



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Síntese de 2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila 1,6-  
dissubstituídas via mecanismo *ANRORC***

**Leida de Mendonça Pretto**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2013**

**Síntese de 2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila 1,6-dissubstituídas via mecanismo *ANRORC***

Por

**Leida de Mendonça Pretto**

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 obtenção do grau de **Mestre em química**.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS – Brasil

2013

Comissão Examinadora, abaixo assinada,  
Aprova a Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 2-(1,4,5,6-TETRAIDROPIRIDIN-3-IL)-2-OXOACETATO DE  
ETILA 1,6-DISSUBSTITUÍDAS VIA MECANISMO ANRORC**

elaborada por

**Leida de Mendonça Pretto**

Como requisito parcial para obtenção do grau  
**Mestre em Química**

**COMISSÃO EXAMINADORA**



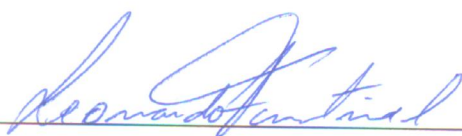
---

**Nilo Zanata, Dr.**  
(Presidente/Orientador)



---

**Alex Fabiani Claro Flores, Dr. (UFSM)**



---

**Leonardo Fantinel, Dr. (UNIFRA)**

Santa Maria, 18 de março de 2013

*“Eu aprendi...*

*...que ignorar os fatos não os altera;*

*Eu aprendi...*

*...que quando você planeja se nivelar com alguém,  
apenas está permitindo que essa pessoa continue a magoar você;*

*Eu aprendi...*

*...que o AMOR, e não o TEMPO, é que cura todas as feridas;*

*Eu aprendi...*

*...que ninguém é perfeito até que você se apaixone por essa pessoa;*

*Eu aprendi...*

*...que a vida é dura, mas eu sou mais ainda;*

*Eu aprendi...*

*...que as oportunidades nunca são perdidas;  
alguém vai aproveitar as que você perdeu.*

*Eu aprendi...*

*...que quando o ancoradouro se torna amargo a felicidade vai aportar em outro lugar;*

*Eu aprendi...*

*...que não posso escolher como me sinto,  
mas posso escolher o que fazer a respeito;*

*Eu aprendi...*

*...que todos querem viver no topo da montanha,  
mas toda felicidade e crescimento ocorre quando você esta escalando-a;*

*Eu aprendi...*

*...que quanto menos tempo tenho, mais coisas consigo fazer.”*

William Shakespeare

*“Pela amizade que vocês me devotam,  
por meus defeitos que vocês nem notam...  
Por meus valores que vocês aumentam,  
por minha fé que vocês alimentam...  
Por esta paz que nós nos transmitimos,  
por este pão de amor que repartimos...  
Pelo silêncio que diz quase tudo,  
por estes olhares que me reprovam  
mudos...  
Pela pureza dos seus sentimentos,  
pela presença em todos os momentos...  
Por serem presentes, mesmo quando  
ausentes,  
por serem felizes quando me vêem  
contente...  
Por este olhar que diz:  
“Filha, vá em frente!”  
Por ficarem tristes, quando estou tristonha,  
por rirem comigo quando estou risonha...  
Por repreenderem-me, quando estou  
errada,  
por meus segredos, sempre bem  
guardados...  
Por seus segredos, que só eu conheço,  
e por acharem que apenas eu mereço...  
Por me apontarem para DEUS a todo o  
instante,  
por esse amor fraterno tão constante...”*

*(Autor desconhecido)*

Dedico esta dissertação aos meus pais,  
**Inára e Roberto,**  
por todo amor, paciência,  
compreensão e incentivo.

*“O grilo procura  
no escuro  
o mais puro diamante perdido.  
O grilo  
com as suas frágeis britadeiras de vidro  
perfura  
as implacáveis solidões noturnas.  
E se o que tanto busca só existe  
em tua límpida loucura  
-que importa?-  
isso  
exatamente isso  
é o teu diamante mais puro!”*

Mário Quintana

às minhas irmãs **Amanda** e **Roberta**  
Por muitas vezes relevar e aceitar.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pelo dom da vida e pela oportunidade de concluir essa importante etapa da minha vida profissional.

Ao professor Nillo Zanatta pela orientação, ensinamentos e exemplo de postura científica.

Aos professores Gilson Rogério Zeni, Hélio Gauze Bonacorso, Leonardo Fantinel e Alex F. C. Flores pelas valiosas colaborações nos processos de qualificação e defesa desta dissertação.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação em Química, Ademir e Valéria e aos demais funcionários do Departamento de Química pela ajuda e serviços prestados.

A Débora, por todo apoio, compreensão e amizade, que foram essenciais nesses dois anos.

Aos colegas de laboratório por todo o aprendizado sobre ética, respeito e postura profissional que me oportunizaram vivenciar.

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos”, pelos empréstimos de reagentes e pela convivência.

Às entidades financiadoras FATEC, CNPq, CAPES e PAFERGS pelo financiamento à pesquisa.

A todos aqueles que de alguma forma, boa ou ruim, contribuíram para o grande aprendizado que tive, não apenas profissionalmente, mas também para minha vida pessoal.

**RESUMO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA ORGÂNICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

**SÍNTESE DE 2-(1,4,5,6-TETRAIDROPIRIDIN-3-IL)-2-OXOACETATO DE ETILA 1,6-DISSUBSTITUÍDAS VIA MECANISMO ANRORC**

**Autora:** Leida de Mendonça Pretto

**Orientador:** Prof. Dr. Nilo Zanatta

**Local de qualificação e Data:** Santa Maria, 18 de março, 2013

Este trabalho apresenta uma estratégia sintética para a preparação de duas séries inéditas de 2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila 1,6-dissubstituídas à partir da enona cíclica 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila e aril aminas como precursores, através de um único passo reacional. Essas aminas possuem diferentes substituintes, sendo eles: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. As 1-aril-6-amilamino-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila, foram sintetizadas de maneira simples, utilizando temperatura ambiente e 24h como condição reacional. Os produtos dessa série foram obtidos com rendimentos satisfatórios, entre 45-93% e a purificação dos mesmos foi feita através de recristalização.

Para obtenção das 1-aril-6-etóxi-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila, foi necessário o uso equimolar de piridina como reagente no decorrer de todo o processo reacional, contando ainda com temperatura de refluxo e um período de 48h. A purificação dos compostos desta série foi efetuada de forma eficiente, sendo realizada através da eluição dos compostos através de uma coluna cromatográfica. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos, variando entre 66-86%.

Todos os produtos sintetizados neste trabalho foram obtidos com alto grau de pureza e identificados por Ressonância Magnética Nuclear de



Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, Espectrometria de Massa, Análise elementar e Massa de alta resolução.

**Palavras chaves:** tetraidropiridinas, enona cíclica, aril aminas.

**ABSTRACT**

MASTER DISSERTATION ORGANIC CHEMISTRY  
GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY  
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

**ANRORC SYNTHESIS OF 1,6-DISUBSTITUTED ETHYL 2-(1,4,5,6-TETRAHYDROPYRIDIN-3-YL)-2-OXOACETATE**

**Author:** Leida de Mendonça Pretto

**Academic Advisor:** Prof. Dr. Nilo Zanatta

**Place and date of the qualification:** Santa Maria, March 18, 2013

This paper presents a synthetic strategy for the preparation of two series of novel 1,6-disubstituted Ethyl 2-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoacetate from the reaction of the cyclic enone ethyl 2-(6-ethoxy-5,6-dihydro-4H-pyran-3-yl)-2-oxoacetate and aryl amines as precursors, following an ANRORC type mechanism. The substituents of the amines are the following: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-Cl, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> 3,4-Cl 2,4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>. The ethyl 1-aryl-6-arylamino-2-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoacetate were synthesized in a simple procedure, using room temperature and 24 h as the reaction condition. The products from this series were obtained with satisfactory yields between 45-93% and the purification thereof was performed by recrystallization.

To obtain the Ethyl 1-amino-6-ethoxy-2-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoacetate the ethyl 2-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-2-oxoacetate was reacted with an equivalent of primary amine in ethanol and an equivalent of pyridine was required. The reaction was refluxed for 48h. Purification of this series of compounds was accomplished by eluting the compound through a chromatographic column. The products were obtained in good yields ranging from 66-86%.

All products synthesized in this work were obtained with high purity and identified by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ - NMR, mass spectrometry, elemental analysis and/or high resolution mass spectrometry.

**Keywords:** tetrahydropyridines, cyclic enone, aryl amines.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> -----	<b>vi</b>
<b>RESUMO</b> -----	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> -----	<b>ix</b>
<b>Lista de Tabelas</b> -----	<b>xiii</b>
<b>Lista de Figuras</b> -----	<b>xiv</b>
<b>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</b> -----	<b>xix</b>
<b>1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS</b> -----	<b>1</b>
<b>2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> -----	<b>6</b>
2.1 Síntese de compostos semelhantes ao 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila-----	<b>7</b>
2.2 Síntese de Tetraidropiridinas e reações dos compostos semelhantes ao 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila-----	<b>10</b>
<b>3- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> -----	<b>20</b>
3.1 – Apresentação dos compostos-----	<b>21</b>
3.1.1 – Numeração dos compostos-----	<b>21</b>
3.1.2 – Nomenclatura dos Compostos Sintetizados-----	<b>21</b>
3.2 - Obtenção do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).-----	<b>25</b>
3.2.1 Identificação do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).-----	<b>26</b>
3.2.2 Mecanismo proposto para a síntese do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).-----	<b>31</b>
3.3 Obtenção das 1,4,5,6-tetraidropiridinas (3a-i) e (4a-i).-----	<b>32</b>
3.3.1 Obtenção das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3a-i).-----	<b>32</b>
3.3.3 Mecanismo proposto para a síntese das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3a-i).-----	<b>42</b>
3.3.4 Obtenção das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a-i).-----	<b>43</b>
3.3.5 Identificação das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a-i).-----	<b>47</b>
3.3.6 Mecanismo proposto para a síntese das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a-i).-----	<b>55</b>

<b>4- CONCLUSÕES</b>	<b>58</b>
<b>5- SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO</b>	<b>59</b>
<b>6- PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>61</b>
6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza	62
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	62
6.1.2 Espectroscopia de Massas/ Cromatografia (HP)-CG-EM	62
6.1.3 Ponto de Fusão	63
6.2 Reagentes e Solventes	63
<b>7- PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>64</b>
7.1 Procedimento geral para a síntese do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)- 2-oxoacetato de etila (1).	65
2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila	65
7.2 Procedimento geral para a síntese das tetraidropiridinas (3a-i).	66
7.3 Procedimento geral para a síntese das tetraidropiridinas (4a-i).	72
<b>APÊNDICE A - Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE B - Espectros de Massas dos Compostos Sintetizados</b>	<b>101</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Substituintes das tetraidropiridinas obtidas <b>70a-o</b> .....	16
<b>Tabela 2:</b> Substituintes das tetraidropiridinas obtidas <b>71,72a-o</b> .....	16
<b>Tabela 3:</b> Substituintes das tetraidropiridinas obtidas <b>77a-o</b> .....	17
<b>Tabela 4:</b> Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	21
<b>Tabela 5:</b> Propriedades físicas e rendimento do composto <b>1</b> isolado.....	26
<b>Tabela 6:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do composto <b>1</b> .....	31
<b>Tabela 7:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>3h</b> .....	32
<b>Tabela 8:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>3a-i</b> .....	34
<b>Tabela 9:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3a-i</b> <sup>a-c</sup> .....	40
<b>Tabela 10:</b> Otimização do processo reacional para a síntese do composto <b>4d</b> .....	44
<b>Tabela 11:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>4a-i</b> .....	47
<b>Tabela 12:</b> Principais fragmentos ionizados para os compostos <b>4a-i</b> a uma energia de 70 eV .....	52
<b>Tabela 13:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>4a-i</b> <sup>a-c</sup> .....	53

## Lista de Figuras

<b>Figura1:</b> Furanos e piranos derivados do cloreto de etiloxalila.....	3
<b>Figura2:</b> diidopirianos que possuem grupamento alcóxi como substituinte.....	3
<b>Figura 3:</b> Algumas tetraidropiridinas já sintetizadas pelo NUQUIMHE .....	4
<b>Figura 4:</b> Numeração dos compostos sintetizados.....	21
<b>Figura 5:</b> Espectro de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>1</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	27
<b>Figura 6:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ a 400 MHz do composto <b>1</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	28
<b>Figura 7:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto <b>1</b> , registrado em DMSO.....	29
<b>Figura 8:</b> Espectro de massa (IE,70 eV) do composto <b>1</b> .....	30
<b>Figura 9:</b> Espectro de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	36
<b>Figura 10:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	37
<b>Figura 11:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	38
<b>Figura 12:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	38
<b>Figura 13:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3c</b> .....	39
<b>Figura 14:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 200 MHz do composto de substituição <b>4g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	46
<b>Figura 15:</b> Espectro de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4c</b> registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	48
<b>Figura 16:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	49
<b>Figura 17:</b> Padrão de fragmentação dos compostos da série <b>4a-i</b> .....	50
<b>Figura 18:</b> Espectro de massa do composto <b>4c</b> por ionização química (metano) a 70e .....	51
<b>Figura 19:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>1</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	78

<b>Figura 20:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>1</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	78
<b>Figura 21:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto <b>1</b> , registrado em DMSO.	79
<b>Figura 22:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3a</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	80
<b>Figura 23:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3a</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	80
<b>Figura 24:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3b</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	81
<b>Figura 25:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3b</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	81
<b>Figura 26:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	82
<b>Figura 27:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	82
<b>Figura 28:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão da região 5,5-1,0 ppm.	83
<b>Figura 29:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	84
<b>Figura 30:</b> Espectro bidimensional (2D) <i>HMQC</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) do composto <b>3c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ , expansão da região de 2,9-1,1 ppm.	85
<b>Figura 31:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3d</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	86
<b>Figura 32:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3d</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	86
<b>Figura 33:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3e</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	87
<b>Figura 34:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3e</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	87
<b>Figura 35:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3f</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	88



<b>Figura 36:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3f</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	88
<b>Figura 37:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	89
<b>Figura 38:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	89
<b>Figura 39:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3h</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	90
<b>Figura 40:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3h</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	90
<b>Figura 41:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3i</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	91
<b>Figura 42:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>3i</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 43:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4a</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	92
<b>Figura 44:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4a</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	92
<b>Figura 45:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4b</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	93
<b>Figura 46:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4b</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	93
<b>Figura 47:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	94
<b>Figura 48:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4c</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	94
<b>Figura 49:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4d</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	95
<b>Figura 50:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4d</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	95
<b>Figura 51:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4e</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ . .....	96

<b>Figura 52:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4e</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	96
<b>Figura 53:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4f</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	97
<b>Figura 54:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4f</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	97
<b>Figura 55:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	98
<b>Figura 56:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4g</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	98
<b>Figura 57:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4h</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	99
<b>Figura 58:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4h</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	99
<b>Figura 59:</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>4i</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	100
<b>Figura 60:</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ a 100 MHz do composto <b>4i</b> , registrado em $\text{CDCl}_3$ .	100
<b>Figura 61:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>1</b> .	102
<b>Figura 62:</b> Espectro de massa (IE, 70 eV) do composto <b>1</b> .	102
<b>Figura 63:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3a</b> .	103
<b>Figura 64:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3b</b> .	103
<b>Figura 65:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3c</b> .	104
<b>Figura 66:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3d</b> .	104
<b>Figura 67:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3e</b> .	105
<b>Figura 68:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3f</b> .	105
<b>Figura 69:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3g</b> .	106
<b>Figura 70:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3h</b> .	106
<b>Figura 71:</b> Espectro de massa (LC/MS) do composto <b>3i</b> .	107
<b>Figura 72:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4a</b> .	108

<b>Figura 73:</b> Espectro de massa do composto <b>4a</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	108
<b>Figura 74:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4b</b> .....	109
<b>Figura 75:</b> Espectro de massa do composto <b>4b</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	109
<b>Figura 76:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4c</b> .....	110
<b>Figura 77:</b> Espectro de massa do composto <b>4c</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	110
<b>Figura 78:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4d</b> .....	111
<b>Figura 79:</b> Espectro de massa do composto <b>4d</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	111
<b>Figura 80:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4e</b> .....	112
<b>Figura 81:</b> Espectro de massa do composto <b>4e</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	112
<b>Figura 82:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4f</b> .....	113
<b>Figura 83:</b> Espectro de massa do composto <b>4f</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	113
<b>Figura 84:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4g</b> .....	114
<b>Figura 85:</b> Espectro de massa do composto <b>4g</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	114
<b>Figura 86:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4h</b> .....	115
<b>Figura 87:</b> Espectro de massa do composto <b>4h</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	115
<b>Figura 88:</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>4i</b> .....	116
<b>Figura 89:</b> Espectro de massa do composto <b>4i</b> por ionização química (metano) a 70eV.....	116

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

TFAA – Anidrido trifluoracético

DMF - Dimetilformamida

RMN <sup>1</sup>H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN <sup>13</sup>C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

ppm – parte por milhão

eV – Elétron volt

*m/z* – razão massa carga

CDCl<sub>3</sub>- Clorofórmio deuterado

DMSO- Dimetilsulfóxido deuterado

δ- Deslocamento químico

*J*- Constante de acoplamento

TMS- Tetrametilsilano

TMSCN – tetrametilsilano de cianeto

CAN- nitrato de amônia e cério (IV)

s- singleto

d- Dubleto

dd – Dubleto de dubletos

t- Tripleto

qua- Quarteto

m- Multiplete

t.a.- Temperatura ambiente

## 1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A intensa busca e o desenvolvimento de novos fármacos têm contado com grande auxílio da química orgânica sintética. Neste contexto, os heterociclos merecem destaque, pois constituem um grande grupo de compostos orgânicos que despertam bastante atenção dos pesquisadores, não apenas por sua abundância, mas por sua importância química e biológica.<sup>1,2</sup>

Dentre esse vasto grupo de compostos destacam-se os heterociclos nitrogenados que, por sua vez, estão presentes na estrutura de produtos naturais e sintéticos, tais como as tetraidropiridinas. Estas constituem uma importante classe de compostos orgânicos que está sendo alvo de diversos estudos devido ao seu amplo espectro biológico. Esses compostos têm apresentado importante atividade analgésica, hiperglicêmica,<sup>3</sup> antipsicótica,<sup>4</sup> antiproliferativa,<sup>5</sup> muscarínica,<sup>6</sup> nicotínica,<sup>7</sup> antimalarial,<sup>8</sup> entre outras. As tetraidropiridinas também apresentam potencial terapêutico para o tratamento de doenças como o Alzheimer.<sup>9</sup>

---

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

<sup>2</sup> Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Willey-VHC GmbH and Co. KGaA, 2<sup>a</sup> ed. **2003**.

<sup>3</sup> Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 720.

<sup>4</sup> Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Mackenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3179.

<sup>5</sup> Padrón, J. M.; Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Veja-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> P. H. Olesen, M. D. B. Swedberg, K. Rimvall, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1623.

<sup>8</sup> Tripathi, R. P.; Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 625.

<sup>9</sup> Dumber, P. G.; Duran, G. J.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, D. A.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2774.

De acordo com a literatura, as metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a síntese de aza-heterociclos, como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>10</sup> ciclo condensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>11</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>12</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>13</sup> bem como, através de reações do tipo Diels-Alder<sup>14</sup> e Mukaiama Micheal,<sup>15</sup> as quais, muitas vezes, consistem de reações em multietapas, levando à formação das tetraidropiridinas desejadas com baixos rendimentos e formação de subprodutos indesejados.

Recentemente o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) tem trabalhado com enonas cíclicas derivadas da acilação do enoléter com cloreto de etiloxalila, como por exemplo, furano e piranos<sup>16</sup>, para a síntese de várias classes de heterociclos como pirazóis,<sup>16</sup> pirimidinas,<sup>17</sup> pirimidinonas,<sup>18</sup> (**Figura 1**). Esses compostos e seus derivados, por possuírem um grupo carboxietil, podem sofrer posteriores derivatizações. Esse grupo carboxietil pode ser transformado em amidas, heretociclos<sup>18</sup> ou sofrer reações de trans-esterificação.

---

<sup>10</sup> Foos, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y.; Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *4*, 327.

<sup>11</sup> De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2563.

<sup>12</sup> Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 747.

<sup>13</sup> Ogawa T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1967.

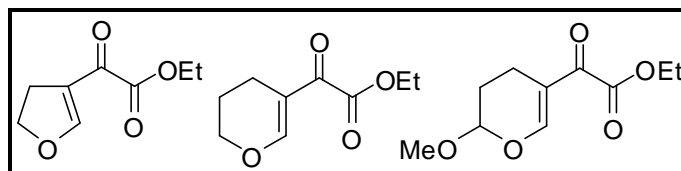
<sup>14</sup> Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S.; *Synlett*, **1991**, 816.

<sup>15</sup> Kuethe, J. T.; Comins, D. L. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1031.

<sup>16</sup> Fernandes, L.; S.; Aplicação de enonas cíclicas como precursores para a síntese de trifluoracetiltetraidropiridinas e 1*h*-pirazóis-3(5)-carboxilato de etila, 257, Tese, UFSM, 2010.

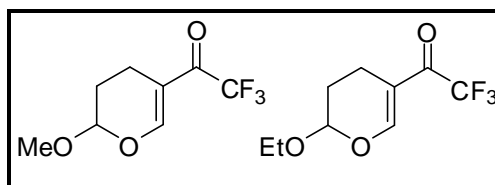
<sup>17</sup> Fortes, A. S.; Síntese de 2-benzil(metil)tio-6-aril(metil)pirimidinas-4-carboxilato de etila e seus ácidos derivados, 60, Dissertação, UFSM, **2012**.

<sup>18</sup> Campos, P. T.; Síntese e estrutura de composto poliaza heterociclos, 276, Tese, UFSM, **2012**.



**Figura 1:** Furano e piranos acilados com cloreto de etiloxalila.

Por sua vez, 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, demonstraram ser de grande utilidade na obtenção de uma classe inédita de tetraidropiridinas denominadas 6-alcóxi-1-alkil(aril)-3-trifluoracetil-1,4,5,6-tetraidropiridinas e 1-alkil(aril)-6-amino-3-trifluoracetil-1,4,5,6-tetraidropiridinas (**Figura 2**). Essas tetraidropiridinas foram obtidas com elevada quimio- e regioseletividades e com excelentes rendimentos.<sup>19</sup> Mais recentemente, 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos tem sido empregados com sucesso na síntese de uma série inédita de tetraidrooxazolo[3,2-*a*]piridinas e hexaidroimidazo[1,2-*a*]piridinas, e algumas de suas oxa- e aza-tetraidropiridinas condensadas relacionadas.<sup>20</sup>

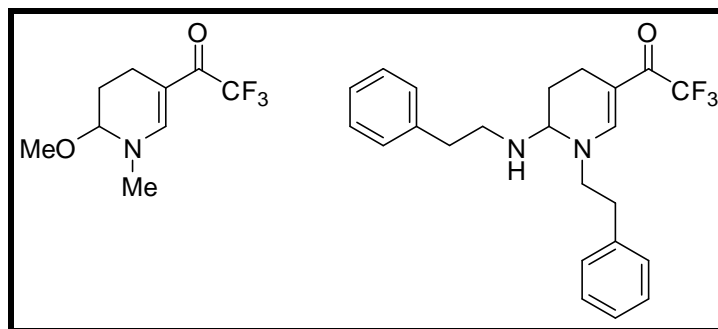


**Figura 2:** diidopiranos que possuem grupamento alcóxi como substituinte.

Estudos de atividade biológica que ainda estão sendo conduzidos, e não foram publicados, com as tetraidropiridinas, cuja síntese foi relatada nas referências 19 e 20, demonstraram grande potencial biológico para alguns efeitos, tais como, inibidores de bombas de efluxo, atividade antimicrobiana e anti-helmíntica (**Figura 3**).

<sup>19</sup> Zanatta, N.; Fernandes, Liana da S.; Nachtigall, Fabiane M.; Coelho, Helena S.; Amaral, Simone S.; Flores, Alex F. C.; Bonacorso, Helio G.; Martins, Marcos A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435

<sup>20</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. da S.; München, S.; Coelho, H. S., Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *Synthesis*, **2011**, 14, 2348.



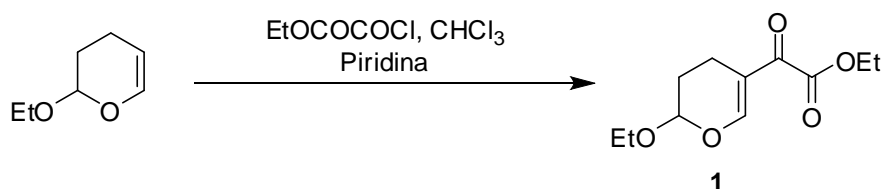
**Figura 3:** Algumas tetraidropiridinas já sintetizadas pelo NUQUINHE.

A metodologia que pretendemos desenvolver neste trabalho deverá levar à obtenção de 2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila 1,6-dissubstituídas inéditas, em apenas um único passo reacional, a partir da reação de 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila com aminas primárias.

Logo este trabalho tem como objetivos:

- Sintetizar o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, composto inédito, que será utilizado como precursor para os demais compostos sintetizados neste trabalho. (**Esquema 1**)

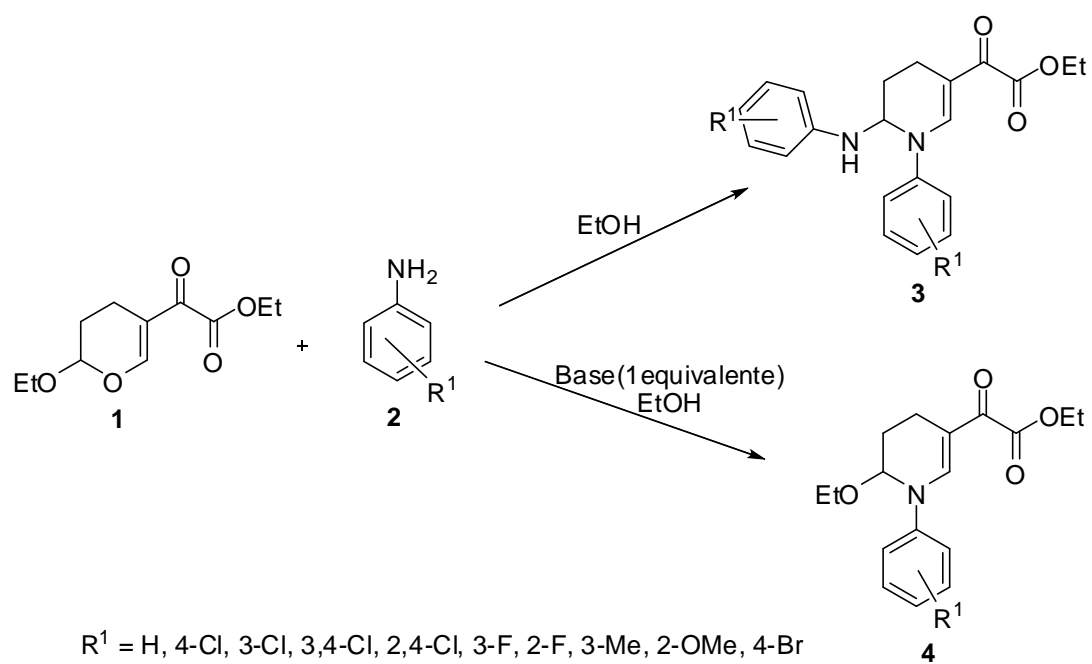
### Esquema 1:



- Avaliar a reatividade do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila em reações com diferentes aril aminas promovendo a síntese de duas séries inéditas de 2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila 1,6-dissubstituídas. (**Esquema 2**)



## Esquema 2:



---

## ***Revisão Bibliográfica***

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

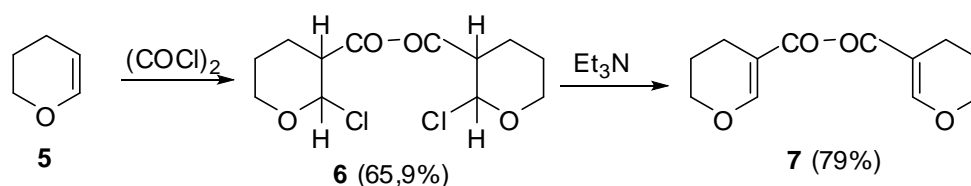
Esta revisão bibliográfica tem por objetivo citar os principais trabalhos que, de alguma forma, encontram-se relacionados com os compostos sintetizados nesta dissertação.

### 2.1 Síntese de compostos semelhantes ao 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila

A síntese de diidropiranos substituídos, na literatura, tem sido muito pouco explorada, talvez pelo fato da dificuldade da preparação dos mesmos.<sup>21</sup>

Effenberger,<sup>22</sup> em 1965, publicou um artigo onde, através de uma reação de acilação do 2,3-diidro-pirano com cloreto de oxalila, conseguiu isolar um intermediário dímero (**6**). Quando foi adicionada trietilamina ao meio reacional, o intermediário (**6**) teve um próton removido, bem como houve a liberação do íon cloreto, levando a formação do produto **7** (**Esquema 3**).

**Esquema 3:**

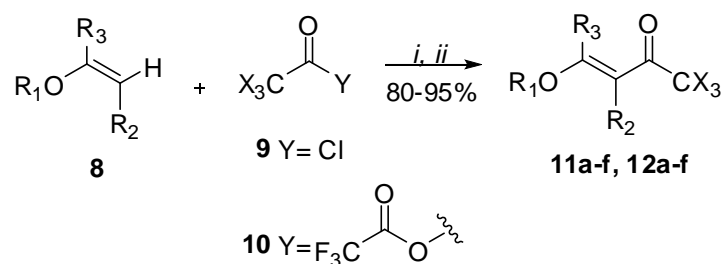


Colla e colaboradores,<sup>23</sup> em 1991, publicaram um trabalho, onde descreve a acilação de seis enoléteres simples (**Esquema 4**). Os enoléteres foram destilados diretamente sobre piridina, esta mistura foi adicionada à solução de cloreto de tricloroacetila (**9**) ou anidrido trifluoracético (**10**), a uma temperatura de  $0^\circ\text{C}$ . Após o tempo reacional de 16h, o sal de piridina formado no meio foi removido por filtração. O resíduo restante foi lavado com solução de HCl 1N e água destilada, levando aos produtos **12a-f**. Para os produtos **11a-f** o solvente foi apenas removido e o resíduo seco à baixa pressão. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (80-95%) e ótima pureza (99%).

<sup>21</sup> Gu, Y.; Li, M.; Li, H.; Li, T. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1064.

<sup>22</sup> Effenberger, F.; *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2260.

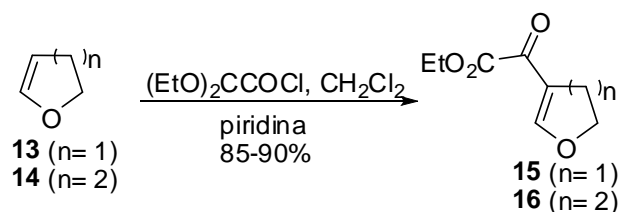
<sup>23</sup> Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimer, S.; Fisher, P. *Synthesis*, **1991**, 483.

**Esquema 4:**

*i*: piridina, -10 °C - 0° C, 15 minutos  
*ii*: 16 h, t.a.

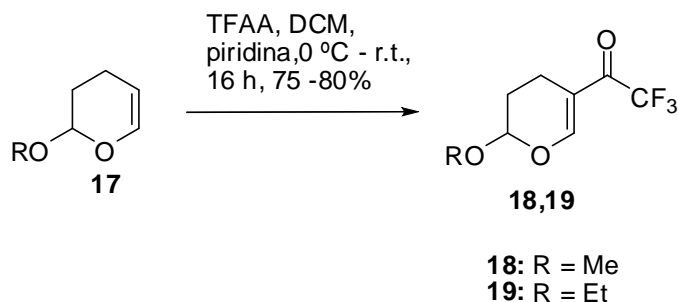
Compostos 11 e 12	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>a</b>	Et	H	H
<b>b</b>	Me	H	Me
<b>c</b>	Et	Me	H
<b>d</b>	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H
<b>e</b>	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H
<b>f</b>	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Me

Recentemente, Kondratov<sup>24</sup> e seus colaboradores, demonstraram a obtenção das enonas cíclicas (**15** e **16**), utilizando cloreto de etiloxalila como agente acilante e piridina como base. A reação foi realizada à temperatura ambiente durante cinco dias (**Esquema 5**).

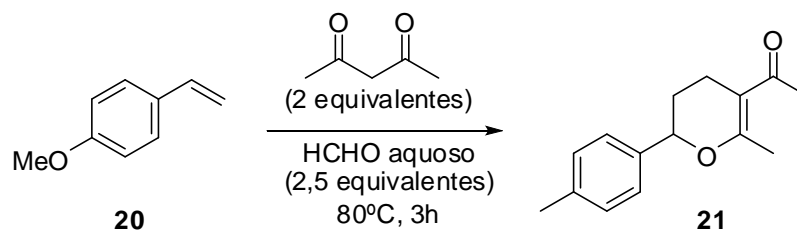
**Esquema 5:**

Zanatta<sup>19</sup> e seus colaboradores, em 2009, sintetizaram os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**Esquema 6**). As enonas cíclicas foram obtidas através de uma reação de acilação dos enoléteres 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-piranos com anidrido trifluor acético com bons rendimentos.

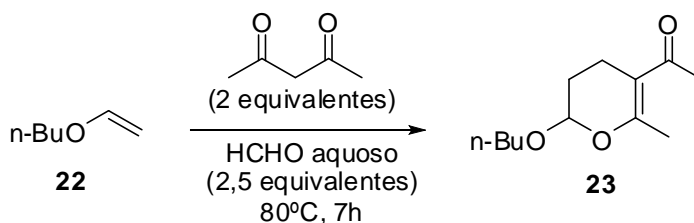
<sup>24</sup> Kondratov, I. S.; Stepaniuk, O. O.; Matvienko, V. O.; Shishkin, O. V.; Volochnyuk, D. M.; Mykhailiuk, P. K.; Tolmachev, A. O.; *Synthesis*, **2012**, *44*, 895.

**Esquema 6:**

Em 2011, Gu<sup>25</sup> e seus colaboradores evidenciaram a reação de síntese do diidropirano substituído **21** através da reação do 4-metoxiestireno, acetilacetona e formaldeído aquoso (**Esquema 7**). O diidropirano substituído foi obtido com 92% de rendimento.

**Esquema 7:**

No mesmo ano, novamente Gu,<sup>26</sup> demonstrou a síntese do 2-butóxi-3,4-diidropiranos substituídos e sua reação na presença de formaldeído aquoso e um composto dicarbonílico (**Esquema 8**).

**Esquema 8:**

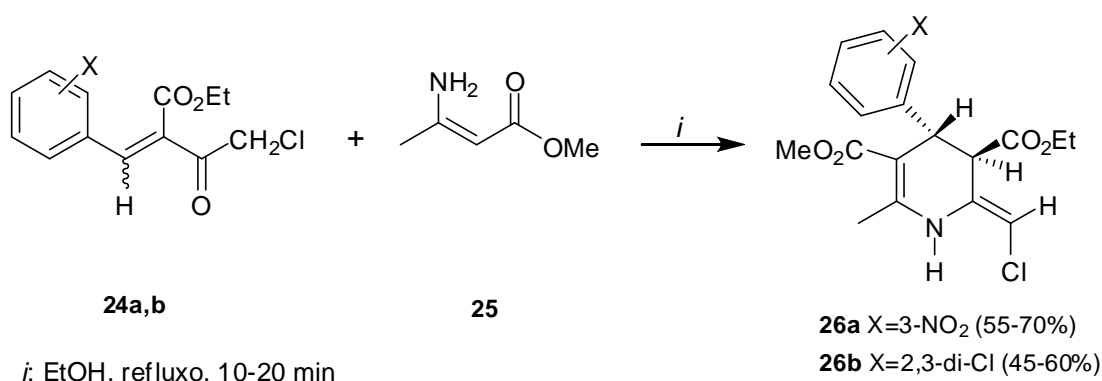
<sup>25</sup> Gu, Y.; Li, M.; Tang, C.; Yang, J. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4529.

<sup>26</sup> Gu, Y.; Li, M.; Yang, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 1551.

## 2.2 Síntese de Tetraidropiridinas e reações dos compostos semelhantes ao 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila

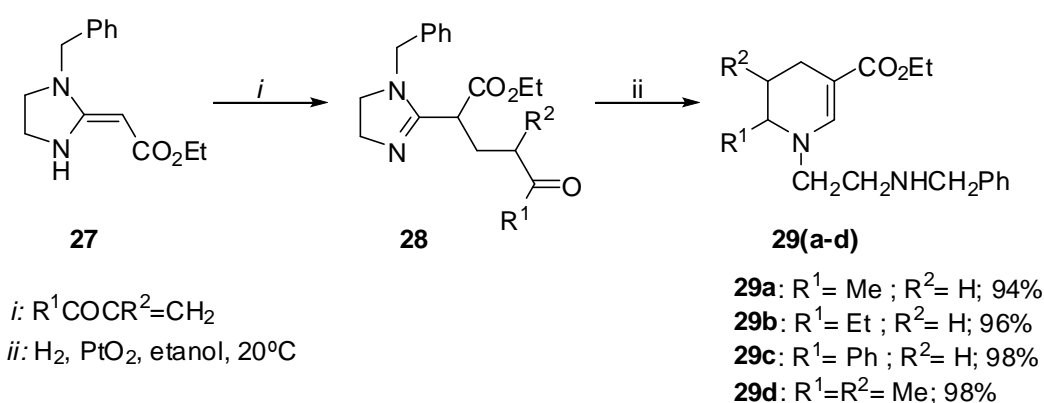
Gandolf e colaboradores,<sup>27</sup> em 1988, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetraidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -ceto-ésteres com benzaldeídos obtendo então o composto **24**, o qual, por posterior adição de Michael com o composto **25**, origina as 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas **26a,b** (Esquema 9).

**Esquema 9:**



No ano de 1989, Jones e colaboradores,<sup>28</sup> através da utilização do aduto **28**, previamente sintetizado nesse mesmo trabalho, em presença de PtO<sub>2</sub>, utilizando etanol como solvente a temperatura de 20°C, obtiveram as tetraidropiridinas desejadas **29a-d** com excelentes rendimentos (Esquema 10).

**Esquema 10:**

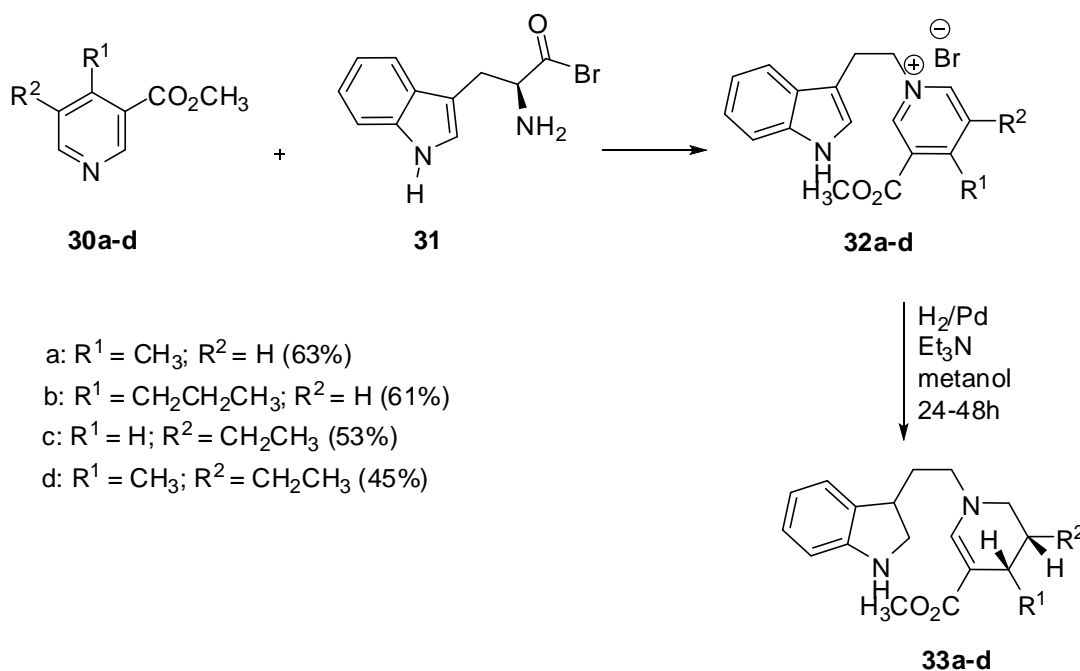


<sup>27</sup> Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6335.

<sup>28</sup> Jones, R. C. F.; Simon, C. H.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5365.

O trabalho publicado por Lounasmaa e colaboradores,<sup>29</sup> em 1990, mostra a reação entre ésteres metílicos do ácido nicotínico **30** com brometo de triptofil **31** que levaram a formação dos 1-[2-(3-indolil) etil]-3-metoxicarbonil brometo piridínio **32a-d** (**Esquema 11**). Esses compostos **32a-d** após sofrerem uma hidrogenação catalítica resultaram em 1,4,5,6-tetraidropiridinas **33a-d**.

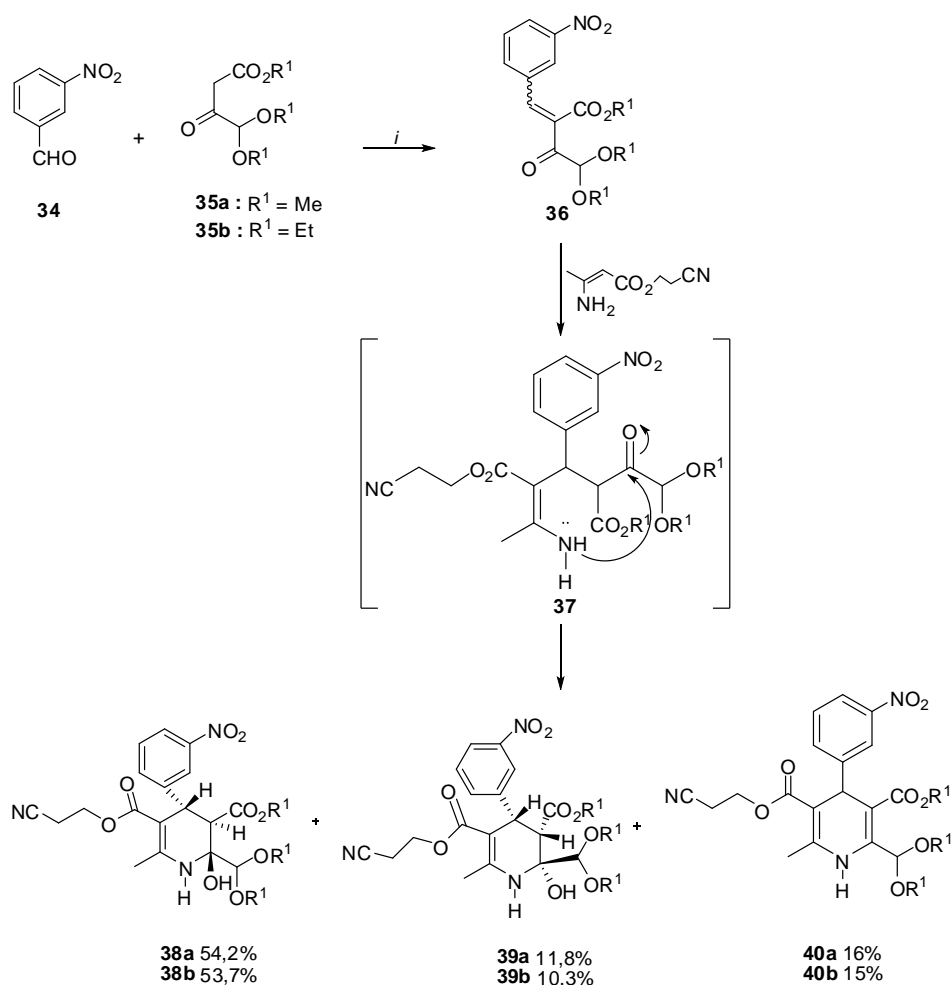
**Esquema 11:**



Em 1992, Ogawa e colaboradores<sup>13</sup> realizaram a síntese de 2-hidróxi-1,2,3,4-tetraidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Neste trabalho as tetraidropiridinas **38** e **39** foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **35a**, e 5,2:1 a partir do composto **35b** (**Esquema 12**). As tetraidropiridinas **38** e **39** e a 1,4-diidropiridina **40** foram obtidas através da ciclização do 2-cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetóximetil-2-benzilideno-acetoacetato **36**, passando pelo intermediário **37**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **36** foi obtido previamente neste trabalho a partir da reação entre o 3-nitrobenzaldeído **34** e o 4,4-dimetóxi acetoacetato **35**, sob refluxo em 2-propanol em presença de acetato de piperidina.

<sup>29</sup> Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Makimattila, P.; Tirkkonen, B. *Tetrahedron*, **1990**, 7,2633.

## Esquema 12:

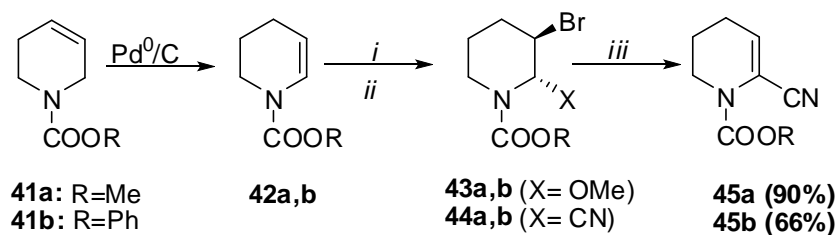


*i*: Acetato de piperidina, 2-propanol, refluxo

Em 1997, Stanetty<sup>30</sup> e seus colaboradores, sintetizaram aceptores de Michael **45a** e **45b**, através de compostos de fácil acesso (**41a** e **41b**) (**Esquema 13**). De acordo com os autores, a isomerização da dupla ligação na favorecida posição 2, foi alcançada através de tratamento com Pd<sup>0</sup> sob condições básicas. O grupamento ciano foi introduzido numa sequência de três passos reacionais, primeiro a metoxibromação dos produtos **42a** e **42b** gerando os compostos **43a** e **43b**. Estes quando em presença de TMS-CN e catálise com ácido de Lewis geraram as nitrilas **44a** e **44b**. Finalmente após eliminação do HBr pelo uso de DBU como base, à 80°C por 2,5h e DMF. Os aceptores de Michael **45a,b** foram obtidos com bons rendimentos.

<sup>30</sup> Stanetty, P.; Mihovilovic, M. D.; Mereiter, K.; *Monatsh. Chem.*, **1997**, 128, 1061.



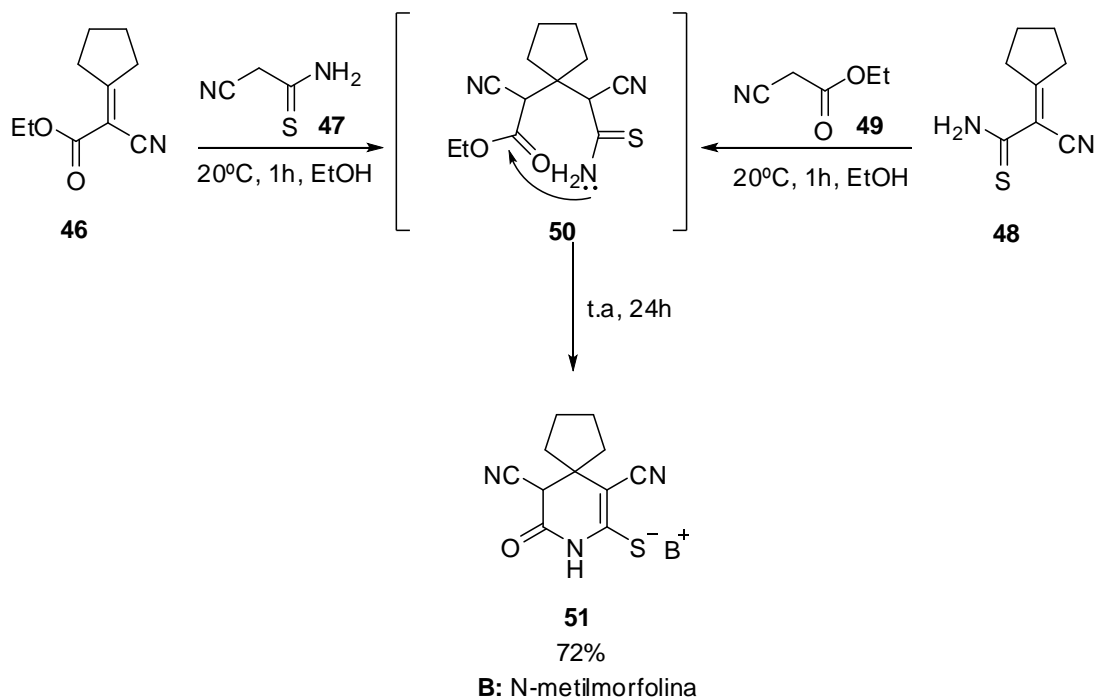
**Esquema 13:**

*i:* MeONa, MeOH anidro, Br<sub>2</sub>, -20°C.

*ii:* TMSCN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TiCl<sub>4</sub>, -70°C.

*iii:* DBU, DMF, 80°C, 2,5h.

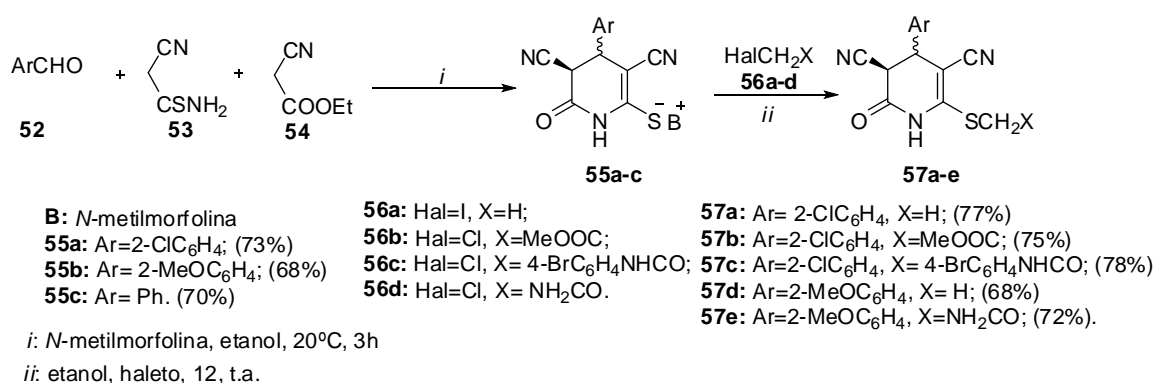
Dyachenko e Litvinov<sup>31</sup> investigaram, em 1998, a reação do éster ciclopentilidenocianoacético **46** com cianotioacetamida **47** ou ciclopentilidenocianoacetamida **48** com éster cianoacético **49**, em presença de morfolina, nos dois casos (**Esquema 14**). Qualquer uma das reações, mostra que o aduto **50** é formado através de uma adição tipo Michael que com uma ciclo condensação subsequente produz o sal **51**.

**Esquema 14:**

<sup>31</sup> Dyachenko, V. D.; Litvinov, V. P.; *Chem. Heterocyc. Compd.*, **1998**, 34, 183.

Krivokolysko e colaboradores,<sup>32</sup> em 2001, relataram que reações consecutivas de aldeídos aromáticos **52** com cianoacetamida **53** e cianoacetato de etila **54** em presença de *N*-metilmorfolina resultam em *N*-metilmorfolina-tetraidropiridinatiolatos substituídas **55-c** (**Esquema 15**). Esses compostos **55** quando submetidos a reação com haletos e leve aquecimento, resultam nas 3-aryl-3,5-diciano-2-*X*-metiltio-6-oxo-1,4,5,6-tetraidropiridinas **57a-e**.

