



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

**“ENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE
CICLOISOMERIZAÇÃO E DE ACOPLAMENTO”**

Tese de Doutorado

Marcelo Rossatto

**Santa Maria, RS, Brasil
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**“ENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO EM REAÇÕES
DE CICLOISOMERIZAÇÃO E DE ACOPLAMENTO”**

por

Marcelo Rossatto

Tese de doutorado apresentada ao Curso de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins

**Santa Maria, RS, Brasil
2009**

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

**“ENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO EM REAÇÕES
DE CICLOISOMERIZAÇÃO E DE ACOPLAMENTO”**

elaborada por
Marcelo Rossatto

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Marcos A. P. Martins – (Presidente/Orientador) – UFSM

Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM

Prof. Dr. Daniel Jacinto Emmerich – URI – Erechim

Prof. Dr^a. Sibeles Berenice Castellan Pergher – URI – Erechim

Santa Maria, 12 de agosto de 2009.

Ao prof. Dr Marcos Antônio Pinto Martins,
pela valiosa colaboração, acompanhamento
neste trabalho, esforço e inteligência, principalmente
nos momentos difíceis do meu trabalho, o meu agradecimento.

Dedico este trabalho
aos meus pais
pelo dom da vida, amor e principalmente
pela compreensão e pelos conselhos
nos momentos mais difíceis da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A todas pessoas que contribuíram de alguma forma para que este trabalho se tornasse uma realidade e principalmente a Deus que me iluminou, dando-me forças para alcançar este objetivo.

Ao prof. Dr. Marcos A. P. Martins pela valiosa orientação e acompanhamento.

Ao prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso pela co-orientação neste trabalho.

Ao prof. Dr. Alex F. C. Flores pelas sugestões no exame de qualificação.

Ao prof. Dr. Nilo Zanatta pela colaboração durante o andamento do trabalho.

Ao prof. Dr. Daniel J. Emmerich pelos ensinamentos adquiridos, pela amizade e pelas sugestões no exame de qualificação.

A prof. Dr^a. Sibebe Berenice Castellan Pergher pela disponibilidade em participar desta banca.

Aos ex-colegas de laboratório e aos colegas de laboratório Patrick T. Campos, Dayse Moreira, Pablo Machado, Clarissa P. Frizzo, Kelvis Longhi, Glauber Lima, Mara Marzari, Pamela S. Vargas, Lílian Buriol, Maíra Malonn. Aos alunos de iniciação científica em especial a João Inácio Pereira e Liziê T. Prola pela colaboração neste trabalho.

Aos amigos André Auth e Diego R. Zandoná pela convivência e amizade.

Ao pessoal de todo o grupo do NUQUIMHE e do laboratório do prof. Dr. Ademir Morel, por sempre terem disponibilizado a lâmpada de UV.

A equipe técnica do ressonância magnética nuclear.

Aos funcionários do NAPO.

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

Aos órgãos financiadores CAPES, CNPq, FAPERGS pelo incentivo a pesquisa.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

“ENAMINONAS: SÍNTESE E APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE CICLOISOMERIZAÇÃO E DE ACOPLAMENTO”

AUTOR: MARCELO ROSSATTO
ORIENTADOR: MARCOS ANTÔNIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 12 de agosto de 2009.

Neste trabalho é descrita a síntese de uma série de vinte 4-[alquil(aril) (2-propinilamino)]-3-alquen-2-onas [$R^2C(O)CH=C(R^1)N(R)(CH_2C\equiv CH)$], onde $R^2 = CF_3, CCl_3, CO_2Et$; $R^1 = Me, Et, Pr$ e $R = Pr, Ph, Bn, 4-MeC_6H_4$] obtidas com rendimentos entre 70-95%, através de uma reação de adição-1,4 seguida de substituição, entre aminas propargílicas [$NH(R)(CH_2C\equiv CH)$], onde $R = Pr, Ph, Bn, 4-MeC_6H_4$] e 4-alcóxi-3-alquen-2-onas [$R^2C(O)CH=C(R^1)(OMe)$], onde $R^2 = CF_3, CCl_3, CO_2Et$, e $R^1 = Me, Et, Pr$] empregando acetonitrila como solvente e utilizando temperatura ambiente ou refluxo, dependendo dos substratos utilizados. A partir de vinte 4-[alquil(aril) (2-propinilamino)]-3-alquen-2-onas, nove foram empregadas em reações de cicloisomerização utilizando $AgNO_3$ como catalisador e $CHCl_3$ como solvente, empregando temperatura ambiente, o que forneceu uma série de oito 1,2-diidropiridinas 1-(R), 5-(C(O)R²) e 6-(R¹) substituídas, com rendimentos entre 70-90% onde $R = Pr, Bn, Ph, 4-MeC_6H_4$; $R^1 = Me, Et, Pr$; $R^2 = CF_3, CO_2Et$. Em somente um caso, a reação de cicloisomerização produziu um heterociclo de 5 membros, sendo caracterizado como 4-metil-1-propil-3-trifluoracetilpirrol. Neste trabalho também foi estudado o uso de β -dimetilamino vinil cetonas [$R^4C(O)CH=CHNMe_2$], onde $R^4 = 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$] e alquinos terminais [$R^3C\equiv C-H$], onde $R^3 = Pent, Ph$] em reações de acoplamento de organolítio via adição do tipo 1,4, utilizando BuLi como base, $BF_3 \cdot OEt_2$ como catalisador e THF como solvente para fornecer uma série de eninonas com rendimentos entre 65-80%.

ABSTRACT

Doctor Thesis in Chemistry
Graduate Program in Chemistry
Universidade Federal de Santa Maria

“Enaminones: Synthesis and application in cycloisomerization reactions and coupling

AUTHOR: MARCELO ROSSATTO
ADVISOR: MARCOS ANTÔNIO PINTO MARTINS

Santa Maria, 12th August 2009.

This work describes the synthesis of a series of twenty 4-[alkyl (aryl) (2-propinyl amino)-3-alken-2-ones], $[R^2C(O)CH=C(R^1)N(R)(CH_2C\equiv CH)]$, where $R^2 = CF_3, CCl_3, CO_2Et$; $R^1 = Me, Et, Pr$ e $R = Pr, Ph, Bn, 4-MeC_6H_4$] obtained with 70-95% yield through a reaction of 1,4-addition followed by substitution between propargylamines $[NH(R)(CH_2C\equiv CH)]$, where $R = Pr, Ph, Bn, 4-MeC_6H_4$] and 4-alkoxy-3-alken-2-ones $[R^2C(O)CH=C(R^1)(OMe)]$, where $R^2 = CF_3, CCl_3, CO_2Et$, and $R^1 = Me, Et, Pr$], using acetonitrile as solvent, room temperature or under reflux, depending on substrates used. From the series of twenty 4-[alkyl(aryl) (2-propinylamino)]-3-alken-2-ones, nine were employed in cycloisomerization reactions using $AgNO_3$ as catalyst and $CHCl_3$ as solvent, at room temperature, which provided a series of eight 1,2-dihydropyridine 1-(R), 5-(C(O)R²) and 6-(R¹) substituted with 70-90% yield, where $R = Pr, Bn, Ph, 4-MeC_6H_4$; $R^1 = Me, Et, Pr$; $R^2 = CF_3, CO_2Et$. In only one case the cycloisomerization reaction produced a five-membered heterocycle which was characterized as 4-methyl-1-propyl-3-trifluoroacetyl pyrrole. In this work was also studied the use of dimethylamino vinyl ketones $[R^4C(O)CH=CHNMe_2]$, where $R^4 = 4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-NO_2C_6H_4$] and terminal alkynes $[R^3C\equiv C-H]$, where $R^3 = Pent, Ph$], using BuLi as base, $BF_3 \cdot OEt_2$ as catalyst and THF as solvent furnishing a series of eninones with 65-80% yield.

SUMÁRIO

| | |
|---|------|
| AGRADECIMENTOS | vi |
| RESUMO | vii |
| ABSTRACT | viii |
| LISTA DE TABELAS | xi |
| LISTA DE FIGURAS | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS | 1 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 5 |
| 2.1. SÍNTESE DE ENAMINONAS PROPARGÍLICAS..... | 6 |
| 2.2. DIIDROPIRIDINAS | 10 |
| 2.2.1. Histórico e Generalidades | 10 |
| 2.2.2. Síntese de 1,2-Diidropiridinas | 11 |
| 2.3. A UTILIZAÇÃO DE SAIS METÁLICOS NA ATIVAÇÃO DA LIGAÇÃO C≡C..... | 17 |
| 2.3.1. Formação de ligações C-Heteroátomo promovida por sais de prata e ouro | 18 |
| 2.3.2. Formação da ligação C-C catalisada por ouro e prata, para a formação de heterociclos..... | 22 |
| 2.3.3. Formação de diidropiridinas através da ativação da ligação tripla por catalisadores metálicos..... | 31 |
| 2.4. SÍNTESE DE ENINONAS..... | 35 |
| 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS..... | 45 |
| 3.1. NUMERAÇÃO E NOMENCLATURA DOS COMPOSTOS | 45 |
| 3.2. ENAMINONAS PROPARGÍLICAS (8-19) | 53 |
| 3.2.1. Síntese e caracterização | 53 |
| 3.2.2. Identificação das Enaminonas Propargílicas 8-19..... | 57 |
| 3.3. 1,2-DIIDROPIRIDINAS..... | 70 |
| 3.3.1. Síntese e caracterização | 70 |
| 3.3.2. Identificação das 1,2-Diidropiridinas 21b-c, 22a-b, 23a, 24a, 25a e 25c | 75 |
| 3.4. ENINONAS | 79 |
| 3.4.1. Síntese e caracterização | 79 |
| 3.4.2. Identificação estrutural das Eninonas 32-38..... | 83 |

| | | |
|---------|--|----|
| 4. | CONCLUSÃO | 88 |
| 5. | PARTE EXPERIMENTAL | 91 |
| 5.1. | EQUIPAMENTOS | 91 |
| 5.1.1. | Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear..... | 91 |
| 5.1.2. | Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM | 91 |
| 5.1.3. | Ponto de Fusão | 92 |
| 5.1.4. | Análise Elementar | 92 |
| 5.1.5. | Difratometria de Raios-X | 92 |
| 5.2. | REAGENTES E SOLVENTES UTILIZADOS..... | 93 |
| 5.3. | TÉCNICAS DE SÍNTESE..... | 93 |
| 5.3.1. | Procedimento geral para a síntese das enonas 1-2 | 93 |
| 5.3.2. | Procedimento geral para a obtenção do 2-propin-1-ol 1-metanosulfonato..... | 93 |
| 5.3.3. | Procedimento para a síntese das aminas propargílicas 4-7 | 93 |
| 5.3.4. | Procedimento para a síntese das enamionas 8-19 | 93 |
| 5.3.5. | Procedimento para a síntese das 1,2-diidropiridinas 21-25..... | 94 |
| 5.3.6. | Procedimento geral para a síntese das enamionas 26-29 | 94 |
| 5.3.7. | Procedimento geral para a síntese das eninonas 32-38 | 94 |
| 5.3.8. | Procedimento geral para a síntese da enona 3a..... | 95 |
| 5.3.9. | Procedimento geral para a síntese do pirrol 20a..... | 95 |
| 5.3.10. | Procedimento geral para a desativação da sílica..... | 95 |
| 6. | BIBLIOGRAFIA..... | 96 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Preparação de 1-propinil amino enoatos e 1-Propinil amino enonas e obtidos via N-alkilação de enaminonas e brometo propargílico. | 8 |
| Tabela 2. Nomenclatura das enonas 1a-c ; 2a ; 3a | 46 |
| Tabela 3. Nomenclatura das aminas propargílicas 4-7 | 46 |
| Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas propargílicas 8-19 | 46 |
| Tabela 5. Nomenclatura do pirrol 20a | 49 |
| Tabela 6. Nomenclatura das 1,2-diidropiridinas 21b-c , 22a-b , 23a , 24a , 25a , 25c ... | 49 |
| Tabela 7. Nomenclatura das enaminonas 26-29 | 51 |
| Tabela 8. Nomenclatura dos alquinos 30-31 | 51 |
| Tabela 9. Nomenclatura das eninonas 32-38 | 52 |
| Tabela 10. Condições reacionais testadas para obtenção das enaminonas 14a , 8a e 17a | 54 |
| Tabela 11. Condições reacionais testadas para obtenção das enaminonas 11a-c , 12a e 13a | 55 |
| Tabela 12. Pontos de fusão e Rendimentos das enaminonas propargílicas 8-19 . 56 | |
| Tabela 13. Dados ^a de RMN de ¹ H e ¹³ C das enaminonas propargílicas 8-19 | 59 |
| Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 8-19 à uma energia de 70 eV. | 64 |
| Tabela 15. Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho ^a das enaminonas 8b-c , 11a , 14a-b , 16a e 17a-c | 65 |
| Tabela 16. Ligação de Hidrogênio nas Estruturas 19a , 14b e 17a [Å], °..... | 70 |
| Tabela 17. Condições reacionais empregadas na ciclização da enaminona propargílica 8a | 72 |
| Tabela 18. Otimização da síntese das 1,2-diidropiridinas 22a e 23a | 73 |
| Tabela 19. Pontos de fusão e rendimentos das 1,2-diidropiridinas 21-25 | 74 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 20. Dados ^a de RMN de ¹ H e ¹³ C das 1,2-diidropiridinas 21b-c , 22a-b , 23a , 24a , 25a e 25c . | 76 |
| Tabela 21. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 21-25 a uma energia de 70 eV | 79 |
| Tabela 22. Otimização da síntese da eninona 32 | 81 |
| Tabela 23. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das eninonas 32-38 . | 83 |
| Tabela 24. Dados ^a de RMN de ¹ H e ¹³ C das eninonas 32-38 . | 84 |
| Tabela 25. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos 32-38 a uma energia de 70 eV | 87 |
| Tabela 26. Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho dos eninonas 32-38 . | 87 |
| Tabela 27. Ligação de Hidrogênio nas Estruturas 19a , 14b e 17a [Å], °. | 203 |
| Tabela 28. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas 19a , 17a e 14b . | 204 |
| Tabela 29. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para 19a . | 205 |
| Tabela 30. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para 17a . | 205 |
| Tabela 31. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para 14b . | 206 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Estruturas de heterociclos com atividade biológica..... | 1 |
| Figura 2. Estrutura do NADH..... | 2 |
| Figura 3. Estruturas isoméricas das diidropiridinas..... | 10 |
| Figura 4. Interação σ e π de alquinos com AgCl..... | 17 |
| Figura 5. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-2-oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila (19a). | 67 |
| Figura 6. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-4-[fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona (14b). | 67 |
| Figura 7. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-1,1,1-trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona (17a). | 67 |
| Figura 8. Estrutura do composto 19a , mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano bc do sistema cristalino do composto 19a | 68 |
| Figura 9. Estrutura do composto 17a mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano bc no sistema cristalino do composto 17a | 69 |
| Figura 10. Estrutura do composto 14b mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano ab no sistema cristalino do composto 14b | 69 |
| Figura 11. (a) Centros eletrofílicos da enaminona, mais explorados para reações de ciclização; (b) Centros reativos da enaminona propargílica explorados neste trabalho para reações de ciclização. | 71 |
| Figura 12. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona 8a em CDCl_3 | 106 |
| Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona 8a em CDCl_3 | 107 |

| | |
|---|-----|
| Figura 14. Espectro de RMN de ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hexen-2-ona 8b em CDCl_3 | 108 |
| Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hexen-2-ona 8b em CDCl_3 | 109 |
| Figura 16. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hepten-2-ona 8c em CDCl_3 | 110 |
| Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hepten-2-ona 8c em CDCl_3 | 111 |
| Figura 18. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona 9a em CDCl_3 | 112 |
| Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona 9a em CDCl_3 | 113 |
| Figura 20. Espectro de RMN ^1H do (E)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-pentenoato de etila 10a em CDCl_3 | 114 |
| Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do (E)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-pentenoato de etila 10a em CDCl_3 | 115 |
| Figura 22. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil) amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 11a em CDCl_3 | 116 |
| Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil) amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 11a em CDCl_3 | 117 |
| Figura 24. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 11b em CDCl_3 | 118 |
| Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 11b em CDCl_3 | 119 |
| Figura 26. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 11c em CDCl_3 | 120 |
| Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 11c em CDCl_3 | 121 |
| Figura 28. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona 12a em CDCl_3 | 122 |

| | |
|---|-----|
| Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona 12a em CDCl_3 | 123 |
| Figura 30. Espectro de RMN ^1H do (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 13a em CDCl_3 | 124 |
| Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 13a em CDCl_3 | 125 |
| Figura 32. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 14a em CDCl_3 | 126 |
| Figura 33. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 14a em CDCl_3 | 127 |
| Figura 34. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 14b em CDCl_3 | 128 |
| Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 14b em CDCl_3 | 129 |
| Figura 36. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 14c em CDCl_3 | 130 |
| Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 14c em CDCl_3 | 131 |
| Figura 38. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 15a em CDCl_3 | 132 |
| Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 15a em CDCl_3 | 133 |
| Figura 40. Espectro de RMN ^1H do (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 16a em CDCl_3 | 134 |
| Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 16a em CDCl_3 | 135 |
| Figura 42. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 17a em CDCl_3 | 136 |
| Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 17a em CDCl_3 | 137 |

| | |
|---|-----|
| Figura 44. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona 17b em CDCl_3 | 138 |
| Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona 17b em CDCl_3 | 139 |
| Figura 46. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona 17c em CDCl_3 | 140 |
| Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona 17c em CDCl_3 | 141 |
| Figura 48. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 18a em CDCl_3 | 142 |
| Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 18a em CDCl_3 | 143 |
| Figura 50. Espectro de RMN ^1H do (E)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila 19a em CDCl_3 | 144 |
| Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila 19a em CDCl_3 | 145 |
| Figura 52. Espectro de RMN ^1H do 3-Trifluoracetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol 20a em CDCl_3 | 146 |
| Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do 3-Trifluoracetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol 20a em CDCl_3 | 147 |
| Figura 54. Espectro de RMN Coloq. do 3-Trifluoracetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol 20a em CDCl_3 | 148 |
| Figura 55. Espectro de RMN Coloq. (expandido) do do 3-Trifluoracetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol 20a em CDCl_3 | 149 |
| Figura 56. Espectro de RMN ^1H da 6-Etil-5-trifluoracetil-1-propil-1,2-diidropiridina 21b em CDCl_3 | 150 |
| Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C da 6-Etil-5-trifluoracetil-1-propil-1,2-diidropiridina 21b em CDCl_3 | 151 |
| Figura 58. Espectro de RMN ^1H da 5-Trifluoracetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina 21c em CDCl_3 | 152 |

| | |
|---|-----|
| Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C da 5-Trifluoracetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina 21c em CDCl_3 | 153 |
| Figura 60. Espectro de RMN ^1H da 1-Benzil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 22a em CDCl_3 | 154 |
| Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C da 1-Benzil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 22a em CDCl_3 | 155 |
| Figura 62. Espectro de RMN ^1H da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoracetil-1,2-diidropiridina 22b em CDCl_3 | 156 |
| Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoracetil-1,2-diidropiridina 22b em CDCl_3 | 157 |
| Figura 64. Espectro de RMN ^1H da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 23a em CDCl_3 | 158 |
| Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 23a em CDCl_3 | 159 |
| Figura 66. Espectro de Colôq da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 23a em CDCl_3 . 160 | |
| Figura 67. Espectro de RMN ^1H da [(1-Fenil-6-metil)-1,2-diidropiridin-5-il]-oxalato de etila 24a em CDCl_3 | 161 |
| Figura 68. Espectro de RMN ^{13}C da [(1-Fenil-6-metil)-1,2-diidropiridin-5-il]-oxalato de etila 24a em CDCl_3 | 162 |
| Figura 69. Espectro de RMN ^1H da 5-Trifluoracetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25a em CDCl_3 | 163 |
| Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C da 5-Trifluoracetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25a em CDCl_3 | 164 |
| Figura 71. Espectro de RMN ^1H da 5-Trifluoracetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25c em CDCl_3 | 165 |
| Figura 72. Espectro de RMN ^{13}C da 5-Trifluoracetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25c em CDCl_3 | 166 |
| Figura 73. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona 32 em CDCl_3 | 167 |

| | |
|---|-----|
| Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona 32 em CDCl_3 | 168 |
| Figura 75. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona 33 em CDCl_3 | 169 |
| Figura 76. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona 33 em CDCl_3 | 170 |
| Figura 77. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona 34 em CDCl_3 | 171 |
| Figura 78. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona 34 em CDCl_3 | 172 |
| Figura 79. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona 35 em CDCl_3 | 173 |
| Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona 35 em CDCl_3 | 174 |
| Figura 81. Espectro de RMN ^1H da (E)-5-Fenil-1-(4-fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona 36 em CDCl_3 | 175 |
| Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-5-Fenil-1-(4-fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona 36 em CDCl_3 | 176 |
| Figura 83. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 37 em CDCl_3 | 177 |
| Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 37 em CDCl_3 | 178 |
| Figura 85. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 38 em CDCl_3 | 179 |
| Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 38 em CDCl_3 | 180 |
| Figura 87. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 8a | 182 |
| Figura 88. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona 8b | 182 |

| | |
|--|-----|
| Figura 89. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona 8c | 183 |
| Figura 90. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 9a | 183 |
| Figura 91. Espectro de massas do (E)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila 10a | 184 |
| Figura 92. Espectro de massas da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 11a | 184 |
| Figura 93. Espectro de massas da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 11b | 185 |
| Figura 94. Espectro de massas da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 11c | 185 |
| Figura 95. Espectro de massas da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona 12a | 186 |
| Figura 96. Espectro de massas do (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 13a | 186 |
| Figura 97. Espectro de massas da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona 14a | 187 |
| Figura 98. Espectro de massas da (E)-4-[Fenil(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona 14b | 187 |
| Figura 99. Espectro de massas da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona 14c | 188 |
| Figura 100. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 15a | 188 |
| Figura 101. Espectro de massas do (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 16a | 189 |
| Figura 102. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 17a | 189 |
| Figura 103. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona 17b | 190 |

| | |
|--|-----|
| Figura 104. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona 17c . | 190 |
| Figura 105. Espectro de massas da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona 18a . | 191 |
| Figura 106. Espectro do (E)-4-[4-Tolil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila 19a . | 191 |
| Figura 107.. Espectro de massas do 3-Trifluoracetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol 20a . | 192 |
| Figura 108. Espectro de massas da 6-Etil-5-trifluoracetil-1-propil-1,2-diidropiridina 21b . | 192 |
| Figura 109. Espectro de massas da 5-Trifluoracetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina 21c . | 193 |
| Figura 110. Espectro de massas da 1-Benzil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 22a . | 193 |
| Figura 111. Espectro de massas da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoracetil-1,2-diidropiridina 22b . | 194 |
| Figura 112. Espectro de massas da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina 23a . | 194 |
| Figura 113. Espectro de massas da 5-Trifluoracetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25a . | 195 |
| Figura 114. Espectro de massas da 5-Trifluoracetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina 25c . | 195 |
| Figura 115. Espectro de massas da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona 32 . | 196 |
| Figura 116. Espectro de massas da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona 33 . | 196 |
| Figura 117. Espectro de massas da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona 34 . | 197 |
| Figura 118. Espectro de massas (ampliado) da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona 34 . | 197 |
| Figura 119. Espectro de massas da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona 35 . | 198 |
| Figura 120. Espectro de massas da (E)-5-Fenil-1-(4-Fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona 36 . | 198 |

| | |
|--|-----|
| Figura 121. Espectro de massas da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 37 | 199 |
| Figura 122. Espectro de massas da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 38 | 199 |
| Figura 123. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila (19a)..... | 201 |
| Figura 124. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona (14b). | 201 |
| Figura 125. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (E)-1,1,1-Trifluor-4-(prop-2-inil-4-tolil-amino)-3-penten-2-ona (17a)..... | 201 |
| Figura 126. Estrutura do composto 19a , mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano bc do sistema cristalino do composto 19a | 202 |
| Figura 127. Estrutura do composto 17a mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano bc no sistema cristalino do composto 17a | 202 |
| Figura 128. Estrutura do composto 14b mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano ab no sistema cristalino do composto 14b | 203 |

LISTA DE ABREVIATURAS

TsCl = Cloreto de Tosila

DMF = *N, N* Dimetil Formamida

THF = Tetraidrofurano

Tf₂O = Anidrido Tríflico

DCE = 1,2-Dicloroetano

DABCO = 1,4-Diazabicyclo [2,2,2] octano

TDMPP = tris(2,6-dimetóxifenil) fosfina

DMA = Dimetilamina

TEA = Trietilamina

TFA = Ácido triflúor acético

9-BBN = 9-Borabicyclo [3,3,1] nonano

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O desenvolvimento de novos métodos de preparação e o estudo da reatividade dos compostos β -enamino carbonílicos, assim como o seu uso na preparação de moléculas estruturalmente complexas, vem sendo amplamente descrito na literatura ^{1,2}. Estas moléculas desempenham um importante papel em síntese orgânica, pois podem sofrer uma variedade de transformações químicas que combinadas a métodos específicos de alterações de grupos funcionais leva a construção de fragmentos de importância sintética na química orgânica.

Na sua grande maioria, as reações com compostos β -enamino carbonílicos visa a formação de heterociclos ³⁻⁶, pois a importância dos compostos heterocíclicos pode ser vista nas estatísticas que apontam que 62% dos fármacos disponíveis são heterociclos. Dentre muitos destacam-se a amlodipina (Norvasc[®]) e a nifedipina (Adalat[®]), ambos bloqueadores do canal de cálcio, utilizados como agentes anti-hipertensivos no tratamento da Angina e o efavirenz (Sustiva[®]), inibidor não-nucleosídico da transcriptase reversa (ITRNN) do HIV-1 (**Figura 1**).

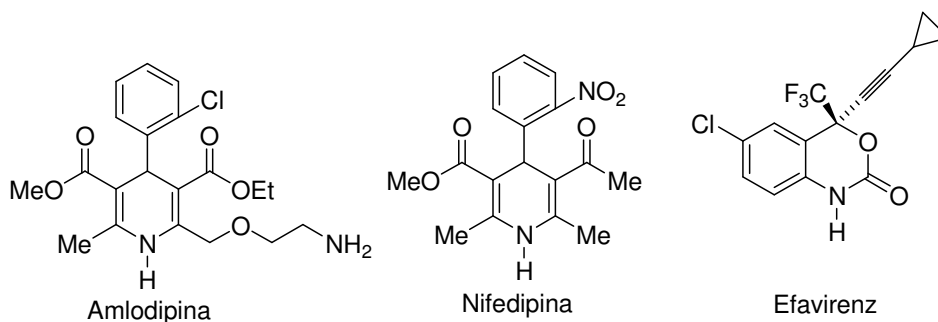


Figura 1. Estruturas de heterociclos com atividade biológica

Entre os heterociclos podemos destacar as diidropiridinas, compostos cujo estudos tiveram um grande desenvolvimento após a descoberta de que o NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo), que é uma coenzima responsável pela transferência de hidrogênio em inúmeros processos metabólicos dos seres vivos, é uma 1,4-diidronicotinamida. Mas além disso as diidropiridinas são utilizadas como intermediários na obtenção de piridinas ⁷⁻¹⁰ e alcalóides ¹¹⁻¹³.

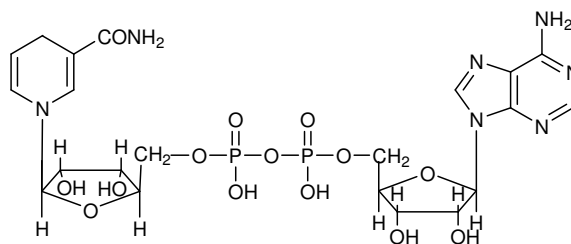


Figura 2. Estrutura do NADH

A forma mais comum de sintetizar diidropiridinas é através da redução de sais de piridínio empregando agentes redutores com NaBH_4 ¹⁴ e LiAlH_4 .

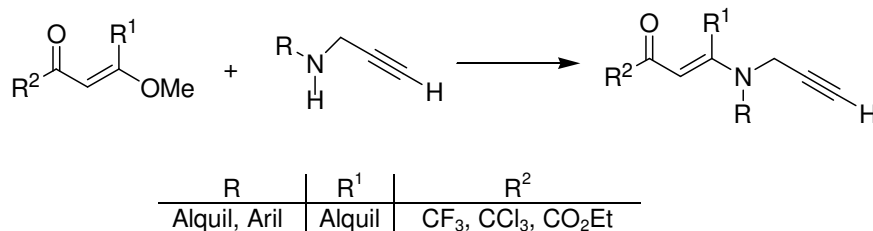
Nosso grupo de pesquisa (NUQUIMHE) ao longo dos anos vêm desenvolvendo estratégias para a síntese de heterociclos, principalmente os halogenados, visto que é observado que a presença de halogênios em moléculas orgânicas confere interessantes propriedades à molécula^{15,16}. O método empregado para a síntese de heterociclos, utiliza as 4-alcóxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas (Bloco CCC) e hidrazinas (Bloco NN) ou amidinas (Bloco NCN), ou seja, as ciclizações empregadas são do tipo [3+2] ou [4+2] a fim de formar heterociclos de 5 ou de 6 membros respectivamente¹⁷⁻²⁰.

Especialmente na última década é crescente o interesse com relação à utilização de catálise metálica na síntese de heterociclos²¹⁻²⁵, sobretudo quando são utilizados materiais de partida que apresentam a ligação $\text{C}\equiv\text{C}$, a qual, após ativada pelo metal, pode sofrer um ataque nucleofílico levando à formação de um heterociclo²⁶. Diante da potencialidade que a ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ apresenta quanto às reações de ciclização, a inserção da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ nas moléculas, é bastante explorada, e os métodos são muitos variados, sendo que o mais utilizado é via reações de acoplamento de acetiletos de lítio ou de Grignard com eletrófilos²⁷. Mais interessante ainda, é quando o produto resultante da inserção da ligação tripla é uma molécula que apresenta ligações conjugadas^{28,29}, isso proporciona à molécula vários sítios nucleofílicos e eletrofílicos, tornando a molécula um reagente com uma grande versatilidade.

As eninonas podem ser consideradas como compostos acetilênicos que apresentam uma grande versatilidade em síntese orgânica, pois possuem vários sítios nucleofílicos e eletrofílicos em sua estrutura.

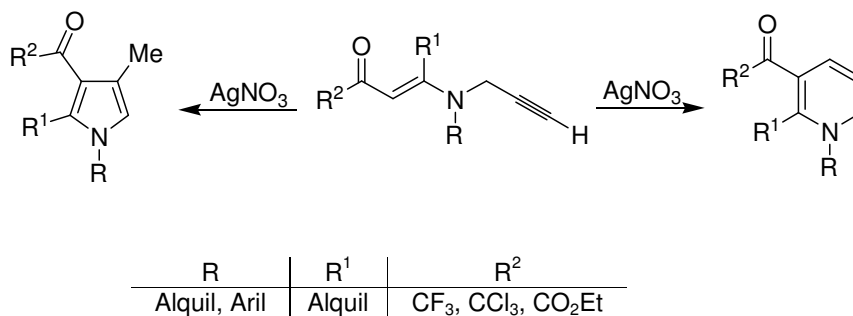
Diante da importância do desenvolvimento de novos métodos para a síntese de heterociclos, bem como, a síntese de novos precursores, os principais objetivos desta Tese são:

- 1) Síntese e caracterização de enaminonas propargílicas através do uso de aminas propargílicas e enonas conforme o **Esquema 1**.



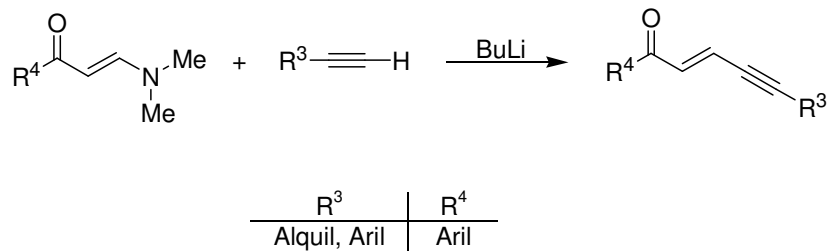
Esquema 1

- 2) Utilização de AgNO_3 como catalisador para provocar a ativação da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ da enaminona propargílica, que sob o ataque nucleofílico do carbono α em um dos carbonos da ligação tripla, poderá levar à formação de heterociclos de 5 membros (pirrol) ou de 6 membros (diidropiridina), conforme o **Esquema 2**.



Esquema 2

- 3) Síntese de novas eninonas através de reações de acoplamento entre acetiletos de lítio e enaminonas aril substituídas (**Esquema 3**).



Esquema 3

2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão bibliográfica desta tese de doutorado está dividida em 4 capítulos, sendo que o primeiro capítulo menciona trabalhos envolvendo a síntese de enaminonas propargílicas. Não foram encontradas muitas referências na literatura, envolvendo a síntese desta classe de compostos.

O segundo capítulo relata a síntese de diidropiridinas, precisamente as 1,2-diidropiridinas, que é um dos objetos de estudo desta tese de doutorado. Foram encontrados muitos trabalhos na literatura sobre esta classe de compostos.

O terceiro capítulo da revisão bibliográfica desta tese de doutorado apresenta trabalhos relativos à ativação da ligação tripla por metais de transição, especificamente prata e ouro.

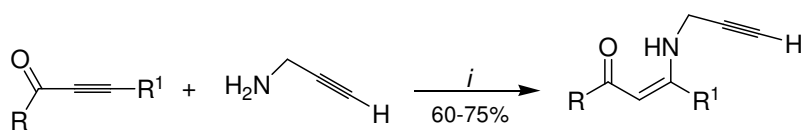
O último capítulo da revisão bibliográfica refere-se à trabalhos que envolvem a síntese de eninonas, através de diferentes métodos. Os trabalhos apresentados na revisão bibliográfica ficaram restritos às eninonas sintetizadas que apresentavam um grupo alquil ou um grupo aril ligado à carbonila da eninona.

2.1. Síntese de Enaminonas Propargílicas

β -Enaminonas, podem ser definidas como sendo compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e, por extensão, de outros análogos de compostos β -dicarbonílicos que apresentam o sistema conjugado N-C=C-O³⁰⁻³⁹. Os representantes mais comuns desta classe são as β -enamino cetonas (amidas vinílogas), e os β -enamino ésteres. Uma das maneiras mais usuais de classificar a preparação de enaminonas é através do tipo de reação empregada como condensação, adição, acilação de enaminas e abertura de heterociclos.

Compostos que contenham o substituinte propargila ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) ligado ao nitrogênio de uma β -enamino cetona ou β -enamino éster, podem ser denominados genericamente de enaminonas propargílicas. A revisão da literatura mostrou que essa classe de compostos é pouco explorada. O substituinte $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ quando ligado ao nitrogênio encontra-se normalmente presente em heterociclos ou ligado diretamente à uma carbonila.

Em 1975 Vasil'eva e col.⁴⁰ reagiram a propargil amina com cetonas α,β acetilênicas obtendo com rendimentos de 60-75% a forma *Z* da enaminona propargílica (**Esquema 4**).



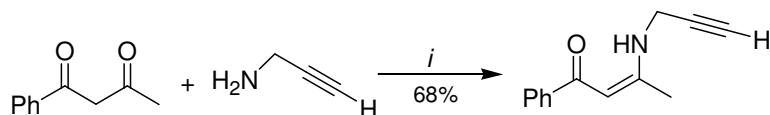
R= Et, Me, Ph

R¹ = H, Ph, Me

i:MeOH, refluxo, 6 h

Esquema 4

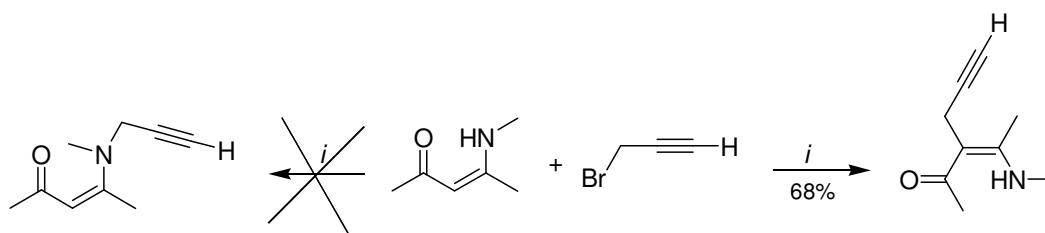
A utilização de catalisadores metálicos na síntese de enaminonas propargílicas é relatada na literatura através de um trabalho de Arcadi e col.⁴¹ em que foi utilizado o catalisador NaAuCl₄, para promover a condensação de aminas com compostos 1,3-dicarbonílicos (**Esquema 5**) utilizando etanol como solvente e sob atmosfera de N₂.



i: NaAuCl₄, EtOH, t.a.

Esquema 5

Em 2003 Gravestock e col.⁴² utilizaram duas técnicas diferentes para obter β-enaminonas propargílicas, sendo que com as duas, eles não obtiveram sucesso. Na primeira tentativa, foi utilizado a (*Z*)-4-(metilamino)-3-penten-2-ona com hidreto de sódio e brometo propargílico (**Esquema 6**), não resultando no (*Z*)-4-[metil(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona, mas sim no composto 3-[(*Z*)-1-(metilamino)-etilideno]-5-hexin-2-ona, obtido com 68% de rendimento.



i: NaH, THF, 0°C

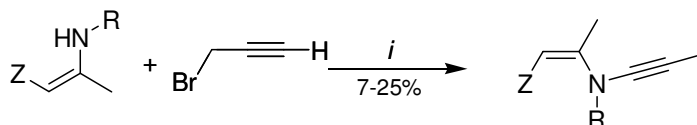
Esquema 6

A segunda técnica desenvolvida foi a utilização de nitrato de prata com o objetivo de alquilar o nitrogênio da β-enamino cetona ou do β-enamino éster, conforme a **Tabela 1**. Houve a alquilação do nitrogênio, mas de forma inesperada, o grupo propargila sofreu um rearranjo da ligação tripla, transformando-se de tripla terminal para ligação tripla interna. De acordo com o autor, a *C*-alquilação versus *N*-alquilação observadas na primeira e na segunda técnica, respectivamente, podem ser explicadas pelo tipo de interação entre o nucleófilo e o eletrófilo.

Segundo o autor a *C*-alquilação ocorreu por um mecanismo S_N2 onde a preferência é a interação base mole com ácido mole, sendo que o carbono α da enamina possui mais caráter de base mole do que o nitrogênio. Já no outro caso o tratamento do brometo propargílico com Ag⁺ favorece a clivagem heterolítica da

ligação carbono-bromo favorecendo a formação de um carbocátion, tornando desta forma o brometo propargílico um ácido duro e favorecendo a sua interação via um mecanismo S_N1 com a base dura, que neste caso é o nitrogênio.

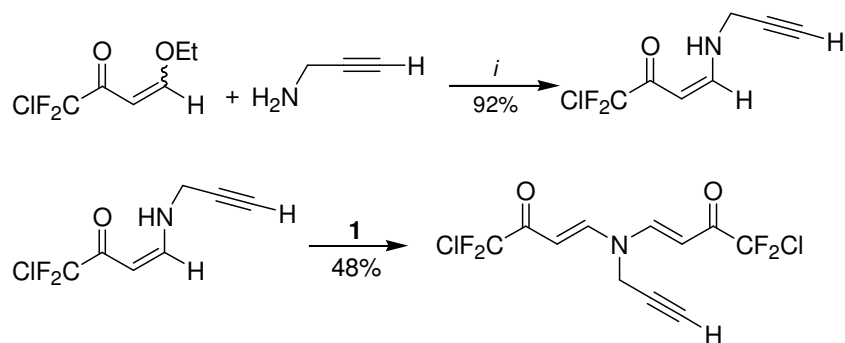
Tabela 1. Preparação de 1-propinil amino enoatos e 1-Propinil amino enonas e obtidos via *N*-alquilação de enaminonas e brometo propargílico.



i: AgNO₃, CH₃CN, t.a.

| Exemplo | R | Z | Rendimento (%) |
|---------|-------------|--------------------|----------------|
| 1 | Me | COMe | 16 |
| 2 | Me | CO ₂ Et | 21 |
| 3 | Bu | COMe | 24 |
| 4 | Bu | CO ₂ Et | 24 |
| 5 | Ciclo-hexil | COMe | 25 |
| 6 | Ciclo-hexil | CO ₂ Et | 24 |
| 7 | Ph | COMe | 7 |
| 8 | Ph | CO ₂ Et | traços |
| 9 | Bn | COMe | 21 |
| 10 | Bn | CO ₂ Et | 14 |

Há na literatura um trabalho que mostra a síntese de uma β-enaminona propargílica halogenada através de uma reação de adição seguida de substituição entre a (*E*)-1-cloro-4-etóxi-1,1-difluor-3-buten-2-ona e a propinil amina sob condições brandas, formando a (*Z*)-1-cloro-1,1-difluor-4-(2-propinil-amino)-3-buten-2-ona, sendo que posteriormente reagiu com cloreto de tosila e hidreto de sódio, utilizando dimetil formamida como solvente, formando uma bis-enaminona ⁴³ (**Esquema 7**).

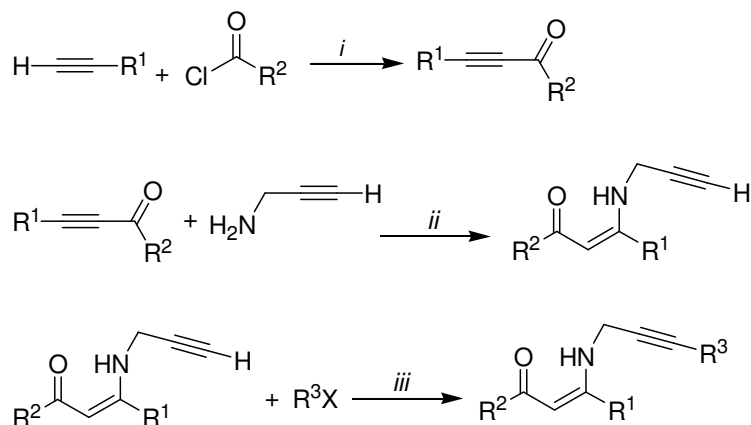


i: CH₃CN, 0°C-t.a.

1) (a) NaH, DMF, -30°C, 30 min. (b) TsCl, DMF, t.a

Esquema 7

Em 2008 Cacchi e col.⁴⁴ sintetizaram uma série de β -enaminonas *N*-propargílicas, através de uma série de passos, sendo que o primeiro envolvia um acoplamento via Sonogashira de alquinos terminais com cloretos de acila, acompanhado pela adição conjugada da propargil amina resultando na β -enaminona. Esta sofreu novamente um acoplamento de Sonogashira do grupamento propargílico com haletos de alquila (**Esquema 8**).



R¹ = Ph, C₅H₁₁; R² = Me, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄

R³ = Aril substituído

i: PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, THF, t.a.

ii: MeOH, 60°C

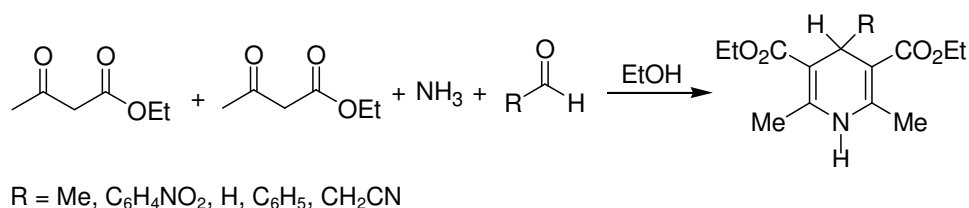
iii: PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, *i*-Pr₂NH, DMF, t.a.

Esquema 8

2.2. Diidropiridinas

2.2.1. Histórico e Generalidades

A química das diidropiridinas começou em 1882 quando Hantzsch ⁴⁵ utilizando acetoacetato de etila, com aldeído e amônia, provocou a formação de uma 1,4-diidropiridina (**Esquema 9**). Na década de 1930, a descoberta de que o NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo), que é uma coenzima responsável pela transferência de hidrogênio em inúmeros processos metabólicos dos seres vivos é uma 1,4-diidropiridina, provocou o interesse de muitos pesquisadores para a síntese de novas diidropiridinas.



Esquema 9

Em teoria, cinco diidropiridinas isoméricas são capazes de existir (**Figura 3**), mas de fato, a maioria das diidropiridinas conhecidas possuem ou a estrutura 1,2-diidro ou a estrutura 1,4-diidro. A razão das 1,2 e 1,4 serem mais comuns do que as 2,3-diidropiridinas e as 3,4 e 2,5 é o fato das 1,4 e 1,2-diidropiridinas possuírem mais carbonos com hibridização sp², o que confere uma maior estabilidade à molécula¹⁷.

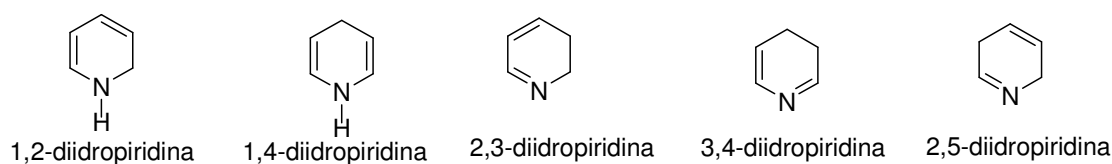


Figura 3. Estruturas isoméricas das diidropiridinas.

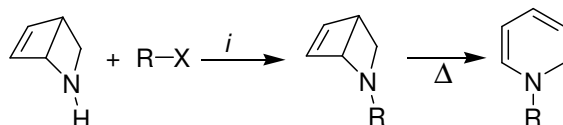
Quanto ao efeito do substituinte ligado às 1,4 e 1,2-diidropiridinas, pode-se afirmar que substituintes receptores de elétrons nas posições 3 e 5 (COR, CO₂R, CN, NO₂) estabilizam as diidropiridinas, por extensão da conjugação. Já substituintes que doam elétrons nas posições 3 e 5 da diidropiridina (SC₆H₅, OC₆H₅)

possuem um efeito desestabilizante ^{46,47}. Substituintes alquil no nitrogênio possuem efeito desestabilizante, mas substituintes glucosil possuem um grande efeito estabilizante.

Existem várias rotas sintéticas para a obtenção de diidropiridinas: Redução de piridinas e sais de piridínio utilizando hidretos ⁴⁸; Adição nucleofílica em piridinas e sais de piridínio ⁴⁹; Síntese de Hantzsch a partir de ésteres ⁵⁰; Uso de enaminas com aldeídos ⁵¹; Reação de dienos com enaminonas ⁵², entre outros ⁵³.

2.2.2. Síntese de 1,2-Diidropiridinas

Kamiya e colaboradores ⁵⁴ sintetizaram uma série de 1,2-diidropiridinas, alquilando o nitrogênio do 2-azabicyclo-[2,2,0]-5-hexeno e posteriormente aquecendo o produto à uma temperatura em torno de 120 °C (**Esquema 10**). Esta rota sintética apresentou muitas vantagens sobre a obtenção de 1,2-diidropiridinas por redução direta de piridinas e sais de piridínio, uma vez que esta última pode produzir misturas de 1,4 e 1,2-diidropiridinas, além de tetraidropiridinas.

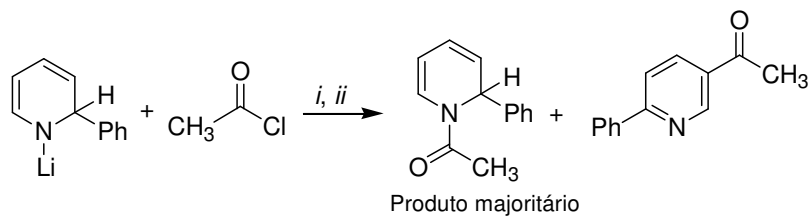


R = PhCH₂-, PhCH₂CH₂-, C₂H₅O₂CCH₂-, CH₂=CH(CH₂)₄-, CH₂=CHCH₂-, CH₃O₂C(CH₂)₅-

i: Diisopropil amina, t.a.

Esquema 10

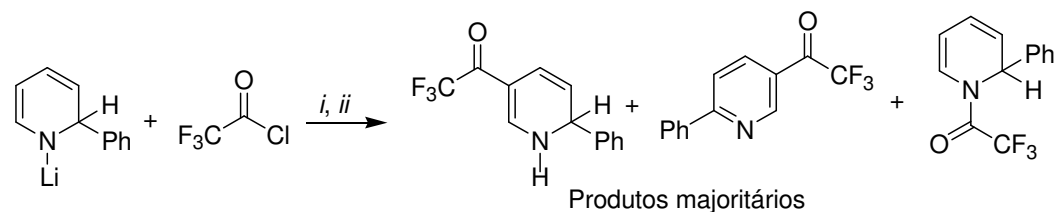
A acilação do ânion ambidentado 2-fenil-1-lítio-1,2-diidropiridina foi investigada com o objetivo de sintetizar 1,2-diidropiridinas ⁵⁵. O ânion foi obtido pela reação entre a piridina e fenil lítio, para depois sofrer acilação. A acetilação com cloreto de acetila ocorreu preferencialmente no nitrogênio, formando a *N*-acetil-2-fenil-1,2-diidropiridina como produto majoritário (**Esquema 11**). Ao contrário a reação com cloreto de trifluoroacetila resultou preferencialmente no produto *C*-substituído resultando na 2-fenil-5-trifluoroacetil-1,2-diidropiridina e na 2-fenil-5-trifluoroacetil piridina como produtos majoritários, e um pouco de *N*-trifluoroacetil 2-fenil-1,2-diidropiridina (**Esquema 12**).



i: THF anidro, -65 °C

ii: H₂O, 1 h, t.a.

Esquema 11

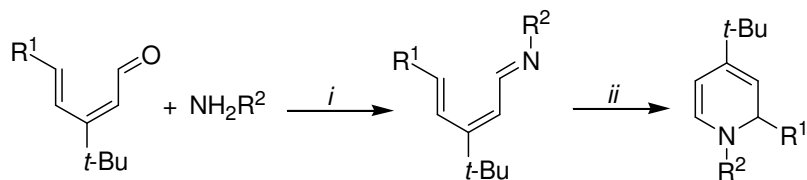


i: THF anidro, -65 °C.

ii: H₂O, 1 h, t.a.

Esquema 12

Em 1995 Okamura e col.⁵⁶ sintetizaram uma série de 1,2-dihidropiridinas, a partir da reação entre um dienal e uma amina primária, utilizando peneira molecular e etanol anidro como solvente à uma temperatura de 0 °C, o que levou à formação de uma base de Schiff. Posteriormente o solvente foi evaporado e a base de Schiff foi solubilizada em éter etílico, deixando-se sob agitação por 3 horas à temperatura ambiente, levando à formação da 1,2-dihidropiridina (**Esquema 13**). Os dienais utilizados foram sintetizados de acordo com a técnica descrita nesta referência.

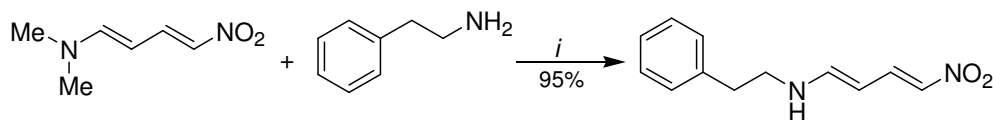


R¹ = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, *t*-Bu; R² = Bu, *s*-Bu, *t*-Bu, Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

i: EtOH, peneira molecular, 0 °C; *ii*: Éter Etílico, 3 h, t.a.

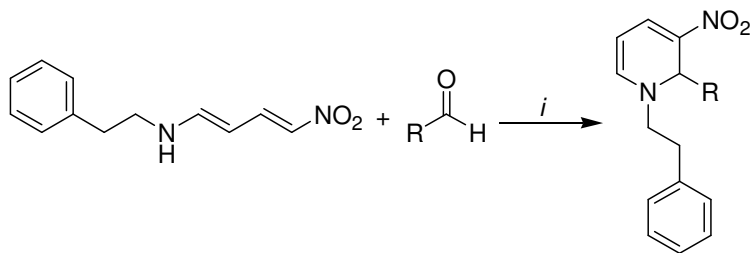
Esquema 13

Interessados na obtenção de 3-nitro-1,2-diidropiridinas, Koike e col.⁵⁷ reagiram a 1-(*N,N*-dimetilamino)-4-nitro-1,3-butadieno com a fenetilamina, afim de obter a 4-nitro-1-(2-fenetilamino)-1,3-butadieno (**Esquema 14**), sendo que esta foi colocada em um tubo selado para reagir com uma série de aldeídos, produzindo as respectivas 1,2-diidropiridinas (**Esquema 15**) com rendimentos bem variáveis.



i: Benzeno, t.a.

Esquema 14

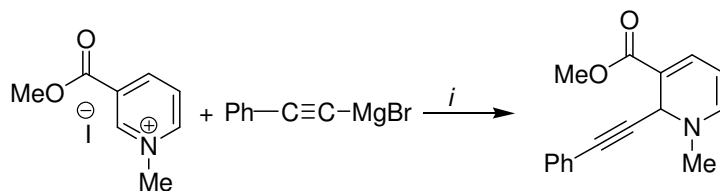


R = Me, Et, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, CH=CHPh, 3-NO₂C₆H₄

i: 2 gotas de fenetilamina, com ou sem THF, t.a. ou refluxo.

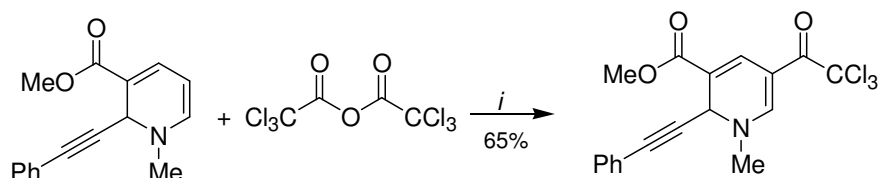
Esquema 15

Há um trabalho de Bennasar e col.⁵⁸ mostrando a síntese de diidropiridinas, via adição nucleofílica de reagentes organometálicos em sais de pirídínio 3-acil-*N*-alquil substituídos, com posterior reação com anidrido tricloro acético. Dependendo do reagente organometálico utilizado, houve preferência para o ataque na posição α ao nitrogênio, e em alguns casos preferência para o ataque na posição γ ao nitrogênio. A melhor condição encontrada para a síntese de 1,2-diidropiridina, foi o uso do reagente de Grignard PhC \equiv CMgBr, com iodeto de cobre como catalisador, obtendo-se uma 1,2-diidropiridina (**Esquema 16**) que posteriormente foi acilada com anidrido tricloro acético (**Esquema 17**).



i: CuI (cat.), THF, -40°C, 1,5 h

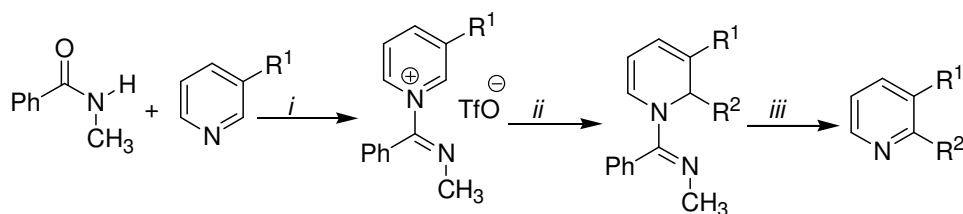
Esquema 16



i: 0°C, THF, 3 h

Esquema 17

Alta regioseletividade na síntese de 1,2-diidropiridinas foi observada em um trabalho desenvolvido por Charette e col.⁵⁹, em que sais de piridínio 3-substituídos obtidos pela reação entre piridinas 3-substituídas e *N*-metil benzamida, sofreram ataque nucleofílico por reagentes de Grignard, tendo como preferência o ataque ao carbono 2 do sal de piridínio. Posteriormente as 1,2-diidropiridinas formadas sofreram oxidação com triacetato de manganês e ácido periódico em ácido acético fornecendo uma série de piridinas com bons rendimentos (**Esquema 18**).

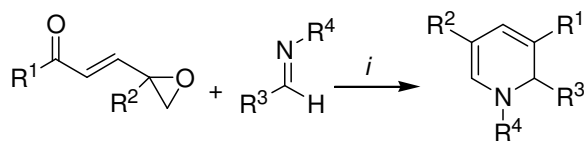


$R^1 = \text{Me, OMe, Cl, Br}; R^2 = \text{Me, Ph}$

i: $\text{Tf}_2\text{O, CH}_2\text{Cl}_2$; *ii*: $\text{R}^2\text{MgBr, -40}^\circ\text{C}$; *iii*: $\text{Mn(OAc)}_3, \text{H}_5\text{IO}_6, \text{AcOH, H}_2\text{O, 60}^\circ\text{C}$

Esquema 18

Lautens e col.⁶⁰ desenvolveram um procedimento para a síntese de 1,2-diidropiridinas, empregando catálise de triflato de scândio na reação de 2-vinil oxiranos com aldiminas (**Esquema 19**). O procedimento mostrou ser interessante, uma vez que variações dos substituintes tanto na aldimina quanto no vinil oxirano, resultaram diferentes substituintes posições 1, 2, 3 e 5 do anel da 1,2-diidropiridina.



$R^1 = \text{OMe, OEt}$

$R^2 = \text{CH}_3, \text{Ph}$

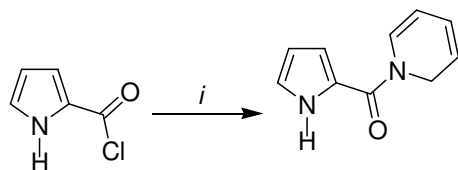
$R^3 = \text{Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, \text{4-ClC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{2,4-ClC}_6\text{H}_4, \text{2-Furil}$

$R^4 = \text{4-IC}_6\text{H}_4, \text{4-BrC}_6\text{H}_4, \text{2-Br-4-OMe-Ph, Benzidril, 2-BrC}_6\text{H}_4, \text{2-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$

i: 15 mol% Sc(OTf)₃, THF, peneira molecular, 2-3 h, 0-50 °C

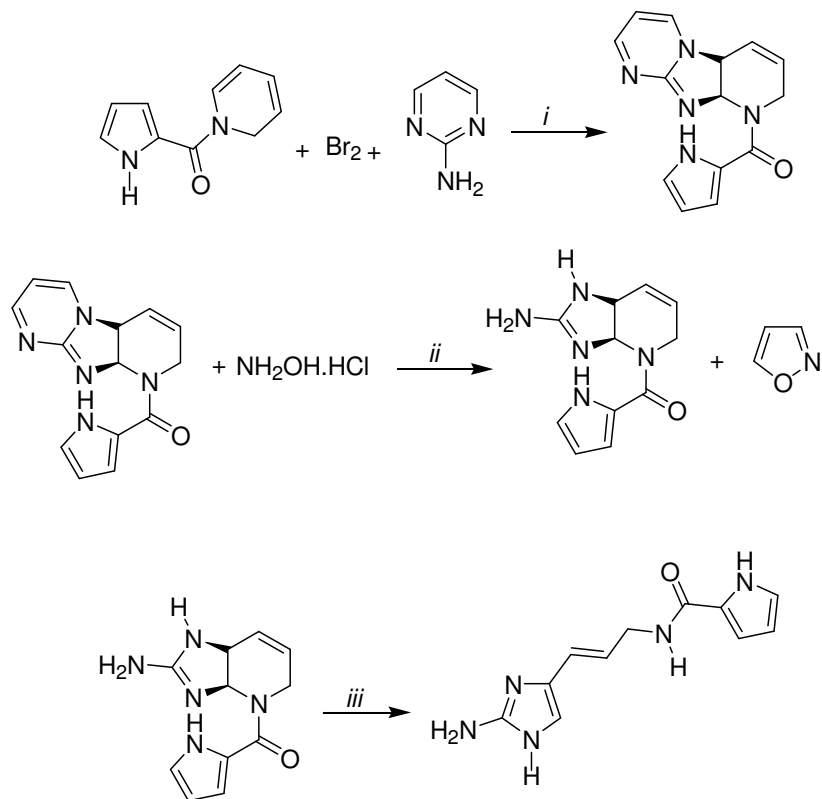
Esquema 19

Al-Mourabit e col.⁶¹ empregaram 1,2-diidropiridinas, como intermediários na síntese dos metabólitos marinhos Oroidina, Himenidina e Clatrodina. No caso da Clatrodina, a 1,2-diidropiridina obtida pela reação entre a piridina e o cloreto de 2-carbonil 1*H*-pirrol, seguido por redução com boroidreto de sódio (**Esquema 20**), reagiu com bromo e 2-aminopirimidina em dimetilformamida como solvente formando o composto tricíclico, que teve o grupamento guanidina formado no momento em que foi adicionado hidroxilamina, com trietilamina, sob refluxo em etanol por 1 hora. Depois o composto formado sofreu hidrólise utilizando ácido trifluoroacético em diclorometano como solvente, formando a Clatrodina (**Esquema 21**).



i: piridina, NaBH₄, MeOH / THF, 78 °C, 15 min.

Esquema 20



i: DMF, CH_3CN

ii: Et_3N , EtOH, refluxo, 1 h

iii: TFA, CH_2Cl_2 , 50 °C.

Esquema 21

2.3. A utilização de Sais Metálicos na Ativação da Ligação C≡C

Prata, cobre e ouro são metais que apresentam características químicas diferenciadas dos outros metais, muito disso devido à sua configuração eletrônica d⁶² e a viabilidade de interação dos seus orbitais f^{63, 64}.

A aplicação de sais de prata, sobretudo os derivados do cátion Ag⁺ em síntese orgânica é bastante atribuída ao seu caráter de ácido de Lewis, interagindo com ligações σ ou interagindo com ligações π⁶⁵ (**Figura 4**). A grande afinidade dos sais de prata com a ligação C≡C leva ao seu uso em reações de ciclização intramolecular.

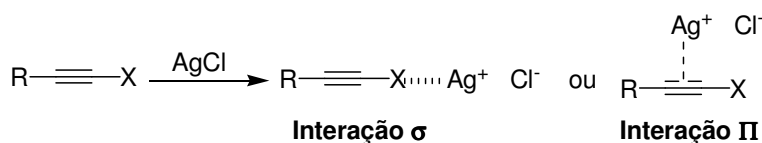
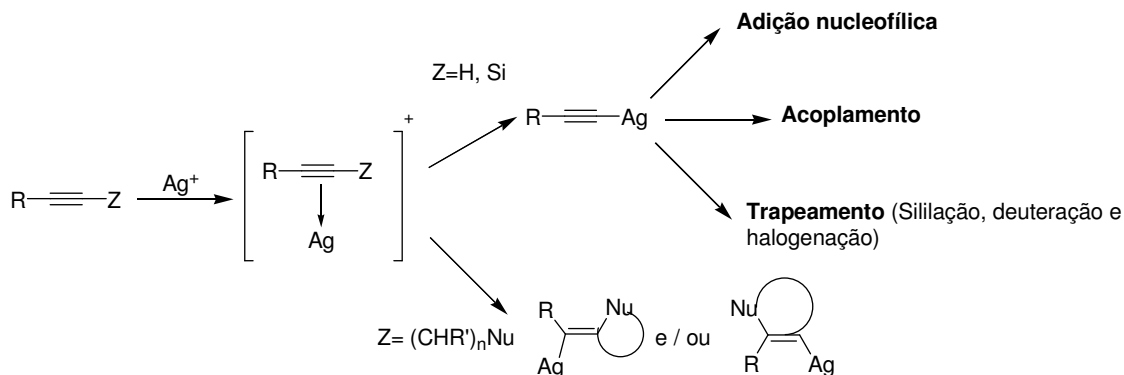


Figura 4. Interação σ e π de alquinos com AgCl.

Um dos primeiros metais utilizados para provocar a ativação da ligação C≡C, foi o mercúrio, utilizado na forma de sais de mercúrio Hg²⁺. Apesar de sua toxicidade, os sais de mercúrio foram utilizados por mais de 70 anos.

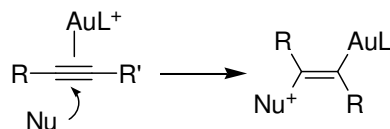
Foi somente no final dos anos 70, que muitos outros catalisadores, incluindo sais de prata foram estudados. Claesson e Gore descobriram independentemente que a utilização de sais de prata na separação de álcoois alênicos ou aminas alênicas de seus progenitores acetilênicos levou a formação de heterociclos ao invés da separação⁶⁶.

Do ponto de vista orgânico a alquino-filicidade da prata demonstrada (**Figura 4**) através de sua coordenação com a ligação π do alquino, faz com que o alquino torne-se suscetível à adição eletrofílica, e se um heteronucleófilo estiver incluído na mesma molécula, a formação de heterociclos é esperada (**Esquema 22**). Se o material de partida é um alquino terminal, ou um alquino sililado, poderá ser gerado o correspondente acetileto de prata⁶⁷, que então poderá reagir como nucleófilo, ser trapeado por vários eletrófilos, como deutério, halogênio, ou derivado silil⁶⁸, ou poderá também ser transmetalado para participar de reações de acoplamento.

**Esquema 22**

A utilização de ouro na forma de sais e complexos tem emergido nos últimos anos, como promissores catalisadores para a ativação eletrofílica de alquinos, e estes têm reagido com uma variedade de nucleófilos sob condições de catálise homogênea. De uma forma simplificada, o ataque nucleofílico ao alquino ativado procede via complexos π , originando trans-alquenil complexos de ouro como intermediários⁶⁹⁻⁷⁴, conforme o **Esquema 23**.

O ouro utilizado na ativação da ligação tripla $C\equiv C$, normalmente encontra-se com um número de oxidação +3 ou +1, sendo que quando o catalisador de ouro (+3) se encontrar na forma de um complexo, este catalisador será mais reativo quando os ligantes apresentarem um átomo de nitrogênio doando elétrons.

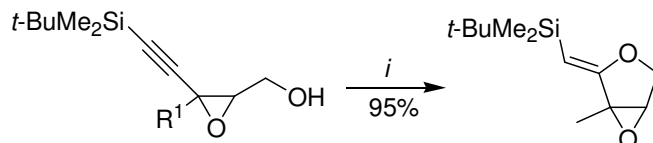
**Esquema 23**

2.3.1. Formação de ligações C-Heteroátomo promovida por sais de prata e ouro

Reações de heterociclização exibem grande interesse em síntese orgânica, especialmente quando partimos de alquinos ou alenos, desde que o produto de ciclização retenha uma olefina que possa ser posteriormente manipulada. A natureza dos produtos de ciclização pode ser variada, mudando o contra-íon do metal ou as condições reacionais.

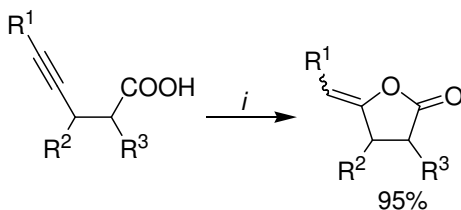
No caso de reações de heterociclicização de alquinos, o nucleófilo pode ser o átomo de oxigênio ou o átomo de nitrogênio. Para o caso do átomo de oxigênio, temos como exemplo as ciclizações de alquinóis ⁷⁵, ácidos alquinóicos ⁷⁶ (**Esquema 24**) e alquinonas ⁷⁷ (**Esquema 25**).

Ciclização de alquinóis



i: Ag₂CO₃ (2 equiv.), tolueno, 100 °C

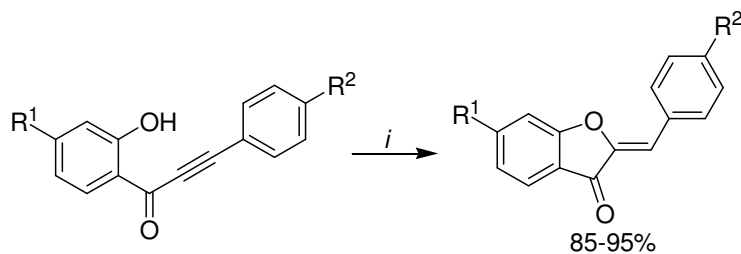
Ciclização de ácidos alquinóicos



i: Ag₂CO₃ (0,1 equiv.), Benzeno, 80 °C

Esquema 24

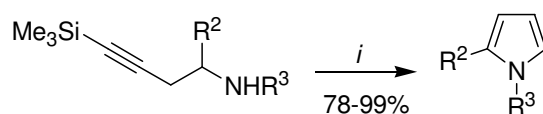
Ciclização de alquinonas



i: AgNO₃ (0,3 equiv.), MeOH, r.t

Esquema 25

Há poucas publicações na literatura, referentes ao uso de sais de prata ou complexos na formação de ligações C-N, pela ativação da ligação tripla. Como exemplos encontrados, podemos mencionar a formação de pirróis, que podem ser obtidos através de aminas propargílicas pelo tratamento com acetato de prata, conforme o **Esquema 26**. Esta reação provavelmente ocorre via uma adição intramolecular da amina na porção acetilênica através de uma ciclização 5-*endo*-dig, formando um diidropirrol que provavelmente é oxidado pelo ar ou pelo íon prata ⁷⁸.

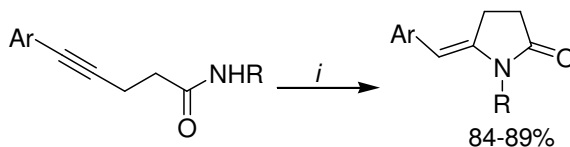


i: AgOAc (1,1 equiv), CH₂Cl₂, r.t

Esquema 26

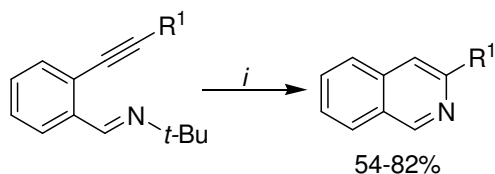
Amidas também podem atuar como nucleófilos em heterociclizações catalisadas por prata. Em um exemplo, uma alquinil amida foi ciclizada na presença de triflato de prata (**Esquema 27**) com uma alta seletividade a favor do isômero *E*, mas a reação requereu a desprotonação da amida, antes da ciclização ⁷⁹.

Iminas derivadas de *orto*-alquinil benzaldeídos podem também ser ciclizadas na presença de sais de prata. Isoquinolinas substituídas têm sido obtidas de *orto*-alquinil benzaldiminas sob condições brandas ⁸⁰ (**Esquema 28**). Para mais exemplos de heterociclizações mediadas por sais de prata, consultar referência 75.



i: LiN(SiMe₃)₂, (0,3 equiv.), AgOTf (0,15 equiv.), Tolueno, 70°C

Esquema 27



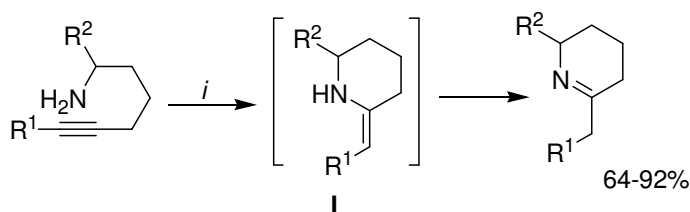
i: AgNO₃, (0,05 equiv.), CHCl₃, refluxo

Esquema 28

A formação de ligação C-heteroátomo para a formação de heterociclos também pode ser obtida utilizando sais de ouro ou seus complexos na ativação da ligação C≡C. Podemos destacar as reações de hidroaminação de alquinos, com um trabalho desenvolvido por Utimoto e colaboradores⁸¹, onde reações de hidroaminação intramolecular de alquinos com tetracloroaurato de sódio foram investigadas (**Esquema 29**), tendo como resultado a formação de uma enamina cíclica **I** que sofreu tautomerização, resultando em uma imina termodinamicamente mais estável.

Hashmi e colaboradores⁸² demonstraram que (*Z*)-3-etinil alil álcoois podem ser eficientemente ciclizados para furanos via intermediário **II**, que tautomerizou para o furano mais estável, conforme o **Esquema 30**.

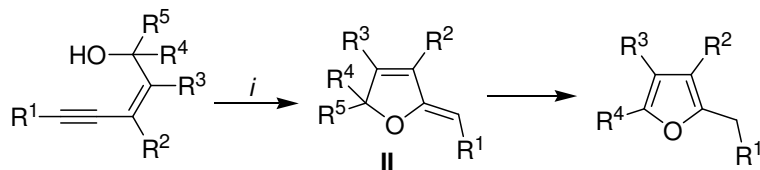
Shin e colaboradores⁸³ demonstraram que ésteres *tert*-butílicos podem ser usados para promover reações de ciclização. Com carbonatos de álcoois propargílicos, catalisador de ouro (I) foi empregado para a ativação da ligação tripla, formando carbonatos cíclicos conforme o **Esquema 31**. Para mais informações sobre formação de ligações C-heteroátomo utilizando catálise de ouro, consultar a referência 84.



i: Na[AuCl₄], (5 mol%), MeCN, 79 °C

| | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|--------------------------------|--------------------------------|----|---------------------------------|--|
| R ¹ | C ₁₁ H ₁₃ | Et | C ₅ H ₁₁ | H | Ph | H | (CH ₂) ₂ CH=CH ₂ |
| R ² | H | H | Me | C ₆ H ₁₃ | H | C ₁₁ H ₁₃ | H |

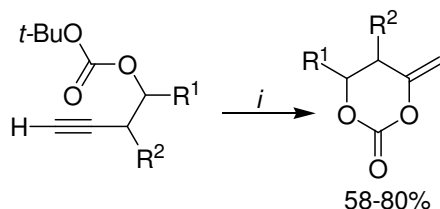
Esquema 29



R^1 - R^5 = alquil, aril, H

i: catalisador de ouro (0,1-1 mol%), solvente, t.a.

Esquema 30



R^1 = Alquil, Aril; R^2 = H, Alquil

i: $(C_6F_5)_3PAuCl$, (5 mol%), $AgSbF_6$, (5 mol %), DCE, 0°C, t.a.

Esquema 31

2.3.2. Formação da ligação C-C catalisada por ouro e prata, para a formação de heterociclos.

A formação da ligação C-C catalisada por metais de transição é um importante método para a síntese de heterociclos⁸⁵. Entre os compostos que possuem a ligação tripla, os eninos, principalmente os 1,5 e 1,6-eninos são os mais utilizados na ciclização intramolecular que pode ser catalisada por metais de transição⁷¹, como prata e ouro⁸⁶.

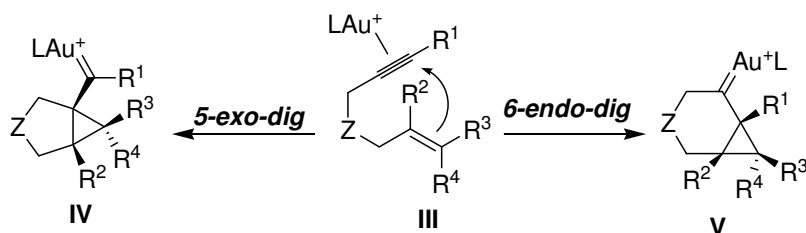
A formação de ligação C-C pode ser catalisada tanto por ouro (I), quanto por ouro (III). Apesar de ligantes doadores como fosfinas e carbenos *N*-heterocíclicos estabilizarem o estado de oxidação do ouro (I), desproporcionamento para ouro (0) e ouro (III) pode ocorrer em alguns casos. O ouro (III) pode ser reduzido para ouro (I) por substratos facilmente oxidáveis⁸⁷.

Na coordenação da ligação tripla de eninos catalisada por ouro, a ligação dupla age como um nucleófilo, atacando a ligação tripla que está agindo como um eletrófilo devido à sua coordenação com o ouro. Essa reação é conhecida como

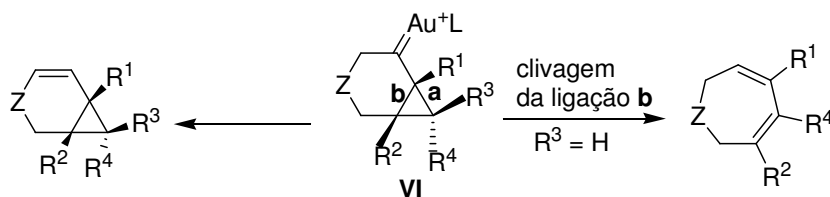
cicloisomerização. Se a reação dos eninos for com complexos de outros metais de transição, como por exemplo a platina, uma reação conhecida como cicloisomerização Alder-eno⁸⁸, toma lugar, por simultânea coordenação do alquino e o alqueno com o metal, acompanhado por uma ciclometalação oxidativa^{71, 73}. No entanto, este processo não ocorre para ouro (I), visto que a adição oxidativa não ocorre facilmente com este metal.

A cicloisomerização de eninos, catalisada por ouro, procede inicialmente por uma coordenação do metal com a ligação π do alquino, e como ilustrado no **Esquema 32**, o complexo resultante **III** reage com o alqueno através de uma ciclização 5-*exo-dig* ou 6-*endo-dig*, para formar o *exo* ou o *endo* ciclopropil carbeno de ouro **IV** ou **V**, respectivamente.

Na ausência de nucleófilos, 1,6-eninos podem dar origem a derivados biciclo [4,1,0]-4-hepteno (**Esquema 33**), que são os produtos de uma ciclopropanação entre a ligação dupla e a ligação tripla do enino. Estes produtos são formados pela perda de um hidrogênio e proto demetalação^{89, 90} do intermediário **VI**. Clivagem da ligação **b** no intermediário **VI** para formar um anel de 7 membros também tem sido observada, utilizando catalisador de ouro (I)⁹¹.



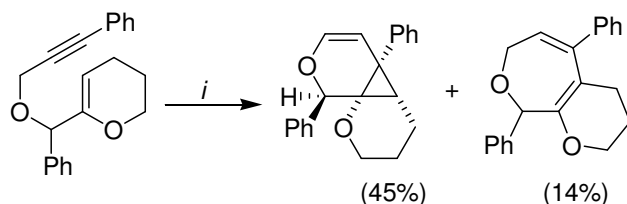
Esquema 32



Esquema 33

Como um exemplo para demonstrar o que foi exposto acima, temos um trabalho desenvolvido por Echavarren e col⁹¹, em que um derivado acetilênico do

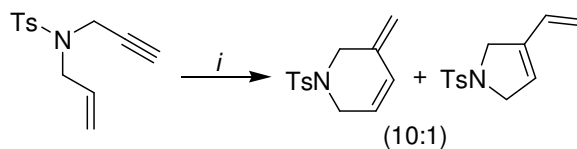
3,4-diidro-2*H*-pirano reagiu com catalisador de ouro, e que através de uma ciclopropanação intramolecular originou o produto bicíclico e também um pouco do 3,4,7,9-tetraidro-2*H*-pirano [2,3-*c*] oxepino como produto minoritário (**Esquema 34**).



i: catalisador de ouro (5 mol%), CH₂Cl₂, t.a

Esquema 34

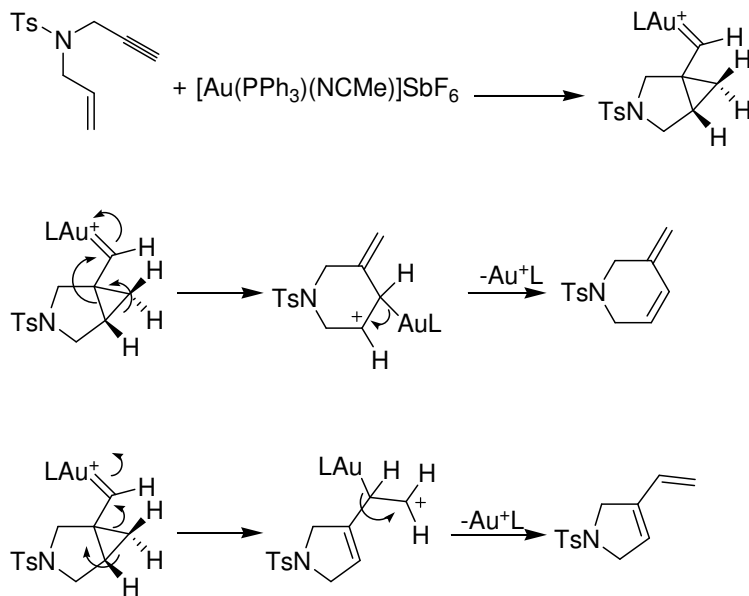
Além de ciclopropanação, a catálise de ouro pode produzir 1,3-dienos a partir de 1,6-eninos. Como exemplo temos a síntese de uma metileno tolueno sulfonil tetraidropiridina e um vinil diidro pirrol a partir da *N*-alil-*N*-2-propinil-tolueno sulfonamida, conforme o **Esquema 35**.



i: [Au(PPh₃)(NCMe)]SbF₆ (2 mol%), CH₂Cl₂, t.a

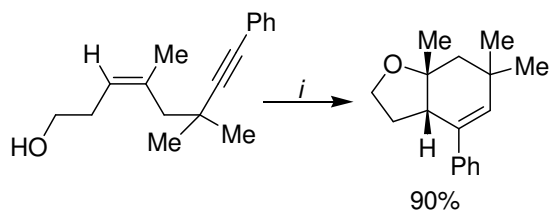
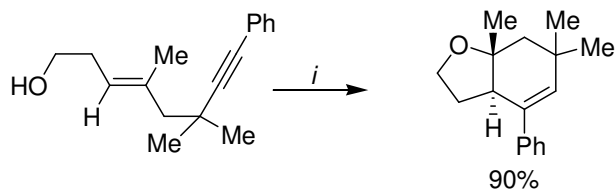
Esquema 35

A formação destes 1,3-dienos pode ser explicada pelo mecanismo abaixo (**Esquema 36**), onde através de um processo intramolecular ocorre um rearranjo do esqueleto endocíclico em que o carbono terminal do alqueno é ligado ao carbono C-2 do alquino, formando metileno tolueno sulfonil tetraidropiridina. A formação do vinil diidro pirrol também é mostrada no **Esquema 36**.

