



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

**SÍNTESE DE ALCÓXIENONAS E 1,3-DICETONAS HALOGENADAS E
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE PIRAZÓIS E COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO**

TESE DE DOUTORADO

Valéria Dias de Oliveira Bareño

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

**SÍNTESE DE ALCÓXIENONAS E 1,3-DICETONAS HALOGENADAS E
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE PIRAZÓIS E COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO**

por

VALÉRIA DIAS DE OLIVEIRA BAREÑO

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.

Orientador: Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores

PPGQTA

Rio Grande, RS - Brasil

2018

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

A Comissão Examinadora, abaixo assinada
aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE ALCÓXIENONAS E 1,3-DICETONAS HALOGENADAS E
APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE PIRAZÓIS E COMPOSTOS DE
COORDENAÇÃO**

elaborada por

Valéria Dias de Oliveira Bareño

Como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor em Química

Comissão Examinadora:

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

Profa. Dra. Rosilene Maria Clementin - FURG

Prof. Dr. Patrick Teixeira Campos - IFSul-Pelotas

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho - UFPel

Rio Grande, 16 de março de 2018.

A minha mãe Nara (*In memoriam*), pela vida, pelo amor, pela dedicação, pelo exemplo de caráter, honestidade, pelo exemplo de pessoa, e por todo apoio a mim concedido, enquanto aqui esteve presente.

Ao Prof. Dr. Alex F.C.Flores, pela oportunidade, pela orientação, pelo exemplo de pessoa, por todo conhecimento compartilhado, pelo respeito e confiança durante esses anos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha mãe Nara, pela vida, por não medir esforços para que eu sempre tivesse uma boa educação, por todo amor incondicional que recebi enquanto esteve presente, deixando saudade do exemplo de ser humano a ser seguido. Obrigada por tudo mãezinha.

A meu esposo Marlon, por ser companheiro em minhas escolhas, e em minha caminhada, sendo acima de tudo um amigo, presente e paciente em todos os momentos.

Aos meus avós Delmarina (*in memoriam*), e Propício os quais fizeram parte da minha educação e estiveram presentes na falta de meus pais. A família Cunha pelo acolhimento e amor prestado.

Aos amigos Daiane, Helena, Alcione, Jéssica, Marcelo, Renata, Rafael e Caroline, que sempre estiveram presentes durante esses anos. Obrigada queridos pelo apoio, pelo carinho, pela amizade sincera, por fazerem esses quatro anos valerem a pena, que essa amizade nunca se acabe, apenas se fortaleça, eu não teria conseguido sem o apoio de vocês.

Aos colegas do Grupo de pesquisa NEESH Guilherme por toda ajuda prestada, a colega Bruna, Esther, Fernanda e Ana Paula.

Ao professor e orientador Dr. Alex F.C.Flores, pela orientação, aceitação, pelos ensinamentos, durante esses anos.

Aos professores da banca Prof.Dr. Wilson Cunico, Prof. Dr. Patrick Campos e a Profa. Dra. Rosilene Clementin e a professora Darlene C. Flores.

Ao Cento Integrado de análises-CIA-Furg, pelas análises de RMN.

Ao Centro de Microscopia Eletrônica da Zona Sul-Furg CEME Sul.

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

A Universidade Federal do Rio Grande.

Ao Programa De Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental.

“Se cheguei até aqui, foi porque me apoiei nos ombros de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológico e Ambiental
Universidade Federal do Rio Grande

SÍNTESE DE ALCÓXIENONAS E 1,3-DICETONAS HALOGENADAS E APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE PIRAZÓIS E COMPOSTOS DE COORDENAÇÃO

AUTOR: Valéria Dias de Oliveira Bareño

ORIENTADOR: Alex Fabiani Claro Flores

O presente trabalho apresenta a aplicação do método de Acilação de Acetais, na obtenção regioseletiva de precursores 1,3-dieletrofílicos, β -alcoxivinil trialometil cetonas, a partir da reação do dimetoxicetal derivados das cetonas: 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (raspberry ketone) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**), e do dietoxiacetal derivado do aldeído Laúrico (**f**), utilizando-se agente acilante fluorado. Foram obtidas β -dicetonas inéditas, a partir da hidrólise das alquil metil cetonas (**a-e**) sintetizadas. As β -dicetonas **a,b,e** mostraram-se importantes ligantes, para reação de complexação, com acetatos de cobre (II) e níquel (II), obtendo-se diferentes complexos. São apresentadas rotas sintéticas eficientes e regioespecíficas a partir da reação de ciclocondensação [3+2] entre os precursores 1,3-dieletrofílicos **2a,b**, com cloridrato de hidrazina, até a formação de pirazóis funcionalizados com cadeia lateral diversificadas. Todos os produtos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: Acilação de acetais, β -alcoxivinil trialometil cetonas, β -dicetonas, ciclocondensação [3+2], pirazol.

ABSTRACT

Doctorate Thesis

Postgraduate Program in Technological and Environmental Chemistry

Federal University of Rio Grande

SYNTHESIS OF ALCOXIENONES AND HALOGENATED 1,3-DICETONES AND APPLICATION IN THE OBTAINMENT OF PYRAZOLES AND COORDINATION COMPOUNDS

AUTHOR: Valéria Dias de Oliveira Bareño

ADVISOR: Alex Fabiani Claro Flores

The present work presents the application of the Acetyl Acylation method in the regioselective preparation of 1,3-dielectrophilic precursors, β -alkoxyvinylthiodomethylethyl ketones, from the reaction of dimethoxyketal derived from ketones: 4-phenylbutan-2-one (benzylacetone) (**a**), 4-(4-methoxyphenyl)-butan-2-one (anisylacetone) (**b**), 4-(4-hydroxyphenyl)butan-2-one (raspberry ketone) (**c**), 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)butan-2-one (gingerone or vanillyl ketone) (**d**), 4-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)butan-2-one (dihydro- β -ionone) (**e**), and diethoxyacetal derived from Lauric aldehyde (**f**), using fluorinated acylating agent. Unpublished β -diketones were obtained from the hydrolysis of the synthesized alkyl methyl ketones (**a-e**). The β -diketones **a,b,e** and showed important binders, for complexation reaction, with copper (II) and nickel (II) acetates, obtaining different complexes. Efficient and regiospecific synthetic routes are presented from the cyclocondensation reaction [3 + 2] between the 1,3-dielectrophilic precursors **2a,b**, with hydrazine hydrochloride, until the formation of reversed side-chain functionalized pyrazoles. All the products were characterized by ^1H and ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance (NMR).

Keywords: acetyl acylation, β -alkoxyvinyl triallylmethyl ketones, β -diketones, cyclocondensation [3 + 2], pyrazole.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1 Método de acilação de acetais para a obtenção de β-alcoxivinil trialometil cetonas.	22
2.2 Trifluormetil-β-dicetonas: acilação de Claisen e hidrólise de β-alcoxivinil trialometil cetonas.	27
2.3 β-alcoxivinil trifluormetil cetonas na síntese de heterociclos	31
2.3.2 Trifluormetil-1 <i>H</i> -pirazóis a partir da ciclocondensação de β -alcoxivinil-trifluormetil cetonas e hidrazina.....	32
2.4 Química de coordenação	38
2.4.1 Substâncias Quelantes.....	39
2.4.2 β-dicetonas e sua aplicabilidade na química de coordenação	41
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos	44
3.2 Síntese dos dimetoxicetais 1a-e.....	49
3.2.1 Identificações dos acetais 1a-f obtidos.....	51
3.3 Síntese da série de β-alcoxivinil trialometil cetonas 2a-e.....	54
3.3.1 Identificação das β -alcoxivinil trialometil cetona 2a-e obtidas.	57
3.3.2 Proposta Mecanística de acilação de acetais.....	59
3.4 Síntese da β-alcoxivinil trialometil cetonas 2f.....	60
3.4.1 Identificação da β -alcoxivinil trialometil cetona 2f obtida.	61
3.5 Síntese de trialometil-β-dicetonas: reações de hidrólise de β-alcoxivinil trialometilcetonas 2a-e	65
3.5.1 Identificação das β -dicetonas 3a-e obtidas.	66
3.5.2 Proposta mecanística para a obtenção dos compostos 3a-e.....	70
3.6 Método de complexação com acetato de cobre e níquel das trifluormetil-β-dicetonas 3a, b, e obtidas.....	70
3.6.1 Complexos de Cobre obtidos a partir dos ligante β -dicarbonílicos 3a, 3b, 3e.	71
3.6.2 Complexos de Níquel obtidos a partir dos ligante β -dicarbonílicos 3a, 3b, 3e.	72
3.7 Análise Morfológica	74

3.7.1 Microscopia Eletrônica Varredura (MEV)	74
3.8 Análise Elementar	76
3.8.1 Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)	76
3.9 Reações com hidrazinas: Síntese de pirazóis	80
3.9.1. Identificação dos compostos pirazólicos.....	81
3.9.2 Proposta mecanística para a síntese dos compostos pirazólicos.....	83
4. CONCLUSÕES	85
5. PARTE EXPERIMENTAL	86
5.1 Equipamentos.....	86
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	86
5.1.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	86
5.2 Reagentes e solventes utilizados.	87
5.3 Técnicas de síntese	87
5.3.1 Reação de síntese do dimetoxicetal 1a	87
5.3.2 Reação de síntese do dimetoxicetal 1b	87
5.3.3 Reação de síntese do dimetoxicetal 1c	87
5.3.4 Reação de síntese do dimetoxicetal 1d	88
5.3.5 Reação de síntese do dimetoxicetal 1e	88
5.3.6 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona 2a	88
5.3.7 Reação de síntese da β alcoxivinil trialometil cetona 2b	89
5.3.8 Reação de síntese da β alcoxivinil trialometil cetona 2c	89
5.3.9 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona 2d	90
5.3.10 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona 2e	90
5.3.11 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetonas 2f	90
5.3.12 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas 3a	91
5.3.13 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas 3b	91
5.3.14 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas 3c	92
5.3.15 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas 3d	92
5.3.16 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas 3e	92
5.3.17 Reação de síntese do pirazol 4a	93
5.3.18 Reação de síntese do pirazol 4b	93
5.3.19 Reação de complexação para obtenção do complexo 5a	93
5.3.20 Reação de complexação para obtenção do complexo 5b	93
5.3.21 Reação de complexação para obtenção do complexo 5e	94
5.3.22 Reação de complexação para obtenção do complexo 6a	94
5.3.23 Reação de complexação para obtenção do complexo 6b	94
5.3.24 Reação de complexação para obtenção do complexo 6e	95
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
ANEXOS I	110

ANEXOS II	117
ANEXOS III	125
ANEXOS IV	132
ANEXOS V.....	139

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura das cetonas precursoras e do aldeído precursor.....	44
Tabela 2: Nomenclatura dos compostos 1a-f	45
Table 3: Nomenclatura dos compostos 2a-f	46
Tabela 4: Nomenclatura dos compostos 3a-e	47
Table 5: Nomenclatura dos compostos 4a,b	48
Tabela 6: Nomenclatura dos complexos 5a,b,e-6a,b,e	48
Tabela 7: Condições reacionais e rendimentos dos compostos 1a-f	51
Table 8: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 1a-e	53
Table 9: Condições reacionais e rendimentos dos compostos 2a-e	57
Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 2a-f	63
Tabela 11: Rendimentos das β -dicetonas 3a-e obtidas	66
Table 12: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 3a-e	68
Tabela 13: Rendimento e ponto de fusão dos compostos pirazolínicos 4a,b obtidos.	80
Table 14: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 4a,b	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura de pirazóis com princípios ativos.	18
Figura 2. Estrutura de substância orgânica com centro metálico.	38
Figura 3. Estrutura da cisplatina.	39
Figura 4. Estrutura de funções orgânicas.	39
Figura 5. Número de coordenação que o metal apresenta com o ligante.	40
Figura 6. Estrutura de alguns dos principais quelantes.	40
Figura 7. Equilíbrio ceto-enol das β -dicetonas	41
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da substância 1b (400 MHz).	52
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 1b (100 MHz).	53
Figura 10. Espectros de RMN do composto 2c (400 MHz) das condições A e B.	56
Figura 11. Espectro de RMN ^1H da substância 2b (400 MHz).	58
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C da substância 2b (100 MHz).	59
Figura 13. Espectro de RMN ^1H da substância 2f (400 MHz).	62
Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C da substância 2f (100 MHz).	63
Figura 15. Espectro de massas ESI (40 eV) do composto 2a	65
Figura 16. Espectro de RMN ^1H da substância 3b (400 MHz).	67
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C da substância 3b (100 MHz).	68
Figura 18. Espectro de massas ESI (40 eV) do composto 3b	70
Figura 19. Imagens dos complexos de cobre obtidos. A) Complexo de cobre 5a . B) Complexo de cobre 5b . C) Complexo de cobre 5e	72
Figura 20. Imagens dos complexos de Níquel obtidos. A) Complexo de níquel 6a . B) Complexo de níquel 6b	73
Figura 21. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para os complexos de cobre obtidos. A) Complexo 5a . B) Complexo 5b . C) Complexo 5e	75
Figura 22. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para os complexos de Níquel obtidos. A) Complexo 6a . B) Complexo 6b . C) Complexo 6e	76
Figura 23. Imagens de Microscopia eletrônica de Varredura para os complexos de cobre. A) ligante 3b . B) ligante 3e . Espectro de dispersão de energia (EDS). A) ligante 3b . B) ligante 3e	78
Figura 24. Imagem de Microscopia eletrônica de Varredura para os complexos de Níquel: A) ligante 3b . B) ligante 3e . Espectro de dispersão de energia (EDS) para: A) ligante 3b . B) ligante 3e	79
Figura 25. Espectro de RMN ^1H da substância 4b (400 MHz).	81

Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C da substância 4b (100 MHz).	82
Figura 27. Espectro de massa do composto 1,1,1-trifluor-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona 2a	111
Figura 28. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona 2e	112
Figura 29. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-fenilhexan-2,4-diona 3a	113
Figura 30. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-(4-metoxifenil)hexan-2,4-diona 3b	114
Figura 31. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)hexan-2,4-diona 3d	115
Figura 32. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona 3e	116
Figura 33. Espectro de ^1H do 4-fenil-2,2-dimetoxi-butano 1a em CDCl_3	118
Figura 34. Espectro de ^{13}C do 4-fenil-2,2-dimetoxi-butano 1a em CDCl_3	119
Figura 35. Espectro de ^1H do 2,2-dimetoxi-4-(4-hidroxifenil)butano 1c em CDCl_3	120
Figura 36. Espectro de ^1H do 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano 1d em CDCl_3	121
Figura 37. Espectro de ^{13}C do 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano 1d em CDCl_3	122
Figura 38. Espectro de ^1H do 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ene-1-il)-2,2-dimetoxibutano 1e em CDCl_3	123
Figura 39. Espectro de ^{13}C do 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ene-1-il)-2,2-dimetoxibutano 1e em CDCl_3	124
Figura 40. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluoro-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona 2a em CDCl_3	126
Figura 41. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluoro-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona 2a em CDCl_3	127
Figura 42. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxifenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona 2c em CDCl_3	128
Figura 43. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona 2d em CDCl_3	129
Figura 44. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona 2e em CDCl_3	130
Figura 45. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona 2e em CDCl_3	131

Figura 46 Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-fenilhexan-2,4-diona 3a em CDCl_3	131
Figura 47. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluor-6-fenilhexan-2,4-diona 3a em CDCl_3 ..	134
Figura 48. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxifenil)hexan-2,4-diona 3c em CDCl_3 ..	136
Figura 49. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)hexan-2,4-diona 3d em CDCl_3	137
Figura 50. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona 3e em CDCl_3	138
Figura 51. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluor-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona 3e em CDCl_3	139
Figura 52. Espectro de ^1H do 3-feniletil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol 4a em CDCl_3	140
Figura 53. Espectro de ^{13}C do 3-feniletil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol 4a em CDCl_3	141

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A síntese e utilização de β -alcoxivinil trialometil cetonas, tem sido de grande importância em química orgânica. A síntese desses precursores tem dado notoriedade ao processo de acilação de acetais, onde ocorre a formação de intermediários reativos, enoléteres, *in situ*, possibilitando a diversificação molecular dessa classe de precursores de modo seletivo e eficiente.¹ Além disso, esses precursores têm demonstrado ser excelentes na síntese regioseletiva de heterociclos. A sua utilização tem sido uma estratégia eficiente e versátil pois é um bloco estruturador já com os grupos trialometil, principalmente, trifluorometil e triclorometil.² Esse fato interfere diretamente na reatividade dos centros eletrofilicos, proporcionando seletividade nas suas ciclocondensações com dinucleófilos não simétricos, como hidroxilamina, hidrazinas ou amidinas substituídas. Sendo, portanto, importantes precursores na obtenção de compostos heterocíclicos de modo eficiente e elegante, como demonstrado na literatura.^{3,4} A regioquímica definida nas reações de ciclocondensação com dinucleófilos e a presença do grupo trialometil, $-CF_3$ ou $-CCl_3$, nas moléculas alvos são características sintéticas importantes desses intermediários que possibilitam a obtenção de produtos funcionalizados de grande potencial de aplicação, e de modo seletivo.

Moléculas fluoradas, tem grande destaque principalmente na Química Medicinal e no desenvolvimento de novos materiais, pois possuem características peculiares devido as características estéreo-eletônicas do átomo de flúor e/ou do grupo trifluorometil. A alta eletronegatividade do átomo de flúor resulta em significativas polarizações que alteram as características eletrônicas de toda a molécula, modificando inclusive a reatividade de grupos vizinhos; a maior força da ligação C-F, quando comparada à força da ligação C-H, resulta no aumento da estabilidade química e térmica da molécula; o raio atômico do átomo de flúor não é muito maior que o raio atômico do hidrogênio, gerando portanto baixo impacto estérico com a sua introdução, podendo mimetizar o hidrogênio em sítios ativos. Além disso a lipofilicidade dos compostos contendo flúor, comparada a análogos não fluorados é normalmente aumentada, o que permite a sua passagem através das membranas

lipídicas.⁵ Grupos perfluoroalquil geralmente, são bastante estáveis em diversas condições, possibilitando que reações típicas de compostos carbonilados (redução, adição e substituição nucleofílica) possam ocorrer, mantendo a integridade desses grupos, abrindo-se um leque de possibilidades sintéticas.⁶

Assim, o estudo sistemático das abordagens que permitam a preparação de precursores fluorados é de interesse constante da comunidade de pesquisadores em síntese orgânica. Nesse contexto o método de acilação de acetais, com a geração de enoléteres *in situ* e posterior acilação regioseletiva do enoléter cinético, têm-se destacado, pois é possível produzir de modo seletivo β -alcoxivinil trialometil cetonas com funcionalizações adicionais diversificadas em escala molar, visando à obtenção de heterociclos estrategicamente substituídos, que oferecem possibilidades de derivatizações e interconversões para compostos com aplicação comprovada ou a análogos estruturais de compostos com aplicação conhecida.^{1,2}

As β -alcoxivinil trifluormetil cetonas e as respectivas trifluormetil- β -dicetonas são *synthons* equivalentes para produção de heterociclos. Na literatura a quantidade de trabalhos de ciclocondensações entre trifluormetil- β -dicetonas e dinucleófilos é maior do que a de trabalhos similares com β -alcoxivinil trifluormetil cetonas.² Entretanto, triafluormetil- β -dicetonas, são obtidas principalmente pelo método de acilação de enolatos com trifluoracetatos de alquila, conhecido como método de Claisen. Porém é um método limitado quanto à regioquímica, limitando a diversificação molecular e portanto a sua aplicação sistemática na ampliação do escopo de precursores. Nesse contexto a aplicação do método de acilação de acetais como rota para obtenção de trifluormetil- β -dicetonas oferece uma alternativa capaz de suprir a obtenção de diversidade estrutural a partir de alquil metil cetonas. Nosso grupo de trabalho tem estudado de modo sistemático a utilização do método de acilação de acetais na obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas e das respectivas trialometil- β -dicetonas a partir de hidrólises ácidas.^{2j,0}

Dentre os heterociclos obtidos a partir dos precursores β -alcoxivinil trialometil cetonas e das respectivas β -dicetonas destacam-se os pirazóis. Os pirazóis são heterociclos que proporcionam ampla diversificação estrutural.^{7,8,9} A literatura química é rica em estudos que apresentam esses heterocíclos como esqueleto principal, buscando aplicações biológicas ou como blocos de construção ou para funcionalização visando alvos com potencial de atividade biológica. Esses núcleos

estão presentes em muitos agentes farmacológicos de diversas categorias terapêuticas de importância, apresentando diversas atividades biológicas tais como: analgésicos, antivirais, antibióticos (antibacterianos e antifúngicos), antineoplásicos, dentre outras.¹⁰

Heterociclos formam uma ampla classe de estudos dentro da Síntese Orgânica, a enorme variedade e diversidade de complexidade estrutural dos compostos heterociclos, torna essa classe uma fonte de estruturas que cada vez mais contribuem para o desenvolvimento de diversas áreas científicas. Em especial no campo da química medicinal e da farmacologia os heterociclos têm grande importância, representando a principal classe entre os compostos guias para o desenvolvimento de novos princípios ativos.⁸

Dentre os 1*H*-pirazóis de origem sintética comercializados como princípios ativos encontram-se o Celecoxibe (anti-inflamatório), o Rimonabanto (bloqueador do receptor canabinóide CB1), além do 1*H*-pirazol de origem natural Pirasofurin, que age como antitumoral e antiviral (Figura 1).^{11, 12}

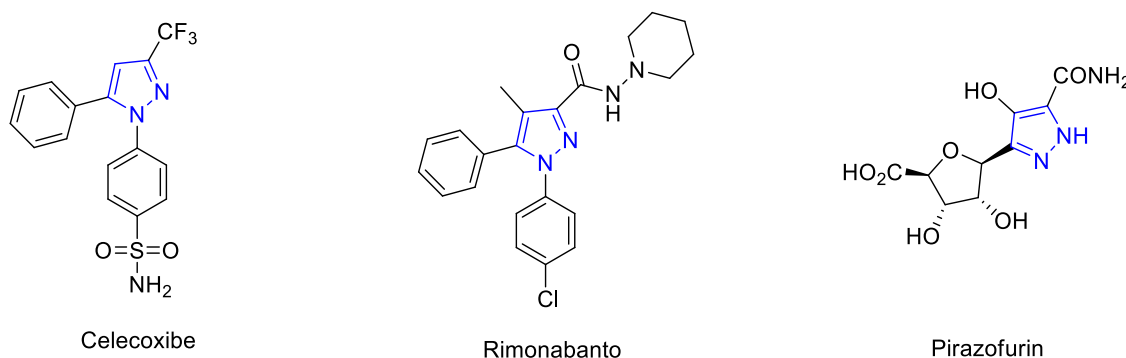


Figura 1. Estrutura de pirazóis com princípios ativos.

Além de *synthons* equivalentes às β -alcoxivinil trifluormetil cetonas em ciclocondensações com dinucleófilos, trifluormetil- β -dicetonas também possuem a capacidade de coordenar com cátions metálicos, sendo utilizados para a síntese de trifluormetil- β -dicetonatos de diferentes metais, com aplicações como agentes extratores, precursores voláteis para a deposição química em fase vapor e na produção de materiais luminescentes. A capacidade de formar complexos estáveis com a maioria dos metais é uma consequência direta da ocorrência de tais compostos na forma de enol. Complexos de β -dicetona (especialmente com metais de transição)

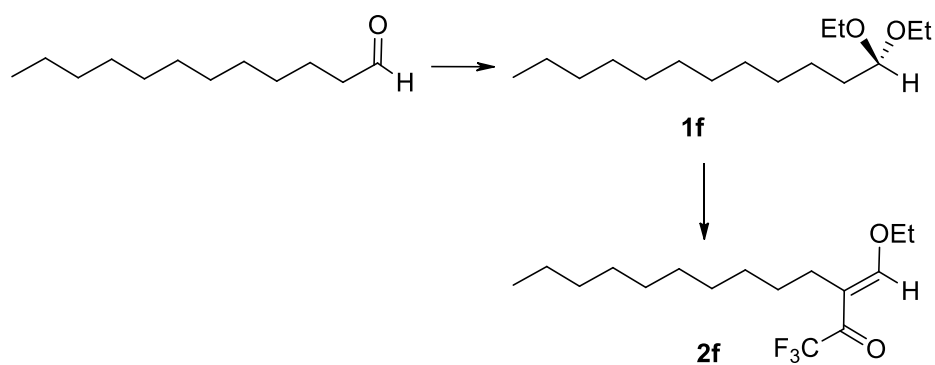
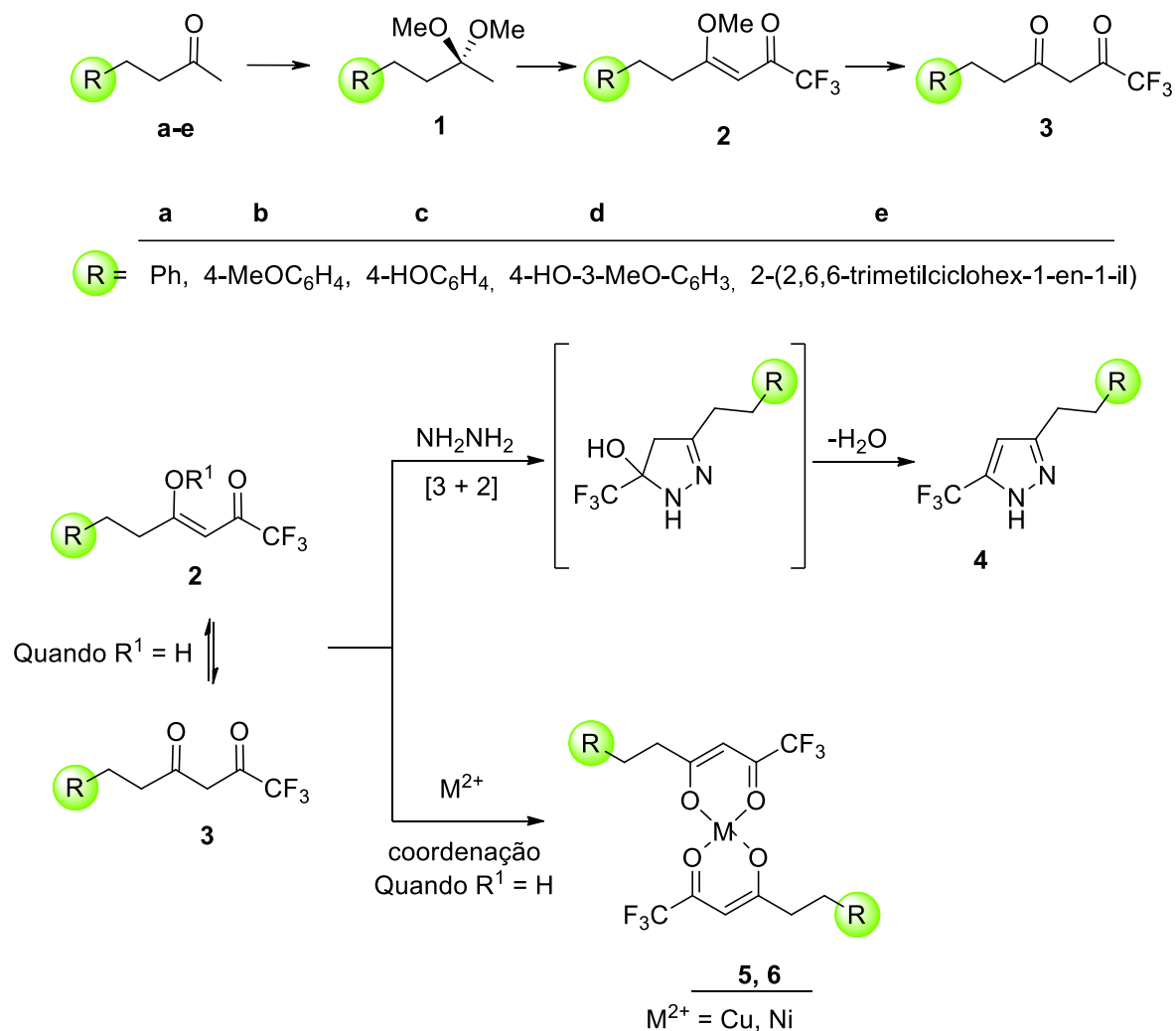
são frequentemente usados como catalisadores de reações, tais como oxidação de olefinas e epoxidação ou oligomerização.^{13,14,15}

Visto que o método de acilação de acetais tem se mostrado vantajoso na obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas a partir de alquil metil cetonas de modo regioseletivo, as quais são versáteis precursores na obtenção de compostos heterocíclicos, e além disso, possibilitam a obtenção de trialometil- β -dicetonas inéditas e diversificadas, esse trabalho apresenta os seguintes objetivos:

- (a) Obtenção dos dimetoxicetais derivados das cetonas: 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**); e obtenção do dietoxiacetal derivado do aldeído láurico.
- (b) Aplicação do *Método de Acilação de Acetais* na obtenção regioseletiva e isolamento da série de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir dos dimetoxicetais derivados das cetonas: 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**) e do dietoxiacetal derivado do aldeído láurico, reagindo com anidrido trifluoroacético;
- (c) Obtenção das respectivas trifluorometil- β -dicetonas a partir da hidrólise da série de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas das cetonas: 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**); (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**).

- (d) Estudo das reações de ciclocondensação [3+2] entre a série de β -alcoxivinil trialometil cetonas derivadas das cetonas **a-b**, com cloridrato de hidrazina para a obtenção de compostos pirazólicos;
- (e) Reação de complexação das trifluorometil- β -dicetonas obtidas a partir das alquil metil cetonas (**a, b, e**) com acetato de cobre (II) e níquel (II);
- (f) Identificação e caracterização dos compostos, através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C e espectrometria de massas.

Os objetivos sintéticos (a-e) deste trabalho estão resumidos no Esquema 1.



Esquema 1: Rota de síntese proposta neste trabalho experimental.

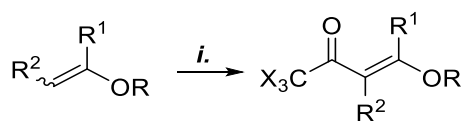
2. REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura aqui apresentada, mostrará artigos diretamente relacionados com os trabalhos experimentais desenvolvidos nesta tese. Primeiramente serão mostrados trabalhos a respeito da obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, via acilação de acetais. A seguir uma breve revisão sobre a obtenção de trifluorometil- β -dicetonas, a partir da acilação de acetais, comparada com a rota sintética por condensação de Claisen. Posteriormente, serão abordados trabalhos relacionados à obtenção de 1*H*-pirazóis a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas. E finalmente, será mostrada uma revisão abordando a aplicação das β -dicetonas como agentes quelantes, na obtenção de compostos de coordenação (complexos metálicos), e a sua importância.

2.1 Método de acilação de acetais para a obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas.

A rota sintética para a obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas envolve a reação de enoléteres com acilantes (anidridos e haletos de ácidos) derivados de ácidos haloacéticos, agentes acilantes ativados, em presença de piridina.^{2b}

Dois grupos de pesquisa, um coordenado por Effenberger¹⁶ e outro coordenado por Hojo¹⁷, descreveram inicialmente a obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas pela trialoacetilação direta de enoléteres acíclicos (Esquema 2).



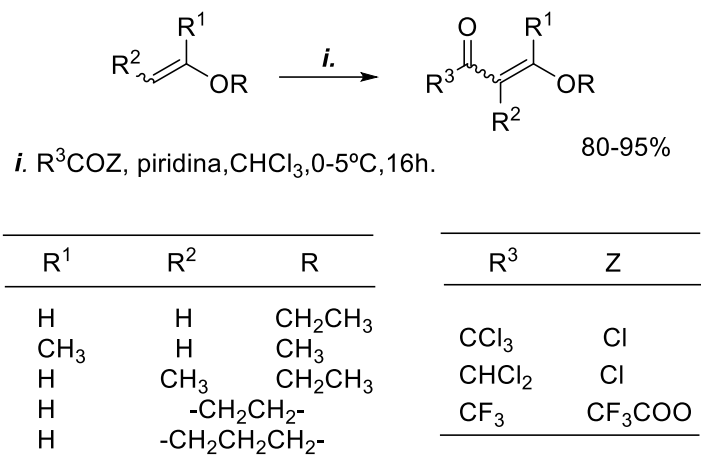
i. CX₃COZ, base, 0-25°C, 4-48h.

X= F, Z= CF₃COO ou
X= Cl, Z= Cl

R	R ¹	R ²
Me	H	Me
Et	H	H
Et	Me	H
Et	NO ₂ -4-Ph	H
	-(CH ₂) ₂ -	H
	-(CH ₂) ₃ -	H
	-(CH ₂) ₂ -	Me

Esquema 2.

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), da Universidade Federal de Santa Maria, aplicou a metodologia de acilação de enoléteres comerciais, com diferentes agentes acilantes (anidrido trifluoracético, cloreto de tricloroacetila, cloreto de dicloroacetila)^{2a-d}, obtendo as β -alcoxivinil trialometil cetonas, em bons rendimentos (Esquema 3).



Esquema 3.

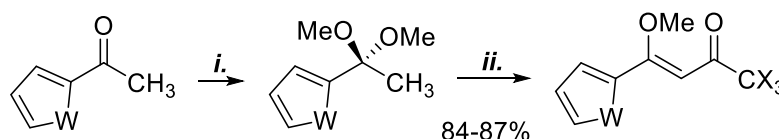
A obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas pela acilação direta de enoléteres apresenta alguns fatores limitantes. Um deles é a síntese e o isolamento do enoléter puro, que em alguns casos, é um processo muito demorado. Essas dificuldades metodológicas além de limitar a purificação/isolamento do produto final, proporcionam tempo e energia suficientes para que ocorram reações secundárias do enoléter formado sob catálise do ácido usado no processo de eliminação, sendo comuns autocondensações e polimerizações.^{2b} A obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, a partir de aldeídos e cetonas, depende fundamentalmente da formação do precursor enoléter, portanto o método de acilação *de* enoléteres gerados *in situ*, a partir de acetais, é um avanço metodológico na superação das dificuldades de purificação/isolamento de enoléteres, evitando reações laterais indesejáveis. Além disso, a acilação de enoléteres gerados *in situ*, abriu a possibilidade de uma rota alternativa para a obtenção de amplo escopo estrutural de β -alcoxivinil halometil cetonas, possibilitando a diversificação molecular de modo eficiente.^{4b}

O grupo de pesquisa NUQUIMHE foi protagonista no estudo sistemático desse método, para a obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas com a introdução de diferentes funcionalizações. A acilação de acetais a partir de, acetofenonas e

propiofenonas,^{2b} cicloalcanonas^{2c}, e principalmente a seletividade no processo de acilação de alquil metil cetonas^{2e,f,g}, demonstram a amplitude da aplicabilidade da técnica.

O processo de acilação de acetais é um método *one pot*, que ocorre de forma regioseletiva em duas etapas. No primeiro os enoléteres são gerados *in situ*, e em seguida sofrem substituição eletrofílica no carbono-β, formando uma ligação C-C com o agente acilante. É necessária a estequiometria 2:1 entre agente acilante/acetel, pois inicialmente o agente acilante é responsável pela formação do enóleter, a partir de uma O-acilação. Após o enóleter formado, este por sua vez ataca uma segunda molécula de acilante, ocorrendo a C-acilação.^{4c}

Flores e col.^{2j} demonstraram a aplicabilidade do método de acilação de acetais a partir de dimetoxicetais derivados do 2-acetiltiofeno e 2-acetilfurano, produzindo 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-buten-2-onas, utilizando anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila como agentes acilantes. Isso foi importante para demonstrar a versatilidade do método de acilação de acetais e a possibilidade de obtenção de derivados triclorometil substituídos ainda não descritos na literatura naquele momento (Esquema 4).



W= O, S

X= F, Cl

Z= CF₃COO, Cl

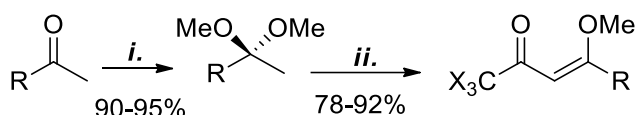
i. HC(OMe)₃, *P*-TsOH.

ii. CX₃COZ, CHCl₃, Piridina, 8h.

Esquema 4.

Flores e col.^{18,19}, demonstraram a regioseletividade do processo de acilação de enoléteres gerados *in situ* a partir dos respectivos acetais, partindo de dimetoxicetais derivados de alquil metil cetonas com algumas funcionalizações. Os resultados obtidos demonstraram que mesmo havendo dois sitios enolizáveis a reação de acilação sempre ocorre naquele derivado da metila, mesmo que no outro substituinte se encontre outros grupos funcionais, como por exemplo grupos aromáticos, alqueno, SMe ou éster. Essa abordagem proporcionou a utilização do

ácido levulínico (ácido 4-oxopentanóico) um importante insumo para química fina, obtido de fontes renováveis, e que possui um atraente grupo acetila que possibilitou na diversificação e funcionalização dos sistemas moleculares β -alcoxivinil trialometil cetonas. Esses precursores provaram ser importantes blocos de construção para a síntese regioseletiva de compostos heterociclos com grupos trifluorometil ou triclorometil/carboxílico com potenciais aplicações farmacológicas e sintéticas (Esquema 5).



i. HC(OMe)₃, *p*-TsOH, MeOH, 8-12 h, t.a.

ii. Para X = F, (F₃CCO)₂O, Piridina, CHCl₃, 0 °C 2 h, t.a. 8 h.

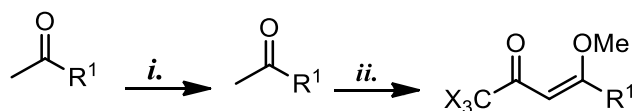
Para X = Cl, Cl₃CCOCl, Piridina, CHCl₃, 0 °C 4 h, t.a. 8 h.

X = F, Cl

R
Et
<i>n</i> -Pr
CH ₂ (2-MeOC ₆ H ₄)
CH ₂ CH ₂ Ph
CH(SMe)Me
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me

Esquema 5.

Continuando com o estudo sistemático de ampliação do escopo do método de acilação de acetais na obtenção de β -alcoxivinil trialometil cetonas, Flores e col.^{20,21} obtiveram esses precursores 1,3-dieletrófilicos a partir da acilação de dimetoxicetais derivados de cetonas com longas cadeias alquílicas (cadeias graxas) com anidrido trifluoroacético e cloreto de tricloroacetila. Utilizando essas metil alquil cetonas (alquen-2-onas) foram obtidos os produtos 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas conforme o Esquema 6.



X = F, Cl

85-95%

i. HC(OCH)₃, *p*-TsOH.

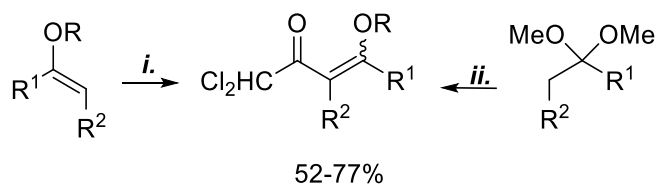
ii. Para X = F, (F₃CCO)₂O, piridina, CHCl₃, -10 °C 20h, t.a.

Para X = Cl, Cl₃CCOCl, piridina, CHCl₃, 30-50 °C 12h.

R¹ = *n*-hexil, *n*-heptil, *n*-octil, *n*-nonil, *n*-decil, *n*-undecil, *n*-tridecil

Esquema 6.

Algumas mudanças metodológicas no processo de acilação podem ser descritas. Guarda e col.²² investigaram a capacidade do líquido iônico em reações de acilação, com agentes acilantes moderados ou fracos que requerem algum tipo de ativação, tais como cloretos de 1,1-dicloroacetila. As 4-alcoxi-3-alquen-2-onas, foram obtidas utilizando líquidos iônicos na reação de acilação de enol éteres, com agentes acilantes trialometilados (Esquema 7).



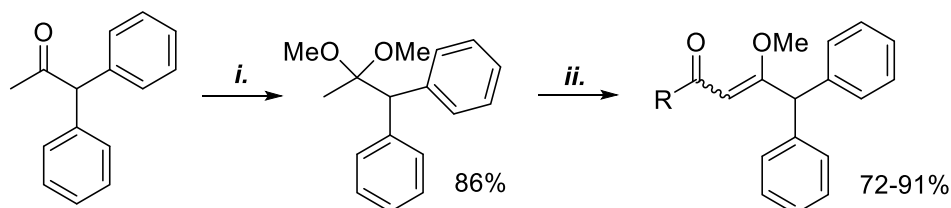
i. Cl₂CHC(O)Cl, Piridina, [BMIM][BF₄] ou [BMIM][PF₆], 0-40 °C, 3 h.

ii. Cl₂CHC(O)Cl, Piridina, [BMIM][BF₄] ou [BMIM][PF₆], 0-50 °C, 6-8 h.

R	Et	Me	Et	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Et	Et	Et	Et	Me	Me
R ¹	H	Me	H	H	H	Et	Bu	i-Pr	i-Bu	Ph	Tien-2-il
R ²	H	H	Me			H	H	H	H	H	H

Esquema 7.

Friedein e col.²³ descreveram a obtenção de 1,1,1-trialo-4-metoxi-5,5-difenilpenten-2-ona, através da acilação do enoléter, gerado *in situ*. As β-alcoxivinil cetonas foram obtidas a partir do acetal derivado da 1,1-difenilacetona, com anidrido trifluorácetico, cloreto de tricloroacetila, anidrido clorodifluorácetico e anidrido pentafluórpropionico na ausência de solventes (Esquema 8). Tal método de acilação sem adição de solvente, provou ser uma metodologia eficiente, obtendo-se os produtos em bons rendimentos (72-91%).



i. CH(OMe)₃, MeOH, *p*-TsOH, t.a, 48 h.

ii. RCOZ (R= CF₃, CClF₂, C₂F₅, Z= F₃CCOO ou R- CCl₃, Z= Cl), piridina, -10 a 0°C, 20 h, t.a.

Esquema 8.

2.2 Trifluormetil- β -dicetonas: acilação de Claisen e hidrólise de β -alcoxivinil trialometil cetonas.

Como destacado anteriormente as β -alcoxivinil trialometil cetonas e as trialometil- β -dicetonas tem se mostrado *synthons* equivalentes em processos de ciclocondensações com dinucleófilos para produção de heterociclos. Os resultados dos estudos do método de acilação de acetais tem demonstrado que em alguns casos trialometil- β -dicetonas podem ser obtidos pela hidrólise das respectivas β -alcoxivinil trialometil cetonas.^{2j}

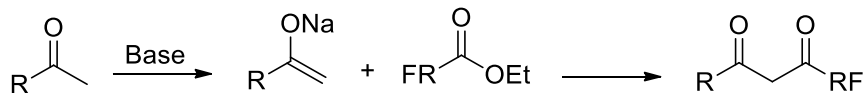
A grande maioria dos trabalhos encontrados na literatura, para a síntese de compostos trifluormetil- β -dicetonas, descreve o método de Condensação de Claisen, acilação de enolatos com ésteres. Geralmente partindo de cetonas simetricamente substituídas ou com somente um sítio enolizável, isso limita o método para obtenção destes precursores a partir de cetonas com sítios enolizáveis diferentes, geralmente levando a mistura de produtos ou necessitando de metodologias caras que podem selecionar um dos produtos acilados.¹⁹ Por exemplo, a obtenção de trifluormetil- β -dicetonas, a partir de alquil metil cetonas não é descrita na literatura, provavelmente devido à possibilidade de formação de dois enolatos competidores, resultando na obtenção de mistura de produtos acilados.

Por isso a aplicação da Condensação de Claisen é comum a enolatos derivados de aril metil cetonas, da 3,3-dimetil-butan-2-ona (pinacolona), 1,1,1-trifluoroacetona e não a alquil metil cetonas com os dois substituintes enolizáveis. Nesses casos, a acilação de acetais torna-se um método vantajoso em relação ao método de Claisen, pois observa-se sempre a formação do produto de acilação do enoléter cinético, derivado da enolização do sítio metila.

No caso específico de trifluormetil- β -dicetonas, a partir da condensação de Claisen, as primeiras citações são de Henne e colaboradores em 1947. O método consiste da formação do enolato da cetona precursora em solução de etóxido de sódio/éter etílico, ao qual foi adicionado o trifluoroacetato de etila. Os produtos foram purificados na forma dos respectivos quelatos de cobre (II). As 1,1,1-trifluoro-pentano-2,4-diona e 1,1,1,5,5,5-hexafluor-pentano-2,4-diona, foram obtidas a partir da acilação de ésteres e cetonas com ésteres perfluoradas.²⁴

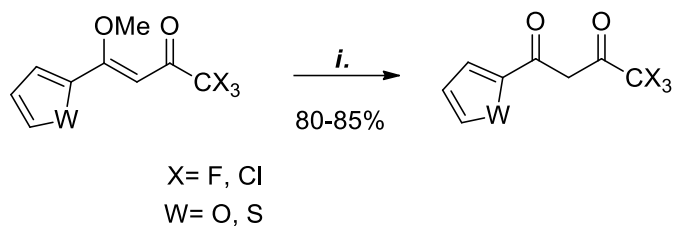
Entretanto esse é ainda um procedimento utilizado para obtenção de trifluormetil- β -dicetonas, principalmente, a partir de aril metil cetonas. Essa

metodologia oferece a possibilidade de variação do agente acilante para introdução de grupos acil com cadeias perfluoradas ou parcialmente perfluoradas maiores (Esquema 9).



