



**FURG**

**SÍNTESE DE 1,2-AZÓIS COM CARACTERÍSTICAS SURFACTANTES**

**Tese de Doutorado**

**Daiane Souza dos Santos**

**PPGQTA**

**Rio Grande, RS - Brasil**

**2019**

# SÍNTESE DE 1,2-AZÓIS COM CARACTERÍSTICAS SURFACTANTES

**por**

**DAIANE SOUZA DOS SANTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS), como requisito parcial para obtenção do título de DOUTORA EM QUÍMICA.

Orientação: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

PPGQTA

Rio Grande, RS – Brasil

2019

**Universidade Federal do Rio Grande - FURG**  
**Escola de Química e Alimentos**  
**Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental**

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

**SÍNTESE DE COMPOSTOS 1,2 AZÓIS COM CARACTERÍSTICAS  
SUFACANTES**

Elaborado por

**Daiane Souza dos Santos**

Como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química

**Comissão Examinadora**

**Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (FURG)**  
**(Presidente-Orientador)**

**Prof. Dr. Leandro Marcon Frigo (IFFar)**

**Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira (UFPel)**

**Prof. Dr. Juliano Rosa de Menezes Vicenti (FURG)**

Rio Grande, 28 de agosto de 2019.

Dedico essa tese aos meus pais, **Marisa e Gilberto**, às minhas irmãs **Vanusa e Lisiane** e aos meus sobrinhos **Kelly, Pablo, Victor e Gustavo** por todo incentivo, paciência, amor e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer a minha amada família por confiar e acreditar em mim, por sempre entender a minha ausência em determinados momentos, muito obrigada pelo apoio, amor e carinho.

Aos queridos amigos de Laboratório, alguns mais recentes e outros de longa data, a Valéria, Renata, Rafael, Helena, Alcione, Karina, Morilo e Fernanda. A presença diária de vocês no Laboratório fez dos meus dias muito mais leves e agradáveis. Obrigada pelo carinho, pela amizade sincera, pelo apoio, incentivo, ajuda de sempre. Vocês moram no meu coração.

Aos colegas do grupo de pesquisa NEESH Taís e Adriana pelo bom convívio, por toda a ajuda prestada.

Aos colegas de Laboratório do Professor Paulo Beck, Marcelo e Paulo pela convivência e respeito de sempre.

Ao Professor e orientador Alex Flores por toda orientação, respeito, pelos ensinamentos, por acreditar em mim e no meu trabalho.

Aos Professores que contribuíram com o exame de qualificação, Lucas Pizzuti, Juliano Vicente e Rosilene Clementin.

Ao Centro Integrado de Análises - CIA-Furg, pelas análises de RMN.

Ao Professor Frank Herbert Quina da USP por disponibilizar seu laboratório para realização das análises de CMC.

Ao Sidnei Moura, da Universidade de Caxias do Sul, pelas análises de Espectrometria de Massas.

À Universidade Federal do Rio Grande.

Ao Programa de Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental-PPGQTA.

As entidades financiadoras CAPES e CNPq pelo auxílio à pesquisa.

## RESUMO

Tese de Doutorado

Programa de Pós Graduação em Química Tecnológica e Ambiental

Universidade Federal do Rio Grande

### SÍNTESE DE COMPOSTOS 1,2-AZÓIS COM CARACTERÍSTICAS SURFACTANTES

AUTOR: Daiane Souza dos Santos

ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

O presente trabalho inicialmente apresenta a aplicação do método de acilação de acetais aos dimetoxicetais derivados da 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (geranilacetona) e da 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (farnesilacetona), ambas terpenóides presentes em óleos essenciais de vários vegetais superiores. Demonstrando assim a obtenção regioseletiva das 1,1,1-trifluor(cloro)-4-metoxi-8,12-dimetiltrideca-3,7,11-trien-2-ona (**2a** e **3a**) e 1,1,1-trifluor-4-metoxi-8,12,16-trimetilheptadeca-3,7,11,15-tetraen-2-ona (**2b**), terpenóides funcionalizados com a porção 1,3-dieletrofílica trihalogenada, obtidos em bons rendimentos (91-96,5 %) e pureza. Além disso, esse trabalho apresenta os resultados obtidos na ciclocondensação [3 + 2] de séries de 1,1,1-trialo-4-metoxi-2-alquen-2-onas [F<sub>3</sub>CCOCH=C(OCH<sub>3</sub>)R, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] com cloridrato de hidrazina, cloreto de 1,2-dimetil-hidrazina e cloreto de (hidrazinocarbonilmetil)trimetilamônio (Reagente T de *Girard*) visando a obtenção dos respectivos pirazóis anfifílicos. Para obtenção dos pirazóis catiônicos os cloretos de 1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns (**4a,b,f,g** e **5a,c,e,f**) e cloretos de 2-(5-hidroxi-3-metil-5-(trifluorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetan-1-aminíuns (**6a,b,f,g** e **7a**) foram utilizados os precursores trifluor- e tricloro-substituídos (**2a,b,f,g** e **3a**). As reações foram conduzidas em etanol sob refluxo e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (81-97 %) na forma de óleos densos ou ceras. Para obtenção dos 1*H*-pirazol-5(3)-carboxilatos de 2-metoxietil foram utilizados os precursores tricloro-substituídos (**3c-f**) reagindo com cloridrato de hidrazina em 2-metoxietanol, em cujo meio reacional após formação do ciclo pirazol ocorre a hidrólise do grupamento CCl<sub>3</sub>, formando o respectivo carboxilato, derivado do solvente utilizado no meio reacional. Esses produtos foram obtidos na forma de óleos, também em bons rendimentos (69-92

%). Para os derivados 1,3-dieletrófilos trifluor- e tricloro-substituídos derivados das cetonas terpenóides (**2a,b** e **3a**) foram feitas também as reações de ciclocondensação com cloreto de hidroxilamina, levando aos respectivos 4,5-diidroisoxazóis **8a,b** e **9a**, obtidos em bons rendimentos (74-84 %). Todos os produtos obtidos são inéditos e as suas estruturas foram atribuídas com base nos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e de espectrometria de massas de alta resolução (*ESI-MS-MS*). Também foram conduzidos estudos visando a determinação da concentração micelar crítica (CMC) através das técnicas da medida da tensão superficial, fluorescência e condutividade. Através das medidas de tensão superficial foi possível determinar a CMC de dois cloretos de 1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns solúveis em água, o cloreto de 3-tridecil-1,2-dimetil-5-(trifluormetil)-1*H*-pirazólium **4g** e cloreto de 3-decil-1,2-dimetil-5-(triclorometil)-1*H*-pirazólium **5f**, com os seguintes valores de 2 mmol/L (**4g**) e 1 mmol/L (**5f**).

**Palavras-chave:** Acilação de acetais, 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, heterociclos, 1*H*-pirazol, isoxazol, 1*H*-pirazol-carboxilatos, surfactantes.

## ABSTRACT

Doctorate Thesis

Postgraduate Program in Technological and Environmental Chemistry

Federal University of Rio Grande

### SYNTHESIS OF 1,2-AZO COMPOUNDS WITH SURFACTING CHARACTERISTICS

AUTHOR: Daiane Souza dos Santos.

ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores.

The present work initially presents the application of the acetyl acylation method to the dimethoxy ketals derived from 6,10-dimethylundeca-5,9-dien-2-one (geranylacetone) and 6,10,14-trimethylpentadeca-5,9,13-trien-2-one (farnesylacetone), both terpenoids present in essential oils of several higher vegetables. Thus demonstrating the regioselective obtaining of 1,1,1-trifluor (chloro)-4-methoxy-8,12-dimethyltrideca-3,7,11-trien-2-one (**2a** and **3a**) and 1,1,1-trifluor-4-methoxy-8,12,16-trimethylheptadeca-3,7,11,15-tetraen-2-one (**2b**), functionalized terpenoids with the trihalogenated 1,3-dielectrophilic moiety obtained in good yields (91- 96.5%) and purity. Furthermore, this work presents the results obtained in the [3 + 2] cyclocondensation of 1,1,1-trialo-4-methoxy-2-alken-2-one series [F<sub>3</sub>CCOCH=C(OCH<sub>3</sub>)R, R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>, C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] with dihydrazinium chloride, 1,2-dimethyl chloride hydrazinium and (hydrazinocarbonylmethyl) trimethylammonium chloride (Girard Reagent T) to obtain the respective amphiphilic pyrazoles. To obtain the cationic pyrazoles 1,2-dimethyl-1H-pyrazolium chlorides (**4a**, **b**, **f**, **g** and **5a**, **c**, **e**, **f**) and 2-(5-hydroxy-3-methyl-5-(trifluoromethyl)chlorides)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-N,N,N-trimethyl-2-oxoetan-1-aminuns (**6a**, **b**, **f**, **g** and **7a**) the trifluoro- and trichloro precursors were used - substituted (**2a**, **b**, **f**, **g** and **3a**). Reactions were conducted in refluxing ethanol and the products were obtained in good yields (81-97%) as dense oils or waxes. To obtain 2-methoxyethyl-1H-pyrazol-5(3) -carboxylates the trichloro substituted precursors (**3c-f**) were reacted with hydrazine hydrochloride in 2-methoxyethanol, in which reaction medium after formation of the pyrazole cycle occurs. hydrolysis of the CCl<sub>3</sub> group to its carboxylate, derived from the solvent used in the reaction medium. These products



were obtained in the form of oils, also in good yields (69-92%). For the trichloro-substituted trifluor-1,3-dielectrophil derivatives derived from terpenoid ketones (**2a**, **b** and **3a**), cyclocondensation reactions with hydroxylamine chloride were also carried out, leading to the respective 4,5-dihydroisoxazoles **8a**, **b** and **9a**, obtained from good yields (74-84%). All products obtained are unpublished and their structures were assigned based on  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and high resolution mass spectrometry (ESI-MS-MS) data. Studies were also conducted to determine the critical micellar concentration (CMC) through the techniques of measuring surface tension, fluorescence and conductivity. Through surface tension measurements it was possible to determine the CMC of two water-soluble 1,2-dimethyl-1H-pyrazole chlorides, 3-tridecyl-1,2-dimethyl-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazolium chloride **4g** and 3-decyl-1,2-dimethyl-5-(trichloromethyl)-1H-pyrazolium chloride **5f**, with the following values of 2 mmol/L (**4g**) and 1 mmol/L (**5f**).

**Keywords:** acetyl acylation, 1,1,1-trialko-4-alkoxy-3-alken-2-ones, heterocycles, 1H-pyrazole, isoxazole, 1H-pyrazole carboxylates, surfactants.

# SUMÁRIO

---

---

<b>1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> .....	20
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	30
2.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas a partir da reação de acilação de acetais.....	36
2.2 Síntese dos 1 <i>H</i> -pirazóis a partir de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com hidrazinas e hidrazidas.....	43
2.3 Síntese de isoxazóis a partir de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de hidroxilamina.....	43
2.4 Surfactantes ou tensoativos.....	45
2.5 Tipos de agregação e Concentração Micelar Crítica (CMC).....	47
<b>3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	49
3.1 Apresentação dos compostos sintetizados.....	49
3.1.1 Numeração dos compostos.....	49
3.2 Síntese dos 2,2-dimetoxiacetais derivados da geranilacetona e da farnesilacetona <b>1a,b</b> .....	59
3.2.1 Identificação dos acetais obtidos <b>1a,b</b> .....	61
3.3 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas insaturadas <b>2a,b</b> e <b>3a</b> .....	64
3.3.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas <b>2a,b</b> .....	64
3.3.2 Síntese da $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona <b>3a</b> .....	65
3.3.3 Identificação das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas <b>2a,b</b> e <b>3a</b> .....	66
3.3.3.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1\text{H}$ de 400 MHz) e Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ de 100 MHz) <b>2a,b</b> e <b>3a</b> .....	66
3.3.3.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo negativo) do composto 2a.....	72
3.4 Síntese das 1,1,1- $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas saturadas 2g,h e 3c-f.....	73
3.5 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns a partir de 1,1,1 trialometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas saturadas e insaturadas derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina <b>4a,b,f,g</b> e <b>5a,c,e,f</b> .....	74

3.5.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina.....	75
3.5.1.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina.....	76
3.5.1.2 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup> C de 100 MHz) <b>4f,h</b> e <b>5c,e,f</b> .....	76
3.5.1.3 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto <b>4a</b> .....	80
3.5.2 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns insaturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina <b>4a,b</b> e <b>5a</b> .....	82
3.5.2.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns insaturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina.....	83
3.5.2.2 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup> C de 100 MHz) <b>4a</b> .....	83
3.5.2.3 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto <b>4a</b> .....	84
3.6 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados derivados do Reagente T de <i>Girard</i> <b>6a,b,e,g</b> e <b>7a</b> .....	85
3.6.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-4,5-diidro-1 <i>H</i> -pirazol- <i>N,N,N</i> -trimetil-2-oxoetanaminium.....	86
3.6.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup> C de 100 MHz) dos compostos <b>6a,b,e,g</b> e <b>7a</b> .....	87
3.6.1.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto <b>6e</b> .....	91
3.7 Síntese dos compostos isoxazóis <b>8a,b</b> e <b>9a</b> a partir do cloridrato de hidoxilamina.....	92
3.7.1 Identificação dos diidroisoxazóis.....	93
3.7.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup> C de 100 MHz) dos compostos <b>8a,b</b> e <b>9a</b> .....	93
3.8 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos isoxazolínicos.....	96
3.9 Síntese de 1 <i>H</i> -pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1 triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas <b>10c,f</b> .....	97

3.9.1 Identificação dos 1 <i>H</i> -pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1 triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas saturadas.....	100
3.9.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup> H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup> C de 100 MHz) dos compostos <b>10c-f</b> .....	100
3.9.1.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto <b>10e</b> .....	103
3.10 Análise de Concentração Micelar Crítica (CMC) por tensão superficial.....	104
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	108
<b>5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b> .....	109
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	110
6.1 Materiais, métodos e equipamentos.....	110
6.2 Técnicas de Síntese.....	110
6.2.1 Procedimento geral para a síntese do dimetoxiacetal <b>1a</b> .....	110
6.2.2 Procedimento geral para a síntese do dimetoxiacetal <b>1b</b> .....	111
6.2.3 Procedimento geral para a reação de formação da β-alcoxivinil trifluormetil cetona <b>2a</b> .....	111
6.2.4 Procedimento geral para a reação de formação da β-alcoxivinil trifluormetil cetona <b>2b</b> .....	111
6.2.5 Procedimento geral para a reação de formação da β-alcoxivinil triclorometil cetona <b>3a</b> .....	112
6.2.6 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>4a,b</b> e <b>5a</b> .....	112
6.2.7 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>4f,h</b> e <b>5c, e, f</b> .....	112
6.2.8 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>6a,b,e,g</b> e <b>7a</b> .....	113
6.2.9 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>6g,h</b> .....	113
6.2.10 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>8a,b</b> e <b>9a</b> .....	113
6.2.11 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos <b>10c-f</b> .....	113
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	114
<b>ANEXOS I</b> .....	121
<b>ANEXOS II</b> .....	144

## LISTA DE FIGURAS

---

---

<b>Figura 1.</b> Compostos isoxazolínicos com atividade biológica comprovada.....	21
<b>Figura 2.</b> Núcleos pirazolínicos com atividade biológica comprovada.....	22
<b>Figura 3.</b> Compostos heterocíclicos com propriedades tensoativas.....	23
<b>Figura 4.</b> Representação das Estruturas Moleculares da geranilacetona e da farnesilacetona.....	24
<b>Figura 5.</b> 3-Trifluorometil-1 <i>H</i> -pirazóis comercializados como princípios ativos.....	25
<b>Figura 6.</b> Estruturas moleculares de cetonas funcionalizadas utilizadas na metodologia de acilação de acetais.....	26
<b>Figura 7.</b> Representação estrutural de um tensoativo.....	46
<b>Figura 8.</b> Formação de agregados micelares.....	47
<b>Figura 9.</b> Variação da tensão superficial <i>versus</i> o logaritmo da concentração de um tensoativo em solução.....	48
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do acetal <b>1a</b> (400MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	62
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do acetal <b>1a</b> (100MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	63
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do acetal <b>2a</b> (400MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	67
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do acetal <b>2a</b> (100MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	68
<b>Figura 14.</b> Espectro DEPT-135 do composto <b>2a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	69
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3a</b> (400 MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	71
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>3a</b> (100 MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	72
<b>Figura 17.</b> Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>2a</b> .....	73
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4h</b> (400MHz) em CD <sub>3</sub> OD.....	77
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto <b>4h</b> (100MHz) em CDCl <sub>3</sub> .....	78
<b>Figura 160.</b> Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>4h</b> .....	81
<b>Figura 21.</b> Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>5f</b> .....	81

<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4a</b> (400MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	84
<b>Figura 173.</b> Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>4a</b> .....	85
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6e</b> (400MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	87
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6e</b> (100MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	88
<b>Figura 26.</b> Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>6e</b> .....	92
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>9a</b> (400MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	94
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>9a</b> (100MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10e</b> (400MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	101
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10e</b> (100MHz) em $\text{CDCl}_3$ .....	102
<b>Figura 31.</b> Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto <b>10e</b> .....	104
<b>Figura 32.</b> CMC do composto <b>5f</b> .....	106
<b>Figura 33.</b> CMC do composto <b>4h</b> .....	107
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	122
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>2b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	123
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4f</b> em $\text{D}_2\text{O}$ .....	124
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	125
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5c</b> em $\text{D}_2\text{O}$ .....	126
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	127
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5e</b> em $\text{D}_2\text{O}$ .....	128
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	129
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>5f</b> em $\text{D}_2\text{O}$ .....	130
<b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>5f</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	131
<b>Figura 44.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	132
<b>Figura 45.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>6g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	133
<b>Figura 46.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>6g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	134

<b>Figura 47.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	135
<b>Figura 48.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	136
<b>Figura 49.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	137
<b>Figura 50.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	138
<b>Figura 51.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	139
<b>Figura 52.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	140
<b>Figura 53.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	141
<b>Figura 54.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>10f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	142
<b>Figura 55.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>10f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	143
<b>Figura 56.</b> Espectro de massas do composto <b>4b</b> .....	145
<b>Figura 57.</b> Espectro de massas do composto <b>4f</b> .....	145
<b>Figura 58.</b> Espectro de massas do composto <b>5c</b> .....	146
<b>Figura 59.</b> Espectro de massas do composto <b>5e</b> .....	146
<b>Figura 60.</b> Espectro de massas do composto <b>6a</b> .....	147
<b>Figura 61.</b> Espectro de massas do composto <b>6b</b> .....	147
<b>Figura 62.</b> Espectro de massas do composto <b>7a</b> .....	148
<b>Figura 63.</b> Espectro de massas do composto <b>8b</b> .....	148
<b>Figura 64.</b> Espectro de massas do composto <b>10c</b> .....	149
<b>Figura 65.</b> Espectro de massas do composto <b>10d</b> .....	149
<b>Figura 66.</b> Espectro de massas do composto <b>10f</b> .....	150

## LISTA DE TABELAS

---

---

<b>Tabela 1.</b> Estrutura molecular e nomenclatura das cetonas de partida insaturadas <b>a</b> e <b>b</b> .....	52
<b>Tabela 2.</b> Estrutura molecular e nomenclatura dos 2,2-dimetoxiacetals insaturados <b>1a,b</b> .....	52
<b>Tabela 3.</b> Estrutura molecular e nomenclatura das 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas <b>2a,b,f,g</b> e <b>3a,c,d,e,f</b> .....	52
<b>Tabela 4.</b> Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns <b>4a,b,f,g</b> e <b>5a,c,e,f</b> .....	53
<b>Tabela 5.</b> Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos derivados do Reagente de T <i>Girard</i> <b>6a,b,f,g</b> e <b>7a</b> .....	55
<b>Tabela 6.</b> Estrutura molecular e nomenclatura dos isoxazóis <b>8a,b</b> e <b>9a</b> .....	57
<b>Tabela 7.</b> Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos dos 1 <i>H</i> -pirazóis -5-carboxilatos <b>10c-f</b> .....	58
<b>Tabela 8.</b> Dados dos acetals <b>1a-b</b> .....	61
<b>Tabela 9.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H <b>1b</b> .....	63
<b>Tabela 10.</b> Dados das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas <b>2a,b</b> .....	65
<b>Tabela 11.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C do composto <b>2b</b> ...69	69
<b>Tabela 12.</b> Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados <b>4f-g</b> e <b>5c,e,f</b> .....	76
<b>Tabela 13.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos compostos <b>4f</b> e <b>5c,e,f</b> .....	78
<b>Tabela 14.</b> Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns <b>4a,b</b> e <b>5a</b> .....	83
<b>Tabela 15.</b> Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns <b>6a,b,e,g</b> e <b>7a</b> .....	86



<b>Tabela 16.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>6a,b,g</b> e <b>7a</b> .....	88
<b>Tabela 17.</b> Dados dos compostos isoxazóis <b>8a,b</b> e <b>9a</b> .....	93
<b>Tabela 18.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>8a,b</b> .....	95
<b>Tabela 19.</b> Dados dos compostos 1 <i>H</i> -pirazóis-5-carboxilatos <b>10c-f</b> .....	98
<b>Tabela 20.</b> Dados de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>10c,d,f</b> .....	102

## LISTA DE ESQUEMAS

---

---

<b>Esquema 1.</b> Estudo da acetalização das cetonas: 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (a) (geranilacetona) e da 6, 10, 14-trimetilpentadeca-5, 9, 13-trien-2-ona (b) (farnesilacetona).....	27
<b>Esquema 2.</b> Estudo da ciclocondensação de uma série de 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas <b>2a,b,f,g</b> e <b>3a,c,e,f</b> com dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina.....	28
<b>Esquema 3.</b> Estudo das reações de ciclocondensação de uma série de 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas <b>2a,b,f,g</b> e <b>3a</b> com Reagente de T <i>Girard</i> .....	28
<b>Esquema 4.</b> Estudo das reações de ciclocondensação das polienonas: 1,1,1-trialo-4-metoxi-8,12-dimetiltrideca-3,7,11-trien-2-ona e 1,1,1-trialo-4-metoxi-8,12,16-trimetilhepta deca-3,7,11,15-tetraen-2-ona <b>2a,b</b> e <b>3a</b> com cloridrato de hidroxilamina.....	29
<b>Esquema 5.</b> Estudo das reações de ciclocondensação de uma série de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas derivadas de alquilmetilcetonas graxas <b>3c-f</b> , com dicloridrato de hidrazina em 2-metoxietanol.....	29
<b>Esquema 6.</b> Obtenção dos compostos do tipo $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.....	30
<b>Esquema 7.</b> Estudos sistemáticos à cerca da metodologia para a acilação enol éteres comerciais.....	31
<b>Esquema 8.</b> Obtenção das 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas.....	32
<b>Esquema 9.</b> Obtenção das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, utilizando como precursores enol éteres, enaminas e acetais.....	33
<b>Esquema 10.</b> Estudos de acilação de acetais a partir das cetonas 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano.....	33
<b>Esquema 11.</b> Acilação de acetais a partir de alquilmetilcetonas.....	34
<b>Esquema 12.</b> Acilação de acetais derivados de cetonas com longas cadeias alquílicas (C >6).....	35
<b>Esquema 13.</b> Reação de acilação de acetal a partir da sulcatona.....	35
<b>Esquema 14.</b> O estudo das reações de para a obtenção de compostos 1H-pirazol substituídos.....	36

<b>Esquema 15.</b> Síntese dos compostos 1 <i>H</i> -pirazóis com a ocorrência da derivatização do grupamento CCl <sub>3</sub> .....	37
<b>Esquema 16.</b> Estudo da hidrólise do grupo CCl <sub>3</sub> na obtenção de 1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilatos graxos.....	37
<b>Esquema 17.</b> Síntese de compostos bicíclicos a partir do 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano.....	38
<b>Esquema 18.</b> Obtenção de Cloretos de 5-trifluorometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns análogos ao herbicida Difenzoquat.....	39
<b>Esquema 19.</b> Síntese de cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns substituídos.....	40
<b>Esquema 20.</b> Síntese de cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns utilizando irradiação de micro-ondas.....	40
<b>Esquema 21.</b> Síntese de 1 <i>H</i> -pirazóis a partir de hidrazidas com longas cadeias alquílicas.....	41
<b>Esquema 22.</b> Reações de ciclocondensação entre uma série de 1,1,1-trifluor-4-alcoxi-3-alcen-2-onas e hidrazidas graxas.....	41
<b>Esquema 23.</b> Síntese de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis.....	42
<b>Esquema 24.</b> Síntese dos compostos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis.....	42
<b>Esquema 25.</b> Estudos sistemáticos para a obtenção os isoxazóis a partir das β-alcoxivinil trialometil cetonas.....	43
<b>Esquema 26.</b> Obtenção de 5-trialometil-4,5-diidroisoxazol.....	44
<b>Esquema 27.</b> Obtenção de compostos 3-aril-5-trialometil-4,5-diidroisoxazol.....	44
<b>Esquema 28.</b> Obtenção de compostos isoxazóis utilizando β-alcoxivinil trialometil cetonas aromáticas <i>p</i> -substituídas com cloridrato de hidroxilamina.....	45
<b>Esquema 29.</b> Esquema Geral resumindo as transformações propostas neste trabalho.....	45
<b>Esquema 30.</b> Representação das estruturas moleculares da geranil e farnesilacetona, com as diferentes configurações geométricas e conformações.....	51
<b>Esquema 31.</b> Obtenção dos acetais <b>1a,b</b> .....	59
<b>Esquema 32.</b> Obtenção das β-alcoxivinil trifluormetil cetonas <b>2a,b</b> .....	60
<b>Esquema 33.</b> Obtenção da β-alcoxivinil trifluormetil cetona <b>3a</b> .....	64
<b>Esquema 34.</b> Mecanismo proposto para a síntese das β-alcoxivinil trialometil cetonas.....	65

<b>Esquema 35.</b> Síntese das 1,1,1- $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas saturas <b>3c,f</b> .....	74
<b>Esquema 36.</b> Síntese das 1,1,1- $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas saturas <b>2g,h</b> .....	74
<b>Esquema 37.</b> Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados <b>4f,g</b> e <b>5c,e,f</b> .....	75
<b>Esquema 38.</b> Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns insaturados <b>4a,b</b> e <b>5a</b> .....	82
<b>Esquema 39.</b> Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirazóliuns saturados derivados do Reagente T de <i>Girard</i> <b>6a,b,e,g</b> e <b>7a</b> .....	86
<b>Esquema 40.</b> Síntese dos compostos isoxazóis <b>8a,b</b> e <b>9a</b> a partir do cloridrato de hidoxilamina.....	92
<b>Esquema 41.</b> Mecanismo proposto para a síntese dos compostos isoxazolínicos.....	97
<b>Esquema 42.</b> Síntese de 1 <i>H</i> -pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1-triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas <b>10c-f</b> .....	98
<b>Esquema 43.</b> Reação entre diferentes enonas tricloradas com cloridrato de hidrazina em 2,2,2-trifluoretanol.....	99
<b>Esquema 44.</b> Mecanismo de hidrólise do grupo $\text{CCl}_3$ .....	99

# 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

---

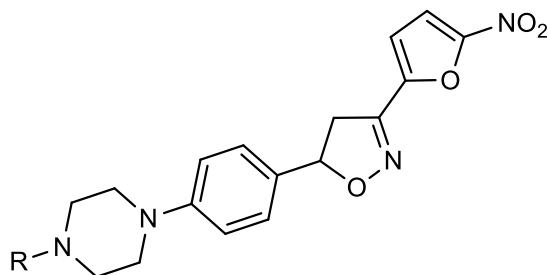
---

O estudo de compostos heterocíclicos compõe uma área importante da química orgânica, pois essa classe de compostos vem ganhando cada vez mais destaque e evidência no cotidiano da sociedade moderna. É abundante a literatura tratando de aspectos da síntese e das propriedades das diversas classes de compostos heterocíclicos. Os estudos direcionados à utilização desses compostos tem demonstrado a versatilidade de aplicação em várias áreas, que abrangem desde aspectos biológicos, como marcadores para estudos bioquímicos, princípios ativos em formulações farmacêuticas médicas ou veterinárias, ou em formulações de pesticidas usados em agricultura e pecuária. Assim como a produção de novos materiais, com aplicações tecnológicas, os mesmos usados como sensores elétricos ou luminosos, os quais fazem parte da estrutura de agentes surfactantes/tensoativos, lubrificantes e modificadores de superfícies<sup>1</sup>.

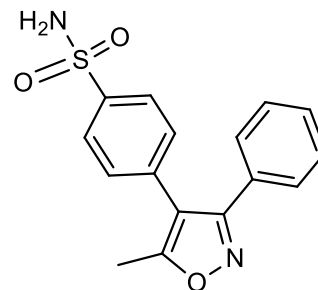
Dentre os compostos heterocíclicos destacam-se os 1,2 azóis, isoxazóis e 1H-pirazóis, que atraem interesse de pesquisadores devido relativa facilidade de obtenção e funcionalização, e a diversidade de aplicações. O método mais comum para síntese de isoxazóis e 1H-pirazóis é à ciclocondensação [3 + 2] entre blocos construtores dieletrofilicos, geralmente precursores 1,3-dicarbonílicos ou  $\alpha,\beta$ -enonas e hidroxilamina ou hidrazinas. A hidroxilamina ou as hidrazinas atuam como blocos dinucleofílicos reagindo com o bloco de carbonos eletrofilicos através de condensação gerando ligações tipo imina e/ou enamina<sup>2</sup>.

Os isoxazóis, por exemplo, fazem parte do núcleo farmacofórico de alguns princípios ativos já comercializados, possuindo atividades como analgésico, antipirético, anti-inflamatório e bactericida<sup>3,4</sup>. Na Figura 1 estão representadas as estruturas moleculares de exemplos de compostos isoxazolínicos utilizados na química medicinal. A representação molecular à esquerda, com o ciclo 4,5-diidroisoxazol, apresenta quatro substâncias, com variação da substituição no anel piperazínico. Essas substâncias são bactericidas, com atividade contra os agentes patológicos causadores da tuberculose como o *Micobacterium tuberculosis*. Já a molécula representada à direita é o Valdecoxib, um inibidor seletivo da ciclooxigenase 2 (COX-

2). Foi desenvolvido pela Pfizer e comercializado durante o início dos anos 2000 como analgésico com o nome de Bextra<sup>®</sup>. Isoxazóis também estão na constituição molecular de princípios ativos amplamente utilizados na agricultura como herbicidas, inseticidas e fungicidas<sup>5</sup>.



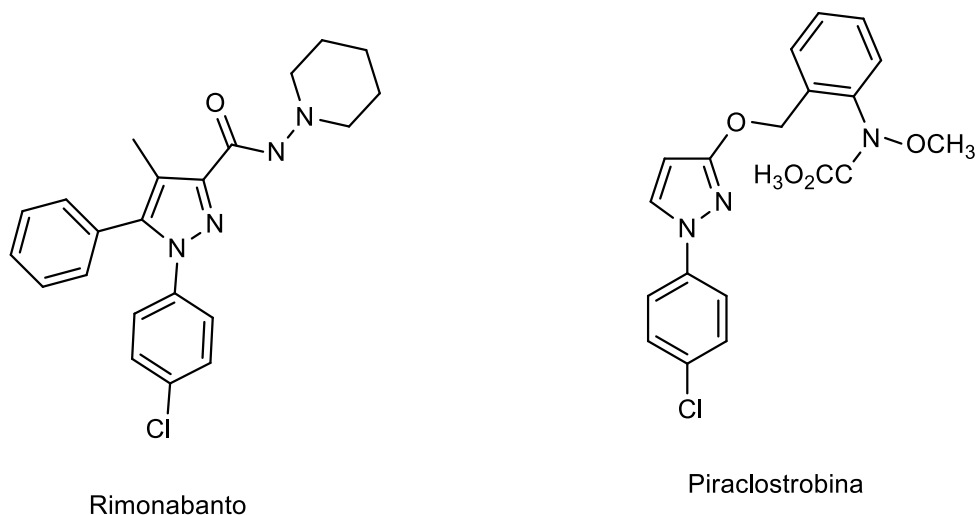
R= CO<sub>2</sub>(C<sub>9</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
Agentes anti *Mycobacterium tuberculosis*



Valdecoxib  
Anti-inflamatório

**Figura 1.** Compostos isoxazolinônicos com atividade biológica comprovada.

Por outro lado os 1H-pirazóis também constituem moléculas que apresentam diversidade de atividades biológicas<sup>6</sup>. Por exemplo, estes núcleos são encontrados em substâncias com atividades anti-inflamatória, antipirética, analgésica, bactericida, fungicida<sup>7</sup>. Na Figura 2 estão representadas estruturas moleculares de princípios ativos com núcleos 1H-pirazóis com atividades biológicas já estabelecidas e comercializadas, o exemplo a esquerda é o Rimonabanto, que atua como bloqueador dos endocanabinóides no receptor CB1, inibindo o apetite e o armazenamento de gordura, e portanto auxiliando na redução do peso. Foi comercializado pela Sanofi-Aventis entre 2006 e 2008 com o nome de Acomplia<sup>®</sup> atualmente é comercializado como Redufast<sup>®</sup>. A representação à direita é a Piraclostrobina um fungicida agrícola comercializado pela Basf em formulação com a Fluxapiroxade, com o nome de Orkestra<sup>®</sup>. Essa formulação é utilizada em fungos de diversas culturas como abóbora, abobrinha, açaí, algodão, café, cana-de-açúcar entre outras<sup>8,9</sup>.

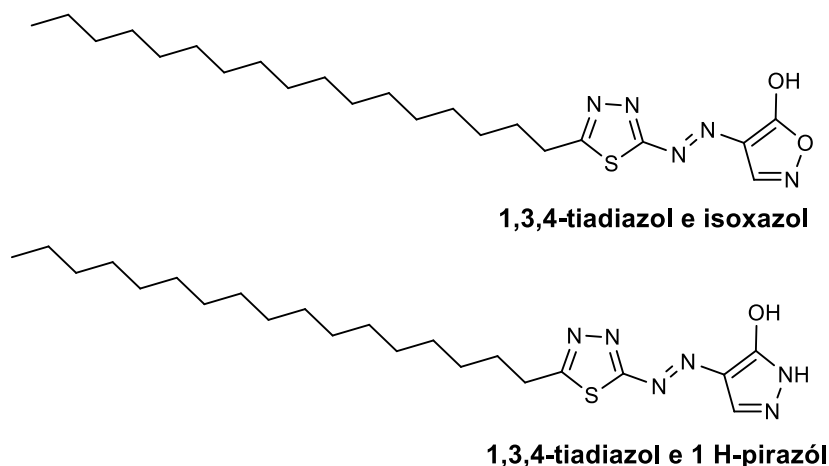


**Figura 2.** Núcleos pirazolínicos com atividade biológica comprovada.

Além da importância dos 1,2-azóis destacam-se também a busca por novos modelos moleculares com a introdução de longas cadeias alquílicas como substituintes. Essa hibridação vem despertando interesse de muitos pesquisadores devido ao perfil adquirido por substâncias com cabeças polares e caudas lipofílicas. Esses modelos moleculares com características anfifílicas podem ser muito úteis em indústrias farmacológicas, de cuidados pessoais, alimentícias, têxteis, são usados também como tensoativos, lubrificantes, ou modificadores de superfícies<sup>10</sup>.

Tensoativos ou surfactantes podem ser projetados tendo em mente que a grande polaridade dos compostos heterocíclicos, nesse caso, particularmente isoxazóis e 1*H*-pirazóis, associados à substituição com cadeias alifáticas longas, apolares, definem respectivamente as partes hidrofílica e hidrofóbica características de substâncias dessa classe. Estes materiais são divididos em três grandes classes principais: Os tensoativos catiônicos, aniônicos e os não iônicos. Especialmente os não iônicos apresentam ampla gama de aplicações que alcançam vários setores da sociedade, como na formulação de cosméticos, produtos de cuidado pessoal, produtos de limpeza, lubrificantes diversos, inclusive com aplicações industriais, tais como limpeza e tratamentos de superfícies, em plataformas de extração de petróleo, no tratamento de ambientes afetados por derramamento de óleo. Além disso, podem apresentar também atividades biológicas de interesse como no caso de agroquímicos, herbicidas, fungicidas ou mediadores no combate a pragas de insetos<sup>11</sup> entre outras. A Figura 3 apresenta as representações das estruturas químicas de compostos

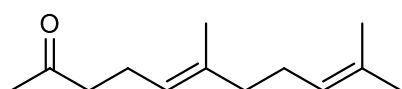
heterocíclicos com propriedades de tensoativos não iônicos, contendo uma cabeça polar heterocíclica associada a um substituinte alquila linear com mais de dez átomos de carbono<sup>12</sup>.



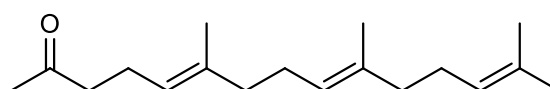
**Figura 18.** Compostos heterocíclicos com propriedades tensoativas.

Neste capítulo destacaremos também aspectos da química dos compostos geranilacetona e farnesilacetona (Figura 4), duas cetonas terpenóides, com cadeia insaturada, utilizadas principalmente como aditivos em alimentos como agentes flavorizantes e na perfumaria<sup>13</sup>. São produtos naturais presentes em óleos essenciais de várias espécies de arbustos e árvores. A geranilacetona é comum em muitas plantas desde espécies de tomateiros até pragas herbáceas como a Avoadeira ou Erva-pau. Já a farnesilacetona foi identificada em óleos essenciais de arbustos como a *Angelica urumiensis* cultivada no Irã, a *Salvia hierosolymitana Boiss.* e *Salvia multicaulis Vahl. var. simplicifolia Boiss* selvagens, ou crescidas naturalmente, do Líbano e árvores como as espécies de *Commiphoras* características da ilha de Socotra, localizada na saída do Golfo de Aden, próxima ao litoral tanto do Iêmem quanto da Somália<sup>14</sup>. Para as cadeias insaturadas dessas substâncias têm sido atribuídas diversas atividades biológicas benéficas à saúde humana como atividade antioxidantes, antissépticos, anti-inflamatórios e bactericidas naturais, além de serem substratos necessários a produção endógena de substâncias que facilitam processos metabólicos em mamíferos. Conceitualmente, essas cetonas são derivadas de processos de biossíntese em vegetais envolvendo a polimerização de porções isoprenos. A geranilacetona é classificada como um monoterpene e a farnesilacetona como um sesquiterpene<sup>15</sup>.





Geranylacetona

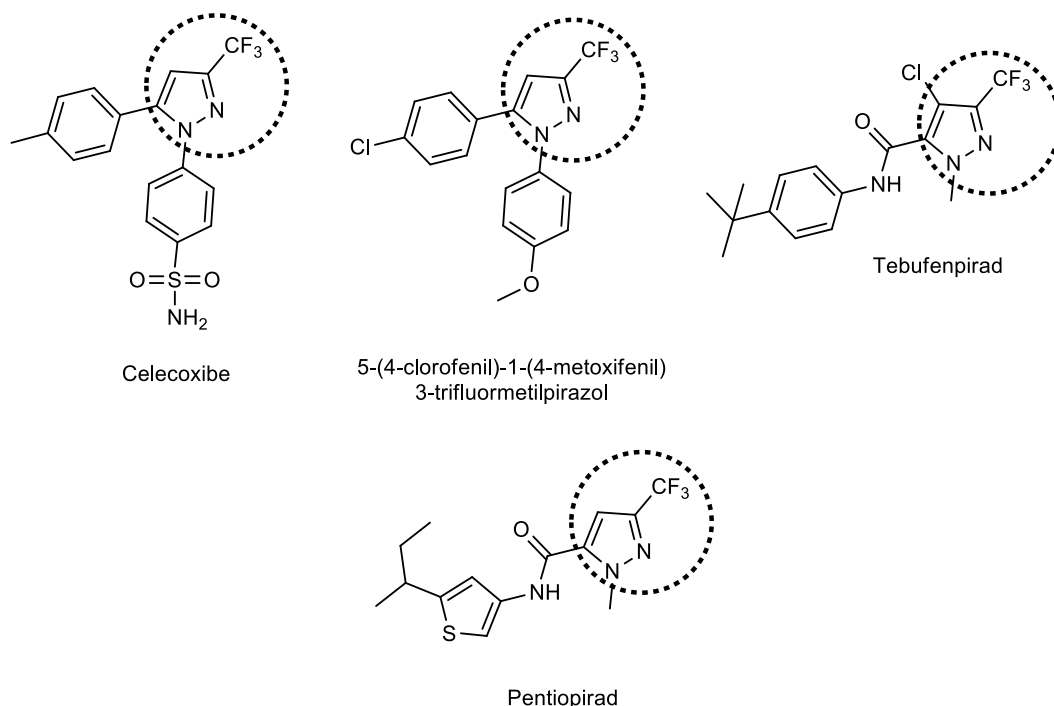


Farnesilacetona

**Figura 4.** Representação das Estruturas Moleculares da geranylacetona e da farnesilacetona.

A presença de grupamentos trialometilados é uma das características dos nossos alvos sintéticos, e é sabido que grupos trifluorometil ou triclorometil, proporcionam características peculiares no comportamento químico de precursores sintéticos, como as enonas e 1,3-dicetonas, além de influenciar no comportamento bioquímico, e, portanto nas possíveis atividades biológicas e possíveis aplicações tecnológicas das moléculas e materiais que os contém<sup>16</sup>.

Diversos estudos apresentam resultados demonstrando que a presença de átomos de flúor ou do grupo trifluormetil em uma determinada molécula pode potencializar a atividade biológica desse protótipo. Por exemplo, a Figura 5 apresenta a representação molecular de quatro princípios ativos comerciais que contém no farmacóforo o núcleo 3-trifluorometil-1*H*-pirazol. O celecoxibe, primeiro inibidor seletivo da COX-2 lançado no mercado de fármacos, ainda nos anos 90, administrado como anti-inflamatório, bem como o agente antibacteriano, o 5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil) 3-trifluormetil pirazol<sup>17,18</sup> mostrou ação como supressor do crescimento de células tumorais de pulmão<sup>19</sup>, além do Tebufenpirad usado na agricultura como herbicida e o Pentiopirad um potente fungicida<sup>20,21</sup>.



**Figura 5.** 3-Trifluorometil-1H-pirazóis comercializados como princípios ativos.

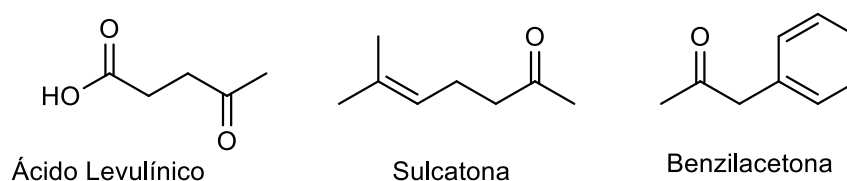
Por outro lado, moléculas contendo cloro ou o grupo triclorometil também demonstram possuir atividades biológicas úteis, embora a literatura especializada reporte menos estudos relacionados ao grupo triclorometil, quando comparado ao grupo trifluormetil<sup>22,23,24</sup>, entretanto, este grupo é importante do ponto de vista sintético, sendo ressaltada a sua versatilidade como precursor na obtenção de ácidos carboxílicos, ésteres, e amidas<sup>25</sup>.

Inseridos neste contexto, o trabalho desenvolvido no grupo de pesquisa NEESH, tem sido direcionado à obtenção sistemática de precursores  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, através de reações de acilação de enol éteres, gerados *in situ* a partir dos respectivos acetais, com agentes acilantes trialometilados. Estes blocos precursores 1,3-dieletrofilicos vêm sendo utilizados na obtenção de diversas classes de compostos heterocíclicos trifluormetil- e triclorometil-substituídos, por exemplo, isoxazóis, pirazóis, pirimidinas, quinolinas, pirrolonas entre outros<sup>26,27</sup>.

A principal linha de trabalho de nosso grupo de pesquisa está estruturada sobre o estudo sistemático do escopo das reações de “acilação de acetais” para a formação das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, 1,1,1-trialometil-4-alcoxialqu-3-en-2-onas,

trialoacetil-cicloalcanonas e 4,4,4-trialo-1-irilbutan-1,3-dionas. A acilação direta dos acetais possui vantagens quando comparada com a metodologia que envolve o isolamento do enol éter intermediário. Além disso, o método de acilação de acetais é complementar ao método de Claisen. O método de acilação de enolatos com ésteres, conhecido como método de Claisen ou condensação de Claisen é o método mais utilizado para obtenção de trifluorometil-1,3-dicetonas, porém esse método é limitado devido à sua baixa regioseletividade. O uso fica restrito às cetonas precursoras simetricamente substituídas ou com somente um sítio enolizável, quando a cetona precursora possui dois sítios enolizáveis ocorre a formação de misturas de produtos acilados<sup>28,29</sup>. Na metodologia da acilação de acetais, a regioquímica é definida, durante o processo de formação dos enol éteres *in situ*. Já está bem estabelecido que durante a reação de acilação de acetal derivado de alquilmetilcetonas, ou seja, com substituintes enolizáveis diferentes, ocorre sempre prioritariamente a acilação do enol cinético, aquele derivado da enolização do substituinte metila<sup>30</sup>.

Alguns resultados obtidos em trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa também mostram que essa metodologia pode ser aplicada a cetonas com ampla funcionalização na estrutura molecular, vide exemplos do ácido 5-oxopentanóico (ácido levulínico)<sup>31</sup>, da 6-metil-5-hepten-2-ona (sulcatona)<sup>32</sup> e 4-fenil-2-butanona (benzilacetona)<sup>33</sup> (Figura 6). Além disso, proporciona a variação da substituição nas moléculas alvo, os compostos heterocíclicos, com diversificação da funcionalização, possibilitando a produção de protótipos moleculares inéditos com alto valor agregado, com potencial aplicação biológica e tecnológica.



**Figura 6.** Estruturas moleculares de cetonas funcionalizadas utilizadas na metodologia de acilação de acetais.

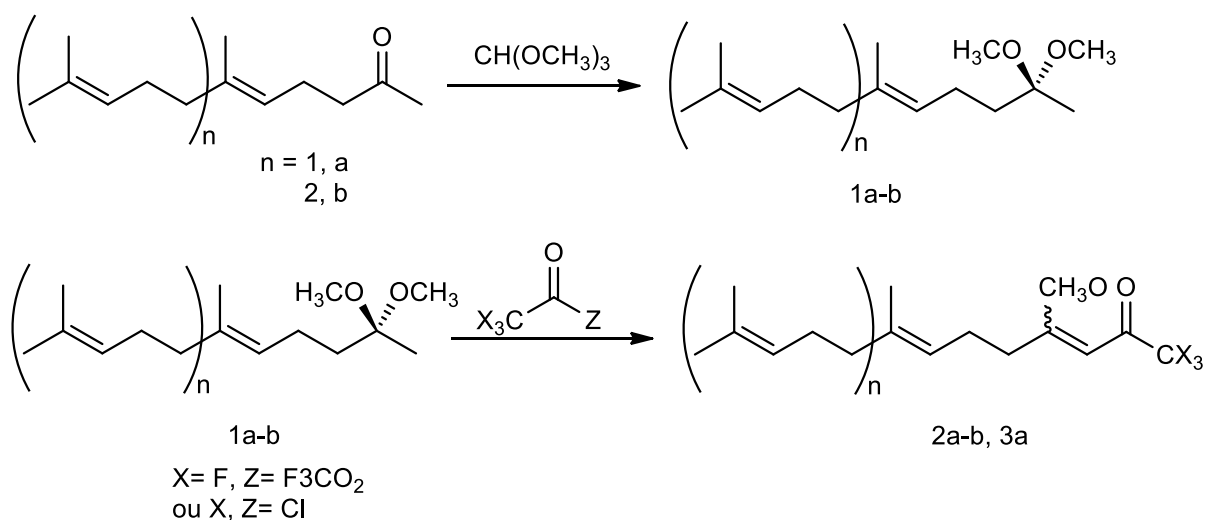
Considerando as justificativas expostas até aqui, o trabalho experimental desenvolvido durante esse doutoramento possui os seguintes objetivos:

## Objetivo Geral:

O estudo sistemático da metodologia de acilação de acetais e a verificação da ampliação do escopo e capacidade de diversificação desse método, além da continuidade do estudo das reações de obtenção de azóis usando ciclocondensações [3+2], visando a obtenção de protótipos moleculares inéditos e com potencial de utilização tecnológica.

## Objetivos Específicos:

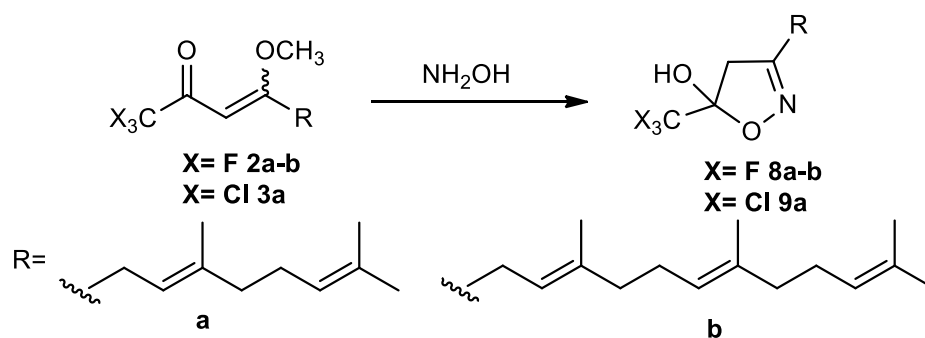
- (A) Estudar a síntese e a acilação com cloreto de tricloroacetila e anidrido trifluoroacético dos dimetóxi acetais derivados das cetonas: 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (**a**) (geranilacetona) e da 6, 10, 14-trimetilpentadeca-5, 9, 13-trien-2-ona (**b**) (farnesilacetona) (Esquema 1);



## Esquema 1.

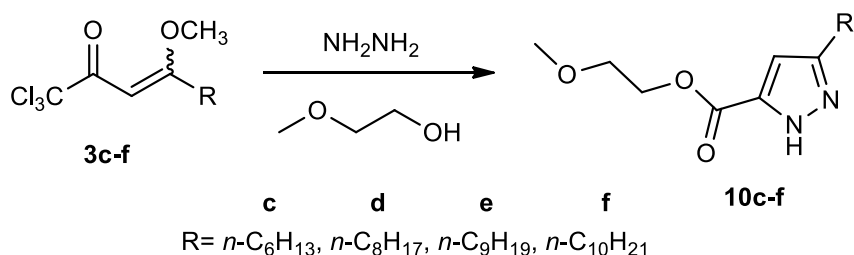
- (B) Obter compostos com características estruturais de tensoativos catiônicos, na forma de cloretos de 3(5)-alquil-5(3)-trialometil-1,2-dimetil-pirazóliuns **4a,b,f,g** e **5a,c,e,f** (Esquema 2) a partir das reações de ciclocondensação de uma série de 1,1,1-trialometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas **2a,b,f,g** e **3a,c,e,f** com 1,2-dimetilhidrazina.





