



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

**ESTUDO COMPARATIVO EMPREGANDO MÉTODOS CONVENCIONAIS  
LÍQUIDOS IÔNICOS E IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS NA SÍNTESE DE  
1-ARIL-2-ARILAMINO-5-TRIFLUORACETIL-1,2,3,4-TETRAIDROPIRIDINAS**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Valquiria Pereira de Andrade**

**SANTA MARIA, RS, BRASIL.**

**2014**

**ESTUDO COMPARATIVO EMPREGANDO MÉTODOS CONVENCIONAIS,  
LÍQUIDOS IÔNICOS E IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS NA SÍNTESE DE 1-  
ARIL-2-ARILAMINO-5-TRIFLUORACETIL-1,2,3,4- TETRAIDROPIRIDINAS**

Por

Valquiria Pereira de Andrade

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS) como requisito parcial para a obtenção do grau de **Mestre em Química**.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2014

**A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A  
DISSERTAÇÃO**

ESTUDO COMPARATIVO EMPREGANDO MÉTODOS CONVENCIONAIS,  
LÍQUIDOS IÔNICOS E IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS NA SÍNTESE DE  
1-ARIL-2-ARILAMINO-5-TRIFLUORACETIL-1,2,3,4-  
TETRAIDROPIRIDINAS

Elaborada por

Valquiria Pereira de Andrade

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM  
QUÍMICA

**COMISSÃO EXAMINADORA:**



---

Prof. Dr. Nilo Zanatta- Orientador- UFSM



---

Prof Dr. Helio Gauze Bonacorso- UFSM



---

Profª. Drª. Luciana Piovesan- FURG

Santa Maria, 21 de Março de 2014

Dedico essa dissertação a minha mãe Terezinha pelo amor, cuidado e dedicação, isso me deu força e coragem para seguir em frente. Sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

Obrigada por tudo

Amo-Te

Aos Tios João e Helana e os Dindos Maria da Glória e José pela amizade e carinho. Por acreditarem nos meus esforços e torcerem por minhas conquistas, e por estarem sempre por perto quando mais precisei essa conquista também é de vocês.

Obrigada por tudo

Ao meu namorado Cassio por sempre estar ao meu lado me incentivando e me dando força pra continuar.

Amo-te

Ao professor Nilo Zanatta, meu especial  
agrecimento pelo incentivo e orientação  
neste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório: Adriano, Alessandra, Andréia, Bruna, Carlos, Estefania, Laura, Josi, Mario André e Vanessa, agradeço pela ajuda, apoio, dedicação e amizade. Agradeço em especial ao Marcio pela paciência e todos os ensinamentos no laboratório.

Ao professor Dr. Nilo Zanatta pela competente orientação e aconselhamento nesse trabalho.

Aos professores Dr. Helio Gauze Bonacorso e Dr<sup>a</sup> Clarissa Frizzo agradeço pelas correções, dicas e sugestões no exame de qualificação.

Aos Professores Dr. Helio Gauze Bonacorso e Dr<sup>a</sup> Luciana Piovesan por fazerem parte da comissão examinadora desta dissertação.

Aos funcionários da coordenação de pós-graduação, Ademir e Valéria agradeço a prontidão em ajudar e o serviço eficiente e competente.

As amigas Bruna Alessandra e Aline (Pixu) que sempre estiveram comigo nas horas boas e ruins.

Agradeço também meu irmão Mauricio por toda força e por muitas vezes acreditar mais em mim do que eu mesma.



## RESUMO

**Título:** Estudo comparativo empregando métodos convencionais, líquidos iônicos e irradiação de micro-ondas na síntese de 1-aryl-2-aryl-amino-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas.

**Autor:** Valquiria Pereira de Andrade

**Orientador:** Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de uma série de catorze 1-aryl-2-aryl-amino-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas a partir da reação de 2-etóxi-3,4-dihidro-2H-pirano com diferentes  $R^1NH_2$  onde  $R^1 = Ph, 2-Me-C_6H_4, 3-Me-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 2-OMe-C_6H_4, 3-OMe-C_6H_4, 4-OMe-C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4, 3-Cl-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 2-F-C_6H_4, 3-F-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4$ .

A síntese desses compostos foi desenvolvida através de duas novas rotas sintética, substituindo-se solventes orgânicos como metanol e hexano, por diferentes líquidos iônicos, visando principalmente à diminuição do tempo reacional, e também a obtenção de alguns compostos que não puderam ser obtidos pelos métodos convencionais.

Os resultados obtidos com líquidos iônicos foram comparados aos métodos convencionais já descritos na literatura, e apresentaram uma melhora significativa nos tempos reacionais e nos rendimentos. Também foram testadas reações utilizando-se [BMIM] [BF<sub>4</sub>] sob irradiação de micro-ondas, em excelentes resultados com a diminuição drástica do tempo reacional que passou de 24 horas no método convencional para 1 minuto em micro-ondas, e em rendimentos que variaram de 87 a 97%. A avaliação da reutilização dos líquidos iônicos após as reações, e comprovou que os LIs podem ser utilizados até 4 vezes sem perdas significativas de suas propriedades catalíticas.

Palavras Chave: tetraidropiridinas, líquidos iônicos, micro-ondas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação  
Santa Maria, Março, 2014.

## ABSTRACT

**Title:** A comparative study using conventional ionic liquids and methods of microwave irradiation in the synthesis of 1-aryl-5-arylamino-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridinas.

**Author:** Valquiria Pereira de Andrade

**Supervisor:** Nilo Zanatta

This work describes the synthesis of a series of fourteen 1-aryl-5-arylamino-2-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridinas from the reaction of 2-ethoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrano with different  $R^1NH_2$  where  $R^1 = Ph, 2-Me-C_6H_4, 3-Me-C_6H_4, 4-Me-C_6H_4, 2-OMe-C_6H_4, 3-OMe-C_6H_4, 4-OMe-C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4, 3-Cl-C_6H_4, 4-Cl-C_6H_4, 2-F-C_6H_4, 3-F-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4$ .

The synthesis of these compounds has been further developed by two synthetic routes, replacing organic solvents such as methanol and hexane in different ionic liquids, aiming at the reduction of the reaction time, and also to obtain some compounds that could not be obtained by methods conventional.

The results obtained with ionic liquids were compared to conventional methods described in the literature, and showed a significant improvement in reaction times and yields. Reactions were also tested using [BMIM] [BF<sub>4</sub>] under microwave irradiation, resulting in excellent results with the drastic reduction of the reaction time from 24 hours in the conventional method for 1 minute in microwave, and income range from 87 to 97%. The evaluation of reuse of ionic liquids after the reactions, and proved that ILs can be used up to 4 times without significant loss of its catalytic properties.

Key-words: tetrahydropyridine, ionic liquids, microwave.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Dissertation

Santa Maria, March, 2014.

## LISTA DE TABELAS.

<b>Tabela 1.</b> Dados de Ponto de ebulição, constante dielétrica ( $\epsilon'$ ), perda dielétrica ( $\epsilon''$ ) e $\tan \delta$ de alguns solventes frequentemente utilizados em micro-ondas.....	17
<b>Tabela 2.</b> Reação do composto <b>22</b> com diferentes dienófilos.....	24
<b>Tabela 3.</b> Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	35
<b>Tabela 4.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	42
<b>Tabela 5.</b> Condições reacionais testadas para obtenção das tetraidropiridinas	47
<b>Tabela 6.</b> Testes realizados utilizando diferentes ácidos.....	52
<b>Tabela 7.</b> Avaliação da reutilização do [HMIM][OTs].....	52
<b>Tabela 8.</b> Métodos comparativos para a síntese de 2-amino-1-fenil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas.....	54
<b>Tabela 9.</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>6a-n</b> .....	55
<b>Tabela 10.</b> Dados espectrais de ressonância Nuclear de hidrogênio e carbono para os compostos <b>6a-n</b> .....	58

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais.....	2
<b>Figura 2.</b> Principais cátions constituintes de líquidos iônicos.....	3
<b>Figura 3.</b> Gerações dos líquidos iônicos.....	9
<b>Figura 4.</b> Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.....	12
<b>Figura 5.</b> Representação da onda eletromagnética.....	15
<b>Figura 6.</b> (a) Mecanismo de Polarização dipolar. Moléculas que tentam se alinhar com um campo elétrico oscilante. (b) Mecanismo de condução iônica. Ions em solução que passam no campo elétrico.....	16
<b>Figura 7.</b> Comparação entre (a) o método convencional de aquecimento e (b) método de micro-ondas.....	18
<b>Figura 8.</b> Numeração dos compostos sintetizados.....	35
<b>Figura 9.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	41
<b>Figura 10.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 Mz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	42
<b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	56
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6a</b> , em $\text{CDCl}_3$ .....	57
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	83
<b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>3</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	83
<b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	84
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>4</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	84
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	85
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6a</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	85
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	86
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6b</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	86
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	87

<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	87
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	88
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6d</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	88
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto <b>6e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	89
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6e</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	89
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto <b>6f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	90
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6f</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	90
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6i</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	92
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6i</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	92
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	93
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6j</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	93
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	94
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6k</b> , registrado em... $\text{CDCl}_3$ .....	94
<b>Figura 37.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 38.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6l</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 39.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6m</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 40.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6m</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 41.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6n</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	97
<b>Figura 42.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6n</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	97

## LISTA DE SÍGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.

[BMIM][BF<sub>4</sub>] Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo

[EMIM][BF<sub>4</sub>] Tetrafluorborato de 1-etil-3-metilimidazolíneo

[OMIM][BF<sub>4</sub>] Tetrafluorborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo

[HMIM][TsO] *p*-Toluenosulfonato de 1*H*-3-metilimidazolíneo

LI - Líquido iônico

LIs - Líquidos iônicos

TSILs- *Task-specific ionic liquids*

RTILs – *Room Temperature Ionic Liquids*

MO - Micro-ondas

TMS- *tetrametil silano*

s- *simpleto*

d- *dupleto*

m- *múltiplo*

$\delta$  – Deslocamento químico (delta)

*J* – Constante de acoplamento

$J_{C-F}$  – Constante de acoplamento carbono-flúor

$^2J_{C-F}$  – Constante de acoplamento carbono-flúor a duas ligações

t. a. – Temperatura ambiente

Py – Piridina

CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada ao detector seletivo de massas

THP – Tetraidropiridina

TFAA – Anidrido trifluoracético

CAN- Nitrato cérico de amônio

Prenil- 3-metil-but-2-en-1-il.

DCM- diclorometano

LDA- Diisopropil amideto de lítio

# SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE SÍGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xiii
SUMÁRIO.....	xiv
<b>INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....</b>	<b>1</b>
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Líquidos iônicos.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.1 Exemplos de aplicações de LIS na síntese de piridinas.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 Micro-ondas em Síntese Orgânica.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3.1 Exemplos de aplicações de micro-ondas na síntese de piridinas.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas.....</b>	<b>21</b>
<b>1.5 Utilização de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano em síntese orgânica.....</b>	<b>30</b>
<b>2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>2.1. Numeração dos Compostos.....</b>	<b>35</b>
<b>2.1.1. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....</b>	<b>35</b>
<b>3 Obtenção dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (3,4).....</b>	<b>39</b>
<b>3.1 Identificação dos compostos 3 e 4.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1.1 Mecanismo proposto para a formação dos compostos 3 e 4.....</b>	<b>43</b>
<b>4 Síntese de Líquidos Iônicos.....</b>	<b>43</b>
<b>5 Obtenção de 1-aryl-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas.....</b>	<b>46</b>
<b>5.1 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas utilizando [BMIM][BF<sub>4</sub>] sob irradiação de micro-ondas.....</b>	<b>53</b>
<b>5.2 Métodos utilizados nesse trabalho para a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas.....</b>	<b>54</b>
<b>5.3 Identificação dos Compostos 6a-n.....</b>	<b>56</b>
<b>5.3.1 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 6a-n.....</b>	<b>63</b>

<b>6 Conclusões.....</b>	<b>65</b>
<b>7 Parte Experimental.....</b>	<b>66</b>
<b>7.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza.....</b>	<b>66</b>
<b>7.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....</b>	<b>66</b>
<b>7.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) CG/EM.....</b>	<b>66</b>
<b>7.1.3 Ponto de Fusão.....</b>	<b>67</b>
<b>7.2.3 Recuperação dos Lis.....</b>	<b>69</b>
<b>7.2.4 Síntese das 1-amino-2-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas...</b>	<b>69</b>
<b>7.2.5 Síntese das 1-amino-2-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas em micro-ondas.....</b>	<b>70</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo I: Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados</b>	<b>82</b>





## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química de compostos heterocíclicos vem sendo amplamente explorada pelos químicos orgânicos sintéticos. Dos mais de 20 milhões de compostos registrados, aproximadamente metade são heterocíclicos<sup>1</sup> uma vez que essa classe de compostos desperta grande interesse, pois é base de uma série de moléculas naturais e sintéticas que possuem os mais variados fins como: na agricultura<sup>2</sup>, microbiologia<sup>3</sup> e na medicina<sup>4</sup>.

Muitos compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente prescritos<sup>5</sup> e apresentam atividades farmacológicas diversas, além de serem intermediários amplamente utilizados na preparação de novos compostos biologicamente ativos. Mais de 70% de todos os medicamentos comercializados no mundo e compostos que ainda estão em fase de testes clínicos, possuem em sua estrutura núcleos heterocíclicos.

Heterociclos nitrogenados, como piridinas, estão presentes como esqueleto básico de uma série de compostos que apresentam importantes propriedades medicinais. As tetraidropiridinas, por exemplo, constituem uma importante classe de compostos orgânicos, que possuem potenciais terapêuticos e biológicos, tais como, no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer<sup>6</sup> (estrutura I), atividade

<sup>1</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles—Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VHC, **2003**, 179-184

<sup>2</sup> (a) Burdge, E. L. *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 245. (b) Fang, J. -X.; Dai, H.; Li, Y. -Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. -B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805. (c) Hilton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 182.

<sup>3</sup> (a) Anbhule, P. V.; Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961. (c) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087.

<sup>4</sup> (a) Badawey, E.-S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349. (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547. (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.

<sup>5</sup> (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988** (b) Burke, A.; Smyth, E.; Gerald, G. A. F.; Bennett, J. E.; Hayden, F.G. *Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th Ed. **2006**.

<sup>6</sup> a) Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2774. b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neurosci.* **2006**, *138*, 869. c) Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 453. d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, A.; Ascherio, J. F.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 535.

analgésica, anti hiperglicêmica<sup>7</sup> (estruturas II e III) antipsicótica,<sup>8</sup> antiproliferativa,<sup>9</sup> antimalarial,<sup>10</sup> entre outras.

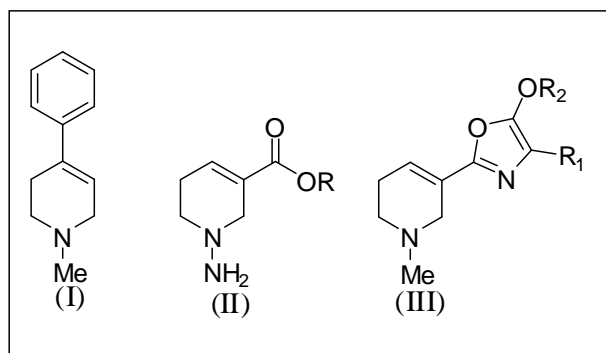


Figura 1. Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais

As metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>11</sup> ciclo condensação de  $\alpha$ -haloiminas,<sup>12</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>13</sup> reações de ciclização de Hantzsch<sup>14</sup> bem como, através de reações do tipo Diels-Alder<sup>15</sup> e de Mukayama Michael<sup>16</sup> as quais, muitas vezes, consistem de reações multietapas, conduzindo às tetraidropiridinas desejadas em baixos rendimentos e com formação de subprodutos.

Nas últimas décadas, a utilização de Líquidos Iônicos (LIs) tem sido foco da atenção dos químicos orgânicos sintéticos, uma vez que podem ser utilizados tanto

<sup>7</sup> Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 720.

<sup>8</sup> Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Mackenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3179.

<sup>9</sup> Padrón, J. M.; Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Veja-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2681.

<sup>10</sup> Tripathi, R. P.; Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 625.

<sup>11</sup> Foss, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y. Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4, 327.

<sup>12</sup> De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2563.

<sup>13</sup> Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 747.

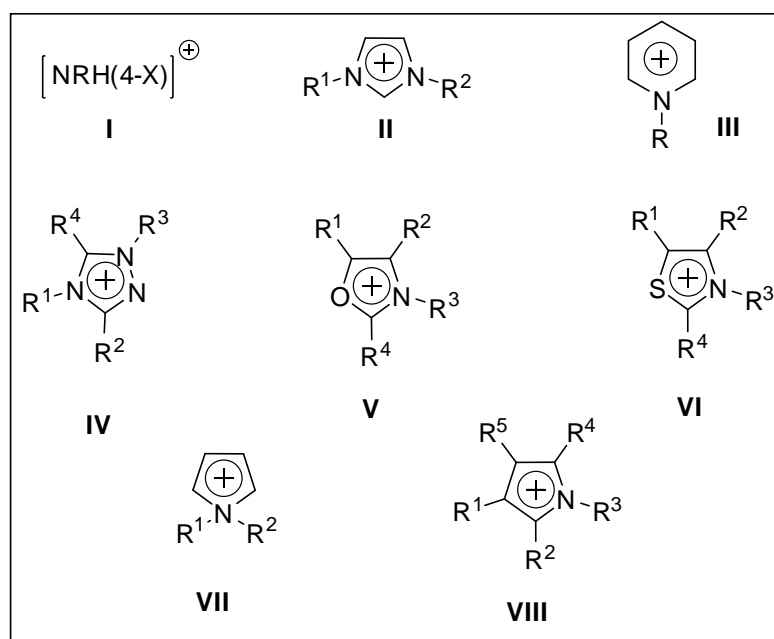
<sup>14</sup> a) Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1967. b) Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6335.

<sup>15</sup> a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, 6, 535. b) Oh, T.; Reilly, M. *Org. Prep. Proceed Int.* **1994**, 26, 131.

<sup>16</sup> a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1031. b) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Lögers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3373. c) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9409. d) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7845.

como solventes, como catalisadores de reações químicas. O que representa uma alternativa de menor impacto ambiental em relação à solventes orgânicos voláteis normalmente utilizados.

Os líquidos iônicos (LIs) foram definidos como sais orgânicos que, geralmente, apresentam-se líquidos a temperatura ambiente ou que fundem a menos de 100° C, sendo constituídos apenas por íons. Neste conceito está implícita a diferença entre líquidos iônicos e sais fundidos. Enquanto um sal fundido é geralmente referido como um composto com uma alta temperatura de fusão, alta viscosidade e por ser um meio corrosivo; líquidos iônicos apresentam-se líquidos a temperatura ambiente. A maioria dos líquidos iônicos descritos na literatura são constituídos por cátions geralmente volumosos, orgânicos e com baixa simetria<sup>17</sup>. Os principais cátions descritos na literatura são: amônio (I), imidazolineo (II), piridíneo (III), triazolíneo (IV), oxazolíneo (V), tiazolíneo (VI), pirrolidíneo (VII), pirazolíneo (VIII), com diferentes substituintes<sup>17</sup>. (**Figura 2**).



**Figura 2:** Principais cátions constituintes de líquidos iônicos (LIs)

A utilização de líquidos iônicos para a síntese orgânica é de grande importância por apresentar melhoria nas reações como o aumento dos rendimentos e diminuição do tempo reacional. Atualmente, muitas reações sintetizadas com o

<sup>17</sup> Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182, 419.

auxílio de micro-ondas utilizam como solvente os líquidos iônicos<sup>18</sup>. Estes interagem de forma muito eficiente com as micro-ondas através de dois mecanismos, condução iônica e polarização dipolar.<sup>19, 20, 21</sup>. Com isso, o emprego de irradiação de micro-ondas juntamente com os LIs torna-se um caminho promissor na busca de meios reacionais que melhoram o resultado da reação e ainda tem a vantagem de minimizar os impactos ambientais.

Também se faz necessário citar, a importância de moléculas fluoradas, pois o número de fármacos disponíveis no mercado contendo átomos de flúor<sup>22</sup> vem aumentando de forma promissora nos últimos anos.

O grupo trifluormetila (CF<sub>3</sub>) é considerado um dos mais importantes substituintes na química orgânica, devido às suas características estereoeletrônicas únicas. Este fato se deve ao grupo CF<sub>3</sub> possuir forte interação de Van der Waals (CF<sub>3</sub> = 1,35 Å<sup>0</sup>) e compostos que contenham esse grupo (CF<sub>3</sub>) em sua estrutura podem ser comparados ao seu análogo substituído com o grupo metila (CH<sub>3</sub> = 1,29 Å<sup>0</sup>) e isso desempenha um papel interessante na interação fármaco-receptor<sup>23</sup>. A presença do grupo CF<sub>3</sub> aumenta o potencial bioativo da molécula, por aumentar a lipofilicidade da molécula resultando em um transporte e absorção mais efetivo e, portanto, promove melhorias na farmacocinética do medicamento,<sup>24</sup> estimulando pesquisas na elaboração de novas metodologias para a síntese de moléculas trifluormetiladas<sup>25</sup>. Assim enonas trifluormetiladas surgem como uma alternativa de precursores na síntese de diversos sistemas heterocíclicos contendo em sua estrutura o grupo trifluormetila.

O grande potencial sintético de 1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas deve-se ao fato destes compostos possuírem dois centros eletrofílicos com reatividades distintas. O carbono carbonílico e o carbono β, que apresenta uma maior eletrofilicidade. Esta diferença de reatividade conduz a reações mais regioespecíficas quando comparado

<sup>18</sup> Palou, R. M. *Mol. Divers* **2010**, *14*, 3.

<sup>19</sup> Dallinger D.; Kappe C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.

<sup>20</sup> Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; (b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, *6*, 139.

<sup>21</sup> (a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.

<sup>22</sup> Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *147*, 1013.

<sup>23</sup> Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

<sup>24</sup> Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.

<sup>25</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1435.

a sistemas 1,3-dicarbonílicos. Quando comparadas às cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas, as 1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas apresentam maior reatividade devido a presença do grupo alcóxila na posição  $\beta$  que auxilia na polarização da nuvem eletrônica no sentido da carbonila.<sup>26</sup>

A literatura sobre a preparação de 1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas é bastante vasta, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger<sup>27</sup> e colaboradores e por Hojo e colaboradores.<sup>28</sup> O Núcleo de Química de heterociclos (NUQUIMHE) a bastante tempo vem se dedicando à síntese de várias 1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas. Estes compostos são importantes blocos precursores de um grande número de compostos heterocíclicos. E podem ser obtidas a partir da acilação direta de enol éteres ou acetais, utilizando anidrido trifluoracético como agente acilante e piridina como base.<sup>28</sup> Entre esse compostos podem-se destacar pirróis,<sup>29</sup> pirazóis,<sup>30</sup> isoxazóis,<sup>31</sup> pirimidinas,<sup>32</sup> e piridinas<sup>33</sup> que apresentam comprovada atividade biológica. Existem inúmeras publicações sobre o uso de enonas trifluormetiladas cíclicas como blocos precursores de diversos heterociclos, porém, os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos ainda têm sido pouco explorados e nenhum trabalho foi encontrado relatando o uso de líquidos iônicos como solventes em reações que utilizam esses precursores. Nos últimos anos, o NUQUIMHE tem se dedicado à síntese de 1-alkil (aril/heteroaril)-2-amino (alcóxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-

---

<sup>26</sup> Lobo, M. M. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2011**, p. 3.

<sup>27</sup> (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *15*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.

<sup>28</sup> a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499; b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013; c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016; d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177; e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.

<sup>29</sup> Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L. Silva, F. M.; Barrichello, R.; Silva, P.; Ramos, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett*, **2009**, 755.

<sup>30</sup> Bonacorso, H. G.; Porte, L.; Cechinel, C.; Paim, G.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M.A. P. *Tetrahedro Lett.* **2009**, *50*, 1392.

<sup>31</sup> a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.

<sup>32</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. F.; da Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1234.

<sup>33</sup> Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, *5*, 765.

tetrahidropiridinas (THP), tendo como precursores os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, utilizando apenas métodos convencionais de reação<sup>34</sup>.

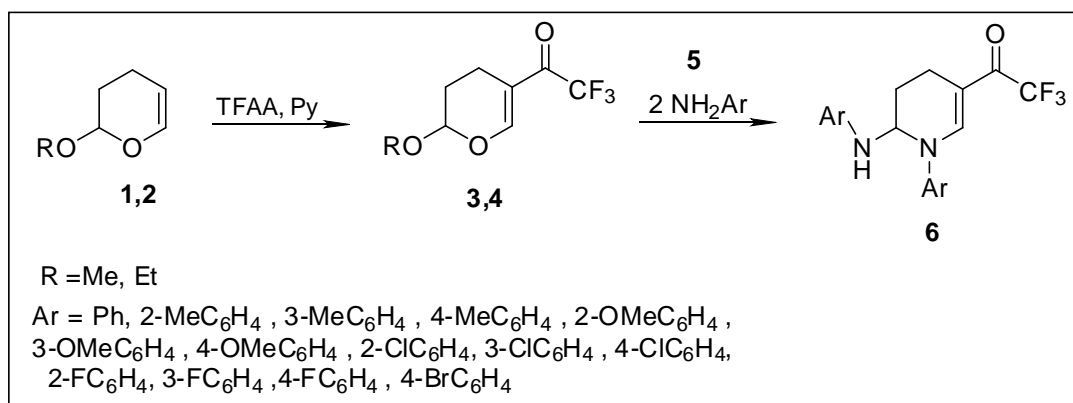
De acordo com os resultados obtidos em nossos laboratórios, algumas tetraidropiridinas apresentam excelente potencial biológico como reguladores de bombas de efluxo de íons cálcio das células bacterianas e também variada atividade antimicrobiana.

Assim, dando continuidade aos trabalhos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisas esta dissertação tem por objetivos:

- Avaliar a eficiência da utilização de líquidos iônicos, em relação a métodos convencionais, na síntese de uma série de 1-aryl-2-aryl-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas a partir da reação de 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano com diferentes arilaminas (**Esquema 1**).

- Avaliar possível efeito da utilização de líquidos iônicos simultaneamente com irradiação de micro-ondas na síntese de algumas 1-aryl-2-aryl-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas a partir da reação de 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano com diferentes arilaminas (**Esquema 1**).

**Esquema 1:**



<sup>34</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Munchen, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2010**, 1, 2348.

## 1. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem por função apresentar as principais referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta dissertação. A princípio serão abordados trabalhos relacionados à síntese de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas a partir de enoléteres e acetais e seu emprego na síntese de compostos heterocíclicos. Após serão relatadas algumas referências sobre líquidos e iônicos e irradiação de micro-ondas e por fim alguns trabalhos que relatam métodos para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidropiridinas e sua utilização em síntese orgânica.

### 1.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos

A preparação de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger e colaboradores<sup>27</sup> e também por Hojo e seus colaboradores<sup>28</sup>. O NUQUIMHE, há mais de 30 anos se dedica à síntese de diversas enonas trifluormetil substituídas, as quais são obtidas por acilação de enol éteres ou acetais.

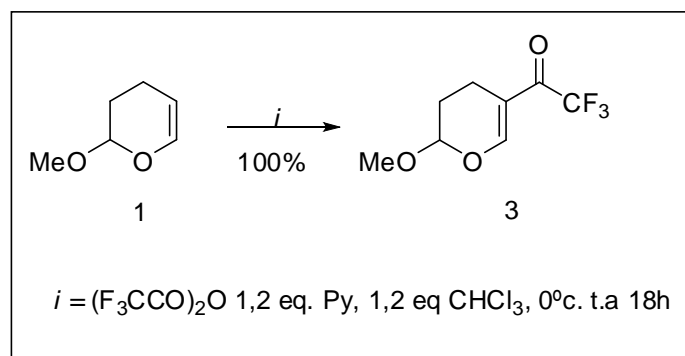
Os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos são precursores versáteis podendo reagir com vários nucleófilos, possibilitando a síntese de uma grande variedade de novos sistemas heterocíclicos.

Okada e colaboradores<sup>35</sup>, em 1999, publicaram um trabalho relatando à síntese do 2-metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano através da reação de acilação do 2-metóxi-3,4-diidro-2H-pirano utilizando anidrido trifluoracético como agente acilante, clorofórmio como solvente, sob catalise básica com piridina promovendo a obtenção do composto desejado com 100% de rendimento de acordo com o **Esquema 2**.

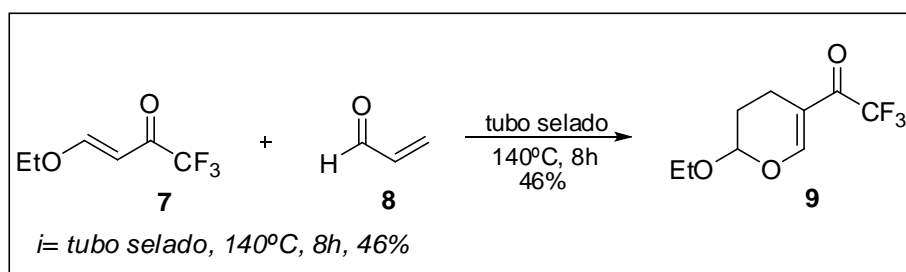
---

<sup>35</sup> Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.



**Esquema 2:**

Em 2003, Zhu e colaboradores<sup>36</sup> relataram síntese do 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano através da reação de cicloadição do tipo [2+4] entre aldeídos e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturados. Os autores partiram da reação entre a 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona utilizando um pequeno excesso do aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado. A reação foi mantida sob aquecimento utilizando tubo selado, sob temperatura de 140°C, durante 8 horas conduzindo ao 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano com rendimento de 46%, como mostra o **Esquema 3**.

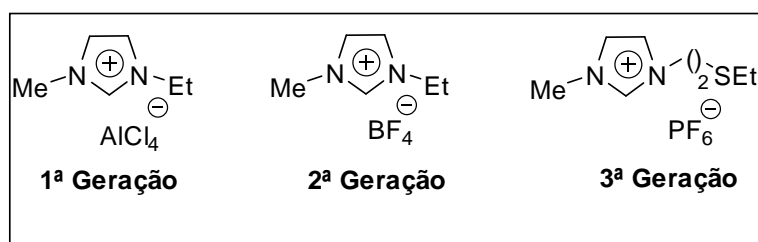
**Esquema 3:****1.2 Líquidos iônicos**

A síntese de líquidos iônicos com base em sais de 1-alkil-3-metilimidazolineo foi descrita pela primeira vez em 1982 por Wilkes e colaboradores<sup>37</sup>, os compostos apresentados por Wilkes possuíam como ânion cloroaluminatos que representam a primeira geração de líquidos iônicos. Pelo fato de serem instáveis à água e ao ar, foi proposta a substituição desses ânions pelo íon tetrafluorborato e outros ânions, estáveis ao ar e em meio aquoso, levou a formação da segunda geração de líquidos

<sup>36</sup> Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2899.

<sup>37</sup> Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.

iônicos descrita em 1992. A partir desta data uma grande diversidade de LIs têm sido desenvolvidos, incluindo os TSILs (task-specific ionic liquids) que constitui a terceira geração de líquidos iônicos, os quais foram apresentados por Davis e colaboradores em 2004,<sup>38</sup> no qual o ânion ou o cátion ou ambos, possuem um grupo funcional incorporado através de uma ligação covalente como parte da estrutura iônica, capaz de fornecer propriedades tanto físicas, quanto químicas em termos de reatividade.<sup>39</sup> A **Figura 3** mostra as três gerações de líquidos iônicos.



**Figura 3:** Gerações dos líquidos iônicos

Outros autores como Rogers e colaboradores<sup>40</sup> consideram que os líquidos iônicos podem apresentar uma nova classificação. A primeira geração está relacionada à mudança do cátion ou do ânion, o qual pode alterar suas propriedades físicas tais como: ponto de fusão, densidade, viscosidade, estabilidade térmica, condutividade, hidrofobicidade e índice de refração. A segunda geração combina propriedades químicas desejadas com propriedades físicas escolhidas para a formação de líquidos iônicos que apresentam reatividade química, alta densidade energética, ampla janela eletroquímica, inflamabilidade, coordenação, solvatação, e também pode ser utilizado como indutor quiral. A terceira geração combina as propriedades físicas e químicas as biológicas para fornecer líquidos iônicos farmacologicamente ativos, como a combinação de um bactericida com bloqueador UV ou anestésico local com uma substância emoliente.

Algumas propriedades químicas e físicas dos LIs, como baixa ou desprezível pressão de vapor, baixa viscosidade, alta capacidade de solubilização tanto de materiais orgânicos como inorgânicos, não-volatilidade, não-inflamabilidade e estabilidade térmica tornam o estudos dos LIs interessantes pois se enquadram

<sup>38</sup> Jr., J. H. D. *Chem. Lett.* **2004**, 9, 1072; (b) Weingrtner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 654.

<sup>39</sup> Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P. F.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015.

<sup>40</sup> R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis Jr.; J. H.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, 31, 1429.

nos critérios da química verde. Mais uma vantagem dos líquidos iônicos é a recuperação e reutilização sem que ocorra perda de sua capacidade catalítica.

Propriedades como polaridade e lipofilicidade ou e hidrofiliicidade podem ser facilmente ajustadas através de modificações tanto do cátion quanto do ânion<sup>41</sup>.

A maioria dos autores explica o efeito dos líquidos iônicos nas reações orgânicas considerando-os solventes altamente polares, como acetonitrila<sup>42</sup>. Outros afirmam que possuem polaridade semelhante a alcoóis de cadeia curta e outros solventes práticos como DMF e DMSO, e que sua polaridade é intermediária entre a água e solvente organoclorados, variando de acordo com a natureza de seus componentes<sup>43</sup>.

Um solvente geralmente é caracterizado por suas constantes físicas macroscópicas como: pressão de vapor, ponto de ebulição, densidade, pressão coesiva, permissividade relativa, constante dielétrica, tensão superficial e índice de refração. Atualmente vários estudos têm sido realizados para a caracterização das propriedades físico-químicas dos líquidos iônicos como viscosidade, densidade, tensão superficial entre outras. O método mais utilizado para determinar a constante dielétrica dos solventes não é apropriado para os LIs, por causa de sua alta condutividade iônica. No entanto, a constante dielétrica pode ser medida através de espectroscopia dielétrica de micro-ondas, com base nos cátions provenientes do imidazol. Os LIs podem ser classificados como solventes moderadamente polares, com valores de constante dielétrica na faixa de 8,8-15,2, porém com o aumento da cadeia alquílica do cátion imidazolineo, estes valores mostram pequena variação da constante dielétrica entre LIs e solventes moleculares que possuem uma ampla variação<sup>44</sup>.

Nos LIs a constante dielétrica depende da natureza dos ânions, e seguem a relação de  $[OTf] > [BF_4] \sim [PF_6]$ . Porém, as diferentes interações que estes possuem tende a torná-los mais complexos, fazendo com que um único parâmetro, como a constante dielétrica, seja incapaz de modelar de forma adequada às interações soluto-solvente, principalmente quando se trata da correlação dos efeitos de

---

<sup>41</sup> Gordon, C. M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, 222, 101.

<sup>42</sup> Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.

<sup>43</sup> (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany, **2002**. (b) Xiao, Y.; Sanjay, V. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3609. (c) Mali, K. S.; Dutt, G. B.; Mukherjee, T. J. *Chem. Phys.* **2005**, 123, 174504.

<sup>44</sup> Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Applied Catalysis A: General* **2010**, 373, 1.

solvente qualitativamente e quantitativamente. Os LIs podem solvatar tanto espécies polares quanto não polares, assim como podem se comportar como solventes polares e apolares. Além de suas características químicas, suas propriedades físicas, tais como a viscosidade, podem afetar a difusão e reduzir a velocidade de reação. A solubilidade dos reagentes, em relação aos produtos, também pode alterar a seletividade da reação.<sup>17,45</sup> Além das interações existentes em solventes orgânicos convencionais como: ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo, e interações de van der Waals, os líquidos iônicos possuem interações extras como a mútua atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas, as quais fazem com que estes compostos sejam bem miscíveis em substâncias polares.<sup>46</sup> Estudos têm sido realizados para esclarecer interações ânion-cátion (interações solvente-solvente) ao invés das interações íon-soluto (interações solvente-soluto ou solvatação do solvente). Em métodos convencionais, onde solventes moleculares são utilizados, as interações solvente-soluto geralmente são predominantes, enquanto que nos LIs as interações no interior do solvente se tornam mais importantes.

As propriedades de solvatação, interações com solutos, substratos, estado de transição, complexos metálicos, reagentes, grau de viscosidade, estão todos correlacionados quando os LIs são utilizados como solvente.<sup>17, 44</sup> Pode-se considerar que o aumento da velocidade da reação é resultado da diminuição da energia de ativação da etapa lenta da reação<sup>41</sup>.

A alteração do caminho reacional esperado na utilização destes compostos pode ser observada em reações de ciclo condensação que envolve intermediários carregados e complexos ativados, que poderiam tornar-se mais estáveis nesse meio<sup>17, 44</sup>.

Desta forma, os resultados poderiam ser previstos pelo modelo simples de solvatação desenvolvido por Hughes e Ingold<sup>47</sup> (**Figura 4**) que considera somente interações eletrostáticas entre íons ou moléculas dipolares nos estados de transição iniciais. Com base nesse modelo, o efeito do LI sobre as reações de diferentes tipos de cargas pode ser racionalizado como:

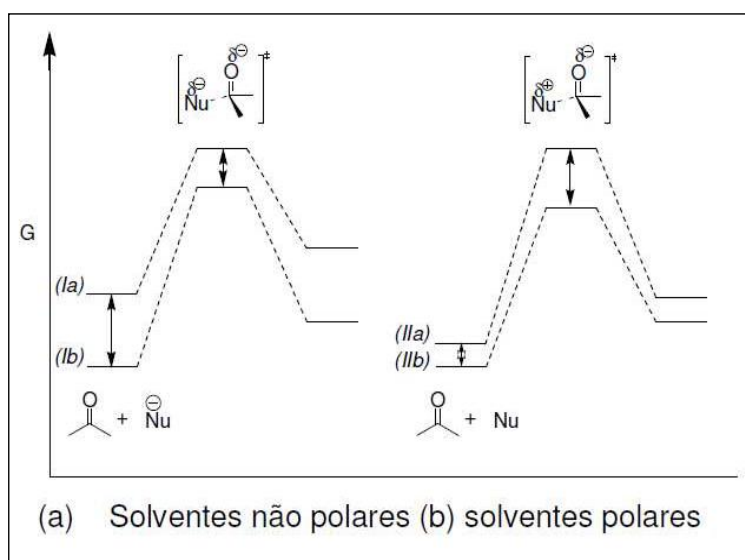
---

<sup>45</sup> Chiappe, C.; Pieraccini, D. J. *Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 275;

<sup>46</sup> (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingartner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingartner, H. *J. Phys. Chem. B.* **2006**, *110*, 5824.

<sup>47</sup> (a) Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed; Cornell University Press: Ithaca, **1969**; (b) Hughes; D. E.; Ingold; C. K. *J. Chem Soc.* **1935**, 244.