Esquema 9.

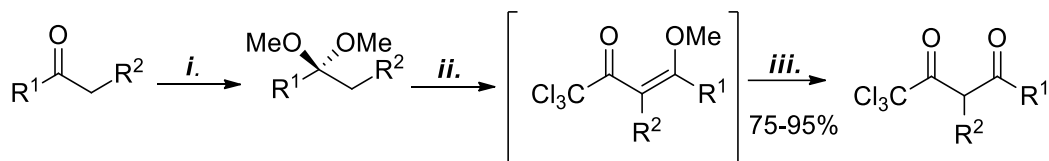
Flores e col.^{2j} demonstraram a possibilidade de obtenção de 4,4,4-trialo-1-(fur-2-il)-butan-1,3-diona e 4,4,4-trialo-1-(tien-2-il)-butan-1,3-diona a partir das respectivas 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(fur-2-il)-but-3-en-2-onas e 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(tien-2-il)-but-3-en-2-onas. As trialometil- β -dicetonas foram obtidas através da hidrólise das respectivas 1,1,1-trialo-4-metoxi-4-(2-heteroaril)-but-3-en-2-onas, obtidas a partir da acilação dos dimetoxiacetais derivados do 2-acetilfurano e do 2-acetiltiofeno com os acilantes trialoacéticos (Esquema 10).



*i.*H₂SO₄ 1M, 50°C, 5h.

Esquema 10.

Dando continuidade ao estudo sistemático do método de acilação de cetais para a obtenção de precursores 1,3-dieletrofilicos Martins e col.^{2o} obtiveram uma série de triclorometil- β -dicetonas a partir da acilação dos dimetoxicetais da propanona, pentan-3-ona, acetofenona e cicloalcanonas com cloreto de tricloroacetila. As triclorometil- β -dicetonas foram obtidas em processo *one-pot* sem o isolamento das β -alcoxivinil triclorometil cetonas conforme o Esquema 11. Esse trabalho demonstrou a aplicabilidade do método de acilação de acetais na obtenção sistemática de um conjunto de triclorometil- β -dicetonas, compostos β -dicarbonílicos não conhecidos ou não caracterizados por métodos espectroscópicos até aquele momento.

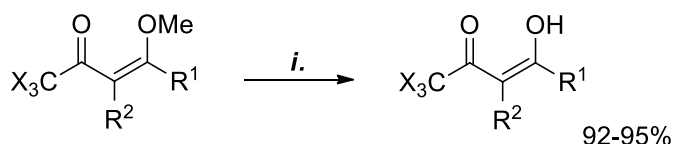


$R^1 = \text{Me, Et}$
 $R^2 = \text{H, Me}$
 $R^1 \text{ e } R^2 = -\text{CH}_2-$ cíclicos

i. $\text{HC}(\text{OMe})_3$, $p\text{-TsOH}$.
ii. Cl_3CCOCl , piridina, CHCl_3 , $0\text{-}50^\circ\text{C}$, (10-12 h),
iii. H_2SO_4 (2 mol/L), 80°C , 2 h.

Esquema 11.

No nosso grupo de trabalho adotamos essa metodologia em função da possibilidade de obtenção de trifluorometil- β -dicetonas. Com esses resultados ficou evidente a possibilidade da obtenção de trialometil- β -dicetonas a partir da hidrólise ácida das β -alcoxivinil trialometil cetonas, não obstante isso seja muito dependente dos substituintes R e R^2 na β -alcoxivinil trialometil cetonas de partida. Sendo assim, Flores e col.^{19,21}, obtiveram β -dicetonas a partir da hidrólise das respectivas 1,1,1-trialometil-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (Esquema 12). As β -dicetonas obtidas derivadas de cetonas não simétricas, apresentam substituintes funcionalizados bastante diversificados.



i. CHCl_3 , H_2SO_4 50 %, 50°C 6-10 h.

$R^1 =$ pentil, Et, *n*-butil, *n*-Pr, $\text{CH}_2(2\text{-MeOC}_6\text{H}_4)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ $\text{CH}(\text{SMe})\text{Me}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$.
 $R^2 = \text{H, Me, n-butyl, n-propyl}$.

X = Cl, F.

Esquema 12.

De modo geral os produtos perfluoroalquil- β -dicetonas são utilizados como precursores de heterociclos ou na obtenção de compostos de coordenação visando diferentes aplicações. Os heterociclos obtidos geralmente são aplicados em estudos envolvendo atividades biológicas, já os compostos de coordenação são aplicados em

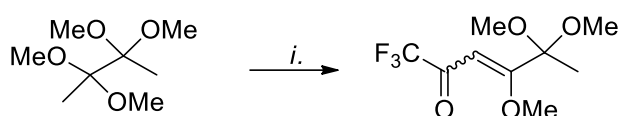
estudos de química fina (arquiteturas moleculares), físico-químicos (luminescência e magnetismo) ou analíticos (separação de íons metálicos). Também é crescente o interesse pela síntese destes complexos em função do seu potencial catalítico em muitas transformações orgânicas.¹⁰ Além disso, estudos envolvendo a medida de propriedades tautoméricas, a natureza da forte ligação de hidrogênio assistida por ressonância intramolecular nas formas enólicas, e os fatores que afetam a reatividade, a seletividade de interação com cátions metálicos (por exemplo, introdução de substituintes, solventes, temperatura, etc.) são constantes na literatura.⁸

O método de acilação de cetais e o método de Condensação de Claisen são complementares. Na quase totalidade dos trabalhos encontrados na literatura tratando da síntese de trifluorometil- β -dicetonas, aplicadas como precursores de heterociclos ou como ligantes de íons metálicos, o método utilizado foi a condensação de Claisen. Esse método torna-se aplicável para a acilação de enolatos, derivados de cetonas com substituintes simétricos (propanona, pentan-3-ona), ou aquelas com somente um sítio enolizável (tercbutil metil cetonas, pinacolona, aril metil cetona, heteroaril metil cetonas).

O método de Claisen quando aplicado a alquil metil cetonas com dois substituintes enolizáveis, poderá ter sua regioquímica definida em função do meio reacional utilizado, tendo seu uso completamente limitado devido a possibilidade de formação de diferentes enolatos, e conseqüentemente, de misturas de produtos acilados. Assim nesse sentido o método de acilação de acetais é vantajoso em relação ao método de Claisen, pois é regioespecífico levando sempre aos produtos de acilação do enol cinético, acilação do sítio metila.

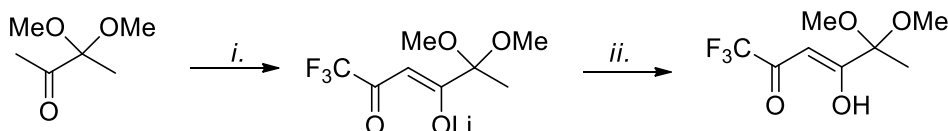
Além disso a acilação de acetais sendo em meio ácido favorece o uso de acilantes clorados, como o cloreto de tricloroacetila. O levantamento bibliográfico demonstra que atualmente este método de acilação de acetais é o método mais geral e eficiente para a obtenção de β -dicetonas triclorometiladas. O método clássico (métodos de Claisen), o qual se baseia na reação de enolatos com tricloroacetatos, não apresenta resultados satisfatórios devido à alta disposição do grupo triclorometila atuar como grupo de saída, tornando assim o agente acilante suscetível ao ataque da base usada na catálise. Mesmo após a reação de tricloroacetato com o enolato precursor, a triclorometil- β -dicetona pode sofrer reações do tipo halofórmio ou substituição dos átomos de cloro quando em meio alcalino.

Bazin e col.²⁵ estudando a obtenção de compostos 1,3-dicarbonílicos, estudaram a metodologia de Claisen e acilação de cetais para a obtenção de compostos β -dicetonatos. Partido da butano-2,3-dione, através de uma reação de trifluoracetilação, com anidrido trifluoracético na presença de piridina, foi realizada em refluxo de clorofórmio (Esquema 13). O composto foi obtido com mistura de isômeros, onde todas as outras tentativas de trifluoracetilação, com aumento de equivalentes de piridina/anidrido não foram bem sucedidas, resultando em uma mistura complexa com diminuição no rendimento, motivo pelo qual não foi dado seguimento pra a obtenção de compostos 1,3-dicarbonílicos. A condensação de Claisen, com anidrido trifluoracético sob ação de LiH (Esquema 14), proporcionou o enolato, o qual em presença de ácido acético resultou na obtenção da β -dicetona, em rendimentos elevados.



i. $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Piridina, CHCl_3 , refluxo, 20–24h.

Esquema 13.



i. $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$, LiH, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ou *t*-BuOMe, t.a, 4–5 h.

R = Me, Et.

Esquema 14.

2.3 β -alcoxivinil trifluormetil cetonas na síntese de heterociclos

A síntese de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas tem sido um alvo importante de nossa linha de pesquisa. Esses precursores 1,3-dieletrofilicos trifluormetil substituídos são substratos importantes para aplicação de rotas sintéticas eficientes e regioseletivas para obtenção de diferentes tipos de compostos heterociclos.

Especialmente, os compostos pirazolínicos despertam o interesse da comunidade acadêmica devido aos seus potenciais biológicos e tecnológicos. Além disto as reações de ciclocondensação [3+2], com hidrazinas diferentes, oferecem uma metodologia relativamente barata e muito versátil na obtenção desses produtos 1*H*-pirazóis, conforme esse capítulo pretende demonstrar.

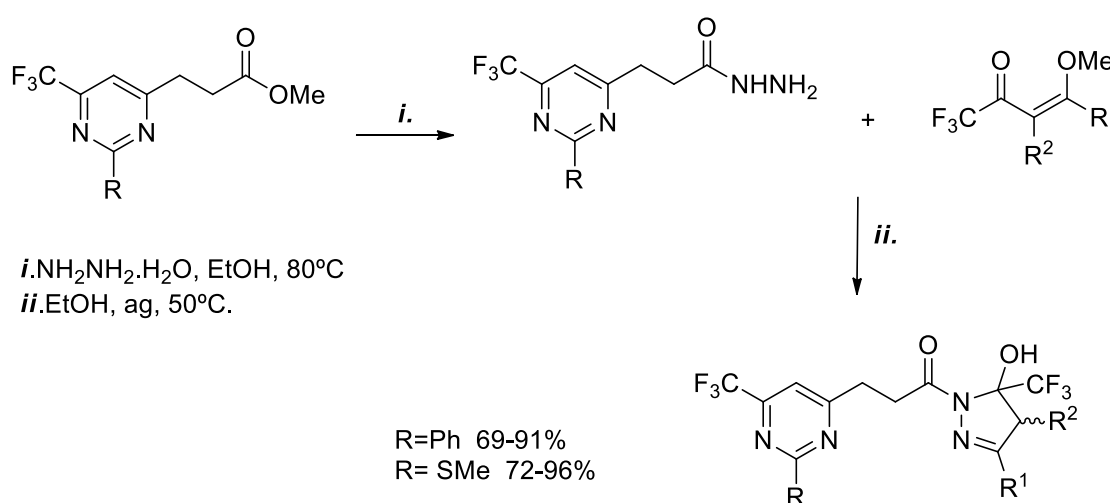
2.3.2 Trifluormetil-1*H*-pirazóis a partir da ciclocondensação de β -alcoxivinil-trifluormetil cetonas e hidrazina.

Nas últimas décadas aumentou significativamente o interesse no desenvolvimento de metodologias sintéticas para obtenção de 1*H*-pirazóis e os estudos de suas propriedades biológicas.²⁶ De maneira geral, os 1*H*-pirazóis são facilmente obtidos, apresentam grande número de ligações polarizadas em sua estrutura, facilitando a sua interação com sítios receptores biológicos, além da reatividade característica e bastante explorada.

As abordagens convencionais para a preparação de pirazóis substituídos envolvem a construção de duas ligações C-N por condensação de hidrazinas com compostos 1,3-dicarbonílicos ou seus equivalentes 1,3-dieletrofilicos, ou a geração de uma ligação C-N ou C-C por cicloadições intermoleculares [3+2]. Cada método apresenta suas limitações, no entanto na última década, metodologias gerais e eficientes foram desenvolvidas com o objetivo de aumentar a regioseletividade na preparação de pirazóis substituídos.^{27,28}

O método mais comum para a preparação de pirazóis C-3 e C-5 funcionalizados envolve a ciclocondensação de uma hidrazina apropriada, que atua como um duplo nucleófilo, com uma unidade de três carbonos com dois carbonos eletrofilicos numa relação 1,3, tal como 1,3-dicarboníco (I), compostos α , β insaturados (II, III) e β -enaminonas ou compostos relacionados(IV) (Esquema 15).²⁸

Malavolta e col.³⁶ obtiveram um sistema bi-heterocíclico através de uma reação de ciclocondensação [3+2] de hidrazidas, com precursores 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-3-alquen-2-onas. Neste trabalho primeiramente, foi realizada a obtenção das hidrazidas, através da reação de metil 3- (6-trifluorometilpirimidin- 4-il) propanoatos com hidrazina mono-hidratada. As hidrazidas obtidas 3-(4-trifluorometil-2-fenilpirimidin-4-il)-propanoilhidrazida e 3-(4-trifluorometil-2-tiometilpirimidin-4-il)propanoilhidrazida reagiram então com precursores 1,1,1-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila derivados do ácido levulínico, os quais serviram de blocos de construção para a obtenção dos sistemas bi-heterociclos (Esquema 31).

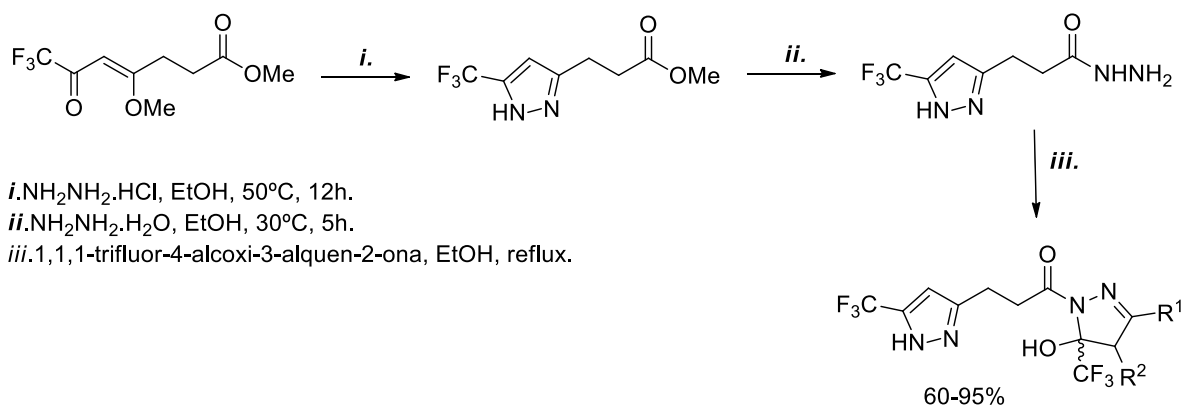


	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	H	Me	-(CH ₂) ₂ CHC(Me) ₂	-(CH ₂) ₂ Ph	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	4-MeC ₆ H ₄	OEt	
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅

Esquema 31.

Flores e col.³⁷ estudaram a versatilidade da fração 1,3-dieletrófila para a diversificação de heterociclos na posição 3 da cadeia propanoica e a possibilidade de transformação do éster metílico em hidrazida. A síntese de (5-trifluorometil-1*H*-pirazol-3-il) propanoato de metila foi feita a partir da ciclocondensação de 7,7,7-trifluoro-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoato de metila com cloridrato de hidrazina, e a sua conversão para os respectivos derivados de hidrazida. Os novos dinucleófilos foram condensados com uma ampla gama de 1,1,1-trifluoro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas para produzir uma nova série de derivados: 5 - [(5- (Trifluorometil) -5-hidroxi (3-substituído)

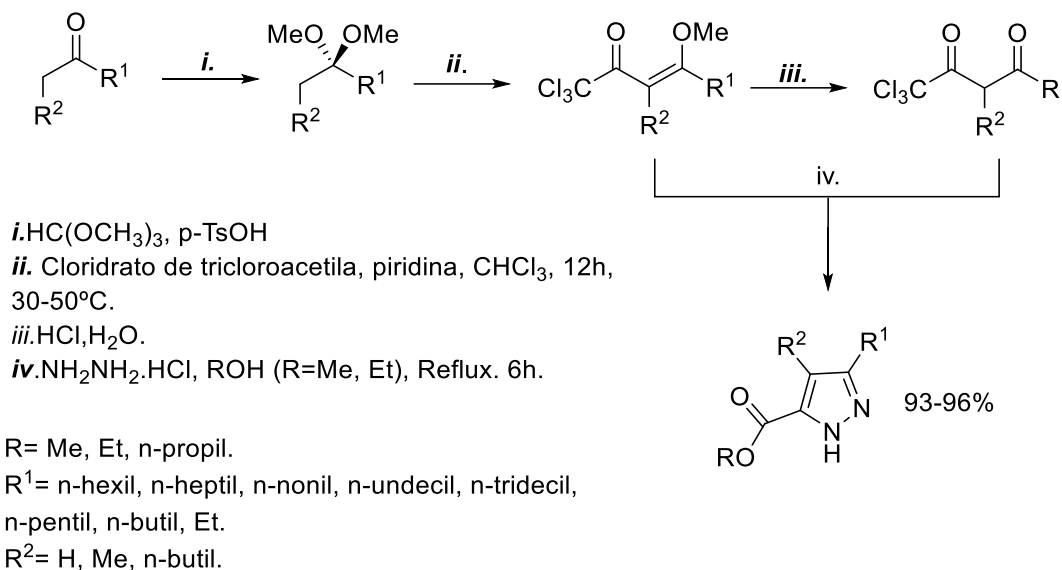
-4,5-di-hidro-1H-pirazol-1-il)-3-(5-trifluoro-metil-1H-pirazol-3-il)propan-1-onas
(Esquema 32).



	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R ¹	H	Me	n-C ₉ H ₁₉	n-C ₁₁ H ₂₃	n-C ₁₃ H ₂₇	-(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ Ph	-(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Ph	OEt	
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₅

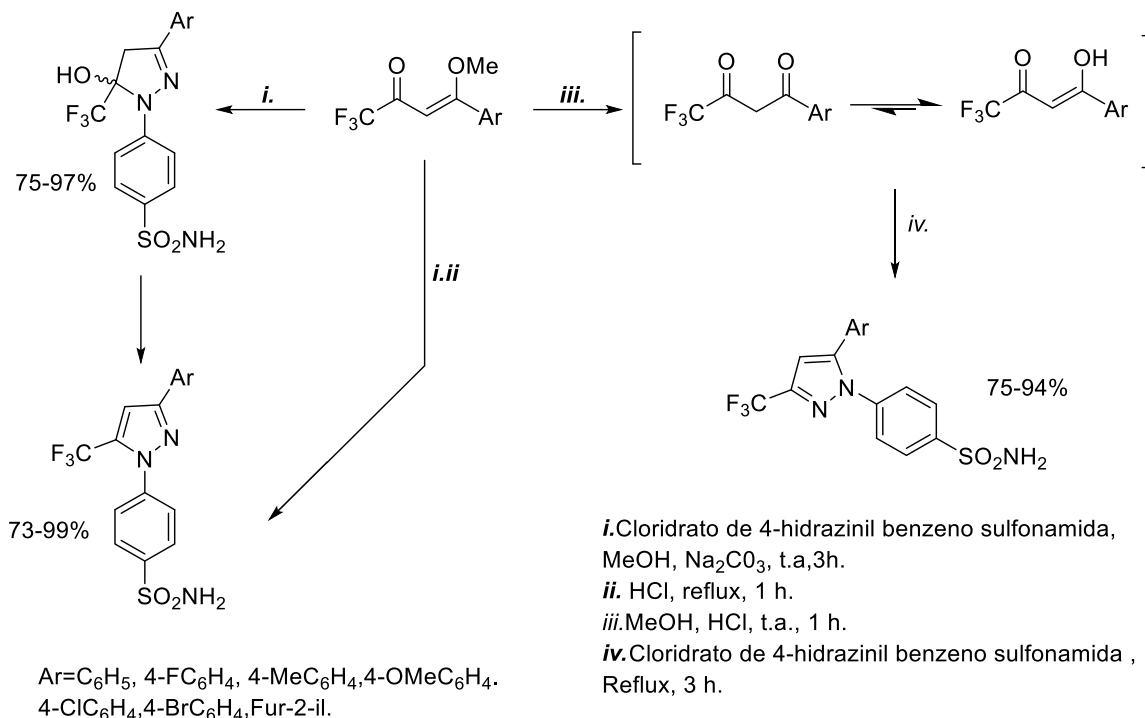
Esquema 32.

Dentro do estudo para a obtenção de compostos heterocíclicos pirazolinicos a partir de β-alcoxi vinil trialometil cetonas, Flores e col.²¹ descrevem a síntese de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas graxas e 1,1,1-tricloro-2,4-alcadienas a partir da acilação de cetais para a obtenção de compostos 1H-pirazol-5-carboxilatos graxos (Esquema 33). Neste trabalho os derivados pirazolinicos são obtidos através da reação de ciclização dos precursores 1,3-dieletrofilicos com cloridrato de hidrazina, proporcionando uma nova classe de ésteres graxos metílicos e etílicos. A versatilidade do método de acilação de acetais para a obtenção de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas graxas, proporcionou a formação de derivados de 1H-pirazol-5-carboxilatos, com cadeias graxas, sendo novos oleoquímicos com propriedades diferenciadas e potencialmente interessantes.



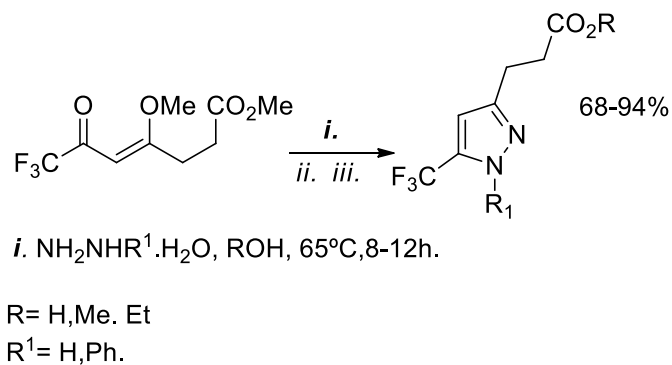
Lobo e col.³⁸, relataram importante contribuição a síntese de isômeros de 1,3 e 1,5 de 4-(3(5)-aril-3(5)-trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzenossulfonamida bem como uma nova série de 4-(3-aril-5-hidroxi-5(trifluorometil)-4,5-diidropirazol-1-il)benzenossulfonamidas, foi a utilização do precursor 4-aril-1,1-trifluoro-4-metoxibut-3-en-2-onas ou 1-aril-4,4,4-trifluoro-butane-1,3-dionas ou suas formas enólicas, para obtenção de heterociclos análogos ao Celecoxib. O controle regioquímico, foi realizado pela reação de ciclocondensação dos precursores 1,3-dieletrofilicos com cloridrato de 4-hidrazinilbenzenossulfonamida, onde foram testadas diferentes bases para o aumento da reatividade da hidrazida, sendo o carbonato de sódio a base que proporcionou os melhores resultados. A reação sob refluxo levou a uma mistura de 9:1 dos isômeros 1,5 e 1,3, respectivamente. Para a obtenção dos isômeros 1,5-pirazol foram testadas duas condições reacionais, o isolamento e a preparação *in situ* dos diidro-pirazóis. A reação em uma etapa sem o isolamento do intermediário, foi a mais atrativa, pois proporcionou a obtenção desses isômeros mais rapidamente, com maior nível de pureza e maiores rendimentos. A síntese dos isômeros 1,3-pirazol, foi realizada através de hidrólise ácida das enonas, de modo a fornecer os intermediários 4,4,4-trifluor-but-1,3-diona, que estão em equilíbrio com os enóis correspondentes (Esquema 16). A ciclização dos enóis com cloridrato de 4-hidrazinilbenzenossulfonamida em metanol e ácido clorídrico forneceu os isômeros 1,5-pirazol com bons rendimentos. A série de 4-(5-hidroxi-3-fenil-5-(trifluorometil)-4,5-di-hidropirazol-1-il) benzeno-sulfonamidas foram estudadas para o seu potencial

antinociceptivo e atividade anti-inflamatória, todos os compostos apresentaram efeitos anti-hiperalgésicos e anti-edematogênicos.



Esquema 16.

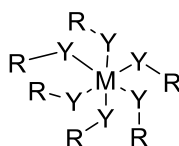
Flores e col.¹⁸ descrevem a síntese de precursores 7,7,7-trialo-4-metoxi-6-oxo-4-heptenoatos de metila para a síntese de compostos azólicos pirazóis e isoxazóis. A heterociclização dos precursores halogenados fluorados com hidrazina monohidratada e fenilhidrazina foram realizadas em diferentes solventes levando a formação de trifluorometil-1*H*-pirazol aromáticos. (Esquema 17).



Esquema 17.

2.4 Química de coordenação

Compostos de coordenação podem ser compreendidos como sendo formados pela interação de orbitais vazios de um elemento, geralmente metal de transição, com pares de elétrons de espécies iônicas ou covalentes. A química de coordenação, é o estudo da formação de substâncias orgânicas com centro metálico (Figura 2). Essas substâncias orgânicas podem ser de quaisquer espécies e apresentar diferentes grupos funcionais, elas reagem em reações de formação de complexos (composto coordenado) atuando como base de Lewis, ou seja, estas substâncias doam o par de elétrons para o metal, formando uma ligação covalente entre um elemento doador de elétron do substrato orgânico e o metal. Normalmente os elementos que doam os elétrons para a formação da ligação com o metal, são: nitrogênio, oxigênio, enxofre, fósforo, carbono e outros.³⁹



Composto de coordenação

M: metal (Na, K, Ca, Mg, Mn, In, Ni, Fe, Zn, Cu, Co, Pd, Pt, Hg, Ag, Pb e etc.

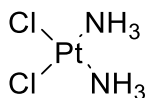
Y: O, N, S, P, Se, Si, C e etc.

R: Alquil, Aril e outros

Figura 2. Estrutura de substância orgânica com centro metálico.

O metal envolvido, é o aceptor do elétron, nesse caso um ácido de Lewis. Dependendo das características dos metais, tais como, número atômico, configuração eletrônica, eletronegatividade e volume atômico, as características dos complexos podem ser distintas, por exemplo: cor, número de coordenação, geometria espacial, ponto de fusão e etc.

Essa química vem sendo de grande interesse para pesquisadores, devido a sua grande importância tecnológica e biológica, tais como na produção de corantes, como reagentes estequiométricos (compostos de Grignard), em biomoléculas (a hemoglobina e a cianocobalamina) e também em catálise. Muitas substâncias de coordenação apresentam algumas atividades farmacológicas, dentre elas: antibacteriana, antiviral, antitumoral e etc. Por exemplo, a *cisplatin* um fármaco conhecido em tratamento oncológico, amplamente utilizado, é um composto de coordenação (Figura 3).⁴⁰



cis-cloreto de [diamin-dicloro platina 2]

Cisplatin (quimioterápico)

Figura 3. Estrutura da cisplatina.

2.4.1 Substâncias quelantes

Substratos orgânicos são indispensáveis para a formação de compostos de coordenação. Substâncias orgânicas funcionalizadas, são as que proporcionam aos compostos orgânicos as características de ligantes ou quelantes (mais de um ligante na molécula). Funções como: aminas, amidas, álcoois, cetonas, ésteres, ácidos carboxílicos, fenóis, éteres e outros (Figura 4).

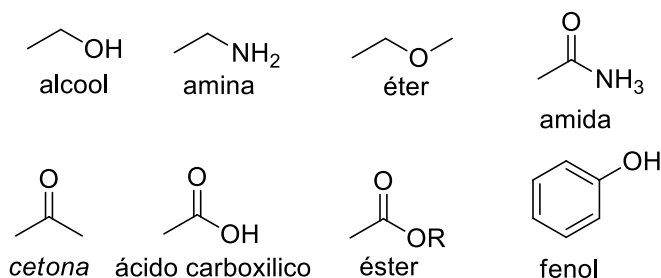


Figura 4. Estrutura de funções orgânicas.

Os elementos O, S, N, P e etc. presente nas funções orgânicas anteriormente mencionadas, realizam a doação dos elétrons para a formação do composto de coordenação, já descrito anteriormente. Essa característica classifica a substância como um ligante. O número de ligações que o metal apresenta com ligantes, se denomina número de coordenação (NC) (Figura 5). A cada número de coordenação que o composto orgânico apresenta, denomina-se “dentado”, ou seja, quando uma substância orgânica qualquer tem número de coordenação igual a dois, chama-se de substância bi-dentada e assim subsequentemente. Substâncias orgânicas com mais NC maior que três pode-se chamar poli-dentada. Entretanto uma substância orgânica que apresenta NC igual ou maior que dois denomina-se quelante, ou seja, só não será

quelante a substância orgânica que for mono-dentada. Os quelantes são substâncias orgânicas poli-funcionalizadas amplamente empregada na química de coordenação.⁴¹

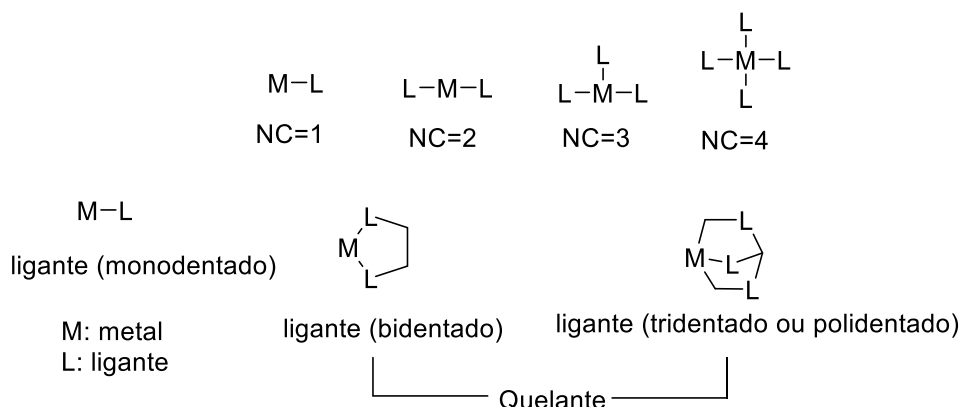


Figura 5. Número de coordenação que o metal apresenta com o ligante.

Algumas substâncias orgânicas são conhecidas pela sua grande capacidade quelante, como exemplo o ácido etilenodiamino tetracético (EDTA), que possui 6 sítios de coordenação, podendo então ter NC de até 6. O EDTA é utilizado em cosméticos, alimentos e etc, além do EDTA outras substâncias são conhecidas pela sua capacidade de formação de complexos com ions-metálicos, para diferentes aplicações, como por exemplo, aplicações em indústria, tintas, alguns como reagentes analíticos usado em complexometria e etc. Alguns dos principais quelantes são: dimetilglioxima, etilenodiamina, semicarbazidas e as β -dicetonas (Figura 6).^{41,42}

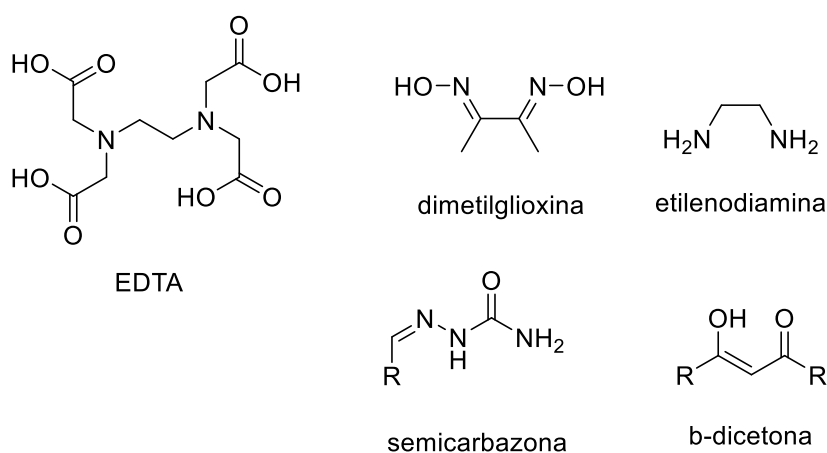


Figura 6. Estrutura de alguns dos principais quelantes.

2.4.2 β -dicetonas e sua aplicabilidade na química de coordenação

As β -dicetonas e seus derivados são frequentemente, ligantes bidentados que apresentam a capacidade de formar quelatos metálicos com uma enorme variedade de metais nos seus diferentes estados de oxidação. Esses ligantes podem existir na forma de tautômeros ceto-enol (Figura 7).⁴³

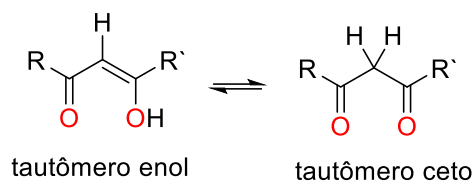


Figura 7. Equilíbrio ceto-enol das β -dicetonas

As características do seu comportamento químico, associada à facilidade de obtenção de séries homólogas de compostos, conduzem a um aumento do interesse de seu estudo por parte de investigadores nas mais diversas áreas. Uma característica destes sistemas de ligantes é a sua facilidade geral de síntese e sua relativa rigidez devido à presença de conjugação na estrutura da dicetona. Uma outra característica é que a natureza dos substituintes R pode ser variado, proporcionando assim um meio para sintonizar ambos a natureza estereoquímica e eletrônica de ligantes individuais. Atualmente os estudos das propriedades físico-químicas das β -dicetonas e respectivos complexos metálicos tem vindo a ser estudado por vários pesquisadores.⁴⁴

O continuo interesse nesse tipo de compostos tem sido motivado pelas suas diversas, numerosas aplicações, entre as quais: aplicações no aumento da resolução em RMN, separações e doseamentos analíticos, em cromatografia, como catalisadores, aplicações óptica, na medicina e mais recentemente como precursores de volatilidade de metais pesados com um enorme potencial na síntese de supercondutores.⁴⁵

É bem conhecida a tendência que as β -dicetonas apresentam para formar complexos metálicos com uma grande diversidade de metais. São conhecidos, pelo menos quatro categorias diferentes de β -dicetonatos metálicos de acordo com o tipo de ligação química que se estabelece com o metal.

Na primeira categoria, a mais frequente, o ligante pode funcionar como um ligante inidentador ou bidentado, que é o mais usual na ligação nos β -dicetonatos e seus derivados metálicos, o catião metálico substitui o próton do ligante dando lugar a um quelato metálico sob a forma de um anel de seis lados. O metal pode reagir com um ou mais ligantes dependendo do número de coordenação do metal do seu número de oxidação.

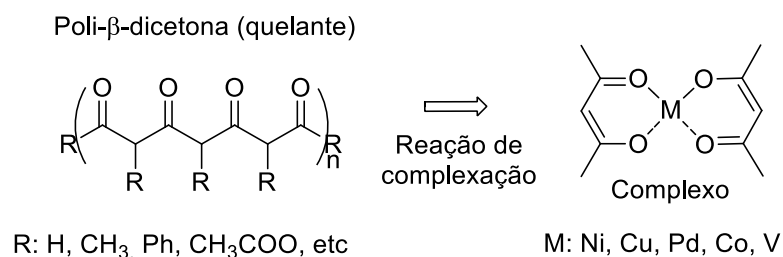
Na segunda categoria englobam-se compostos que formam uma ligação metal-carbono na qual o grupo carbonila não participa na ligação do metal. A ligação metal-carbono, neste tipo de complexo é bastante estável tanto no carbono α como nos carbonos dos grupos R^1 , R^2 e R^3 .

Na terceira categoria o ligante estabelece simultaneamente os dois tipos de ligação carbono com o metal, ligação M-O e ligação M-C.

O quarto tipo estabelece uma ligação do tipo metal-oleofina, isto é uma ligação entre o M e o O sistema de elétrons no anel enólico da β -dicetona.

Atualmente vem sendo relatado na literatura a obtenção de complexos oriundos de β -dicetonas como quelantes, em diferentes trabalhos observou-se essa classe de substâncias proporcionando a formação de complexos com diferentes metais.

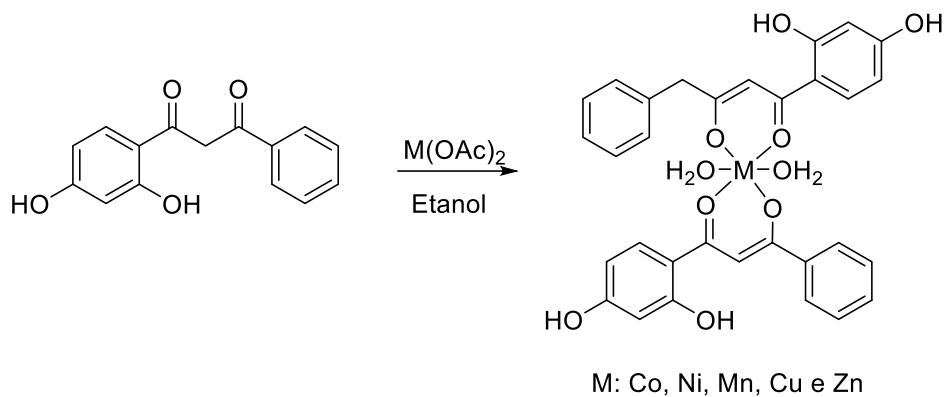
Amorí e colaboradores⁴⁶ desenvolveram a síntese de diferentes poli- β -dicetonas e posteriormente realizaram a aplicação dessas substâncias em reações de complexação, na qual usaram diferentes metais, tais como: níquel, cobre, cobalto, paládio e vanádio (Esquema 18).



Esquema 18.

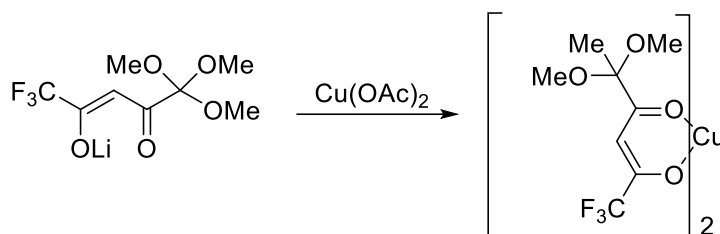
Em outro trabalho desenvolvido por Verma e colaboradores⁴⁷, foram sintetizados diferentes β -dicetonas e posteriormente foram obtidos complexos (Esquema 19), utilizando estas dicetonas como compostos quelantes. Os complexos foram obtidos de diferentes metais de transição, tais como: Cu, Mn, Co, Zn e Ni. Posteriormente foi estudo acerca de sua aplicabilidade farmacológica contra

diferentes tipos de bactérias. O complexo de cobre foi o que apresentou melhor resultado biológico, comparado com outros complexos de outros metais. Foi avaliada a atividade antibacteriana, contra: *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* e *P. vulgaris*.



Esquema 19.

Bazhin e colaboradores²⁵, no estudo da obtenção de compostos dicarbonílicos fluorados, obtiveram complexo de cobre, a partir do composto lítio (Z)-1,1,1-trifluoro-5,5,5-trimethoxi-4-oxopent-2-en-2-olato, obtida através do monoacetal da 2,3-butanodiona (Esquema 20).



Esquema 20.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo inicialmente, será apresentada a nomenclatura e a numeração das séries de compostos sintetizados no trabalho. Logo após, será apresentada a rota sintética empregada, a discussão das condições reacionais, metodologias utilizadas, purificação, rendimentos e caracterização dos produtos obtidos.

3.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

Foram utilizados os seguintes critérios para a numeração dos compostos sintetizados nesta tese:

- (a) Os compostos foram numerados de **1-6**, sendo que: **1** refere-se aos dimetoxicetais obtidos, **2** referem-se à série de β -alcoxivinil trialometil cetonas, respectivamente; **3** referem-se às trialometil- β -dicetonas sintetizadas, **4**, referem-se aos pirazóis obtidos; **5,6** referem-se aos complexos.
- (b) A sequência de letras refere-se à variação de substituintes dos números supracitados, as letras variaram de **a-f**, referente ao substituinte R, o qual refere-se as cetonas/aldeído utilizadas para a obtenção dos acetais.

A nomenclatura dos compostos segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts*, e encontra-se nas **Tabelas 1-6**.

Tabela 1: Nomenclatura das cetonas precursoras e do aldeído precursor.

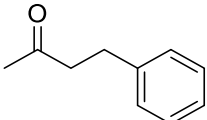
Composto	Estrutura	Nomenclatura
a		4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona)

Tabela 1: Nomenclatura das cetonas precursoras e do aldeído precursor. (cont.)

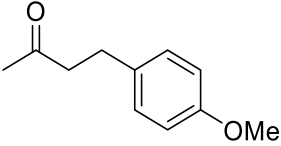
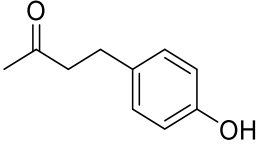
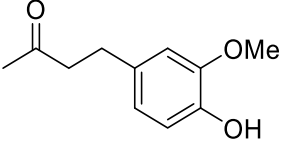
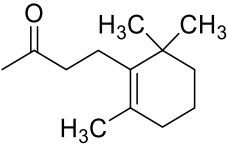
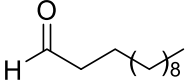
Composto	Estrutura	Nomenclatura
b		4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona)
c		4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (<i>raspberry ketone</i>)
d		4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona)
e		4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro-β-ionona)
F		dodecanal

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos 1a-f.

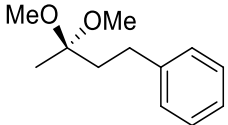
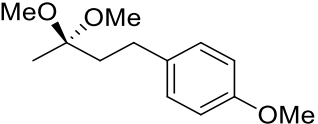
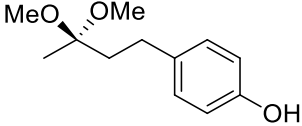
Composto	Estrutura	Nomenclatura
1a		4-fenil-2,2-dimetoxibutano
1b		4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano
1c		4-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetoxibutano

Tabela 2: Nomenclatura dos compostos **1a-f.** (cont.)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
1d		4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano
1e		4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ene-1-il)-2,2-dimetoxibutano
1f		1,1-dietoxidodecano

Table 3: Nomenclatura dos compostos **2a-f.**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2a		1,1,1-trifluor-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona
2b		1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)-hex-3-en-2-ona
2c		1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxfenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona
2d		1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona
2e		1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-hex-3-en-2-ona

Tabela 3: Nomenclatura dos compostos **2a-f.** (cont.)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
2f		3-(etoximetileno)-1,1,1-trifluorotridecan-2-ona

Tabela 4: Nomenclatura dos compostos **3a-e.**

Composto	Estrutura	Nomenclatura
3a		1,1,1-trifluor-6-fenil-hexan-2,4-diona
3b		1,1,1-trifluor-6-(4-metoxifenil)hexan-2,4-diona
3c		1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxifenil)hexan-2,4-diona
3d		1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3 metoxifenil)hexan-2,4-diona
3e		1,1,1-trifluor-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona

Table 5: Nomenclatura dos compostos **4a,b**.

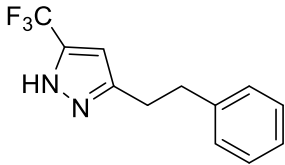
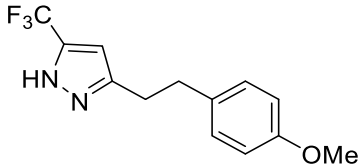
Composto	Estrutura	Nomenclatura
4a		3-feniletil-5-(trifluormetil)-1 <i>H</i> -pirazol
4b		5-(trifluormetil)-3-(4-metoxifeniletil)-1 <i>H</i> -pirazol

Tabela 6: Nomenclatura dos complexos **5a,b,e-6a,b,e**.

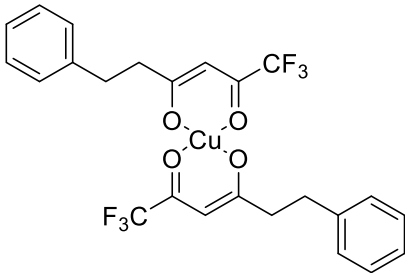
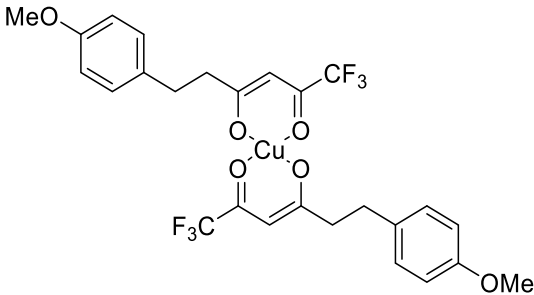
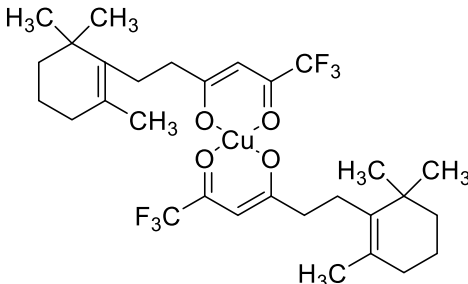
Composto	Estrutura	Nomenclatura
5a		Bis(1,1,1-trifluor-6-fenil-hexan-2,4-dicetonato)cobre(II)
5b		Bis(1,1,1-trifluor-6-(4-metoxifenil)-hexan-2,4-dicetonato)cobre(II)
5c		Bis(1,1,1-trifluor-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-dicetonatocobre(II)

Tabela 6: Nomenclatura dos complexos **5a,b,e-6a,b,e.** (cont.)

