



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

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Marcio Marçal Lobo**

**SANTA MARIA, RS, BRASIL.**

**2011**



**MARCIO MARÇAL LOBO**

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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Santa Maria, RS, Brasil**

**2011**

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

Por

**Marcio Marçal Lobo**

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS – Brasil

2011

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

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

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

Elaborada por  
**Marcio Marçal Lobo**

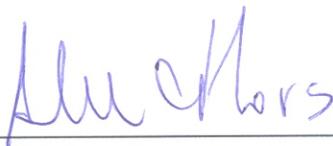
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE EM QUÍMICA**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**



---

Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador – UFSM



---

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores – UFSM



---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Schneider Amaral – Unilasalle

Santa Maria, 25 de Fevereiro de 2011.

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

*Guimarães Rosa*

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

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

*Georges Chevrot*

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

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

*Fernando Pessoa*

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

*Amo demais!*

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

*Obrigado por tudo!*

## AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## RESUMO

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

**Autor:** Marcio Marçal Lobo

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

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

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

Palavras chave: alcóxipiranos, tetraidropiridinas, aza-heterocíclos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Dissertação de Mestrado

Santa Maria, Fevereiro de 2011

## ABSTRACT

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

**Author:** Marcio Marçal Lobo

**Supervisor:** Nilo Zanatta

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

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

Key-words: alkoxy-pyrans, tetrahydropyridine, aza-heterocycles

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Dissertation

Santa Maria, February, 2011

## LISTA DE TABELAS

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

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Alguns aminoácidos essenciais com estruturas heterocíclicas. ....	1
<b>Figura 2.</b> Bases purínicas e pirimidínicas .....	1
<b>Figura 3.</b> Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais. ....	2
<b>Figura 4.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	28
<b>Figura 5.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	29
<b>Figura 6.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	36
<b>Figura 7.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	37
<b>Figura 8.</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>6d</b> . ....	38
<b>Figura 9.</b> Espectro de massas do composto <b>6d</b> , referente ao substituinte $\text{NHR}^1$ . ....	39
<b>Figura 10.</b> Espectro de massas (CI, 70 eV) da <i>N</i> -(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina. ....	39
<b>Figura 11.</b> Espectro de massas (CI, 70 eV) do composto <b>6d</b> . ....	40
<b>Figura 12.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6l</b> e <b>6l''</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	41
<b>Figura 13.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 100 MHz do composto <b>6l</b> e <b>6l''</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	41
<b>Figura 14.</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>6l</b> e <b>6l''</b> registrados em $\text{CDCl}_3$ . ....	42
<b>Figura 15.</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Cosy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos <b>6l</b> e <b>6l''</b> registrados em $\text{CDCl}_3$ . Expansão da região de 5,0 a 0,0 ppm. ....	43
<b>Figura 16.</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>6l</b> e <b>6l''</b> registrados em $\text{CDCl}_3$ . ....	44
<b>Figura 17.</b> Espectro bidimensional (2D) <i>Hetcor</i> ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos <b>6l</b> e <b>6l''</b> registrados em $\text{CDCl}_3$ . Expansão da região de 5,00 a 0,0 ppm. ....	45
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>6l</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	46
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>6l</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	47
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ a 400 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	59
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	60
<b>Figura 22.</b> Cromatograma de íons totais do composto <b>8a</b> . ....	61
<b>Figura 23.</b> Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto <b>8a</b> . ....	62
<b>Figura 24.</b> Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto <b>8a</b> . ....	63
<b>Figura 25.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	90
<b>Figura 26.</b> Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ . ....	90

<b>Figura 27.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 28.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	91
<b>Figura 29.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	92
<b>Figura 30.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	92
<b>Figura 31.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	93
<b>Figura 32.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	93
<b>Figura 33.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	94
<b>Figura 34.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	94
<b>Figura 35.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 36.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6d</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	95
<b>Figura 37.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 38.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6e</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	96
<b>Figura 39.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	97
<b>Figura 40.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6f</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	97
<b>Figura 41.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	98
<b>Figura 42.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6g</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	98
<b>Figura 43.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>6h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	99
<b>Figura 44.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>6h</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	99
<b>Figura 45.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6i</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....	100
<b>Figura 46.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6i</b> em $\text{DMSO-}d_6$ ...	100
<b>Figura 47.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	101
<b>Figura 48.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6j</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	101
<b>Figura 49.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	102
<b>Figura 50.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6k</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	102
<b>Figura 51.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	103
<b>Figura 52.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>6l</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	103
<b>Figura 53.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>6m</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	104
<b>Figura 54.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6m</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	104
<b>Figura 55.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	105
<b>Figura 56.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	105
<b>Figura 57.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	106
<b>Figura 58.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>8b</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	106
<b>Figura 59.</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	107
<b>Figura 60.</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>8c</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	107

- Figura 61.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **8d** em  $\text{DMSO-}d_6$ . .....108
- Figura 62.** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **8d** em  $\text{DMSO-}d_6$ . 108

## LISTA DE SÍGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DNA – Ácido desoxirribonucléico

RNA – Ácido ribonucléico

LDA – Lítio diisopropilamina

CAN – Nitrato cérico de amônio

$\delta$  – Deslocamento químico (delta)

$J$  – Constante de acoplamento

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

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

t. a. – Temperatura ambiente

Py – Piridina

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

THP – Tetraidropiridina

TFAA – Anidrido trifluoracético

## SUMÁRIO

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

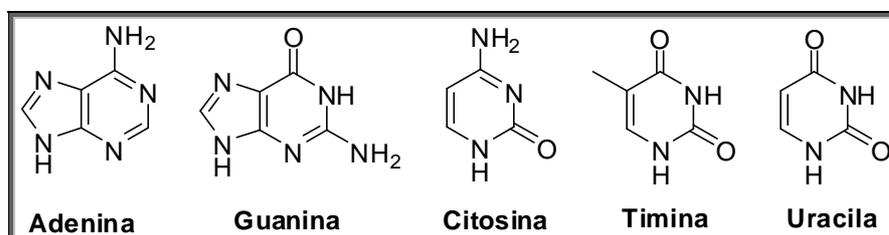
6.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	71
6.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM.....	71
6.1.3 Ponto de Fusão.....	72
6.1.4 Massas de Alta Resolução.....	72
<b>6.2 Reagentes e Solventes .....</b>	<b>72</b>
<b>6.3 Procedimentos Experimentais .....</b>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

## 1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Há muitos anos, a química de compostos heterocíclicos vem sendo amplamente explorada pelos químicos orgânicos sintéticos, uma vez que essa classe de compostos desperta grande interesse, pois é base de uma série de moléculas naturais e sintéticas que possuem os mais variados fins.<sup>1,2</sup> Estruturas heterocíclicas naturais podem ser encontradas em aminoácidos essenciais ao organismo, como a prolina, o triptofano e a histidina (**Figura 1**) e nas bases nitrogenadas purínicas e pirimidínicas constituintes do DNA e do RNA das células.<sup>3</sup> (**Figura 2**)



**Figura 1.** Alguns aminoácidos essenciais com estruturas heterocíclicas.



**Figura 2.** Bases purínicas e pirimidínicas

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

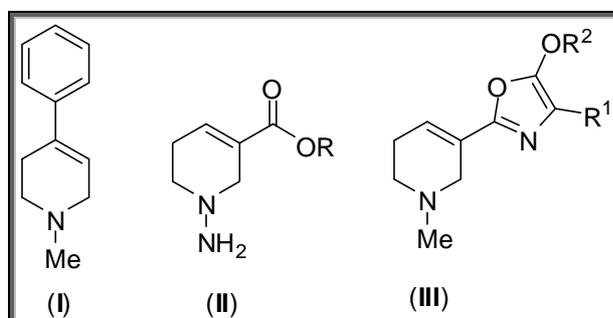
Heterociclos nitrogenados, como piridinas, estão presentes como esqueleto básico de uma série de compostos que apresentam importantes propriedades medicinais. As tetraidropiridinas, como as apresentadas na **Figura 3**, por exemplo, constituem uma importante classe de compostos orgânicos, que possuem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

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

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



**Figura 3.** Tetraidropiridinas com potenciais atividades medicinais.

As metodologias sintéticas mais utilizadas para conduzir a aza-heterociclos como as tetraidropiridinas, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>11</sup> ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>12</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>13</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>14</sup> bem como, através de reações do tipo Diels-Alder<sup>15</sup> e de Mukaiyama Michael<sup>16</sup> as quais, muitas vezes, consistem de

<sup>4</sup> a) Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2774. b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neurosci.* **2006**, *138*, 869. c) Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 453. d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, A.; Ascherio, J. F.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 535.

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

<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> 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>16</sup> a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1031. b) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Löggers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*

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

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

O grupo trifluormetila (CF<sub>3</sub>) é considerado um dos mais importantes substituintes em química orgânica, devido às suas características estereoeletrônicas únicas. Este fato se deve ao grupo CF<sub>3</sub> possuir forte interação de Van der Waals (CF<sub>3</sub> = 1,35 Å) e compostos contendo-o podem ser comparados ao seu análogo substituído com o grupo metil (CH<sub>3</sub> = 1,29 Å) e isso desempenha um papel interessante na interação fármaco-receptor.<sup>18</sup> A presença do grupo CF<sub>3</sub> aumenta o potencial bioativo da molécula, por aumentar a sua lipofilicidade resultando em um transporte e absorção mais efetivo e, portando, promove melhorias na farmacocinética da droga testada,<sup>19</sup> estimulando pesquisas na elaboração de novas metodologias para a síntese de moléculas trifluormetiladas.<sup>31</sup>

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

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

A literatura sobre a preparação de β-alcoxivinil trifluormetil cetonas é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger<sup>21</sup> e colaboradores e por

---

**1999**, 38, 3373. c) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9409. d) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7845.

<sup>17</sup> Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 147, 1013.

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

<sup>19</sup> Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635

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

<sup>21</sup> (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 15, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270.

Hojo e colaboradores.<sup>22</sup> O Núcleo de Química de Heterocíclos (NUQUIMHE), há mais de duas décadas se dedica à síntese de diversas enonas trifluormetil substituídas. As  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas são importantes blocos precursores de um variado número de compostos heterocíclicos e podem ser obtidas a partir da acilação direta de enol éteres ou acetais, utilizando anidrido trifluoracético como agente acilante e piridina como base.<sup>22</sup> Dentre esses compostos podem-se destacar os triazóis,<sup>23</sup> pirróis,<sup>24</sup> pirazóis,<sup>25</sup> isoxazóis,<sup>26</sup> benzodiazepinos,<sup>27</sup> quinolinas,<sup>28</sup> pirimidinas<sup>29</sup> e piridinas<sup>30</sup> que apresentam comprovada atividade biológica. Há uma vasta revisão sobre o uso de enonas trifluormetiladas cíclicas como blocos precursores de diversos heterocíclos, porém, os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos ainda têm sido pouco explorados. Nos últimos anos, o NUQUIMHE tem se dedicado à síntese de 1-alkil(aril/heteroaril)-2-amino(alcóxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas, tendo como precursores os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos.<sup>31,32</sup> De acordo com os resultados obtidos em nossos laboratórios, algumas tetraidropiridinas (THP) apresentaram excelente potencial biológico como reguladores de bombas de efluxo de íons cálcio das células bacterianas e também variada atividade antimicrobiana.

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

---

<sup>22</sup> a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177. e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zantta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

<sup>23</sup> Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanata, N.; Matins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 1297.

<sup>24</sup> Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L. Silva, F. M.; Barrichello, R.; Silva, P.; Ramos, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett*, **2009**, 755.

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

<sup>26</sup> a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619.

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

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

<sup>29</sup> Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. F.; da Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1234.

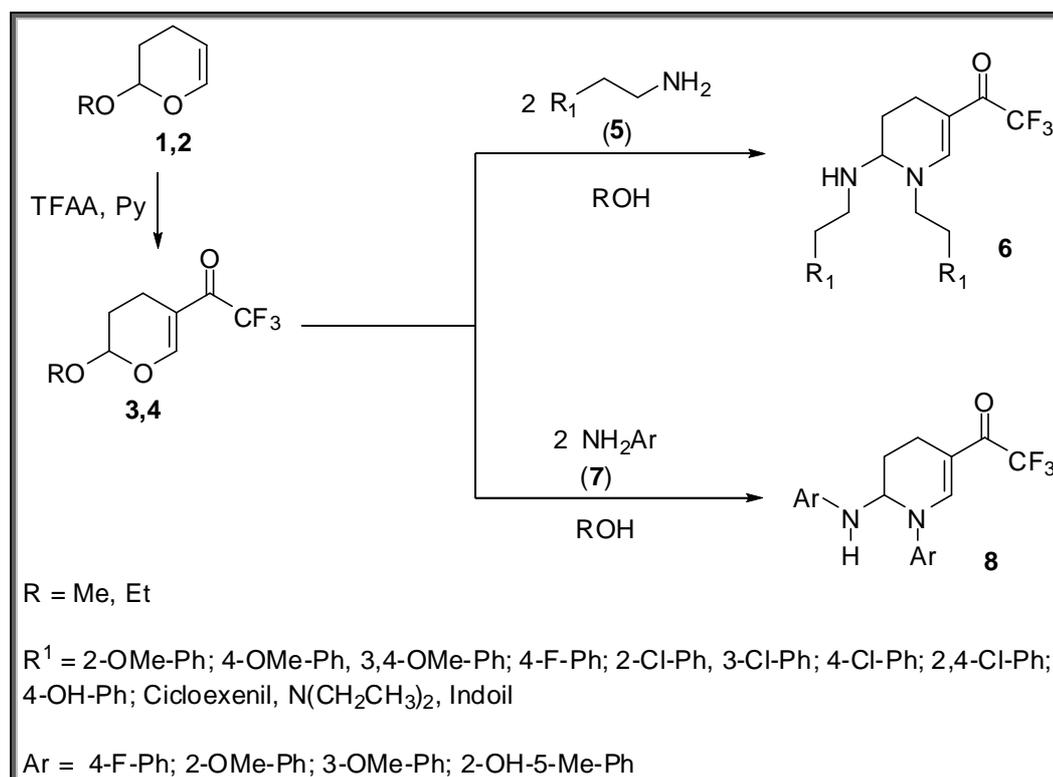
<sup>30</sup> Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 5, 765.

<sup>31</sup> Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1436.

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

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

### Esquema 1



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

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

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

Como mencionado anteriormente, a literatura sobre a preparação de  $\beta$ -alcoxivinil trifluormetil cetonas é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger<sup>21</sup> e colaboradores e por Hojo e colaboradores.<sup>22</sup> O NUQUIMHE, há mais de duas décadas se dedica à síntese de diversas enonas trifluormetil substituídas, as quais, de maneira geral, são obtidas a partir da acilação de enol éteres ou acetais.

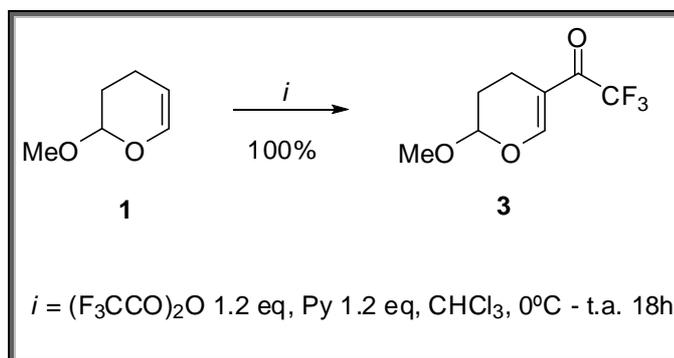
Os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos são precursores versáteis, podendo reagir com vários nucleófilos, possibilitando a síntese de uma gama de novos sistemas heterocíclicos.

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

---

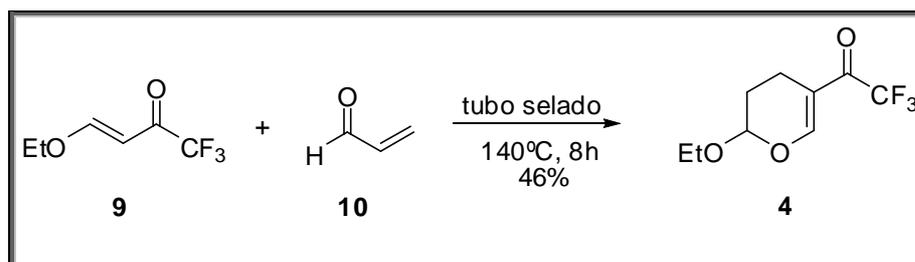
<sup>33</sup> Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.

## Esquema 2



Em 2003, Zhu e colaboradores<sup>34</sup> relataram síntese do 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano através da reação de cicloadição do tipo [2+4] entre aldeídos e cetonas α,β-insaturados. Os autores partiram da reação entre a 4-etóxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona **9** utilizando um pequeno excesso do aldeído α,β-insaturado **10**, a reação foi mantida em aquecimento utilizando tubo selado, sob temperatura de 140°C, durante 8 horas conduzindo ao 2-etóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-pirano (**4**) com rendimento de 46%, como mostra o **Esquema 3**.

## Esquema 3



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

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

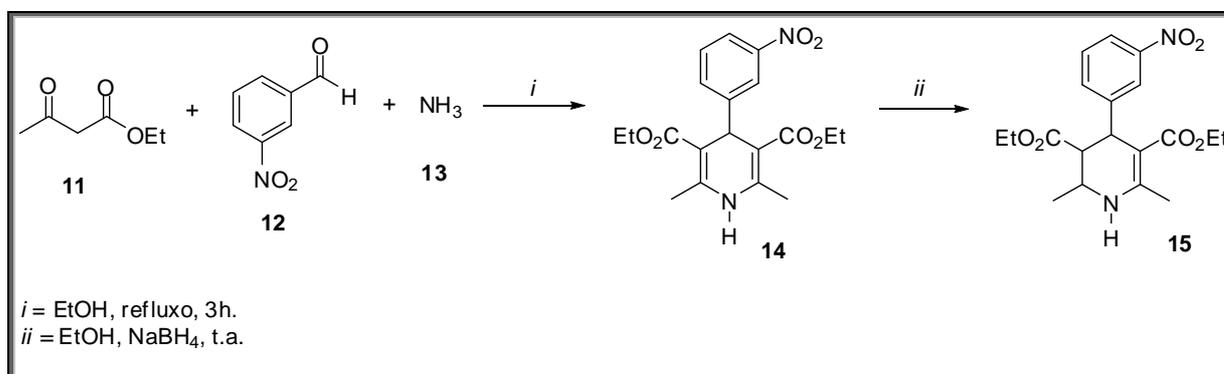
<sup>34</sup> Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2899.

antiproliferativa,<sup>9</sup> muscarínica,<sup>6,7</sup> reguladora do fluxo de íons cálcio,<sup>14,35</sup> nicotínica,<sup>36</sup> antimalarial,<sup>10</sup> entre outras.

Como mencionado anteriormente, as metodologias sintéticas mais utilizadas na formação das THP, consistem em reações de iminas com compostos carbonílicos,<sup>11</sup> ciclocondensação de  $\delta$ -haloiminas,<sup>12</sup> hidrogenação de sais de piridina,<sup>13</sup> reações de ciclização de Hantzsch,<sup>14</sup> através de reações do tipo Diels-Alder<sup>15</sup> e de Mukaiyama Michael.<sup>16</sup>

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

#### Esquema 4



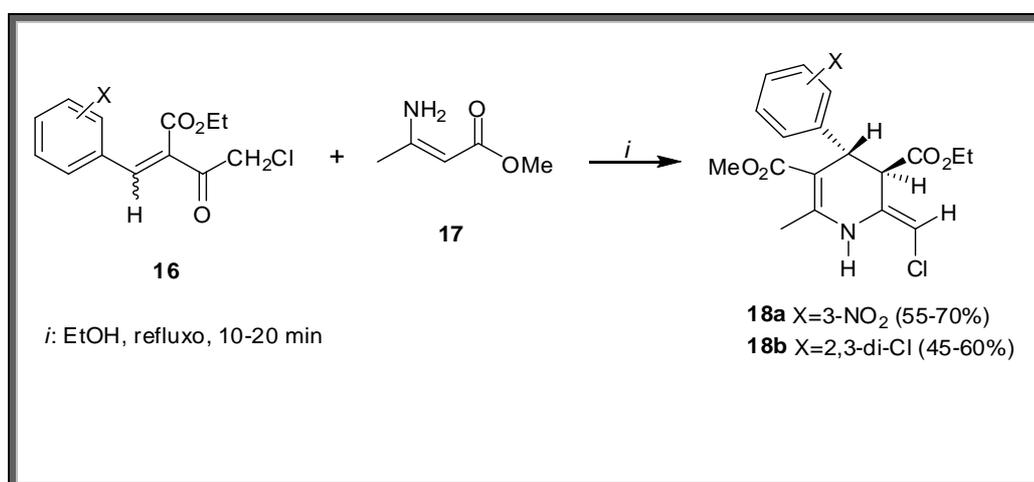
Em 1988, Gandolfi<sup>14b</sup> e colaboradores, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetraidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -cetoésteres com benzaldeídos, obtendo o composto **16** (**Esquema 5**), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **17** originando as 1,2,3,4-tetraidropiridinas desejadas **18a** e **18b**.

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

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

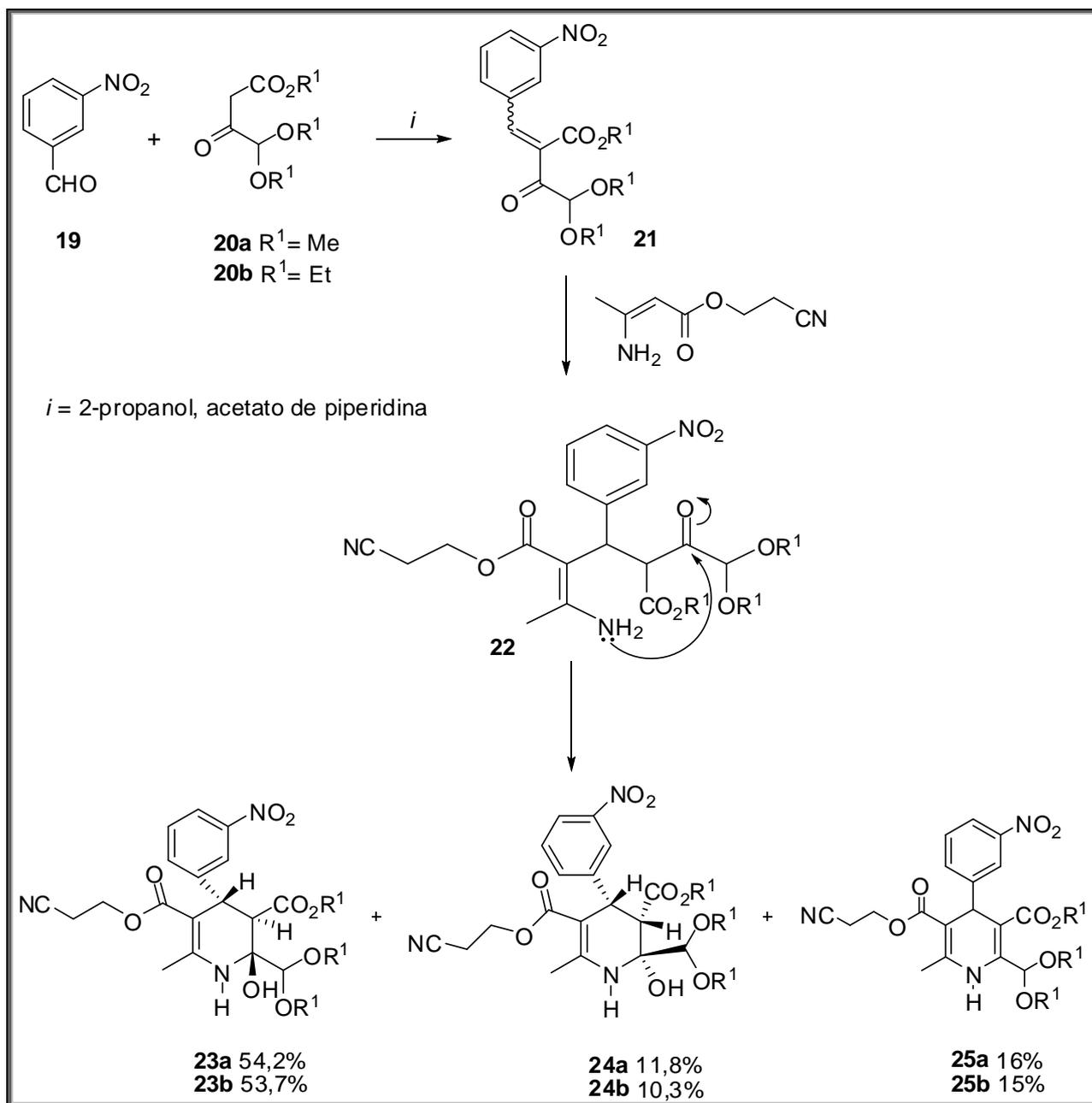
<sup>37</sup> a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Bossler, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.

### Esquema 5



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

## Esquema 6

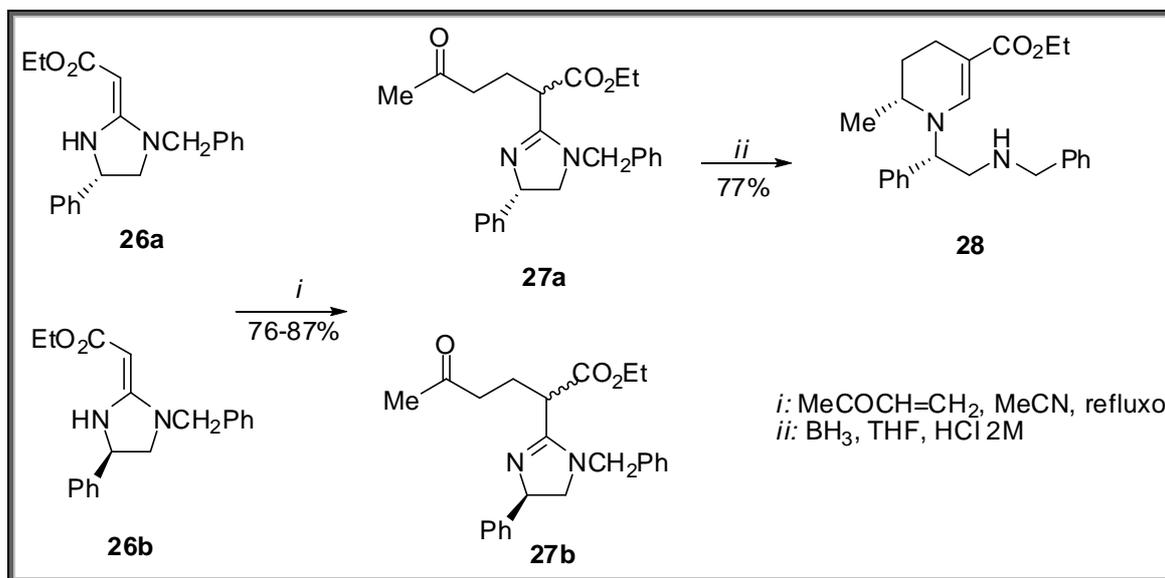


Jones e colaboradores<sup>38</sup> publicaram, em 1993, a síntese da tetraidropiridina **28** a partir de enaminoésteres. Os autores partiram da reação entre os enaminoésteres **26a** e **26b**, os quais haviam sido obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, e os submeteram à reação de adição conjugada frente a 3-buten-2-ona, levando aos adutos 1,4 (**27a** e **27b**), conforme

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

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

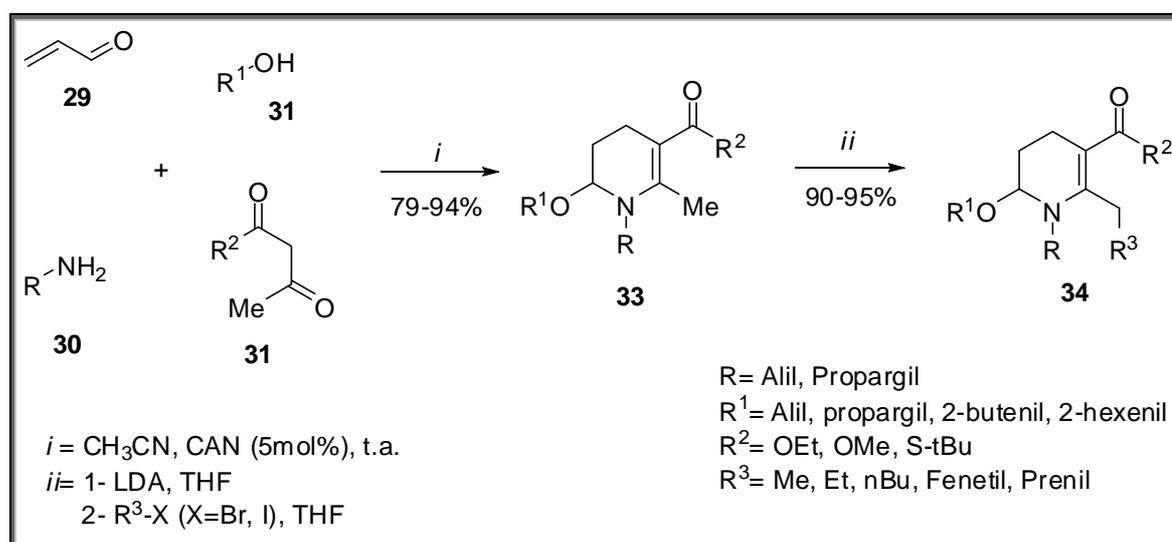
### Esquema 7



Em 2009, Sridharan e colaboradores<sup>39</sup> relataram a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas, catalisadas por nitrato cérico de amônio (CAN), onde reagiu-se um aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado (**29**), uma amina primária alílica ou propargílica (**30**), um álcool alílico ou propargílico (**31**) e um composto dicarbonílico (**32**) em uma única etapa reacional, originando as tetraidropiridinas desejadas (**33**) em excelentes rendimentos. A reação ocorreu em temperatura ambiente utilizando acetonitrila como solvente. Após, as THP sintetizadas sofreram derivatização do substituinte localizado na posição 6 do anel piridínico. Devido a acidez apresentada pelos hidrogênios da metila, a derivatização foi conseguida através do tratamento das THP com diisopropil amideto de lítio (LDA) que promove a desprotonação e, após a adição do agente alquilante (brometos e iodetos de alquila), ocorre a formação do produto de C-alkilação (**34**). (**Esquema 8**).

