



UFSM

Dissertação de Mestrado

Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-a]piridinas

Liana da Silva Fernandes

PPGQ

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2006

Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e
oxazolo[3,2-a]piridinas

Por
Liana da Silva Fernandes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química –
área de concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa
Maria (RS), como requisito Parcial para a obtenção do grau de **MESTRE EM
QUÍMICA.**

Santa Maria, RS – Brasil
2006

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de
Mestrado

Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e
oxazolo[3,2-a]piridinas

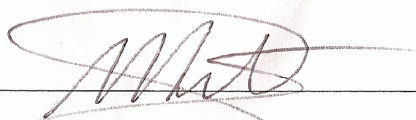
Elaborada por
LIANA DA SILVA FERNANDES

como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

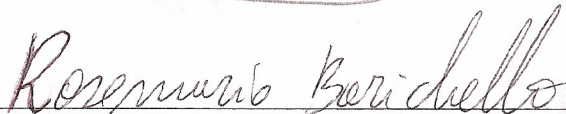
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins - UFSM



Prof. Dr. Rosemaria Barichello - UDESC

Santa Maria, 03 de julho de 2006.

*“Instruir-te-ei, e ensinar-te-ei
o caminho que deves seguir;
guiar-te-ei com meus olhos.”*

Salmo 32; 8.

*“O valor das coisas não está
no tempo em que elas duram, mas
na intensidade em que acontecem.
Por isso existem momentos
inesquecíveis, coisas inexplicáveis
e pessoas incomparáveis.”*

Fernando Pessoa

Aos meus pais, **Cleusa e Romario**,
por todo amor, paciência e
compreensão.

Ao meu noivo, **Tiago**, pelo
companheirismo, apoio e amor
devotados.

Ao **Prof. Dr. Nilo Zanatta**
o meu especial agradecimento,
pela orientação competente e
pelo exemplo de postura científica.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido a oportunidade de concluir mais esta etapa importante da minha caminhada profissional.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, pela amizade, apoio e convivência: Ana Dionéia, Fabio, Kelen, Josiane, Patrícia, Adriana, Louíse, Mauro, Tiago e Deise. Em especial à Helena, Simone e ao Leonardo pela ajuda na realização dos testes de atividade biológica e desenvolvimento dos espectros, e principalmente pela amizade.

Aos professores Dr. Marcos A. P. Martins e Dr. Rosemario Barichello pela colaboração nos processos de qualificação e defesa desta dissertação, e ao professor Dr. Alex F. C. Flores pela colaboração no processo de qualificação desta dissertação.

À aluna de iniciação científica e amiga Andréa O. da Silveira, pelo auxílio durante a elaboração de parte deste trabalho.

À amiga Gabriela F. Fiss pela amizade sincera, ajuda e apoio incondicional.

À Darlene C. Flores pela amizade e pelos sábios ensinamentos.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velasquez pelo serviço eficiente e competente.

Ao Prof. Dr. Sydney H. Alves que permitiu que a realização dos ensaios antimicrobianos fossem realizados no LAPEMI.

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos”, pelos empréstimos de reagentes e pelos momentos de descontração.

Ao Departamento de Química e as entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

Título: “Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-*a*]piridinas”

Autora: Liana da Silva Fernandes

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de três séries de compostos inéditos: 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-*a*]piridinas, obtidos através de reações de ciclização entre os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com aminometil piridinas, aminoálcoois e com o *o*-amino-fenol, em bons rendimentos (72-96%), através de um único passo reacional.

As 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas foram obtidas utilizando-se quantidades estequiométricas dos trifluoracetil diidropiranos com três aminometil piridinas diferentes, enquanto que, as 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas foram obtidas através da reação entre os mesmos precursores, em relação estequiométrica de 1:2, frente às aminometil piridinas e aos aminoálcoois.

As oxazolo[3,2-*a*]piridinas foram obtidas através de reações de ciclização entre os precursores, em quantidades equimolares, frente a três aminoálcoois e ao *o*-amino-fenol.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria, 03 de julho de 2006.

ABSTRACT**Author: Liana da Silva Fernandes****Supervisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

The present work describes the synthesis of novel 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines, 2-amino-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines and oxazolo[3,2-*a*]pyridines from the cyclocondensation reactions between 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-2*H*-3,4-dihydropyranes and aminomethyl pyridines, aminoalcohols and *o*-aminophenol, respectively, in good yields (72-96%).

The 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines were synthesized using stoichiometric amounts of the trifluoroacetyl dihydropyranes and three different aminomethyl pyridines. When the reactions were carried in an one molar excess of the aminomethyl pyridines the 2-amino-5-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines were isolated as single products.

Finally, the oxazolo[3,2-*a*]pyridines were obtained from the cyclocondensation reactions between equal molar quantities of the trifluoroacetyl dihydropyranes and three different aminoalcohols and *o*-aminophenol.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria July 3th, 2006.

Sumário

Agradecimentos	vii
Resumo	viii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos	xviii
1. Introdução e Objetivos	2
2. Revisão da Literatura	6
2.1. Síntese de β-Alcoxivinil Trialometil Cetonas	6
2.2. Síntese de Tetraidropiridinas	7
2.2.1. Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas	7
2.2.2. Síntese de 1,2,3,6-tetraidropiridinas	20
2.2.3. Síntese de 1,2,5,6-tetraidropiridinas	22
2.2.4. Síntese de 1,4,5,6-tetraidropiridinas	23
2.2.5. Síntese de 3,4,5,6-tetraidropiridinas	25
2.3. Síntese de Compostos Oxazolo-Piridinas	26
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	28
3.1. Apresentação dos Compostos	28
3.1.1. Numeração dos Compostos	28
3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados	28
3.2. Acilação de 2-alcoxi-3,4-diidro-2H-piranos	30
3.2.1. Identificação dos Compostos 3 e 4	31
3.3. Obtenção das 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)	35
3.3.1. Identificação dos compostos 6,7a-c	39
3.3.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 6,7a-c	48
3.4. Obtenção das 2-amino-1,2,3,4-tetraidropiridinas 8a-e	50
3.4.1. Identificação dos Compostos 8a-d	54
3.4.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 8a-e	62

3.5. Obtenção das Oxazolo-Piridinas 9a-d.....	64
3.5.1. Identificação dos Compostos 9a-d	67
3.5.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos 9a-d	75
3.5.3. Estrutura do composto 9d obtida através de difração de raios-X	77
4. Parte Experimental	79
4.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	79
4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	79
4.1.2. Espectroscopia de Massas/ Cromatografia (HP)-CG/MS	79
4.1.3. Ponto de Fusão	80
4.1.4. Análise de Raios-X	80
4.1.5. Cálculos dos Orbitais Moleculares	80
4.2. Reagentes	82
4.3. Procedimentos Experimentais	82
4.3.1. Procedimento geral para a síntese da β -alcoxivinil-Trifluormetil Cetona	82
4.3.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)	83
4.3.3. Procedimento geral para a síntese dos compostos 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2- <i>N</i> -(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-c)	86
4.3.4. Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-etanol-(dimetiletanol)-2- <i>N</i> -etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8d,e)	88
4.3.5. Procedimento geral para a síntese das oxazolo-piridinas 9a-d ...	89
5. Conclusões	92
6. Referências Bibliográficas	94
7. Anexos	99
Anexo I: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados	100
Anexo II: Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados	133
Anexo III: Dados dos Raios-X do Composto sintetizado por Nachitigall e do Compostos 9d	143
Anexo IV: Atividade Antimicrobiana dos compostos Sintetizados	163

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura dos compostos Arecolina (I), OXTP (II), MPTP (III), Milrinona (IV) e Nifedipina (V)	2
Figura 2: Estrutura dos compostos 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2H-piranos (3) e 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (4).....	3
Figura 3: Numeração dos compostos sintetizados.....	28
Figura 4: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 3 em CDCl_3	32
Figura 5: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 3 em CDCl_3	33
Figura 6: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6c em DMSO-d_6	40
Figura 7: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6c em DMSO-d_6	41
Figura 8: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 6a	47
Figura 9: ORTEP obtido por difração de raios-X do composto 1-fenil-2-N-fenilamino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina sintetizado por Nachtigall.	52
Figura 10: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 8c em DMSO-d_6	55
Figura 11: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto 8c em DMSO-d_6	56
Figura 12: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8b	61
Figura 13: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 9a em CDCl_3	68
Figura 14: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 9a em CDCl_3	69
Figura 15: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 9c	74
Figura 16: ORTEP obtido por difração de raios-X do composto 9d	77
Figura 17: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 3 em CDCl_3	101
Figura 18: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 3 em CDCl_3	102
Figura 19: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 4 em CDCl_3	103

Figura 20: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 4 em CDCl_3	104
Figura 21: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6a em DMSO-d_6	105
Figura 22: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6a em DMSO-d_6	106
Figura 23: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6b em DMSO-d_6	107
Figura 24: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6b em DMSO-d_6	108
Figura 25: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6c em DMSO-d_6	109
Figura 26: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6c em DMSO-d_6	110
Figura 27: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 7a em DMSO-d_6	111
Figura 28: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 7a em DMSO-d_6	112
Figura 29: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 7b em DMSO-d_6	113
Figura 30: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 7b em DMSO-d_6	114
Figura 31: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 7c em DMSO-d_6	115
Figura 32: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 7c em DMSO-d_6	116
Figura 33: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 8a em DMSO-d_6	117
Figura 34: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8a em DMSO-d_6	118
Figura 35: Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 8b em DMSO-d_6	119
Figura 36: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8b em	

DMSO-d ₆	120
Figura 37: Espectro de ¹ H RMN a 400 MHz do composto 8c em DMSO-d ₆	121
Figura 38: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 50 MHz do composto 8c em DMSO-d ₆	122
Figura 39: Espectro de ¹ H RMN a 200 MHz do composto 8d em CDCl ₃	123
Figura 40: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 50 MHz do composto 8d em CDCl ₃	124
Figura 41: Espectro de ¹ H RMN a 200 MHz do composto 9a em CDCl ₃	125
Figura 42: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 100 MHz do composto 9a em CDCl ₃	126
Figura 43: Espectro de ¹ H RMN a 200 MHz do composto 9b em CDCl ₃	127
Figura 44: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 100 MHz do composto 9b em CDCl ₃	128
Figura 45: Espectro de ¹ H RMN a 400 MHz do composto 9c em CDCl ₃	129
Figura 46: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 50 MHz do composto 9c em CDCl ₃	130
Figura 47: Espectro de ¹ H RMN a 200 MHz do composto 9d em CDCl ₃	131
Figura 48: Espectro de ¹³ C { ¹ H} RMN a 100 MHz do composto 9d em CDCl ₃	132
Figura 49: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 3	134
Figura 50: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 4	134
Figura 51: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 6a	135
Figura 52: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 6b	135
Figura 53: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 6c	136
Figura 54: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 7a	136

Figura 55: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 7b	137
Figura 56: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 7c	137
Figura 57: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8a	138
Figura 58: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8b	138
Figura 59: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8c	139
Figura 60: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8d	139
Figura 61: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 8e	140
Figura 62: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 9a	140
Figura 63: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 9b	141
Figura 64: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 9c	141
Figura 65: Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto 9d	142

Índice de Tabelas

Tabela 1: Reação do composto 25 com dienófilos selecionados.....	10
Tabela 2: Nomenclatura dos compostos sintetizados	29
Tabela 3: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 3 e 4	31
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 3 e 4	34
Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a obtenção de 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6a-c)	36
Tabela 6: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 6,7a-c	42
Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 6,7a-c	43
Tabela 8: Otimização das condições reacionais para a obtenção dos compostos 8a-c	51
Tabela 9: Comprimentos teóricos ⁵³ e experimentais de algumas ligações C-C, C-N e C-O	53
Tabela 10: Ângulos de algumas ligações da tetraidropiridina sintetizada por Nachtigall. ⁵²	53
Tabela 11: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 8a-e	57
Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 8a-d	58
Tabela 13: Rendimentos dos compostos 9a-d a partir dos precursores 3 e 4	65
Tabela 14: Otimização das condições reacionais para a síntese do composto 9a	66
Tabela 15: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 9a-d	70
Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 9a-d	71
Tabela 17: Comprimentos teóricos ⁵³ e experimentais de algumas ligações C-C e C-N	78
Tabela 18: Ângulos de algumas ligações do composto 9d	78
Tabela 19: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto sintetizado por Nachtigall	145
Tabela 20: Coordenadas Atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto sintetizado por Nachtigall	146

Tabela 21: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para o composto sintetizado por Nachtigall	147
Tabela 22: Parâmetros de Substituição Anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto sintetizado por Nachtigall	150
Tabela 23: Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição isotrópica para o composto sintetizado por Nachtigall.....	151
Tabela 24: Ângulos de torção [°] para o composto sintetizado por Nachtigall	152
Tabela 25: Ligações de Hidrogênio para o composto sintetizado por Nachtigall [Å e °]	154
Tabela 26: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto 9d	156
Tabela 27: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 9d	157
Tabela 28: Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto 9d	158
Tabela 29: Parâmetros de substituição anisotrópica ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 9d	161
Tabela 30: Coordenadas de Hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para o composto 9d	162
Tabela 31: Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos compostos sintetizados (MIC μg)	168

Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

DMSO-d₆ – Dimetil sulfóxido deuterado

TMS – trimetil silano

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

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

t – tripleto

d – Dubleto

dd – Dubleto de dubletos

m – Multipleteo (sobreposição de sinais)

q – Quarteto

t. a. – Temperatura ambiente

BSA – *N,O*-Bis (trimetilsilil)acetamida

DIPEA – Diisopropil etilamina

GABA - Ácido γ -aminobutírico

LDA – Diisopropil amideto de lítio

MPTP – 1-metil – 4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

OXTP - 3-(5-alcoxi-oxazol-2-il)-1,2,5,6-tetraidropiridina

Ts – Tosil

CG – Cromatografia gasosa

MIC – Concentração Inibitória Mínima

1. Introdução e Objetivos

O núcleo piridínico faz parte de uma série de substâncias naturais e sintéticas,¹ estando presente também como componente estrutural básico de uma gama de heterociclos que apresentam importantes propriedades medicinais.²

As tetraidropiridinas, mais especificamente, constituem uma importante unidade em compostos orgânicos, como as apresentadas na **Figura 1**, as quais são associadas potenciais atividades muscarínica (estruturas I e II),³⁻⁵ como fármacos cardiotônicos (estrutura IV),⁶ terapêuticos para o Mal de Alzheimer e de Parkinson (estrutura III),^{4,7-10} desordens motoras, gastrointestinais e geniturinárias,³ reguladores do fluxo de íons cálcio (estrutura V),¹¹ modelos de neurodegeneração (III),¹² e inibição do GABA (ácido- γ -aminobutírico).¹³ E também, sendo utilizadas como o mais importante componente do aroma de pães assados.^{14, 15}

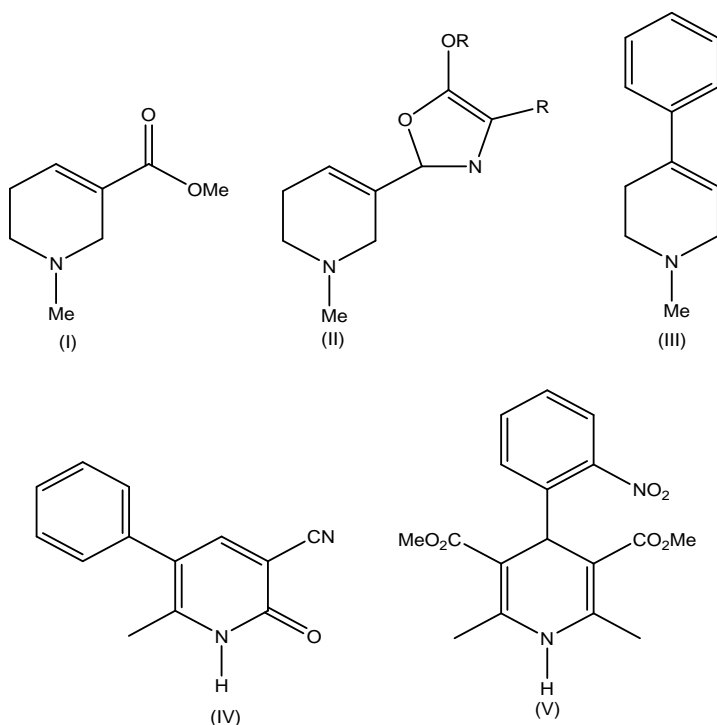


Figura 1: Estrutura dos compostos: (I) Arecolina, (II) OXTP (3-[5-alcoxi-oxazol-2-il]-1,2,5,6-tetraidropiridina), (III) MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), (IV) Milrinona e (V) Nifedipina.