Composto	Estrutura	Nomenclatura
6a		Bis(1,1,1-trifluor-6-fenil-hexan-2,4-dicetonato)níquel(II)
6b		Bis(1,1,1-trifluor-6-(4-metoxifenil)-hexan-2,4-dicetonato)níquel(II)
6e		Bis(1,1,1-trifluor-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-dicetonato)níquel(II)

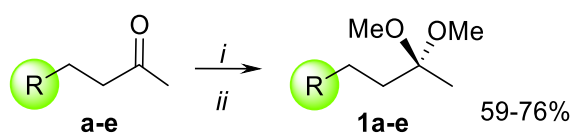
3.2 Síntese dos dimetoxicetais **1a-e**

Para obtenção dos dimetoxicetais **1a-e**, foram utilizados como reagente de partida as cetonas 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**), com trimetilortoformiato na presença de ácido *p*-toluenosulfônico (Esquema 21). De acordo com o *know-how* adquirido pelo nosso grupo de pesquisa na síntese de dimetoxicetais, a condição reacional utilizada para a síntese das substâncias propostas foi aquela, a qual ocorre com a adição de todos os reagentes no início da reação, na proporção de 1 mmol da

cetona precursora, 1,5 mmol do trimetilortoformiato, e ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador. A reação foi procedida a temperatura ambiente, sem agitação e o progresso da reação foi acompanhada a cada 24h horas por CCD (cromatografia de camada delgada), com o uso do eluente hexano/acetato de etila na proporção de 7:3. Uma vez que não completou a reação em 24 horas foi deixada por mais 24 horas, totalizando 48hs, tempo extimado na literatura.

Após o tempo reacional foi adicionado carbonato de sódio a mistura, para neutralização da reação, filtrado e levado ao rota evaporador para remoção do trimetilortoformiato. Essa condição reacional proporcionou a obtenção dos dimetoxicetais **1a,b,e** desejados. A obtenção do dietoxiacetal **1f**, foi realizada sob as mesmas condições reacionais utilizadas para a obtenção dos dimetoxicetais **1a-e**, descritas anteriormente, utilizando-se 1 mmol do aldeído láurico como reagente de partida, e 1,5 mmol de trietilortoformiato, e ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador (Esquema 22).

A condição reacional com utilização de 1 mmol de cetona e 1,5 mmol de trimetilortoformiato, não foi eficiente para a obtenção dos dimetoxicetais **1c-d** com aril substituído com hidroxila. Para obtenção dos produtos **1c-d**, foram adicionados então, quantidades maiores de trimetilortoformiato e acrescentadas quantidades superiores de ácido *p*-toluenosulfônico, na proporção de 1 mmol da cetona precursora e 3 mmol de trimetilortoformiato. Obtendo-se os produtos desejados com tempo reacional de 48 h. Os dimetoxicetais **1a-e**, foram obtidos na forma de óleos viscosos de coloração escura, sendo isolados com rendimentos de 59-76%. A **Tabela 7** mostra as condições reacionais e os rendimentos dos compostos **1a-f**.

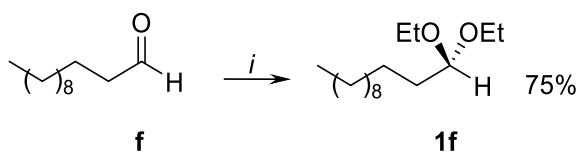


i. 1,5 equiv. CH(OMe)₃, *p*-TsOH, t.a., 48h. **1a,b,e**

ii. 3 equiv. CH(OMe)₃, *p*-TsOH, t.a., 48h. **1c,d**.

R= Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-HO-3-MeO-C₆H₃, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)

Esquema 21.



i. 1,5 equiv. CH(OEt)₃, *p*-TsOH, t.a., 48h.

Esquema 22.

Tabela 7: Condições reacionais e rendimentos dos compostos **1a-f**.

Formula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Proporção cetona: ortoacetato	Rendimento (%)
C ₁₂ H ₁₈ O ₂	194,1	1a	Ph	1:15	74
C ₁₃ H ₂₀ O ₃	224,1	1b	4- MeOC ₆ H ₄	1:1,5	76
C ₁₂ H ₁₈ O ₃	210,1	1c	4-HOC ₆ H ₄	1:3	59
C ₁₃ H ₂₀ O ₄	240,1	1d	4-HO-3- MeO- C ₆ H ₃	1:3	62
C ₁₅ H ₂₈ O ₂	240,2	1e	2-(2,6,6- trimetilcicl ohex-1- en-1-il)	1: 1,5	70
C ₁₆ H ₃₄ O ₂	258,2	1f	C ₉ H ₁₈	1:1,5	75

Temperatura de 25°C, tempo reacional de 48h.

3.2.1 Identificações dos acetais **1a-f** obtidos.

As estruturas dos acetais **1a-e**, foram confirmadas por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, Tabela 8 respectivamente. Os espectros correspondentes aos compostos sintetizados podem ser visualizados no Anexo II.

Mostramos como modelo para a atribuição dos dados de RMN ¹H e ¹³C desses precursores os espectros do acetal 4-(4-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano (**1b**) em CDCl₃. Neste caso o sinal característico é um simpleto intenso que aparece em 3,21 ppm referente aos hidrogênios das metoxilas do grupo acetal. Um simpleto em 3,75 ppm com a metade da intensidade de área do sinal das metoxilas do acetal, referente aos hidrogênios da metoxila substituinte do anel aromático. São observados dois

multipletos atribuídos aos hidrogênios das metilenas 3 e 4 da cadeia a 2,61 e 1,92 ppm respectivamente. Um simpleto em 1,35 ppm referente aos hidrogênios da metila na posição 1. Os hidrogênios do anel aromático aparecem como dois multipletos em 7,17 e 6,86 ppm (Figura 8).

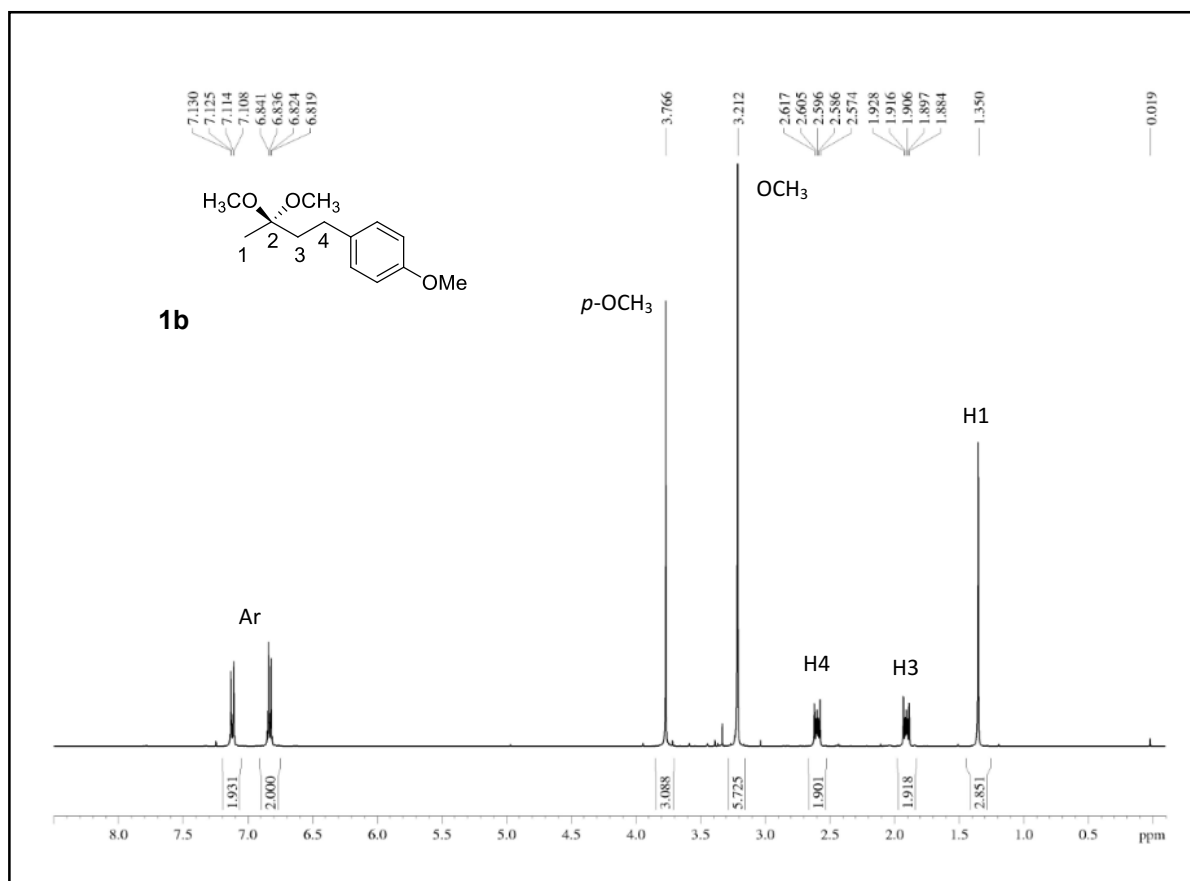


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H da substância **1b** (400 MHz).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **1b** adquirido em CDCl_3 , é observado como característica comum aos acetais sintetizados o sinal do carbono quaternário a 101,2 ppm referente ao carbono cetalizado e o sinal a 47,8 ppm referente aos dois carbonos das metoxilas do grupo cetal. Para **1b** ainda são observados os sinais referentes ao carbono da metoxila substituinte do anel aromático a 55,0 ppm, os sinais em 38,4 e 29,6 ppm referentes as metilenas 3 e 4 da cadeia, e o sinal a 20,8 ppm referente ao carbono da metila na posição 1. Os sinais referentes aos carbonos do anel aromático aparecem entre 113,6-157,6 ppm (Figura 9).

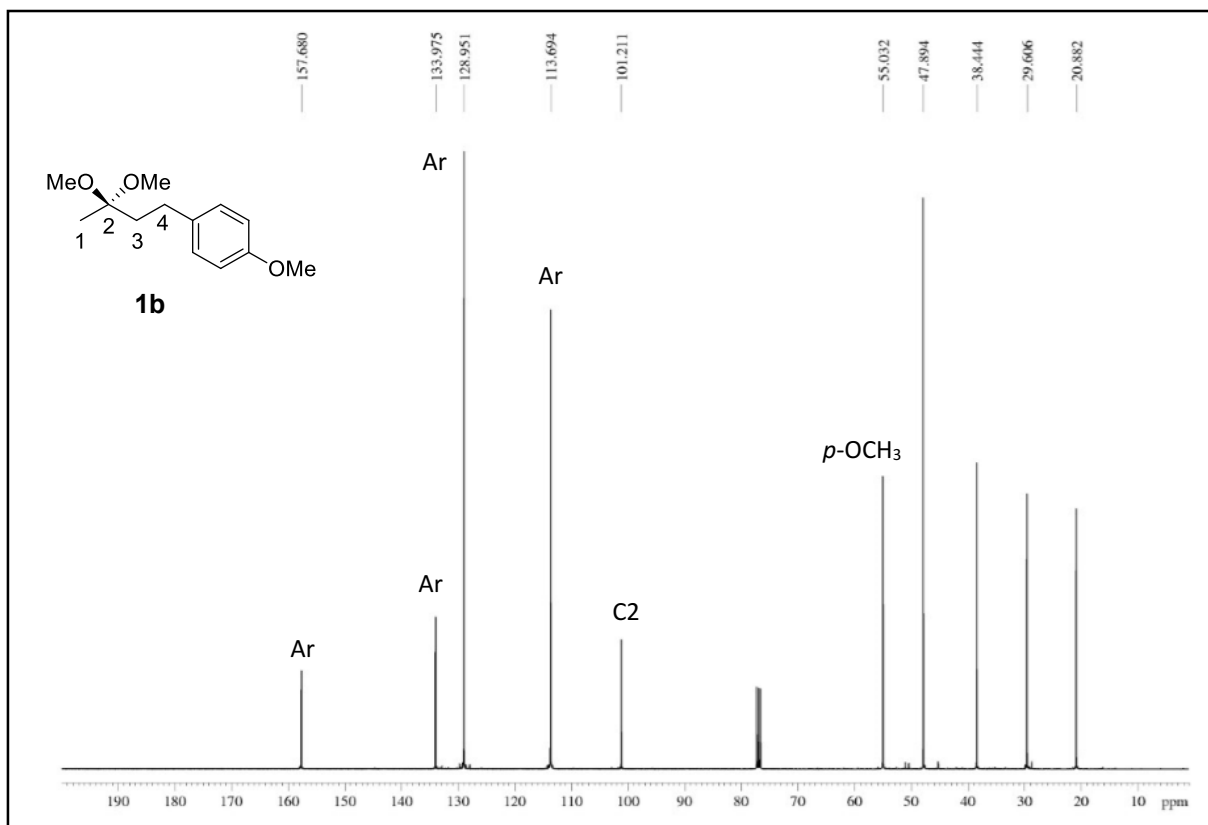


Figura 9. Espectro de RMN de ¹³C da substância **1b** (100 MHz).

Table 8: Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **1a-e**.

Composto	RMN ¹ H e ¹³ C δ (ppm) (J Hz)
1a	<p>RMN ¹H 400 MHz: 1,42 (s, H-1, 3H); 2,00 (m, H-4, 2H); 2,02 (m, H-3, 2H); 3,27 (s, OCH₃, 6H); 7,26 (m, Ar, 3H); 7,33 (m, Ar, 2H).</p> <p>RMN ¹³C 100 MHz: 21,0 (C-1); 30,7 (C-3); 38,3 (C-4); 48,1 (OCH₃); 101,4 (C-2); 125,8 (C-4'); 128,2 (C-2'=C-6'); 128,6 (C-3'=C-5'); 142,0 (C-1').</p>
1b	<p>RMN ¹H 400 MHz: 1,35 (s, H-1,3H); 1,92 (m, H-4,2H); 2,61 (m, H-3, 2H); 3,21 (s, OCH₃, 6H), 3,76 (s, ArOCH₃, 3H); 6,86 (m, Ar, 2H); 7,17 (m, Ar, 2H).</p> <p>RMN ¹³C 100 MHz: 20,8 (C-1); 29,7 (C-4); 38,6 (C-3); 47,8 (OCH₃); 101,2(C-2); 55,2 (<i>p</i>-OMe); 113,8 (C-3'=C-5'); 129,1 (C-2'=C-6'); 134,1(C-1'), 157,6 (C-4').</p>
1c	<p>RMN ¹H 400 MHz: 1,25 (s, H-1, 3H); 1,73 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 3,09 (s, OCH₃, 6H); 6,57 (m, Ar, 2H); 6,99 (m, Ar 2H).</p>

Tabela 8: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **1a-e**.(cont.)

Composto	RMN ^1H e ^{13}C δ (ppm) (J Hz)
1d	<p>RMN ^1H 400 MHz: 1,37 (s, H-1, 3H); 1,90(m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,24 (s, OCH₃, 6H); 3,05 (s, Ar-OCH₃, 3H); 6,72(m, Ar, 2H); 6,84 (m, Ar, 1H).</p> <p>RMN ^{13}C 100 MHz: 21,05 (C-1); 30,3 (C-4); 38,6 (C-3); 48,1(OMe); 55,8 (p-OMe); 101,4 (C-2); 110,1 (C2'); 114,4 (C5'); 121,3 (C-5'); 133,9 (C-1'); 143,7 (C-4'); 146,5 (C-3').</p> <p>RMN ^1H 400 MHz: 1,01 (s, 2CH₃-6H); 1,33 (s, H-1,3H); 1,41 (m, H-5',2H); 1,56 (m, H-4',2H);1,69 (s, CH₃,3H); 1,90(m, H-4,2H); 2,00 (m, H-3,2H); 3,21(s, OCH₃,6H).</p>
1e	<p>RMN ^{13}C 100 MHz : 23,1 (C-1); 101,7(C-2);28,8(2CH₃); 48,1(OCH₃); 127,2-136,4 (C=C); 20,6 (CH₃); 19,7 (C-4); 32,8(C-3'); 39,8(C-5'); 35,01(C-6'); 23,1(C-3); 19,5(C-4').</p>

3.3 Síntese da série de β -alcoxivinil trialometil cetonas **2a-e**

Após a reação de acetalização da carbonila cetônica, foram sintetizados a partir dos cetais **1a,b,e**, seguido pela acilação do enoléter, gerado *in situ*, com anidrido trifluoracético, os precursores 1,3-dieletrófilicos **2a,b,e**. Esses foram obtidos conforme procedimentos já estabelecidos em nosso laboratório, onde a rota sintética para sua obtenção segue as metodologias de acilação de acetais.²⁵

Os cetais sintetizados **1a,b,e**, foram utilizadas como material de partida para a obtenção da enona 1,1,1-trifluor-4-metóxi-3-alquen-2-onas (**2**), de modo geral o agente acilante é misturado a solução de um dos acetais **1a,b,e** e piridina em clorofórmio.

Foi utilizada a proporção de 1 mmol do cetal e 2,2 mmol do agente acilante e da piridina, para formação de trialoacetato de metila e do enoléter *in situ*, a partir da acilação de uma das metoxilas do cetal. Durante o processo de acilação do enoléter formado *in situ*, ocorre a formação dos enoléteres acilados, as β -alcoxivinil trialometil cetonas. A reação foi procedida em banho de gelo até a adição dos reagentes, e logo após a temperatura ambiente, em agitação. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (cromatografia de camada delgada), com o uso do eluente hexano/acetato de etila na proporção de 7:3, totalizando 24hs, tempo estimado na literatura.

Após o tempo reacional a mistura foi tratada com solução ácida 5% (HCl) e água destilada para neutralização da piridina no meio reacional, sendo ainda a fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica extraída com clorofórmio. Logo após a fase orgânica separada, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada, e o solvente removido com a utilização de um evaporador rotatório.

Continuando o estudo das condições reacionais para a obtenção de β-alcoxivinil trialometil cetonas, foram realizadas as reações de acilação de cetais, a partir dos cetais obtidos derivados das cetonas 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**).

Inicialmente foram testadas as mesmas condições reacionais utilizadas na obtenção das β-alcoxivinil trialometil cetonas **2a,b,e**. No primeiro teste (condição a) foi feita a reação de trifluoracetilação do cetel **2c**, proveniente da cetona 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*), não sendo obtidos resultados satisfatórios nessa condição reacional, utilizando-se proporção de 1 mmol do cetel e 2,2 mmol do agente acilante e da piridina. Então, uma segunda condição reacional (condição b) foi testada para o mesmo cetel **2c**, com o aumento da proporção equimolar do agente acilante e da piridina para 3 mmol em relação ao cetel. Conforme pode ser observado na Figura 10, que apresenta os espectros de RMN ¹H, do composto **2c** nas duas condições reacionais, ocorreu uma melhora no rendimento, e na formação do produto acilado, com menos formação de subprodutos do que na condição reacional anteriormente testada. Pode ser observado no espectro a ocorrência da acilação pelo sinal característico do hidrogênio vinílico em 5,71 ppm, porém o espectro apresenta grande quantidade de sinais não característicos ao composto, o que pode ser devido a presença de impurezas e subprodutos. Além disso o composto foi obtido com o rendimento 32%.

Visto que a condição reacional na proporção 1:3 de cetel/agente acilante, proporcionou a obtenção do produto em melhores condições, com rendimentos acima de 80%, a mesma condição reacional foi realizada para a obtenção da β-alcoxivinil trialometil cetona a partir do cetel derivado da cetona 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**). Utilizou-se então a proporção equimolar de 3 mmol do agente acilante e da piridina para 1 mmol do cetel.

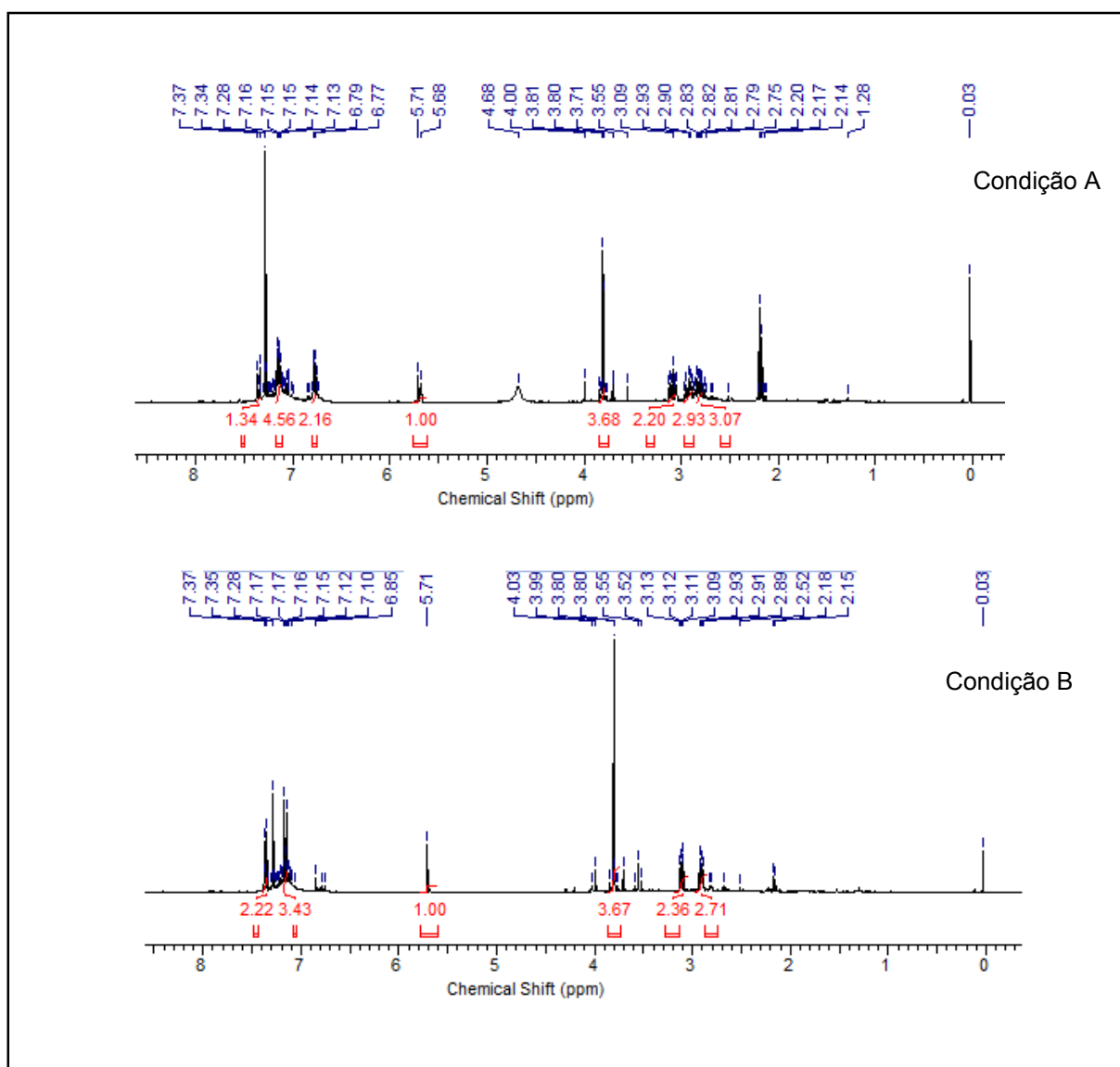
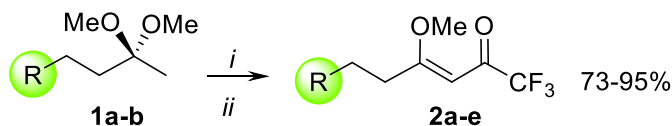


Figura 10. Espectros de RMN do composto **2c** (400 MHz) das condições A e B.

A partir dos estudos realizados as β -alcoxivinil trialometil cetonas **2a-e,3**, foram obtidas a partir da acilação dos cetais derivados das cetonas 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**), com agentes acilantes halogenados e piridina, com rendimentos de 73-95% (Esquema 23), na forma de óleos com coloração escura. A **Tabela 9** mostra as condições reacionais e a otimização para a síntese dos compostos **2a-e**.



i. 2,2 equiv. (F₃CCO)₂O, piridina, CHCl₃, 0°C, t.a, 24h. **2a,b,e.**

ii. 3 equiv. (F₃CCO)₂O, piridina, CHCl₃, 0°C, t.a, 24h. **2c,d.**

R= Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-HO-3-MeO-C₆H₃, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)

Esquema 23.

Table 9: Condições reacionais e rendimentos dos compostos **2a-e**.

Formula Molecular	P.M (g/mol)	Produto	R	Proporção acetal: acilante	Rendimento (%)
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ O ₂	258,1	2a	Ph	1:2,2	73
C ₁₄ H ₁₅ F ₃ O ₃	288,1	2b	4-MeOC ₆ H ₄	1:2,2	77
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ O ₃	274,1	2c	4-HOC ₆ H ₄	1:3	85
C ₁₄ H ₁₅ F ₃ O ₄	304,1	2d	4-HO-3-MeO-C ₆ H ₃	1:3	80
C ₁₆ H ₂₃ F ₃ O ₅	352,1	2e	2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)	1:2,2	92

Temperatura de 25°C, tempo reacional de 24h.

3.3.1 Identificação das β-alcoxivinil trialometil cetona **2a-e** obtidas.

A identificação das β-alcoxivinil trialometil cetonas **2a-e**, obtidas, foi feita por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, Tabela 10 respectivamente. Os espectros correspondentes aos compostos sintetizados podem ser visualizados no Anexo III. Será mostrado como modelo para atribuição dos sinais de RMN ¹H e ¹³C desses compostos os espectros do composto 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)hex-3-en-2-ona (**2b**) em CDCl₃. Característico é o sinal simpleto em 5,68 ppm referente ao sinal do hidrogênio vinílico, confirmando a presença da insaturação. Para **2b** ainda aparecem, um simpleto em 3,81 ppm, referente aos hidrogênios da metoxila do grupo ligado ao anel aromático, e um

simpleto de intensidade semelhante em 3,80 ppm referente aos hidrogênios da metoxila ligada ao Carbono C4. Dois multipletos referentes aos hidrogênios das metilenas 5 e 6 da cadeia, a 2,87 e 3,08 ppm respectivamente, e dois dupletos em 6,89 e 7,28 ppm referentes aos hidrogênios do anel aromático (Figura 11).

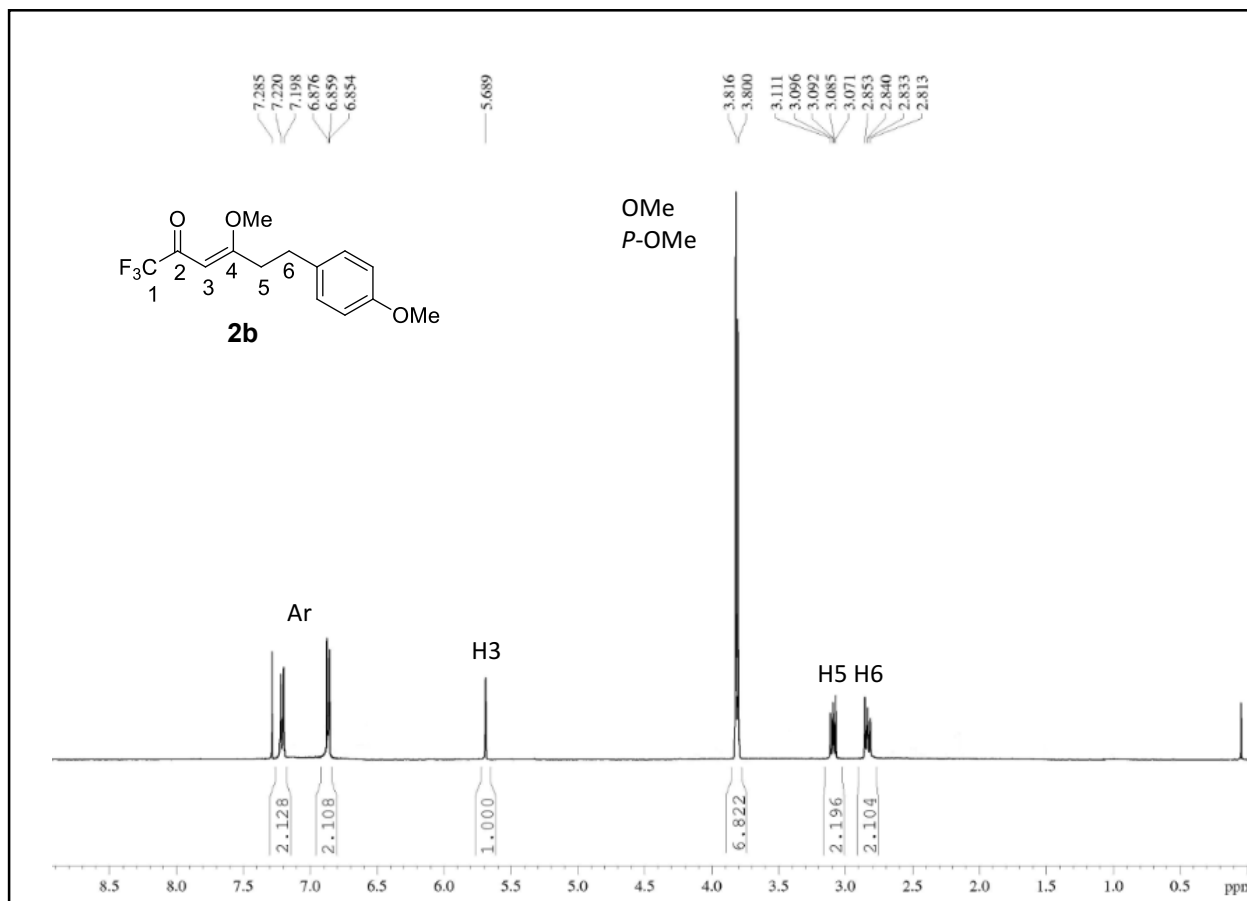


Figura 11. Espectro de RMN ¹H da substância **2b** (400 MHz).

O espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ do composto **2b** mostrou como característica comum às 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas (**2a-b**) o quarteto com $J_{CF} = 33$ Hz da cetona alfa ao grupo trifluormetil em torno de 178 ppm e o sinal a 91,3 ppm referente ao carbono sp² alfa à carbonila. Com 115 ppm o quarteto referente ao carbono do grupo trifluormetil com $J_{CF} = 293$ Hz. Para **2b**, em 32,1 e 36,5 aparecem os sinais referentes aos carbonos das metilenas 5 e 6 da cadeia. O sinal do carbono da metoxila ligado ao C4, em 55,2 ppm. Os sinais referentes ao carbono da metoxila ligada ao anel aromático aparecem em 56,5 ppm. Aparecem ainda os sinais dos carbonos do anel aromático entre 113,7-158,1 ppm (Figura 12).

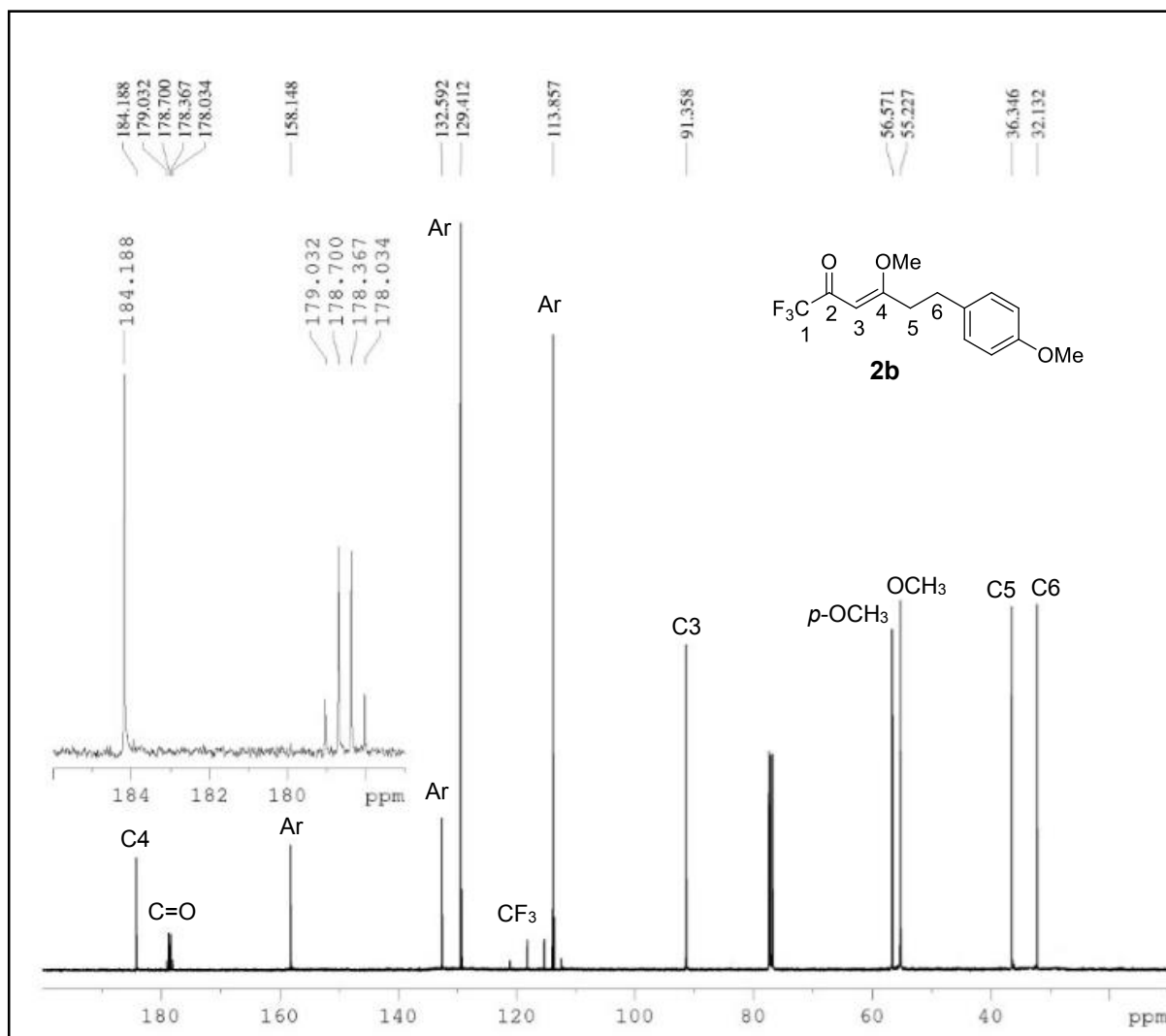
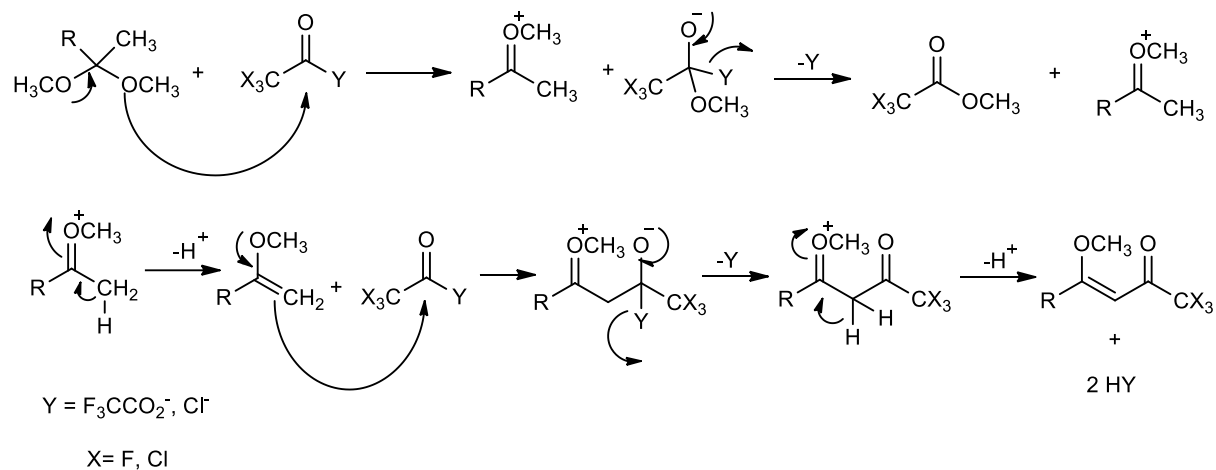


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **2b** (100 MHz).

3.3.2 Proposta Mecanística de acilação de acetais



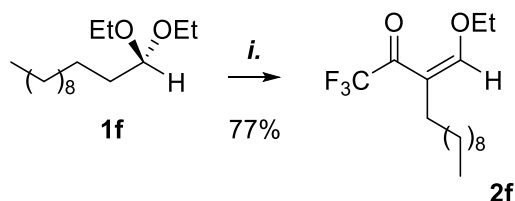
Esquema 24.

Pode-se observar, que as acilações de cetais derivados de cetonas com hidroxilas livres, foram mais complexas, obtendo-se os produtos como óleos pastosos de coloração preta de difícil solubilização. As duas cetonas são fenóis de estado físico sólido, tendo-se dificuldades de trabalho sintético, já observado desde a síntese dos dimetoxicetais.

Como pode ser observado no Esquema 24, para que ocorra a acilação de acetais são necessários dois equivalentes do acilante e da piridina. Isto porque o mecanismo da reação envolve primeiro a utilização de uma molécula do agente acilante na formação do enoléter, com a consequente saída do trifluoracetato de metila. A seguir uma segunda molécula do acilante reage com o enoléter para formar a β -alcoxivinil trialometil cetona. São utilizados então 2-equivalentes molares do agente acilante e da piridina, para a formação de trialoacetato de metila e do enoléter *in situ*, a partir da acilação de uma das metoxilas do acetal. Durante o processo de acilação do enoléter formado *in situ*, ocorre a formação de um dos enoléteres acilados. Suponha-se que durante o processo de acilação, foi observado para os dois modelos de cetonas com hidroxila livre, a competição no consumo do agente acilante, sendo essa questão estequiométrica importante para a obtenção do produto final puro. O que exigiu uma quantidade maior de agente acilante na proporção de 1:3 cetal/acilante. A dificuldade na obtenção das acilações desses cetais derivados de cetonas com hidroxilas no anel fenólico, pode estar ligada provavelmente a essa competição no consumo do agente acilante, pois a piridina além de capturar o hidrogênio do agente acilante para a formação do enoléter, pode estar agindo também na hidroxila ligada ao anel fenólico.

3.4 Síntese da β -alcoxivinil trialometil cetonas 2f

Para a síntese das β -alcoxivinil trialometil cetonas a partir do acetal **1f** derivado do aldeído láurico, devido a estrutura possuir apenas um lado enolizável, o procedimento reacional para obtenção do produto **2f** foi realizado em refluxo a 64°C por aproximadamente 24h, utilizando-se 2,2 mmol do agente acilante fluorado, anidrido trifluorácetico, e 2,2 mmol de piridina (Esquema 25). O produto foi obtido com longa cadeia alquilica na forma de um óleo pastoso de coloração escura com rendimentos de 77%.



i. 2,2 equiv. $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$, piridina, CHCl_3 , reflux., 24h.

Esquema 25.

Após o tempo reacional a mistura foi tratada com água destilada 3x, sendo ainda a fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica extraída com clorofórmio. Logo após a fase orgânica foi separada, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada, e o solvente removido com a utilização de um evaporador rotatório.

3.4.1 Identificação da β -alcoxivinil trialometil cetona **2f** obtida.

A identificação da β -alcoxivinil trialometil cetona **2f**, foi feita a partir de dados de RMN ^1H e ^{13}C em CDCl_3 . Em 7,51 ppm é observado um simpleto referente ao sinal do H4. Um tripleto em 4,21 ppm referente aos hidrogênios do carbono ligado diretamente ao oxigênio da etoxila. Um tripleto em 1,42 ppm referente aos hidrogênios metílicos do grupo etoxila. Em 0,88 ppm um tripleto referente aos hidrogênios metílicos da cadeia graxa. Os hidrogênios das metilenas da cadeia aparecem entre 1,24-1,41 ppm (Figura 13).

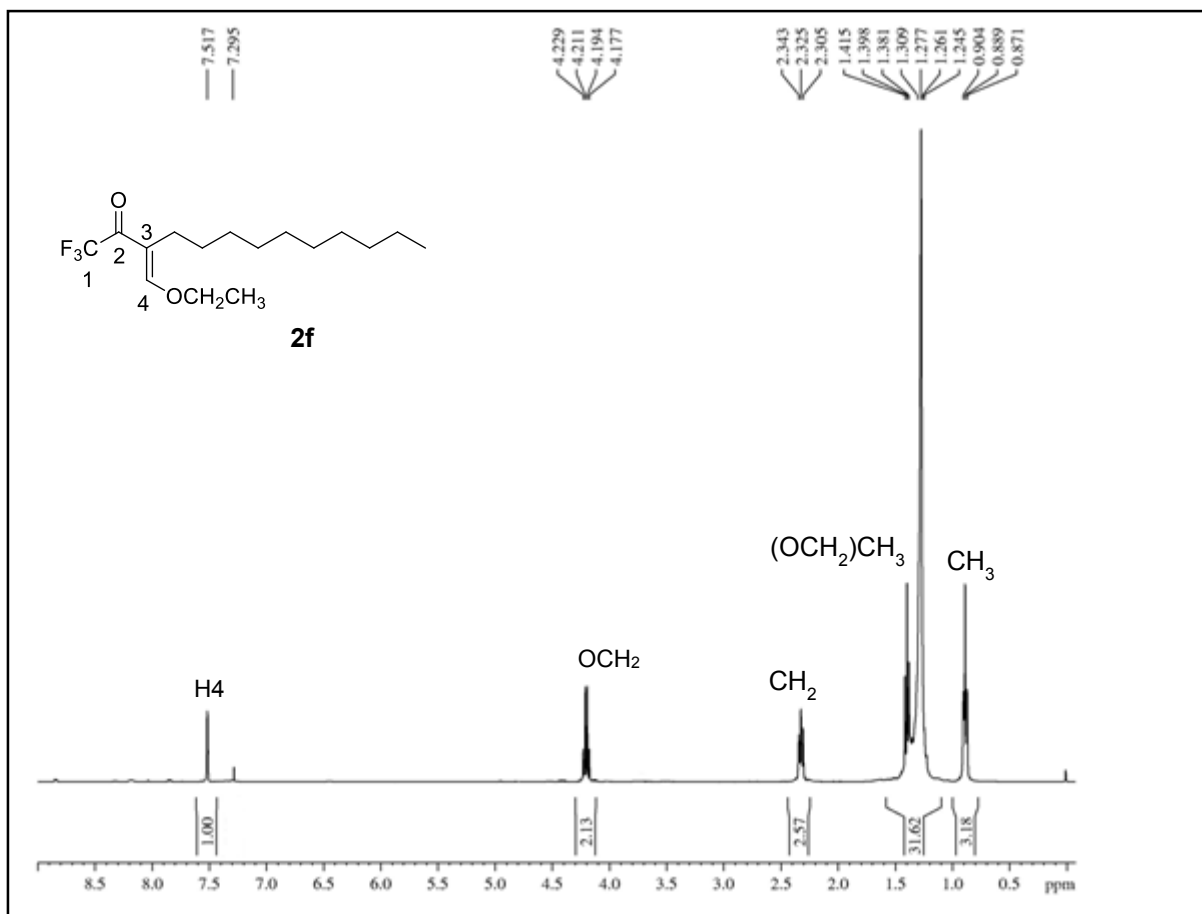


Figura 13. Espectro de RMN ^1H da substância **2f** (400 MHz).

O espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **2f**, mostrou o quarteto com $J_{\text{CF}} = 33$ Hz da cetona, em torno de 180 ppm, o sinal a 71,5 ppm referente ao CH_2 ligado diretamente ao oxigênio do grupo etoxila. Os sinais dos carbonos vinílicos aparecem em 121 ppm referente ao carbono C3, e 164 ppm o sinal do carbono C4. Com 118 ppm o quarteto referente ao carbono do grupo trifluormetil com $J_{\text{CF}} = 293$ Hz. Para **2f**, aparecem os sinais referentes aos carbonos metilênicos entre 13,9-29,1 (Figura 14).