- O uso de solventes polares, em reagentes carregados, resulta no decréscimo da velocidade das reações, pois a densidade de carga é menor no estado de transição do que nas moléculas de reagentes (I);
- O uso de solventes polares, em reagentes neutros, resulta em um aumento na velocidade das reações nas quais a densidade de carga é maior no estado de transição do que nas moléculas de reagentes (II);
- Um aumento na polaridade do solvente terá um efeito desprezível na velocidade das reações que envolvem pequena densidade de carga, proveniente dos reagentes no estado de transição.



**Figura 4:** Diagrama esquemático da energia de Gibbs para uma adição nucleofílica genérica a um carbono carbonílico.

Alguns autores acreditam ainda, que os líquidos iônicos podem atuar como catalisadores em reações orgânicas, um dos exemplos mais recentes do uso destes compostos como catalisadores, mostra que um dos íons do líquido iônico serve como catalisador aumentando os rendimentos e diminuindo os tempos reacionais<sup>45</sup>, LIs podem ser classificados como ácido de Bronsted ou de Lewis de acordo com o cátion, embora, o efeito do ânion esteja presente.<sup>43</sup>

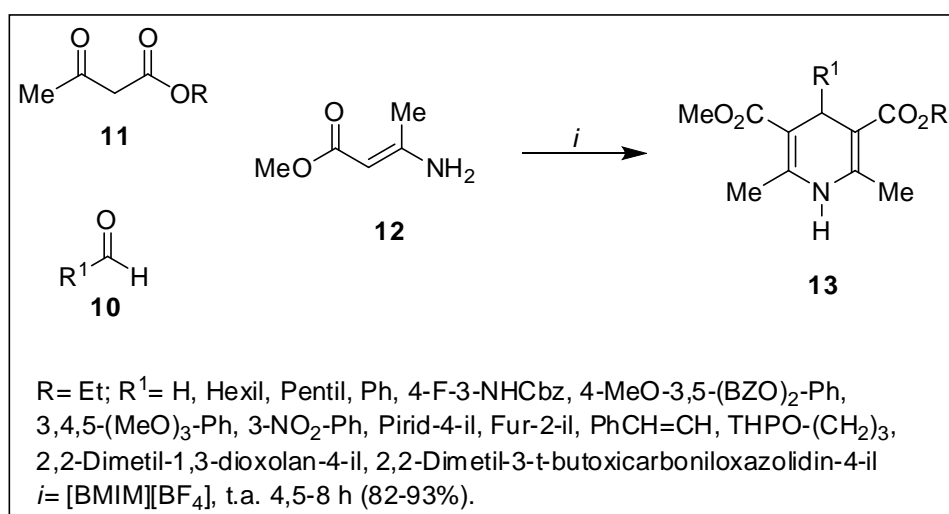
Pesquisadores tem um grande interesse em LIs práticos, essencialmente por causa do grande potencial de transferência de próton e a importância na aplicação em tecnologias de células combustíveis. A maioria dos LIs não práticos são sintetizados através de reações de substituição nucleofílica de segunda ordem

(S<sub>N</sub>2), através da alquilação de um nitrogênio, realizando, assim, a sua quaternização, já os próticos são formados pela transferência direta de um próton do ácido para a base de Bronsted, eles apresentam a vantagem de ser facilmente preparados e a síntese não envolve a formação de subprodutos e são provenientes de ácidos muito fortes como HNTf<sub>2</sub>, e são geralmente líquidos à temperatura ambiente.<sup>43</sup>

### 1.2.1 Exemplos de aplicações de LIs na síntese de piridinas

Em 2003 Yadav e colaboradores<sup>48</sup> relataram a síntese de 1,4-diidropiridinas através da reação de Hantzsch, multicomponente de aldeído (**10**), β-cetoesteres (**11**) e enaminoesteres (**12**) em líquido iônico, à temperatura ambiente (**esquema 4**).

**Esquema 4:**

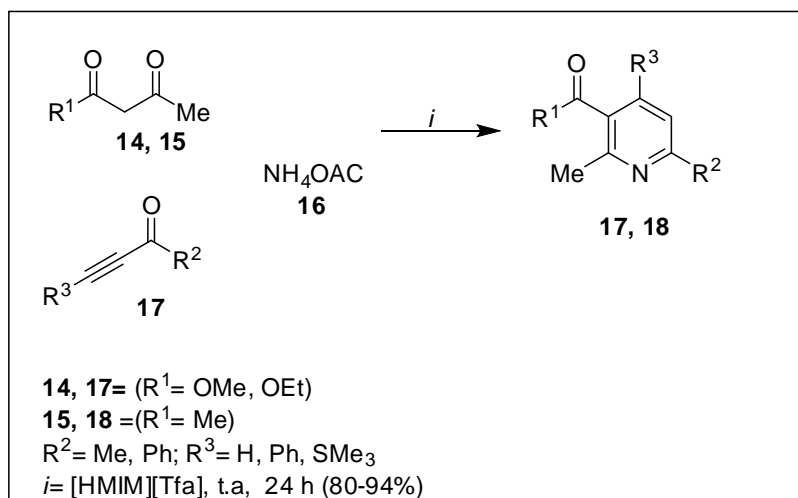


Em 2005 Karthikeyan e colaboradores<sup>49</sup> desenvolveram uma nova metodologia para a síntese de piridinas utilizando líquidos iônicos a partir da reação one-pot de 1,3-dicarbônico (**14,15**), acetato de amônio **16** e cetona **17** utilizando líquido iônico [HMIM][Tfa] como solvente. Com bons rendimentos (**esquema 5**).

<sup>48</sup> Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 60.

<sup>49</sup> Karthikeyan, G.; Perumal, P. T. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1746.

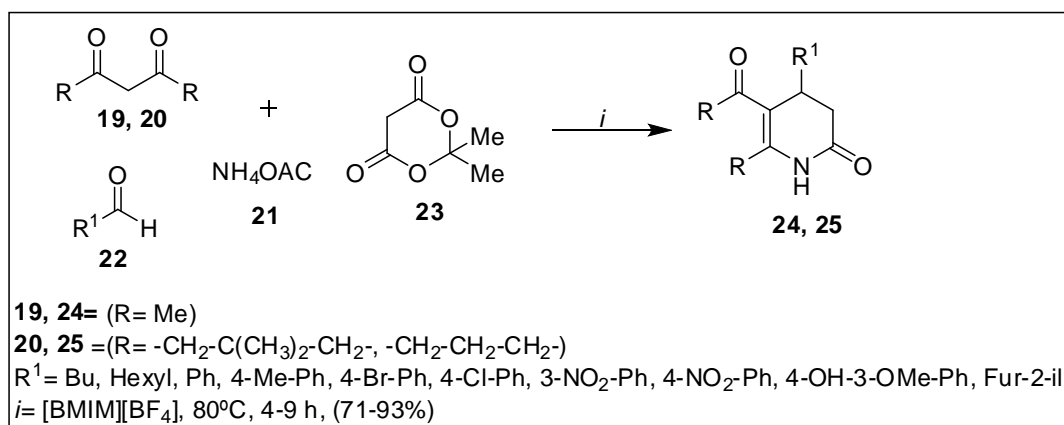
### Esquema 5:



Zhang e colaboradores<sup>50</sup> inovaram a utilização de líquidos iônicos como meios de reação para a síntese de 1,4-dihidropiridinas através de uma reação multicomponente entre, 1,3-dicetonas (**19, 20**), acetato de amônio (**21**), aldeídos (**22**) e ácido de meldrum (**23**).

Os testes realizados mostraram que não apenas os aldeídos aromáticos, mas também aldeídos heterocíclicos e alifáticos, que foram submetidos a essa reação apresentaram os produtos correspondentes em bons rendimentos (**esquema6**).

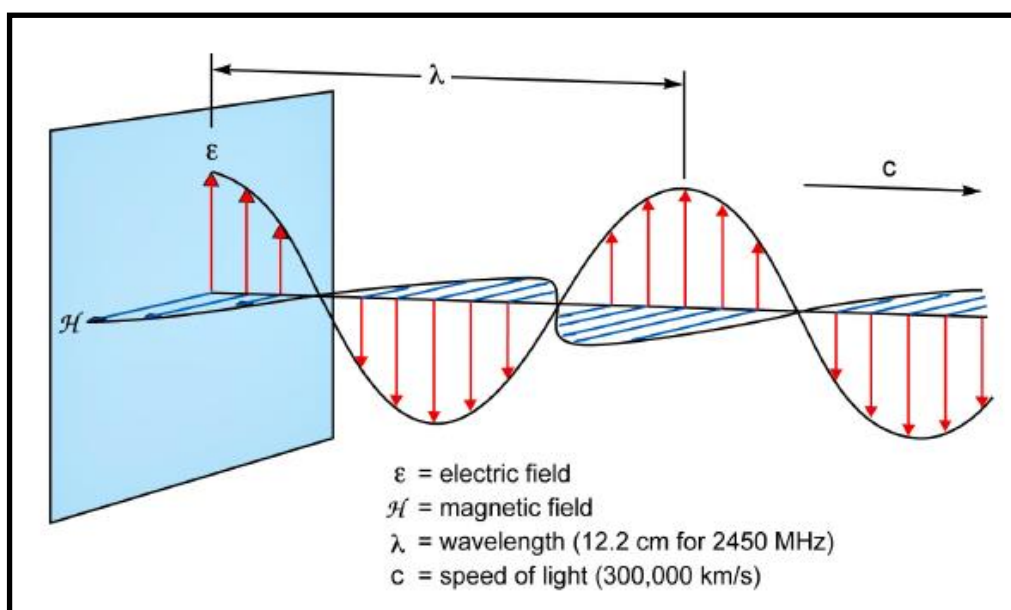
### Esquema6:



<sup>50</sup> Zhang, X. Y.; Li, Y. Z.; Fan, X. S.; Qu, G. R.; Hu, X. Y.; Wang, J. J. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 150.

### 1.3 Micro-ondas em síntese orgânica

O aquecimento por micro-ondas (MO) baseia-se na capacidade de moléculas ou substâncias absorverem e transmitirem radiação de micro-ondas. Estas micro-ondas são ondas eletromagnéticas, de frequência de 0,3 a 300 GHz, que consistem em um componente de campo elétrico e magnético<sup>51</sup>. **(Figura 5)**



**Figura 5:** Representação da onda eletromagnética

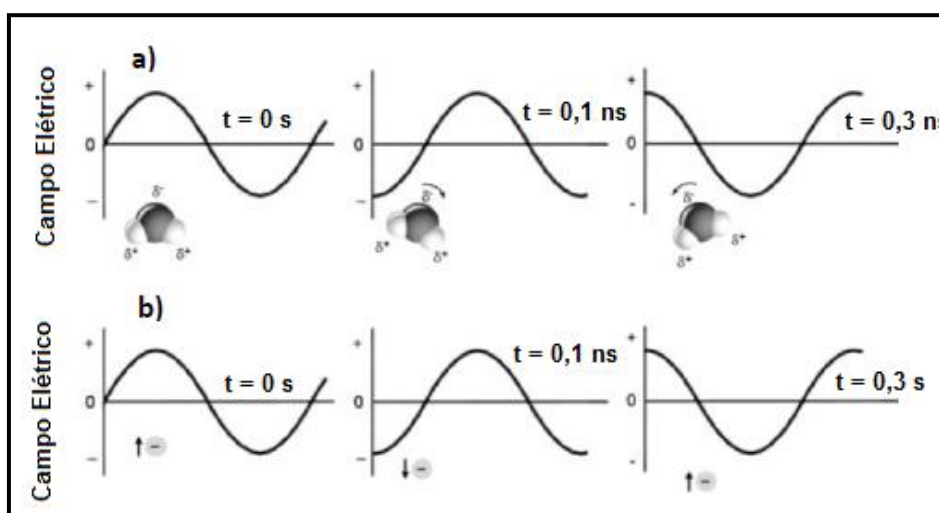
O componente elétrico de um campo eletromagnético provoca aquecimento através de dois mecanismos principais: a polarização dipolar, que se refere ao alinhamento das moléculas polares com a mudança do campo elétrico das micro-ondas. Para que uma substância seja capaz de absorver calor quando irradiada com micro-ondas essa deve possuir um momento de dipolo. Quando são expostos às frequências de micro-ondas os dipolos da amostra alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo oscila, o dipolo da molécula tenta realinhar-se com a corrente elétrica alternada e, através de fricção molecular e por perdas dielétricas, a energia é perdida no processo, sob a forma de calor **Figura 6**. A capacidade da molécula se alinhar com o campo elétrico esta diretamente relacionada à quantidade de calor gerado. Se o dipolo não tem tempo suficiente para realinhar (irradiação de

<sup>51</sup> Hayes, B. L. *Microwave Synthesis*– Chemistry at the Speed of Light, CEM Publishing: Matthews, NC, 2002.



alta frequência) ou reorientar relativamente rápido (irradiação de baixa frequência) com o campo aplicado, não ocorre aquecimento. Geralmente a maioria dos aparelhos de micro-ondas possuem frequências de 2,45 GHz, que dá o tempo de dipolo molecular para alinhar no campo elétrico.<sup>19, 20, 52, 53</sup>

O segundo mecanismo de aquecimento é o de condução iônica **Figura 6**. Durante a condução iônica, os íons dissolvidos oscilam para frente e para trás sob a influência do campo de micro-ondas, eles colidem com os átomos ou moléculas vizinhas, essas colisões causam agitação ou movimento, gerando calor. Essas perdas de energia dependem do tamanho, carga, condutividade dos íons dissolvidos e a interação desses compostos com o solvente.<sup>20</sup>



**Figura 6:** (a) Mecanismo de Polarização dipolar. Moléculas que tentam se alinhar com um campo elétrico oscilante. (b) Mecanismo de condução iônica. Íons em solução que passam no campo elétrico

A característica de aquecimento de um material específico, em condições de irradiação de micro-ondas são dependentes das propriedades dielétricas desse material. A capacidade de uma substância específica em converter energia eletromagnética em calor a uma dada frequência e temperatura é determinada pelo fator de dissipação é ( $\tan \delta$ ). Esse valor, expresso como quociente  $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ , onde  $\epsilon''$ , é o fator perda dielétrica e  $\epsilon'$  a constante dielétrica. O fator perda dielétrica ( $\epsilon''$ ) é o indicativo de eficiência com que a radiação eletromagnética é absorvida pela molécula e convertida em calor, e a constante dielétrica ( $\epsilon'$ ), descreve a polarizabilidade das moléculas no campo elétrico.

<sup>52</sup> Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chem*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany **2009**.

<sup>53</sup> Loupy, A. *Microwave in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany **2006**.

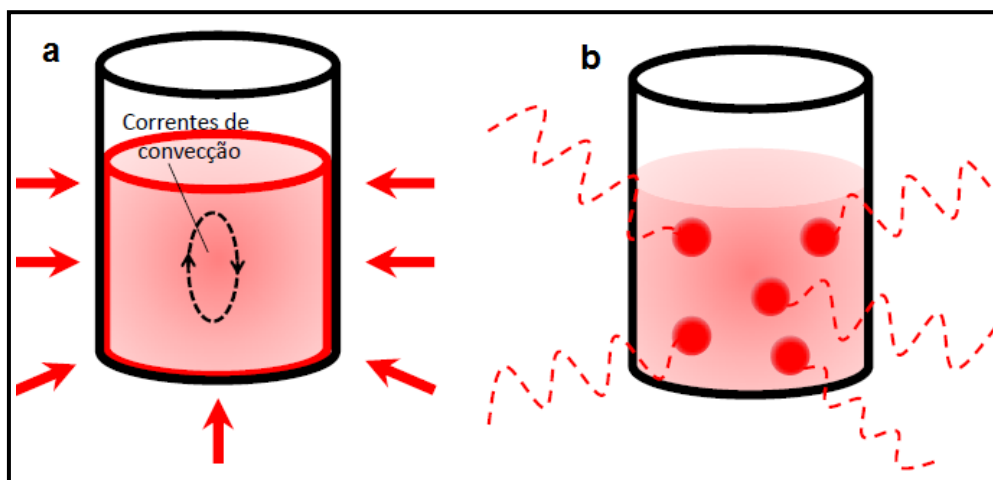
Esses dois fatores são determinantes na eficiência de transferência de calor para a amostra. De modo geral, pode-se afirmar que um valor alto da  $\tan \delta$  indica uma alta absorção de irradiação de micro-ondas e transmissão de calor da amostra para o meio. Os dados listados na **Tabela 1** indicam que um solvente com um valor baixo de  $\tan \delta$ , como o tolueno, por exemplo, deverá aquecer menos, na presença de micro-ondas quando comparado com outro solvente de maior valor de  $\tan \delta$ , como o etanol. Obviamente, um determinado solvente com um baixo valor de  $\tan \delta$ , poderá aquecer significativamente na presença de compostos polares, tais como sais ou líquidos iônicos.<sup>20, 21</sup>

**Tabela1.** Dados de Ponto de ebulição, constante dielétrica ( $\epsilon'$ ), perda dielétrica ( $\epsilon''$ ) e  $\tan \delta$  de alguns solventes frequentemente utilizados.

Solvente	Ponto de ebulição (°C)	Constante dielétrica ( $\epsilon'$ )	Perda dielétrica ( $\epsilon''$ )	$\tan \delta$
Hexano	69	1,9	0,038	0,020
Tolueno	111	2,4	0,096	0,040
Diclorometano	40	9,1	0,382	0,042
THF	66	7,4	0,348	0,047
Acetona	56	20,7	1,118	0,054
Acetato de etila	77	6,0	0,354	0,059
Água	100	80,4	9,889	0,123
1-Butanol	118	17,1	9,764	0,571
Metanol	65	32,6	21,483	0,659
1-Propanol	97	20,1	15,216	0,757
2-Propanol	82	18,3	14,622	0,799
DMSO	189	45,0	37,125	0,825
Etanol	78	24,3	22,866	0,941
Etilenoglicol	197	37,0	49,950	1,350

Diferentemente do aquecimento convencional, no qual a energia é transferida para o sistema pela condução ou transmissão de calor, através das paredes do material, a irradiação de micro-ondas (MO), produz um aquecimento no interior do

tubo, pela irradiação direta da energia de micro-ondas nas moléculas que estão presentes na mistura<sup>47</sup> (**Figura 7**).



**Figura 7:** Comparação entre (a) o método convencional de aquecimento e (b) o método de micro-ondas.

Devidos aos fatores apresentados à utilização de irradiação de micro-ondas tem se mostrado eficaz nas reações orgânicas, tanto na redução de tempos reacionais quanto na melhora dos rendimentos. Portanto esse método torna-se muito vantajoso, devido ao consumo de energia reduzido, e também pela drástica diminuição do tempo reacional.<sup>54</sup> Em solventes, somente moléculas polares absorvem irradiação de micro-ondas.

Os fenômenos relacionados com ponto de ebulição e irradiação de micro-ondas foram descritos pela primeira vez em 1992 por Baghurst e Mingos,<sup>55</sup> de acordo com os autores, o aquecimento por micro-ondas em líquidos pode ser acima da sua temperatura de ebulição e para vários solventes, a temperatura de superaquecimento pode ser até 40°C acima do ponto de ebulição. Assim, em um micro-ondas, a temperatura do solvente pode ser significativamente maior do que o ponto de ebulição em pressão atmosférica (1 atm). Isso ocorre devido a potência do micro-ondas ser dissipada ao longo de todo volume do solvente. A forma mais significativa de perder energia térmica é por ebulição, isso só ocorre na interface liquido-gás, diferentemente, de um solvente aquecido por método convencional, onde normalmente, começa a ferver na superfície do vidro,<sup>48</sup> Por tanto, sob

<sup>54</sup> Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1127.

<sup>55</sup> Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *Journal of the Chemical Society. Chemical Communications*, **1992**, 674.

irradiação de micro-ondas, os efeitos específicos resultam do aquecimento seletivo de absorção de micro-ondas pelos reagentes em meio polar. A parte que não absorve é aquecida diretamente, mas por transferência de calor.<sup>48</sup>

Muitos dos trabalhos publicados atualmente sintetizam reações em micro-ondas utilizando como solvente os líquidos iônicos que além da alta estabilidade térmica e química também apresentam caráter polar e iônico o que faz com que interajam de forma bastante eficiente com as micro-ondas através dos dois mecanismos de transferência de energia de micro-ondas, principalmente pela condução iônica, e são rapidamente aquecidos com taxas superiores a 10°C/s sem a utilização de pressão significativa<sup>18</sup>. Porém na literatura existem poucos relatos sobre a medida exata de suas propriedades dielétricas e de seus valores de perda dielétrica ( $\tan \delta$ ), mas as taxas de aquecimento dos LIs obtidas experimentalmente através da aplicação de irradiação de micro-ondas comprovam a sua alta capacidade de absorver micro-ondas.<sup>56</sup>

### 1.3.1 Exemplos de aplicações de micro-ondas na síntese de piridinas

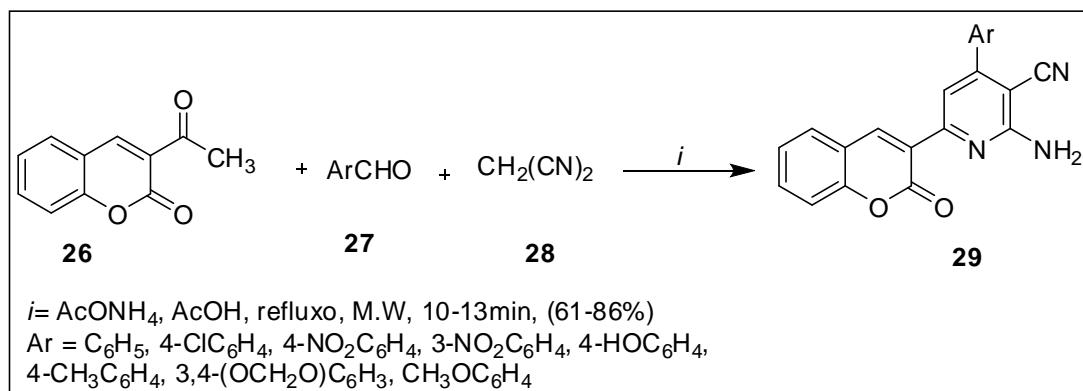
Em 2009 Zhou e colaboradores<sup>57</sup>, publicaram uma série de 2-amino-6-(2-oxo-2H-cromen-3-il)-4-piridina-3-carbonitrilas foram sintetizados, através da reação one-pot de 3-acetil-cumarina, aldeídos aromáticos, malononitrila, e acetato de amônio em ácido acético sob irradiação de micro-ondas, em 10-13 minutos, com rendimento de 61-86% (**esquema 7**):

---

<sup>56</sup> Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 114.

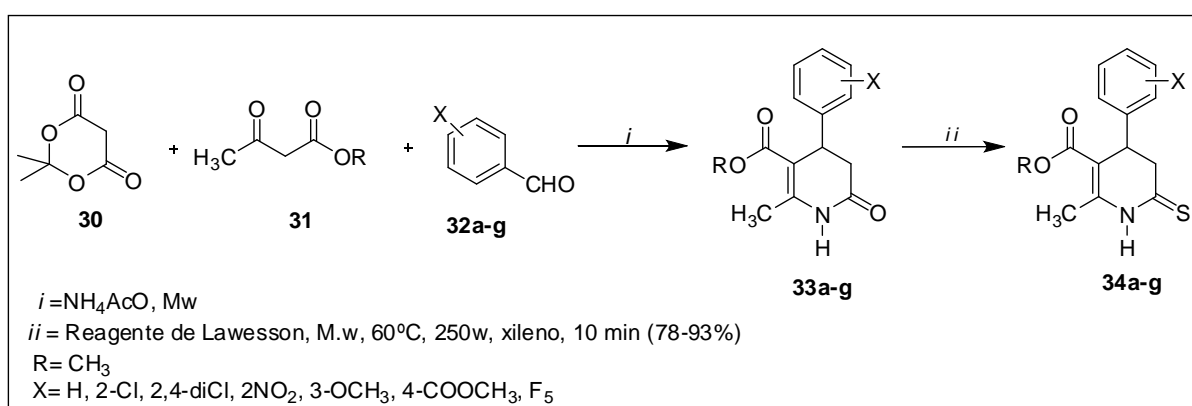
<sup>57</sup> Zhou, J.; F.; Song, Y.; Z.; Lv, J.; S.; Gong, G.; X.; Tu, S. *Synthetic Communications*, **2009**, 39, 1443.

### Esquema 7:



Em 2011 Rodriguez e colaboradores<sup>58</sup> publicaram a síntese de uma série de alquil-4-arilsubstituídos-2-metil-6-tioxo-1,4,5,6-tetrahidropiridinas-3-carboxilatos sob irradiação de micro-ondas. A primeira etapa ocorreu com quantidades equimolares dos compostos **30**, **31** e **32 a-g** em acetato de amônio levando a tetraidropiridina **33 a-g** com rendimentos que variaram de 83-95%. A segunda etapa utilizou-se o reagente de Lawesson, xileno como solvente em um tempo reacional de 10 minutos a uma temperatura de 60°C em bons rendimentos. (**esquema 8**).

### Esquema 8:



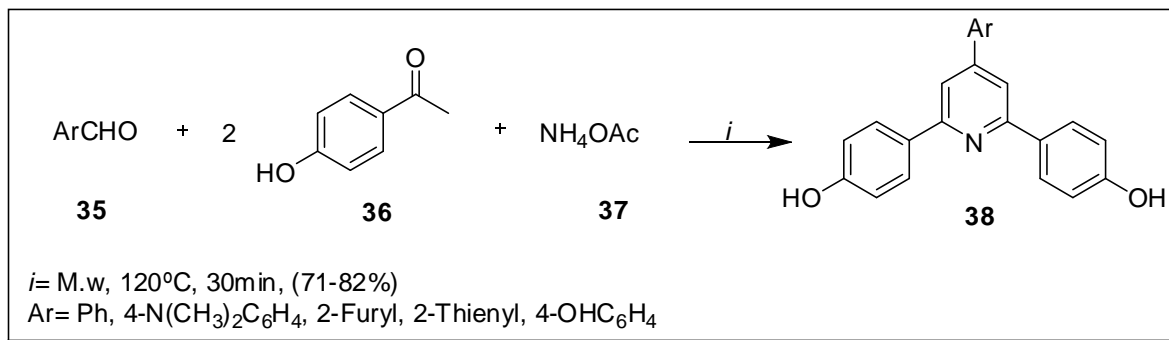
Em 2012 Yin e colaboradores<sup>59</sup> publicaram a síntese de novos hidroxilados-2,4,6-piridinas trissubstituídas através da reação de condensação de três componentes aldeído (**35**) de 4-hidroxibenzaldeído (**36**), e acetato de amônio

<sup>58</sup> Rodriguez, H.; Cor, J.; Lam, A.; Salfran, Salarichs, J.; R.; Suarez, M.; Albericio, F.; Martin, N. *Arkivoc*, **2011**, 9, 125.

<sup>59</sup> Yin, G.; Liu, Q.; Ma, J.; She, N. *Green Chemistry*, **2012**, 14, 1796.

(37) sob irradiação de micro-ondas, utilizando um método fácil isento de solvente e de catalisador. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos. (**esquema 9**).

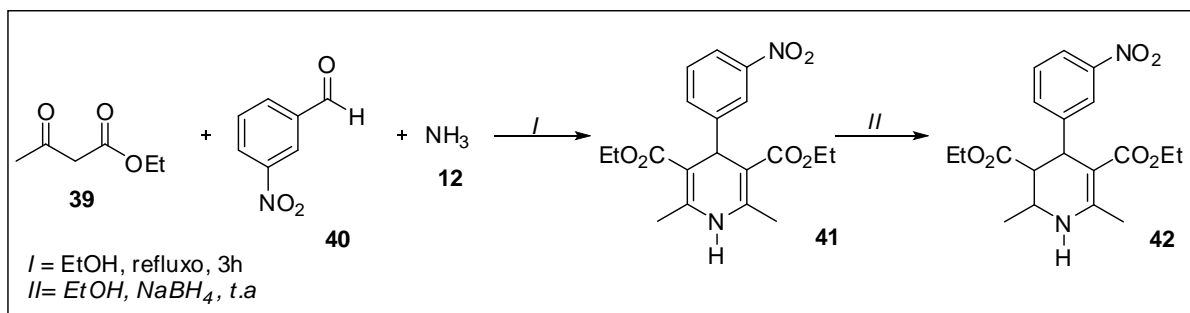
#### Esquema 9:



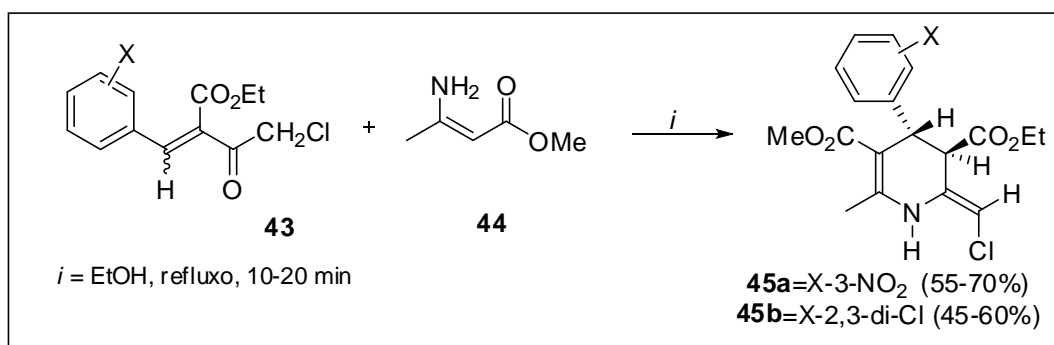
#### 1.4 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas

Em geral, as publicações sobre a síntese de tetraidropiridinas é bastante vasta, porém, não há muitos relatos sobre a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas. As tetraidropiridinas constituem uma importante classe de compostos orgânicos que são alvos de uma grande variedade de estudos devido a seu amplo espectro biológico, pois apresentam atividade, antiiperglicêmica,<sup>7</sup> antipsicótica,<sup>8</sup> antiproliferativa,<sup>9</sup> antimalarial,<sup>10</sup> entre outras.

As metodologias sintéticas mais utilizadas na formação das THP consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>11</sup> ciclo condensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>12</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>13</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>14</sup> através de reações do tipo Diels-Alder<sup>15</sup> e de Mukaiyama Michael.<sup>16</sup> A ciclização de Hantzsch,<sup>14</sup> descrita em 1882, é um dos principais métodos utilizados, até hoje, para a síntese de THP. A técnica consiste em uma reação multicomponente, onde  $\beta$ -cetoésteres, aldeídos e amônia são adicionados ao mesmo tempo e reagem em uma única etapa. Dando origem à diidropiridina, que é facilmente reduzida, utilizando-se quantidade equimolar de borohidreto de sódio, levando a tetraidropiridina desejada. (**Esquema 10**).

**Esquema 10:**

Em 1988, Gandolfi<sup>14b</sup> e colaboradores, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetraidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -cetoésteres com benzaldeídos, obtendo o composto **43** (Esquema 11), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **44** originando as tetraidopiridinas de interesse.

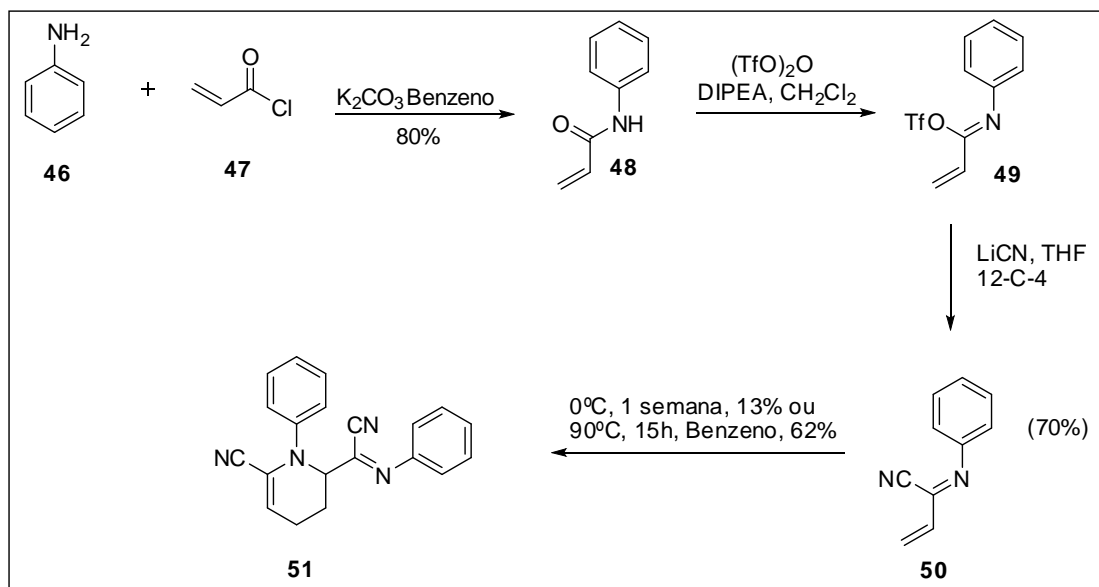
**Esquema 11:**

A síntese de THP também foi possível a partir de reações do tipo Diels-Alder descrita por Sisti e colaboradores<sup>60</sup>. Em 1991 a partir da reação de N-fenil-2-ciano-azadienos (**50**) com dienófilos ricos e pobres em elétrons. O azadieno (**50**) foi preparado a partir da anilina (**46**) e cloreto de acrilóila (**47**), resultando na acrilamida (**20**), a qual após tratamento in situ com anidrido trifluormetasulfônico deu origem ao composto **49**. O imidato reagiu com cianeto de lítio e 12-crown-4 (éter de coroa) gerando o azadieno **50**. Este azadieno reage através de uma reação de Diels-Alder com outra molécula de azadieno que funciona como dienófilo dando origem a piridina **51** (Esquema 12). Através deste experimento os autores verificaram que o

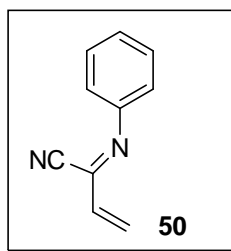
<sup>60</sup> Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett*, **1991**, 816.

azadieno pode reagir com dienófilos pobres em elétrons. O que se pode confirmar por uma série de resultados apresentados na **Tabela 2**.

**Esquema 12:**



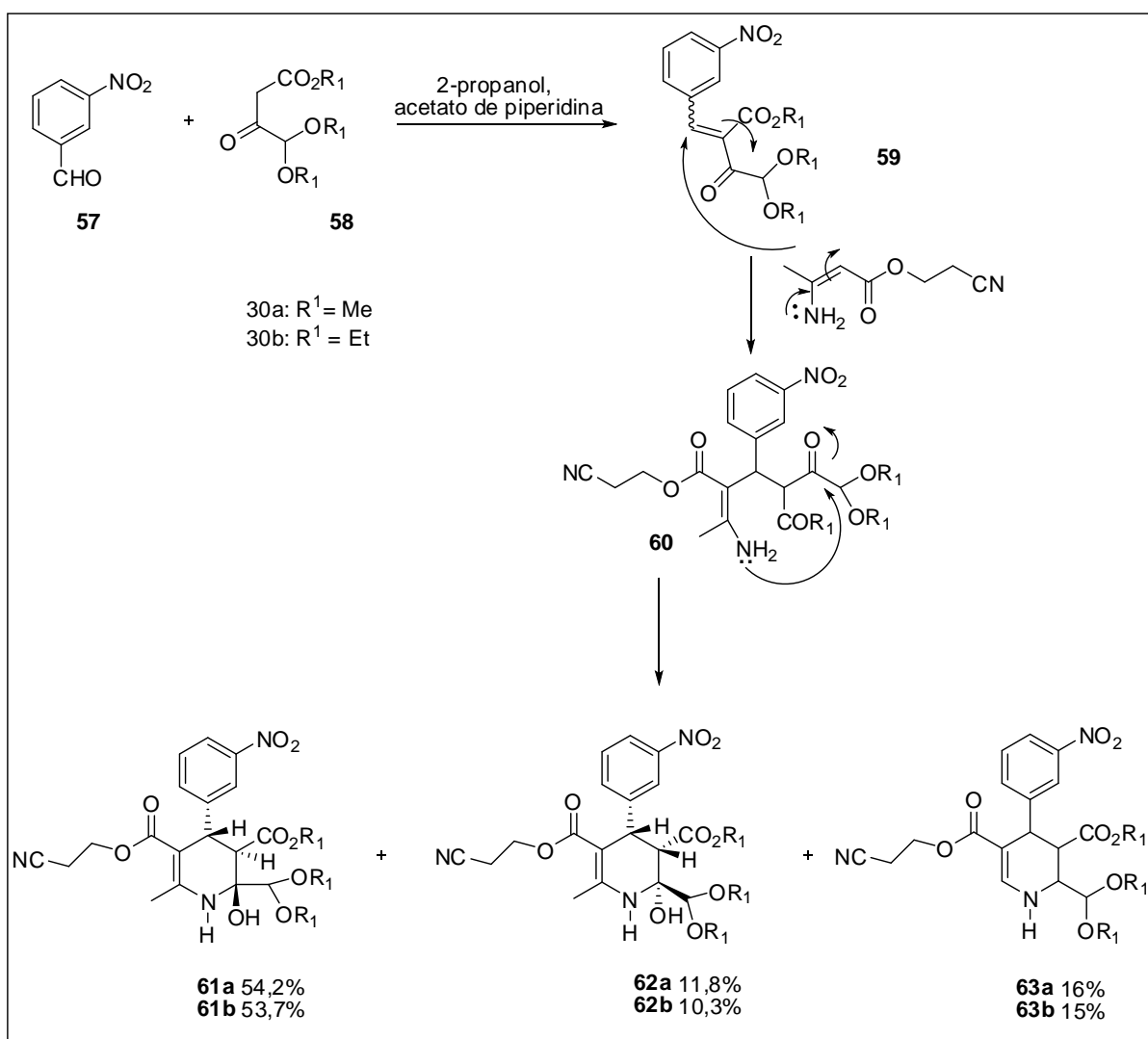


**Tabela 2:** Reação do composto **50** com diferentes dienófilos:

Dienófilo	Condições	Produto	Rendimento (%)
	90°C, 26 h		75
	40 eq. Benzeno, 90°C 22h		67
	90°C, 17h		98 a: 98 b (5:1;62%)
		<b>54 a:</b> R=CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; R'= H <b>54 b:</b> R=CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
	40 eq. Benzeno, 90°C 20h		99 a: 99 b (4.5:1;65%)
		<b>55 a:</b> R=COCH <sub>3</sub> ; R'= H <b>55 b:</b> R=H; R'=COCH <sub>3</sub>	
	120°C, 46h		25-30
		<b>56</b>	

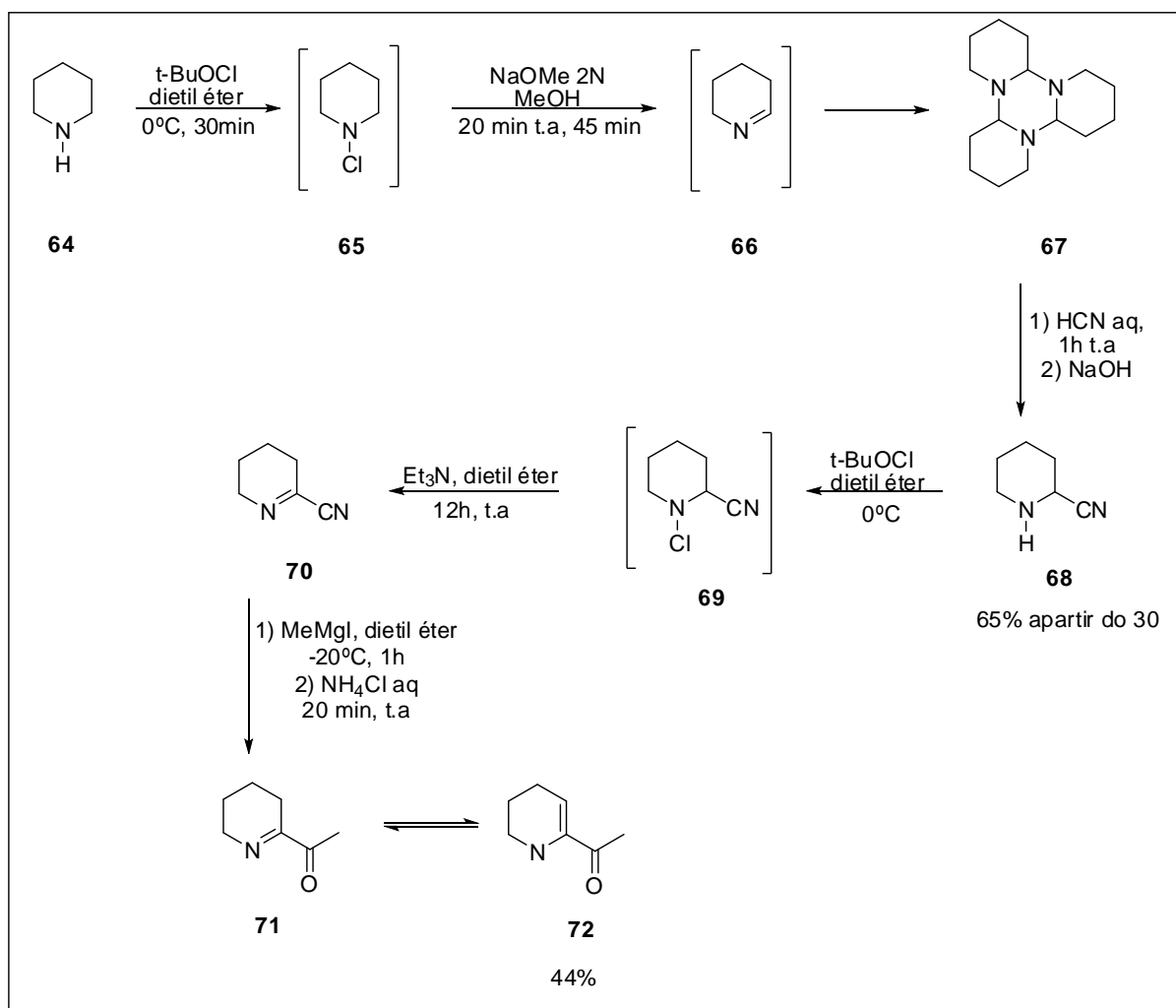
Em 1992, Ogawa e colaboradores<sup>14a</sup> realizaram a síntese de 2-hidróxi-1,2,3,4-tetrahidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Nessa publicação as 1,2,3,4-THP **61** e **62** (**Esquema 13**) foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **30a**, e 5,2:1 a partir do composto **58b**. As tetraidropiridinas **61** e **62** e a 1,4 diidropiridina **63** foram obtidas através da ciclização do 2-cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetoximetil-2-benzilidenoacetoacetato **31**, passando pelo intermediário **60**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **59** foi obtido previamente neste trabalho a partir da reação entre o 3-nitrobenzaldeído **57** e o 4,4-dimetoxi acetoacetato **58**, sob refluxo em 2-propanol em de acetato de piperidina.