Alguns métodos para a preparação das tetraidropiridinas foram desenvolvidos, entretanto, os mais comumente usados para a síntese de

aza-heterociclos, como as tetraidropiridinas envolvem reações de iminas¹⁶ com compostos carbonílicos, ciclocondensação de d-alcoiminas¹⁷ e reações de ciclização de Hantzsch.^{11, 18}

A obtenção de novos heterociclos potencialmente ativos a partir das β -alcoxivinil trialometil cetonas é uma das áreas de interesse do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE). As β -alcoxivinil trialometil cetonas vêm sendo utilizadas como blocos precursores para a síntese de diversos heterociclos como pirazóis,¹⁹ pirazolinas,²⁰ piridinas,²¹ pirimidinas,²² pirimidinonas,²³ isoxazóis,²⁴ isoxazolinas,²⁵ benzodiazepinos,²⁶ entre outros.

A introdução do grupo trifluormetil em compostos heterociclos vem se tornando comum, devido ao fato que este grupo pode trazer notáveis mudanças nas propriedades físicas, químicas e biológicas²⁷ dos compostos, as quais resultam em novos compostos ou materiais apropriados para diversas aplicações agroquímicas,²⁸ analíticas,²⁹ farmacológicas³⁰ e sintéticas.³¹

Atualmente, o uso de β -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, como os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3** e **4**) (**Figura 2**), tem despertado grande interesse devido ao fato destes compostos reagirem com agentes nucleofílicos gerando novos sistemas heterociclos trifluormetilados.³²⁻³⁵

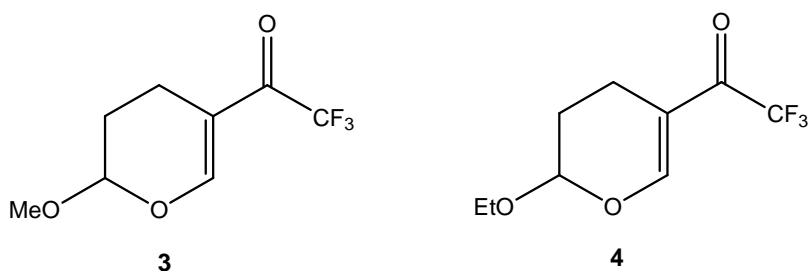


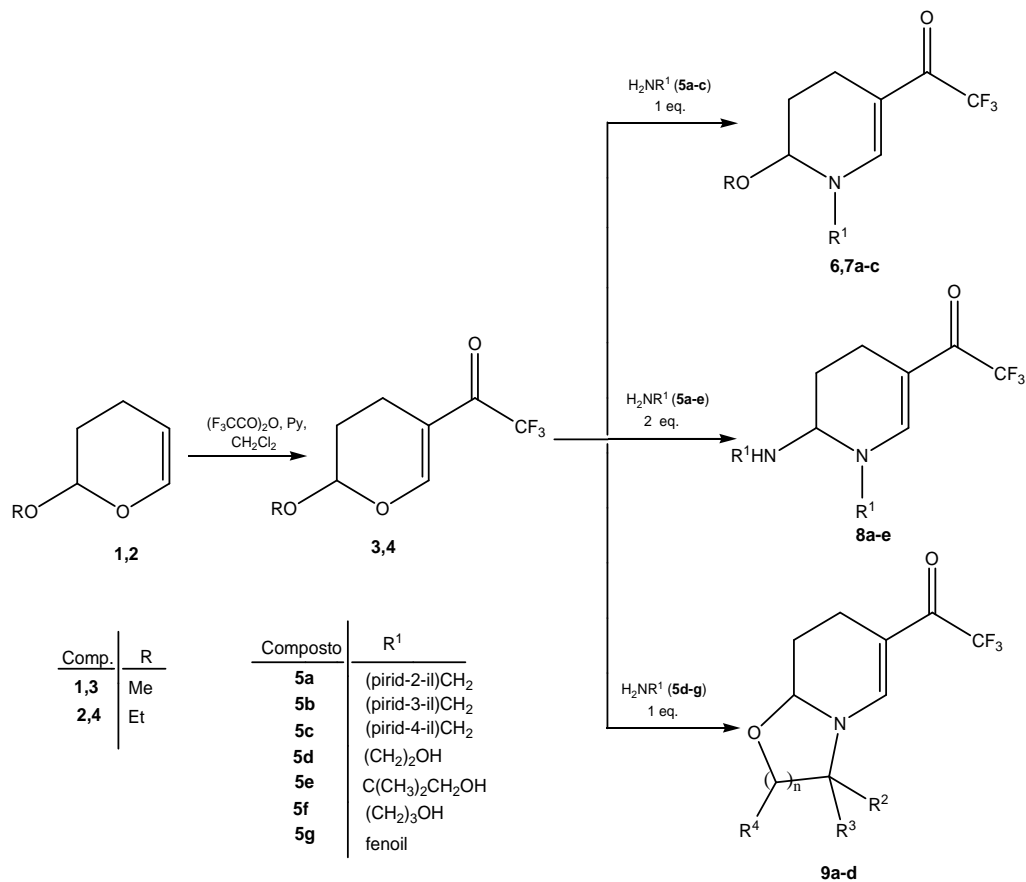
Figura 2: Estrutura dos compostos 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3**) e 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**4**).

Até o momento, os métodos para a síntese de tetraidropiridinas encontrados na literatura apresentam, em sua maioria, rotas sintéticas extensas, havendo misturas de produtos e baixos rendimentos. No entanto, os compostos 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e

oxazolo-piridinas trifluormetiladas não se encontram descritas na literatura. Assim, dando continuidade aos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório, diante da importância biológica e da complexidade em sintetizar tetraidropiridinas através de rotas sintéticas clássicas geralmente empregadas, este trabalho tem por objetivo:

- Sintetizar, isolar e elucidar estruturalmente novas séries de compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas-1-*N*-substituídas e oxazolo-piridinas através de uma metodologia simples, em um único passo reacional, a partir de reações de ciclização entre os compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos **3** e **4** com aminometil piridinas e aminoálcoois, respectivamente (**Esquema 1**).

Esquema 1:



Comp.	R
1,3	Me
2,4	Et

Composto	R ¹
5a	(pirid-2-il)CH ₂
5b	(pirid-3-il)CH ₂
5c	(pirid-4-il)CH ₂
5d	(CH ₂) ₂ OH
5e	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
5f	(CH ₂) ₃ OH
5g	fenoil

Comp.	R	R ¹
6a	Me	(pirid-2-il)CH ₂
6b	Me	(pirid-3-il)CH ₂
6c	Me	(pirid-4-il)CH ₂
7a	Et	(pirid-2-il)CH ₂
7b	Et	(pirid-3-il)CH ₂
7c	Et	(pirid-4-il)CH ₂

Comp.	R ¹
8a	(pirid-2-il)CH ₂
8b	(pirid-3-il)CH ₂
8c	(pirid-4-il)CH ₂
8d	(CH ₂) ₂ OH
8e	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH

Comp.	R ²	R ³	R ⁴	n
9a	R ² = R ³ = R ⁴ = H			n = 1
9b	R ² = R ³ = Me, R ⁴ = H			n = 1
9c	R ² = R ³ = R ⁴ = H			n = 2
9d	R ³ e R ⁴ = benzo			n = 1

2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar as principais referências relacionadas à síntese de tetraidropiridinas e das oxazolo-piridinas. Primeiramente, serão abordados, resumidamente, os principais métodos de síntese das β -alcoxivinil trialometil cetonas. Posteriormente, serão abordados os principais métodos para a síntese das tetraidropiridinas e das oxazolo-piridinas.

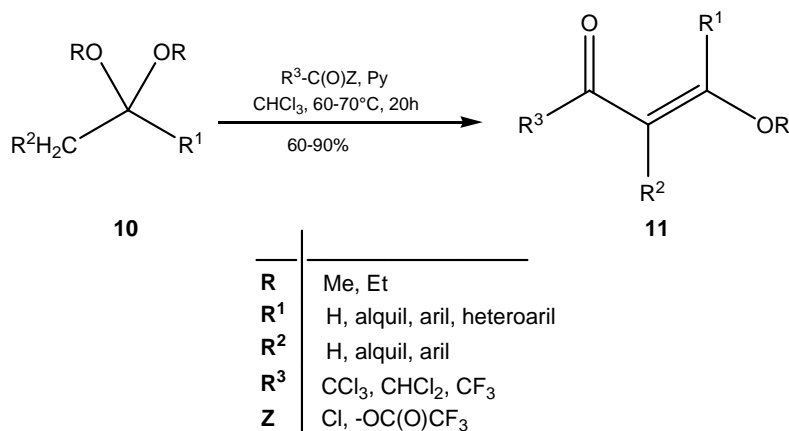
2.1. Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

As β -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam um elevado potencial sintético devido à semelhança de suas propriedades químicas aos sistemas 1,3-dicarbonílicos. A principal diferença está na distinta reatividade dos dois centros eletrofílicos, conduzindo, então, a reações mais regioseletivas.

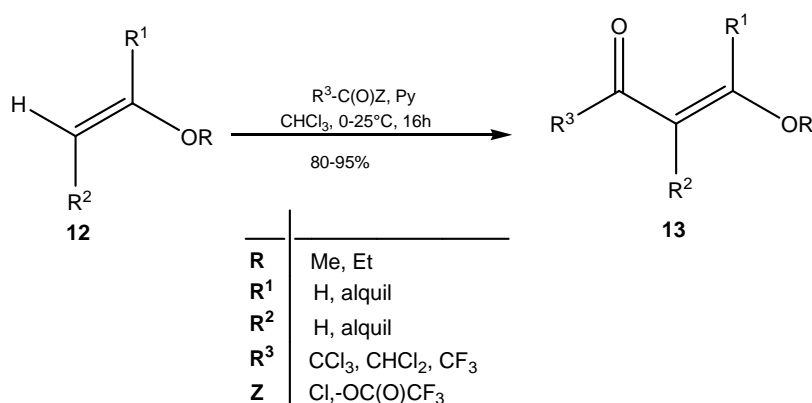
A literatura sobre a preparação de β -alcoxivinil trialometil cetonas e a sua utilização como 1,3-dieletrófilos é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger e colaboradores³⁶ e por Hojo e colaboradores.³⁷

O NUQUIMHE, desde 1986, vem produzindo uma série de β -alcoxivinil trialometil cetonas, as quais são obtidas de maneira geral, a partir da acilação de acetais⁴⁰ (**10**) (**Esquema 2**) ou enoléteres⁴¹ (**12**) com agentes acilantes halogenados (**Esquema 3**). Para uma revisão mais completa sobre a síntese destes compostos consultar referências 38-44.

Esquema 2:



Esquema 3:



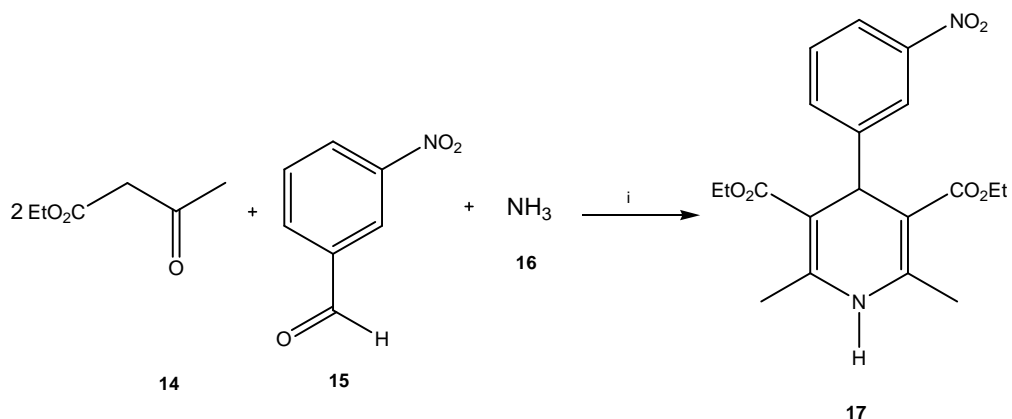
2.2. Síntese de Tetraidropiridinas

2.2.1. Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas

As metodologias mais utilizadas para sintetizar esta classe de compostos baseiam-se em reações de ciclização entre iminas e compostos carbonílicos, ciclocondensação de d-alcoíminas e, ainda, reações de ciclização de Hantzsch.

A reação de ciclização de Hantzsch^{11,18,45} consiste em reagir β-ceto-ésteres (**14**), aldeídos (**15**) e amônia (**16**) em uma única etapa reacional, dando origem a diidropiridinas substituídas (**17**) (**Esquema 4**).

