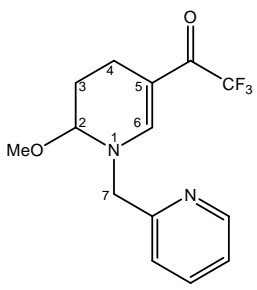
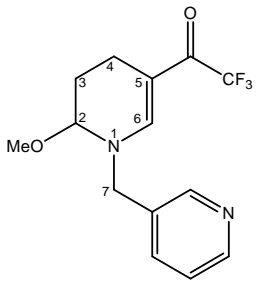
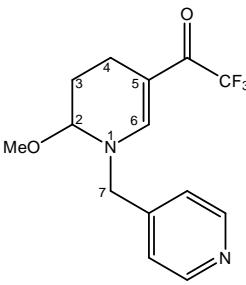
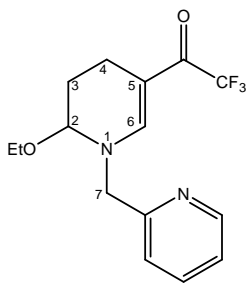


Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6,7a-c**^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, nº H, $J =$ Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, $J =$ Hz, Identificação)
 <p>6a</p>	<p>8,57 (d, 1H, $J = 3,8$ Py); 7,83 (dd, 2H, $J = 7,6$, $J = 1,6$, Py); 7,37 (s, 1H, H-6); 7,33 (t, 1H, $J = 7,8$); 4,92 (d, 1H, $J = 15,4$, H-7); 4,78 (d, 1H, $J = 15,6$, H-7); 4,64 (s, 1H, H-2); 3,32 (s, 3H, OMe); 2,42-2,35 (m, 1H, H-4); 2,10-2,02 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,40 (m, 1H, H-3).</p>	<p>173,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,1$, C=O); 156,3; 151,2; 137,0; 122,8; 122,1; (5C-Py); 151,1 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,3$, CF_3); 103,0 (C-5), 85,3 (C-2); 59,1 (OMe); 55,0 (C-7); 23,7(C-3); 13,8 (C-4).</p>
 <p>6b</p>	<p>8,57 (s, 1H, Py); 8,53 (d, 1H, $J = 1,4$, Py); 7,76 (d, H, $J = 4$, Py); 7,71 (s, 1H, H-6); 7,42 (dd, 1H, $J = 7,6$, $J = 4,6$, Py); 4,87 (d, 1H, $J = 15,4$, H-7); 4,74 (d, 1H, $J = 15,4$, H-7); 4,60 (s, 1H, H-2); 3,31 (s, 3H, OMe); 2,49-2,33 (m, 1H, H-4); 2,13-1,97 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,34 (m, 1H, H-3).</p>	<p>173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$, C=O); 150,3; 139,5; 132,5; 123,6 (4C- Py); 149,0 (C-6); 117,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,6$, CF_3); 103,4 (C-5), 84,8 (C-2); 55 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4).</p>

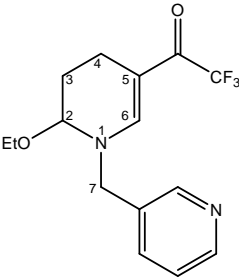
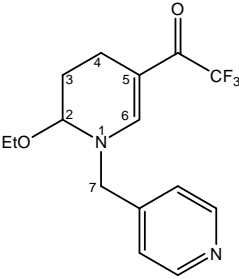
^a Espectros de ^1H RMN registrados a 200 MHz e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6,7a-c** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, nº H, $J =$ Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, $J =$ Hz, Identificação)
 <p>6c</p>	<p>8,57 (d, 2H, $J = 5,8$, Py); 7,75 (s, 1H, H-6); 7,28 (d, 2H, $J = 5,4$, Py); 7,76 (d, H, $J = 4$, Py); 4,92 (d, 1H, $J = 16,2$, H-7); 4,76 (d, 1H, $J = 16$, H-7); 4,56 (s, 1H, H-2); 3,30 (s, 3H, OMe); 2,39-2,36 (m, 1H, H-4); 2,16-1,91 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,53-1,44 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$, C=O); 150,6; 149,8; 122,2; (3C-Py); 146,2 (C-6); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,8$, CF_3); 103,5 (C-5), 84,9 (C-2); 56,3 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4).</p>
 <p>7a</p>	<p>8,58 (d, 1H, $J = 0,8$, Py); 7,86-7,81 (m, 2H, Py); 7,42 (s, 1H, H-6); 7,40-7,34 (m, 1H, Py); 4,90 (d, 1H, $J = 15,6$, H-7); 4,79 (d, 1H, $J = 15,6$, H-7); 4,72 (s, 1H, H-2); 3,61-3,50 (m, 2H, OCH_2); 2,43-2,38 (m, 1H, H-4); 2,08- 2,00 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49-1,44 (m, 1H, H-3); 1,07 (t, 3H, $J = 1,4$, Me).</p>	<p>174,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$, C=O); 154,7; 151,7; 137,4; 123,2; 122,6 (5C-Py); 149,7 (C-6); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,7$, CF_3); 103,3 (C-5), 84,3 (C-2); 63,3 (OCH_2); 59,4 (C-7); 24,7 (C-3); 15,5 (C-4); 14,2 (Me).</p>

^a Espectros de ^1H RMN registrado a: 200 MHz (**6c**), 400 MHz (**7a**), e espectros de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN registrados à: 100 MHz (**6c**, **7a**), utilizando DMSO- d_6 como solvente.

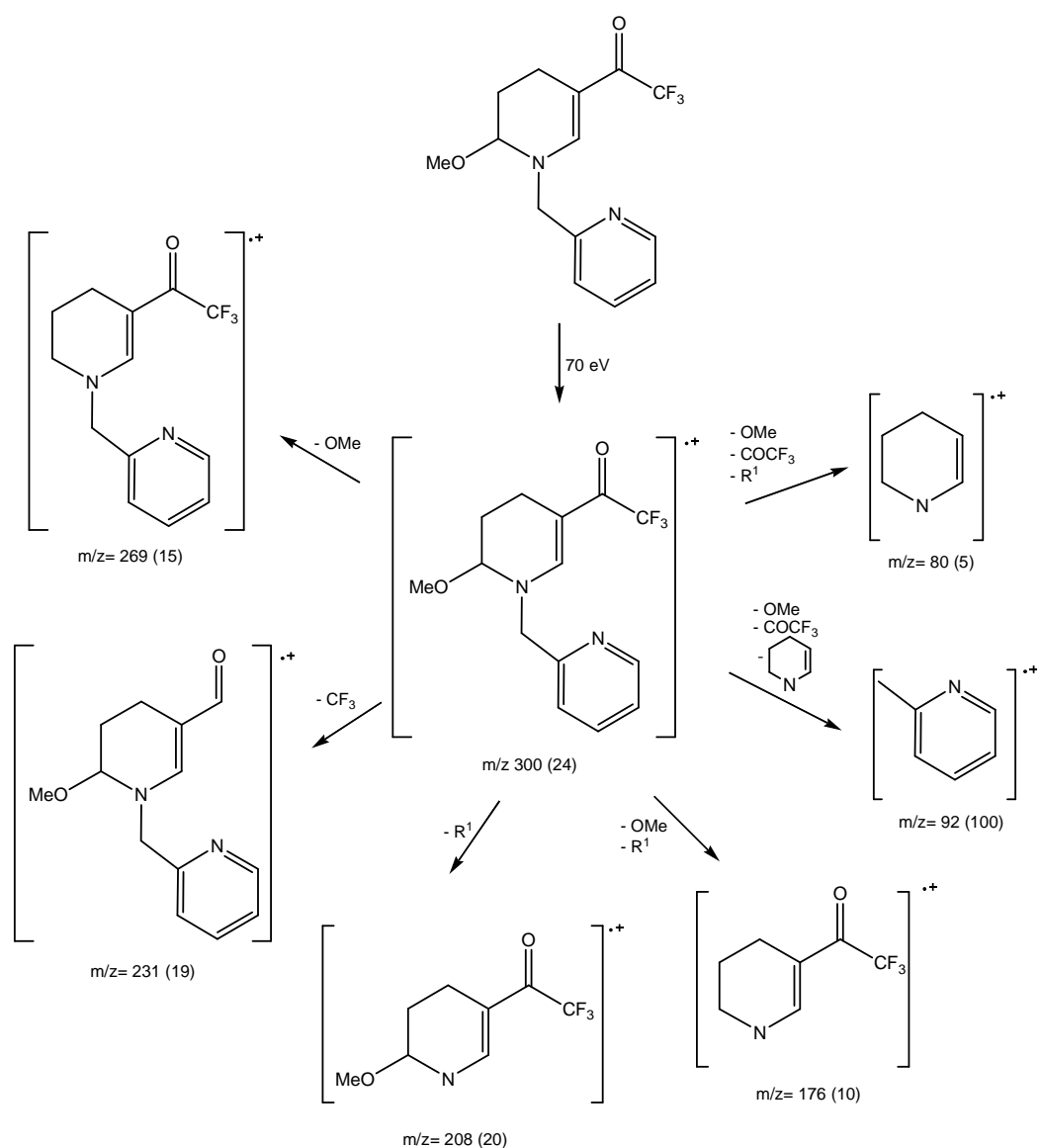
Tabela 7: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6,7a-c** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, nº H, J = Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p>7b</p>	<p>8,57 (s, 1H, Py); 8,54 (d, 1H, J = 4,8, Py); 7,74 (d, 2H, J = 7,6, Py); 7,73 (t, 1H, J = 8, Py); 6,66 (s, 1H, H-6); 4,79 (t, 2H, J = 16,4, H-7); 4,67 (s, 1H, H-2); 3,59-3,43 (m, 2H, OCH₂); 2,41-2,37 (m, 2H, H-4); 1,51-1,39 (m, 2H, H-3); 1,05 (t, 3H, J = 14, Me).</p>	<p>173,5 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 30,3, C=O); 150,4; 150,3; 135,4; 132,4, 123,5 (5C-Py); 148,9 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 292,0, CF₃); 103,0 (C-5), 83,6 (C-2); 62,6 (OCH₂); 54,8 (C-7); 27,2 (C-3); 14,9 (Me); 13,8 (C-4).</p>
 <p>7c</p>	<p>8,57 (d, 2H, J = 5,6, Py); 7,75 (s, 1H, H-6); 7,29 (d, 2H, J = 5,2, Py); 4,87 (d, 1H, J = 16,4, H-7); 4,77 (d, 1H, J = 16,4, H-7); 4,63 (s, 1H, H-2); 3,59-3,45 (m, 2H, OCH₂); 2,44-2,40 (m, 1H, H-4); 2,10-2,06 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,53-1,47 (m, 1H, H-3); 1,06 (t, 3H, J = 14, Me).</p>	<p>173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31,3, C=O); 150,4; 149,6; 122,2 (3C-Py); 145,8 (C-6); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 292,6, CF₃); 102,5 (C-5), 83,7 (C-2); 62,8 (OCH₂); 56,0 (C-7); 24,2 (C-3); 14,8 (Me); 13,7 (C-4).</p>

^a Espectros de ^1H RMN registrados a 400 MHz e de ^{13}C { ^1H } RMN a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

O espectro de massas para os compostos **6,7a-c**, apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetil ($M^+ - 69$) e os picos referentes à perda do substituinte ligado ao C-2 ($M^+ - OR$), onde $R = \text{Me, Et}$, e ao N-1 ($M^+ - R^1$), onde $R^1 = (\text{piridil})\text{CH}_2$. Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa, representada entre parênteses, estão apresentados no **Esquema 26**, tendo como exemplo o composto **6a** (**Figura 8**).

Esquema 26:



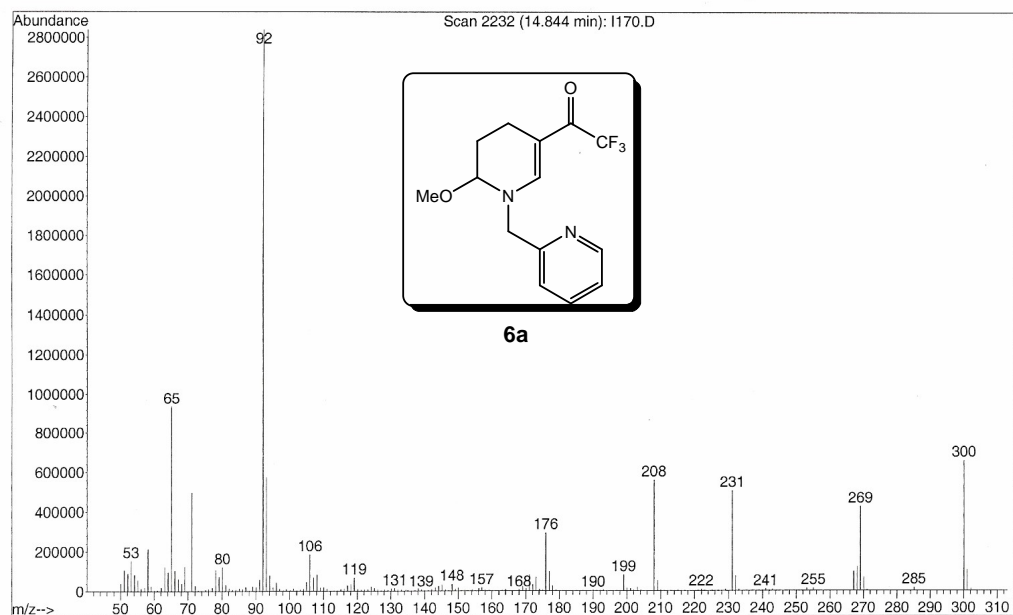
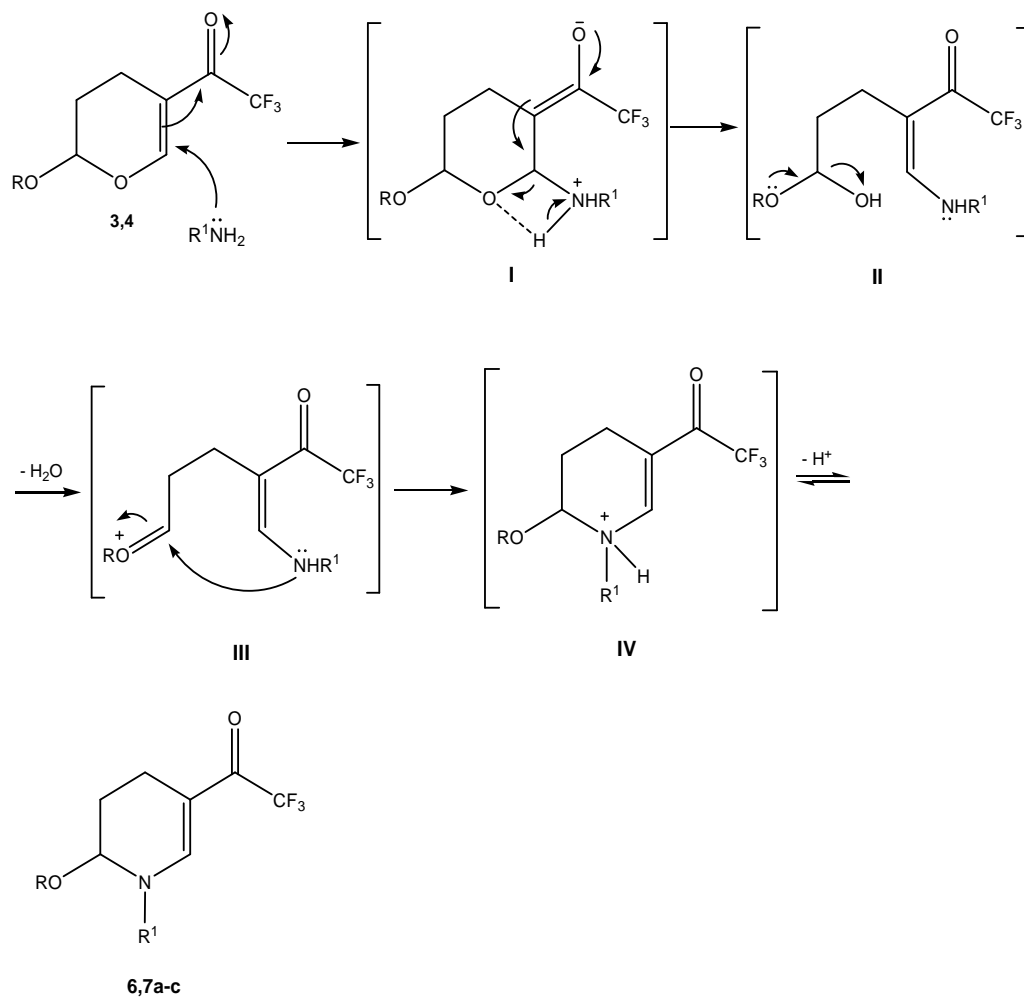


Figura 8: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **6a**.

