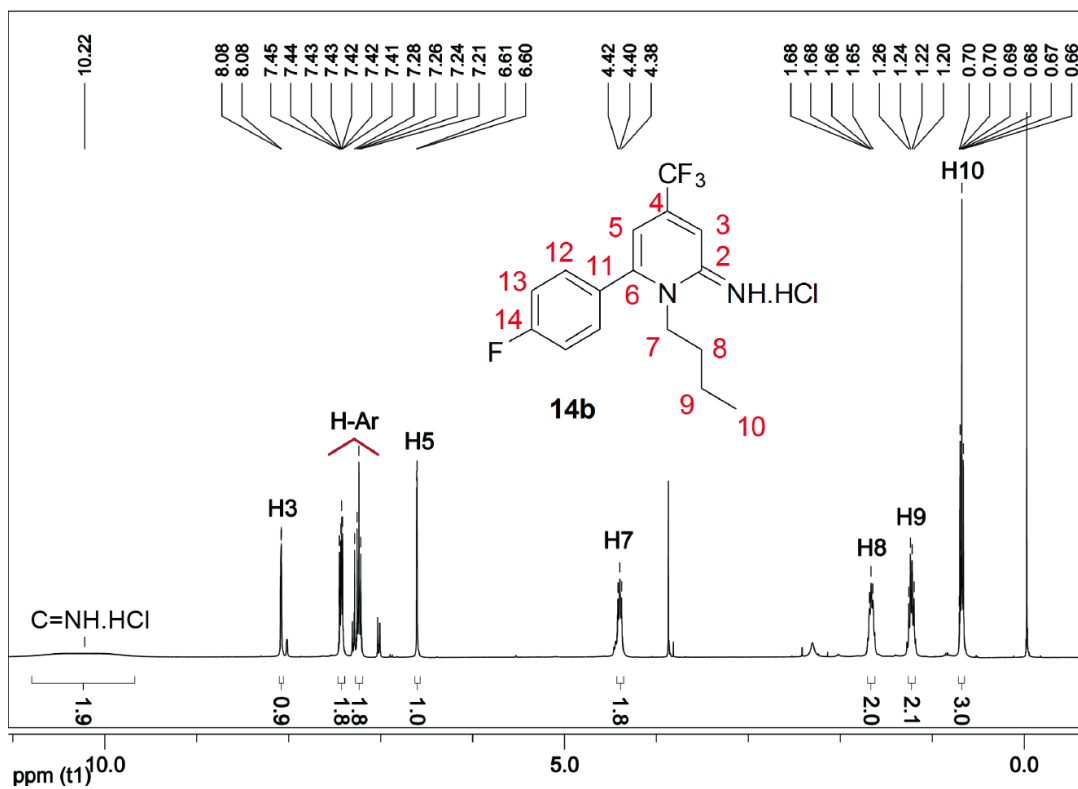


Figura 139: Espectro de RMN ¹H do composto **14b** a 400 MHz em CDCl₃.

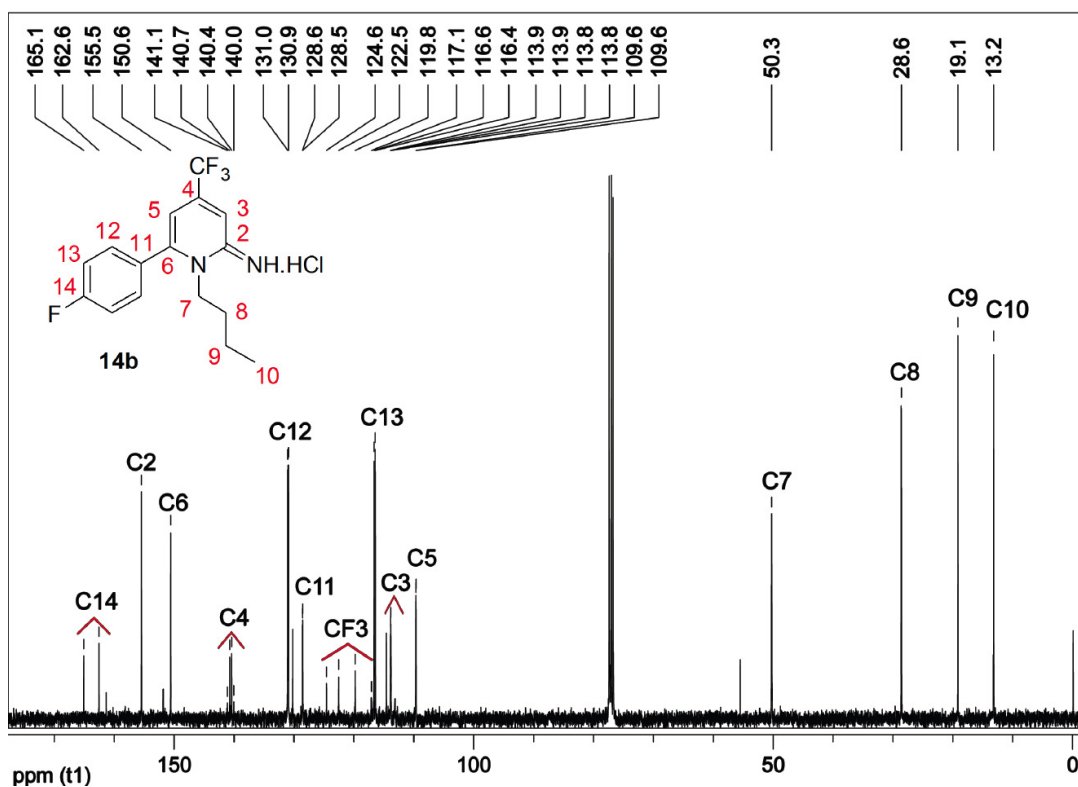


Figura 140: Espectro de RMN ¹³C do composto **14b** a 100 MHz em CDCl₃.

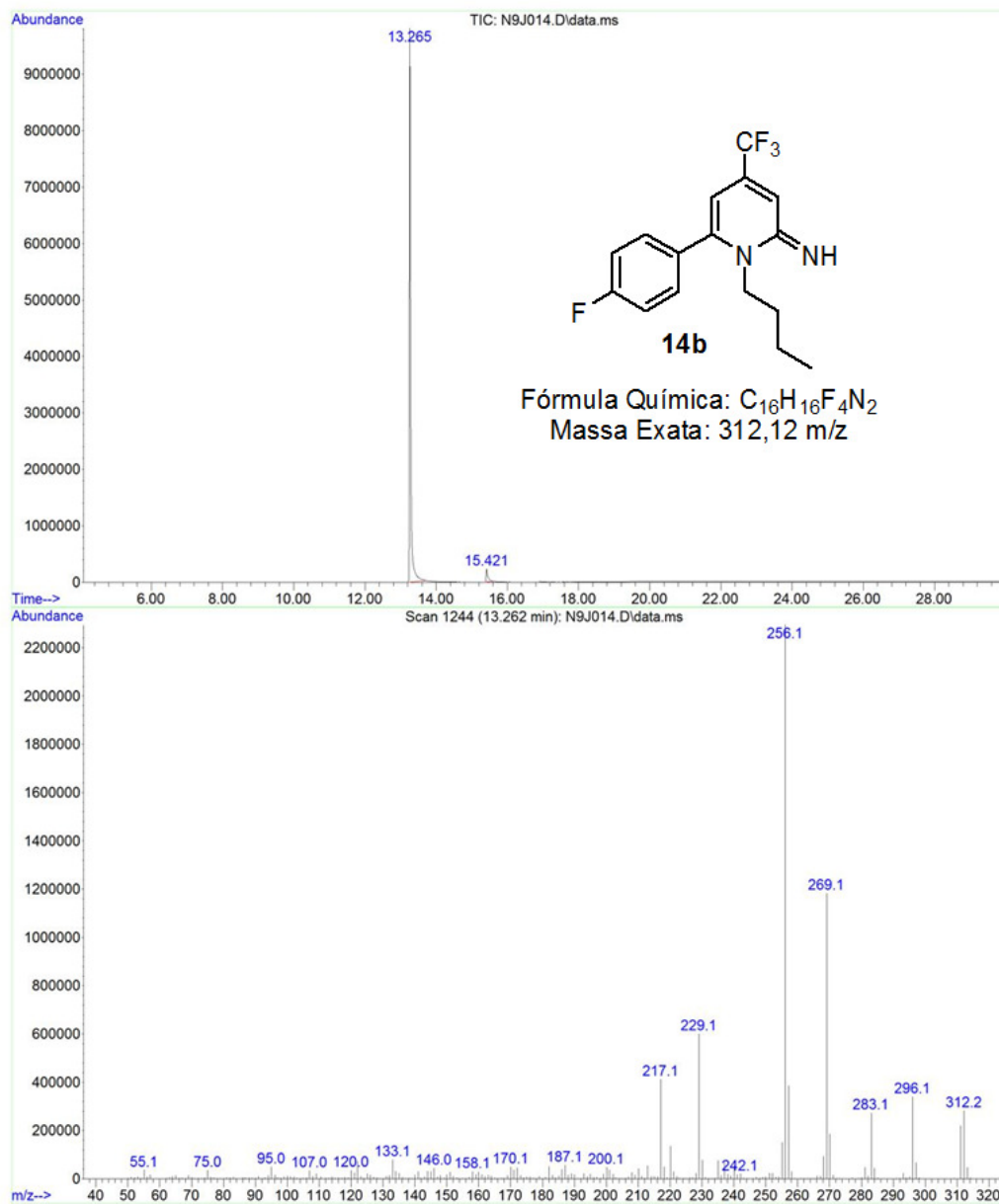


Figura 141: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14b**.

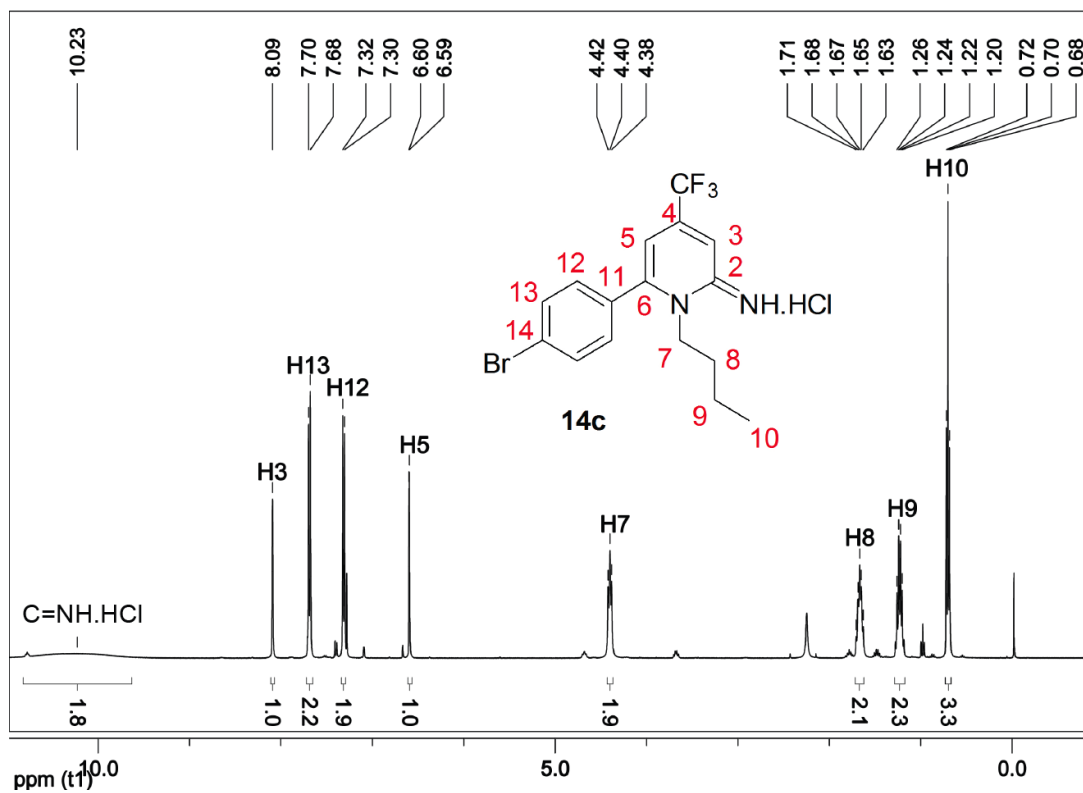


Figura 142: Espectro de RMN ^1H do composto **14c** a 400 MHz em CDCl_3 .

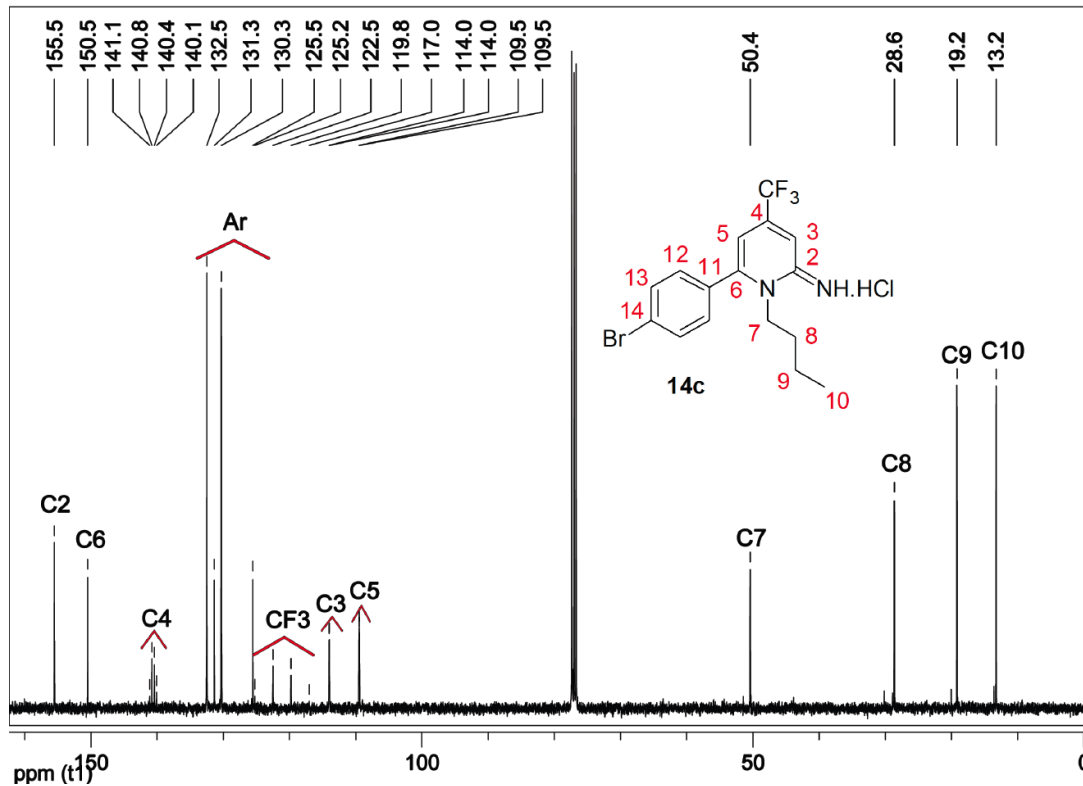


Figura 143: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14c** a 100 MHz em CDCl_3 .

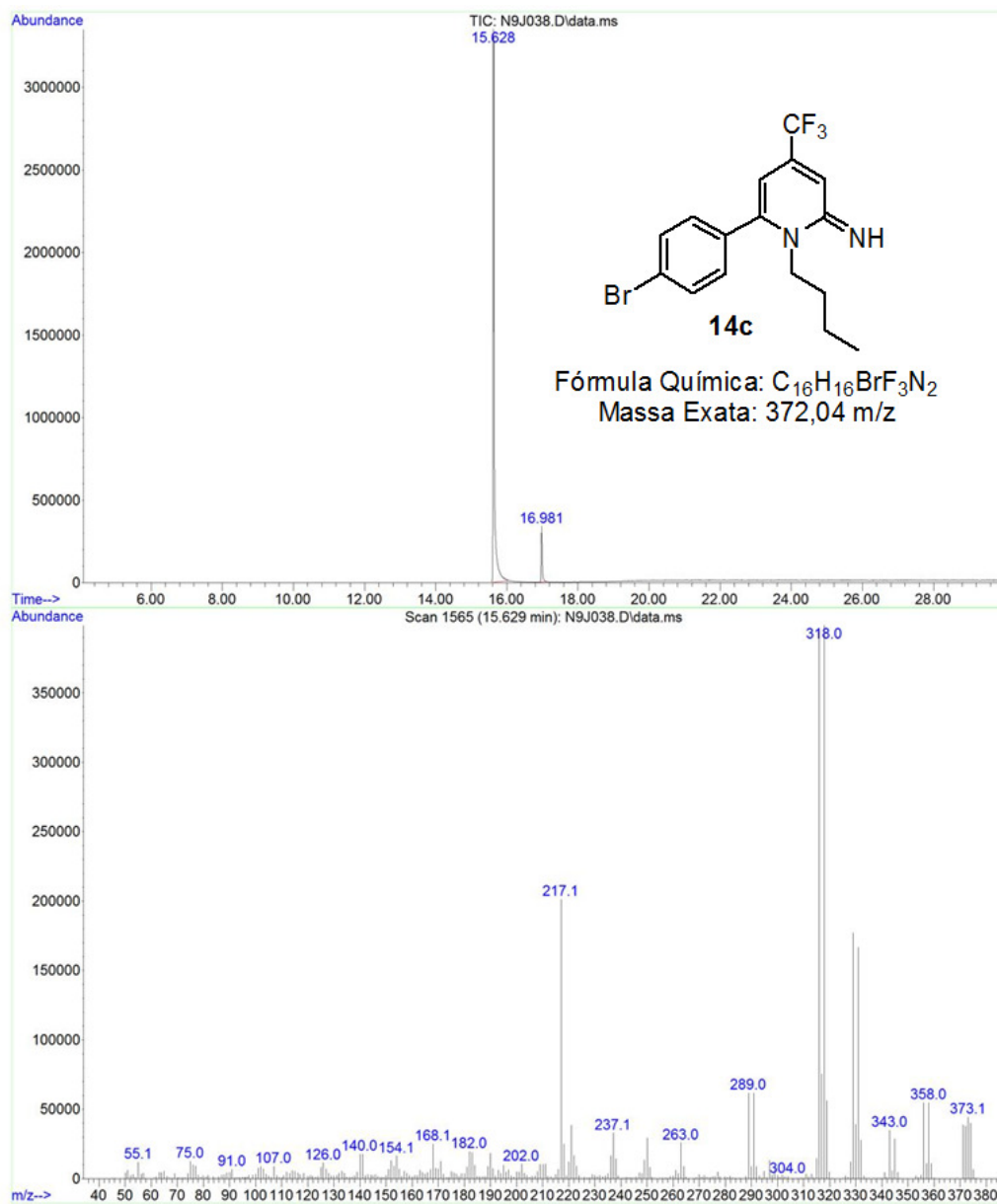


Figura 144: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14c**.

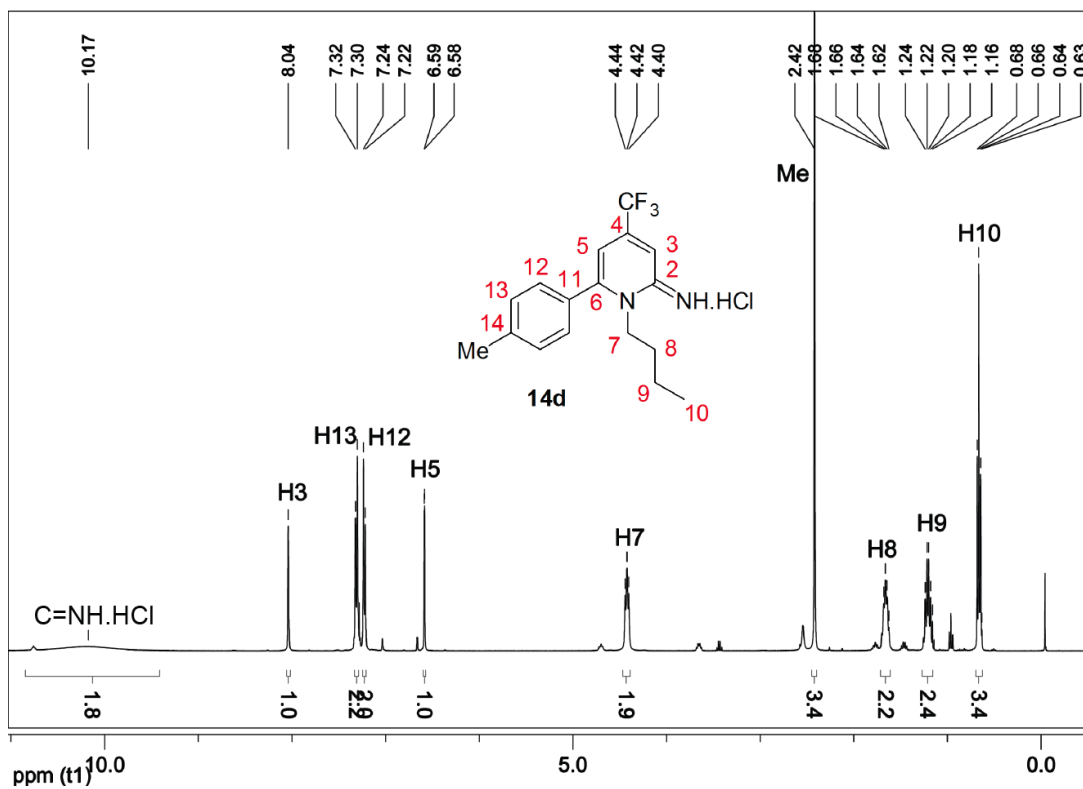


Figura 145: Espectro de RMN ^1H do composto **14d** a 200 MHz em CDCl_3 .

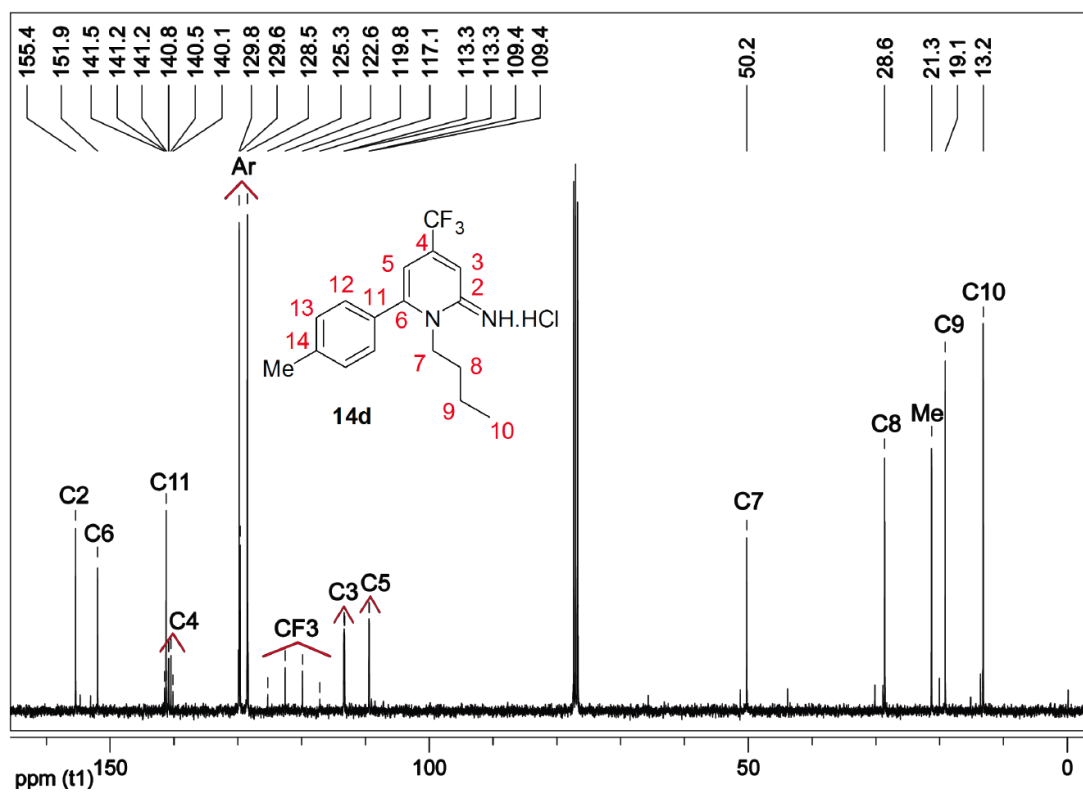


Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14d** a 100 MHz em CDCl_3 .

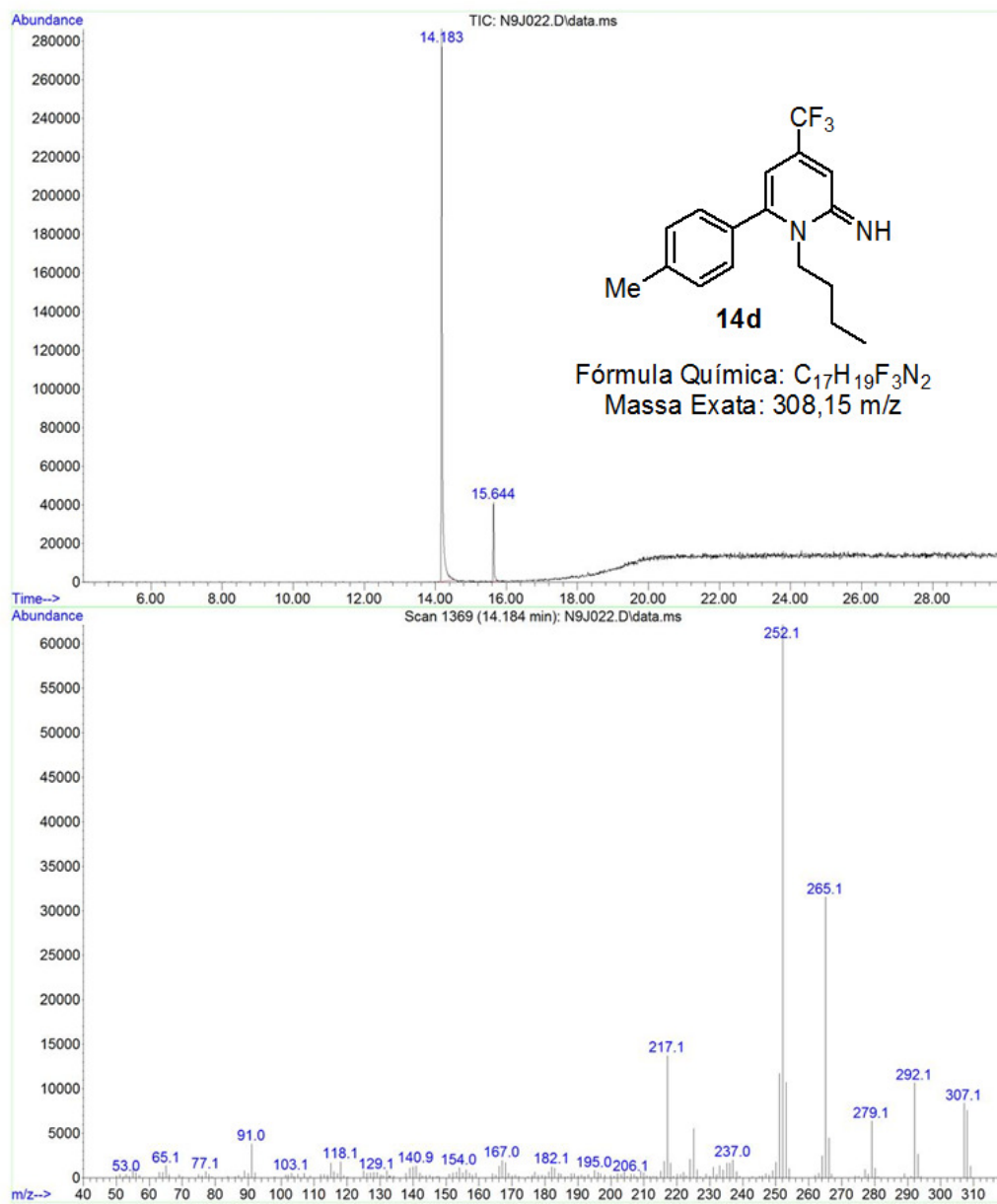


Figura 147: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14d**.

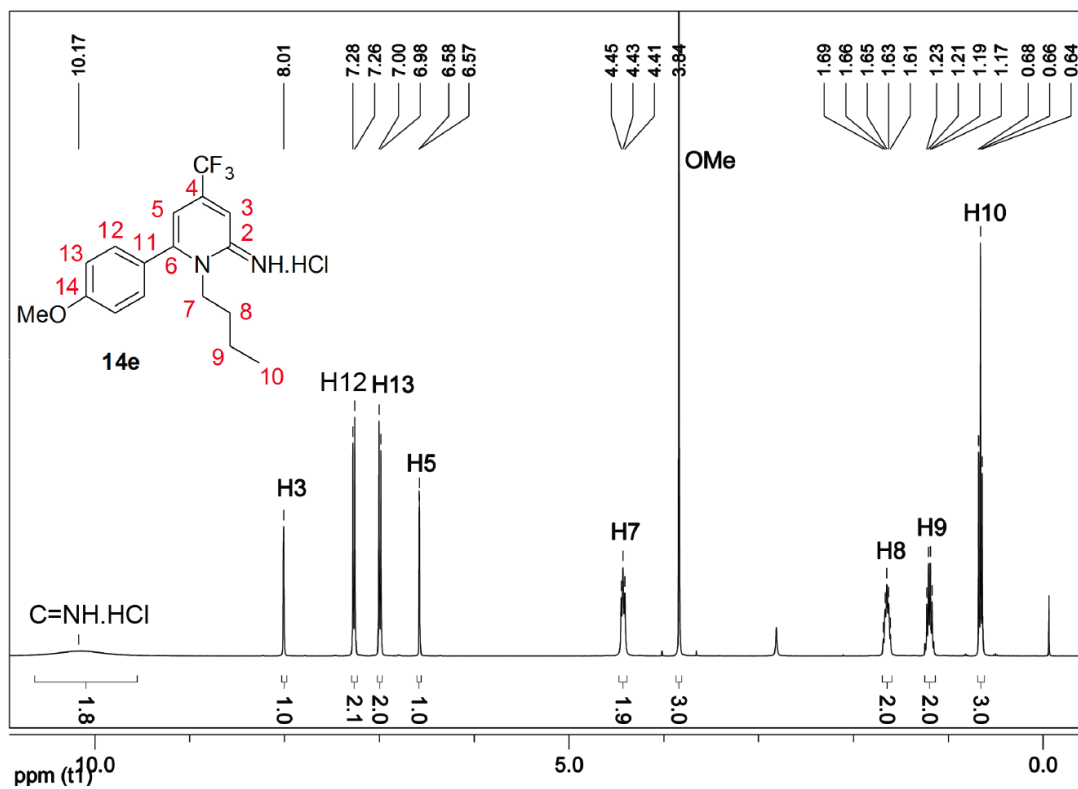


Figura 148: Espectro de RMN ^1H do composto **14e** a 400 MHz em CDCl_3 .

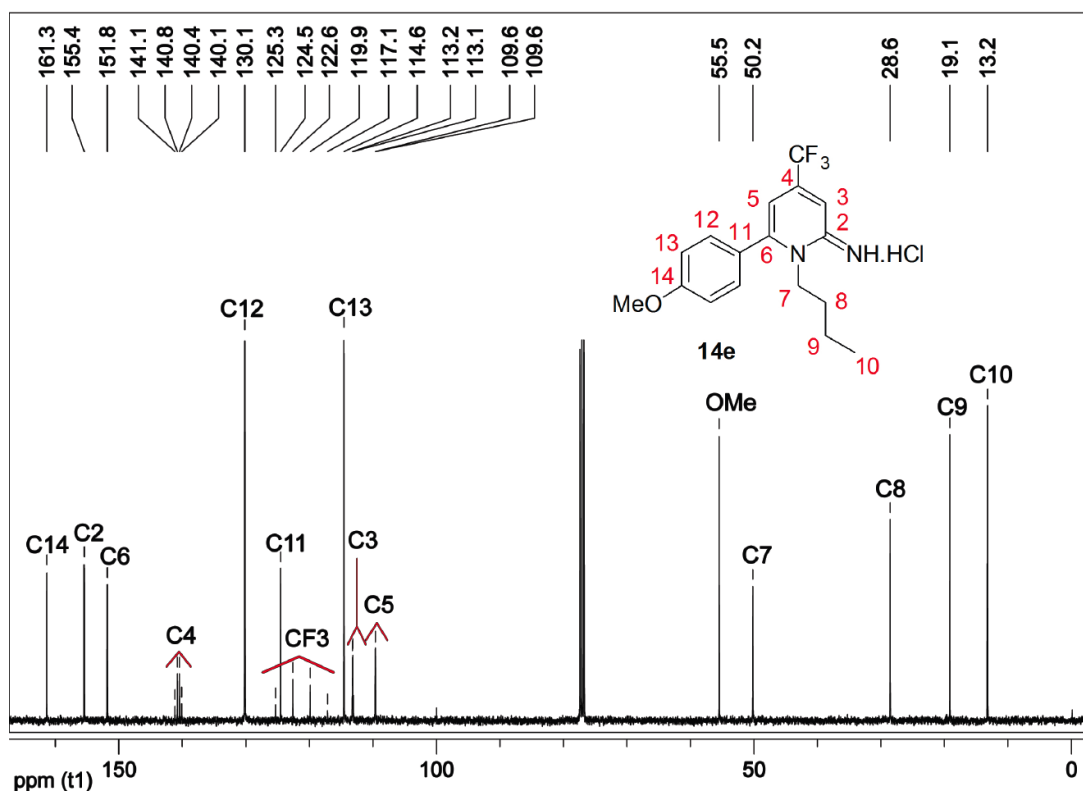


Figura 149: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14e** a 100 MHz em CDCl_3 .

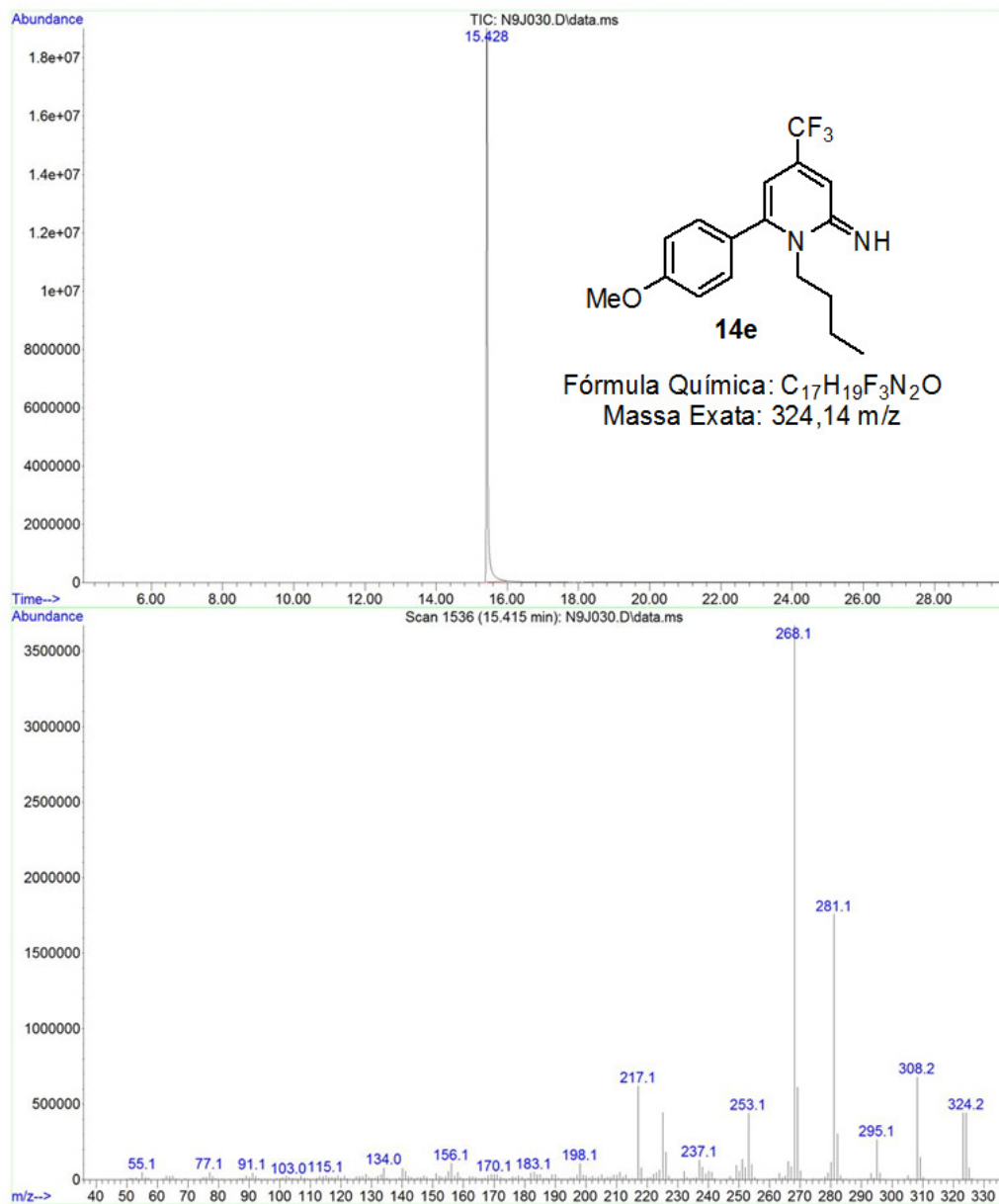


Figura 150: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **14d**.