### Esquema 15:

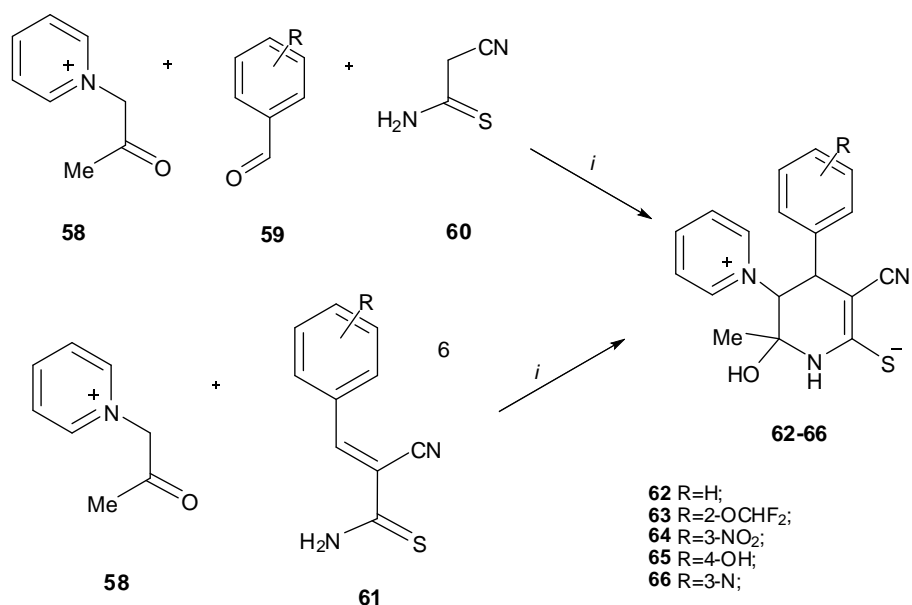


Krauze e colaboradores,<sup>33</sup> em 2005, em sua publicação, mostraram a síntese de 3,4-*trans*-4-aryl-3-(1-piridínio)-1,2,3,4-tetraidropiridina-6-tiolatos. As 3,4-*trans*-4-aryl-3-(1-piridínio)-1,2,3,4-tetraidropiridina-6-tiolatos **62** - **66** foram obtidas através da reação de Michael do cloreto de *N*-acetilpiridínio (**58**) com aldeídos aromáticos (**59**) e cianotioacetamida (**60**), podendo também ser obtidas através da reação do composto (**58**) com 3-aryl-2-cianotioacrilamidas (**61**), com quantidades equimolares de piperidina em ambos os casos (**Esquema 16**).

<sup>32</sup> Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D.; Rusanov, E. B.; Litvinov, V.; *Chem. Heterocyc. Compd*, **2001**, 37, 477.

<sup>33</sup> Krauze, A.; Vitolina, R.; Garaliene, V.; Sile, L.; Klusa, V.; Duburs, G. *Euro. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1163.

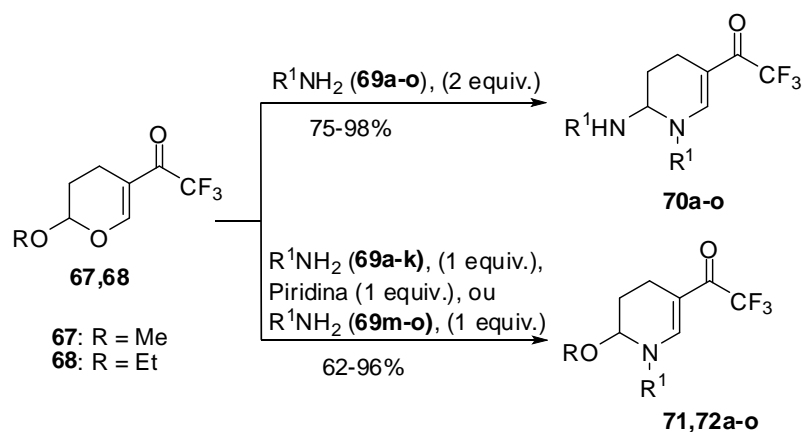
## Esquema 16:



*i*: Piperidina, EtOH, 1h, t. a., 0°C

Em 2009, o NUQUIMHE,<sup>19</sup> publicou um método simples e altamente quimiosseletivo para a síntese de novas tetraidropiridinas, série **70a-o** e **71**, **72a-o**, a partir da reação de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4diidro-2H-pirano com alquil e aril aminas primárias em bons rendimentos e fácil purificação (**Esquema 17**). Na **Tabela 1** e **Tabela 2** estão descritos os substituintes dos compostos **70a-o** e **71**, **72a-o**, respectivamente.

## Esquema 17:



**Tabela 1:** Substituintes das tetraidropiridinas sintetizadas **70a-o**.

Composto	Enona <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	Rendimento (%)	Condições Reacionais
70a	67	Me	85	Hexano, t.a., 4h
70a	68	Me	82	Hexano, t.a., 4h
70b	67	Et	89	Hexano, t.a., 4h
70b	68	Et	86	Hexano, t.a., 4h
70c	67	Pr	95	Hexano, t.a., 4h
70c	68	Pr	95	Hexano, t.a., 4h
70d	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	MeOH, t.a., 24h
70d	68	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	MeOH, t.a., 24h
70e	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	98	MeOH, t.a., 24h
70e	68	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	95	MeOH, t.a., 24h
70f	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	80	MeOH, t.a., 24h
70f	68	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	81	MeOH, t.a., 24h
70g	67	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	95	MeOH, t.a., 24h
70g	68	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	MeOH, t.a., 24h
70h	67	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	MeOH, t.a., 24h
70h	68	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	MeOH, t.a., 24h
70i	67	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	89	MeOH, t.a., 24h
70i	68	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	MeOH, t.a., 24h
70j	67	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	94	MeOH, t.a., 24h
70j	68	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	93	MeOH, t.a., 24h
70k	67	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	MeOH, t.a., 24h
70k	68	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	MeOH, t.a., 24h
70l	67	Piridin-2-il	75	MeCN, refluxo, 48h
70l	68	Piridin-2-il	76	MeCN, refluxo, 48h
70m	67	(Piridin-2-il)-CH <sub>2</sub>	82	EtOH, refluxo, 24h
70m	68	(Piridin-2-il)-CH <sub>2</sub>	96	MeOH, refluxo, 24h
70n	67	(Piridin-3-il)-CH <sub>2</sub>	87	EtOH, refluxo, 24h
70n	68	(Piridin-3-il)-CH <sub>2</sub>	95	MeOH, refluxo, 24h
70o	67	(Piridin-4-il)-CH <sub>2</sub>	80	EtOH, refluxo, 24h
70o	68	(Piridin-4-il)-CH <sub>2</sub>	90	MeOH, refluxo, 24h

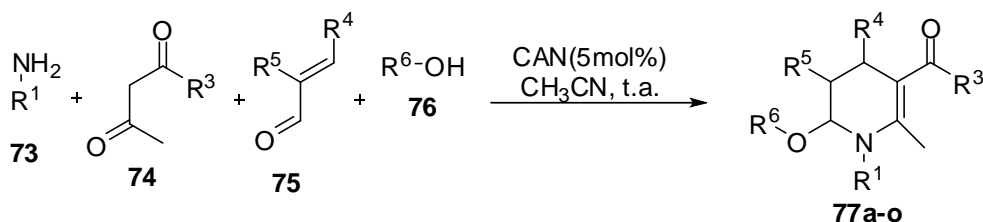
<sup>a</sup> 67: R=Me; 68: R=Et.**Tabela 2:** Substituintes das tetraidropiridinas sintetizadas **71,72a-o**.

Composto	Enona <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	Rendimento (%)	Condições Reacionais
71a	67	Me	65	MeOH, piridina, refluxo, 48h
72a	68	Me	62	EtOH, piridina, refluxo, 48h
72c	68	Pr	67	EtOH, piridina, refluxo, 48h
71d	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69	MeOH, piridina, refluxo, 48h
72d	68	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68	EtOH, piridina, refluxo, 48h
71e	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	82	MeOH, piridina, refluxo, 48h
71f	67	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	71	MeOH, piridina, refluxo, 48h
72g	68	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73	EtOH, piridina, refluxo, 48h
72h	68	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62	EtOH, piridina, refluxo, 48h
71j	67	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	MeOH, piridina, refluxo, 48h
72j	68	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	EtOH, piridina, refluxo, 48h
72k	68	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	68	EtOH, piridina, refluxo, 48h
71m	67	(Piridin-2-il)-CH <sub>2</sub>	82	MeOH, refluxo, 48h
72m	68	(Piridin-2-il)-CH <sub>2</sub>	96	EtOH, refluxo, 48h
71n	67	(Piridin-3-il)-CH <sub>2</sub>	87	MeOH, refluxo, 48h
72n	68	(Piridin-3-il)-CH <sub>2</sub>	95	EtOH, refluxo, 48h
71o	67	(Piridin-4-il)-CH <sub>2</sub>	80	MeOH, refluxo, 48h
72o	68	(Piridin-4-il)-CH <sub>2</sub>	90	EtOH, refluxo, 48h

<sup>a</sup> 67: R=Me; 68: R=Et.

Menéndez e seus colaboradores,<sup>34</sup> em 2009, descreveu uma eficiente síntese de 1,4,5,6-tetraidropiridinas **77a-o**, através de uma reação com quatro componentes catalizada por nitrato de amônia e cério 5%. A reação entre aminas alifáticas primárias,  $\beta$ -cetoésteres ou  $\beta$ -cetotioésteres, aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e alcoóis usando acetonitrila como solvente e temperatura ambiente, resultou nas tetraidropiridinas desejadas, que foram obtidas com excelentes rendimentos (**Esquema 18**). Na **Tabela 3** seguem os substituintes das tetraidropiridinas obtidas.

**Esquema 18:**



**Tabela 3:** Substituintes das tetraidropiridinas obtidas **77a-o**.

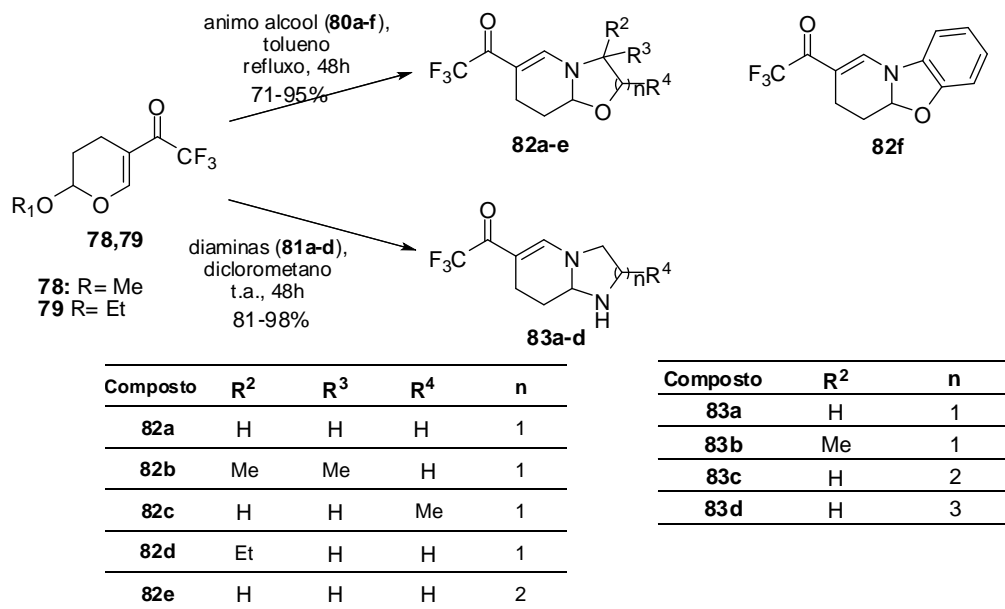
Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Rend.(%)
<b>77a</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	H	H	Et	93
<b>77b</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	H	Me	Et	86
<b>77c</b>	Alil	OMe	Me	H	Me	90
<b>77d</b>	<i>n</i> -Hex	OEt	H	H	Et	91
<b>77e</b>	2-Me- <i>n</i> -Bu	OEt	H	H	Et	88
<b>77f</b>	<i>n</i> -Bu	<i>O</i> <i>t</i> -Bu	H	H	Et	87
<b>77g</b>	Bn	OEt	H	H	Et	80
<b>77h</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	H	H	Me	94
<b>77i</b>	<i>n</i> -Bu	OEt	H	H	Alil	90
<b>77j</b>	Alil	OEt	H	H	Et	92
<b>77k</b>	Alil	OMe	H	H	Et	93
<b>77l</b>	Alil	OEt	H	H	Me	95
<b>77m</b>	Alil	OMe	H	H	Me	92
<b>77n</b>	Alil	<i>S</i> <i>t</i> -Bu	H	H	Et	86
<b>77o</b>	Alil	<i>S</i> <i>t</i> -Bu	H	H	Me	95

No ano seguinte, 2010, Zanatta,<sup>20</sup> utilizou novamente os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, porém agora, na síntese de oxo e aza-tetraidropiridinas condensadas (**Esquema 19**). Essas tetraidropiridinas condensadas foram obtidas através de reações de ciclocondensação das

<sup>34</sup> Menéndez, J. C.; Sridharan, V.; Maiti, S.; *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 4565.

enonas cíclicas com amino alcoóis e diaminas. Os compostos foram obtidos com bons rendimentos.

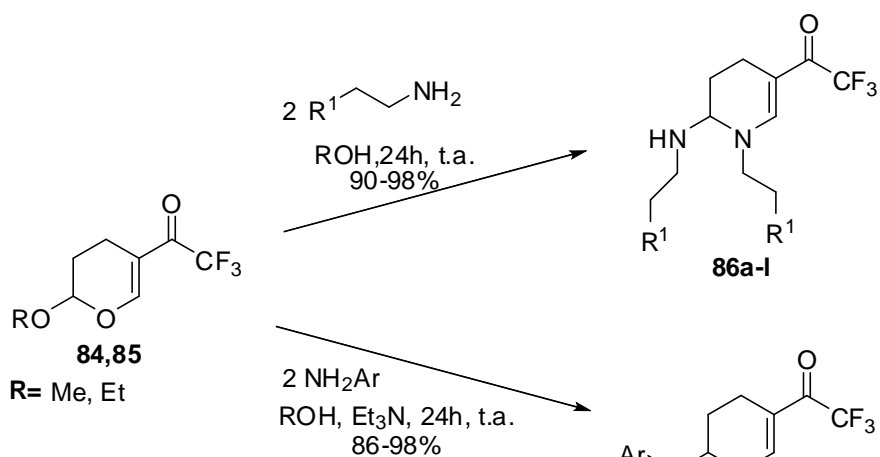
### Esquema 19:



O NUQUIMHE, em 2011, apresentou uma dissertação de mestrado,<sup>35</sup> onde foi descrita a obtenção de duas novas séries de 1,2,3,4-tetraidropiridinas, com bons rendimentos, utilizando como material de partida 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos, semelhante ao descrito por este trabalho (Esquema 20). Os produtos obtidos apresentaram bons rendimentos e foram de fácil purificação.

<sup>35</sup> Lobo, M. M.; Reações de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com etilaminas substituídas e arilaminas, 101, Dissertação, UFSM, 2011.

## Esquema 20:



**84,85**  
 R= Me, Et

**86a-l**

**87a-g**

Composto	R <sup>1</sup>
<b>86a</b>	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86b</b>	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86c</b>	3,4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>86d</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86e</b>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86f</b>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86g</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86h</b>	2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>86i</b>	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>86j</b>	cicloexenil
<b>86k</b>	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>86l</b>	indoil

Composto	Ar
<b>87a</b>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87b</b>	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87c</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87d</b>	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87e</b>	3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87f</b>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>87g</b>	2-OH-5-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

---

***Apresentação e  
Discussão dos Resultados***

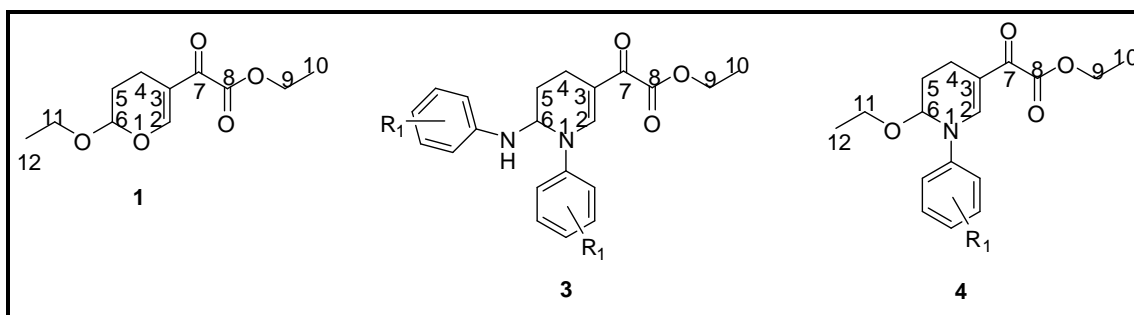


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1 – Apresentação dos compostos

##### 3.1.1 – Numeração dos compostos

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados neste trabalho está apresentada na **Figura 4**. A numeração foi realizada considerando as moléculas como derivadas do oxoacetato de etila



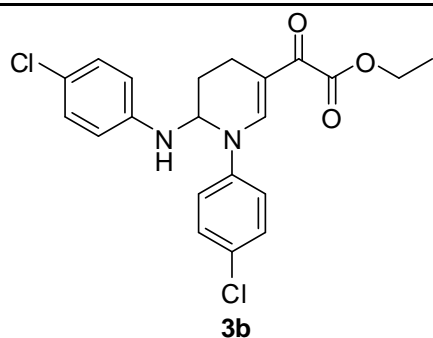
**Figura 4:** Numeração dos compostos sintetizados.

##### 3.1.2 – Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

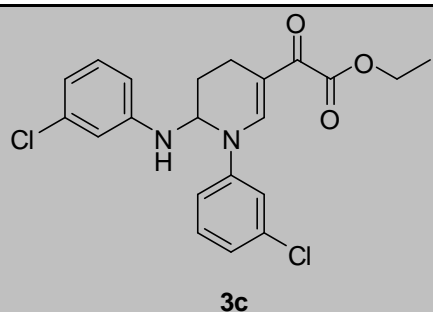
A nomenclatura dos compostos sintetizados nesta dissertação está descrita na **Tabela 4**.

**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos sintetizados.

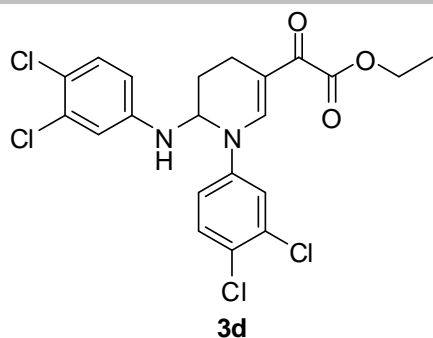
Composto	Nomenclatura
<p>1</p>	2-(6-Etóxi-5,6-diidro-4 <i>H</i> -piran-3-il)-2-oxoacetato de etila
<p>3a</p>	1-Fenil-6-(fenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

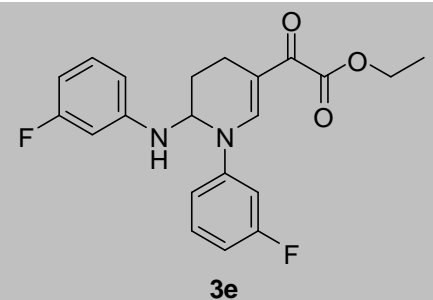
1-(4-Clorofenil)-6-(4-clorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila



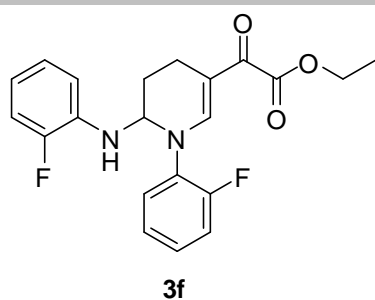
1-(3-Clorofenil)-6-(3-clorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila



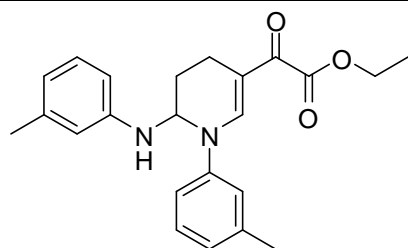
1-(3,4-Diclorofenil)-6-(3,4-diclorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila



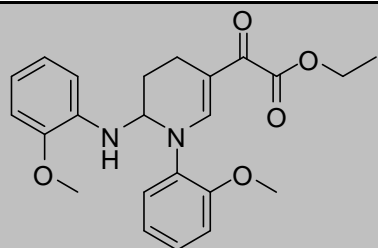
1-(3-Fluorfenil)-6-(3-fluorfenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila



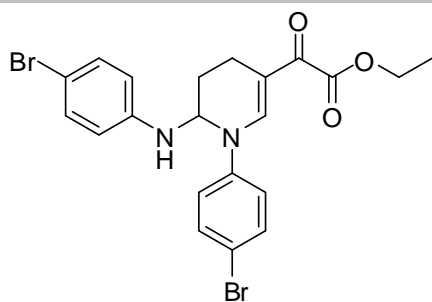
1-(2-Fluorfenil)-6-(2-fluorfenilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).**3g**

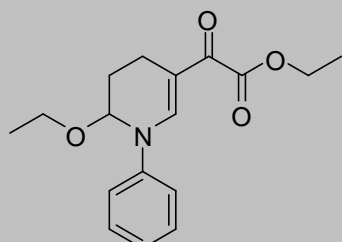
1-(3-Metilfenil)-6-(3-metilfenilamino)-2(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**3h**

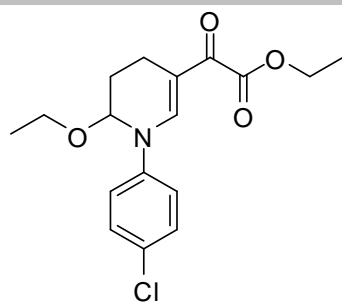
1-(2-Metoxifenil)-6-(2-metoxifenilamino)-2(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**3i**

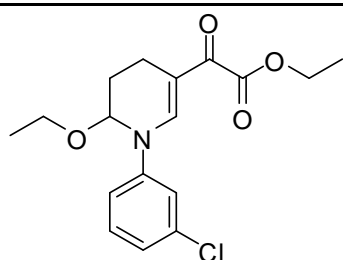
1-(4-Bromofenil)-6-(4-bromofenilamino)-2(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4a**

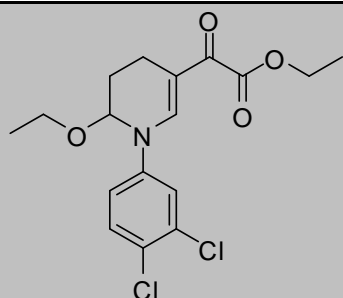
6-Etóxi-1-(fenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4b**

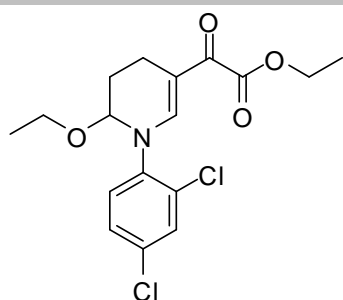
6-Etóxi-1-(4-clorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).**4c**

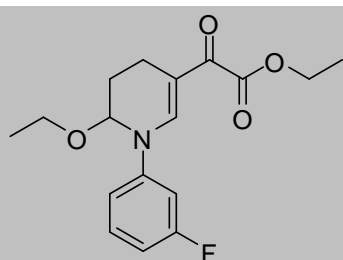
6-Etóxi-1-(3-clorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4d**

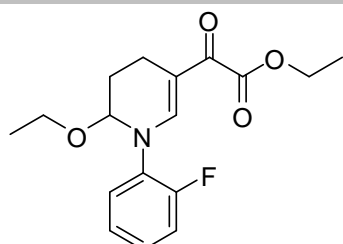
6-Etóxi-1-(3,4-diclorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4e**

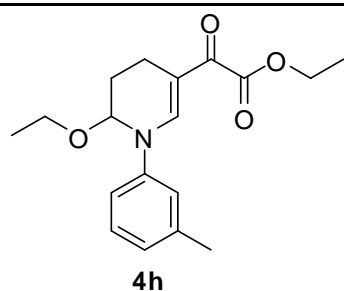
6-Etóxi-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4f**

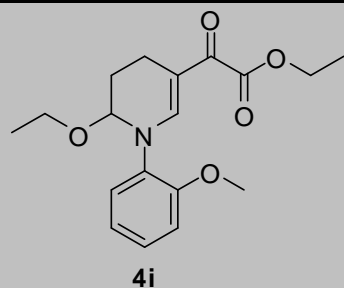
6-Etóxi-1-(3-fluorfenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**4g**

6-Etóxi-1-(2-fluorfenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

**Tabela 4:** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação).

6-Etóxi-1-(3-metilfenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila



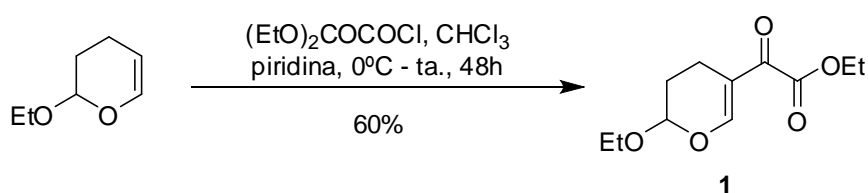
6-Etóxi-1-(2-metóxi-fenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila

### 3.2 - Obtenção do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).

Para a obtenção da enona cíclica derivada do cloreto de etiloxalila, foi utilizado o procedimento experimental semelhante ao descrito por Colla e colaboradores<sup>24</sup>, o qual é amplamente usado em nosso grupo de pesquisa.

O procedimento experimental descrito neste trabalho, consiste na acilação do enoléter 2-alcóxi-3,4-diidro-2*H*-pirano, utilizando cloreto de etiloxalila como agente acilante, clorofórmio anidro como solvente e piridina como base nas proporções de 1:2: 1. A piridina tem por finalidade remover um hidrogênio ácido,  $\alpha$  à carbonila, para que ocorra a formação da dupla ligação do enoléter. Através dessa acilação, foi obtido facilmente, o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, conforme mostra o **Esquema 21**.

#### Esquema 21:



O composto **1** foi obtido na forma de um óleo marrom, com rendimento de 60% e a pureza do composto foi considerada satisfatória para realizar as reações subsequentes sem purificação adicional, após análise de dados de RMN de hidrogênio, RMN de carbono-13 e espectrometria de massas. O baixo rendimento do composto **1**, acredita-se estar relacionado a realização de uma lavagem, com água destilada, da solução obtida após o término reacional para remoção da piridina presente na mistura. A fase aquosa obtida dessa lavagem foi extraída com clorofórmio e as fases orgânicas foram juntadas e tratadas com carbonato de sódio a fim de eliminar qualquer traço ácido que pudesse haver na fase orgânica. Na **Tabela 5** está apresentado o rendimento, fórmula molecular e dados da espectrometria de massas e massa de alta resolução para o respectivo composto.

**Tabela 5:** Propriedades físicas e rendimento do composto **1** isolado.

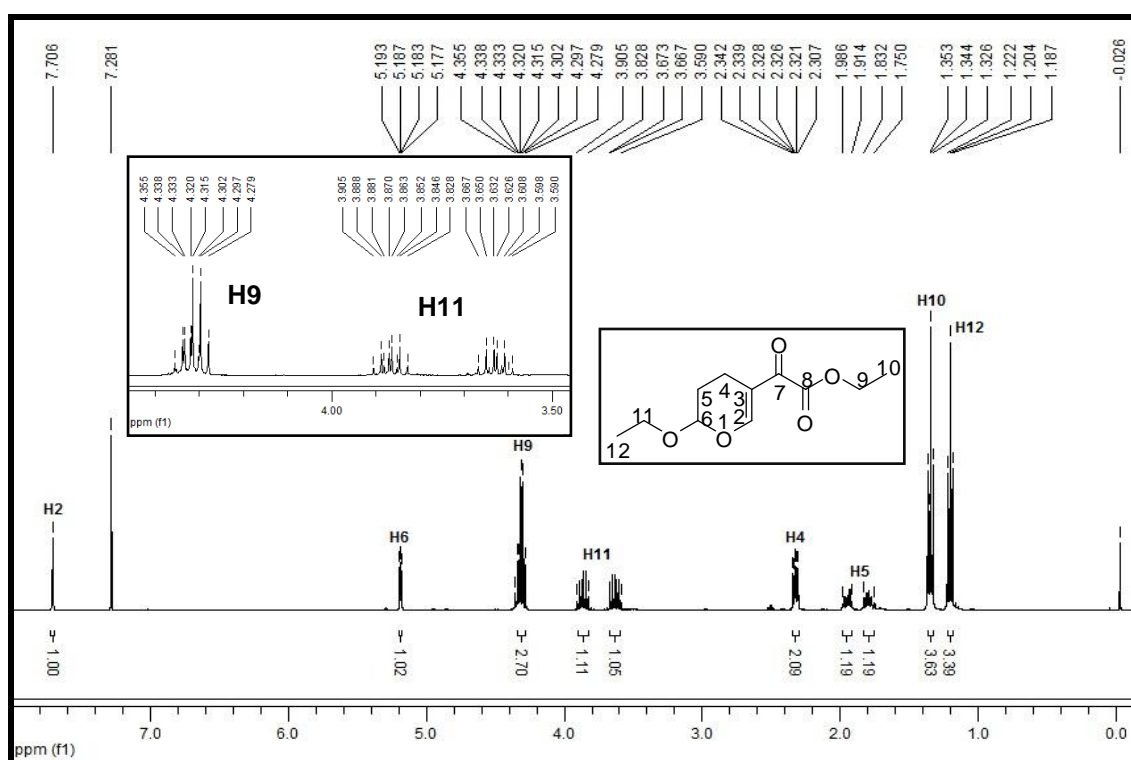
Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend.(%)	Aspecto	CG-EM IE 70Ev [m/z(%)]	HRMS-ESI (m/z)
<b>1</b>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> (228,06)	60%	Óleo marrom	228(M*,3), 184(9), 155(100), 17(42).	Calc. para C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 251,0985 Encontrado: 251,0905

### 3.2.1 Identificação do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (**1**).

A enona cíclica 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, obtida através da acilação do enoléter com cloreto de etiloxalila, foi identificada através de experimentos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, espectrometria de massas. Os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão descritos na **Tabela 6**. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C estão apresentados nas **Figuras 5** e **6**, respectivamente.

De acordo com o espectro de hidrogênio para o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, podemos visualizar um singlete pertencente ao **H2** na região de 7,70 ppm, com integração igual a um hidrogênio, o **H6** está presente na forma de um dubleto de dubletos na região de 5,18 ppm devido ao seu acoplamento com os hidrogênios **H5** e **H5'**, com integração igual a um hidrogênio. Na região de 4,35 a 4,28 ppm é visível o

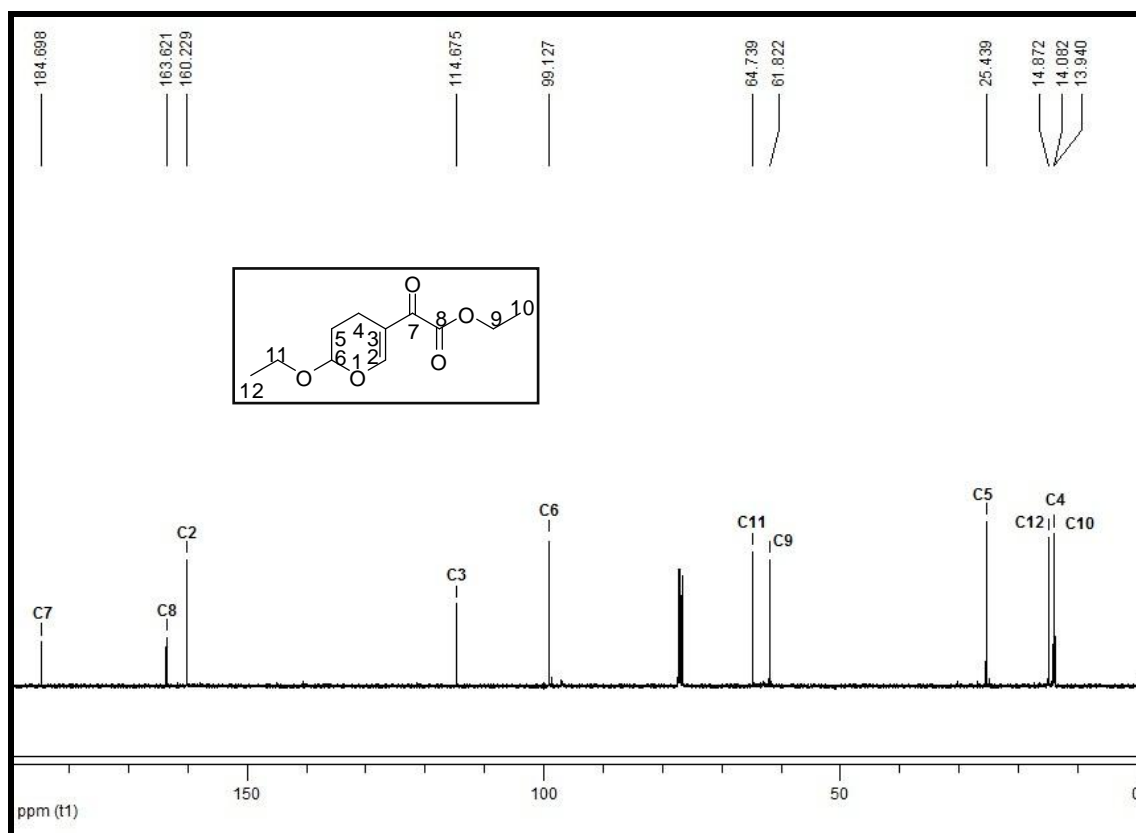
multipletos do **H9** com integração igual a dois hidrogênios. Os dois multipletos referente ao **H11** estão presentes nas regiões de 3,90 a 3,83 ppm e de 3,67 a 3,59 ppm, possuindo cada multipletos integração igual a um hidrogênio. Os hidrogênios do **H11**, desdobram em multipletos devido a proximidade do mesmo a um centro quiral. De 2,34 a 2,31 ppm foi observada a presença do multipletos do **H4** com integração equivalente a dois hidrogênios, bem como, os multipletos equivalentes ao **H5**, que encontram-se na região de 1,98 a 1,75 ppm. Esses hidrogênios **H5** e **H4**, são diastereotópicos e por isso possuem sinais na forma de multipletos. Os tripletos referentes aos **H10** e **H12** são visíveis nas regiões de 1,34 ppm e 1,20 ppm, ambos com integração igual a três hidrogênios.



**Figura 5:** Espectro de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **1** registrado em CDCl<sub>3</sub>.

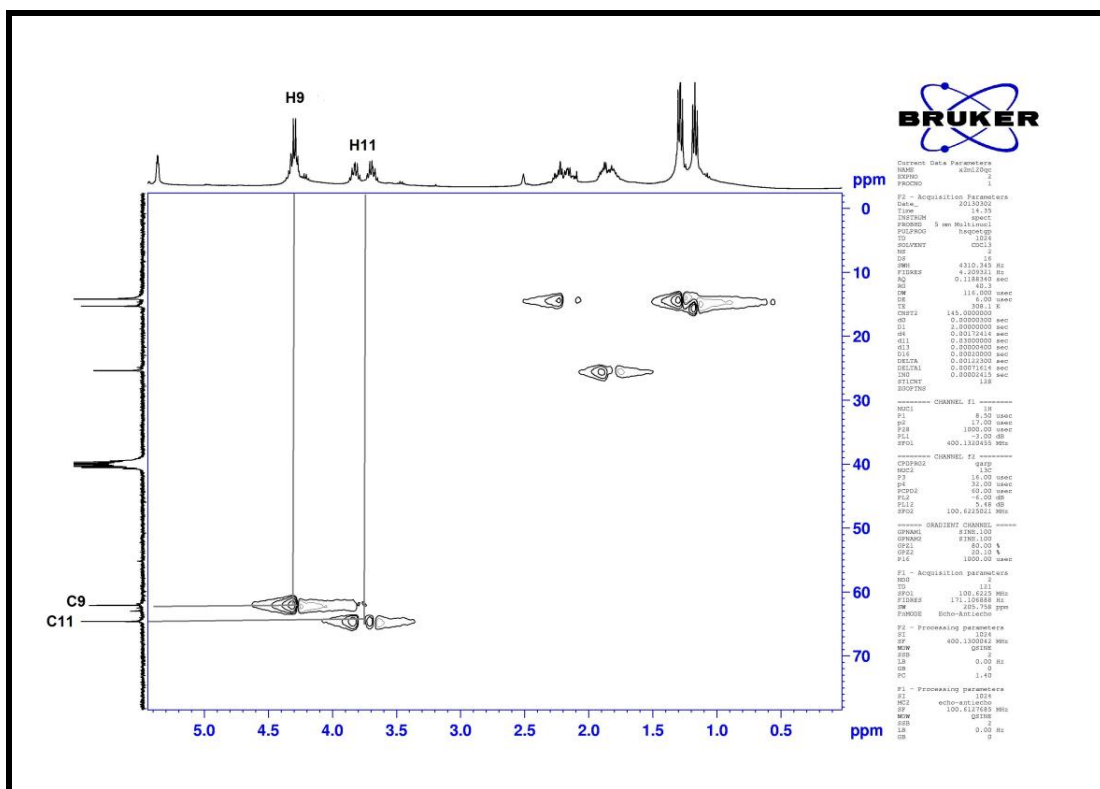
No espectro de RMN de carbono-13 para o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila foram observados dois sinais nas regiões de 184,6 e 163,6 ppm referentes às carbonilas da cetona e do éster, respectivamente. Os carbonos vinílicos (**C3** e **C2**) foram evidenciados nas regiões de 114,5 e 160,2 ppm. Na região de 99,1 ppm está presente o **C6**. O **C11** e o **C9** aparecem nas regiões de 64,7 e 61,8 ppm. Esses puderam ser identificados através do espectro bidimensional *HMOC* (**Figura 7**). O **C5**

apresentou um deslocamento químico de 25,4 ppm e o **C4** mostrou deslocamento de 14,0 ppm. Os carbonos referentes as metilas (**C12** e **C10**) foram observados nas regiões de 14,8 e 13,9 ppm, simultaneamente.



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





**Figura 7:** Espectro bidimensional (2D) *HMQC* ( $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$ ) do composto **1**, registrado em  $\text{DMSO-d}_6$ .

No espectro de massas obtido para o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, pode-se observar que este composto apresentou uma série de fragmentos ionizados, sendo utilizado impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos visualizados foram: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupamento etoxila ( $\text{M}^+ - 45$ ), bem como o pico referente à perda do grupamento éster ( $\text{M}^+ - 73$ ). O pico referente à perda do substituinte oxoacetato ( $\text{M}^+ - 101$ ) também foi observado. Os prováveis fragmentos, para o composto em questão, estão apresentados no **Esquema 22** e na **Figura 8**.

## Esquema 22:

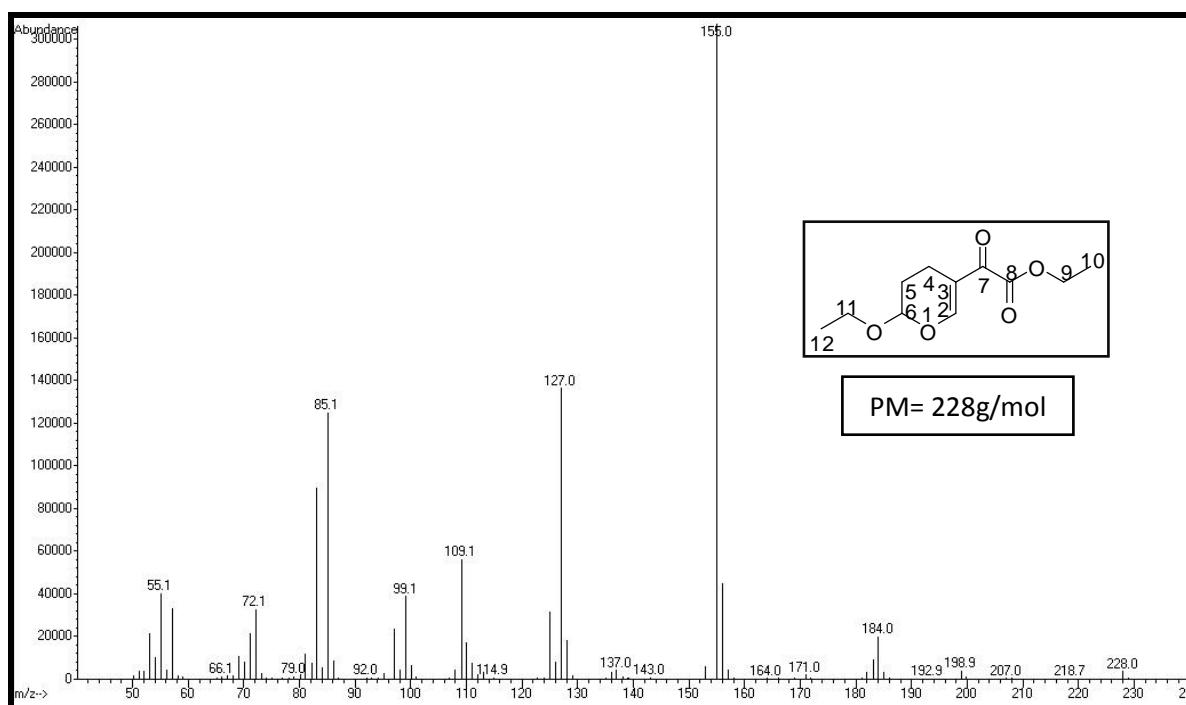
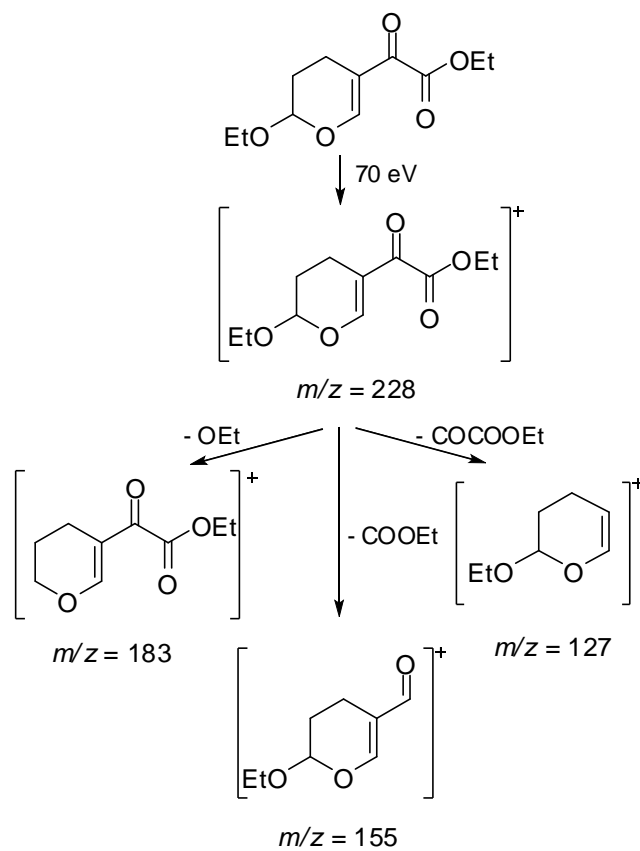
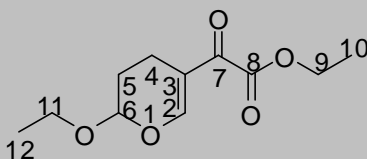


Figura 8: Espectro de massa (IE, 70 eV) do composto 1.

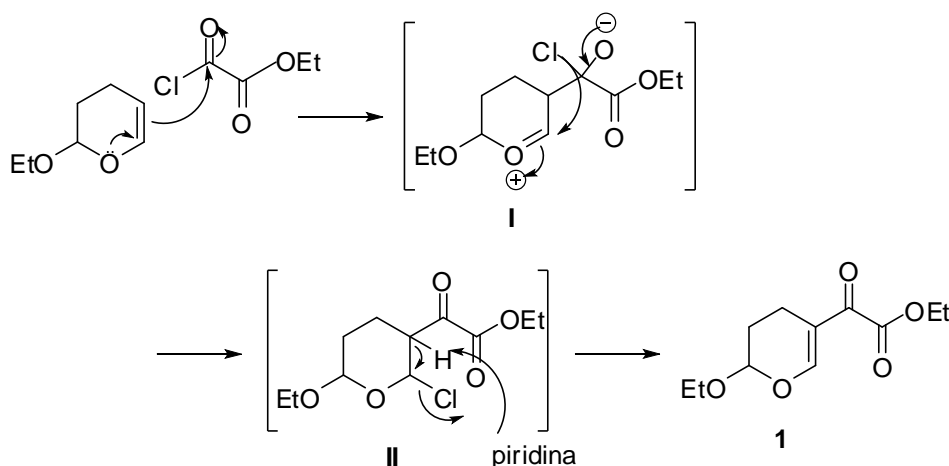
**Tabela 6:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 1.

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J= Hz, identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J= Hz, identificação)
	7,70 (s, 1H, H2); 5,18 (dd, 1H, J= 2,7 e J= 3,9, H6); 4,35-4,28 (m, 2H, H9); 3,90-3,83 e 3,67-3,59 (m, 2H, H11); 2,34-2,30 (m, 2H, H4); 1,98-1,91 e 1,83-1,75 (m, 2H, H5); 1,34 (t, 3H, J= 14,2, H10); 1,20 (t, 3H, J= 14,2, H12).	184,7 (C7); 163,6 (C8); 160,2 (C2); 114,6 (C3); 99,1 (C6); 64,7 (C11); 61,8 (C9); 25,4 (C5); 14,8 (C12); 14,1 (C4); 13,9 (C10).

### 3.2.2 Mecanismo proposto para a síntese do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).

O mecanismo proposto para a síntese do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, baseado no artigo de Effenberger,<sup>23</sup> tem início pelo ataque nucleofílico dos elétrons da dupla ligação do enoléter à carbonila do cloreto de etiloxalila, seguido de uma migração de um par de elétrons do átomo de oxigênio do 2-etóxi-3,4-diidro-2H-pirano, resultando no intermediário I. Devido a restauração da dupla ligação carbono-oxigênio, há a transferência de um íon cloreto para a posição 2 do heterociclo, segundo o intermediário II. A piridina presente no meio reacional atua removendo um hidrogênio ácido, alfa à carbonila. A remoção deste átomo de hidrogênio leva a formação da dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 do enoléter e a liberação do íon cloreto, resultando no composto 1 desejado, como mostra o **Esquema 23**.

#### Esquema 23:



### 3.3 Obtenção das 1,4,5,6-tetrahidropiridinas (3a-i) e (4a-i).

Sendo tetraidropiridinas uma classe de compostos de grande importância, por serem alvo de diversificados estudos e por possuírem um vasto espectro biológico, decidiu-se nesse trabalho utilizar por base, um artigo apresentado pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE<sup>19</sup>, onde a síntese de tetraidropiridinas análogas as descritas aqui, foi realizada de forma eficiente e com bons rendimentos.

#### 3.3.1 Obtenção das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3a-i).

As tetraidropiridinas **3a-i** foram obtidas através de uma reação de ciclização seguida da substituição do grupo alcóxila por uma amina, entre o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3il)-2-oxoacetato de etila com aril aminas, através de uma metodologia prática e com um único passo reacional.

Primeiramente, partimos para o desenvolvimento de uma metodologia que promovesse a obtenção das 1,4,5,6-tetrahidropiridinas desejadas **3a-i**. Inicialmente tentamos obter o composto **3h** empregando o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4*H*-piran-3il)-2-oxoacetato de etila (**1**) como bloco precursor aliado a aril amina **2h**, de acordo com as condições reacionais demonstradas na **Tabela 7**.

**Tabela 7:** Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **3h** a temperatura ambiente.

Reação <sup>a</sup>	Solvente <sup>b</sup>	Tempo	Reagente (1:1)	Rendimento(%)
1	MeOH	24h	-	72
2	EtOH	24h	-	83
3	MeOH	24h	Et <sub>3</sub> N	<sup>c</sup>
4	EtOH	24h	Et <sub>3</sub> N	<sup>c</sup>
5	MeOH	48h	Et <sub>3</sub> N	<sup>c</sup>
6	EtOH	48h	Et <sub>3</sub> N	<sup>c</sup>

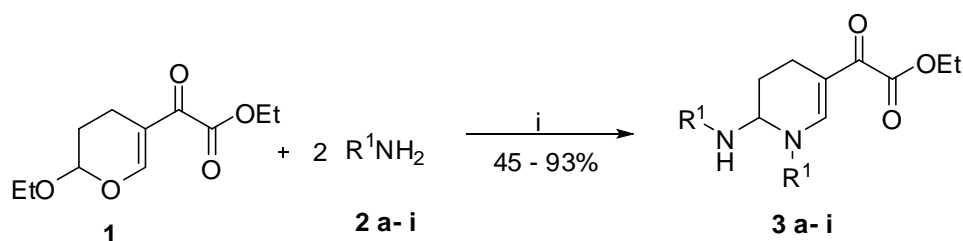
<sup>a</sup> Proporção molar do substrato e aril amina igual a 1:2 respectivamente; <sup>b</sup> Solventes anidros; <sup>c</sup> Formação de subprodutos não identificados;

Para a otimização reacional, a escolha dos solventes teve por base dados do trabalho publicado por Zanatta e colaboradores.<sup>19</sup> Como pode ser visto na **Tabela 7**, a condição reacional capaz de promover a formação do composto **3h**, foi utilizando etanol anidro como solvente, sob um período de 24

horas, à temperatura ambiente. O tempo reacional foi definido por monitoramento da reação através de cromatografia de camada delgada. Quando há uma mudança no solvente, como por exemplo, metanol anidro, (reação 1) o produto desejado também é obtido, porém a resolução dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  não possuem a mesma qualidade do que quando a reação é procedida utilizando etanol. As demais condições reacionais, onde foi empregado o uso de trietilamina, em uma tentativa de evitar que a aril amina agisse como base, ficando, dessa forma, protonada e dificultando a reação da mesma, levou a formação de óleos pastosos, cujos espectros evidenciaram poucos sinais do produto desejado ou subprodutos indesejados.

Após o término do tempo reacional, o produto foi isolado, com bom rendimento (**83%**), através da remoção do etanol com auxílio de rotaevaporador seguido de uma lavagem com hexano para remover impurezas. A metodologia descrita anteriormente foi utilizada para as demais arilaminas (**Esquema 24**).

#### Esquema 24:



i: EtOH anidro; 24; t.a.

Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%)
<b>2a, 3a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60
<b>2b, 3b</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45
<b>2c, 3c</b>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52
<b>2d, 3d</b>	3,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	55
<b>2e, 3e</b>	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>2f, 3f</b>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76
<b>2g, 3g</b>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64
<b>2h, 3h</b>	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83
<b>2i, 3i</b>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45

Na **Tabela 8** estão apresentadas as fórmulas moleculares, rendimentos, dados de análise elementar e pontos de fusão dos compostos **3a-i**.

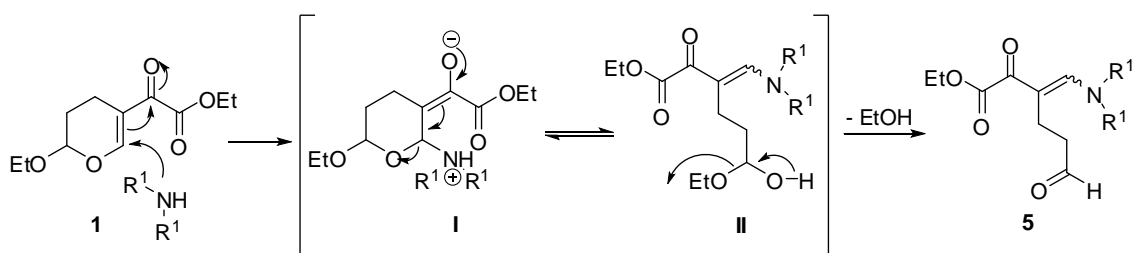
**Tabela 8:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **3a-i**.