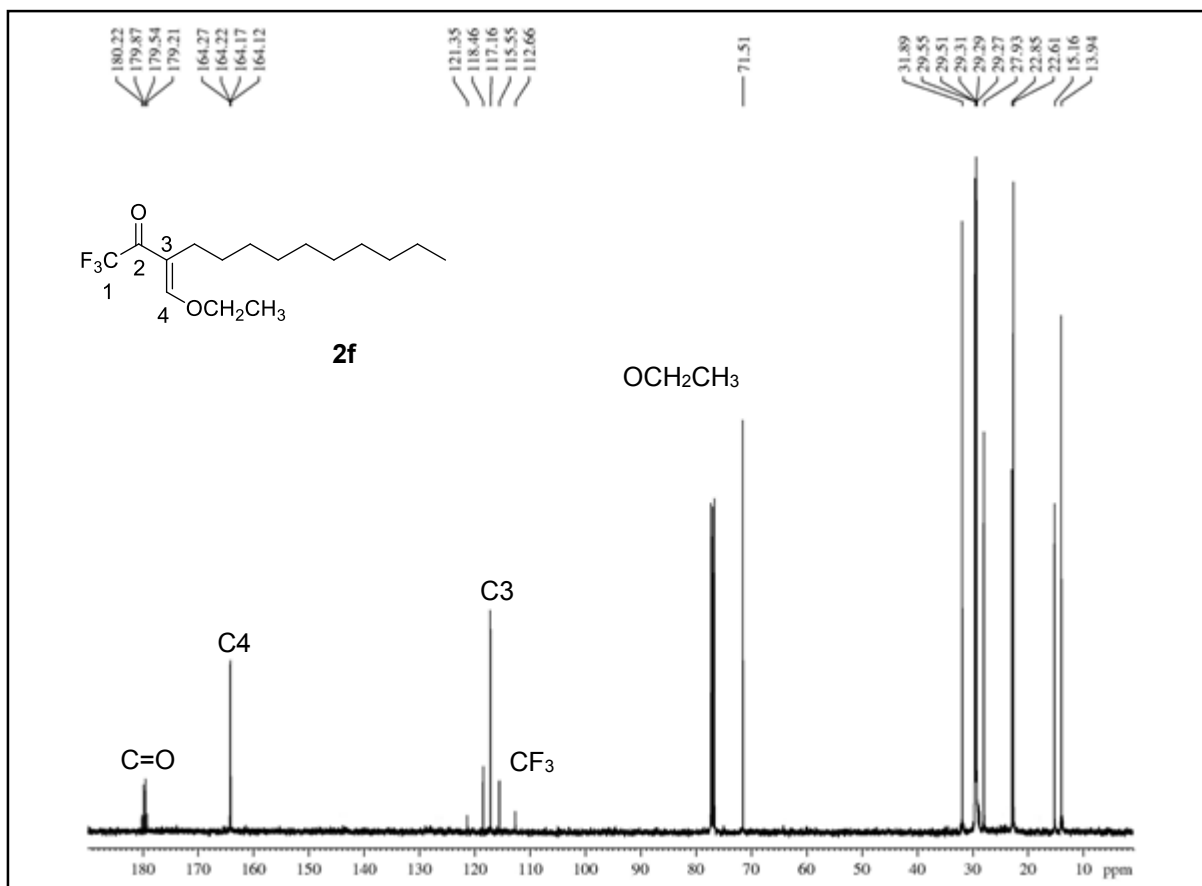


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C da substância **2f** (100 MHz).

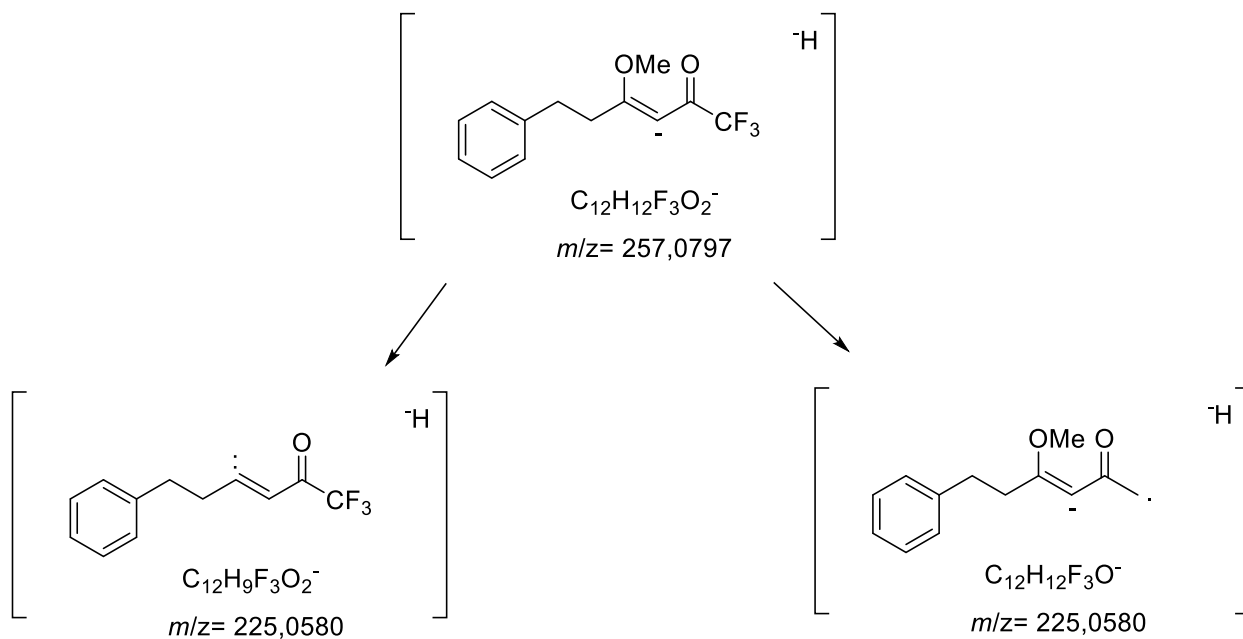
Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-f**.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz)) ^a
2a	<p>RMN ^1H 400 MHz: 2,93 (m, H-6, 2H); 3,13 (m, H-5,2H); 3,80 (s, 4-OCH₃ 3H); 5,71 (s, H-3, 1H); 7,25-7,32 (m, 6-Ph, 5H).</p> <p>RMN ^{13}C 100 MHz: 30,8 (C-6); 34,2 (C-5); 55,7 (OCH₃); 91,4 (C-3); 115,7 (C-1, $J_{\text{CF}} = 292$ Hz); 126,3 (C-4'); 127,0 (C-2'=C6'); 128,3 (C-3'=C-5'); 140,6 (C-1'); 178,4 (C-2, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz); 184,1 (C-4).</p>
2b	<p>RMN ^1H 400 MHz: 2,85 (m, H-6, 2H); 3,11 (m, H-5, 2H); 3,80 (s, 4-O-CH₃ 3H); 5,68 (s, H-3, 1H); 3,82 (s, <i>p</i>-OMe, 3H); 6,88-7,22 (m, 6-Ph, 4H)</p> <p>RMN ^{13}C 100 MHz: 32,1 (C-6); 36,5 (C-5); 55,2 (OCH₃); 56,5 (<i>p</i>-OCH₃); 91,3 (C-3); 115,3 (C-1, $J_{\text{CF}} = 293$ Hz); 113,8 (C-3'=C-5'); 129,4 (C-2'=C-6'); 132,8 (C-1'); 158,1 (C-4'); 178,7 (C-2, $J_{\text{CF}} = 37$ Hz); 184,2 (C-4).</p>
2c	<p>RMN ^1H 400 MHz :2,93 (m, H-6, 2H); 3,09 (m, H-5, 2H); 3,80 (s, 4-O-CH₃, 3H); 5,71 (s, H-3, 1H); 7,15-7,28 (m, 6-Ph, 4H).</p>

Tabela 10: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **2a-f**. (cont.)

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (m, n $^\circ$ H, J_{HH} (Hz)) ^a
2d	RMN ^1H 400 MHz: 2,91 (m, H-6, 2H); 3,11 (m, H-5,2H); 3,81 (s, 4-OCH ₃ , 3H); 3.86(s, Ar-OMe, 3H); 5,72 (s, 3-H, 1H); 6,83-7,05 (m, 6-Ph, 4H).
2e	RMN ^1H 400 MHz: 1,07 (s, 2CH ₃ , 6H); 1,59 (m, H-4',2H); 1,46 (m, H-5', 2H); 1,94 (m, H-3',2H), 2,87 (m, H-5, 2H); 2,27 (m, H-6, 2H); 3,83 (s, 4-OCH ₃ , 6H); 5,64 (s,H-3,3H); 1,72 (s, CH ₃ , 3H). RMN ^{13}C 100 MHz : 184,7 (C-4); 178,6 (C-2, $J_{\text{CF}}= 34$ Hz); 128,9-135,6 (C=C); 118,2 (C-1, $J_{\text{CF}}= 291$ Hz); 90,8 (C-3); 56,5 (OCH ₃); 19,4 (C-4'); 19,6 (C-6); 32,8 (C-3'); 35,0 (C-6'); 28,4 (2CH ₃); 37,7 (C-5); 25,5 (CH ₃); 39,9(C-5').

As estruturas dos compostos **2a,e** foram analisados e confirmadas por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS), por técnica ESI (Ionização por Eletrospray)no modo negativo. O Esquema 26 mostra a proposta de fragmentação do composto **2a** que deu origem ao íon molecular com $m/z = 257,0797$ g/mol, observado no espectro do referido composto.



Esquema 26: Proposta de fragmentação do composto **2a**.

A **Figura 15** mostra o espectro de massas para o composto **2a**.

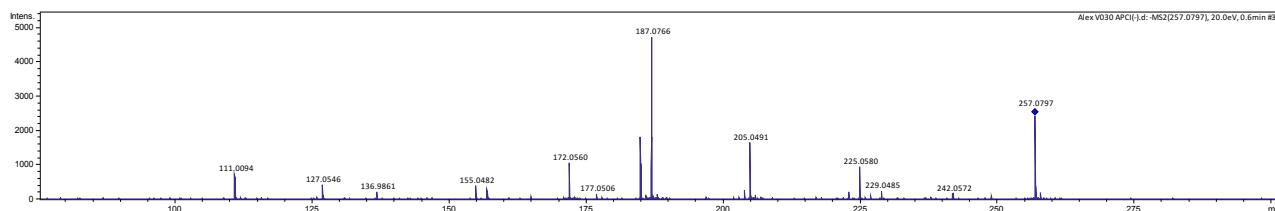
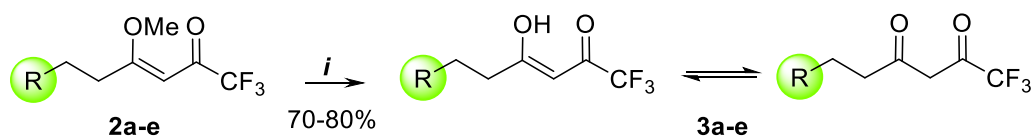


Figura 15. Espectro de massas ESI (40 eV) do composto **2a**.

3.5 Síntese de trialometil- β -dicetonas: reações de hidrólise de β -alcoxivinil trialometilcetonas **2a-e**

Foram feitas as reações de hidrólise em meio ácido das β -alcoxivinil trialometilcetonas **2a-e**, para isolar as respectivas trialometil- β -dicetonas **3a-e**, com o objetivo de formar complexos com Níquel e Cobre. Para obtenção das 1,3-dicetonas fluoradas foram adicionados 10 ml de uma solução ácida de ácido clorídrico 10% aos respectivos produtos obtidos **2a-e**. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento 80°C, por 24 h (Esquema 27). Após o tempo reacional a mistura foi tratada com água destilada (3x50ml). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e o solvente

removido em evaporador rotatório. Os produtos obtidos foram líquidos oleosos de coloração escura com rendimentos de 70-80% (Tabela 11).



i. HCl 10%, 80°C, 24h.

R= Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-HO-3-MeO-C₆H₃, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)

Esquema 27.

Tabela 11: Rendimentos das β -dicetonas **3a-e** obtidas

Formula Molecular	P.M (g/mol).	Produto	R	Rendimento (%)
C ₁₂ H ₁₁ F ₃ O ₂	244,1	3a	Ph	76
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ O ₃	274,1	3b	4-MeOC ₆ H ₄	80
C ₁₂ H ₁₁ F ₃ O ₃	260,1	3c	4-HOC ₆ H ₄	80
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ O ₄	290,2	3d	4-HO-3-MeO-C ₆ H ₃	75
C ₁₅ H ₂₁ F ₃ O ₂	290,1	3e	2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)	79

3.5.1 Identificação das β -dicetonas **3a-e** obtidas.

A identificação das β -dicetonas cetonas **3a-e** obtidas, foi realizada por meio da análise de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H (400 MHz) e ¹³C (100 MHz) em CDCl₃, Tabela 12. Os espectros correspondentes aos compostos sintetizados podem ser visualizados no Anexo IV. Foi mostrado como modelo para atribuição dos dados de RMN ¹H e ¹³C das trialometil- β -dicetonas, o espectro do produto 1,1,1-trifluor- 6-(4-

metoxifenil)hexan-2,4-diona **3b** em CDCl_3 . Nesse espectro (Figura 16) o sinal simpleto em 5,90 ppm referente ao hidrogênio vinílico, para **3b** ainda aparecem, um simpleto em 3,81 ppm, referente aos hidrogênios da metoxila ligada ao anel aromático. Dois tripletos em 2,94 ppm e 2,74 ppm referentes aos hidrogênios das metilenas 5 e 6 da cadeia. Os dois dupletos referentes aos hidrogênios do anel aromático, em 6,86 e 7,18 ppm respectivamente. A ausência dos sinais referentes aos hidrogênios da metoxila ligada ao carbono C4, possibilita a confirmação da β -dicetona.

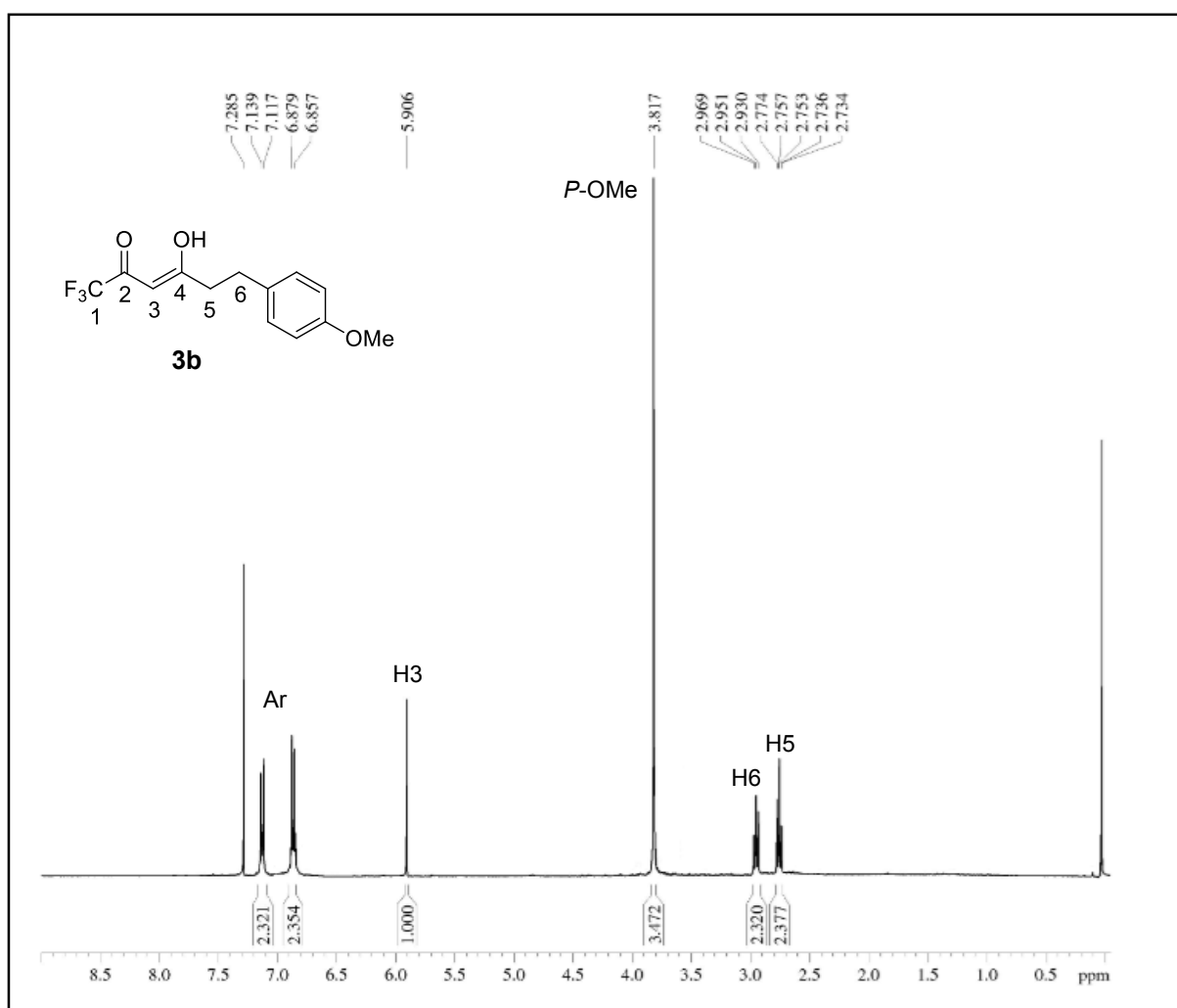


Figura 16. Espectro de RMN ^1H da substância **3b** (400 MHz).

O espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 do composto **3b**, mostrou o quarteto da cetona alfa ao grupo trifluormetil com $J_{\text{CF}} = 37$ Hz, em torno de 178 ppm, o sinal a 96,3 ppm referente ao carbono sp^2 alfa à carbonila. Em 115 ppm o quarteto referente ao carbono do grupo trifluormetil com $J_{\text{CF}} = 293$ Hz. Na região de 30,0 e 40,0 ppm

aparecem os sinais referentes aos carbonos das metilenas 6 e 5 da cadeia, respectivamente. Os sinais referentes ao carbono da metoxila ligada ao anel aromático aparecem em 56,5 ppm. Aparecem ainda os sinais dos carbonos do anel aromático em 113,7-158,1 ppm (Figura 17).

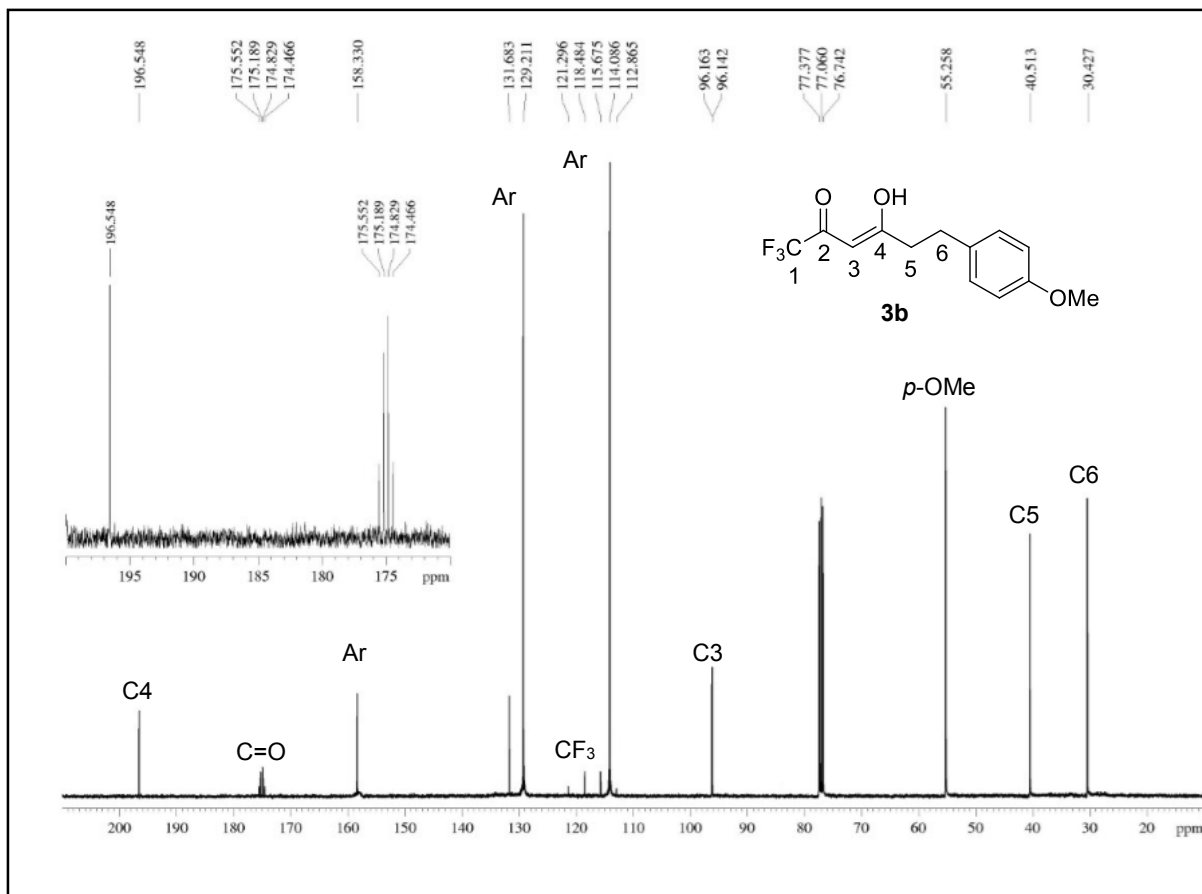


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C da substância **3b** (100 MHz).

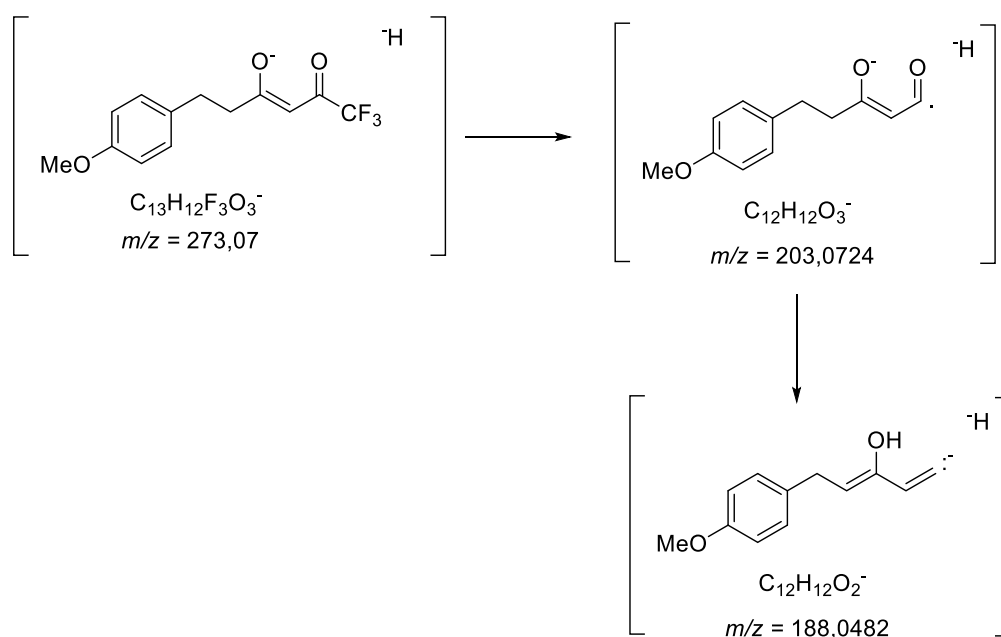
Table 12: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3a-e**.

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (J Hz)
	RMN ^1H 400 MHz: 5,94 (s, H-3, 1H); 2,81 (m, H-5, 2H); 3,03 (m, H-6, 2H); 7,25-7,36 (m, 6-Ph, 5H).
3a	RMN ^{13}C 100 MHz: 118,5 (C-1, $J_{\text{CF}}=292$ Hz); 96,2 (C-3); 175,0 (C-2, $J_{\text{CF}}=33$ Hz); 196,0 (C-4); 31,2 (C-6); 40,2 (C-5); 126,6 (C-2'=C6'); 128,2 (C-3'=C-5'); 139,6 (C-1'), 121,0 (C-4').
	RMN ^1H 400 MHz: 5,90 (s, H-3, 3H); 2,95 (m, H-6, 2H); 2,75 (m, H-5, 2H); 3,81(s, <i>p</i> -OCH ₃ , 3H); 6,86 -7,12 (m, 6-Ph, 4H).
3b	RMN ^{13}C 100 MHz: 118,4 (C-1, $J_{\text{CF}}=293$ Hz); 96,1 (C-3); 175,1(C-2, $J_{\text{CF}}=37$ Hz); 196,5 (C-4); 30,4 (C-6); 40,5 (C-5); 131,6 (C-1'); 114,0 (C-3'=C-5'); 139,6 (C-1'), 158,3 (C-4'), 55,2 (OCH ₃); 129,2 (C-2'=C-6').

Tabela 12: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3a-e**.(cont.)

Composto	RMN ^1H δ (ppm) (J Hz)
3c	RMN ^1H 400 MHz: 5,87 (s, H-3, 3H); 2,74 (m, H-5, 2H); 2,87 (m, H-6, 2H); 6,81-7,09 (m, 6-Ph, 4H).
3d	RMN ^1H 400 MHz: 5,92 (s, H-3, 3H); 2,95 (m, H-6, 2H); 2,77 (m, H-5, 2H); 3,89 (s, Ar-OCH ₃ , 3H); 6,82-6,70 (m, 6-Ph, 3H).
3e	RMN ^1H 400 MHz: 5,93 (s, H-3, 3H); 1,03 (s, 2CH ₃ , 6H); 1,64 (s, CH ₃ , 3H); 1,68 (m, H-4', 2H); 1,44 (m, H-5', 2H); 1,95 (m, H-3', 2H); 2,50 (m, H-5, 2H); 2,34 (m, H-6, 2H). RMN ^{13}C 100 MHz: 194,0 (C-4); 177,6 (C-2, $J_{\text{CF}}=294$ Hz); 126,7-137,0 (C=C); 118,5 (C-1, $J_{\text{CF}}=36$ Hz); 99,5 (C-3); 19,3 (C-4'); 19,7 (C-6); 32,8 (C-3'); 35,0 (C-6'); 28,4 (2CH ₃); 39,8 (C-5); 25,5 (CH ₃); 39,6 (C-5').

As estruturas dos compostos 1,3-dicetonas halogenadas **3a,b,d,e**, foram analisados e confirmadas por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (MS-MS), por técnica ESI (Ionização por Eletrospray) no modo negativo. O **Esquema 28** mostra a proposta de fragmentação do composto **3b** que deu origem ao íon molecular com $m/z = 273,07$ g/mol, observado no espectro do referido composto.

**Esquema 28:** Proposta de fragmentação do composto **3b**.

A **Figura 18** mostra o espectro de massas para o composto **4b**. Os demais espectros para os compostos da série **3a-e** podem ser visualizados no Anexo I.

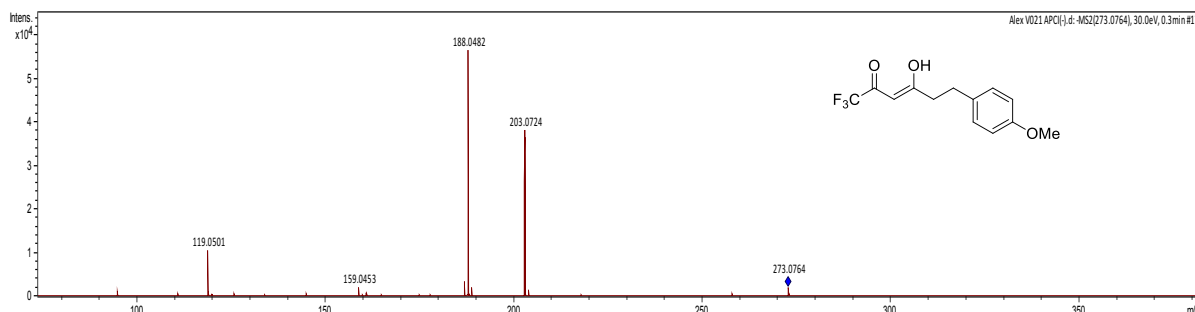
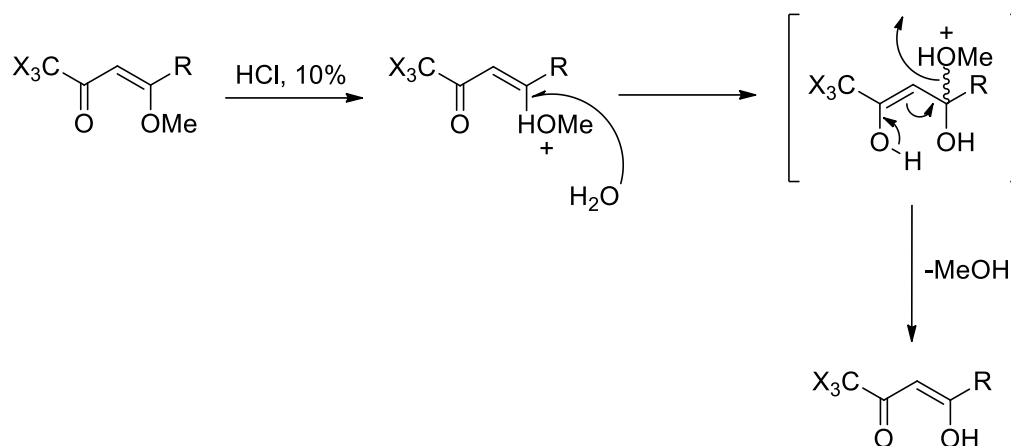


Figura 18. ESpectro de massas ESI (40 eV) do composto **3b**.

3.5.2 Proposta mecanística para a obtenção dos compostos **3a-e**.

A proposta de mecanismo para a hidrólise das 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquenos está descrito no Esquema 29.



Esquema 29:

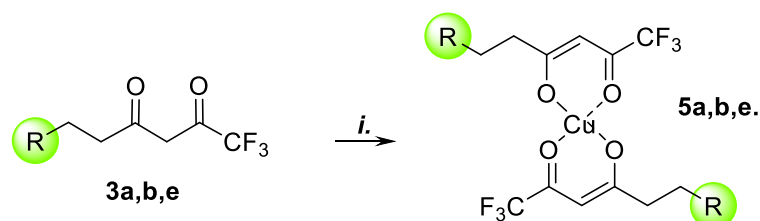
3.6 Método de complexação com acetato de cobre e níquel das trifluormetil- β -dicetonas **3a, b, e** obtidas.

Como já mencionado anteriormente, a partir da hidrólise das β -alcoxivinil trialometil cetonas é possível a obtenção de β -dicetonas. Esses compostos β -dicarbonílicos são utilizados para a síntese de compostos de coordenação, sendo alvo de inúmeros estudos da comunidade científica, devido a facilidade desses ligantes de

ligar-se a diversos núcleos metálicos. Em especial os ligantes β -dicarbonílicos peralcoquil substituídos tem despertado interesse devido as suas modernas aplicações como agentes orgânicos volatilizantes de cátions metálicos, favorecendo a deposição de metais em superfícies diversas.¹⁰

3.6.1 Complexos de Cobre obtidos a partir dos ligante β -dicarbonílicos **3a**, **3b**, **3e**.

Para obtenção do complexo de cobre a partir das β -dicetonas obtidas, inicialmente foram realizadas as reações de complexação com o ligante β -dicarbonílico, derivado da cetona 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**). Foram utilizados 1 mmol do acetato de cobre monohidratado, e 2 mmol do ligante. Dissolveu-se acetato de cobre (II) monohidratado, em metanol (150ml), e o ligante **3a** em metanol (70 ml), juntou-se a quente as duas soluções. A mistura foi mantida sob refluxo por 1h. Após o tempo reacional, foram adicionadas, lentamente algumas gotas de água destilada, levando a formação de um precipitado de coloração verde que foi filtrado.⁴⁸ (Esquema 30). O complexo de cobre obtido a partir do ligante β -dicarbonílico **3b**, e **3e** seguem o mesmo procedimento reacional, da obtenção do complexo obtido a partir do ligante **3a**.



i. Cu(CH₃COO)₂, MeOH, Refluxo, 1h.

R= Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)

Esquema 30.

Na **Figura 19** são apresentadas as imagens dos complexos de cobre obtidos **5a**, **5b**, **5e**.

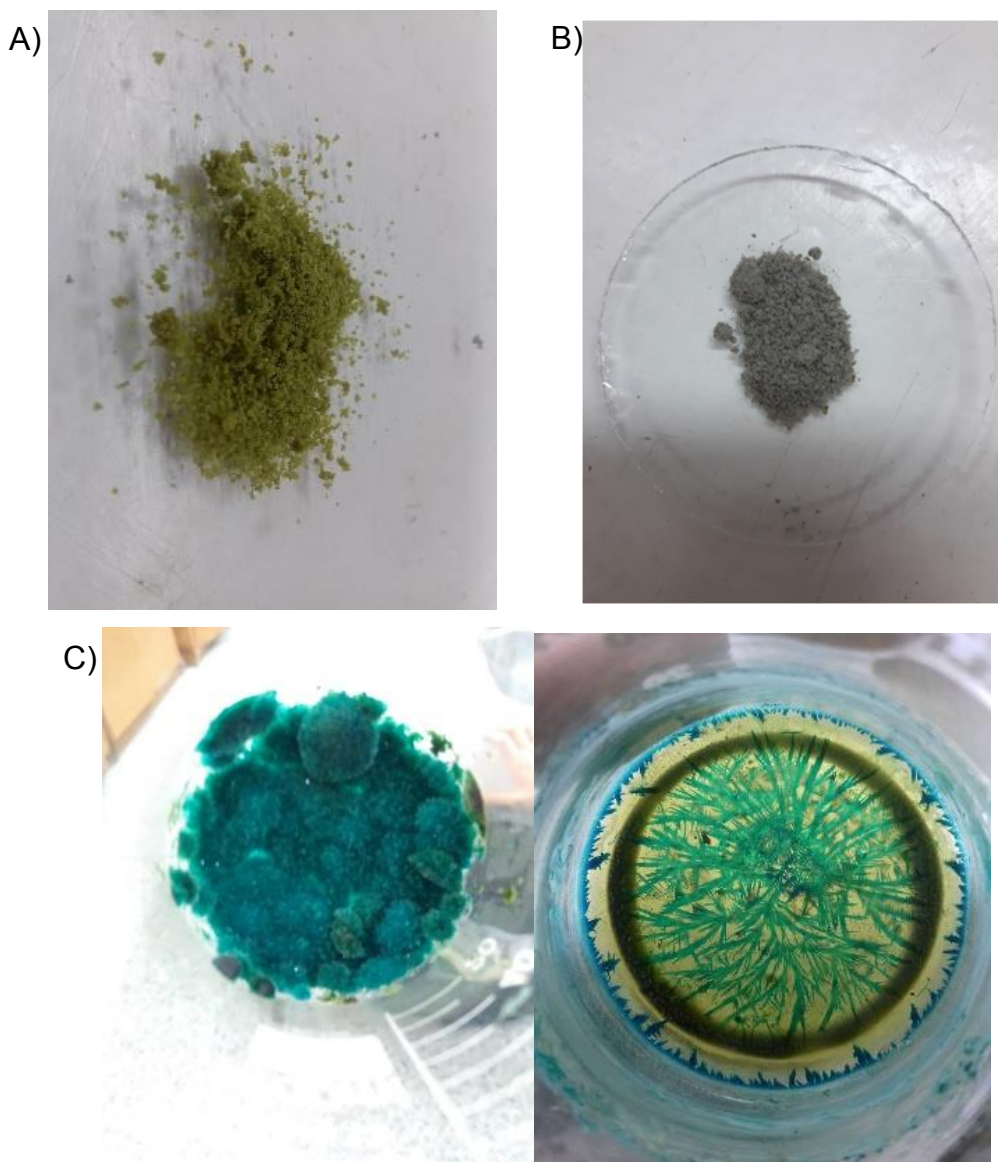
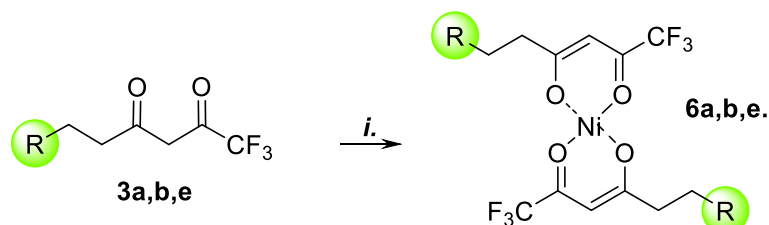


Figura 19. Imagens dos complexos de cobre obtidos. A) Complexo de cobre **5a**. B) Complexo de cobre **5b**. C) Complexo de cobre **5e**.

3.6.2 Complexos de Níquel obtidos a partir dos ligante β -dicarbonílicos **3a**, **3b**, **3e**.

Para obtenção do complexo de Níquel obtido a partir da β -dicetona derivada da cetona 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), foram utilizados 1 mmol do acetato de Níquel (II) tetrahidratado, e 2 mmol do ligante **3b**. Dissolveu-se acetato de níquel(II) tetrahidratado em 50 mL metanol e o ligante **3b** também em 50 mL de metanol. Logo

após a junção das duas soluções a quente, a mistura foi mantida em refluxo durante 1 hora e posteriormente adicionaram-se 2 gotas de hidróxido de sódio 2 mol/L,⁴⁸ levando a formação de um precipitado de coloração acinzentada (Esquema 31). Para obtenção dos complexos de níquel a partir dos ligantes **3b,e**, foi seguido o mesmo procedimento reacional.



i. Ni(CH₃COO)₂, MeOH, Refluxo, 1h.

R= Ph, -MeOC₆H₄, 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il).

Esquema 31.

Na **Figura 20** são apresentadas as imagens dos complexos de Níquel obtidos **6a, 6b**.

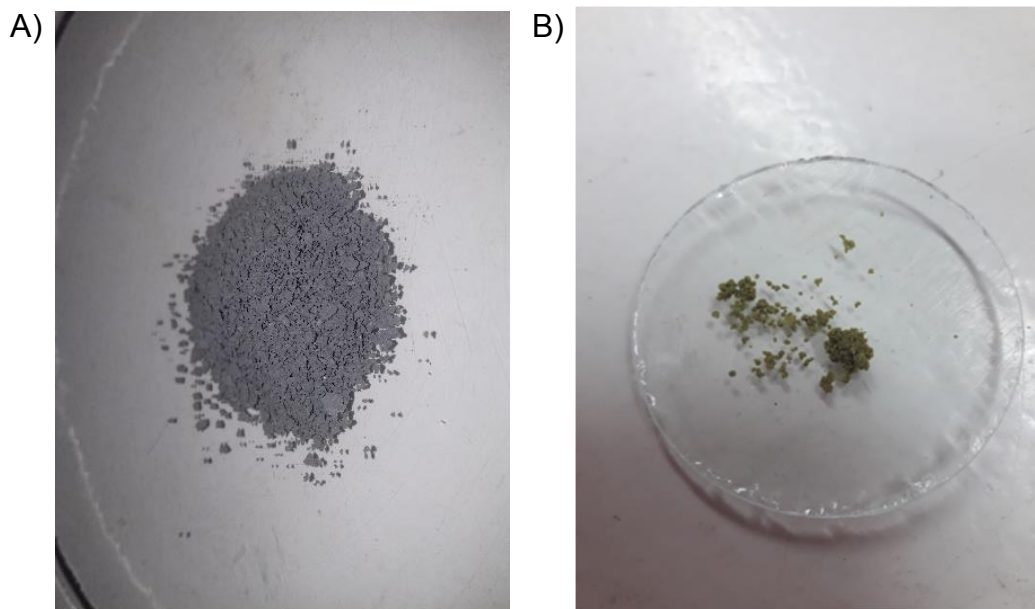


Figura 20. Imagens dos complexos de Níquel obtidos. A) Complexo de níquel **6a**. B) Complexo de níquel **6b**.

3.7 Análise Morfológica

3.7.1 Microscopia Eletrônica Varredura (MEV)

O MEV é um dos mais versáteis instrumentos disponíveis para a observação e análise de características microestruturais de objetos sólidos. A principal razão de sua utilidade é a alta resolução que pode ser obtida quando as amostras são observadas, valores da ordem de 2 a 5 nanômetros são geralmente apresentados por instrumentos comerciais, enquanto instrumentos de pesquisa avançada são capazes de alcançar uma resolução melhor que 1 nm.⁴⁹

Outra característica importante do MEV é a aparência tridimensional da imagem das amostras, resultado direto da grande profundidade de campo. Permite, também, o exame em pequenos aumentos e com grande profundidade de foco, o que é extremamente útil, pois a imagem eletrônica complementa a informação dada pela imagem óptica.⁴⁹

O princípio de um microscópio eletrônico de varredura (MEV) consiste em utilizar um feixe de elétrons de pequeno diâmetro para explorar a superfície da amostra, ponto a ponto, por linhas sucessivas e transmitir o sinal do detector a uma tela catódica cuja varredura está perfeitamente sincronizada com aquela do feixe incidente. O sinal de imagem resulta da interação do feixe incidente com a superfície da amostra. O sinal recolhido pelo detector é utilizado para modular o brilho do monitor, permitindo a observação. O feixe interagindo com a amostra produz elétrons e fótons que podem ser coletadas por detectores adequados e convertidas em um sinal de vídeo.⁵⁰

Dessa forma, as micrografias foram realizadas com o intuito de observar as características morfológicas, dos complexos obtidos.

Na **Figura 21** são apresentadas as micrografias dos complexos de cobre **5a**, **5b** e **5e**.

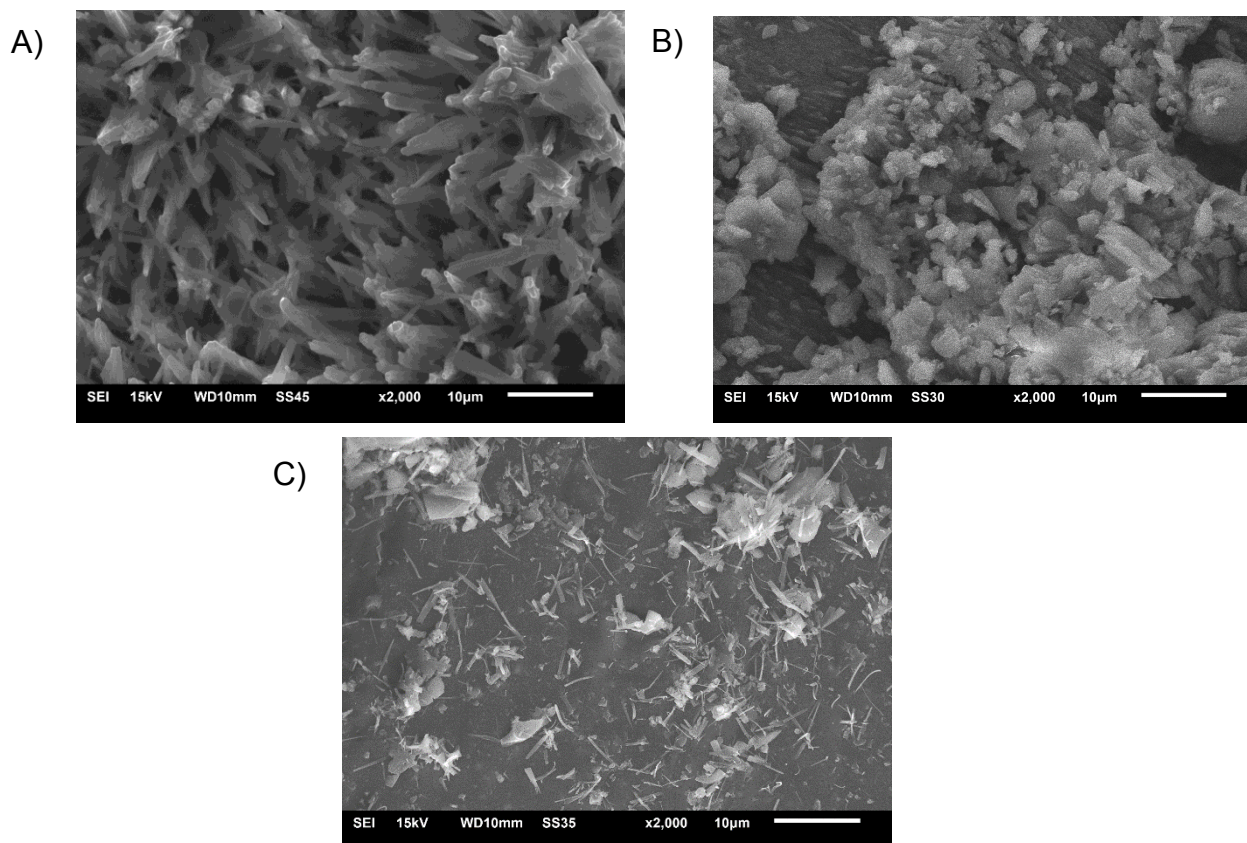


Figura 21. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para os complexos de cobre obtidos. A) Complexo **5a**. B) Complexo **5b**. C) Complexo **5e**.

Pode-se perceber uma diferença na morfologia dos complexos obtidos com diferentes ligantes. Na figura 21 A, da imagem de MEV para o complexo **5a**, apresenta uma estrutura com características cristalinas, de maneira organizada. Diferentemente o que foi observado para a Figura 21 B, da imagem de MEV, do complexo **5b**, a qual apresenta uma desorganização, com características de uma estrutura amorfa. A Figura 21 C, da imagem de MEV, para o complexo **5e**, apresenta uma estrutura parecida com a imagem 21 A, com características cristalinas mais organizadas.