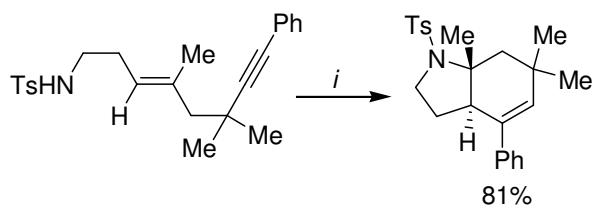


Esquema 36

Em 2005, Kozmin e Zhang⁹², utilizaram catalisadores de ouro (I) e ouro (III), para promover reações de cicloisomerização em 1,5-eninos contendo a função álcool ou a função amina. Como resultado, eles obtiveram compostos bicíclicos, sendo que quando o enino continha a função álcool, o produto formado foi um oxabicyclo e, quando o enino continha a função amina, o produto formado foi um azabicyclo (**Esquema 37**). A ciclização da dupla ligação, mostrou ser diastereo específica, o que segundo os autores pode ser explicado por um mecanismo no qual a ciclização da ligação dupla ocorre por um mecanismo concertado, sem a formação de carbocátion. Pelo mecanismo proposto forma-se um intermediário ciclopropil carbeno de ouro, que sofre uma abertura nucleofílica acompanhado por uma protodemetalção do alquênio complexo de ouro, resultando no composto bicíclico observado (**Esquema 38**).

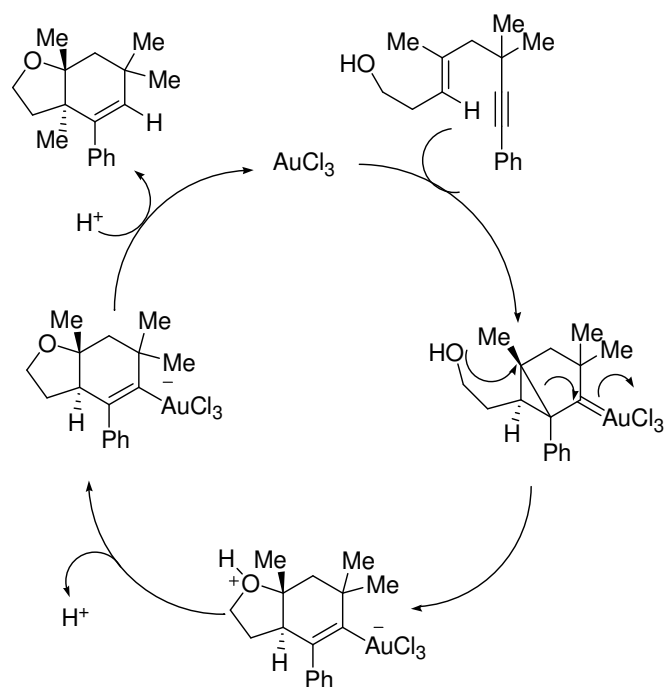


i : AuCl_3 (10 mol%), MeCN, 20 °C



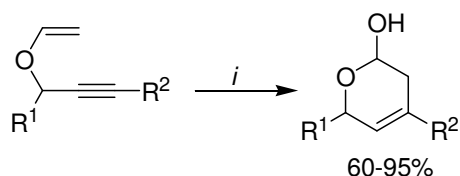
i : $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$, AgClO_4 (5 mol%), CH_2Cl_2 , 20 °C

Esquema 37



Esquema 38

Um trabalho desenvolvido por Toste e col.⁹³ demonstrou a utilização da catálise de ouro na síntese de diidropiranos, empregando como material de partida uma série de enóis éteres propargílicos (**Esquema 39**). A substituição no alquino terminal por grupos cíclicos, cadeia linear, cadeia ramificada, grupamentos tosil primários e nitrilas mostrou ser compatível com a catálise de ouro (I). A formação dos diidropiranos ocorreu através de uma heterociclização 6-*endo*-trig conforme o **Esquema 40**.

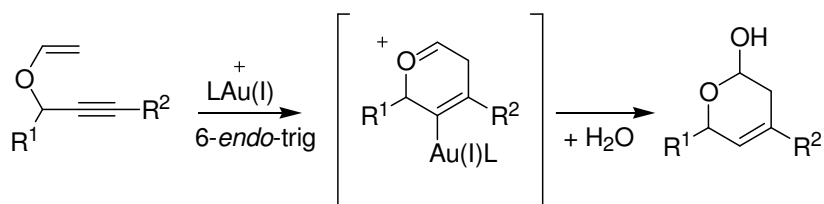


R^1 = Fenetil, *i*-Pr, Bn, TBSOCH₂, (Me)₂CCH(CH₂)₂

R^2 = Bu, *t*-Bu, (CH₂)₃Ph, *c*-C₃H₅, *c*-C₆H₁₁, (CH₂)₄CN, (CH₂)₄OTs

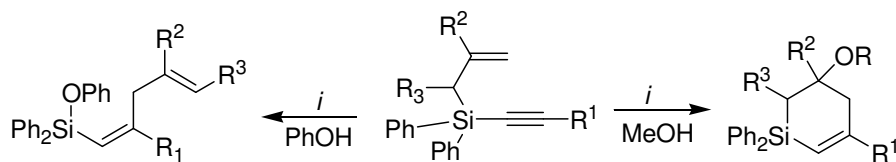
i: [(Ph₃PAu)₃O]BF₄, (1 mol%), H₂O (1 equiv.), dioxano, t.a.

Esquema 39



Esquema 40

Além da construção de heterociclos contendo nitrogênio ou oxigênio como heteroátomos, heterociclos contendo outros heteroátomos podem ser obtidos através da catálise de ouro via formação de ligações C-C. Um exemplo é a obtenção de silaciclos via ciclização intramolecular de vinil acetilenos empregando (*t*-Bu₃P)AuCl e AgBF₄ como catalisadores. Este trabalho desenvolvido por Toste e col.⁹⁴, demonstrou o efeito que a nucleofilicidade do álcool empregado proporciona na reação, onde a utilização de metanol teve como resultado a formação do silaciclo e a utilização do fenol proporcionou a formação de um vinil silano de cadeia aberta conforme o **Esquema 41**.



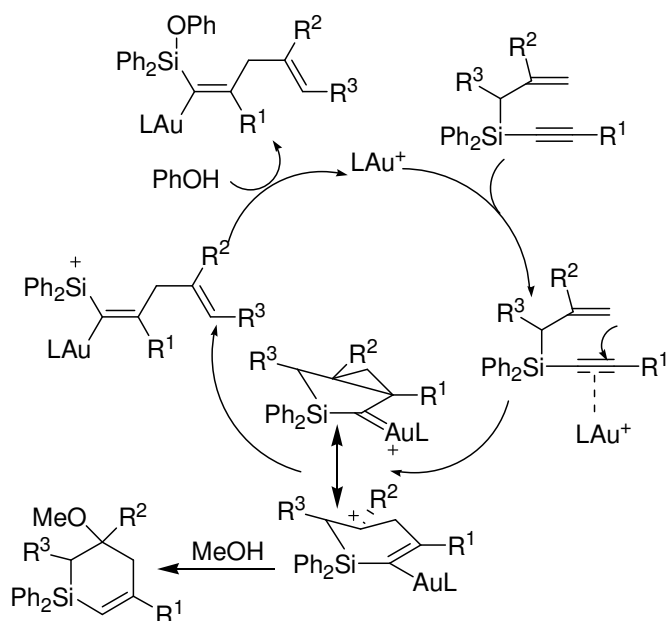
$R^1 = \text{H, C}_4\text{H}_9, \text{CH}_2\text{OBn, (CH}_2)_2\text{OBn, } c\text{-C}_6\text{H}_{11}, \text{Ph, CO}_2\text{Me, (CH}_2)_3\text{Ph}$

$R^2 = \text{H, Me; } R^3 = \text{H, Me}$

i: (*t*-Bu₃P)AuCl, (5%), AgBF₄, (5%), CH₂Cl₂, t.a.

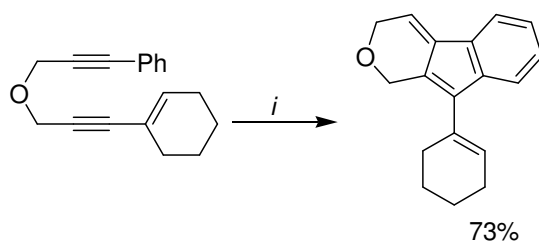
Esquema 41

A preferência para a formação do silaciclo ou do vinil silano de cadeia aberta pode ser explicada pelo mecanismo mostrado no **Esquema 42**. De acordo com o mecanismo o alquino complexado com o ouro gera um carbocátion estabilizado pelo ouro. Embora a fragmentação β-silil seja mais rápida que o trapeamento do cátion, o ouro através do “back-bonding” estabiliza o carbocátion permitindo a adição do metanol ao carbocátion, o que leva à formação do silaciclo. Entretanto quando a velocidade relativa de adição nucleofílica de trapeamento é diminuída, o trapeamento ocorre no cátion silil, produzindo o vinil silano de cadeia aberta, sendo o caso quando o fenol é usado



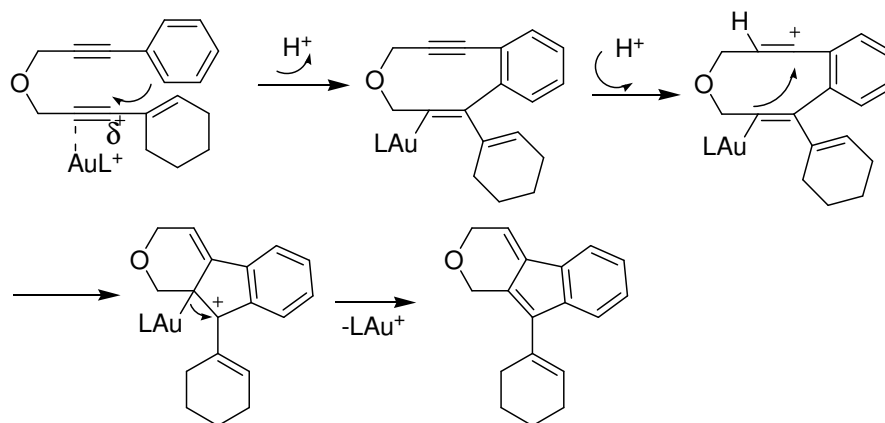
Esquema 42

A formação de ligações C-C catalisadas por ouro para formar heterociclos, pode também envolver a utilização de diinos como materiais de partida. Liu e col.⁹⁵ realizaram um trabalho em que uma série de diinos foram utilizados para a formação de bicíclicos através de uma cicloadição intramolecular [3 + 2] arenino-ino, utilizando $(PPh_3)_3AuSbF_6$ como catalisador. O **Esquema 43** mostra um dos compostos bicíclicos da série que foram sintetizados por este processo, que mostrou grandes vantagens, como a obtenção de compostos bicíclicos com bons rendimentos e com condições bem brandas.



i: $(PPh_3)_3AuSbF_6$ (2mol%), CH_2Cl_2 , 23 °C, 3h

Esquema 43



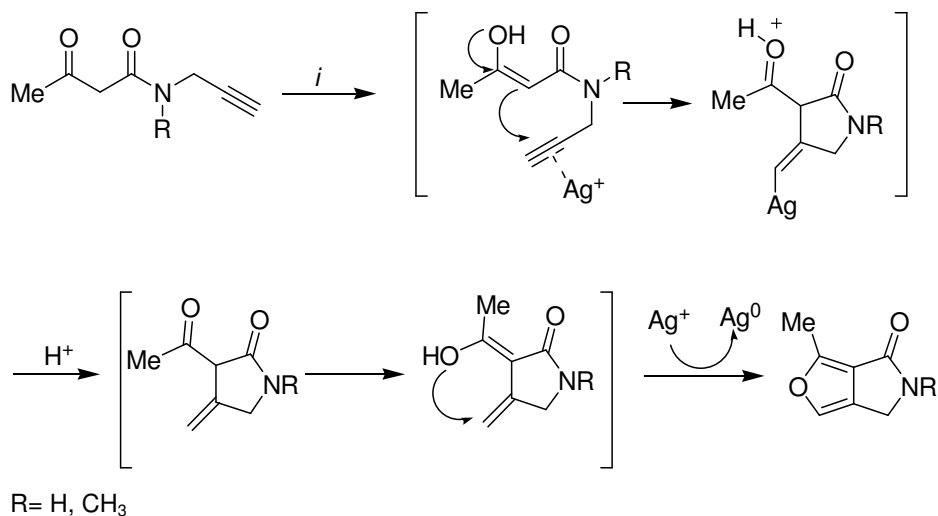
Esquema 44

O mecanismo exposto no **Esquema 44** sugere que a ciclização é iniciada pelo ataque nucleofílico da fenila no carbono da tripla, devido à sua ativação pelo catalisador de ouro, que com a perda de um próton produz um intermediário vinil ouro (I). Posteriormente ocorre a protonação do alquino, o que leva a formação de

um intermediário vinil cátion que é estabilizado pelo grupamento fenila adjacente e pelo fragmento vinil ouro, através de uma deslocalização pentadieno catiônica. Tal ressonância catiônica levou à uma ciclização 5-*exo-dig*, que com a perda do fragmento LAu^+ resultou na formação do biciclo observado.

Na literatura foram encontrados somente dois casos de síntese de heterociclos através da formação de ligação C-C, via ativação da tripla ligação por sais de prata ou seus complexos.

Um exemplo é um trabalho desenvolvido por Padwa e Verniest ⁹⁶, em que 3-oxo-*N*-propargil butanamidas reagiram com acetato de sódio e com dois equivalentes de nitrato de prata produzindo furanil pirrolidinonas fundidas com bons rendimentos. Um mecanismo lógico para este processo (**Esquema 45**) envolveria um ataque nucleofílico do enol na tripla ligação, que está ativada pela prata Ag^+ . Posteriormente ocorreria uma protonação da ligação vinil metal, acompanhado por uma ciclização oxidativa do intermediário enol, formando o produto final. O passo oxidativo é o responsável pelo uso de 2 equivalentes de AgNO_3 no meio reacional.

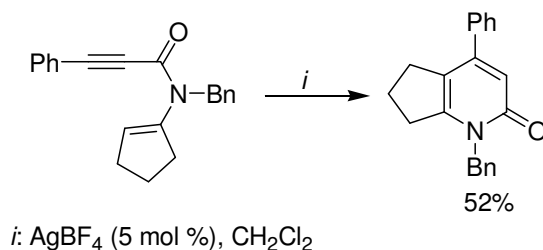


i: 2 equiv. AgNO_3 / NaOAc

Esquema 45

O segundo trabalho refere-se à síntese de 2-piridonas através da cicloisomerização de *N*-alquenil alquinil amidas. Neste trabalho desenvolvido por Tanaka e colaboradores ⁹⁷, foi avaliado a utilização de vários catalisadores metálicos na reação de cicloisomerização, entre eles o AgBF_4 , que foi empregado na

cicloisomerização da *N*-benzil-*N*-ciclopentenil fenil etinil amida utilizando CH_2Cl_2 como solvente, o que resultou numa 2-piridona, demonstrando dessa forma que a ciclização ocorreu de modo *endo* (**Esquema 46**).



Esquema 46

2.3.3. Formação de diidropiridinas através da ativação da ligação tripla por catalisadores metálicos

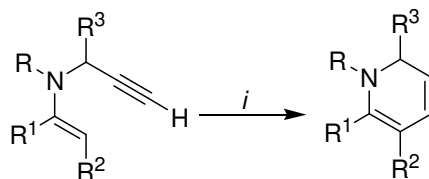
Foram encontradas na literatura algumas referências que mencionam a síntese de 1,2-diidropiridinas através do uso de catalisadores metálicos que provocam a ativação da ligação tripla $\text{C}\equiv\text{C}$, com um posterior ataque nucleofílico à ligação $\text{C}=\text{C}$ ativada pelo íon metálico. Estas referências são mostradas a seguir.

Em 2006 Lee e Kim⁹⁸ estudaram o efeito do uso do catalisador de ródio $[\text{Rh}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}]_2$ na presença de enaminas propargílicas, utilizando diferentes bases orgânicas e diferentes solventes. Foram obtidos produtos de cicloisomerização, sendo anéis heterocíclicos de 6 membros (**Esquema 47**), cuja ligação dupla se apresentou endocíclica ou exocíclica com relação ao anel de 6 membros formado.

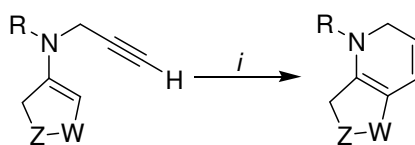
A formação da ligação dupla endocíclica que deu origem à 1,2-diidropiridina, ocorreu quando o substituinte ligado ao nitrogênio da enamina propargílica foi o grupamento Tosil (**Ts**) e benzil, ou quando o grupamento benzoíla estava ligado ao nitrogênio e um grupamento volumoso ou Fenila estava ligado ao carbono α da enamina propargílica.

Foi elaborado um mecanismo que explica os resultados obtidos na cicloisomerização das enaminas propargílicas (**Esquema 48**). De acordo com o mecanismo é proposto que a reação foi iniciada pela formação de um vinilideno complexo de ródio e subsequente ataque nucleofílico no carbono α do vinilideno. No caso de $\text{R}=\text{Bz}$ e $\text{R}^1=\text{Me}$ ocorreu um rearranjo 1,5-H, com posterior desprotonação-

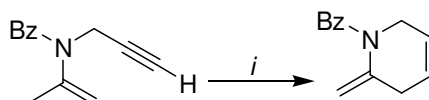
protodemetalação para formar o 1,4-dieno, entretanto remoção seletiva do próton endocíclico (H_a) tomou lugar com o substrato *N*-tosil ($R = Ts$) resultando na formação da 1,2-diidropiridina.



$R = Ts, Bn, Bz$ (quando $R^1 = Ph$ e $i-Pr$); $R^1 = H, Ph, i-Pr, Me$; $R^2 = H, CO_2Et$; $R^3 = H, Pent$

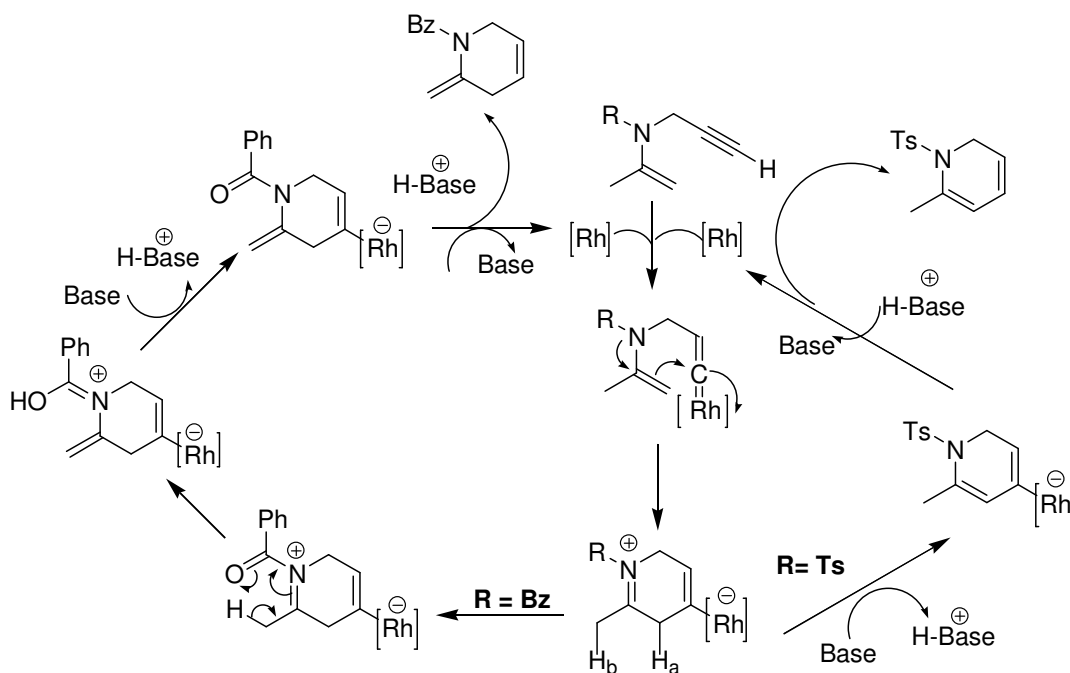


$R = Bn, Ts$; $Z = CH_2, O$; $W = CH_2, C=O$



i : $[Rh(C_2H_2)_2Cl]_2$ (5 mol%); $P(4-F-C_6H_4)_3$ (25 mol%), DABCO (1equiv.), DMF, 24h, 25-85 °C

Esquema 47

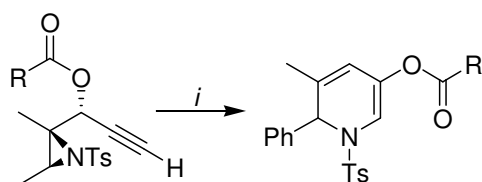


Esquema 48

Em 2007 Sarpong e col.⁹⁹ utilizaram cloreto de platina (PtCl₂), para provocar a ativação da ligação tripla de aziridinil ésteres propargílicos esperando que ocorresse a formação de 1,2-diidropiridinas. A escolha dos aziridinil ésteres propargílicos que seriam utilizados na síntese foi bastante cuidadosa levando em conta os seguintes critérios: A estabilidade quanto à oxidação das 1,2-diidropiridinas que supostamente seriam obtidas; A nucleofilicidade do nitrogênio da aziridina deveria ser de caráter médio, não sendo muito nucleofílico a ponto de prejudicar a interação da ligação alquino-Pt (II) e o éster propargílico (Ver **Esquema 50**); A reatividade do nitrogênio da aziridina deveria ser suficiente para que ele atacasse o grupamento metalocarbenóide e dessa maneira provocasse a ciclização.

Levando tudo isso em conta foram selecionados os aziridinil ésteres propargílicos que seriam utilizados para a síntese. Como condição reacional, foi utilizado uma temperatura de 100 °C por 3 horas empregando tolueno como solvente (**Esquema 49**).

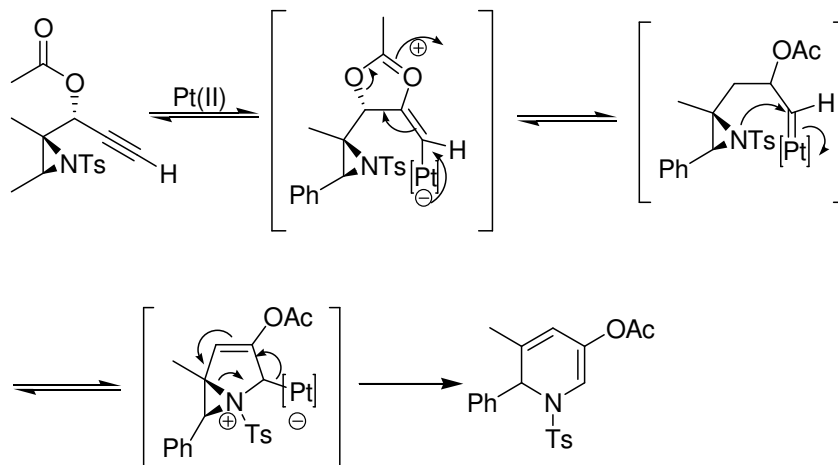
O mecanismo proposto para esta reação (**Esquema 50**) pode ser explicado da seguinte maneira: Inicialmente a ativação da ligação tripla pela platina provocou uma ciclização 5-*exo-dig* da carbonila do éster no alquino e um subsequente rearranjo forneceu um intermediário metalocarbenóide, cujo carbono ligado à platina sofreu um ataque nucleofílico do nitrogênio da aziridina. Neste estágio a fragmentação da aziridina produziu a 1,2-diidropiridina.



R = Me, 4-Cl-C₆H₄, *t*-Bu, Ph

i: PtCl₂, (10 mol%), Tolueno, 100 °C, 3h

Esquema 49



Esquema 50

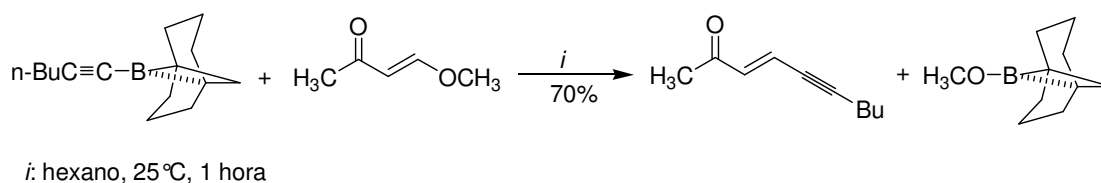
2.4. Síntese de eninonas

As eninonas são compostos que se caracterizam pela presença de uma ligação tripla conjugada com a ligação dupla, e esta conjugada com uma carbonila de cetona. Elas podem ser sintetizadas por uma variedade de métodos, incluindo rearranjos térmicos, adição 1,4-eliminação, condensação aldólica, reações de cross-coupling catalisada por paládio, reações de substituição de iodo alquinos mediada por organocupratos entre outros ¹⁰⁰.

Um método de síntese encontrado foi a utilização de *B*-1-alquinil-9-borabicyclo-[3,3,1]-nonanos (*B*-1-alquinil-9-BBN) e 4-metóxi-3-buten-2-ona e outras enonas, em hexano para produzir eninonas (**Esquema 51**) ¹⁰¹. Os (*B*-1-alquinil-9-BBN) foram preparados pela reação do boro trifluor dietil eterato com o correspondente alquinil dialquil borinato. As correspondentes eninonas foram obtidas com bons rendimentos empregando um tempo reacional em torno de 1 hora e uma temperatura de 25°C.

Segundo o mecanismo, ocorreu inicialmente uma coordenação do grupo carbonila da enona com o átomo de boro do derivado 9-BBN, acompanhado por um estado de transição cíclico que resultou da adição do grupo alquinil no carbono β da enona. Posteriormente ocorreu eliminação do grupo β-metóxi-9-BBN, através de um estado de transição cíclico produzindo a eninona. Na maioria dos casos a reação foi estereoespecífica, produzindo somente o isômero *E*.

Uma desvantagem desse método foi a necessidade do uso de um excesso de 20% da enona com relação aos reagentes (*B*-1-alquinil-9-BBN).

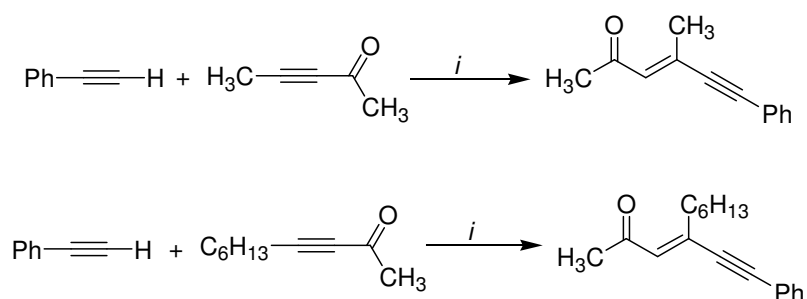


Esquema 51

A formação de eninonas pode também se processar através da união entre duas ligações triplas via uma reação de adição. A ligação C-H do alquino terminal pode ser adicionada numa outra molécula desse mesmo alquino (self-coupling), ou

num alquino interno ativado (cross-coupling) na presença de um catalisador metálico.

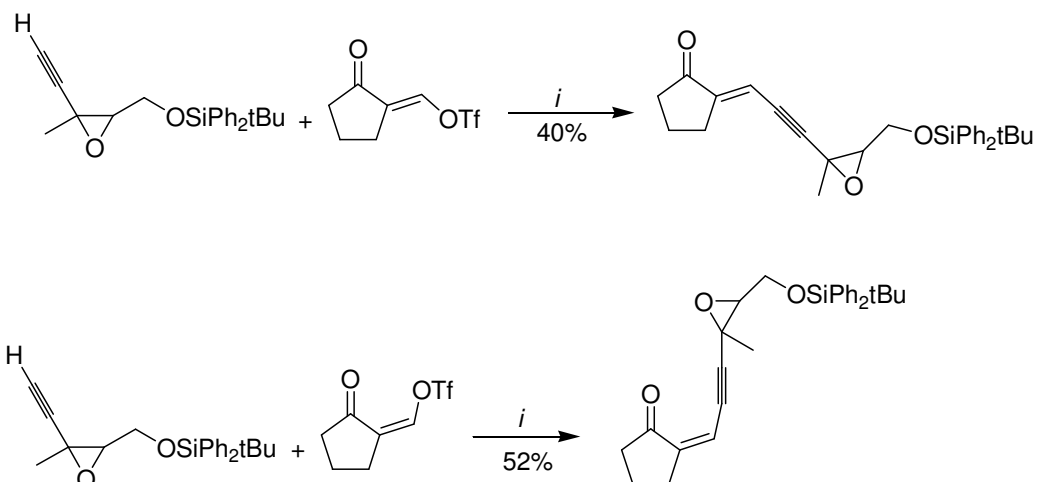
Trost e colaboradores ¹⁰², sintetizaram eninonas utilizando como alquino terminal o fenil acetileno e como alquinos internos a 3-pentin-2-ona e a 3-decin-2-ona, ambos obtidos comercialmente, onde através de uma reação de acoplamento (cross-coupling) empregando 2 mol% de Pd(OAc)₂ e 2 mol% de TDMPP em benzeno, houve a formação da (*E*)-6-fenil-4-metil-3-hexen-5-in-2-ona e da (*E*)-6-fenil-4-hexil-3-hexen-5-in-2-ona respectivamente (**Esquema 52**).



i: Pd(OAc)₂, (3mol%), TDMPP, (2mol%), benzeno, t.a

Esquema 52

Em 1998 com o objetivo de buscar uma rota sintética mais simples para a produção do antibiótico neocarzinostatina, Bertus e Pale ¹⁰³ sintetizaram uma série de compostos, dentre eles, epóxi-eninonas, sendo que estas foram sintetizadas através do acoplamento entre a (*E*)-2-triflitoxi metileno ciclopentanona e o 1-*tert*-butil difenil sililóxi-2,3-epóxi-3-metil-4-pentino, utilizando como catalisadores Pd(PPh₃)₄, AgI e diisopropil amina como base e DMF como solvente formando como produto a *cis*-(*E*)-2-(6-*tert*-butil difenil sililóxi-4,5-epóxi-4-metil-2-hexinilideno)-ciclopentanona com um rendimento de 40%. Quando foi empregado a (*Z*)-1-triflitoxi metileno ciclopentanona foi obtido o *cis* (*Z*)-2-(6-*tert*-butil difenil sililóxi-4,5-epóxi-4-metil-2-hexinilideno)-ciclopentanona, com um rendimento de 52% (**Esquema 53**). A utilização de CuI ao invés de AgI para as duas reações provocaram a decomposição do epóxido.

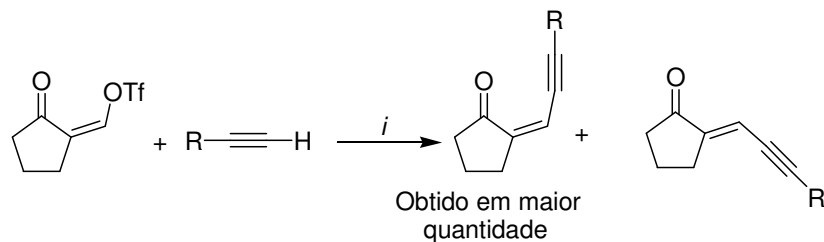


i: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 0,1 equiv., AgI, 0,2 equiv. , $i\text{Pr}_2\text{Net}$, 1,25 equiv. DMF, r.t

Esquema 53

Eninonas na forma isomérica Z foram sintetizadas de modo estereosseletivo por Min Dai e Wu ¹⁰⁴. Eles utilizaram como material de partida o (Z) -(2-oxociclopentilideno)-metil trifluormetanosulfonato e alquinos terminais com $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e CuI como catalisadores (**Esquema 54**).

O (Z) -(2-oxociclopentilideno)-metil trifluormetanosulfonato foi obtido a partir da reação entre a 2-formil ciclopentanona e o anidrido trifluor metano sulfônico, com o auxílio de $t\text{-BuLi}$ como base. Este trabalho desenvolvido apresentou aspectos interessantes a serem observados: Normalmente alquenil triflatos requerem altas temperaturas para promover a reação de acoplamento com o auxílio de $\text{Pd}(0)\text{-Cu}(I)$, mas o (Z) -(2-oxociclopentilideno)-metil trifluormetanosulfonato demonstrou uma alta reatividade sendo que as reações de acoplamento ocorreram à uma temperatura de 0°C e em torno de 15 minutos. Foi essencial a realização de uma filtração dos produtos através de uma pequena coluna de sílica gel antes da remoção do solvente, a fim de evitar a isomerização das eninonas para a forma E . A filtração em sílica removeu traços do ácido trifílico formado na reação, o qual poderia ser responsável pela isomerização.



R= Si-Pr₃, Ph, Bu, (CH₂)₂OSi-*t*-BuMe₂, (CH₂)₄OMe, CH₂OCH₂C≡CH

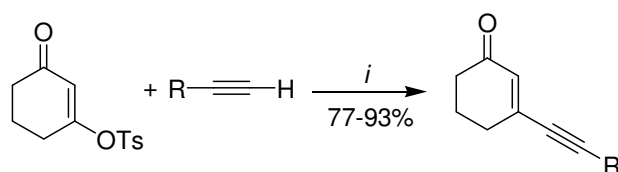
i: Pd(PPh₃)₄, (5mol%), CuI, (5mol%), Et₃N, CH₃CN, 0°C, 15 minutos.

Esquema 54

A síntese de eninonas a partir de vinil tosilatos e alquinos terminais foi investigada por Fu e colaboradores ¹⁰⁵, utilizando Pd(OAc)₂ juntamente com PPh₃ para atuar como catalisador na reação (**Esquema 55**).

A vantagem que os autores encontraram na síntese foram os bons rendimentos para as eninonas obtidas (88-91%), além de não ter sido necessário o uso de CuI como co-catalisador para a reação de acoplamento, sendo que as condições de acoplamento de Sonogashira empregam o iodeto de cobre em combinação com o catalisador de paládio. Outra vantagem apresentada foi que as reações se processaram à temperatura ambiente, sem a necessidade de aquecimento.

O tosilato foi preparado reagindo a 1,3-ciclohexanodiona com cloreto de *p*-toluenosulfonila na presença de trietil amina como base e tolueno como solvente.

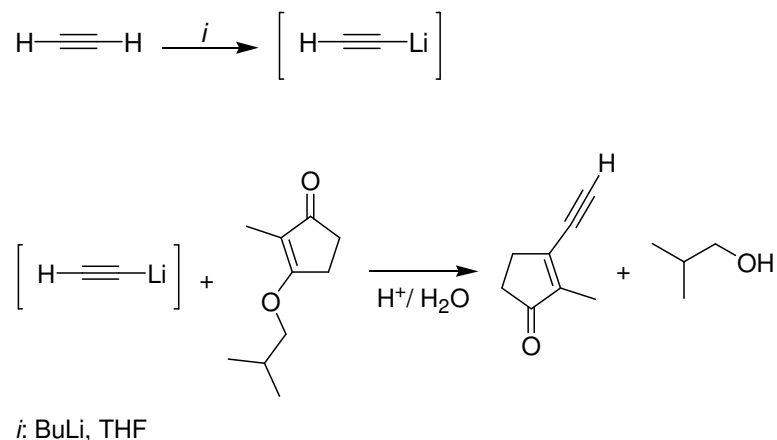


R= Ph, (CH₂)₂OH, CHOCH₃, (CH₂)₃Cl, SiMe₃, ciclohexanol, ciclohexeno

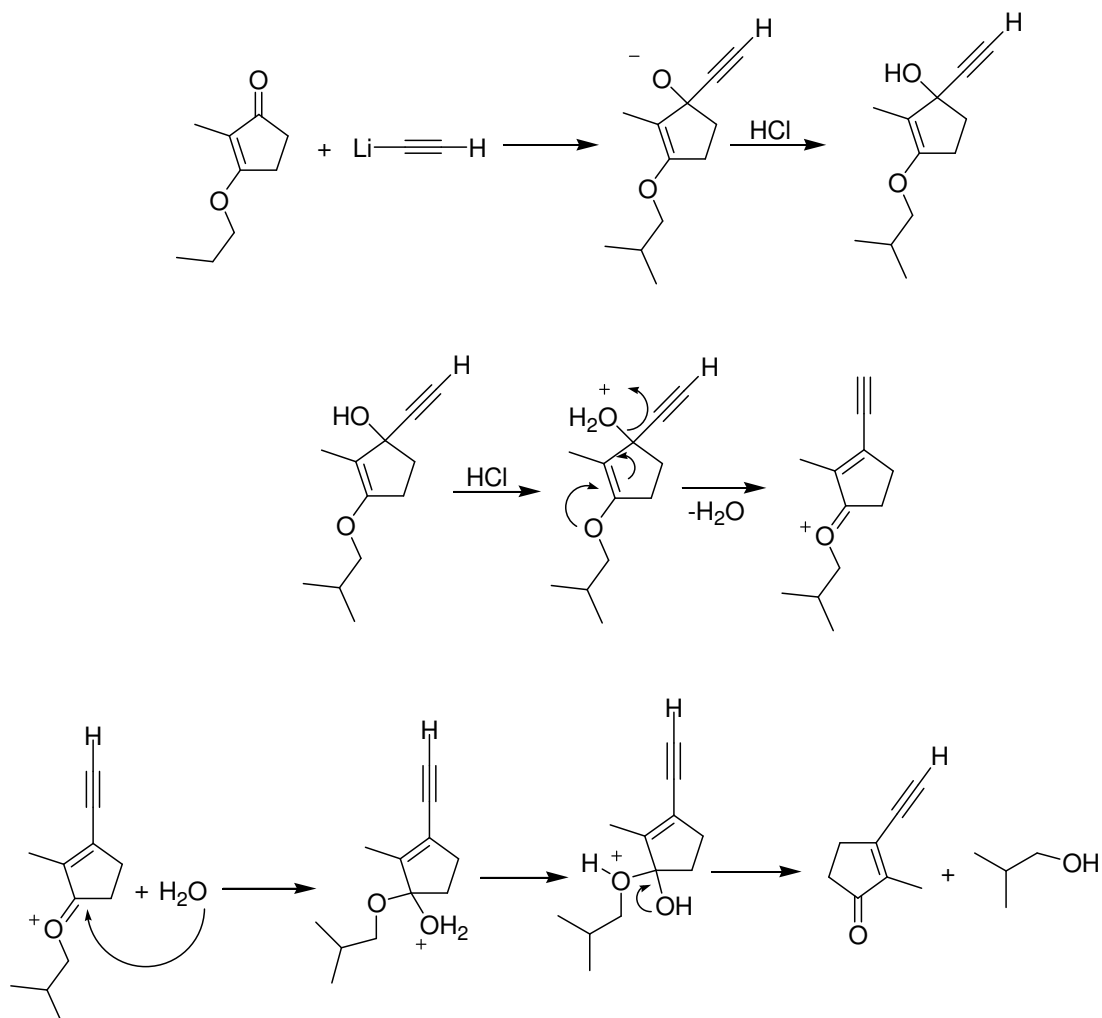
i: Pd(OAc)₂/PPh₃, DMA/DMF/TEA, r.t, 1-16 horas

Esquema 55

Cheng e Hulce ¹⁰⁶ sintetizaram a 3-etinil-2-metil-2-ciclopentanona (**Esquema 56**), pela geração do acetileto de lítio, com posterior ataque nucleofílico na carbonila da 3-isobutóxi-2-metil-2-ciclopentenona, desidratação catalisada por ácido e hidrólise conforme mecanismo exposto no **Esquema 57**. Essa eninona foi utilizada na reação com organocupratos de ordem superior e ordem inferior, com o objetivo de estudar a formação de alenos.



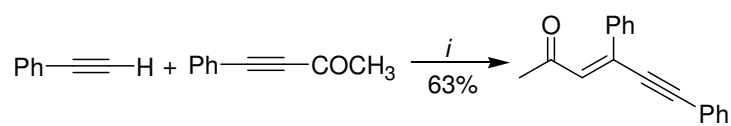
Esquema 56

**Esquema 57**

Em 2004, Chen e Li¹⁰⁷ sintetizaram eninonas através da adição de alquinos terminais com alquinos elétron deficientes, utilizando como catalisadores uma mistura de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e CuBr , e empregando água como solvente (**Esquema 58**).

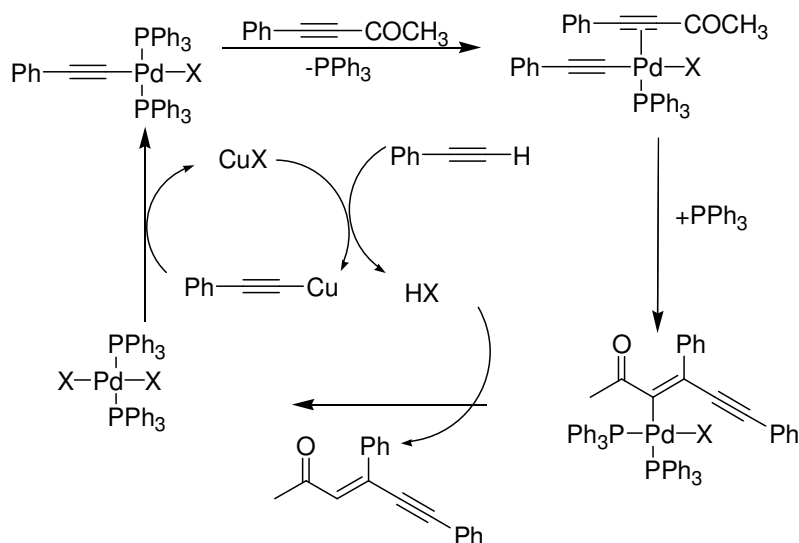
As reações se processaram à uma temperatura de 60°C ou à temperatura ambiente, dependendo dos alquinos utilizados. A vantagem desse método foi a economia do uso de solventes orgânicos e a ausência de atmosfera inerte. Tolueno também foi utilizado como solvente, entretanto ele resultou em uma menor reatividade para as reações, possivelmente porque a água diminuiu a energia do estado de transição. Quando somente CuBr foi utilizado como catalisador, nenhum produto foi detectado, e quando somente $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ foi utilizado como catalisador somente uma pequena quantidade de produto foi obtida.

Segundo os autores, a razão para a falta de atividade catalítica na ausência de um ou outro dos catalisadores é que o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ não é efetivo como o Cu(I) para formar espécies de acetiletos, ou para ativar a ligação C-H dos alquinos terminais; Por outro lado o Cu(I) não é bom como o Pd(II) para catalisar a reação de adição, o que pode ser verificado pelo mecanismo proposto (**Esquema 59**), que envolve a ativação da ligação C-H pelo Cu(I) para formar o acetileto de cobre; transmetalção entre o intermediário de cobre com o paládio, gerando o acetileto de paládio, o qual sofre adição no alquino ativado.



i: CuBr (5mol%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2,5mol%), água, t.a, 48 h

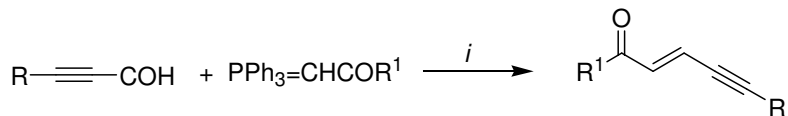
Esquema 58



Esquema 59

Em 2004 Kuroda e colaboradores¹⁰⁸ elaboraram um trabalho em que foram sintetizados vinil furanos a partir da ciclização intramolecular de eninonas. Essas eninonas foram sintetizadas por 3 métodos diferentes; Um deles desenvolvido por Trost, e já abordado nesta revisão da literatura, o segundo método via reação de inais com o reagente de Wittig (**Esquema 60**), e o terceiro método envolveu a

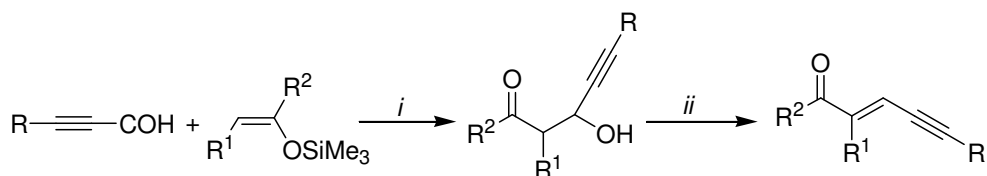
reação de inais com silil enoléter, acompanhado pela desidratação do produto aldol (**Esquema 61**).



R= Ph, Bu; R¹= Ph, Me

i: CH₂Cl₂, t.a, 5h

Esquema 60



R=Bu; R¹= Et, Ph; R²= Ph

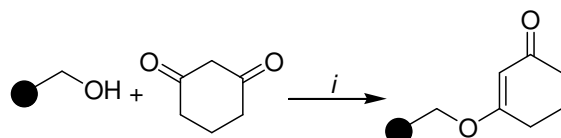
i: BF₃Et₂O, CH₂Cl₂, -78 °C, 1h, (Extração do produto)

ii: cloreto de metanosulfonila, Et₃N, CH₂Cl₂, 3h, refluxo

Esquema 61

A síntese de eninonas sob suporte sólido também se mostrou um método bastante viável. Fraley e Rubino ¹⁰⁹ utilizaram uma resina de hidróxi metil poliestireno, que em contato com a 1,3-ciclohexanodiona e sob ácido canfor sulfônico e benzeno como solvente, produziu o éster vinílico ligado à resina (**Esquema 62**).

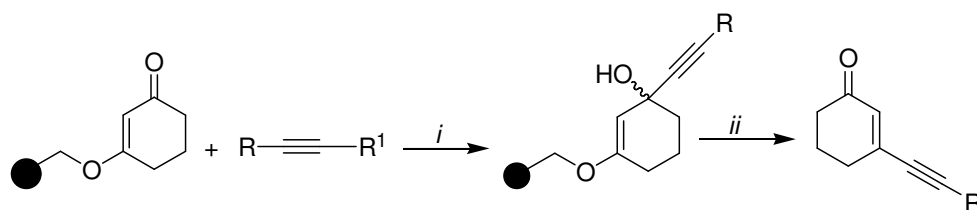
Posteriormente esta resina sofreu reações de acoplamento na carbonila com acetiletos de lítio ou de Grignard em THF anidro sob uma temperatura de 0 °C. Uma breve exposição à uma solução 3% de ácido trifluor acético em CH₂Cl₂ liberou a eninona correspondente (**Esquema 63**) com uma pureza superior à 95 %



Resina
hidroximetil

i: ácido canfor sulfônico, benzeno, refluxo

Esquema 62



R = Ph, TMS; R¹ = MgBr, Li

i: THF, 0 °C

ii: TFA (3%), CH₂Cl₂

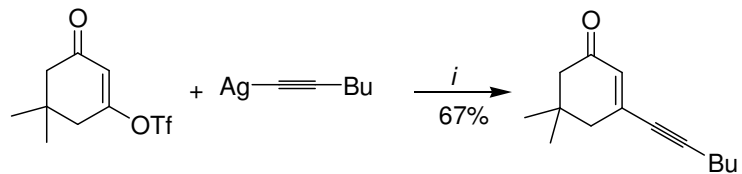
Esquema 63

Acetiletos de prata na presença de Pd(PPh₃)₄ foram utilizados na síntese de eninonas, através de reações de acoplamento com o triflato derivado da dimedona produzindo a eninona correspondente (**Esquema 64**)¹¹⁰.

Inicialmente foi obtido o acetileto de prata a partir do 1-hexino, na forma de um sólido amarelo cinza, sendo que os dados espectroscópicos correspondiam com a estrutura do acetileto. Entretanto a análise elementar revelou a formação de complexos entre o Butil acetileto de prata e o sal usado para a sua formação. O uso deste complexo não permitiu o acoplamento com vinil triflatos.

Foi então modificado o procedimento para a síntese do acetileto de prata, empregando a técnica desenvolvida por Bertus¹¹¹, sendo que o acetileto de prata após secado sob vácuo pode então ser usado para as reações de acoplamento

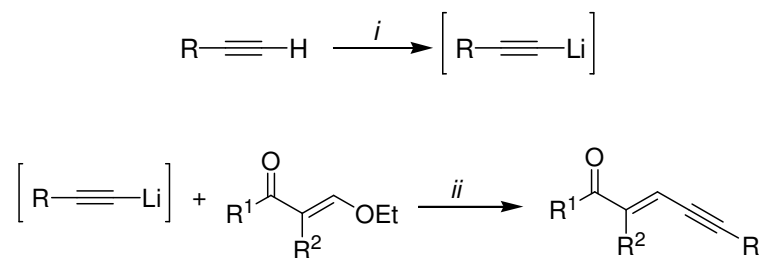
Foram testadas reações de acoplamento empregando acetiletos de prata, sem a presença de Pd(PPh₃)₄, mas não houve a formação de eninonas.



i: Pd(PPh₃)₄ (0,5 equiv.), Et₂O, 4h

Esquema 64

Em 2007, Martins e colaboradores²⁸ sintetizaram uma série de enonas trialometiladas, através do uso de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e alquinos terminais. Foi utilizado butil lítio como base, com o objetivo de formar o acetilato de lítio para provocar a inserção da ligação tripla no carbono β da enona, o que foi favorecido pelo uso de BF₃Et₂O, conforme **Esquema 65**.



R = Ph, Pent, Bu

R¹ = CF₃, CCl₃

R² = H, Me

i: BuLi, THF, 30 min, -20 °C

ii: 2h, -10 °C, depois 3-16h, t.a

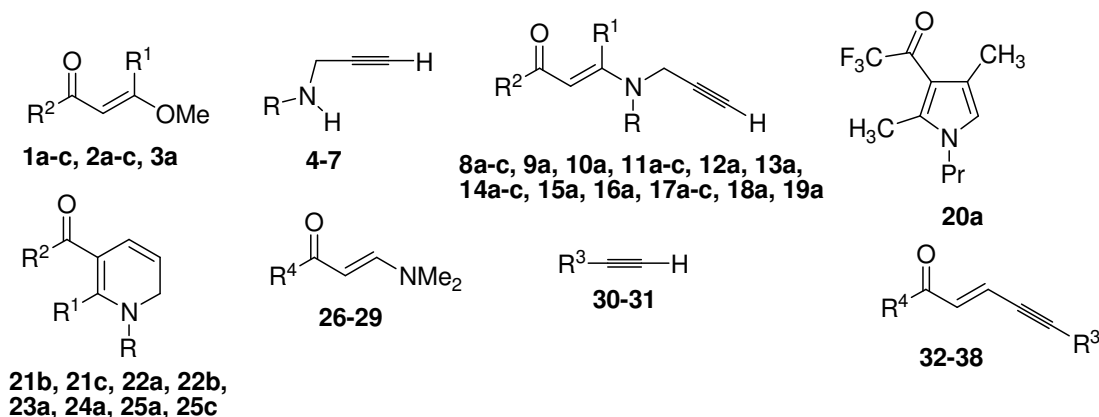
Esquema 65

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentada a nomenclatura das β -alcóxivinil cetonas **1-3**, das aminas propargílicas **4-7**, das enamionas propargílicas sintetizadas **8-19**, das 1,2-diidropiridinas **21b**, **21c**, **22a**, **22b**, **23a**, **24a**, **25a**, **25c**. Também será apresentada a nomenclatura das enamionas **26-29**, bem como dos alquinos terminais **30-31** utilizados como precursores para a síntese das eninonas **32-38**. Posteriormente serão mostradas e discutidas as condições reacionais para a síntese dos compostos, o mecanismo das reações e a identificação dos produtos. Os resultados serão apresentados em forma de tabelas e esquemas.

3.1. Numeração e Nomenclatura dos Compostos

A numeração dos reagentes e produtos obtidos neste trabalho é apresentada no **Esquema 66**. De forma resumida, foi estabelecida a seguinte numeração: enonas (**1-3**), aminas propargílicas (**4-7**), alquinos terminais (**30-31**), enamionas propargílicas (**8-19**), pirrol (**20a**), 1,2-diidropiridinas (**21-25**), enamionas (**26-29**), eninonas (**32-38**). As nomenclaturas utilizadas no *Chemical Abstracts* dos compostos sintetizados neste trabalho estão apresentadas nas **Tabelas 2-9**



Esquema 66

Tabela 2. Nomenclatura das enonas **1a-c**; **2a**; **3a**.

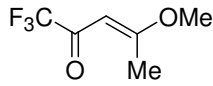
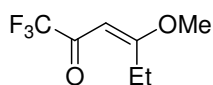
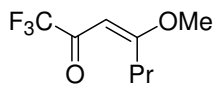
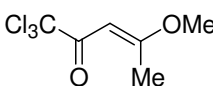
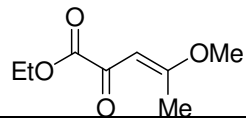
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|-----------|---|--|
| 1a |  | (E)-1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona |
| 1b |  | (E)-1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-hexen-2-ona |
| 1c |  | (E)-1,1,1-Trifluor-4-metóxi-3-hepten-2-ona |
| 2a |  | (E)-1,1,1-Tricloro-4-metóxi-3-penten-2-ona |
| 3a |  | (E)-4-Metóxi-2-oxo-3-pentenoato de etila |

Tabela 3. Nomenclatura das aminas propargílicas **4-7**

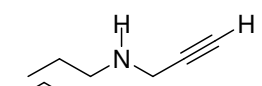
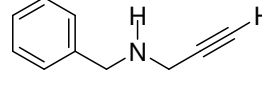
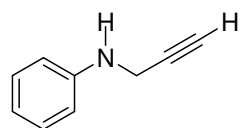
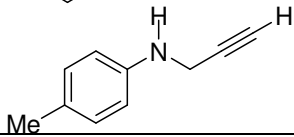
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 4 |  | <i>N</i> -Propil- <i>N</i> -prop-2-in-1-amina |
| 5 |  | <i>N</i> -Benzil- <i>N</i> -prop-2-in-1-amina |
| 6 |  | <i>N</i> -Fenil- <i>N</i> -prop-2-in-1-amina |
| 7 |  | <i>N</i> -(4-Toil)- <i>N</i> -prop-2-in-1-amina |

Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas propargílicas **8-19**

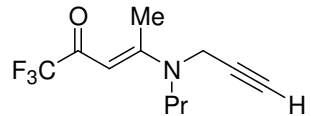
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|-----------|---|--|
| 8a |  | (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona |

Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas propargílicas **8-19** (Continuação)

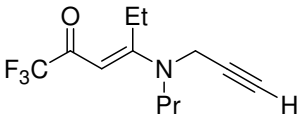
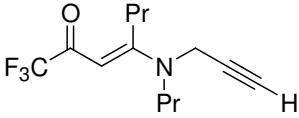
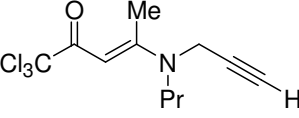
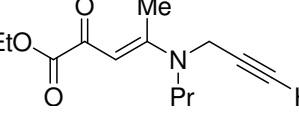
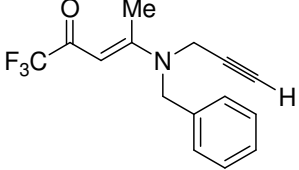
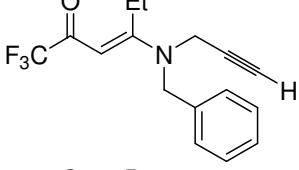
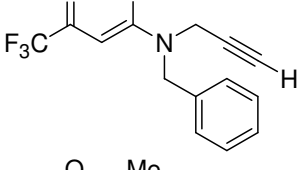
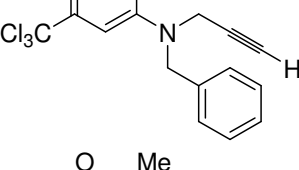
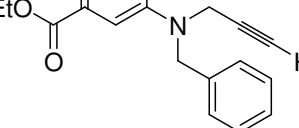
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 8b |  | (<i>E</i>)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona |
| 8c |  | (<i>E</i>)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona |
| 9a |  | (<i>E</i>)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona |
| 10a |  | (<i>E</i>)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila |
| 11a |  | (<i>E</i>)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona |
| 11b |  | (<i>E</i>)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona |
| 11c |  | (<i>E</i>)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona |
| 12a |  | (<i>E</i>)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona |
| 13a |  | (<i>E</i>)-4-[benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila |

Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas propargílicas **8-19** (Continuação)

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|--|
| 14a | | (<i>E</i>)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona |
| 14b | | (<i>E</i>)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona |
| 14c | | (<i>E</i>)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona |
| 15a | | (<i>E</i>)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona |
| 16a | | (<i>E</i>)-4-[fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila |
| 17a | | (<i>E</i>)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona |
| 17b | | (<i>E</i>)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona |

Tabela 4. Nomenclatura das enaminonas propargílicas **8-19** (Continuação)

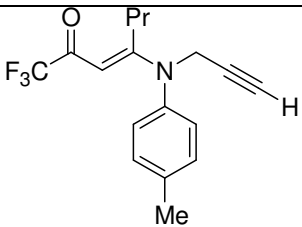
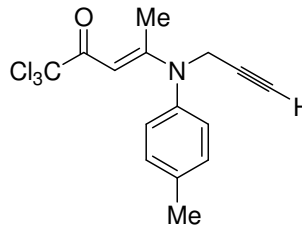
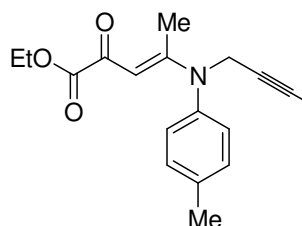
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|--|--|
| 17c |  | (<i>E</i>)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona |
| 18a |  | (<i>E</i>)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona |
| 19a |  | (<i>E</i>)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila |

Tabela 5. Nomenclatura do pirrol **20a**

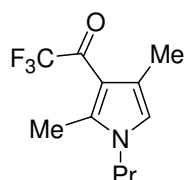
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 20a |  | 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol |

Tabela 6. Nomenclatura das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a**, **25c**

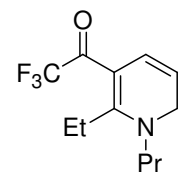
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|--|
| 21b |  | 6-Etil-5-trifluoroacetil-1-propil-1,2-diidropiridina |

Tabela 6. Nomenclatura das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a**, **25c**
(Continuação)

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|---|
| 21c | | 5-Trifluoroacetyl-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina |
| 22a | | 1-Benzil-5-trifluoroacetil-6-metil-1,2-diidropiridina |
| 22b | | 1-Benzil-6-etil-5-trifluoroacetil-1,2-diidropiridina |
| 23a | | 1-Fenil-5-trifluoroacetil-6-metil-1,2-diidropiridina |
| 24a | | [(1-Fenil-6-metil)-1,2-diidropiridin-5-il]-oxalato de etila |
| 25a | | 5-Trifluoroacetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina |

Tabela 6. Nomenclatura das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a**, **25c** (Continuação)

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|---|
| 25c | | 5-Trifluoroacetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina |

Tabela 7. Nomenclatura das enaminonas **26-29**

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|---|
| 26 | | (<i>E</i>)-1-(4-Fluorfenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona |
| 27 | | (<i>E</i>)-1-(4-Clorofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona |
| 28 | | (<i>E</i>)-1-(4-Bromofenil)-3-dimetilamino-2-propen-1-ona |
| 29 | | (<i>E</i>)-3-Dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona |

Tabela 8. Nomenclatura dos alquinos **30-31**

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|--------------|
| 30 | | 1-Heptino |
| 31 | | Fenil etino |

Tabela 9. Nomenclatura das enionas **32-38**

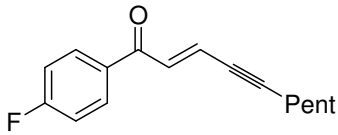
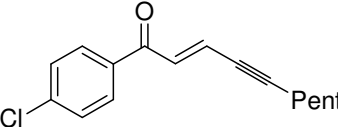
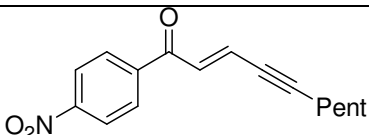
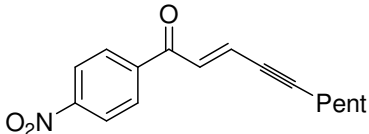
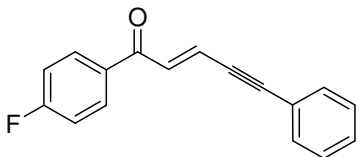
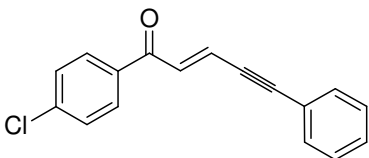
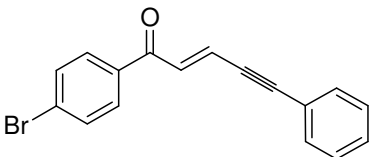
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 32 |  | (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona |
| 33 |  | (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona |

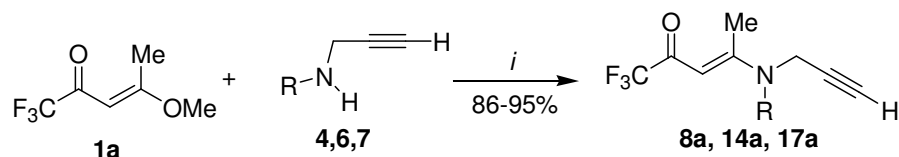
Tabela 9. Nomenclatura das enionas **32-38** (Continuação)

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|--|
| 34 |  | (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona |
| 35 |  | (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona |
| 36 |  | (E)-5-Fenil-1-(4-fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona |
| 37 |  | (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona |
| 38 |  | (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona |

3.2. Enaminonas Propargílicas (8-19)

3.2.1. Síntese e caracterização

As enonas **1-3** foram sintetizadas a partir da acilação de enol éteres ou de acetais, com anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila ou cloreto de etil oxalila, de acordo com as metodologias previamente desenvolvidas em nosso laboratório¹¹²⁻¹¹⁴. As aminas propargílicas **4-7** encontram-se disponíveis comercialmente, mas foram sintetizadas no laboratório de acordo com o procedimento experimental, presente na parte experimental desta Tese. A metodologia empregada na síntese das enaminonas propargílicas **8-19** partiu com base em metodologias já descritas na literatura^{37,43}. Foi constatado que as reações entre as aminas propargílicas e as enonas, necessitaram de no mínimo 12 horas para poderem formar a enaminona propargílica de um modo satisfatório, e na maioria dos casos temperatura em torno de 80°C foi necessária para ocorrer a formação das enaminonas propargílicas (**Esquema 67**). A obtenção das enaminonas propargílicas **8a**, **14a** e **17a** com rendimentos satisfatórios só foi alcançada quando se empregou uma temperatura de 80°C, por um período de 24 horas. Isto pode ser observado na **Tabela 10**, que mostra algumas das condições reacionais testadas para a formação das enaminonas propargílicas **8a**, **14a** e **17a**.



i: CH₃CN, 80°C, 24 h

| Composto | R |
|--------------|-----------------------------------|
| 4, 8a | Pr |
| 6,14a | Ph |
| 7,17a | 4-MeC ₆ H ₄ |

Esquema 67

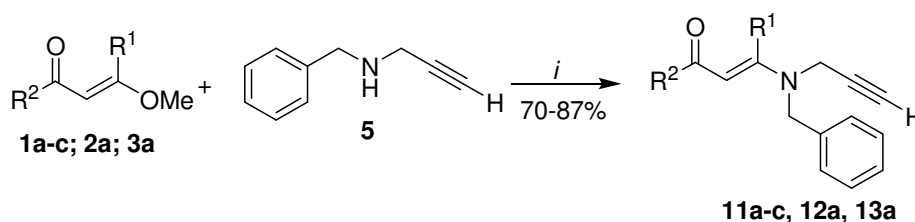
Tabela 10. Condições reacionais testadas para obtenção das enamionas **14a**, **8a** e **17a**

| Reação ^a | Amina | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Rendimento ^b (%) |
|---------------------|-------|-----------|------------------|-----------------------------|
| 1 | 6 | 24 | 0-30 | 23 |
| 2 | 6 | 12 | 80 | 40 |
| 3 | 6 | 24 | 80 | 95 |
| 4 | 4 | 24 | 0-30 | 10 |
| 5 | 4 | 12 | 80 | 48 |
| 6 | 4 | 16 | 80 | 64 |
| 7 | 4 | 24 | 80 | 90 |
| 8 | 7 | 24 | 80 | 86 |

^aReação entre a (*E*)-1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-penten-2-ona e as aminas propargílicas 4, 6 e 7 (1:1), em acetonitrila como solvente.

^bRendimento do produto isolado.

A melhor condição reacional encontrada para reagir as enonas **1a-c**, **2a** e **3a** com a amina propargílica **5** (**Esquema 68**) não necessitou da utilização de aquecimento, pois ele foi responsável pela formação de produtos indesejados que não puderam ser identificados. Mesmo com somente 30 minutos de aquecimento ocorreu a formação de produtos indesejados. As enamionas propargílicas **11a-c**, **12a** e **13a** foram obtidas com um rendimento satisfatório quando foi empregado temperatura ambiente por 24 horas, conforme mostrado na **Tabela 11**.



i; CH₃CN, t.a, 24 h.

| | | | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------------|-----------------|------------------|--------------------|
| | a | b | c | | 1, 11 | 2, 12 | 3, 13 |
| R ¹ | Me | Et | Pr | | CF ₃ | CCl ₃ | CO ₂ Et |
| | | | | R ² | | | |

Esquema 68

Tabela 11. Condições reacionais testadas para obtenção das enamionas **11a-c**, **12a** e **13a**.

| Reação ^a | Substrato | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Rendimento ^b |
|---------------------|-----------|-----------|------------------|-------------------------|
| 1 | 1a + 5 | 24 | 80 | ^c |
| 2 | 1a + 5 | 12 | 80 | ^c |
| 3 | 1a + 5 | 0,5 | 80 | ^d |
| 4 | 1a + 5 | 12 | 20-30 | 45 |
| 5 | 1a + 5 | 24 | 20-30 | 87 |
| 6 | 1b + 5 | 24 | 20-30 | 80 |
| 7 | 1c + 5 | 24 | 20-30 | 86 |
| 8 | 2a + 5 | 24 | 20-30 | 75 |
| 9 | 3a + 5 | 24 | 20-30 | 70 |

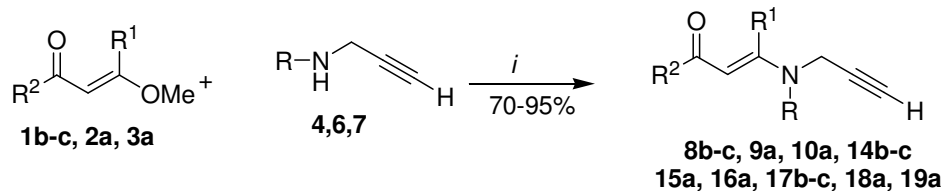
^aReação entre a *N*-benzil-*N*-prop-2-in-1-amina e as enonas 1a-c, 2a e 3a (1:1) em acetonitrila como solvente.

^bRendimento do produto isolado.

^cProdutos não identificados.

^dMistura da enamionona com produtos não identificados.

Para a formação das enamionas propargílicas **8b-c**, **9a**, **10a**, **14b-c**, **15a**, **16a**, **17b-c**, **18a** e **19a**, a melhor condição encontrada foi um tempo reacional de 24 horas sob uma temperatura de 80 °C (**Esquema 69**), mostrando que a reação é mais influenciada pelo tipo de amina propargílica utilizada, do que pelo tipo de enona utilizada.



i: CH₃CN, 80 °C, 24 h

| | | | | | | | |
|----------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|----------|----------|------------------------------|----------------------|
| | R¹ | | | | | | R² |
| a | Me | | 1, 8, 14, 17 | | | | CF ₃ |
| b | Et | | 2, 9, 15, 18 | | | | CCl ₃ |
| c | Pr | | 3, 10, 16, 19 | | | | CO ₂ Et |
| | | R | 8, 14, 17 | b | c | 9, 10, 15, 16, 18, 19 | a |
| | | Pr | R¹ | Et | Pr | R¹ | Me |
| | | Ph | | | | | |
| | | 4-MeC ₆ H ₄ | | | | | |

Esquema 69

A purificação das enaminonas propargílicas **8-19** foi realizada utilizando coluna cromatográfica de sílica. A sílica primeiramente teve que ser desativada, visto que, em vários casos, ocorreu a decomposição da enaminona propargílica ao eluir pela coluna de sílica. A desativação da sílica foi realizada pelo tratamento com uma solução de 3% de água em metanol.

A maioria das enaminonas propargílicas sintetizadas, após purificadas, se apresentaram na forma de um óleo de coloração amarelo clara. Em alguns casos, porém, as enaminonas propargílicas se apresentaram na forma de um sólido cristalino, o qual foi analisado por difractometria de raios-X. As constantes físicas das enaminonas propargílicas se encontram na **Tabela 12**.

Tabela 12. Pontos de fusão e Rendimentos das enaminonas propargílicas **8-19**.

| Comp. | Fórmula molecular PM (g/mol) | p.f. (°C) Experimental | Condição reacional empregada | Rend. (%) ^a |
|------------|--|---------------------------|------------------------------------|------------------------|
| 8a | C ₁₁ H ₁₄ F ₃ NO 230,23 | óleo | b | 90 |
| 8b | C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NO 247,26 | óleo | b | 85 |
| 8c | C ₁₃ H ₁₈ F ₃ NO 261,29 | óleo | b | 90 |
| 9a | C ₁₁ H ₁₄ Cl ₃ NO 282,60 | óleo | b | 90 |
| 10a | C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ 237,30 | óleo | b | 80 |
| 11a | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO 281,28 | óleo | c | 87 |
| 11b | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO 295,30 | óleo | c | 80 |
| 11c | C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO 309,33 | óleo | c | 86 |
| 12a | C ₁₅ H ₁₄ Cl ₃ NO 330,64 | óleo | c | 75 |

^a Rendimento do produto isolado.

^b Enona **1a-c**; **2a**; **3a** + Amina propargílica **4**, **6**, **7**, CH₃CN, 80 °C, 24h.

^c Enona **1a-c**; **2a**; **3a** + Amina propargílica **5**, CH₃CN, 20-30 °C, 24h.

Tabela 12. Pontos de fusão e Rendimentos das enaminonas propargílicas **8-19** (Continuação)

| Comp. | Fórmula molecular PM (g/mol) | p.f. (°C) Experimental | Condição reacional empregada | Rend. (%) ^a |
|------------|--|---------------------------|------------------------------------|------------------------|
| 13a | C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ 285,34 | óleo | c | 70 |
| 14a | C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO 267,25 | 68-70 | b | 95 |
| 14b | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO 281,28 | 54-56 | b | 83 |
| 14c | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO 295,30 | 60-62 | b | 80 |
| 15a | C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO 316,61 | óleo | b | 90 |
| 16a | C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO 316,61 | óleo | b | 90 |
| 17a | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO 281,28 | 88-90 | b | 86 |
| 17b | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO 295,30 | óleo | b | 85 |
| 17c | C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO 309,33 | óleo | b | 88 |
| 18a | C ₁₅ H ₁₄ Cl ₃ NO 330,64 | 93-95 | b | 80 |
| 19a | C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ 285,34 | 74-76 | b | 75 |

^a Rendimento do produto isolado.^b Enona **1a-c**; **2a**; **3a** + Amina propargílica **4**, **6**, **7**, CH₃CN, 80 °C, 24h.^c Enona **1a-c**; **2a**; **3a** + Amina propargílica **5**, CH₃CN, 20-30 °C, 24h.

3.2.2. Identificação das Enaminonas Propargílicas 8-19

A identificação das enaminonas propargílicas **8-19** sintetizadas neste trabalho foi realizada através de técnicas de RMN de ¹H e ¹³C, difração de raios-X em monocristal e espectrometria de massas.

O espectro de RMN de ^1H das enaminonas propargílicas **8-19** sintetizadas nesta Tese (**Tabela 13**) apresentou como característica principal, na maioria dos casos, o acoplamento entre os hidrogênios H6 e H8 (Numeração utilizada apenas para atribuir os sinais de RMN) na forma de um dublete para H6 e um triplete para H8, com uma constante de acoplamento $^4J_{\text{H-H}} = 2$ Hz, cuja multiplicidade de sinais e constante de acoplamento para estes dois hidrogênios já havia sido observada para outras enaminonas propargílicas terciárias já descritas na literatura ⁴³.

O hidrogênio vinílico das enaminonas propargílicas **8-19** mostrou um deslocamento químico na faixa de 6,14 a 5,97 ($\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Et}$), na faixa de 5,54 a 5,30 ($\text{R}^2 = \text{CF}_3$) e na faixa de 6 a 5,80 ($\text{R}^2 = \text{CCl}_3$). Para as enaminonas com o mesmo grupo R^2 pode se observar que as apresentaram o substituinte propila ligado ao nitrogênio, mostraram um sinal em campo mais alto, para o hidrogênio vinílico, se comparado com as que possuíam o grupamento benzila, fenila ou tolila ligado ao nitrogênio.

Os espectros de RMN ^{13}C apresentaram como sinais característicos das enaminonas propargílicas **8-19** o C6 na região de 40 ppm, o C8 com um sinal intenso na região de 74 ppm, o C7 em torno de 76 ppm. Dependendo da enaminona propargílica, este sinal ficou sobreposto ao sinal do clorofórmio deuterado. O C3 apresentou um sinal característico na região de 88 ppm (compostos **8-9**, **11-12a**, **14-15a**, **17-18a**) e em 92 ppm (compostos **10a**, **13a**, **16a** e **19a**). O sinal referente ao C1 do grupo CO_2Et mostrou-se presente na região de 164 ppm, 99 ppm para o carbono do grupamento CCl_3 e 117 para o carbono do grupamento CF_3 . O carbono C4 apresentou sinal na região de 165 ppm, não demonstrando muita variação em seu deslocamento em função dos substituintes na molécula. O carbono C2 apresentou deslocamento químico nas regiões de 175 ppm, 180 ppm e 177 ppm para os compostos com $\text{R}^2 = \text{CF}_3$, CCl_3 e CO_2Et , respectivamente. É importante salientar que as enaminonas propargílicas que apresentam o grupamento CF_3 mostraram como característica importante os sinais do carbono do grupo CF_3 e do carbono C2 na forma de quartetos devido respectivamente aos acoplamentos de uma ligação ($^1J = 289$ Hz) e duas ligações ($^2J = 33$ Hz) de distância entre os átomos de carbono e flúor.

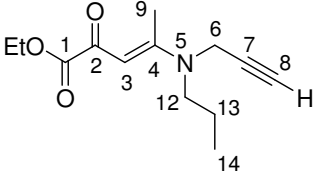
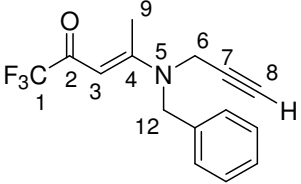
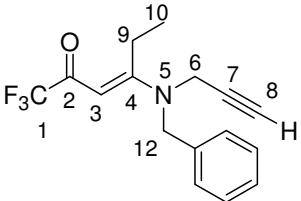
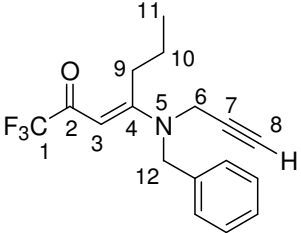
Os dados espectroscópicos de RMN ^1H e de ^{13}C das enaminonas propargílicas **8-19** estão listados na **Tabela 13**.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das enaminonas propargílicas **8-19**.

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ J _{HF} (Hz) | RMN ¹³ C, δ J _{CF} (Hz) |
|-----------|-----------|---|---|
| 8a | | 0,9 (t, 3H, H14), 1,7 (sex, 2H, H13), 2,4 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,6 (s, 3H, H9), 3,42 (t, 2H, H12), 4,10 (s, 2H, H6), 5,40 (s, 1H, H3) | 10,9 (C14), 16,8 (C9), 21,6-19,5 (C13), 40,4 (C6), 53,5-52,7 (C12), 73,7 (C8), 76,0 (C7), 87,9 (C3), 117,7 (q, ¹ J=292, CF ₃), 167,2 (C4), 175,7 (q, ² J= 31, C=O) |
| 8b | | 0,97 (t, 3H, H14), 1,19 (t, 3H, H10), 1,73 (sex, 2H, H13), 2,38 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 3,06 (s, 2H, H9), 3,40 (t, 2H, H12), 4,08 (s, 2H, H6), 5,34 (s, 1H, H3) | 10,7, 11,8 (C10, C14), 22,2, 22,9 (C9, C13), 39,8-40,7 (C6), 52,3-53,1 (C12), 73,7 (C8), 76,3 (C7), 86,7 (C3), 117,7 (q, ¹ J= 292,7, CF ₃), 172,4 (C4), 174,6 (q, ² J= 30,7, C=O) |
| 8c | | 0,97 (t, 3H, H11), 1,06 (t, 3H, H14), 1,54-1,59 (m, 2H, H10), 1,73 (sex, 2H, H13), 2,40 (s, 1H, H8), 2,97 (s, 2H, H9), 3,40 (t, 2H, H12), 4,07 (s, 2H, H6), 5,30-5,39 (m, 1H, H3) | 10,8, 14,6 (C11, C14), 20,6, 21,4 (C10, C13), 31,5 (C9), 39,8-40,4 (C6), 52,6-53,1 (C12), 73,7 (C8), 77 (C7), 87,2 (C3), 117,8 (q, ¹ J= 292, CF ₃), 171,1 (C4), 174,9 (q, ² J= 31, C=O) |
| 9a | | 0,98 (t, 3H, H14), 1,74 (sex, 2H, H13), 2,42 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,62 (s, 3H, H9), 3,43 (t, 2H, H12), 4,13 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,80 (s, 1H, H3) | 0,98 (t, 3H, H14), 1,74 (sex, 2H, H13), 2,42 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,62 (s, 3H, H9), 3,43 (t, 2H, H12), 4,13 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,80 (s, 1H, H3) |

^aOs espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das enaminoxas propargílicas **8-19** (Continuação).

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ J _{HF} (Hz) | RMN ¹³ C, δ J _{CF} (Hz) |
|------------|---|--|--|
| 10a |  | 0,97 (t, 3H, H14), 1,35 (t, 3H, OCCH ₃), 1,72 (sex, 2H, H13), 2,42 (t, 1H, ⁴ J = 2, H8), 2,65 (s, 1H, H9), 3,42 (t, 2H, H12), 4,12 (d, 2H, ⁴ J = 2, H6), 4,27 (q, 2H, OCH ₂), 5,97 (s, 1H, H3) | 10,3 (OCCH ₃), 13,3 (C14), 15,8 (C9), 20,7 (C13), 39,7 (C6), 52,3 (C12), 60,6 (OCH ₂), 73,1 (C8), 76,6 (C7), 91,1 (C3), 164,4 (C1), 165,4 (C4), 176,3 (C2) |
| 11a |  | 2,38 (t, 1H, ⁴ J = 2, H8), 2,70 (s, 3H, H9), 4,08 (s, 2H, H6), 4,69 (s, 2H, H12), 5,55 (s, 1H, H3), 7,18 (d, 2H, H-Ar), 7,30-7,39 (m, 3H, H-Ar) | 16,7 (C9), 40,1 (C6), 53,7 (C12), 74,0 (C8), 76,1 (C7), 88,4 (C3), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 126,3, 127,8, 128,7, 134,0 (C-Ar), 167,7 (C4), 175,8 (q, ² J = 31, C=O) |
| 11b |  | 1,24 (t, 3H, H10), 2,37 (t, 1H, ⁴ J = 2, H8), 3,08-3,19 (m, 2H, H9), 4,05 (s, 2H, H6), 4,69 (s, 2H, H12), 5,48 (s, 1H, H3), 7,16-7,20 (m, 2H, H-Ar), 7,33-7,44 (m, 3H, H-Ar) | 11,9 (C10), 23,2 (C9), 39,7 (C6), 53,5 (C12), 74,1 (C8), 76,0 (C7), 87,5 (C3), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 126,5, 128,0, 128,9, 134,5 (C-Ar), 172,7 (C4), 175,4 (q, ² J = 31, C=O) |
| 11c |  | 1,05 (t, 3H, H11), 1,62 (sex, 2H, H10), 2,4 (s, H8), 3,05 (m, H9), 4,05 (s, 2H, H6), 4,70 (s, 2H, H12), 5,50 (s, 1H, H3), 7,16-7,40 (m, 5H, H-Ar) | 14,0 (C11), 21,5 (C10), 31,7 (C9), 40,1 (C6), 52,6 (C12), 74,0 (C8), 77,2 (C7), 87,9 (C3), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 126,5, 128,0, 128,9, 134,8 (C-Ar), 171,4 (C4), 175,4 (q, ² J = 31, C=O) |

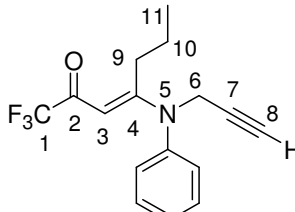
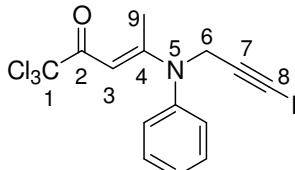
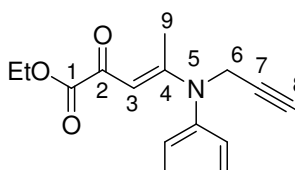
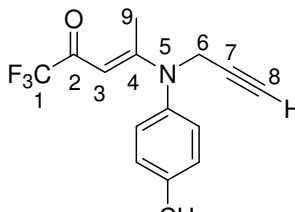
^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das enaminoxas propargílicas **8-19** (Continuação).