3.3.2. Mecanismo proposto para a síntese de 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)

O mecanismo proposto para a síntese das 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6,7a-c**) foi baseado na dissertação de mestrado de Nachtigall.⁵² Este mecanismo consiste em um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da amina à dupla ligação do pirano (**Esquema 27**), promovendo, então, o deslocamento da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário **I**. Com o retorno do par de elétrons do oxigênio, a restituição da dupla ligação, ocorre à abertura do anel e a após a ocorrência de um prototropismo, ocorre à formação do intermediário **II**. Posteriormente, o par de elétrons do oxigênio do grupo alcóxido migra, ocasionando a saída de uma molécula de água, passando ao intermediário **III**. Este intermediário (**III**) sofre um ataque do par de elétrons do nitrogênio, promovendo, então, o retorno do par de elétrons ao grupamento alcóxido e a formação do intermediário **IV**. O qual após a perda de um hidrogênio origina os compostos **6,7a-c**.

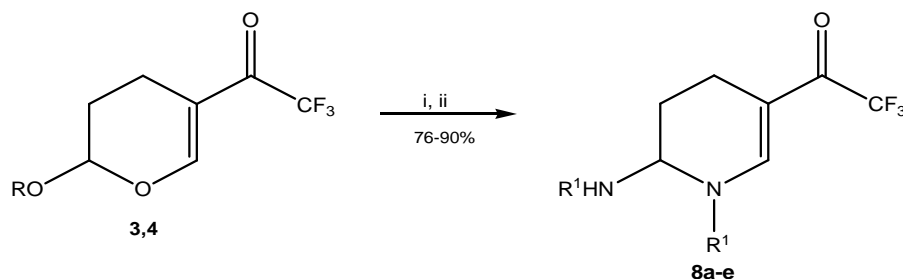
Esquema 27:



3.4. Obtenção de 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-c**) e 1-etanol(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8d,e**)

As 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas **8a-c** e as 1-etanol(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8d,e**) foram obtidas através de reações de ciclização entre os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **3** e **4** com as aminometil piridinas (**5a-c**) sob refluxo em metanol ou etanol por 24 horas e com os aminoálcoois (**5d,e**) sob agitação, por 48 horas à temperatura ambiente, em relação molar de 1:2 conforme mostra o **Esquema 28**. Os compostos **8a-d** foram obtidos na forma dissubstituída desejada, enquanto que o composto **8e** foi obtido na forma de mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissubstituídas.

Esquema 28:



Comp.	R	Comp.	R ¹
3	Me	5a, 8a	(pirid-2-il)CH ₂
4	Et	5b, 8b	(pirid-3-il)CH ₂
		5c, 8c	(pirid-4-il)CH ₂
		5d, 8d	(CH ₂) ₂ OH
		5e, 8e	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH

i: H₂NR¹ (**5a-c**) 2 eq., ROH anidro, 24h, refluxo

ii: H₂NR¹ (**5d-e**) 2 eq., ROH anidro, 48h, t. a.

Durante o desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção destes compostos somente os tempos reacionais foram variados. Baseados no trabalho de Nachtigall,⁵² sabíamos o tipo de solventes que poderiam ser utilizados para promover a síntese desta classe de compostos.

E, posterior ao estudo da solubilidade dos materiais de partida, realizado para a síntese dos compostos **6,7a-c**, onde utilizamos álcoois (metanol e etanol) como solventes, devido à facilidade em removê-los. Primeiramente, partimos para a reação entre 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-pirano (**3**) com as aminometil piridinas (**5a-c**), separadamente, de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 8**.

Tabela 8: Otimização das condições reacionais para a síntese dos compostos **8a-c**.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	MeOH	24	Refluxo	76-90 ^a
2	MeOH	48	Refluxo	- ^b

^a Rendimento do produto isolado.

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

Como pode ser visto na **Tabela 8** a melhor metodologia para a obtenção das 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas **8a-c** foi refluxo em metanol por um período de 24 horas, em uma relação molar de 2:1 entre as aminometil piridinas **5a-c** e os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **3** ou **4**, onde utilizamos álcool metílico com o precursor **3** (ou etílico para o precursor **4**). Na segunda tentativa, a reação foi mantida sob refluxo por 48 horas, a qual conduziu à formação dos produtos desejados e de subprodutos não identificados. Estas reações foram monitoradas através de placas cromatográficas.

Após a obtenção dos compostos **8a-c**, foram efetuadas algumas tentativas de purificação, e assim como para os compostos **6,7a-c**, os compostos **8a-c** foram purificados através do sistema de filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **8a-c**. Estes compostos apresentaram-se instáveis à temperatura ambiente, necessitando serem armazenados sob refrigeração para que não decompusessem.

Os compostos **8d-e** foram facilmente obtidos após 48 horas de agitação à temperatura ambiente, utilizando-se álcoois (metílico e etílico) anidros como solventes. O composto desejado **8d** foi obtido na forma de um óleo viscoso, enquanto que o composto **8e** foi obtido na forma de mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissustituídas, não sendo possível separá-las através de recristalização.

A elucidação estrutural dos compostos **8a-e** foi realizada com o auxílio da análise de difração de raios-X realizada com um dos compostos sintetizados por Nachtigall⁵² em sua dissertação de mestrado, (**Figura 9**). Através deste experimento foi possível observar a posição axial do substituinte – NHR¹, ligado ao C-2, o que justifica os pequenos valores das constantes de acoplamento do H-2 com os hidrogênios vizinhos da posição 3. Os dados obtidos com a análise de difração de raios-X do composto sintetizado por Nachtigall⁵² encontram-se no **Anexo 3**.

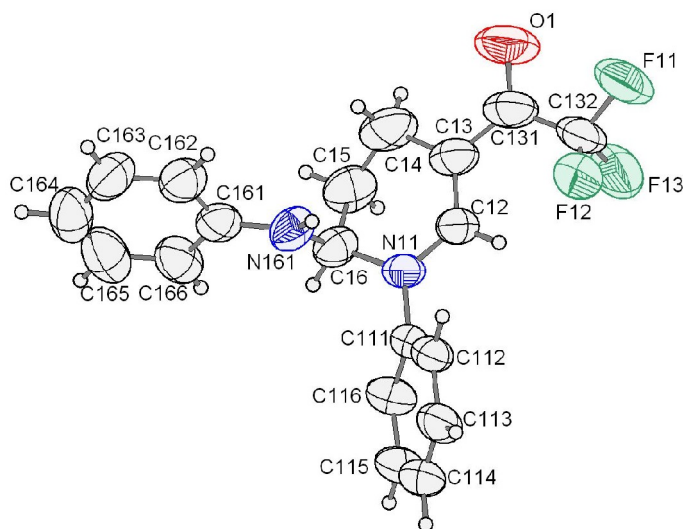


Figura 9: ORTEP obtido por difração de raios-X do composto 1-fenil-2-*N*-fenilamino-5-trifluoroacetil-1,2,3,4-tetraidropiridina sintetizado por Nachtigall.⁵²

A **Tabela 9** mostra alguns comprimentos de ligação teórico e experimental de algumas ligações C-C, C-N e C-O do composto sintetizado por Nachtigall.⁵² E na **Tabela 10** estão apresentados alguns ângulos de ligação do referido composto, os quais demonstram a planaridade existente em parte da molécula.

Tabela 9: Comprimentos teóricos⁵³ e experimentais de algumas ligações C-C, C-N e C-O.

Ligação	Comprimento da Ligação Teórico (Å)	Comprimento da Ligação Experimental (Å)
C(11)-N(12)	1,367	1,347
C(13)-C(131)	1,444	1,426
C(12)-C(13)	1,377	1,364
C(131)-O(1)	1,233	1,247

Tabela 10: Ângulos de algumas ligações da tetraidropiridina sintetizada por Nachtigall.⁵²

Ligação	Ângulo da Ligação Experimental (°)
N(11)-C(12)-C(13)	123,5
C(12)-C(13)-C(14)	119,7
C(13)-C(14)-C(15)	109,5
C(14)-C(15)-C(16)	110,3
N(11)-C(16)-C(15)	107,9
C(12)-N(11)-C(16)	120,0
C(12)-N(11)-C(111)	120,5
N(161)-C(16)-N(11)	108,5
N(161)-C(16)-C(15)	116,4
O(1)-C(131)-C(13)	123,3
C(13)-C(131)-C(132)	122,0
C(15)-C(16)-H(16)	107,9
C(16)-C(15)-H(15)	109,6

3.4.1. Identificação dos Compostos 8a-e

Os compostos **8a-e** foram identificados através da espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **8c**, registrados em DMSO-d_6 , utilizando trimetil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 10**) observaram-se quatro dubletos com deslocamento de 8,54, 8,46, 7,33 e 7,19 ppm respectivamente, com integrações correspondentes a dois hidrogênios cada um. Estes sinais referem-se aos quatro hidrogênios aromáticos piridínicos de cada um dos dois anéis aromáticos. Em 7,79 ppm foi observado um singleto com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao hidrogênio vinílico H-6. Nas regiões de 4,83 e 4,73 ppm observaram-se dois dubletos com integração correspondente a dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios H-7 e em 3,85 e 3,75 ppm os outros dois dubletos com integração correspondente a dois hidrogênios, referentes aos hidrogênios H-7'. Em 3,99 ppm, encontra-se um singleto de integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao H-2. Foram observados multipletos nas regiões de 2,43-2,28 ppm, com integração correspondente a dois hidrogênios, pertencentes aos H-4, em 2,02–2,00 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, referente a um H-3; e em 1,56 ppm observa-se um tripleto, com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.

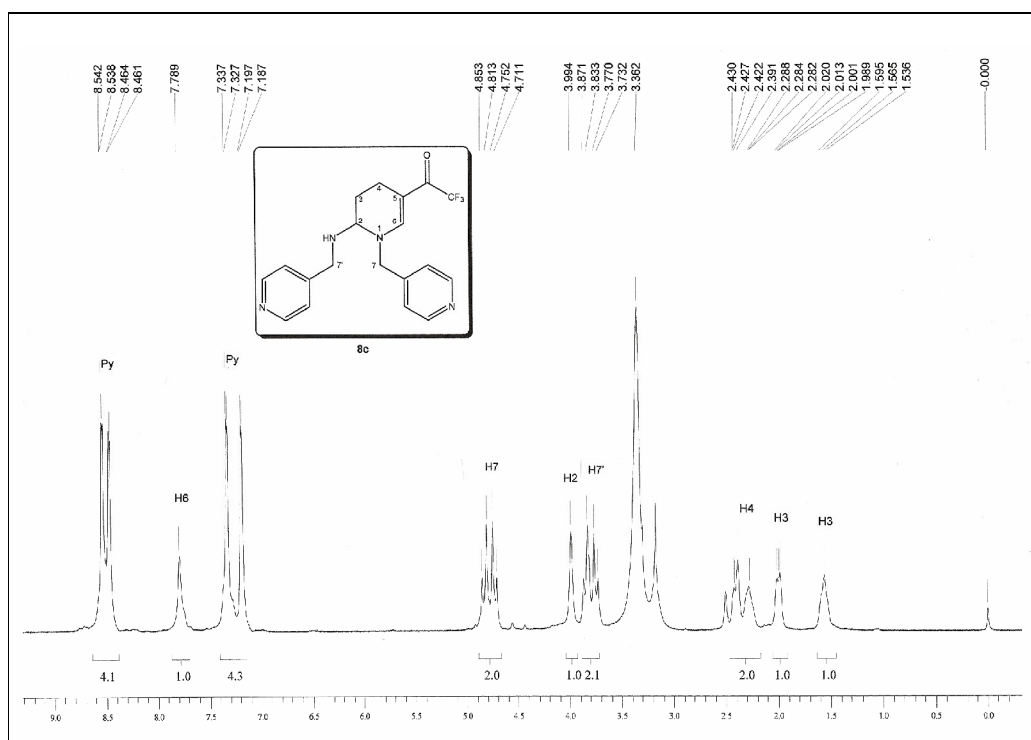


Figura 10: Espectro de ¹H RMN a 400 MHz do composto **8c** em DMSO-d₆.

No espectro de RMN de ¹³C (**Figura 11**) do composto **8c** foi observado um sinal em 173,8 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento ²J com os átomos de flúor do CF₃, com constante de acoplamento 31,05 Hz. Os carbonos aromáticos piridínicos apresentaram-se em 151,7; 150,9; 149,9; 149,3; 122,9 e 122,3, ppm. Os carbonos vinílicos apareceram na região de 146,3 ppm para o C-6 e 103,6 ppm para o C-5. O CF₃ apresenta-se na forma de um quarteto, com constante de acoplamento 290,1 Hz em 117,9 ppm. O sinal correspondente ao C-2 apareceu em 85,1 ppm. Em 68,4 ppm e 56,4 ppm foram observados os sinais referentes ao C-7 e C-7'. E em 23,6 ppm e 13,8 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

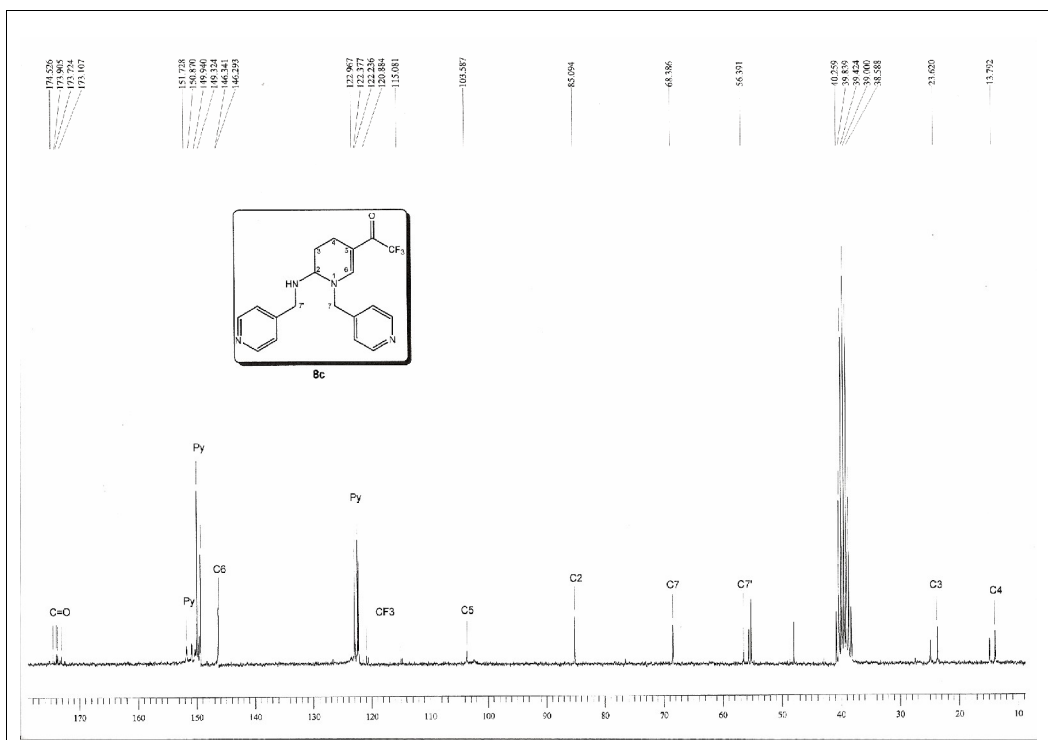


Figura 11: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto **8c** em $\text{DMSO-}d_6$.