Na **Figura 22** são apresentadas as micrografias dos complexos de Níquel **6a**, **6b**, **6e**.

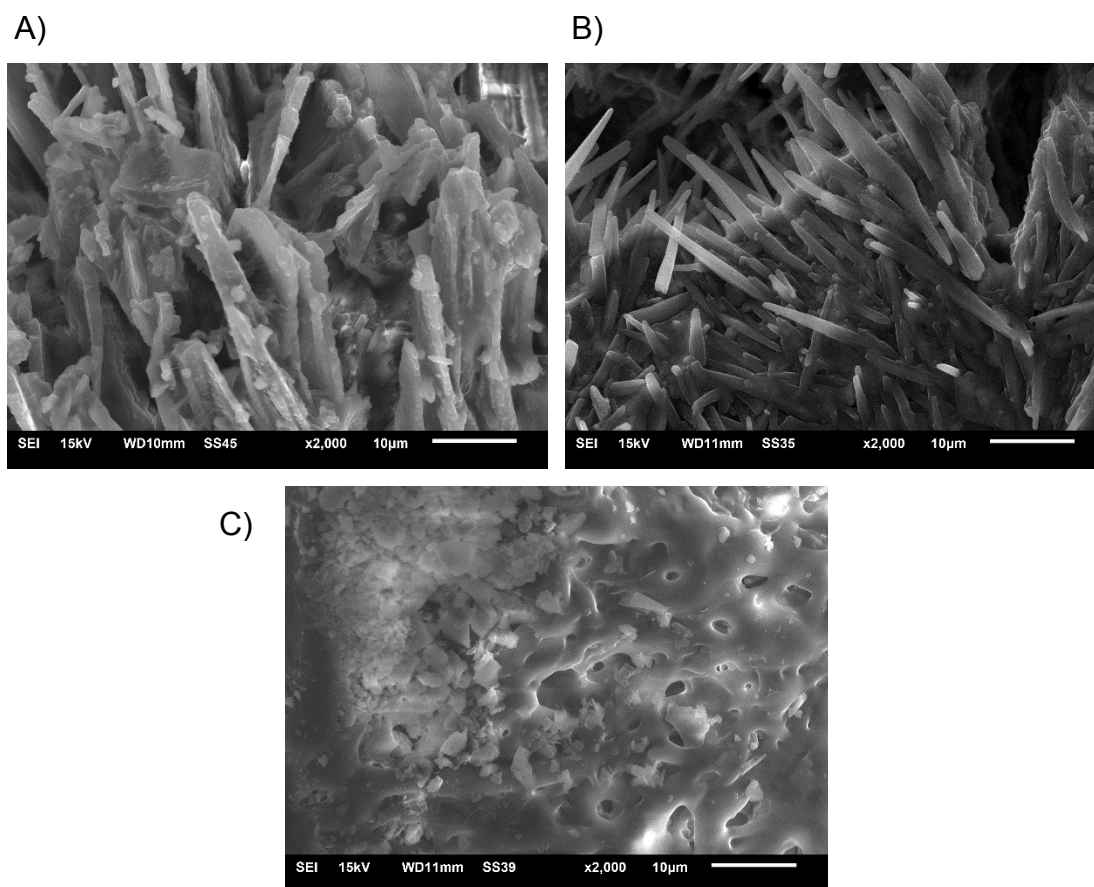


Figura 22. Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura para os complexos de Níquel obtidos. A) Complexo **6a**. B) Complexo **6b**. C) Complexo **6e**.

Diferentemente dos complexos de cobre apresentados acima, **5a** e **5b**, que apresentaram diferença de estrutura, sendo um com características cristalinas e o outro amorfa, na **Figura 22**, pode-se perceber que os complexos de Níquel **6a** e **6b**, apresentam estruturas semelhantes com características cristalinas, o que não se observa para o complexo **6e**, o qual apresenta uma estrutura semelhante ao complexo **5b** de cobre.

3.8 Análise Elementar

3.8.1 Espectroscopia de Energia Dispersiva (EDS)

A Espectroscopia de Energia Dispersiva é uma análise qualitativa, utilizada para identificar os elementos presentes na amostra, fazendo o mapeamento químico

das superfícies. Além disso, consiste na varredura da amostra com elétrons de alta energia.

Da interação do feixe de elétrons com a amostra, podem ser analisados: elétrons secundários (SE), elétrons retroespalhados (BSE) e raios-X. Por intermédio dos raios-X emitidos pela amostra, quando interagidos com o feixe eletrônico, pode-se determinar a composição de determinadas regiões dos materiais.⁵⁰

A partir das informações contidas no espectro de raios-X das amostras, pode-se fazer uma análise qualitativa ou semi-quantitativa dos elementos químicos presentes no material, determinando a composição química.⁵⁰

Para se identificar elementos nas amostras, deve-se fazer uma comparação dos picos no espectro de EDS com a energia de ligação desses elementos. Na análise quantitativa, é possível determinar a quantidade de metal na amostra e ainda determinar a homogeneidade do metal, observando se há a mesma composição em diferentes pontos da amostra.

Ainda assim, os elétrons retroespalhados (BSE) possibilitam, através do número atômico dos elementos presentes na amostra, obter a análise elementar.

O MEV-EDS foi utilizado como forma de verificar a composição e a morfologia dos complexos obtidos.

Na Figura 23 e 24, é possível observar uma micrografia de varredura dos complexos de Cobre e Níquel obtidos a partir dos ligantes **3b-e**, e os espectros de EDS para esses materiais. As imagens dos espectros de EDS, identificam a presença dos elementos Níquel, Cobre, além da presença de Flúor, característicos para todos os compostos.

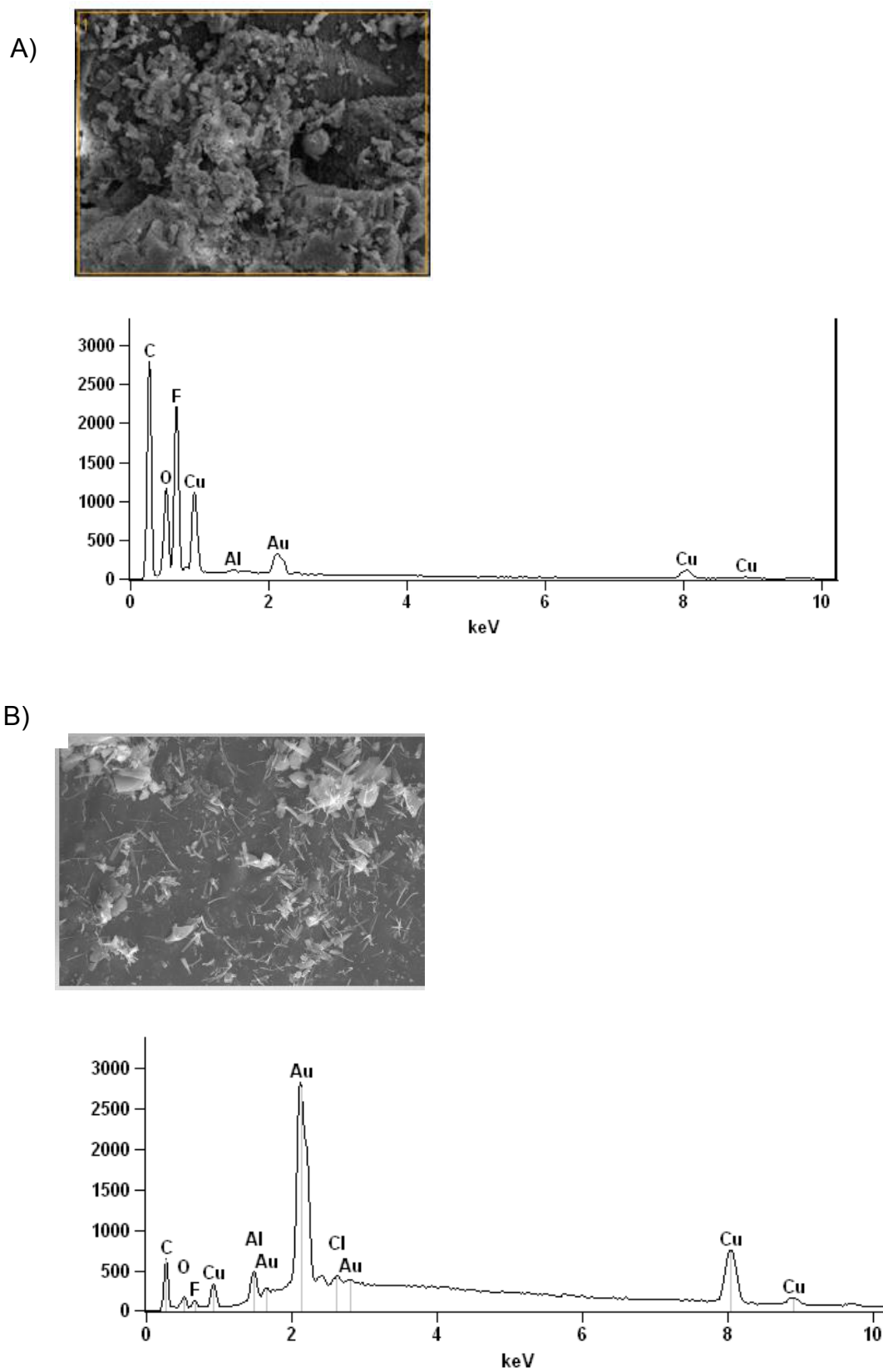


Figura 23. Imagens de Microscopia eletrônica de Varredura para os complexos de cobre. A) ligante **3b**. B) ligante **3e**. Espectro de dispersão de energia (EDS). A) ligante **3b**. B) ligante **3e**.

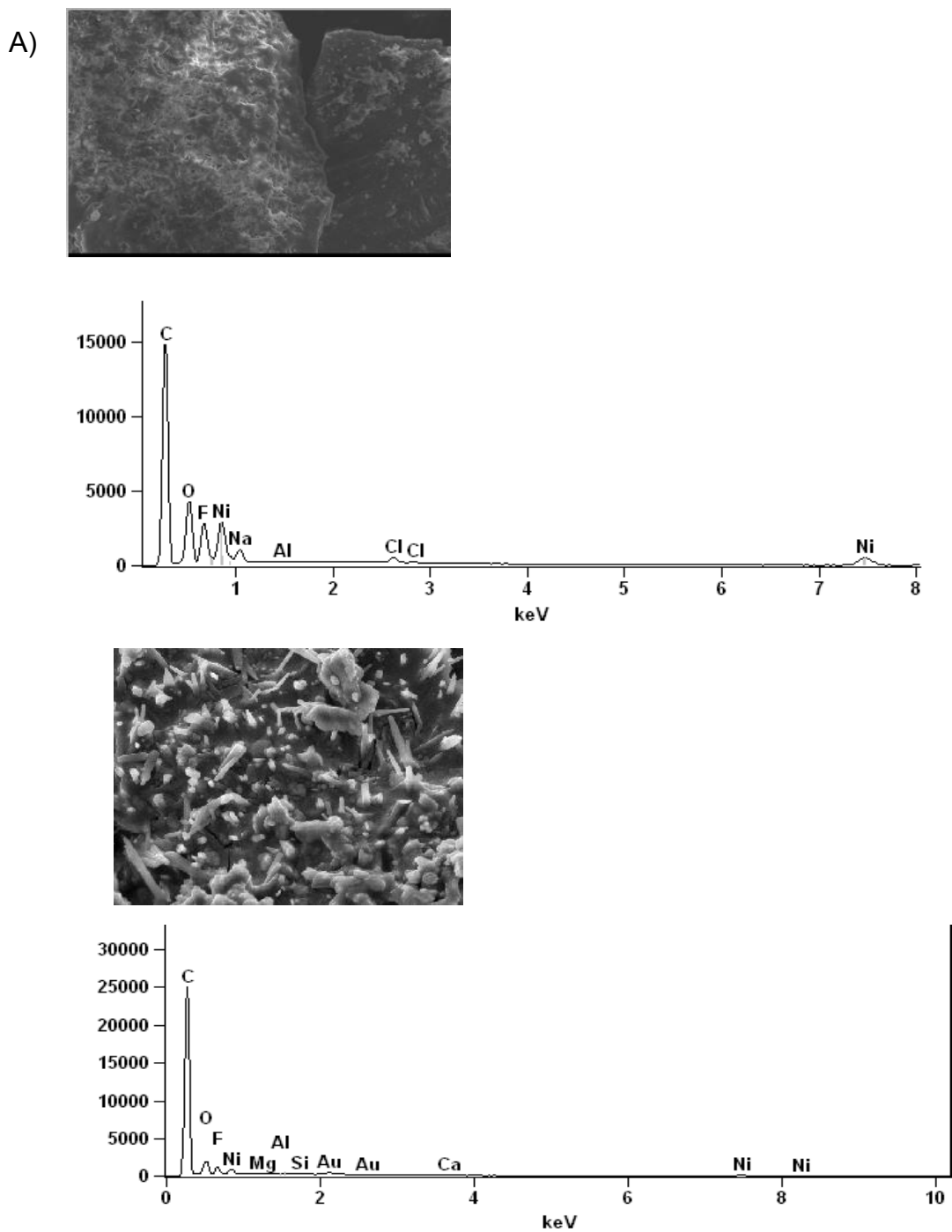
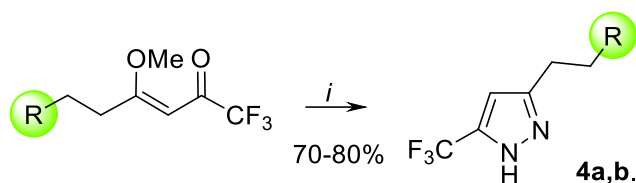


Figura 24. Imagem de Microscopia eletrônica de Varredura para os complexos de Níquel: A) ligante **3b**. B) ligante **3e**. Espectro de dispersão de energia (EDS) para: A) ligante **3b**. B) ligante **3e**.

3.9 Reações com hidrazinas: Síntese de pirazóis

Para a obtenção dos pirazóis foram realizadas via ciclocondensação [3+2] dos precursores 1,3-dieletrofilicos do tipo 1,1,1-trialo-4-metoxi-3-alquen-2-onas, com cloridrato de hidrazina. A metodologia utilizada está baseada da metodologia desenvolvida pelo grupo NUQUIMHE. Então para obtenção dos compostos pirazolínicos **4a,b** a reação de ciclização foi realizada adicionando-se os precursores 1,3-dieletrofilicos **2a,b** com cloridrato de hidrazina, sob refluxo em etanol por 24h. Esquema 32. A reação foi acompanhada por CCD (cromatografia de camada delgada), com eluente exano/acetato de etila 7:3. Logo após o tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório. Os compostos foram obtidos na forma de óleos, em bons rendimentos sendo estes apresentados na Tabela 13.



i.NH₂NH₂.HCl, EtOH, refluxo 24 h.

R= Ph, 4-MeOC₆H₄.

Esquema 32.

Tabela 13: Rendimento e ponto de fusão dos compostos pirazolínicos **4a,b** obtidos.

Formula Molecular	P.M (g/mol).	Produto	R	Rendimento (%)
C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂	240,1	4a	Ph	70
C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O	270,1	4b	4-MeOC ₆ H ₄	80

3.9.1 Identificação dos compostos pirazólicos.

A identificação dos compostos pirazólicos sintetizados foi feita através de dados de RMN ^1H e ^{13}C , Tabela 14. Será mostrado como modelo para atribuição dos sinais de RMN ^1H e ^{13}C desses compostos os espectros do composto 3-(3-metoxifenetil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. A análise do espectro de RMN ^1H do composto **4b** (Figura 25) mostrou um conjunto de sinais característicos. O simpleto atribuído ao H4 do pirazol em 6,34 ppm, um simpleto de maior intensidade em 3,81 ppm referente ao hidrogênios da metoxila do grupo ligado ao anel aromático. Ainda são observados dois tripletos referentes as metilenas da cadeia em 2,82 e 3,13ppm, além dos sinais em 6,84-7,28 ppm referentes aos hidrogênios do anel aromático.

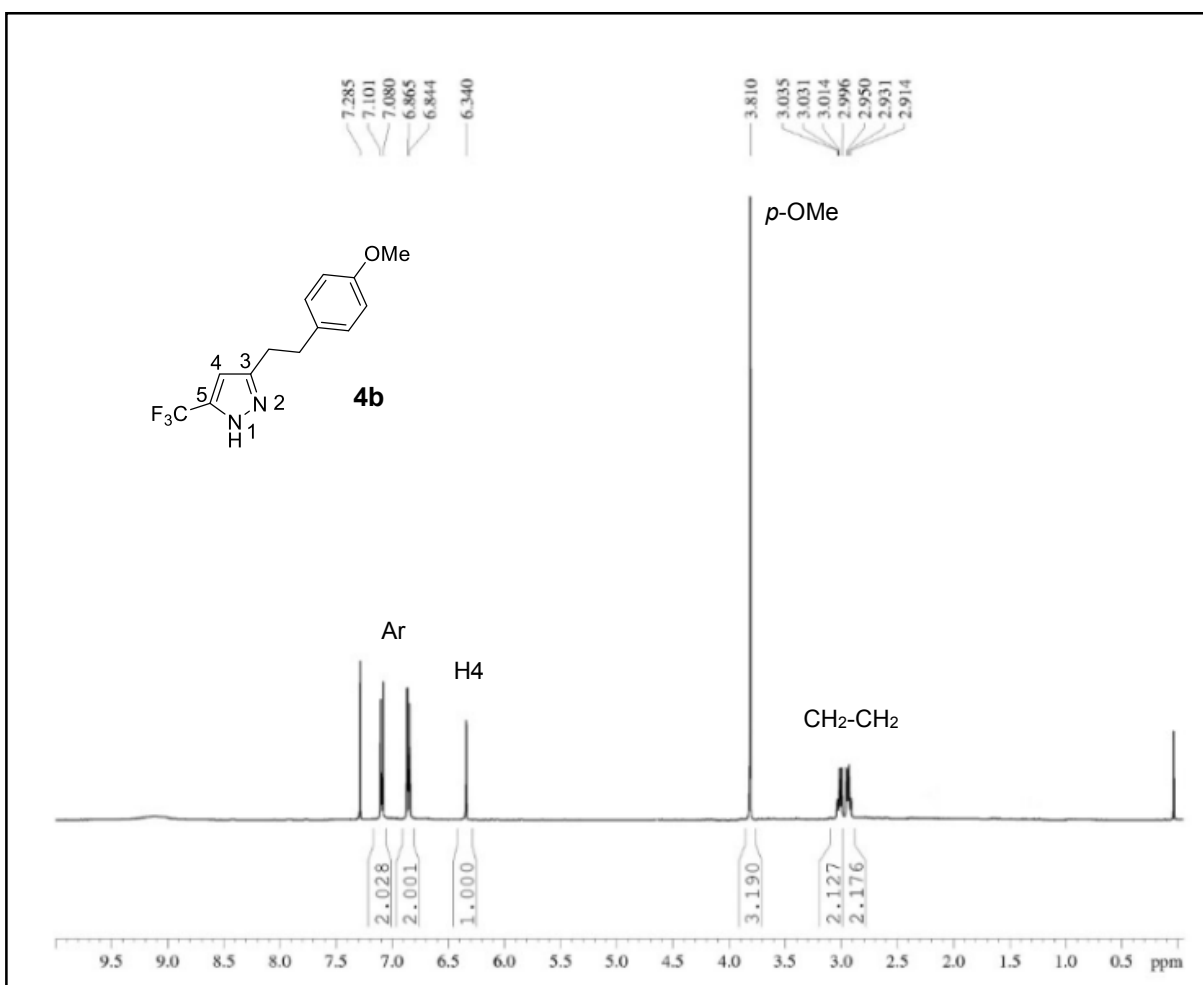


Figura 25. Espectro de RMN ^1H da substância **4b** (400 MHz).

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do composto **4b** (Figura 26) pode-se observar os sinais em 145,4 ppm do C3, em 141,8 ppm referente ao C5, em 102,5 ppm referente ao C4, em 122,5 ppm referente ao grupamento do CF_3 , além dos sinais do carbono da metoxila em 55 ppm.

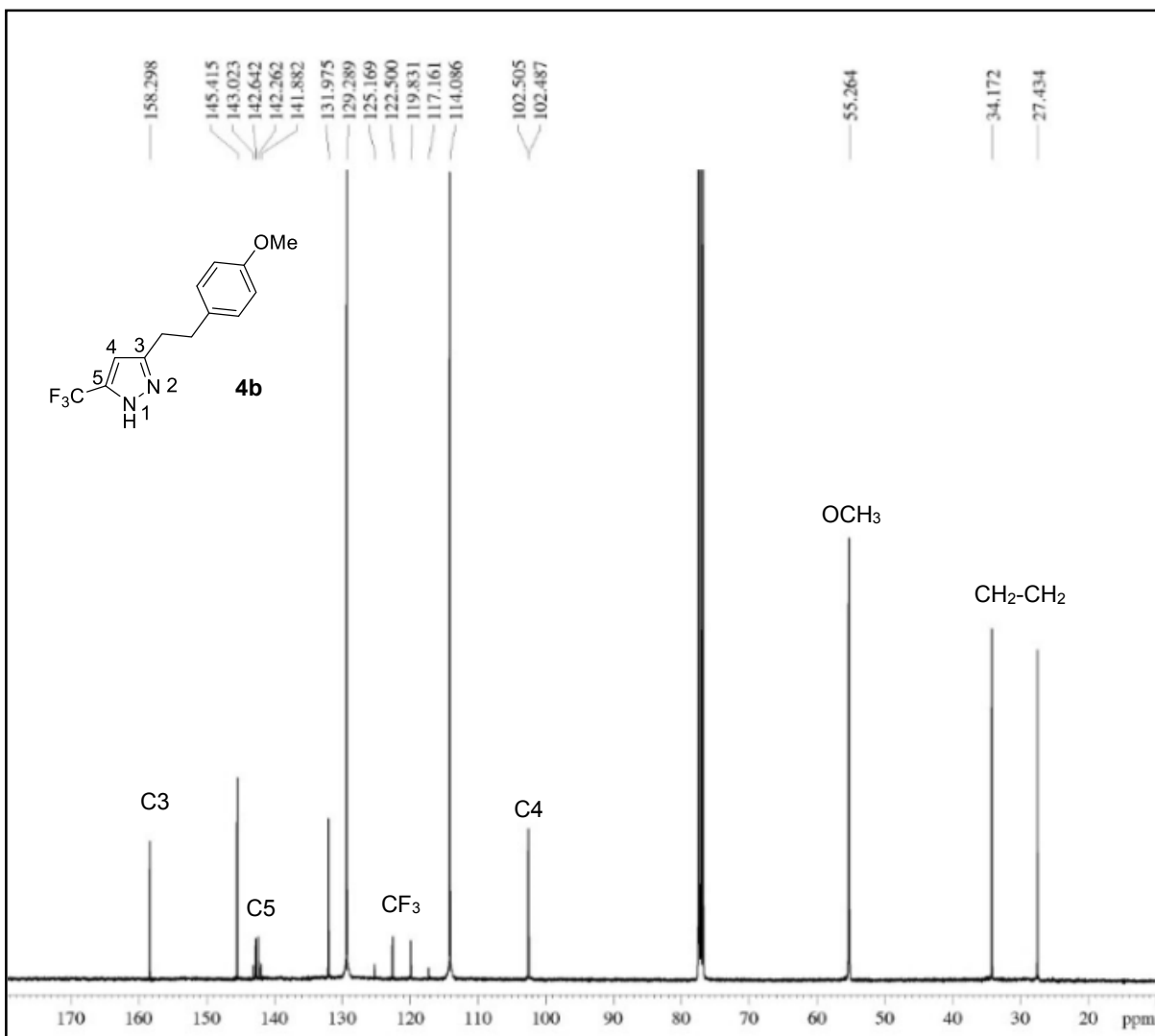


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C da substância **4b** (100 MHz).

Table 14: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **4a,b**.

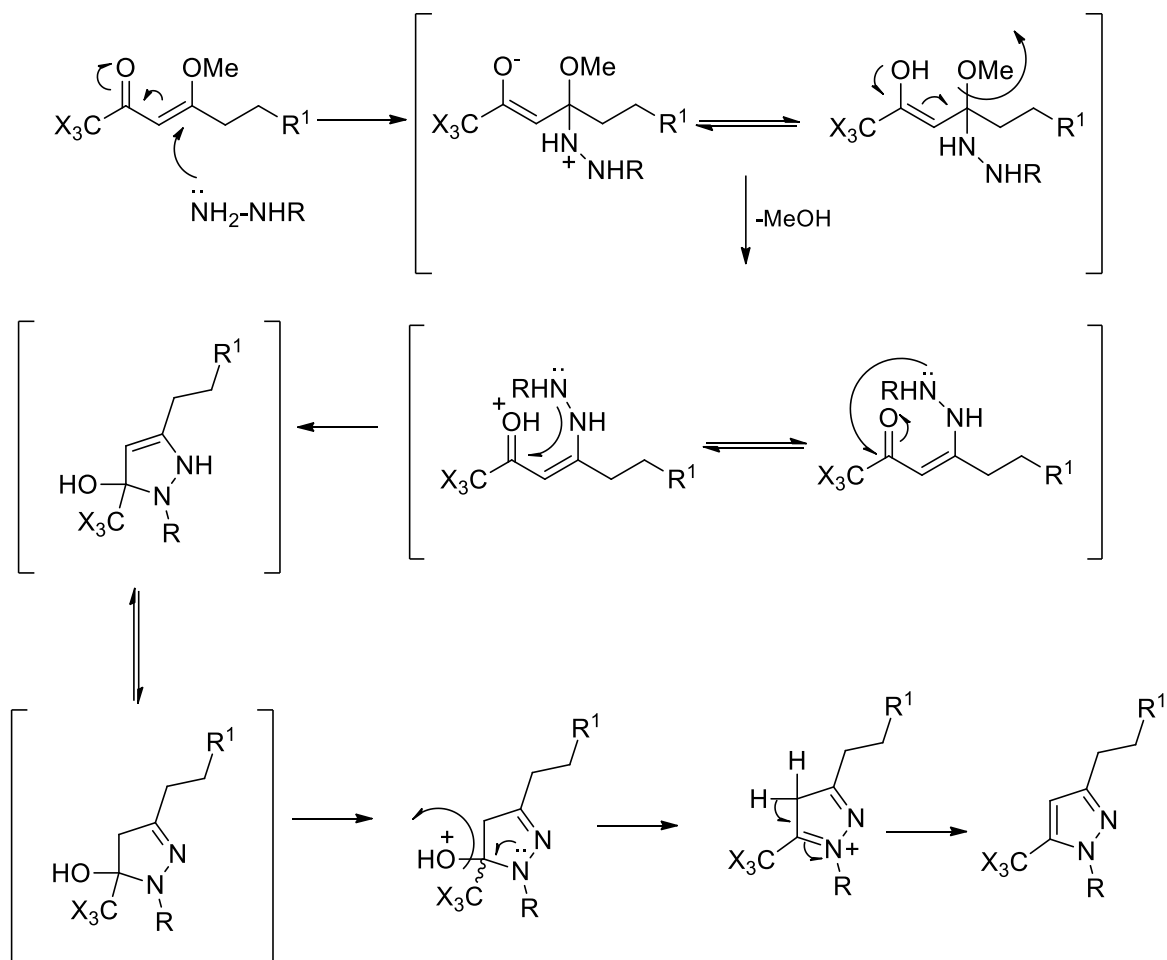
Composto	RMN ^1H e ^{13}C δ (ppm) (J (Hz)
9a	RMN ^1H 400 MHz: 6,34 (s, H-4.1H); 3,81 (s,p-OMe,3H); 2,9-3,0 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 4H); 6,86-7,28 (m, Ph, 4H).
	RMN ^{13}C 100 MHz: 102 (C-4);142 (C-5); 55,2 (OCH ₃); 142 (C-3); 144-158 (Ar);119(CF ₃ , $J_{\text{CF}}=257$ Hz).

Tabela 14: Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **4a,b**. (cont.)

Composto	RMN ^1H e ^{13}C δ (ppm) (<i>J</i> (Hz)
9b	RMN ^1H 400 MHz: 6,32 (s, H-4, 1H); 2,98-3,03 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 4H); 7,16-7,29 (m, Ph, 5H). RMN ^{13}C 100 MHz: 27,2-35,1 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 102 (C-4); 114 (C-5); 139,0 (C-3); 126 (CF_3 , $J_{\text{CF}}=255$ Hz)

3.9.2 Proposta mecanística para a síntese dos compostos pirazolínicos.

Considerando que os precursores β -alcoxivinil trialometil cetonas são moléculas formadas por um bloco CCC com dois centros eletrofílicos com reatividades diferenciadas e que as hidrazinas são muito reativas frente a carbonos sp^2 , o primeiro passo é o ataque nucleofílico do nitrogênio da hidrazina ao $\text{C}\beta$, com saída posterior do grupo metoxila, formando o intermediário do tipo enaminona. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico intramolecular do segundo nitrogênio da hidrazina ao carbono carbonílico trialometilado, formando o núcleo pirazolina. A posterior saída de água forma o núcleo pirazol.



Esquema 33.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos do presente trabalho e após a análise de alguns resultados, pode-se verificar que:

- Foram sintetizadas os dimetoxicetais **1a-e**, com rendimentos de 59 a 76%, derivados das cetonas 4-fenilbutan-2-ona (benzilacetona) (**a**), 4-(4-metoxifenil)butan-2-ona (anisilacetona) (**b**), 4-(4-hidroxifenil)butan-2-ona (*raspberry ketone*) (**c**), 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona) (**d**), (2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)butan-2-ona (diidro- β -ionona) (**e**). Todos os dimetoxicetais obtidos são inéditos.
- O método de *Acilação de Acetais*, mostrou-se eficiente na obtenção regioseletiva das β -alcoxivinil trialometil cetonas, fluoradas **2a-e** inéditas, obtendo-se compostos com cadeias diversificadas em bons rendimentos de 73 a 92%.
- Através da hidrólise das respectivas β -alcoxivinil trialometil cetonas **2a-e**, foi possível a obtenção de uma série de β -dicetonas inéditas, com diversidade estrutural, obtendo-se esses compostos com rendimentos de 75 a 80%.
- A aplicação do Método de acilação de Acetais, também mostrou-se eficiente na obtenção da β -alcoxivinil trialometil cetona, derivada do aldeído láurico, possibilitando a obtenção do composto fluorado com rendimento de 77%, com uma longa cadeia alquílica, abrindo-se um leque de possibilidades sintéticas.
- A partir da obtenção das β -dicetonas **3a,b,e**, essas mostraram-se importantes ligantes, capazes de coordenar com cátions metálicos (Cu e Ni), obtendo-se assim diferentes complexos.
- As β -alcoxivinil trialometil cetonas obtidas mostraram-se *Synthons* equivalentes na obtenção regiospecífica de pirazóis, com cadeias laterais diversificadas, e inéditos.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER DPX 400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,13 MHz para ^{13}C , largura de pulso 90° , 8,0 μs (^1H) e 13,7 (^{13}C); tempo de aquisição 6,5 segundos (^1H) e 7,6 segundos (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras de 8 – 32 para ^1H e 2000 a 20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,677065 e 0,371260, temperatura 300 K. as amostras foram preparadas em tubos de 5 mm com concentração de aproximadamente 0,48 mol/L em dimetilsulfóxido deuterado, clorofórmio deuterado, acetonitrila deuterada ou acetona deuterada utilizando tetrametilsilano a 0,1% como referência interna. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de aproximadamente 0,01 ppm.

5.1.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises de Microscopia Eletrônica de Varredura foram realizadas em um equipamento da Jeol, JSM - 6610LV, com microssonda de EDS, em modo alto e baixo vácuo. As amostras foram depositadas em um stub através de uma fita adesiva dupla face e em seguida foram metalizadas com ouro. Para a metalização foi utilizada um equipamento da Dentun Vacuum, onde as amostras ficaram expostas por 120 s a uma corrente de 20 mA.

A metalização das amostras e as análises foram realizadas no Centro de Microscopia da ZonaSul (CEME-Sul), da Universidade Federal do Rio Grande – FURG.

5.2 Reagentes e solventes utilizados.

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos deste trabalho foram de qualidade técnica ou p.a. e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

5.3 Técnicas de síntese

5.3.1 Reação de síntese do dimetoxicetal **1a**

Em um balão de 50 ml foram adicionados 10g (67 mmol) da cetona 4-fenilbutan-2-ona (benzilcetona), 11,0 ml (101 mmol) de trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido ptoluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 48h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de algumas espátulas de carbonato de sódio anidro. Este foi filtrado e levado a rota evaporador, a fim de remover o solvente.

5.3.2 Reação de síntese do dimetoxicetal **1b**

Em um balão de 50 ml foram adicionados 10g (56 mmol) da cetona 4-(4-metoxifenil)-butan-2-ona (anisilacetona), 9,6 ml (84 mmol) de trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido ptoluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 48h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de algumas espátulas de carbonato de sódio anidro. Este foi filtrado e levado a rota evaporador, a fim de remover o solvente.

5.3.3 Reação de síntese do dimetoxicetal **1c**

Em um balão de 50 ml foram adicionados 10g (60 mmol) da cetona 4-(4-hidroxifenil)-butan-2-ona (*raspberry ketone*), 9,7 ml (91 mmol) de trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido ptoluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 48h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de algumas espátulas de carbonato de sódio anidro. Este foi filtrado e levado a rota evaporador, a fim de remover o solvente.

5.3.4 Reação de síntese do dimetoxicetal **1d**

Em um balão de 50 ml foram adicionados 10g (51 mmol) da cetona 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-butan-2-ona (gingerona ou vanilil cetona), 8,3 ml (77 mmol) de trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido ptoluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 48h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de algumas espátulas de carbonato de sódio anidro. Este foi filtrado e levado a rota evaporador, a fim de remover o solvente.

5.3.5 Reação de síntese do dimetoxicetal **1e**

Em um balão de 50 ml foram adicionados 6g (30 mmol) da cetona 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)-butan-2-ona (diidro- β -ionona), 5.6 ml (46 mmol) de trimetilortoformiato e quantidades catalíticas de ácido ptoluenosulfônico. A mistura reacional foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 48h. Após, o ácido *p*-toluenosulfônico foi neutralizado pela adição de algumas espátulas de carbonato de sódio anidro. Este foi filtrado e levado a rota evaporador, a fim de remover o solvente.

5.3.6 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona **2a**

Para a realização das reações de acilação deve-se tomar muito cuidado no que diz respeito à umidade, a fim de se evitar a formação de produtos indesejáveis detectados no isolamento da reação e a perda do rendimento. Por isso, todo o material utilizado deve ser seco e os reagentes purificados adequadamente. Em um balão de 250ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (109 mmol) e clorofórmio seco (54 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C , e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (109 mmol) e cetal **1a** (50 mmol) em clorofórmio seco (54 ml). Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 - 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250ml e lavada com solução 5% de ácido clorídrico (3x100 ml) e água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50 ml), sendo que

após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.7 Reação de síntese da β alcoxivinil trialometil cetona **2b**

Em um balão de 250ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (88 mmol) e clorofórmio seco (42 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C , e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (88 mmol) e cetal **1b** (40 mmol) em clorofórmio seco (42 ml). Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 - 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250ml e lavada com solução 5% de ácido clorídrico (3x100 ml) e água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50ml), sendo que após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.8 Reação de síntese da β alcoxivinil trialometil cetona **2c**

Em um balão de 250ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (43 mmol) e clorofórmio seco (21 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C , e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (43 mmol) e cetal **1c** (14 mmol) em clorofórmio seco (21 ml). Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 - 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250 ml e lavada com solução 5% de ácido clorídrico (3x100 ml) e água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50 ml), sendo que após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.9 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona **2d**

Em um balão de 250 ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (43 mmol) e clorofórmio seco (21 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C , e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (43 mmol) e cetal **1d** (14 mmol) em clorofórmio seco (21 ml). Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 - 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250 ml e lavada com solução 5% de ácido clorídrico (3x100 ml) e água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50 ml), sendo que após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.10 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetona **2e**.

Em um balão de 100ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (**2e**) (45 mmol) e clorofórmio seco (22-31 ml). Esta solução foi resfriada em banho de gelo e sal até -10°C , e com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (45 mmol), e cetal (20 mmol) em clorofórmio seco (22 ml). Após o término da adição, o banho de gelo foi retirado e a reação deixada sob agitação à temperatura ambiente por 16 - 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250ml e lavada com solução 5% de ácido clorídrico (3x100 ml) e água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50 ml), sendo que após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.11 Reação de síntese da β -alcoxivinil trialometil cetonas **2f**.

Em um balão de 50ml, equipado de agitação magnética foi adicionado o acilante anidrido trifluoracético (**2f**) (21 mmol) e clorofórmio seco (10 ml). Com o auxílio de um funil de adição foi gotejada lentamente uma solução de piridina (21 mmol) e o acetal 1,1-dimetoxidodecano, derivado do aldeído laúrico (9 mmol) em clorofórmio seco (10 ml). Após o término da adição, a solução foi para refluxo, por um tempo reacional de aproximadamente 24h. A mistura reacional foi então transferida para um funil de extração de 250 ml e lavada com água destilada (3x50 ml). A fase aquosa proveniente das lavagens da fase orgânica foi ainda extraída com clorofórmio (3x50ml), sendo que após, a fase aquosa foi descartada e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro e, após filtração levada ao rota evaporador afim de remover o solvente.

5.3.12 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas **3a**.

A obtenção das perfluoralquil β -dicetonas ocorre através da reação de hidrólise ácida das β -alcoxivinil trialometil icetonas. Em um balão de 50 ml provido de agitação magnética foi adicionada a β alcoxivinil trialometil cetona **3a** (15 mmol) e uma solução de ácido clorídrico concentrado 10%. À este foi adaptado um condensador de refluxo e a temperatura elevada a 80°C por 12-16h, após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 100ml e lavada com água destilada e clorofórmio (3x50ml) e, logo em seguida seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e levada ao rota evaporador para respectiva remoção do solvente.

5.3.13 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas **3b**.

Em um balão de 50ml provido de agitação magnética foi adicionada a β -alcoxivinil trialometil cetona **3b** (13 mmol) e uma solução de ácido clorídrico concentrado 10%. À este foi adaptado um condensador de refluxo e a temperatura elevada a 80°C por 12-16h, após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 100ml e lavada com água destilada e clorofórmio (3x50 ml) e, logo em seguida seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e levada ao rota evaporador para respectiva remoção do solvente.

5.3.14 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas **3c**.

Em um balão de 50ml provido de agitação magnética foi adicionada a β -alcoxivinil trialometil cetona **3c** (1,8 mmol) e uma solução de ácido clorídrico concentrado 10%. À este foi adaptado um condensador de refluxo e a temperatura elevada a 80°C por 12-16h, após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 100ml e lavada com água destilada e clorofórmio (3x50 ml) e, logo em seguida seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e levada ao rota evaporador para respectiva remoção do solvente.

5.3.15 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas **3d**.

Em um balão de 50ml provido de agitação magnética foi adicionada a β -alcoxivinil trialometil cetona **3d** (1,6 mmol) e uma solução de ácido clorídrico concentrado 10%. À este foi adaptado um condensador de refluxo e a temperatura elevada a 80°C por 12-16h, após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 100 ml e lavada com água destilada e clorofórmio (3x50 ml) e, logo em seguida seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e levada ao rota evaporador para respectiva remoção do solvente.

5.3.16 Reação de síntese da trialometil- β -dicetonas **3e**.

Em um balão de 50ml provido de agitação magnética foi adicionada a β -alcoxivinil trialometil cetona **3e** (9,8 mmol) para obtenção da β -dicetona **3e**, uma solução de ácido clorídrico concentrado 10%. À este foi adaptado um condensador de refluxo e a temperatura elevada a 80°C por 12-16h, após, a mistura reacional foi transferida para um funil de extração de 100ml e lavada com água destilada e clorofórmio (3x50 ml) e, logo em seguida seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e levada ao rota evaporador para respectiva remoção do solvente.

5.3.17 Reação de síntese do pirazol **4a**.

Em um balão de 50 ml, acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado o precursor 1,1,1-trifluoro-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona **2a** (2 mmol), cloridrato de hidroxilamina (2,1 mmol), em etanol. A mistura reacional foi aquecida a refluxo (78°C), permanecendo sob agitação por 24h. Após esse período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio. Obtendo-se um óleo de coloração escura.

5.3.18 Reação de síntese do pirazol **4b**.

Em um balão de 50 ml, acoplado a um condensador de refluxo, foi adicionado o precursor 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)hex-3-en-2-ona **2b** (1,8 mmol), cloridrato de hidroxilamina (1,9 mmol), em etanol. A mistura reacional foi aquecida a refluxo (78°C), permanecendo sob agitação por 24h. Após esse período, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto solubilizado em clorofórmio. Obtendo-se um óleo de coloração escura.

5.3.19 Reação de complexação para obtenção do complexo **5a**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de cobre monohidratado (0,995g), e metanol (150 mL), a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3a**, (2,44 g) em 70 mL de metanol, aquecidos a 50°C. As duas soluções foram juntadas e colocadas em um balão de fundo redondo de 50 ml, e refluxadas por 1h. Após o tempo reacional, foram adicionadas, lentamente algumas gotas de água destilada, levando a formação de um precipitado de coloração verde que foi filtrado.

5.3.20 Reação de complexação para obtenção do complexo **5b**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de cobre monohidratado (0,2 g), em metanol (15 ml), a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro

Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3b**, (0,5 g) em 7,5ml de metanol aquecidos a 50°C. As duas soluções foram juntadas e colocadas em um balão de fundo redondo de 50 ml refluxadas por 1h. Após o tempo reacional, foram adicionadas, lentamente algumas gotas de água destilada, levando a formação de um precipitado de coloração verde que foi filtrado.

5.3.21 Reação de complexação para obtenção do complexo **5e**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de cobre monohidratado (0,1 g), em metanol (15 mL), a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3e**, (0,5 g) em 7 mL de metanol aquecidos a 50°C. As duas soluções foram juntadas e colocadas em um balão de fundo redondo de 50 ml e refluxadas por 1h. Após o tempo reacional, foram adicionadas, lentamente algumas gotas de água destilada, levando a formação de um precipitado de coloração verde que foi filtrado.

5.3.22 Reação de complexação para obtenção do complexo **6a**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de níquel(II) tetra hidratado (0,2 g), em 50 mL metanol, a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3a**, (0,5 g) em 50 mL de metanol aquecidos a 50°C. Logo após a junção das duas soluções a quente, a mistura foi mantida em refluxo durante 1 hora e posteriormente adicionaram-se 2 gotas de hidróxido de sódio 2 mol^{-L}. Foi obtido um precipitado cinza claro.

5.3.23 Reação de complexação para obtenção do complexo **6b**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de níquel(II) tetra hidratado (0,2 g), em 10 mL metanol, a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3b**, (0,5 g) em 10 mL de metanol aquecidos a 50°C. Logo após a junção das duas soluções a quente, a mistura foi mantida em refluxo durante 1 hora e posteriormente adicionaram-se 2 gotas de hidróxido de sódio 2 mol^{-L}. Foi obtido um precipitado verde claro.