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ , J_{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|-----------|---|---|
| 12a | | 2,40 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,67 (s, 3H, H9), 4,10 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 4,70 (s, 2H, H12), 5,94 (s, 1H, H3), 7,21 (d, 2H, H-Ar), 7,38-7,40 (m, 3H, H-Ar) | 16,4 (C9), 40,3 (C6), 54,1 (C12), 73,9 (C8), 76,5 (C7), 87,2 (C3), 99,2 (CCl ₃), 126,4, 127,7, 128,8, 134,8 (C-Ar), 166,7 (C4), 179,1 (C=O) |
| 13a | | 1,32 (t, 3H, OCCH ₃), 2,40 (t, 2H, ⁴ J= 2, H8), 2,69 (s, 3H, H9), 4,09 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 4,24 (q, 2H, OCH ₂), 4,68 (s, 2H, H12), 6,12 (s, 2H, H3), 7,17- 7,20 (m, 2H, H-Ar), 7,29- 7,40 (m, 3H, H-Ar) | 13,8 (OCCH ₃), 16,5 (C9), 39,7 (C6), 53,4 (C12), 61,2 (OCH ₂), 73,7 (C8), 76,3 (C7), 92,5 (C3), 126,4, 127,6, 128,7, 134,8 (C-Ar), 164,6 (C1), 165,8 (C4), 177,8 (C2) |
| 14a | | 2,40 (m, 4H, H8, H9), 4,38 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,54 (s, 1H, H3), 7,19- 7,24 (m, 2H, H-Ar), 7,37- 7,53 (m, 3H, H-Ar) | 18,8 (C9), 43,2 (C6), 74,3 (C8), 76,2 (C7), 90,1 (C3), 117,4 (q, ¹ J= 292, CF ₃), 126,9, 128,7, 130,0, 143,1 (C-Ar), 167,2 (C4), 176,6 (q, ² J= 31, C=O) |
| 14b | | 1,09 (t, 3H, H10), 2,42 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,81-2,85 (m, 2H, H9), 4,35 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,48 (s, 1H, H3), 7,24-7,26 (m, 2H, H-Ar), 7,41-7,56 (m, 3H, H-Ar) | 12,2 (C10), 24,1 (C9), 43,2 (C6), 74,3 (C8), 76,3 (C7), 88,8 (C3), 117,5 (q, ¹ J= 292, CF ₃), 127,1, 128,8, 129,8, 142,7 (C-Ar), 172,7 (C4), 175,5 (q, ² J= 31, C=O) |

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das enaminoxas propargílicas **8-19** (Continuação).

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ , J_{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|---|--|--|
| 14c |  | 0,88 (t, 3H, H11), 1,51 (sex, 2H, H10), 2,42 (t, 1H, ⁴ J= 2, H8), 2,75 (m, 2H, H9), 4,35 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,50 (s, 1H, H3), 7,22-7,26 (m, 2H, H-Ar), 7,41-7,50 (m, 3H, H-Ar) | 14,1 (C11), 21,8 (C10), 32,6 (C9), 43,3 (C6), 74,3 (C8), 76,4 (C7), 89,4 (C3), 117,5 (q, ¹ J= 293, CF ₃), 127,2, 128,8, 129,9, 142,9 (C-Ar), 171,4 (C4), 175,8 (q, ² J= 31, C=O) |
| 15a |  | 2,40 (s, 3H, H9), 2,42 (t, ⁴ J=2, 1H, H8), 4,38 (d, 2H, ⁴ J _{H-H} =2, H6), 5,98 (s, 1 H, H3), 7,21-7,25 (m, 2H, H-Ar), 7,38-7,49 (m, 3H, H-Ar) | 18,4 (C9), 43,1 (C6), 74,1 (C8), 76,7 (C7), 88,7 (C3), 99,0 (CCl ₃), 127,1, 128,4, 129,9, 143,4 (H-Ar), 166,2 (C4), 179,4 (C=O) |
| 16a |  | 1,34 (t, 3H, OCCH ₃), 2,43 (s, 4H, H8, H9), 4,26 (q, 2H, OCH ₂), 4,40 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 6,14 (s, 1H, H3), 7,22 (d, 2H, H-Ar), 7,36-7,50 (m, 3H, H-Ar) | 13,9 (OCCH ₃), 18,7 (C9), 43,1 (C6), 61,6 (OCH ₂), 73,9 (C8), 76,8 (C7), 94,2 (C3), 127,3, 128,5, 130,0, 143,5 (C-Ar), 164,7 (C1), 165,4 (C4), 178,5 (C2) |
| 17a |  | 2,40 (m, 7H, H8, H9, CH ₃ -Ar), 4,35 (d, 2H, ⁴ J _{H-H} =2, H6), 5,54 (s, 1H, H3), 7,10 (d, 2H, H-Ar), 7,26 (d, 2H, H-Ar) | 18,6 (C9), 20,9 (CH ₃ -Ar), 43,2 (C6), 74,2 (C8), 76,3 (C7), 89,9 (C3), 117,5 (q, ¹ J= 293, CF ₃), 126,5, 130,5, 138,8, 140,5 (C-Ar), 167,4 (C4), 177,8 (q, ² J= 31, C=O) |

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 13. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das enaminoxas propargílicas **8-19** (Continuação).

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ , J_{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|-----------|--|---|
| 17b | | 1,08 (m, 3H, H10), 2,39 (s, 3H, CH ₃ -Ar), 2,42 (t, 1H, ⁴ J= 2, 1H, H8), 2,82 (m, 2H, H9), 4,33 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,48 (s, 1H, H3), 7,12 (d, 2H, H-Ar), 7,26 (d, 2H, H-Ar) | 12,3 (C10), 20,9 (CH ₃ -Ar), 24,2 (C9), 43,4 (C6), 74,2 (C8), 76,4 (C7), 88,7 (C3), 117,5 (q, ¹ J= 293, CF ₃), 126,9, 130,5, 138,9, 140,2 (C-Ar), 173,1 (C4), 175,5 (q, ² J= 31, C=O) |
| 17c | | 0,85-0,92 (m, 3H, H11), 1,46-1,57 (m, 2H, H10), 2,40-2,43 (m, 4H, H8, CH ₃ -Ar), 2,75 (s, 2H, H9), 4,33 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 5,49 (s, 1H, H3), 7,11 (d, 2H, H-Ar), 7,26 (d, 2H, H-Ar) | 14,1 (C11), 20,9 (CH ₃ -Ar), 32,6, 21,8 (C9, C10), 43,4 (C6), 74,2 (C8), 76,4 (C7), 89,1 (C3), 117,5 (q, ¹ J= 293, CF ₃), 126,8, 130,4, 138,8, 140,3 (C-Ar), 171,7 (C4), 175,7 (q, ² J= 31, C=O) |
| 18a | | 2,39-2,42 (m, 7H, H8, H9, CH ₃ -Ar), 4,36 (d, 2H, ⁴ J=2, H6), 5,97 (s, 1H, H3), 7,10 (d, 2H, H-Ar), 7,25 (d, 2H, H-Ar) | 18,7 (C9), 21,2 (CH ₃ -Ar), 43,5 (C6), 74,2 (C8), 77,5 (C7), 88,8 (C3), 99,3 (CCl ₃), 126,8, 130,7, 138,6, 141,1 (C-Ar), 166,7 (C4), 179,7 (C=O) |
| 19a | | 1,35 (t, 3H, OCCH ₃), 2,40-2,42 (m, 7H, H8, H9, CH ₃ -Ar), 4,27 (q, 2H, OCH ₂), 4,36 (d, 2H, ⁴ J= 2, H6), 6,13 (s, 1H, H3), 7,10 (d, 2H, H-Ar), 7,25 (d, 2H, H-Ar) | 14,0 (OCCH ₃), 18,6 (C9), 21,0 (CH ₃ -Ar), 43,1 (C6), 61,5 (OCH ₂), 73,8 (C8), 77,0 (C7), 94,0 (C3), 126,9, 130,4, 138,4, 140,9 (C-Ar), 164,7 (C1), 165,6 (C4), 178,4 (C2) |

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Os dados referentes à espectrometria de massas dos compostos **8-19** estão apresentados na **Tabela 14**. A partir desses dados foi possível observar o íon molecular para todos os compostos, com intensidades que variaram de 10 a 95%, dependendo da estrutura dos compostos. Também foi possível observar que para os compostos **8a-c** e **11a-c** o fragmento iônico mais estável (pico base), correspondeu à perda do grupamento CF_3 para os compostos **8a** e **8b**, à perda de um grupamento etila para o composto **8c**, e um grupamento benzila para os compostos **11a-c**. Para os compostos **14a-c** e **17a-c**, a perda de um grupamento CF_3 correspondeu ao pico base para os compostos **14a-b** e **17a-b**. Já para os compostos **14c** e **17c**, a perda de um grupamento etila correspondeu ao pico base.

Para as enaminonas propargílicas que possuem o grupamento CCl_3 , a perda desse grupamento correspondeu ao pico base (**9a**, **12a**, **15a** e **18a**), e para os compostos **10a**, **13a**, **16a** e **19a**, a perda do grupamento CO_2Et correspondeu ao pico base.

Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **8-19** a uma energia de 70 eV.

| Composto | MS ^a [<i>m/z</i> (%)] |
|------------|--|
| 8a | 233(M ⁺ , 30), 204 (25), 164 (100), 136 (100), 94 (70), 69 (30) |
| 8b | 247 (M ⁺ , 45), 232 (30), 178 (80), 150 (80), 56 (100) |
| 8c | 261 (M ⁺ , 35), 232 (90), 192 (50), 164 (70), 70 (100) |
| 9a | 281 (M ⁺ , 10), 164 (100), 122 (20) |
| 10a | 237 (M ⁺ , 35), 164 (100), 122 (55) |
| 11a | 281 (M ⁺ , 38), 212 (23), 184 (10), 91 (100) |
| 11b | 295 (M ⁺ , 40), 226 (25), 91 (100) |
| 11c | 309 (M ⁺ , 30), 280 (35), 240 (10), 91 (100) |
| 12a | 329 (M ⁺ , 10), 212 (100), 91 (100) |
| 13a | 285 (M ⁺ , 10), 212 (100), 91 (66) |
| 14a | 267 (M ⁺ , 70), 198 (100), 170 (90), 118 (80), 77 (70) |
| 14b | 281 (M ⁺ , 60), 266 (50), 212 (100), 77 (15) |
| 14c | 295 (M ⁺ , 30), 266 (100), 226 (30), 77 (10) |
| 15a | 315 (M ⁺ , 10), 198 (100), 77 (10) |
| 16a | 271 (M ⁺ , 70), 198 (100), 77 (5) |

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos por Cromatografia gasosa, utilizando um cromatógrafo HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

Tabela 14. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **8-19** a uma energia de 70 eV (Continuação).

| Composto | MS ^a [<i>m/z</i> (%)] |
|------------|--|
| 17a | 281 (M ⁺ , 43), 212 (100), 184 (43), 91 (20) |
| 17b | 295 (M ⁺ , 60), 280 (45), 226 (100), 91 (10) |
| 17c | 309 (M ⁺ , 95), 280 (100), 240 (70), 168 (40) |
| 18a | 329 (M ⁺ , 15), 212 (100), 91 (5) |
| 19a | 285(M ⁺ , 80), 212 (100), 91 (70) |

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos por Cromatografia gasosa, utilizando um cromatógrafo HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890.

Os espectros de infravermelho das enaminonas propargílicas **8b-c**, **11a**, **14a-b**, **16a** e **17a-c** mostraram como principais bandas de estiramento: (i) as bandas de deformação C-H em torno de 3100 cm⁻¹; (ii) as bandas de deformação C≡C em torno de 2100 cm⁻¹; (iii) as bandas de deformação da C=O do éster em aproximadamente 1720 cm⁻¹ para a enaminona propargílica **16a**; (iv) as bandas de deformação axial C=O atribuída à cetonas conjugadas em torno de 1650 cm⁻¹; (v) as bandas de deformação da ligação C=C conjugada em torno de 1540 cm⁻¹. As referidas bandas para estas enaminonas propargílicas são apresentadas na **Tabela 15**.

Tabela 15. Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho^a das enaminonas **8b-c**, **11a**, **14a-b**, **16a** e **17a-c**

| Composto | <i>v</i> , cm ⁻¹ |
|------------------------|------------------------------|
| 8b^b | 3310, 2970, 2122, 1649, 1592 |
| 8c^b | 2970, 2122, 1649, 1542 |
| 11a^b | 3210, 2115, 1655, 1534 |
| 14a^c | 3243, 2118, 1657, 1534 |
| 14b^c | 3299, 2937, 2112, 1654, 1541 |
| 16a^c | 3240, 2111, 1720, 1654, 1540 |
| 17a^c | 3246, 2120, 1649, 1545 |

^aOs dados de espectrometria no infravermelho foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Tensor 27.

^bEspectros obtidos a partir de filme dos compostos.

^cEspectros obtidos a partir de discos prensados dos compostos com KBr.

Tabela 15. Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho^a das enaminonas **8b-c**, **11a**, **14a-b**, **16a** e **17a-c** (Continuação).

| Composto | ν , cm^{-1} |
|-------------------------|------------------------------|
| 17b ^c | 3307, 2979, 2110, 1655, 1541 |
| 17c ^c | 3308, 2964, 2110, 1657, 1541 |

^aOs dados de espectrometria no infravermelho foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Tensor 27.

^bEspectros obtidos a partir de filme dos compostos.

^cEspectros obtidos a partir de discos prensados dos compostos com KBr.

Os experimentos de difração de raios-X em monocristal dos compostos **19a**, **14b** e **17a** demonstraram que essas enaminonas propargílicas apresentavam a configuração *E* da ligação dupla C=C (**Figuras 5-7**). Isso já era esperado, uma vez que, em geral, a configuração *Z* está presente em enaminonas que possuem o grupo NH, devido à ligação hidrogênio intramolecular (N-H...O) que forma um pseudo anel de seis membros, o que dá mais estabilidade. As enaminonas **19a**, **14b** e **17a** apresentaram comprimento de ligação para C(2)=O(21) de 1.2285(19), 1.223(2) e 1.225(2) Å, respectivamente; para C(3)=C(4) de 1.367(2), 1.382(2) e 1.376(3) Å em **19a**, **14b** e **17a**, respectivamente; e para C(4)-N(5) de 1.354(2), 1.353(2), e 1.354(2) Å em **19a**, **14b** e **17a**, respectivamente. Estes dados indicaram que há uma deslocalização dos elétrons π ao longo da porção enaminona [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)], e estes valores estão de acordo com a Literatura ¹¹⁵. As distâncias interatômicas para C(7)-C(8) foram 1.158(3), 1.182(3) e 1.180(3) Å nos compostos **19a**, **14b** e **17a**, respectivamente, típico das triplas ligações carbono-carbono ¹¹⁶.

O fragmento enaminona [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)] de **19a**, **14b** e **17a** é quase planar, com ângulos de torção O(21)=C(2)-C(3)=C(4) de 6.1(3), 0.2(4) e -1.7(3)°, respectivamente; e os ângulos de torção C(2)-C(3)=C(4)-N(5) de -176.82(15), -170.82(17) e 179.09(16)°, respectivamente. Os valores dos ângulos entre os planos dos grupos fenila ou tolila, com relação ao fragmento enaminona [O(21)=C(2)-C(3)=C(4)-N(5)] referido á **19a**, **14b** e **17a** indicaram que os grupos fenila e tolila são aproximadamente perpendiculares ao plano da enaminona. O substituinte propargila C(6)-C(7)-C(8) formou ângulos diedros com o plano da porção

enaminona de 54.14 (9), 57.29 (22), e 65.28 (12)^o para os compostos **19a**, **14b** e **17a**, respectivamente.

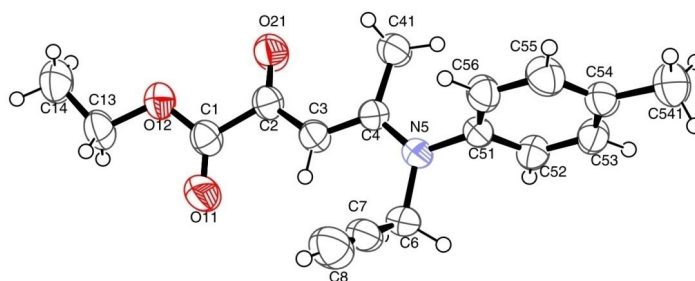


Figura 5. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-2-oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila (**19a**).

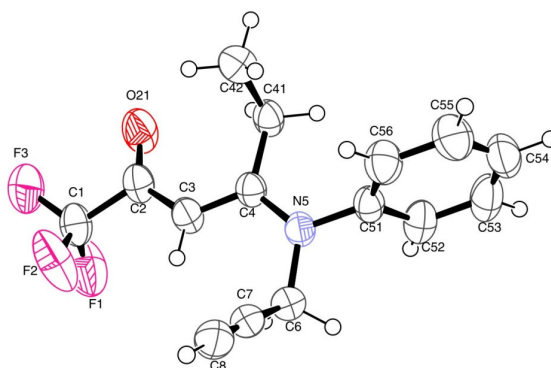


Figura 6. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-4-[fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona (**14b**).

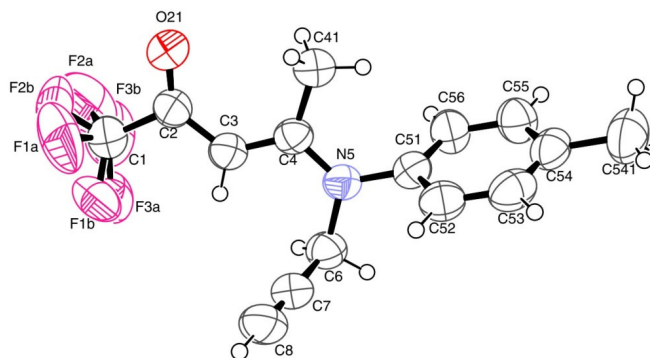


Figura 7. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-1,1,1-trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona (**17a**).

A estrutura cristalina das enamínonas propargílicas **19a**, **14b** e **17a** é estabilizada por ligações de hidrogênio intermoleculares, que determinam o tipo de empacotamento da estrutura cristalina (**Tabela 16**). No produto **19a**, foi verificada a presença de ligações de hidrogênio C(541)-H(54C)···O(21) com C(541)···O(21) distância interatômica de 3.619(3) Å ($x+1, y, z+1$) e C(52)-H(52)···O(12) com C(52)···O(12) distância interatômica de 3.452(2) Å ($-x+1, -y+1, -z+2$) formando uma cadeia infinita ao longo do plano *bc*. Em **14b**, foi verificada a presença de ligação de hidrogênio C(8)-H(8)···O(21) com C(8)···O(21) distância interatômica de 3.287(3) Å ($-x+2, y+1/2, -z+1/2$) formando cadeia infinita ao longo do plano *ab*. Em **17a**, foi verificada a presença de ligação de hidrogênio C(8)-H(8)···O(21) com C(8)···O(21) distância interatômica de 3.413(3) Å ($-x+1/2, y+1/2, -z+5/2$) e C(541)-H(54A)···O(21) com C(541)···O(21) distância interatômica de 3.537(3) Å ($-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$) formando cadeia infinita ao longo do plano *bc*.

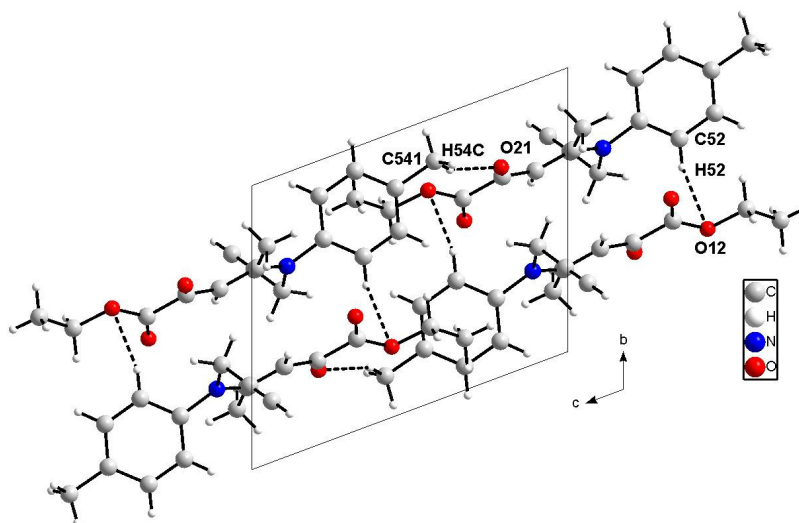


Figura 8. Estrutura do composto **19a**, mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *bc* do sistema cristalino do composto **19a**.

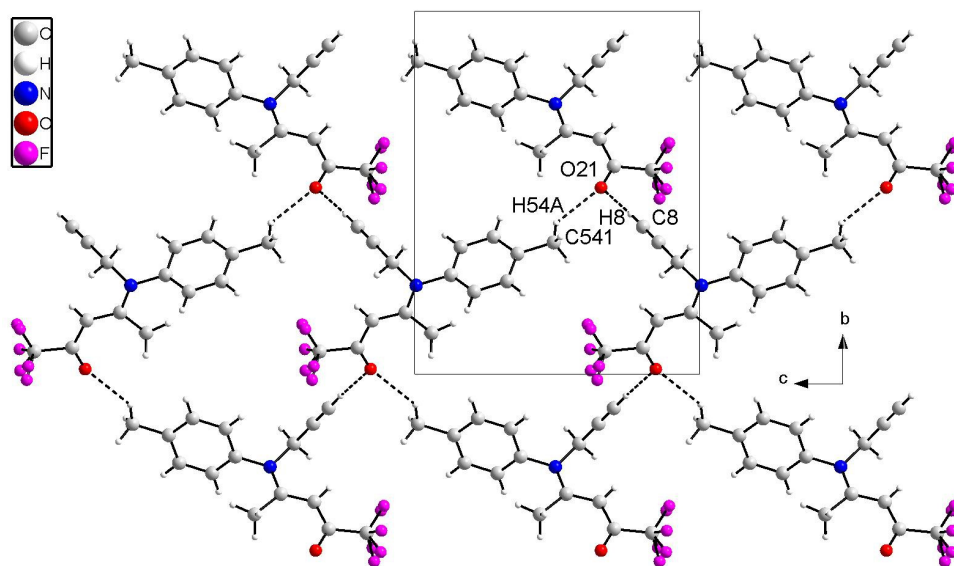


Figura 9. Estrutura do composto **17a** mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *bc* no sistema cristalino do composto **17a**.

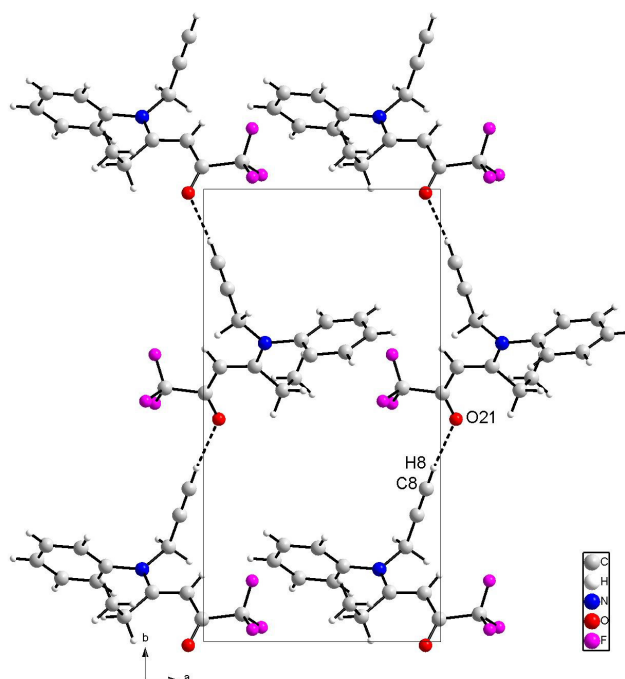


Figura 10. Estrutura do composto **14b** mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *ab* no sistema cristalino do composto **14b**.

Tabela 16. Ligação de Hidrogênio nas Estruturas **19a**, **14b** e **17a** [Å], °.

| Composto | <i>D-H...A</i> | <i>D-H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D-H...A</i> | Operação de Simetria |
|------------|-----------------------|------------|--------------|--------------|----------------|-----------------------|
| 19a | C(541)-H(54C)...O(21) | 0.96 | 2.70 | 3.619(3) | 161.3 | x+1, y, z+1 |
| | C(52)-H(52)...O(12) | 0.93 | 2.66 | 3.452(2) | 144.1 | -x+1, -y+1, -z+2 |
| 14b | C(8)-H(8)...O(21) | 0.93 | 2.36 | 3.287(3) | 174.0 | -x+2, y+1/2, -z+1/2 |
| 17a | C(8)-H(8)...O(21) | 0.93 | 2.49 | 3.413(3) | 171.6 | -x+1/2, y+1/2, -z+5/2 |
| | C(541)-H(54A)...O(21) | 0.96 | 2.72 | 3.537(3) | 143.5 | -x+1/2, y+1/2, -z+3/2 |

No anexo **3** desta tese encontram-se maiores informações cristalográficas com relação aos compostos **19a**, **14b** e **17a**.

3.3. 1,2-Diidropiridinas

3.3.1. Síntese e caracterização

Há na literatura, muitos trabalhos envolvendo a síntese e a utilização de enaminonas como precursores para a geração de heterociclos¹¹⁷. Geralmente as enaminonas sintetizadas são utilizadas em reações de ciclocondensação do tipo [3+2] explorando a reatividade de dois centros eletrofílicos da enaminona: o carbono carbonílico e o carbono β (**Figura 11, a**), com a saída do grupamento amino.

O objetivo deste trabalho foi explorar a reatividade do carbono- α das enaminonas propargílicas (**Figura 11, b**) através de uma reação de carbociclicização, onde o carbono- α atuando como um nucleófilo poderia atacar a ligação tripla $C\equiv C$, pois esta, estando ativada por um íon metálico se tornaria um centro eletrofílico bastante reativo. Neste tipo de reação, diferentemente das reações de ciclocondensação, o grupo amino não teve papel de grupo abandonador durante a ciclicização, mas sim de um bloco pertencente ao heterociclo formado, promovendo uma grande economia de átomos.

Para aumentar o carácter eletrofílico da ligação tripla, foram utilizadas quantidades catalíticas (10 mol%) de nitrato de prata ($AgNO_3$). A partir de relatos da literatura^{76, 77, 89, 90}, é conhecido que vários metais como prata, ouro, platina na forma de íons M^+ possuem uma grande afinidade pela ligação tripla $C\equiv C$, sendo que complexados à ela, tornam-na suficientemente eletrofílica para ser atacada por

diversas espécies de carbonos nucleofílicos como por exemplo o carbono- α de enaminas⁴⁴.

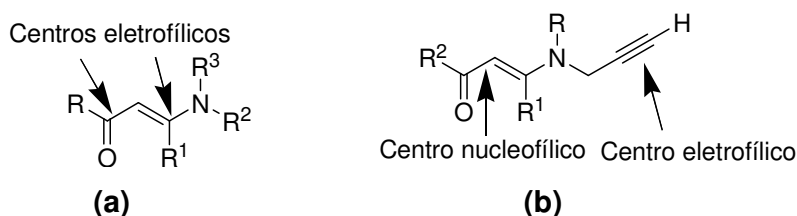
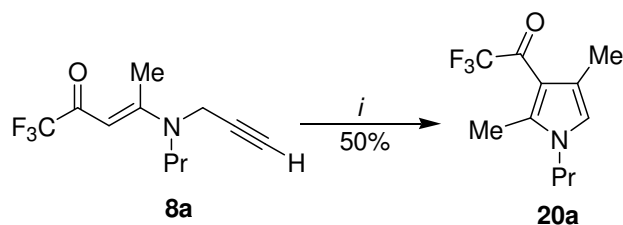


Figura 11. (a) Centros eletrofilicos da enaminona, mais explorados para reações de ciclização; (b) Centros reativos da enaminona propargílica explorados neste trabalho para reações de ciclização.

Na proposta deste trabalho, havia uma questão inicial importante: qual o carbono da ligação tripla $C\equiv C$ seria atacado pelo carbono- α da enaminona propargílica? Poderia ser o carbono interno, o que formaria um heterociclo de 5 membros, ou o carbono terminal, o que levaria a um heterociclo de 6 membros. A primeira enaminona propargílica testada foi a (*E*)-1,1,1-trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona (**8a**), utilizando clorofórmio como solvente e nitrato de prata como catalisador. O tempo reacional foi de 12 horas, sob temperatura ambiente e a reação se processou sob atmosfera de N_2 (**Esquema 70**).

Após 12 horas de reação, a mistura reacional foi filtrada para retirar o sal da prata, e o filtrado foi colocado no rotaevaporador para remover o clorofórmio, resultando num óleo escuro, do qual foi retirado uma alíquota para análise de RMN de 1H . Pela análise do espectro constatou-se que havia sido formado somente um produto, mas que parte da enaminona propargílica não havia reagido. O produto formado tratava-se de um pirrol, mostrando dessa forma que o ataque do carbono- α teria ocorrido no carbono interno da ligação tripla (**Esquema 70**). As otimizações das condições reacionais estão mostradas na **Tabela 17**. Em todas as reações testadas não houve a formação de um heterociclo de 6 membros. A melhor condição reacional encontrada para a formação do pirrol **20a**, foi a que empregou um tempo reacional de 24 horas, sob temperatura ambiente.



i:AgNO₃ (10 mol %),CHCl₃, 12h, t.a.

Esquema 70

Tabela 17. Condições reacionais empregadas na ciclização da enaminona propargílica **8a**.

| Reação ^a | Enaminona | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Produto | Rendimento (%) |
|---------------------|-----------|-----------|------------------|------------|-----------------------|
| 1 | 8a | 12 | 25-30 | 20a | 50 ^b |
| 2 | 8a | 24 | 25-30 | 20a | 80^b |
| 3 | 8a | 12 | 60 | c | f |
| 4 | 8a | 6 | 60 | d | f |
| 5 | 8a | 24 | 60 | e | - |

^a Reação entre a enaminona **8a** e AgNO₃(10 mol%) sob atmosfera de N₂ e em CHCl₃ como solvente.

^b Rendimento do produto isolado.

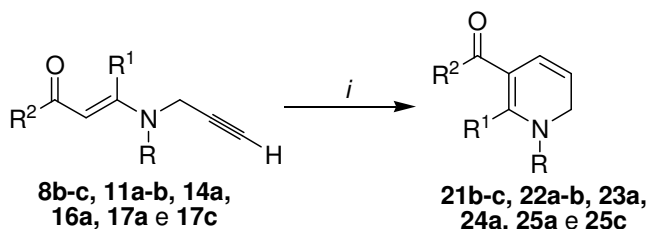
^c Mistura do pirrol **20a** com produto não identificado.

^d Mistura do pirrol **20a** com a enaminona **8a** e produto não identificado.

^e Somente presença de produto não identificado.

^f Não foram purificados os produtos para calcular o rendimento dos produtos isolados.

No caso das enaminonas propargílicas **8b-c**, **11a-b**, **14a**, **16a**, **17a** e **17c**, as melhores condições reacionais encontradas para efetuar a ciclização foram: tempo reacional de 12 horas e temperatura ambiente (25°C) utilizando clorofórmio como solvente. Entretanto, nestes casos ocorreu a formação de um heterociclo de 6 membros (**Esquema 71**). Os dados de RMN de ¹H e de ¹³C, mostraram a formação de uma 1,2-diidropiridina. Quando foi utilizado temperatura de refluxo do clorofórmio, ocorreu a formação de um produto cuja estrutura não foi identificada. As condições reacionais testadas para a ciclização das enaminonas propargílicas **11a** e **14a** estão descritas na **Tabela 18**.



i: AgNO₃ (10 mol %), CHCl₃, 12h, t.a.

| Composto | R | R ¹ | R ² |
|-----------------|-----------------------------------|----------------|--------------------|
| 8b, 21b | Pr | Et | CF ₃ |
| 8c, 21c | Pr | Pr | CF ₃ |
| 11a, 22a | CH ₂ Ph | Me | CF ₃ |
| 11b, 22b | CH ₂ Ph | Et | CF ₃ |
| 14a, 23a | Ph | Me | CF ₃ |
| 16a, 24a | Ph | Me | CO ₂ Et |
| 17a, 25a | 4-MeC ₆ H ₄ | Me | CF ₃ |
| 17c, 25c | 4-MeC ₆ H ₄ | Pr | CF ₃ |

Esquema 71

Tabela 18. Otimização da síntese das 1,2-diidropiridinas **22a** e **23a**

| Reação ^a | Enaminona | Tempo (h) | Temperatura (°C) | Produto | Rendimento ^b (%) |
|---------------------|------------|-----------|------------------|------------|-----------------------------|
| 1 | 11a | 6 | 20-30 | 22a | 35 ^b |
| 2 | 11a | 12 | 20-30 | 22a | 80 ^b |
| 3 | 11a | 6 | 60 | c | - |
| 4 | 14a | 12 | 20-30 | 23a | 70 ^b |
| 5 | 14a | 24 | 20-30 | d | - |

^a Reação entre a enaminona **11a** ou **14a** e AgNO₃(10 mol%) sob atmosfera de N₂ e em CHCl₃ como solvente, para formar respectivamente a 1,2-diidropiridina **22a** ou **23a**.

^b Rendimento do produto isolado.

^c Mistura da 1,2-diidropiridina **23a** com produto não identificado.

^d Produto não identificado

As melhores condições reacionais encontradas para sintetizar as 1,2-diidropiridinas **22a** e **23a** foram um tempo reacional de 12 horas sob temperatura ambiente. Estas condições reacionais também foram utilizadas para sintetizar as 1,2-diidropiridinas restantes da série, resultando em bons rendimentos.

Na síntese das 1,2-diidropiridinas é importante mencionar que ao ser utilizado o nitrato de prata como catalisador, foi utilizado atmosfera de N₂ durante toda a reação, e a entrada de luz foi evitada dentro do sistema reacional, cobrindo o balão

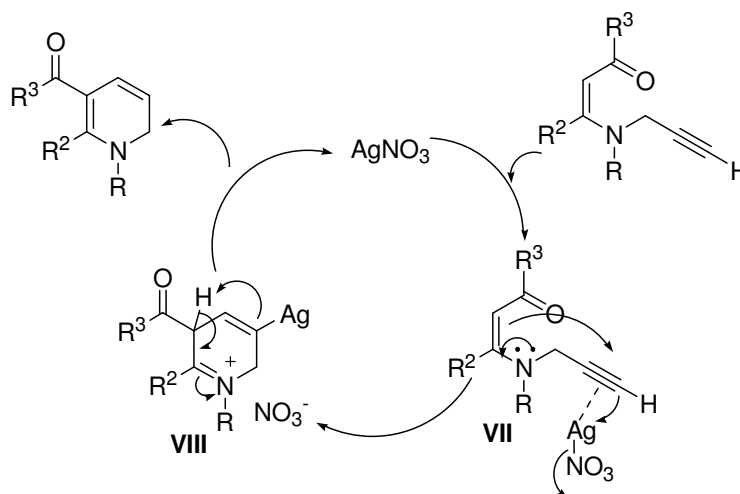
com papel alumínio. Após o término da reação, foi feita uma filtragem utilizando papel filtro sob pressão ambiente, para que o sal de prata fosse removido, e o balão foi colocado no rotaevaporador para retirar o clorofórmio. O produto bruto resultante da evaporação necessitou ser purificado em uma coluna cromatográfica de alumina básica e sob atmosfera de N₂. Isto foi necessário porque as purificações em sílica, ou em alumina básica sem atmosfera de N₂, provocaram a degradação do produto. Embora seja relatado na literatura que algumas diidropiridinas são bastante sensíveis na presença de oxigênio⁵³, as 1,2-diidropiridinas obtidas neste trabalho, exceto durante a purificação em alumina ou quando estavam em solução, apresentaram uma relativa estabilidade (5 dias) na presença de oxigênio, sendo que após purificadas apresentaram-se na forma de um sólido amarelo claro ou um óleo marrom claro. As constantes físicas destes compostos estão descritas na **Tabela 19**.

Tabela 19. Pontos de fusão e rendimentos das 1,2-diidropiridinas **21-25**

| Comp. | Fórmula molecular PM (g/mol) | p.f. (°C) Experimental | Rend. (%) ^a |
|------------|---|---------------------------|------------------------|
| 21b | C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NO 247,26 | 58-60 | 90 |
| 21c | C ₁₃ H ₁₈ F ₃ NO 261,29 | óleo | 87 |
| 22a | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO 281,28 | óleo | 80 |
| 22b | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO 295,30 | óleo | 89 |
| 23a | C ₁₄ H ₁₂ F ₃ NO 267,25 | óleo | 70 |
| 24a | C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ 271,32 | óleo | 80 |
| 25a | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ NO 281,28 | 68-70 | 85 |
| 25c | C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO 309,33 | 102-105 | 75 |

^a Rendimento do produto isolado.

Por analogia com a ciclização de enamionas propargílicas, catalisada por cobre, um mecanismo provável para a formação do anel 1,2-diidropiridina envolve (**Esquema 72**) a coordenação da ligação tripla com a prata, formando o intermediário **VII**, acompanhado por uma ciclização do tipo 6-*endo-dig* via ataque nucleofílico intramolecular do carbono α do grupo carbonila sobre a ligação tripla ativada, resultando no intermediário vinil prata **VIII**, que com a migração do hidrogênio α -carbonílico em direção ao carbono em que está ligada a prata, forma a 1,2-diidropiridina, regenerando o catalisador AgNO_3 .



Esquema 72

3.3.2. Identificação das 1,2-Diidropiridinas 21b-c, 22a-b, 23a, 24a, 25a e 25c

A identificação das 1,2-diidropiridinas sintetizadas neste trabalho foi realizada através de técnicas de RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas.

Os espectros de RMN de ^1H das 1,2-diidropiridinas sintetizadas, apresentaram como característica principal a presença de um dublete em torno de 6,40 ppm, atribuído ao hidrogênio H4 (A numeração utilizada nas estruturas da **Tabela 20** foi apenas para atribuir os sinais de RMN, não tendo nenhuma relação com a numeração para a nomenclatura destes compostos), com uma constante de acoplamento $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz devido ao acoplamento deste hidrogênio com o hidrogênio H5. O H5 apresentou num dublete de tripletes em torno de 5,06 ppm, com constantes de acoplamento $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz e 3 Hz devido ao acoplamento com o

hidrogênio H4 e os dois hidrogênios H6 respectivamente. Os dois hidrogênios H6 apresentaram sinais na forma de um multiplete próximo a 4,05 ppm para os compostos com os N-substituintes benzila e propila, e em torno de 4,30 ppm para os compostos que possuíam os N-substituintes fenila e tolila. Para as 1,2-diidropiridinas **22a-b**, o sinal de RMN de ^1H atribuído aos hidrogênios H10 do grupamento CH_2Ph apareceu na forma de um singlete em 4,6 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C das 1,2-diidropiridinas teve como sinais característicos, a presença de sinais na região de 50 ppm, relativo ao carbono C6, em 101 ppm, relativo ao carbono C3, 106 ppm relativo ao carbono C5, 123 ppm (em forma de quarteto com uma constante de acoplamento $^4J_{\text{C-F}} = 4$ Hz quando a 1,2-diidropiridina era trifluormetilada) atribuído ao carbono C4, sinal na região de 165-170 ppm, atribuído ao carbono C2.

As 1,2-diidropiridinas que possuem o grupamento CF_3 mostraram um quarteto em torno de 118 ppm com uma constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 289$ Hz, relativo ao CF_3 e um quarteto em torno de 171 ppm atribuído ao grupamento $\text{C}=\text{O}$. Já as 1,2-diidropiridinas que possuem o grupamento CO_2Et , mostraram um sinal em 181 ppm atribuído à carbonila cetônica e um sinal em 162 ppm relativo à carbonila do éster. Os dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a** e **25c** estão listados na **Tabela 20**.

Tabela 20. Dados^a de RMN de ^1H e ^{13}C das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a** e **25**.

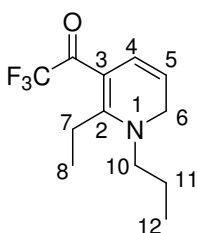
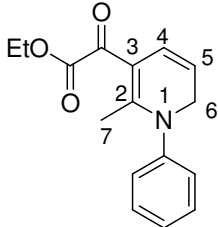
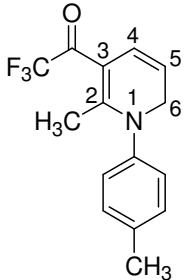
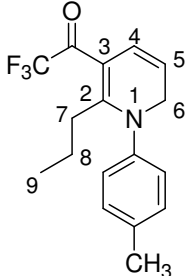
| Comp. | Estrutura | RMN ^1H , δ , J_{HH} (Hz) | RMN ^{13}C , δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|---|--|--|
| 21b |  | 0,98 (t, 3H, H12), 1,20 (t, 3H, H8), 1,70 (sex, 2H, H11), 3,0 (q, 2H, H7), 3,34 (t, 2H, H10), 4,06-4,07 (m, 2H, H6), 5,05 (dt, $^3J = 4$, $^3J = 10$, H5), 6,42 (d, 1H, $^3J = 10$, H4) | 10,7, 11,8 (C8, C12), 20,9, 23,1 (C7, C11), 50,2 (C10), 52,8 (C6), 100,2 (C3), 106,7 (C5), 118,3 (q, $^1J = 293$, CF_3), 123,6 (q, $^4J = 4$, C4), 170,6 (C2), 171,7 (q, $^2J = 30$, C=O) |

Tabela 20. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a** e **25** (Continuação)

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ , J_{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|-----------|--|---|
| 21c | | 0,95-1,10 (m, 6H, H9, H12), 1,48-1,81 (m, 4H, H8, H11), 2,80-2,93 (m, 2H, H7), 3,31 (t, 2H, H10), 4,05-4,07 (m, 2H, H6), 5,04 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J = 10, H5), 6,40-6,46 (m, 1H, H4) | 11,4, 14,2 (C9, C12), 21,1, 21,4 (C8, C11), 31,9 (C7), 50,4 (C10), 53,2 (C6), 100,7 (C3), 106,7 (C5), 118,4 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 124,0 (q, ⁴ J = 4, C4), 169,5 (C2), 172,2 (q, ² J = 31, C=O) |
| 22a | | 2,60 (s, 3H, H7), 4,09-4,10 (m, 2H, H6), 4,61 (s, 2H, H10), 5,06 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J = 10, H5), 6,47 (d, 1H, ³ J = 10, H4), 7,21 (d, 2H, ⁴ J = 7,5, H-Ar), 7,32-7,24 (m, 3H, H-Ar) | 18,0 (C7), 51,2 (C10), 55,2 (C6), 102,0 (C3), 107,5 (C5), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 123,4 (q, ⁴ J = 4, C4), 126,3, 128,2, 129,2, 134,0 (C-Ar), 166,1 (C2), 173,7 (q, ² J = 31, C=O) |
| 22b | | 1,23 (t, 2H, H8), 3,03 (q, 2H, H7), 4,05-4,06 (m, 2H, H6), 4,60 (s, 2H, H10), 5,03 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J = 10, H5), 6,47 (d, 1H, ³ J = 10, H4), 7,22 (d, 2H, ⁴ J = 7,3, 2H, H-Ar), 7,32-7,42 (m, 3H, H-Ar) | 12,0 (C8), 23,7 (C7), 50,8 (C10), 54,3 (C6), 100,7 (C3), 107,7 (C5), 118,3 (q, ¹ J = 294, CF ₃), 123,6 (q, ⁴ J = 4, C4), 126,3, 128,2, 129,2, 134,3 (C-Ar), 170,6 (C2), 173,0 (q, ² J = 33, C=O) |
| 23a | | 2,18 (s, 3H, H7), 4,30-4,32 (m, 2H, H6), 5,07 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J = 10, H5), 6,41 (d, ³ J = 10, 1H, H4), 7,09-7,13 (m, 2H, H-Ar), 7,28-7,44 (m, 3H, H-Ar) | 20,7 (C7), 54,1 (C6), 102,4 (C3), 108,2 (C5), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 122,9 (q, ⁴ J = 4, C4), 126,2, 128,5, 130,2, 143,5 (C-Ar), 165,5 (C2), 173,1 (q, ¹ J _{C-F} = 31, C=O) |

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 20. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C das 1,2-diidropiridinas **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **24a**, **25a** e **25c** (Continuação)

| Comp. | Estrutura | RMN ¹ H, δ , J_{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, δ , J_{CF} (Hz) |
|------------|---|---|--|
| 24a |  | 1,36 (t, 3H, OCCH ₃), 2,23 (s, 3H, H7), 4,31 (q, 2H, OCH ₂), 4,41-4,42 (m, 2H, H6), 5,13 (dt, 1H, ³ J = 4, ^J = 10, H5), 6,28 (d, 1H, ³ J = 10, H4), 7,17-7,20 (m, 2H, H-Ar), 7,36-7,50 (m, 3H, H-Ar) | 13,6 (OCCH ₃), 19,2 (C7), 54,0 (C6), 60,6 (OCH ₂), 103,0 (C3), 108,3 (C5), 123,4(C4), 125,9, 127,9, 129,8, 142,9 (C-Ar), 162,3 (C=OOEt), 166,6 (C2), 181,4 (C=O) |
| | | 2,27 (s, 3H, H7), 2,40 (s, 3H, CH ₃ -Ar), 4,36-4,40 (m, 2H, H6), 5,13 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J _{H-H} = 10, H5), 6,50 (d, ³ J = 10, 1H, H4), 7,07 (d, 2H, H-Ar), 7,27 (d, 2H, H-Ar) | 20,8; 21,0 (C7, CH ₃ -Ar), 54,3 (C6), 102,3 (C3), 108,1 (C5), 117,5 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 123,0 (q, ⁴ J = 4, C4), 125,9, 130,8, 138,6, 141,0 (C-Ar), 165,9 (C2), 173,9 (q, ² J = 31, C=O) |
| 25a |  | 0,78 (t, 3H, H9), 1,35-1,53 (m, 2H, H8), 2,40 (s, 3H, CH ₃ -Ar), 2,55-2,63 (m, 2H, H7), 4,32-4,35 (m, 2H, H6), 5,10 (dt, 1H, ³ J = 4, ³ J = 10, H5), 6,47-6,53 (m, 2H, H4), 7,10 (d, 2H, H-Ar), 7,27 (d, 2H, H-Ar) | 14,2 (C9), 21,0 (CH ₃ -Ar), 21,8 (C8), 33,7 (C7), 54,5 (C6), 101,4 (C3), 107,8 (C5), 118,2 (q, ¹ J = 293, CF ₃), 123,3 (q, ⁴ J = 4, C4), 126,2, 130,6, 138,7, 140,8 (C-Ar), 169,7 (C2), 173,0 (q, ² J = 31, C=O) |
| | | | |
| 25c |  | | |

^aOs espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) ou no BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Os dados referentes à espectrometria de massas dos compostos **21b-c**, **22a-b**, **23a**, **25a** e **25c** são apresentados na **Tabela 21**. A partir desses dados foi possível observar que todos os compostos apresentaram o íon molecular no espectro de massas, o fragmento iônico mais estável (pico base) correspondeu à perda de um hidrogênio para todos os compostos, com exceção de **22a** e **22b**, onde a perda de um hidrogênio correspondeu a um pico com intensidade de 5% em

relação ao pico base. Também foi possível observar a perda do grupo CF_3 , que em nenhum caso correspondeu ao pico base, a perda de um grupo etila para os compostos **21b-c**, um grupo benzila (pico base) para os compostos **22a-b**, um grupo fenila para os compostos **23a-b** e um grupo toila para os compostos **25a** e **25c**. Não foi possível fazer espectro de massas do composto **24a** em virtude de ter se decomposto na coluna do cromatógrafo.

Tabela 21. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **21-25** a uma energia de 70 eV

| Composto | MS ^a [<i>m/z</i> (%)] |
|------------|---|
| 21b | 247 (M ⁺ , 85), 246 (100), 218 (40), 204 (70), 178 (55) |
| 21c | 261 (M ⁺ , 55), 260 (100), 232 (10), 218 (45), 192 (45) |
| 22a | 281 (M ⁺ , 15), 280 (5), 212 (5), 190 (5), 91 (100) |
| 22b | 295 (M ⁺ , 15), 290 (5), 226 (10), 91 (100) |
| 23a | 267 (M ⁺ , 85), 266 (100), 198 (38), 170 (24), 118 (38), 77 (71) |
| 24a | Decompôs no Cromatógrafo |
| 25a | 281 (M ⁺ , 100), 280 (90), 212 (30), 91 (20) |
| 25c | 309 (M ⁺ , 60), 308 (100), 280 (10), 240 (30), 212 (15), 160 (20), 91 (20) |

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos por Cromatografia gasosa, utilizando um cromatógrafo HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890

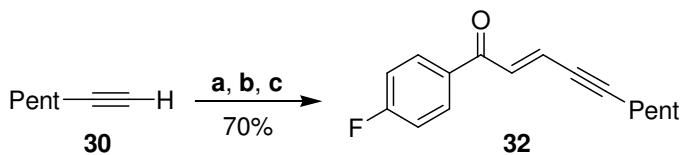
3.4. Eninonas

3.4.1. Síntese e caracterização

Nosso grupo de pesquisa vem trabalhando na síntese de uma série de β -dimetilaminovinil cetonas, as quais são utilizadas como precursores para a síntese de heterociclos¹¹⁸. Considerando o grande potencial sintético observado nas β -dimetilaminovinil cetonas, o fato de elas terem um comportamento químico similar às 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas e a procura por novas substâncias que tenham utilidade na síntese de heterociclos, foi desenvolvido um trabalho que envolveu reações de acoplamento entre alquinos terminais e as β -dimetilaminovinil cetonas para formar eninonas. Um trabalho semelhante já havia sido desenvolvido em nosso grupo de pesquisa, onde foram feitas reações de acoplamento entre alquinos

terminais e 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas ²⁸. Estas, como já foram mencionadas, possuem uma reatividade semelhante com as 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas mostrando que esse trabalho teria condições de ser concretizado com sucesso.

A primeira eninona a ser sintetizada neste trabalho foi o composto **32**, cujas condições reacionais empregadas foram: **a)** geração do acetileto de lítio à -20°C utilizando THF, 2 mmol de BuLi e 2 mmol de heptino (**30**) durante 30 minutos; **b)** após 30 minutos foi adicionada uma mistura da β-dimetilaminovinil cetona (**26**), BF₃Et₂O em quantidade catalítica e THF, deixando-se reagir por 2 horas a -20°C; **c)** depois que a mistura reacional atingiu a temperatura ambiente, a mistura foi mantida sob agitação magnética e foi realizado um monitoramento por placa cromatográfica a cada 1 hora. Após 16 horas foi observado que a enaminona (**26**) não fora consumida. Assim, foi testada uma nova condição reacional, desta vez empregando uma relação molar (**1:1**) entre a enaminona (**26**) e o BF₃Et₂O, mantendo as mesmas condições de temperatura e tempo reacional utilizados na primeira tentativa. Como resultado foi obtido a eninona (**32**) com um rendimento de 35%, mostrando que a quantidade de BF₃Et₂O utilizada na reação influenciou no resultado obtido. Uma nova condição reacional foi testada, desta vez empregando BF₃Et₂O numa relação molar de (**2:1**) com relação à enaminona, e após 6 horas, foi observado a formação da eninona com um rendimento de 20%, sobrando excesso da enaminona e do alquino. Entretanto, utilizando as mesmas condições reacionais anteriores, exceto no tempo reacional da última etapa, sendo dessa vez utilizado 16 horas à temperatura ambiente, foi obtido a eninona **32** com 70% de rendimento (**Esquema 73**). Todas estas condições reacionais utilizadas encontram-se na **Tabela 22**.



- a)** BuLi, THF (10ml), -20°C, 30 min;
b) 26, BF₃Et₂O (10mmol), THF, -20°C, 2h;
c) 16h, t.a.

Esquema 73

Tabela 22. Otimização da síntese da eninona 32

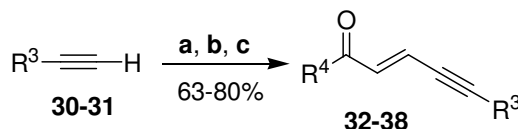
| Reação | Reagentes | Relação molar | Tempo (h) ^a | Rendimento % |
|--------|---|---------------|------------------------|--------------|
| 1 | 26, 30, BF ₃ Et ₂ O | ^b | 16 | ^c |
| 2 | 26, 30, BF ₃ Et ₂ O | 1:1:1 | 16 | 35 |
| 3 | 26, 30, BF ₃ Et ₂ O | 1:1:2 | 6 | 20 |
| 4 | 26, 30, BF ₃ Et ₂ O | 1:1:2 | 16 | 70 |

^aTempo correspondente ao período que a reação esteve sob temperatura ambiente. O tempo correspondente às etapas **1)** e **2)** foi o mesmo para todas elas.

^bO BF₃Et₂O foi utilizado em quantidades catalíticas.

^cNão houve formação do produto **32**, materiais de partida intactos.

Na síntese das eninonas **33-38** (**Esquema 74**) foi utilizada a mesma condição reacional otimizada na síntese da eninona **32**. Após as 16 horas de reação em temperatura ambiente, o solvente foi removido sob vácuo, ficando dentro do balão um óleo de coloração escura ¹¹⁹. Foram adicionados clorofórmio e água destilada, para remover o sal de lítio formado. Quanto à fase orgânica, depois de evaporado o clorofórmio, resultou em um óleo vermelho escuro para os compostos **32-35** e num sólido vermelho claro para os compostos **36-38**. Todos estes compostos necessitaram de purificação em coluna cromatográfica de sílica, utilizando como eluentes uma mistura de acetato de etila e hexano (1:20).



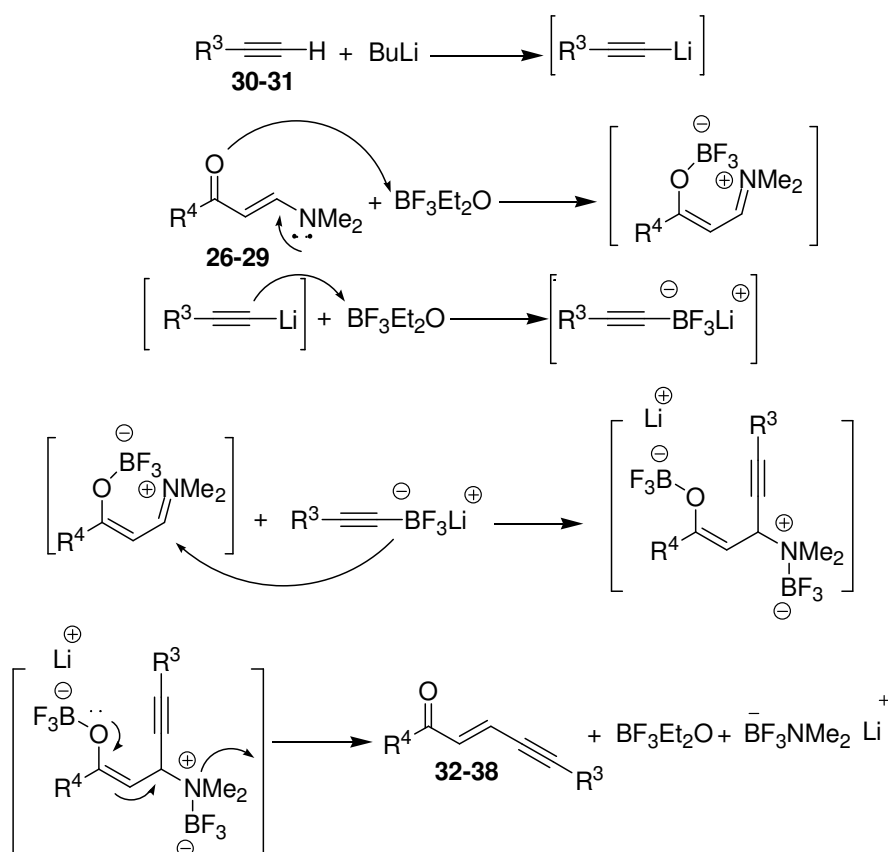
a) BuLi, THF (10ml), -20 °C, 30 min; **b)** 26-29, BF₃Et₂O (10mmol), THF, -20 °C, 2h; **c)** 16h, t.a.

| Comp. | R ⁴ | Comp. | R ³ | Comp. | R ⁴ | R ³ |
|-------|---|-------|----------------|-------|---|----------------|
| 26 | 4-FC ₆ H ₄ | 30 | Pentil | 32 | 4-FC ₆ H ₄ | Pentil |
| 27 | 4-ClC ₆ H ₄ | 31 | Ph | 33 | 4-ClC ₆ H ₄ | Pentil |
| 28 | 4-BrC ₆ H ₄ | | | 34 | 4-BrC ₆ H ₄ | Pentil |
| 29 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | | | 35 | 4-NO ₂ C ₆ H ₄ | Pentil |
| | | | | 36 | 4-FC ₆ H ₄ | Ph |
| | | | | 37 | 4-ClC ₆ H ₄ | Ph |
| | | | | 38 | 4-BrC ₆ H ₄ | Ph |

Esquema 74

O mecanismo proposto para a síntese das eninonas **32-38** está mostrado no **Esquema 75**. Segundo este mecanismo, a primeira etapa envolveu a remoção do

hidrogênio ácido da ligação tripla dos alquinos **30-31** pelo BuLi. Após gerado o acetileto de lítio, foi adicionado sob essa solução a β -dimetilamino vinil cetona juntamente com o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ e THF. O $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ complexou-se com a carbonila da enaminona, aumentando a eletrofilicidade desta molécula. De acordo com o mecanismo proposto o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ também se complexou com o acetileto de lítio, aumentando o caráter mole deste carbânion e favorecendo uma adição 1,4 na enaminona. De acordo com a literatura, os compostos α,β -insaturados sofrem adição nucleofílica na carbonila quando nucleófilos duros são utilizados, enquanto que a adição no carbono β é favorecida pelo uso de nucleófilos moles, explicando dessa forma porque o acetileto de lítio complexado com o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ preferiu se ligar ao carbono β da enaminona ¹⁰¹. Após a adição do acetileto de lítio na enaminona, ocorreu a saída do grupamento dimetilamino complexado com o $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.



$\text{R}^3 = \text{Pent, Ph}$

$\text{R}^4 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$

Esquema 75

Tabela 23. Pontos de fusão, Rendimentos e Análise Elementar das eninonas **32-38**.

| Comp. | Fórmula molecular PM (g/mol) | p.f. (°C) Experimental | Rend. (%) ^a |
|-----------|---|---------------------------|------------------------|
| 32 | C ₁₆ H ₁₇ FO 244,31 | óleo | 70 |
| 33 | C ₁₆ H ₁₇ ClO 260,76 | óleo | 75 |
| 34 | C ₁₆ H ₁₇ BrO 305,21 | óleo | 78 |
| 35 | C ₁₆ H ₁₇ NO ₃ 271,32 | óleo | 65 |
| 36 | C ₁₇ H ₁₁ FO 250,27 | 63-64 | 74 |
| 37 | C ₁₇ H ₁₁ ClO 266,73 | 85-87 | 70 |
| 38 | C ₁₇ H ₁₁ BrO 311,18 | 91-93 | 80 |

^a Rendimento do produto isolado.

3.4.2. Identificação estrutural das Eninonas 32-38

A identificação das eninonas **32-38** sintetizadas neste trabalho foi feita através de técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C, Espectrometria de massas, Espectrometria no Infravermelho e análise elementar.

O espectro de RMN de ¹H mostrou que a dupla ligação dos compostos **32-38** manteve a configuração *E*, mas com uma constante de acoplamento vicinal ³J_{H-H} = 15 Hz, enquanto que nas enaminonas **26-29** a constante de acoplamento vicinal destes mesmos hidrogênios era ³J_{H-H} = 12 Hz. Uma outra observação interessante entre a comparação do espectro das enaminonas **26-29** e das eninonas **32-38** foi a observação de um efeito de blindagem para o hidrogênio H3 e um efeito de desblindagem para o hidrogênio H2 nas eninonas. Por exemplo, a enaminona **26** mostrou um deslocamento químico de 5,66 ppm para o hidrogênio H2 e um deslocamento químico de 7,77 ppm para o hidrogênio H3. Já para a correspondente eninona **32**, o deslocamento químico do hidrogênio H2 foi de 7,13 ppm e 6,89 para

o hidrogênio H3. O espectro de RMN de ^1H das eninonas **32-35** mostrou que o hidrogênio H3 além de acoplar com o hidrogênio H2, também acoplou com os hidrogênios H6 produzindo um triplete com uma constante de acoplamento $^5J_{\text{H-H}} = 2$ Hz. Como o acoplamento com o hidrogênio H2 era de 15 Hz, a forma do sinal referente ao H3 foi a de um dublete de tripletes.

O espectro de RMN de ^{13}C das eninonas **32-38** mostrou sinais característicos para a estrutura esperada. Os compostos **32-35** apresentaram deslocamento químico para os carbonos da ligação tripla na região de 79,0 ppm e 102,7 ppm para os carbonos C4 e C5 respectivamente. Já os compostos **36-38** apresentaram estes sinais na região de 87,6 ppm e 100 ppm. Os sinais correspondentes aos carbonos vinílicos C2 e C3 apresentaram deslocamento químico na região de 126,6 ppm e 132,5 ppm para os carbonos C3 e C2, respectivamente.

O composto **32** pelo fato de apresentar um átomo de flúor em posição *para* no anel aromático mostrou no espectro de RMN de ^{13}C um dublete em 165 ppm com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 255$ Hz para o carbono em posição *para* no anel benzênico, um dublete em 133,7 com $^4J_{\text{C-F}} = 2,8$ Hz para o carbono da posição 1 do anel benzênico, um dublete em 130,5 ppm para o carbono em posição *orto*, com $^3J_{\text{C-F}} = 9$ Hz e um dublete em 115,7 ppm atribuído ao carbono em posição *meta*, com $^2J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz. O composto **36** também apresentou essa multiplicidade para estes mesmos sinais, o que pode ser visto em seu espectro no Anexo I desta Tese. Os dados relativos aos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C encontram-se abaixo na **Tabela 24**.

Tabela 24. Dados^a de RMN de ^1H e ^{13}C das eninonas **32-38**.

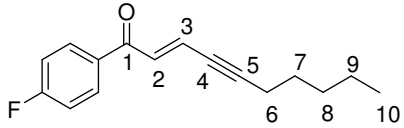
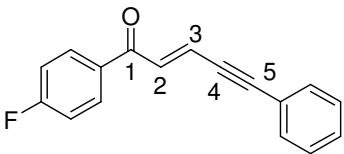
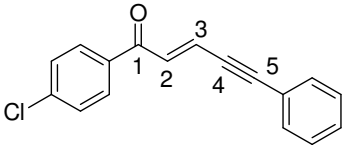
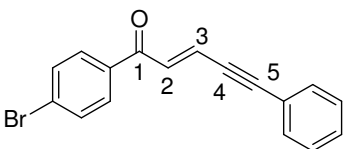
| Comp | Estrutura | RMN ^1H , J_{HH} (Hz) | RMN ^{13}C , J_{CF} (Hz) |
|-----------|---|---|---|
| 32 |  | 0,87 (t, 3H, H10), 1,29 (m, 6H, H7, H8, H9), 2,41 (dt, 2H, $^5J = 2$, $^3J = 7$, H6), 6,89 (dt, 1H, $^5J = 2$, $^3J = 15$, H3), 7,09-7,18(m, 2H, H-Ar), 7,24 (d, $^3J = 15$, H2), 7,94-8,01 (m, 2H, H-Ar) | 13,8 (C10), 19,8 (C6), 22,1 (C9), 28,0 (C7), 31,0 (C8), 79,0 (C4), 102,0 (C5), 115,7 (d, $^2J = 22$, C- Ar), 126,0 (C3), 130,5 (d, $^3J = 9$, C-Ar), 132,0 (C2), 133,7 (d, $^4J = 3$, C-Ar), 165,0 (d, $^1J = 255$, C-Ar), 187,0 (C1) |

Tabela 24. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos eninonas **32-39** (Continuação)

| Comp | Estrutura | RMN ¹ H, <i>J</i> _{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, <i>J</i> _{CF} (Hz) |
|-----------|-----------|---|--|
| 33 | | 0,92 (t, 3H, H10), 1,28 (m, 6H, H7, H8 H9), 2,41 (dt, 2H, ⁵ <i>J</i> = 2, ³ <i>J</i> = 7, H6), 6,90 (dt, 1H, ⁵ <i>J</i> = 2,1, ³ <i>J</i> = 15, H3), 7,22 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 15, H2), 7,44 (d, 2H, H-Ar), 7,89 (d, 2H, H-Ar) | 13,8 (C10), 19,8 (C6), 22,1 (C9), 27,9 (C7), 31,1 (C8), 79,0 (C4), 102,2 (C5), 126,7 (C3), 128,8, 129,8, (C-Ar), 131,9 (C2), 135,7, 139,4, (C-Ar), 187,9 (C1) |
| 34 | | 0,91 (t, 3H, H10), 1,35 (m, 6H, H7, H8, H9), 2,40 (dt, 2H, ⁵ <i>J</i> = 2, ³ <i>J</i> = 7, H6), 6,89 (dt, 1H, ⁵ <i>J</i> = 2, ³ <i>J</i> = 15, H3), 7,21 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 15, H2), 7,55 (d, 2H, H-Ar), 7,79 (d, 2H, H-Ar) | 13,8 (C10), 19,8 (C6), 22,0 (C9), 27,9 (C7), 30,9 (C8), 79,1 (C4), 102,6 (C5), 128,0 (C3), 128,1, 129,8, 131,7, (C-Ar), 135,9 (C2), 137,2 (C-Ar), 187,7 (C1) |
| 35 | | 0,94 (t, 3H, H10), 1,44 (m, 6H, H7, H8, H9), 2,44 (dt, 2H, ⁵ <i>J</i> = 2, ³ <i>J</i> = 7, H6), 6,91 (dt, 1H, ⁵ <i>J</i> = 2, ³ <i>J</i> = 15, H3), 7,20 (d, 1H, ³ <i>J</i> = 15, H2), 8,81 (d, 2H, H-Ar), 8,32 (d, 2H, H-Ar) | 13,8 (C10), 19,9 (C6), 22,1 (C9), 27,8 (C7), 31,0 (C8), 79,1 (C4), 104,2 (C5), 123,7 (C-Ar), 128,3 (C3), 129,2 (C-Ar), 131,2 (C2), 142,4, 150,5 (C-Ar), 187,7 (C1) |

^a Os espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Tabela 24. Dados^a de RMN de ¹H e ¹³C dos eninonas **32-39** (Continuação)

| Comp | Estrutura | RMN ¹ H, J _{HH} (Hz) | RMN ¹³ C, J _{CF} (Hz) |
|-----------|---|---|--|
| 36 |  | 7,01 (d, 1H, ³ J = 15, H3), 7,46 (d, 1H, ³ J = 15, H2), 6,99-7,03 (m, 9H, H-Ar) | 87,6 (C4), 99,5 (C5), 115,7 (d, ² J = 22, C-Ar), 122,1 (C-Ar), 125,2 (C3), 128,4, 129,3 (C-Ar), 131,3 (d, ³ J = 9, C-Ar), 131,9 (C-Ar), 132,4 (C2), 133,4 (d, ⁴ J = 3, C-Ar), 165,6 (d, ¹ J = 255, C-Ar), 186,9 (C1) |
| 37 |  | 7,13 (d, 1H, ³ J = 15, H3), 7,39 (d, 1H, ³ J = 15, H2), 7,35-7,95 (m, 9H, H-Ar) | 87,6 (C4), 99,7 (C5), 122,1 (C-Ar), 125,5 (C3), 128,4, 128,9, 129,4, 129,8, 132,0 (C-Ar), 132,4 (C2), 135,1, 139,0 (C-Ar), 187,4 (C1) |
| 38 |  | 7,12 (d, 1H, ³ J=15, H3), 7,36 (1H, ³ J=15, H2), 7,35-7,95 (m, 9H, H-Ar) | 87,6 (C4), 99,8 (C5), 122,3 (C-Ar), 125,5 (C3), 128,3, 128,4, 129,4, 129,9, 131,9, 132,0 (C-Ar), 132,2 (C2), 135,8 (C-Ar), 187,5 (C1) |

^aOs espectros de RMN de ¹H foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ¹H) ou no BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ¹H). Os espectros de RMN de ¹³C foram registrados em um Espectrômetro BRUKER DPX-400 (100,62 MHz para ¹³C) BRUKER DPX-200 (50 MHz para ¹³C) e registrados em CDCl₃ como solvente.

Os dados de espectrometria de massas dos compostos **32-38** (Tabela 25) revelaram a presença do íon molecular para todos os compostos. O fragmento iônico mais estável (pico base) não foi o mesmo para toda a série desses compostos. Para as eninonas que possuíam o átomo de cloro em posição *para* do anel benzênico, houve a perda de um átomo de cloro, a perda do fragmento 4-ClPh e a perda do fragmento O=C-(4-ClPh). As eninonas **34** e **38** apresentaram como fragmentação característica, a perda de um bromo e a perda do fragmento 4-BrPh.

Já os compostos **32** e **36** apresentaram a perda do fragmento 4-FPh e O=C-(4-FPh). A eninona **35** apresentou a perda do fragmento O=C-(4-NO₂Ph).

Tabela 25. Principais fragmentos ionizados obtidos para os compostos **32-38** a uma energia de 70 eV

| Composto | MS ^a [<i>m/z</i> (%)] |
|-----------|---|
| 32 | 244 (M ⁺ , 40), 201 (66), 123 (100), 95 (98) |
| 33 | 260 (M ⁺ , 14), 225 (80), 139 (100), 111 (61) |
| 34 | 306 (M ⁺ +2, 11), 304 (M ⁺ , 11), 225 (100), 183 (71), 155 (70) |
| 35 | 271 (M ⁺ , 14), 228 (100), 215 (40), 150 (66), 121 (28) |
| 36 | 250 (M ⁺ , 98), 155 (28), 220 (100), 127 (80) |
| 37 | 266 (M ⁺ , 19), 231 (100), 111 (28), 202 (52), 77 (23) |
| 38 | 312 (M ⁺ + 2, 8), 310 (M ⁺ , 8), 231 (100), 202 (71), 155 (28), 77 (52) |

^a Os dados de espectrometria de massas foram obtidos por Cromatografia gasosa, utilizando um cromatógrafo HP 6890 acoplado a um espectrômetro de Massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor automático HP 6890

A espectrometria no infravermelho dos compostos **32-38** (**Tabela 26**) apresentou como principais bandas características a banda de deformação axial C≡C na região de 2200 cm⁻¹, a banda de deformação axial C=O em 1660 cm⁻¹, e a banda de deformação axial C=C na região de 1580 cm⁻¹.

Tabela 26. Principais bandas de absorção obtidas a partir da espectrometria no infravermelho^a dos eninonas **32-38**.

| Composto | <i>v</i> , cm ⁻¹ |
|-----------------------|-----------------------------|
| 32^b | 2932, 2212, 1662, 1599 |
| 33^b | 2931, 2212, 1661, 1594 |
| 34^b | 2930, 2212, 1660, 1592 |
| 35^b | 2930, 2207, 1698, 1601 |
| 36^c | 2212, 1662, 1599 |
| 37^c | 2199, 1652, 1585 |
| 38^c | 2197, 1651, 1586 |

^a Os dados de espectrometria no infravermelho foram obtidos em um Espectrômetro Bruker Tensor 27.

^b Espectros obtidos a partir de filme dos compostos.

^c Espectros obtidos a partir de discos prensados dos compostos com KBr.

4. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos durante o desenvolvimento desse trabalho pode-se afirmar que:

- (i) As enamionas propargílicas obtidas neste trabalho foram sintetizadas através do uso de aminas propargílicas e enonas, utilizando duas diferentes metodologias. Uma empregando temperatura de 80 °C por 24 horas, e a outra utilizando temperatura ambiente por 24 horas. Nas duas metodologias foi empregado acetonitrila como solvente. A escolha da metodologia a ser empregada foi determinada pela amina propargílica utilizada na reação. Quando foi utilizado a amina propargílica $[\text{HN}(\text{R})(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H})]$, onde $\text{R} = \text{Bn}$, foi empregado temperatura ambiente. Já para as aminas propargílicas $[\text{HN}(\text{R})(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H})]$, onde $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, \text{Ph}, \text{Pr}$] foi empregado temperatura de 80 °C para a obtenção das enamionas propargílicas.
- (ii) Com o auxílio da difração de raios-X, foi verificado que a estereoquímica para as enamionas propargílicas apresentou configuração *E*. Isso já era esperado, uma vez que, em geral, a configuração *Z* está presente em enamionas que possuem o grupo NH, devido à ligação hidrogênio intramolecular (N-H...O) que forma um pseudo anel de seis membros, o que dá mais estabilidade. A estrutura cristalina das enamionas propargílicas mostrou ser estabilizada por ligações de hidrogênio intermoleculares, que determinaram o tipo de empacotamento da estrutura cristalina.
- (iii) O carbono α das enamionas propargílicas mostrou-se suficientemente nucleofílico para atacar a ligação tripla, quando esta esteve ativada pelo íon Ag^+ , ocorrendo a ciclização preferencialmente no carbono terminal da ligação tripla, de um modo 6-*endo-dig*, favorecendo dessa forma a formação de um heterociclo de 6 membros (1,2-diidropiridina), quando foram utilizadas as enamionas propargílicas **8b-c**, **11a-b**, **14a**, **16a**, **17a**

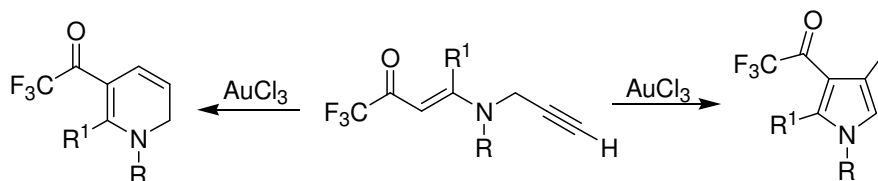
e **17c**. Em somente um caso, quando foi utilizada a enaminona propargílica **8a** houve a formação de um heterociclo de 5 membros (pirrol). Em nenhum caso houve a formação de uma mistura de heterociclo de 6 membros com heterociclo de 5 membros. Esta metodologia empregada para a construção de heterociclos apresentou vantagens, como por exemplo a economia de átomos, a utilização de temperatura ambiente e regioselectividade na formação do heterociclo.

- (iv) As 1,2-diidropiridinas sintetizadas apresentaram uma grande tendência à polimerização na presença de oxigênio principalmente no momento da purificação, ou quando apresentavam-se em solução sendo que foram necessárias condições sob atmosfera inerte durante a sua síntese e purificação. Após purificadas e evaporado o solvente, elas mostraram uma relativa estabilidade.

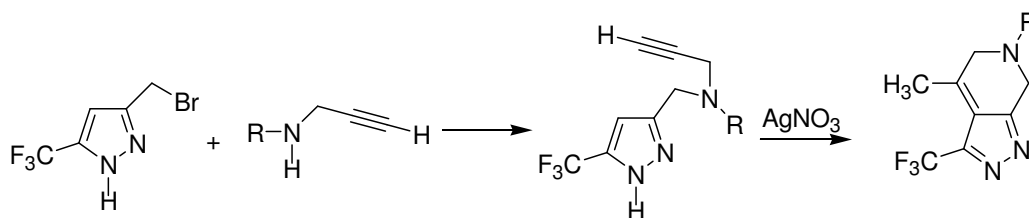
- (v) As β -dimetilaminovinil cetonas reagiram com os compostos de organólítio, via adição 1,4. graças ao uso do $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, o que aumentou o caráter mole do acetilato de lítio. A reatividade química apresentada pelas β -dimetilaminovinil cetonas frente aos compostos de organólítio foi semelhante à apresentada pelas 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas.

Sugestões para a continuidade do trabalho

(i) Utilizar as enaminonas propargílicas sintetizadas nesta tese com outros metais, como por exemplo o ouro, a fim de verificar se ocorre a formação de um heterociclo de cinco membros ou a formação de um heterociclo de 6 membros.



(ii) Sintetizar 2-propinil amino pirazóis *N*-substituídos, via substituição nucleofílica do bromo presente no 3-bromometil-5-trifluormetil-1*H*-pirazol, por aminas propargílicas, e através do uso de catálise de prata provocar o ataque nucleofílico do carbono C4 do pirazol, sobre a ligação tripla ativada, formando um anel de 6 membros fundido com um anel de 5 membros.



5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Equipamentos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram registrados nos Espectrômetros: BRUKER DPX-200 (200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C) e BRUKER DPX-400 (400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C) Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração 0,5M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,23 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 9,9 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C , dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 para ^1H e 0,17994 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

Os dados de ^1H e ^{13}C , obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram obtidos em tubos de 5 mm, temperatura de 300 K, concentração de 0,5M em clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,61 MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D do solvente; largura de pulso 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C ; tempo de aquisição 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz para ^1H e 11500 Hz para ^{13}C ; número de varreduras de 8 a 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C ; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 para ^1H e 0,371260 para ^{13}C . A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de $\pm 0,01$ ppm.

5.1.2. Cromatografia Gasosa-HP-CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um Cromatógrafo à Gás HP 6890 acoplado a um detector de massas HP 5973 (CG/EM), com Injetor

automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de PH ME Siloxano) – temperatura máxima de 325°C – (30 m x 0.32 mm., 0.25 µm). Fluxo de gás hélio de 2 mL/min, pressão de 5.05 psi. Temperatura do injetor 250°C; Seringa de 10 µL, com injeção de 1 µL; temperatura inicial do forno de 70°C/min e após aquecimento de 12°C/min até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MQAPF-301 (Microquímica Inc).

5.1.4. Análise Elementar

As análises elementares para os compostos **32-38** foram realizadas em um analisador Perkin Elmer 2400 CHN, na Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre.

5.1.5. Difractometria de Raios-X

Os compostos **19a**, **14b** e **17a** obtidos na forma de cristais foram isolados e submetidos a coleta de dados de difração de raios-X utilizando um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD ¹²⁰, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos utilizando o programa SHELXS-97 ¹²¹. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados utilizando o pacote SHELXL 97 ¹²². As correções de absorção foram efetuadas pelos métodos Gaussianos ¹²³. A substituição de parâmetros anisotrópicos por átomos não hidrogenados foi aplicada. A representação gráfica da molécula foi feita utilizando o programa ORTEP3 ¹²⁴.

5.2. Reagentes e solventes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta tese, foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório .

5.3. Técnicas de Síntese

5.3.1. Procedimento geral para a síntese das enonas 1-2

As enonas **1-2** foram obtidas através da acilação de enol éteres ou acetais conforme descrito na literatura ^{112, 113}.

5.3.2. Procedimento geral para a obtenção do 2-propin-1-ol 1-metanosulfonato

O 2-propin-1-ol-1-metanosulfonato foi sintetizado de acordo com procedimento experimental similar ao utilizado para a obtenção do (R)-3-hidróxi-3-fenil-ester propil metanosulfônico, descrito na literatura ¹²⁵.

5.3.3. Procedimento para a síntese das aminas propargílicas 4-7

A uma solução de amina (propilamina, benzilamina, anilina ou toluidina, 100 mmol) em THF (40 mL) foi adicionado 2-propin-1-ol 1-metanosulfonato (50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação durante 4 horas, à temperatura ambiente para formar **4** e **5**, e sob agitação e refluxo de THF durante 4 horas, para formar **6** e **7**. Após este período, a mistura reacional foi colocada em um funil de separação e foi adicionado solução saturada de bicarbonato de sódio (150 mL) e éter etílico. A fase orgânica foi recolhida e o solvente foi removido por vácuo. O produto foi purificado por destilação sob pressão reduzida.

5.3.4. Procedimento para a síntese das enamionas 8-19

Em um balão contendo a enona (**1**, **2** ou **3** 10 mmol) e acetonitrila (15 mL), foi adicionado gota a gota a amina propargílica **4**, **5**, **6** ou **7** (10 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente quando foi utilizada a

amina propargílica **5**. Quando foram utilizadas as aminas propargílicas **4**, **6** e **7**, foi mantida uma agitação de 24 horas sob refluxo. Após esse período, o solvente foi removido sob vácuo, e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica desativada, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila em hexano (1:10).

5.3.5. Procedimento para a síntese das 1,2-diidropiridinas 21-25

Em um balão de 2 bocas envolvido por papel alumínio e sob atmosfera de N₂ adicionou-se nitrato de prata (10 mol %). Logo após adicionou-se com o auxílio de uma seringa, a enaminona propargílica **8b**, **8c**, **11a**, **11b**, **14a**, **16a**, **17a** ou **17c** (5 mmol) solubilizada em clorofórmio anidro (20 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 12 horas à temperatura ambiente. Posteriormente a mistura foi filtrada em papel filtro à pressão ambiente, e o filtrado foi colocado no rotaevaporador. Após, o produto foi purificado por cromatografia em coluna sob N₂, utilizando alumina básica. O eluente utilizado foi uma mistura de acetato de etila em hexano (1:20).

5.3.6. Procedimento geral para a síntese das enaminonas 26-29

As enaminonas **26-29** foram obtidas conforme procedimento experimental descrito na literatura ¹¹⁸.

5.3.7. Procedimento geral para a síntese das eninonas 32-38

Uma solução de BuLi em hexano (5 mmol) e sob argônio foi adicionada gota à gota em uma solução de fenil acetileno (5 mmol), ou heptino (5 mmol), em THF anidro (10 mL) a -20°C. A mistura foi agitada por 30 minutos sob atmosfera de argônio. Após 30 minutos, uma solução de β-dimetilaminovinil cetona **26**, **27**, **28** ou **29** (5 mmol) solubilizada em THF (3 mL) e BF₃Et₂O (10 mmol) foi adicionada gota à gota. A solução resultante foi mantida a -20°C por aproximadamente 2 horas, e posteriormente por 16 horas a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e o produto foi solubilizado em CHCl₃ (20 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (1 × 15 mL) e depois, sulfato de sódio anidro foi adicionado na fase orgânica a qual foi filtrada e teve o solvente removido por vácuo. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila e hexano (1:20).

5.3.8. Procedimento geral para a síntese da enona 3a

A enona **3a** foi obtida conforme procedimento experimental descrito na literatura ¹¹⁴.