### Esquema 13:



Em 1993 De Kimpe e Stevens<sup>61</sup> apresentaram a síntese de 6-acetil-1,2,3,4-tetrahidropiridina, utilizando uma piperidina **64** como material de partida, a qual é *N*-clorada com hipoclorito de *t*-butila para gerar a *N*-cloropiperidina **65**, que sofre subsequente deidrocloração in situ com metóxido de sódio, levando a trimerização da piperidina (**Esquema 14**). O composto **67** foi tratado com cianeto de hidrogênio, dando origem ao composto **68** que foi oxidado a cianeto de imidoíla pela *N*-cloração e posterior redução in situ do composto **69** com trietilamina resultando no composto **70**. A última etapa da rota reacional consiste na adição de iodeto de metilmagnésio ao cianeto de imidoíla **70** seguido da hidrólise em cloreto de amônio. O composto ocorre como uma mistura de 4:1 da forma imino **71** e da forma enamino **72**.

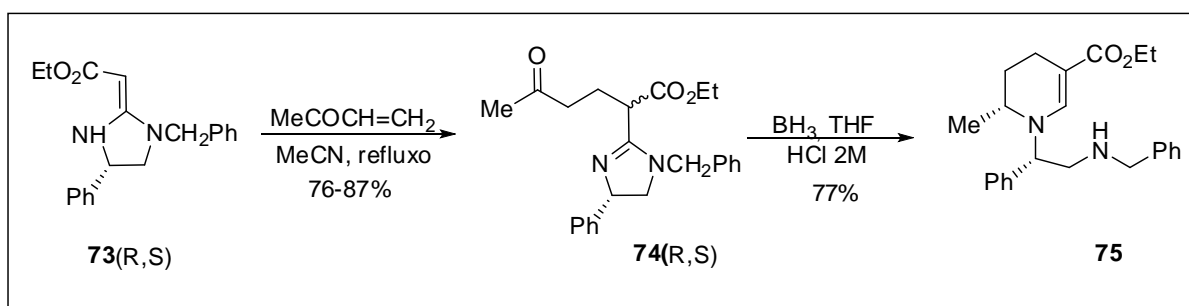
**Esquema 14:**



<sup>61</sup> De Kimpe, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2904.

Jones e colaboradores<sup>62</sup> publicaram também em 1993, a síntese da tetraidropiridina **75** a partir de enaminoésteres. Os autores partiram da reação entre os enaminoésteres **73** (*R,S*), os quais haviam sido obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, e os submeteram à reação de adição conjugada frente a 3-buten-2-ona, levando aos adutos 1,4 **74** (*R,S*), conforme mostrado no (**Esquema 15**). Estes compostos sofreram subseqüentes reações de redução, originando a tetraidropiridina **75**.

### Esquema 15:

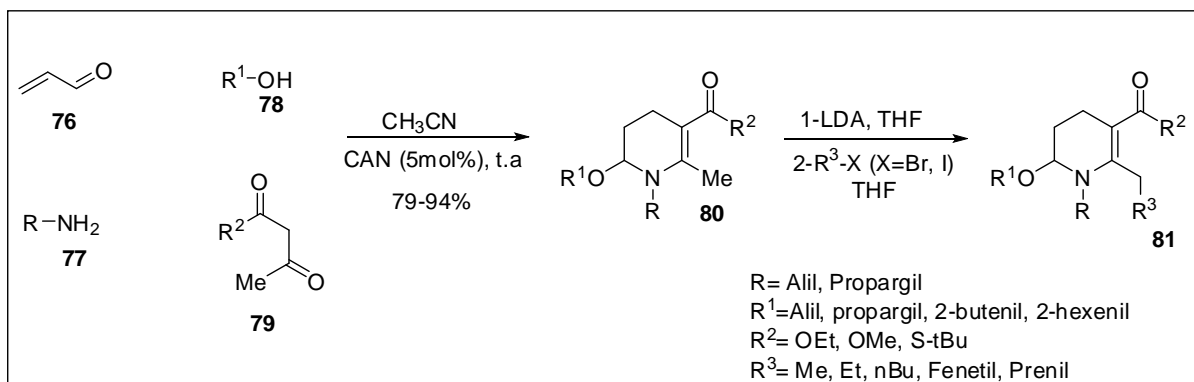


Mais recentemente em 2009, Sridharan e colaboradores<sup>63</sup> relataram a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas, catalisadas por nitrato cérico de amônio (CAN), onde reagiu-se um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado **76**, uma amina primaria alílica ou propargílica **77**, um álcool alílico ou propargílico **78** e um composto dicarbonílico **79** em uma única etapa reacional, originando as THP desejadas **80** em excelentes rendimentos. A reação ocorreu em temperatura ambiente utilizando acetonitrila como solvente. Após as tetraidropiridinas sintetizadas sofreram derivatização do substituinte localizado na posição 6 do anel piridínico. Devido a acidez apresentada pelos hidrogênios da metila, a derivatização foi obtida através do tratamento das THP com diisopropil amideto de lítio (LDA) que promove a desprotonação e, após a adição do agente alquilante (brometos e iodetos de alquila), ocorre a formação do produto de C-alkilação **81**. (**Esquema 16**).

<sup>62</sup> Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329.

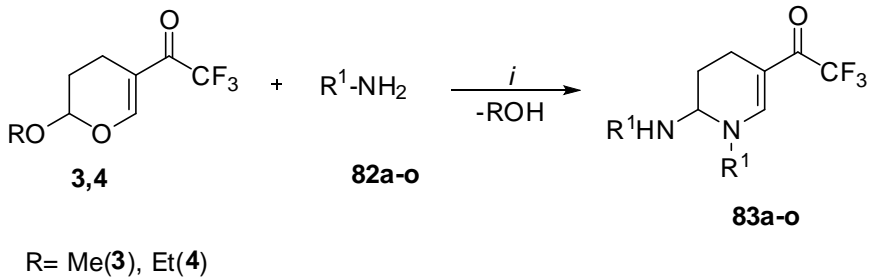
<sup>63</sup> Sridharan, V.; Maiti, S.; Menendez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9365.

### Esquema 16:



No mesmo ano, Zanatta e colaboradores<sup>25</sup> relatam a síntese de uma extensa série inédita de 1-alkil (aril/heteroaril)-2-amino-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**83a-o**) (**Esquema 17**) obtidas a partir da reação de dupla substituição com 2 equivalentes de aminas primárias (**82a-o**) com um equivalente dos precursores **3,4**. As condições reacionais variaram de acordo com a reatividade e a solubilidade das aminas. Em geral, empregou-se hexano como solvente para aminas alifáticas (mais voláteis) e solventes polares (alcoóis) para as demais aminas utilizadas (menos reativas ou mais impedidas estericamente). As reações ocorreram à temperatura ambiente, exceto para aminas heteroaromáticas derivadas de piridina. Para a formação da THP **83i**, derivada da 2-amino-piridina, empregou-se como condições reacionais refluxo em acetonitrila por 24 horas. Já para a síntese das THP **83m-o**, derivadas de aminometil piridinas, empregou-se refluxo em metanol ou etanol durante 24 horas. De acordo com os resultados obtidos, não se encontrou diferença na reatividade dos precursores **3** e **4** uma vez que o rendimento apresentado do produto final é bastante similar. Os testes biológicos realizados neste trabalho, demonstraram que a 1-(2-feniletan-1-il)-2-N-(2-feniletilamino)-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahidropiridina **83f** apresentou excelente resultado como antagonista de íons cálcio, uma vez que demonstrou-se quatro vezes mais efetiva que o padrão (Verapamil). (**Esquema 17**).

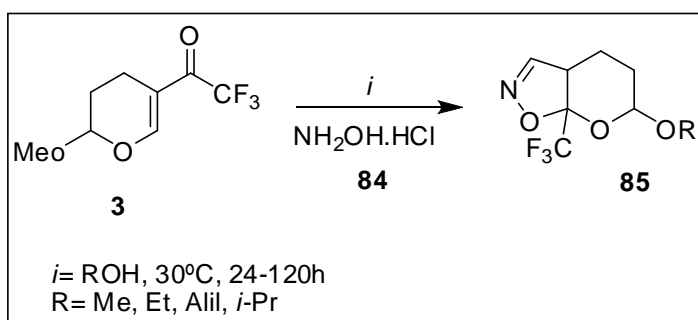
Esquema 17:

				
Enona	R <sup>1</sup>	<i>i</i>	Produto	Rendimento (%)
3	Me	Hexano,t.a.,4h	<b>83a</b>	85
4	Me	Hexano, t.a., 4h	<b>83a</b>	82
3	Et	Hexano, t.a., 4h	<b>83b</b>	89
4	Et	Hexano, t.a., 4h	<b>83b</b>	86
3	Pr	Hexano, t.a., 4h	<b>83c</b>	95
4	Pr	Hexano, t.a., 4h	<b>83c</b>	95
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83d</b>	90
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83d</b>	87
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83e</b>	98
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83e</b>	95
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83f</b>	80
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83f</b>	81
3	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83g</b>	95
4	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83g</b>	92
3	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83h</b>	92
4	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83h</b>	87
3	2-OH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83i</b>	89
4	2-OH- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83i</b>	90
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83j</b>	94
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83j</b>	93
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, t.a., 24h	<b>83k</b>	85
4	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, t.a., 24h	<b>83k</b>	82
3	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeCN, 82°C, 24h	<b>83l</b>	75
4	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeCN, 82°C, 24h	<b>83l</b>	76
3	2-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, 65°C, 24h	<b>83m</b>	82
4	2-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, 78°C, 24h	<b>83m</b>	96
3	3-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, 65°C, 24h	<b>83n</b>	87
4	3-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, 78°C, 24h	<b>83n</b>	95
3	4-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, 65°C, 24h	<b>83o</b>	80
4	4-CH <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, 78°C, 24h	<b>83o</b>	90

### 1.5 Utilização de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano em síntese orgânica

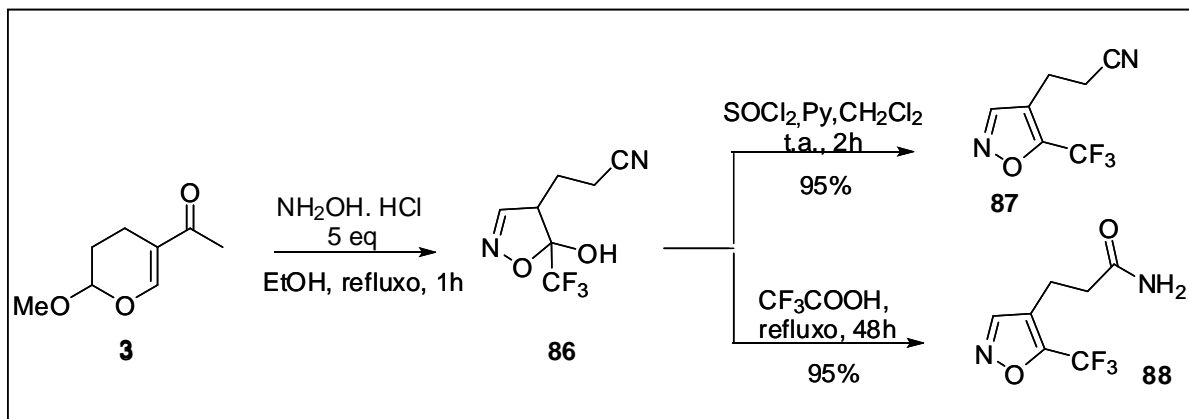
Como já mencionado anteriormente, existem poucos relatos na literatura que abordem a utilização dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como precursores em síntese orgânica. Dentre esses relatos, podemos destacar a obtenção de diversos sistemas isoxazolínicos obtidos por Okada e colaboradores<sup>34</sup>, no ano de 1999. Neste trabalho, os autores submeteram o 2-metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano **3** à reação com quantidade equimolar de cloridrato de hidroxilamina **84**, utilizando alcoóis como solvente, obtendo os diidroisoxazóis trifluormetil substituídos **85** desejados (**Esquema 18**).

#### Esquema 18:



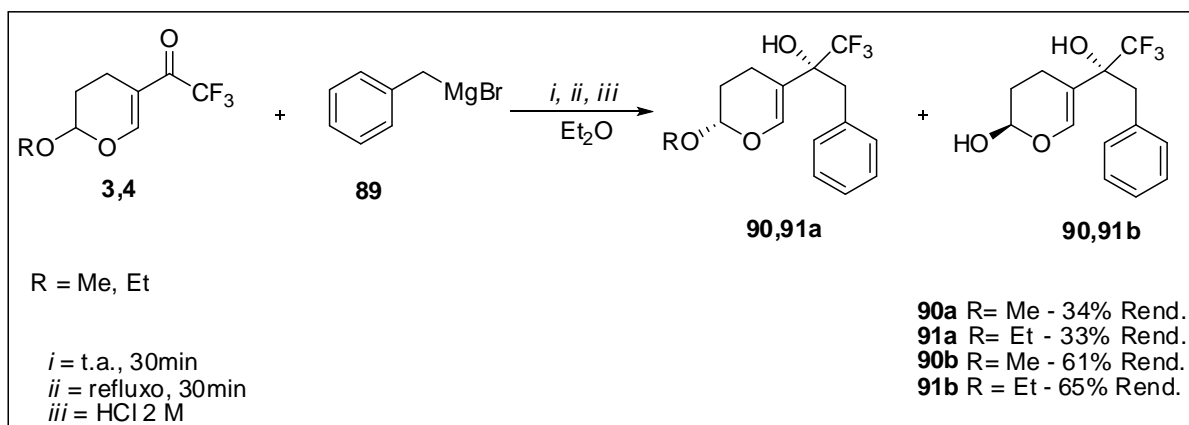
Ainda neste trabalho, os autores obtiveram 4-cianoetil-diidroisoxazóis **86** utilizando grande excesso de cloridrato de hidroxilamina frente ao precursor **3**. Essas reações foram realizadas em refluxo de etanol durante uma hora e os produtos foram obtidos com 67% de rendimento. A aromatização dos diidroisoxazóis **86** foi obtida a partir da reação de desidratação por cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) em diclorometano, a temperatura ambiente, durante duas horas, tendo piridina como base, levando a formação dos 4-cianoetilisoxazóis **87**. Quando o agente desidratante utilizado foi o ácido trifluoracético, observou-se a aromatização do sistema e também a hidrólise da nitrila, gerando a propano amida **88**. Ambos os produtos foram obtidos com 95% de rendimento (**Esquema 19**).

### Esquema 19:



Em 2000, Mellor e colaboradores<sup>64</sup>, submeteram os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3,4**) à reações de Grignard com brometo de benzil magnésio **89**. De acordo com os autores, as reações foram insensíveis às variações da proporção molar do brometo, em relação à enona. Em geral, foi utilizado um excesso do composto **89**, que variou de 1,2 a 2 equivalentes em relação aos precursores **3** ou **4**. Como solvente, foi utilizado éter etílico anidro e, como produtos, foram obtidos as misturas isoméricas dos alcoóis **90a-b** e **91a-b**. (Esquema 20).

### Esquema 20:



Em 2009, Zanatta e colaboradores<sup>25</sup> relataram a síntese de outra série inédita de 2-alcóxi-1-alkil(aril)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**92,93**) obtidas através da reação dos precursores **3** e **4** com aminas primárias (**82a-o**) em quantidades equimolares, sob refluxo de etanol por 48h. Para o fornecimento dos

<sup>64</sup> Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 10057.



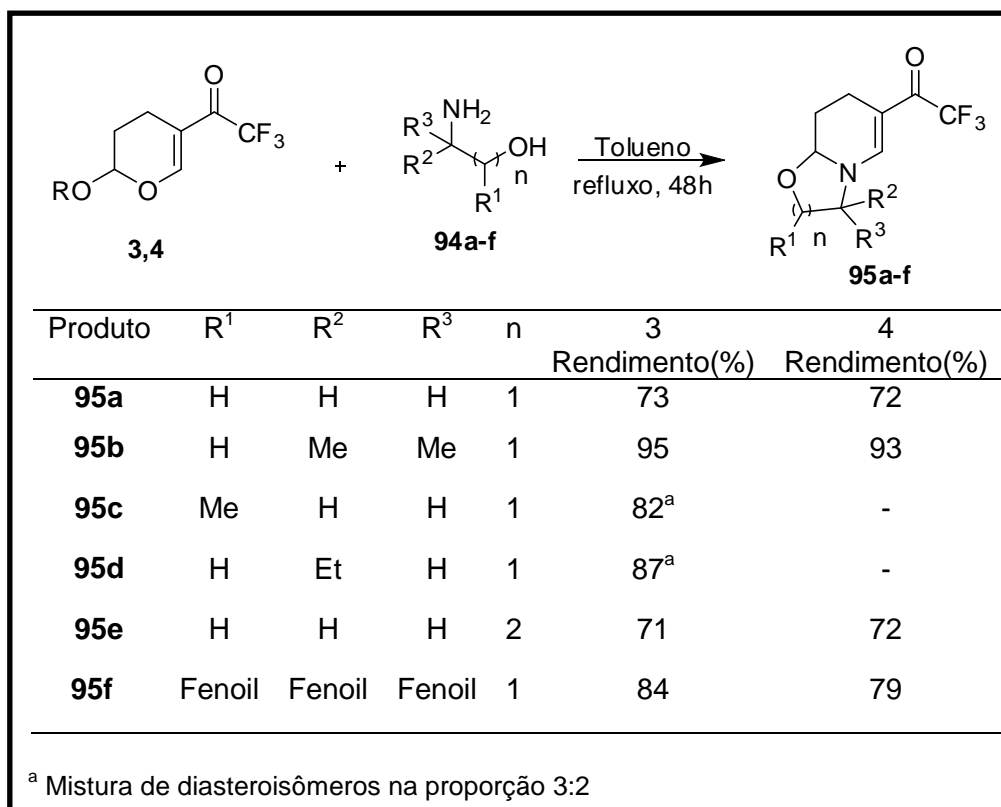
produtos **92**, **93a-o**, foi necessário à adição de um equivalente de piridina. (Esquema 21).

Esquema 21:

R	R <sup>1</sup>	<i>i</i>	Produto	Rendimento (%)
Me	Me	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92a</b>	65
Et	Me	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93a</b>	62
Et	Pr	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93c</b>	67
Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92d</b>	69
Et	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93d</b>	68
Me	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92e</b>	82
Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92f</b>	71
Et	2-Me- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93g</b>	73
Et	4-Me- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93h</b>	62
Me	4-OMe- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92j</b>	70
Et	4-OMe- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93j</b>	67
Et	4-Cl- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93k</b>	68
Me	2-CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92m</b>	82
Et	2-CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93m</b>	96
Me	3- CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92n</b>	87
Et	3- CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93n</b>	95
Me	4- CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	MeOH, Py, refluxo, 48h	<b>92o</b>	80
Et	4- CH <sub>2</sub> C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	EtOH, Py, refluxo, 48h	<b>93o</b>	90

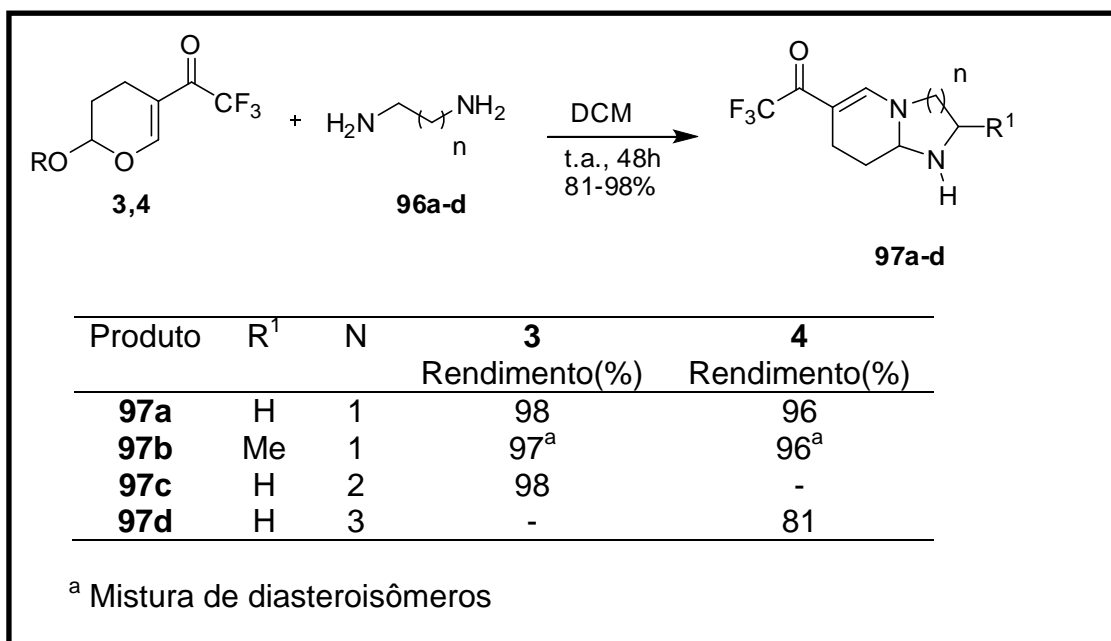
Em 2010, Zanatta e colaboradores<sup>34</sup>, publicaram a síntese de oxazolo [3,2a] piridinas **95a-f** obtidas a partir da reação das enonas cíclicas **3** e **4** com aminoálcoois **94a-f** sob refluxo de tolueno durante 48h. Quando se partiu de aminoálcoois quirais, os produtos foram obtidos na forma de mistura de diastereoisômeros que não puderam ser separados por coluna cromatográfica. Os rendimentos variam de 71 a 95% (**Esquema 22**).

**Esquema 22:**



No mesmo trabalho, os autores apresentaram a síntese de heterociclos aza-condensados (**97a-d**) a partir da reação dos precursores cíclicos trifluormetil substituídos (3,4) e diferentes diaminas (**96a-d**). Os compostos **97a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 81 a 98%, utilizando diclorometano como solvente à temperatura ambiente e tempo reacional de 48 horas (**Esquema 23**).

## Esquema 23:



## 2 Apresentação e discussão dos resultados

Neste capítulo inicialmente será apresentada a numeração e a nomenclatura das tetraidropiridinas **6a-n** sintetizadas neste trabalho. A seguir será mostrada a síntese destes compostos, discutindo as condições reacionais, a influência dos líquidos iônicos e da irradiação de micro-ondas no resultado das reações e a identificação dos compostos obtidos.

### 2.1. Numeração dos compostos

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados neste trabalho está representada na **Figura 8**.

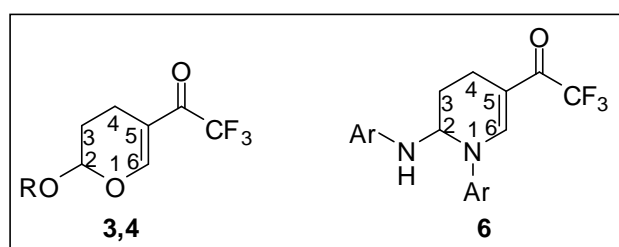


Figura 8. Numeração dos compostos sintetizados

#### 2.1.1 Nomenclatura dos compostos sintetizados

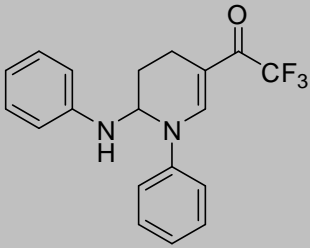
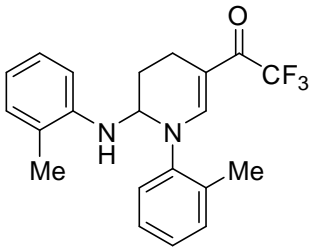
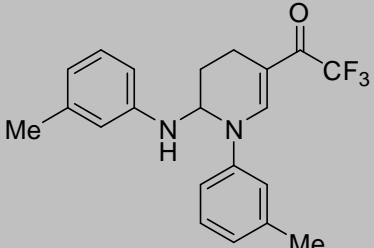
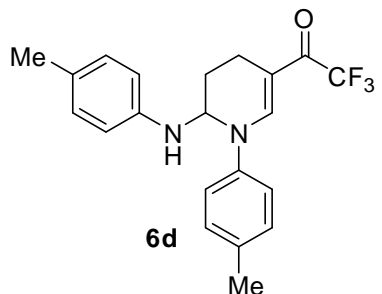
A nomenclatura dos produtos obtidos está descrita na **Tabela 3** e é determinada conforme nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman.<sup>65</sup>

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados

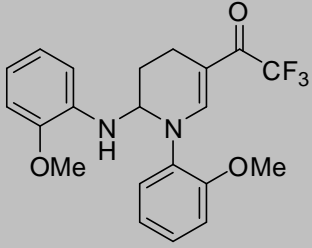
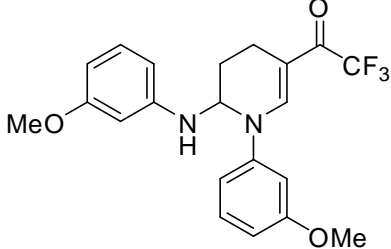
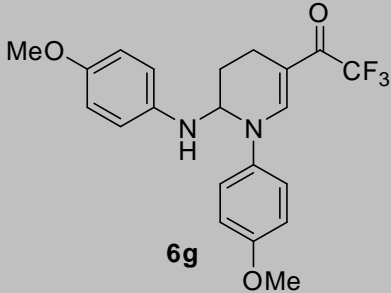
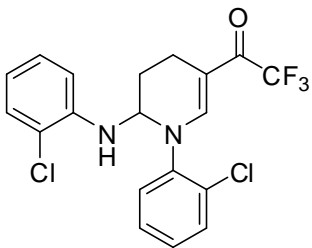
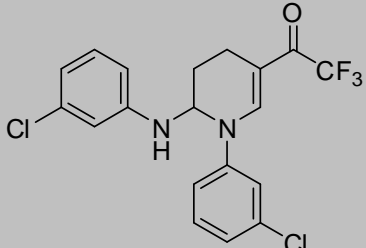
Estrutura	Nomenclatura
<p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	2-Metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	2-Etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano

<sup>65</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.

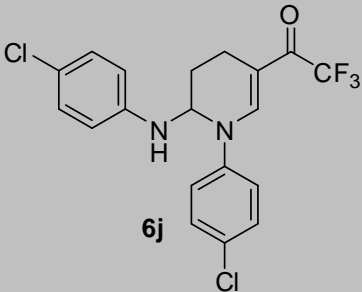
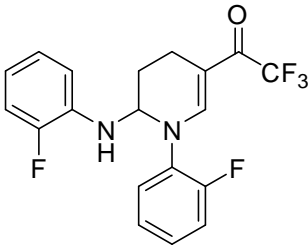
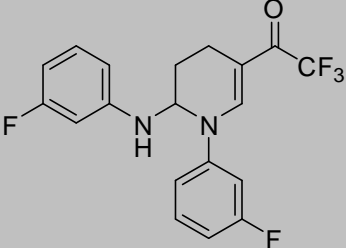
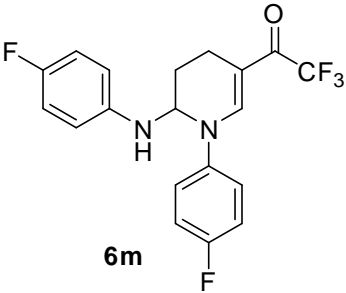
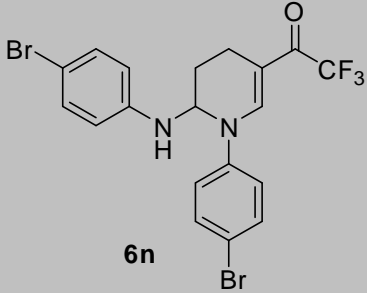
**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

Composto	Nomenclatura
 <p><b>6a</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-fenil-2-(fenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6b</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(2-toluil)-2-(2-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6c</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(3-toluil)-2-(3-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6d</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(4-toluil)-2-(4-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

Composto	Nomenclatura
 <p style="text-align: center;"><b>6e</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(2-metoxifenil)-2-(2-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;"><b>6f</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(3-metoxifenil)-2-(3-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;"><b>6g</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;"><b>6h</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(2-clorofenil)-2-(2-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;"><b>6i</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(3-clorofenil)-2-(3-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina

**Tabela 3:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

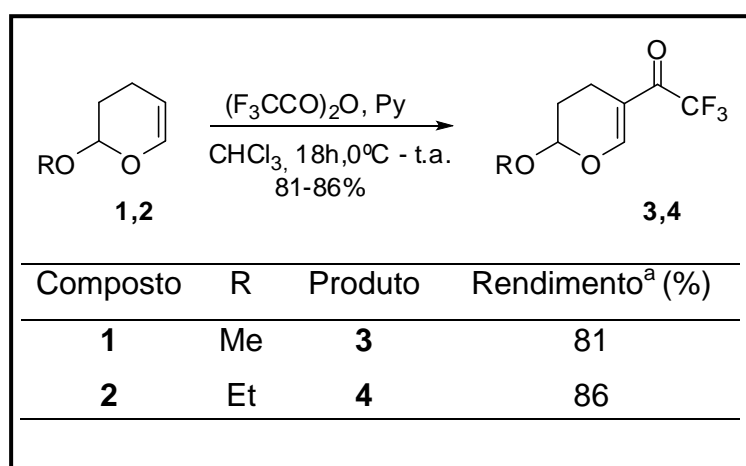
Composto	Nomenclatura
 <p><b>6j</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(4-clorofenil)-2-(4-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6k</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6l</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(3-fluorfenil)-2-(3-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6m</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(4-fluorfenil)-2-(4-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>6n</b></p>	5-Trifluoroacetil-1-(4-bromofenil)-2-(4-bromofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina

### 3. Obtenção dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (3,4)

Durante pesquisa na literatura verificou-se que há poucos trabalhos sobre a utilização de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como blocos precursores de compostos heterocíclicos. Entre estes trabalhos encontram-se a obtenção de uma série de isoxazóis trifluormetil substituídos, relatados por Olesen e colaboradores<sup>66</sup> e também a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas, imidazo tetraidropiridinas e oxazolopiridinas trifluoracetil substituídas, que foram relatadas por Zanatta e colaboradores.<sup>34</sup>

Os produtos **3** e **4** foram obtidos a partir da acilação dos precursores 2-alcóxi-3,4-diidro-2H-piranos (**1,2**) com anidrido trifluoracético em clorofórmio anidro sob catálise básica de piridina, segundo as condições reacionais descritas por Okada e colaboradores<sup>35</sup> (**Esquema 24**)

**Esquema 24:**



<sup>a</sup> rendimento após purificação

Os produtos **3,4** foram obtidos na forma de líquidos avermelhados e, após purificação, realizada a partir de destilação à pressão reduzida, obteve-se como produtos líquidos incolores conforme descrito na literatura.

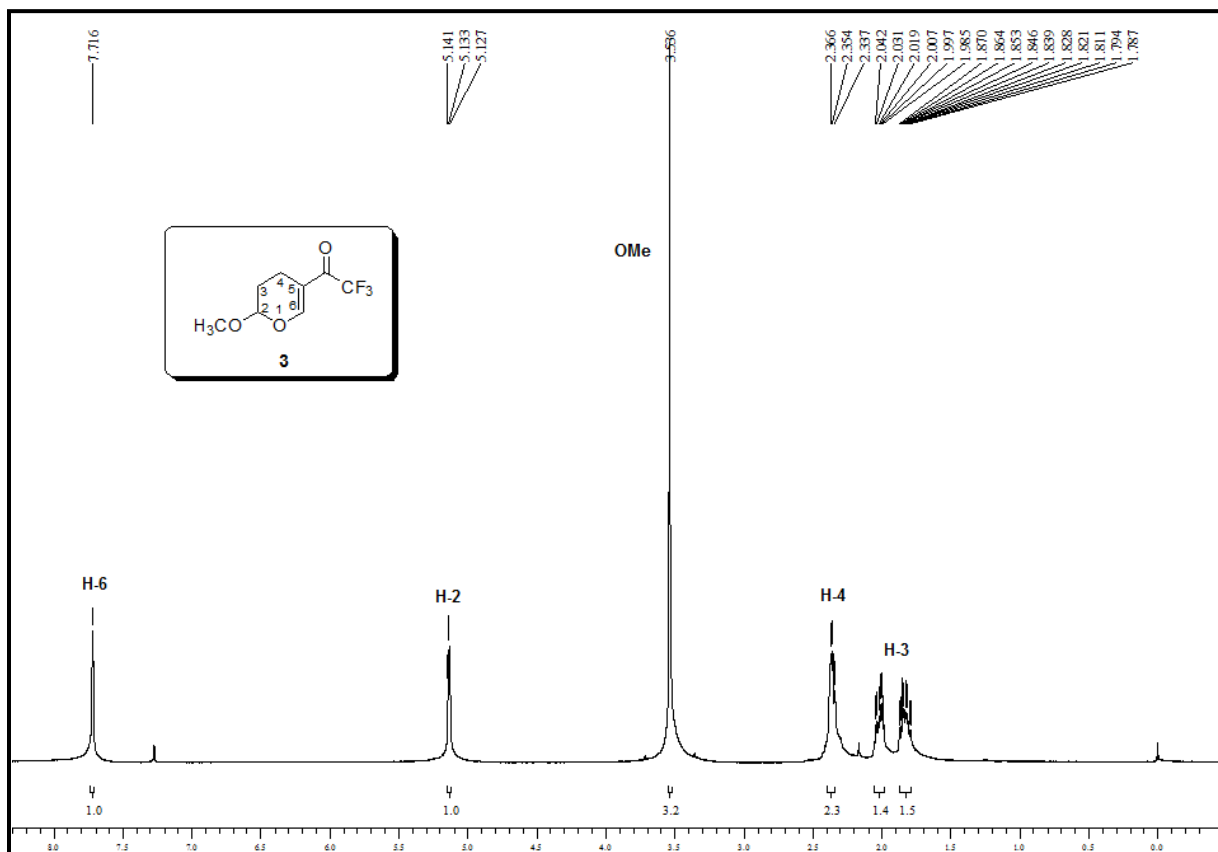
<sup>66</sup> Olesen, P. H.; Swedberg, M. D. B.; Rimvall, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1623.



### 3.1 Identificação dos Compostos 3 e 4

A identificação dos compostos **3** e **4** foi feita a partir de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) registrados em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) tendo como padrão de referência interno tetrametilsilano (TMS). Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritos na Parte Experimental, e os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão presentes na **Tabela 4**. A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi feita com base nos relatos descritos na literatura. Foi escolhido o composto **3** para exemplo de padrão de deslocamento químico apresentado por essas enonas.

No espectro de  $^1\text{H}$ , para o composto **3** (**Figura 9**) foi observado um singlete com integração 1, na região de 7,71 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 5,13 ppm foi observado um tripleto com constante de acoplamento  $J = 3,2$  Hz também com integração um, referente ao hidrogênio H-2 que sofre efeito de desblindagem de dois grupos alcoxila(acetal). Com deslocamento químico de 3,53 ppm observa-se um singlete intenso atribuído aos hidrogênios da metoxila. A seguir, na região de 2,36 a 2,29 ppm aparece um multiplete, referente aos hidrogênios H-4 seguido de dois multipletos, em campo alto, na região de 2,05 a 1,99 e 1,87 a 1,79 ppm referente aos hidrogênios diasterotópicos H-3



**Figura 9** Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400MHZ do composto **3** em CDCl<sub>3</sub>

No espectro de <sup>13</sup>C (**Figura 10**) foi observado um sinal em 179,2 ppm, atribuído ao carbono carbonílico que, devido ao acoplamento carbono-fluor com o grupo trifluormetila a duas ligações de distância, apresenta-se na forma de um quarteto com constante de acoplamento  $^2J_{C-F} = 34,15$  Hz. Em 159,4 ppm aparece um quarteto referente ao acoplamento a longa distancia com o grupo trifluormetila, atribuído ao carbono vinílico C-6 com  $J = 5,1$  Hz. O sinal do grupo CF<sub>3</sub> foi observado na forma de um quarteto na região de 119,5 ppm com constante de acoplamento  $^1J_{C-F} = 289,1$  Hz. Em 111,7 ppm foi observado o carbono vinílico C-5, não hidrogenado. Em 99,0 ppm, aparece o sinal do C-2 que é uma região característica de carbono de acetal. O carbono da metoxila foi observada em 56,5 ppm. O carbono C-3, observado em 25,1 ppm seguido do Carbono C-4 que sofre efeito de blindagem do grupo carbonila na posição β e é observado na região de 14,2 ppm.