5.3.24 Reação de complexação para obtenção do complexo **6e**.

Em um Becker de 25 ml, foi adicionado acetato de níquel(II) tetrahidratado (0,2 g), em 10 mL metanol, a solução foi aquecida a aproximadamente 50°C. Em um outro Becker de 25 ml foi adicionado a β -dicetona **3e**, (0,5 g) em 10 mL de metanol. Logo após a junção das duas soluções a quente, a mistura foi mantida em refluxo durante 1 hora e posteriormente adicionaram-se 2 gotas de hidróxido de sódio 2 mol⁻¹. Obtendo-se um precipitado verde claro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) NENAJDENKO, V. G.; SANIN, A. V.; BALENKOVA, E. S. Preparation of α , β -unsaturated ketones bearing a trifluoromethyl group and their application in organic synthesis. **Molecules**, v. 2, n. 12, p. 186-232, 1997. (b) NENAJDENKO, V. G.; SANIN, A. V.; BALENKOVA, E. S. Methods for the synthesis of α , β -unsaturated trifluoromethyl ketones and their use in organic synthesis. **Russian chemical reviews**, v. 68, n. 6, p. 437-458, 1999. (c) MARTINS, M. A.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M.; SINHORIN, A. P.; FLORES, A. F.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. 4-Alkoxy-1, 1, 1-trichloro-3-alken-2-ones: preparation and applications in heterocyclic synthesis. **Current Organic Synthesis**, v. 1, n. 4, p. 391-403, 2004. (d) DRUZHININ, S. V.; BALENKOVA, E. S.; NENAJDENKO, V. G. Recent advances in the chemistry of α , β -unsaturated trifluoromethylketones. **Tetrahedron**, v. 63, n. 33, p. 7753-7808, 2007.
2. (a) COLLA, A.; MARTINS, M. A.; CLAR, G.; KRIMMER, S.; FISCHER, P. Trihaloacetylated enol ethers-general synthetic procedure and heterocyclic ring closure reactions with hydroxylamine. **Synthesis**, v. 1991, n. 06, p. 483-486, 1991. (b) SIQUEIRA, G.; FLORES, A. Clar. G.; Zanatta, N.; Martins, MAP. **Quim. Nova**, v. 17, p. 24, 1994. (c) FLORES, A. F.; SIQUEIRA, G. M.; FREITAG, R.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. SINTESE DE 2-TRIALOACETIL-CICLOEXANONAS E PENTANONAS: UM ESTUDO COMPARATIVO DOS RENDIMENTOS DE REACAO DE ENOLETERES, CETAIS E ENAMINAS FRENTE A TRIALOMETILACETILANTES. **Quimica Nova**, v. 17, p. 4, 1994. (d) MARTINS, M. A.; ZOCH, A. N.; FLORES, A. F.; CLAR, G.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of β -alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 32, n. 3, p. 739-741, 1995. (e) BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A.; BITTENCOURT, S. R.; LOUREGA, R. V.; ZANATTA, N.; FLORES, A. F. Trifluoroacetylation of unsymmetrical ketone acetals. A convenient route to obtain alkyl side chain trifluoromethylated heterocycles. **Journal of fluorine chemistry**, v. 99, n. 2, p. 177-182, 1999. (f) MARTINS, M. A.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. P.; FLORES, A. F.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Regiochemistry of the Reaction of 2-Acylcyclohexanones with Trimethyl Orthoformate:

A Convenient One-Pot Method to Obtain 7, 7-Dimethoxy Alkanoate Methyl Esters. **Synlett**, v. 6, n. 06, p. 789-791, 1999. (g) MARTINS, M. A.; BASTOS, G. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N.; FLORES, A. F.; SIQUEIRA, G. M. Regiospecific acylation of acetals. A convenient method to obtain β -methoxyvinyl trichloromethyl ketones. **Tetrahedron letters**, v. 40, n. 23, p. 4309-4312, 1999. (h) BONACORSO, H. G.; BITTENCOURT, S. R.; LOUREGA, R. V.; FLORES, A. F.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. A Convenient synthetic method for fully conjugated 3-alkyl-and 3-aryl-5-trifluoromethyl-1-methyl-1, 2-thiazine 1-oxide from β -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones. **Synthesis**, v. 2000, n. 10, p. 1431-1434, 2000. (i) MARTINS, M. A.; SINHORIN, A. P.; ZIMMERMANN, N. E.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; BASTOS, G. P. A convenient synthesis of 5-trichloromethyl-5-hydroxy-3-heteroalkyl-4, 5-dihydroisoxazoles. **Synthesis**, v. 2001, n. 13, p. 1959-1964, 2001. (j) FLORES, A. F.; BRONDANI, S.; ZANATTA, N.; ROSA, A.; MARTINS, M. A. Synthesis of 1, 1, 1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1, 3-dione andazole derivatives. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 48, p. 8701-8705, 2002. (k) BONACORSO, H. G.; LOUREGA, R. V.; WASTOWSKI, A. D.; FLORES, A. F.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. β -Alkoxyvinyl trichloromethyl ketones as N-heterocyclic acylating agent. A new access to 5H-thiazolo [3, 2-a] pyrimidin-5-ones. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 51, p. 9315-9318, 2002. (l) MARTINS, M. A.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. P.; ZIMMERMANN, N. E.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. A Convenient Preparation of 4-Methyl-and 4-Phenylseleno-1, 1, 1-trihalo-3-alken-2-ones and their Usefulness in the Synthesis of 3-Trihalomethylisosenazoles. **Synthesis**, v. 2002, n. 15, p. 2220-2224, 2002. (m) MARTINS, M. A.; SINHORIN, A. P.; DA ROSA, A.; FLORES, A. F.; WASTOWSKI, A. D.; PEREIRA, C. M.; FLORES, D. C.; BECK, P.; FREITAG, R. A.; BRONDANI, S. Regiospecific allylic mono-and dibromination of 4-methoxy-1, 1, 1-trihalo-3-alken-2-ones and 5-methoxy-1, 1, 1, 2, 2-pentafluoro-4-hexen-2-one, and their applications to the synthesis of heterocycles. **Synthesis**, v. 2002, n. 16, p. 2353-2358, 2002. (n) MARTINS, M. A.; EMMERICH, D. J.; PEREIRA, C. M.; CUNICO, W.; ROSSATO, M.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Synthesis of new halo-containing acetylenes and their application to the synthesis of azoles. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 25, p. 4935-4938, 2004. (o) MARTINS, M. A.; BRONDANI, S.; LEIDENS, V. L.; FLORES, D. C.; MOURA, S.; ZANATTA, N.; HÖRNER, M.; FLORES, A. F. Synthesis and structure of new trichloromethyl- β -

diketones 5-Trichloromethylisoxazole and 5-isoxazolecarboxylic acid derivatives. **Canadian journal of chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1171-1177, 2005.

3. (a) MARTINS, M. A.; FREITAG, R.; FLORES, A. F.; ZANATTA, N. One-pot synthesis of 3 (5)-ethoxycarbonylpyrazoles. **Synthesis**, v. 1995, n. 12, p. 1491-1492, 1995. (b) MARTINS, M. A.; FREITAG, R. A.; DA ROSA, A.; FLORES, A. F.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Haloacetylated enol ethers. 11. Synthesis of 1-methyl-and 1-phenyl pyrazole-3 (5)-ethyl esters. A one-pot procedure. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 36, n. 1, p. 217-220, 1999. (c) MARTINS, M. A.; FLORES, A. F.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. A convenient one-pot synthesis of 5-carboxyisoxazoles: trichloromethyl group as a carboxyl group precursor. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 3, p. 293-297, 2000. (d) MARTINS, M. A.; BASTOS, G. P.; SINHORIN, A. P.; ZIMMERMANN, N. E.; ROSA, A.; BRONDANI, S.; EMMERICH, D.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Haloacetylated enol ethers: 18: Synthesis of alkyl 6-[azol-3 (5)-yl] hexanoates. **Journal of fluorine chemistry**, v. 123, n. 2, p. 249-253, 2003. (e) MARTINS, M. A.; EMMERICH, D.; BECK, P.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M.; SINHORIN, A. P.; BRONDANI, S.; PERES, R.; TEIXEIRA, M. V.; BONACORSO, H. G. One-Pot Synthesis of Pyrazole-5 (3)-carboxyamides. **Synthetic communications**, v. 34, n. 10, p. 1915-1923, 2004.

4. (a) BRAIBANTE, M. E.; CLAR, G.; MARTINS, M. A. Haloacetylated enol ethers. 2. Synthesis of 5-trifluoromethylpyrazoles. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 30, n. 4, p. 1159-1160, 1993. (b) BONACORSO, H.; WASTOWSKI, A.; ZANATTA, N.; MARTINS, M.; NAUE, J. Haloacetylated enol ethers 10. Condensation of β -alkoxyvinyl trifluoromethyl ketones with thiosemicarbazide. Synthesis of new trifluoromethyl 4, 5-dihydro-1H-1-pyrazolethiocarboxyamides. **Journal of fluorine chemistry**, v. 92, n. 1, p. 23-26, 1998. (c) BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M.; WENTZ, A. P.; WASTOWSKI, A. D.; DE OLIVEIRA, A. B.; HÖERNER, M.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. Haloacetylated enol ethers: 12 [18]. Regiospecific synthesis and structural determination of stable 5-hydroxy-1H-pyrazolines. **Tetrahedron**, v. 55, n. 2, p. 345-352, 1999. (d) MARTINS, M. A.; FLORES, A. F.; FREITAG, R. A.; ZANATTA, N. Haloacetylated enol ethers. 6 [5]. Synthesis of 4, 5-trimethylene-4, 5-dihydroisoxazoles. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 33, n. 4, p. 1223-1226,

1996. (e) MARTINS, M. A.; SIQUEIRA, G. M.; BASTOS, G. P.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Haloacetylated enol ethers. 7. Synthesis of 3-aryl-5-trihalomethylisoxazoles and 3-aryl-5-hydroxy-5-trihalomethyl-4, 5-dihydroisoxazoles. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 33, n. 6, p. 1619-1622, 1996. (f) BONACORSO, H. G.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. A convenient method to obtain 4, 5-dihydro-1H-methylpyrazoles by a ring transformation reaction. **Synthetic Communications**, v. 30, n. 8, p. 1457-1465, 2000. (g) BONACORSO, H. G.; WENTZ, A. P.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. P. Regiospecific cyclization of β -methoxyvinyl trifluoromethyl ketones with aminoguanidine: a convenient method to obtain trifluoromethylated 2-[1H-pyrazol-1-yl] pyrimidines. **Synthesis**, v. 2001, n. 10, p. 1505-1508, 2001. (h) FLORES, A. F.; MARTINS, M. A.; ROSA, A.; CORREIA FLORES, D.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Haloacetylated enol ethers: 16 [5] regiospecific synthesis of 5-trichloromethylpyrazoles. **Synthetic communications**, v. 32, n. 10, p. 1585-1594, 2002. (i) MARTINS, M. A.; BECK, P.; CUNICO, W.; PEREIRA, C. M.; SINHORIN, A. P.; BLANCO, R. F.; PERES, R.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Microwave assisted synthesis of 5-hydroxy-5-trichloromethyl-4, 5-dihydroisoxazoles. **Tetrahedron letters**, v. 43, n. 39, p. 7005-7008, 2002. (j) MARTINS, M. A.; PEREIRA, C. M.; ZIMMERMANN, N. E.; CUNICO, W.; MOURA, S.; BECK, P.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Regiospecific synthesis of polyfluorinated heterocycles. **Journal of fluorine chemistry**, v. 123, n. 2, p. 261-265, 2003. (k) MAP, M. Pereira CMP. Zimmermann NEK. Moura S. Sinhorin AP. Cúnico W. Zanatta N. Bonacorso HG. Flores ACF. **Synthesis**, v. 2353, 2003. (l) BONACORSO, H. G.; LANG, E. S.; LEWANDOWSKI, H.; MARTINS, M. A.; PEPPE, C.; ZANATTA, N. Preparation and crystal structure determination of adducts of copper (II) chloride with 3-aryl-1-(imino-pyridin-2-yl-methyl)-5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydro-1H-pyrazoles. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 6, n. 6, p. 646-649, 2003. (m) MARTINS, M. A.; PEREIRA, C. M.; BECK, P.; MACHADO, P.; MOURA, S.; TEIXEIRA, M. V.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. Microwave-assisted synthesis of 5-trichloromethyl substituted 1-phenyl-1H-pyrazoles and 1, 2-dimethylpyrazolium chlorides. **Tetrahedron letters**, v. 44, n. 35, p. 6669-6672, 2003. (n) BONACORSO, H. G.; MUNIZ, M. N.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. Efficient synthesis and dehydration reaction of trichloromethylated 2-(3-phenyl-5-hydroxy-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)-4-aryl-5-alkylthiazoles. **Heteroatom Chemistry**, v. 14, n. 2, p. 132-

137, 2003. (o) BONACORSO, H. G.; OLIVEIRA, M. R.; COSTA, M. B.; DA SILVA, L. B.; WASTOWSKI, A. D.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A. Regiospecific one-pot synthesis of new trifluoromethyl substituted heteroaryl pyrazolyl ketones. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 42, n. 4, p. 631-637, 2005. (p) FLORES, A. F.; BRONDANI, S.; PIZZUTI, L.; MARTINS, M. A.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, D. C. Haloacetylated enol ethers, 19: Synthesis of 3-(2-thienyl)-and 3-(2-furyl)-5-trihalomethyl substituted azoles. **Synthesis**, v. 2005, n. 16, p. 2744-2750, 2005. (q) MARTINS, M. A.; BECK, P.; MACHADO, P.; BRONDANI, S.; MOURA, S.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; FLORES, A. F. Microwave-assisted synthesis of novel 5-trichloromethyl-4, 5-dihydro-1H-1-pyrazole methyl esters under solvent free conditions. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 2, p. 408-411, 2006. (r) BONACORSO, H. G.; WENTZ, A. P.; LOUREGA, R. V.; CECHINEL, C. A.; MORAES, T. S.; COELHO, H. S.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A.; HÖERNER, M.; ALVES, S. H. Trifluoromethyl-containing pyrazolinyl (p-tolyl) sulfones: The synthesis and structure of promising antimicrobial agents. **Journal of fluorine chemistry**, v. 127, n. 8, p. 1066-1072, 2006. (s) MARTINS, M. A.; MACHADO, P.; ROSA, F. A.; CUNICO, W.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. 5-Halomethyl-5-Hydroxy-4, 5-Dihydroisoxazoles: Synthesis and ¹³C, ¹⁷O, ¹⁵N, ¹⁹F NMR Spectroscopy. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 5, n. 1, p. 53-76, 2008.

5. BOECHAT, N.; DA CUNHA PINTO, A.; BASTOS, M. M. MÉTODOS SELETIVOS DE FLUORAÇÃO DE MOLÉCULAS ORGÂNICAS. **Química Nova**, v. 38, n. 10, p. 1323-1338, 2015.

6. WU, J.-Q.; ZHANG, S.-S.; GAO, H.; QI, Z.; ZHOU, C.-J.; JI, W.-W.; LIU, Y.; CHEN, Y.; LI, Q.; LI, X. Experimental and Theoretical Studies on Rhodium-Catalyzed Coupling of Benzamides with 2, 2-Difluorovinyl Tosylate: Diverse Synthesis of Fluorinated Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 9, p. 3537-3545, 2017.

7. (a) MONTOYA, V.; PONS, J.; GARCÍA-ANTÓN, J.; SOLANS, X.; FONT-BARDIA, M.; ROS, J. Reaction of 2-hydroxyethylhydrazine with a trifluoromethyl- β -diketone: Study and structural characterization of a new 5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazole intermediate. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 128, n. 9, p. 1007-

1011, 2007. (b) USACHEV, B.; BIZENKOV, I.; SOSNOVSKIKH, V. Y. Trifluoroacetylation of ethyl 2, 4-dioxopentanoate. The first synthesis of 4-oxo-6-(trifluoromethyl)-4H-pyran-2-carboxylic acid and its derivatives. **Russian Chemical Bulletin**, v. 56, n. 3, p. 558-559, 2007. (c) MKRTCHYAN, E.; YACHEVSKII, D.; CHIZHOV, D.; CHARUSHIN, V. Synthesis of perfluoroalkyl-containing tri- and tetradentate β -amino enones. **Russian chemical bulletin**, v. 54, n. 9, p. 2150-2156, 2005. (d) SINGH, S.; NAITHANI, R.; AGGARWAL, R.; PRAKASH, O. Synthesis of Some Novel Fluorinated Pyrazolo [3, 4-b] Pyridines. **Synthetic communications**, v. 34, n. 23, p. 4359-4367, 2004. (e) SEVENARD, D. V.; LORK, E. α -Trifluoroacetyl- δ -valerolactone: synthesis, acyl-lactone rearrangement and unexpected easy decarboxylation of the rearranged product. **Journal of fluorine chemistry**, v. 125, n. 1, p. 125-128, 2004. (f) SONG, L.-P.; ZHU, S.-Z. Regioselective synthesis of fluorinated pyrazole derivatives from trifluoromethyl-1, 3-diketone. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 111, n. 2, p. 201-205, 2001. (g) BURGART, Y. V.; KUZUEVA, O.; PRYADEINA, M.; KAPPE, C.; SALOUTIN, V. Fluorocontaining 1, 3-dicarbonyl compounds in the synthesis of pyrimidine derivatives. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 6, p. 869-880, 2001. (h) SINGH, S. P.; KUMAR, D.; BATRA, H.; NAITHANI, R.; ROZAS, I.; ELGUERO, J. The reaction between hydrazines and β -dicarbonyl compounds: proposal for a mechanism. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 78, n. 8, p. 1109-1120, 2000.

8. YANG, X.; SHUI, S.; CHEN, X.; WU, F. Synthesis of bromodifluoromethyl substituted pyrazoles and isoxazoles. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 131, n. 3, p. 426-432, 2010.

9. ANDLEEB, H.; TEHSEEN, Y.; SHAH, S. J. A.; KHAN, I.; IQBAL, J.; HAMEED, S. Identification of novel pyrazole–rhodanine hybrid scaffolds as potent inhibitors of aldose reductase: design, synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis. **RSC Advances**, v. 6, n. 81, p. 77688-77700, 2016.

10. WU, Z.-B.; ZHOU, X.; YE, Y.-Q.; WANG, P.-Y.; YANG, S. Design, synthesis and insecticidal activities of novel 1-substituted-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 1, p. 121-125, 2017.

11. KHAN, M. F.; ALAM, M. M.; VERMA, G.; AKHTAR, W.; AKHTER, M.; SHAQUIQUZZAMAN, M. The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: a review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 120, p. 170-201, 2016.
12. SALEH, A. M.; TAHA, M. O.; AZIZ, M. A.; AL-QUDAH, M. A.; ABUTAYEH, R. F.; RIZVI, S. A. Novel anticancer compound [trifluoromethyl-substituted pyrazole N-nucleoside] inhibits FLT3 activity to induce differentiation in acute myeloid leukemia cells. **Cancer letters**, v. 375, n. 2, p. 199-208, 2016.
13. (a) DE, A.; KHOPKAR, S.; CHALMERS, R. **Solvent extraction of metal chelates**: Van Nostrand, London 1970. (b) BANKS, R. E.; TATLOW, J. **Organofluorine chemicals and their industrial applications**. Ellis Horwood, 1979. (c) WELCH, J. T. Tetrahedron report number 221: Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds. **Tetrahedron**, v. 43, n. 14, p. 3123-3197, 1987. (d) DELAROSA, M.; BOUSMAN, K.; WELCH, J.; TOSCANO, P. Physical and Structural Characterization of Ce (IV) β -Diketonate Complexes: Evidence for Geometrical Isomers in the Solid-State. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 55, n. 7, p. 781-793, 2002. (e) FERNANDES, J. A.; FERREIRA, R. A. S.; PILLINGER, M.; CARLOS, L. D.; JEPSEN, J.; HAZELL, A.; RIBEIRO-CLARO, P.; GONÇALVES, I. S. Investigation of europium (III) and gadolinium (III) complexes with naphthoyltrifluoroacetone and bidentate heterocyclic amines. **Journal of Luminescence**, v. 113, n. 1, p. 50-63, 2005. (f) BEDOYA, C.; CONDORELLI, G.; DI MAURO, A.; ANASTASI, G.; FRAGALÀ, I.; LISONI, J.; WOUTERS, D. Fluorine-free and fluorine containing MOCVD precursors for electronic oxides: a comparison. **Materials Science and Engineering: B**, v. 118, n. 1, p. 264-269, 2005. (g) HIGASHIYA, S.; BANGER, K. K.; NGO, S. C.; LIM, P. N.; TOSCANO, P. J.; WELCH, J. T. Synthesis of fluorinated α -sila- β -diketones and their copper (II) complexes. **Inorganica chimica acta**, v. 351, p. 291-304, 2003. (h) LENAERTS, P.; RYCKEBOSCH, E.; DRIESEN, K.; VAN DEUN, R.; NOCKEMANN, P.; GÖRLLER-WALRAND, C.; BINNEMANS, K. Study of the luminescence of tris (2-thenoyltrifluoroacetato) lanthanide (III) complexes covalently linked to 1, 10-phenanthroline-functionalized hybrid sol-gel glasses. **Journal of luminescence**, v. 114, n. 1, p. 77-84, 2005. (i) MYAGMARSUREN, G.; TKACH, V. S.; SHMIDT, F. K.;

MOHAMAD, M.; SUSLOV, D. S. Selective dimerization of styrene to 1, 3-diphenyl-1-butene with bis (β -diketonato) palladium/boron trifluoride etherate catalyst system. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 235, n. 1, p. 154-160, 2005.

14.(a). BARRIÈRE, C.; ALCARAZ, G.; MARGEAT, O.; FAU, P.; QUOIRIN, J. B.; ANCEAU, C.; CHAUDRET, B. Copper nanoparticles and organometallic chemical liquid deposition (OMCLD) for substrate metallization. **Journal of Materials Chemistry**, v. 18, n. 26, p. 3084-3086, 2008. (b) SEVENARD, D. V.; SCHOTH, R. M.; KAZAKOVA, O.; LORK, E.; RÖSCHENTHALER, G. V. Bis (trifluoroacetyl) phenols and their derivatives in reactions with selected phosphorus (III) compounds. **Heteroatom Chemistry**, v. 19, n. 5, p. 474-482, 2008. (c) SEVENARD, D. V.; SCHOTH, R. M.; KAZAKOVA, O.; LORK, E.; RÖSCHENTHALER, G. V. Bis (trifluoroacetyl) phenols and their derivatives in reactions with selected phosphorus (III) compounds. **Heteroatom Chemistry**, v. 19, n. 5, p. 474-482, 2008. (d) DRÖSE, P.; GOTTFRIEDSEN, J. Synthesis of Heteroleptic Cerium (IV) Complexes Using a Heptadentate (N₄O₃) Tripodale Schiff-base Ligand. **Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie**, v. 634, n. 1, p. 87-90, 2008. (e) DELAROSA, M. J.; BOUSMAN, K. S.; WELCH, J. T.; TOSCANO, P. J. Structural investigations of copper (II) complexes containing unsymmetrical β -diketonate and monothio- β -diketonate ligands. **J. Coord. Chem.**, v. 56, n. 15, p. 1339-1349, 2003. (f) BOCKNACK, B. M.; WANG, L.-C.; HUGHES, F. W.; KRISCHE, M. J. Chiral β -diketonate ligands of 'pseudo planar chiral' topology: enantioselective synthesis and transition metal complexation. **Tetrahedron**, v. 61, n. 26, p. 6266-6275, 2005. (g) CHI, Y.; CHOU, P.-T. Contemporary progresses on neutral, highly emissive Os (II) and Ru (II) complexes. **Chemical Society Reviews**, v. 36, n. 9, p. 1421-1431, 2007. (h) MENG, Q.; BOUTINAUD, P.; ZHANG, H.; MAHIOU, R. Luminescence properties of Eu 3+ β -diketonates incorporated in cubic mesoporous silica. **Journal of luminescence**, v. 124, n. 1, p. 15-22, 2007.

15. (a) SCHULTZ, B. G.; LARSEN, E. M. The Fractional Separation of Zirconium and Hafnium by Extraction with Trifluoroacetylacetone¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n. 8, p. 3610-3614, 1950. (b) LARSEN, E. M.; TERRY, G.; LEDDY, J. The Preparation and Properties of Zirconium and Hafnium Chelates of

Certain β -Diketones¹. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 20, p. 5107-5111, 1953. (c) KINGDON, F.; MELLON, M. Adsorptiometric Study of Certain Organic Fluorine Compounds. **Analytical Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 860-864, 1956. (d) JOSHI, K. C.; PATHAK, V. N. Metal chelates of fluorinated 1, 3-diketones and related compounds. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 22, n. 1-2, p. 37-122, 1977. (e) SAREEN, V.; GUPTA, R. Studies in fluorinated 1, 3-diketones and related compounds. Part XVIII. Synthesis of some new tris (1, 3-diketonato) lanthanide complexes. **Journal of fluorine chemistry**, v. 76, n. 2, p. 149-150, 1996. (f) LE, Q. H. α -Substituted β -diketones: effect of the α substituent on the complexation and selectivity for lanthanides. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 4, p. 643-648, 1997. (g) WERTS, M. V.; DUIN, M.; HOFSTRAAT, J.; VERHOEVEN, J. Bathochromicity of Michler's ketone upon coordination with lanthanide (III) β -diketonates enables efficient sensitisation of Eu 3+ for luminescence under visible light excitation. **chemical communications**, n. 9, p. 799-800, 1999. (h) SEVENARD, D. V.; RÖSCHENTHALER, G.-V. Synthesis and Structure of O-silylated 2-Polyfluoroacylcycloalkanones. **Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly**, v. 132, n. 8, p. 911-918, 2001. (i) YELTSOV, I.; OVCHARENKO, V.; IKORSKII, V.; ROMANENKO, G.; VASILEVSKY, S. Copper (II) thenoyltrifluoroacetate as acceptor matrix in design of heterospin complexes. **Polyhedron**, v. 20, n. 11, p. 1215-1222, 2001. (j) SEVENARD, D.; KHOMUTOV, O.; KODESS, M.; PASHKEVICH, K.; LOOP, I.; LORK, E.; RÖSCHENTHALER, G.-V. Condensation of 2-Polyfluoroacylcycloalkanones with Aldehydes and Dimethylformamide-Dimethylacetal. **Australian Journal of Chemistry**, v. 54, n. 3, p. 157-163, 2001. (k) GUPTA, O. D.; ARMSTRONG, P. D.; JEAN'NE, M. S. Quaternary trialkyl (polyfluoroalkyl) ammonium salts including liquid iodides. **Tetrahedron letters**, v. 44, n. 52, p. 9367-9370, 2003.

16. (a) EFFENBERGER, F.; MAIER, R.; SCHÖNWÄLDER, K. H.; ZIEGLER, T. Enolether, XIII. Die Acylierung von Enolethern mit reaktiven Carbonsäure-chloriden. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 115, n. 8, p. 2766-2782, 1982. (b) EFFENBERGER, F.; SCHÖNWÄLDER, K. H. Enolether, XIV¹). Die Acylierung von Ketonenolethern mit Malonyldichlorid—Eine neue Synthese von Phloroglucinen. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 117, n. 11, p. 3270-3279, 1984.

17. (a) HOJO, M.; MASUDA, R.; KOKURYO, Y.; SHIODA, H.; MATSUO, S. Electrophilic Substitutions of Olefinic Hydrogens II. Acylation of Vinyl Ethers and N-Vinyl Amides. **Chemistry Letters**, v. 5, n. 5, p. 499-502, 1976. (b) HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E. A useful one-step synthesis of β -trihaloacetylvinyl ethers and trihaloacetylketene acetals. **Synthesis**, v. 1986, n. 12, p. 1013-1014, 1986. (c) HOJO, M.; MASUDA, R.; SAKAGUCHI, S.; TAKAGAWA, M. A convenient synthetic method for β -alkoxy- and β -phenoxyacrylic acids and 3, 4-dihydro-2H-pyran-5- and 2, 3-dihydrofuran-4-carboxylic acids. **Synthesis**, v. 1986, n. 12, p. 1016-1017, 1986.
18. FLORES, A. F.; PIOVESAN, L. A.; PIZZUTI, L.; FLORES, D. C.; MALAVOLTA, J. L.; MARTINS, M. A. From Renewable Levulinic Acid to a Diversity of 3-(Azol-3-yl) Propanoates. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 51, n. 3, p. 733-740, 2014.
19. Frigo, L. M. Dissertação de Mestrado **2009**.
20. Mello, D. L. Tese de Doutorado **2014**.
21. FLORES, A. F.; BLANCO, R. F.; SOUTO, A. A.; MALAVOLTA, J. L.; FLORES, D. C. Synthesis of fatty trichloromethyl- β -diketones and new 1H-pyrazoles as unusual FAMES and FAEEs. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 12, p. 2059-2065, 2013.
22. GUARDA, E. A.; MARZARI, M. R.; FRIZZO, C. P.; GUARDA, P. M.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. Enol ethers and acetals: acylation with dichloroacetyl, acetyl and benzoyl chloride in ionic liquid medium. **Tetrahedron letters**, v. 53, n. 2, p. 170-172, 2012.
23. Friedein, A. A. S. Dissertação de Mestrado **2014**.
24. HENNE, A. L.; NEWMAN, M. S.; QUILL, L. L.; STANIFORTH, R. A. The Alkaline Condensation of Fluorinated Esters with Esters and Ketones¹. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 69, n. 7, p. 1819-1820, 1947.

25. BAZHIN, D. N.; CHIZHOV, D. L.; RÖSCHENTHALER, G.-V.; KUDYAKOVA, Y. S.; BURGART, Y. V.; SLEPUKHIN, P. A.; SALOUTIN, V. I.; CHARUSHIN, V. N. A concise approach to CF₃-containing furan-3-ones,(bis) pyrazoles from novel fluorinated building blocks based on 2, 3-butanedione. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 42, p. 5714-5717, 2014.
26. FARIA, J. V.; VEGI, P. F.; MIGUITA, A. G. C.; DOS SANTOS, M. S.; BOECHAT, N.; BERNARDINO, A. M. R. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. **Bioorganic & medicinal chemistry**, 2017.
27. JYOTHI, M.; MERUGU, R. A Review on Synthesis and Biological Significance Of Pyrazoles. **ChemInform**, v. 47, n. 10, 2016.
28. FUSTERO, S.; SÁNCHEZ-ROSELLÓ, M.; BARRIO, P.; SIMÓN-FUENTES, A. From 2000 to Mid-2010: a fruitful decade for the synthesis of pyrazoles. **Chemical reviews**, v. 111, n. 11, p. 6984-7034, 2011.
29. MERTENS, L.; HOCK, K. J.; KOENIGS, R. M. Fluoroalkyl-Substituted Diazomethanes and Their Application in a General Synthesis of Pyrazoles and Pyrazolines. **Chemistry-A European Journal**, v. 22, n. 28, p. 9542-9545, 2016. ISSN 1521-3765.
30. LIPUNOVA, G. N.; NOSOVA, E. V.; CHARUSHIN, V. N.; CHUPAKHIN, O. N. Fluorine-containing pyrazoles and their condensed derivatives: Synthesis and biological activity. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 175, p. 84-109, 2015.
31. BAZHIN, D. N.; KUDYAKOVA, Y. S.; RÖSCHENTHALER, G. V.; BURGART, Y. V.; SLEPUKHIN, P. A.; ISENOV, M. L.; SALOUTIN, V. I.; CHARUSHIN, V. N. A Convenient Approach to CF₃-Containing N-Heterocycles Based on 2-Methoxy-2-methyl-5-(trifluoromethyl) furan-3 (2H)-one. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 23, p. 5236-5245, 2015.

32. WU, Z.-B.; ZHOU, X.; YE, Y.-Q.; WANG, P.-Y.; YANG, S. Design, synthesis and insecticidal activities of novel 1-substituted-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 1, p. 121-125, 2017.
33. BONACORSO, H. G.; NOGARA, P. A.; SILVA, F. D. A.; ROSA, W. C.; WIETHAN, C. W.; ZANATTA, N.; MARTINS, M. A.; ROCHA, J. B. Convergent synthesis and cytotoxicity of novel trifluoromethyl-substituted (1H-pyrazol-1-yl)(quinolin-4-yl) methanones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 190, p. 31-40, 2016.
34. MARTINS, M. A.; ZOCH, A. N.; FLORES, A. F.; CLAR, G.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Haloacetylated enol ethers. 5 [5]. Heterocyclic ring closure reactions of β -alkoxyvinyl dichloromethyl ketones with hydroxylamine. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 32, n. 3, p. 739-741, 1995.
35. MARTINS, M. A.; BLANCO, R. F.; PEREIRA, C. M.; BECK, P.; BRONDANI, S.; CUNICO, W.; ZIMMERMANN, N. E.; BONACORSO, H. G.; ZANATTA, N. 5-Trifluoromethyl-1, 2-dimethyl-1H-pyrazolium chlorides: synthesis and ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ³⁵Cl NMR chemical shifts. **Journal of fluorine chemistry**, v. 118, n. 1, p. 69-72, 2002.
36. MALAVOLTA, J. L.; SOUTO, A. A.; DE MELLO, D. L.; FLORES, D. C.; FLORES, A. F. Efficient synthesis of new biheterocyclic 1-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4, 5-dihydropyrazol-1-yl)-3-(6-trifluoro methylpyrimidin-4-yl)-propan-1-ones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 158, p. 16-20, 2014.
37. FLORES, A. F.; MALAVOLTA, J. L.; FRIGO, L. M.; DONEDA, M.; FLORES, D. C. From Levulinic Acid to Biheterocycles: Synthesis of 1-[(5-Hydroxy-5-trifluoromethyl-3-substituted-4, 5-dihydro-1 H-pyrazol-1-yl)-3-(5-trifluoromethyl-1 H-pyrazol-3-yl) propan-1-ones. **Synthetic Communications**, v. 45, n. 10, p. 1198-1204, 2015.
38. LOBO, M. M.; OLIVEIRA, S. M.; BRUSCO, I.; MACHADO, P.; TIMMERS, L. F.; DE SOUZA, O. N.; MARTINS, M. A.; BONACORSO, H. G.; DOS SANTOS, J. M.; CANOVA, B. Regioselectively controlled synthesis of 3 (5)-(trifluoromethyl)

pyrazolylbenzenesulfonamides and their effects on a pathological pain model in mice. **European journal of medicinal chemistry**, v. 102, p. 143-152, 2015.

39. HUANG, C.-H. **Rare earth coordination chemistry: fundamentals and applications**. John Wiley & Sons, 2011.

40. EKINCI-AKDEMIR, F.; GÜLÇİN, İ.; GÜRSUL, C.; ALWASEL, S.; BAYIR, Y. EFFECT OF P-COUMARIC ACID AGAINST OXIDATIVE STRESS INDUCED BY CISPLATIN IN BRAIN TISSUE OF RATS. **JAPS, Journal of Animal and Plant Sciences**, v. 27, n. 5, p. 1560-1564, 2017.

41. MIESSLER, G.L; FISCHER, P.J; TARR, D.A. **Química Inorgânica**. Pearson, 2014.

42. MOHAMMADI, Z.; SHALAVI, S.; JAFARZADEH, H. Ethylenediaminetetraacetic acid in endodontics. **European Journal of Dentistry**, V.7, n. 5, p. 135-142, 2013.

43. BERALDO, H. Semicarbazonas e tiosemicarbazonas: o amplo perfil farmacológico e usos clínicos. **Química Nova**, v. 27, n. 3, p. 461-471, 2004.

44. BLOCK, A. J.; CLEGG, J. K.; LI, F.; LINDOY, L. F. Recent developments in the metallo-supramolecular chemistry of oligo- β -diketonato ligands. **Coordination Chemistry Reviews**, 2017.

45. URBANIAK, W.; JUREK, K.; WITT, K.; GORACZKO, A.; STANISZEWSKI, B.; MICKIEWICZ, A. Properties and application of diketones and their derivatives. **Chemik**, v. 65, n. 4, p. 273, 2011.

46. AROMÍ, G.; GAMEZ, P.; REEDIJK, J. Poly beta-diketones: prime ligands to generate supramolecular metalloclusters. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, n. 8-9, p. 964-989, 2008.

47. VERMA, M.P.; SHEIKH, J. I.; JUMEJA, H.D. Synthesis of β -diketone and its Metal Complexes. **World Applied Sciences Journal**, v. 8, n.14, p. 1154-1157, 2011.

48. Santos, N. B. F. Tese de doutorado **1995**.

49. MANNHEIMER, W. A. **Microscopia dos materiais: uma introdução**. Editora E-papers, 2002.

50. DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**. EdiPUCRS, 2007.

ANEXO I
ESPECTROS DE MASSAS ESI

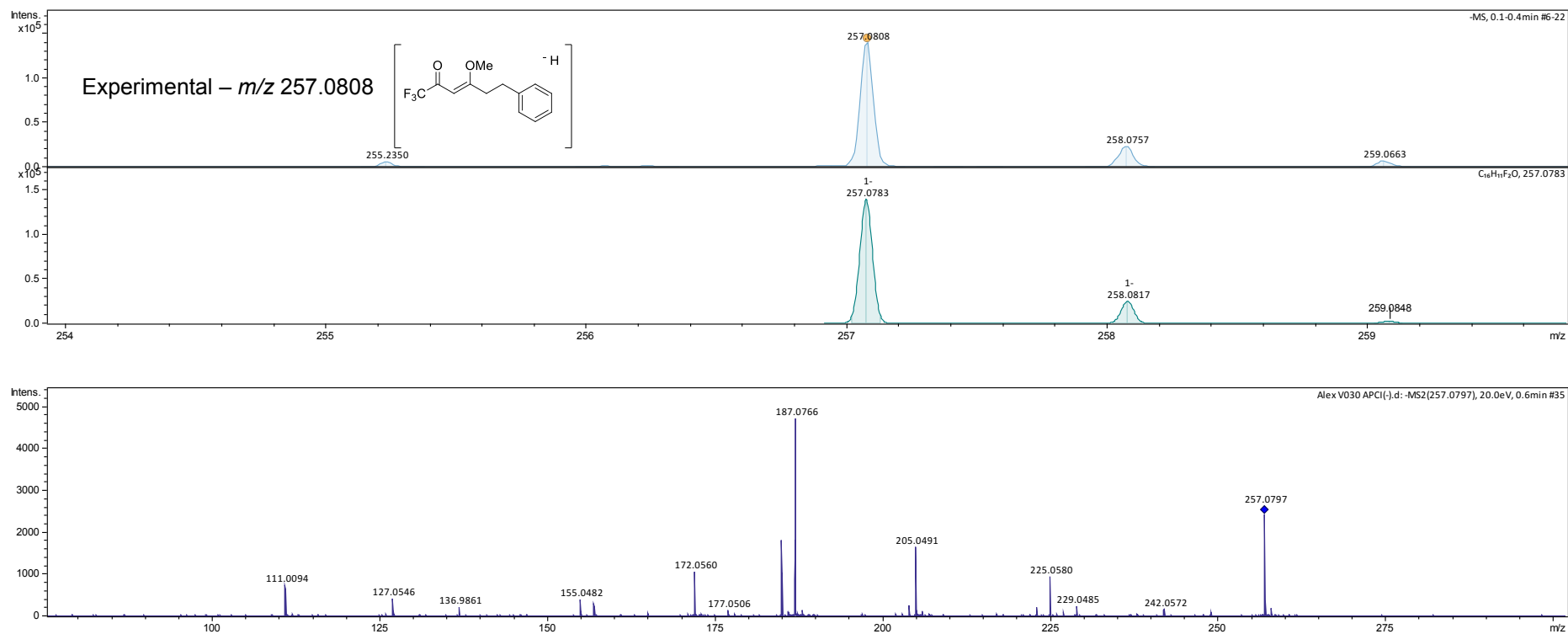


Figura 27. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona **2a**.

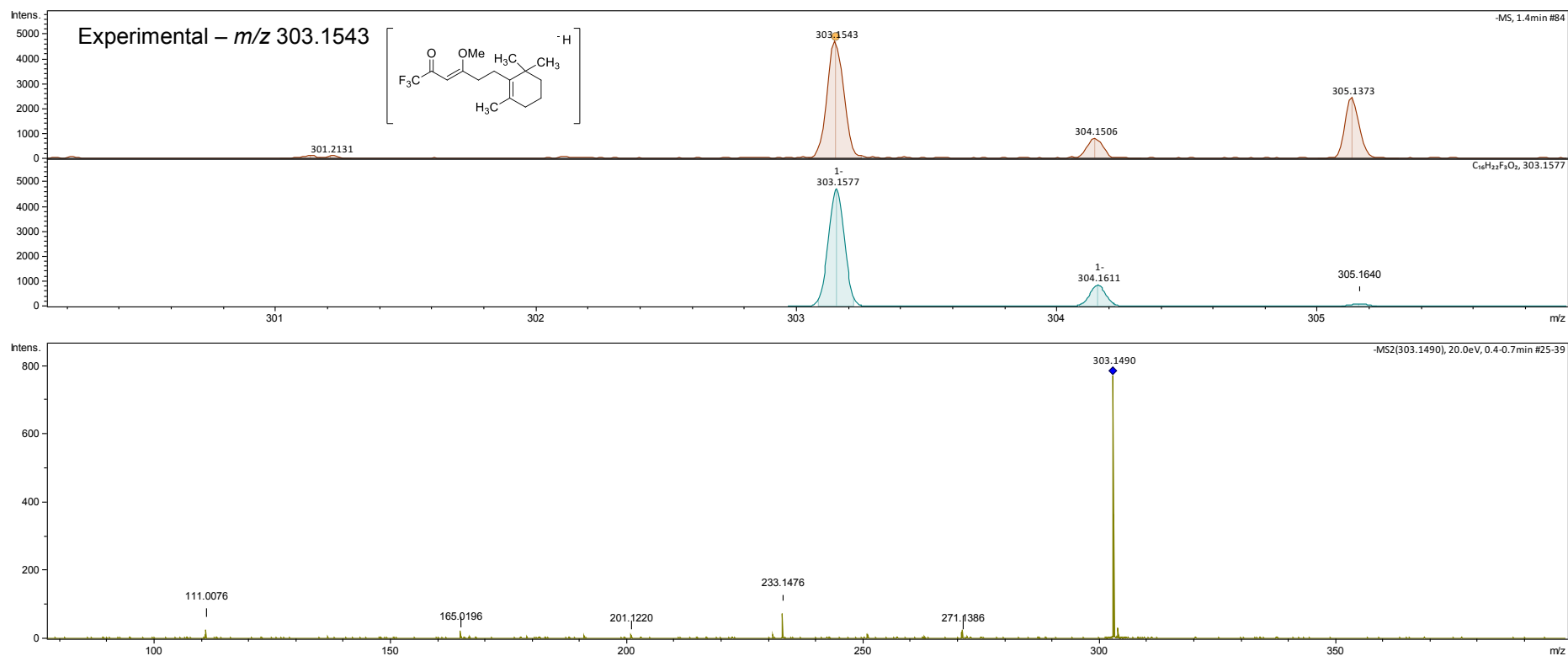


Figura 28. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona **2e**.

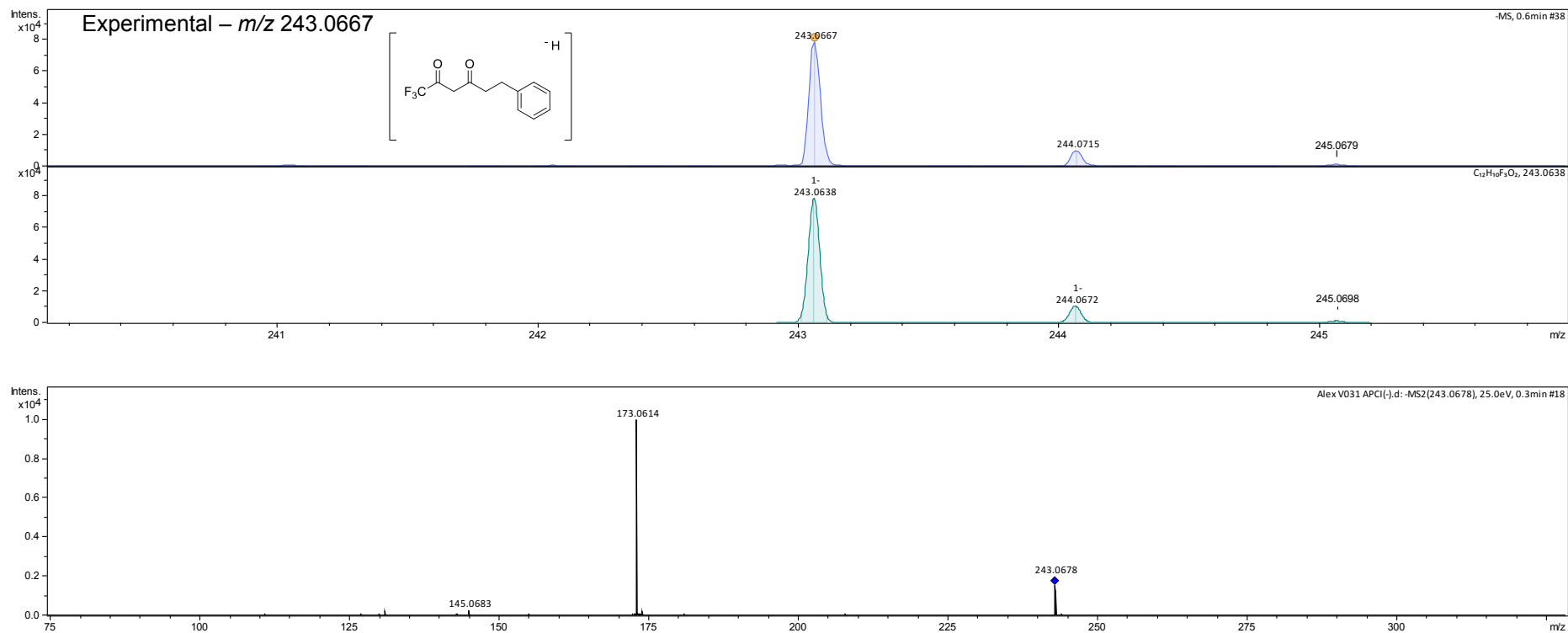


Figura 29. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-fenilhexan-2,4-diona **3a**.