5.3.9. Procedimento geral para a síntese do pirrol 20a

Em um balão de 2 bocas envolvido por papel alumínio e sob atmosfera de N₂ adicionou-se nitrato de prata (10 mol %). Logo após adicionou-se com o auxílio de uma seringa, a enaminona propargílica **8a** (5 mmol) solubilizada em clorofórmio anidro (20 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Posteriormente a mistura foi filtrada em papel filtro sob pressão ambiente, e o filtrado foi colocado no rotaevaporador. Após, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica desativada. O eluente utilizado foi uma mistura de acetato de etila em hexano (1:30), sendo que após evaporado o solvente rendeu um óleo de coloração vermelho clara.

5.3.10. Procedimento geral para a desativação da sílica

Para desativar a sílica utilizada na coluna cromatográfica, foi adicionado uma solução de 3% de água destilada em metanol. Juntou-se essa solução com a sílica e transferimos para dentro da coluna. Foi passado pela coluna cromatográfica da solução água-metanol (200 mL) em 10 gramas de sílica. Posteriormente hexano puro (200 mL) foi adicionado na coluna, para retirar o metanol que ficou impregnado na sílica. Após isso a coluna cromatográfica está pronta para ser usada.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Scott, A. I.; Howard, J. W.; Moyna, G. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1561.
2. Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. John Wiley & Sons. Vol I, **1997**.
3. Wahyuningsih, T. D.; Pchale, K. K.; Kumar, N.; Black, D. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6343.
4. Cenzo, C.; Cocco, M. T.; Liliu, V.; Onis, V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8245.
5. Venkat, R. G.; Rao, R.; Maitraie, D.; Ravikanth, S.; Yadla, R.; Reddy, S. N.; Narsaiah, B.; Rao, P. S. *J. Fluorine. Chem.* **2003**, *124*, 203.
6. Sosnovkith, V. Y.; Usachev, B. *Synthesis*, **2002**, *16*, 2341.
7. Giam, C.; Knaus, E.; Lockhart, R.; Keener, I. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2305.
8. Knaus, E.; Ondrus, T.; Giam, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 789.
9. Giam, C.; Goodwin, T.; Rion, K.; Abbott, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1979**, 3082.
10. Gilbert, A.; Krestonosich, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1980**, 2531.
11. Sundberg, R.; Bloom, J. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5157.
12. Sundberg, R.; Bloom, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3382.
13. Danishefski, S.; Cain, P.; Nagel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 380.
14. Knaus, E.; Reeda, K. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1788.
15. (a) Martins, M. A. P.; Martins, A. C. L. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 614. (b) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Bonacorso, H. G.; Hörner, M.; Bortoluzzi, A. J.; Oliveira, A. B. *Spectrosc. Lett.* **1998**, *31*, 1125. (c) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Spectrosc. Lett.* **1998**, *31*, 621. (d) Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C. *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 852.
16. (a) Mello, C. F.; Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *451*, 141. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335. (c) Morsch, V. M.; Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1433.

17. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis*, **2001**, 1959.
18. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
19. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **1999**, 765.
20. 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.
21. Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442.
22. Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863.
23. Nevado, C.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3191.
24. Fürstner, A.; Szilatt, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785.
25. Méndez, M.; Munõz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.
26. Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9366.
27. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Rossatto, M.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
28. Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Frizzo, C. P.; Machado, P.; Pizzuti, L.; Emmerich, D.; Pereira, J. I.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.; Flores, A. F. C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 193-197.
29. Mellor, J.; Mellor, A.; Rebecca, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 7261.
30. Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 277.
31. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6173.
32. Tietze, L. F.; Bergmann, A.; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; Voss, E. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 83.
33. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'akii, Y. L.; Kukhar, V. P. *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1991**, 1623.
34. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Yamamoto, H.; Morimoto, K.; Okada, K. *Synthesis*, **1990**, 195.
35. Gorbunova, M.G.; Gerus, I.I.; Galushko, S.V.; Kukhar, V.P. *Synthesis*, **1991**, 207.

36. Bonacorso, H.G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2002**, 1037.
37. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis*, **2006**, 1485.
38. Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimmer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.
39. Martins, M. A. P.; Guarda, E. A.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Monatsch. Fuer. Chem.* **2008**, *139*, 1321.
40. Vasil'eva, E. V.; Auvinen, E. M.; Favorskaia, I. A. *Zh. Org. Khim.* **1975**, *11*, (2), 313-316.
41. Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marineli, F. *Green Chem.* **2003**, *5*, 64.
42. Gravestock, D.; Dovey, M. C. *Synthesis*, **2003**, *4*, 523.
43. Médebielle, M.; Fenain, F.; Rocher, M.; Onomura, O.; Okada, E.; Shibata, D. *J. Fluorine. Chem.* **2007**, *128*, 1286.
44. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2629.
45. A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *1*, 215.
46. Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
47. Kröhnke, F.; Ahrenholz, G.M.; Gross, K.F. *J. Prakt. Chem.* **1960**, *11*, 256.
48. Fowler, F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1321.
49. Giam, C. S.; Knaus, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4691.
50. Chennat, T.; Eisner, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 926.
51. Balicki, R.; Nantka-Namirski, P. *Acta Pol. Pharm.* **1974**, *31*, 261.
52. Azichenko, A., et al. *Zh. Org. Khim.* **1975**, *11*, 708.
53. Stout, D. M.; Meyers, A. I. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
54. Kamiya, T.; Teraji, T.; Hashimoto, M.; Nakaguchi, O.; Oku, T. *J. Org. Chem.* **1976**, 2344.
55. Giam, C. S.; Knaus, E. E.; Pasutto, F. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3565.
56. Okamura, W. H.; Maynard, D.F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1763.
57. Koike, T.; Shinohara, Y.; Ishibashi, N.; Takeuchi, N.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, (3), 436.
58. Bannasar, M. L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 585.
59. Charette, A. B.; Pourashraf, M.; Grenon, M.; Lemire, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517-3520.

60. Lautens, M.; Stogaitis, N.; Brunner, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3473-3476.
61. Al-Mourabit, A.; Zaparucha, A.; Travert, N.; Schroif-Gregoire, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2961-2964.
62. Halbes-Letinois, U.; Pale, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759-769.
63. Pyykö, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456.
64. Desclaux, J. P.; Toste, D. *Nature* **2007**, *446*, 395-403.
65. Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817-7831.
66. Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3174-3198.
67. Halbes-Letinois, U.; Pale, P.; Berger, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9185-9190.
68. Halbes-Letinois, U.; Weibel, J.; Pale, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 759-769.
69. (a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813. (b) Liloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215. (c) Diver, S. T.; Giessert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. (d) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387. (e) Ma, S.; Yu, S.; Gu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 200. (f) Bruneau, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328.
70. (a) Hashmi, A.S.K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896. (b) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.
71. (a) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431. (b) Echavarren, A. M.; Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Martín-Matute, B.; Nieto-Oberhuder, C.; Cárdenas, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 453. (c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333.
72. Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.
73. Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
74. Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
75. Weibel, J-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2007**, *in press*.
76. Dalla, V.; Pale, P. *New J. Chem.* **1999**, 803-805.
77. Jong, T. T.; Leu, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1990**, 423-424.
78. Aggarwal, S.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060-3062.
79. Koseki, Y.; Kuano, S.; Nagazaka, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3517-3520.
80. Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437-3444.
81. (a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. (b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis*, **1991**, 975.

82. Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2382; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
83. (a) Shin, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925. (b) Kang, J.-E.; Shin, S. *Synlett*, **2006**, 717.
84. Hashmi, K.; Stephen, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, (7), 3180-3211.
85. Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635.
86. (a) Nieto-Oberhuder, C.; Munoz, M. P.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402. (b) Nieto-Oberhuder, C.; Lopez, S.; Munoz, M. P.; Jimenez-Nunez, E.; Bunuel, E.; Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146.
87. Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.
88. (a) Méndez, M.; Munõz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549. (b) Méndez, M.; Munõz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.
89. Blum, J.; Beer-Kraft, H.; Badrieh, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567.
90. Lee, S. I.; Kim, S. M.; Choi, M. R.; Kim, S. Y.; Chung, I. K.; Han, W.-S.; Kang, S. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9366.
91. Ferrer, C.; Raducan, M.; Nevado, C.; Claverie, C. K.; Echavarren, A. M. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6306.
92. Kozmin, S. A.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962-6963.
93. Toste, F. D.; Laforteza, B. N.; Maus, L.; Sherry, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8132-8133.
94. Toste, F. D.; Luzung, M. R.; Horino, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11364-11365.
95. Liu, R.-S.; Ting, H.-C.; Lin, Y.-P.; Chen, P.-C.; Lian, J.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372-11373.
96. Padwa, A.; Verniest, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4379-4382.
97. Tanaka, K.; Hirano, M.; Noguchi, K.; Imase, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3563-3566.
98. Lee, C.; Kim, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6336-6337.
99. Sarpong, R.; Motamed, M.; Bunnelle, E. M.; Singaram, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2167-2170.
100. Hulce, M.; Fredrick, M. A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 10197-10227.
101. Brown, H. C.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3106-3108.

102. Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rühler, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 698-708.
103. Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 173-180.
104. Dai, W-M.; Wu, J. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9107-9114.
105. Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; Schumacher, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6673-6676.
106. Cheng, M.; Hulce, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 964-975.
107. Chen, L.; Li, C-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2771-2774.
108. Kuroda, H.; Hanaki, E.; Izawa, H.; Kano, M.; Itahashi, H. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1913-1920.
109. Fraley, M.; Rubino, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3365-3368.
110. Dillinger, S.; Bertus, P.; Pale, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1661-1664.
111. Bertus, *Tese de doutorado*, **1997**, Université de Reims-Champagne-Ardenne.
112. 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.
113. Effenbergher, F.; Roland, M.; Schoenwaelder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115* (8), 2766.
114. Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Machado, P.; Rosa, F. A.; Rossatto, M.; da Sant'Ana, G.; Sauzem, P. D.; da Silva, R. M. S.; Rubin, M. A.; Ferreira, J. *Arkivoc*, **2007**, 281.
115. Gilli, G.; Bertolasi, V.; Bellucci, F.; Ferretti, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2420.
116. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1981**, S1.
117. Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
118. Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Machado, P.; Rosa, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
119. Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Rosa, F. A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc*, **2007**, 205.
120. BRUKER (2006). APEX2 (Versão 2.1), COSMO (Versão 1.56), BIS (Versão 2.0.1.9), SAINT (Versão 7.3A), e SADABS (Versão 2004/1) & XPREP (Versão 2005/4). BRUKER AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

121. G.M. Sheldrick, SHELX-97, Programa para solução de estrutura cristalina, Universidade de Göttingen, Alemanha, **1997**.
122. G.M. Sheldrick, SHELXL-97, Programa para solução de estrutura cristalina, Universidade de Göttingen, Alemanha, **1997**.
123. Coppens, P.; Leiserowitz, L.; Rabinovich, D. *Acta Crystallogr.* **1965**, *18*, 1035.
124. Farrugia, L. J. ORTEP-III para Windows, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565.
125. De Fátima, A.; Lápis, A. M.; Phili, R. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 495.

ANEXO I

Espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados nesta Tese

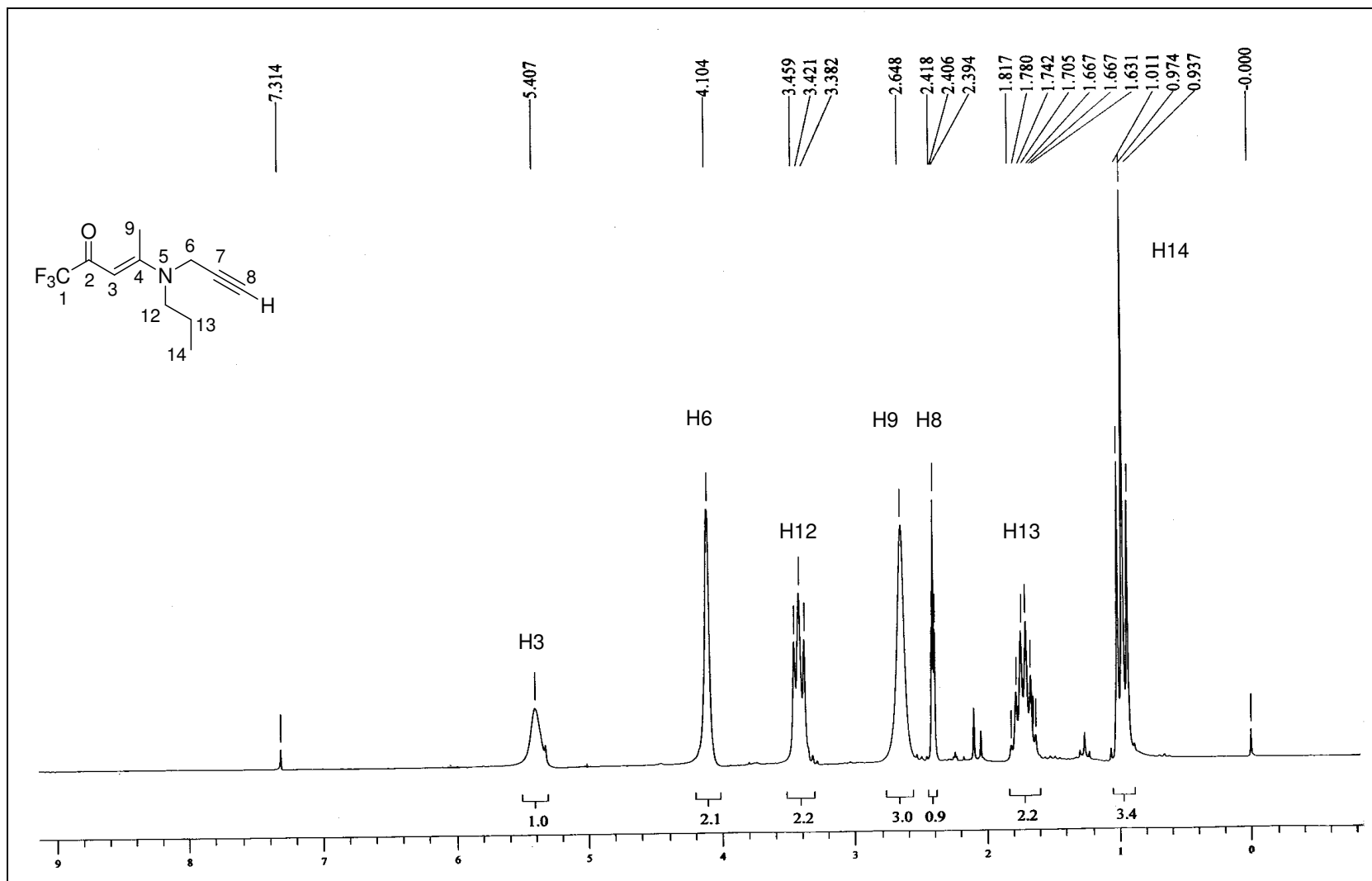


Figura 12. Espectro de RMN ¹H da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona **8a** em CDCl₃.

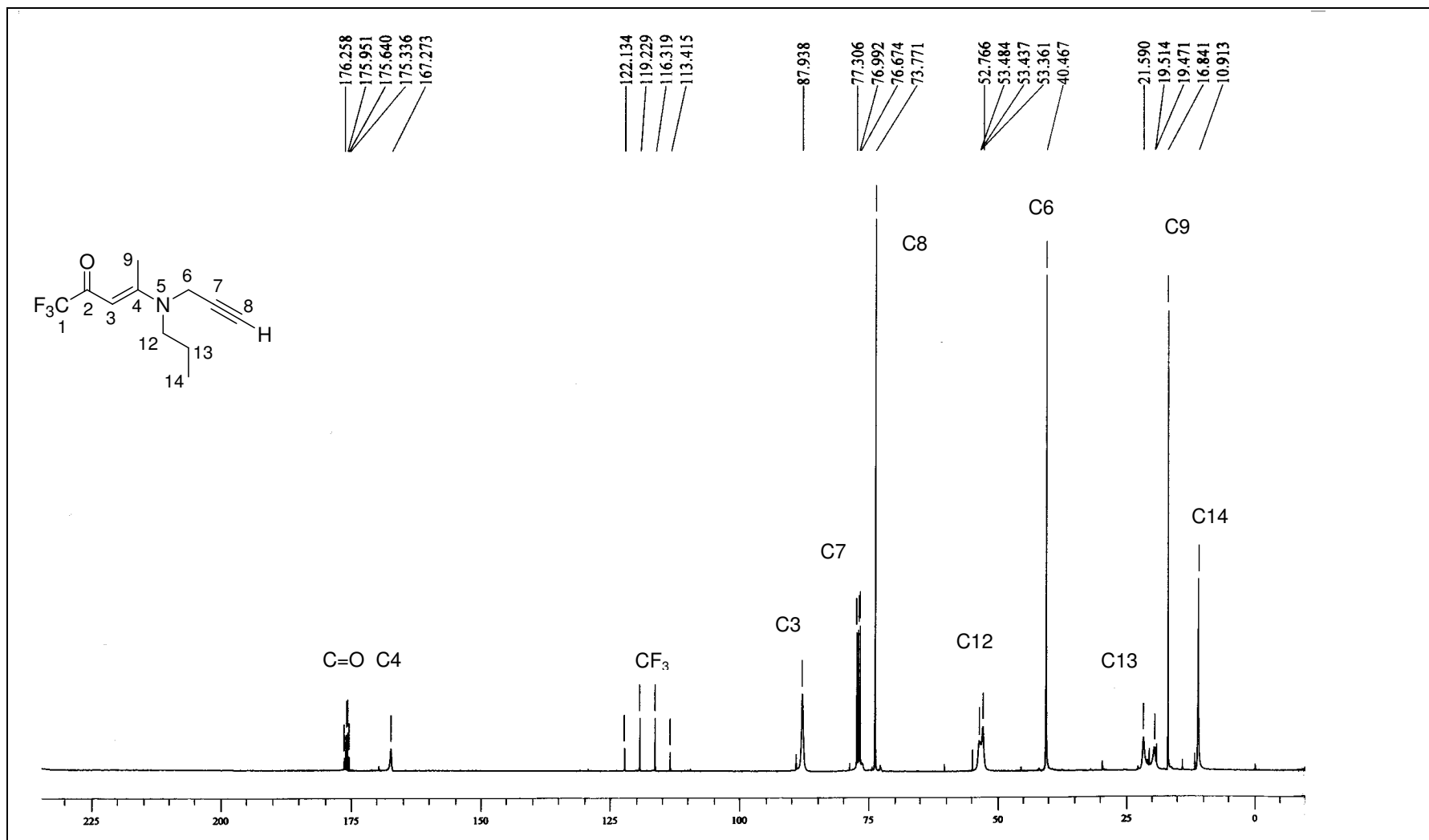


Figura 13. Espectro de RMN de ¹³C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-penten-2-ona **8a** em CDCl₃.

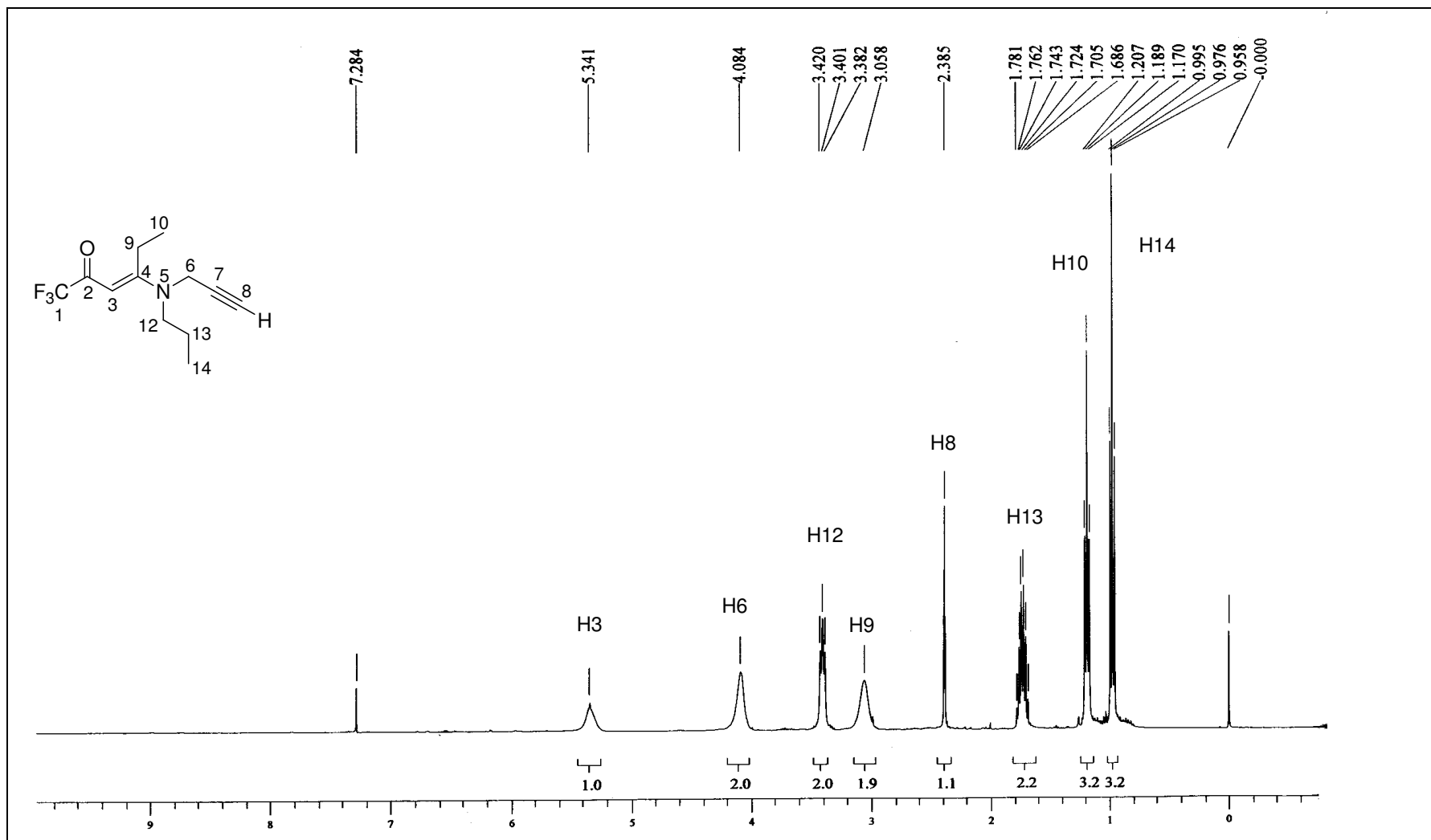


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hexen-2-ona **8b** em CDCl_3 .

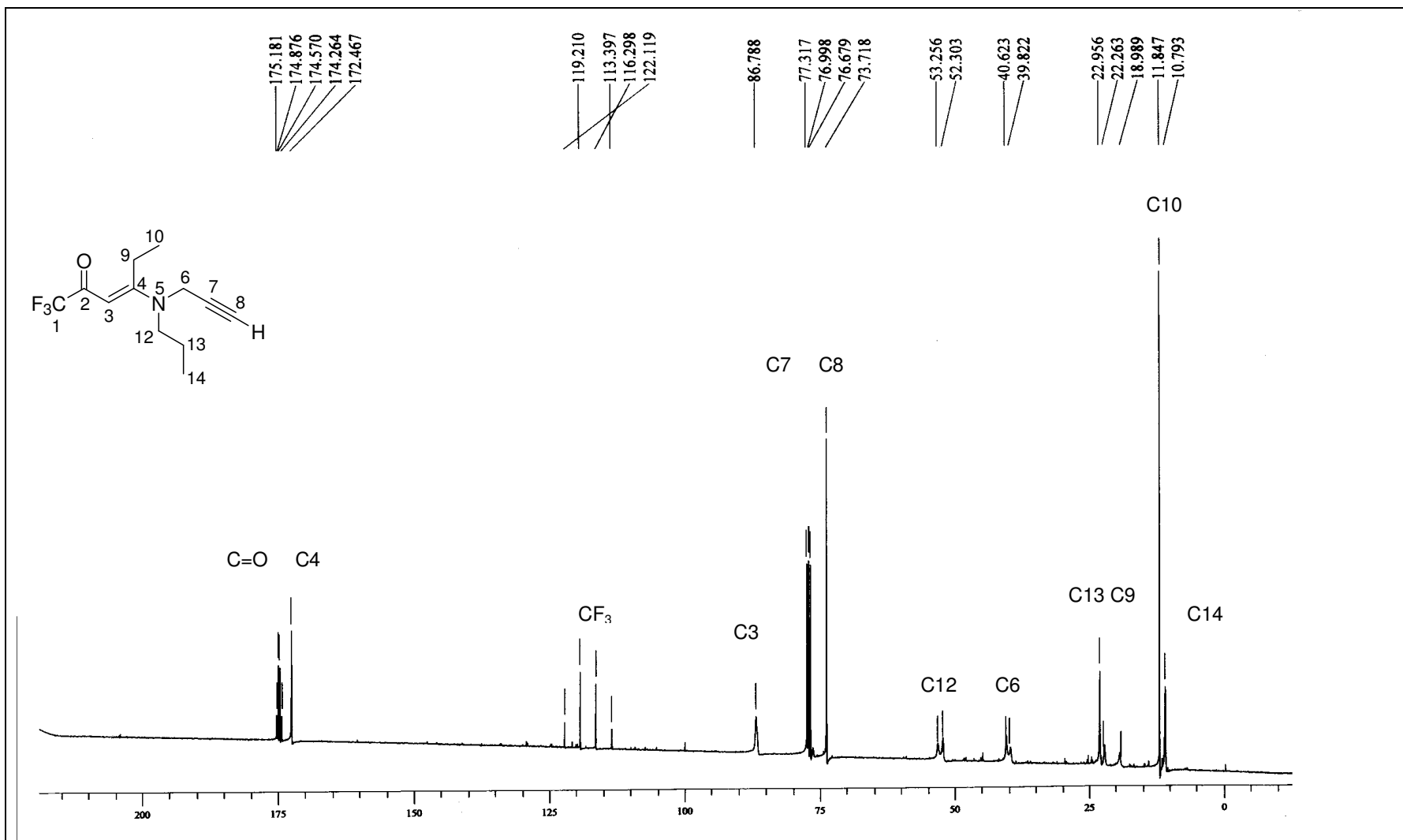


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propenil) amino]-3-hexen-2-ona **8b** em CDCl_3 .

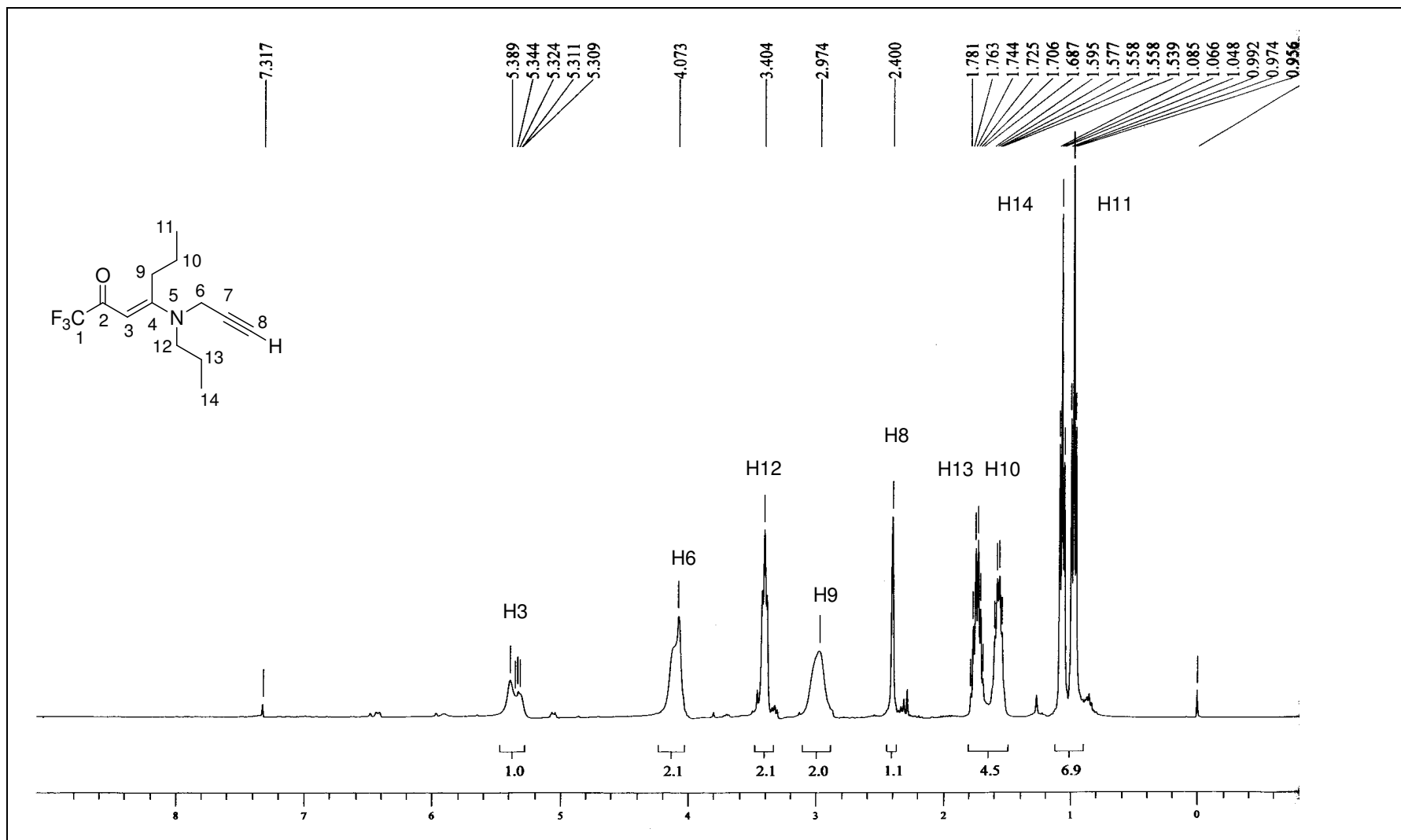


Figura 16. Espectro de RMN ¹H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-hepten-2-ona **8c** em CDCl₃.

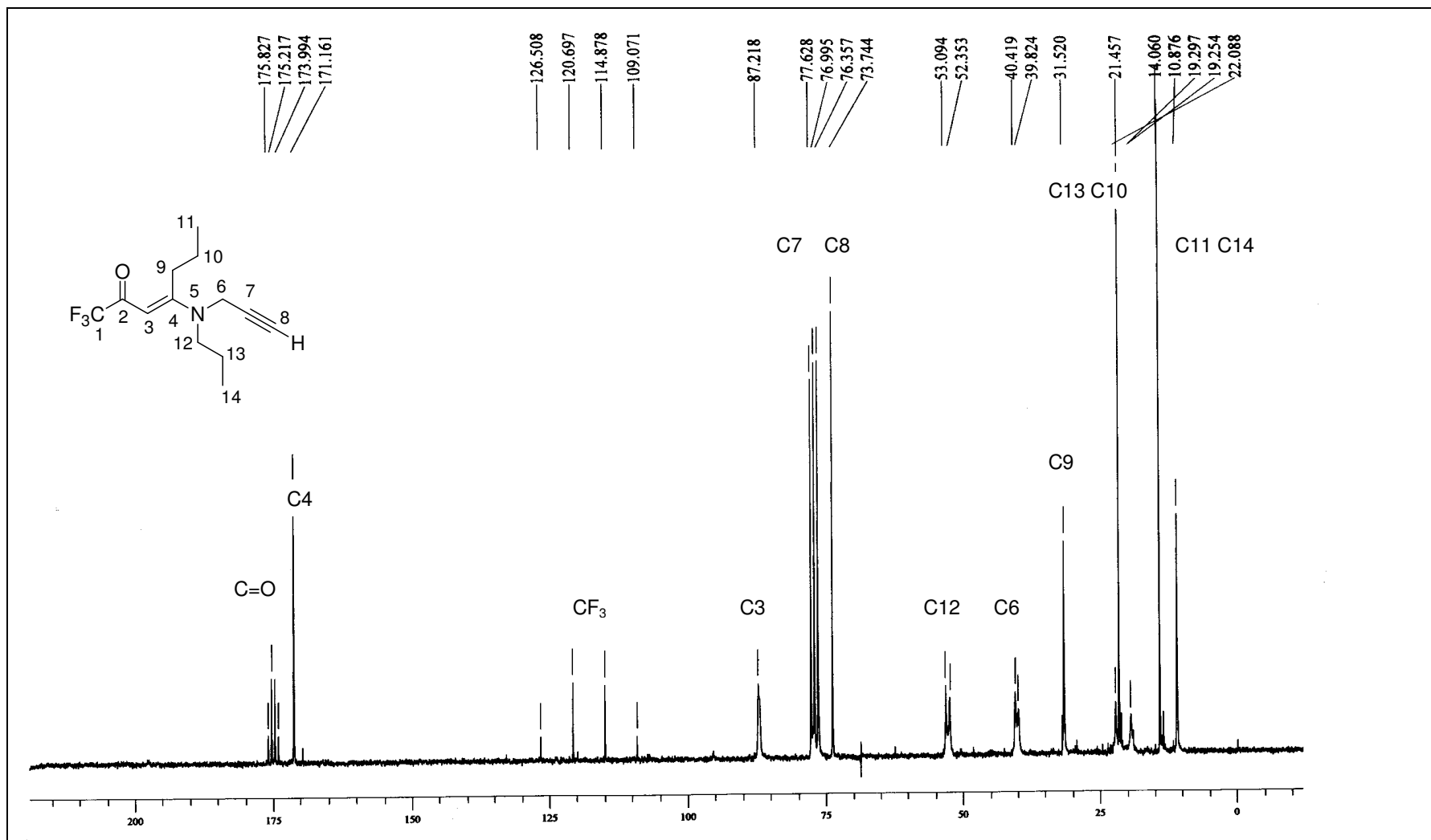


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propenil) amino]-3-hepten-2-ona **8c** em CDCl_3 .

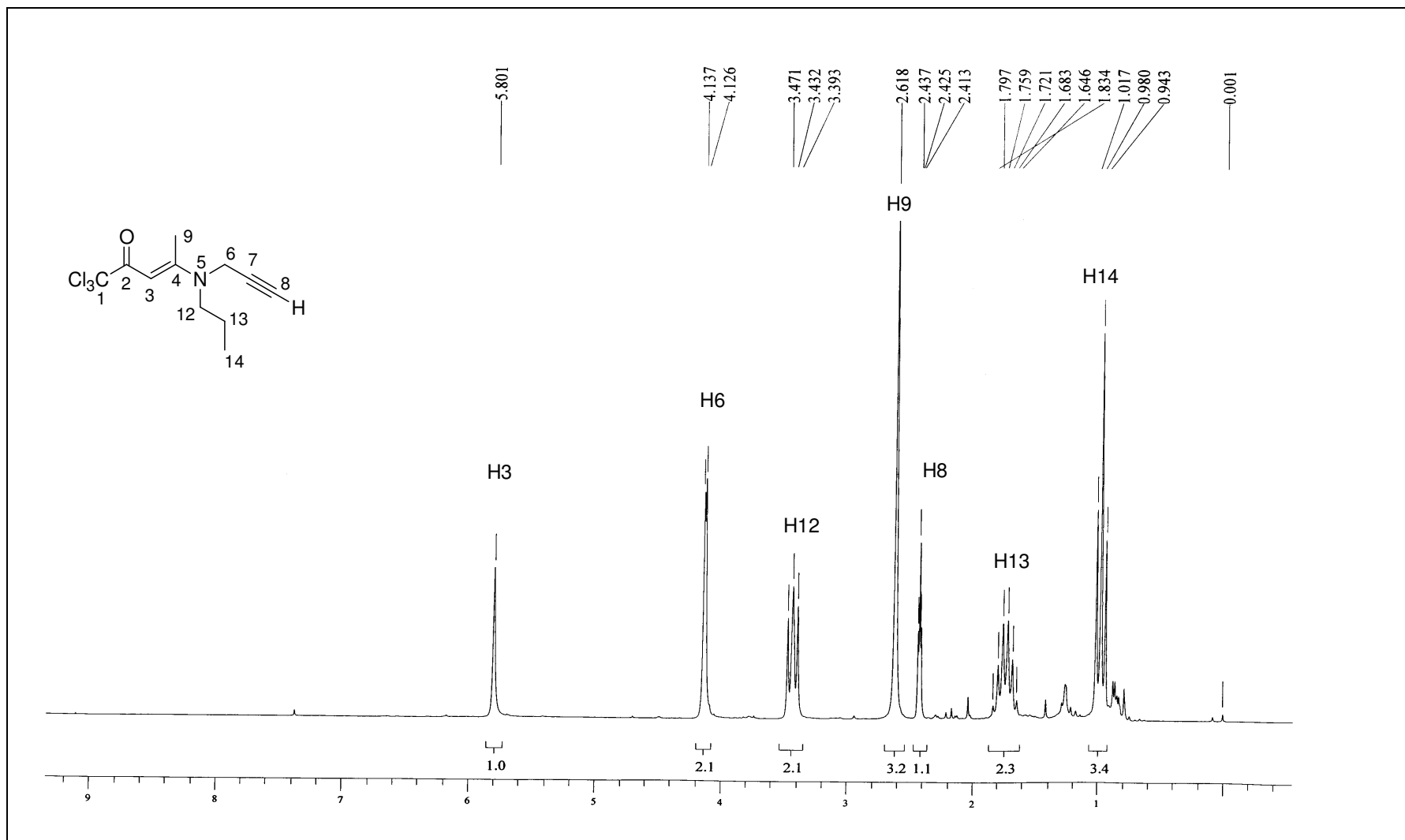


Figura 18. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propenil) amino]-3-penten-2-ona **9a** em CDCl_3 .

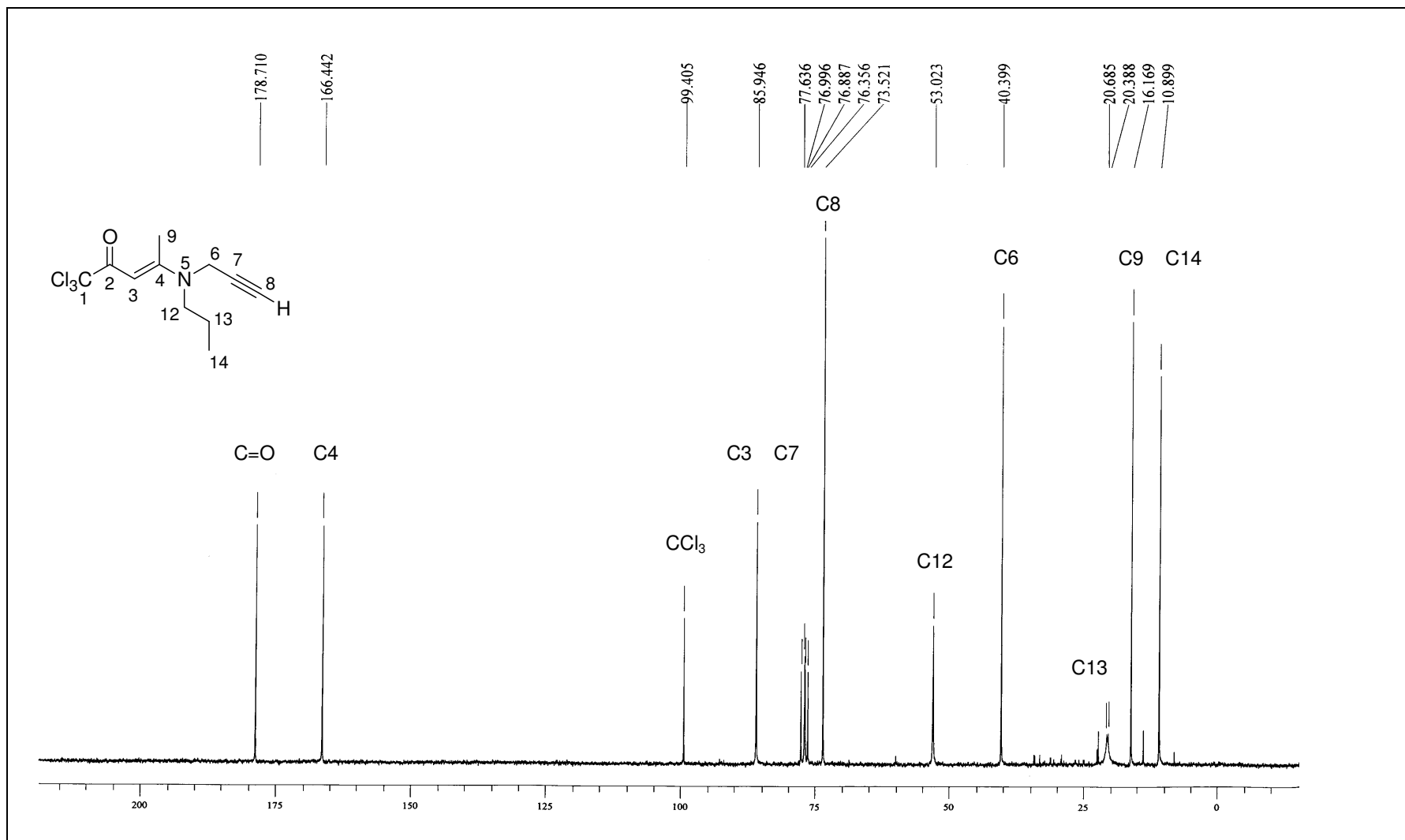


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propenil) amino]-3-penten-2-ona **9a** em CDCl_3 .

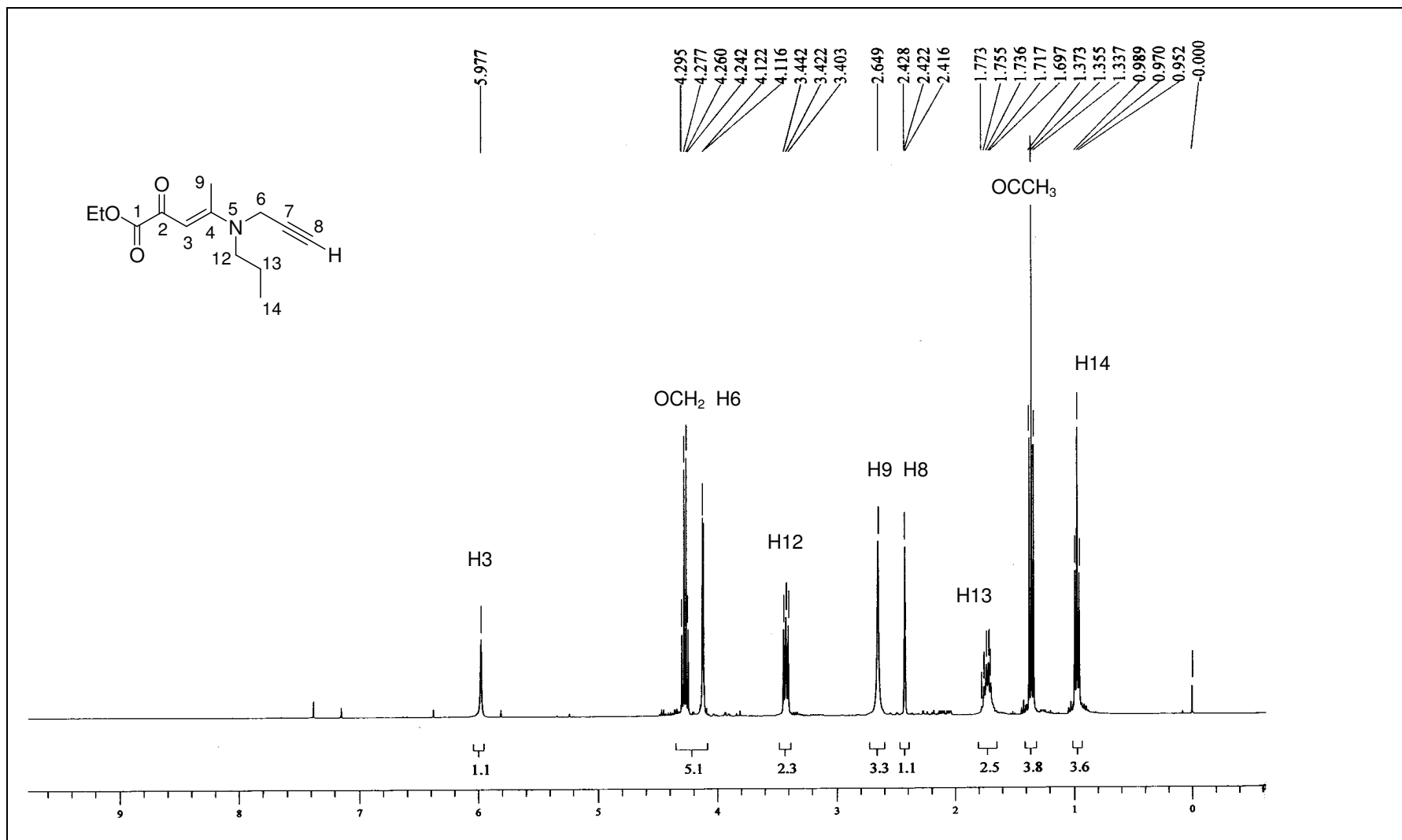


Figura 20. Espectro de RMN ^1H do (E)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil) amino]-3-pentenoato de etila **10a** em CDCl₃.

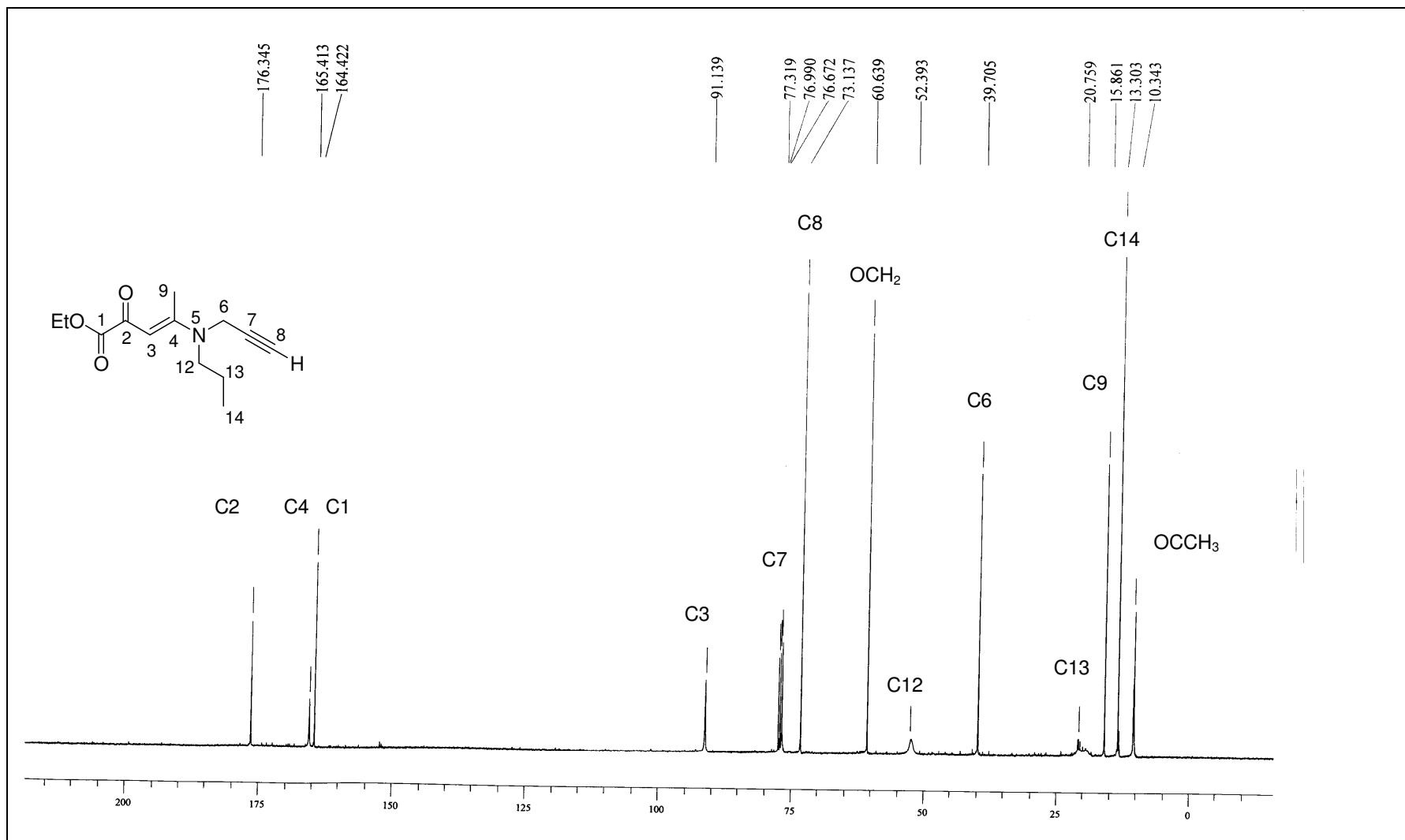


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C do (E)-2-Oxo-4-[propil-(2-propenil) amino]-3-pentenoato de etila **10a** em CDCl_3 .

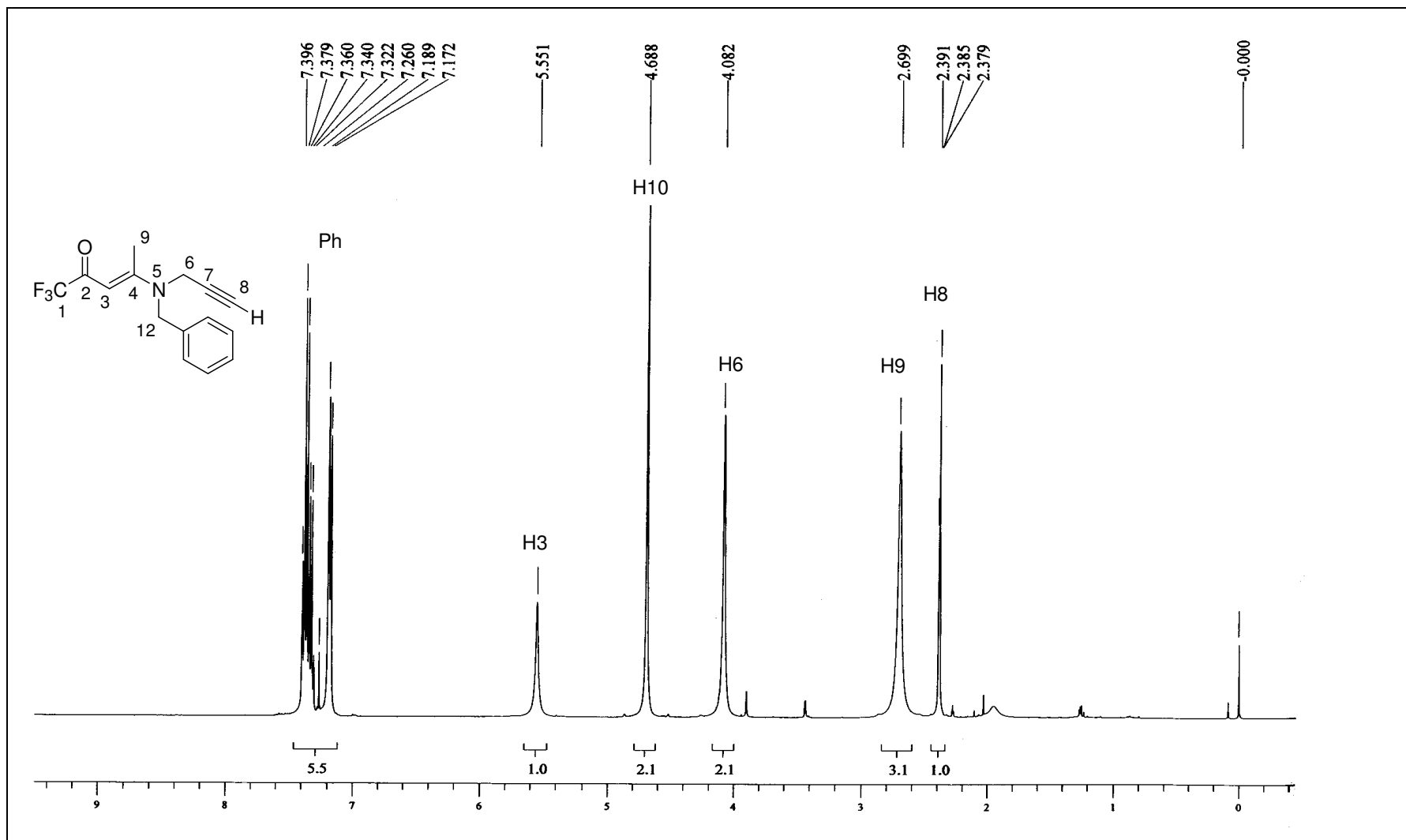


Figura 22. Espectro de RMN 1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil) amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **11a** em CDCl₃.

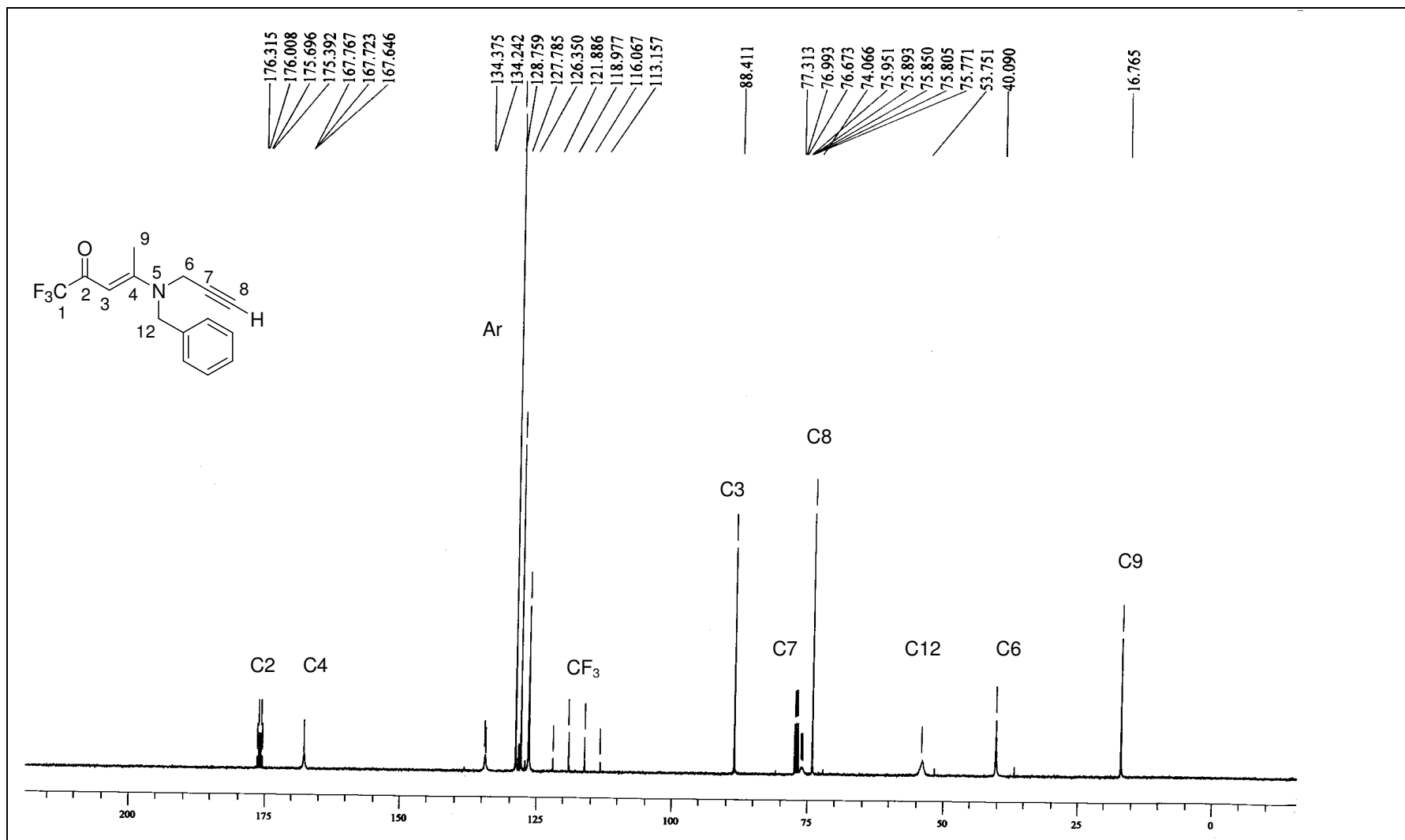


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil) amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **11a** em CDCl_3 .

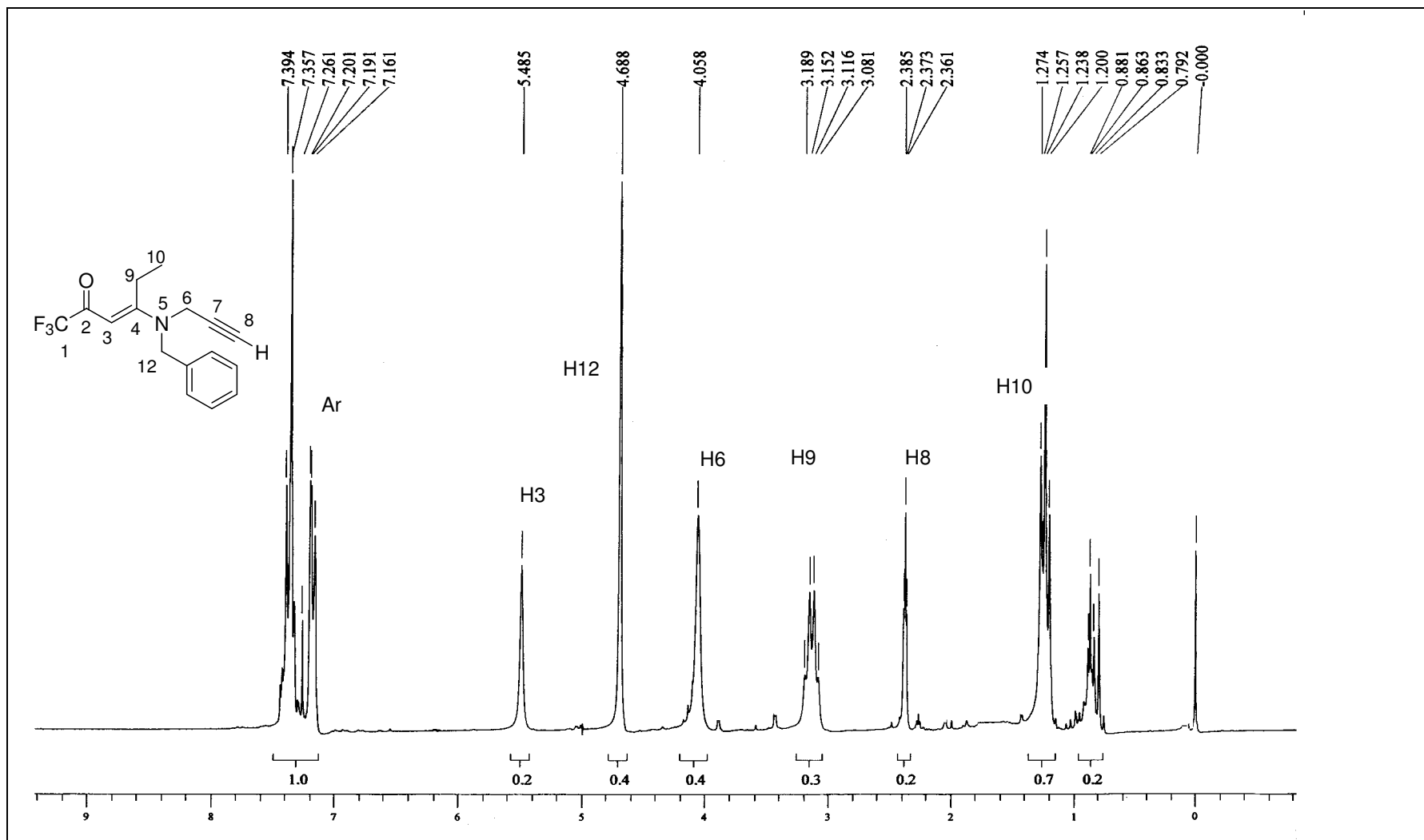


Figura 24. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **11b** em CDCl_3 .

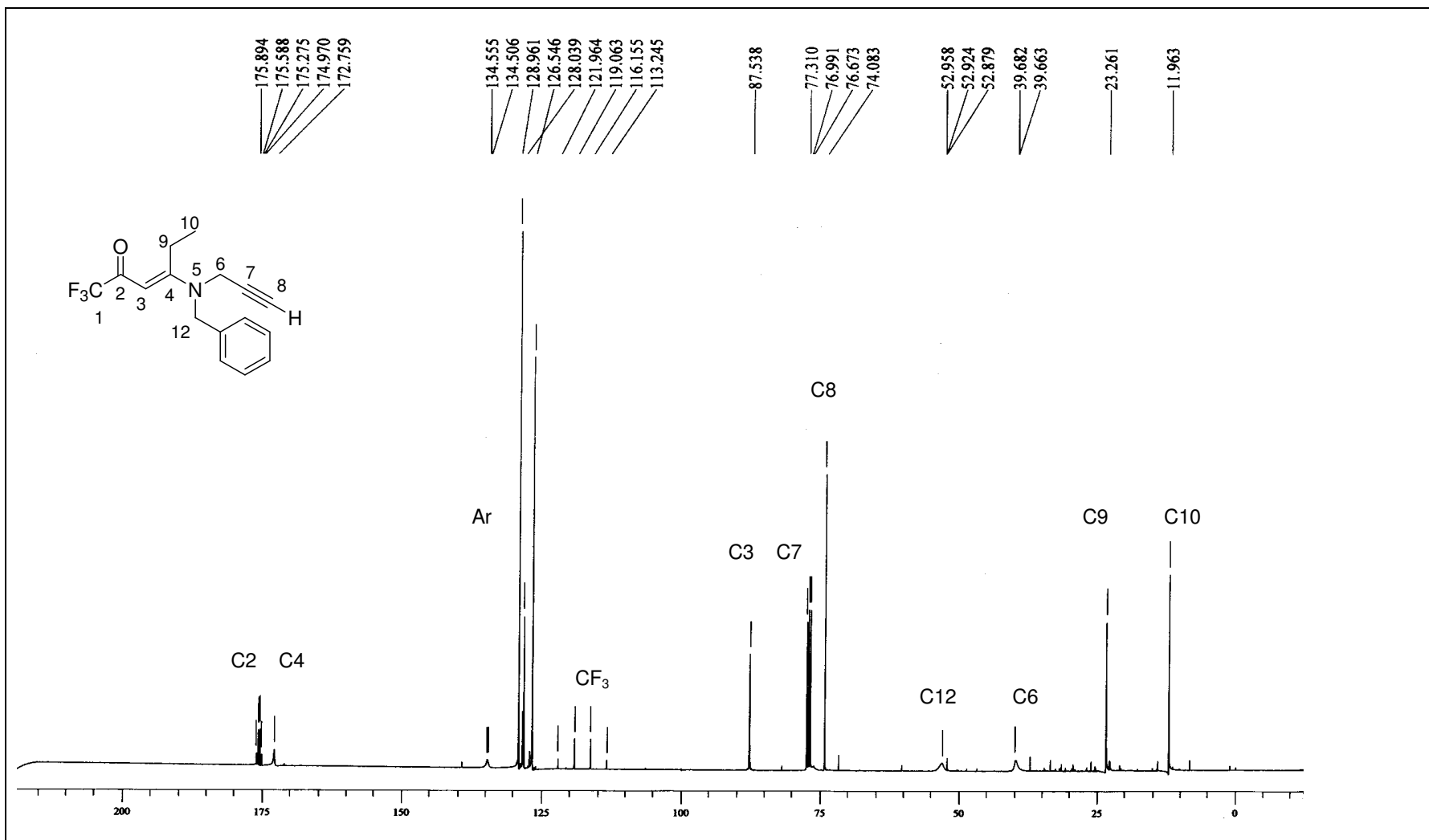


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **11b** em CDCl_3 .

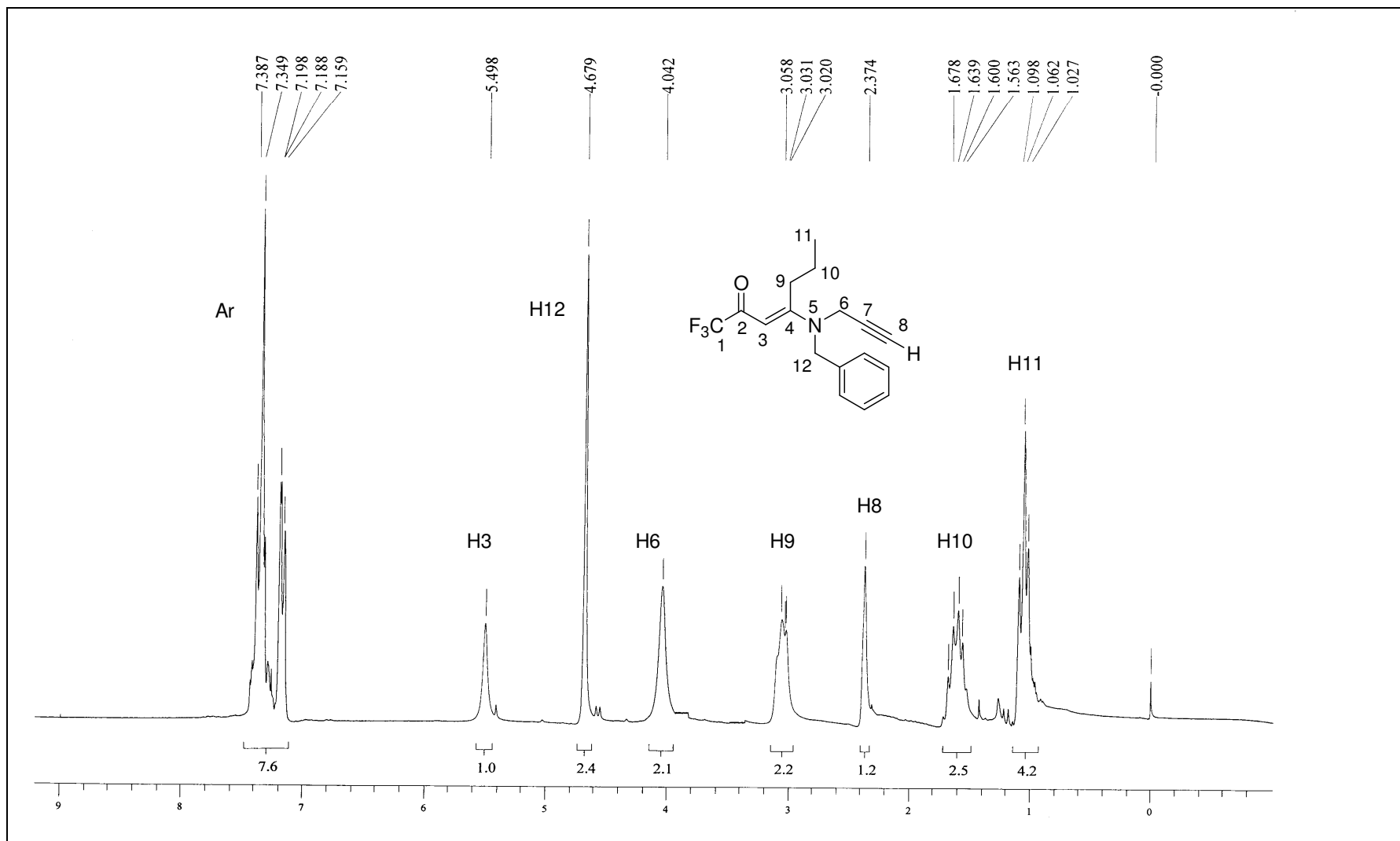


Figura 26. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **11c** em CDCl_3 .

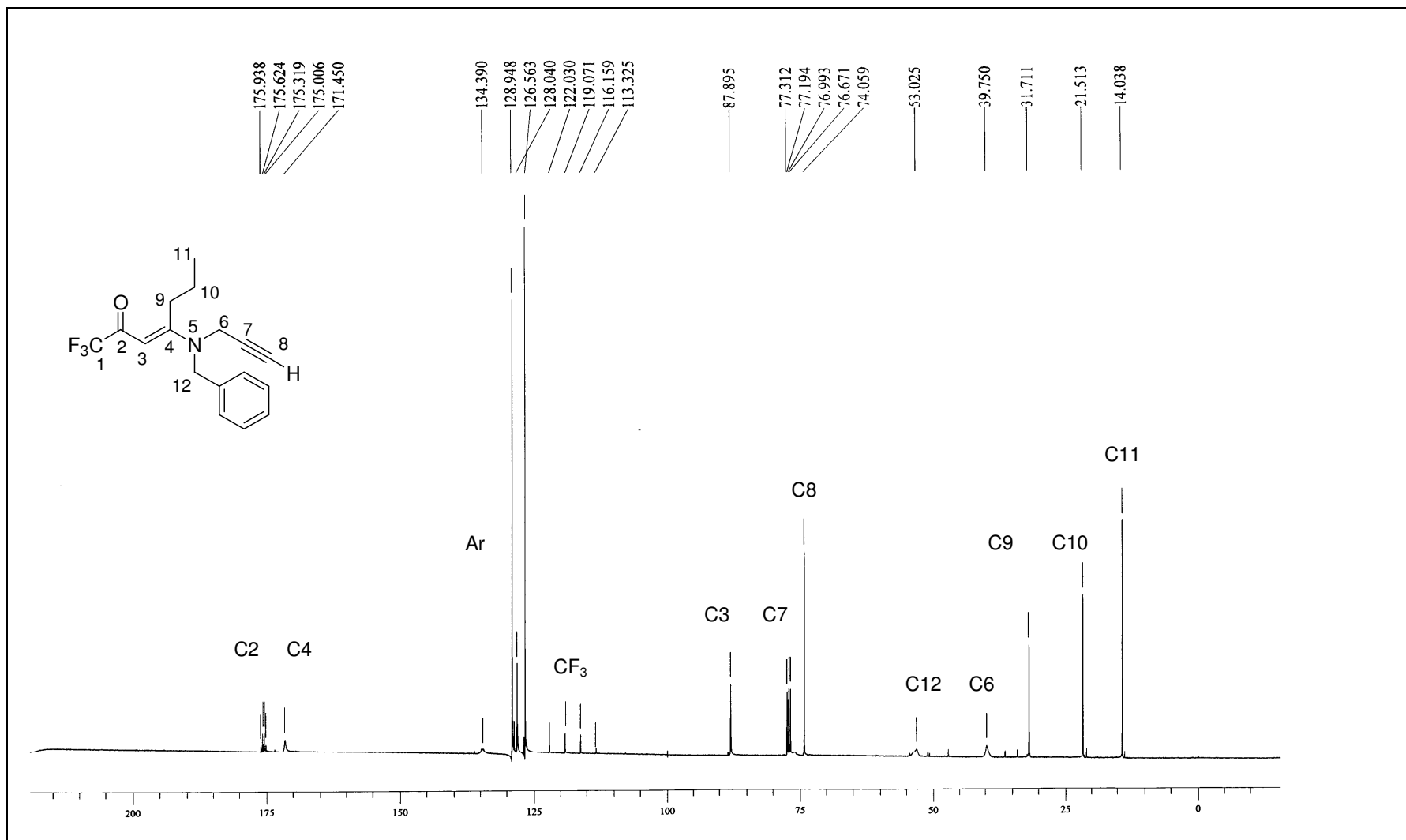


Figura 27. Espectro de RMN ¹³C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **11c** em CDCl₃.

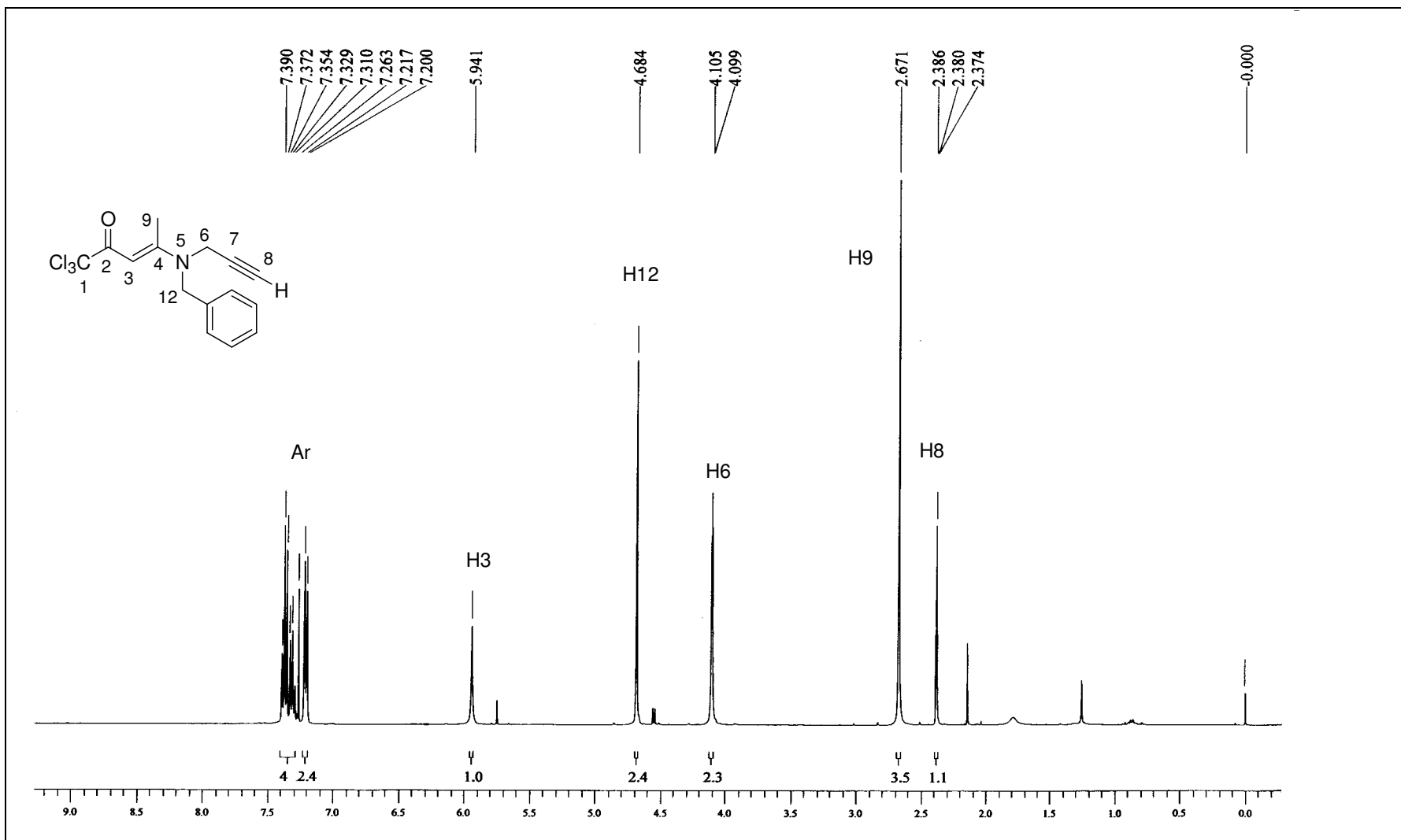


Figura 28. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona **12a** em CDCl₃.

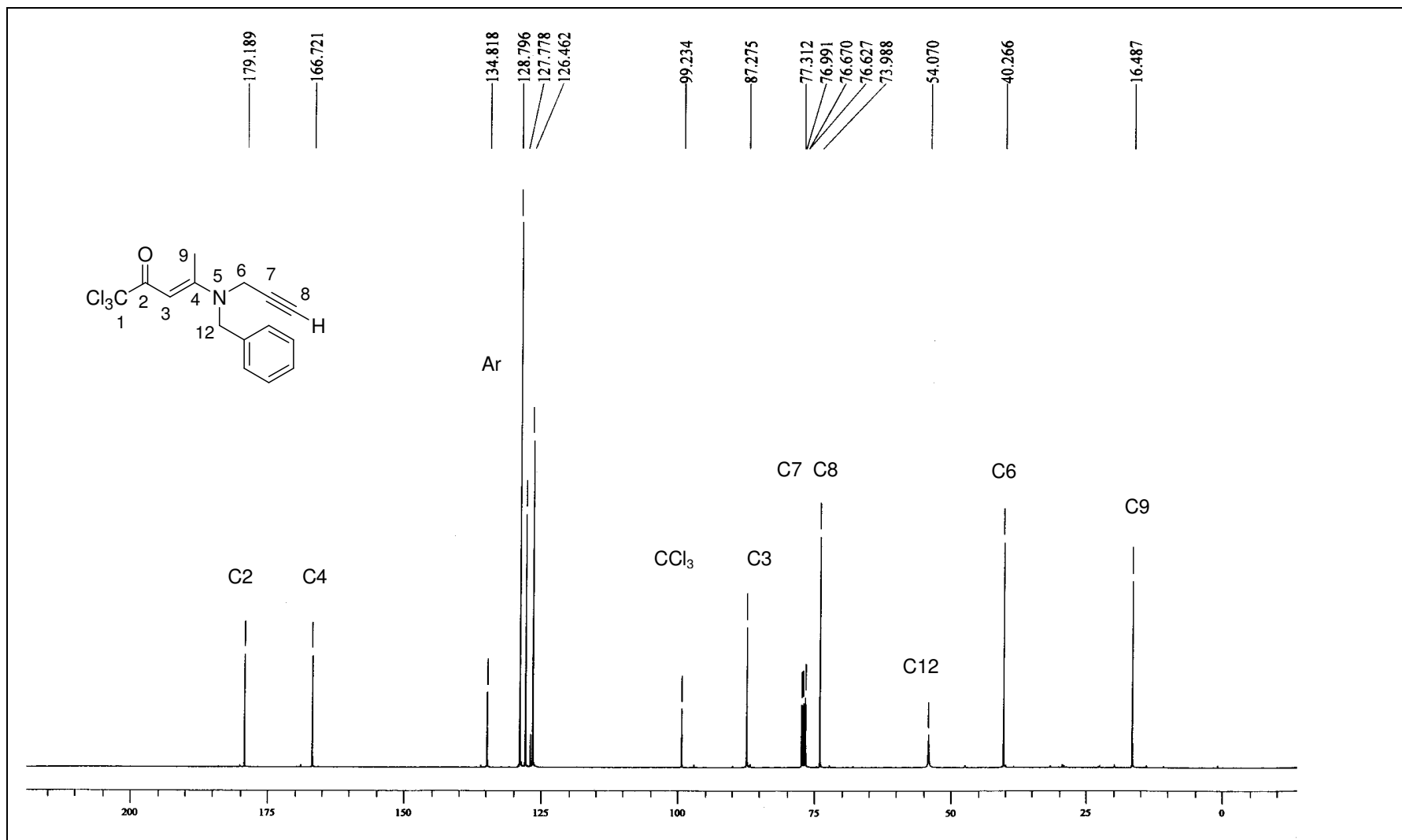


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona **12a** em CDCl_3 .

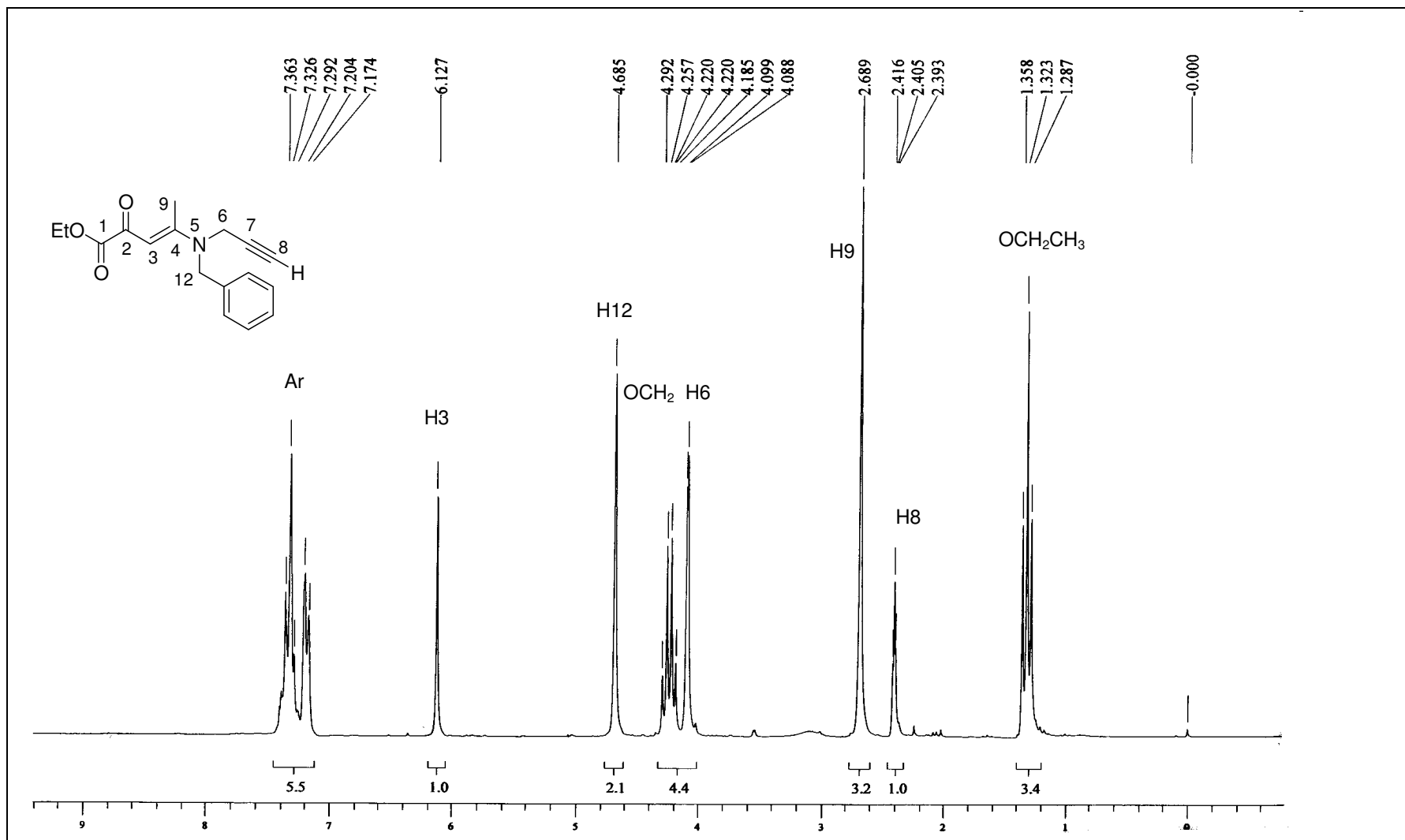


Figura 30. Espectro de RMN ^1H do (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **13a** em CDCl_3 .