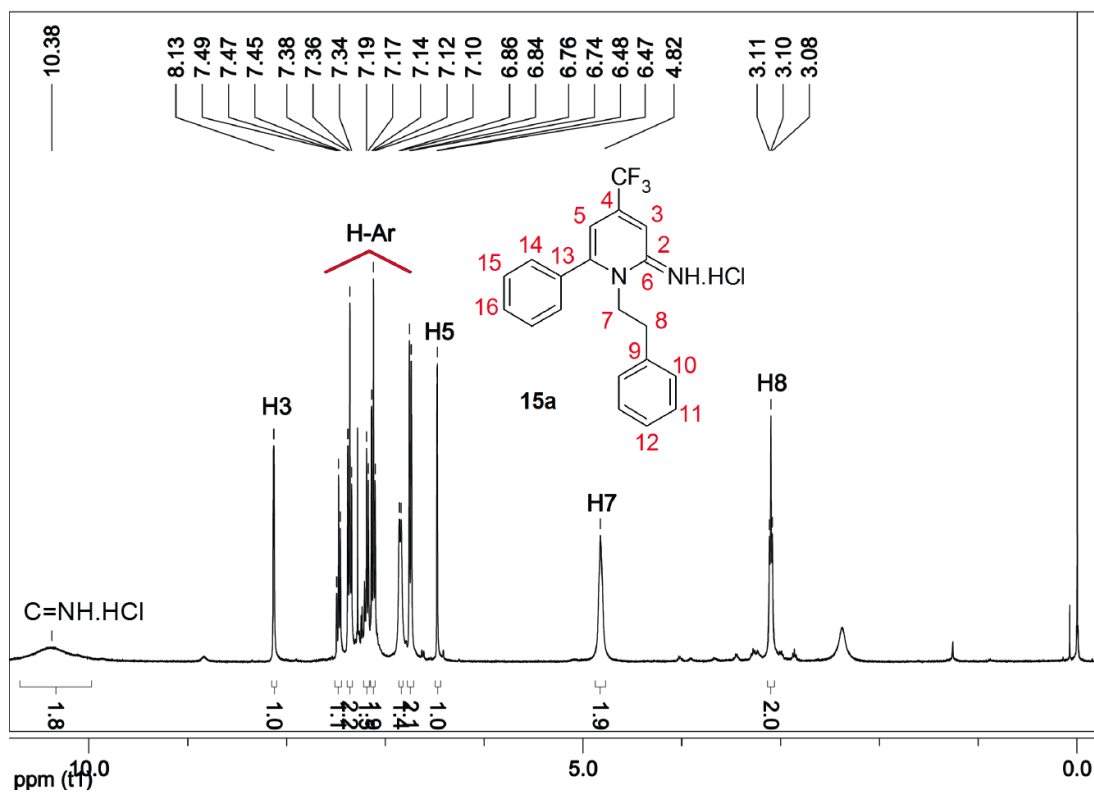


Figura 151: Espectro de RMN ^1H do composto **15a** a 400 MHz em CDCl_3 .

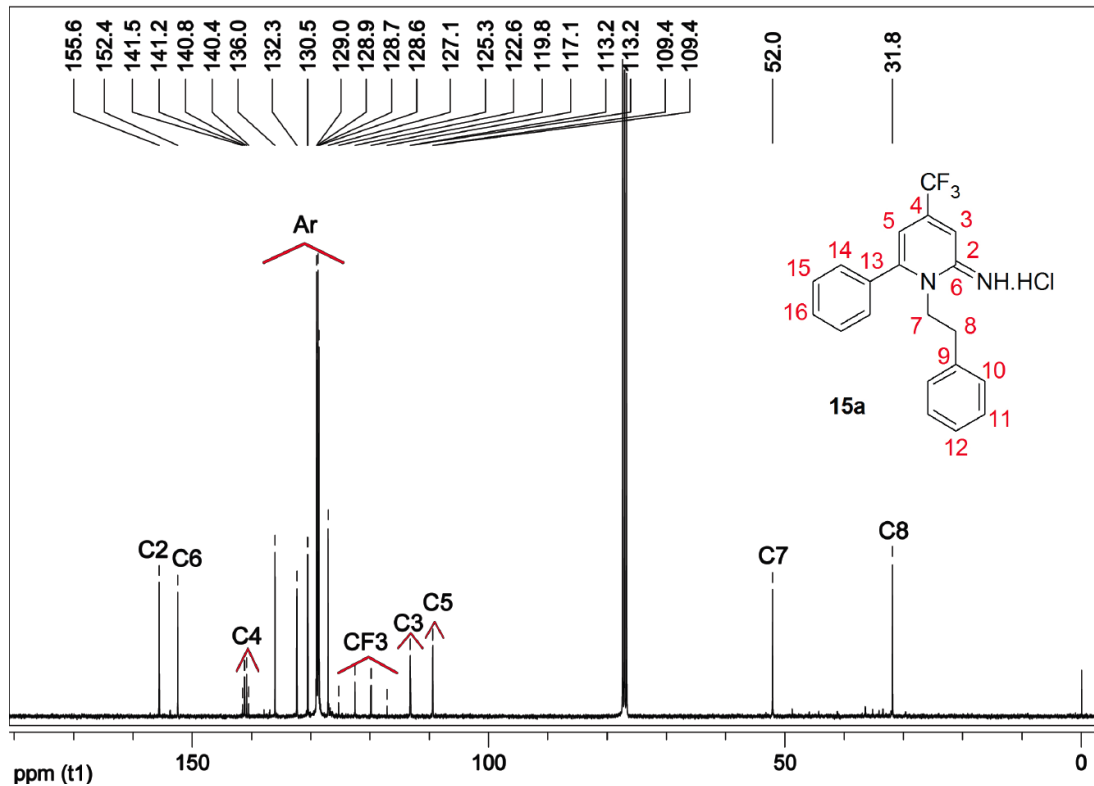


Figura 152: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a** a 100 MHz em CDCl_3 .

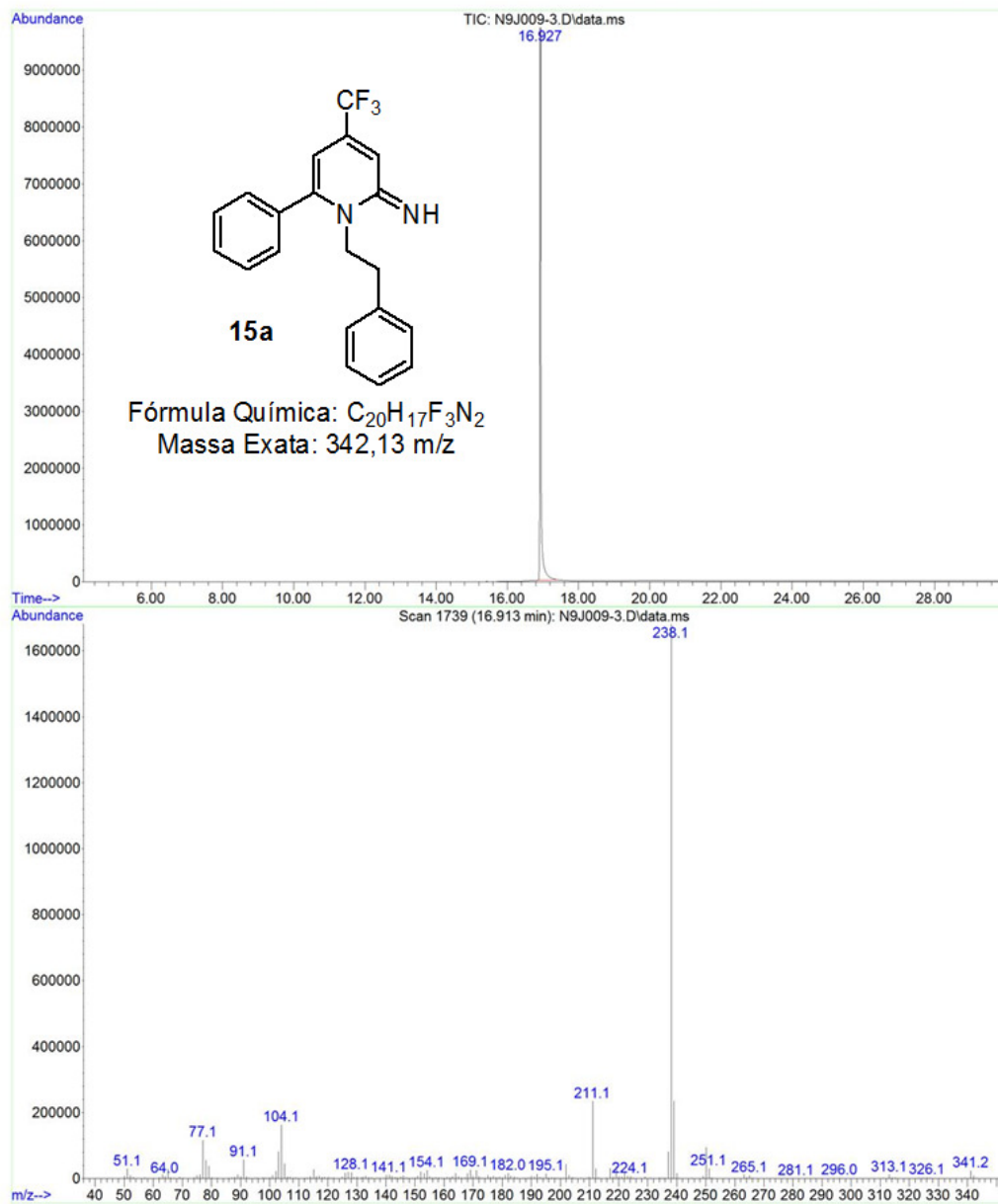


Figura 153: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **15a**.

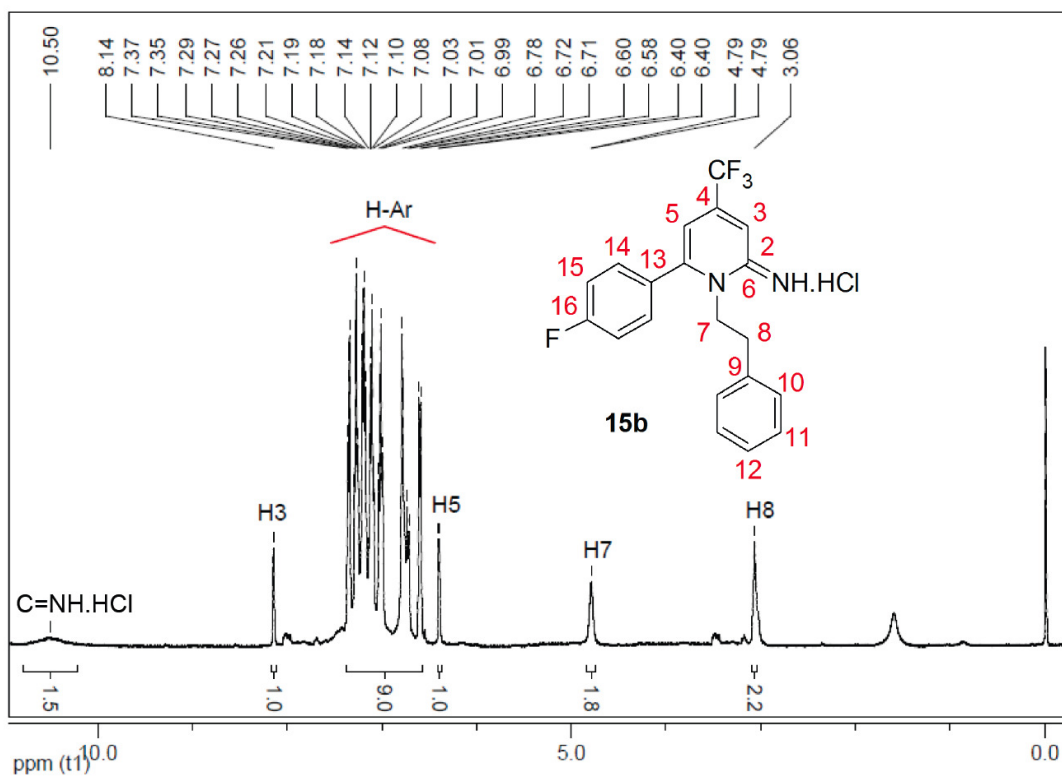


Figura 154: Espectro de RMN ^1H do composto **15b** a 400 MHz em CDCl_3 .

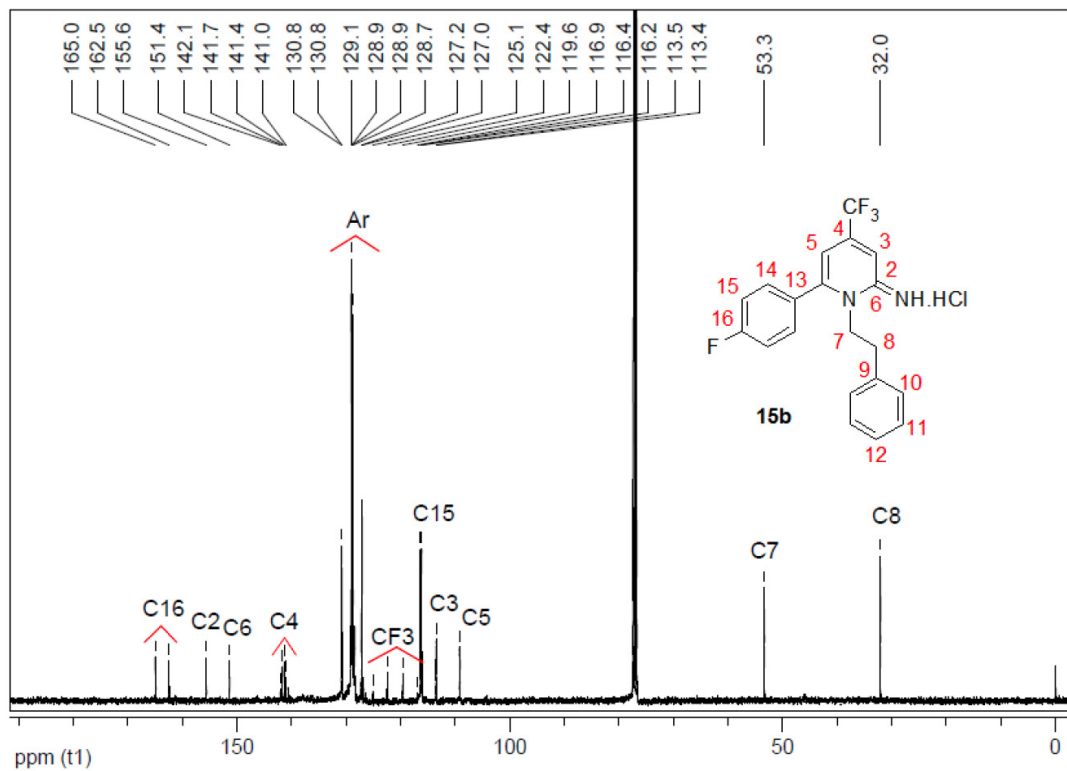


Figura 155: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b** a 100 MHz em CDCl_3 .

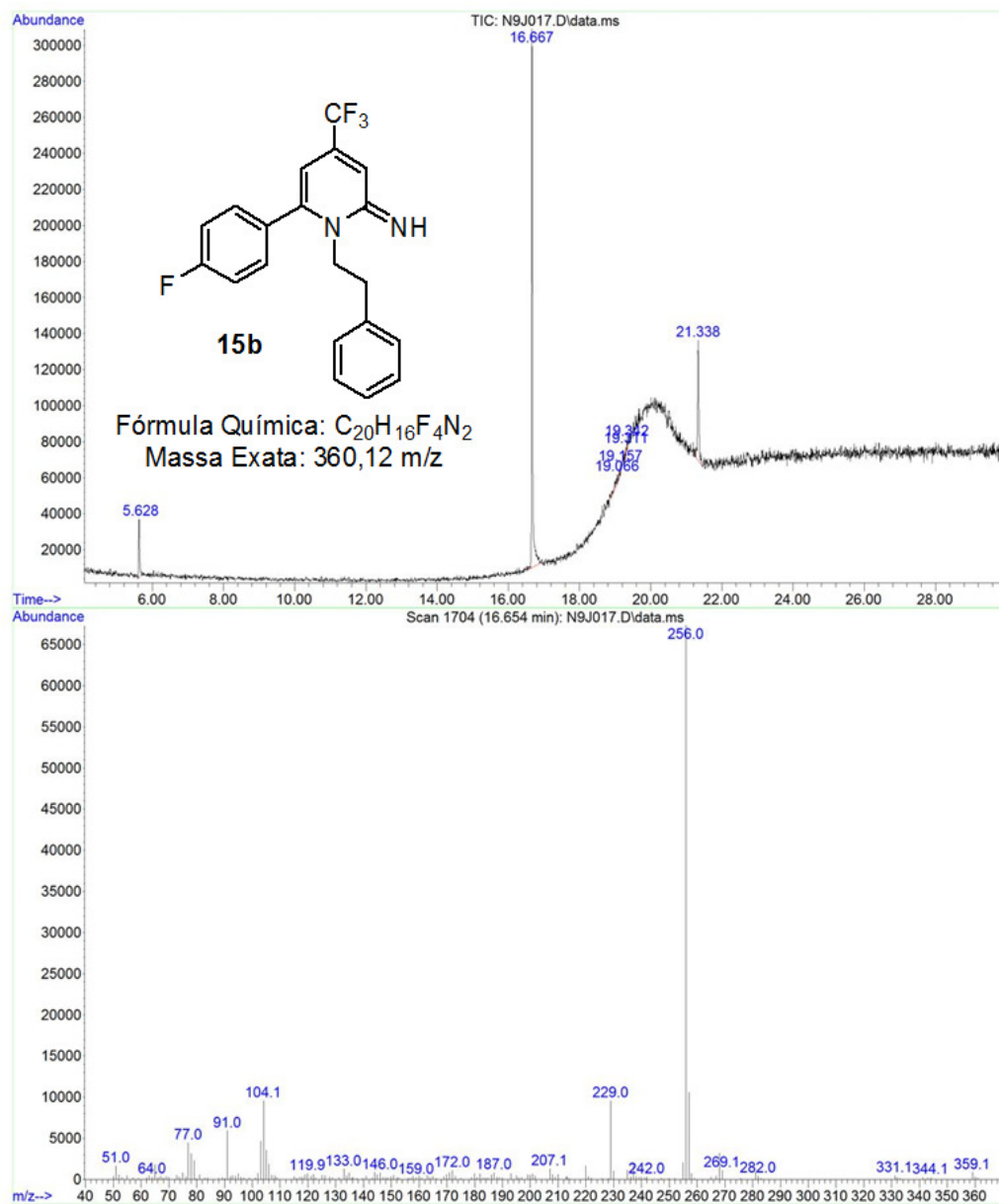


Figura 156: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **15b**.

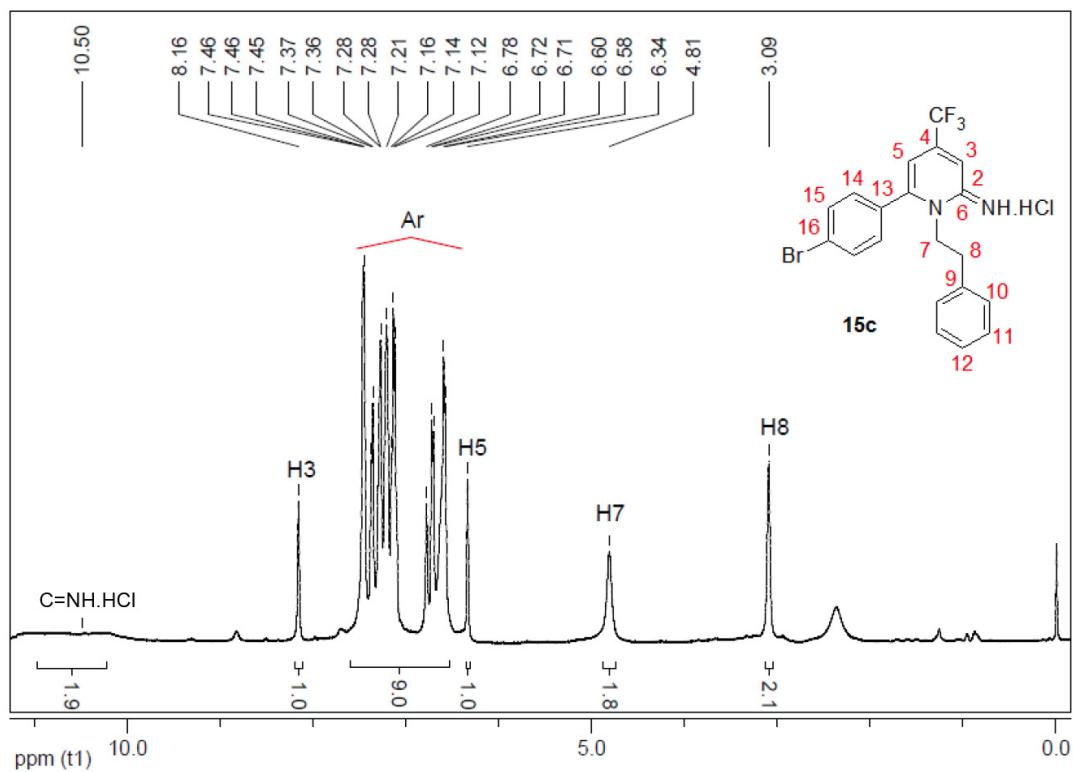


Figura 157: Espectro de RMN ^1H do composto **15c** a 400 MHz em CDCl_3 .

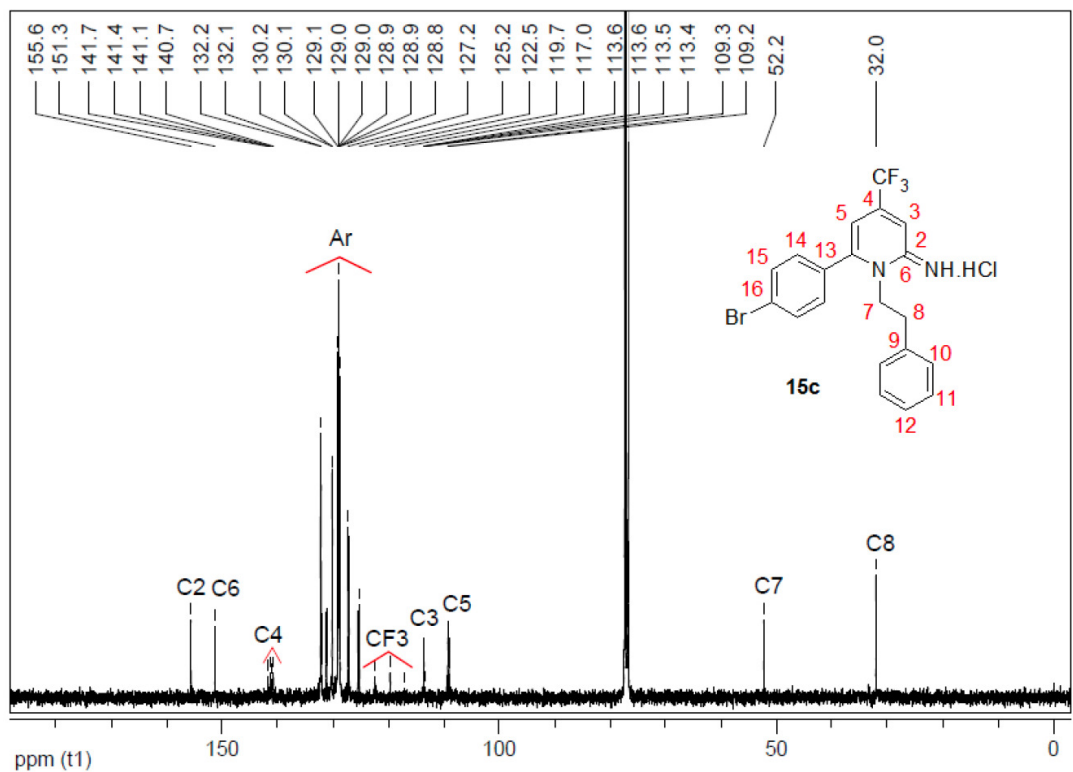


Figura 158: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15c** a 100 MHz em CDCl_3 .

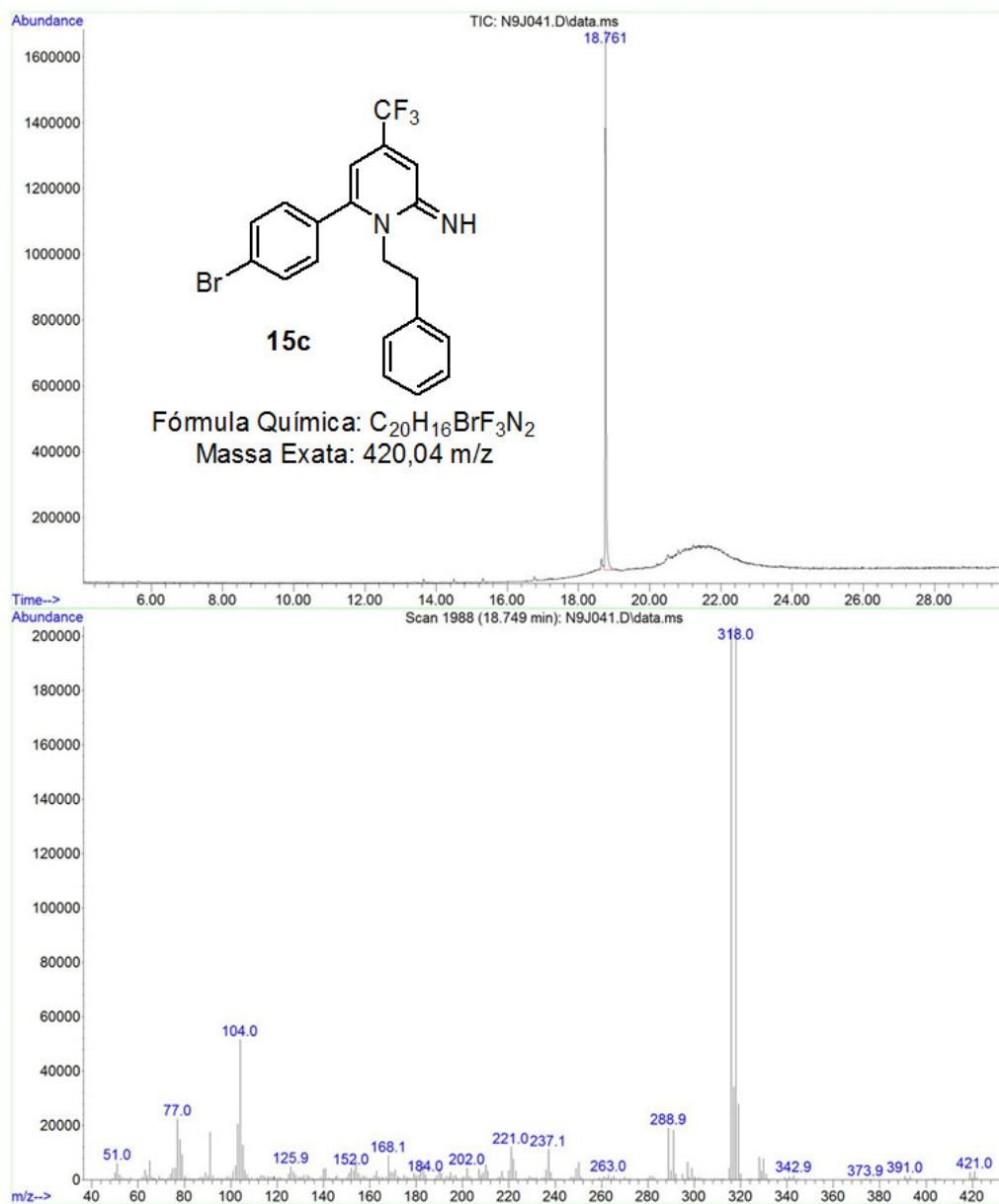


Figura 159: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **15c**.

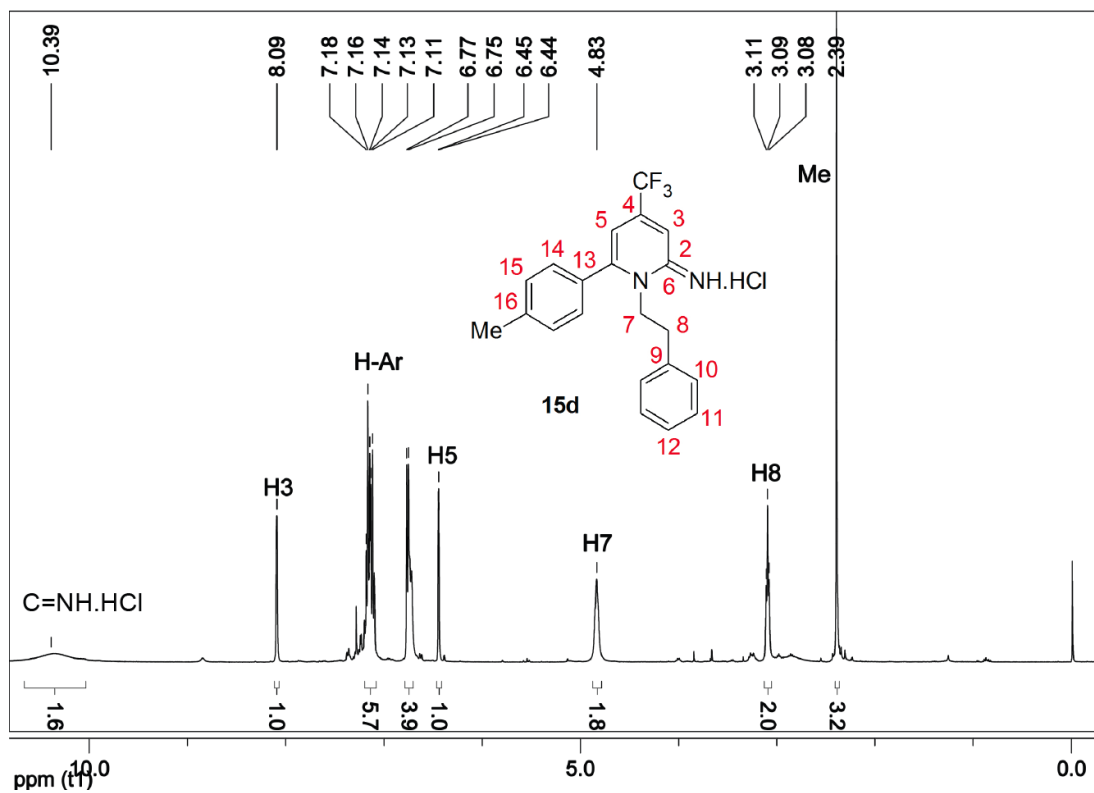


Figura 160: Espectro de RMN ^1H do composto **15d** a 400 MHz em CDCl_3 .

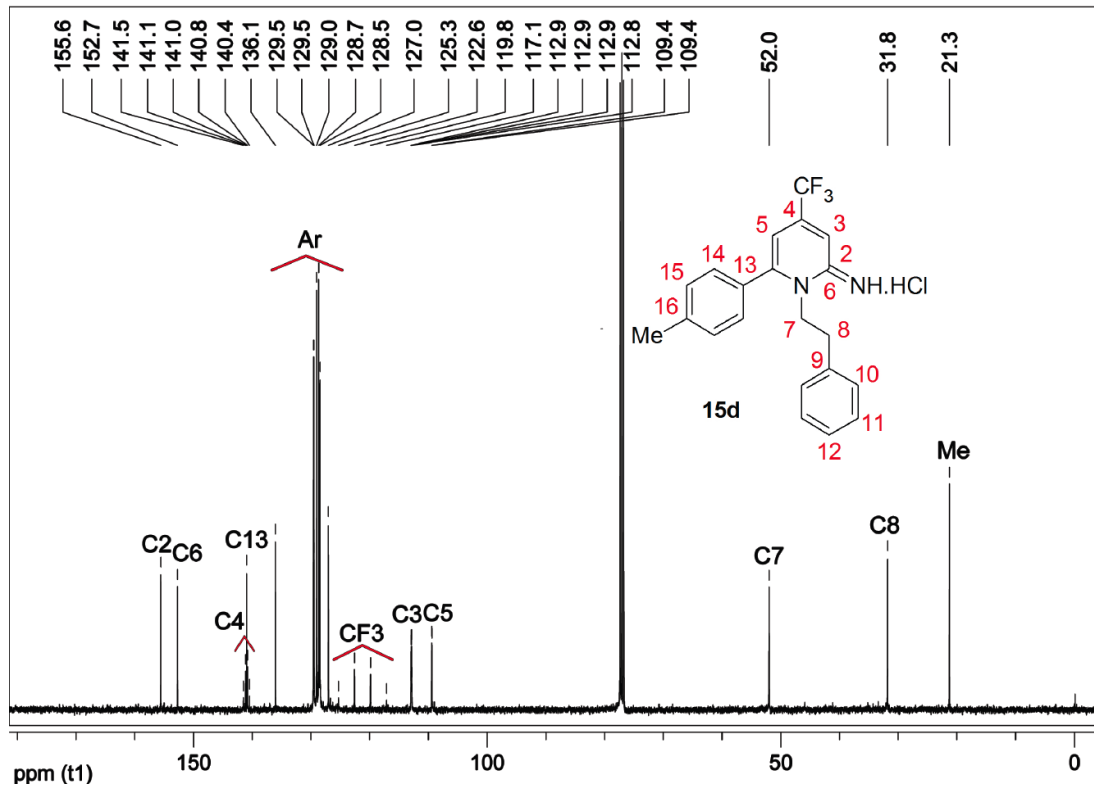


Figura 161: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15d** a 100 MHz em CDCl_3 .

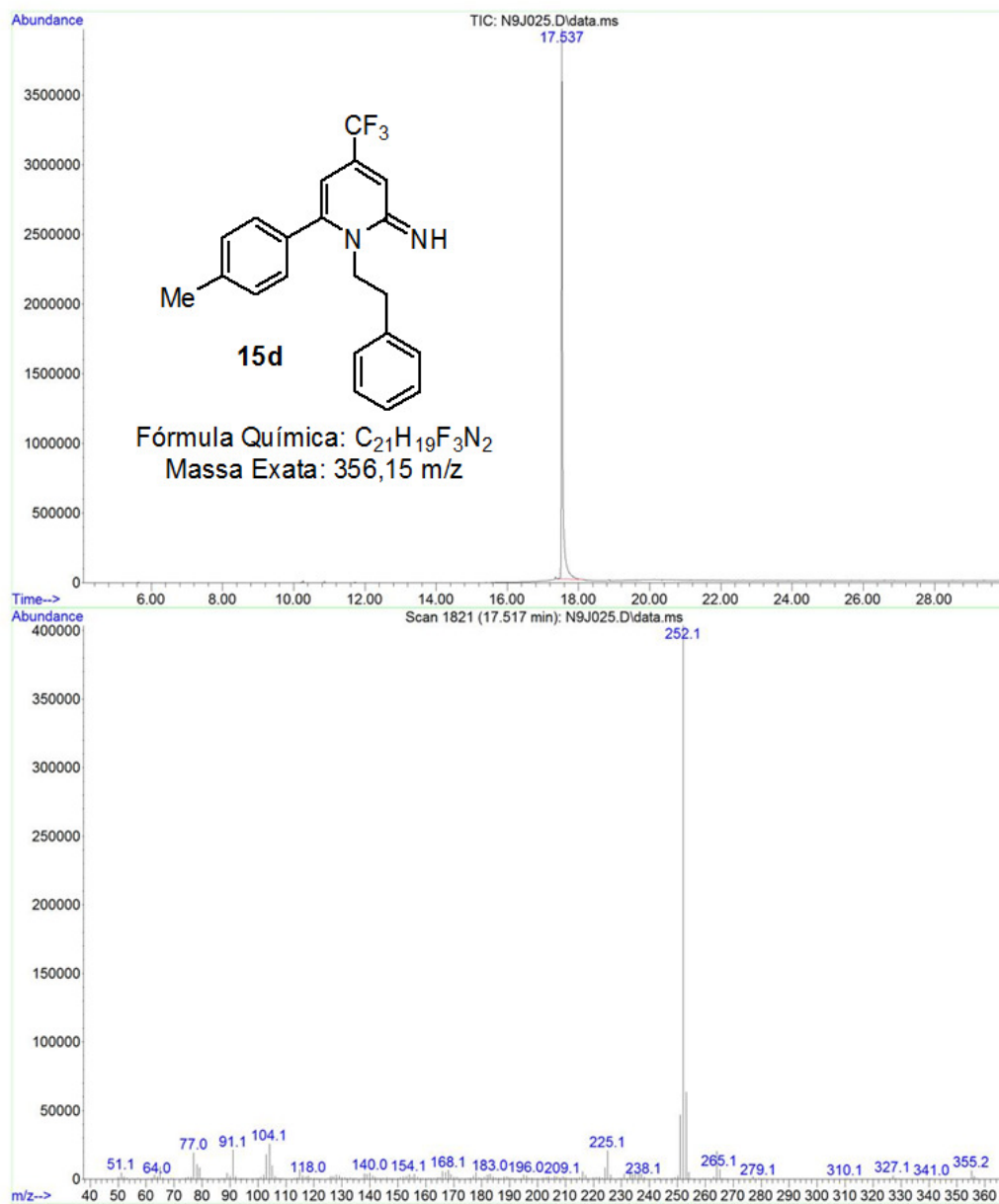


Figura 162: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **15d**.

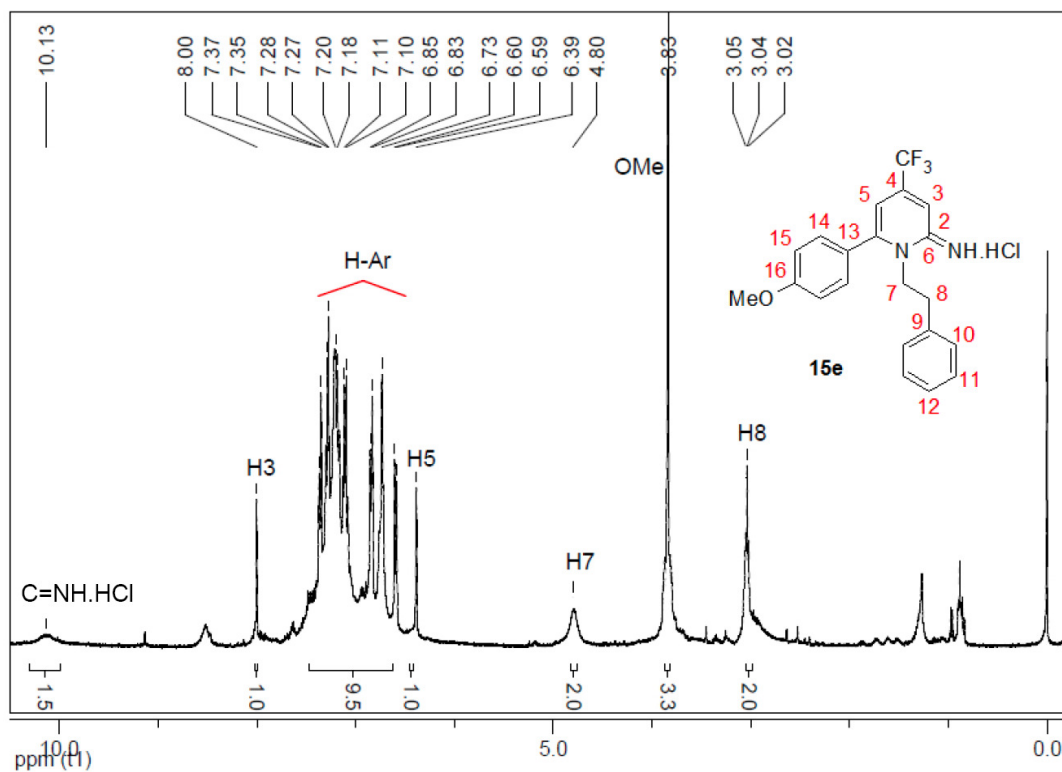


Figura 163: Espectro de RMN ^1H do composto **15e** a 400 MHz em CDCl_3 .