#### Esquema 4.

(E) Obter moléculas com características de tensoativos não iônicos (Esquema 5), a partir das reações de ciclocondensação de uma série de 1,1,1-triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas derivadas de alquilmetil cetonas graxas (cadeia > C6) **3c-f**, com hidrazina em 2-metoxietanol, para obtenção de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2-metoxietila **10c-f**, com a derivatização do grupo triclorometil para carboxila de éster.



#### Esquema 5.

(F) Caracterização estrutural dos novos produtos 1,3-dieletrófilos e das séries de heterociclos obtidos, utilizando os dados de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , na região do infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

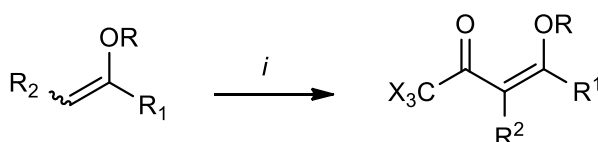
---

---

A revisão da literatura proposta para este trabalho, primeiramente irá trazer trabalhos relacionados à obtenção dos compostos 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas ( $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas ou enonas), que estão diretamente relacionados com os compostos desenvolvidos nesta tese. Logo em seguida serão apresentadas metodologias para a obtenção de 1H-pirazóis utilizando hidrazinas e o efeito dos substituintes das hidrazinas nessas metodologias. Em seguida serão apresentados trabalhos relacionados à síntese de isoxazóis e por fim a importância dos compostos tensoativos e suas aplicações.

### 2.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas a partir da reação de acilação de acetais

As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas podem ser obtidas através da trialoacilação de enóleteres utilizando agentes acilantes halogenados. O desenvolvimento desta metodologia foi realizado primeiramente por dois grupos de pesquisa, um deles coordenado por Effenberger<sup>34</sup> e o outro coordenado por Hojo<sup>35</sup>. Eles descreveram a obtenção de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas através da acilação direta de enóleteres acíclicos utilizando anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila como agentes acilantes conforme Esquema 6.



$i = \text{CX}_3\text{COZ}$ , base, 0-25°C, 4-48h

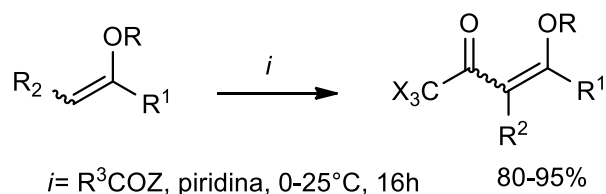
X = F, Z = CF<sub>3</sub>COO ou

X = Cl, Z = Cl

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
Me	H	Me
Et	H	H
Et	Me	H
Et	NO <sub>2</sub> -4-Ph	H
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	H
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me

**Esquema 6.** Obtenção dos compostos do tipo  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.

Com interesse nessa classe de compostos, pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) realizaram estudos sistemáticos à cerca da metodologia para a acilação enol éteres comerciais, utilizando anidrido trifluoracético, cloreto de tricoloacetila e cloreto de dicloroacetila como agentes acilantes<sup>36</sup> (Esquema 7).



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R	R <sup>3</sup>	Z
H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	Cl
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CHCl <sub>2</sub>	Cl
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub> COO
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			
H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			

**Esquema 7.** Estudos sistemáticos à cerca da metodologia para acilação de enol éteres comerciais.

Esses estudos demonstraram que com o uso dos agentes acilantes anidrido tricloracético e cloreto de tricloroacetila, a obtenção das β-alcoxiviniltrialometilcetonas foi realizada em escala molar, com bons rendimentos e alta pureza. Quando a reação foi realizada utilizando o agente acilante cloreto de dicloroacetila, foi obtido o produto desejado, porém foi observado que reações paralelas ocorreram, sendo assim o tratamento e a purificação desses compostos foi mais difícil<sup>36</sup>.

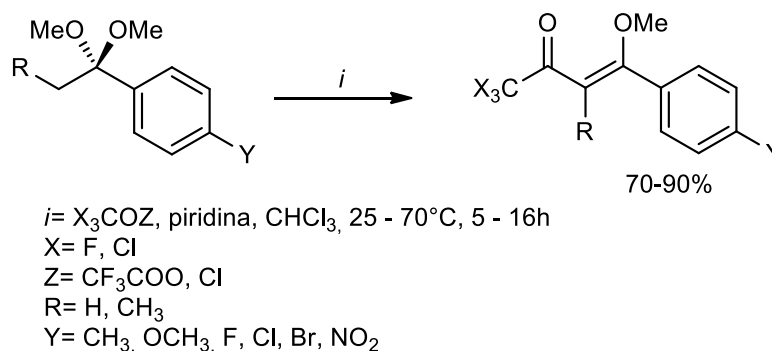
Para a obtenção das β-alcoxivinil trialometil cetonas é necessário que ocorra a reação do enol éter, que é o precursor reativo da reação (nucleófilo), com os agentes acilantes derivados dos ácidos haloacéticos (eletrófilos) em presença de piridina. Enol éteres derivados de aldeídos e cetonas seriam fundamentais para a obtenção de β-alcoxivinil trialometil cetonas com ampla diversidade estrutural. Para que essa reação ocorra é necessária a obtenção dos enol éteres em escala molar, porém a síntese e o isolamento de enol éteres puros pode ser um processo muito demorado. Esses limites metodológicos encontrados fizeram com que a metodologia de acilação de acetais se



tornasse uma rota sintética alternativa para a obtenção dos compostos 1,3-dieletrofilicos, já que produz o enol éter *in situ* capaz de reagir com os agentes acilantes<sup>36</sup>.

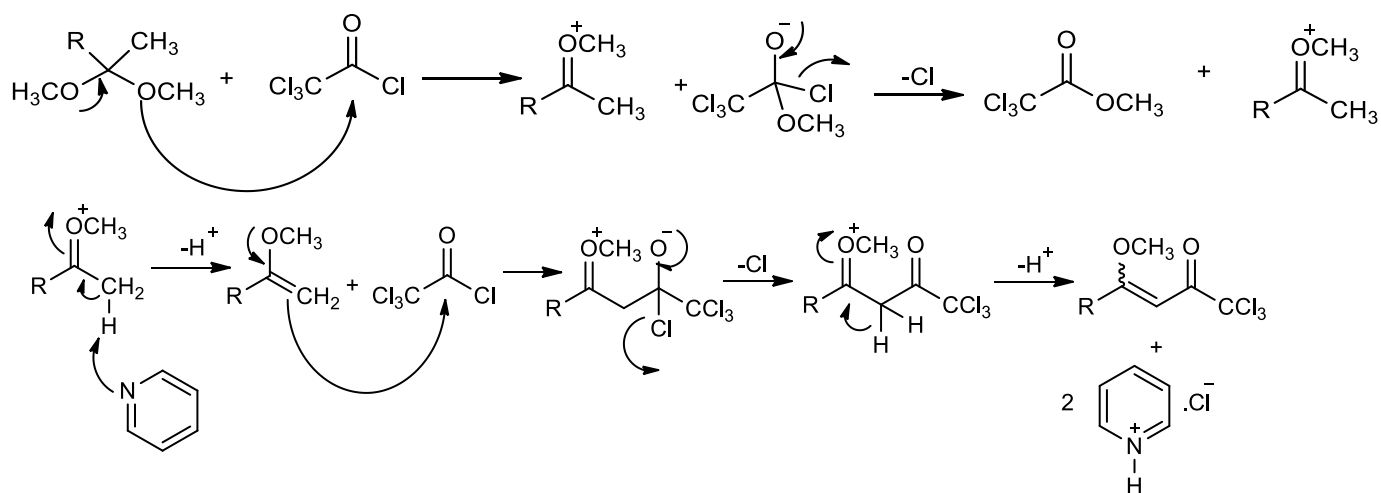
Dentro deste contexto, o grupo de pesquisa NUQUIMHE não mediram esforços no estudo sistemático da acilação de acetais na obtenção das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. Em um estudo pioneiro, Martins e colaboradores demonstraram a reação de acilação de acetais utilizando acetofenona e propiofenonas. Utilizando esta metodologia, foram obtidas 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas<sup>36b</sup> (Esquema 8).

Esse método mostrou-se uma rota versátil e elegante para a obtenção dos compostos 1,3-dieletrofilicos e possibilitou a preparação de uma biblioteca molecular com ampla diversificação estrutural e potencial aplicação biológica e tecnológica.



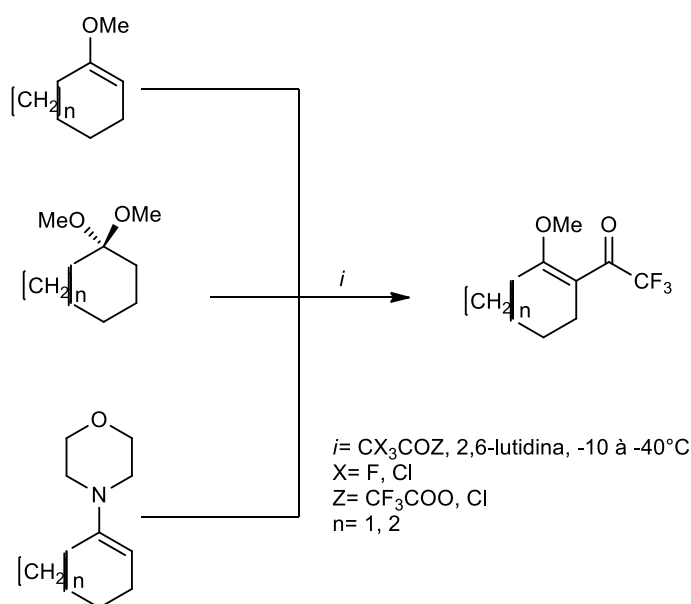
**Esquema 8.** Obtenção das 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas.

Esses estudos mostraram que o processo de acilação de acetais é um método *one-pot*, e o mecanismo deve envolver primeiramente a formação do enol éter proporcionado pelo agente acilante a partir de uma O-acilação. Logo após o enol éter formado ataca outra molécula do agente acilante formando assim a ligação C-C através de uma C-acilação (Esquema 9). Por isso a estequiometria desta reação deve ser 2:1 do agente acilante e do acetal, respectivamente<sup>36</sup>.



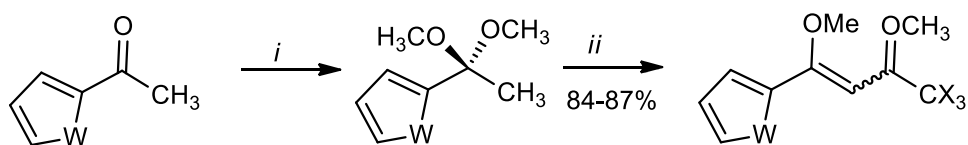
**Esquema 9.** Mecanismo proposto para a síntese das  $\beta$  cetonas-alcoxivinil trialometil.

Em outro trabalho Flores e colaboradores<sup>36c</sup> dando seguimento aos estudos acerca da obtenção de compostos  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, utilizou como precursores enol éteres, enaminas e acetais. No estudo foi realizada a acilação desses precursores com cloreto de tricloroacetila e anidrido trifluoroacético, como descrita na metodologia anterior, o que difere essa metodologia foi a base, neste caso, foi utilizado a 2,6-lutidina e as temperaturas que variaram entre  $-10$  e  $-40$  °C. Para esta síntese foi observado que o melhor rendimento foi obtido para o enol éter derivado cadeia com  $n=1$  (Esquema 10).



**Esquema 10.** Obtenção das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, utilizando como precursores enol éteres, enaminas e acetais.

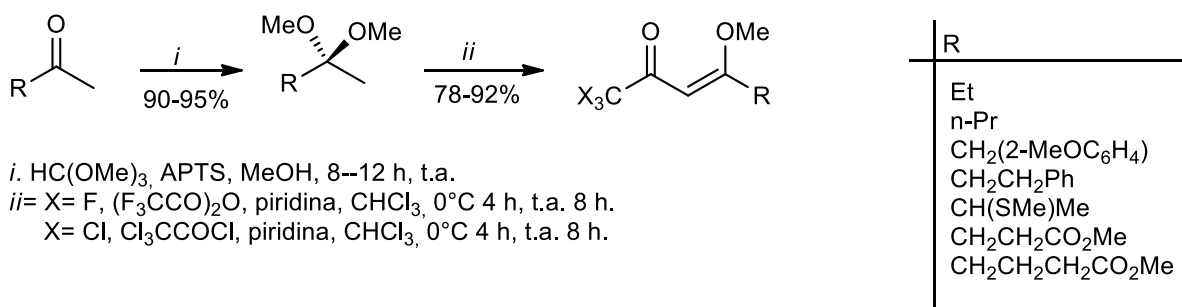
Na sequência da investigação da acilação de acetais, um trabalho de Flores e colaboradores<sup>36i</sup> realizaram estudos sistemáticos a partir de cetonas funcionalizadas para analisar a aplicabilidade da técnica. Para esta reação foram utilizadas as cetonas de partida 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano, formando primeiro os acetais derivados dessas cetonas. De posse desses acetais, foi realizada então a reação de acilação utilizando anidrido tricloroacético e cloreto de tricloroacetila como agentes acilantes. Foram obtidos os compostos 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-furil)-3-buten-2-onas e 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-tienil)-3-buten-2-onas com mistura de isômeros *E*- e *Z*-, com predominância do isômero *E*-. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (84-87%) demonstrando assim versatilidade da técnica (Esquema 11).



W= O, S  
 X= F, Cl  
*i*= HC(OMe)<sub>3</sub>, APTS  
*ii*= X<sub>3</sub>CCOY, CHCl<sub>3</sub>, piridina, 8h

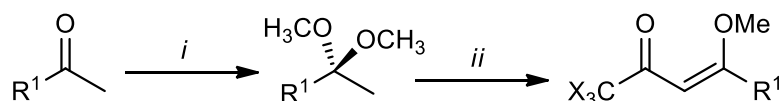
**Esquema 11.** Estudos de acilação de acetais a partir das cetonas 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano.

Flores e colaboradores<sup>31,32</sup> dando continuidade a estudos sistemáticos da acilação de acetais a partir de alquilmetilcetonas demonstraram que, usando o meio reacional levemente ácido o método é regioespecífico, pois mesmo o acetal possuindo dois sítios enolizáveis a reação de acilação ocorre sempre no carbono da metila originador do enol éter cinético, menos substituído, mesmo se no outro substituinte houver outros grupos funcionais como ésteres, grupos aromáticos ou grupos contendo enxofre (Esquema 12).



**Esquema 12.** Acilação de acetais a partir de alquilmetilcetonas.

Em estudos mais recentes, Flores e colaboradores<sup>30,37</sup> realizaram a acilação de acetais derivados de cetonas com longas cadeias alquílicas (C >6). Nesse processo reagiram os acetais graxos com anidrido trifluoracético e cloreto de tricloroacetila, obtendo assim os compostos 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas conforme o esquema geral (Esquema 13).



X= F, Cl

*i.* HC(OCH)<sub>3</sub>, APTS

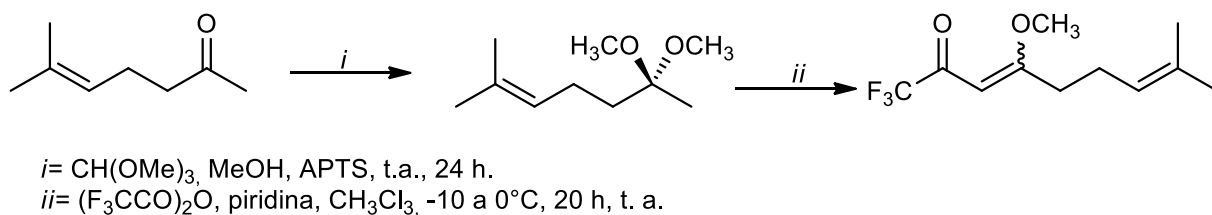
*ii.* X= F, (F<sub>3</sub>CCO)<sub>2</sub>O, piridina, CHCl<sub>3</sub>, -10-0°C, 20h, t.a.

X= Cl, Cl<sub>3</sub>CCOCl, piridina, CHCl<sub>3</sub>, 30-50°C, 12h.

R<sup>1</sup>= *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil, *n*-tridecil

**Esquema 13.** Acilação de acetais derivados de cetonas com longas cadeias alquílicas (C >6).

Vários trabalhos da literatura relatam a extração das cetonas farnesilacetona e geranilacetona, os quais são compostos amplamente encontrados em de óleos essenciais. Embora a extração dessas cetonas seja bem estabelecida na literatura<sup>38,39</sup>, não existe nenhum trabalho relacionado à reação de acilação desses compostos. Em um dos trabalhos do nosso grupo de pesquisa, foi realizada a acilação do acetal derivado da sulcatona<sup>32</sup>, que assim como a geranilacetona e a farnesilacetona, é considerada um terpeno derivado de fontes naturais. Para essa metodologia foi realizada primeiramente a formação do acetal e a reação de trifluoracetilização foi realizada a uma temperatura controlada (-10 a 0°C) durante a adição dos reagentes, após a adição total, a temperatura foi elevada a 25°C, e o tempo reacional foi de 20 h (Esquema 14).

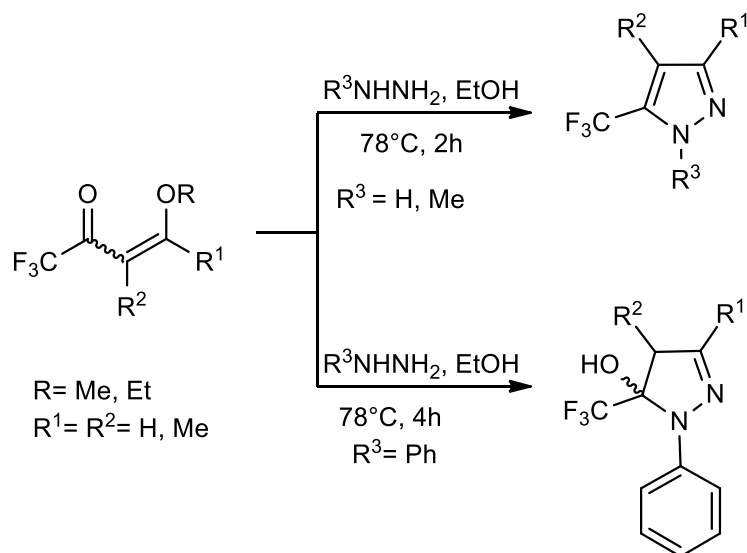


**Esquema 14.** Reação de acilação de acetal a partir da sulcatona.

## 2.2 Síntese dos 1H-pirazóis a partir de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com hidrazinas e hidrazidas

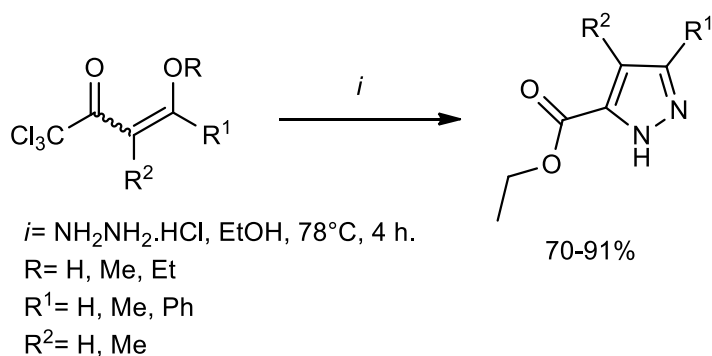
Os compostos do tipo 1H-pirazóis são compostos de grande importância tanto no que diz respeito às propriedades químicas que apresentam, quanto a sua aplicabilidade em vários setores da sociedade. Neste item serão abordadas metodologias para a síntese de compostos 1H-pirazóis através das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com diferentes hidrazinas e hidrazidas. A obtenção dessa classe de compostos é considerada relativamente fácil e ocorre via rota [3+2] ou [CCC] + [NN], onde (CCC) são considerados blocos construtores como cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas (enonas) que reagem com as hidrazinas ou hidrazidas (NN) e levam a formação do heterociclo 1H-pirazol<sup>36</sup>.

O estudo das reações de para a obtenção de compostos 1H-pirazol substituídos foi feito inicialmente com as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas obtidas pela acilação de enol éteres comerciais e hidrazinas sem substituinte e com diferentes substituintes<sup>40,41</sup>, como a metil-hidrazina e fenil hidrazina. As reações de ciclocondensação das enonas com a hidrazina e metil-hidrazina levou diretamente aos 1H-pirazóis desejados, no entanto, quando utilizou-se a fenil hidrazina foram obtidos os respectivos 4,5-diidro- 1H-pirazóis. Esses produtos são estáveis e não facilmente aromatizados, e essa estabilidade está relacionada ao efeito sinérgico dos substituintes retiradores de elétrons dos substituintes do anel. O grupo trifluormetila estabiliza a porção aminocetal (posição 5 do anel pirazol) e a fenila na posição 1 compromete o par de elétrons não ligante do nitrogênio 1 com a conjugação do sistema aromático, dificultando assim o auxílio desse sistema ao processo de eliminação de água (Esquema 15).



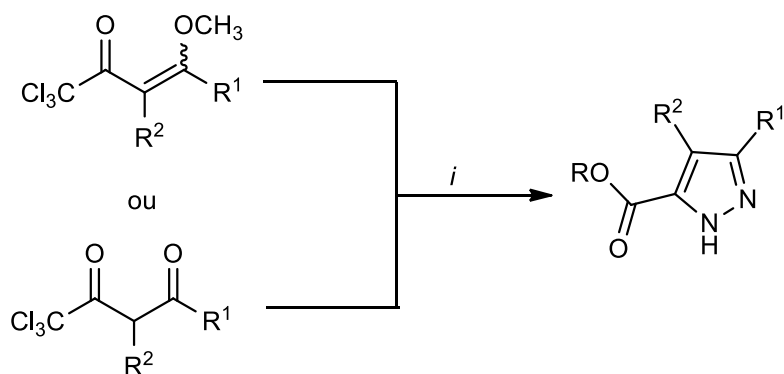
**Esquema 15.** O estudo das reações de para a obtenção de compostos 1*H*-pirazóis substituídos.

Em um trabalho de Martins e colaboradores<sup>27a</sup>, foi descrita a síntese dos compostos 1*H*-pirazóis com a ocorrência da derivatização do grupamento  $\text{CCl}_3$  no éster correspondente ao álcool utilizado como solvente reacional. A reação foi feita através da ciclocondensação entre  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas com cloridrato de hidrazina sob condições brandas, e o mecanismo reacional mostrou que a ocorrência da derivatização do grupo  $\text{CCl}_3$  ocorreu em um processo *one-pot*. O estudo demonstrou ainda que ocorre primeiro a formação do intermediário triclorometil-1*H*-pirazol aromático o qual, posteriormente tem o seu grupo triclorometila hidrolisado sob condições ácidas brandas (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntese dos compostos 1*H*-pirazóis com a ocorrência da derivatização do grupamento  $\text{CCl}_3$ .

Ainda dentro de estudos da hidrólise do grupo  $\text{CCl}_3$  Flores e colaboradores<sup>30</sup> relataram a síntese de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos graxos através da ciclocondensação entre as  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas graxas ou compostos dicarbonílicos graxos com cloridrato de hidrazina, utilizando etanol e metanol como solvente reacional. Os resultados mostraram que houve a obtenção de ésteres metílicos e etílicos, proporcionando assim uma nova classe de compostos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos graxos. (Esquema 17).



$i = \text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ , ROH (R= Me, Et), refluxo, 6 h.

$\text{R}^1 =$  n-hexil, n-heptil, n-nonil, n-undecil, n-tridecil; n-pentil, n-butil, Et

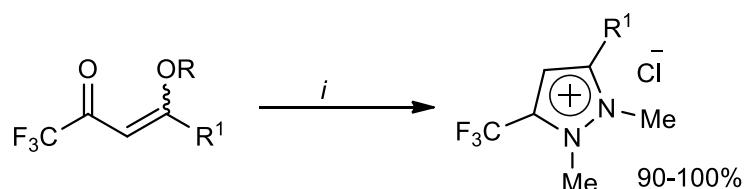
$\text{R}^2 =$  H, Me, n-butil

**Esquema 17.** Estudo da hidrólise do grupo  $\text{CCl}_3$  na obtenção de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos graxos.

Em um estudo bem amplo, Flores e colaboradores<sup>42</sup> demonstraram a síntese de compostos bicíclicos a partir do 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano. Esse trabalho proporcionou a obtenção desses sistemas através da reação de ciclocondensação entre precursores 1,1,1-trialo-4-heteroaril-4-metoxibut-3-em-2-ona com hidrazina e fenil-hidrazina. Mudanças no meio reacional como solvente, substituinte da hidrazina e grupamento trialogenado proporcionaram produtos diferentes, como pode ser observado no Esquema 18. A ciclocondensação dos precursores triclorometilados levou a conversão do grupo triclorometila em grupo carboxila, originando novas séries de 1*H*-pirazol-5-carboxilatos.







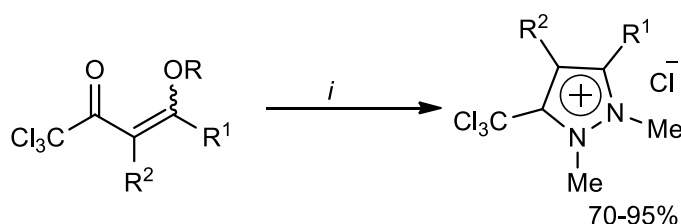
*i.* CH<sub>3</sub>NHNHCH<sub>3</sub>·2HCl, EtOH/HCl, refluxo (78°C), 5 h.

R<sup>1</sup> = H; R = Et

R<sup>1</sup> = H, Me, *n*-Pr, *n*-Hex, Ph, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = Me

**Esquema 19.** Obtenção de Cloretos de 5-trifluorometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns análogos ao herbicida Difenzoquat.

Em outro estudo, também realizado por Martins e colaboradores<sup>44</sup> foi realizada a síntese de cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns a partir 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alcen-2-onas, onde a reação foi realizada em etanol anidro e gotas de ácido clorídrico, a reação ocorreu em um tempo que variou de 4 a 12h e os produtos foram obtidos com bons rendimentos e alta pureza, sem necessidade de posterior purificação (Esquema 20).



*i.* CH<sub>3</sub>NHNHCH<sub>3</sub>·2HCl, EtOH/HCl, refluxo (78°C), 4 - 12 h.

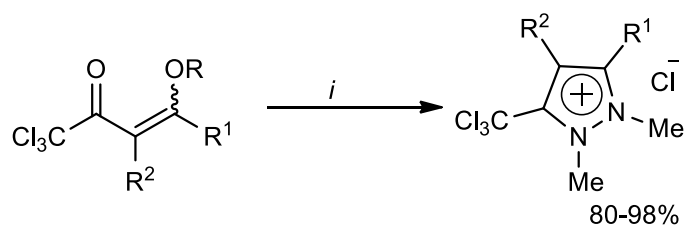
R<sup>1</sup> = Me, Et, *n*-Pr, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CO<sub>2</sub>Et, CH<sub>2</sub>Br, Ph, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H; R = Me

R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H; R = Et

R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me; R = Me

**Esquema 20.** Síntese de cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns substituídos.

Martins e colaboradores<sup>45</sup> realizaram um estudo comparativo da obtenção dos cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns da metodologia convencional reportada anteriormente, com uma metodologia utilizando irradiação de micro-ondas. Os testes utilizando irradiação de micro-ondas não tiveram aumento de rendimento significativo, quando comparada com a metodologia clássica, porém o tempo reacional caiu drasticamente, apresentando um tempo que variou entre 10 a 12 minutos (Esquema 21).



*i.* CH<sub>3</sub>NHNHCH<sub>3</sub>.2HCl, tolueno, 45w, 80°C, 10 - 12 min.

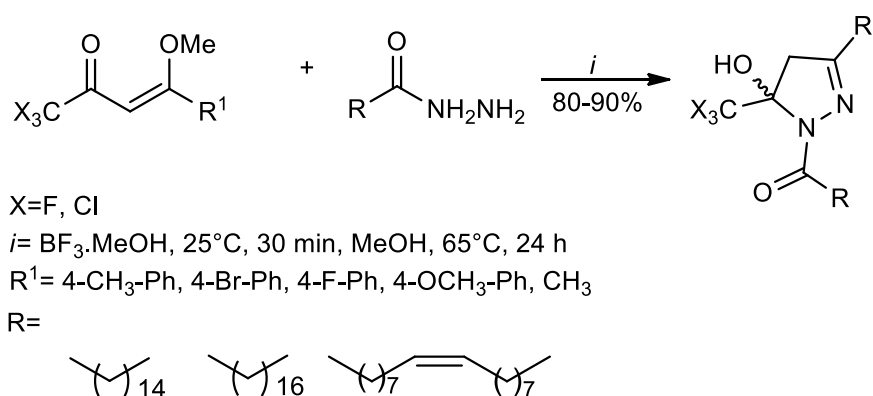
R<sup>1</sup>= Ph, n-PR, Et, Me; R<sup>2</sup>= H; R= Me

R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= H; R= Et

R<sup>1</sup>= H; R<sup>2</sup>= Me; R= Me

**Esquema 21.** Síntese de cloretos de 5-triclorometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns utilizando irradiação de micro-ondas.

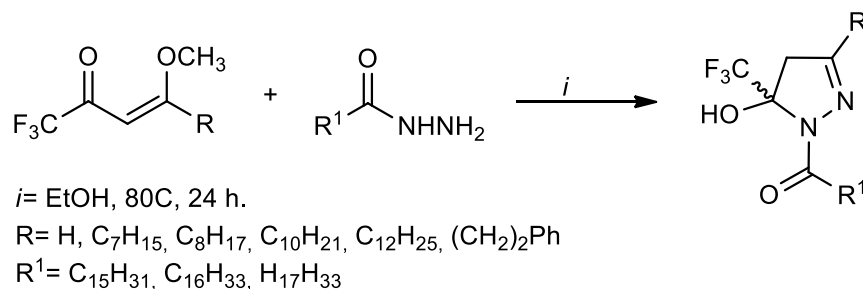
Para síntese de 1*H*-pirazóis a partir de hidrazidas com longas cadeias alquílicas, Beck e colaboradores<sup>46</sup> desenvolveram uma metodologia para a síntese de uma série de novas pirazolinas *N*-acil trialometiladas. A reação de ciclocondensação foi entre as hidrazidas graxas e os compostos 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. Essas ciclizações regioespecíficas foram catalisadas por BF<sub>3</sub>·MeOH utilizando metanol como solvente, levando aos produtos desejados com rendimentos que variaram de 80-90% (Esquema 22).



**Esquema 22.** Síntese de 1*H*-pirazóis a partir de hidrazidas com longas cadeias alquílicas.

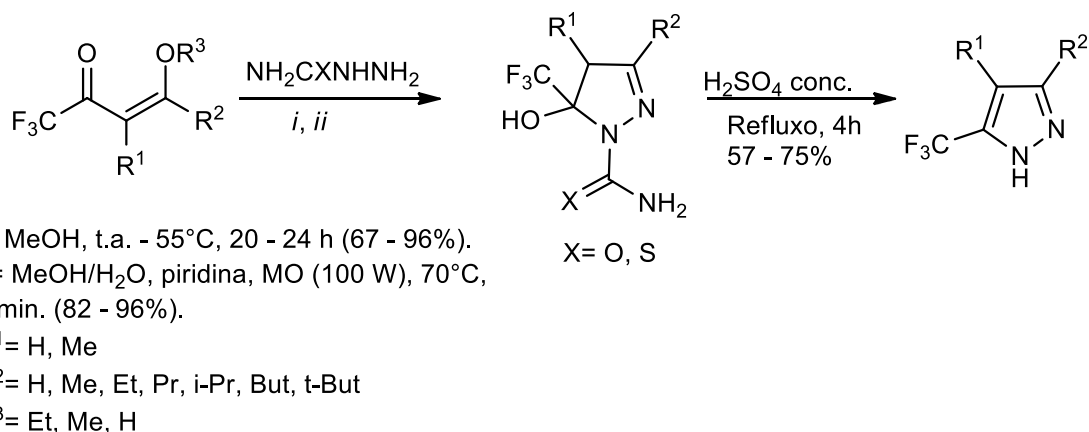
Em um trabalho desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, Teixeira e colaboradores<sup>47</sup> realizaram a síntese regioesletiva de novos derivados graxos trifluorometilados por meio de reações de ciclocondensação entre uma série de 1,1,1-trifluoro-4-alcoxi-3-alcen-2-onas e hidrazidas graxas (palmitoil, estearil e oleil hidrazidas) obtidas a partir de ácidos graxos de fontes renováveis. Tentativas para a

desidratação/aromatização dos compostos foram realizadas sob catálise de ácido sulfúrico, porém os experimentos mostraram que a característica lipofílica dos produtos obtidos (5-hidroxi-5-trifluorometil-4,5-di-hidro-1*H*-pirazóis) não permite a desidratação catalisada por ácido para aromatização do anel 1*H*-pirazol, embora em algumas ciclocondensações foi observada uma pequena proporção de derivado aromático 1-(5-trifluorometil-3-alkil-1*H*-pirazol-1-il) alcan-1-ona, a metodologia para aromatização não se mostrou eficiente (Esquema 23).



**Esquema 23.** Reações de ciclocondensação entre uma série de 1,1,1-trifluor-4-alcóxi-3-alcen-2-onas e hidrazidas graxas.

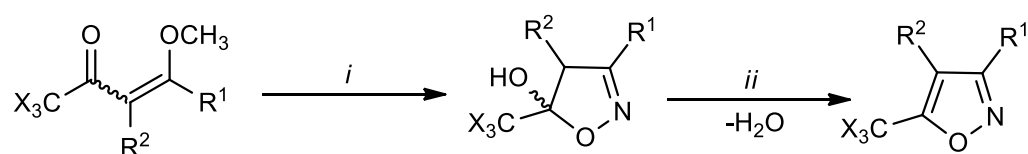
O uso de semicarbazidas como derivados da hidrazina frente as 4-alcóxivinil trifluormetil cetonas forneceu uma série de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis em bons rendimentos<sup>48</sup>. Com o objetivo de obter o anel pirazol na sua forma aromática, foi realizada a desidratação dos 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis em meio ácido, o que causou a eliminação do grupo tiocarboxiamida (Esquema 24).



**Esquema 24.** Síntese de 4,5-diidro-1-(tio)carboxiamido-pirazóis.

### 2.3 Síntese de isoxazóis a partir de $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas com cloridrato de hidroxilamina

A síntese de isoxazóis ocorre pelo processo de ciclocondensação entre blocos construtores [CCC + NO], onde os blocos (CCC) são as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas que são consideradas precursores extremamente versáteis na produção de heterociclos e (NO) é proveniente da hidroxilamina. Neste processo, foi visto que esses precursores demonstraram regioseletividade, possibilitando a introdução de grupos trifluormetil de modo seletivo e eficiente, além disso, o grupamento trialometila é responsável pela alta estabilidade dos compostos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis. O isolamento e identificação dessa classe de compostos proporcionou um melhor entendimento do mecanismo de formação dos isoxazóis. Os precursores  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas utilizados para essa reação possuem dois centros eletrofílicos possíveis para o ataque nucleofílico da hidroxilamina. Foi observado que, no caso das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil ocorre o ataque do átomo de nitrogênio exclusivamente no átomo de carbono vinílico (posição  $\beta$ ) da enona, uma adição conjugada tipo Michael, formando um intermediário tipo oxima/enaminona. A ciclização ocorre com o ataque do oxigênio nucleofílico ao carbono da carbonila ligado ao grupo trialometilado (peralogenado), sendo este um passo termodinamicamente e cineticamente favorável<sup>49,50</sup>. A aromatização do anel 5-trialometil-4,5-diidroisoxazol ocorre pela perda de água que ocorre em condições drásticas, sendo o meio mais eficiente à desidratação por ácido sulfúrico<sup>2, 36a,d, 48a,49,50,51</sup> (Esquema 25).



$i = NH_2OH.HCl$

$ii = H_2SO_4 conc.$

$X = F, Cl$

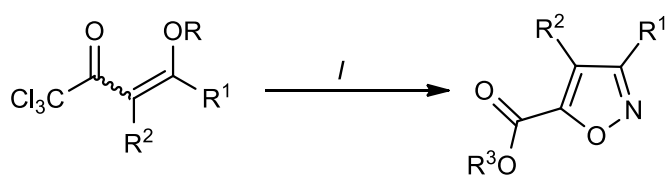
$R = Me, Et$

$R^1 = H, Me, Et, i-Bu, Ph, Me-4-Ph, F-4-Ph, Cl-4-Ph, Br-4-Ph, NO_2-4-Ph$

$R^2 = H, Me, Et$

**Esquema 25.** Síntese dos compostos 5-trialometil-4,5-diidroisoxazóis.

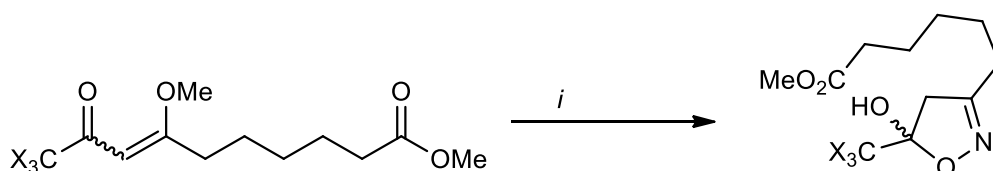
Estudos sistemáticos acerca da reação de obtenção dos isoxazóis a partir das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas foi realizado pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE. Com esses estudos foi possível observar a obtenção regioespecífica dos compostos 5-carboxi-isoxazóis pela reação de ciclocondensação *one-pot* das enonas com cloridrato de hidroxilamina em meio de ácido. A derivatização do grupamento  $\text{CCl}_3$  dependeu do solvente utilizado no meio reacional, onde, quando utilizou-se meio aquoso foram obtidos os respectivos ácidos carboxílicos e quando utilizou-se o meio alcoólico, foram obtidos os respectivos ésteres<sup>25c</sup> (Esquema 26).



$i = \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.,  $\text{R}^3\text{OH}$ ,  $78^\circ\text{C}$ , 8 - 12 h.  
 $\text{R} = \text{H}$ , Me, Et;  $\text{R}^1 = \text{H}$ , Me;  $\text{R}^2 = \text{H}$ , Me;  $\text{R}^3 = \text{H}$ , Me, Et, *i*-Pr

**Esquema 26.** Estudos sistemáticos para a obtenção os isoxazóis a partir das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas.

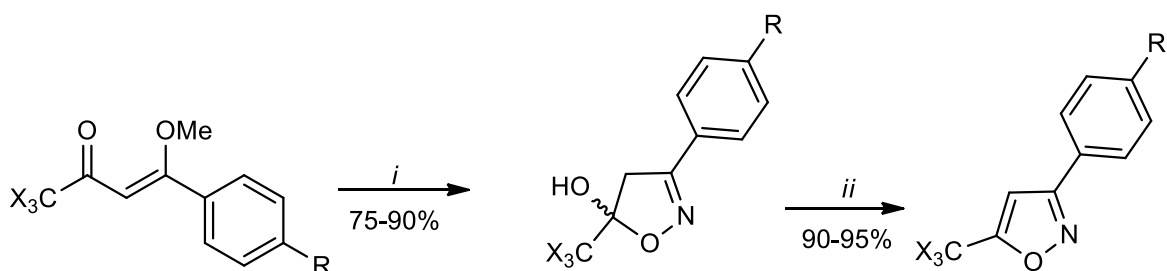
Isoxazóis com cadeia alquílica foram obtidos a partir dos precursores 10,10,10-trifluor(cloro)-9-oxo-7-metoxi-7-decenoatos<sup>36g</sup> com cloridrato de hidroxilamina em meio ácido ou básico. Os produtos foram obtidos na forma de 5-trialometil-4,5-diidroisoxazol com bons rendimentos (65 – 72 %) <sup>52,27d</sup> (Esquema 27).



$i = \text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , MeOH, HCl ou piridina,  $65^\circ\text{C}$ , 16 h.

**Esquema 27.** Obtenção de 5-trialometil-4,5-diidroisozaxol.

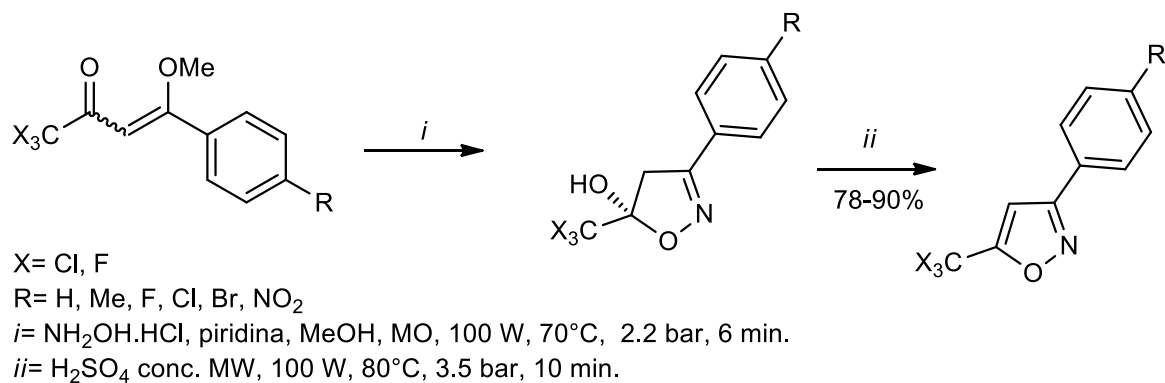
Martins e colaboradores<sup>53</sup> realizaram um estudo acerca da obtenção regioespecífica de isoxazóis a partir de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas aromáticas *p*-substituídas, utilizando cloridrato de hidroxilamina e piridina sob refluxo de metanol. Foram obtidos os compostos 3-aryl-5-trialometil-4,5-diidroisoxazol. A posterior desidratação foi realizada com ácido sulfúrico concentrado proporcionando 3-aryl-5-trialometilisoxazóis (Esquema 28).



X= Cl, F  
 R= H, Me, OMe, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>  
*i*= NH<sub>2</sub>OH.HCl, piridina, MeOH, 70°C, 16-48 h  
*ii*= H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., 80°C, 5 h.

**Esquema 28.** Obtenção de compostos 3-aryl-5-trialometil-4,5-diidroisoxazol.

Foi testada uma metodologia também utilizando  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas aromáticas *p*-substituídas com cloridrato de hidroxilamina e piridina em metanol, porém utilizando irradiação de micro-ondas. Quando comparada essa metodologia com a metodologia convencional, verificou-se uma vantagem significativa ao utilizar a metodologia empregando irradiação de micro-ondas. Foi visto que o tempo reacional foi significativamente menor (16 minutos) e os rendimentos foram de similares ou maiores<sup>54</sup> (Esquema 29).



X= Cl, F  
 R= H, Me, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>  
*i*= NH<sub>2</sub>OH.HCl, piridina, MeOH, MO, 100 W, 70°C, 2.2 bar, 6 min.  
*ii*= H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. MW, 100 W, 80°C, 3.5 bar, 10 min.

**Esquema 29.** Obtenção de compostos isoxazóis utilizando  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas aromáticas *p*-substituídas com cloridrato de hidroxilamina.

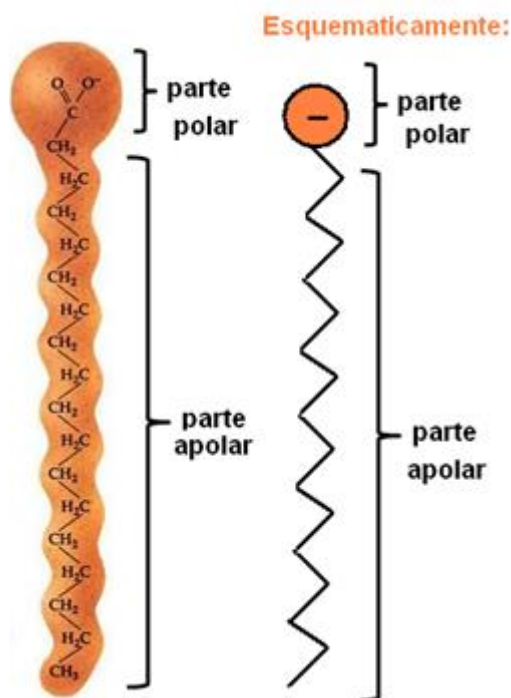
#### 2.4 Surfactantes ou tensoativos

Os surfactantes são um dos produtos mais importantes e amplamente utilizados na indústria. Moléculas que são consideradas surfactantes ou tensoativos permitem grande utilização em diversas áreas da química por apresentarem características

anfífilas, isto é, possuem características tanto hidrofílicas, como hidrofóbicas na sua estrutura, essas características permitem que os tensoativos sejam utilizados como conciliadores de fases imiscíveis, formando emulsões, espumas, suspensões, microemulsões ou propiciando a umectação, formação de filmes líquidos e detergência de superfícies. Essas propriedades fazem com que os tensoativos sejam utilizados em aplicações tão diversas como detergentes, agroquímicos, cosméticos, tintas, cerâmica, alimentos, tratamento de couros e têxteis, formulações farmacêuticas, óleos lubrificantes<sup>57</sup>, entre outras.

Os surfactantes, além de poderem ser sintetizados, podem ser também encontrados em sistemas naturais, como em sistemas biológicos, apresentando-se na forma de compostos como os sais biliares, sais de ácidos graxos, entre outros lipídeos polares<sup>56</sup>.

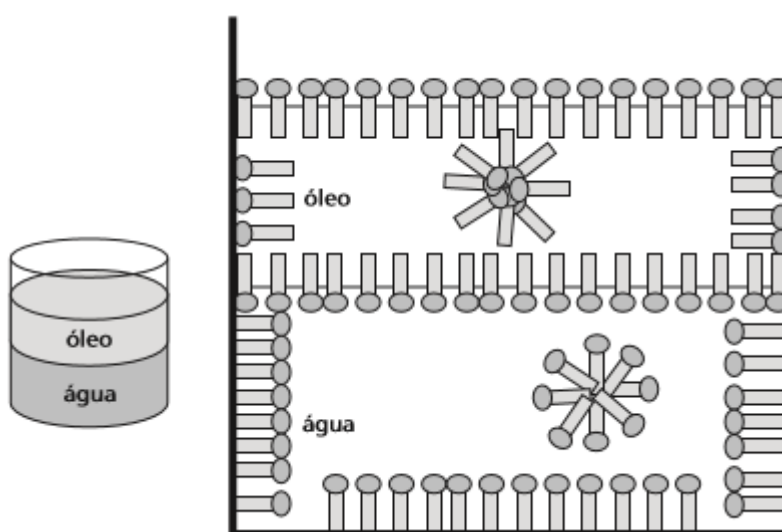
A estrutura mais comum dos surfactantes é caracterizada pela presença de uma cabeça polar, podendo esta ser iônica ou não, e uma cauda apolar que pode ser uma cadeia carbonada alquílica e/ou arílica, uma cadeia fluorcarbonada e até mesmo um polidimetilsiloxano. No entanto, estes podem também apresentar diferentes associações entre a cauda apolar e a cabeça polar conferindo-lhes assim, características diferentes<sup>57</sup>, um exemplo de modelo estrutural de um tensoativo está representada na Figura 7.



**Figura 7.** Representação estrutural de um tensoativo.

## 2.5 Tipos de agregação e Concentração Micelar Crítica (CMC)

Os compostos com propriedades surfactante a uma determinada concentração formam agregados micelares e, dependendo da polaridade do solvente onde estão inseridos e da estrutura do próprio surfactante, estas podem apresentar-se de formas diferentes quando estão em um solvente polar, como a água ou em um solvente apolar como é o caso do óleo, como demonstrado na figura abaixo, a interface água-óleo<sup>55</sup> (Figura 8).



**Figura 8.** Formação de agregados micelares.

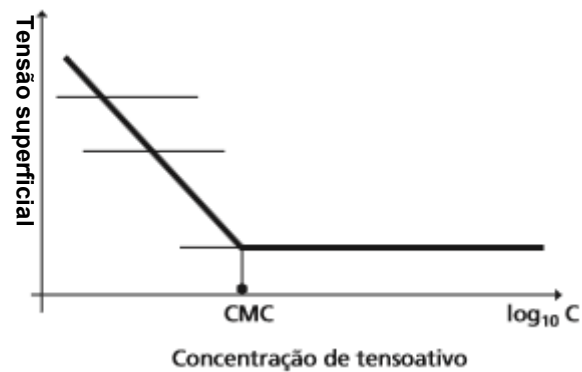
Os tensoativos organizados em micelas na solução são mais estáveis que os tensoativos livres em solução, e esta formação de micelas conferem grande importância aos surfactantes, pois, uma das suas propriedades mais importantes é a capacidade de solubilizar solutos de diferentes características através de forças eletrostáticas, como por exemplo, moléculas hidrofílicas de um soluto estando em um solvente apolar são capturadas para dentro da micela onde são solubilizadas<sup>58</sup>.