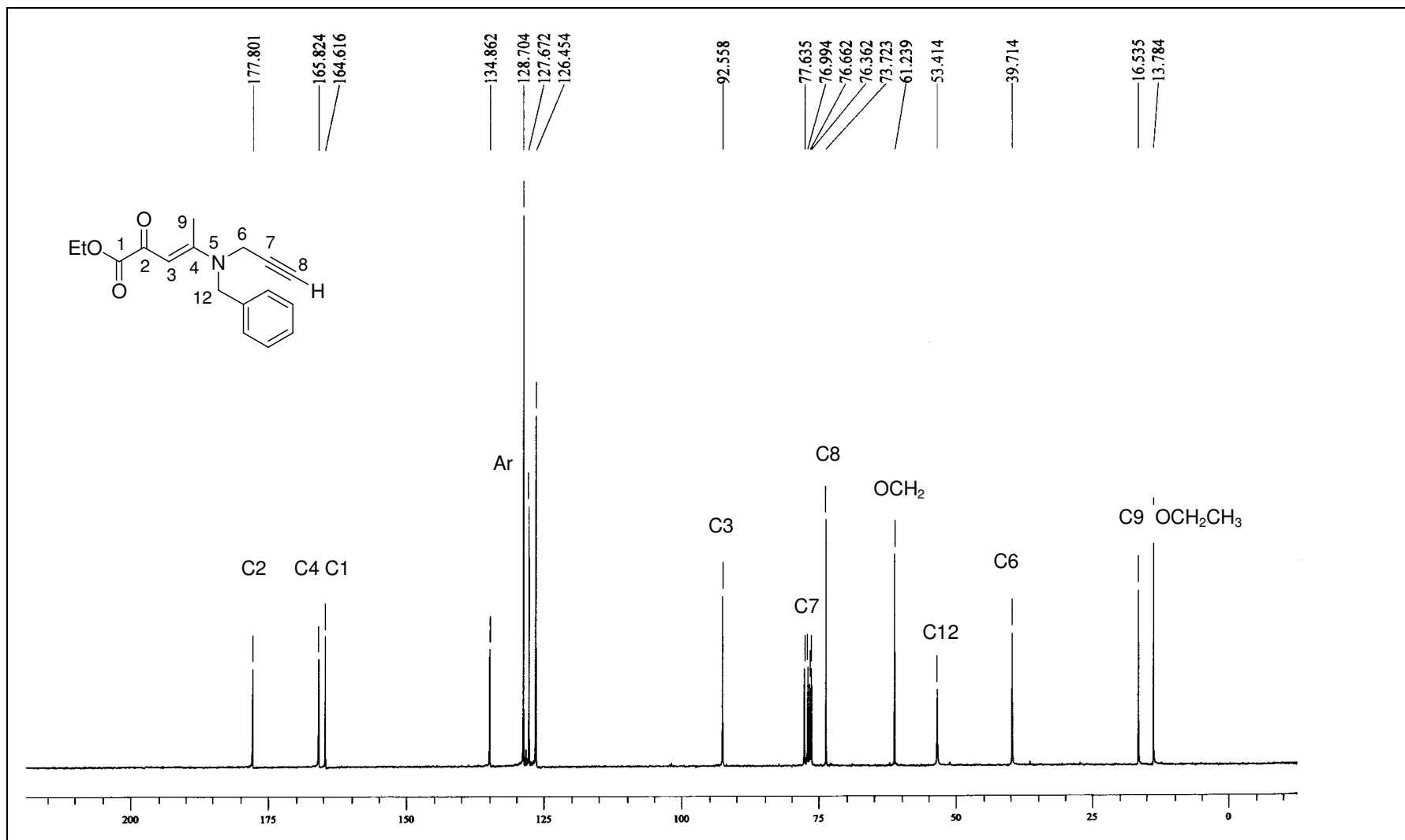


Figura 31. Espectro de RMN ¹³C da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **13a** em CDCl₃.

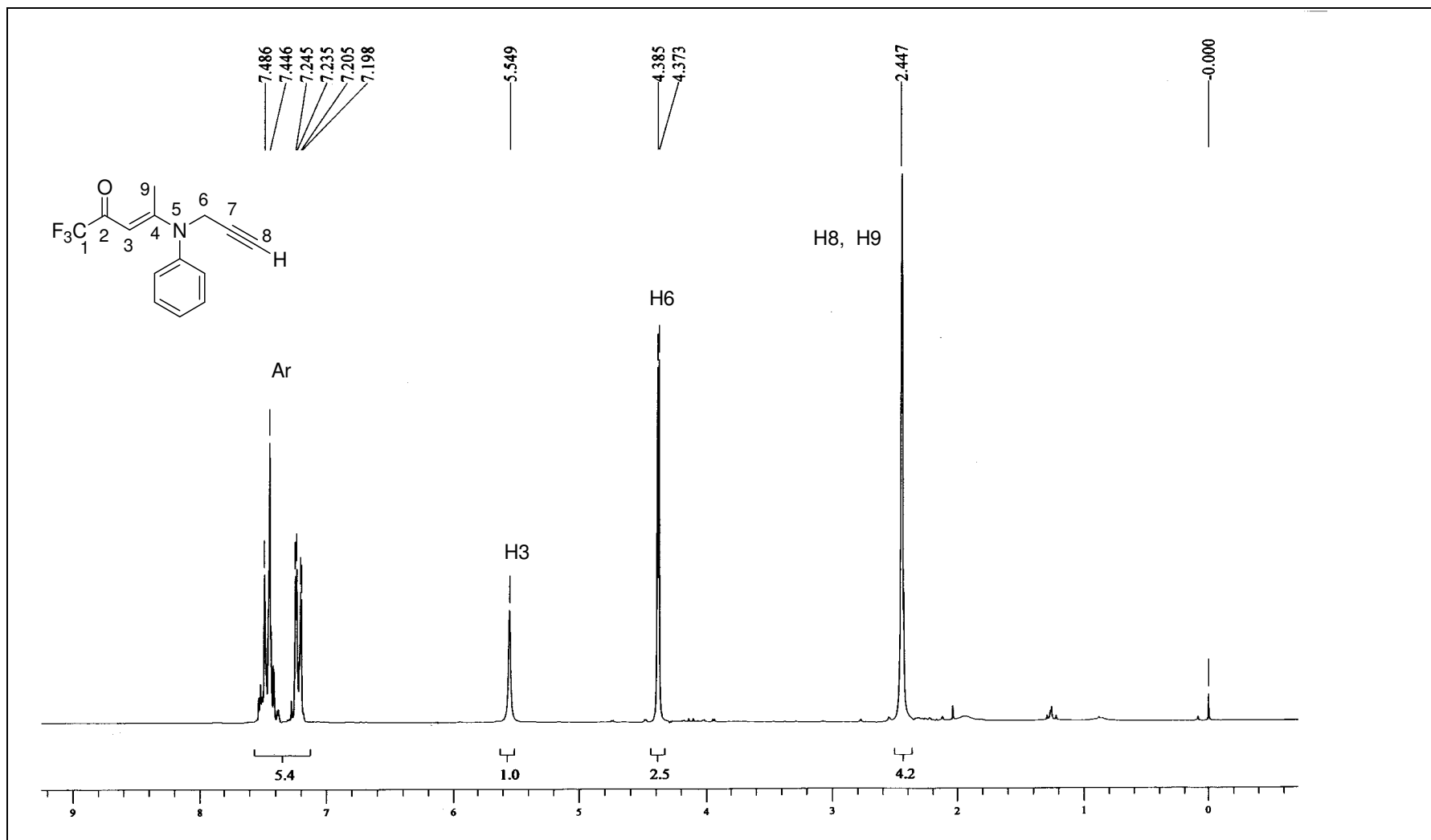


Figura 32. Espectro de RMN ¹H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **14a** em CDCl₃.

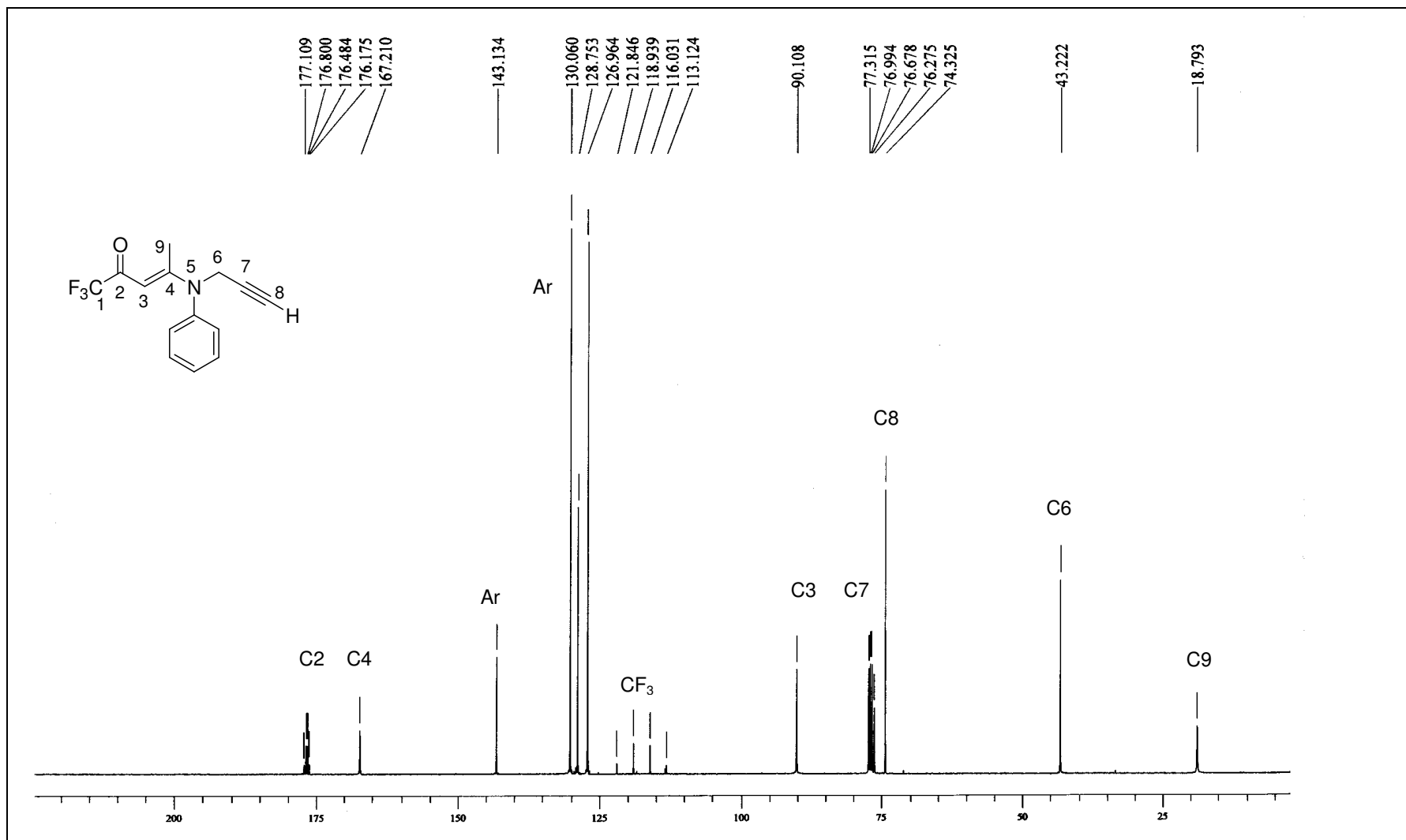


Figura 33. Espectro de RMN ¹³C da (E)-4-[Fenil-(2-propenil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **14a** em CDCl₃.

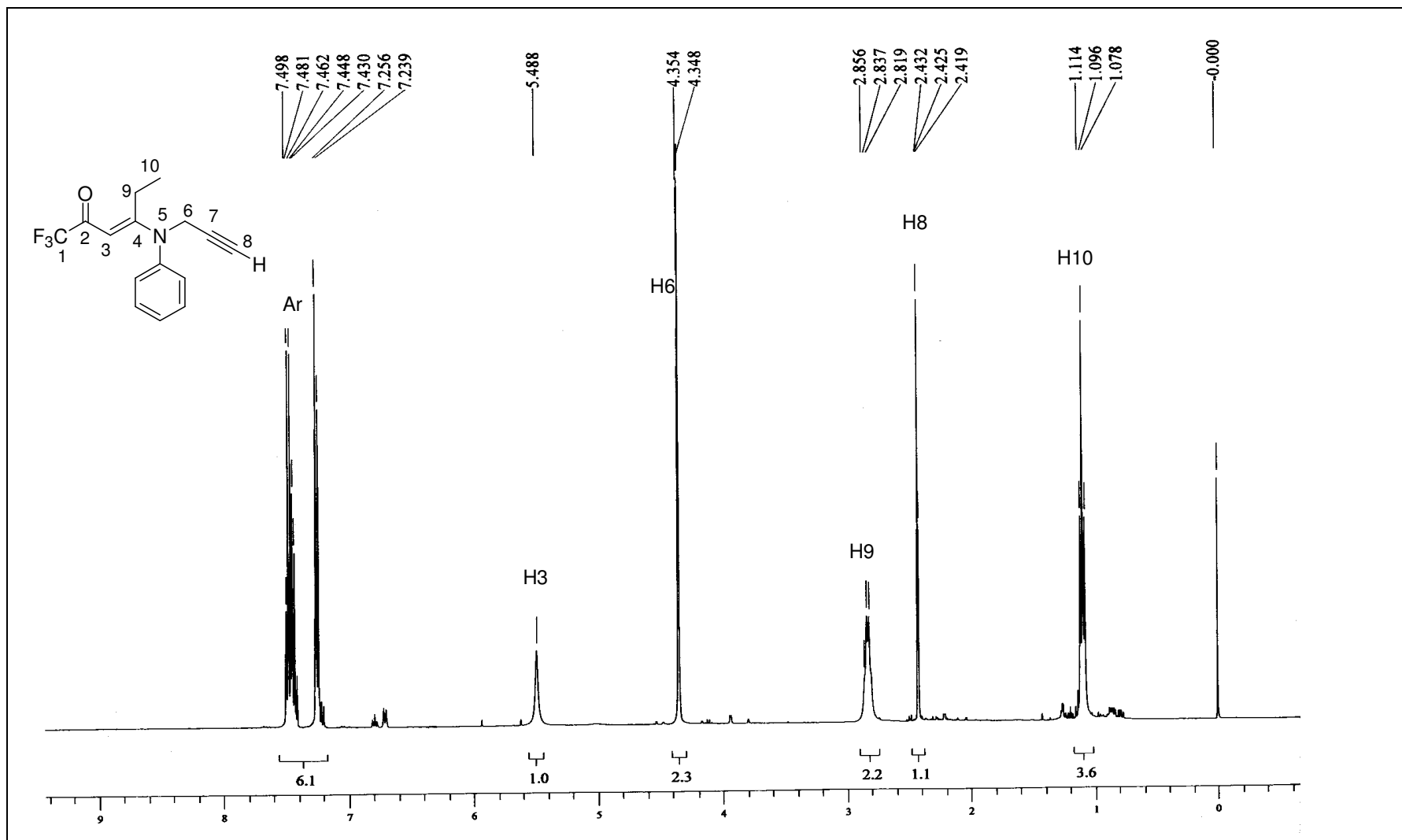


Figura 34. Espectro de RMN ^1H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **14b** em CDCl_3 .

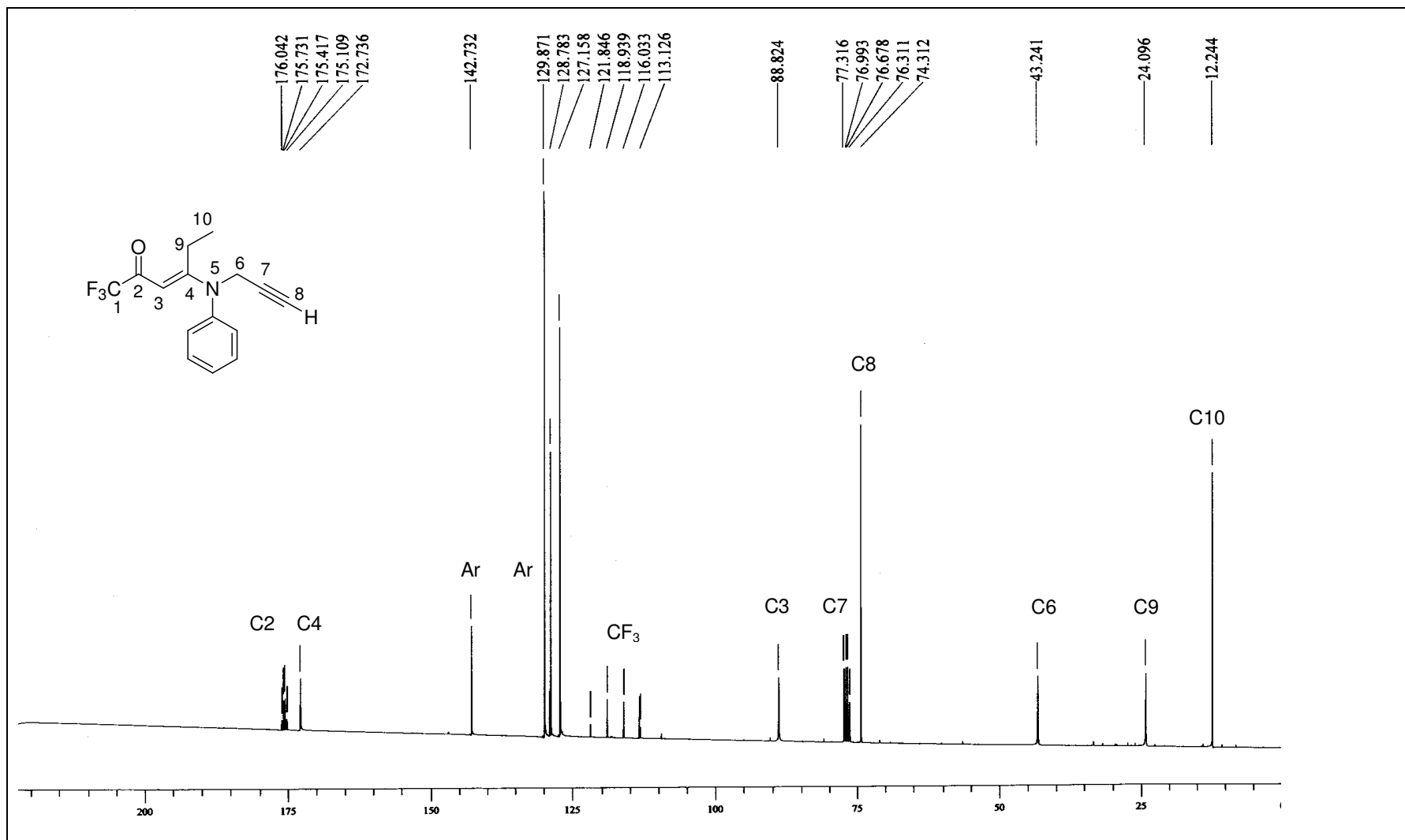


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **14b** em CDCl₃.

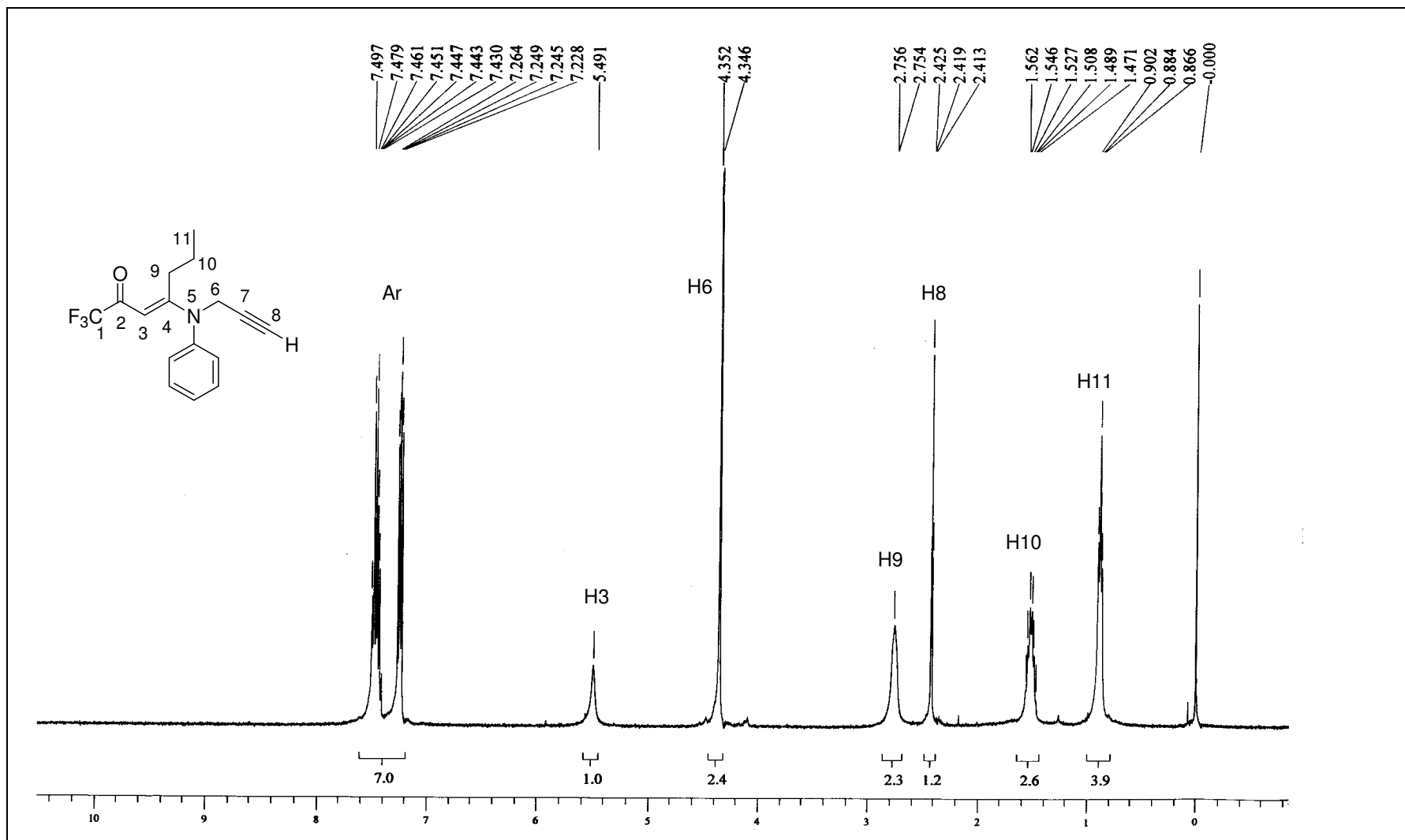


Figura 36. Espectro de RMN ¹H da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **14c** em CDCl₃.

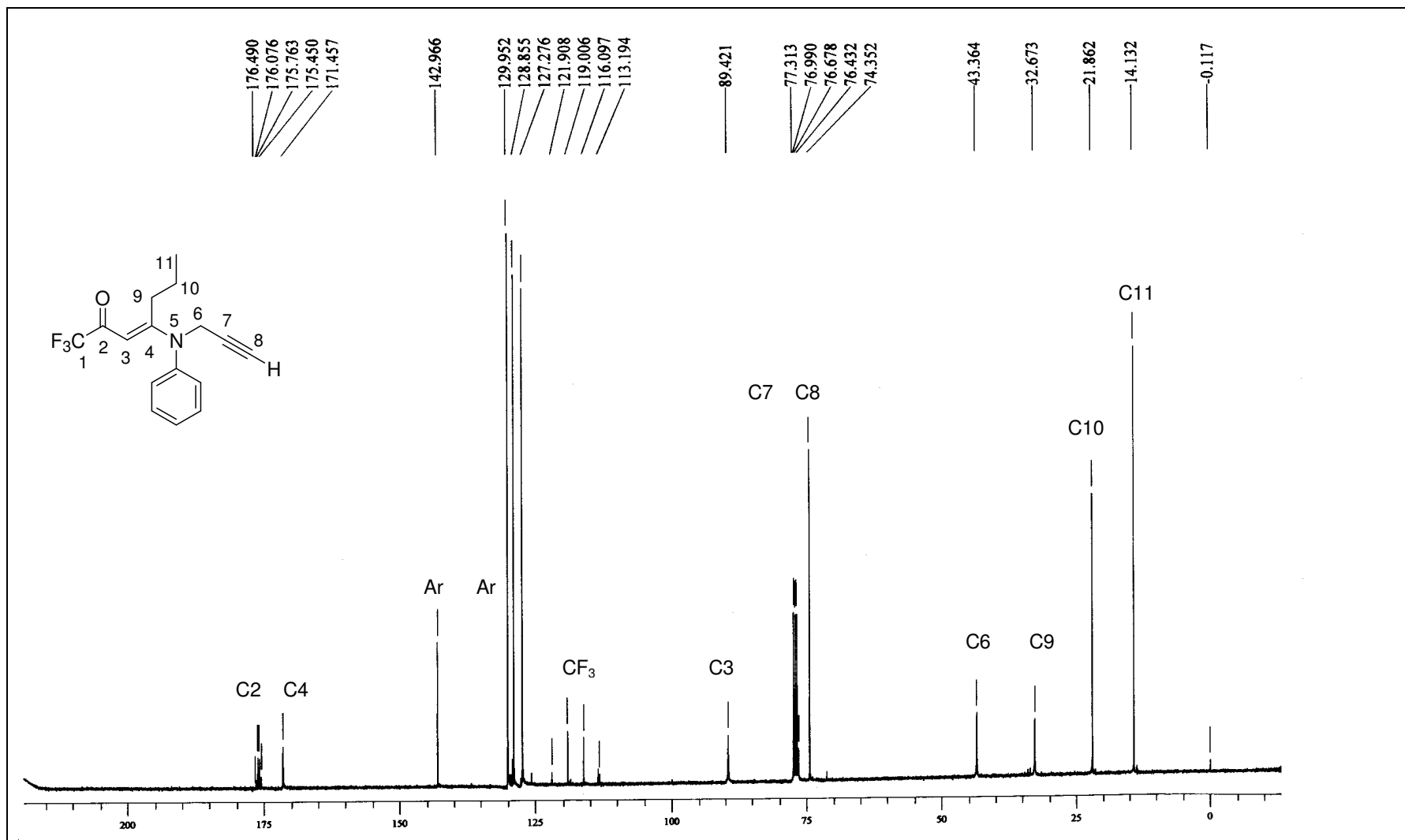


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **14c** em CDCl₃.

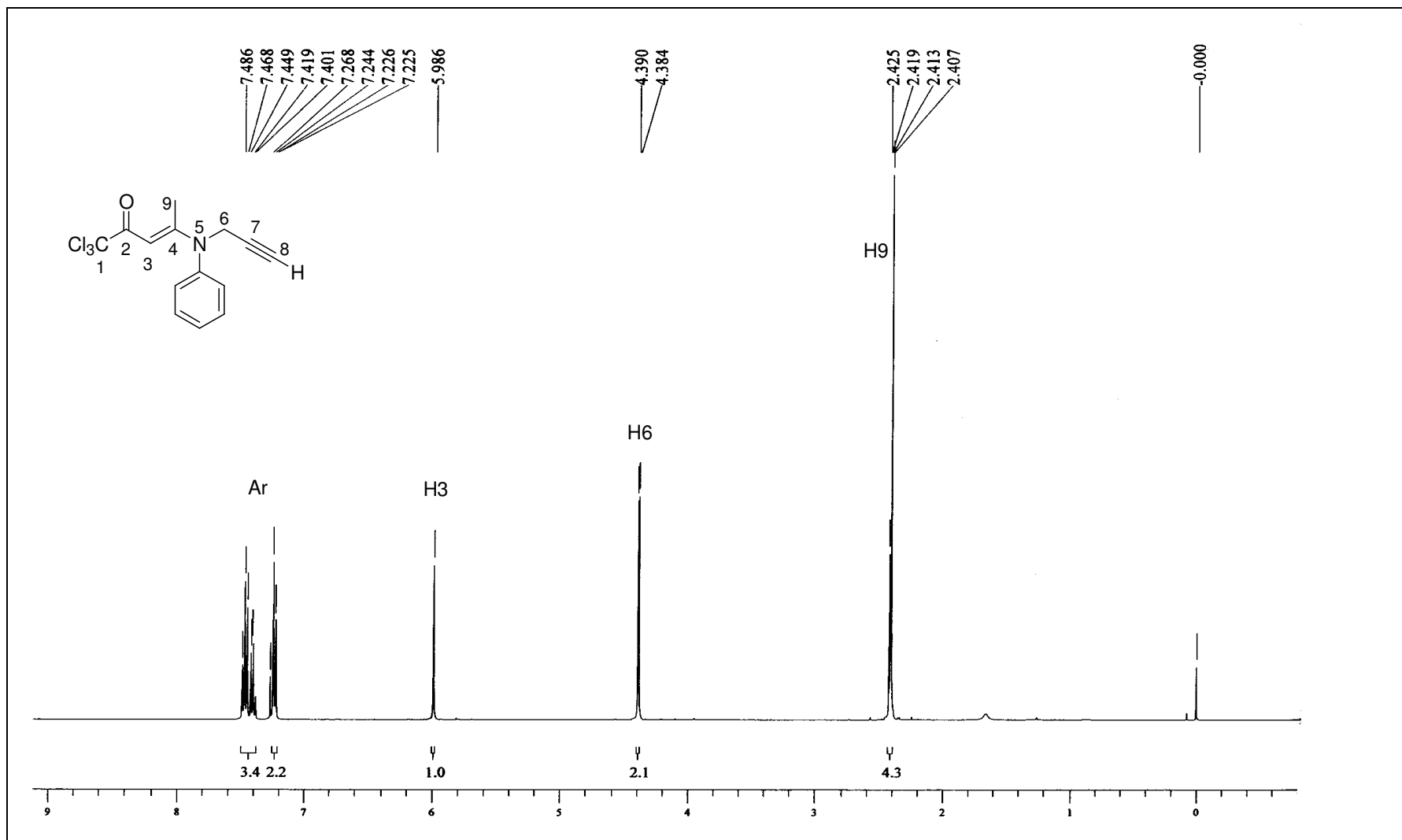


Figura 38. Espectro de RMN ¹H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **15a** em CDCl₃.

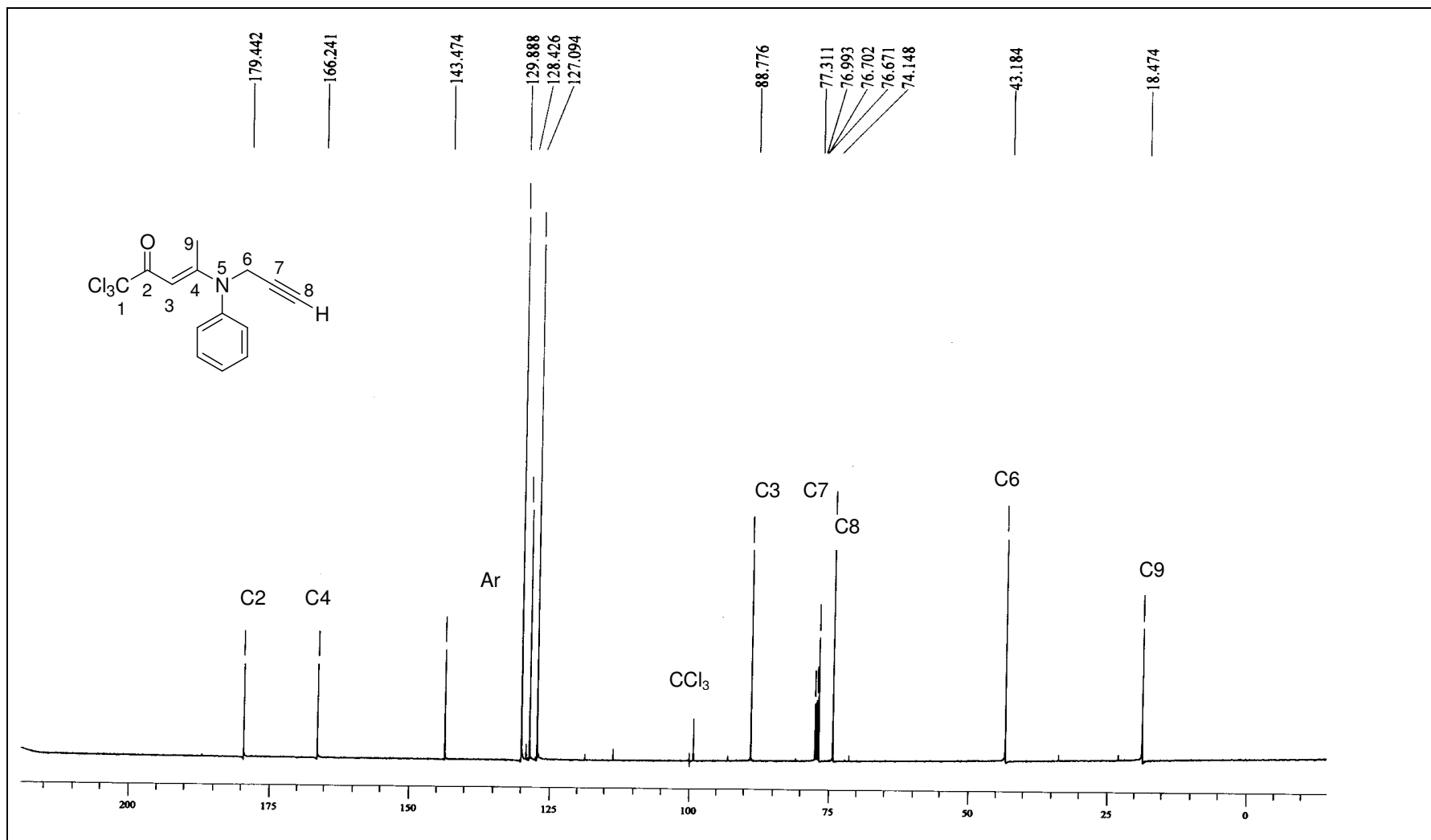


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **15a** em CDCl_3 .

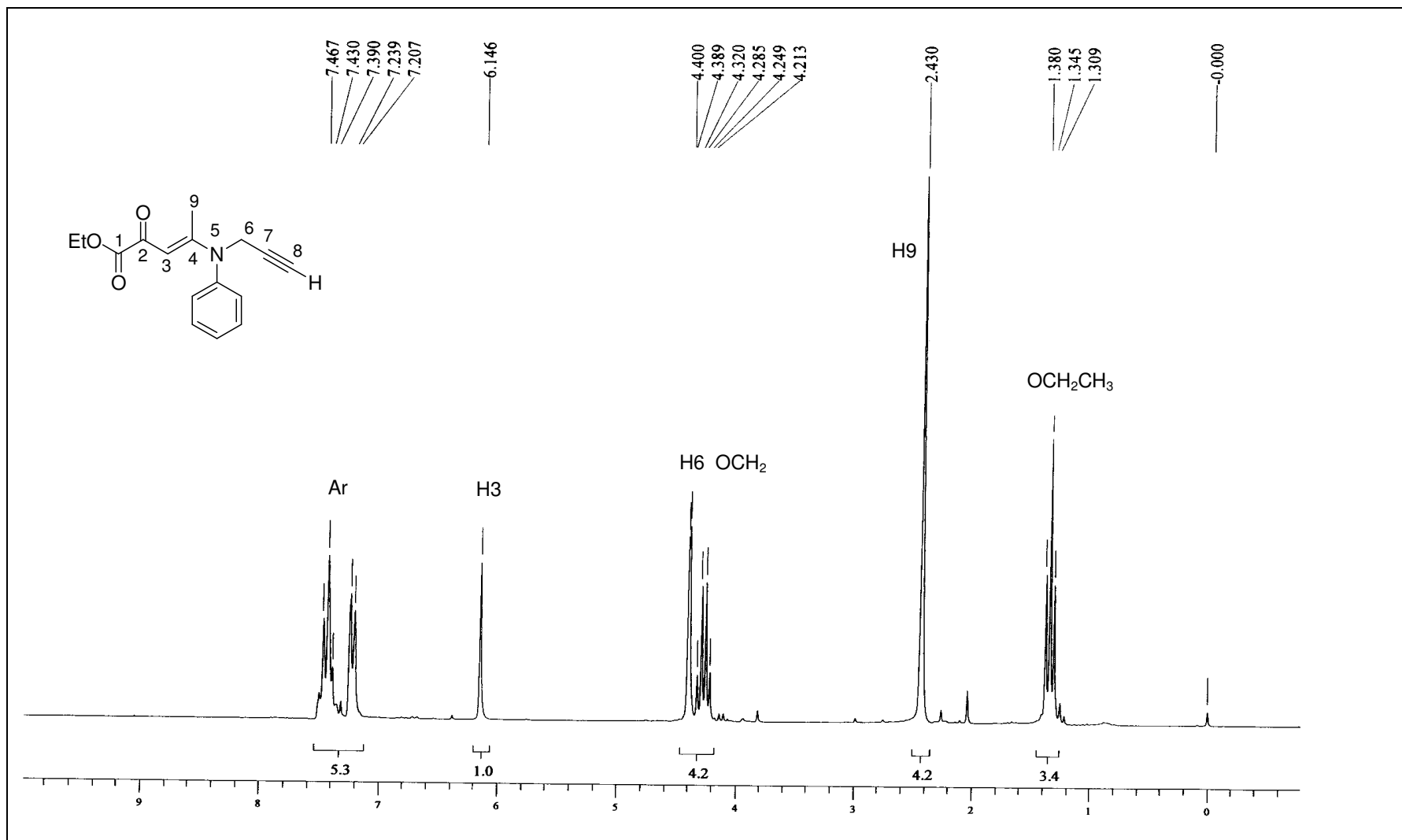


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **16a** em CDCl₃.

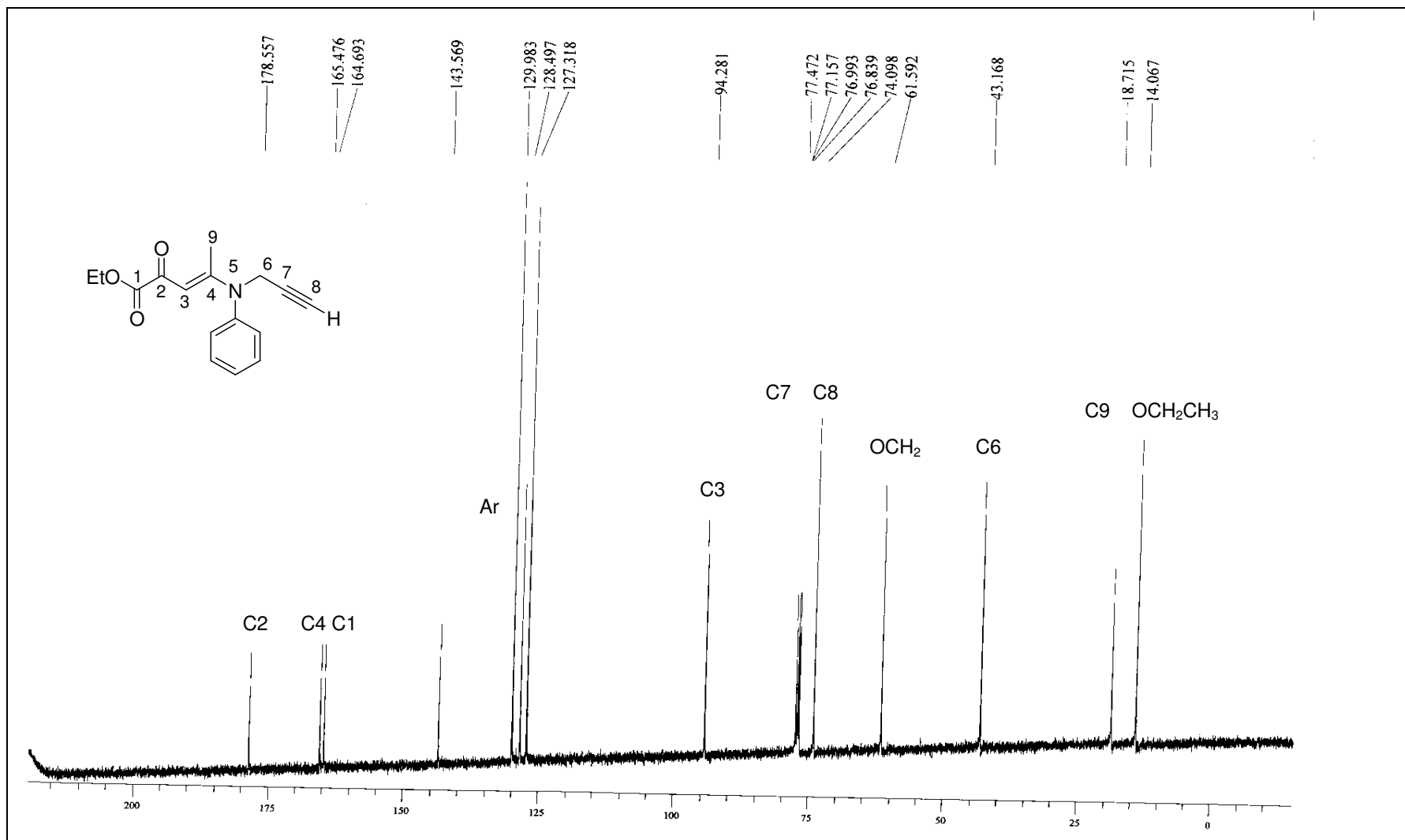


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **16a** em CDCl_3 .

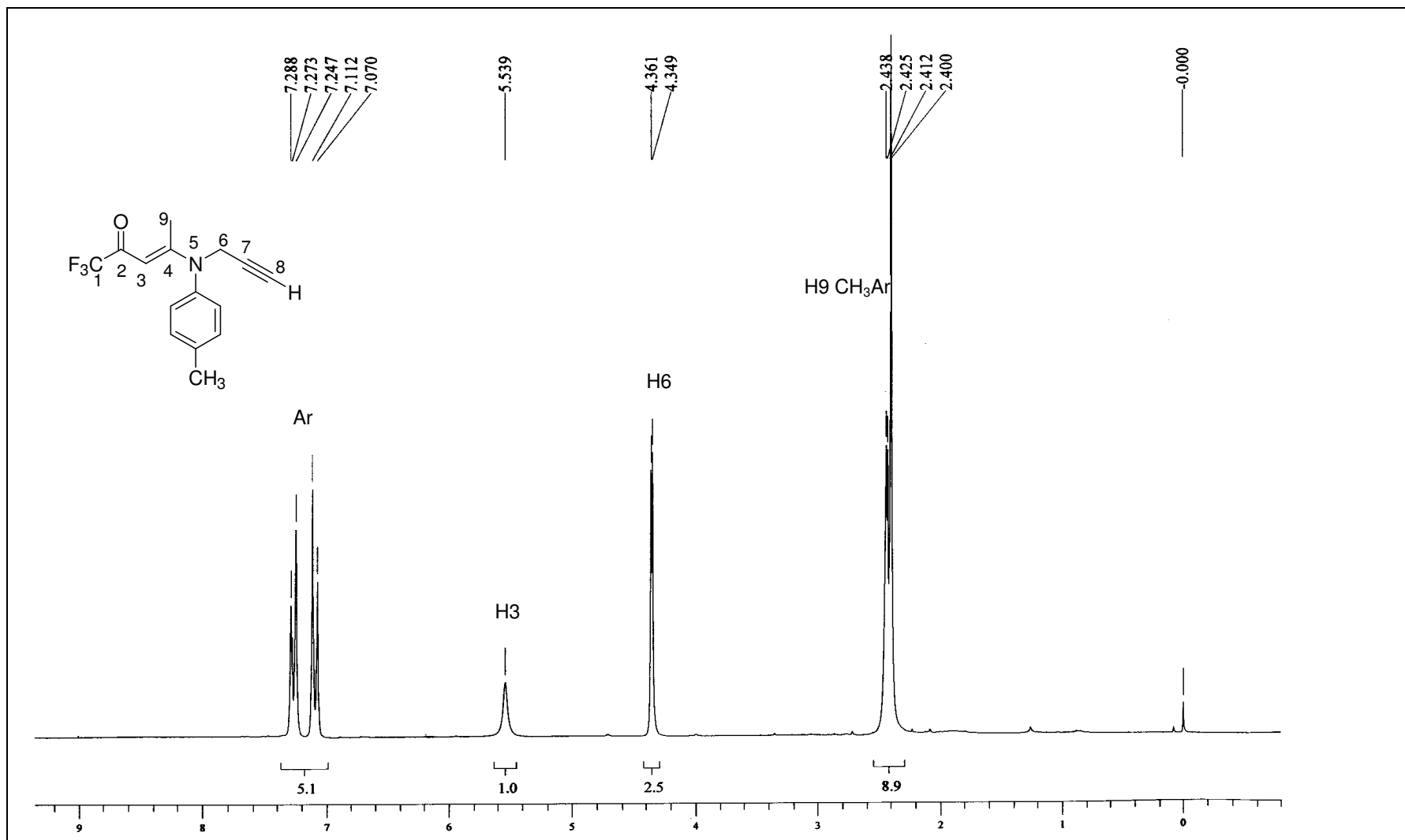


Figura 42. Espectro de RMN ^1H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **17a** em CDCl_3 .

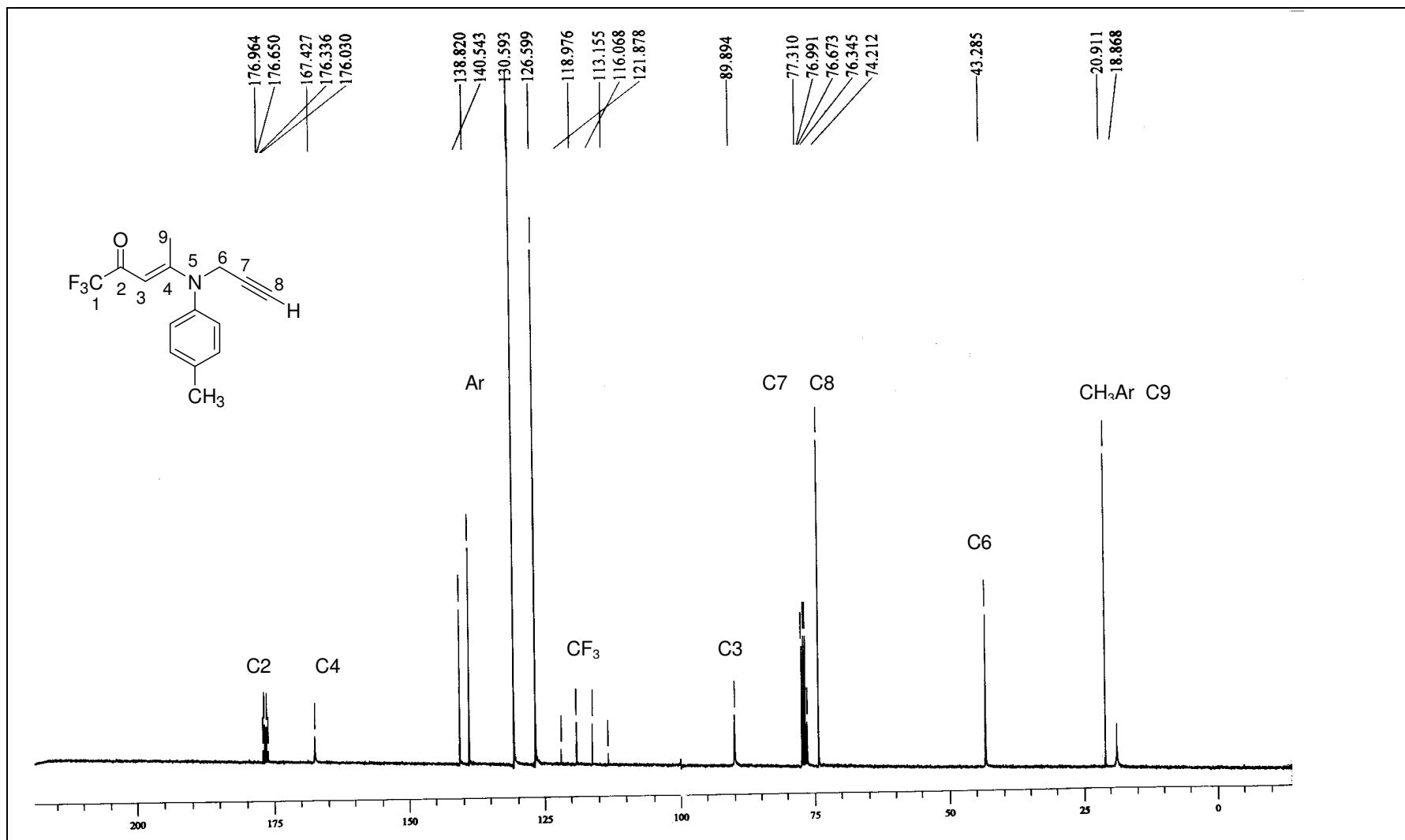


Figura 43. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propenil)amino]-3-penten-2-ona **17a** em CDCl₃.

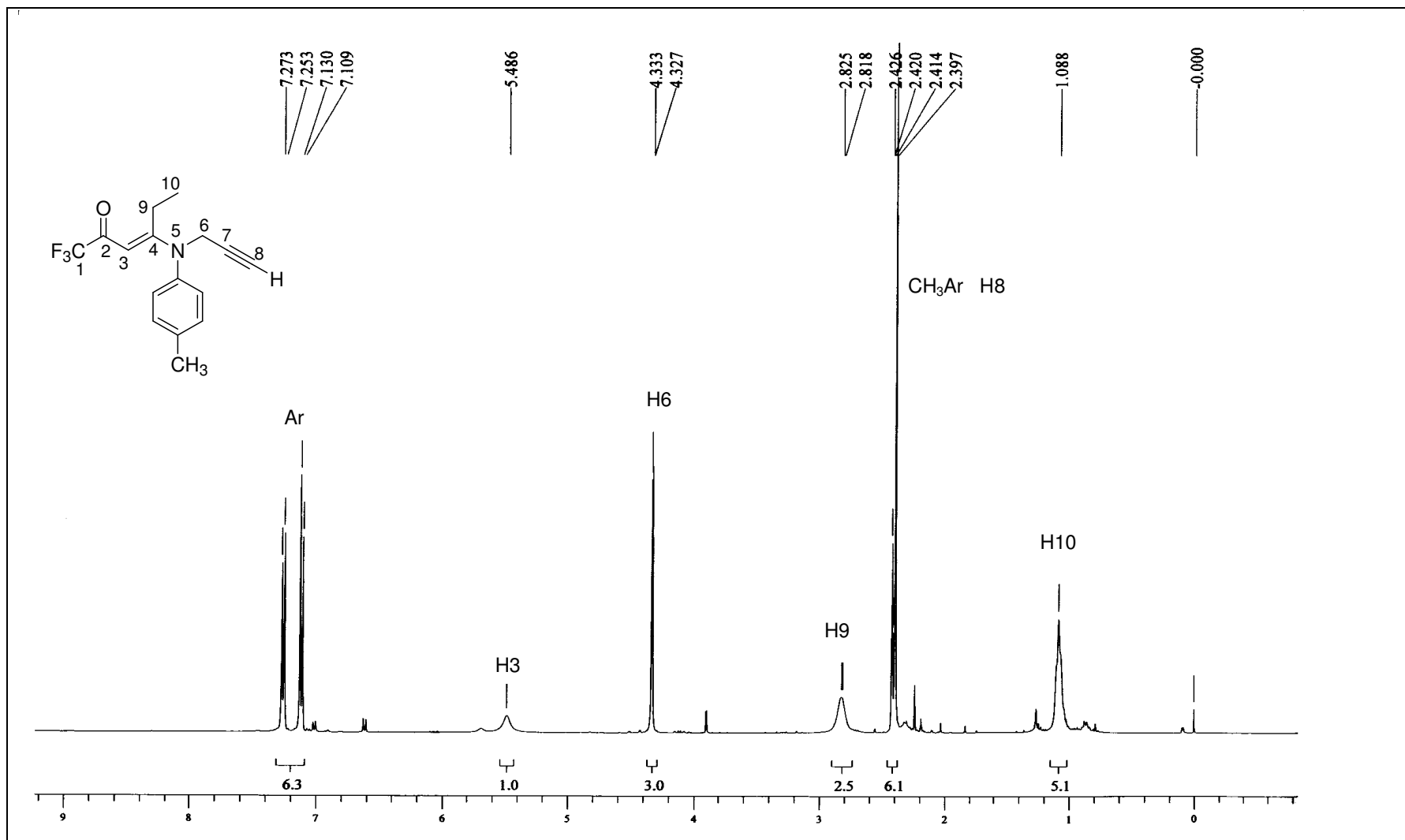


Figura 44. Espectro de RMN ¹H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona **17b** em CDCl₃.

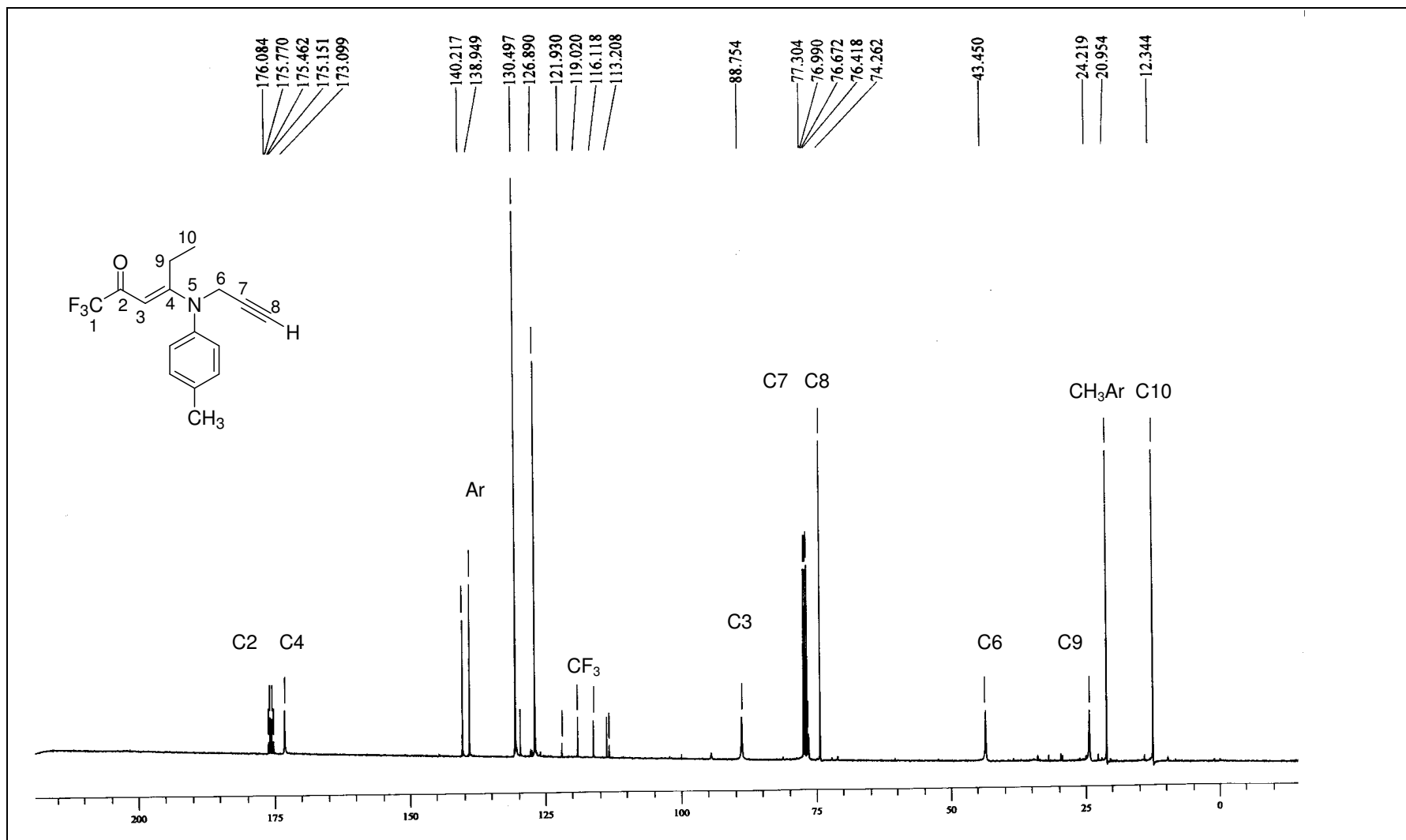


Figura 45. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propenil)amino]-3-hexen-2-ona **17b** em CDCl₃.

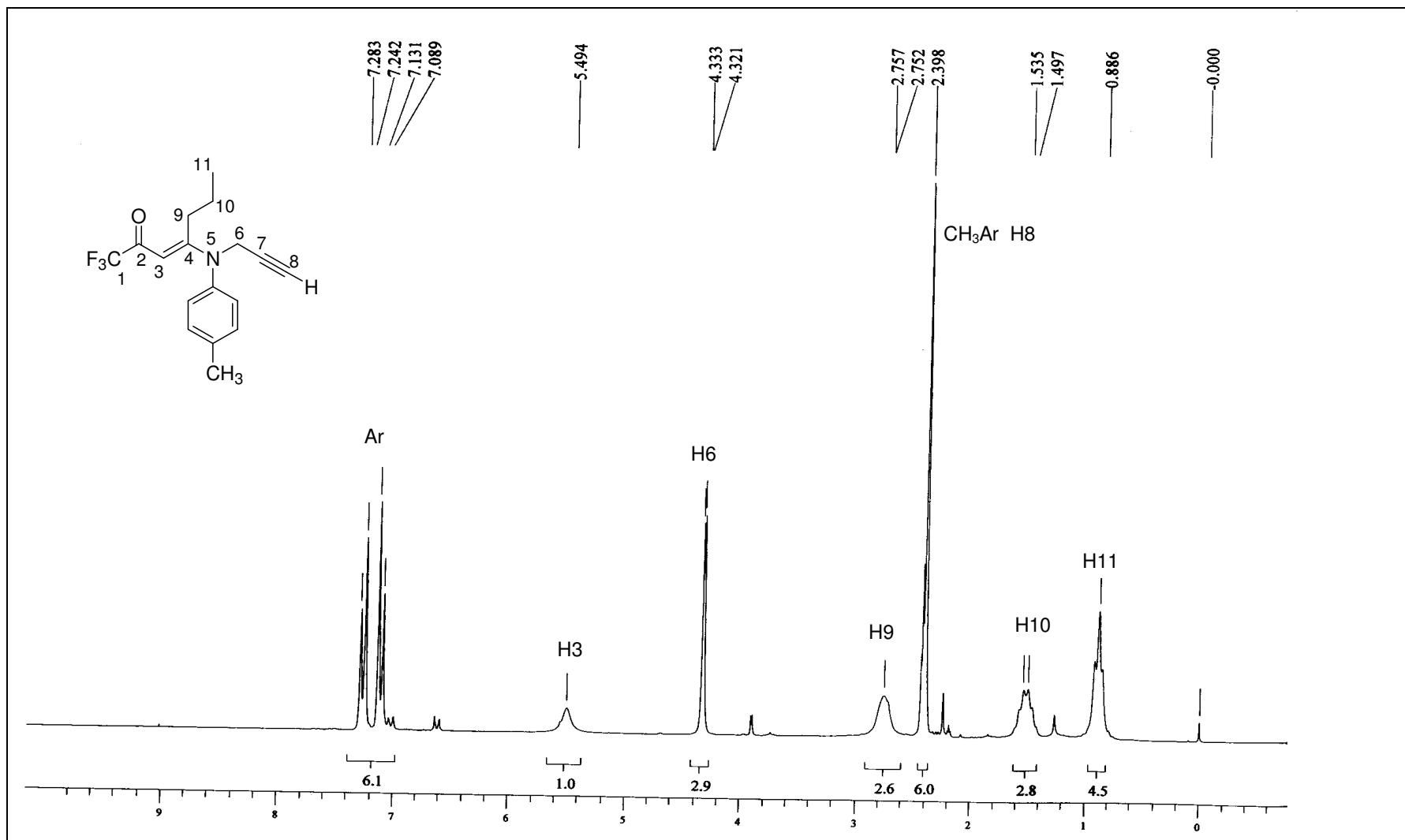


Figura 46. Espectro de RMN ¹H da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona **17c** em CDCl₃.

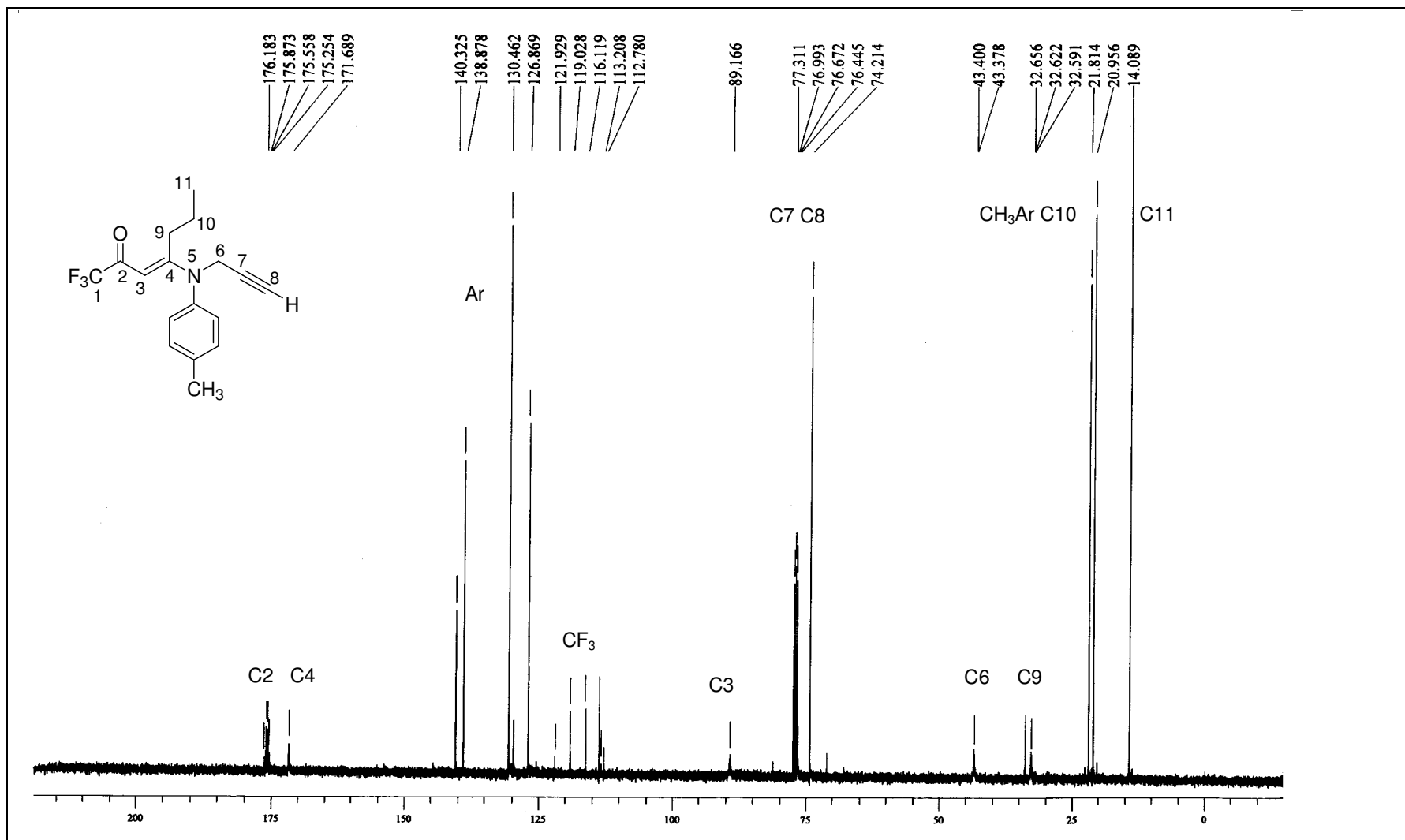


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona **17c** em CDCl₃.

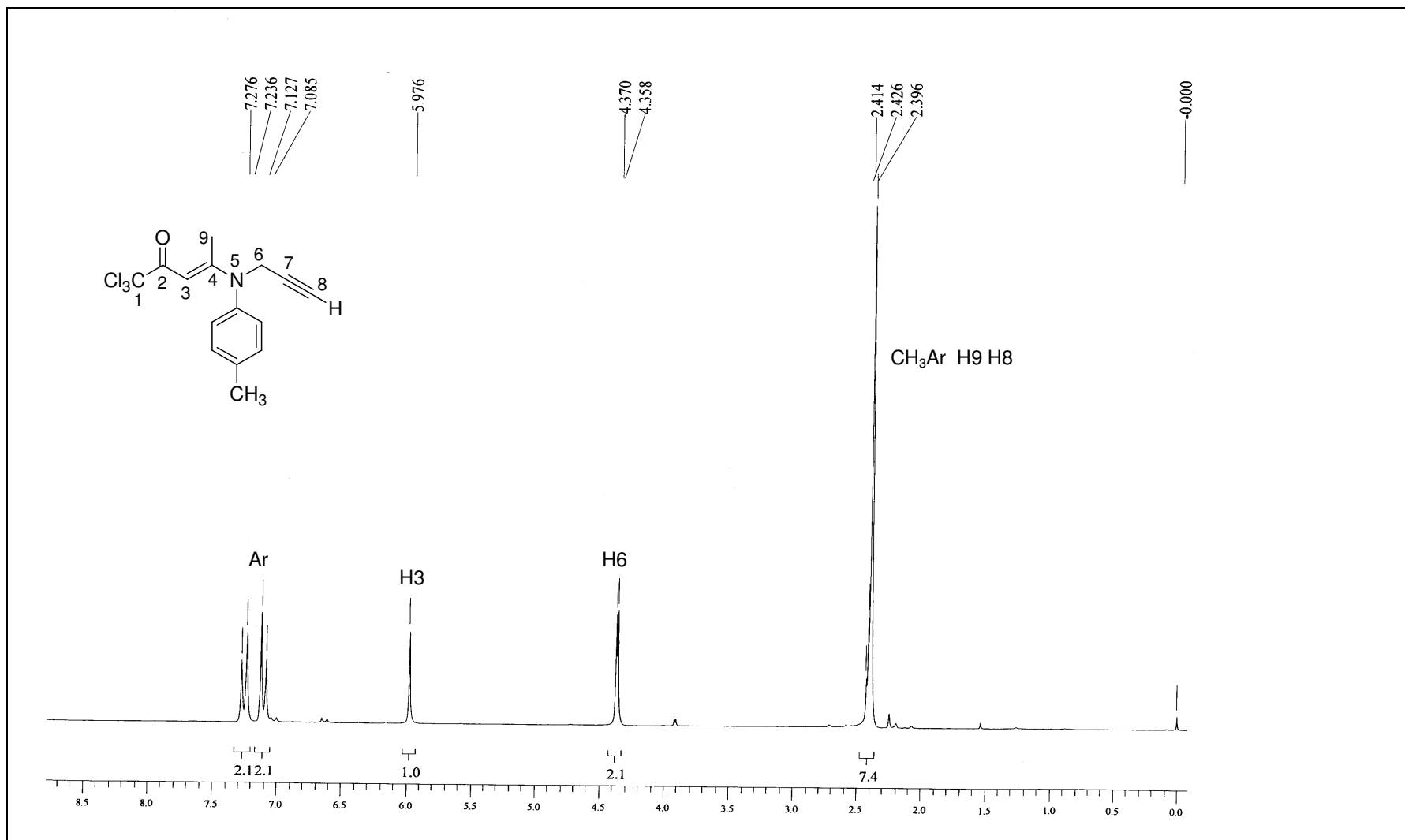


Figura 48. Espectro de RMN ¹H da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **18a** em CDCl₃.

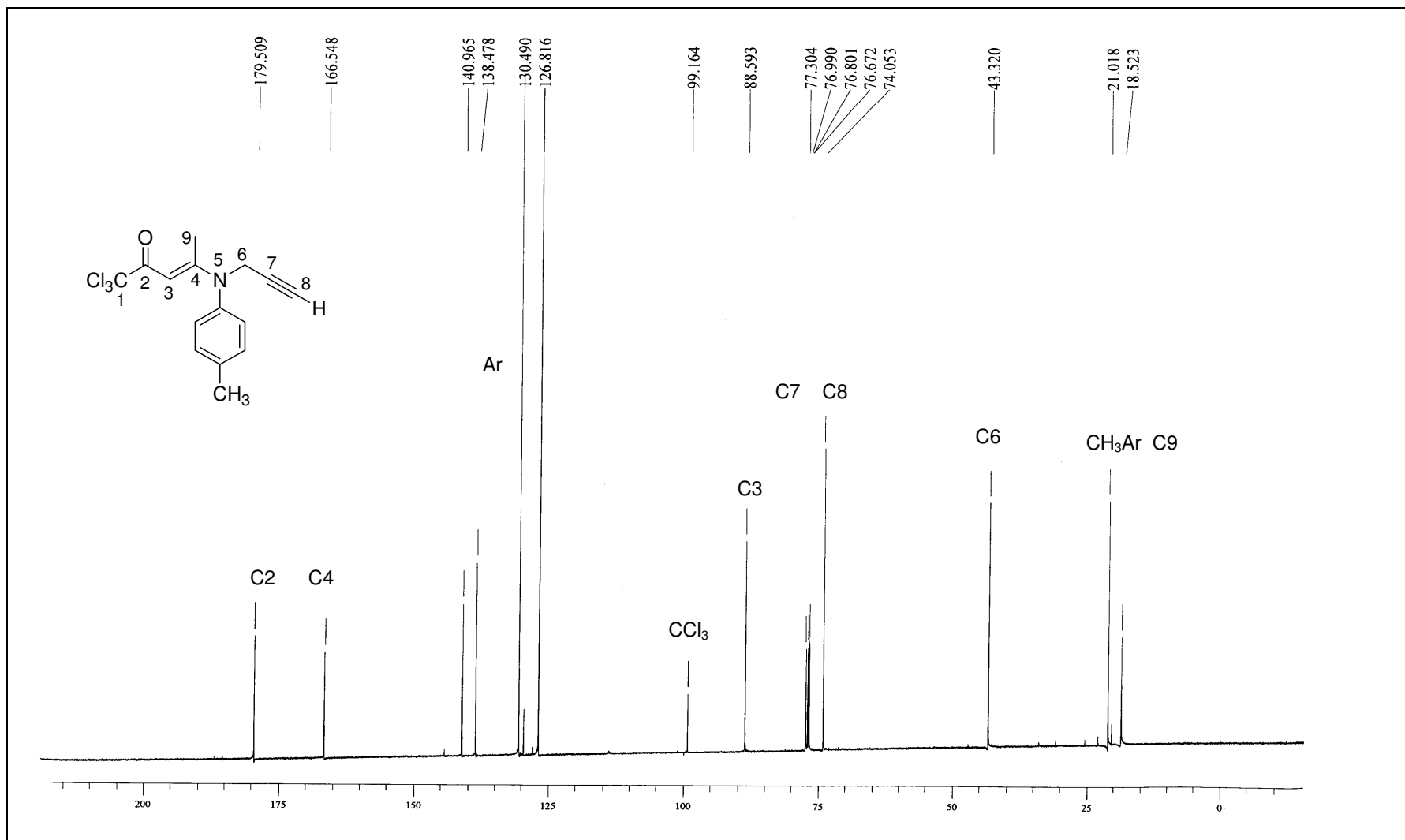


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propenil)amino]-3-penten-2-ona **18a** em CDCl_3 .

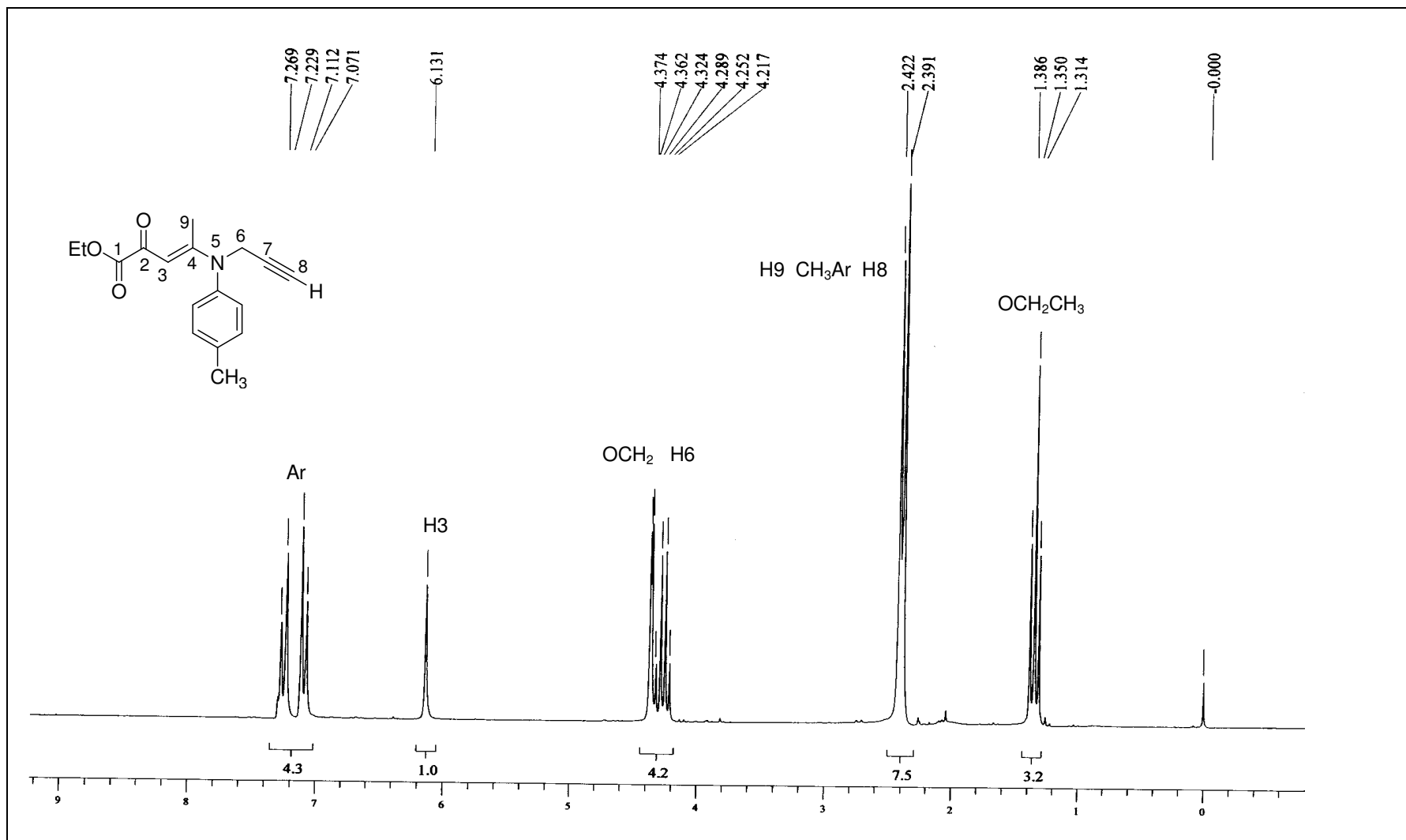


Figura 50. Espectro de RMN ¹H do (E)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila **19a** em CDCl₃.

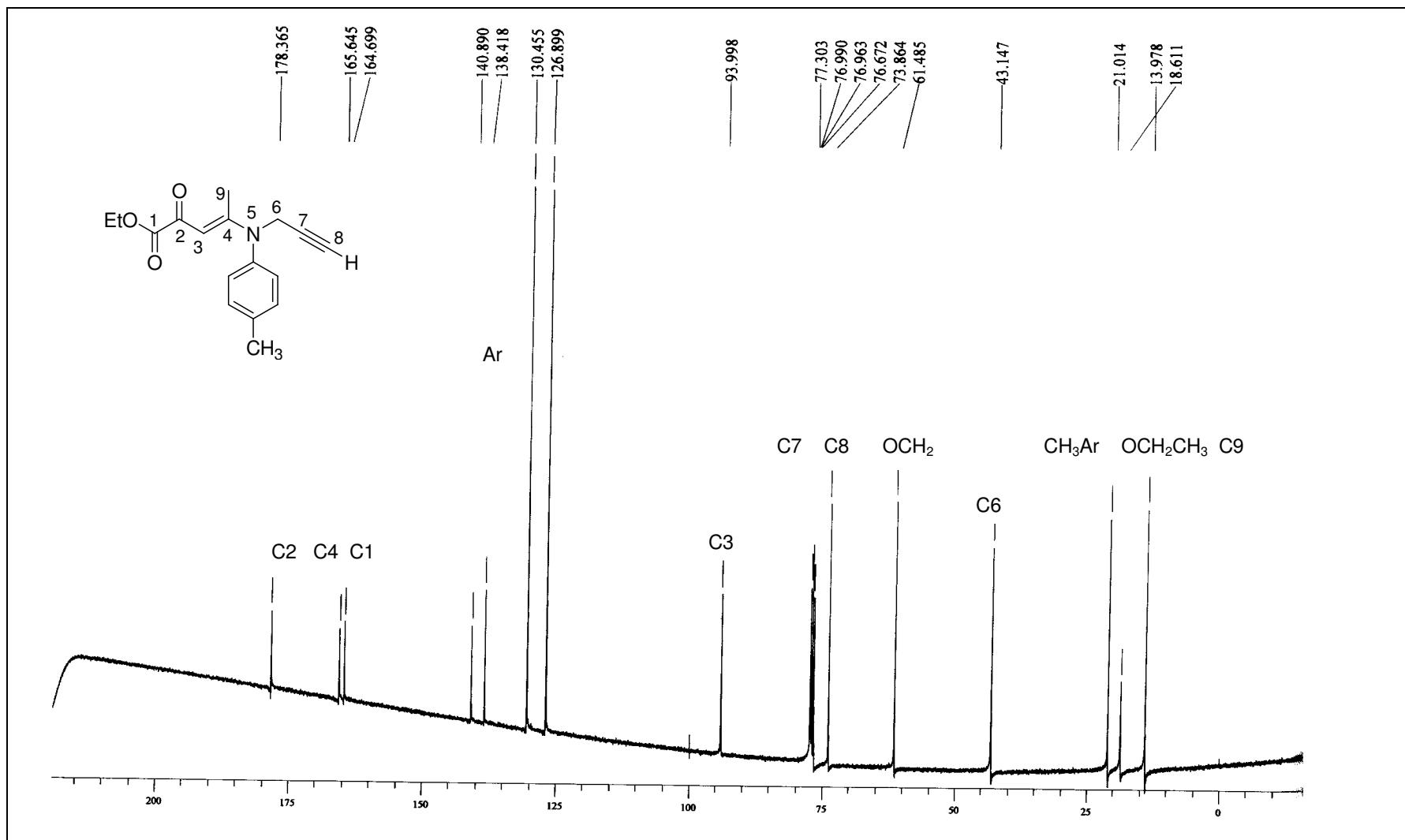


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila **19a** em CDCl₃.

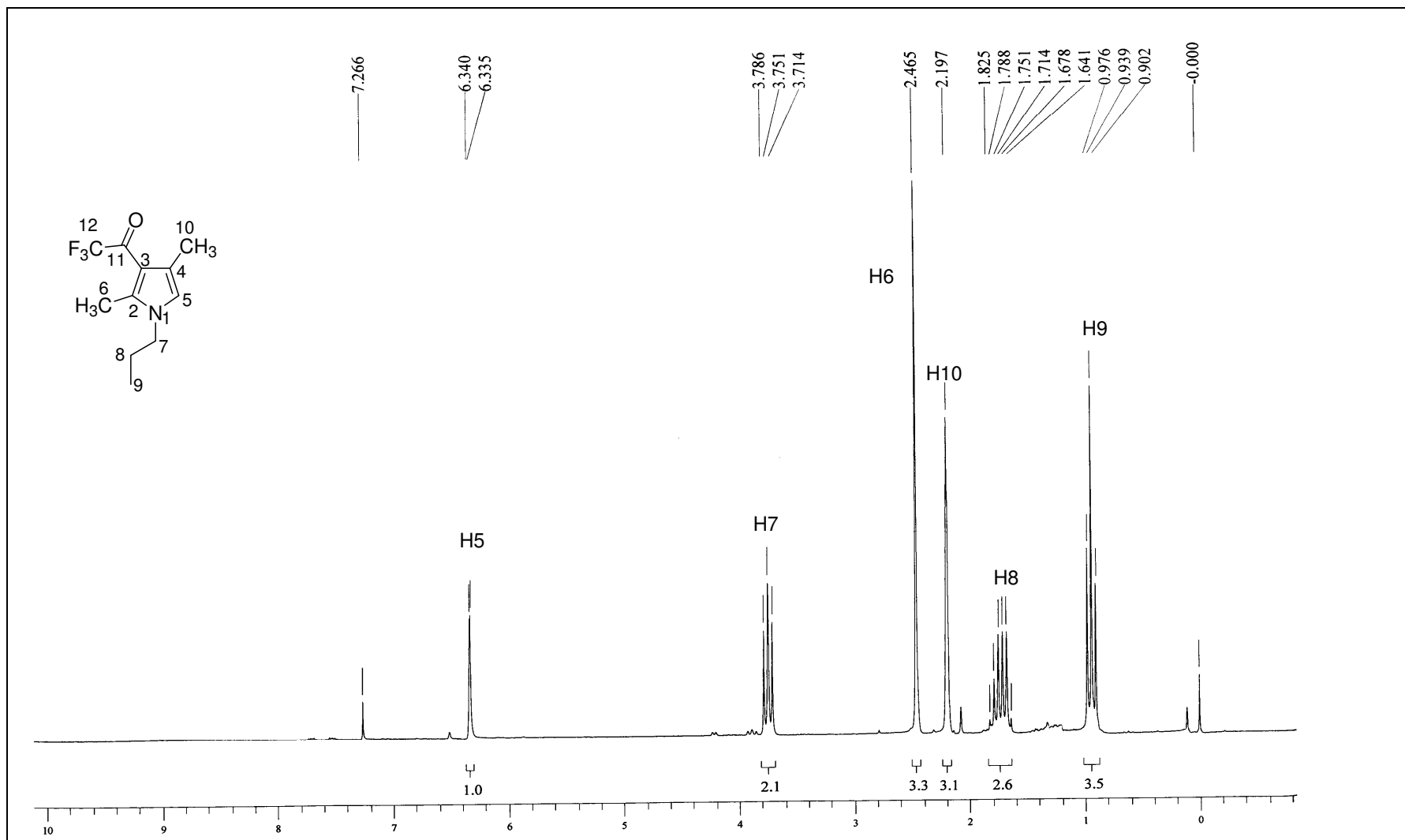


Figura 52. Espectro de RMN ^1H do 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol **20a** em CDCl_3 .