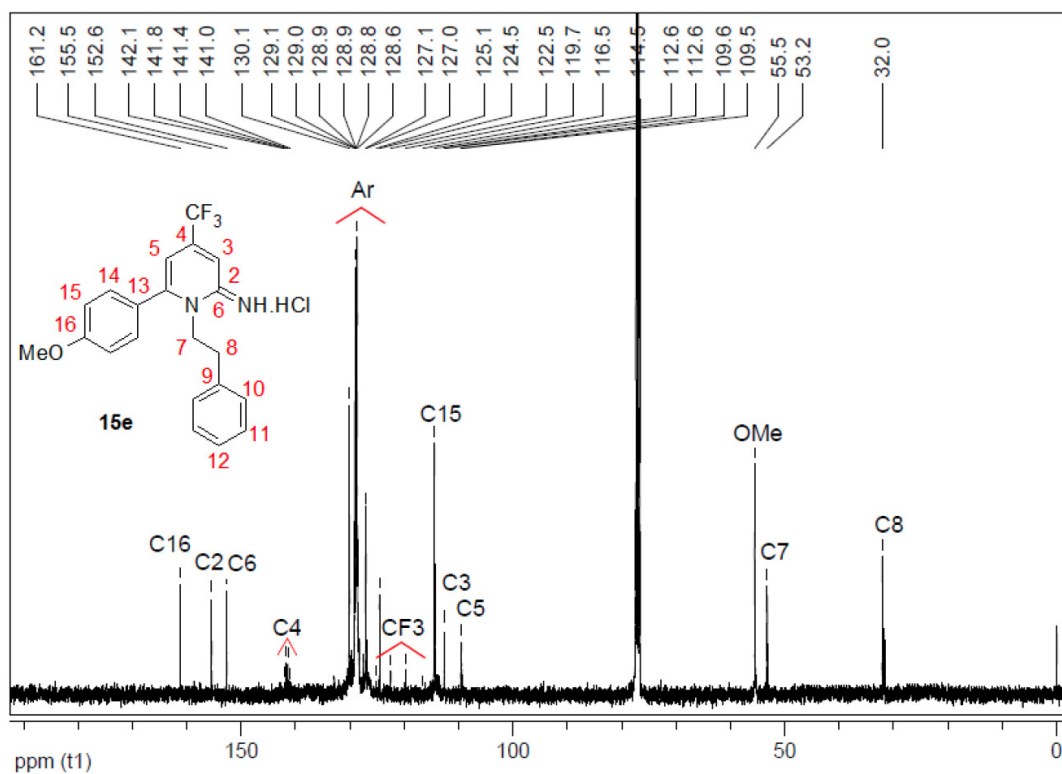


Figura 164: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15e** a 100 MHz em CDCl_3 .

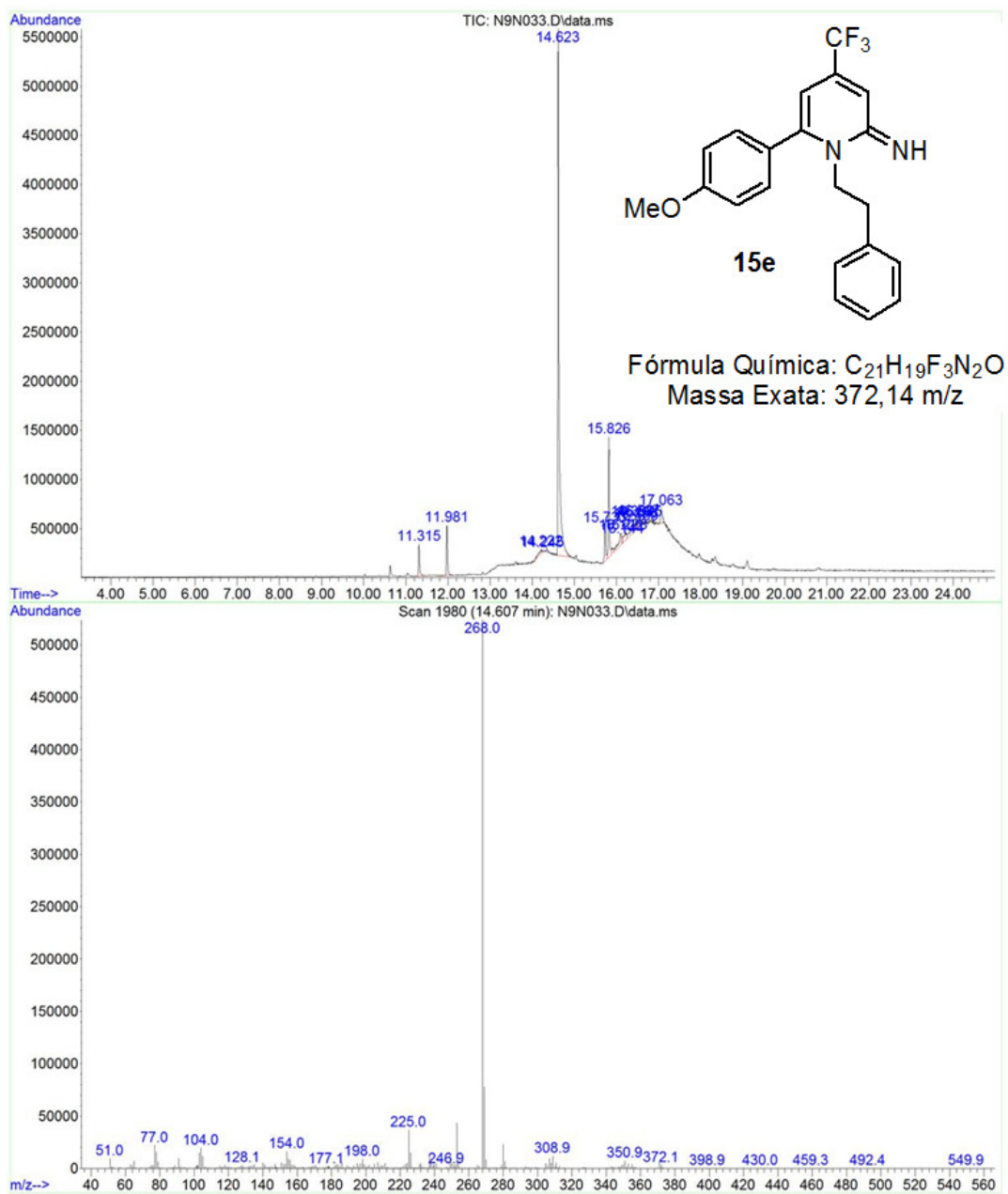


Figura 165: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **15e**.

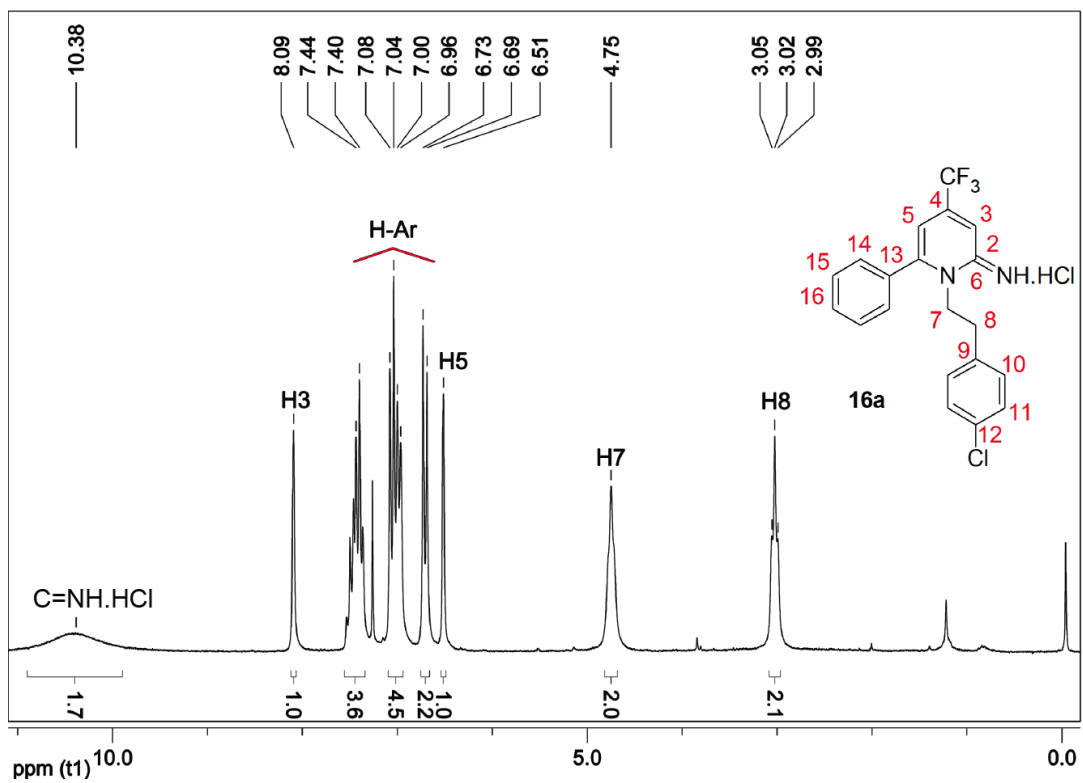


Figura 166: Espectro de RMN ^1H do composto **16a** a 200 MHz em CDCl_3 .

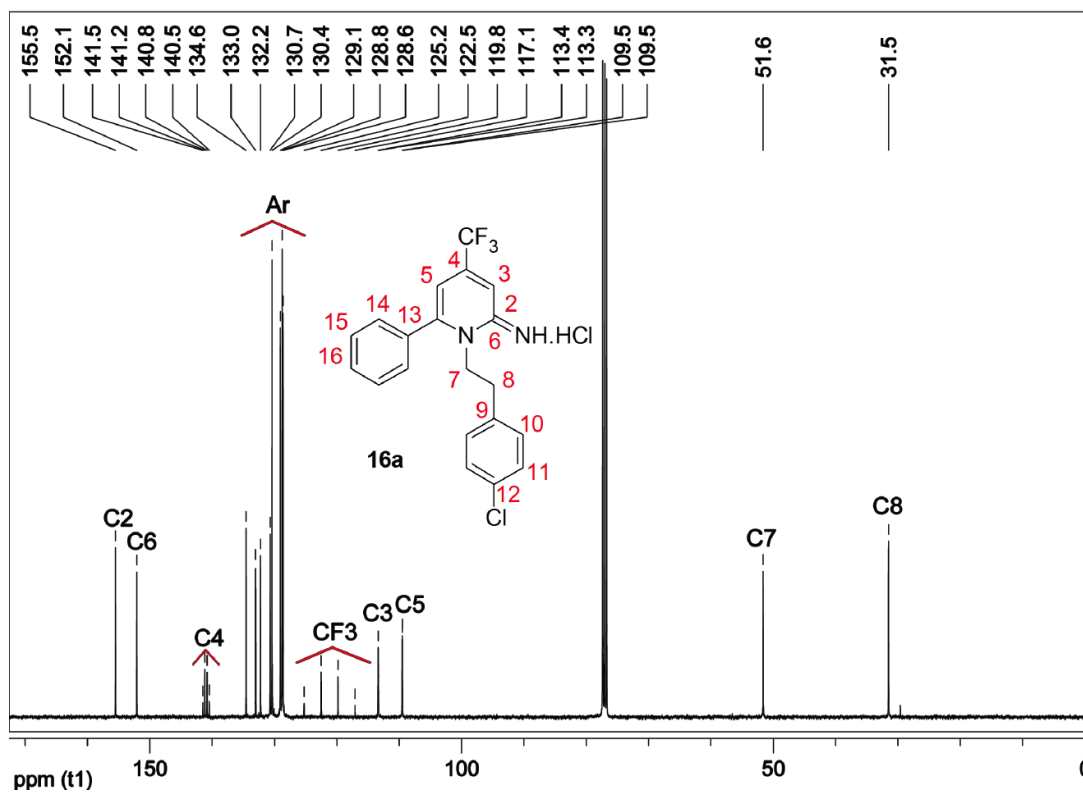


Figura 167: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16a** a 100 MHz em CDCl_3 .

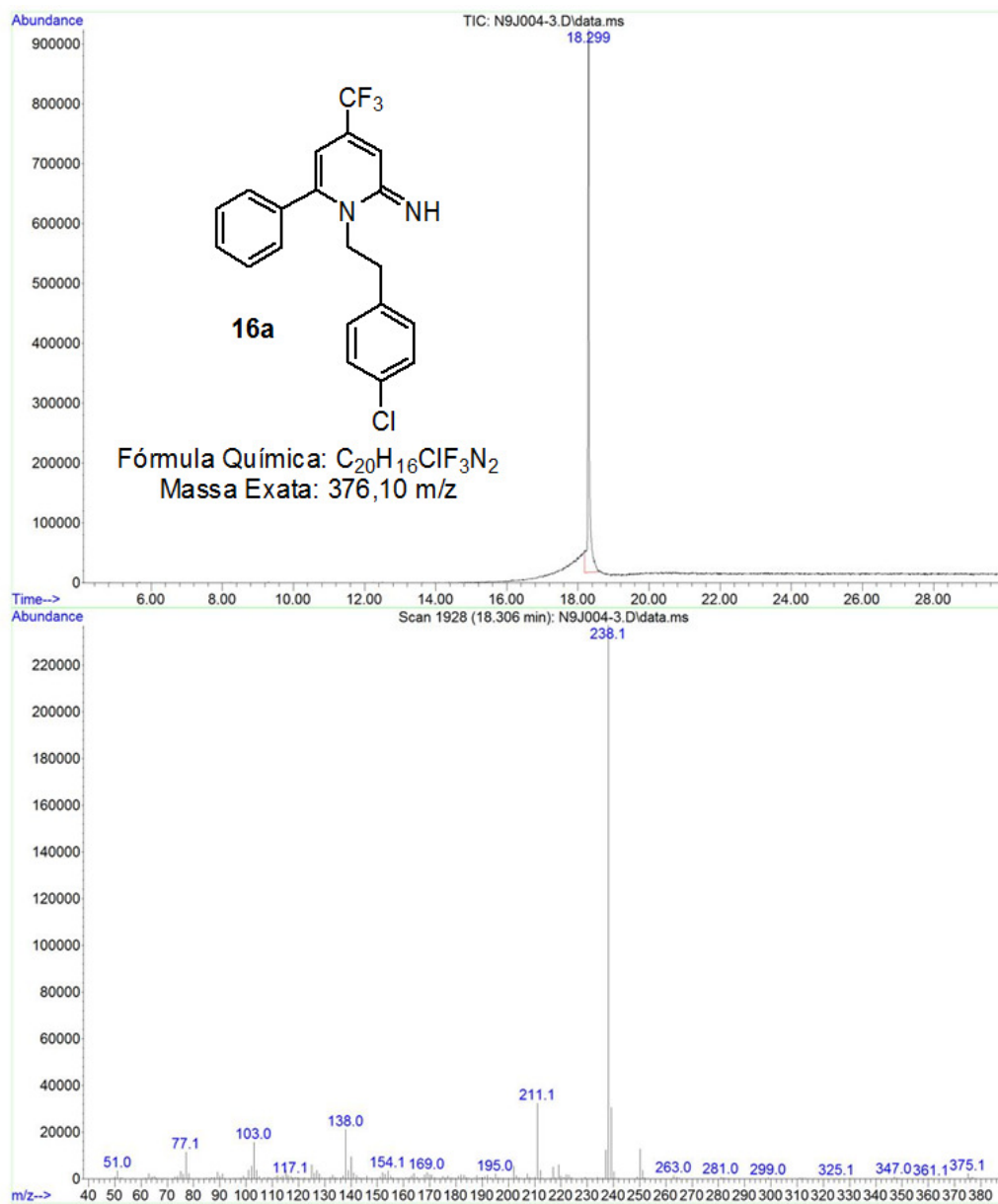


Figura 168: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16a**.

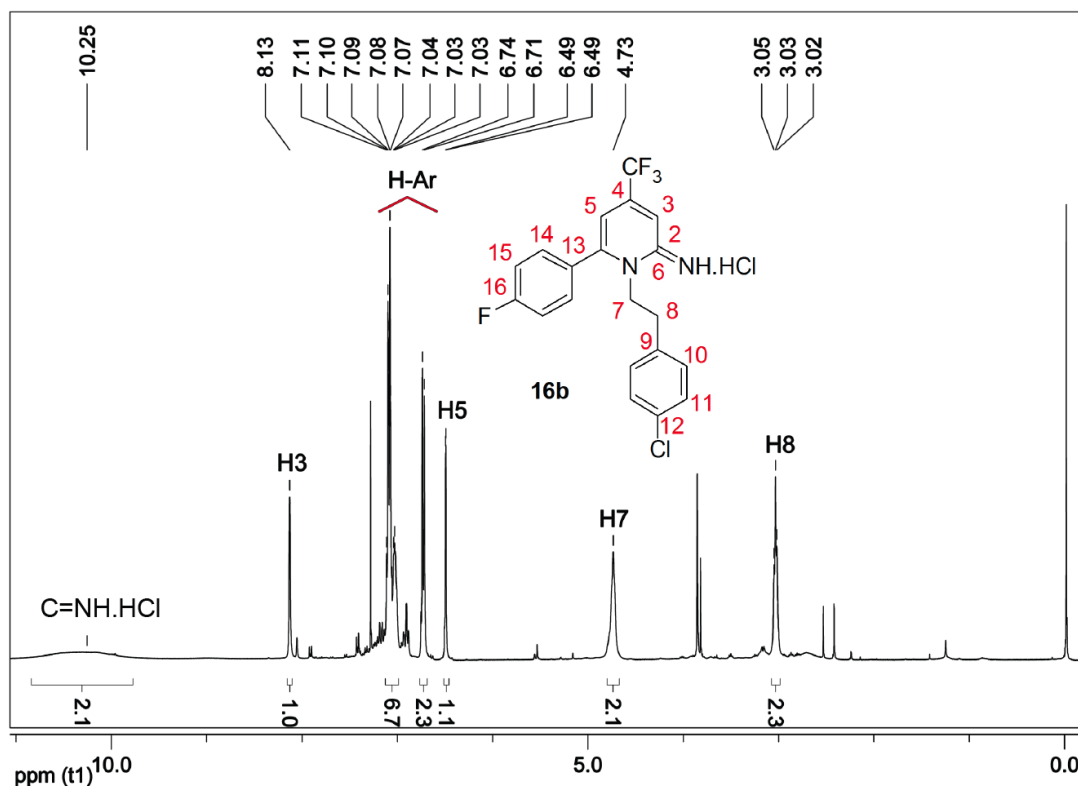


Figura 169: Espectro de RMN ^1H do composto **16b** a 400 MHz em CDCl_3 .

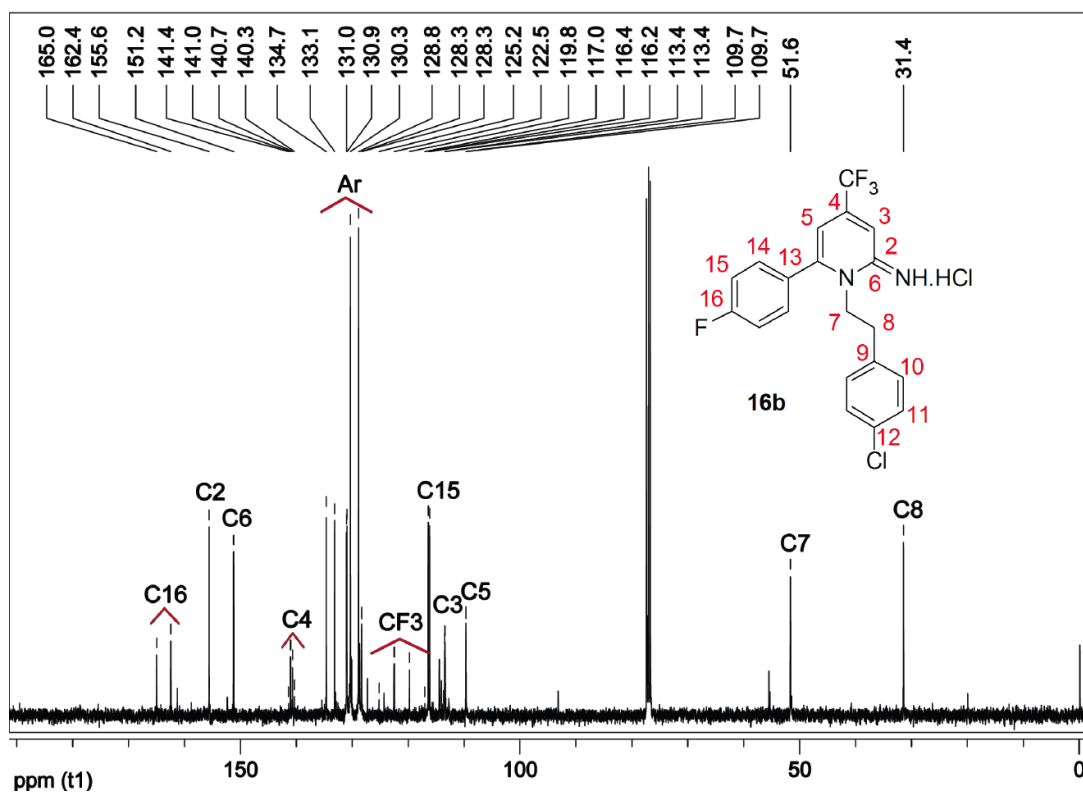


Figura 170: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16b** a 100 MHz em CDCl_3 .

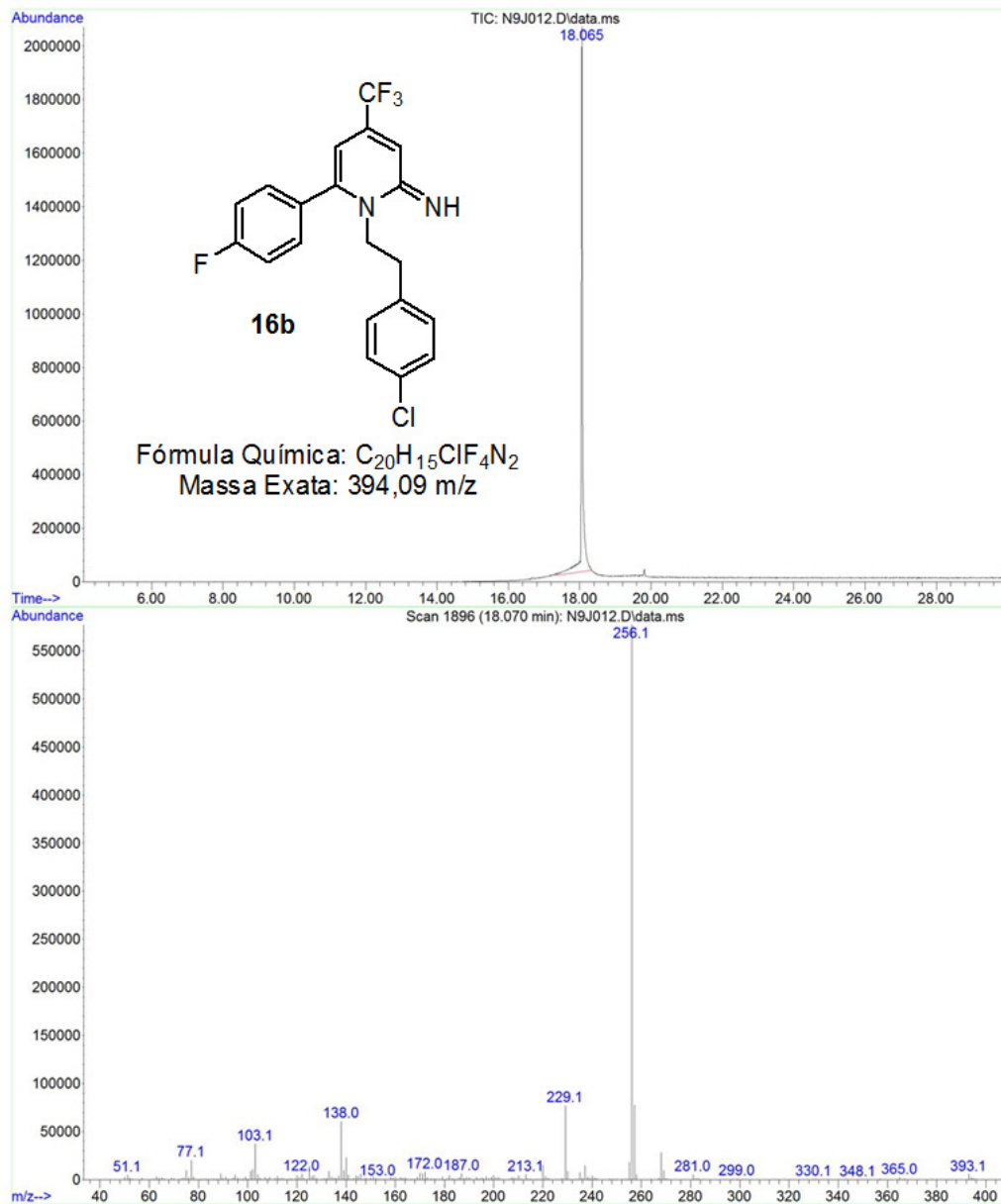


Figura 171: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16b**.

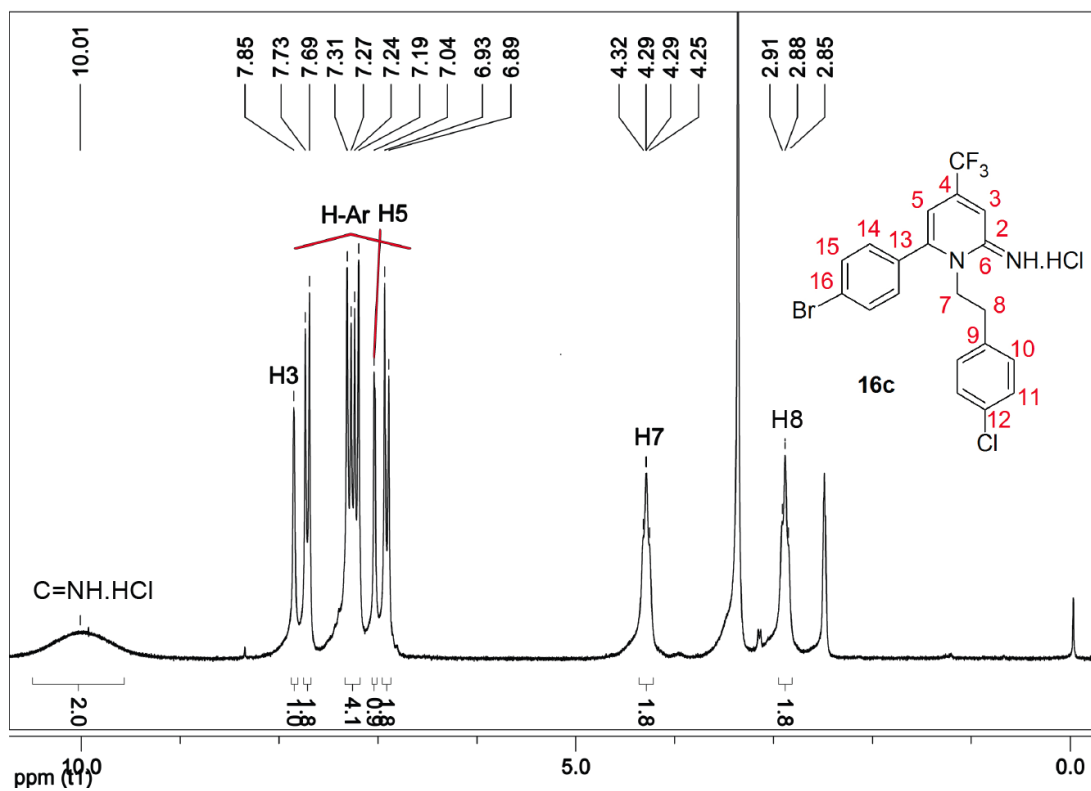


Figura 172: Espectro de RMN ^1H do composto **16c** a 200 MHz em DMSO- d_6 .

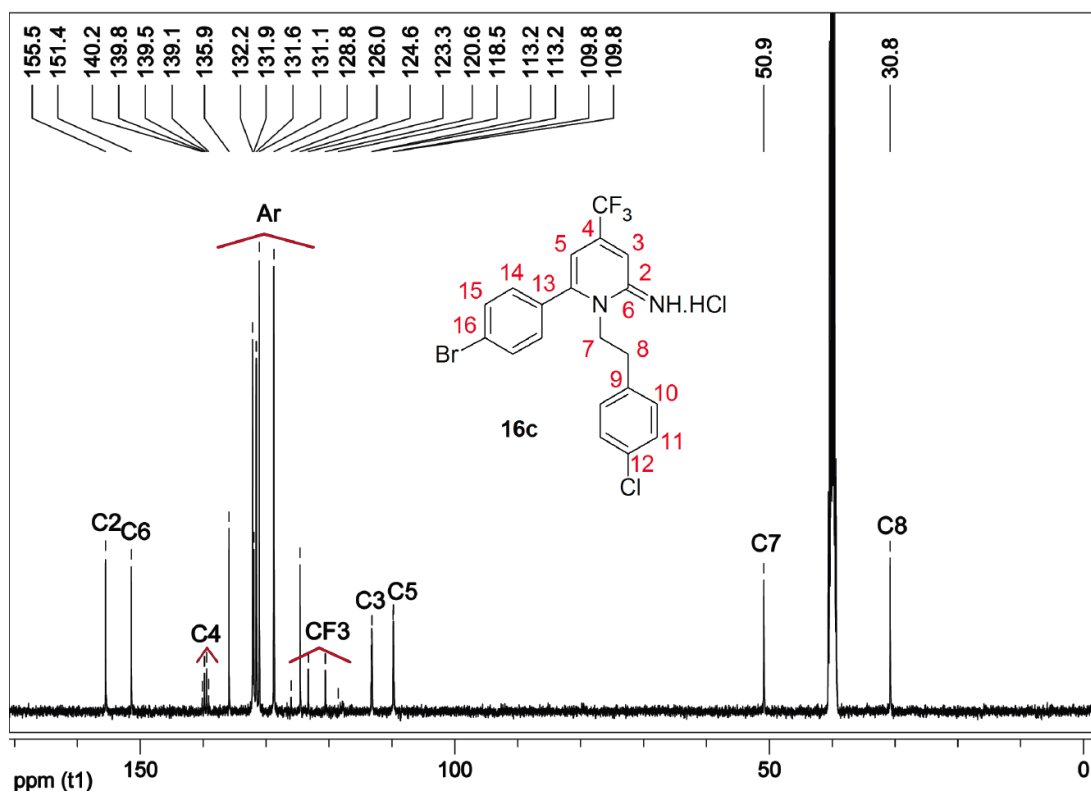


Figura 173: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16c** a 100 MHz em DMSO- d_6 .

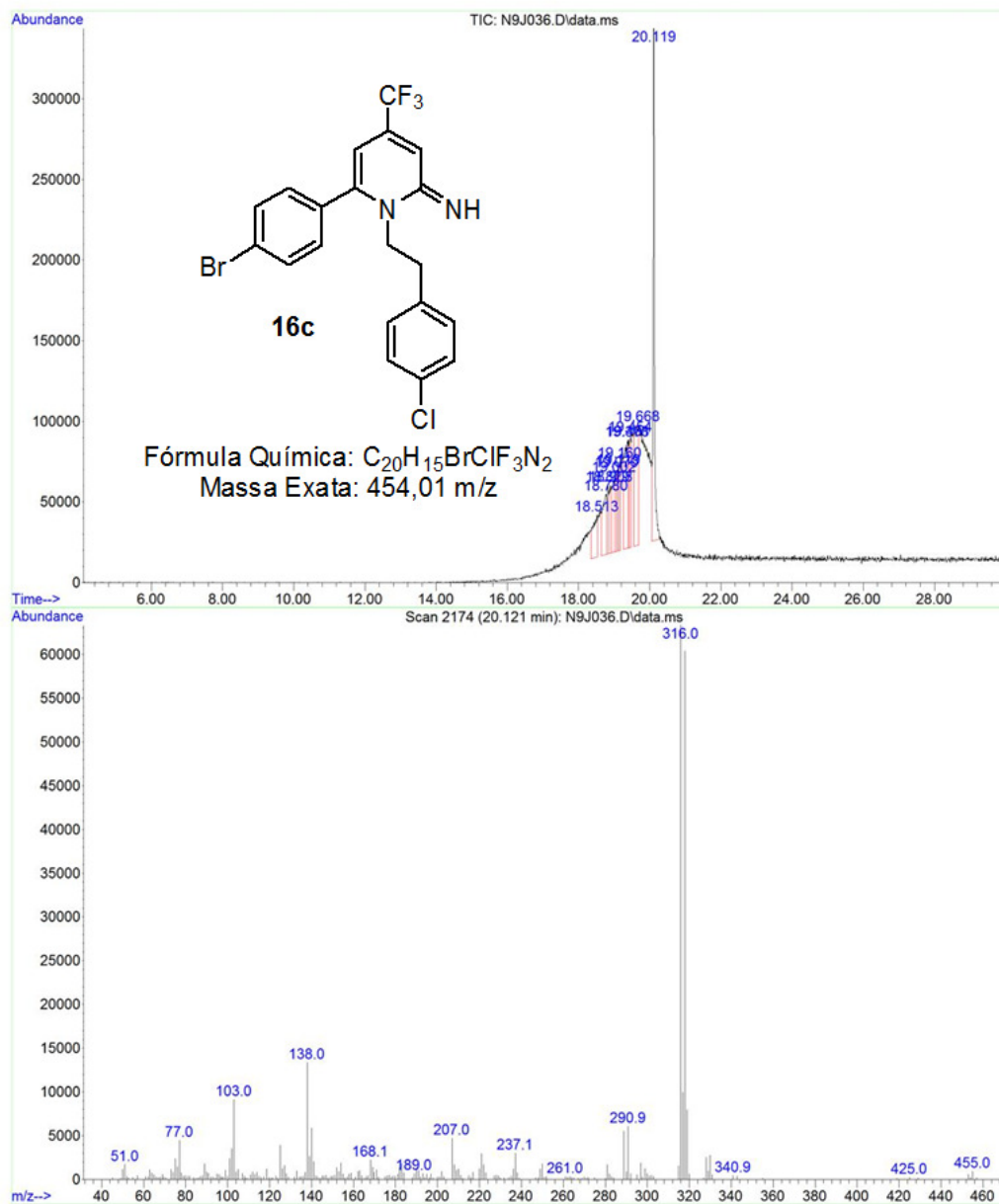


Figura 174: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16c**.

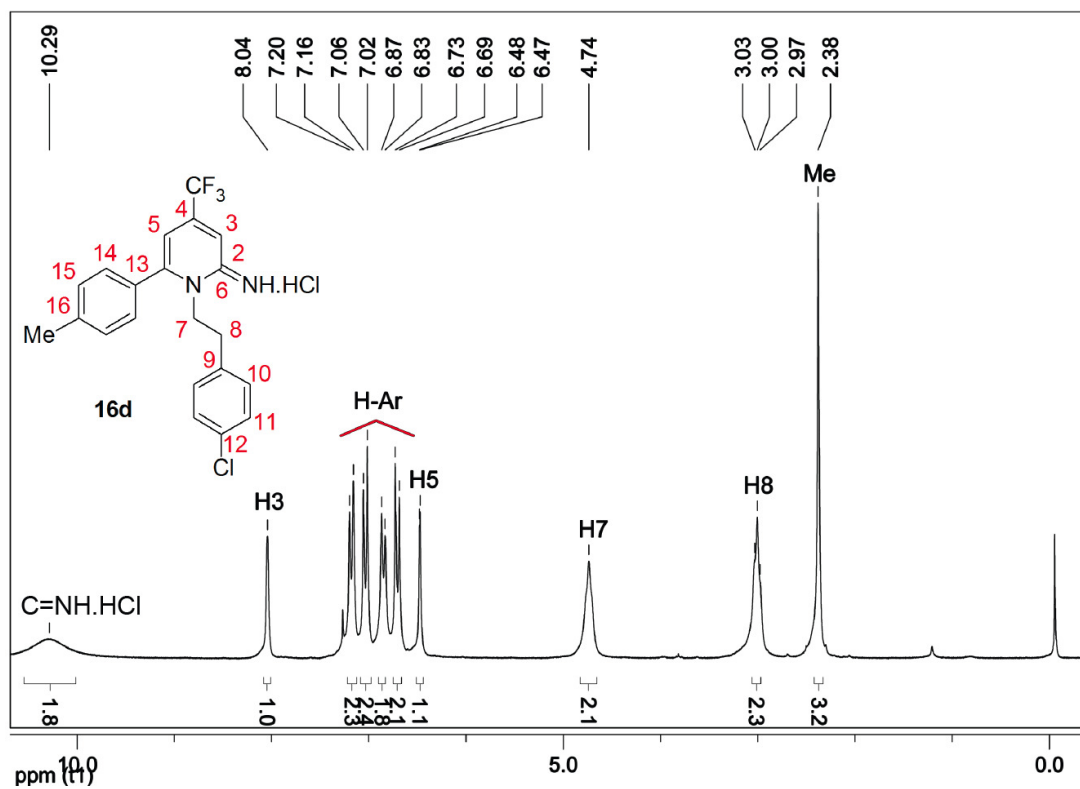


Figura 175: Espectro de RMN ¹H do composto **16d** a 200 MHz em CDCl₃.