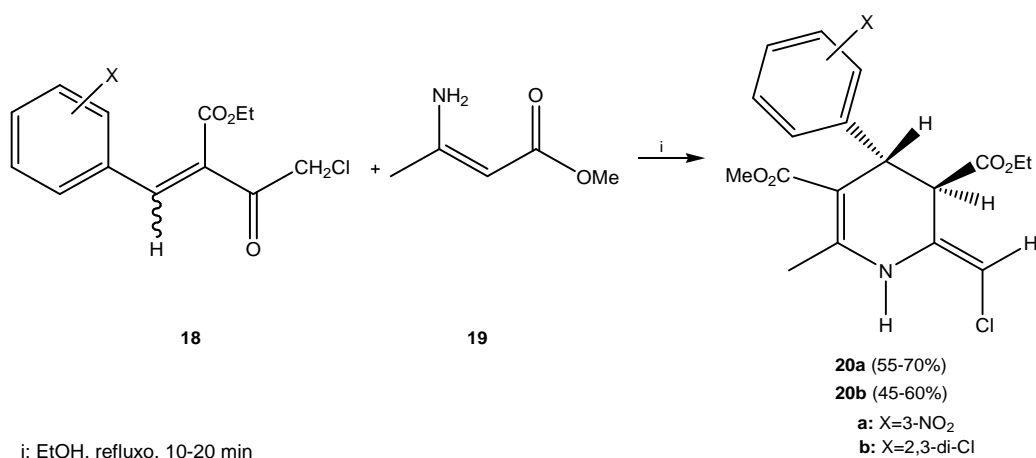
Esquema 4:



i: EtOH, refluxo, 3h

Gandolfi e colaboradores,¹⁸ em 1988, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetrahidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de γ -cloro- β -ceto-ésteres com benzaldeídos obtendo, então, o composto **18** (**Esquema 5**), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **19** originando as 1,2,3,4-tetrahidropiridinas desejadas **20a,b**.

Esquema 5:

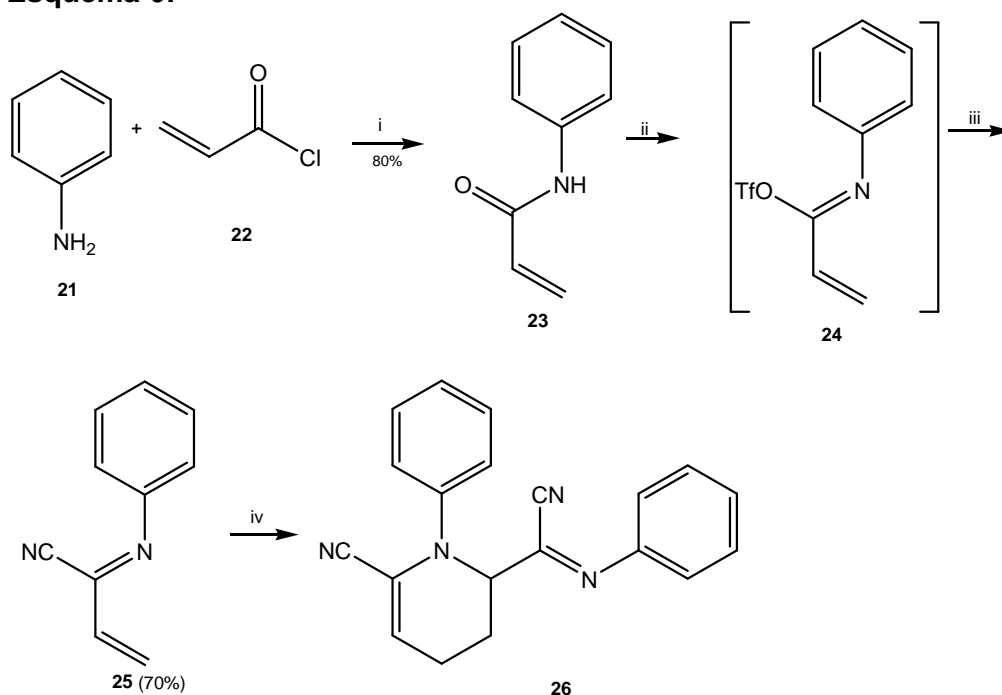


i: EtOH, refluxo, 10-20 min

Sisti e colaboradores⁴⁶ publicaram, em 1991, a síntese de tetraidropiridinas a partir de reações de Diels-Alder. Estas piridinas foram sintetizadas a partir da reação de *N*-fenil-2-ciano-azadienos (**25**) (**Esquema 6**) com diversos dienófilos, ricos e pobres em elétrons. O azadieno (**25**) foi

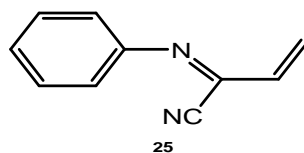
preparado a partir da reação da anilina (**21**) com cloreto de acroíla (**22**), originando a acrilamina (**23**), a qual foi posteriormente tratada *in situ* com anidrido trifluormetasulfônico, gerando o composto (**24**). O imidato *O*-triflíil (**24**) reagiu com cianeto de lítio e 12-crown-4 gerando o azadieno (**25**). Este azadieno reagiu com uma outra molécula do azadieno através de uma reação Diels-Alder, dando origem a piridina **26**. Foi através deste experimento que os autores puderam verificar que o azadieno pode reagir com dienófilos pobres em elétrons. Esta observação foi confirmada através de uma série de experimentos apresentados na **Tabela 1**.

Esquema 6:



- i) K_2CO_3 , Benzeno
- ii) $(TfO)_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2
- iii) $LiCN$, THF, 12-C-4
- iv) $0^\circ C$, 1 semana, 13% ou $90^\circ C$, 15h, Benzeno, 62%

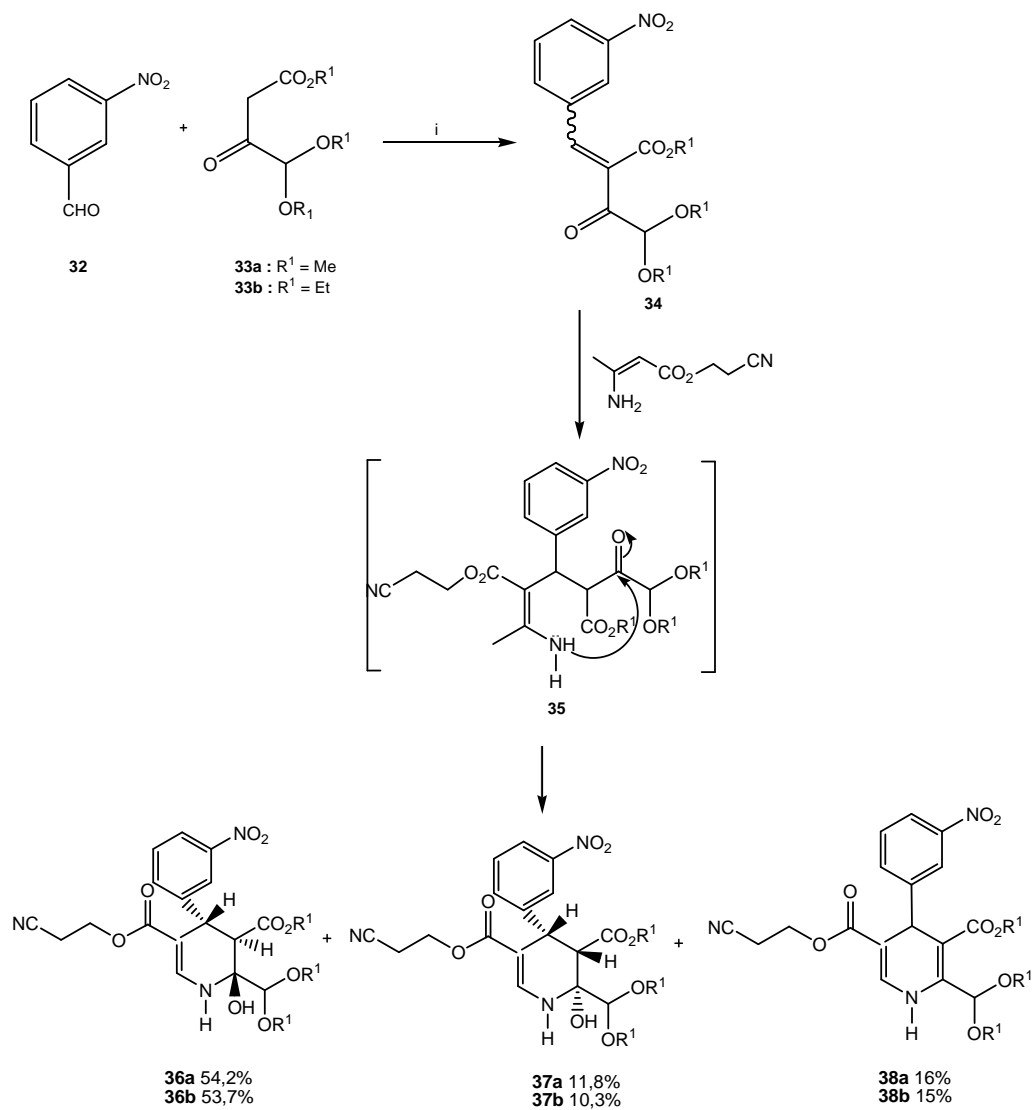
Tabela 1: Reação do composto **25** com dienófilos selecionados.⁴⁶



Dienófilo	Condições	Produto	Rendimento(%)
	90°C, 26h		75
	40 eq. Benzeno, 90°C, 22h		67
	90°C, 17h		29a : 29b (5:1; 62%)
	40 eq. Benzeno, 90°C, 20h		30a : 30b (4,5:1; 65%)
	120°C, 46h		25-30

Em 1992, Ogawa e colaboradores¹¹ realizaram a síntese de 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Neste trabalho as 1,2,3,4-tetrahidropiridinas **36** e **37** (**Esquema 7**) foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **33a**, e 5,2:1 a partir do composto **33b**. As tetraidropiridinas **36** e **37** e a 1,4-diidropiridina **38** foram obtidas através da ciclização do cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetoximetil-2-benzilideno-acetoacetato (**34**), passando pelo intermediário **35**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **34** foi obtido a partir do 3-nitrobenzaldeído (**32**) e do 4-dimetoxi acetoacetato (**33**), em refluxo em 2-propanol em presença de acetato de piperidina.

Esquema 7:

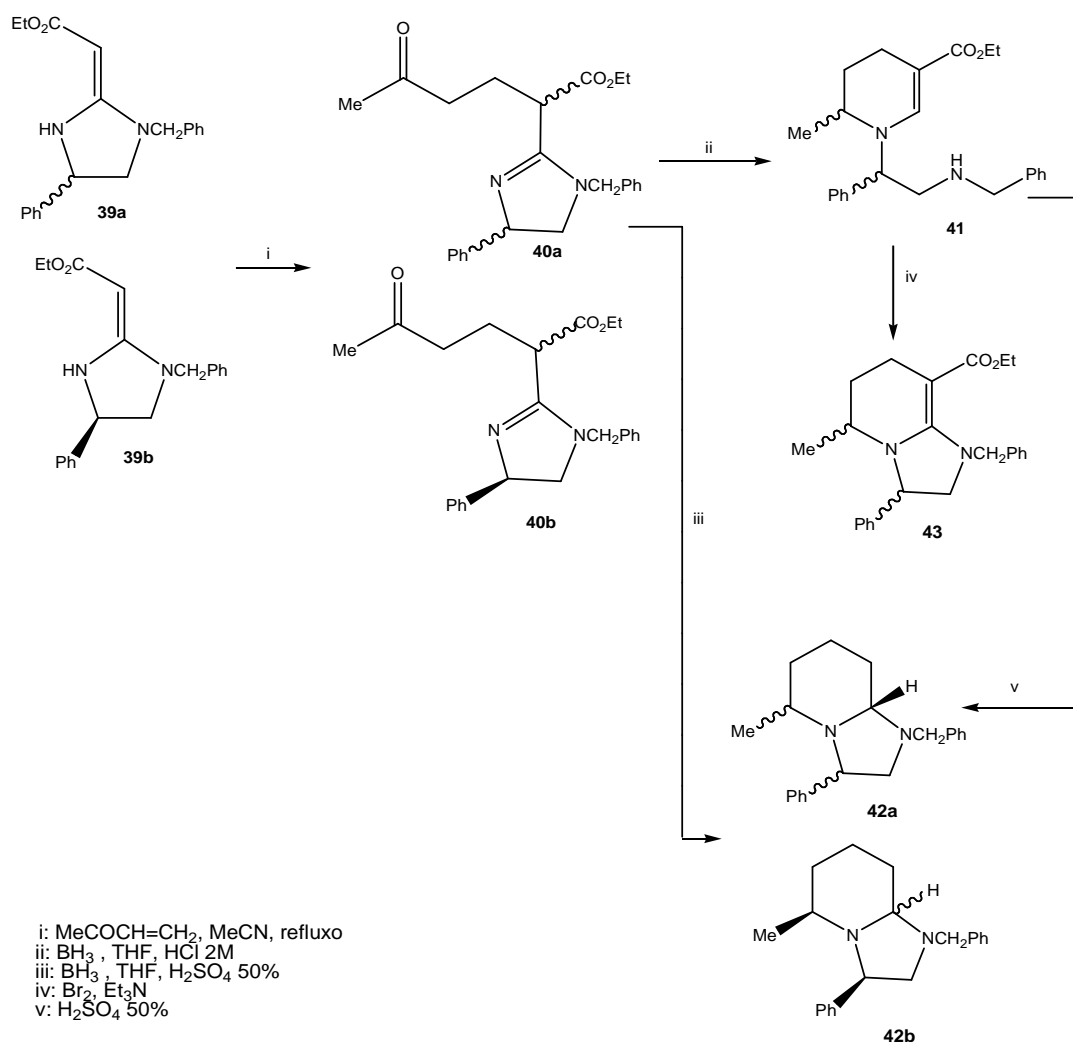


i: Acetato de piperidina, 2-propanol, refluxo

Jones e colaboradores⁴⁷ publicaram, em 1993, a síntese da tetraidropiridina **41**, a qual foi posteriormente utilizada para a obtenção de octaidro e hexaidroimidazopiridinas, **42** e **43** respectivamente.

Os enaminoésteres **39a** e **39b**, obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, reagem através da reação de adição conjugada a 2-buten-3-ona, levando aos adutos 1,4 (**40a** e **40b**), conforme mostrado no **Esquema 8**. Estes foram posteriormente hidrogenados, originando a tetraidropiridina **41**. Esta tetraidropiridina foi tratada com ácido sulfúrico aquoso 50% conduzindo à formação da octaidroimidazopiridina **42a**; estas octaidroimidazopiridinas também foram obtidas a partir dos compostos **40a** e **40b**. A reação da tetraidropiridina **41** com bromo e excesso de trietilamina conduziu à formação da hexaidroimidazopiridina **43**.