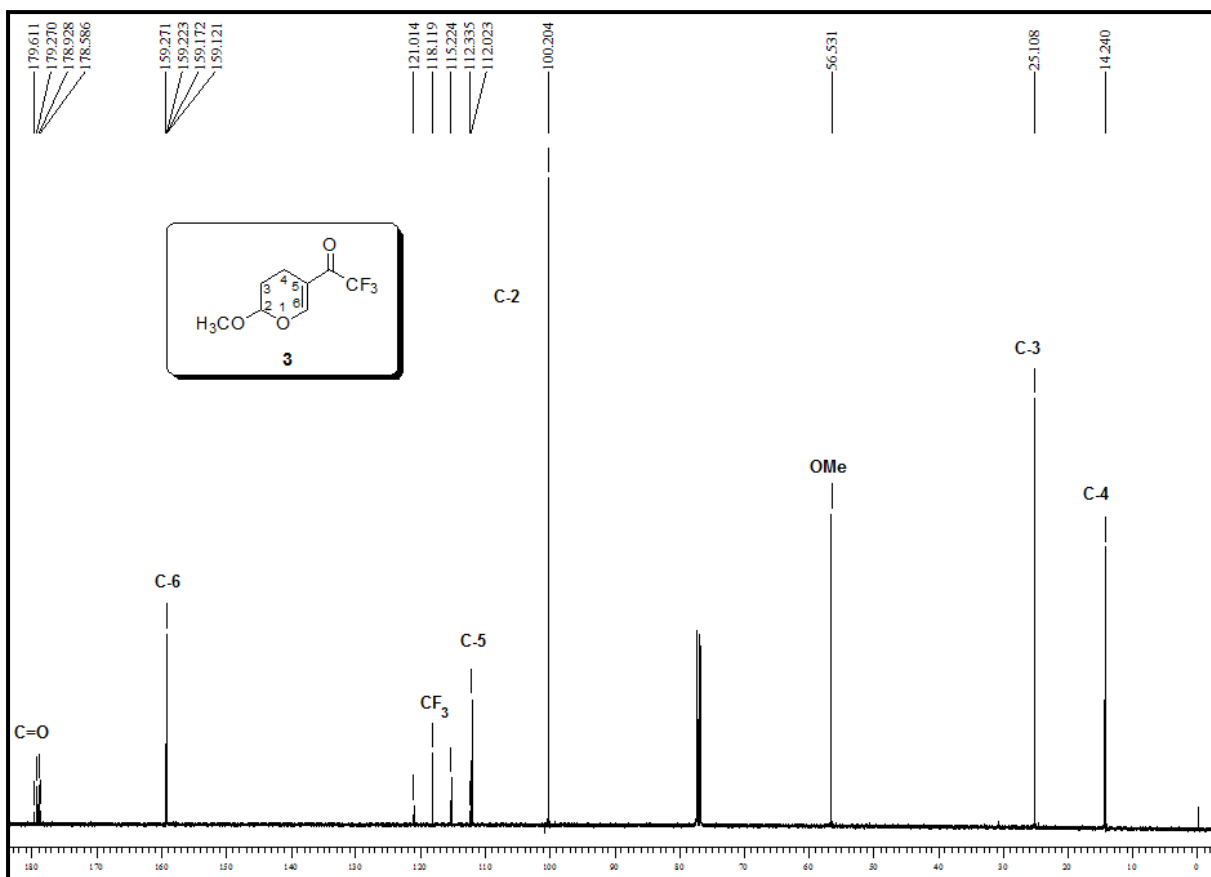


Figura10 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 Mz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$

A Tabela 4 mostra os dados espectrais de deslocamento químico e constantes de acoplamento para as enonas **3** e **4**.

Tabela 4. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3** e **4**.

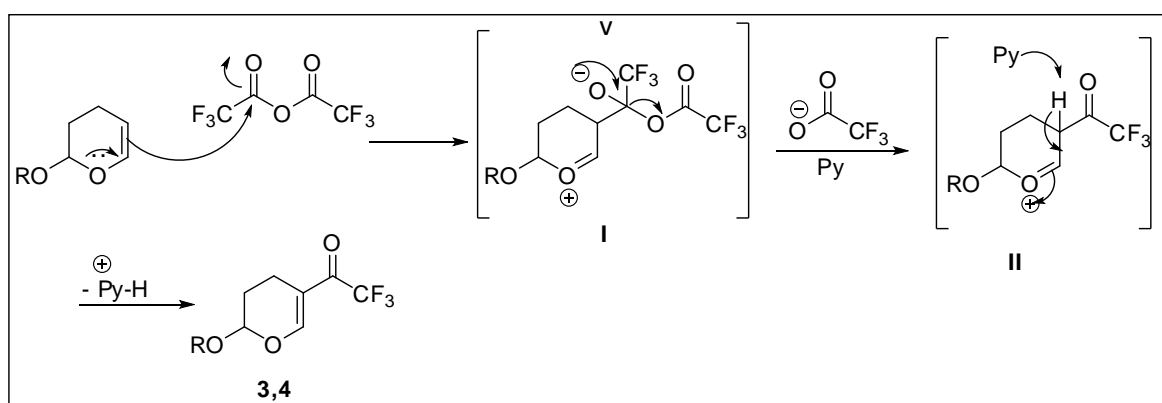
Composto	RMN $^1\text{H}$ $\sigma$ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, identificação) <sup>b</sup>	RMN $^{13}\text{C}$ , $\sigma$ (m, J = Hz, identificação)
<p><b>3</b></p>	7,71 (s, 1H, H-6); 5,13 (t, 1H, J = 3,2, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,36-2,29 (m, 2H, H-4); 2,05-1,99 (m, 1H, H-3); 1,87-1,79 (m, 1H, H-3)	179,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 34,2$ C=O); 159,2 (qua, J = 5,1Hz C-6); 118,1 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$ , CF <sub>3</sub> ); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 (OCH <sub>3</sub> ); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4)
<p><b>4</b></p>	7,72 (s, 1H, H-6); 5,26 (dd, 1H, $^1J = 3,2$ , $^2J = 2,6$ Hz, H-2); 3,99-3,83(m, 1H, OCH <sub>2</sub> ); 3,75-3,60(m, 1H, OCH <sub>2</sub> ); 2,37 (dd, 2H, J = 7,6, J = 5,4, H-4); 2,09-1,95 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, J = 7, CH <sub>3</sub> )	179,2 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 34,1$ , C=O); 159,4 (qua, J = 5,2, C-6); 119,5 (qua $^1J_{\text{C-F}} = 289,1$ , CF <sub>3</sub> ); 111,7 (C-5), 99,0 (C-2); 64,8 (OCH <sub>2</sub> ); 25,2 (C-3); 14,7 (CH <sub>3</sub> ); 14,3 (C-4)

<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente e TMS como referencial interno. <sup>b</sup>  $\sigma$  = deslocamento químico, m= multiplicidade, J= constante de acoplamento

### 3.1.1 Mecanismo proposto para a formação dos compostos 3 e 4

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **3** e **4** inicia-se com o ataque nucleofílico dos elétrons da dupla ligação dos compostos **1** ou **2** à carbonila do anidrido trifluoracético. Devido à contribuição do par de elétrons disponível no oxigênio do pirano, ocorre a conjugação desses elétrons, com os elétrons da dupla ligação e isso explica o fato da acilação ocorrer na posição 5 do anel e não na posição 6 (intermediário **I**), como mostra o **Esquema 19**. Em seguida, ocorre a deslocalização do par eletrônico do oxigênio restabelecendo a dupla ligação carbono-oxigênio liberando o ânion trifluoracético, formando o intermediário **II**. A seguir, a base remove um hidrogênio ácido  $\alpha$ -carbonila, promovendo a restauração da dupla ligação e a formação dos compostos desejados.

**Esquema 19:**



## 4 Síntese de Líquidos Iônicos

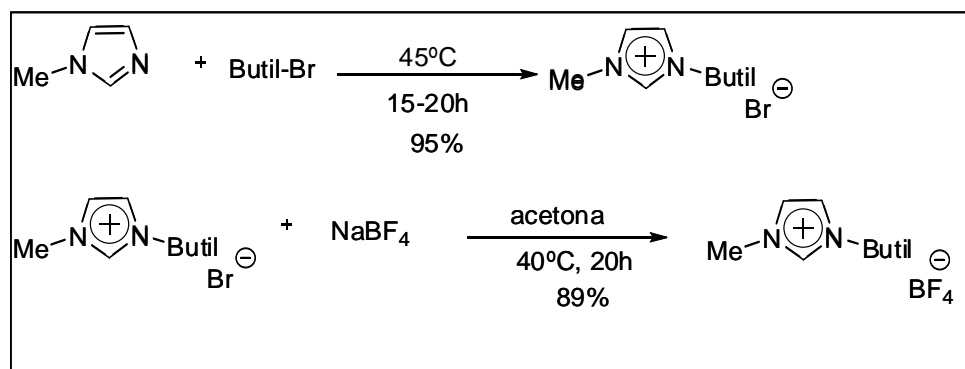
Na década de noventa teve início o desenvolvimento de LIs “neutros” e estáveis em água.<sup>43</sup> Assim, o número e tipo de reações orgânicas que puderam ser realizadas utilizando LIs também cresceram. No entanto, as metodologias de síntese dos líquidos iônicos não apresentaram inovações significativas nos últimos anos. Considerando que o cátion do principal líquido iônico está baseado no anel imidazólico, a primeira etapa de sua síntese tem se constituído na reação de quaternização do nitrogênio do anel através de uma *N*-alquilação. De maneira geral, a reação sempre foi realizada em solventes polares apróticos, principalmente a acetonitrila. A segunda etapa da síntese destes compostos, a reação de troca do ânion, apresenta algumas variações quanto ao solvente utilizado. O mais utilizado

nesta etapa da reação é a acetona, podendo ser utilizados outros solventes dependendo da solubilidade dos sais envolvidos.

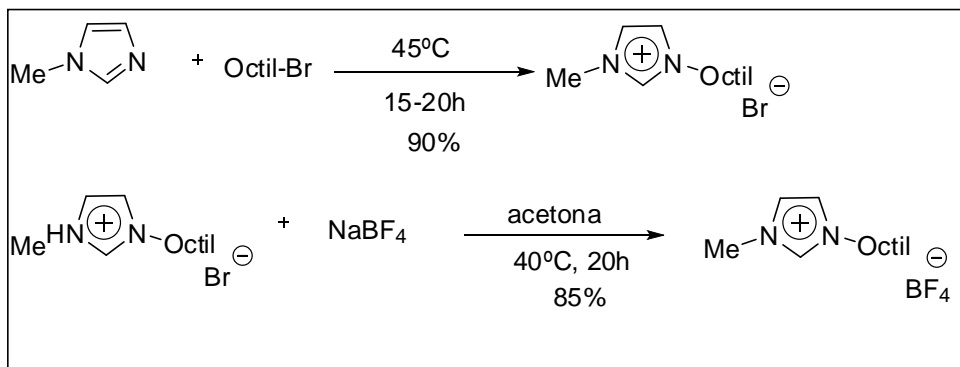
Neste trabalho, os LIs foram sintetizados de acordo com a metodologia de Wasserscheid e colaboradores.<sup>43</sup> Na primeira etapa reacional para obtenção do tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolineo, foi realizada a reação de *N*-alquilação do 1-metilimidazol com brometo de butila, em uma temperatura de 45 °C em acetonitrila por 15-20 h.

Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi seco sob vácuo. Assim, o brometo de 1-butil-3-metilimidazolineo foi obtido de forma pura, não sendo necessárias purificações posteriores. A seguir, foi feita a reação de troca do ânion, utilizando-se tetrafluorborato de sódio como o sal de troca. Os reagentes foram misturados na proporção 1:1 e, a seguir, foram aquecidos a 40 °C em acetona, por 20 h. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para a remoção do NaBr. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto seco sob vácuo. O tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolineo, [BMIM][BF<sub>4</sub>]. (**Esquema 25**)

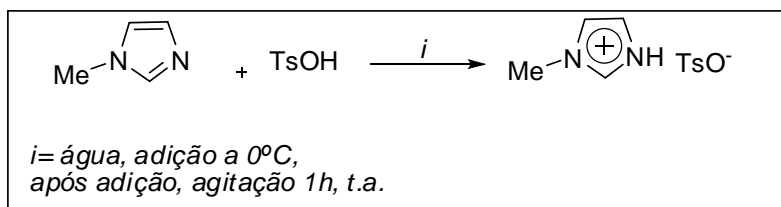
**Esquema 25:**



Na síntese do tetrafluorborato de 1-octil-3-metilimidazolineo [OMIM][BF<sub>4</sub>] (**Esquema 26**), foram utilizadas condições reacionais similares aquelas que foram utilizadas para a síntese do [BMIM][BF<sub>4</sub>]. Entretanto, na primeira etapa da síntese obtenção do brometo de 1-octil-3-metilimidazolineo, [OMIM][Br], foi observado que a substituição da acetonitrila pelo THF como solvente forneceu maiores rendimentos do produto. A troca do ânion brometo por tetrafluorborato foi realizada nas mesmas condições que foram utilizadas na preparação do [BMIM][BF<sub>4</sub>], sendo obtido rendimentos similar de [OMIM][BF<sub>4</sub>]. (**Esquema 26**)

**Esquema 26:**

Para a síntese do p-toluenosulfonato de 1*H*-3-metilimidazolíneo [HMIM][TsO] utilizou-se ácido p-toluenosulfônico em 5mL de água, e gotejou-se sob o 1-metilimidazol, em banho de gelo, após adição, deixou-se sob agitação por uma hora em temperatura ambiente, a água foi evaporada sob pressão reduzida e secou-se sob vácuo, o produto foi obtido com 95% de rendimento, sem a necessidade de purificação posterior. ( **Esquema 27** )

**Esquema 27:**

Nesse trabalho foram escolhidos como meio reacional os líquidos iônicos tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolíneo ([BMIM][BF<sub>4</sub>]), tetrafluorborato de 1-etil-3-metilimidazolíneo ([EMIM][BF<sub>4</sub>]), tetrafluorborato de 1-octil-3-metilimidazolíneo ([OMIM][BF<sub>4</sub>]), e p-toluenosulfonato de 1*H*-3-metilimidazolíneo ([HMIM][TsO]), pela sua facilidade de obtenção e reutilização, pois este trabalho tem por objetivo apresentar uma alternativa de otimização de procedimentos sintéticos. Além disso, as propriedades destes LIs são bastante abordadas na literatura.<sup>37,43</sup> O [BMIM][BF<sub>4</sub>], [EMIM][BF<sub>4</sub>], [OMIM][BF<sub>4</sub>] e [HMIM][OTs] por serem estáveis a temperatura ambiente, são os LIs mais estudados e aplicados em várias áreas da química, incluindo seu uso como catalisador e/ou solvente em reações orgânicas.<sup>17,43</sup> Devidos a estes fatos não serão abordados nesta dissertação estudos de caracterização física e química dos LIs sintetizados. Este trabalho mostrará apenas a aplicação dos

LIs como meio reacional na síntese de 1-aryl-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas

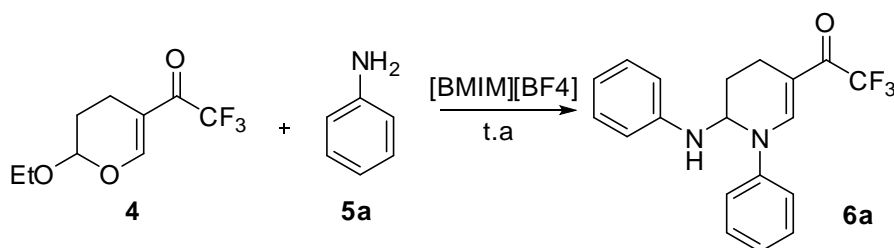
## 5. Obtenção de 1-aryl-(2-aryl-amino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição intermolecular ou intramolecular de amins primárias, secundárias e amônia a duplas ou triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem atraído grande atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.<sup>67</sup> A síntese clássica de tetraidropiridinas envolve, dentre outras reações, as reações de Knoevenagel e a ciclização de Hantzsch. Porém, estas metodologias consistem em reações multietapas, que apresentam formação de produtos paralelos que acarretam baixo rendimento global da reação. Em 2009, Zanatta e colaboradores<sup>25</sup> publicaram um trabalho referente à síntese de diversas tetraidropiridinas-5-trifluoracetil substituídas, nas quais o meio reacional escolhido envolvia o uso de solvente como metanol, etanol, hexano e acetonitrila, com reações que duravam até 48 horas.

Devido à importância das tetraidropiridinas com substituintes aril, pois algumas apresentaram atividade biológica, o elevado tempo reacional, e a dificuldade de obtenção de alguns produtos derivados das anilinas, 3-metilanilina, 2-cloroanilina, 3-cloroanilina, 2-fluoranilina, 3-fluoranilina e 4-bromoanilina, modificou-se a metodologia sintética, substituindo-se assim os solventes orgânicos por líquidos iônicos. Em um primeiro momento utilizou-se a aril amina **5a** frente à enona **4** em líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub>, variando-se o tempo conforme demonstrado na **Tabela 5**. As reações foram sintetizadas utilizando-se 2mmol da arilamina **5a** com 1mmol da enona **4**, utilizando [BMIM][BF<sub>4</sub>] como catalisador em temperatura ambiente **Esquema 28**.

---

<sup>67</sup> Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411.

**Esquema 28:****Tabela 5** : Condições reacionais testadas para obtenção das tetraidropiridinas

Entrada	Tempo(h)	Rendimento(%) <sup>a,b</sup>	Produto
1	1	a	-
2	2	b	-
3	3	b	6a
4	4	b	6a
5	5	94	6a

<sup>a</sup>Somente material de partida<sup>b</sup> Produto mais material de partida

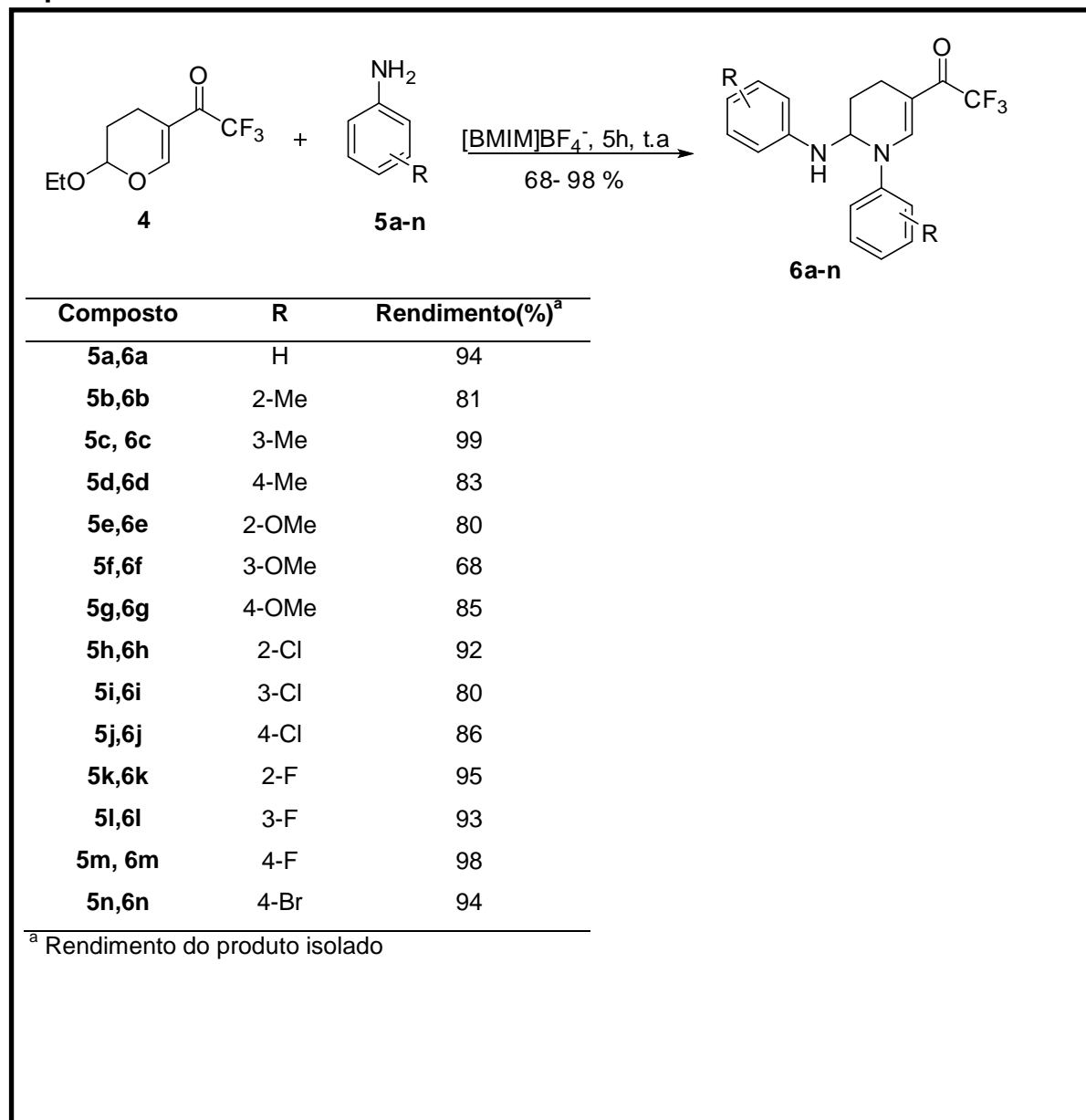
Podemos observar na **Tabela 5** que quando a reação foi feita em temperatura ambiente, durante 1 hora (**entrada 1**), verificou-se somente material de partida, já com o aumento do tempo reacional pra 2 horas (**entrada 2**), ocorreu a mistura, produto mais material de partida, juntamente com as entradas **3** e **4** porém em menores proporções. Quando as reações foram feitas em 5 horas, observou-se o consumo total do material de partida levando ao produto desejado com alto grau de pureza e ótimos rendimentos. O tempo reacional foi determinado através do acompanhamento da reação por cromatografia de camada delgada.

Para a obtenção dos compostos **6a-n**, a enona cíclica (**4**) foi, adicionada ao balão de reação e, em relação estequiometria à enona, foi adicionado o líquido iônico. Em seguida, foram adicionados 2 equivalentes das arilaminas selecionadas. A mistura permaneceu sob agitação magnética em um período de 5 horas a temperatura ambiente. Logo após o líquido iônico foi separado do produto mediante extração utilizando-se diclorometano e água.

Após a otimização da reação, a melhor condição encontrada foi utilizada para a síntese dos demais compostos, utilizando-se diferentes arilaminas, como mostra o **esquema 29**.



## Esquema 29:



A presença de líquidos iônicos como meio reacional e a ausência de solvente resultaram em uma diminuição do tempo reacional expressiva em relação ao método convencional descrito na literatura. Desta forma, é razoável sugerir que este resultado possa estar relacionado a fatores como a acidez de Lewis e outros tipos de interações dos LIs com os reagentes. Em 2006, Srinivasan e colaboradores,<sup>68</sup> sugeriam que a formação de ligações de hidrogênio entre moléculas oxigenadas e os hidrogênios do cátion imidazolineo, seria uma das principais interações originadas pela presença de LIs no meio reacional, e isto

<sup>68</sup> Srinivasan, K. V.; Siddqui, S. A.; Potewar, T. M.; Lahoti, R. J.; *Synthesis*, **2006**, 17, 2849.

levaria a modificações importantes na velocidade de reações. No entanto, quando se trata de uma diminuição drástica no tempo reacional, como foi observado para a síntese de 1,2,3,4 tetraidropiridinas apresentadas neste trabalho, não se pode atribuir tal efeito apenas a formação de ligações de hidrogênio, pois assim, solventes próticos como metanol e etanol deveriam apresentar o mesmo resultado.

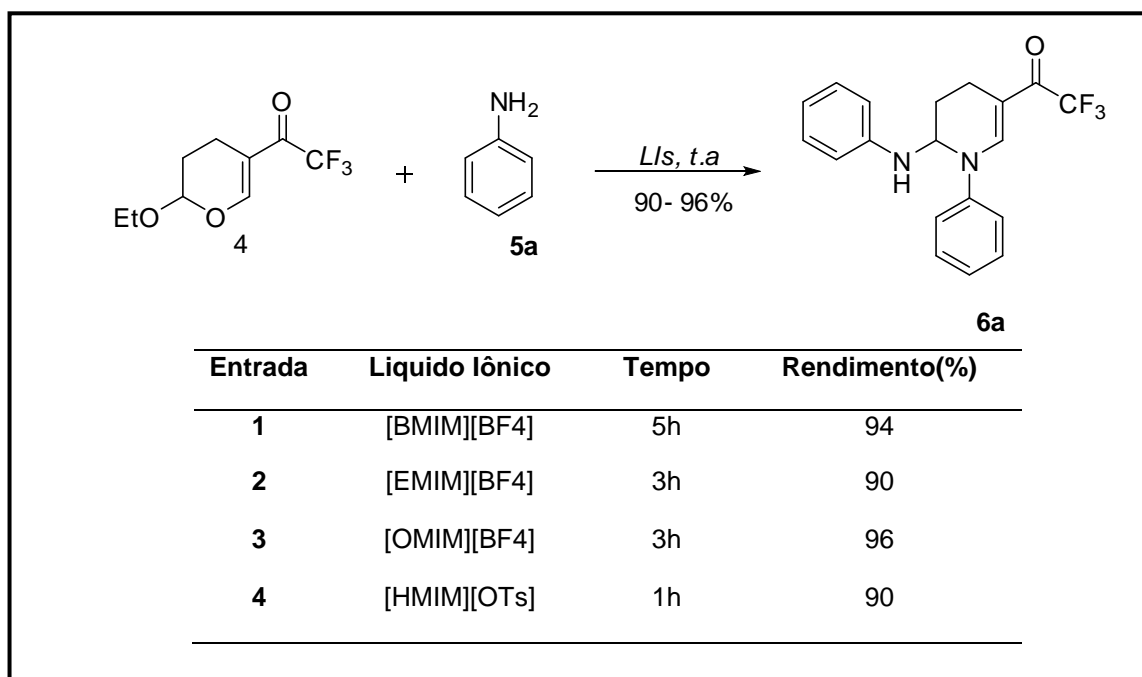
OS LIs são capazes de muitos tipos de interações além das ligações de hidrogênio, como por exemplo, interações dispersivas  $\pi$ - $\pi$ ,  $n$ - $\pi$  e a interação iônica (carga-carga) que origina interações adicionais como a atração ou repulsão eletrostática de partículas carregadas<sup>69</sup>. As interações dos LIs com os reagentes poderiam aumentar as reatividades destes, devido, em parte, ao aumento da densidade de carga, ocasionando um aumento na velocidade da reação. No entanto, uma explicação mais exata do efeito de LIs na diminuição do tempo reacional é um tema que ainda não é bem elucidado, pois ainda não apresenta dados conclusivos.<sup>46, 70</sup>

Devidos aos bons resultados obtidos com [BMIM][BF<sub>4</sub>], a reação foi otimizada com os demais líquidos iônicos [EMIM][BF<sub>4</sub>], [OMIM][BF<sub>4</sub>], [HMIM][OTs] as reações ocorreram nas mesmas condições reacionais. **(Esquema 30)**

---

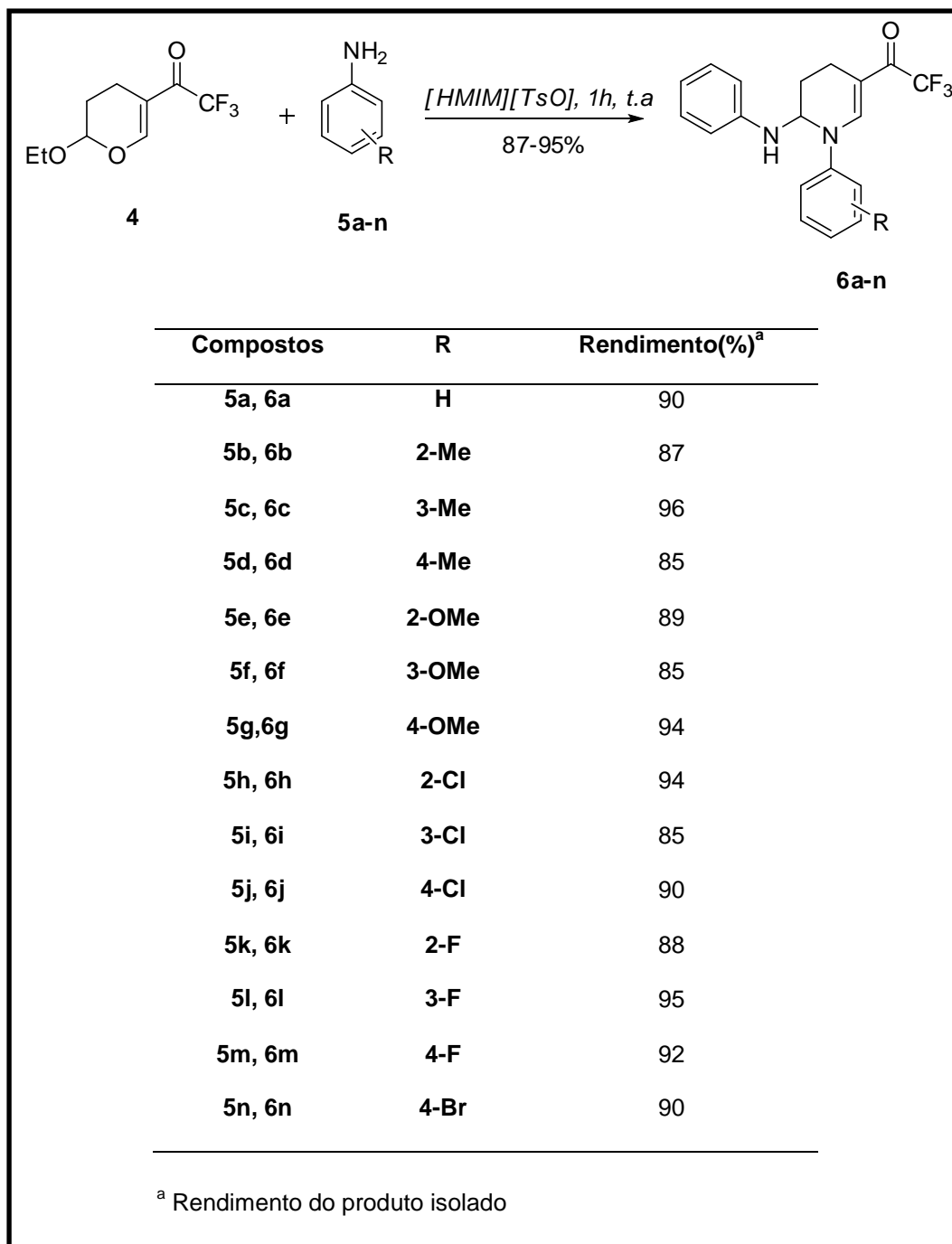
<sup>69</sup> Marsh, K. N.; Boxall, J. A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, 219, 93.

<sup>70</sup> (a) Welton, T.; *Chem. Ver.* **1999**, 2071; (b) Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 2459.

**Esquema 30:**

A partir dos dados obtidos não se observou mudanças significativas nos rendimentos, mas levando-se em conta o tempo reacional os melhores resultados foram obtidos quando se utilizou [HMIM][TsO] no qual obteve-se os produtos desejados com 90% de rendimento com o tempo de 1 hora. A partir destes dados foram aplicadas estas condições para os demais compostos, conforme mostra o (Esquema 31).

Esquema 31:

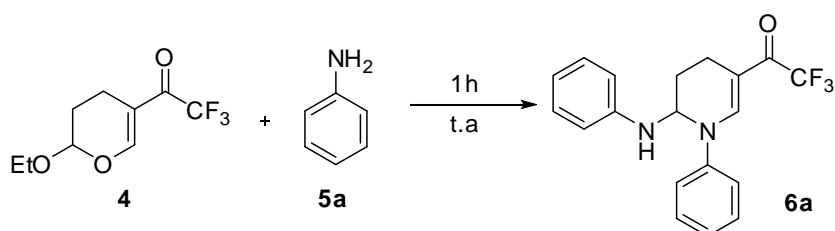


Comparando-se os LIs utilizados neste trabalho pode-se dizer que a acidez adicional do [HMIM][TsO] considerado como ácido de Bronsted, torna a carbonila da enona (**4**) mais eletrofílica, fazendo com que o ataque do nucleófilo seja mais efetivo do que quando se utiliza os LIs como [BMIM][BF<sub>4</sub>], [EMIM][BF<sub>4</sub>] e o [OMIM][BF<sub>4</sub>].

Para comprovar que os líquidos iônicos são realmente eficientes foram realizados testes utilizando BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> e ácido clorídrico concentrado, nas mesmas condições utilizadas com o [HMIM][OTs], **tabela 6**. As reações foram conduzidas

utilizando a arilamina **5a** (2 mmol) frente a enona **4** (1 mmol), porém ao invés dos líquidos iônicos foram utilizados ácidos com ácido clorídrico e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , em quantidade catalítica em temperatura ambiente e o tempo reacional de 1 hora.

**Esquema 32:**



**Tabela 6:** Testes realizados com diferentes ácidos.

Entrada	Condições reacionais <sup>a</sup>	Rendimento <sup>b</sup>
1	HCl	b
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	b

<sup>a</sup>0,5mL.

<sup>b</sup> somente material de partida.

De acordo com a **Tabela 6** verificou-se que utilização de ácido clorídrico e  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  não foram eficazes, pois não ocorreu a formação do produto, somente recuperação do material de partida, tornando-se evidente a eficácia do [HMIM][OTs] para a síntese de tetraidropiridinas.

Outro fator que indica a melhora do processo sintético foi a capacidade de reutilização dos LIs. O líquido iônico recuperado é reutilizado em uma nova reação, não há diminuição significativa nos rendimentos ou aumento do tempo reacional até a quarta reutilização como mostra a **Tabela 7**.

**Tabela 7:** Avaliação da reutilização do [HMIM][OTs]

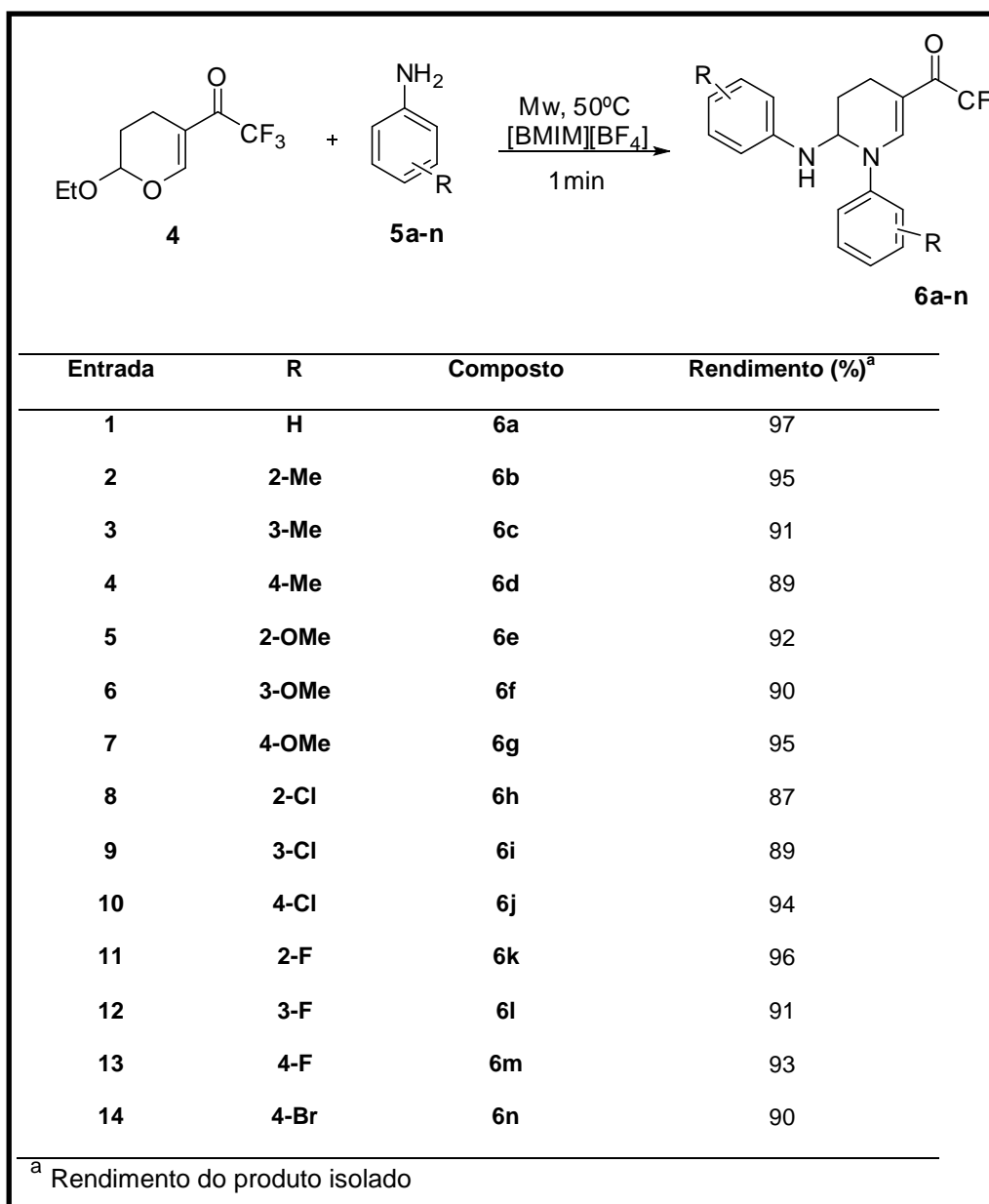
Composto	Líquido Iônico	Ciclo	Tempo (h)	Rendimento(%) <sup>a</sup>
6a	[HMIM]TsO	1 <sup>o</sup>	1	90
6a	[HMIM]TsO	2 <sup>o</sup>	1	91
6a	[HMIM]TsO	3 <sup>o</sup>	1	90
6a	[HMIM]TsO	4 <sup>o</sup>	1	88
6a	[HMIM]TsO	5 <sup>o</sup>	2	76

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado

### 5.1 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas utilizando [BMIM][BF<sub>4</sub>] sob irradiação de micro-ondas

Neste trabalho também se utilizou líquidos iônicos sob irradiação de micro-ondas para a síntese 1,2,3,4 tetraidropiridinas, para isso foram usados 1 equivalente da enona (**3,4**) juntamente com 2 equivalentes das arilaminas substituídas (**5a-n**) e um equivalente de líquido iônico [BMIM][BF<sub>4</sub>], a uma temperatura de 50°C com o tempo de 1 minuto, obtendo-se os produtos com bons rendimentos conforme o (Esquema 33) abaixo. Devido ao baixo tempo de reação não foram testados os outros líquidos iônicos com o auxílio de micro-ondas.