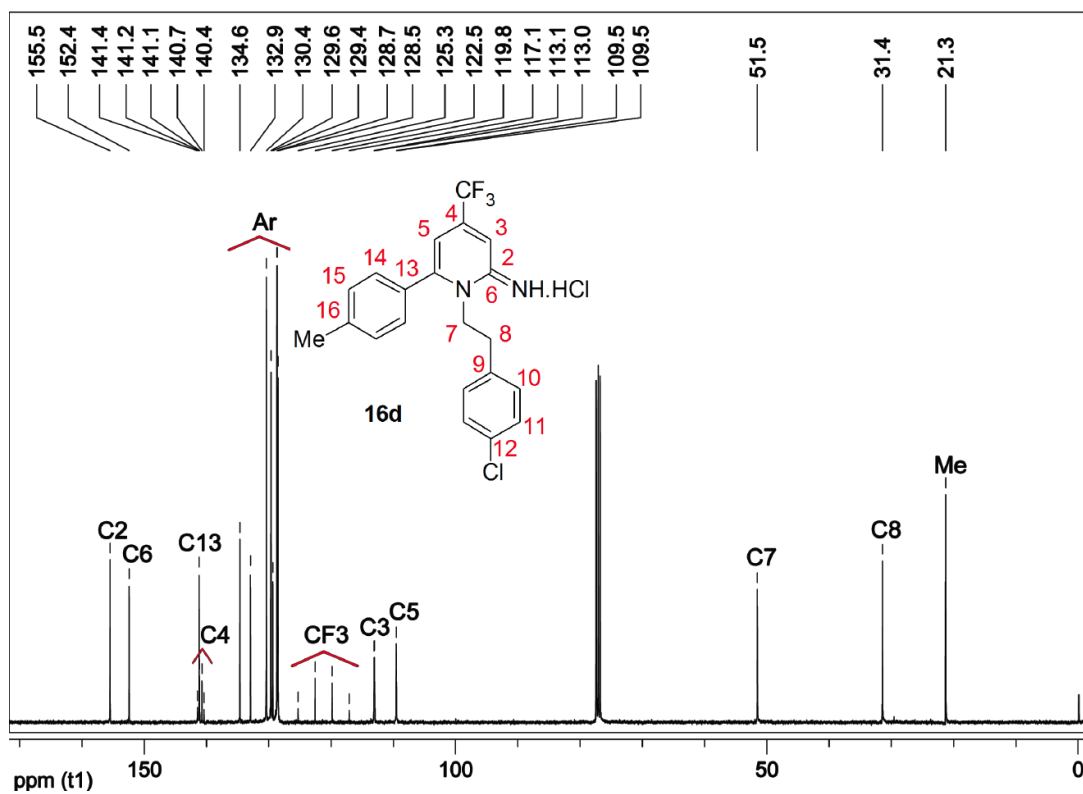


Figura 176: Espectro de RMN ¹³C do composto **16d** a 100 MHz em CDCl₃.

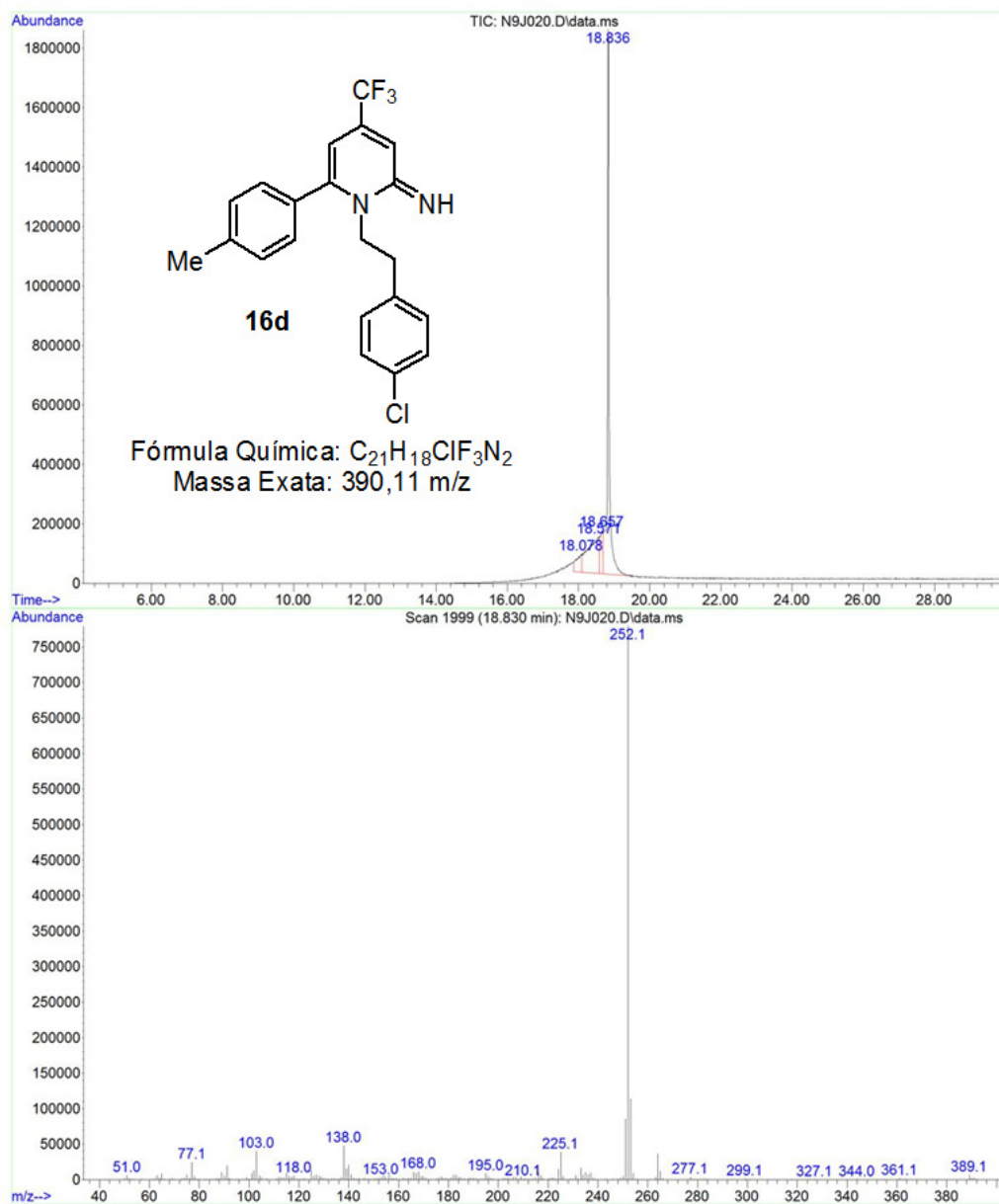


Figura 177: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16d**.

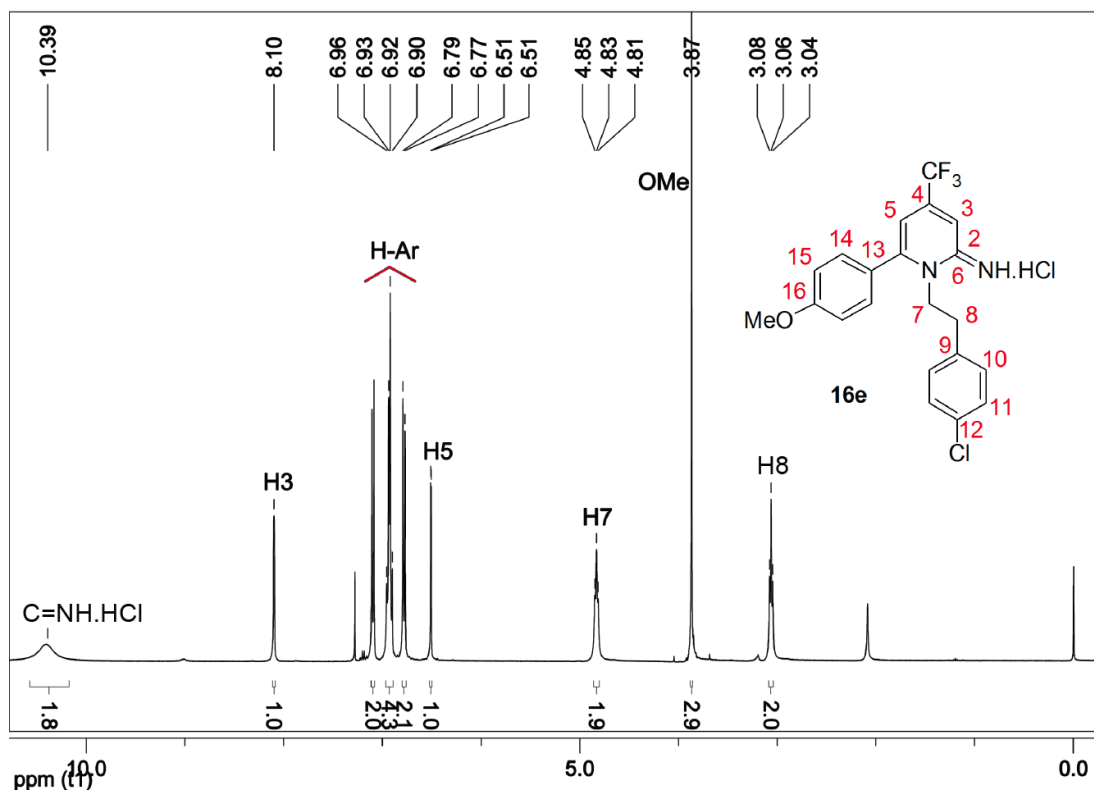


Figura 178: Espectro de RMN ^1H do composto **16e** a 400 MHz em CDCl_3 .

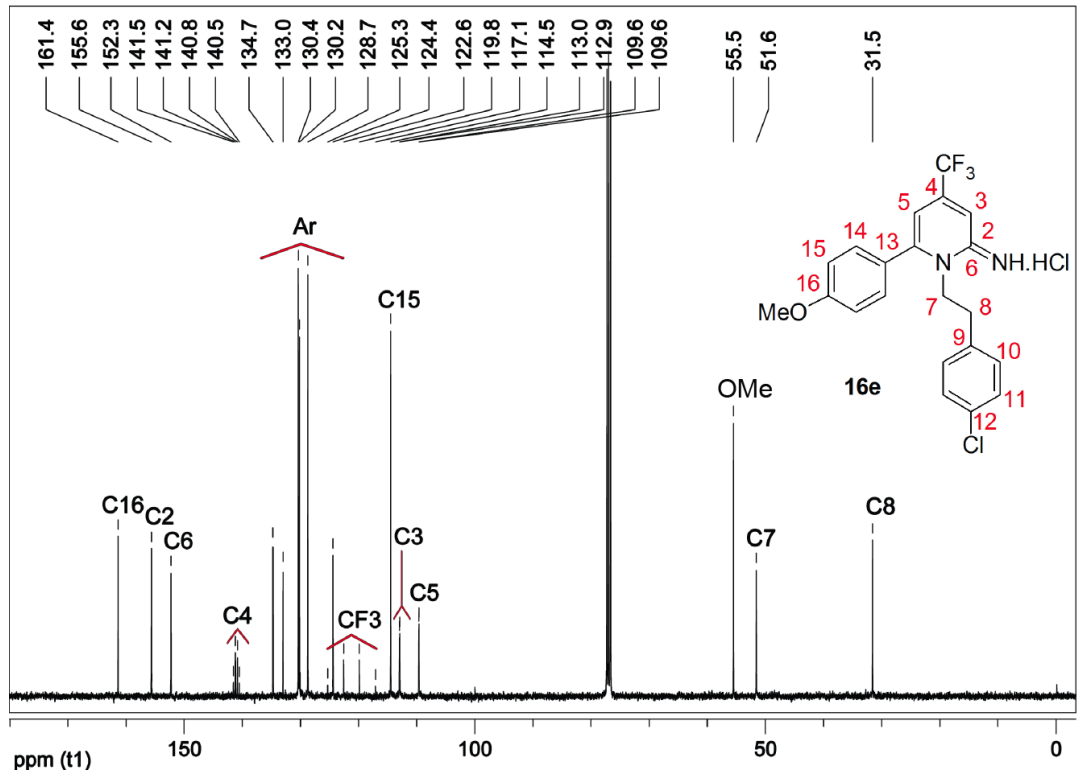


Figura 179: Espectro de RMN ^{13}C do composto **16e** a 100 MHz em CDCl_3 .

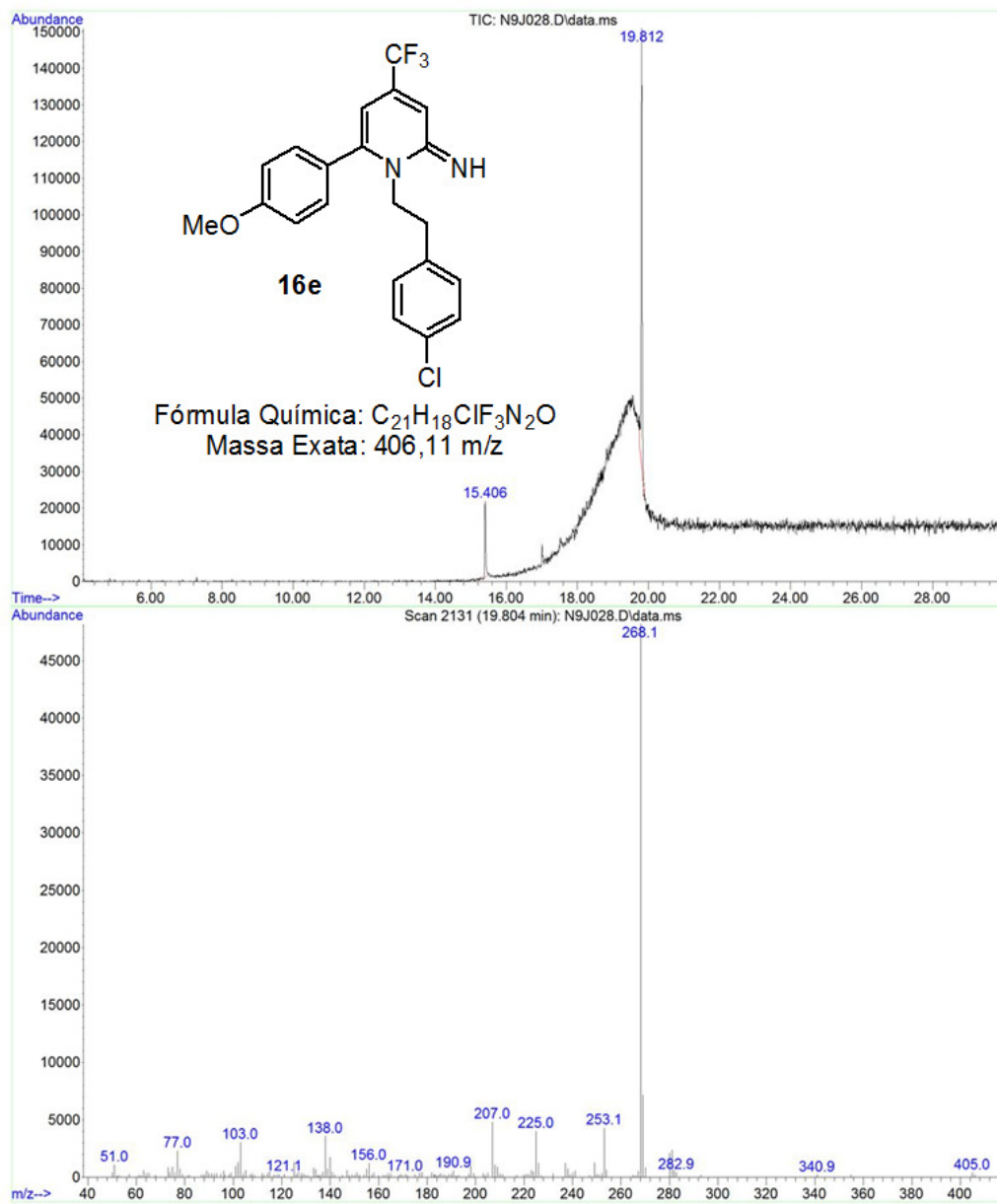


Figura 180: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **16e**.

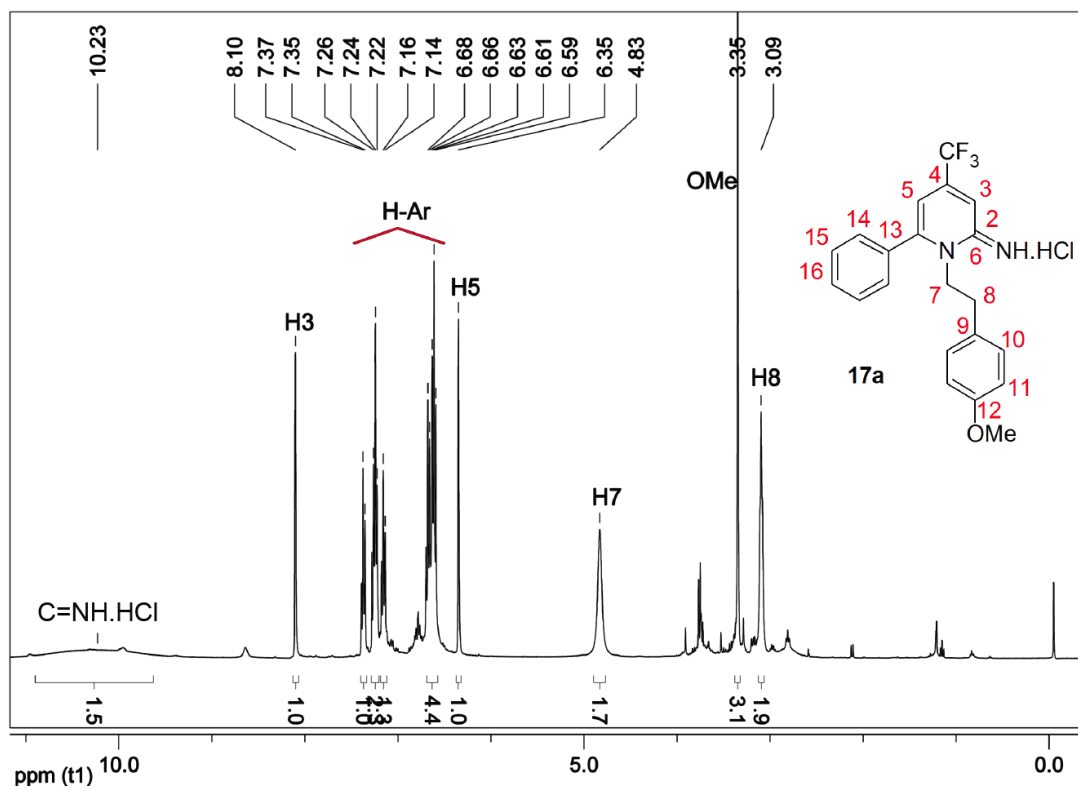


Figura 181: Espectro de RMN ^1H do composto **17a** a 400 MHz em CDCl_3 .

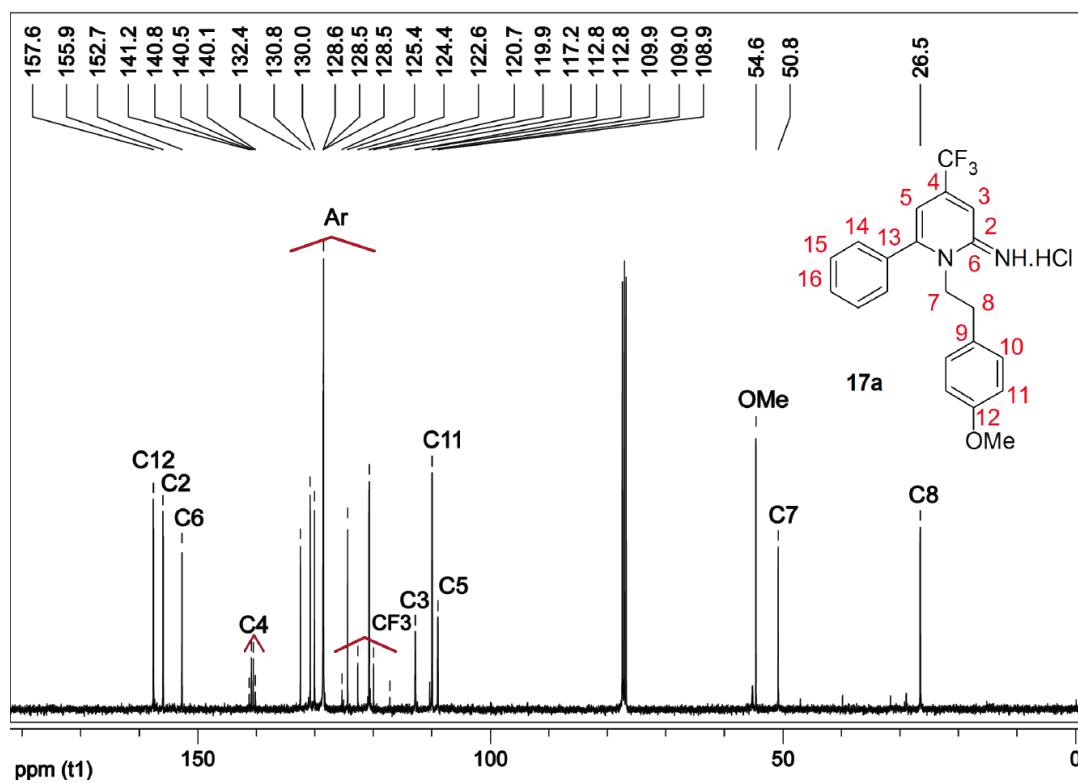


Figura 182: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17a** a 100 MHz em CDCl_3 .

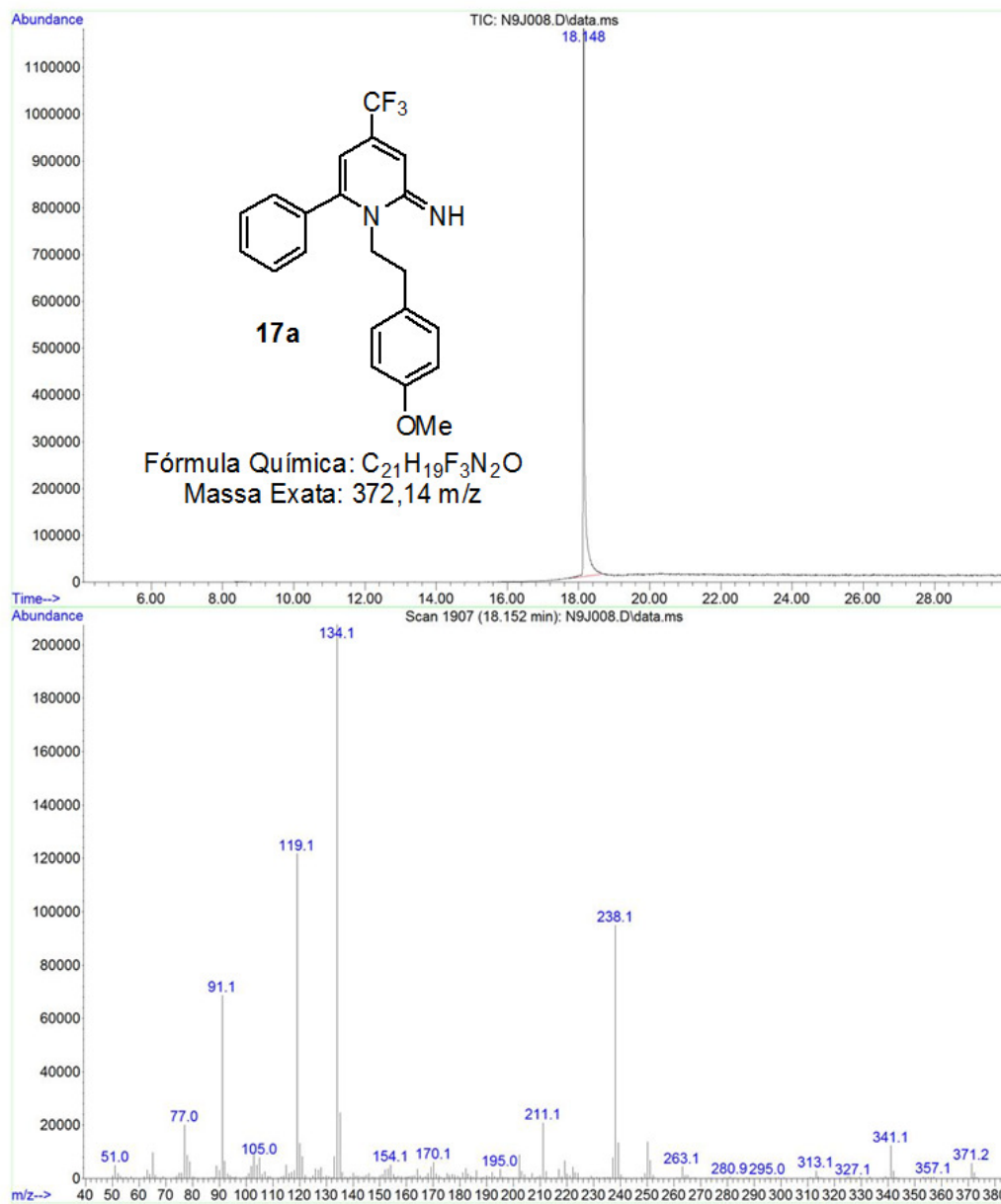


Figura 183: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17a**.

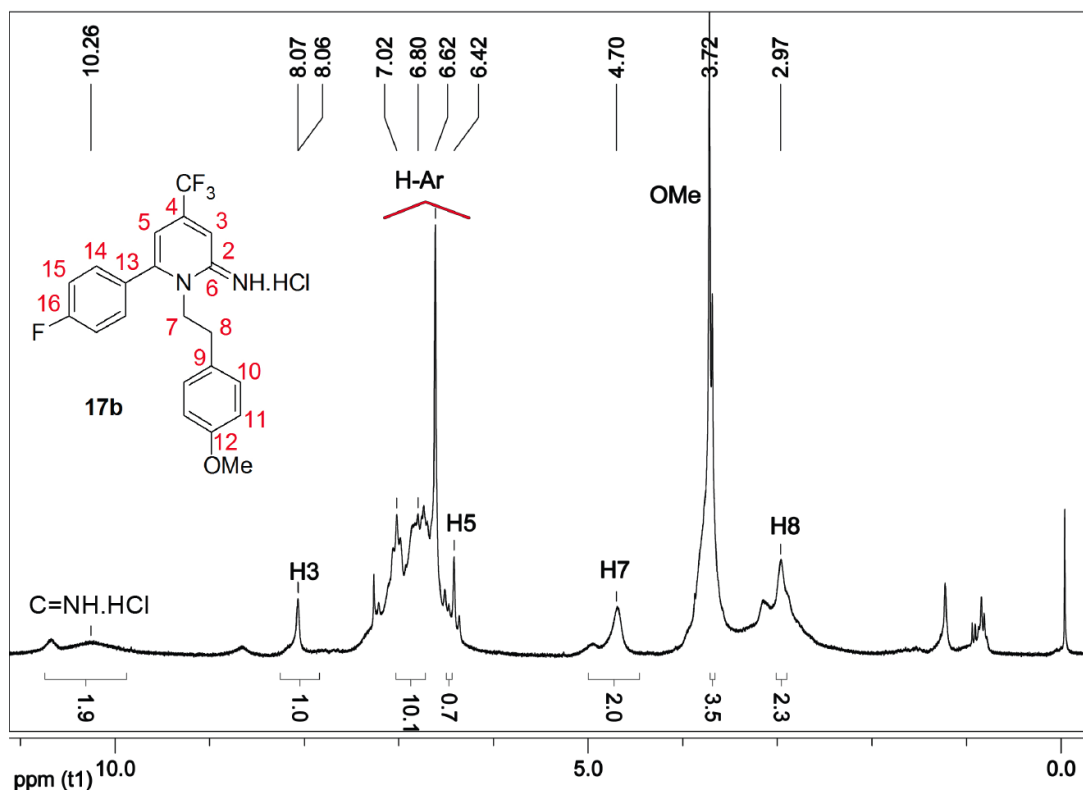


Figura 184: Espectro de RMN ¹H do composto **17b** a 200 MHz em CDCl₃.

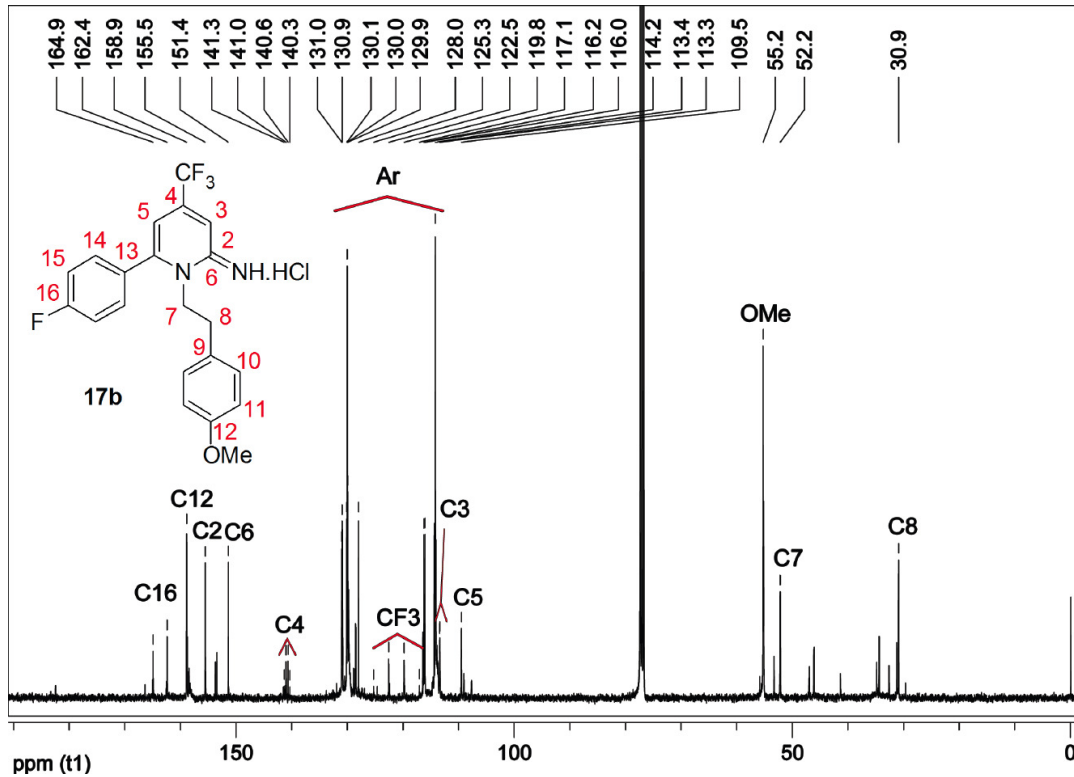


Figura 185: Espectro de RMN ¹³C do composto **17b** a 100 MHz em CDCl₃.

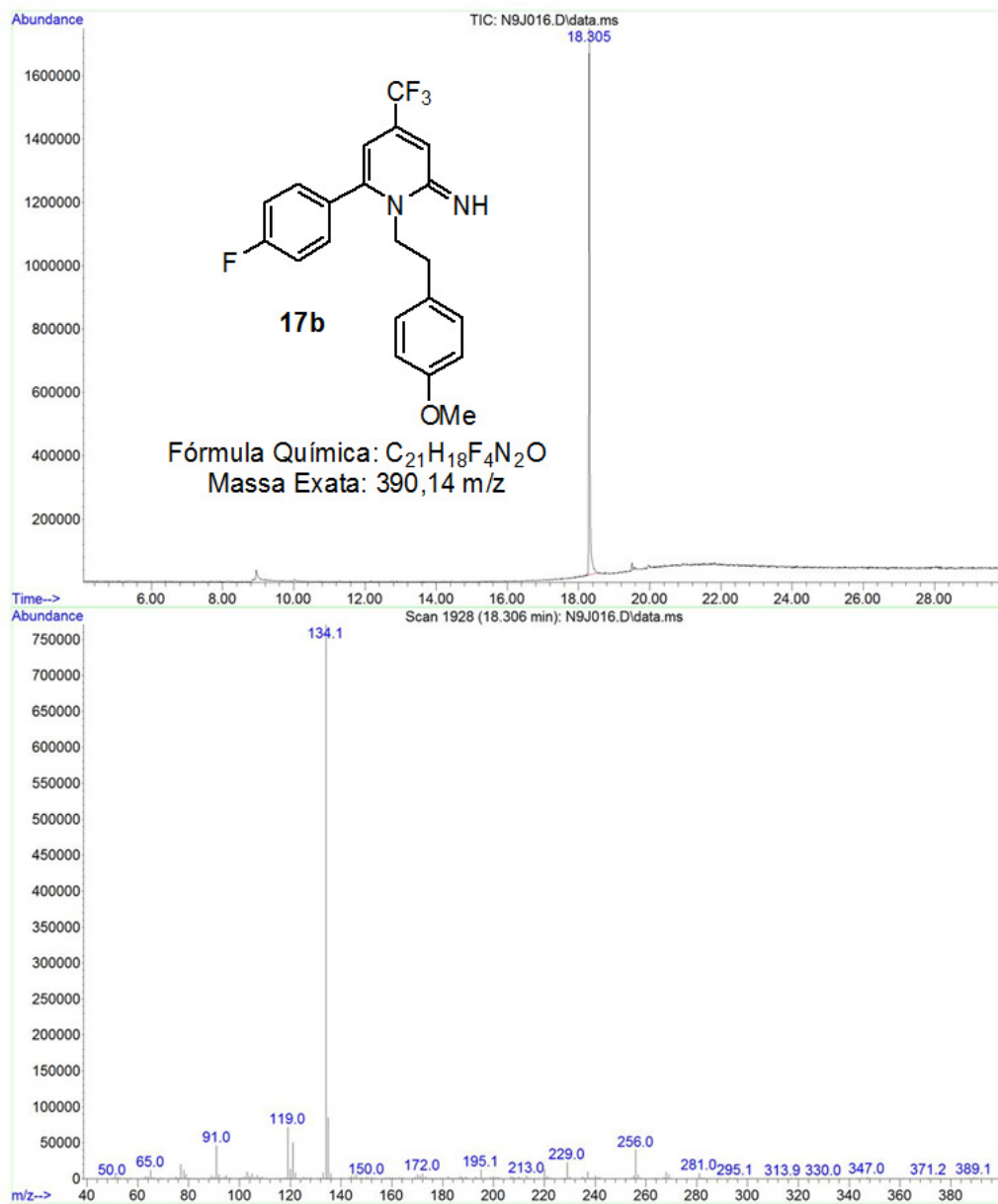


Figura 186: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17b**.

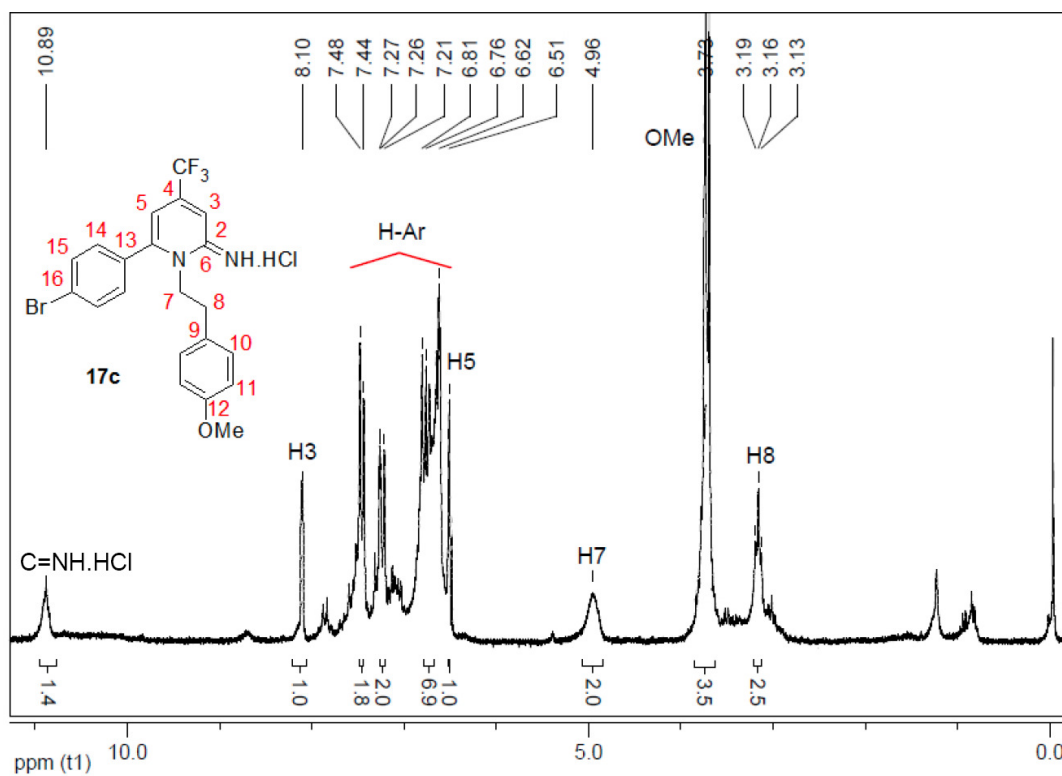


Figura 187: Espectro de RMN ^1H do composto **17c** a 200 MHz em CDCl_3 .

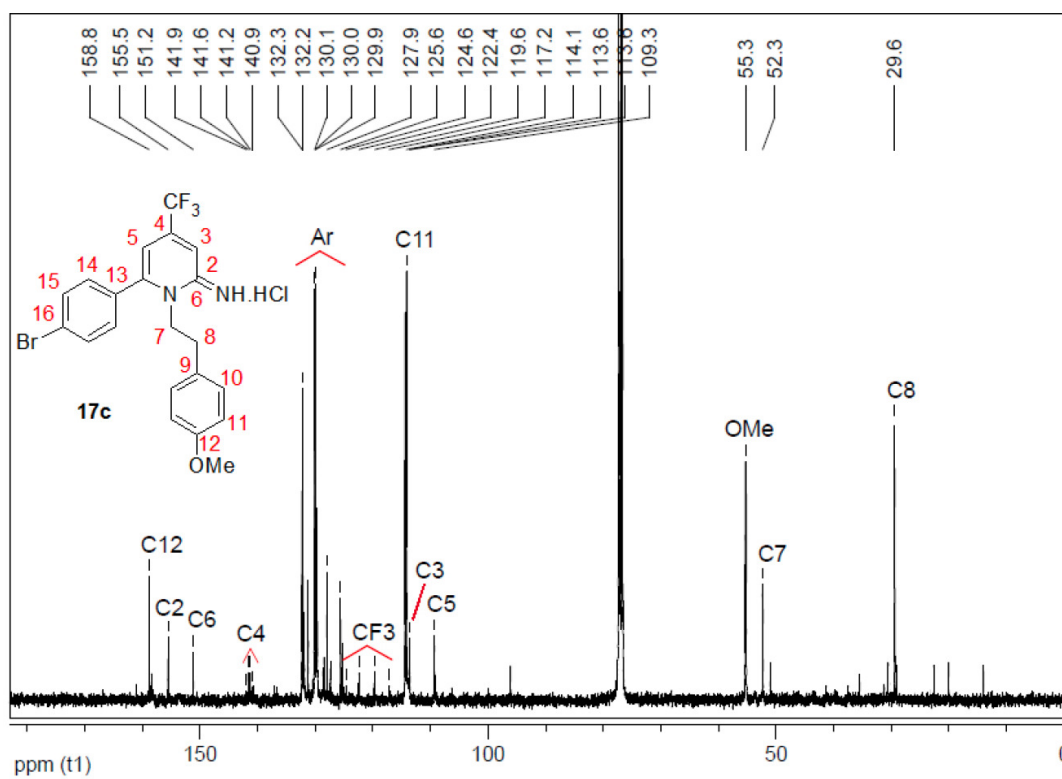


Figura 188: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17c** a 100 MHz em CDCl_3 .

