



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

**REAÇÕES DE 2-ALCÓXI-5-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDRO-
2H-PIRANOS COM ETILAMINAS SUBSTITUÍDAS E
ARILAMINAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Marcio Marçal Lobo

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2011



MARCIO MARÇAL LOBO

**REAÇÕES DE 2-ALCÓXI-5-TRIFLUORACETIL-3,4-
DIIDRO-2H-PIRANOS COM ETILAMINAS
SUBSTITUÍDAS E ARILAMINAS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Santa Maria, RS, Brasil

2011

REAÇÕES DE 2-ALCÓXI-5-TRIFLUORACETIL-3,4-DIIDRO- 2H-PIRANOS COM ETILAMINAS SUBSTITUÍDAS E ARILAMINAS

Por

Marcio Marçal Lobo

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

2011

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

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

Reações de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos com etilaminas
substituídas e arilaminas

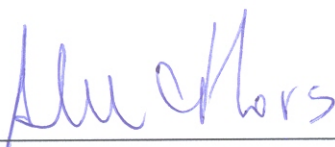
Elaborada por
Marcio Marçal Lobo

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA**

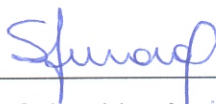
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador – UFSM



Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM



Prof^a. Dr^a. Simone Schneider Amaral – Unilasalle

Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2011.

*“O homem nasceu para aprender
tanto quanto a vida lhe
permita”*

Guimarães Rosa

*Ao professor Nilo Zanatta, meu especial e sincero agradecimento
por oportunizar a realização de um sonho, pela paciência,
conselhos e orientação competente.*

“Somos o resultado de muitos esforços, que não são nossos.”

Georges Chevrot

*Não existe sentimento mais forte que o amor e, se hoje sei o que isto significa, é porque aprendi no seio familiar. Por isso dedico esta dissertação aos meus Pais Gabriel e Maria e às minhas irmãs Cristiane e Aline pessoas as quais são a minha base, a minha força, a minha motivação pra seguir em frente e buscar incansavelmente os meus objetivos. Não há palavras que mensurem o tamanho da minha gratidão por todo o suporte que me dedicaram nesses vinte e cinco anos de vida. Obrigado por tudo!
Amo Vocês!*

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

Fernando Pessoa

Aos meus grandes amigos Tiago Alfredo Szinvelski, Robson Borba, Débora L. Mello, Tanise Pes, Sinara München e Kélen D. Kosloski. Obrigado pelo apoio, incentivo, desabaços, trocas e momentos descontraídos.

Amo demais!

Aos meus tios, Cláudio Renato Fleck e Margoni de Fátima Fleck, pela hospedagem, amizade e carinho. Por acreditarem nos meus esforços e torcerem por minhas conquistas. Fica o meu eterno agradecimento.

Obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Ao prof. Dr. Nilo Zanatta, pela valiosa orientação, aconselhamento e acompanhamento.

Aos professores Dr. Alex F. C. Flores e Hélio G. Bonacorso, meu agradecimento pela importante colaboração no exame de qualificação.

Aos eficientes e competentes funcionários da coordenação do curso de Pós-Graduação em Química, Ademir Sartori e Valéria Velasquez, pela ajuda e serviços prestados.

À prof. Dr^a. Simone Schneider Amaral pela amizade, por toda a ajuda prestada, por sempre acreditar no meu potencial, dedico o meu especial agradecimento.

Aos amigos e colegas de laboratório, por todos os momentos, pelas conversas descontraídas, pelas discussões científicas, convivência e coleguismo: Adriano, Andressa, Andréia, Cássio, Fábio, Mário (Nino), Valquíria e, ao Carlos, pela ajuda, Estefânia, Laura e Leida pelas conversas e amizade. Em especial: à Liana S. Fernandes pelas dicas iniciais e por todo o suporte no decorrer do curso, à Josiane M. Santos, pela aquisição dos espectros e pela amizade sincera e indispensável. À Débora L. Mello pela amizade, apoio, festas e desabafos.

Ao aluno de iniciação científica Paulo E. Marchezi pela ajuda prestada nos momentos finais e decisivos deste trabalho.

À todos os meus amigos, essenciais em minha vida, obrigado pela compreensão, pelo afeto, por todos os momentos compartilhados e por acreditarem em mim. Agradeço a confiança e amizade.

Aos colegas dos laboratórios dos professores Alex F. C. Flores, Marcos A. P. Martins e Hélio G. Bonacorso pelas conversas de corredores e empréstimos de reagentes.

Aos meus colegas do curso de mestrado, em especial à Margiani P. Fortes, pela amizade sincera, conselhos, empréstimos de materiais e quaisquer colaborações concedidas durante o curso.

Aos Funcionários do RMN e do NAPO, em especial à Francieli Disconzi, pelas análises de RMN e à Giovana, pela paciência.

Às entidades financiadoras CAPES, CNPq, FATECIENS e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

RESUMO

Título: “Reações de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com etilaminas substituídas e arilaminas”

Autor: Marcio Marçal Lobo

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta a síntese de duas séries inéditas de 1-alkil(aril)-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**6,8**), obtidas a partir da reação de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (alcóxi = MeO (**3**), EtO (**4**)) com etilaminas primárias, de fórmula geral $R^1CH_2CH_2NH_2$, onde $R^1 = 2\text{-MeO-Ph}$ (**5a**), 4-MeO-Ph (**5b**), 3,4-OMe-Ph (**5c**), 4-F-Ph (**5d**), 2-Cl-Ph (**5e**), 3-Cl-Ph (**5f**), 4-Cl-Ph (**5g**), 2,4-Cl-Ph (**5h**), 4-OH-Ph (**5i**), 1-(2-cicloexenil) (**5j**), 1-(2-*N*-morfolil) (**5k**), 1-(2-*N*-dietilamino) (**5l**) e 2-(1*H*-indol-3-il) (**5m**), e arilaminas primárias, de fórmula geral $NH_2\text{-Ar}$ sendo, Ar: 4-F-Ph (**7a**), 2-OMe-Ph (**7b**), 3-OMe-Ph (**7c**), 2-OH-4-Me-Ph (**7d**). As enonas cíclicas **3**, **4** foram obtidas a partir da acilação do 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-piranos com anidrido trifluoracético, em clorofórmio sob catálise de piridina (Py), de acordo com a literatura. As tetraidropiridinas (**6**), derivadas de etilaminas **5a-m**, foram obtidas em ótimos rendimentos (90 - 98%) empregando metanol ou etanol como solvente, à temperatura ambiente (t.a.) por um período de 24 horas. Para a reação das enonas cíclicas **3** e **4** com as amins **5i**, **5l** e **5m** houve a necessidade de adição de excesso de amina e de quantidade equimolar de trietilamina.

A segunda série de tetraidropiridinas (**8**) foi obtida a partir da reação das arilaminas primárias (**7a-d**) com as enonas **3** e **4**, utilizando metanol ou etanol como solventes à temperatura ambiente. As tetraidropiridinas correspondentes (**8a-d**) foram obtidas com rendimentos que variaram de 86 a 98%.

Palavras chave: alcóxipiranos, tetraidropiridinas, aza-heterocícos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, Fevereiro de 2011

ABSTRACT

Title: “Reactions of 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrans with substituted ethylamines and arylamines”

Author: Marcio Marçal Lobo

Supervisor: Nilo Zanatta

This work presents the synthesis of two novel series of 1-alkyl(aryl)-2-amino-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (**6**, **8**), obtained from the reaction of 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrans (alkoxy = OMe (**3**), EtO (**4**)) with primary ethylamines, with general formula $R^1CH_2CH_2NH_2$, where $R^1 = 2\text{-MeO-Ph}$ (**5a**), 4-MeO-Ph (**5b**), 3,4-OMe-Ph (**5c**), 4-F-Ph (**5d**), 2-Cl-Ph (**5e**), 3-Cl-Ph (**5f**), 4-Cl-Ph (**5g**), 2,4-Cl-Ph (**5h**), 4-OH-Ph (**5i**), 1-(2-cyclohexenyl) (**5j**), 1-(2-*N*-morpholil) (**5k**), 1-(2-*N*-diethylamino) (**5l**) and 2-(1*H*-indole-3-yl) (**5m**), and primary arylamines, of general formula $NH_2\text{-Ar}$ were Ar = 4-F-Ph (**7a**), 2-OMe-Ph (**7b**), 3-OMe-Ph (**7c**), 2-OH-5-Me-Ph (**7d**). The cyclic enones **3,4** were obtained by acylation of 2-alkoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrans with trifluoroacetic anhydride, in chloroform, under catalysis of pyridine (Py), according to the literature. The tetrahydropyridines (**6**), derived from ethylamines **5a-m** was obtained in high yields (90-98%) using methanol or ethanol as solvent at room temperature (r.t.) for a period of 24 hours. For the reaction of cyclic enones **3** and **4** with amines **5i**, **5l** and **5m** the addition of an excess of amines and equimolar amount of triethylamine were need.

The second series of tetrahydropyridines (**8**) was obtained from the reaction of primary arylamines (**7a-d**) with enones **3** and **4**, using methanol or ethanol as solvent at room temperature. The correspondent tetrahydropyridines (**8a-d**) were obtained with yields ranging from 86 to 98%.

Key-words: alkoxypirans, tetrahydropyridine, aza-heterocycles

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Dissertation

Santa Maria, February, 2011

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	21
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos 3 e 4	30
Tabela 3. Condições reacionais testadas para obtenção dos produtos 6i e 6l-n	33
Tabela 4. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série 6a-m	48
Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série 6a-m	49
Tabela 6. Condições reacionais para a síntese dos compostos 8a-d	57
Tabela 7. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série 8a-d	64
Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série 8a-d	65

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alguns aminoácidos essenciais com estruturas heterocíclicas.	1
Figura 2. Bases purínicas e pirimidínicas	1
Figura 3. Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais.	2
Figura 4. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto 3 em CDCl_3	28
Figura 5. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 3 em CDCl_3	29
Figura 6. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto 6c em CDCl_3	36
Figura 7. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6c em CDCl_3	37
Figura 8. Cromatograma de íons totais do composto 6d	38
Figura 9. Espectro de massas do composto 6d , referente ao substituinte NHR^1	39
Figura 10. Espectro de massas (CI, 70 eV) da <i>N</i> -(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina.	39
Figura 11. Espectro de massas (CI, 70 eV) do composto 6d	40
Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto 6l e 6l'' em CDCl_3	41
Figura 13. Espectro de RMN ^1H a 100 MHz do composto 6l e 6l'' em CDCl_3	41
Figura 14. Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> (^1H - ^1H) dos compostos 6l e 6l'' registrados em CDCl_3	42
Figura 15. Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> (^1H - ^1H) dos compostos 6l e 6l'' registrados em CDCl_3 . Expansão da região de 5,0 a 0,0 ppm.	43
Figura 16. Espectro bidimensional (2D) <i>Hetcor</i> (^1H - ^{13}C) dos compostos 6l e 6l'' registrados em CDCl_3	44
Figura 17. Espectro bidimensional (2D) <i>Hetcor</i> (^1H - ^{13}C) dos compostos 6l e 6l'' registrados em CDCl_3 . Expansão da região de 5,00 a 0,0 ppm.	45
Figura 18. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto 6l em CDCl_3	46
Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6l em CDCl_3	47
Figura 20. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto 8a em CDCl_3	59
Figura 21. Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 8a em CDCl_3	60
Figura 22. Cromatograma de íons totais do composto 8a	61
Figura 23. Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto 8a	62
Figura 24. Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto 8a	63
Figura 25. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 3 em CDCl_3	90
Figura 26. Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 3 em CDCl_3	90

Figura 27. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 4 em CDCl_3	91
Figura 28. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 4 em CDCl_3	91
Figura 29. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6a em CDCl_3	92
Figura 30. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6a em CDCl_3	92
Figura 31. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6b em CDCl_3	93
Figura 32. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6b em CDCl_3	93
Figura 33. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6c em CDCl_3	94
Figura 34. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6c em CDCl_3	94
Figura 35. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6d em CDCl_3	95
Figura 36. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6d em CDCl_3	95
Figura 37. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6e em CDCl_3	96
Figura 38. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6e em CDCl_3	96
Figura 39. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6f em CDCl_3	97
Figura 40. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6f em CDCl_3	97
Figura 41. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6g em CDCl_3	98
Figura 42. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6g em CDCl_3	98
Figura 43. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6h em CDCl_3	99
Figura 44. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto 6h em CDCl_3	99
Figura 45. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6i em $\text{DMSO-}d_6$	100
Figura 46. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6i em $\text{DMSO-}d_6$... 100	100
Figura 47. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6j em CDCl_3	101
Figura 48. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6j em CDCl_3	101
Figura 49. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6k em CDCl_3	102
Figura 50. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6k em CDCl_3	102
Figura 51. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6l em CDCl_3	103
Figura 52. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto 6l em CDCl_3	103
Figura 53. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 6m em CDCl_3	104
Figura 54. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6m em CDCl_3	104
Figura 55. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 8a em CDCl_3	105
Figura 56. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8a em CDCl_3	105
Figura 57. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 8b em CDCl_3	106
Figura 58. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8b em CDCl_3	106
Figura 59. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto 8c em CDCl_3	107
Figura 60. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 8c em CDCl_3	107

Figura 61. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **8d** em $\text{DMSO-}d_6$108

Figura 62. Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **8d** em $\text{DMSO-}d_6$. 108

LISTA DE SÍGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DNA – Ácido desoxirribonucléico

RNA – Ácido ribonucléico

LDA – Lítio diisopropilamina

CAN – Nitrato cérico de amônio

δ – 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

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE SÍGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvii
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano	6
2.2 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas 5-acil substituídas.....	7
2.3 Utilização de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano em síntese orgânica.	15
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	21
3.1. Apresentação dos compostos	21
3.1.1. Numeração dos compostos	21
3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	21
3.2 Obtenção dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2<i>H</i>-piranos (3,4).....	26
3.2.1 Identificação dos compostos 3 e 4	27
3.2.1 Mecanismo proposto para a formação dos compostos 3 e 4	30
3.3 Obtenção de 1-alkuil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6a-m)	31
3.3.1 Identificação dos compostos 6a-m , 6i'' e 6l-n''	35
3.3.2 Mecanismo proposto para a formação dos produtos 6a-m	54
3.4 Obtenção das 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-d)	55
3.4.1. Identificação dos compostos da série 8a-d	58
3.4.2 Mecanismo proposto para a síntese da série 8a-d	66
4. CONCLUSÕES.....	68
5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO	69
6. PARTE EXPERIMENTAL.....	71
6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	71

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	71
6.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM.....	71
6.1.3 Ponto de Fusão.....	72
6.1.4 Massas de Alta Resolução.....	72
6.2 Reagentes e Solventes	72
6.3 Procedimentos Experimentais	72
6.3.1 Síntese de 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -piranos (3,4).....	72
6.3.2 Procedimento geral para a síntese de 2-amino-1-alquil-5-trifluoracetil- 1,2,3,4-tetraidropiridinas (6a-m).....	74
6.3.3 Procedimento geral para a síntese de 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil- 1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-d)	80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
ANEXOS	88
Anexo I: Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados	89

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Há muitos anos, a química de compostos heterocíclicos vem sendo amplamente explorada pelos químicos orgânicos sintéticos, 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.^{1,2} Estruturas heterocíclicas naturais podem ser encontradas em aminoácidos essenciais ao organismo, como a prolina, o triptofano e a histidina (**Figura 1**) e nas bases nitrogenadas purínicas e pirimidínicas constituintes do DNA e do RNA das células.³ (**Figura 2**)

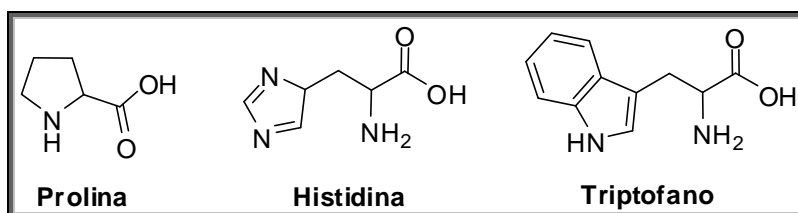


Figura 1. Alguns aminoácidos essenciais com estruturas heterocíclicas.

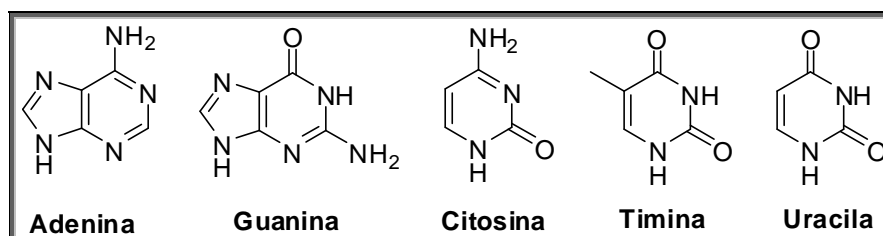


Figura 2. Bases purínicas e pirimidínicas

Dentre estas estruturas, podemos destacar os aza-heterociclos que, além de amplamente encontrados na natureza, despertam a atenção por apresentarem diversas propriedades químicas e biológicas.¹

Heterociclos nitrogenados, como piridinas, estão presentes como esqueleto básico de uma série de compostos que apresentam importantes propriedades medicinais. As tetraidropiridinas, como as apresentadas na **Figura 3**, por exemplo, constituem uma importante classe de compostos orgânicos, que possuem potenciais

¹ Favi, G.; Attanasi, O. A.; Fillipone, P.; Giorgi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Spinelli, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1983.

² Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Wiley-VHC GmbH and Co. KGaA, 2^a ed. **2003**.

³ *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2, p xv.

terapêuticos e biológicos, tais como, no tratamento de doenças como Parkinson e Alzheimer (estrutura I),⁴ atividade analgésica, antiiperglicêmica,⁵ muscarínica (estruturas II e III),^{6,7} antipsicótica,⁸ antiproliferativa,⁹ antimalarial,¹⁰ entre outras.

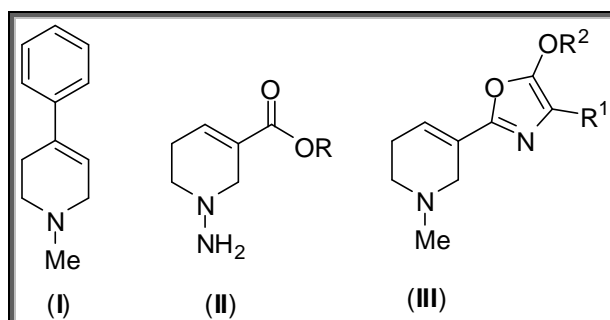


Figura 3. Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais.

As metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,¹¹ ciclocondensação de δ -haloiminas,¹² hidrogenação de sais de piridina,¹³ reações de ciclização de Hantzsch,¹⁴ bem como, através de reações do tipo Diels-Alder¹⁵ e de Mukaiyama Michael¹⁶ as quais, muitas vezes, consistem de

⁴ 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.

⁵ Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720.

⁶ Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1721.

⁷ Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 842.

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.*

reações em multietapas, conduzindo às tetraidropiridinas desejadas em baixos rendimentos e com formação de subprodutos.

Atualmente, a importância de moléculas fluoradas é bastante pronunciada, uma vez que um número crescente de fármacos disponíveis no mercado contém o átomo de flúor.¹⁷

O grupo trifluormetila (CF₃) é considerado um dos mais importantes substituintes em química orgânica, devido às suas características estereoeletrônicas únicas. Este fato se deve ao grupo CF₃ possuir forte interação de Van der Waals (CF₃ = 1,35 Å) e compostos contendo-o podem ser comparados ao seu análogo substituído com o grupo metil (CH₃ = 1,29 Å) e isso desempenha um papel interessante na interação fármaco-receptor.¹⁸ A presença do grupo CF₃ aumenta o potencial bioativo da molécula, por aumentar a sua lipofilicidade resultando em um transporte e absorção mais efetivo e, portando, promove melhorias na farmacocinética da droga testada,¹⁹ estimulando pesquisas na elaboração de novas metodologias para a síntese de moléculas trifluormetiladas.³¹

Neste aspecto, as enonas trifluormetil substituídas surgem como uma alternativa versátil como precursores na síntese de diversos sistemas heterocíclicos contendo em sua estrutura o grupo trifluormetil.

O grande potencial sintético de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas deve-se ao fato destas possuírem dois centros eletrofílicos de reatividades distintas: O carbono carbonílico e o carbono β (maior eletrofilicidade). Esta diferença de reatividade conduz a reações mais regioespecíficas quando comparado a sistemas 1,3-dicarbonílicos. Quando comparadas às cetonas α,β-insaturadas, as β-alcoxivinil trifluormetil cetonas apresentam maior reatividade devido a presença do grupo alcóxila na posição β que auxilia na polarização da nuvem eletrônica no sentido da carbonila.²⁰

A literatura sobre a preparação de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger²¹ e colaboradores e por

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 Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 147, 1013.

¹⁸ Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7753.

¹⁹ Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635

²⁰ Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2008**, p. 8.

²¹ (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.

Hojo e colaboradores.²² O Núcleo de Química de Heterocíclos (NUQUIMHE), há mais de duas décadas se dedica à síntese de diversas enonas trifluormetil substituídas. As β -alcoxivinil trifluormetil cetonas são importantes blocos precursores de um variado 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.²² Dentre esses compostos podem-se destacar os triazóis,²³ pirróis,²⁴ pirazóis,²⁵ isoxazóis,²⁶ benzodiazepinos,²⁷ quinolinas,²⁸ pirimidinas²⁹ e piridinas³⁰ que apresentam comprovada atividade biológica. Há uma vasta revisão sobre o uso de enonas trifluormetiladas cíclicas como blocos precursores de diversos heterocíclos, porém, os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos ainda têm sido pouco explorados. Nos últimos anos, o NUQUIMHE tem se dedicado à síntese de 1-alkil(aril/heteroaril)-2-amino(alcóxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas, tendo como precursores os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos.^{31,32} De acordo com os resultados obtidos em nossos laboratórios, algumas tetraidropiridinas (THP) apresentaram 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, esta dissertação tem por objetivos:

²² 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.

²³ Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1297.

²⁴ 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.

²⁵ Bonacorso, H. G.; Porte, L.; Cechinel, C.; Paim, G.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1392.

²⁶ 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.

²⁷ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835.

²⁸ Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3752.

²⁹ 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.

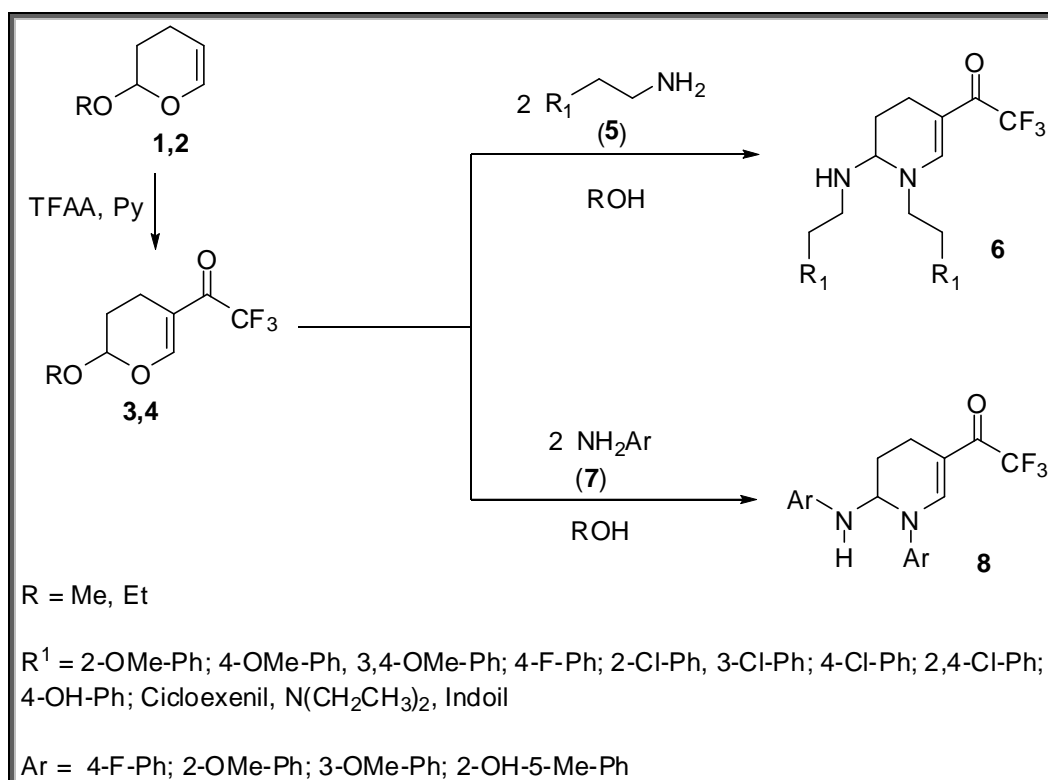
³⁰ Zanatta, N.; Barrichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 5, 765.

³¹ 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, 1436.

³² Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2010**, 1, 2348.

- Sintetizar uma série de novas 1-alkil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**6**) derivadas da reação de 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3,4**) com etilaminas primárias (**5**), para futura investigação de atividade biológica como inibidores de bombas de efluxo.
- Sintetizar uma série de novas 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**8**) derivadas da reação de 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3,4**) com arilaminas (**7**) primárias, direcionada para futura investigação de atividade antimicrobiana (**Esquema 1**).

Esquema 1



2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura objetiva evidenciar as principais referências relacionadas ao trabalho desenvolvido nesta dissertação. Inicialmente será abordada a síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, posteriormente, a síntese de algumas 1,2,3,4-tetraidropiridinas-5-acil substituídas e também a utilização de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos em síntese orgânica.

2.1 Síntese de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos

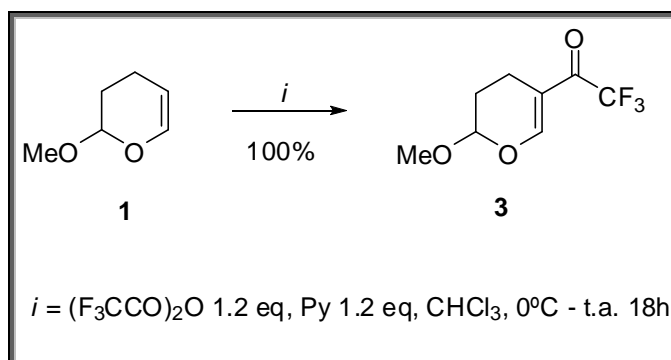
Como mencionado anteriormente, a literatura sobre a preparação de β -alcoxivinil trifluormetil cetonas é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger²¹ e colaboradores e por Hojo e colaboradores.²² O NUQUIMHE, há mais de duas décadas se dedica à síntese de diversas enonas trifluormetil substituídas, as quais, de maneira geral, são obtidas a partir da acilação de enol éteres ou acetais.

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

Okada e colaboradores,³³ em 1999, publicaram um trabalho referente à síntese do 2-metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**3**) através da reação de acilação do 2-metóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano (**1**) utilizando anidrido trifluoracético como agente acilante, clorofórmio como solvente, sob catálise básica com piridina promovendo a obtenção do composto **3** desejado, com 100% de rendimento, como mostra o **Esquema 2**.

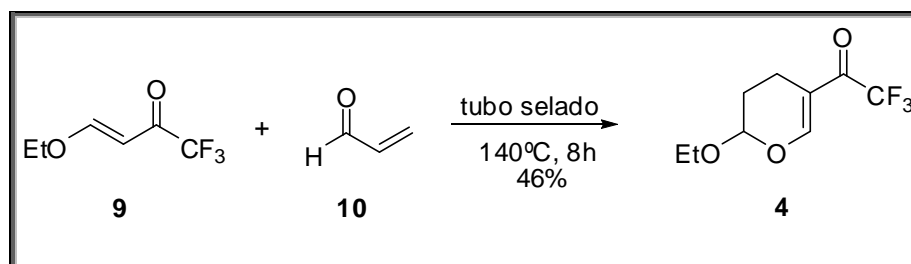
³³ Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.

Esquema 2



Em 2003, Zhu e colaboradores³⁴ 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 α,β -insaturados. Os autores partiram da reação entre a 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona **9** utilizando um pequeno excesso do aldeído α,β -insaturado **10**, a reação foi mantida em aquecimento utilizando tubo selado, sob temperatura de 140°C, durante 8 horas conduzindo ao 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) com rendimento de 46%, como mostra o **Esquema 3**.

Esquema 3



2.2 Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas-5-acil substituídas.

Em geral, a literatura sobre a síntese de tetraidropiridinas é ampla, porém, existem poucos relatos sobre a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas. As tetraidropiridinas constituem uma importante classe de compostos orgânicos que estão sendo alvo de diversos estudos devido ao seu amplo espectro biológico. Estes compostos têm apresentado atividade analgésica, antiiperglicêmica,⁵ antipsicótica,⁸

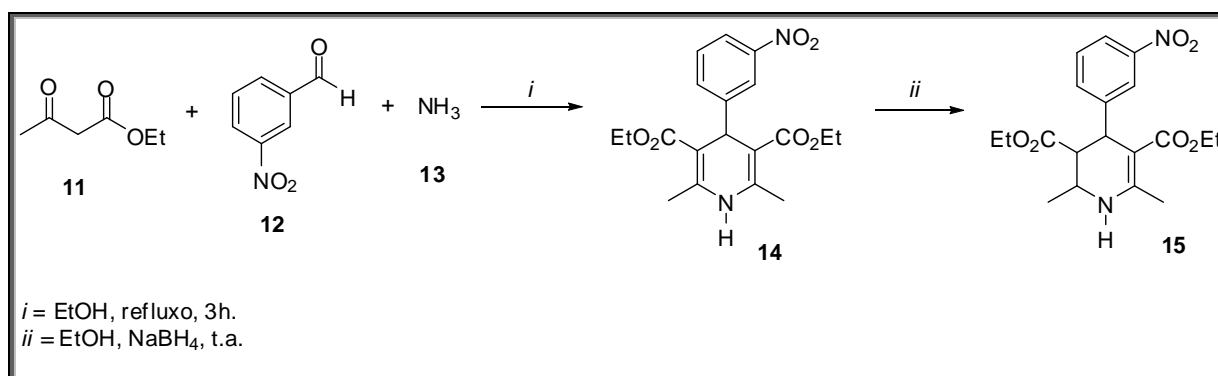
³⁴ Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2899.

antiproliferativa,⁹ muscarínica,^{6,7} reguladora do fluxo de íons cálcio,^{14,35} nicotínica,³⁶ antimalarial,¹⁰ entre outras.

Como mencionado anteriormente, as metodologias sintéticas mais utilizadas na formação das THP, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,¹¹ ciclocondensação de δ -haloiminas,¹² hidrogenação de sais de piridina,¹³ reações de ciclização de Hantzsch,¹⁴ através de reações do tipo Diels-Alder¹⁵ e de Mukaiyama Michael.¹⁶

A ciclização de Hantzsch^{14,37}, descrita em 1882, é um dos principais métodos utilizados, até hoje, para a síntese de THP. A técnica consiste em uma reação multicomponente, onde β -ceto-ésteres (**11**), aldeídos (**12**) e amônia (**13**) são adicionados reagem em uma única etapa, dando origem à diidropiridina (**14**) que é facilmente reduzida, utilizando-se quantidade equimolar de borohidreto de sódio, a THP (**15**) desejada (**Esquema 4**).

Esquema 4



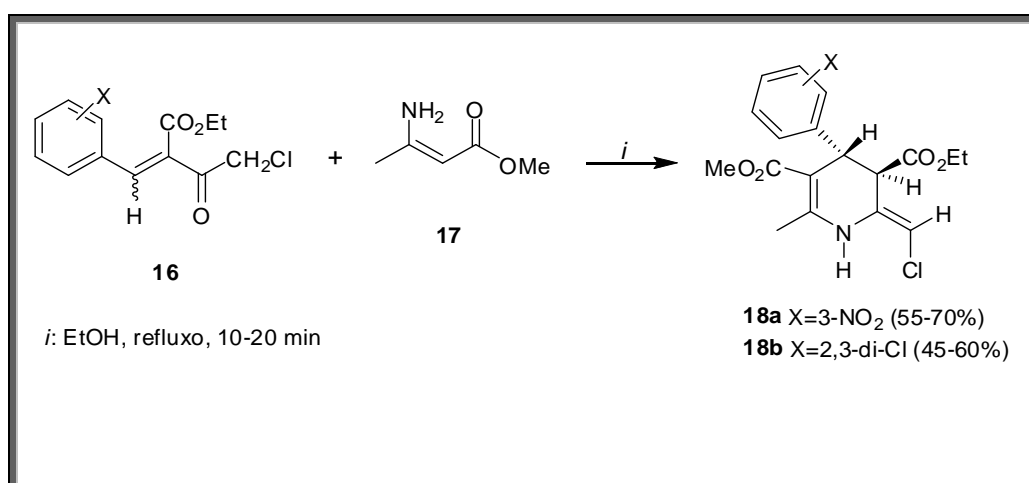
Em 1988, Gandolfi^{14b} e colaboradores, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetraidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de γ -cloro- β -cetoésteres com benzaldeídos, obtendo o composto **16** (**Esquema 5**), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **17** originando as 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas **18a** e **18b**.

³⁵ Taylor, M. D.; Badger, E. W.; Steffen, R. P.; Haleen, S. J.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Weishaar, R. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1659.

³⁶ Olesen, P. H.; Swedberg, m. D. B.; Rimvall, K. *Bioorg. Med.Chem.* **1998**, 6, 1623.

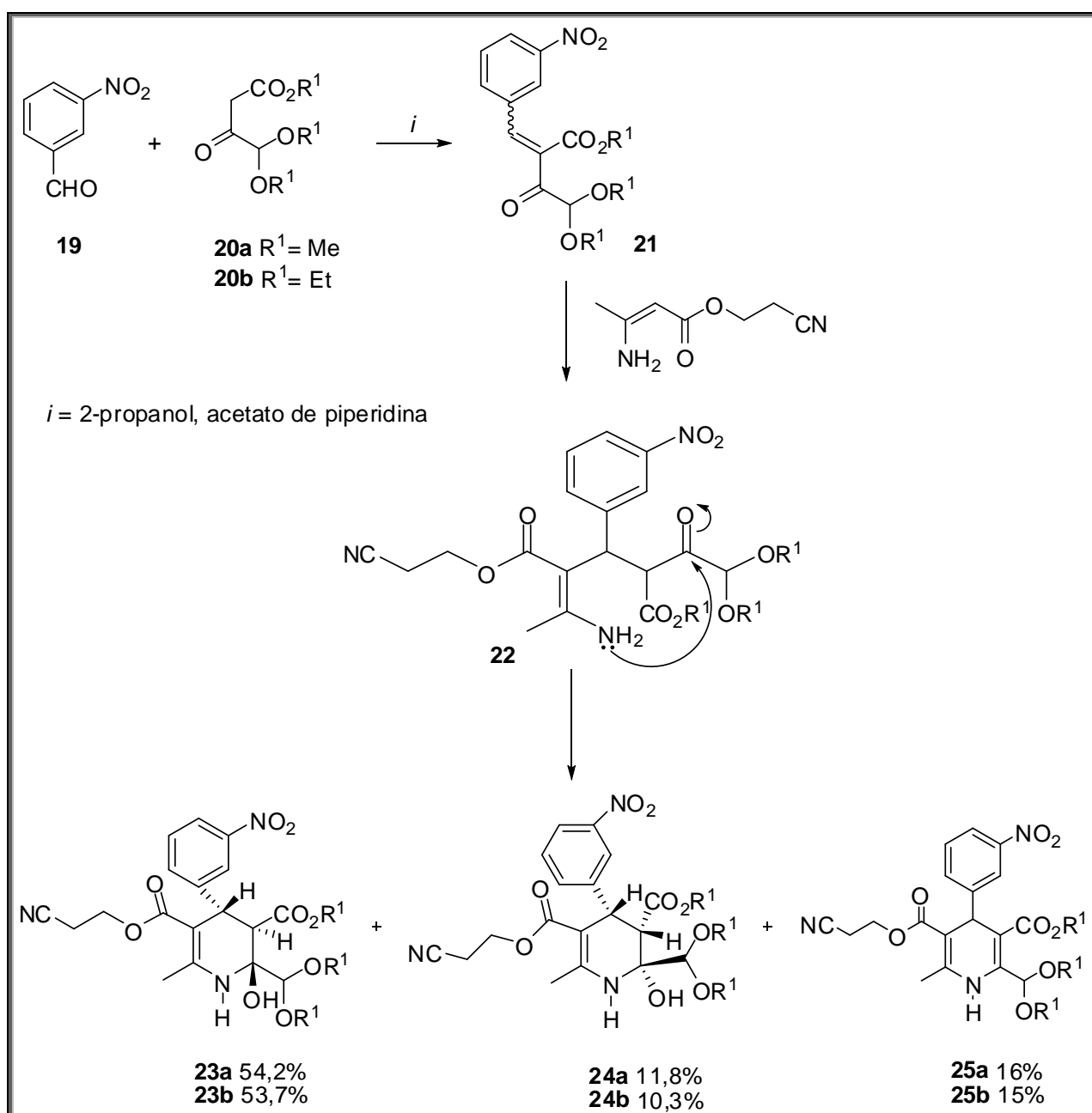
³⁷ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Bossler, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.

Esquema 5



Em 1992, Ogawa e colaboradores^{14a} realizaram a síntese de 2-hidróxi-1,2,3,4-tetraidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Neste trabalho as 1,2,3,4-THP **23** e **24** (**Esquema 6**) foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **20a**, e 5,2:1 a partir do composto **20b**. As tetraidropiridinas **23** e **24** e a 1,4-diidropiridina **25** foram obtidas através da ciclização do 2-cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetoximetil-2-benzilidenoacetoacetato (**21**), passando pelo intermediário **22**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **21** foi obtido previamente neste trabalho a partir da reação entre o 3-nitrobenzaldeído (**19**) e o 4,4-dimetóxi acetoacetato (**20**), sob refluxo em 2-propanol em presença de acetato de piperidina.

Esquema 6

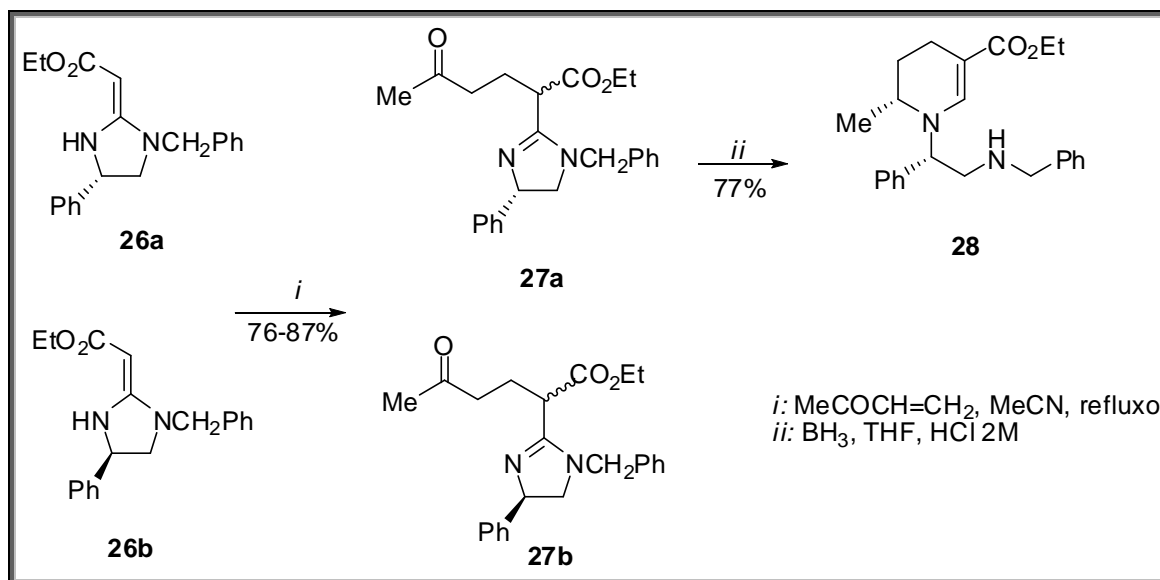


Jones e colaboradores³⁸ publicaram, em 1993, a síntese da tetraidropiridina **28** a partir de enaminoésteres. Os autores partiram da reação entre os enaminoésteres **26a** e **26b**, os quais haviam sido obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, e os submeteram à reação de adição conjugada frente a 3-buten-2-ona, levando aos adutos 1,4 (**27a** e **27b**), conforme

³⁸ Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329

mostrado no **Esquema 7**. Estes compostos sofreram subseqüentes reações de redução, originando a tetraidropiridina **28**.

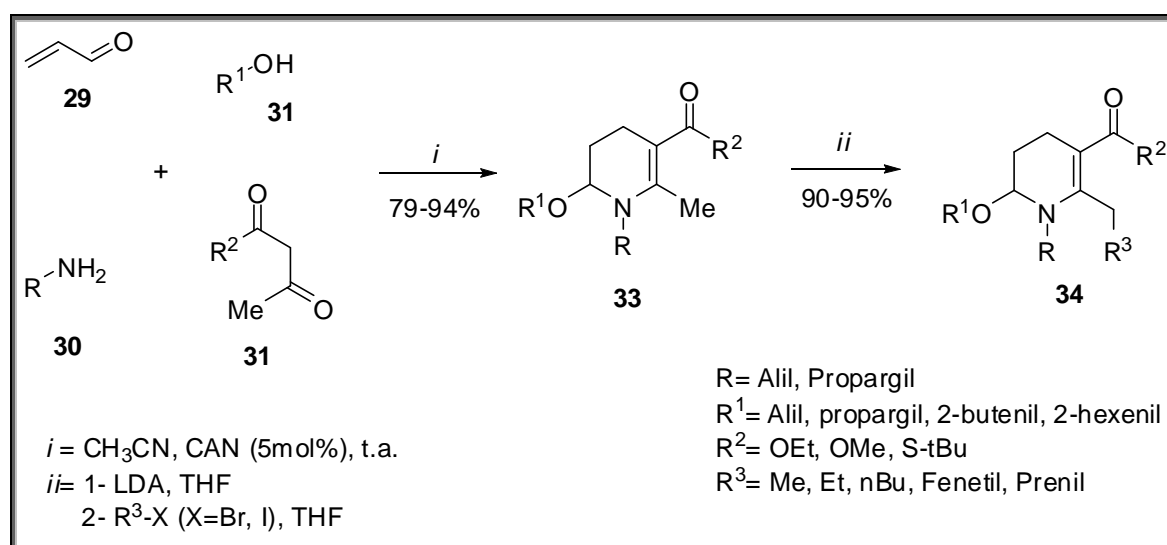
Esquema 7



Em 2009, Sridharan e colaboradores³⁹ relataram a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas, catalisadas por nitrato cérico de amônio (CAN), onde reagiu-se um aldeído α,β -insaturado (**29**), uma amina primária alílica ou propargílica (**30**), um álcool alílico ou propargílico (**31**) e um composto dicarbonílico (**32**) em uma única etapa reacional, originando as tetraidropiridinas desejadas (**33**) em excelentes rendimentos. A reação ocorreu em temperatura ambiente utilizando acetonitrila como solvente. Após, as THP sintetizadas sofreram derivatização do substituinte localizado na posição 6 do anel piridínico. Devido a acidez apresentada pelos hidrogênios da metila, a derivatização foi conseguida 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 (**34**). (**Esquema 8**).

³⁹ Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9365.

Esquema 8



No mesmo ano, Zanatta e colaboradores³¹ relataram a síntese de uma extensa série inédita de 1-alkil(aril/heteroaril)-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**36-o**) (**Esquema 9**) obtidas a partir da reação de dupla substituição com 2 equivalentes de aminas primárias (**35a-o**) com 1 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 procederam à temperatura ambiente, exceto para aminas heteroaromáticas derivadas de piridina. Para a formação da THP **36i**, derivada da 2-amino-piridina, empregou-se como condições reacionais refluxo em acetonitrila por 24 horas. Já para a síntese das THP **36m-o**, derivadas de aminometil piridinas, empregou-se refluxo em metanol ou etanol durante 24 horas. De acordo com os resultados obtidos, não encontrou-se 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-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (**36f**) apresentou excelente resultado como antagonista de íons cálcio, uma vez que demonstrou-se quatro vezes mais efetiva que o padrão (Verapamil).