Esquema 33:



Então diante dos resultados apresentados pode-se dizer que o uso de irradiação de micro-ondas aliado ao [BMIM][BF<sub>4</sub>] na síntese destes compostos mostrou ser eficaz pela irradiação direta de micro-ondas no tubo de reação e pelo caráter polar iônico do LI que interage com as micro-ondas através dos mecanismos citados anteriormente que são de condução iônica e polarização dipolar.

## 5.2 Métodos utilizados para a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas

Na **Tabela 8** estão descritos os métodos de síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas desenvolvidos neste trabalho para comparação com método convencional. Entre eles as duas rotas sintetizadas inéditas já descritas anteriormente envolvendo diferentes, líquidos iônicos e líquidos iônicos sob irradiação de micro-ondas com diferentes arilaminas.

**Tabela 8:** Métodos comparativos para a síntese de síntese de 2-amino-1-fenil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas.

Arilamina	Etanol, 24h, t.a (%)	[BMIM][BF <sub>4</sub> ] 5h, t.a (%) <sup>d</sup>	[EMIM][BF <sub>4</sub> ] 3h, t.a (%) <sup>d</sup>	[OMIM][BF <sub>4</sub> ] 3h, t.a (%) <sup>d</sup>	[HMIM][OTs] 1h, t.a (%) <sup>d</sup>	Mw,[BMIM][BF <sub>4</sub> ] 50°C, 1 mim (%) <sup>d</sup>
C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81 <sup>a</sup>	94	90	96	90	97
2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92 <sup>a</sup>	81	83	87	87	95
3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	99	87	92	96	91
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87 <sup>a</sup>	83	77	89	85	89
2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88 <sup>b</sup>	80	90	94	89	92
3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93 <sup>a</sup>	68	95	90	85	90
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94 <sup>a</sup>	85	80	81	94	95
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	92 <sup>e</sup>	87 <sup>e</sup>	90 <sup>e</sup>	94 <sup>e</sup>	87 <sup>e</sup>
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	80	98	79	85	89
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98 <sup>a</sup>	86	81	97	90	94
2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	95	89	91	88	96
3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	93	93	88	95	91
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30 <sup>b</sup>	98	91	96	92	93
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	- <sup>c</sup>	94	95	94	90	90

<sup>a</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1435.

<sup>b</sup> Lobo, M. M. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2011**.

<sup>c</sup> Não houve a formação do produto.

<sup>d</sup> Produto isolado.

<sup>e</sup> Mistura de produto e material de partida

Através dos dados da **Tabela 8** é possível verificar que os melhores resultados foram obtidos quando usou-se [BMIM][BF<sub>4</sub>] com o auxílio de irradiação de microondas, diminuindo drasticamente o tempo reacional que era de 24 horas em etanol para 1 minuto, com altos rendimento e sem a necessidade de purificação posterior, e com elevada pureza comprovada por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

Também é possível observar que a utilização de líquidos iônicos tornou possível a síntese de novas tetraidropiridinas a partir de reações 2-etóxi-3,4-diidro-2H-piranos e as seguintes arilaminas: 3-metilanilina, 2-cloroanilina, 3-cloroanilina, 2-fluoranilina, 3-fluoranilina, e 4-bromoanilina, sendo que em métodos convencionais não foi possível à obtenção destes produtos.

Na **Tabela 9** encontram-se as características físicas e o rendimento dos compostos **6a-n**.

**Tabela 9.** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6a-n**.

Composto	Fórmula Molecular	Característica <sup>b,c</sup>		Ponto de Fusão (°C) <sup>b,c</sup>		Rendimento(%) <sup>a,b,c</sup>	
6a	C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	Sólido Branco <sup>b</sup>	144-145	144-145 <sup>b</sup>	97 <sup>a</sup>	81 <sup>b</sup>
6b	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	Sólido branco <sup>b</sup>	108-109	108-109 <sup>b</sup>	92 <sup>a</sup>	92 <sup>b</sup>
6c	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	.	105-106	-	91 <sup>a</sup>	-
6d	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	.	101-102	-	89 <sup>a</sup>	-
6e	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Sólido Amarelo	óleo Amarelo <sup>c</sup>	108-109	-	92 <sup>a</sup>	88 <sup>c</sup>
6f	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Sólido Amarelo	Óleo Amarelo <sup>c</sup>	115-116	-	90 <sup>a</sup>	88 <sup>c</sup>
6g	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Sólido Amarelo	Sólido Branco <sup>b</sup>	110-111	110-111 <sup>b</sup>	95 <sup>a</sup>	93 <sup>b</sup>
6h	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Óleo Amarelo	.	-	-	87 <sup>a</sup>	-
6i	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	.	114-115	-	89 <sup>a</sup>	-
6j	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	Sólido Branco <sup>b</sup>	128-129	129-128 <sup>b</sup>	94 <sup>a</sup>	30 <sup>b</sup>
6k	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Laranja	.	129-139	-	96 <sup>a</sup>	-
6l	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	.	124-125	-	91 <sup>a</sup>	-
6m	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>5</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Cinza	Sólido Cinza <sup>c</sup>	126-127	126-127 <sup>c</sup>	93 <sup>a</sup>	98 <sup>c</sup>
6n	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> Br <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O	Sólido Amarelo	.	131-132	-	90 <sup>a</sup>	-

<sup>a</sup> Rendimentos provenientes da síntese utilizando [BMIM][BF<sub>4</sub>] sob irradiação de microondas

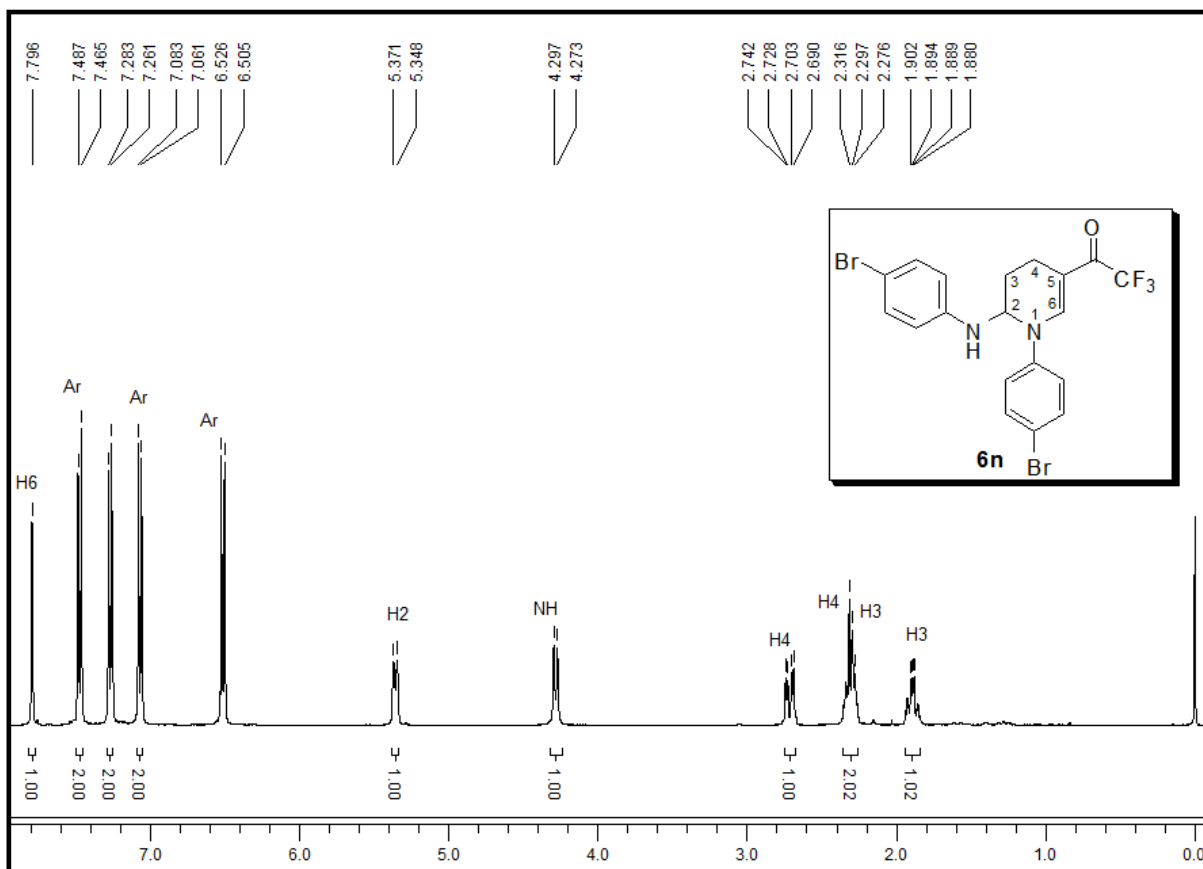
<sup>b</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigll, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1435.

<sup>c</sup> Lobo, M. M. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2011**.



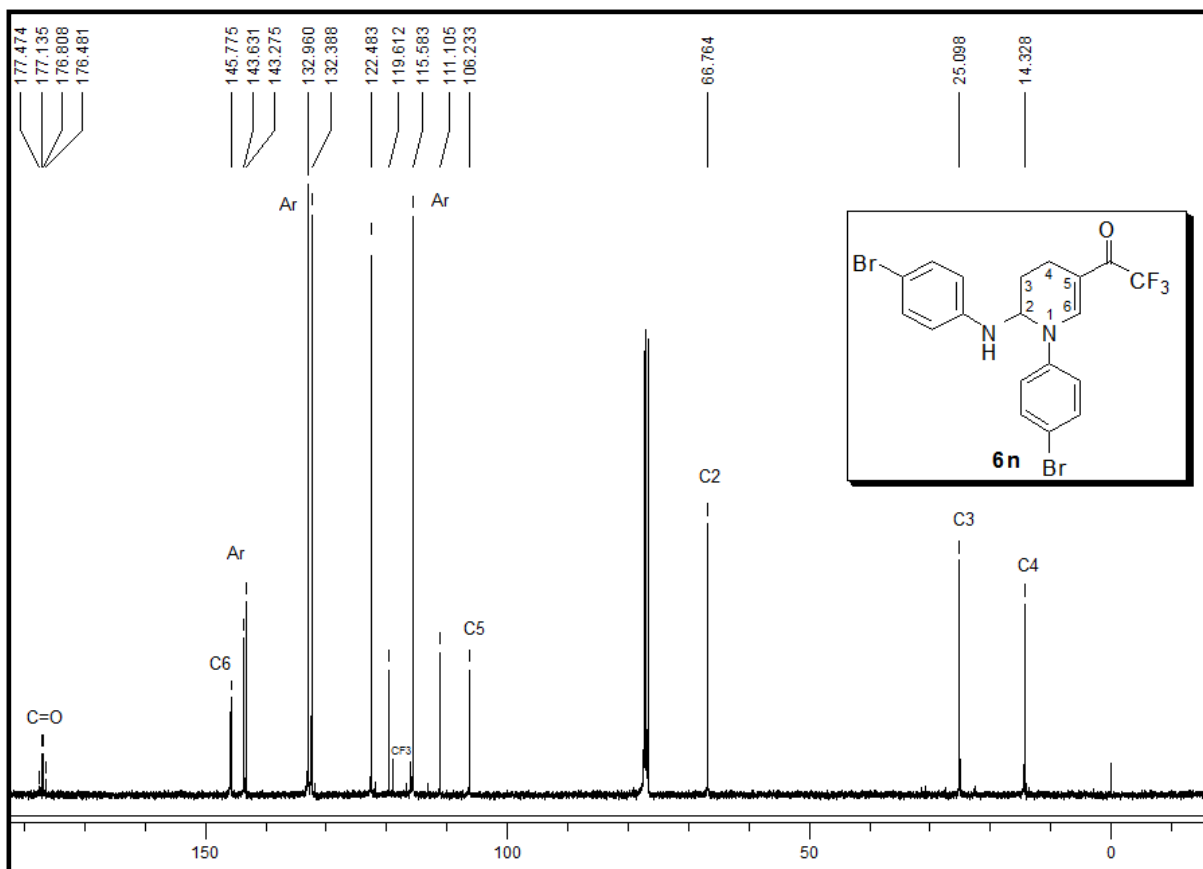
### 5.3 Identificação dos Compostos 6a-n

A identificação dos compostos **6a-n** foi feita a partir dos dados dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , uma vez que os compostos não puderam ser identificados por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometro de Massas (GC-MS). Como exemplo estrutural, selecionou-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6n**, utilizando-se como solvente  $\text{CDCl}_3$ , tendo como parâmetro de referencia o TMS.



**Figura 11:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6n** em  $\text{CDCl}_3$ . Espectro decorrente da síntese em microondas.

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6n** (**Figura 11**) foi observado que o singlete referente ao hidrogênio vinílico H-6 aparece na região de 7,79 ppm. Na região de 7,48-6,50 ppm foram observados os sinais dos dez hidrogênios dos anéis aromáticos. Em 5,37 ppm apareceu o dubleto referente ao hidrogênio H-2 e em 4,29 ppm um sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio na posição dois do anel piridínico. Os hidrogênios dos dois  $\text{CH}_2$  do anel da piridina apareceram na forma de multipletos (H-4) e dois multipletos (H-4 + H-3, H-3) na região de 2,74 – 1,80 ppm.



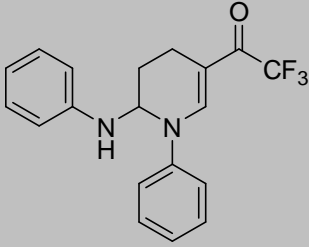
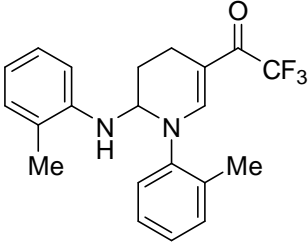
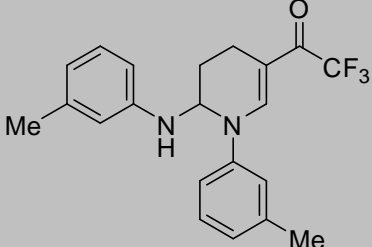
**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6n**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ . Espectro decorrente da síntese em microondas.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6n**, (**Figura 12**) em 176,4 ppm apareceu o quarteto referente a carbonila com constante de acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$  Hz. Em 145,7 e 106,2 ppm foram observados os carbonos vinílicos C-6 e C-5 respectivamente. Os carbonos dos anéis aromáticos aparecem na forma de oito sinais, na faixa de 143-115 ppm. O quarteto referente ao grupo  $\text{CF}_3$  com o carbono trifluorometil foi encontrado em 119,6 ppm sendo que, só foi possível observar dois sinais do quarteto devido a sobreposição do sinal do grupo  $\text{CF}_3$  com o carbono aromático que aparece em 119 ppm. O carbono C-2 foi encontrado em 66,7 ppm e os  $\text{CH}_2$  do anel C-3 e C-4 em 25,0 e 14,3 ppm, respectivamente.

O mesmo padrão de deslocamento foi observado para os demais compostos da série, ocorrendo mudanças maiores, somente em relação aos carbonos referentes aos dois anéis aromáticos e seus substituintes. Os compostos desta série apresentaram dificuldades para serem analisados por GC-MS, uma vez que apresentaram como característica a perda do substituinte  $\text{NH-Ar}$  da posição 2, provavelmente ocasionado pelo aquecimento na coluna cromatográfica.

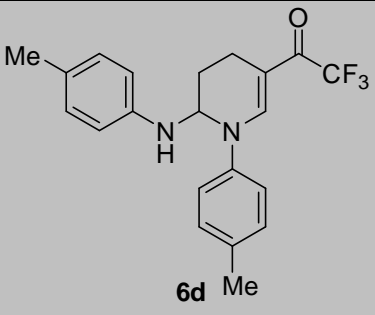
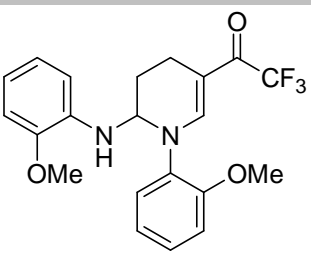
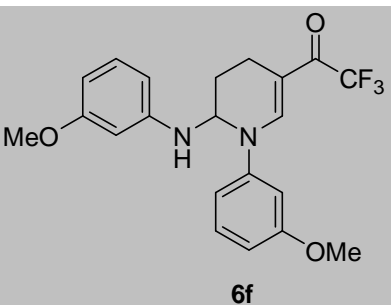
Na **Tabela 10** encontram-se os dados espectrais de Ressonância Nuclear de hidrogênio e carbono para os compostos **6a-n**.

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6a-n**<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>6a</b></p>	7,90 (s, 1H, H-6); 7,34-7,33 (m, 2H, Ar); 6,79 (t, 1H, $J$ = 7,6 Ar); 6,62 (d, 2H, $J$ = 7,6 Ar); 5,46 (s, 1H, H-2); 2,71 (d/d, 1H, $^1J$ = 14,0 $^2J$ = 5,3 Hz, H-4); 1,87-1,84 (m, 1H, H-3).	176,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,3, C=O); 146,3 (C-6); 144,7; 144,3; 129,8; 129,5; 126,1; 120,8; 119,1; 114,1 (12C, Ar); 117,7 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,2 CF <sub>3</sub> ); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4).
 <p style="text-align: center;"><b>6b</b></p>	7,59 (s, 1H, H-6); 7,27 (d/d, 4H, $^1J$ = 10,3 $^2J$ = 3,3 Ar); 7,22 (d, 1H, $J$ = 7,4 Ar); 6,92 (t, 1H, Ar); 6,69 (t, 1H, $J$ = 7,3 Ar); 6,28 (d, 1H, $J$ = 8,0 Ar); 5,34 (d, 1H, $J$ = 9,6 H-2); 4,08 (d, 1H, NH); 2,94-2,89 (m, 2H, H-4, H-3); 2,46-2,07 (m, 9H, H-4, H-3, 2CH <sub>3</sub> ).	176,7 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,1, C=O); 149,9 (C-6); 143,8; 142,8; 134,3; 131,6; 130,6; 128,4; 127,3; 126,9; 122,6; 118,7; 111,5 (12C, Ar); 116,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,70 CF <sub>3</sub> ); 17,4 (CH <sub>3</sub> ); 14,5 (C-4).
 <p style="text-align: center;"><b>6c</b></p>	7,89 (s, 1H, H-6); 7,27-6,46 (m, 8H, Ar); 5,46 (s, 1H, H-2); 2,81-2,69 (m, 1H, H-4); 2,34-2,26 (m, 8H, H-4, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 1,95-1,92 (m, 1H, H-3).	177,2 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,7, C=O); 146,5 (C-6); 144,8; 139,3; 129,5; 127,0; 121,8; 118,2; 111,4; (12C, Ar); 116,2 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 290,3, CF <sub>3</sub> ); 105,4 (C-5); 67,3 (C-2); 25,3 (C-3); 21,3 (CH <sub>3</sub> ); 14,4 (C-4).

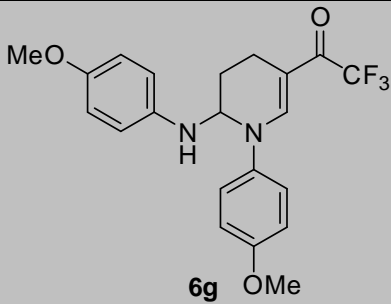
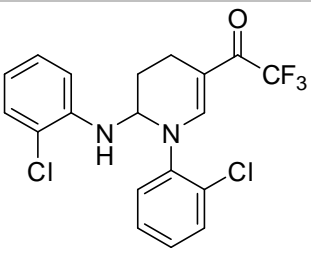
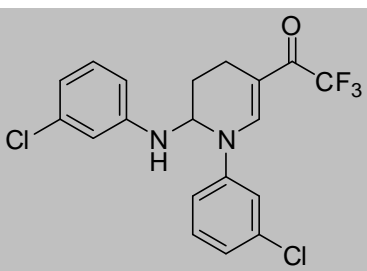
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 6a-n (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p>6d</p>	7,88 (s, 1H, H-6); 7,16 (s, 4H, Ar); 7,00 (d, 2H, $J$ = 8,0, Ar); 6,55 (d, 2H, $J$ = 8,2, Ar); 5,36 (s, 1H, H-2); 4,02 (s, 1H, NH); 3,93 (s, 1H, NH); 2,75 (d/d, 1H, $^1J$ = 16,0, $^2J$ = 5,1, H-4, H-3, 2CH <sub>3</sub> ); 1,91-1,82 (m, 1H, H-3).	177,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,0, C=O); 146,9(C-6); 142,5; 142,2; 136,2; 130,3; 130,0; 128,5; 121,2; 114,5 (12C, Ar); 116,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,8, CF <sub>3</sub> ); 105,2 (C-5); 67,6 (C-2); 25,3 (C-3); 20,7 (CH <sub>3</sub> ), 14,3 (C-4).
 <p>6e</p>	7,59 (s, 1H, H-6); 7,25-6,30 (m, 8H, Ar); 5,34 (s, 1H, H-2); 4,81 (d, $J$ = 9,6, 1H, NH); 3,81-3,78 (s, 6H, 2OMe); 2,74-2,71 (m, 1H, H-4); 2,23-2,20 (m, 2H, H-3, H-4); 2,07-2,03 (m, 1H, H-3)	176,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,1, C=O); 154,3; 147,0; 135,0; 133,6; 128,9; 127,3; 121,1; 120,7; 118,0; 111,8; 111,6; 110,0 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,2 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 289,4, CF <sub>3</sub> ); 103,6 (C-5); 67,0 (C-2); 55,5; 55,4 (2COMe); 26,2 (C-3) 14,7 (C-4).
 <p>6f</p>	7,89 (s, 1H, H-6); 7,27-7,23 (m, 1H, Ar); 7,11-7,07 (m, 1H, Ar); 6,80-6,74 (m, 3H, Ar); 6,36-6,20 (m, 3H, Ar); 5,44 (d, 1H, $J$ = 4,6, H-2); 4,25 (d, $J$ = 4,6, 1H, NH); 3,72-3,69 (s, 6H, OMe); 2,77-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,29 (m, 2H, H-3, H-4); 1,91-1,82 (m, 1H, H-3).	176,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,7, C=O); 144,5; (C-6); 134,9; 134,1; 129,7; 129,4; 125,3; 120,3; 118,1; 117,9 (12C, Ar); 114,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291,4, CF <sub>3</sub> ); 105,2 (C-5); 65,4 (C-2); 23,9 (C-3); 13,2 (C-4).

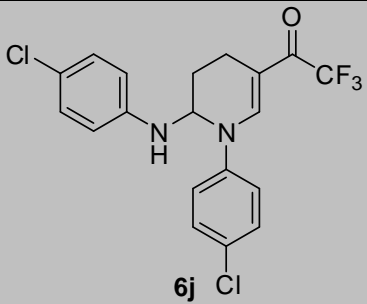
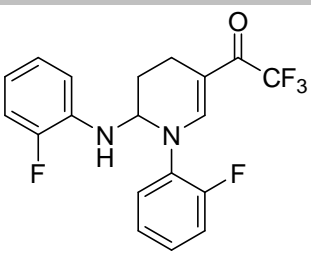
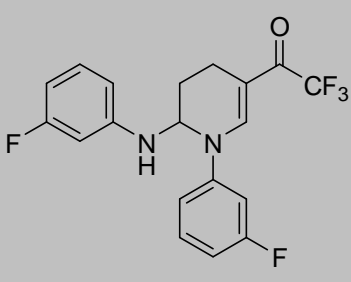
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 6a-n (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>6g</b></p>	7,77 (s, 1H, H-6); 7,13 (d, 2H, $J$ = 8,0, Ar); 6,86 (d, 2H, $J$ = 8,2, Ar); 6,72 (d, 2H, $J$ = 7,8, Ar); 6,58 (d, 2H, $J$ = 8,2, Ar); 5,25 (s, 1H, H-2); 3,78-3,75 (s, 6H, OCH <sub>3</sub> ); 2,76-2,71 (m, 1H, H-4); 2,38-2,29 (m, 2H, H-4, H-3); 1,90-1,86 (m, 1H, H-3)	176,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,2, C=O); 157,9; 153,4; 138,3; 138,2; 123,2; 116,3; 115,0; 114,9 (12C, Ar); 147,2 (C-6); 117,8 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 290,0, CF <sub>3</sub> ); 104,5 (C-5); 68,8 (C-2); 55,6 (OCH <sub>3</sub> ); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4).
 <p><b>6h</b></p>	7,72 (s, 1H, H-6); 7,20-6,33 (m, 8H, Ar); 5,37 (d, 1H, $J$ = 8,8, H-2); 4,45 (s, 1H, NH); 2,75-2,62 (m, 1H, H-4); 2,33-2,28 (m, 2H, H-4, H-3); 1,99-1,87 (m, 1H, H-3)	176,2 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,7, C=O); 144,5 (C-6); 134,7; 134,4; 129,3; 128,4; 124,9; 121,1; 118,5; 117,2 (12C, Ar); 115,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291,6, CF <sub>3</sub> ); 104,9 (C-5); 64,9 (C-2); 24,3 (C-3); 13,6 (C-4).
 <p><b>6i</b></p>	7,84 (s, 1H, H-6); 7,30-6,55 (m, 8H, Ar); 5,46 (d, 1H, $J$ = 9,0, H-2); 4,57 (d, 1H, $J$ = 9,3, NH); 2,76-2,71 (m, 1H, H-4); 2,39-2,33 (m, 2H, H-4, H-3); 1,98-1,89 (m, 1H, H-3).	176,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,7, C=O); 144,5 (C-6); 134,9; 134,1; 129,7; 129,4; 125,3; 120,3; 118,1; 117,9 (12C, Ar); 114,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 291,4, CF <sub>3</sub> ); 105,2 (C-5); 65,4 (C-2); 23,9 (C-3); 13,2 (C-4).

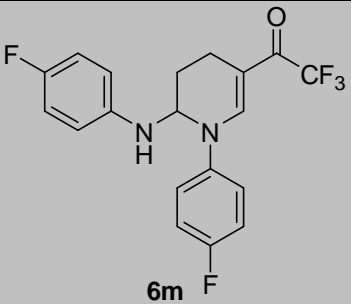
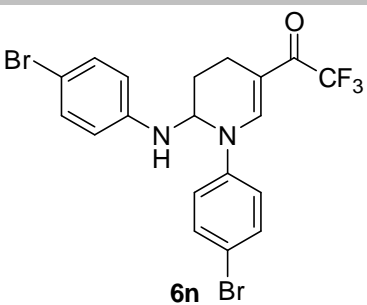
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 6a-n (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p>6j</p>	7,79 (s, 1H, H-6); 7,31 (d, 2H, $J$ = 9,0, Ar); 7,14 (d/d, 4H, $^1J$ = 8,7, $^2J$ = 4,9, Ar); 6,57 (d, 2H, $J$ = 8,6, Ar); 5,38 (s, 1H, H-2); 4,30 (s, 1H, NH); 2,74-2,69 (d/d, 1H, H-4); 2,32-2,25 (m, 2H, H-4, H-3); 1,91-1,89 (m, 1H, H-3)	177,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,3, C=O); 145,9 (C-6); 143,1; 142,8; 129,9; 129,4; 129,0; 124,0; 122,3; 115,1 (12C, Ar); 116,0 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 1H, NH); 289,8, $\text{CF}_3$ ); 106,0 (C-5); 66,9 (C-2); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4).
 <p>6k</p>	7,60 (s, 1H, H-6); 7,25-6,48 (m, 8H, Ar); 5,39 (s, 1H, H-2); 4,33 (s, 1H, NH); 2,81-2,76 (m, 1H, H-4); 2,44-2,38 (m, 1H, H-4); 2,28-2,24 (m, 1H, H-3); 2,15-2,08 (m, 1H, H-3).	176,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,5, C=O); 148,8 (C-6); 158,3; 155,8; 152,9; 150,6; 133,1; 132,2; 129,2; 127,3; 125,2; 124,3; 119,2 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 1H, H-4); 291,7, $\text{CF}_3$ ); 105,0 (C-5); 67,2 (C-2); 26,2 (C-3); 14,7 (C-4).
 <p>6l</p>	7,86 (s, 1H, H-6); 7,37-6,31 (m, 8H, Ar); 5,45 (d, 1H, $J$ = 9,7, H-2); 4,31 (d, 1H, $J$ = 9,3, NH); 2,78-2,76 (m, 1H, H-4); 2,39-2,23 (m, 2H, H-4, H-3); 1,97-1,80 (m, 1H, H-3)	176,6 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,8, C=O); 164,5; 162,0 (d, 2C, Ar); 145,5 (C-6); 131,2; 131,1; 130,7; 121,8; 116,1; 116,0; 113,1; 118,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 1H, H-4); 291,5, $\text{CF}_3$ ); 105,7 (C-5); 66,5 (C-2); 24,9 (C-3); 14,3 (C-4).

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 6a-n (continuação).<sup>a-c</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J = Hz, Identificação)
 <p>6m</p>	7,77 (s, 1H, H-6); 7,19-6,85 (m, 8H, Ar); 5,33 (s, 1H, H-2); 4,22 (s, 1H, NH); 2,76-2,72 (m, 1H, H-4); 2,33 (m, 2H, H-3, H-4); 1,92-1,86 (m, 1H, H-3)	177,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ , C=O); 162,0; 157,9 (d, 2C, Ar); 140,6; 123,6; 123,5; 116,7; 116,5; 115,9; 115,6; 115,4 (10C, Ar); 146,8 (C-6); 119,0 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$ , $\text{CF}_3$ ); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4).
 <p>6n</p>	7,79 (s, 1H, H-6); 7,76-7,48 (m, 2H, Ar); 7,27-7,25 (m, 2H, Ar); 7,08-7,05 (m, 2H, Ar); 6,52-6,50 (m, 2H, Ar); 5,36 (s, 1H, H-2); 4,29 (s, 1H, H-2); 4,29 (s, 1H, NH); 2,73-2,68 (d/d, 1H, H-4); 2,31-2,29 (m, 2H, H-3, H-4); 1,89-1,87 (m, 1H, H-3).	176,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$ , C=O); 145,8 (C-6); 145,7; 143,6; 143,2; 132,9; 132,6; 132,4; 122,4; 115,5 (12C, Ar); 119,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 292,3$ , $\text{CF}_3$ ); 106,2 (C-5); 66,7 (C-2); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4).

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

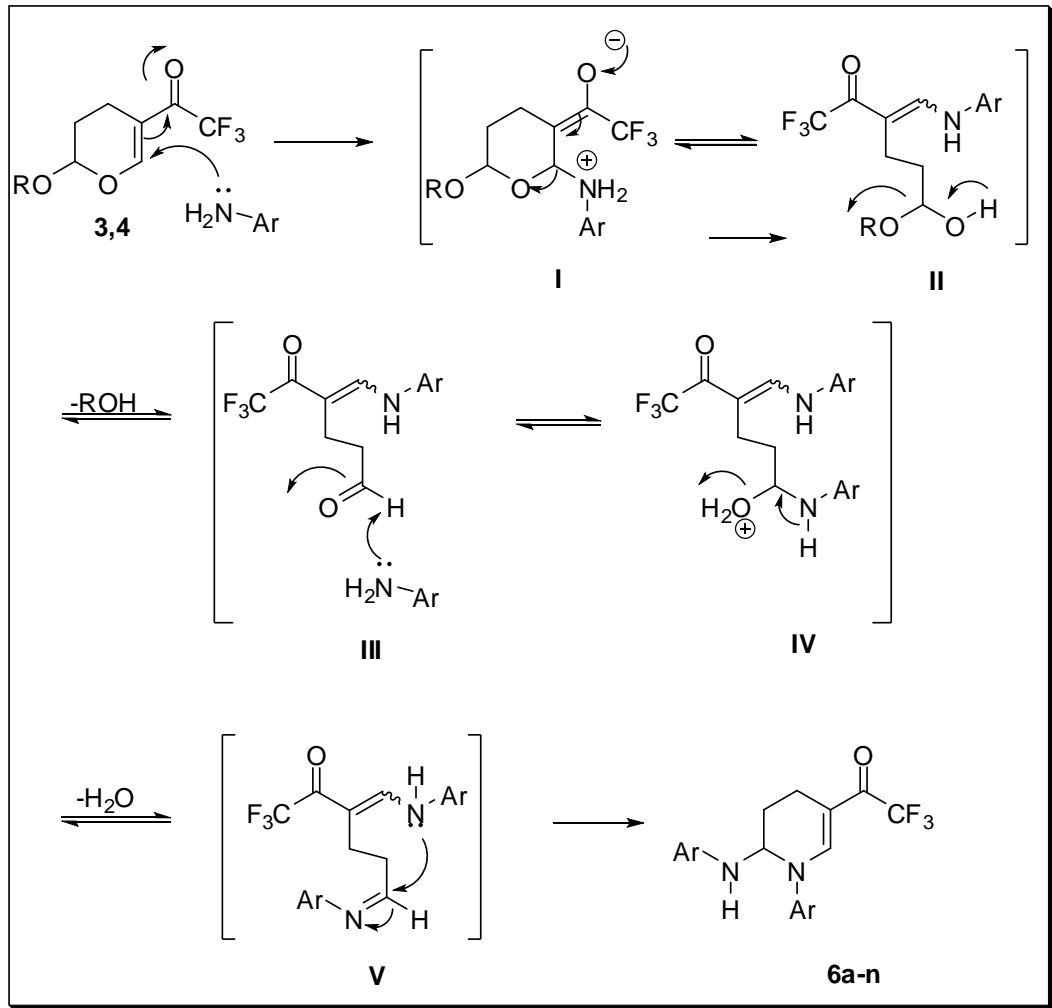
### 5.3.1 Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 6a-n

A proposta de mecanismo desta classe de compostos teve como base o mecanismo descrito por Zanatta e colaboradores<sup>25</sup>. O mecanismo da reação inicia-se com a adição de Michael do par de elétrons da anilina ao carbono 6 do 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano, onde ocorre o deslocamento dos elétrons  $\pi$  da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário cíclico **I** que está em equilíbrio com o intermediário acíclico **II**. O intermediário **II**, por apresentar em sua estrutura um hemiacetal que é instável, elimina a molécula de álcool que resulta na formação do aldeído **III**, mais estável.

O segundo equivalente da anilina utilizada ataca, nucleofilicamente, a carbonila do aldeído gerando a estrutura **IV** que está em equilíbrio com a estrutura **III**, e após a liberação de uma molécula de água, gera a imina representada na estrutura **V**. Em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular onde o par de elétrons do nitrogênio da enaminona formada, ataca o carbono imínico que é eletrofílico, gerando as 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-n**) desejadas. O mecanismo de atuação dos líquidos iônicos nas reações orgânicas ainda gera inúmeras discussões, mas acredita-se que os Li atuam como ácidos, que tornam a carbonila das enonas (**3**, **4**) mais eletrofílica fazendo com que o ataque do nucleófilo seja, mas efetivo gerando uma diminuição drástica da energia necessária para que a reação se processe resultando em um menor tempo reacional. (**Esquema 29**)



Esquema 29:



## 6 Conclusões

A partir da análise dos resultados, pode-se concluir que:

- Neste trabalho foram apresentadas duas novas metodologias para a síntese de 1-*aril*-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas onde os solventes orgânicos foram substituídos por líquidos iônicos e líquidos iônicos sob irradiação de micro-ondas de maneira eficiente;

- Avaliando-se o resultado dos testes realizados comprovou-se que entre os líquidos iônicos o que apresentou melhor resultado foi o [HMIM][TsO]. Em comparação ao método convencional de aquecimento, constatou-se uma redução no tempo reacional médio de 24 horas para 1 hora;

- A utilização de líquidos iônicos tornou possível a síntese de novas tetraidropiridinas a partir de reações 2-etóxi-3,4-diidro-2*H*-piranos e as seguintes arilaminas: 3-metilnilina, 2-cloroanilina, 3-cloroanilina, 2-fluoranilina, 3-fluoranilina, e 4-bromoanilina, sendo que em métodos convencionais não foi possível a obtenção destes produtos.

- Comprovou-se também a eficiência do uso de líquidos iônicos como [BMIM][BF<sub>4</sub>] aliado a irradiação de micro-ondas, que além de apresentar maior rendimento, ocorreu também uma grande diminuição do tempo reacional (1 min), fazendo com que a síntese de 1-*aril*-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas torne-se mais atrativa economicamente, visto que, as quantidades de LIs foram estequiométricas e o tempo reacional extremamente pequeno.

- A eficiência dos líquidos iônicos após a reutilização também pode ser comprovada, podendo os mesmos serem reutilizados até quatro vezes sem perda apreciável de rendimento e sem aumento substancial do tempo reacional.

## 7 Parte Experimental

### 7.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

#### 7.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX 400 MHz. Para a aquisição dos respectivos espectros foi utilizado  $\text{CDCl}_3$  como solventes deuterado, tendo como referência para  $\delta = 0$  ppm o tetrametilsilano (TMS), em tubos de 5mm.

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

Espectrômetro BRUKER DPX-200: SF 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ ,  $9,0 \mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e  $19,5 \mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 3,9s ( $^1\text{H}$ ) e 2,8s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 2400 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 12250 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,0366 Hz/ponto ( $^1\text{H}$ ) e 0,1869 Hz/ponto ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura do pulso  $90^\circ$ ,  $8,0 \mu\text{s}$  ( $^1\text{H}$ ) e  $13,7 \mu\text{s}$  ( $^{13}\text{C}$ ); tempo de aquisição 6,5s ( $^1\text{H}$ ) e 7,6s ( $^{13}\text{C}$ ); janela espectral 4800 Hz ( $^1\text{H}$ ) e 24500 Hz ( $^{13}\text{C}$ ); número de varreduras 8-32 para  $^1\text{H}$  e 2000-20000 para  $^{13}\text{C}$ , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,073242 Hz/ponto ( $^1\text{H}$ ) e 0,3738 Hz/ponto ( $^{13}\text{C}$ ); temperatura 300K.

#### 7.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de  $325^\circ\text{C}$ - (30m x 0,30mm, 0,25  $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor  $250^\circ\text{C}$ . Seringa de 10  $\mu\text{L}$  com injeção de 1 $\mu\text{L}$ . Temperatura inicial do forno  $70^\circ\text{C}$  por 1 minuto e , posteriormente,

aquecimento de 12°C por minuto até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

### **7.1.3 Ponto de Fusão**

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho MICROQUIMICA para temperaturas menores que 250°C

### **7.1.4 Aparelho de Micro-ondas**

Os experimentos foram realizados em um aparelho de Micro-ondas Discover CEM para síntese equipado com tubo e uma tampa padrão (comercialmente fornecida pela CEM Discover), usando o modo de operação sem resfriamento simultâneo. As condições de reação foram plotadas na versão 3.5.9 Synergy software aplicando a potencia de 200 W como o nível máximo de irradiação e um nível máximo de pressão interna de 250 psi.