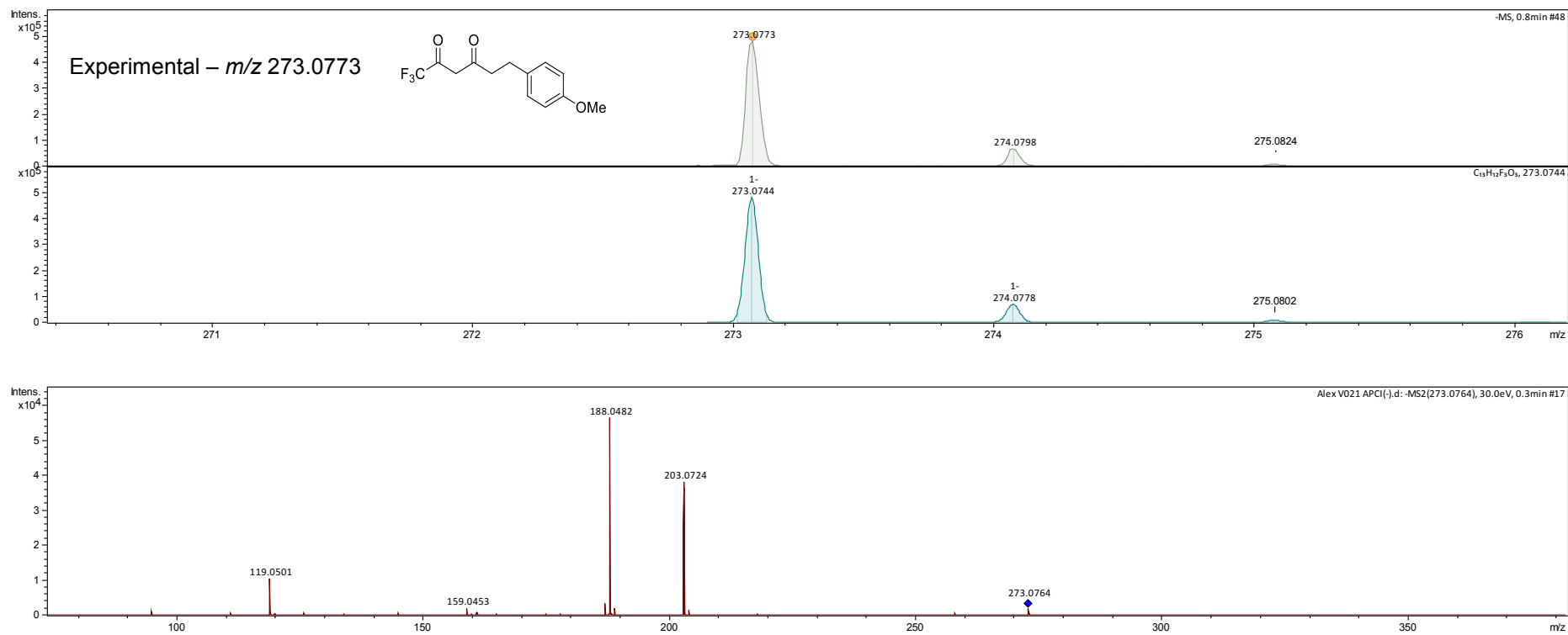


Figura 30. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-(4-metoxifenil)hexan-2,4-diona **3b**.

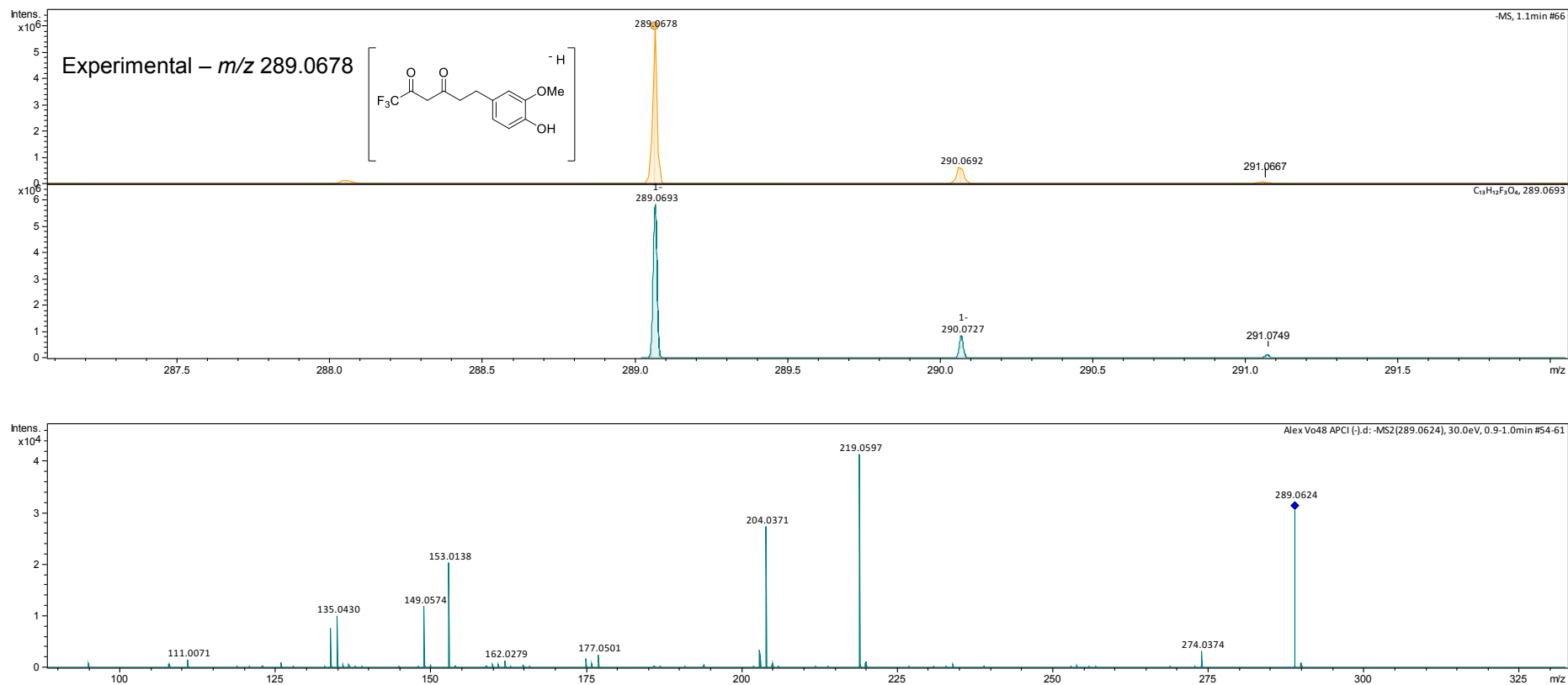


Figura 31. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)hexan-2,4-diona **3d**.

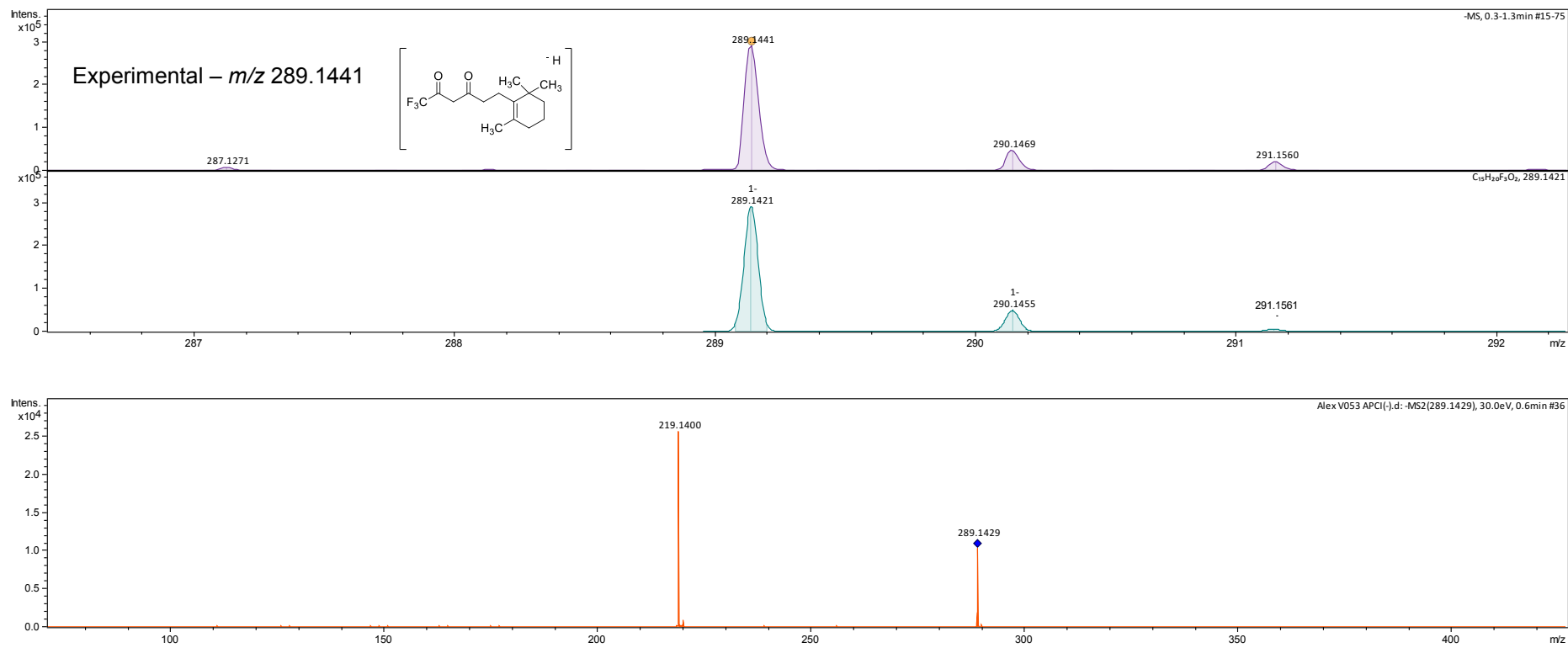


Figura 32. Espectro de massas do composto 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona **3e**.

ANEXO II
Espectros de ^1H e ^{13}C dos
dimetoxicetais

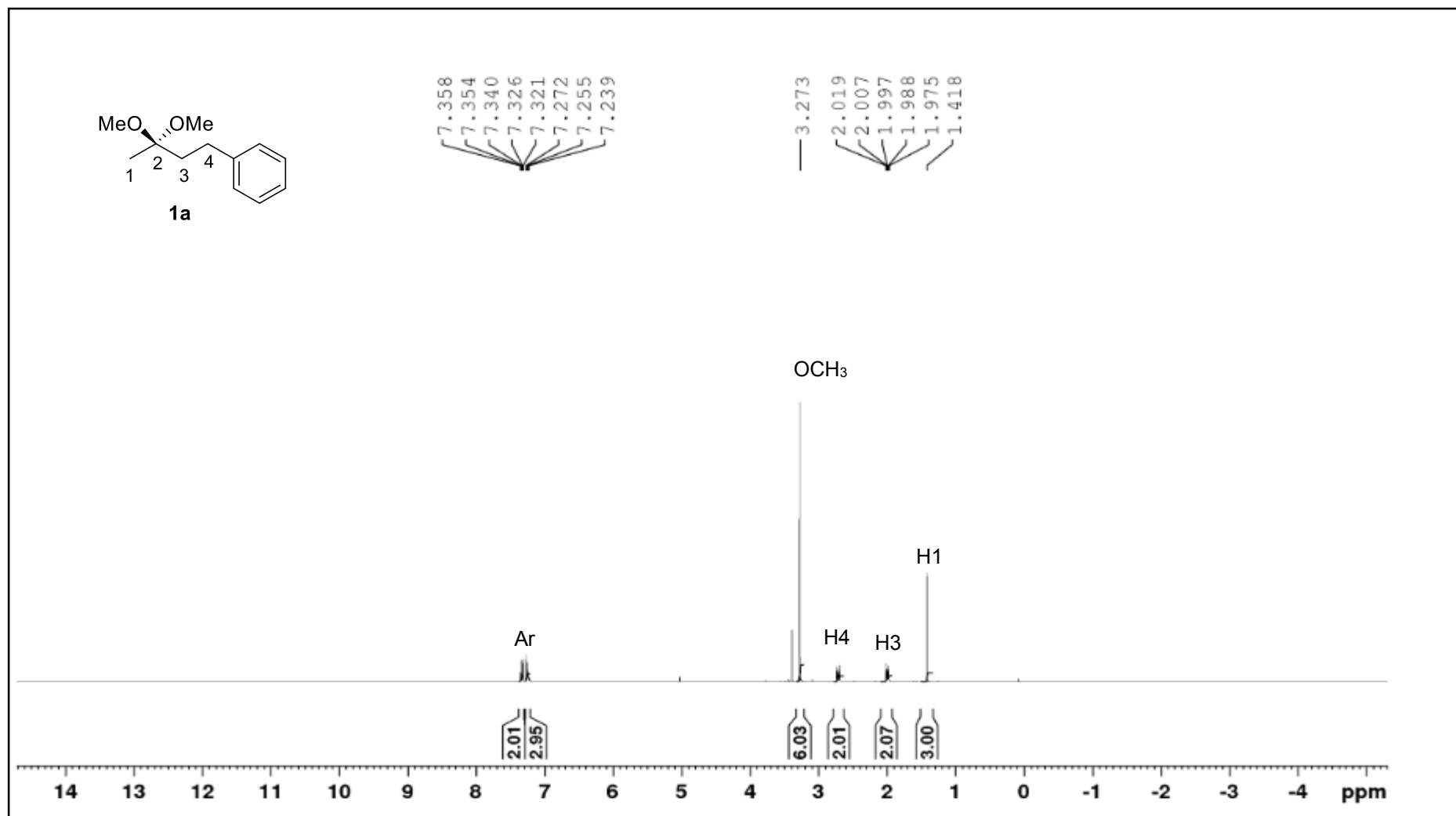


Figura 33. Espectro de ¹H do 4-fenil-2,2-dimetoxi-butano **1a** em CDCl₃.

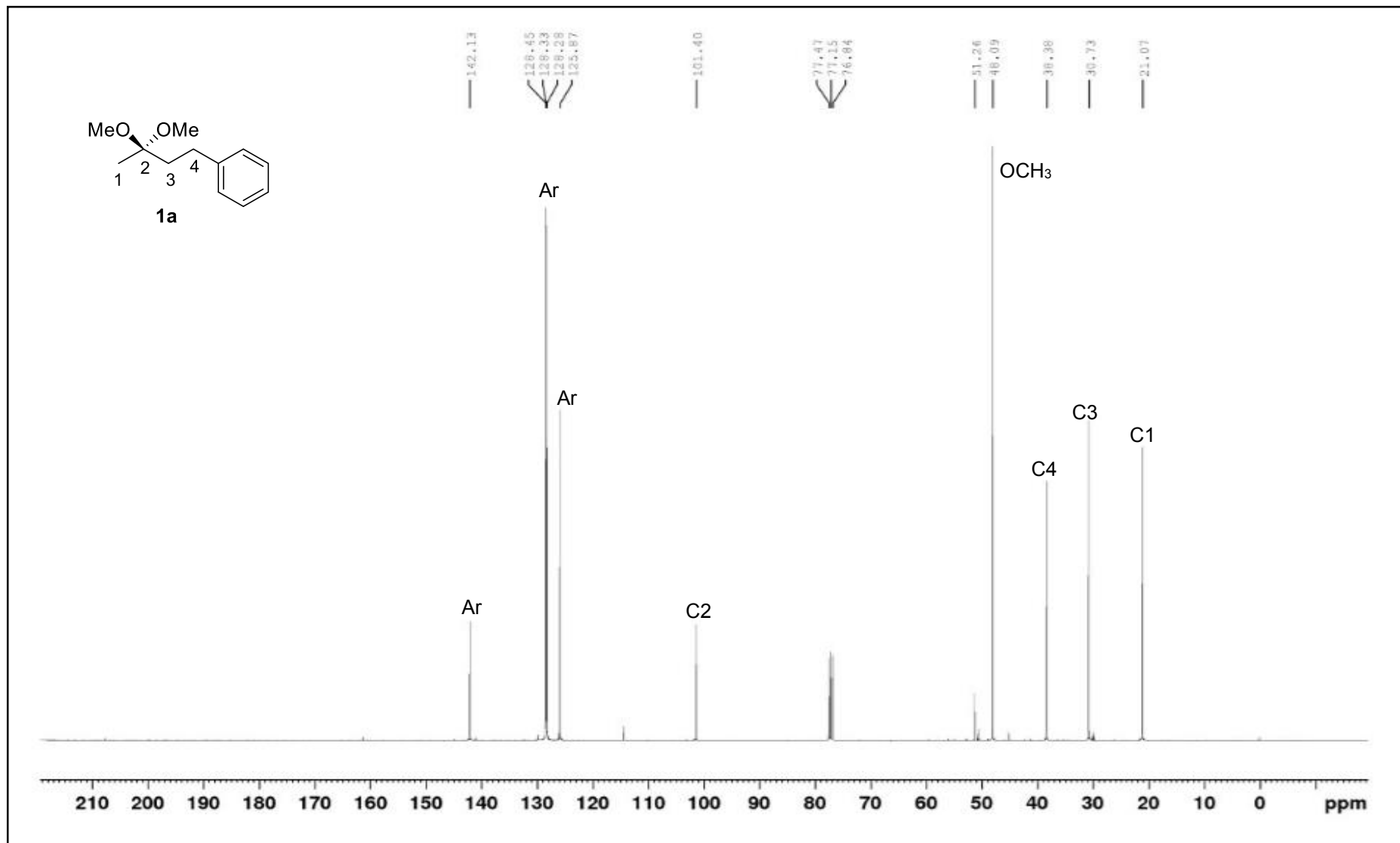


Figura 34. Espectro de ^{13}C do 4-fenil-2,2-dimetoxi-butano **1a** em CDCl_3 .

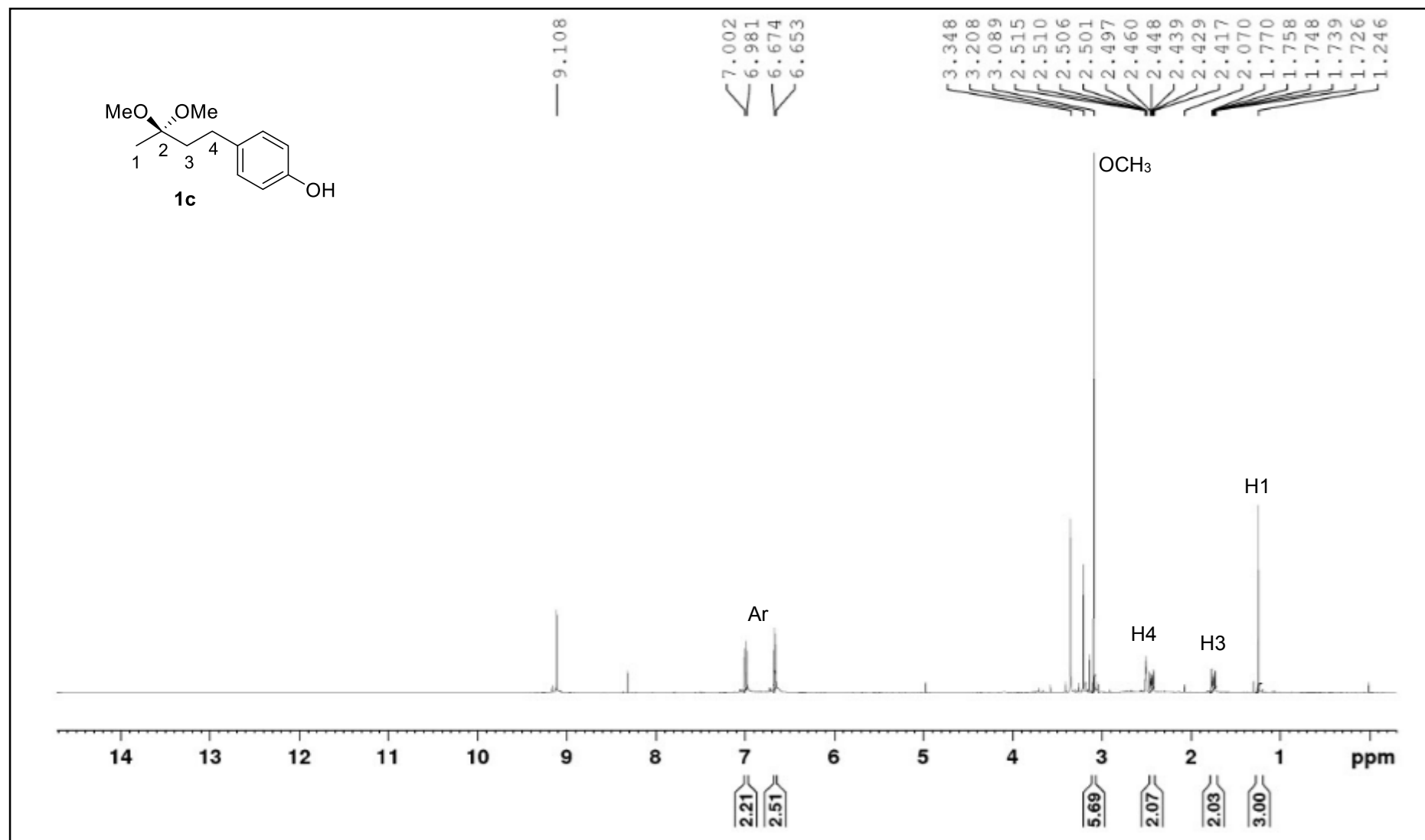


Figura 35. Espectro de ¹H do 2,2-dimetoxi-4-(4-hidroxifenil)butano **1c** em CDCl₃.

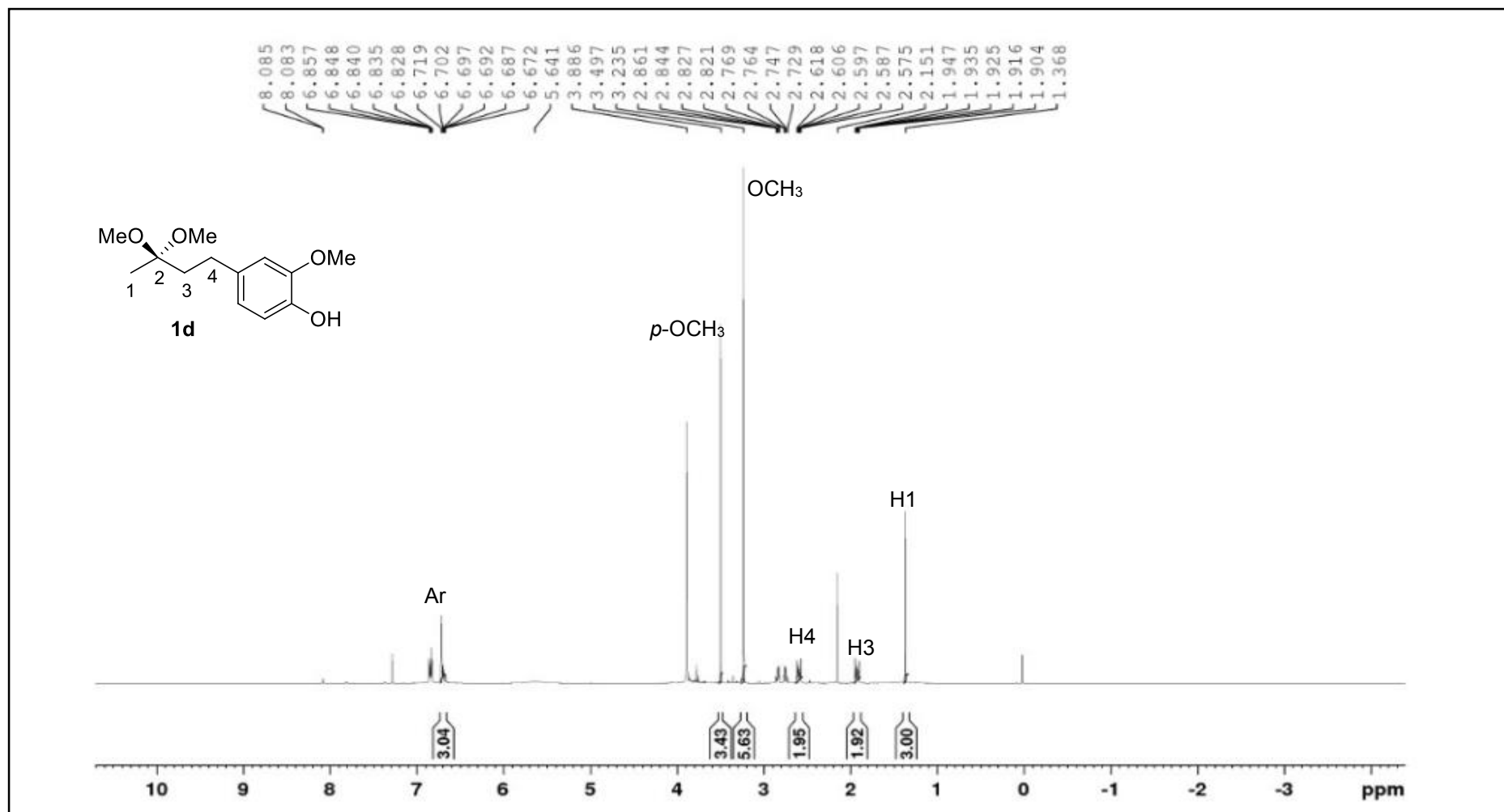


Figura 36. Espectro de ¹H do 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano **1d** em CDCl₃.

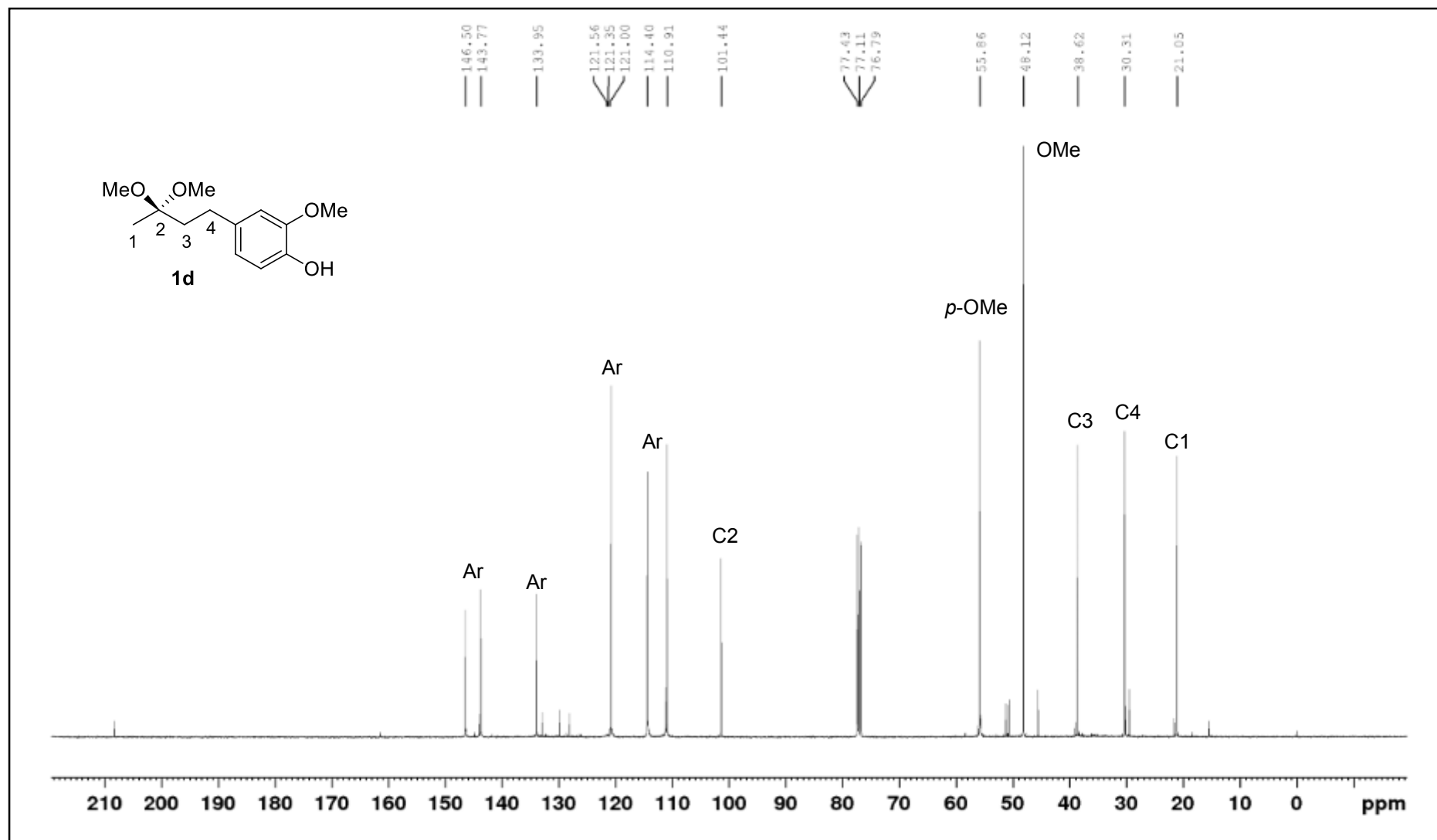


Figura 37. Espectro de ^{13}C do 4-(4(hidroxi-3-metoxifenil)-2,2-dimetoxibutano **1d** em CDCl_3 .

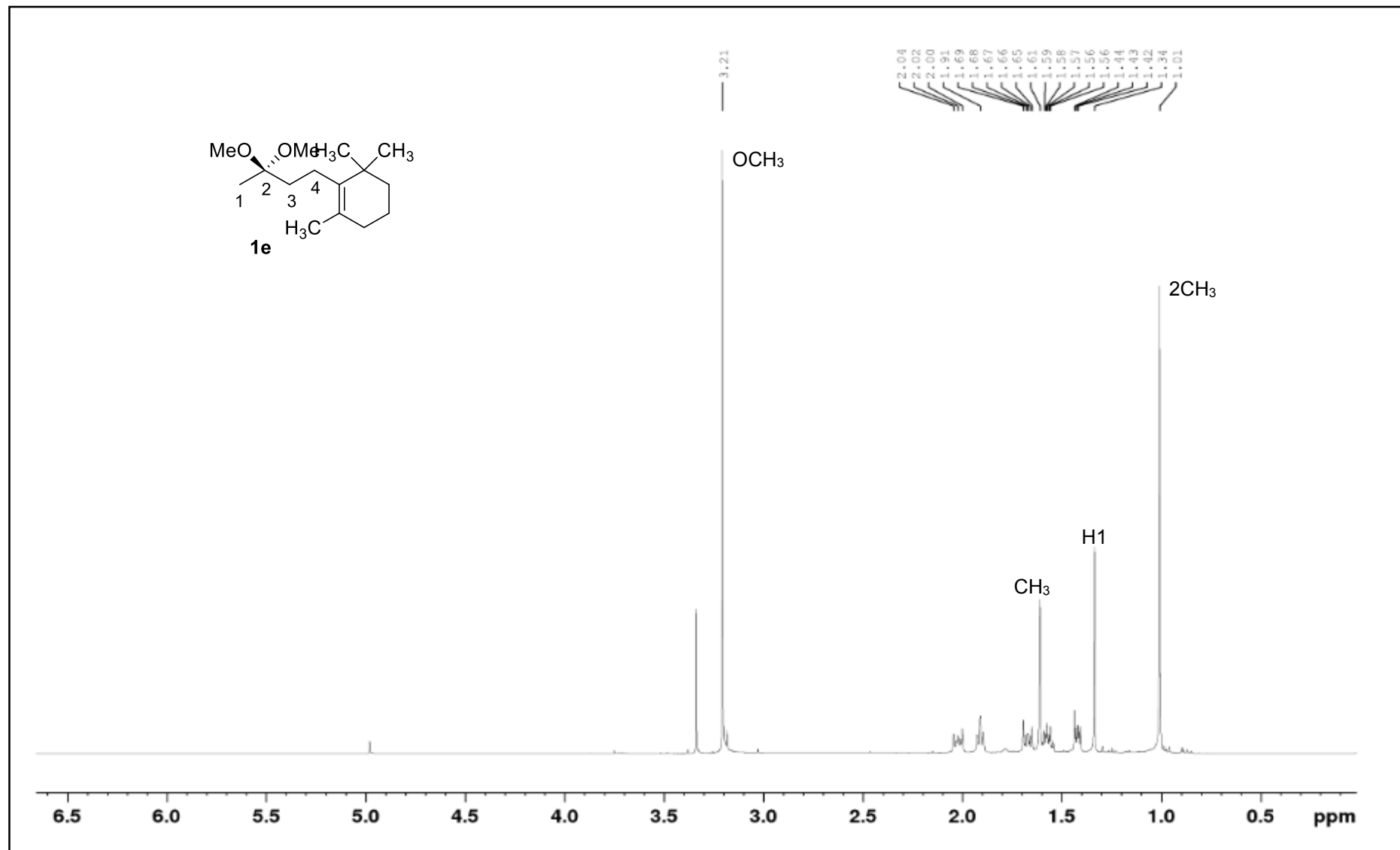


Figura 38. ESpectro de ^1H do 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ene-1-il)-2,2-dimetoxibutano **1e** em CDCl_3 .

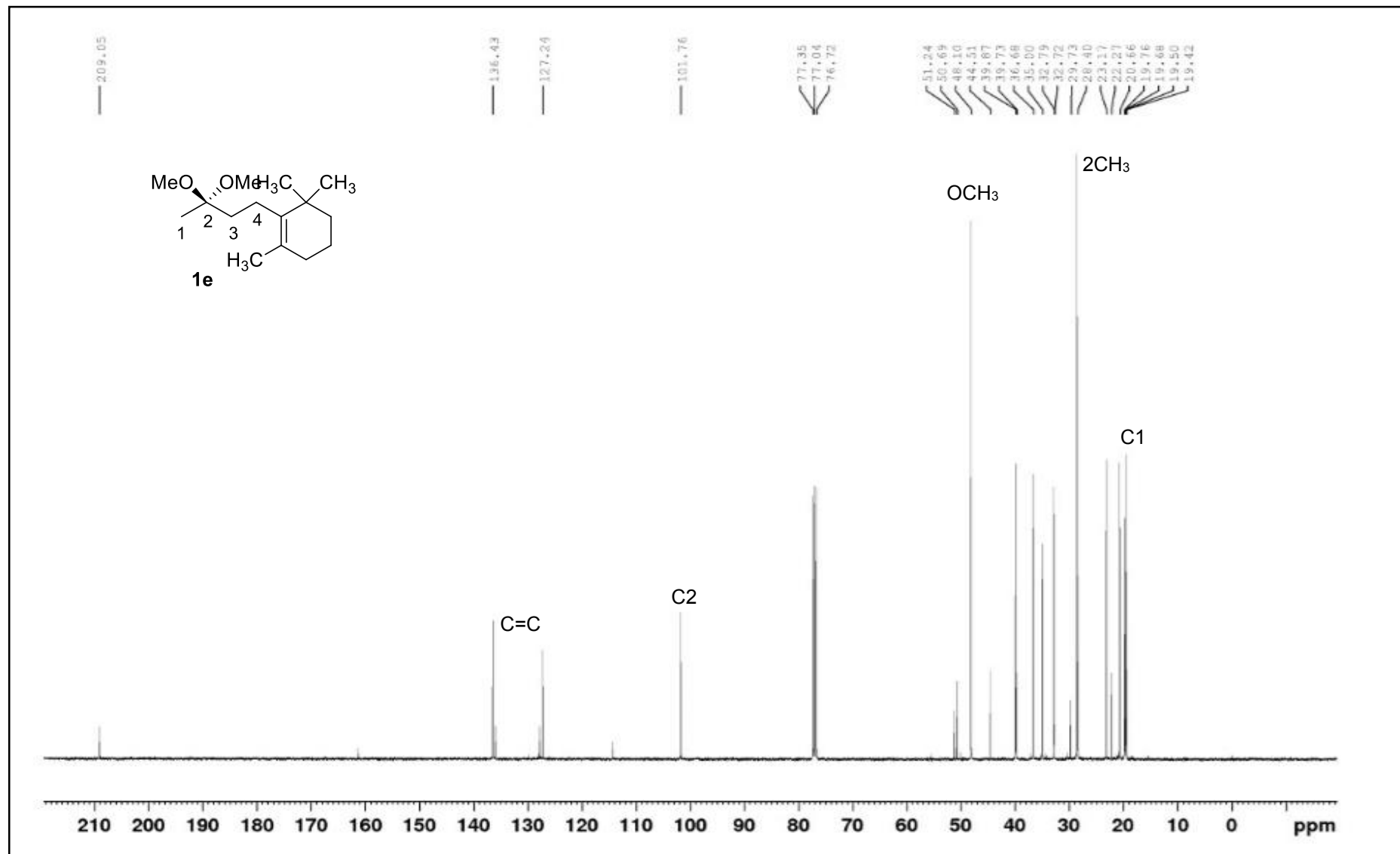


Figura 39. Espectro de ^{13}C do 4-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ene-1-il)-2,2-dimetoxibutano **1e** em CDCl₃.

ANEXO III
Espectros de ^1H e ^{13}C das β -alcoxivinil
trialometil cetonas

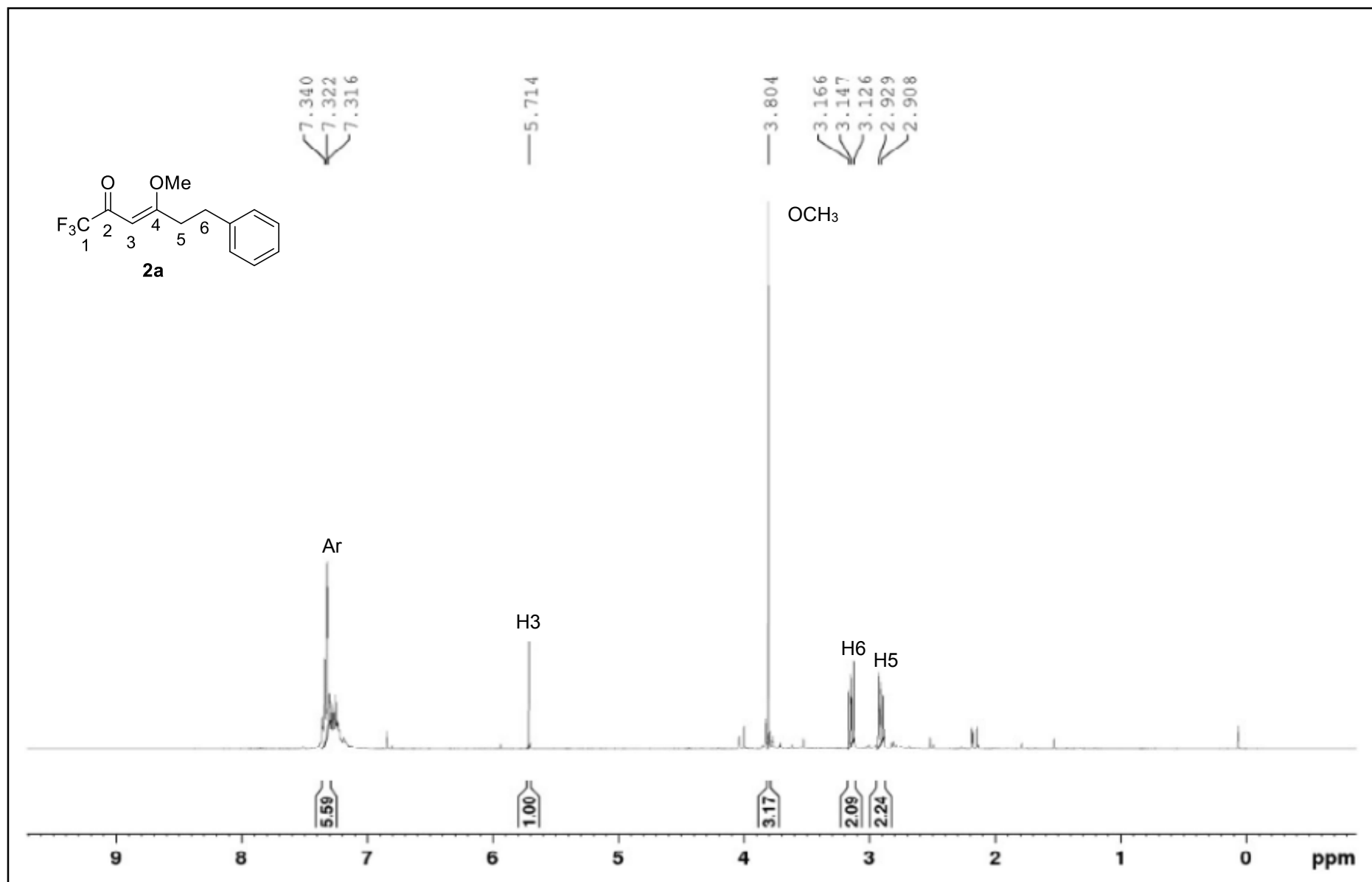


Figura 40. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona **2a** em CDCl_3 .

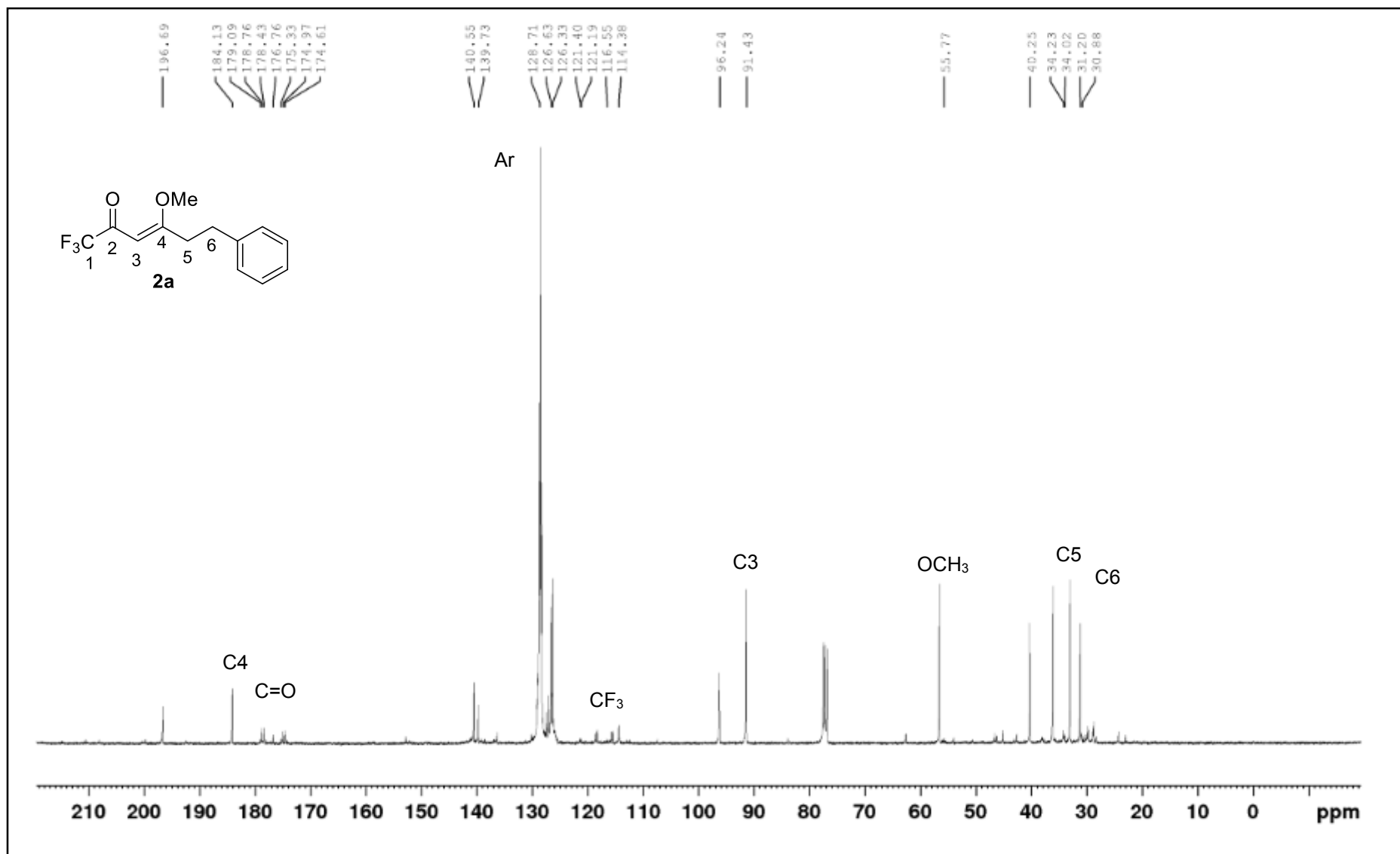


Figura 41. Espectro de ¹³C da 1,1,1-trifluor-6-fenil-4-metoxihex-3-en-2-ona **2a** em CDCl₃.