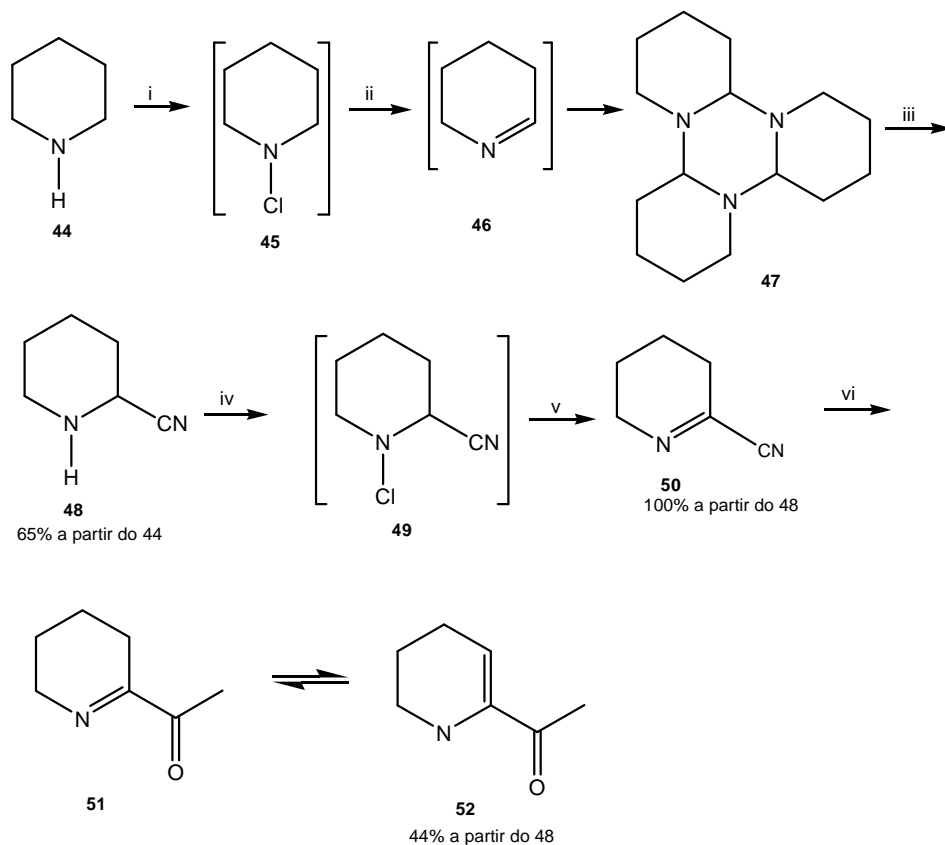
Esquema 8:



Também em 1993, De Kimpe e Stevens¹⁴ apresentaram a síntese de 6-acetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, que são consideradas como o principal componente do aroma de pães assados através de rotas sintéticas diferentes. Neste trabalho, os autores utilizaram a piperidina (**44**) como material de partida, a qual sofreu reação de *N*-cloração com hipoclorito de *t*-butila gerando a *N*-cloropiperidina (**45**), a qual foi, subsequentemente, deidroclorada *in situ* com metóxido de sódio, levando à trimerização da piperidina (**Esquema 9**). O composto **47** foi tratado com cianeto de hidrogênio, originando o composto **48** que foi, então, oxidado a cianeto de imidoíla através da reação de *N*-cloração e posterior deidrocloração *in situ*

do composto **49** com trietilamina, resultando no composto **50**. A última etapa desta rota reacional consiste na adição de iodeto de metilmagnésio ao cianeto de imidoíla (**50**) seguido da hidrólise em cloreto de amônio. O aromatizante ocorreu como uma mistura de 4:1 da forma imino (**51**) e da forma enamino (**52**).

Esquema 9:

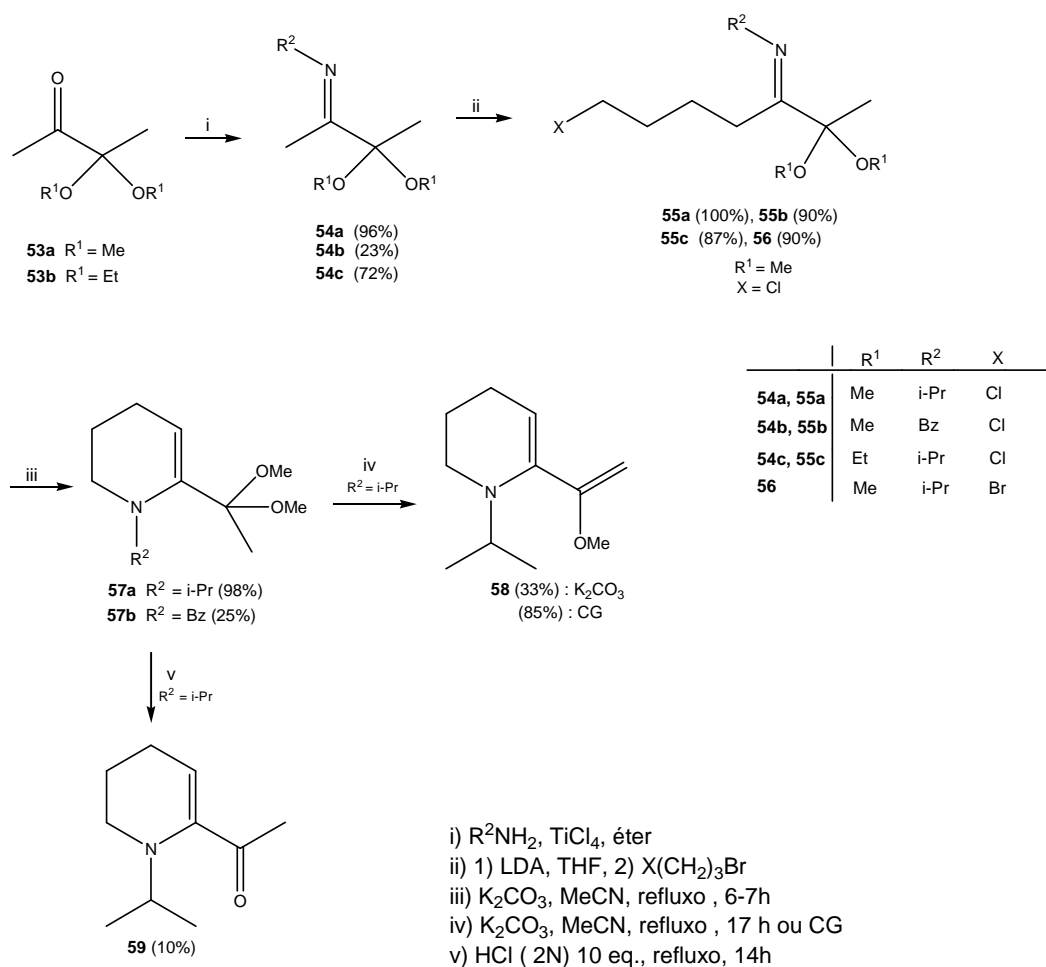


- i) *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 30 min
- ii) NaOMe 2N, MeOH, 20 min t. a., 45 min, refluxo
- iii) 1) HCN (aq.), 1 h, t. a., 2) NaOH
- iv) *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 1 h
- v) Et₃N, dietil éter, 12 h, t.a.
- vi) 1) MeMgI, dietil éter, -20°C, 1 h, 2) NH₄Cl (aq.), 20 min, t.a.

No trabalho publicado, em 1994, por De Kimpe e Stevens¹⁵ é apresentada a rota sintética para a obtenção do aromatizante de pães, utilizando como substratos chave d-aldoiminas com uma função carbonila protegida na posição α por um acetal. Eles partiram da reação da 2,3 butanona (**53**), com uma das carbonilas protegidas, em reação com aminas

primárias em presença de cloreto de titânio, chegando às iminas **54** (**Esquema 10**). A alquilação deste composto levou à formação das d-aloiminas **55** e **56**. As d-aloiminas **55** foram ciclizadas com carbonato de potássio formando as tetraidropiridinas **57a,b**. O composto **57a** após a eliminação de metanol deu origem ao composto 1,3-butadieno-2,3-funcionalizado **58**. Enquanto, a hidrólise ácida do composto **57a** originou a 6-acetil-1-isopropil-1,2,3,4-tetraidropiridina **59**, que é um derivado *N*-alquilado do componente do aroma natural dos pães.

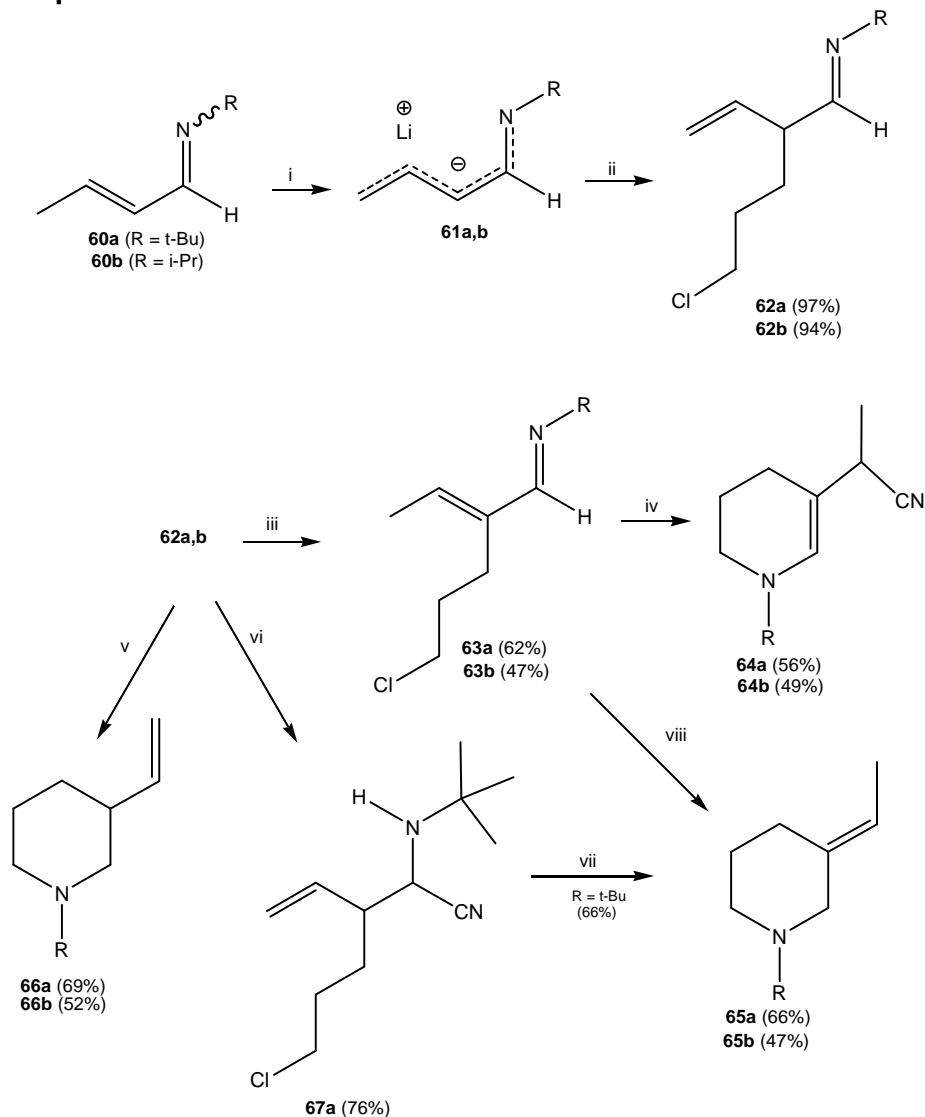
Esquema 10:



De Kimpe e Aelterman,¹⁷ em 1998, publicaram um trabalho demonstrando a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas funcionalizadas na posição 5. Neste trabalho a síntese do composto de interesse partiu da

alquilação na posição α de um azaenolato de lítio conduzindo aos compostos **62a,b** conforme ilustrado no **Esquema 11**. A imina **62** foi facilmente isomerizada para enamina **63** pelo fato desta ser mais estável. A enamina foi convertida a 1,2,3,4-tetraidropiridina **64** pela reação com cianeto de potássio, e a piperidina **65**, obtida através da reação do composto **63** com borohidreto de sódio. Também foram sintetizados outros compostos como a piperidina **66**, obtida através da ciclização da d-cloroimina **62** com borohidreto de sódio. A α -aminonitrila **67a** foi obtida através da reação do composto **62a** com cianeto de potássio, a qual foi posteriormente reagida com *t*-butóxido de potássio e boroidreto de sódio originando a piperidina **65**.

Esquema 11:

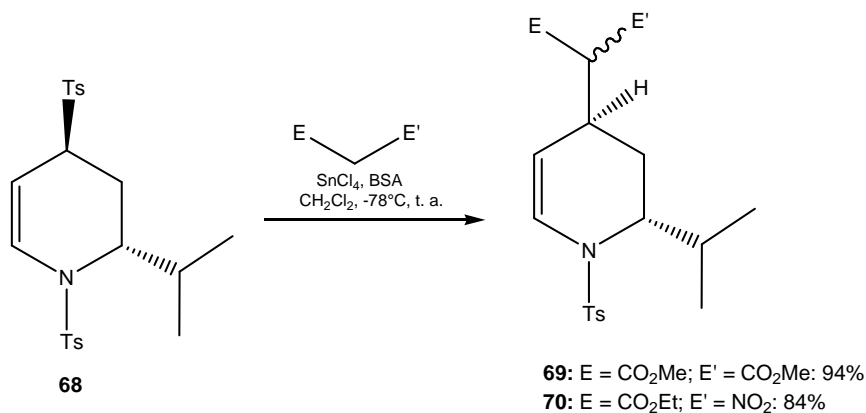


- i) 0°C, 10min., -78°C, 20 min, 1,2 eq. LDA, THF
 ii) 1 eq. Cl(CH₂)₃Br
 iii) 1.1 eq. *t*-BuOK, THF, t. a., 21h
 iv) 1,02 eq. KCN, MeOH, refluxo, 1h, R = *t*-Bu.
 v) 1,5 eq. NaBH₄, MeOH, t. a., 30 min, a seguir refluxo por 1h
 vi) 1,02 eq. KCN, MeOH, t.a., 5 h, R = *t*-Bu
 vii) 1) 1,1eq. *t*-BuOK, THF, t. a., ou refluxo 2) 2 eq. NaBH₄, MeOH, refluxo, 1h
 viii) 2 eq. NaBH₄, MeOH, refluxo, 1h

Em 2001, Craig e colaboradores⁴⁸ realizaram a síntese de 1,4-bis-(arilsulfonyl)-1,2,3,4-tetraidropiridinas em reações do tipo S_N1 regio e estereoseletivas. Neste trabalho, os autores descreveram reações de substituição com ataque nucleofílico 1,4-intramolecular. A 1,4-bis(arilsulfonyl)-2-isopropil-1,2,3,4-tetraidropiridina (**68**) (**Esquema 12**) e o