Comp.	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Aspecto	Ponto de Fusão (°C)	HRMS-ESI ( <i>m/z</i> ) ou AE <sup>c</sup>
<b>3a</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (350,16)	60	Sólido bege	130-134	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 71,98, H: 6,33, N: 7,99 Encontrado: C: 71,33, H: 6,16, N: 7,92
<b>3b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (418,09)	45	Sólido verde	105-110	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 60,15, H: 4,81, N: 6,68 Encontrado: C: 59,67, H: 4,95, N: 6,77
<b>3c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (418,09)	52	Sólido amarelo	140-144	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 60,15, H: 4,81, N: 6,68 Encontrado: C: 60,00, H: 4,63, N: 6,55
<b>3d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (486,01)	55	Sólido bege	109-114	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 51,67, H: 3,72, N: 5,74 Encontrado: C: 53,27, H: 3,88, N: 5,64
<b>3e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (386,14)	70	Sólido marrom	146-152	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 65,28, H: 5,22, N: 7,25 Encontrado: C: 65,09, H: 5,23, N: 7,21
<b>3f</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (386,14)	76	Óleo marrom	<sup>b</sup>	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 409,1340 Encontrado: 409,1368
<b>3g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (378,19)	64	Sólido amarelo	135-138	Calc. para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 72,99, H: 6,92, N: 7,40 Encontrado: C: 73,19, H: 6,73, N: 7,32
<b>3h</b>	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (410,18)	83	Óleo marrom	<sup>b</sup>	Calc. para C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 433,1739 Encontrado: 433,1745
<b>3i</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (505,98)	45	Sólido marrom	103-107	Calc. para C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : C: 49,63, H: 3,97, N: 5,51 Encontrado: C: 48,35, H: 3,94, N: 5,71

<sup>a</sup> Rendimento do produto obtido após lavagem com hexano. <sup>b</sup> Composto obtido na forma de óleo. <sup>c</sup> Análise Elementar expressa em % de C, H e N, respectivamente.

Houve a tentativa de realizar testes com aminas secundárias, utilizando uma proporção equimolar do material de partida **1** e de uma amina secundária, a fim de levar a formação do composto **5** de cadeia aberta, para comprovação do mecanismo da reação, porém não foi possível identificar os produtos formados pois os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e massas não foram conclusivos (**Esquema 25**).

**Esquema 25:**



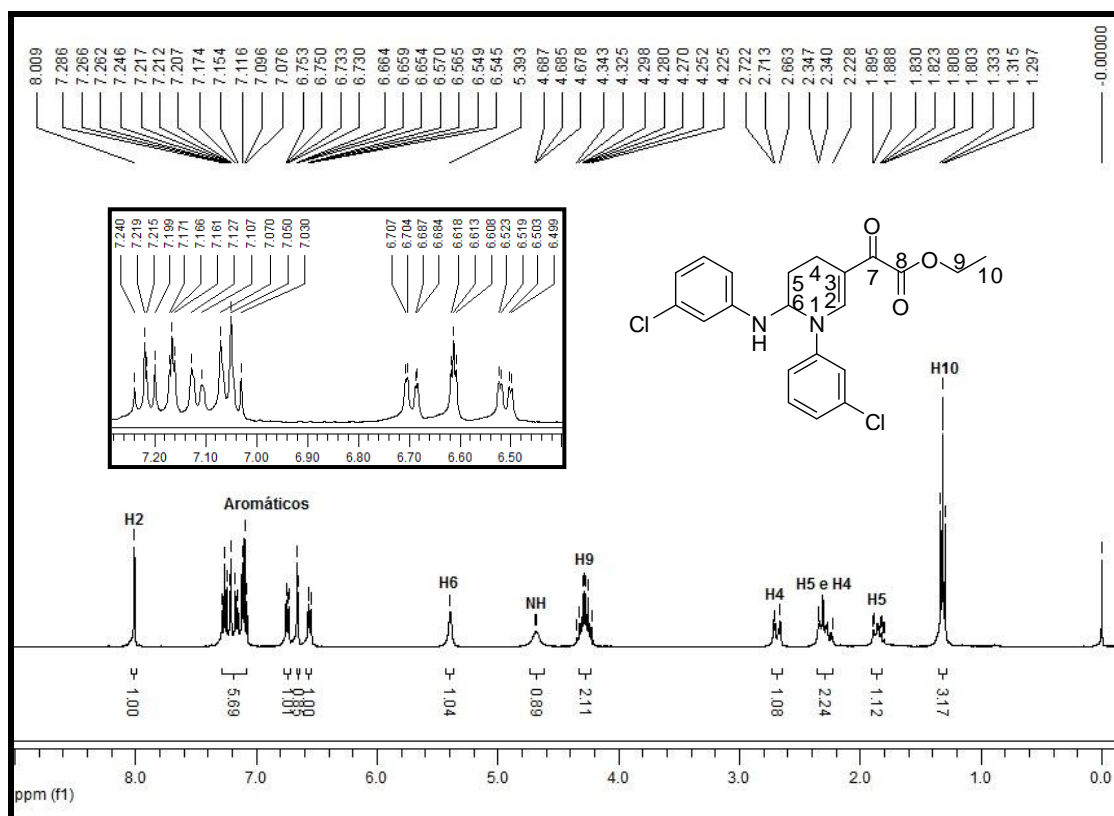
### 3.3.2 Identificação das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (**3a-i**).

As tetraidropiridinas **3a-i** foram facilmente identificadas através de RMN de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ), carbono-13, espectrometria de massa e com a ajuda de dados espectroscópicos da literatura de moléculas com estruturas semelhantes.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** (THP dissubstituída) foi escolhido para ilustrar o comportamento da classe de compostos da série **3a-i**, o espectro foi registrado em  $\text{CDCl}_3$ , utilizando trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interno.

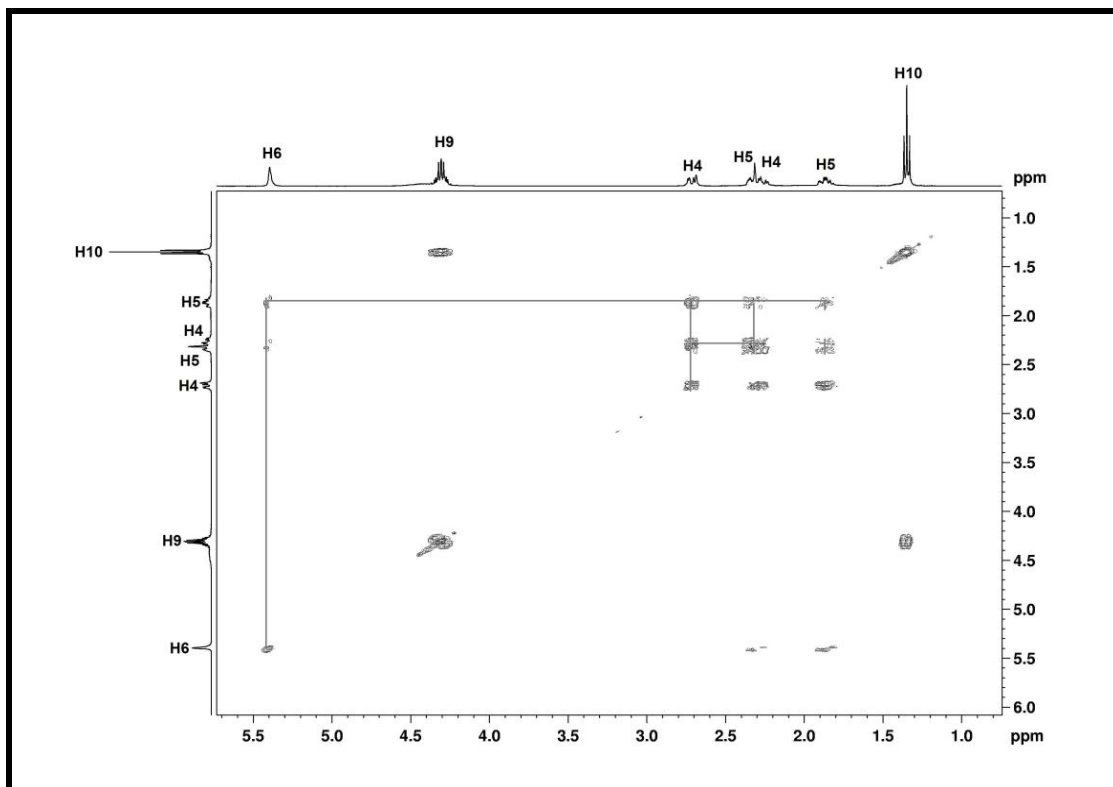
Podemos observar no espectro de RMN de hidrogênio do composto **3c** a presença do singlete característico referente ao Hidrogênio vinílico (**H2**) em 8,00 ppm com respectiva integração igual a um hidrogênio (**Figura 9**). Estão presentes também os hidrogênios aromáticos no intervalo de 7,29 – 6,54 ppm com integração total de oito hidrogênios. O hidrogênio **H6** está presente na forma de um singlete alargado na região de 5,39 ppm. Na região de 4,68 ppm encontra-se o **NH** da porção amina do composto **3c**. O multipletto referente ao

**H9** apresenta deslocamento químico de 4,34 – 4,22 ppm, com integração de dois hidrogênios. Um dos hidrogênios **H4** encontra-se na forma de um multipletto com deslocamento químico de 2,72 – 2,66 ppm. Na região de 2,35 – 2,23 ppm encontra-se um multipletto contendo um **H5** e o outro **H4**, com integração total igual a dois hidrogênios. O multipletto presente na região de 1,89 – 1,80 ppm é referente ao segundo hidrogênio **H5**. Esse desdobramento dos sinais em dois multipletos se deve ao fato de esses hidrogênios, **H4** e **H5**, estarem próximos a um centro quiral, dessa forma se comportam como hidrogênios diastereotópicos, isso pode ser comprovado com o auxílio do COSY, onde podemos observar o acoplamento do **H6** com um dos **H5**, que por sua vez acopla com **H4** (**Figura 10**). E por último podemos notar a presença do **H10**, referente à metila, com deslocamento químico na região de 1,31 ppm.



**Figura 9:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **3c**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.





**Figura 10:** Espectro bidimensional (2D) COSY ( $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ) do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3c** podemos observar a presença em 182,3 e 164,2 ppm das carbonilas da cetona do éster respectivamente (**Figura 11**). Os carbonos vinílicos aparecem nas regiões de 146,4 e 110,2 ppm para os carbonos **C2** e **C3** respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos estão presentes na região de deslocamento químico 145,7 – 112,3 ppm. Na região de 66,4 ppm está presente o carbono **C6**, o carbono **C9** aparece com deslocamento químico de 61,8 ppm. Com deslocamento químico na região de 24,9 ppm encontra-se o carbono **C5**, bem como na região de 14,0 ppm aparecem sobrepostos os carbonos **C4** e **C10**. Este fato pode ser comprovado através do espectro bidimensional *HMQC* (**Figura 12**).

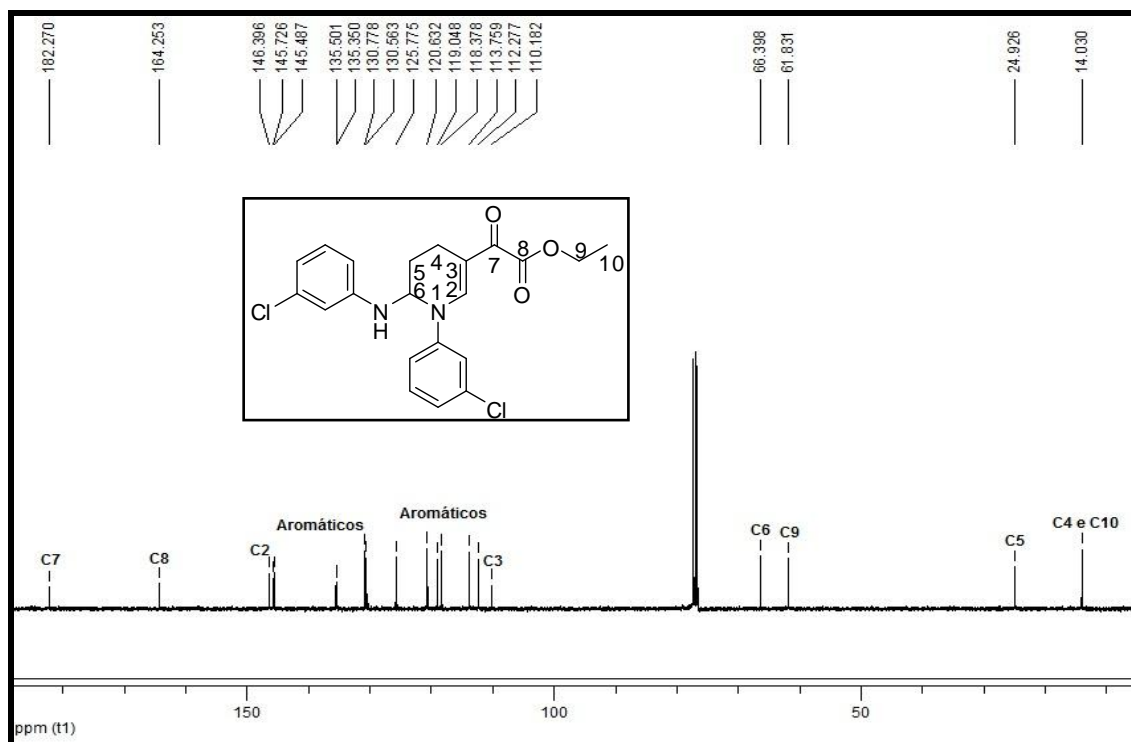


Figura 11: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

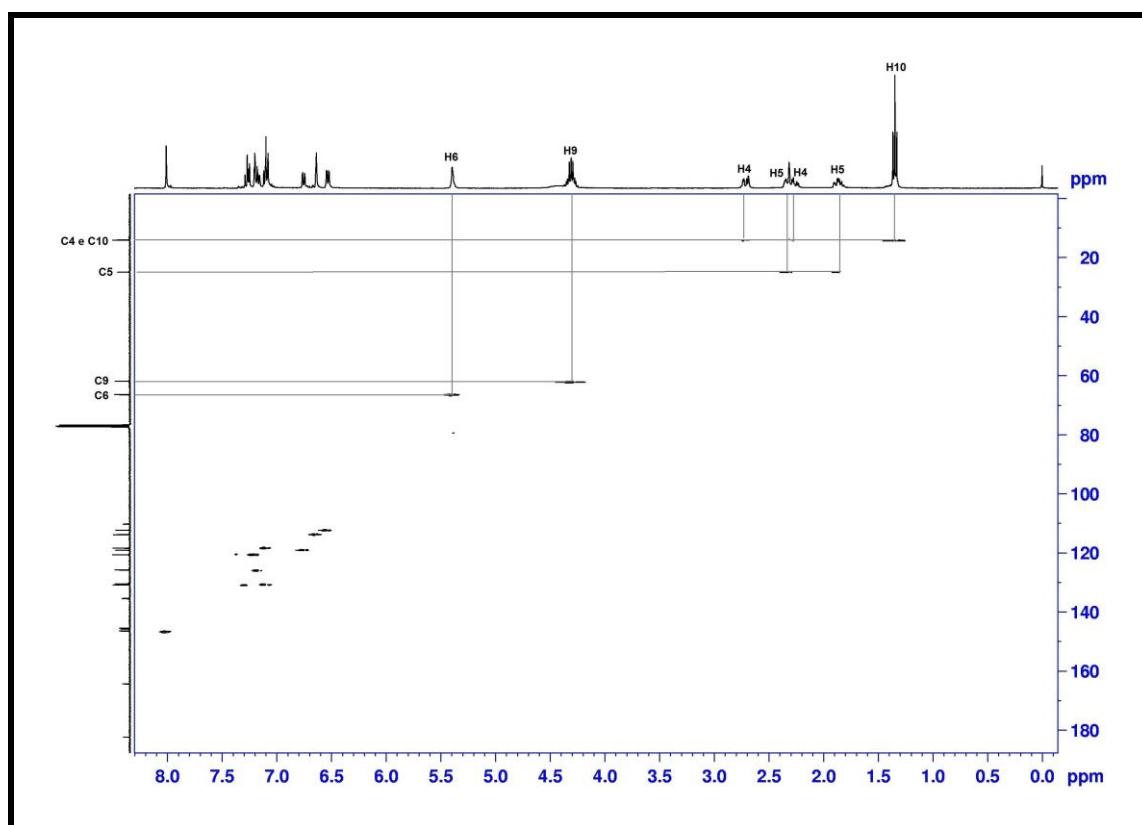
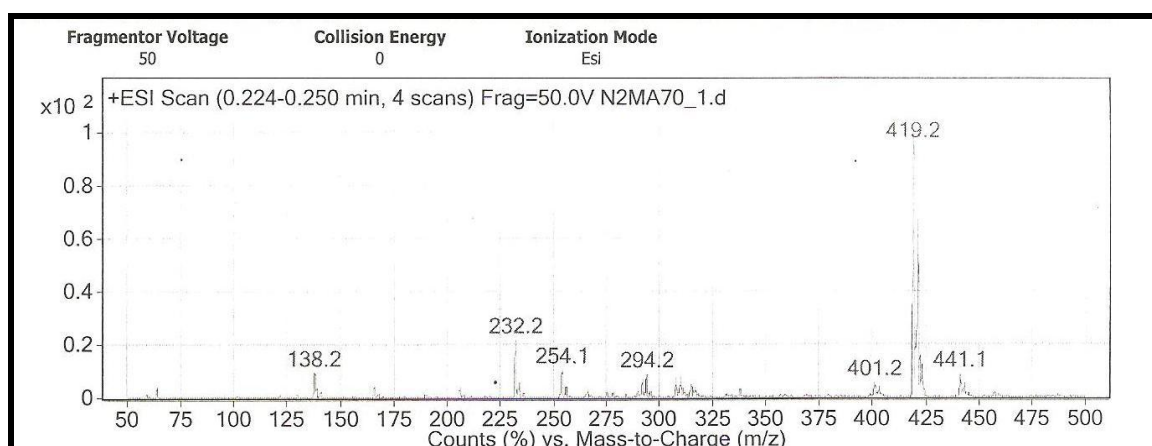


Figura 12: Espectro bidimensional (2D) *HMQC* ( $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$ ) do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

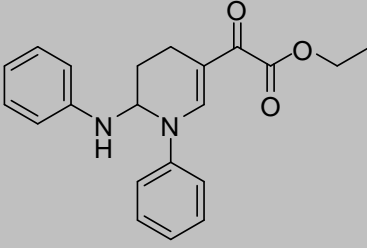
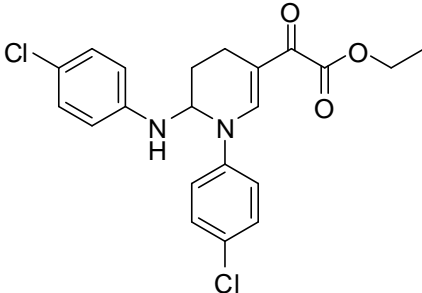
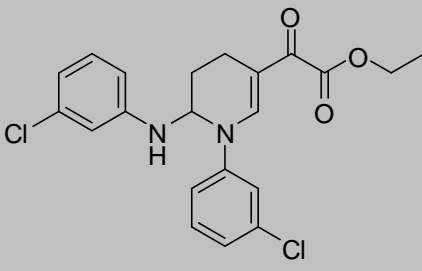
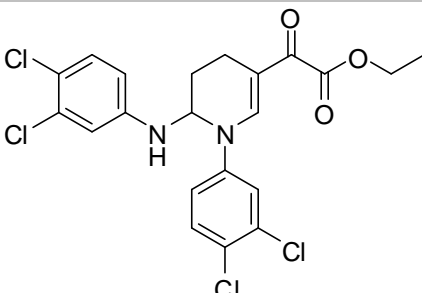
Os compostos da série **3a-i**, não puderam ser identificados através de espectrometria de massas no modo impacto de elétrons, dessa forma foi utilizada cromatografia líquida acoplada à massa (LC/MS) para que pudesse ser constatada a formação dos compostos desejados. Na **Figura 13** está demonstrado o espectro de massas obtido através de cromatografia líquida (LC/MS), onde podemos observar a obtenção do composto **3c** desejado devido ao sinal com razão  $m/z = 419,2$  referente a massa ( $M+H$ ) do composto em questão.



**Figura 13:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3c**.

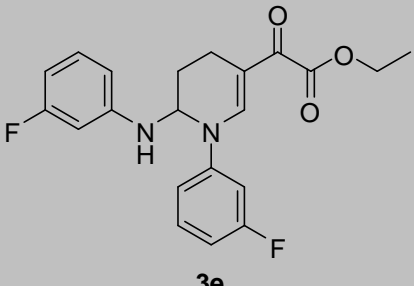
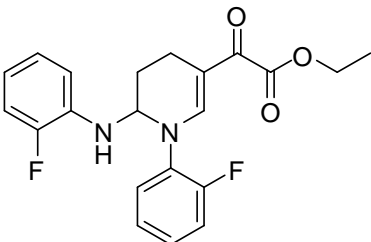
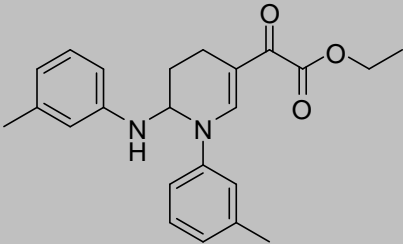
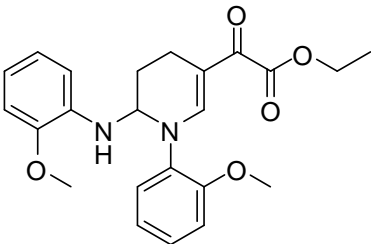
Na **Tabela 9** estão apresentados os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos referidos compostos.

**Tabela 9:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3a-i**.<sup>a,b</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J=Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J=Hz, Identificação)
 <p><b>3a</b></p>	8,01 (s, 1H, H2); 7,25 (d, 1H, J= 8,3, Ar); 7,18-7,09 (m, 6H, Ar); 6,71 (t, 1H, J= 7,3, Ar); 6,56 (d, 2H, J= 7,6, Ar); 5,42 (s, 1H, H6); 4,30-4,24 (m, 2H, H9); 2,72-2,66 (m, 1H, H4); 2,32-2,23 (m, 2H, H5 e H4); 1,86-1,77 (m, 1H, H5); 1,31 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,2 (C-7); 164,7 (C-8); 147,1 (C-2), 144,8; 144,4; 129,7; 129,5; 125,6; 120,3; 119,0; 114,0 (C-Ar); 109,3 (C-3); 66,7 (C-6); 61,6 (C-9); 25,0 (C-5); 14,0 (C-4); 14,0(C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>3b</b></p>	7,99 (s, 1H, H2); 7,24 (dd, 2H, J= 2,2 e J= 2,2, Ar); 7,08 (d, 4H, J= 9,0, Ar); 7,03 (d, 2H, J= 8,6, Ar); 6,54 (d, 1H, J= 4,0, Ar); 6,34 (s, 1H, H6); 4,34-4,21 (m, 2H, H9); 2,73-2,67 (m, 1H, H4); 2,32-2,20 (m, 2H, H5 e H4); 1,89-1,80 (m, 1H, H5); 1,32 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,0 (C-7), 164,3 (C-8); 146,8 (C-2); 144,9; 143,3; 143,0; 131,2; 129,8; 129,4; 129,0; 123,7; 121,6; 116,1; 115,0 (C-Ar); 109,7 (C-3); 66,7 (C-6); 61,7 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>3c</b></p>	8,00 (s, 1H, H2); 7,21 (d, 1H, J= 8,1, Ar); 7,16 (t, 1H, J= 3,9, Ar); 7,11 (d, 1H, J= 8,1, Ar); 7,06 (d, 2H, J= 8,1, Ar); 6,69 (dd, 1H, J= 1,2 e J= 1,2, Ar); 6,61 (t, 1H, J= 3,9, Ar); 6,50 (dd, 1H, J= 1,9 e J= 1,9, Ar); 5,39 (s, 1H, H6); 4,34-4,22 (m, 2H, H9); 2,72-2,66 (m, 1H, H4); 2,35-2,23 (m, 2H, H5 e H4); 1,89-1,80(m, 1H, H5); 1,31(t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,3 (C-7); 164,2 (C-8); 146,3 (C-2); 145,7; 145,4; 135,5; 135,3; 130,7; 125,7; 119,0; 118,3; 113,7; 112,3 (C-Ar); 110,2 (C-3); 66,4 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4 e C-10). <sup>a,c</sup>
 <p><b>3d</b></p>	7,88 (s, 1H, H2); 7,32 (d, 1H, J= 8,8, Ar); 7,21 (d, 1H, J= 2,7, Ar); 7,14 (d, 1H, J= 8,8, Ar); 6,95 (dd, 1H, J= 2,6 e J= 2,6, Ar); 6,67 (d, 1H, J= 2,7, Ar); 6,43 (dd, 1H, J= 2,7 e J= 2,7, Ar); 5,24 (d, 1H, J= 7,1, H6); 4,29-4,18 (m, 2H, H9); 2,67-2,61 (m, 1H, H4); 2,26-2,14 (m, 2H, H5 e H4); 1,85-1,76 (m, 1H, H5); 1,26 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,2 (C-7); 164,0 (C-8); 146,2 (C-2); 143,9; 143,8; 133,7; 133,3; 131,0; 129,6; 122,3; 121,9; 119,6; 115,1; 113,5 (C-Ar); 110,5 (C-3); 66,4 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10). <sup>a,b</sup>

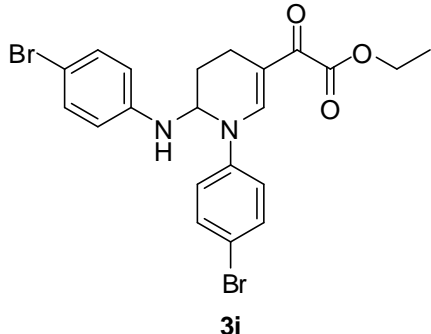
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 9:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3a-i**.<sup>a,b</sup> (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J=Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J=Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>3e</b></p>	8,03 (s, 1H, H2), 7,28-7,21 (m, 1H, Ar); 7,08 (q, 1H, J= 22,7, Ar); 6,94 (d, 1H, J= 8,1, Ar); 6,89 (d, 1H, J= 10,1, Ar); 6,84 (t, 1H, J= 8,2, Ar); 6,44-6,38 (m, 2H, Ar); 6,32 (d, 1H, J= 11,2, Ar); 5,38 (s, 1H, H6); 4,21-4,19 (m, 2H, H9); 2,68-2,64 (m, 1H, H4); 2,32-2,22 (m, 2H, H5 e H4); 1,87-1,78 (m, 1H, H5); 1,30 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,2 (C-7); 164,2 (C-8); 164,0 (d, $J_{\text{C-F}}= 243,9$ , C-Ar); 163,2(d, $J_{\text{C-F}}= 247,9$ , C-Ar); 146,5 (C-2); 146,1 (d, $J_{\text{C-F}}= 5,2$ , C-Ar); 146,0 (d, $J_{\text{C-F}}= 4,5$ , C-Ar); 131,0 (d, $J_{\text{C-F}}= 9,4$ , C-Ar); 130 (d, $J_{\text{C-F}}= 10$ , C-Ar); 115,5; 115,4 (d, $J_{\text{C-F}}= 2,9$ , C-Ar); 112,4 (d, $J_{\text{C-F}}= 21,2$ , C-Ar); 110,2 (C-Ar); 109,5 (C-3); 107,4 (d, $J_{\text{C-F}}= 24,9$ , C-Ar); 105,4 (d, $J_{\text{C-F}}= 21,4$ , C-Ar); 100,7 (d, $J_{\text{C-F}}= 25,5$ , C-Ar); 66,3 (C-6); 61,8 (C-9); 24,8 (C-5); 14,0 (C-4 e C-10). <sup>a,b</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>3f</b></p>	7,73 (s, 1H, H2); 7,23-7,18 (m, 2H, Ar); 7,07 (q, 2H, J= 8,5, Ar); 6,91-6,86 (m, 1H, Ar); 6,79 (t, 1H, J= 7,7, Ar); 6,65-6,59 (m, 1H, Ar); 6,55-6,51 (m, 1H, Ar); 5,41 (s, 1H, H6); 4,34-4,27 (m, 2H, H9); 2,84-2,77 (m, 1H, H4); 2,44-2,36 (m, 1H, H5); 2,30-2,24 (m, 1H, H4); 2,15-2,07 (m, 1H, H5); 1,34 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,1 (C-7); 164,5 (C-8); 157,7 (d, $J_{\text{C-F}}= 249,0$ , C-Ar); 151,8 (d, $J_{\text{C-F}}= 239,2$ , C-Ar); 149,5 (C-2); 133,2 (d, $J_{\text{C-F}}= 11,4$ , C-Ar); 132,5 (d, $J_{\text{C-F}}= 11,8$ , C-Ar); 128,6 (d, $J_{\text{C-F}}= 8,0$ , C-Ar); 127,3 (C-Ar); 124,9 (d, $J_{\text{C-F}}= 3,8$ , C-Ar); 124,2 (d, $J_{\text{C-F}}= 3,6$ , C-Ar); 119,0 (d, $J_{\text{C-F}}= 7,2$ , C-Ar); 116,6 (d, $J_{\text{C-F}}= 20,1$ , C-Ar); 115 (d, $J_{\text{C-F}}= 19,2$ , C-Ar); 114,5 (C-Ar); 108,5 (C-3); 67,3 (C-6); 61,4 (C-9); 26,3 (C-5); 14,3 (C-4); 13,9 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>3g</b></p>	8,04 (s, 1H, H2); 7,23 (t, 1H, J= 7,7, Ar); 7,11-7,01 (m, 4H, Ar); 6,62 (d, 1H, J= 7,6, Ar); 6,48 (t, 2H, J= 4,6, Ar); 5,46 (s, 1H, H6); 4,36-4,30 (m, 2H, H9); 2,77-2,71 (m, 1H, H4); 2,40-2,27 (m, 8H, H5-H4 e 2Me); 1,37 (t, 3H, J= 7,1 H10). <sup>a,b</sup>	182,2 (C-7); 164,8 (C-8); 147,5 (C-2); 144,9; 144,5; 139,7; 139,3; 129,5; 129,3; 126,5; 121,3; 119,8; 117,6; 114,9; 111,2; 109,0 (C-3); 66,8 (C-6); 61,6 (C-9); 25,0 (C-5); 21,5; 21,4 (Me); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>3h</b></p>	7,63 (s, 1H, H2); 7,20 (t, 1H, J= 7,8, Ar); 7,11 (dd, 1H, J= 1,3 e J= 1,3, Ar); 6,88-6,85 (m, 2H, Ar); 6,69-6,67 (m, 1H, Ar); 6,60 (t, 2H, J= 8,1, Ar); 6,33-6,31 (m, 1H, Ar); 5,36 (s, 1H, H6); 4,29-4,23 (m, 2H, H9); 3,80 (s, 3H, OMe); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,79-2,74 (m, 1H, H4); 2,43-2,34 (m, 1H, H5); 2,24-2,19 (m, 1H, H4); 2,08-2,02 (m, 1H, H5); 1,32 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,0 (C-7); 165,2 (C-8); 154,3; 151,6 (C-Ar); 146,8 (C-2); 135,2; 133,7; 128,7; 127,5; 121,0; 120,7; 117,8; 111,8; 111,3; 109,9 (C-3); 66,7 (C-6); 61,3 (C-9); 55,6; 55,4 (OMe); 26,1 (C-7); 14,2 (C-4); 14,0 (C-10). <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente

**Tabela 9:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3a-i**.<sup>a,b</sup> (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ\text{H}$ , J=Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J=Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>3i</b></p>	7,95 (s, 1H, H2); 7,41 (d, 1H, J= 8,6, Ar); 7,22 (d, 2H, J= 9,1, Ar); 7,17 (d, 1H, J= 8,5, Ar); 7,02 (d, 1H, J= 8,7, Ar); 6,49 (d, 3H, J= 8,7, Ar); 5,29 (s, 1H, H6); 4,28-4,21 (m, 2H, H9); 2,68-2,62 (m, 1H, H4); 2,26-2,17 (m, 2H, H5 e H4); 1,84-1,75 (m, 1H, H5); 1,28 (t, 3H, J= 7,1, H10). <sup>a,b</sup>	182,1 (C-7); 164,3 (C-8); 146,5 (C-2); 143,7; 143,3; 132,8; 132,3; 131,9; 121,8; 116,6; 115,4; 110,8 (C-Ar); 109,9 (C-3); 66,5 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C10). <sup>a,b</sup>

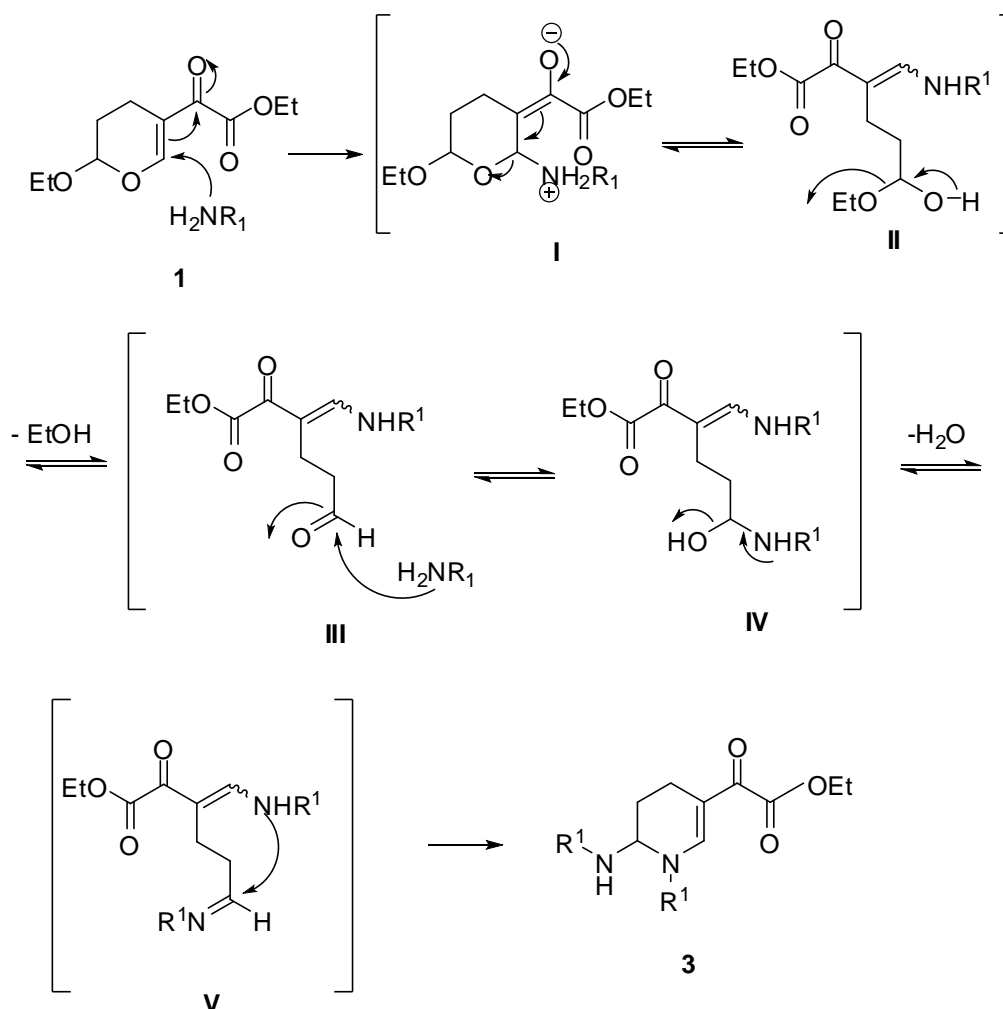
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.3.3 Mecanismo proposto para a síntese das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (**3a-i**).

O mecanismo proposto para a síntese das tetraidropiridinas **3a-i** foi baseado em um artigo publicado por nosso grupo de pesquisa<sup>19</sup> e também no rearranjo ANRORC, que consiste num ataque inicial de nucleófilos, seguido por uma abertura de anel e finalizando pelo fechamento do anel.<sup>36</sup> Este mecanismo inicia com uma adição de Michael, onde a amina primária ataca o carbono **2** do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, resultando no intermediário **I**, que está em equilíbrio com a estrutura acíclica **II** (**Esquema 26**). O hemiacetal **II** elimina uma molécula de álcool formando um aldeído mais estável (**III**). Este aldeído formado é atacado pelo nitrogênio de uma segunda molécula de amina dando origem a hemiaminal **IV**, que elimina uma molécula de água para resultar no intermediário **V**. Há então um ataque do nitrogênio da enamina ao grupo imino seguido de uma mudança 1,3-H, resultando no composto **3** com rendimentos satisfatórios.

<sup>36</sup> Buscemi, S.; Piccionello, A. P.; Pace, A.; Pibiri, A.; Vivona, N.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8797.

Esquema 26:



### 3.3.4 Obtenção das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a-i).

Conforme o descrito na revisão da literatura, muitas das metodologias utilizadas para obtenção de aza-heterociclos, como as tetraidropiridinas, são compostas por várias etapas, o que tem por consequência a formação do produto desejado com baixos rendimentos. Neste trabalho, a série inédita das 1,4,5,6-tetraidropiridinas **4a-i**, foi obtida também através de reações de ciclização entre o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3il)-2-oxoacetato de etila com aril aminas, utilizando uma metodologia diferente da utilizada para a série **3a-i**, porém igualmente eficiente e com um único passo reacional, tendo por base de estudo a publicação de Zanatta e seus colaboradores.<sup>19</sup>

Para o desenvolvimento de uma metodologia que levasse à formação das 1,4,5,6-tetrahidropiridinas desejadas **4a-i**, primeiramente tentamos obter o composto **4d** empregando o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3il)-2-oxoacetato de etila (**1**) como bloco precursor juntamente com a arilamina **2d**, utilizando uma quantidade equimolar (1:1) de cada um dos reagentes, álcool etílico como solvente e temperatura de refluxo. A otimização do processo reacional para a síntese da tetraidropiridina **4d** pode ser observada na **Tabela 10**.

**Tabela 10:** Otimização do processo reacional para a síntese do composto **4d**.

Reação <sup>a</sup>	Solvente <sup>b</sup>	Tempo	Temperatura	Reagente	Rendimento(%)
1	EtOH	24h	t.a.	-	<sup>c</sup>
2	EtOH	24h	t.a.	Piridina	<sup>d</sup>
3	EtOH	24h	Refluxo	Piridina	<sup>e</sup>
<b>4</b>	<b>EtOH</b>	<b>48h</b>	<b>Refluxo</b>	<b>Piridina</b>	<b>86</b>
5	EtOH	24h	Refluxo	Et <sub>3</sub> N	<sup>f</sup>
6	EtOH	48h	Refluxo	Et <sub>3</sub> N	<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Proporção do substrato, arilamina e reagente, quando utilizado (1:1:1); <sup>b</sup> Solvente anidro; <sup>c</sup> Formação do produto dissustituído; <sup>d</sup> Formação do produto di e monossustituído, sendo o último em menor quantidade, há também sobra de material de partida. <sup>e</sup> Há a formação dos produtos di e monossustituídos em igual proporção; <sup>f</sup> Formação de subprodutos indesejados.

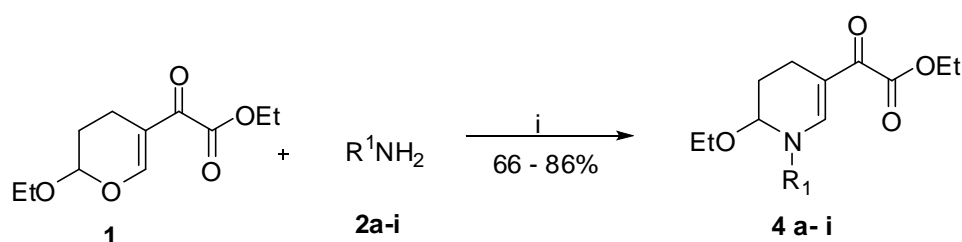
De acordo com a **Tabela 10**, podemos observar que a melhor condição reacional para a obtenção do composto **4d** é um período de 48 horas de tempo reacional, temperatura de refluxo, uso de piridina e etanol anidro como solvente. Ao analisarmos os espectros obtidos para as outras reações de otimização reacional podemos observar que nas reações em temperatura ambiente houve a formação dos produtos di- e mono-sustituídos sendo o último em menor quantidade, e ainda puderam ser observados, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, sinais pertencentes ao material de partida. Quando foi utilizado trietilamina, houve a formação de subprodutos, inviabilizando o uso desse reagente.

Do produto **4d**, após terminado o tempo reacional, o etanol anidro foi removido com auxílio de rotaevaporador e na sequência o produto formado foi extraído com diclorometano e água ácida em proporção 1:2 (3 X 50mL). Novamente o solvente foi removido com auxílio de rotaevaporador e o produto isolado com **86%** de rendimento. Os produtos obtidos foram purificados através



da utilização de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. O solvente utilizado para eluir o composto através da coluna foi etanol, pois caso o composto seja eluído com metanol, ocorre uma reação de transesterificação no composto, levando a formação do éster metílico. A técnica utilizada para obtenção e isolamento do composto **4d**, também foi utilizada para as demais anilinas, como podemos observar no **Esquema 27**.

**Esquema 27:**



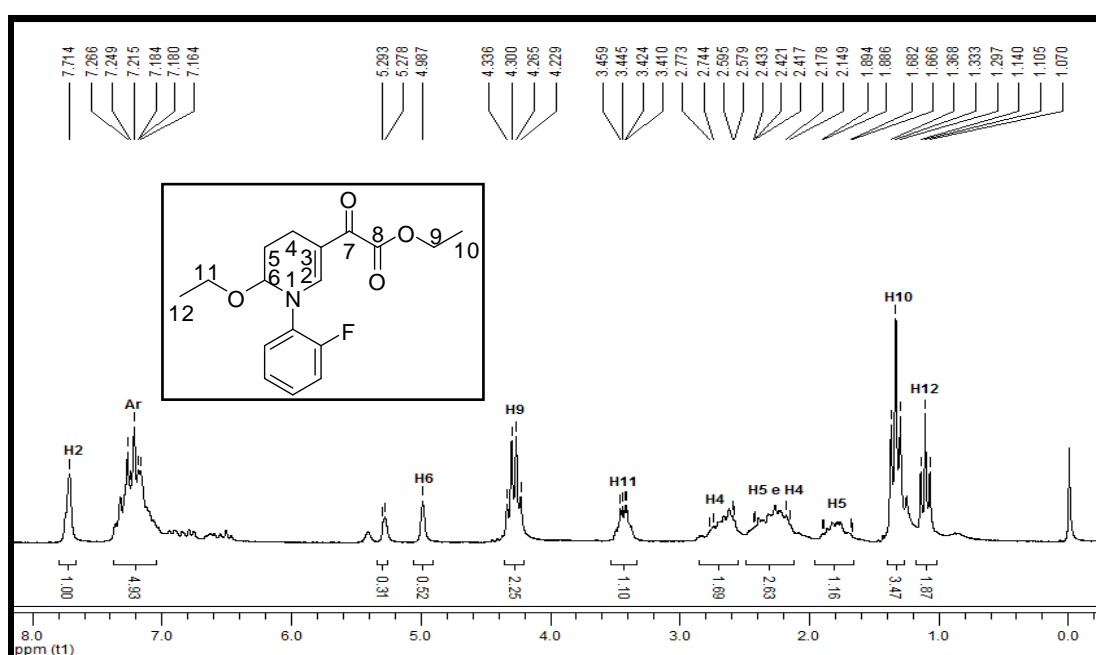
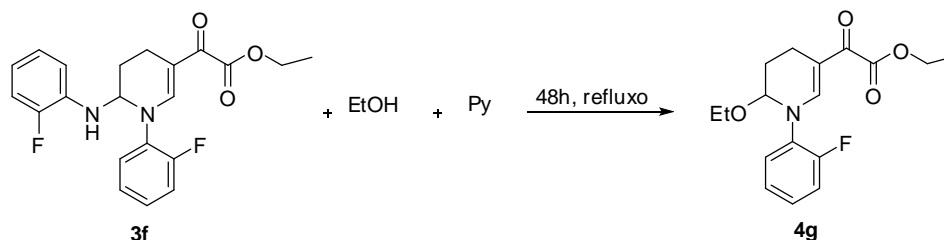
i: EtOH anidro; Piridina; 48h; refluxo,

Composto	R <sup>1</sup>	Rend. (%)
<b>2a, 4a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	66
<b>2b, 4b</b>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76
<b>2c, 4c</b>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71
<b>2d, 4d</b>	2,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78
<b>2e, 4e</b>	3,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86
<b>2f, 4f</b>	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73
<b>2g, 4g</b>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70
<b>2h, 4h</b>	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72
<b>2i, 4i</b>	2-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87

Ao analisamos os dados obtidos com a reação **3**, da **Tabela 10**, onde houve a formação dos produtos di- e monossustituídos, e da reação **4**, onde houve apenas a formação do produto monossustituído, concluiu-se que parte do produto monossustituído obtido em 48h sob refluxo, seria resultante de uma reação de substituição da porção 6-amino, do produto dissustituído formado no decorrer da reação, por uma etoxila proveniente do etanol anidro, utilizado como solvente. Sendo assim, foi realizada uma reação, utilizando o composto **3f** como material de partida, etanol anidro como solvente, 48h em temperatura de refluxo e piridina (**Esquema 28**). Observou-se a quase total substituição do grupamento 6-amino do composto **3f** por uma etoxila, levando a

formação do composto **4g** (Figura 14). Isso demonstra que é possível ocorrer à substituição do grupo 6-amino pelo etanol, quando a reação for conduzida sob refluxo e na presença de piridina.

### Esquema 28:



**Figura 14:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200 MHz do composto de substituição **4g**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

Na **Tabela 11** estão apresentadas as fórmulas moleculares, rendimentos, dados de análise elementar dos compostos **4a-i**.

**Tabela 11:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **4a-i**.

Comp.	Fórmula Molecular (g/mol)	Rend.(%) <sup>a</sup>	Aspecto	HRMS-ESI (m/z)
<b>4a</b>	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> (303,15)	66	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 326,1368 Encontrado: 326,1376
<b>4b</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> (337,11)	76	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> : [M+H] <sup>+</sup> 338, 1159 Encontrado: 338,1150
<b>4c</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> (337,11)	71	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 360,0979 Encontrado: 360,0982
<b>4d</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> (371,07)	78	Óleo verde	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 394,0589 Encontrado: 394,0597
<b>4e</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> (371,07)	86	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 394,0589 Encontrado: 394,0586
<b>4f</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> (321,14)	73	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 344,1274 Encontrado: 344,1286
<b>4g</b>	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> (321,14)	70	Óleo marrom	Calc. para C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> FNO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 344,1274 Encontrado: 344,1283
<b>4h</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> (317,16)	72	Óleo marrom	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 340,1525 Encontrado: 340,1524
<b>4i</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> (333,16)	87	Óleo marrom	Calc. para C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> : [M+Na] <sup>+</sup> 356,1474 Encontrado: 356,1481

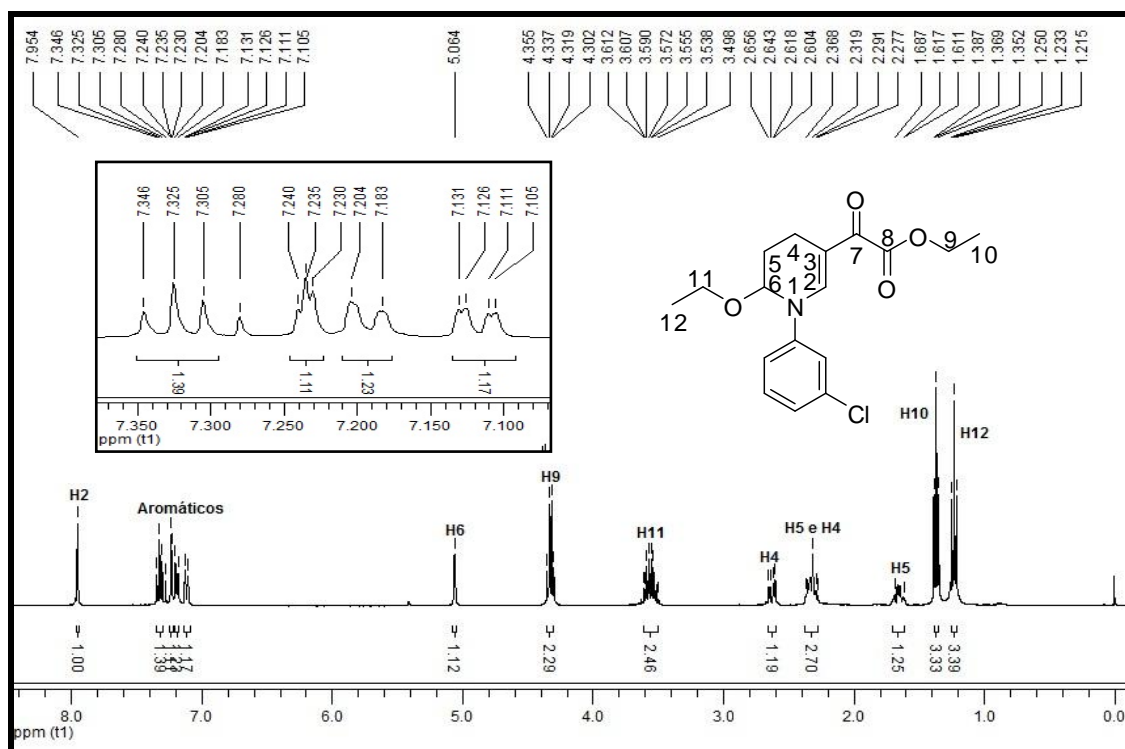
<sup>a</sup> Rendimento do produto obtido após extração com diclorometano e água ácida.

### 3.3.5 Identificação das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a-i).

As 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila **4a-i** foram identificadas através de técnicas de ressonância magnética nuclear (hidrogênio e carbono), espectrometria de massas e com a ajuda de dados espectroscópicos de moléculas semelhantes descritos na literatura. Para a série de compostos **4a-i**, foi escolhido o espectro de <sup>1</sup>H do composto **4c** para ilustrar o comportamento dessa classe de compostos, o espectro foi registrado em CDCl<sub>3</sub>, utilizando trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interno.

O espectro de <sup>1</sup>H para o composto **4c** apresenta o singlete característico, referente ao hidrogênio da dupla ligação, **H2** com integração

total igual a um hidrogênio, na região de 7,95 ppm (**Figura 15**). Na região de 7,34 a 7,10 ppm, encontram-se os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, com integração geral igual a quatro hidrogênios. Com deslocamento químico de 5,06 ppm, o **H6** apresenta-se na forma de um singlete. Com integração de dois hidrogênios, o quarteto referente ao **H9**, surge caracteristicamente na região de 4,32 ppm. O **H11** aparece na forma de um multiplete, devido a proximidade de um centro quiral, na região de 3,61 a 3,49 ppm com integração de dois hidrogênios. Os hidrogênios diastereotópicos **H4** e **H5**, encontram-se na região de 2,62 a 1,61 ppm, na forma de multipletos. Os tripletos referente aos sinais dos **H10** e **H12**, aparecem, respectivamente, com deslocamento de 1,36 e 1,23 ppm, cada qual com integração total igual a três hidrogênios.