### **7.1.5 Reagentes e solventes**

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P. A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais. Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

## **7.2 Procedimentos Experimentais**

### **7.2.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (3,4)**

Em um balão de duas bocas, provido funil de adição, tubo secante, de linha de gás e atmosfera inerte de argônio, foram adicionados o anidrido trifluoracético (180 mmol; 25,4 mL) em clorofórmio anidro (60 mL). À solução, resfriada à 0°C, foram adicionados, lentamente, através de funil de adição, o enol éter (150 mmol) e piridina anidra (180 mmol; 14,56 mL).

Para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enol éter, todo o material utilizado foi previamente flambado.

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com solução de HCl 3% (1 x30 mL)

e água destilada (4 x de 30 mL). A fase aquosa gerada foi extraída com clorofórmio, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi adicionada carbonato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) (a fim de remover a umidade e traços ácidos) e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi purificado sob destilação à pressão reduzida. Os compostos **3** e **4** foram obtidos sob a forma de líquidos incolores com rendimentos de 81 e 86 % respectivamente.

### **2-Metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (3)**

Rendimento: 81%, líquido incolor.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,71 (s, 1H, H-6); 5,13 (t, 1H,  $J = 3,2$  Hz, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,36-2,29 (m, 2H, H-4); 2,05-1,99 (m, 1H, H-3); 1,87-1,79 (m, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  179,3 (qua,  $^2J_{\text{C-F}} = 34,2$  Hz, C=O); 159,2 (C-6); 118,1(qua,  $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 (OCH<sub>3</sub>); 25,1 (C-3); 14,2(C-4).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (intensidade relativa %): 210 (M+, 14), 179 (15), 141 (16), 69 (21), 58 (100).

### **2-Etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (4)**

Rendimento: 86%, líquido incolor.

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,72 (s, 1H, H-6); 5,26 (dd, 1H,  $^1J = 3,2$  Hz,  $^2J = 2,6$  Hz, H-2); 3,99-3,83 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>); 3,75-3,60 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>); 2,37 (dd, 2H,  $^1J = 7,6$  Hz,  $^2J = 5,4$  Hz, H-4); 2,09-1,95 (m, 1H, H-3); 1,92-1,79 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H,  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  179,2 (qua,  $^2J_{\text{C-F}} = 34,7$  Hz, C=O); 159,4 (C-6); 116,7(qua,  $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH<sub>2</sub>); 25,4 (C-3); 14,9(Me); 14,5 (C-4).

CG-EM (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (M+, 22), 178 (54), 127 (15), 72 (100).

## 7.2.2 Procedimento geral de síntese dos Líquidos iônicos (Lis)

### Preparação do [BMIM][Br]

Em um sistema de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se 50 mmol de 1-metilimidazol (4ml) e acetonitrila (25ml) e agitou-se por 2 minutos e, a seguir, foi adicionado lentamente brometo de butila (65mmol, 7ml). A mistura reacional foi mantida a temperatura de 45°C por 24 horas. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida e o produto foi submetido a vácuo (4mmbar, 50°C, 48h) para obtenção do produto com alto grau de pureza.

### Preparação do [BMIM][BF<sub>4</sub>]

A uma solução de brometo de 1-metil-3-butilimidazolíneo, [BMIM]Br, (45mmol, 9,8g) em acetona (100ml) foi adicionado uma quantidade equimolar de tetrafluorborato de sódio, NaBF<sub>4</sub> (45mmol, 4,9g). A mistura reacional foi aquecida a 40°C durante 20 horas. Após o término do tempo reacional, a mistura reacional foi filtrada para a remoção do NaBr insolúvel em acetona, e a seguir, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto residual foi submetido à vácuo (4mmbar, 50°C, 24h) para a obtenção do [BMIM]BF<sub>4</sub> em alto grau de pureza, não sendo necessárias purificações posteriores.

## 7.2.3 Recuperação dos Lis

Após sua utilização os Lis foram armazenados e, quando em quantidade suficiente, foram recuperados para mais reações. O LI foi filtrado, lavado com éter dietílico (2 x 10ml) e seco sob vácuo (4mmbar, 48h). Os Lis foram obtidos, após recuperação, como líquidos bastante viscosos, de cor levemente escura em relação ao LI inicialmente sintetizado.

## 7.2.4 Síntese das 1-amino-2-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas

### Método A: Via Líquidos Iônicos

Em um balão de 10 mL, foram adicionados 1 mmol do 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano, 1 mmol do líquido iônico e 2 mmol das arilaminas selecionadas. A reação processou-se em temperatura ambiente, durante 5 horas com [BMIM]BF<sub>4</sub> e em uma hora com [HMIM][OTs]. Após, extraiu-se a mistura reacional utilizando-se

diclorometano e água destilada, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e isolou-se o produto pela simples evaporação do solvente em rotaevaporador, levando a obtenção das 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas com alto grau de pureza.

### **7.2.5 Síntese das 1-amino-2-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas em micro-ondas**

#### **Método B: Via Líquidos iônicos sob irradiação de micro-ondas**

Em um tubo de micro-ondas de 10 ml foram adicionados 1 mmol do 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano, 1 mmol do líquido iônico [BMIM]BF<sub>4</sub> e 2 mmol das arilaminas selecionadas. A solução foi submetida à irradiação de micro-ondas durante 1 minuto a 50°C. Após ter completado o tempo reacional, extraiu-se a mistura reacional utilizando-se diclorometano e água destilada, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e isolou-se o produto pela simples evaporação do solvente em rotaevaporador, levando a obtenção das 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas na forma pura.

**5-Trifluoracetil-1-(fenilamino)-2-(fenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6a)**

Método B

Sólido Amarelo, rendimento :97%, ponto de fusão: 144-145 °C

Sólido Branco, rendimento: 81%, ponto de fusão<sup>25</sup>: 144-145 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,90 (s, 1H, H-6); 7,34-7,33 (m, 2H, Ar); 6,79 (t, 1H, *J*= 7,6 Hz, Ar); 6,62 (d, 2H, *J*= 7,6 Hz, Ar); 5,46 (s, 1H, H-2); 2,71 (d/d, 1H, <sup>1</sup>*J*= 14,0 Hz, <sup>2</sup>*J*= 5,3 Hz, H-4); 2,75-2,70 (m, 2H, H-4, H-3);

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):** δ 176,3(q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 32,3 Hz, C=O); 146,3 (C-6); 144,7; 144,3; 129,8; 129,5; 126,1; 120,8; 119,1; 114,1(12C, Ar); 117,7(q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 289,2 Hz, CF<sub>3</sub>); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 25,1 (C-3); 14,3(C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(2-toluil)-2-(2-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6b)**

Sólido Amarelo, rendimento: 95%, ponto de fusão: 108-109 °C

Sólido Branco, rendimento: 92%, ponto de fusão<sup>25</sup>: 108-109 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,59 (s, 1H, H-6); 7,27(d/d, 4H, <sup>1</sup>*J*= 10,3 Hz, <sup>2</sup>*J*=3,3 Hz, Ar); 7,22 (d, 1H, *J*= 7,4 Hz, Ar); 6,92 (t, 1H, Ar); 6,69 (t, 1H, *J*= 7,3 Hz, Ar); 6,28 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, Ar); 5,34 (d, 1H, *J*= 9,6 Hz, H-2); 4,08 (d, 1H, NH); 2,94-2,89 (m, 1H, H-4); 2,45-2,16 (m, 2H, H-4, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):** δ 176,7 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 32,1 Hz, C=O); 149,9 (C-6); 143,8; 142,8; 134,2; 131,6; 130,6; 128,4; 127,3; 126,9; 122,6; 118,7; 111,5 (12C, Ar); 116,3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 289,70 Hz, CF<sub>3</sub>); 103,1 (C-5); 67,4 (C-2); 26,3 (C-3); 17,6 (CH<sub>3</sub>); 14,4 (CH<sub>3</sub>); 14,5 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(3-toluil)-2-(3-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6c)**

Sólido Amarelo, rendimento: 91%, ponto de fusão: 105-106 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,89 (s, 1H, H-6); 7,27-6,46 (m, 8H, Ar); 5,46 (s, 1H, H-2); 2,81-2,69 (m, 1H, H-4); 2,34-2,26 (m, 8H, H-4, H-3, 2CH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):** δ 177,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 32,7 Hz, C=O); 146,5 (C-6); 144,8; 144,4; 139,3; 129,5; 127,0; 121,8; 118,2; 111,4 (12C, Ar); 116,2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 290, 3 Hz, CF<sub>3</sub>); 105,4 (C-5); 67,3 (C-2); 25,3 (C-3); 21,3 (CH<sub>3</sub>); 14,4 (C-4).



**5-Trifluoracetil-1-(4-toluil)-2-(4-metilfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6d)**

Sólido Amarelo, rendimento: 89%, ponto de fusão: 101-102 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,88 (s, 1H, H-6); 7,16 (s, 4H, Ar); 7,00 (d, 2H, *J*= 8,0 Hz, Ar); 6,55 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, Ar); 5,36 (s, 1H, H-2); 4,02 (s, 1H, NH); 3,93 (s, 1H, NH); 2,75 (d/d, 1H, <sup>1</sup>*J*= 16,0 Hz, <sup>2</sup>*J*= 5,1 Hz, H-4); 2,33-2,24 (m, 8H, H-4, H-3, 2CH<sub>3</sub>); 1,91-1,82 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz):** δ 177,0 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 32,0 Hz, C=O); 146,9 (C-6); 142,5; 142,2; 136,2; 130,3; 130,0; 128,5; 121,2; 114,5 (12C, Ar); 116,4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 289,8 Hz, CF<sub>3</sub>); 105,2 (C-5); 67,6 (C-2); 25,3 (C-3); 20,7 (CH<sub>3</sub>), 14,3 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(2-metoxifenil)-2-(2-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6e)**

Sólido Amarelo, rendimento: 92%, ponto de fusão: 108-109 °C

Óleo Amarelo, rendimento<sup>26</sup>: 88%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,59 (s, 1H, H-6); 7,25-6,30 (m, 8H, Ar); 5,34 (s, 1H, H-2); 4,81 (d, *J*= 9,6 Hz, 1H, NH); 3,81-3,78 (s, 6H, OMe); 2,74-2,71 (m, 1H, H-4); 2,23-2,20 (m, 2H, H-3, H-4); 2,07-2,03 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 176,4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 32,1 Hz, C=O; 154,3; 147,0; 135,0; 133,6; 128,9; 127,3; 121,1; 120,7; 118,0; 111,8; 111,6; 110,0 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,2 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub>= 289,4 CF<sub>3</sub>); 103,6 (C-5); 67,0 (C-2); 55,5; 55,4 (2 OMe); 26,3 (C-3); 14,7 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(3-metoxifenil)-2-(3-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6f)**

Sólido Amarelo, rendimento: 90%, ponto de fusão: 115-116 °C

Óleo Amarelo, rendimento<sup>26</sup>: 88%.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,89 (s, 1H, H-6); 7,27-7,23 (m, 1H, Ar); 7,11-7,07 (m, 1H, Ar); 6,80-6,74 (m, 3H, Ar); 6,36-6,20 (m, 3H, Ar); 5,44 (d, 1H, *J*= 4,6 Hz, H-2); 4,25 (d, *J*= 4,6 Hz, 1H, NH); 3,72-3,69 (s, 6H, OMe); 2,77-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,29 (m, 2H, H-3, H-4); 1,91-1,82 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 176,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 32,7 Hz, C=O); 160,9; 160,6; 145,8; 145,7; 130,5; 130,3; 112,7; 111,6; 106,7; 106,6; 104,2; 100,1 (12C, Ar); 146,1 (C-6); 119,0 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 289,3 CF<sub>3</sub>); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 55,2; 55,0 (2C, OMe); 25,2, (C-3); 14,4 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6g)**

Sólido Amarelo, rendimento: 95%, ponto de fusão: 110-111 °C

Sólido Branco, rendimento: 93%, ponto de fusão<sup>25</sup>: 110-111 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,77 (s, 1H, H-6); 7,13 (d, 2H, *J*= 8,0 Hz, Ar); 6,86 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, Ar); 6,72 (d, 2H, *J*= 7,8 Hz, Ar); 6,58 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, Ar); 5,25 (s, 1H, H-2); 3,78-3,75 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 2,76-2,71 (m, 1H, H-4); 2,38-2,29 (m, 2H, H-4, H-3); 1,90-1,86 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 176,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 32,2 Hz, C=O); 157,9; 153,4; 138,3; 138,2; 123,2; 116,3; 115,0; 114,9; (12C, Ar); 147,2 (C-6); 117,8 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 290,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,5 (C-5); 68,8 (C-2); 55,6 (OCH<sub>3</sub>), 55,5 (OCH<sub>3</sub>); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(2-clorofenil)-2-(2-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina(6h)**

Oleo Amarelo, rendimento: 87%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,72 (s, 1H, H-6); 7,20-6,33 (m, 8H, Ar); 5,37 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz, H-2); 4,45 (d, 1H, *J*= 9,1 Hz, NH); 2,62-2,75 (m, 1H, H-4); 2,28-2,33 (m, 2H, H-4, H-3); 1,87-1,99 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 176,2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 32,7 Hz, C=O); 144,5 (C-6); 134,7; 134,4; 129,3; 128,4; 124,9; 121,1; 118,5; 117,2; (12 C, Ar); 115,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 291,6 Hz, CF<sub>3</sub>); 104,9 (C-5); 64,9 (C-2); 24,3 (C-3); 13,6 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(3-clorofenil)-2-(3-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6i)**

Sólido Amarelo, rendimento: 89%, ponto de fusão: 114-115 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,84 (s, 1H, H-6); 7,30-6,55 (m, 8H, Ar); 5,46 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz, H-2); 4,57 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz, NH); 2,76-2,71 (m, 1H, H-4); 2,39-2,33 (m, 2H, H-4, H-3); 1,98-1,89 (m, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  176,4 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$  Hz, C=O); 144,5 (C-6); 134,9; 134,1; 129,7; 129,4; 125,3; 120,3; 118,1; 117,9; (12 C, Ar); 114,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,4$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 105,2 (C-5); 65,4 (C-2); 23,9 (C-3); 13,2 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(4-clorofenil)-2-(4-clorofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina(6j)**

Sólido Amarelo, rendimento: 94%, ponto de fusão: 128-129 °C

Sólido Branco, rendimento: 30% , ponto de fusão<sup>26</sup>: 128-129 °C

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,79 (s, 1H, H-6); 7,31 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, Ar); 7,14 (d/d, 4H,  $^1J = 8,7$  Hz,  $^2J = 4,9$  Hz, Ar); 6,57 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, Ar); 5,38 (s, 1H, H-2); 4,30 (s, 1H, NH); 2,74-2,69 (d/d, 1H,  $^1J = 15,4$  Hz,  $^2J = 4,8$  Hz, H-4); 2,32-2,25 (m, 2H, H-4, H-3); 1,91-1,89 (m, 1H, H-3)

**RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  177,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,3$  Hz, C=O); 145,9 (C-6); 143,1; 142,8; 129,9; 129,4; 129,0; 124,0; 122,3; 115,1; (12C, Ar); 116,0 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 106,0 (C-5); 66,9 (C-2); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(2-fluorfenil)-2-(2-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6k)**

Sólido Laranja, rendimento: 96%, ponto de fusão: 129-139 °C

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,60 (s, 1H, H-6); 7,25-6,48 (m, 8H, Ar); 5,39 (s, 1H, H-2); 4,33 (s, 1H, NH); 2,81-2,76 (m, 1H, H4); 2,44-2,38 (m, 1H, H4); 2,28-2,24 (m, 1H, H3); 2,15-2,08 (m, 1H, H3).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  176,3 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz, C=O); 148,8 (C-6); 158,3; 155,8; 152,9; 150,6; 1,33,1; 132,2; 129,2; 127,3; 125,2; 124,3; 119,2 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,7$  Hz  $\text{CF}_3$ ); 105 (C-5); 67,2 (C-2); 26,2 (C-3); 14,7 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(3-fluorfenil)-2-(3-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6l)**

Sólido Amarelo, rendimento: 91%, ponto de fusão 124-125 °C

**$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):**  $\delta$  7,86 (s, 1H, H-6); 7,37-6,31 (m, 8H, Ar); 5,45 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz, H-2); 4,31 (d, 1H,  $J = 9,3$  Hz, NH); 2,78-2,76 (m, 1H, H4); 2,39-2,23 (m, 2H, H-4, H-3); 1,97-1,80 (m, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):**  $\delta$  176,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,8$  Hz, C=O); 164,5, 162,0(d, 2C, Ar); 145,5 (C-6); 131,2; 131,1; 130,7; 121,8; 116,1; 116,0; 113,1; 118,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 291,5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 105,7 (C-5); 66,5 (C-2); 24,9 (C-3); 14,3 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(4-fluorfenil)-2-(4-fluorfenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina  
(6m)**

Sólido Cinza, rendimento: 93%, ponto de fusão: 126-127 °C

Sólido Cinza, rendimento: 98% ponto de fusão<sup>26</sup>: 126-127 ° C.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,77 (s, 1H, H-6); 7,19-6,85(m, 8H, Ar);; 5,33 (s, 1H, H-2); 4,22(s, 1H, NH); 2,76-2,72 (m, 1H, H-4); 2,33 (m, 2H, H-3, H-4); 1,92-1,86 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 177,3 (qua, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 32,2 Hz, C=O); 162,0, 157,9 (d, 2C, Ar); 140,6; 123,6; 123,5; 116,7; 116,5; 115,9; 115,6; 115,6; 115,4 (10C, Ar); 146,8 C-6); 119,0 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 291,2, CF<sub>3</sub>); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4).

**5-Trifluoracetil-1-(4-bromofenil)-2-(4-bromofenilamino)-1,2,3,4-tetraidropiridina  
(6n)**

Sólido Amarelo, rendimento: 90%, ponto de fusão: 131-132 °C

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,79 (s, 1H, H-6); 7,48-7,76 (m, 2H,Ar); 7,27-7,25(m, 2H, Ar); 7,08-7,05 (m, 2H, Ar); 6,52-6,50 (m, 2H, Ar); 5,36 (s, 1H, H-2); 4,29 (s, 1H, NH); 2,73-2,68 (d/d, 1H, H-4); 2,31-2,29 (m, 2H, H-3, H-4); 1,89-1,87 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 176,1 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>= 32,9 Hz, C=O); 145,8 (C-6); 145,7; 143,6; 143,2; 132,9; 132,6; 132,4; 122,4; 115,5; (12C, Ar); 119,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>= 292,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 106,2 (C-5); 66,7 (C-2); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4).

## Referências Bibliográficas

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Wiley-VHC, **2003**, 179-184
2. (a) Burdge, E. L. *Pest. Manag. Sci.* **2000**, *56*, 245. (b) Fang, J. –X.; Dai, H.; Li, Y. –Q.; Du, D.; Qin, X.; Zhang, X.; Yu, H. –B. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10805. (c) Hilton, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **1969**, *17*, 182.
3. (a) Anbhule, P. V.; Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651. (b) Azami, H.; Barret, D.; Tanaka, A.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Sakurai, M.; Terasawa, T.; Shirai, F.; Chiba, T.; Matsumoto, Y.; Tawara, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 961. (c) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087.
4. (a) Badawey, E. –S. A. M.; El-Ashmawey, I. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 349. (b) Almansa, C.; Gómez, L. A.; Cavalcanti, F. L.; Arriba, A. F.; García-Rafanell, J.; Forn, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 547. (c) Harper, R. W.; Jackson, W. T.; Froelich, L. L.; Boyd, R. J.; Aldridge, T. E.; Herron, D. K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2411.
5. (a) Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988** (b) Burke, A.; Smyth, E.; Gerald, G. A. F.; Bennett, J. E.; Hayden, F.G. *Goodman & Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics* 11th Ed. **2006**.
6. a) Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2774. b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neurosci.* **2006**, *138*, 869. c) Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 453. d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, A.; Ascherio, J. F.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 535.
7. Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720.
8. Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Mackenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3179.
9. Padrón, J. M.; Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Veja-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681.
10. Tripathi, R. P.; Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 625.

11. Foss, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y. Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *4*, 327.
12. De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2563.
13. Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 747.
14. a) Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1967. b) Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6335.
15. a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, *6*, 535. b) Oh, T.; Reilly, M. *Org. Prep. Proceed Int.* **1994**, *26*, 131.
16. a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1031. b) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Löggers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373. c) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9409. d) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845.
17. Oliver-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 419.
18. Palou, R, M. *Mol. Divers* **2010**, *14*, 3.
19. Dallinger D.; Kappe C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.
20. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; (b) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2005**, *6*, 139.
21. [(a) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250; (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199.
22. Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *147*, 1013.
23. Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
24. Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635.
25. Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1435.

26. Lobo, M. M. Dissertação (Mestrado em Química)-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2011**, p. 3.
27. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *15*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
28. a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zantta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
29. Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L. Silva, F. M.; Barrichello, R.; Silva, P.; Ramos, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett*, **2009**, 755.
30. Bonacorso, H. G.; Porte, L.; Cechinel, C.; Paim, G.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
31. a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
32. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. F.; da Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1234.
33. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, *5*, 765.
34. Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Munchen, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2010**, *1*, 2348.
35. Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, *50*, 377.
36. Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2899.
37. Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263.
38. Jr., J. H. D. *Chem. Lett.* **2004**, *9*, 1072. (b) Weingrtnr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 654.
39. Martins, M.A.P.; Frizzo, C.P.F.; Moreira, D.N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

40. R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis Jr.; J. H.; Rogers, R. D. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1429
41. Gordon, C. M. *Applied Catalysis A: General* **2001**, *222*, 101.
42. Aki, S. N. V. K.; Brennecke, J. F.; Samanta, A. *Chem. Commun.* **2001**, 413.
43. (a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany, **2002**. (b) Xiao, Y.; Sanjay, V. M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3609. (c) Mali, K. S.; Dutt, G. B.; Mukherjee, T. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 174504.
44. Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Applied Catalysis A: General* **2010**, *373*, 1.
45. Chiappe, C.; Pieraccini, D. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 275;
46. (a) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingartner, H. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 17028; (b) Wakai, C.; Oleinikova, A.; Weingartner, H. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5824.
47. (a) Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed; Cornell University Press: Ithaca, **1969**; (b) Hughes; D. E.; Ingold; C. K. *J. Chem Soc.* **1935**, 244.
48. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 60.
49. Karthikeyan, G.; Perumal, P. T. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1746.
50. Zhang, X. Y.; Li, Y. Z.; Fan, X. S.; Qu, G. R.; Hu, X. Y.; Wang, J. *J. Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 150.
51. Hayes, B. L. *Microwave Synthesis – Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**.
52. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chem*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany, **2009**.
53. Loupy, A. *Microwave in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag: Stuttgart, Germany **2006**.
54. Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127.
55. Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1992**, 674.
56. Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 114.



57. Zhou, J.; F.; Song, Y.; Z.; Lv, J.; S.; Gong, G.; X.; Tu, S. *Synthetic Communications*, **2009**, 39, 1443.
58. Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett*, **1991**, 816.
59. De Kimpe, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2904.
60. Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329.
61. Sridharan, V.; Maiti, S.; Menendez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9365.
62. Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10057.
63. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.
64. Olesen, P. H.; Swedberg, M. D. B.; Rimvall, K. *Bioorg. Med.Chem.* **1998**, 6, 1623.
65. Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411.
66. Srinivasan, K. V.; Siddqui, S. A.; Potewar, T. M.; Lahoti, R. J.; *Synthesis*, **2006**, 17, 2849.
67. Marsh, K. N.; Boxall, J. A.; Lichtenthaler, R. *Fluid Phase Equilib.* **2004**, 219, 93.
68. (a) Welton, T.; *Chem. Ver.* **1999**, 2071; (b) Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459.

## **ANEXOS**

ANEXO 1- Espectros de Hidrogênio e Carbono dos compostos sintetizados

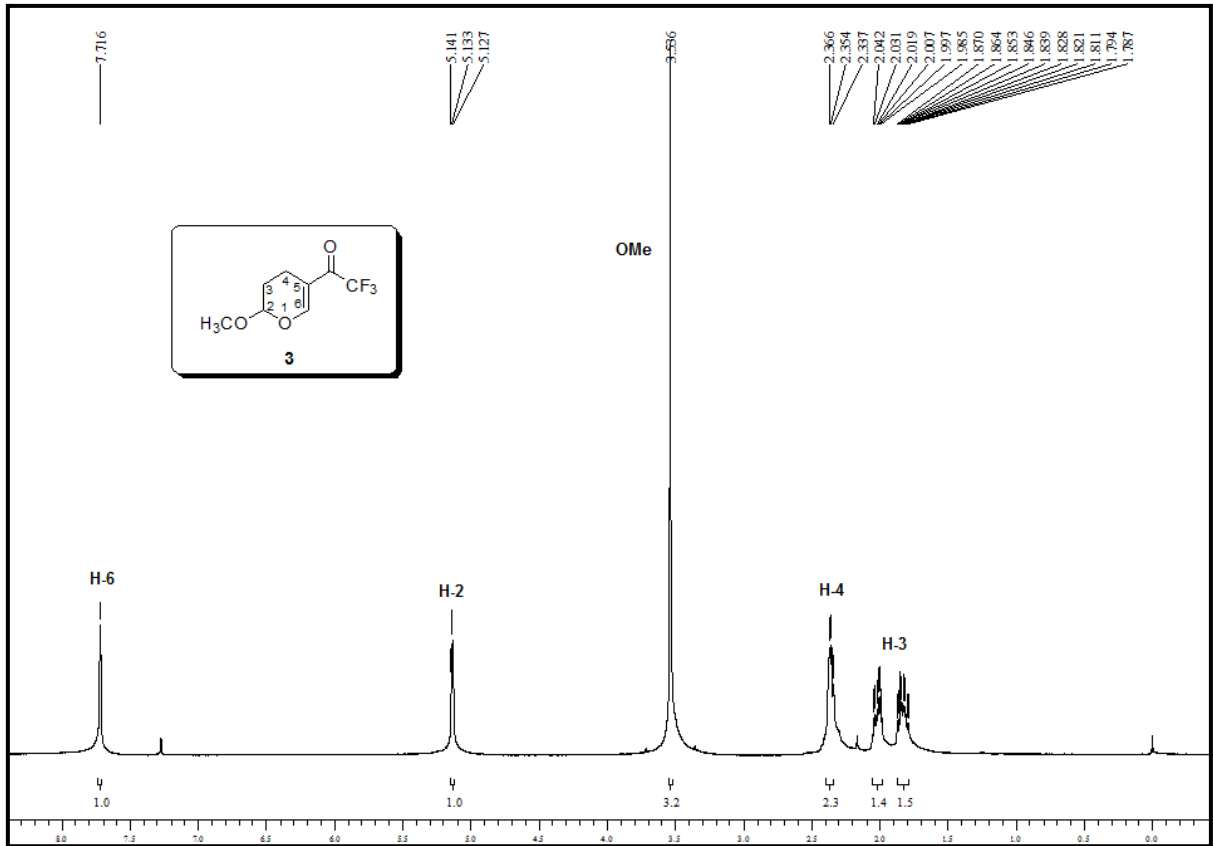


Figura 13: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$

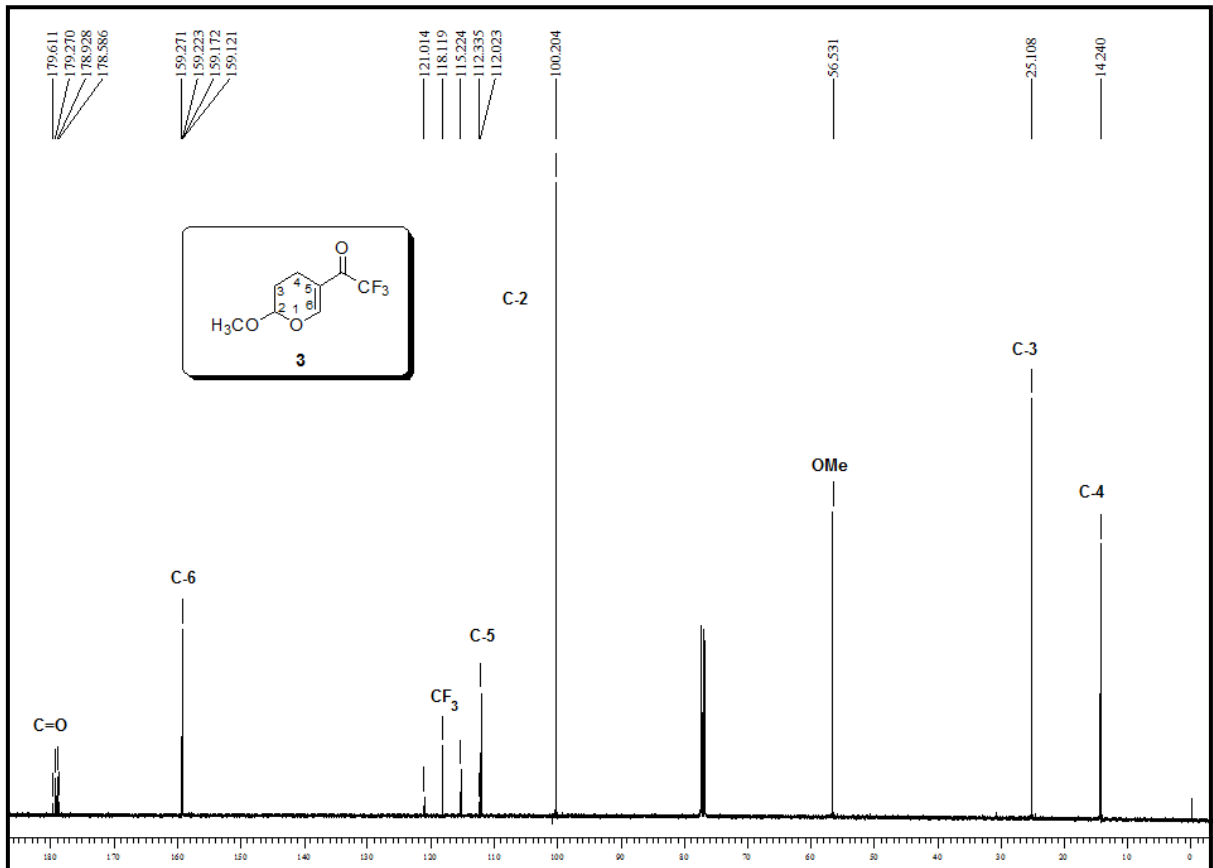


Figura 14: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **3**, registrado em  $\text{CDCl}_3$

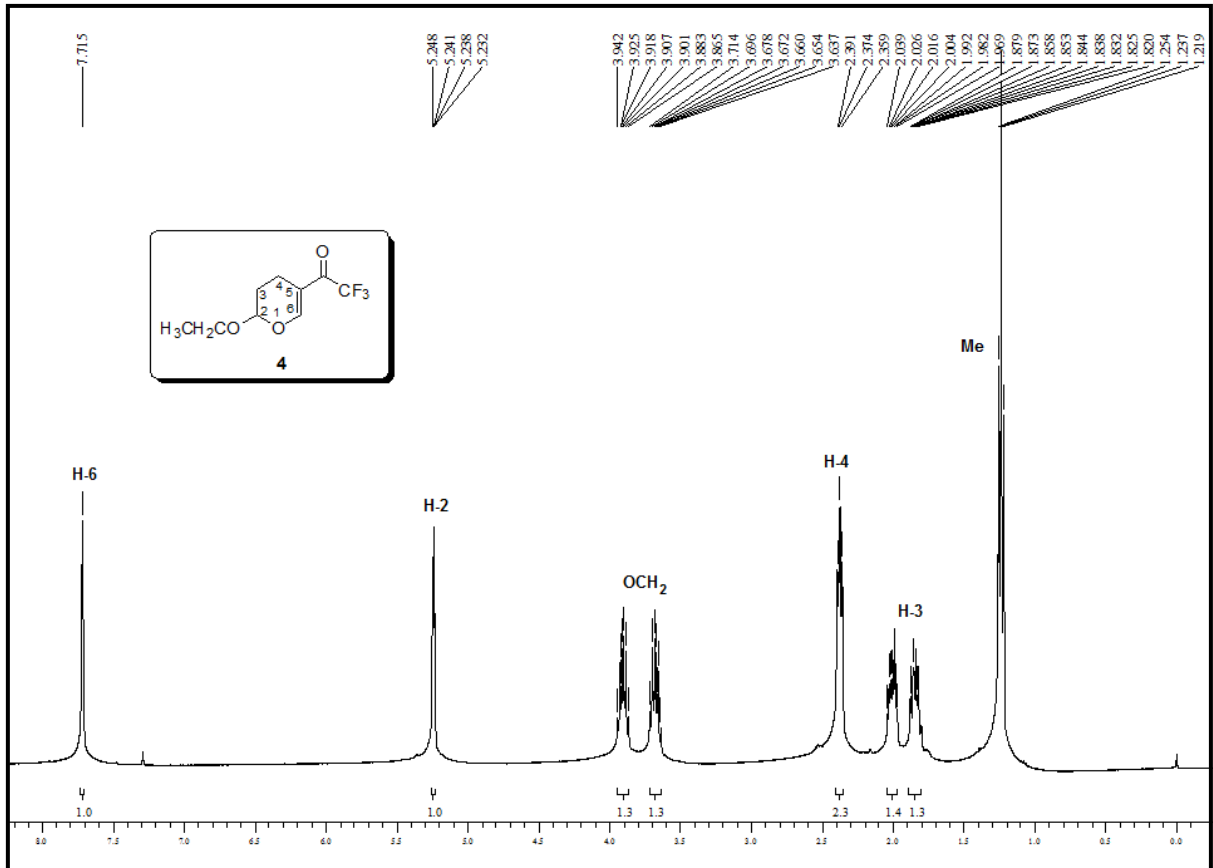


Figura 15: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto 4 em CDCl<sub>3</sub>

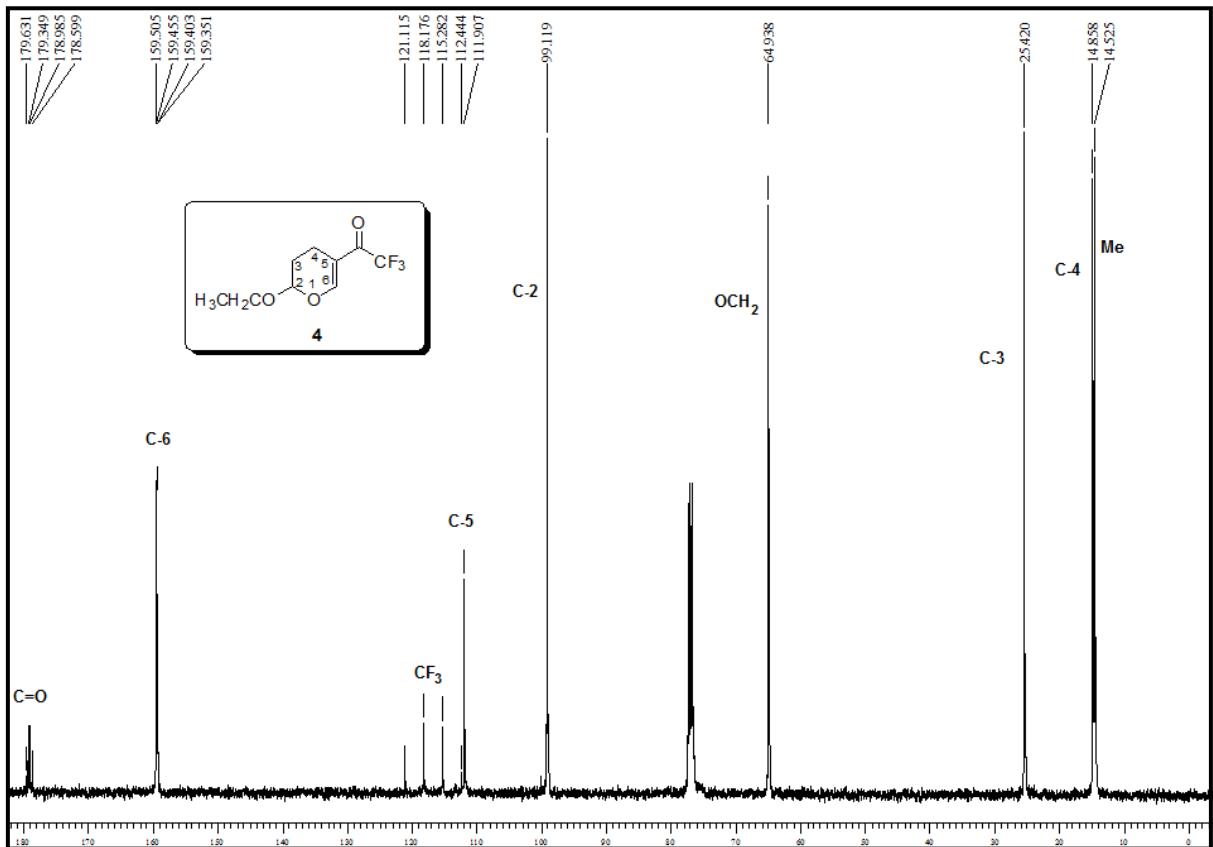


Figura 16: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto 3, registrado em CDCl<sub>3</sub>

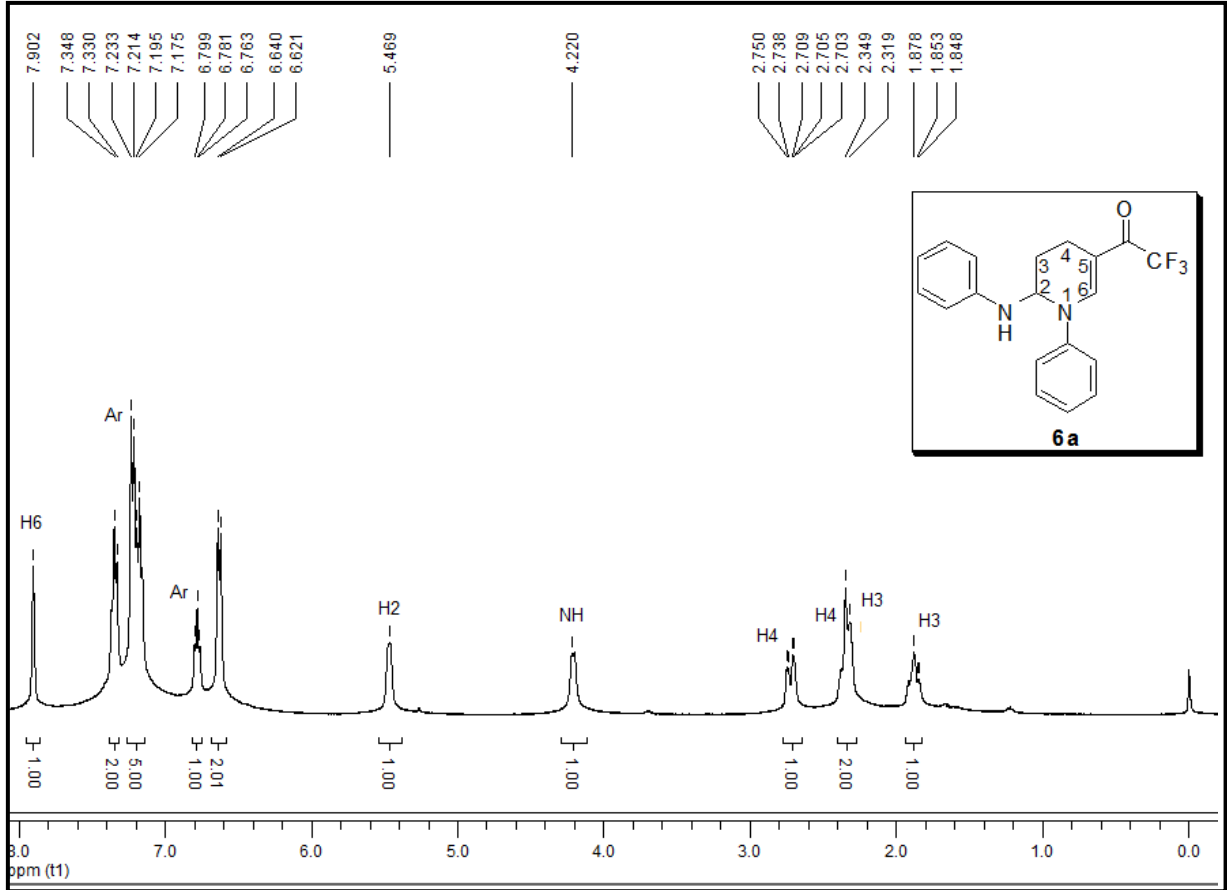


Figura 17: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6a** em  $\text{CDCl}_3$