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

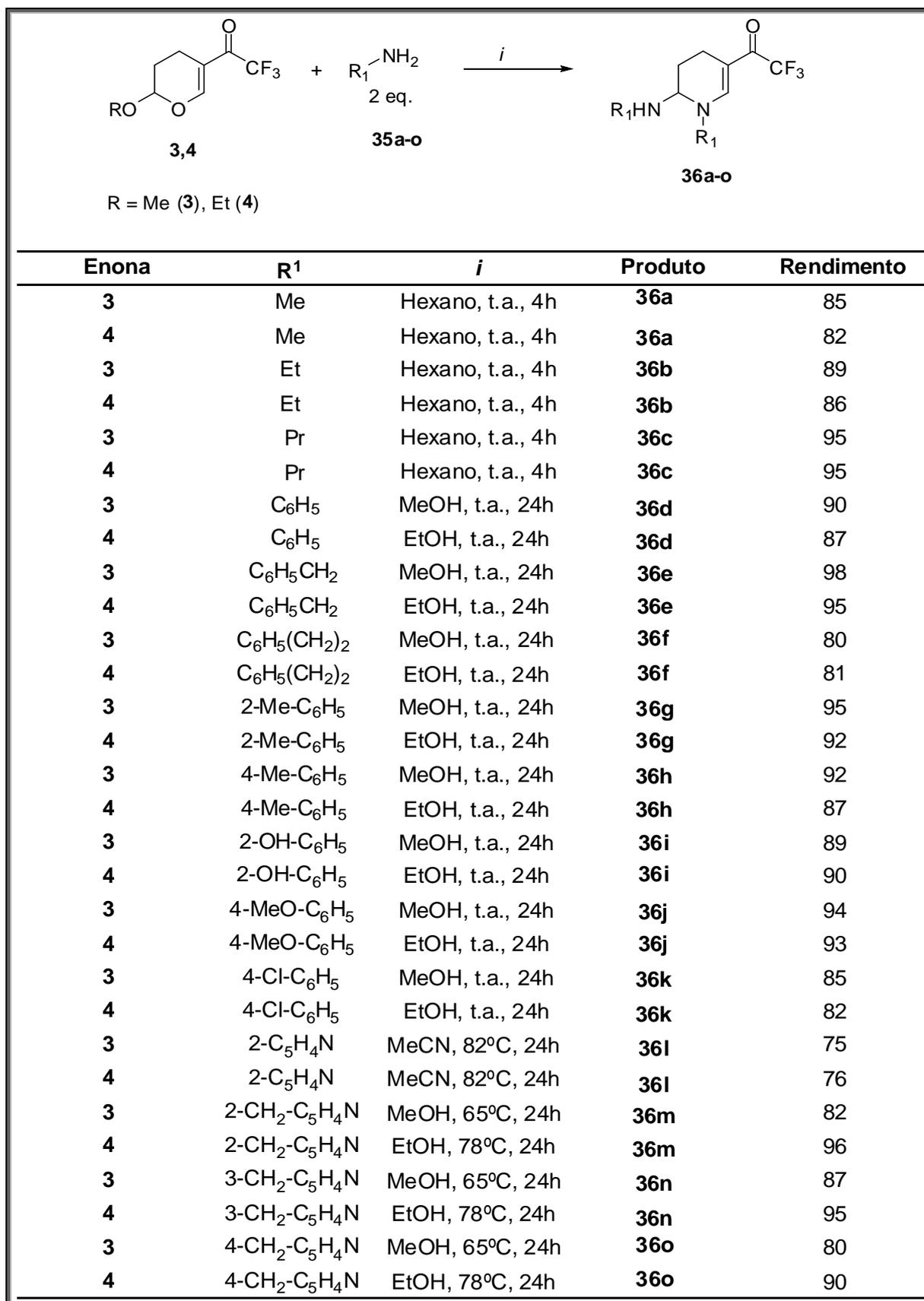
## Esquema 8



No mesmo ano, Zanatta e colaboradores<sup>31</sup> relataram a síntese de uma extensa série inédita de 1-alkil(aril/heteroaril)-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**36-o**) (**Esquema 9**) obtidas a partir da reação de dupla substituição com 2 equivalentes de aminas primárias (**35a-o**) com 1 equivalente dos precursores **3,4**. As condições reacionais variaram de acordo com a reatividade e a solubilidade das aminas. Em geral, empregou-se hexano como solvente para aminas alifáticas (mais voláteis) e solventes polares (alcoóis) para as demais aminas utilizadas (menos reativas ou mais impedidas estericamente). As reações procederam à temperatura ambiente, exceto para aminas heteroaromáticas derivadas de piridina. Para a formação da THP **36i**, derivada da 2-amino-piridina, empregou-se como condições reacionais refluxo em acetonitrila por 24 horas. Já para a síntese das THP **36m-o**, derivadas de aminometil piridinas, empregou-se refluxo em metanol ou etanol durante 24 horas. De acordo com os resultados obtidos, não encontrou-se diferença na reatividade dos precursores **3** e **4** uma vez que o rendimento apresentado do produto final é bastante similar.

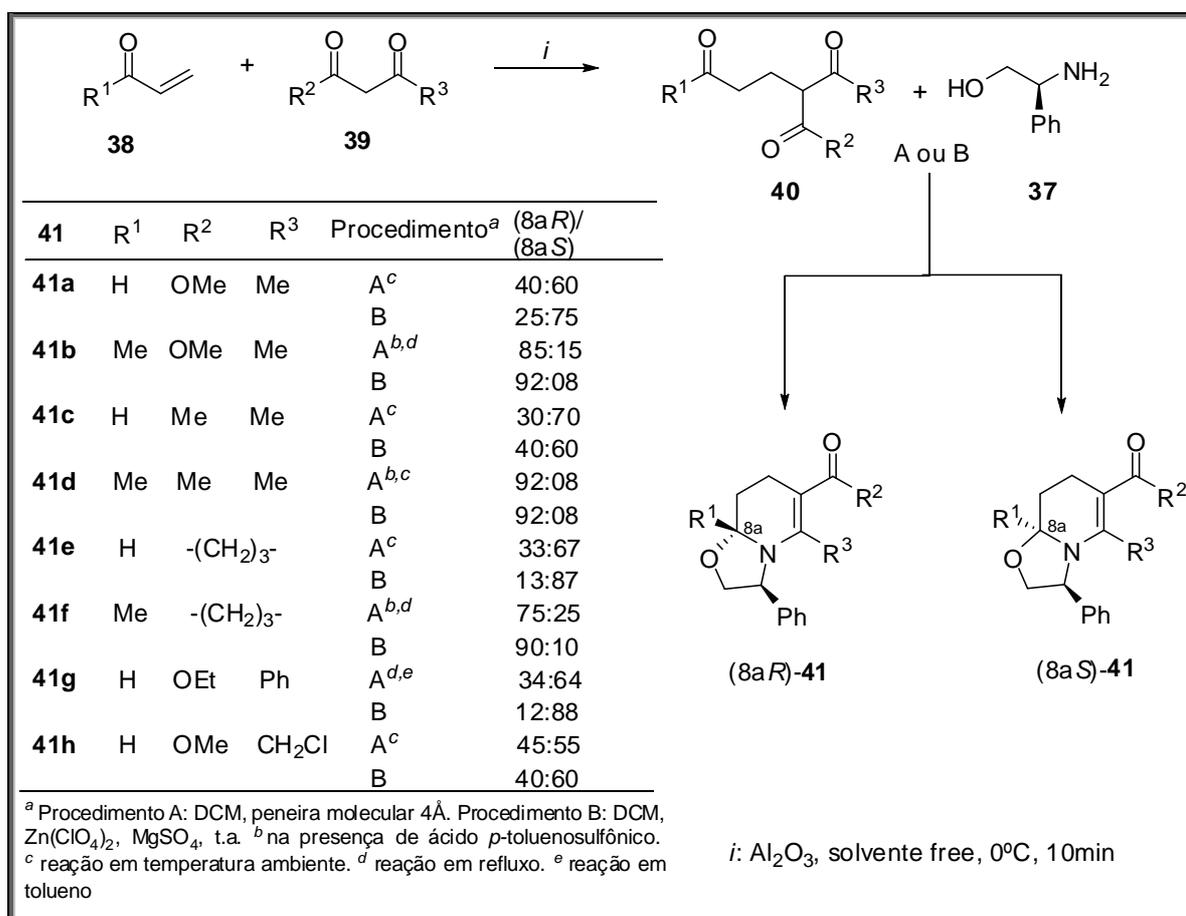
Os testes biológicos realizados neste trabalho, demonstraram que a 1-(2-feniletan-1-il)-2-*N*-(2-feniletilamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (**36f**) apresentou excelente resultado como antagonista de íons cálcio, uma vez que demonstrou-se quatro vezes mais efetiva que o padrão (Verapamil).

## Esquema 9



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

### Esquema 10

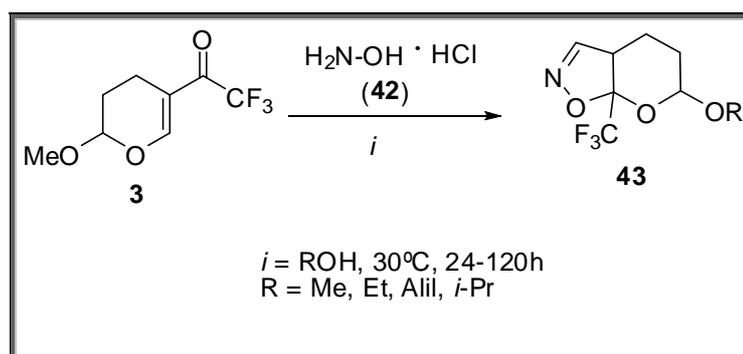


<sup>40</sup> Lhommet, G.; Romain, N.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9044.

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

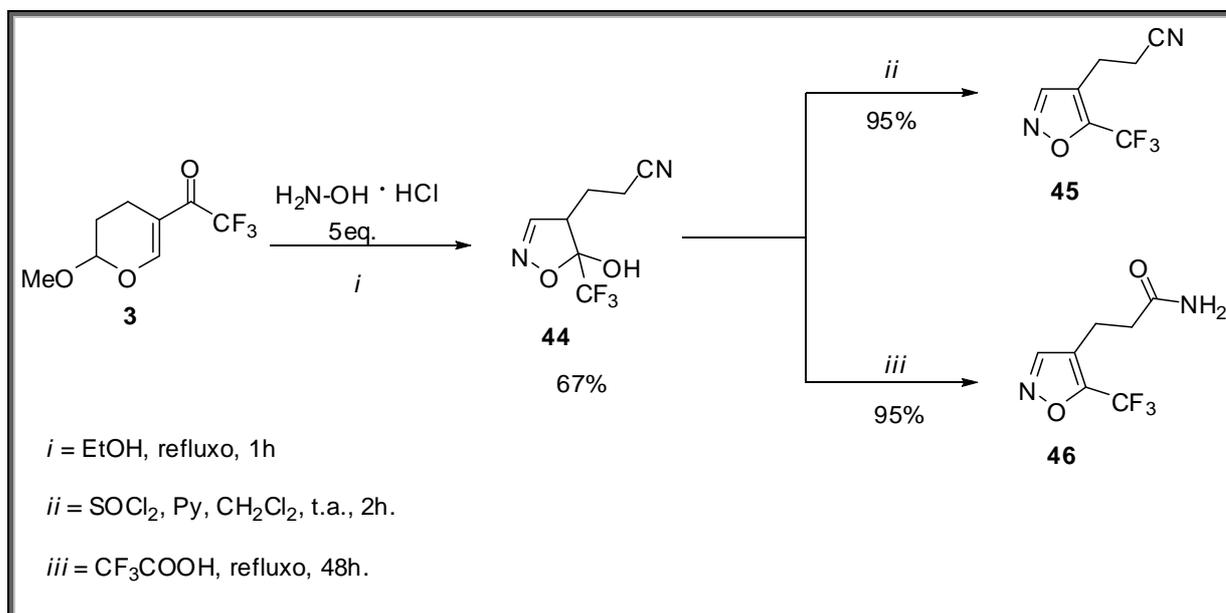
Como salientado anteriormente, existem poucos relatos na literatura que abordem a utilização dos 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como precursores em síntese orgânica. Dentre esses relatos, podemos destacar a obtenção de diversos sistemas isoxazólicos obtidos por Okada e colaboradores,<sup>34</sup> no ano de 1999. Neste trabalho, os autores submeteram o 2-metóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-pirano (**3**) à reação com quantidade equimolar de cloridrato de hidroxilamina (**42**), utilizando alcoóis como solvente, obtendo os diidroisoxazóis trifluormetil substituídos (**43**) desejados (**Esquema 11**).

#### Esquema 11



Ainda neste trabalho, os autores obtiveram 4-cianoetil-diidroisoxazóis (**44**) utilizando grande excesso de cloridrato de hidroxilamina frente ao precursor **3**. Essas reações procederam-se em refluxo de etanol durante uma hora e os produtos foram obtidos com 67% de rendimento. A aromatização dos diidroisoxazóis **44** foi conseguida a partir da reação de desidratação por cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) em diclorometano, a temperatura ambiente, durante duas horas, tendo piridina como base, obtendo os 4-cianoetilisoxazóis (**45**). Quando o agente desidratante utilizado foi o ácido trifluoracético, observou-se a aromatização do sistema e também a hidrólise da nitrila, gerando a propano amida **46**. Ambos os produtos foram obtidos com 95% de rendimento (**Esquema 12**)

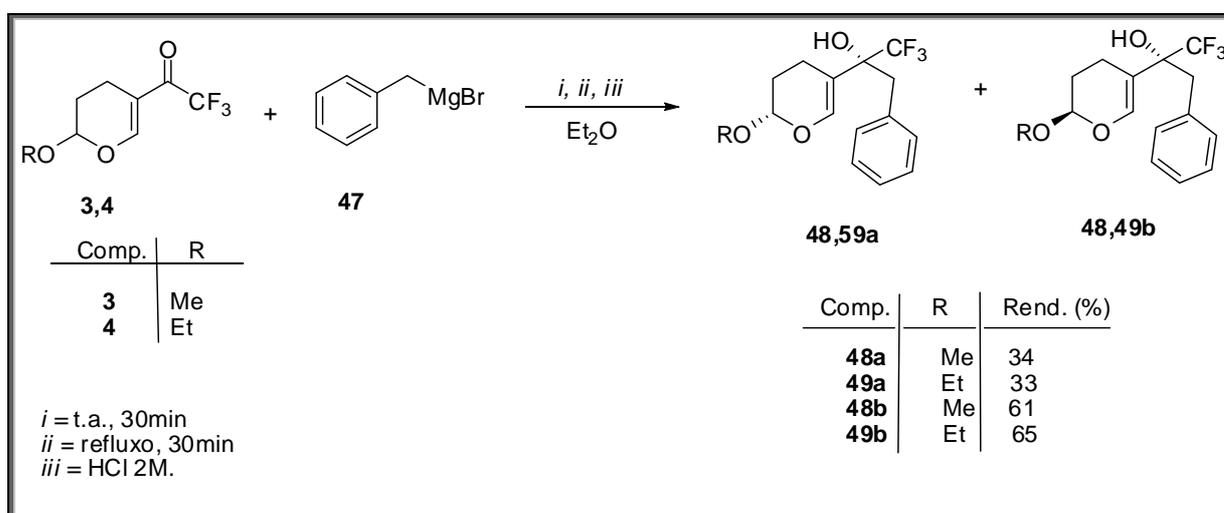
## Esquema 12



Em 2000, Mellor e colaboradores,<sup>41</sup> submeteram os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-dihidro-2*H*-piranos (**3** e **4**) à reações de Grignard com brometo de benzil magnésio (**47**). De acordo com os autores, as reações foram insensíveis às variações da proporção molar do brometo, em relação à enona. Em geral, foi utilizado um excesso do composto **47**, que variou de 1,2 a 2 equivalentes em relação aos precursores **3** ou **4**. Como solvente, foi utilizado éter etílico seco e, como produtos, foram obtidos as misturas isoméricas dos alcoóis **48a-b** e **49a-b** (Esquema 13).

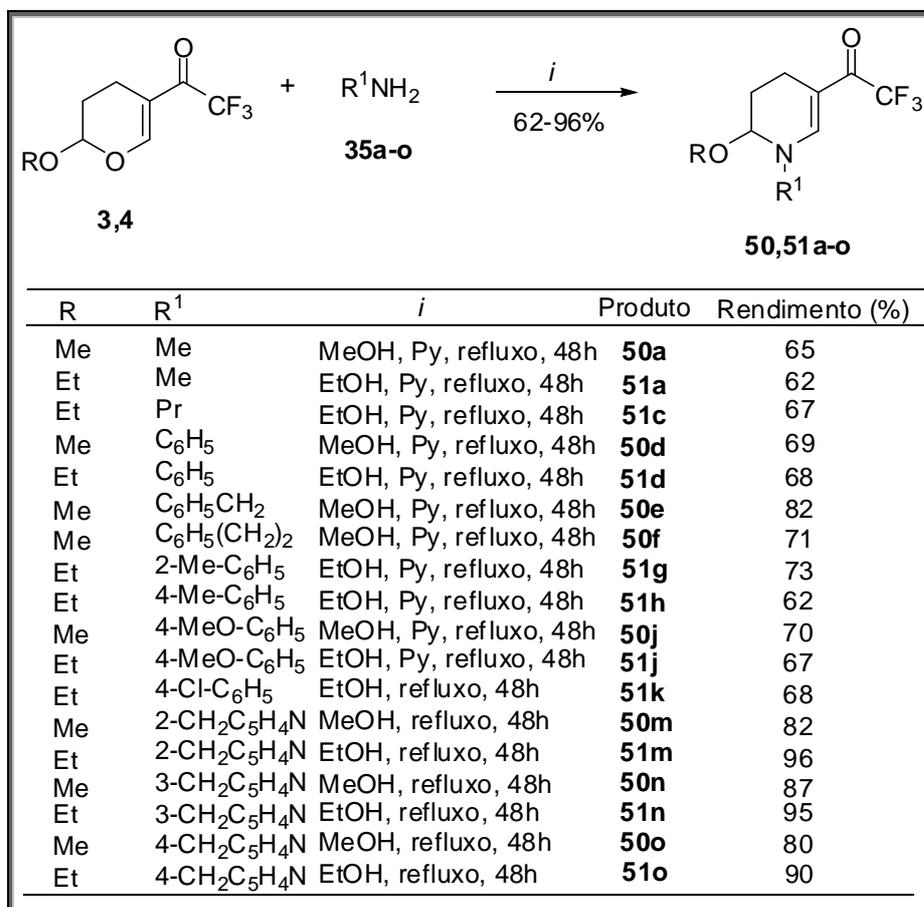
<sup>41</sup> Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10057.

## Esquema 13



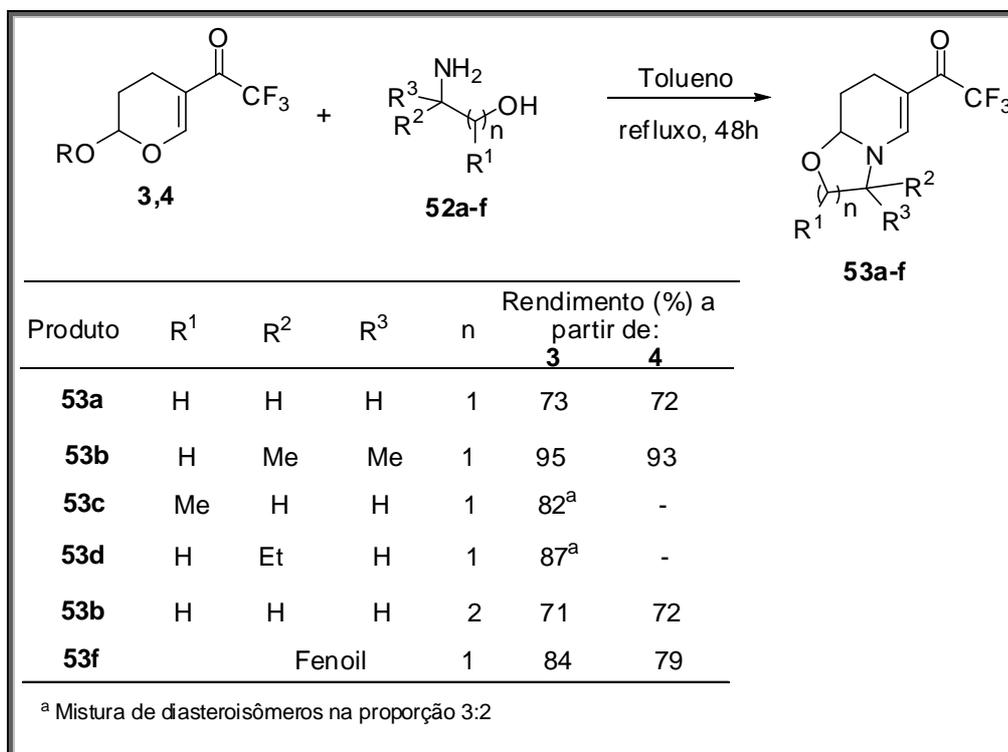
Em 2009, Zanatta e colaboradores<sup>31</sup> relataram a síntese de outra série inédita de 2-alcóxi-1-alkuil(aril)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**50,51**) obtidas através da reação dos precursores **3** e **4** com aminas primárias (**35a-o**) em quantidades equimolares, sob refluxo de etanol por 48h. Para o fornecimento dos produtos **50,51a-k**, foi necessário a adição de um equivalente de piridina. Os produtos e as condições reacionais encontram-se no **Esquema 14**.

## Esquema 14



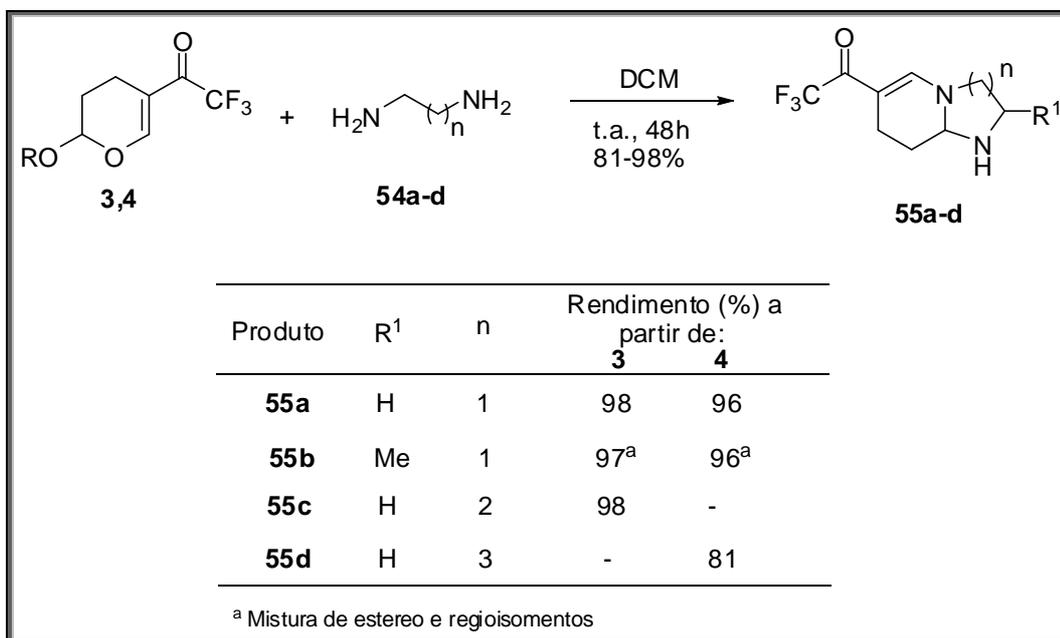
Em 2010, Zanatta e colaboradores<sup>32</sup>, publicaram a síntese de oxazolo[3,2a]piridinas **53a-f** obtidas a partir da reação das enonas cíclicas **3** e **4** com aminoálcoois **52a-f** sob refluxo de tolueno durante 48h. Quando partiu-se de aminoálcoois quirais, os produtos foram obtidos na forma de mistura de diastereoisômeros que não puderam ser separados por coluna cromatográfica. Os rendimentos variaram de 71 a 95% (**Esquema 15**).

## Esquema 15



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

## Esquema 16

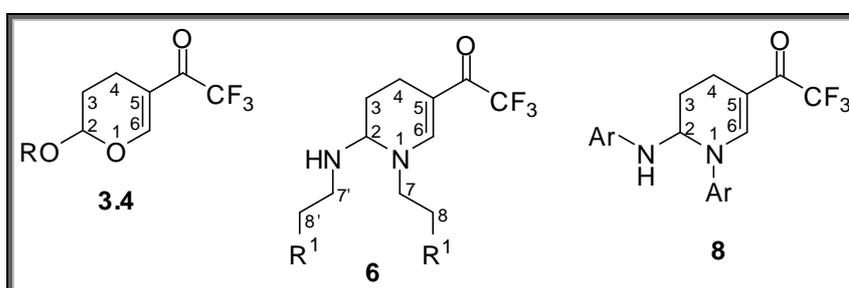


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1. Apresentação dos compostos

##### 3.1.1. Numeração dos compostos

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



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

##### 3.1.2. Nomenclatura dos compostos sintetizados

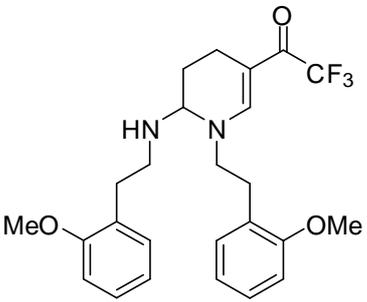
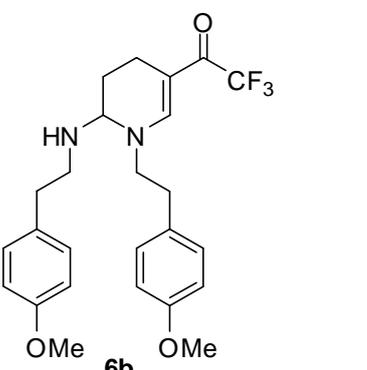
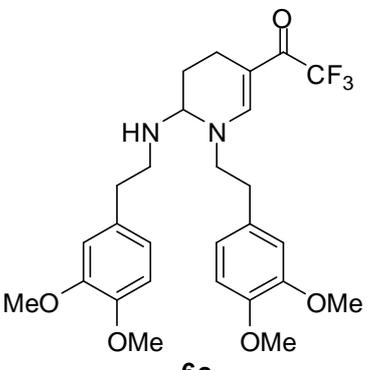
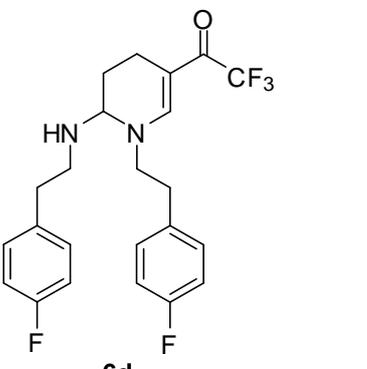
A nomenclatura dos produtos obtidos está descrita na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos sintetizados

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

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

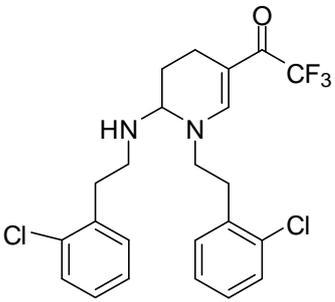
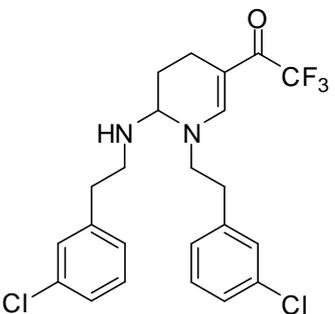
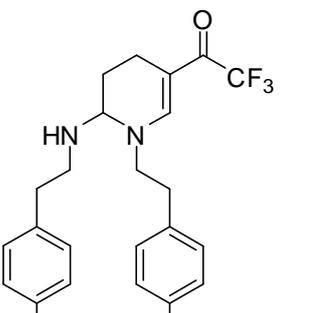
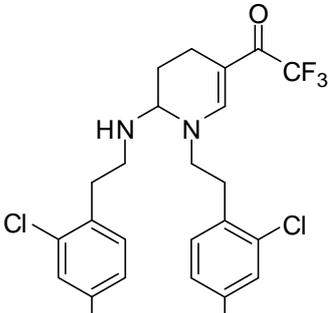
---

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

---

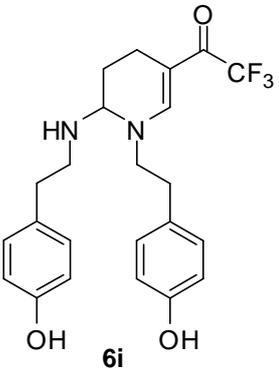
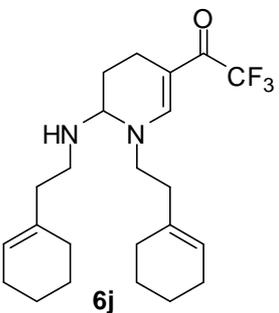
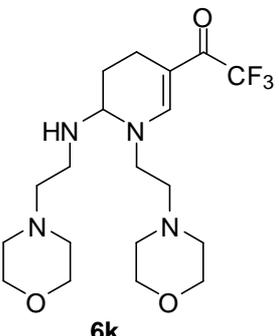
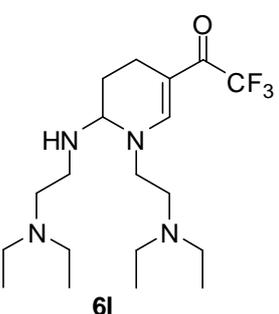
**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

---

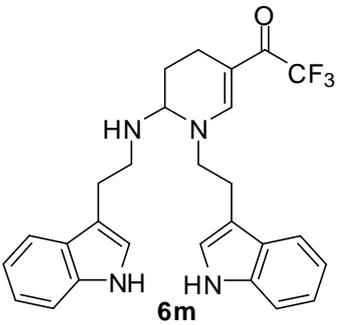
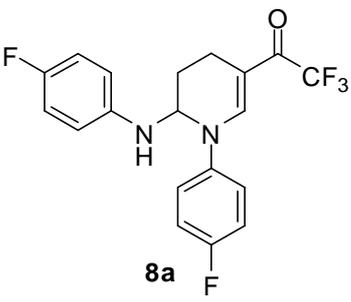
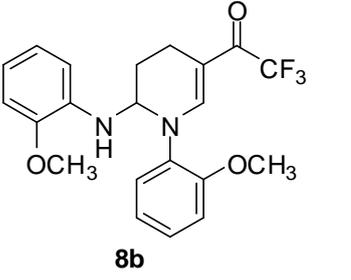
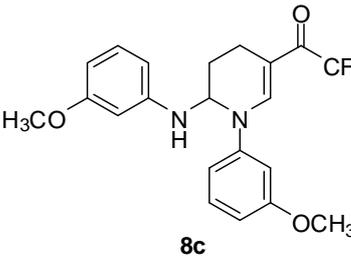
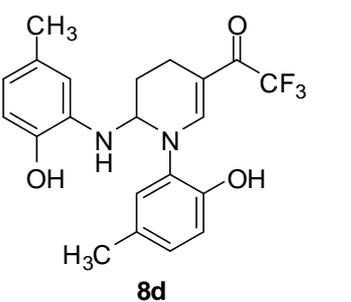
 <b>6e</b>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(2-clorofenetilamino)-1-(2-clorofenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <b>6f</b>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(3-clorofenetilamino)-1-(3-clorofenetil)- 1,2,3,4-tetraidropiridina
 <b>6g</b>	5-trifluoroacetyl-2- <i>N</i> -(4-clorofenetilamino)-1-(4-clorofenetil)-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

---

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

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

**Tabela 1.** Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

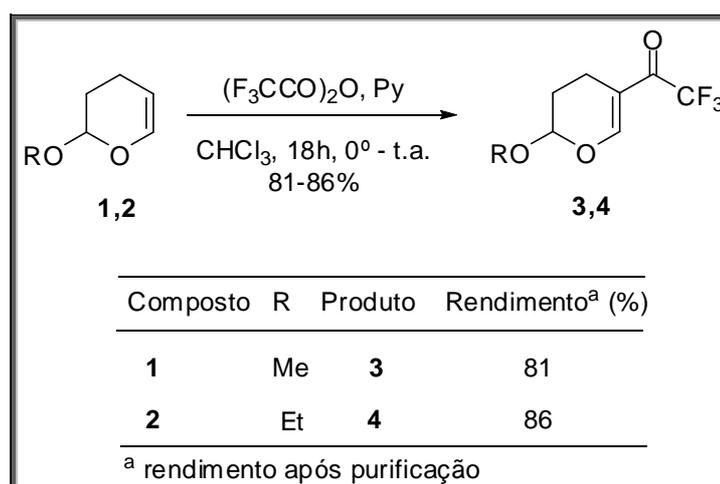
 <p><b>6m</b></p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-3-il-etilamino)-1-(1 <i>H</i> -indol-3-il-etil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>8a</b></p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(4-fluorfenilamino)-1-(4-fluorfenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina
 <p><b>8b</b></p>	5-trifluoracetil-2- <i>N</i> -(2-metoxifenilamino)-1-(2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetraidropiridina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

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

Há poucos relatos na literatura sobre o uso de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos como blocos precursores de compostos heterocíclicos. Dentre estes relatos encontram-se a obtenção de uma série de isoxazóis trifluormetil substituídos, relatados por Okada e colaboradores<sup>36</sup> e também a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas,<sup>31</sup> imidazotetraidropiridinas e oxazolopirinas trifluoracetil substituídas,<sup>32</sup> publicadas por Zanatta e colaboradores.