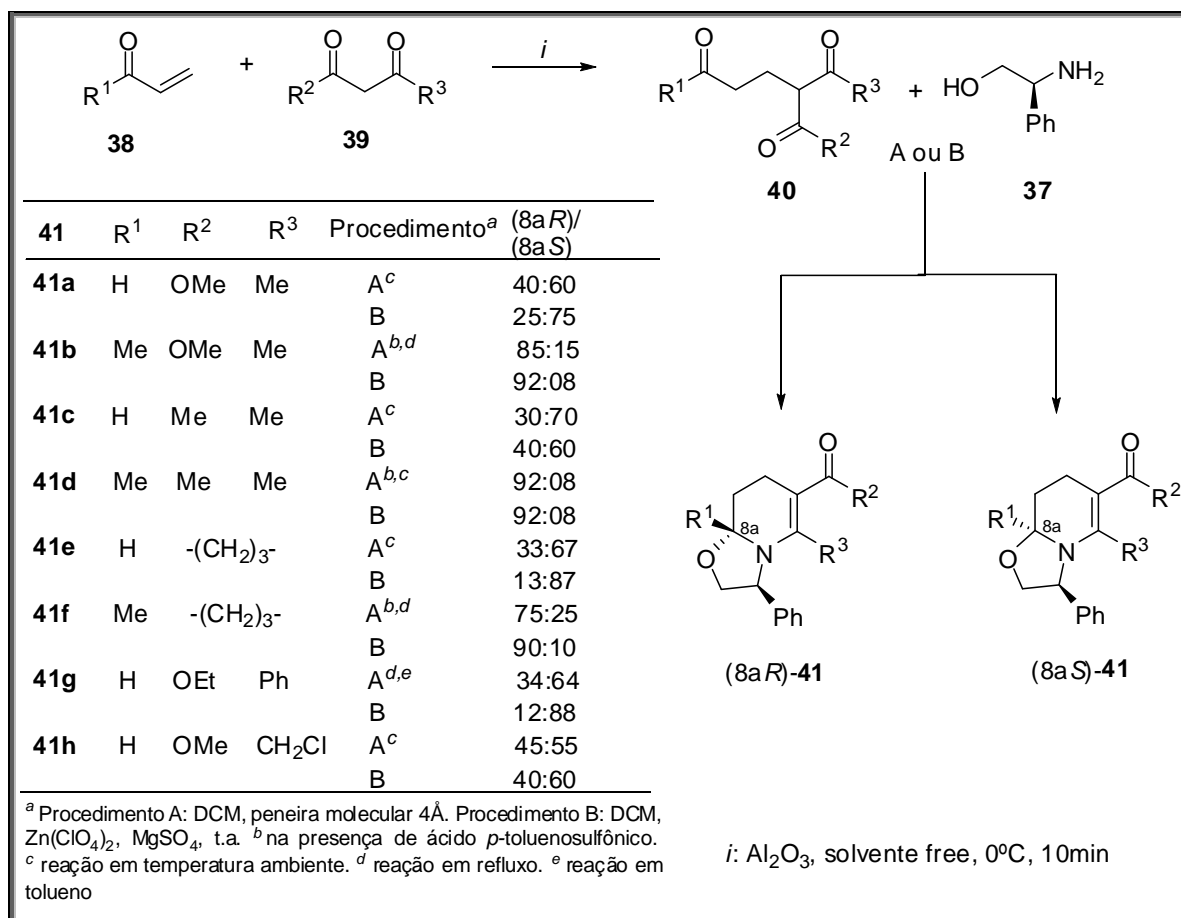
Esquema 9

R = Me (3), Et (4)

Enona	R ¹	<i>i</i>	Produto	Rendimento
3	Me	Hexano, t.a., 4h	36a	85
4	Me	Hexano, t.a., 4h	36a	82
3	Et	Hexano, t.a., 4h	36b	89
4	Et	Hexano, t.a., 4h	36b	86
3	Pr	Hexano, t.a., 4h	36c	95
4	Pr	Hexano, t.a., 4h	36c	95
3	C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36d	90
4	C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36d	87
3	C ₆ H ₅ CH ₂	MeOH, t.a., 24h	36e	98
4	C ₆ H ₅ CH ₂	EtOH, t.a., 24h	36e	95
3	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	MeOH, t.a., 24h	36f	80
4	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	EtOH, t.a., 24h	36f	81
3	2-Me-C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36g	95
4	2-Me-C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36g	92
3	4-Me-C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36h	92
4	4-Me-C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36h	87
3	2-OH-C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36i	89
4	2-OH-C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36i	90
3	4-MeO-C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36j	94
4	4-MeO-C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36j	93
3	4-Cl-C ₆ H ₅	MeOH, t.a., 24h	36k	85
4	4-Cl-C ₆ H ₅	EtOH, t.a., 24h	36k	82
3	2-C ₅ H ₄ N	MeCN, 82°C, 24h	36l	75
4	2-C ₅ H ₄ N	MeCN, 82°C, 24h	36l	76
3	2-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	MeOH, 65°C, 24h	36m	82
4	2-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	EtOH, 78°C, 24h	36m	96
3	3-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	MeOH, 65°C, 24h	36n	87
4	3-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	EtOH, 78°C, 24h	36n	95
3	4-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	MeOH, 65°C, 24h	36o	80
4	4-CH ₂ -C ₅ H ₄ N	EtOH, 78°C, 24h	36o	90

Lhommet e colaboradores⁴⁰, em 2005, publicaram uma série de 2,3,8,8a-Tetraidro-7H-oxazolo[3,2-a]piridinas (**41**) derivadas do S-fenilglicinol (**37**). Os compostos de interesse foram obtidos através de duas metodologias distintas onde, pelo caminho A, ocorreu a reação preliminar entre aldeídos ou cetonas α,β insaturados (**38**) com compostos dicarbonílicos (**39**), em suporte sólido na ausência de solventes, gerando o composto **40** que sofre reação posterior com 2 equivalentes do composto **37**, utilizando peneira molecular 4Å, diclorometano como solvente e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico ou pelo caminho B, onde o composto **40** reage com 2 equivalentes do S-fenilglicinol, em diclorometano sob catálise de perclorato de zinco hexaidratado ($\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$) e sulfato de magnésio ($\text{Mg}(\text{SO}_4)_4$) com rendimentos que variaram de 61 a 96%. As condições reacionais, reagente, produtos e proporções diastereoisoméricas encontram-se no **Esquema 10**.

Esquema 10

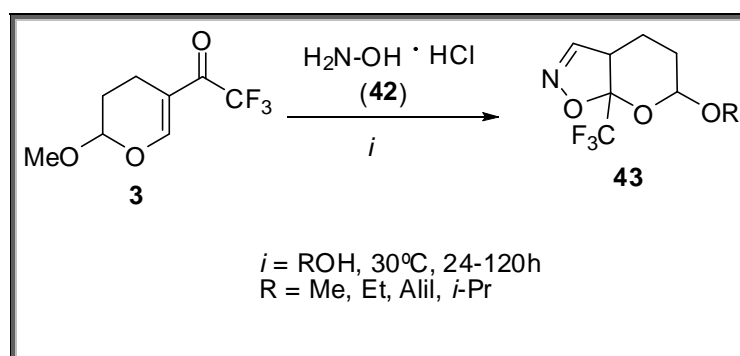


⁴⁰ Lhommet, G.; Romain, N.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9044.

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

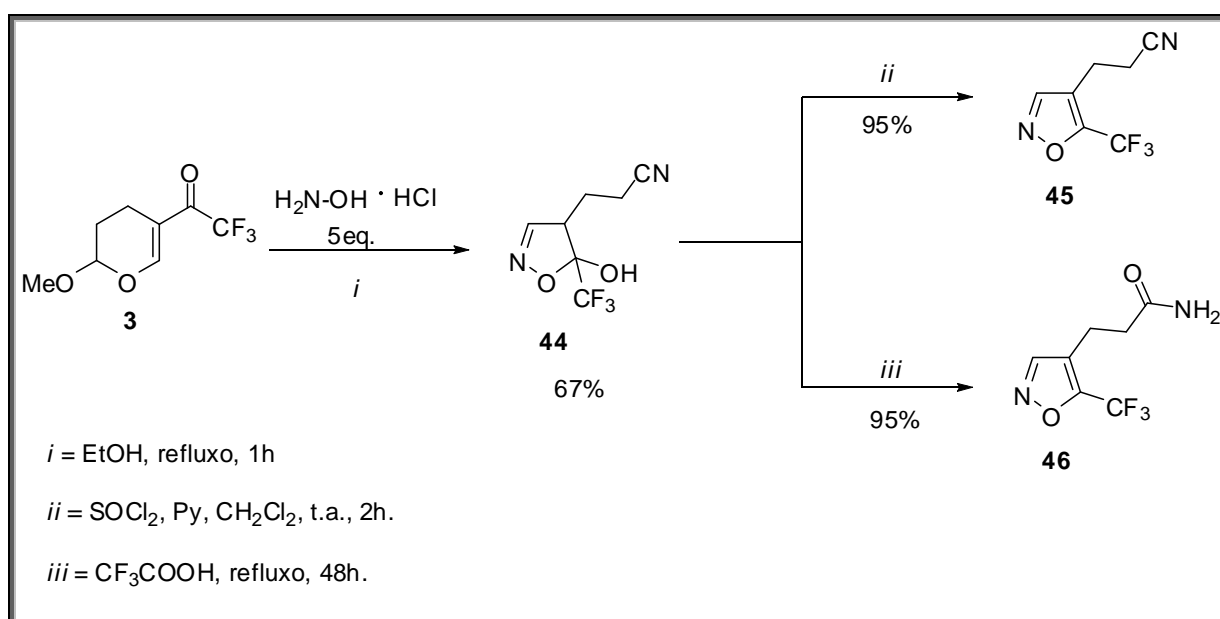
Como salientado anteriormente, existem poucos relatos na literatura que abordem a utilização dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como precursores em síntese orgânica. Dentre esses relatos, podemos destacar a obtenção de diversos sistemas isoxazólicos obtidos por Okada e colaboradores,³⁴ 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 (**42**), utilizando alcoóis como solvente, obtendo os diidroisoxazóis trifluormetil substituídos (**43**) desejados (**Esquema 11**).

Esquema 11



Ainda neste trabalho, os autores obtiveram 4-cianoetil-diidroisoxazóis (**44**) utilizando grande excesso de cloridrato de hidroxilamina frente ao precursor **3**. Essas reações procederam-se em refluxo de etanol durante uma hora e os produtos foram obtidos com 67% de rendimento. A aromatização dos diidroisoxazóis **44** foi conseguida a partir da reação de desidratação por cloreto de tionila (SOCl₂) em diclorometano, a temperatura ambiente, durante duas horas, tendo piridina como base, obtendo os 4-cianoetilisoxazóis (**45**). 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 **46**. Ambos os produtos foram obtidos com 95% de rendimento (**Esquema 12**)

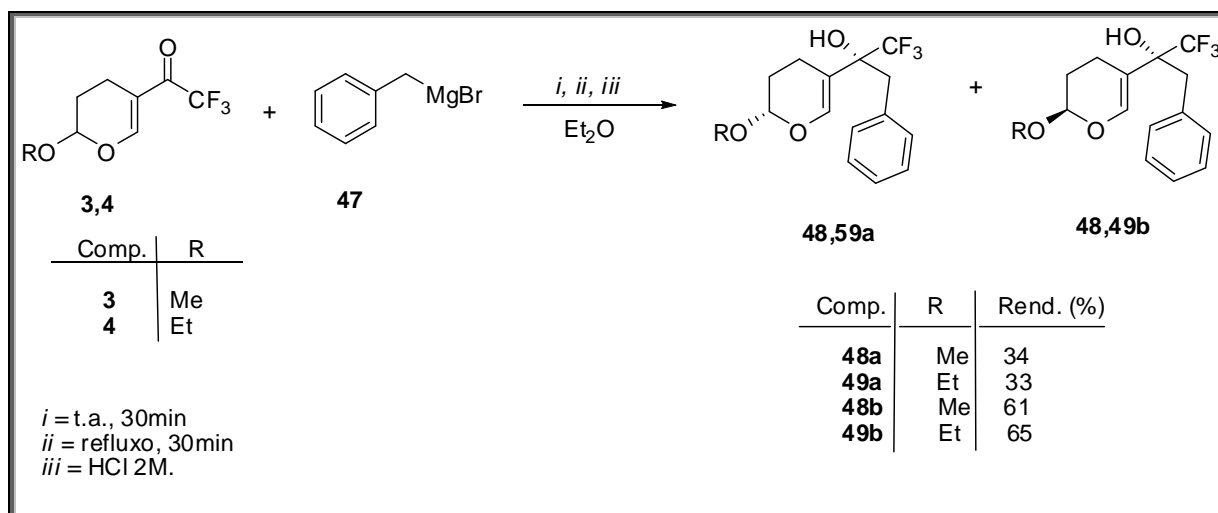
Esquema 12



Em 2000, Mellor e colaboradores,⁴¹ submeteram os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-dihidro-2*H*-piranos (**3** e **4**) à reações de Grignard com brometo de benzil magnésio (**47**). 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 **47**, que variou de 1,2 a 2 equivalentes em relação aos precursores **3** ou **4**. Como solvente, foi utilizado éter etílico seco e, como produtos, foram obtidos as misturas isoméricas dos alcoóis **48a-b** e **49a-b** (Esquema 13).

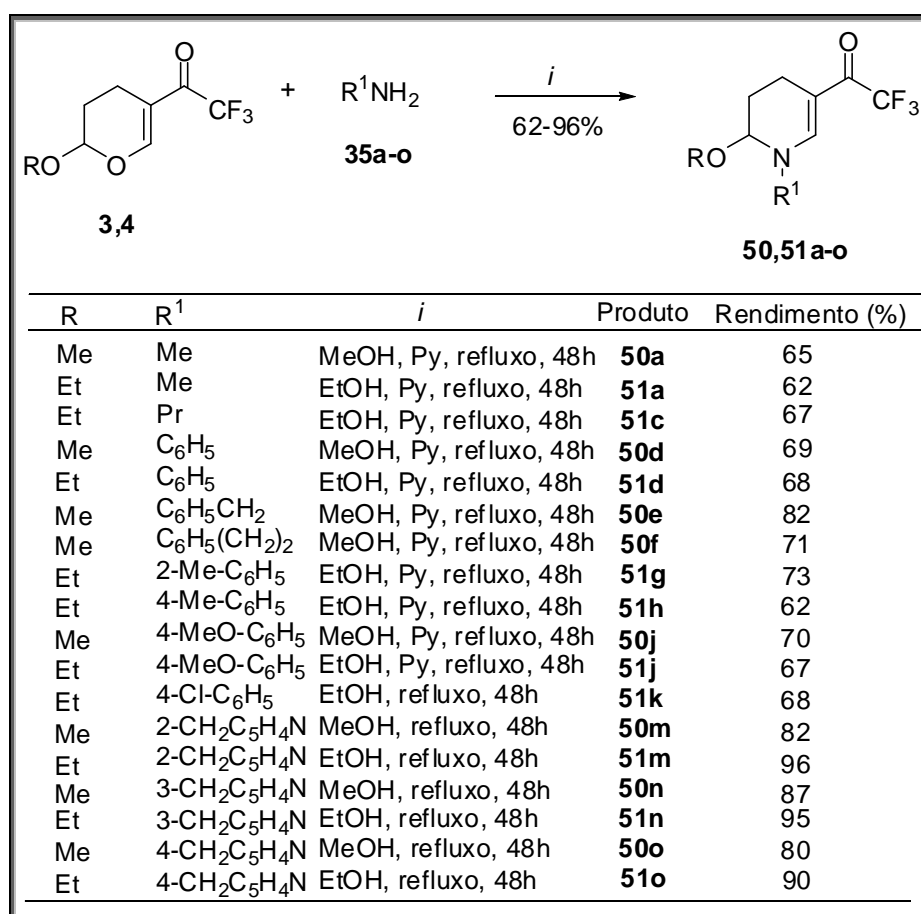
⁴¹ Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10057.

Esquema 13



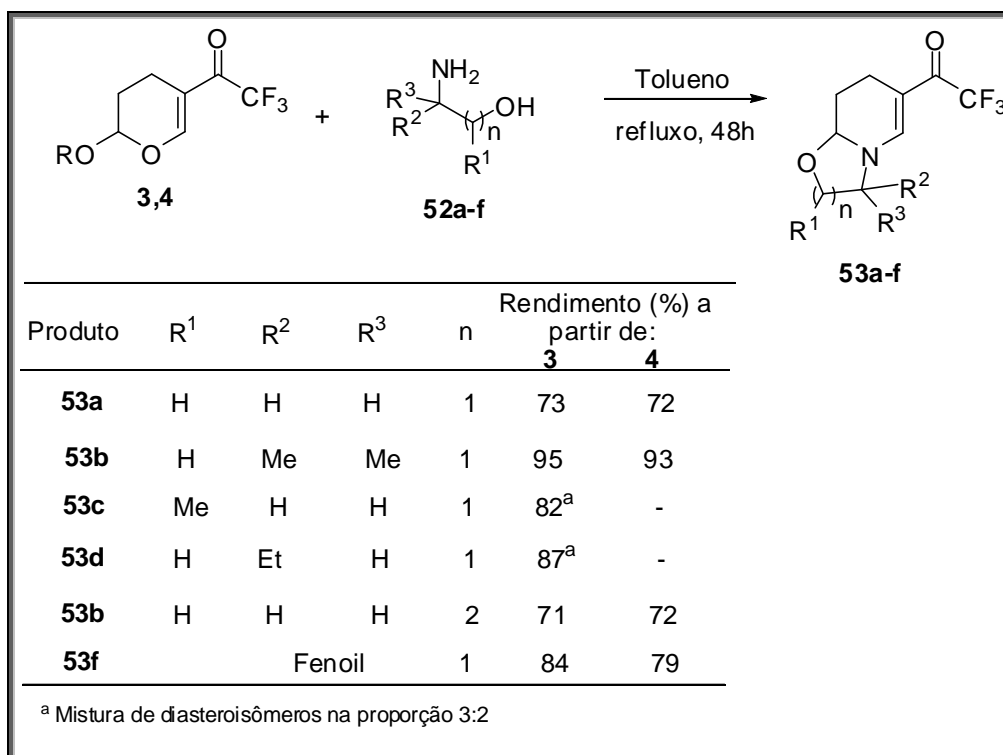
Em 2009, Zanatta e colaboradores³¹ relataram a síntese de outra série inédita de 2-alcóxi-1-alkil(aril)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**50,51**) obtidas através da reação dos precursores **3** e **4** com aminas primárias (**35a-o**) em quantidades equimolares, sob refluxo de etanol por 48h. Para o fornecimento dos produtos **50,51a-k**, foi necessário a adição de um equivalente de piridina. Os produtos e as condições reacionais encontram-se no **Esquema 14**.

Esquema 14



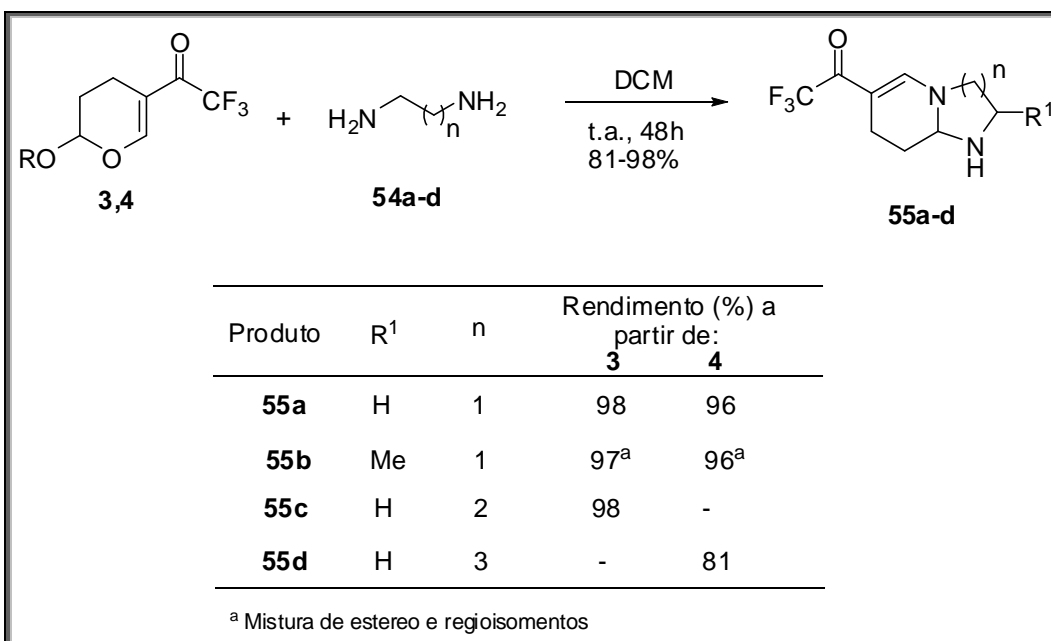
Em 2010, Zanatta e colaboradores³², publicaram a síntese de oxazolo[3,2a]piridinas **53a-f** obtidas a partir da reação das enonas cíclicas **3** e **4** com aminoálcoois **52a-f** sob refluxo de tolueno durante 48h. Quando partiu-se de aminoálcoois quirais, os produtos foram obtidos na forma de mistura de diastereoisômeros que não puderam ser separados por coluna cromatográfica. Os rendimentos variaram de 71 a 95% (**Esquema 15**).

Esquema 15



No mesmo trabalho, os autores apresentaram a síntese de heterociclos aza-condensados (**55a-d**) a partir da reação dos precursores cíclicos trifluormetil substituídos (**3,4**) e diferentes diaminas (**54a-d**). Os compostos **55a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 81 a 98%, utilizando diclorometano (DCM) como solvente, temperatura ambiente e tempo reacional de 48 horas (**Esquema 16**).

Esquema 16



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Apresentação dos compostos

3.1.1. Numeração dos compostos

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados nesta dissertação está apresentada na **Figura 4**.

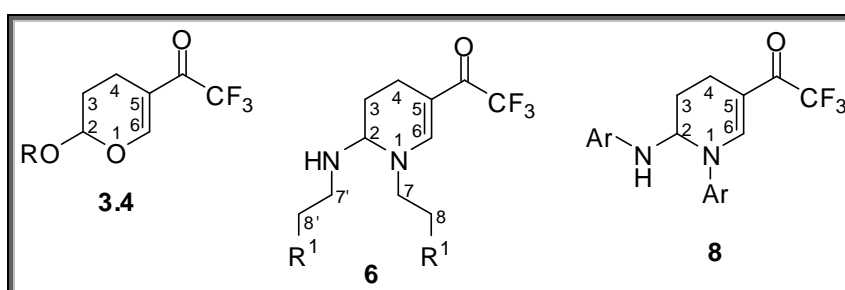


Figura 4. Numeração dos compostos sintetizados.

3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos produtos obtidos está descrita na **Tabela 1**.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados

Estrutura	Nomenclatura
<p>3</p>	2-metóxi-5-trifluoroacetil- 3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<p>4</p>	2-etóxi-5-trifluoroacetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

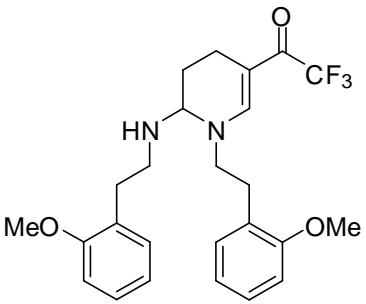
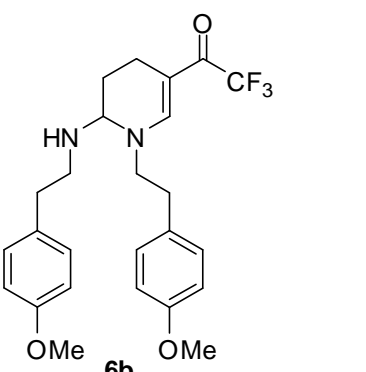
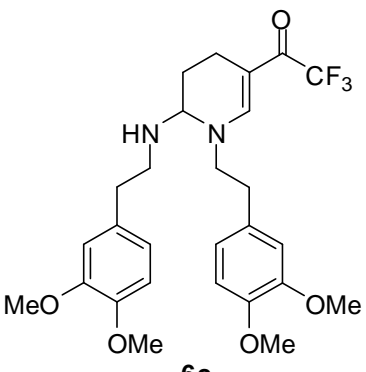
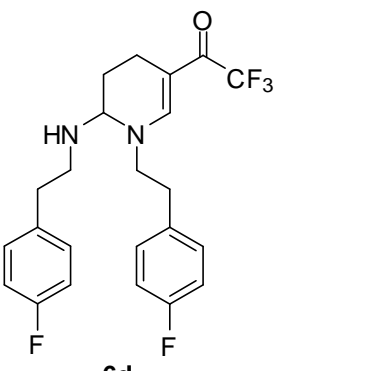
 <p>6a</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(2-metoxifenetilamino)-1-(2-metoxifenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6b</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(4-metoxifenetilamino)-1-(4-metoxifenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6c</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifenetilamino)-1-(3,4-dimetoxifenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6d</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(4-fluorfenetilamino)-1-(4-fluorfenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

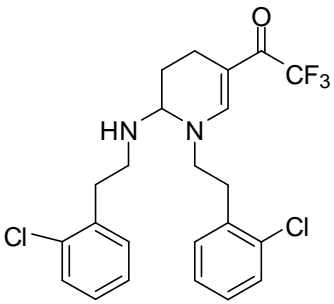
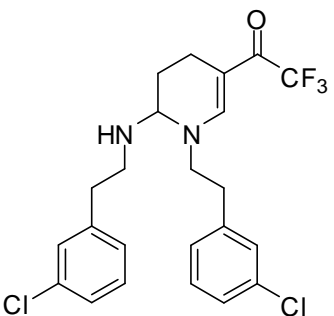
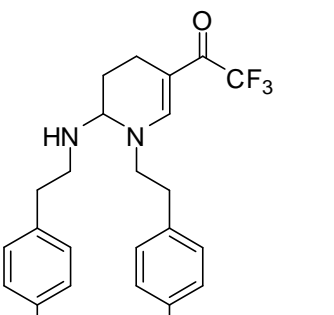
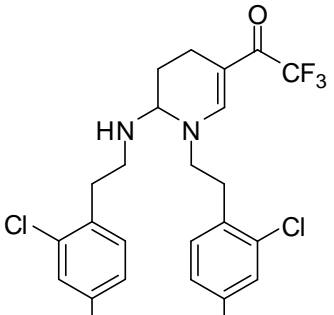
 <p>6e</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(2-clorofenetilamino)-1-(2-clorofenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6f</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(3-clorofenetilamino)-1-(3-clorofenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6g</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(4-clorofenetilamino)-1-(4-clorofenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>6h</p>	5-trifluoroacetyl -2- <i>N</i> -(2,4-diclorofenetilamino)-1-(2,4- diclorofenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

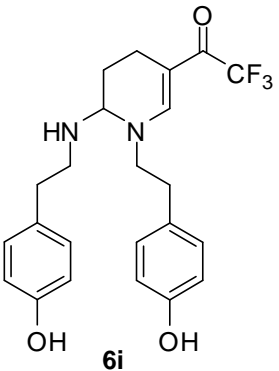
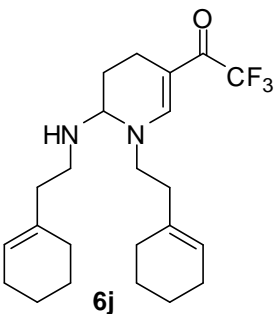
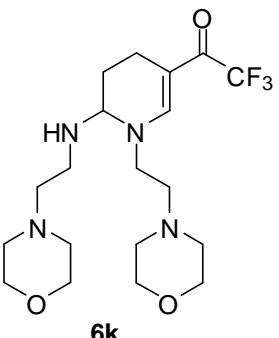
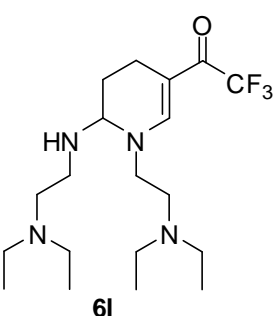
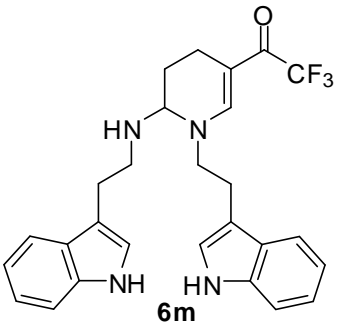
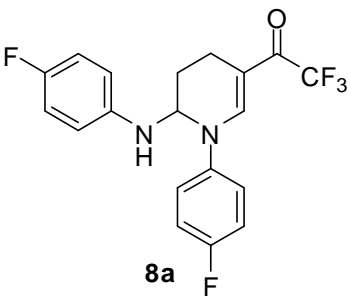
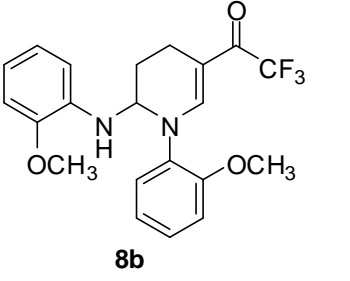
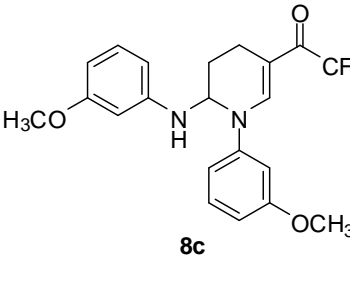
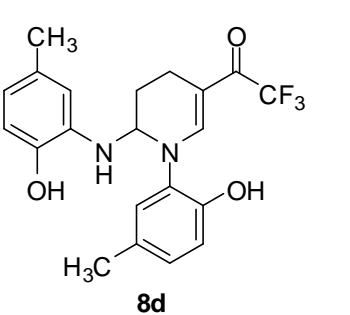
 <p style="text-align: center;">6i</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(4-hidroxifenetilamino)-1-(4-hidroxifenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;">6j</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(2-cicloexeniletil)-1-(2-cicloexeniletil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;">6k</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(2-(<i>N</i> -morfolil)-etilamino)-1-(2-(<i>N</i> -morfolil)-etil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p style="text-align: center;">6l</p>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(2-(1- <i>N</i> ² , <i>N</i> ² -dietilamino)etilamino)-1-(2-(1- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dietiamino)etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

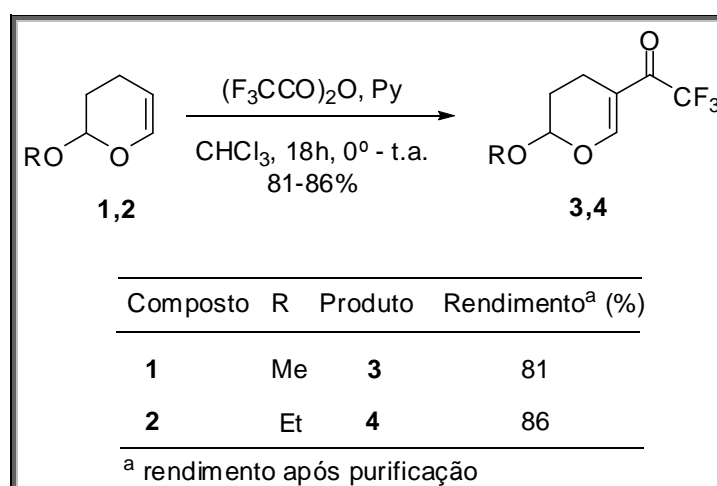
 <p>6m</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-3-il-etilamino)-1-(1 <i>H</i> -indol-3-il-etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>8a</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(4-fluorfenilamino)-1-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>8b</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(2-metoxifenilamino)-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>8c</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(3-metoxifenilamino)-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p>8d</p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(2-hidróxi-5-metilfenilamino)-1-(2-hidróxi-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina

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

Há poucos relatos na literatura sobre o uso de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como blocos precursores de compostos heterocíclicos. Dentre estes relatos encontram-se a obtenção de uma série de isoxazóis trifluormetil substituídos, relatados por Okada e colaboradores³⁶ e também a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas,³¹ imidazotetraidropiridinas e oxazolopirinas trifluoracetil substituídas,³² publicadas por Zanatta e colaboradores.

Os produtos **3** e **4** foram obtidos a partir da acilação dos precursores 2-alcóxi-3,4-diidro-2H-piranos (**1,2**) por anidrido trifluoracético em clorofórmio anidro sob catálise básica de piridina, conforme as condições reacionais descritas por Okada e colaboradores³⁶ (**Esquema 17**). O procedimento detalhado encontra-se na parte experimental. É importante, neste tipo de reação, a utilização de vidraria bem seca (flambada), atmosfera inerte de argônio e solvente previamente purificado e anidro, pois a presença de umidade na atmosfera reacional pode culminar na polimerização do enol éter e, como conseqüência, tem-se um decréscimo no rendimento do produto final.

Esquema 17



Os produtos **3,4** foram obtidos na forma de líquidos avermelhados e, após purificação, utilizando-se destilação à pressão reduzida, obteve-se como produto líquidos incolores conforme descrito na literatura²⁹.

3.2.1 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 (^1H) e de carbono (^{13}C) registrados em clorofórmio deuterado (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 apresentados na **Tabela 2**. A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi feita com base nos relatos encontrados na literatura.²⁹ Foi escolhido o composto **3** para exemplificar o padrão de deslocamento químico apresentado por essas enonas.

No espectro de ^1H , para o composto **3** (**Figura 4**) foi observado um singlete com integração um, 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 (acetil). 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 multipletto, referente aos hidrogênios H-4 seguido de dois multiplettos, em campo alto, na região de 2,05 a 1,99 e 1,87 a 1,79 ppm referente aos hidrogênios diasterotópicos H-3.

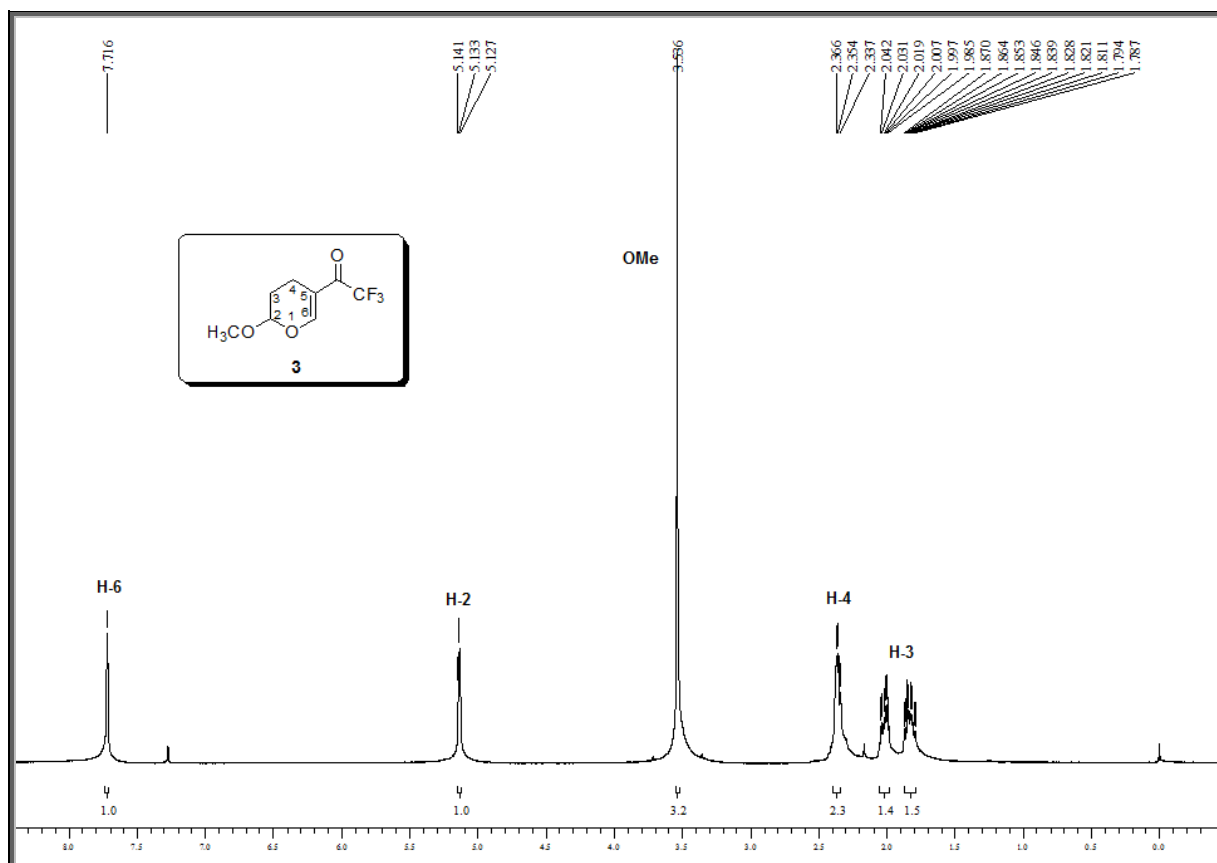


Figura 4. Espectro de RMN ^1H a 400MHz do composto **3** em CDCl_3 .

No espectro de ^{13}C (**Figura 5**) foi observado um sinal em 179,2 ppm, atribuído ao carbono carbonílico que, devido ao acoplamento carbono-flúor com o grupo trifluormetila a duas ligações de distância, apresenta-se na forma de um quarteto com constante de acoplamento $^2J_{\text{C-F}} = 34,15$ Hz. Em 159,4 ppm aparece um quarteto referente ao acoplamento a longa distância com o grupo trifluormetila, atribuído ao carbono vinílico C-6 com $J = 5,1$ Hz. O sinal do CF_3 foi observado na forma de um quarteto na região de 119,5 ppm com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 289,1$ Hz. Em 111,7 ppm foi observado o carbono vinílico C-5, não hydrogenado. Em 99,0 ppm, aparece o sinal do C-2 que é uma região característica de carbono de acetal. O carbono da metóxila 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 14,2 ppm.

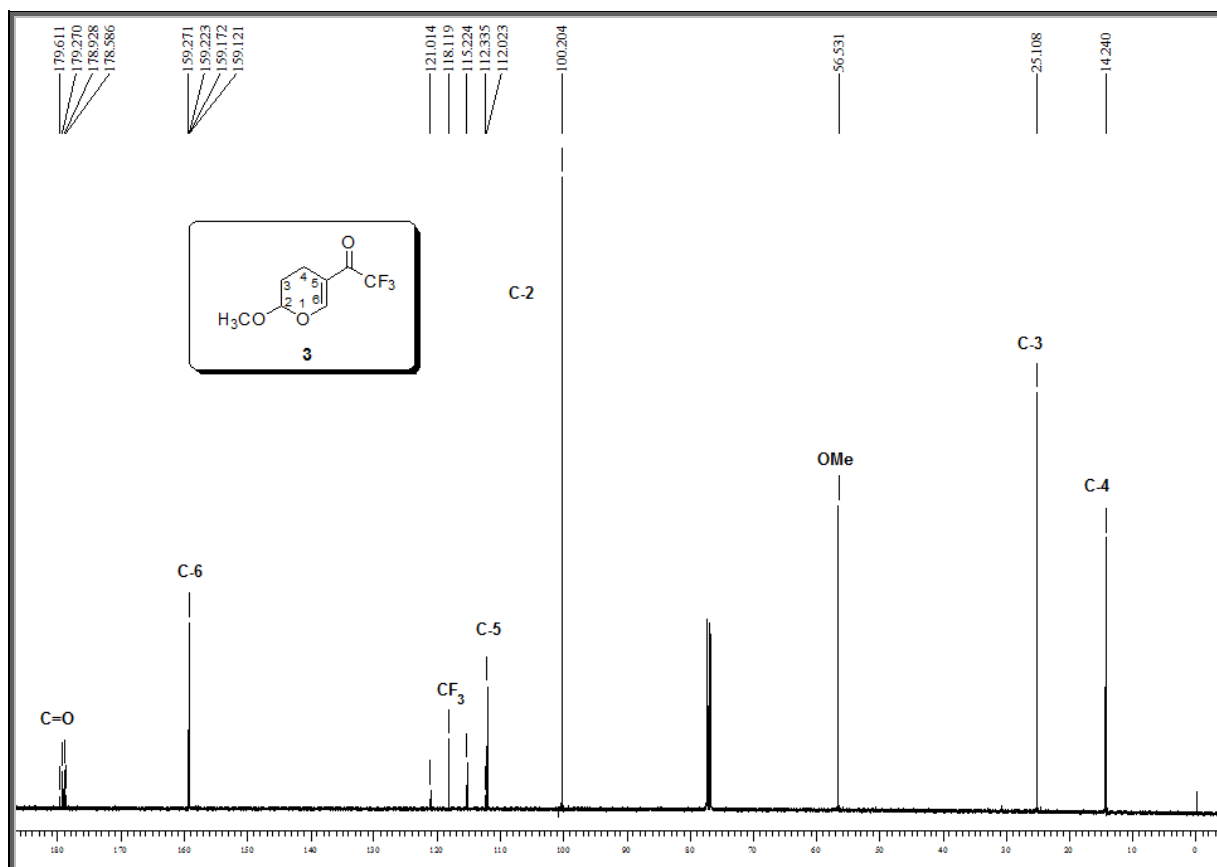
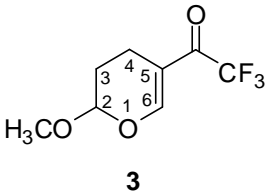
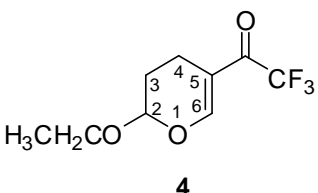


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100MHz do composto **3** em CDCl_3 .

Na **Tabela 2** está contido os dados espectrais de deslocamento químico e constantes de acoplamento para as enonas **3** e **4**.

Tabela 2. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **3** e **4**.^a

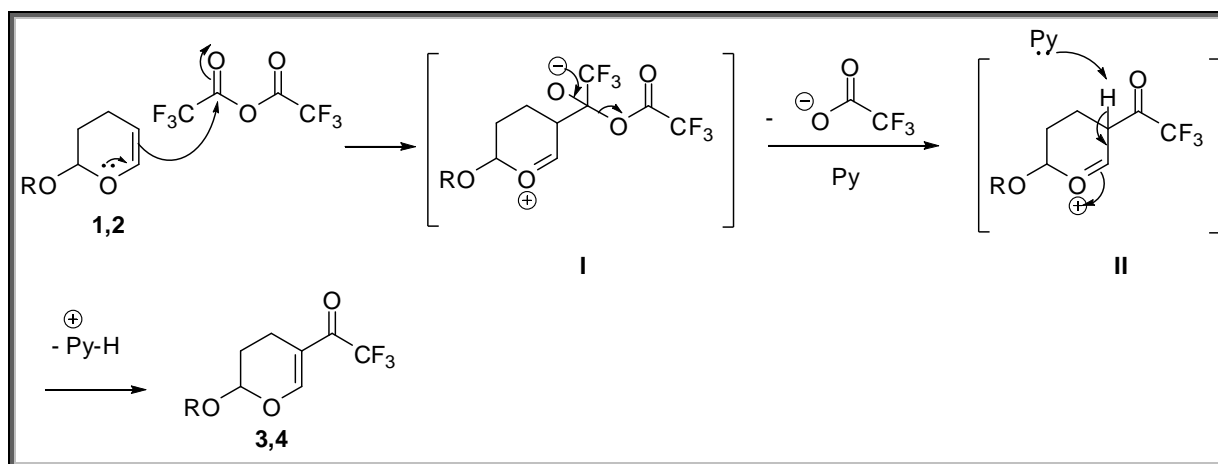
Composto	RMN ^1H , δ (m, n ^o H, J = Hz, Identificação) ^b	RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação)
 <p>3</p>	7,71 (s, 1H, H-6); 5,13 (t, 1H, J = 3,2, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,36-2,29 (m, 2H, H-4); 2,05-1,99 (m, 1H, H-3); 1,87-1,79 (m, 1H, H-3).	179,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 34,2$ = 3,2, H-2); 159,2 (qua, $J = 5,1$ C=O); 159,2 (qua, $J = 5,1$ (C-6); 118,1 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$, CF_3); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 (OCH_3); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4).
 <p>4</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_2); 3,75-3,60 (m, 1H, OCH_2); 2,37 (dd, 2H, $J = 7,6$, $J = 5,4$, H-4); 2,09-1,95 (m, 1H, H-3); 1,92-1,79 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, $J = 7$, CH_3).	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_3); 111,7 (C-5), 99,0 (C-2); 64,8 (OCH_2); 25,2 (C-3); 14,7 (CH_3); 14,3 (C-4).

^a Espectros de ^1H RMN registrados a 400 MHz e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente e TMS como referencial interno. ^b δ = deslocamento químico, m = multiplicidade, J = constante de acoplamento.

3.2.1 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 trifluoroacético. 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 18**. Em seguida, ocorre a deslocalização do par eletrônico do oxigênio restabelecendo a dupla ligação carbono-oxigênio liberando o ânion trifluoroacético, formando o intermediário **II**. A seguir, a base remove um hidrogênio ácido α -carbonila, promovendo a restauração da dupla ligação e a formação dos compostos desejados.

Esquema 18



3.3 Obtenção de 1-alkil-2-amino-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6a-m)

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição inter ou intramolecular de aminas secundárias, primárias 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.⁴²

A síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas a partir dos 2-alcóxi-5-trifluoroacetil-3,4-diidro-2H-piranos (**3,4**) e aminas primárias vêm sendo alvo de constantes estudos em nossos laboratórios nos últimos anos e foi otimizada por Nachtigall.⁴³ Os compostos sintetizados por Nachtigall, em seu trabalho de mestrado, foram submetidos à análise biológica como inibidores de canais de cálcio e os melhores resultados encontrados foram obtidos com a 1,2,3,4-tetraidropiridina obtida a partir da reação da fenetilamina com os precursores trifluormetilados **3** e **4**. O composto sintetizados por Nachtigall se mostrou cerca de quatro vezes mais ativo que o padrão (Verapamil).

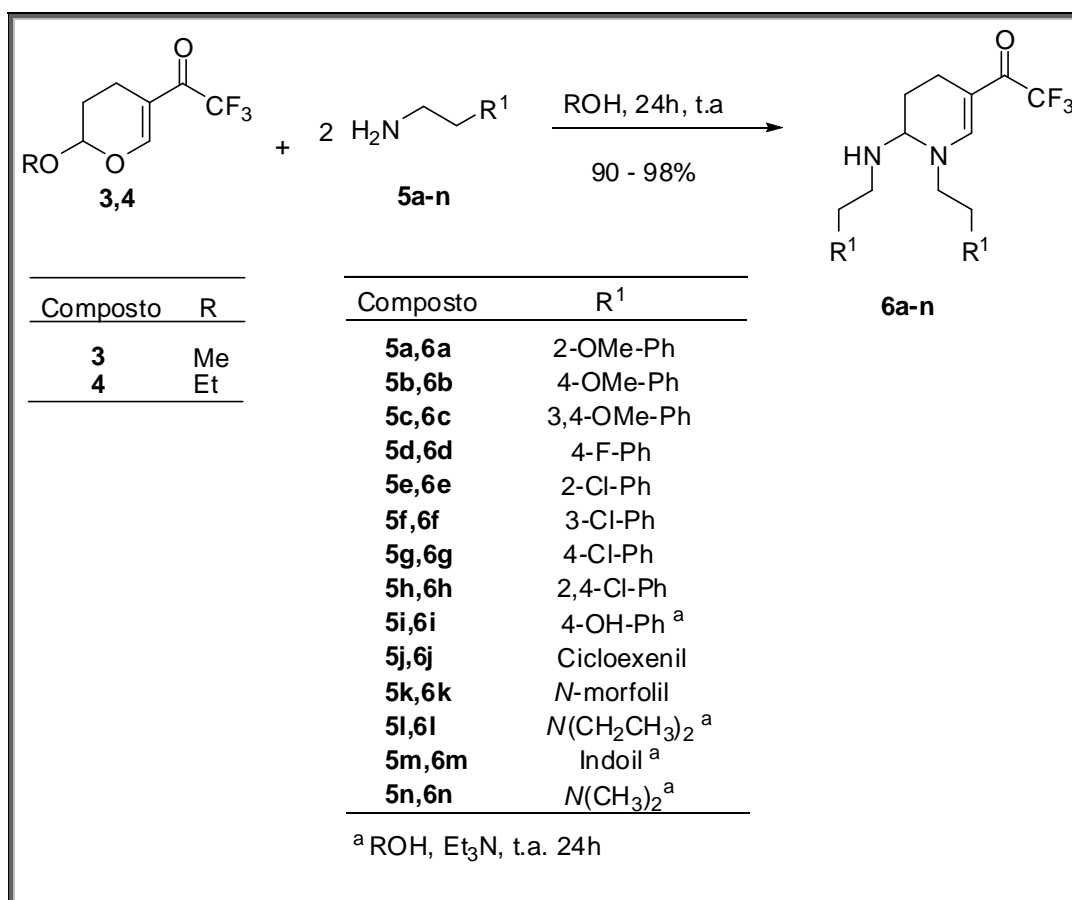
A partir disso, surgiu a necessidade de se averiguar a influência que a inserção de substituintes no anel aromático causaria na atividade do composto e também se há influência da troca do substituinte a duas ligações do grupo amino.