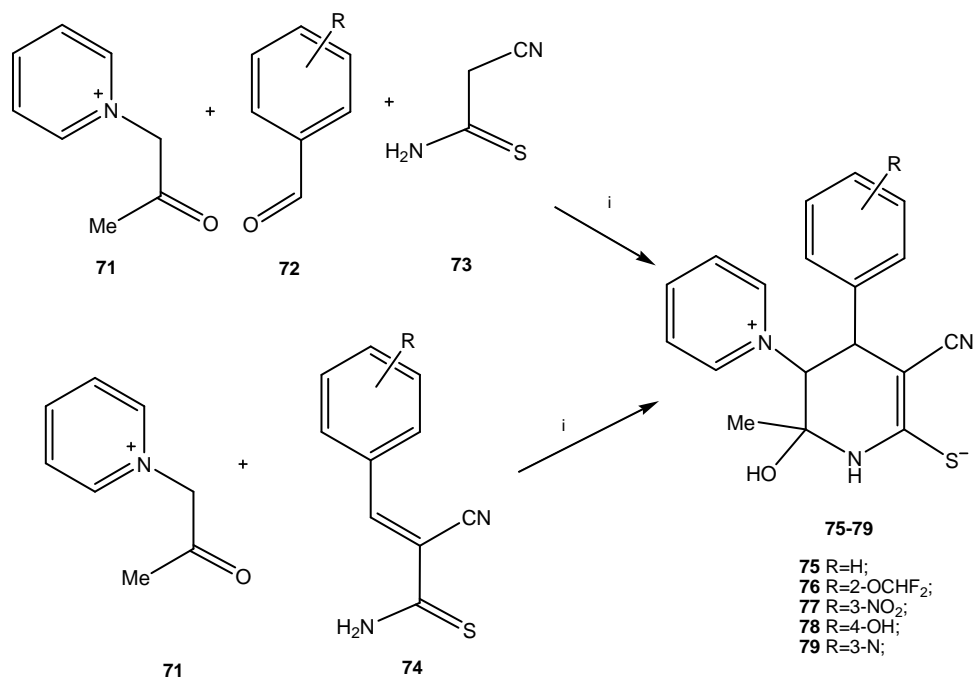
dimetil malonato ou nitroacetato de etila, reagiram na presença de ácido de Lewis, para produzir os compostos **69** e **70** substituídos somente na posição 4 com elevados rendimentos. A reação mostrou completa seletividade 2,4-trans e houve a formação de um novo centro exocíclico.

Esquema 12:



O trabalho publicado por Krauze e colaboradores,⁶ em 2005, demonstrou a síntese de 3,4-trans-4-aryl-3-(1-piridinio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos. As 3,4-trans-4-aryl-3-(1-piridinio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos **75-79** (**Esquema 13**) foram obtidas através da reação de Michael do cloreto de *N*-acetilpiridínio (**71**) com aldeídos aromáticos (**72**) e cianotioacetamida (**73**), podendo também ser obtidas através da reação do composto (**71**) com 3-aryl-2-cianotioacrilamidas (**74**); com quantidades equimolares de piperidina em ambos os casos.

Esquema 13:

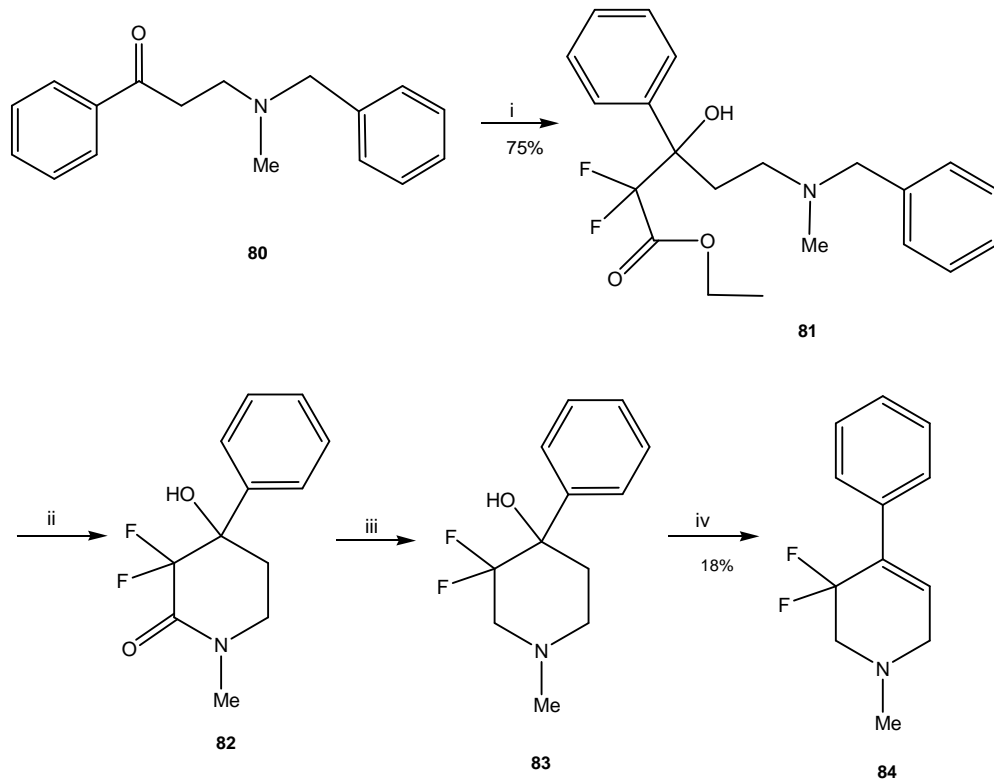


i: Piperidina, EtOH, 1h, t. a., 0°C

2.2.2. Síntese de 1,2,3,6-Tetraidropiridinas

Em 2003, Rimoldi e colaboradores¹² publicaram um trabalho descrevendo a síntese das 4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridinas flúor substituídas realizada através da reação de Reformatsky. As 3,3-difluor-1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridinas **84** foram obtidas através da adição de diiodeto de samário e etil bromodifluoracetato ao composto **80**, o qual conduziu à formação do β-hidróxi-γ-aminoéster (**81**), conforme o **Esquema 14**. Posteriormente, a remoção do grupo protetor *N*-benzil do composto **81** foi acompanhada pela reação de hidrogenação e sucessiva ciclização, originando a lactama (**82**). O composto **82** foi submetido à redução carbonílica levando à formação da amina **83**, a qual foi reagida com POCl₃ (ou SOCl₂) promovendo a formação da 1,2,3,6-tetraidropiridina **84** desejada.

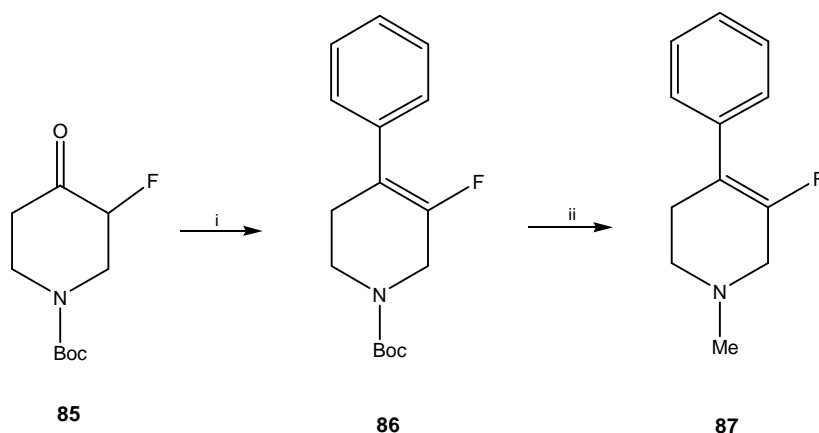
Esquema 14:



- i) $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$, Sml_2 , THF, t. a.
- ii) Pd(OH)_2 , H_2 , MeOH
- iii) NaBH_4 , CF_3COOH
- iv) POCl_3 , Py

No mesmo trabalho, os autores realizaram a síntese da 5-fluor-1,2,3,6-tetraidropiridina **87** a partir da fluorpiperidona (**85**) que foi reagida com brometo de fenil magnésio, seguido da reação com POCl_3 fornecendo o composto (**86**), como mostra o **Esquema 15**. Este composto, foi posteriormente reduzido com DIBAL-H originando o composto almejado **87**.

Esquema 15:

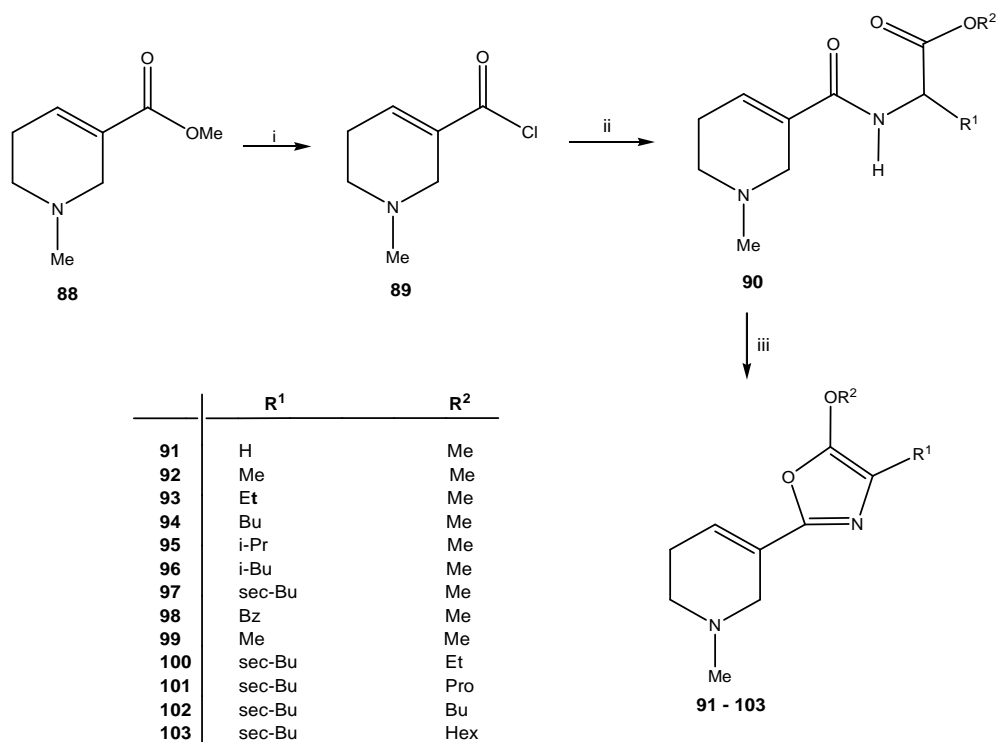


i: 1) PhMgBr, THF 2) POCl₃, Py
ii: DIBAL-H, THF

2.2.3. Síntese de 1,2,5,6-Tetraidropiridinas

Mitch e colaboradores,³ em 1994, realizaram a síntese da 1,2,5,6-tetraidropiridinas utilizando arecolina e aminoácidos como precursores. Neste trabalho, foi primeiramente realizada a hidrólise seguida pela adição do cloreto de oxalila à arecolina (**88**), formando o cloreto ácido (**89**), conforme ilustrado no **Esquema 16**. O qual foi, então, reagido com o aminoácido e cloreto de tionila levando ao composto **90**. A posterior ciclização do aminoéster **90** com POCl₃ proporcionou a formação das alcoxi-oxazolo-1,2,5,6-tetraidropiridinas **91-103**.

Esquema 16:



i: 1) HCl; 2) Cloreto de Oxalila

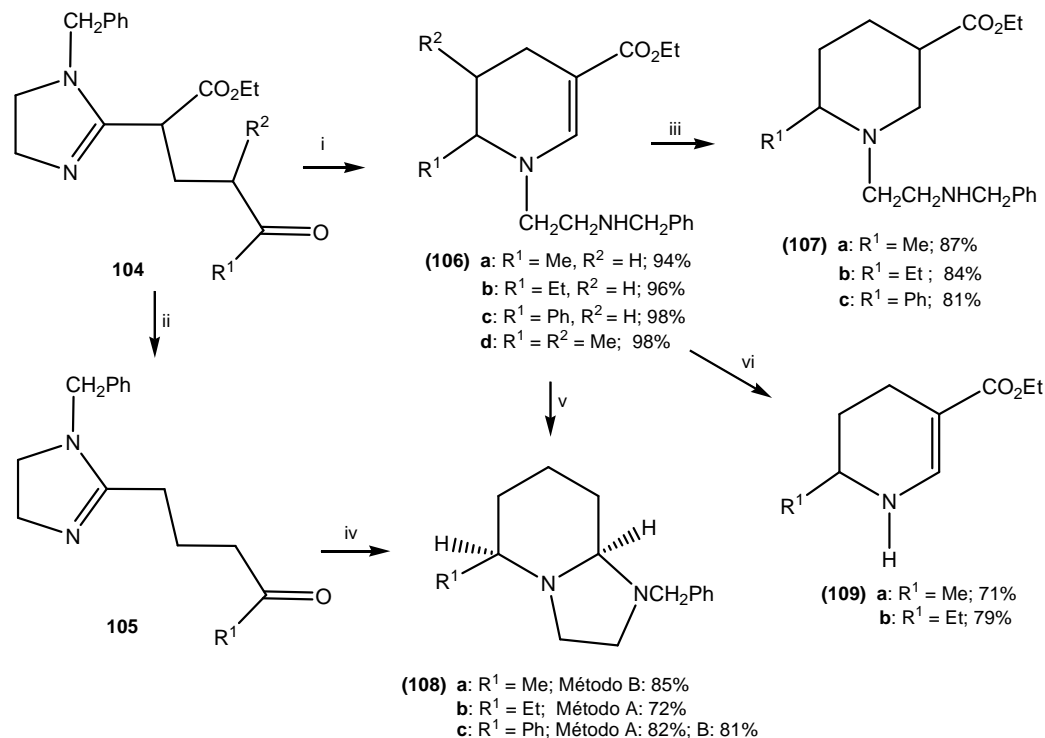
ii: HCl · H₂N-CH(R¹)-C(=O)OR², SOCl₂

iii: POCl₃

2.2.4. Síntese de 1,4,5,6-Tetraidropiridinas

O trabalho publicado por Jones e colaboradores,⁴⁹ em 1989, relatou a síntese de 1,4,5,6-tetraidropiridinas a partir de imidazolinas. A reação de hidrogenação da imidazolina **104** conduziu à formação das tetraidropiridinas **106a-c**, como mostrado no **Esquema 17**. As quais foram, posteriormente, submetidas a reações de redução conduzindo aos compostos **107a-c**, de hidrólise, segundo o Método B, originando as octaidroimidazopiridinas (**108a-c**), e de metilação formando as *NH*-tetraidropiridinas (**109a,b**). Os compostos **108a-c** também foram obtidos através da reação de hidrogenação do composto **105** segundo o Método A.