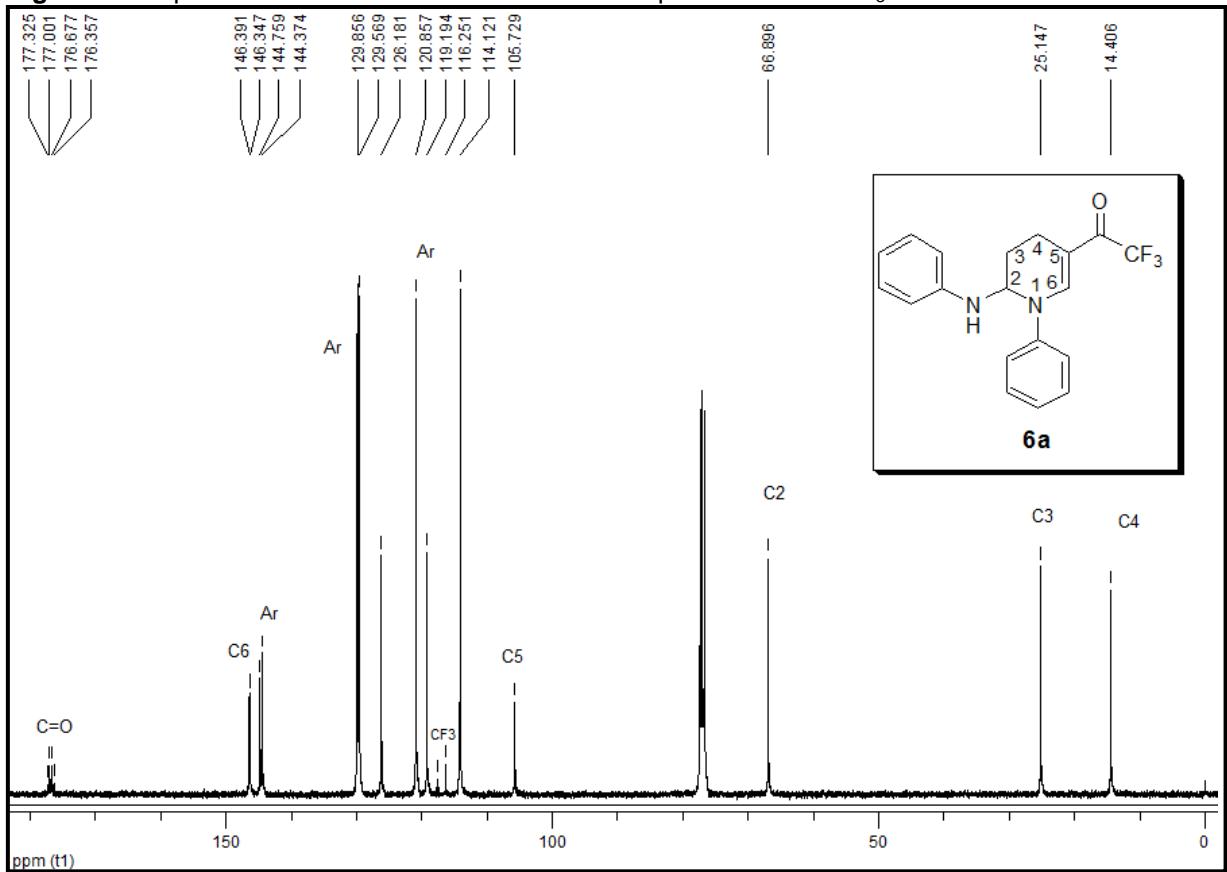


Figura 18: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$

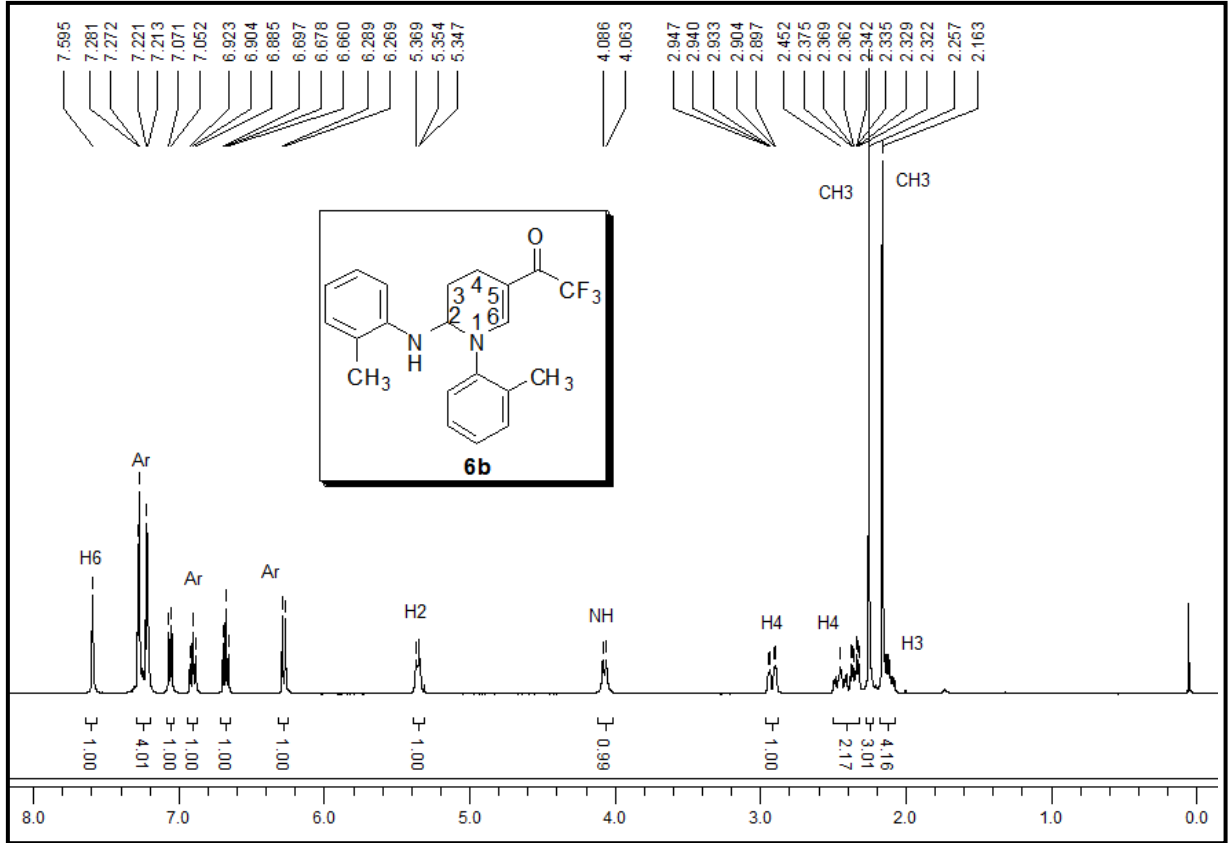


Figura 19: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **6b** em CDCl<sub>3</sub>

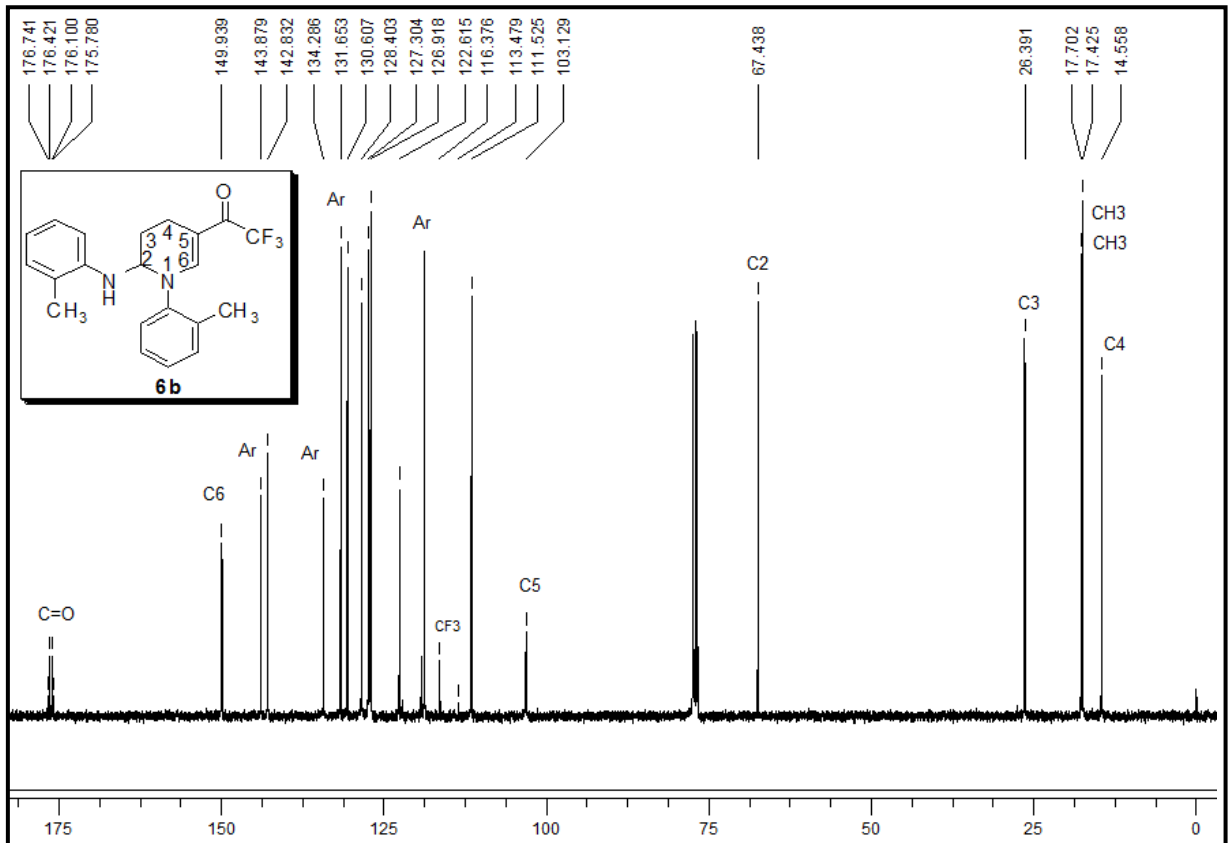
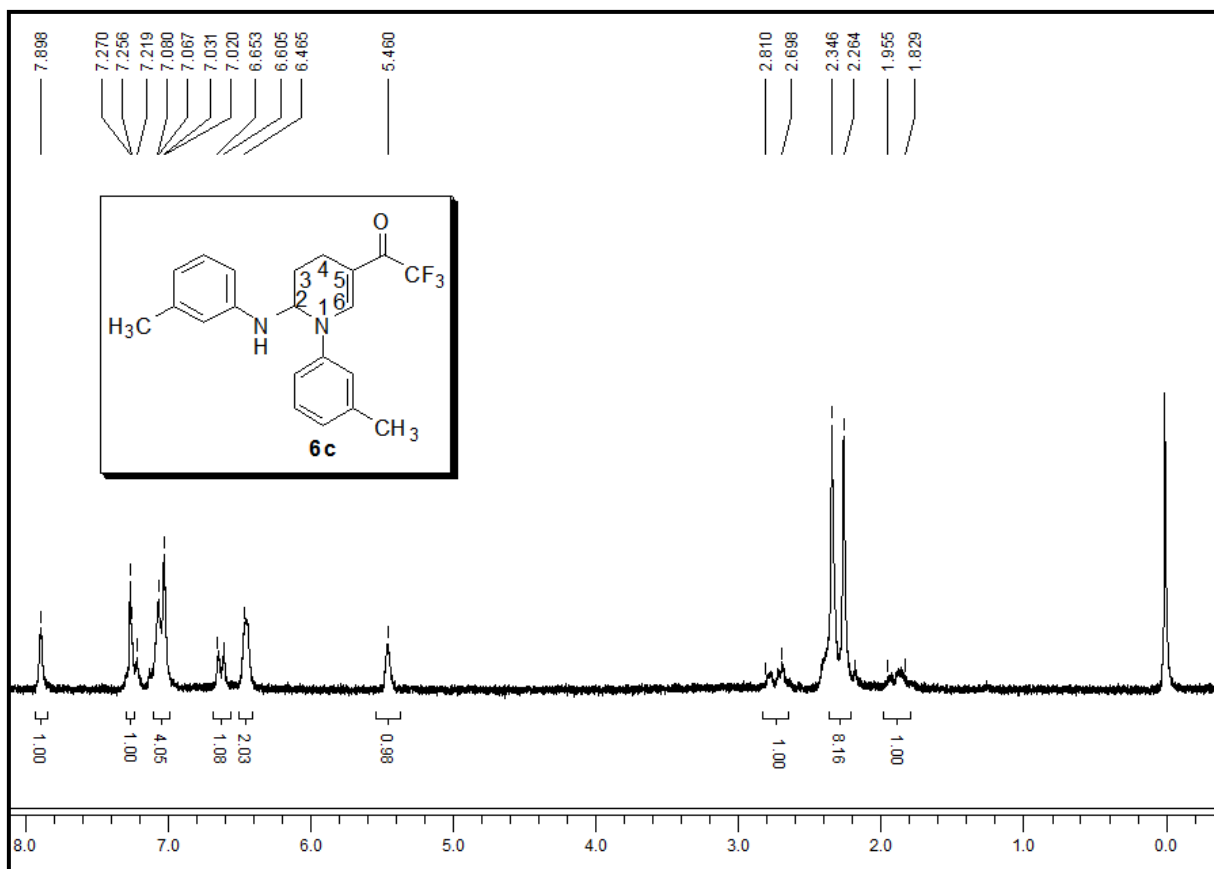
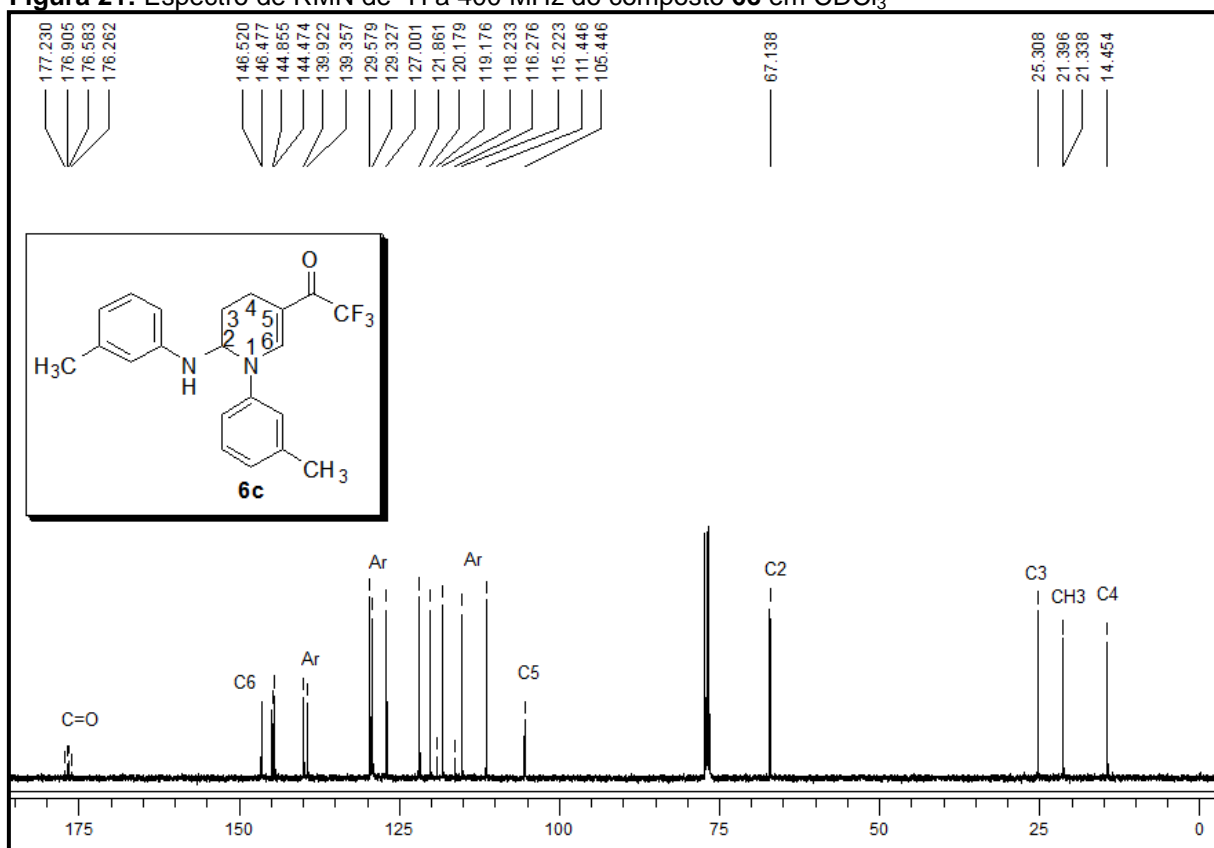


Figura 20: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} a 100 MHz do composto **6b**, registrado em CDCl<sub>3</sub>



**Figura 21:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$



**Figura 22:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$



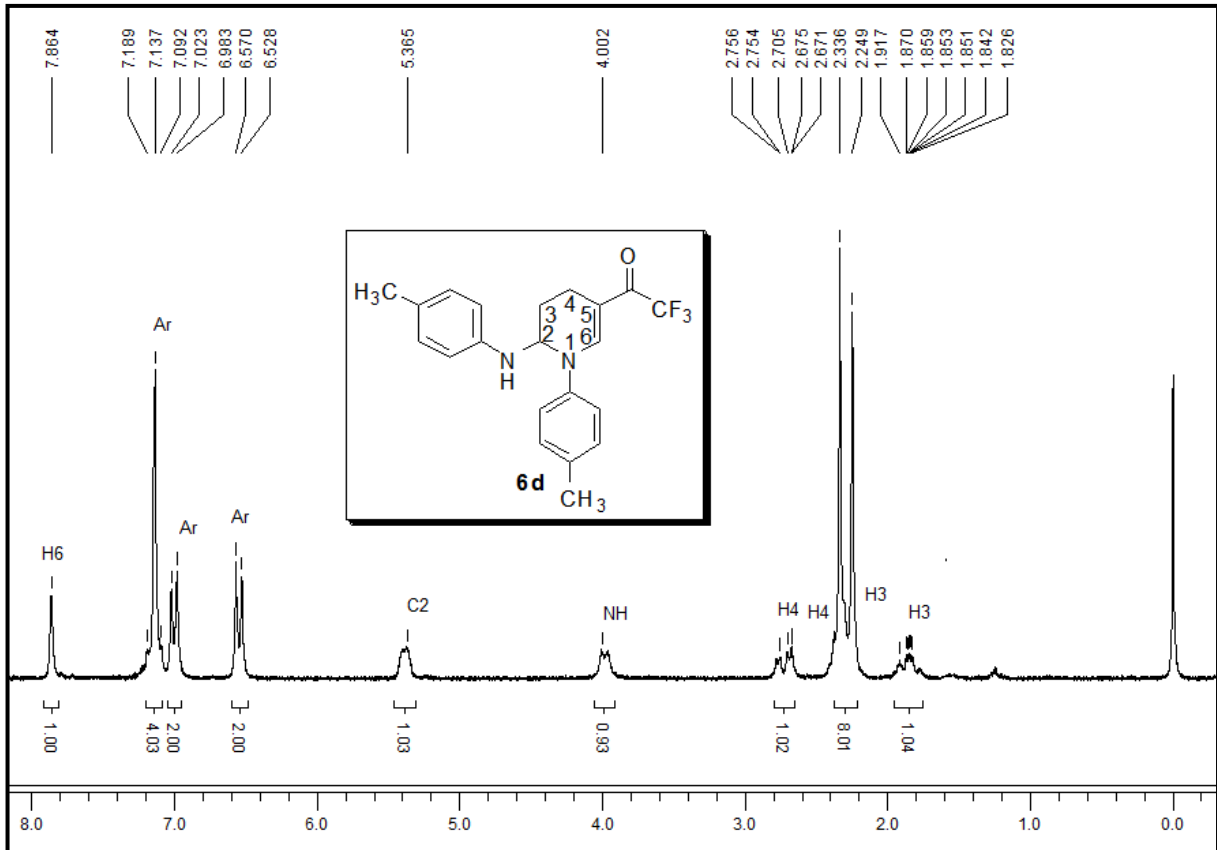


Figura 23: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6d** em  $\text{CDCl}_3$

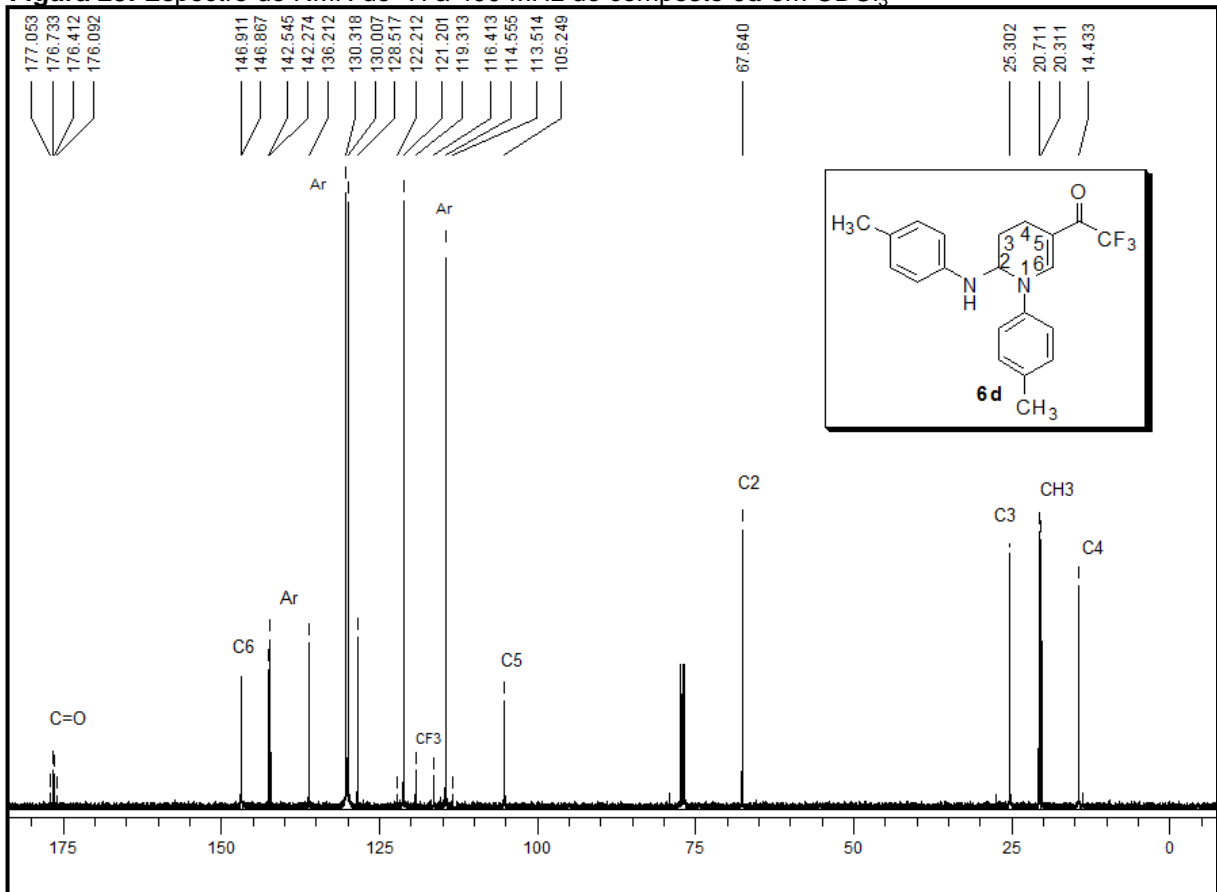


Figura 24: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6d**, registrado em  $\text{CDCl}_3$

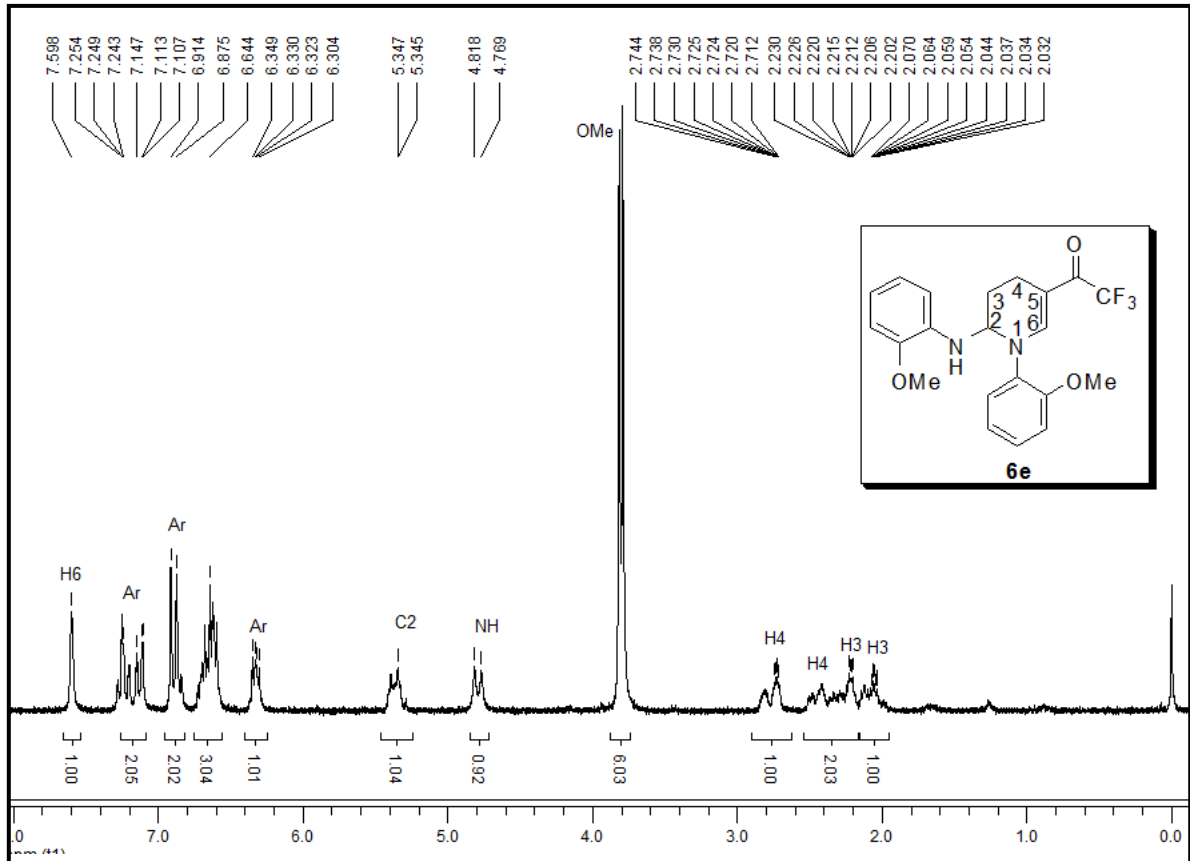


Figura 25: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto **6e** em  $\text{CDCl}_3$

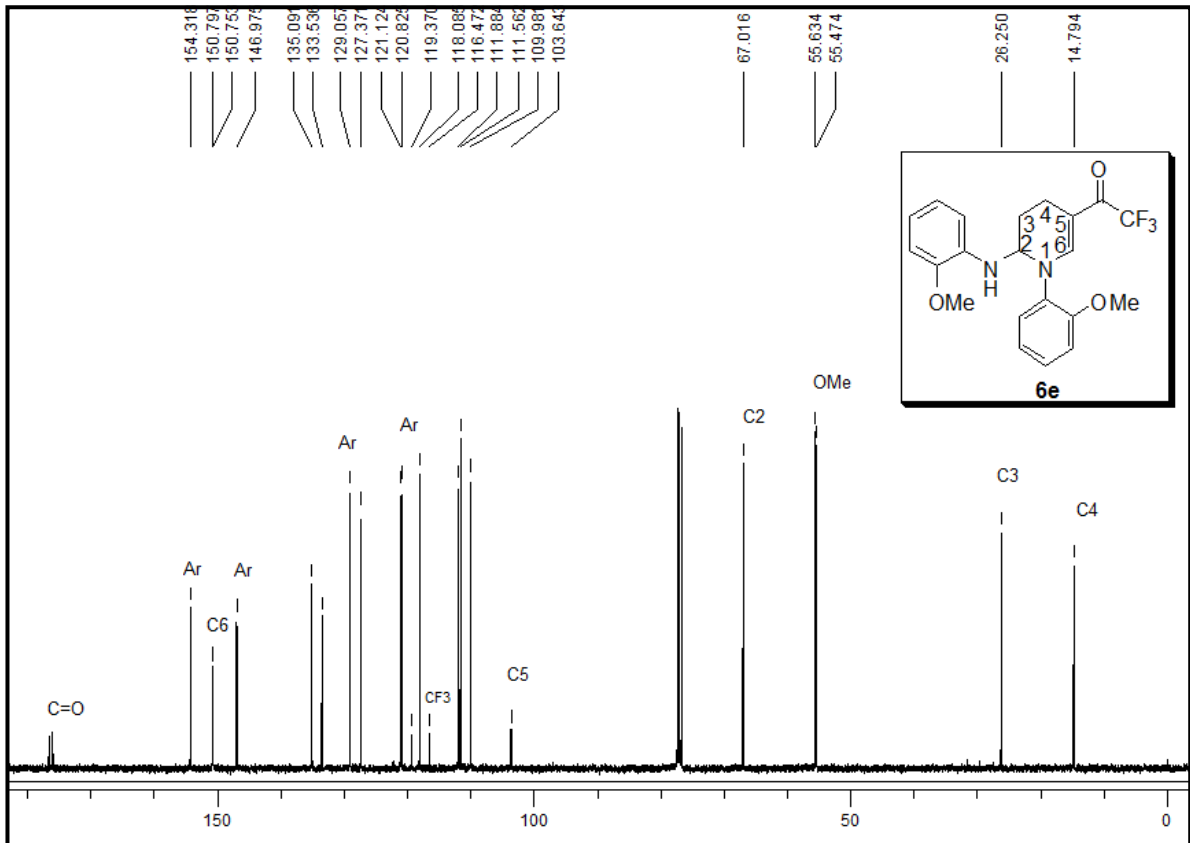
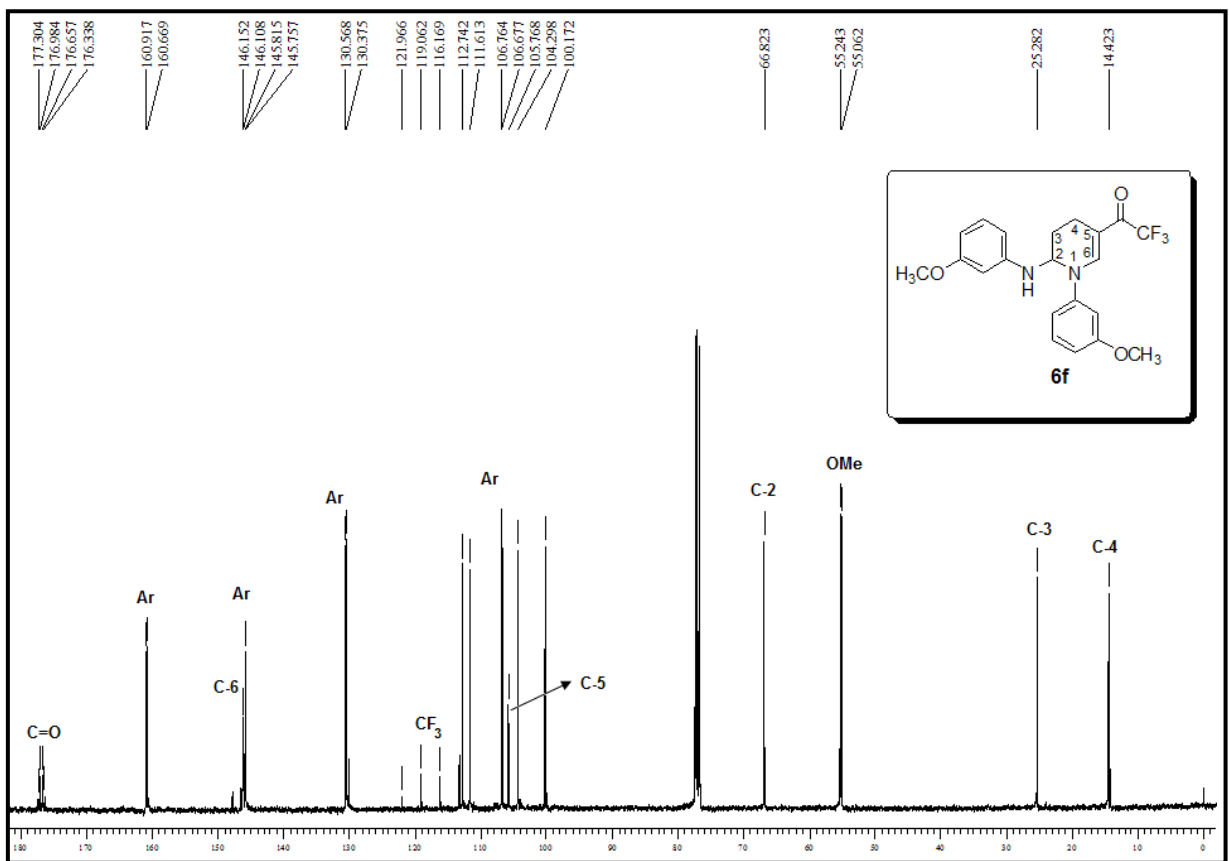
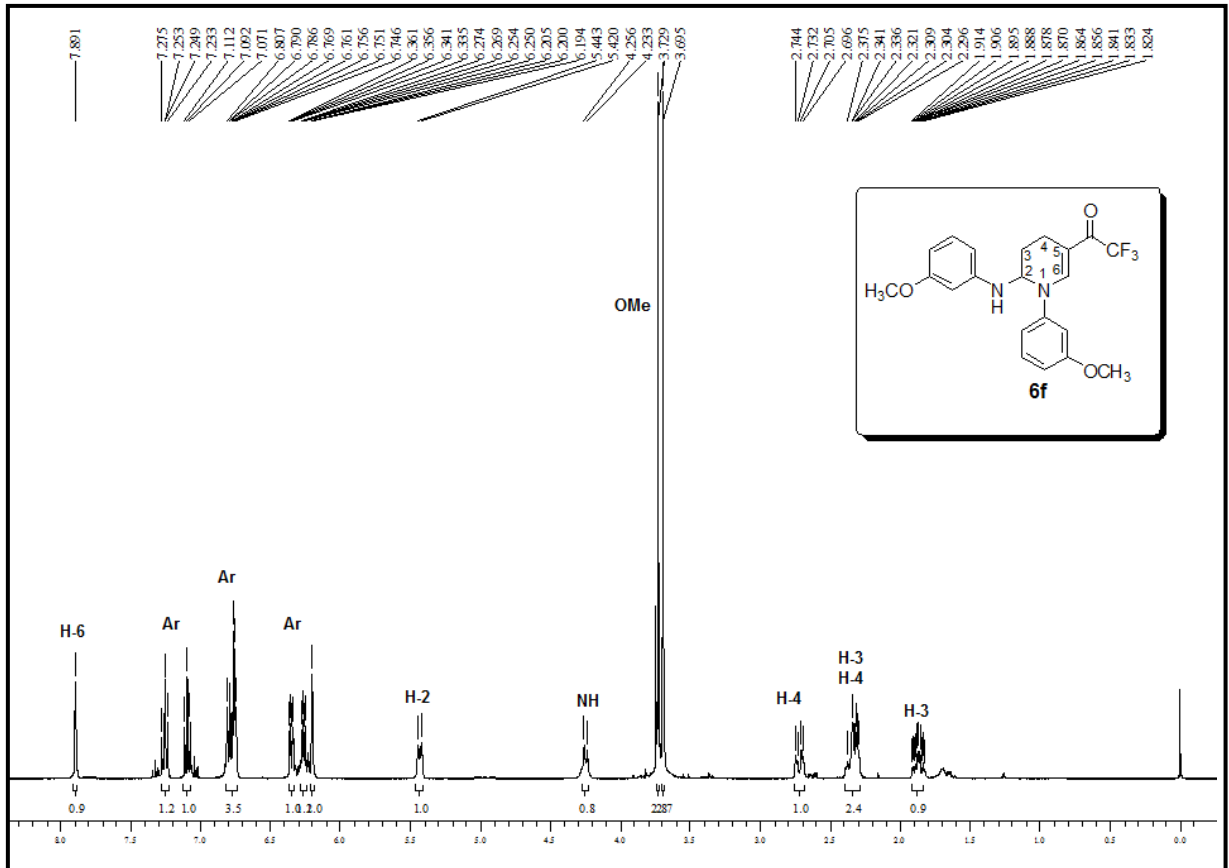


Figura 26: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6e**, registrado em  $\text{CDCl}_3$



