

SÍNTESE DE ENAMINONAS DERIVADAS DA 1,1,1-TRIFLUOR-4,4-DIETÓXI-3-BUTEN-2-ONA.

CINARA TEIROBA DE ÁVILA¹; TAÍS BARCELOS GOULART²; JOSÉ COAN
CAMPUS JUNIOR³; WILSON CUNICO⁴.

¹ Universidade Federal de Pelotas – cinara.t.avila@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas - t.barcelosgoulart@yahoo.com.br

³ Universidade Federal de Pelotas - coanjunior@hotmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas - wjcunico@yahoo.com.br

1. Introdução

Enaminonas são compostos orgânicos que apresentam o sistema conjugado N-C=C-C=O, possuem três centros nucleofílicos (a, c, e) e dois centros eletrofílicos (b e d), sua estrutura geral está representada na figura 1. Esses compostos são intermediários sintéticos versáteis, uma vez que combinam a nucleofilicidade ambidentada das enaminas com a eletrofilicidade ambidentada das enonas (VALDUGA et al., 1998).

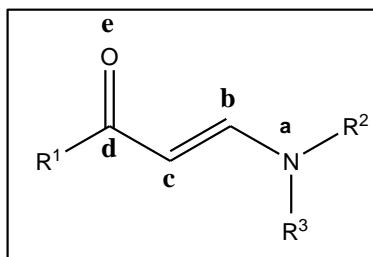


Figura 1: Estrutura das enaminonas.

Nessas estruturas o grupo amino “doa” densidade eletrônica enquanto a carbonila por sua vez atrai, causando o chamado efeito *push-pull* dos elétrons. Devido a essa deslocalização de elétrons, os carbonos olefínicos de uma enaminona são bastante polarizados. Essa característica é responsável pela reatividade diferenciada desses compostos quando comparados a enaminas ou enonas. Outro efeito importante presente em enaminonas é o efeito mesomérico do nitrogênio, que é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e geométricos (KASCHERES, 2003).

As enaminonas desempenham um importante papel em síntese orgânica, por sofrer uma variedade de transformações químicas que combinadas a métodos

específicos de alterações de grupos funcionais leva a construção de fragmentos de importância sintética na química orgânica. Os heterociclos fluorados representam uma importante classe desses compostos, sendo amplamente utilizadas em agroquímicos, produtos farmacêuticos, polímeros fluorados e catalisadores (PACE et. al., 2007). A introdução de um grupo CF_3 no heterociclo muitas vezes leva a melhoramento de efeito biológico em comparação aos compostos que não possuem flúor em sua estrutura (ELGUERO et. al., 1995).

Na literatura, as estatísticas apontam que 62% dos fármacos disponíveis comercialmente contêm esses núcleos com nitrogênio, enxofre e oxigênio (BARREIRO & FRAGA, 2001). Assim, destaca-se o pirazol – um heterocíclico que possui 2 átomo de nitrogênio - com ampla atividade biológica, um exemplo de fármaco é o celecoxib(Celebra®) potente antiinflamatório (PENNING et. al., 1997), que além de ser um pirazol, possui um grupo CF_3 na sua estrutura.

Devido a suas inúmeras propriedades descritas os compostos heterocíclicos que contem CF_3 possuem assim uma vasta importância biológica, deste modo o objetivo desse trabalho é realizar a síntese de novas enaminonas **5a-h**, importantes intermediários na síntese de heterociclos, por exemplo, aminopirazóis.

2. Metodologia

2.1 Procedimento experimental para síntese da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-onas (3)

Em um balão de 100 mL contendo clorofórmio (20 mL), adicionou-se 30 mmol de trietil ortoacetato **1**, 68 mmol de piridina e foi adicionado em gotas 61 mmol de anidrido trifluoroacético **2** diluído em clorofórmio (10 mL) sob agitação magnética a 0 °C por 3 h. Após a adição, elevou-se a temperatura para 25 °C por 24 h. Em seguida, a mistura reacional foi lavada com solução gelada de bicarbonato de sódio 10% (NaHCO_3 1 x 10 mL), lavada com água destilada gelada (H_2O 2 x 10 mL), seca com sulfato de magnésio (MgSO_4), filtrada e o solvente orgânico remanescente foi removido através do evaporador rotativo sem necessidade de purificação.

2.2 Procedimento experimental para síntese de enaminonas (5a-h)

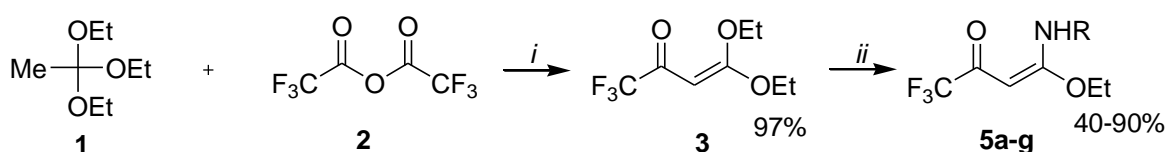
Em um balão de 50 mL adicionou-se 2 mmol β -dietoxi **3** e 15 mL de acetonitrila HPLC e em seguida foi gotejada uma solução de 2,1 mmol de aminas substituídas **4a-h** com 15 mL do mesmo solvente, o sistema permaneceu a temperatura ambiente e sob agitação durante 18 horas. Em seguida, a acetonitrila foi removida

em um evaporador rotativo, clorofórmio foi adicionado e a solução orgânica foi lavada com água destilada (H₂O 6 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtrada e o solvente remanescente foi removido através do evaporador rotativo sem necessidade de purificação.