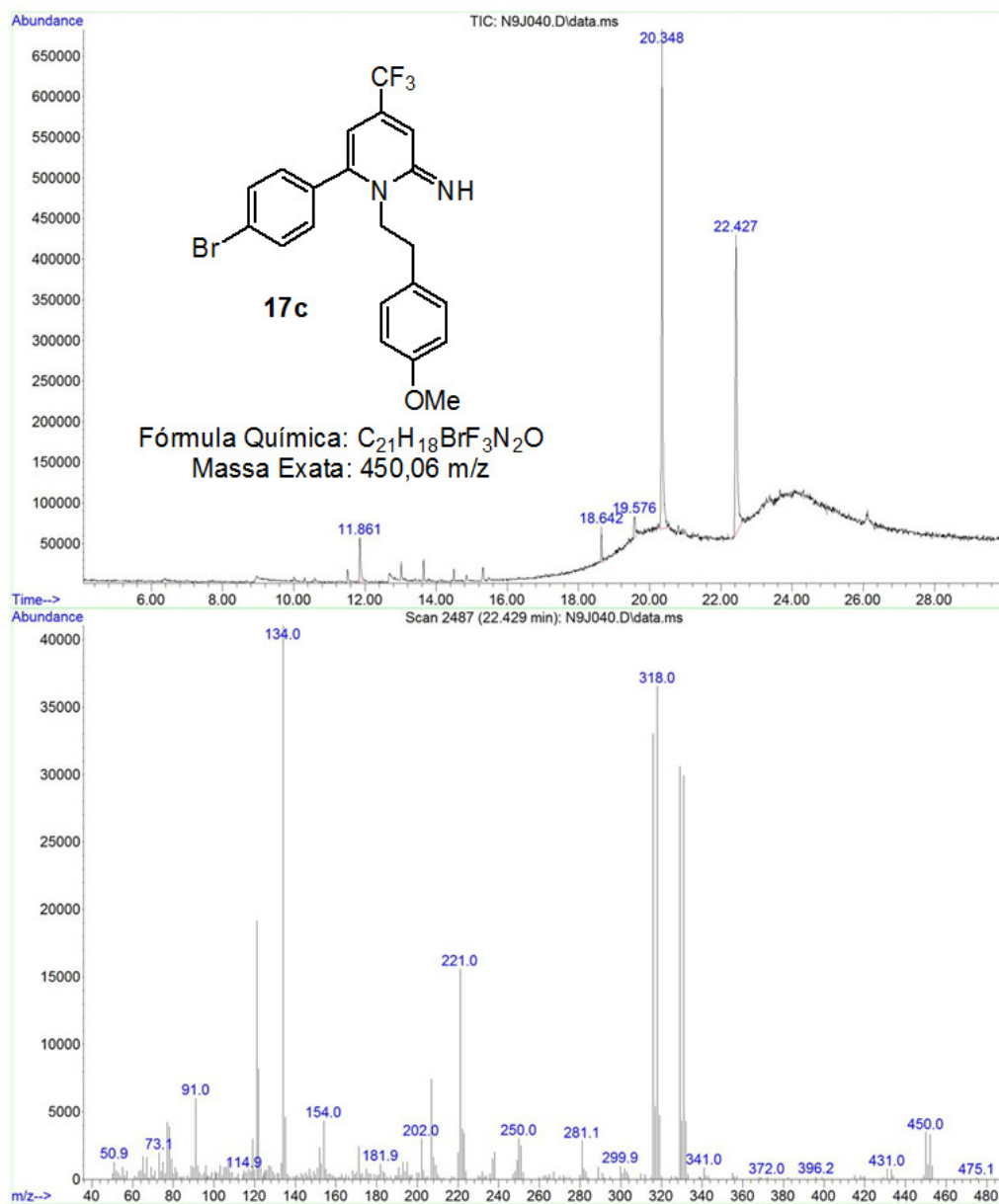


Figura 189: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17c**.

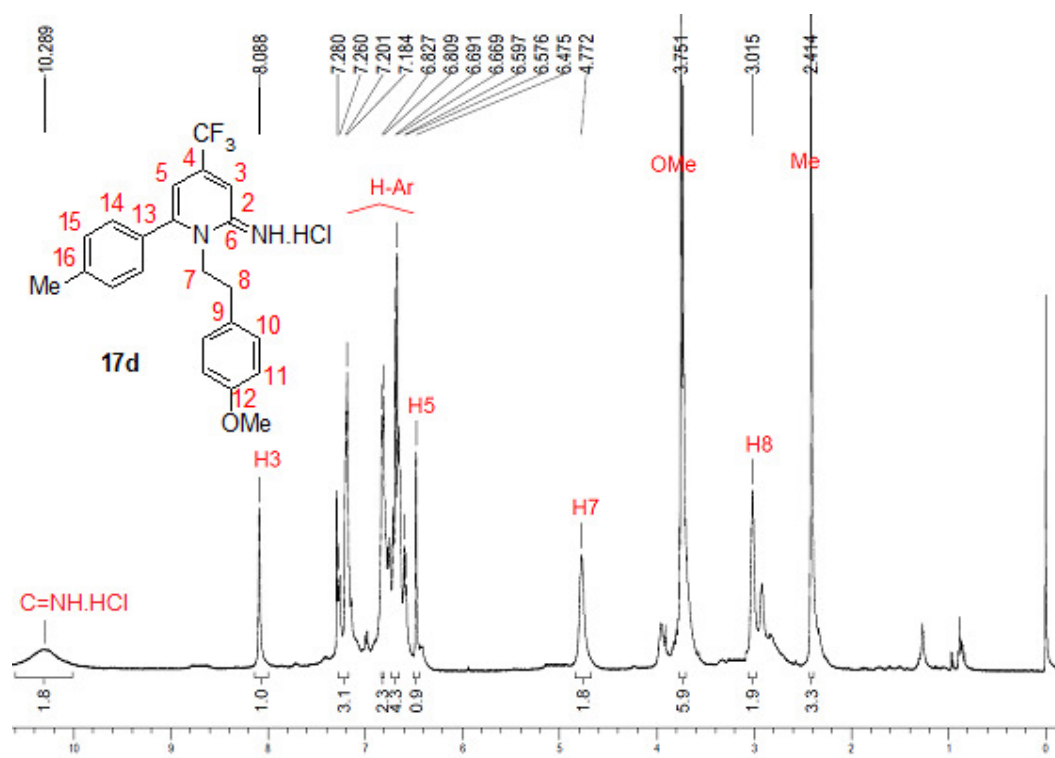


Figura 190: Espectro de RMN ^1H do composto **17d** a 400 MHz em CDCl_3 .

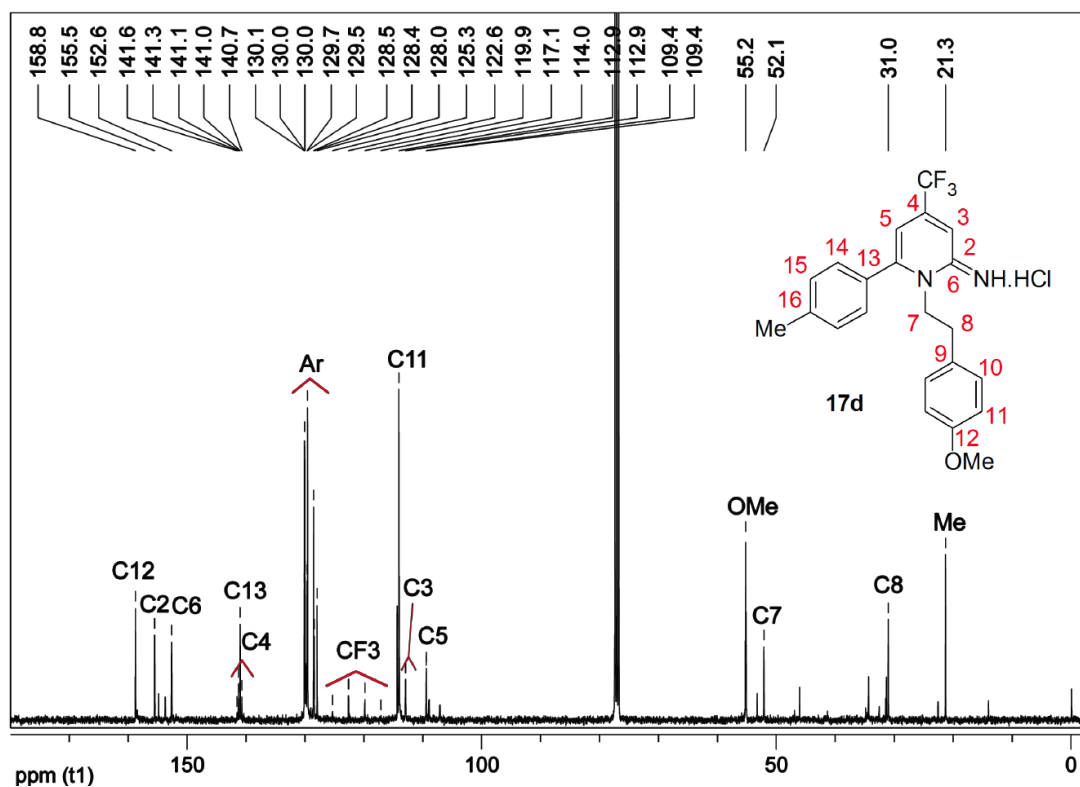


Figura 191: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17d** a 100 MHz em CDCl_3 .

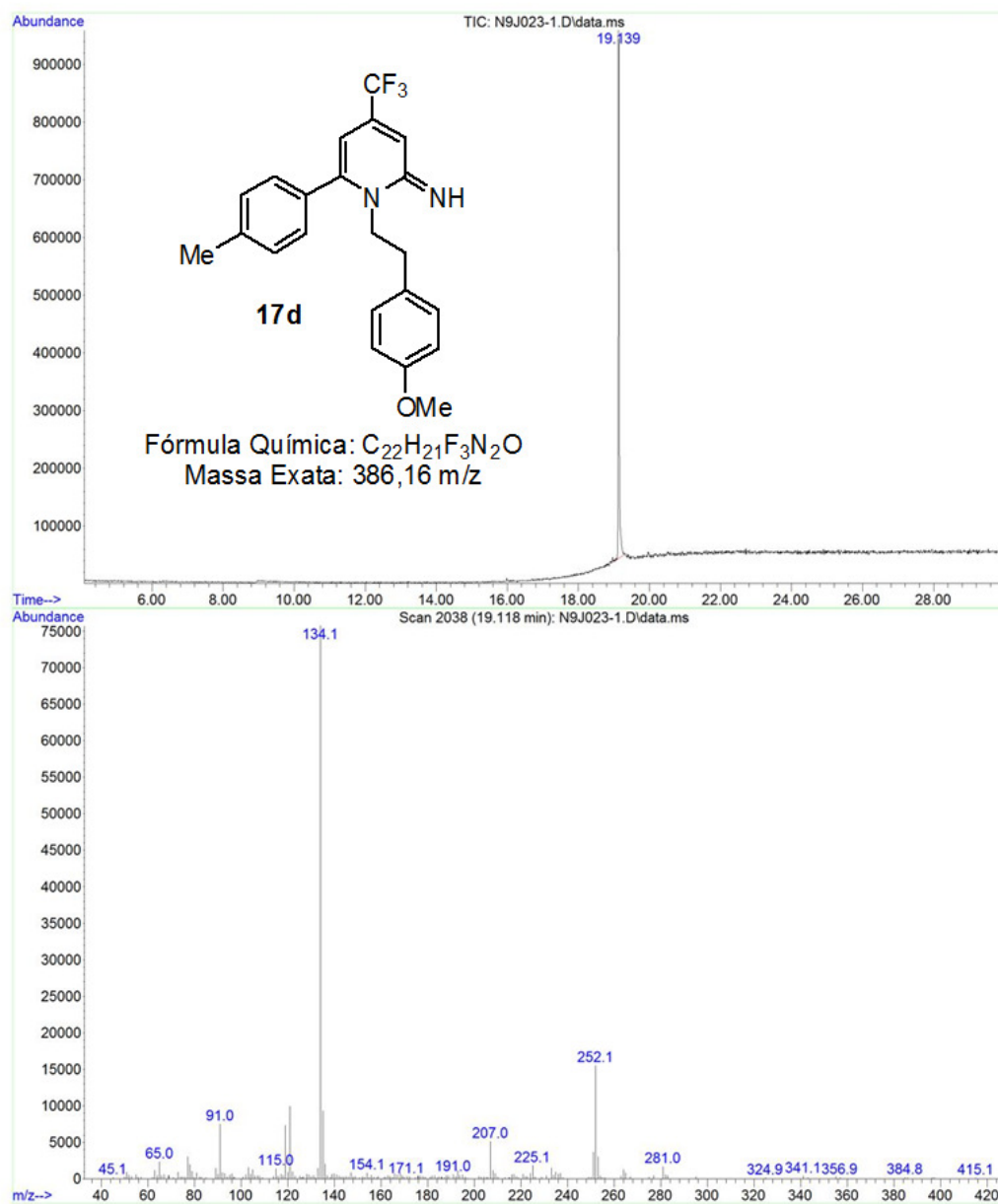


Figura 192: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 17d.

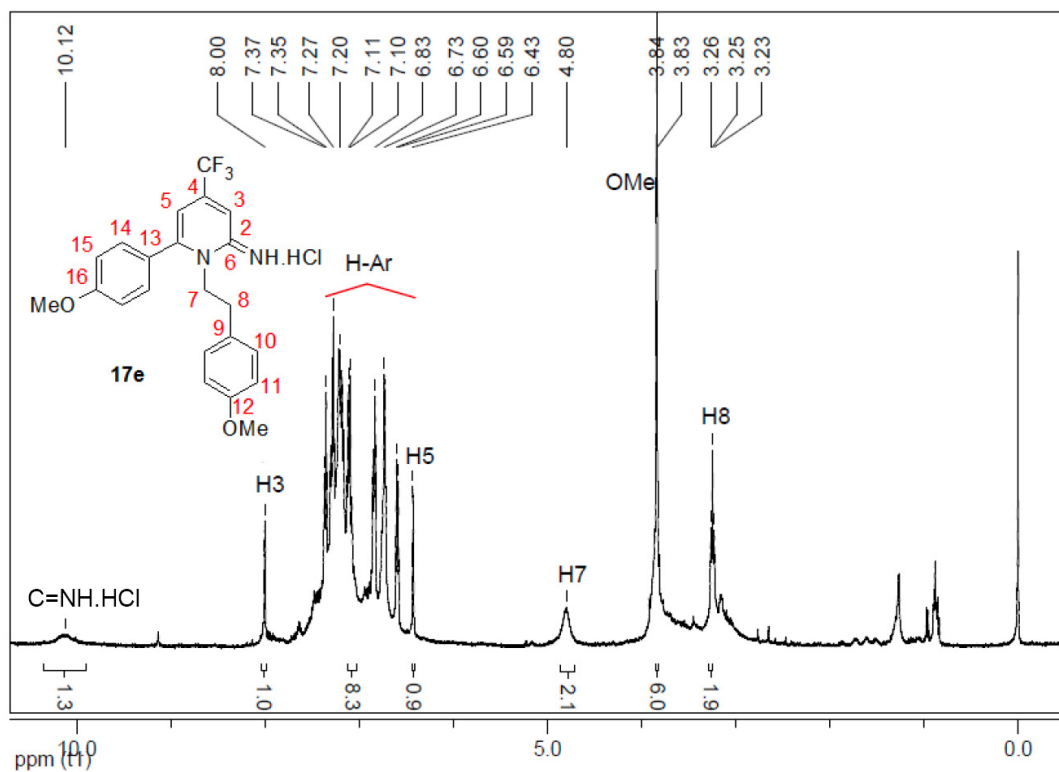


Figura 193: Espectro de RMN ¹H do composto **17e** a 400 MHz em CDCl₃.

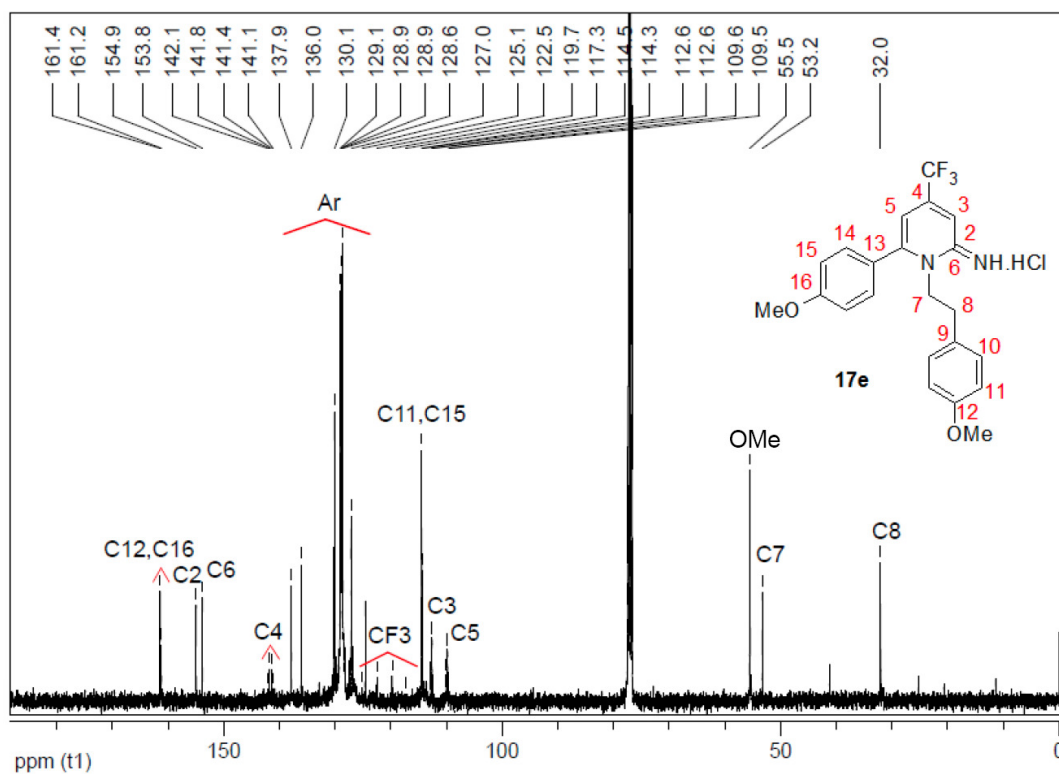


Figura 194: Espectro de RMN ¹³C do composto **17e** a 100 MHz em CDCl₃.

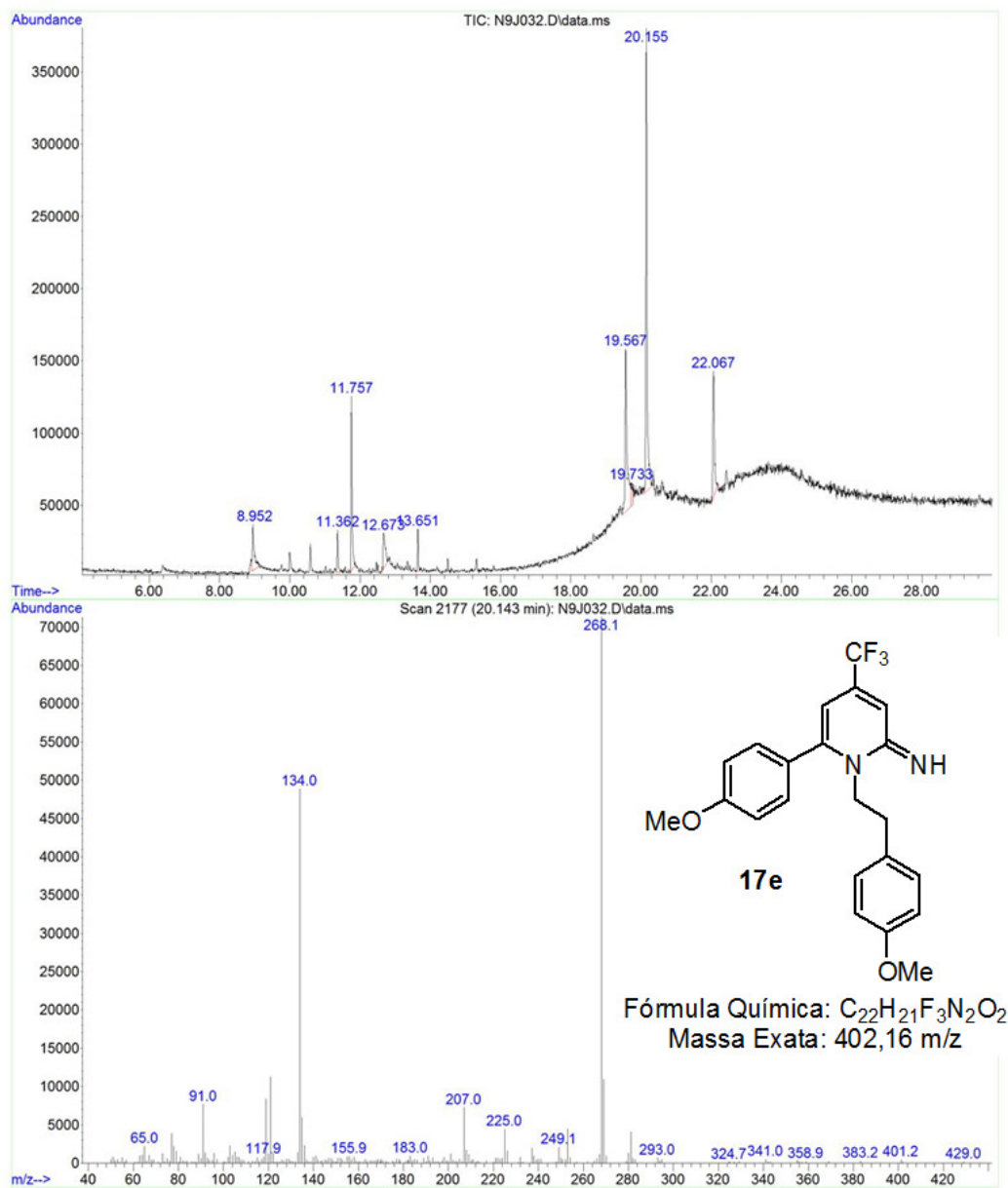


Figura 195: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **17e**.

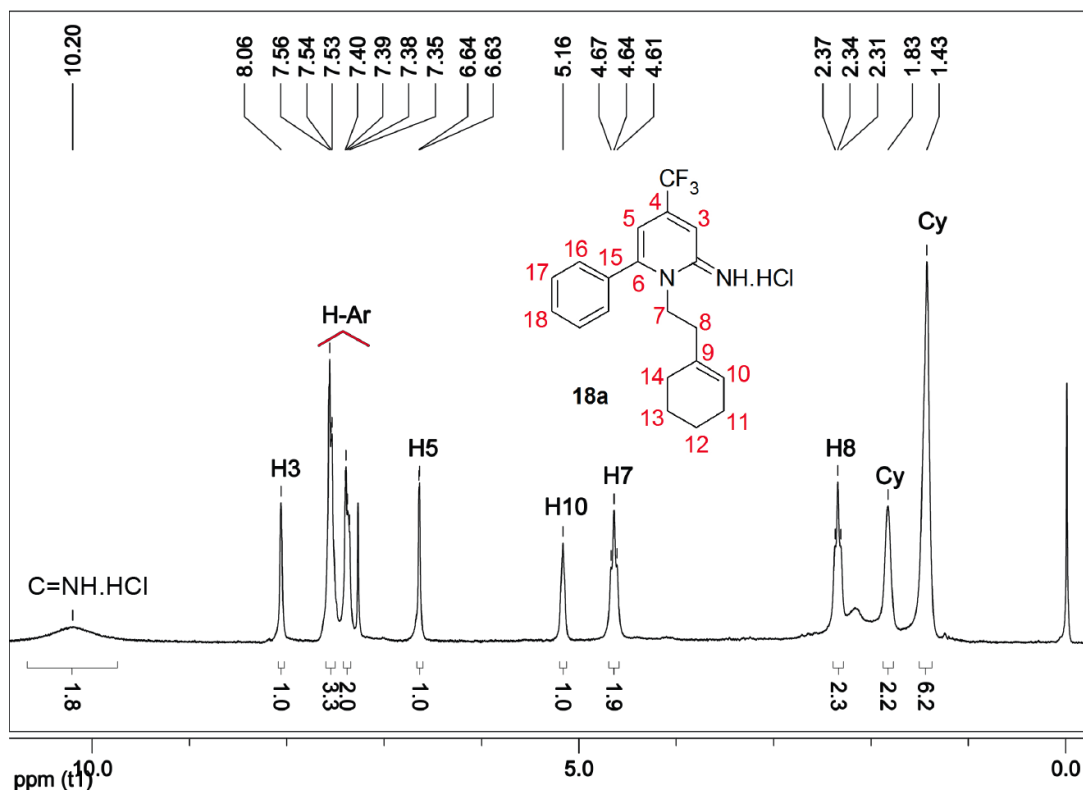


Figura 196: Espectro de RMN ¹H do composto **18a** a 200 MHz em CDCl₃.

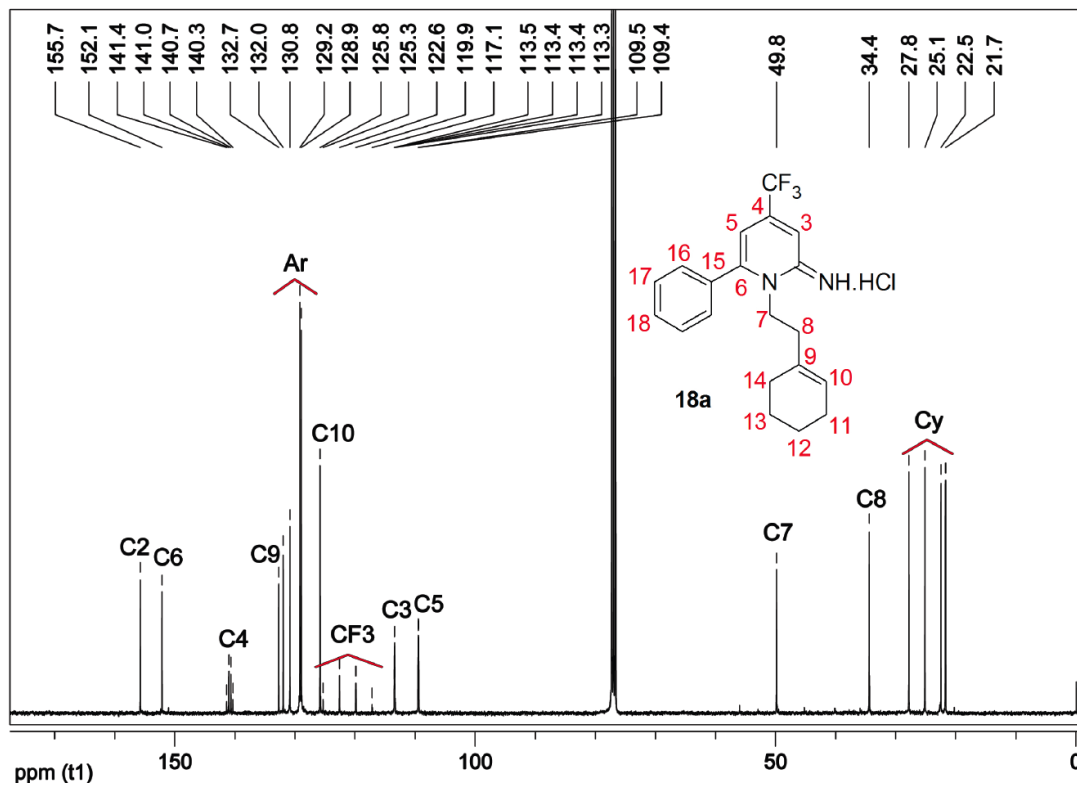


Figura 197: Espectro de RMN ¹³C do composto **18a** a 100 MHz em CDCl₃.

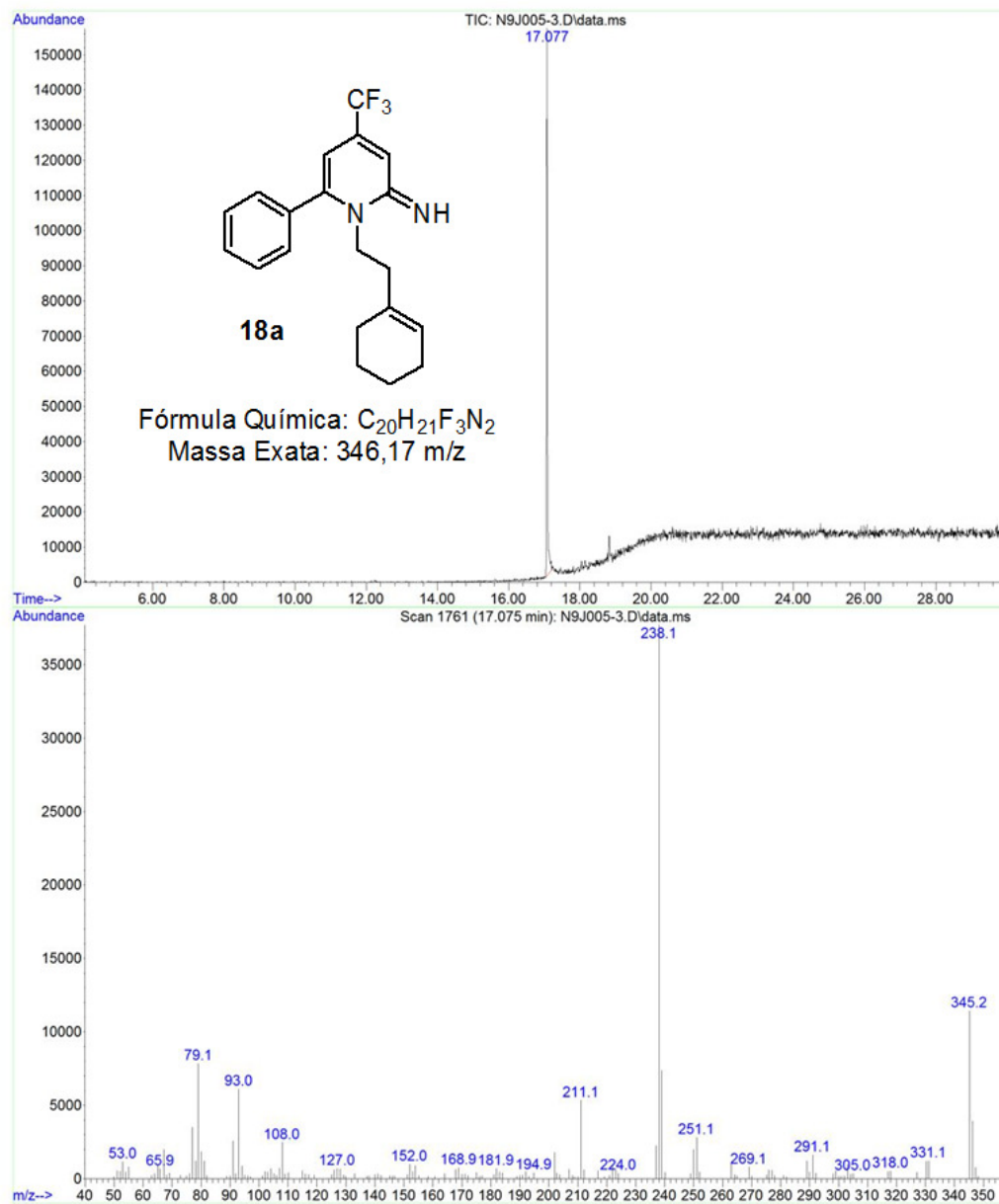


Figura 198: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **18a**.

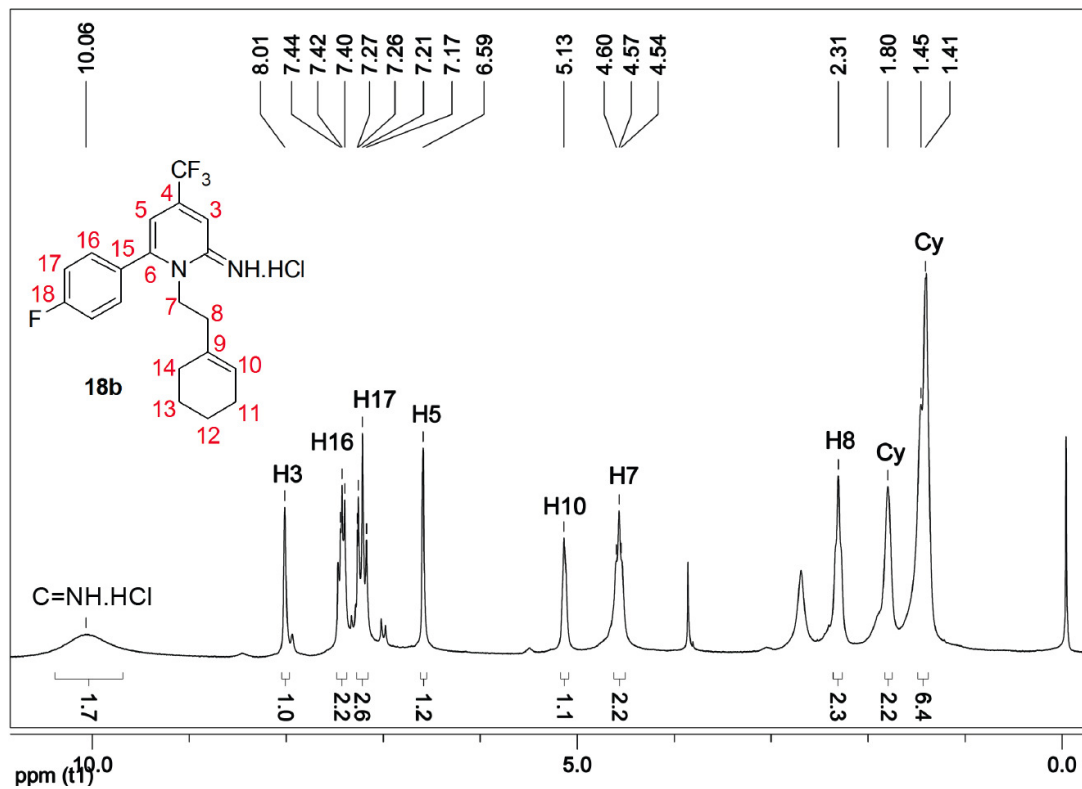


Figura 199: Espectro de RMN ^1H do composto **18b** a 200 MHz em CDCl_3 .

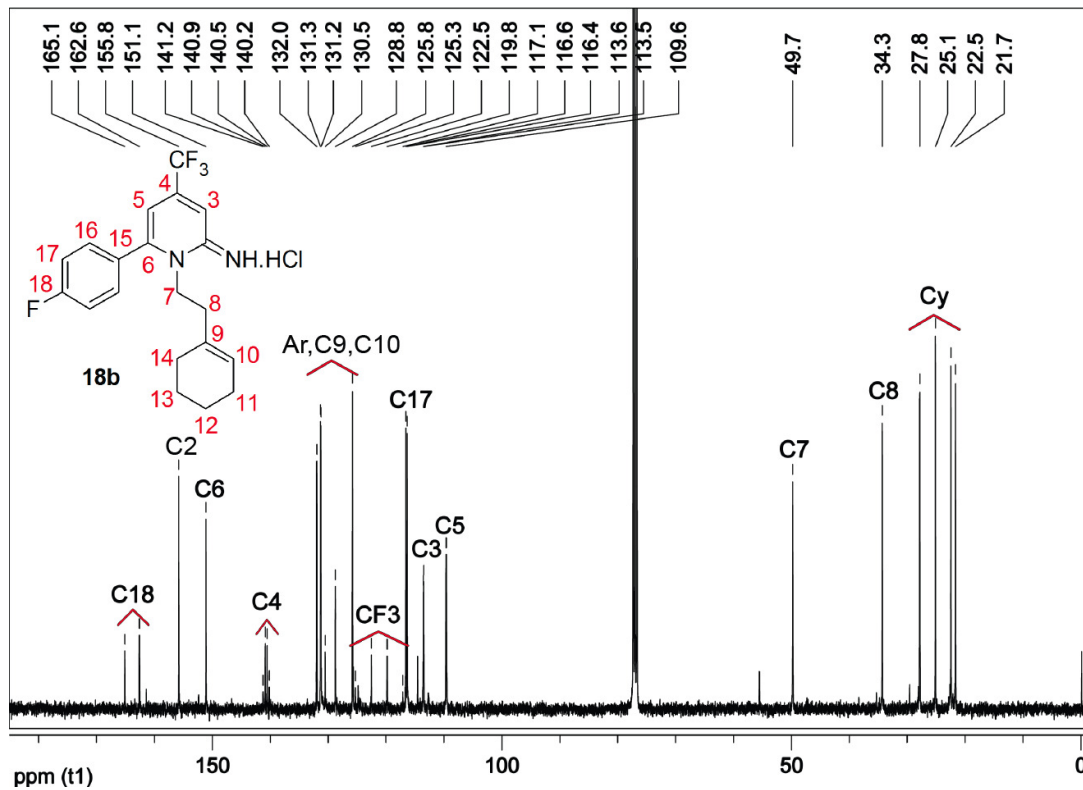


Figura 200: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18b** a 100 MHz em CDCl_3 .