Os produtos **3** e **4** foram obtidos a partir da acilação dos precursores 2-alcóxi-3,4-diidro-2H-piranos (**1,2**) por anidrido trifluoracético em clorofórmio anidro sob catálise básica de piridina, conforme as condições reacionais descritas por Okada e colaboradores<sup>36</sup> (**Esquema 17**). O procedimento detalhado encontra-se na parte experimental. É importante, neste tipo de reação, a utilização de vidraria bem seca (flambada), atmosfera inerte de argônio e solvente previamente purificado e anidro, pois a presença de umidade na atmosfera reacional pode culminar na polimerização do enol éter e, como conseqüência, tem-se um decréscimo no rendimento do produto final.

**Esquema 17**

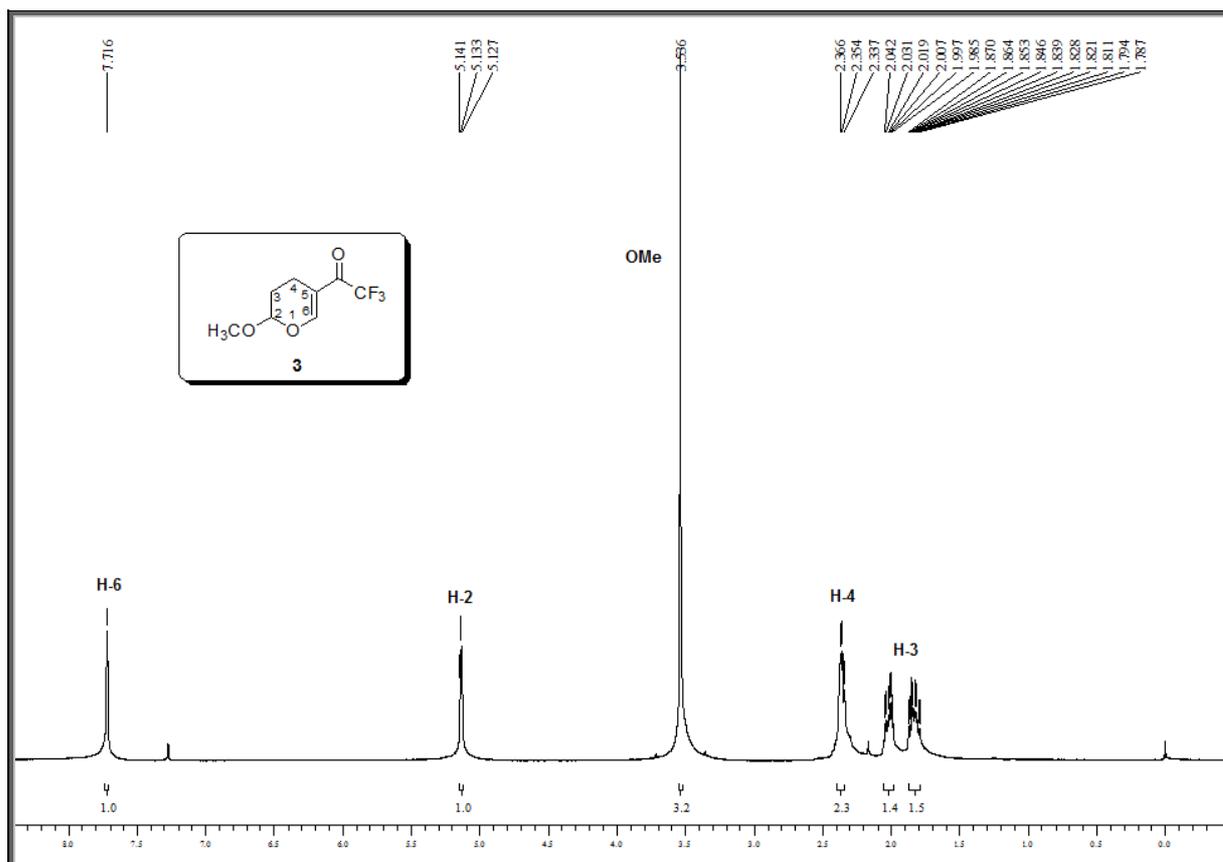


Os produtos **3,4** foram obtidos na forma de líquidos avermelhados e, após purificação, utilizando-se destilação à pressão reduzida, obteve-se como produto líquidos incolores conforme descrito na literatura<sup>29</sup>.

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

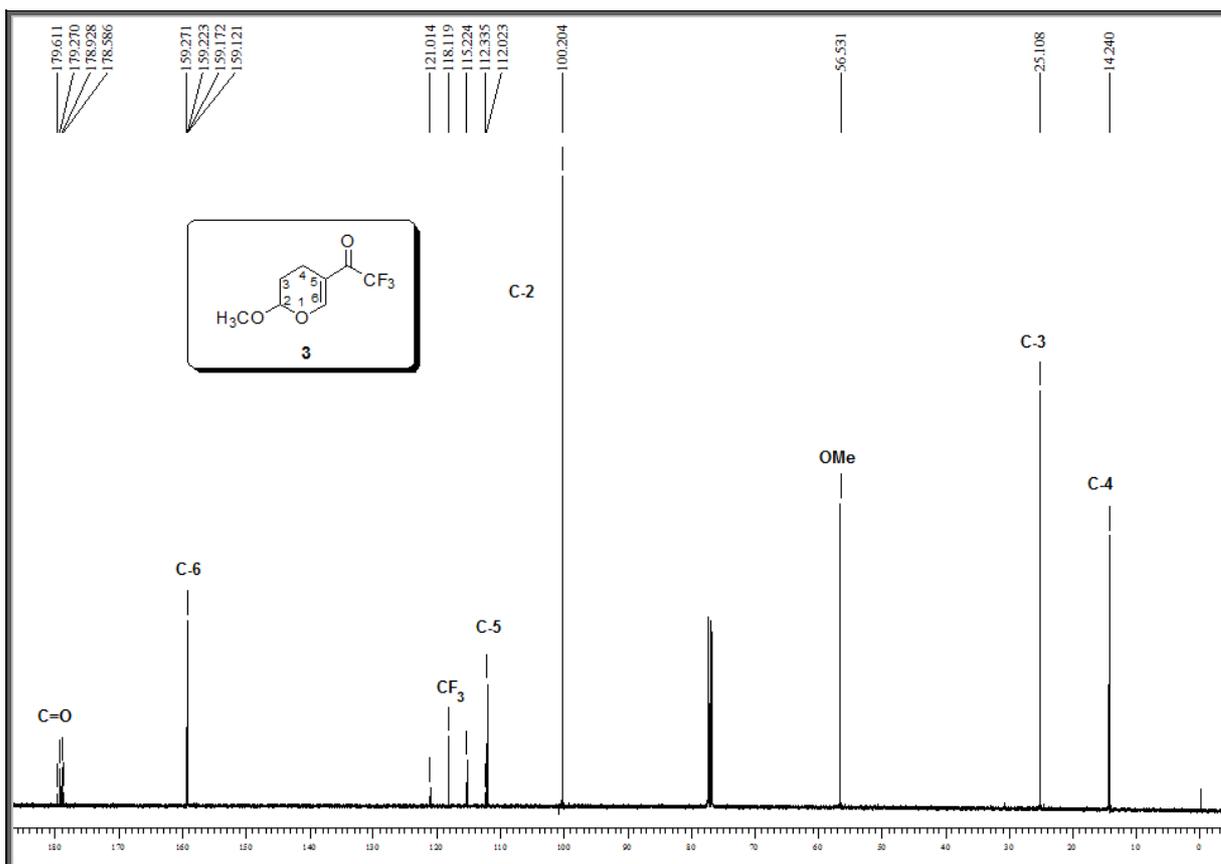
A identificação dos compostos **3** e **4** foi feita a partir de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) registrados em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) tendo como padrão de referência interno tetrametilsilano (TMS). Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritos na Parte Experimental, e os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão apresentados na **Tabela 2**. A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi feita com base nos relatos encontrados na literatura.<sup>29</sup> Foi escolhido o composto **3** para exemplificar o padrão de deslocamento químico apresentado por essas enonas.

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



**Figura 4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400MHz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

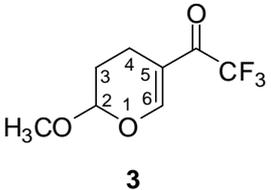
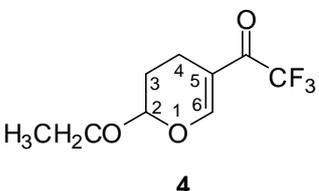
No espectro de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 5**) foi observado um sinal em 179,2 ppm, atribuído ao carbono carbonílico que, devido ao acoplamento carbono-flúor com o grupo trifluormetila a duas ligações de distância, apresenta-se na forma de um quarteto com constante de acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 34,15$  Hz. Em 159,4 ppm aparece um quarteto referente ao acoplamento a longa distância com o grupo trifluormetila, atribuído ao carbono vinílico C-6 com  $J = 5,1$  Hz. O sinal do  $\text{CF}_3$  foi observado na forma de um quarteto na região de 119,5 ppm com constante de acoplamento  $^1J_{\text{C-F}} = 289,1$ Hz. Em 111,7 ppm foi observado o carbono vinílico C-5, não hidrogenado. Em 99,0 ppm, aparece o sinal do C-2 que é uma região característica de carbono de acetal. O carbono da metóxila foi observada em 56,5 ppm. O carbono C-3, observado em 25,1 ppm seguido do carbono C-4 que sofre efeito de blindagem do grupo carbonila na posição  $\beta$  e é observado na região 14,2 ppm.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

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

**Tabela 2.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3** e **4**.<sup>a</sup>

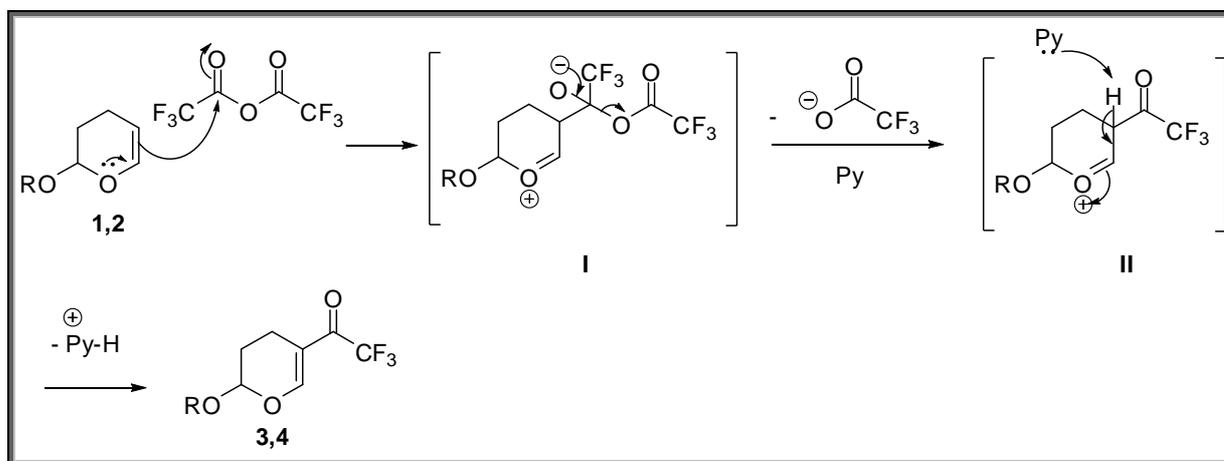
Composto	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ (m, n <sup>o</sup> H, $J$ = Hz, Identificação) <sup>b</sup>	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>3</b></p>	7,71 (s, 1H, H-6); 5,13 (t, 1H, $J$ = 3,2, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,36-2,29 (m, 2H, H-4); 2,05-1,99 (m, 1H, H-3); 1,87-1,79 (m, 1H, H-3).	179,3 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 34,2$ = 3,2, H-2); 159,2 (qua, $J = 5,1$ C=O); 159,2 (qua, $J = 5,1$ (C-6); 118,1 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,7$ , $\text{CF}_3$ ); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 ( $\text{OCH}_3$ ); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4).
 <p><b>4</b></p>	7,72 (s, 1H, H-6); 5,26 (dd, 1H, $^1J = 3,2$ , $^2J = 2,6$ Hz, H-2); 3,99-3,83 (m, 1H, $\text{OCH}_2$ ); 3,75-3,60 (m, 1H, $\text{OCH}_2$ ); 2,37 (dd, 2H, $J = 7,6$ , $J = 5,4$ , H-4); 2,09-1,95 (m, 1H, H-3); 1,92-1,79 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, $J = 7$ , $\text{CH}_3$ ).	179,2 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 34,1$ , C=O); 159,4 (qua, $J = 5,2$ , C-6); 119,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,1$ , $\text{CF}_3$ ); 111,7 (C-5), 99,0 (C-2); 64,8 ( $\text{OCH}_2$ ); 25,2 (C-3); 14,7 ( $\text{CH}_3$ ); 14,3 (C-4).

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

### 3.2.1 Mecanismo proposto para a formação dos compostos **3** e **4**

O mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **3** e **4** inicia-se com o ataque nucleofílico dos elétrons da dupla ligação dos compostos **1** ou **2** à carbonila do anidrido trifluoroacético. Devido à contribuição do par de elétrons disponível no oxigênio do pirano, ocorre a conjugação desses elétrons, com os elétrons da dupla ligação e isso explica o fato da acilação ocorrer na posição 5 do anel e não na posição 6 (intermediário **I**), como mostra o **Esquema 18**. Em seguida, ocorre a deslocalização do par eletrônico do oxigênio restabelecendo a dupla ligação carbono-oxigênio liberando o ânion trifluoroacético, formando o intermediário **II**. A seguir, a base remove um hidrogênio ácido  $\alpha$ -carbonila, promovendo a restauração da dupla ligação e a formação dos compostos desejados.

### Esquema 18



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

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição inter ou intramolecular de aminas secundárias, primárias e amônia a duplas ou triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem atraído grande atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.<sup>42</sup>

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

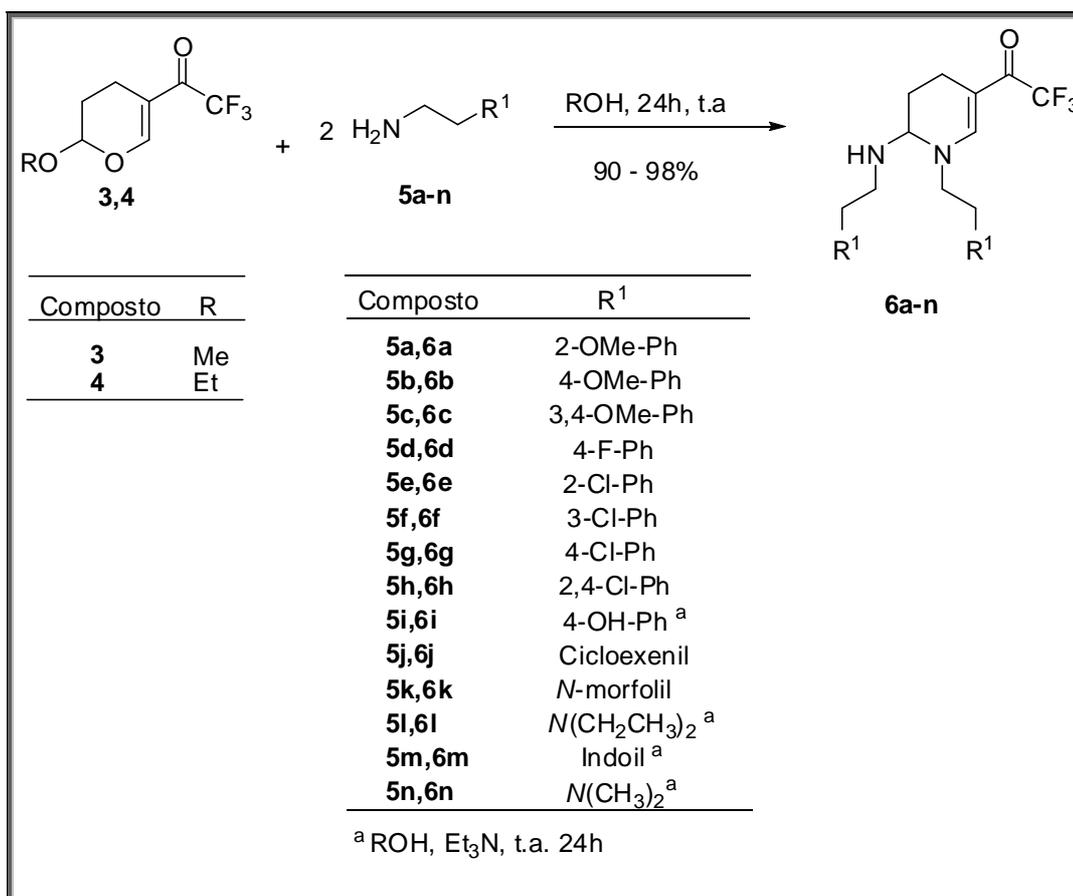
A partir disso, surgiu a necessidade de se averiguar a influência que a inserção de substituintes no anel aromático causaria na atividade do composto e também se há influência da troca do substituinte a duas ligações do grupo amino.

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

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

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

### Esquema 19



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

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

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

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

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

Quando as reações necessitaram de catálise básica de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) ao final do término da reação o álcool foi evaporado e o produto foi extraído com

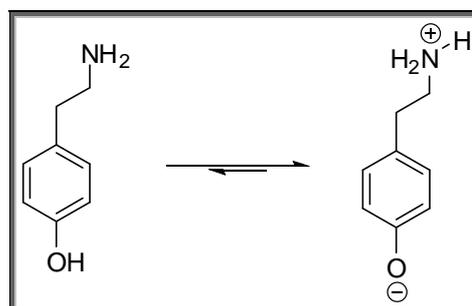
acetato de etila e lavado com solução de ácido clorídrico (HCl) 1M (2 x 20 mL) e com água destilada (2 x 20 mL). Após a extração, a umidade da fase orgânica foi removida pela adição de sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e então filtrada. O produto foi concentrado pela evaporação do solvente em evaporador rotatório com auxílio de vácuo.

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

Devido à difícil reprodutibilidade dos resultados, em geral, a condição reacional empregada foi utilização de  $\text{Et}_3\text{N}$  em quantidade equimolar com relação à amina e um leve excesso de amina (0,5 mmol) com relação ao pirano, para forçar a dupla substituição.

Uma vez que conseguiu-se identificar corretamente a mistura de produtos formada, adotou-se a numeração **6i'** e **6l-n'** para os derivados monossubstituídos. Acredita-se que a formação da mistura ocorre devido ao fato das etilaminas **5l** e **5n** apresentarem no substituinte  $\text{R}^1$  um átomo de nitrogênio básico que pode atuar como agente de transferência de prótons,<sup>31</sup> impedindo a eliminação do grupo alcóxido e assim, havendo a competição na formação dos produtos **6l-n** e **6l-n'**. Para a amina **5i**, por se tratar de um aminofenol, acredita-se que a transferência do próton do grupo OH para o grupo  $\text{NH}_2$  gere uma condição de equilíbrio e diminua a reatividade da amina, uma vez que a protonação do grupo  $\text{NH}_2$  causaria inativação da mesma enquanto nucleófilo. A tendência do equilíbrio é deslocar-se para a direita (contribuição mais estável) (**Esquema 20**), pois o grupo amino é um grupo fortemente básico e tende a capturar o próton do fenol que é fracamente ácido. Além disso, o íon fenóxido é altamente estável devido a carga negativa situada no oxigênio entrar em ressonância com elétrons  $\pi$  do anel aromático, estabilizando-a.

## Esquema 20



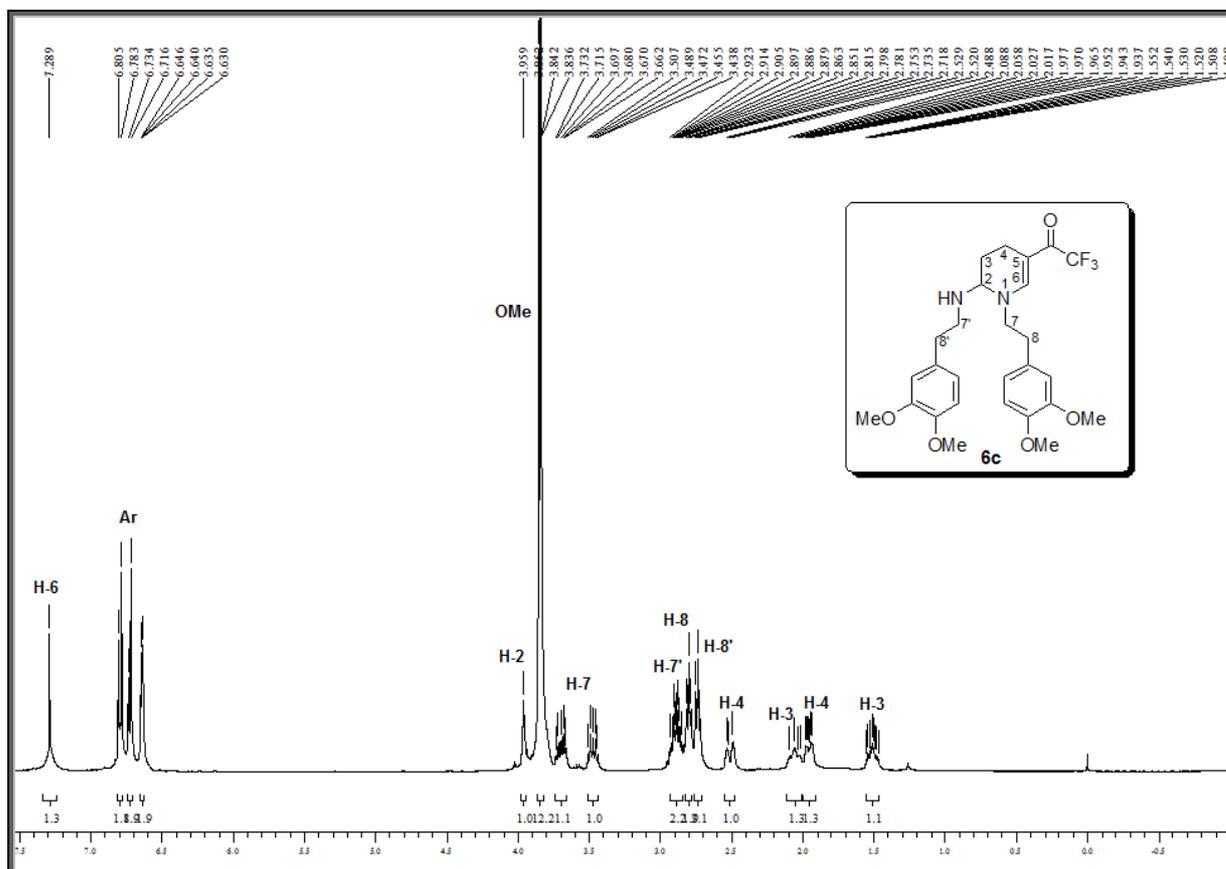
### 3.3.1 Identificação dos compostos **6a-m**, **6i''** e **6l-n''**

A identificação dos compostos **6a-m** foi conseguida a partir dos dados dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , uma vez que os compostos não puderam ser identificados por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS). Para a elucidação estrutural da série **6a-m**, selecionou-se os espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6c** (**Figuras 6 e 7** respectivamente), registrado em  $\text{CDCl}_3$  tendo como parâmetro de referencia interna o TMS.

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

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

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



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

Na **Figura 7** podemos observar um quarteto na região de 174,9 ppm atribuído ao carbono carbonílico, referente ao acoplamento  $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$  Hz. Em 150,0 ppm aparece um sinal, referente ao carbono vinílico hidrogenado C-6. Os carbonos do anel aromático aparecem na faixa de 149,1 a 111,29 ppm. O quarteto do grupo  $\text{CF}_3$  é observado em 119,3 ppm com constante de acoplamento  $^1J_{\text{C-F}} = 289,8$  Hz. O carbono vinílico não hidrogenado C-5 aparece na região de 102,1 ppm. O carbono assimétrico C-2 é observado na região de 69,5 ppm. O sinal em 56,0 ppm é atribuído ao carbono C-7 ligado ao nitrogênio do anel piridínico e, por estar diretamente ligado ao sistema conjugado, sofre efeito de desblindagem, seguido do sinal das metoxilas do anel aromático em 55,7 ppm. O carbono C-7' é observado em 47,3 ppm e os carbonos C-8 e C-8' na região de 35,9 e 35,7 ppm respectivamente.

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

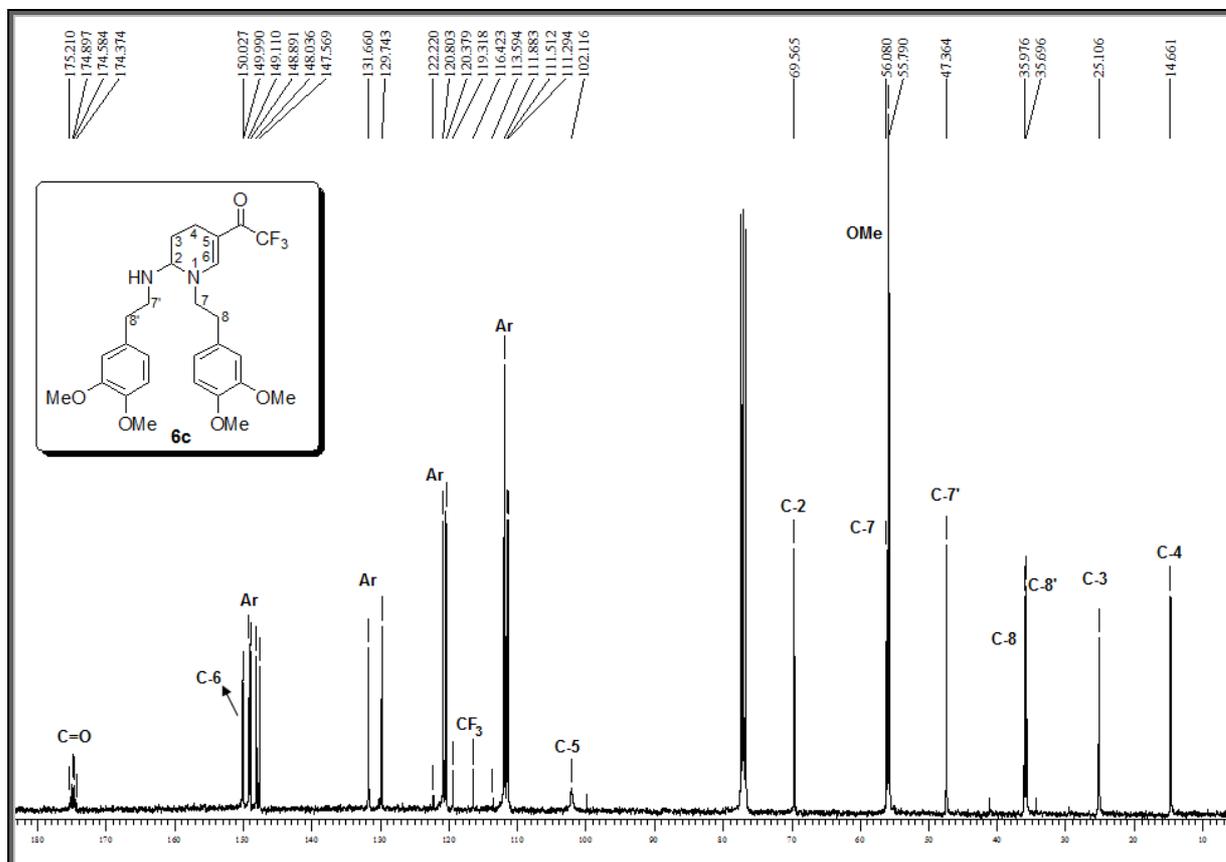


Figura 7. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$ .

Como mencionado anteriormente o padrão do cromatograma de íons totais e espectro de massas dos compostos da série **6** foi diferente do obtido nos trabalhos anteriores, uma vez que não pode-se identificar os compostos desta série por GC-MS. Observou-se que, quando ionizados, os compostos tendem a perder o substituinte  $\text{NHR}^1$  da posição 2 do anel piridínico. Como exemplo, escolheu-se o composto **6d**, cujo peso molecular é igual a 438 g/mol. Como pode ser observado, aparecem quatro picos no cromatograma de íons totais (**Figura 8**) sendo que, no espectro de massas, o pico com tempo de retenção de 7,115 minutos corresponde ao substituinte  $\text{NHR}^1$  ( $m/z = 138$ ) (**Figura 9**), o segundo pico do cromatograma, com tempo de retenção de 9,570 minutos, atribuiu-se à formação da *N*-(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina (PM = 235 g/mol) já relatada em trabalhos anteriores<sup>45</sup>

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

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

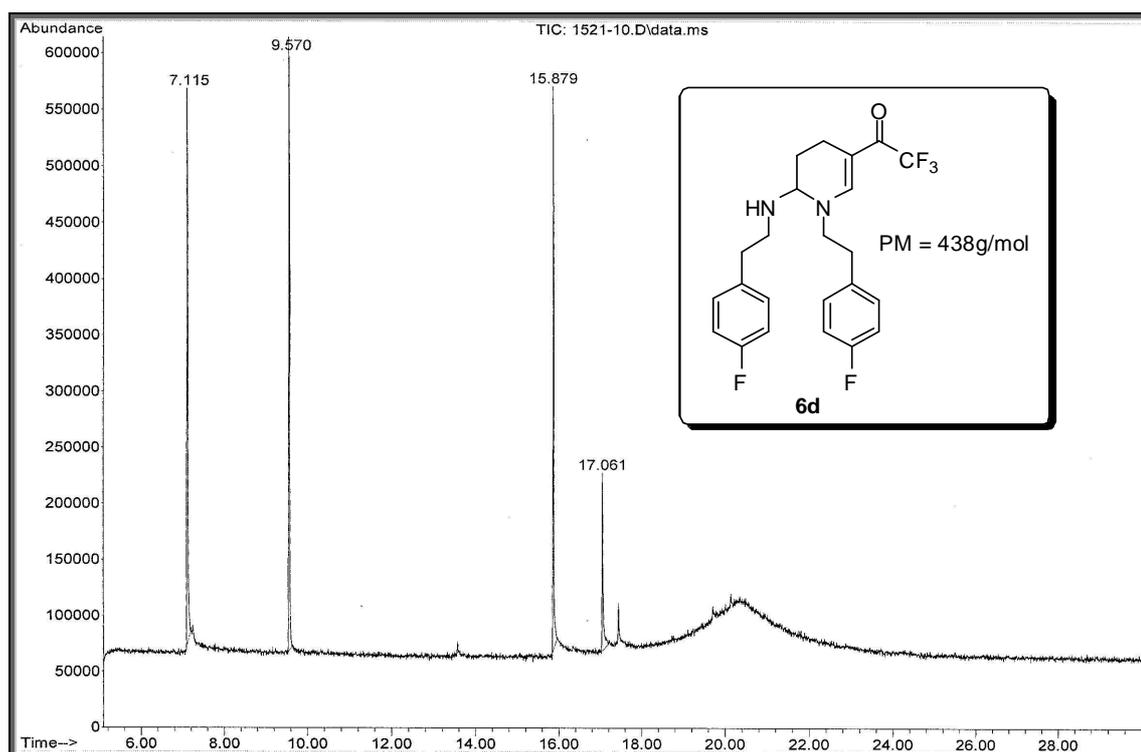


Figura 8. Cromatograma de íons totais do composto 6d.