O processo de formação de micelas a uma determinada temperatura ocorre a uma determinada concentração, denominada concentração micelar crítica (CMC), na qual os dímeros do surfactante se associam espontaneamente, e a principal razão que leva os monômeros de surfactantes a se associarem sob a forma de micelas é a diminuição da área de contato entre as cadeias hidrocarbônicas do surfactante e da água<sup>57</sup>.

As alterações das propriedades físico-químicas, decorrentes do processo de micelização, podem ser observadas e quantificadas, para uma gama de concentração



à temperaturas constantes. A título de exemplo, as propriedades físicas tais como: condutividade elétrica, pressão osmótica, turbidez, tensão superficial ou fluorescência apresentam um comportamento distinto na gama de concentrações pré- e pós-CMC. Por exemplo, quando se mede a tensão superficial de uma solução aquosa com a variação da concentração de um tensoativo pode-se obter um gráfico como o mostrado na figura abaixo<sup>57</sup> (Figura 9).



**Figura 9.** Variação da tensão superficial versus o logaritmo da concentração de tensoativo em solução.

### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

---

---

Neste capítulo serão descritas as nomenclaturas e as numerações adotadas para designação dos diferentes compostos apresentados nesse trabalho experimental. Desde as cetonas precursoras utilizadas, os dimetoxicetais inéditos sintetizados, as enonas ou acilados obtidos, até as séries de heterociclos os cloretos de 1*H*-pirazóliuns, os cloretos de 1*H*-pirazóis obtidos com o Reagente T de *Girard*, os isoxazóis e finalmente 1*H*-pirazol-5-carboxilatos de 2-metoxietila sintetizados neste trabalho.

Posteriormente, será detalhada e discutida a metodologia sintética utilizada em cada etapa do trabalho. Paralelamente serão apresentados e discutidos os dados físicos e espectroscópicos utilizados para a atribuição estrutural dos produtos obtidos durante esse trabalho experimental, incluindo especificidades para cada série de compostos.

#### 3.1 Apresentação dos compostos sintetizados

##### 3.1.1 Numeração dos compostos

Foram utilizados os seguintes critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta dissertação (Apresentados no Esquema 30):

(a) Sequência de letras: as letras **a** e **b** foram utilizadas para as cetonas com cadeias insaturadas: 6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (geranilacetona) e da 6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona (farnesilacetona) respectivamente;

(b) Às enonas substituídas com cadeias saturadas, já previamente sintetizadas, foram atribuídas as letras de **c** até **g**;

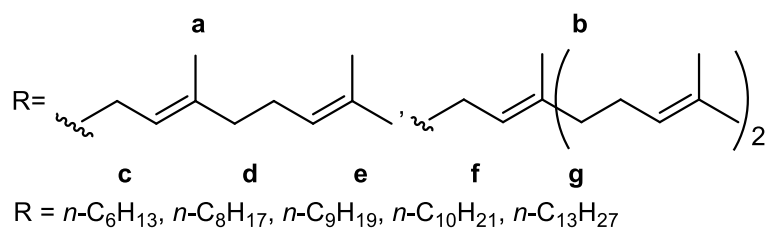
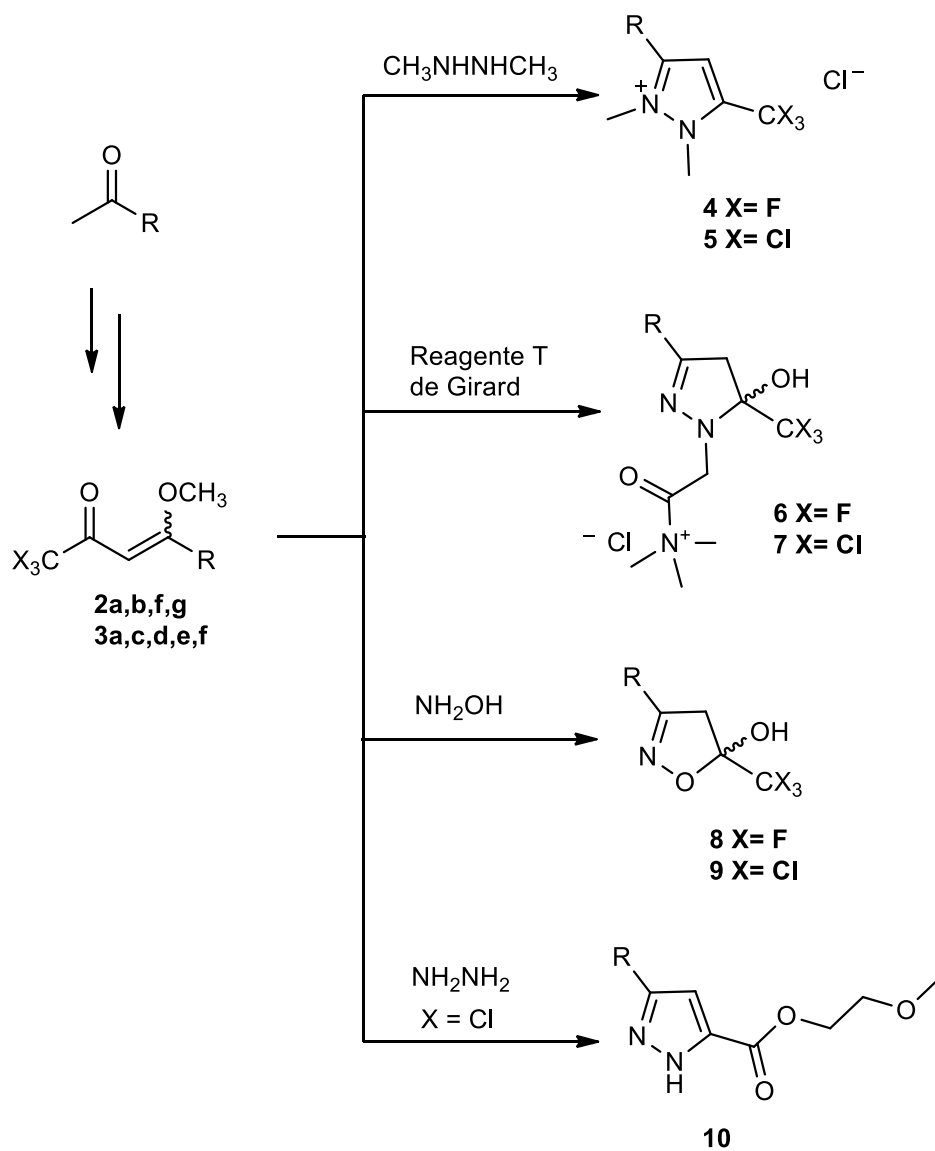
(c) Sequência de números: Os números foram utilizados na designação dos produtos obtidos para diferenciar as séries de compostos sintetizados, e também diferenciar entre a presença do grupo trifluorometil (CF<sub>3</sub>) ou do triclorometil (CCl<sub>3</sub>) na molécula. Iniciando com os dimetoxiacetais obtidos, primeira transformação realizada nas cetonas precursoras, portanto foi atribuído o número **1** (Tabela 2). O número **2** foi atribuído para denominar

os produtos acilados ou as enonas com o grupo trifluorometil ( $\text{CF}_3$ ) (Tabela 3). E o número **3** foi atribuído a série de enonas com o grupo triclorometil ( $\text{CCl}_3$ ). À série dos cloretos de 1*H*-pirazóliuns foi atribuído a numeração **4** e **5** (Tabela 4), a numeração **6** e **7** (Tabela 5) refere-se aos 1*H*-pirazóis substituídos com o cloreto de trimetilamônio obtidos a partir do Reagente T de *Girard*, a numeração **8** e **9** (Tabela 6) foi atribuída aos isoxazóis, e finalmente a numeração **10** (Tabela 7) foi atribuída aos 1*H*-pirazol-5-carboxilatos;

Não foram atribuídos números aos dinucleófilos utilizados nas reações de ciclocondensação com os precursores enonas, eles serão referidos no texto por seus respectivos nomes ou fórmula molecular.

A nomenclatura dos compostos foi atribuída seguindo as recomendações da *IUPAC* e encontra-se nas tabelas 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7.

No Esquema geral 30 está representada a sequência de reações realizadas neste trabalho e os respectivos compostos obtidos, com suas numerações.



Fluorados Pares: **2,4,6,8**  
 Clorados Ímpares: **3,5,7,9**  
 Carboxilatos: **10**

**Esquema 30.** Esquema Geral resumindo as transformações propostas neste trabalho.

**Tabela 1.** Estrutura molecular e nomenclatura das cetonas de partida insaturadas **a e b**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>a</b>		6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona
<b>b</b>		6, 10, 14-trimetilpentadeca-5, 9, 13-trien-2-ona

**Tabela 2.** Estrutura molecular e nomenclatura dos 2,2-dimetoxiacetais insaturados **1a-b**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>1a</b>		2,2- dimetoxi-6, 10-dimetilundeca-2,6-dieno
<b>1b</b>		2,2 -dimetoxi-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,10-trieno

**Tabela 3.** Estrutura molecular e nomenclatura das 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas **2a,b,f,g e 3a,c,d,e,f**

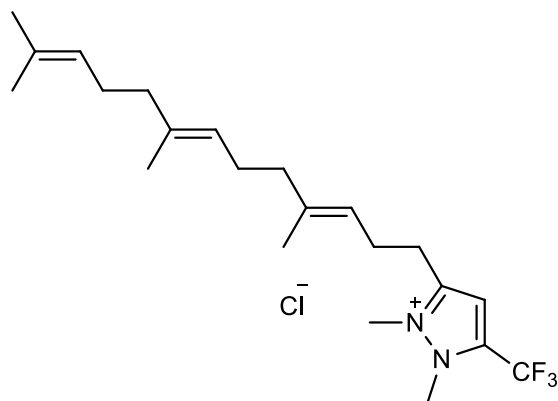
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>2a</b>		1,1,1-trifluor-4-metoxi-8,12-dimetiltrideca-3,7,11-trien-2-ona
<b>2b</b>		1,1,1-trifluor-4-metoxi-8,12,16-trimetilheptadeca-3,7,11,15-tetraen-2-ona
<b>2f</b>		1,1,1-trifluor-4-metoxitetradec-3-2-ona
<b>2g</b>		1,1,1-trifluor-4-metoxiheptadec-3-2-ona

<b>3a</b>		1,1,1-tricloro-4-metoxi- 8,12-dimetiltrideca- 3,7,11-trien-2-ona
<b>3c</b>		1,1,1-tricloro-4- metoxidec-3-en-2-ona
<b>3d</b>		1,1,1-tricloro-4- metoxidodec-3-en-2-ona
<b>3e</b>		1,1,1-tricloro-4- metoxitridec-3-en-2-ona
<b>3f</b>		1,1,1-tricloro-4- metoxitetradec-3-en-2- ona

**Tabela 4.** Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns **4a,b,f,g** e **5a,c,e,f**

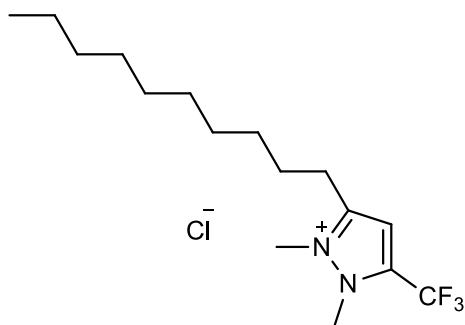
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>4a</b>		Cloreto de 3-(4,8-dimetilnona- 3,7-dieno)-1,2-dimetil-5- (trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazolium

4b



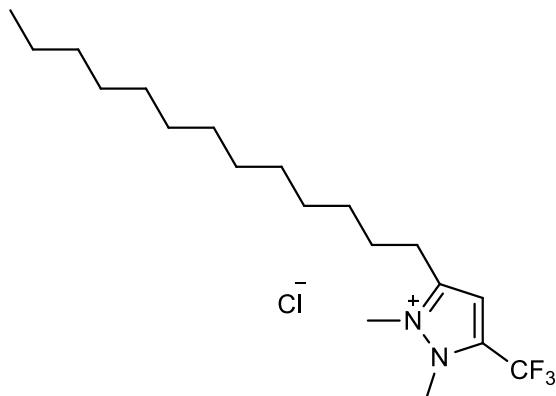
Cloreto de 3-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trieno)-1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazolium

4f



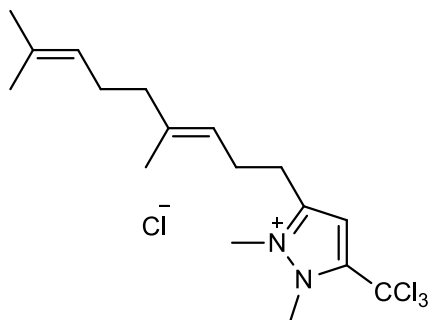
Cloreto de 3-decil-1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazolium

4g



Cloreto de 3-tridecil-1,2-dimetil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazolium

5a



Cloreto de 3-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trien-1-il)-1,2-dimetil-5-(triclorometil)-1*H*-pirazolium

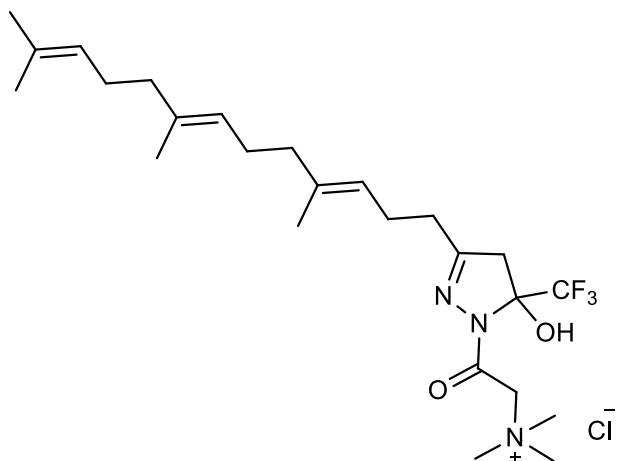
<b>5c</b>		Cloreto de 3-hexil-1,2-dimetil-5-(triclorometil)-1 <i>H</i> -pirazolium
<b>5e</b>		Cloreto de 3-nonil-1,2-dimetil-5-(triclorometil)-1 <i>H</i> -pirazolium
<b>5f</b>		Cloreto de 3-decil-1,2-dimetil-5-(triclorometil)-1 <i>H</i> -pirazolium

**Tabela 5.** Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos derivados do Reagente de T Girard **6a,b,f,g** e **7a**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>6a</b>		Cloreto de 2-(3-(4,8-dimetilnona-3,7-dieno)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-2-oxoetanaminium

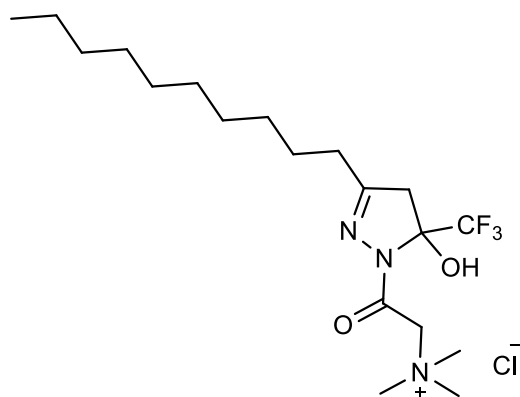


6b



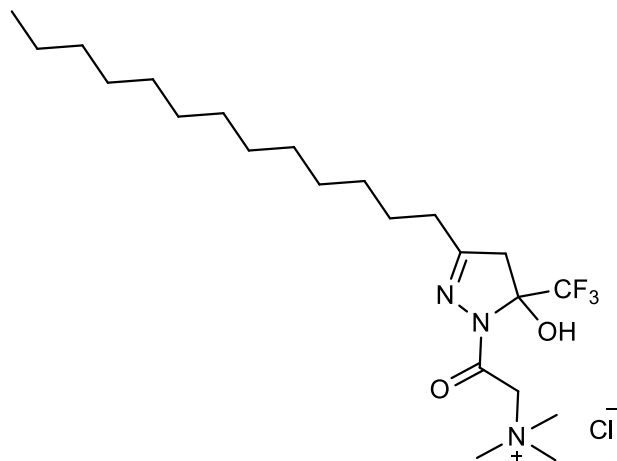
Cloreto de 2-(3-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trieno)-5-hidroxi-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminium

6f

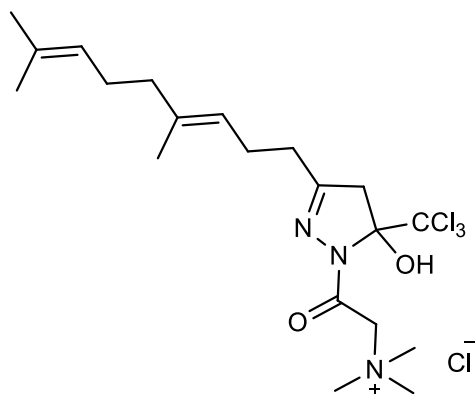


Cloreto de 2-(5-hidroxi-3-decil-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminium

6g



Cloreto de 2-(5-hidroxi-3-tridecil-5-(trifluormetil)-4,5-diidro-1H-pirazol-N,N,N-trimetil-2-oxoetanaminium

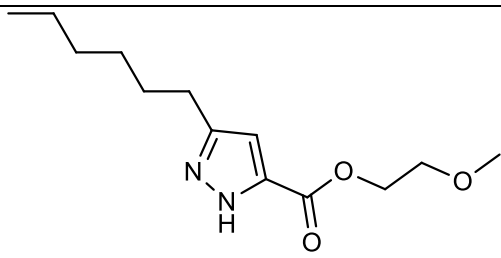
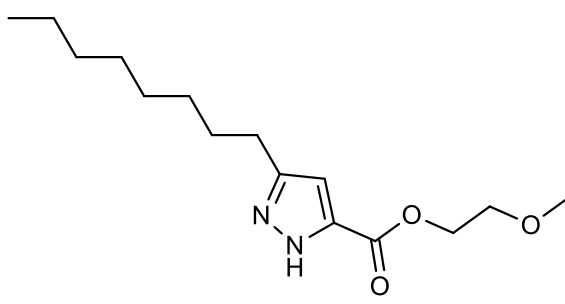
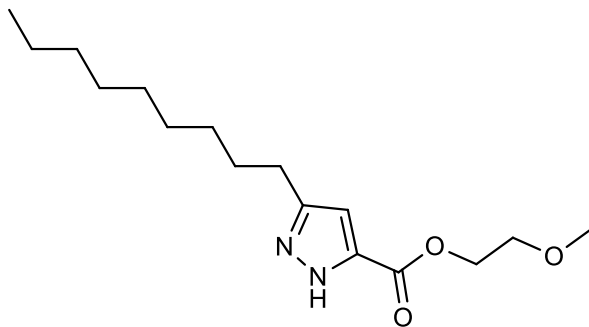
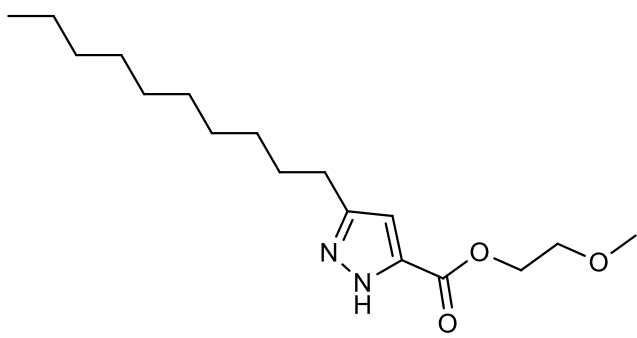
**7a**

Cloreto de 2-(3-(4,8-dimetilnona-3,7-dieno)-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-diidro-1*H*-pirazol-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetanaminium

**Tabela 6.** Estrutura molecular e nomenclatura dos isoxazóis **8a,b** e **9a**

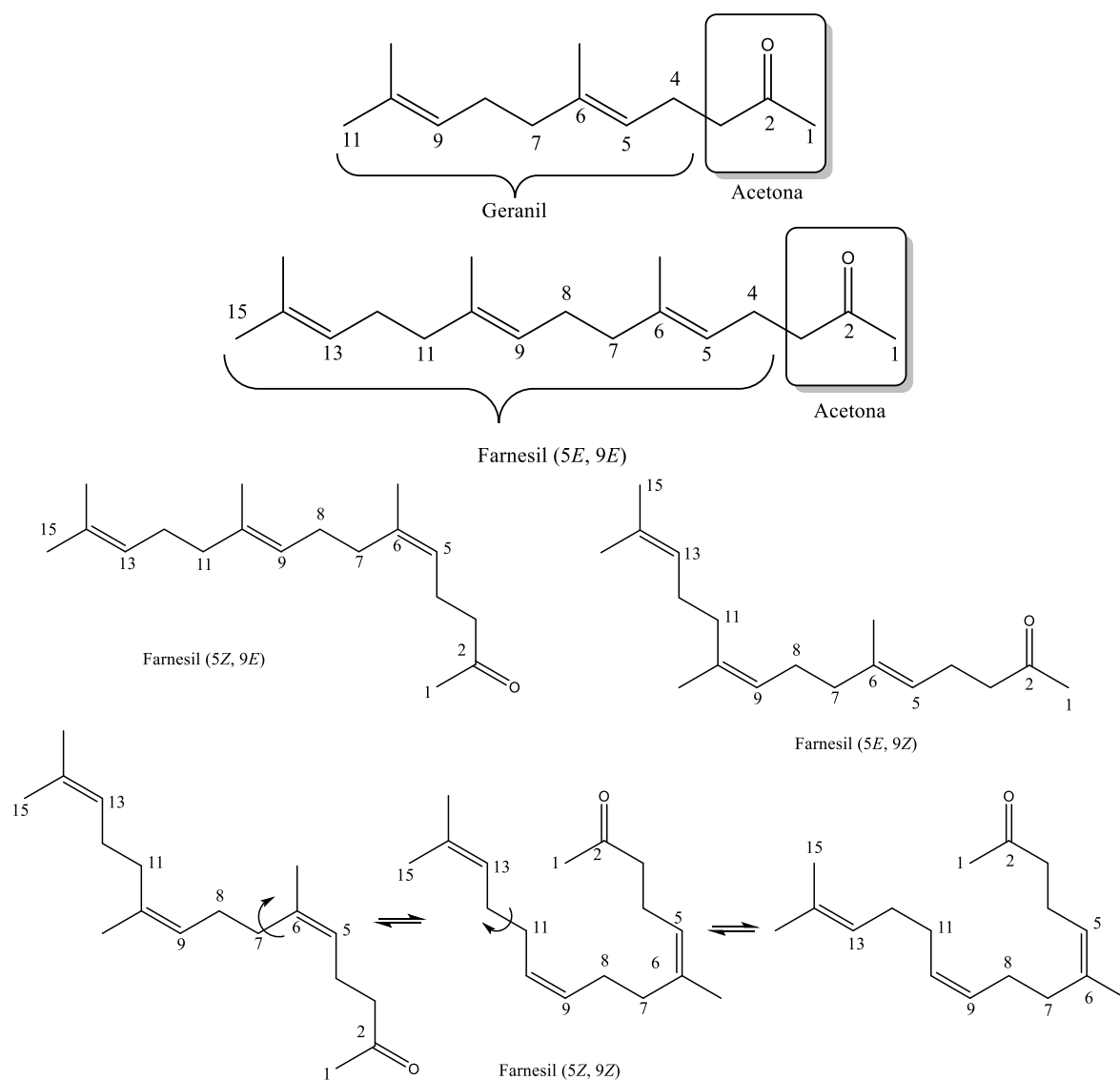
Composto	Estrutura	Nomenclatura
<b>8a</b>		3-(4,8-dimetilnona-3,7-dieno)-5-(triclorometil)-4,5-diidroisoxazol-5-ol
<b>8b</b>		3-(4,8,12-trimetiltrideca-3,7,11-trieno)-5-(triclorometil)-4,5-diidroisoxazol-5-ol
<b>9a</b>		3-(4,8-dimetilnona-3,7-dieno)-5-(trifluormetil)-4,5-diidroisoxazol-5-ol

**Tabela 7.** Estrutura molecular e nomenclatura dos cloretos dos 1*H*-pirazóis -5-carboxilatos **10c-f**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
10c		2-metoxietil-3-hexil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
10d		2-metoxietil-3-octil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
10e		2-metoxietil-3-nonil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato
10f		2-metoxietil-3-decil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxilato

### 3.2 Síntese dos 2,2-dimetoxiacetais derivados da geranilacetona e da farnesilacetona 1a-b

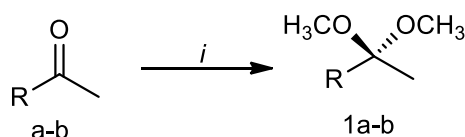
As cetonas geranilacetona (W354201 Aldrich) e farnesilacetona (46195 Aldrich) foram usadas sem purificação. Ambas são comercializadas como mistura de isômeros, a (5*E*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona **a**, conhecida comercialmente por geranilacetona é comercializada com uma pequena fração da nerilacetona, (5*Z*)-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona e a (5*Z*,9*Z*)/(5*Z*,9*E*)/(5*E*,9*E*)/(5*E*,9*Z*)-6,10,14-trimetilpentadeca-5,9,13-trien-2-ona **b**, conhecida comercialmente como farnesilacetona (Esquema 31).



**Esquema 31.** Representação das estruturas moleculares da geranilacetona e farnesilacetona, com as diferentes configurações geométricas e conformações.

A reação de acetalização dessas cetonas foi conduzida conforme a técnica adaptada de Ronald Wohl<sup>59</sup>, utilizando trimetilortoformato sob catálise do ácido *p*-toluenosulfônico (APTS). Originalmente essa técnica visa a obtenção de enol éteres, entretanto, foi adaptada para o isolamento dos dimetoxiacetais com a neutralização do ácido *p*-toluenosulfônico antes da etapa de eliminação/destilação de metanol, e formação do enol éter derivado.

A proporção estequiométrica dos reagentes cetona/ trimetilortoformiato foi de 1:1,5 respectivamente, conforme metodologia já bem estabelecida no nosso grupo de pesquisa. A mistura reacional foi acompanhada a cada 6 horas por CCD (cromatografia em camada delgada), com uso do eluente hexano/acetato de etila na proporção de 8:2. Após as 24h de reação foi visto que a cetona não tinha sido totalmente transformada em acetal, então a mesma permaneceu em repouso por mais 24 horas em temperatura ambiente (25 °C), totalizando 48 horas de tempo reacional. Após esse período, foi adicionado carbonato de sódio anidro à mistura reacional até atingir pH neutro para a neutralização do ácido *p*-toluenosulfônico. Logo em seguida, a mistura reacional foi filtrada, e o produto foi levado ao rota evaporador para a retirada do trimetilortoformiato que estava em excesso, por fim os acetais foram obtidos na sua forma pura com bons rendimentos (Esquema 32).

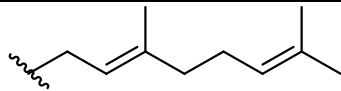
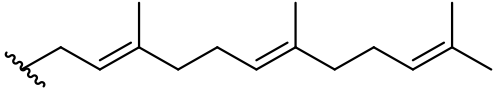


*i.* 1,5 equiv. CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, *p*-TsOH, 25°C, 48 h.  
 R= C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>; C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>

**Esquema 32.** Obtenção dos acetais **1a,b**.

Os acetais foram obtidos na forma de óleos amarelo escuro e os rendimentos foram de 80% para o acetal derivado da farnesilacetona e de 98% para o acetal derivado da geranilacetona (Tabela 8).

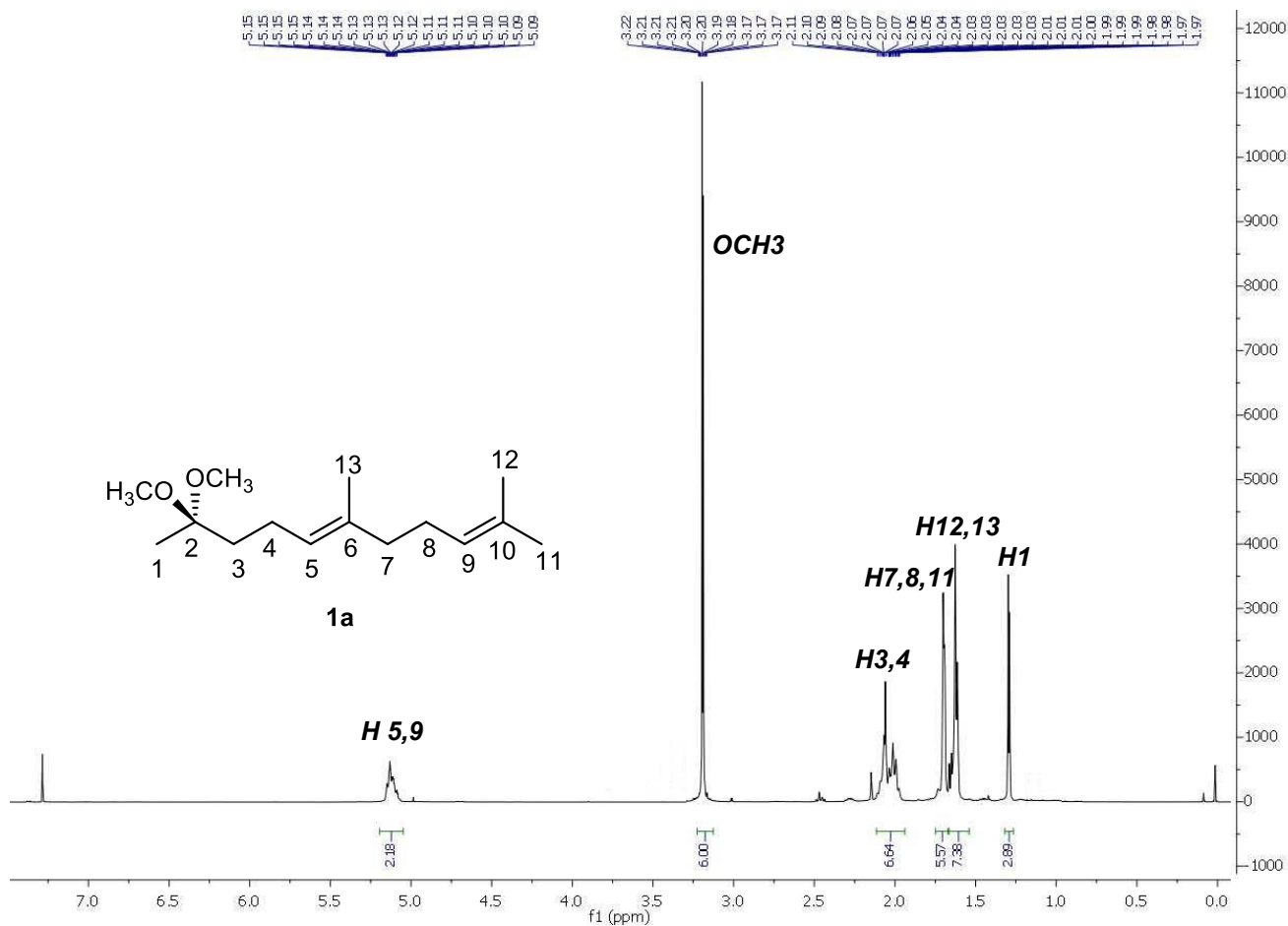
**Tabela 8.** Dados dos acetais **1a,b**

Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento (%)
C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	240,21	<b>1a</b>		98
C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	308,27	<b>1b</b>		80

### 3.2.1 Identificação dos acetais obtidos 1a,b

Os produtos obtidos **1a,b** foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup>C de 100 MHz). Na Figura 10 é possível verificar os dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para o acetal derivado da geranilacetona **1a**, realizado em CDCl<sub>3</sub>. No espectro é possível observar um simpleto em 1,30 ppm referente aos hidrogênios da metila na posição 1 da molécula. Um multiplete entre 1,61 ppm e 1,63 ppm referente aos hidrogênios dos carbonos na posição 12 e 13. Entre 1,69 ppm e 1,70 ppm é possível observar um multiplete referente aos hidrogênios dos carbonos da posição 8 e 11 do composto. É possível observar também um multiplete entre 1,98 e 2,11 referente aos hidrogênios na posição 3 e 4 da cadeia. O simpleto em 3,17 ppm e o outro em 3,22 ppm são referentes as duas metoxilas características do acetal. E entre 5,09 ppm e 5,15 ppm é observado um multiplete referente aos hidrogênios vinílicos da cadeia (posição 5 e 9). Os sinais de RMN de <sup>1</sup>H foram comparados com dados encontrados na literatura de moléculas com a cadeia carbônica semelhante<sup>60</sup>.

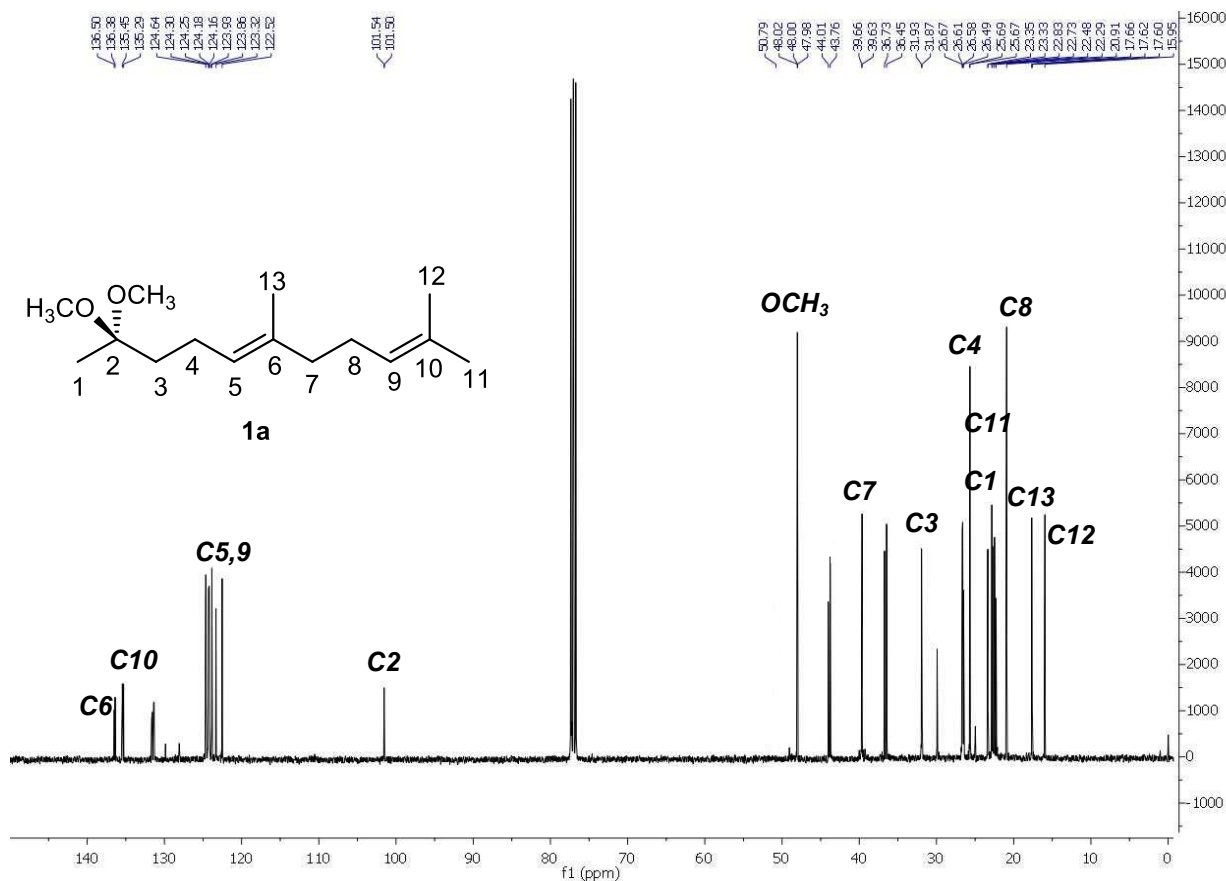
Os dados de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H do composto **1b** está exposto na tabela 9.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do acetal 1a (400MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ , 100MHz) (Figura 11), o sinal característico das metoxilas do acetal formado pode ser observado em 48,0 ppm, além deste, outro sinal característico apresentado pelo espectro é do carbono quaternário (C2) ligado as duas metoxilas do acetal que aparece em 101,49 ppm. Entre 122,52 ppm e 124,64 ppm aparece sinais dos carbonos vinílicos da cadeia carbônica (C5 e C9). Pode se observado também um sinal em 135,40 ppm referente ao carbono quaternário C10 da cadeia e em 136,48 ppm o sinal do outro carbono quaternário C6 da cadeia . Em 15,97 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono 12, em 17,66 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C13, em 20,90 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono C8, em 25,89 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C4, em 31,99 ppm aparece um sinal referente ao carbono C3 da molécula e em 39,59 ppm pode ser visto um sinal referente ao carbono C7 da cadeia carbônica. Pode ser percebido no espectro

de RMN de  $^{13}\text{C}$  que alguns sinais estão duplicados, isso ocorre devido ao fato da molécula apresentar isômeros *E* e *Z*.



**Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do acetal 1a (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 9.** Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  1b

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ (ppm) (m, n° H)
1b		RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,28 – 1,31 (m, 3H, H1 ); 1,63 (m, 9H, H16 e H17); 1,68 – 1,73 (m, 6H, H15 e H18); 1,96 – 2,12 (m, 12H, H7,H11, H8,H12, H4, H3); 3,17 – 3,22 (s, 6H); 5,11 – 5,16 (m, 3H, H5 e H13).

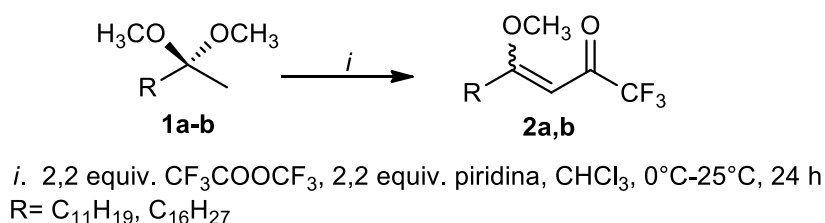


### 3.3 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas insaturadas 2a,b e 3a

Os acetais depois de sintetizados e caracterizados, foram submetidos à reação de acilação do enol éter gerado *in situ*, utilizando os agentes acilantes anidrido trifluoracético, quando desejado o grupo trifluormetil nas  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas **2a** e **2b**, e foi utilizado o cloreto de tricloroacetila, quando desejado o grupamento triclorometil na  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona **3a**. A metodologia para esta síntese segue a rota sintética da acilação de acetais, conforme procedimentos já bem estabelecidos no nosso grupo de pesquisa<sup>61</sup>.

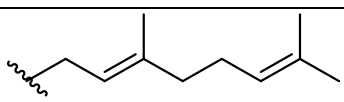
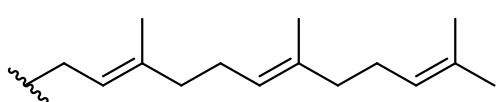
#### 3.2.1 Síntese das $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas 2a,b

Os acetais **1a** e **1b** foram utilizados como material de partida para a obtenção das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas **2a** e **2b**, com anidrido trifluoracético e piridina em clorofórmio. A relação molar utilizada para essa rota sintética foi de 1 mmol dos acetais e 2,2 mmol do agente acilante e da piridina em clorofórmio anidro. A reação de acilação foi realizada adicionando-se uma mistura do acetal, piridina e clorofórmio ao anidrido trifluoracético que estava sob banho de gelo e agitação magnética. Após a adição completa, a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente (25°C), a qual permaneceu durante 24 horas nessa mesma temperatura, sob agitação magnética (Esquema 33). Ao término da reação, lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 5% e a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido no rota-evaporador. Os produtos **2a** e **2b** foram obtidos na forma de óleos com coloração castanhos escuros, sem necessidade de posterior purificação. Os rendimentos foram de 93 e 96,5% (Tabela 10).



**Esquema 33.** Obtenção das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas **2a,b**.

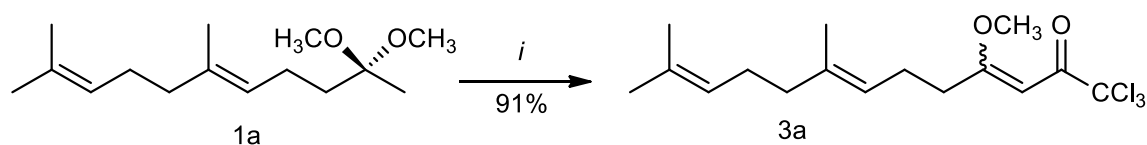
**Tabela 10.** Dados das  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas **2a,b**

Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento (%)
$C_{16}H_{23}F_3O_2$	304,17	<b>2a</b>		96,5
$C_{21}H_{31}F_3O_2$	372,23	<b>2b</b>		93

### 3.3.2 Síntese da $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona **3a**

O acetal **1a** foi utilizado como material de partida para a obtenção da  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona **3a**, com cloreto de tricloroacetila e piridina em clorofórmio.

A proporção utilizada para essa rota sintética foi de 1mmol do acetal e 2,2 mmol do agente acilante e da piridina em clorofórmio anidro. A reação de acilação foi realizada adicionando-se uma mistura de acetal, piridina e clorofórmio ao cloreto de tricloroacetila que estava sob banho de gelo e agitação magnética. Após a adição completa, a mistura reacional foi levada a temperatura ambiente (25°C), a qual permaneceu durante 24 horas à temperatura ambiente, sob agitação magnética. Ao término da reação, lavou-se a mistura com uma solução de ácido clorídrico 5% e a seguir, com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido no rota-evaporador. O produto **3a** foi obtido na forma de óleo com coloração castanho escuro. Não houve necessidade de posterior purificação e o rendimento do produto obtido foi de 91% (Esquema 34).



*i.* 2,2 equiv.  $CCl_3COCl$ , 2,2 equiv. piridina,  $CHCl_3$ , 0°C-25°C, 24 h.

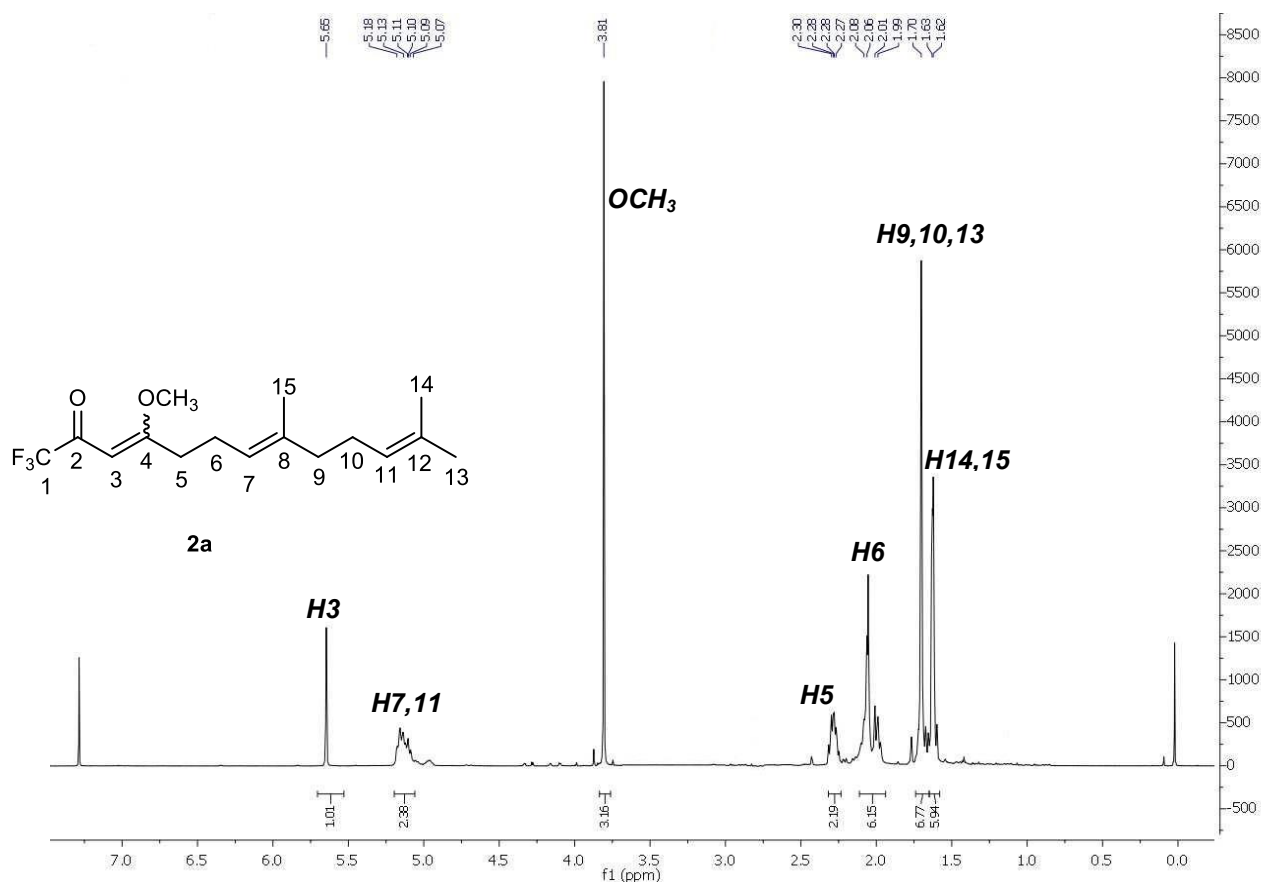
**Esquema 34.** Obtenção da  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona **3a**.

### 3.3.3 Identificação das $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas 2a,b e 3a

As enonas sintetizadas **2a-b** e **3a** foram caracterizadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$  de 400 MHz) e Carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$  de 100 MHz), análise de Espectroscopia na região de Infravermelho e análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS).

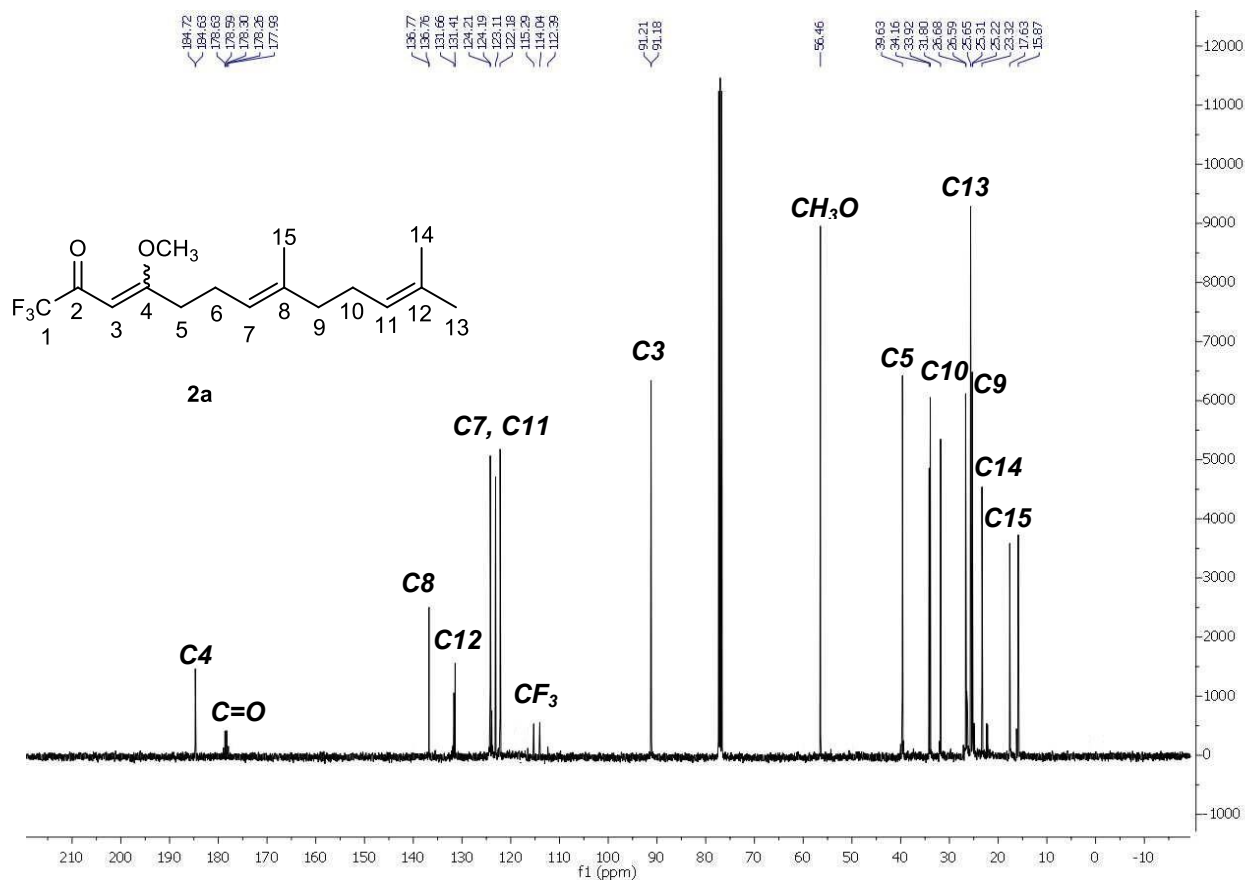
#### 3.3.3.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1\text{H}$ de 400 MHz) e Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ de 100 MHz) 2a,b e 3a

Na Figura 12 é possível verificar os dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para a  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona **2a**, realizado em  $\text{CDCl}_3$ . No espectro é possível observar um multipletto entre 1,62 ppm e 1,64 ppm referente aos hidrogênios da posição 15 e 14 da cadeia, um multipletto entre 1,69 ppm e 1,71 ppm referente aos hidrogênios na posição 9, 10 e 13, um multipletto entre 1,97 ppm e 2,09 ppm referente aos hidrogênios na posição 6 da cadeia, um multipletto entre 2,25 e 2,32 ppm referente aos hidrogênios na posição 5 da cadeia carbônica. Em 3,8 ppm observa-se um simpleto característico da metoxila da enona que está na posição 4 da cadeia. Entre 5,11 ppm e 5,16 ppm é observado um multipletto referente aos hidrogênios vinílicos da posição 7 e 11 da cadeia e em 5,98 ppm é possível observar um simpleto característico do hidrogênio vinílico da enona, confirmando assim a formação do produto desejado. Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  foram comparados com dados encontrados na literatura de moléculas com a cadeia carbônica semelhante<sup>60</sup>.