Na **Tabela 11** estão apresentadas às fórmulas moleculares, espectrometria de massa e rendimento dos compostos **8a-e**.

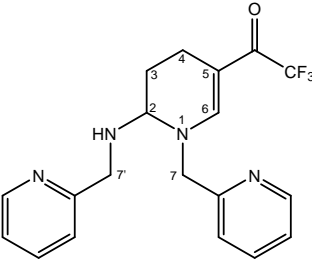
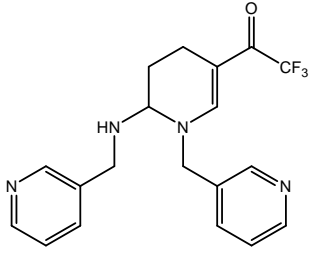
Tabela 11: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **8a-e**.

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) ^a	Característica	CG-MS IE 70 eV [m/z (%)]
8a	C ₁₉ F ₃ H ₁₉ N ₄ O (376,15)	90	Óleo marrom escuro	376 (M ⁺ , 3); 284 (13); 268 (10); 176 (9); 92 (100).
8b	C ₁₉ F ₃ H ₁₉ N ₄ O (376,15)	84	Óleo marrom claro	376 (M ⁺ , 3); 284 (11); 268 (5); 176 (10); 92 (100).
8c	C ₁₉ F ₃ H ₁₉ N ₄ O (376,15)	76	Óleo marrom	376 (M ⁺ , 3); 284 (24); 268 (28); 176 (12); 92 (100).
8d	C ₁₁ F ₃ H ₁₇ N ₂ O ₃ (282,1)	73	Óleo viscoso	281 (M – 1, 5); 222 (100); 184 (29); 152 (47); 108 (3); 80 (5).
8e	C ₁₅ F ₃ H ₂₅ N ₂ O ₃ (338,1)	95 ^b	Sólido pastoso	338 (M ⁺ , 2); 307 (9); 265 (27); 250 (29); 100 (100).

^a Rendimento do produto isolado.

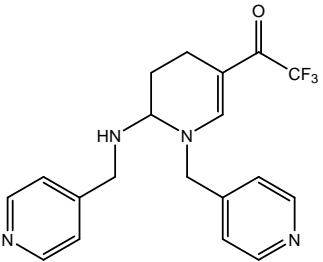
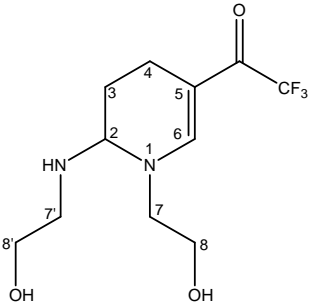
^b Rendimento obtido da mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissustituídas.

Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-d**^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, nº H, $J =$ Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, $J =$ Hz, Identificação)
 <p>8a</p>	<p>8,54 (d, 1H, $J = 1,2$, Py); 8,47 (d, 1H, $J = 0,8$, Py); 7,78-7,74 (m, 4H, Py); 7,44 (s, 1H, H-6); 7,31- 7,24 (m, 4H, Py); 4,82 (s, 2H, H-7); 3,94 (d, 1H, $J =$ 0,4, H-7'); 3,89 (d, 1H, J $= 4$, H-7'); 2,36-2,35 (m, 1H, H-4); 2,25-2,21 (m, 1H, H-4); 1,98-1,93 (m, 1H, H-3); 1,52-1,49 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,6$, C=O); 150,2; 150,0; 149,8; 122,3 (5C-Py); 146,3 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ $= 292,7$, CF_3) 103,5 (C- 5), 85,1 (C-2); 56,3 (C-7); 55,1 (C-7'); 23,6 (C- 3); 13,7 (C-4).</p>
 <p>8b</p>	<p>8,54 (s, 1H, Py); 8,52 (d, 1H, $J = 4$, Py); 8,42 (s, 1H, Py); 3,71-7,77 (d, 2H, $J = 7,2$, Py); 7,60 (s, 1H, H-6); 7,39-7,35 (m, 2H, Py); 4,82 (d, 1H, $J =$ 15,6, H-7); 4,70 (d, 1H, J $= 15,2$, H-7); 4,01 (s, 1H, H-2); 3,86 (d, 1H, $J =$ 13,6, H-7'); 3,76 (d, 1H, $J = 13,6$, H-7'); 2,40- 2,25 (m, 2H, H-4); 2,24- 1,98 (m, 1H, H-3); 1,44 (d, 1H, $J = 0,8$, H-3).</p>	<p>173,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,6$, C=O); 151,4; 149,3; 148,9; 135,8; 135,6; 135,3; 132,4; 123,6; 123,2 (10C-Py); 147,9 (C-6); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 292,1, CF_3); 102,2 (C-5), 67,9 (C-2); 54,0 (C-7); 46,4 (C-7'); 24,7 (C-3); 14,6 (C-4).</p>

^a Espectros de ^1H e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN registrados a 400 e 100 MHz, respectivamente, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

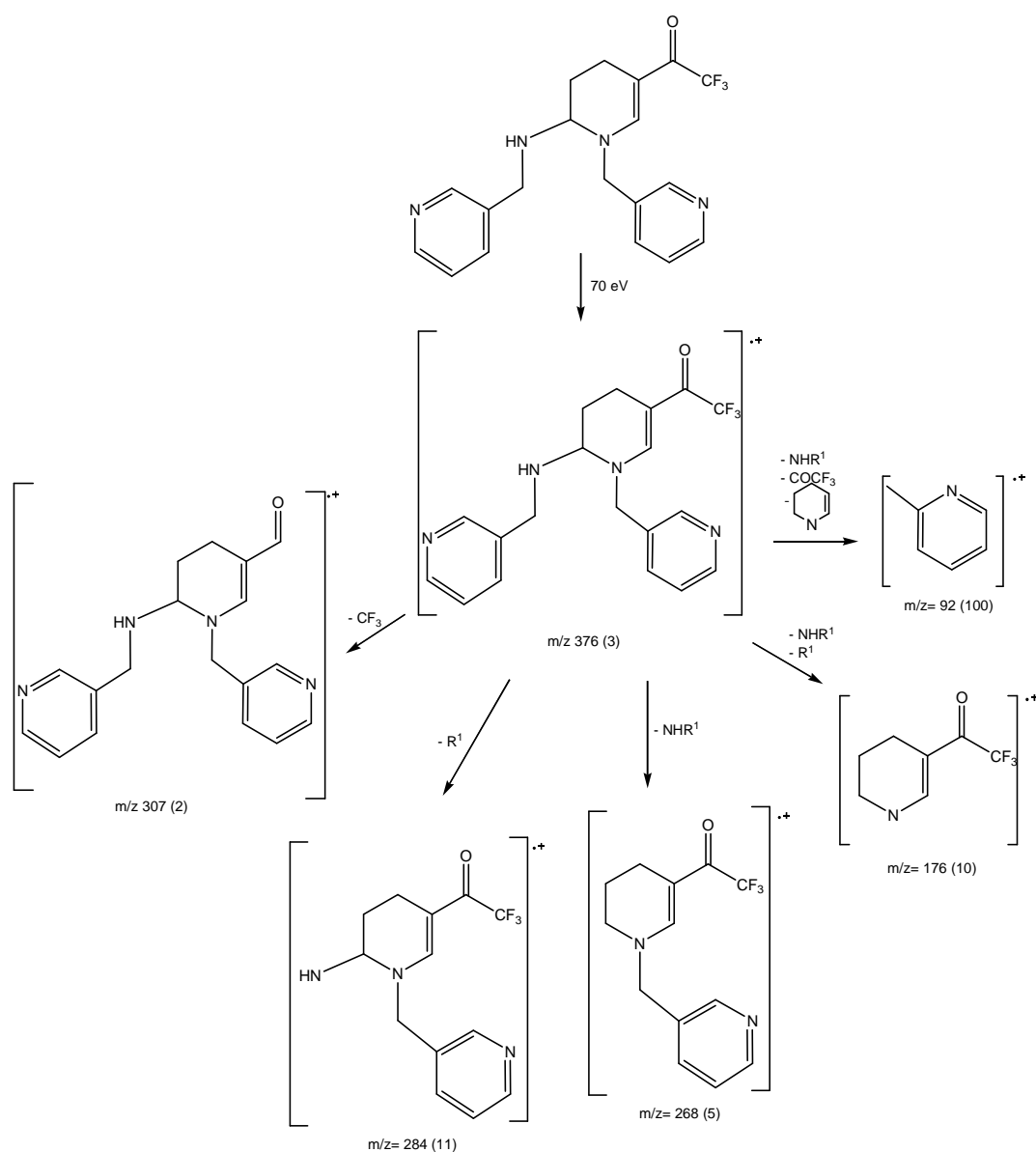
Tabela 12: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **8a-d** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, n ^o H, J= Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, J= Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;">8c</p>	<p>8,54 (d, 2H, J = 1,6, Py); 8,46 (d, 2H, J = 1,2, Py); 7,79 (s, 1H, H-6); 7,33 (d, 2H, J = 4, Py); 7,19 (d, 2H, J = 4, Py); 4,83 (d, 1H, J = 16, H-7); 4,73 (d, 1H, J = 16,4, H-7); 3,99 (s, 1H, H-2); 3,85 (d, 1H, J = 15,2, H-7'); 3,75 (d, 1H, J = 15,2, H-7'); 2,43-2,28 (m, 2H, H-4); 2,02-2,00 (m, 1H, H-3); 1,56 (t, 1H, J = 23,6, H-3).</p>	<p>173,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$, C=O); 151,7; 150,9; 149,9; 149,3; 122,9; 122,3 (6C-Py); 146,3 (C-6); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} =$ 290,1, CF₃); 103,6 (C-5), 85,1 (C-2); 68,4 (C-7); 56,4 (C-7'); 23,6 (C-3); 13,7 (C-4).</p>
 <p style="text-align: center;">8d</p>	<p>7,48 (s, 1H, H-6); 4,03 (s, 1H, H-2); 3,76-3,65 (m, 4H, H-8 e H-8'); 3,49- 3,42 (m, 2H, H-7); 2,99- 2,87 (m, 2H, H-7'); 2,71- 2,62 (m, 2H, H-4); 2,25- 1,99 (m, 2H, H-3 e OH); 1,73-1,60 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,1$, C=O); 150,3 (C-6); 117,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289,0$, CF₃); 102,2 (C-5), 86,9 (C-2); 70,1 (C-8); 65,2 (C-8'); 60,9 (C-7); 47,5 (C-7'); 24,0 (C-3); 15,6 (C-4).</p>

^a Espectros de ^1H RMN registrados a: 400 MHz (**8c**), 200 MHz (**8d**), e espectros de ^{13}C { ^1H } 50 MHz (**8c** e **8d**), utilizando DMSO- d_6 (**8c**) e CDCl_3 (**8d**) como solvente, respectivamente.

O espectro de massas para os compostos **8a-e**, apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetil ($M^+ - 69$) e os picos referentes à perda do substituinte ligado ao C-2 ($M^+ - NHR^1$) e ao N-1 ($M^+ - R^1$), onde $R^1 = (\text{piridil})\text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$. Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa, representada entre parênteses, estão apresentados no **Esquema 29**, tendo como exemplo o composto **8b** (**Figura 12**).

Esquema 29:



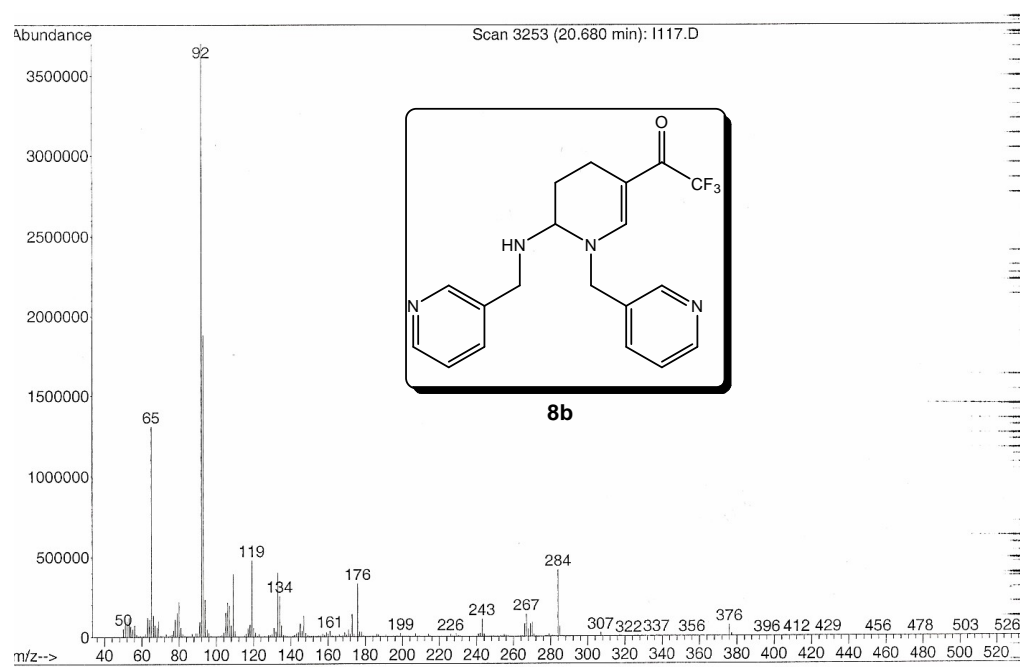
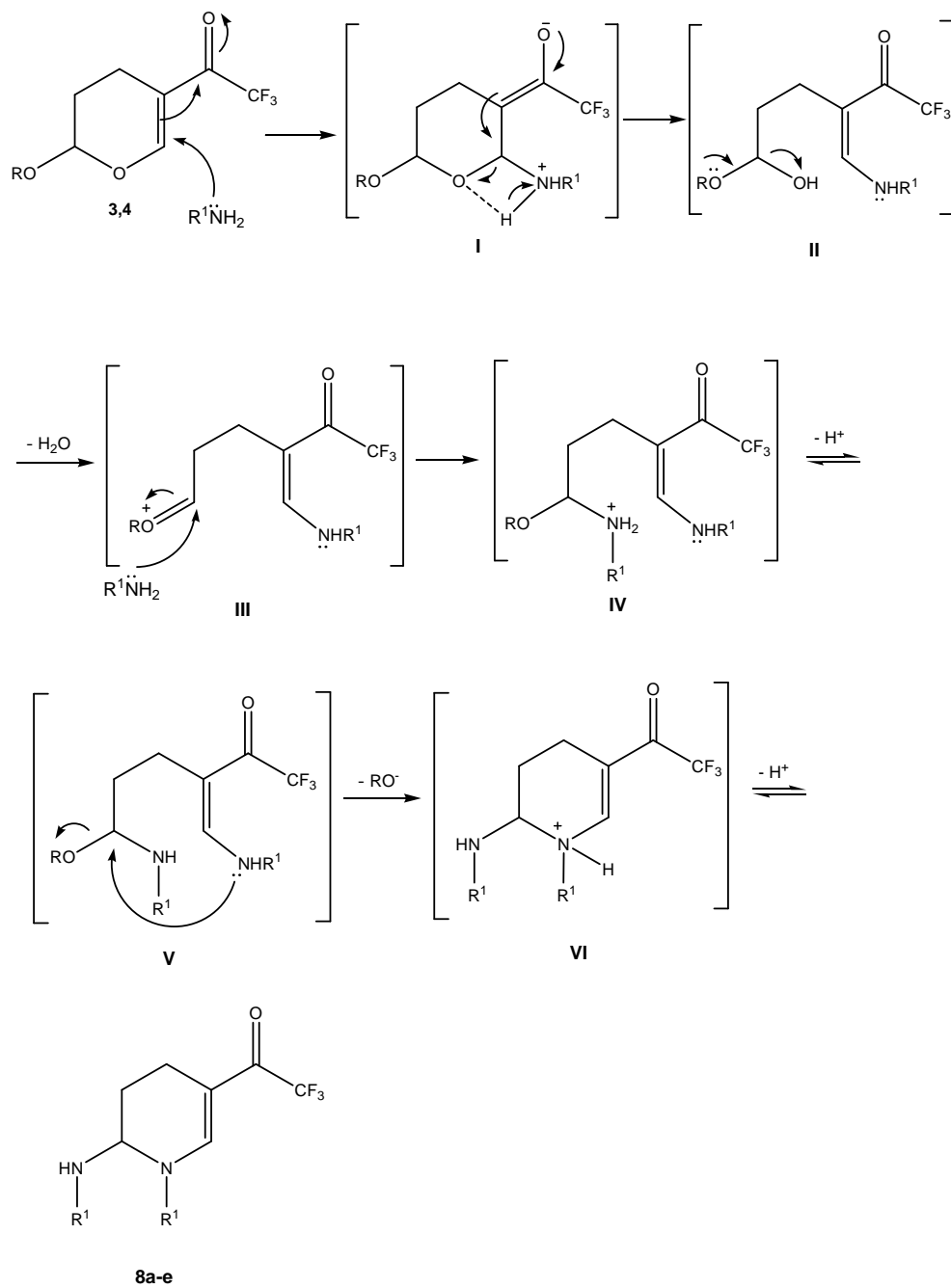


Figura 12: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **8b**.

3.4.2. Mecanismo proposto para a síntese de 5-trifluoracetil-1-(piridil) metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-c**) e 1-etanol(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5- trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8d,e**)

O mecanismo proposto para a síntese das 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-c**) e das 1-etanol(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8d,e**) foi baseado na dissertação de mestrado de Nachtigall.⁵² Este mecanismo consiste em um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da amina ou do aminoálcool à dupla ligação do pirano, promovendo, então, o deslocamento da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário **I** (**Esquema 30**). Com o retorno do par de elétrons do oxigênio, a restituição da dupla ligação e a ocorrência de um prototropismo, ocorre à abertura do anel e a formação do intermediário **II**. Posteriormente, o par de elétrons do oxigênio do grupo alcóxido migra, ocasionando a saída de uma molécula de água, passando ao intermediário **III**. Este intermediário (**III**) sofre um ataque do par de elétrons do nitrogênio de uma outra molécula de amina ou de aminoálcool, presente no meio, promovendo, então, o retorno do par de elétrons ao grupamento alcóxido e a formação do intermediário **IV**. O qual após a perda de um hidrogênio origina o intermediário **V**. O intermediário **V** formado sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da amina, ligada à dupla ligação, ocasionando a saída do grupamento alcóxido, levando ao intermediário **VI**. Este intermediário, após a perda de um hidrogênio origina os compostos **8a-e**.

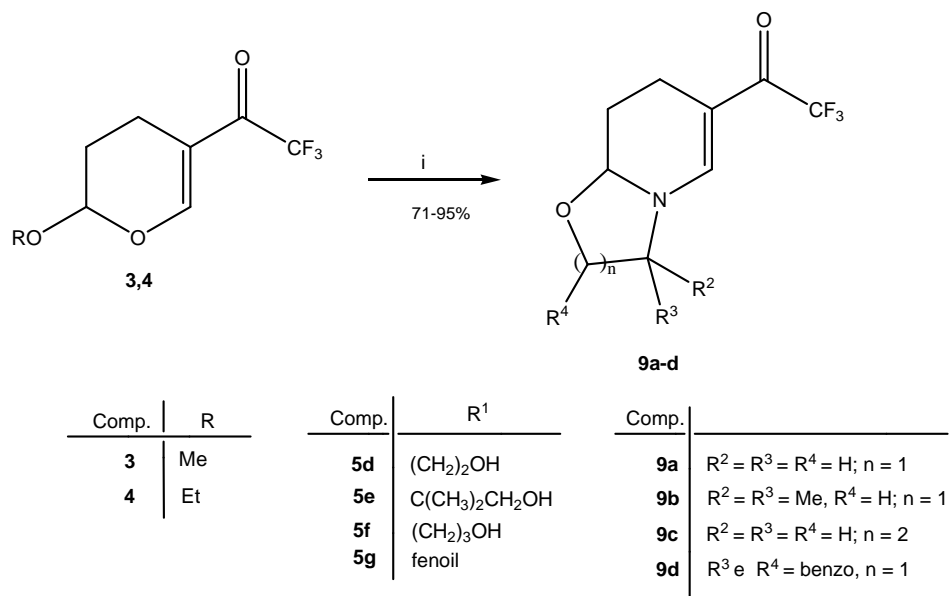
Esquema 30:



3.5. Obtenção das oxazolo[3,2-a]piridinas **9a-d**

Para a obtenção desta série de compostos foram efetuadas reações de ciclização dos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **3** e **4** frente aos aminoálcoois **5d-g**, como mostra o **Esquema 31**.

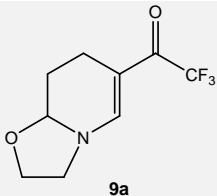
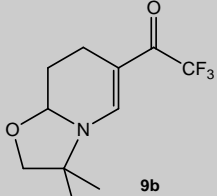
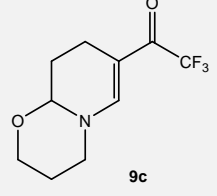
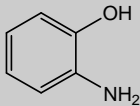
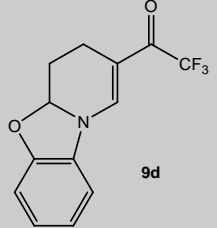
Esquema 31:



i: H₂NR¹ (**5d-g**) 1 eq., tolueno, refluxo, 48 h

Na **Tabela 13** estão mostrados os compostos **9a-d** obtidos, com seus respectivos rendimentos a partir dos precursores **3** e **4** utilizados.

Tabela 13: Rendimentos dos compostos **9a-d** a partir dos precursores **3** e **4**.

Comp.	Reagentes ^a	Produto	Rend.(%) ^b
3, 4	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -OH	 9a	73; 71
3, 4	H ₂ N-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -OH	 9b	95; 93
3, 4	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -OH	 9c	71; 72
3, 4		 9d	84; 79

^a Condições reacionais: tolueno, 48h, refluxo.

^b Rendimento do produto isolado, a partir de **3** e **4** respectivamente.

Durante o desenvolvimento da metodologia para a obtenção dos compostos **9a-d**, partiu-se para a síntese do composto **9a** empregando o 5-trifluoroacetyl-2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**3**) e etanolamina (**5d**) de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 14**.

Tabela 14: Otimização das condições reacionais para a síntese do composto **9a**.

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	MeOH	48	Refluxo	- ^a
2	MeOH	72	Refluxo	- ^b
3	MeCN	48	Refluxo	- ^a
4	Tolueno	24	Refluxo	- ^c
5	Tolueno	48	Refluxo	71

^a Recuperação dos materiais de partida.

^b Formação de mistura de produtos não identificados.

^c Formação de mistura entre materiais de partida e pequena quantidade de produto.

Como pode ser visto na **Tabela 14**, a condição reacional ótima para promover a obtenção do composto **9a** foi refluxo de tolueno sob um período de 48 horas. As condições reacionais 1-3 originaram óleos viscosos, cujos espectros não apresentaram nenhum sinal que evidenciasse a formação do produto desejado. Desta forma, optou-se para o uso de um solvente com ponto de ebulição mais elevado, para que fosse fornecida mais energia ao sistema, favorecendo então a formação do produto almejado. O uso de acetonitrila não se mostrou eficaz para a obtenção do composto alvo. Usando tolueno como solvente e mantendo o refluxo por um período de 24 horas foi possível o isolamento de um óleo marrom, cujo espectro mostrou pequenos sinais que evidenciaram a formação do produto, além de outros sinais referentes aos materiais de partida que ainda não haviam reagido. Então, o tempo reacional foi ampliado para 48 horas, o que levou à obtenção do produto desejado em bons rendimentos. As reações acima mencionadas foram monitoradas através de placas cromatográficas.

3.5.1. Identificação dos Compostos 9a-d

Os compostos **9a-d** foram identificados através da espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **9a**, registrados em CDCl_3 , utilizando trimetil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 13**) observou-se um singlete com deslocamento de 7,66 ppm com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao hidrogênio vinílico H-6. Em 4,72 ppm foi observado um dubleto de dubletos, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao hidrogênio H-2. Nas regiões de 4,29-4,21 e 4,07-3,95 ppm observaram-se dois multipletos com integração correspondente a um hidrogênio cada um, referente aos H-7. Os dois H-8 também se apresentaram na forma de multipletos nas regiões de 3,80-3,57 ppm. Foram encontrados outros multipletos nas regiões de 2,88-2,77 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente a um dos H-4. O sinal referente ao outro H-4 apareceu como outro multiplete na região de 2,40-2,12 ppm com integração correspondente a dois hidrogênios, juntamente com um dos hidrogênios da posição 3. Em 1,49-1,40 ppm pode-se observar outro multiplete, com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.

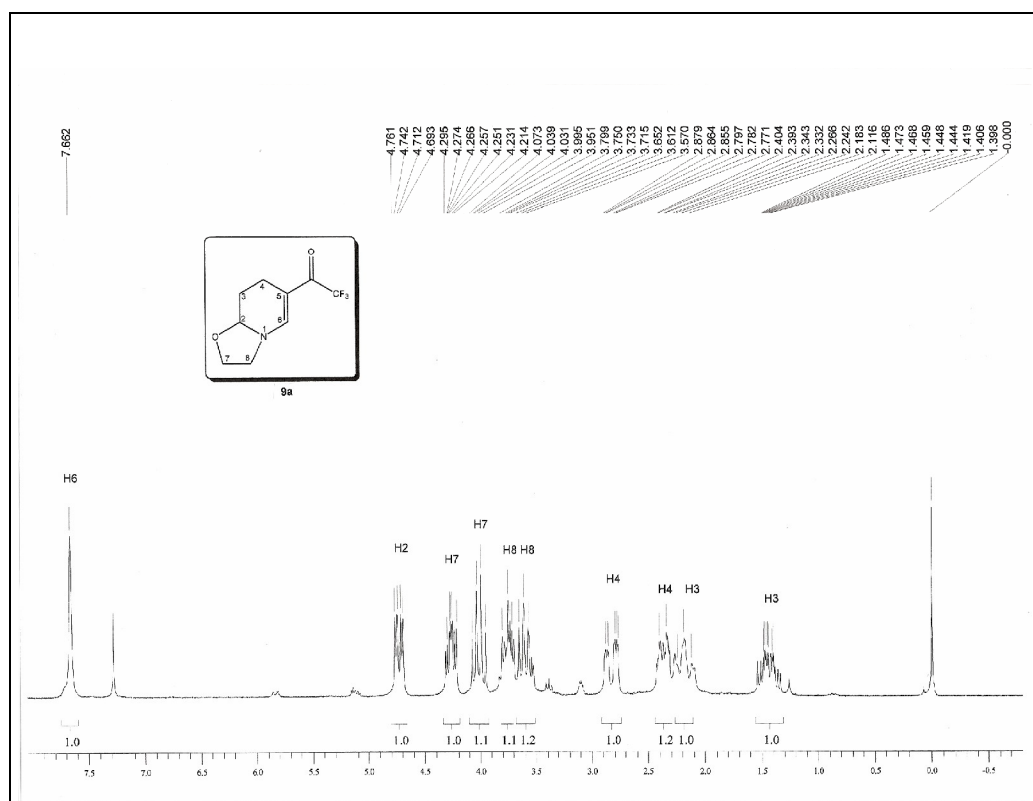


Figura 13: Espectro de ¹H RMN a 200 MHz do composto **9a** em CDCl₃.

No espectro de RMN de ¹³C (**Figura 14**) do composto **9a** foi observado um sinal em 174,7 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento ²J com os átomos de flúor do CF₃, com constante de acoplamento 32 Hz. Os carbonos vinílicos apresentaram-se na região de 146,8 ppm para o C-6 e 103,5 ppm para o C-5. O CF₃ foi observado na forma de um quarteto, com constante de acoplamento 291,5 Hz em 117,8 ppm. O sinal correspondente ao C-2 apareceu em 86,9 ppm; em 65,2 ppm foi observado o sinal referente ao C-7 e o C-8 foi observado em 48,0 ppm. E em 25,4 e 17,9 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

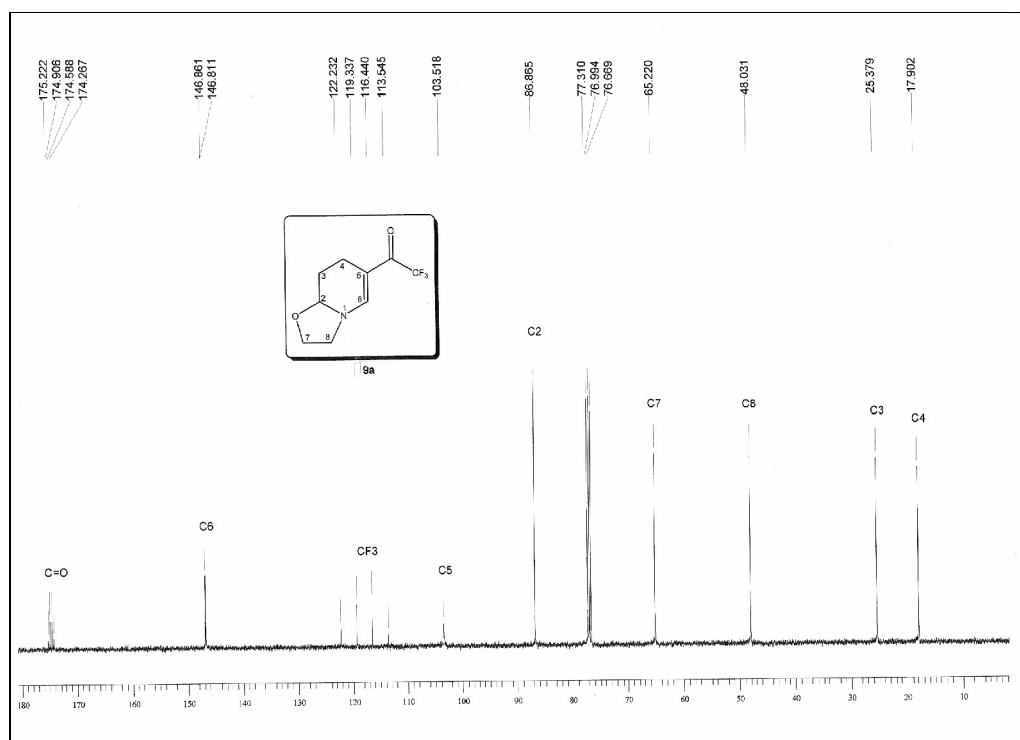


Figura 14: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **9a** em CDCl_3 .