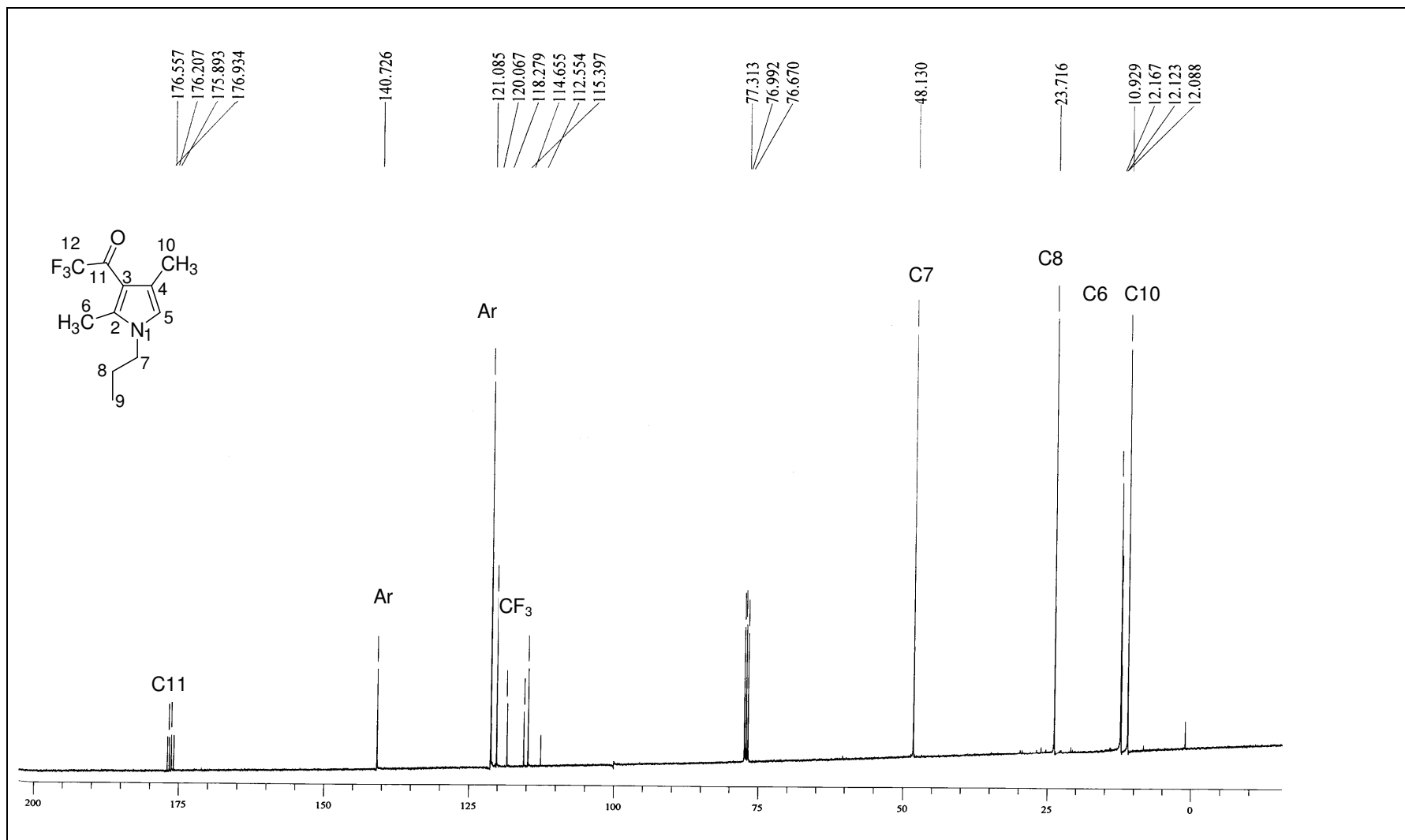


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol **20a** em CDCl_3 .

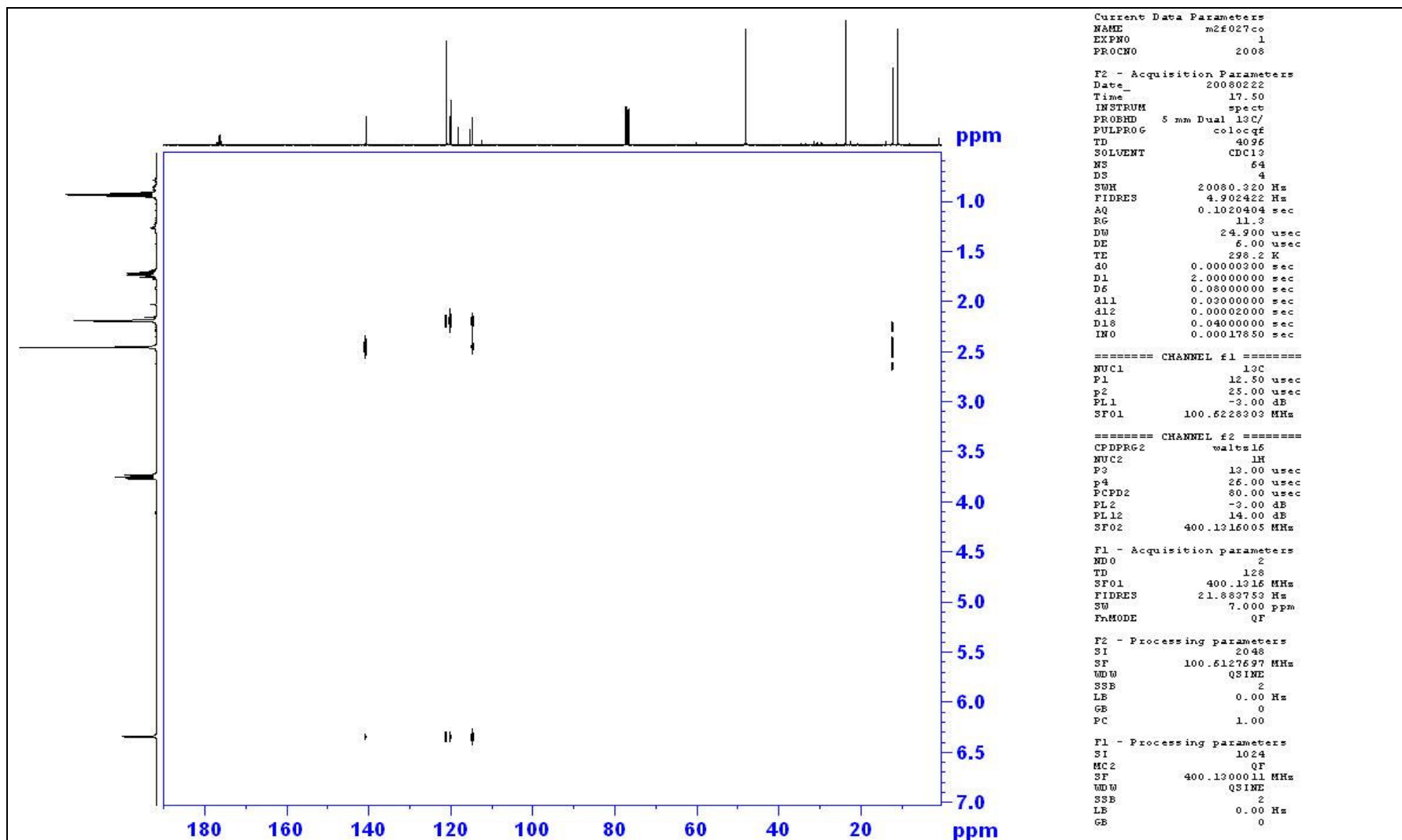


Figura 54. Espectro de RMN Coloq. do 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol **20a** em CDCl_3 .

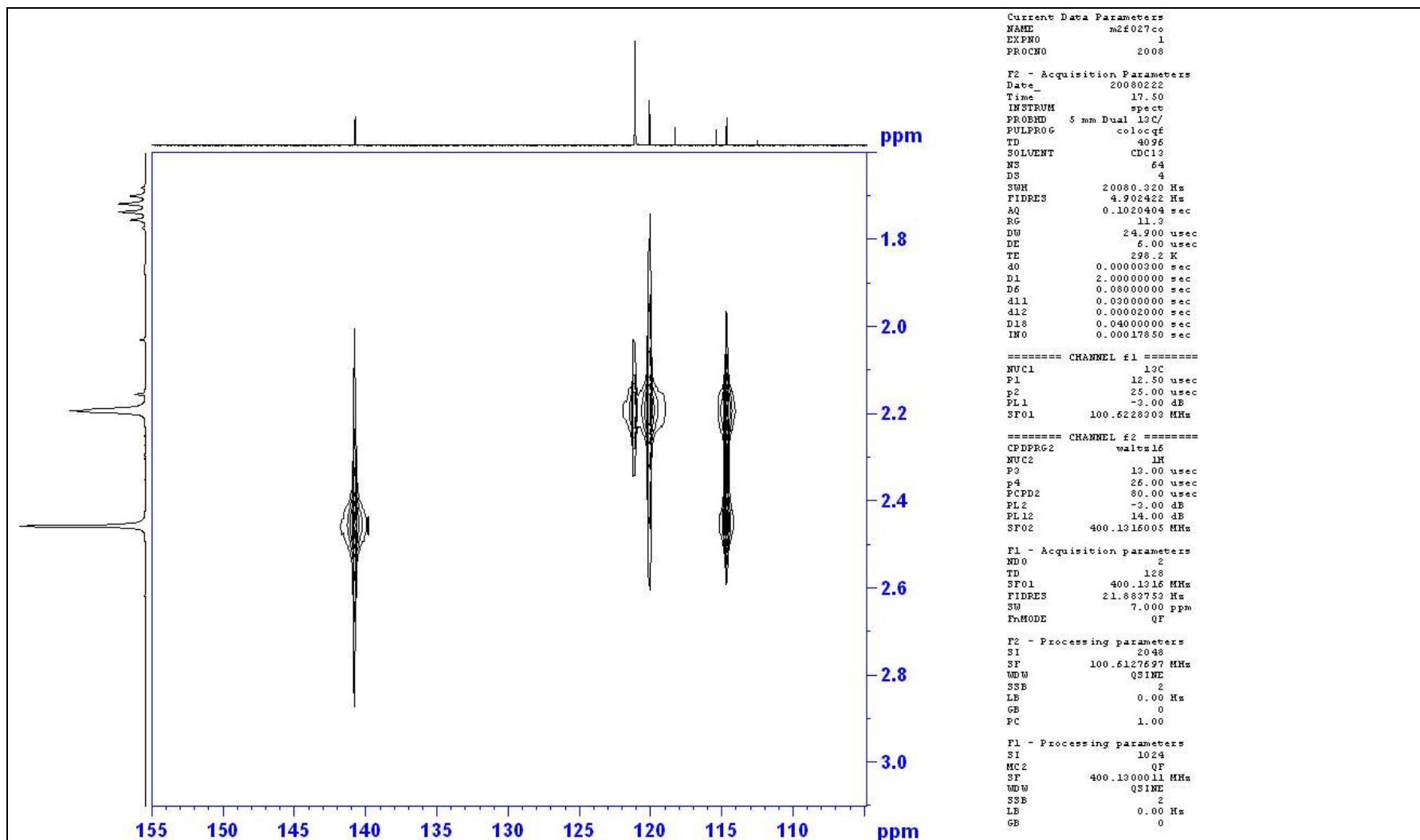


Figura 55. Espectro de RMN Coloq. (expandido) do do 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol **20a** em CDCl_3 .

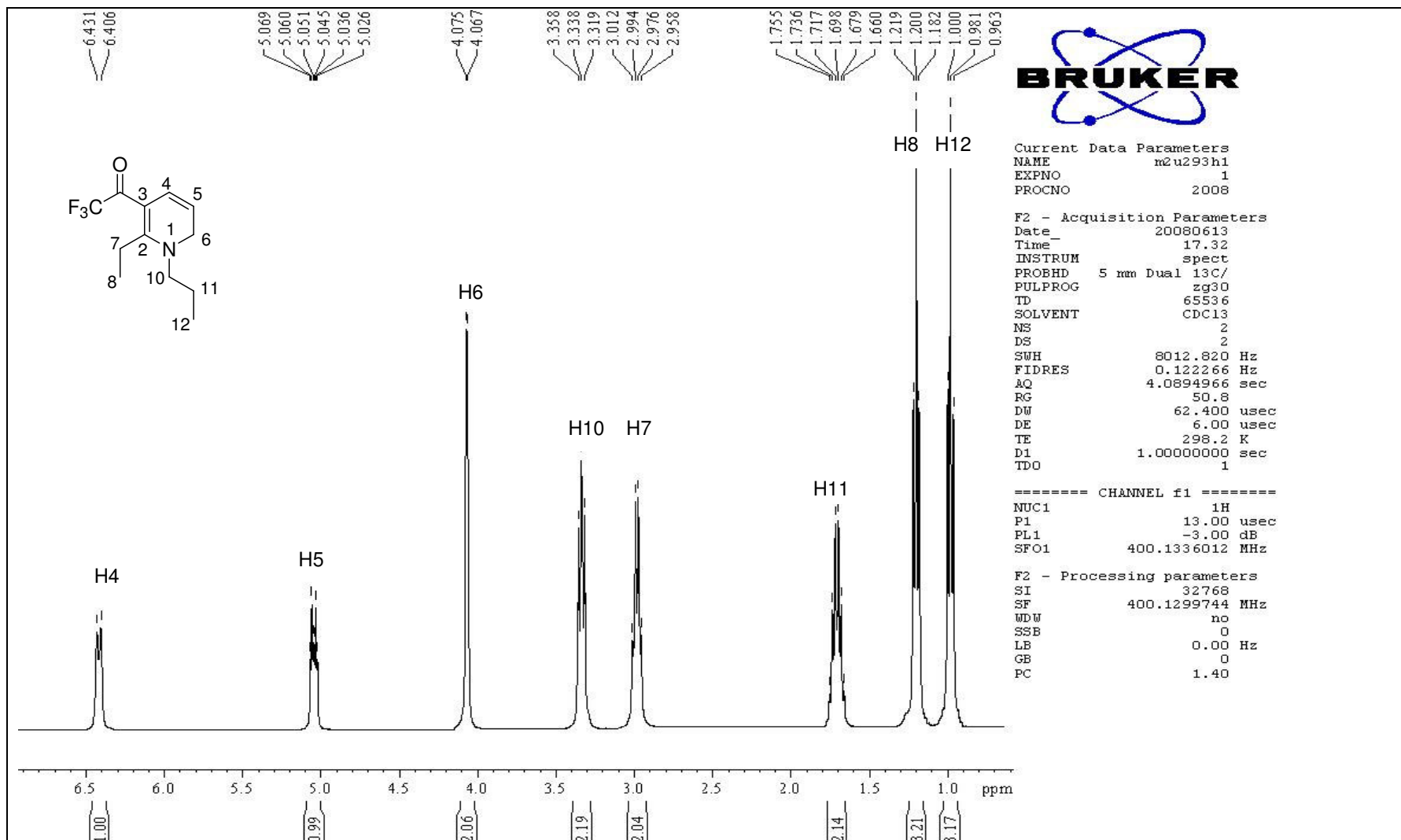


Figura 56. Espectro de RMN ^1H da 6-Etil-5-trifluoracetil-1-propil-1,2-diidropiridina **21b** em CDCl_3 .

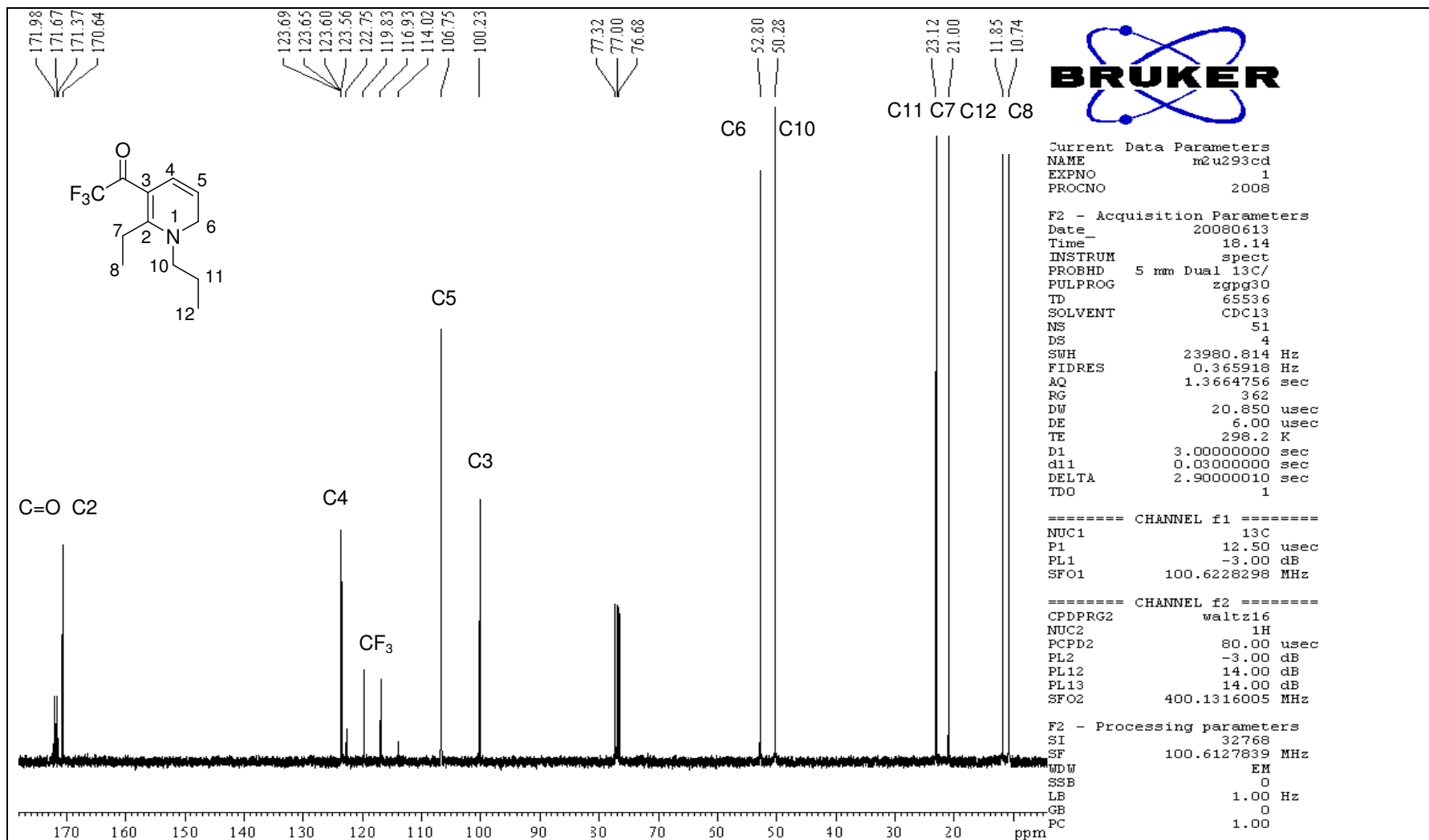


Figura 57. Espectro de RMN ¹³C da 6-Etil-5-trifluoracetil-1-propil-1,2-diidropiridina **21b** em CDCl₃.

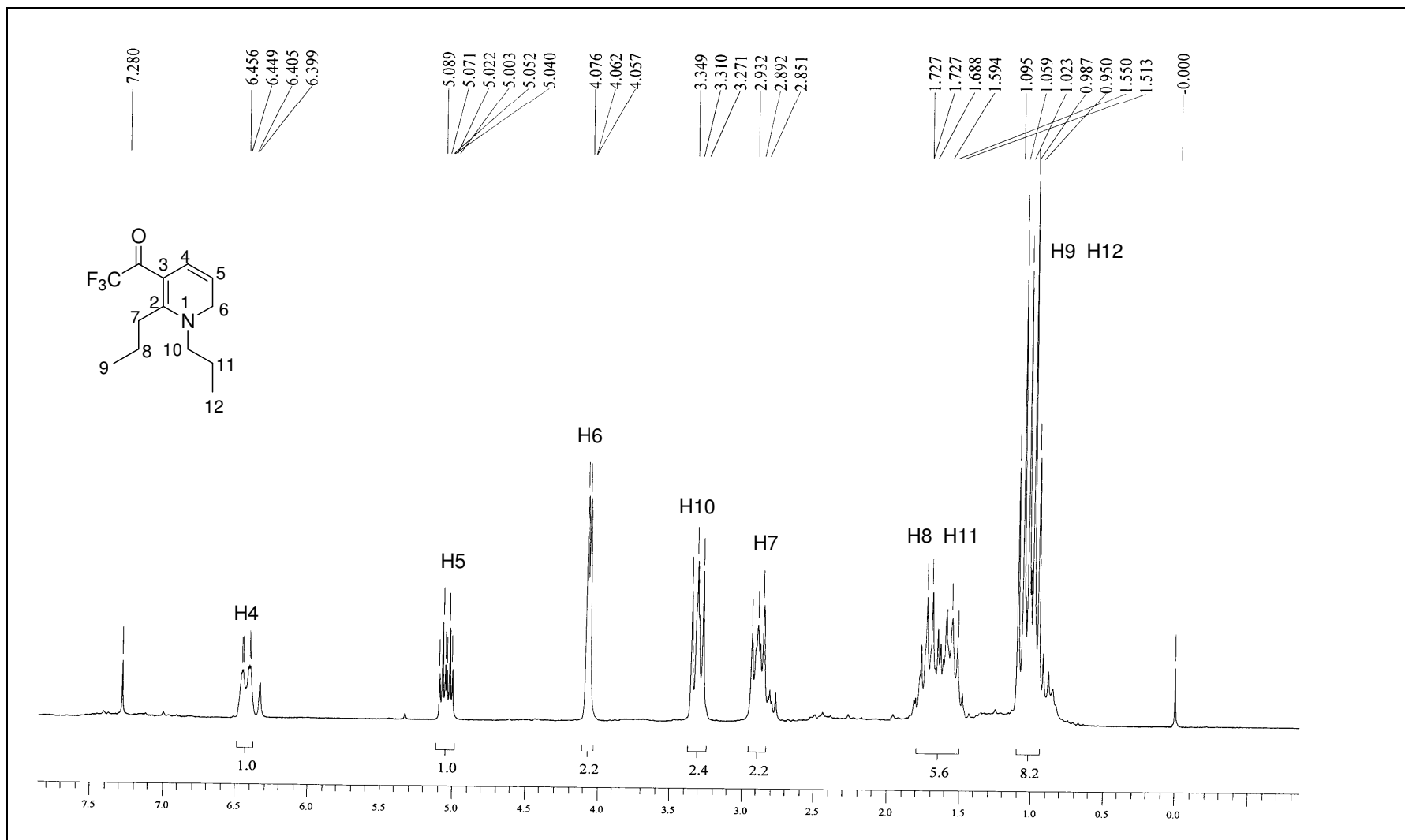


Figura 58. Espectro de RMN ¹H da 5-Trifluoroacetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina **21c** em CDCl₃.

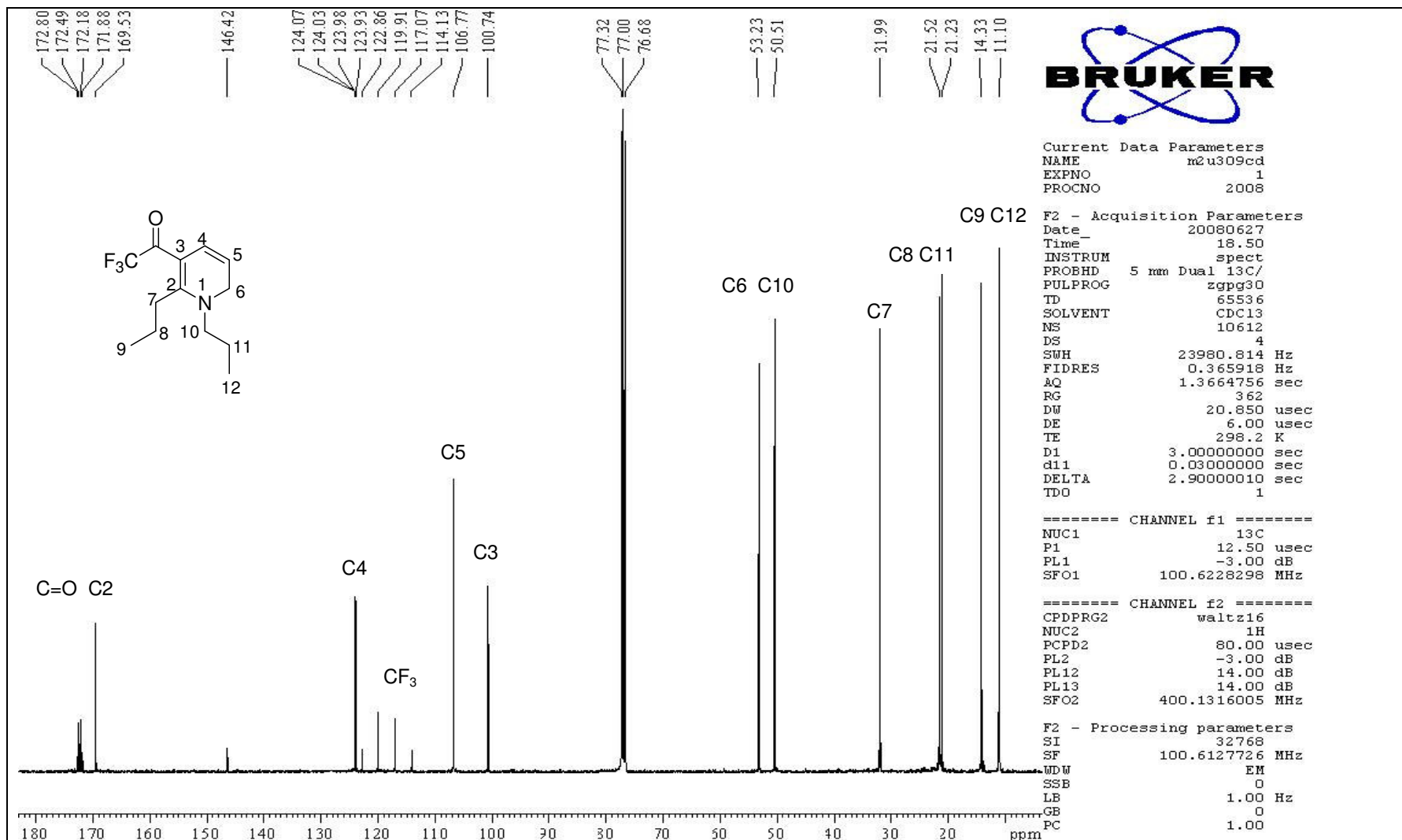


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C da 5-Trifluoroacetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina **21c** em CDCl_3 .

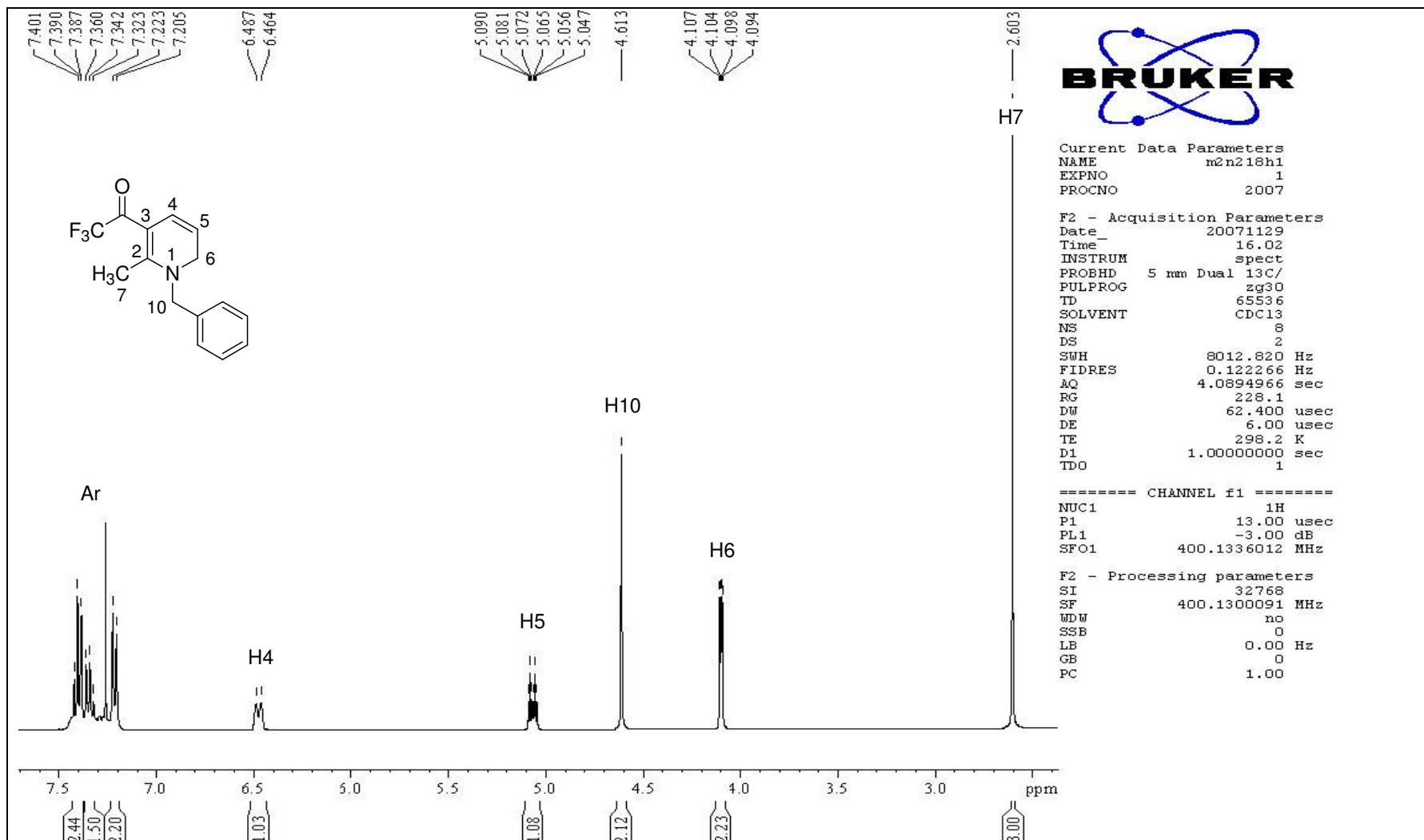


Figura 60. Espectro de RMN ^1H da 1-Benzil-5-trifluoroacetil-6-metil-1,2-diidropiridina **22a** em CDCl_3 .

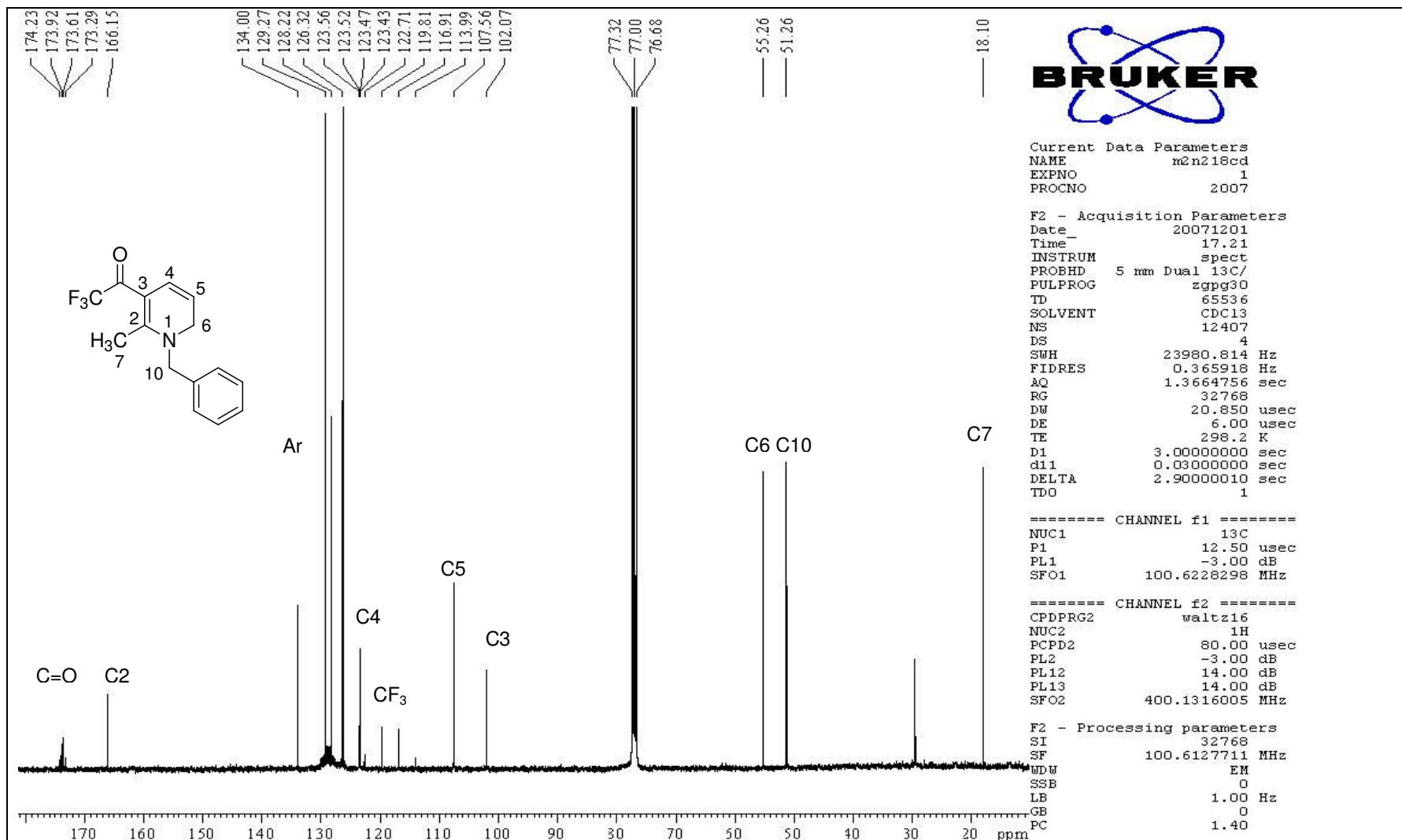


Figura 61. Espectro de RMN ¹³C da 1-Benzil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina **22a** em CDCl₃.

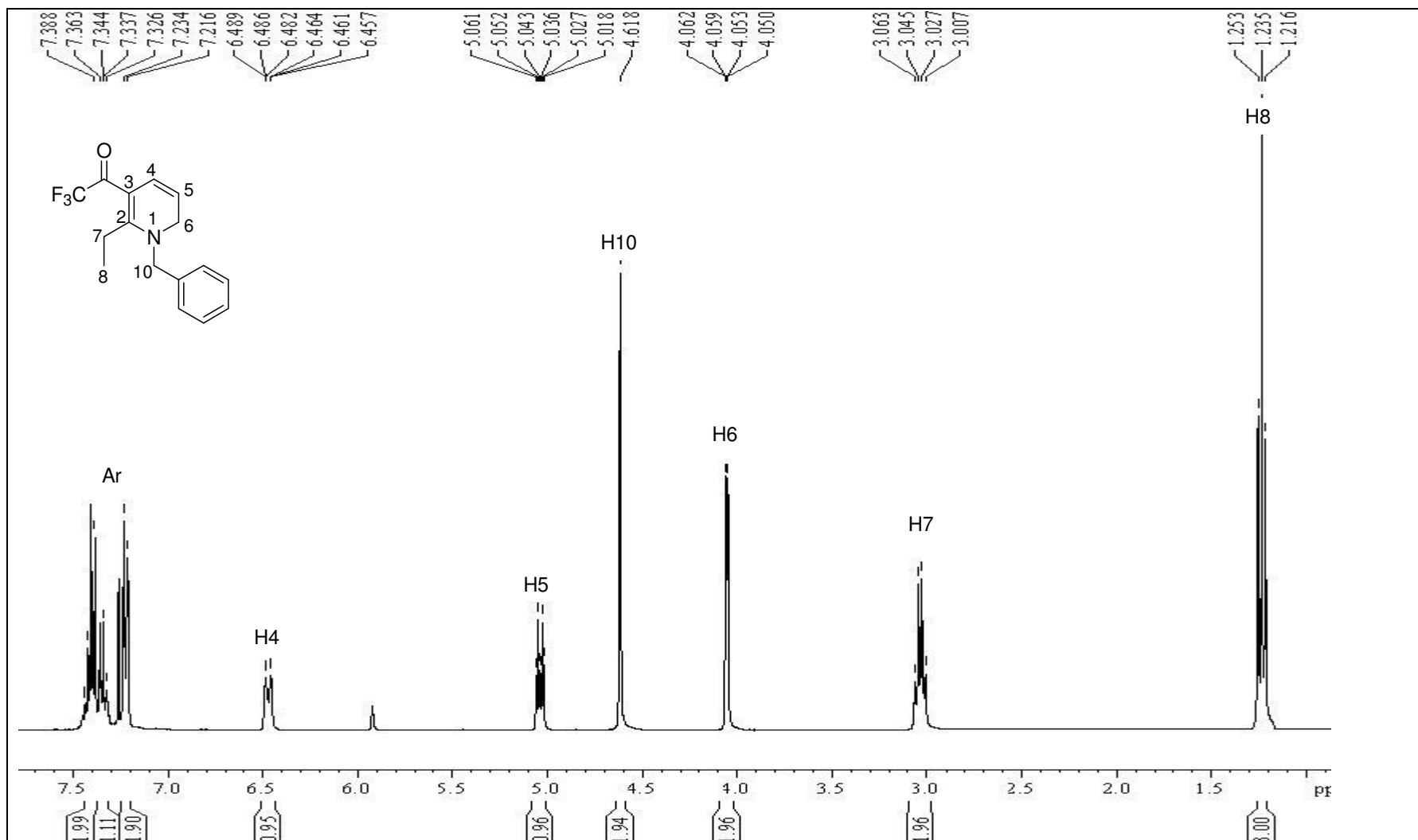


Figura 62. Espectro de RMN ^1H da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoroacetil-1,2-dihidropiridina **22b** em CDCl_3 .

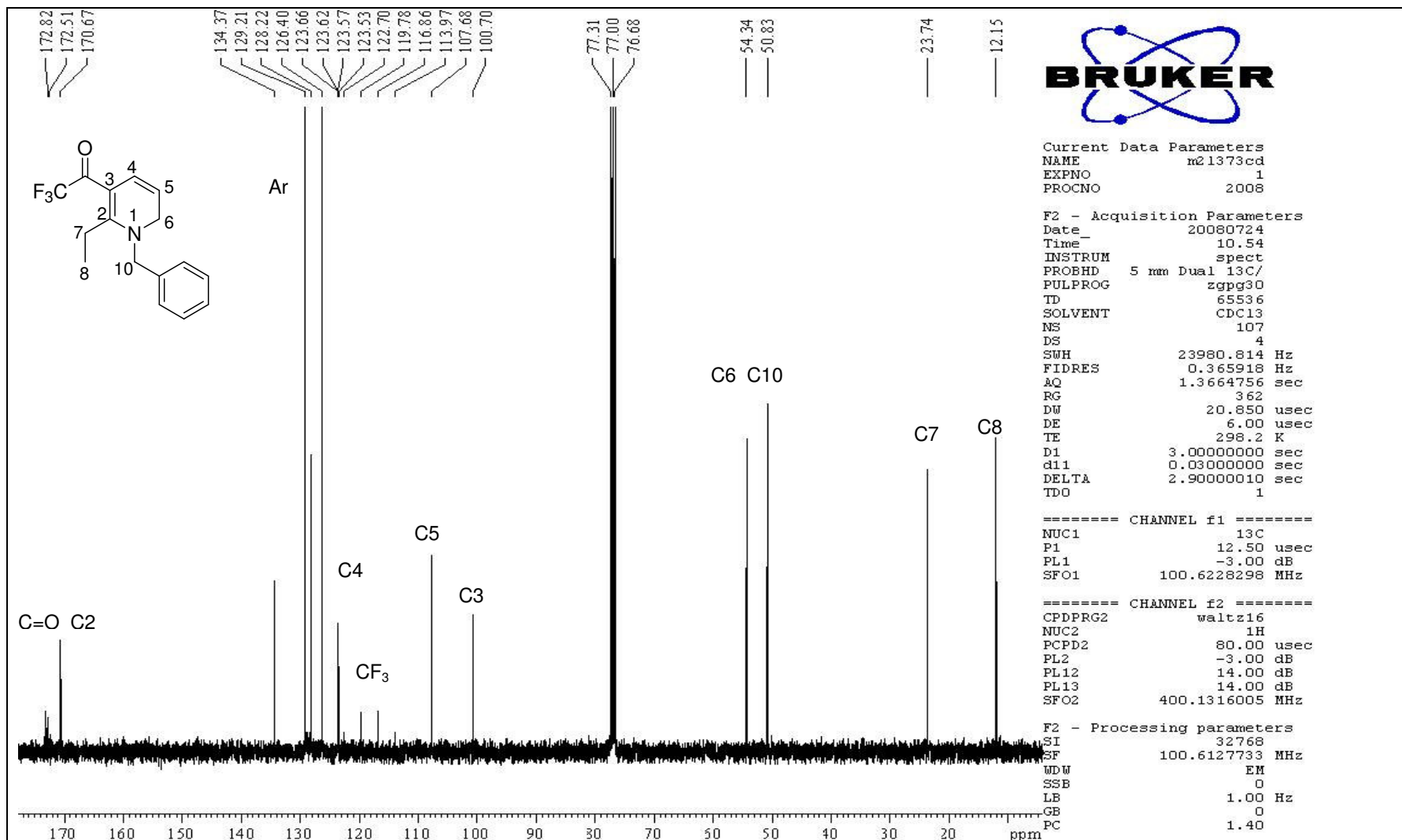


Figura 63. Espectro de RMN ¹³C da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoracetil-1,2-diidropiridina **22b** em CDCl₃.

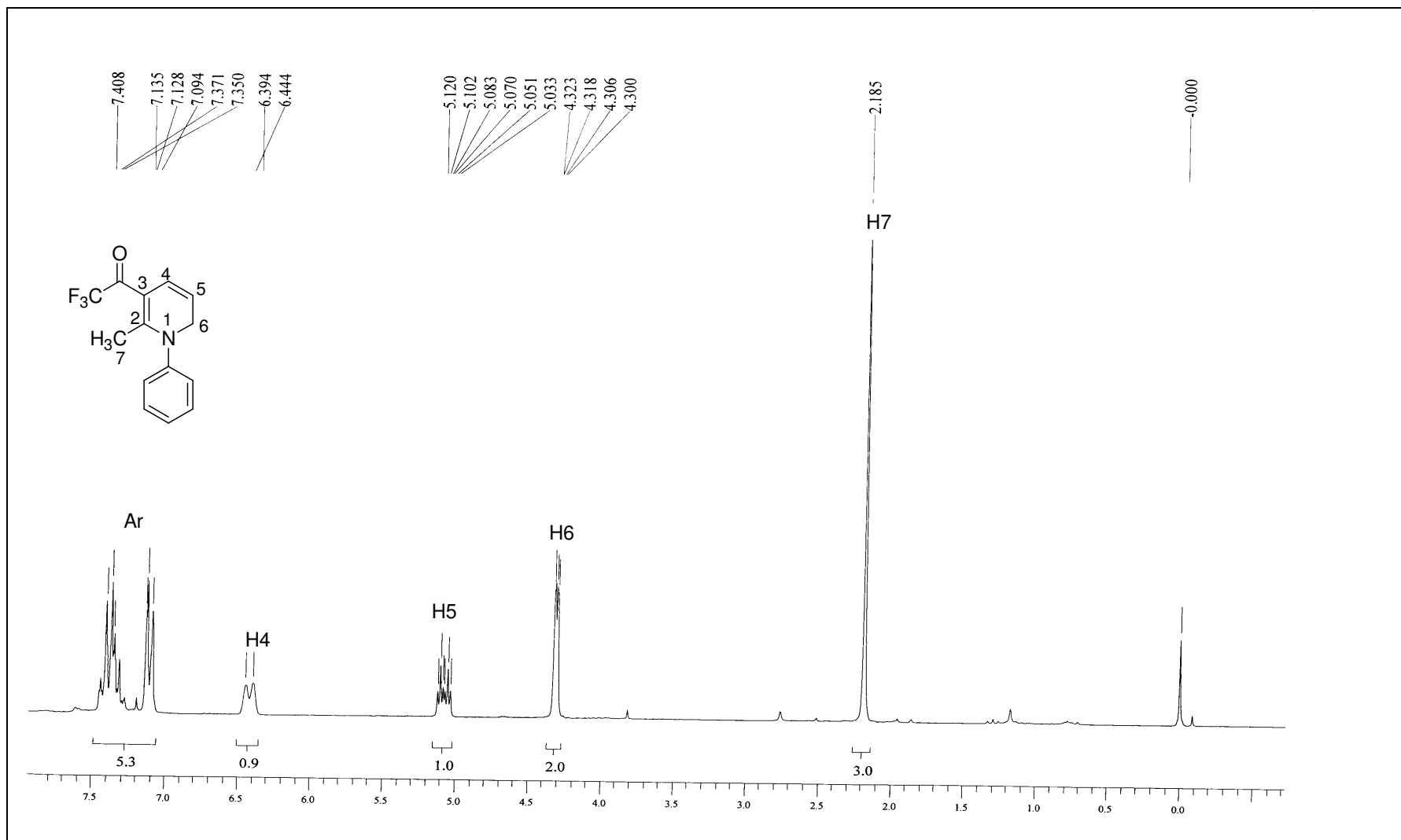


Figura 64. Espectro de RMN ^1H da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina **23a** em CDCl_3 .

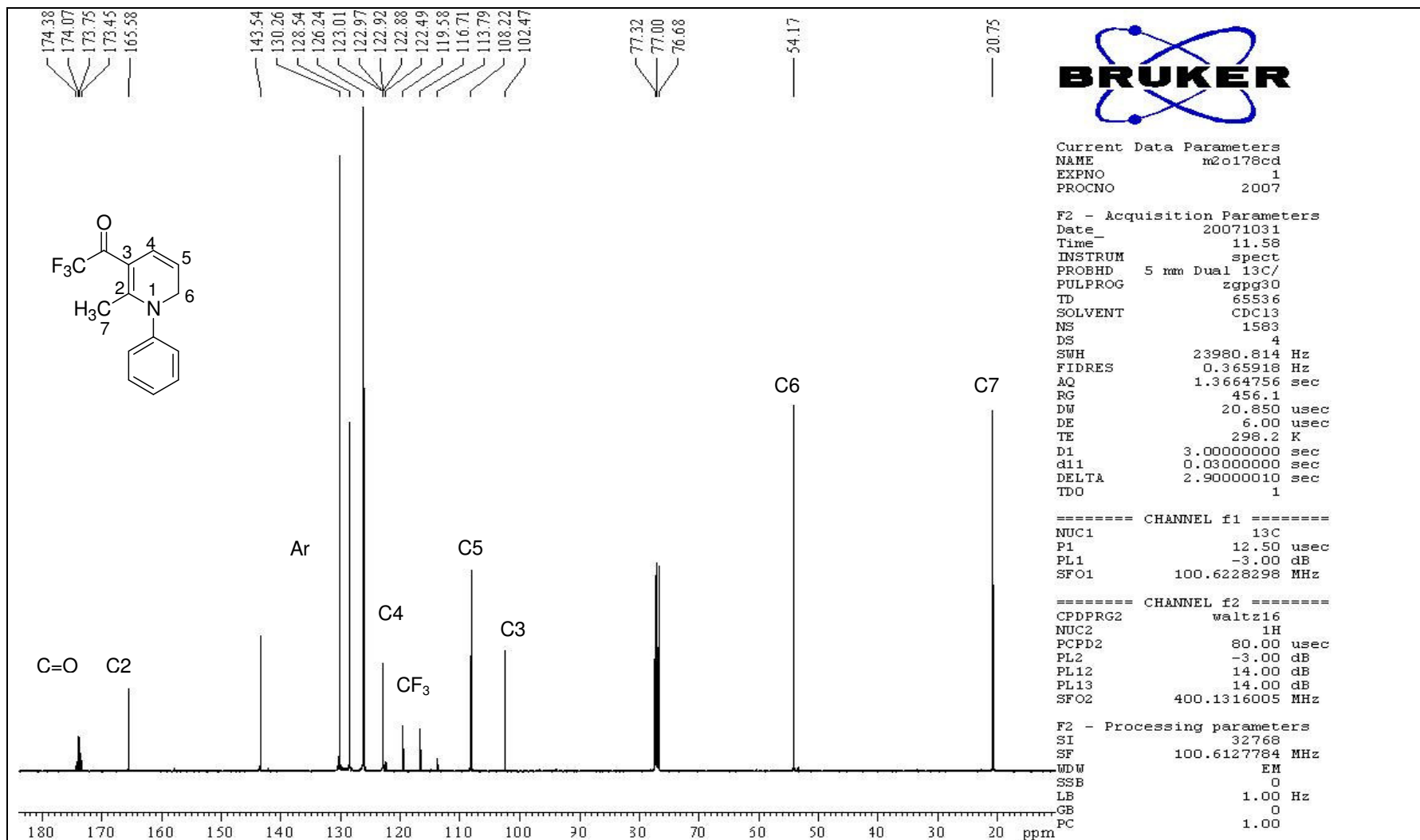


Figura 65. Espectro de RMN ¹³C da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina **23a** em CDCl₃.

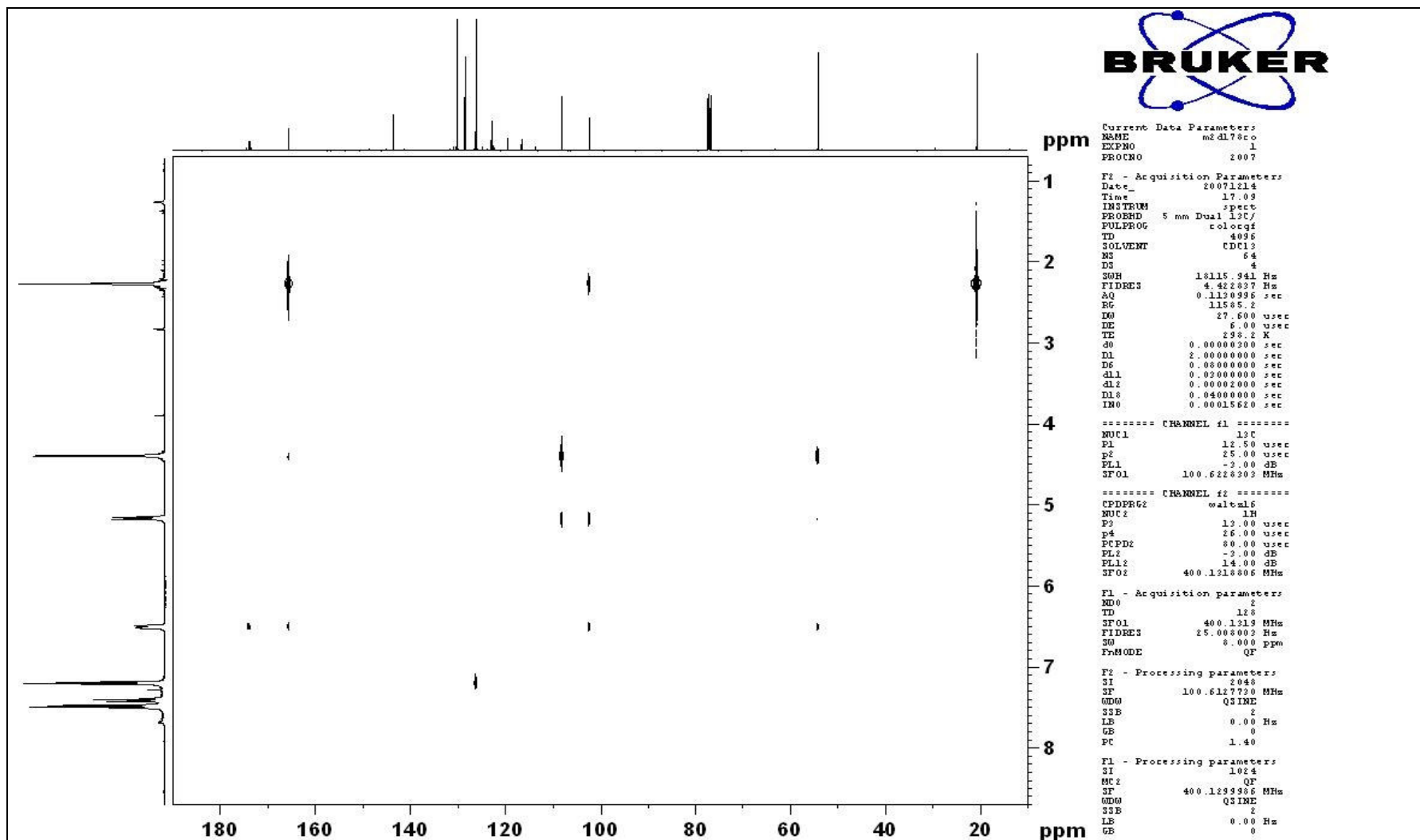


Figura 66. Espectro de Coloq da 1-Fenil-5-trifluoracetil-6-metil-1,2-diidropiridina **23a** em CDCl_3 .

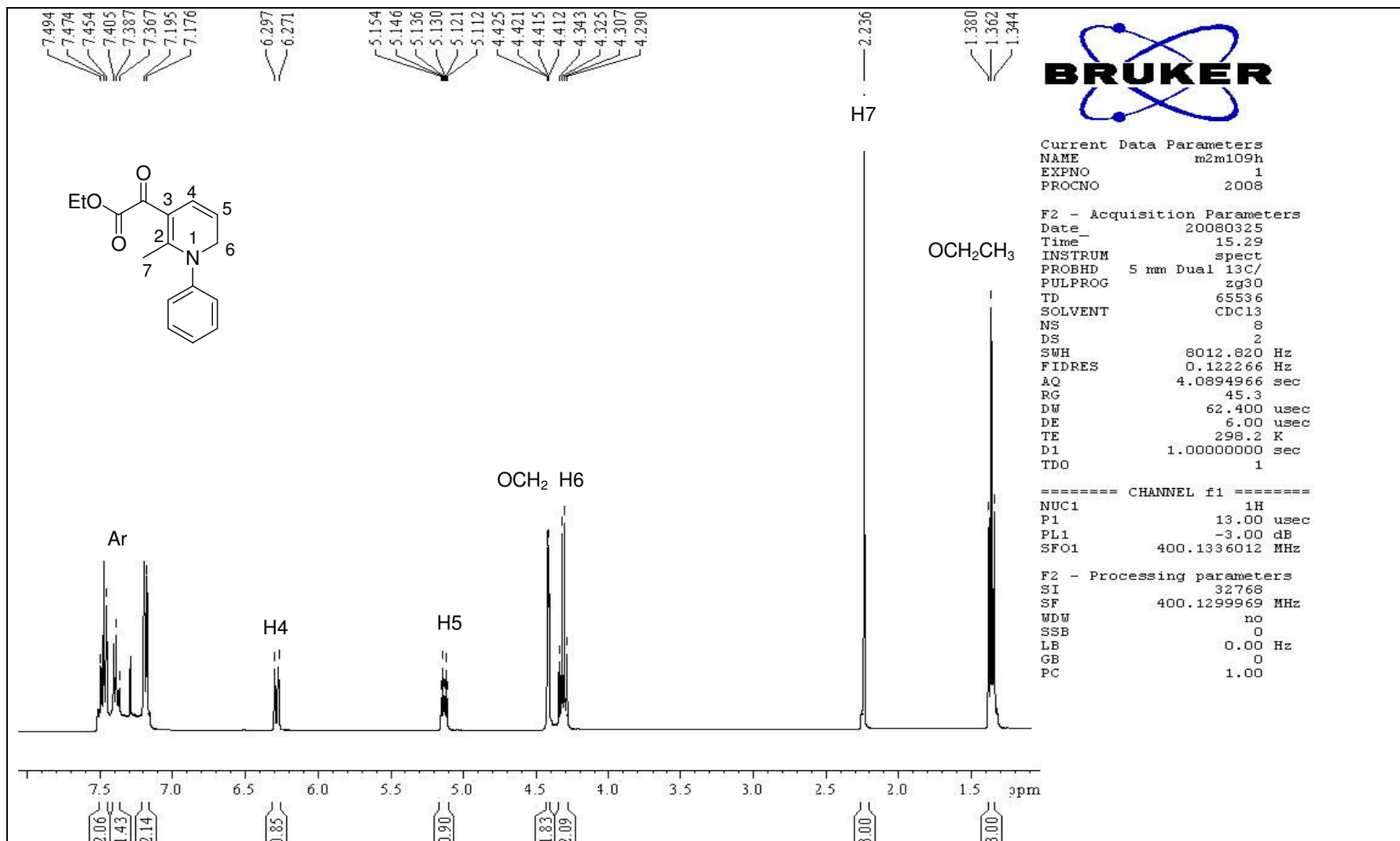


Figura 67. Espectro de RMN ¹H da [(1-Fenil-6-metil)-1,2-diidropiridin-5-il]-oxalato de etila **24a** em CDCl₃.

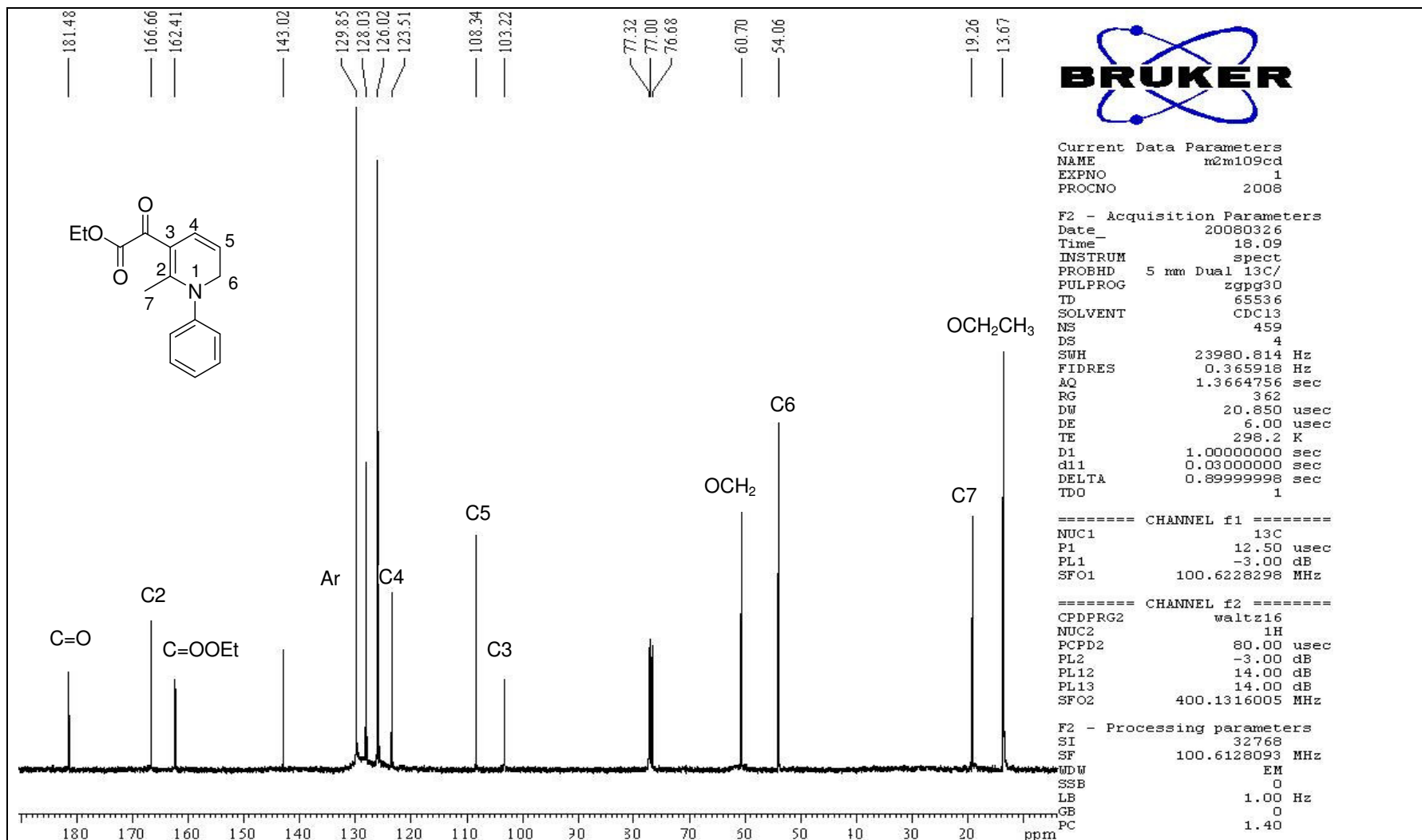


Figura 68. Espectro de RMN ¹³C da [(1-Fenil-6-metil)-1,2-diidropiridin-5-il]-oxalato de etila **24a** em CDCl₃.

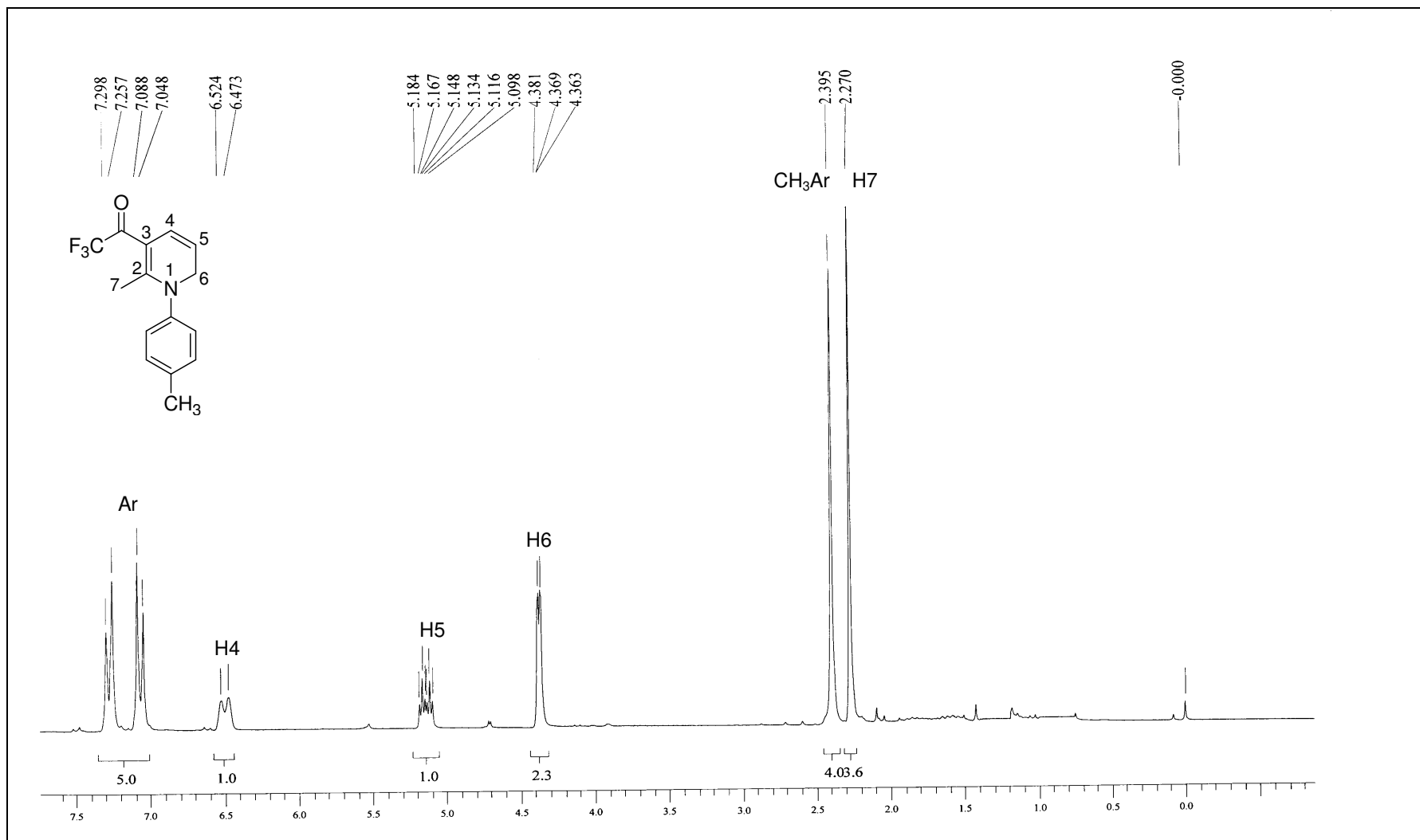


Figura 69. Espectro de RMN ^1H da 5-Trifluoroacetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25a** em CDCl_3 .

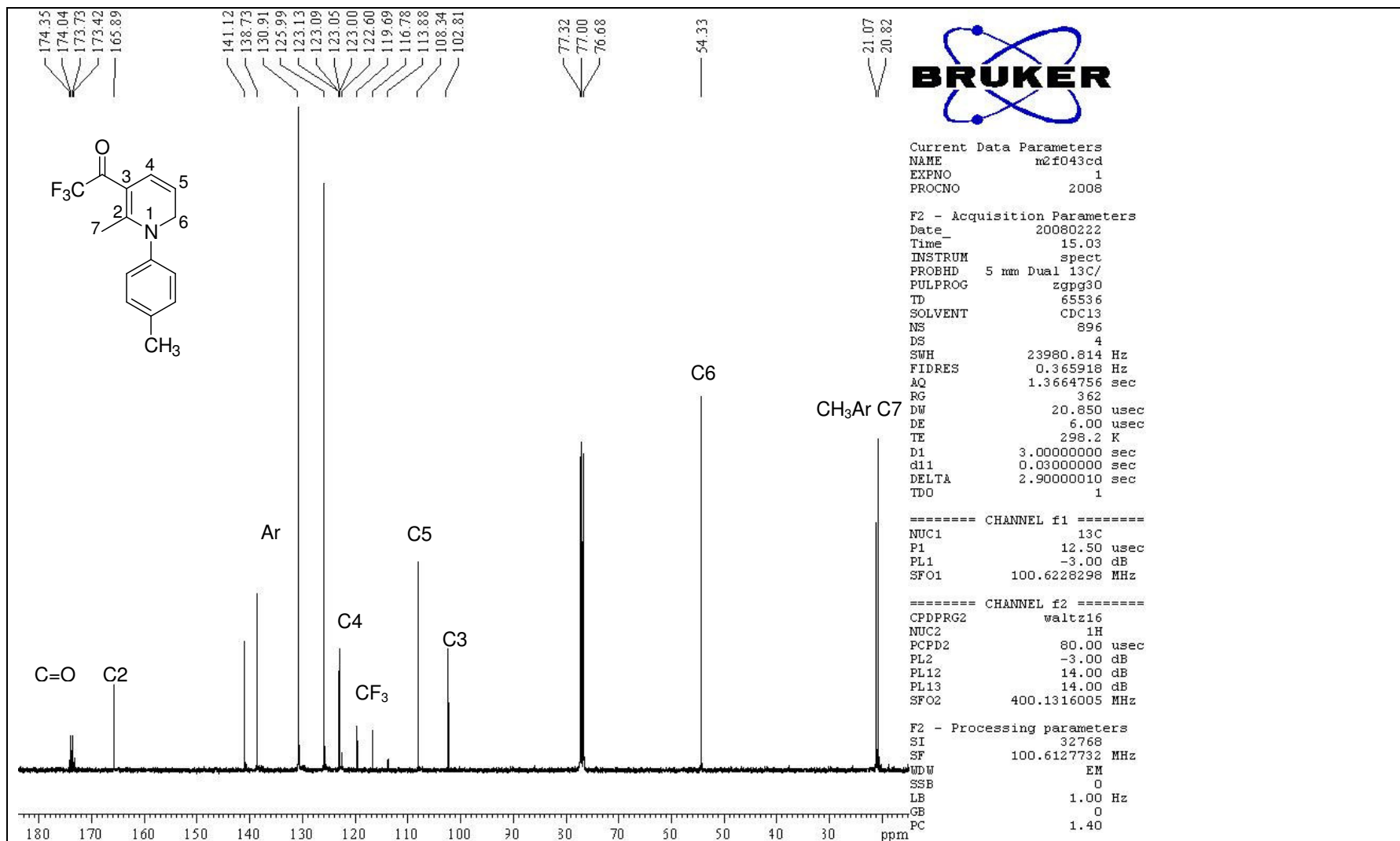


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C da 5-Trifluoroacetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25a** em CDCl_3 .

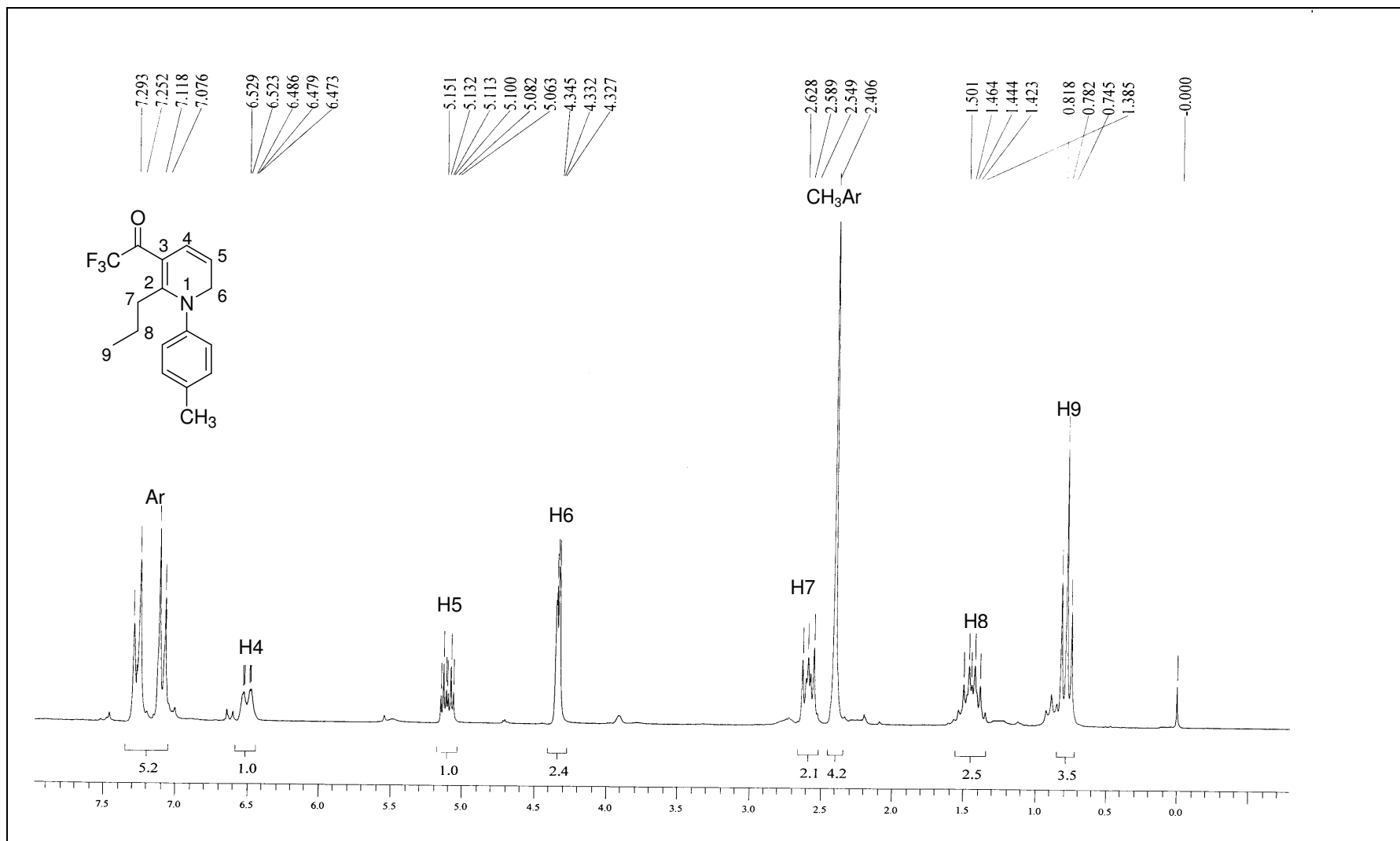


Figura 71. Espectro de RMN ^1H da 5-Trifluoracetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25c** em CDCl_3 .

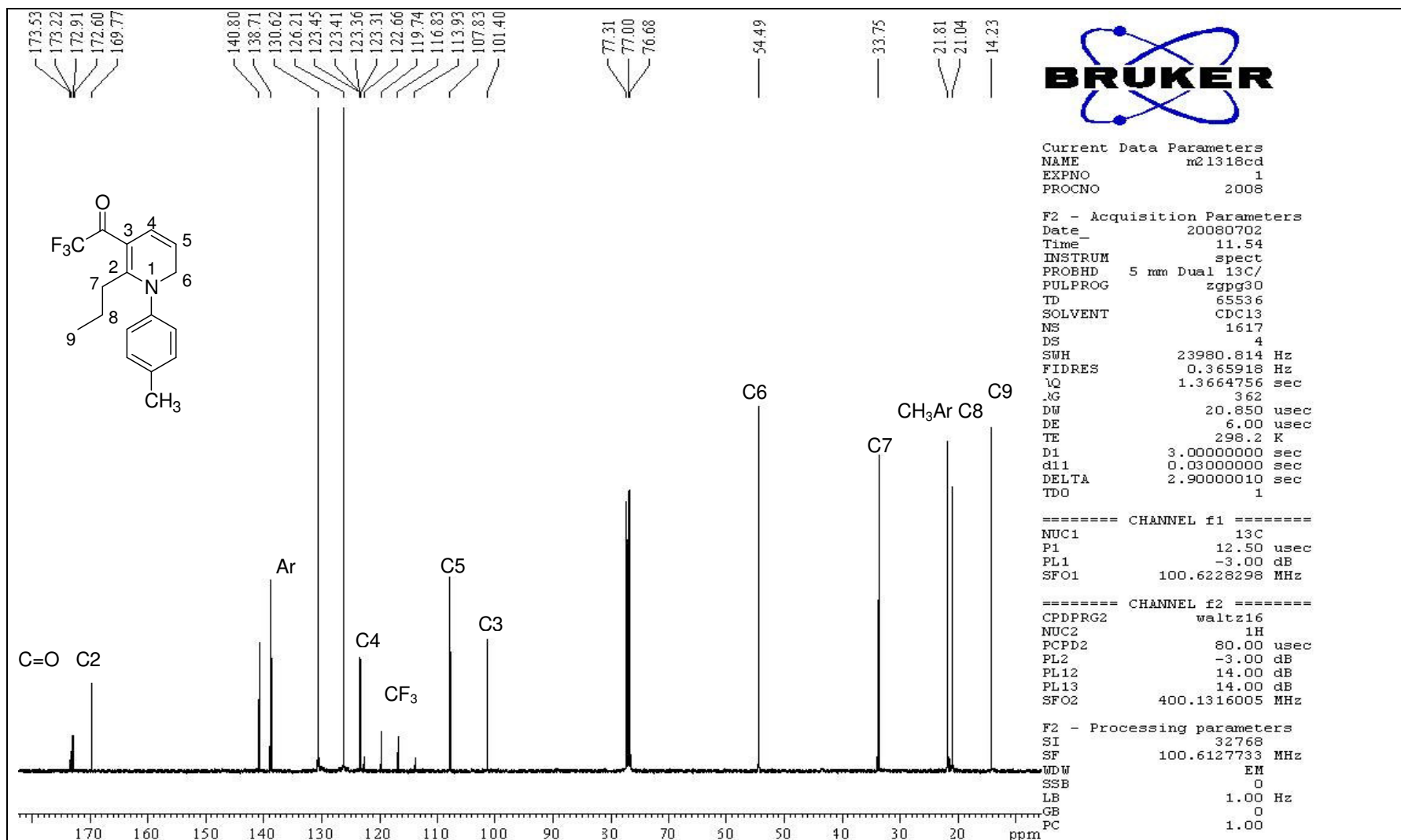


Figura 72. Espectro de RMN ¹³C da 5-Trifluoroacetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25c** em CDCl₃.

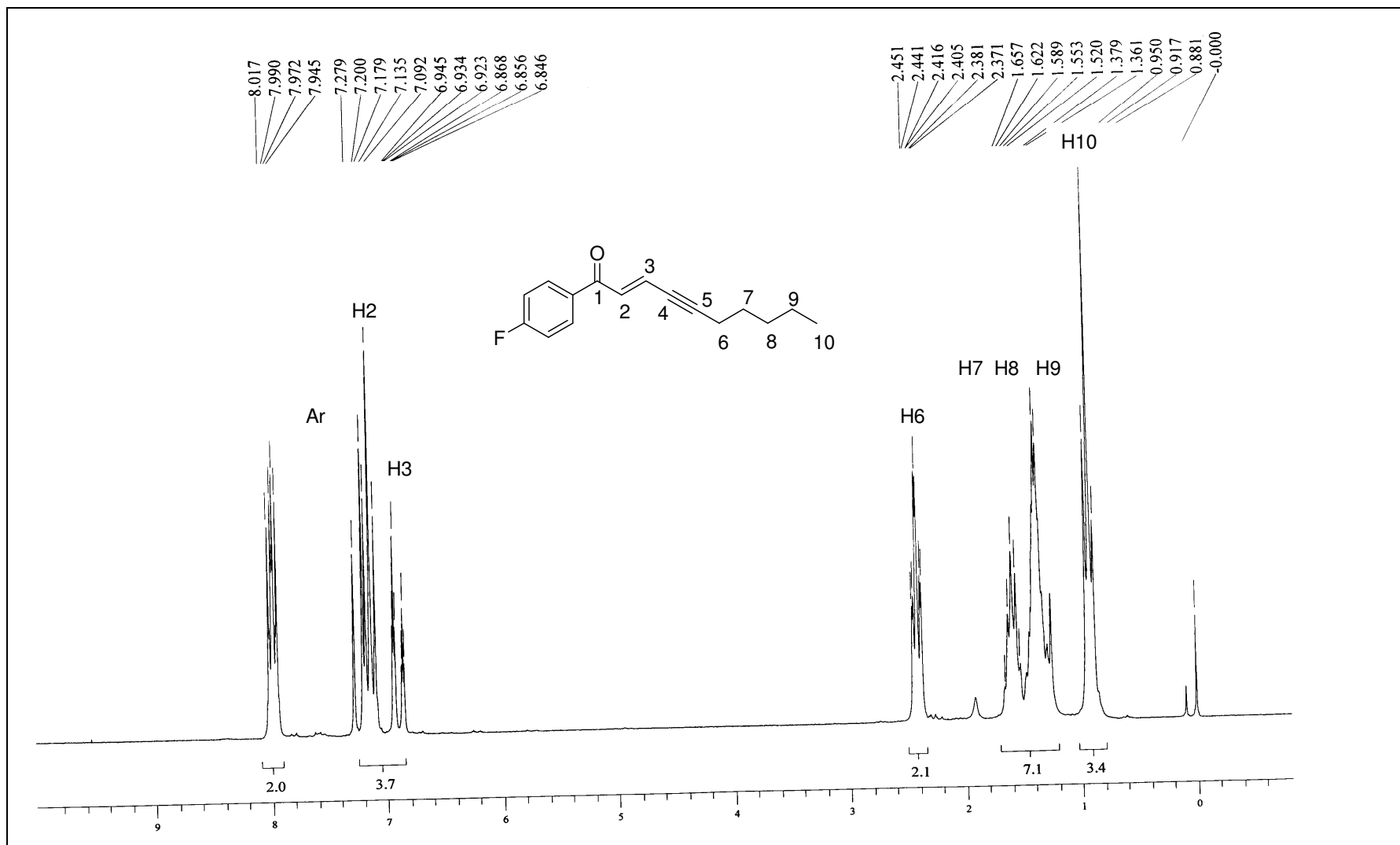


Figura 73. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona **32** em CDCl_3 .