**Figura 12.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do acetal **2a** (400MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

No Espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ , 100MHz) representado na Figura 13 do composto **2a**, aparece um sinal na região de baixa blindagem, especificamente em 185 ppm que é bem característico do carbono quaternário C4. Ainda na região de baixa blindagem aparece um sinal entre 177,5 e 179,8 ppm que caracteriza o sinal do carbono da carbonila cetônica (C2) com  $J_{\text{C}=\text{O}} = 33$  Hz. Entre 116,5 e 112,4 é possível observar um quarteto com  $J_{\text{CF}} = 124$  Hz. Em 136,7 ppm e 131,53 ppm são observados dois sinais referentes aos carbonos quaternários das posições C8 e C12 respectivamente. Na região entre 124,20 e 122,18 ppm é observado os sinais referente ao carbono do grupamento trifluormetil. Em 91,20 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono vinílico C3. O sinal referente a metoxila aparece em 56,46 ppm, e os demais sinais são do restante da cadeia carbônica.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do acetal 2a (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

Para confirmação dos dados atribuídos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi realizada análise de DEPT-135. No espectro de DEPT-135 abaixo (Figura 14) pode ser observado que os carbonos que apresentam 1 hidrogênio ligado (C3, C7 e C11) e 3 hidrogênios ligados (C13, C14, C15 e  $\text{OCH}_3$ ) geram picos positivos. Carbonos que apresentam 2 hidrogênios ligados (C5, C6, C9, C10) apresentaram picos inversos, já os carbonos que não possuem hidrogênios ligados (C1, C2, C4, C8 e C12) os picos não aparecem no espectro de DEPT-135.

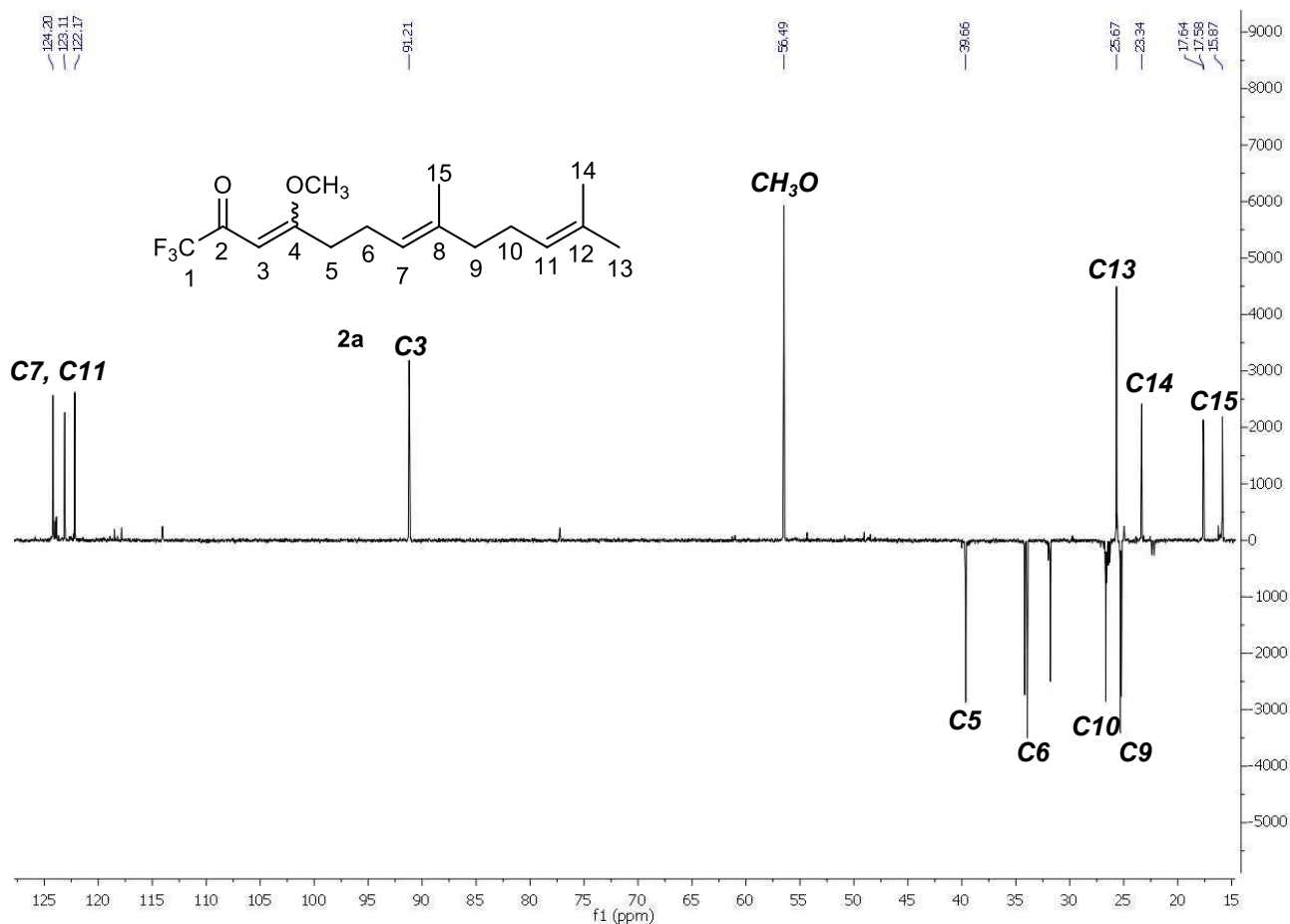


Figura 14. Espectro de DEPT-135 do composto 2a em  $\text{CDCl}_3$ .

Tabela 11. Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2b

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm (m, n° H, J (Hz)) RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
2b		RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,62 (m, 9H, H20, H19, H18); 1,70 (m, 11H, H9, H10, H13, H14 e H17); 1,99 – 2,15 (m, 2H, H5); 2,28 (m, 2H, H6); 3,80 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ); 5,04 – 5,23 (m, 3H, H7, H11 e H15);

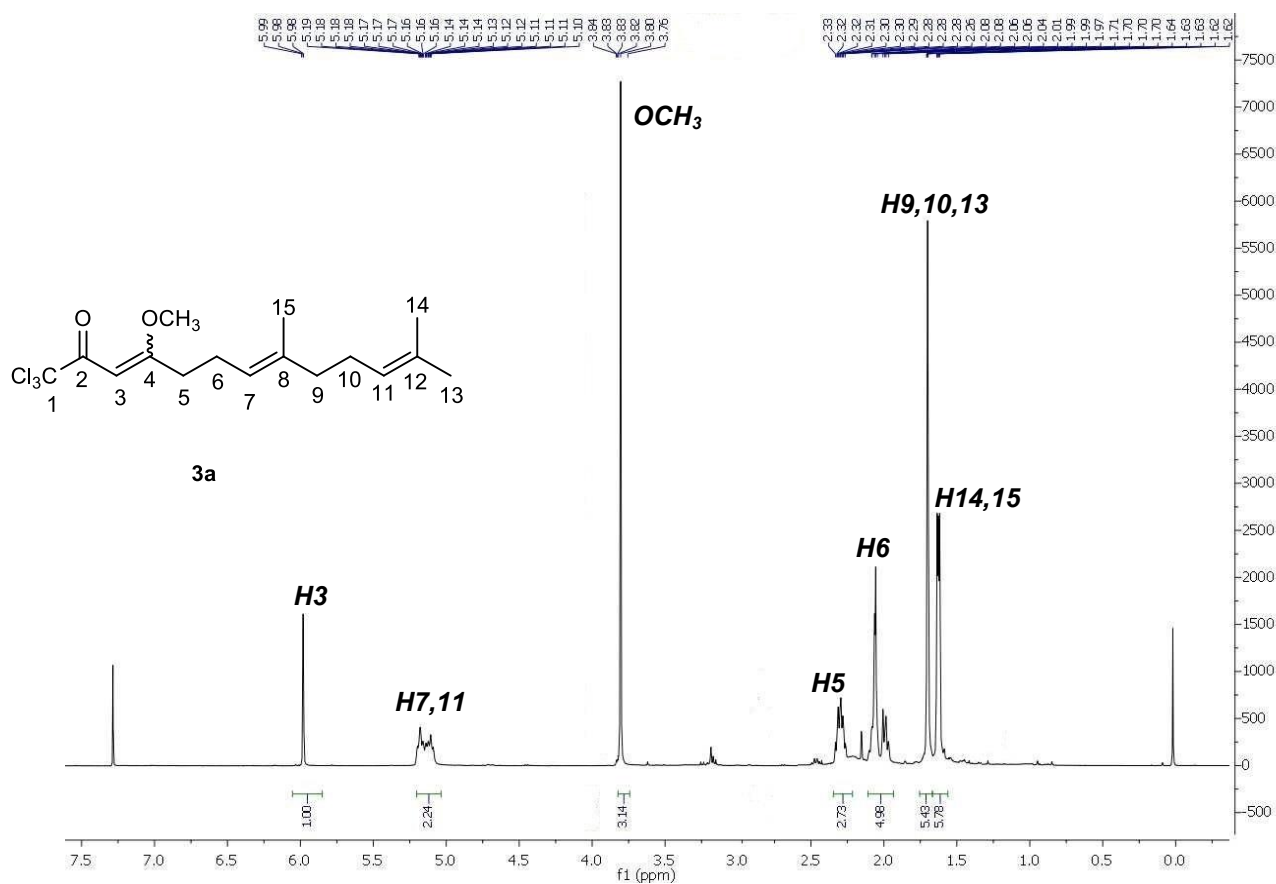
---

5,64 (s, 1H, H3).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,90; 16,29 – 19,34; 21,86 – 27,91; 33,54 – 35,63; 39,83; 56,46; 91,19; 111,23 – 119,01; 121,29 – 127,34; 135,23; 136,79; 178,26 – 178,63 J<sub>C=O</sub> = 33 Hz; 184,67.

---

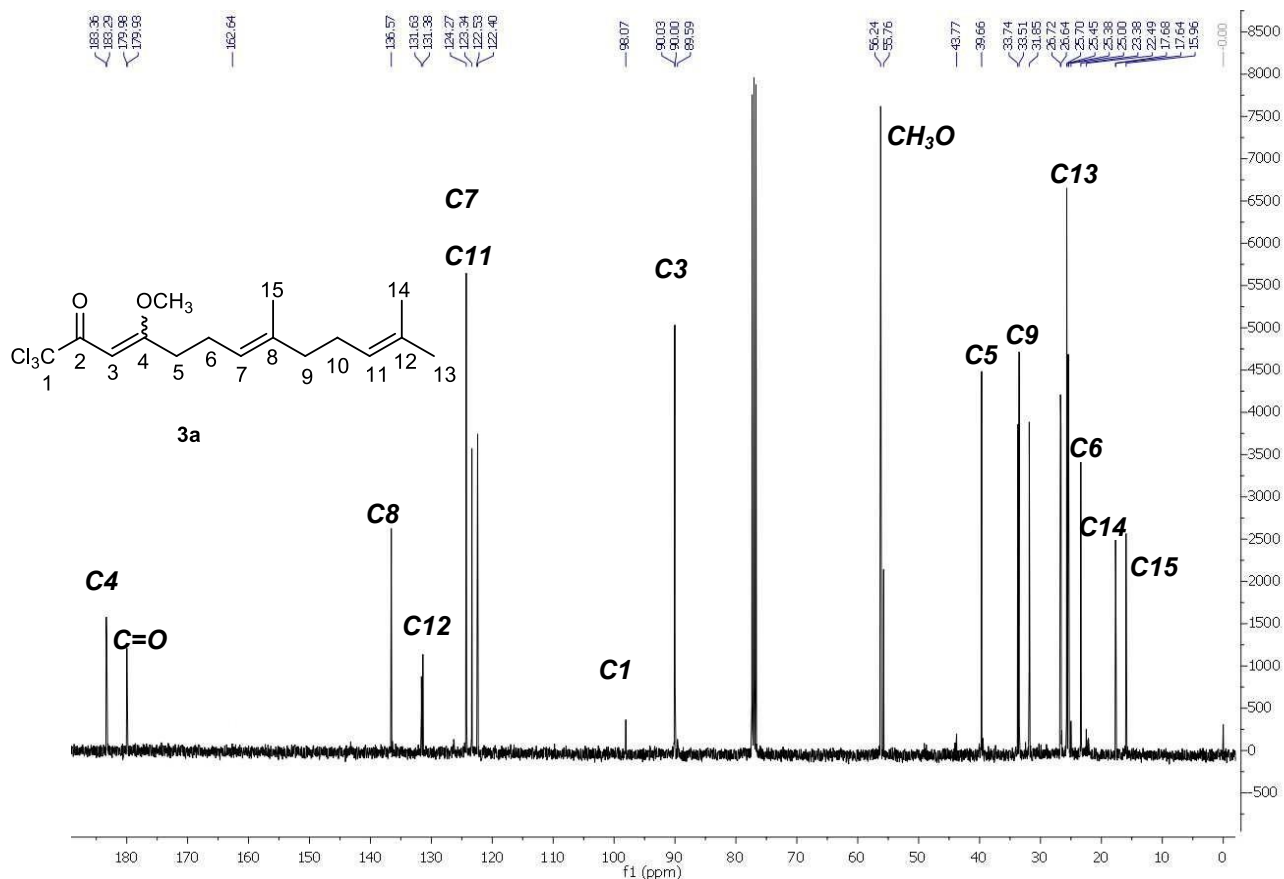
Na Figura 15 é possível verificar os dados de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para a β-alcoxivinil triclorometil cetona **3a**, realizado em CDCl<sub>3</sub>. No espectro é observado um multipletto entre 1,62 ppm e 1,64 ppm referente aos hidrogênios ligados ao carbono 15 e 14 da cadeia, um multipletto entre 1,69 ppm e 1,71 ppm referente aos hidrogênios do carbono na posição 9, 10 e 13, um multipletto entre 1,97 ppm e 2,09 ppm referente aos hidrogênios ligados ao carbono na posição 6 da cadeia, um multipletto entre 2,25 ppm e 2,32 ppm referente aos hidrogênios do carbono 5 da cadeia carbônica. Em 3,81 ppm observa-se um simpleto característico da metoxila da enona que esta ligada ao carbono na posição 4 da cadeia. Entre 5,11 ppm e 5,16 ppm é observado um multipletto referente aos hidrogênios vinílicos ligados aos carbonos 7 e 11 da cadeia e em 5,98 ppm é possível observar um simpleto característico do hidrogênio vinílico da enona, confirmando assim a formação do produto desejado.



**Figura 15.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **3a** (400 MHz) em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de Ressonância Magnética de Carbono (RMN <sup>13</sup>C 100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do composto **3a** é possível observar um sinal em 179 ppm que é característico da carbonila cetônica (C2), em 98,07 ppm é observado um sinal referente ao carbono ligado ao grupo Cl<sub>3</sub> (C1). Em 90 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono vinílico característico à ligação C=C da enona formada (C3). Em 123,35 ppm um sinal referente ao carbono 11 da molécula. Em 124,28 ppm um sinal referente ao carbono 7, um sinal em 131,64 ppm referente ao carbono 12 da molécula, um sinal em 136 ppm um sinal do carbono 8 da molécula, e o carbono ligado a metoxila (C4) aparece em 183 ppm, os demais sinais são referentes aos outros carbonos da cadeia (Figura 16).





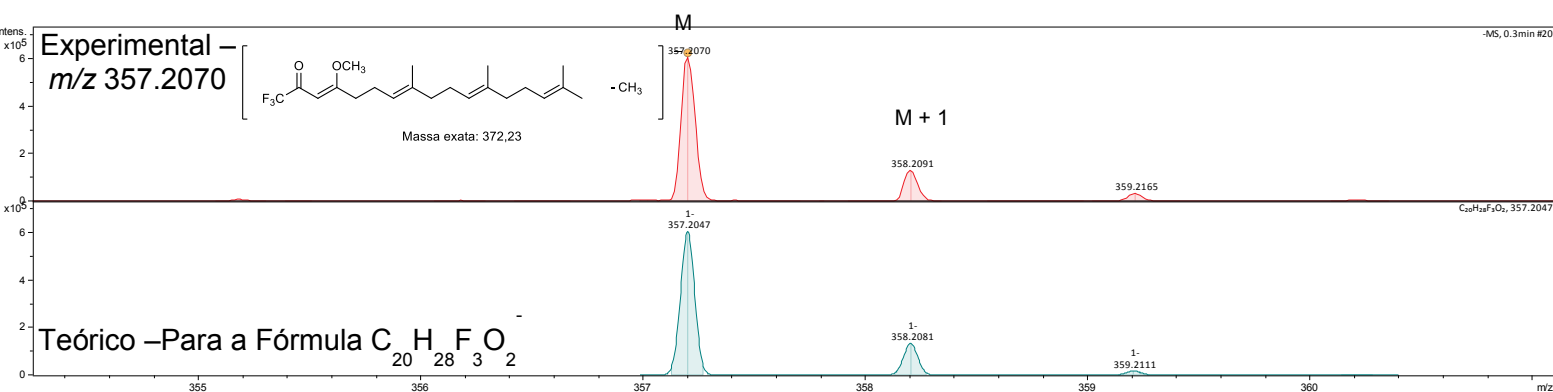
**Figura 16.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 3a (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.3.3.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo negativo) do composto 2a

Na análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução aparecem picos causados por isótopos com massas diferentes, ou seja, isótopos mais pesados também aparecem nos espectros de massas. Esses diferentes picos são referentes às abundâncias relativas, e os picos são proporcionais a abundância do elemento em estado natural. Os isótopos podem ocorrer com uma ou duas unidades de massa acima do átomo mais abundante, por isso, além do pico da molécula com o isótopo mais abundante, pode aparecer picos M+1 ou M+2, e esses picos tem menor intensidade justamente pela baixa abundância na natureza<sup>62</sup>.

Na análise dos dados de espectrometria de massas (EM) do composto **2a** (Figura 17), embora tenha ocorrido uma fragmentação no início da análise, onde foi perdida uma metila ( $\text{CH}_3$ ) da metoxila de massa m/z 15, foi possível confirmar o peso molecular da substância analisada. No espectro de massas pode ser observado o pico

mais intenso com massa de  $m/z$  357,2070 (M) que corresponde a massa total da molécula em análise. Na sequência, pode ser observados picos com menor intensidade que correspondem a molécula que apresenta o isótopo menos abundante. O pico mais intenso é referente à molécula que apresenta o isótopo do carbono de massa 12 u ( $^{12}\text{C}$ ). O pico de massa  $m/z$  358,2091 (M+1) é referente à molécula que contém o isótopo menos abundante, no caso, o carbono de massa 13 u ( $^{13}\text{C}$ ).

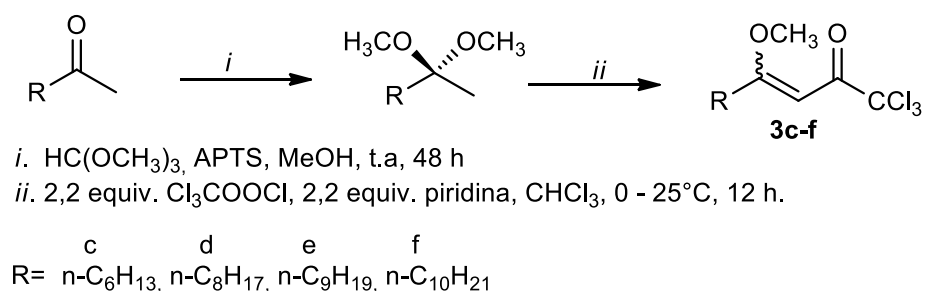


**Figura 17.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **2a**.

### 3.4 Síntese das 1,1,1- $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas saturas **2g,h** e **3c-f**

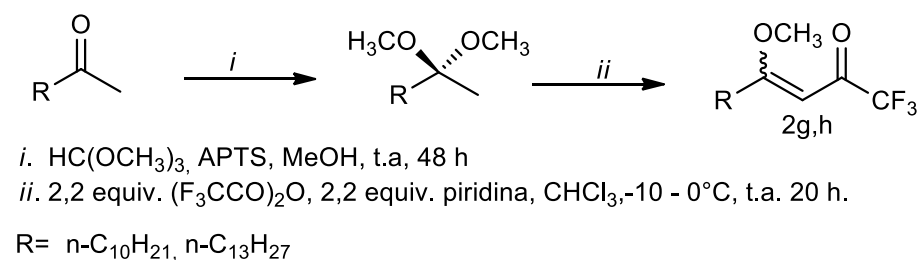
A síntese dos compostos **2g,h** e **3c-f** já havia sido feita previamente pelo nosso grupo de pesquisa, onde, já foram utilizadas em outros trabalhos desenvolvidos pelo grupo<sup>37,61</sup>.

Para a obtenção dos compostos  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona **3c-f**, que contém o grupo  $\text{CCl}_3$ , foi realizado primeiramente a síntese dos respectivos acetais utilizando trimetilortoformiato em metanol e ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador. A reação permaneceu em repouso por 48h em temperatura ambiente (20 à 25 °C). De posse dos acetais, foi realizada a reação de acilação utilizando o agente acilante cloreto de tricloroacetila e piridina em clorofórmio anidro. A reação foi mantida sob agitação constante em temperatura que variou de 0 à 25°C e o tempo reacional foi de 12h, conforme esquema 35.



**Esquema 35.** Síntese das 1,1,1-β-alcoxivinil triclorometil cetonas saturadas.

Para a síntese dos compostos β-alcoxivinil trifluormetil cetona **2g,h**, que contém o grupo  $\text{CF}_3$ , foi realizada primeiramente a obtenção dos cetais, através da reação de cetalização da carbonila, utilizando como reagente de partida cetonas graxas com trimetilortoformiato em metanol com ácido *p*-toluenofulfônico como catalisador. Após obtenção dos acetais, os mesmos foram submetidos a reação de acilação utilizando anidrido trifluoracético e piridina em clorofórmio anidro. A reação foi mantida sob agitação constante por 20h e a temperatura variou entre -10 e 0°C, conforme representado no Esquema 36<sup>61</sup>.



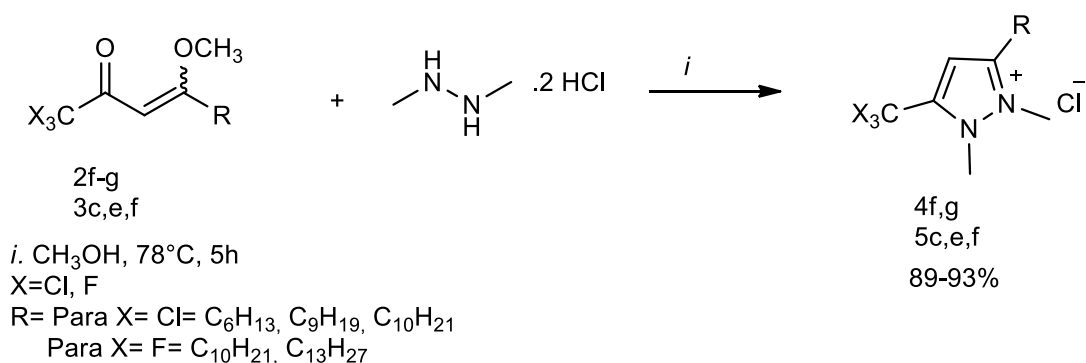
**Esquema 36.** Síntese das 1,1,1-β-alcoxivinil trifluormetil cetonas saturadas.

**3.5 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns a partir de 1,1,1-trialometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas saturadas e insaturadas derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina**

Um dos objetivos do trabalho é a obtenção de compostos com estrutura molecular de surfactantes catiônicos, cuja principal característica é conter uma cabeça polar com carga positiva e uma cauda apolar, então este trabalho possibilitou a síntese de compostos heterocíclicos com carga positiva e longas cadeias alquílicas através da obtenção de cloretos Os cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns graxos.

### 3.5.1 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns saturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina 4f,g e 5c,e,f

A síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns **4f,g** e **5c,e,f** foi realizada utilizando as enonas com dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina e gotas de ácido clorídrico em etanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, em refluxo de etanol (78°C) por 5 horas. A proporção utilizada para essa rota sintética foi de 1mmol da enona e 1,1mmol do cloridrato de hidrazina, com gotas de ácido clorídrico (Esquema 37). Ao termino do tempo reacional, foi adicionado carbonato de sódio até a neutralização do pH do meio, logo após, a solução foi filtrada e rota evaporada. Os produtos **4f,g** e **5c,e,f** foram obtidos com aspecto pastoso na coloração amarelo claro. Os rendimentos dos produtos variaram 89 a 96% conforme tabela 12.



**Esquema 37.** Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns saturados.

**Tabela 12.** Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns saturados **4f,g**, e **5c,e,f**

Fórmula molecular	P.M	Produto	R	Rendimento (%)
C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	340,85	4f		89
C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	382,24	4g		93
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	332,57	5c		91
C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	374,09	5e		93
C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	388,10	5f		90

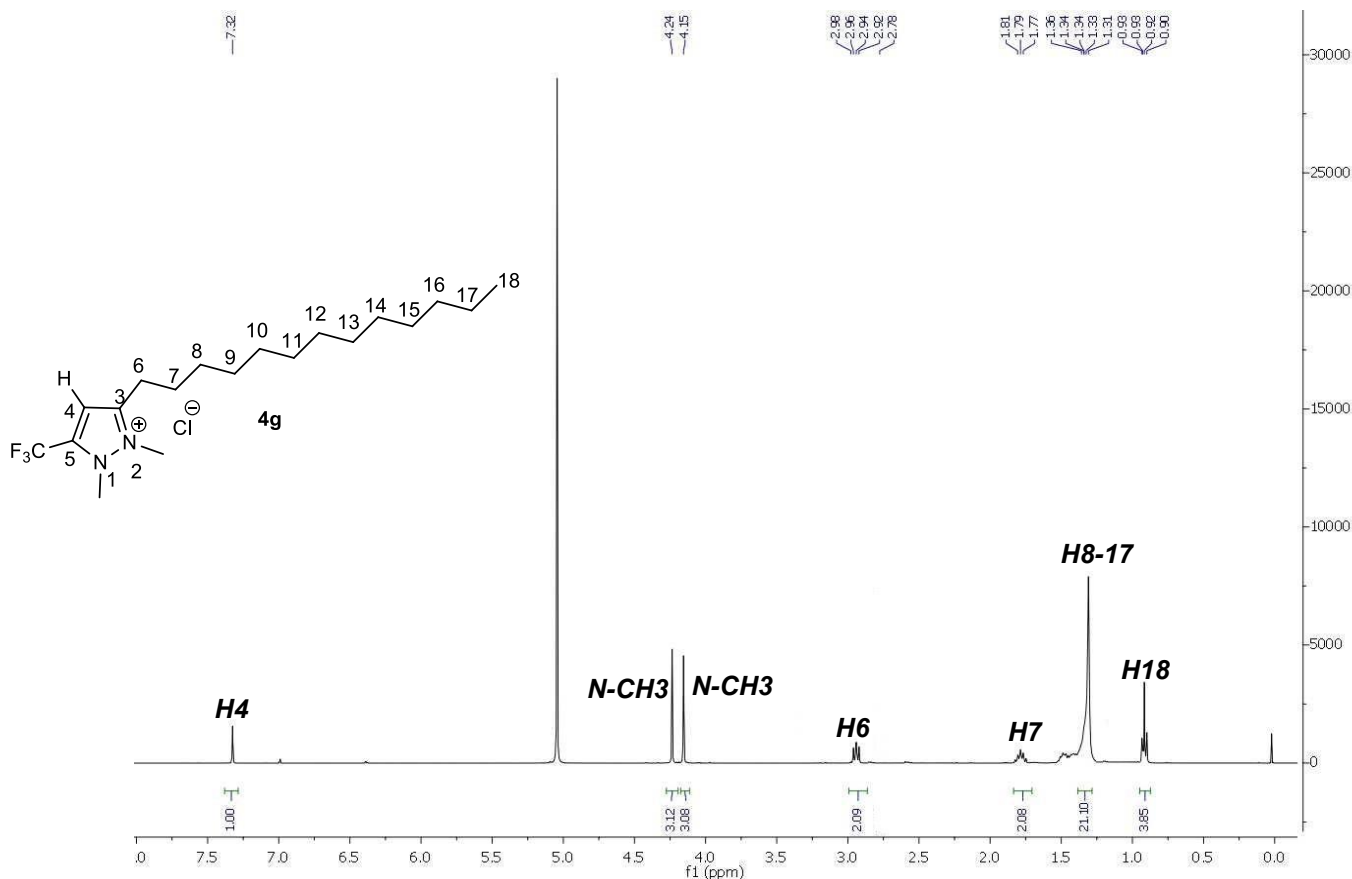
### 3.5.1.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns saturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina

Os produtos obtidos foram analisados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio <sup>1</sup>H (400MHz) feitos em D<sub>2</sub>O ou CDCl<sub>3</sub> e <sup>13</sup>C (100MHz) feito em CDCl<sub>3</sub> ou DMSO-d<sub>6</sub>. Além dessa análise foram realizadas análises de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI).

### 3.5.1.2 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup>C de 100 MHz) 4f,g e 5c,e,f

Na Figura 18 está apresentado um espectro de RMN de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H 400MHz) do composto **4g**, onde é possível observar um sinal em 0,92 ppm referente aos hidrogênios da metila terminal na posição 18 da cadeia alquílica, entre 1,29 ppm e 1,5 ppm é possível observar um multiplete referente aos hidrogênios das metilenas da cadeia (posição 8-17). Em 1,79 ppm é possível observar um quinteto referente aos hidrogênios na posição 7. Na região de 2,94 ppm é possível observar um tripleto referente aos hidrogênios na posição 6 da cadeia. Em 4,15 ppm é observado um simpleto da metila ligada ao nitrogênio do anel pirazol, e em 4,23 ppm é possível observar também um simpleto referente aos hidrogênios da outra metila ligada ao

nitrogênio do anel pirazol. O sinal do hidrogênio do anel da posição 4 aparece em 7,33 ppm.



**Figura 18.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto 4g (400MHz) em CD<sub>3</sub>OD.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN <sup>13</sup>C 100MHz) (Figura 19) do composto 4g é possível observar um sinal em 151,80 ppm referente ao carbono C3 do anel pirazol, em 144,09 ppm é possível observar um sinal referente ao C5 do anel. Na região entre 119,13 e 113,65 ppm é possível observar o quarteto característico do grupamento CF<sub>3</sub> com  $J_{CF}=270$  Hz. Na região de 106,74 ppm aparece um sinal referente ao carbono C4 do anel. Em 37,34 e 36,09 é possível observar dois sinais referentes as metilas ligadas nos nitrogênios do anel (N-CH<sub>3</sub>). Os demais sinais

são referentes aos carbonos das metilenas da cadeia alquílica e por fim pode ser observado um sinal em 14,01 ppm referente a metila terminal (C18) da cadeia graxa.

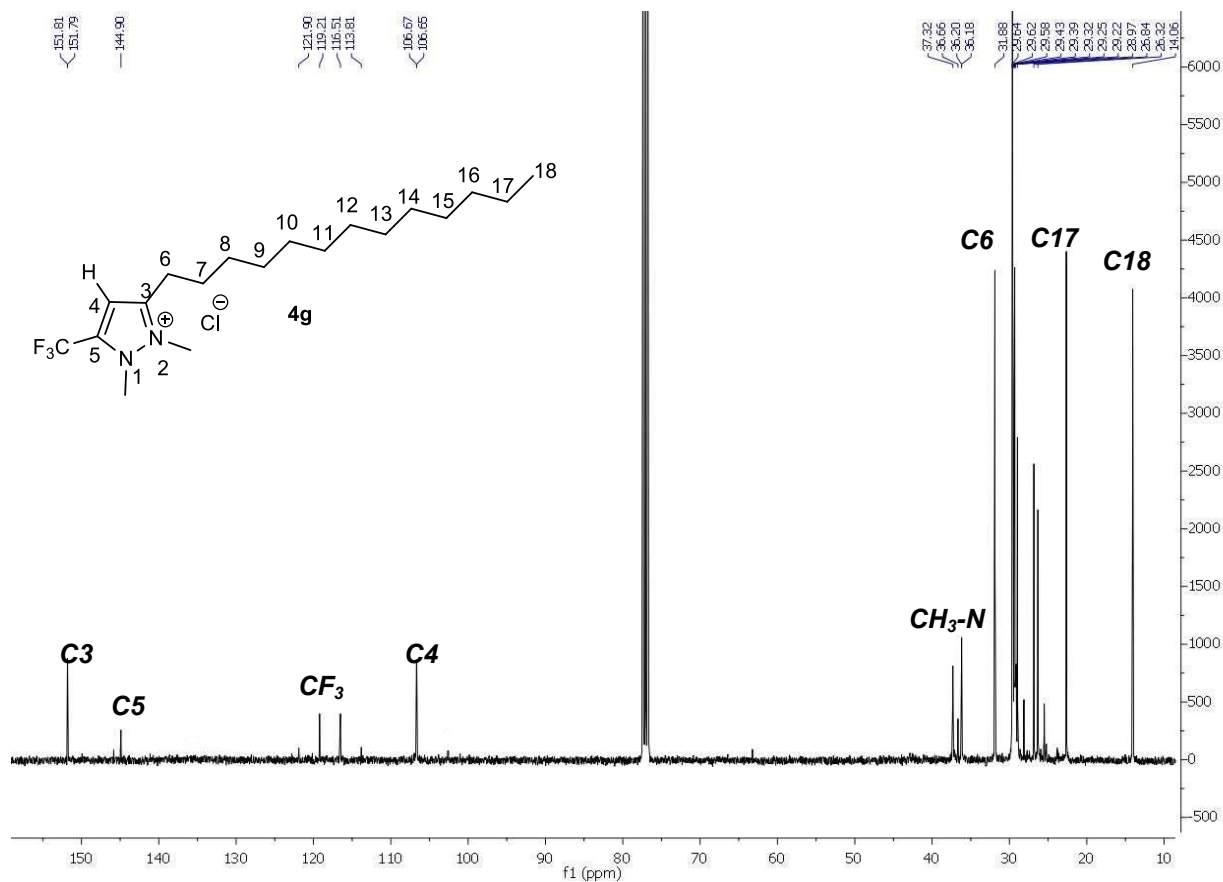
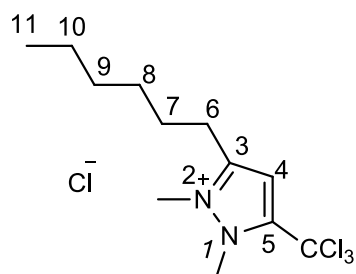


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 4g (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

Tabela 13. Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 4f e 5c,e,f

Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm (m, n $^\circ$ H, J (Hz)) RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
4f		RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) $\delta$ 0,73 (m, 3H, H15); 1,10 – 1,15 (m, 14H, H14-H8); 1,59 (m, 2H, H7); 2,79 (m, 2H, H6); 4,02 (s, 3H, H17); 4,11 (s, 3H, H16); 6,84 (s, 1H, H4). RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 14,03; 22,61; 26,28; 26,81; 31,81;

5c

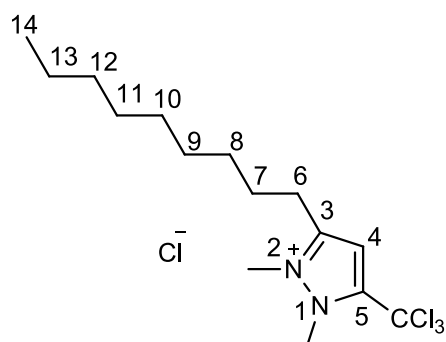


37,24; 106,68; 113,80; 116,50; 119,20; ( $q=113,8-121,89$ ,  $J_{CF}=270$  Hz); 144,90; 145,84; 151,83.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0,67 – 0,82 (m, 3H, H11); 1,15 – 1,37 (m, 6H, H11-H8); 1,64 (m, 2H, H7); 2,78 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, H6); 3,96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,11 (s, 1H, H4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,13; 14,62; 19,58; 23,27; 24,21; 25,51; 28,35; 32,08; 34,29; 37,75; 37,96; 38,17; 38,38; 38,58; 55,22; 81,71; 105,01; 143,98; 148,42.

5e

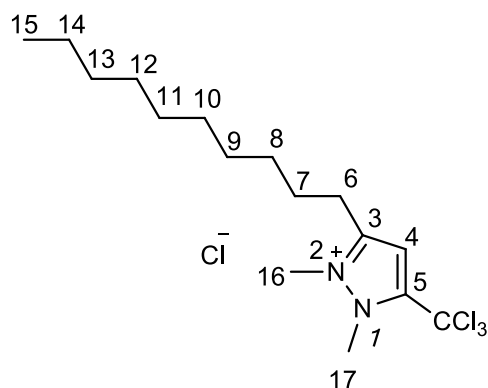


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0,71 – 0,82 (m, 3H, H14); 1,13 – 1,21 (m, 15H, H13-H8); 1,58 – 1,66 (m, 2H, H7); 2,77 – 2,84 (m, 2H, H6); 4,01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,89 (s, 1H, H4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,10; 15,14; 22,65; 26,09; 26,34; 26,94; 26,99; 29,05; 29,13; 29,26; 29,28; 29,31; 29,37; 29,49; 29,68; 31,84; 31,87; 36,27; 36,62; 37,91; 63,42; 84,52; 106,53; 109,71; 146,27; 150,19; 150,40.



5f



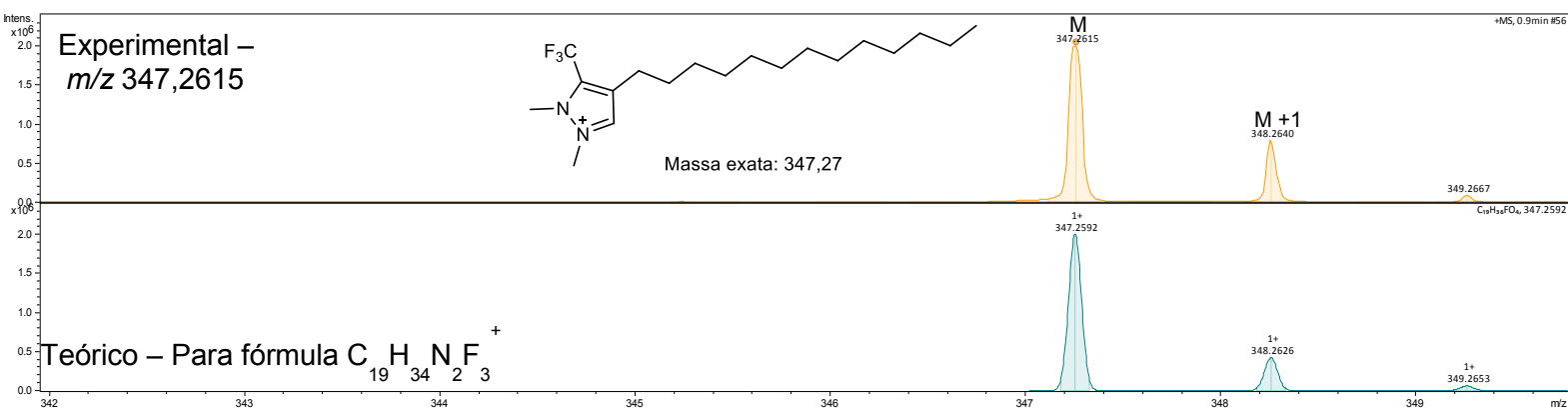
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0,74 – 0,83 (m, 3H, H15); 1,15 – 1,25 (m, 14H, H14-H8); 1,64 (m, 2H, H7); 2,84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H); 4,05 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,27 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ); 6,83 (s, 1H, H4).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,80; 13,88; 22,62; 25,63; 26,46; 28,50; 29,20; 29,32; 29,38; 29,67; 29,70; 31,92; 31,95; 34,01; 35,06; 37,07; 39,97; 40,18; 40,38; 40,59; 40,80; 84,40; 106,15; 145,92; 150,33.

### 3.5.1.3 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) dos compostos 4g e 5f

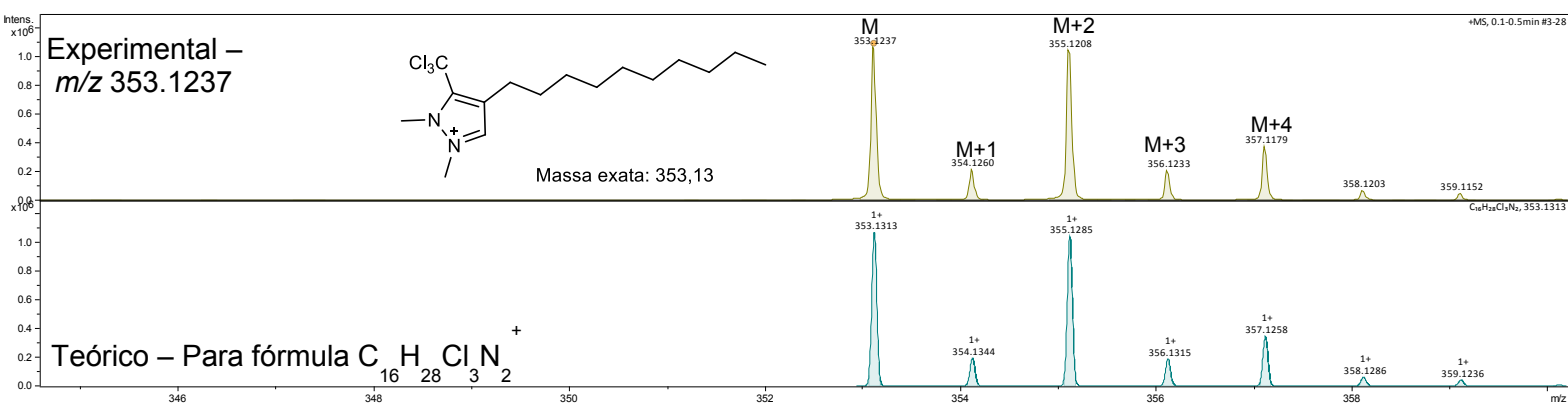
Ao comparar os Espectros de Massas de Alta Resolução das moléculas 4g e 5f que são da mesma classe de compostos, mas que contém átomos de halogênios diferentes como os átomos de flúor e cloro, respectivamente, foi possível observar que aparecem diferentes picos quando a molécula apresenta átomos de cloro em sua estrutura molecular (5f), pois além dos isótopos de carbono ( $^{13}\text{C}$  e  $^{12}\text{C}$ ), os isótopos de cloro ( $^{37}\text{Cl}$  e  $^{35}\text{Cl}$ ) apresentam uma abundância isotópica bastante significativa. Já no espectro de massas da molécula que apresenta átomos de flúor (4h) aparecem somente os picos correspondentes às massas das moléculas que apresentam isótopos de carbono ( $^{13}\text{C}$  e  $^{12}\text{C}$ ), já que os átomos de flúor não apresentam diferentes isótopos.

Na Figura 20 do composto 4g é observado um pico de  $m/z$  347,27 (M) correspondente a massa total da molécula que apresenta os isótopos de  $^{12}\text{C}$ , e na sequência, aparece um pico de menor intensidade de  $m/z$  348,26 (M+1) que corresponde a massa da molécula que apresenta os isótopos de  $^{13}\text{C}$ . A intensidade do sinal é proporcional as suas abundâncias relativas desses isótopos na molécula.



**Figura 20.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **4g**.

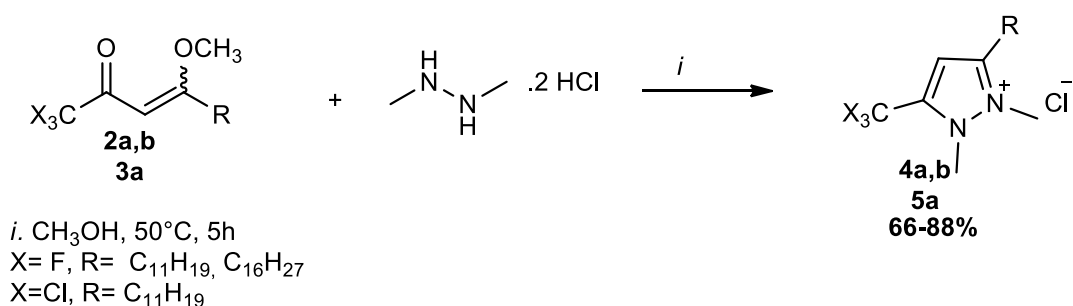
Na Figura 21 do espectro de massas do composto 5f é possível observar dois sinais de alta intensidade, o primeiro pode ser observado um pico que possui m/z de 353,12 (M) que corresponde a massa total da molécula que possui os isótopos de <sup>12</sup>C e <sup>35</sup>Cl. Na sequência dos sinais, pode ser observado um sinal com pouca intensidade com uma razão m/z de 354,12 (M+1) que constata a presença da molécula que possui isótopo de <sup>13</sup>C, e a sua intensidade diminui por possuir pouca quantidade dessa molécula. O próximo sinal tem uma intensidade semelhante com o primeiro sinal (M) e possui m/z de 355,12 (M+2), que corresponde a molécula que possui o isótopo de <sup>37</sup>Cl e a sua intensidade é maior, justamente pela proporção do isótopo de <sup>37</sup>Cl ser bastante significativa na natureza (75% do isótopo de <sup>35</sup>Cl e 25% do isótopo de <sup>37</sup>Cl). O sinal de m/z 356,123 (M+3) é referente a molécula que possui isótopo de <sup>13</sup>C e isótopo de <sup>37</sup>Cl. E o sinal de m/z 357, 117 (M+4) dois isótopos de <sup>37</sup>Cl.



**Figura 21.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **5f**.

### 3.5.2 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns insaturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina 4a,b e 5a

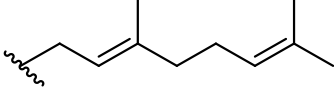
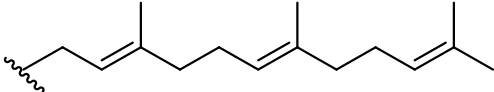
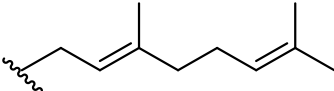
A síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns foi realizada utilizando as enonas **2a,b** e **3a** com dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina em metanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante, à 50 °C por 5 horas. A proporção utilizada para essa rota sintética foi de 1mmol da enona e 1,1mmol do cloridrato de hidrazina. Ao termino do tempo reacional, foi realizada a evaporação do solvente em evaporador rotatório, sob pressão reduzida. Os produtos **4a,b** e **5a** foram obtidos na forma de óleos castanho escuros. Os rendimentos dos produtos **4a,b** e **5a** variaram 75 a 88% (Esquema 38).



**Esquema 38.** Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns insaturados.

Para esta reação foi testada a metodologia sem gotas de HCl e a temperatura foi reduzida para 50 °C uma vez que a cadeia carbônica possui insaturações e, afim de evitar qualquer alteração nessas insaturações procurou-se utilizar uma metodologia mais branda. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos e alta pureza, sem necessidade de posterior purificação, mostrando eficiência na metodologia (Tabela 14).