⁴² Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411

⁴³ Nachtigall, F. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2005**, p.48

Sendo assim, para obtenção dos compostos dessa série, seguiu-se a metodologia desenvolvida por Zanatta e colaboradores,³¹ empregando um equivalente dos precursores **3** ou **4** frente a dois equivalentes das etilaminas **5a-n**, tendo como solvente álcool metílico ou etílico. A reação ocorre em temperatura ambiente durante 24 horas, como mostra o **Esquema 19**.

Esquema 19



Durante o processo de otimização dessas reações, a temperatura e o tempo reacional foram variados. A escolha do solvente foi feita com base no trabalho desenvolvido por Zanatta e colaboradores,³¹ onde são utilizados alcoóis metílico e etílico. Acredita-se que solventes polares, além de solubilizar todas as aminas testadas, influenciam na velocidade da reação, uma vez que estabilizam melhor os estados de transição polares formados. Quando optou-se pela utilização de clorofórmio como solvente, o consumo total do material de partida, em media, perdurou por 24 horas a mais do que quando utilizou-se alcoóis como solvente.

Quando reagiu-se as aminas **5a-h** e **5j-k**, as quais não apresentam nitrogênio fortemente básico ou grupo fenol como substituinte, com os precursores **3,4**, a reação ocorreu em temperatura ambiente, sem necessidade de adição de catalisador, num período de 24 horas e, ao final do processo reacional, o produto foi isolado pela simples evaporação do solvente à pressão reduzida. Em geral as aminas testadas apresentaram boa reatividade, porém, encontrou-se certa dificuldade na reprodução dos resultados quando foram utilizadas as aminas **5i** ($R^1 = 4\text{-OH-Ph}$) e **5l** ($R^1 = N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) e **5m** ($R^1 = \text{Indoil}$). Apenas a amina **5n** ($R^1 = N(\text{CH}_3)_2$) não apresentou a formação do produto desejado. As condições reacionais testadas para a tentativa de formação dos produtos **6i** e **6l-n** a partir das aminas acima citadas, frente ao 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) estão dispostas na **Tabela 3**.

Tabela 3. Condições reacionais testadas para obtenção dos produtos **6i** e **6l-n**.

Reação	Amina ^c	Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	5i	EtOH	25	-	24	^b
2	5i	EtOH	77	-	48	^a
3	5i	EtOH	25	Et ₃ N	24	98
4	5l	CHCl ₃	25	-	48	^a
5	5l	EtOH	77	Et ₃ N	24	^a
6	5l	EtOH	25	Et ₃ N	24	95
7	5m	EtOH	25	Et ₃ N	24	94
8	5m	EtOH	25	-	24	^a
9	5m	EtOH	77	Et ₃ N	24	^a
10	5n	EtOH	77	-	24	^a
11	5n	EtOH	77	Et ₃ N	24	^a
12	5n	EtOH	25	Et ₃ N	24	^a
13	5n	EtOH	25	-	24	^a
14	5n	CHCl ₃	25	-	48	^a

^a mistura dos produtos monosubstituído e dissusbtuído. ^b Isolamento do material de partida. ^c $R^1 = (\mathbf{5i} = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4; \mathbf{5l} = N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2; \mathbf{5m} = \text{Indoil}; \mathbf{5n} = N(\text{CH}_3)_2)$

Quando as reações necessitaram de catálise básica de trietilamina (Et₃N) ao final do término da reação o álcool foi evaporado e o produto foi extraído com

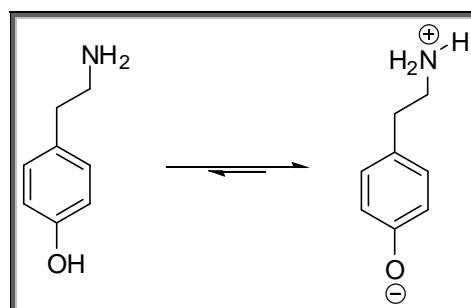
acetato de etila e lavado com solução de ácido clorídrico (HCl) 1M (2 x 20 mL) e com água destilada (2 x 20 mL). Após a extração, a umidade da fase orgânica foi removida pela adição de sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e então filtrada. O produto foi concentrado pela evaporação do solvente em evaporador rotatório com auxílio de vácuo.

A partir dos resultados apresentados na tabela anterior, testou-se a utilização de grande excesso da amina **5n** e também não obteve-se os resultados esperados.

Devido à difícil reprodutibilidade dos resultados, em geral, a condição reacional empregada foi utilização de Et_3N em quantidade equimolar com relação à amina e um leve excesso de amina (0,5 mmol) com relação ao pirano, para forçar a dupla substituição.

Uma vez que conseguiu-se identificar corretamente a mistura de produtos formada, adotou-se a numeração **6i'** e **6l-n'** para os derivados monossubstituídos. Acredita-se que a formação da mistura ocorre devido ao fato das etilaminas **5l** e **5n** apresentarem no substituinte R^1 um átomo de nitrogênio básico que pode atuar como agente de transferência de prótons,³¹ impedindo a eliminação do grupo alcóxido e assim, havendo a competição na formação dos produtos **6l-n** e **6l-n'**. Para a amina **5i**, por se tratar de um aminofenol, acredita-se que a transferência do próton do grupo OH para o grupo NH_2 gere uma condição de equilíbrio e diminua a reatividade da amina, uma vez que a protonação do grupo NH_2 causaria inativação da mesma enquanto nucleófilo. A tendência do equilíbrio é deslocar-se para a direita (contribuição mais estável) (**Esquema 20**), pois o grupo amino é um grupo fortemente básico e tende a capturar o próton do fenol que é fracamente ácido. Além disso, o íon fenóxido é altamente estável devido a carga negativa situada no oxigênio entrar em ressonância com elétrons π do anel aromático, estabilizando-a.

Esquema 20



3.3.1 Identificação dos compostos **6a-m**, **6i''** e **6l-n''**

A identificação dos compostos **6a-m** foi conseguida a partir dos dados dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , uma vez que os compostos não puderam ser identificados por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS). Para a elucidação estrutural da série **6a-m**, selecionou-se os espectros de ^1H e ^{13}C do composto **6c** (**Figuras 6 e 7** respectivamente), registrado em CDCl_3 tendo como parâmetro de referencia interna o TMS.

Na **Figura 6** pode-se observar um singlete na região de 7,28 ppm que, casualmente, coincidiu com o singlete do solvente deuterado, e foi atribuído ao hidrogênio vinílico H-6. Em seguida observam-se os sinais do anel aromático, na região de 6,80 a 6,63 ppm. O tripleto referente ao hidrogênio H-2 é observado na região de 3,95 ppm com constante de acoplamento $J = 2,8$ Hz. De acordo com Fernandes,⁴⁴ esta pequena constante de acoplamento se deve ao fato do substituinte NHR^1 , ligado ao C-2, estar na posição axial o que justifica os baixos valores de acoplamento do H-2 com os vizinhos da posição 3. As metoxilas aparecem como singletos na região de 3,85 a 3,83 ppm. Em seguida observam-se os hidrogênio H-7, na forma de dois multipletos na região de 3,71 a 3,66 ppm e 3,50 a 3,43 ppm. Os hidrogênios H-7' aparecem na forma de um multipletos na região de 2,93 a 2,86 ppm. Em 2,79 ppm observa-se um tripleto referente ao H-8 com constante de acoplamento $J = 6,8$ Hz e na região de 2,73 ppm outro tripleto atribuído ao hidrogênio H-8' com constante de acoplamento $J = 7,2$ Hz. Na região de 2,52 a 2,48 ppm encontram-se os multipletos referentes a um dos hidrogênios H-4, seguido

⁴⁴ Fernandes, L. S. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2006, p.52

de outro multipeto na região de 2,08 a 2,01 ppm referente a um dos hidrogênios H-3. O outro hidrogênio H-4 encontra-se na região de 1,97 a 1,93 ppm e na região de 1,55 a 1,46 ppm observa-se o outro hidrogênio H-3, ambos na forma de multipeto.

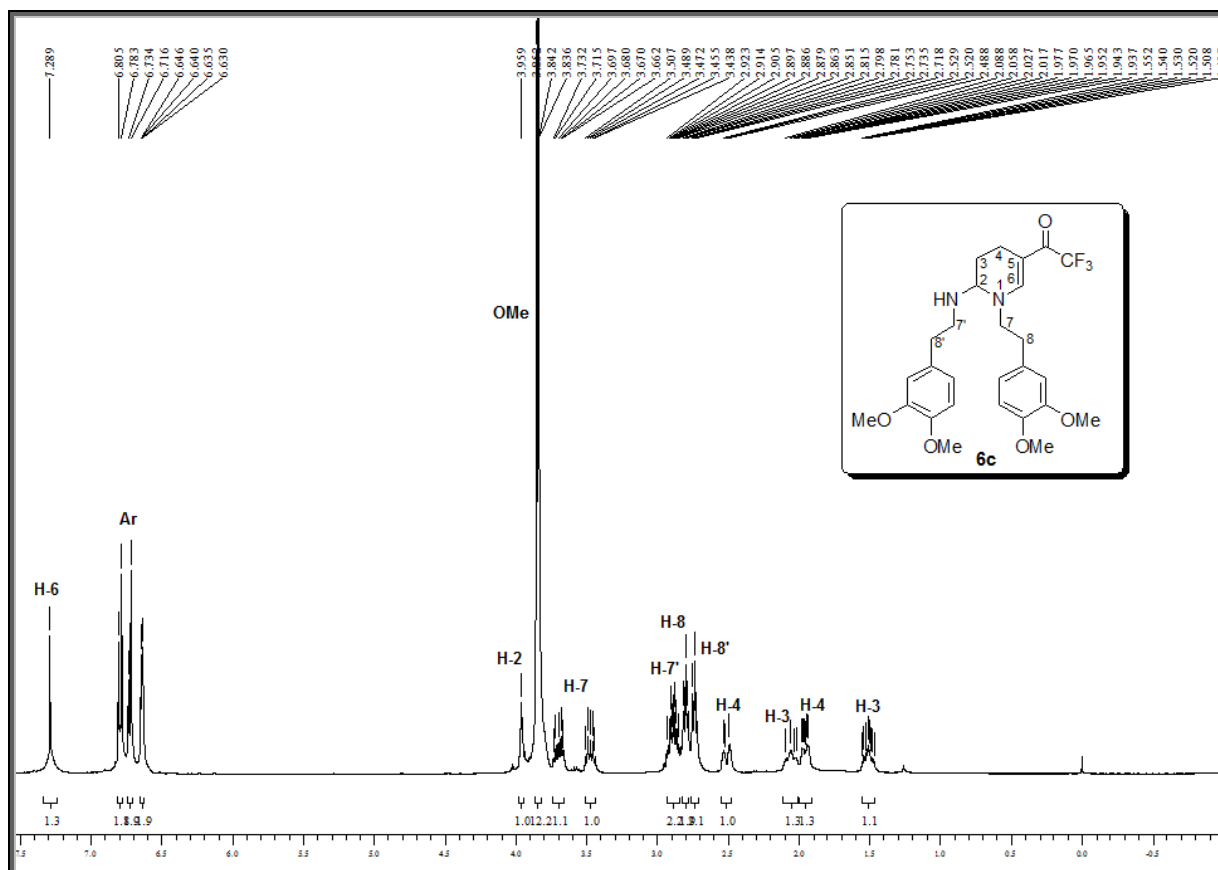


Figura 6. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **6c** em CDCl_3 .

Na **Figura 7** podemos observar um quarteto na região de 174,9 ppm atribuído ao carbono carbonílico, referente ao acoplamento $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ Hz. Em 150,0 ppm aparece um sinal, referente ao carbono vinílico hidrogenado C-6. Os carbonos do anel aromático aparecem na faixa de 149,1 a 111,29 ppm. O quarteto do grupo CF_3 é observado em 119,3 ppm com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$ Hz. O carbono vinílico não hidrogenado C-5 aparece na região de 102,1 ppm. O carbono assimétrico C-2 é observado na região de 69,5 ppm. O sinal em 56,0 ppm é atribuído ao carbono C-7 ligado ao nitrogênio do anel piridínico e, por estar diretamente ligado ao sistema conjugado, sofre efeito de desblindagem, seguido do sinal das metoxilas do anel aromático em 55,7 ppm. O carbono C-7' é observado em 47,3 ppm e os carbonos C-8 e C-8' na região de 35,9 e 35,7 ppm respectivamente.

O carbono C-3 do anel piridínico aparece na região de 25,1 ppm e o carbono C-4 também do anel piridínico é observado em 14,6 ppm.

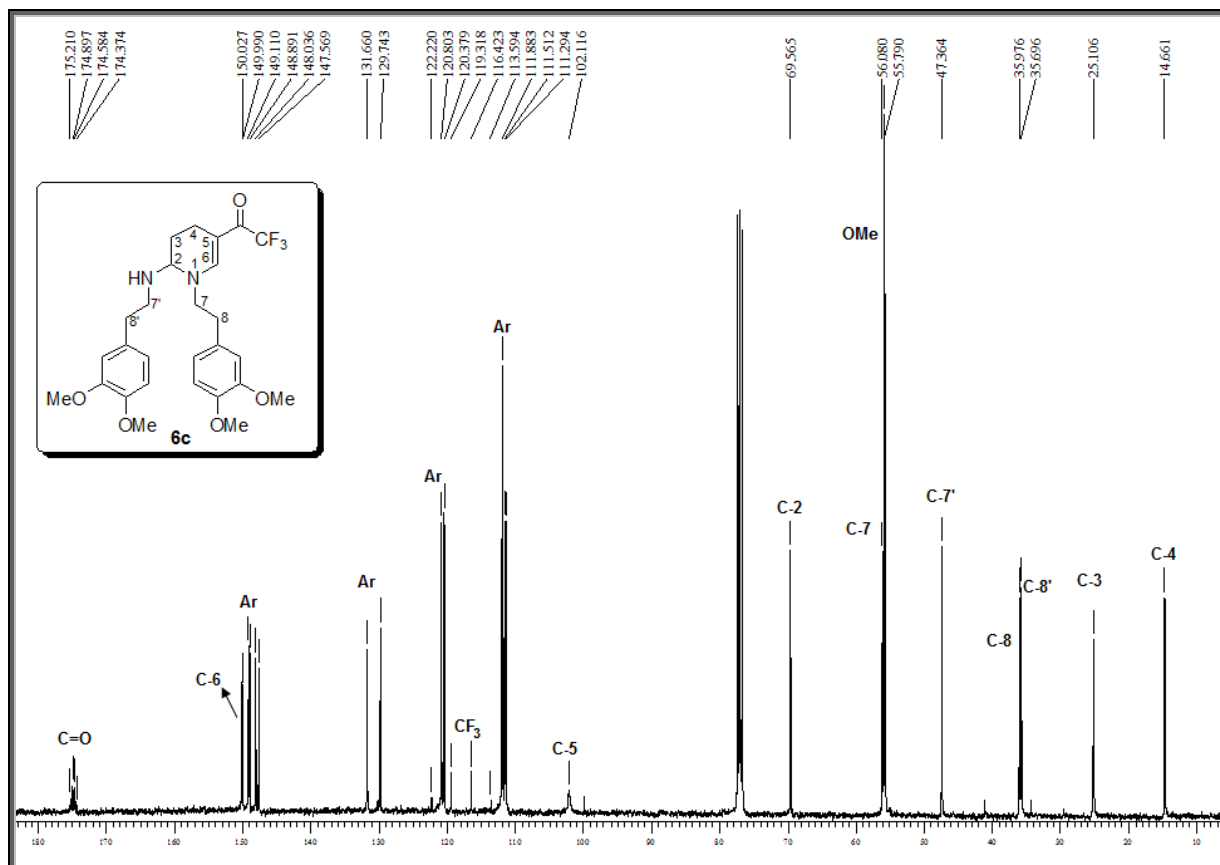


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6c** em CDCl_3 .

Como mencionado anteriormente o padrão do cromatograma de íons totais e espectro de massas dos compostos da série **6** foi diferente do obtido nos trabalhos anteriores, uma vez que não pode-se identificar os compostos desta série por GC-MS. Observou-se que, quando ionizados, os compostos tendem a perder o substituinte NHR^1 da posição 2 do anel piridínico. Como exemplo, escolheu-se o composto **6d**, cujo peso molecular é igual a 438 g/mol. Como pode ser observado, aparecem quatro picos no cromatograma de íons totais (**Figura 8**) sendo que, no espectro de massas, o pico com tempo de retenção de 7,115 minutos corresponde ao substituinte NHR^1 ($m/z = 138$) (**Figura 9**), o segundo pico do cromatograma, com tempo de retenção de 9,570 minutos, atribuiu-se à formação da *N*-(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina (PM = 235 g/mol) já relatada em trabalhos anteriores⁴⁵

⁴⁵ Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, 2008, pg. 45.

(Figura 10). Acredita-se que, diferente dos outros trabalhos, a formação da amida esteja acontecendo durante o aquecimento na coluna cromatográfica, uma vez que existência não foi observada no espectro de carbono. Nos picos que apresentam tempo de retenção igual a 15,789 e 17,061 minutos, observa-se um pico com razão massa/carga $m/z = 299,9$ (Figura 11) que corresponde exatamente ao peso molecular do composto subtraído do peso molecular do substituinte NHR^1 .

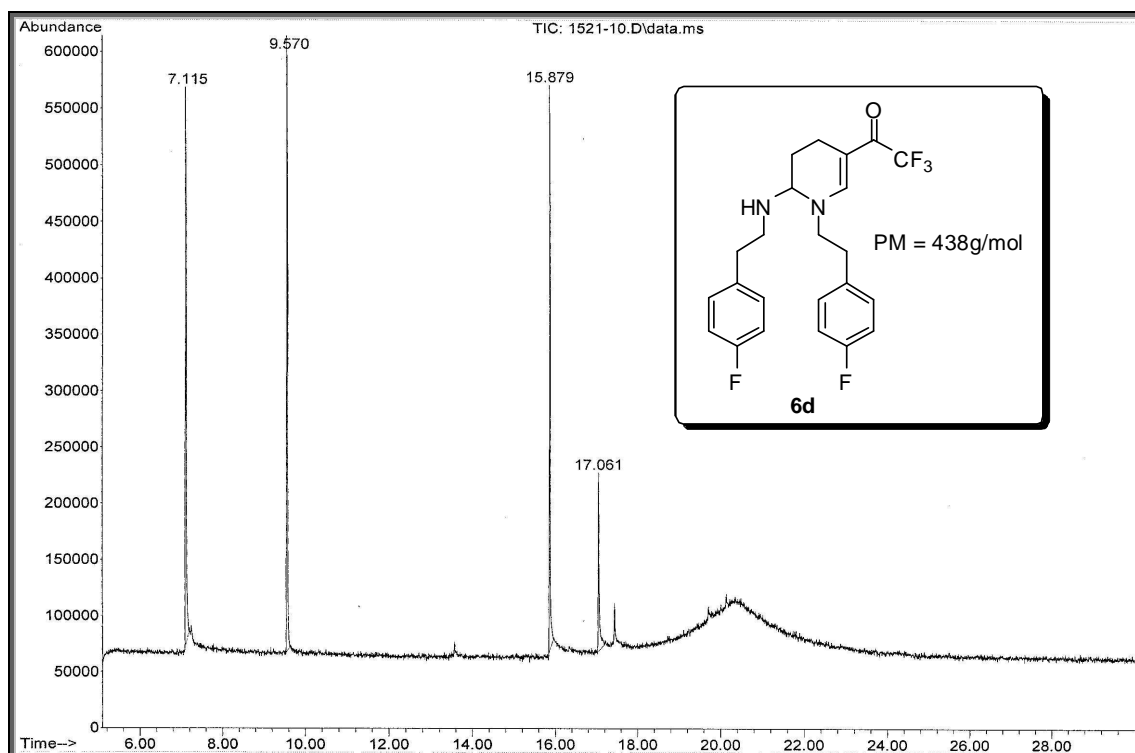


Figura 8. Cromatograma de íons totais do composto 6d.

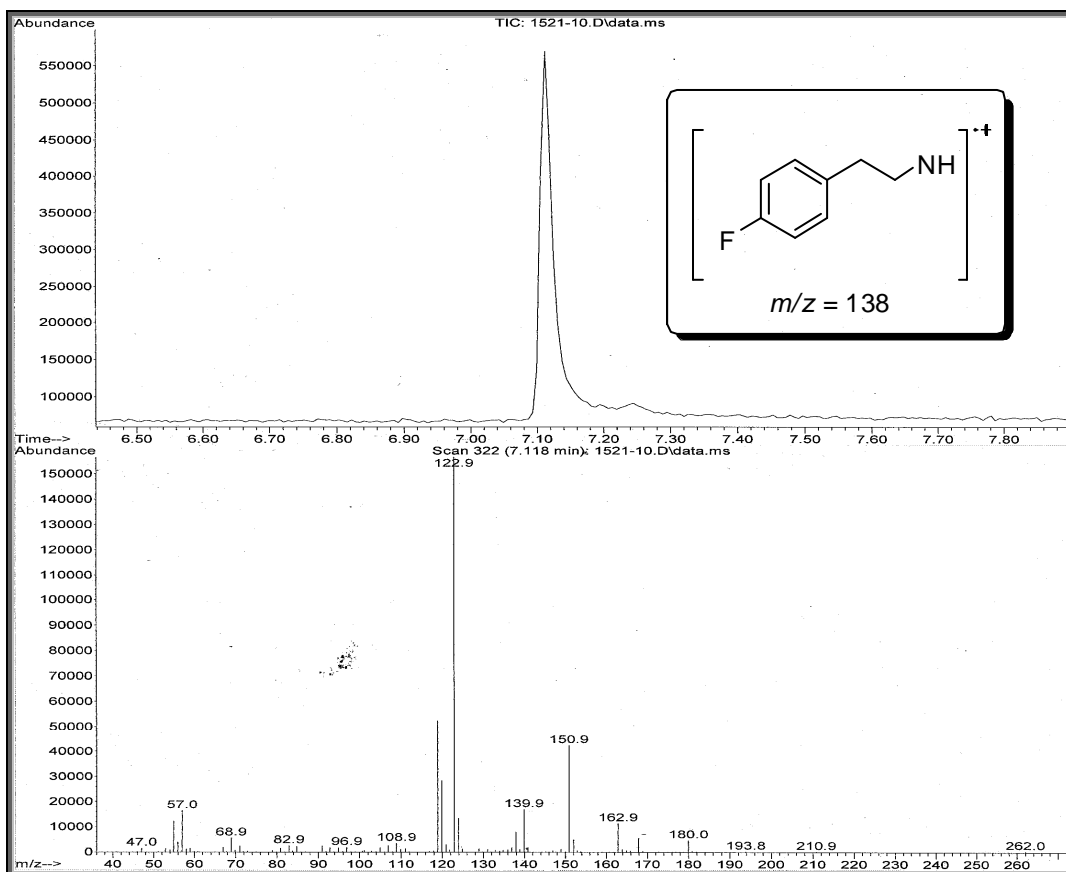


Figura 9. Espectro de massas do composto 6d, referente ao substituinte NHR¹.

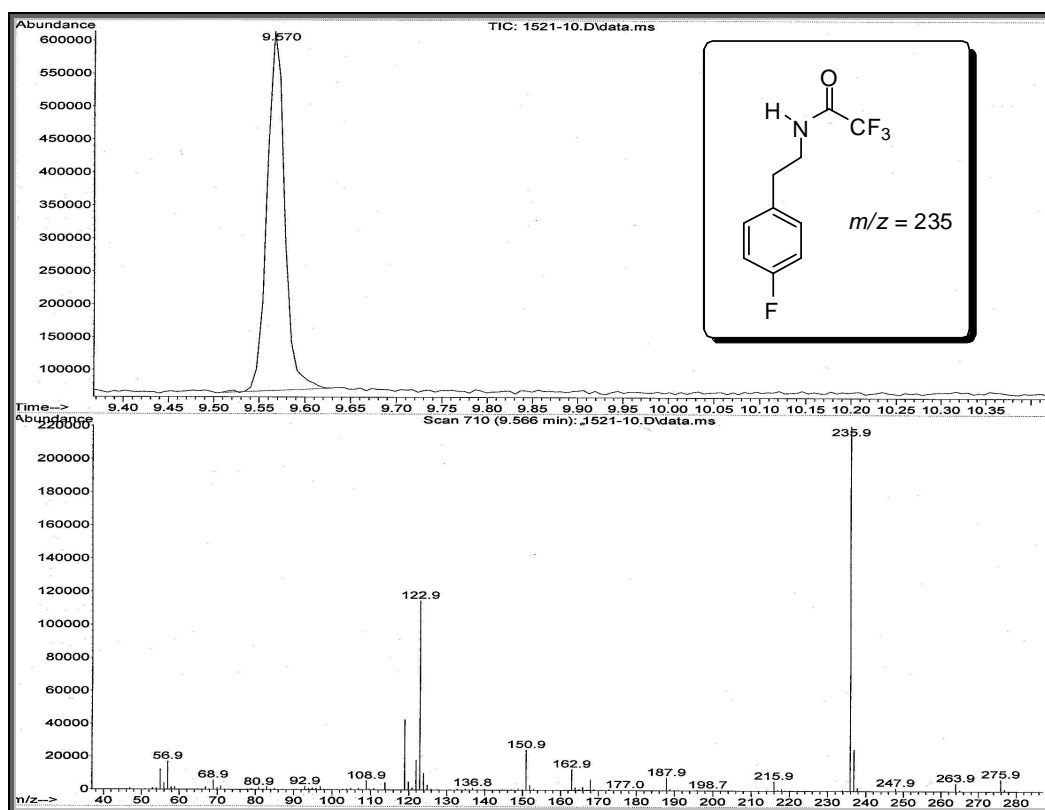


Figura 10. Espectro de massas (CI, 70 eV) da *N*-(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina

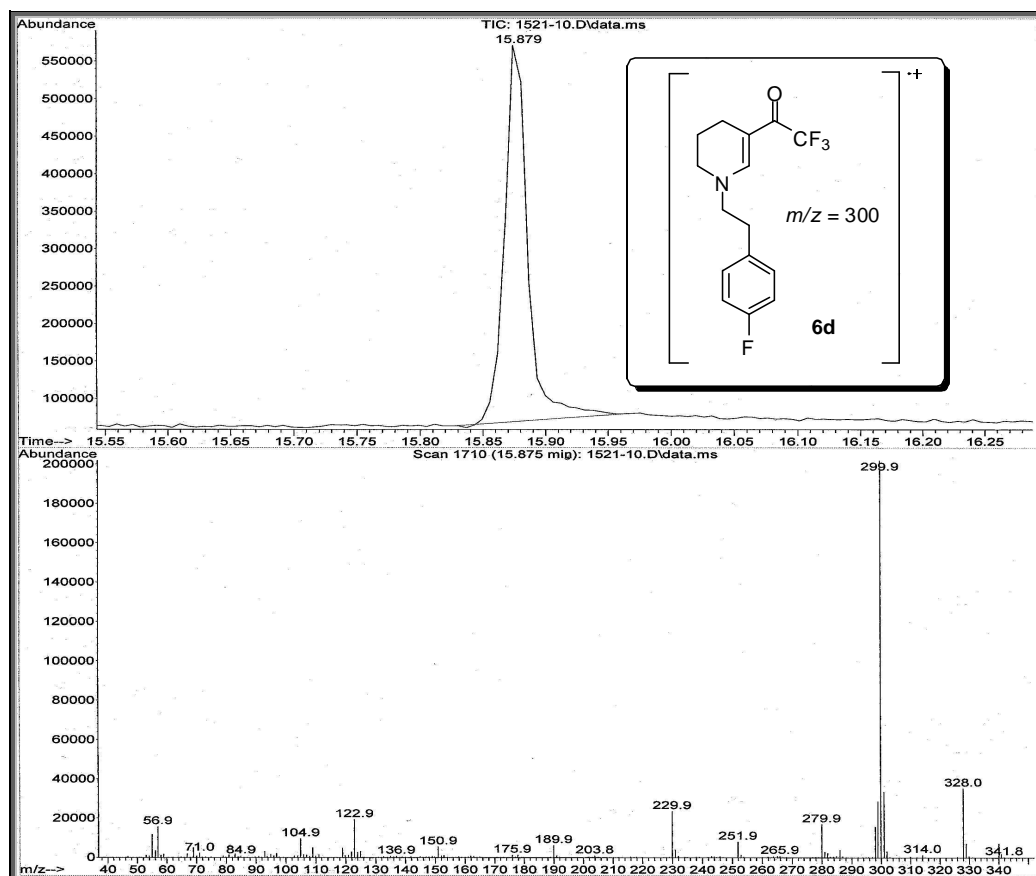


Figura 11. Espectro de massas (CI, 70 eV) do composto **6d**.

Para exemplificar o padrão espectral da mistura de produtos, foram selecionados os espectros dos produtos **6l** e **6l'** de RMN de ^1H e ^{13}C (**Figuras 12** e **13**). Nas **Figuras 14** e **15** encontra-se o espectro bidimensional *Cosy* que mostra as correlações existentes entre os ^1H - ^1H e nas **Figuras 16** e **17** encontra-se o espectro bidimensional *Hetcor* que relaciona cada hidrogênio ao seu respectivo carbono, que auxiliaram na atribuição dos sinais. Os espectros bidimensionais serviram para comprovar a coexistência dos produtos de dissustituição e monossustituição, uma vez que não pode-se afirmar pelo espectrômetro de massa. Com o auxílio do experimento de *Cosy* fez-se a atribuição dos hidrogênios H-3'' e H-4'' e também dos hidrogênios da etoxila que foram confirmados pelo experimento de *Hetcor* onde podemos observar a correlação dos hidrogênios CH₂ da etoxila, situados abaixo dos hidrogênios H-7 com o carbono situado na região de 53,1 ppm.

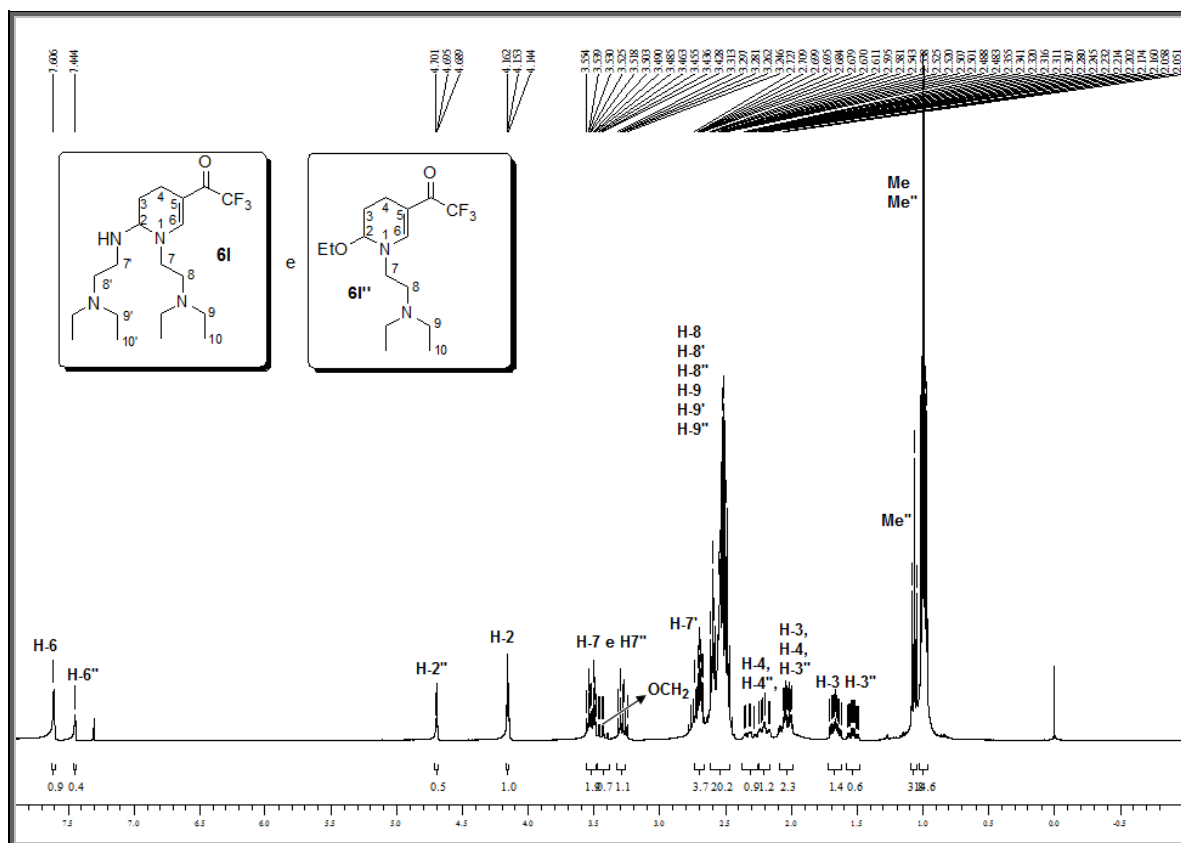


Figura 12. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **6I** e **6I''** em CDCl_3 .

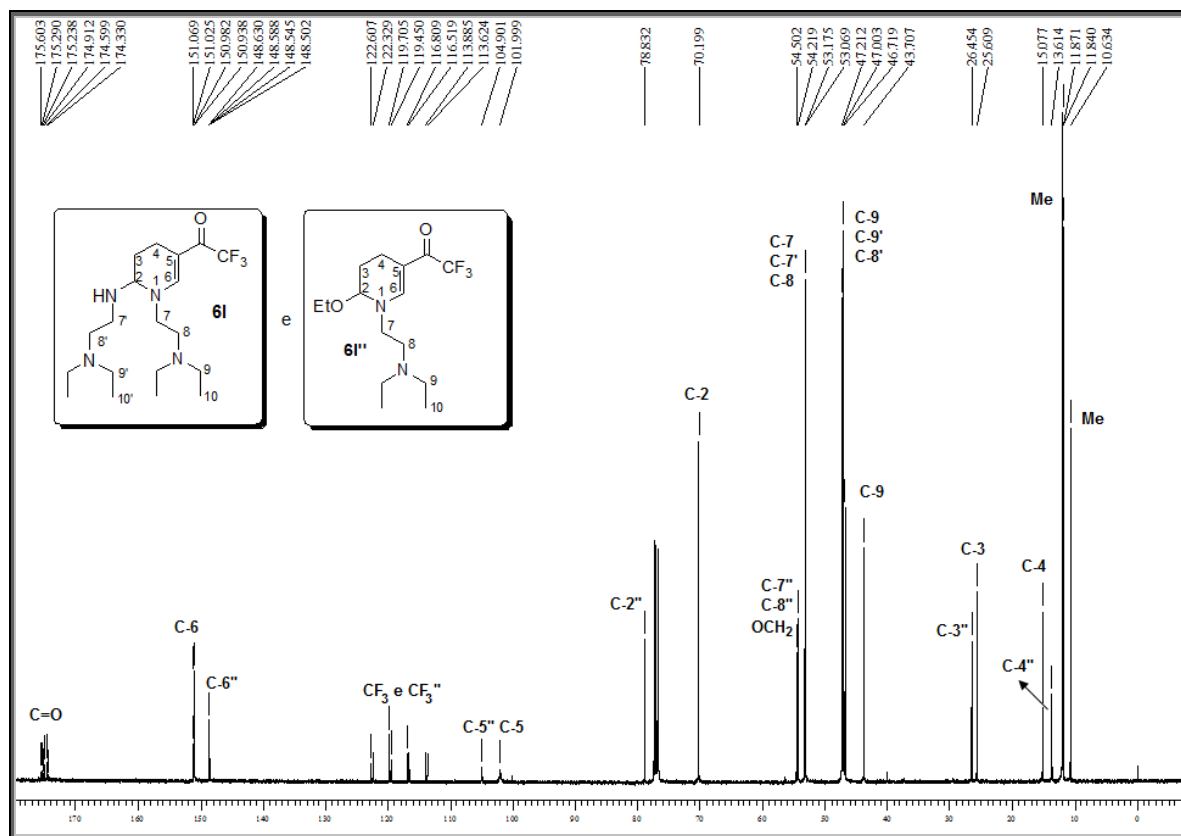


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz do composto **6I** e **6I''** em CDCl_3 .

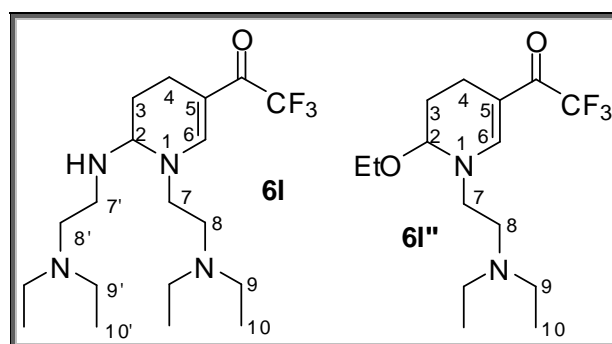
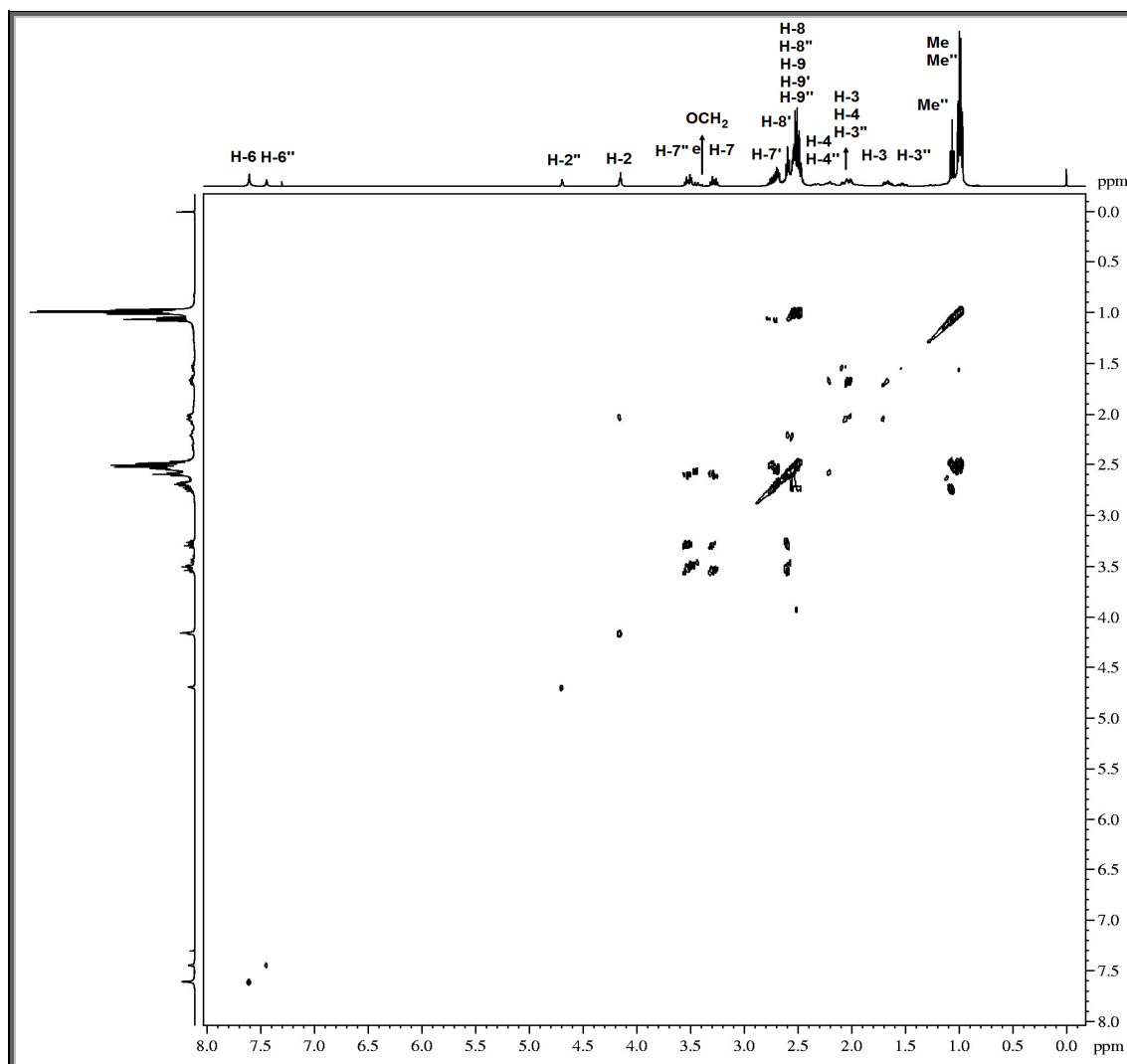


Figura 14. Espectro bidimensional (2D) Cosy (^1H - ^1H) dos compostos **6I** e **6I''** registrados em CDCl_3 .

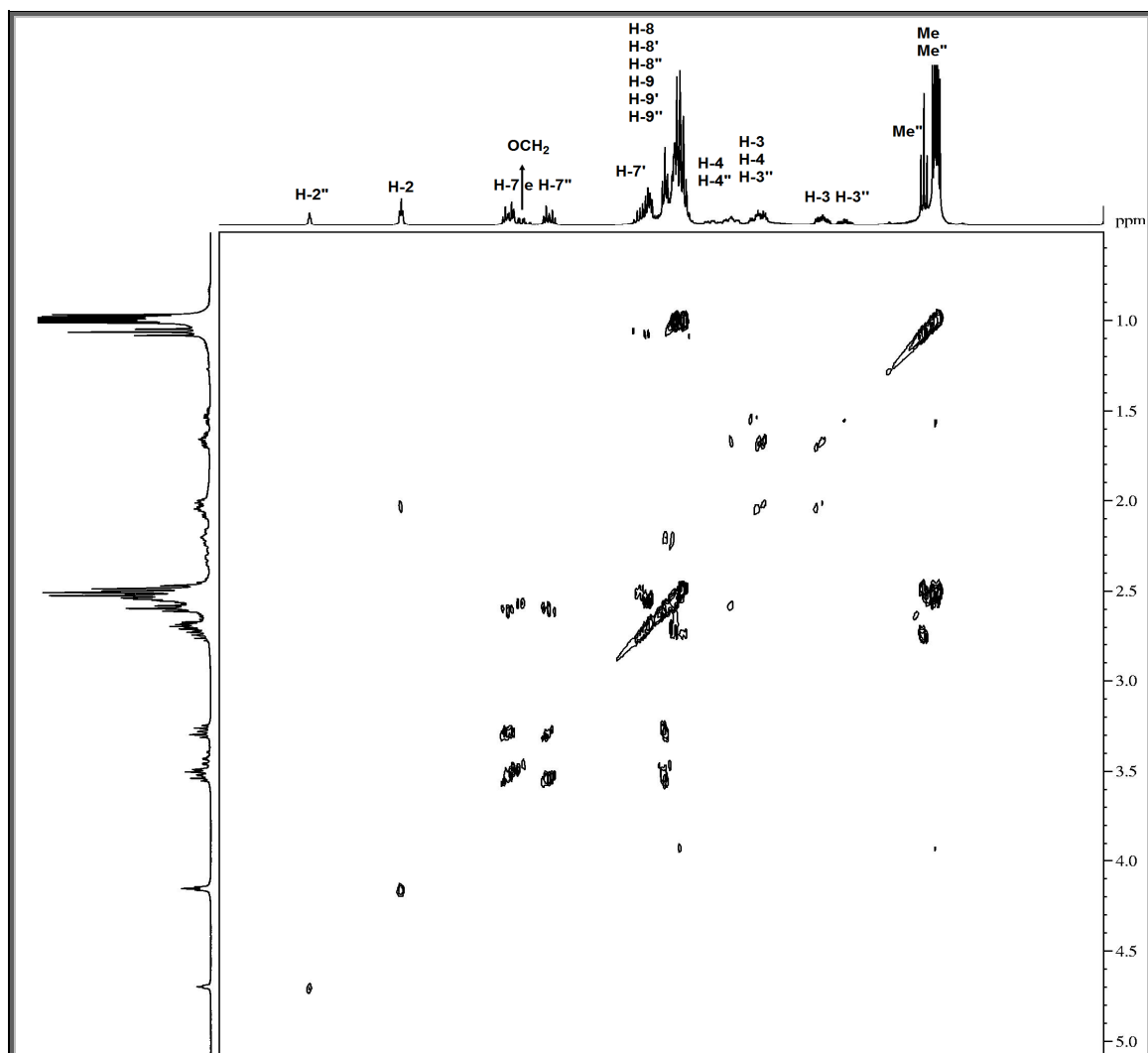


Figura 15. Espectro bidimensional (2D) Cosy (¹H-¹H) dos **compostos 6I e 6I''** registrados em CDCl₃. Expansão da região de 5,0 a 0,0 ppm.