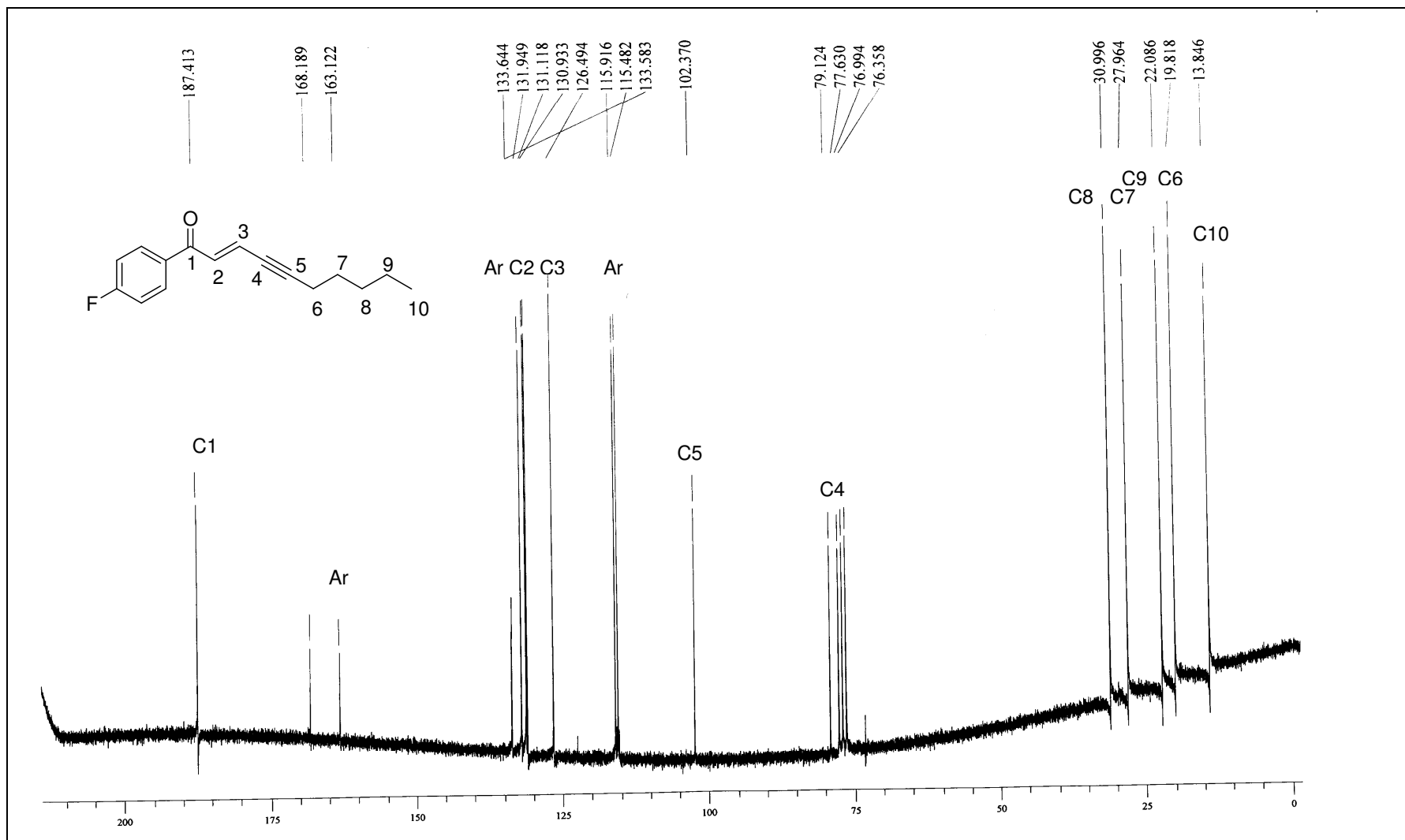


Figura 74. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona **32** em CDCl₃.

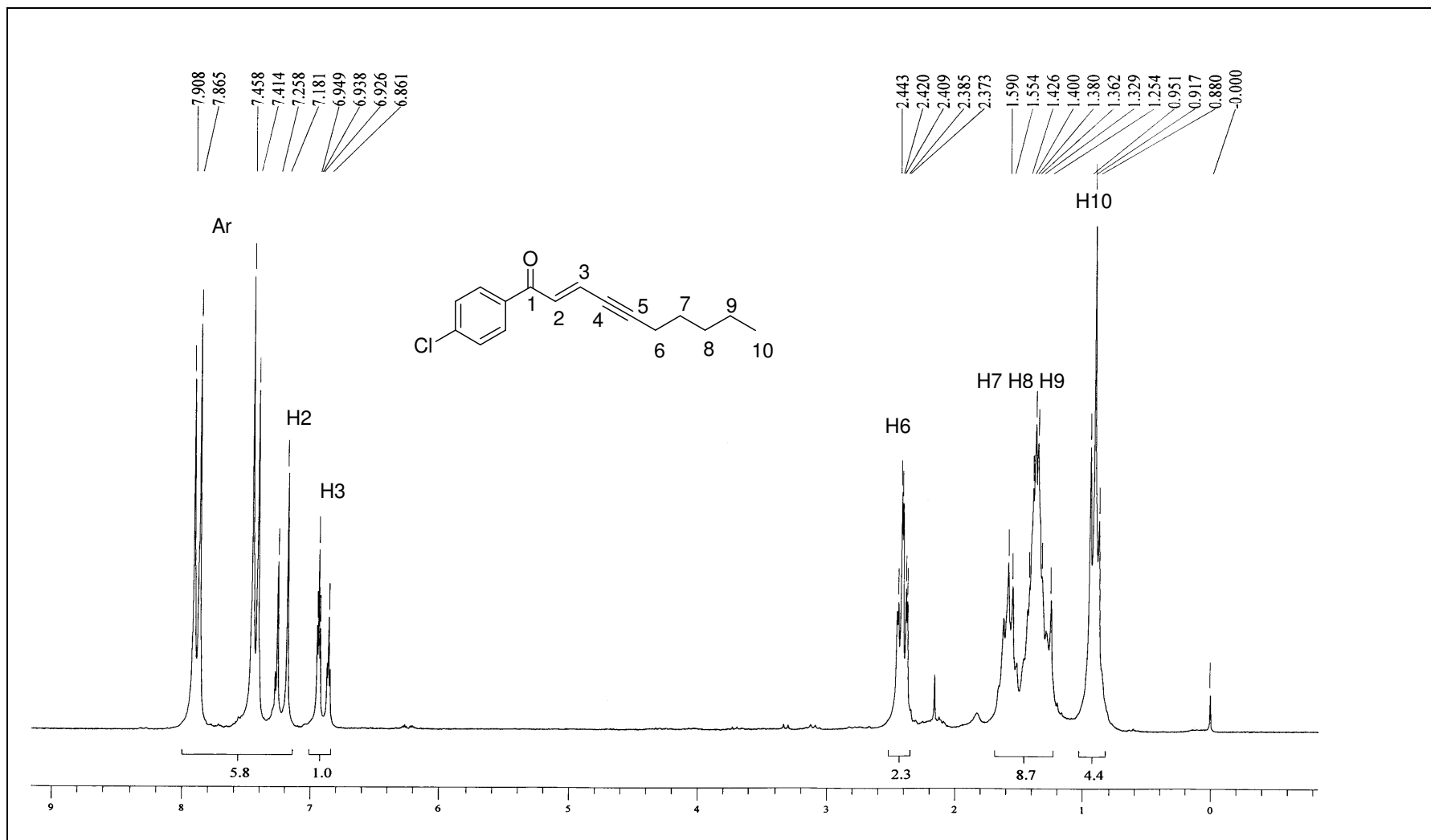


Figura 75. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona **33** em CDCl_3 .

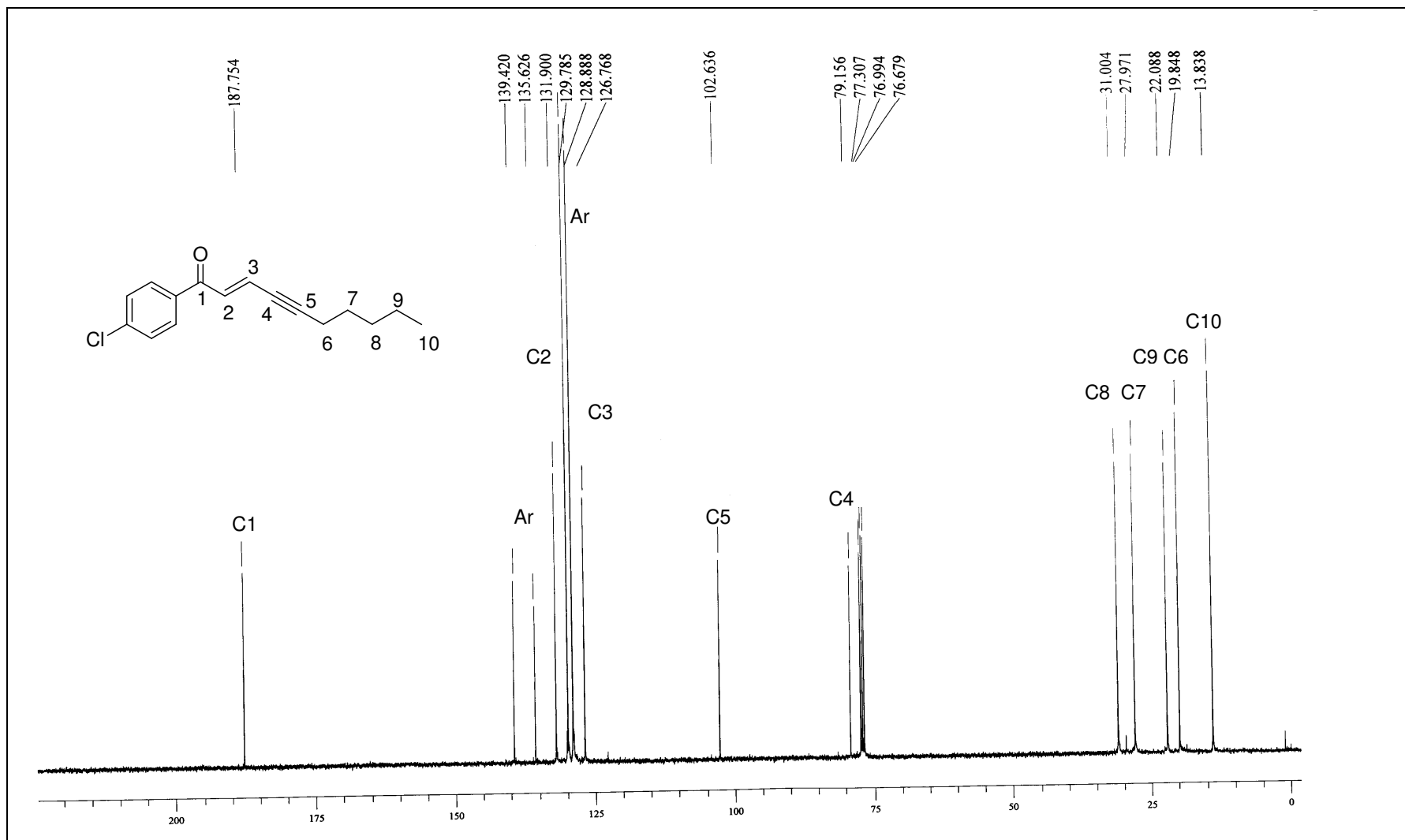


Figura 76. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona **33** em CDCl₃.

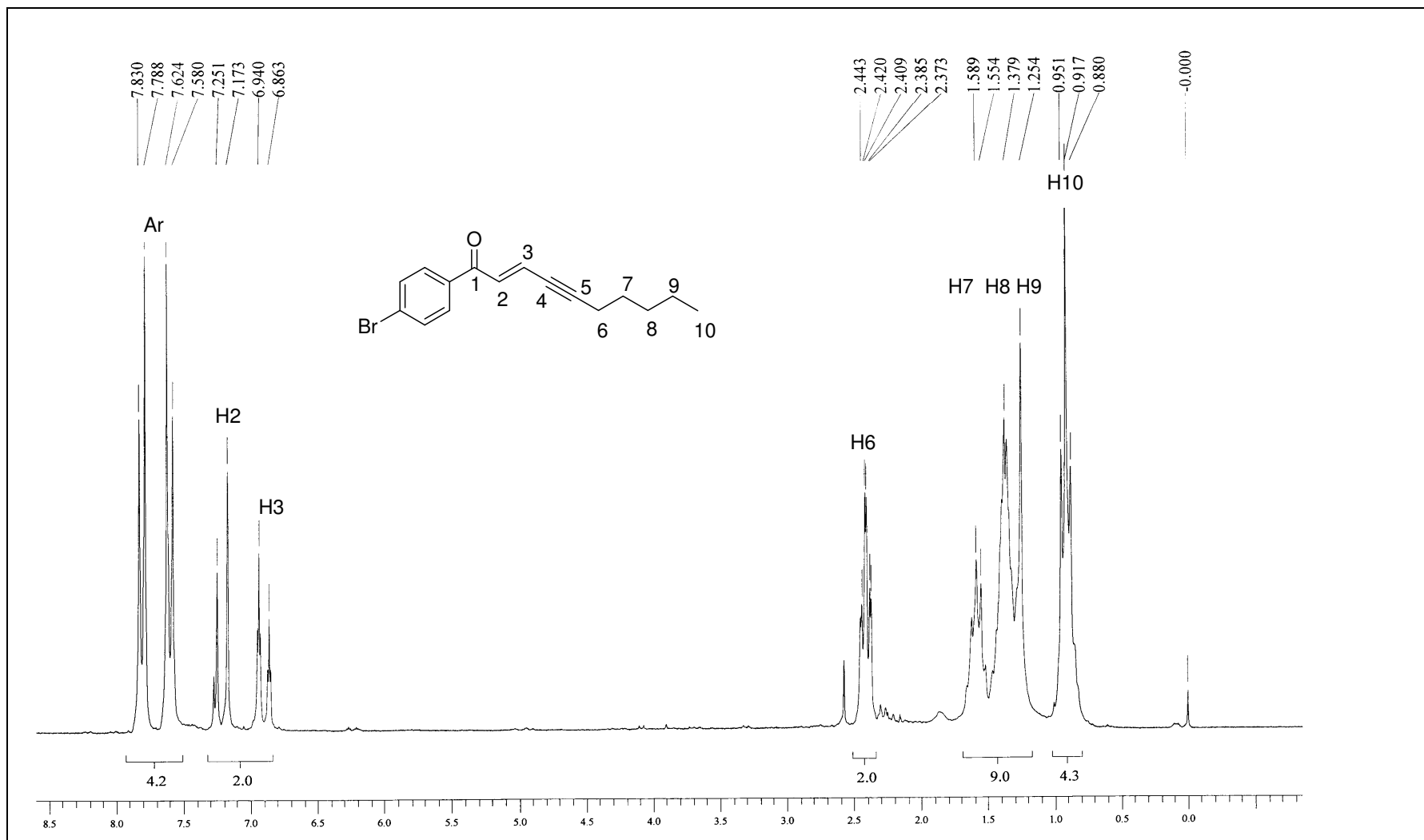


Figura 77. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona **34** em CDCl_3 .

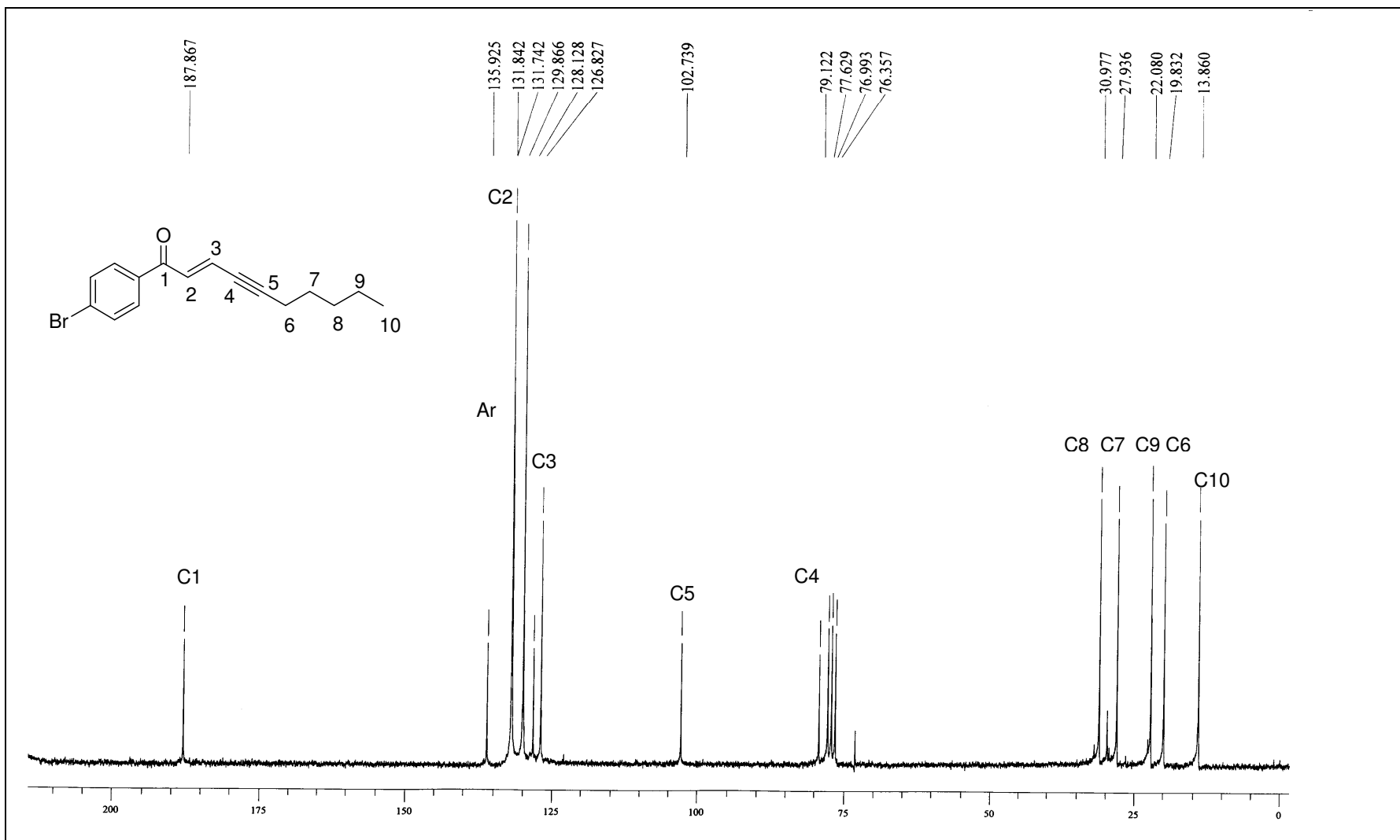


Figura 78. Espectro de RMN ¹³C da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona **34** em CDCl₃.

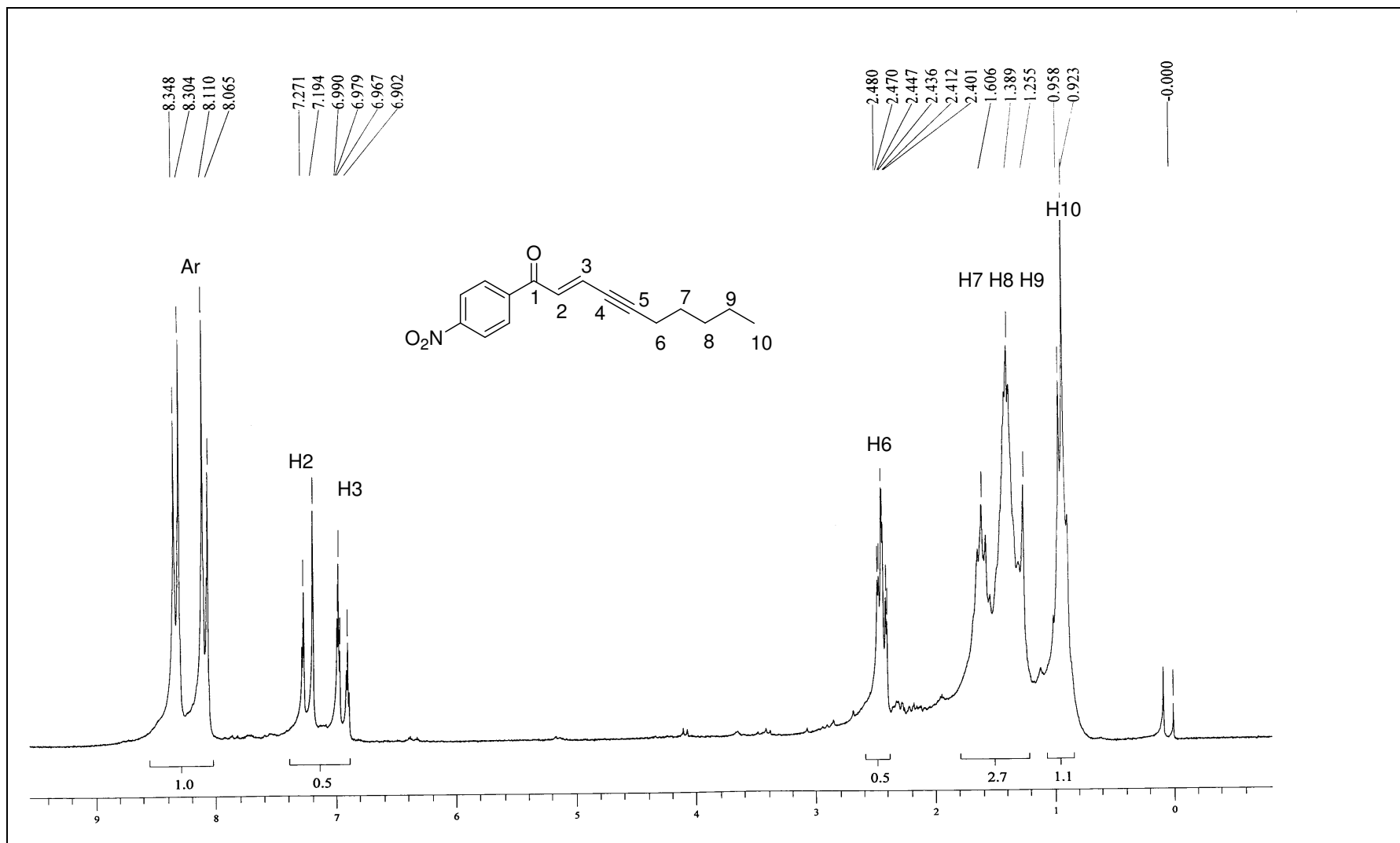


Figura 79. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona **35** em CDCl_3 .

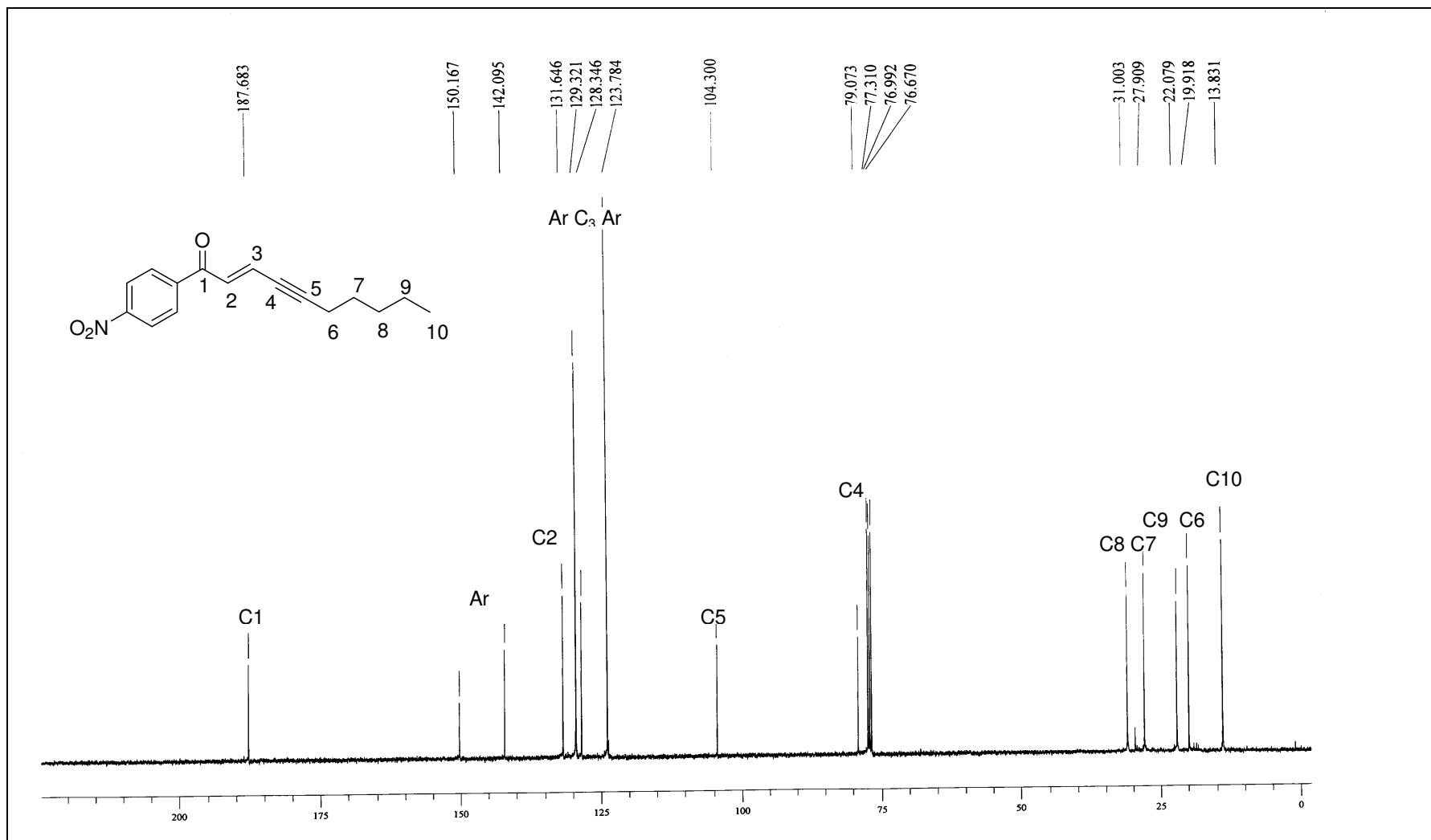


Figura 80. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona **35** em CDCl_3 .

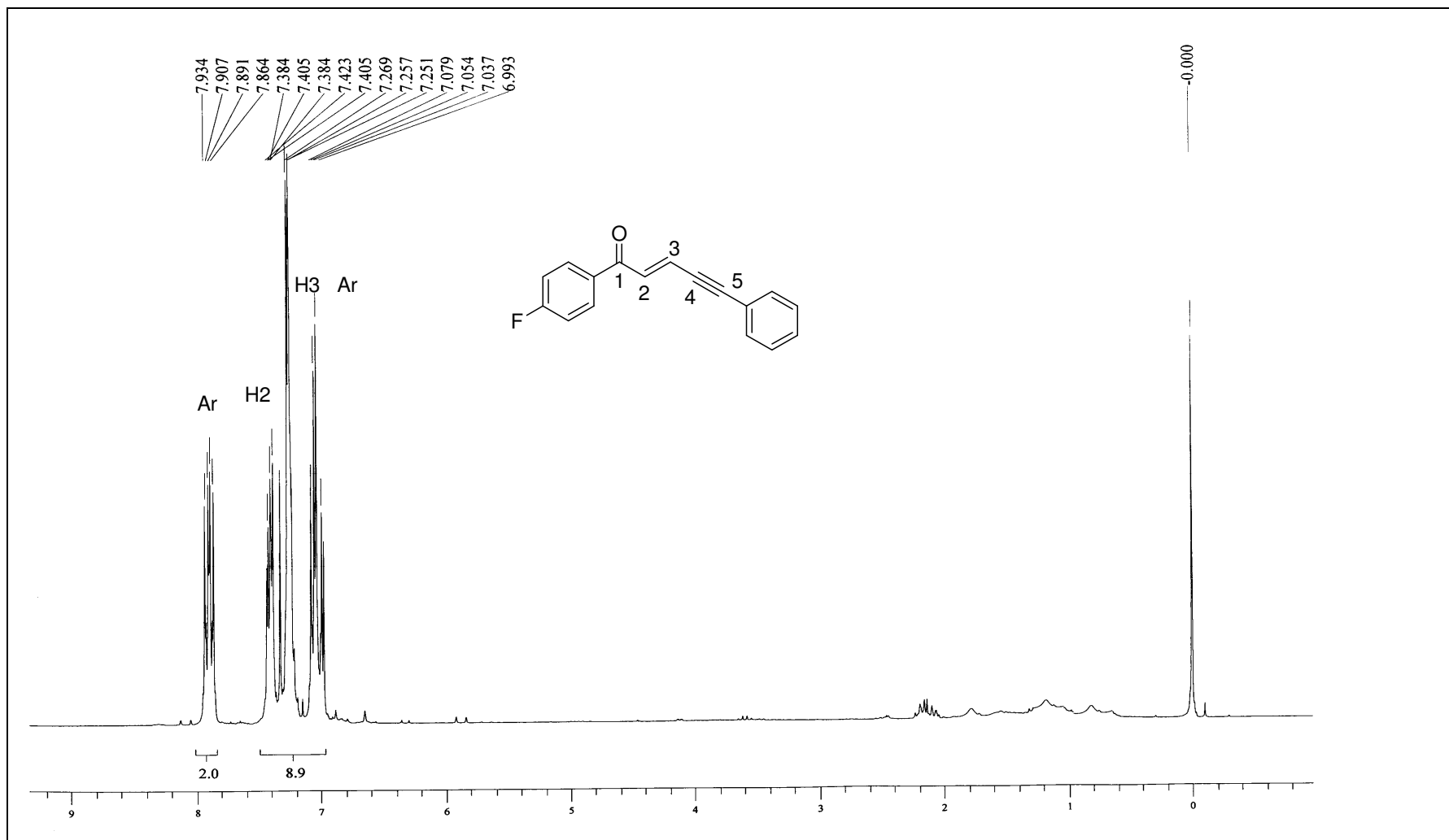


Figura 81. Espectro de RMN ^1H da (E)-5-Fenil-1-(4-fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona **36** em CDCl_3 .

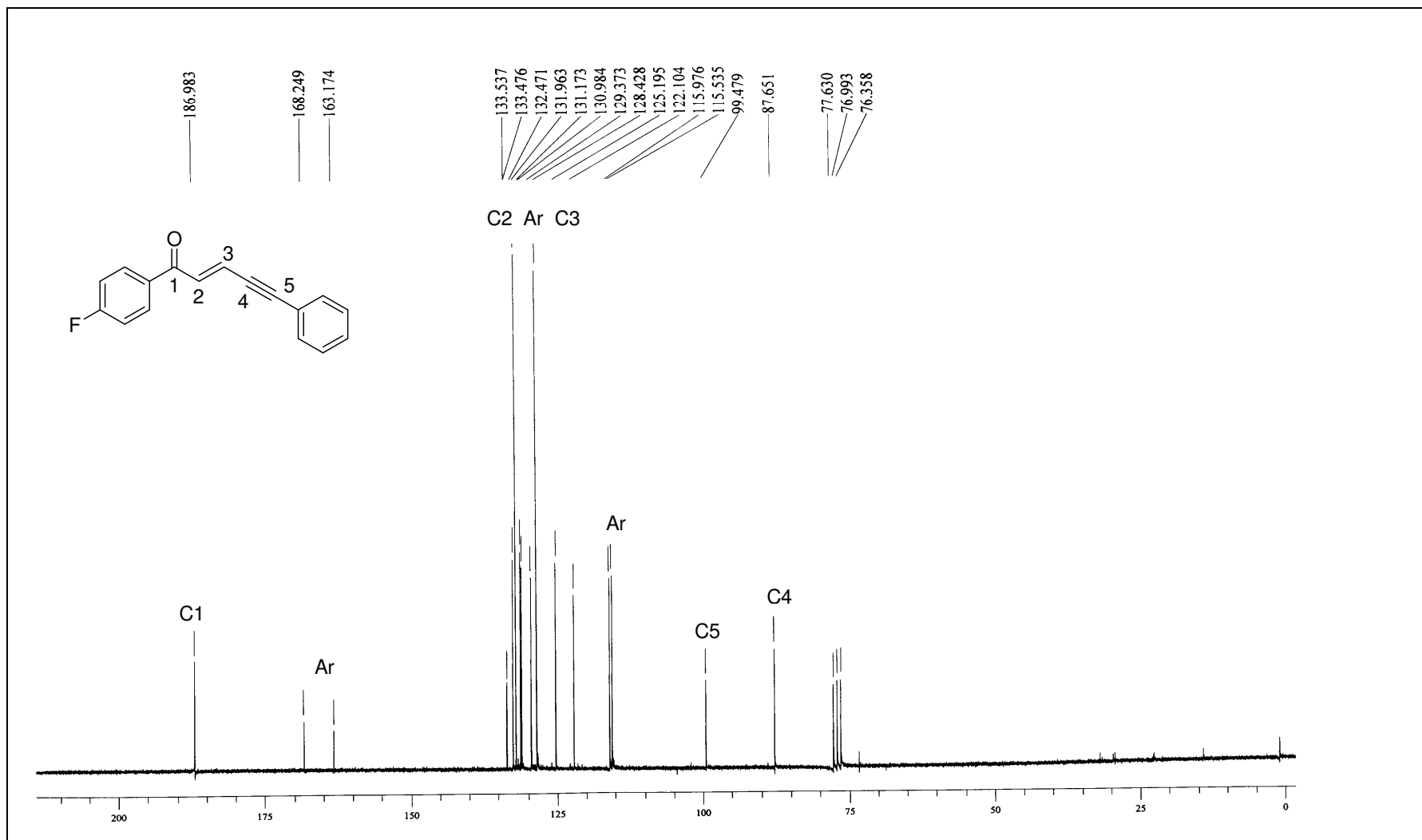


Figura 82. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-5-Fenil-1-(4-fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona **36** em CDCl_3 .

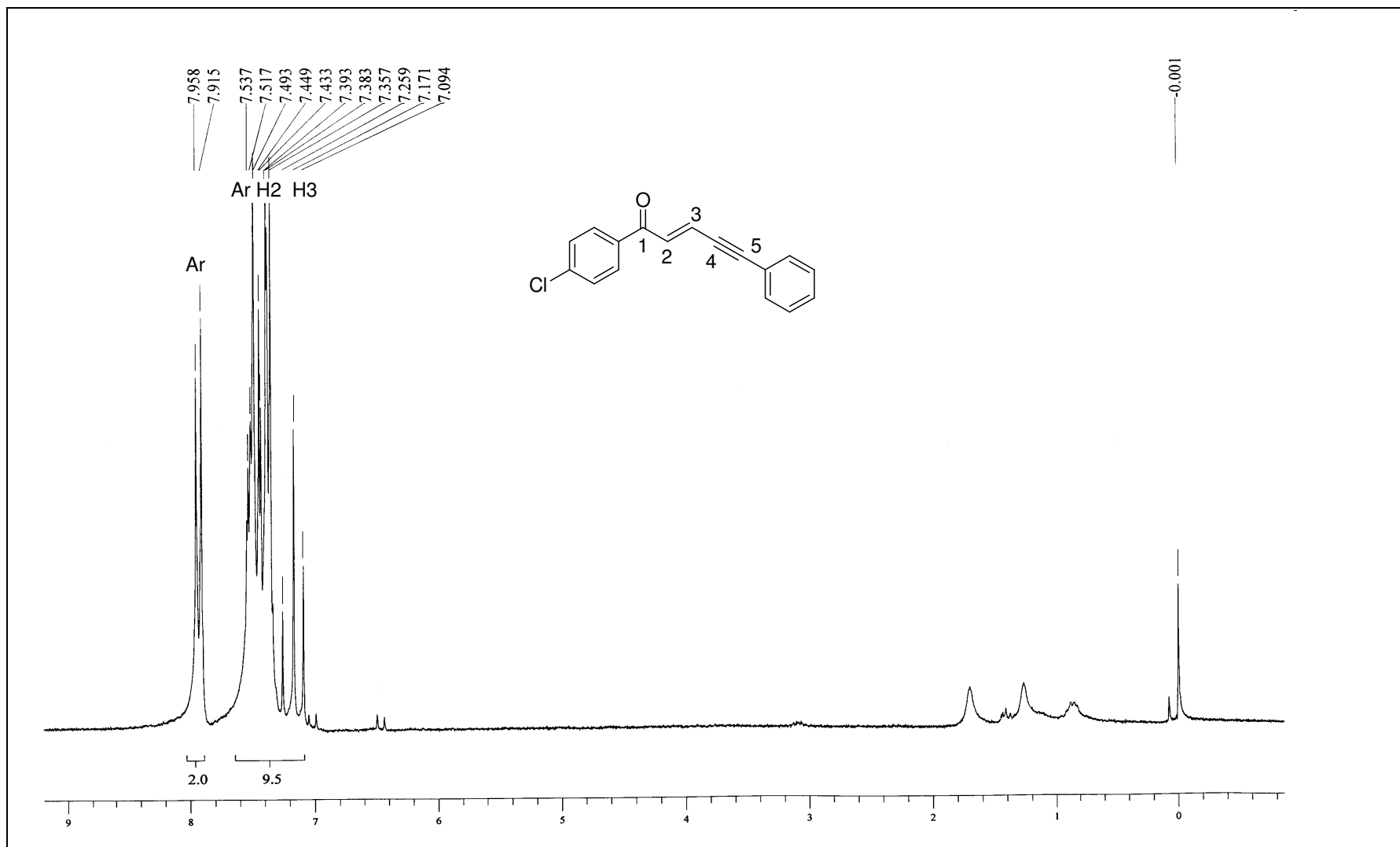


Figura 83. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona **37** em CDCl_3 .

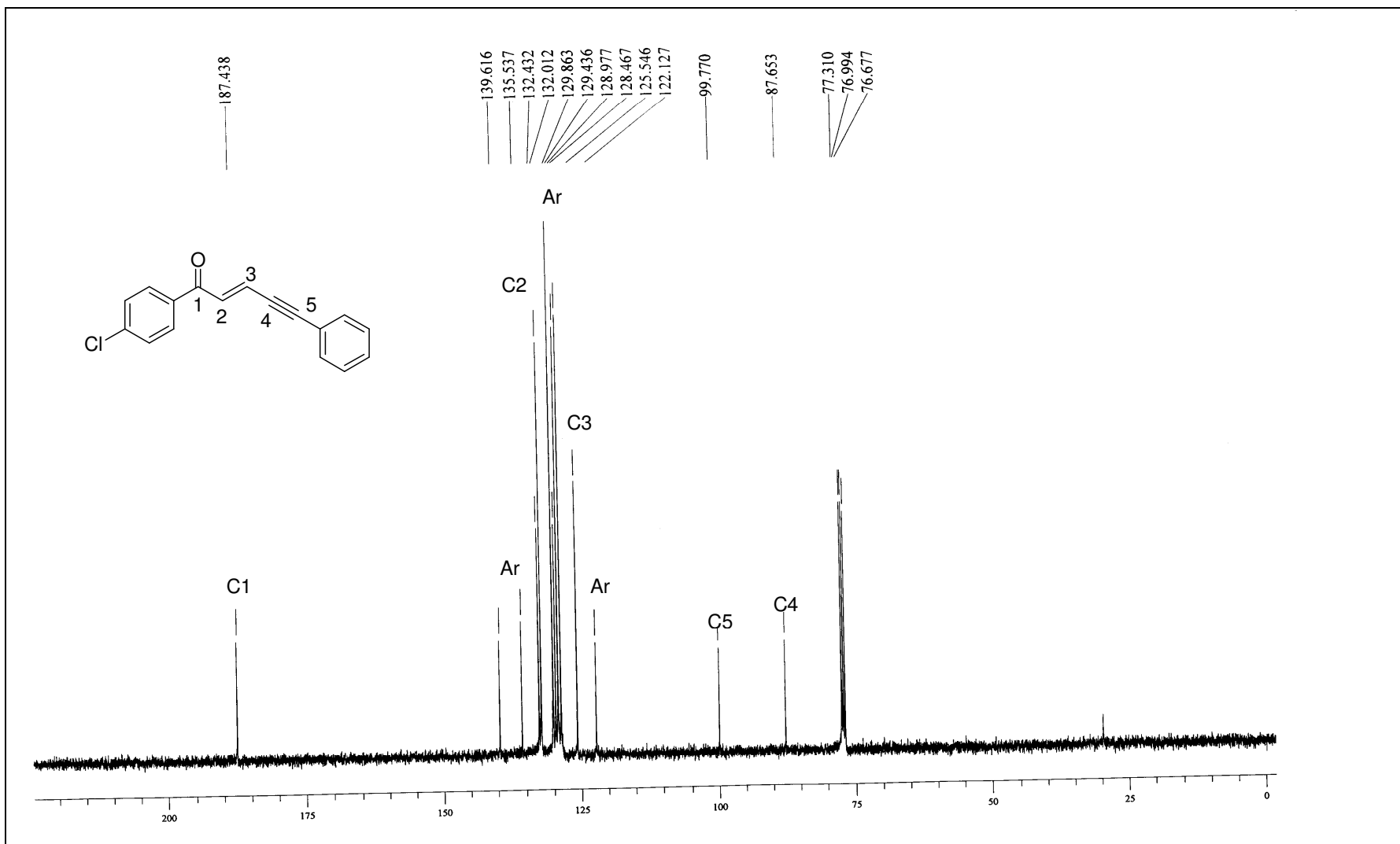


Figura 84. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona **37** em CDCl_3 .

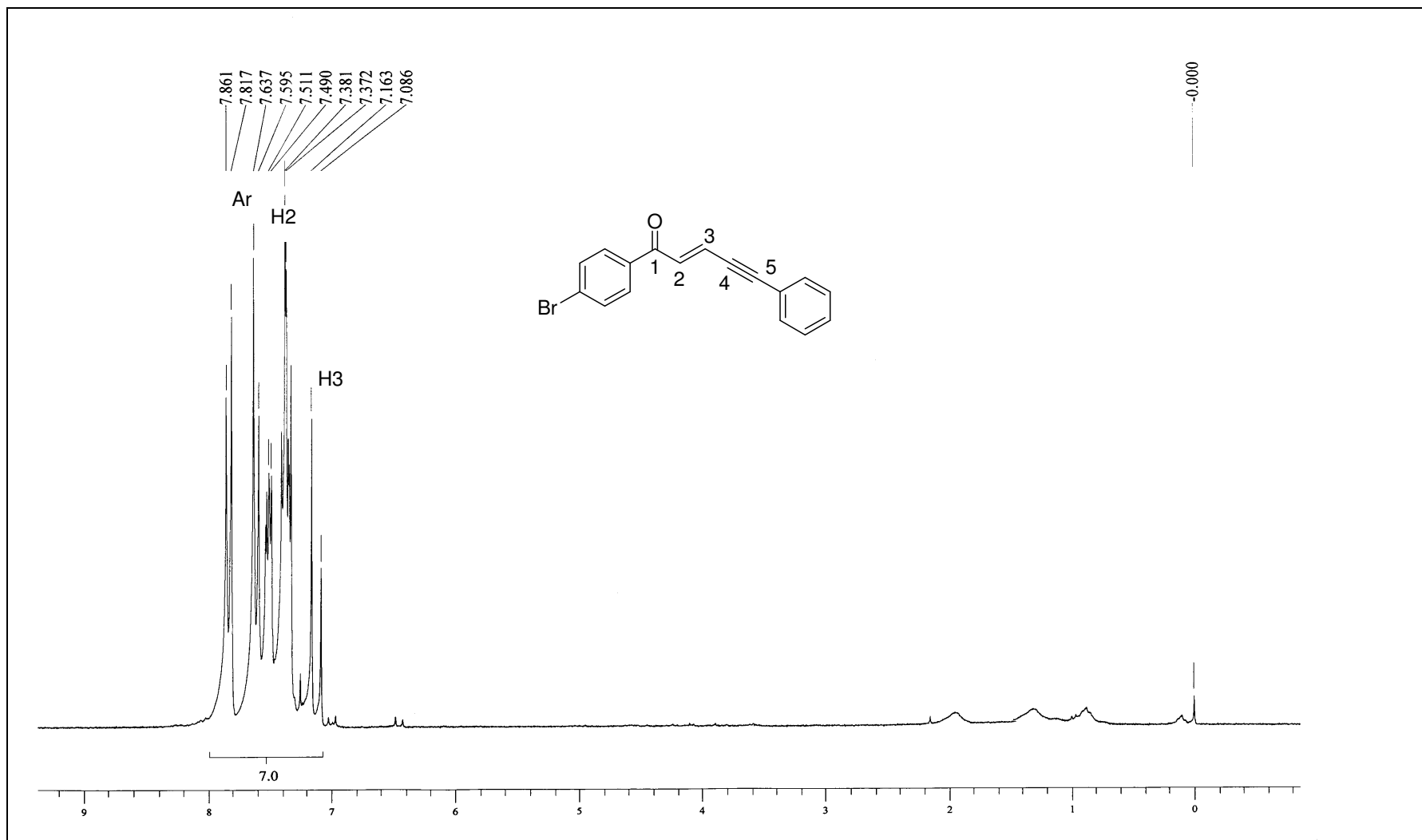


Figura 85. Espectro de RMN ^1H da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona **38** em CDCl_3 .

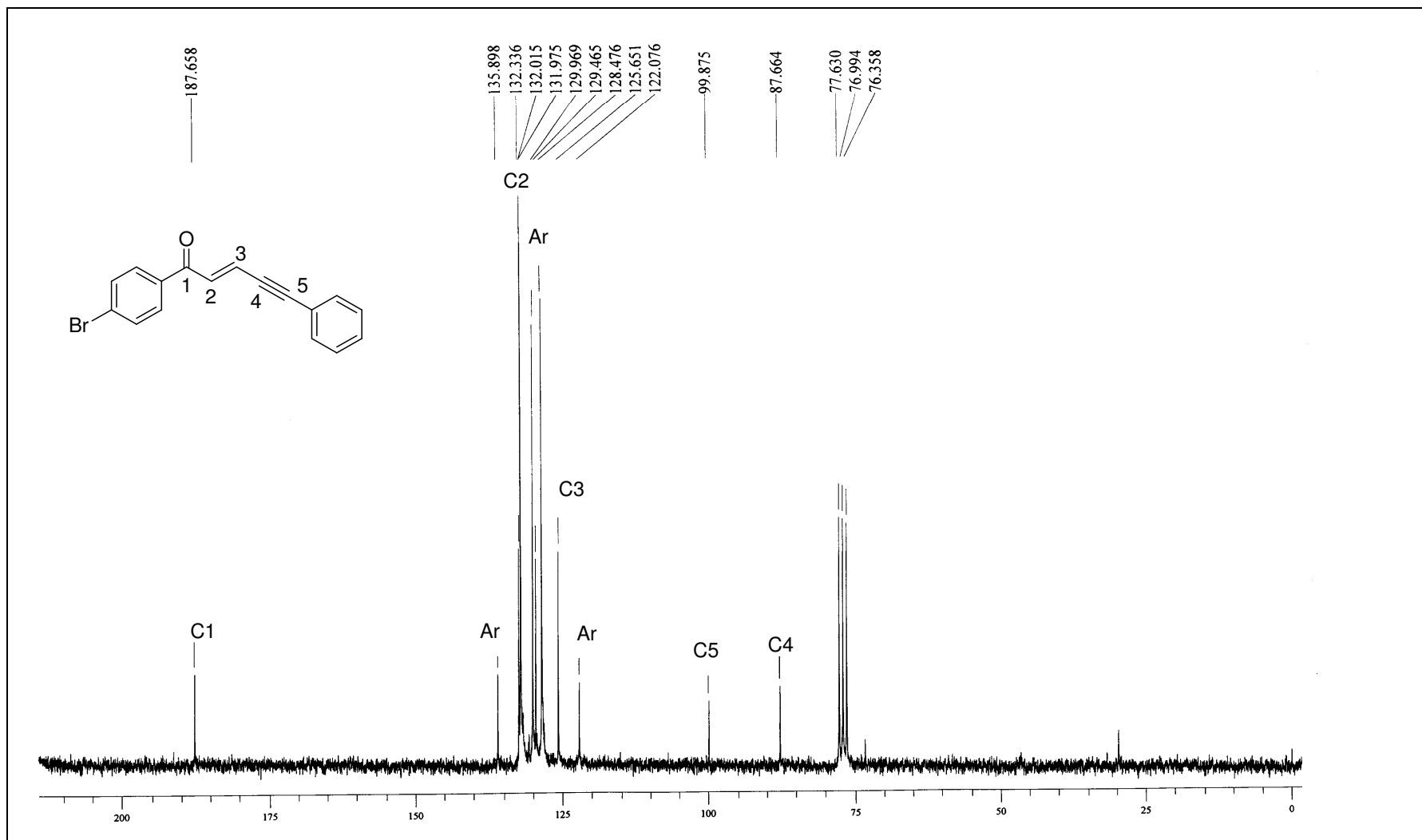


Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona **38** em CDCl_3 .

ANEXO 2

Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados nesta Tese

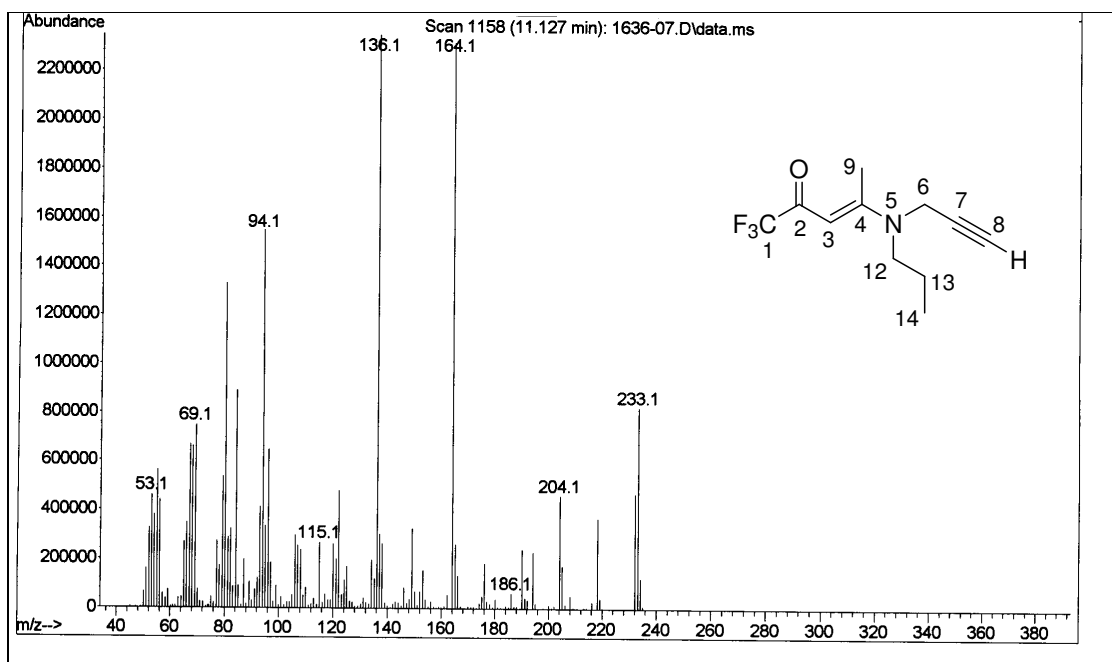


Figura 87. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **8a**.

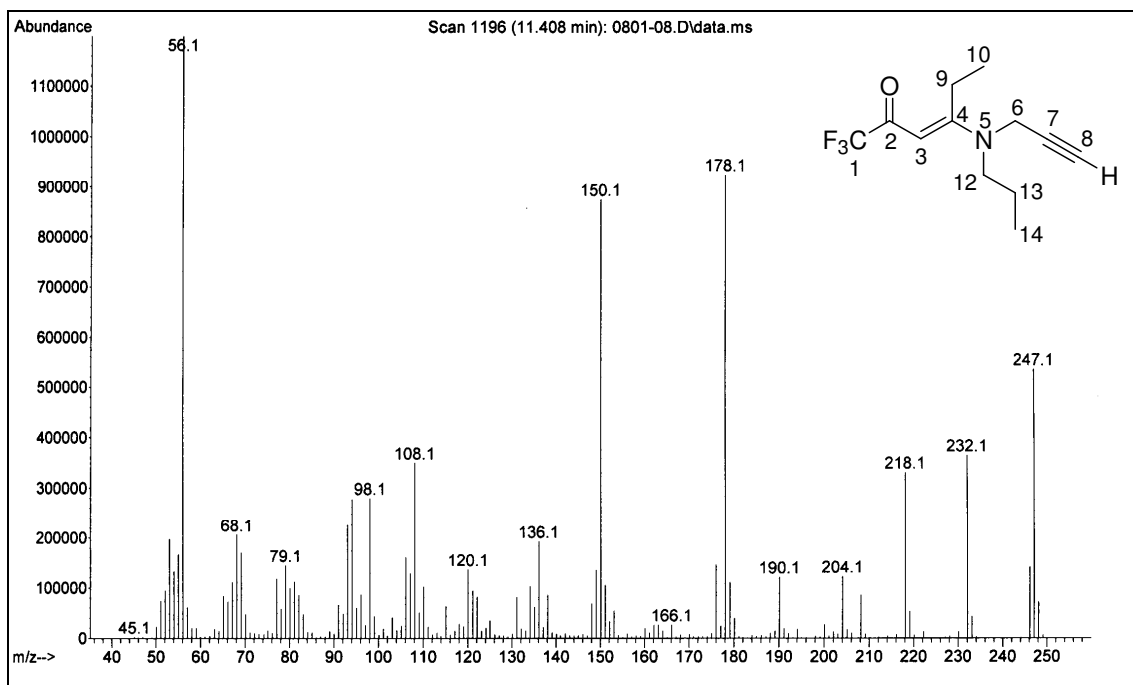


Figura 88. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona **8b**.

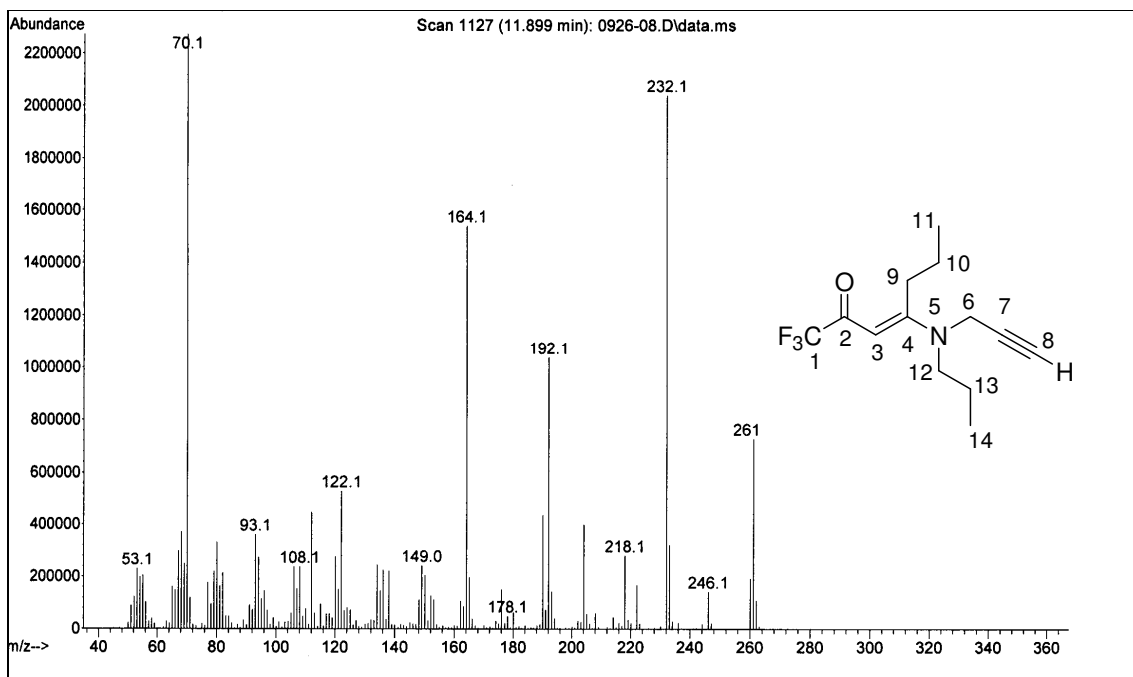


Figura 89. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona **8c**.

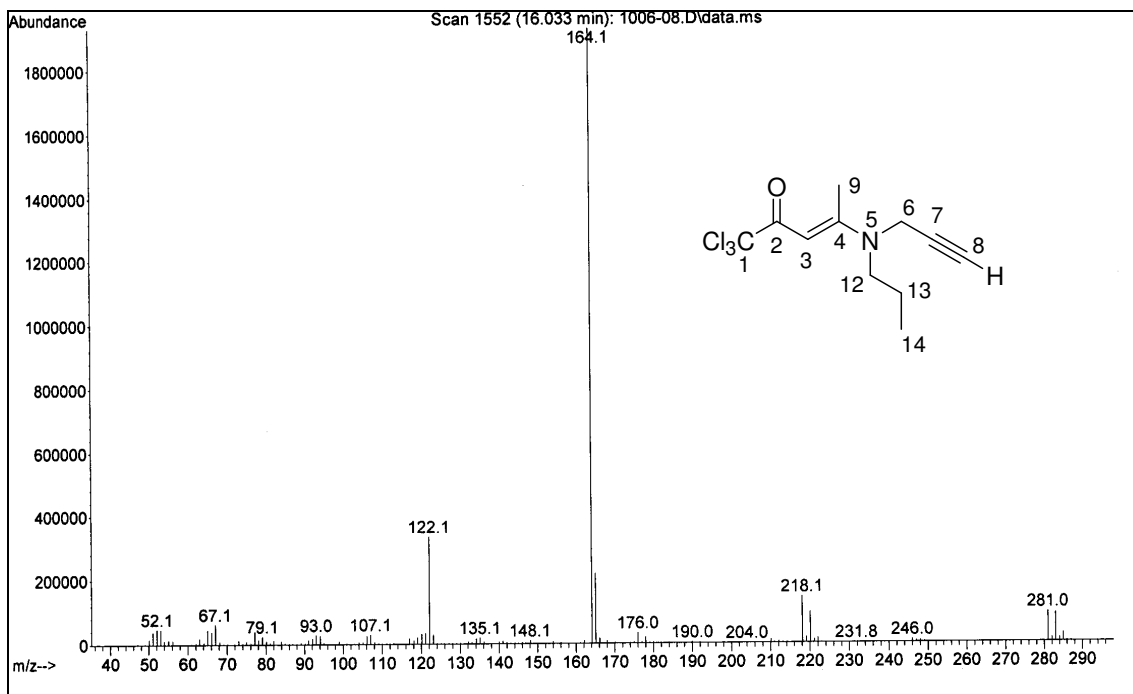


Figura 90. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Tricloro-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **9a**.

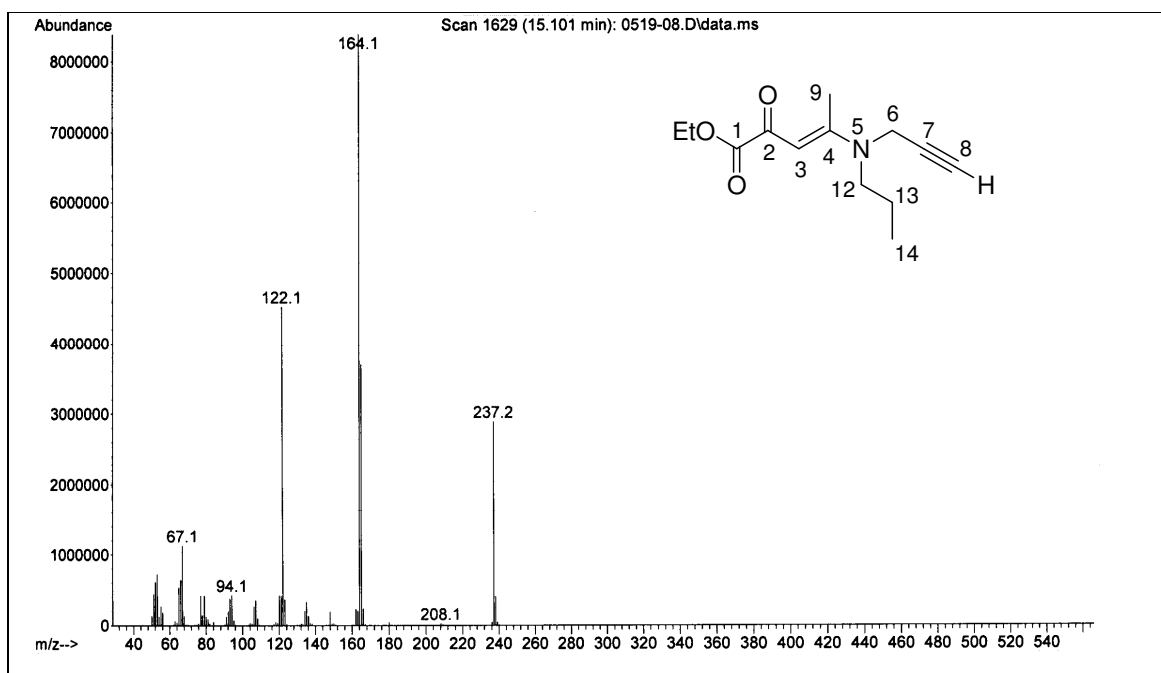


Figura 91. Espectro de massas do (*E*)-2-Oxo-4-[propil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila **10a**.

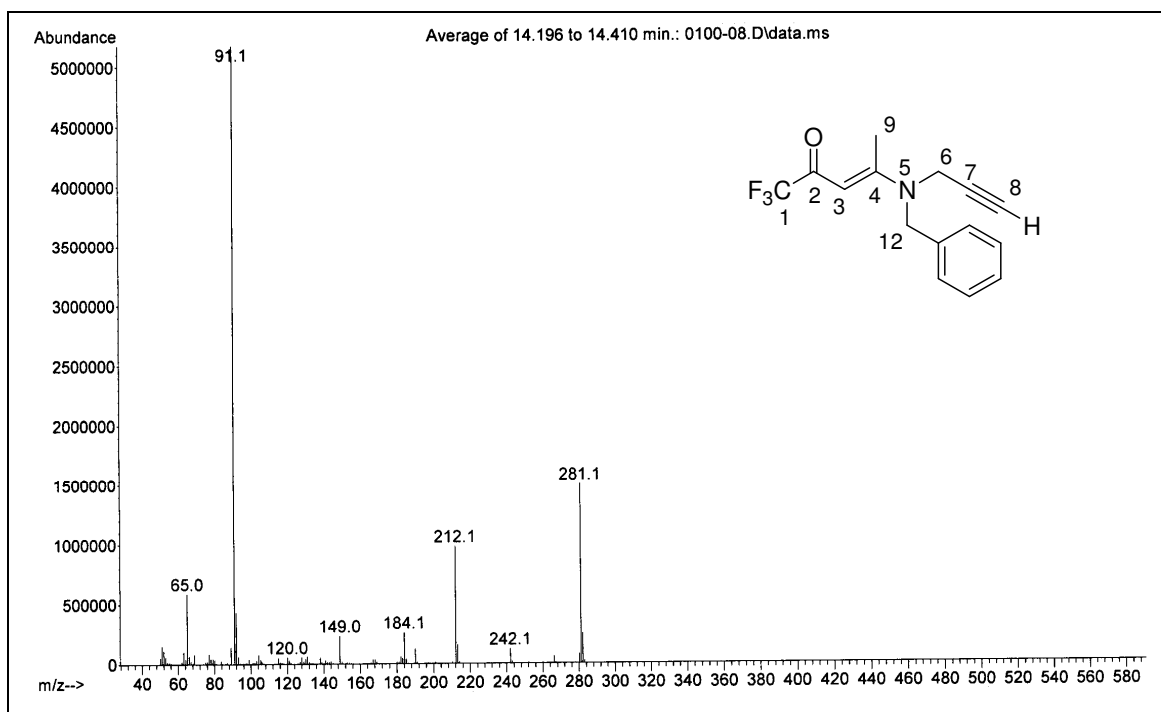


Figura 92. Espectro de massas da (*E*)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **11a**.

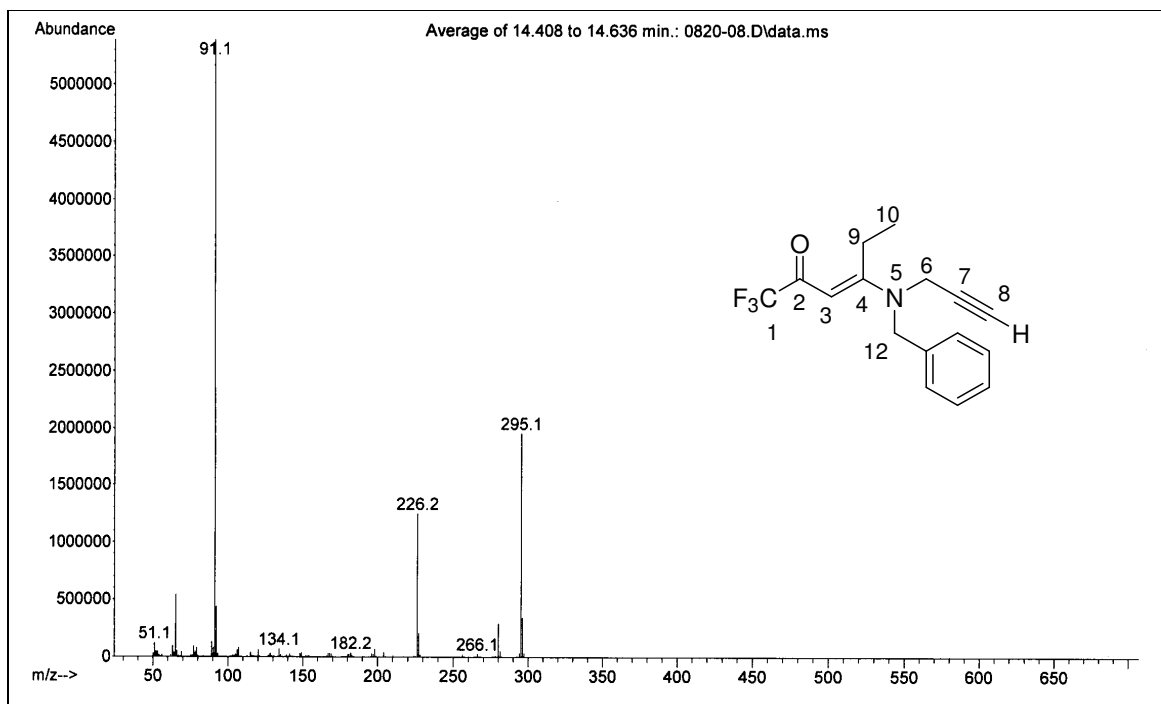


Figura 93. Espectro de massas da (*E*)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **11b**.

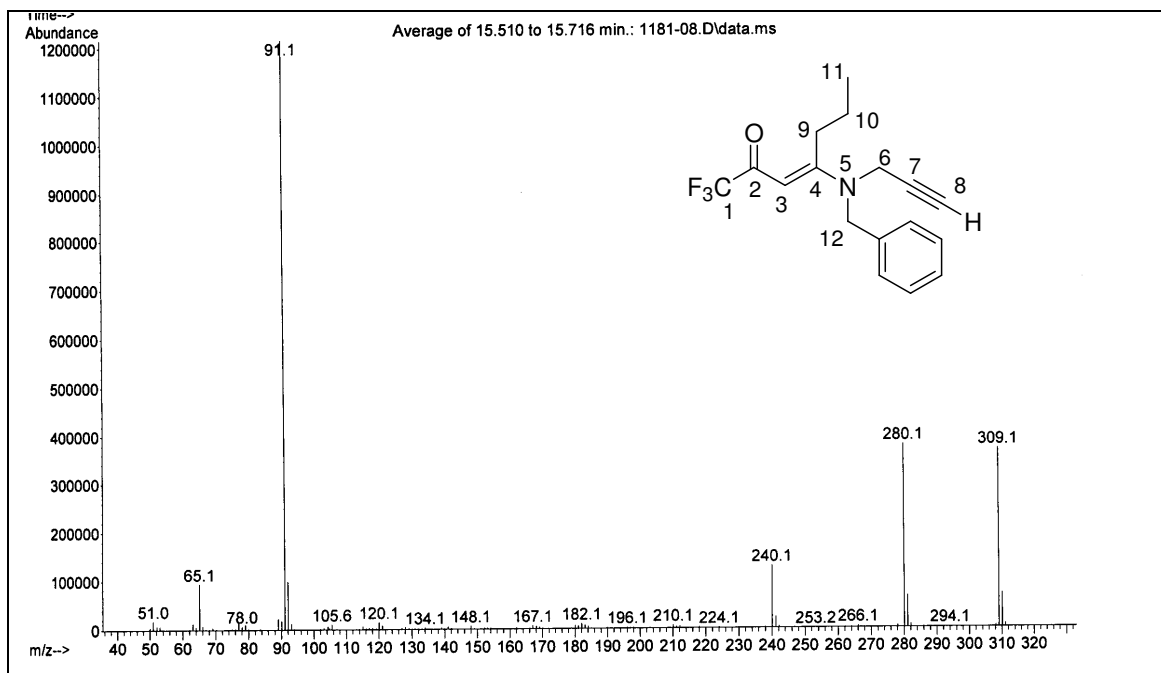


Figura 94. Espectro de massas da (*E*)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **11c**.

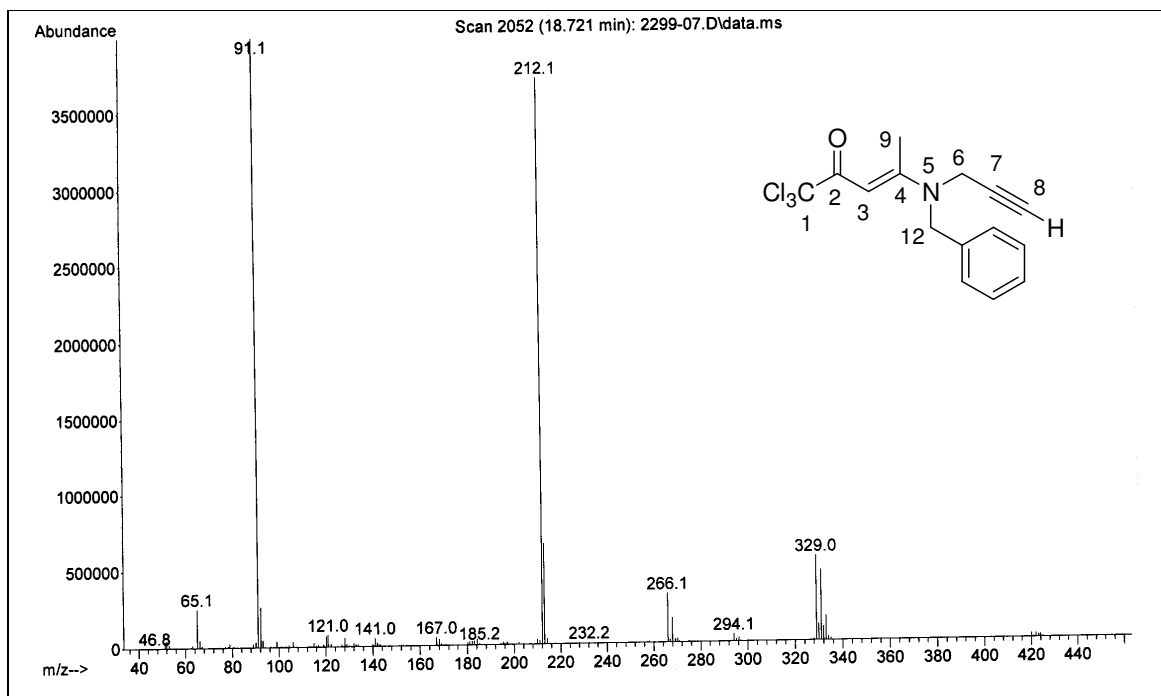


Figura 95. Espectro de massas da (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona **12a**.

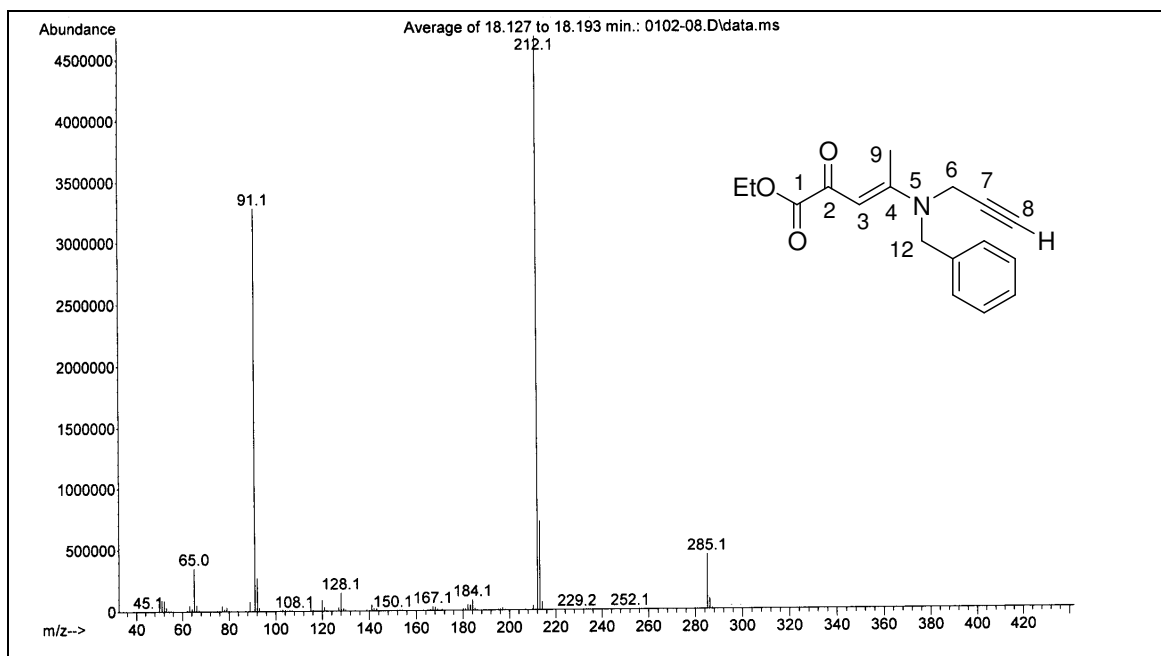


Figura 96. Espectro de massas do (E)-4-[Benzil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **13a**.

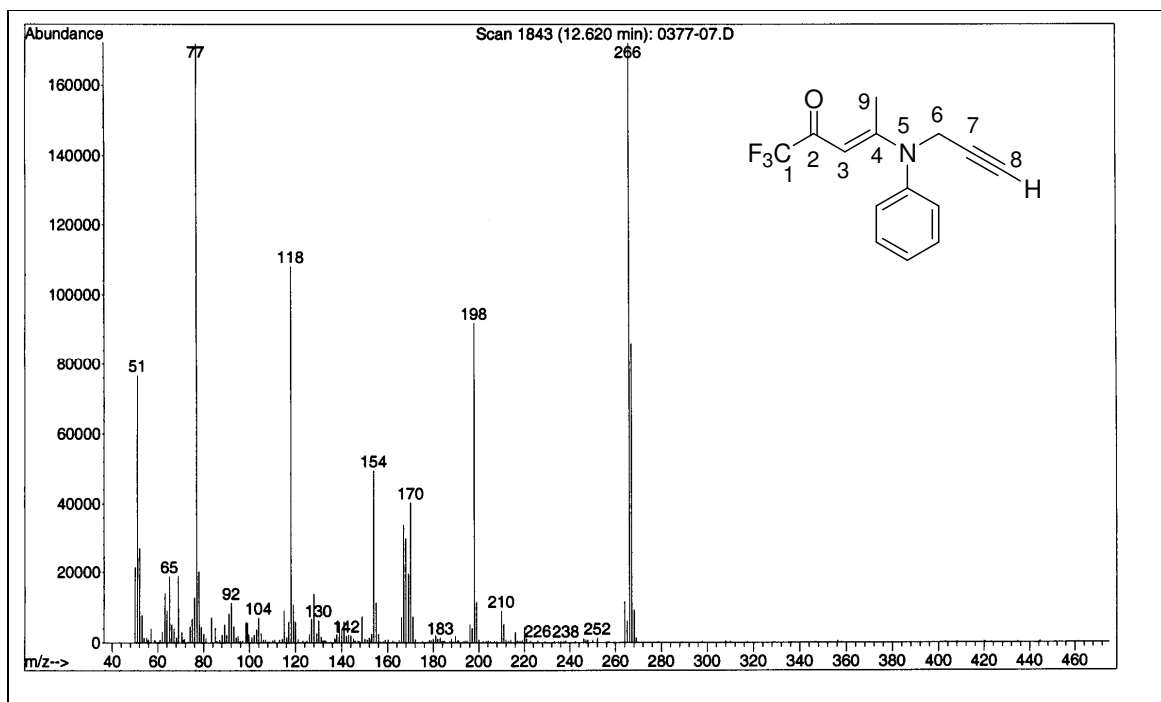


Figura 97. Espectro de massas da (*E*)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona **14a**.

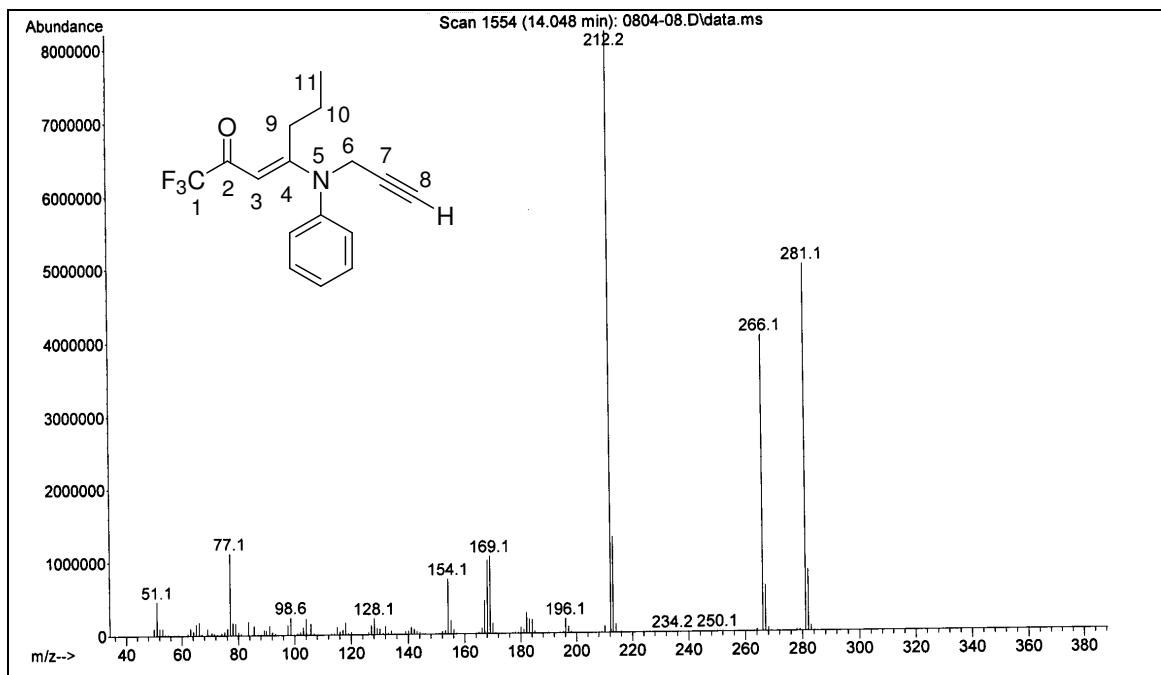


Figura 98. Espectro de massas da (*E*)-4-[Fenil(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona **14b**.

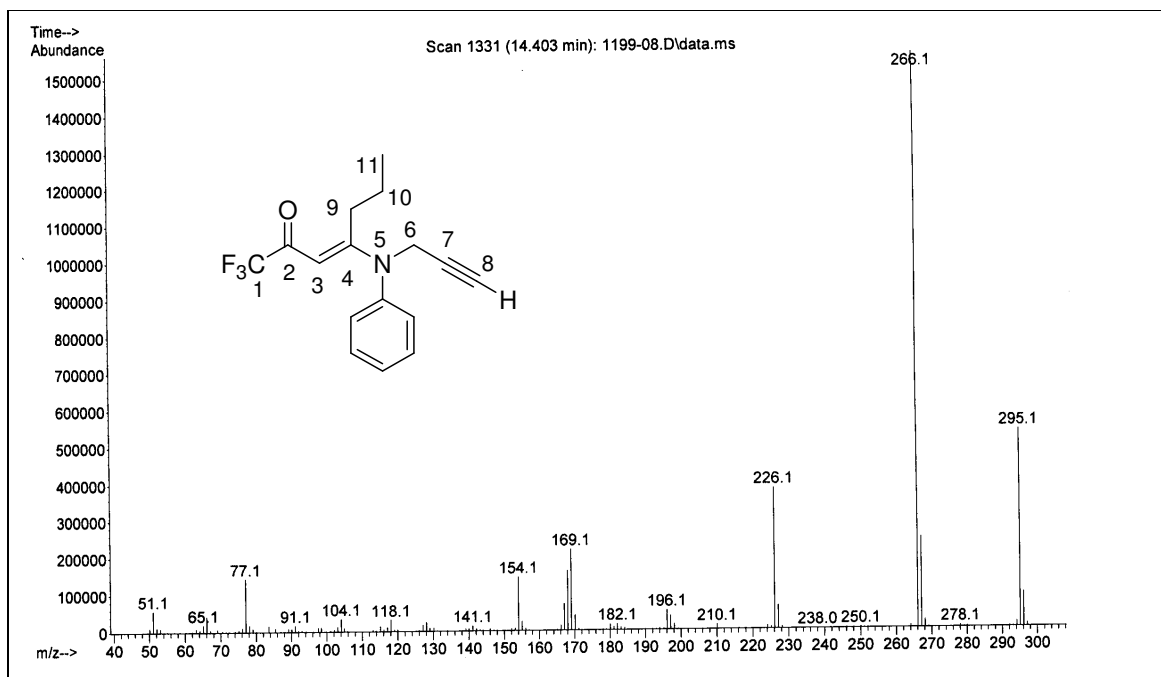


Figura 99. Espectro de massas da (*E*)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona **14c**.