**Tabela 14.** Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns **4a,b** e **5a**

Fórmula molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento (%)
C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	350,17	4a		87
C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	418,24	4b		88
C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	308,27	5a		66

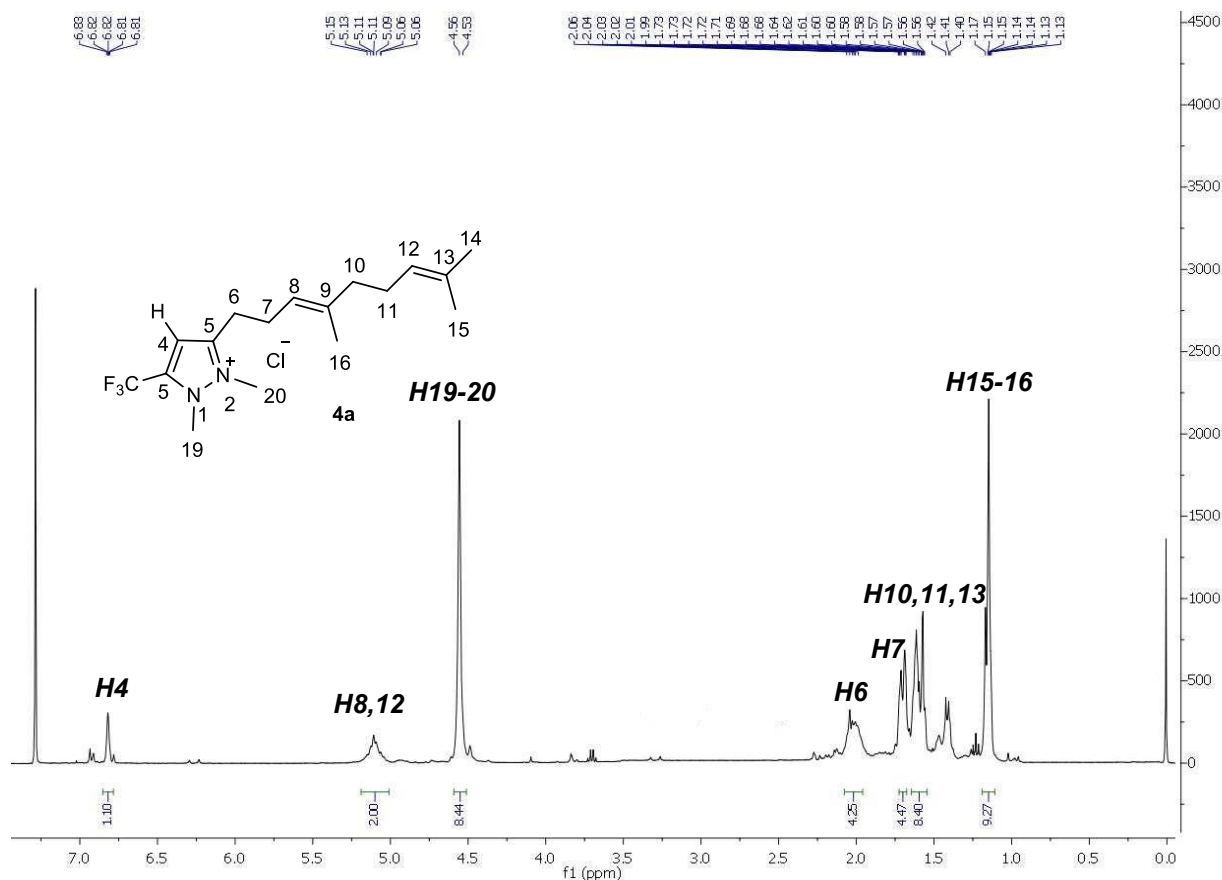
### 3.5.2.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns insaturados derivadas do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina

Os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H 400Hz) e Carbono (RMN <sup>13</sup>C 100Hz), além de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS), por técnica de ESI (Ionização por Eletrospray no modo positivo).

### 3.5.2.2 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H de 400 MHz) e Carbono (RMN de <sup>13</sup>C de 100 MHz) 4a

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 4a representado Figura 22, é possível observar em campo de maior blindagem multipletos referentes as metilenas da cadeia carbônica, onde, entre 1,14 ppm e 1,17 ppm é visto um multipletos referente aos hidrogênios das metilenas (CH<sub>2</sub>) da posição 15 e 16 da cadeia. Entre 1,40 ppm e 1,64 ppm é visto um multipletos referente aos hidrogênios das metilenas da posição 10, 11 e 13 da cadeia carbônica, também é possível observar um multipletos em 1,70 ppm foi possível observar um multipletos referente aos hidrogênios da metilena da posição 7, e em 2,02 ppm é visto um multipletos referente aos hidrogênios da metilena da posição 6 da cadeia. O sinal das metilas (CH<sub>3</sub>) ligadas nos nitrogênios do anel apareceu como um simpleto em 4,56 ppm. Os sinais dos hidrogênios vinílicos das posições 8 e 12 da cadeia apareceram como um multipletos entre 5,06 ppm e 5,15 ppm e por fim em 6,62

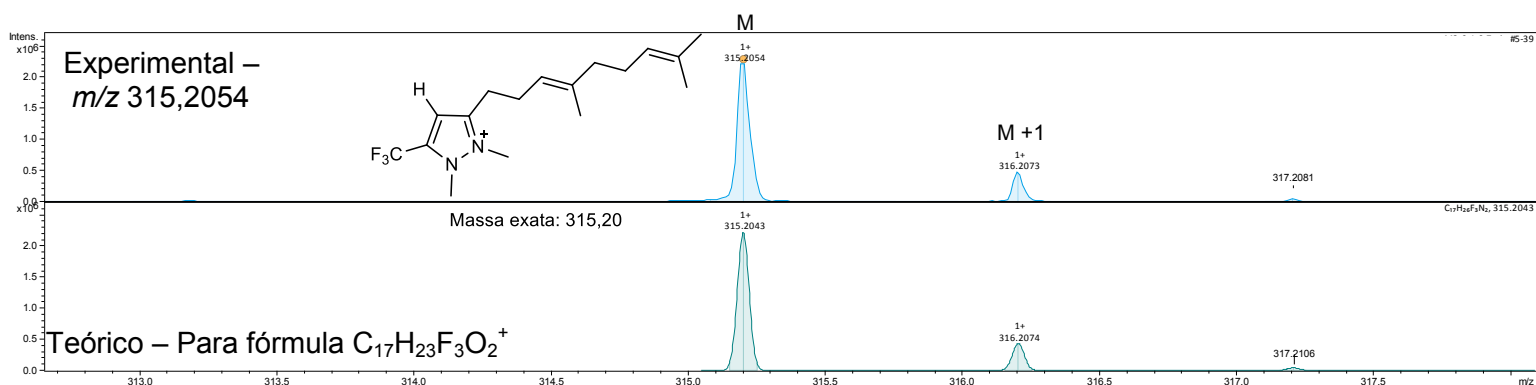
ppm é possível observar um simpleto referente ao hidrogênio da posição 4 do anel 1H-pirazol.



**Figura 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** (400MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.5.2.3 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto 4a

No espectro de massas do composto 4a (Figura 23), foi possível confirmar o peso molecular da substância analisada, onde pode ser possível observar um pico de alta intensidade de massa  $m/z$  315,2054 que corresponde a massa total da molécula em análise. Na sequência, pode ser observados picos com menor intensidade que correspondem ao isótopo menos abundante cuja massa é de  $m/z$  316,2074 referente ao pico M+1. Ao comparar as intensidades dos picos que aparecem no Espectro de Massas, pode afirmar que o pico mais intenso é referente à molécula que apresenta o isótopo do carbono mais abundante de massa 12 unidade de massa atômica (u) ( $^{12}\text{C}$ ) e o pico com menor intensidade é referente à molécula que contém o isótopo menos abundante, no caso, o carbono de massa 13 u ( $^{13}\text{C}$ ).

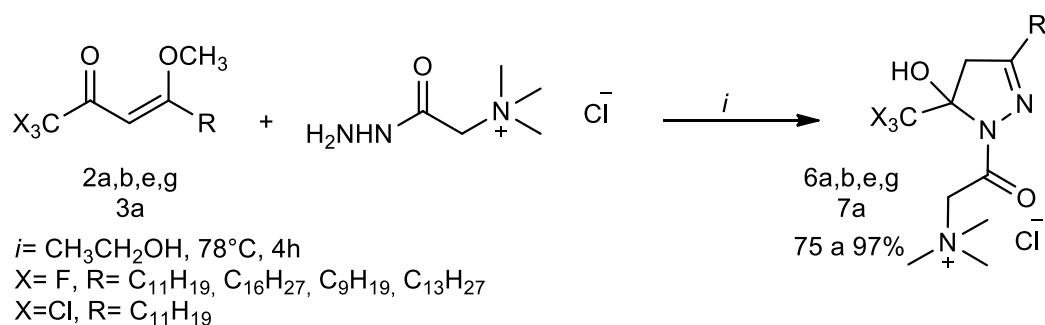


**Figura 23.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **4a**.

### 3.6 Síntese dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1H-pirazóliuns saturados derivados do Reagente T de Girard 6a,b,e,g e 7<sup>a</sup>

Com a finalidade de aumentar o escopo de compostos heterocíclicos com longas cadeias alquílicas e contendo carga carregada positivamente na molécula, foi proposto para este trabalho utilizar um reagente de partida que já apresenta uma carga na sua estrutura molecular, neste caso optou-se por utilizar o Reagente de T Girard é um reagente que possui um nitrogênio quaternário que fornece a carga positiva, cuja estrutura química esta representada no Esquema 39. O Reagente T de Girard é uma hidrazida que ao reagir com as  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas se comporta como o dinucleófilo da reação.

A proporção utilizada nessa rota sintética foi 1 mmol das enonas **2a,b,e,g** e **3a** e 1 mmol da hidrazida sob refluxo de etanol por 4 horas conforme Esquema 40. Ao termino da reação foi adicionado sulfato de sódio anidro, a mistura reacional foi filtrada e em seguida o solvente rota evaporado. Os produtos foram obtidos na forma de pastas na coloração amarelo claro, com rendimentos que variaram de 75 a 97% (Tabela 15).



**Esquema 39.** Síntese de cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns saturados derivados do Reagente T de *Girard*.

**Tabela 15.** Dados dos cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns **6a,b,e,g**, e **7a**

Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento (%)
$C_{20}H_{33}ClF_3N_3$ $O_2$	439,22	6a		97
$C_{25}H_{41}ClF_3N_3$ $O_2$	507,28	6b		81
$C_{17}H_{23}ClF_3N_3$ $O_2$	415,22	6e		87
$C_{22}H_{41}ClF_3N_3$ $O_2$	436,31	6g		89
$C_{20}H_{33}Cl_4N_3O_2$	487,13	7a		75

### 3.6.1 Identificação dos cloretos de 5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-*N,N,N*-trimetil-2-oxoetanaminium

A identificação dos compostos derivados do Reagente T de *Girard* foi realizada utilizando Ressonância Magnética Nuclear de  $^1H$  e  $^{13}C$  em  $CDCl_3$  e análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI).

### 3.6.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1\text{H}$ de 400 MHz) e Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ de 100 MHz) dos compostos 6a,b,e,g e 7a

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  abaixo do composto **6e** pode ser observado um tripleto em 0,87 ppm referente aos hidrogênios da metila da cadeia alifática, um multipletto que aparece em 1,26 ppm é referente aos hidrogênios das metilenas das posições H13 ate os hidrogênios H7, entre 2,34 ppm e 2,38 ppm é possível observar um multipletto referente aos hidrogênios da metilena H6. Os dupletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos apresentaram-se em região característica H4 3,38 ppm e 3,23 ppm, com constante de acoplamento típica  $J_{\text{H4ab}} = 16$  Hz. Em 3,50 ppm pode ser observado um simpleto referente aos hidrogênios das metilas ligadas ao nitrogênio carregado positivamente (H16, H17 e H18). Outros dois dubletos que aparecem em 4,41 ppm e 4,85 ppm com valor de  $J_{\text{H15a,b}} = 16$  Hz são referentes aos hidrogênios diastereotópicos alfa a carbonila, comprovando assim a obtenção dos compostos 4,5-diidro-1H-pirazol (Figura 24).

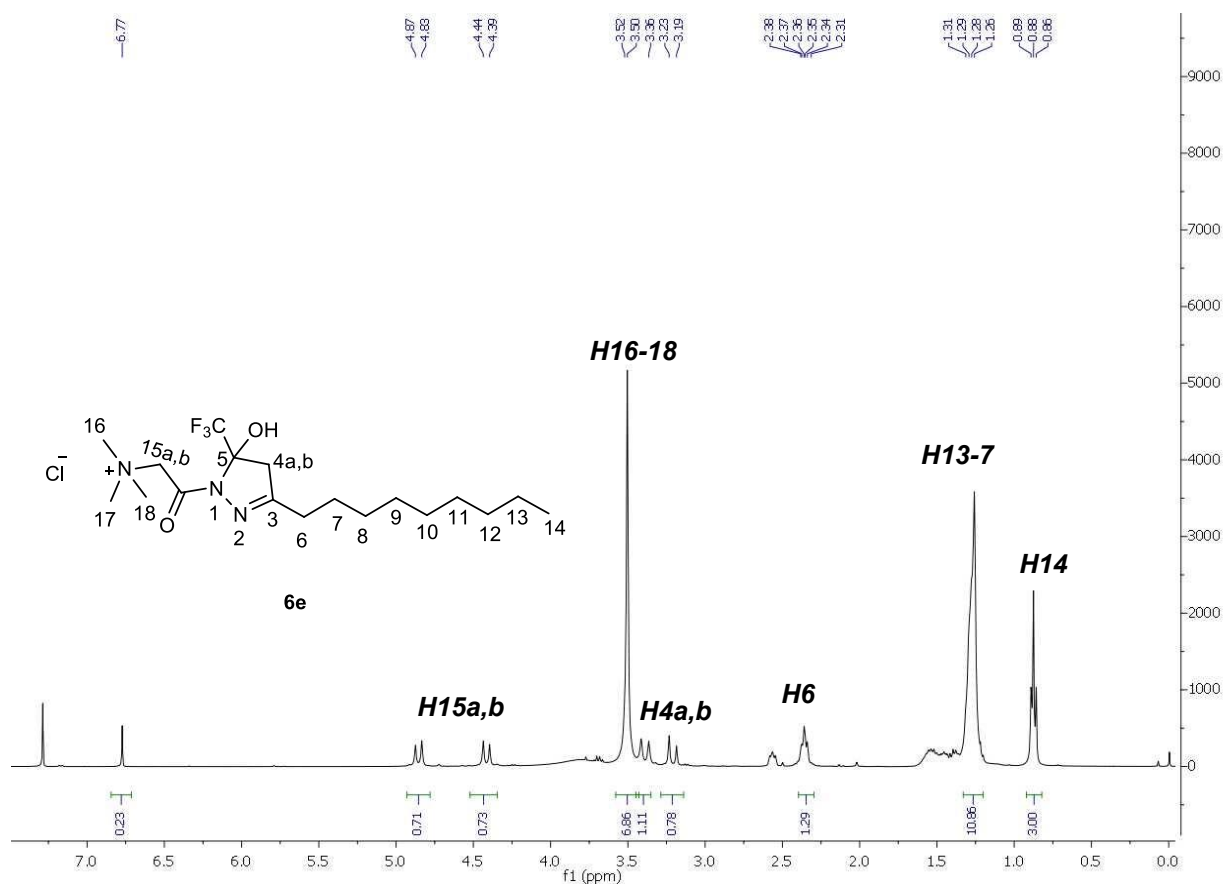
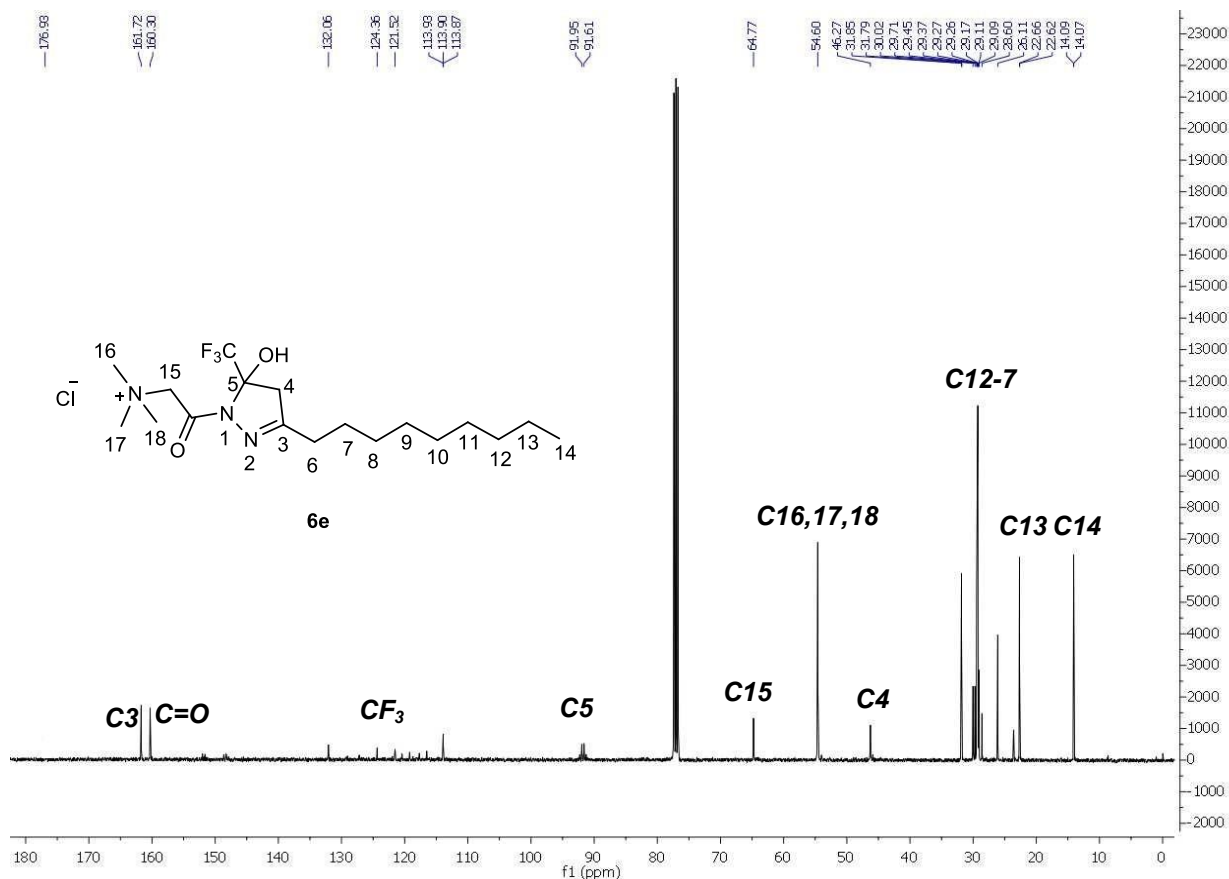


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6e** (400MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .



No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  é possível observar os sinais característicos da formação do composto **6e**, onde pode ser observado um sinal em 176,92 ppm referente a carbonila do composto. Em 161,72 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C3 e em 160,29 ppm é observado um sinal referente ao carbono C5 ambos do anel diidro-1 *H*-pirazol (Figura 25).

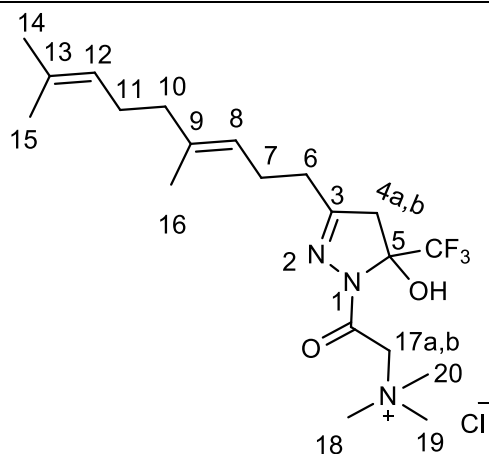


**Figura 25.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6e** (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

**Tabela 16.** Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6a,b,g** e **7a**

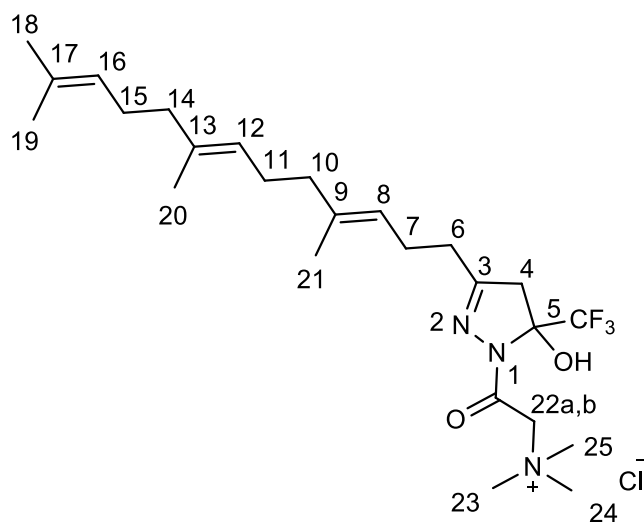
Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm (m, n $^\circ$ H, J (Hz))	RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm

6a



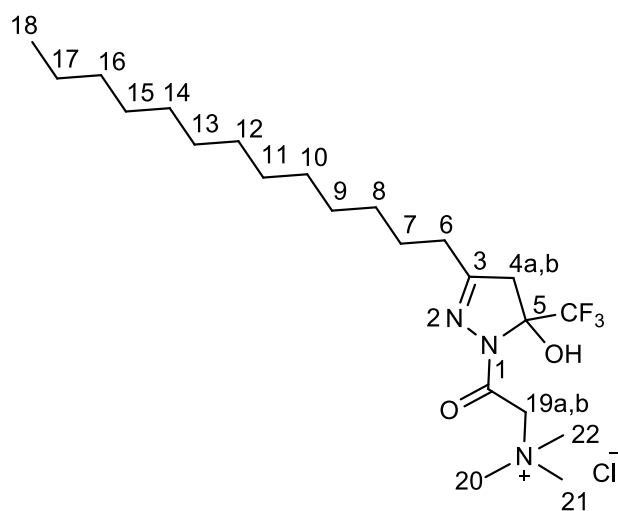
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,61 (m, 6H, H15 e H16); 1,66 – 1,73 (m, 7H, H10, H11 e H14); 2,04 (m, 2H, H7); 2,21 – 2.30 (m, 2H, H6); 3,22 (d,  $J = 20$  Hz 1H, H4a); 3,43 (d,  $J = 20$  Hz, 1H, H4b); 3.55 (s, 9H, H18-20); 4,46 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, H17a); 4,91 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, H17b); 5,04 – 5,13 (m, 2H, H8 e H12).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,06; 17,64; 17,66; 23,32; 24,41; 24,71; 25,67; 25,70; 26,44; 26,61; 30,09; 30,28; 31,93; 39,63; 46,39; 46,50; 54,64; 64,80; 91,68; 92,02; 114,05; 121,50; 122,08; 122,78; 124,04; 124,07; 124,33; 131,53; 137,13; 137,18; 160,04; 160,11; 161,76; 161,79.

**6b**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60 – 1,71 (m, 9H, H19-21); 1,97 – 2,11 (m, 11H, H18, H14, H15, H11, H10); 2,27 (m, 2H, H7); 2,36 – 2,51 (m, 2H, H6); 3,09 – 3,61 (m, 1H, H4); 4,43 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, H22a); 4,89 – 4,98 (m, 1H, H22b); 5,03 – 5,17 (m, 3H, H16, H12 e H8).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,80; 20,97 – 27,67; 28,39 – 33,41; 37,93 – 41,22; 46,40; 54,67; 64,81; 120,29 – 126,04; 131,45; 135,39; 137,27; 16,1; 160,19; 161,81.

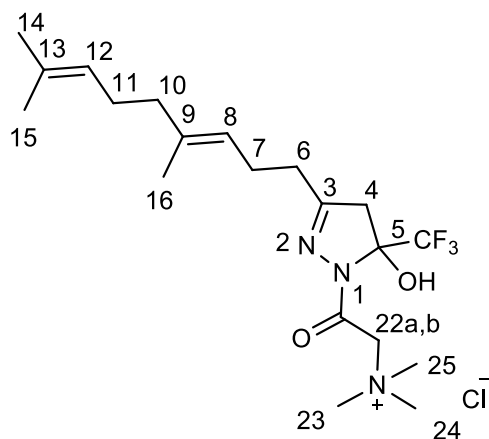
**6g**

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 – 0,94 (m, 3H, H18); 1,27 (m, 20H, H17-8); 1,49 – 1,65 (m, 2H, H7); 2,38 (m, 2H, H6); 3,23 (d,  $J = 20$  Hz, 1H, H4a); 3,43 (d,  $J = 20$  Hz, 1H, H4b); 3,55 (s, 9H, H20-22); 4,43 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, H19a); 4,96

(d,  $J = 16$  Hz, 1H, H19b).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,11; 22,69; 23,59; 26,09; 28,62; 29,17; 29,27; 29,36; 29,45; 29,51; 29,58; 29,62; 29,66; 29,70; 30,08; 31,92; 46,27; 54,76; 64,90; 160,71; 161,71.

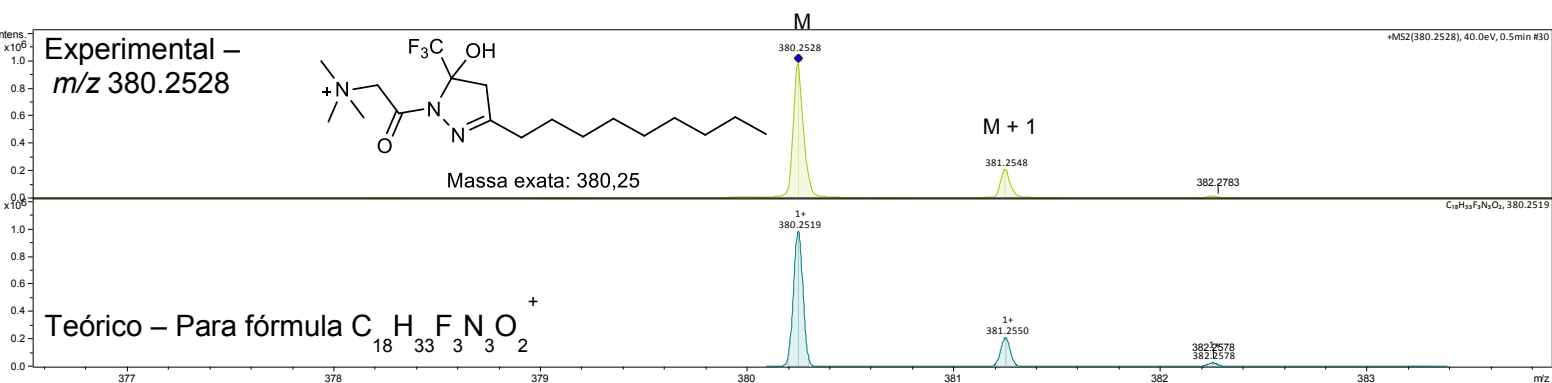
7a



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H), 1.95 – 2.10 (m, 2H), 2.23 – 2.33 (m, 1H), 2.38 – 2.53 (m, 1H), 3.42 – 3.65 (m, 8H), 4.54 (d,  $J = 16.5$  Hz, 0H), 4.97 (dd,  $J = 7.1, 16.6$  Hz, 0H), 5.02 – 5.14 (m, 1H).

### 3.6.1.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto 6e

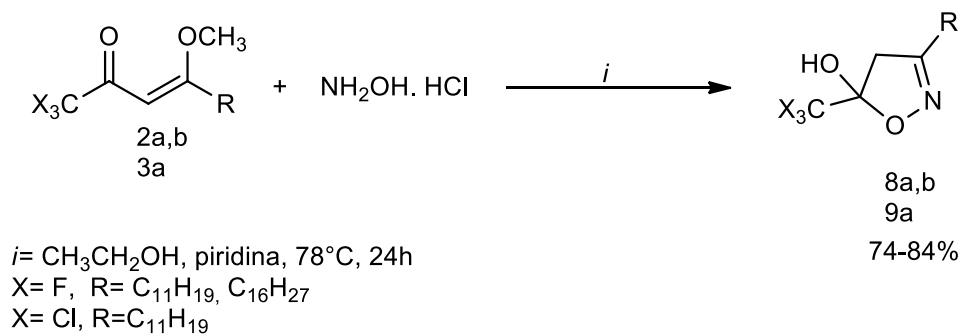
Assim como nos espectros de massas de Alta resolução citados anteriormente, na Figura 26 está exposto o espectro de massas do composto 6e, foi possível confirmar o peso molecular da substância analisada que apresentou um pico de alta intensidade de massa  $m/z$  380,2528 que corresponde a massa total da molécula analisada. Na sequência, pode ser observado um pico com menor intensidade que correspondem ao isótopo menos abundante ( $^{13}\text{C}$ ) cuja massa é de  $m/z$  381,2549 referente ao pico M+1.



**Figura 26.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **6e**.

### 3.7 Síntese dos compostos isoxazóis **8a,b** e **9a** a partir do cloridrato de hidroxilamina

A síntese dos compostos isoxazóis foi realizada a partir da ciclocondensação do tipo [3+2] ou [CCC] + [NO] utilizando os compostos **2a,b** e **3a** que são os 1,3 dieletrófilo (CCC), juntamente com o cloridrato de hidroxilamina que age como o 1,2 dinucleófilo da reação (NO), conforme Esquema reacional 40.

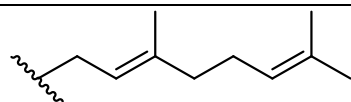
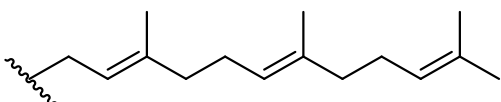
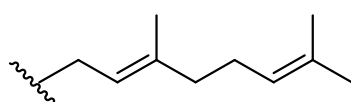


**Esquema 40.** Síntese dos compostos isoxazóis **8a,b** e **9a** a partir de cloridrato de hidroxilamina.

A proporção utilizada nessa rota sintética foi 1 mmol das enonas, 2 mmol do cloridrato de hidroxilamina e 2 mmol da piridina sob refluxo de etanol por 24 horas conforme esquema. A reação foi acompanhada a cada 6 horas por CCD (cromatografia de camada delgada), com o uso do eluente hexano/acetato de etila 8:2 e, foi observado que a reação se completou com 24h reacionais (Tabela 17). Para esta metodologia foi observado somente a formação de compostos do tipo diidroisoxazol, o que já era esperado, pois na literatura é observado que para que haja formação do composto

aromático é necessário a eliminação de uma molécula de água que se dá em meio fortemente ácido.

**Tabela 17.** Dados dos compostos isoxazóis **8a,b** e **9a**

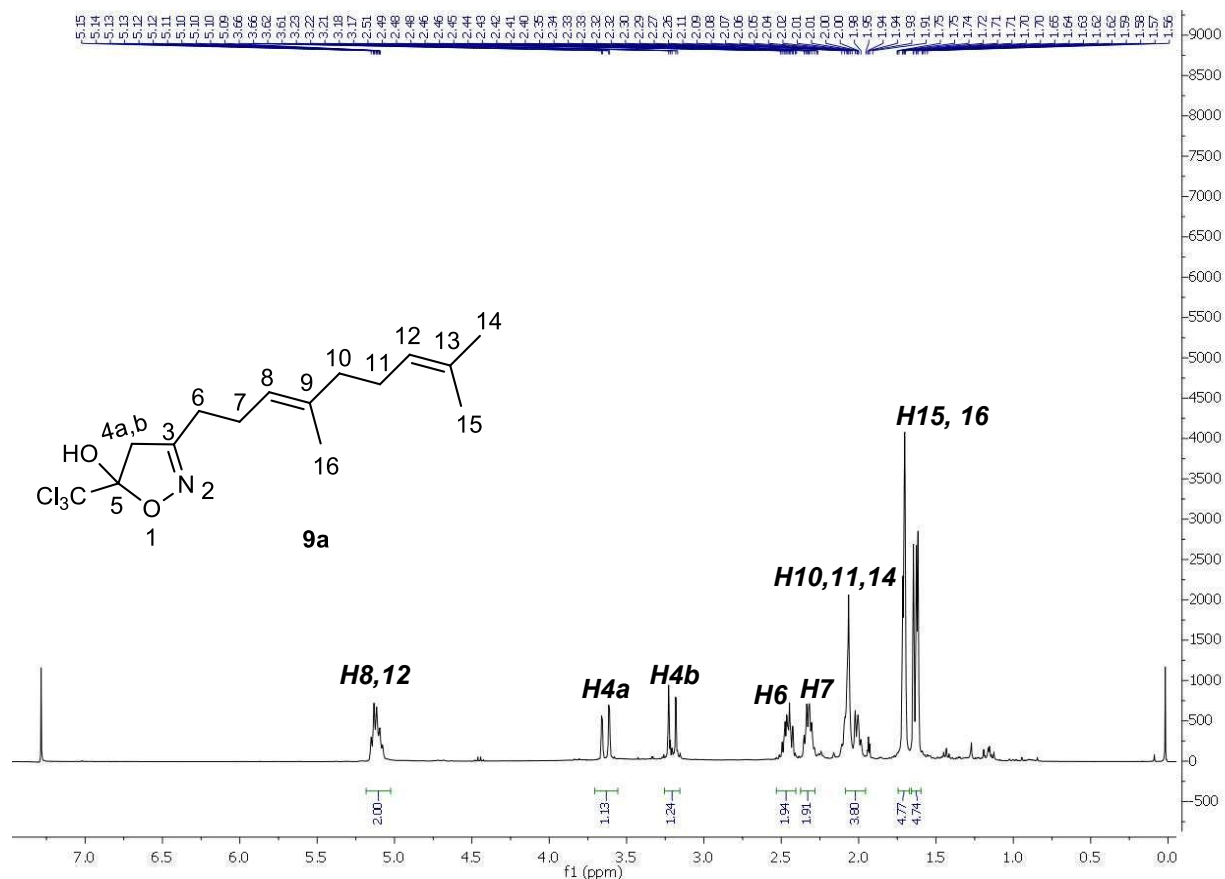
Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento
$C_{15}H_{22}F_3NO_2$	305,16	8a		84
$C_{20}H_{30}F_3NO_2$	373,22	8b		79
$C_{15}H_{22}Cl_3NO_2$	353,07	9a		74

### 3.7.1 Identificação dos diidroisoxazóis

Os produtos obtidos foram analisados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio  $^1H$  (400MHz) e  $^{13}C$  (100MHz) em  $CDCl_3$ .

#### 3.7.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1H$ de 400 MHz) e Carbono (RMN de $^{13}C$ de 100 MHz) dos compostos **8a,b** e **9a**

Na Figura 27 abaixo, está exposto o espectro de RMN de  $^1H$  do composto **9a**, onde é possível observar um sinal entre 1,61 e 1,65 ppm referente aos hidrogênios das metilas nas posições 15 e 16 da molécula, em 2,06 ppm é possível observar um multiplete referente aos hidrogênios das metilenas na posição 10, 11 e da metila 14. Entre 2,30 ppm e 2,35 ppm é observado um multiplete referente aos hidrogênios na posição 7 da cadeia, entre 2,42 ppm e 2,50 ppm é observado um multiplete referente aos hidrogênios da metilena na posição 6. Os sinais característicos da formação do diidro-isoxazol se apresentam na forma de dois dubletos dos hidrogênios diastereotópicos da posição 4 do anel, um sinal em 3,20 ppm e o outro em 3,63 ppm com valor de  $J_{H_{4a,b}} = 20$  Hz.



**Figura 27.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **9a** (400MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$ , 100MHz) é possível observar um sinal em 160,10 ppm referente ao C3 do anel diidro-isoxazol. Em 137,45 é possível observar um sinal referente aos carbonos quaternários C9 e C13 da cadeia. Entre 124,08 e 121,85 ppm referente aos carbonos vinílicos C8 e C12. Em 110,62 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C5 do anel. Na região de 101,10 ppm pode ser observado um sinal característico do carbono ligado ao  $\text{Cl}_3$ . Em 46,14 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C6 da cadeia. E em 39,53 é observado o sinal característico do carbono C4 do anel diidro-isoxazol. Em 32,13 é possível observar um sinal referente ao carbono C7 da cadeia. Os demais sinais são referentes as metilenas (C10, C11, C14, C15 e C16) da cadeia carbônica (Figura 28).

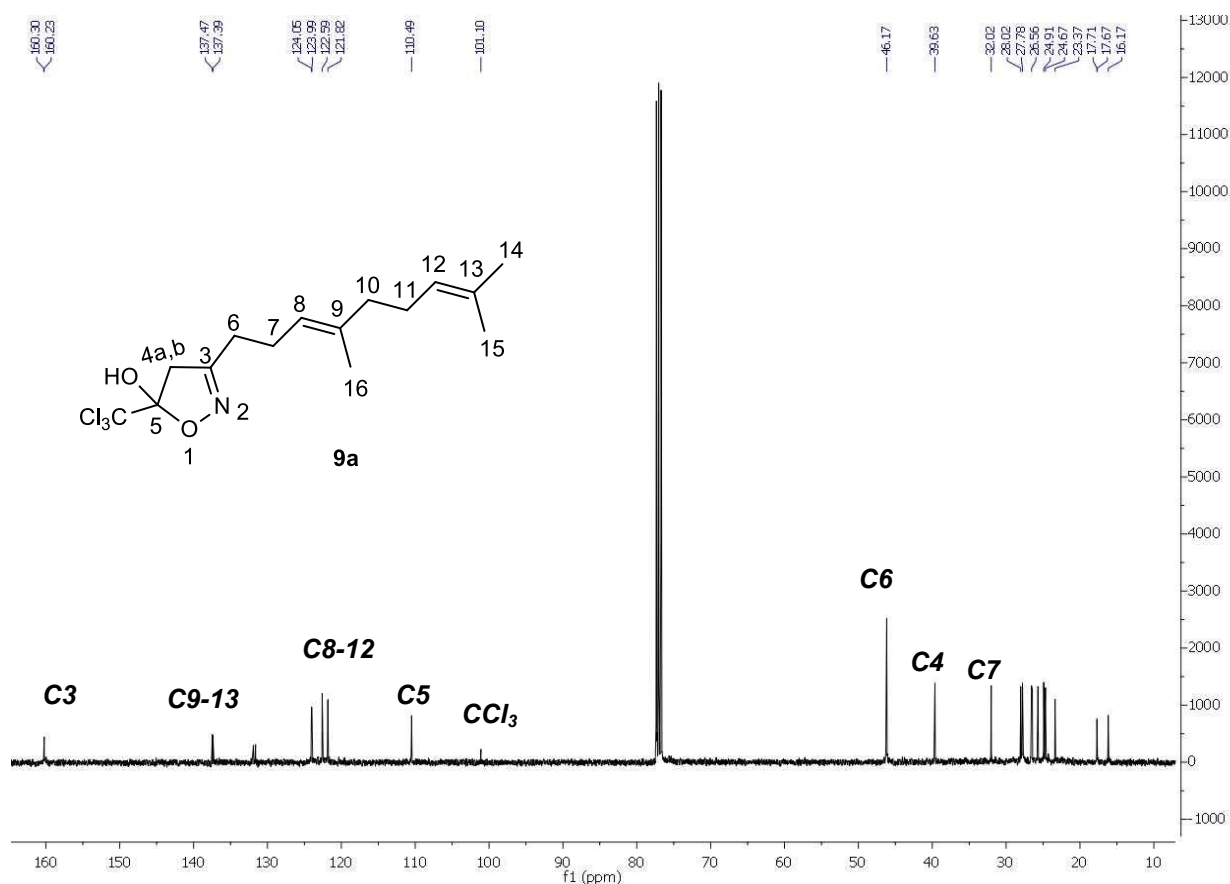


Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **9a** (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

Tabela 18. Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a,b**

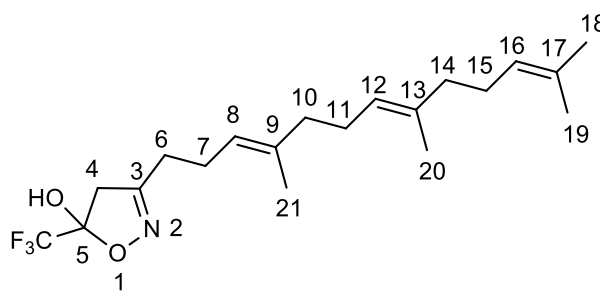
Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm (m, n $^\circ$ H, J (Hz)) RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
<b>8a</b>		RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,53 – 1,82 (m, 6H, H15 e H16); 1,94 – 2,18 (m, 7H, H10, H11 e H14); 2,22 – 2,34 (m, 2H, H7); 2,45 (m, 2H, H6); 3,08 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H4a); 3,32 (d, $J = 20$ Hz, 1H, H4b); 5,01 – 5,18 (m, 2H, H8 e H12).  RMN $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$



---

16,07; 17,64; 17,67; 22,39; 23,33;  
24,62; 24,86; 25,65; 25,70; 26,42;  
26,51; 27,44; 27,70; 29,71; 31,96;  
39,61; 45,06; 102,68; 114,05;  
120,64; 121,68; 122,45; 123,46;  
123,96; 124,03; 131,65; 131,92;  
137,54; 137,61; 159,63.

**8b**



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,53 – 1,79 (m, 9H, H19, H20 e H21); 1,93 – 2,12 (m, 11H, H10, H11, H14, H15 e H18); 2,32 (m, 2H, H7); 2,45 (m, 2H, H6); 3,07 (d,  $J = 20$  Hz, 1H, H4a); 3,31 (d,  $J = 20$  Hz, 1H, H4b); 5,08 – 5,26 (m, 3H, H8, H12 e H16).

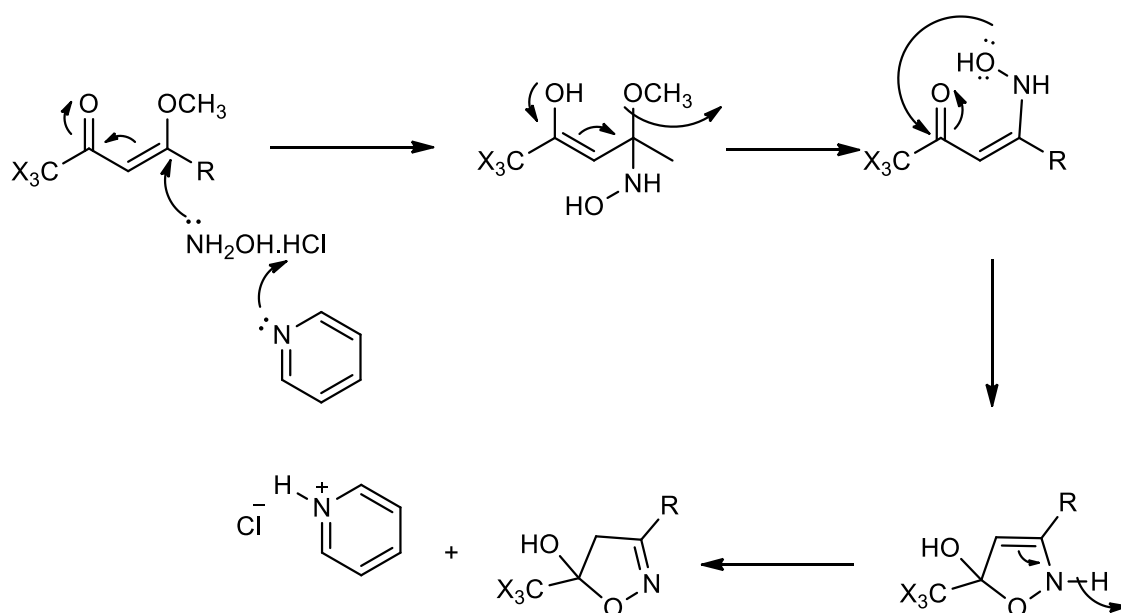
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,98; 16,08; 17,62; 17,67; 23,36; 23,39; 24,63; 24,86; 25,68; 25,70; 26,19; 26,32; 26,37; 26,60; 26,64; 26,70; 26,75; 27,46; 27,73; 31,95; 31,99; 32,23; 39,73; 39,90; 45,08; 45,09; 102,35; 121,72; 122,43; 122,49; 123,50; 123,77; 124,25; 124,29; 124,65; 124,70; 135,41; 137,55; 137,66; 159,44; 159,51.

---

### 3.8 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos isoxazolínicos

O mecanismo proposto para a formação dos compostos do tipo diidroisoxazol está demonstrado no Esquema 40. A reação inicia com a formação do cloridrato de piridina, deixando assim a hidroxilamina livre para que ocorra o ataque nucleofílico. A piridina

trapeia o ácido clorídrico, a qual é usada em quantidades equimolares com o cloridrato de hidrazina para que ocorra a total neutralização do ácido clorídrico. Em seguida ocorre o ataque do par de elétrons do nitrogênio da hidroxilamina livre no C $\beta$  com posterior saída do grupo metoxila, na sequência ocorre o ataque do oxigênio do grupo hidroxilamino ao carbono carbonílico trihalometil-substituído. Por fim é formado o composto 4,5-diidroisoxazol com grande estabilidade termodinâmica.



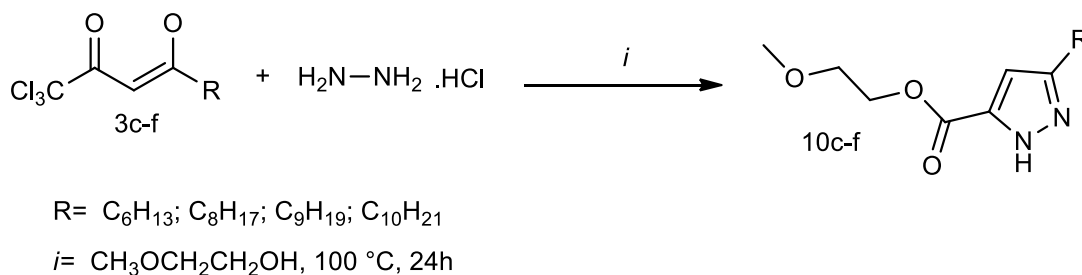
**Esquema 41.** Mecanismo proposto para a formação dos compostos isoxazolinícos.

### 3.9 Síntese de 1H-pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1 triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas 10c-f

Com o intuito de obter compostos carboxilatos visando uma possível aplicação tecnológica, foi proposto para este o estudo da hidrólise do grupo CCl<sub>3</sub> no éster derivatizado do solvente utilizado como solvente reacional. A estrutura molecular dos 1H-pirazóis-5-carboxilatos **10c-f** apresentam uma cabeça polar (parte do heterociclo) sem carga, e uma calda apolar (longa cadeia carbônica), o que caracteriza os tensoativos não iônicos.

Os 1H-pirazóis-5-carboxilatos **10c-f** foram sintetizados utilizando as enonas cloradas **3c-f** as quais foram submetidas à reação de ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletófilicos, com o cloridrato de hidrazina que age como o dinucleófico da reação,

conforme esquema reacional (Esquema 42). Os produtos foram obtidos como óleos escuros higroscópicos, com rendimentos que variaram de 69 à 92% (Tabela 19).

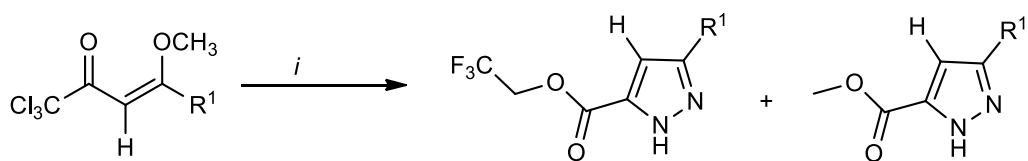


**Esquema 42.** Síntese de 1*H*-pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1-triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas **10c-f**.

**Tabela 19.** Dados dos compostos 1*H*-pirazóis-5-carboxilatos **10c-f**

Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Rendimento (%)
C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	254,16	10c		69
C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	282,19	10d		89
C <sub>16</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	296,41	10e		87
C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	310,43	10f		92

Nosso grupo de pesquisa já vem estudando há bastante tempo o comportamento da reação de esterificação da posição 5 dos 1*H*-pirazóis. No trabalho desenvolvido por Gonçalves e colaboradores<sup>63</sup>, foi analisada a reação de esterificação na posição 5 do 1*H*-pirazol, utilizando como solvente reacional 2,2,2-trifluoretanol e diferentes enonas tricloradas como reagente de partida, com cloridrato de hidrazina, esta reação ocorre pelo processo de ciclocondensação entre blocos construtores [CCC+NN]. Neste processo são utilizados somente enonas tricloradas pela possibilidade da derivatização do grupamento CCl<sub>3</sub> em ésteres<sup>30</sup> (Esquema 43).

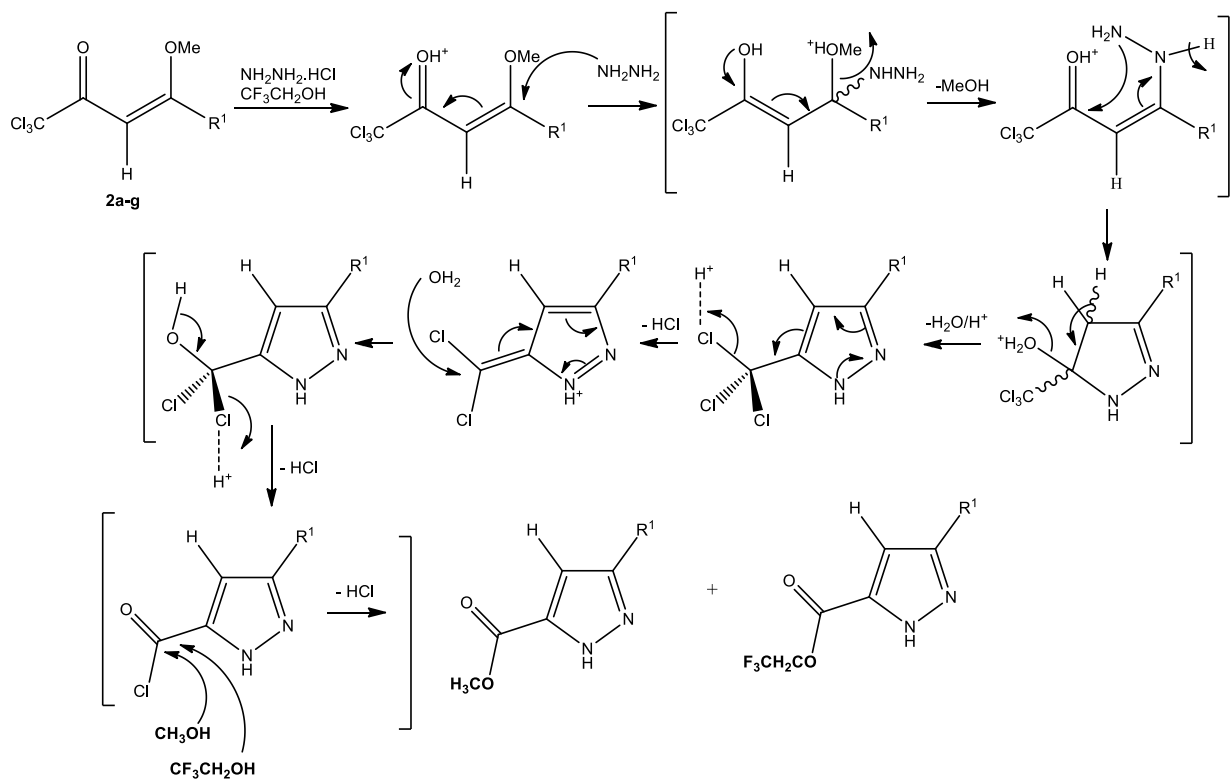


$i = \text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}, \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}, 24 \text{ h}$

$\text{R}^1 = \text{Me}, n\text{-C}_8\text{H}_{11}, n\text{-C}_9\text{H}_{15}, n\text{-C}_{10}\text{H}_{17}, n\text{-C}_{11}\text{H}_{19}, n\text{-C}_{13}\text{H}_{21}, (\text{CH}_2)_2\text{Ph}, (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$

**Esquema 43.** Reação entre diferentes enonas tricloradas com cloridrato de hidrazina em 2,2,2-trifluoretanol.

Na metodologia acima, foi possível observar que o grupamento triclorometil foi derivatizado em dois ésteres, o derivado do 2,2,2-trifluoretanol (solvente do meio reacional) e o derivado do metanol (solvente liberado no meio reacional), mostrando uma competição do ataque nucleofílico dos dois álcoois, conforme proposta mecanística geral<sup>63</sup> apresentada no Esquema 44.