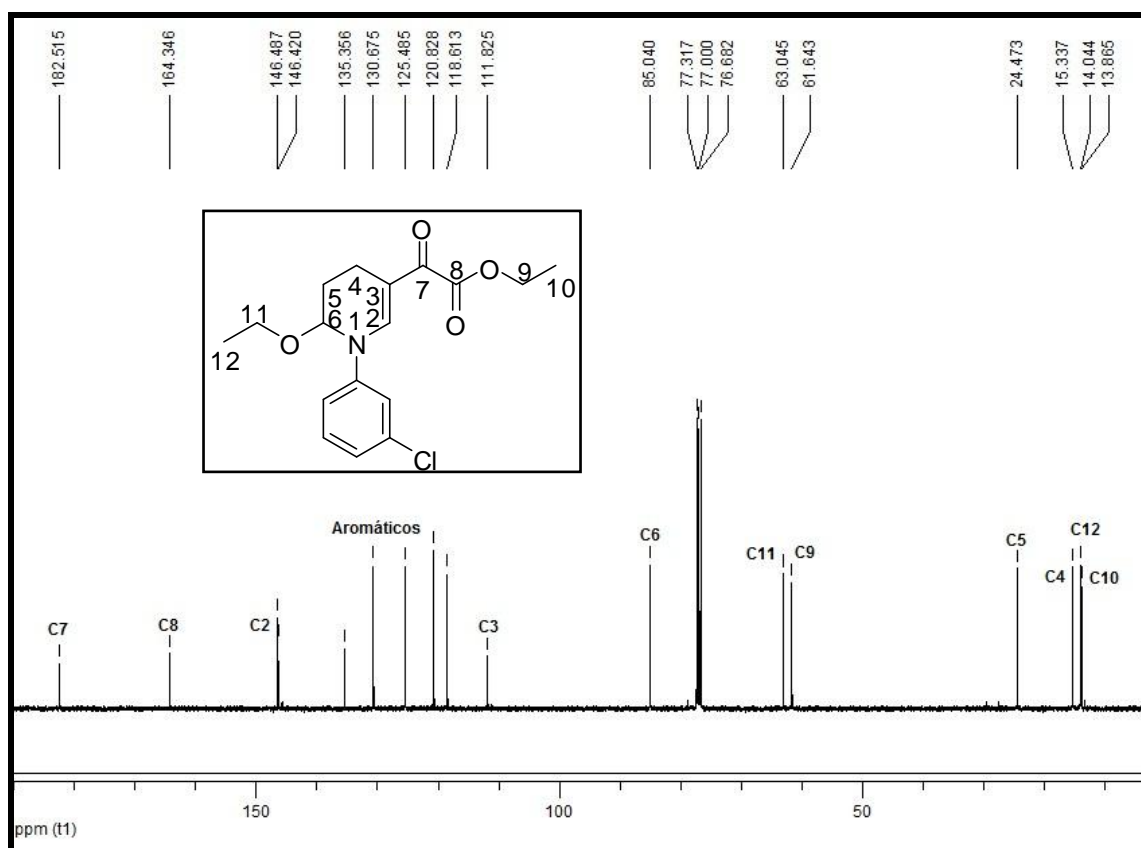


**Figura 15:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **4c**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

Para a série **4a-i**, o espectro de <sup>13</sup>C do composto **4c** (**Figura16**) foi escolhido para ilustrar o comportamento dessa classe de compostos, o

espectro foi registrado em  $\text{CDCl}_3$ , utilizando trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interno.

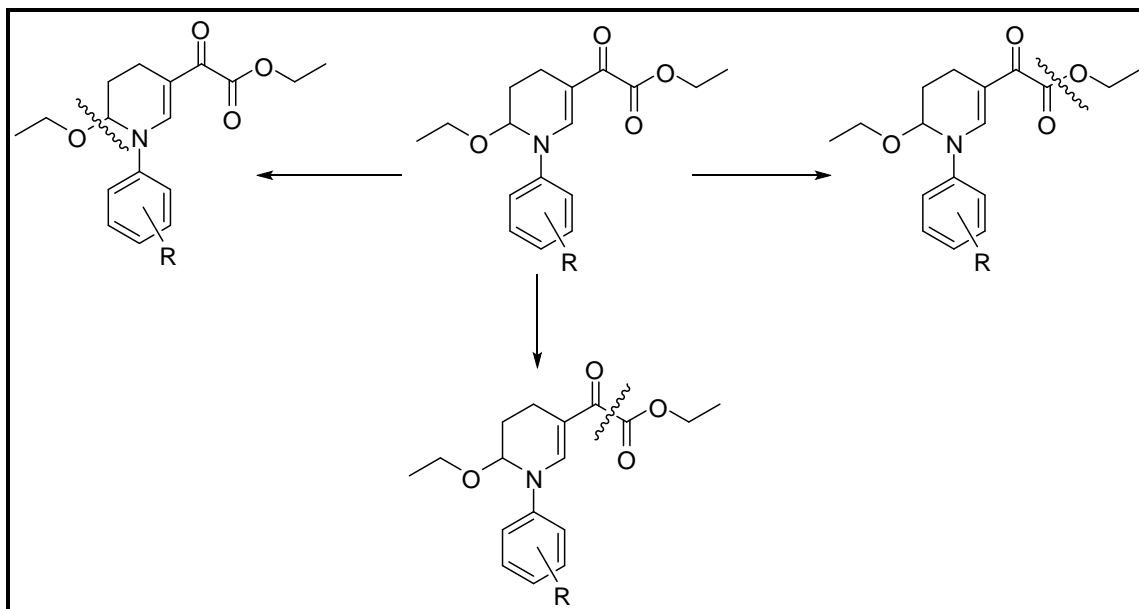
Podemos constatar a presença das carbonilas da cetona e do éster com deslocamento químico de 182,5 e 164,3 ppm, respectivamente. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos, aparecem na região compreendida entre 146,4 e 118,6 ppm, já os carbonos vinílicos **C2** e **C3** surgem respectivamente na região de 146,5 e 111,8ppm. O carbono do centro assimétrico, **C6**, se mostra presente na região de 85,0 ppm. Os sinais dos carbonos **C11** e **C9**, apresentam deslocamento químico de 63,0 e 61,6 ppm. Os carbonos vizinhos ao centro assimétrico **C5** e **C4** aparecem na região de 24,5 e 15,3 ppm simultaneamente. Os carbonos referentes as metilas **C12** e **C10** aparecem respectivamente com deslocamento químico de 14,0 e 13,8ppm.



**Figura 16:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

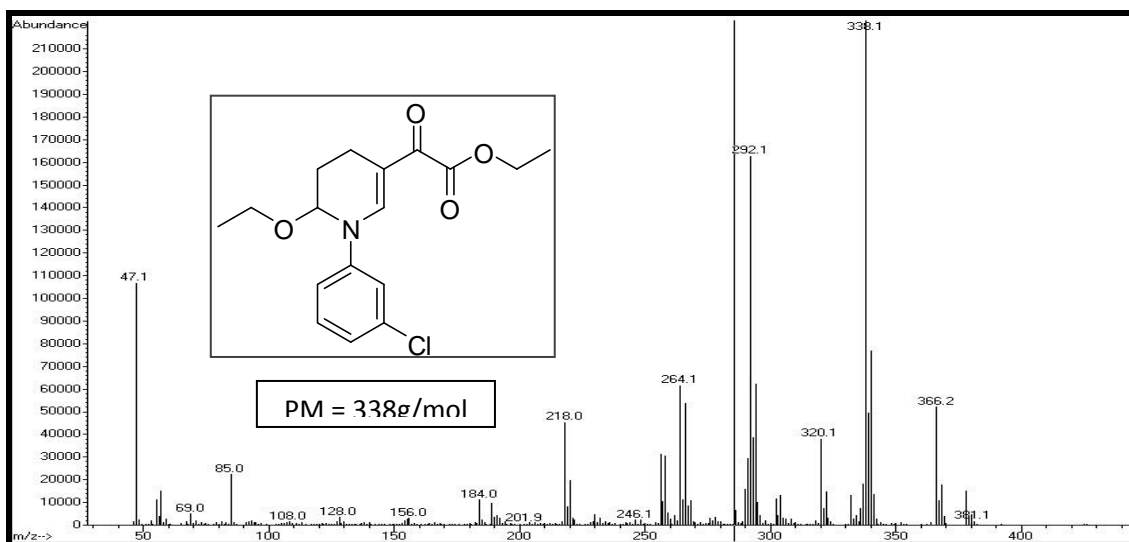
Os compostos **4a-i** obtidos puderam ser identificados facilmente por espectrometria de massas no modo ionização química, uma vez que pelo modo

de impacto de elétrons não ficou evidenciada claramente a formação dos compostos desejados, devido ao não aparecimento do íon molecular. O composto **4c**, bem como os restantes dos compostos, apresentou fragmentação semelhante a descrita pela **Figura 17**.



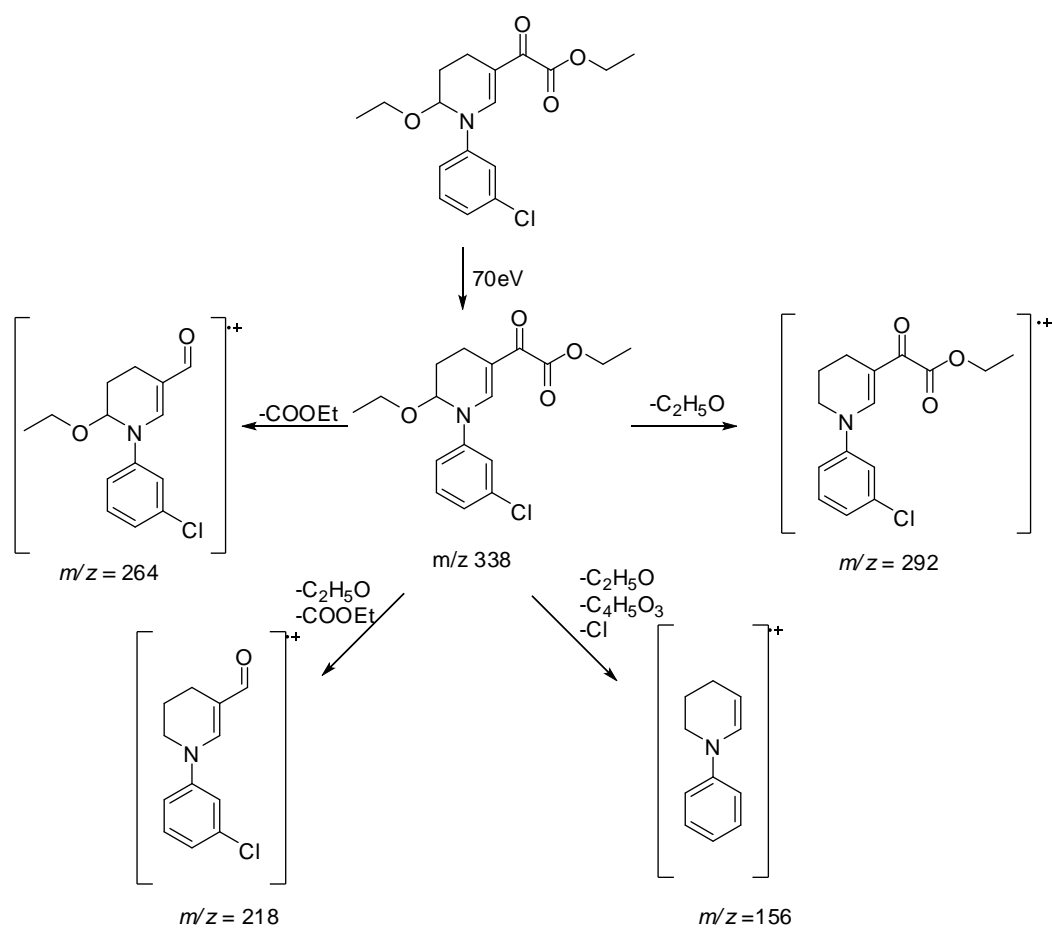
**Figura 17:** Padrão de fragmentação dos compostos da série **4a-i**.

O composto **4c** apresentou vários fragmentos ionizados (**Figura 18**). Os principais fragmentos foram: o íon molecular que coincidiu com o pico base  $m/z= 338$  ( $M+1$ ), o pico relativo à perda de um dos grupamentos alcóxi  $C_2H_5O$  ( $M^+ -45$ ) e o fragmento referente à eliminação do éster  $COOEt$  ( $M^+ -73$ ). A perda simultânea do grupo alcóxi e do éster também foi evidenciada ( $M^+ -119$ ). Houve também a eliminação de um átomo de cloro juntamente com o grupo alcóxi e o oxoacetato de etila ( $M^+ -181$ ) (**Esquema 29**).



**Figura 18:** Espectro de massa do composto **4c** por ionização química (metano) a 70eV.

**Esquema 29:**



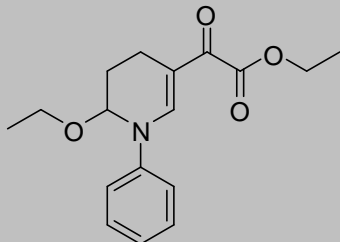
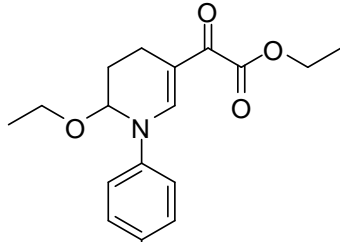
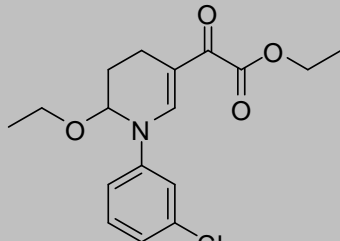
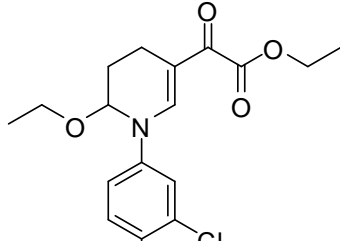
Na **Tabela 12** seguem os principais fragmentos ionizados para os compostos da série **4a-i** e na **Tabela 13** os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos mesmos compostos.

**Tabela 12:** Principais fragmentos ionizados para os compostos **4a-i** a uma energia de 70 eV.

<b>Composto</b>	<b>MS<sup>a</sup> [<i>m/z</i>(%)]</b>
<b>4a</b>	304(M <sup>+</sup> ,2), 258(5), 186(3), 157(5), 107(8), 81(13), 57(100)
<b>4b</b>	338(M <sup>+</sup> ,85), 292(100), 264(23), 218(28), 109(5), 57(57)
<b>4c</b>	338(M <sup>+</sup> ,100), 292(73), 264(28), 218(20), 156(2)
<b>4d</b>	372(M <sup>+</sup> ,100), 326(78), 300(37), 282(2), 252(21)
<b>4e</b>	372(M <sup>+</sup> ,100), 326(70), 300(46), 252(23), 57(37)
<b>4f</b>	322(M <sup>+</sup> ,13), 276(8), 248(5), 202(5), 57(100)
<b>4g</b>	322(M <sup>+</sup> ,100), 276(87), 248(28), 226(3), 202(32)
<b>4h</b>	318(M <sup>+</sup> ,75), 272(88), 242(23), 198(30), 57(100)
<b>4i</b>	332(M <sup>+</sup> ,65), 288(100), 260(14), 244(3), 214(19), 188(5),57(96)

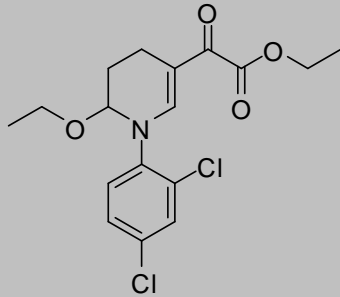
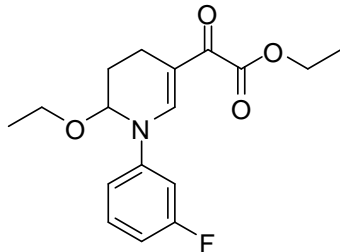
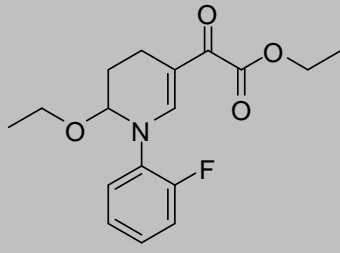
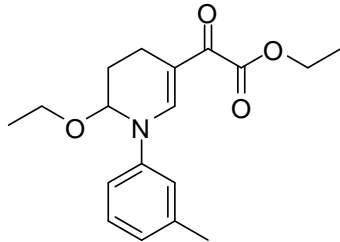


Tabela 13: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos 4a-i.<sup>a,b</sup>

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ$ H, J=Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J=Hz, Identificação)
 <p><b>4a</b></p>	7,98 (s, 1 H, H2); 7,40 (t, 2H, J= 8,6, Ar); 7,23 (d, 2H, 8,0, Ar); 7,21 (s, 1H, Ar); 5,10 (s, 1 H, H6); 4,30 (q, 2H, J= 7,1, H9); 3,58-3,48 (m, 1 H, H11); 2,66-2,61 (m, 2H, H4); 2,37-2,28 (m, 2H, H5 e H4); 1,71-1,61 (m, 1H, H5); 1,35 (t, 3H, J= 7,1, H10); 1,21 (t, 3H, J= 6,9, H12). <sup>a</sup>	182,4 (C-7); 164,6 (C-8); 147,4 (C-2); 145,4; 129,6; 125,5; 120,8 (C-Ar); 110,9 (C-3); 85,1 (C-6); 63,1 (C-11); 61,4 (C-9); 24,7 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4b</b></p>	7,94 (s, 1H, H2); 7,35 (d, 2H, J= 8,8, Ar); 7,17 (d, 2H, J= 8,8, Ar); 5,04 (s, 1H, H6); 4,30 (q, 2H, J= 7,1, H9); 3,59-3,49 (m, 1H, H11); 2,66-2,60 (m, 2H, H4); 2,35-2,26 (m, 2H, H5 e H4); 1,70-1,61 (m, 1H, H5); 1,35 (t, 3H, J= 7,1, H10); 1,22 (t, 3H, J= 6,9, H12). <sup>a,b</sup>	182,3 (C-7); 164,4 (C-8); 146,8 (C-2); 143,9; 131,0; 129,7; 122,0 (C-Ar); 111,4 (C-3); 85,1 (C-6); 63,1 (C-11); 61,5 (C-9); 24,5 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,7 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4c</b></p>	7,95 (s, 1H, H2); 7,32 (t, 1H, J= 81, Ar); 7,23 (t, 1H, J= 2,1, Ar); 7,19 (d, 1H, J= 7,2, Ar); 7,11 (dd, 1H, J= 2,0 e J= 2,0, Ar); 5,06 (s, 1H, H6); 4,32 (q, 2H, J= 7,1, H9); 3,61-3,49 (m, 2H, H11); 2,65-2,60 (m, 1H, H4); 2,36-2,27 (m, 2H, H5 e H4); 1,68-1,61 (m, 1H, H5); 1,36 (t, 3H, J= 7,1, H10); 1,23 (t, 3H, J= 6,9, H12). <sup>a,b</sup>	182,5 (C-7); 164,3 (C-8); 146,4 (C-2); 146,3; 135,3; 130,6; 125,4; 120,8; 118,6 (C-Ar); 111,8 (C-3); 85,0 (C-6); 63,0 (C-11); 61,6 (C-9); 24,4 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4d</b></p>	7,92 (s, 1H, H2); 7,46 (d, 1H, J= 8,7, Ar); 7,34 (d, 1H, J= 2,6, Ar); 7,08 (dd, 1H, J= 2,6 e J= 2,6, Ar); 5,03 (s, 1H, H6); 4,33 (q, 2H, J= 7,1, H9); 3,62-3,51 (m, 2H, H11); 2,66-2,61 (m, 1H, H4); 2,36-2,28 (m, 2H, H5 e H4); 1,71-1,62 (m, 1H, H5); 1,38 (t, 3H, J= 7,1, H10); 1,24 (t, 3H, J= 6,9, H12). <sup>a,b</sup>	182,4 (C-7); 164,1 (C-8); 145,8 (C-2); 144,6; 133,6; 131,1; 129,1; 122,5; 119,8 (C-Ar); 112,2 (C-3); 85,0 (C-6); 63,0 (C-11); 61,6 (C-9); 24,5 (C-5); 15,2 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10). <sup>a,b</sup>

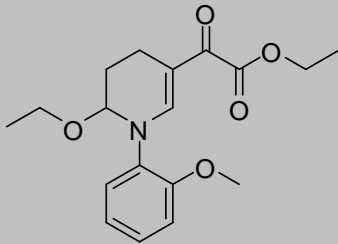
<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4a-i**.<sup>a-b</sup> (continuação)

Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ\text{H}$ , $J=\text{Hz}$ , Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J=\text{Hz}$ , Identificação)
 <p><b>4e</b></p>	7,54 (s, 1H, H2); 7,59 (d, 1H, $J=1,8$ , Ar); 7,35-7,30 (m, 2H, Ar); 4,85 (s, 1H, H6); 4,27 (q, 2H, $J=7,1$ , H9); 3,46-3,38 (m, 2H, H11); 2,68-2,67 (m, 1H, H4); 2,37-2,21 (m, 2H, H5 e H4); 1,86-1,77 (m, 1H, H5); 1,33 (t, 3H, $J=7,1$ , H10); 1,11 (t, 3H, $J=6,9$ , H12). <sup>a,b</sup>	182,4 (C-7); 164,4 (C-8); 149,2 (C-2); 141,2; 133,9; 131,7; 130,5; 129,6; 128,3 (C-Ar); 110,2 (C-3); 85,8 (C-6); 64,2 (C-11); 61,4 (C-9); 25,1 (C-5); 15,2 (C-4); 13,9 (C-12); 13,6 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4f</b></p>	7,98 (s, 1H, H2); 7,38-7,32 (m, 1H, Ar); 7,01-6,88 (m, 3H, Ar); 5,07 (s, 1H, H6); 4,32 (q, 2H, $J=7,1$ , H9); 3,61-3,52 (m, 2H, H11); 2,65-2,60 (m, 1H, H4); 2,36-2,27 (m, 2H, H5 e H4); 1,69-1,61 (m, 1H, H5); 1,36 (t, 3H, $J=7,1$ , H10); 1,23 (t, 3H, $J=6,9$ , H12). <sup>a,b</sup>	182,5 (C-7); 164,3 (C-8); 163,2 (d, $J_{\text{C-F}}=247,5$ , C-Ar); 146,5 (d, $J_{\text{C-F}}=9,87$ , C-Ar); 146,5 (C-2); 130,8 (d, $J_{\text{C-F}}=9,4$ , C-Ar); 115,8 (d, $J_{\text{C-F}}=2,9$ , C-Ar); 112,1 (d, $J_{\text{C-F}}=21,2$ , C-Ar); 111,7 (C-3); 107,7 (d, $J_{\text{C-F}}=24,8$ , C-Ar); 84,9 (C-6); 62,9 (C-11); 61,6 (C-9); 24,4 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4g</b></p>	7,70 (s, 1H, H2); 7,34-7,25 (m, 2H, Ar); 7,21-7,14 (m, 2H, Ar); 4,99 (s, 1H, H6); 4,31-4,24 (m, 2H, H9); 3,48-3,40 (m, 2H, H11); 2,67-2,62 (m, 1H, H4); 2,39-2,21 (m, 2H, H5 e H4); 1,82-1,73 (m, 1H, H5); 1,33 (t, 3H, $J=7,1$ , H10); 1,10 (t, 3H, $J=7,0$ , H12). <sup>a,b</sup>	182,5 (C-7); 164,6 (C-8); 156,3 (d, $J_{\text{C-F}}=254,0$ , C-Ar); 149,4 (C-2); 133,2 (d, $J_{\text{C-F}}=10,7$ , C-Ar); 128,2 (d, $J_{\text{C-F}}=7,82\text{Hz}$ , C-Ar); 126,6 (C-Ar); 125,2 (d, $J_{\text{C-F}}=3,8$ , C-Ar); 116,9 (d, $J_{\text{C-F}}=20,3$ , C-Ar); 110,4 (C-3); 85,9 (C-6); 64,1 (C-11); 61,4 (C-9); 25,3 (C-5); 15,2 (C-4); 13,9 (C-12); 13,7 (C-10). <sup>a,b</sup>
 <p><b>4h</b></p>	7,93 (s, 1H, H2); 7,27 (q, 1H, $J=8,1$ , Ar); 7,03 (d, 3H, $J=6,9$ , Ar); 5,09 (s, 1H, H6); 4,30 (q, 2H, $J=7,1$ , H9); 3,57-3,50 (m, 2H, H11); 2,66-2,60 (m, 1H, H4); 2,37 (s, 3H, Me); 2,32-2,28 (m, 2H, H5 e H4); 1,69-1,60 (m, 1H, H5); 1,35 (t, 3H, $J=7,1$ , H10); 1,20 (t, 3H, $J=6,9$ , H12). <sup>a,b</sup>	182,4 (C-7); 164,7 (C-8); 147,7 (C-2); 145,5; 139,7; 129,4; 126,4; 121,6; 118,0 (C-Ar); 110,6 (C-3); 85,2 (C-6); 63,2 (C-11); 61,4 (C-9); 24,7 (C-5); 21,4 (Me); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10). <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente

**Tabela 13:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **4a-i**.<sup>a,b</sup> (continuação)

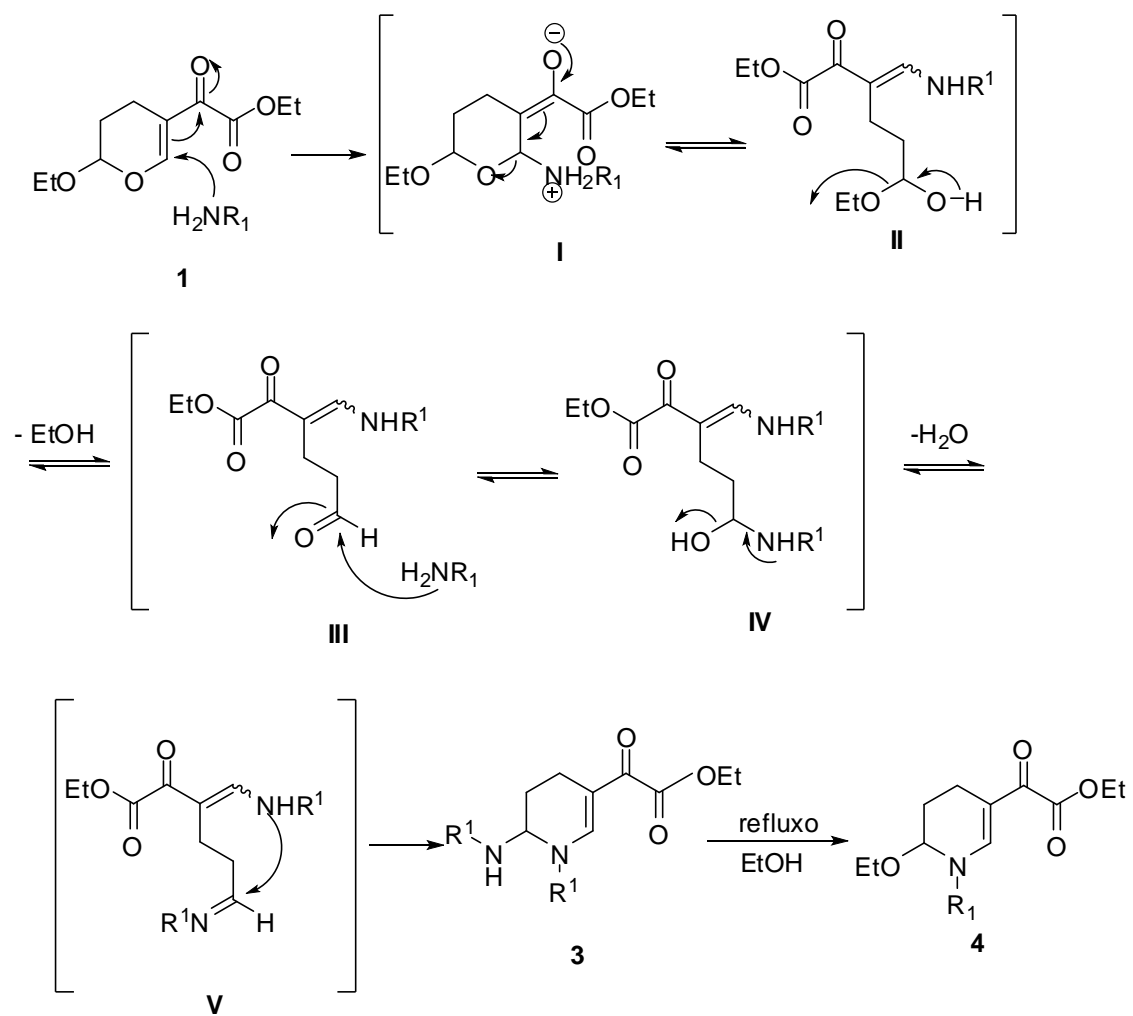
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n $^\circ\text{H}$ , J=Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, J=Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>4i</b></p>	7,63 (s, 1H, H2); 7,30-7,23 (m, 2H, Ar); 7,00-6,96 (m, 2H, Ar); 4,97 (s, 1H, H6); 4,30-4,21 (m, 2H, H9); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,49-3,32 (m, 2H, H11); 2,67-2,61 (m, 1H, H4); 2,37-2,16 (m, 2H, H5 e H4); 1,81-1,71 (m, 1H, H5); 1,32 (t, 3H, J= 7,1, H10); 1,07 (t, 3H, J= 6,9, H12). <sup>a,b</sup>	182,3 (C-7); 165,0 (C-8); 153,8 (C-2); 150,9; 134,4; 128,3; 127,0; 121,2 (C-Ar); 112,2 (C-3); 85,7 (C-6); 64,2 (C-11); 61,2 (C-9); 55,7 (OMe); 25,4 (C-5); 15,2 (C-4); 14,0 (C-12); 13,7 (C-10). <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400, 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup>Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.3.6 Mecanismo proposto para a síntese das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (**4a-i**).

O provável mecanismo que leva à formação das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (**4a-i**), foi baseado no artigo publicado em 2009, por Zanatta,<sup>19</sup> e também no rearranjo ANRORC, que consiste num ataque inicial de nucleófilos, seguido por uma abertura de anel e finalizando pelo fechamento do anel.<sup>36</sup> Este mecanismo inicia com uma adição de Michael, onde a amina primária ataca o carbono **2** do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila, resultando no intermediário **I**, que está em equilíbrio com a estrutura acíclica **II** (**Esquema 30**). O hemiacetal **II** elimina uma molécula de álcool formando um aldeído mais estável (**III**). Este aldeído formado é atacado pelo nitrogênio de uma segunda molécula de amina dando origem a hemiaminal **IV**, que elimina uma molécula de água para resultar no intermediário **V**. Há então um ataque do nitrogênio da enamina ao grupo imino seguido de uma mudança 1,3-H, resultando no composto **3**. Devido à presença de piridina ao meio reacional e também o uso de temperatura de refluxo, acreditamos que ocorre uma substituição do grupamento 6-amino por uma molécula de etoxila proveniente do álcool utilizado como solvente, levando à formação do composto **4** com bons rendimentos.

Esquema 30:



---

## ***Conclusões***

#### 4. CONCLUSÕES

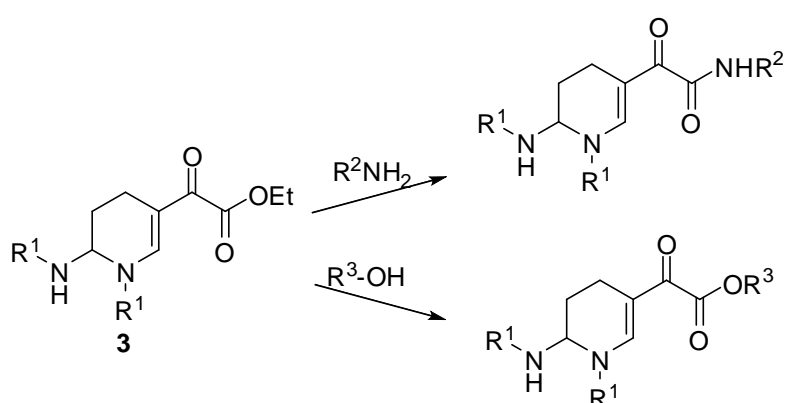
De acordo com os objetivos deste trabalho e após as análises dos resultados foi possível concluir que:

- A utilização do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila como precursor é uma boa estratégia para a síntese das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila e das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila.
- A síntese das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila foi realizada através de metodologia eficiente, com um único passo reacional e condições brandas e com rendimentos (45-93%) e pureza satisfatórios.
- A tentativa de promover a síntese do intermediário das 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila, através da utilização de aminas secundárias, não foi possível devido à grande formação de impurezas e subprodutos indesejados tornar difícil a identificação do mesmo por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .
- A síntese das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila foi facilmente realizada, porém de forma menos branda, pois além de utilizar piridina como reagente, a reação foi submetida à temperatura de refluxo por 48h. Os produtos obtidos apresentaram bons rendimentos (66-86%), sendo necessária purificação dos mesmo de acordo com dados de RMN de  $\text{H}^1$  e  $^{13}\text{C}$ .
- A purificação dos compostos da série **4a-i** foi feita através de coluna de filtração, onde são mescladas camadas de alumina neutra, carvão ativo e sulfato de sódio. Após purificação todos os produtos apresentaram 100% de pureza com base em dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectrometria de massas.

## 5. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

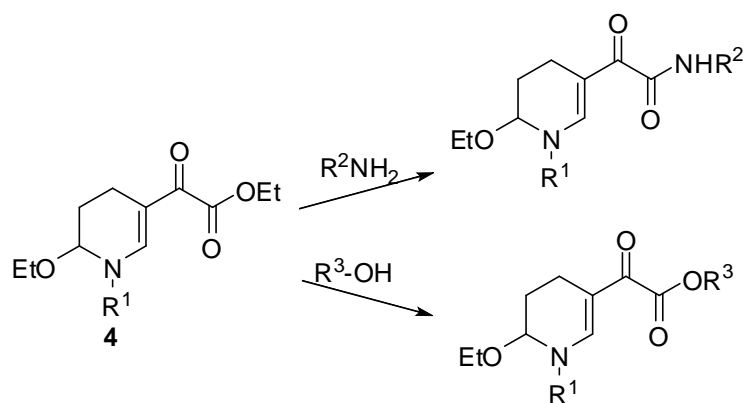
Reagir as 1-(ari)-6-(arilamino)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila ou as 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila com aminas, levando a formação de amidas ou com alcoóis levando a reações de transesterificação, **Esquema 31** e **Esquema 32** respectivamente.

### Esquema 31:



R<sup>1</sup> = aril ; R<sup>2</sup> = aril/alquil ; R<sup>3</sup> = alcoóis

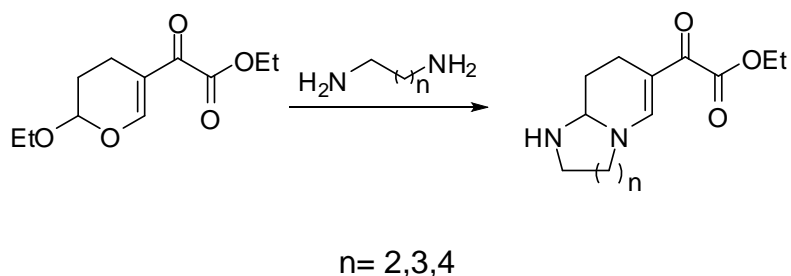
### Esquema 32:



R<sup>1</sup> = aril ; R<sup>2</sup> = aril/alquil ; R<sup>3</sup> = alcoóis

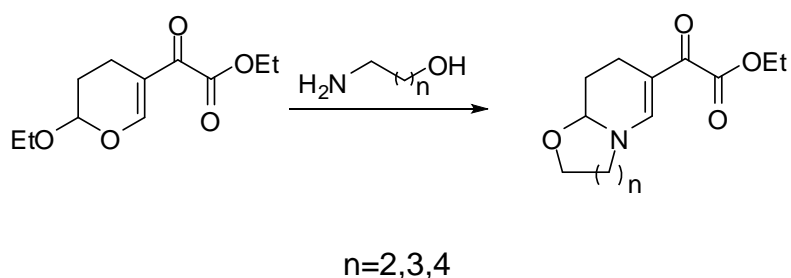
Reagir o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila com diaminas originando as etil 2- (1,2,3,7,8,8a-hexaidroimidazo [1,2-a]piridin-6-il)-2-oxoacetato (**Esquema 33**).

**Esquema 33:**



Reagir o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila com aminoálcoois formando as etil 2-oxo-2-(3,7,8,8a-tetraidro-2H-oxazolo [3,2a]piridin-6-il)acetato (**Esquema 34**).

**Esquema 34:**



Tentar realizar um estudo com microondas e ultrassom, para diminuir o tempo reacional das 6-etóxi-1-(aril)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila;



---

***Parte Experimental***

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

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

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

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

#### 6.1.2 Espectroscopia de Massas/ Cromatografia (HP)-CG-EM

As análises por cromatografia gasosa, foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5873 (CGMS), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph Me Siloxane) – Temperatura Máxima de  $325^\circ\text{C}$ - (30m x 0,30mm, 0,25 $\mu\text{m}$ ). Fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura de injetor de  $250^\circ\text{C}$ . Seringa de 10  $\mu\text{L}$  com injeção de 1  $\mu\text{L}$ . Temperatura inicial de

forno de 70 °C por 1 minuto. E após aquecimento de 12 °C. Para 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 KOFLER REICHERT THERMOVAR (termômetro onde os pontos de fusão não foram corrigidos) para temperaturas menores que 250 °C.

## 6.2 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes que foram utilizados para a síntese dos compostos estudados nesse trabalho, foram de qualidade técnica ou para análise (PA) e , quando necessário, secos ou purificados segundo procedimentos usuais.<sup>37</sup>

---

<sup>37</sup> Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3<sup>rd</sup> Edition, New York, N. Y., 1996.

---

***Procedimento Experimental***

## 7. Procedimento Experimental

### 7.1 Procedimento geral para a síntese do 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1).

Em um balão de três bocas, provido de funil de adição, em atmosfera inerte de argônio e com agitação magnética, foram adicionados o cloreto de etiloxalila (6,15 mL; 60 mmol) em clorofórmio anidro (40 mL). A solução foi resfriada à 0 °C. Posteriormente, foram adicionados, com uso de funil de adição, o 2-etóxi-3,4-diidro-2H-pirano (4,1 mL; 30 mmol), a piridina anidra (2,4 mL; 30 mmol) e 10 mL de clorofórmio anidro. Foi utilizado dois equivalentes do cloreto de etiloxalila para que não houvesse sobra do enoléter, todo material foi previamente flambado.

Após o término da adição da solução, que foi feito lentamente, a mistura ficou sob agitação magnética por 48h. Passado o tempo reacional, a reação foi lavada com água destilada ( 6 vezes de 100 mL). A fase aquosa resultante das lavagens foi extraída com clorofórmio, o mesmo foi adicionado à fase orgânica obtida anteriormente, a qual foi seca com carbonato de sódio, para que fosse eliminado qualquer traço de ácido que pudesse haver na fase orgânica e posteriormente filtrada. O solvente orgânico foi removido com auxílio de rota evaporador. O produto foi obtido na forma de um óleo marrom com rendimento de 60%.

#### 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila

Óleo marrom

**Rendimento:** 60%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,70 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5,18 (dd, 1H, 2,69Hz e 3,91Hz, H<sub>6</sub>); 4,35-4,28 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 3,90-3,83 e 3,67-3,59 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 2,34-2,30 (m, 2H, H<sub>4</sub>); 1,98-1,91 e 1,83-1,75 (m, 2H, H<sub>5</sub>); 1,34 (t, 3H, 14,18Hz, H<sub>10</sub>); 1,20 (t, 3H, 14,18Hz, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 184,7 (C<sub>7</sub>); 163,6 (C<sub>8</sub>); 160,2 (C<sub>2</sub>); 114,6 (C<sub>3</sub>); 99,1 (C<sub>6</sub>); 64,7 (C<sub>11</sub>); 61,8 (C<sub>9</sub>); 25,4 (C<sub>5</sub>); 14,8 (C<sub>12</sub>); 14,1 (C<sub>4</sub>); 13,9 (C<sub>10</sub>).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 251,0985. Encontrado: 251,0905.

## 7.2 Procedimento geral para a síntese das tetraidropiridinas (3a-i).

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética, foram adicionados o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1 mmol), em etanol anidro (10 mL), juntamente com a amina (2 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 24h, à temperatura ambiente. Após o término reacional, o solvente foi removido com auxílio de rota evaporador e o produto obtido foi lavado com 30 mL de hexano para remover impurezas presentes. O produto foi então mantido em bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. Os compostos foram obtidos com alto grau de pureza, porém, algumas impurezas foram detectadas e removidas através de recristalização a quente, utilizando como solventes hexano e clorofórmio, para os produtos sólidos. Para os produtos que foram obtidos em forma de óleo, foi realizada uma extração com solução 0,1M de ácido clorídrico (3 vezes de 25 mL).

### 1-(fenil)-6-(fenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3a)

Sólido bege

**Rendimento:** 60%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 8,01 (s, 1H, H2); 7,25 (d, 1H, *J*= 8,3, Ar); 7,18-7,09 (m, 6H, Ar); 6,71 (t, 1H, *J*= 7,3, Ar); 6,56 (d, 2H, *J*= 7,6, Ar); 5,42 (s, 1H, H6); 4,30-4,24 (m, 2H, H9); 2,72-2,66 (m, 1H, H4); 2,32-2,23 (m, 2H, H5 e H4); 1,86-1,77 (m, 1H, H5); 1,31 (t, 3H, *J*= 7,1, H10,).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,2 (C-7); 164,7 (C-8); 147,1 (C-2), 144,8; 144,4; 129,7; 129,5; 125,6; 120,3; 119,0; 114,0 (C-Ar); 109,3 (C-3); 66,7 (C-6); 61,6 (C-9); 25,0 (C-5); 14,0 (C-4); 14,0(C-10).

**AE:** Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 71,98, H: 6,33, N: 7,99. Encontrado: C: 71,33, H: 6,16, N: 7,92.

**1-(4-clorofenil)-6-(4-clorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3b)**

Sólido verde

**Rendimento:** 45%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,99 (s, 1H, H2); 7,24 (dd, 2H, *J*= 2,2 e *J*= 2,2, Ar); 7,08 (d, 4H, *J*= 9,0, Ar); 7,03 (d, 2H, *J*= 8,6, Ar); 6,54 (d, 1H, *J*= 4,0, Ar); 6,34 (s, 1H, H6); 4,34-4,21 (m, 2H, H9); 2,73-2,67 (m, 1H, H4); 2,32-2,20 (m, 2H, H5 e H4); 1,89-1,80 (m, 1H, H5); 1,32 (t, 3H, *J*= 7,1, H10).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,0 (C-7), 164,3 (C-8); 146,8 (C-2); 144,9; 143,3; 143,0; 131,2; 129,8; 129,4; 129,0; 123,7; 121,6; 116,1; 115,0 (C-Ar); 109,7 (C-3); 66,7 (C-6); 61,7 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10).

**AE:** Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 60,15, H: 4,81, N: 6,68. Encontrado: C: 59,67, H: 4,95, N: 6,77.

**1-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3c)**

Sólido amarelo

**Rendimento:** 52%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 8,00 (s, 1H, H2); 7,21 (d, 1H, *J*= 8,1, Ar); 7,16 (t, 1H, *J*= 3,9, Ar); 7,11 (d, 1H, *J*= 8,1, Ar); 7,06 (d, 2H, *J*= 8,1, Ar); 6,69 (dd, 1H, *J*= 1,2 e *J*= 1,2, Ar); 6,61 (t, 1H, *J*= 3,9, Ar); 6,50 (dd, 1H, *J*= 1,9 e *J*= 1,9, Ar); 5,39 (s, 1H, H6); 4,34-4,22 (m, 2H, H9); 2,72-2,66 (m, 1H, H4); 2,35-2,23 (m, 2H, H5 e H4); 1,89-1,80(m, 1H, H5); 1,31(t, 3H, *J*= 7,1, H10).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,3 (C-7); 164,2 (C-8); 146,3 (C-2); 145,7; 145,4; 135,5; 135,3; 130,7; 125,7; 119,0; 118,3; 113,7; 112,3 (C-Ar); 110,2 (C-3); 66,4 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4 e C-10).

**AE:** Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 60,15, H: 4,81, N: 6,68. Encontrado: C: 60,00, H: 4,63, N: 6,55.

**1-(3,4-diclorofenil)-6-(3,4-diclorofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3d)**

Sólido bege

**Rendimento:** 55%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,88 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,32 (d, 1H, *J*= 8,8, Ar); 7,21 (d, 1H, *J*= 2,7, Ar); 7,14 (d, 1H, *J*= 8,8, Ar); 6,95 (dd, 1H, *J*= 2,6 e *J*= 2,6, Ar); 6,67 (d, 1H, *J*= 2,7, Ar); 6,43 (dd, 1H, *J*= 2,7 e *J*= 2,7, Ar); 5,24 (d, 1H, *J*= 7,1, H<sub>6</sub>); 4,29-4,18 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 2,67-2,61 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 2,26-2,14 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,85-1,76 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,26 (t, 3H, *J*= 7,1, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,2 (C-7); 164,0 (C-8); 146,2 (C-2); 143,9; 143,8; 133,7; 133,3; 131,0; 129,6; 122,3; 121,9; 119,6; 115,1; 113,5 (C-Ar); 110,5 (C-3); 66,4 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10).

**AE:** Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 51,67, H: 3,72, N: 5,74. Encontrado: C: 53,27, H: 3,88, N: 5,64.

**1-(3-fluorfenil)-6-(3-fluorfenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3e)**

Sólido marrom

**Rendimento:** 70%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 8,03 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7,28-7,21 (m, 1H, Ar); 7,08 (q, 1H, *J*= 22,7, Ar); 6,94 (d, 1H, *J*= 8,1, Ar); 6,89 (d, 1H, *J*= 10,1, Ar); 6,84 (t, 1H, *J*= 8,2, Ar); 6,44-6,38 (m, 2H, Ar); 6,32 (d, 1H, *J*= 11,2, Ar); 5,38 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,21-4,19 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 2,68-2,64 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 2,32-2,22 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,87-1,78 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,30 (t, 3H, *J*= 7,1, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,2 (C-7); 164,2 (C-8); 164,0 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 243,9, C-Ar); 163,2 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 247,9, C-Ar); 146,5 (C-2); 146,1 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 5,2, C-Ar); 146,0 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 4,5, C-Ar); 131,0 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 9,4, C-Ar); 130 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 10, C-Ar); 115,5; 115,4 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 2,9, C-Ar); 112,4 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 21,2, C-Ar); 110,2 (C-Ar); 109,5 (C-3); 107,4 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 24,9, C-Ar); 105,4 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 21,4, C-Ar); 100,7 (d, *J*<sub>C-F</sub>= 25,5, C-Ar); 66,3 (C-6); 61,8 (C-9); 24,8 (C-5); 14,0 (C-4 e C-10).



**AE:** Calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_3$ : C: 65,28, H: 5,22, N: 7,25. Encontrado: C: 65,09, H: 5,23, N: 7,21.

**1-(2-fluorfenil)-6-(2-fluorfenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3f)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 76%

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 7,73 (s, 1H, H2); 7,23-7,18 (m, 2H, Ar); 7,07 (q, 2H,  $J=8,5$ , Ar); 6,91-6,86 (m, 1H, Ar); 6,79 (t, 1H,  $J=7,7$ , Ar); 6,65-6,59 (m, 1H, Ar); 6,55-6,51 (m, 1H, Ar); 5,41 (s, 1H, H6); 4,34-4,27 (m, 2H, H9); 2,84-2,77 (m, 1H, H4); 2,44-2,36 (m, 1H, H5); 2,30-2,24 (m, 1H, H4); 2,15-2,07 (m, 1H, H5); 1,34 (t, 3H,  $J=7,1$ , H10).

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 182,1 (C-7); 164,5 (C-8); 157,7 (d,  $J_{C-F}=249,0$ , C-Ar); 151,8 (d,  $J_{C-F}=239,2$ , C-Ar); 149,5 (C-2); 133,2 (d,  $J_{C-F}=11,4$ , C-Ar); 132,5 (d,  $J_{C-F}=11,8$ , C-Ar); 128,6 (d,  $J_{C-F}=8,0$ , C-Ar); 127,3 (C-Ar); 124,9 (d,  $J_{C-F}=3,8$ , C-Ar); 124,2 (d,  $J_{C-F}=3,6$ , C-Ar); 119,0 (d,  $J_{C-F}=7,2$ , C-Ar); 116,6 (d,  $J_{C-F}=20,1$ , C-Ar); 115 (d,  $J_{C-F}=19,2$ , C-Ar); 114,5 (C-Ar); 108,5 (C-3); 67,3 (C-6); 61,4 (C-9); 26,3 (C-5); 14,3 (C-4); 13,9 (C-10).

**HRMS-ESI:**  $m/z$  Calc. para  $C_{21}H_{20}F_2N_2O_3$ :  $[M+Na]^+$  409,1340. Encontrado: 409,1368.

**1-(metil-fenil)-6-(metil-fenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3g)**

Sólido amarelo

**Rendimento:** 64%

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 8,04 (s, 1H, H2); 7,23 (t, 1H,  $J=7,7$ , Ar); 7,11-7,01 (m, 4H, Ar); 6,62 (d, 1H,  $J=7,6$ , Ar); 6,48 (t, 2H,  $J=4,6$ , Ar); 5,46 (s, 1H, H6); 4,36-4,30 (m, 2H, H9); 2,77-2,71 (m, 1H, H4); 2,40-2,27 (m, 8H, H5-H4 e 2Me); 1,37 (t, 3H,  $J=7,1$ , H10).

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 182,2 (C-7); 164,8 (C-8); 147,5 (C-2); 144,9; 144,5; 139,7; 139,3; 129,5; 129,3; 126,5; 121,3; 119,8; 117,6; 114,9; 111,2;

109,0 (C-3); 66,8 (C-6); 61,6 (C-9); 25,0 (C-5); 21,5; 21,4 (Me); 14,0 (C-4); 13,9 (C-10).

**AE:** Calc. para  $C_{23}H_{26}N_2O_3$ : C: 72,99, H: 6,92, N: 7,40. Encontrado: C: 73,19, H: 6,73, N: 7,32.

**1-(2-metóxfenil)-6-(2-metóxfenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3h)**

Óleo Marrom

**Rendimento:** 83%

**$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 7,63 (s, 1H, H2); 7,20 (t, 1H,  $J=7,8$ , Ar); 7,11 (dd, 1H,  $J=1,3$  e  $J=1,3$ , Ar); 6,88-6,85 (m, 2H, Ar); 6,69-6,67 (m, 1H, Ar); 6,60 (t, 2H,  $J=8,1$ , Ar); 6,33-6,31 (m, 1H, Ar); 5,36 (s, 1H, H6); 4,29-4,23 (m, 2H, H9); 3,80 (s, 3H, OMe); 3,78 (s, 3H, OMe); 2,79-2,74 (m, 1H, H4); 2,43-2,34 (m, 1H, H5); 2,24-2,19 (m, 1H, H4); 2,08-2,02 (m, 1H, H5); 1,32 (t, 3H,  $J=7,1$ , H10).

**$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ , 400 MHz):** 182,0 (C-7); 165,2 (C-8); 154,3; 151,6 (C-Ar); 146,8 (C-2); 135,2; 133,7; 128,7; 127,5; 121,0; 120,7; 117,8; 111,8; 111,3; 109,9 (C-3); 66,7 (C-6); 61,3 (C-9); 55,6; 55,4 (OMe); 26,1 (C-7); 14,2 (C-4); 14,0(C-10).