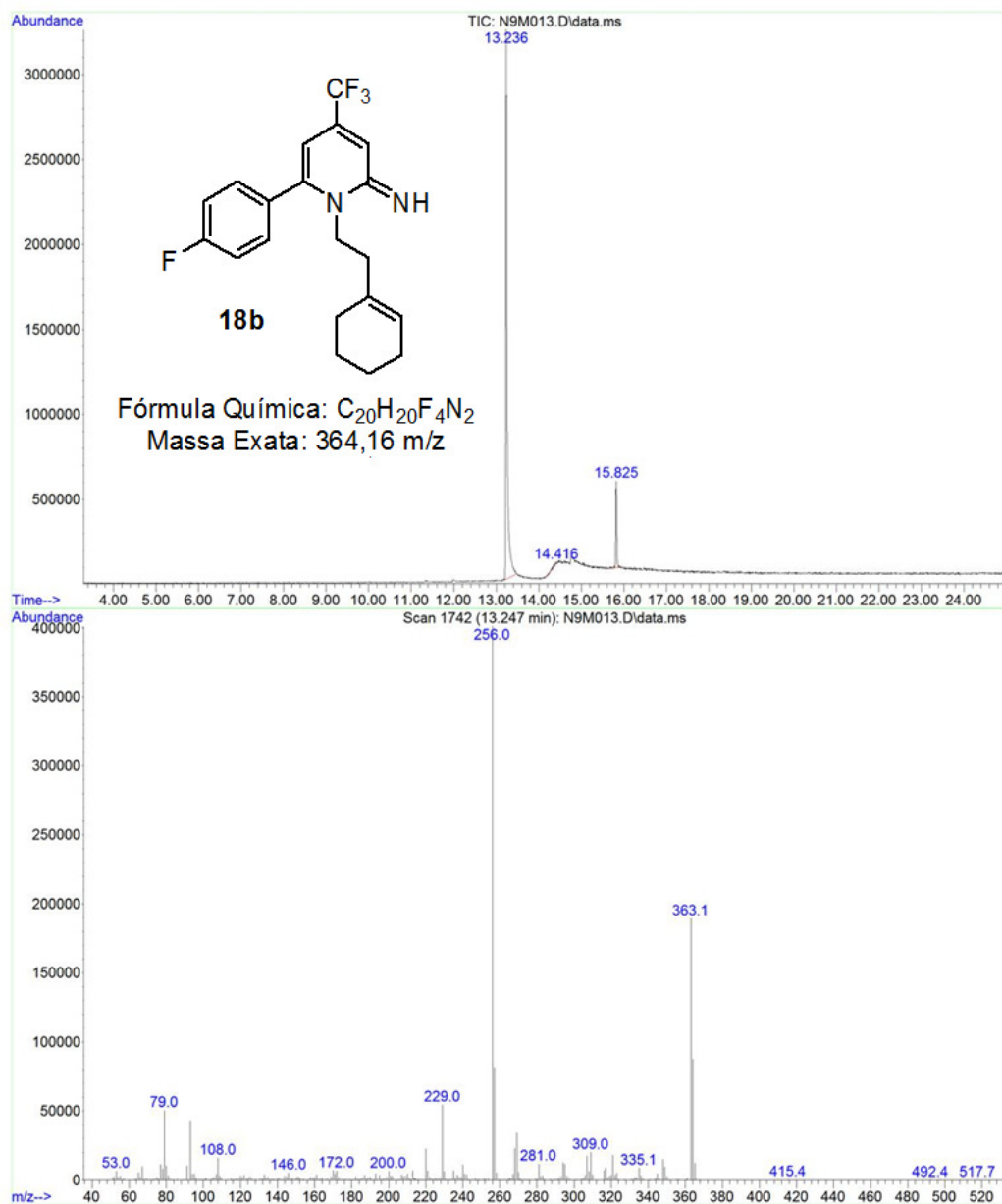


Figura 201: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **18b**.

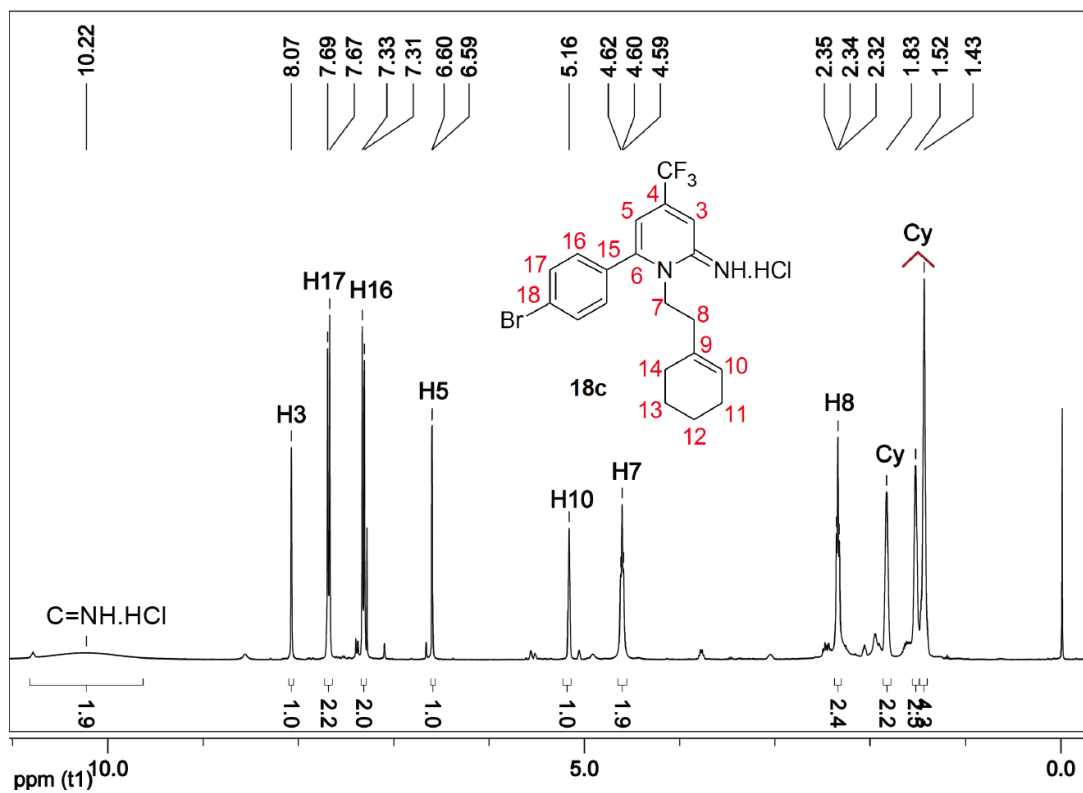


Figura 202: Espectro de RMN ^1H do composto **18c** a 400 MHz em CDCl_3 .

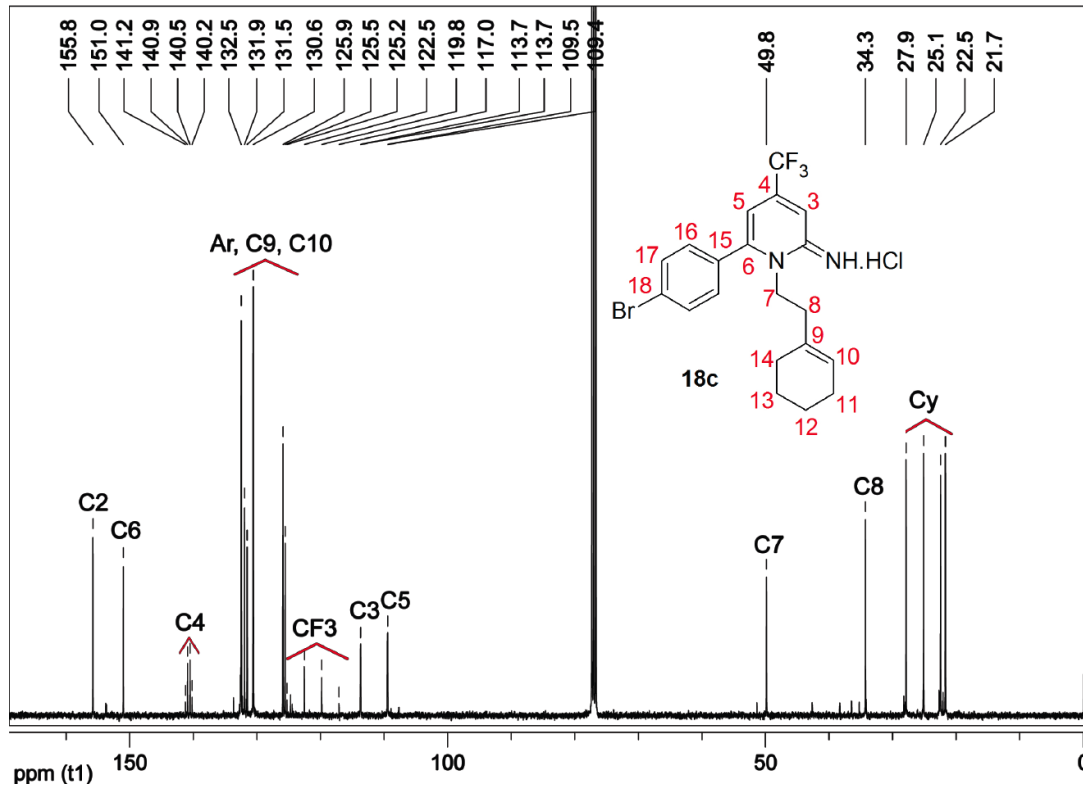


Figura 203: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18c** a 100 MHz em CDCl_3 .

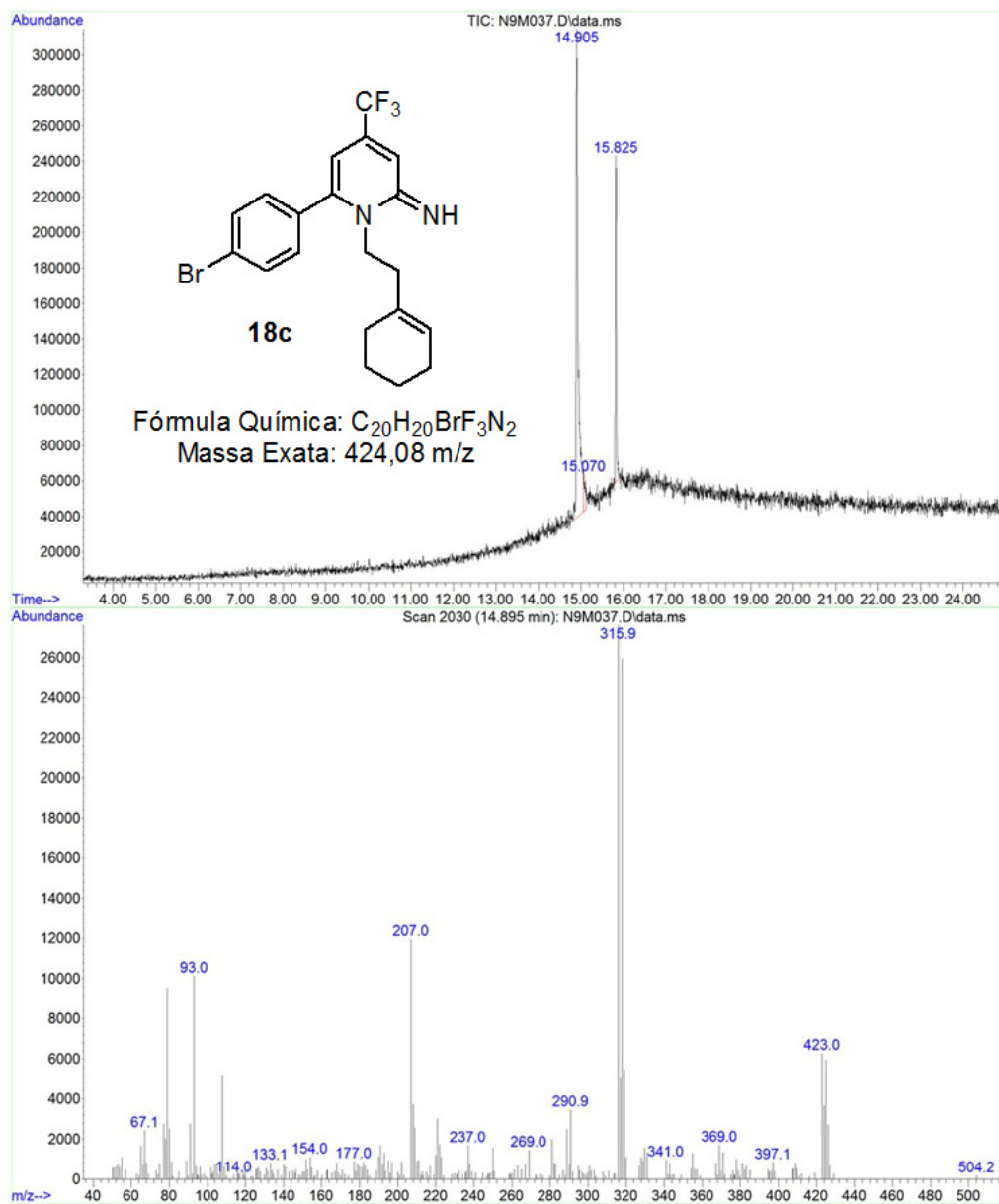


Figura 204: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **18c**.

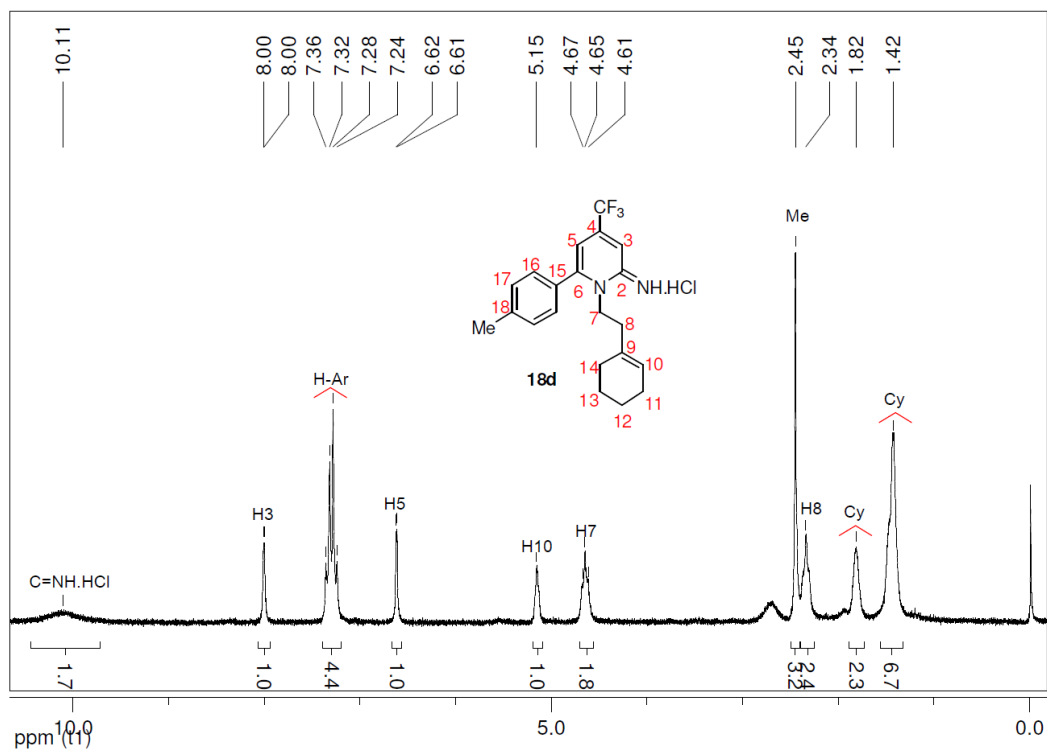


Figura 205: Espectro de RMN ^1H do composto **18d** a 200 MHz em CDCl_3 .

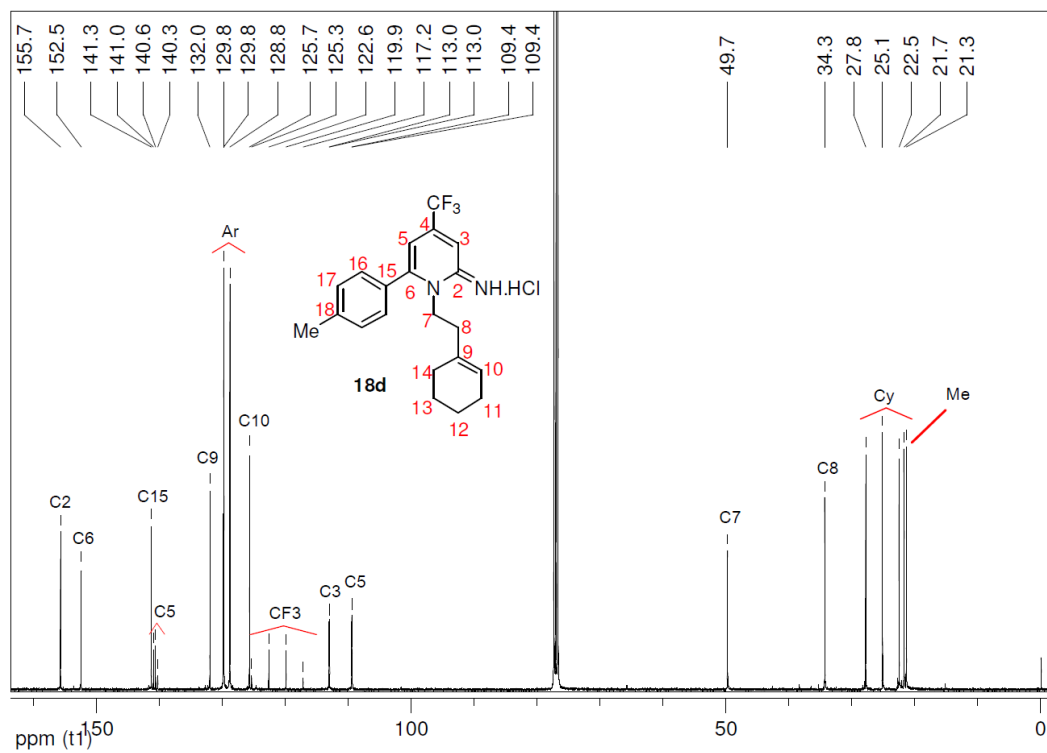


Figura 206: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18d** a 400 MHz em CDCl_3 .

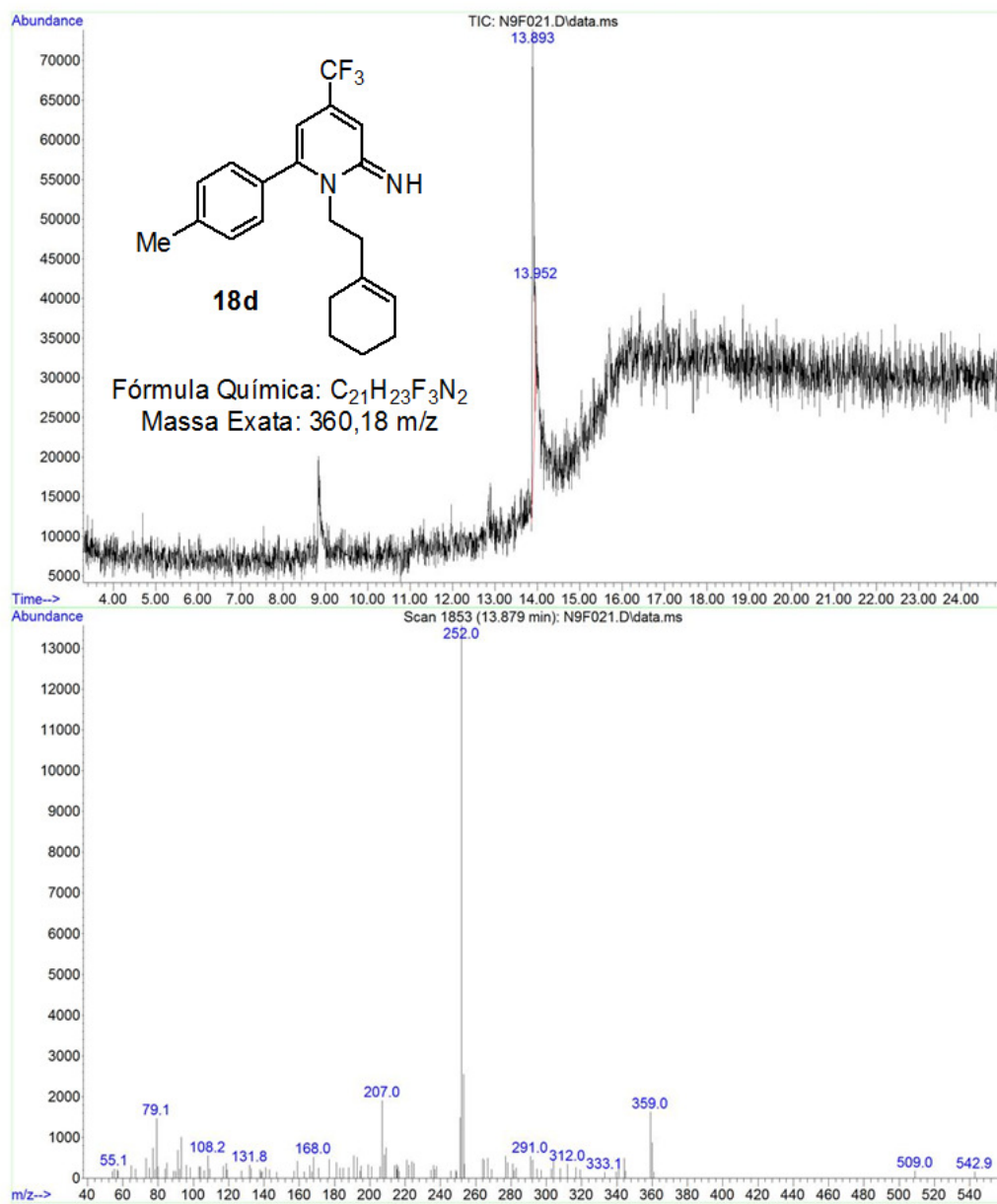


Figura 207: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **18d**.

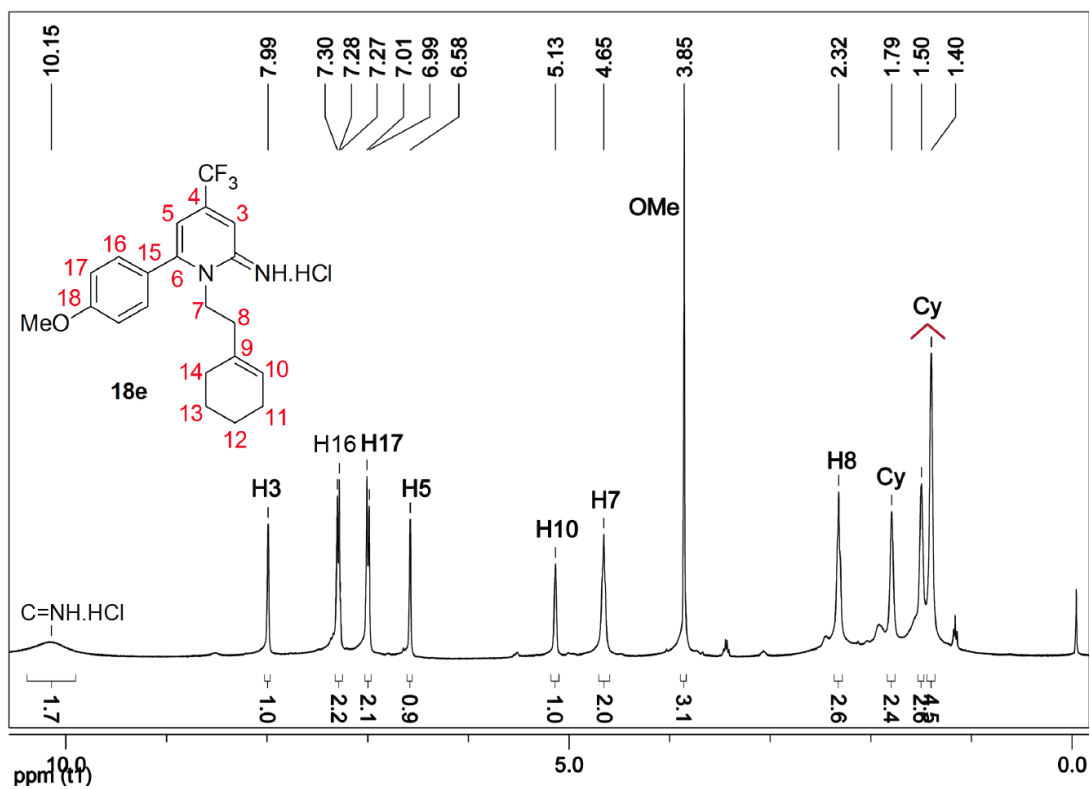


Figura 208: Espectro de RMN ¹H do composto **18e** a 400 MHz em CDCl₃.

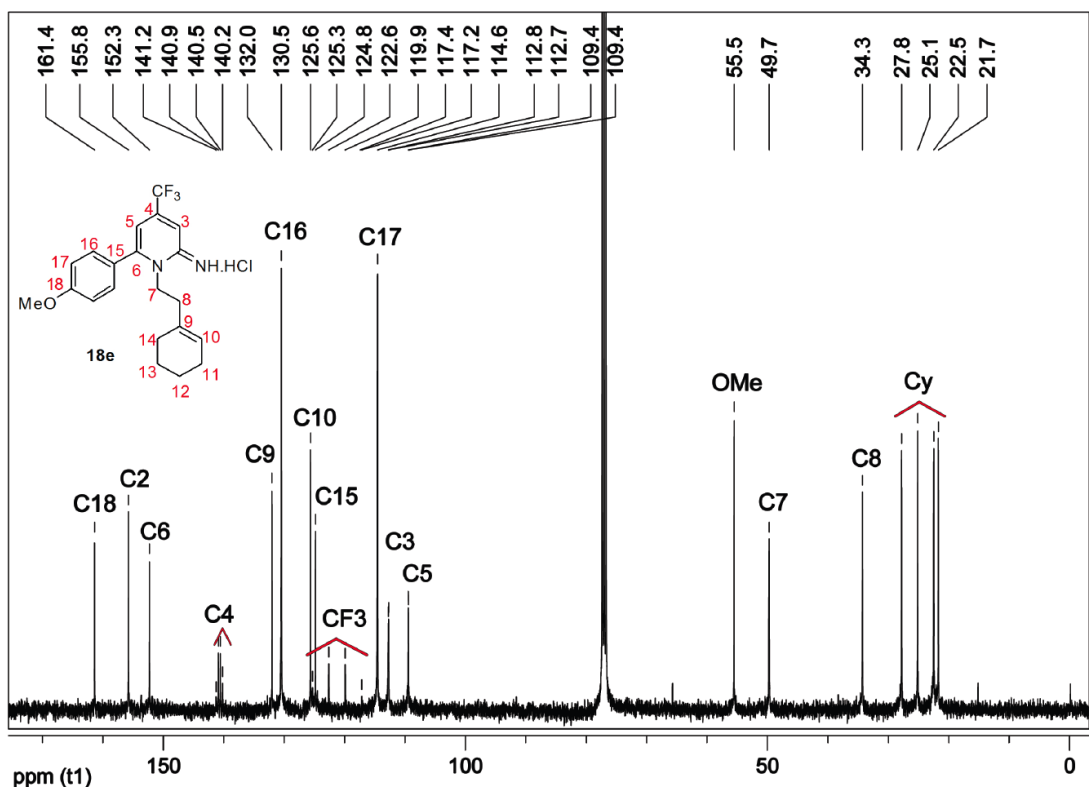


Figura 209: Espectro de RMN ¹³C do composto **18e** a 100 MHz em CDCl₃.

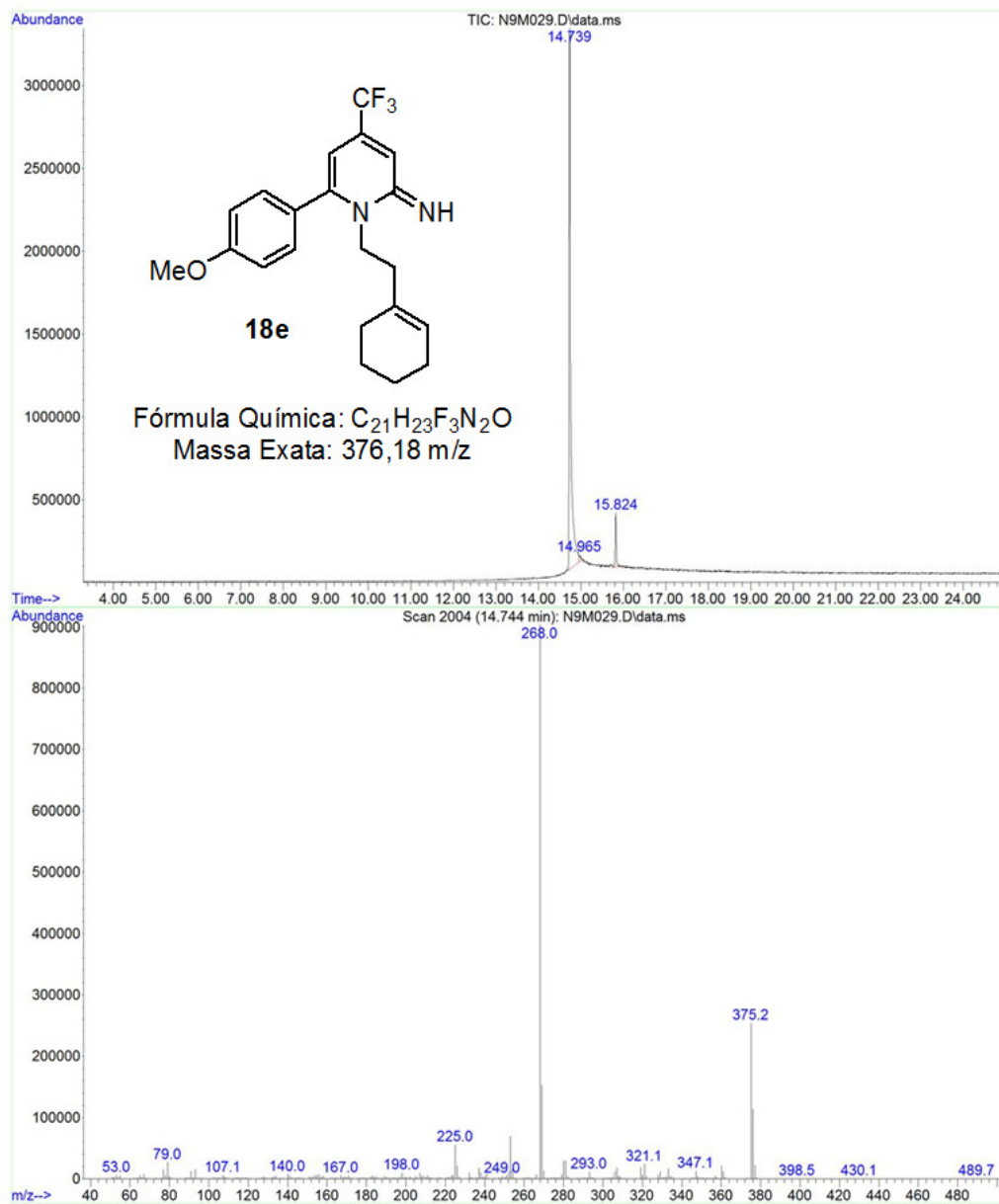


Figura 210: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **18e**.

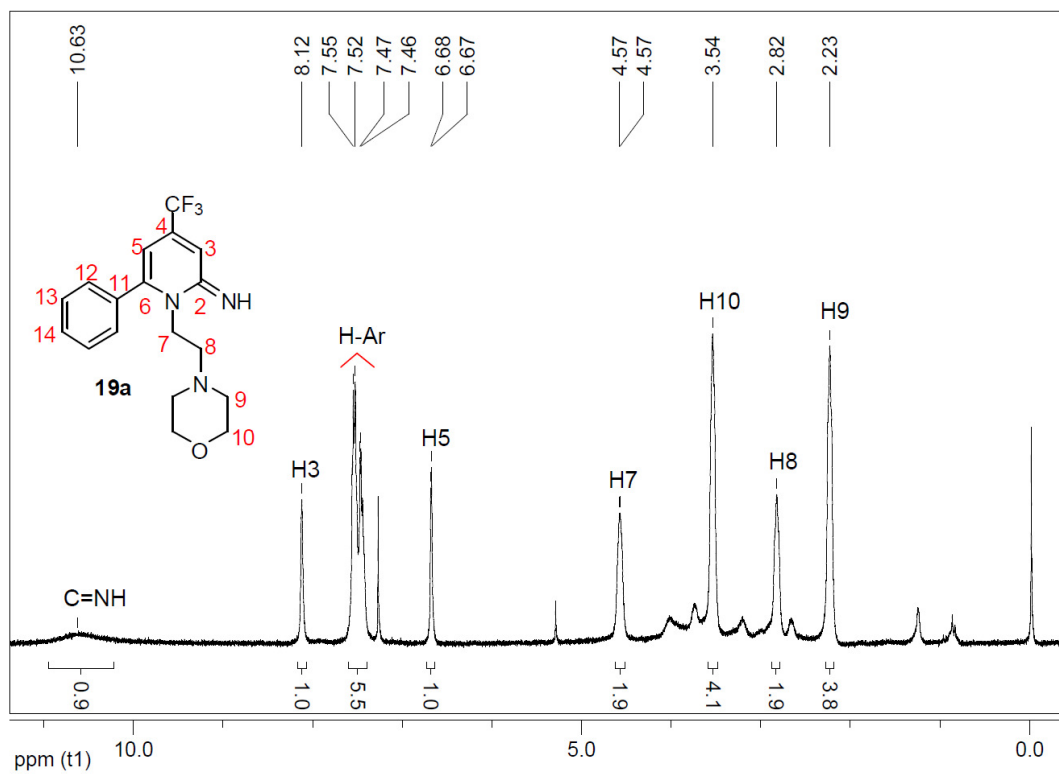


Figura 211: Espectro de RMN ^1H do composto **19a** a 200 MHz em CDCl_3 .

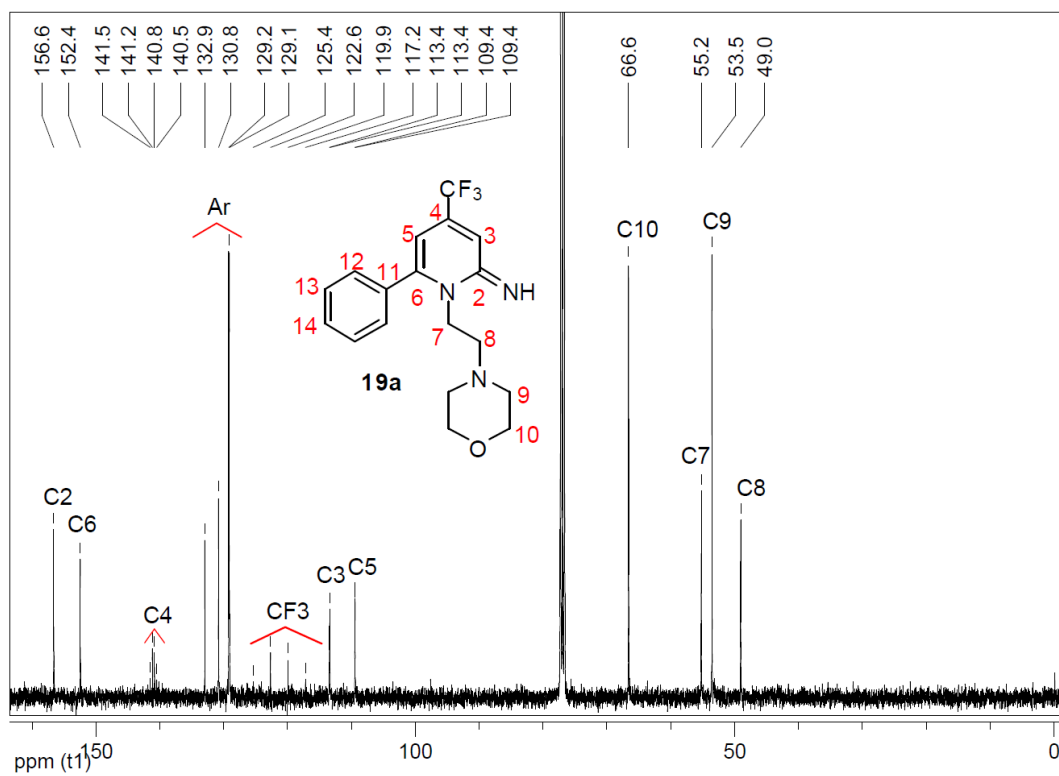


Figura 212: Espectro de RMN ^{13}C do composto **19a** a 100 MHz em CDCl_3 .

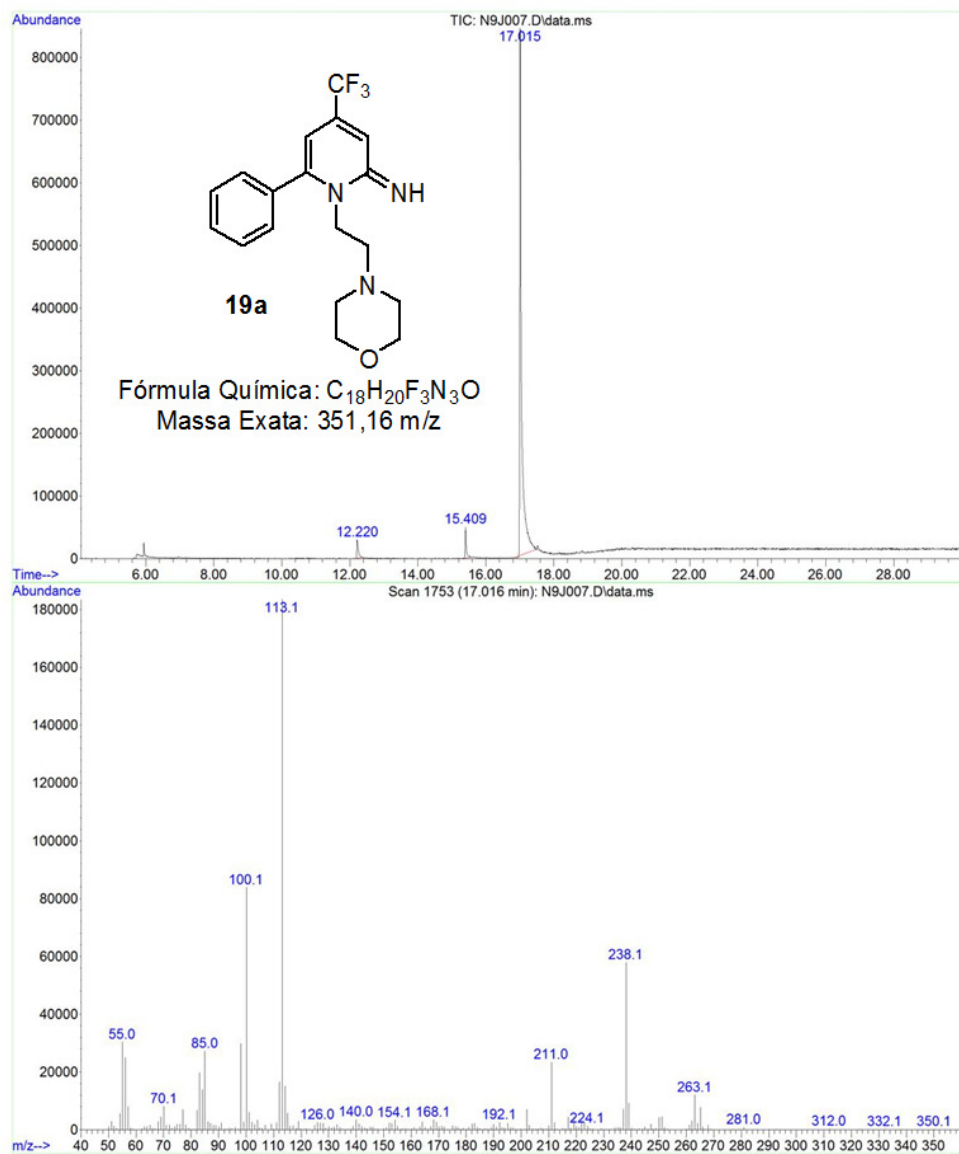


Figura 213: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **19a**.