**Esquema 44.** Mecanismo de hidrólise do grupo  $\text{CCl}_3$ .

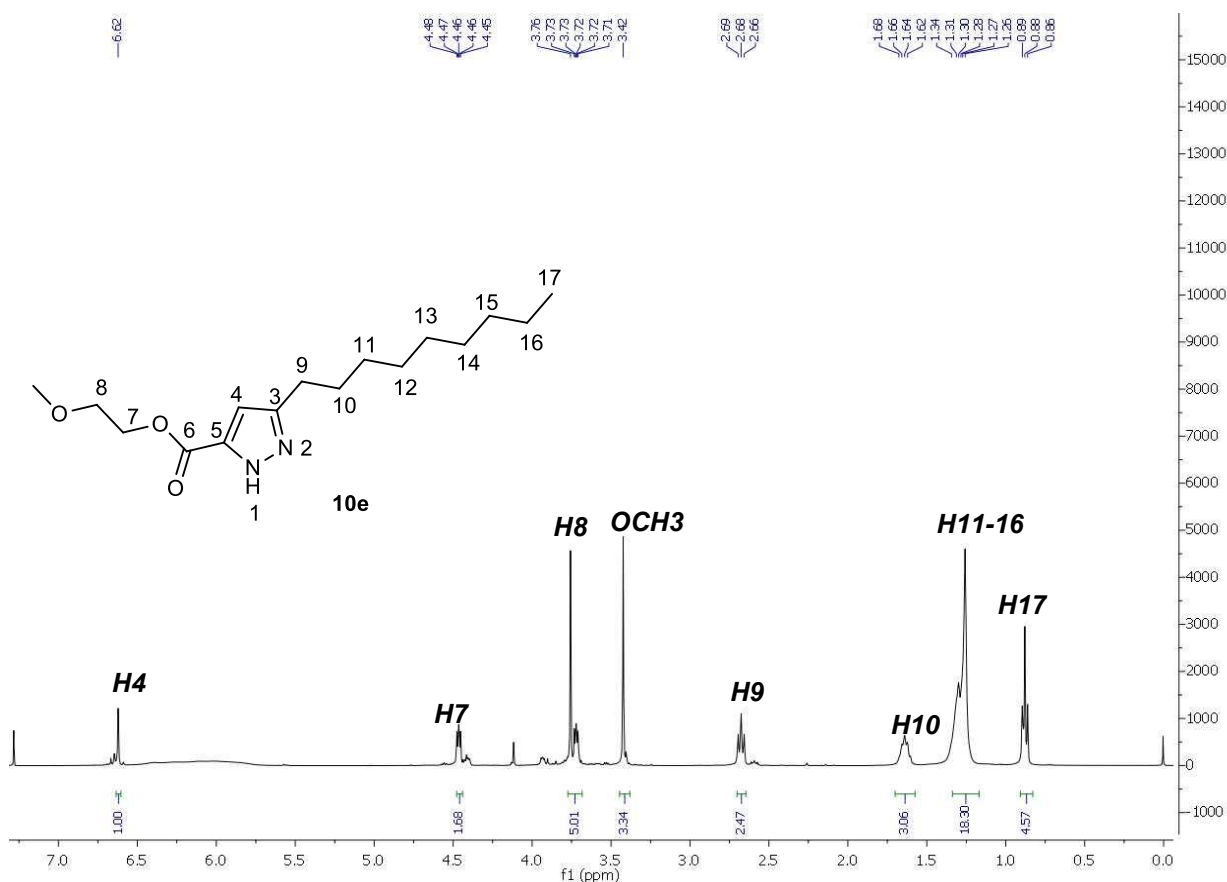
Quando foi utilizado o 2-metoxietanol como solvente reacional, foi observado apenas um produto formado, neste caso, o éster formado foi derivado do 2-metoxietanol, sendo assim, não ocorreu a competição do ataque nucleofílico do metanol formado no meio reacional com o solvente da reação, o que demonstra que o 2-metoxietanol apresenta maior nucleofilicidade do que o metanol.

### *3.9.1 Identificação dos 1H-pirazóis-5-carboxilatos a partir de 1,1,1 triclorometil-4-metoxi-3-alquen-2-onas saturadas*

Os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$  400Hz) e Carbono (RMN  $^{13}\text{C}$  100Hz), além de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS), por técnica de ESI (Ionização por Eletrospray no modo positivo).

#### *3.9.1.1 Análises de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de $^1\text{H}$ de 400 MHz) e Carbono (RMN de $^{13}\text{C}$ de 100 MHz) dos compostos 10c-f*

Na Figura 29 abaixo é apresentado um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  realizado em  $\text{CDCl}_3$ , do composto **10e** onde é possível observar um tripleto em 0,88 ppm com valor de  $J= 4$  Hz da metila terminal da cadeia alifática, um multipletto em 1,26 ppm referente aos hidrogênios das metilenas das posições 11 à 16 da cadeia, em 1,64 pode ser observado um multipletto referente aos hidrogênios da metila da posição 10, em 2,68 ppm pode ser observado um tripleto com valor de  $J= 4$  Hz referente aos hidrogênios da metila da posição 9 e em 3,42 ppm aparece um simpleto referente aos hidrogênios da metoxila do éster formado. Além desses, em 3,76 ppm é observado um multipletto referente aos hidrogênios da metila da posição 8, em 4,46 ppm pode ser observado um tripleto com valor de  $J= 4$  Hz da metila da posição 7 e por fim em 6,62 ppm um simpleto referente ao hidrogênio do anel pirazol, esses os sinais mostram a formação do composto 1H-pirazol-5-carboxilato **10e**.



**Figura 29.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **10e** (400MHz) em CDCl<sub>3</sub>.

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN <sup>13</sup>C, 100MHz) do composto **10e** pode ser observado um sinal em 161,93 ppm característico do carbono da carbonila de éster (C6). Em 148,96 ppm é possível observar um sinal referente ao carbono C3 do anel 1 *H*-pirazol. Outro sinal observado aparece em 140,07 ppm referente ao carbono C5. Na região de 106,79 ppm pode ser observado um sinal referente ao carbono C4 também do anel 1 *H*-pirazol. Em 64,1 é observado o sinal da metilena ligada ao oxigênio que está ligado à carbonila (C7) e em 64 ppm é observado o sinal da metilena ligada ao oxigênio da metoxila (C8). O sinal da metoxila é observado em 58,78 ppm. Na região de 31,94 ppm é observado um sinal do carbono C9 da cadeia alquílica. Os demais sinais são referentes aos outros carbonos da cadeia carbônica (Figura 30).

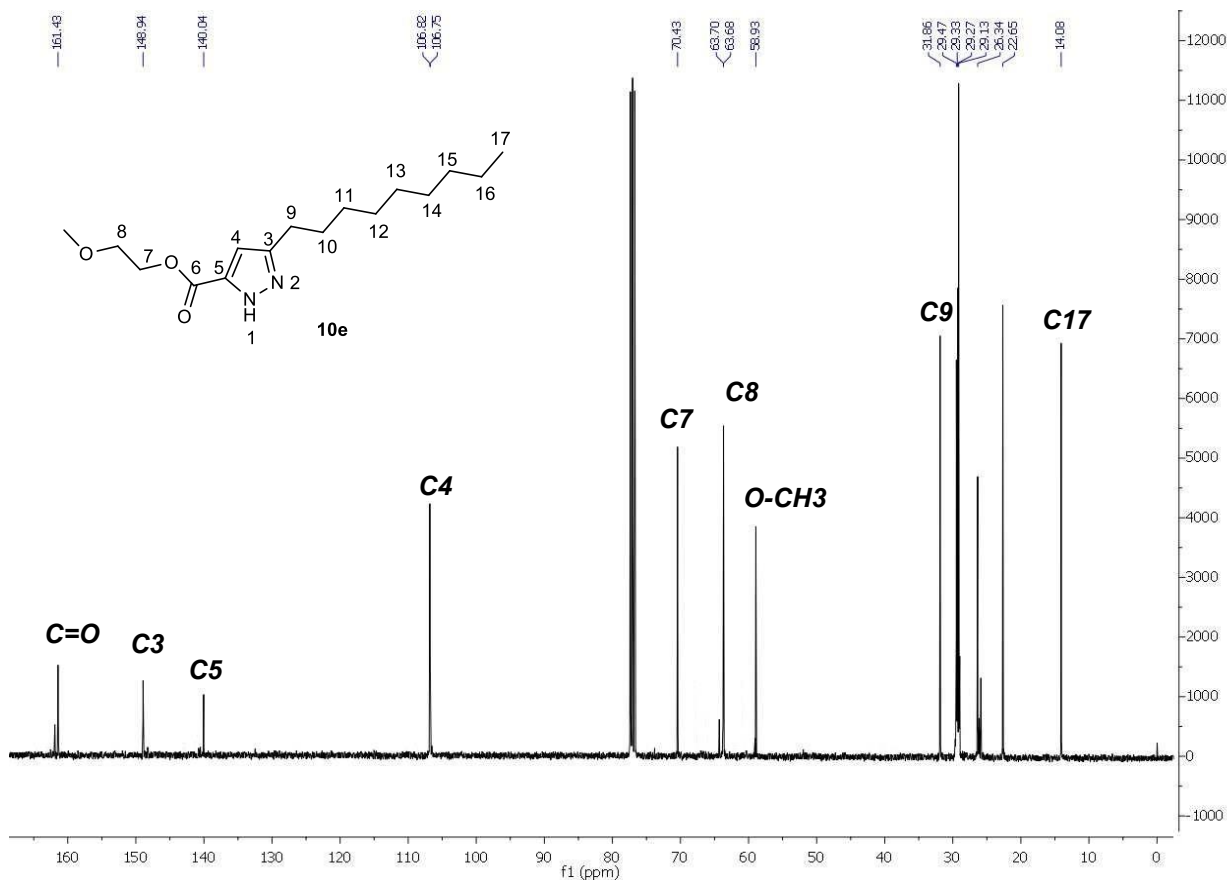


Figura 30. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 10e (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$ .

Tabela 20. Dados de Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 10c,d,f

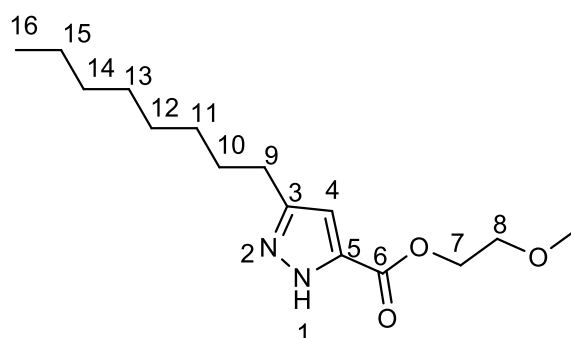
Composto	Estrutura	RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ppm (m, n $^\circ$ H, J (Hz)) RMN $^{13}\text{C}$ $\delta$ ppm
10c		RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 0,80 – 0,97 (m, 3H, H14); 1,24 – 1,31 (m, 6H, H13-11); 1,60 – 1,71 (m, 2H, H10); 2,72 (t, $J$ = 8 Hz, 2H, H9); 3,42 (s, 3H, $\text{OCH}_3$ ); 3,68 – 3,81 (m, 2H, H8); 4,42 – 4,54 (m, 2H, H7 ); 6,64 (s, 1H,

---

H4).

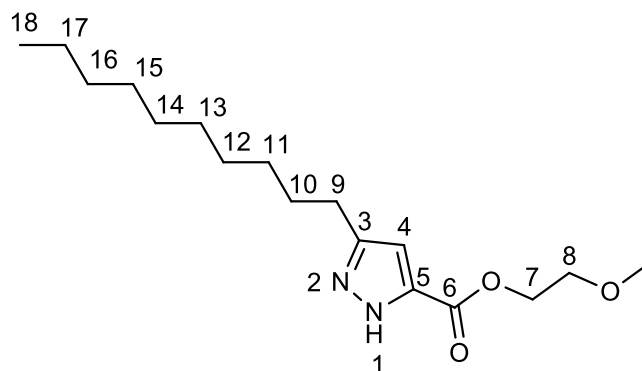
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14,01; 22,50; 25,98; 28,84; 31,44; 58,90; 63,7; 70,34; 106,76; 140,31; 148,38; 161,11.

**10d**



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,76 – 0,90 (m, 3H, H16); 1,20 – 1,31 (m, 10H, H15-11); 1,62 (m, 2H, H10); 2,66 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, H9); 3,40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,72 (m, 2H, H8); 4,42 – 4,50 (m, 2H, H7); 6,59 (s, 1H, H4).

**10f**



RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (t,  $J = 8$  Hz, 3H, H18); 1,27 (m, 14H, H17-11); 1,56 – 1,72 (m, 2H, H10); 2,69 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, H9); 3,42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,66 – 3,83 (m, 2H, H8); 4,41 – 4,50 (m, 2H, H7); 6,63 (s, 1H, H4).

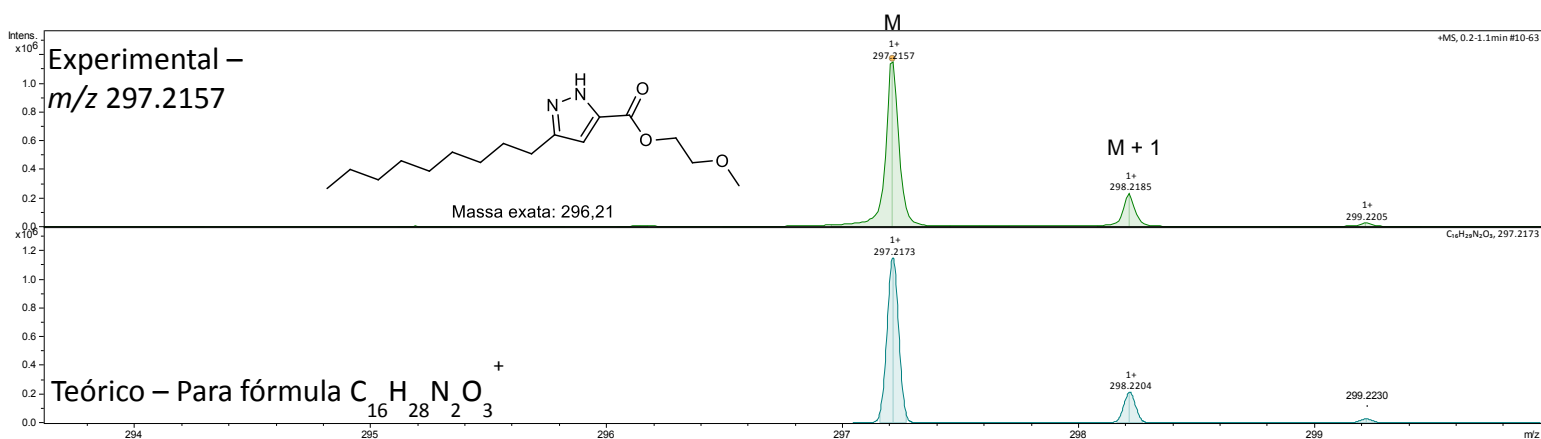
---

### 3.9.1.2 Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS) por técnica de Ionização por Eletrospray (ESI) (modo positivo) do composto 10e

No espectro de massas do composto 10e (Figura 31), foi possível confirmar o peso molecular da substância analisada que apresentou um pico de alta intensidade de



massa  $m/z$  297,2157 que corresponde a massa total da molécula analisada. Na sequência, pode ser observado um pico com menor intensidade que correspondem ao isótopo menos abundante ( $^{13}\text{C}$ ) cuja massa é de  $m/z$  299,2185 referente ao pico  $M+1$ .



**Figura 31.** Análise de Espectrometria de Massas de Alta Resolução do composto **10e**.

### 3.10 Análise de Concentração Micelar Crítica (CMC) por tensão superficial

A estrutura específica dos tensoativos é responsável pela tendência a se concentrar na interface da solução, o que acarreta em uma redução da energia livre do sistema à qual estão presentes. Devido essas características, os tensoativos tendem a reduzir interações energéticas desfavoráveis, migrando assim para a interface da solução, e quando essa interface apresentar saturação, a redução pode dar-se por meio de outros processos, como por exemplo, a formação de agregados moleculares ou micelares<sup>64</sup>.

As micelas são formadas a partir de uma determinada concentração de tensoativos em solução. A concentração a partir da qual inicia o processo de micelização é conhecida como concentração micelar crítica, CMC, a qual é característica de cada tensoativos e depende principalmente da estrutura do tensoativos e da natureza do meio<sup>10,65</sup>.

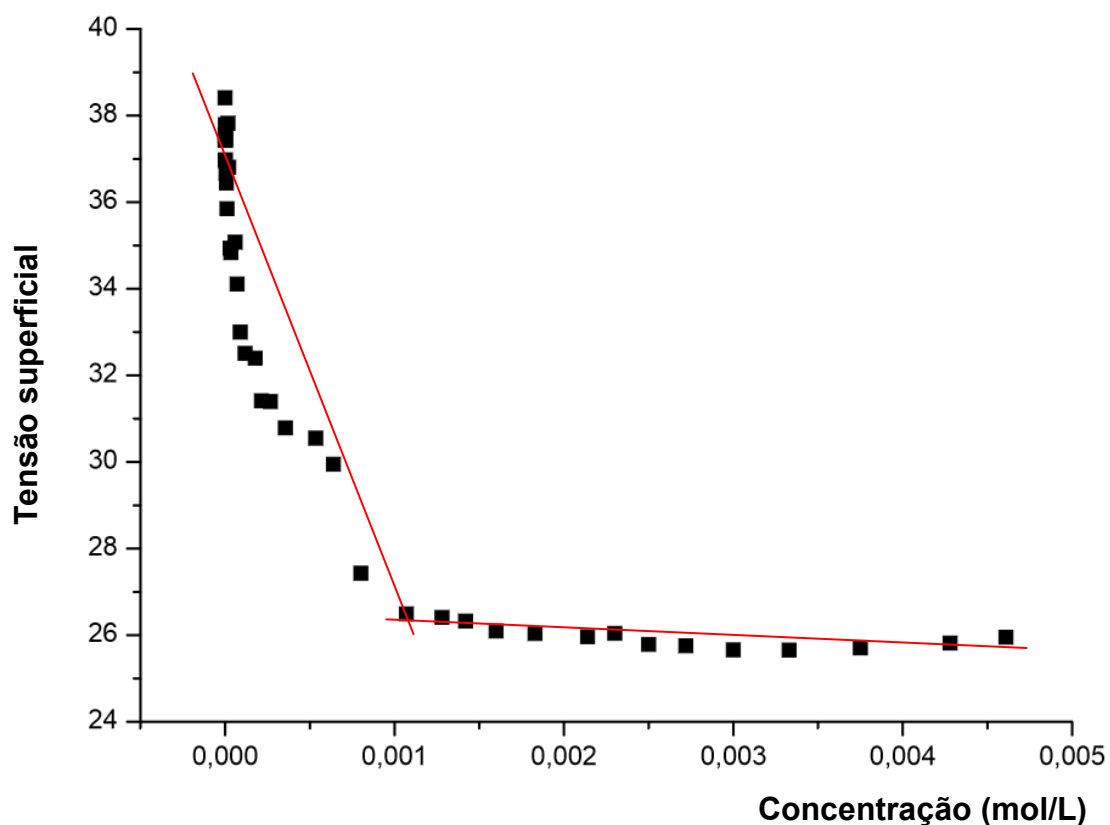
A concentração micelar crítica (CMC) dos tensoativos pode ser determinada através de mudanças bruscas no comportamento de algumas de suas propriedades físicas em solução, tais como, espalhamento de luz, viscosidade, condutividade elétrica, tensão superficial, pressão osmótica e capacidade de solubilização de solutos<sup>66</sup>.

Neste trabalho, depois que as moléculas foram planejadas, sintetizadas e caracterizadas elas foram submetidas a testes de solubilidade em água. Os compostos que apresentaram a melhor solubilidade foram os derivados cloretos de 5-trialometil-1,2-dimetil-1*H*-pirazóliuns **4f**, **4g** e **5f**.

Foram realizadas análises físico-químicas para tentar determinar a CMC desses compostos, todas feitas na Universidade de São Paulo. Os testes começaram utilizando o composto **5f** e foi realizada primeiramente análise de fluorescência, utilizando o pireno como sonda fluorescente. Como não foi possível observar a CMC usando esta sonda, a mesma técnica foi realizada usando outra sonda, desta vez 1-anilino-8-naftalenossulfonato, conhecida comumente como ANS. Em ambos os casos não foi possível observar a CMC. Posteriormente foi realizado teste de condutividade para o mesmo composto, onde também não foi possível observar a CMC. Na sequência, foi testada a técnica de tensão superficial ainda com o composto **5f**. Com essa técnica foi possível observar a CMC para dois compostos, o **4g** e o **5f**, já para o composto **4f** não foi possível realizar o teste, pois a quantidade de amostra não era suficiente. As medidas de tensão superficial foram realizadas à 25°C no equipamento Tensiômetro tipo *du Nouy da Krüss* equipado com anel de platina.

A partir dos dados obtidos na análise, foi plotado o gráfico de concentração Vs tensão superficial, e pode ser observado que a determinação da CMC está representada pela intersecção de duas retas.

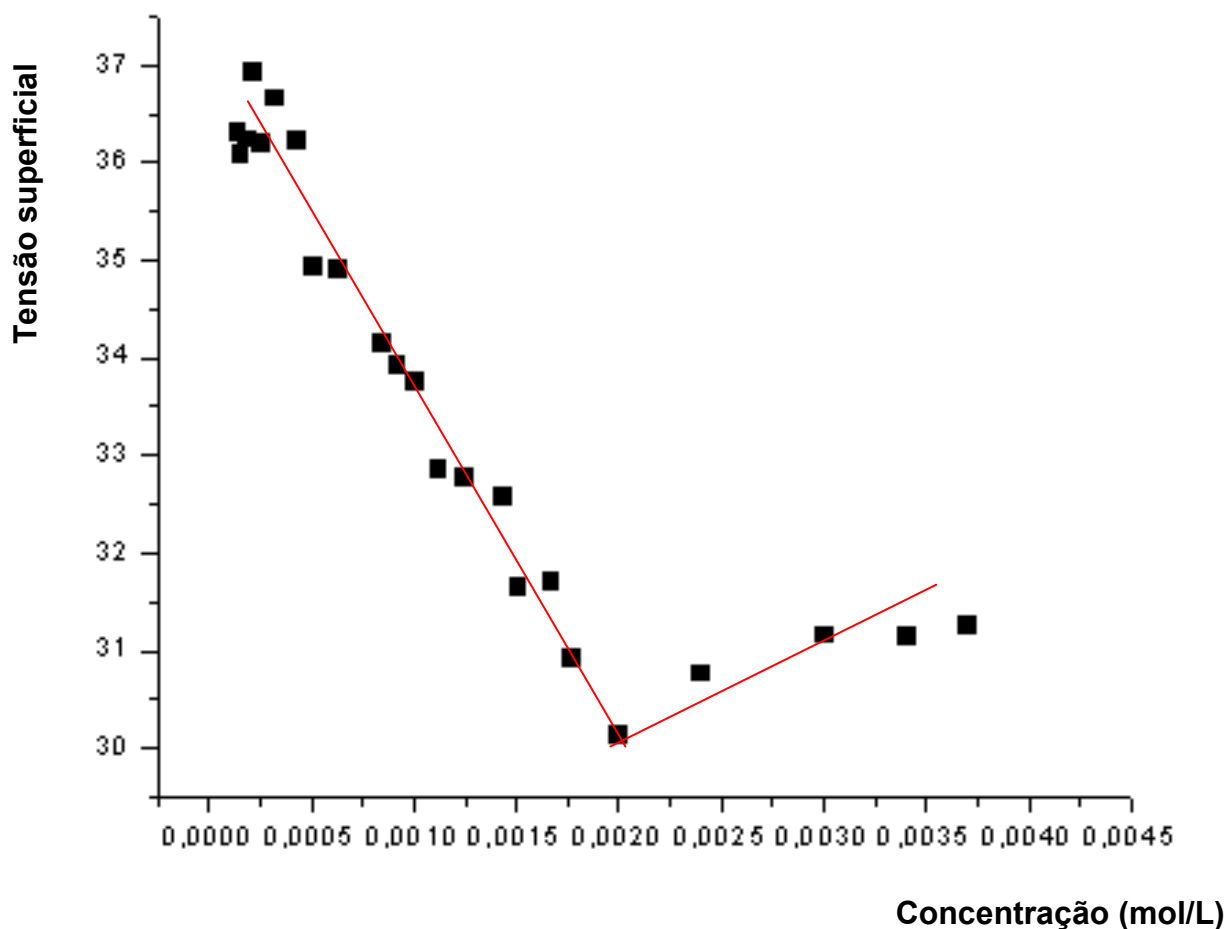
A concentração da solução inicial do composto **5f** foi de 0,005 mol/L e foi preparada em água destilada, com sucessivas diluições partindo da solução inicial. A partir das medidas de tensão superficial, a CMC para o composto **5f** foi observada na concentração de 0,001 mol/L, onde ocorreu o processo de micelização como pode ser observado na Figura 32.



**Figura 32.** CMC do composto 5f.

Para o composto **4g** a concentração inicial foi de de 0,0045 mol/L e foi preparada em água destilada. As medidas de tensão superficial foram realizadas à 25°C com sucessivas diluições a partir da solução inicial, no equipamento Tensiômetro tipo *du Noüy da Krüss* equipado com anel de platina.

A partir das medidas de tensão superficial, a CMC para o composto **4g** foi observada na concentração de 0,002 mol/L, onde ocorreu o processo de micelização como pode ser observado na Figura 33.



**Figura 33.** CMC do composto 4g.

Foram comparadas as CMC encontradas nesse trabalho com a CMC de um tensoativo iônico bastante estudado e utilizado em vários setores industriais como o dodecil sulfato de sódio (SDS). A literatura mostra que a CMC encontrada para o SDS realizada por tensão superficial à 25 °C, parâmetros similares ao desse trabalho, é de 0,0085 mol/L<sup>67</sup> e os resultados encontrados para os cloretos 4g e 5f foram cerca de 4 vezes menor e cerca de 8 vezes menor, respectivamente, demonstrando assim que os produtos obtidos são moléculas promissoras aplicações como surfactantes.

Estudos mais aprofundados acerca dessas substâncias devem ser realizados, tais como, biodegradabilidade, citotoxicidade, entre outros.

## 4 Considerações finais

---

Conforme os objetivos propostos e os resultados experimentais obtidos no desenvolvimento desta tese, as seguintes considerações finais podem ser apresentadas:

- Foi possível a aplicação do processo de acilação de acetais, com a obtenção de três novos precursores 1,3-dieletrófilicos derivados de metil cetonas de origem natural, a geranil e a farnesil cetonas, gerando 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas com a cadeia lateral funcionalizada com múltiplas duplas ligações; isso comprova também a versatilidade desse metodologia para formação de ligações C-C.
- A síntese de novos modelos moleculares anfífilicos catiônicos como os cloretos de 3(5)-alquil-5-(3)-trialometil-1,2-dimetilpirazóliuns e os cloretos de 2-(3-alquil-5-hidroxi-5-trialometil-4,5-diidro-1*H*-pirazol-1-il)-N,N,N-trimetil-2-oxoetan-1-aminium ocorreu de forma eficiente e possibilitou a obtenção de 10 compostos inéditos.
- A ciclocondensação [3 + 2] da série de 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas 2a,b e 3a com cloridrato de hidroxilamina, foi eficiente na obtenção dos compostos diidoisoxazóis, sendo possível a obtenção de compostos inéditos com ampla diversificação estrutural;
- A ciclocondensação [3 + 2] da série de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas 3c,d,e,f com dicloridrato de hidrazina em metoxietanol levou aos ésteres desejados, com a possibilidade do estudo da derivatização do grupo CCl<sub>3</sub>. Todos os carboxilatos obtidos são inéditos.

As técnicas de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e espectrometria de massas foram utilizadas para a elucidação estrutural e atribuição dos produtos sintetizados nesse trabalho.

## **5 Sugestões para continuidade do trabalho**

---

- Estudos de CMC para os compostos que não foram solúveis em água mudando parâmetros das soluções como salinidade, pH, solvente e temperatura.
- Para o composto 4f que apresentou boa solubilidade em água, porém não foi possível encontrar a CMC, realizar os testes em maiores concentrações.
- Realizar testes de toxicidade e biodegradabilidade para os compostos com possível aplicação como tensoativos.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

---

---

### 6.1 Materiais, métodos e equipamentos

Para a realização deste trabalho, todos os reagentes e solventes foram obtidos de fontes comerciais, utilizadas com prévio tratamento de purificação quando necessário.

As reações realizadas nesse trabalho, foram monitoradas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) em sílica gel 0,20 mm, a revelação da CCD foi em câmara de iodo.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro Bruker Escend, operando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são descritos em ppm, e as constantes de acoplamento são expressas em Hz. A multiplicidade é dada como descrita a seguir: s, simpleto; d, dubleto; dd, dubleto-dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete.

As amostras foram preparadas em tubos de 5 mm com concentração de aproximadamente 0,48 mol/L em água deuterada, clorofórmio deuterado e dimetilsulfóxido deuterado, nos dois últimos solventes utilizaram 0,1% de tetrametilsilano como referencia interna.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro modelo Schimatzu- IR PRESTIGE- 21, utilizando pastilhas de KBr.

### 6.2 Técnicas de Síntese

#### 6.2.1 Procedimento geral para a síntese do dimetoxiacetal 1a

Em um balão de 250mL de fundo redondo foram adicionados 102,92 mmol da geranilacetona, 154,38 mmol do trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico. A mistura reacional foi mantida em repouso por 48h à temperatura ambiente. Após as 48h, foi adicionado carbonato de sódio anidro até que a solução atingisse pH neutro. A mistura foi filtrada e rota evaporada. O produto foi obtido com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

### **6.2.2 Procedimento geral para a síntese do dimetoxiacetal 1b**

Em um balão de 100 mL de fundo redondo foram adicionados 38,10 mmol da farnesilacetona, 57,15 mmol do trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico. A mistura reacional foi mantida em repouso por 48h à temperatura ambiente. Após as 48h, foi adicionado carbonato de sódio anidro até que a solução atingisse pH neutro. A mistura foi filtrada e rota evaporada. O produto foi obtido com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

### **6.2.3 Procedimento geral para a reação de formação da $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona 2a**

Em um balão de 250 mL foi adicionado 82,42mmol do agente acilante anidrido trifluoracetico e 42 mL de clorofórmio anidro com agitação magnética. Esta solução foi resfriada a uma temperatura de 0°C e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução contendo 37,43 mmol do acetal, 82,42 mmol de piridina e 38 mL de clorofórmio anidro. Após a adição total da solução do funil de adição, foi retirado o banho de gelo e a mistura reacional permaneceu sob agitação constante durante 24 horas, à temperatura ambiente. A seguir, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 5% (3 x 50 mL) e água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rota evaporador, à pressão reduzida. O produto foi obtido com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

### **6.2.4 Procedimento geral para a reação de formação da $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetona 2b**

Em um balão de 250 mL foi adicionado 67 mmol do agente acilante anidrido trifluoracetico e 34 mL de clorofórmio anidro com agitação magnética. Esta solução foi resfriada a uma temperatura de 0°C e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução contendo 30,5 mmol do acetal 1b, 67 mmol de piridina e 31 mL de clorofórmio anidro. Após a adição total da solução do funil de adição, foi retirado o banho de gelo e a mistura permaneceu sob agitação constante durante 24 horas, à temperatura ambiente. Ao termino deste tempo, a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 5% (3 x 50 mL) e água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, a solução foi filtrada e o solvente removido em



rota evaporador, à pressão reduzida. O produto foi obtido com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.5 Procedimento geral para a reação de formação da $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetona 3a**

Em um balão de 250 mL foi adicionado 82,42 mmol do agente acilante cloreto de tricloroacetila e 42 mL de clorofórmio anidro com agitação magnética. Esta solução foi resfriada a uma temperatura de 0°C e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução contendo 37,43mmol do acetal 1a, 82,42 mmol de piridina e 38mL de clorofórmio seco. Após a adição total da solução do funil de adição, foi retirado o banho de gelo e o mistura reacional permaneceu sob agitação constante durante 24 horas, à temperatura ambiente. Ao termino deste tempo, a mistura foi lavada com uma solução 5% de ácido clorídrico (3 x 50 mL) e água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente removido em rotaevaporador, à pressão reduzida. O produto foi obtido com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.6 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 4a-b e 5a**

Em um balão de 25 mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 1 mmol da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas 2a-b e 3a e 1,1 mmol do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina em 8mL de etanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante em etanol à temperatura de 50°C por 5 horas. Após esse tempo, foi adicionado sulfato de magnésio anido, a mistura foi filtrada e o solvente foi removido do rota evaporador à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.7 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 4f,h e 5c, e, f**

Em um balão de 25 mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 1 mmol da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas 2f,h e 3c,e,f e 1,1 mmol do dicloridrato de 1,2-dimetil-hidrazina em 8mL de etanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante sob temperatura de refluxo do etanol (78°C) por 5 horas. Após esse tempo, foi adicionado sulfato de magnésio anidro, a mistura foi filtrada e o solvente foi removido no rota evaporador à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.8 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 6a,b,e,g e 7a**

Em um balão de 25 mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 1 mmol da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas 2a-b e 3a e 1mmol do Reagente de T *Girardi* em 7mL de etanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante sob temperatura de refluxo do etanol (78°C) por 4h horas. Após esse tempo, o solvente foi removido no rota evaporador à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.9 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 6g-h**

Em um balão de 25mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 1mmol da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetona e 1mmol do Reagente de T *Girardi* em 7mL de etanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante em uma temperatura de 78°C por 4h horas. Após esse tempo, o solvente foi removido no rota evaporador à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.10 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 8a-b e 9a**

Em um balão de 25mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado 1mmol da  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas 2a-b e 3a, 2mmol do cloridrato de hidroxilamina e 2mmol de piridina em 10mL de metanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação constante e temperatura de 50°C por 18h horas. Após esse tempo, o solvente foi removido no rota evaporador à pressão reduzida. Logo após o foi adicionado clorofórmio e a mistura foi lavada com uma solução de ácido clorídrico 5% (3x 50mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtrada o solvente foi removido no rota evaporador à pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

#### **6.2.11 Procedimento geral para a reação de formação dos compostos 10c-f**

Em um balão de 25 mL de uma boca acoplado a um condensador de refluxo foi adicionado 1mmol das  $\beta$ -alcoxivinil triclorometil cetonas 3c-f e 1mmol do dicloridrato de hidrazina em 3mL de 2-metoxietanol. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 24h em temperatura de 100°C. Após esse tempo, o solvente foi removido no rota evaporador. Os produtos foram obtidos com alta pureza, não sendo necessária posterior purificação.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

---

1. a) Quin, D. L.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals* 1st ed., Wiley: New Jersey **2010**, 196–270. b) Li, J. J. In *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery* 1st ed., Wiley: New Jersey **2013**.
2. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Current Organic Synthesis* **2004**, *1*, 391-402.
3. Lee, R. E.; Tangallapally, R. P.; Sun, D.; Rakesh; Budha, N.; Lee, R. E. B.; Lenaerts, A. J. M.; Meibohm, B. *Biorganic e Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 6638-6642.
4. Acta Polonia Pharmaceutica. Drug Reseach **2008**, *65*, 793-794.
5. Dabidoyena, S.; Nefzi, A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *45*, 4697-4707.
6. (a) Katritzky, A.R.; Ress, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Eds. Pergamon Press: NY **1984**, vol.6. (b) Katritzky, A. R.; Ress, C. W.; Scriver, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Eds.; Pergamon: NY **1996**, vol 1-8.
7. (a) Sing, S. P.; Naithani, R.; Aggarwal, R.; Prakesh, O. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2001**, *11*, 27. (b) Djuric, S. W.; Bmaung, N. Y.; Basha, A.; Lui, H.; Luly, J. R.; Madar, D. J.; Sciotti, R. J.; Tu, N. P.; Wagenaar, F. L.; Widman, P.E.; Zhou, X.; Ballaron, S.; Bauch, J.; Chen, Y. W.; Chiou, X. G.; Frey, T.; Gauvin, D.; Gubbis, E.; Hsueh, G. C.; March, K. C.; Moliison, K. W.; Warrior, U.; Wegner, C.D.; Carter, G. W. *Journal Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 7113.
8. (a) Elguero, J. ; Goya, P.; Jagerovic, N.; Silva, A. M. S. In *Pyrazoles as Drugs: Facts and Fantasies in Targets in Heterocyclic Systems—Chemistry and Properties*; Attanasi, O. A., Spinelli, D., Eds.; *Italian Society of Chemistry* **2002**; Vol. 6, pp 52–98.( b) Gomez, L.; Hack, M. D.; Wu, J.; Wiener, J. J. M.; Venkatesan, H.; Santillán Jr., A.; Pippel, D. J.; Mani, N.; Morrow, B. J.; Motley, S. T.; Shaw, K. J.; Wolin, R.; Grice, C. A.; Jones, T. K.; *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2007**, *17*, 2723.
9. Bekh/it, A. A.; Abdel-Aziem, T. *Biorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, *12*, 1936.
10. Rodriguez, P. J. M.; Carreia, S. C.; Rodriguez, N. M. R. *Advances in Colloid and Interface Science* **2008**, *5*, 95-113.
11. Tadros, T.F. “*Applied surfactants: principles and applications*” Wiley-VCH, Weinheim **2005**.

12. Amine, M. S.; Mahmoud, A. A. *Journal and Surfactants Detergents* **2012**, *15*, 179–190.
13. Bonikowski, R.; Switakowska, P.; Kula, J. *Flavour and Fragrance Journal* **2015**, *3*, 238-244.
14. Bonifait, L.; Marquis, A.; Genovese, S.; Epifano, F.; Grenier, D. *Fitoterapia* **2012**, *83*, 996-999.
15. Lalonde, R. T. *Van Nostrand's Encyclopedia of Chemistry*. John Wiley & Sons, New York **2005**, 1-6.
16. A) Moura, S, Flores, A. F. C.; Paula, E. P.; Machado, P.; Martins, M. A. P. *Letters in Organic Chemistry* **2008**, *5*, 91-97. B) Kaur, K.; Kumar, V.; Gupta, G. K. *Journal of Fluorine Chemistry* **2015**, *178*, 306-326.
17. Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 1034-1040.
18. Clark, D. A.; Lahm, G. P.; Smith, B. K.; Barry, J. D.; Clagg, D. G. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2008**, *16*, 3163-3170.
19. Nakatani, M.; Ito, M.; Kimijina, K.; Miyazaki, M.; Fujinami, M.; Ueno, R.; Takahashi, S. *European Patent* **2004**, April 7.
20. Stoker, R.; Aston, C. J.; Baxter, A. D.; Hann, M. M.; Mart, C. L. P.; Mason, A. M.; Mo, C. L.; Myers, P. L.; Noble, S. A.; Penn, C. R.; Weir, N. G.; Moods, J. M.; Coe, P. L. *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids* **1999**, *18*, 203-216.
21. Petrov, V. A.; *Fluorinated Heterocyclic Compounds : Synthesis, Chemistry and Applications*, Wiley, New York **2009**.
22. Becker, U.; Anke, T. *Verlag der Zeitschrift Fur Naturforschung* **1994**, *49c*, 772-774.
23. Tiwari, A.; Rordan, M. J.; Waud, R.; Struck, R. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 1079-1085.
24. Macmillian, J. B.; Molinski, T. F. *Journal of Natural Products* **2000**, *63*, 155-157.

- 25.** (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N., Bonacorso, H. G. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 217. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 293. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K., Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Journal Fluorine Chemistry* **2003**, *123*, 249. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P. S.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 1915.
- 26.** (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N., Bonacorso, H. G. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 217. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 293. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K., Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Journal Fluorine Chemistry* **2003**, *123*, 249. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P. S.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 1915.
- 27.** (a) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491. (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N., Bonacorso, H. G. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 217. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 293. (d) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K., Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Journal Fluorine Chemistry* **2003**, *123*, 249. (e) Martins, M. A. P.; Emmerich, D.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P. S.; Brondani, S.; Peres, R.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 1915.
- 28.** Henne, A. L.; Newman, M. S.; Quill, L. L.; Staniforth, R. A. *Journal of the American Chemical Society* **1947**, *69*, 1819-1947.
- 29.** Reid, J.; Calvin, M. *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72*, 2948-2952.
- 30.** Flores, A. F. C.; Blanco, R. F.; Souto, A. A.; Malavolta, J. L.; Flores, F. C. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24*, 2059-2065.

31. Flores, A. F. C.; Piovesan, L. A.; Pizzuti, L.; Flores, D. C.; Malavolta, J. L.; Martins, M. A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2014**, *3*, 733-740.
32. Frigo, L. M. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Maria **2009**.
33. Bareño, V. D. O. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio Grande **2018**.
34. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. -H. *Chem Ber* 1982, *115*, 2766. (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. -H. *Chem Ber* 1984, *117*, 3270.
35. (a) Hojo, M. Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, *12*, 1013. 9 . (b) Hojo, M. Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S.; *Chemistry Letters* **1976**, 499.
36. (a) Colla, A.; Martins, M. A.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *06*, 483-486. (b) Martins, M. A. P.; Flores, A. Clar. G.; Zanatta, N.; Siqueira, G. *Química Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Flores, A.F.C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quím. Nova* 1994, *17* (4), 298. (d) Martins , M. A.; Zoch, A. N.; Flores, A. F.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Journal of heterocyclic chemistry* **1995**, *32*, 739-741. (e) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A.; Bittencourt, S. R.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. *Journal of fluorine chemistry* 1999, *2*, 177-182. (f) Martins, M. A.; Bastos, G. P.; Sinhoin, A. P.; Flores, A. F.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, *6*, 789-791. (g) Martins, M. A.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron letters* **1999**, *40*, 4309-4312. (h) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R.; Lourega, R. V.; Flores, A. F.; Zanatta, N.; Martins, M. A. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1431-1434. (i) Martins, M. A.; Sinhoin, A. P.; Zimmermann, N. E.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
37. Mello, D. L. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Maria **2014**.
38. Dupont, J.; Rodes, J-F.; Berreur-Bonnenfant, J.; Carre, C.; Tekitek, A.; Berreur, P. *Biology of the Cell* **2002**, *67*, 141-146
39. Gazim, Z. C.; Rezende, C. M.; Fraga, S. R.; Filho, B. P. D.; Nakamura, C. V.; Cortez, D. A. G. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *44*, 391-395.
40. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1993**, *30*, 1159.

41. Sanin, A. V.; Nejadenko, V. G.; Denisenko, D. I.; Smolko, K. I.; Balenkova, E. S. *Journal of Organic Chemistry* **1999**.
42. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzuti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, D. C. *Synthesis* **2005**, 2744.
43. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Current Organic Synthesis* **2004**, 1, 391-402.
44. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K. Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthetic Organic Chemistry* **2002**, 32, 419-423.
45. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 6669–6672.
46. Beck, P.; Piovesan, L. A.; Santos, J. M.; Kuhn, B. L.; Moreira, D. N.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; D'Oca, M. G.M.; *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2012**, 23, 2122-2127.
47. Teixeira, W. K. O.; Gonçalves, H. A.; De Mello, D. L.; Moura, S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C. *Synthetic Communications* **2017**.
48. (a) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chemistry* **1999**, 99, 177. (b) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Letters*. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *Journal of Fluorine Chemistry* **1998**, 92, 23. (d) Sauzem, P. D.; Machado, P.; Rubin, M. A.; Santa'Anna, G. da S.; Faber, H. B.; de Souza, A. H.; Mello, C. F.; Beck, P.; Burow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 43, 1237.
49. Spiegler, W.; Götz, N. *Synthesis* **1986**, 69.
50. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Moura, S.; Fiss, G. F.; Frizzo, C. P.; Emmerich, D. J.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Arkivoc* **2006**, xiii, 1987.

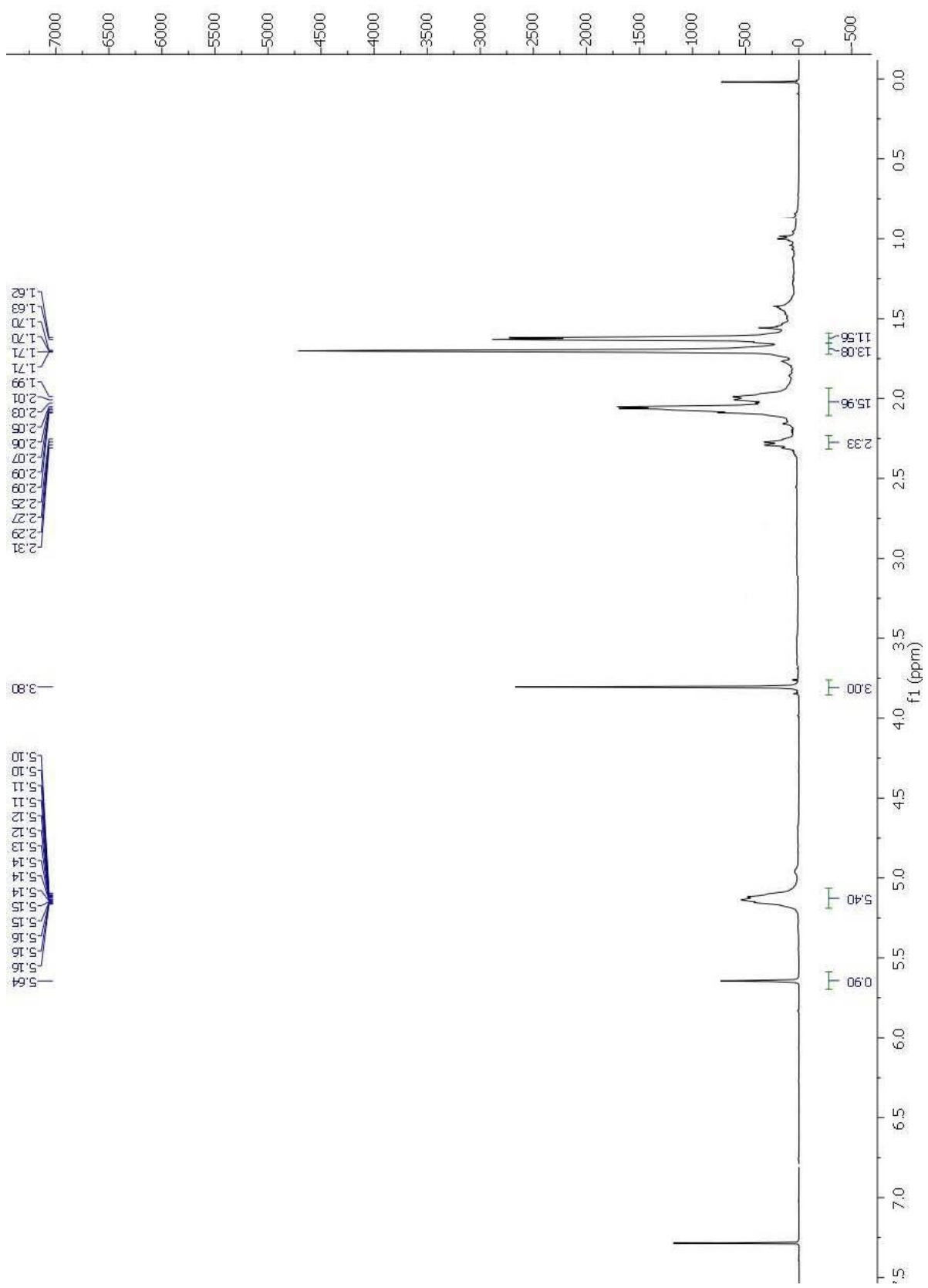
51. Martins, M. A. P.; Gurada, E. A.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Beck, P.; Costa, A. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, 266, 100.
52. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synlett* **1999**, 789.
53. Martins, M. A.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1996**, 33, 1619-1622.
54. Martins, M. A. P.; Machado, P.; Piovesan, L. A.; Flores, A. F. C.; Campos, M. M. A.; Scheidt, C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Monatshefte für Chemical* **2008**, 139, 985.
55. Tadros, T.F. "*Applied surfactants: principles and applications*" Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
56. K. Holmberg, B. Jönsson, B. Kronberg e B. Lindman, "*Surfactants and polymers in aqueous solutions*" 2nd ed., John Wiley and Sons, Ltd **2003**.
57. Daltin, D. "*Tensoativos: Química, Propriedades e Aplicações*" Edigard Blucher Ltd, São Paulo, **2011**.
58. Evans, D.F.; Wennerström, H. "The colloidal domain: Where physics, chemistry, biology, and technology meet", 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1999**.
59. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
60. Kuang, C. J.; Shokhireva, T. K.; Berry, R. E.; Zhang, H.; Walker, F. A. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* **2008**, 13, 813-824.
61. Bareño, V. D. O.; Santos, D. S.; Frigo, L. M.; Mello, D. L. Malavolta, J. L.; Blanco, R. F.; Pizzuti, L.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C. *Journal of Brazian Chemical Society* **2019**, 1-21.
62. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. Introdução à Espectroscopia, Cengage Learning, 4<sup>a</sup> ed, São Paulo **2010**.
63. Gonçalves, H. A.; Pereira, B. A.; Teixeira, W. K.O.; Moura, S.; Flores, D. C.; Flores, A. F.C. *Journal of Fluorine Chemistry* **2016**, 187, 40-45.