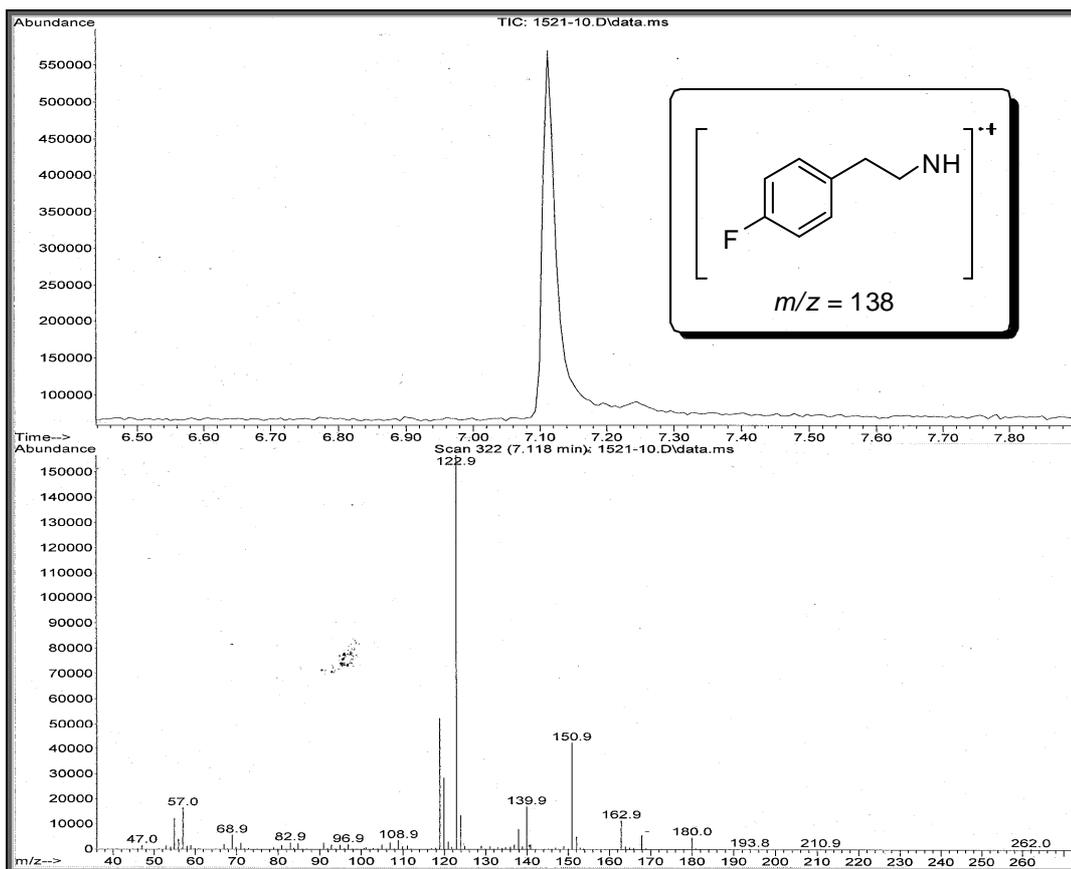


Figura 9. Espectro de massas do composto **6d**, referente ao substituinte NHR<sup>1</sup>.

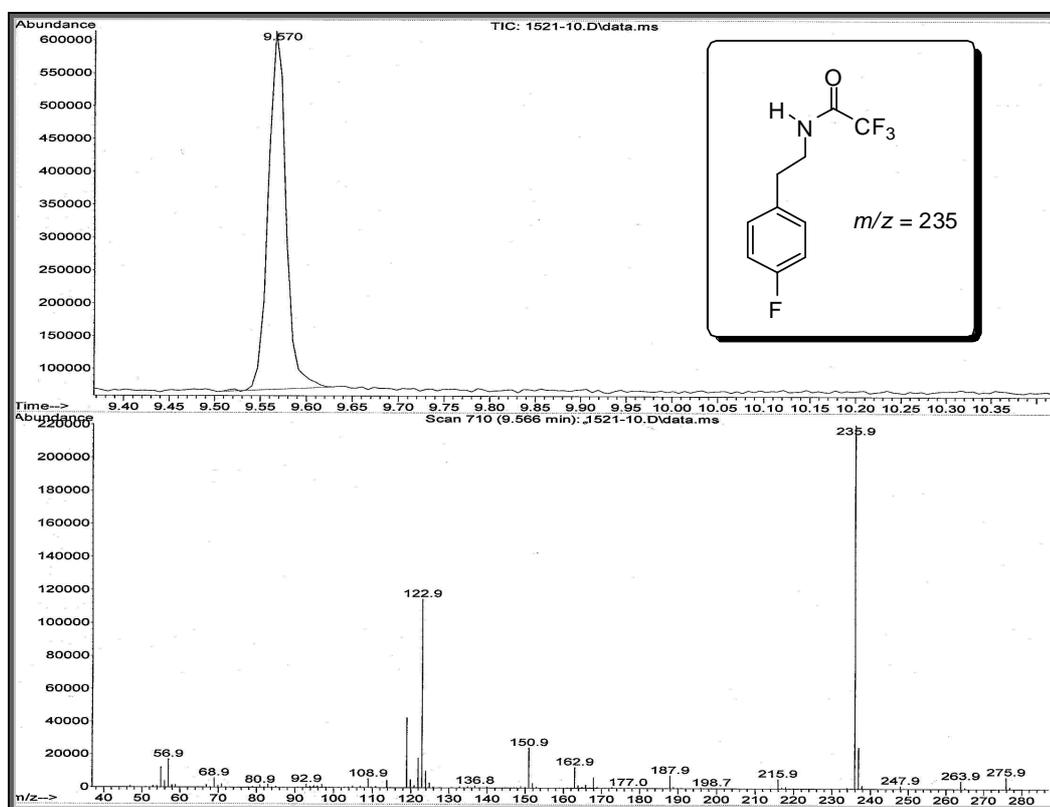
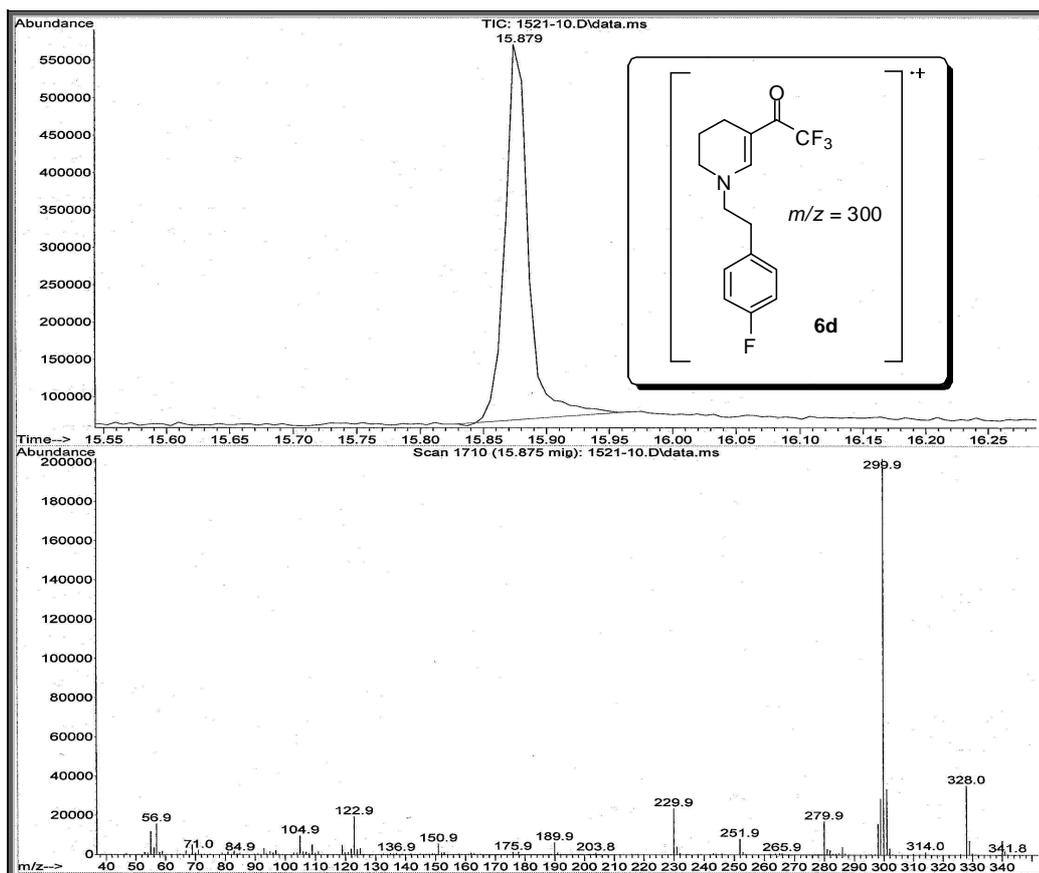


Figura 10. Espectro de massas (CI, 70 eV) da *N*-(4-fluorfenetil)-1,1,1-trifluoracetamina



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

Para exemplificar o padrão espectral da mistura de produtos, foram selecionados os espectros dos produtos **6l** e **6l'** de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**Figuras 12** e **13**). Nas **Figuras 14** e **15** encontra-se o espectro bidimensional *Cosy* que mostra as correlações existentes entre os  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  e nas **Figuras 16** e **17** encontra-se o espectro bidimensional *Hetcor* que relaciona cada hidrogênio ao seu respectivo carbono, que auxiliaram na atribuição dos sinais. Os espectros bidimensionais serviram para comprovar a coexistência dos produtos de dissustituição e monossustituição, uma vez que não pode-se afirmar pelo espectrômetro de massa. Com o auxílio do experimento de *Cosy* fez-se a atribuição dos hidrogênios H-3'' e H-4'' e também dos hidrogênios da etoxila que foram confirmados pelo experimento de *Hetcor* onde podemos observar a correlação dos hidrogênios CH<sub>2</sub> da etoxila, situados abaixo dos hidrogênios H-7 com o carbono situado na região de 53,1 ppm.

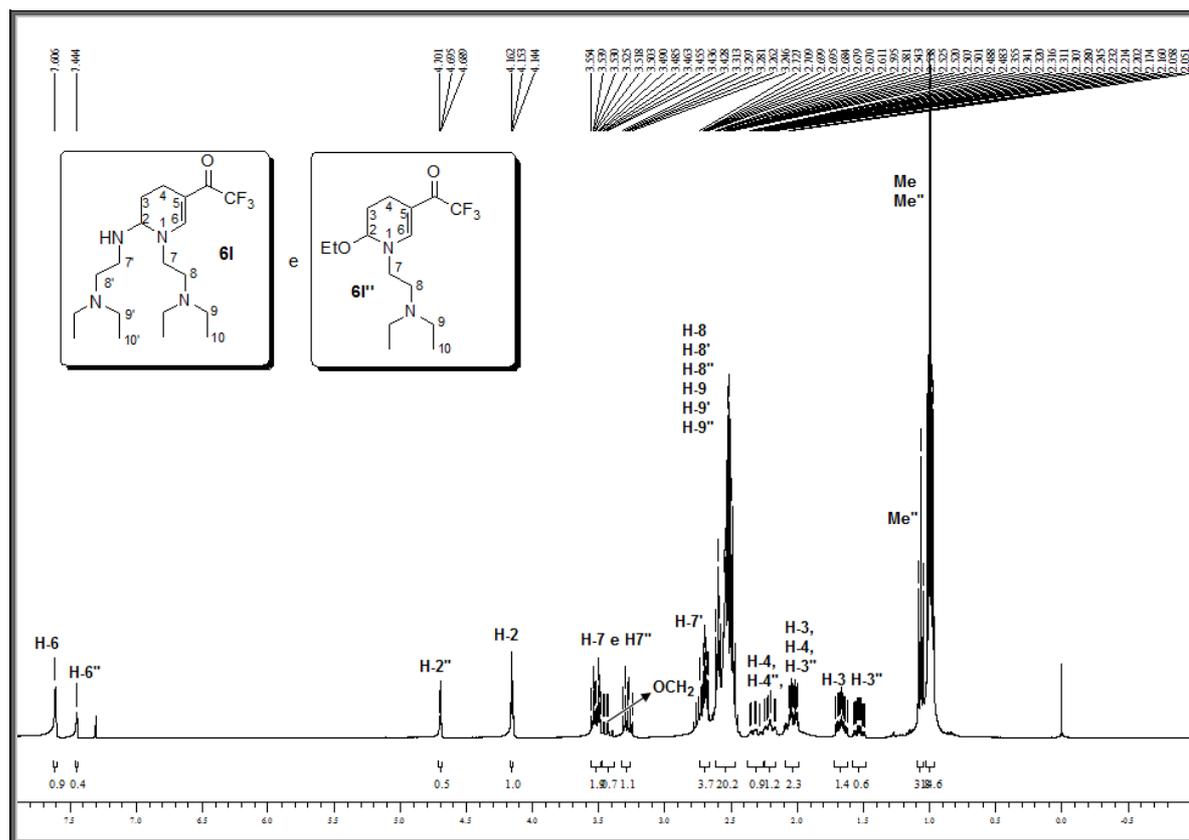


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **6I** e **6I''** em  $\text{CDCl}_3$ .

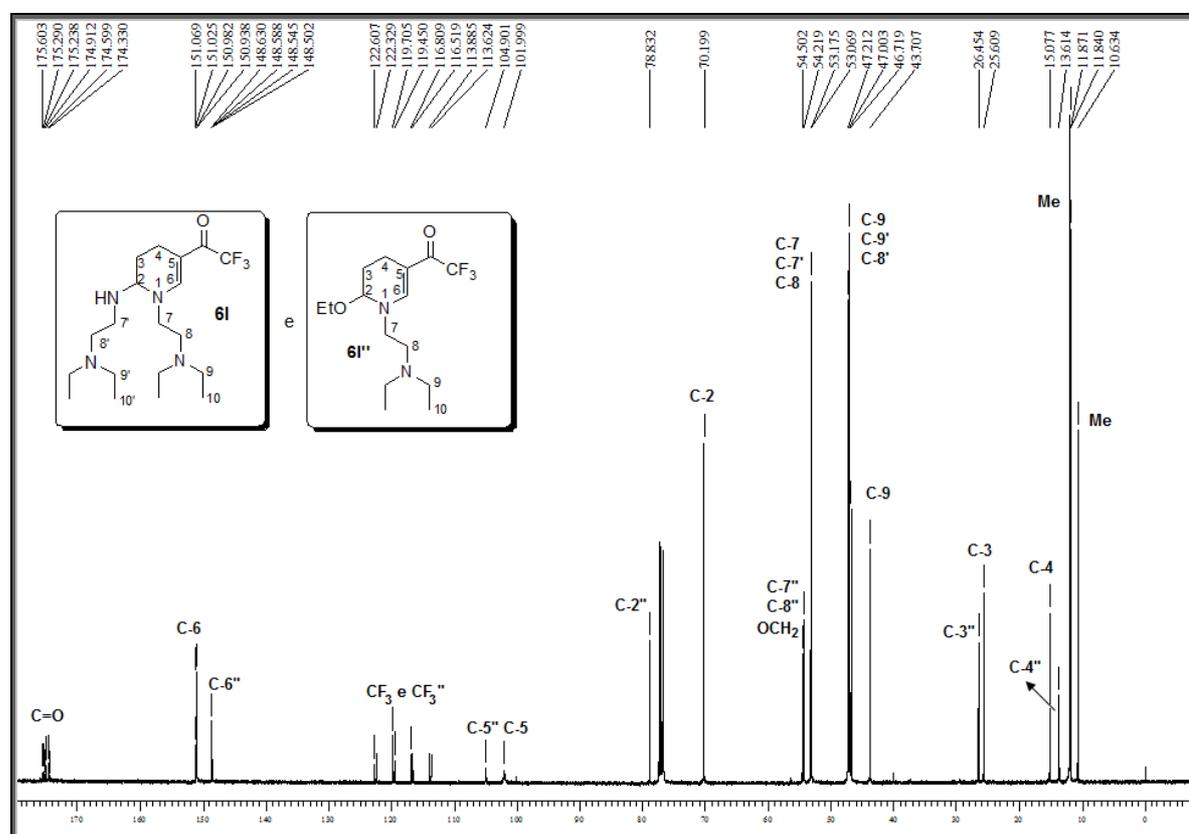


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz do composto **6I** e **6I''** em  $\text{CDCl}_3$ .

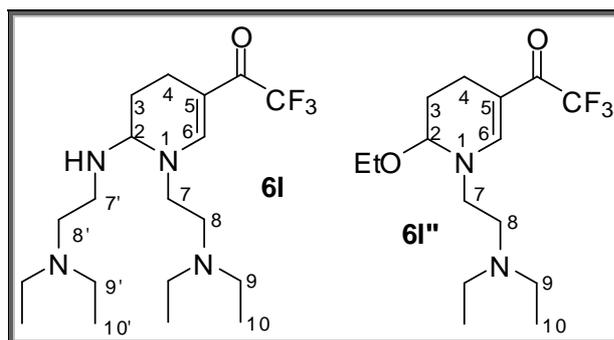
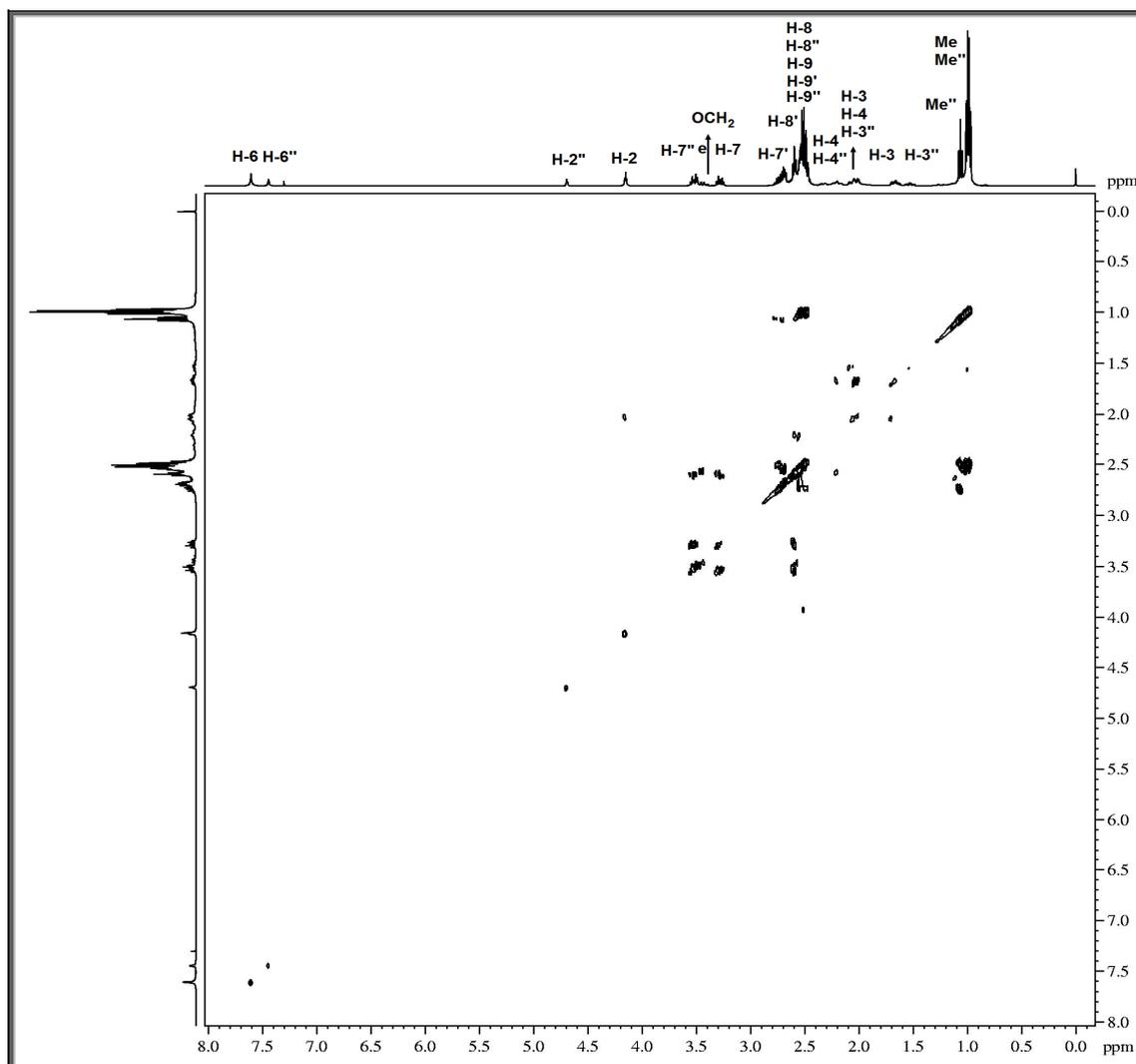
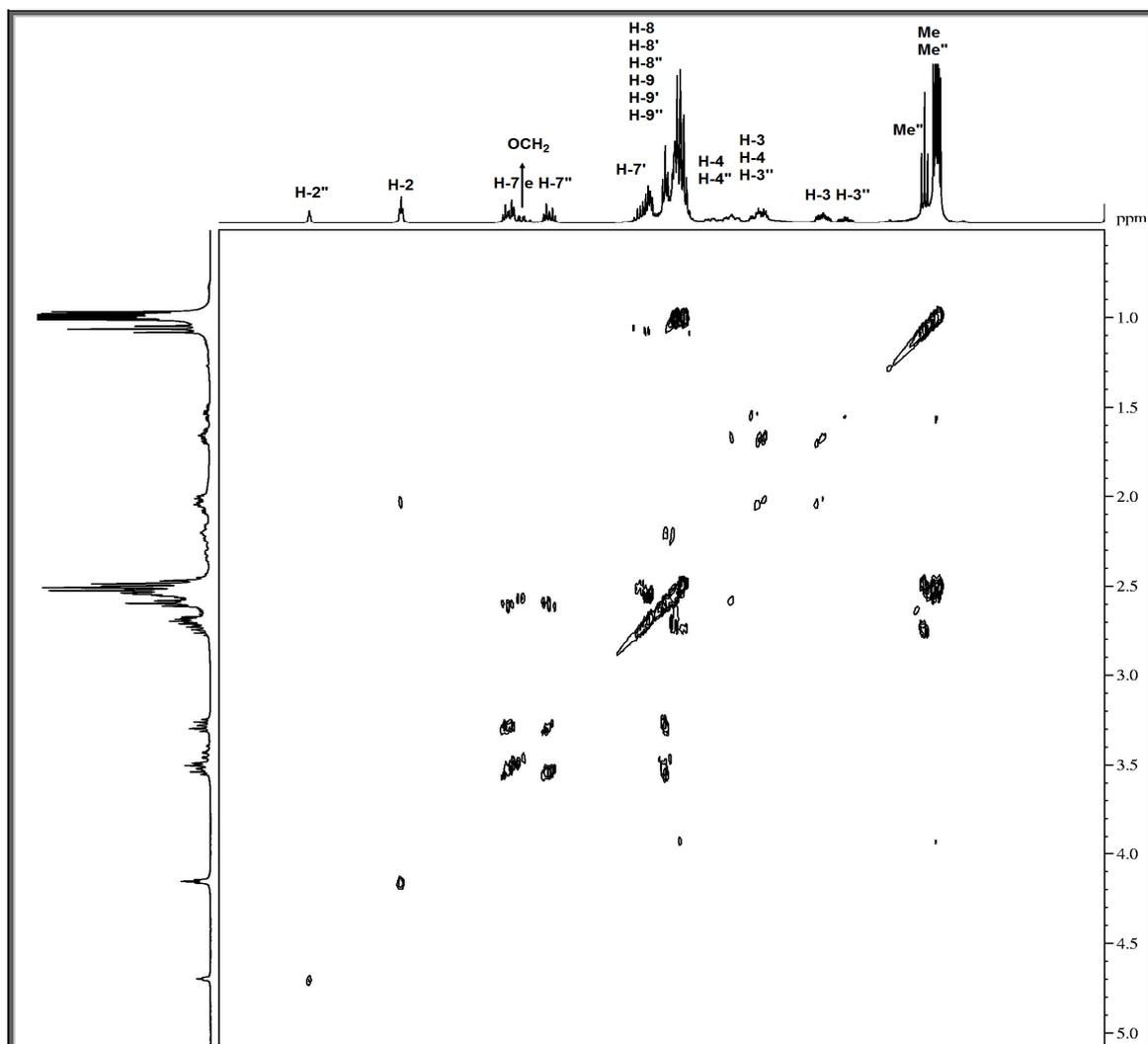
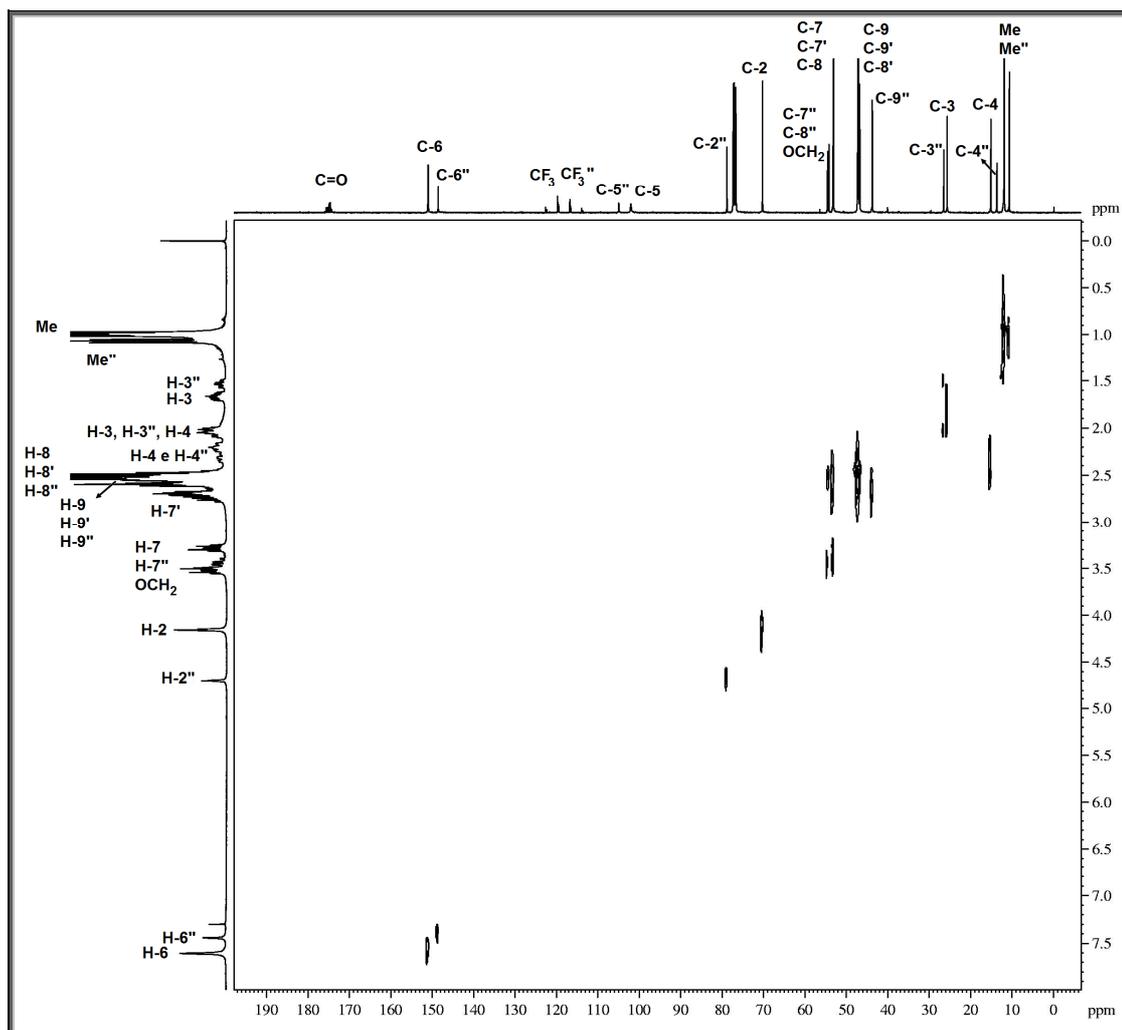


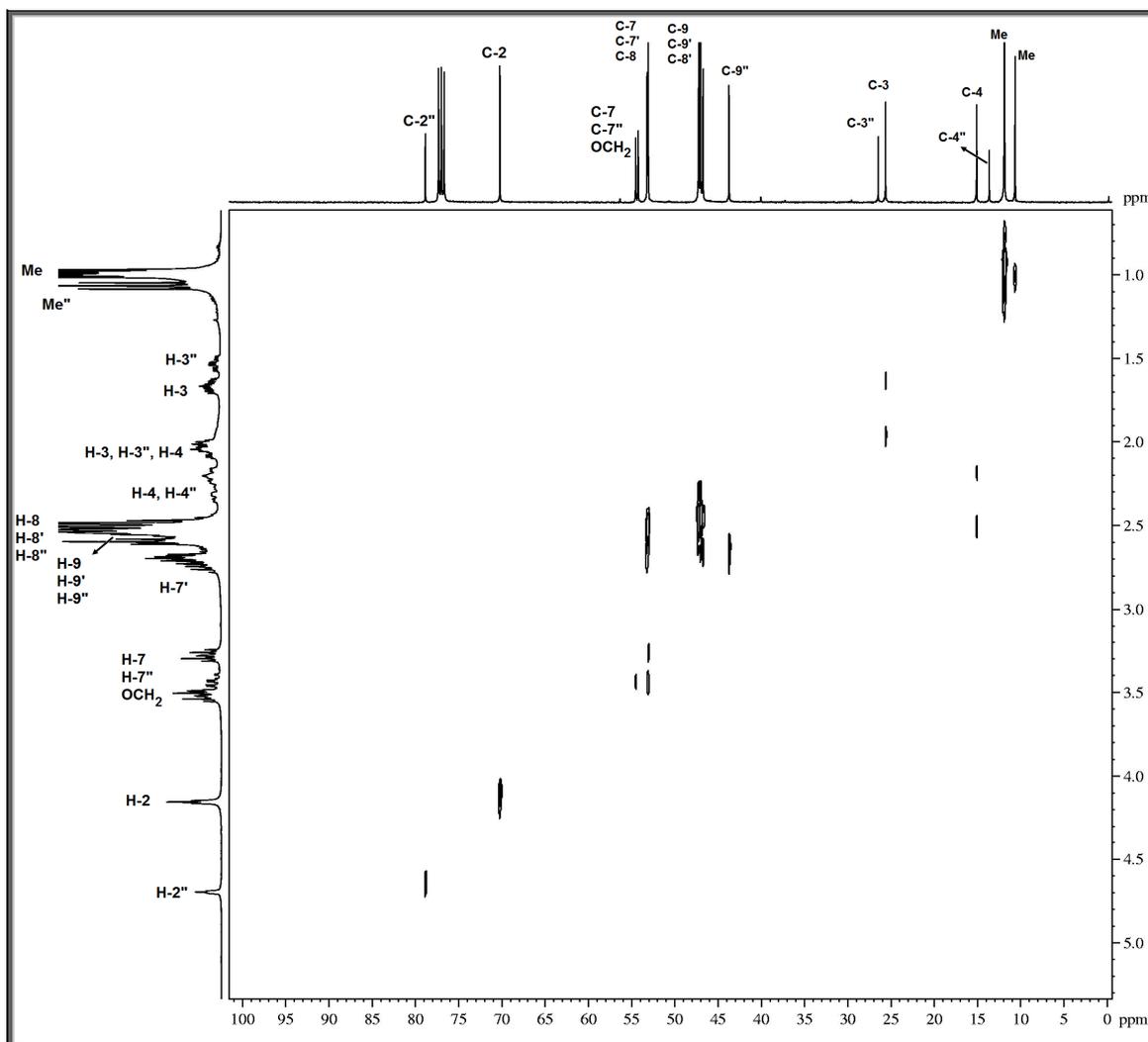
Figura 14. Espectro bidimensional (2D) Cosy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dos compostos **6I** e **6I''** registrados em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 15.** Espectro bidimensional (2D) Cosy (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) dos **compostos 6I e 6I''** registrados em CDCl<sub>3</sub>. Expansão da região de 5,0 a 0,0 ppm.