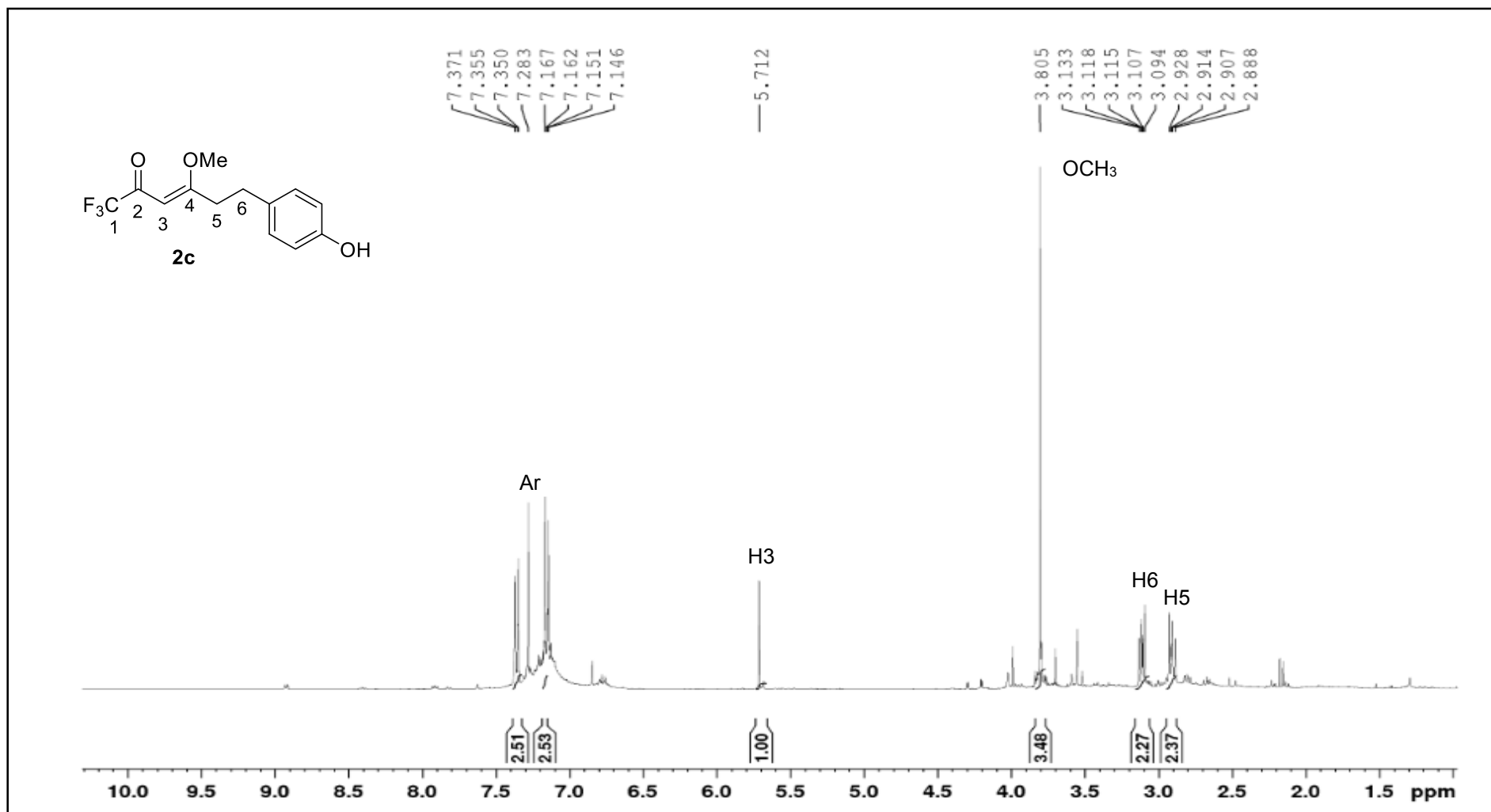


Figura 42. Espectro de ¹H da 1,1,1-trifluoro-6-(4-hidroxifenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona **2c** em CDCl₃.

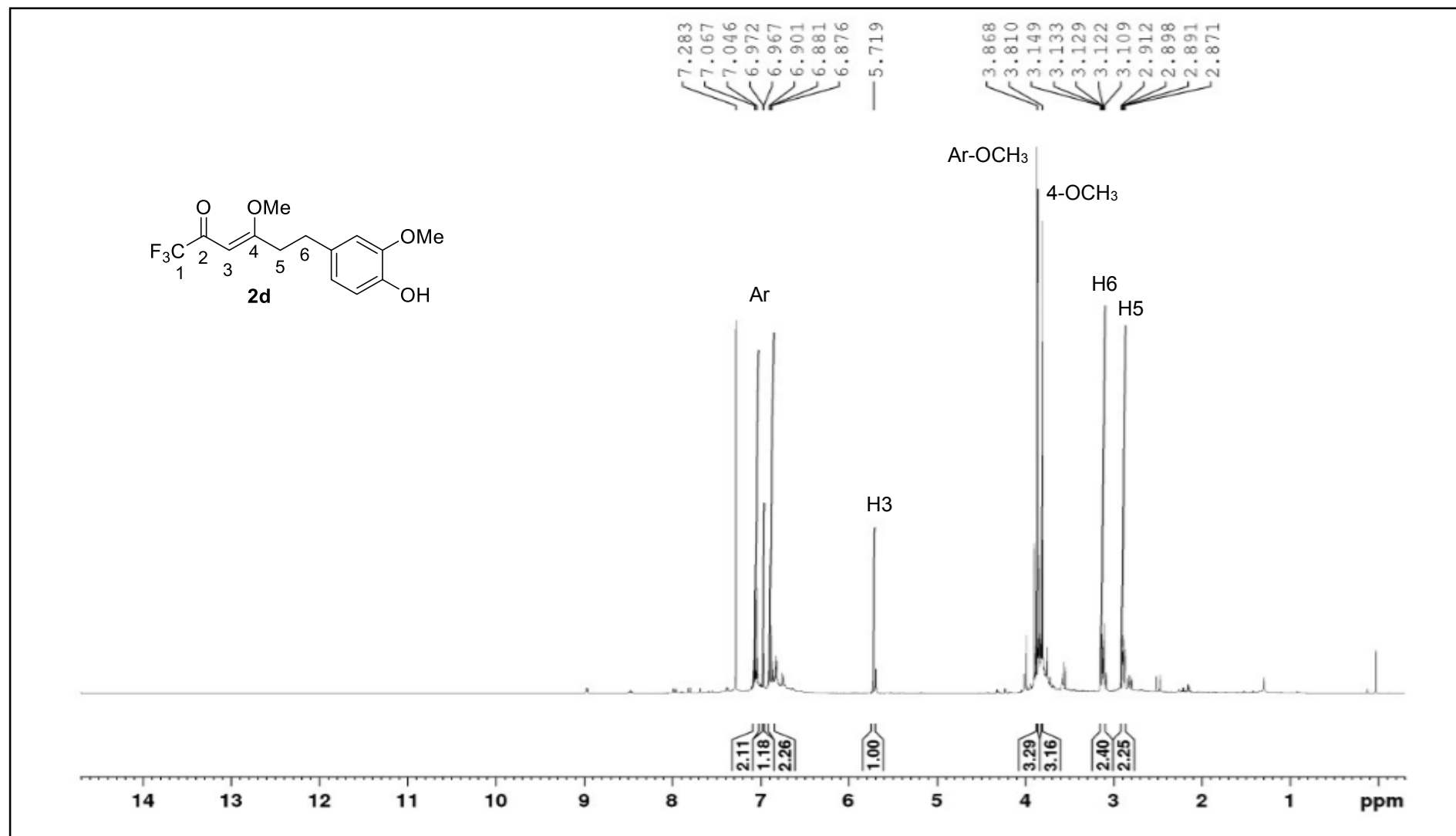


Figura 43. Espectro de ¹H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-metoxihex-3-en-2-ona **2d** em CDCl₃.

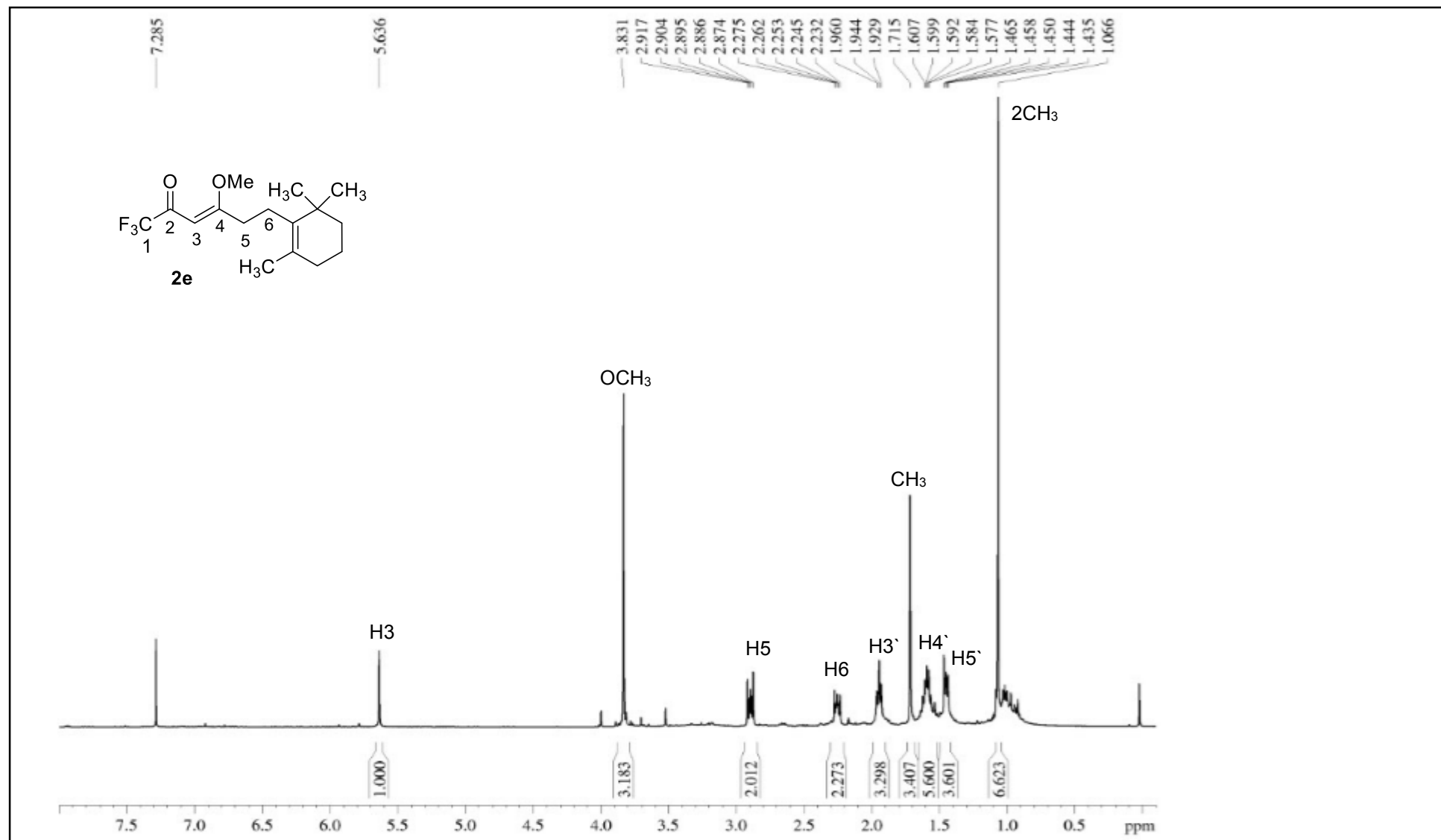


Figura 44. Espectro de ¹H da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona **2e** em CDCl₃.

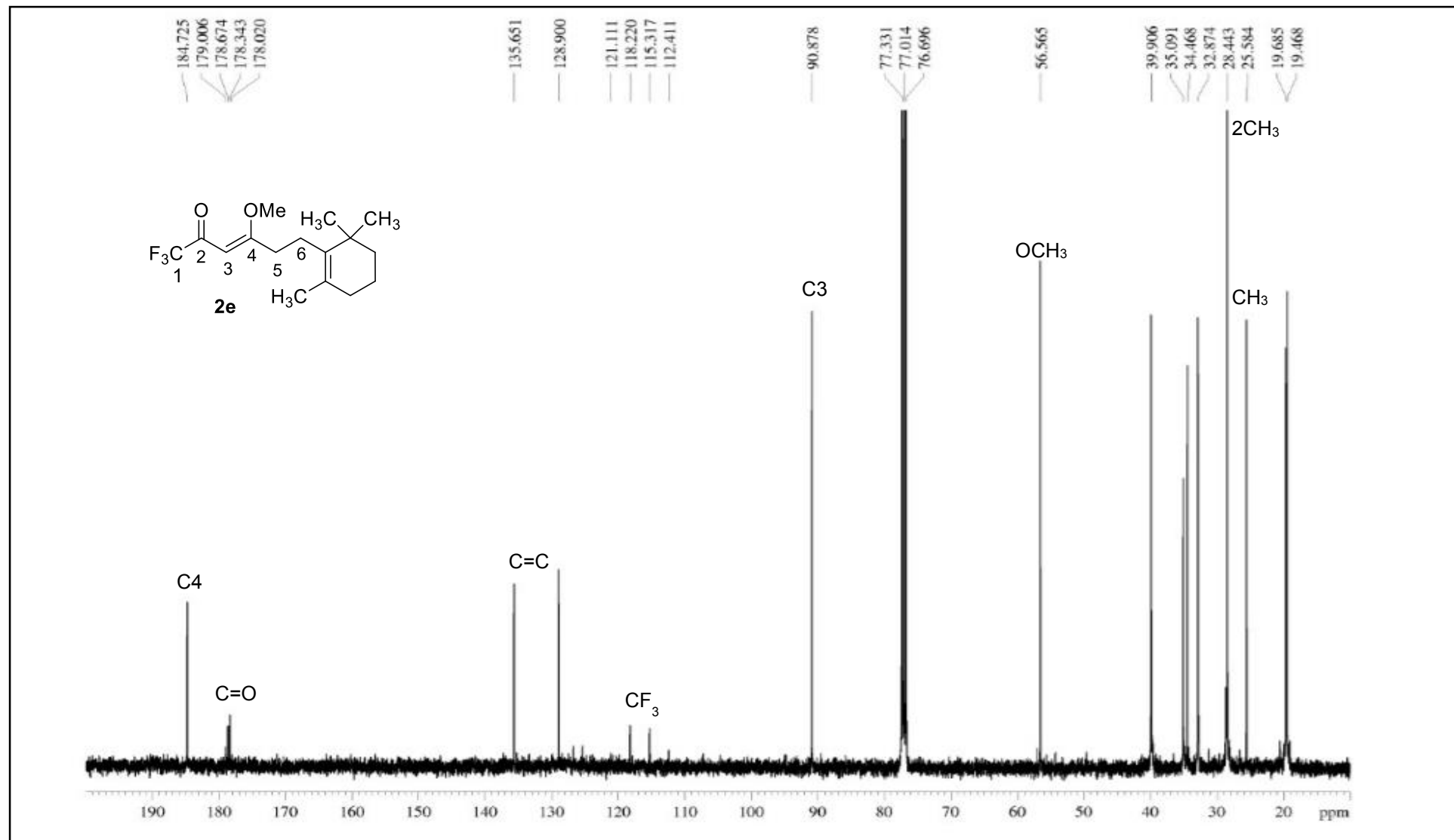


Figura 45. Espectro de ¹³C da 1,1,1-trifluor-4-metoxi-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hex-3-en-2-ona **2e** em CDCl₃.

ANEXO IV
Espectros de ^1H e ^{13}C das
1,3-dicetonas

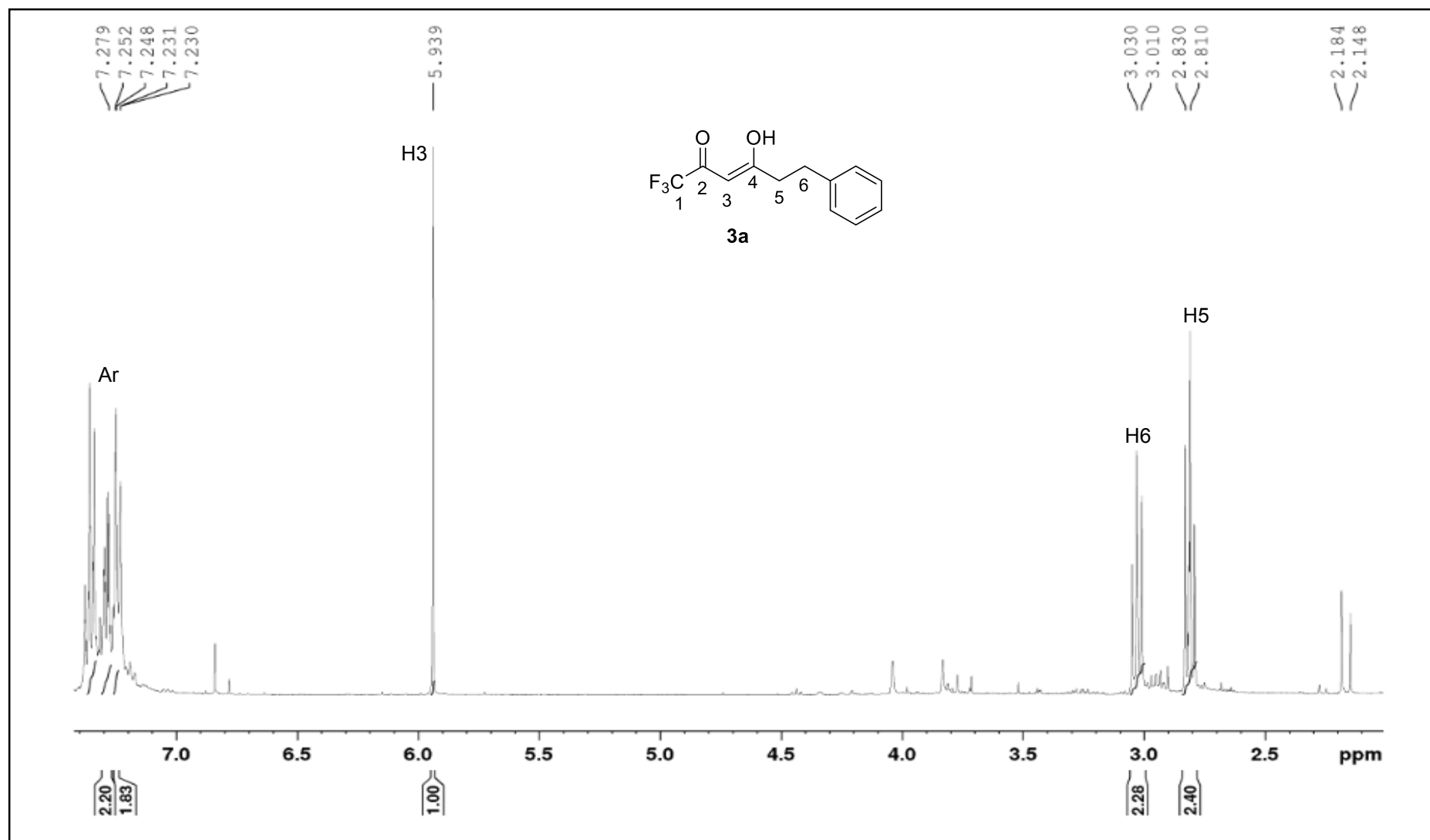


Figura 46. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluoro-6-fenilhexan-2,4-diona **3a** em CDCl_3 .

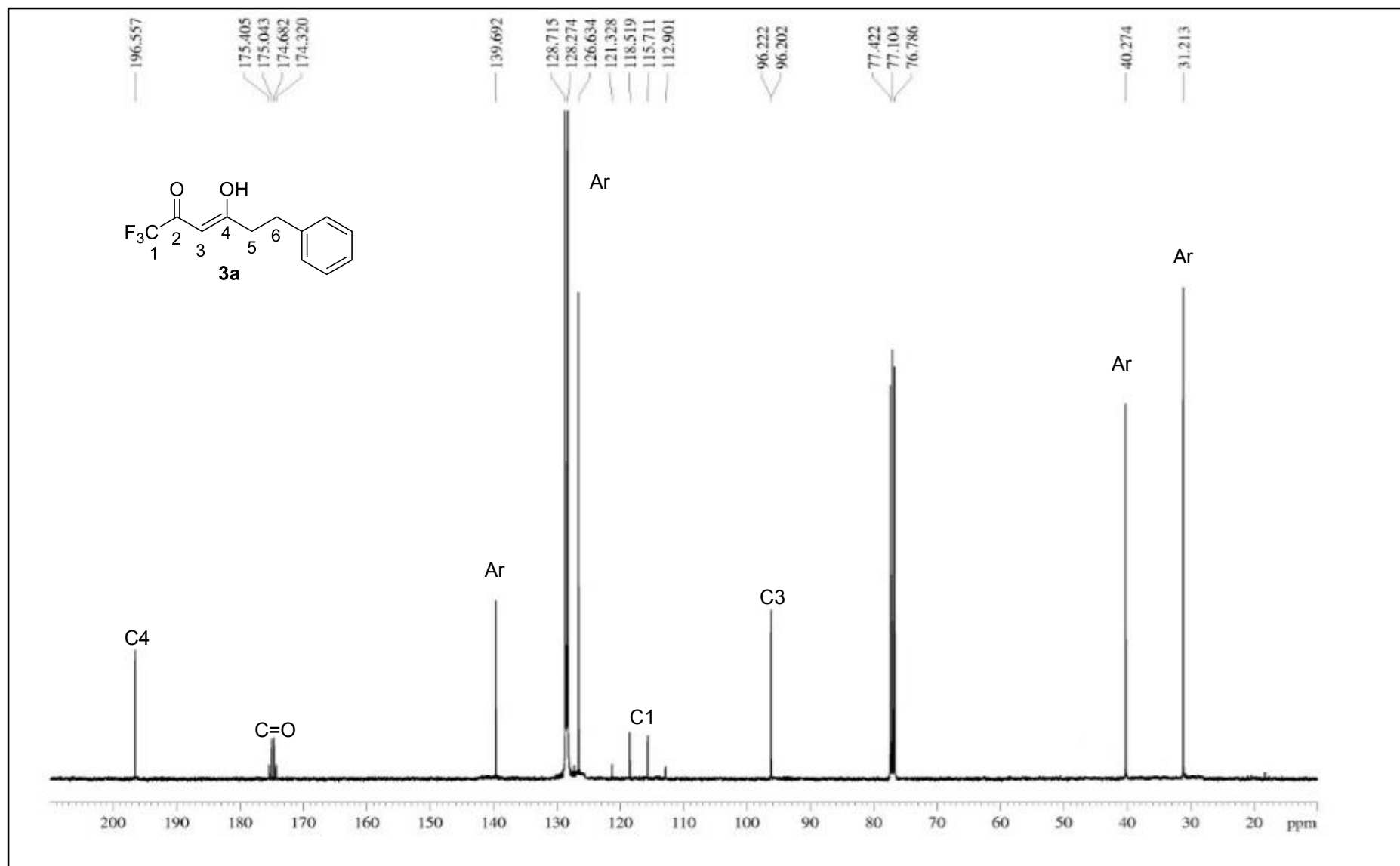


Figura 47. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluor-6-fenilhexan-2,4-diona **3a** em CDCl_3 .

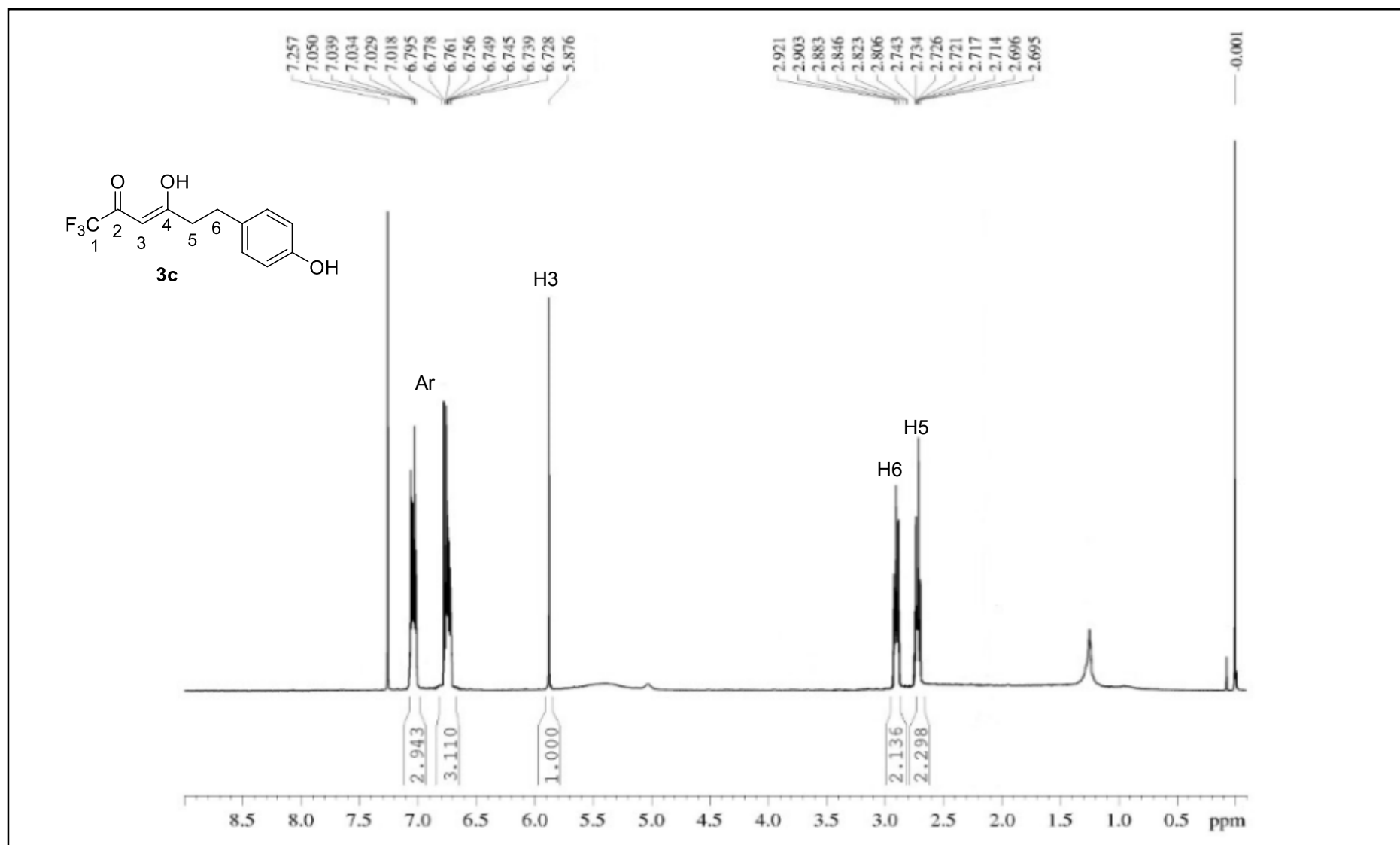


Figura 48. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluoro-6-(4-hidroxifenil)hexan-2,4-diona **3c** em CDCl_3 .

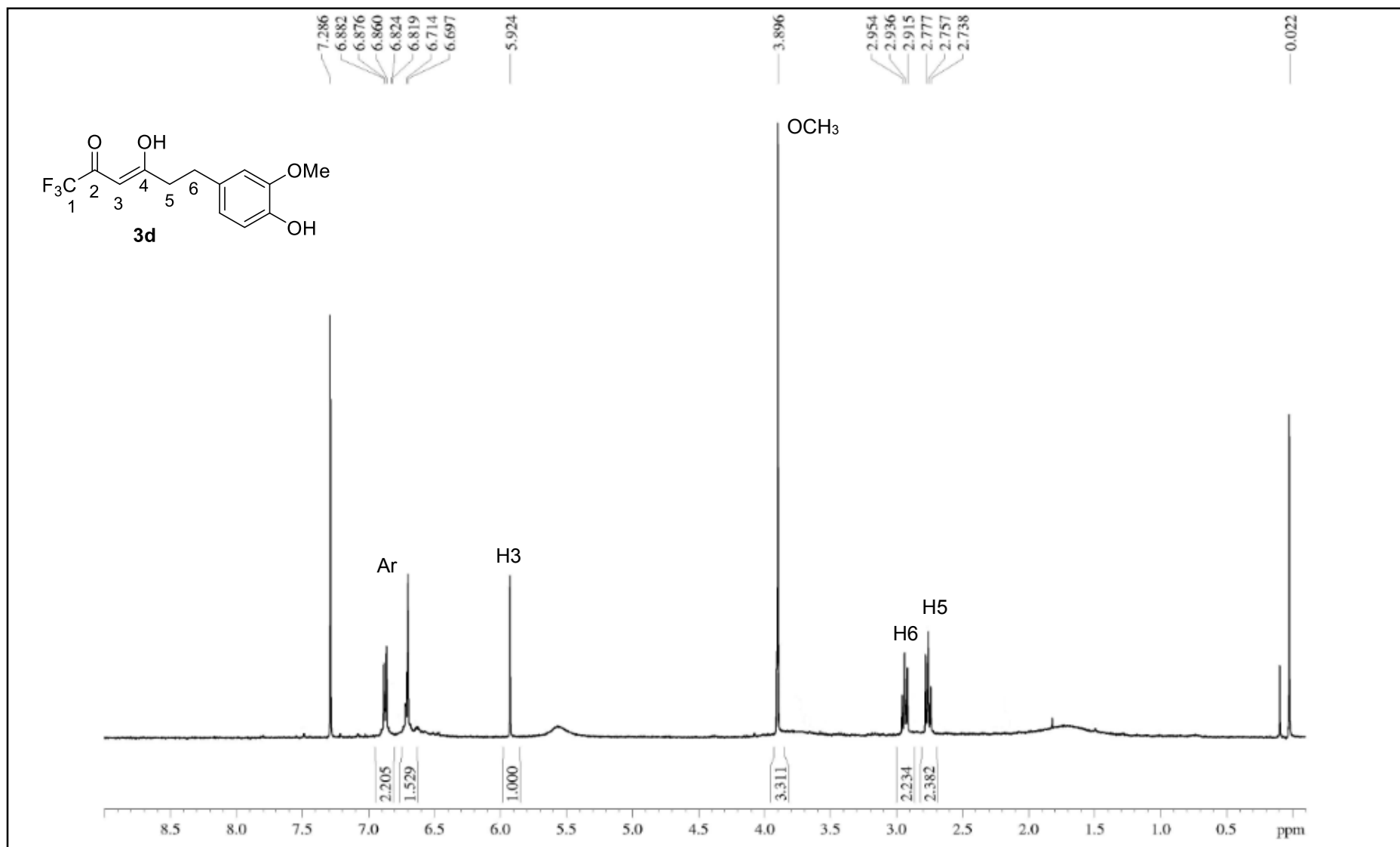


Figura 49. Espectro de ^1H da 1,1,1-trifluor-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)hexan-2,4-diona **3d** em CDCl_3 .

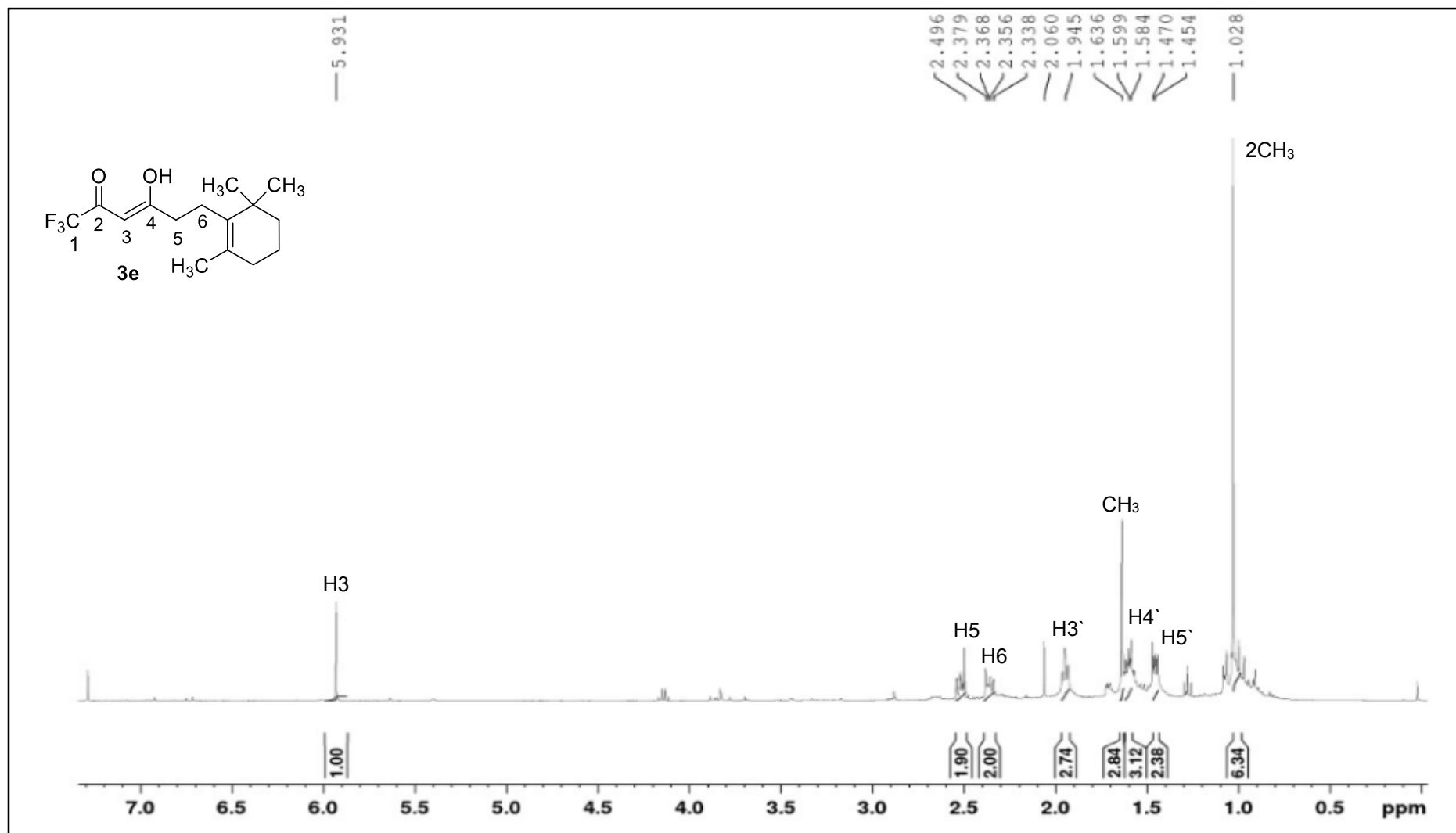


Figura 50. Espectro de ¹H da 1,1,1-trifluoro-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona **3e** em CDCl₃.

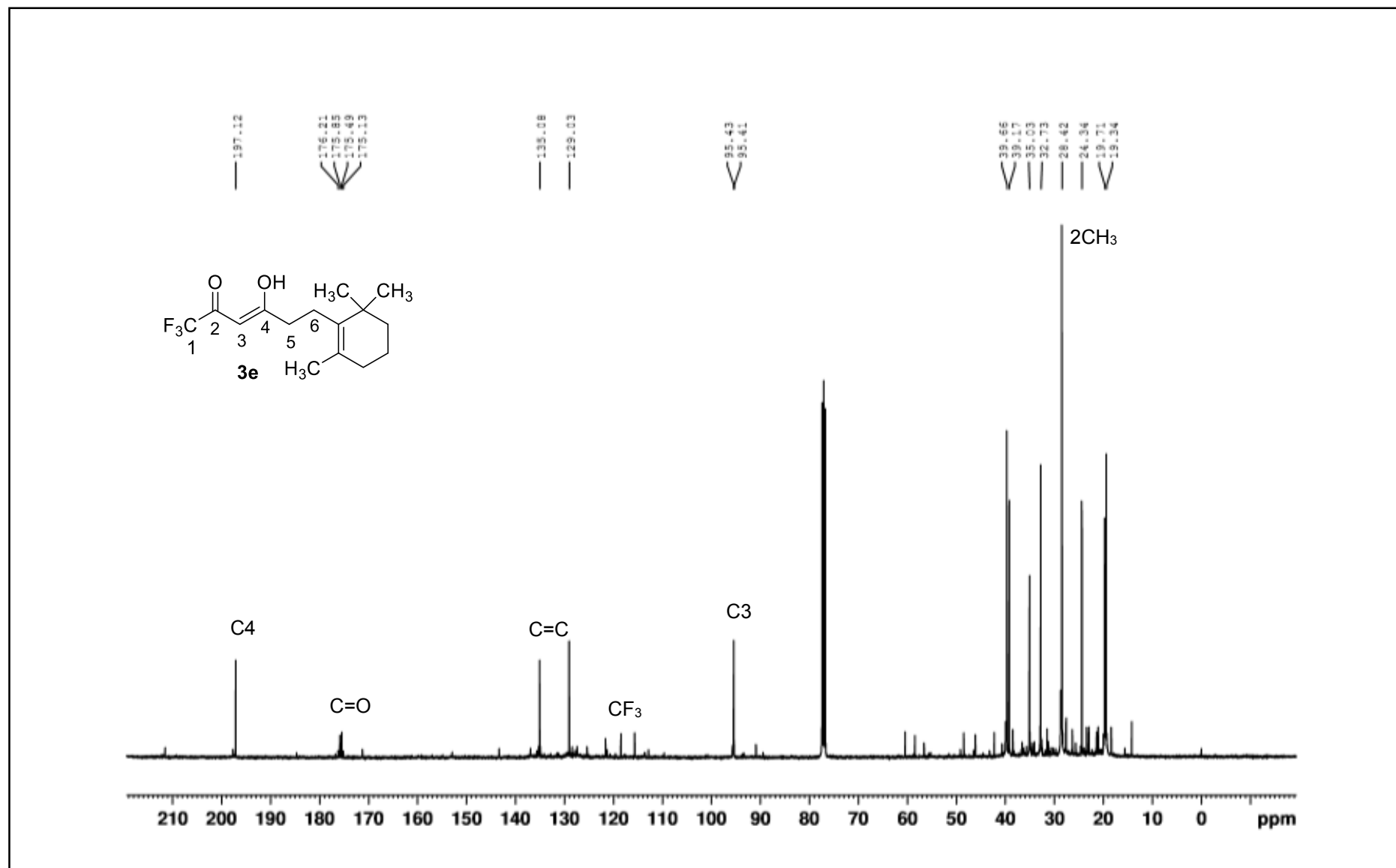


Figura 51. Espectro de ^{13}C da 1,1,1-trifluoro-6-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-il)hexan-2,4-diona **3e** em CDCl_3 .

ANEXO V

Espectros de ^1H e ^{13}C do pirazol **4b**

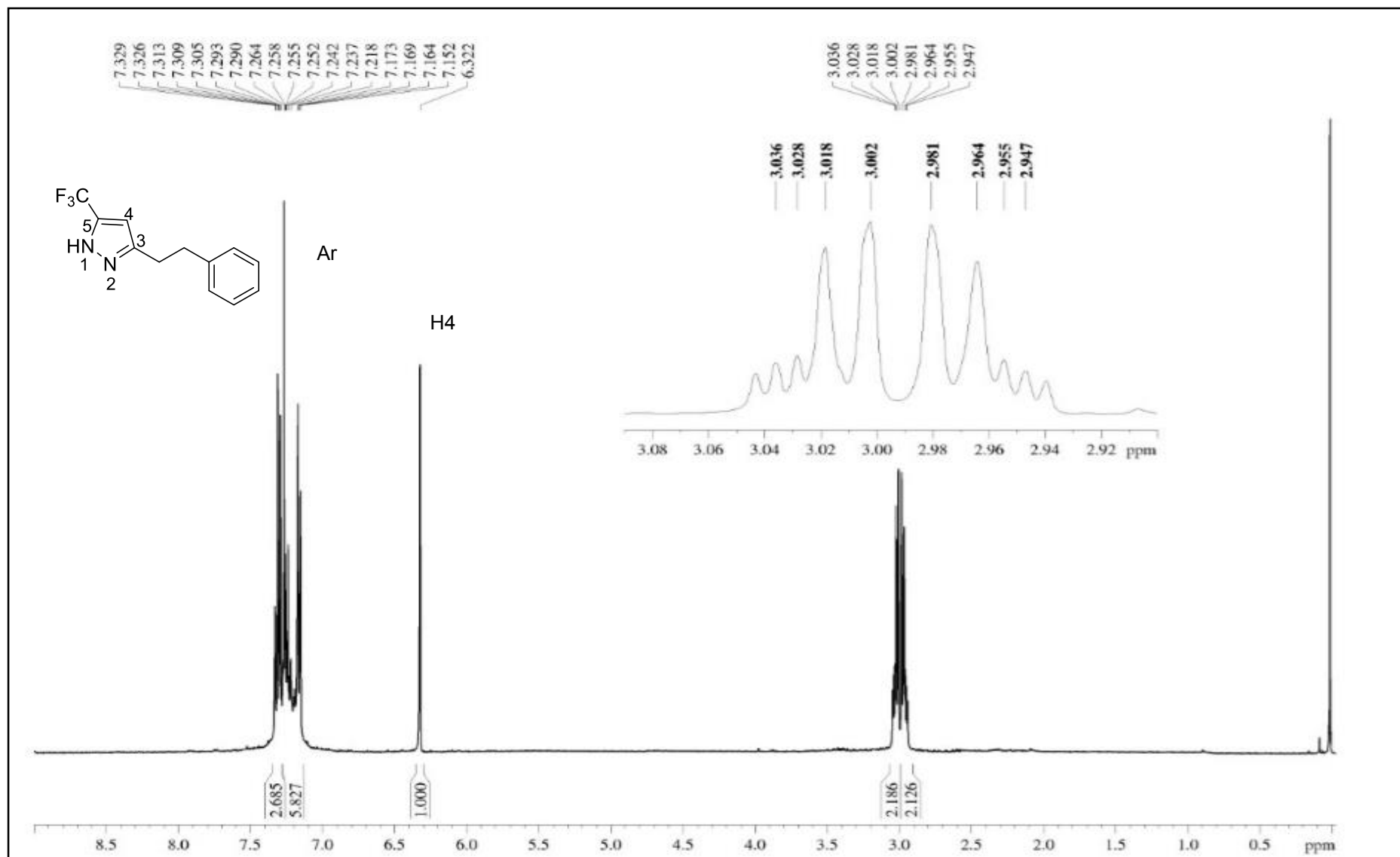


Figura 52. Espectro de ^1H do 3-feniletil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol **4a** em CDCl_3 .

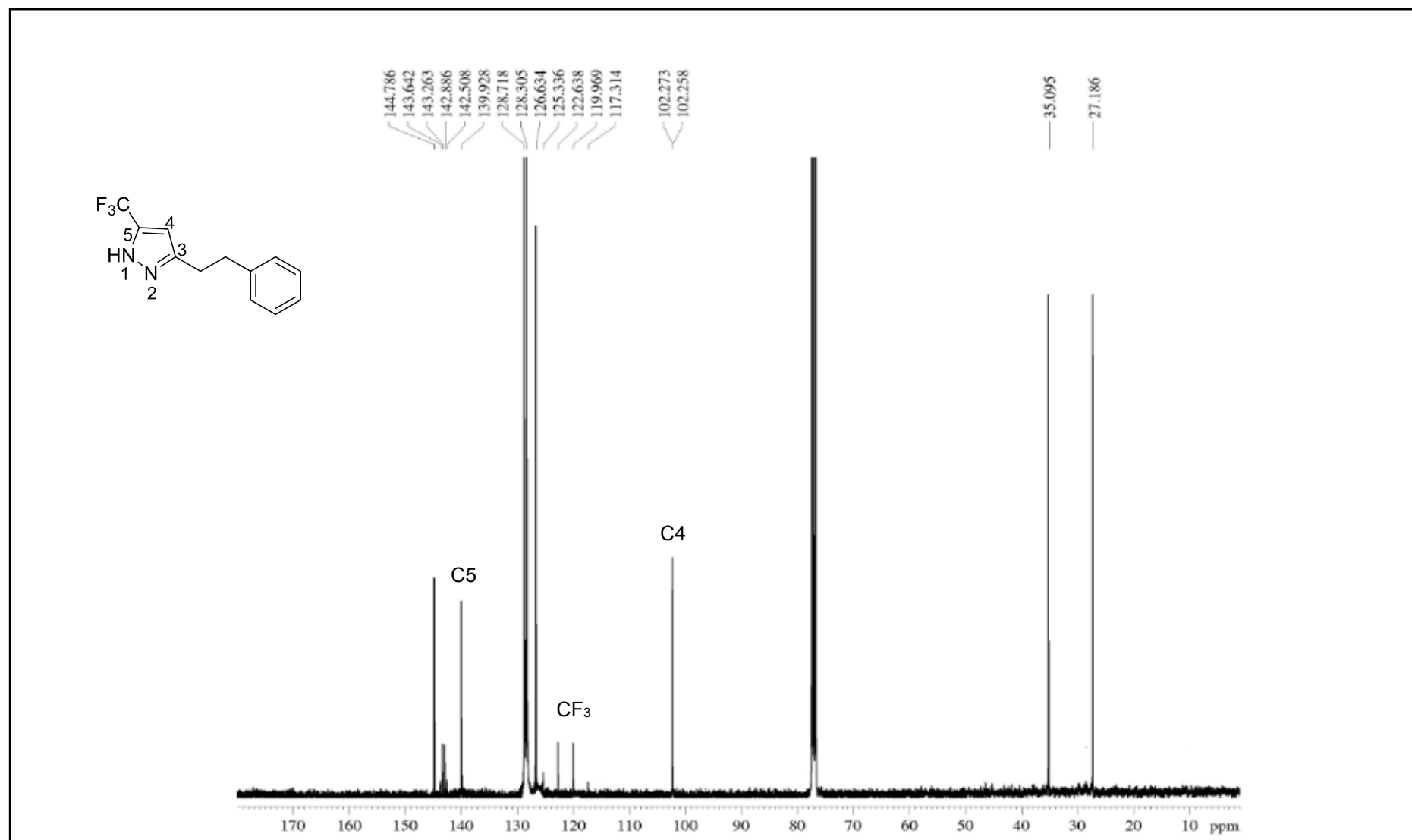


Figura 53. Espectro de ^{13}C do 3-feniletil-5-(trifluormetil)-1H-pirazol **4a** em CDCl_3 .