- 64.** Myers, D. *Surfactant Science and Technology*. John Wiley e Sons, Inc. 3<sup>a</sup> ed, Hoboken, New Jersey **2006**.
- 65.** Rosen, M. J. *Surfactants and Interfacial Phenomena*. Wiley-interscience, 3<sup>a</sup> ed, Hoboken, New Jersey **2004**.
- 66.** Minatti, E.; Zanette, D. *Colloids and Surfaces B* **1996**, 113, 237.
- 67.** Rizzatti, I. M.; Zanette, D. R.; Mello, L. C. *Química Nova* **2009**, 32, 2 .

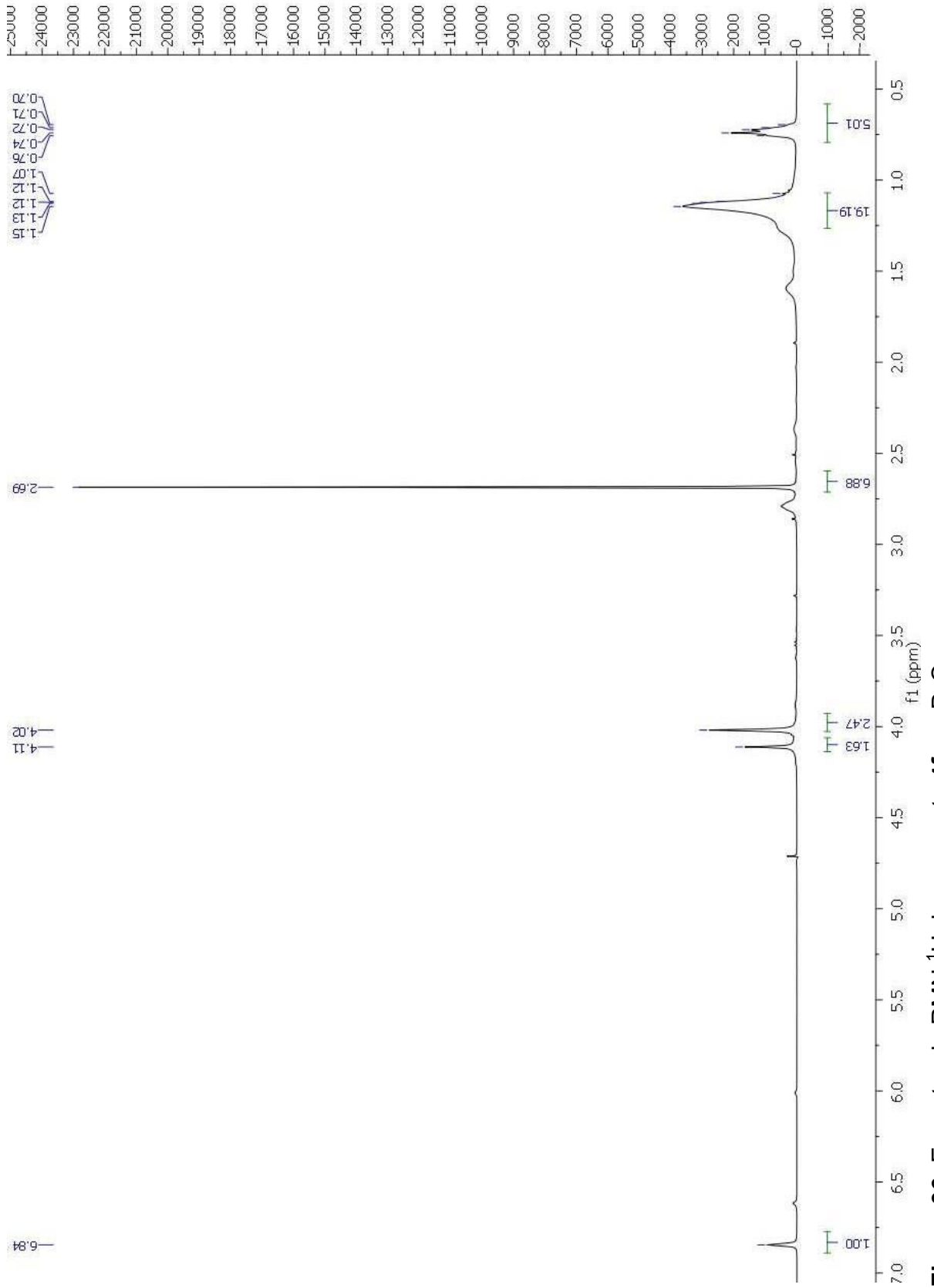
# ANEXOS I

## RMN <sup>13</sup>C E <sup>1</sup>H



**Figura 34.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b** em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 36.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4f** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

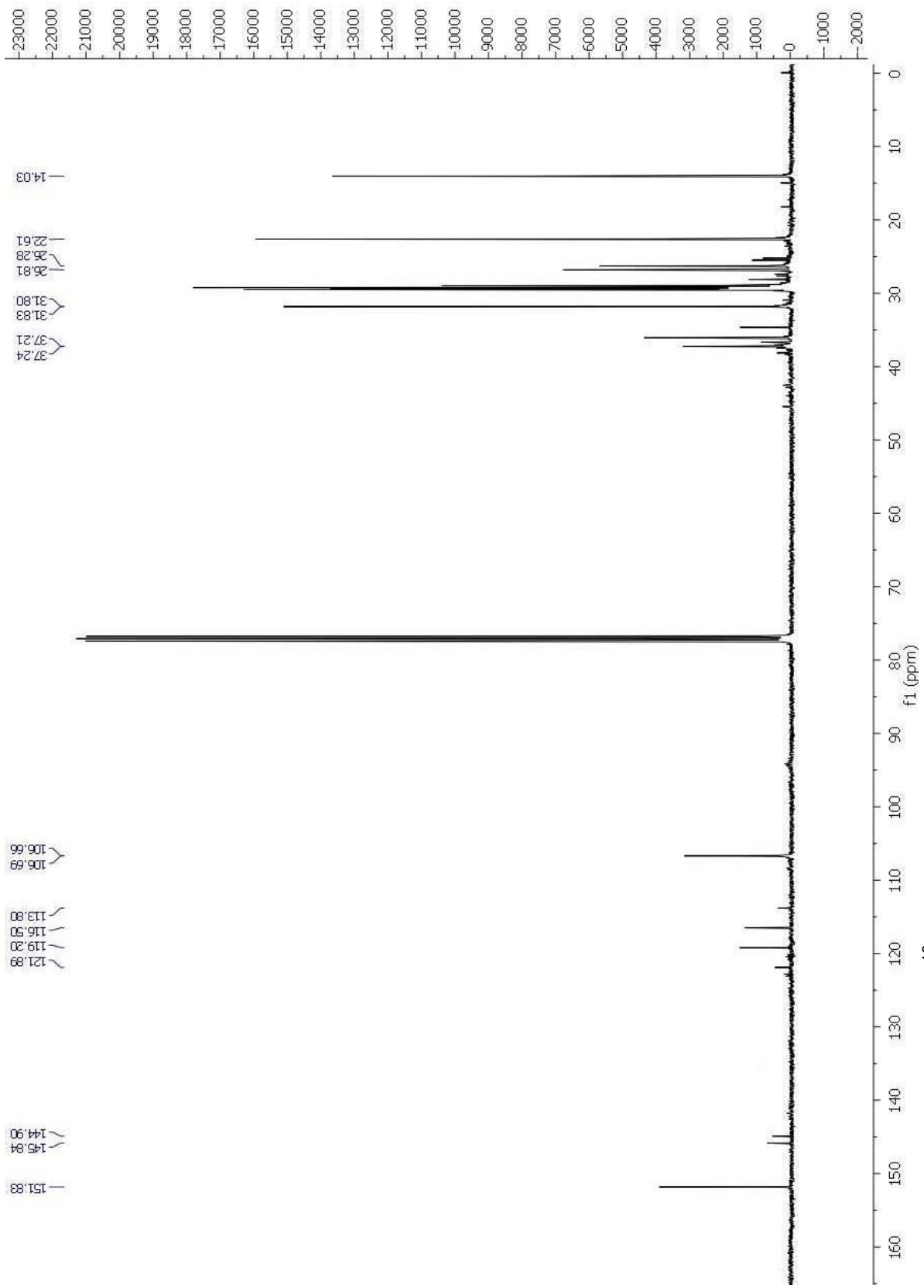
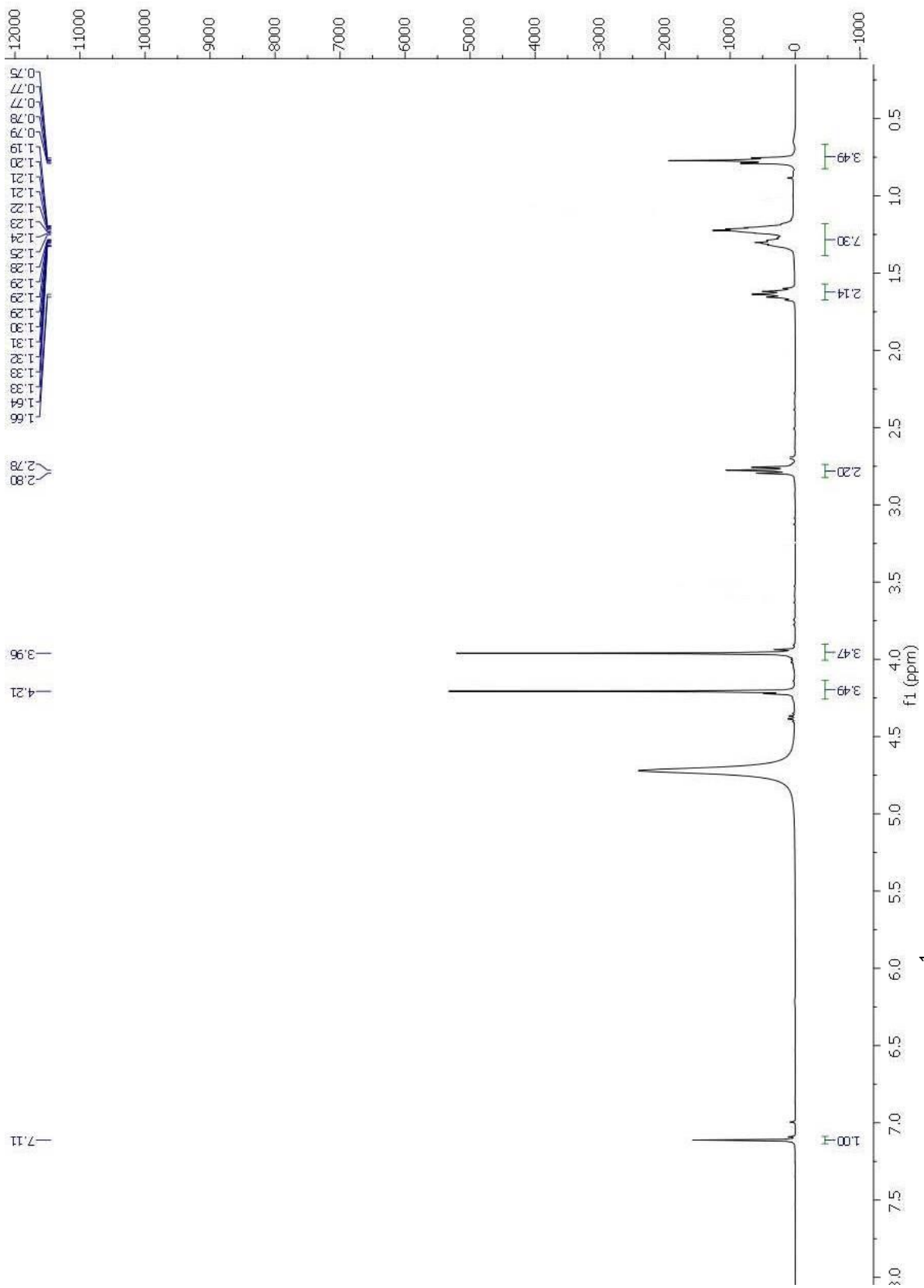
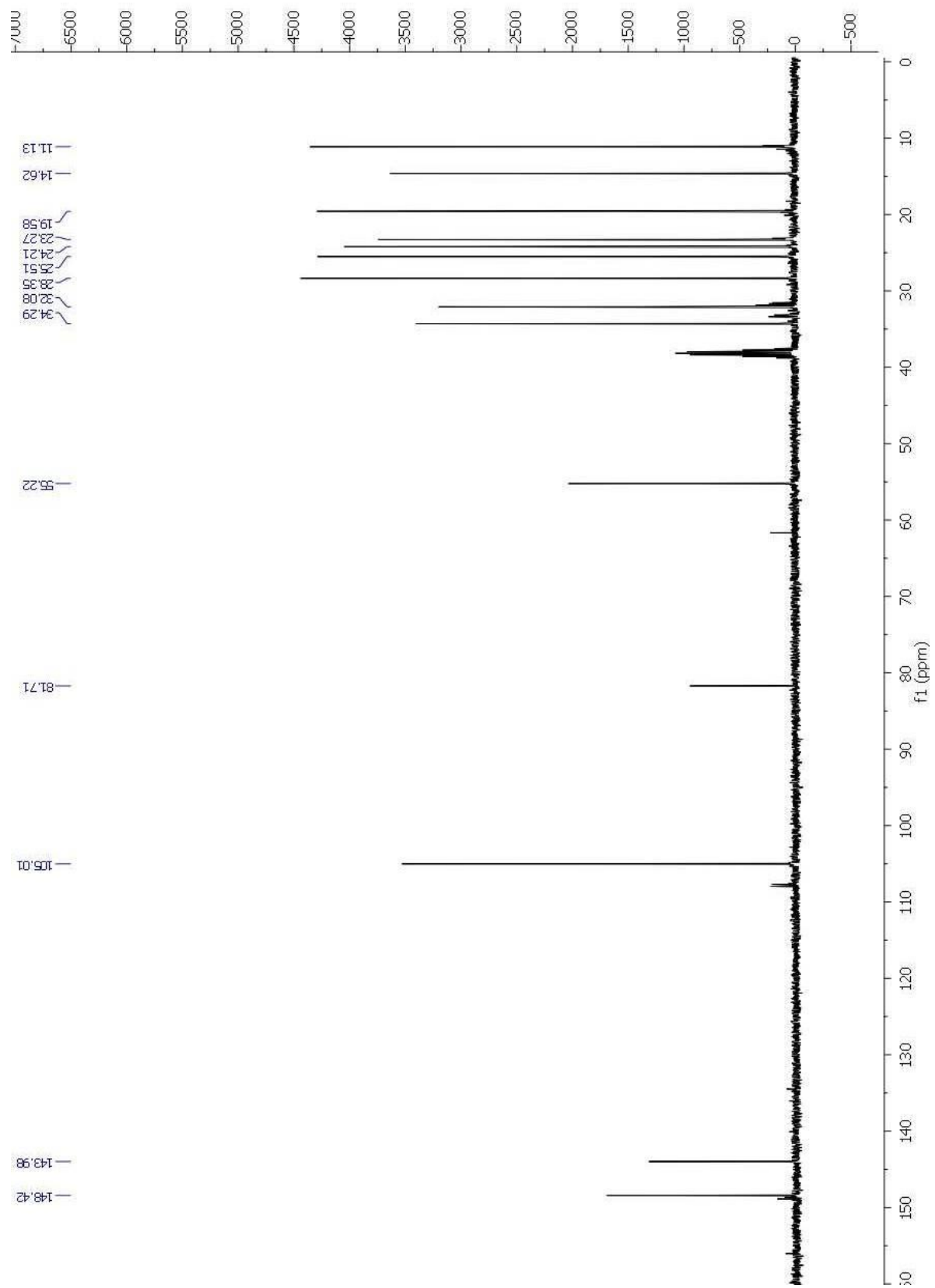


Figura 37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4f** em  $\text{CDCl}_3$ .

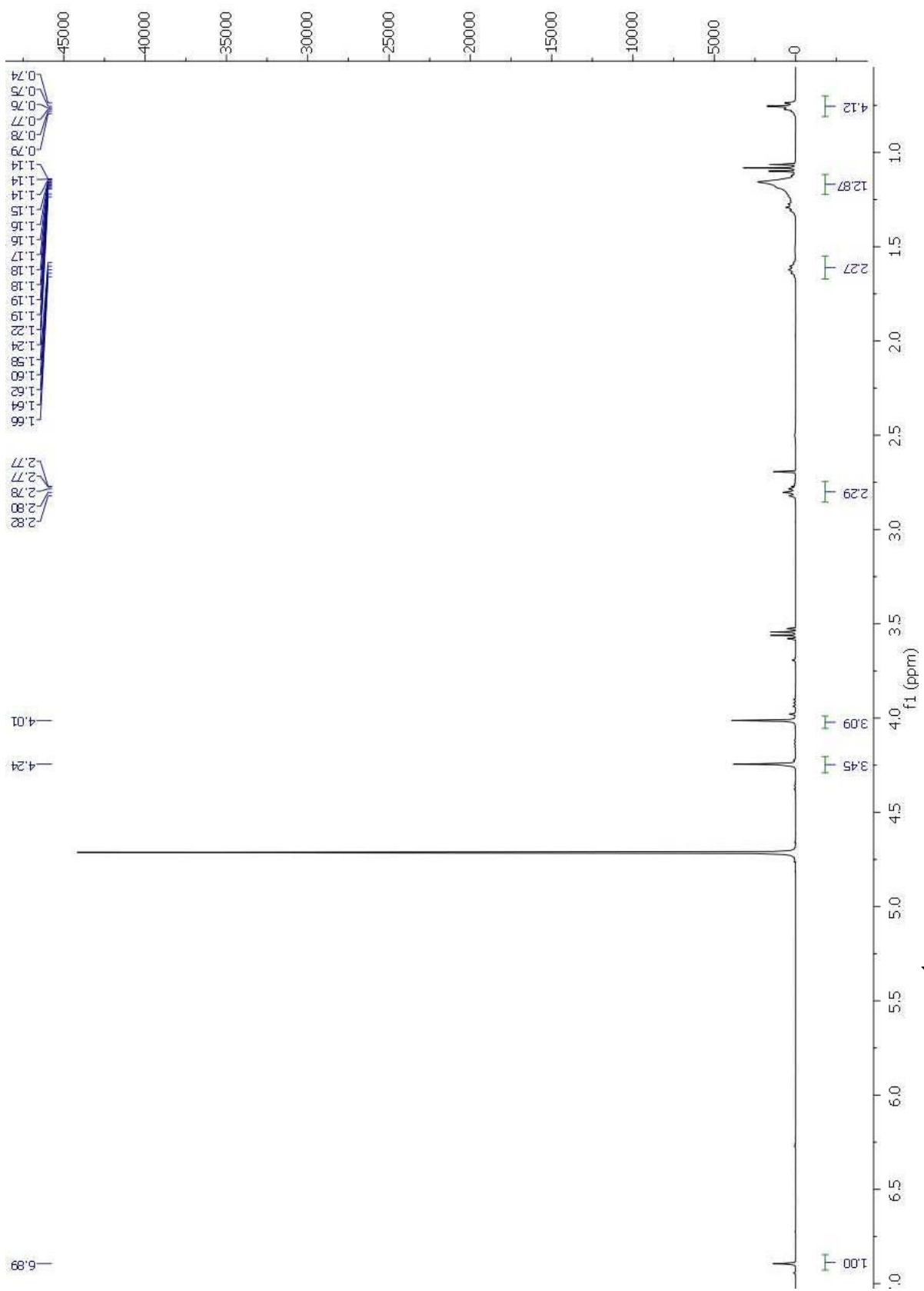


**Figura 38.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5c** em  $\text{D}_2\text{O}$ .

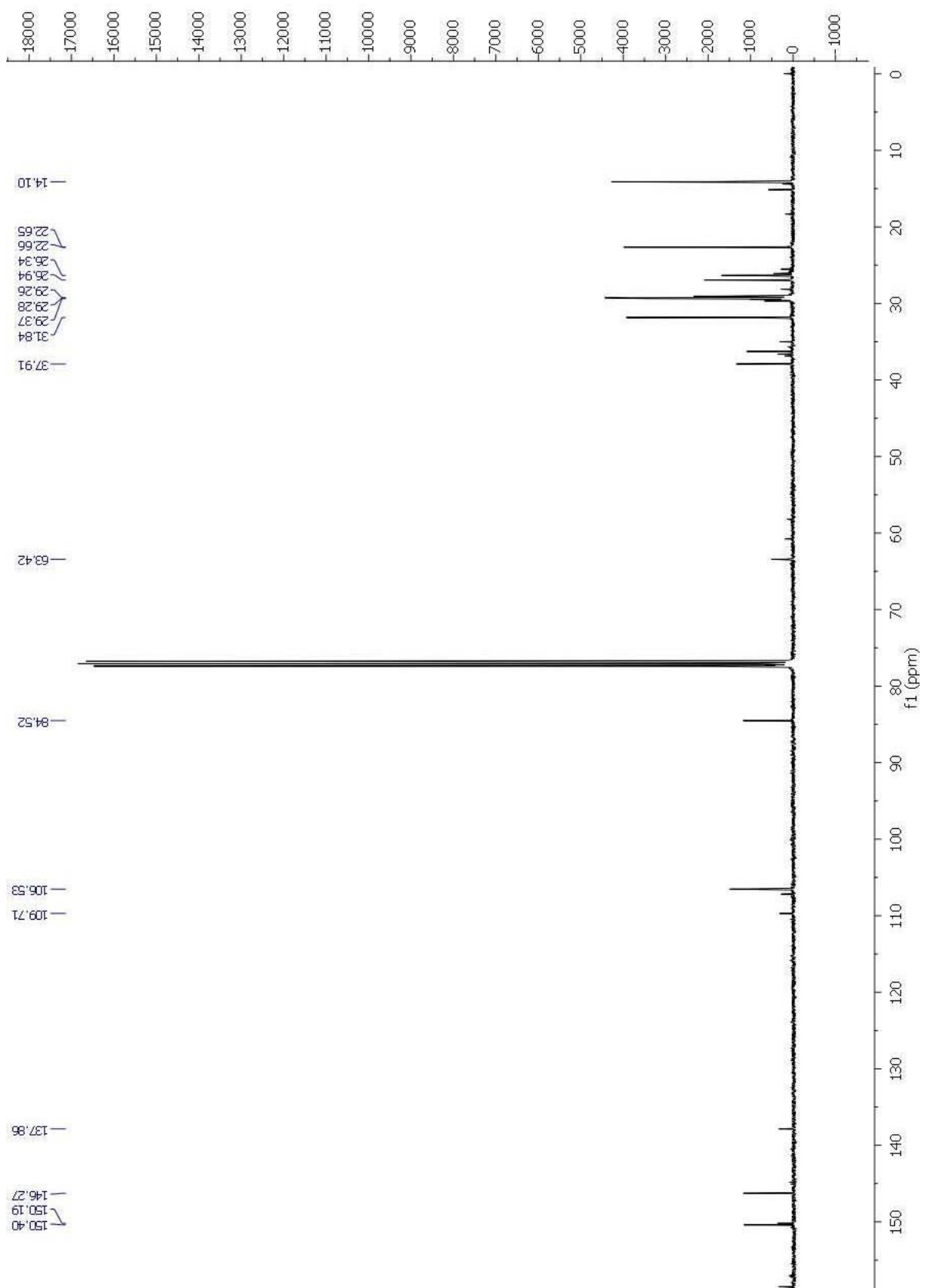


**Figura 39.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5c** em  $\text{CDCl}_3$ .

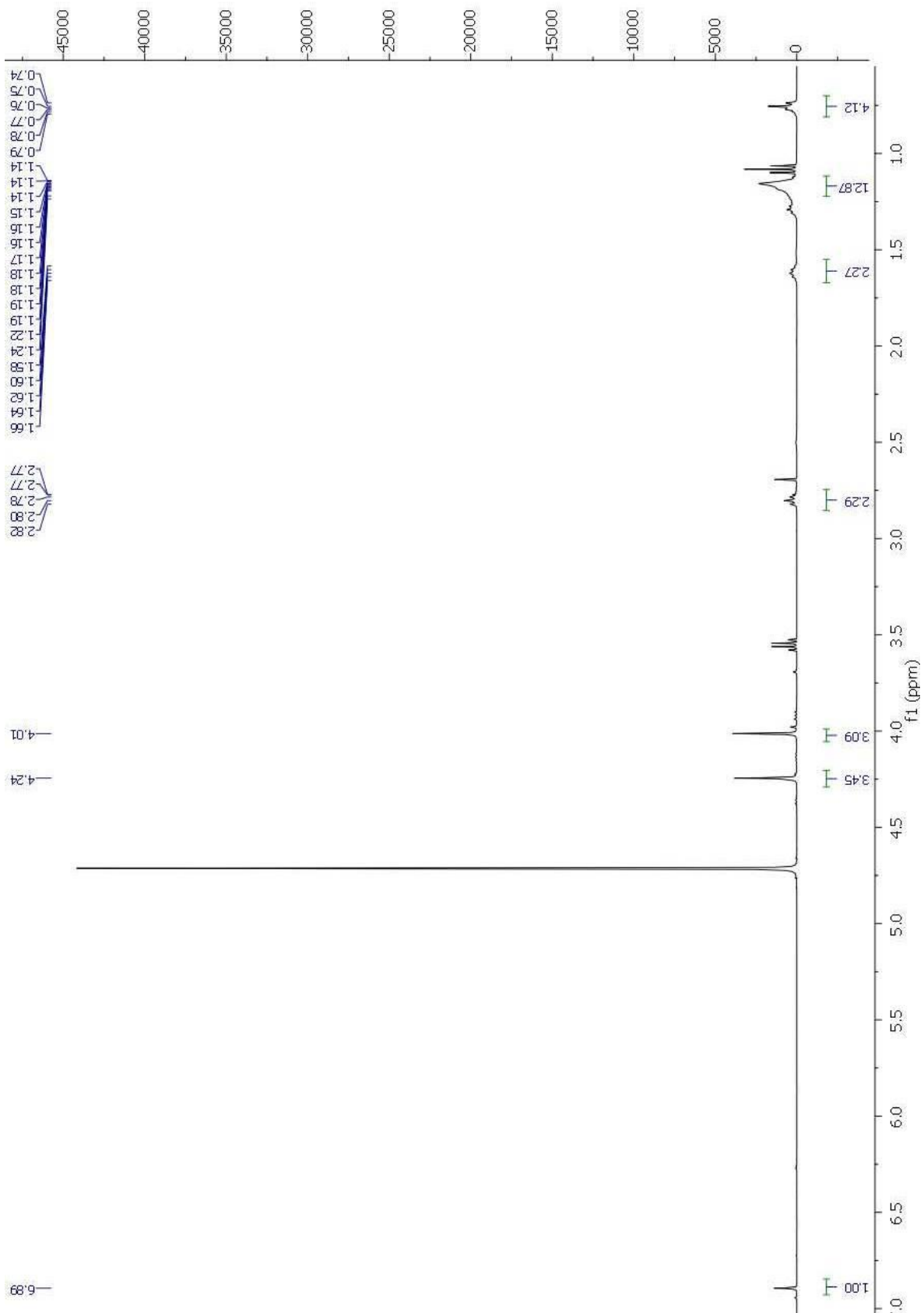




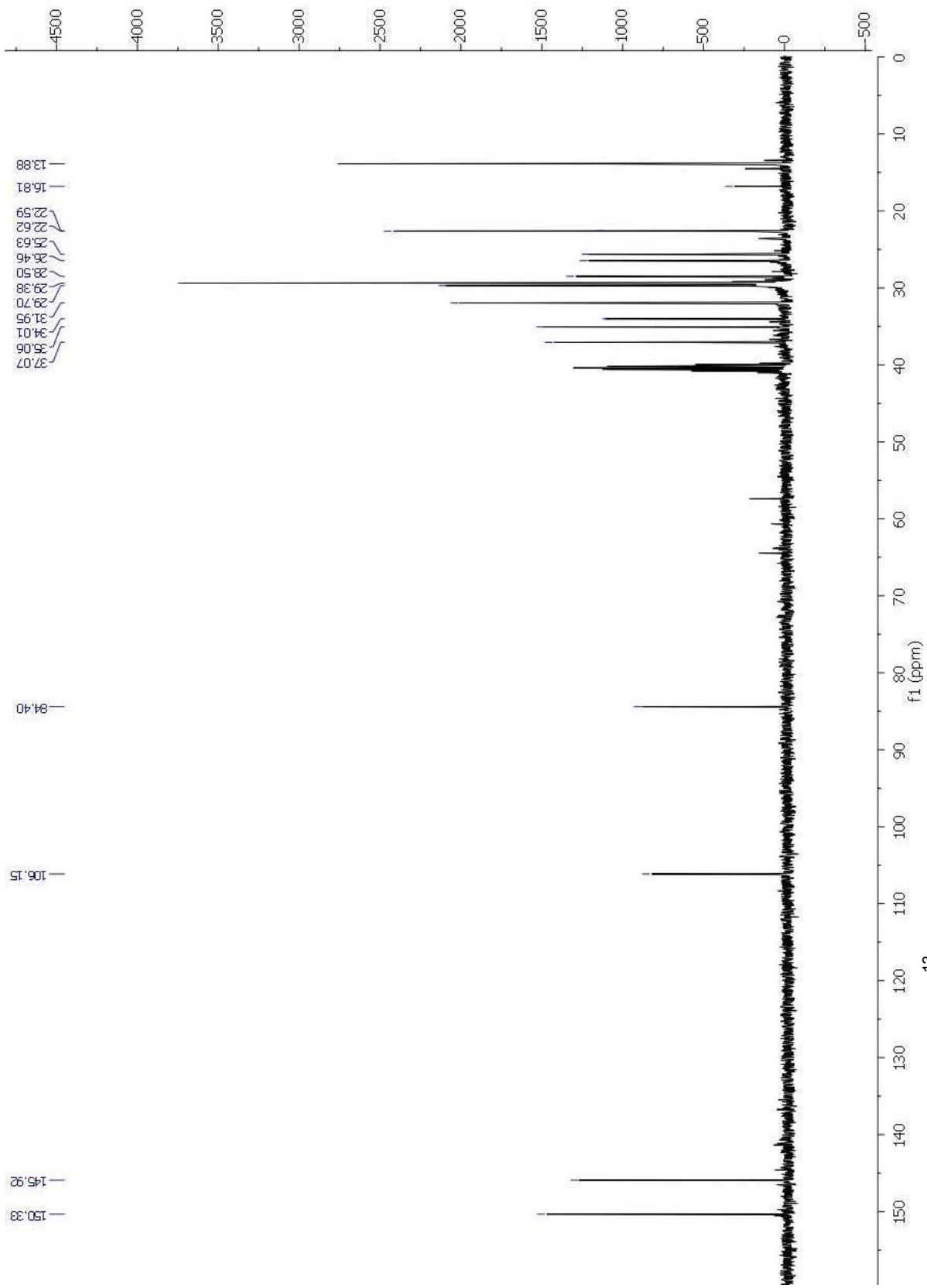
**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5e** em  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Figura 41.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5e** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 42.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **5f** em  $\text{D}_2\text{O}$ .



**Figura 43.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **5f** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

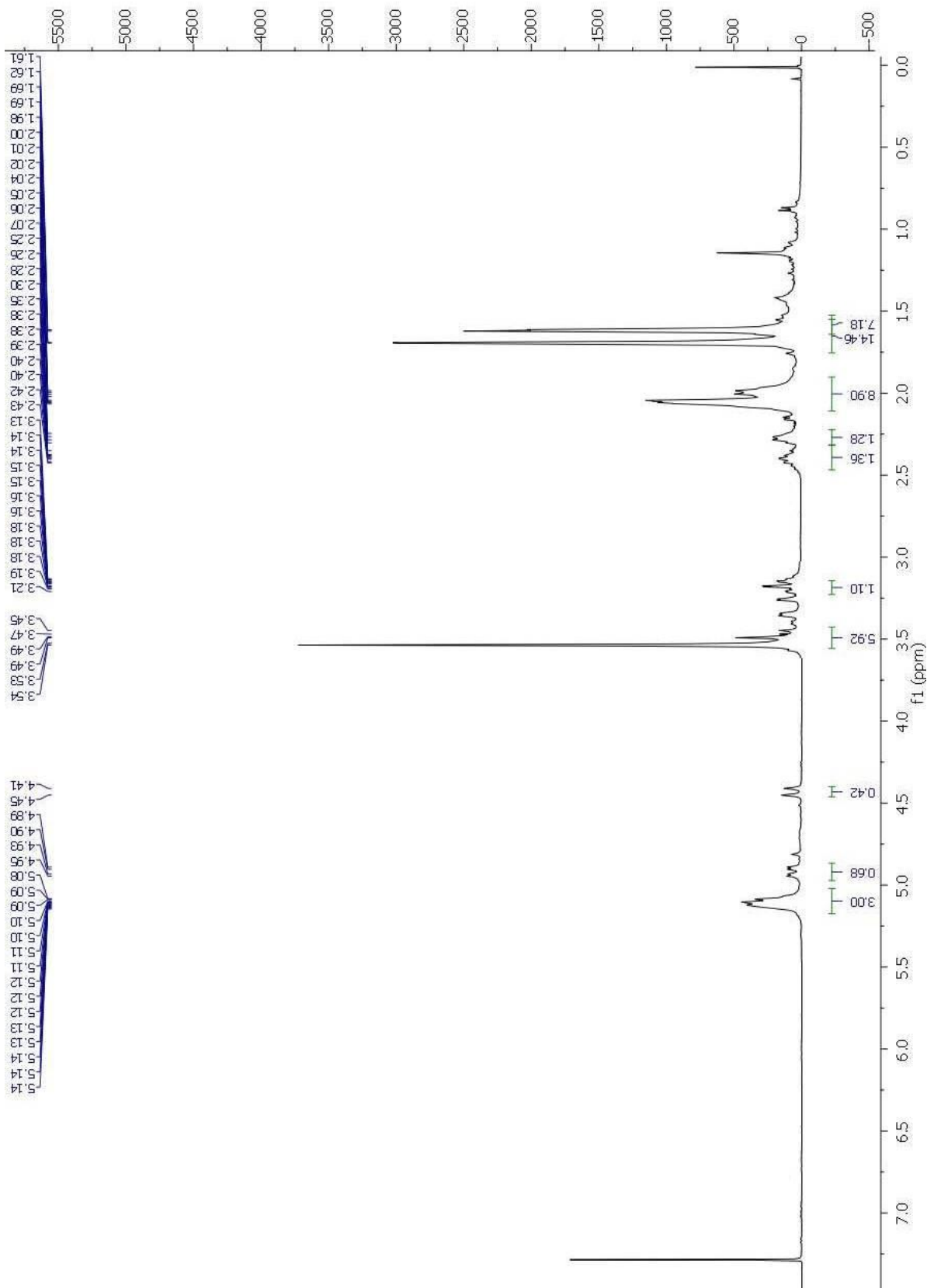
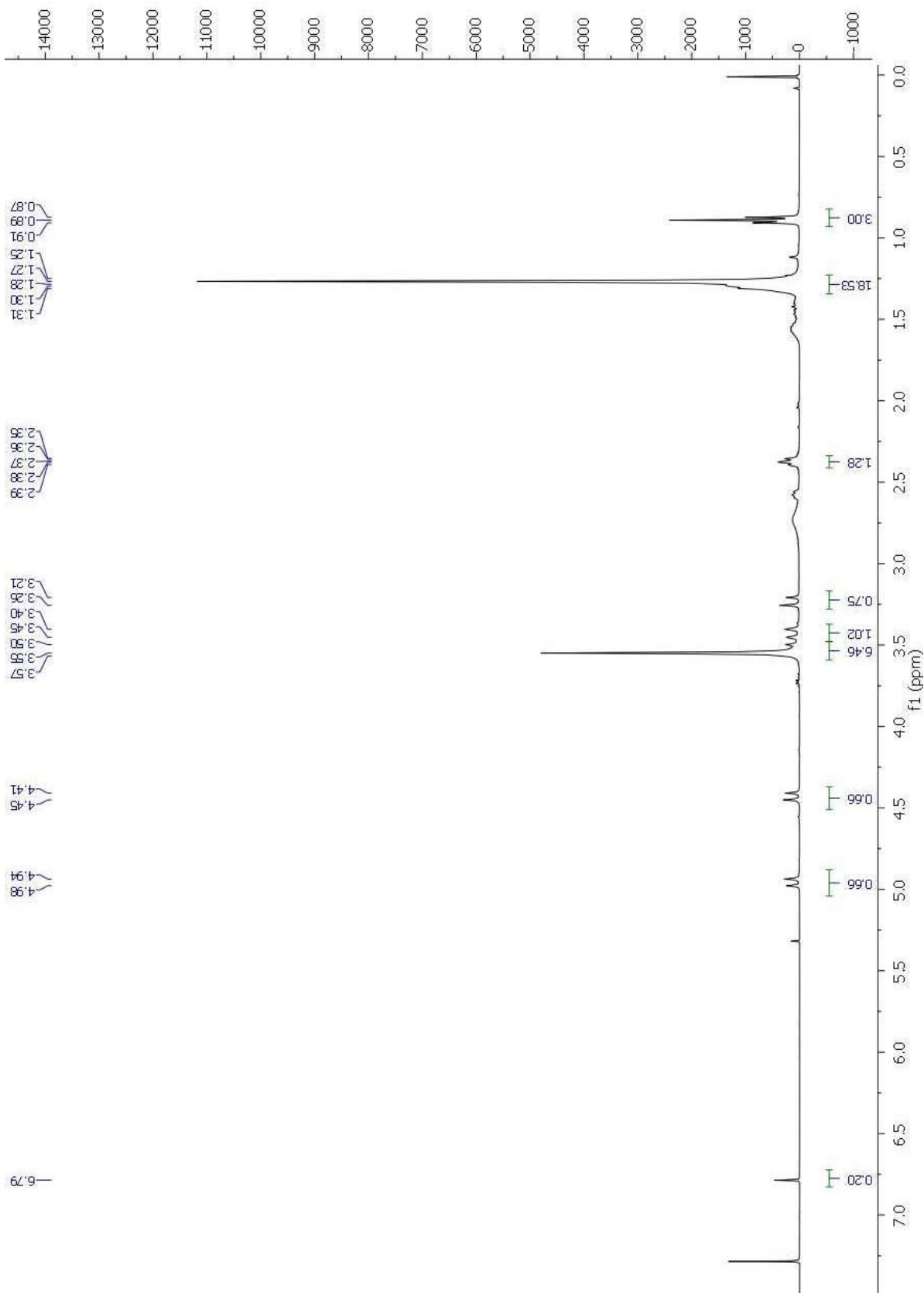


Figura 44. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 45.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **6g** em  $\text{CDCl}_3$ .

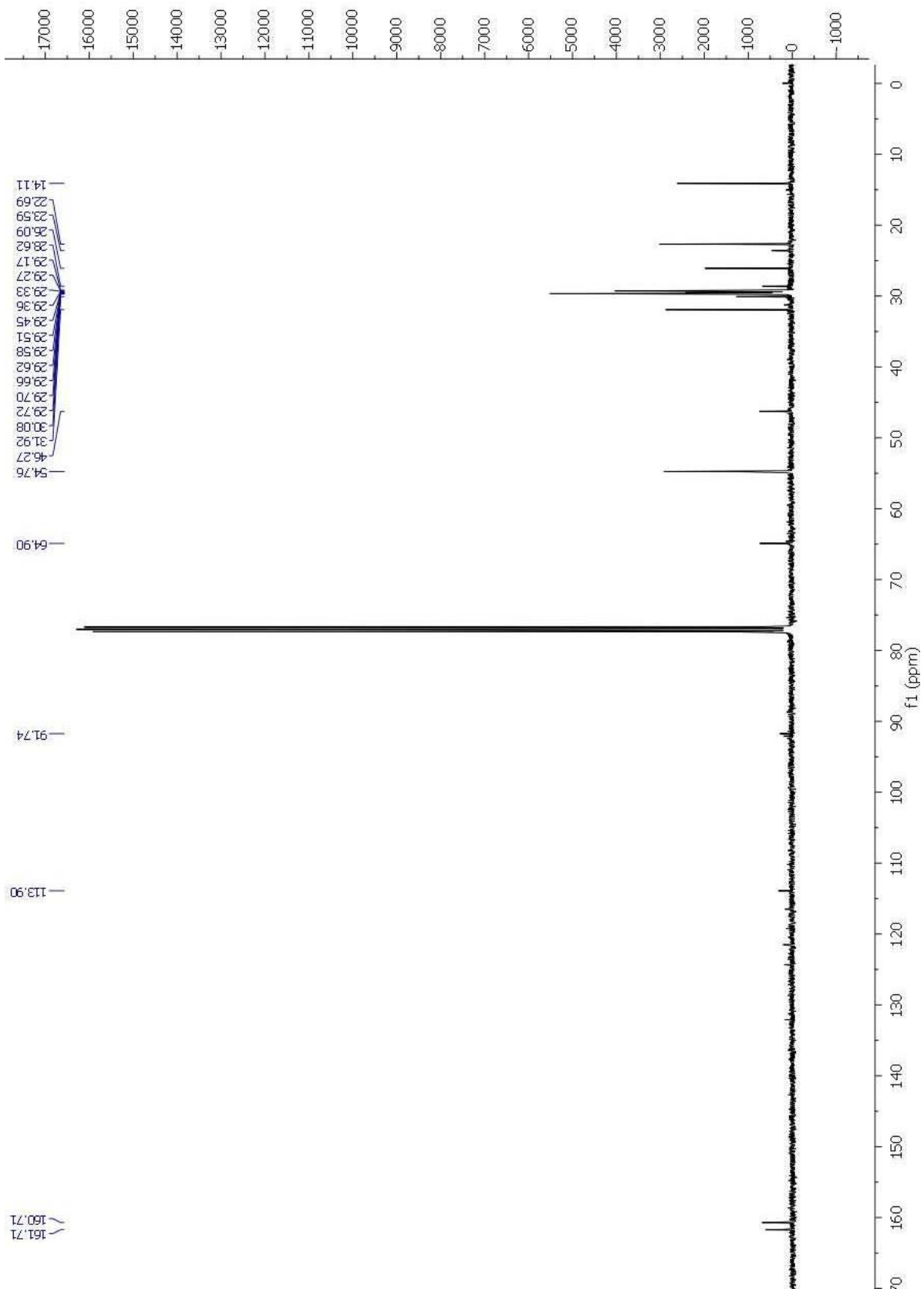


Figura 46. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6g** em  $\text{CDCl}_3$ .

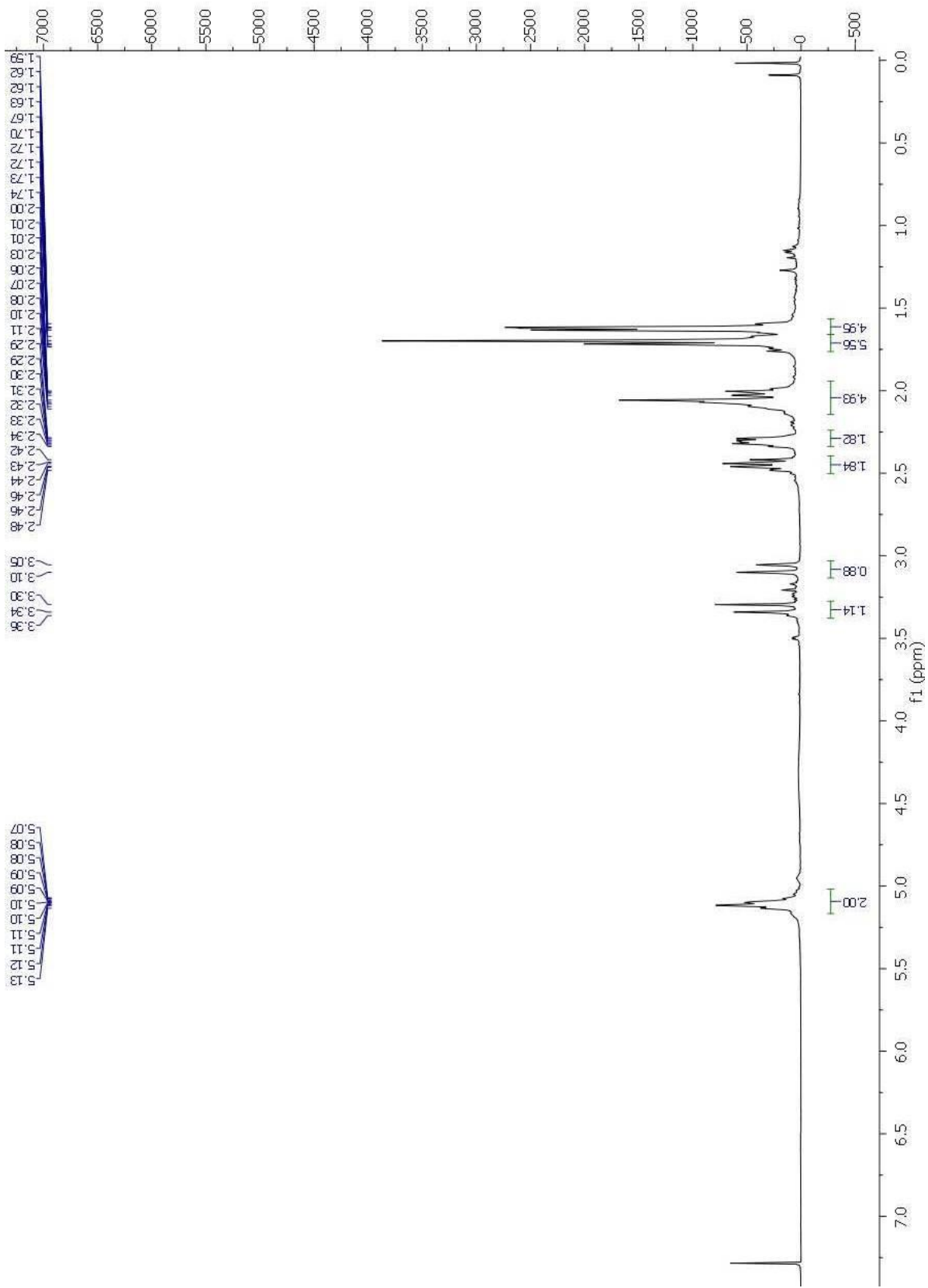


Figura 47. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .