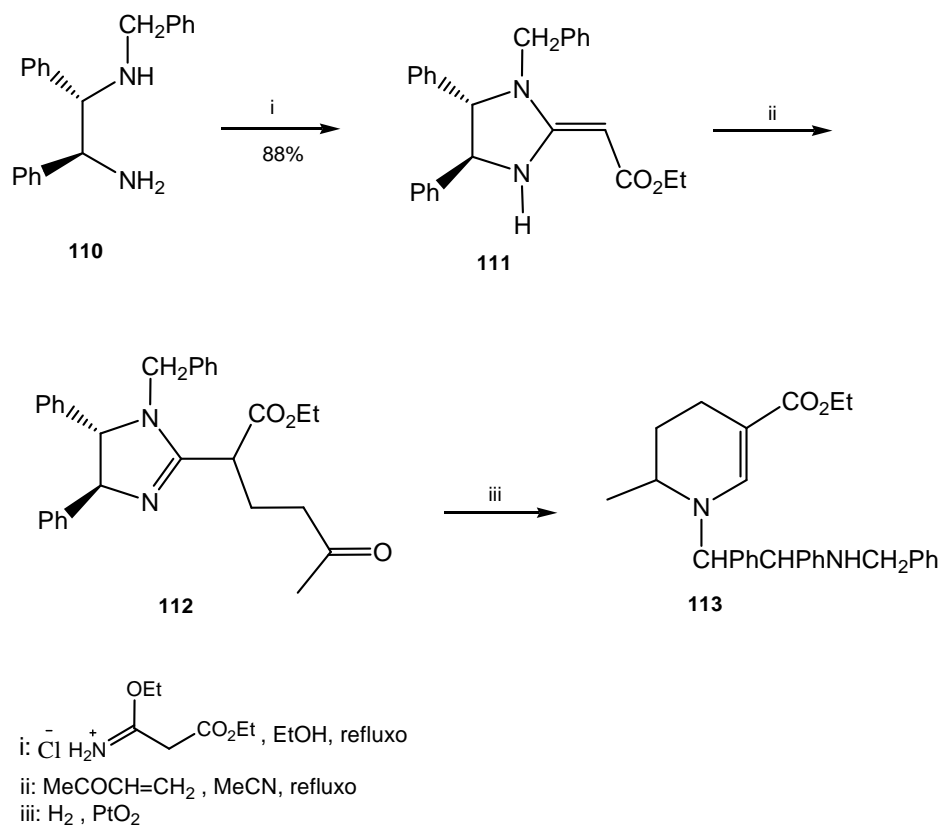
Esquema 17:



- i) H₂, PtO₂
 ii) H₃O⁺, (R₂ = H)
 iii) NaBH₃CN, H⁺
 iv) Método A: H₂, PtO₂
 v) Método B: 50% H₂SO₄ (aq.)
 vi) 1) MeI, 2) OH⁻, resina, 3) refluxo, 4) H₃O⁺

Jones e colaboradores⁵⁰ publicaram, em 2003, um trabalho onde eles mostraram a aplicação de enaminoésteres em adições de Michael a cetonas α,β insaturadas. A diamina **110**, obtida anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, é condensada com etóxi carbonil acetoimidato de etila, levando ao tetraidroimidazol **111**, conforme o **Esquema 18**. Este tetraidroimidazol reage com a metil vinil cetona levando ao produto de adição conjugada **112**. O composto **112** sofre uma ciclização eliminação reductiva com hidrogênio sobre o catalisador de Adams originando a tetraidropiridina **113**.

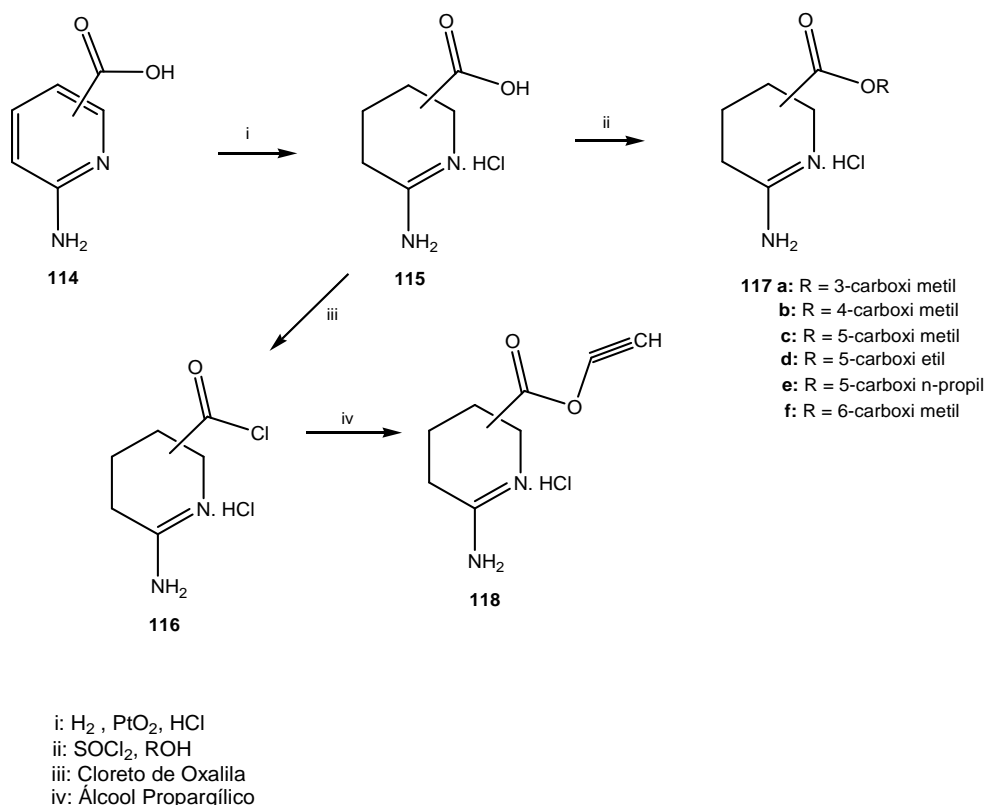
Esquema 18:



2.2.5. Síntese de 3,4,5,6-Tetraidopiridinas

Em 1994, Dunbar e colaboradores⁴ sintetizaram as 3,4,5,6-tetraidopiridinas a partir do ácido-6-amino-nicotínico. Neste trabalho, o ácido-6-amino-nicotínico (**114**) foi reduzido fornecendo o composto **115**, conforme mostrado no **Esquema 19**. E, posteriormente esterificado em presença de álcoois desejados e cloreto de tionila originando as correspondentes 3,4,5,6-tetraidopiridinas **117a-f** e **118**.

Esquema 19:

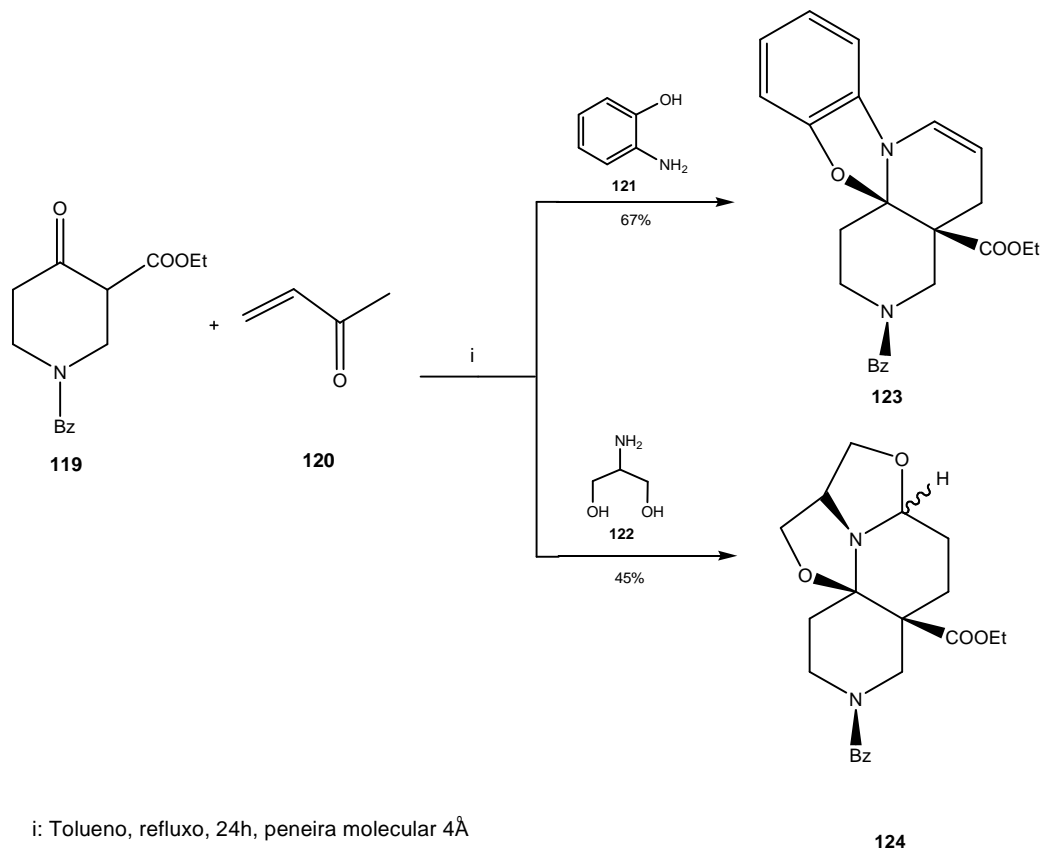


2.3. Síntese de Compostos Oxazolo-piridinas

Com base nas referências encontradas na literatura, a que mais se assemelha aos compostos sintetizados nesta dissertação, é o trabalho de Rodriguez e colaboradores⁵¹ publicado em 2001, o qual descreve a síntese de oxazolo-piridinas através de uma única etapa. Para esta síntese, eles partiram de compostos 1,3-dicarbonílicos, carbonílicos α,β -insaturados com aminas primárias ω -funcionalizadas. A idéia dos autores consistiu na utilização de aminas e peneira molecular como promotores e iniciadores, respectivamente, para a reação de adição de Michael conduzindo às estruturas oxazolo-piridínicas **123** e **124** conforme mostra o **Esquema 20**. A reação da carboetoxipiperidona (**119**) com acroleína (**120**), juntamente com o *o*-aminofenol (**121**) sob refluxo em tolueno, juntamente com peneiras moleculares durante um tempo reacional de 24 horas, rendeu a oxazolo-piridina **123**. Enquanto que, a oxazolo-piridina **124** foi obtida através da

reação entre o composto **119** com acroleína (**120**), juntamente com o composto 2-amino-1,3-propanodiol (**122**).

Esquema 20:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Apresentação dos compostos

3.1.1. Numeração dos Compostos

A numeração adotada para a identificação dos compostos sintetizados nesta dissertação está apresentada na **Figura 3**.

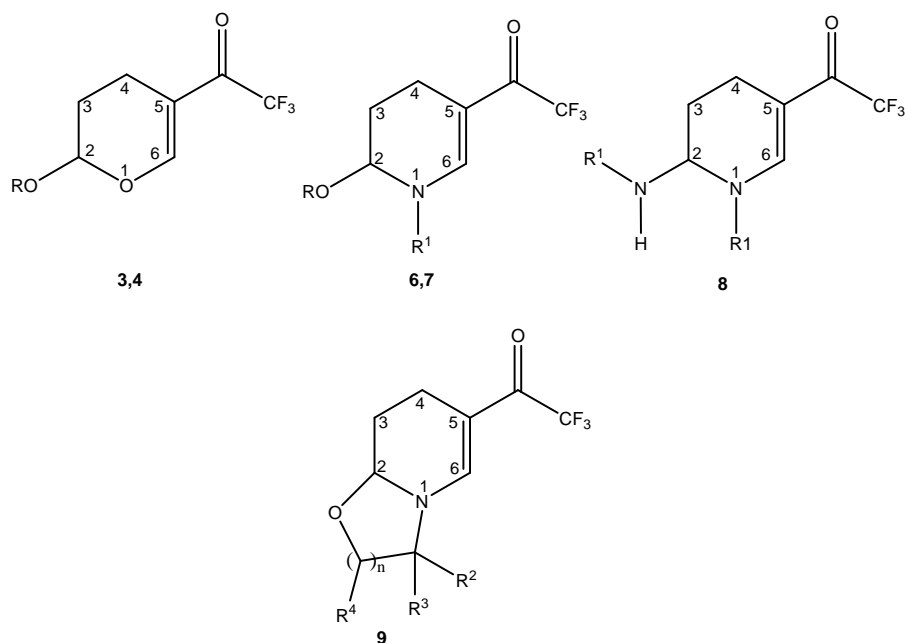


Figura 3: Numeração dos compostos sintetizados.

3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados nesta dissertação, baseada no Chemical Abstract, está descrita na **Tabela 2**.

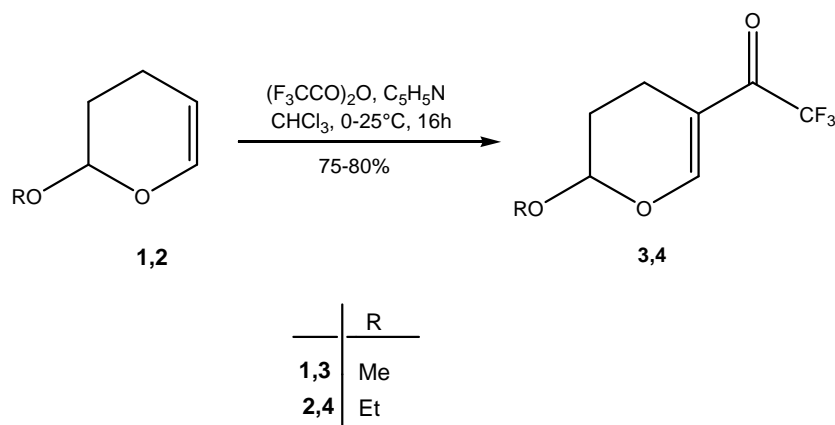
Tabela 2: Nomenclatura dos compostos sintetizados.