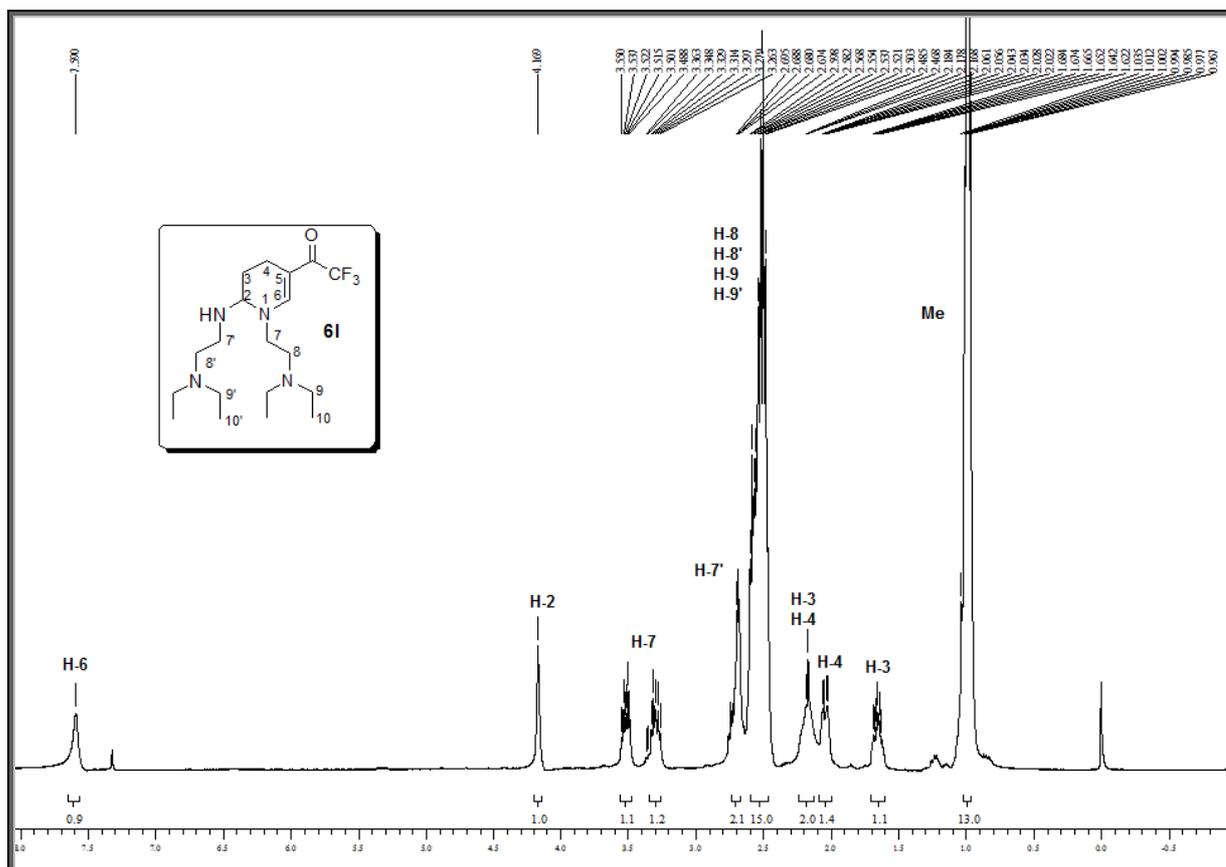
**Figura 16.** Espectro bidimensional (2D) Hetcor ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **6I** e **6I'** registrados em  $\text{CDCl}_3$ .



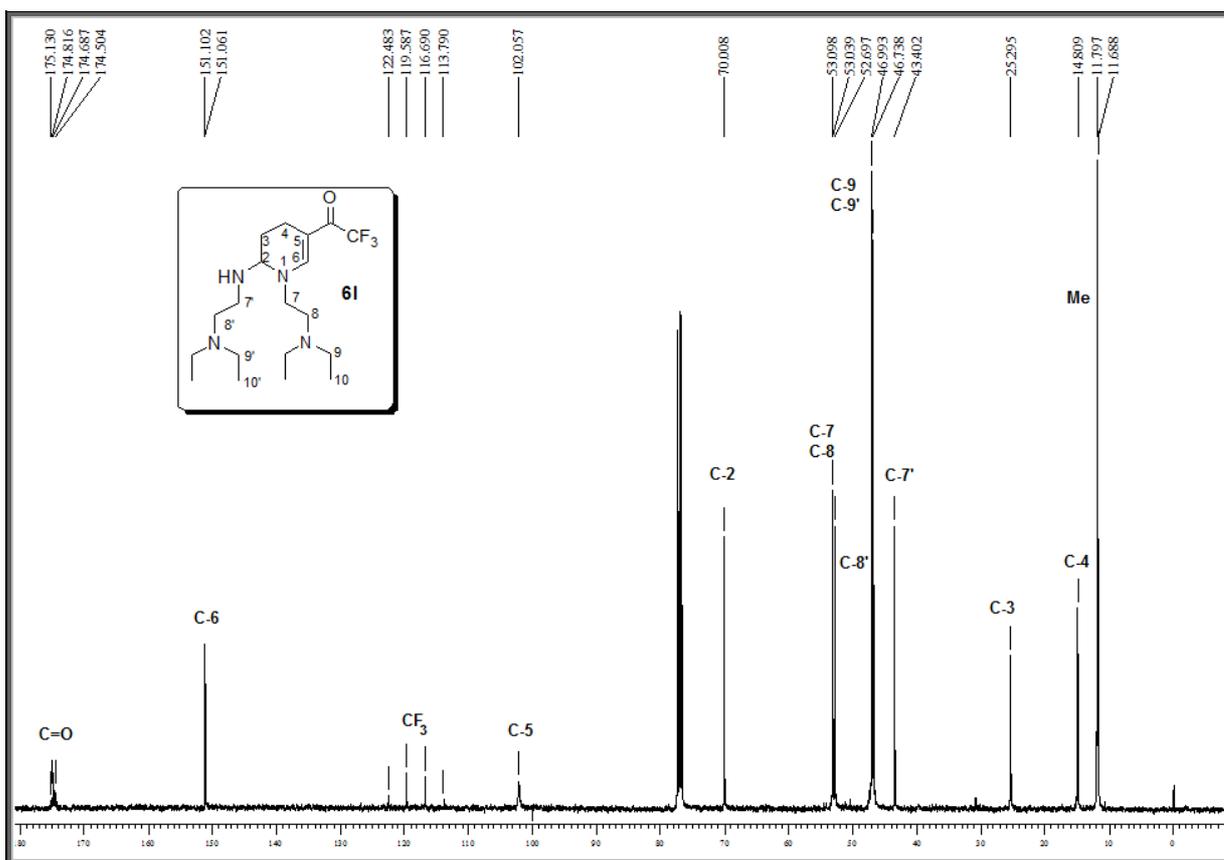
**Figura 17.** Espectro bidimensional (2D) Hetcor ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) dos compostos **6I** e **6I''** registrados em  $\text{CDCl}_3$ . Expansão da região de 5,00 a 0,0 ppm.

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

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



Na **Figura 19** podemos observar um quarteto na região de 174,8 ppm referente ao carbono carbonílico que acopla com os átomos de flúor do grupo  $\text{CF}_3$  com  $^2J_{\text{C-F}} = 31,3$  Hz. O sinal em 151,0 ppm é atribuído ao carbono vinílico hidrogenado C-6. Em 119,6 ppm aparece o quarteto do grupo  $\text{CF}_3$  com  $^1J_{\text{C-F}} = 290,4$  Hz. Em 102,0 ppm é observado um sinal pouco intenso referente ao carbono vinílico não hidrogenado C-5. O C-2 é observado em 70,0 ppm, seguido dos carbonos C-8, C-7 e C-8' em 53,1, 53,0 e 52,7 ppm respectivamente. O carbono C-9 aparece na região de 46,9 ppm e o carbono C-9' em 46,7 ppm. Em 43,4 ppm é observado o carbono C-7'. O carbono C-3 é observado na região de 25,9 ppm, seguido dos carbonos C-4 em 14,8 ppm e das metilas C-10 e C-10' em 11,7 e 11,6 ppm respectivamente.



**Figura 19.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **6I** em  $\text{CDCl}_3$ .

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

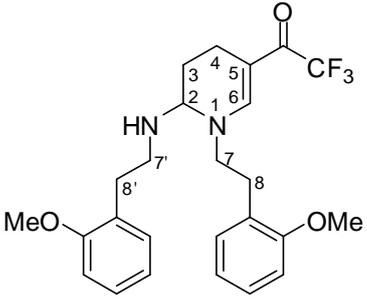
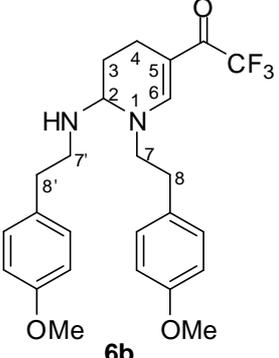
**Tabela 4.** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série **6a-m**

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

<sup>a</sup> Rendimento obtido a partir da enona **4** após purificação.

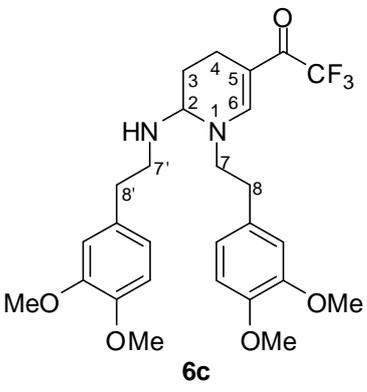
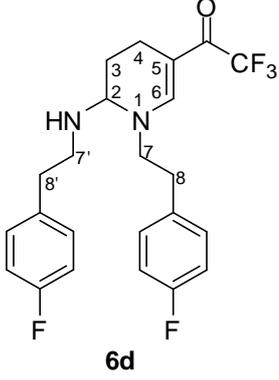
Na **Tabela 5** encontram-se os dados espectrais de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono para os compostos da série **6a-m**.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m**<sup>a-d</sup>

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

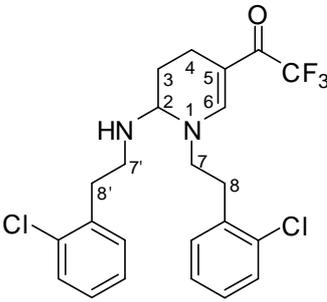
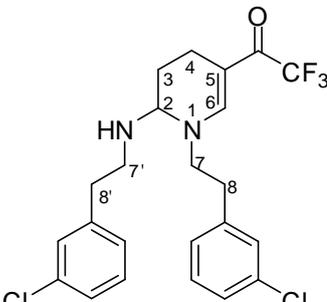
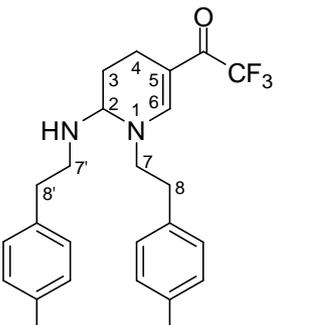
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m** (continuação).<sup>a-d</sup>

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

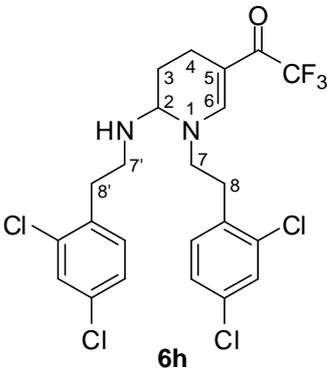
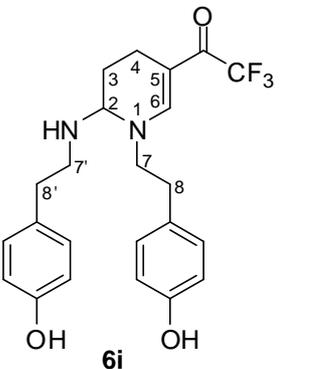
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m** (continuação).<sup>a-d</sup>

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

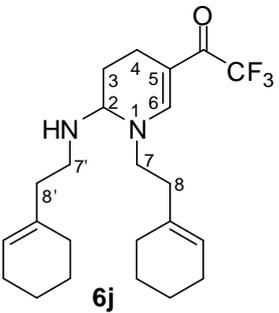
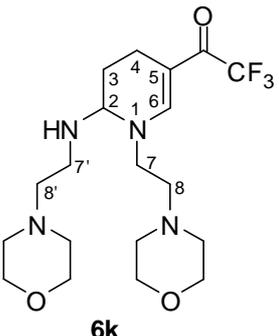
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m** (continuação).<sup>a-d</sup>

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

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m** (continuação).<sup>a-d</sup>

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

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO}-d_6$  como solvente.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **6a-m** (continuação).<sup>a-d</sup>

<p style="text-align: center;"><b>6l</b></p>	<p>7,59 (s, 1H, H-6); 1H, <math>J = 174,8</math> (qua, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,3</math>, 3,2, H-2); 3,53-3,50 (m, 1H, C=O); 150,0 (C-6); 119,6 H-7) 3,32-3,27 (m, 1H, H-7); (qua, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,4</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 2,69-2,67 (m, 2H, H-7'); 102,0 (C-5); 70,0 (C-2); 53,1 2,59-2,46 (m, 16H, H-8, H-8', (C-8); 53,0 (C-7); 52,7 (C-8'); H-9, H-9'); 2,18-2,14 (m, 2H, 46,9 (C-9); 46,7 (C-9'); H-4, H-3); 2,06-2,02 (m, 1H, 43,4,2 (C-8'); 25,9 (C-3); H-4); 1,70-1,61 (m, 1H, H-3); 14,8 (C-4); 11,7, 11,6 (2C, 1,60-1,71 (m, 12H, <math>\text{CH}_3</math>).<sup>b,c</sup> <math>\text{CH}_3</math>).<sup>b,c</sup></p>
<p style="text-align: center;"><b>6m</b></p>	<p>8,45, 8,34 (s, 2H, NH indol); 174,8 (qua, <math>^2J_{\text{C-F}} = 30,5</math>, 7,56-6,76 (m, 11H, H-6, Ar); C=O); 150,8 (C-6); 136,3, 3,89 (t, 1H, <math>J = 3,2</math>, H-2); 127,1, 126,5, 122,6, 122,1, 3,71-3,62 (m, 1H, H-7); 3,44- 122,0, 121,9, 119,4, 191,1, 3,38 (m, 1H, H-7); 2,99-2,87 118,5, 117,9, 112,9, 111,5, (m, 6H, H-7', H-8, H-8'); 111,3, 111,2, 110,9 (16C, 2,40-2,40 (m, 1H, H-4); 2,00- Ar); 118,6 (qua, <math>^1J_{\text{C-F}} = 1,94</math> (m, 1H, H-3); 1,82-1,78 292,0, <math>\text{CF}_3</math>); 102,0 (C-5); (m, 1H, H-4); 1,41-1,35 (m, 69,6 (C-2); 54,8 (C-7); 45,9 1H, H-3).<sup>b,c</sup> (C-7'); 25,9 (C-8); 25,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,8 (C-4).<sup>b,c</sup></p>

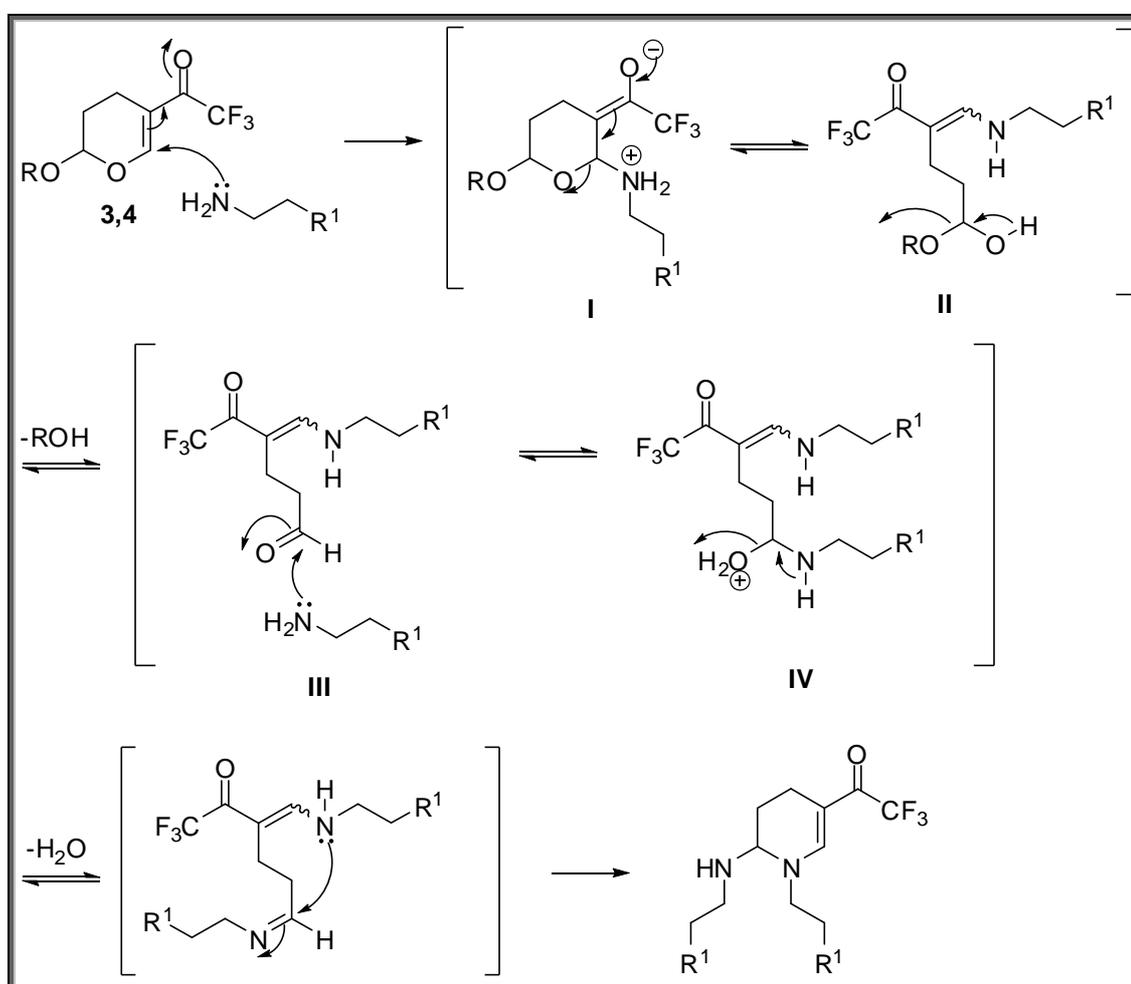
<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

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

A proposta de mecanismo desta classe de compostos, teve como base o mecanismo descrito por Zanatta e colaboradores.<sup>31</sup> O mecanismo da reação inicia-se com a adição de Michael do par de elétrons da amina ao carbono 6 do 2-alcoxi-5-trifluoroacetil-3,4-diidro-2H-pirano, onde ocorre o deslocamento dos elétrons  $\pi$  da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário cíclico **I** que está em equilíbrio com o intermediário acíclico **II**. O intermediário **II**, por apresentar em sua

estrutura um hemiacetal que é instável, elimina uma molécula de álcool que resulta na formação do aldeído **III**, mais estável. O segundo equivalente da amina utilizada ataca, nucleofilicamente, a carbonila do aldeído gerando a estrutura **IV** que está em equilíbrio com a estrutura **III** e, após a liberação de uma molécula de água, gera a imina representada na estrutura **V**. Em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular onde o par de elétrons do nitrogênio da enaminona formada, ataca o carbono imínico gerando as 2-amino-1-alkil-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-m**) desejadas (**Esquema 21**).

### Esquema 21



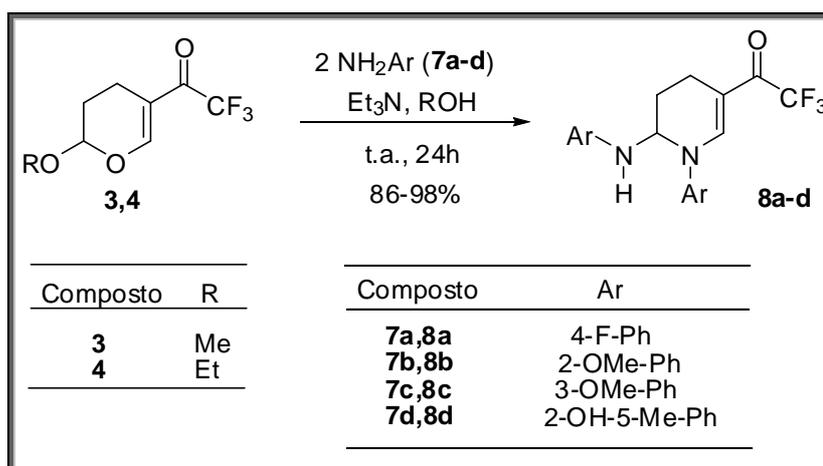
### 3.4 Obtenção das 2-amino-1-aryl-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetraidropiridinas (8a-d)

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

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

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

### Esquema 22



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

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

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

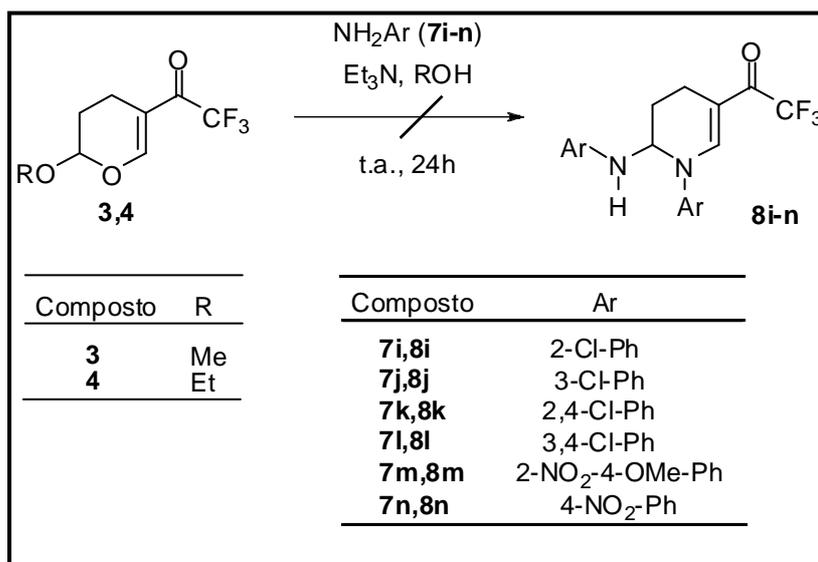
<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado. <sup>b</sup> Isolamento do material de partida.

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

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

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

### Esquema 23

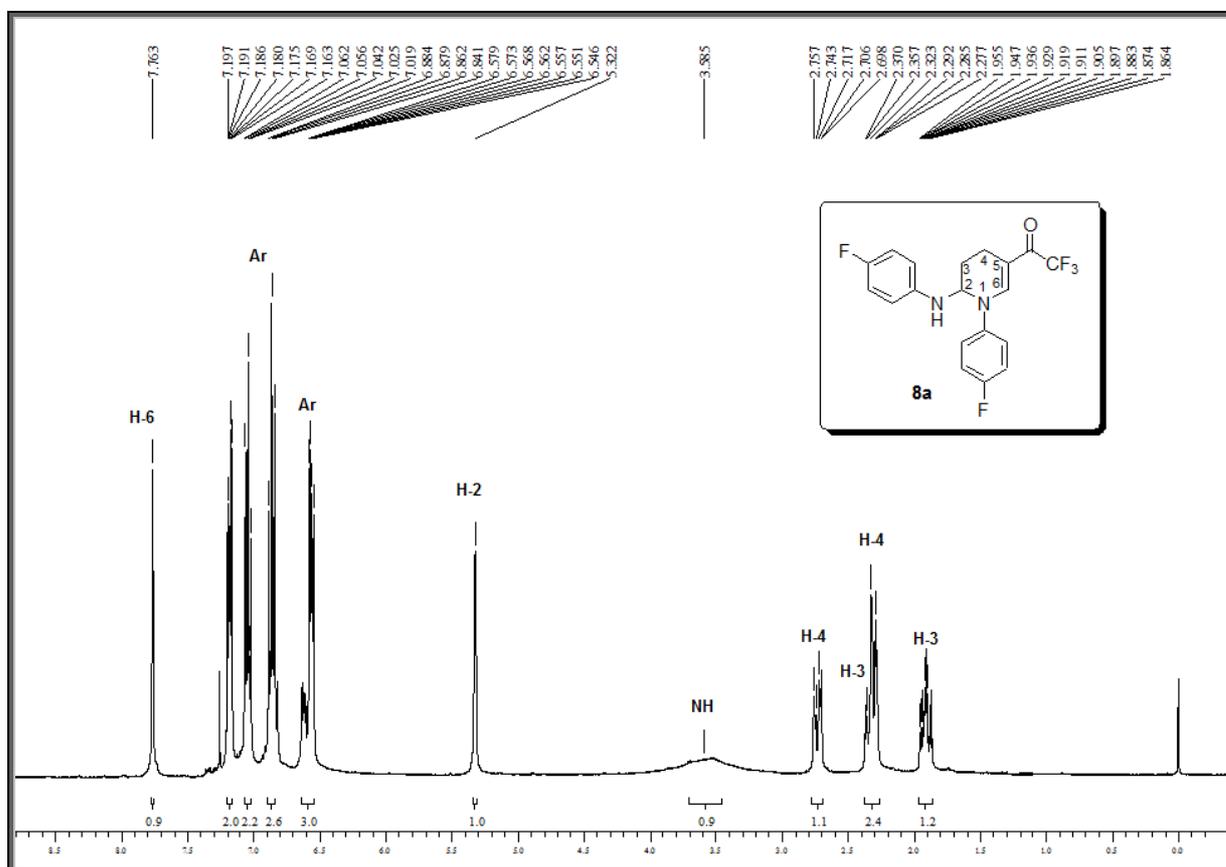


#### 3.4.1. Identificação dos compostos da série **8a-d**.

A identificação dos compostos **8a-d** foi conseguida a partir dos dados dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, uma vez que os compostos não puderam ser identificados por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas (GC-MS). Para elucidação estrutural da série **8a-d**, selecionou-se os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto **8a** (**Figuras 20 e 21** respectivamente), registrado em CDCl<sub>3</sub>, tendo como parâmetro de referencia interna o TMS.

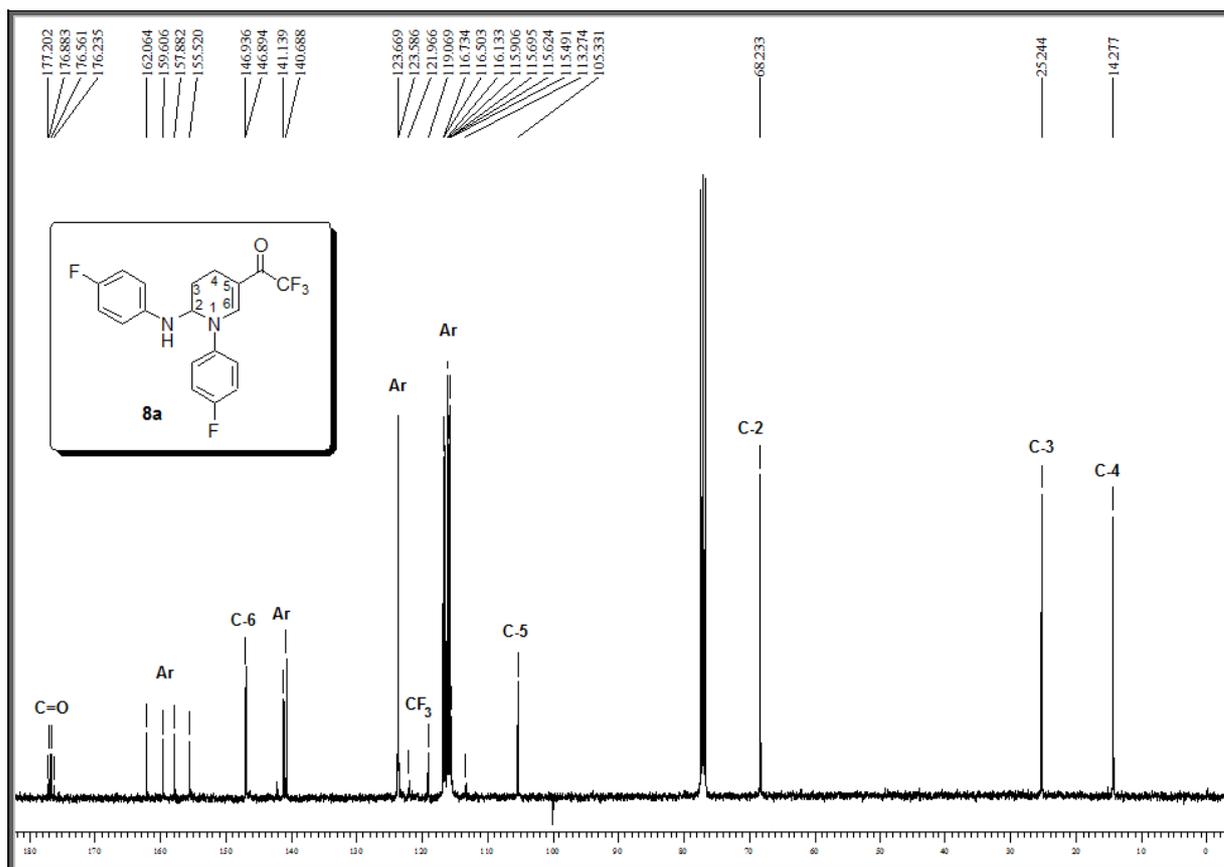
Na **Figura 20** Pode-se observar um singlete, na região de 7,76 ppm, referente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 7,25 a 6,53 ppm aparecem os sinais do anel aromático que desdobram-se em vários sinais devido ao acoplamento com o átomo de flúor na posição *para*. Em 5,32 ppm aparece um singlete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

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



**Figura 20.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .

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



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .

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

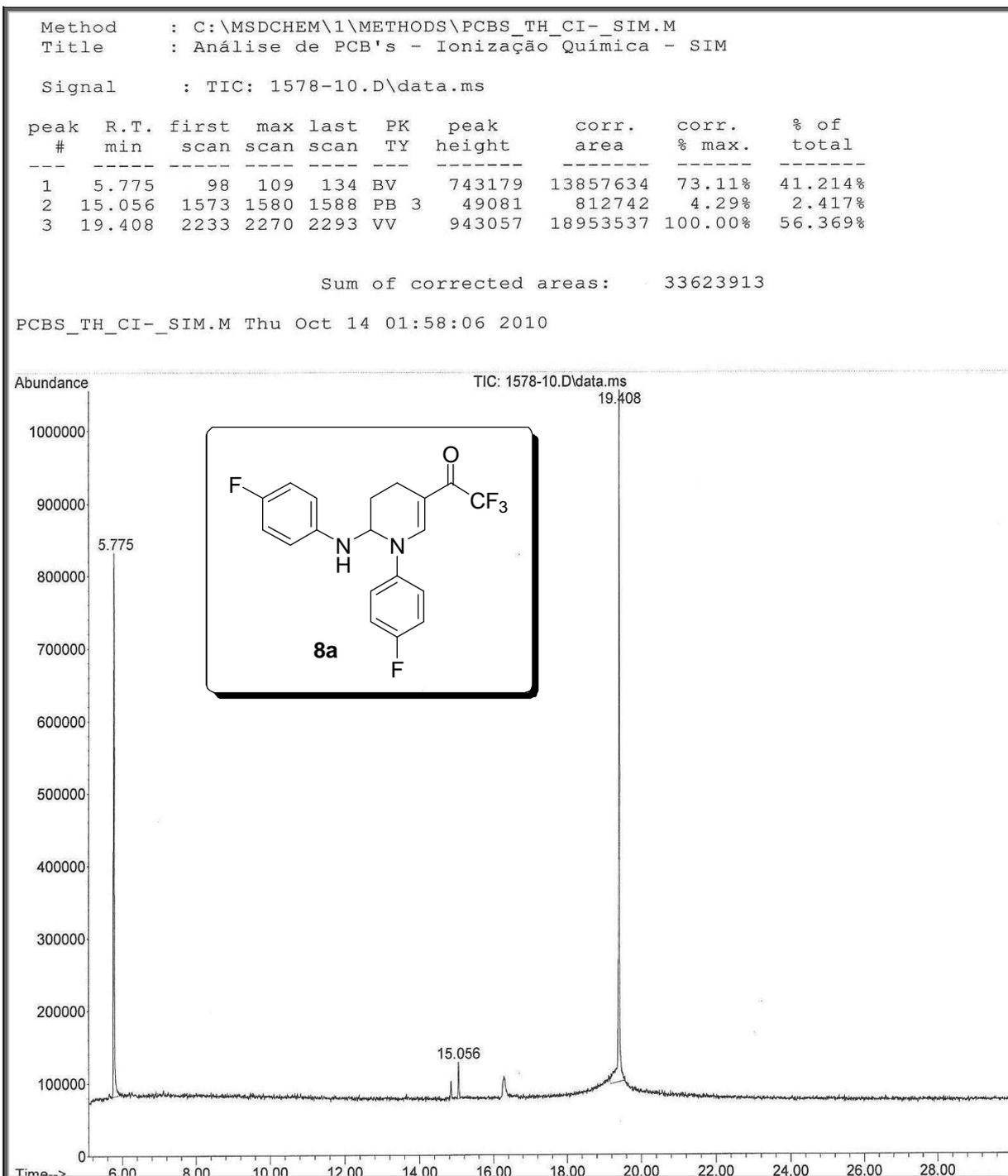


Figura 22. Cromatograma de íons totais do composto 8a.

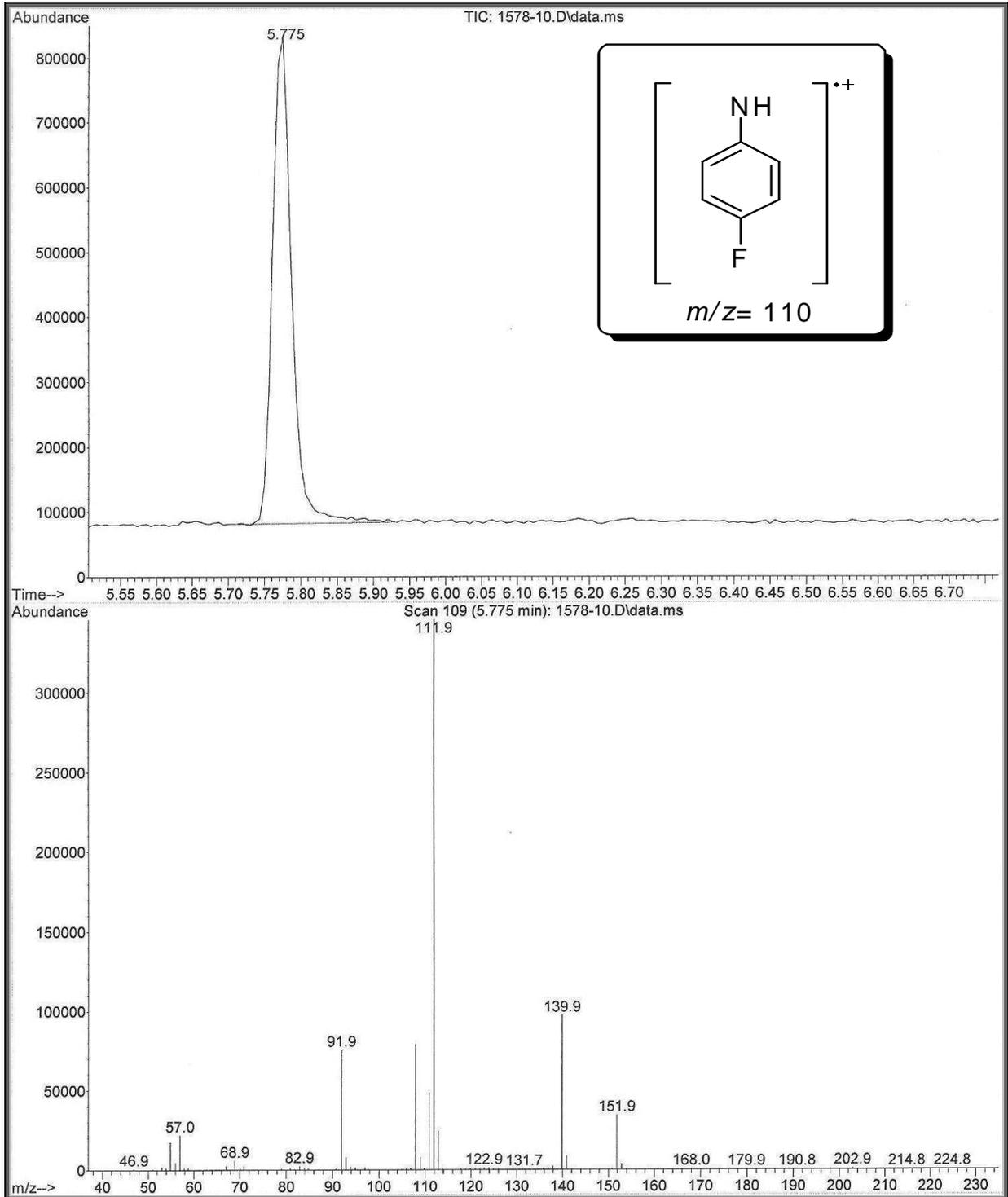
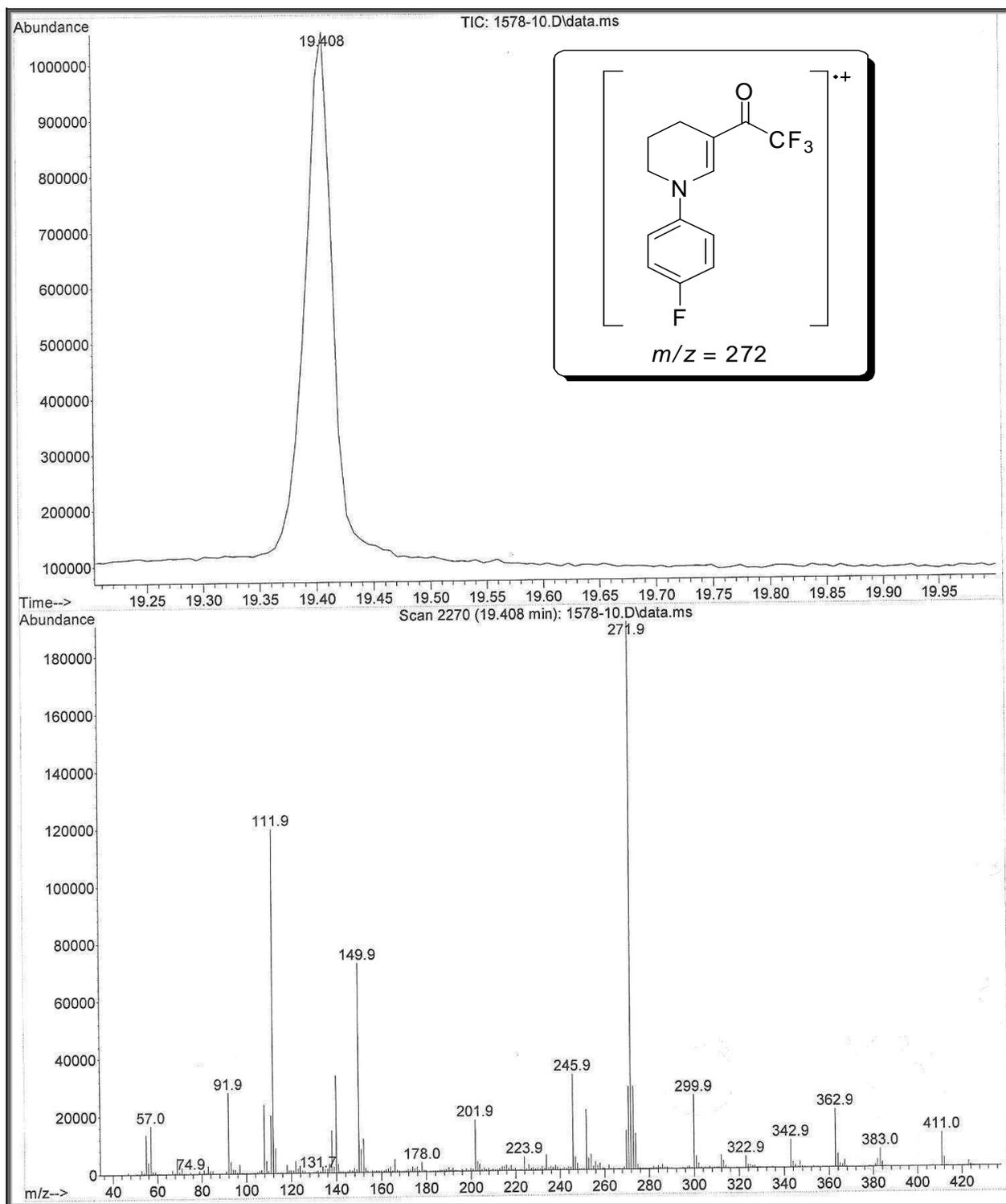


Figura 23. Espectro de massas (CI, 70 eV) para o composto 8a.



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

A purificação dos compostos, quando necessária, foi realizada utilizando-se filtração em coluna alternando-se camadas de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, alumina neutra, carvão ativo e novamente alumina neutra ou através de recristalização em diclorometano a quente ou em solução de clorofórmio:metanol na proporção de 5:1.

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

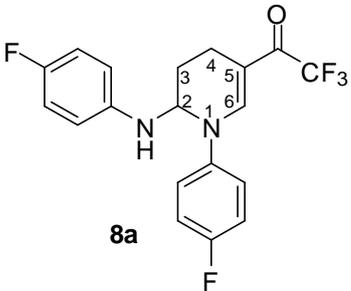
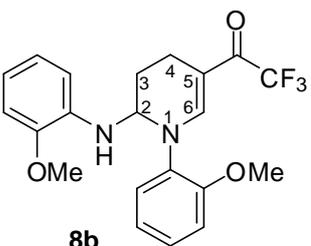
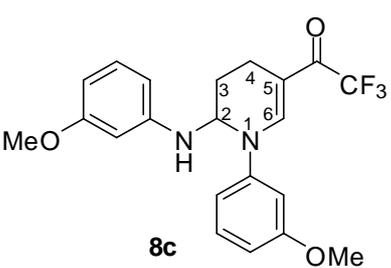
**Tabela 7.** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos da série **8a-d**.

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

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado, tendo como material de partida a enona **3**.

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

Tabela 8. Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **8a-d**<sup>a-d</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>8a</b></p>	7,76 (s, 1H, H-6); 7,19-7,16 (m, 2H, Ar); 7,06-7,01 (m, 2H, Ar); 6,88-6,84 (m, 2H, Ar); 5,32 (s, 1H, H-2); 3,58 (s, 1H, NH); 2,75-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,27 (m, 2H, H-3, H-4); 1,95-1,86 (m, 1H, H-3). <sup>b,c</sup>	176,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,2$ , C=O); 162,0, 157,8 (d, 2C, Ar); 141,1, 140,6, 123,6, 123,5, 116,7, 116,5, 115,9, 115,6, 115,6, 115,4 (10C, Ar); 146,9 (C-6); 119,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 291,2$ , CF <sub>3</sub> ); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>8b</b></p>	7,59 (s, 1H, H-6); 7,27-6,30 (m, 8H, Ar); 5,35 (s, 1H, H-2); 4,80 (d, $J = 9,6$ , 1H, NH); 3,81, 3,78 (s, 6H, OMe); 2,80-2,70 (m, 1H, H-4); 2,48-2,41 (m, 1H, H-4); 2,29-2,19 (m, 1H, H-3); 2,14-2,03 (m, 1H, H-3). <sup>a,c</sup>	176,4 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,1$ , C=O); 154,2, 146,8, 134,9, 134,4, 129,0, 127,3, 121,0, 120,7, 118,0, 111,7, 111,4, 109,8 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,3 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,4$ , CF <sub>3</sub> ); 103,5 (C-5); 66,9 (C-2); 55,5, 55,4 (2C, OMe); 26,1 (C-3); 14,7 (C-4). <sup>b,c</sup>
 <p><b>8c</b></p>	7,89 (s, 1H, H-6); 7,27-7,23 (m, 1H, Ar); 7,11-7,07 (m, 1H, Ar); 6,80-6,74 (m, 3H, Ar); 6,36-6,20 (m, 3H, Ar); 5,44 (d, 1H, $J = 4,6$ , H-2); 4,25 (d, $J = 4,6$ , 1H, NH); 3,72, 3,69 (s, 6H, OMe); 2,77-2,69 (m, 1H, H-4); 2,37-2,29 (m, 2H, H-3, H-4); 1,91-1,82 (m, 1H, H-3). <sup>b,c</sup>	176,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 32,7$ , C=O); 160,9, 160,6, 145,8, 145,7, 130,5, 130,3, 112,7, 111,6, 106,7, 106,6, 104,2, 100,1 (12C, Ar); 146,1 (C-6); 119,0 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 289,3$ , CF <sub>3</sub> ); 105,7 (C-5); 66,8 (C-2); 55,2, 55,0 (2C, OMe); 25,2 (C-3); 14,4 (C-4). <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX 200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

**Tabela 8.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos da série **8a-d** (continuação) <sup>a-d</sup>

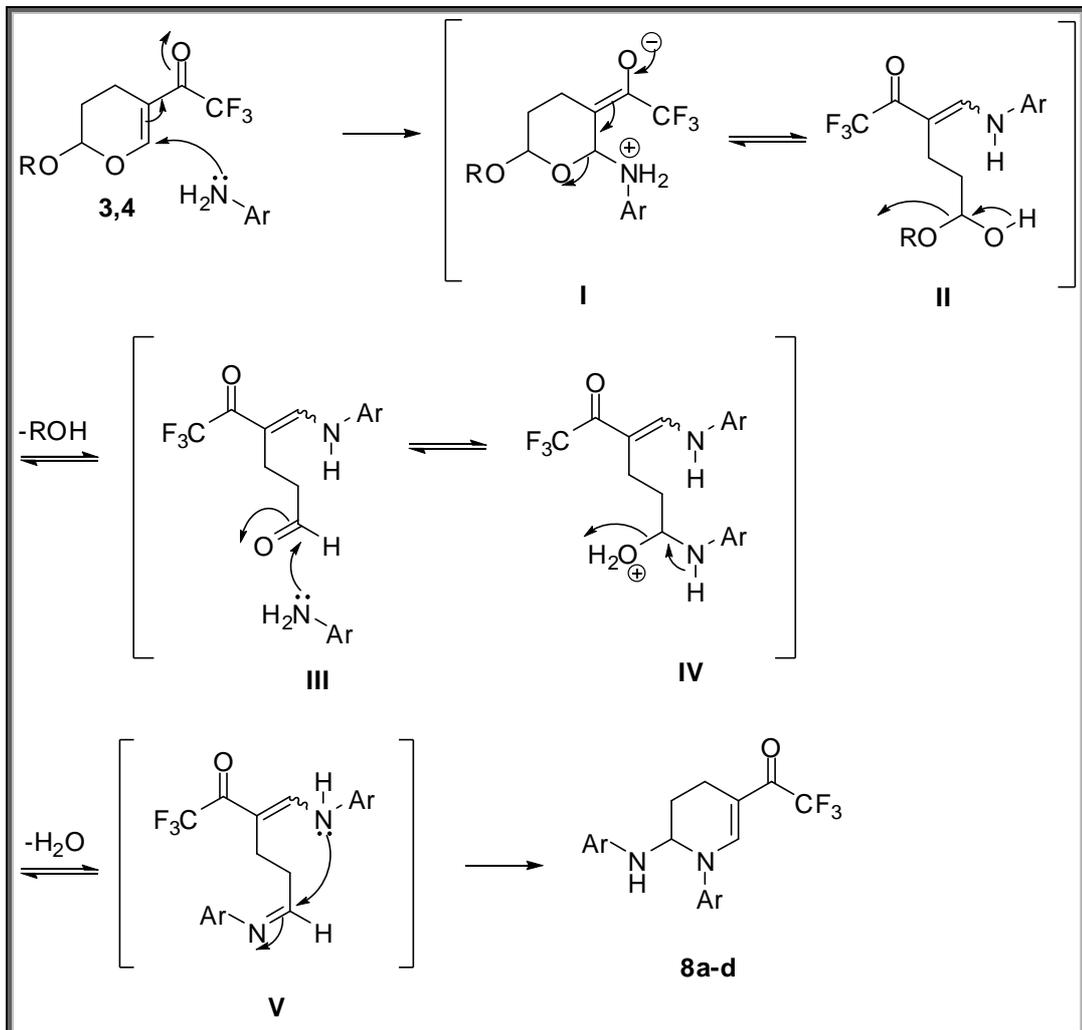
	<p>9,71, 8,94 (s, 2H, OH), 7,59 (s, 1H, H-6); 7,03-6,24 (m, 6H, Ar); 5,48 (d, 1H, <math>J = 9,0</math>, H-2); 4,8 (d, 1H, <math>J = 9,5</math>, NH); 2,62-2,58 (m, 1H, H-4); 2,32-2,29 (m, 1H, H-3); 2,18-2,14 (m, 1H, H-4); 2,14 (s, 3H, Me); 2,00 (s, 3H, Me); 2,00-1,95 (m, 1H, H-3). <sup>b,d</sup></p> <p>173,9 (qua, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,4</math>, C=O); 150,7 (C-6); 149,4, 142,0, 133,6, 131,3, 128,7, 128,1, 127,6, 126,9, 117,8, 116,2, 113,8, 113,1 (12C, Ar); 119,0 (qua, <math>^1J_{\text{C-F}} = 292,7</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 102,1 (C-5); 66,3 (C-2); 25,4 (C-3); 20,2, 19,5 (2C, Me); 14,3 (C-4). <sup>b,d</sup></p>
--	--

<sup>a</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>b</sup> Espectros de RMN registrados em espectrômetro Bruker DPX400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ . <sup>c</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente. <sup>d</sup> Espectro registrado utilizando  $\text{DMSO-}d_6$  como solvente.

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

A proposta de mecanismo desta classe de compostos, tal como o da série **6**, teve como base o mecanismo descrito por Zanatta e colaboradores.<sup>31</sup> O mecanismo da reação inicia-se com a adição de Michael do par de elétrons da anilina ao carbono 6 do 2-alcóxi-5-trifluoroacetyl-3,4-diidro-2*H*-pirano, onde ocorre o deslocamento dos elétrons  $\pi$  da dupla ligação pelo sistema conjugado, formando o intermediário cíclico **I** que está em equilíbrio com o intermediário acíclico **II**. O intermediário **II**, por apresentar em sua estrutura um hemicetal que é instável, elimina uma molécula de álcool que resulta na formação do aldeído **III**, mais estável. O segundo equivalente da anilina utilizada ataca, nucleofilicamente, a carbonila do aldeído gerando a estrutura **IV** que está em equilíbrio com a estrutura **III** e, após a liberação de uma molécula de água, gera a imina representada na estrutura **V**. Em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular onde o par de elétrons do nitrogênio da enamina formada, ataca o carbono imínico que é eletrofílico, gerando as 2-amino-1-aryl-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahidropiridinas (**8a-d**) desejadas (**Esquema 24**).

## Esquema 24



## 4. CONCLUSÕES

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

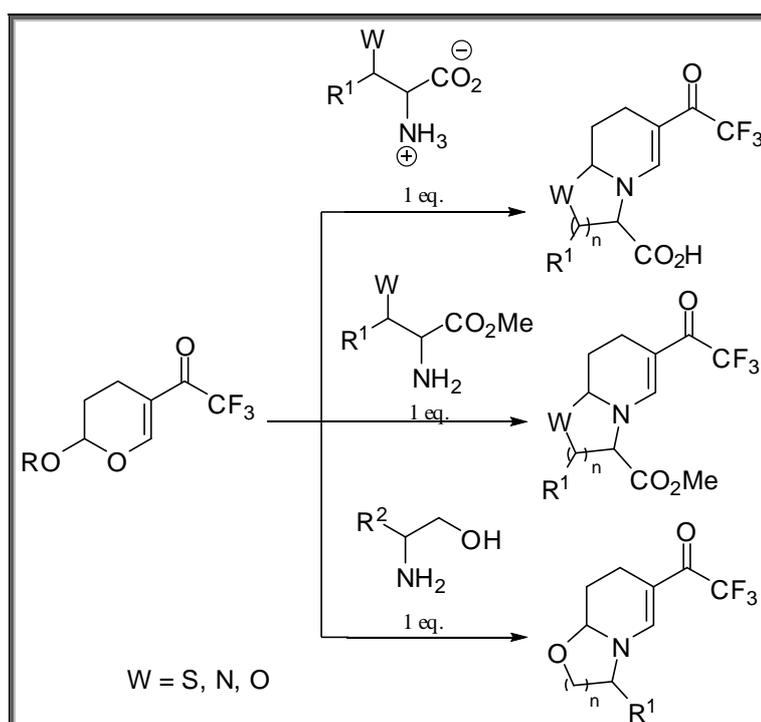
- As 1-alkuil-2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6**), foram obtidas de maneira fácil e em bons rendimentos (90 – 98%) através da reação entre os 2-alcóxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3,4**) e as etilaminas primárias (**5a-m**) em uma única etapa reacional.
- Para as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

## 5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

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

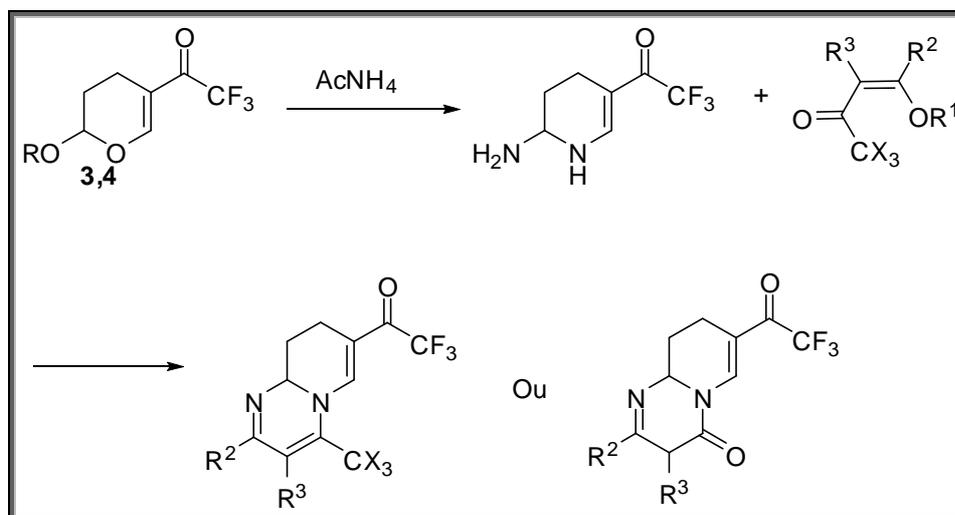
- Submeter os precursores **3** e **4** à reações com aminoácidos e também aminoésteres e aminoálcoois derivados destes aminoácidos (trabalho em andamento) na tentativa de obtenção de uma nova série de heterocíclis fundidos ao núcleo piridínico (**Esquema 25**)

**Esquema 25**



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

## Esquema 26



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

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

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

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 e BRUKER DPX 400 MHz. Para a aquisição dos respectivos espectros foram utilizados  $\text{DMSO-}d_6$  e  $\text{CDCl}_3$  como solventes deuterados, tendo como referência para  $\delta = 0$  ppm o tetrametilsilano (TMS), em tubos de 5mm.

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

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

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

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

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

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

### 6.1.3 Ponto de Fusão

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

### 6.1.4 Massas de Alta Resolução

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

## 6.2 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P. A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.<sup>46</sup> Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

## 6.3 Procedimentos Experimentais

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

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

---

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

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

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com solução de HCl 3% (1 × 30 mL) e água destilada (4 × de 30 mL). A fase aquosa gerada foi extraída com clorofórmio, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi adicionada carbonato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (a fim de remover a umidade e traços ácidos) e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi purificado sob destilação à pressão reduzida. Os compostos **3** e **4** foram obtidos sob a forma de líquidos incolores com rendimentos de 81 e 86 % respectivamente.

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

Rendimento: 81%, líquido incolor.

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):** δ 7,71 (s, 1H, H-6); 5,13 (t, 1H, *J* = 3,2 Hz, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,36-2,29 (m, 2H, H-4); 2,05-1,99 (m, 1H, H-3); 1,87-1,79 (m, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 179,3 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 34,2 Hz, C=O); 159,2 (C-6); 118,1 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 289,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 112,0 (C-5); 100,2 (C-2); 56,5 (OCH<sub>3</sub>); 25,1 (C-3); 14,2 (C-4).

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

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

Rendimento: 86%, líquido incolor.

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 179,2 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 34,7 Hz, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH<sub>2</sub>); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).

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

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

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

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

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

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

Rendimento: 96%, óleo amarelo.

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

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

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

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

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 174,8 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,2 Hz, C=O); 158,6, 158,2, 131,3, 129,5, 129,3, 114,2, 113,9 (12C, Ar); 150,1 (C-6); 119,5 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 296,2 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 55,9 (C-7); 55,1, 55,0 (2C, OMe); 47,2 (C-7'); 35,6 (C-8); 35,2 (C-8'); 25,3 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [MH<sup>+</sup>] 463,2208. Exp.: 463,2205.

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

Rendimento: 98%, sólido amarelo, higroscópico.

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 174,9 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 150,0 (C-6); 149,1, 148,9, 148,0, 147,5, 131,6, 129,7, 122,2, 120,8, 120,3, 111,9, 111,5, 111,2 (12C, Ar); 119,3 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 289,8 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,1 (C-5); 69,5 (C-2); 56,0 (C-7); 55,7 (4C, OMe); 47,3 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,7 (C-8'); 25,1 (C-3); 14,6 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: [MH<sup>+</sup>] 523,2420. Exp.: 523,2418.

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

Rendimento: 94%, óleo amarelo-esverdeado.

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 175,1 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30,0 Hz, C=O); 162,8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 29 Hz, Ar); 160,6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30 Hz, Ar), 135,1, 133,2, 130,2, 130,1, 129,9, (8C, Ar); 149,9 (C-6); 119,4 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1, CF<sub>3</sub>); 102,3 (C-5); 69,8 (C-2); 55,7 (C-7); 47,2 (C-7'); 35,9 (C-8); 35,3 (C-8'); 25,4 (C-3); 14,9 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O: [MH<sup>+</sup>] 439,1809. Exp.: 439,1808.

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

Rendimento: 91%, óleo amarelo-claro

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):** δ 175,7 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,4 Hz, C=O); 150,1 (C-6); 141,4, 139,4, 134,4, 134,1, 129,9, 129,6, 128,7, 128,6, 127,0, 126,8, 126,7, 126,4 (12C, Ar); 120,7 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,1 (C-5); 69,6 (C-2); 55,4 (C-7); 46,8 (C-7'); 36,2 (C-8); 35,7 (C-8'); 25,0 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: [MH<sup>+</sup>] 471,1218. Exp.: 471,1209.

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

Rendimento: 91%, óleo amarelo-claro

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

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

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

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

Rendimento: 90%, óleo amarelo-claro

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

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

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

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

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

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

Rendimento: 93%, óleo laranja.

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 174,7 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30,02, C=O); 150,4 (C-6); 134, 133,0 (2C, =C cicloexenil), 125,2, 123,3 (2C, =CH cicloexenil); 119,5 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 298,5 Hz, CF<sub>3</sub>); 101,8 (C-5); 69,0 (C-2); 53,1 (C-7); 43,4 (C-7'); 38,2 (C-8); 37,9 (C-8'); 27,9, 27,8, 25,0, 22,7, 22,4, 22,2, 21,9 (7C, CH<sub>2</sub> cicloexenil), 25,0 (C-3); 14,7, (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O: [MH<sup>+</sup>] 411,2623. Exp.: 411,2630.