**HRMS-ESI:**  $m/z$  Calc. para  $C_{23}H_{26}N_2O_5$ :  $[M+Na]^+$  433,1739. Encontrado: 433,1745.

**1-(4-bromofenil)-6-(4-bromofenilamino)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (3i)**

Sólido marrom

**Rendimento:**45%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,95 (s, 1H, H2); 7,41 (d, 1H, *J*= 8,6, Ar); 7,22 (d, 2H, *J*= 9,1, Ar); 7,17 (d, 1H, *J*= 8,5, Ar); 7,02 (d, 1H, *J*= 8,7, Ar); 6,49 (d, 3H, *J*= 8,7, Ar); 5,29 (s, 1H, H6); 4,28-4,21 (m, 2H, H9); 2,68-2,62 (m, 1H, H4); 2,26-2,17 (m, 2H, H5 e H4); 1,84-1,75 (m, 1H, H5); 1,28 (t, 3H, *J*= 7,1, H10).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,1 (C-7); 164,3 (C-8); 146,5 (C-2); 143,7; 143,3; 132,8; 132,3; 131,9; 121,8; 116,6; 115,4; 110,8 (C-Ar); 109,9 (C-3); 66,5 (C-6); 61,8 (C-9); 24,9 (C-5); 14,0 (C-4); 13,9 (C10).

**AE:** Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C: 49,63, H: 3,97, N: 5,51. Encontrado: C: 48,35, H: 3,94, N: 5,71.

### 7.3 Procedimento geral para a síntese das tetraidropiridinas (4a-i).

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o 2-(6-etóxi-5,6-diidro-4H-piran-3-il)-2-oxoacetato de etila (1 mmol), 10 mL de etanol anidro, piridina (1 mmol) e em seguida, foi adicionada a amina desejada (1 mmol). A reação foi mantida sob agitação e temperatura de refluxo por 48h. Após o término do tempo reacional, o solvente foi previamente evaporado com ajuda de rota evaporador e o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (20 mL), em seguida lavado com água ácida 3% (3 x 30mL). A fase aquosa resultantes das lavagens foi extraída com diclorometano, e o mesmo, foi adicionado à fase orgânica obtida anteriormente, a qual teve qualquer traço de umidade removido com sulfato de sódio e filtrada. O solvente orgânico foi removido com auxílio de rota evaporador. Os produtos obtidos foram purificados através da utilização de um sistema de filtração em coluna cromatográfica composta por camadas alternadas de sulfato de sódio, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. O solvente utilizado para eluir o composto através da coluna foi etanol, pois caso o composto seja eluído com metanol, ocorre uma reação de transesterificação no composto, levando a formação de outro produto que não o desejado. Os compostos **4a-i** foram obtidos com rendimentos de 66-86% e apresentaram-se na forma de óleos.

#### 6-Etóxi-1-(fenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4a)

Óleo marrom

**Rendimento:** 66%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,98 (s, 1 H, H<sub>2</sub>); 7,40 (t, 2H, *J*= 8,6, Ar); 7,23 (d, 2H, 8,0, Ar); 7,21 (s, 1H, Ar); 5,10 (s, 1 H, H<sub>6</sub>); 4,30 (q, 2H, *J*= 7,1, H<sub>9</sub>); 3,58-3,48 (m, 1 H, H<sub>11</sub>); 2,66-2,61 (m, 2H, H<sub>4</sub>); 2,37-2,28 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,71-1,61 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,35 (t, 3H, *J*= 7,1, H<sub>10</sub>); 1,21 (t, 3H, *J*= 6,9, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,4 (C-7); 164,6 (C-8); 147,4 (C-2); 145,4; 129,6; 125,5; 120,8 (C-Ar); 110,9 C-3); 85,1 (C-6); 63,1 (C-11); 61,4 (C-9); 24,7 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 326,1368. Encontrado: 326,1376.

**6-Etóxi -1-(4-clorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4b)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 76%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,94 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,35 (d, 2H, *J*= 8,8, Ar); 7,17 (d, 2H, *J*= 8,8, Ar); 5,04 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,30 (q, 2H, *J*= 7,1, H<sub>9</sub>); 3,59-3,49 (m, 1H, H<sub>11</sub>); 2,66-2,60 (m, 2H, H<sub>4</sub>); 2,35-2,26 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,70-1,61 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,35 (t, 3H, *J*= 7,1, H<sub>10</sub>); 1,22 (t, 3H, *J*= 6,9, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,3 (C-7); 164,4 (C-8); 146,8 (C-2); 143,9; 131,0; 129,7; 122,0 (C-Ar); 111,4 (C-3); 85,1 (C-6); 63,1 (C-11); 61,5 (C-9); 24,5 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,7 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 338, 1159. Encontrado: 338,1150.

**6-Etóxi -1-(3-clorofenil)-2-(1,4,5,6-tetraidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4c)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 71%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,95 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,32 (t, 1H, *J*= 8,1, Ar); 7,23 (t, 1H, *J*= 2,1, Ar); 7,19 (d, 1H, *J*= 7,2, Ar); 7,11 (dd, 1H, *J*= 2,0 e *J*= 2,0, Ar); 5,06 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,32 (q, 2H, *J*= 7,1, H<sub>9</sub>); 3,61-3,49 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 2,65-2,60 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 2,36-2,27 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,68-1,61 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,36 (t, 3H, *J*= 7,1, H<sub>10</sub>); 1,23 (t, 3H, *J*= 6,9, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,5 (C-7); 164,3 (C-8); 146,4 (C-2); 146,3; 135,3; 130,6; 125,4; 120,8; 118,6 (C-Ar); 111,8 (C-3); 85,0 (C-6); 63,0 (C-11); 61,6 (C-9); 24,4 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 360,0979. Encontrado: 360,0982.

**6-Etóxi-1-(3,4-diclorofenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4d)**

Óleo verde

**Rendimento:** 78%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,92 (s, 1H, H2); 7,46 (d, 1H, *J*= 8,7, Ar); 7,34 (d, 1H, *J*= 2,6, Ar); 7,08 (dd, 1H, *J*= 2,6 e *J*= 2,6, Ar); 5,03 (s, 1H, H6); 4,33 (q, 2H, *J*= 7,1, H9); 3,62-3,51 (m, 2H, H11); 2,66-2,61 (m, 1H, H4); 2,36-2,28 (m, 2H, H5 e H4); 1,71-1,62 (m, 1H, H5); 1,38 (t, 3H, *J*= 7,1, H10); 1,24 (t, 3H, *J*= 6,9, H12).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,4 (C-7); 164,1 (C-8); 145,8 (C-2); 144,6; 133,6; 131,1; 129,1; 122,5; 119,8 (C-Ar); 112,2 (C-3); 85,0 (C-6); 63,0 (C-11); 61,6 (C-9); 24,5 (C-5); 15,2 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 394,0589. Encontrado: 394,0597.

**6-Etóxi-1-(2,4-diclorofenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4e)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 86%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,54 (s, 1H, H2); 7,59 (d, 1H, *J*= 1,8, Ar); 7,35-7,30 (m, 2H, Ar); 4,85 (s, 1H, H6); 4,27 (q, 2H, *J*= 7,1, H9); 3,46-3,38 (m, 2H, H11); 2,68-2,67 (m, 1H, H4); 2,37-2,21 (m, 2H, H5 e H4); 1,86-1,77 (m, 1H, H5); 1,33 (t, 3H, *J*= 7,1, H10); 1,11 (t, 3H, *J*= 6,9, H12).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,4 (C-7); 164,4 (C-8); 149,2 (C-2); 141,2; 133,9; 131,7; 130,5; 129,6; 128,3 (C-Ar); 110,2 (C-3); 85,8 (C-6); 64,2 (C-11); 61,4 (C-9); 25,1 (C-5); 15,2 (C-4); 13,9 (C-12); 13,6 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 394,0589. Encontrado: 394,0586.

**6-Etóxi-1-(3-fluorfenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4f)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 73%**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,98 (s, 1H, H2); 7,38-7,32 (m, 1H, Ar); 7,01-6,88 (m, 3H, Ar); 5,07 (s, 1H, H6); 4,32 (q, 2H,  $J=7,1$ , H9); 3,61-3,52 (m, 2H, H11); 2,65-2,60 (m, 1H, H4); 2,36-2,27 (m, 2H, H5 e H4); 1,69-1,61 (m, 1H, H5); 1,36 (t, 3H,  $J=7,1$ , H10); 1,23 (t, 3H,  $J=6,9$ , H12).**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,5 (C-7); 164,3 (C-8); 163,2 (d,  $J_{C-F}=247,5$ , C-Ar); 146,5 (d,  $J_{C-F}=9,87$ , C-Ar); 146,5 (C-2); 130,8 (d,  $J_{C-F}=9,4$ , C-Ar); 115,8 (d,  $J_{C-F}=2,9$ , C-Ar); 112,1 (d,  $J_{C-F}=21,2$ , C-Ar); 111,7 (C-3); 107,7 (d,  $J_{C-F}=24,8$ , C-Ar); 84,9 (C-6); 62,9 (C-11); 61,6 (C-9); 24,4 (C-5); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10).**HRMS-ESI:**  $m/z$  Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 344,1274. Encontrado: 344,1286.**6-Etóxi-1-(2-fluorfenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4g)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 70%**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,70 (s, 1H, H2); 7,34-7,25 (m, 2H, Ar); 7,21-7,14 (m, 2H, Ar); 4,99 (s, 1H, H6); 4,31-4,24 (m, 2H, H9); 3,48-3,40 (m, 2H, H11); 2,67-2,62 (m, 1H, H4); 2,39-2,21 (m, 2H, H5 e H4); 1,82-1,73 (m, 1H, H5); 1,33 (t, 3H, 7,13 Hz, H10); 1,10 (t, 3H, 7,00 Hz, H12).**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,5 (C-7); 164,6 (C-8); 156,3 (d,  $J_{C-F}=254,0$ , C-Ar); 149,4 (C-2); 133,2 (d,  $J_{C-F}=10,7$ , C-Ar); 128,2 (d,  $J_{C-F}=7,82$ Hz, C-Ar); 126,6 (C-Ar); 125,2 (d,  $J_{C-F}=3,8$ , C-Ar); 116,9 (d,  $J_{C-F}=20,3$ , C-Ar); 110,4 (C-3); 85,9 (C-6); 64,1 (C-11); 61,4 (C-9); 25,3 (C-5); 15,2 (C-4); 13,9 (C-12); 13,7 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 344,1274. Encontrado: 344,1283.

**6-Etóxi-1-(metilfenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4h)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 72%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,93 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,27 (q, 1H, 8,1 Hz, Ar); 7,03 (d, 3H, 6,94 Hz, Ar); 5,09 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,30 (q, 2H, 7,1 Hz, H<sub>9</sub>); 3,57-3,50 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 2,66-2,60 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 2,37 (s, 3H, Me); 2,32-2,28 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,69-1,60 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,35 (t, 3H, 7,12 Hz H<sub>10</sub>); 1,20 (t, 3H, 6,99 Hz, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,4 (C-7); 164,7 (C-8); 147,7 (C-2); 145,5; 139,7; 129,4; 126,4; 121,6; 118,0 (C-Ar); 110,6 (C-3); 85,2 (C-6); 63,2 (C-11); 61,4 (C-9); 24,7 (C-5); 21,4 (Me); 15,3 (C-4); 14,0 (C-12); 13,8 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 340,1525. Encontrado: 340,1524.

**6-Etóxi-1-(2-metóxfenil)-2-(1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-oxoacetato de etila (4i)**

Óleo marrom

**Rendimento:** 87%

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 7,63 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,30-7,23 (m, 2H, Ar); 7,00-6,96 (m, 2H, Ar); 4,97 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,30-4,21 (m, 2H, H<sub>9</sub>); 3,85 (s, 3H, OMe); 3,49-3,32 (m, 2H, H<sub>11</sub>); 2,67-2,61 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 2,37-2,16 (m, 2H, H<sub>5</sub> e H<sub>4</sub>); 1,81-1,71 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 1,32 (t, 3H, 7,12 Hz, H<sub>10</sub>); 1,07 (t, 3H, 6,97 Hz, H<sub>12</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** 182,3 (C-7); 165,0 (C-8); 153,8 (C-2); 150,9; 134,4; 128,3; 127,0; 121,2 (C-Ar); 112,2 (C-3); 85,7 (C-6); 64,2 (C-11); 61,2 (C-9); 55,7 (OMe); 25,4 (C-5); 15,2 (C-4); 14,0 (C-12); 13,7 (C-10).

**HRMS-ESI:** *m/z* Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>: [M+Na]<sup>+</sup> 356,1474. Encontrado: 356,1481.



---

## **APÊNDICE - A**

***Espectros de Hidrogênio e Carbono  
dos Compostos Sintetizados***

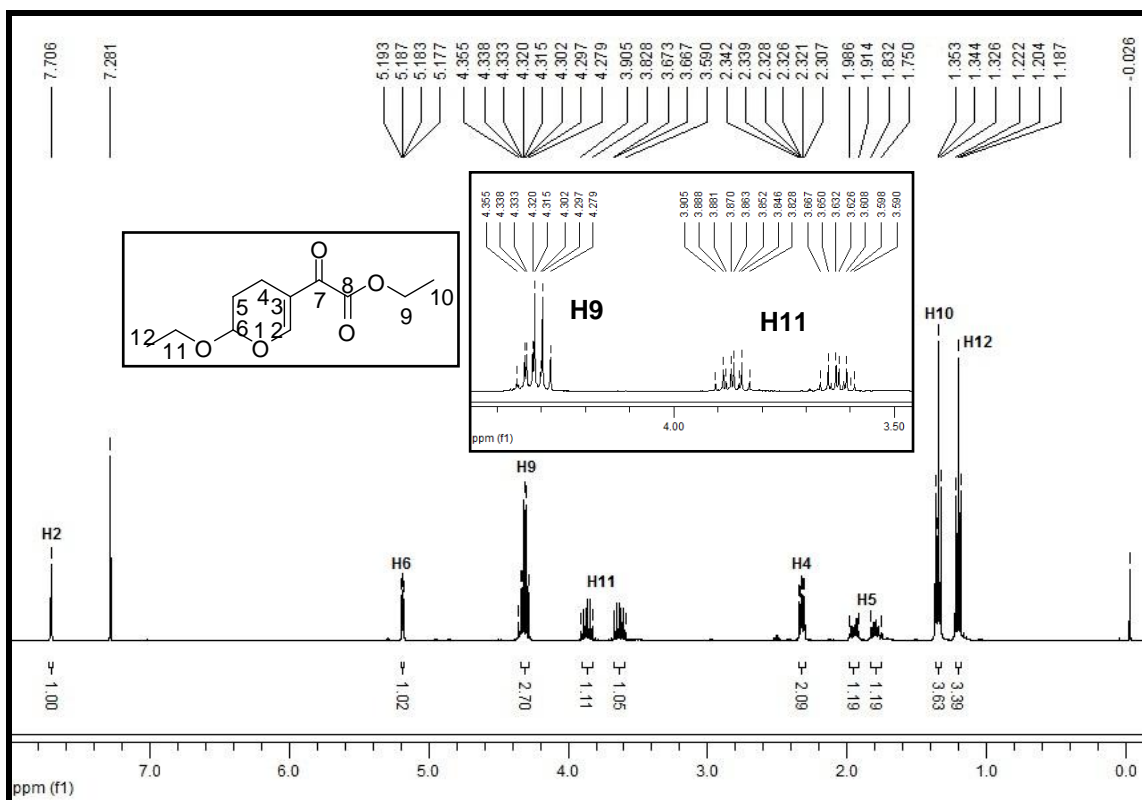


Figura 19: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto 1, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

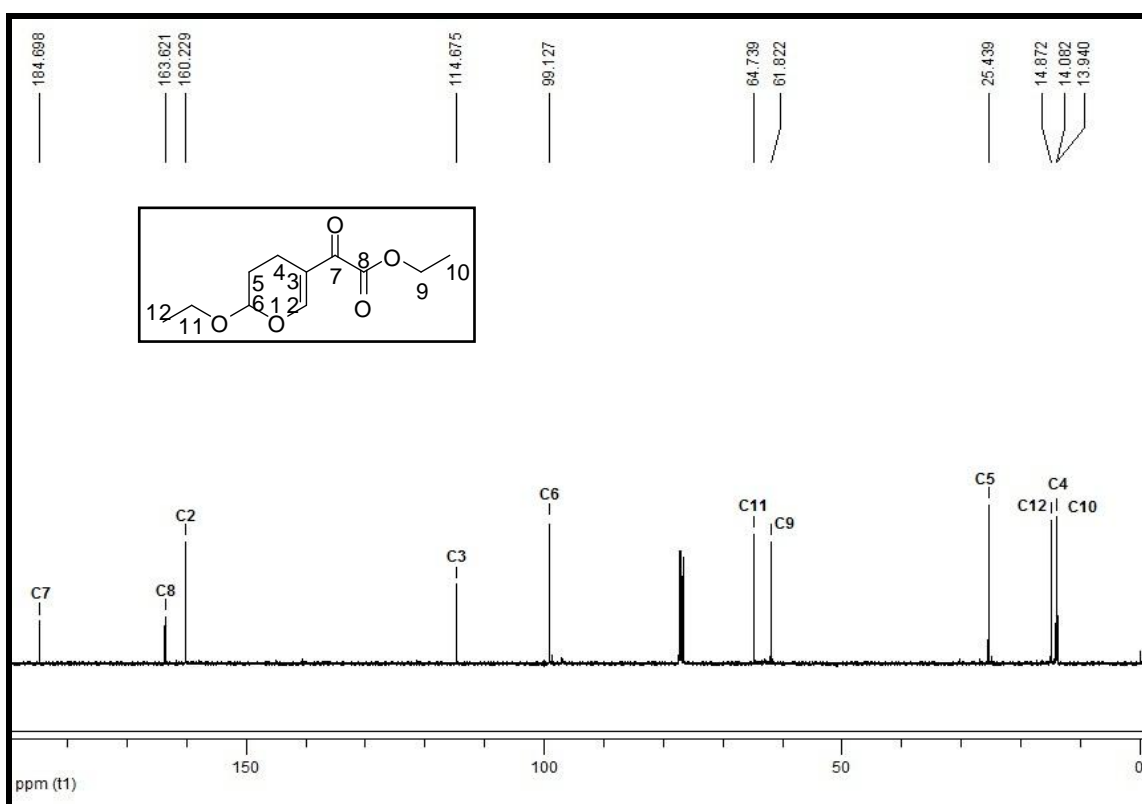
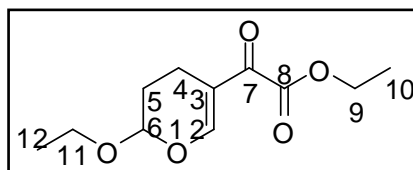
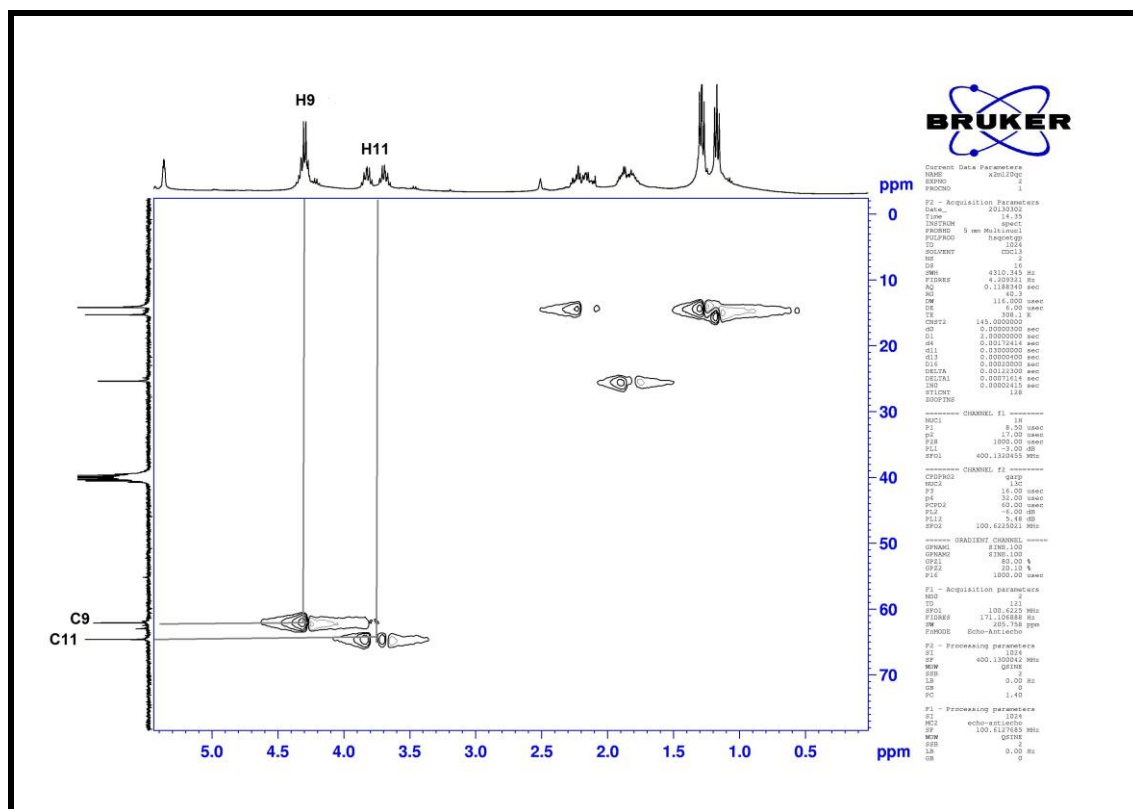
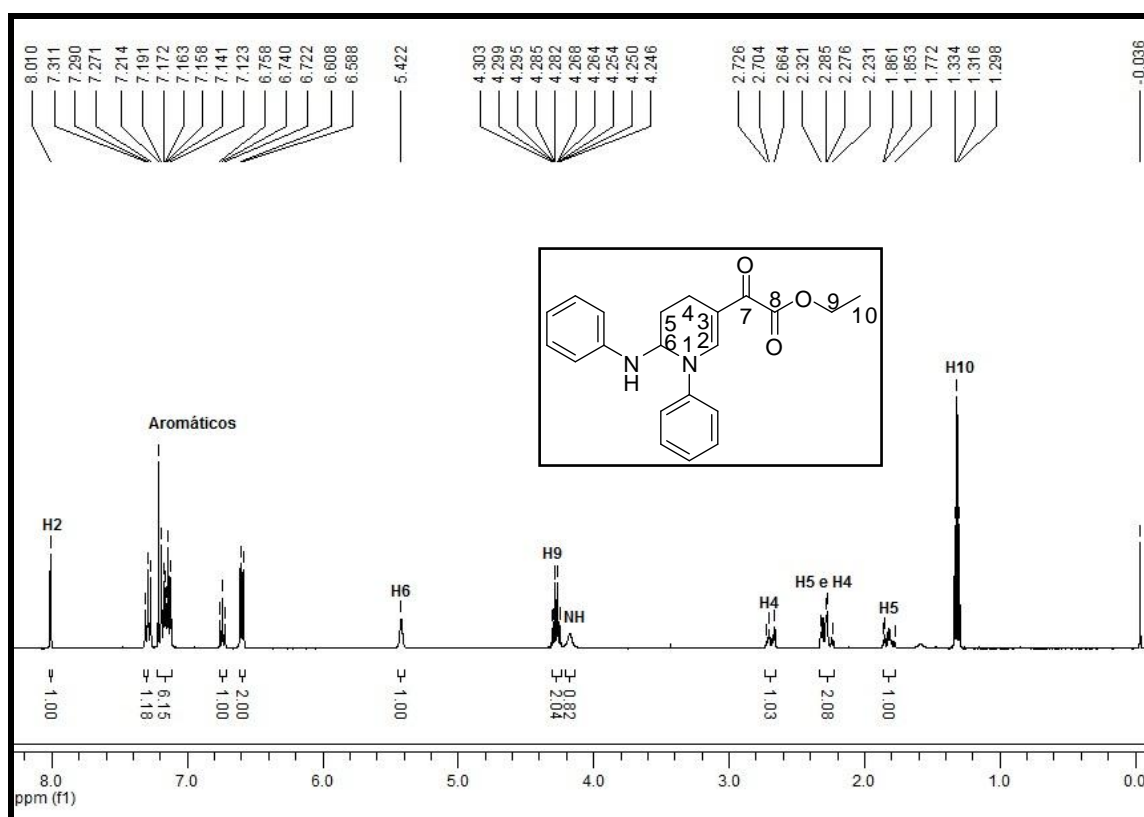


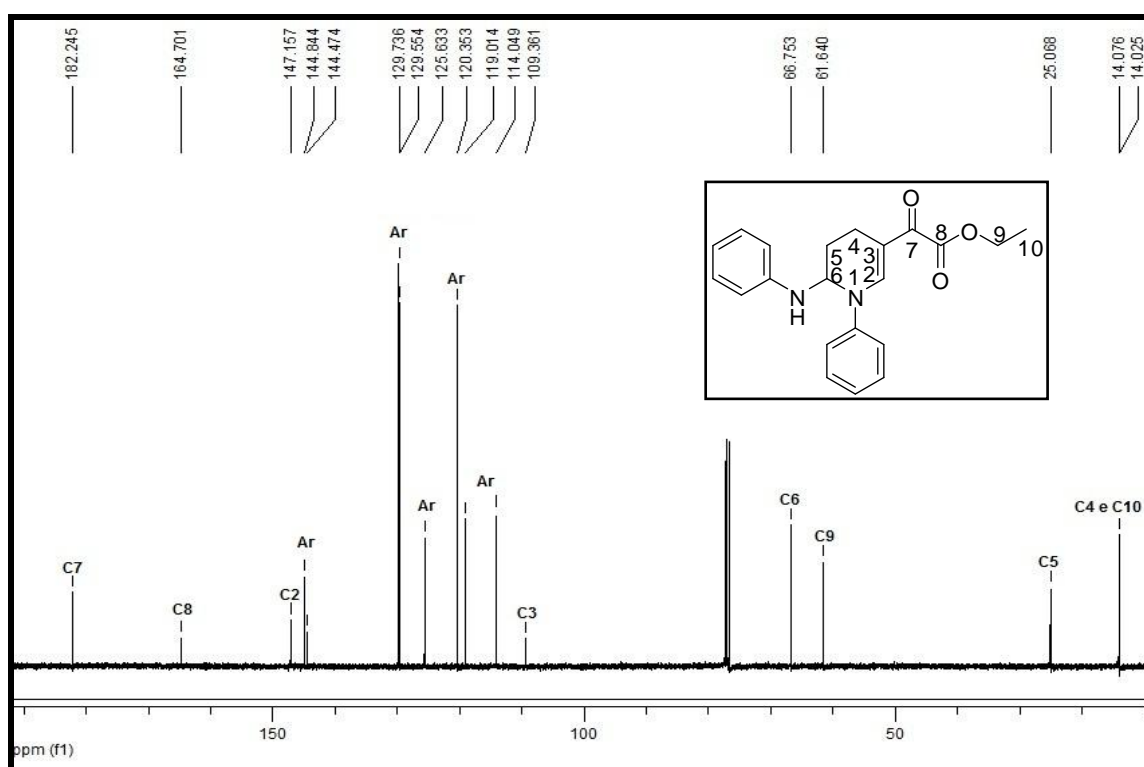
Figura 20: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto 1, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



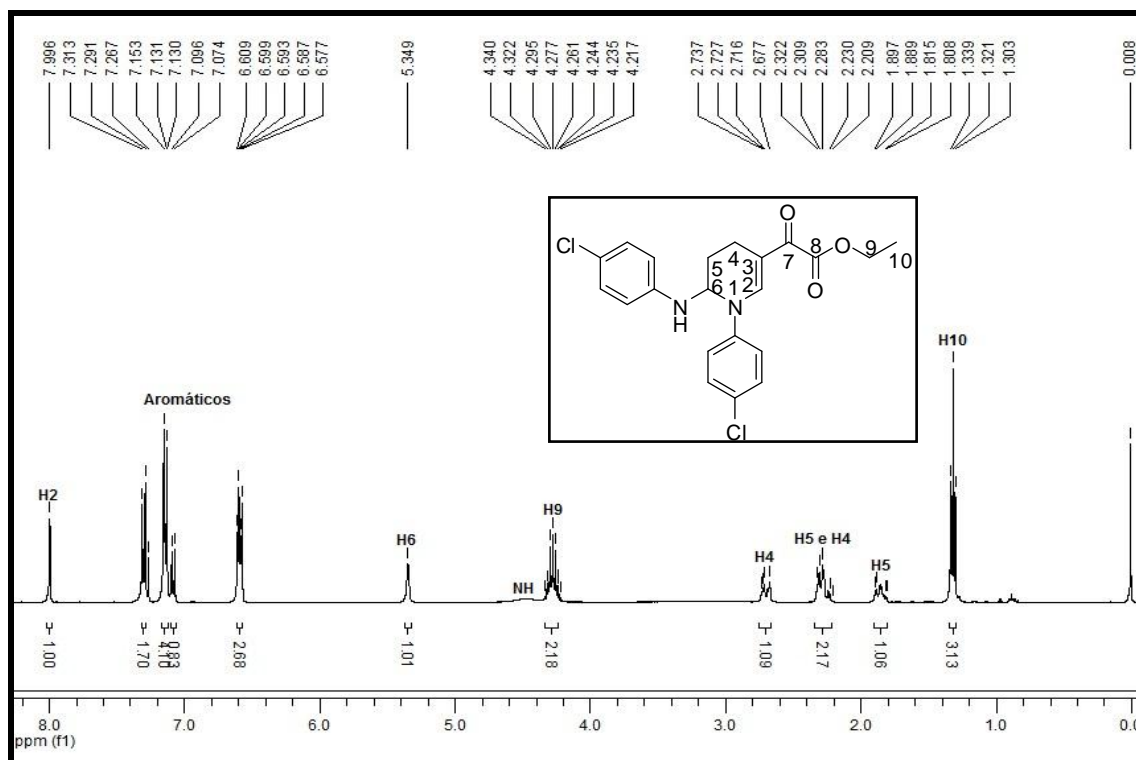
**Figura 21:** Espectro bidimensional (2D) *HMOC* ( $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$ ) do composto **1**, registrado em DMSO, expansão da região de 5,0 – 0,5 ppm.



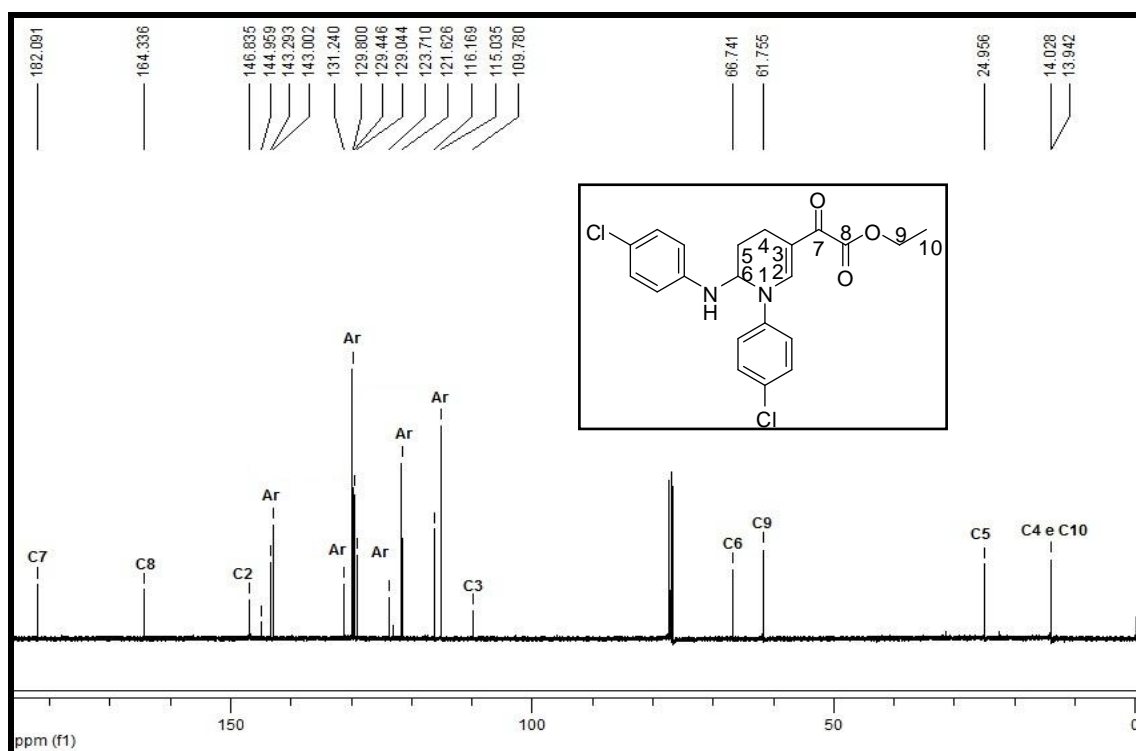
**Figura 22:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **3a**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



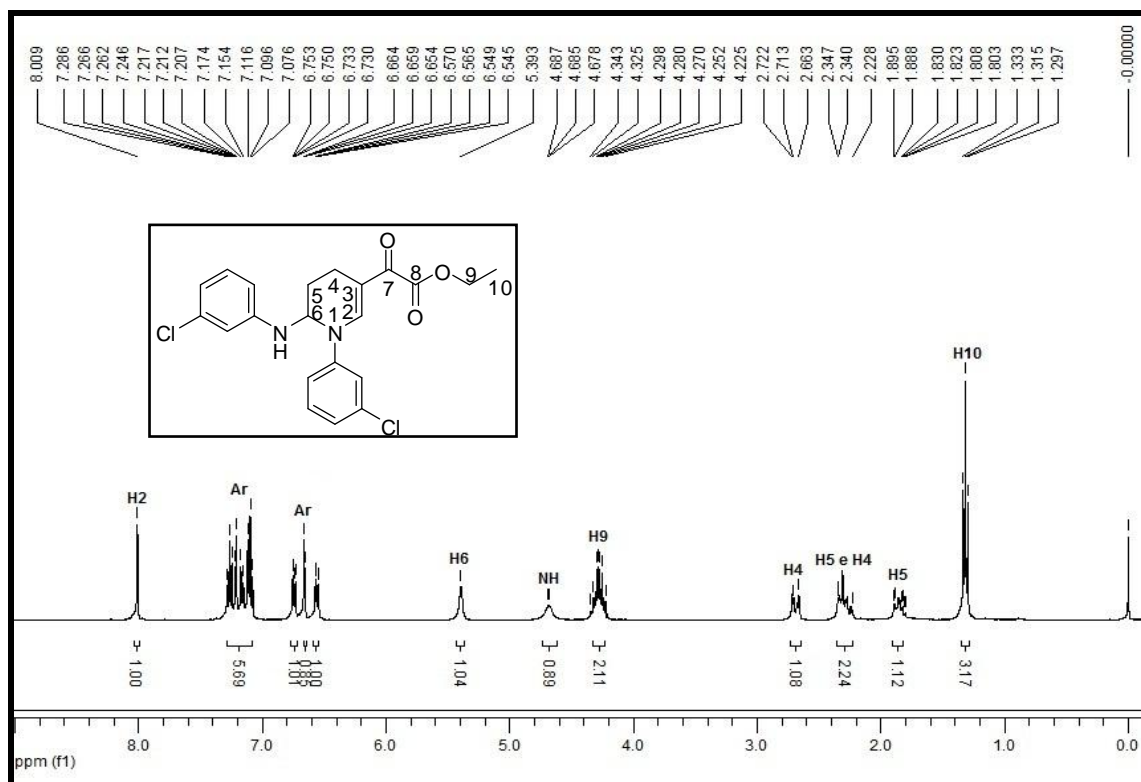
**Figura 23:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz do composto **3a**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



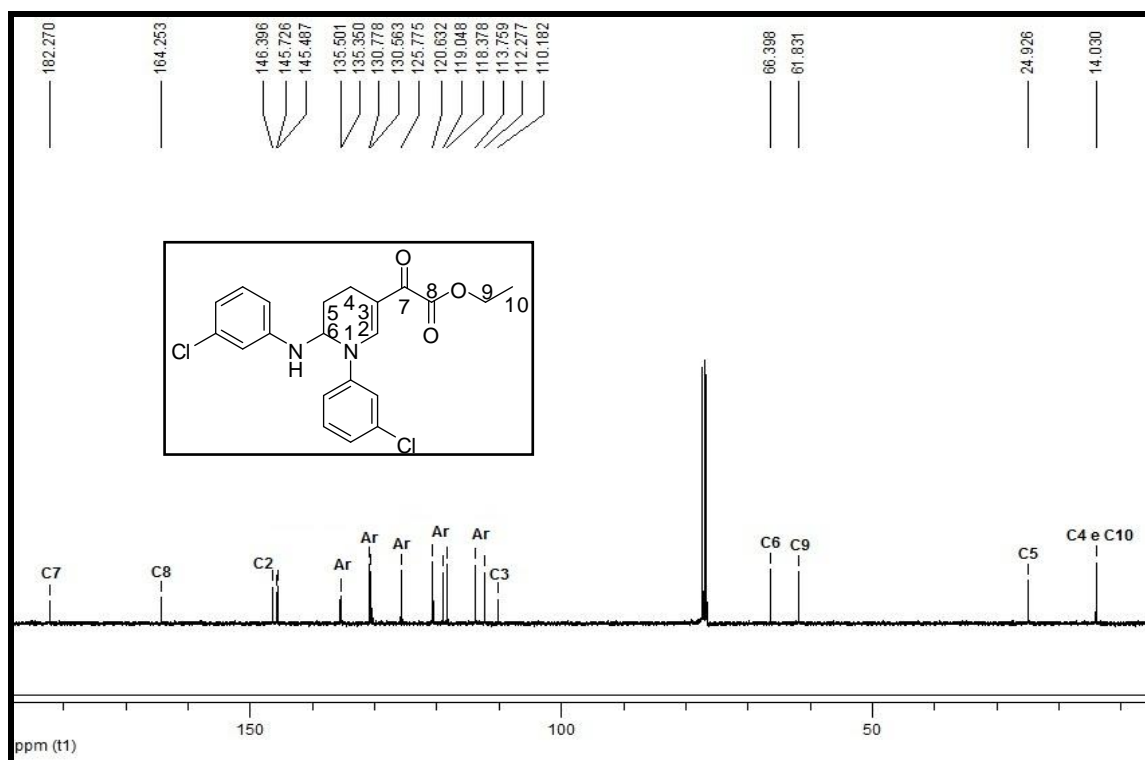
**Figura 24:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



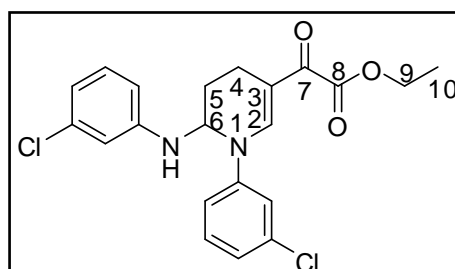
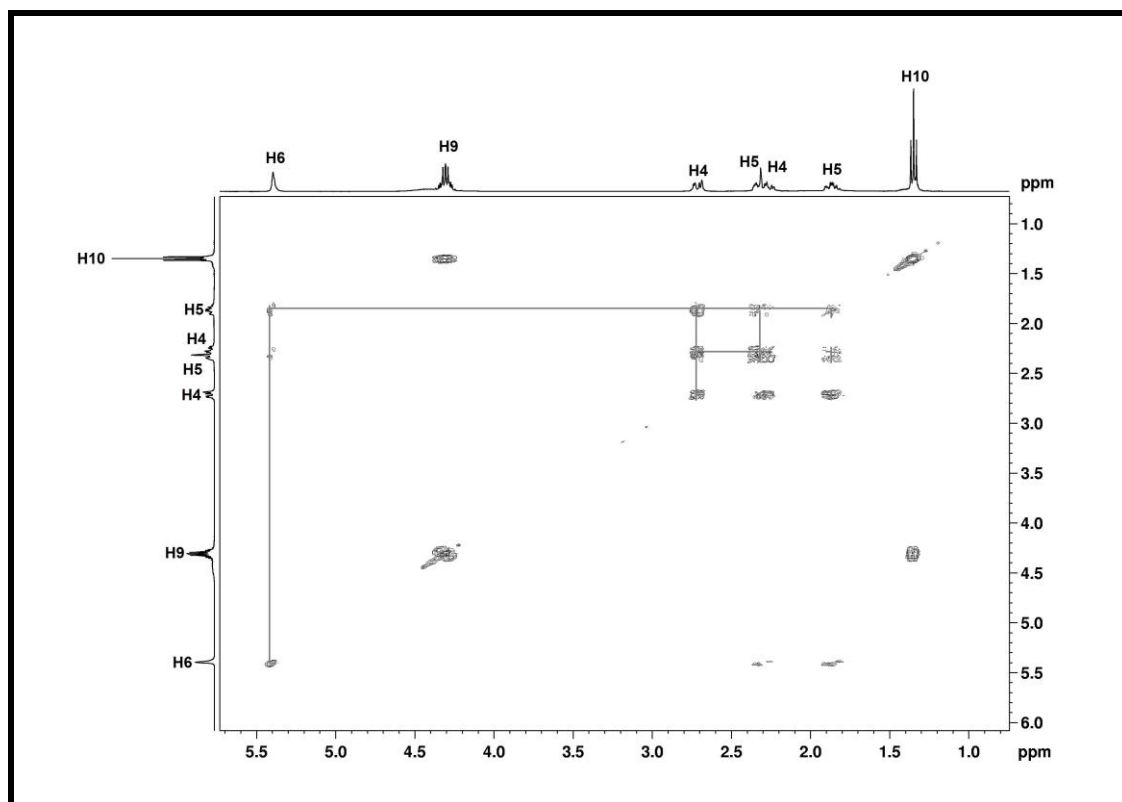
**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



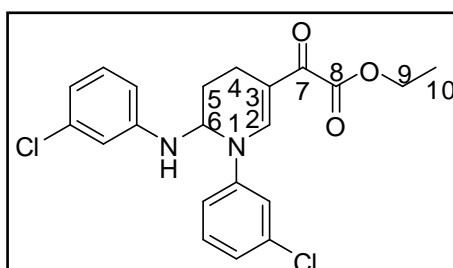
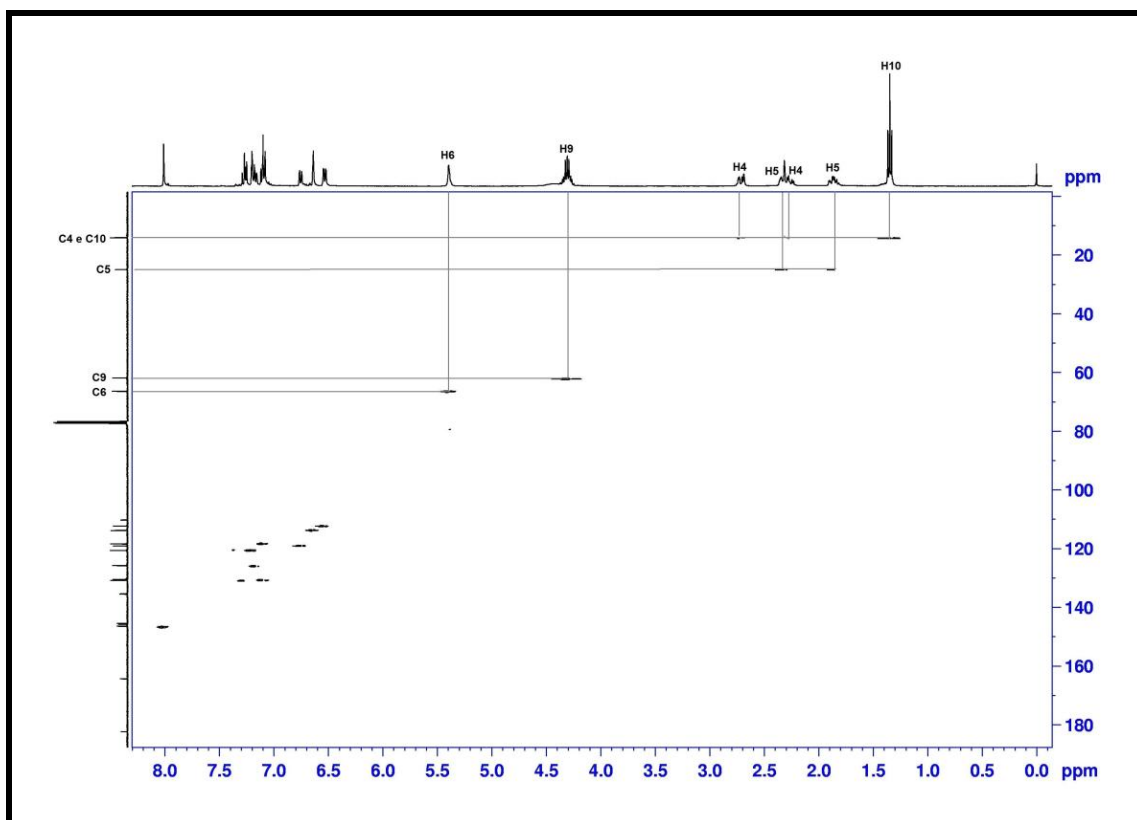
**Figura 26:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 27:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

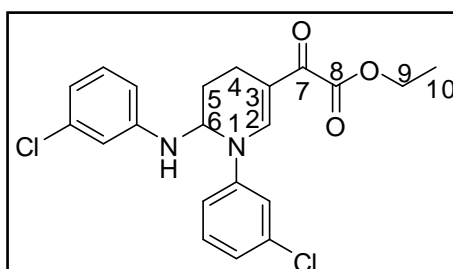
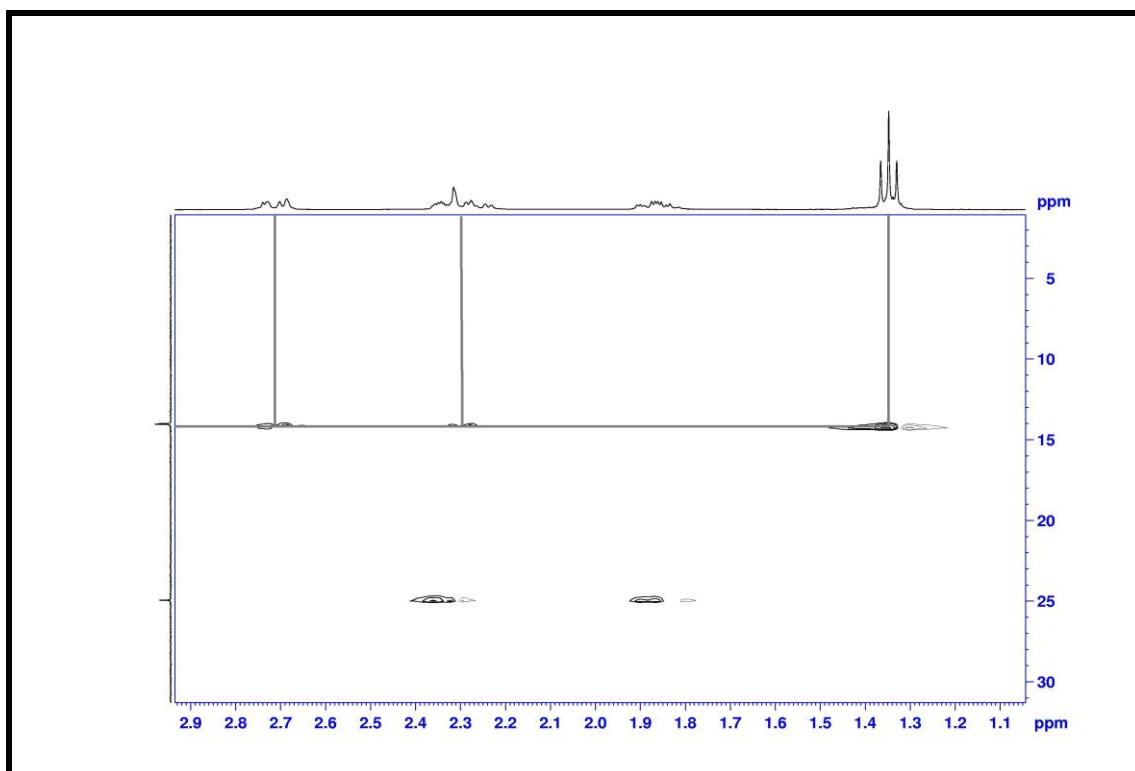


**Figura 28:** Espectro bidimensional (2D) Cosy ( $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ) do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região 5,5-1,0 ppm.