Composto	Nomenclatura
3	5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
4	2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
6a	5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
6b	5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
6c	5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
7a	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
7b	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
7c	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
8a	5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
8b	5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
8c	5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-4-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
8d	1-etanol-2- <i>N</i> -(etanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina
8e	1-(dimetiletanol)-2- <i>N</i> -(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina
9a	6-trifluoracetil-3,7,8,8 <i>a</i> -tetraidro-7 <i>H</i> -oxazolo-[3,2- <i>a</i>]piridina
9b	6-trifluoracetil-3,3-dimetil-2,3,8,8 <i>a</i> -tetraidro-7 <i>H</i> -oxazolo-[3,2- <i>a</i>]piridina
9c	7-trifluoracetil-(2,3,4,8,9,9 <i>a</i>)-hexaidro-oxazolo-[3,2- <i>a</i>]piridina
9d	4-trifluoracetil-2,3-diidro-pirido-[3,2- <i>a</i>]benzoxazol

3.2. Acilação de 2-alcoxi-3,4-diidro-2H-piranos com Anidrido Trifluoracético

Os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (**3** e **4**) utilizados como reagentes de partida neste trabalho, foram obtidos com bons rendimentos e alto grau de pureza através da acilação de 2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**1**) e 2-etoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**2**) com anidrido trifluoracético, conforme as condições reacionais desenvolvidas por Colla e colaboradores⁴¹ e otimizadas por Nachtigall⁵² (**Esquema 21**).

Esquema 21:



Os compostos **3** e **4** foram obtidos na forma de líquidos incolores com bons rendimentos e purificados por destilação à pressão reduzida. Na **Tabela 3** estão apresentados os rendimentos, pontos de ebulição, fórmulas moleculares e espectrometria de massas para os compostos **3** e **4**.

Tabela 3: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **3** e **4**.

Comp.	Rend. ^a (%)	P.E. (°C/mbar)	Fórmula Molecular (g/mol)	CG/MS IE 70 eV [m/z(%)]
3	80	30-62 / 2,2	C ₈ H ₉ F ₃ O ₃ (210,15)	210 (M ⁺ ,14); 179 (15),141 (16), 69 (21), 58 (100).
4	75	64-65 / 2,3	C ₉ H ₁₁ F ₃ O ₃ (224,17)	224 (M ⁺ ,22); 178 (54), 127 (15), 72 (100).

^a Rendimento do produto isolado.

3.2.1. Identificação dos compostos **3** e **4**

A identificação dos compostos **3** e **4** foi realizada através de experimentos de RMN de ¹H e ¹³C, registrados em CDCl₃, utilizando o trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interna e espectrometria de massas. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritos na Parte Experimental, e os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão apresentados na **Tabela 4**.

A atribuição dos sinais de RMN de ¹H e ¹³C está baseada em alguns dados descritos previamente na literatura¹⁹ e na dissertação de mestrado de Nachtigall.⁵² Como exemplo destes compostos foram selecionados os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **3** (**Figuras 4 e 5**).

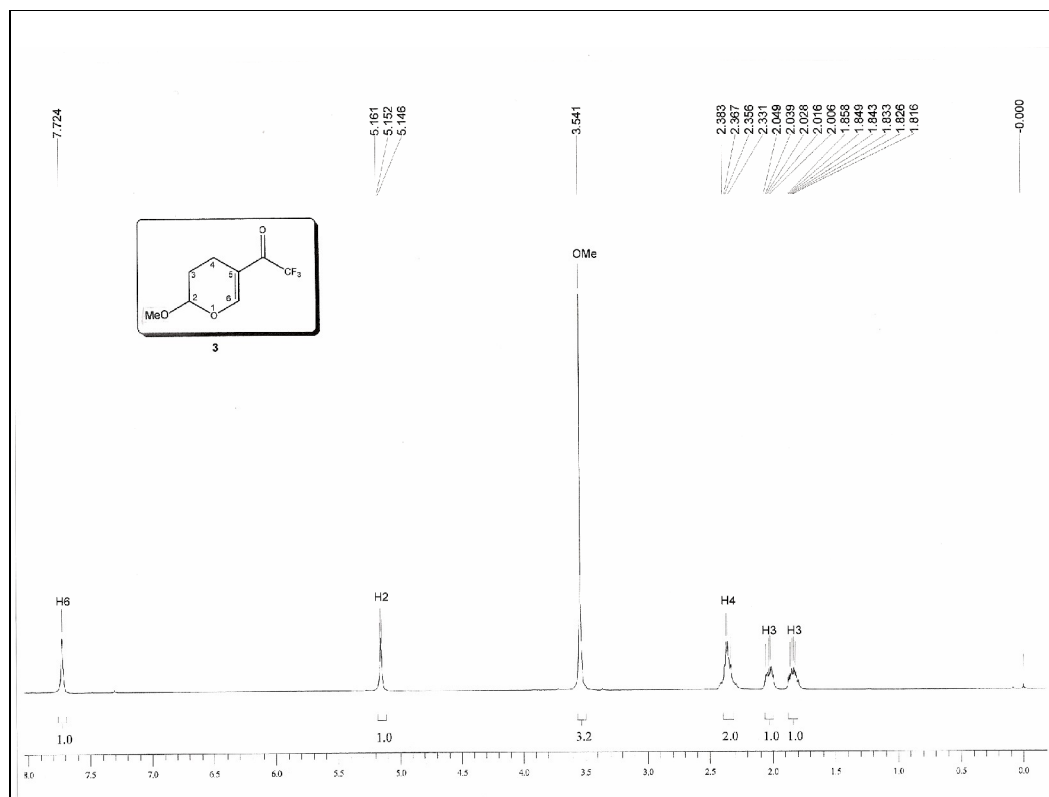


Figura 4: Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **3** em CDCl₃.

Para o composto **3** foi observado um singleto na região 7,72 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-6, em 5,15 ppm um tripleto referente ao H-2, em 3,54 ppm um singleto referente à metoxila. Também foram observados multipletos nas regiões de 2,38-2,33 ppm correspondentes aos hidrogênios H-4 em 2,05-2,00 ppm um multipletos referente a um hidrogênio H-3 e outro multipletos de 1,86-1,82 ppm correspondente ao outro hidrogênio H-3.

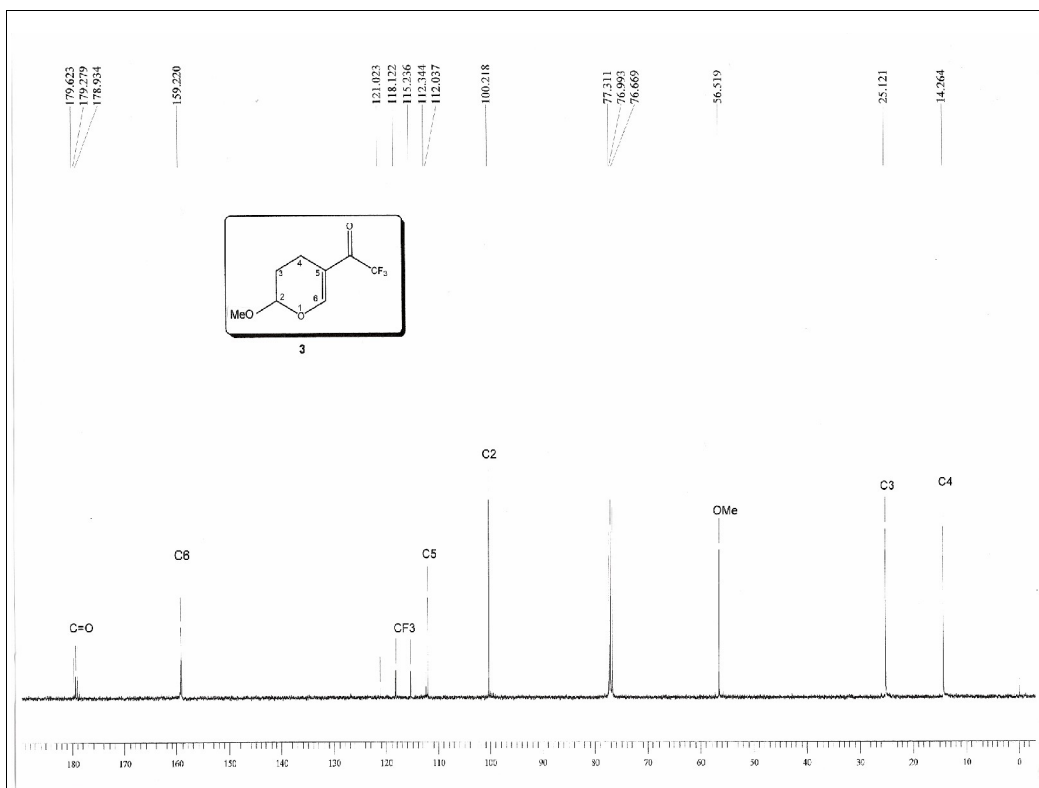
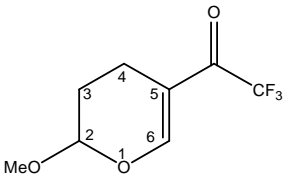
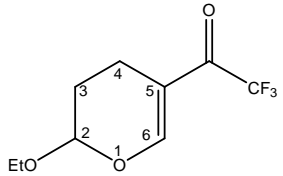


Figura 5: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **3** em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **3** foi observado um sinal em 179,3 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento 2J com os átomos de flúor do CF_3 , com constante de acoplamento 34,6 Hz. Os carbonos vinílicos foram observados na região de 159,2 ppm para o C-6 e 112,4 ppm para o C-5. O CF_3 apresentou-se na forma de um quarteto com constante de acoplamento 290,4 Hz em 117,7 ppm. Em 100,2 ppm aparece o sinal do C-2 característico para carbono de acetal. A metoxila foi observada em 56,5 ppm e em 25,1 e 14,3 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

O mesmo padrão foi observado para o composto **4**, sendo que este apresentou apenas um sinal a mais na região de 14,9 ppm relativo à metila do grupo etoxila.

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3** e **4**^a.

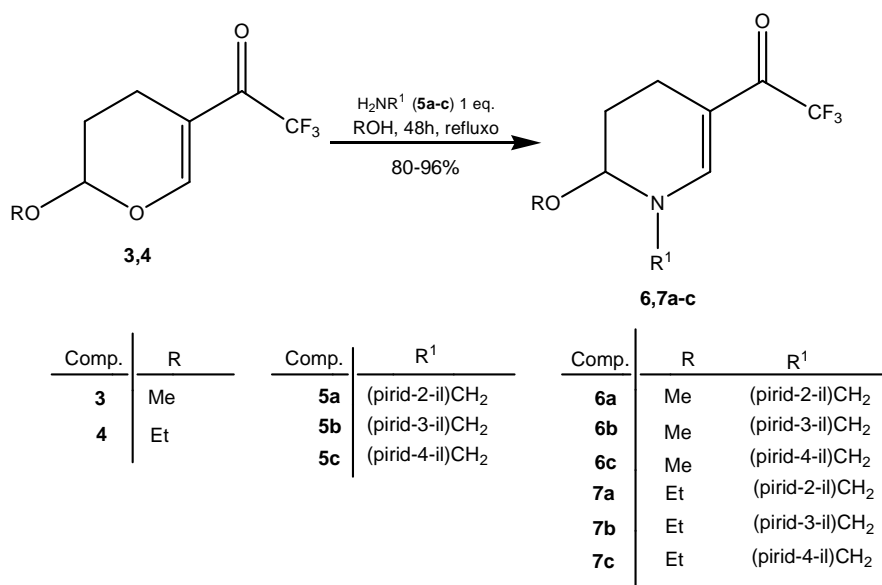
Composto	RMN ^1H , d (m, n ^o H, J = Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p>3</p>	7,72 (s, 1H, H-6); 5,15 (t, 1H, J = 3,6, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,38-2,33 (m, 2H, H-4); 2,05-2,00 (m, 2H, H-3).	179,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,6$, C=O); 159,2 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,4$, CF_3); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH_2); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).
 <p>4</p>	7,71 (s, 1H, H-6); 5,24 (t, 1H, J = 6,4, H-2); 3,94-3,87 (m, 1H, OCH_2); 3,71-3,65 (m, 1H, OCH_2); 2,37 (dd, 2H, J = 6, J = 5,6, H-4); 2,03-1,97 (m, 1H, H-3); 1,88-1,82 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, J = 7,2, Me).	179,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,7$, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$, CF_3); 11,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH_2); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).

^a Espectros de ^1H RMN registrados a 400 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

3.3. Obtenção das 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)

Para a síntese da série de compostos **6,7a-c** foram realizadas reações de ciclização utilizando quantidades equimolares, dos reagentes **3** e **4** frente às aminometil piridinas **5a-c**, conforme mostra o **Esquema 22**.

Esquema 22:



Durante o processo de otimização dessas reações a temperatura e o tempo reacional foram variados. Com base no trabalho de Nachtigall,⁵² desenvolvido anteriormente em nossos laboratórios, sabíamos os tipos de solventes que poderiam ser utilizados para promover a síntese deste tipo de compostos. Então, partiu-se para o estudo da solubilidade dos materiais de partida. As aminometil piridinas utilizadas apresentaram boa solubilidade nos álcoois metílico e etílico, e devido à facilidade em removê-los, eles foram utilizados como solventes. Primeiramente, partimos para a síntese dos compostos **6a-c**, empregando-se o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**3**) e as aminometil piridinas **5a-c**. E devido à diferença de reatividade entre as aminometil piridinas, cada um desses reagentes foi testado separadamente. E para não promover a competição entre nucleófilo (aminometil piridina) e solvente, e a possível substituição do grupamento

alcóxido na posição 2, utilizamos o álcool metílico como solvente, de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 5**. Estas três reações foram realizadas, pois estas aminometil piridinas apresentaram distinta reatividade quando submetidas a outro tipo de reações.

Tabela 5: Otimização das condições reacionais para a obtenção de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-c**).

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	MeOH	24	t. a.	- ^a
2	MeOH	24	Refluxo	- ^a
3	MeOH	30	Refluxo	- ^b
4	MeOH	48	Refluxo	80-87
5	MeOH	60	Refluxo	- ^c

^a Recuperação dos materiais de partida.

^b Isolamento da mistura entre os materiais de partida e o produto.

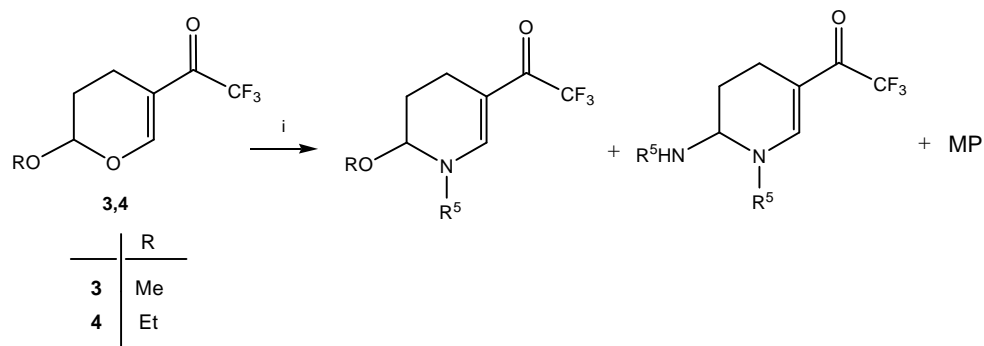
^c Formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados.