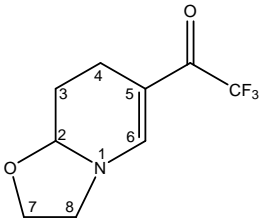
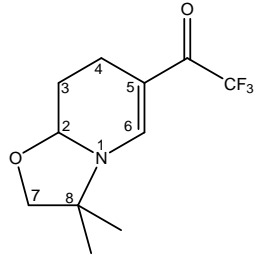
Na **Tabela 15** estão apresentados às fórmulas moleculares, espectrometria de massas, rendimentos e ponto de fusão dos compostos **9a-d**.

Tabela 15: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **9a-d**.

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) ^a	Característica	CG-MS IE 70 eV [m/z (%)]	Ponto de Fusão
9a	C ₉ F ₃ H ₁₀ NO ₂ (221,07)	73	Óleo viscoso	221 (M ⁺ , 29); 152 (100); 124 (5); 80 (5).	-
9b	C ₁₁ F ₃ H ₁₄ NO ₂ (249,1)	95	Óleo viscoso	249 (M ⁺ , 57); 180 (100); 163 (6); 80 (20).	-
9c	C ₁₀ F ₃ H ₁₂ NO ₂ (235,08)	71	Sólido bege	235 (M ⁺ , 49); 192 (5); 166 (100); 108 (45); 80 (17).	73-77
9d	C ₁₃ F ₃ H ₁₀ NO ₂ (269,07)	84	Sólido amarelo	269 (M ⁺ , 97); 200 (100); 172 (19).	143-145

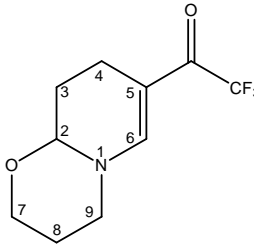
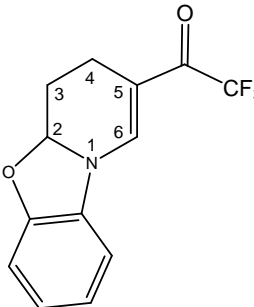
^a Rendimento do produto isolado.

Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **9a-d**^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, n ^o H, $J = \text{Hz}$, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, $J = \text{Hz}$, Identificação)
 <p>9a</p>	<p>7,66 (s, 1H, H-6); 4,72 (dd, 2H, $J = 9,8$, $J = 3,8$, H-2); 4,29–4,21 (m, 1H, H-7); 4,07–3,95 (m, 1H, H-7); 3,8–3,6 (m, 2H, H-8); 2,88–2,77 (m, 1H, H-4); 2,40–2,12 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49–1,40 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32$, C=O); 146,8 (C-6); 117,8 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,5$, CF_3); 103,5 (C-5), 86,9 (C-2); 65,2 (C-7); 48,0 (C-8); 25,4 (C-3); 17,9 (C-4).</p>
 <p>9b</p>	<p>7,57 (s, 1H, H-6); 4,82 (dd, 1H, $J = 9,6$, $J = 3,4$, H-2); 3,98 (d, 1H, $J = 8,8$, H-7); 3,76 (d, 1H, $J = 8,8$, H-7); 2,86–2,76 (m, 1H, H-4); 2,43–2,35 (m, 1H, H-4); 2,27–2,16 (m, 1H, H-3), 1,40 (s, 3H, Me); 1,35 (s, 3H, Me).</p>	<p>174,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$, C=O); 142,9 (C-6); 118,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,3$, CF_3); 103,5 (C-5), 87,8 (C-2); 78,2 (C-7); 60,3 (C-8); 27,2 (C-3); 27,2 e 26,2 (2 Me); 17,9 (C-4).</p>

^a Espectros de ^1H RMN registrados a 200 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando CDCl_3 como solvente.

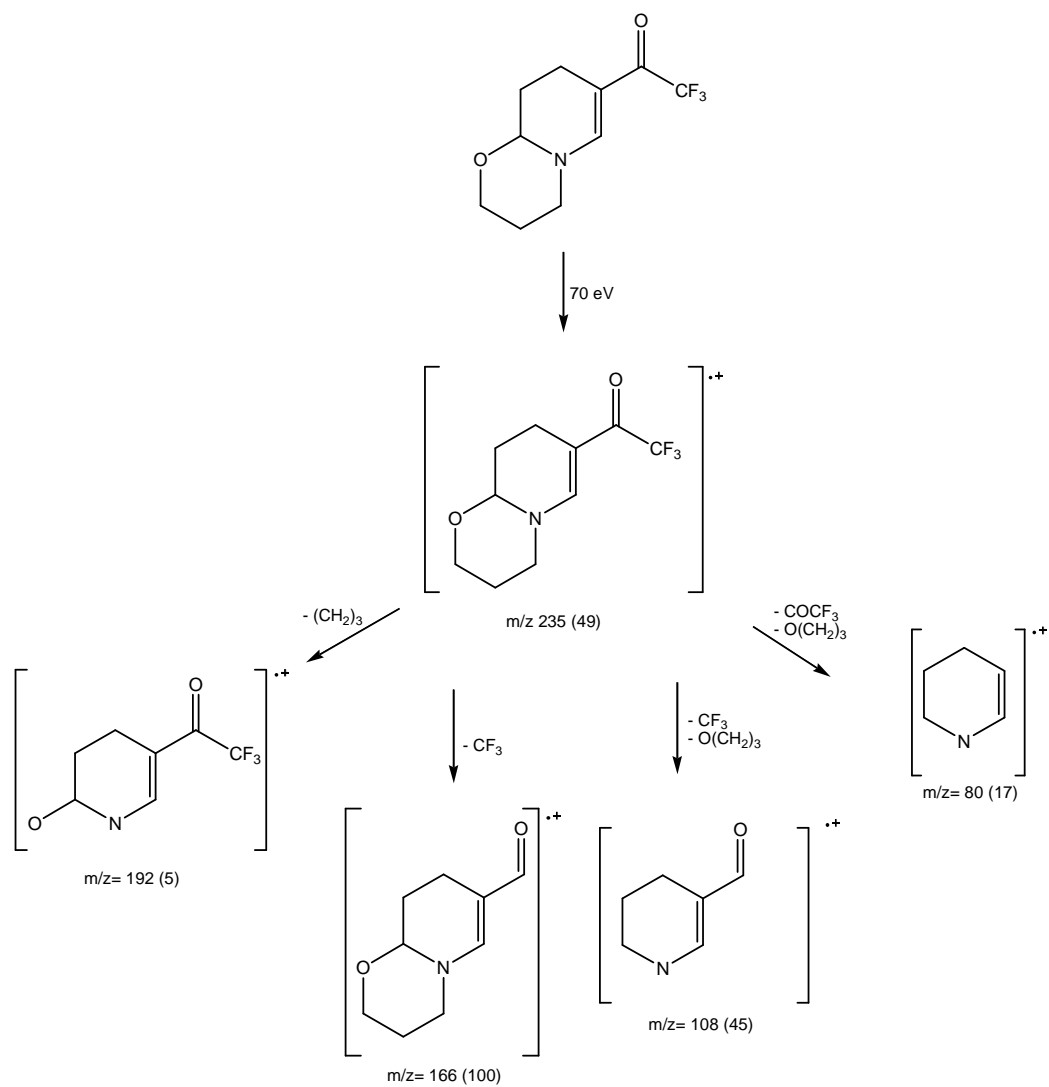
Tabela 16: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **9a-d** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , d (m, n ^o H, J = Hz, Identificação)	RMN ^{13}C , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p>9c</p>	<p>7,38 (s, 1H, H-6); 4,59 (t, 1H, J = 9, H-7); 4,16 (dd, 1H, J = 11,8, J = 4,2, H-2); 3,89–3,75 (m, 1H, H-7); 3,62 (t, 2H, J = 9,4, H-9); 2,40 (t, 2H, J = 12,8, H-8); 2,00–1,95 (m, 3H, H-4 e H-3); 1,70–1,62 (m, 1H, H-3).</p>	<p>175,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$, C=O); 149,7 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,8$, CF_3); 103,9 (C-5); 83,4 (C-2); 67,3 (C-7); 52,2 (C-9); 26,4 (C-3 e C-8); 15,2 (C-4).</p>
 <p>9d</p>	<p>7,82 (s, 1H, H-6); 7,02–6,84 (m, 4H, Ar); 5,86 (dd, 1H, J = 10,2, J = 3,8, H-2); 2,98–2,87 (m, 1H, H-4); 2,65–2,50 (m, 1H, H-4); 2,43–2,35 (m, 1H, H-3); 2,01–1,84 (m, 1H, H-3).</p>	<p>176,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$, C=O); 151,5 (C-6); 139,0; 130,3; 125,1; 122,1; 110,0; 109,0 (6C- Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,8$, CF_3); 105,9 (C-5); 92,5 (C-2); 24,9 (C-3); 18,2 (C-4).</p>

^a Espectros de ^1H RMN registrados a 200 MHz e ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 50 MHz (**9c**) e 100 MHz (**9d**), utilizando CDCl_3 como solvente.

O espectro de massas para os compostos **9a-d** apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: o íon molecular, o pico relativo à massa a partir da perda do grupo trifluormetil ($\text{M}^+ - 69$) e os picos referentes à perda do substituinte ligado ao C-2 ($\text{M}^+ - \text{R}^1$), onde $\text{R}^1 = (\text{CH}_2)_n$ e $n = 1, 2, 3$. Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa, representada entre parênteses, estão apresentados no **Esquema 32**, tendo como exemplo o composto **9c** (**Figura 15**).

Esquema 32:



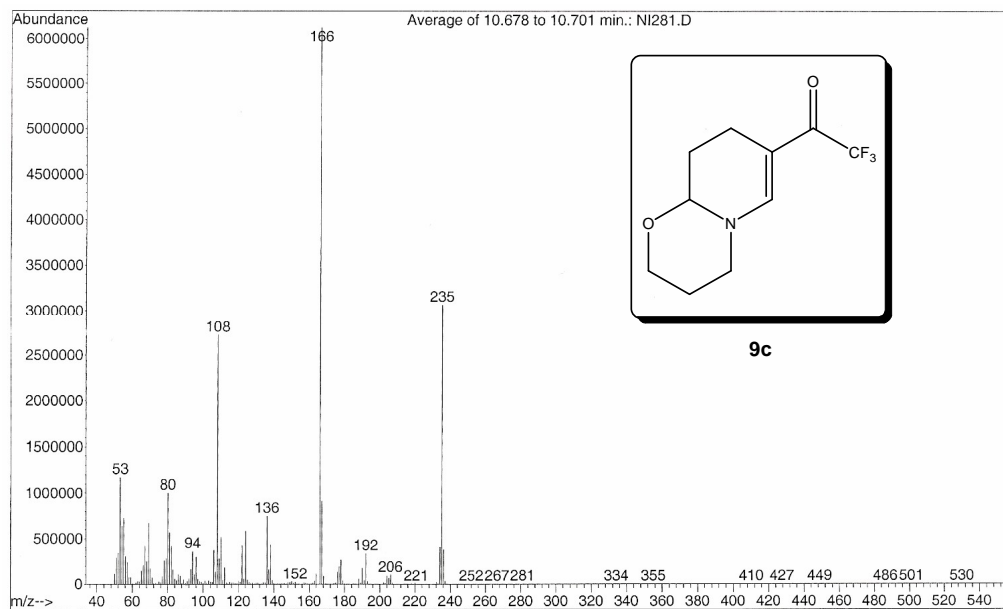
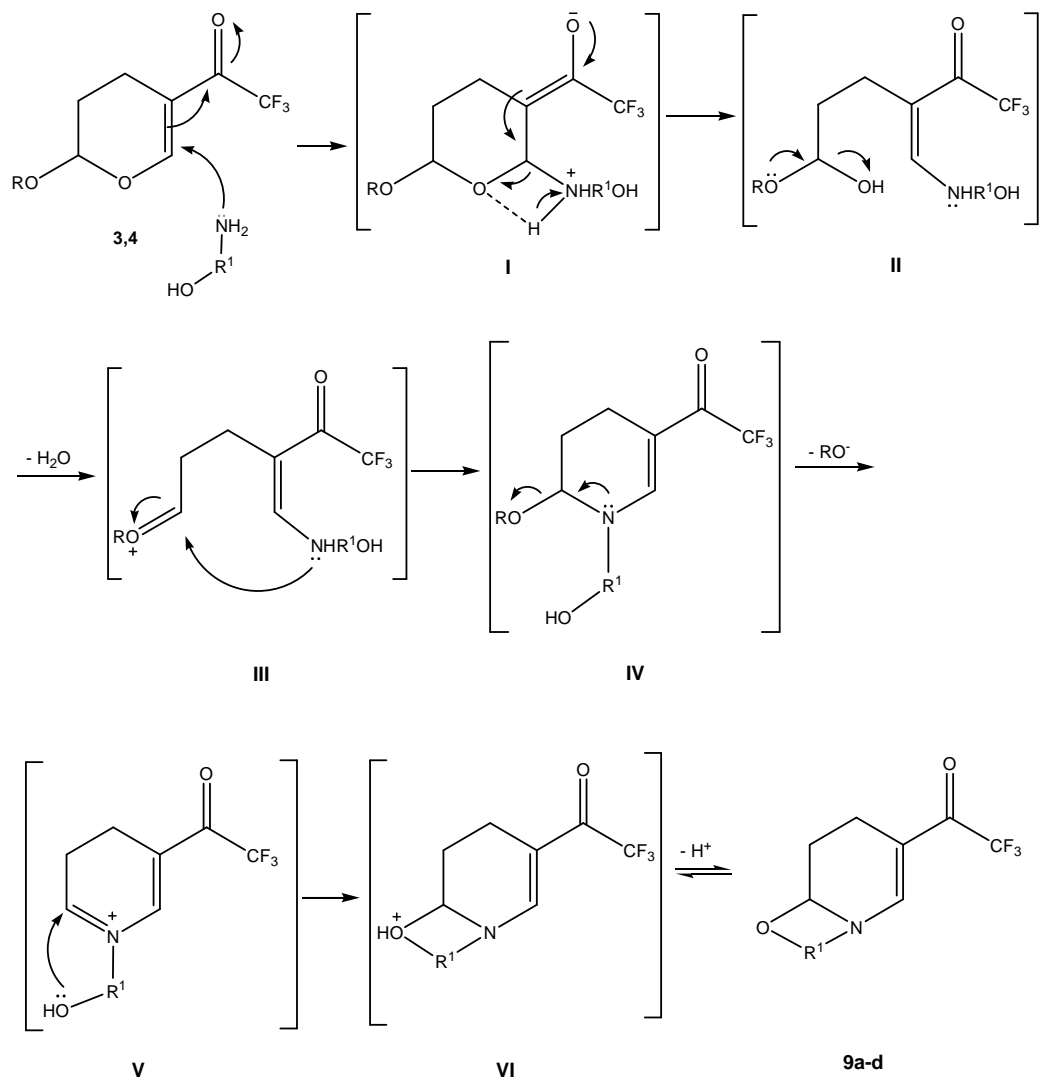


Figura 15: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **9c**.