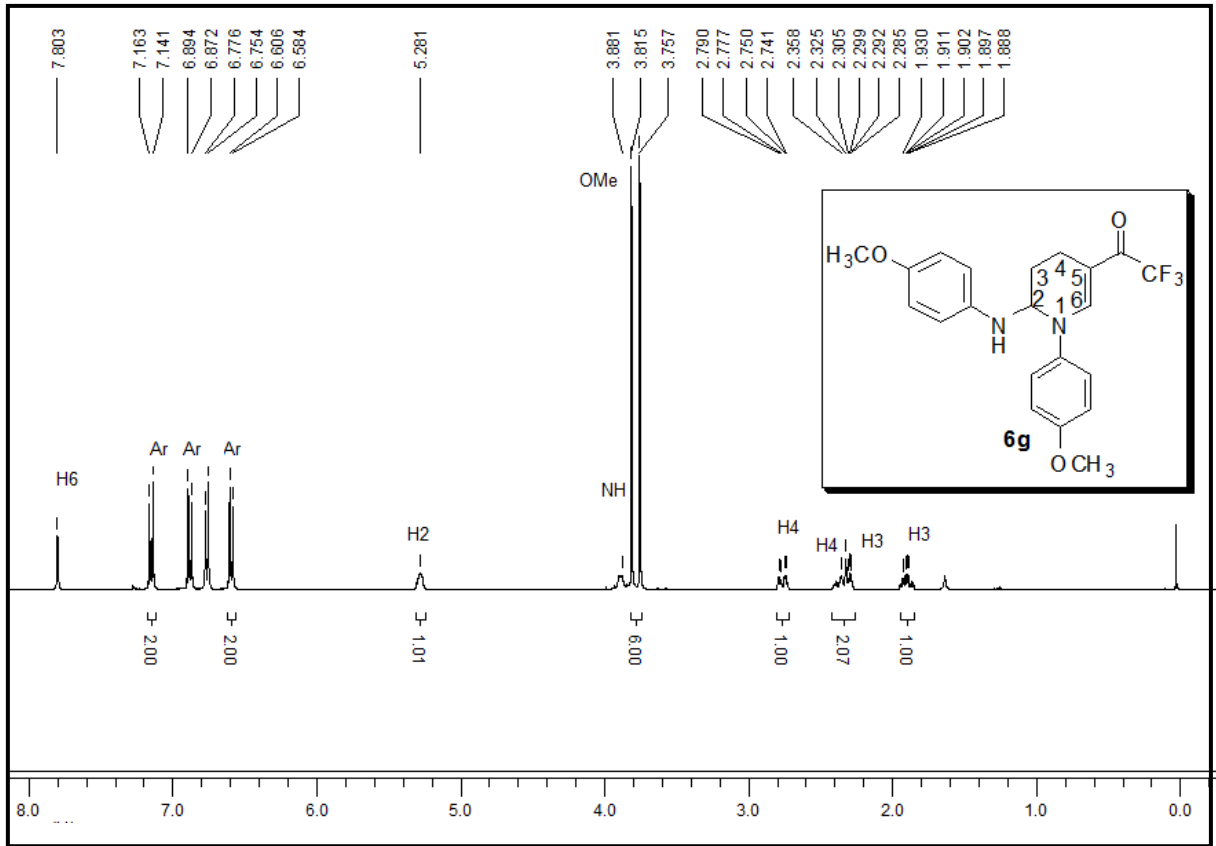


Figura 29: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6g** em CDCl<sub>3</sub>

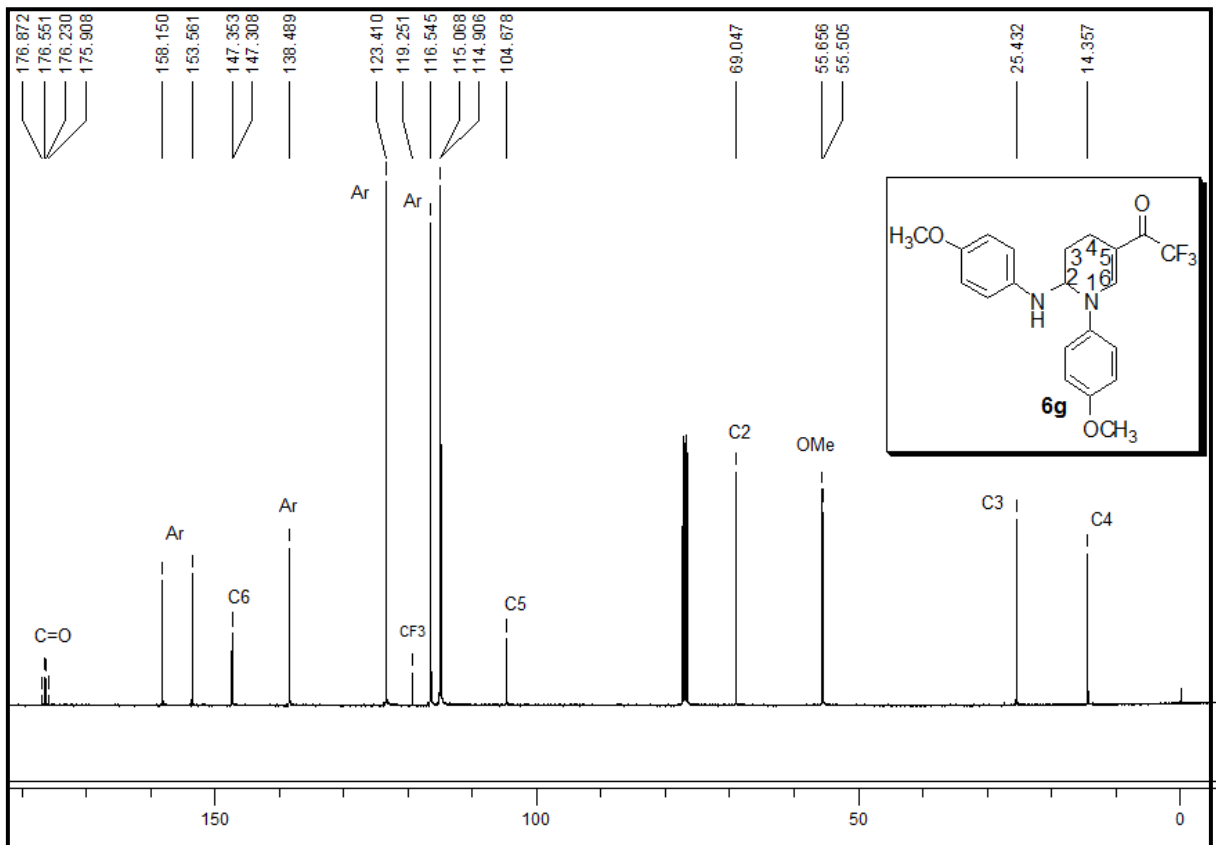


Figura 30: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6g**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

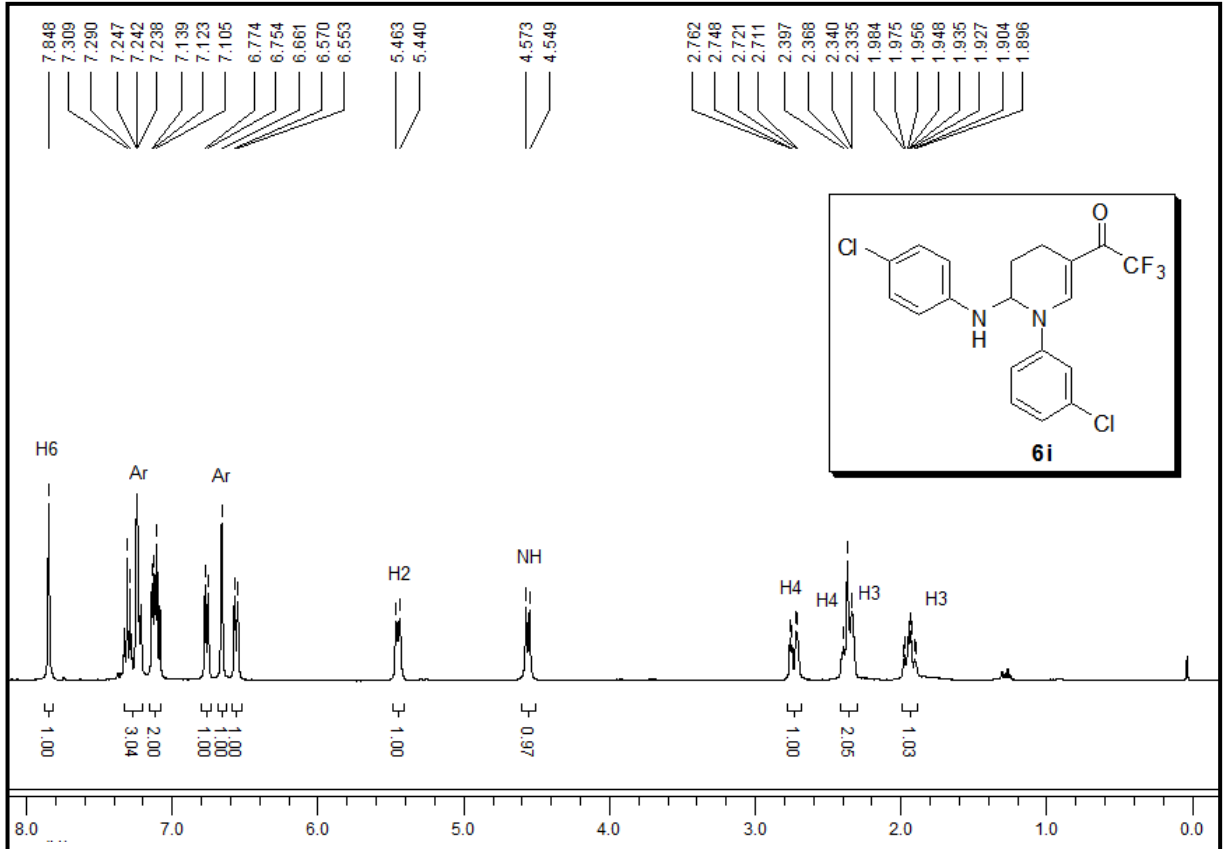


Figura 31: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6i** em  $\text{CDCl}_3$

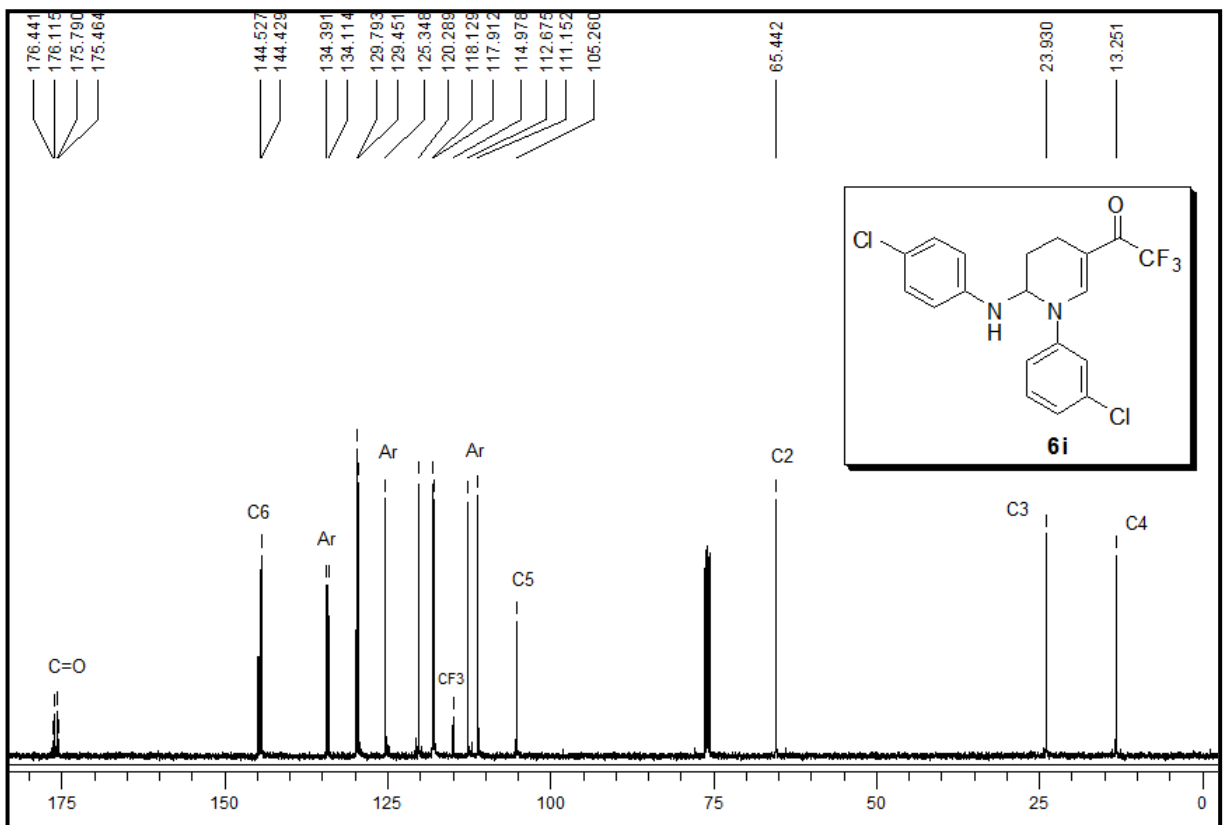


Figura 32: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6i**, registrado em  $\text{CDCl}_3$

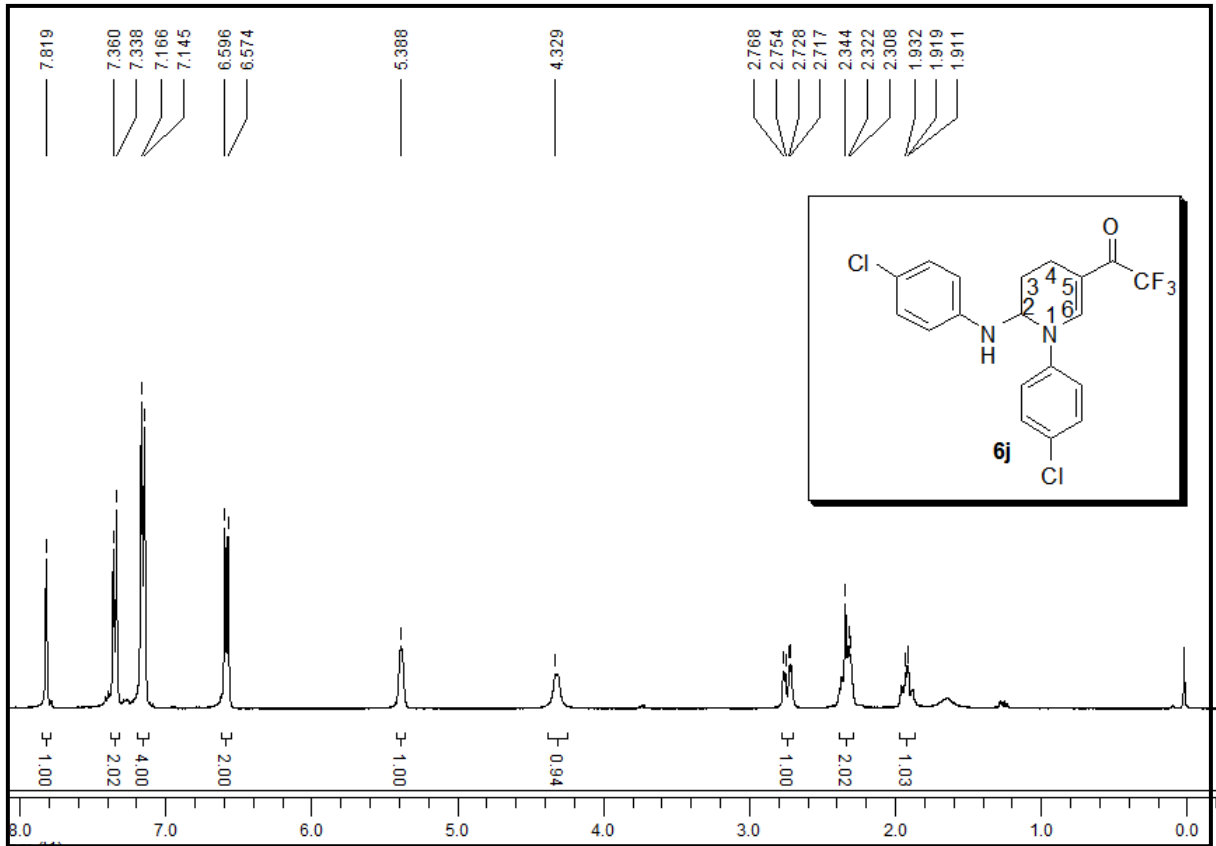


Figura 33: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6j** em  $\text{CDCl}_3$ .

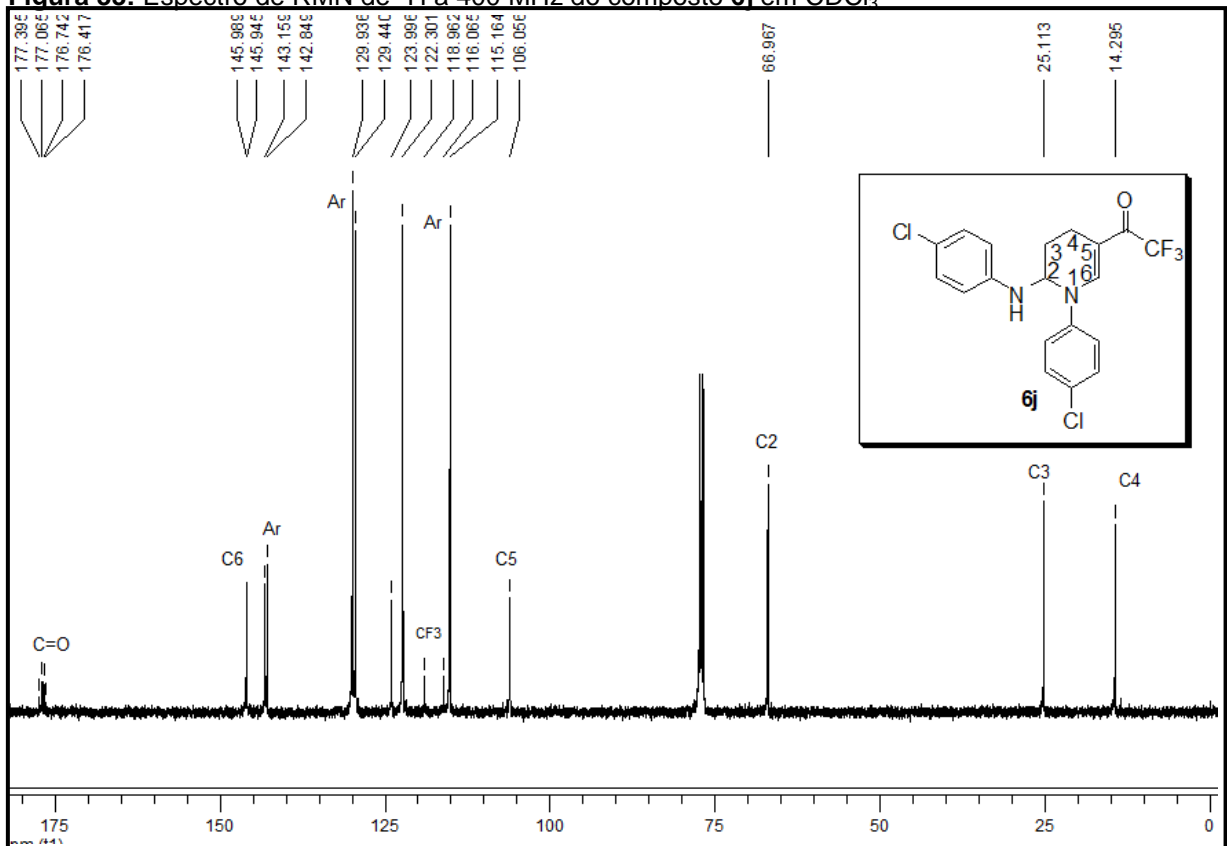


Figura 34: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6j**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



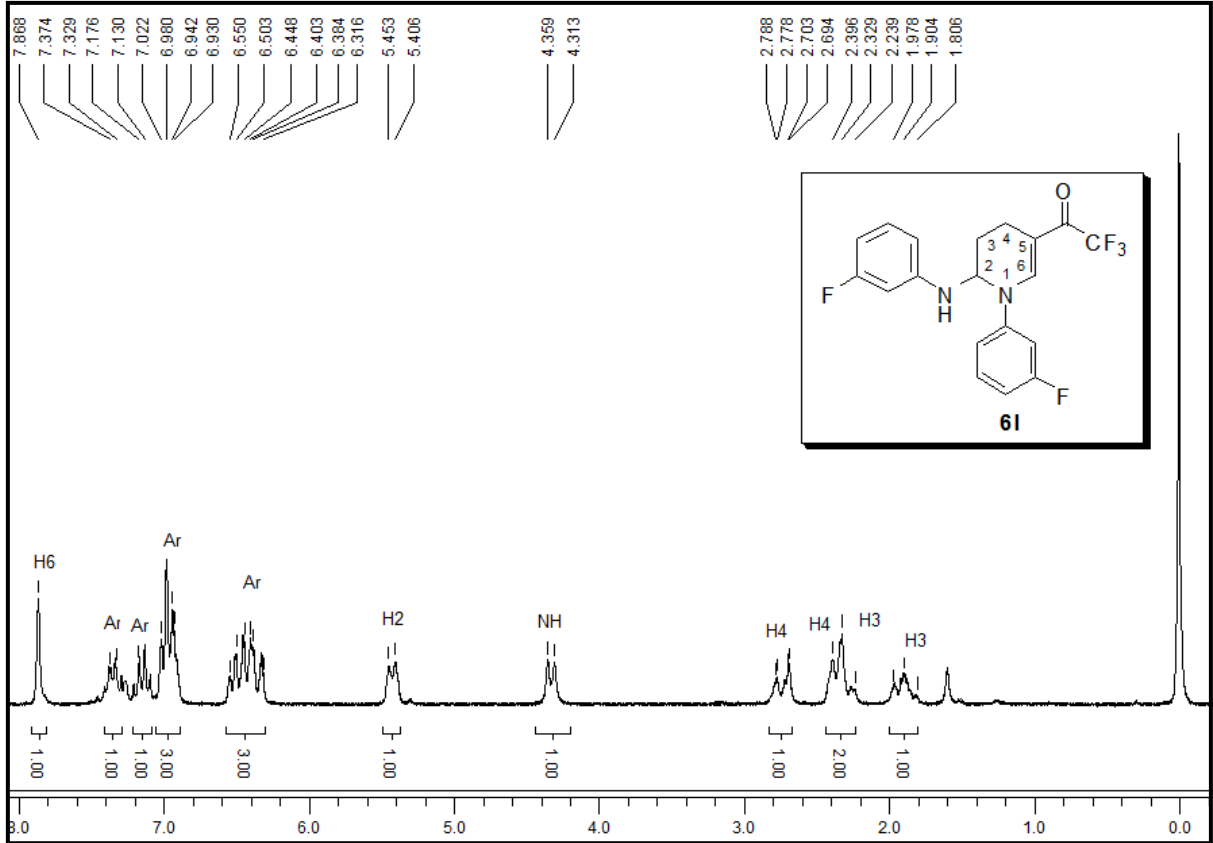


Figura 37: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **61** em  $\text{CDCl}_3$

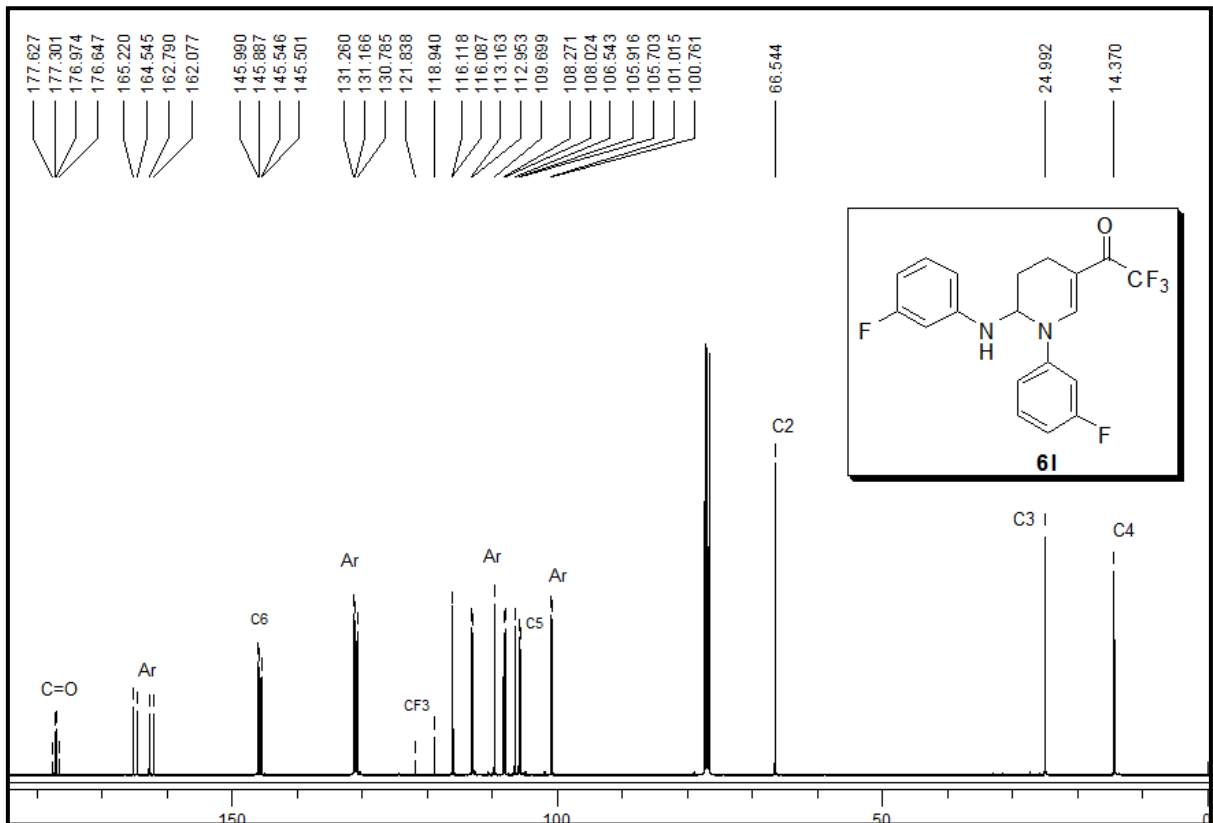


Figura 38: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **61**, registrado em  $\text{CDCl}_3$



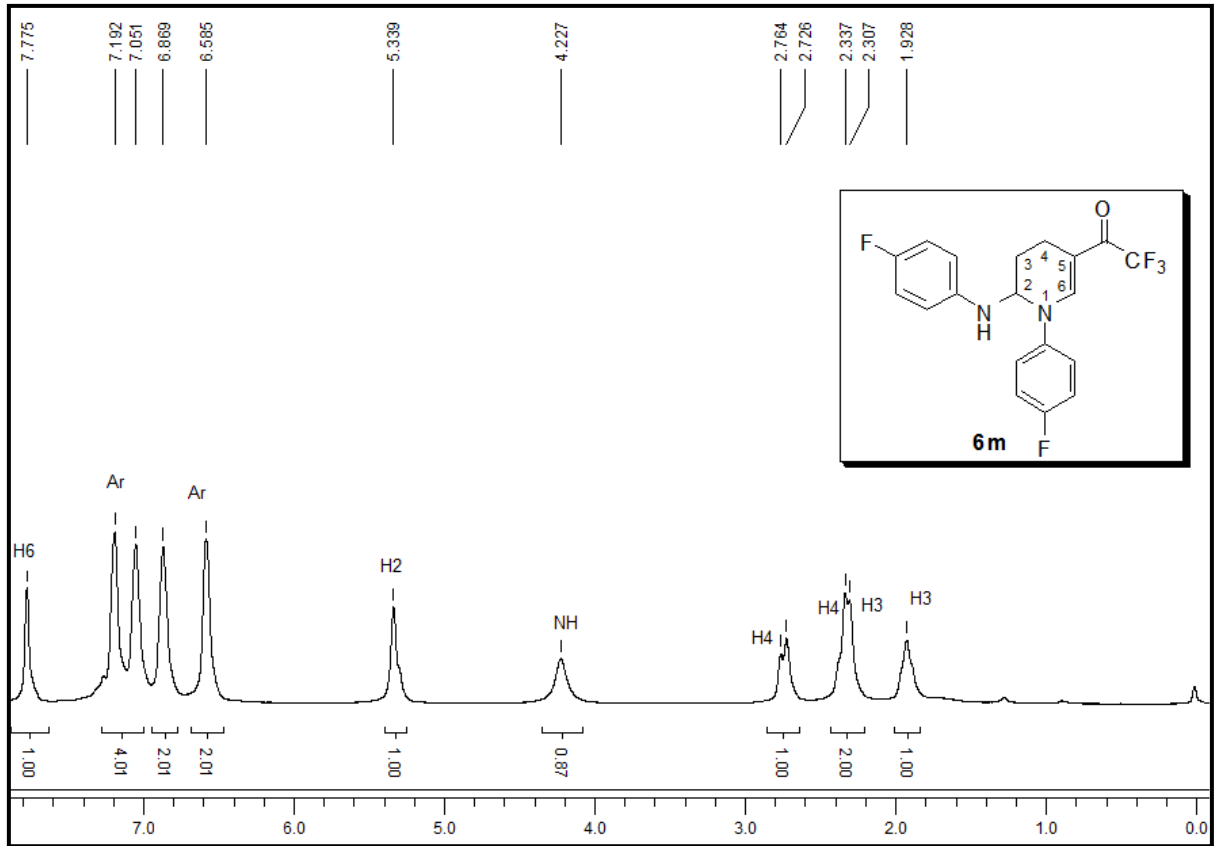


Figura 39: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6m** em  $\text{CDCl}_3$

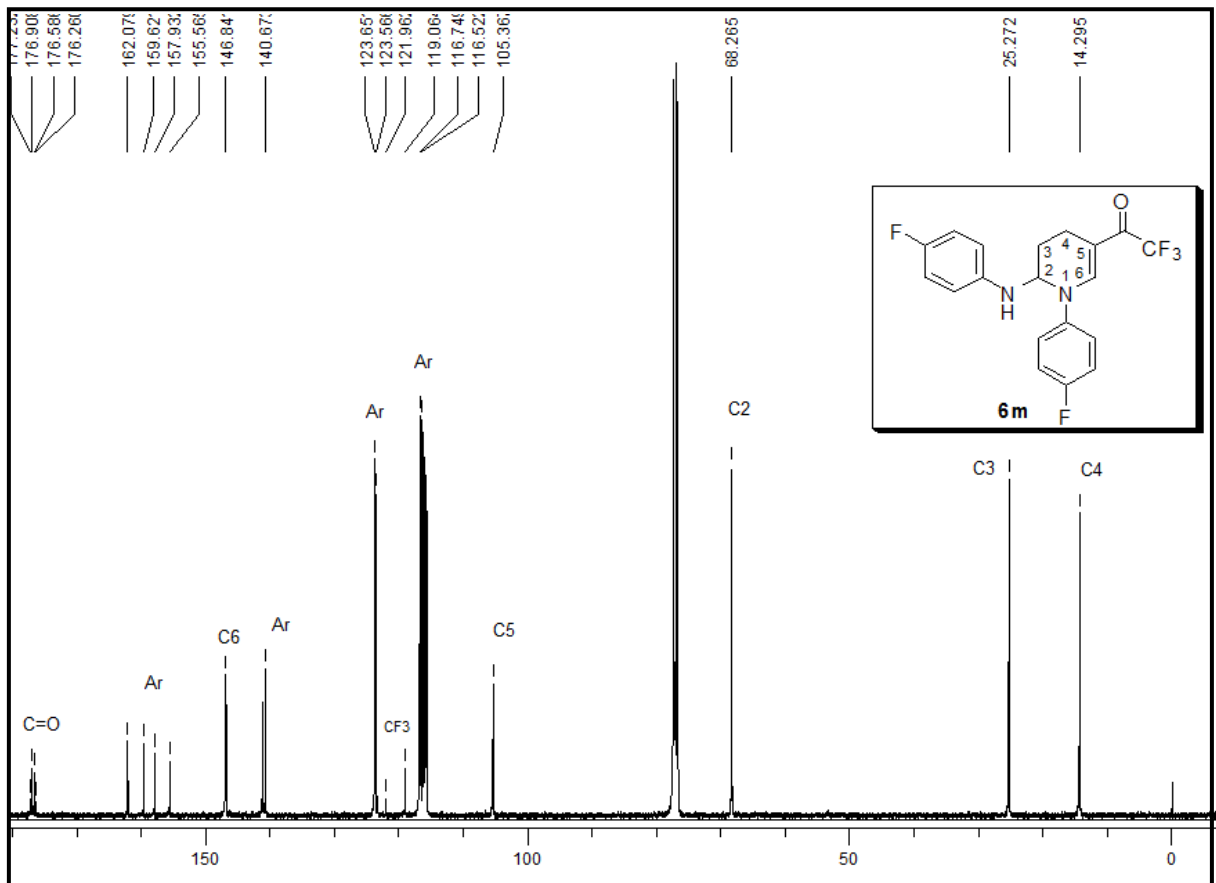
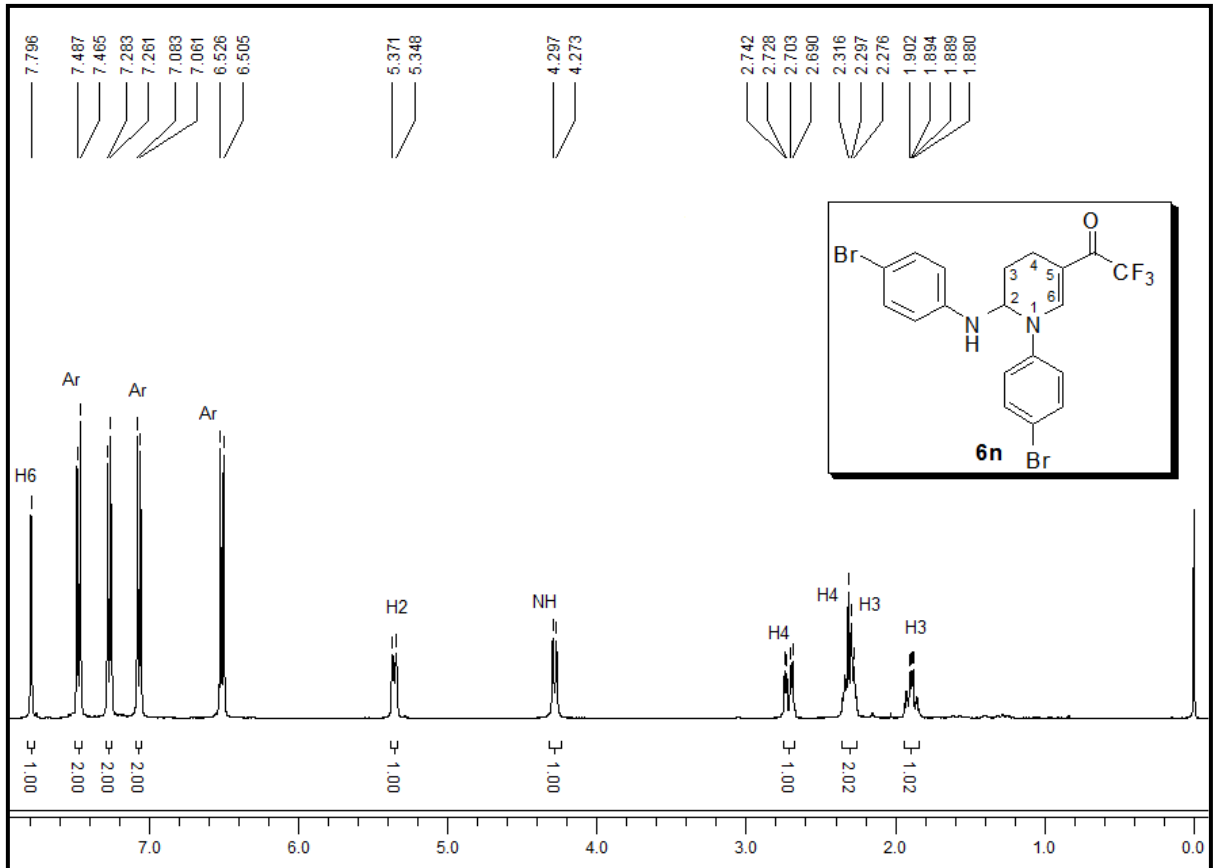
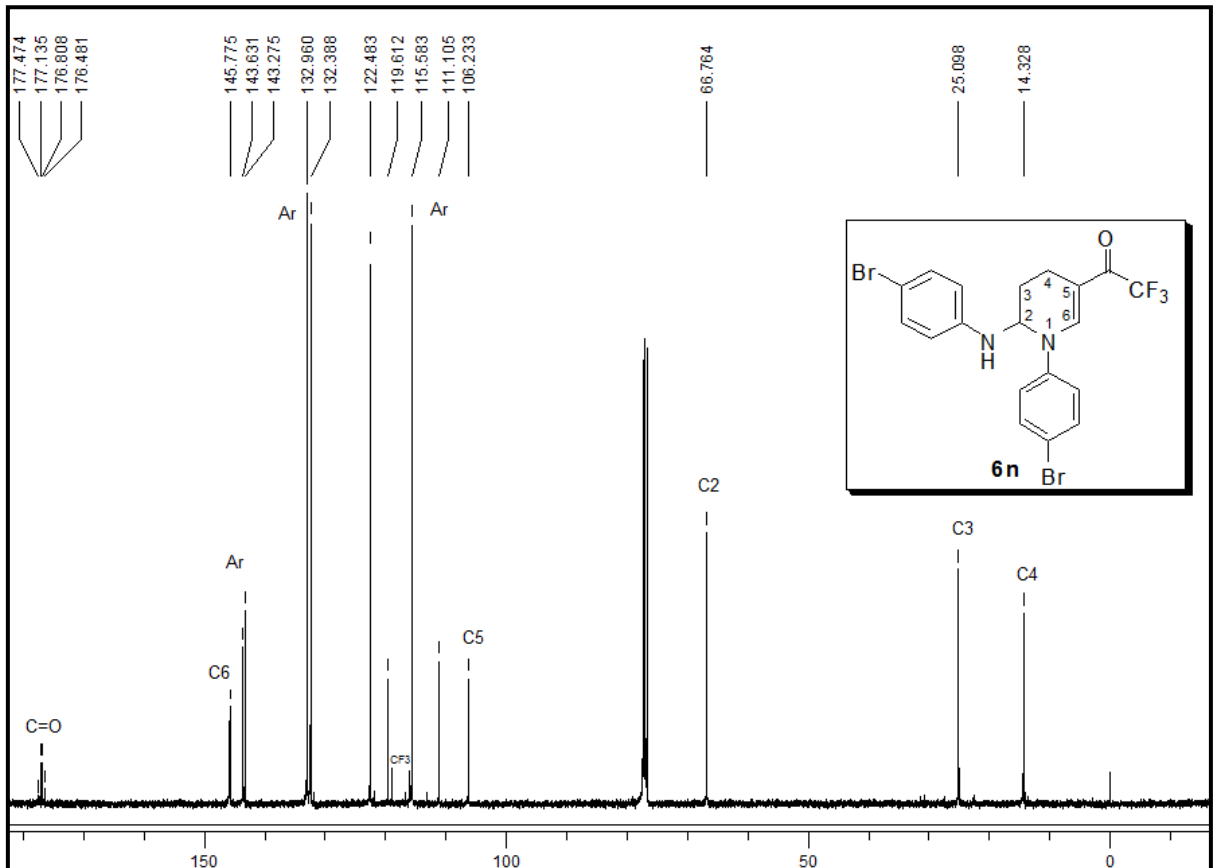


Figura 40: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6m**, registrado em  $\text{CDCl}_3$



**Figura 41:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6n** em  $\text{CDCl}_3$



**Figura 42:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6n**, registrado em  $\text{CDCl}_3$