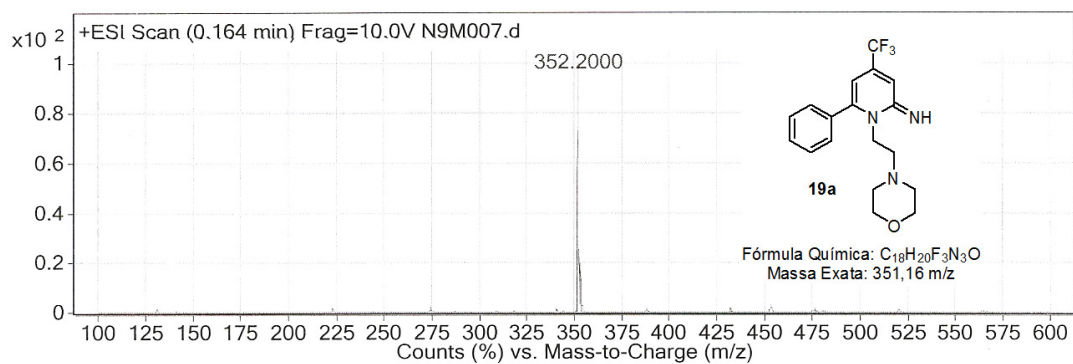


Figura 214: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **19a**.

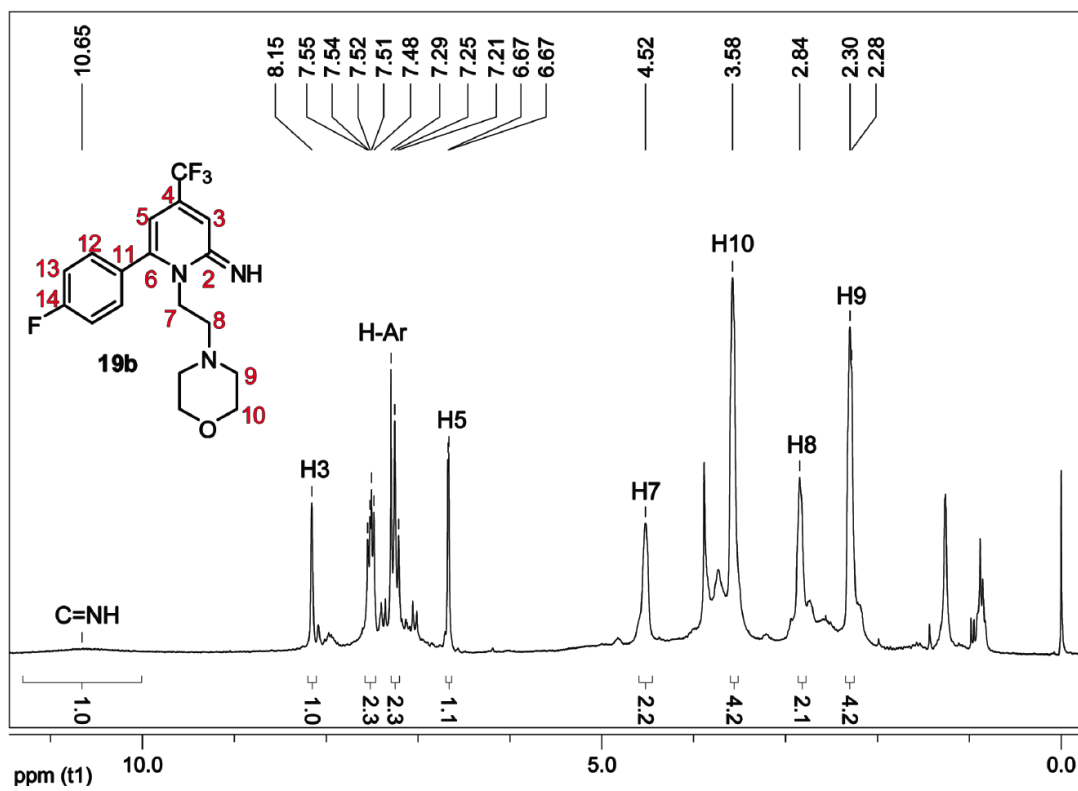


Figura 215: Espectro de RMN ^1H do composto **19b** a 200 MHz em CDCl_3 .

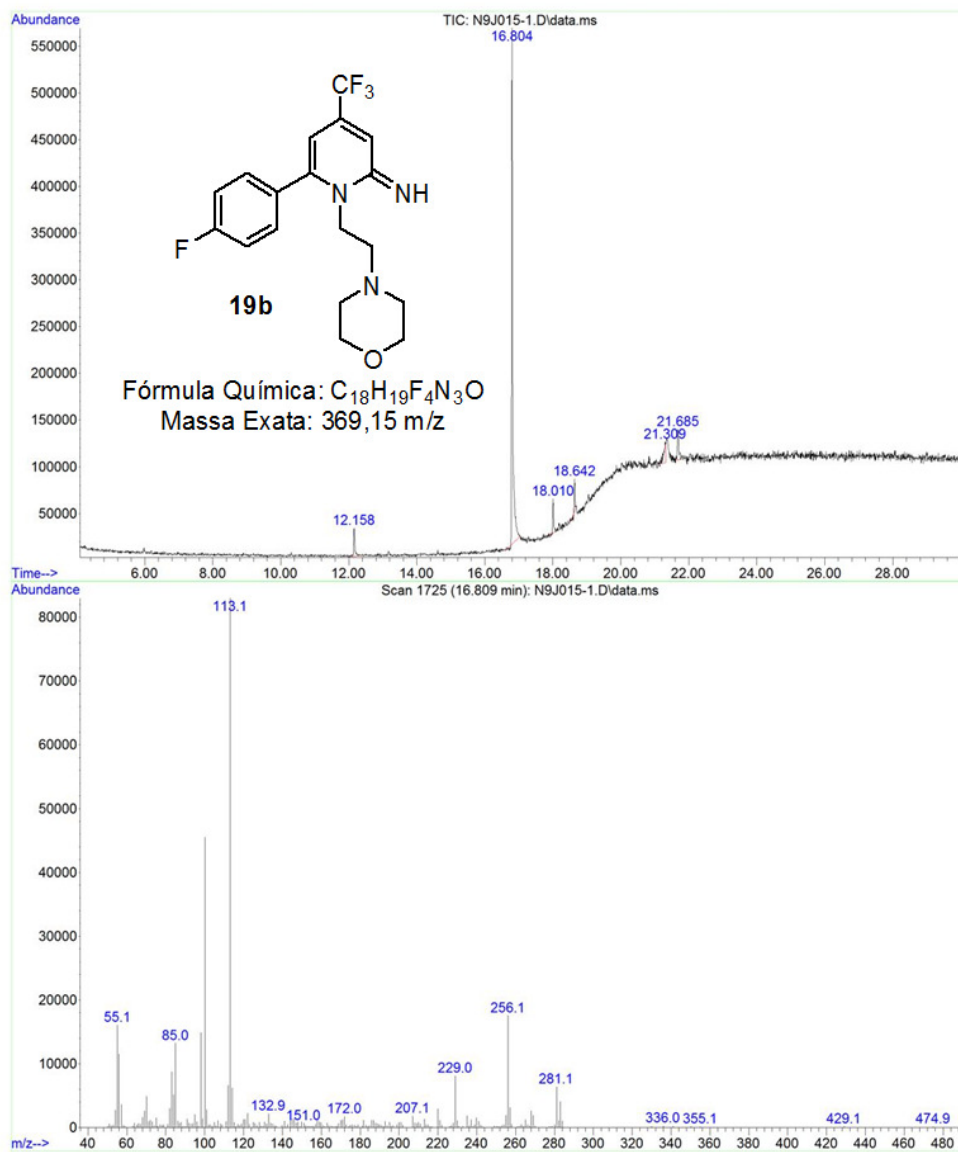


Figura 216: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **19b**.

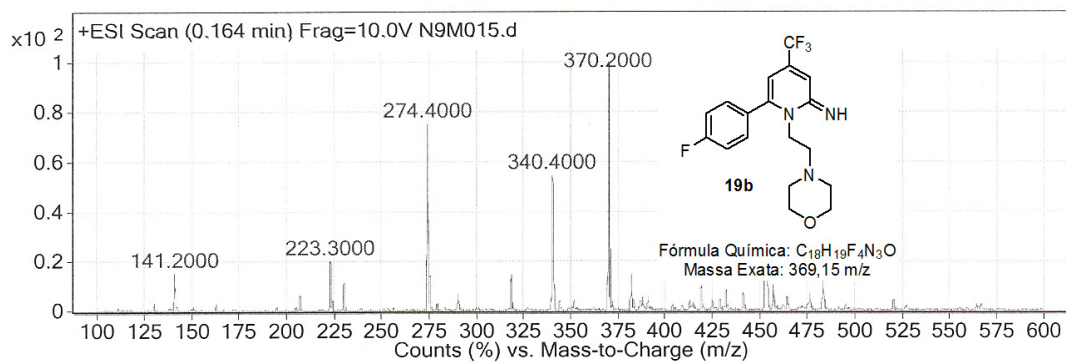


Figura 217: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **19b**.

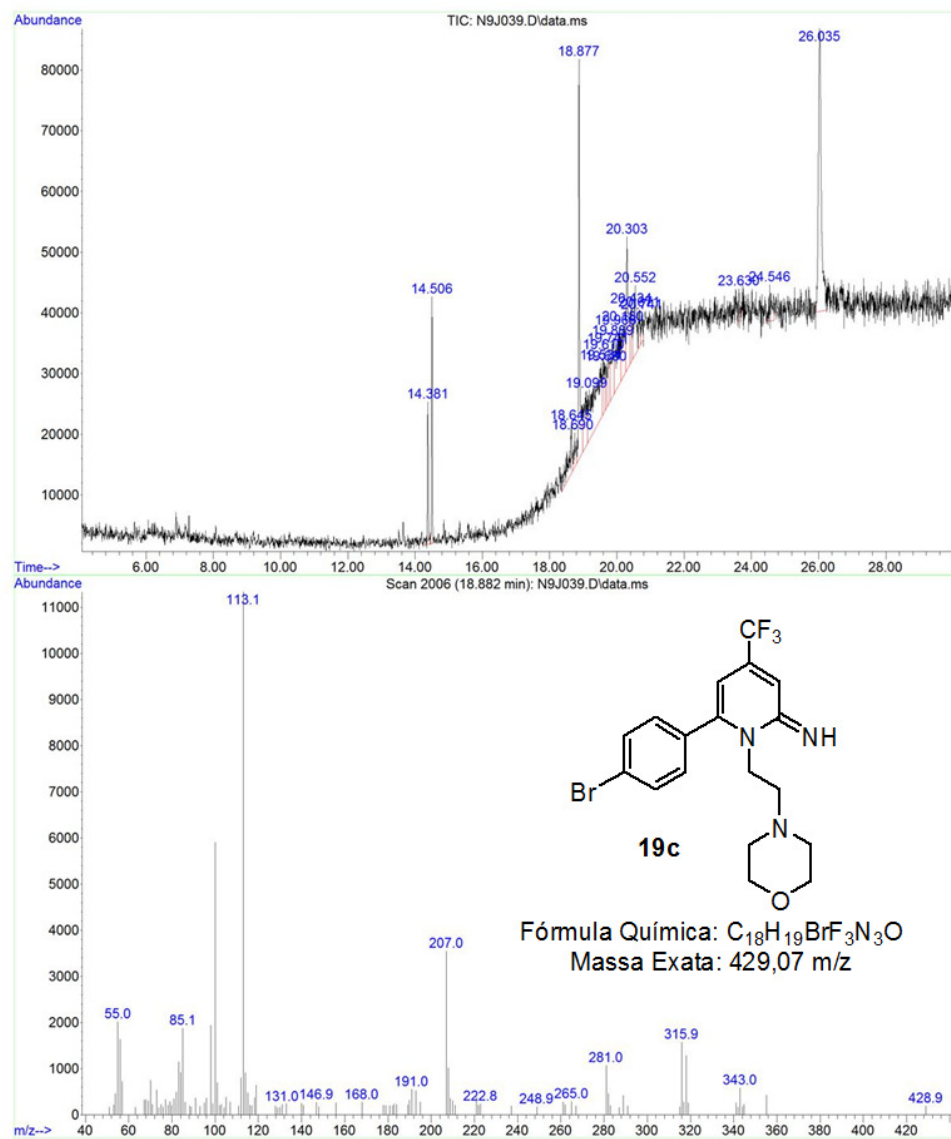


Figura 218: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **19c**.

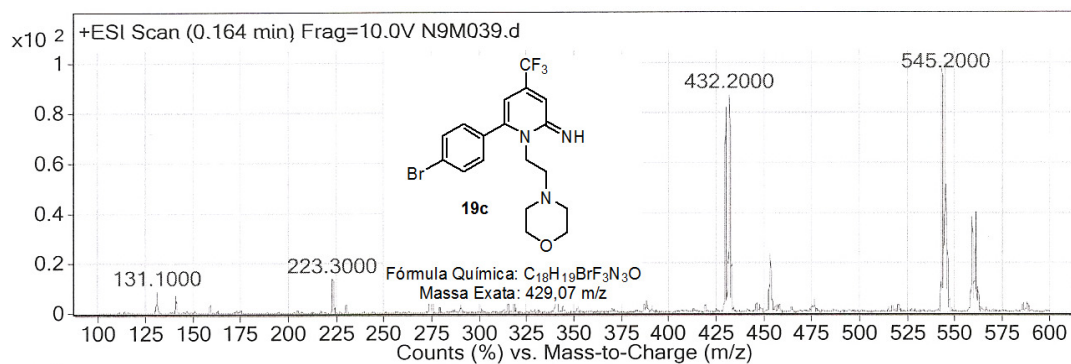


Figura 219: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **19c**.

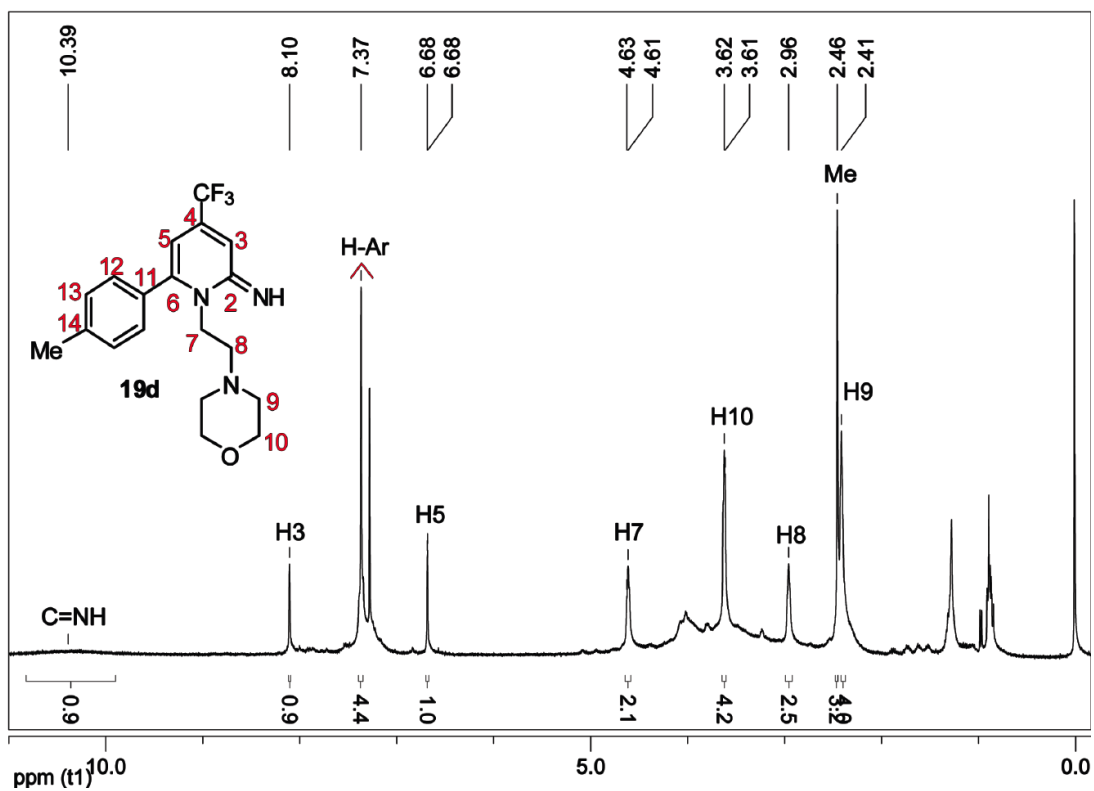


Figura 220: Espectro de RMN ^1H do composto **19d** a 400 MHz em CDCl_3 .

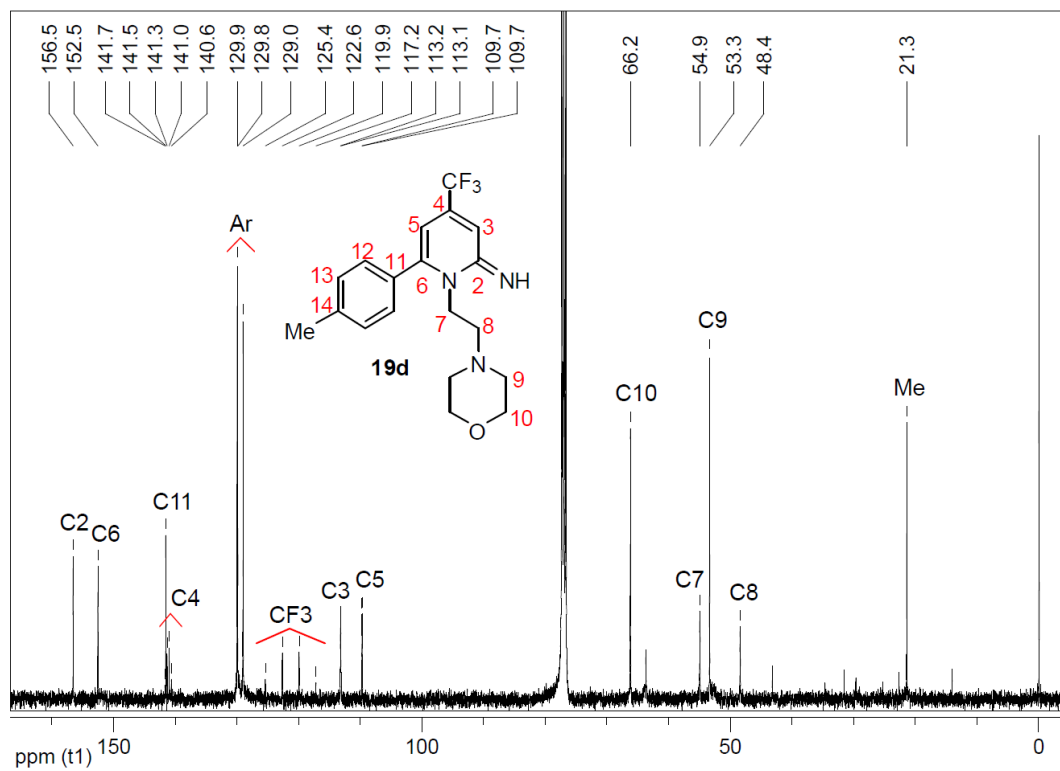


Figura 221: Espectro de RMN ^{13}C do composto **19d** a 100 MHz em CDCl_3 .

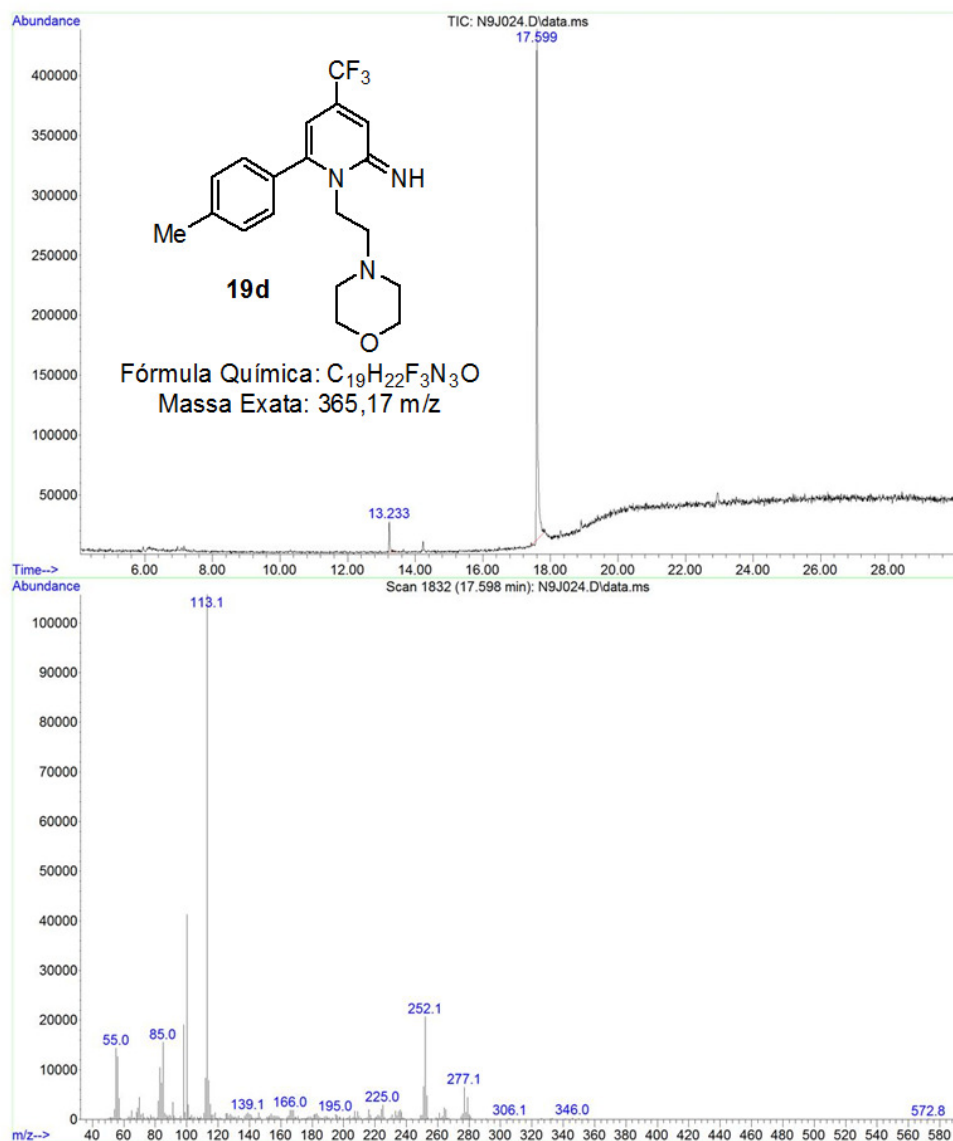


Figura 222: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **19d**.

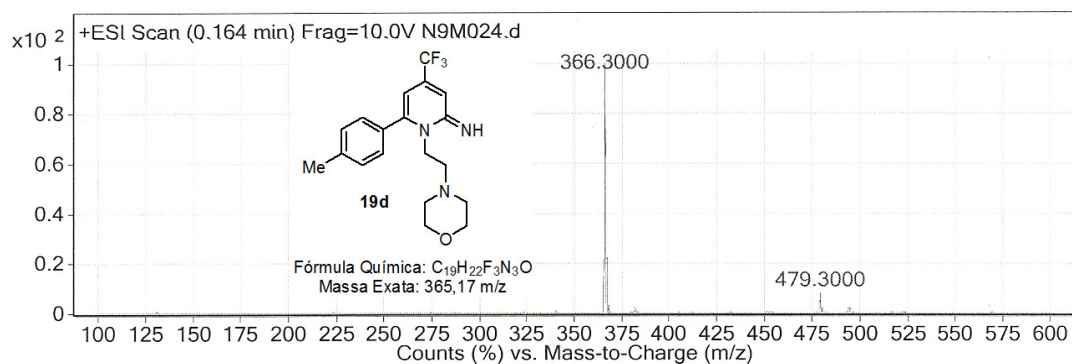


Figura 223: Espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **19d**.

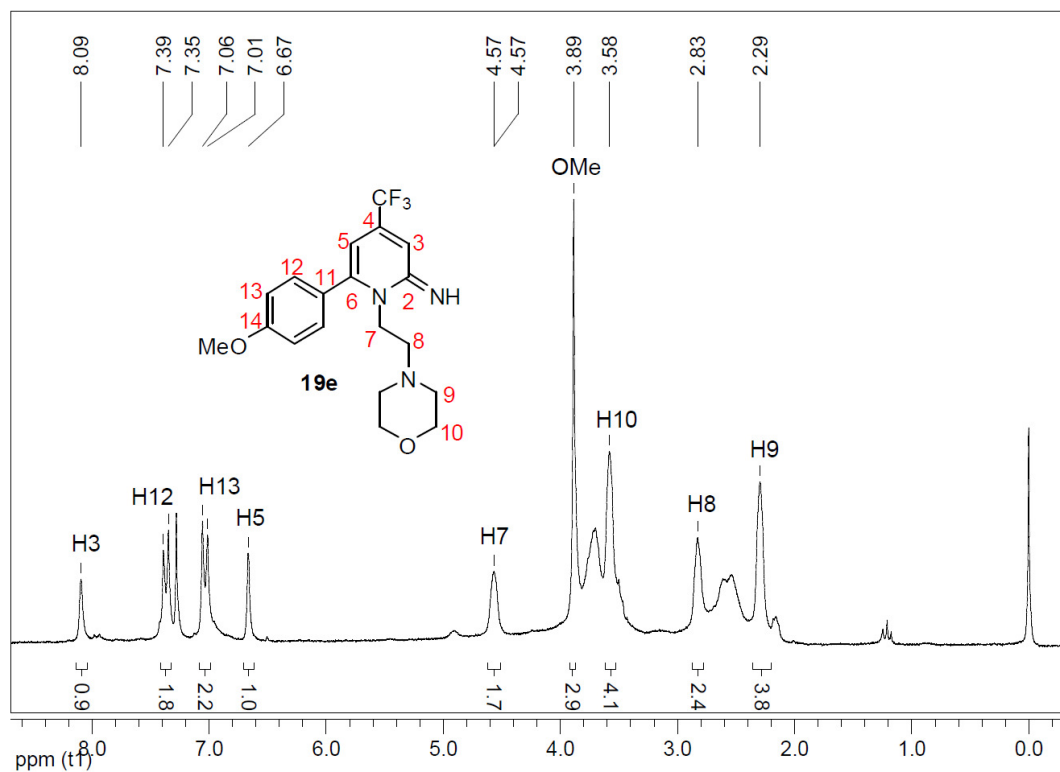


Figura 224: Espectro de RMN ¹H do composto **19e** a 200 MHz em CDCl₃.

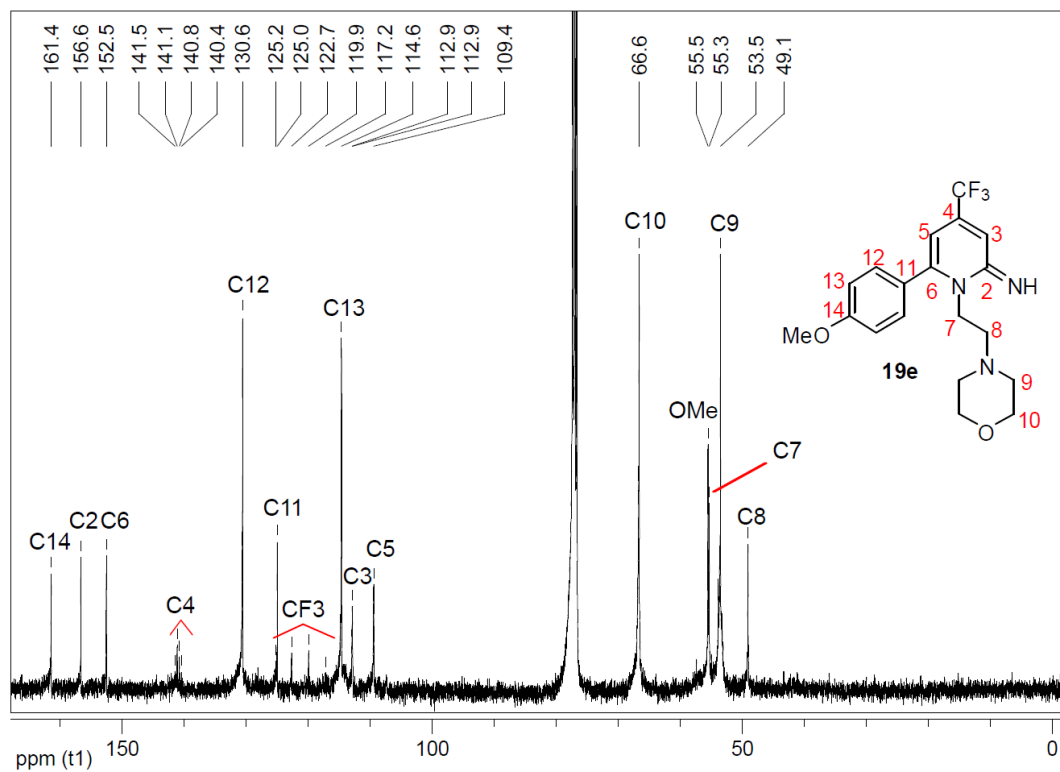


Figura 225: Espectro de RMN ¹³C do composto **19e** a 100 MHz em CDCl₃.

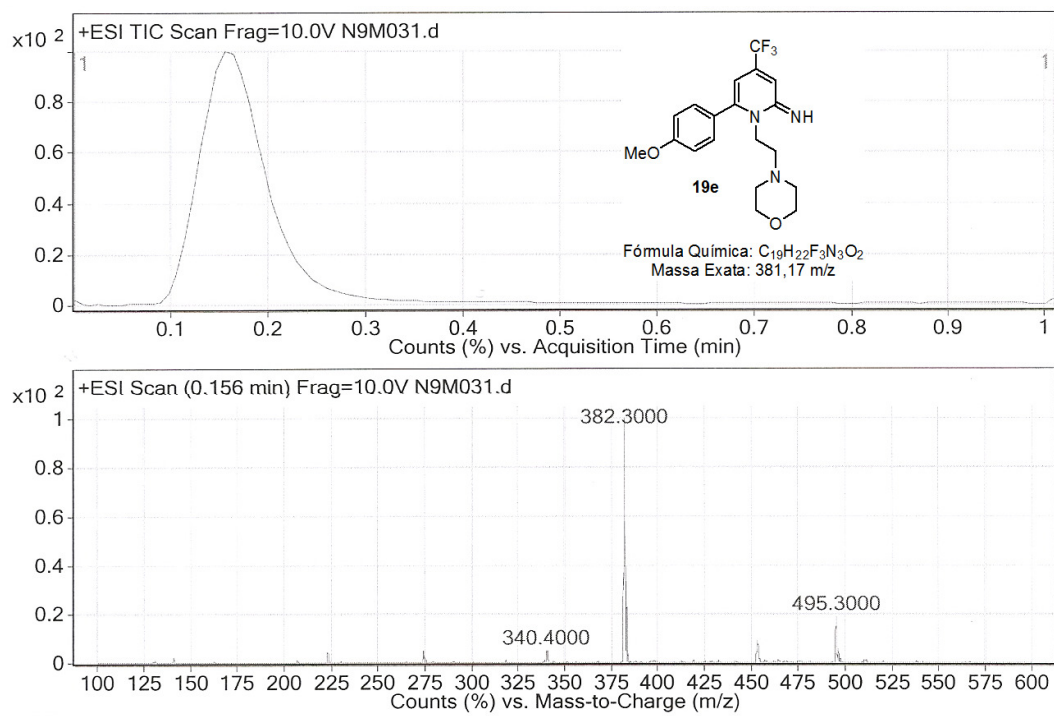


Figura 226: Cromatograma de íons totais e espectro de massa (+ESI, 50 eV) do composto **19e**.

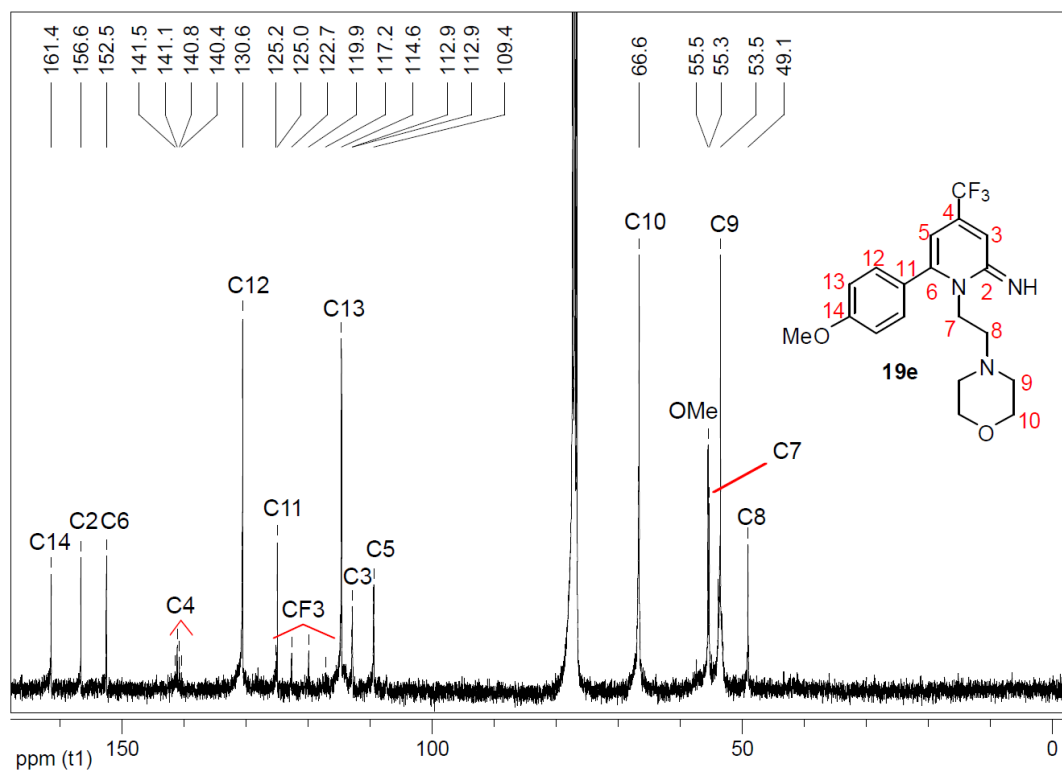


Figura 227: Espectro de RMN ^{13}C do composto **20a** a 400 MHz em CDCl_3 .

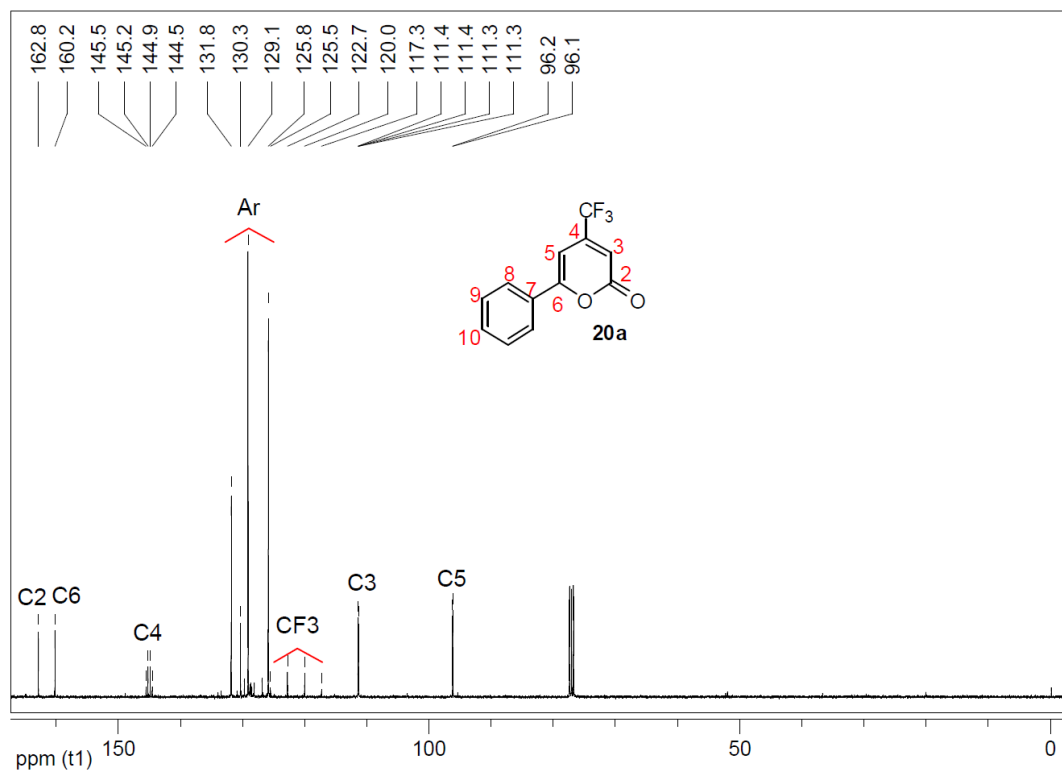


Figura 228: Espectro de RMN ^{13}C do composto **20a** a 100 MHz em CDCl_3 .