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

Rendimento: 97%, óleo laranja viscoso.

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 175,0 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31 Hz, C=O); 150,7 (C-6); 119,5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 288,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,2 (C-5); 69,8 (C-2); 66,8, 66,6 (2C, OCH<sub>2</sub> morfolina); 58,0 (2C, C-7 e C-8); 53,6, 53,4 (2C, CH<sub>2</sub>-N morfolina); 51,2 (C-7'); 41,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: [MH<sup>+</sup>] 421,2426. Exp.: 421,2424.

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

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

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

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

Rendimento: 98%, sólido bege higroscópico

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

**<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ 172,5 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30,0 Hz, C=O); 155,7, 155,3, 130,0, 129,5, 129,1, 127,0, 115,0, 114,9 (12C, Ar); 150,7 (C-6); 119,3 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 100,6 (C-5); 68,5 (C-2); 55,2 (C-7); 47,2 (C-7'); 35,1 (C-8); 34,1 (C-8'); 24,9 (C-3); 14,7 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [MH<sup>+</sup>] 435,1895. Exp.: 435,1893.

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

Rendimento: 95%, óleo laranja.

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

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 174,8 (qua, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,3 Hz, C=O); 150,0 (C-6); 119,6 (qua, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 290,4 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,0 (C-5); 70,0 (C-2); 53,1 (C-8); 53,0 (C-7); 52,7 (C-8'); 46,9 (C-9); 46,7 (C-9'); 43,4,2 (C-7'); 25,9 (C-3); 14,8 (C-4); 11,7, 11,6 (2C, CH<sub>3</sub>).

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

Rendimento: 90%, óleo marrom viscoso

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 174,8 (qua, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30,5 Hz, C=O); 150,8 (C-6); 136,3, 127,1, 126,5, 122,6, 122,1, 122,0, 121,9, 119,4, 191,1, 118,5, 117,9, 112,9, 111,5, 111,3, 111,2, 110,9 (16C, Ar); 118,6 (qua, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 292,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,0 (C-5); 69,6 (C-2); 54,8 (C-7); 45,9 (C-7'); 25,9 (C-8); 25,8 (C-8'); 25,2 (C-3); 14,8 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O: [MH<sup>+</sup>] 481,2215. Exp.: 481,2211.

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

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

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

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

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

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

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

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

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** δ 176,8 (qua, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,2 Hz, C=O); 162,0 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 245,8 Hz, Ar); 157,8 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 236,2 Hz, Ar); 141,1, 140,6, 123,6, 123,5 116,7, 116,5, 115,9, 115,6, 115,6, 115,4 (10C, Ar); 146,9 (C-6); 119,6 (qua, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,2 Hz, CF<sub>3</sub>); 105,3 (C-5); 68,2 (C-2); 25,2 (C-3); 14,2 (C-4). EMAR (ESI) m/z calc. para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O: [MH<sup>+</sup>] 383,1183. Exp.: 383,1179.

**Método para a obtenção dos produtos 8b-d**

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

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

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

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

Rendimento: 88%, óleo amarelo.

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

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

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

Rendimento: 88%, óleo amarelo.

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

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

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

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

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

**<sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz):** δ 173,9 (qua, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,4 Hz, C=O); 150,7 (C-6); 149,4, 142,0, 133,6, 131,3, 128,7, 128,1, 127,6, 126,9, 117,8, 116,2, 113,8, 113,1 (12C, Ar); 119,0 (qua, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,7 Hz, CF<sub>3</sub>); 102,1 (C-5); 66,3 (C-2); 25,4 (C-3); 20,2, 19,5 (2C, Me); 14,3 (C-4). EMAR (ESI) *m/z* calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: [MH<sup>+</sup>] 407,1582. Exp.: 407,1585.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Favi, G.; Attanasi, O. A.; Fillipone, P.; Giorgi, G.; Mantellini, F.; Moscatelli, G.; Spinelli, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1983.
- 2 - Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis and Applications* Willey-VHC GmbH and Co. KGaA, 2ª ed. **2003**.
- 3 - *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 2, p xv.
- 4 - a) Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J. J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2774. b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neurosci.* **2006**, 138, 869. c) Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 453. d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, A.; Ascherio, J. F.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, 26, 535.
- 5 - Knaus, E. E.; Yeung, J. M.; Corleto, L. A. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 720.
- 6 - Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1721.
- 7 - Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.
- 8 - Glase, S. A.; Akunne, H. C.; Heffner, T. G.; Jaen, J. C.; Mackenzie, R. G.; Meltzer, L. T.; Pugsley, T. A.; Smith, S. J.; Wise, L. D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3179.
- 9 - Padrón, J. M.; Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Veja-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2681.
- 10 - Tripathi, R. P.; Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 625.
- 11 - Foss, J.; Fraenkel, G.; Ho, C. C.; Liang, Y. Rizvi, S. Q. A.; Stucki, H.; Steel, F. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4, 327.
- 12 - De Kimpe, N.; Aelterman, W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2563.
- 13 - Wenkert, E.; Dave, K. G.; Haglid, F.; Lewis, R. G.; Oishi, T.; Stevens, R. V.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 747.

- 14 - a) Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1967. b) Gandolfi, C. A.; Frigerio, M.; Zaliani, A.; Riva, C.; Palmisano, G.; Pilati, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6335.
- 15 - a) Waldmann, H. *Synthesis* **1994**, *6*, 535. b) Oh, T.; Reilly, M. *Org. Prep. Proceed Int.* **1994**, *26*, 131.
- 16 - a) Comins, D. L.; Kuethe, J. T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1031. b) Paulsen, H.; Antons, S.; Brandes, A.; Lögers, M.; Müller, S. N.; Naab, P.; Schmeck, C.; Schneider, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373. c) Otera, J.; Fujita, Y.; Fukuzumi, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9409. d) Giuseppone, N.; Courtaux, Y.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845.
- 17 - Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *147*, 1013.
- 18 - Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- 19 - Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3635
- 20 - Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2008**, p. 8.
- 21 - (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 2766; (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 3270.
- 22 - a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499. b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013. c) Hojo, M.; Masuda, R.; Sakagushi, S.; Takagawa, M. *Synthesis* **1986**, 1016. d) Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, S. R. T.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177. e) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zantta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
- 23 - Bonacorso, H. G.; Bortolotto, G. P.; Navarini, J.; Porte, L. M. F.; Wiethan, C. W.; Zanata, N.; Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1297.
- 24 - Zanatta, N.; Wouters, A. D.; Fantinel, L. Silva, F. M.; Barrichello, R.; Silva, P.; Ramos, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synlett*, **2009**, 755.
- 25 - Bonacorso, H. G.; Porte, L.; Cechinel, C.; Paim, G.; Deon, E.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1392.
- 26 - a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.

- 27 - Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4835.
- 28 - Bonacorso, H. G.; Andrighetto, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 3752.
- 29 - Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; da Rosa, L. F.; da Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 1234.
- 30 - Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 5, 765.
- 31 - Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Nachtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1436.
- 32 - Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; München, S.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2010**, 1, 2348.
- 33 - Okada, E.; Okumura, H.; Nishida, Y.; Kitahora, T. *Heterocycles*, **1999**, 50, 377.
- 34 - Zhu, S.; Jin, G.; Peng, W.; Huang, Q. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 2899.
- 35 - Taylor, M. D.; Badger, E. W.; Steffen, R. P.; Haleen, S. J.; Pugsley, T. A.; Shih, Y. H.; Weishaar, R. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1659.
- 36 - Olesen, P. H.; Swedberg, m. D. B.; Rinvall, K. *Bioorg. Med.Chem.* **1998**, 6, 1623.
- 37 - a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. b) Bosser, F.; Beyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int.* **1981**, 20, 762.
- 38 - Jones, R. C. F.; Turner, I.; Howard, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6329
- 39 - Sridharan, V.; Maiti, S.; Menéndez, J. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9365.
- 40 - Lhommet. G.; Romain, N.; Vanucci-Bacqué, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9044.
- 41 - Mellor J. M.; Coles, S. J.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10057.
- 42 - Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411
- 43 - Nachtigall, F. M. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2005**, p.48
- 44 - Fernandes, L. S. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, **2006**, p.52
- 45 - Wouters, A. D. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Maria – Santa Maria, RS, **2008**, pg. 45.

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

## **ANEXOS**

**Anexo I:**  
**Espectros de Hidrogênio e Carbono dos Compostos Sintetizados**

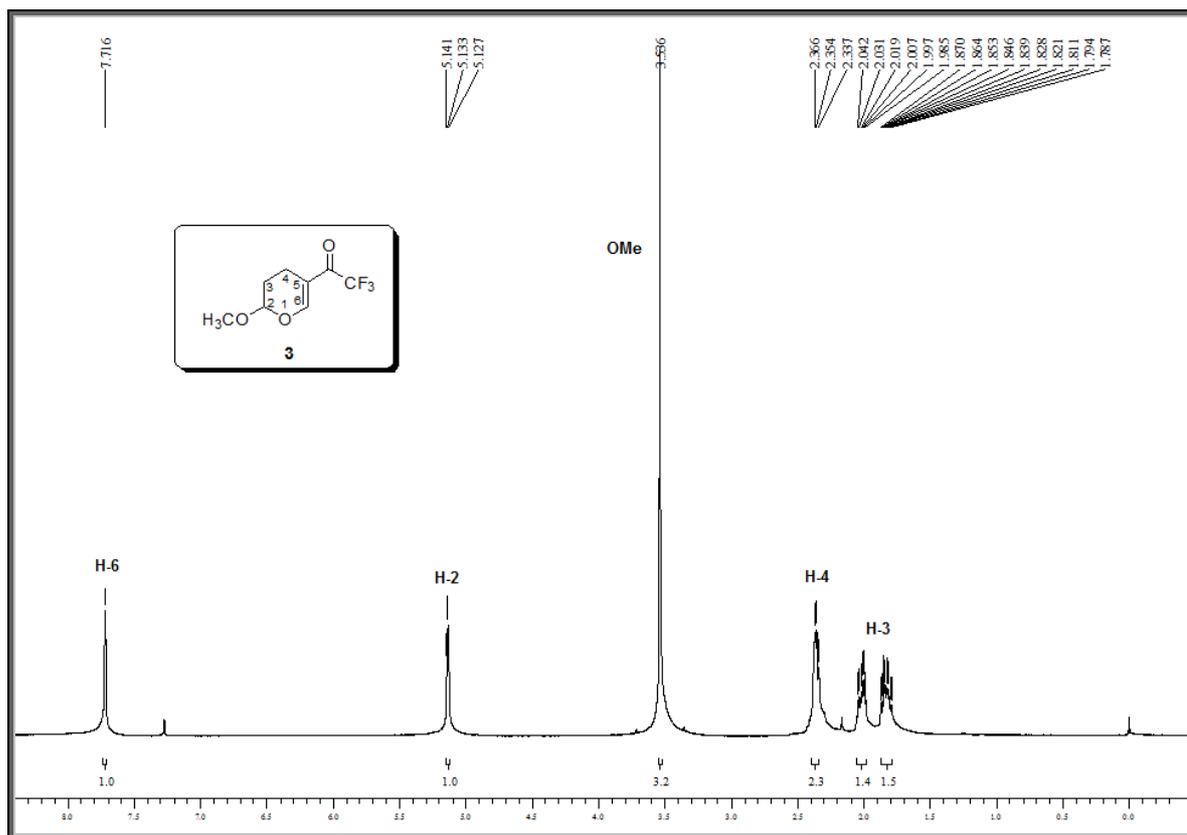


Figura 25. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto 3 em CDCl<sub>3</sub>

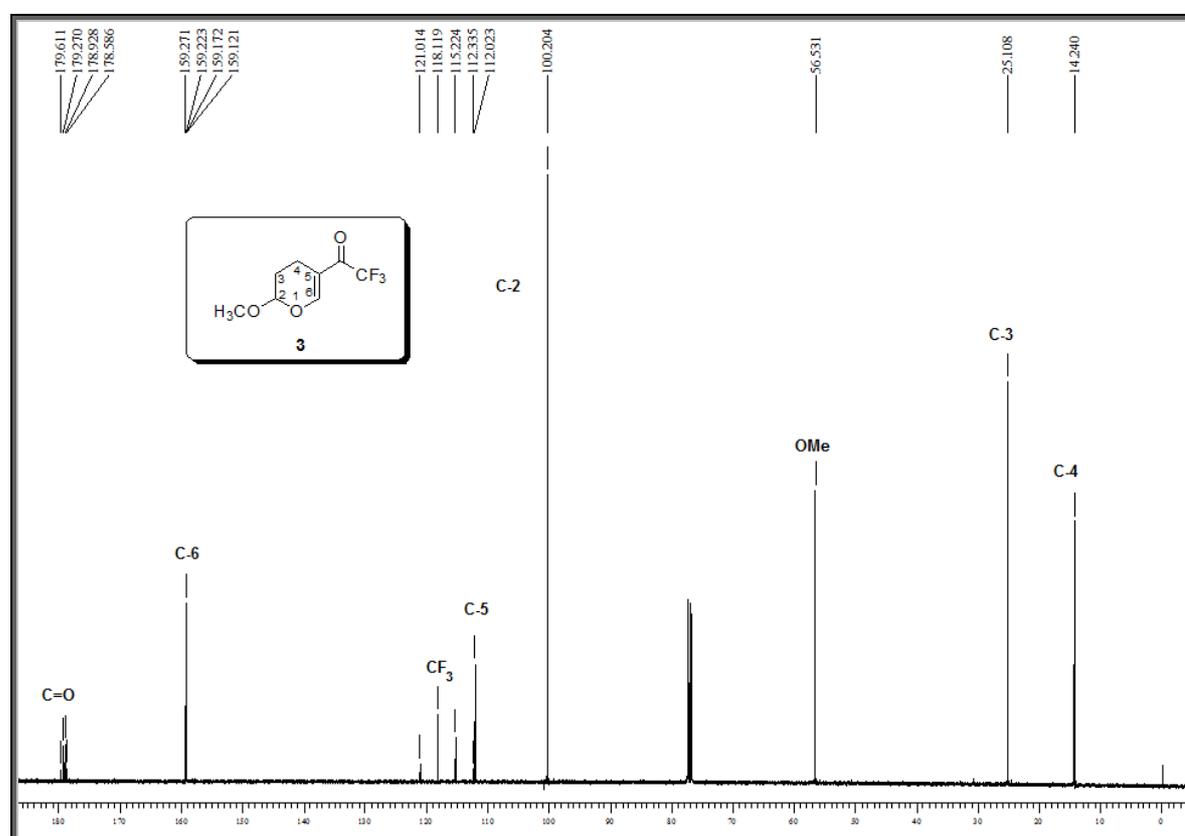


Figura 26. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto 3 em CDCl<sub>3</sub>

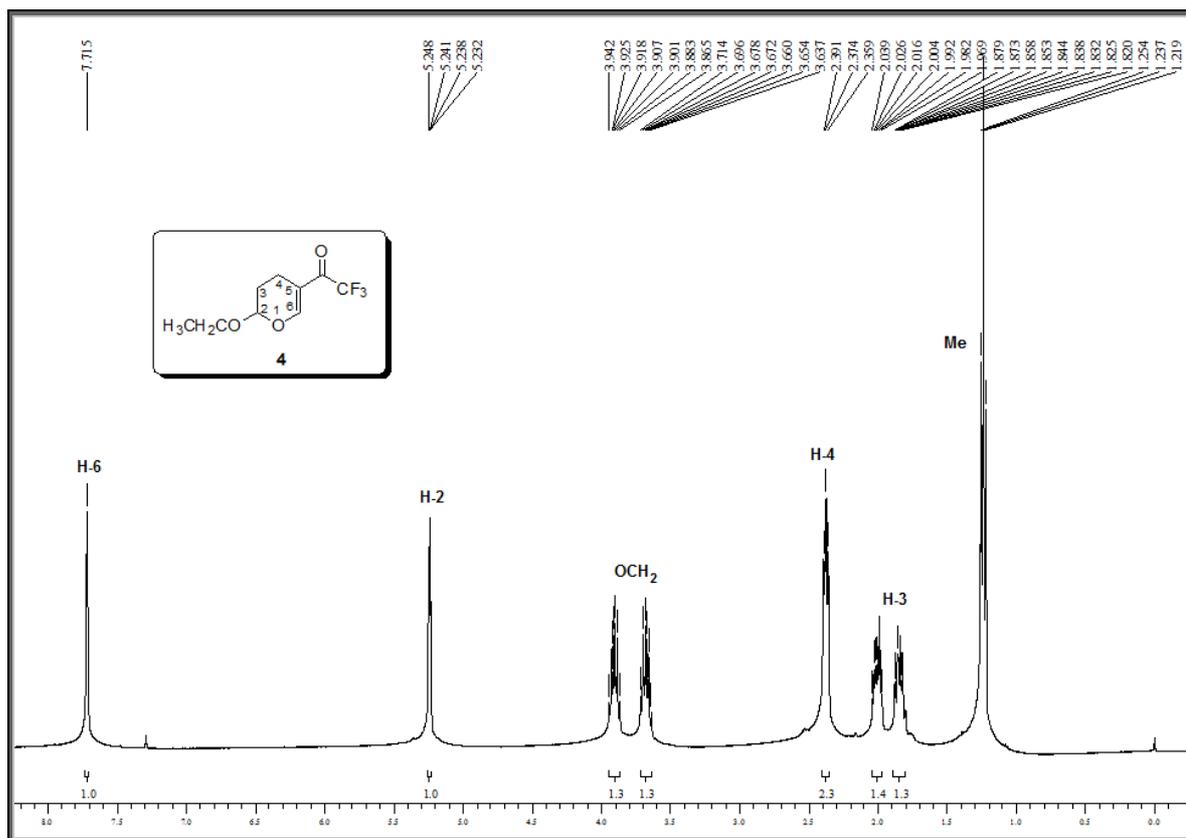


Figura 27. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto 4 em CDCl<sub>3</sub>

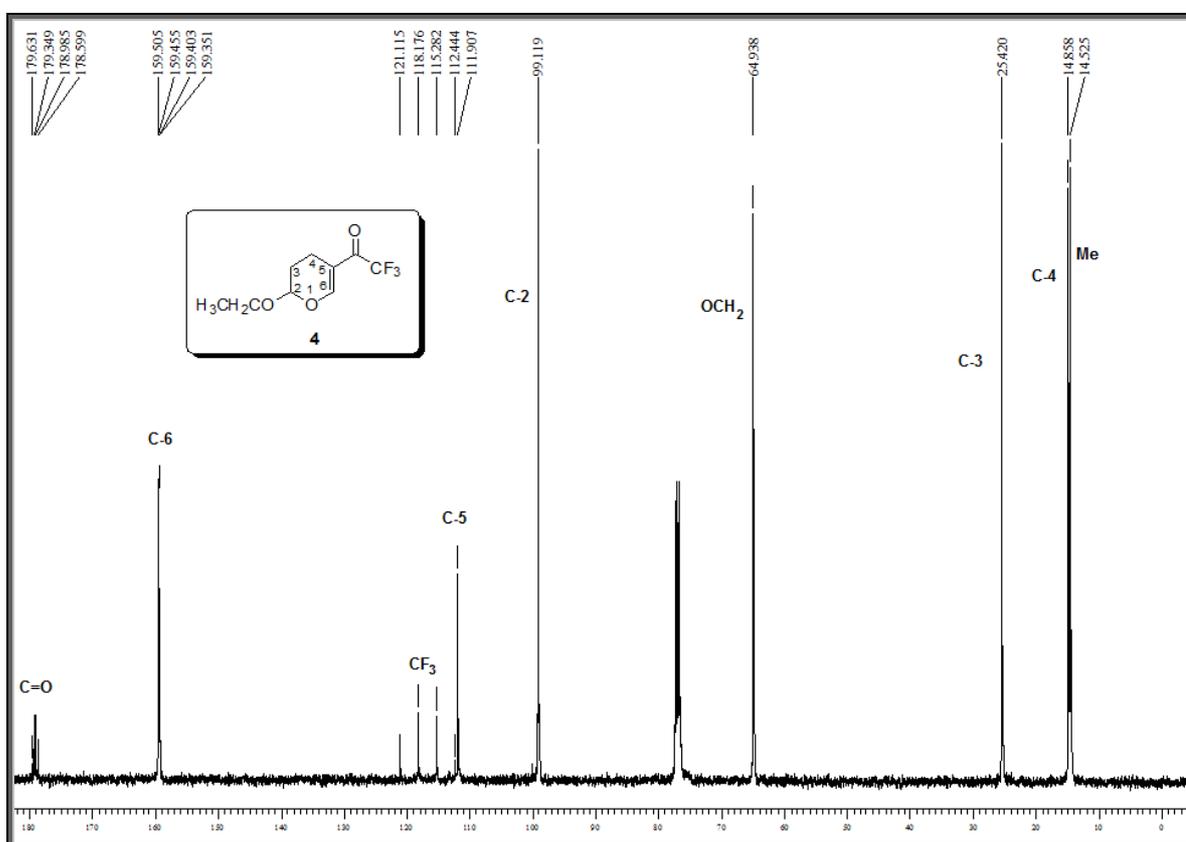
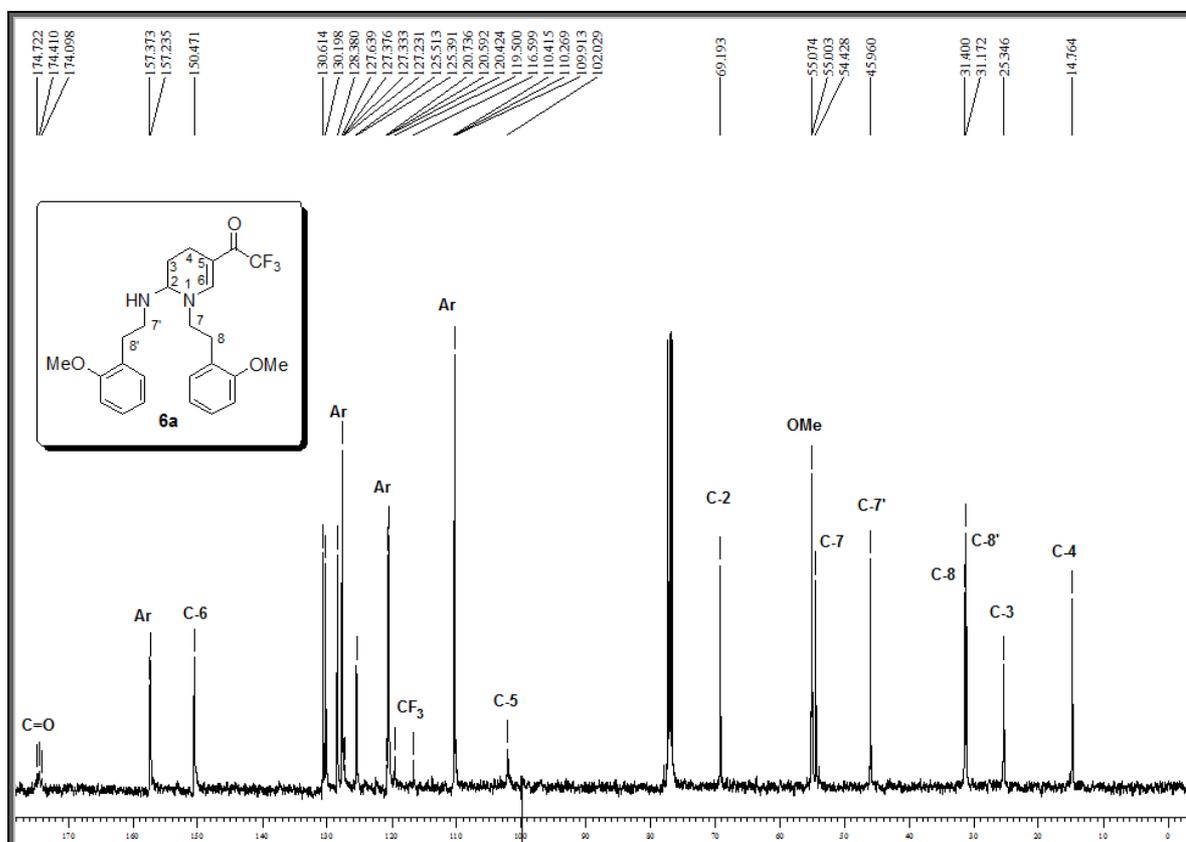
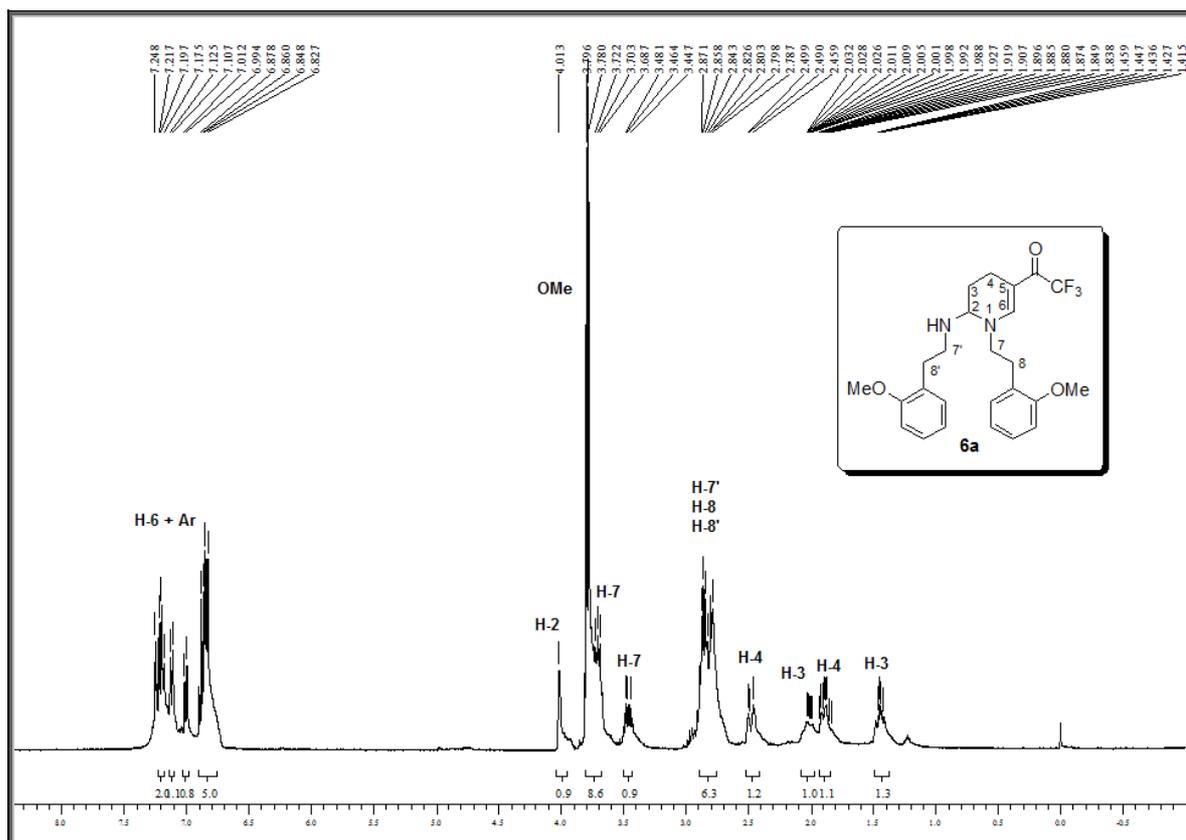


Figura 28. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto 4 em CDCl<sub>3</sub>



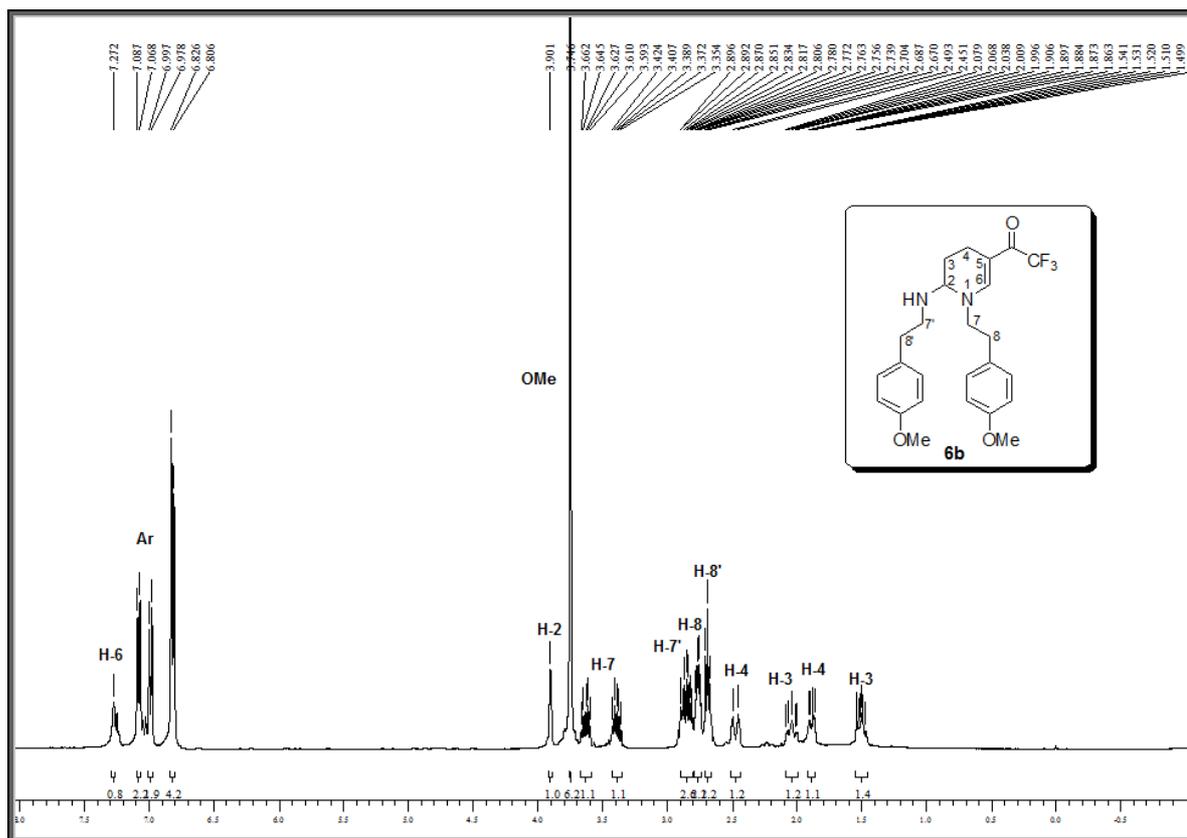


Figura 31. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$

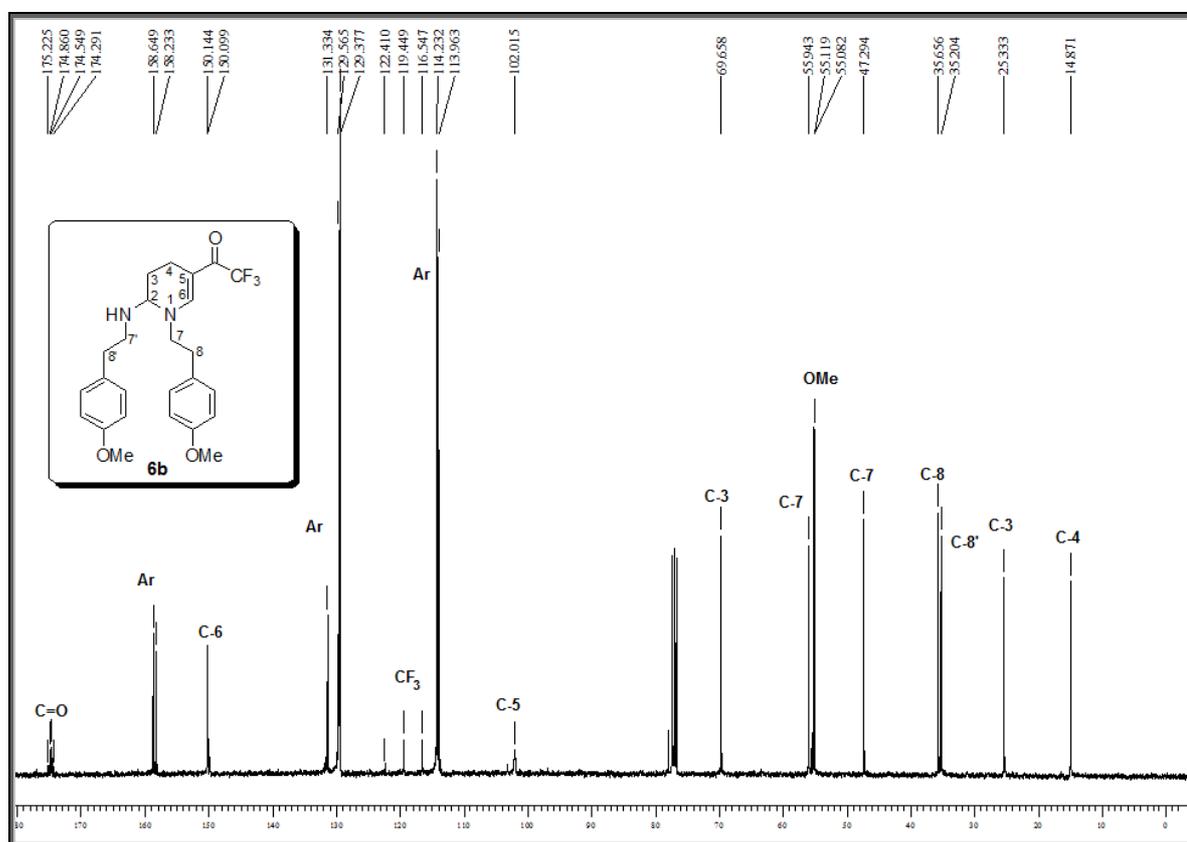


Figura 32. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6b** em  $\text{CDCl}_3$