3.5.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos (9a-d)

O mecanismo proposto para a síntese dos compostos **9a-d** foi baseado na dissertação de Nachtigall.⁵² Este mecanismo consiste em um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio do aminoálcool à dupla ligação do pirano, promovendo, então, o deslocamento da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário **I** (**Esquema 33**). Com o retorno do par de elétrons do oxigênio, a restituição da dupla ligação ocorre à abertura do anel, e após a ocorrência de um prototropismo, há a formação do intermediário **II**. Posteriormente, o par de elétrons do oxigênio do grupo alcóxido migra, ocasionando a saída de uma molécula de água (intermediário **III**). Este intermediário (**III**) sofre um ataque do par de elétrons do nitrogênio, promovendo, então, o retorno do par de elétrons ao grupamento alcóxido e a formação do intermediário **IV**. O intermediário **IV** formado, sofre eliminação do grupo alcóxido devido à migração do par de elétrons do nitrogênio, passando ao intermediário **V**. O qual é atacado pelo par de elétrons do oxigênio do aminoálcool, ocorrendo então uma ciclização intramolecular, formando o intermediário **VI**, que após a perda de um hidrogênio origina os compostos **9a-d**.

Esquema 33:



3.5.3. Estrutura do composto **9d** obtida através de difração de raios-X

O composto **9d** foi obtido na forma de um cristal bem definido, o que permitiu sua identificação através da análise pelo método de difração de raios-X. A **Figura 16** mostra a estrutura obtida através da difração de raios-X para o composto **9d**. Observa-se que a molécula apresenta uma desordem posicional em torno do átomo C6, e que o maior componente molecular apresentou um anel constituído por N1-C2-C3-C4-C5-C6 em conformação de envelope. Os dados obtidos com a análise de difração de raios-X do composto **9d** encontram-se no **Anexo 3**.

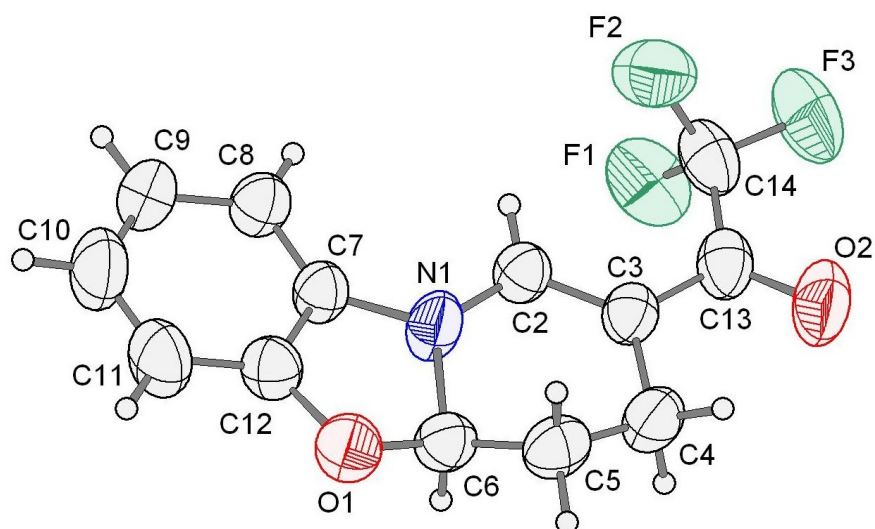


Figura 16: ORTEP obtido por difração de raios-X do composto **9d**.

Através da análise dos dados obtidos com a difração de raios-X, podemos observar as diferenças nos comprimentos teóricos e experimentais de algumas das ligações simples entre C-C e C-N, e dupla entre C-C e C-O. Os diferentes comprimentos nestas ligações podem ser atribuídos às diferenças entre os tipos de empacotamento na molécula, pois para o cálculo teórico a molécula é analisada isolada no vácuo e para a análise dos raios-X os dados são obtidos em um empacotamento cristalino, onde as moléculas encontram-se umas sobre as outras. Os comprimentos teóricos e experimentais de algumas ligações entre C-C, C-N e C-O estão mostrados na **Tabela 17**. E na **Tabela 18** estão mostrados alguns ângulos diedros de

ligações do composto **9d**. Os três primeiros ângulos demonstram a planaridade do anel oxazolinico, os demais são ângulos dos outros dois anéis da molécula e dois ângulos entre ligações C-H que demonstram as relações com a constante de acoplamento (J) no dubleto de dubletos.

Tabela 17: Comprimentos teóricos⁵³ e experimentais de algumas ligações C-C e C-N.

Ligação	Comprimento da Ligação Teórico (Å)	Comprimento da Ligação Experimental (Å)
C(2)-N(1)	1,381	1,3283
C(3)-C(13)	1,451	1,420
C(2)-C(3)	1,370	1,3607
O(2)-C(13)	1,232	1,2205

Tabela 18: Ângulos de algumas ligações do composto **9d**.

Ligação	Ângulo da Ligação Experimental (°)
C(7)-N(1)-C(6)	107,69
C(12)-C(7)-N(1)	116,15
O(1)-C(6)-N(1)	102,09
N(1)-C(2)-C(3)	122,03
C(2)-C(3)-C(4)	119,52
C(5)-C(4)-C(3)	112,36
C(6)-C(5)-C(4)	110,6
C(12)-C(7)-N(11)	106,15
C(5)-C(6)-N(1)	99,3
C(13)-C(3)-C(4)	117,08
C(2)-C(3)-C(13)	123,39
C(6)-C(5)-H(5)	109,5
C(6)-C(5)-H(5')	109,5

4. Parte Experimental

4.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX 400 MHz. Para a aquisição dos respectivos espectros foram utilizados DMSO- d_6 e CDCl_3 como solventes deuterados, tendo como referência para $\delta=0$ ppm o trimetil silano (TMS), em tubos de 5mm.

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

Espectrômetro BRUKER DPX-200: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 9,0 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s (^1H) e 2,8s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura 300K.

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 8,0 μs (^1H) e 13,7 μs (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s (^1H) e 7,6s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,6777065 (^1H) e 0,371260 (^{13}C); temperatura 300K.

4.1.2. Espectroscopia de Massas/ Cromatografia (HP)-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325°C - (30m x 0,30mm, 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de

5,0psi. Temperatura do injetor 250°C. Seringa de 10µL com injeção de 1µL. Temperatura inicial do forno 70°C por 1min. E após aquecimento de 12°C por min. até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de massas.

4.1.3. 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.

4.1.4. Análise de Raios-X

As medidas cristalográficas do composto **9d** foram obtidas num BRUKER KAPPA APEX II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo Ka ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A estrutura foi resolvida usando métodos diretos (SHELXS-97), determinando todos os átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio. A estrutura foi refinada nas F^2 (SHELXS-97). Os átomos de hidrogênio foram determinados no mapa de densidade diferencial ($F_o - F_c$) e refinados junto com os átomos os quais eles estão ligados.

4.1.5. Cálculos Computacionais Utilizando Orbitais Moleculares

Os cálculos de Orbital Molecular foram executados utilizando o método semi-empírico Austin Model 1 (AM1), implementado no pacote HyperChem 6.0 (2000). As geometrias foram completamente otimizadas sem fixar nenhum parâmetro, trazendo, assim, todas as variáveis geométricas para os seus valores de equilíbrio. O protocolo de minimização de energia emprega algoritmo Polak-Ribiere, um método de gradiente conjugado. A convergência para um mínimo local é arquivado quando o gradiente de energia é $< 0,01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Os cálculos foram executados em um Dell Precision 330 Pentium IV 1,4 GHz.

As análises mencionadas acima foram realizadas, nos respectivos aparelhos, pertencentes ao Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria.

4.2. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P. A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.⁵⁴ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

4.3. Procedimentos Experimentais

4.3.1. Procedimento geral para a síntese da β -alcoxivinil-Trifluormetil Cetona⁴¹

Em um balão de duas bocas, provido de funil de adição, sistema de linha de gás, com argônio, e agitação magnética, foram adicionados o anidrido trifluoracético (21,2mL; 150mmol) em diclorometano anidro (70mL). À solução resfriada a 0°C foram, adicionados juntamente, através do funil de adição, o enoléter (18,8mL; 165 mmol) e a piridina anidra (13,35mL; 165 mmol).

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

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com água destilada (4x de 30mL). A fase aquosa gerada foi extraída com dicloro metano, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi purificado sob destilação à pressão reduzida. Os compostos **3** e **4** foram obtidos sob a forma de líquidos incolores com rendimentos de 80 e 75 % respectivamente.

5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (3) - o produto foi obtido na forma de um líquido incolor (80%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,72 (s, 1H, H-6); 5,15 (t, 1H, *J* = 3,6, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,38-2,33 (m, 2H, H-4); 2,05-2,00 (m, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 179,3 (q, ²*J*_{C-F} = 34,6, C=O); 159,2 (C-6); 117,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 290,4, CF₃); 112,4 (C-5), 100,2 (C-2); 56,2 (OMe); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4). **Fórmula molecular:** C₈H₉F₃O₂; **Massa Molecular:** 210,15 m/z (intensidade relativa %) = 210 (M⁺, 14), 179 (15), 141 (16), 69 (21), 58 (100).

2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (4) - o produto foi obtido na forma de um líquido incolor (75%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,71 (s, 1H, H-6); 5,24 (t, 1H, *J* = 6,4, H-2); 3,94-3,87 (m, 1H, OCH₂); 3,71-3,65 (m, 1H, OCH₂); 2,37 (dd, 2H, *J* = 6, *J* = 5,6, H-4); 2,03-1,97 (m, 1H, H-3); 1,88-1,82 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, *J* = 7,2, Me).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 179,2 (q, ²*J*_{C-F} = 34,7, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 290,1, CF₃); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH₂); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4). **Fórmula molecular:** C₉H₁₁F₃O₂; **Massa Molecular:** 224,17 m/z (intensidade relativa %) = 224 (M⁺, 22), 178 (54), 127 (15), 72 (100).

4.3.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-pirano (**3**) (0,420g; 2mmol) em metanol anidro (8mL) e a aminometil piridina (0,216g; 2mmol), para os compostos **6a-c**. Para a obtenção dos compostos **7a-c**, foi adicionado o 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) (0,448g; 2mmol), juntamente com etanol anidro (8mL) e a aminometil piridina (0,216g; 2mmol). Em ambos os casos, à mistura reacional permaneceu sob agitação por 48 horas. Após o término do tempo reacional, o solvente foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi submetido a algumas tentativas de purificação, utilizando-se coluna cromatográfica (com sílicagel 60; 0,04-0,063mm; 230-400 mesh). No entanto, houve total decomposição destes compostos, de acordo com os

espectros de hidrogênio, nos quais constatamos a ausência de vários sinais dos produtos, o que comprovou a degradação dos mesmos. Alternativamente, a fim de evitar a acidez presente na sílica que causou a decomposição dos compostos, optou-se por um sistema de filtração em funil sinterizado utilizando-se alumina neutra (óxido de alumínio – 150mesh, 58Å) como alternativa para efetuar a purificação dos mesmos. Infelizmente, esta metodologia também ocasionou a degradação dos compostos. Por fim, realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **6,7a-c**. O solvente utilizado para eluir o composto na coluna de filtração foi novamente evaporado e colocado em bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. Os compostos **6,7a-c** devem ser mantidos sob refrigeração para evitar a decomposição.

5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina (6a) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom escuro (82%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,57 (d, 1H, *J* = 3,8, Py); 7,83 (dd, 2H, *J* = 7,6, *J* = 1,6, Py); 7,37 (s, 1H, H-6); 7,33 (t, 1H, *J* = 7,8); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,4, H-7); 4,78 (d, 1H, *J* = 15,6, H-7); 4,64 (s, 1H, H-2); 3,32 (s, 3H, OMe); 2,42-2,35 (m, 1H, H-4); 2,10-2,02 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,40 (m, 1H, H-3).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 173,8 (q, ²*J*_{C-F} = 31,1, C=O); 156,3; 151,2; 137,0; 122,8; 122,1; (5C-Py); 151,1 (C-6); 117,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 292,3, CF₃); 103,0 (C-5), 85,3 (C-2); 59,1 (OMe); 55,0 (C-7); 23,7 (C-3); 13,8 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₄F₃H₁₅N₂O₂; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M⁺, 24), 269 (15), 231 (19), 208 (20), 176 (54), 92 (100), 80 (5).

5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina (6b) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom claro (87%) .

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 8,57 (s, 1H, Py); 8,53 (d, 1H, *J* = 1,4, Py); 7,76 (d, H, *J* = 4, Py); 7,71 (s, 1H, H-6); 7,42 (dd, 1H, *J* = 7,6, *J* = 4,6, Py); 4,87 (d, 1H, *J* = 15,4, H-7); 4,74 (d, 1H, *J* = 15,4, H-7); 4,60 (s, 1H, H-2);

3,31 (s, 3H, OMe); 2,49-2,33 (m, 1H, H-4); 2,13-1,97 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,34 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): 173,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$, C=O); 150,3; 139,5; 132,5; 123,6; (4C-Py); 149,0 (C-6); 117,6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,6$, CF_3); 103,4 (C-5), 84,8 (C-2); 55 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{F}_3\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M^+ , 28), 268 (29), 231 (21), 208 (18), 176 (13), 92 (100).

5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina (6c) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom (80%).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,57 (d, 2H, $J = 5,8$, Py); 7,75 (s, 1H, H-6); 7,28 (d, 2H, $J = 5,4$, Py); 4,92 (d, 1H, $J = 16,2$, H-7); 4,76 (d, 1H, $J = 16$, H-7); 4,56 (s, 1H, H-2); 3,30 (s, 3H, OMe); 2,39 - 2,36 (m, 1H, H-4); 2,16 - 1,91 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,53-1,44 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): 174,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,9$, C=O); 150,6; 149,8; 122,2; (3C-Py); 146,2 (C-6); 117,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291,8$, CF_3); 103,5 (C-5), 84,9 (C-2); 56,3 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{F}_3\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M^+ , 23), 268 (29), 231 (21), 208 (18), 176 (13), 92 (100).