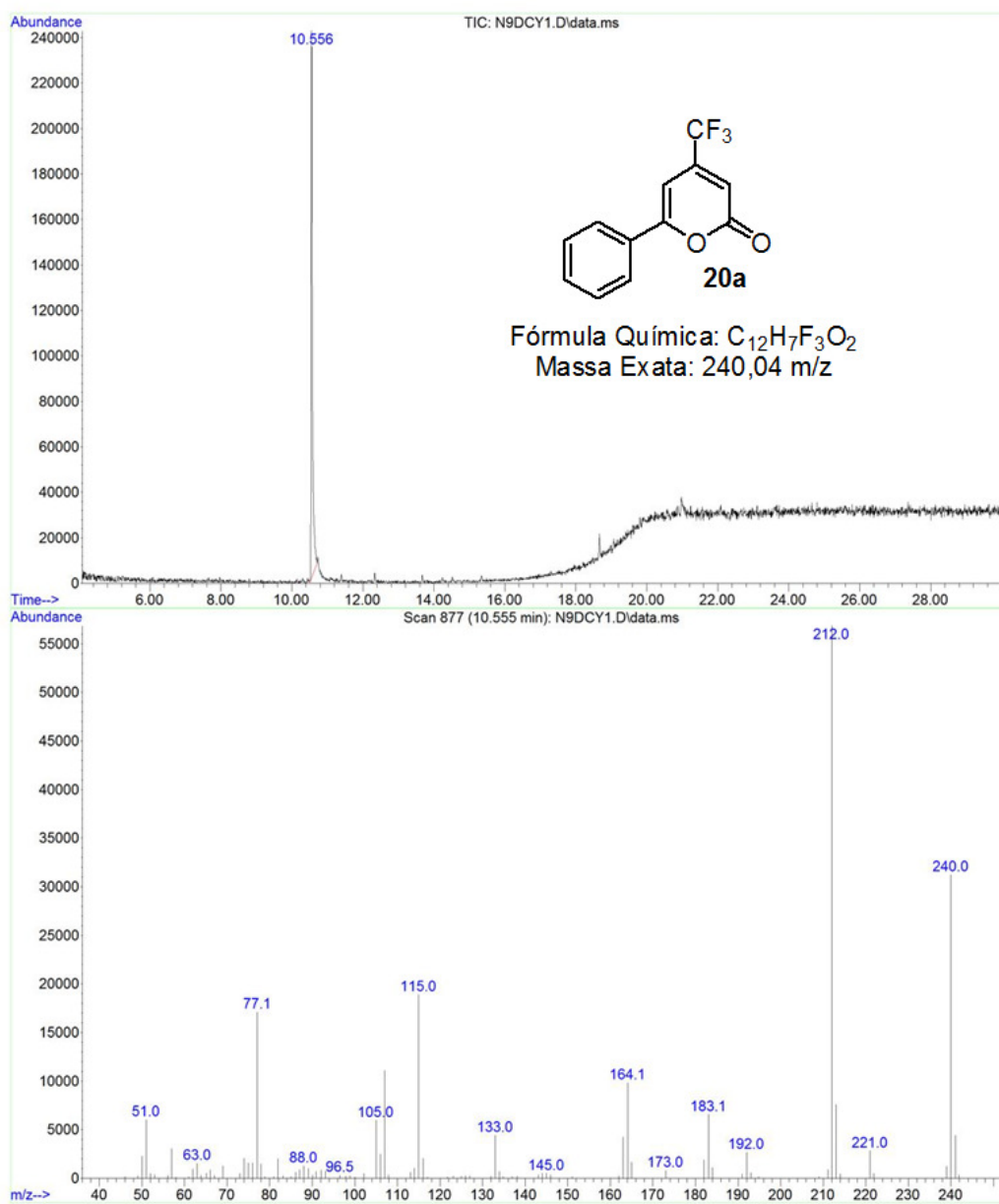


Figura 229: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20a**.

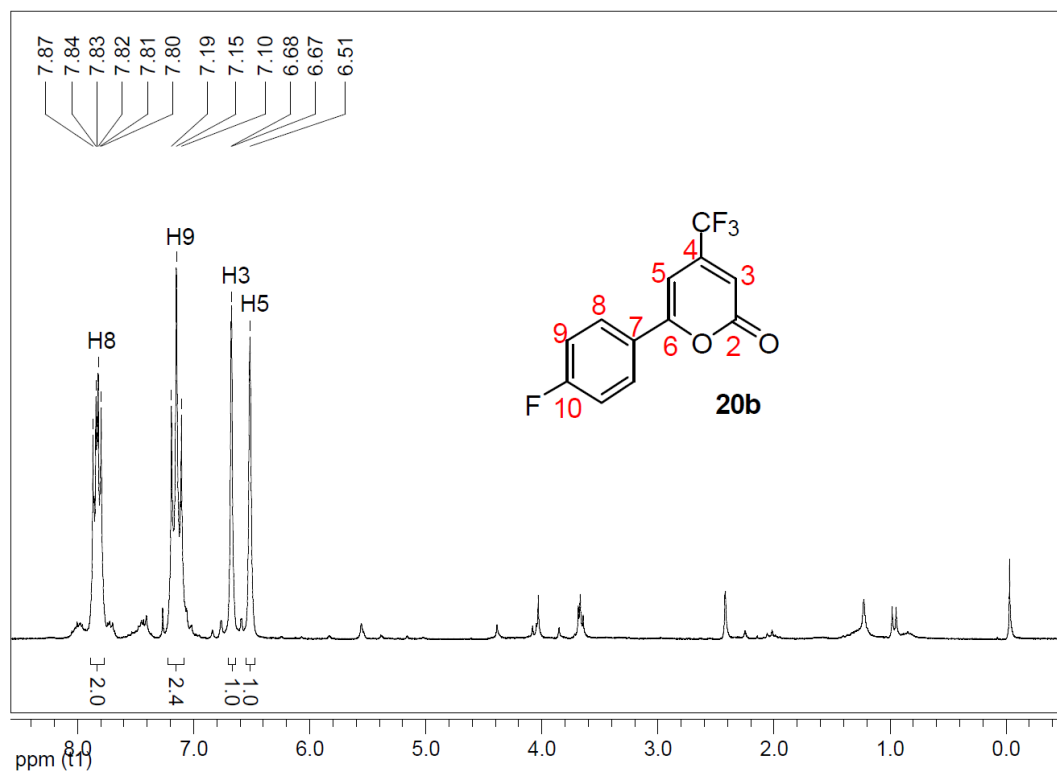


Figura 230: Espectro de RMN ^1H do composto **20b** a 200 MHz em CDCl_3 .

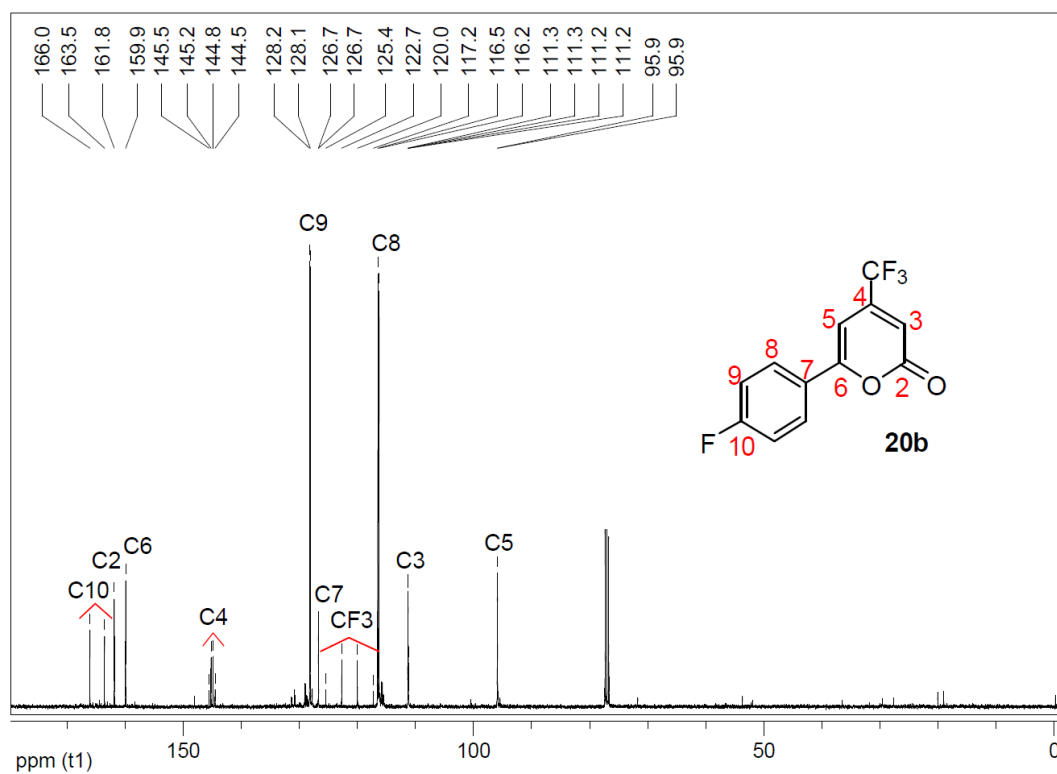


Figura 231: Espectro de RMN ^{13}C do composto **20b** a 100 MHz em CDCl_3 .

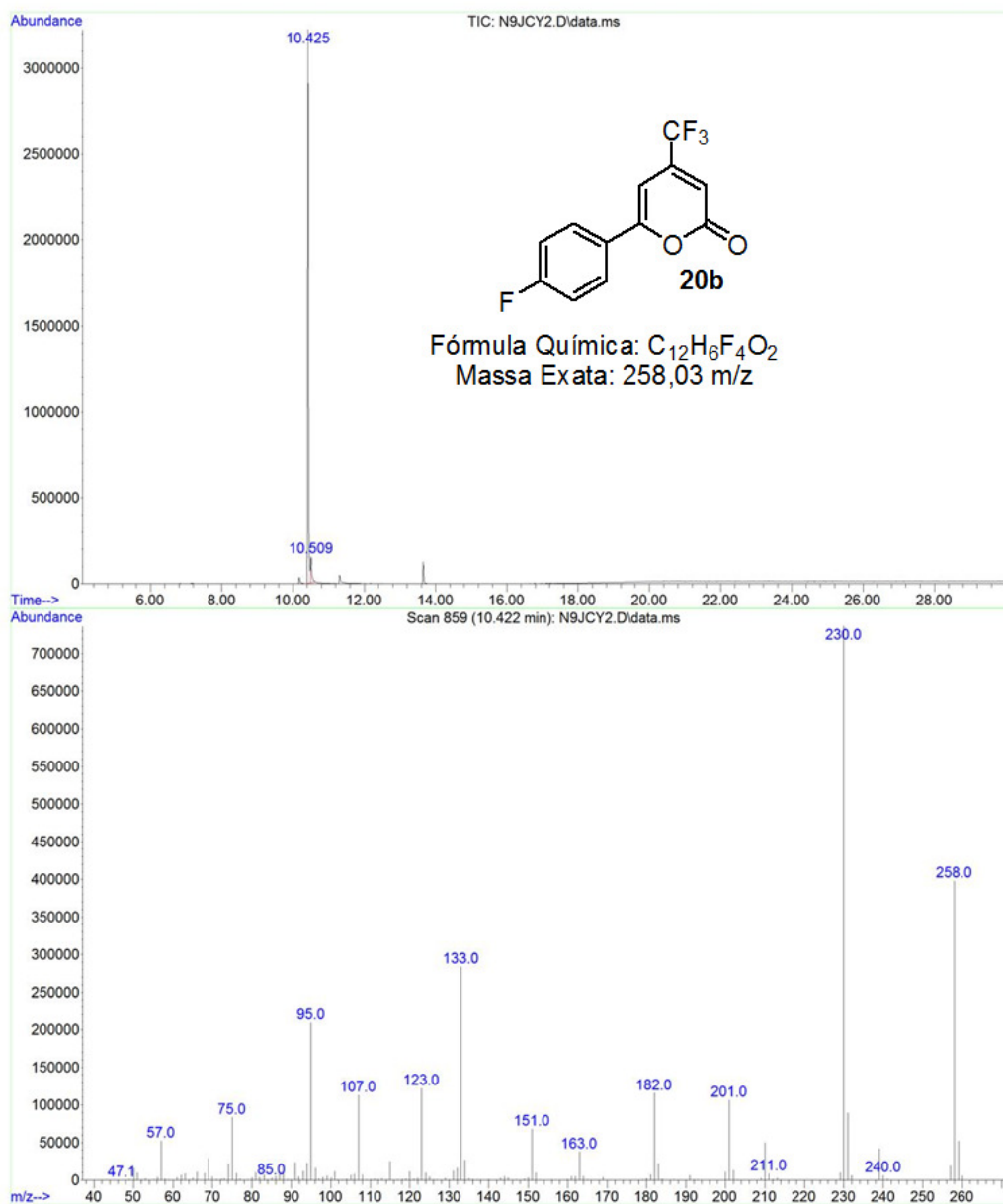


Figura 232: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20b**.

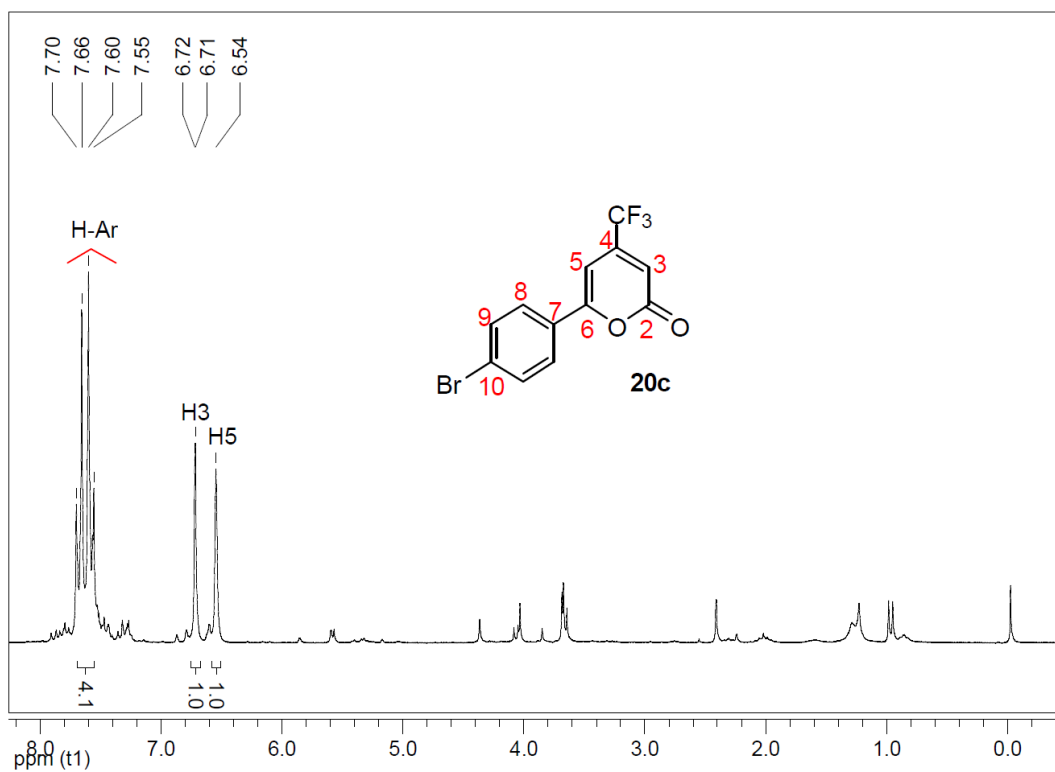


Figura 233: Espectro de RMN ¹H do composto **20c** a 200 MHz em CDCl₃.

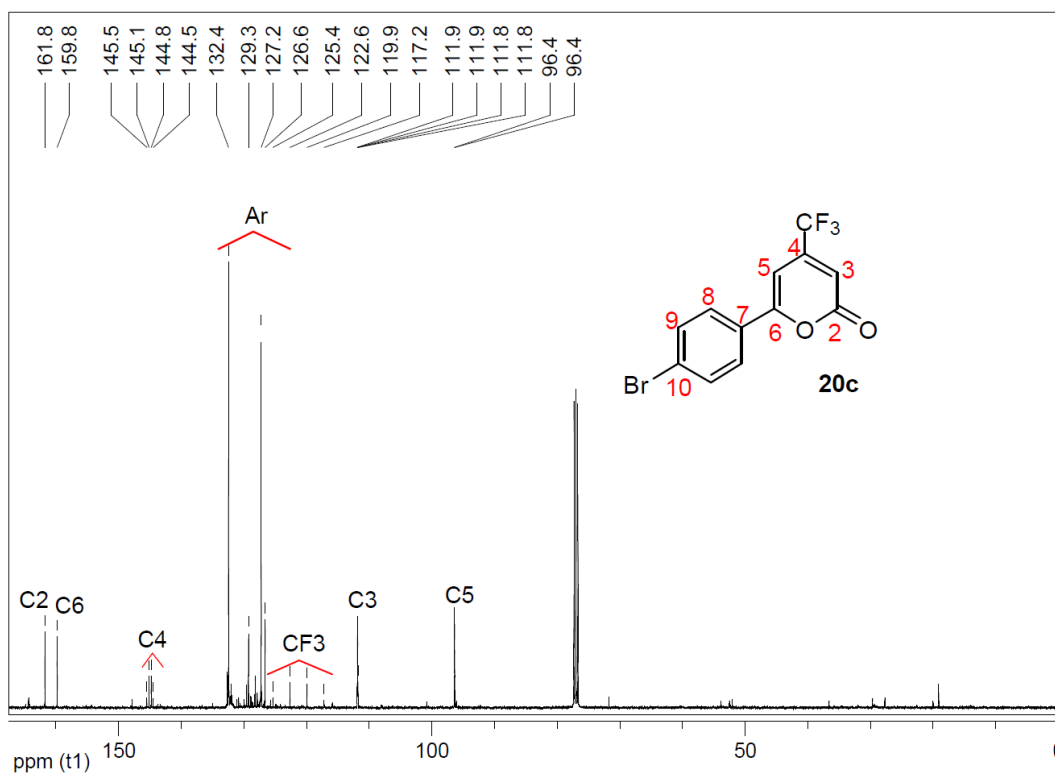


Figura 234: Espectro de RMN ¹³C do composto **20c** a 100 MHz em CDCl₃.

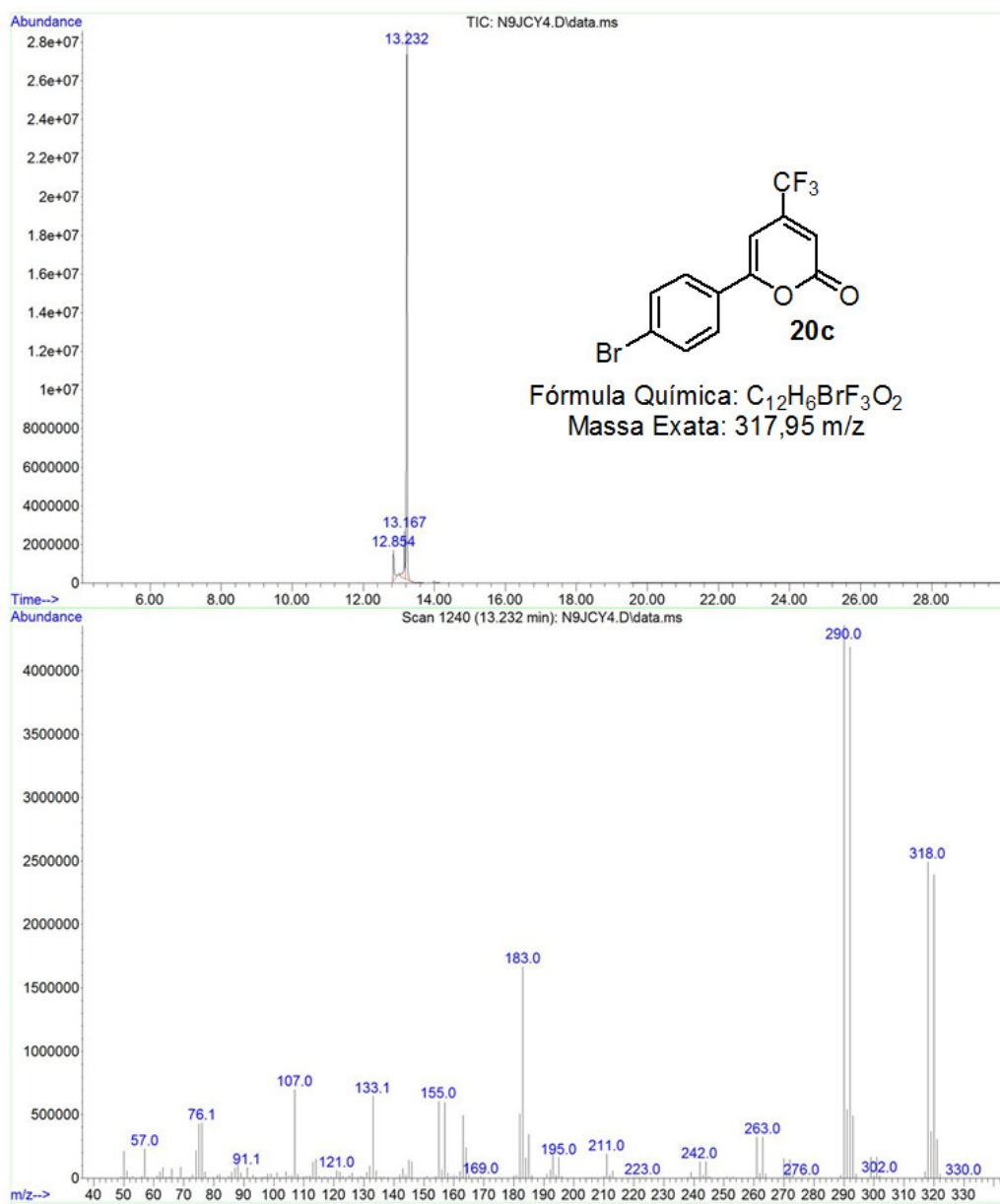


Figura 235: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20c**.

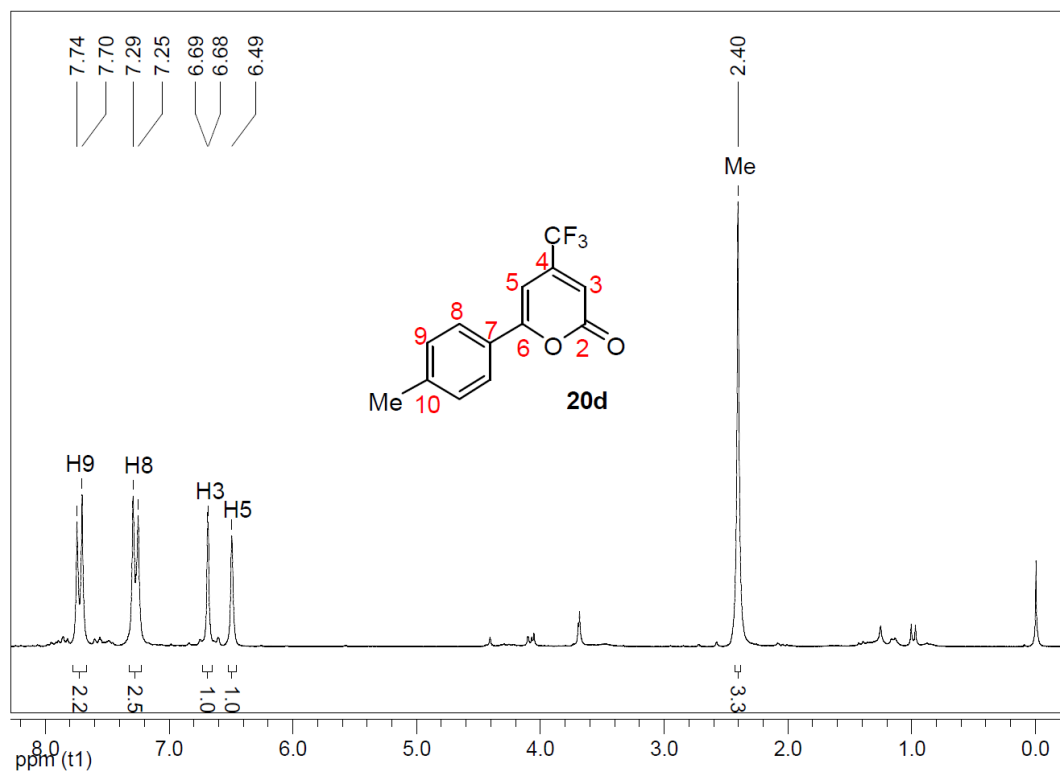


Figura 236: Espectro de RMN ¹H do composto **20d** a 200 MHz em CDCl₃.

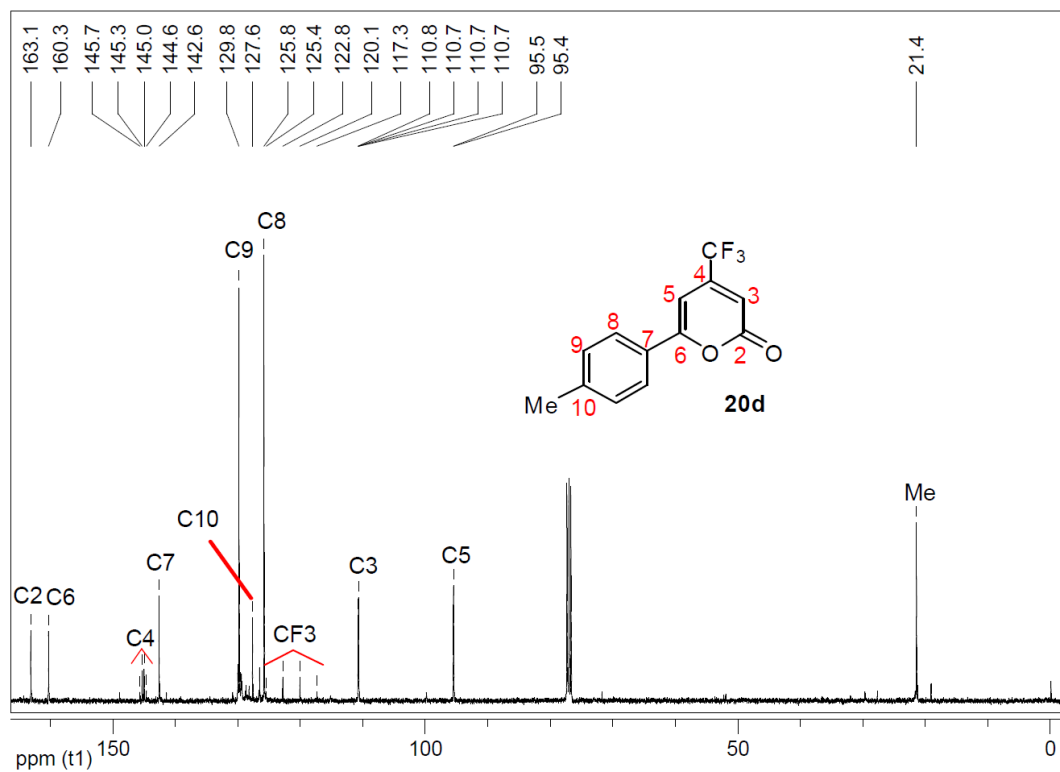


Figura 237: Espectro de RMN ¹³C do composto **20d** a 100 MHz em CDCl₃.

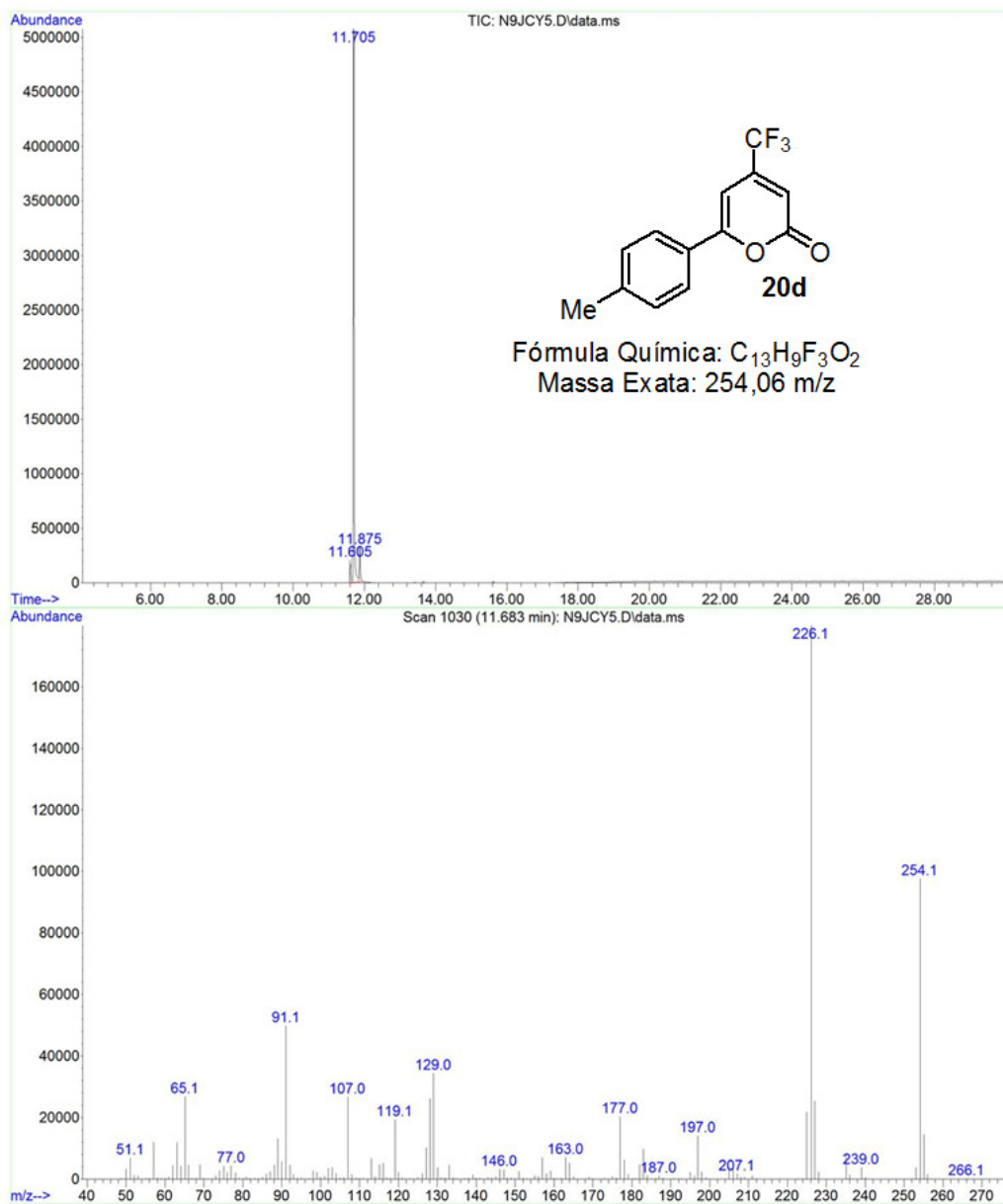


Figura 238: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20d**.

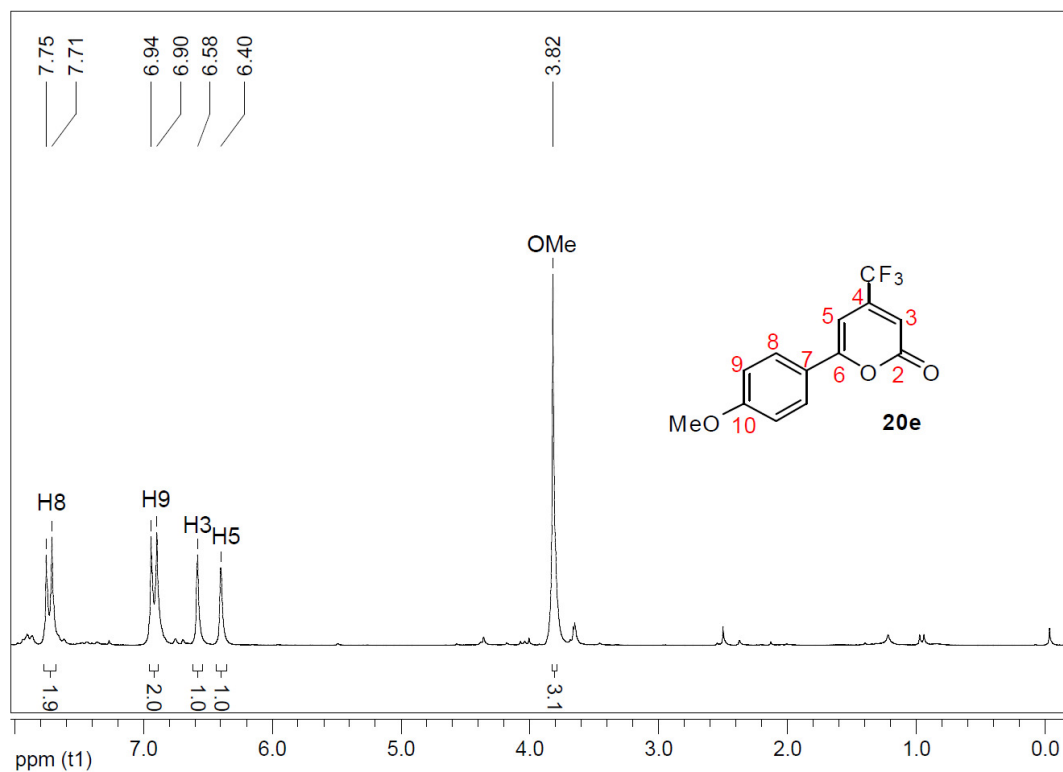


Figura 239: Espectro de RMN ^1H do composto **20e** a 200 MHz em CDCl_3 .

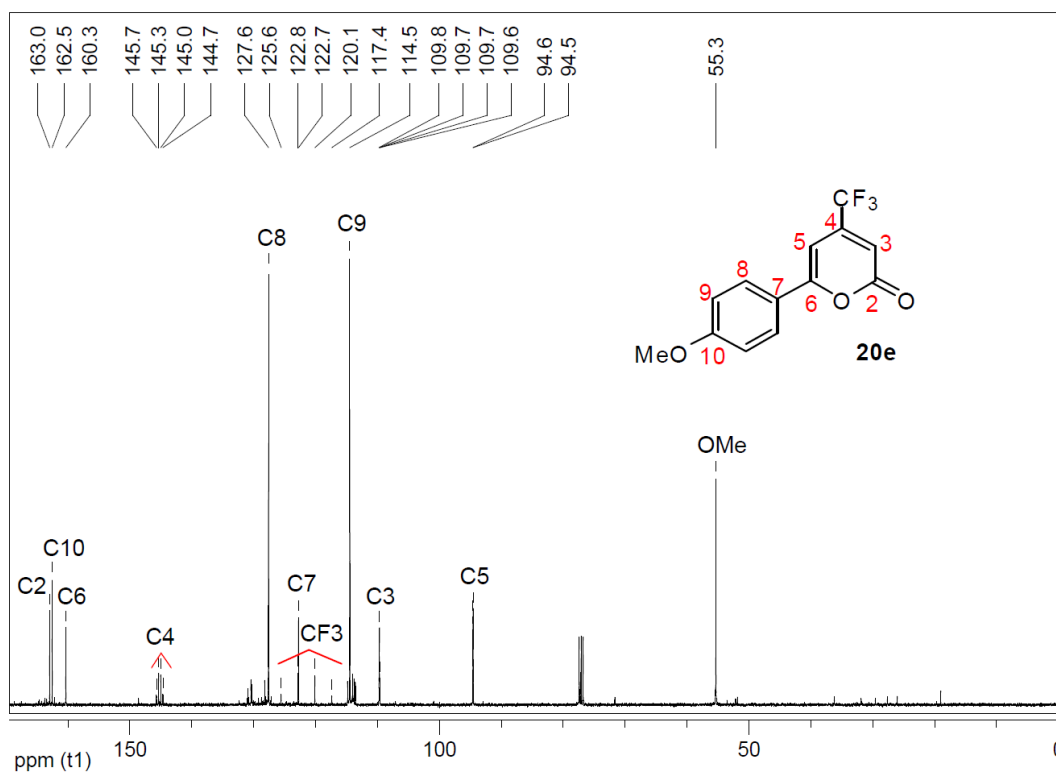


Figura 240: Espectro de RMN ^{13}C do composto **20e** a 100 MHz em CDCl_3 .

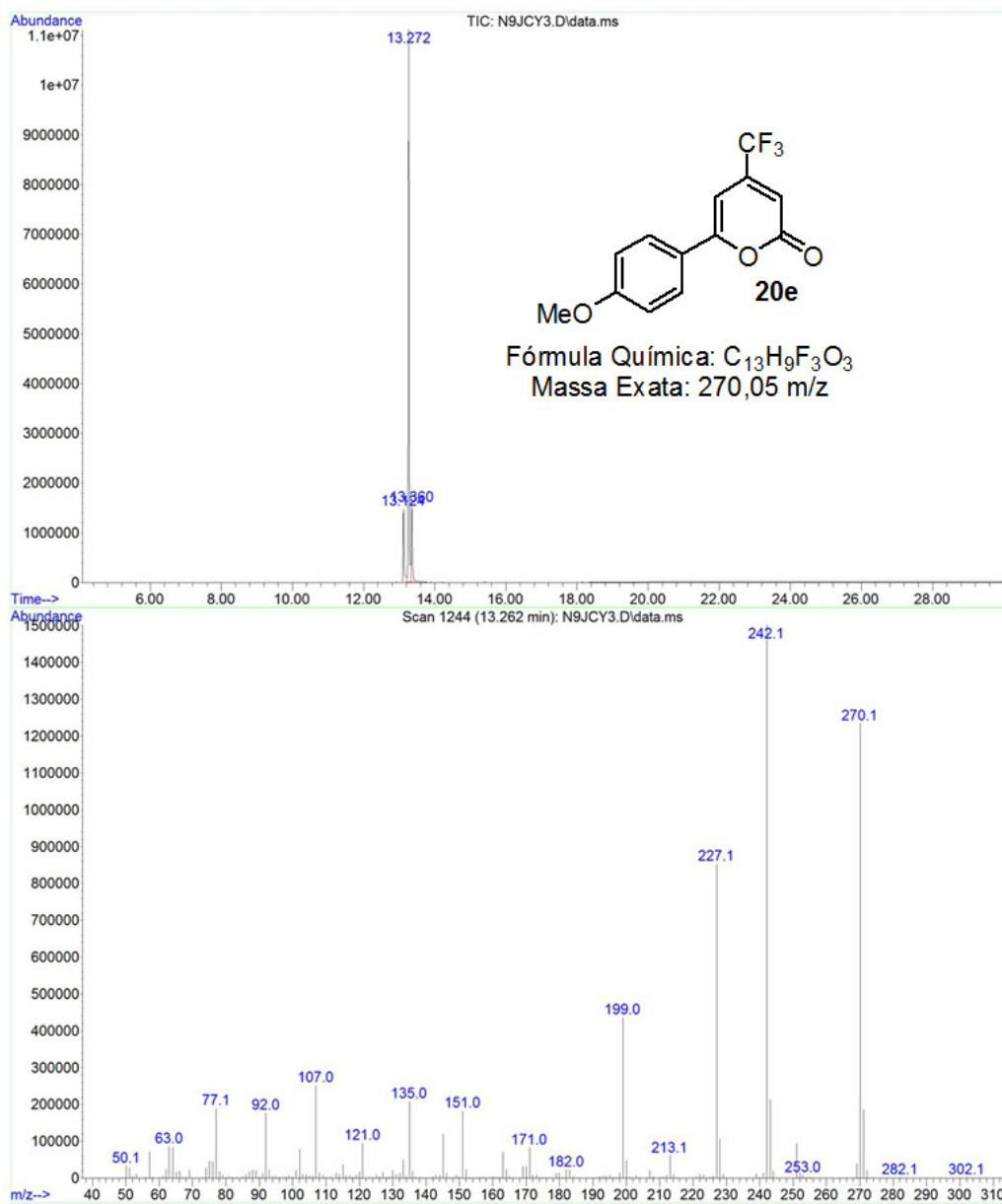


Figura 241: Cromatograma de íons totais e espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **20e**.