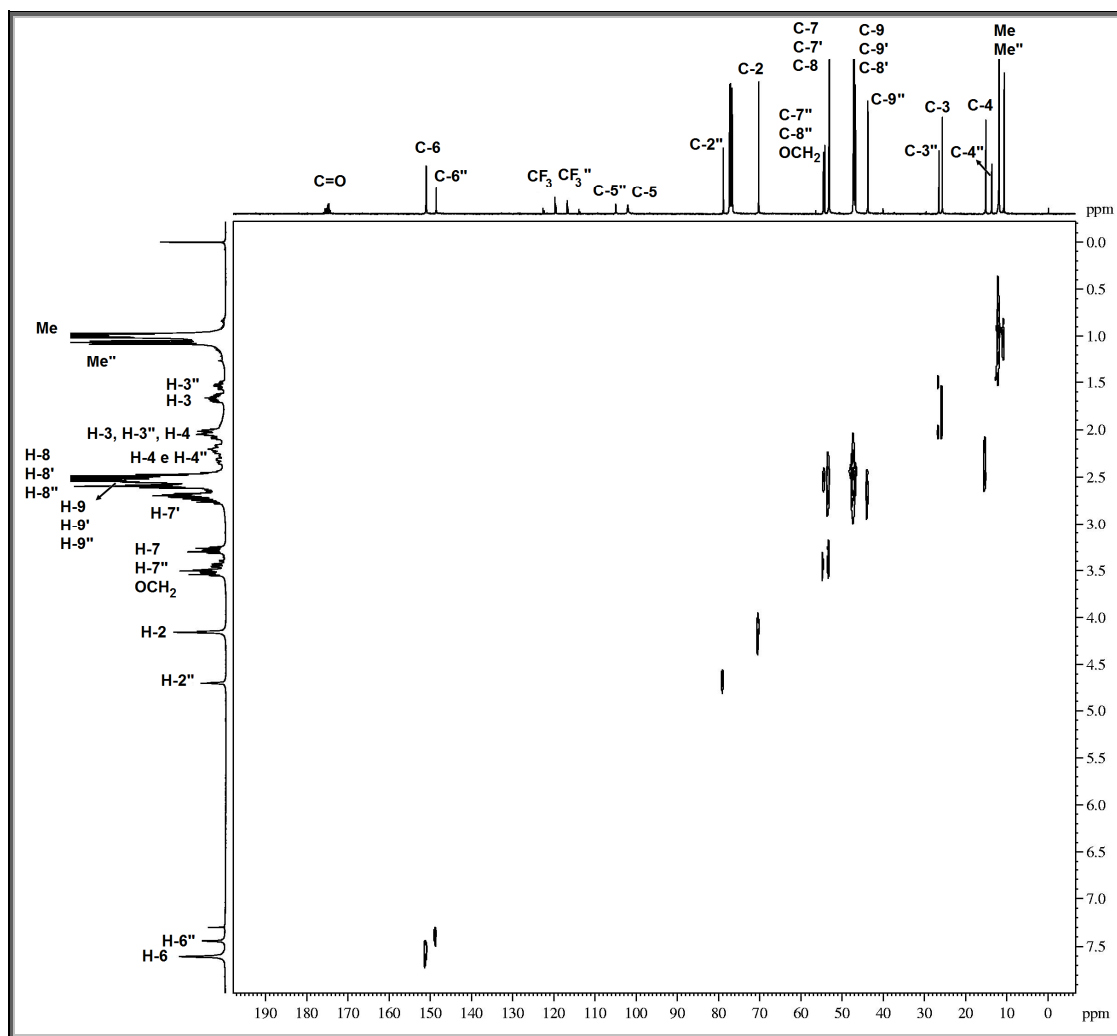


Figura 16. Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) dos compostos **6I** e **6I'** registrados em CDCl_3 .

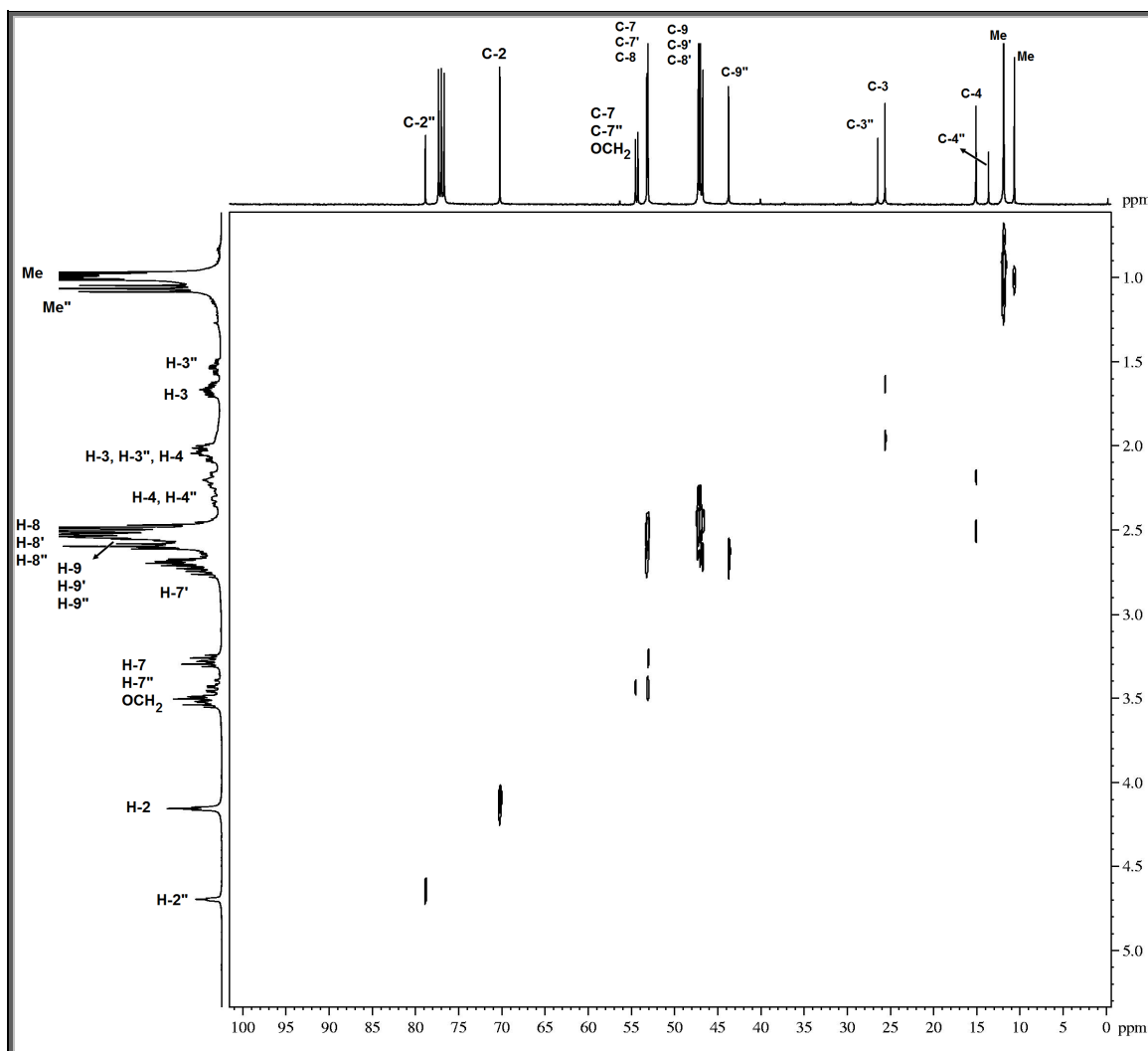


Figura 17. Espectro bidimensional (2D) Hetcor (^1H - ^{13}C) dos compostos **6I** e **6I''** registrados em CDCl_3 . Expansão da região de 5,00 a 0,0 ppm.

O padrão espectral de ^1H e ^{13}C do produto **6I** puro está disposto na **Figura 18** e **19**, respectivamente. Na **Figura 18**, podemos observar o padrão de deslocamento químico característico para os hidrogênios de uma tetraidropiridina dissustituída. Em 7,59 ppm aparece um singlete atribuído ao hidrogênio vinílico H-6. Em 4,16 ppm observa-se um tripleto, referente ao hidrogênio do centro assimétrico H-2 com constante de acoplamento $J = 3,2$ Hz. Na região de 3,53 a 3,50 ppm e 3,32 a 3,27 ppm aparecem dois multipletos referentes aos dois hidrogênios H-7 que, devido à rotação restrita entre o nitrogênio do anel piridínico e o carbono C-7, têm como característica apresentar-se na forma de dois multipletos. Logo a seguir, na região de 2,69 a 2,67 ppm aparece um multipletto atribuído aos hidrogênios H-7'. Um multipletto bem intenso é observado na região de 2,59 a 2,46 ppm e atribui-se esse sinal aos hidrogênios H-8, H-8', H-9 e H-9'. O hidrogênio H-4 aparece juntamente

com o hidrogênio H-3, na forma de um multipeto na região de 2,18 a 2,14 ppm. O outro hidrogênio H-4 e H-3 se apresentam na forma de dois multipetos nas regiões de 2,06 a 2,02 ppm e 1,70 a 1,61 ppm. As metilas aparecem como um multipeto bastante intenso na região de 1,03 a 0,96 ppm.

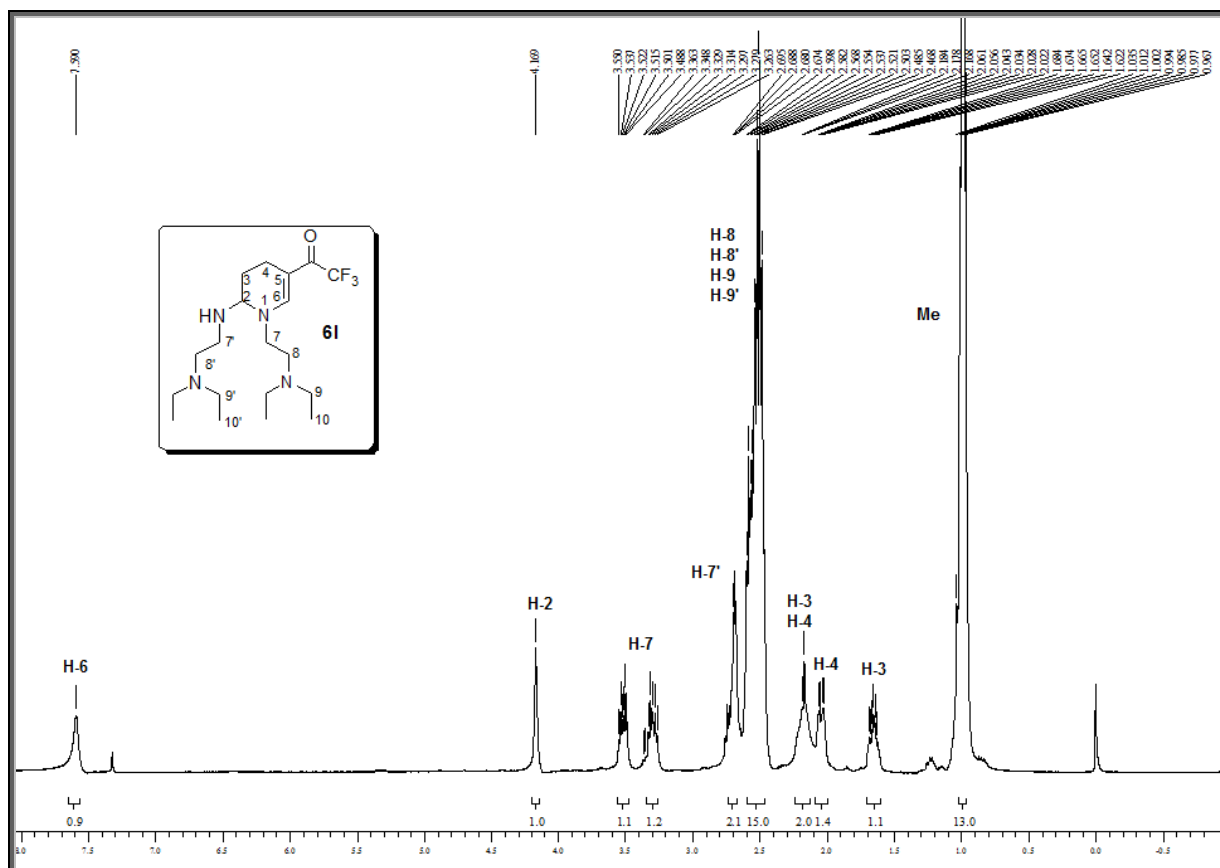


Figura 18. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz do composto **6I** em CDCl₃.

Na **Figura 19** podemos observar um quarteto na região de 174,8 ppm referente ao carbono carbonílico que acopla com os átomos de flúor do grupo CF₃ com $^2J_{C-F} = 31,3$ Hz. O sinal em 151,0 ppm é atribuído ao carbono vinílico hidrogenado C-6. Em 119,6 ppm aparece o quarteto do grupo CF₃ com $^1J_{C-F} = 290,4$ Hz. Em 102,0 ppm é observado um sinal pouco intenso referente ao carbono vinílico não hidrogenado C-5. O C-2 é observado em 70,0 ppm, seguido dos carbonos C-8, C-7 e C-8' em 53,1, 53,0 e 52,7 ppm respectivamente. O carbono C-9 aparece na região de 46,9 ppm e o carbono C-9' em 46,7 ppm. Em 43,4 ppm é observado o carbono C-7'. O carbono C-3 é observado na região de 25,9 ppm, seguido dos carbonos C-4 em 14,8 ppm e das metilas C-10 e C-10' em 11,7 e 11,6 ppm respectivamente.

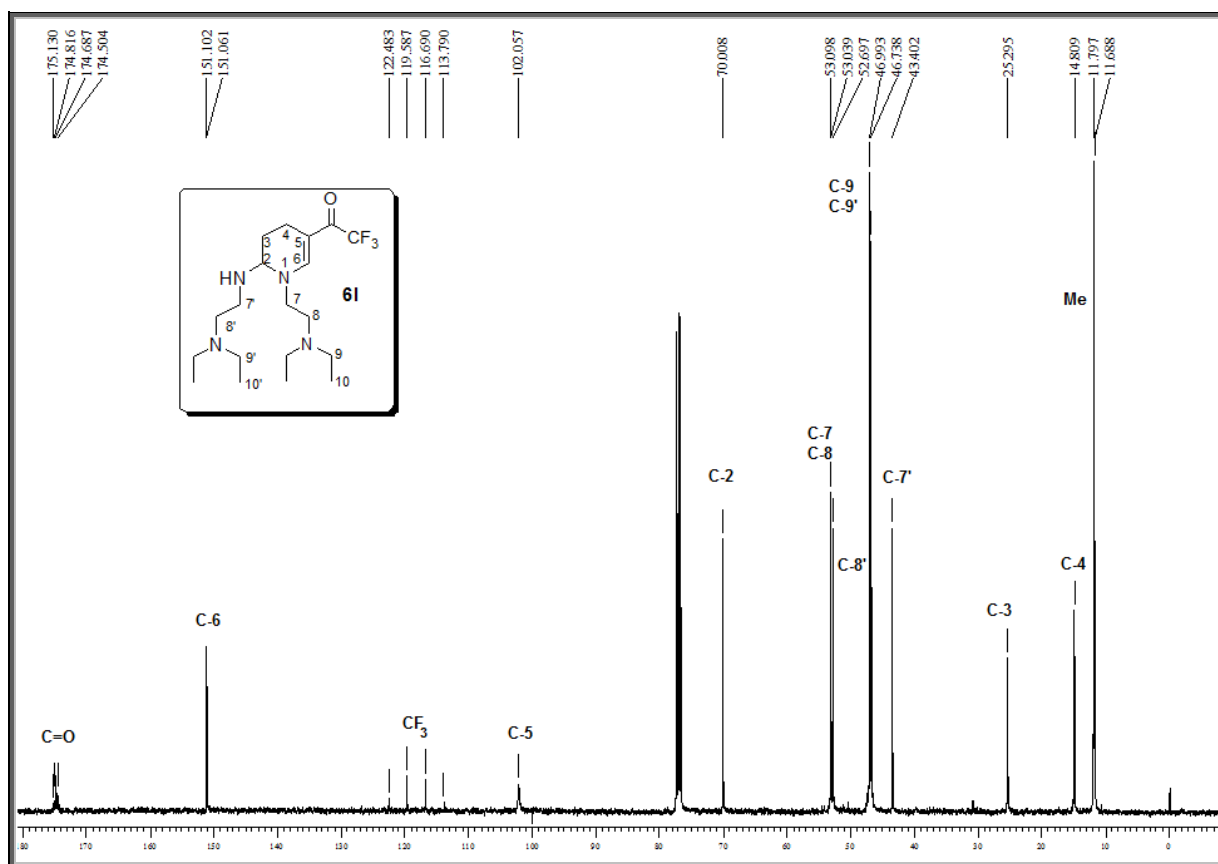


Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6I** em CDCl_3 .

A purificação dos compostos, quando necessária, foi feita utilizando-se filtração em coluna onde a fase estacionária foi constituída de camadas alternadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e novamente alumina neutra e como eluente uma solução de clorofórmio/metanol 5:1. Na **Tabela 4** encontram-se as propriedades físicas e os rendimentos dos compostos da série **6a-m**.

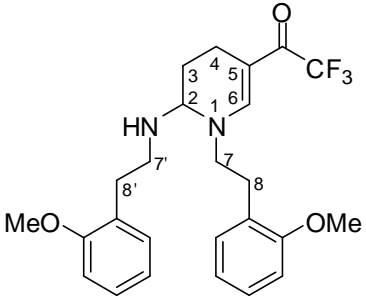
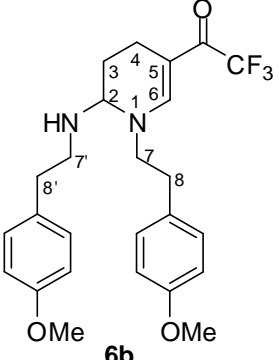
Tabela 4. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série **6a-m**

Composto	Fórmula molecular (g/mol)	Característica	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)^a
6a	C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₃ (462,21)	Óleo amarelo	-	94
6b	C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₂ O ₃ (462,21)	Sólido amarelo	72 - 75	96
6c	C ₂₇ H ₃₃ F ₃ N ₂ O ₅ (522,23)	Sólido amarelo viscoso	-	98
6d	C ₂₃ H ₂₃ F ₅ N ₂ O (438,17)	Óleo amarelo- esverdeado	-	94
6e	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ O (470,11)	Óleo amarelo- claro	-	91
6f	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ O (470,11)	Óleo amarelo- claro	-	91
6g	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ O (470,11)	Óleo amarelo- claro	-	90
6h	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₄ F ₃ O (538,04)	Óleo amarelo- claro	-	95
6i	C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₃ (434,18)	Sólido bege, higroscópico	-	98
6j	C ₂₃ H ₃₃ F ₃ N ₂ O (410,25)	Óleo laranja	-	93
6k	C ₁₉ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₃ (420,47)	Óleo laranja viscoso	-	97
6l	C ₁₉ H ₃₅ F ₃ N ₄ O (392,28)	Óleo laranja	-	95
6m	C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₄ O (480,21)	Óleo viscoso marrom	-	90

^a Rendimento obtido a partir da enona **4** após purificação.

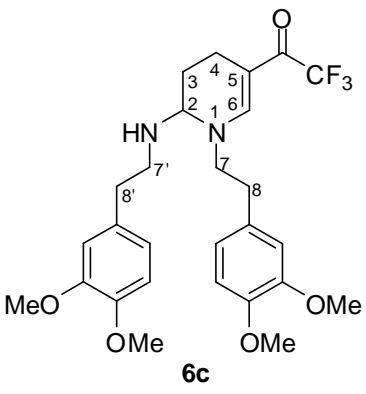
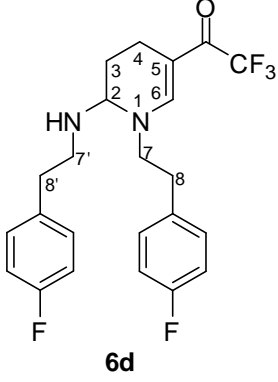
Na **Tabela 5** encontram-se os dados espectrais de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono para os compostos da série **6a-m**.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m**^{a-d}

Composto	RMN ^1H , δ (m, n ^o H, J = Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação)
 <p>6a</p>	7,24-7,10 (m, 3H, H-6, Ar); 7,01-6,82 (m, 6H, Ar); 4,01 (t, 1H, J = 2,6, H-2); 3,76-3,78 (s, 6H, OMe); 3,72-3,68 (m, 1H, H-7) 3,48-3,41 (m, 1H, H-7); 2,87-2,78 (m, 8H, H-7', H-8, H-8'); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 2,03-2,01 (m, 1H, H-3); 1,92-1,83 (m, 1H, H-4); 1,45-1,41 (m, 1H, H-3). ^{b,c}	174,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,4, C=O); 157,3, 157,2, 130,6, 130,1, 128,3, 127,6, 125,3, 120,5, 120,4, 110,2 (12C, Ar); 150,4 (C-6); 119,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 292,0, CF ₃); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 55,0 (2C, OMe); 54,5 (C-7) 45,9 (C-7'); 31,4 (C-8); 31,1 (C-8'); 25,3 (C-3); 14,1 (C-4). ^{b,c}
 <p>6b</p>	7,27 (s, 1H, H-6); 7,08-7,06 (d, 2H, J = 7,6, Ar); 6,99-6,97 (d, 2H, J = 7,6, Ar); 6,82-6,80 (d, 4H, J = 8,0, Ar); 3,90 (t, 1H, J = 3,2, H-2); 3,75 (s, 6H, OMe); 3,64-3,59 (m, 1H, H-7) 3,42-3,7 (m, 1H, H-7); 2,90-2,82 (m, 2H, H-7'); 2,78-2,73 (m, 2H, H-8); 2,68 (t, 2H, J = 6,8, H-8'); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 2,07-1,99 (m, 1H, H-3); 1,90-1,86 (m, 1H, H-4); 1,54-1,45 (m, 1H, H-3). ^{b,c}	174,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,2, C=O); 158,6, 158,2, 131,3, 129,5, 129,3, 114,2, 113,9 (12C, Ar); 150,1 (C-6); 119,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}}$ = 296,2, CF ₃); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 55,9 (C-7); 55,1, 55,0 (2C, OMe); 47,2 (C-7'); 35,6 (C-8); 35,2 (C-8'); 25,3 (C-3); 14,8 (C-4). ^{b,c}

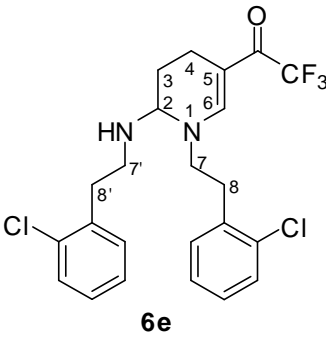
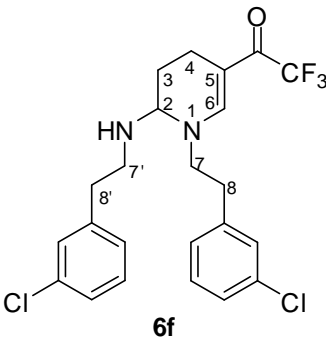
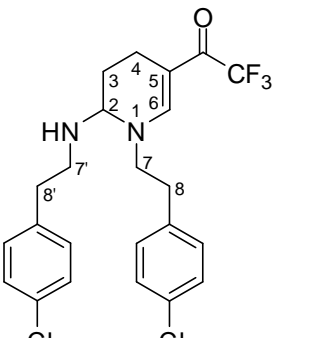
^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m** (continuação).^{a-d}

 <p style="text-align: center;">6c</p>	<p>7,28 (s, 1H, H-6); 6,80-6,63 (m, 6H, Ar); 3,95 (t, 1H, $J = 2,8$, H-2); 3,85-3,83 (s, 12H, OMe); 3,81-3,76 (m, 1H, H-7) 3,50-3,43 (m, 1H, H-7); 2,93-2,86 (m, 2H, H-7'); 2,79 (t, $J = 6,8$, 2H, H-8); 2,73 (t, 2H, $J = 7,2$, H-8'); 2,52-2,48 (m, 1H, H-4); 2,08-2,01 (m, 1H, H-3); 1,97-1,93 (m, 1H, H-4); 1,55-1,46 (m, 1H, H-3).^{b,c}</p>	<p>174,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$, C=O); 150,0 (C-6); 149,1, 148,9, 148,0, 147,5, 131,6, 129,7, 122,2, 120,8, 120,3, 111,9, 111,5, 111,2 (12C, Ar); 119,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$, CF₃); 102,1 (C-5); 69,5 (C-2); 56,0 (C-7); 55,7 (4C, OMe); 47,3 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,7 (C-8'); 25,1 (C-3); 14,6 (C-4).^{b,c}</p>
 <p style="text-align: center;">6d</p>	<p>7,26 (s, 1H, H-6); 7,14-6,93 (m, 8H, Ar); 3,90 (t, 1H, $J = 3,6$, H-2); 3,68-3,51 (m, 1H, H-7) 3,45-3,38 (m, 1H, H-7); 2,93-2,91 (m, 2H, H-7'); 2,84-2,79 (m, 2H, H-8); 2,73 (t, 2H, $J = 6,8$, H-8'); 2,51-2,46 (m, 1H, H-4); 2,08-2,01 (m, 1H, H-3); 1,94-1,88 (m, 1H, H-4); 1,55-1,48 (m, 1H, H-3).^{b,c}</p>	<p>175,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$, C=O); 162,8, 160,6 (d, 2C, C-F, Ar); 135,1, 133,2 (d, 2C, Ar); 130,2, 130,1, 129,9, (8C, Ar); 149,9 (C-6); 119,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$, CF₃); 102,3 (C-5); 69,8 (C-2); 55,7 (C-7); 47,2 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,3 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,9 (C-4).^{b,c}</p>

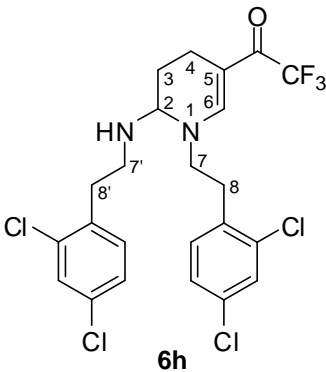
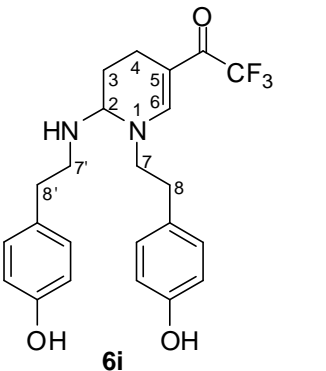
^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m** (continuação).^{a-d}

 <p>6e</p>	<p>7,25-6,95 (m, 9H, H-6, Ar); 175,7 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$, 3,90 (t, 1H, $J = 3,6$, H-2); C=O); 150,1 (C-6); 141,4, 3,73-3,59 (m, 1H, H-7) 3,49- 139,4, 134,4, 134,1, 129,9, 3,36 (m, 1H, H-7); 2,97-2,91 129,6, 128,7, 128,6, 127,0, (m, 2H, H-7'); 2,85-2,69 (m, 126,8, 126,7, 126,4 (12C, 4H, H-8, H-8'); 2,56-2,45 (m, Ar); 120,7 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 292,0$, 1H, H-4); 2,10-2,02 (m, 1H, CF₃); 102,1 (C-5); 69,6 (C-2); H-3); 1,90-1,88 (m, 1H, H-4); 55,4 (C-7); 46,8 (C-7'); 36,2 1,59-1,51 (m, 1H, H-3).^{a,c} (C-8); 35,7 (C-8'); 25,0 (C-3); 14,7 (C-4).^{a,c}</p>
 <p>6f</p>	<p>7,24-6,95 (m, 9H, H-6, Ar); 175,2 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 29,9$, 3,89 (t, 1H, $J = 3,4$, H-2); C=O); 149,9 (C-6); 135,6, 3,73-3,49 (m, 1H, H-7) 3,50- 134,6, 134,4, 133,7, 133,5, 3,36 (m, 1H, H-7); 2,99-2,89 132,8, 131,7, 131,5, 129,6, (m, 2H, H-7'); 2,84-2,72 (m, 129,3, 127,4, 127,0 (12C, 4H, H-8, H-8'); 2,58-2,44 (m, Ar); 119,2 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 286,6$, 1H, H-4); 2,11-1,89 (m, 2H, CF₃); 102,4 (C-5); 69,6 (C-2); H-3, H-4); 1,65-1,44 (m, 1H, 53,5 (C-7); 45,4 (C-7'); 34,0 H-3).^{a,c} (C-8); 33,7 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,8 (C-4).^{b,c}</p>
 <p>6g</p>	<p>7,38-7,02 (m, 9H, H-6, Ar); 175,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 28,9$, 3,95 (t, 1H, $J = 3,2$, H-2); C=O); 149,9 (C-6); 137,8, 3,78-3,64 (m, 1H, H-7) 3,51- 135,8, 132,8, 132,1, 130,1, 3,37 (m, 1H, H-7); 2,98-2,85 130,0, 129,9, 128,8, 128,5 (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); (12C, Ar); 119,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} =$ 2,58-2,48 (m, 1H, H-4); 2,17- 290,2, CF₃); 102,2 (C-5); 2,05 (m, 1H, H-3); 2,01-1,89 69,7 (C-2); 55,6 (C-7); 47,0 (m, 1H, H-4); 1,65-1,49 (m, (C-7'); 36,0 (C-8); 35,5 (C- 1H, H-3)^{a,c} 8'); 25,2 (C-3); 14,7 (C-4).^{b,c}</p>

^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m** (continuação).^{a-d}

 <p style="text-align: center;">6h</p>	<p>7,37-7,09 (m, 7H, H-6, Ar); 175,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,9$, 3,98 (t, 1H, $J = 3,4$, H-2); C=O); 159,8 (C-6); 1357, 3,87-3,68 (m, 1H, H-7) 3,53- 134,6, 134,5, 133,7, 133,5, 3,39 (m, 1H, H-7); 3,00-2,87 132,8, 131,7, 131,5, 129,6, (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 129,3, 127,4, 127,0 (12C, 2,57-2,45 (m, 1H, H-4); 2,15- Ar); 119,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$, 2,06 (m, 1H, H-3); 1,98-1,87 CF₃); 102,5 (C-5); 69,6 (C-2); (m, 1H, H-4); 1,62-1,51 (m, 53,5 (C-7); 45,4 (C-7')); 34,0 1H, H-3).^{a,c} (C-8); 33,7 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,8 (C-4).^{b,c}</p>
 <p style="text-align: center;">6i</p>	<p>7,32 (s, H-6); 7,01-6,96 (m, 172,5 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,0$, 4H, Ar); 6,69 (d, 4H, Ar) 4,09 C=O); 155,7, 155,3, 130,0, (t, 1H, $J = 3,2$, H-2); 3,69- 129,5, 129,1, 127,0, 115,0, 3,63 (m, 1H, H-7) 3,56-3,49 114,9 (12C, Ar); 150,7 (C-6); (m, 1H, H-7); 3,19 (s, 2H, 119,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 292,7$, OH); 2,79-2,70 (m, 4H, H-7', CF₃); 100,6 (C-5); 68,5 (C-2); H-8); 2,60 (t, 2H, $J = 7,2$, H- 55,2 (C-7); 47,2 (C-7')); 35,1 8'); 2,31-2,27 (m, 1H, H-4); (C-8); 34,1 (C-8'); 24,9 (C-3); 2,10-2,03 (m, 1H, H-3); 1,88- 14,7 (C-4).^{b,d} 1,84 (m, 1H, H-4); 1,48-1,40 (m, 1H, H-3).^{b,d}</p>

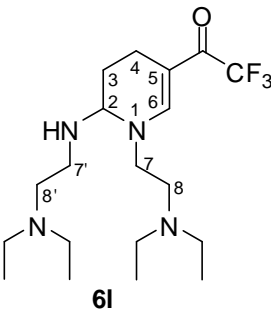
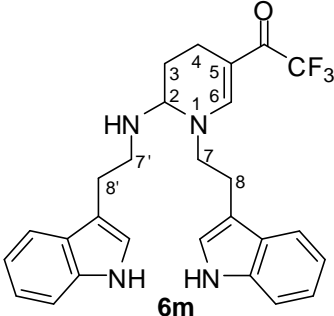
^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m** (continuação).^{a-d}

<p>6j</p>	<p>7,44 (s, 1H, H-6); 5,43 (s, 2H, =CH cicloexenil); 4,06 (t, 1H, $J = 3,2$, H-2); 3,59-3,54 (m, 1H, H-7); 3,36-3,29 (m, 1H, H-7); 2,73-2,69 (m, 2H, H-7'); 2,58-2,53 (m, 1H, H-4); 2,20 (t, 2H, $J = 6,8$, H-8); 2,11 (t, 2H, $J = 6,4$, H-8'); 2,05-1,88 (m, 10H, H-3, H-4, H-8'); 1,64-1,22 (m, 9H, H-3, H-Cicloexenil).^{b,c}</p> <p>174,7 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,02$, C=O); 150,4 (C-6); 134,0 (2C, =C cicloexenil); 125,2, 123,3 (2C, =CH cicloexenil); 119,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 298,5$, CF₃); 101,8 (C-5); 69,0 (C-2); 53,1 (C-7); 43,4 (C-7'); 38,2 (C-8); 37,9 (C-8'); 27,9, 27,8, 25,0, 22,7, 22,4, 22,2, 21,9 (7C, CH₂ Cicloexenil), 25,0 (C-3); 14,7, (C-4).^{b,c}</p>
<p>6k</p>	<p>7,61 (s, 1H, H-6); 4,14 (t, 1H, $J = 3,2$, H-2); 3,69-3,65 (m, 8H, CH₂-O morfolina); 3,59-3,51 (m, 1H, H-7); 3,39-3,36 (m, 1H, H-7); 2,79-2,68 (m, 2H, H-7'); 2,61-2,60 (m, 1H, H-4); 2,56 (t, 2H, $J = 6$, H-8); 2,50-2,45 (m, 10H, H-8', CH₂-N morfolina); 2,20-2,02 (m, 1H, H-4); 1,69-1,60 (m, 1H, H-3).^{b,c}</p> <p>175,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 31$, C=O); 150,7 (C-6); 119,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 288,7$, CF₃); 102,2 (C-5); 69,8 (C-2); 66,8, 66,6 (2C, OCH₂ morfolina); 58,0 (2C, C-7 e C-8); 53,6, 53,4 (2C, CH₂-N morfolina); 51,2 (C-7'); 41,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,7 (C-4).^{b,c}</p>

^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO}-d_6$ como solvente.

Tabela 5. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **6a-m** (continuação).^{a-d}

 <p style="text-align: center;">6l</p>	<p>7,59 (s, 1H, H-6); 1H, $J = 174,8$ (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 31,3$, 3,2, H-2); 3,53-3,50 (m, 1H, C=O); 150,0 (C-6); 119,6 H-7) 3,32-3,27 (m, 1H, H-7); (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 290,4$, CF_3); 2,69-2,67 (m, 2H, H-7'); 102,0 (C-5); 70,0 (C-2); 53,1 2,59-2,46 (m, 16H, H-8, H-8', (C-8); 53,0 (C-7); 52,7 (C-8'); H-9, H-9'); 2,18-2,14 (m, 2H, 46,9 (C-9); 46,7 (C-9'); H-4, H-3); 2,06-2,02 (m, 1H, 43,4,2 (C-8'); 25,9 (C-3); H-4); 1,70-1,61 (m, 1H, H-3); 14,8 (C-4); 11,7, 11,6 (2C, 1,60-1,71 (m, 12H, CH_3).^{b,c} CH_3).^{b,c}</p>
 <p style="text-align: center;">6m</p>	<p>8,45, 8,34 (s, 2H, NH indol); 174,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$, 7,56-6,76 (m, 11H, H-6, Ar); C=O); 150,8 (C-6); 136,3, 3,89 (t, 1H, $J = 3,2$, H-2); 127,1, 126,5, 122,6, 122,1, 3,71-3,62 (m, 1H, H-7); 3,44- 122,0, 121,9, 119,4, 191,1, 3,38 (m, 1H, H-7); 2,99-2,87 118,5, 117,9, 112,9, 111,5, (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 111,3, 111,2, 110,9 (16C, 2,40-2,40 (m, 1H, H-4); 2,00- Ar); 118,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 1,94$ (m, 1H, H-3); 1,82-1,78 292,0, CF_3); 102,0 (C-5); (m, 1H, H-4); 1,41-1,35 (m, 69,6 (C-2); 54,8 (C-7); 45,9 1H, H-3).^{b,c} (C-7'); 25,9 (C-8); 25,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,8 (C-4).^{b,c}</p>

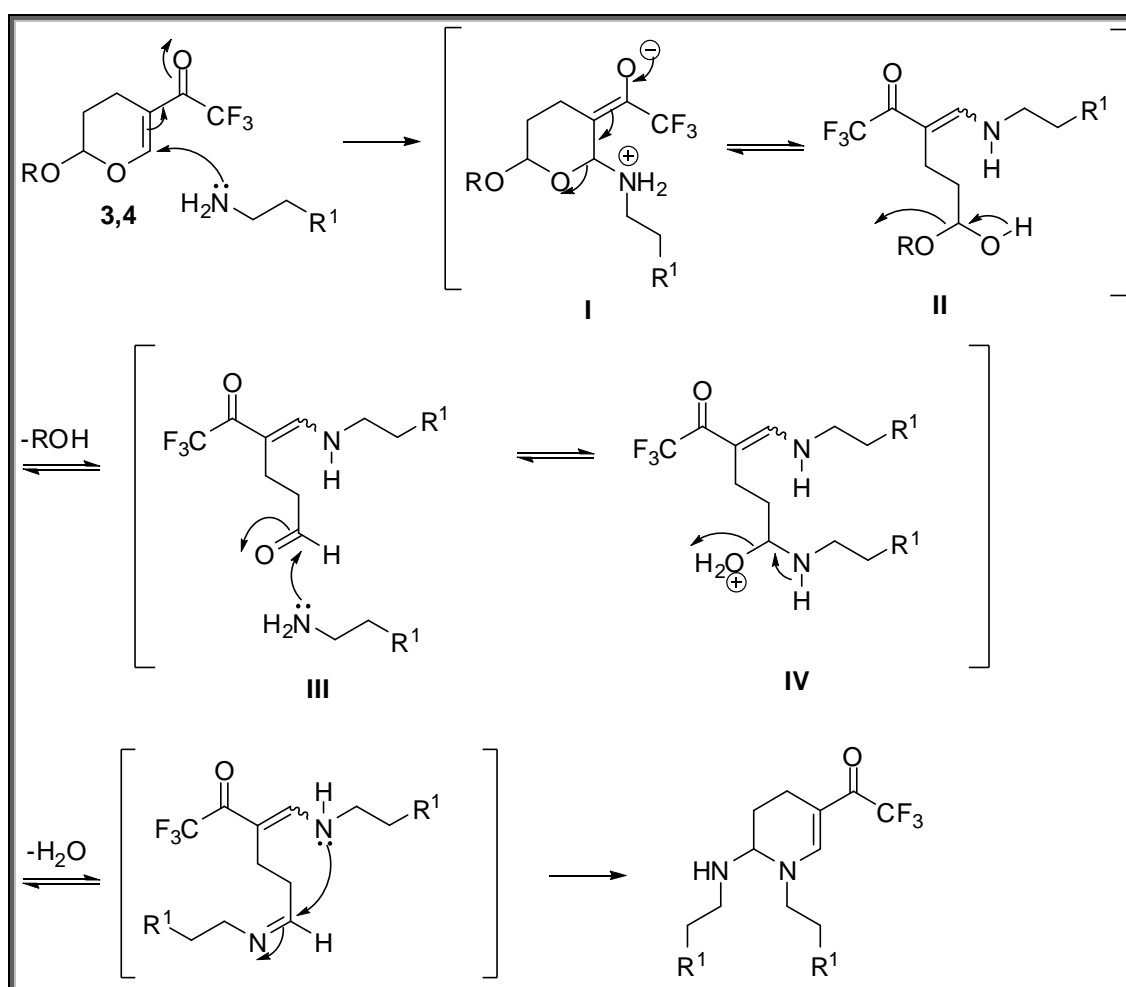
^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

3.3.2 Mecanismo proposto para a formação dos produtos **6a-m**

A proposta de mecanismo desta classe de compostos, teve como base o mecanismo descrito por Zanatta e colaboradores.³¹ O mecanismo da reação inicia-se com a adição de Michael do par de elétrons da amina ao carbono 6 do 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano, onde ocorre o deslocamento dos elétrons π 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 uma molécula de álcool que resulta na formação do aldeído **III**, mais estável. O segundo equivalente da amina 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 gerando as 2-amino-1-alkil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-m**) desejadas (**Esquema 21**).

Esquema 21



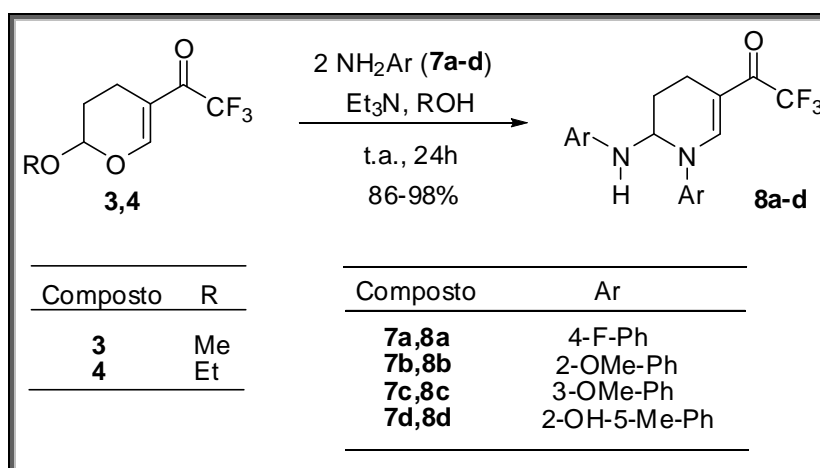
3.4 Obtenção das 2-amino-1-aryl-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-d)

As 2-amino-1-aryl-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas sintetizadas por Nachtigall,⁴⁴ em seu trabalho de mestrado, apresentaram um grande potencial

antimicrobiano, especialmente as derivadas de 4-metoxianilina, que apresentou atividade específica contra cândida, ressaltando a atividade contra *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* e também contra bactérias gram-negativas, especificando a *Escherichia coli* e também a THP derivada do 2-aminofenol, que apresentou alta sensibilidade frente a fungos, algas e bactérias, ressaltando a atividade contra bactérias patogênicas como *Staphylococcus aureus* ATCC e *E. coli*.

Dando continuidade a este trabalho, com o intuito de testar a influência do substituinte na atividade antimicrobiana dos compostos, utilizou-se as arilaminas **7a-d** frente às enonas **3** ou **4**, em álcool metílico ou etílico, para obtenção das 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas **8a-d**. A reação se processa em temperatura ambiente em tempo reacional de 24 horas (**Esquema 22**).

Esquema 22



No processo de otimização das reações, inicialmente, seguiu-se a metodologia adotada por Zanatta e colaboradores,³¹ onde submeteu-se as arilaminas **7a-d** à reação frente à enona **4** em etanol, durante 24 horas. Porém, apenas conseguiu-se isolar o produto quando utilizou-se a arilamina, cujo substituinte do anel aromático era o átomo de flúor (**7a**). Para as demais anilinas, no final do tempo estimado para a reação, recuperou-se o material de partida (**Tabela 6**).

Tabela 6. Condições reacionais para a síntese dos compostos **8a-d**.

Anilina	Temperatur a (°C)	Catálise	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
7a (Ar = 4-F-Ph)	25	-	24	98
7b (Ar = 2-OMe-Ph)	25	-	24	^b
7b (Ar = 2-OMe-Ph)	25	Et ₃ N	24	88
7c (Ar = 3-OMe-Ph)	25	Et ₃ N	24	96
7d (Ar = 2-OH-5-Me-Ph)	25	-	24	^b
7d (Ar = 2-OH-5-Me-Ph)	77	-	24	^b
7d (Ar = 2-OH-5-Me-Ph)	25	Et ₃ N	24	86

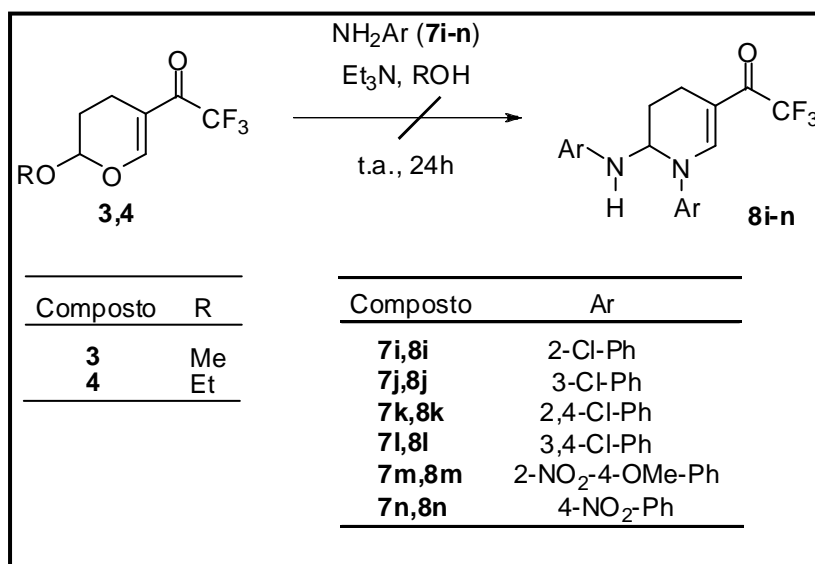
^a Rendimento do produto isolado. ^b Isolamento do material de partida.

Como explicitado na tabela acima, a utilização de catálise básica favoreceu a formação do produto tanto para o derivado de aminocresol quanto para as demais anilinas, com exceção da anilina **7a** (Ar = 4-F-Ph). Estima-se que a presença de trietilamina favoreça a reação, pois a arilamina pode estar agindo como base, ficando, assim, protonada, impedindo que parte da mesma reaja. Ao final do tempo reacional, para o produto **8a**, a simples evaporação do solvente em evaporador rotatório, sob vácuo, proporcionou o isolamento do produto, e, para os produtos **8b-d**, após a evaporação do álcool, extraiu-se o produto utilizando acetato de etila e lavou-se a fase orgânica com solução de HCl 1M (2 x 20mL) e água destilada (2 x 20mL). Após a separação das fases, em funil de separação, removeu-se a umidade através da adição de Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e o produto foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo.

Passada a fase de otimização da síntese da série **8**, investigou-se a reatividade de outras anilinas, sob catálise básica de trietilamina à temperatura ambiente ou em temperatura de refluxo do álcool correspondente (metílico para o precursor **3** e etílico para o precursor **4**). Porém, não obteve-se o resultado esperado (**Esquema 23**). Na maioria dos casos isolou-se o material de partida em qualquer um dos métodos utilizados para a síntese. Em alguns casos foi obtida mistura de produto mono e dissubstituído com material de partida o que gerou um espectro de RMN de ¹H extremamente complexo o que não possibilitou a correta atribuição dos sinais. Para as anilinas substituídas com grupos retiradores de

elétrons, acredita-se que o efeito indutivo (-I) seja o responsável pela pouca reatividade das mesmas frente aos precursores **3,4**, uma vez que diminui a reatividade do nitrogênio, pela diminuição da sua nucleofilicidade.

Esquema 23



3.4.1. Identificação dos compostos da série **8a-d**.

A identificação dos compostos **8a-d** foi conseguida a partir dos dados dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C, uma vez que os compostos não puderam ser identificados por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS). Para elucidação estrutural da série **8a-d**, selecionou-se os espectros de RMN de ¹H e ¹³C do composto **8a** (**Figuras 20 e 21** respectivamente), registrado em CDCl₃, tendo como parâmetro de referencia interna o TMS.