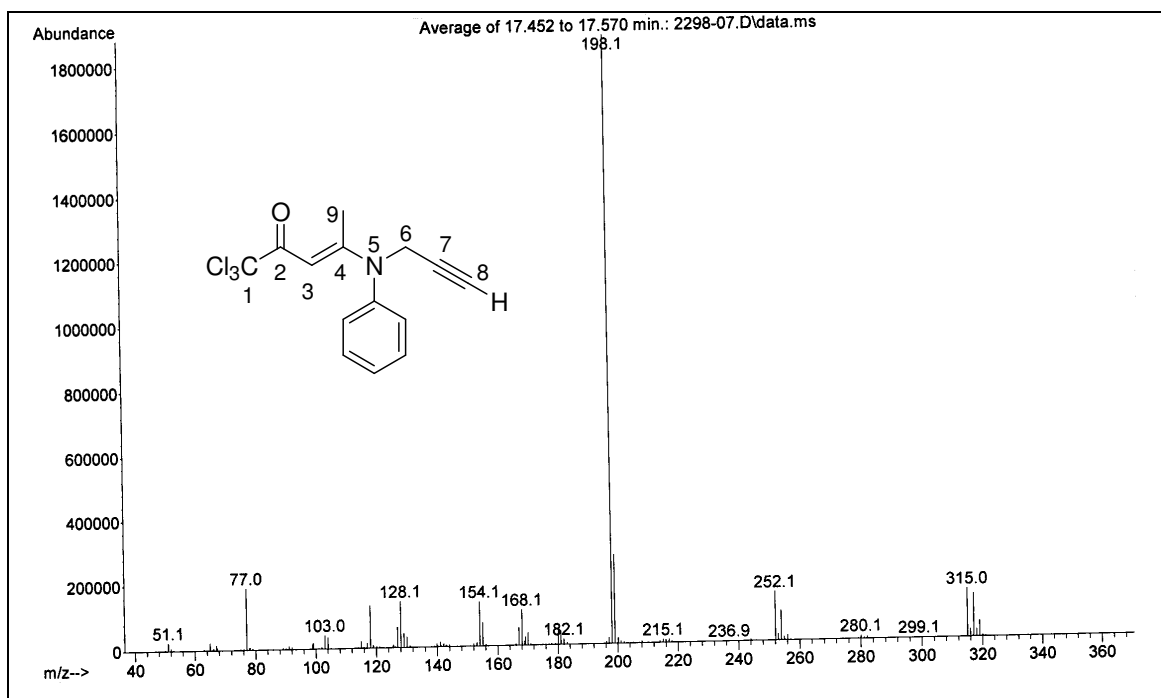


Figura 100. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Tricloro-4-[fenil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **15a**.

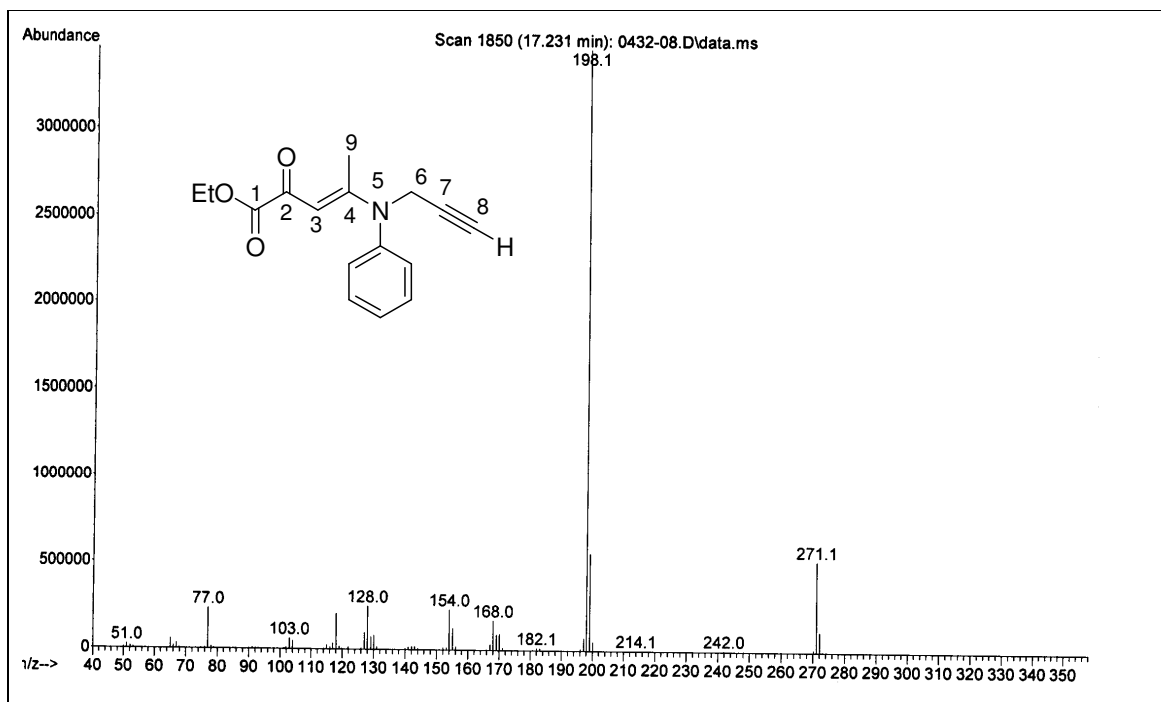


Figura 101. Espectro de massas do (*E*)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **16a**.

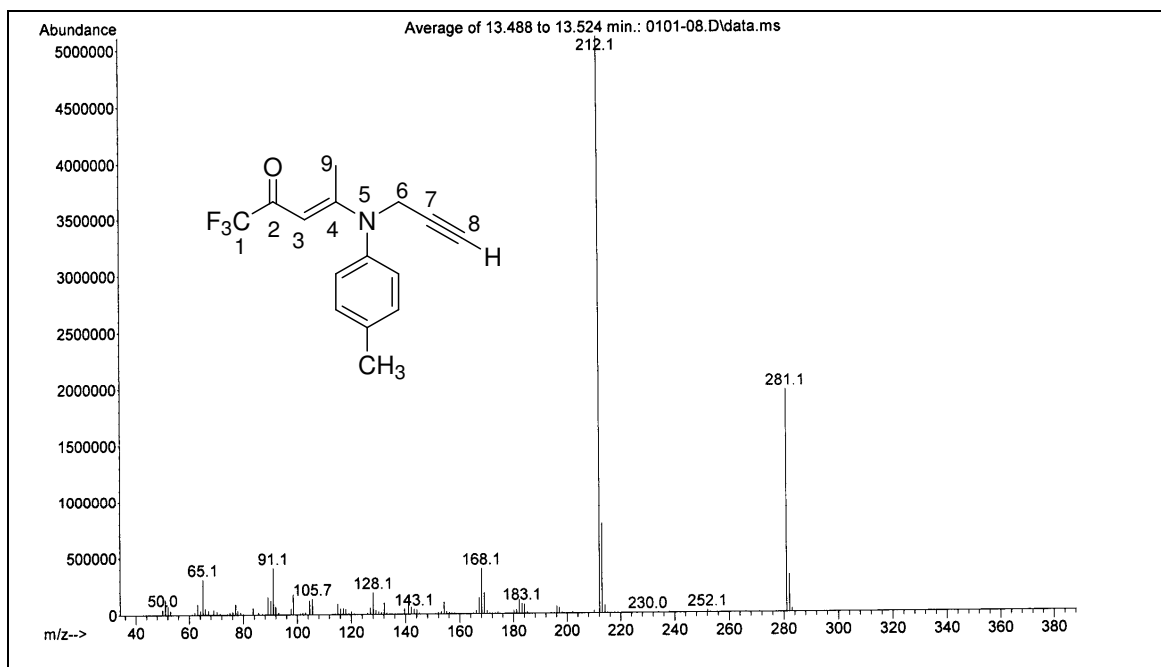


Figura 102. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **17a**.

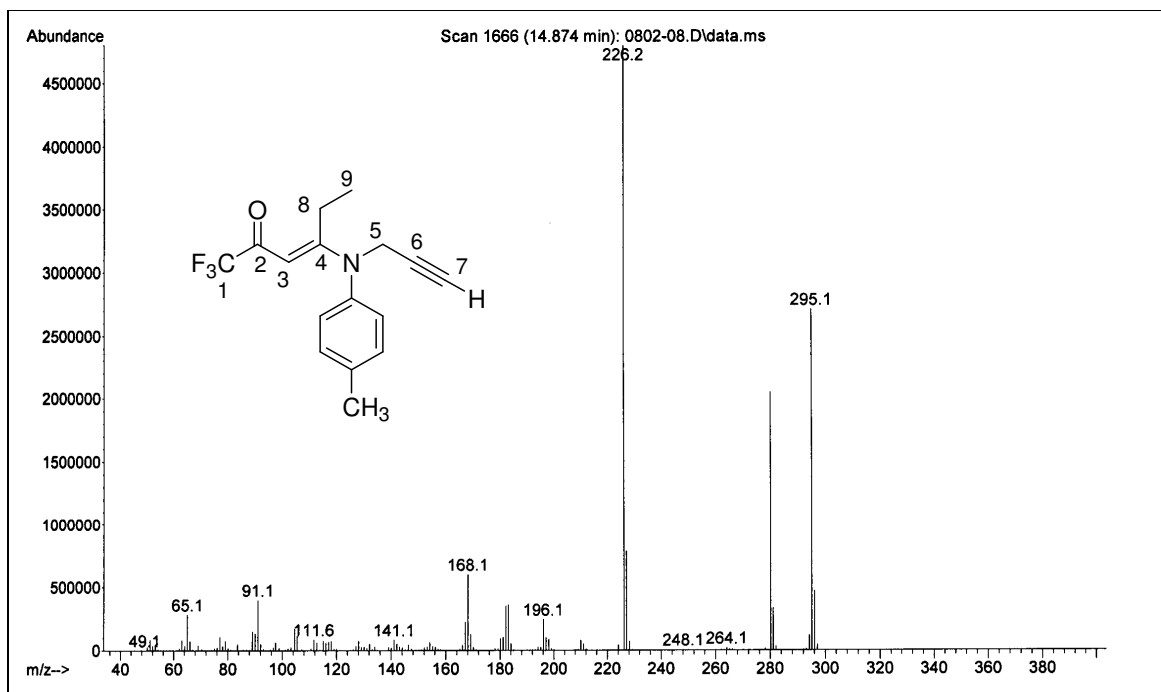


Figura 103. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hexen-2-ona **17b**.

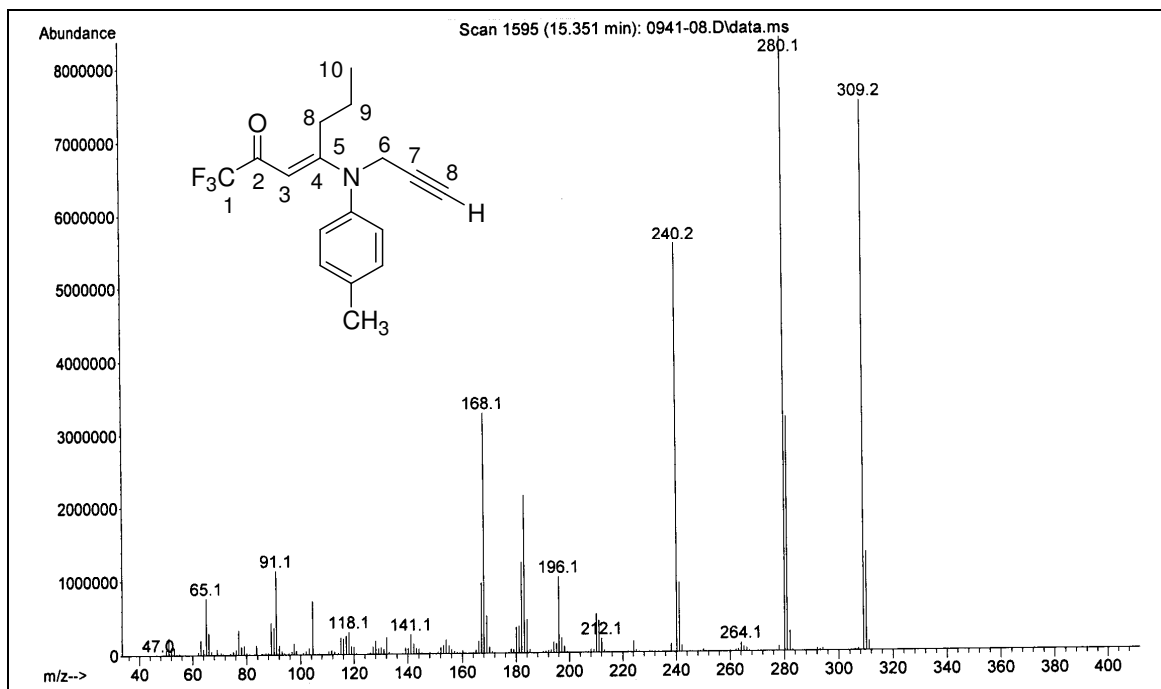


Figura 104. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-hepten-2-ona **17c**.

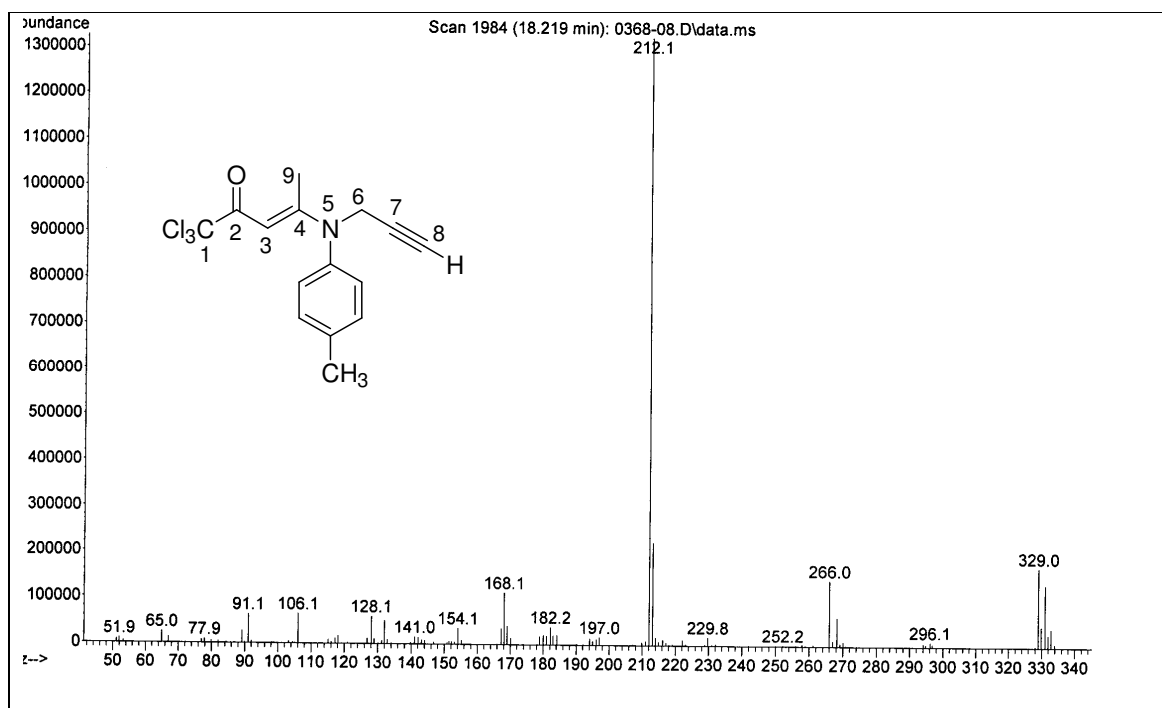


Figura 105. Espectro de massas da (*E*)-1,1,1-Tricloro-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-penten-2-ona **18a**.

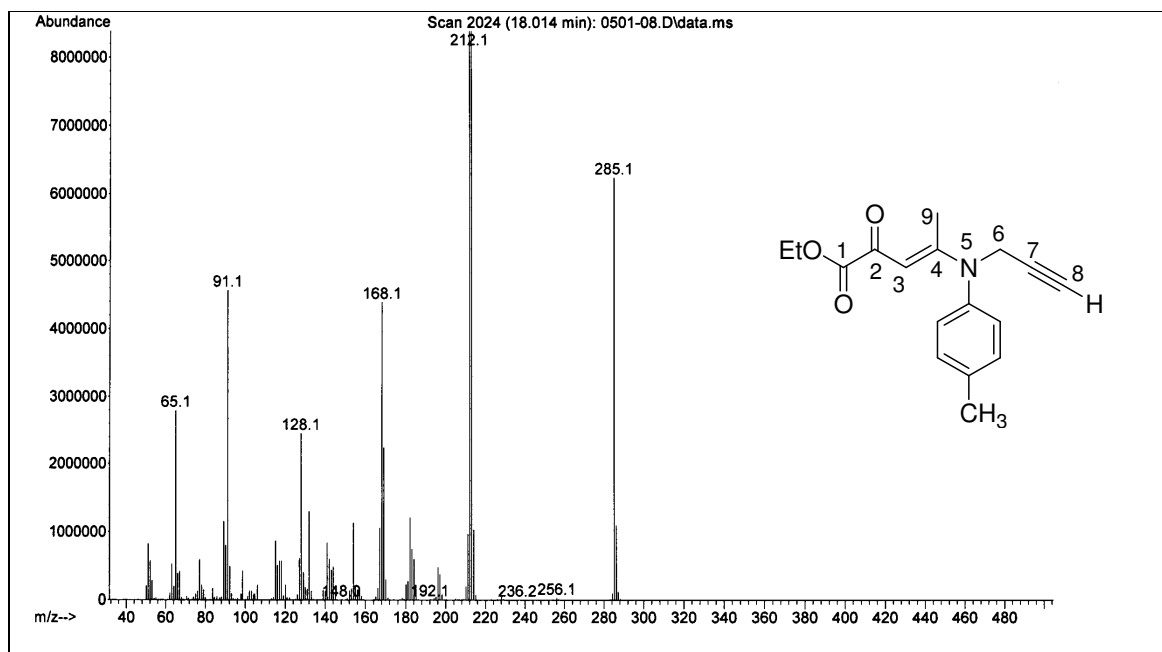


Figura 106. Espectro do (*E*)-4-[4-Tolil-(2-propinil)amino]-2-oxo-3-pentenoato de etila **19a**.

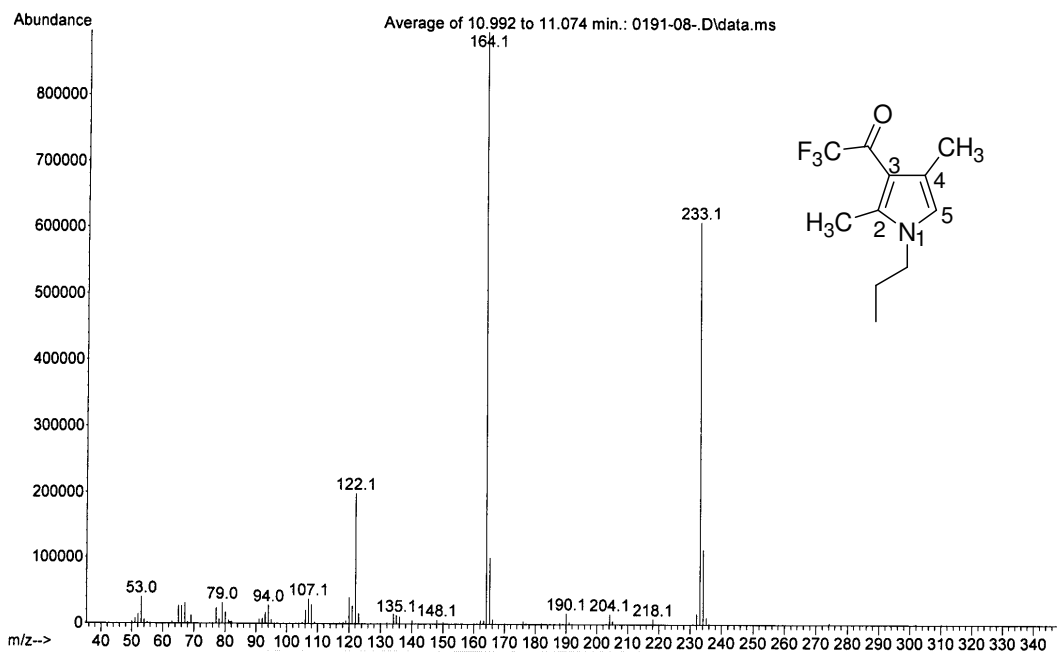


Figura 107.. Espectro de massas do 3-Trifluoroacetil-2,4-dimetil-1-propil-pirrol **20a**.

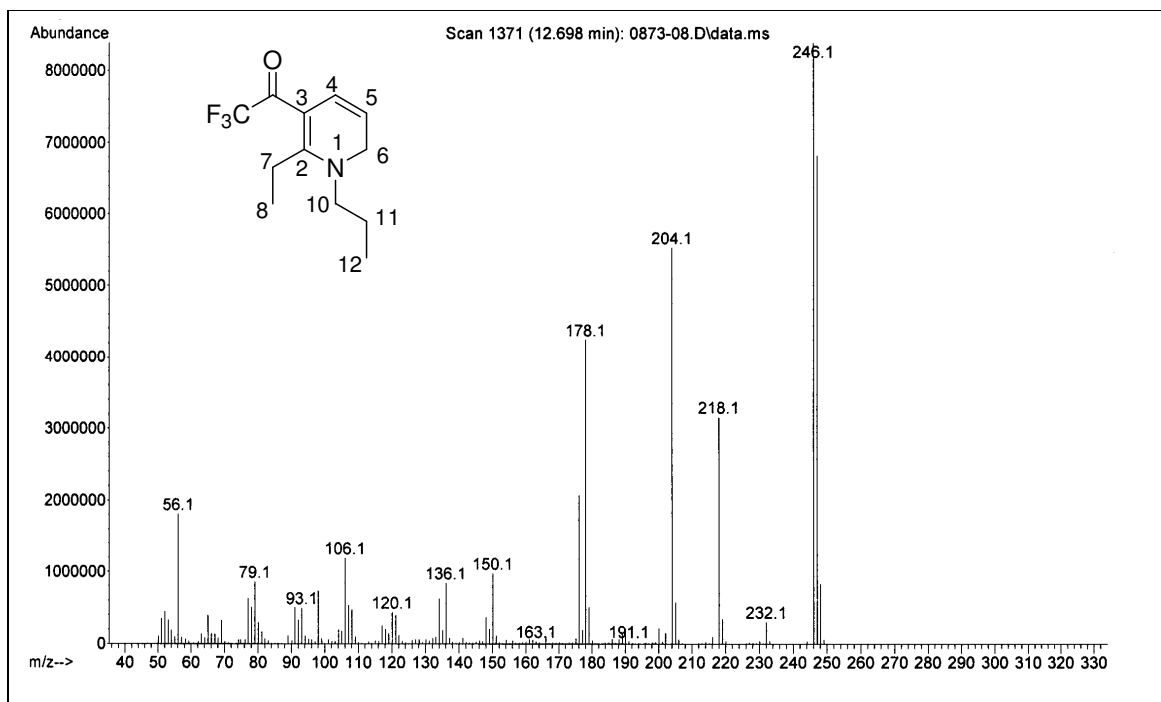


Figura 108. Espectro de massas da 6-Etil-5-trifluoroacetil-1-propil-1,2-diidropiridina **21b**.

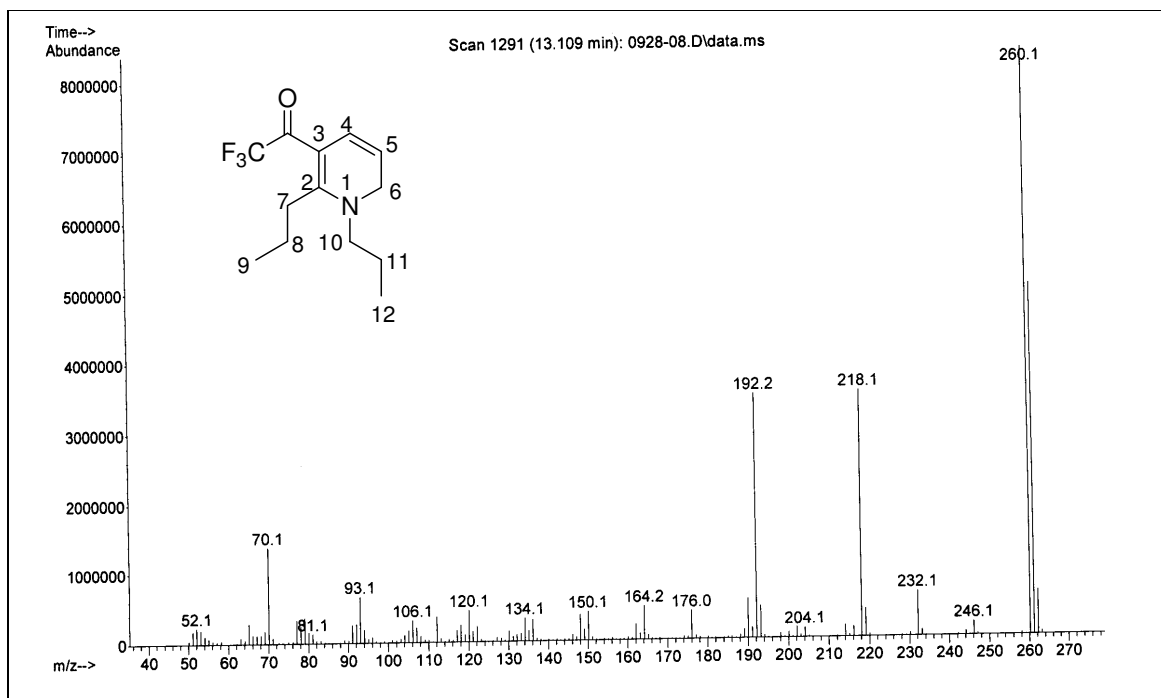


Figura 109. Espectro de massas da 5-Trifluoroacetil-1,6-dipropil-1,2-diidropiridina 21c.

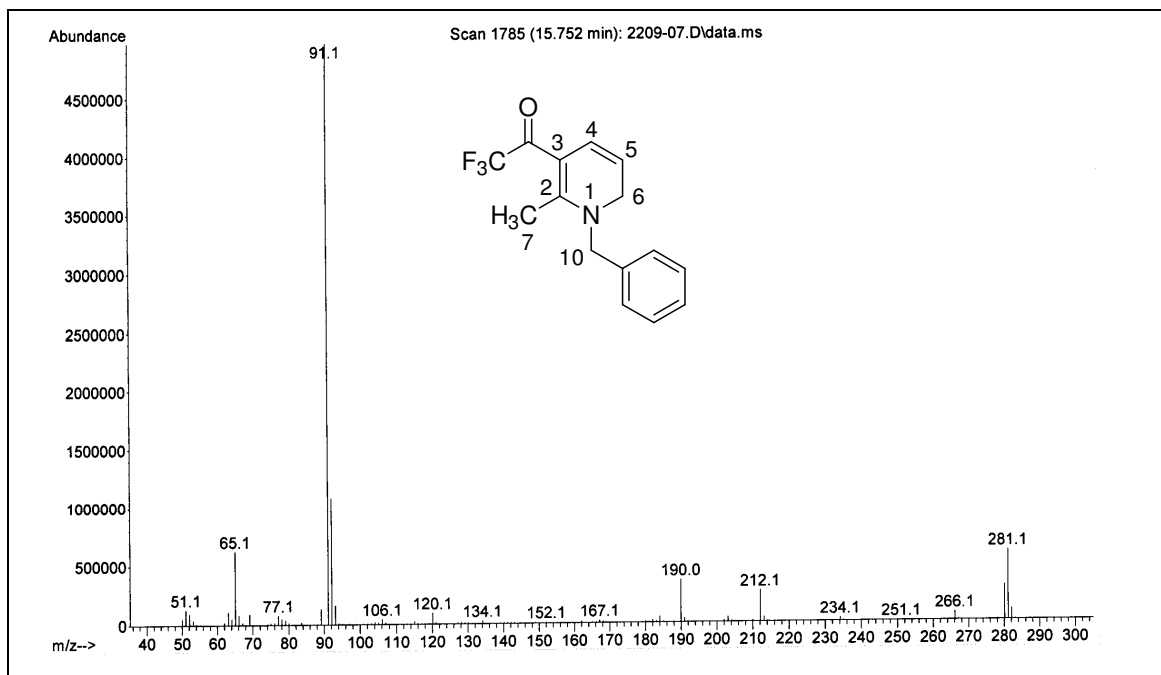


Figura 110. Espectro de massas da 1-Benzil-5-trifluoroacetil-6-metil-1,2-diidropiridina 22a.

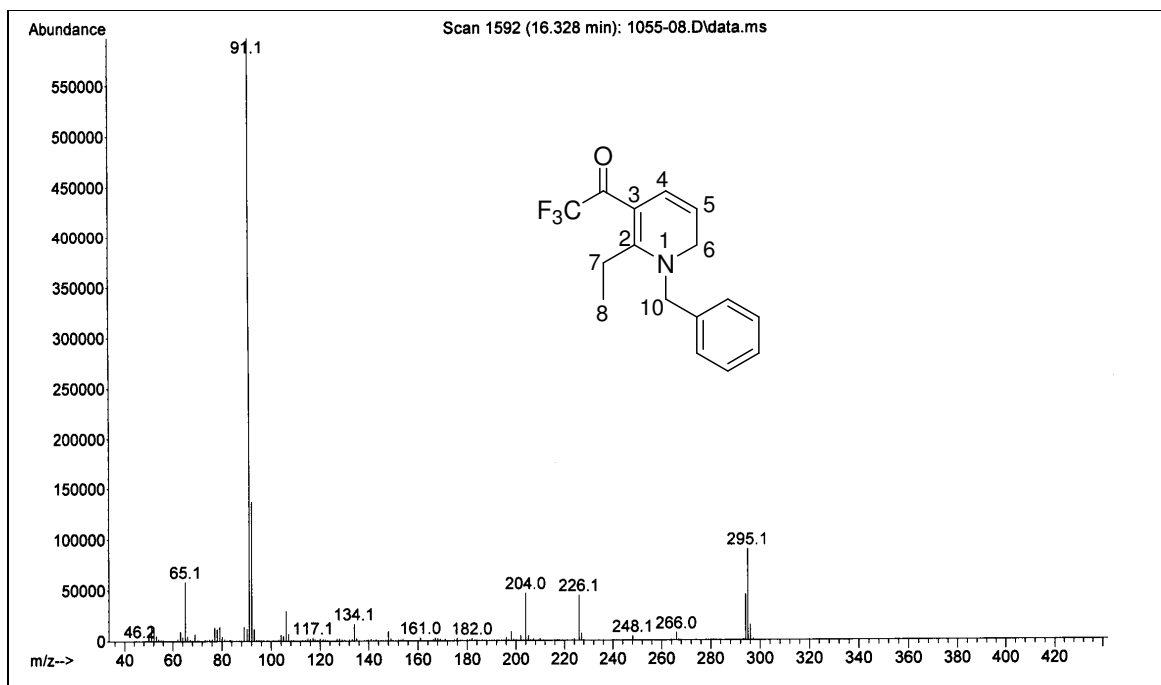


Figura 111. Espectro de massas da 1-Benzil-6-etil-5-trifluoroacetil-1,2-diidropiridina **22b**.

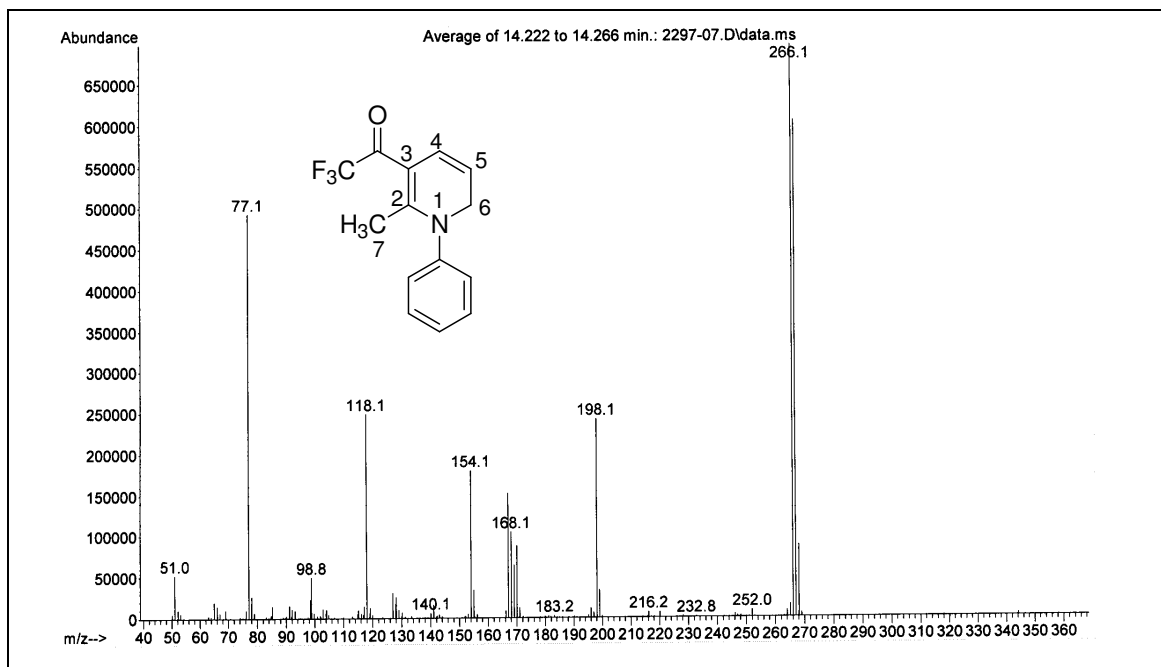


Figura 112. Espectro de massas da 1-Fenil-5-trifluoroacetil-6-metil-1,2-diidropiridina **23a**.

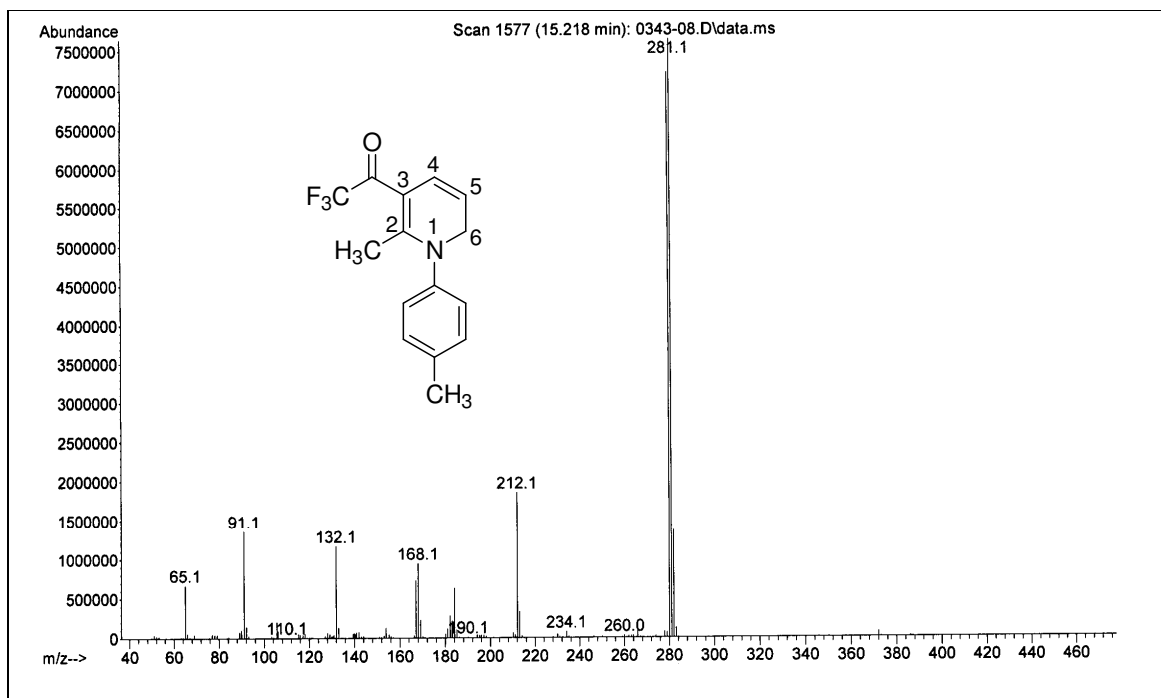


Figura 113. Espectro de massas da 5-Trifluoroacetil-6-metil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25a**.

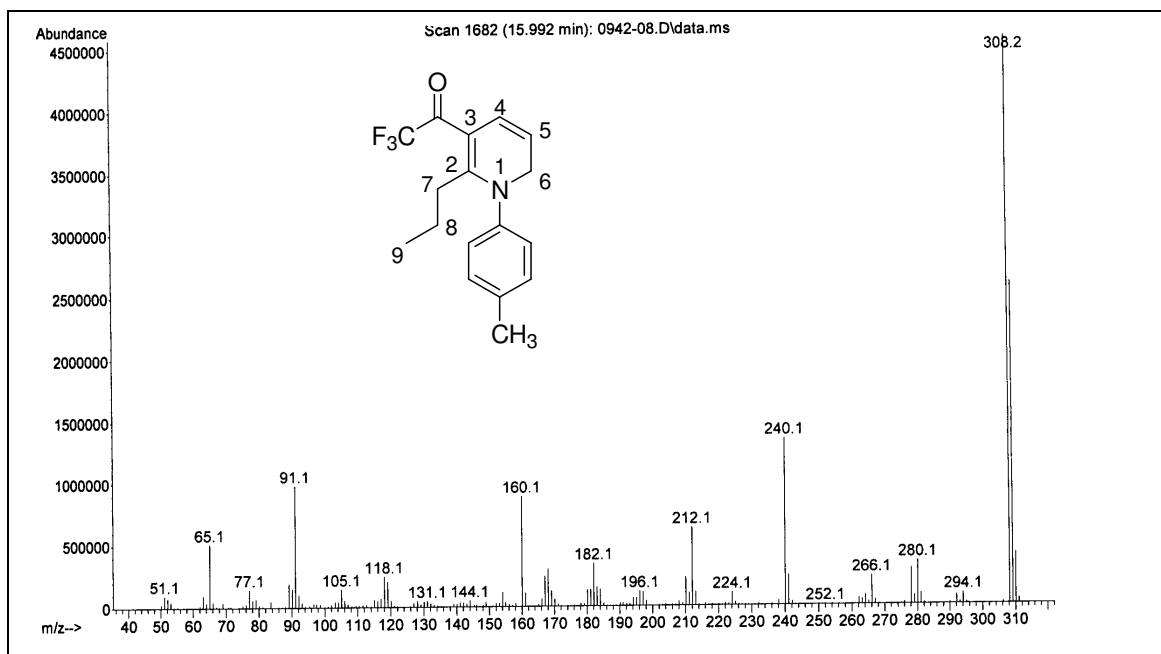


Figura 114. Espectro de massas da 5-Trifluoroacetil-6-propil-1-(4-tolil)-1,2-diidropiridina **25c**.

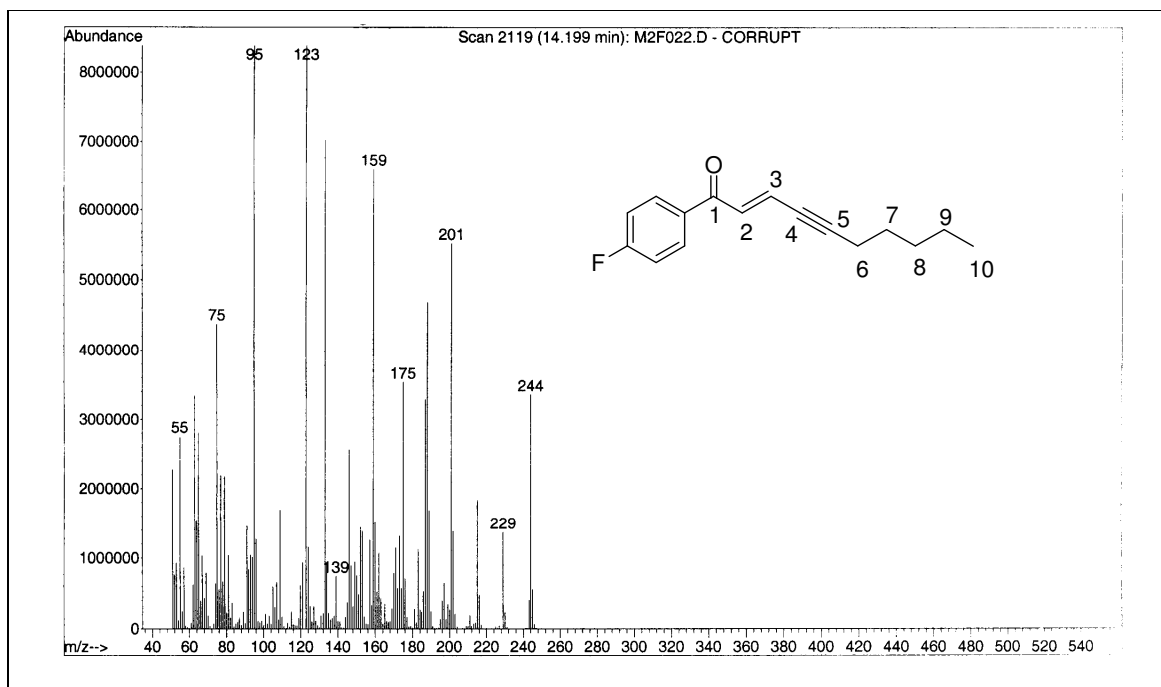


Figura 115. Espectro de massas da (E)-1-(4-Fluorfenil)-2-decen-4-in-1-ona **32**.

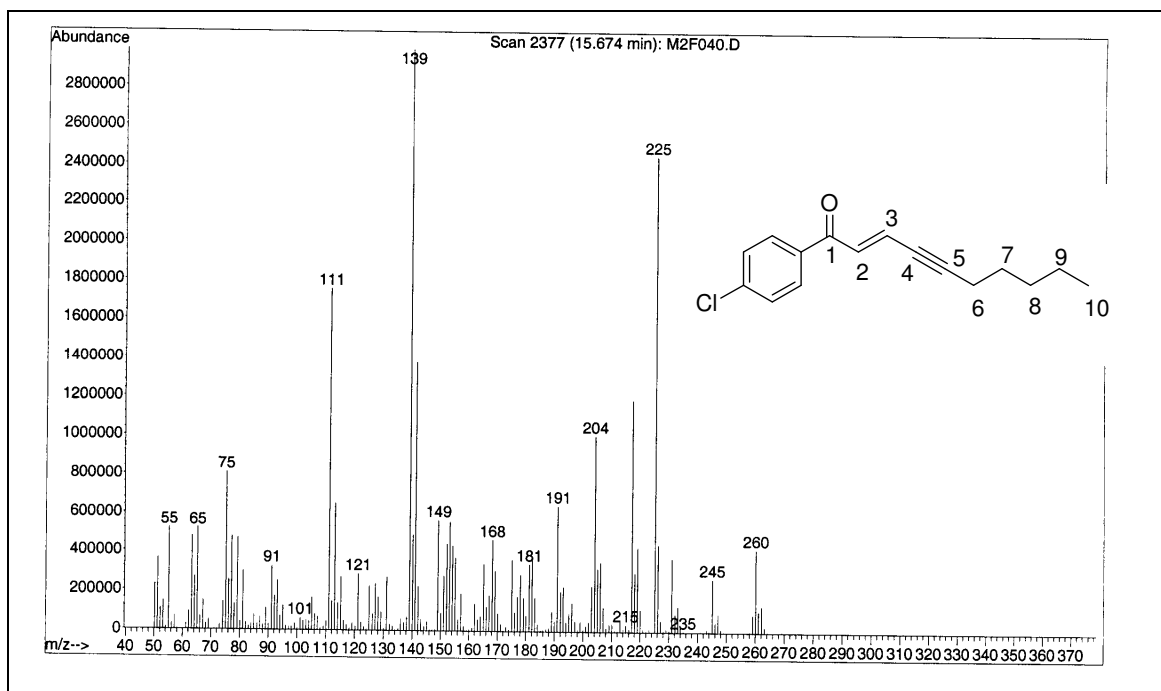


Figura 116. Espectro de massas da (E)-1-(4-Clorofenil)-2-decen-4-in-1-ona **33**.

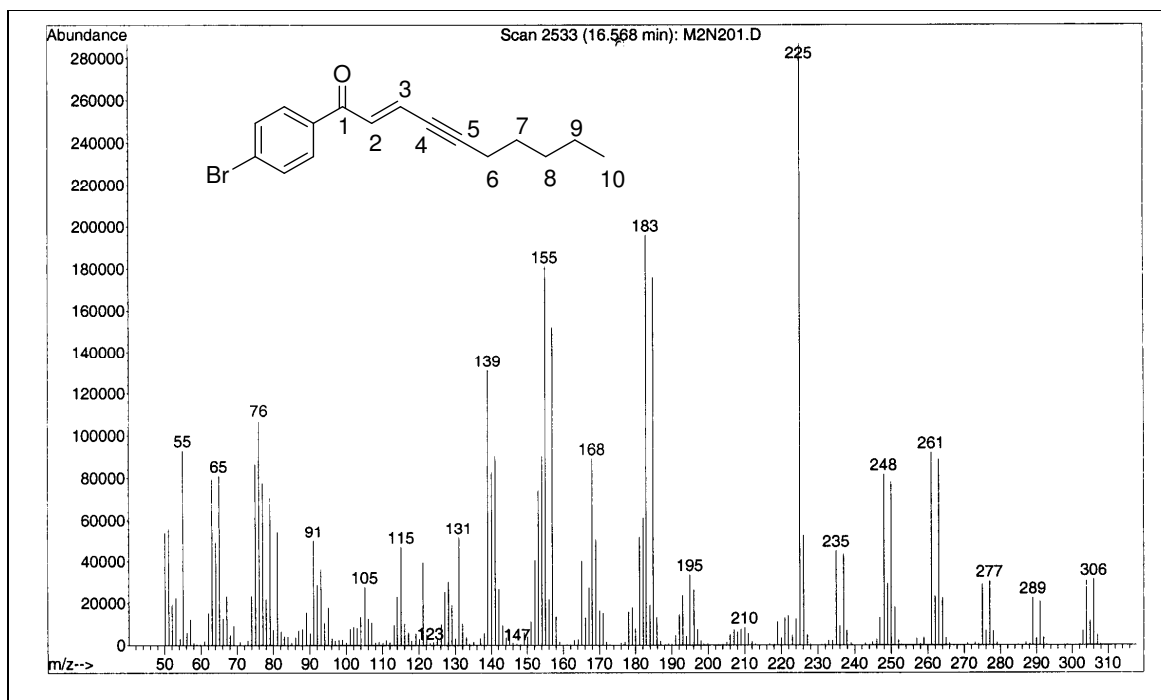


Figura 117. Espectro de massas da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona **34**.

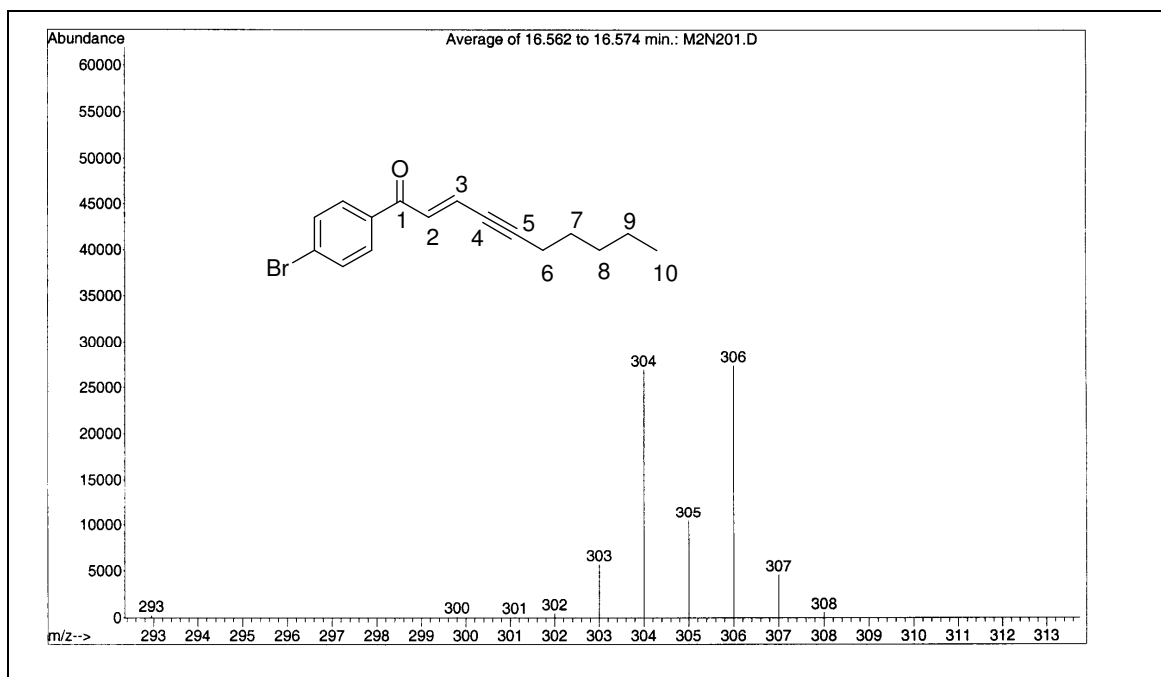


Figura 118. Espectro de massas (ampliado) da (E)-1-(4-Bromofenil)-2-decen-4-in-1-ona **34**.

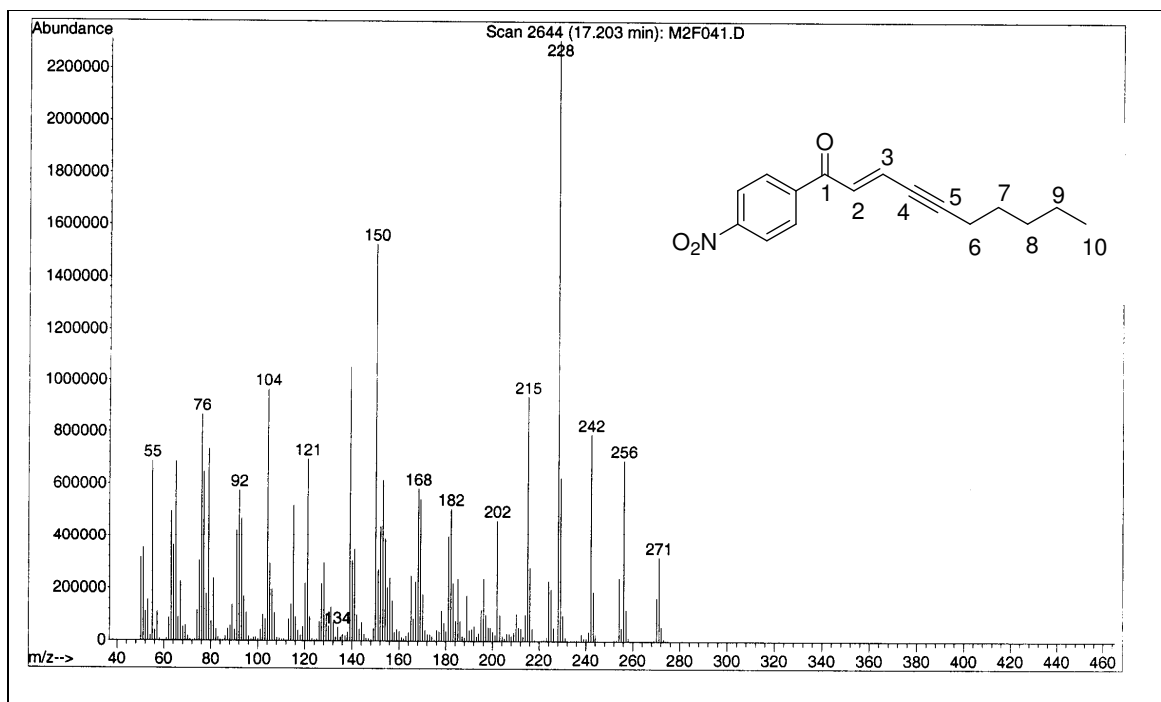


Figura 119. Espectro de massas da (E)-1-(4-Nitrofenil)-2-decen-4-in-1-ona **35**.

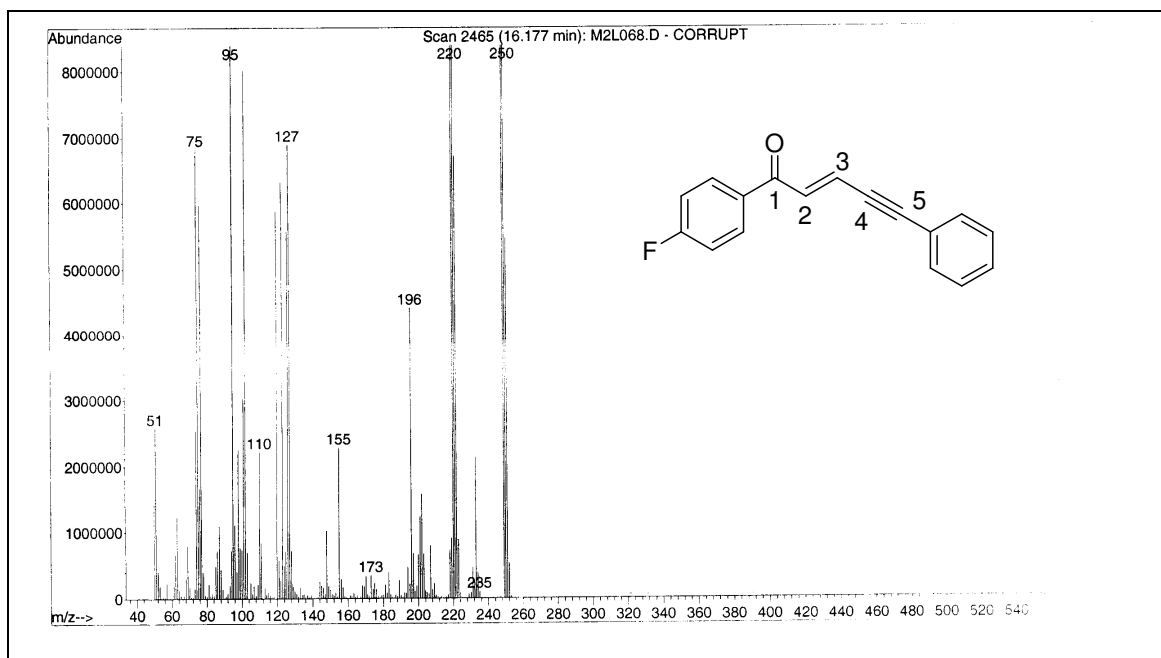


Figura 120. Espectro de massas da (E)-5-Fenil-1-(4-Fluorfenil)-2-penten-4-in-1-ona **36**.

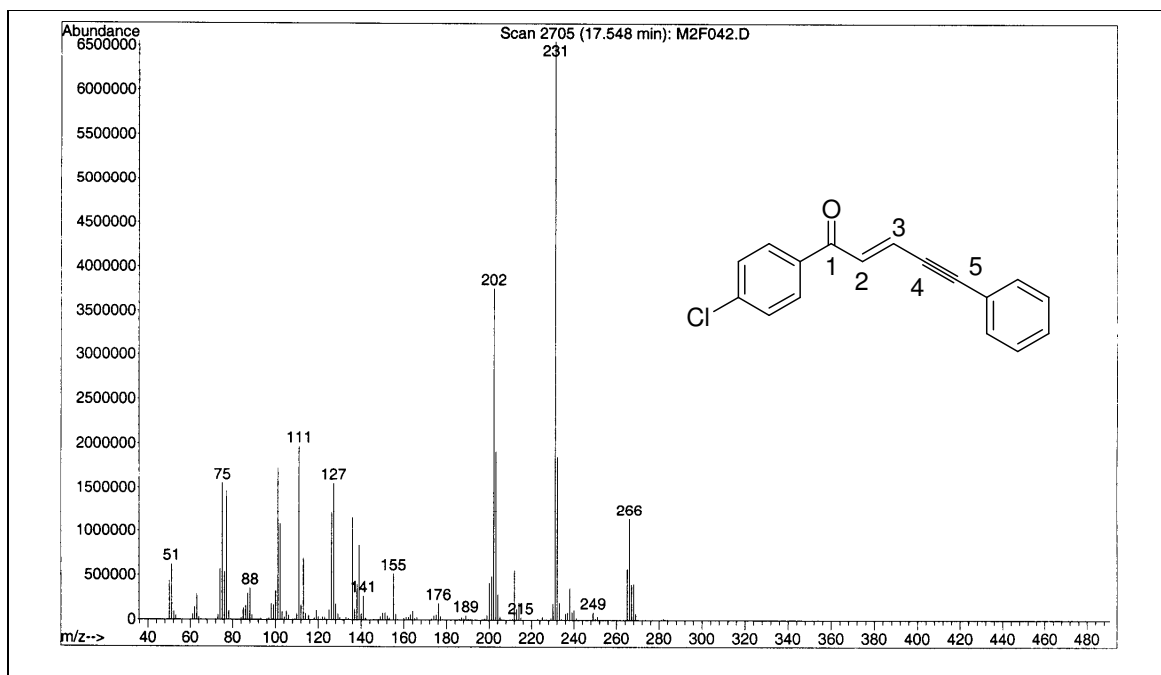


Figura 121. Espectro de massas da (E)-1-(4-Clorofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 37.

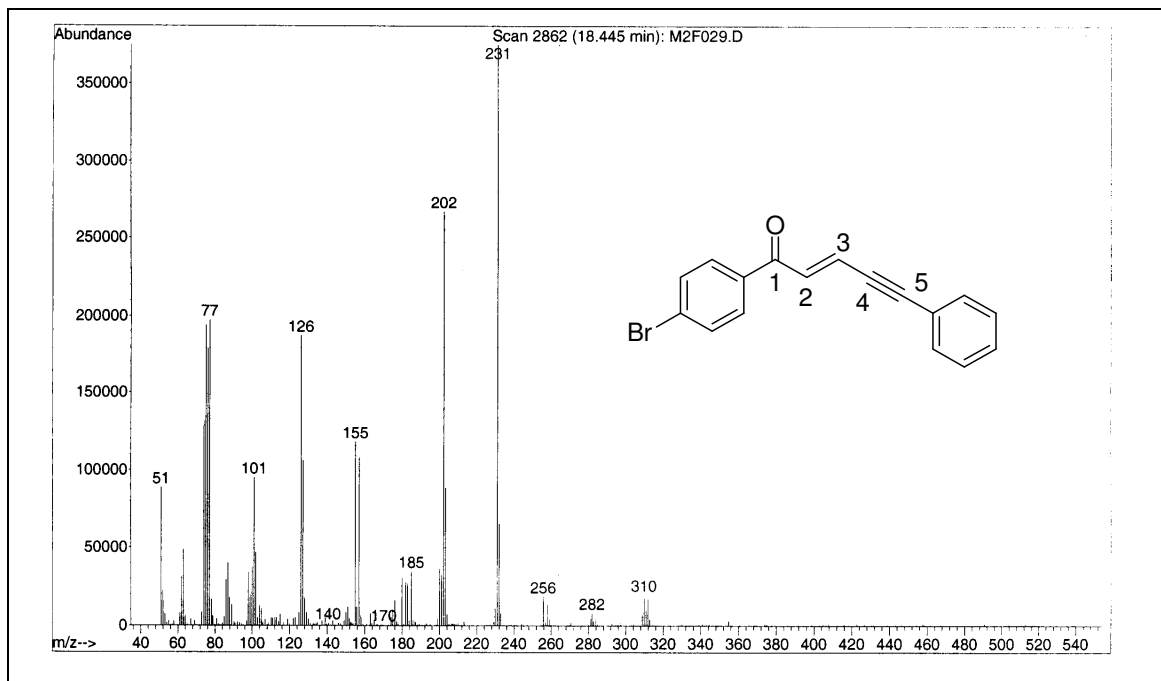


Figura 122. Espectro de massas da (E)-1-(4-Bromofenil)-5-fenil-2-penten-4-in-1-ona 38.

ANEXO 3

Estruturas de Raios-X dos Compostos 19a, 14b e 17a

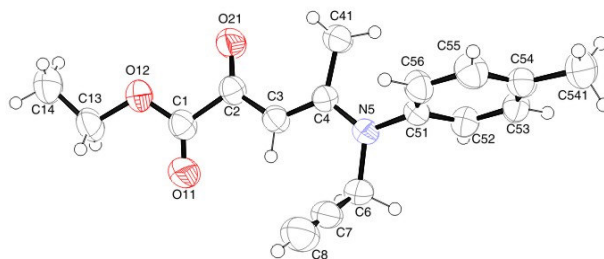


Figura 123. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-2-Oxo-4-[4-tolil-(2-propinil)amino]-3-pentenoato de etila (**19a**).

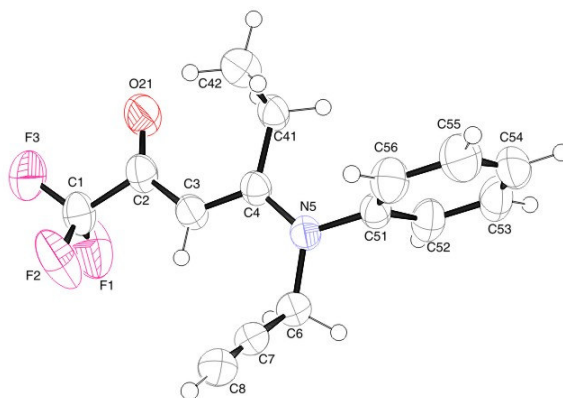


Figura 124. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-4-[Fenil-(2-propinil)amino]-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona (**14b**).

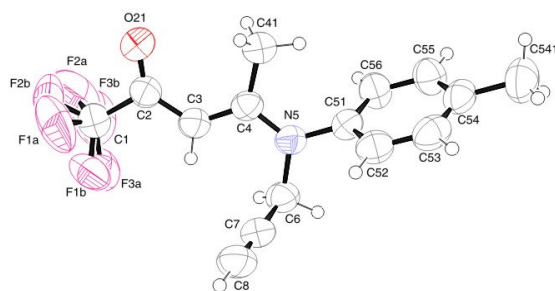


Figura 125. ORTEP obtido a partir da difração de raios-X de monocristal da (*E*)-1,1,1-Trifluor-4-(prop-2-inil-4-tolil-amino)-3-penten-2-ona (**17a**).

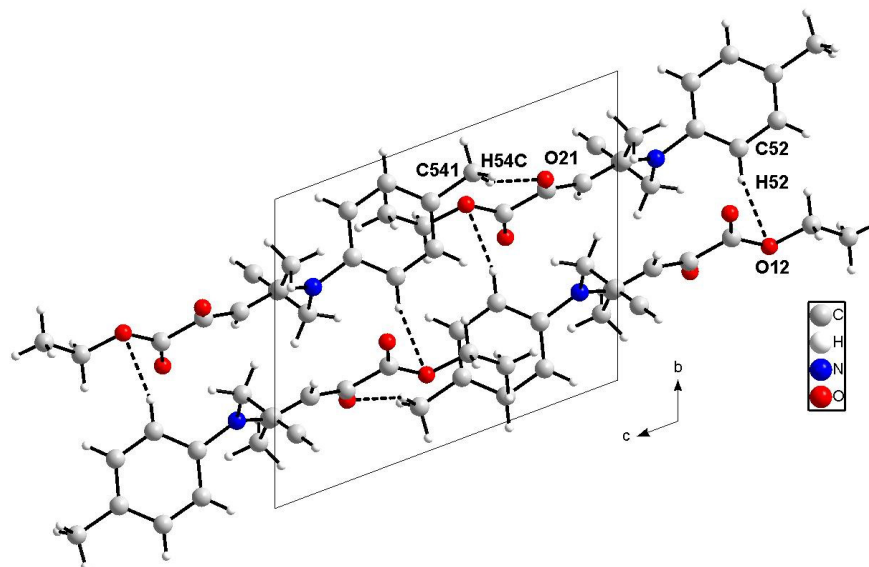


Figura 126. Estrutura do composto **19a**, mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *bc* do sistema cristalino do composto **19a**.

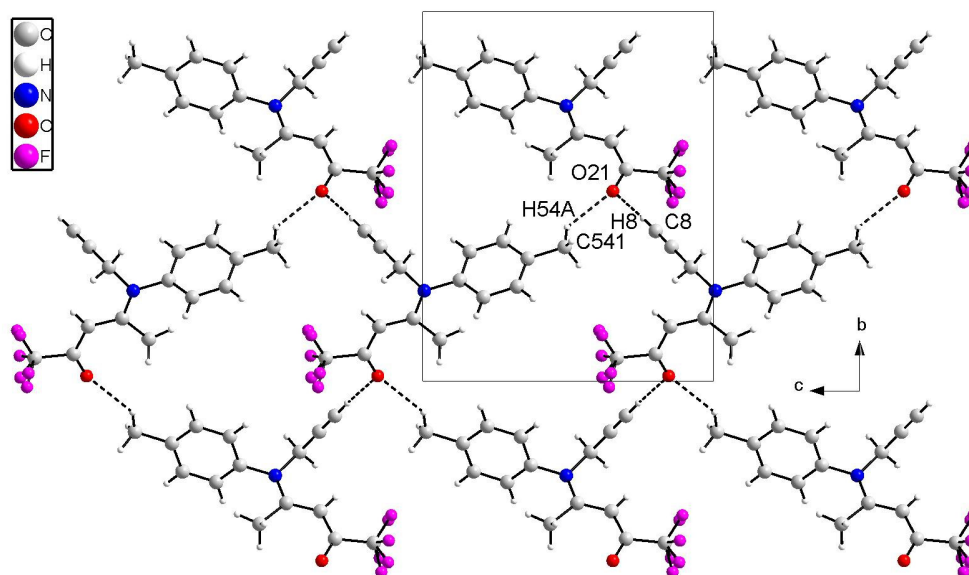


Figura 127. Estrutura do composto **17a** mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *bc* no sistema cristalino do composto **17a**.

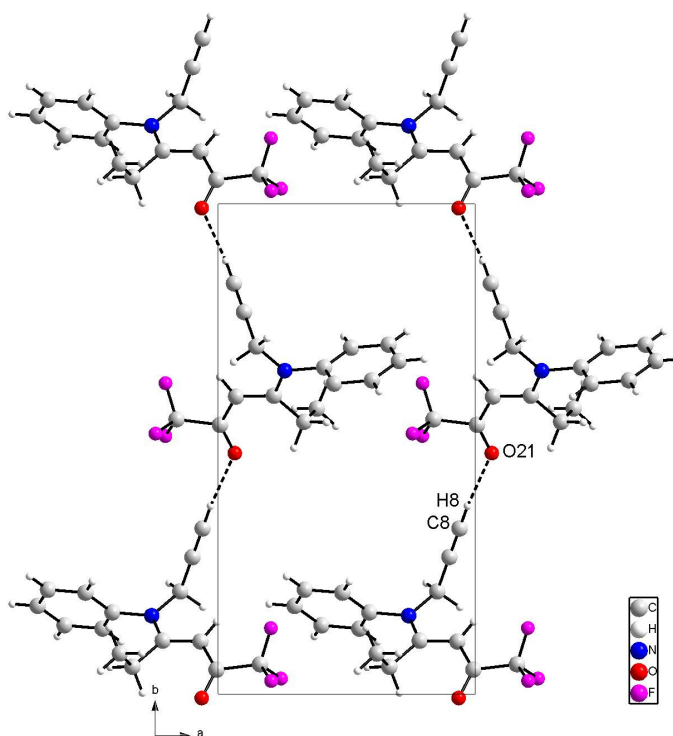


Figura 128. Estrutura do composto **14b** mostrando a formação de ligações de hidrogênio ao longo da cadeia infinita do plano *ab* no sistema cristalino do composto **14b**.

Tabela 27. Ligação de Hidrogênio nas Estruturas **19a**, **14b** e **17a** [Å], °.

| Composto | <i>D-H...A</i> | <i>D-H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D-H...A</i> | Operação de Simetria |
|------------|-----------------------|------------|--------------|--------------|----------------|-------------------------|
| 19a | C(541)-H(54C)...O(21) | 0.96 | 2.70 | 3.619(3) | 161.3 | $x+1, y, z+1$ |
| | C(52)-H(52)...O(12) | 0.93 | 2.66 | 3.452(2) | 144.1 | $-x+1, -y+1, -z+2$ |
| 14b | C(8)-H(8)...O(21) | 0.93 | 2.36 | 3.287(3) | 174.0 | $-x+2, y+1/2, -z+1/2$ |
| 17a | C(8)-H(8)...O(21) | 0.93 | 2.49 | 3.413(3) | 171.6 | $-x+1/2, y+1/2, -z+5/2$ |
| | C(541)-H(54A)...O(21) | 0.96 | 2.72 | 3.537(3) | 143.5 | $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$ |

Tabela 28. Dados da coleta de intensidades e do refinamento das estruturas cristalinas **19a**, **17a** e **14b**.

| Composto | 19a | 17a | 14b |
|---|--|---|---|
| Formula molecular | C ₁₇ H ₁₉ N O ₃ | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N O | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N O |
| Peso molecular (g) | 285.33 | 281.27 | 281.27 |
| CCDC | 699689 | 699691 | 699690 |
| Temperatura (K) | 302(2) | 296(2) | 296(2) |
| Wavelength (Å) | 0.71073 | 0.71073 | 0.71073 |
| Sistema Cristalino | Triclínico | Monoclínico | Monoclínico |
| Grupo Espacial | P-1 | P2 ₁ /n | P2 ₁ /c |
| Parâmetros de cela | | | |
| A (Å) | 8.7927(3) | 8.7262(3) | 8.9150(2) |
| B (Å) | 9.8690(3) | 14.4880(4) | 16.9055(4) |
| C (Å) | 10.9898(6) | 11.5010(3) | 9.2964(2) |
| α (°) | 102.195(3) | 90 | 90 |
| β (°) | 104.365(3) | 98.494(2) | 92.5470(10) |
| γ (°) | 113.899(2) | 90 | 90 |
| V (Å ³) | 790.56(6) | 1438.07(7) | 1399.70(5) |
| Z | 2 | 4 | 4 |
| Densidade (calculada) (g cm ⁻³) | 1.199 | 1.299 | 1.335 |
| Coeficiente linear de Absorção (mm ⁻¹) | 0.082 | 0.108 | 0.111 |
| F (000) | 304 | 584 | 584 |
| Dimensão do cristal (mm) | 0.30 x 0.19 x 0.18 | 0.45 x 0.33 x 0.28 | 0.75 x 0.45 x 0.36 |
| Região de varredura angular θ (°) | 3.43 to 28.36 | 2.74 to 30.53 | 2.41 to 29.60 |
| Índices de varredura h,k,l | -11 ≤ h ≤ 11 -12 ≤ k ≤ 13 -14 ≤ l ≤ 14 | -12 ≤ h ≤ 12 -20 ≤ k ≤ 20 -16 ≤ l ≤ 16 | -12 ≤ h ≤ 12 -23 ≤ k ≤ 22 -12 ≤ l ≤ 7 |
| T _{max} /T _{min} | 1.000000 / 0.873988 | 1.000000 / 0.926693 | 0.9612 / 0.9215 |
| Nº de reflexos coletados | 17672 | 19854 | 15266 |
| Nº de reflexos independentes | 3887 [R(int) = 0.0389] | 4388 [R(int) = 0.0362] | 3935 [R(int) = 0.0188] |
| Dado/ restrições/ parâmetros | 3887 / 0 / 190 | 4388 / 0 / 209 | 3935 / 0 / 181 |
| Correção de absorção | Gaussiano | Gaussiano | Gaussiano |
| Método de refinamento | Matriz completa/mínimos quadrados (F ²) | Matriz completa/mínimos quadrados (F ²) | Matriz completa/mínimos quadrados (F ²) |
| Índices de discordância finais [I>2σ(I)] | R1 = 0.0519, wR2 = 0.1378 | R1 = 0.0567, wR2 = 0.1768 | R1 = 0.0623, wR2 = 0.1852 |
| Índices de discordância final (todos dados) | R1 = 0.1036, wR2 = 0.1622 | R1 = 0.1266, wR2 = 0.2173 | R1 = 0.0859, wR2 = 0.2054 |
| Goodness of fit on F ² | 0.982 | 1.048 | 1.060 |
| Densidade eletrônica residual (eÅ ⁻³) | 0.190 and -0.165 | 0.236 and -0.249 | 0.599 and -0.369 |

Tabela 29. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para **19a**.

| Comprimento de ligação [Å] | | | Ângulos de ligação [°] | | |
|----------------------------|------------|-------|------------------------|------------|-------|
| | Exp. | Calc. | | Exp. | Calc. |
| C(2)-O(21) | 1.2285(19) | 1.240 | O(21)-C(2)-C(3) | 128.97(16) | 126.9 |
| C(2)-C(3) | 1.422(2) | 1.443 | O(21)-C(2)-C(1) | 117.99(15) | 119.7 |
| C(2)-C(1) | 1.545(2) | 1.514 | C(3)-C(2)-C(1) | 113.03(15) | 113.4 |
| C(4)-N(5) | 1.354(2) | 1.391 | N(5)-C(4)-C(3) | 120.95(15) | 122.1 |
| C(4)-C(3) | 1.367(2) | 1.375 | N(5)-C(4)-C(41) | 116.55(14) | 118.5 |
| C(4)-C(41) | 1.498(2) | 1.499 | C(3)-C(4)-C(41) | 122.49(15) | 119.2 |
| C(1)-O(11) | 1.204(2) | 1.231 | C(4)-C(3)-C(2) | 126.61(16) | 124.0 |
| C(1)-O(12) | 1.318(2) | 1.367 | O(11)-C(1)-O(12) | 124.61(17) | 113.1 |
| C(7)-C(8) | 1.158(3) | 1.196 | O(11)-C(1)-C(2) | 123.40(17) | 125.6 |
| C(7)-C(6) | 1.461(3) | 1.445 | O(12)-C(1)-C(2) | 111.98(16) | 121.3 |
| C(6)-N(5) | 1.470(2) | 1.453 | C(7)-C(6)-N(5) | 113.05(15) | 116.3 |
| N(5)-C(51) | 1.440(2) | 1.426 | C(4)-N(5)-C(51) | 124.50(13) | 120.1 |
| C(51)-C(52) | 1.376(2) | 1.410 | C(4)-N(5)-C(6) | 120.42(14) | 120.4 |
| C(51)-C(56) | 1.377(2) | 1.411 | C(51)-N(5)-C(6) | 114.85(13) | 116.1 |
| C(52)-C(53) | 1.378(2) | 1.392 | C(52)-C(51)-N(5) | 119.42(14) | 119.5 |
| C(53)-C(54) | 1.377(3) | 1.398 | C(56)-C(51)-N(5) | 121.12(15) | 121.7 |
| C(54)-C(55) | 1.389(3) | 1.399 | C(1)-O(12)-C(13) | 116.40(15) | 117.4 |
| C(54)-C(541) | 1.506(3) | 1.480 | O(12)-C(13)-C(14) | 107.42(16) | 106.2 |
| C(56)-C(55) | 1.378(3) | 1.389 | C(53)-C(54)-C(541) | 120.74(18) | 121.0 |
| O(12)-C(13) | 1.462(2) | 1.437 | C(55)-C(54)-C(541) | 121.76(18) | 120.1 |
| C(13)-C(14) | 1.467(3) | 1.510 | C(8)-C(7)-C(6) | 178.5(2) | 178.3 |

Tabela 30. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para **17a**.

| Comprimento de ligação [Å] | | | Ângulos de ligação [°] | | |
|----------------------------|----------|-------|------------------------|------------|-------|
| | Exp. | Calc. | | Exp. | Calc. |
| C(2)-O(21) | 1.225(2) | 1.232 | O(21)-C(2)-C(3) | 130.80(18) | 129.0 |
| C(2)-C(3) | 1.411(3) | 1.436 | O(21)-C(2)-C(1) | 114.14(18) | 117.8 |
| C(2)-C(1) | 1.531(3) | 1.574 | C(3)-C(2)-C(1) | 115.05(18) | 113.2 |
| C(4)-N(5) | 1.354(2) | 1.388 | N(5)-C(4)-C(3) | 120.75(17) | 122.1 |
| C(4)-C(3) | 1.376(3) | 1.377 | N(5)-C(4)-C(41) | 117.14(17) | 118.8 |
| C(4)-C(41) | 1.501(3) | 1.499 | C(3)-C(4)-C(41) | 122.10(17) | 119.0 |
| N(5)-C(51) | 1.446(2) | 1.427 | C(4)-C(3)-C(2) | 126.20(18) | 123.5 |
| N(5)-C(6) | 1.472(2) | 1.454 | C(4)-N(5)-C(51) | 122.56(16) | 120.2 |
| C(6)-C(7) | 1.462(3) | 1.445 | C(4)-N(5)-C(6) | 121.47(16) | 120.6 |
| C(7)-C(8) | 1.180(3) | 1.196 | C(51)-N(5)-C(6) | 115.55(15) | 116.0 |
| C(51)-C(56) | 1.375(3) | 1.410 | C(7)-C(6)-N(5) | 113.28(15) | 116.2 |
| C(51)-C(52) | 1.379(3) | 1.410 | C(8)-C(7)-C(6) | 178.8(2) | 178.4 |
| C(55)-C(56) | 1.378(3) | 1.391 | C(56)-C(51)-N(5) | 120.85(17) | 121.6 |
| C(55)-C(54) | 1.380(3) | 1.399 | C(52)-C(51)-N(5) | 119.42(16) | 119.5 |
| C(53)-C(52) | 1.378(3) | 1.391 | C(53)-C(54)-C(541) | 120.8(2) | 120.6 |
| C(53)-C(54) | 1.380(3) | 1.399 | C(56)-C(51)-C(52) | 119.67(18) | 118.9 |
| C(54)-C(541) | 1.515(3) | 1.480 | F(2A)-C(1)-F(1A) | 108.2(6) | 104.8 |
| F(1A)-C(1) | 1.312(6) | 1.372 | F(1A)-C(1)-C(2) | 110.1(4) | 113.6 |
| F(2A)-C(1) | 1.290(7) | 1.372 | F(2A)-C(1)-C(2) | 111.2(4) | 114.1 |
| F(3A)-C(1) | 1.299(9) | 1.369 | F(3A)-C(1)-C(2) | 115.5(5) | 113.7 |

Tabela 31. Parâmetros geométricos selecionados (Å, °) obtidos experimentalmente e por cálculo semi-empírico AM1 para **14b**.

| Comprimento de ligação [Å] | | | Ângulos de ligação [°] | | |
|----------------------------|----------|-------|------------------------|------------|-------|
| | Exp. | Calc. | | Exp. | Calc. |
| N(5)-C(4) | 1.353(2) | 1.387 | C(4)-N(5)-C(51) | 123.17(14) | 120.3 |
| N(5)-C(51) | 1.447(2) | 1.430 | C(4)-N(5)-C(6) | 121.07(14) | 121.5 |
| N(5)-C(6) | 1.474(2) | 1.452 | C(51)-N(5)-C(6) | 115.66(14) | 115.9 |
| C(4)-C(3) | 1.382(2) | 1.376 | N(5)-C(4)-C(3) | 120.41(15) | 121.5 |
| C(4)-C(41) | 1.505(2) | 1.510 | N(5)-C(4)-C(41) | 118.01(14) | 117.7 |
| C(3)-C(2) | 1.416(3) | 1.435 | C(3)-C(4)-C(41) | 121.57(15) | 120.7 |
| C(7)-C(8) | 1.182(3) | 1.176 | C(4)-C(3)-C(2) | 125.37(16) | 125.3 |
| C(7)-C(6) | 1.466(3) | 1.445 | C(8)-C(7)-C(6) | 176.73(19) | 178.2 |
| C(2)-O(21) | 1.223(2) | 1.231 | C(7)-C(6)-N(5) | 114.03(15) | 116.4 |
| C(2)-C(1) | 1.543(3) | 1.576 | O(21)-C(2)-C(3) | 130.55(17) | 129.9 |
| C(51)-C(56) | 1.374(3) | 1.410 | O(21)-C(2)-C(1) | 115.56(16) | 117.3 |
| C(51)-C(52) | 1.378(3) | 1.410 | C(3)-C(2)-C(1) | 113.83(17) | 112.7 |
| C(52)-C(53) | 1.392(3) | 1.393 | C(56)-C(51)-N(5) | 120.13(16) | 119.4 |
| C(56)-C(55) | 1.383(3) | 1.393 | C(52)-C(51)-N(5) | 119.35(17) | 121.4 |
| C(53)-C(54) | 1.370(4) | 1.394 | C(4)-C(41)-C(42) | 112.39(15) | 111.2 |
| C(54)-C(55) | 1.361(4) | 1.394 | C(56)-C(51)-C(52) | 120.51(17) | 119.2 |
| C(41)-C(42) | 1.523(3) | 1.510 | F(2)-C(1)-F(1) | 104.6(2) | 104.7 |
| C(1)-F(1) | 1.312(3) | 1.372 | F(1)-C(1)-C(2) | 111.79(17) | 113.8 |
| C(1)-F(2) | 1.308(3) | 1.372 | F(2)-C(1)-C(2) | 114.34(16) | 114.0 |
| C(1)-F(3) | 1.302(3) | 1.369 | F(3)-C(1)-C(2) | 112.43(19) | 113.6 |

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)