

## Síntese de Simples Blocos Construtores Trialometilados para a Produção de Heterocilos Trialometilados

Carlos E. Bencke (PG), Nilo Zanatta\* (PQ), Andressa S. Fortes (PG), Estefania da C. Aquino (PG), Mario A. Marangoni (IC), Helio G. Bonacorso (PQ) e Marcos A. P. Martins (PQ).

Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 1000, Bairro Camobi, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil; \*Tel./Fax: (55)32208756; e-mail: zanatta@base.ufsm.br

Palavras Chave: Heterociclos Trialometilados, Reações de Horner-Wadsworth-Emmons, Olefinação.

### Introdução

Muitos heterociclos trifluorometilados têm mostrado notável atividade biológica, e têm sido amplamente utilizados em uma variedade de campos que vão desde medicamentos aos produtos agrícolas,<sup>1</sup> além de serem versáteis intermediários na síntese de compostos biologicamente ativos contendo grupamentos trifluorometil.<sup>2</sup>

Entre esses compostos trialometilados, temos as piridinas, as quais possuem algumas abordagens de preparação.<sup>3</sup> Os procedimentos gerais de síntese de trifluorometil-piridinas são de uma maneira geral catalisadores de Antimônio,<sup>3b</sup> ou MoF<sub>6</sub> em alta temperatura e pressão.<sup>3c</sup>

Um método alternativo envolve diretamente a introdução de grupamentos trifluorometil na piridina, utilizando CF<sub>3</sub>I ou CF<sub>3</sub>Cl.<sup>4</sup> No entanto, estes métodos têm algumas desvantagens (temperatura e pressão altas, uso de HF, baixa reatividade, baixa seletividade, limitado escopo e formação de subprodutos).

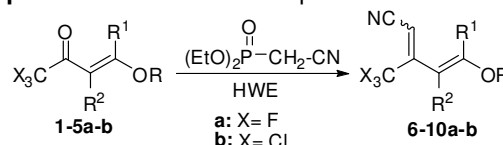
Assim, o desenvolvimento de métodos sintéticos de preparação de piridinas trifluorometiladas, bem como de outros heterociclos, é cada vez mais necessário. Nesse contexto, o uso de simples blocos construtores trifluorometilados, tem se mostrado freqüentemente a melhor escolha do que os métodos diretos na síntese destas piridinas.<sup>5</sup>

Desta forma, este trabalho visa o desenvolvimento e o aprimoramento da metodologia de síntese de heterociclos trialometilados em um modo conveniente através, em um primeiro momento, da síntese de blocos de construção trialometilados.

### Resultados e Discussão

Neste contexto, são relatados no esquema 1, os métodos reacionais utilizados para a síntese dos compostos **6-10a-b**. A síntese dos compostos descritos no esquema 1 foi baseada em reações de Horner-Wadsworth-Emmons das β-acoitrialometilcetonas **1-5a-b** e o fosfinato adequado, em THF com a adição de NaH, levando a formação dos compostos **6-10a-b** em bons rendimentos (Tabela 1). As reações foram realizadas em temperatura de refluxo, sob agitação constante e atmosfera inerte. Após o tempo de 2h de reação, a mistura reacional foi purificada por coluna cromatográfica de sílica com metanol/clorofórmio como eluente.

### Esquema 1. Síntese dos compostos 6-10a-b.



#	1	2	3	4	5
R <sup>1</sup>	Me	H	H	H	H
R <sup>2</sup>	H	Br	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
R	Me	Et	Et		

Tabela 1. Condições reacionais usadas na síntese dos compostos **6-10a-b** e rendimentos.

#	Enona	Condição Reacional <sup>a</sup>	Rendimento (%) <sup>b</sup>
6a	1	<i>i</i>	35,9
6b	1	<i>i</i>	30
7a	2	<i>i</i>	76
7b	2	<i>i</i>	60
8a	3	<i>i</i>	71,1
8b	3	<i>i</i>	81
9a	4	<i>i</i>	49,1
9b	4	<i>i</i>	60
10a	5	<i>i</i>	80
10b	5	<i>i</i>	55

<sup>a</sup> Condições Reacionais: (i) NC-CH<sub>2</sub>P(O)(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NaH, THF, 66 °C, 2h. <sup>b</sup> Rendimentos após Purificação.

### Conclusões

Em resumo, foram sintetizados até o momento, importantes e inéditos compostos **6-10a-b**, os quais ao decorrer do trabalho serão testados como blocos construtores de diversos heterociclos trialometilados com promissor potencial biológico.

### Agradecimentos

Os autores agradecem as entidades financiadoras CNPq, CAPES, FAPERGS.

<sup>1</sup>(a) Filler, R. *Biochemical Aspects of Fluorine Chemistry*; Kodansha: Tokyo, **1982**. (b) Welch, J. T.; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1991**.

<sup>2</sup>(a) Cox, J. M.; Gillen, et al *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 104006. (b) Toki, T. T.; et al *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 210902. (c) Fenstermacher, M. R.; Novoroske, R. L. *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 94255.

<sup>3</sup>(a) Nishiyama, R.; et al *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 181153. (b) Fung, A. P.; et al *Chem. Abstr.* **1984**, *101*, 171106. (c) Shustov, L. D.; et al *Zh. Obshch. Khim.* **1983**, *53*, 103.

<sup>4</sup>(a) Naumann, D.; Wikes, B.; Kischkewitz, J. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 73. (b) Juergen Kobayashi, Y.; et al *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1247. (c) Maki, Y. *Chem. Abstr.* **1980**, *92*, 6416.

<sup>5</sup> Volle, J.-N.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *9*, 1490-1492.