Na **Figura 20** Pode-se observar um singlete, na região de 7,76 ppm, referente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 7,25 a 6,53 ppm aparecem os sinais do anel aromático que desdobram-se em vários sinais devido ao acoplamento com o átomo de flúor na posição *para*. Em 5,32 ppm aparece um singlete referente ao hidrogênio H-2 seguido de um singlete alargado na região de 3,58 ppm que foi atribuído ao hidrogênio do NH. O dubleto de dubletos, referente a um dos hidrogênio H-4 aparece na região de 2,74 ppm com constante de acoplamento $J = 6,2$ Hz. Na região

de 2,37 a 2,27 ppm aparecem os multipletos referentes ao outro hidrogênio H-4 e a um dos hidrogênios H-3. Em campo mais alto, na região de 2,00 a 1,84 ppm aparece um multipeto, referente ao outro hidrogênio H-3.

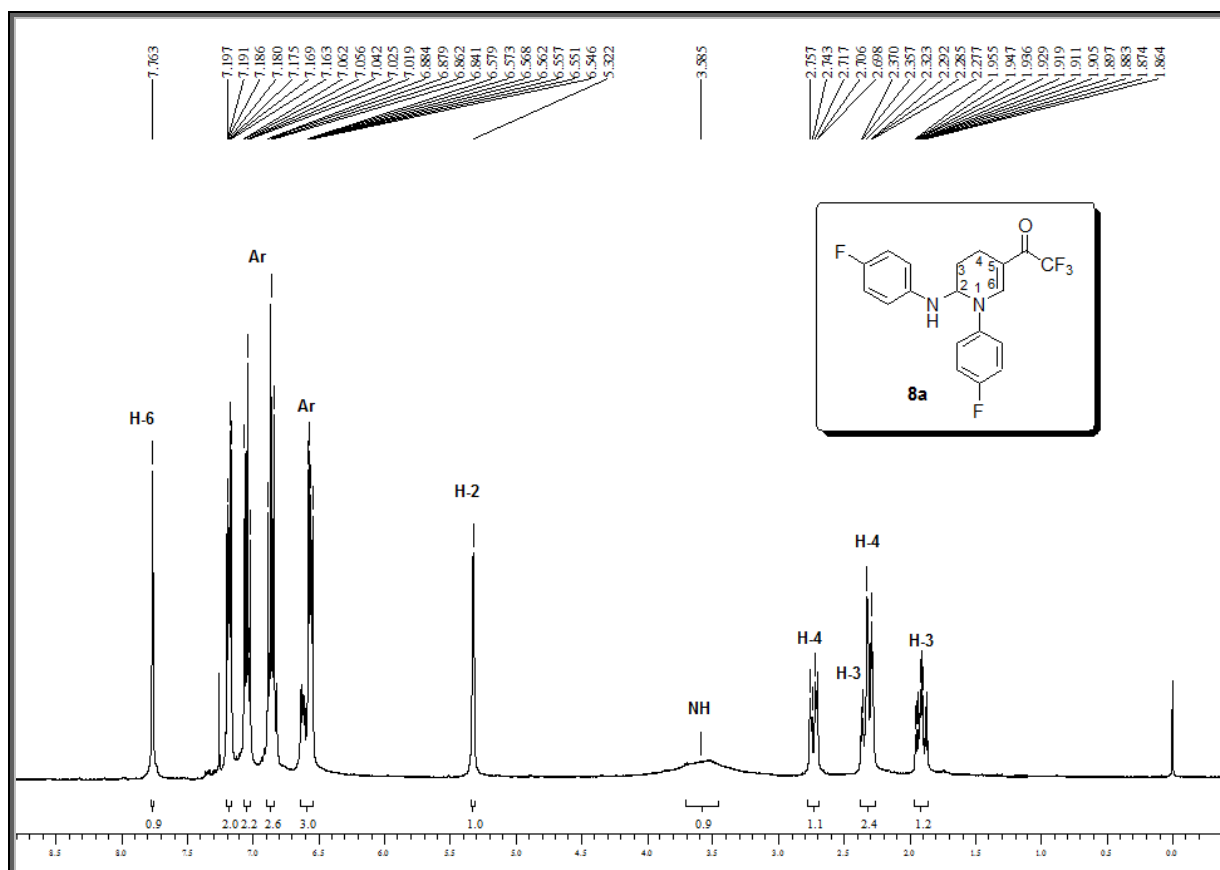


Figura 20. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

Na **Figura 21** pode-se observar o quarteto do grupo carbonila na região de 176,8 ppm, com constante de acoplamento $^2J_{\text{C-F}} = 32,4$ Hz. Em seguida, na região de 162,0 a 155,5 ppm aparecem os dubletos dos carbonos do anel aromático que estão diretamente ligados ao átomo de flúor, na posição *para*. Os demais sinais referentes aos carbonos aromáticos encontram-se na faixa de 141,1 a 115,4 ppm. O carbono vinílico hidrogenado C-6 é observado na região de 145,9 ppm. O quarteto do grupo trifluormetila aparece na região de 119,0 ppm com constante de acoplamento $^1J_{\text{C-F}} = 289,85$ Hz. O carbono vinílico não hidrogenado C-5 é observado na região de 105,3 ppm. O carbono quiral C-2 aparece na região de 68,2 ppm. Em campo mais alto aparecem os demais carbonos da tetraidropiridina. Em 25,2 ppm é observado o carbono C-3 e, devido ao efeito de blindagem na posição β -carbonila, o carbono C-4 tem deslocamento químico de 14,2 ppm.

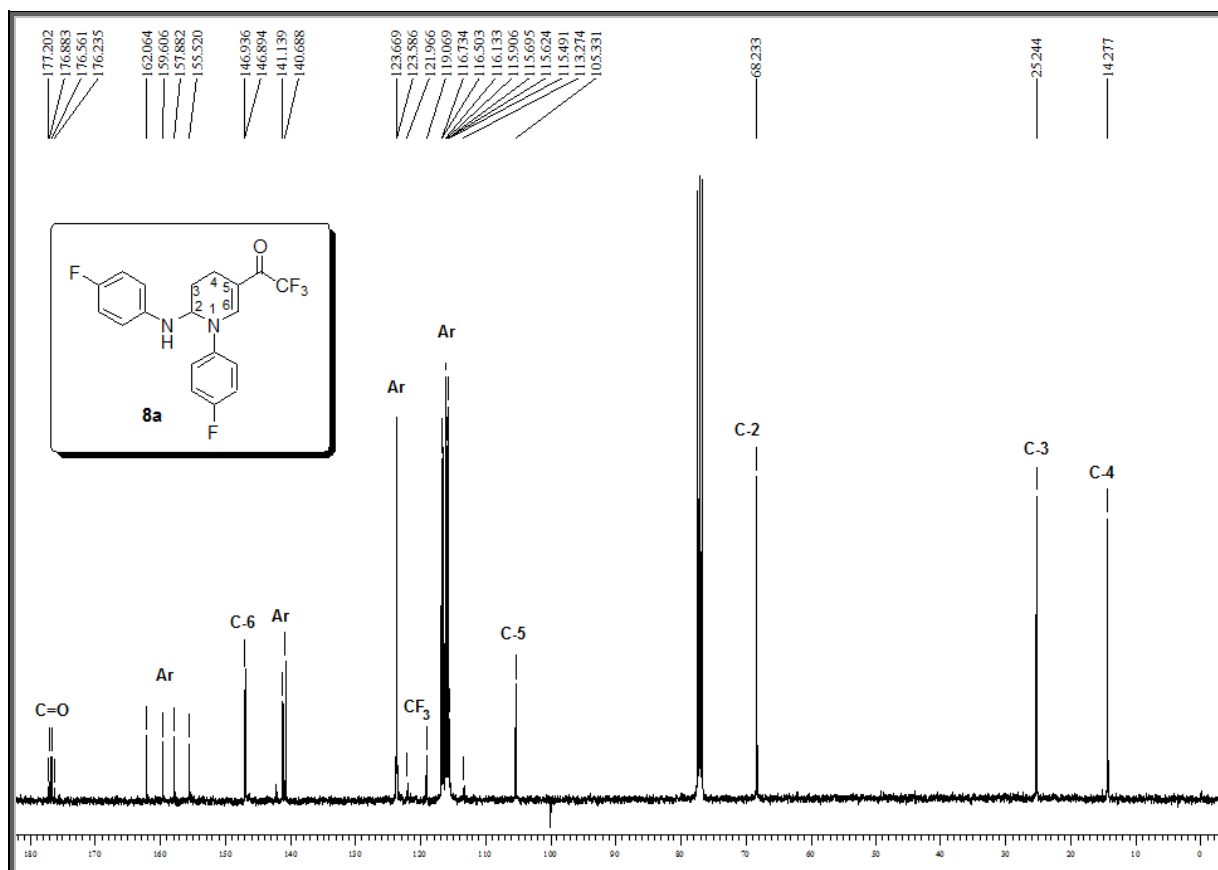


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

A exemplo da série dos compostos **6**, os compostos da série **8** apresentaram dificuldades para serem analisados por GC-MS, uma vez que apresentaram como característica a perda do substituinte NH-Ar da posição 2, provavelmente ocasionado pelo aquecimento na coluna cromatográfica. Como exemplo, selecionou-se o cromatograma de íons totais (**Figura 22**) e o espectro de massas (**Figuras 23 e 24**) do composto **8a**. Como pode-se observar na **Figura 23**, o pico com tempo de retenção igual 5,775 minutos refere-se a perda do substituinte NHR^1 (PM = 111 g/mol), o pico em 19,406min refere-se ao pico do produto **8a**. Na **Figura 24** podemos observar um pico com $m/z = 271,9$ que é indicativo do composto **8a**, cujo peso molar é 382 g/mol diminuído do peso molar do substituinte NHR^1 (PM = 111,05 g/mol).

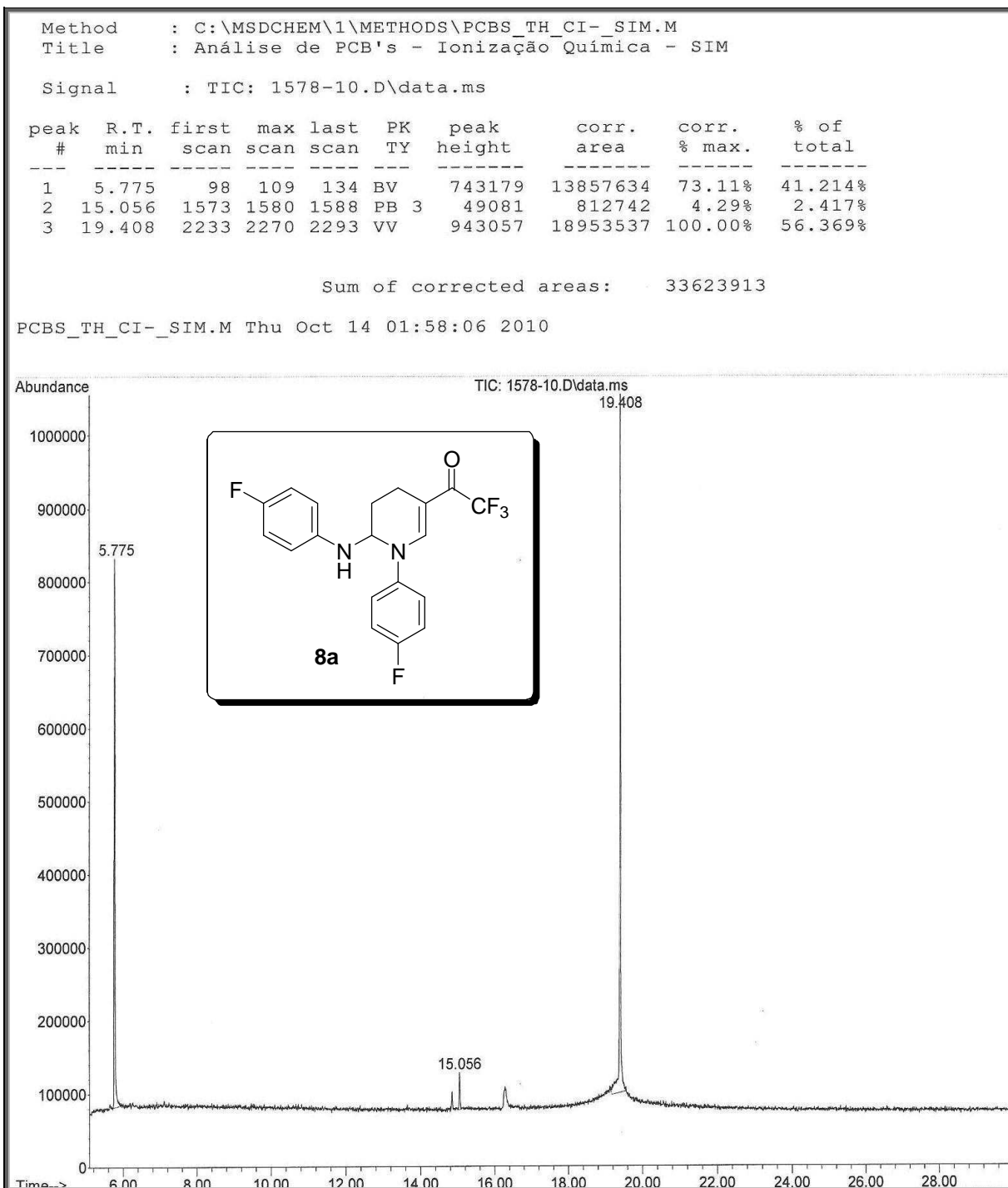


Figura 22. Cromatograma de íons totais do composto 8a.

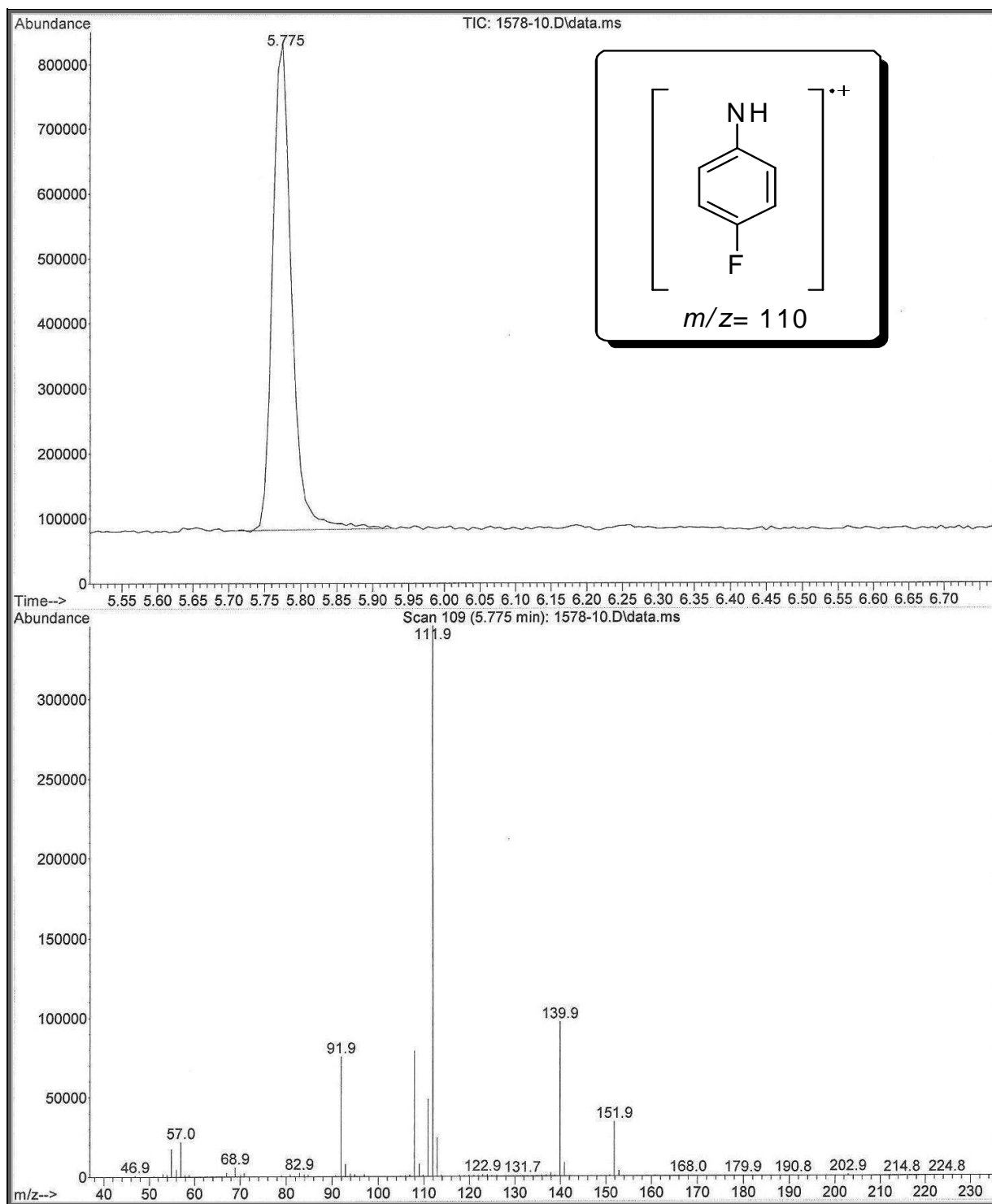


Figura 23. Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto 8a.

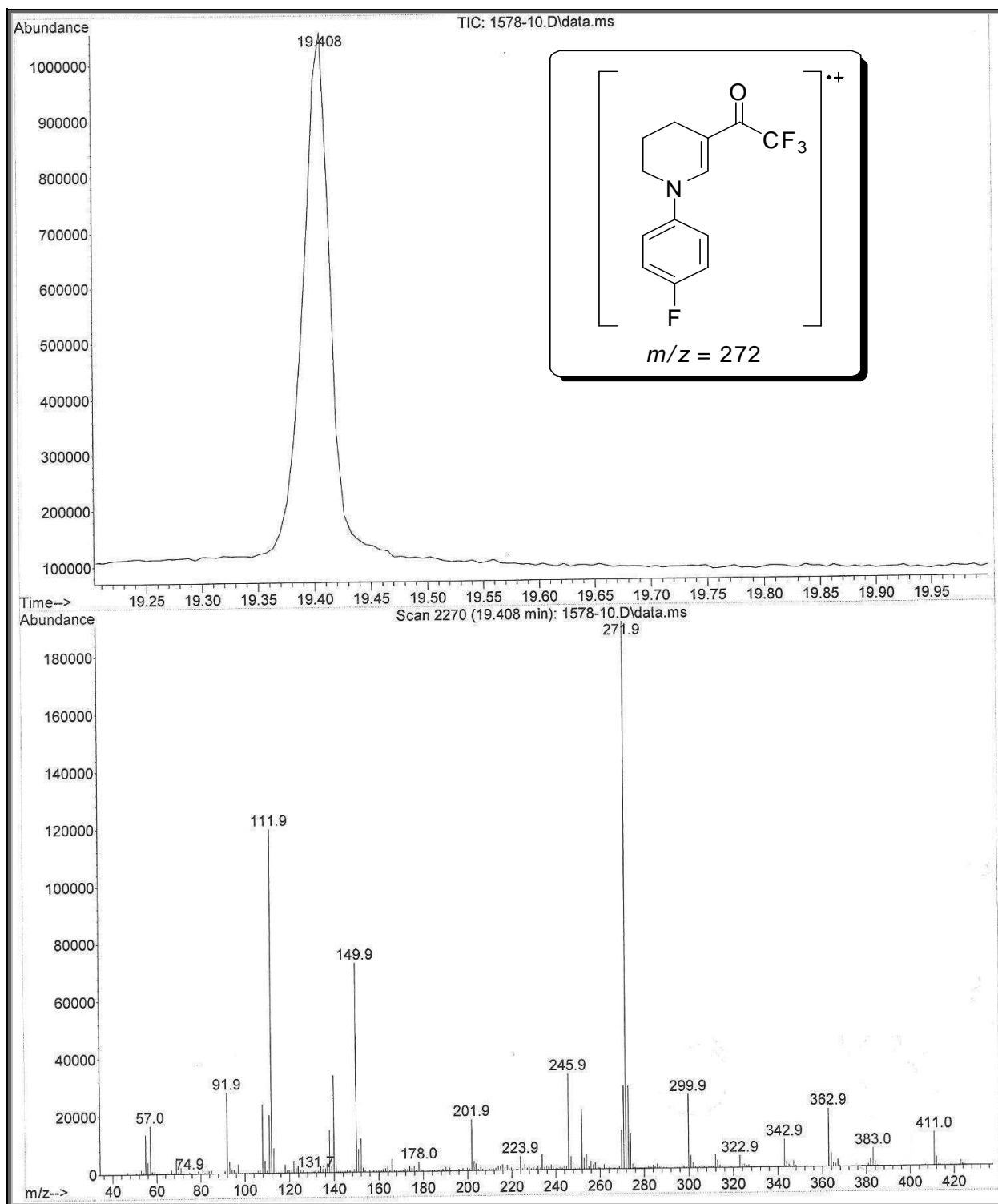


Figura 24. Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto **8a**.

A purificação dos compostos, quando necessária, foi realizada utilizando-se filtração em coluna alternando-se camadas de Na_2SO_4 anidro, alumina neutra, carvão ativo e novamente alumina neutra ou através de recristalização em diclorometano a quente ou em solução de clorofórmio:metanol na proporção de 5:1.

Na **Tabela 7** encontram-se as características físicas e o rendimento dos compostos **8a-d**.

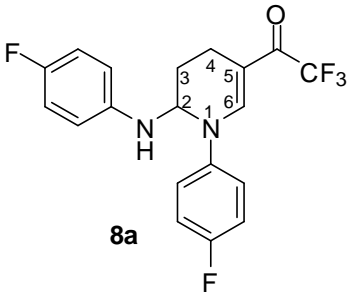
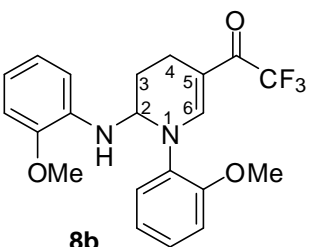
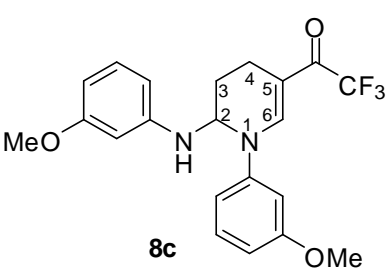
Tabela 7. Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série **8a-d**.

Composto	Fórmula molecular (g/mol)	Característica	Ponto de Fusão (°C)	Rendimento (%)^a
8a	C ₁₉ H ₁₅ F ₅ N ₂ O (382,11)	Sólido cinza	126 - 127	98
8b	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ (406,15)	Óleo amarelo	-	88
8c	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ (406,15)	Óleo amarelo	-	88
8d	C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ (406,15)	Sólido marrom	151 - 153	86

^a Rendimento do produto isolado, tendo como material de partida a enona **3**.

Na **Tabela 8** encontram-se os dados espectrais de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono para os compostos da série **8a-d**.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **8a-d**^{a-d}

Composto	RMN ^1H , δ (m, n $^\circ$ H, J = Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , δ (m, J = Hz, Identificação)
 <p>8a</p>	7,76 (s, 1H, H-6); 7,19-7,16 (m, 2H, Ar); 7,06-7,01 (m, 2H, Ar); 6,88-6,84 (m, 2H, Ar); 5,32 (s, 1H, H-2); 3,58 (s, 1H, NH); 2,75-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,27 (m, 2H, H-3, H-4); 1,95-1,86 (m, 1H, H-3). ^{b,c}	176,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$, C=O); 162,0, 157,8 (d, 2C, Ar); 141,1, 140,6, 123,6, 123,5 116,7, 116,5, 115,9, 115,6, 115,6, 115,4 (10C, Ar); 146,9 C-6); 119,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$, CF ₃); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4). ^{b,c}
 <p>8b</p>	7,59 (s, 1H, H-6); 7,27-6,30 (m, 8H, Ar); 5,35 (s, 1H, H-2); 4,80 (d, $J = 9,6$, 1H, NH); 3,81, 3,78 (s, 6H, OMe); 2,80-2,70 (m, 1H, H-4); 2,48-2,41 (m, 1H, H-4); 2,29-2,19 (m, 1H, H-3); 2,14-2,03 (m, 1H, H-3). ^{a,c}	176,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,1$, C=O); 154,2, 146,8, 134,9, 134,4, 129,0, 127,3 121,0, 120,7, 118,0, 111,7, 111,4, 109,8 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,4$, CF ₃); 103,5 (C-5); 66,9 (C-2); 55,5, 55,4 (2C, OMe); 26,1 (C-3); 14,7 (C-4). ^{b,c}
 <p>8c</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). ^{b,c}	176,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$, 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 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,3$, CF ₃); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 55,2, 55,0 (2C, OMe); 25,2 (C-3); 14,4 (C-4). ^{b,c}

^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX 200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX 400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

Tabela 8. Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos da série **8a-d** (continuação) ^{a-d}

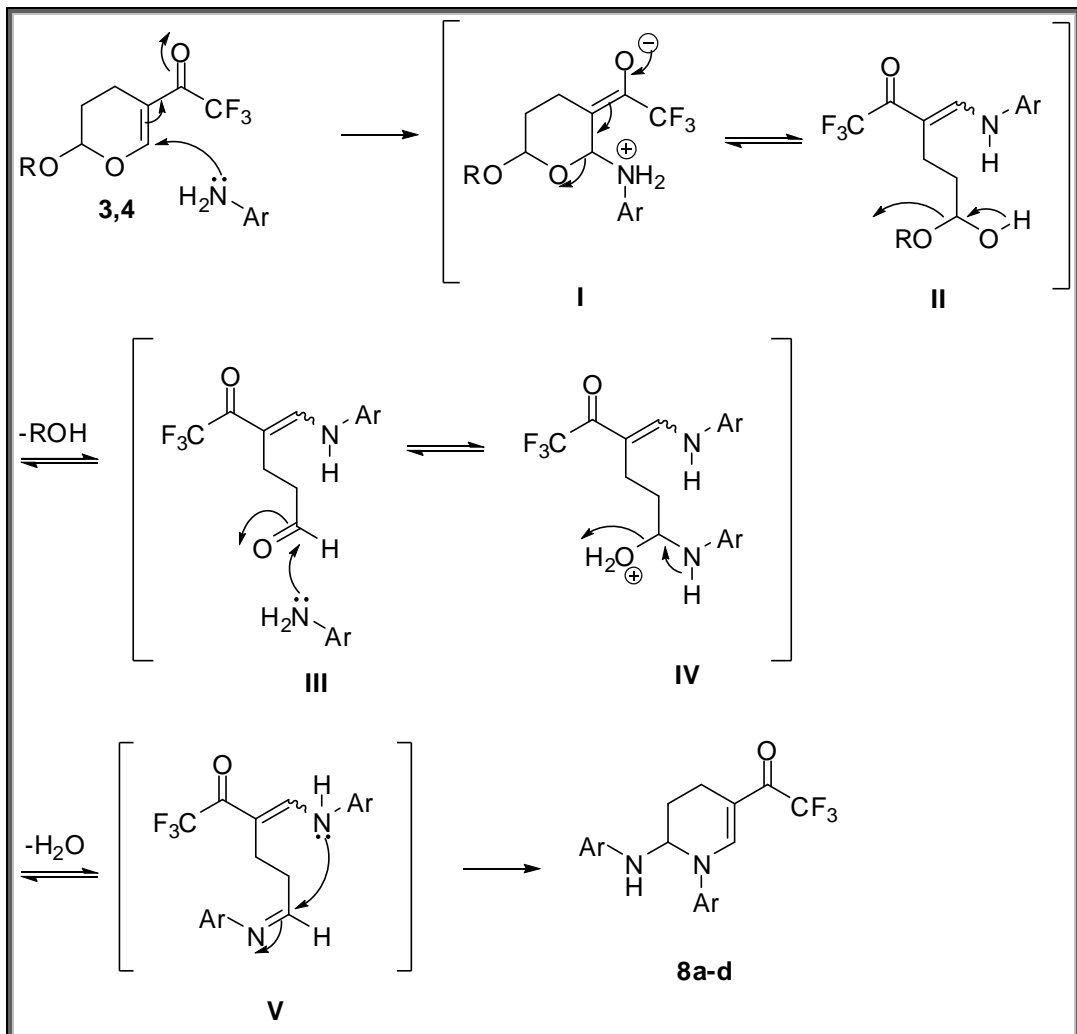
	<p>9,71, 8,94 (s, 2H, OH), 7,59 (s, 1H, H-6); 7,03-6,24 (m, 6H, Ar); 5,48 (d, 1H, $J = 9,0$, H-2); 4,8 (d, 1H, $J = 9,5$, NH); 2,62-2,58 (m, 1H, H-4); 2,32-2,29 (m, 1H, H-3); 2,18-2,14 (m, 1H, H-4); 2,14 (s, 3H, Me); 2,00 (s, 3H, Me); 2,00-1,95 (m, 1H, H-3). ^{b,d}</p> <p>173,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 31,4$, C=O); 150,7 (C-6); 149,4, 142,0, 133,6, 131,3, 128,7, 128,1, 127,6, 126,9, 117,8, 116,2, 113,8, 113,1 (12C, Ar); 119,0 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 292,7$, CF_3); 102,1 (C-5); 66,3 (C-2); 25,4 (C-3); 20,2, 19,5 (2C, Me); 14,3 (C-4). ^{b,d}</p>
--	--

^a Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C . ^b Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C . ^c Espectro registrado utilizando CDCl_3 como solvente. ^d Espectro registrado utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como solvente.

3.4.2 Mecanismo proposto para a síntese da série **8a-d**

A proposta de mecanismo desta classe de compostos, tal como o da série **6**, teve como base o mecanismo descrito por Zanatta e colaboradores.³¹ O mecanismo da reação inicia-se com a adição de Michael do par de elétrons da anilina ao carbono 6 do 2-alcóxi-5-trifluoroacetyl-3,4-diidro-2*H*-pirano, onde ocorre o deslocamento dos elétrons π 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 hemicetal que é instável, elimina uma 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 enamina formada, ataca o carbono imínico que é eletrofílico, gerando as 2-amino-1-aryl-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-d**) desejadas (**Esquema 24**).

Esquema 24



4. CONCLUSÕES

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

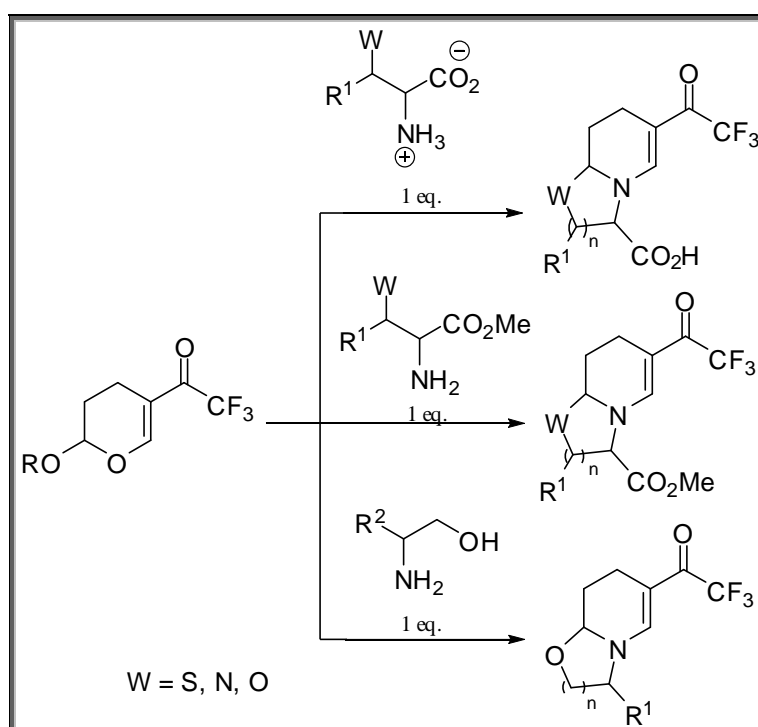
- As 1-alkil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6**), foram obtidas de maneira fácil e em bons rendimentos (90 – 98%) através da reação entre os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3,4**) e as etilaminas primárias (**5a-m**) em uma única etapa reacional.
- Para as aminas **5i** ($R^1 = 4\text{-OH-Ph}$), **5l-n** ($R^1 = N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, indoil, $N(\text{CH}_3)_2$) variou-se às condições reacionais e o emprego de trietilamina apresentou os melhores resultados.
- Não foi possível a obtenção do produto **6n** ($R^1 = N(\text{CH}_3)_2$), nas condições reacionais testadas.
- As 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8**), derivadas da reação dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com arilaminas, foram obtidas em bons rendimentos (86 a 98%), apesar da baixa reatividade apresentada pelas anilinas frente aos precursores **3** e **4**.
- A utilização de trietilamina favoreceu a obtenção dos produtos **8b-d** (Ar = 2-OMe-Ph, 3-OMe-Ph e 2-OH-5-Me-Ph).
- Os produtos **8i-n** não foram obtidos nas condições reacionais testadas.
- O emprego de coluna de filtração, alterando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra e carvão ativo, foi o sistema mais efetivo na purificação dos compostos sintetizados neste trabalho.

5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

Há um grande potencial sintético do 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano a ser explorado e, para a continuidade deste trabalho, é sugerido:

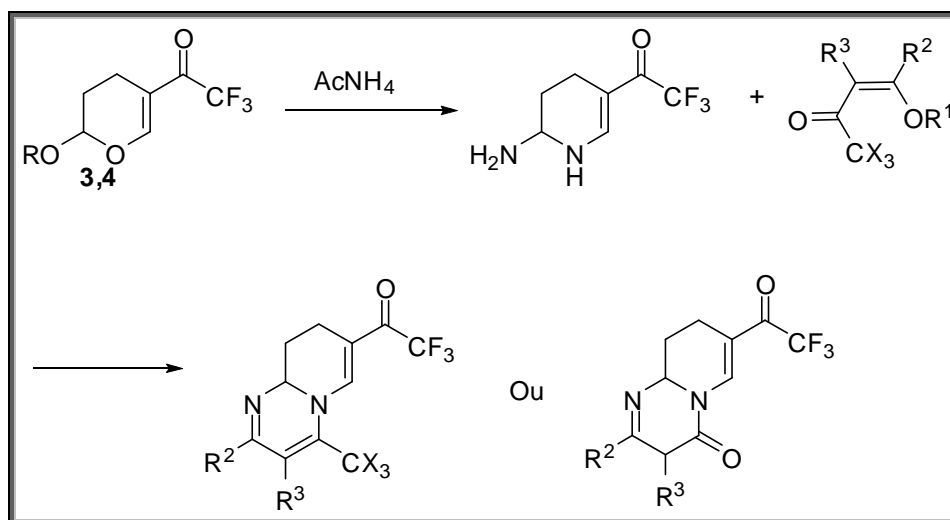
- Submeter os precursores **3** e **4** à reações com aminoácidos e também aminoésteres e aminoálcoois derivados destes aminoácidos (trabalho em andamento) na tentativa de obtenção de uma nova série de heterocíclis fundidos ao núcleo piridínico (**Esquema 25**)

Esquema 25



- Reagir as enonas **3,4** com amônia na tentativa de obtenção de uma nova diamina cíclica para, posteriormente, reagir com diversas enonas trialosubstituídas visando a obtenção de novas diidropirimidinas e pirimidinonas (**Esquema 26**) (trabalho em andamento).

Esquema 26



- Submeter os compostos descritos neste trabalho à análises biológicas específicas: para os compostos da série **6**, testar a atividade inibitória do transporte ativo de íons cálcio das células bacterianas e, para os compostos da série **8**, testar a atividade antimicrobiana frente a uma série de microrganismos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX 400 MHz. Para a aquisição dos respectivos espectros foram utilizados $\text{DMSO-}d_6$ e CDCl_3 como solventes deuterados, 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 ^1H e 50,32MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 9,0 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s (^1H) e 2,8s (^{13}C); janela espectral 2400 Hz (^1H) e 12250 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,1869 Hz/ponto (^{13}C); temperatura 300K.

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

6.1.2 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°C - (30m x 0,30mm, 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250°C . Seringa de 10 μL com injeção de 1 μL . Temperatura inicial do forno 70°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.

6.1.3 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFER REICHERT THERMOVAR (termômetro onde os pontos de fusão não foram corrigidos) para temperaturas menores que 250°C.

6.1.4 Massas de Alta Resolução

As análises de massa de alta resolução foram realizadas em um equipamento de cromatografia líquida acoplado a um analisador de massas LC-MS-Bruker Daltonics MicroTOF Ic com analisador “*time of life*”, no Instituto de Química, USP, São Paulo.

6.2 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.⁴⁶ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

6.3 Procedimentos Experimentais

6.3.1 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).

⁴⁶ Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., 1996.

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 × 30 mL) e água destilada (4 × 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 (Na₂CO₃) (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.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 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).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 179,3 (qua, ²*J*_{C-F} = 34,2 Hz, C=O); 159,2 (C-6); 118,1 (qua, ¹*J*_{C-F} = 289,7 Hz, CF₃); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 (OCH₃); 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.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (s, 1H, H-6); 5,26 (dd, 1H, ¹*J* = 3,2 Hz, ²*J* = 2,6 Hz, H-2); 3,99-3,83 (m, 1H, OCH₂); 3,75-3,60 (m, 1H, OCH₂); 2,37 (dd, 2H, ¹*J* = 7,6 Hz, ²*J* = 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, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 179,2 (qua, ²*J*_{C-F} = 34,7 Hz, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (qua, ¹*J*_{C-F} = 290,1 Hz, CF₃); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH₂); 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).

6.3.2 Procedimento geral para a síntese de 1-alkil-2-amino--5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-m**)

Método para obtenção dos produtos **6a-h** e **6j-k**:

Em balão de uma boca, sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmol do pirano **3** (0,420 g) em 10 mL de metanol ou 2 mmol do pirano **4** (0,448 g) em 10 mL de etanol, e, à solução, gotejou-se 4 mmol da amina **5a-h**, **5j-k**, mantendo-se sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente.

Após o termino do período reacional, o solvente orgânico foi removido com o auxílio de rota evaporador. Os produtos foram purificados através de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Como eluente, foi utilizado uma mistura de clorofórmio:metanol (5:1). Este solvente foi evaporado e o produto foi colocado em dessecador, munido de bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. Os compostos **6a-h**, **6j-k** foram obtidos com rendimentos de 90-98% e apresentaram-se instáveis à temperatura ambiente, altamente higroscópicos e requerendo armazenamento sob refrigeração para evitar a decomposição.

5-Trifluoracetil-2-N-(2-metoxifenetilamino)-1-(2-metoxifenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6a).

Rendimento: 96%, óleo amarelo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,24-7,10 (m, 3H, H-6, Ar); 7,01-6,82 (m, 6H, Ar); 4,01 (t, 1H, *J* = 2,6 Hz, H-2); 3,76-3,78 (s, 6H, OMe); 3,72-3,68 (m, 1H, H-7) 3,48-3,41 (m, 1H, H-7); 2,87-2,78 (m, 8H, H-7', H-8, H-8'); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 2,03-2,01 (m, 1H, H-3); 1,92-1,83 (m, 1H, H-4); 1,45-1,41 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,4 (qua, ²*J*_{C-F} = 31,4 Hz, C=O); 157,3, 157,2, 130,6, 130,1, 128,3, 127,6, 125,3, 120,5, 120,4, 110,2 (12C, Ar); 150,4 (C-6); 119,5 (qua, ¹*J*_{C-F} = 292,0 Hz, CF₃); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 55,0 (2C, OMe); 54,5 (C-7) 45,9 (C-7'); 31,4 (C-8); 31,1 (C-8'); 25,3 (C-3); 14,1 (C-4).

5-Trifluoracetil-2-*N*-(4-metoxifenetilamino)-1-(4-metoxifenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina (6b).

Rendimento: 96%, sólido amarelo (P.F.: 72-75°C).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,27 (s, 1H, H-6); 7,06 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar); 6,97 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, Ar); 6,80 (d, 4H, *J* = 8,0 Hz, Ar); 3,90 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,75 (s, 6H, OMe); 3,64-3,59 (m, 1H, H-7) 3,42-3,7 (m, 1H, H-7); 2,90-2,82 (m, 2H, H-7'); 2,78-2,73 (m, 2H, H-8); 2,68 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H-8'); 2,49-2,45 (m, 1H, H-4); 2,07-1,99 (m, 1H, H-3); 1,90-1,86 (m, 1H, H-4); 1,54-1,45 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,8 (qua, ²*J*_{C-F} = 31,2 Hz, C=O); 158,6, 158,2, 131,3, 129,5, 129,3, 114,2, 113,9 (12C, Ar); 150,1 (C-6); 119,5 (qua, ¹*J*_{C-F} = 296,2 Hz, CF₃); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 55,9 (C-7); 55,1, 55,0 (2C, OMe); 47,2 (C-7'); 35,6 (C-8); 35,2 (C-8'); 25,3 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₅H₃₀F₃N₂O₃: [MH⁺] 463,2208. Exp.: 463,2205.

5-Trifluoracetil-2-*N*-(3,4-dimetoxifenetilamino)-1-(3,4-dimetoxifenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina (6c).

Rendimento: 98%, sólido amarelo, higroscópico.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,28 (s, 1H, H-6); 6,80-6,63 (m, 6H, Ar); 3,95 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz, H-2); 3,85-3,83 (m, 12H, OMe); 3,81-3,76 (m, 1H, H-7) 3,50-3,43 (m, 1H, H-7); 2,93-2,86 (m, 2H, H-7'); 2,79 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, H-8); 2,73 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-8'); 2,52-2,48 (m, 1H, H-4); 2,08-2,01 (m, 1H, H-3); 1,97-1,93 (m, 1H, H-4); 1,55-1,46 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,9 (qua, ²*J*_{C-F} = 32,2 Hz, C=O); 150,0 (C-6); 149,1, 148,9, 148,0, 147,5, 131,6, 129,7, 122,2, 120,8, 120,3, 111,9, 111,5, 111,2 (12C, Ar); 119,3 (qua, ¹*J*_{C-F} = 289,8 Hz, CF₃); 102,1 (C-5); 69,5 (C-2); 56,0 (C-7); 55,7 (4C, OMe); 47,3 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,7 (C-8'); 25,1 (C-3); 14,6 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₇H₃₄F₃N₂O₅: [MH⁺] 523,2420. Exp.: 523,2418.

5-Trifluoracetil-2-*N*-(4-fluorfenetilamino)-1-(4-fluorfenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina (6d).

Rendimento: 94%, óleo amarelo-esverdeado.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,26 (s, 1H, H-6); 7,14-6,93 (m, 8H, Ar); 3,90 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz, H-2); 3,68-3,51 (m, 1H, H-7) 3,45-3,38 (m, 1H, H-7); 2,93-2,91 (m, 2H, H-7'); 2,84-2,79 (m, 2H, H-8); 2,73 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H-8'); 2,51-2,46 (m, 1H, H-4); 2,08-2,01 (m, 1H, H-3); 1,94-1,88 (m, 1H, H-4); 1,55-1,48 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 175,1 (qua, ²*J*_{C-F} = 30,0 Hz, C=O); 162,8 (d, ¹*J*_{C-F} = 29 Hz, Ar); 160,6 (d, ¹*J*_{C-F} = 30 Hz, Ar), 135,1, 133,2, 130,2, 130,1, 129,9, (8C, Ar); 149,9 (C-6); 119,4 (qua, ¹*J*_{C-F} = 290,1, CF₃); 102,3 (C-5); 69,8 (C-2); 55,7 (C-7); 47,2 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,3 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,9 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₃H₂₄F₅N₂O: [MH⁺] 439,1809. Exp.: 439,1808.

5-Trifluoracetil-2-*N*-(2-clorofenetilamino)-1-(2-clorofenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6e).

Rendimento: 91%, óleo amarelo-claro

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,25-6,95 (m, 9H, H-6, Ar); 3,90 (t, 1H, *J* = 3,6 Hz, H-2); 3,73-3,59 (m, 1H, H-7) 3,49-3,36 (m, 1H, H-7); 2,97-2,91 (m, 2H, H-7'); 2,85-2,69 (m, 4H, H-8, H-8'); 2,56-2,45 (m, 1H, H-4); 2,10-2,02 (m, 1H, H-3); 1,90-1,88 (m, 1H, H-4); 1,59-1,51 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 50 MHz): δ 175,7 (qua, ²*J*_{C-F} = 31,4 Hz, C=O); 150,1 (C-6); 141,4, 139,4, 134,4, 134,1, 129,9, 129,6, 128,7, 128,6, 127,0, 126,8, 126,7, 126,4 (12C, Ar); 120,7 (qua, ¹*J*_{C-F} = 292,0 Hz, CF₃); 102,1 (C-5); 69,6 (C-2); 55,4 (C-7); 46,8 (C-7'); 36,2 (C-8); 35,7 (C-8'); 25,0 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₃H₂₄Cl₂F₃N₂O: [MH⁺] 471,1218. Exp.: 471,1209.

5-Trifluoracetil-2-*N*-(3-clorofenetilamino)-1-(3-clorofenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6f).

Rendimento: 91%, óleo amarelo-claro

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,24-6,95 (m, 9H, H-6, Ar); 3,89 (t, 1H, *J* = 3,4 Hz, H-2); 3,73-3,49 (m, 1H, H-7) 3,50-3,36 (m, 1H, H-7); 2,99-2,89 (m, 2H, H-7'); 2,84-2,72 (m, 4H, H-8, H-8'); 2,58-2,44 (m, 1H, H-4); 2,11-1,89 (m, 2H, H-3, H-4); 1,65-1,44 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 175,2 (qua, ²*J*_{C-F} = 29,9 Hz, C=O); 149,9 (C-6); 135,6, 134,6, 134,4, 133,7, 133,5, 132,8, 131,7, 131,5, 129,6, 129,3, 127,4, 127,0 (12C, Ar);

119,2 (qua, $^1J_{C-F} = 286,6$ Hz, CF_3); 102,4 (C-5); 69,6 (C-2); 53,5 (C-7); 45,4 (C-7'); 34,0 (C-8); 33,7 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}Cl_2F_3N_2O$: $[MH^+]$ 471,1218. Exp.: 471,1211.

5-Trifluoracetil-2-N-(4-clorofenetilamino)-1-(4-clorofenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6g).