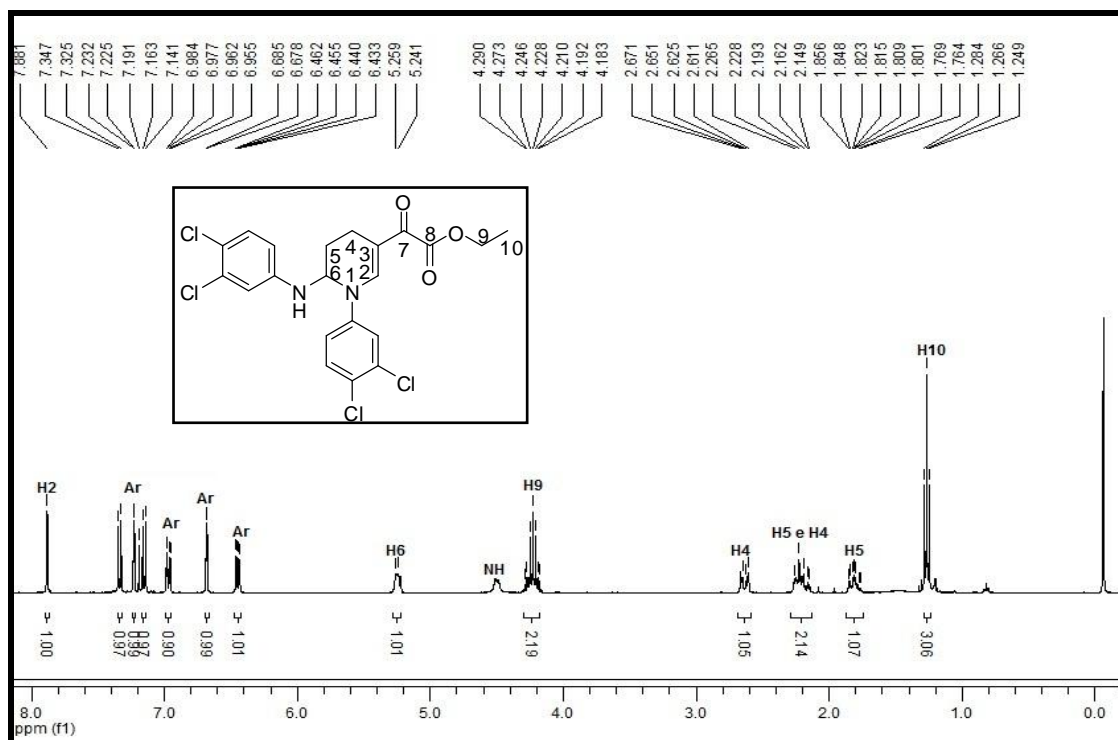


**Figura 29:** Espectro bidimensional (2D) *HMQC* ( $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ) do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

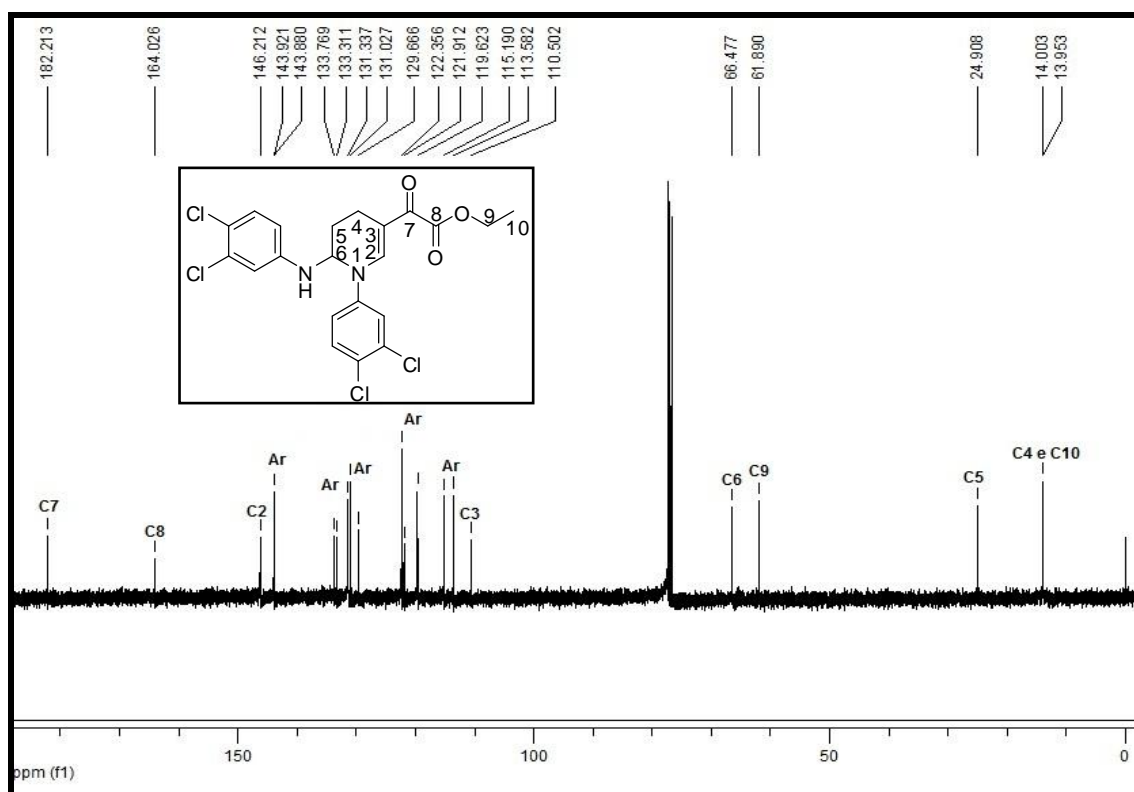




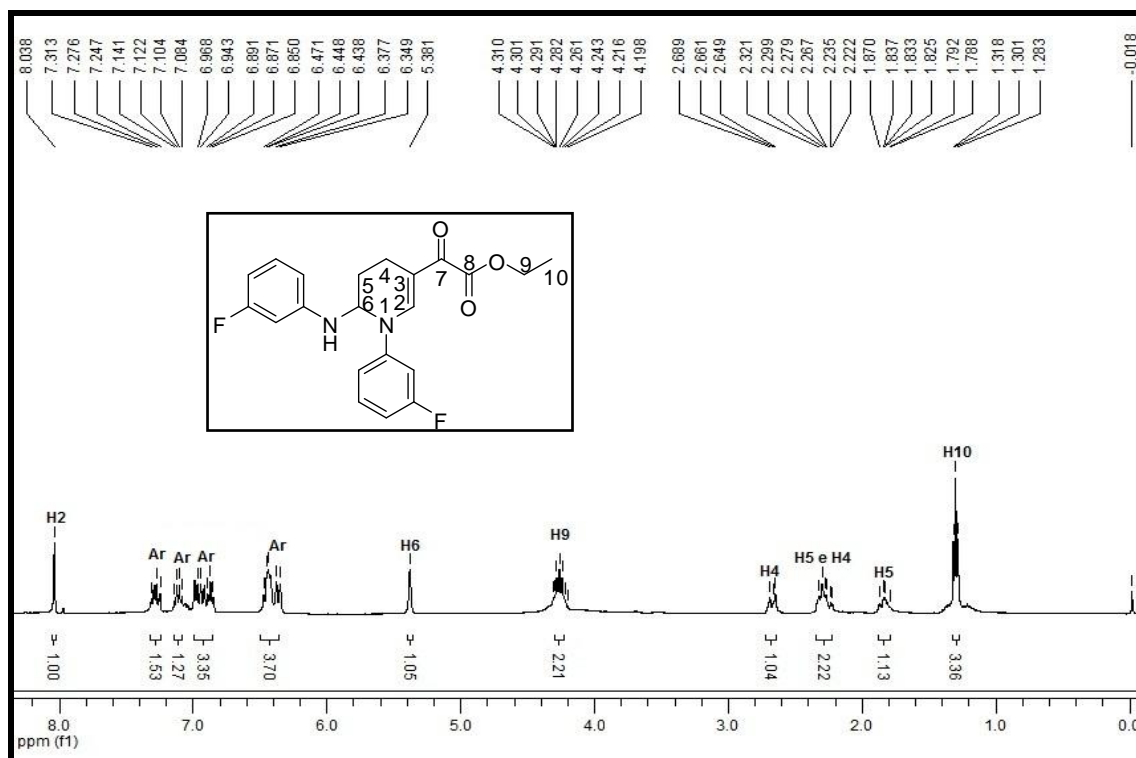
**Figura 30:** Espectro bidimensional (2D) *HMQC* ( $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$ ) do composto **3c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ , expansão da região de 2,9-1,1 ppm.



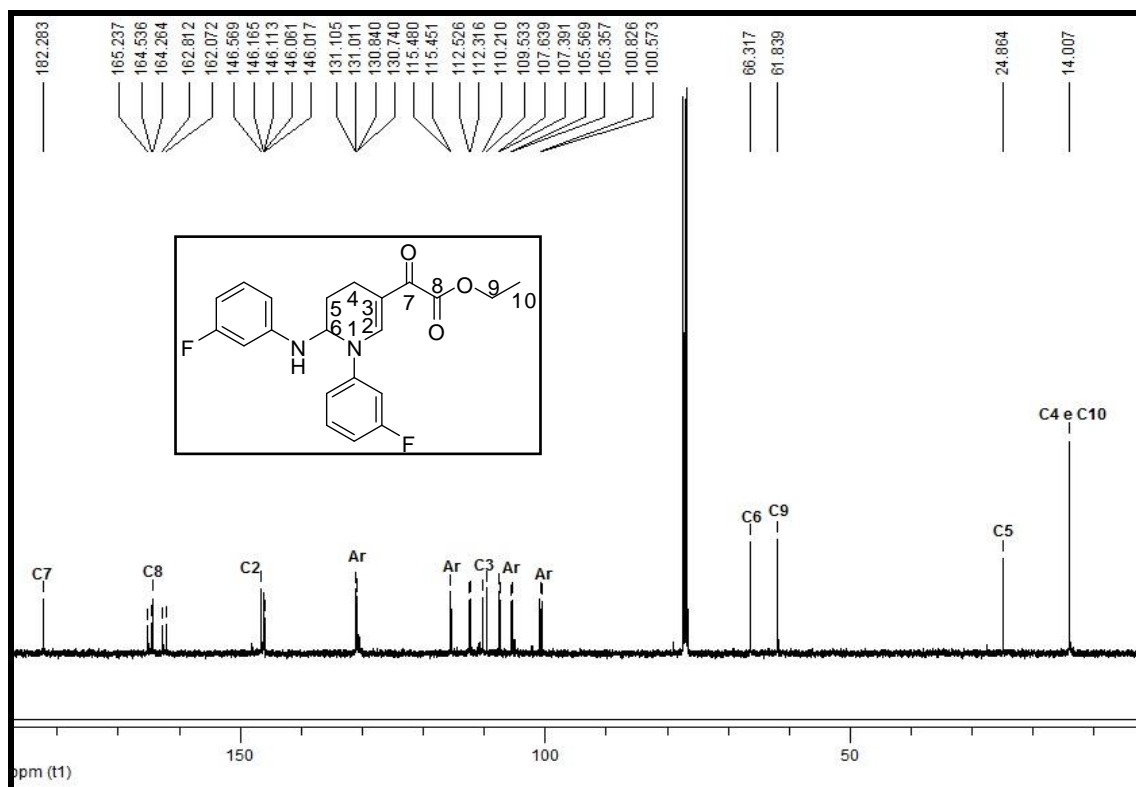
**Figura 31:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3d**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 32:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3d**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 33:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **3e**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 34:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz do composto **3e**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

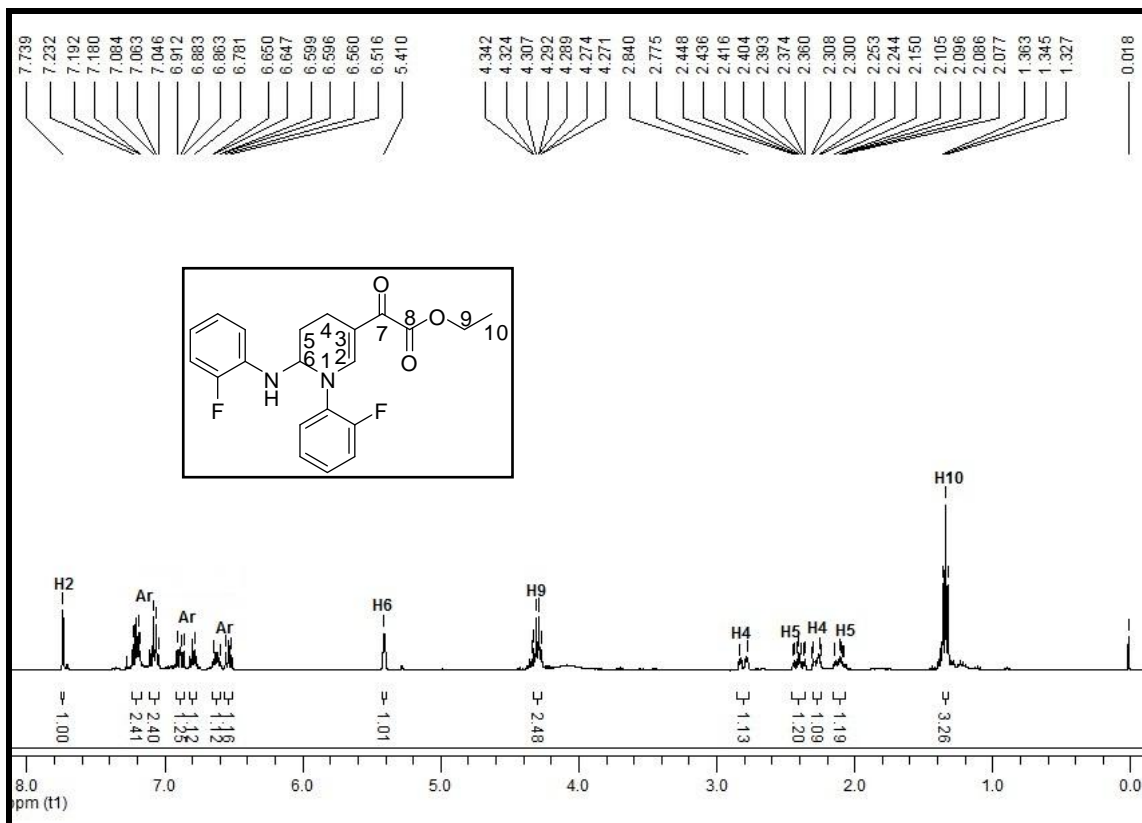


Figura 35: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3f**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

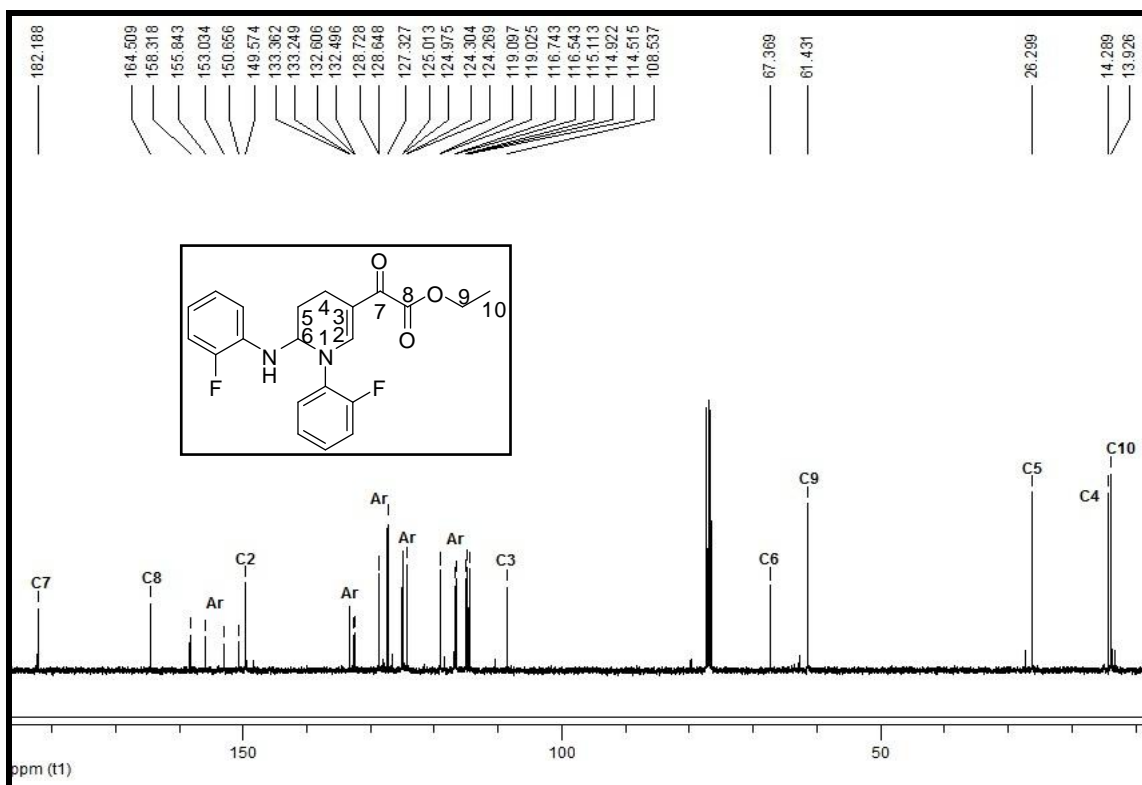
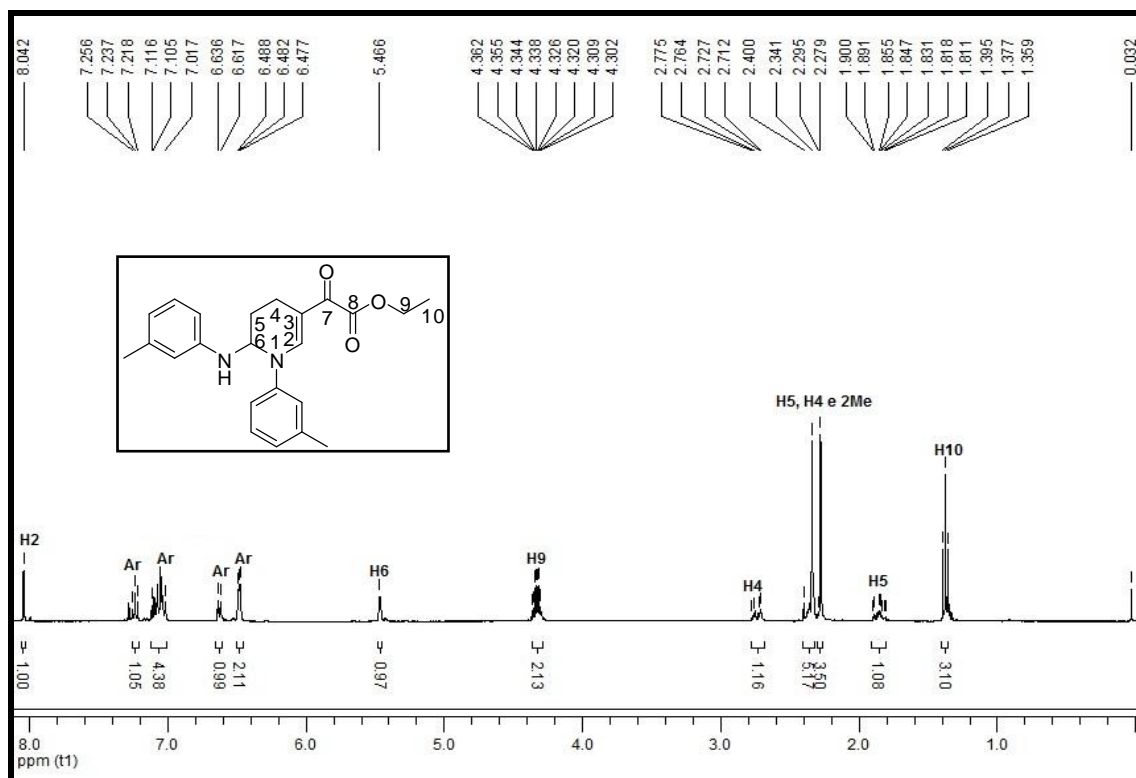
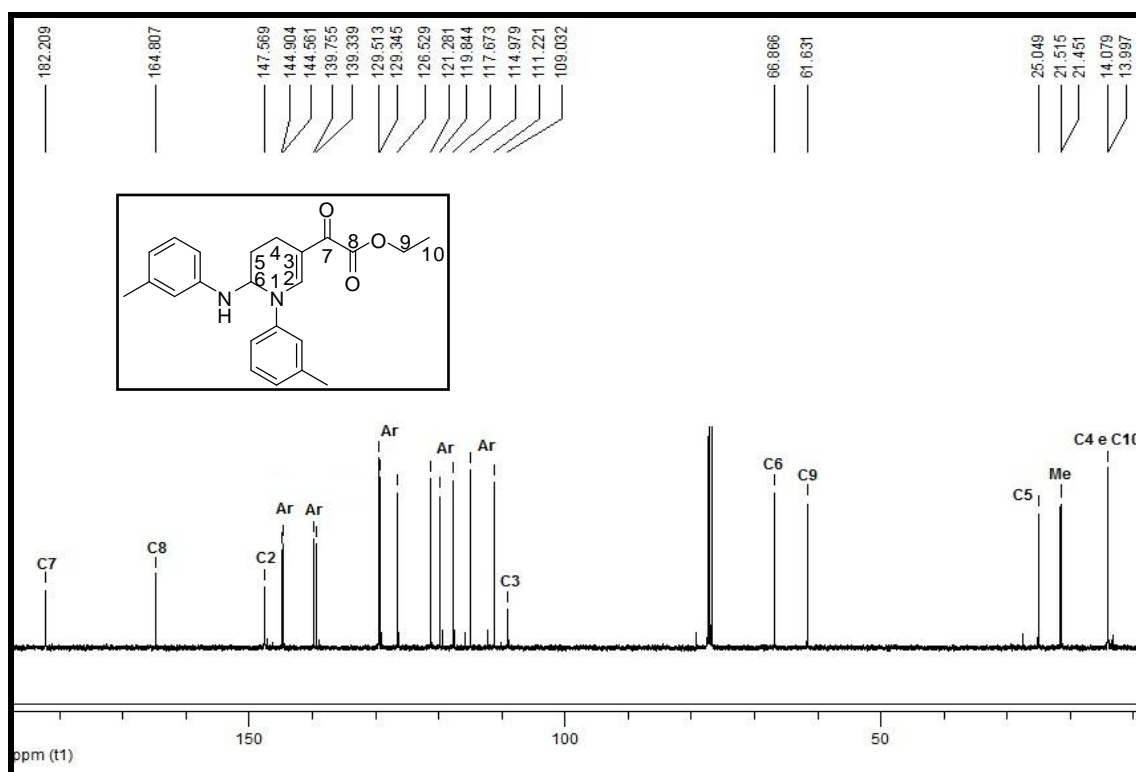


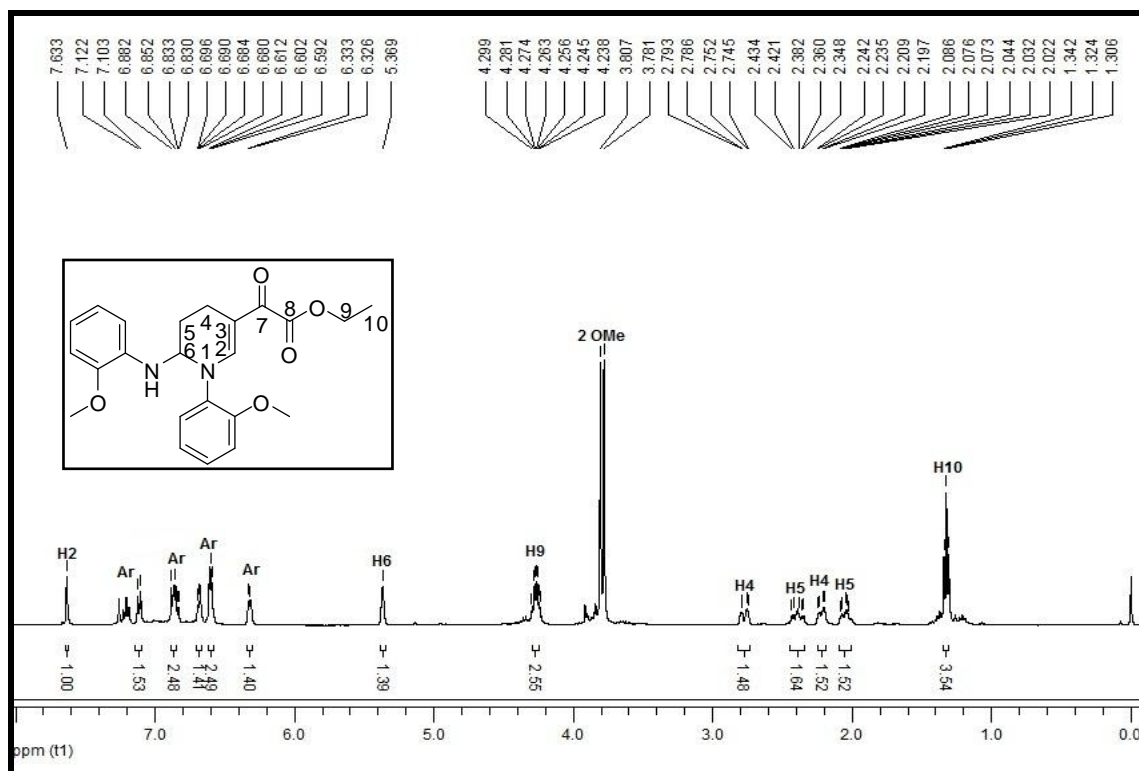
Figura 36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3f**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



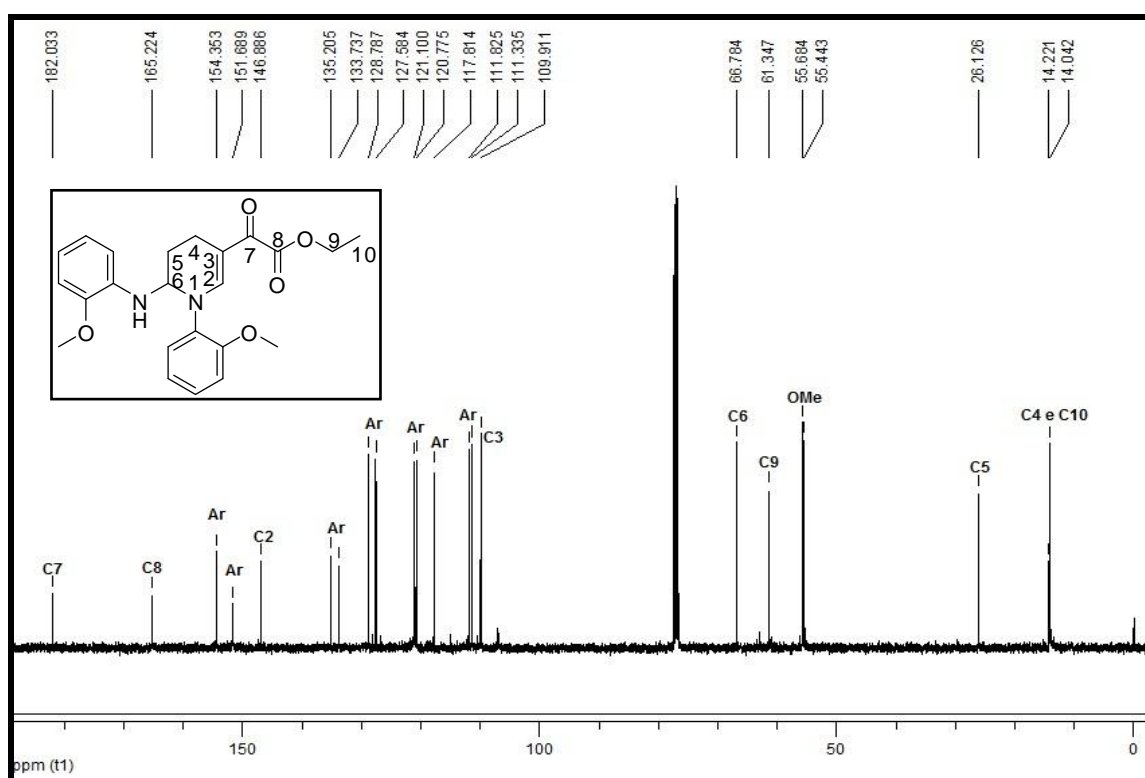
**Figura 37:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3g**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



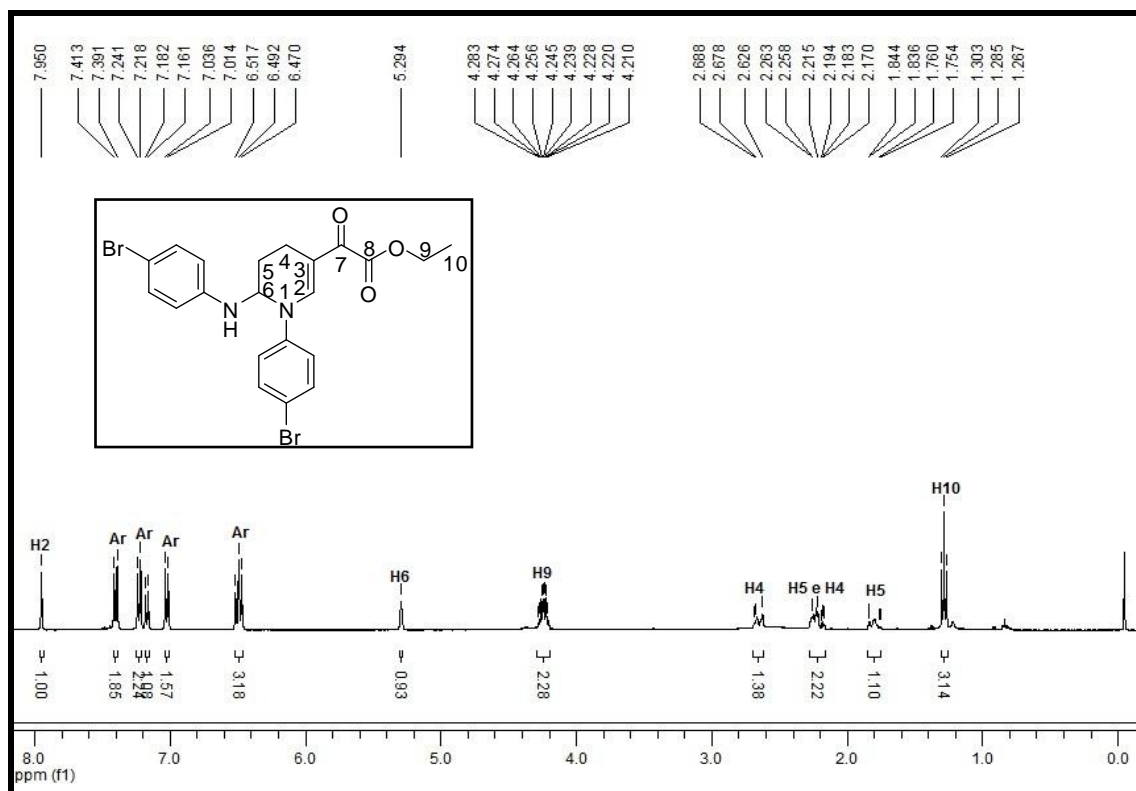
**Figura 38:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3g**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



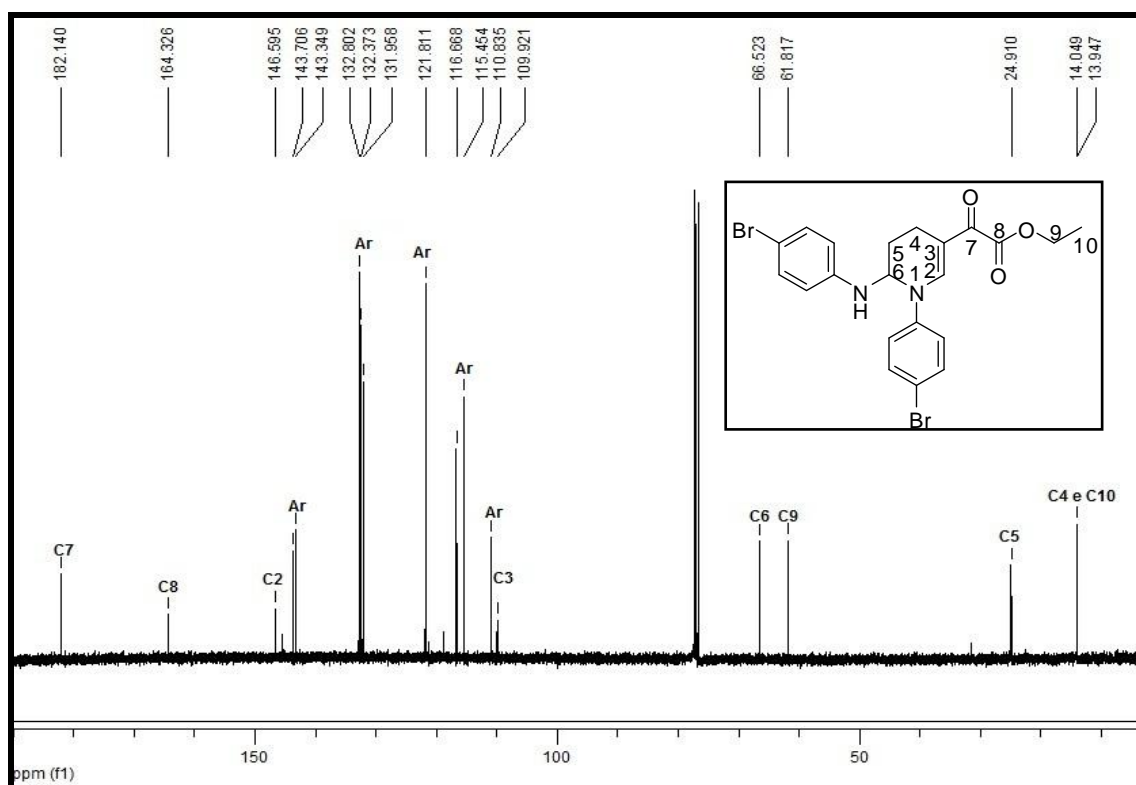
**Figura 39:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **3h**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



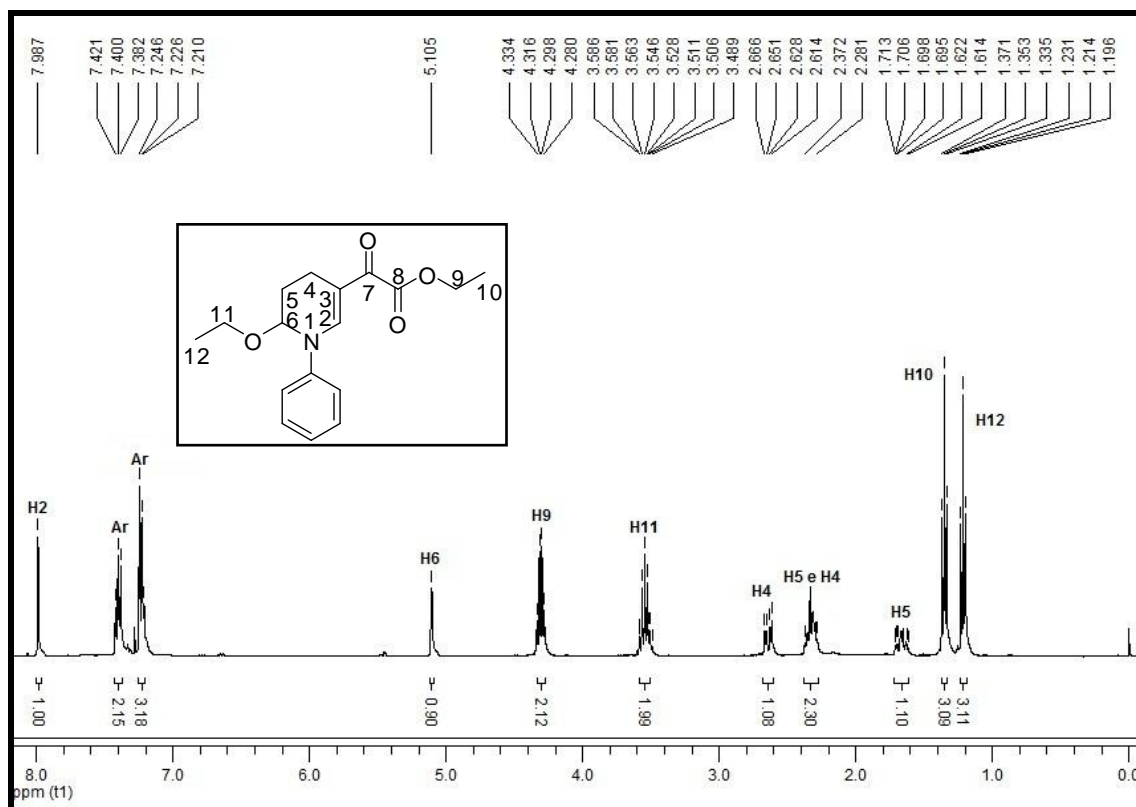
**Figura 40:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **3h**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



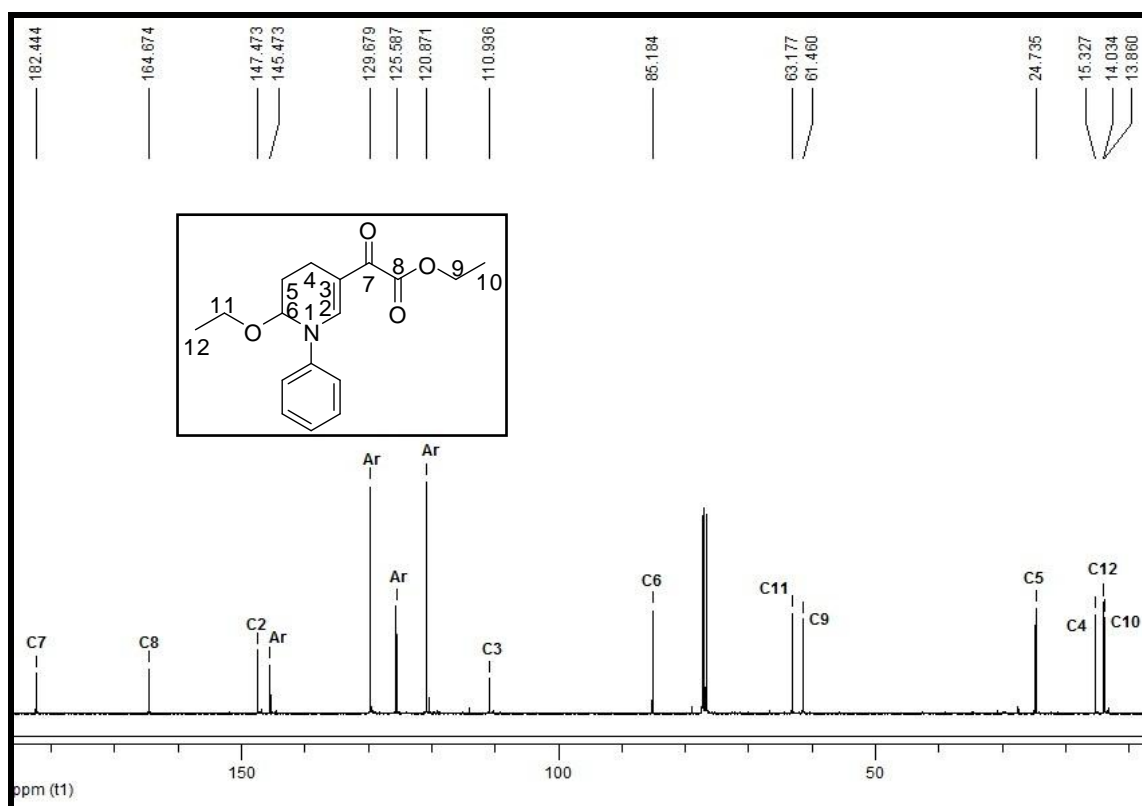
**Figura 41:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **3i**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 42:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz do composto **3i**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.

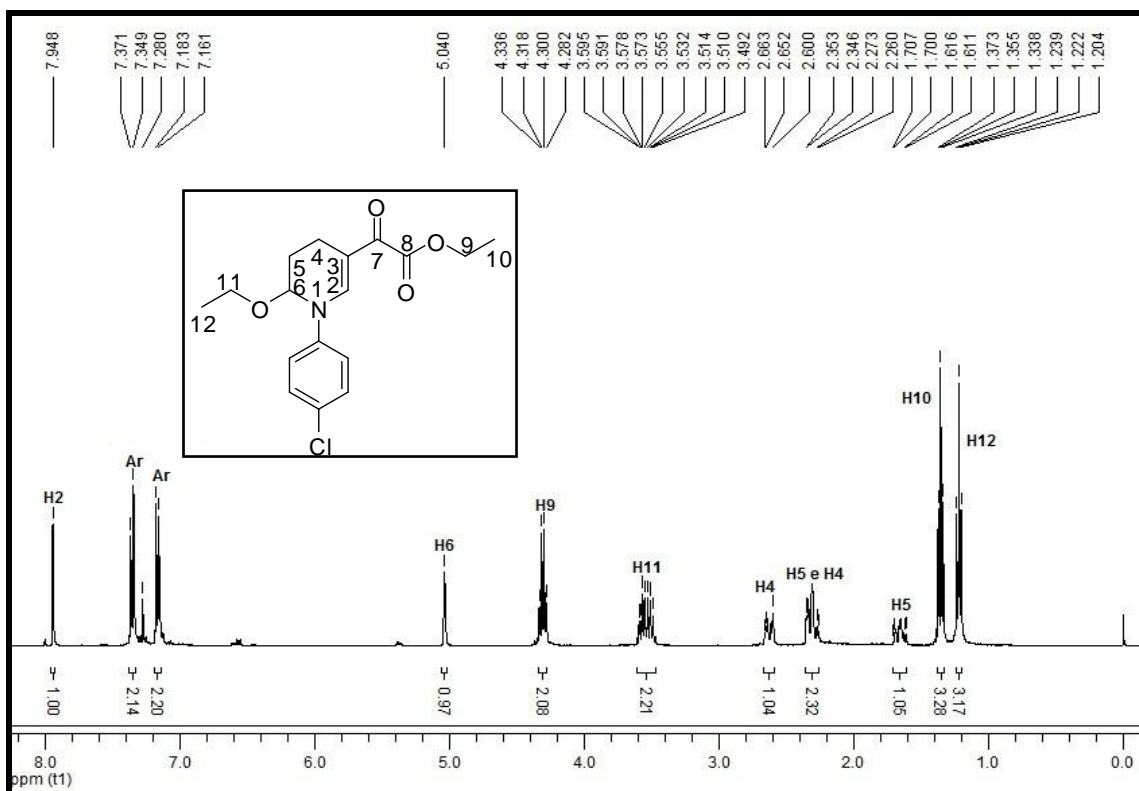


**Figura 43:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

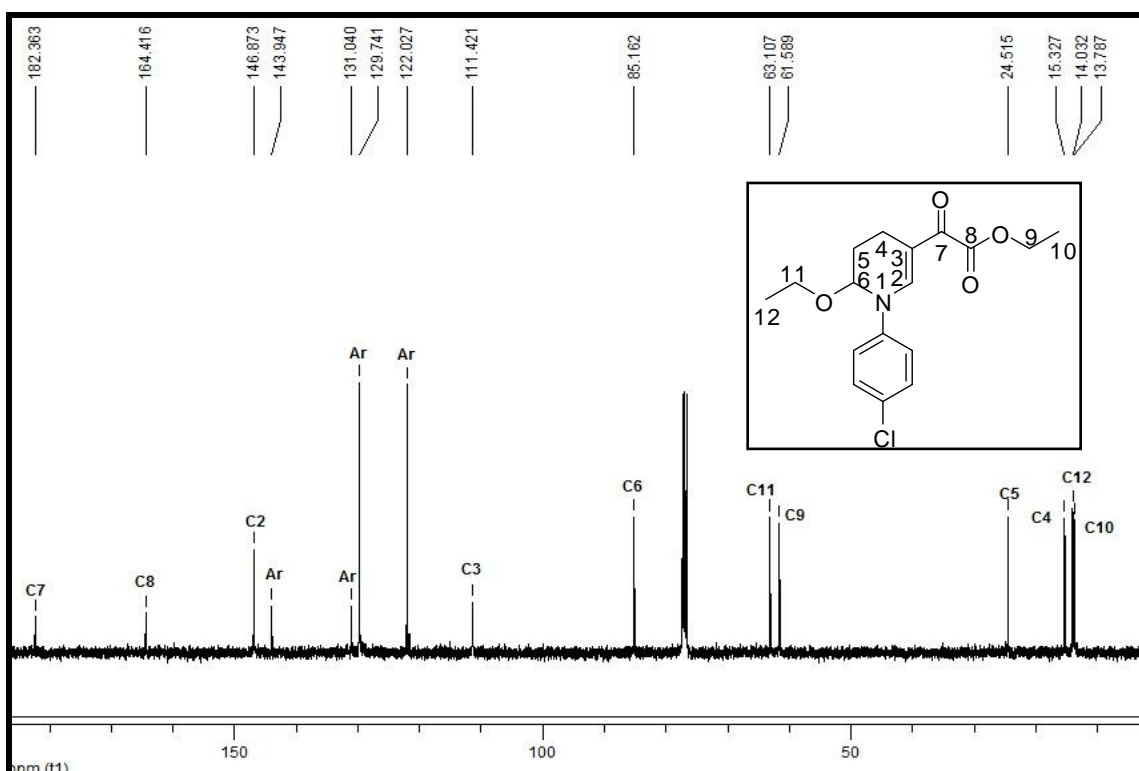


**Figura 44:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4a**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

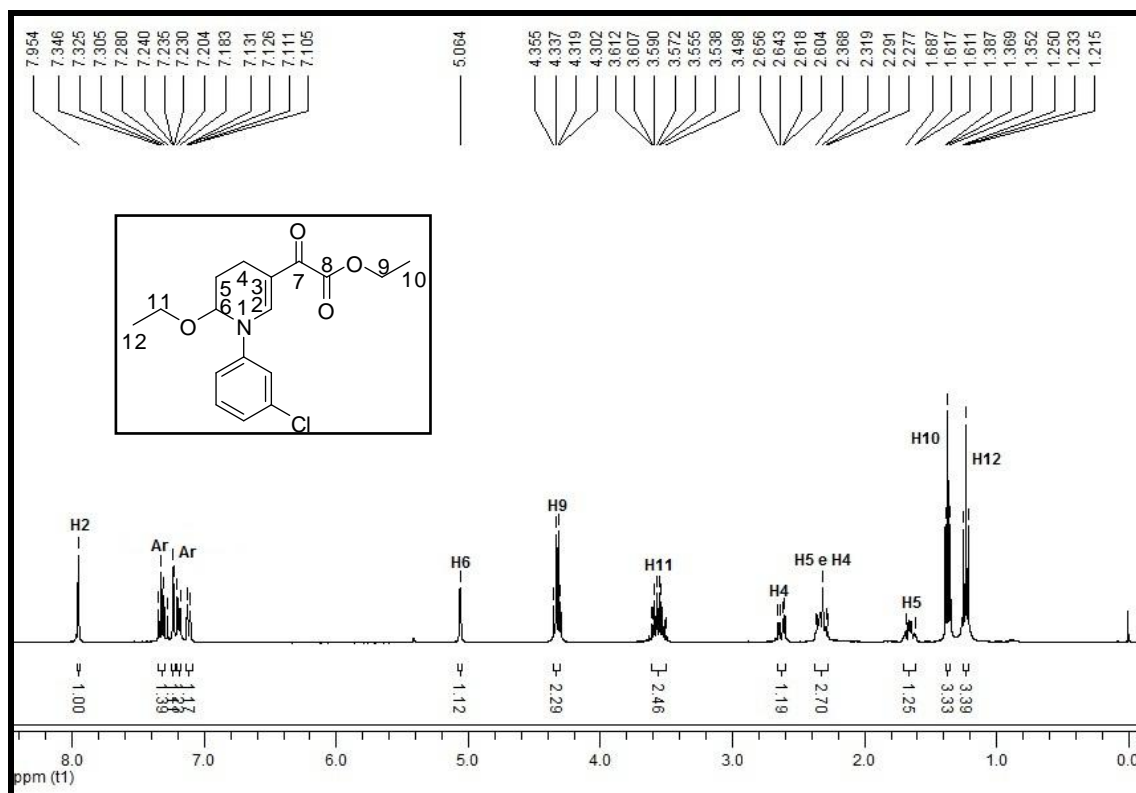




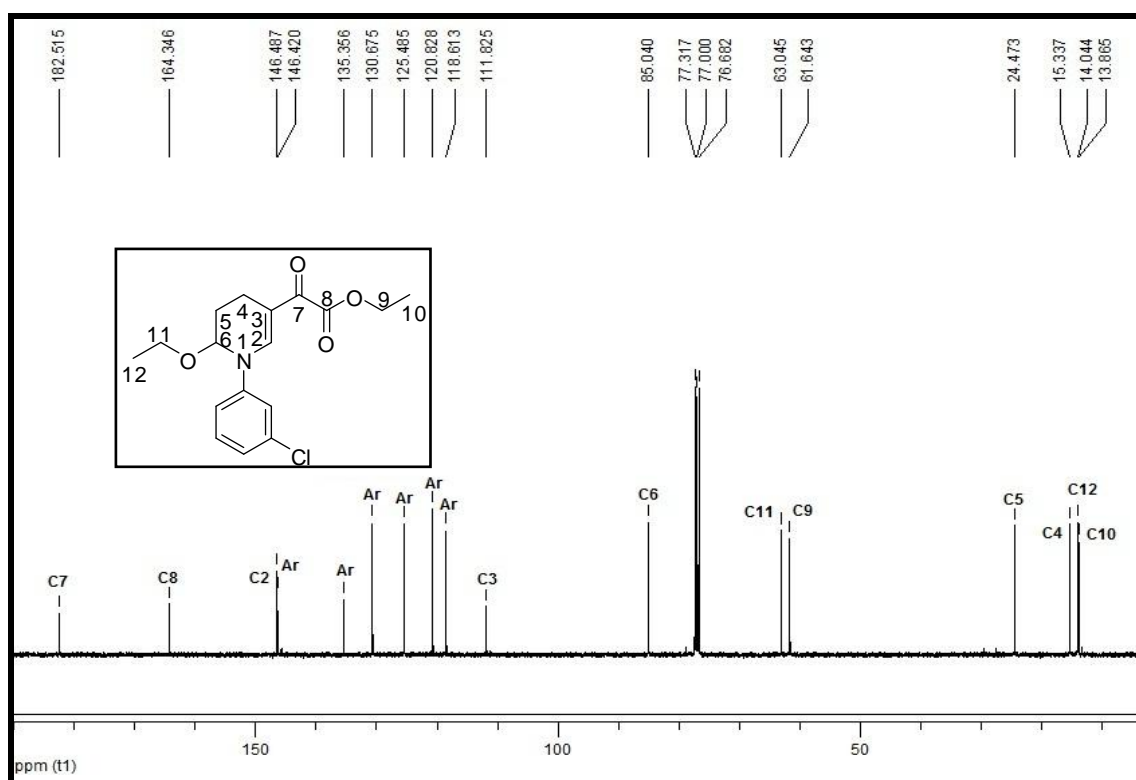
**Figura 45:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



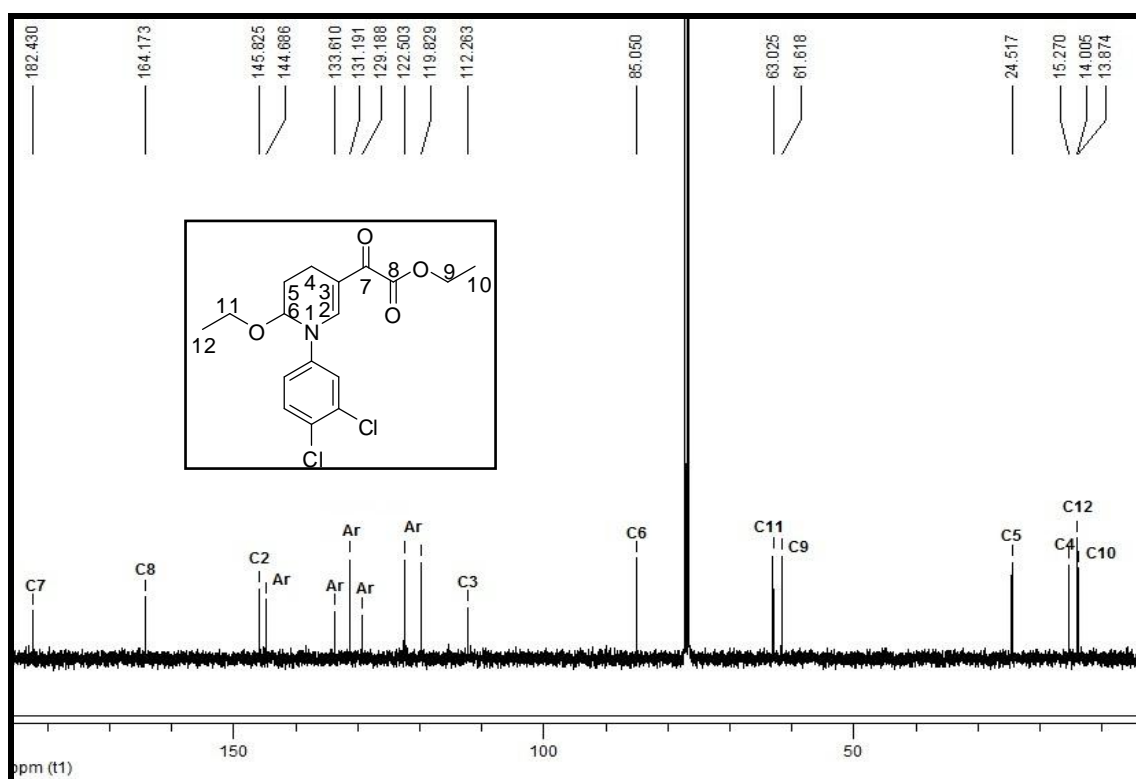
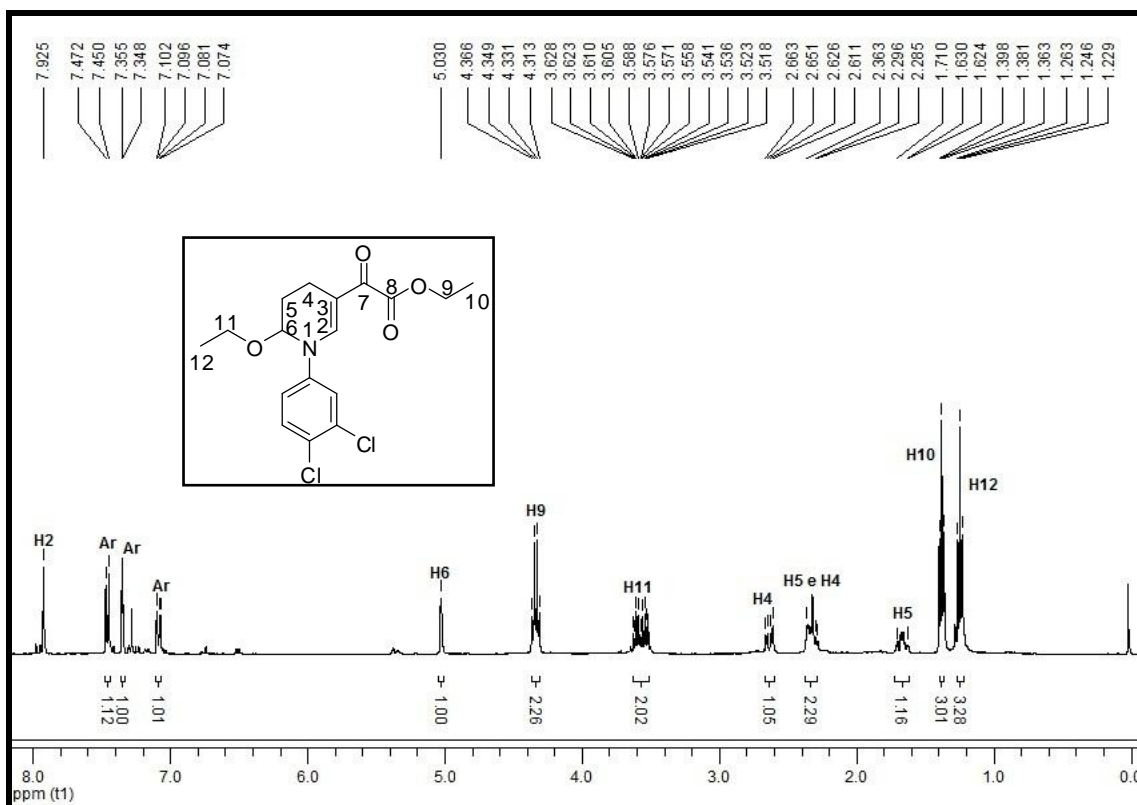
**Figura 46:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4b**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

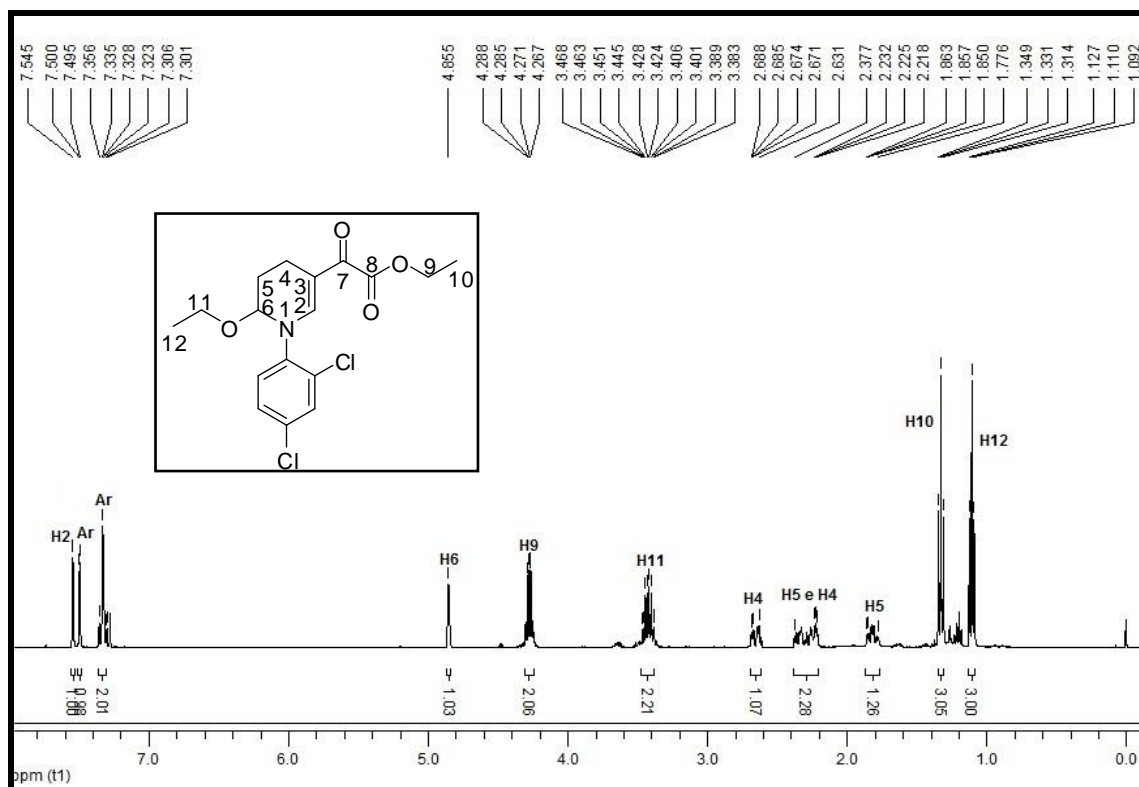


**Figura 47:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

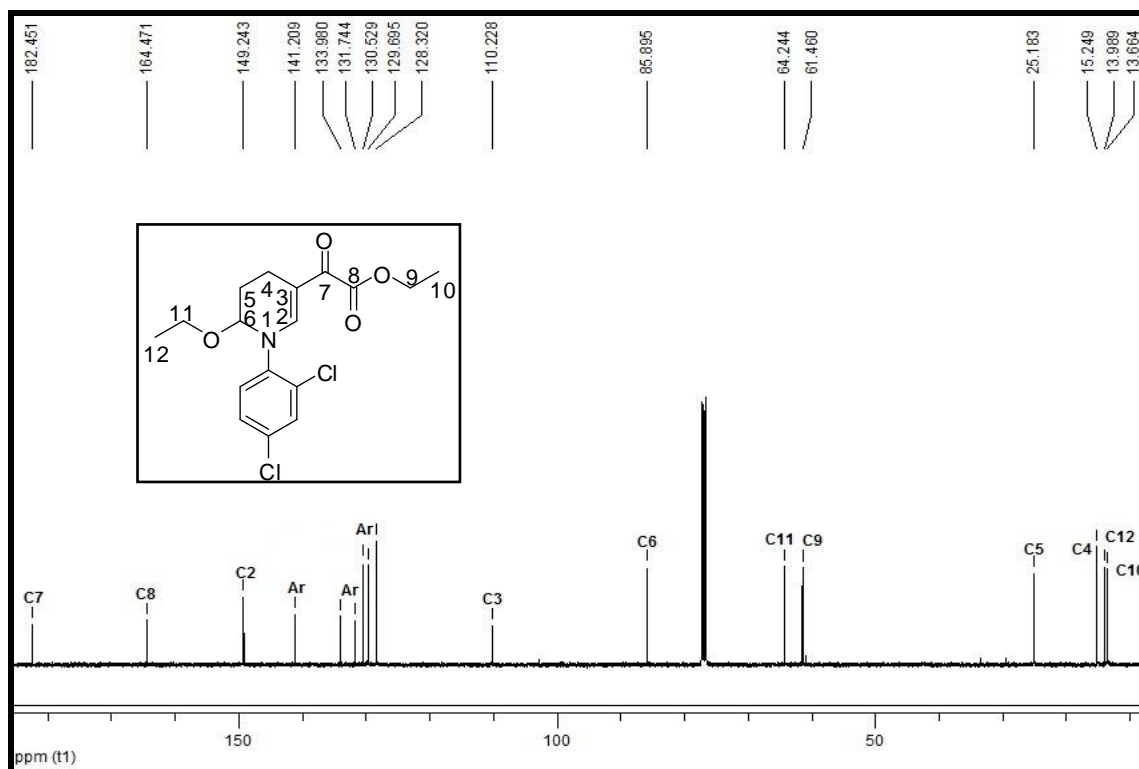


**Figura 48:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4c**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .