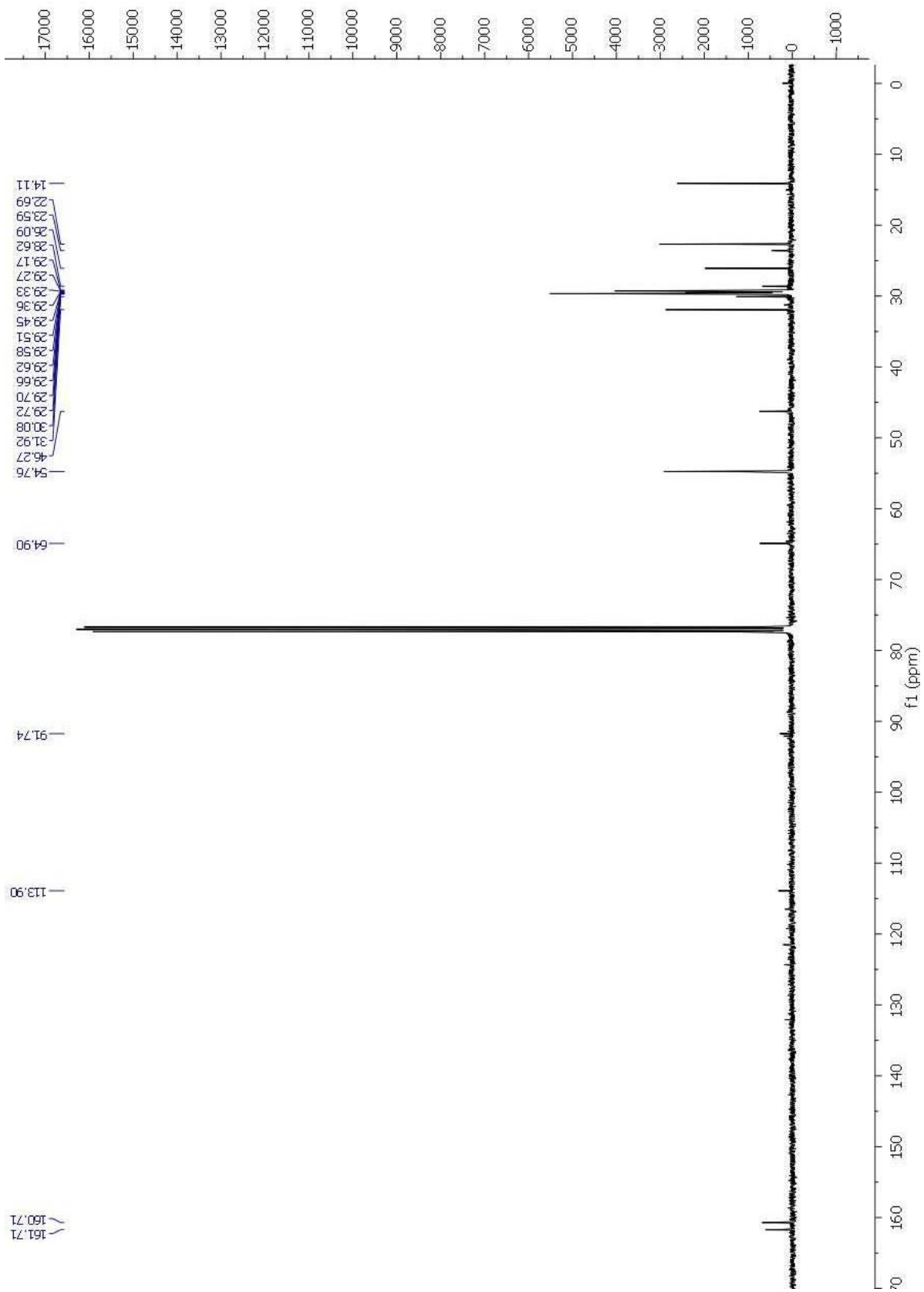
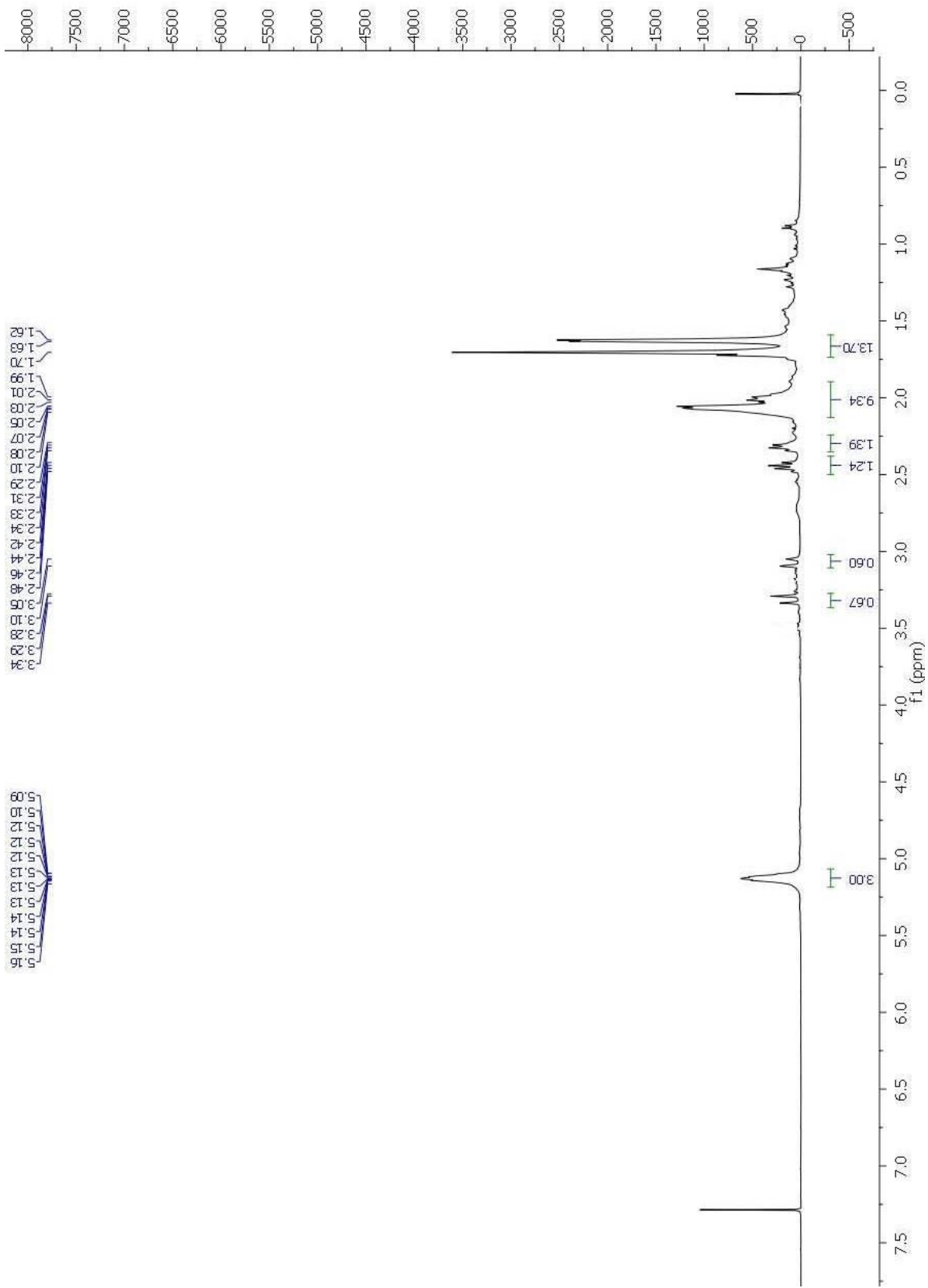
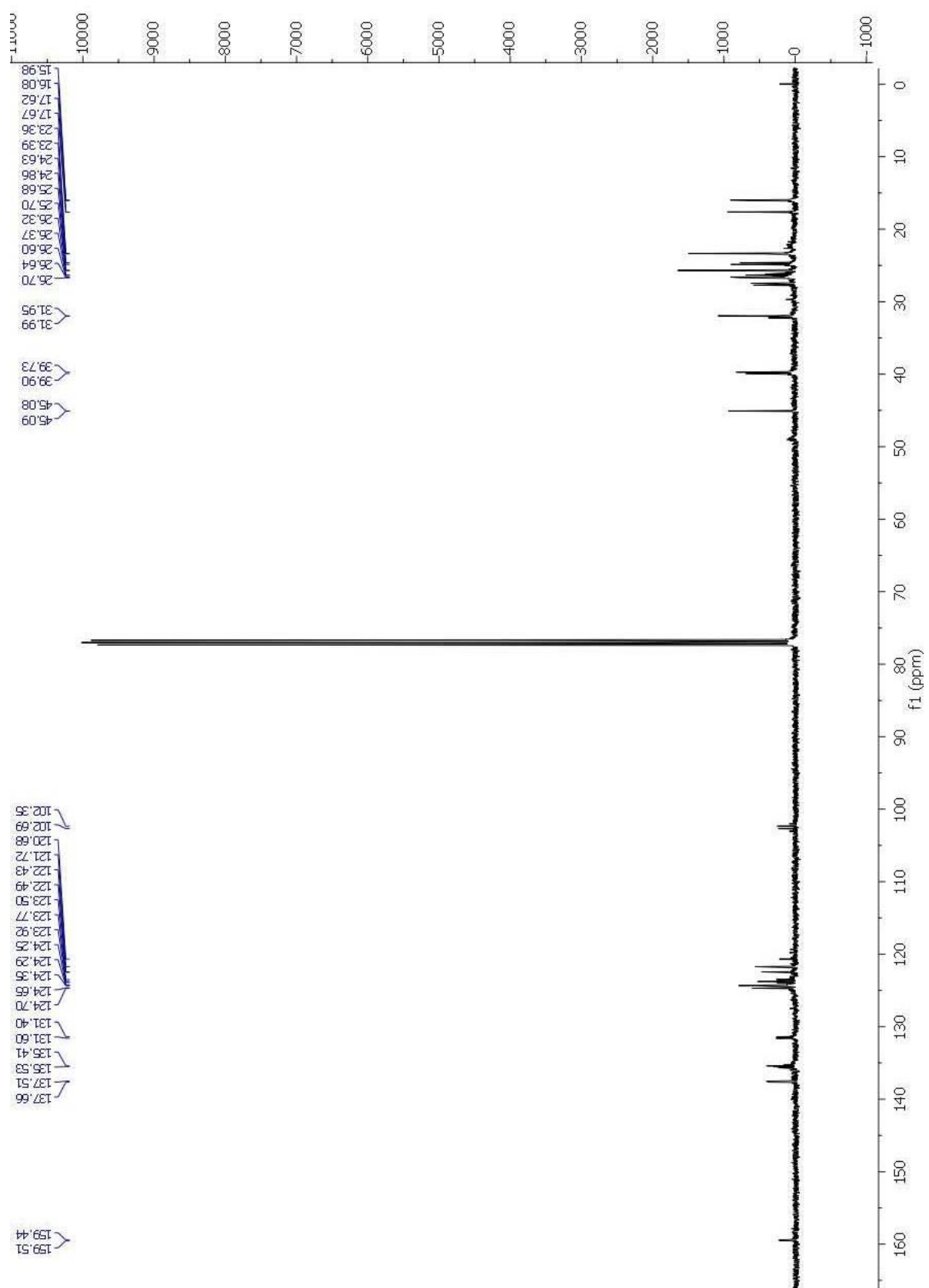


Figura 48. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 49.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 50.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .

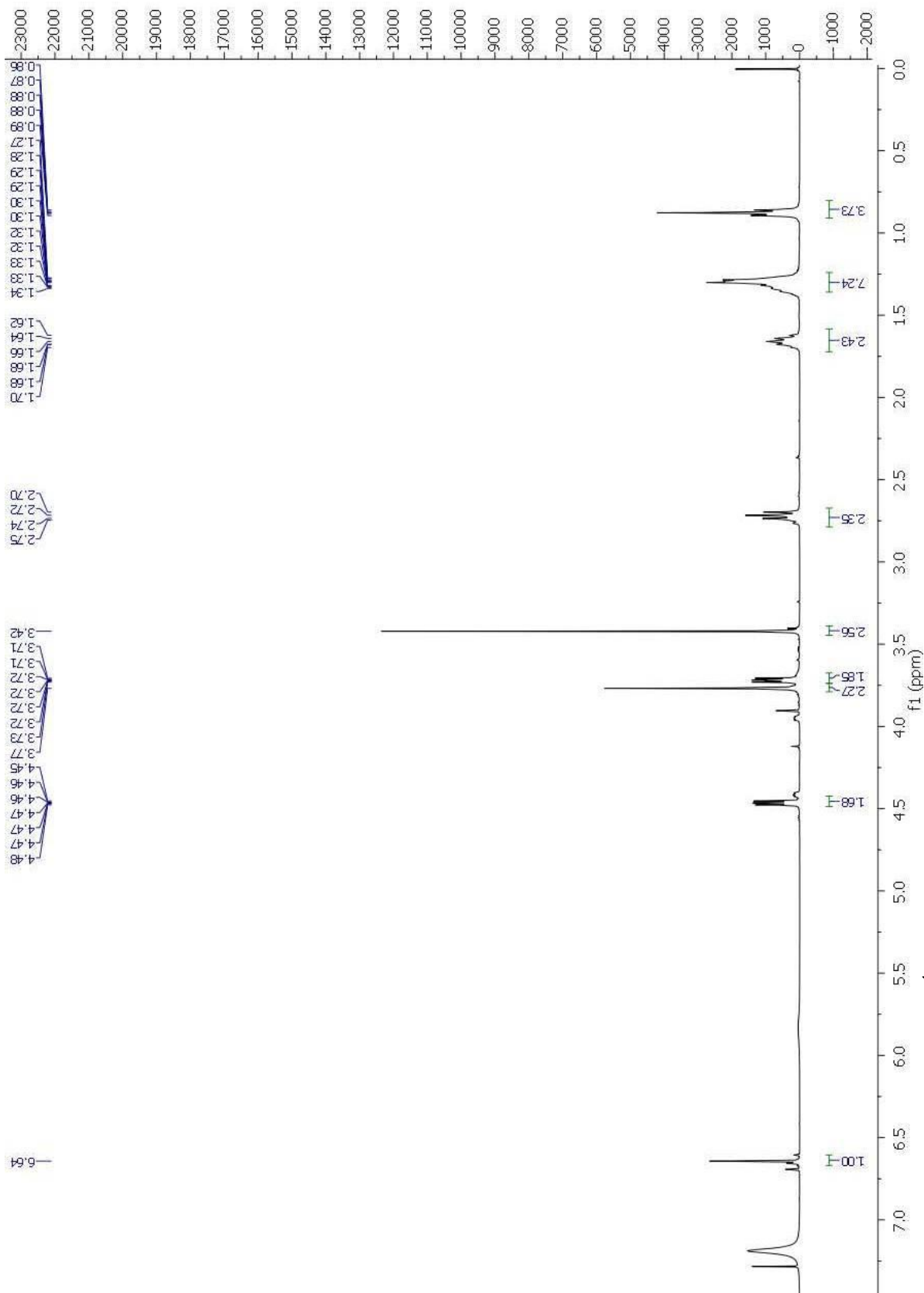
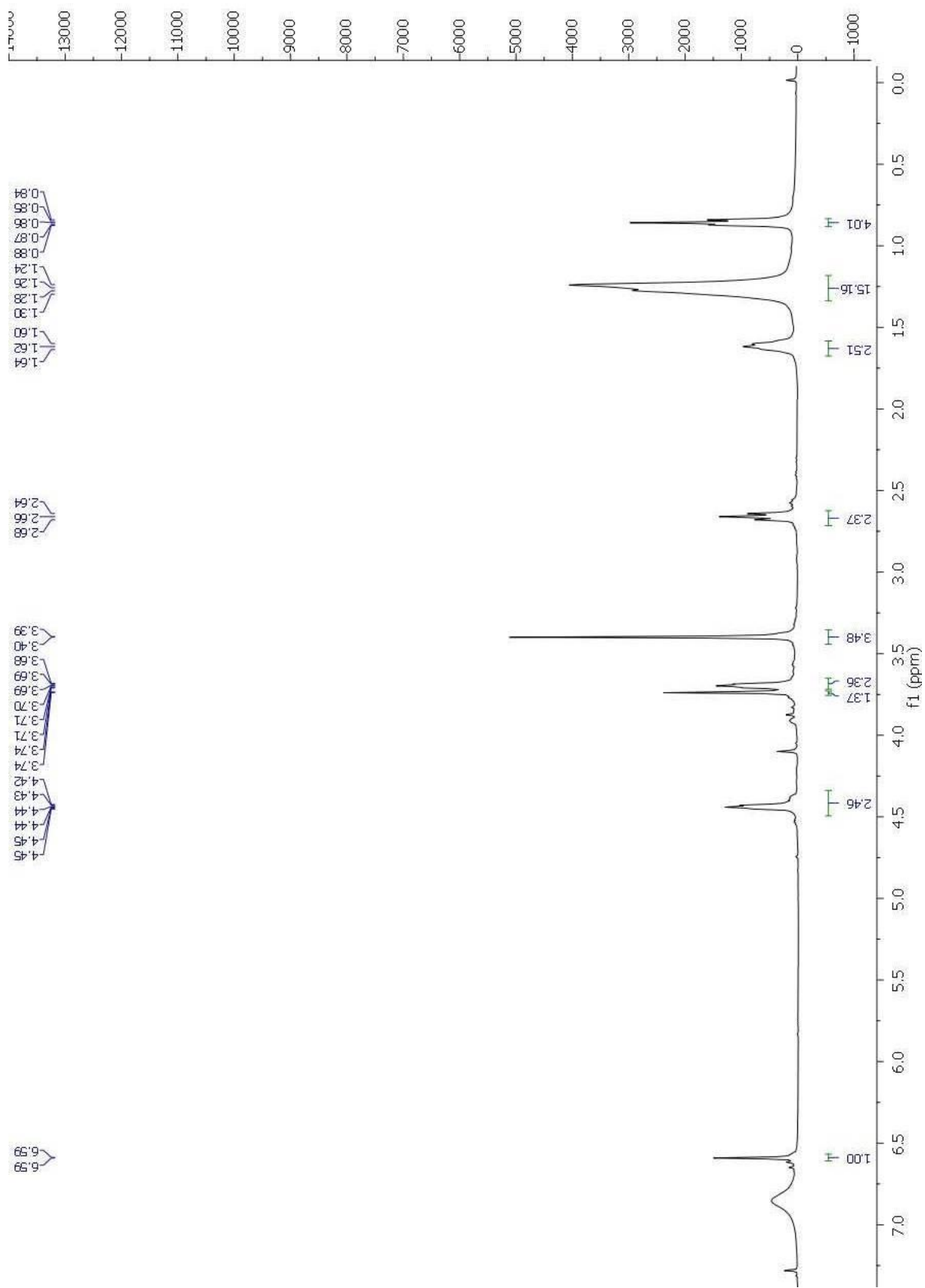


Figura 51. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10c** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 52.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10d** em  $\text{CDCl}_3$ .

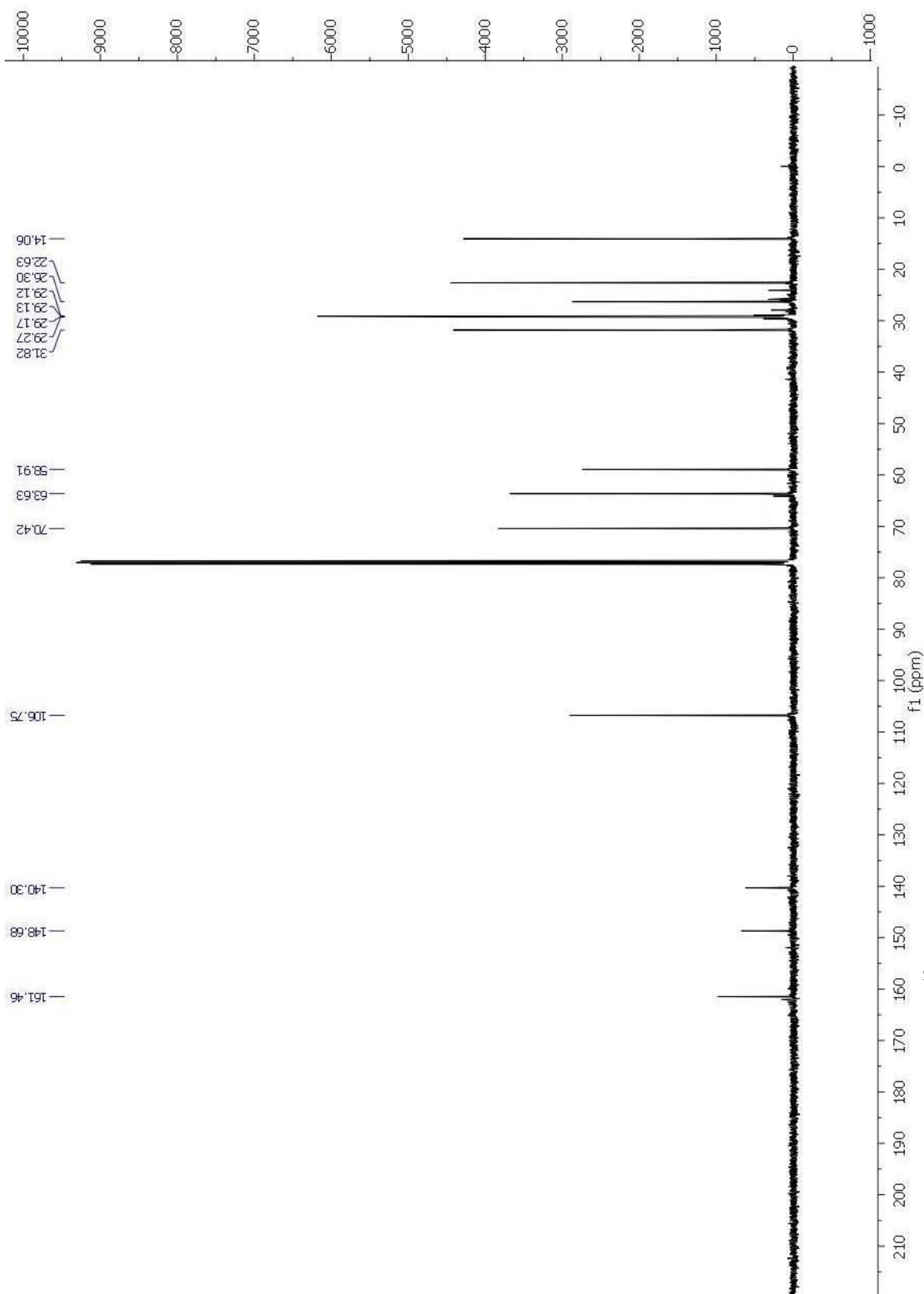
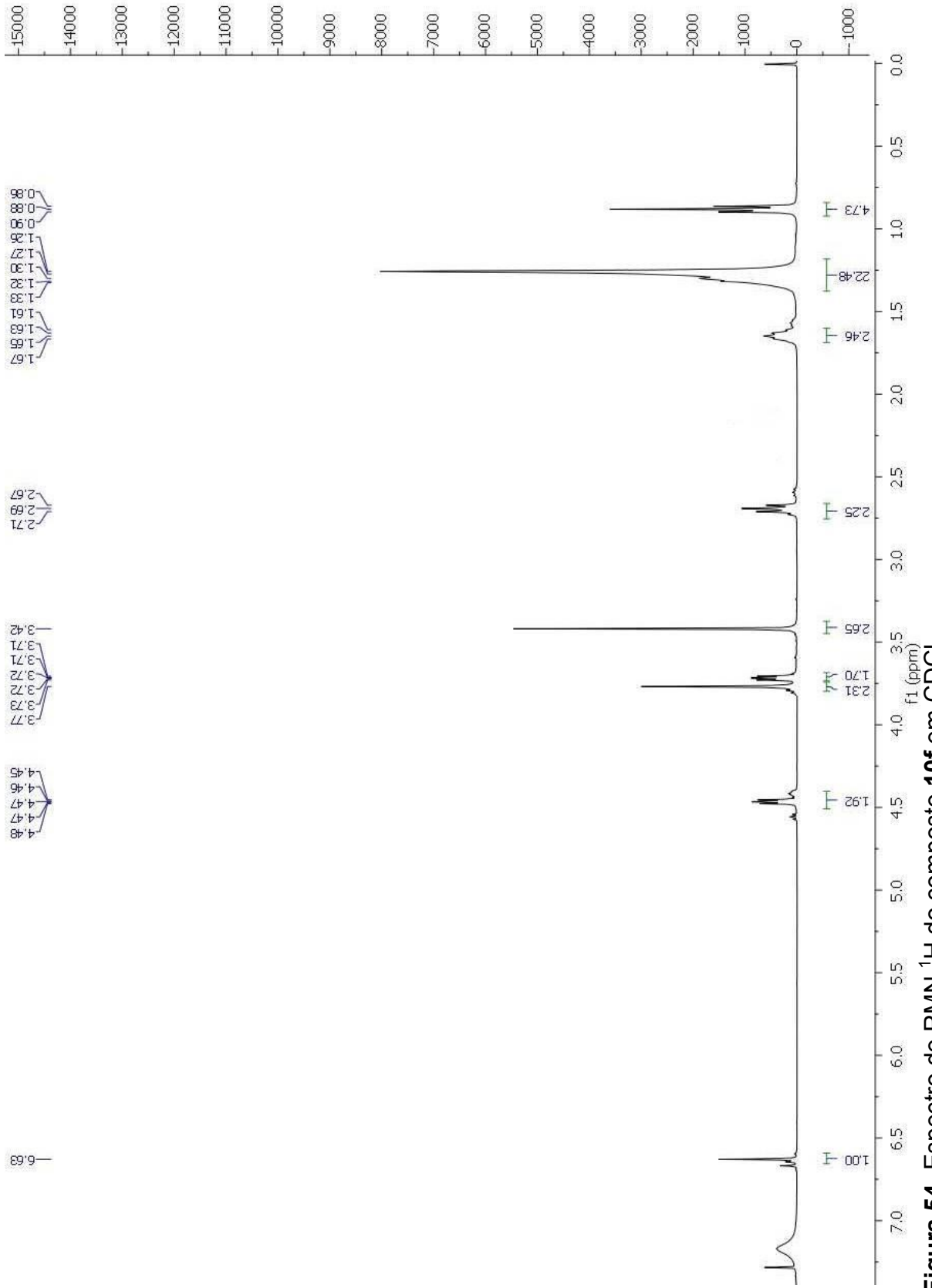


Figura 53. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 10d em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 54.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **10f** em  $\text{CDCl}_3$ .

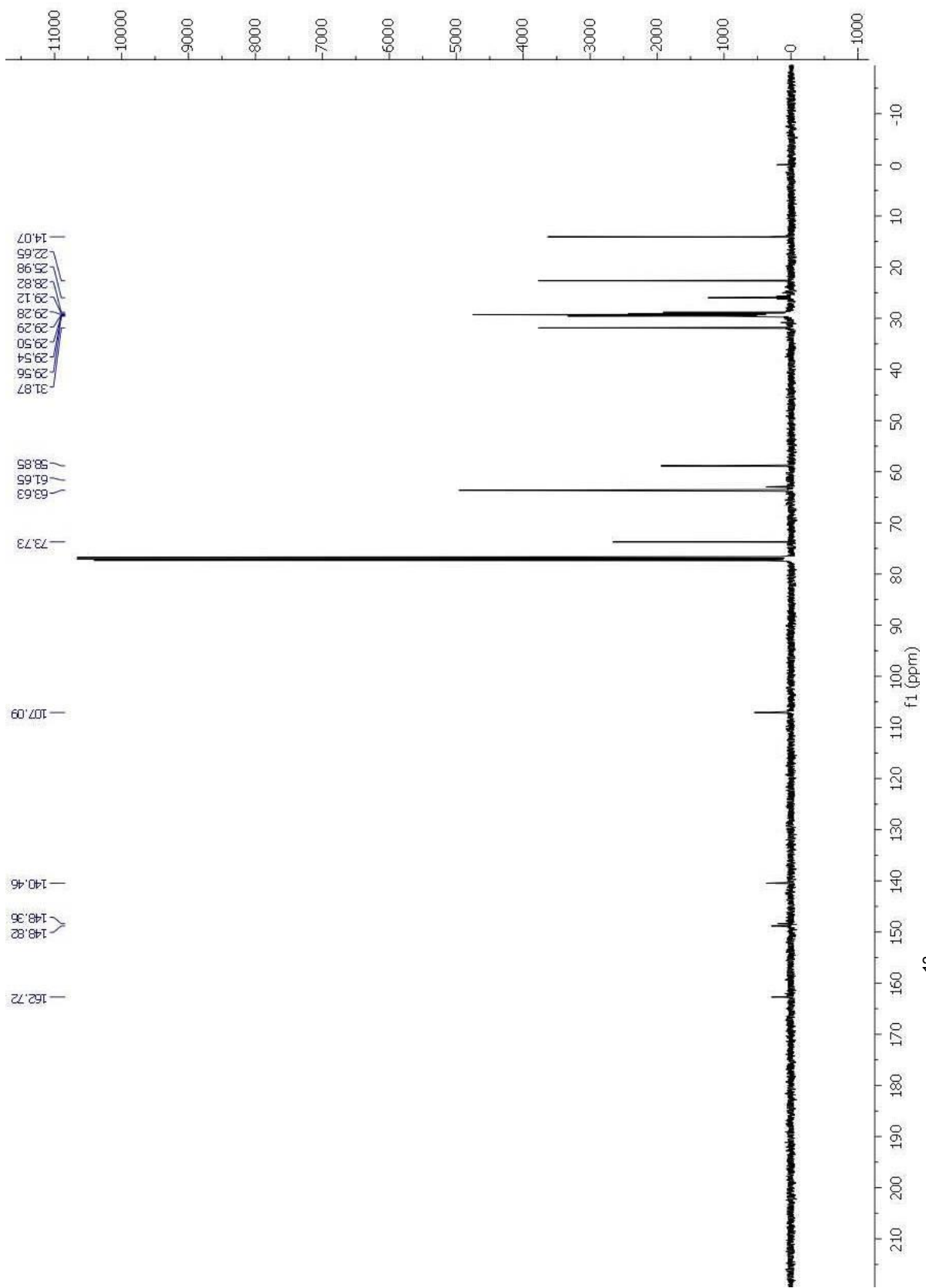


Figura 55. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 10f em  $\text{CDCl}_3$



**ANEXOS II**

**Espectros de Massas de Alta**

**Resolução**

**(MS-MS)**

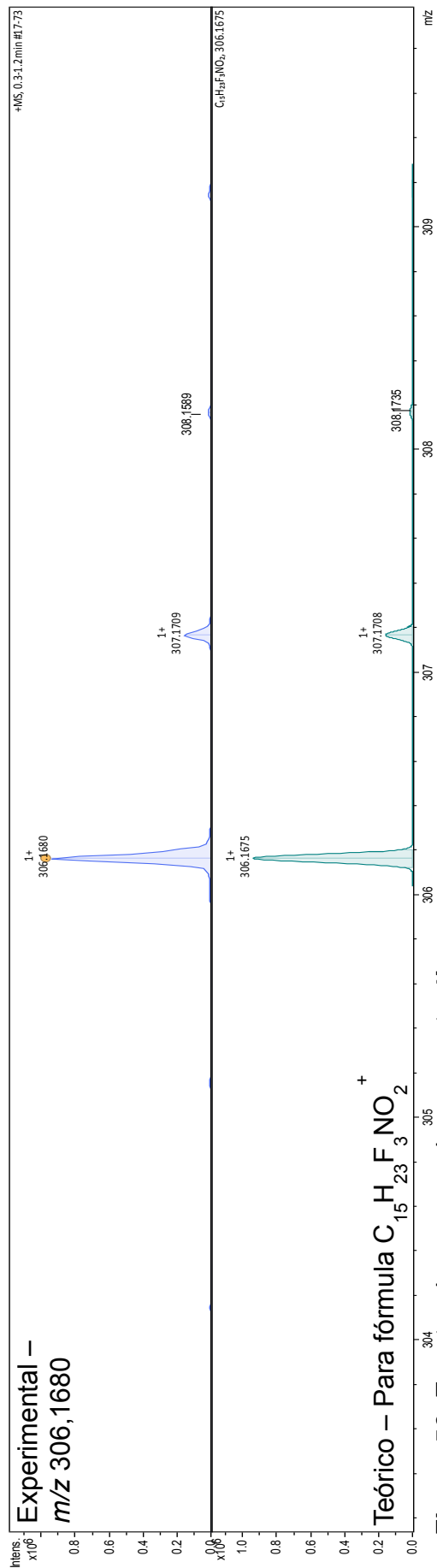


Figura 56. Espectro de massas do composto 4b.

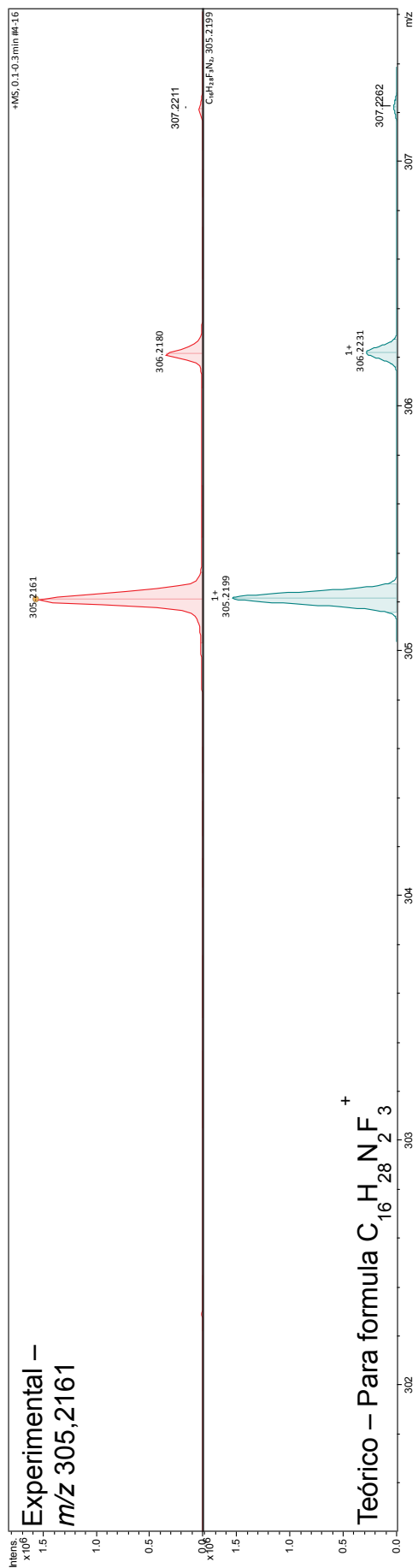


Figura 57. Espectro de massas do composto 4f.

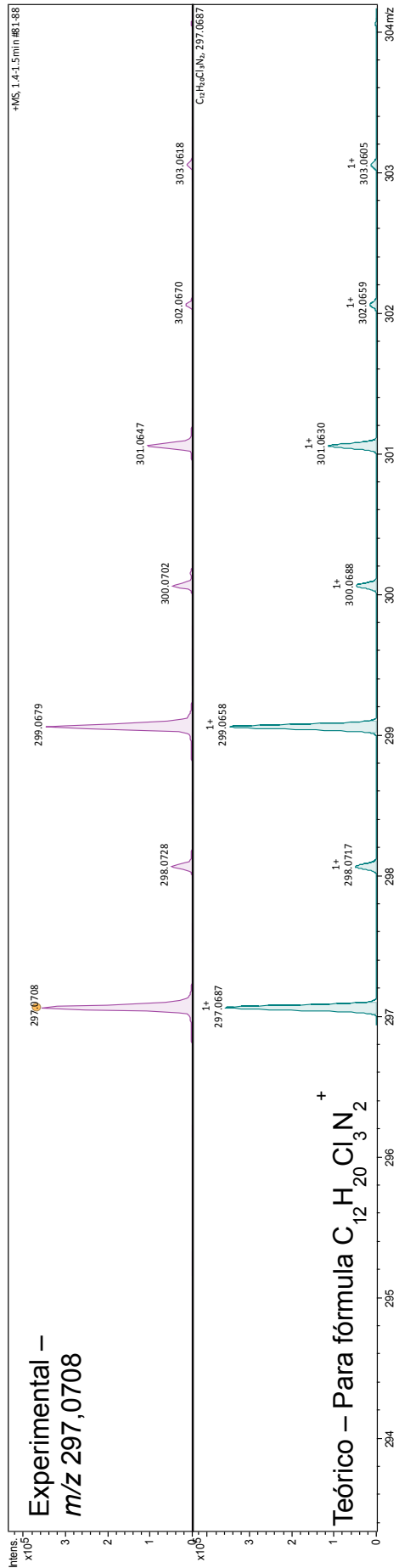


Figura 58. Espectro de massas do composto **5c**.

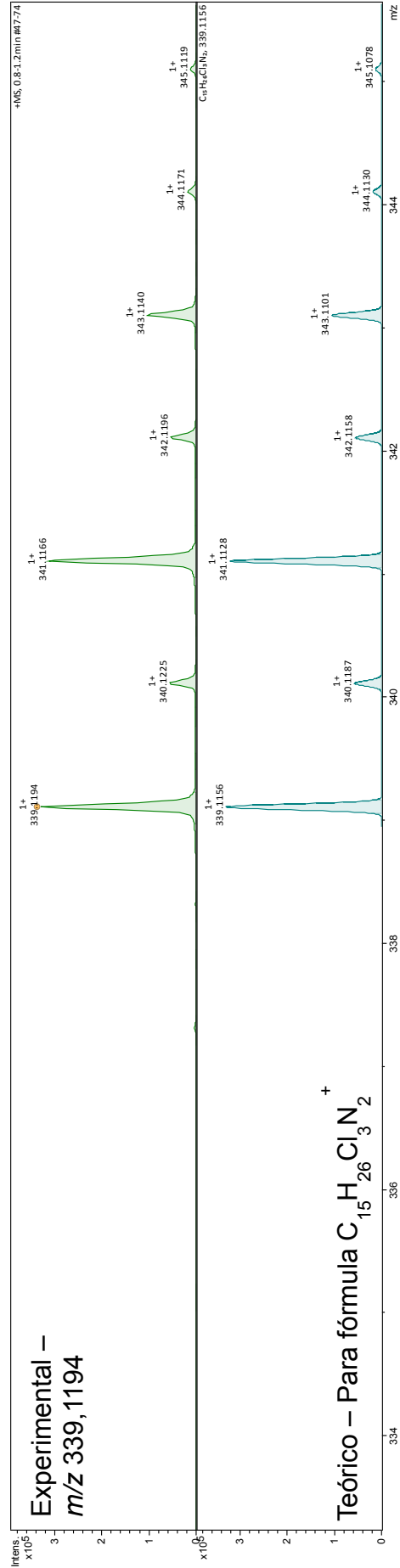


Figura 59. Espectro de massas do composto **5e**.

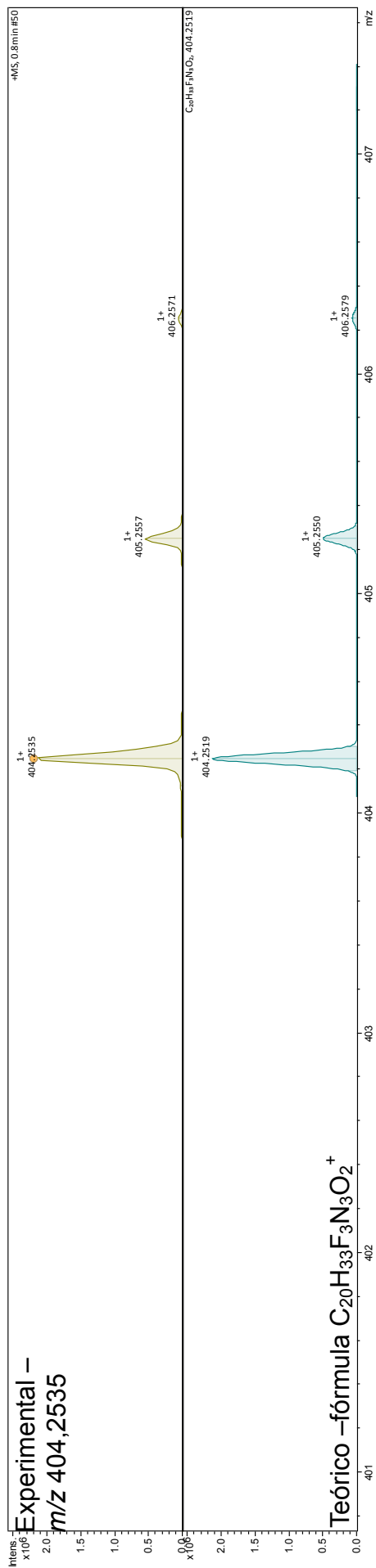


Figura 60. Espectro de massas do composto 6a.

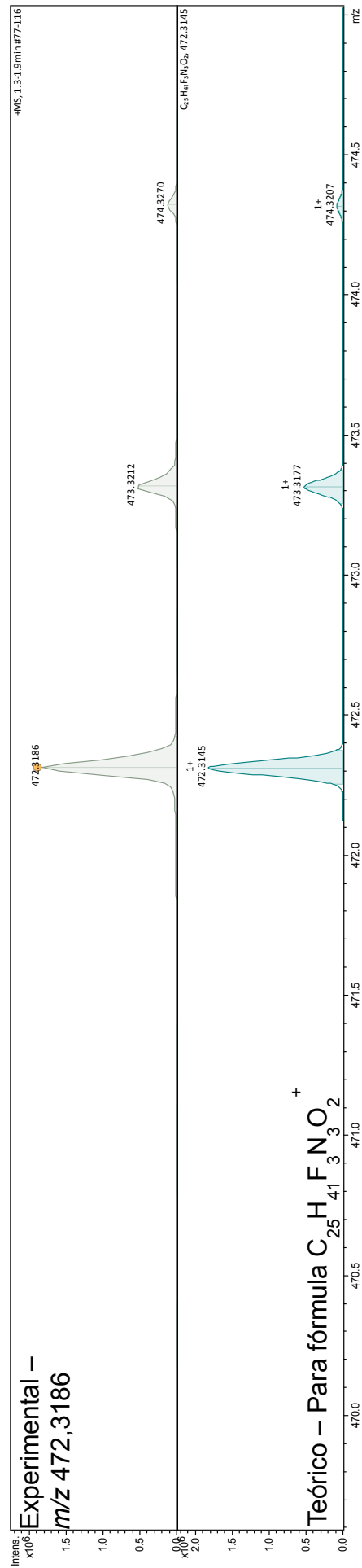


Figura 61. Espectro de massas do composto 6b.

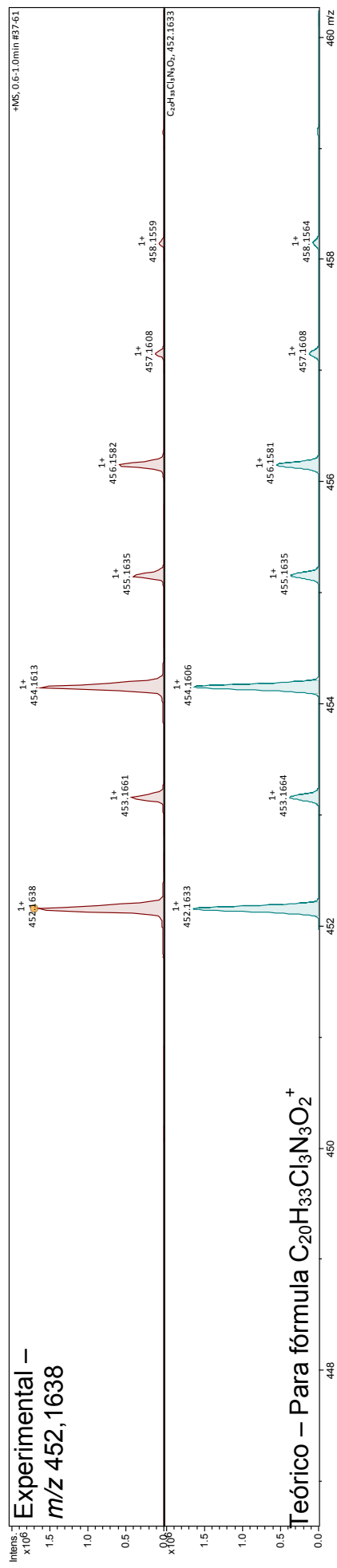


Figura 62. Espetro de massas do composto 7a.

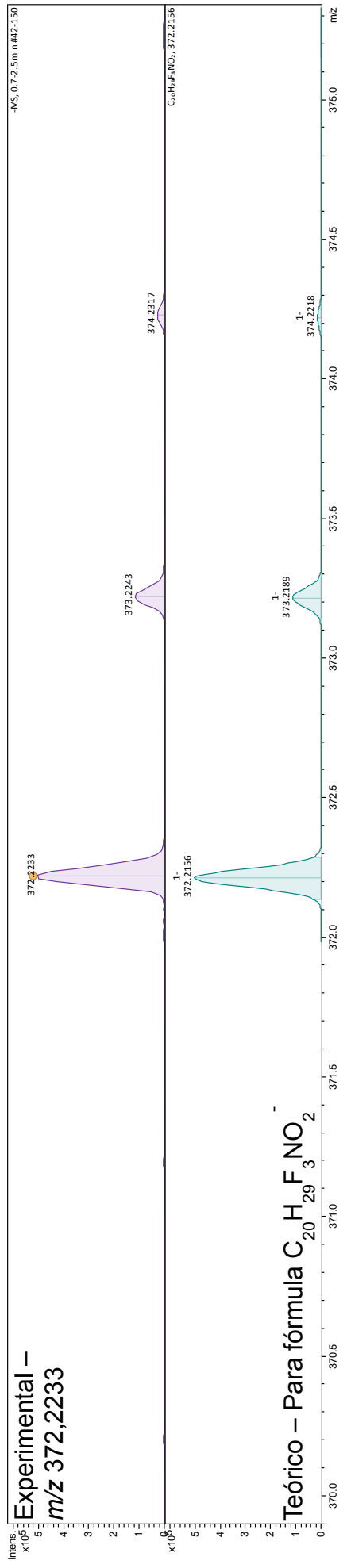


Figura 63. Espetro de massas do composto 8b.

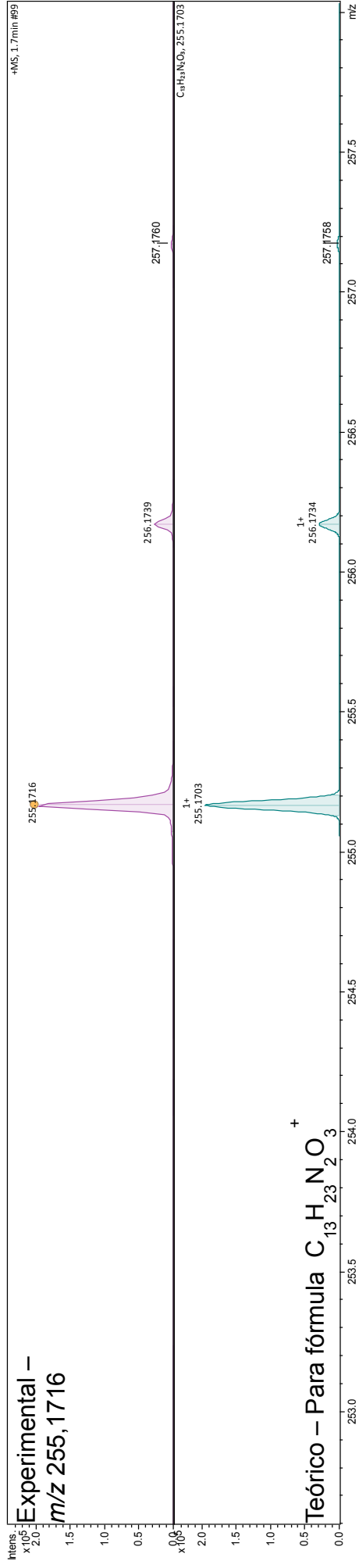


Figura 64. Espetro de massas do composto 10c.

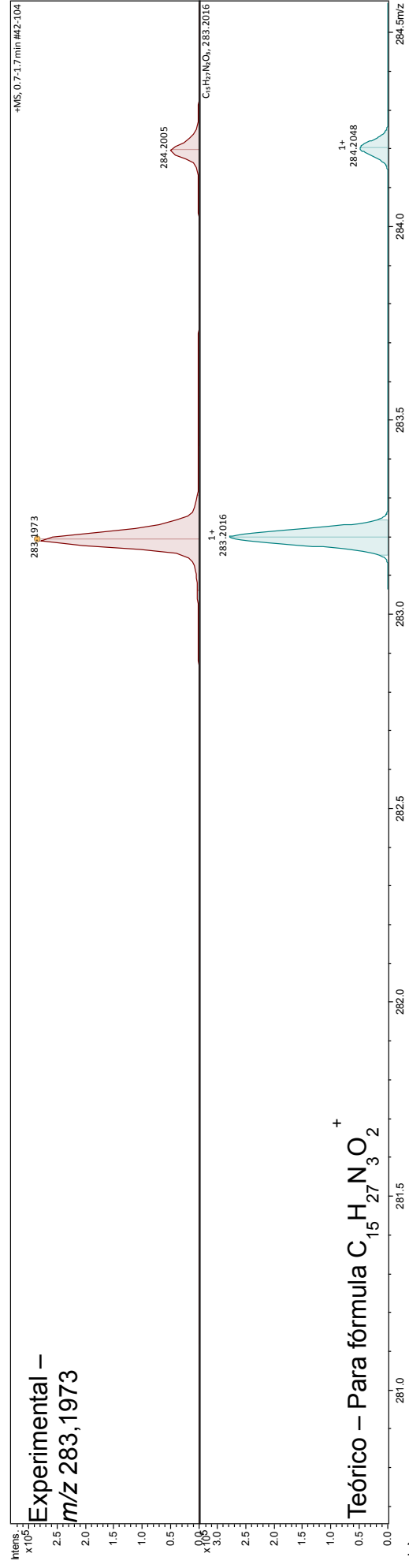


Figura 65. Espetro de massas do composto 10d.

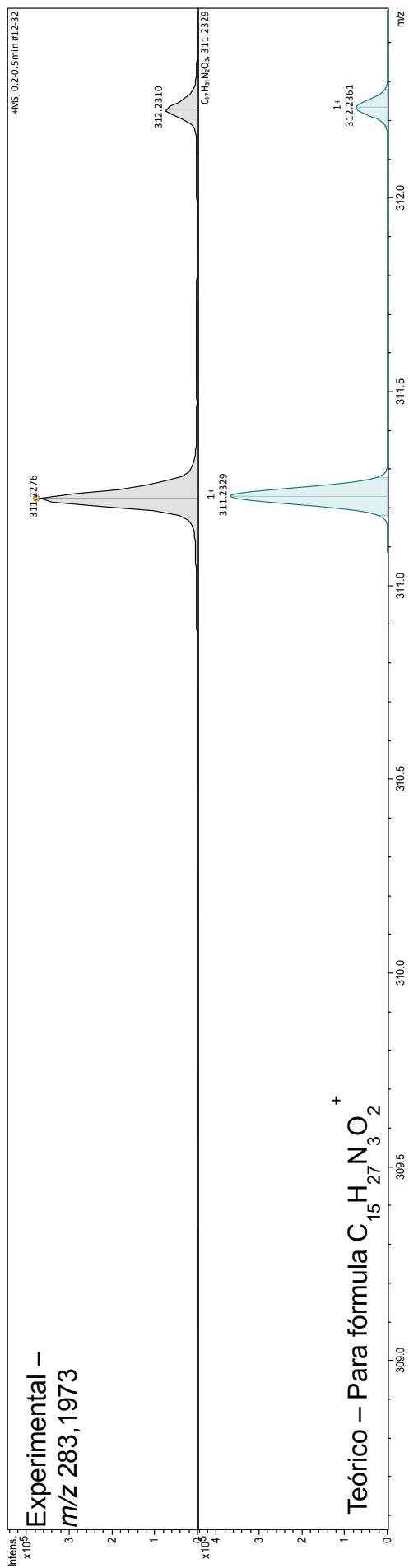


Figura 66. Espectro de massas do composto 10f.