Rendimento: 90%, óleo amarelo-claro

1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,38-7,02 (m, 9H, H-6, Ar); 3,95 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz, H-2); 3,78-3,64 (m, 1H, H-7) 3,51-3,37 (m, 1H, H-7); 2,98-2,85 (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 2,58-2,48 (m, 1H, H-4); 2,17-2,05 (m, 1H, H-3); 2,01-1,89 (m, 1H, H-4); 1,65-1,49 (m, 1H, H-3).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175,0 (qua, $^2J_{C-F} = 28,9$ Hz, C=O); 149,9 (C-6); 137,8, 135,8, 132,8, 132,1, 130,1, 130,0, 129,9, 128,8, 128,5 (12C, Ar); 119,3 (qua, $^1J_{C-F} = 290,2$ Hz, CF_3); 102,2 (C-5); 69,7 (C-2); 55,6 (C-7); 47,0 (C-7'); 36,0 (C-8); 35,5 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{24}Cl_2F_3N_2O$: $[MH^+]$ 471,1218. Exp.: 471,1215.

5-Trifluoracetil -2-N-(2,4-diclorofenetilamino)-1-(2,4-diclorofenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6h).

1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,37-7,09 (m, 7H, H-6, Ar); 3,98 (t, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-2); 3,87-3,68 (m, 1H, H-7) 3,53-3,39 (m, 1H, H-7); 3,00-2,87 (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 2,57-2,45 (m, 1H, H-4); 2,15-2,06 (m, 1H, H-3); 1,98-1,87 (m, 1H, H-4); 1,62-1,51 (m, 1H, H-3).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175,3 (qua, $^2J_{C-F} = 32,9$ Hz, C=O); 159,8 (C-6); 135,7, 134,6, 134,5, 133,7, 133,5, 132,8, 131,7, 131,5, 129,6, 129,3, 127,4, 127,0 (12C, Ar); 119,4 (qua, $^1J_{C-F} = 291,2$ Hz, CF_3); 102,5 (C-5); 69,6 (C-2); 53,5 (C-7); 45,4 (C-7'); 34,0 (C-8); 33,7 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para $C_{23}H_{22}Cl_4F_3N_2O$: $[MH^+]$ 541,2403. Exp.: 541,0417.

5-Trifluoracetil-2-N-(2-cicloexeniletal)-1-(2-cicloexeniletal)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6j).

Rendimento: 93%, óleo laranja.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,44 (s, 1H, H-6); 5,43 (s, 2H, =CH cicloexenil); 4,06 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,59-3,54 (m, 1H, H-7); 3,36-3,29 (m, 1H, H-7); 2,73-2,69 (m, 2H, H-7'); 2,58-2,53 (m, 1H, H-4); 2,20 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, H-8); 2,11 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, H-8'); 2,05-1,88 (m, 9H, H-4, H-Cicloexenil); 1,64-1,22 (m, 9H, H-3, H-cicloexenil).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,7 (qua, ²*J*_{C-F} = 30,02, C=O); 150,4 (C-6); 134, 133,0 (2C, =C cicloexenil), 125,2, 123,3 (2C, =CH cicloexenil); 119,5 (qua, ¹*J*_{C-F} = 298,5 Hz, CF₃); 101,8 (C-5); 69,0 (C-2); 53,1 (C-7); 43,4 (C-7'); 38,2 (C-8); 37,9 (C-8'); 27,9, 27,8, 25,0, 22,7, 22,4, 22,2, 21,9 (7C, CH₂ cicloexenil), 25,0 (C-3); 14,7, (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₃H₃₄F₃N₂O: [MH⁺] 411,2623. Exp.: 411,2630.

5-Trifluoracetil-2-*N*-(2-(*N*-morfolil)-etilamino)-1-(2-(*N*-morfolil)-etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6k).

Rendimento: 97%, óleo laranja viscoso.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 (s, 1H, H-6); 4,14 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,69-3,65 (m, 8H, CH₂-O morfolina) 3,59-3,51 (m, 1H, H-7); 3,39-3,36 (m, 1H, H-7); 2,79-2,68 (m, 2H, H-7'); 2,61-2,60 (m, 1H, H-4); 2,56 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H-8); 2,50-2,45 (m, 10H, H-8', CH₂-N morfolina); 2,20-2,02 (m, 1H, H-4); 1,69-1,60 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 175,0 (qua, ²*J*_{C-F} = 31 Hz, C=O); 150,7 (C-6); 119,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 288,7 Hz, CF₃); 102,2 (C-5); 69,8 (C-2); 66,8, 66,6 (2C, OCH₂ morfolina); 58,0 (2C, C-7 e C-8); 53,6, 53,4 (2C, CH₂-N morfolina); 51,2 (C-7'); 41,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₁₉H₃₂F₃N₄O₃: [MH⁺] 421,2426. Exp.: 421,2424.

Método de obtenção dos produtos 6i, 6l-m

Em balão de uma boca, sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmol do pirano **3** (0,420 g) em 10 mL de metanol ou 2 mmol do pirano **4** (0,448 g) em 10 mL de etanol. Em seguida, dissolveu-se 6 mmol das aminas **5i**, **5l-m** em 5 mL de álcool metílico ou etílico e gotejou-se, vagarosamente, sobre a solução do pirano. Após, adicionou-se 6 mmol de trietilamina e deixou-se sob agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 24 horas.

Após o término do período reacional, o solvente orgânico foi parcialmente removido com o auxílio de rota evaporador e o produto foi extraído com acetato de etila e solução 1M de HCl (2 x 20 mL) e água destilada (2 x 30 mL). Os produtos foram purificados através de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Como eluente, foi utilizado uma solução de clorofórmio em metanol 5:1. Este solvente foi evaporado e o produto foi colocado em dessecador, munido de bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. Os compostos **6i**, **6l-m** foram obtido com rendimentos de 90-98% e apresentam-se instáveis à temperatura ambiente, altamente higroscópicos e requerendo armazenamento sob refrigeração para evitar a decomposição.

5-Trifluoracetil-2-N-(4-hidroxifenetilamino)-1-(4-hidroxifenetil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6i).

Rendimento: 98%, sólido bege higroscópico

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7,32 (s, 1H, H-6); 7,01-6,96 (m, 4H, Ar); 6,69 (m, 4H, Ar) 4,09 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,69-3,63 (m, 1H, H-7) 3,56-3,49 (m, 1H, H-7); 3,19 (s, 2H, OH); 2,79-2,70 (m, 4H, H-7', H-8); 2,60 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, H-8'); 2,31-2,27 (m, 1H, H-4); 2,10-2,03 (m, 1H, H-3); 1,88-1,84 (m, 1H, H-4); 1,48-1,40 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 172,5 (qua, ²*J*_{C-F} = 30,0 Hz, C=O); 155,7, 155,3, 130,0, 129,5, 129,1, 127,0, 115,0, 114,9 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,3 (qua, ¹*J*_{C-F} = 292,7 Hz, CF₃); 100,6 (C-5); 68,5 (C-2); 55,2 (C-7); 47,2 (C-7'); 35,1 (C-8); 34,1 (C-8'); 24,9 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₃H₂₆F₃N₂O₃: [MH⁺] 435,1895. Exp.: 435,1893.

5-Trifluoracetil-2-N-(2-(1-*N*²,*N*²-dietilamino)etilamino)-1-(2-(1-*N*¹,*N*¹-dietiamino)etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6l).

Rendimento: 95%, óleo laranja.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H, H-6); 4,16 (s, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,53-3,50 (m, 1H, H-7); 3,32-3,27 (m, 1H, H-7); 2,69-2,67 (m, 2H, H-7'); 2,59-2,46 (m,

16H, H-8, H-8', H-9, H-9'); 2,18-2,14 (m, 2H, H-4, H-3); 2,06-2,02 (m, 1H, H-4); 1,70-1,61 (m, 1H, H-3); 1,60-1,71 (m, 12H, CH₃).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,8 (qua, ²J_{C-F} = 31,3 Hz, C=O); 150,0 (C-6); 119,6 (qua, ¹J_{C-F} = 290,4 Hz, CF₃); 102,0 (C-5); 70,0 (C-2); 53,1 (C-8); 53,0 (C-7); 52,7 (C-8'); 46,9 (C-9); 46,7 (C-9'); 43,4,2 (C-7'); 25,9 (C-3); 14,8 (C-4); 11,7, 11,6 (2C, CH₃).

5-Trifluoracetil-2-N-(1H-indol-3-il-etilamino)-1-(1H-indol-3-il-etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6m).

Rendimento: 90%, óleo marrom viscoso

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H, NH indol); 8,34 (s, 1H, NH indol); 7,56-6,76 (m, 11H, H-6, Ar); 3,89 (t, 1H, J = 3,2 Hz, H-2); 3,71-3,62 (m, 1H, H-7); 3,44-3,38 (m, 1H, H-7); 2,99-2,87 (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 2,40-2,40 (m, 1H, H-4); 2,00-1,94 (m, 1H, H-3); 1,82-1,78 (m, 1H, H-4); 1,41-1,35 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 174,8 (qua, ²J_{C-F} = 30,5 Hz, C=O); 150,8 (C-6); 136,3, 127,1, 126,5, 122,6, 122,1, 122,0, 121,9, 119,4, 191,1, 118,5, 117,9, 112,9, 111,5, 111,3, 111,2, 110,9 (16C, Ar); 118,6 (qua, ¹J_{C-F} = 292,0 Hz, CF₃); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 54,8 (C-7); 45,9 (C-7'); 25,9 (C-8); 25,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para C₂₇H₂₈F₃N₄O: [MH⁺] 481,2215. Exp.: 481,2211.

6.3.3 Procedimento geral para a síntese de 2-amino-1-aryl-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-d**)

Método geral para a obtenção dos produtos **8a**

Em balão de uma boca, sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmol do pirano **3** (0,420 g) em 10 mL de metanol ou 2 mmol do pirano **4** (0,448 g) em 10 mL de etanol, e, à solução, gotejou-se 4 mmol da arilamina **7a** e o sistema foi mantido sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente.

Após o término do período reacional, o solvente orgânico foi removido com o auxílio de rota evaporador. O produto foi purificado através de um sistema de filtração em coluna cromatográfica, composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Como eluente, foi utilizado uma solução de clorofórmio e metanol (5:1). Este solvente foi evaporado e

o produto foi colocado em dessecador, munido de bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. O composto **8a** foi obtido com rendimento de 98% e apresenta-se instável à temperatura ambiente, sendo armazenado sob refrigeração para evitar a decomposição.

5-Trifluoracetil-2-N-(4-fluorfenilamino)-1-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (8a).

Rendimento: 98%, sólido cinza, P.F.: 126-127°C.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,76 (s, 1H, H-6); 7,19-7,16 (m, 2H, Ar); 7,06-7,01 (m, 3H, Ar); 6,88-6,84 (m, 3H, Ar); 5,32 (s, 1H, H-2); 3,58 (s, 1H, NH); 2,75-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,27 (m, 2H, H-3, H-4); 1,95-1,86 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 176,8 (qua, ²J_{C-F} = 32,2 Hz, C=O); 162,0 (d, ¹J_{C-F} = 245,8 Hz, Ar); 157,8 (d, ¹J_{C-F} = 236,2 Hz, Ar); 141,1, 140,6, 123,6, 123,5 116,7, 116,5, 115,9, 115,6, 115,6, 115,4 (10C, Ar); 146,9 (C-6); 119,6 (qua, ¹J_{C-F} = 291,2 Hz, CF₃); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para C₁₉H₁₆F₅N₂O: [MH⁺] 383,1183. Exp.: 383,1179.

Método para a obtenção dos produtos 8b-d

Em balão de uma boca, sob agitação magnética, foram adicionados 2 mmol do pirano **3** (0,420 g) em 10 mL de metanol ou 2 mmol do pirano **4** (0,448 g) em 10 mL de etanol. Em seguida, dissolveu-se 4 mmol das aminas **7b-d** em 5 mL de álcool metílico ou etílico e gotejou-se vagarosamente sobre a solução do pirano. Após, adicionou-se 4 mmol de trietilamina e deixou-se sob agitação magnética durante 24 horas.

Após o termino do período reacional, o solvente orgânico foi parcialmente removido com o auxílio de rota evaporador e o produto foi extraído com acetato de etila e solução 1M de HCl (2 x 20 mL) e água destilada (2 x 30 mL). Os produtos foram purificados através de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Como eluente, foi utilizado uma solução de clorofórmio em metanol 5:1. Este solvente foi evaporado e colocado em bomba de vácuo, para

que ocorresse a sua total remoção. Os compostos **8b-d** foram obtido com rendimentos de 86-96% e foram armazenados sob refrigeração.

5-Trifluoracetil-2-N-(2-metoxifenilamino)-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6b)

Rendimento: 88%, óleo amarelo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H, H-6); 7,27-6,30 (m, 8H, Ar); 5,35 (s, 1H, H-2); 4,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, NH); 3,81, 3,78 (s, 6H, OMe); 2,80-2,70 (m, 1H, H-4); 2,48-2,41 (m, 1H, H-4); 2,29-2,19 (m, 1H, H-3); 2,14-2,03 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 176,4 (qua, ²*J*_{C-F} = 32,1 Hz, C=O); 154,2, 146,8, 134,9, 134,4, 129,0, 127,3 121,0, 120,7, 118,0, 111,7, 111,4, 109,8 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,3 (qua, ¹*J*_{C-F} = 289,4 Hz, CF₃); 103,5 (C-5); 66,9 (C-2); 55,5, 55,4 (2C, OMe); 26,1 (C-3); 14,7 (C-4).

5-Trifluoracetil-2-N-(3-metoxifenilamino)-1-(3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6c)

Rendimento: 88%, óleo amarelo.

¹H RMN (CDCl₃, 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).

¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ 176,9 (qua, ²*J*_{C-F} = 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 (qua, ¹*J*_{C-F} = 289,3 Hz, CF₃); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 55,2, 55,0 (2C, OMe); 25,2 (C-3); 14,4 (C-4).

5-Trifluoracetil-2-N-(2-hidróxi-5-metilfenilamino)-1-(2-hidroxi-5-metilfenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina (6d)

Rendimento: 86%, sólido marrom, P.F.: 151-153°C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,71 (s, 1H, OH); 8,94 (s, 1H, OH), 7,59 (s, 1H, H-6); 7,03-6,24 (m, 6H, Ar); 5,48 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz, H-2); 4,8 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, NH); 2,62-2,58 (m, 1H, H-4); 2,32-2,29 (m, 1H, H-3); 2,18-2,14 (m, 1H, H-4); 2,14 (s, 3H, Me); 2,00 (s, 3H, Me); 2,00-1,95 (m, 1H, H-3).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 173,9 (qua, ²*J*_{C-F} = 31,4 Hz, C=O); 150,7 (C-6); 149,4, 142,0, 133,6, 131,3, 128,7, 128,1, 127,6, 126,9, 117,8, 116,2, 113,8, 113,1 (12C, Ar); 119,0 (qua, ¹*J*_{C-F} = 292,7 Hz, CF₃); 102,1 (C-5); 66,3 (C-2); 25,4 (C-3); 20,2, 19,5 (2C, Me); 14,3 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C₂₁H₂₂F₃N₂O₃: [MH⁺] 407,1582. Exp.: 407,1585.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Favi, G.; Attanasi, O. A.; Fillipone, P.; Giorgi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Spinelli, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1983.
- 2 - Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Willey-VHC GmbH and Co. KGaA, 2ª ed. **2003**.
- 3 - *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2, p xv.
- 4 - 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.
- 5 - Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 720.
- 6 - Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1721.
- 7 - Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.
- 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.; 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.
- 17 - Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *147*, 1013.
- 18 - Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- 19 - Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635
- 20 - Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2008**, p. 8.
- 21 - (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
- 22 - 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.
- 23 - Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanata, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1297.
- 24 - 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.
- 25 - Bonacorso, H. G.; Porte, L.; Cechinel, C.; Paim, G.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
- 26 - 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.

- 27 - Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835.
- 28 - Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 3752.
- 29 - 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.
- 30 - Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 5, 765.
- 31 - 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, 1436.
- 32 - Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2010**, 1, 2348.
- 33 - Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.
- 34 - Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2899.
- 35 - Taylor, M. D.; Badger, E. W.; Steffen, R. P.; Haleen, S. J.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Weishaar, R. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1659.
- 36 - Olesen, P. H.; Swedberg, m. D. B.; Rinvall, K. *Bioorg. Med.Chem.* **1998**, 6, 1623.
- 37 - a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Bosser, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.
- 38 - Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329
- 39 - Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9365.
- 40 - Lhommet. G.; Romain, N.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9044.
- 41 - Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10057.
- 42 - Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411
- 43 - Nachtigall, F. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2005**, p.48
- 44 - Fernandes, L. S. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2006**, p.52
- 45 - Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2008**, pg. 45.

46 - Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., **1996**.

ANEXOS

Anexo I:
Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados

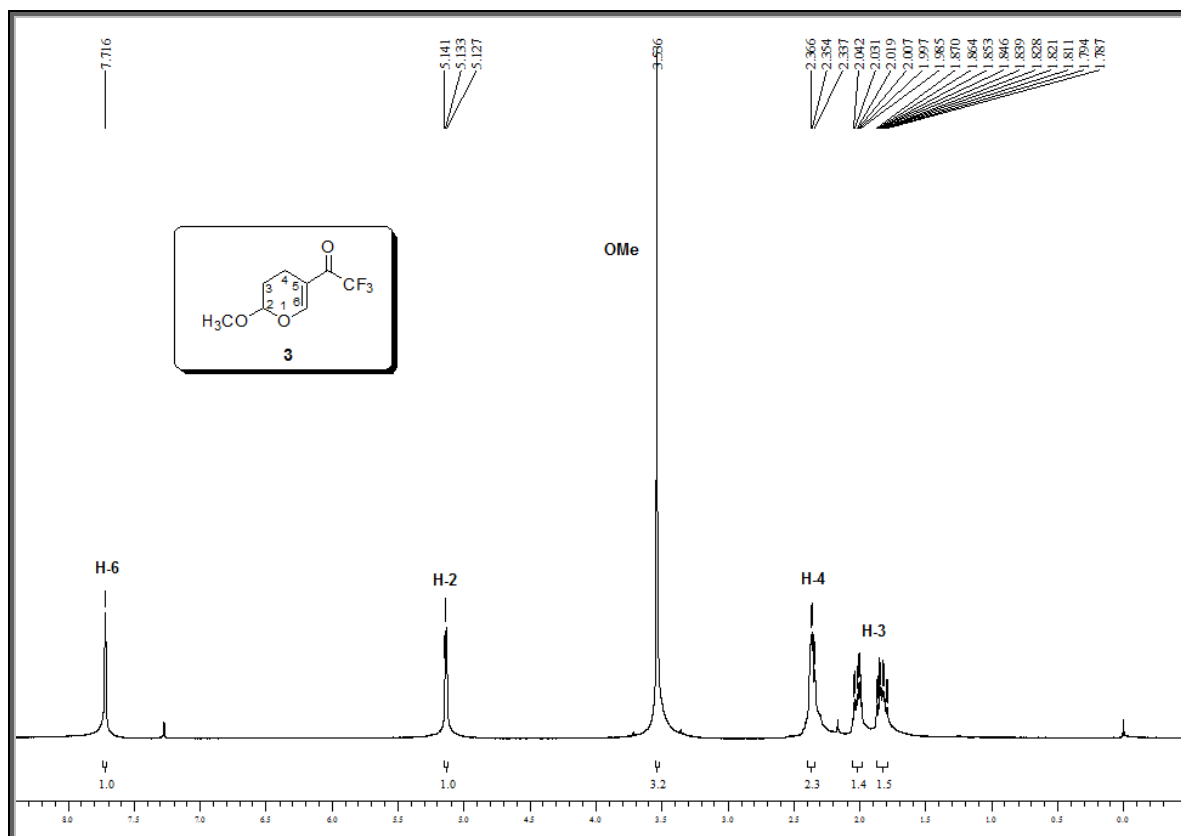


Figura 25. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **3** em CDCl_3

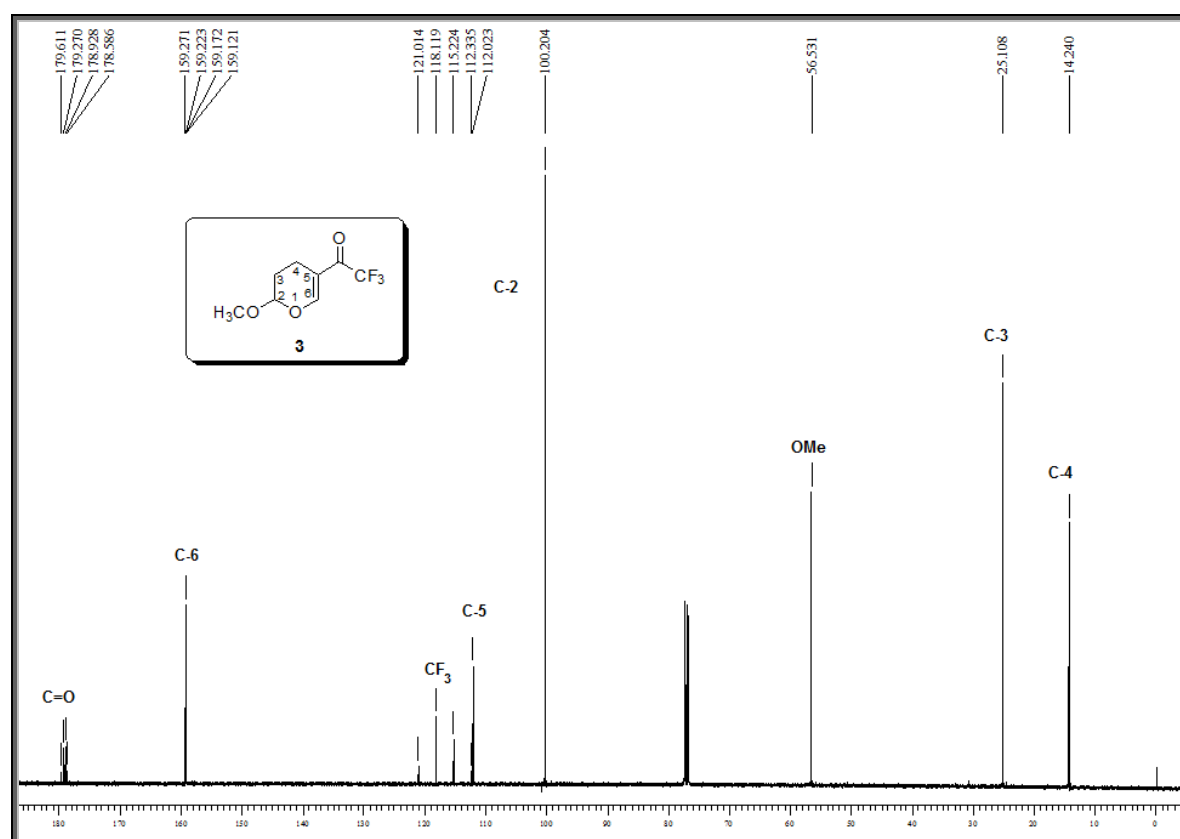


Figura 26. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **3** em CDCl_3

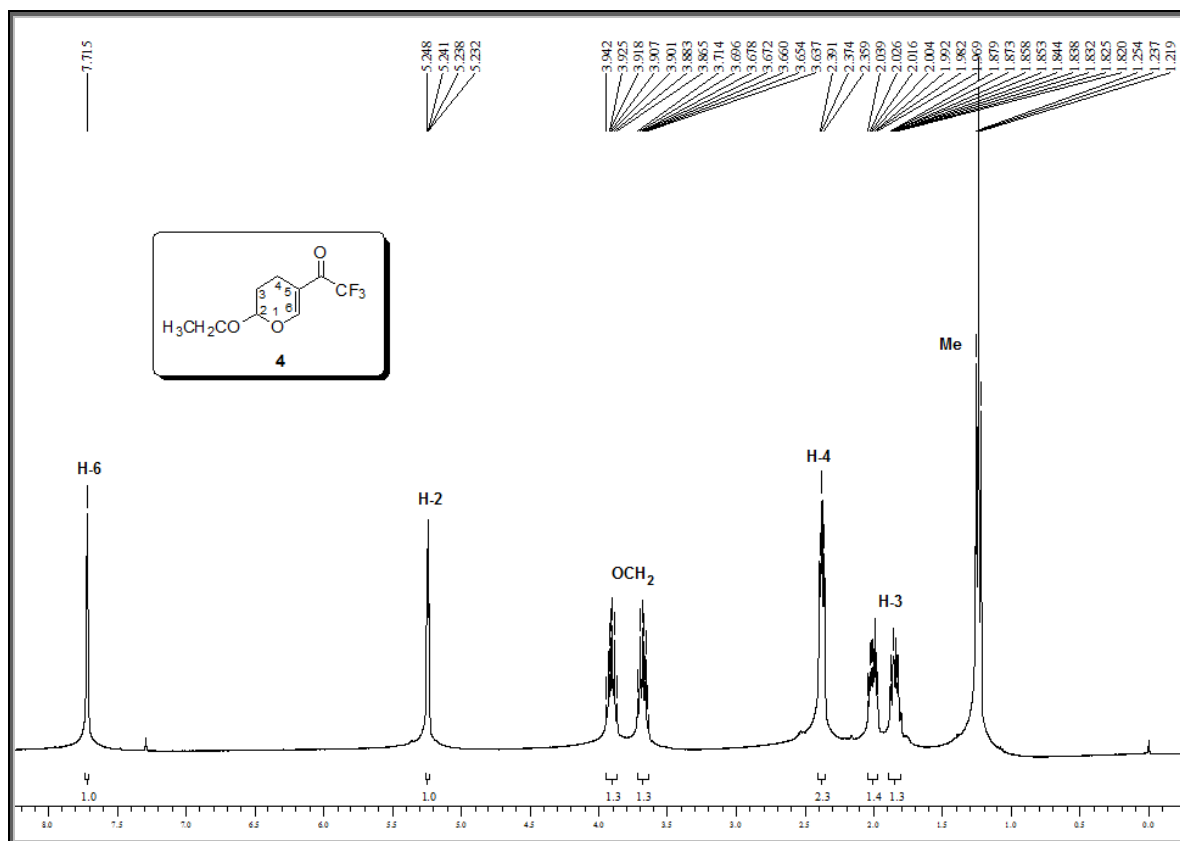


Figura 27. Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto 4 em CDCl₃

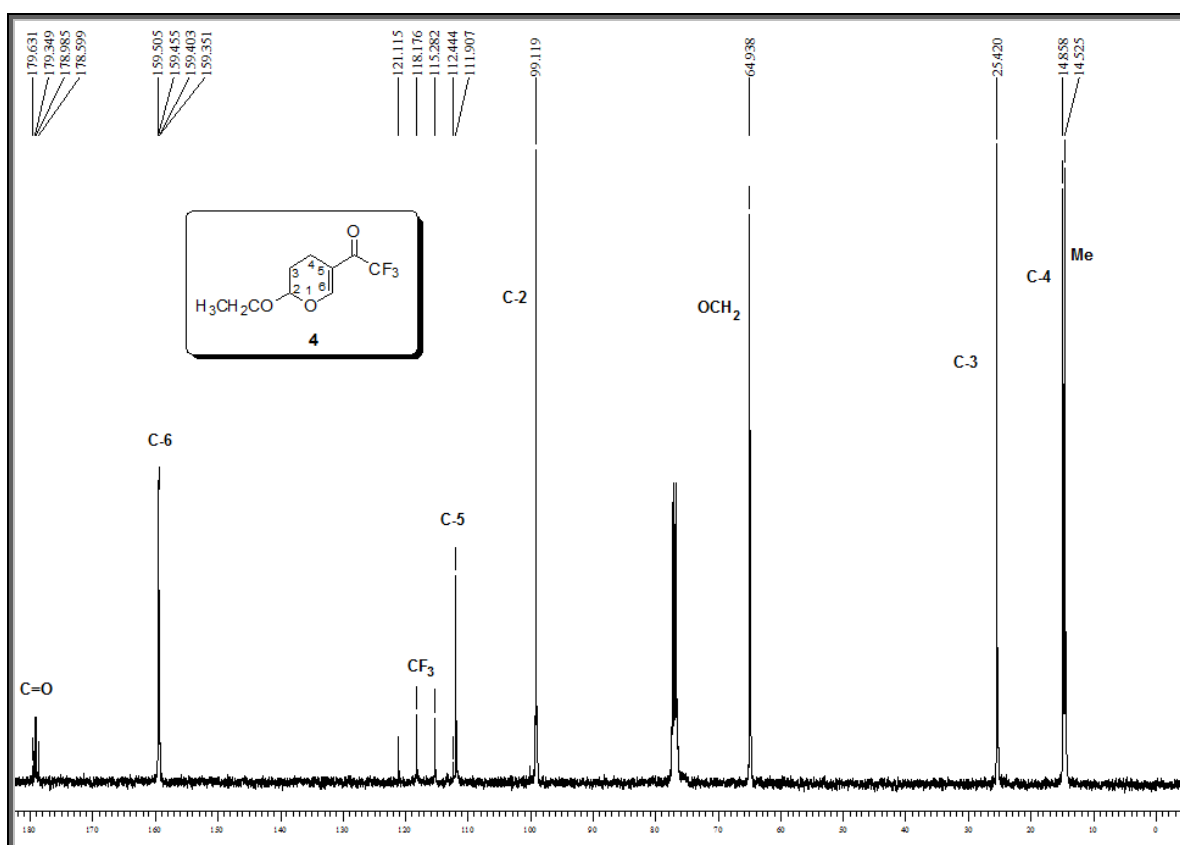
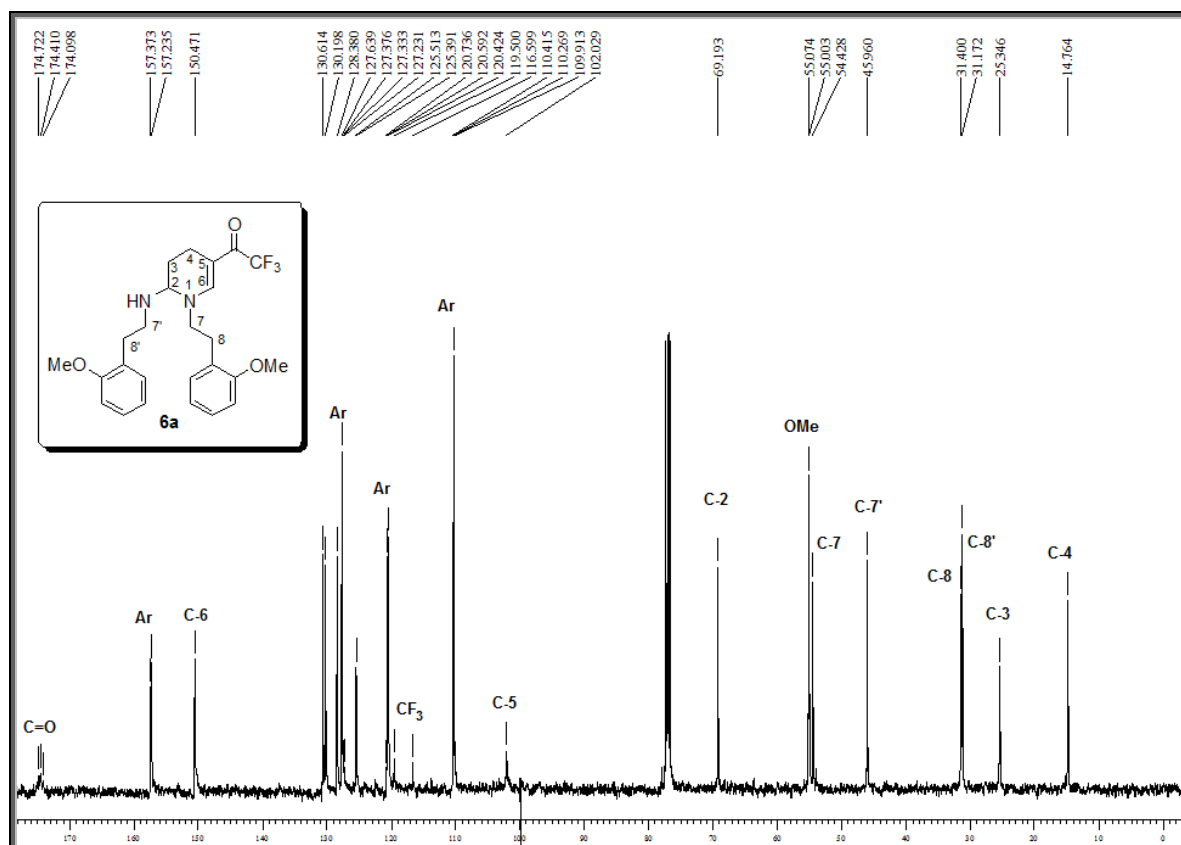
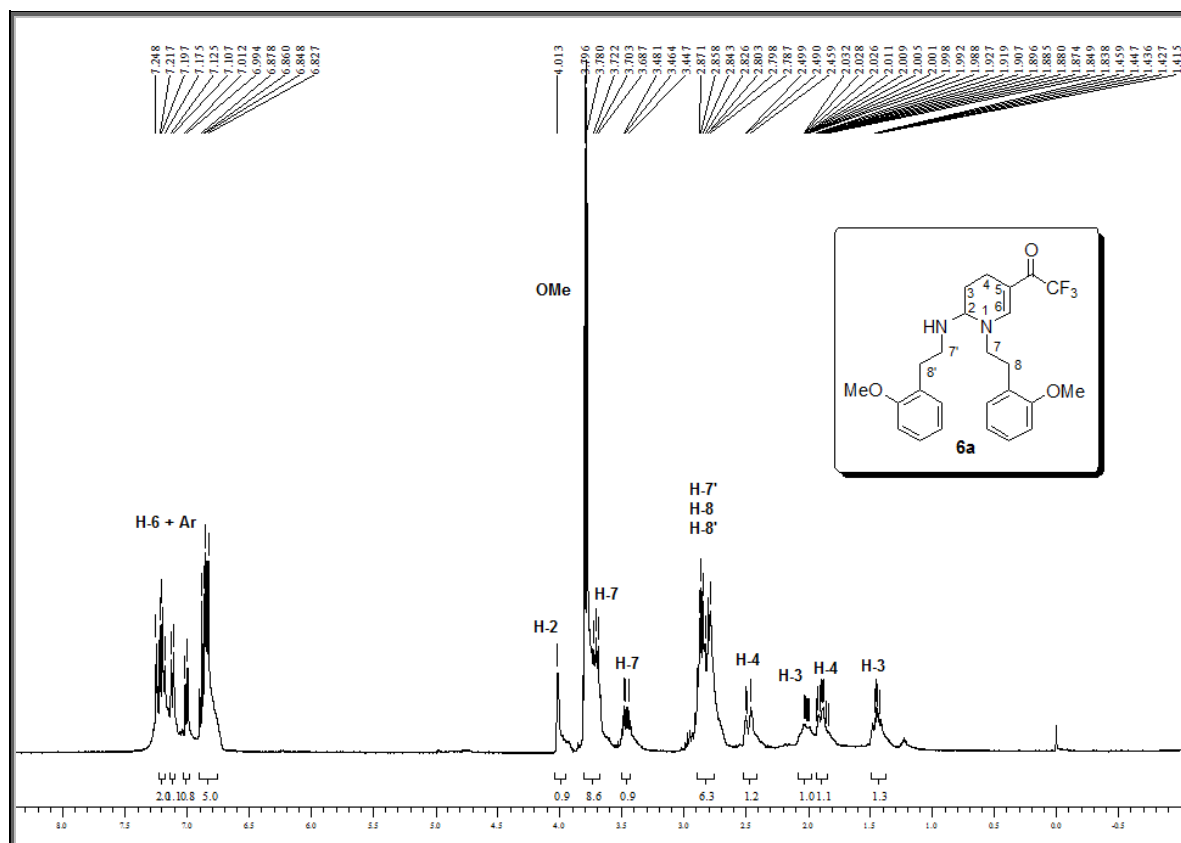