2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (7a) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom escuro (96%).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,58 (d, 1H, $J = 0,8$, Py); 7,86-7,81 (m, 2H, Py); 7,42 (s, 1H, H-6); 7,40-7,34 (m, 1H, Py); 4,90 (d, 1H, $J = 15,6$, H-7); 4,79 (d, 1H, $J = 15,6$, H-7); 4,72 (s, 1H, H-2); 3,61-3,50 (m, 2H, OCH_2); 2,43-2,38 (m, 1H, H-4); 2,08-2,00 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49-1,44 (m, 1H, H-3); 1,07 (t, 3H, $J = 1,4$, Me).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): 174,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$, C=O); 154,7; 151,7; 137,4; 123,2; 122,6 (5C-Py); 149,7 (C-6); 118,1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,7$, CF_3); 103,3 (C-5), 84,3 (C-2); 63,3 (OCH_2); 59,4 (C-7); 24,7 (C-3); 15,5 (C-4); 14,2 (Me). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{15}\text{F}_3\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M^+ , 14), 269 (15), 245 (7), 222 (18), 177(15), 92 (100).

2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (7b) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom claro (95%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,57 (s, 1H, Py); 8,54 (d, 1H, *J* = 4,8, Py); 7,74 (d, 1H, *J* = 7,6, Py); 7,43 (t, 1H, *J* = 8, Py); 6,66 (s, 1H, H-6); 4,79 (t, 2H, *J* = 16,4, H-7); 4,67 (s, 1H, H-2); 3,59-3,43 (m, 2H, OCH₂); 2,41-2,37 (m, 2H, H-4); 1,51-1,39 (m, 2H, H-3); 1,05 (t, 3H, *J* = 14, Me).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 173,5 (q, ²*J*_{C-F} = 30,3, C=O); 150,4; 150,3; 135,4; 132,4, 123,5 (5C-Py); 148,9 (C-6); 117,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 292,0, CF₃); 103,0 (C-5), 83,6 (C-2); 62,6 (OCH₂); 54,8 (C-7); 27,2 (C-3); 14,9 (Me); 13,8 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₅F₃H₁₇N₂O₂; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M⁺, 15), 269 (12), 245 (7), 222 (15), 177(12), 92 (100).

2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (7c) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom (90%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,57 (d, 2H, *J* = 5,6, Py); 7,75 (s, 1H, H-6); 7,29 (d, 2H, *J* = 5,2, Py); 4,87 (d, 1H, *J* = 16,4, H-7); 4,77 (d, 1H, *J* = 16,4, H-7); 4,63 (s, 1H, H-2); 3,59-3,45 (m, 2H, OCH₂); 2,44-2,40 (m, 1H, H-4); 2,10-2,06 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,53-1,47 (m, 1H, H-3); 1,06 (t, 3H, *J* = 14, Me).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 173,9 (q, ²*J*_{C-F} = 31,3, C=O); 150,4; 149,6; 122,2 (3C-Py); 145,8 (C-6); 117,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 292,6, CF₃); 102,5 (C-5), 83,7 (C-2); 62,8 (OCH₂); 56,0 (C-7); 24,2 (C-3); 14,8 (Me); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₅F₃H₁₇N₂O₂; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M⁺, 31), 269 (46), 245 (15), 222 (32), 177(26), 92 (100).

4.3.3. Procedimento geral para a síntese dos compostos 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-c)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H* pirano (**3**) (0,420g; 2 mmol) em metanol anidro (8mL), ou o 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) (0,448g; 2 mmol), em etanol anidro

(8mL), juntamente com a aminometil piridina (0,432g; 4mmol). À mistura reacional permaneceu sob agitação por um período de 24 horas. Após o término do tempo reacional, o solvente foi evaporado com o auxílio de um rotaevaporador. Os produtos obtidos foram submetido a algumas tentativas de purificação, assim como os compostos **6,7a-c**, com os quais realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **8a-c**. O solvente utilizado para eluir o composto na coluna de filtração (metanol ou etanol) foi novamente evaporado e colocado em bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente. Os compostos **8a-c** devem ser mantidos sob refrigeração para evitar a decomposição.

5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2-N-(aminopirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8a) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom escuro (90%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,54 (d, 1H, *J* = 1,2, Py); 8,47 (d, 1H, *J* = 0,8, Py); 7,78-7,74 (m, 4H, Py); 7,44 (s, 1H, H-6); 7,31-7,24 (m, 4H, Py); 4,82 (s, 2H, H-7); 4,16 (s, 1H, H-2); 3,94 (d, 1H, *J* = 14, H-7'); 3,89 (d, 1H, *J* = 4, H-7'); 2,36–2,35 (m, 1H, H-4); 2,25–2,21 (m, 1H, H-4); 1,98-1,93 (m, 1H, H-3); 1,52-1,49 (m, 1H, H-3).

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz): 174,2 (q, ²*J*_{C-F} = 31,6, C=O); 150,2; 150,0; 149,8; 146,3; 122,3 (5C-Py); 146,3 (C-6); 117,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 292,7, CF₃); 103,5 (C-5), 85,1 (C-2); 56,3 (C-7); 55,1 (C-7'); 23,6 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₉F₃H₁₉N₄O; **Massa Molecular:** 376,15 m/z (intensidade relativa %) = 376 (M⁺, 3), 284 (13), 268 (10), 176 (9), 92 (100).

5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2-N-(aminopirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8b) – o produto foi obtido na forma de um óleo marrom claro (84%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,54 (s, 1H, Py); 8,52 (d, 1H, *J* = 4, Py); 8,42 (s, 1H, Py); 3,71-7,77 (d, 2H, *J* = 7,2, Py); 7,60 (s, 1H, H-6); 7,39-7,35 (m, 2H, Py); 4,82 (d, 1H, *J* = 15,6, H-7); 4,70 (d, 1H, *J* = 15,2, H-7); 4,01 (s, 1H, H-2);

3,86 (d, 1H, $J = 13,6$, H-7'); 3,76 (d, 1H, $J = 13,6$, H-7'); 2,40–2,25 (m, 2H, H-4); 2,24–1,98 (m, 1H, H-3); 1,44 (d, 1H, $J = 0,8$, H-3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): 173,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,6$, C=O); 151,4; 149,3; 148,9; 135,8; 135,6; 135,3; 132,4; 123,6; 123,2; (10C-Py); 147,9 (C-6); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 292,1$, CF_3); 102,2 (C-5), 67,9 (C-2); 54,0 (C-7); 46,4 (C-7'); 24,7 (C-3); 14,6 (C-4). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{19}\text{F}_3\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$; **Massa Molecular:** 376,15 m/z (intensidade relativa %) = 376 (M^+ , 3), 284 (11), 268 (5), 176 (10), 92 (100).

5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2-*N*-(aminopirid-4-il)metil-1,2,3,4-

tetraidropiridina (8c) - o produto foi obtido na forma de um óleo marrom (76%).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,54 (d, 2H, $J = 1,6$, Py); 8,46 (d, 2H, $J = 1,2$, Py); 7,79 (s, 1H, H-6); 7,33 (d, 2H, $J = 4$, Py); 7,19 (d, 2H, $J = 4$, Py); 4,83 (d, 1H, $J = 16$, H-7); 4,73 (d, 1H, $J = 16,4$, H-7); 3,99 (s, 1H, H-2); 3,85 (d, 1H, $J = 15,2$, H-7'); 3,75 (d, 1H, $J = 15,2$, H-7'); 2,43-2,28 (m, 2H, H-4); 2,02–2,00 (m, 1H, H-3); 1,56 (t, 1H, $J = 23,6$, H-3).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 50 MHz): 173,8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$, C=O); 151,7; 150,9; 149,9; 149,3; 122,9; 122,3 (6C-Py); 146,3 (C-6); 117,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$, CF_3); 103,6 (C-5), 85,1 (C-2); 68,4 (C-7); 56,4 (C-7'); 23,6 (C-3); 13,7 (C-4).

Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{F}_3\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$; **Massa Molecular:** 376,15 m/z (intensidade relativa %) = 376 (M^+ , 3), 284 (24), 268 (28), 176 (12), 107 (16), 92 (100).

4.3.4. Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-etanol-(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8d,e)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética, foram adicionados o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-pirano (**3**) (0,420g; 2mmol), em metanol anidro (8mL), ou o 2-etoxi 5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) (0,448g; 2mmol), em etanol anidro (8 mL), juntamente com o aminoálcool (4mmol). À mistura reacional foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente por um período de 48 horas. Após o término do tempo reacional, o solvente foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi colocado em bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente.

1-etanol-2-*N*-(etanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8d) – o produto foi obtido na forma de óleo (83% **(3)** e 81% **(4)**).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 7,48 (s, 1H, H-6); 4,03 (s, 1H, H-2); 3,76–3,65 (m, 4H, H-8 e H-8'); 3,49 –3,42 (m, 2H, H-7 ou H-7'); 2,99 – 2,87 (m, 2H, H-7 ou H-7'); 2,71–2,62 (m, 2H, H-4); 2,25–1,99 (m, 2H, H-3 e OH); 1,73–1,60 (m, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): 174,8 (q, ²J_{C-F} = 32,1, C=O); 150,3 (C-6); 117,6 (q, ¹J_{C-F} = 289,0, CF₃); 102,2 (C-5), 86,9 (C-2); 70,1 (C-8); 65,2 (C-8'); 60,9 (C-7); 47,5 (C-7'); 24,0 (C-3); 15,6 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₁F₃H₁₇N₂O₃; **Massa Molecular:** 282,1 m/z (intensidade relativa %) = 281 (M⁻, 5), 222 (100), 184 (29), 152 (47), 108 (3), 80 (12).

1-(dimetiletanol)-2-*N*-(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina (8e) - o produto foi obtido na forma de um sólido viscoso, contendo uma mistura dos produtos mono e dissustituídos a qual não foi possível separar através de recristalização (98% **(3)** e 96% **(4)**).

Fórmula molecular: C₁₅F₃H₂₅N₂O₃; **Massa Molecular:** 338,1 m/z (intensidade relativa %) = 338 (M⁺, 5), 307 (9), 265 (27), 250 (29), 100 (100).

4.3.5. Procedimento geral para a síntese das oxazolo-piridinas 9a-d

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-pirano **(3)** (0,420g; 2mmol) ou o 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano **(4)** (0,448g; 2mmol), em tolueno anidro (8mL), juntamente com o aminoálcool (2mmol). À mistura reacional permaneceu sob agitação por um período de 48 horas. Após o término do tempo reacional, o tolueno foi

destilado na capela e o produto obtido, colocado em bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente.

6-trifluoracetil-3,7,8,8a-tetraidro-7H-oxazolo-[3,2-a]piridina (9a) - o produto foi obtido na forma de óleo viscoso (73% a partir do precursor **3** e 72% a partir do **4**).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 7,66 (s, 1H, H-6); 4,72 (dd, 2H, *J* = 9,8, *J* = 3,8, H-2); 4,29–4,21 (m, 1H, H-7); 4,07–3,95 (m, 1H, H-7); 3,8–3,6 (m, 2H, H-8); 2,88 – 2,77 (m, 1H, H-4); 2,40 – 2,12 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49–1,40 (m, 1H, H-3).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 174,7 (q, ²*J*_{C-F} = 32, C=O); 146,8 (C-6); 117,8 (q, ¹*J*_{C-F} = 291,5, CF₃); 103,5 (C-5), 86,9 (C-2); 65,2 (C-7); 48,0 (C-8); 25,4 (C-3); 17,9 (C-4). **Fórmula molecular:** C₉F₃H₁₀NO₂; **Massa Molecular:** 221,07 m/z (intensidade relativa %) = 221 (M⁺, 29), 152 (100), 124 (5), 80 (5).

6-trifluoracetil-3,3-dimetil-2,3,8,8a-tetraidro-7H-oxazolo-[3,2-a]piridina

(9b) - o produto foi obtido na forma de um óleo viscoso (95% (**3**) e 93% (**4**)).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 7,57 (s, 1H, H-6); 4,82 (dd, 1H, *J* = 9,6, *J* = 3,4, H-2); 3,98(d, 1H, *J* = 8,8, H-7); 3,77 (d, 1H, *J* = 8,8, H-7); 2,86–2,76 (m, 1H, H-4); 2,43-2,35 (m, 1H, H-4); 2,27–2,16 (m, 1H, H-3), 1,40 (s, 3H, Me); 1,35 (s, 3H, Me).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): 174,6 (q, ²*J*_{C-F} = 32,5, C=O); 142,9 (C-6); 118,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 291,3, CF₃); 103,5 (C-5), 87,8 (C-2); 78,2 (C-7); 60,3 (C-8); 27,2 (C-3); 27,2 e 26,2 (2 Me); 17,9 (C-4). **Fórmula molecular:** C₁₁F₃H₁₄NO₂; **Massa Molecular:** 249,1 m/z (intensidade relativa %) = 249 (M⁺, 57), 234 (41), 180 (100), 163 (6), 80 (20).

7-trifluoracetil-(2,3,4,8,9,9a)-hexaidro-oxazolo-[3,2-a]piridina (9c) - o produto foi obtido na forma de um sólido bege (71% (**3**) e 72% (**4**)) e purificado através de recristalização, utilizando-se como solventes clorofórmio e metanol, ponto de fusão 73-77°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): 7,38 (s, 1H, H-6); 4,59 (t, 1H, *J* = 9, H-7); 4,16 (dd, 1H, *J* = 11,8, *J* = 4,2, H-2); 3,89–3,75 (m, 1H, H-7); 3,62 (t, 2H, *J* = 9,4,

H-9); 2,40 (t, 2H, $J = 12,8$, H-8); 2,00–1,95 (m, 3H, H-4 e H-3); 1,70–1,62 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): 175,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31,8$, C=O); 149,7 (C-6); 117,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 289,8$, CF_3); 103,9 (C-5); 83,4 (C-2); 67,3 (C-7); 52,2 (C-9); 26,4 (C-3 e C-8); 15,2 (C-4). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{10}\text{F}_3\text{H}_{12}\text{NO}_2$; **Massa Molecular:** 235,08 m/z (intensidade relativa %) = 235 (M^+ , 49), 192 (5), 166 (100), 108 (45), 80 (17).

Análise Elementar: Calculada para $\text{C}_{10}\text{F}_3\text{H}_{12}\text{NO}_2$ (235,08): C: 51,07%; H: 5,14%; N: 5,96%. Experimental: C: 52,46%; H: 5,64%; N: 6,41%.

4-trifluoracetil-2,3-diidro-pirido-[3,2-a]benzoxazol (9d) - o produto foi obtido na forma de um sólido amarelo (84% (3) e 79% (4)) e purificado através de recristalização, utilizando-se como solventes clorofórmio e metanol, e o seu ponto de fusão 143-145°.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): 7,82 (s, 1H, H-6); 7,02–6,84 (m, 4H, Ar); 5,86 (dd, 1H, $J = 10,2$, $J = 3,8$, H-2); 2,98–2,87 (m, 1H, H-4); 2,65–2,50 (m, 1H, H-4); 2,43-2,35 (m, 1H, H-3); 2,01-1,84 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): 176,1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,3$, C=O); 151,5 (C-6); 139,0; 130,3; 125,1; 122,1; 110,0; 109,0 (6C- Ar); 117,5 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291,8$, CF_3); 105,9 (C-5); 92,5 (C-2); 24,9 (C-3); 18,2 (C-4). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{13}\text{F}_3\text{H}_{10}\text{NO}_2$; **Massa Molecular:** 269,07 m/z (intensidade relativa %) = 269 (M^+ , 97), 200 (100), 108 (45), 172 (19).

Análise Elementar: Calculada para $\text{C}_{13}\text{F}_3\text{H}_{10}\text{NO}_2$ (269,07): C: 58,00%; H: 3,74%; N: 5,20%. Experimental: C: 59,54%; H: 3,87%; N: 5,51%.