3. Resultados e discussões

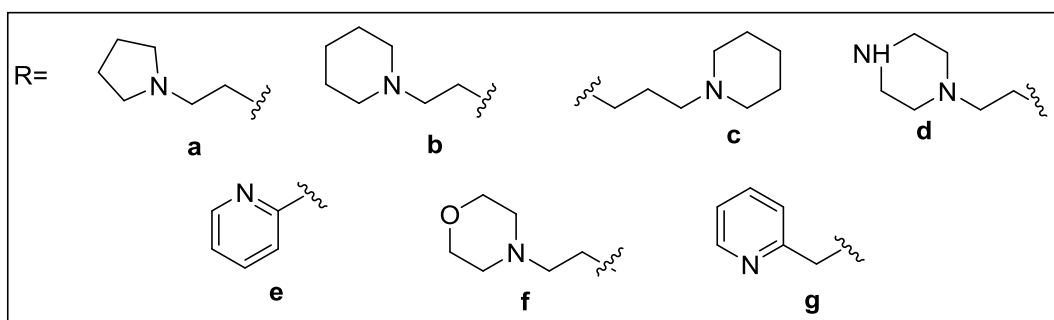
Baseado no trabalho de HOJO et. al. (1986) a síntese foi realizada através da reação de acilação do trietilortoacetato **1** com anidrido trifluoracético **2** e piridina em clorofórmio por 24 h para formação do 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona **3**. A análise por cromatografia de camada delgada (CCD) comprovou a formação do produto **3**. De posse desse composto, as enamionas **5a-g** foram sintetizadas com base no trabalho de CUNICO et. al. (2006), através de uma reação de substituição nucleofílica do composto **3** com 7 aminas **4a-g**, usando acetonitrila HPLC como solvente a temperatura ambiente por 18 horas até que se observasse a formação do produto final com rendimentos de moderados a bons (Esquema 1).

Esquema 1.



i. Piridina, CHCl₃, 0°C, 3 h - t.a., 24 h

ii. NH₂R **4a-g**, MeCN, t.a., 18 h



Cabe ressaltar que todas as moléculas sintetizadas são inéditas na literatura e foram caracterizadas por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM), onde foi confirmada a formação do material de partida **3** e das enamionas **5a-g**, os compostos **5b** e **5c** são sólidos já os demais, óleos.

4. Conclusão

De acordo com o exposto, foram sintetizadas sete enaminonas **5a-g** a partir da 1,1,1-trifluor-4,4-dietoxi-3-buten-2-ona **3**, por meio de reação de substituição nucleofílica com rendimentos moderados a bons, tornando as enaminonas **5a-g** suscetíveis para posterior síntese de formação de pirazóis e testes da atividade biológica.

5. Referências bibliográficas

- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, p. 53-81.
- CUNICO, W.; CECHINEL, C. A.; BONACORSO, H. G.; MARTINS, M. A. P.; ZANATTA, N.; de SOUZA, M. V. N.; FREITAS, I. O.; SOARES, R. P. P.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of 4-(5-trifluoromethyl-1H-pyrazol-1-yl)-chloroquine analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, p. 649-653, 2006.
- ELGUERO, J.; FRUCHIER, A.; JAGEROVIC, N.; WERNER, A. **Org. Prep. Proc. Int.**, v. 33, p. 27, 1995.
- HOJO, M.; MASUDA, R.; OKADA, E. A., Useful one-step synthesis of B-trihaloacetylanyl ether and trihaloacetylketene acetals. **Synthesis**, p. 1013-1014, 1986.
- KASCHERES, C. M. The Chemistry of Enaminones, Diazocarbonyls and Small Rings: Our Contribution **J. Braz. Chem. Soc**, v. 14, v. 6, p. 945-969, 2003.
- PACE, A.; BUSCEMI, S.; VIVONA, N. **Org. Prep. Proc. Int.**, v. 1, p. 39, 2007.
- PENNING, T. D.; TALLEY, J. J.; BERTENSHAW, S. R.; CARTER, J. S.; COLLINS, P. W.; DOCTER, S.; GRANETO, M. J.; LEE, L. F.; MALECHA, J. W.; MIYASHIRO, J. M.; ROGERS, R. S.; ROGIER, D. J.; YU, S. S.; ANDERSON, G. D.; BURTON, E. G.; COGBURN, J. N.; GREGORY, S. A.; KOBOLDT, C. M.; PERKINS, W. E.; SEIBERT, K.; VEENHUIZEN, A. W.; ZHANG, Y. Y.; ISAKSON P. C. J. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). **J. Med. Chem.**, v. 40, p. 1347-1365, 1997.
- VALDUGA, C. J.; SQUIZANI, A.; BRAIBANTE, H. S.; BRAIBANTE, M. E. F. The Use of K-10/Ultrasound in the Selective Synthesis of Unsymmetrical β -Enamino Ketones. **Synthesis**, v. 7, p. 1019-1022, 1998.