Figura 28. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto 4 em CDCl₃



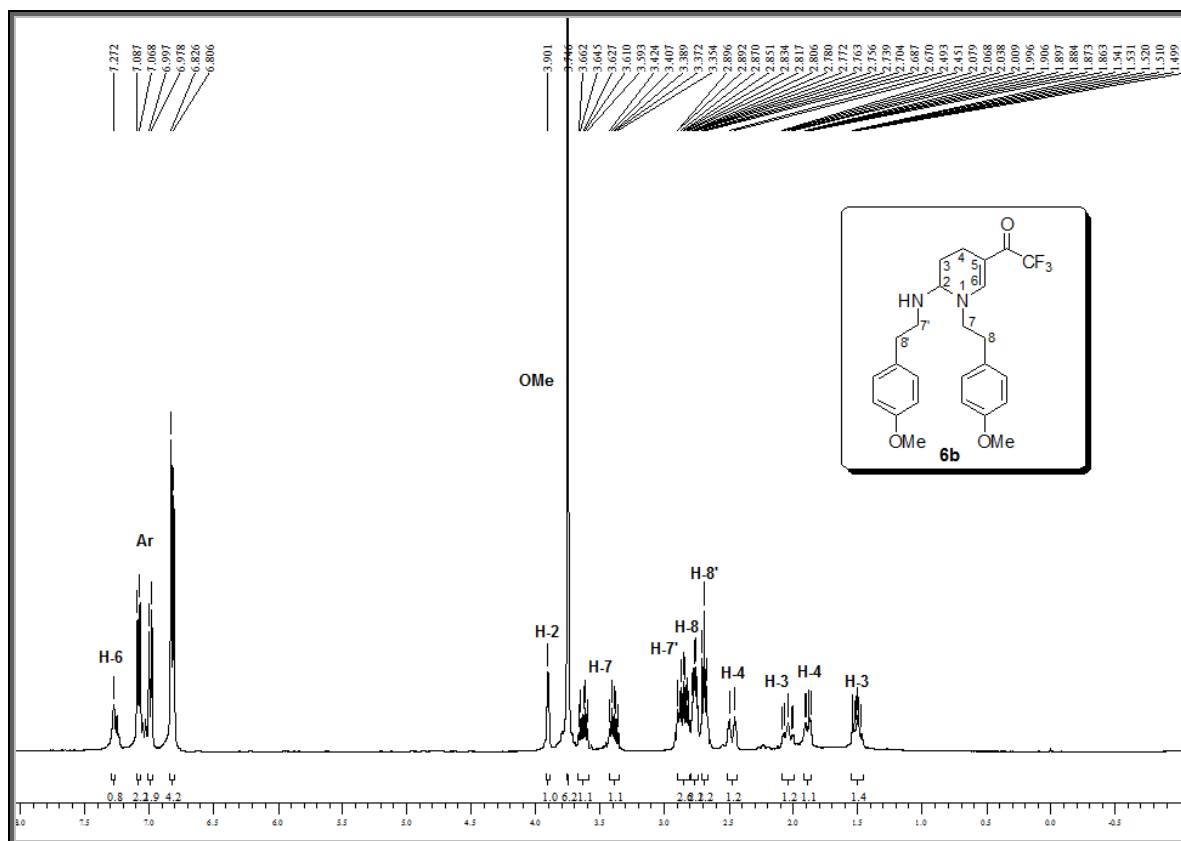


Figura 31. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6b** em CDCl_3

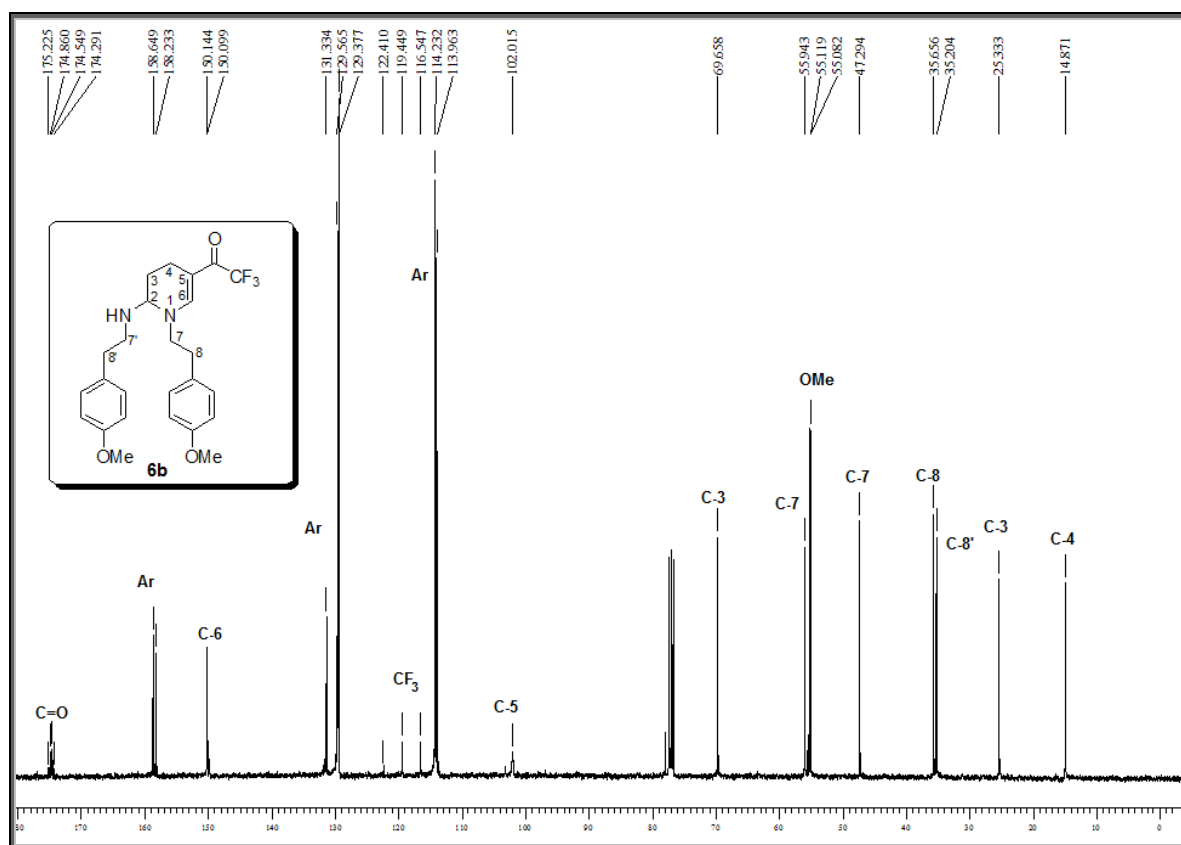


Figura 32. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6b** em CDCl_3

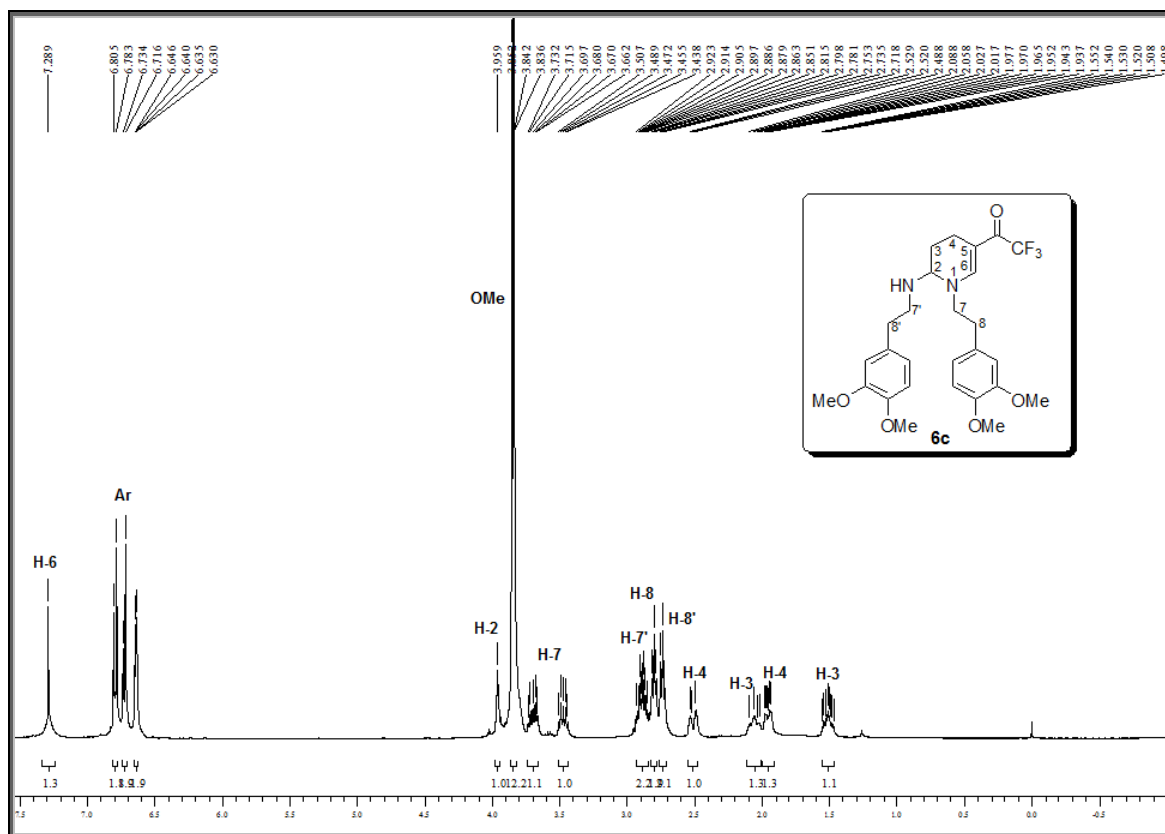


Figura 33. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6c** em CDCl_3

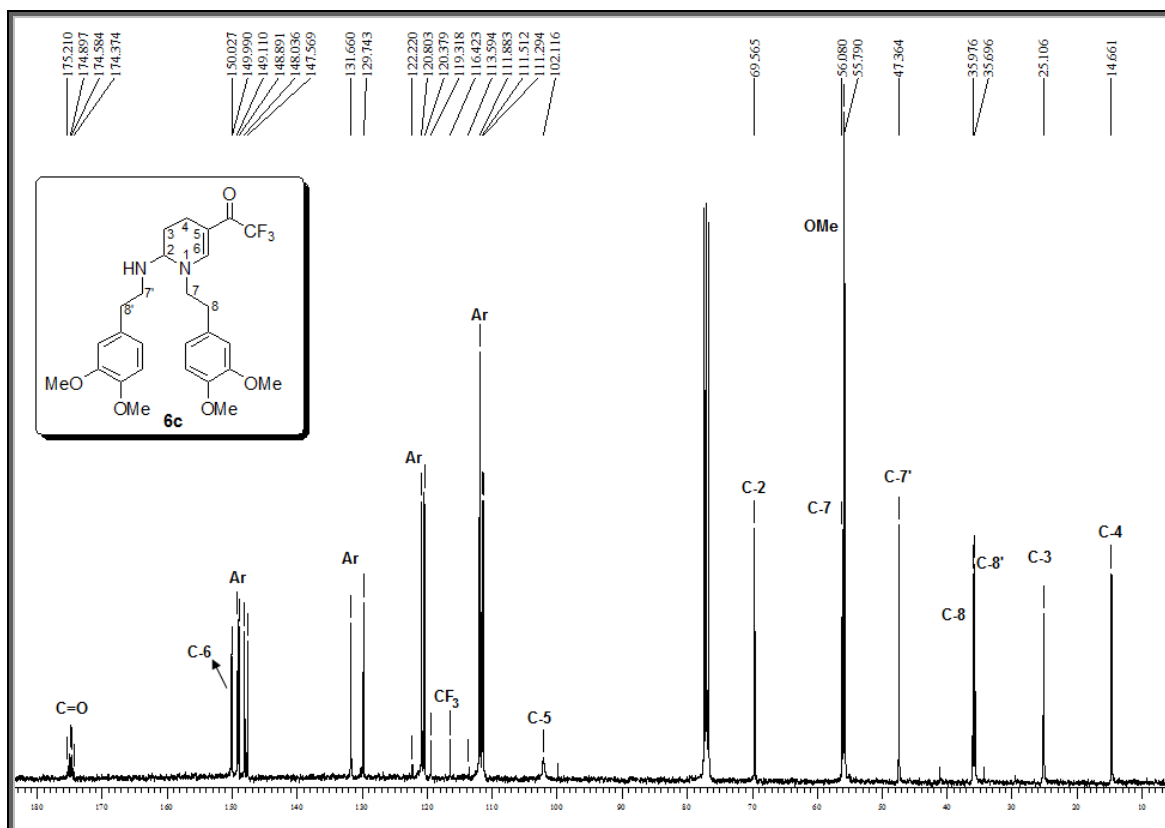


Figura 34. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6c** em CDCl_3

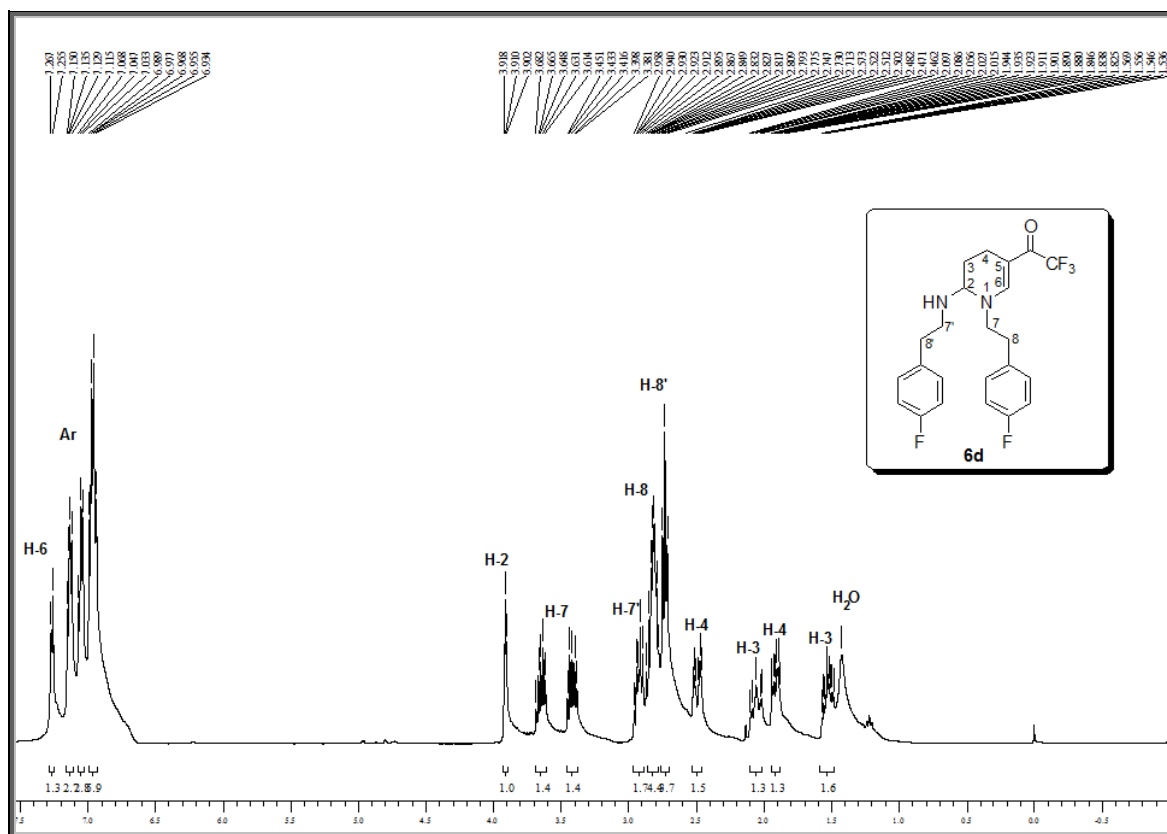


Figura 35. Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **6d** em CDCl₃

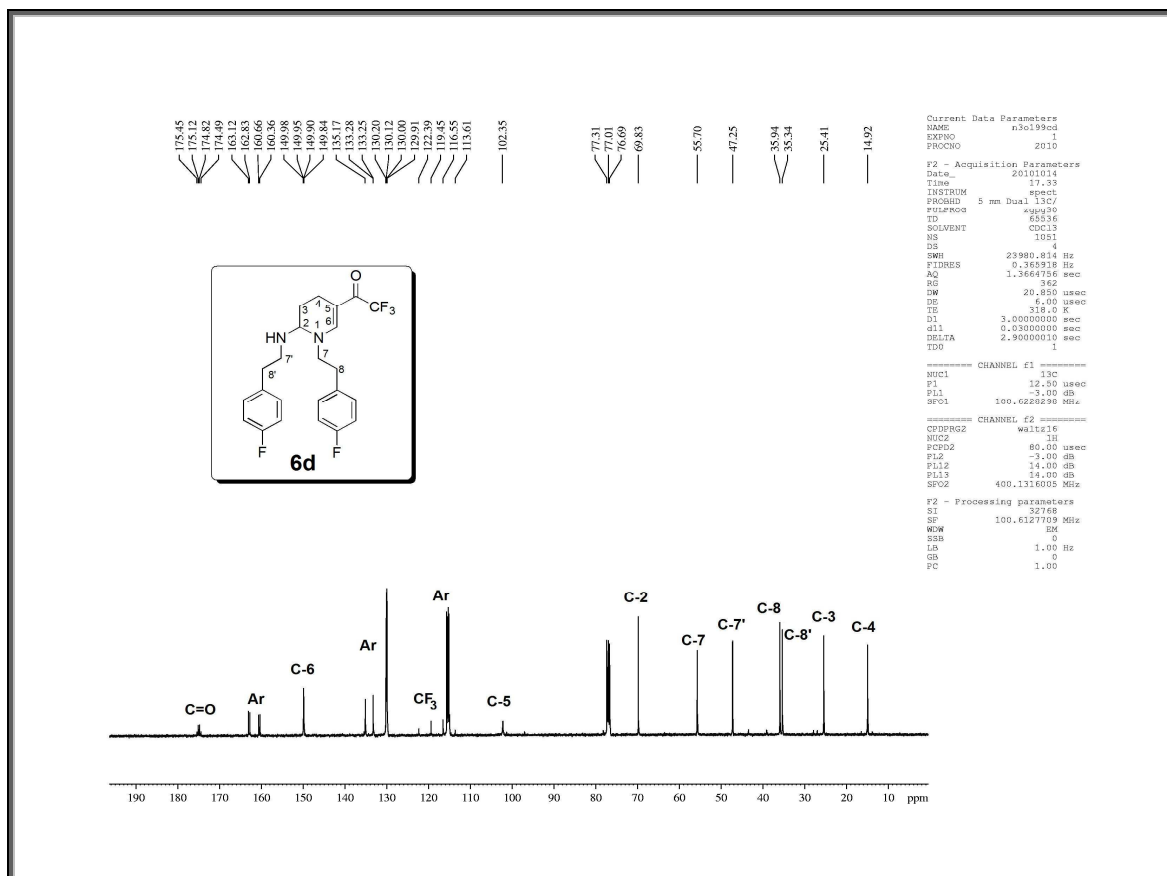


Figura 36. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **6d** em CDCl₃

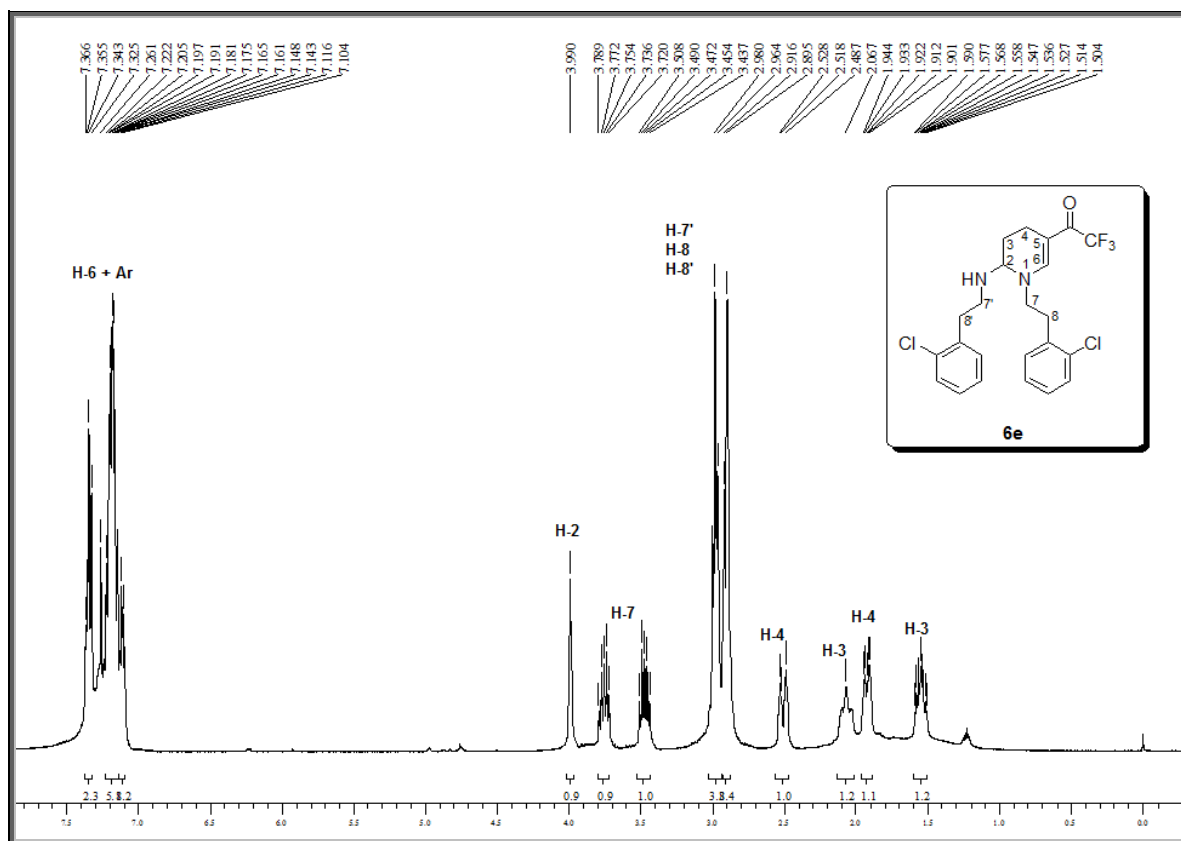


Figura 37. Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **6e** em CDCl₃

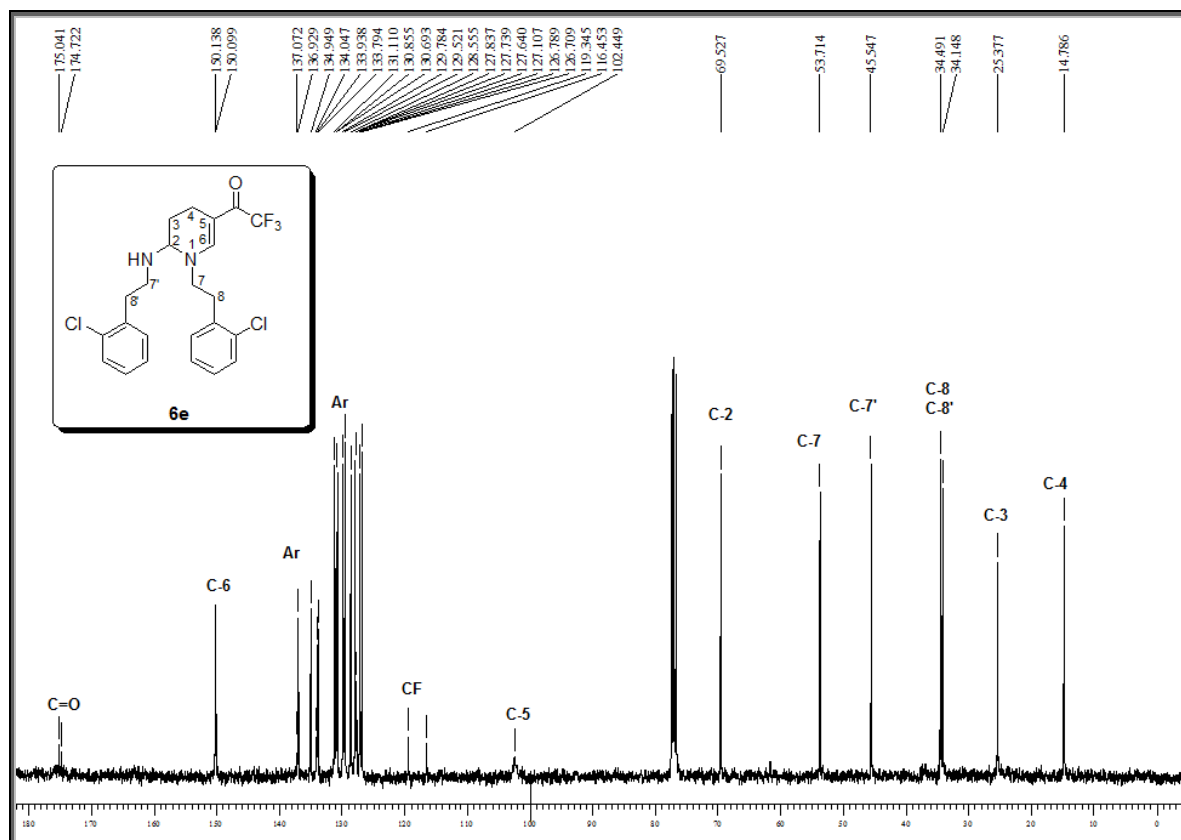


Figura 38. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **6e** em CDCl₃.

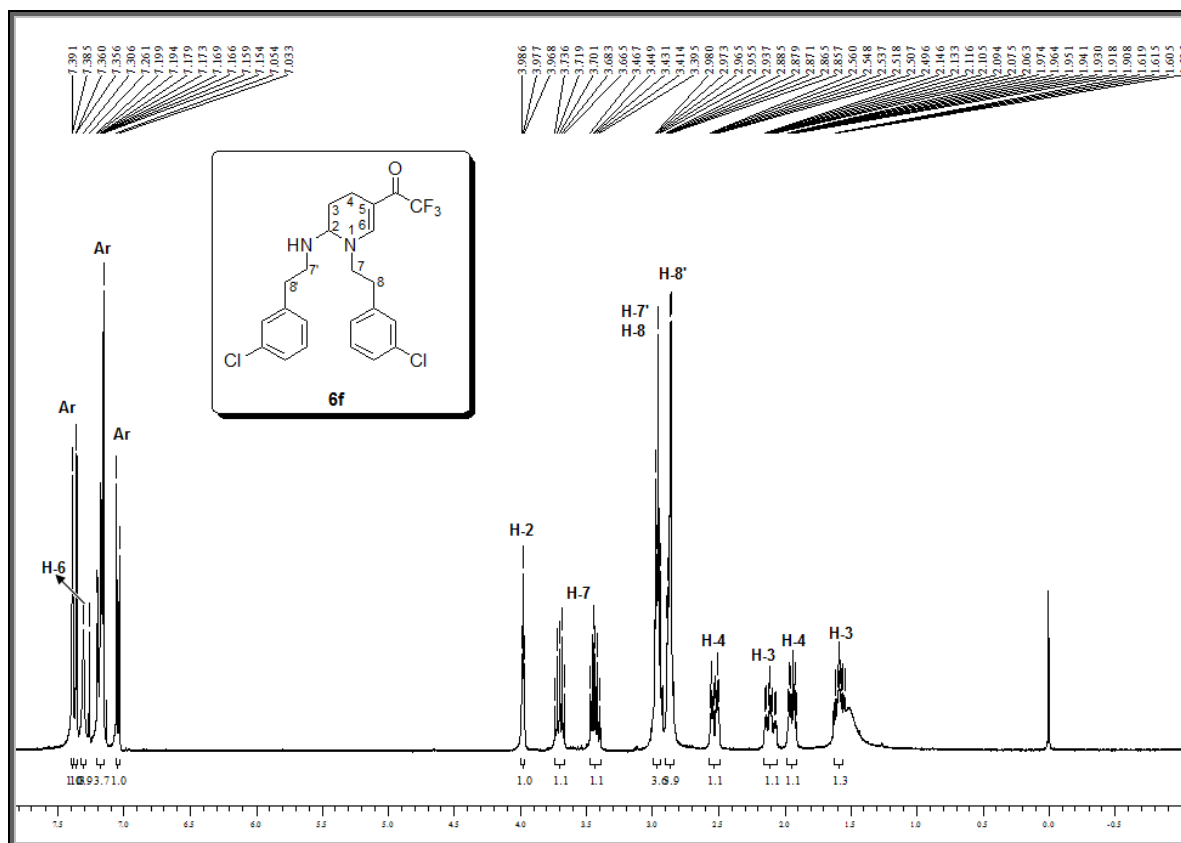


Figura 39. Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **6f** em CDCl₃

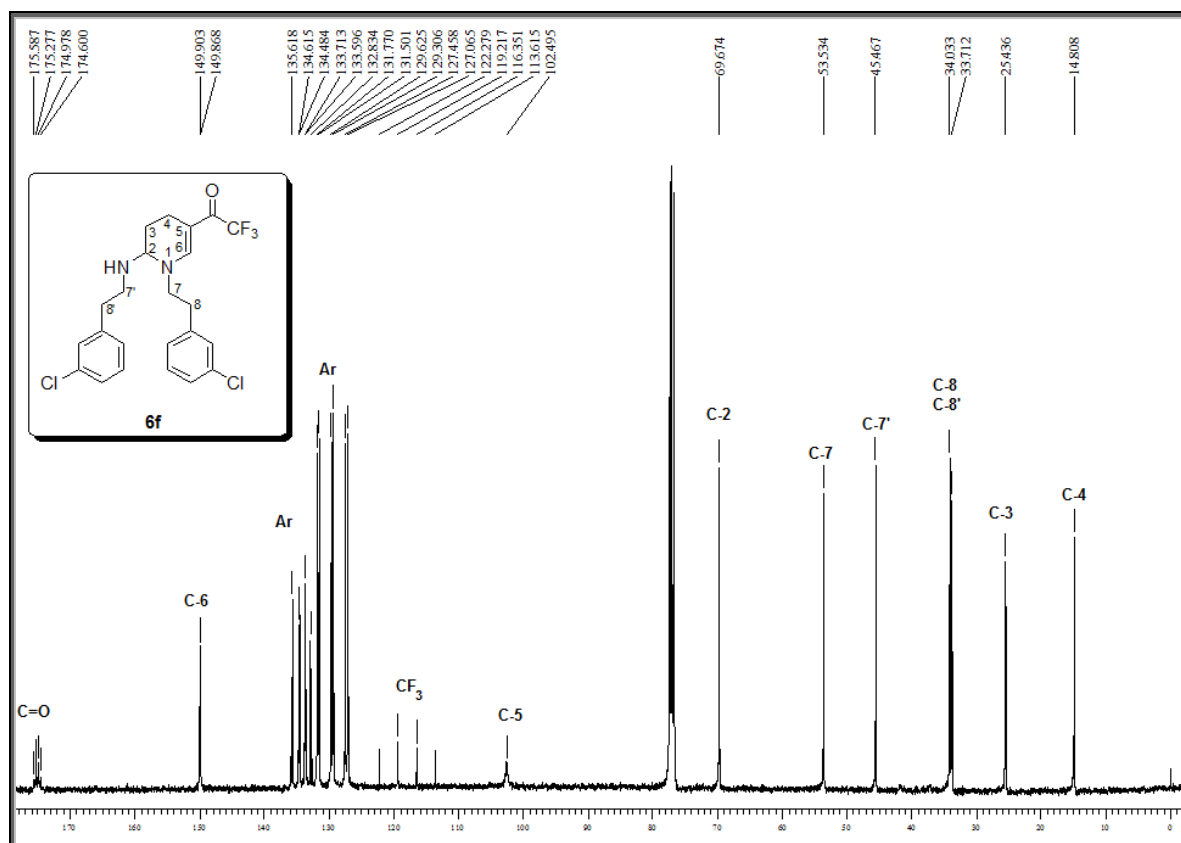


Figura 40. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **6f** em CDCl₃.

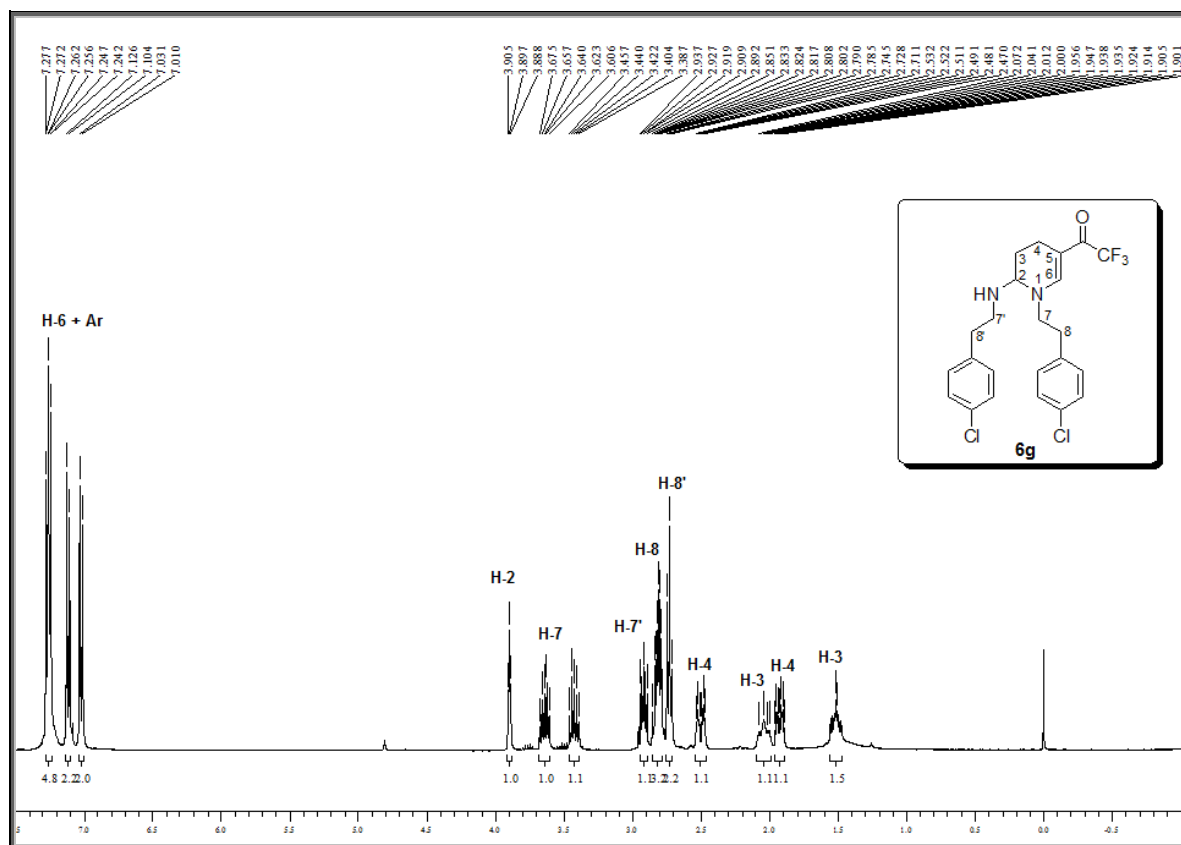


Figura 41. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6g** em CDCl_3 .

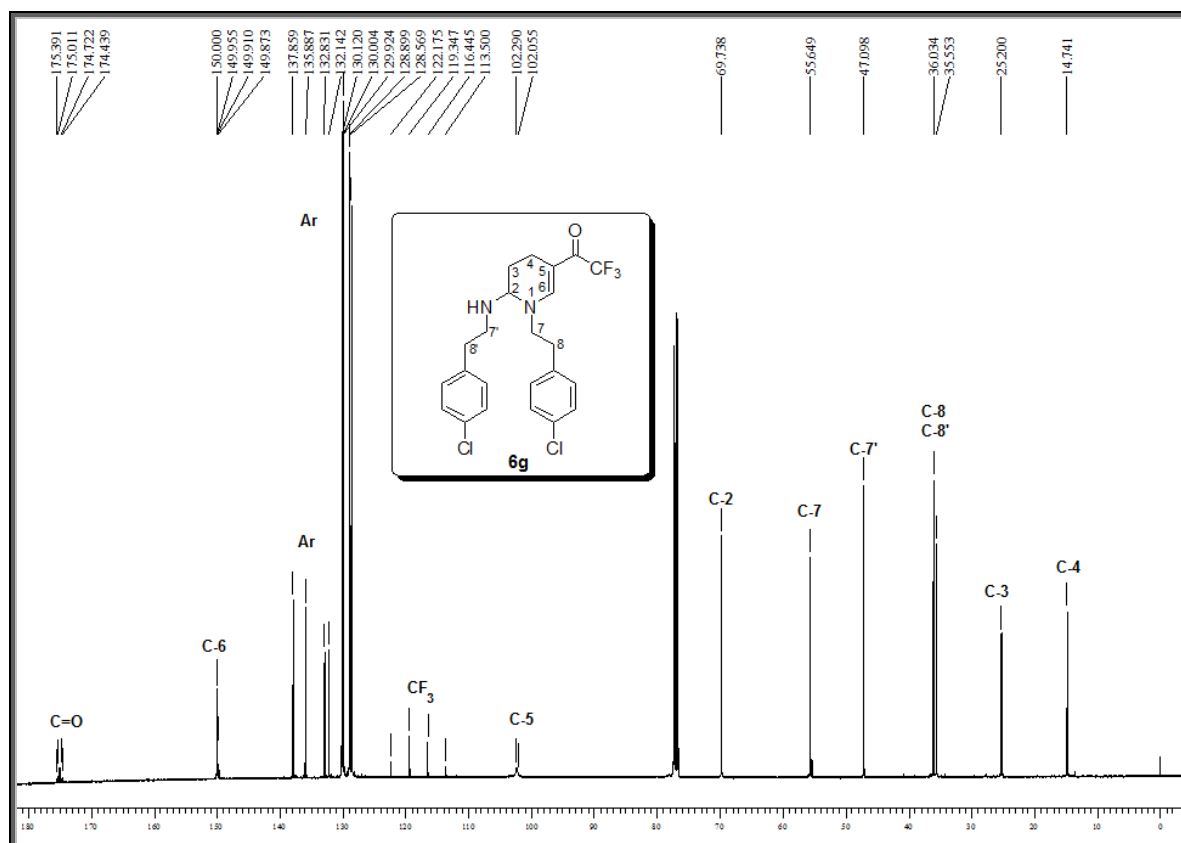


Figura 42. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6g** em CDCl_3 .

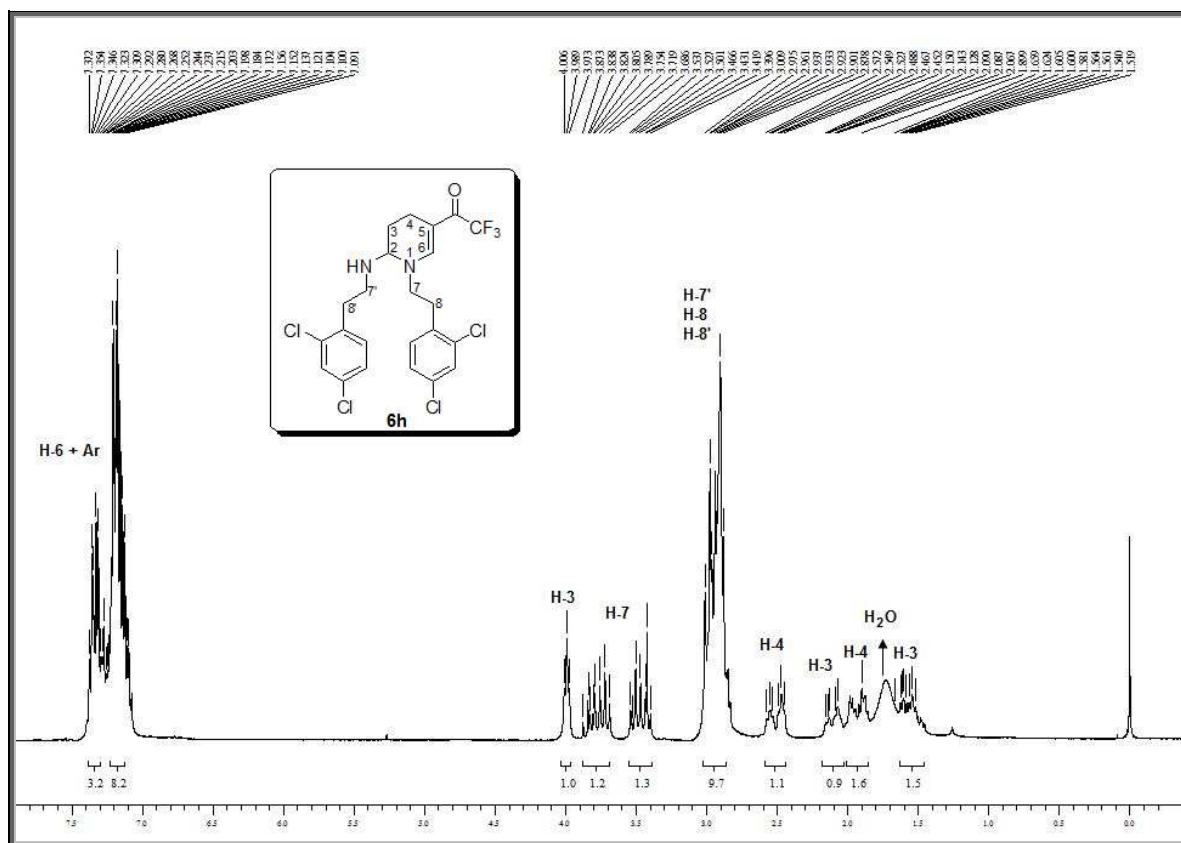


Figura 43. Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **6h** em CDCl_3 .

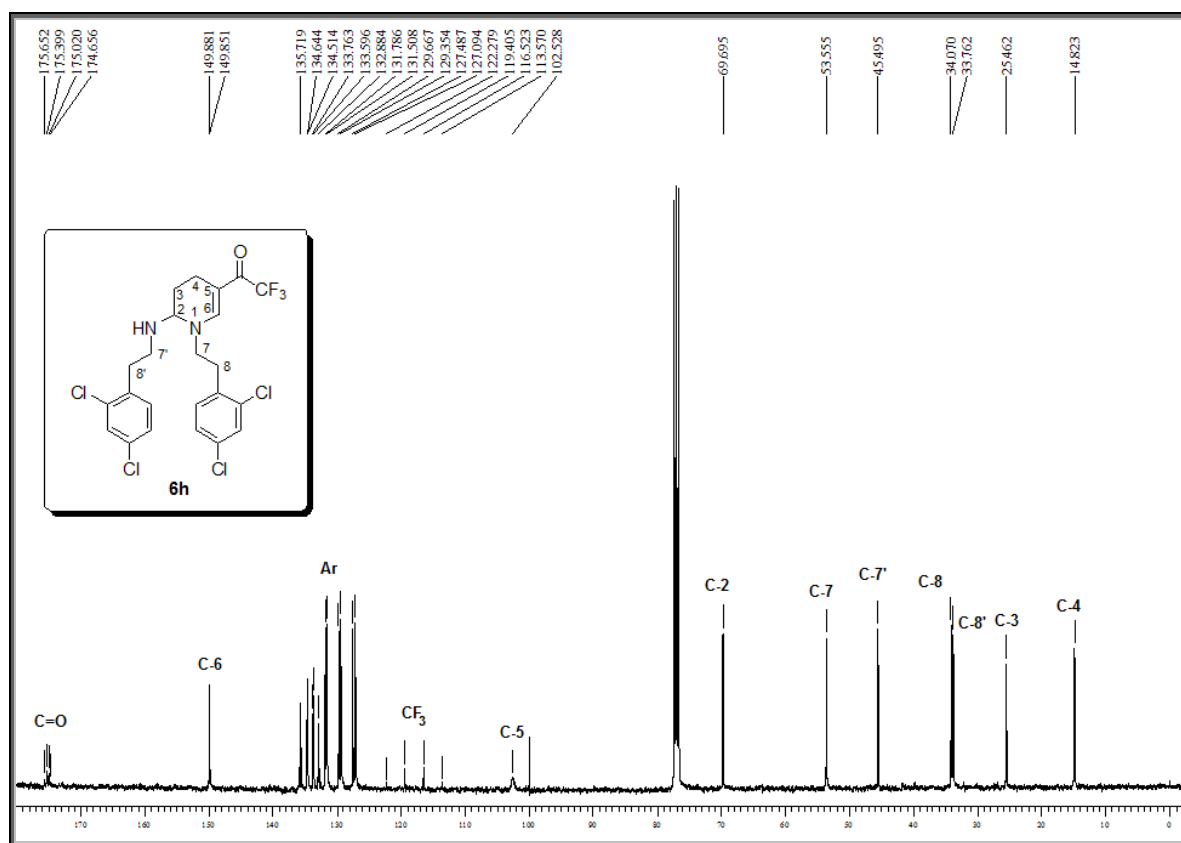


Figura 44. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto **6h** em CDCl_3 .

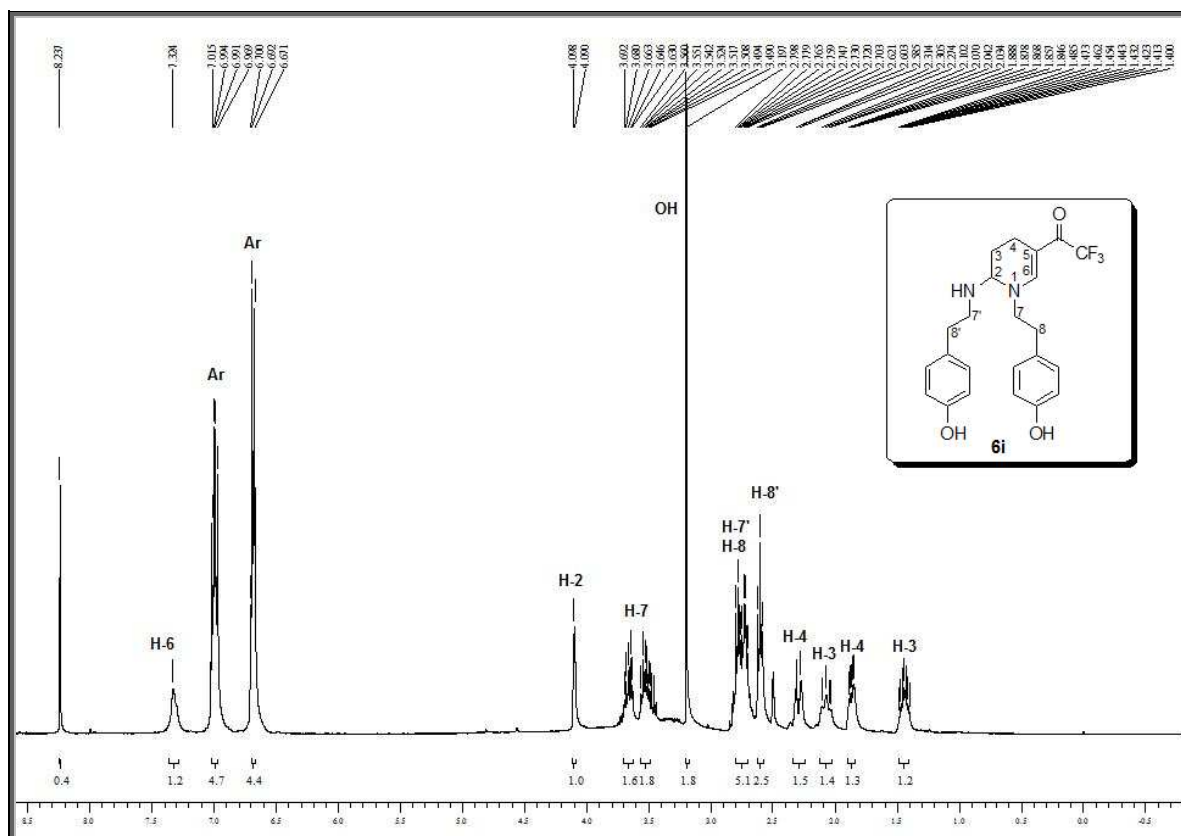


Figura 45. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6i** em $\text{DMSO}-d_6$.

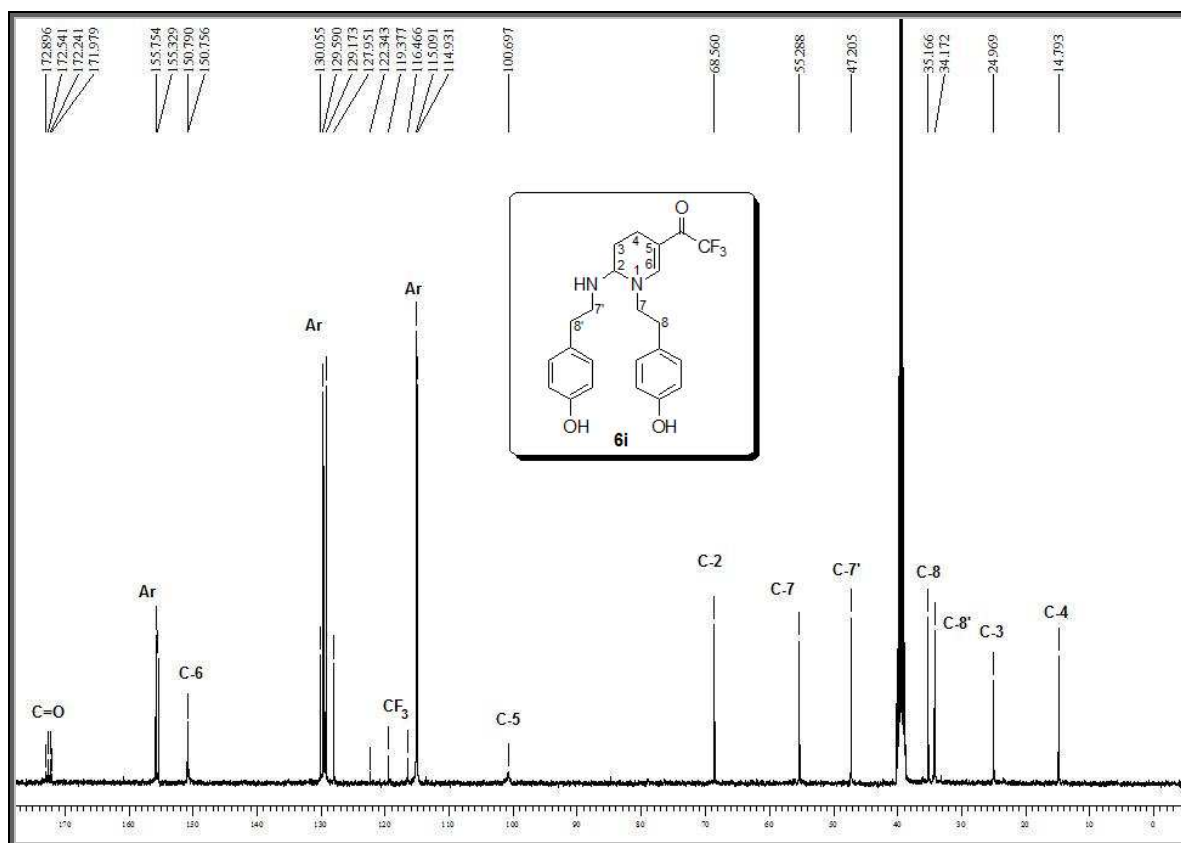


Figura 46. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6i** em $\text{DMSO}-d_6$.