Como pode ser visto na **Tabela 5**, a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **6,7a-c** foi utilizando-se refluxo de metanol ou etanol por 48 horas em uma relação equimolar dos reagentes **3** ou **4**, com as aminometil piridinas. Quando o tempo reacional foi aumentado para 60 horas, houve a formação de subprodutos não identificados, os quais geraram espectros de hidrogênio de alta complexidade. As reações acima mencionadas foram monitoradas através de placas cromatográficas.

Os compostos **3** e **4** foram submetidos a reações com diferentes aminas alquílicas primárias, utilizando-se quantidades equimolares dos reagentes conforme mostra o **Esquema 23**. Estas reações foram realizadas na tentativa de obter outras tetraidropiridinas monossubstituídas, porém estas foram obtidas na forma de mistura contendo as tetraidropiridinas monossubstituídas, juntamente com as dissubstituídas e o material de partida. Esta mistura rendeu um espectro de hidrogênio de alta complexidade devido ao grande número de sinais. No entanto, não foi

possível isolar as 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas-1-substituídas desejadas devido a sua presença em pequena quantidade.

Esquema 23:



i: MeOH, R⁵NH₂ (1 eq.), refluxo, 48-72h.

R⁵ = Et; Pr; Bz; Ph(CH₂)₂; Ph; 4-Me-Ph; 4-OMe-Ph; 4-Cl-Ph; 4-Br-Ph.

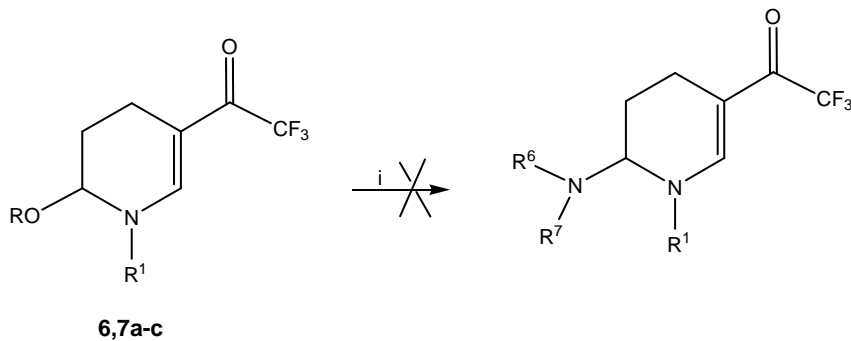
Após a obtenção dos compostos **6,7a-c**, foram efetuadas algumas tentativas de purificação, utilizando-se coluna cromatográfica (com sílicagel). No entanto, houve total decomposição destes compostos, os quais geraram espectros de hidrogênio com a ausência de vários sinais dos produtos, o que comprovou a degradação dos mesmos. Alternativamente, a fim de evitar a acidez presente na sílica que causou a decomposição dos compostos, optou-se por um sistema de filtração em funil sinterizado, utilizando-se alumina neutra como alternativa para efetuar a purificação dos mesmos. Infelizmente, esta metodologia também ocasionou a degradação dos compostos. Por fim, realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **6,7a-c**.

Os compostos **6,7a-c** apresentaram-se instáveis à temperatura ambiente, necessitando serem armazenados sob refrigeração para que não decomposessem.

Após o isolamento dos compostos **6,7a-c**, estes foram submetidos a reações com diferentes aminas secundárias e álcoois na

tentativa de realizar a substituição nucleofílica do grupamento alcóxido na posição 2, como mostrado nos **Esquemas 24 e 25**.

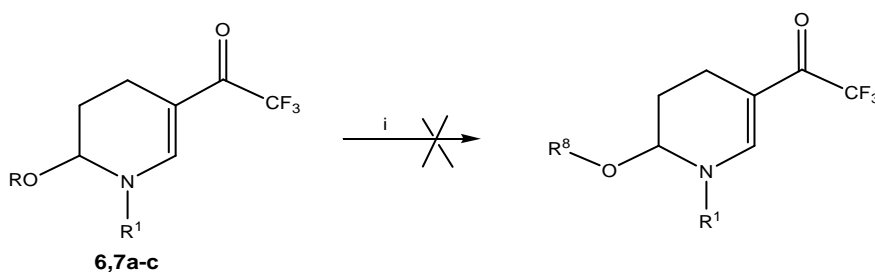
Esquema 24:



Comp.	R	R ¹
6a	Me	(pirid-2-il)CH ₂
6b	Me	(pirid-3-il)CH ₂
6c	Me	(pirid-4-il)CH ₂
7a	Et	(pirid-2-il)CH ₂
7b	Et	(pirid-3-il)CH ₂
7c	Et	(pirid-4-il)CH ₂

i: MeCN ; refluxo ; 48h
R⁶ = R⁷ = Ph ; Et ; -(CH₂)₄, -(CH₂)₅, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-

Esquema 25:



Comp.	R	R ¹
6a	Me	(pirid-2-il)CH ₂
6b	Me	(pirid-3-il)CH ₂
6c	Me	(pirid-4-il)CH ₂
7a	Et	(pirid-2-il)CH ₂
7b	Et	(pirid-3-il)CH ₂
7c	Et	(pirid-4-il)CH ₂

i: R⁸OH anidro; refluxo ; 48h
R⁸ = isopropil ; t-butil ; propargil

No caso das aminas, devido aos seus elevados pontos de ebulição, achamos melhor usá-las em quantidades equimolares (1:1) aos compostos **6,7a-c**. E, para não promover uma competição entre a amina (nucleófilo) e o solvente, optamos pelo uso de acetonitrila, um solvente aprótico e não-nucleofílico. Os álcoois por sua vez, por não possuírem pontos de ebulição muito elevados, foram utilizados como solventes na tentativa de forçar a substituição nucleofílica, e estes nucleófilos encontram-se presentes em altas concentrações no meio. Porém, estas reações não se mostraram eficazes, pois em todos os experimentos os materiais de partida foram recuperados. Sendo assim, esses resultados comprovam a baixa reatividade dos compostos **6,7a-c** frente a reações de substituição nucleofílica na posição 2.

3.3.1. Identificação dos Composto **6,7a-c**

Os compostos **6,7a-c** foram identificados através da espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **6c**, registrados em DMSO- d_6 , utilizando trimetil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 6**) observaram-se dois dubletos com deslocamento de 8,57 e 7,28 ppm com integrações correspondentes a dois hidrogênios cada um. Estes sinais referem-se aos quatro hidrogênios aromáticos piridínicos. Em 7,83 ppm foi observado um singleto com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 4,92 e 4,84 ppm foram observados dois dubletos com integração correspondente a dois hidrogênios referentes aos H-7. Em 4,56 ppm, encontra-se um singleto de integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao H-2; em 3,30 ppm um singleto com integração correspondente a três hidrogênios, referente à metoxila. Foram encontrados também multipletos nas regiões de 2,39-2,36 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente a um dos H-4. O outro sinal referente ao H-4 apareceu como um outro multipeto na região de

2,16-1,91 ppm, com integração correspondente a dois hidrogênios, juntamente com um dos hidrogênios da posição 3. Em 1,54-1,44 ppm pode-se observar outro multiplete com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.

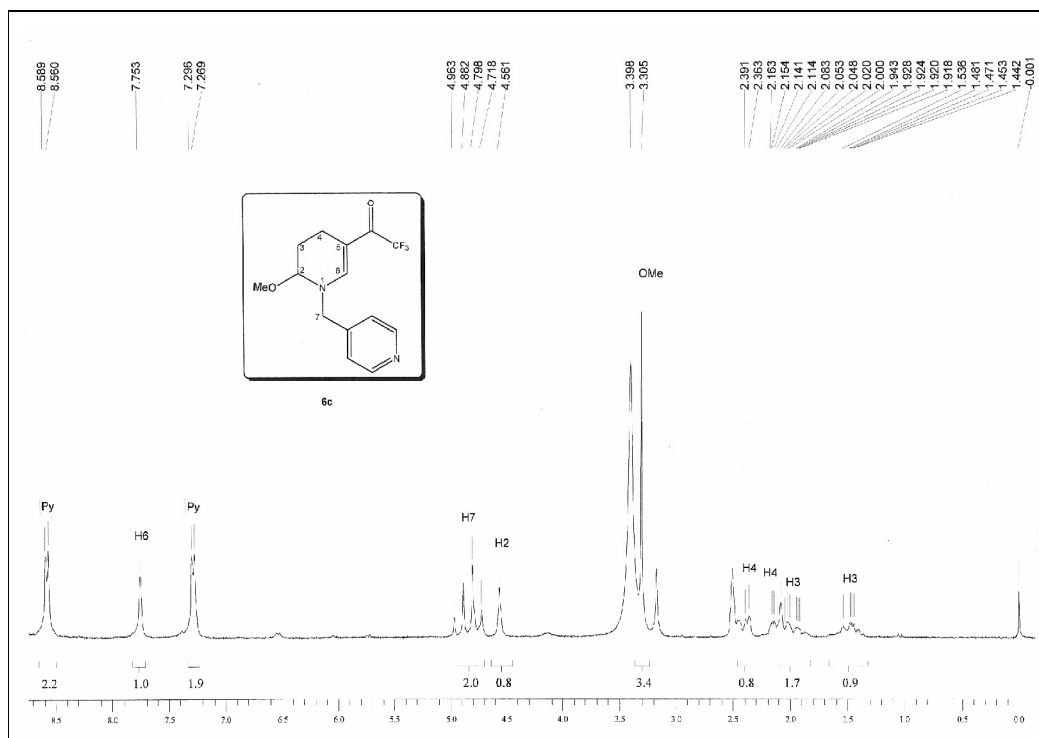


Figura 6: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **6c** em DMSO-d_6 .

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 7**) do composto **6c** foi observado um sinal em 174,1 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento 2J com os átomos de flúor do CF_3 , com constante de acoplamento 31,9 Hz. Os carbonos piridínicos apareceram em 150,6; 149,8 e 122,2, e os carbonos vinílicos apareceram na região de 146,2 ppm para o C-6 e 103,5 ppm para o C-5. O CF_3 apresentou-se na forma de um quarteto em 117,4 ppm, com constante de acoplamento 291,8 Hz. O sinal correspondente ao C-2 apareceu em 84,9 ppm. A metoxila foi observada em 56,3 ppm e em 54,9 ppm apareceu um sinal referente ao C-7. E em 23,5 e 13,7 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

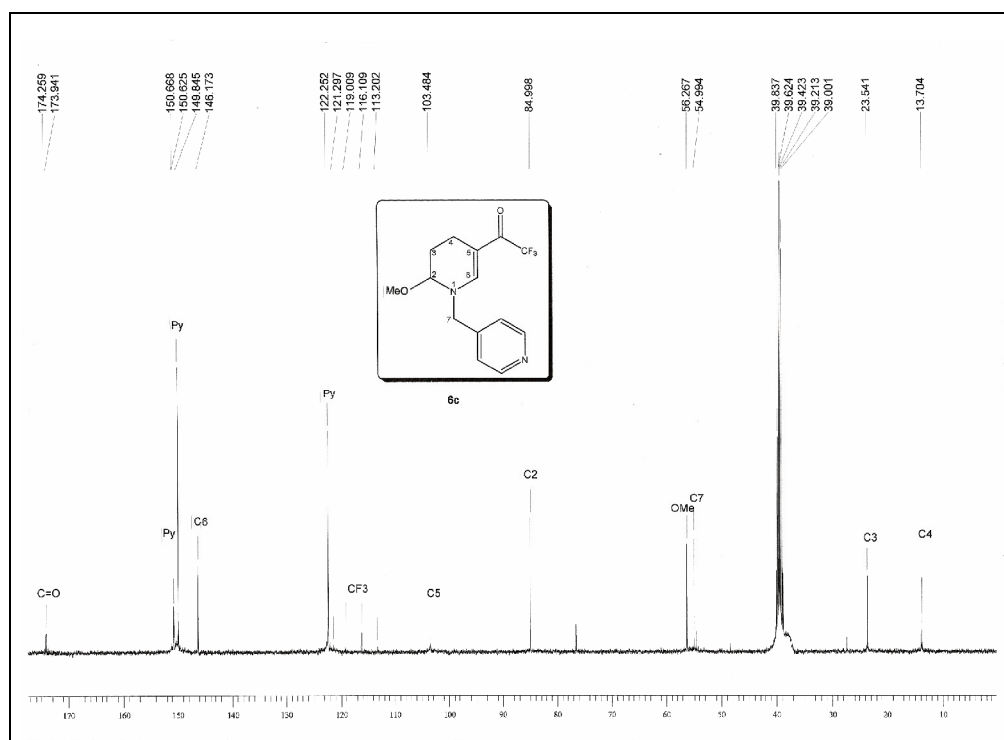


Figura 7: Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **6c** em DMSO-d₆.

Na **Tabela 6** estão apresentadas às fórmulas moleculares, espectrometria de massas e rendimentos dos compostos **6,7a-c**.

Tabela 6: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6,7a-c**.

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%)^a	Característica	CG-MS IE 70 eV [m/z (%)]
6a	C ₁₄ F ₃ H ₁₅ N ₂ O ₂ (300,11)	82	Óleo marrom escuro	300 (M ⁺ , 24); 269 (15); 231 (19); 208 (20); 176(10); 92 (100); 80 (5).
6b	C ₁₄ F ₃ H ₁₅ N ₂ O ₂ (300,11)	87	Óleo marrom claro	300 (M ⁺ , 28); 269 (20); 231 (27); 208 (29); 176(15); 92 (100).
6c	C ₁₄ F ₃ H ₁₅ N ₂ O ₂ (300,11)	80	Óleo marrom	300 (M ⁺ , 23); 268 (29); 231 (21); 208 (18); 176(13); 92 (100).
7a	C ₁₅ F ₃ H ₁₇ N ₂ O ₂ (314,12)	96	Óleo marrom escuro	314 (M ⁺ , 24); 269 (15); 245 (7); 222 (18); 177(15); 92 (100); 80 (5).
7b	C ₁₅ F ₃ H ₁₇ N ₂ O ₂ (314,12)	95	Óleo marrom claro	314 (M ⁺ , 15); 269 (12); 245 (7); 222 (15); 177(12); 92 (100).
7c	C ₁₅ F ₃ H ₁₇ N ₂ O ₂ (314,12)	90	Óleo marrom	314 (M ⁺ , 31); 269 (46); 245 (15); 222 (32); 177 (26); 92 (100).

^a Rendimento do produto isolado.