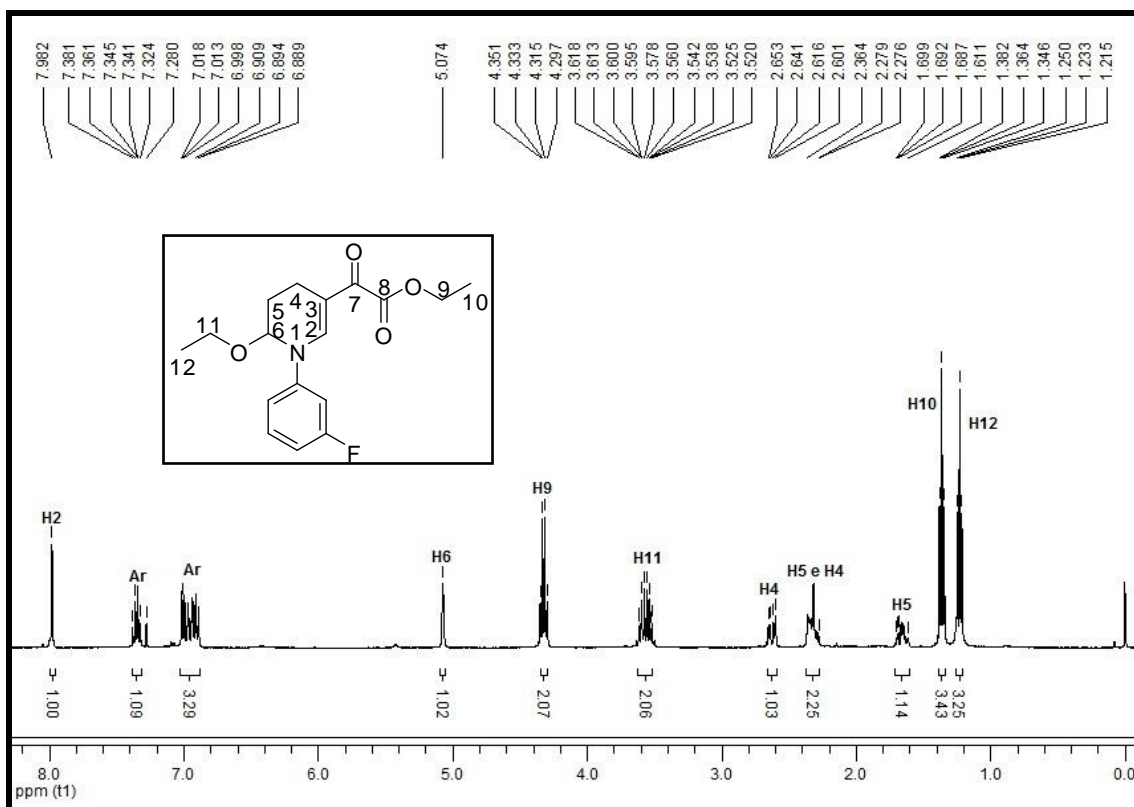




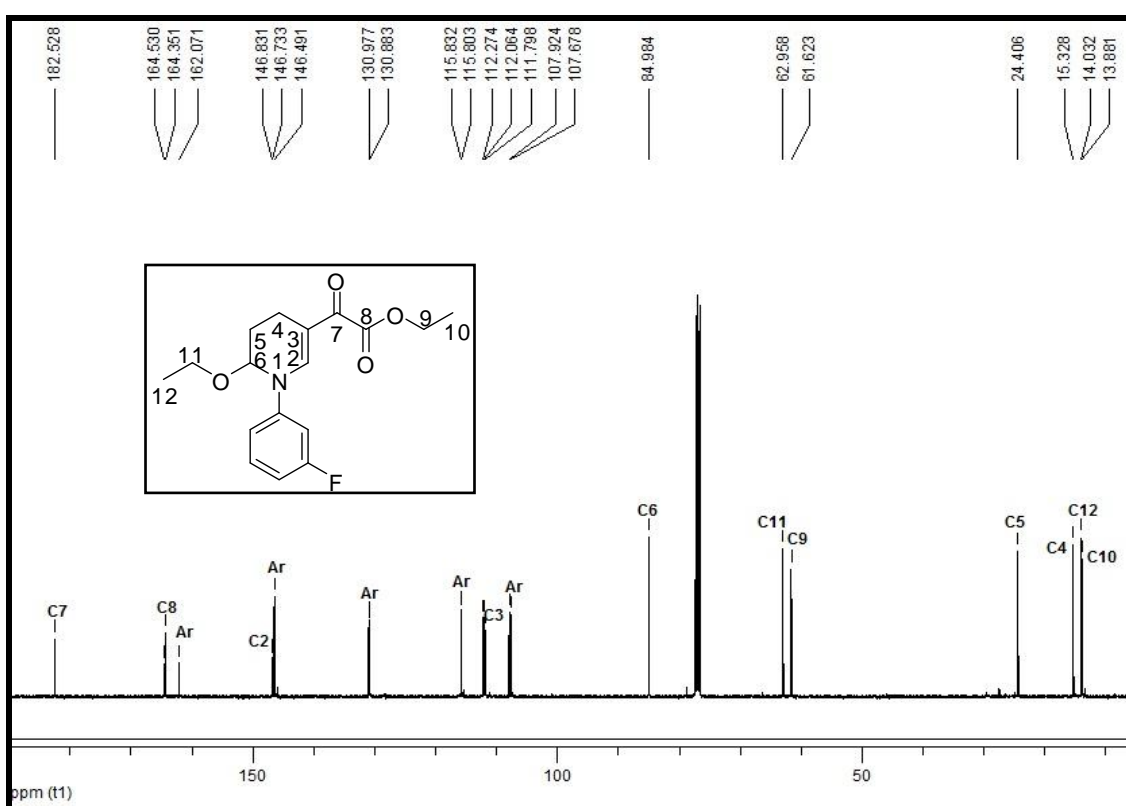
**Figura 51:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4e**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



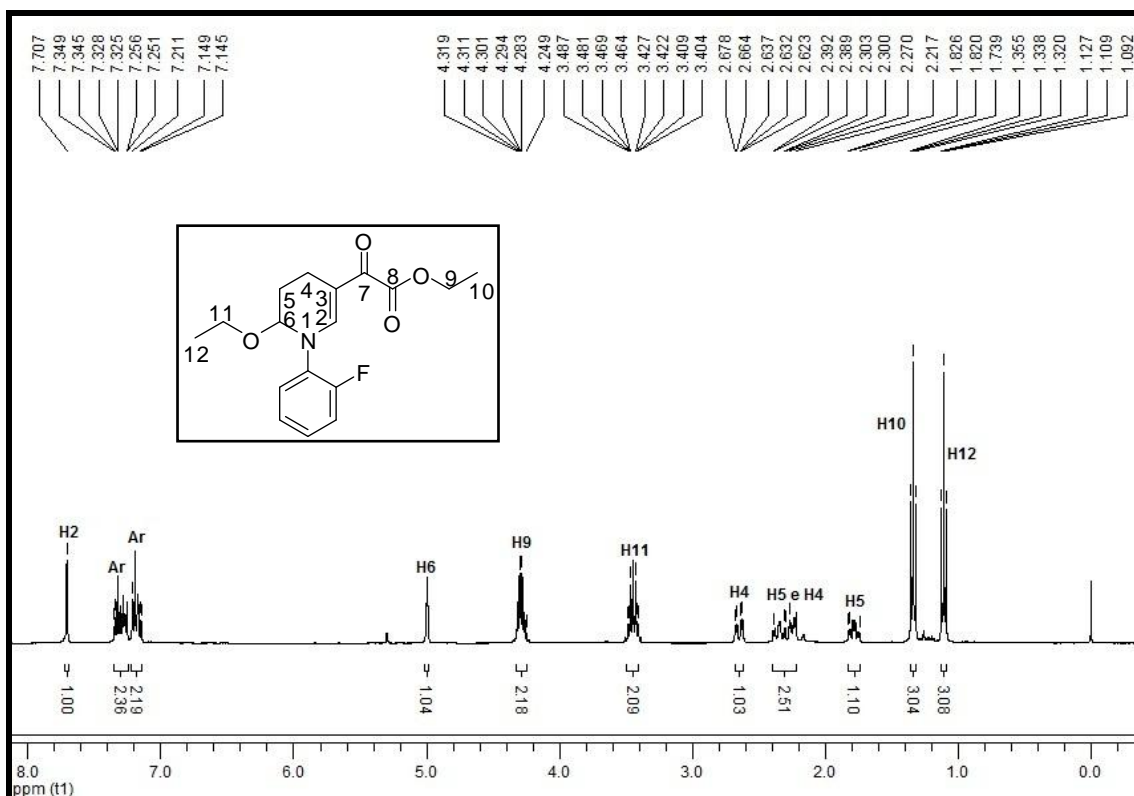
**Figura 52:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4e**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



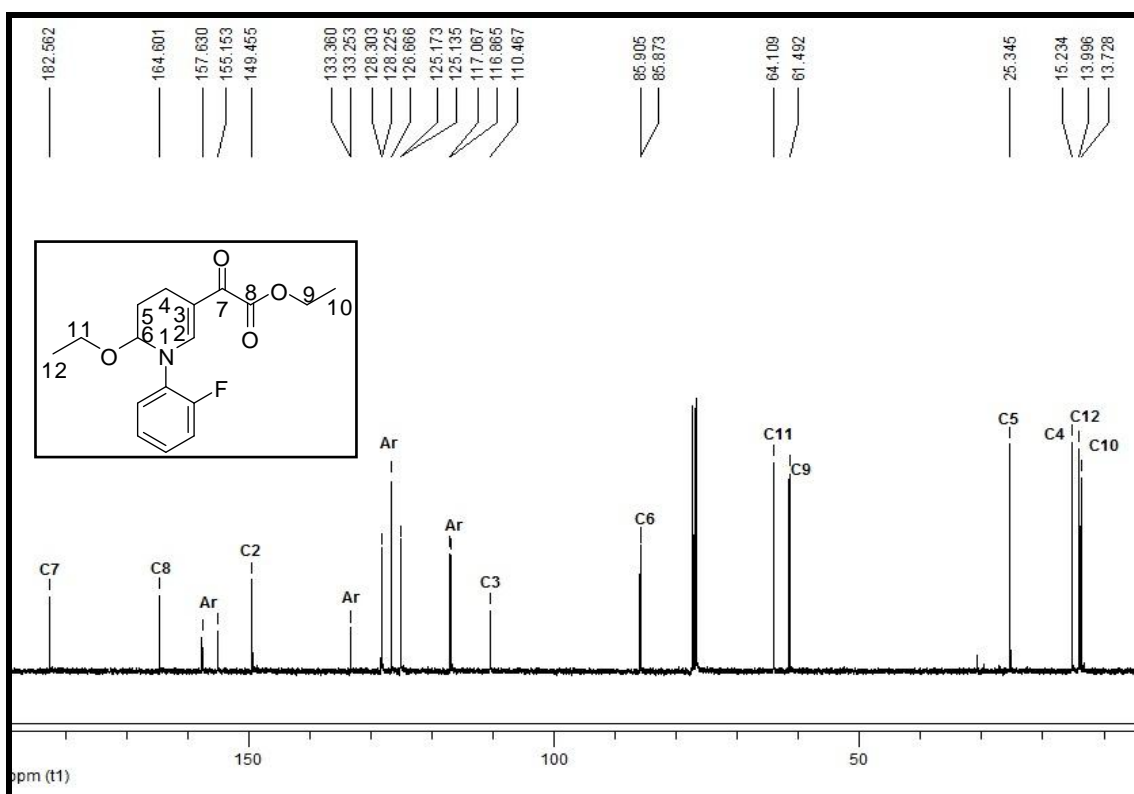
**Figura 53:** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz do composto **4f**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



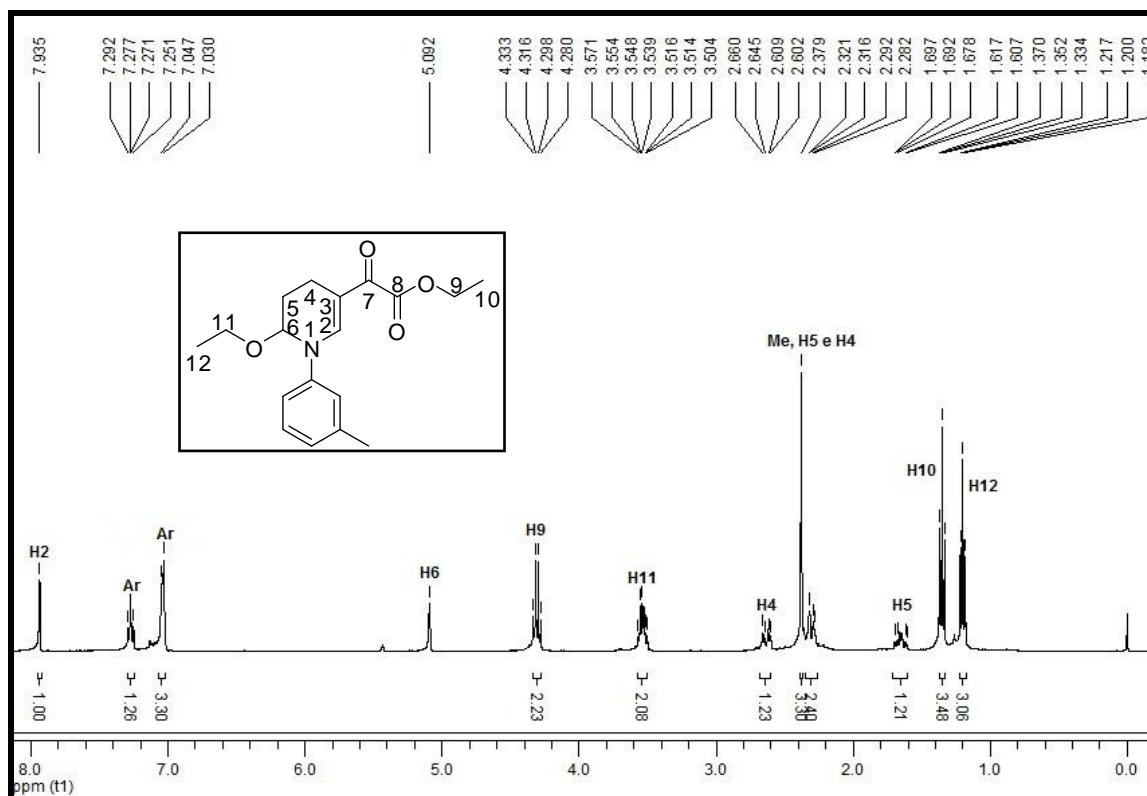
**Figura 54:** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz do composto **4f**, registrado em CDCl<sub>3</sub>.



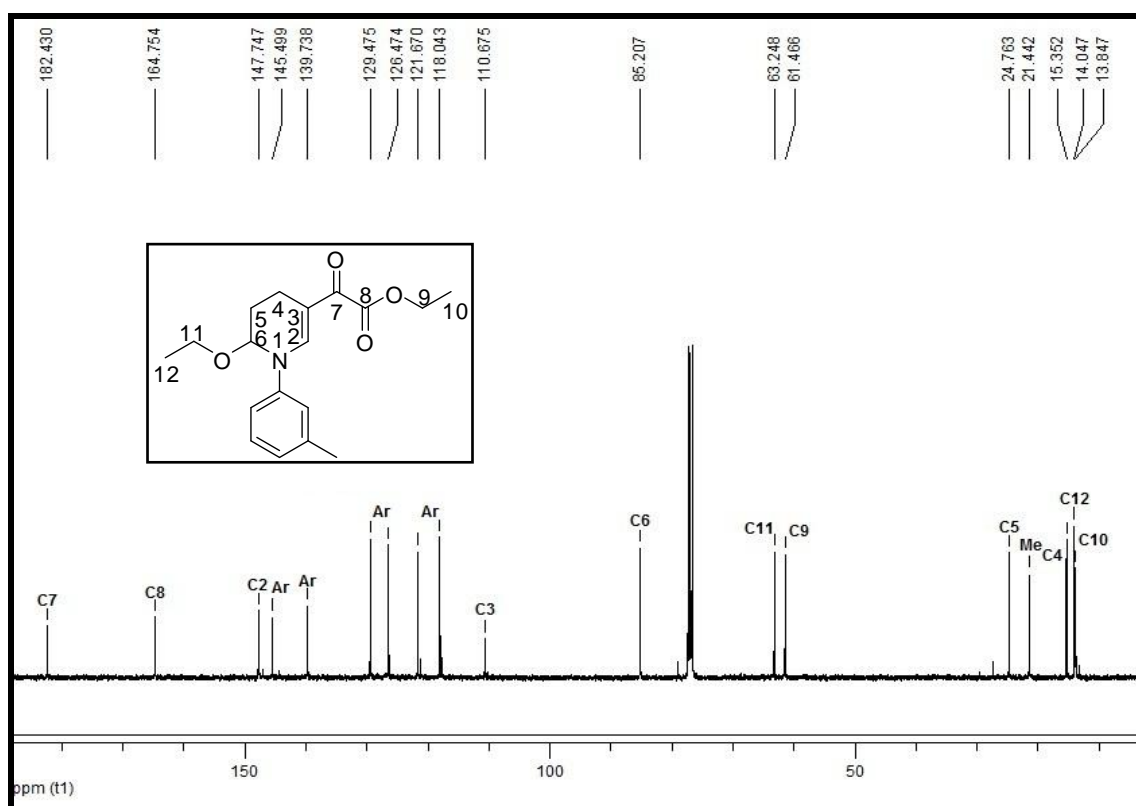
**Figura 55:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4g**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



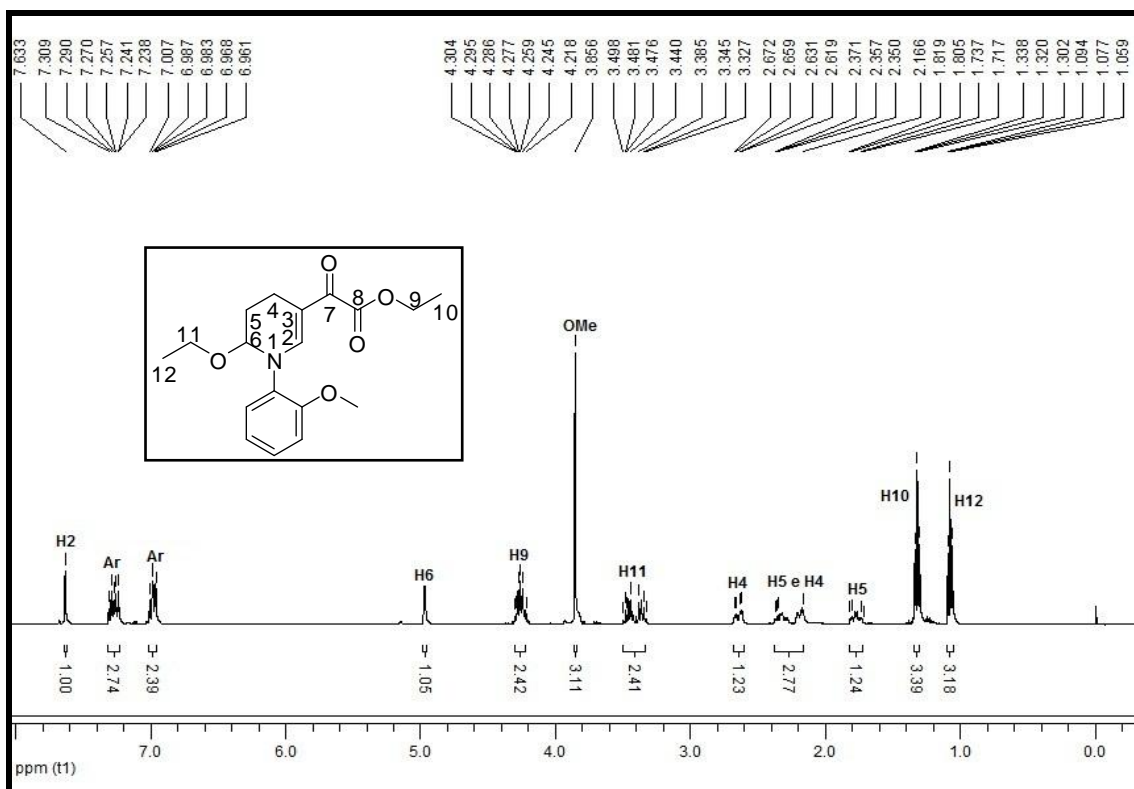
**Figura 56:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4g**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



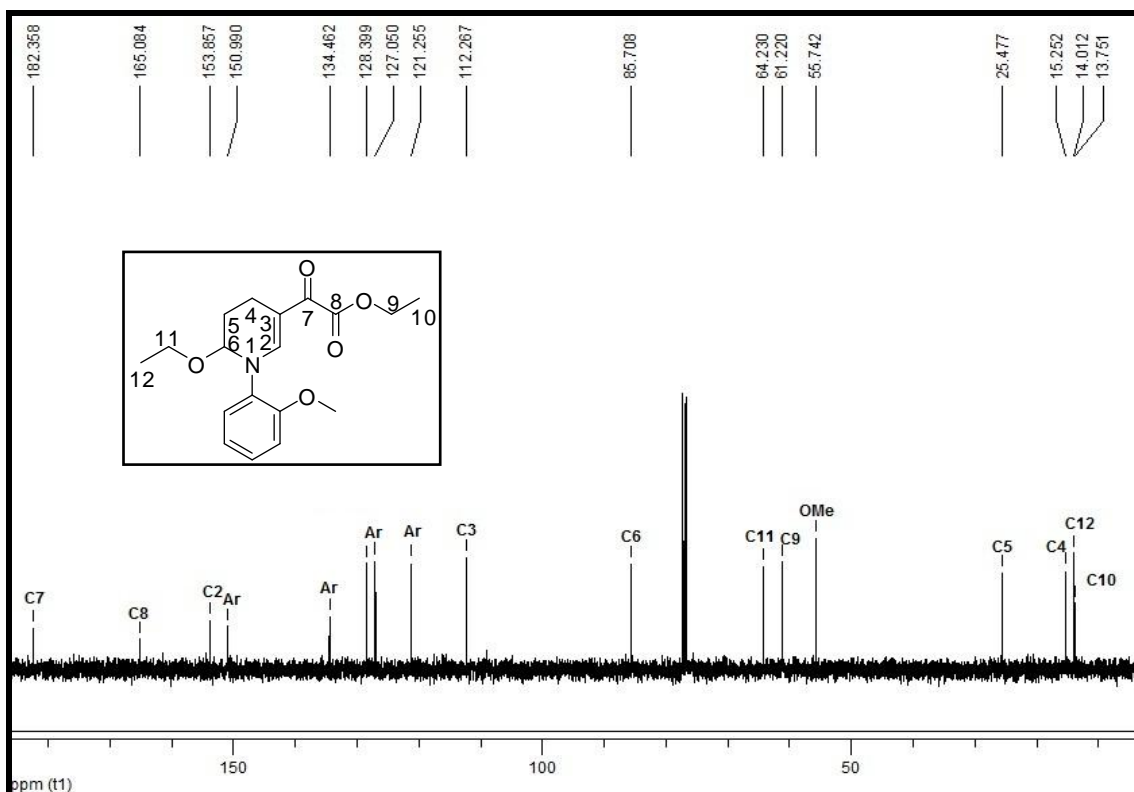
**Figura 57:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4h**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 58:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4h**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 59:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **4i**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 60:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **4i**, registrado em  $\text{CDCl}_3$ .



## ***APÊNDICE - B***

---

***Espectros de Massas dos  
Compostos Sintetizados***

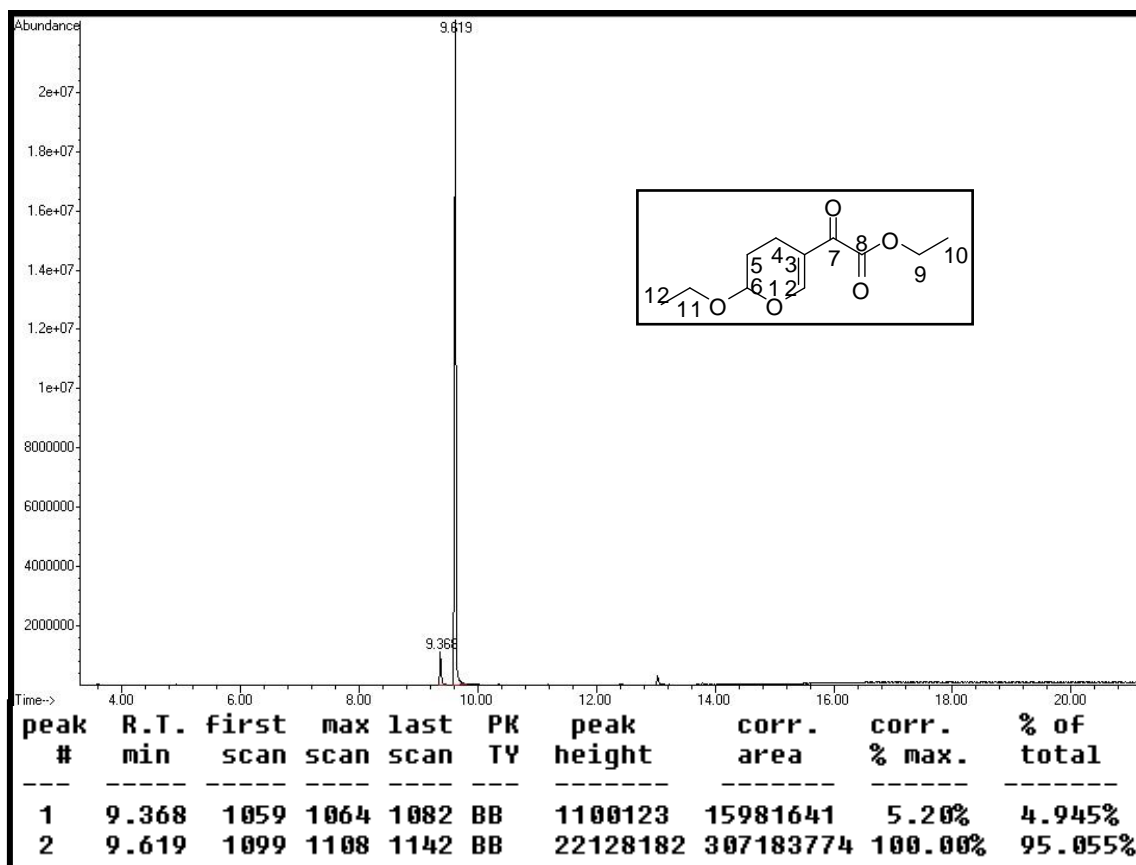


Figura 61: Cromatograma de íons totais do composto 1.

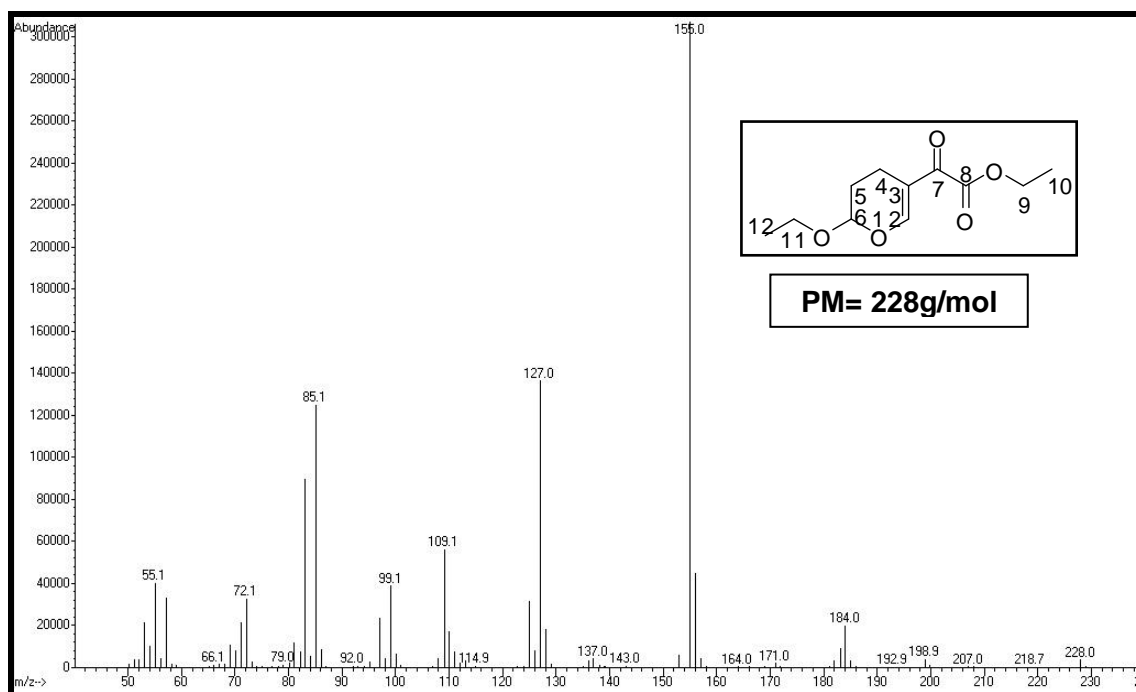
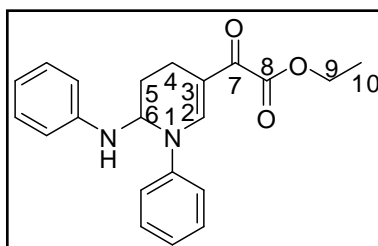
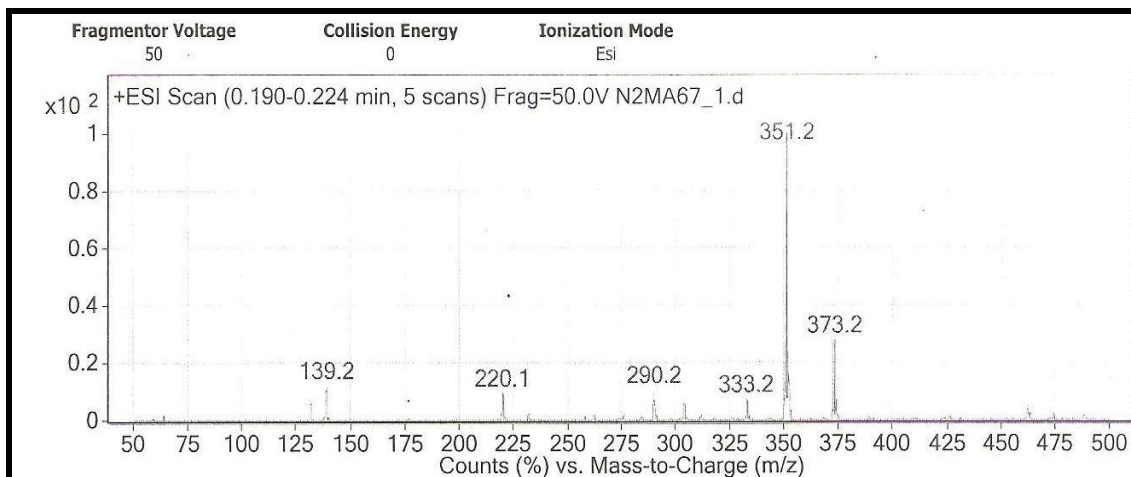
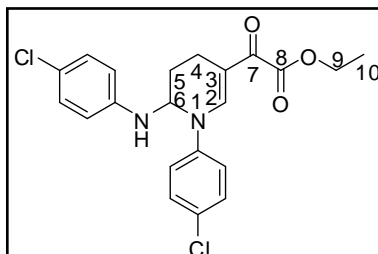
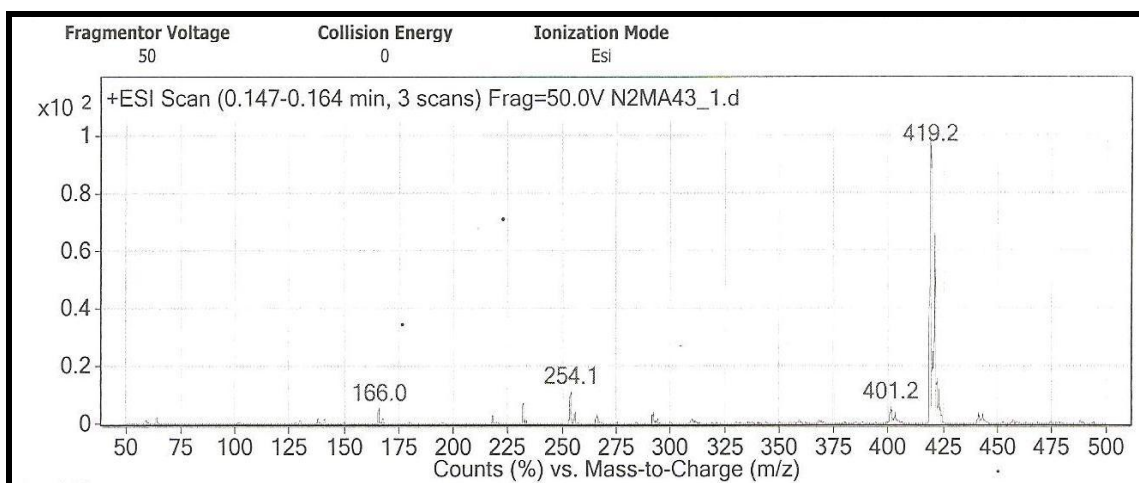


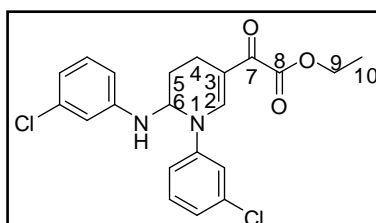
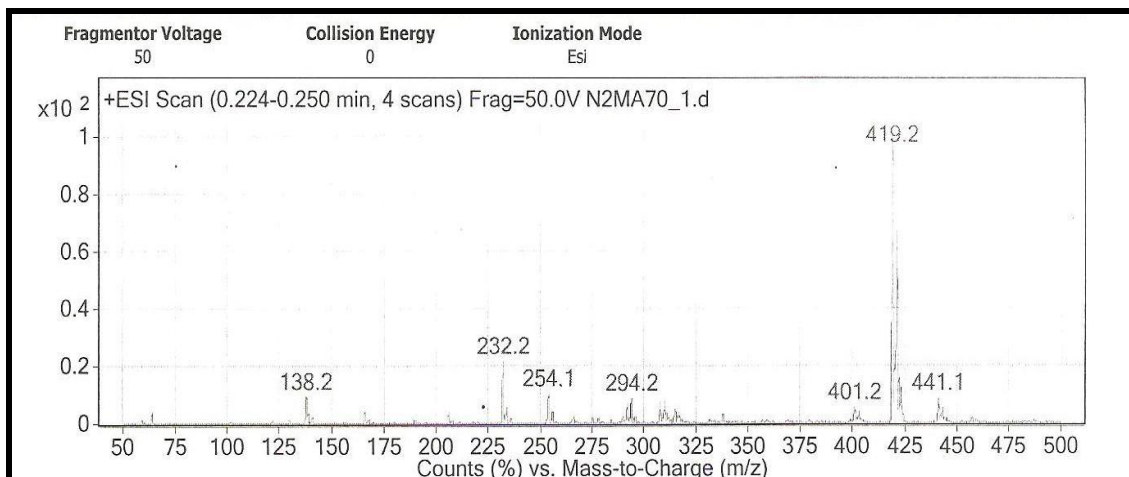
Figura 62: Espectro de massa (IE,70 eV) do composto 1.



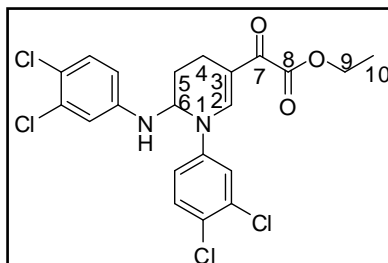
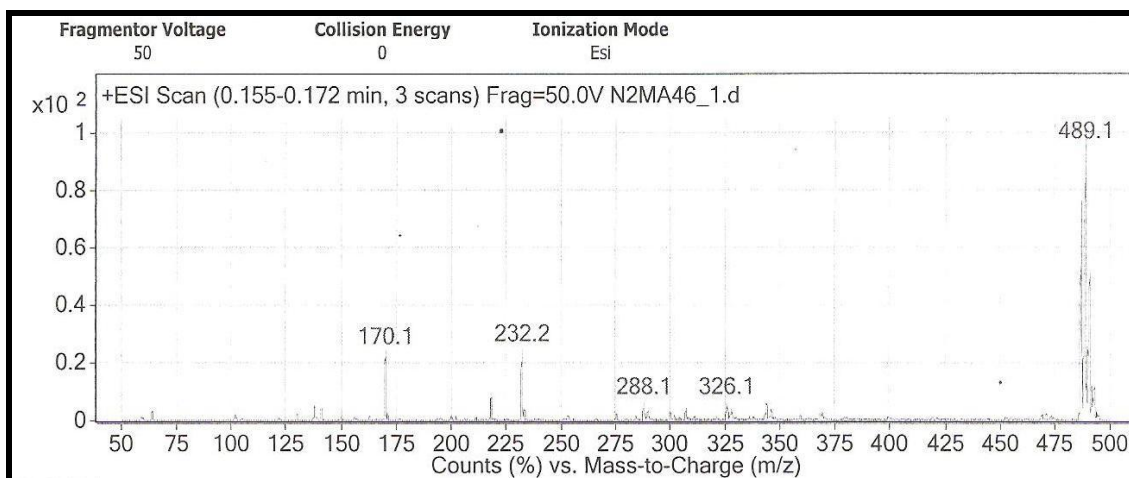
**Figura 63:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3a**.



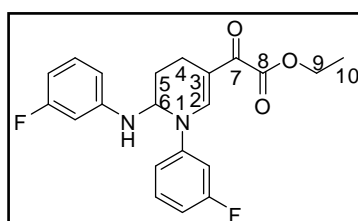
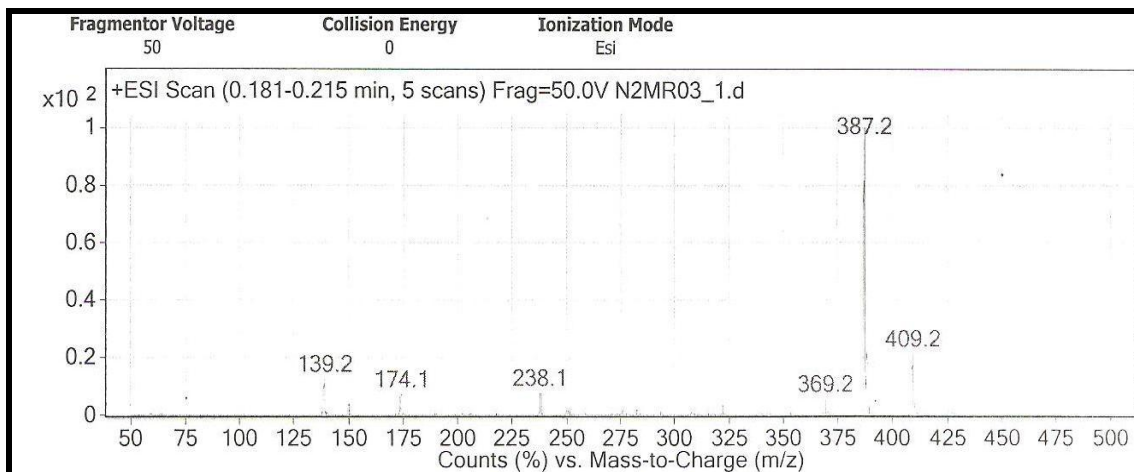
**Figura 64:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3b**.



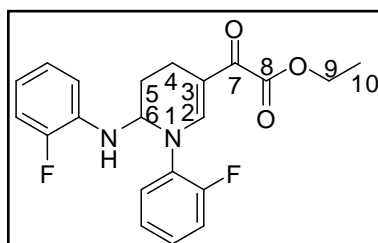
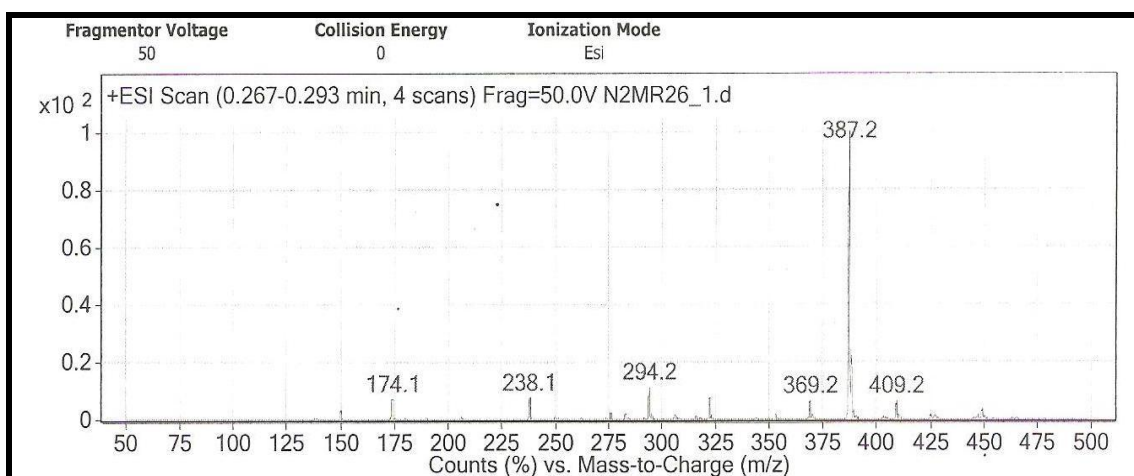
**Figura 65:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3c**.



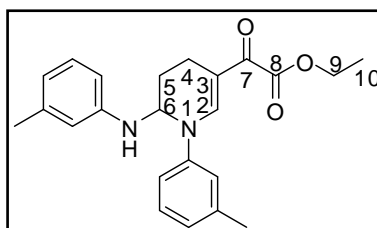
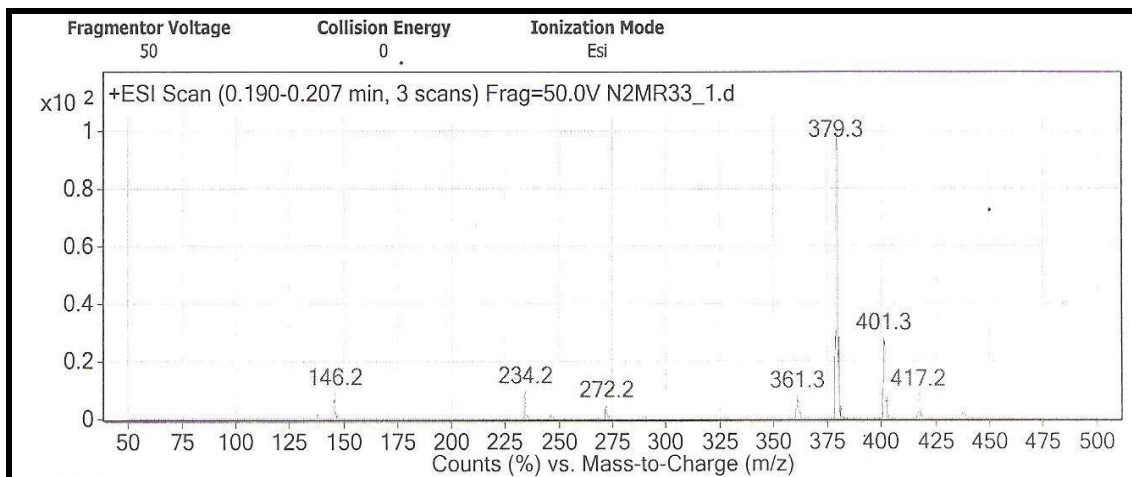
**Figura 66:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3d**.