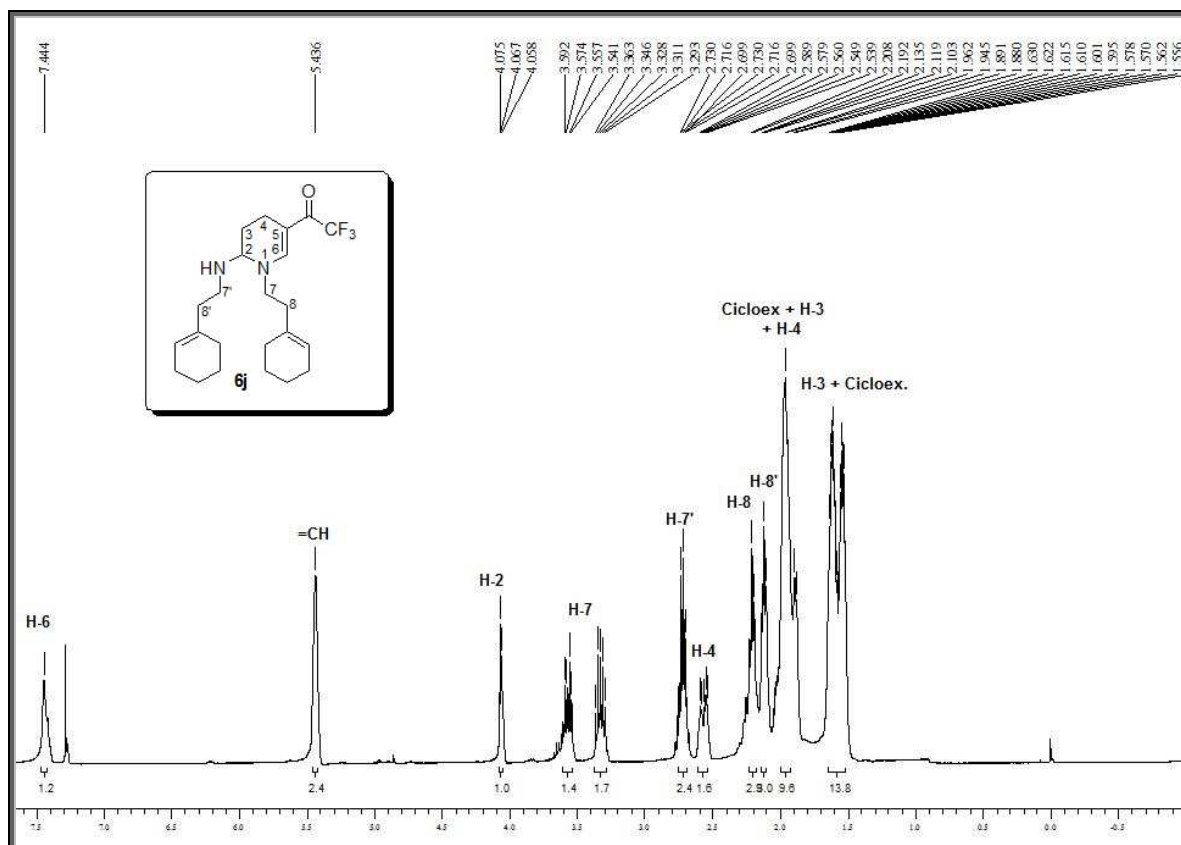


Figura 47. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6j** em CDCl_3

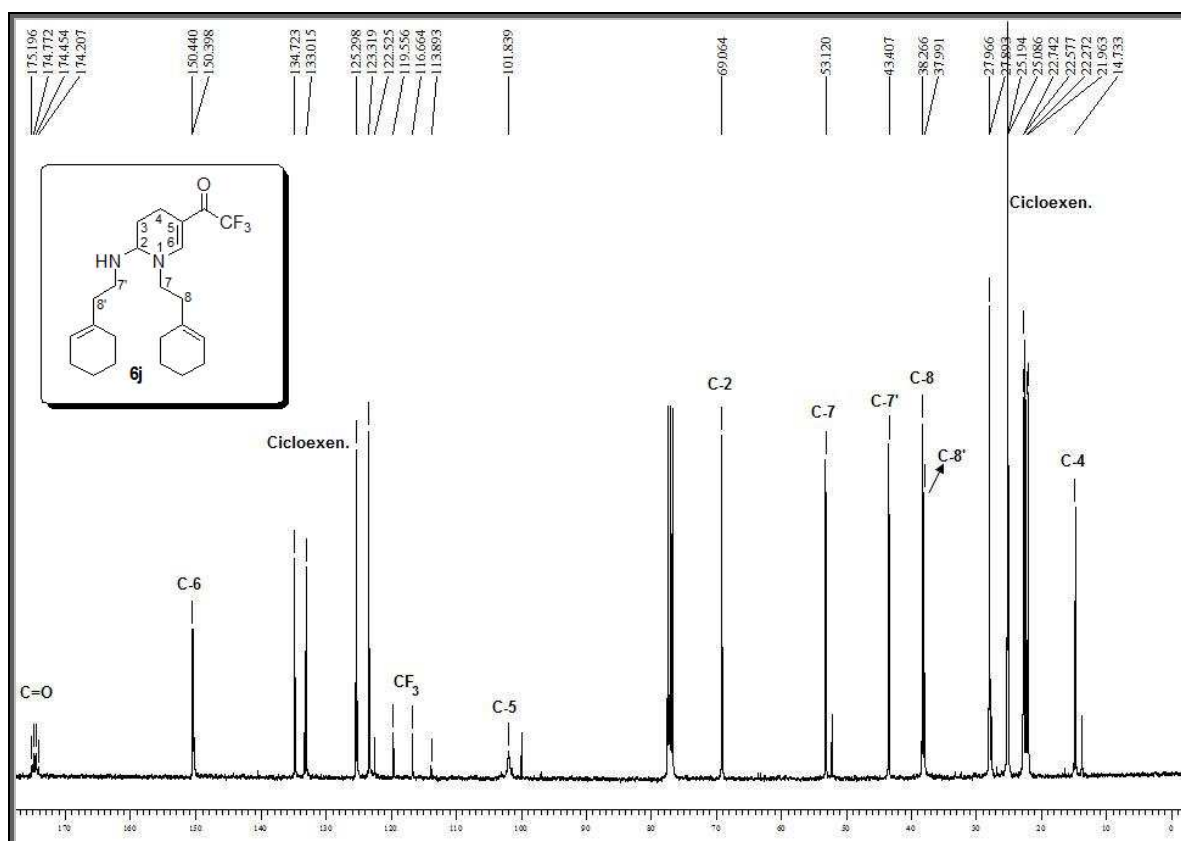


Figura 48. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6j** em CDCl_3

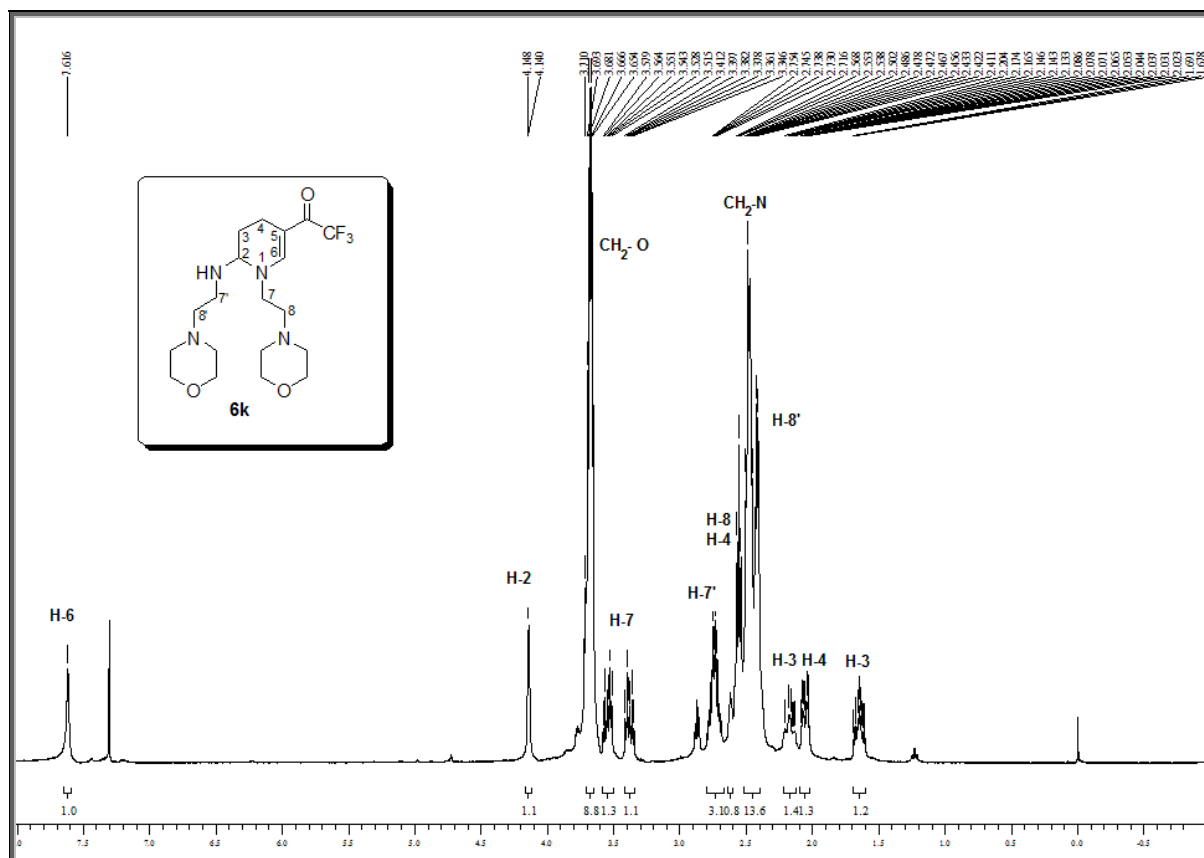


Figura 49. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6k** em CDCl_3

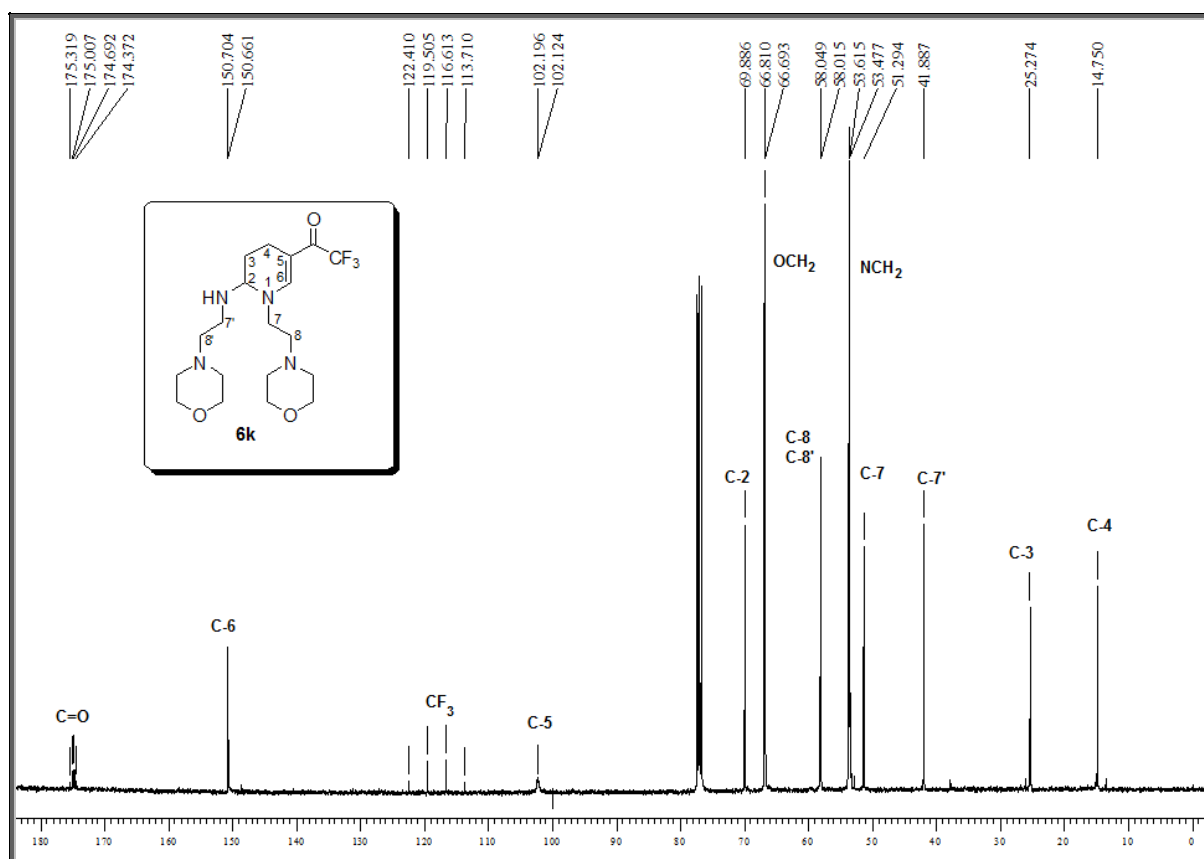


Figura 50. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6k** em CDCl_3

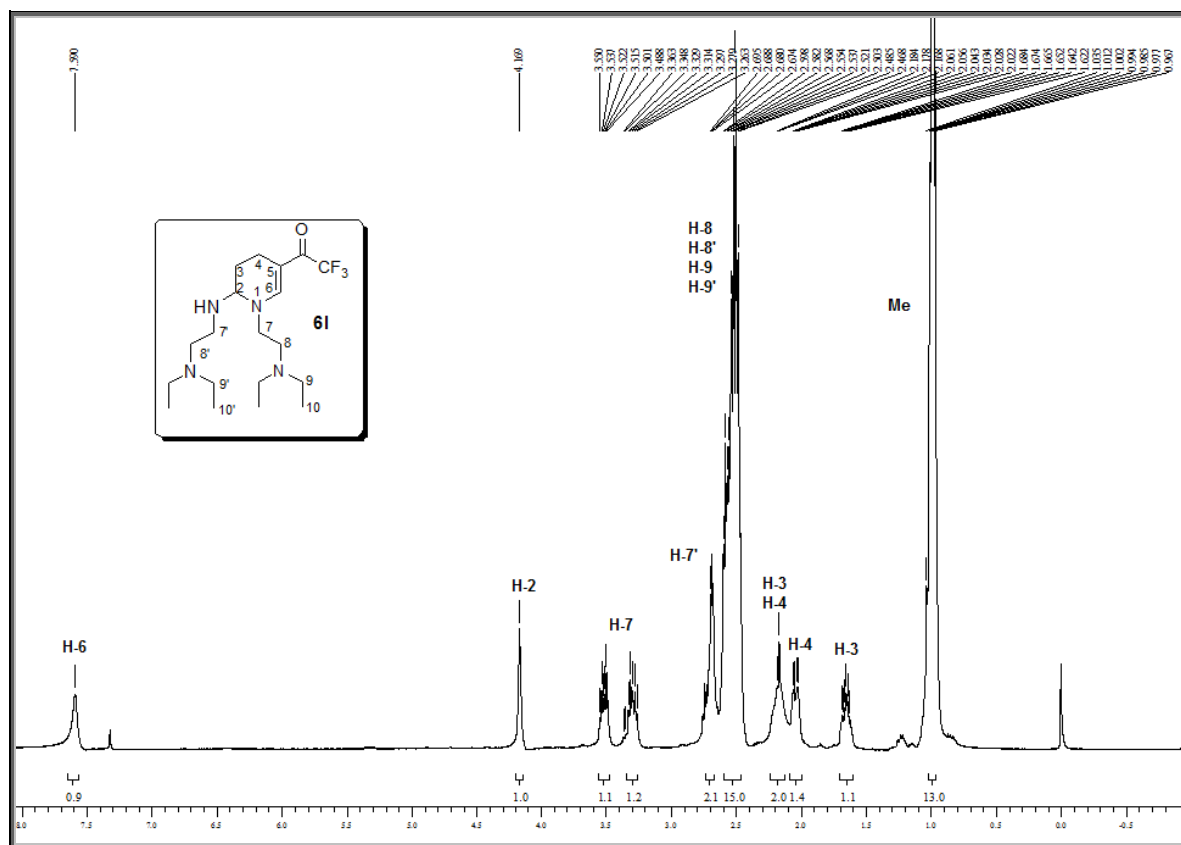


Figura 51. Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **6I** em CDCl₃.

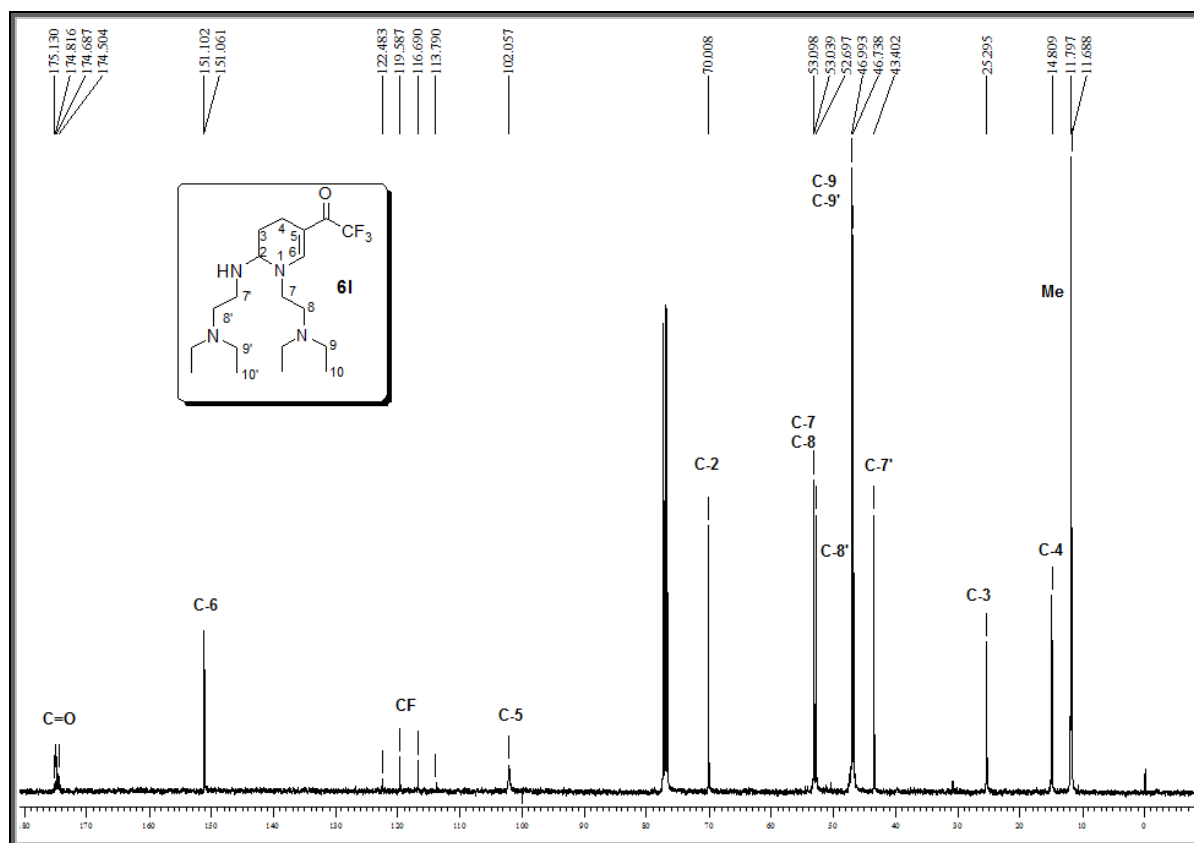


Figura 52. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 50 MHz do composto **6I** em CDCl₃.

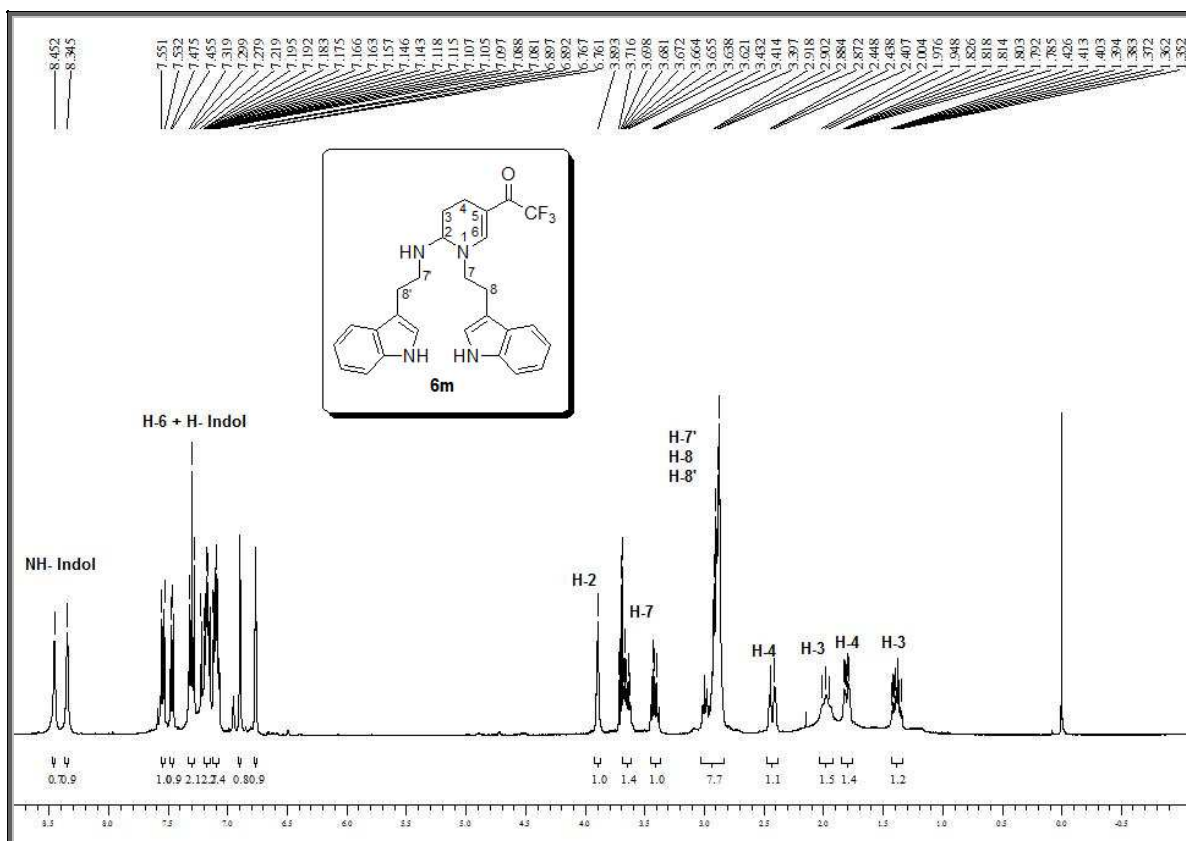


Figura 53. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **6m** em CDCl_3 .

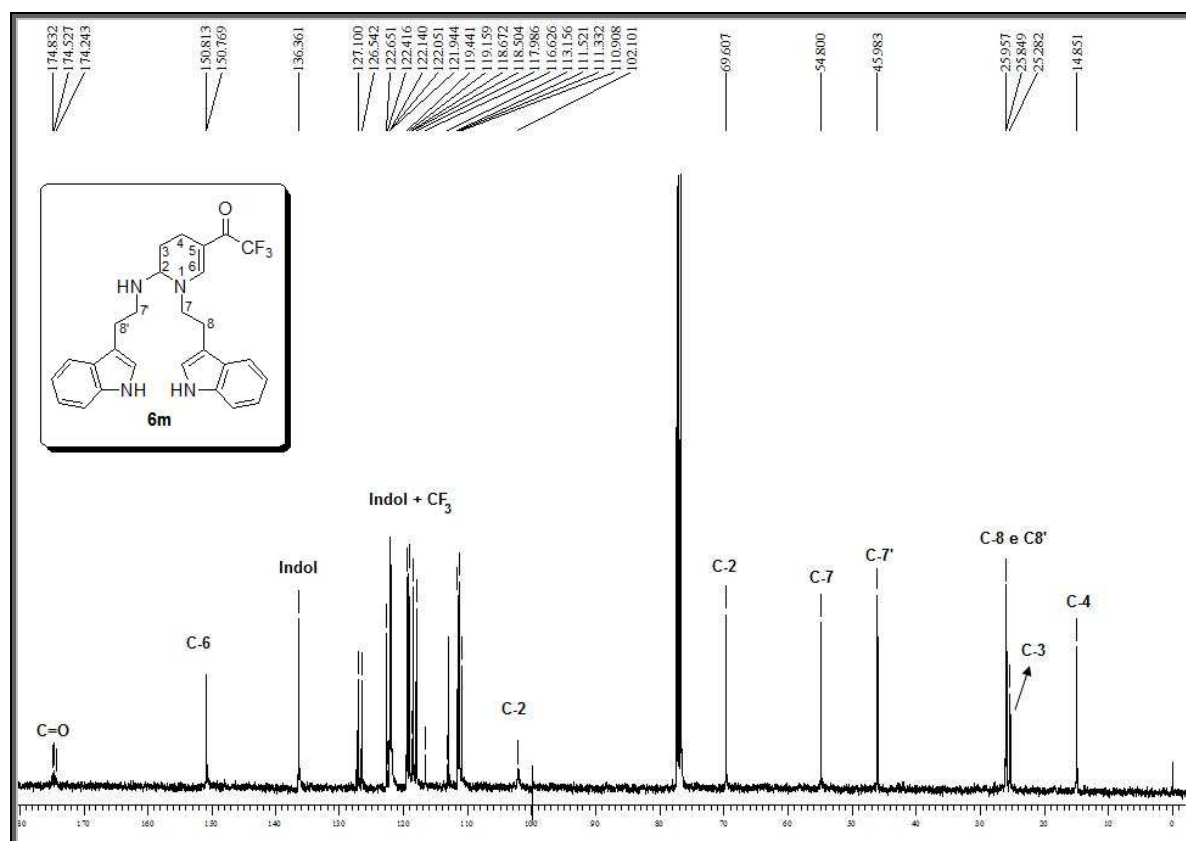


Figura 54. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6m** em CDCl_3 .

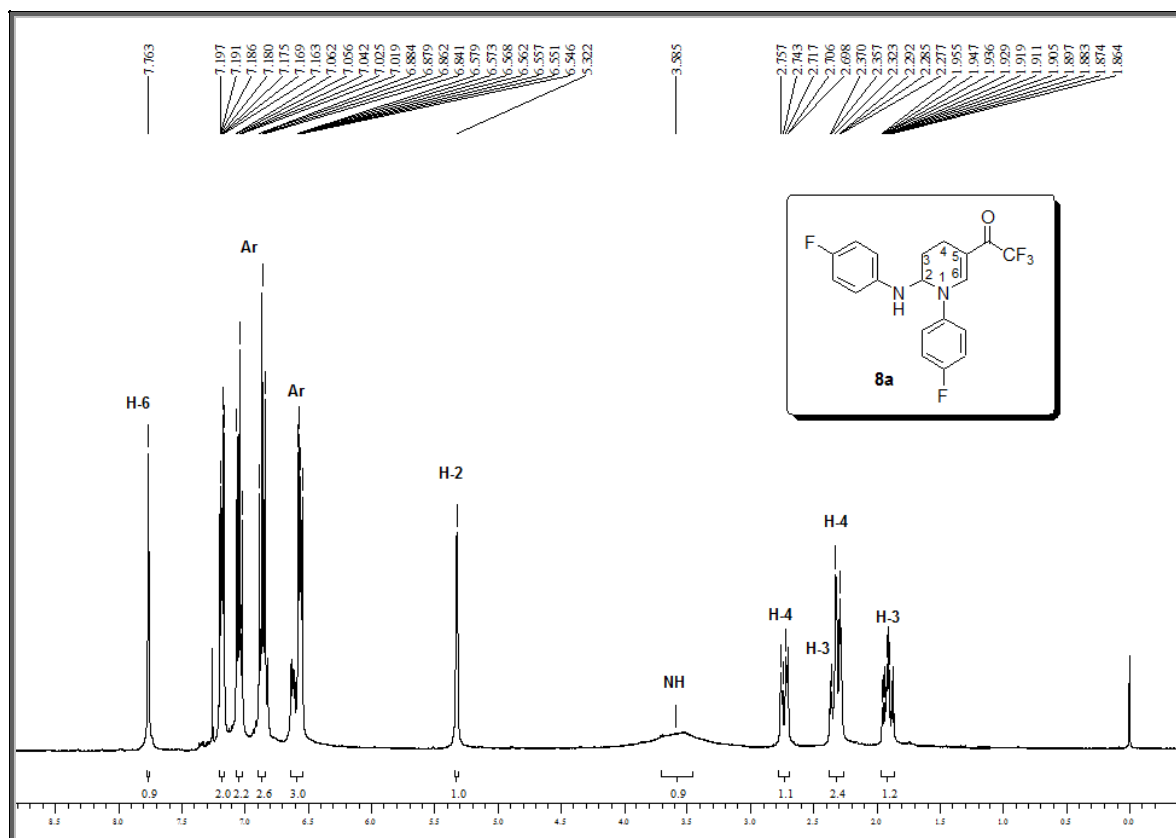


Figura 55. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

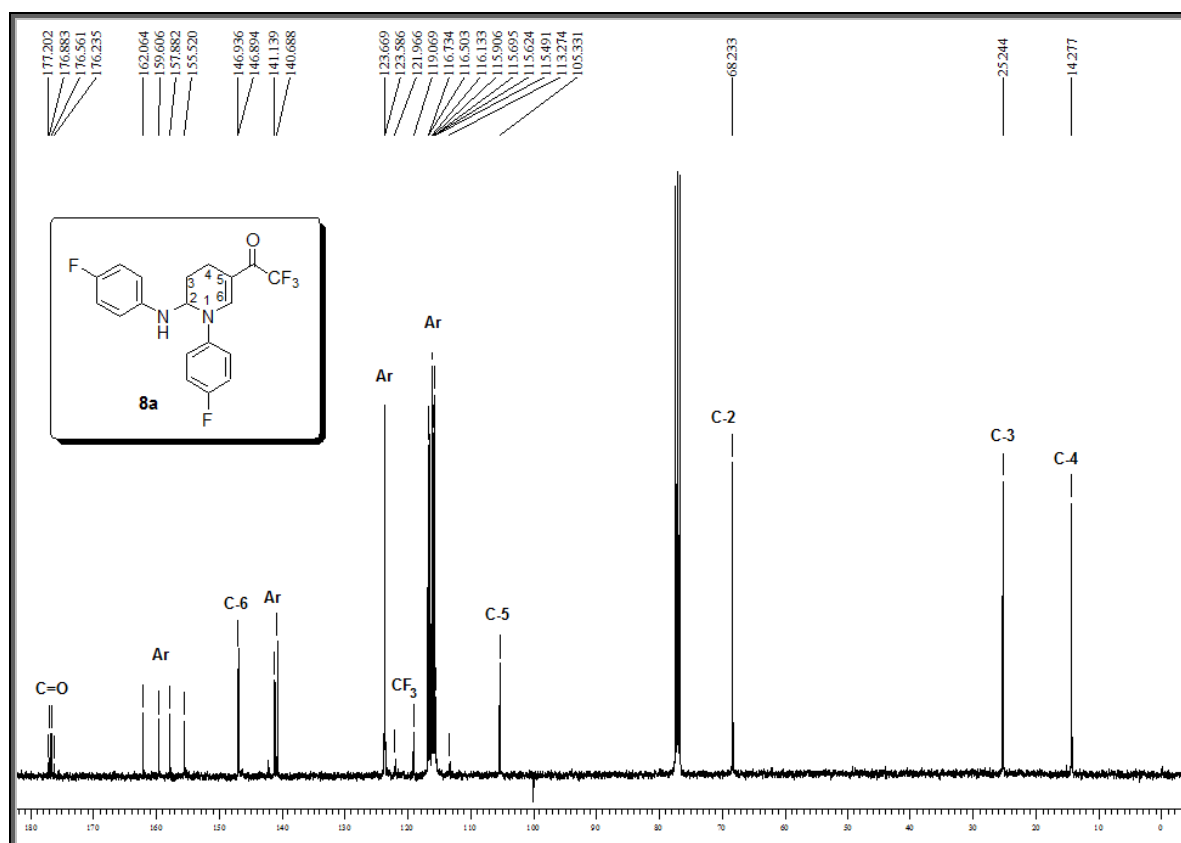


Figura 56. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **8a** em CDCl_3 .

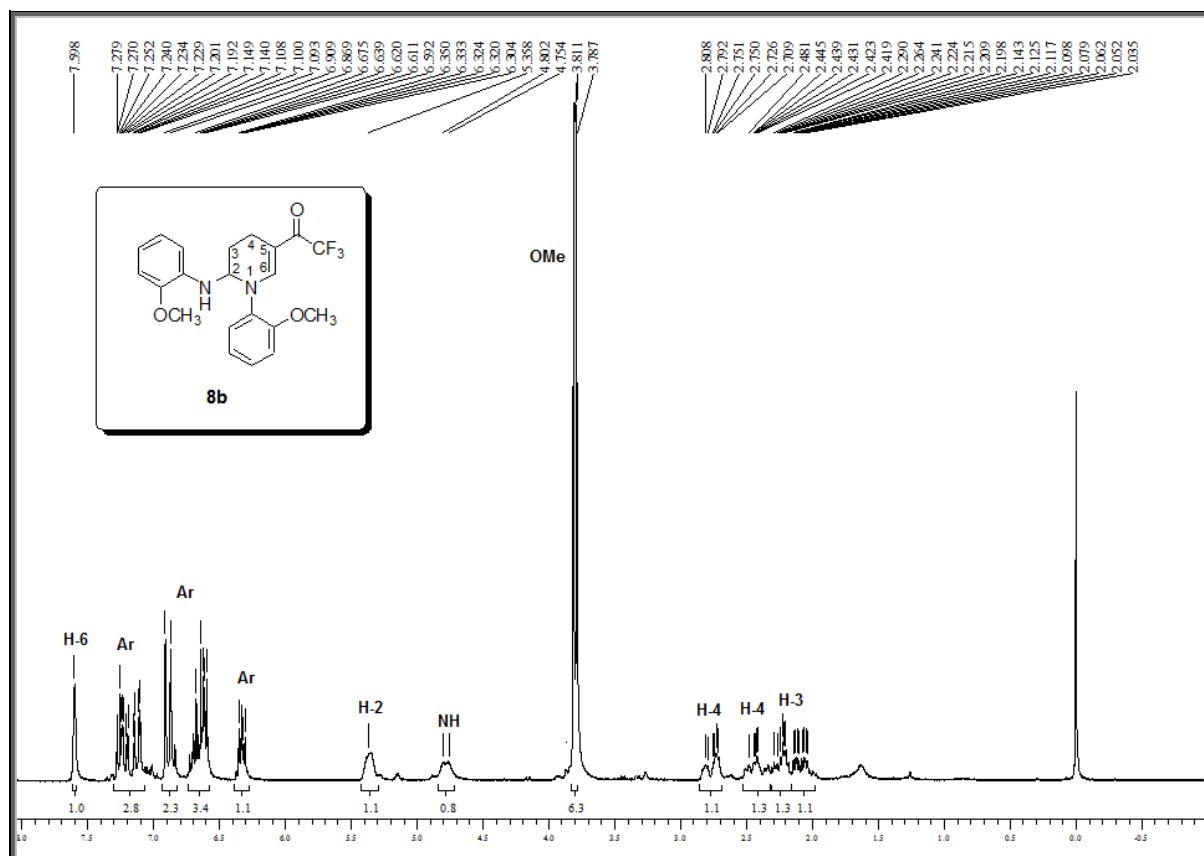


Figura 57. Espectro de ¹H RMN a 200 MHz do composto **8b** em CDCl₃.

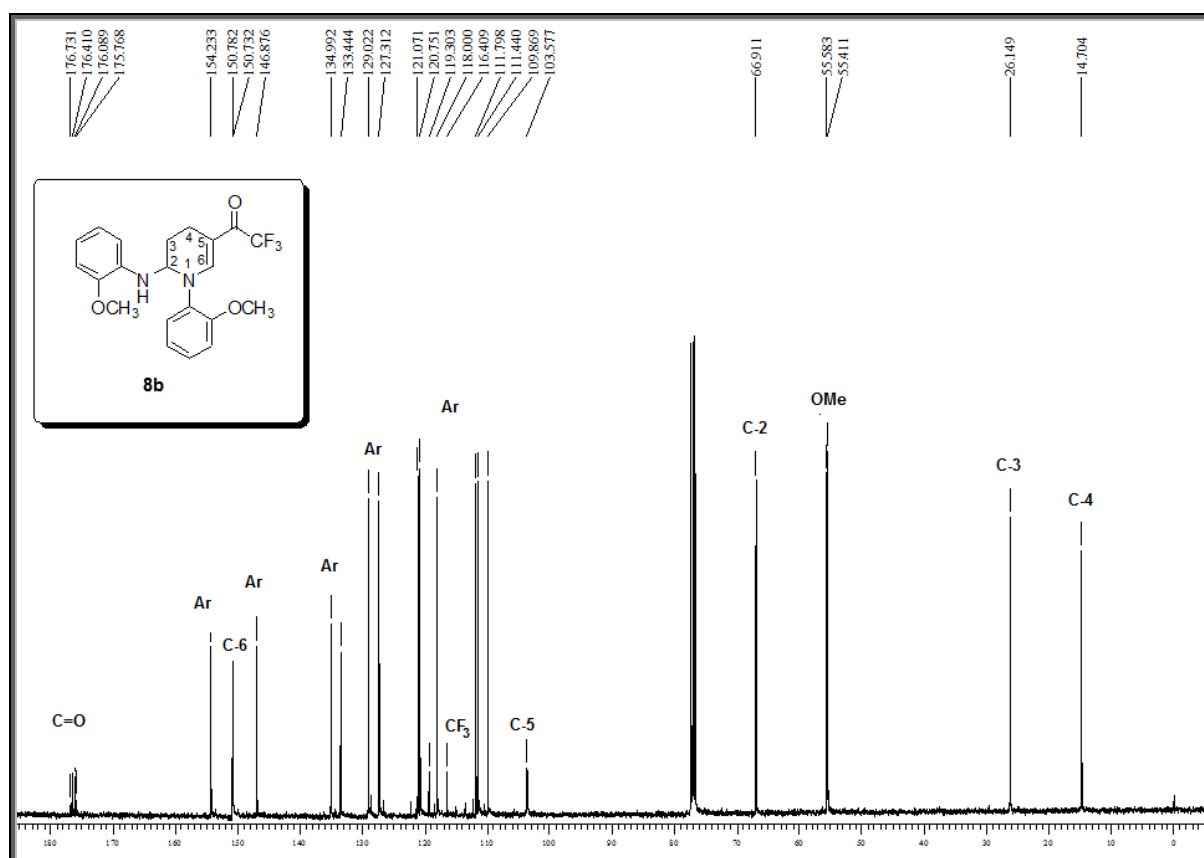


Figura 58. Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **8b** em CDCl₃.

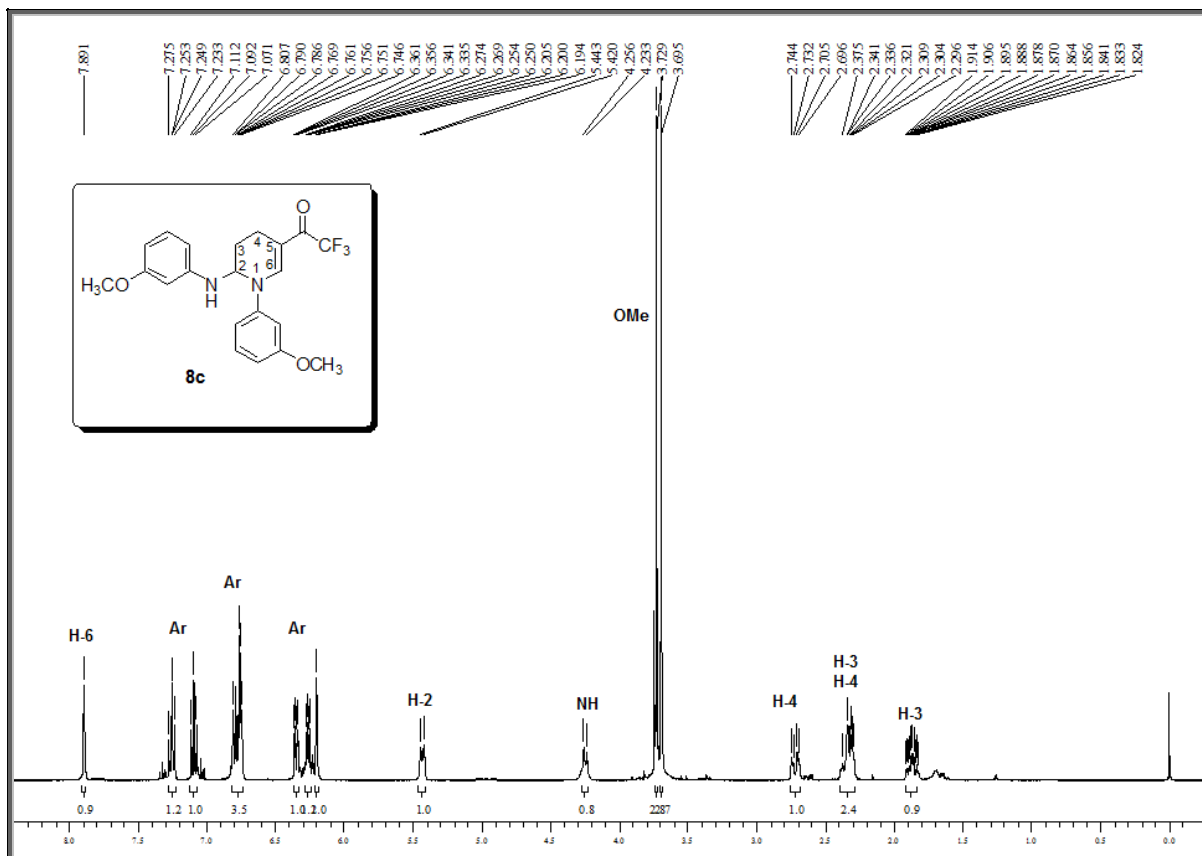


Figura 59. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **8c** em CDCl_3 .

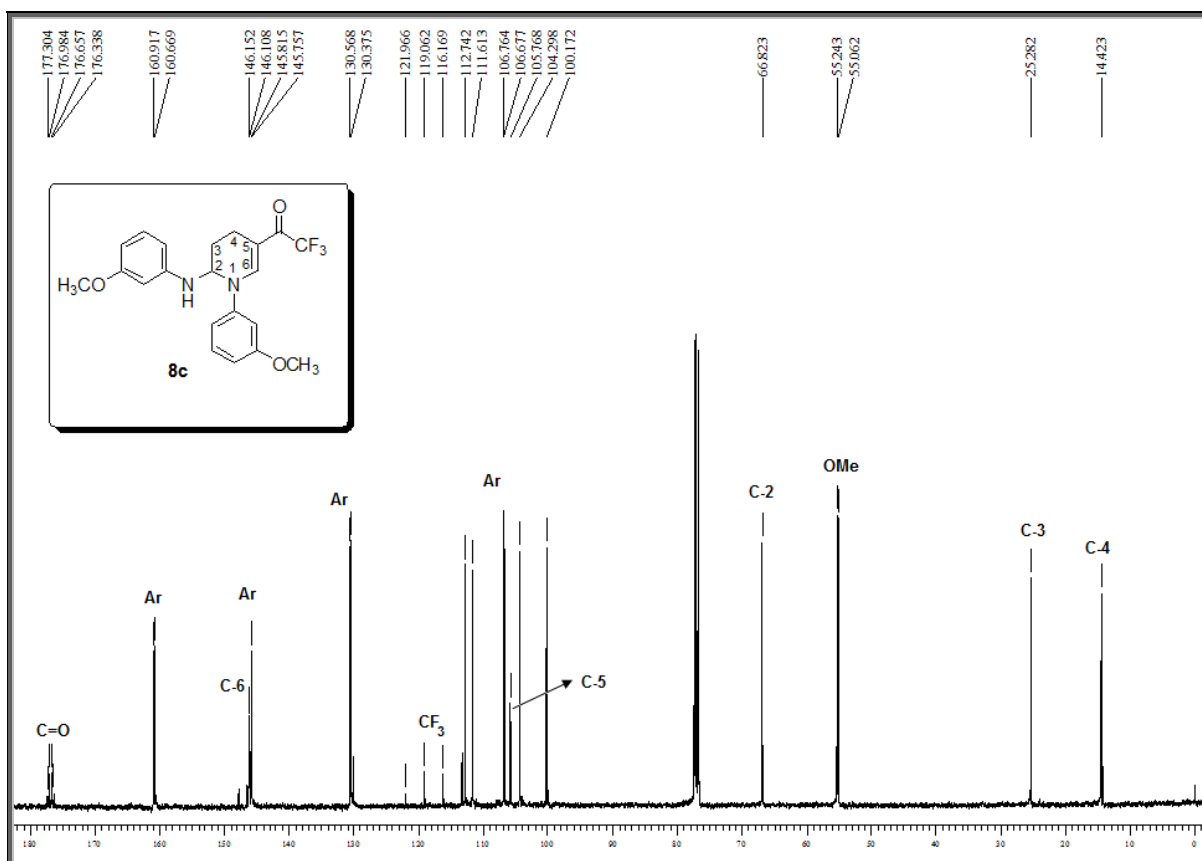


Figura 60. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **8c** em CDCl_3 .

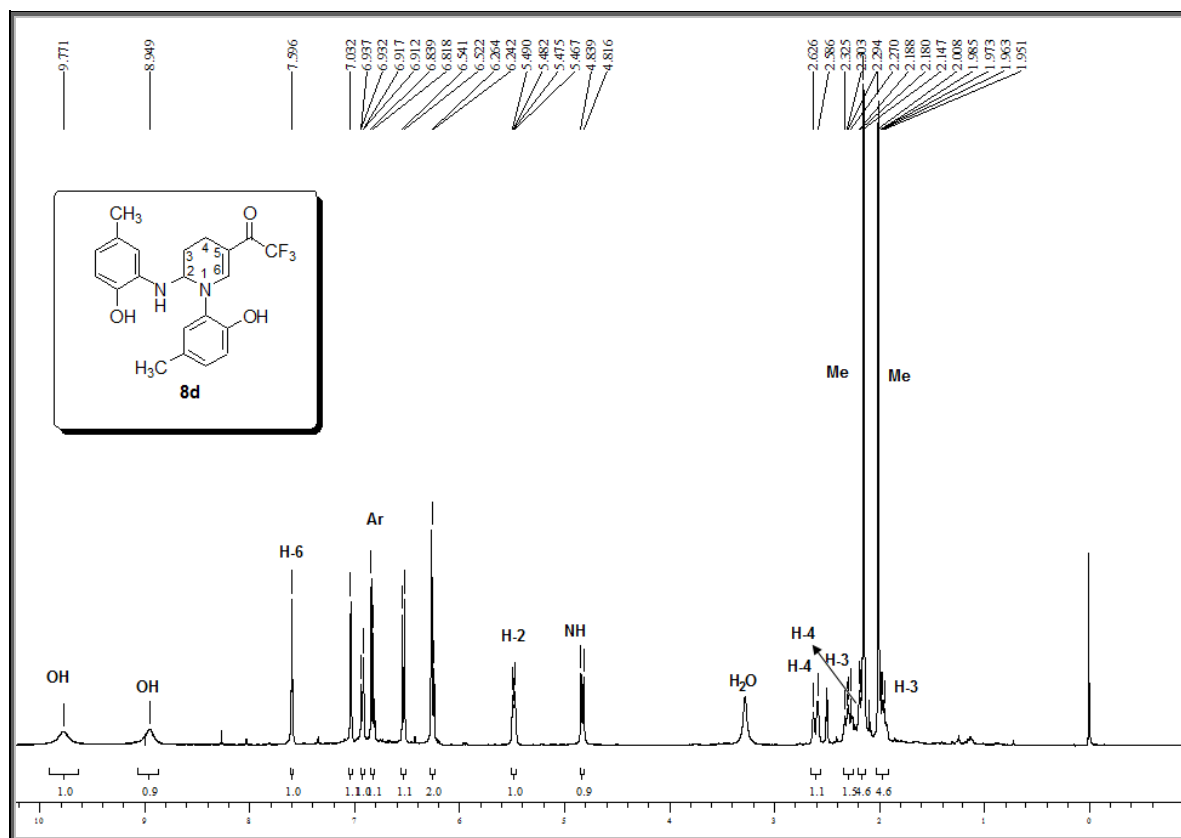


Figura 61. Espectro de ^1H RMN a 400 MHz do composto **8d** em DMSO- d_6 .

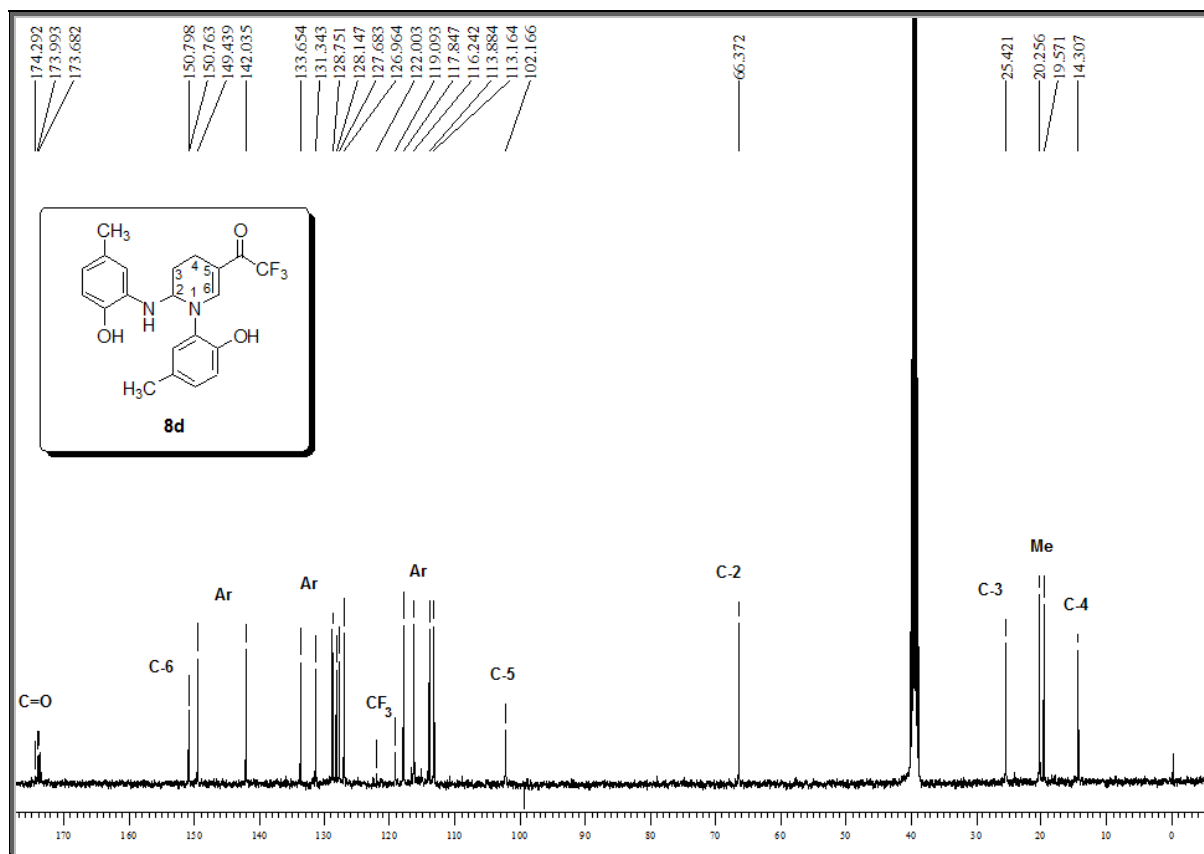


Figura 62. Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **8d** em DMSO- d_6 .