5. Conclusões

Com base nos objetivos deste trabalho e na análise da discussão dos resultados conclui-se que:

- As 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas **6,7a-c** foram facilmente obtidas com bons rendimentos (80-96%), através de uma metodologia simples, em um único passo reacional, a partir da reação de ciclização entre as aminometil piridinas (**5a-c**) com os precursores **3** e **4** em quantidades equimolares.
- Através de reações entre os precursores **3** e **4**, em relação equimolar, com diferentes amins primárias alquílicas não foi possível isolar as 1,2,3,4-tetraidropiridinas monossubstituídas, pois estas reações conduziram a misturas em que os compostos desejados foram formados em quantidades minoritárias, o que nos impossibilitou de isolá-los.
- As 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas **6,7a-c**, sintetizadas neste trabalho, mostraram-se pouco reativas frente a reações de substituição nucleofílica na posição 2, não sendo possível realizar a substituição do grupamento alcóxido por outros grupamentos nucleofílicos (amino ou alcóxido).
- As 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-d**) foram obtidas com elevados rendimentos (79-90%), através de reações de ciclização entre as aminometil piridinas (**5a-c**) e com o aminoálcool (**5d**), em relação estequiométrica de 2:1 frente aos precursores **3** e **4**, através de uma metodologia simples em um único passo reacional.
- A reação entre a dimetiletanolamina (**5e**) e os precursores **3** e **4**, em relação estequiométrica de 2:1, foi à única reação em que houve a formação de mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissubstituídas, não sendo possível efetuar a separação destas através de recristalização.

- As oxazolo-piridinas **9a-d**, sintetizadas neste trabalho, foram obtidas através de uma metodologia simples em um único passo reacional com bons rendimentos (71-94%), pela ciclização entre os aminoálcoois (**5d-g**) em relação equimolar com os precursores **3** e **4**.
- De acordo com dos dados obtidos através dos ensaios microbiológicos realizados, os compostos sintetizados nesse trabalho não apresentaram atividade antimicrobiana frente aos microorganismos testados.

6. Referências Bibliográficas

1. (a) *Manual de Medicamentos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Tavares, W. Ed. Atheneu, 1ª Edição, **1993**; (b) *Química Farmacêutica*, Korolkovas, A.; Burckhalter, J. Ed. Guanabara Koogan, **1976**; (c) *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, Goodman & Gilman. Ed. Mc Graw Hill, 9ª Edição, **1996**.
2. Smith, D. *In Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4; Sames, P.G., Ed. Pergamon: Oxford, **1979**, 3.
3. 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.
4. Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J.J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2774.
5. Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.
6. Krauze, A.; Vitolina, R.; Garaliene, V.; Sile, L.; Klusa, V.; Duburs, G. *European J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1163.
7. Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchita, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neuroscience* **2006**, 138 (3), 869.
8. Kadieva, M. G.; Oganesyana, E. T.; Mutsueva, S. K. *J. Chem. Pharm.* **2005**, 39 (9), 453.
9. Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, J. F.; Ascherio, A.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, 26(2), 535.
10. Cawthon, D.; Soderblom, E. J.; Xu, Z. A.; Slikker Jr, W.; Ali, S.; Goshe, M. B. *J. Int. Neuropro. Neurogene.* **2005**, 1 (2), 98.
11. Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 1967.
12. Rimoldi, J. M.; Gadepalli, R. S. V. S.; Steyn, S.; Castagnoli, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5229.

13. Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* Received April 22, **2005**.
14. De Kimpe, N.; Stevens, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2904.
15. De Kimpe, N.; Stevens, C. *Tetrahedron* **1994**, 51, 2387.
16. Foss, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y. Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4, 327.
17. De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2563.
18. Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6335.
19. Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, 14, 2349.
20. Bonacorso, H. G.; Watowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Comm.* **2000**, 30, 1457.
21. Zanatta, N.; Barrichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
22. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573.
23. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
24. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 41, 293.
25. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.
26. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Comm.* **2002**, 32, 3233.
27. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
28. (a) *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Banmks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; Ed. Plenum: New York, **1994**;
(b) *Organic Chemistry in Medicinal Chemistry and Biochemical Applications*; Filler, R. Ed. Elsevier: Amsterdam, **1993**;
(c) Filler, R.; Kirk, K. *In Chemistry of Organic Fluorine Compounds II: A Critical Review*; Hudlicky, M.; Pavlath, A. E.; Ed. ACS Monograph 187; American

- Chemical Society: Washington, D. C., **1995**; (d) Silvester, M. J. *Aldrichim Acta* **1991**, 24,31; (e) Tanaka, K. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **1990**,16; (f) Chambers, R. D.; Sargent, C. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1; (g) Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4439.
29. (a) Ishii, S. K. Y.; Umehara, Y.; Kudo, M.; Nawamaki, T.; Watanabe, S. *Jpn. Pat.* 02 129 171, 1990; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 172014a; (b) Shimotori, H.; Ishii, T.; Yamazaki, H.; Kuwatsuka, T.; Yanase, Y.; Tanaka, Y. *GP* 3 713 744, 1987; *Chem. Abstr.* **1988**, 108, 112445d; (c) Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D. W.; Person, C. J.; Roberts, D. A. *Eur. Pat. Appl.* 295, 1988, 117; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 35845n; (d) Micetich, R. G.; Rastogi, R. B.; *Can Pat.* 1 130 808, 1982; *Chem. Abstr.* **1983**, 98, 72087e; (e) Goering, B. K. Ph. D. *Dissertation*, Cornell University, **1995**.
30. (a) Joshi, K. C.; Pathak, V. N. *Coord. Chem. Rev.* **1977**, 22, 37; (b) De, A. K.; Khopkar, S. M.; Chalmers, R. A. *Solvent Extraction of Metals*; Van Nostrand: London, **1970**; (c) *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*; Banks, R. E.; Ed. Ellis Horwood: New York, **1979**; (d) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.
31. (a) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Chambers, R. D. *Synthetic Fluorine Chemistry*; Wiley: New York: **1992**; (b) Furin, G. G. *Synthetic Aspects of the Fluorination of Organic Compounds*; Haward Academic London, **1991**; (c) McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, 42, 6555.
32. Mellor, J. M.; Reid, G.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E-S. H. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10039.
33. Zhu, S.; Quin, C.; Xu, G.; Chu, Q.; Huang, Q. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 141.
34. Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycl.* **1999**, 50, 377.
35. Kawase, M.; Hirabayashi, M.; Saito, S.; Yamamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2541.
36. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**,15, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270.
37. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsu, S. *Chem Lett.* **1976**, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013; (c)

- Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitami, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.
38. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
39. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619; (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Brondani, S.; Emerich, D.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 249; (c) Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synlett* **1999**, 17, 789; (d) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.
40. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *Química Nova* **1994**, 17(4), 24.
41. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
42. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
43. Effenberger, E. *Angew Chem.* **1969**, 81, 374.
44. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, 1, 391.
45. (a) Hantzsch, A. *Justus Liehigs Ann. Chem.* **1882**, 215; (b) Bosser, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.
46. Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816.
47. Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329.
48. Craig, D.; Adelbrecht, J-C.; Thorimbert, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8369.
49. Jones, R. C. F.; Hirst, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5365.
50. Jones, R. C. F.; Hirst, S. C. *Arkivoc* **2003**, 133.
51. Rodriguez, J.; Simon, C.; Peyronel, J-F. *Organic Lett.* **2001**, 3, 2145.
52. Nachtigall, F. M. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Brasil, **2004**.
53. (a) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 107, 3902. (b) *HyperChem* 7.52. Hypercube: Gainesville, F L, **2002**.

54. Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., **1996**.
55. *Food and Drugs Administration: Code of Federal Regulations* **1991**, Cap. 21, 300-499.
56. Hostettman, K.; Ralyalinson, L.; Hamburger, M. *Phytochemical analysis* **1991**, 2, 199.
57. Hamburger, M.; Hostettman, K. *Phytochemistry* **1991**, 30(12), 3864.

7. ANEXOS

Anexo 1
Espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos Compostos
Sintetizados

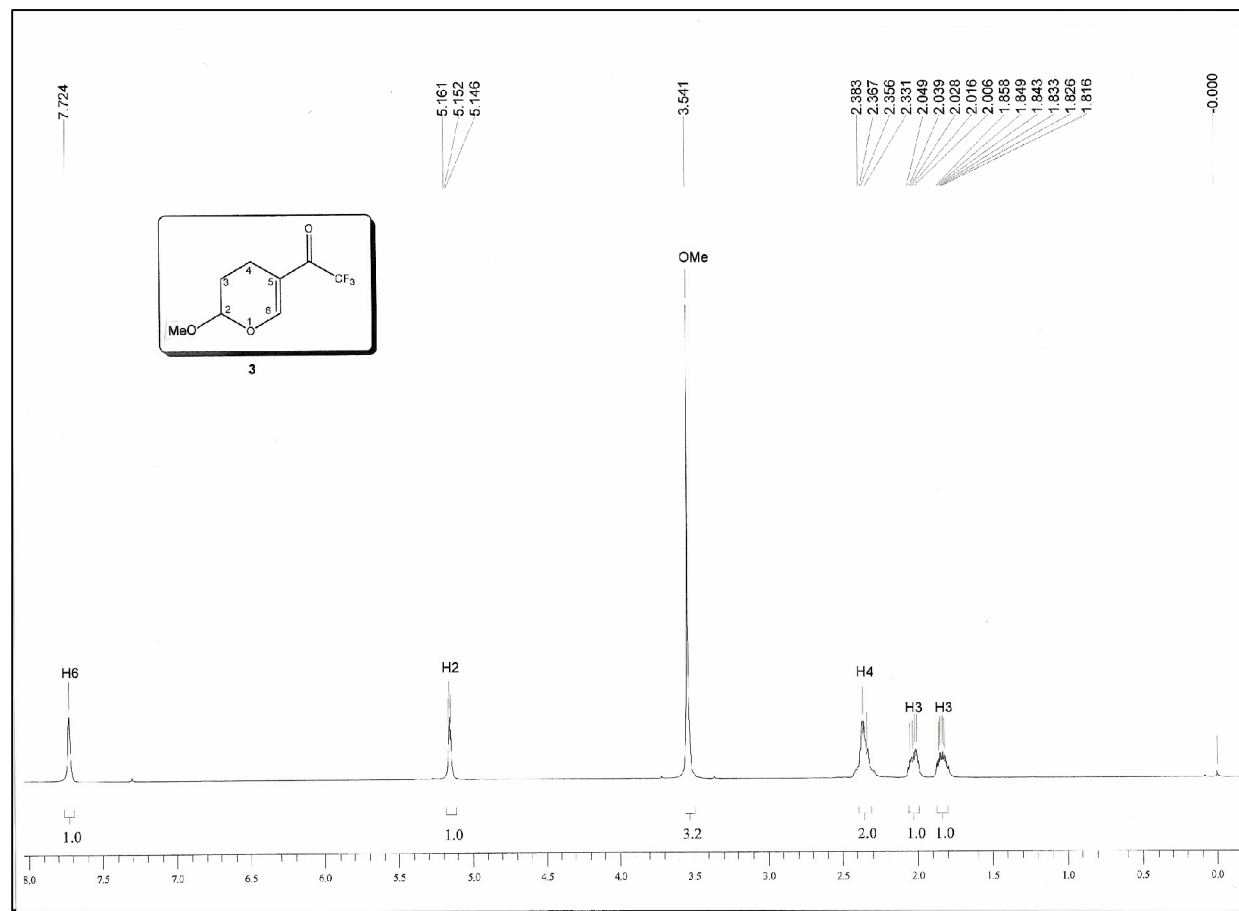


Figura 17: Espectro de ¹H RMN a 100 MHz do composto **3** em CDCl₃.

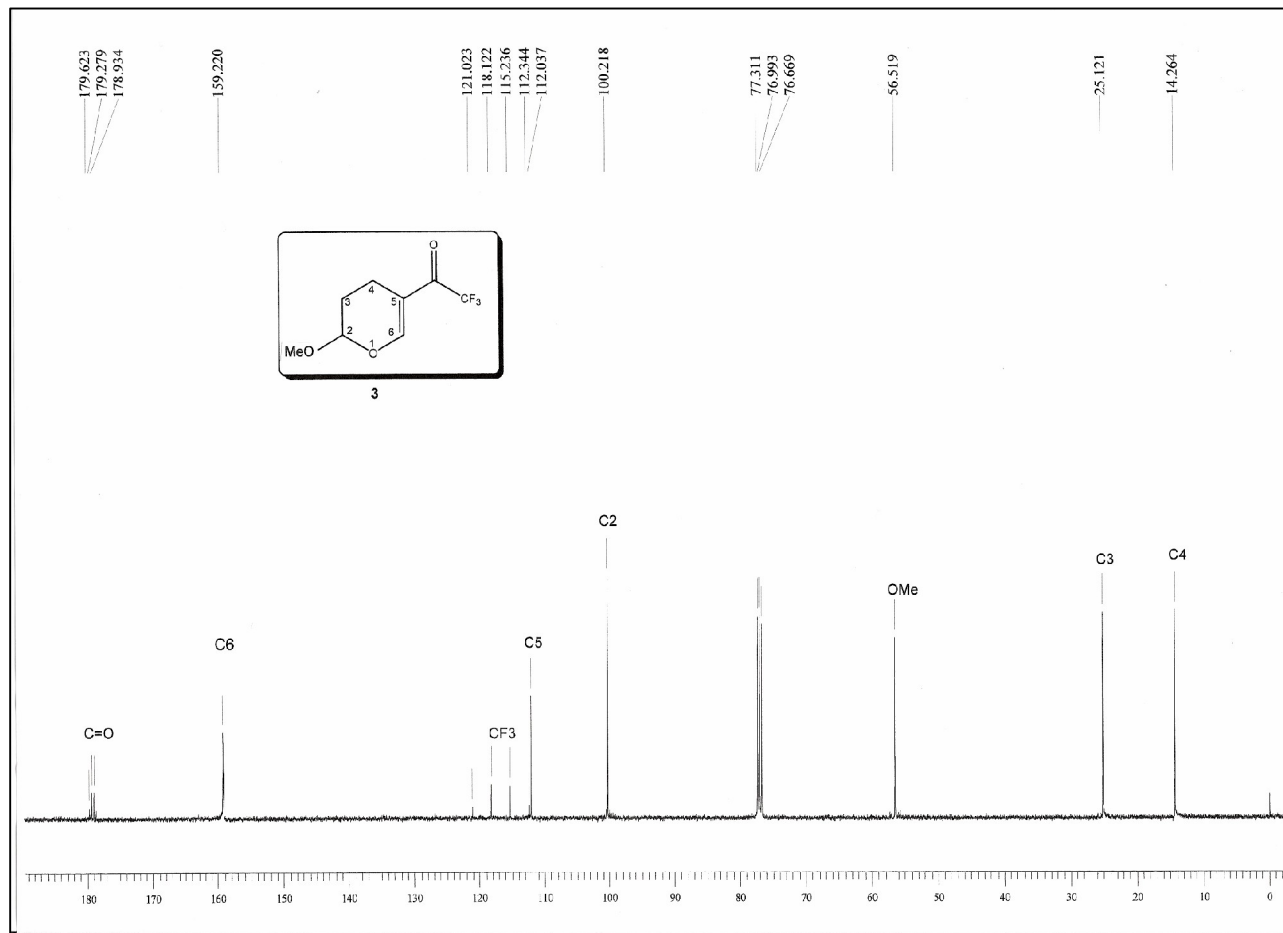


Figura 18: Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto 3 em CDCl₃.