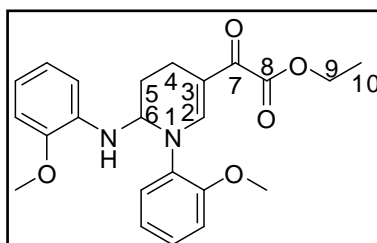
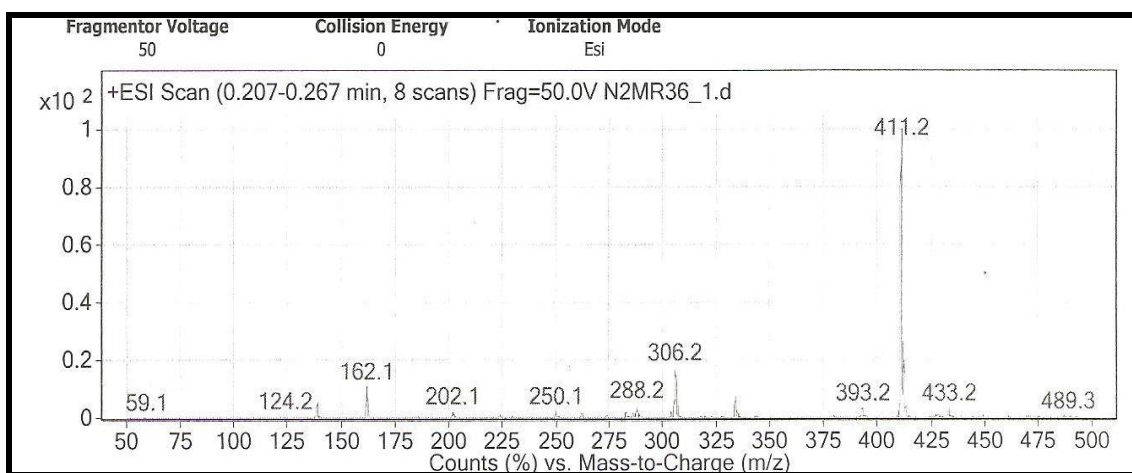
**Figura 67:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3e**.



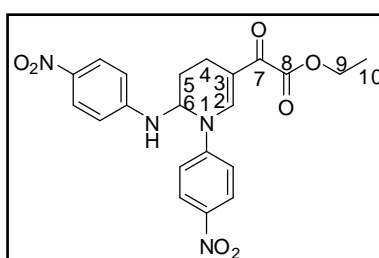
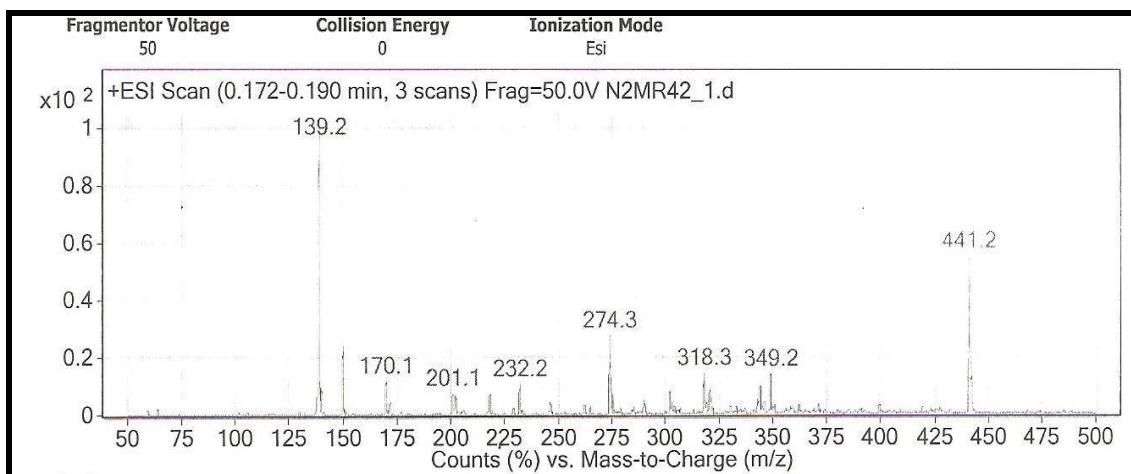
**Figura 68:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3f**.



**Figura 69:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3g**.



**Figura 70:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3h**.



**Figura 71:** Espectro de massa (LC/MS) do composto **3i**.

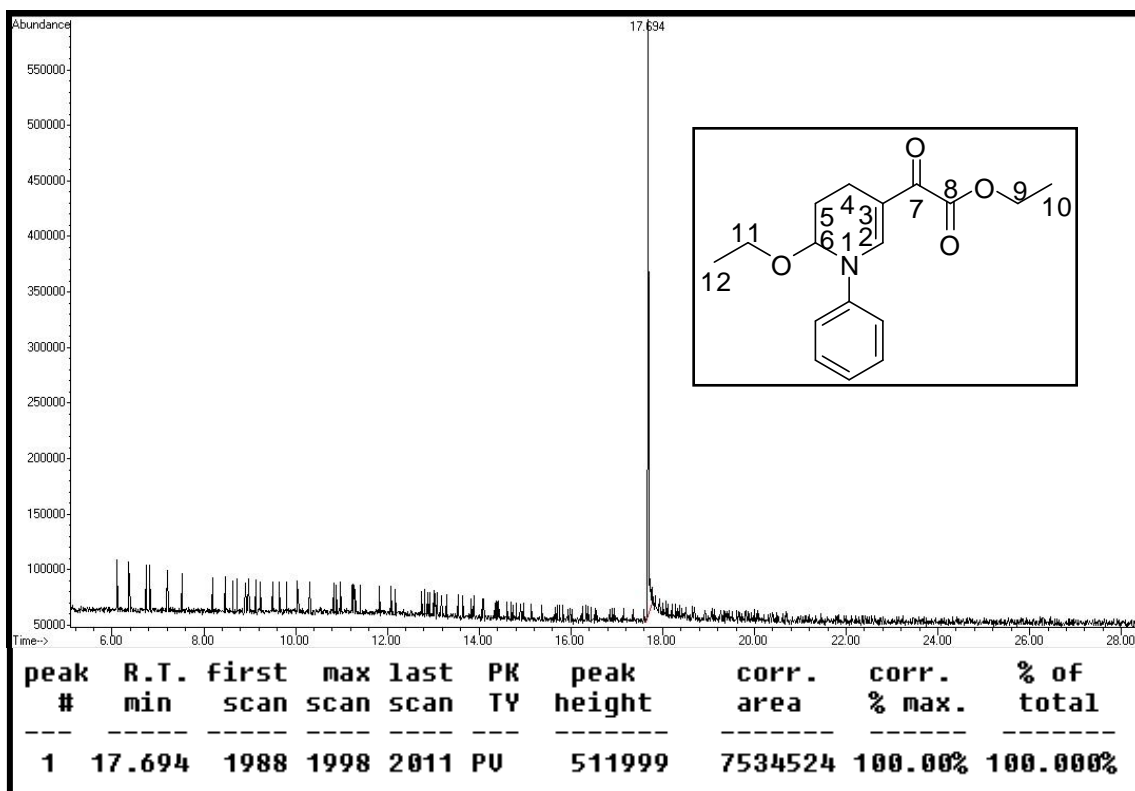


Figura 72: Cromatograma de íons totais do composto 4a.

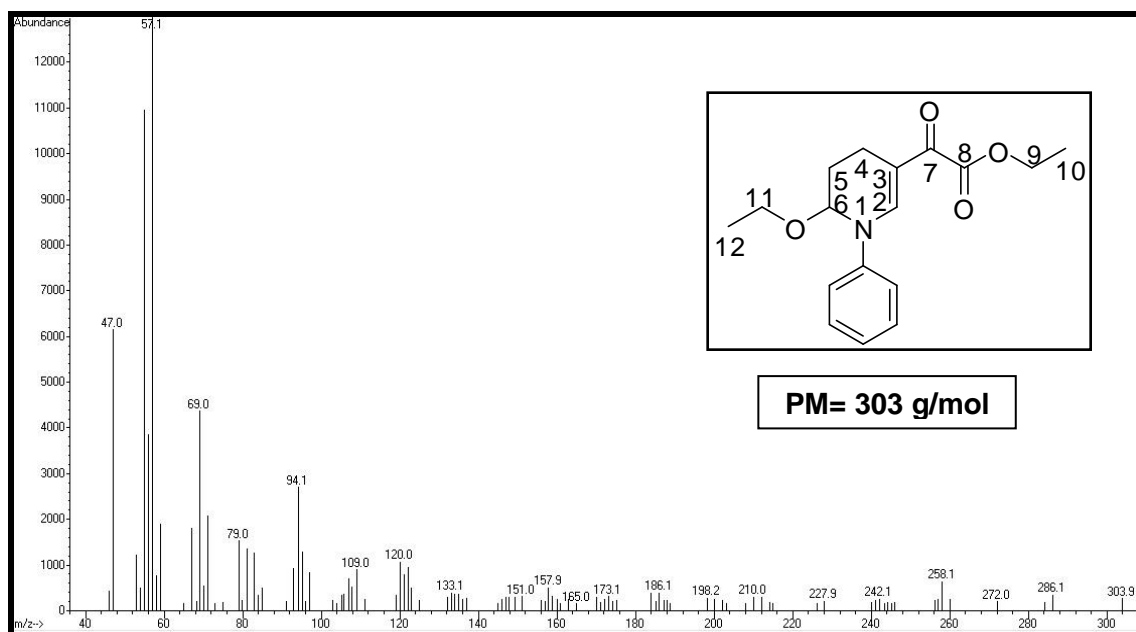


Figura 73: Espectro de massa do composto 4a por ionização química (metano) a 70eV.



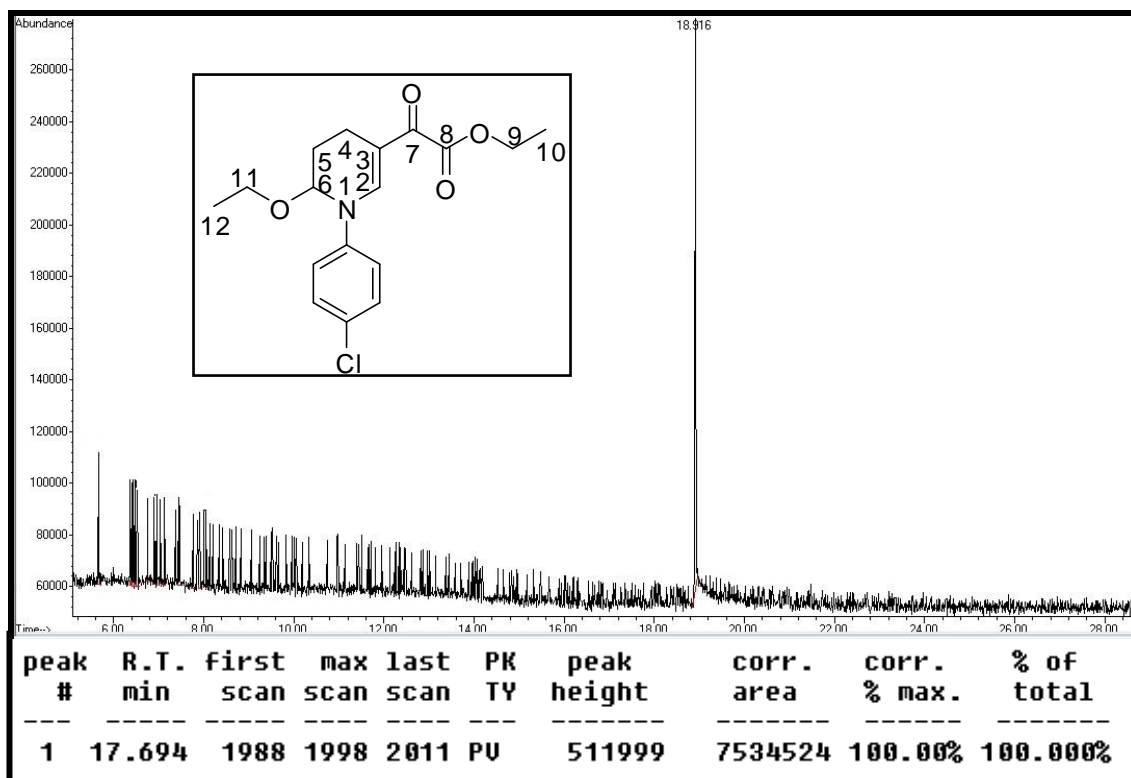


Figura 74: Cromatograma de íons totais do composto **4b**.

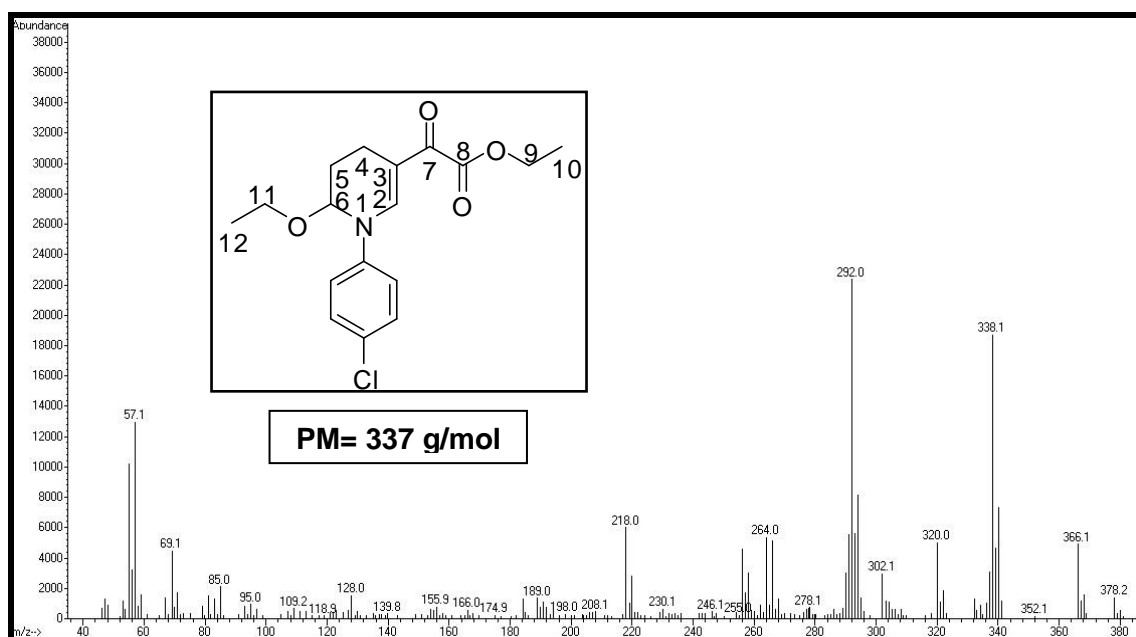


Figura 75: Espectro de massa do composto **4b** por ionização química (metano) a 70eV.

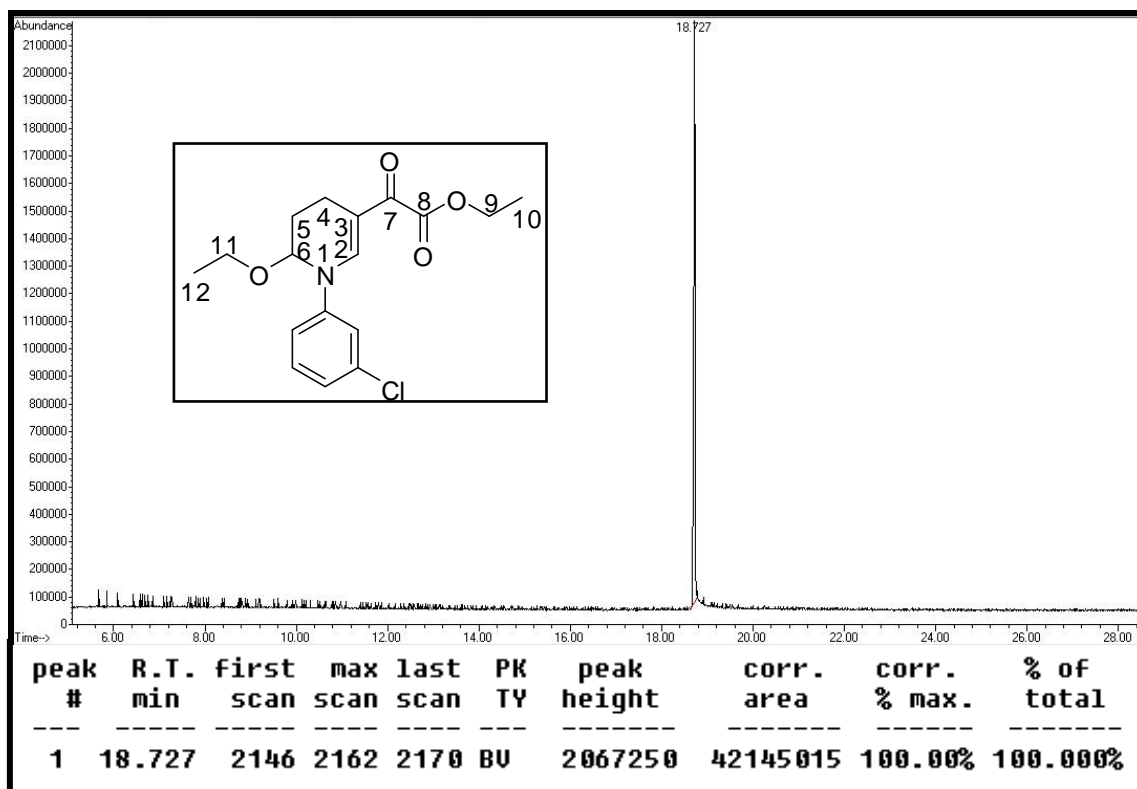


Figura 76: Cromatograma de íons totais do composto 4c.

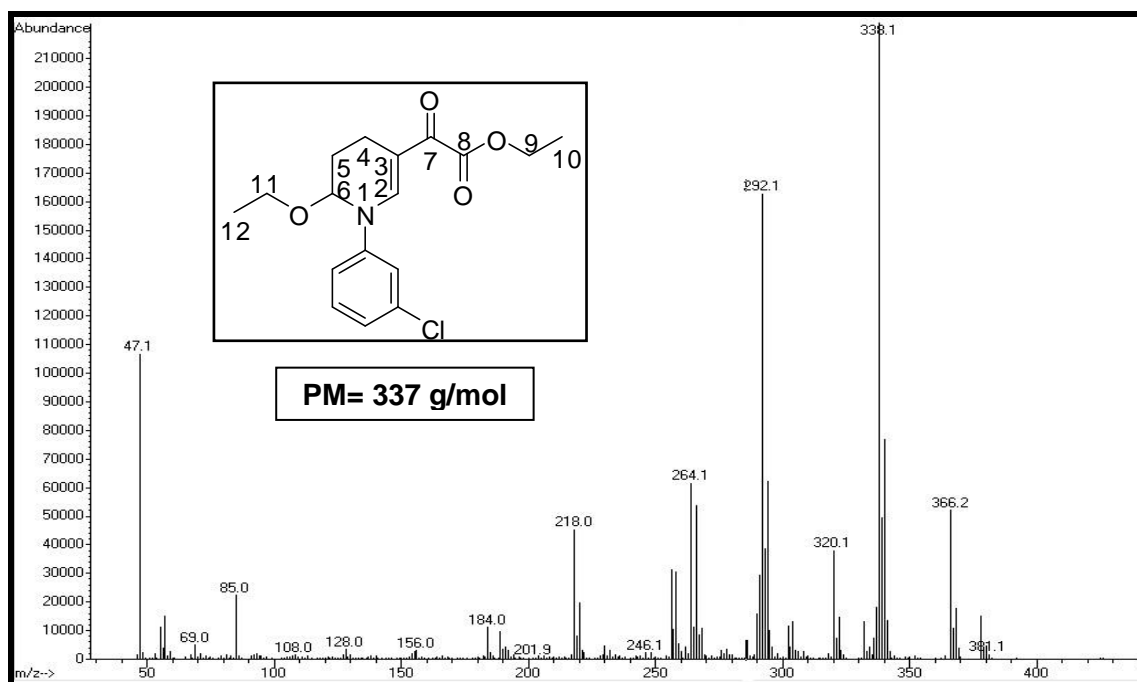


Figura 77: Espectro de massa do composto 4c por ionização química (metano) a 70eV.

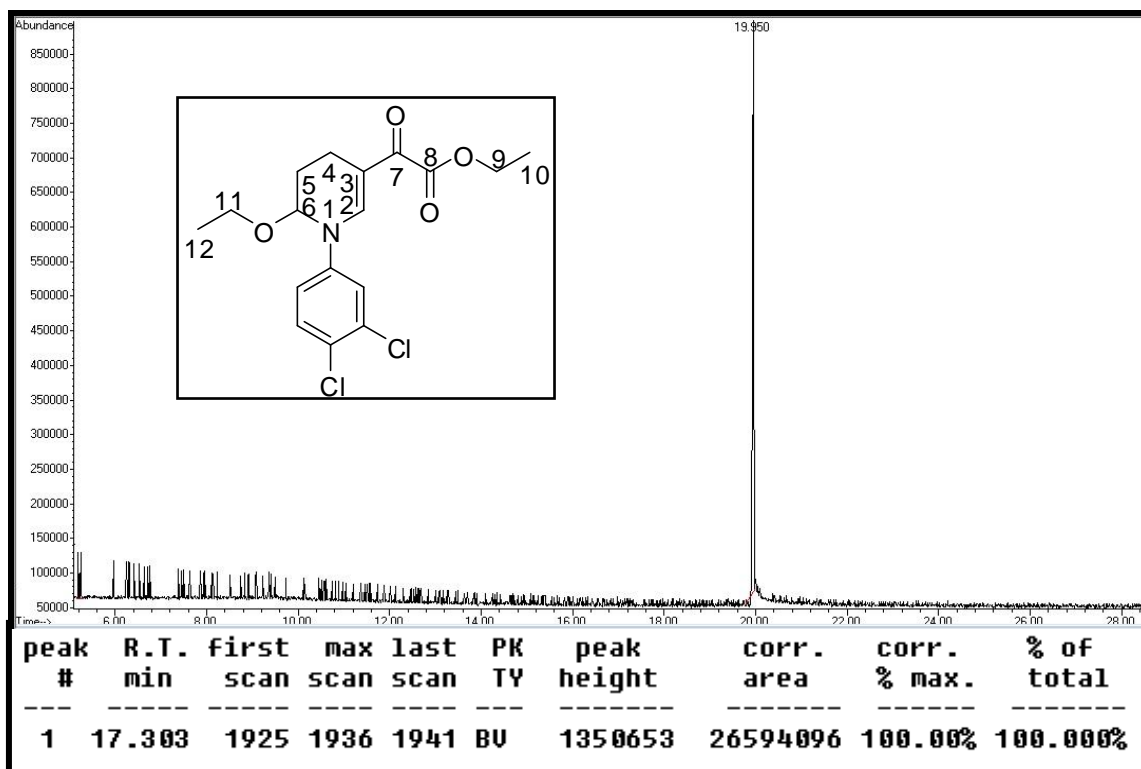


Figura 78: Cromatograma de íons totais do composto 4d.

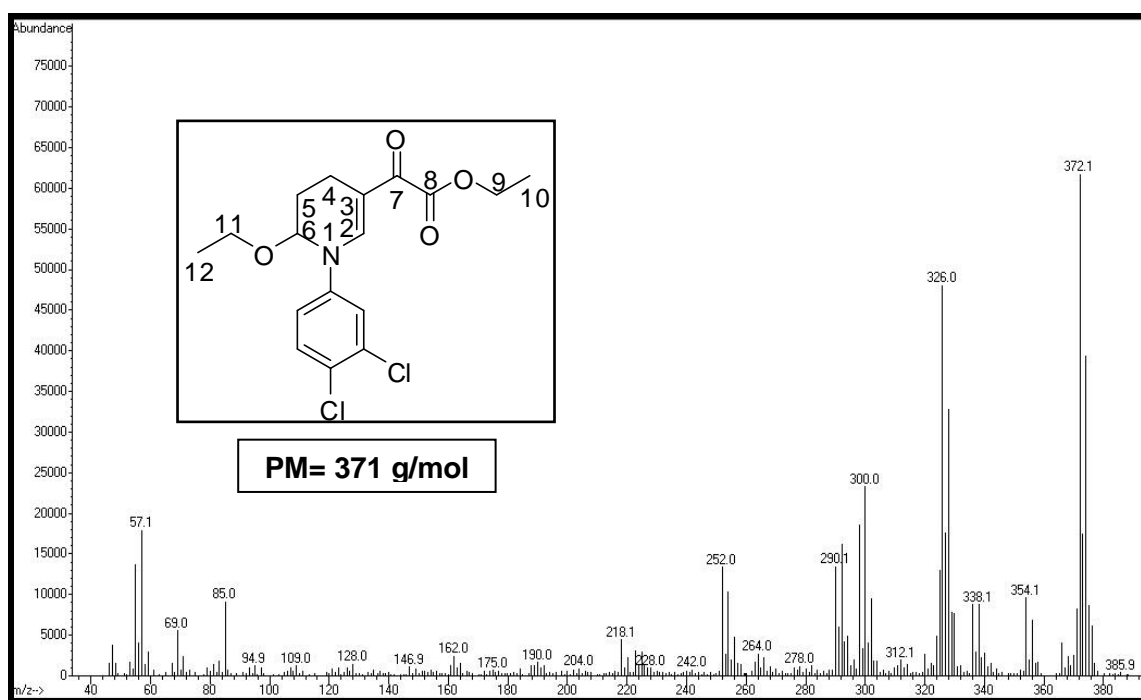


Figura 79: Espectro de massa do composto 4d por ionização química (metano) a 70eV.

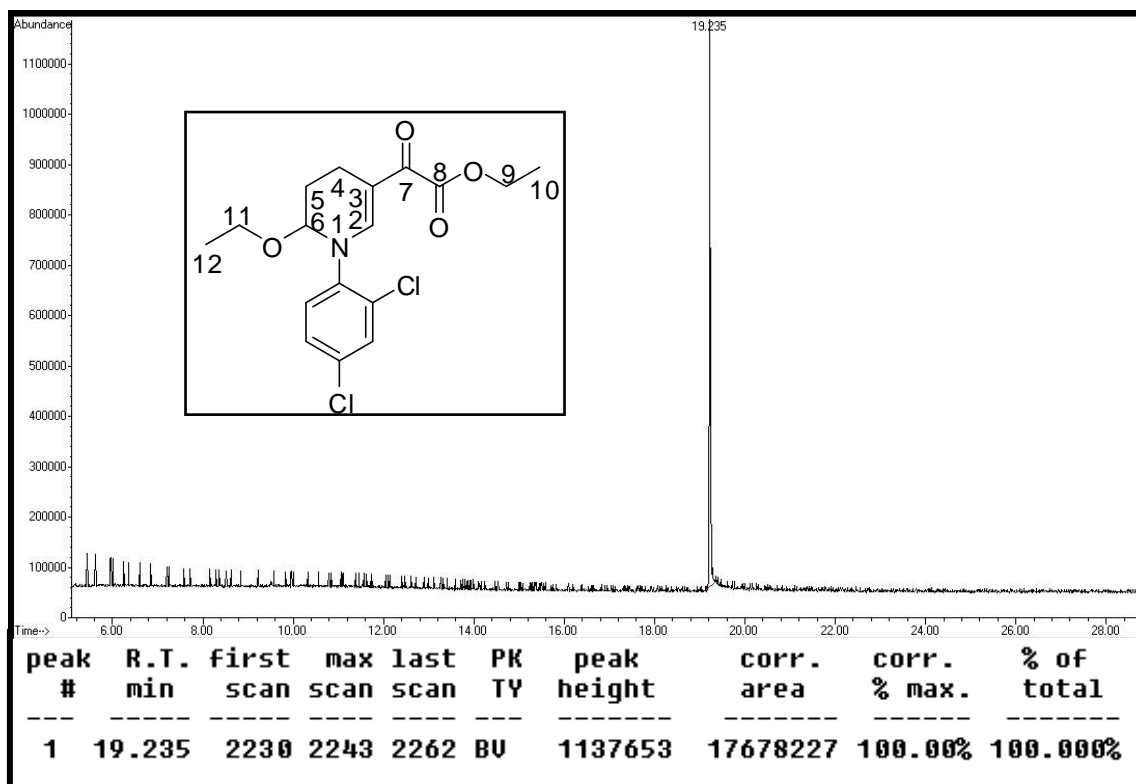


Figura 80: Cromatograma de íons totais do composto 4e.

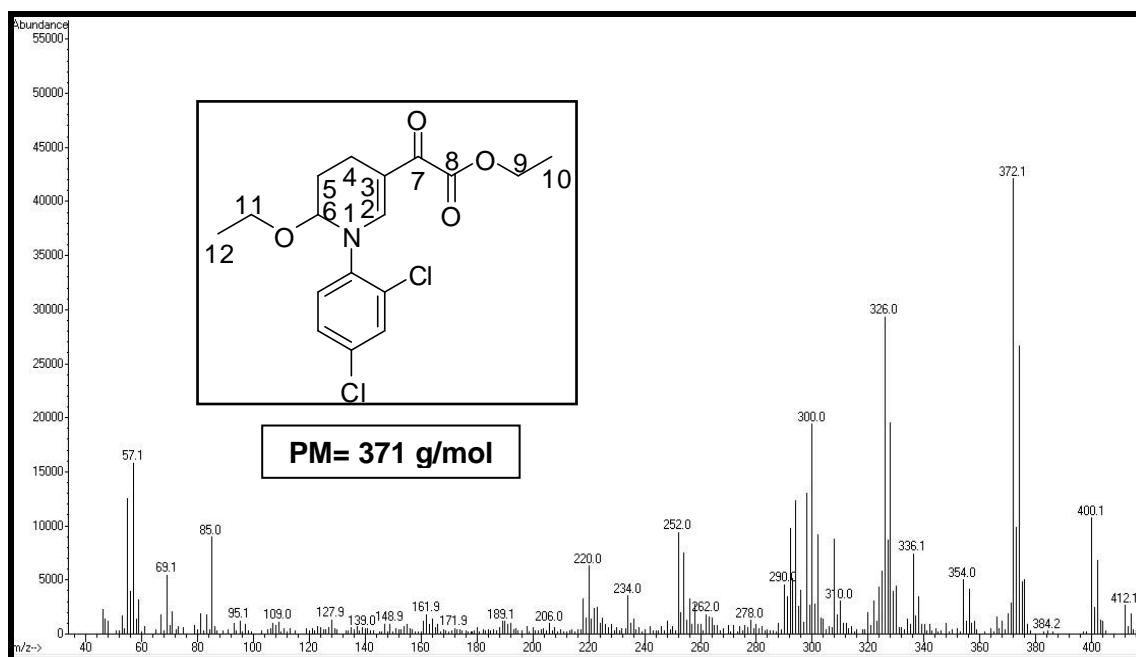


Figura 81: Espectro de massa do composto 4e por ionização química (metano) a 70eV.

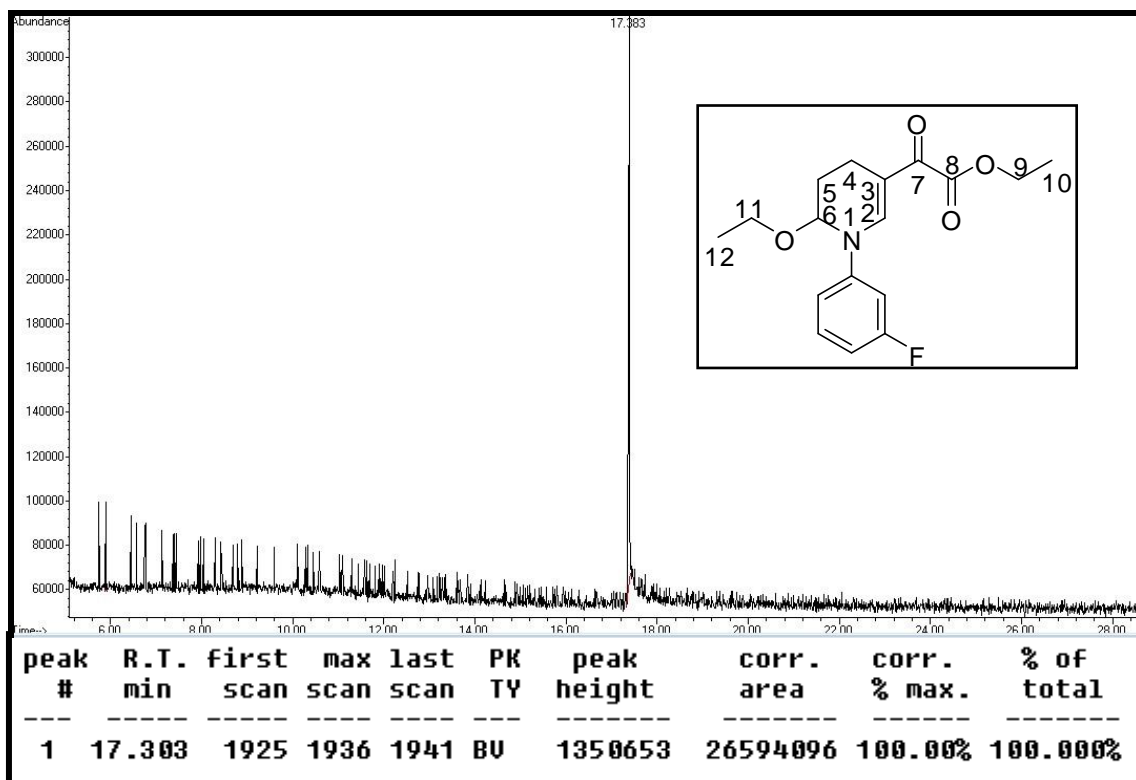


Figura 82: Cromatograma de íons totais do composto 4f.

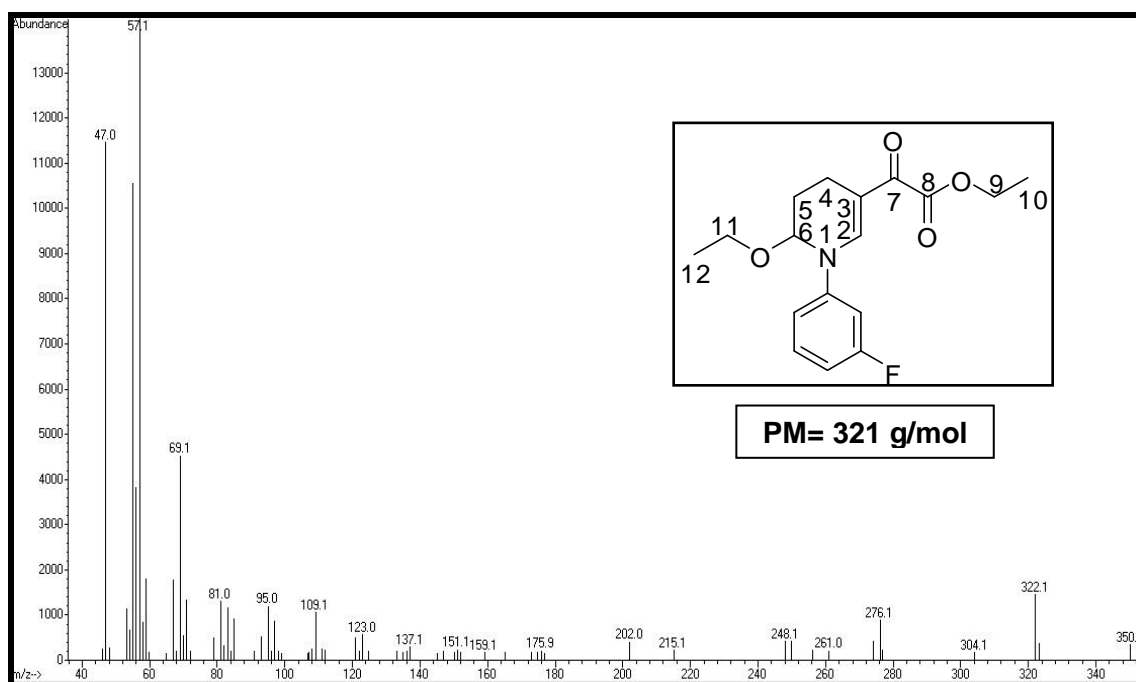


Figura 83: Espectro de massa do composto 4f por ionização química (metano) a 70eV.

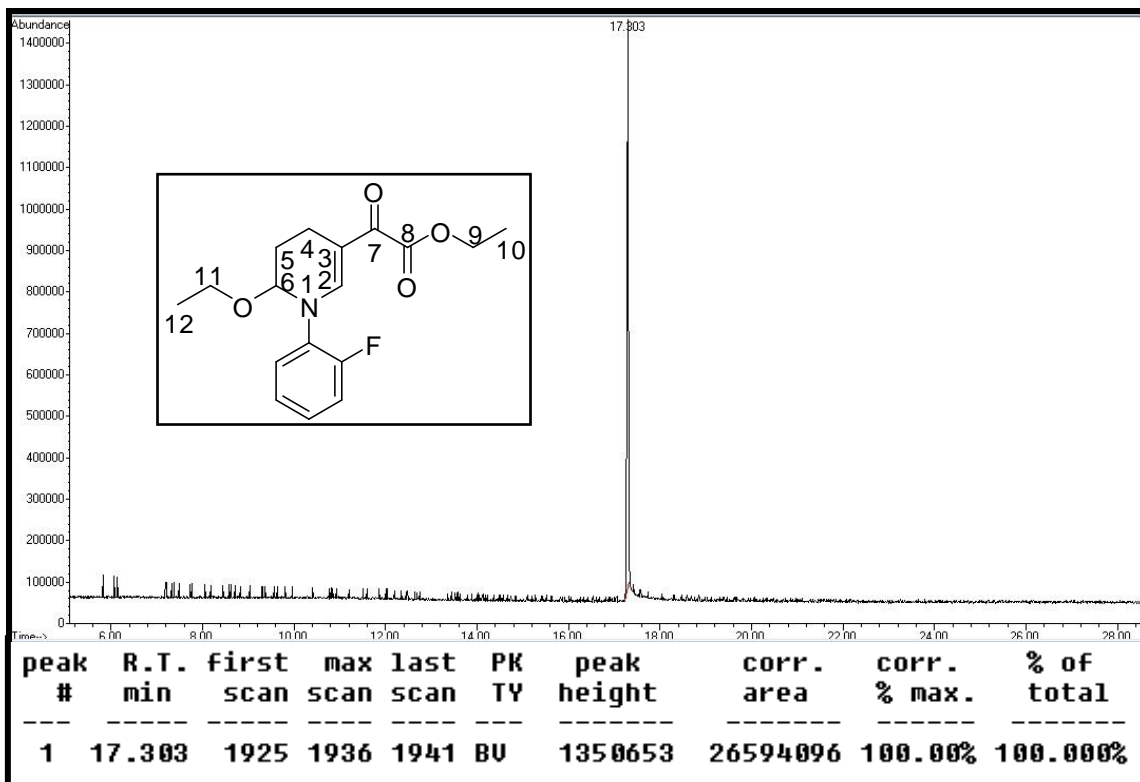


Figura 84: Cromatograma de íons totais do composto **4g**.

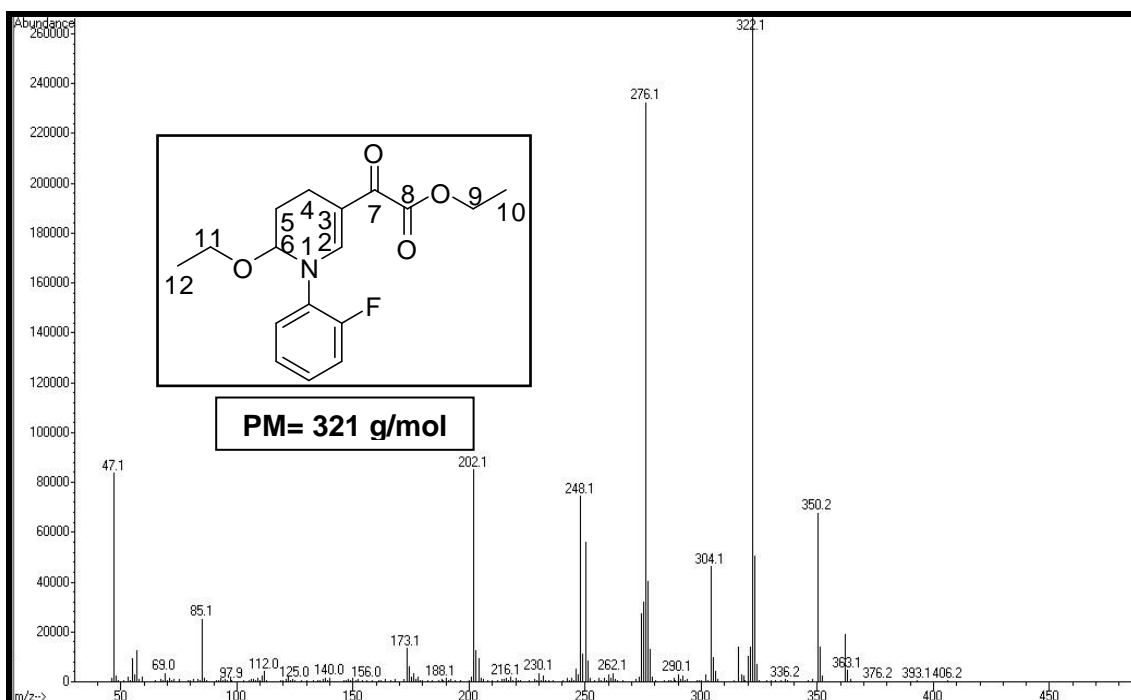


Figura 85: Espectro de massa do composto **4g** por ionização química (metano) a 70eV.

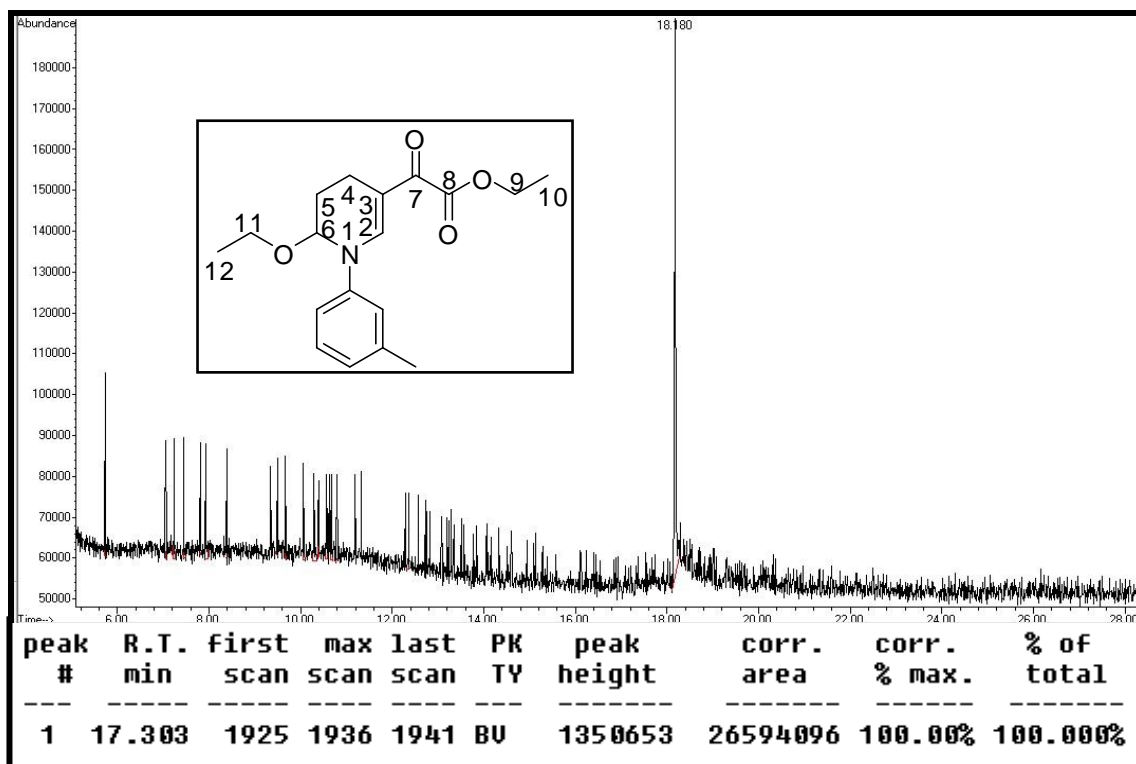


Figura 86: Cromatograma de íons totais do composto 4h.

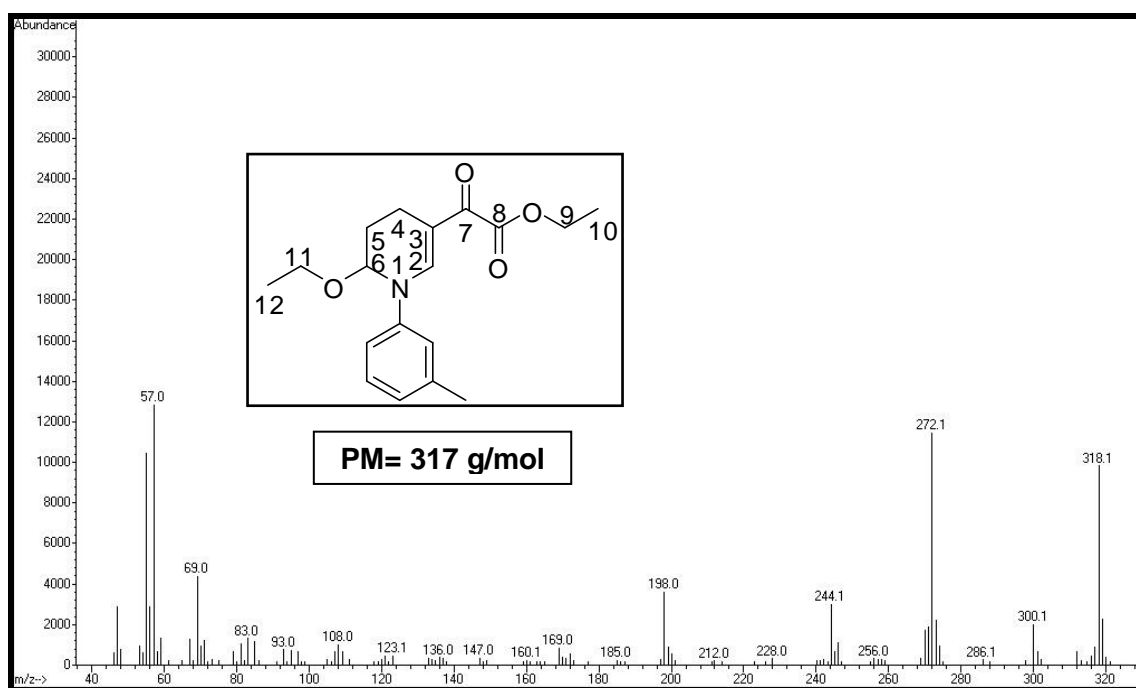


Figura 87: Espectro de massa do composto 4h por ionização química (metano) a 70eV.

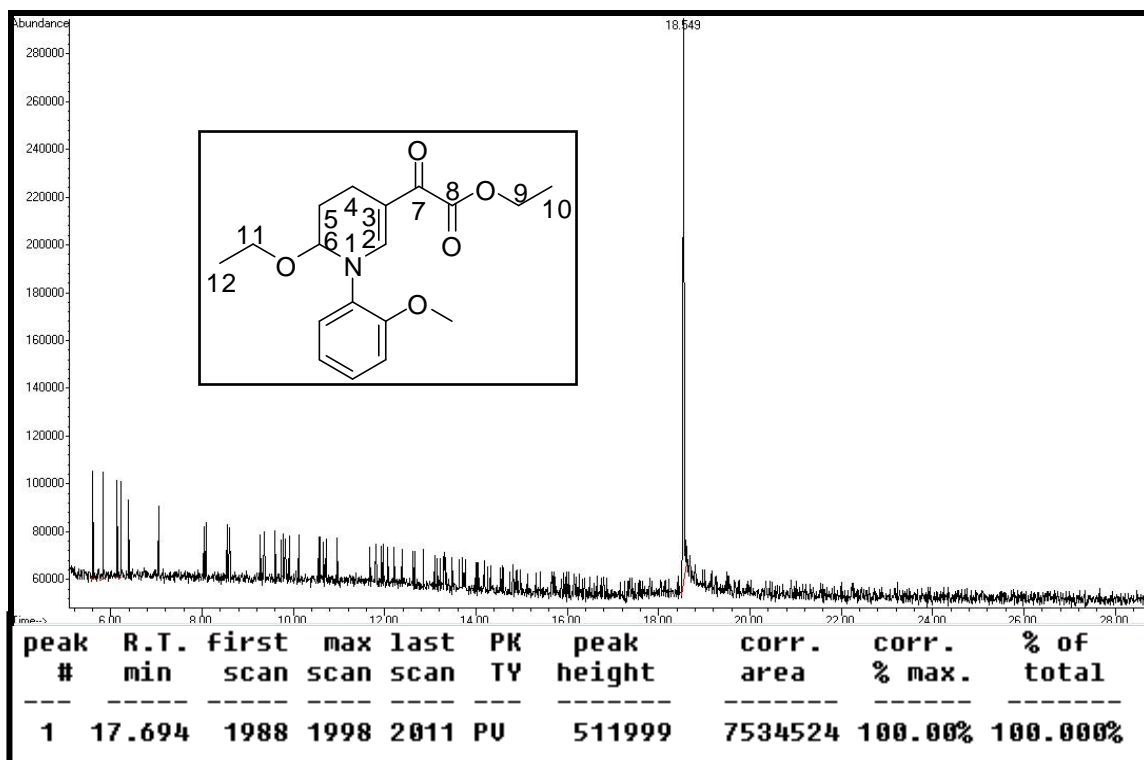


Figura 88: Cromatograma de íons totais do composto 4i.

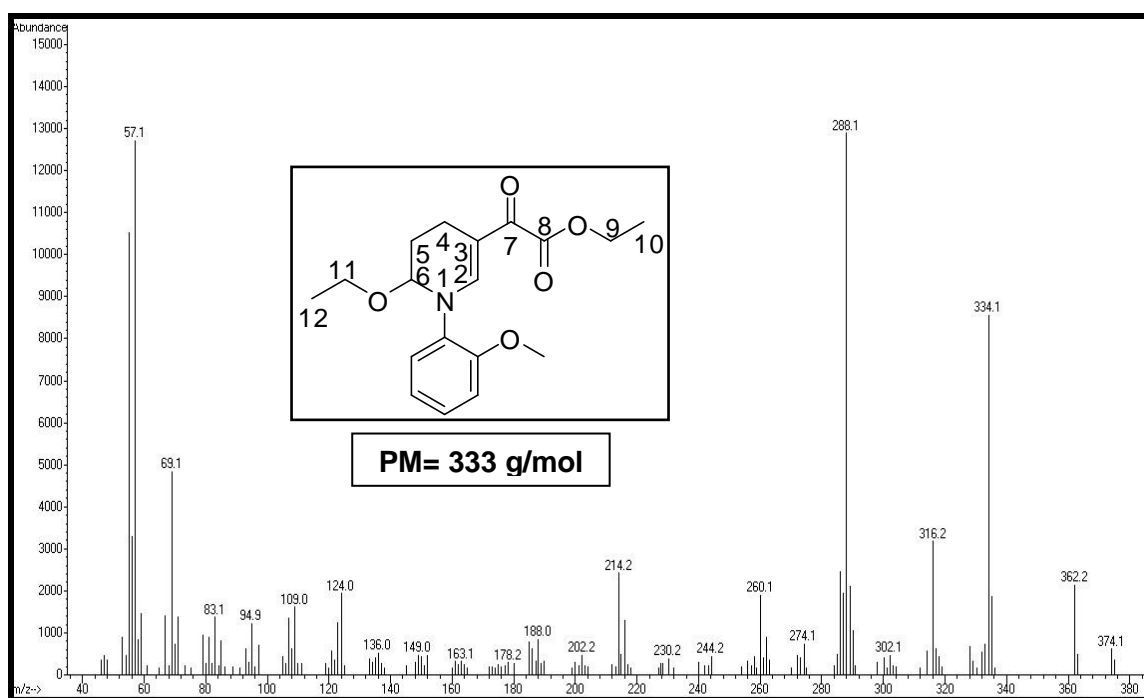


Figura 89: Espectro de massa do composto 4i por ionização química (metano) a 70eV.