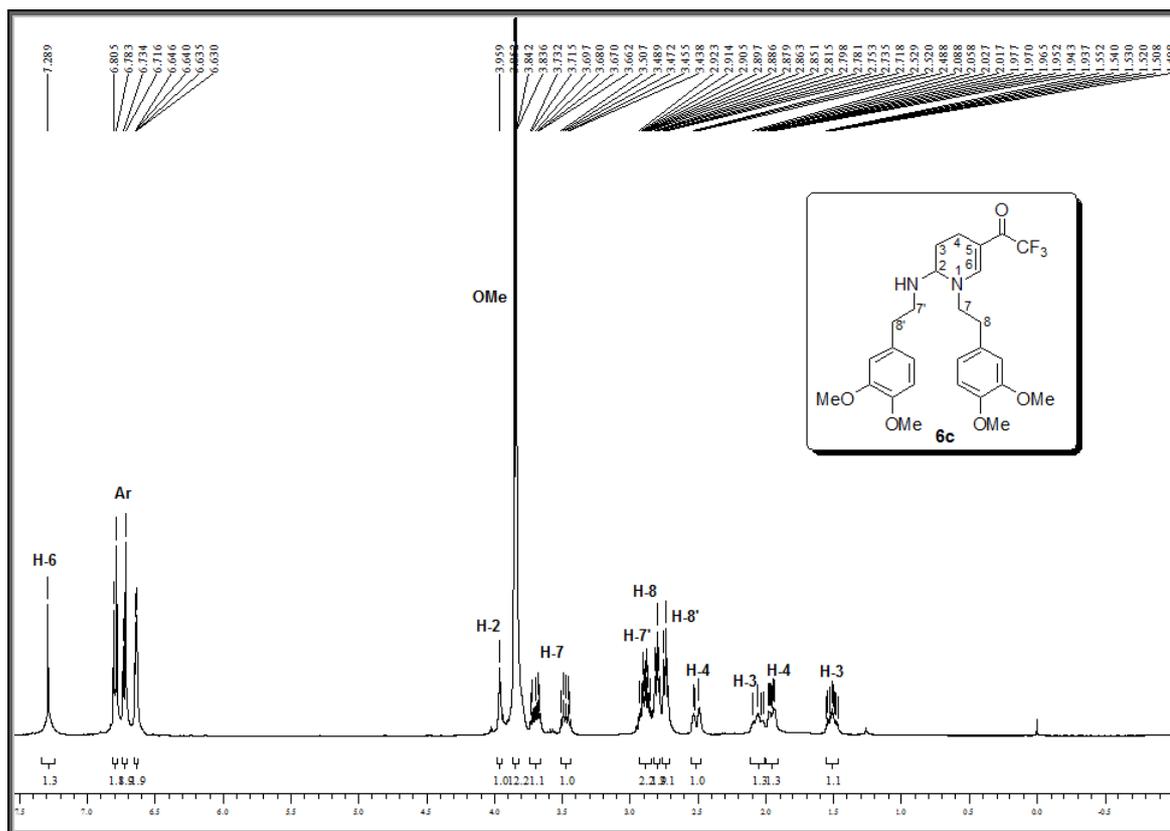


Figura 33. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$

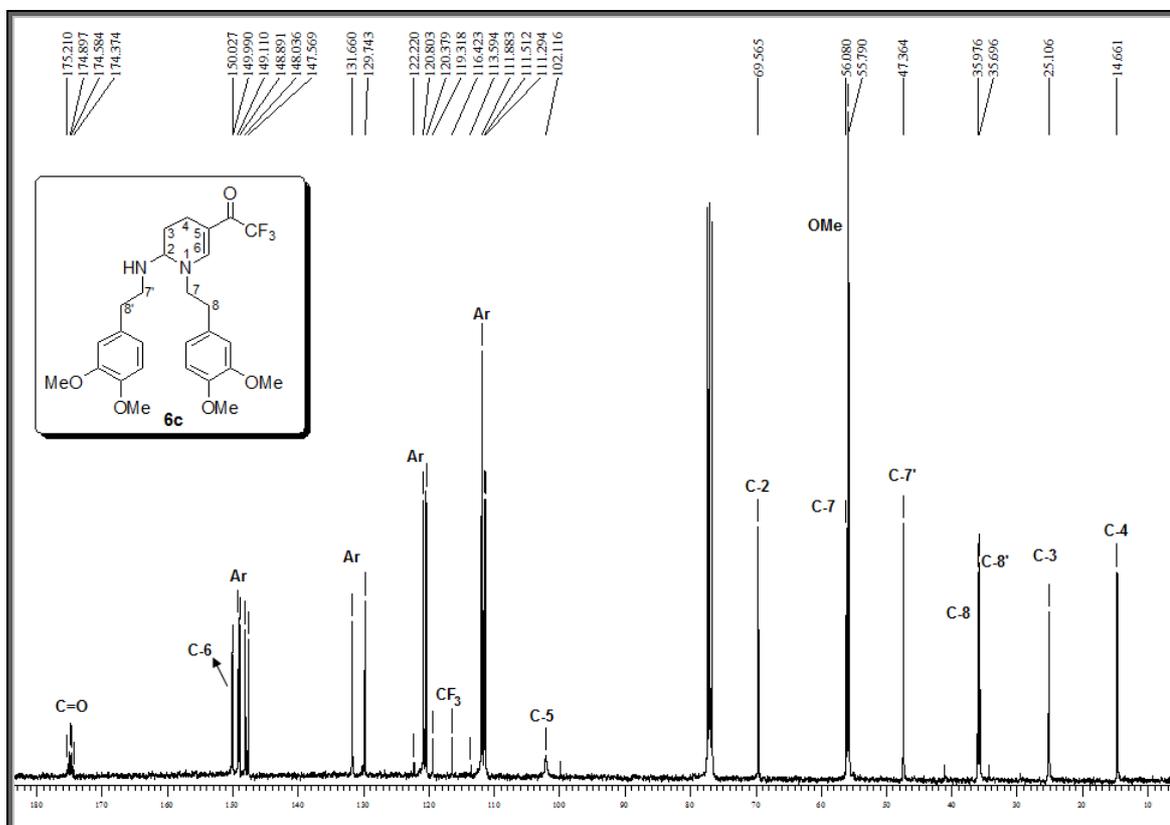


Figura 34. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6c** em  $\text{CDCl}_3$

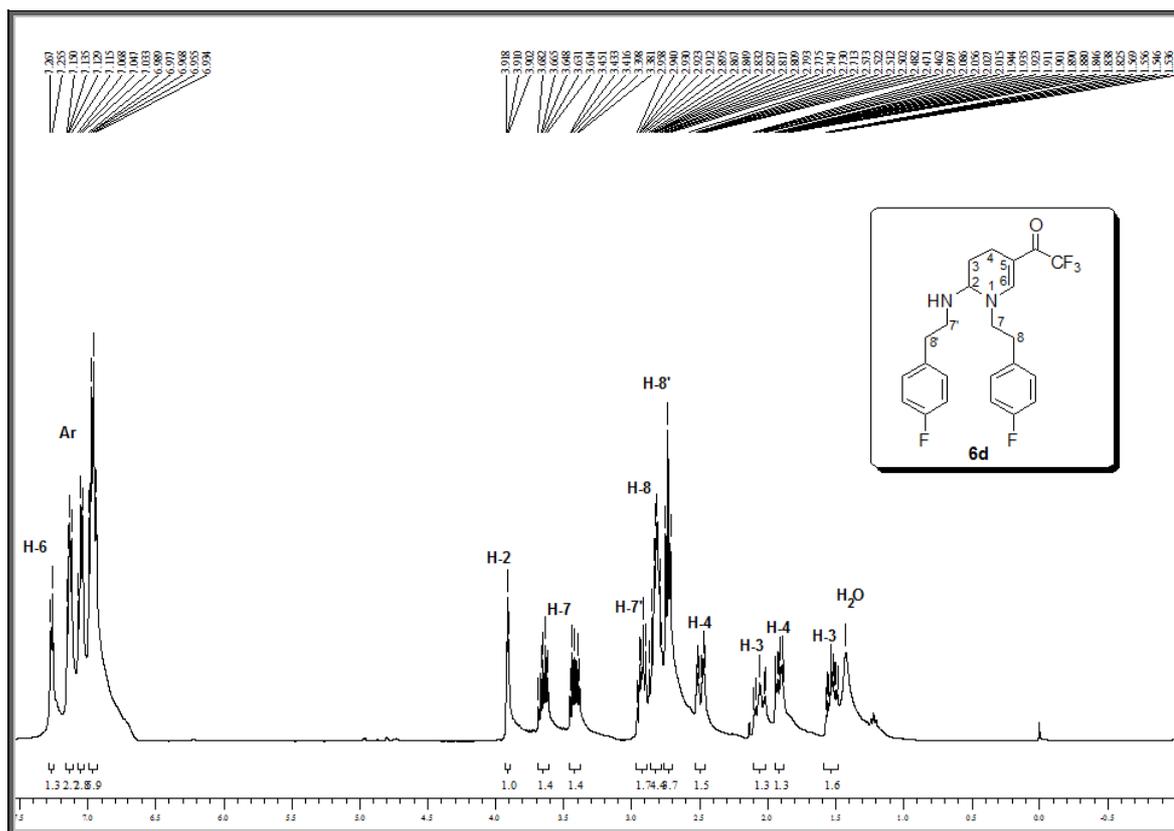


Figura 35. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **6d** em CDCl<sub>3</sub>

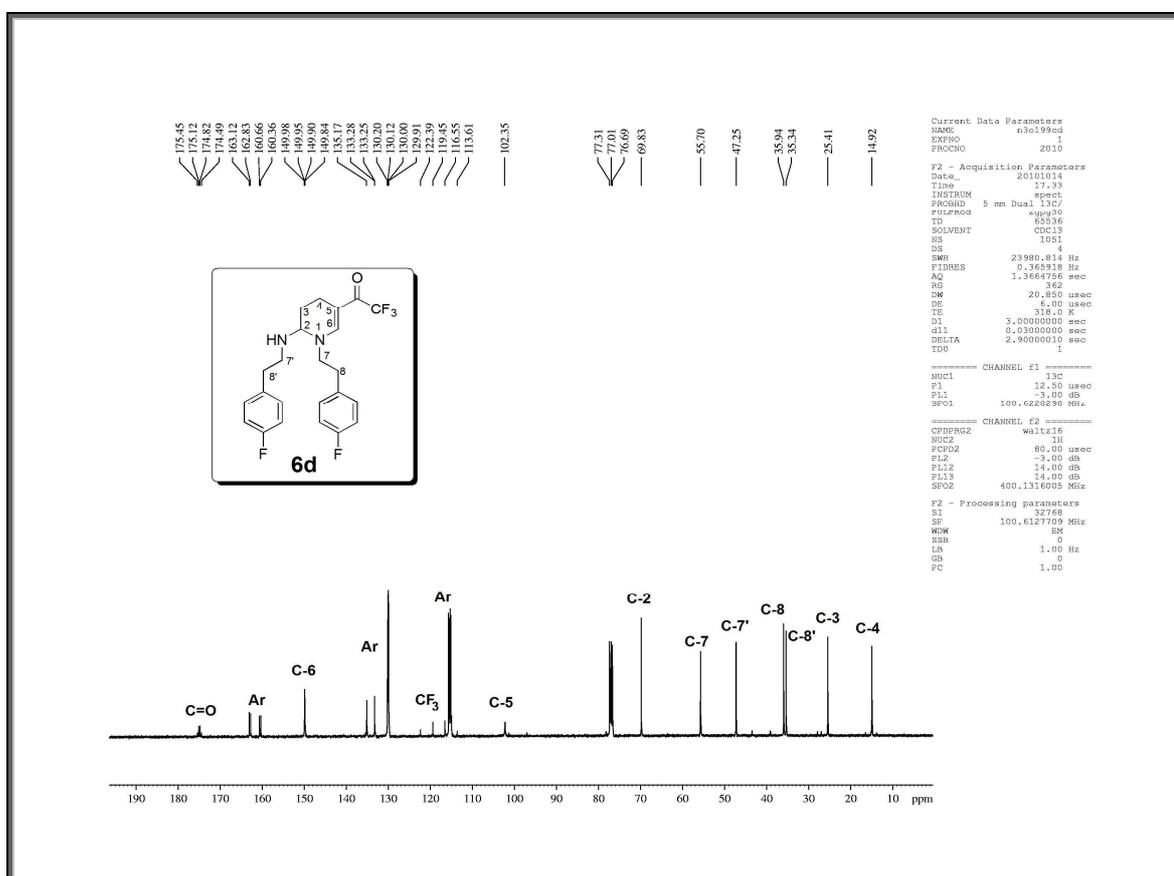


Figura 36. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **6d** em CDCl<sub>3</sub>

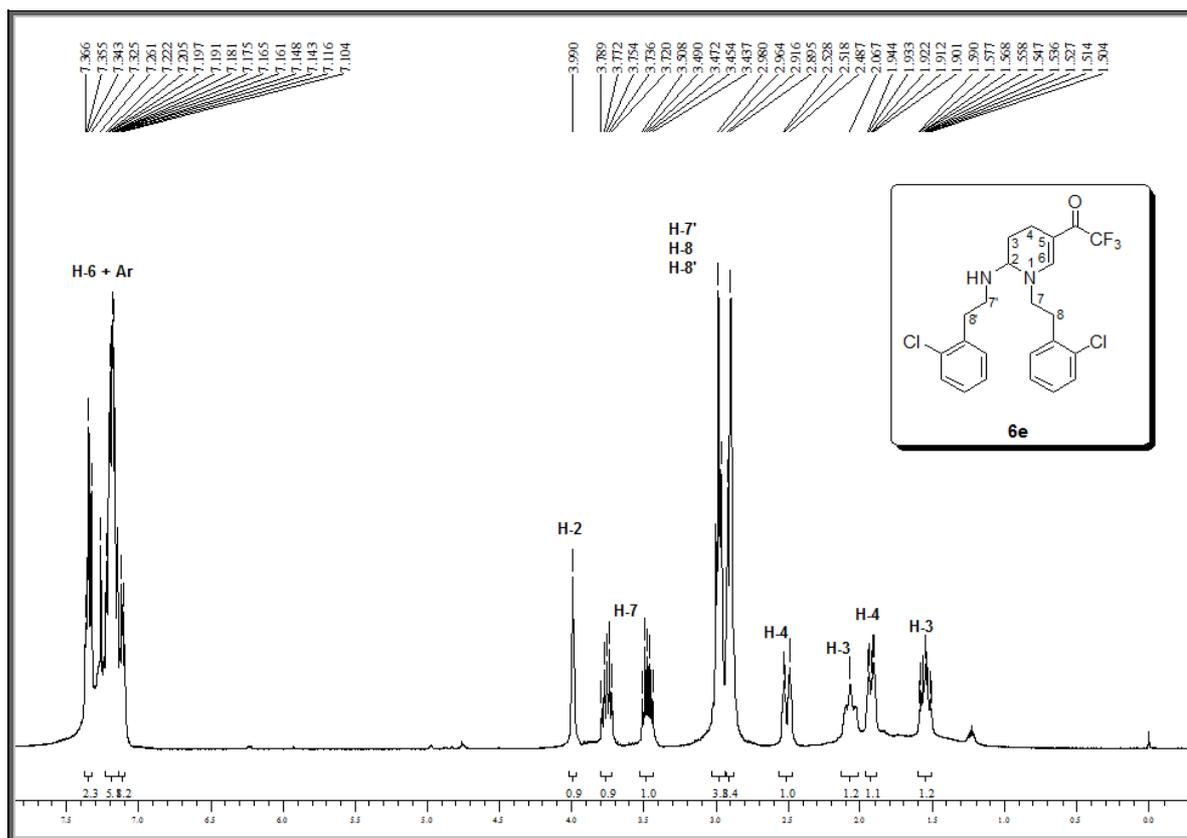


Figura 37. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **6e** em CDCl<sub>3</sub>

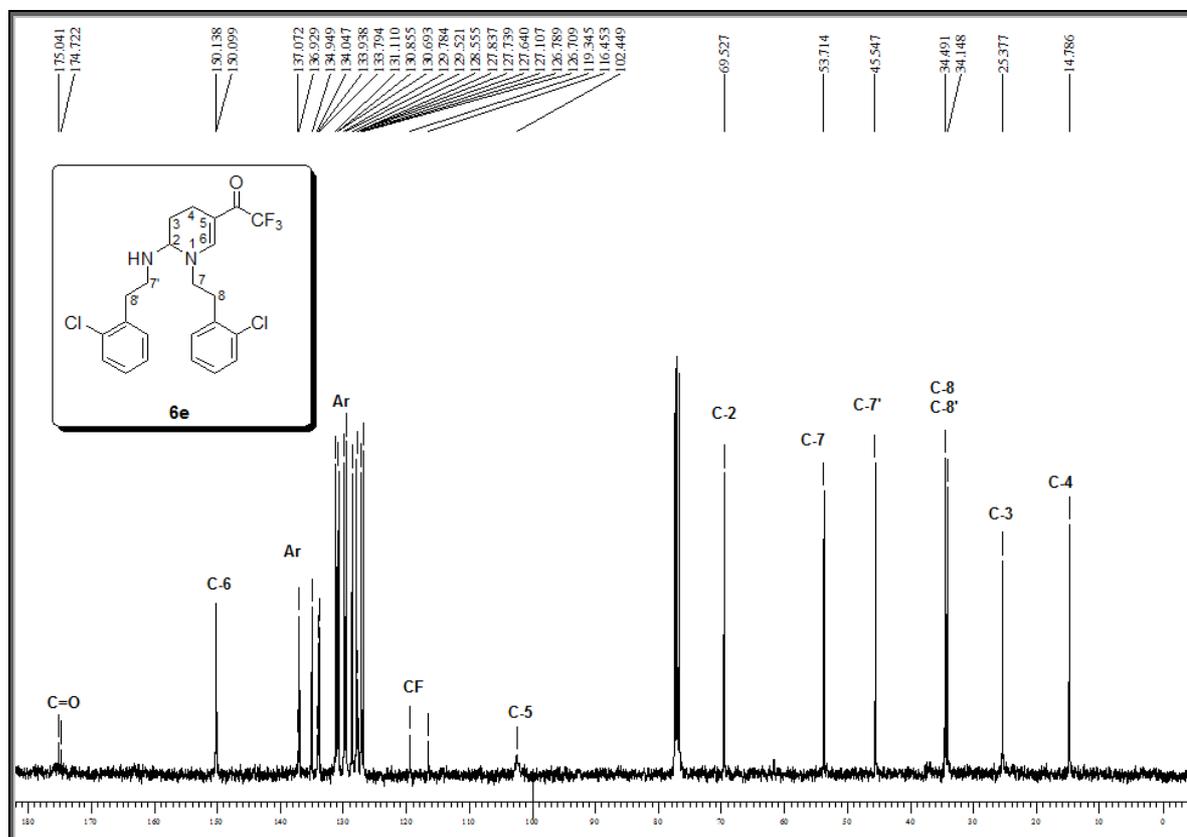


Figura 38. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **6e** em CDCl<sub>3</sub>.

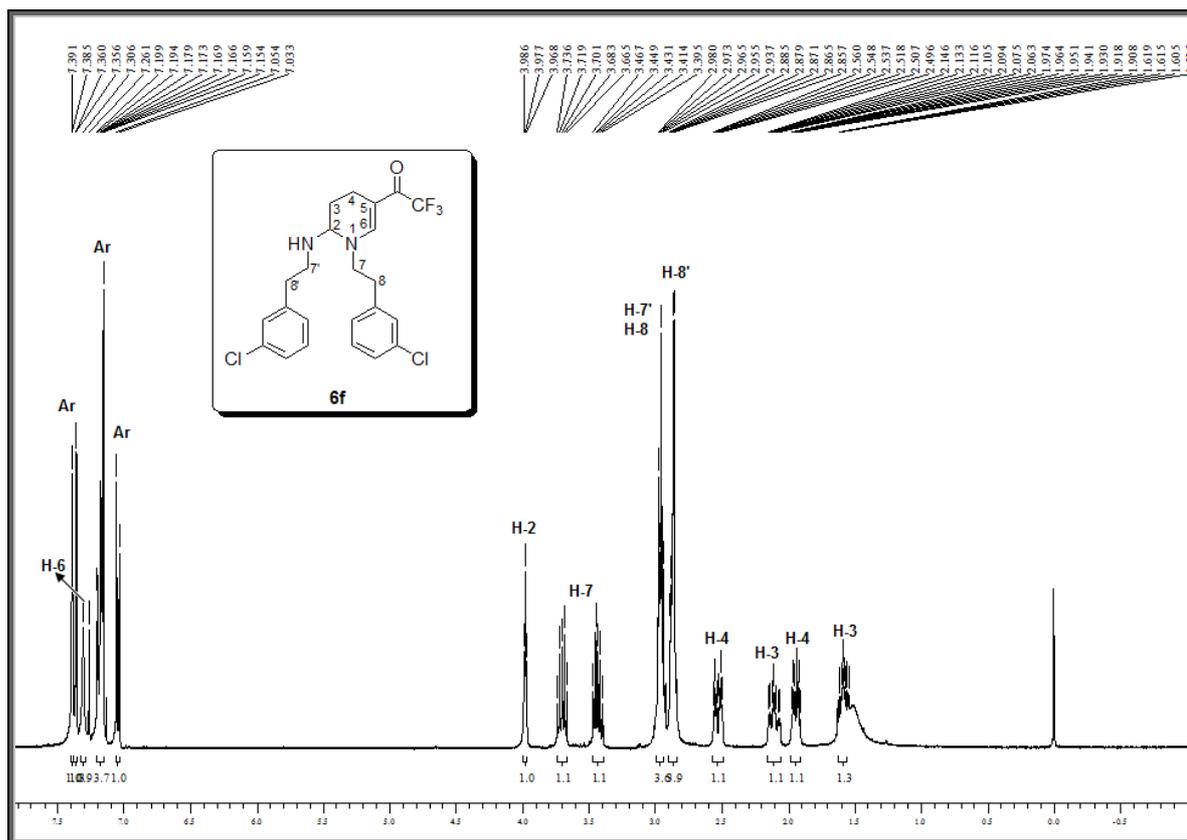


Figura 39. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **6f** em CDCl<sub>3</sub>

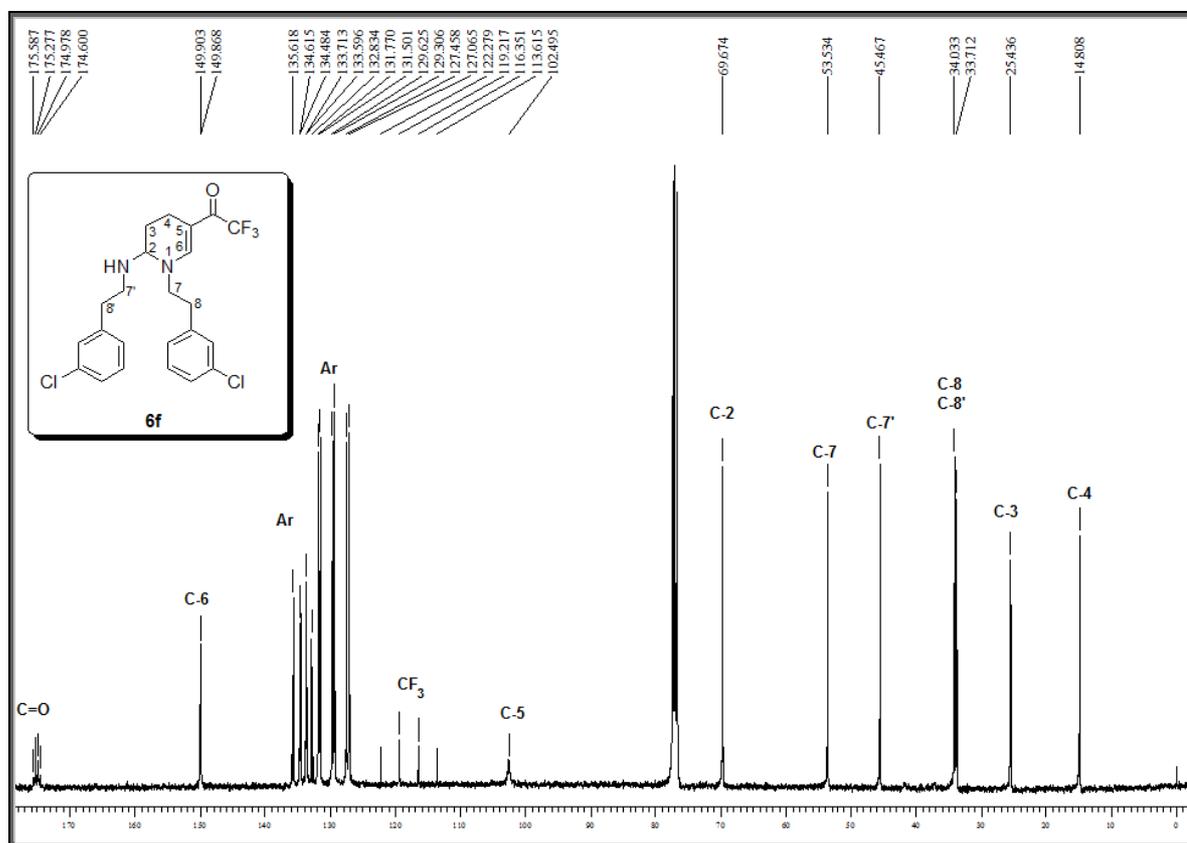


Figura 40. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **6f** em CDCl<sub>3</sub>.



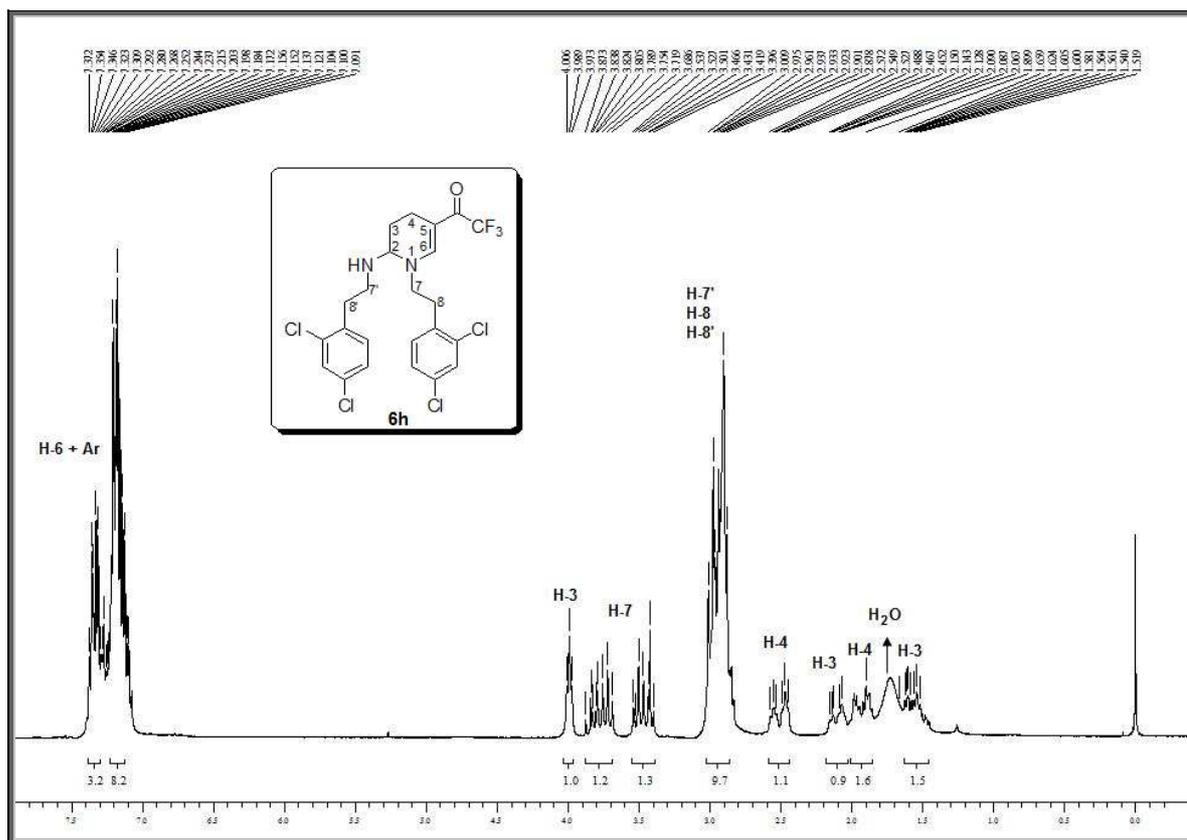


Figura 43. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **6h** em  $\text{CDCl}_3$ .

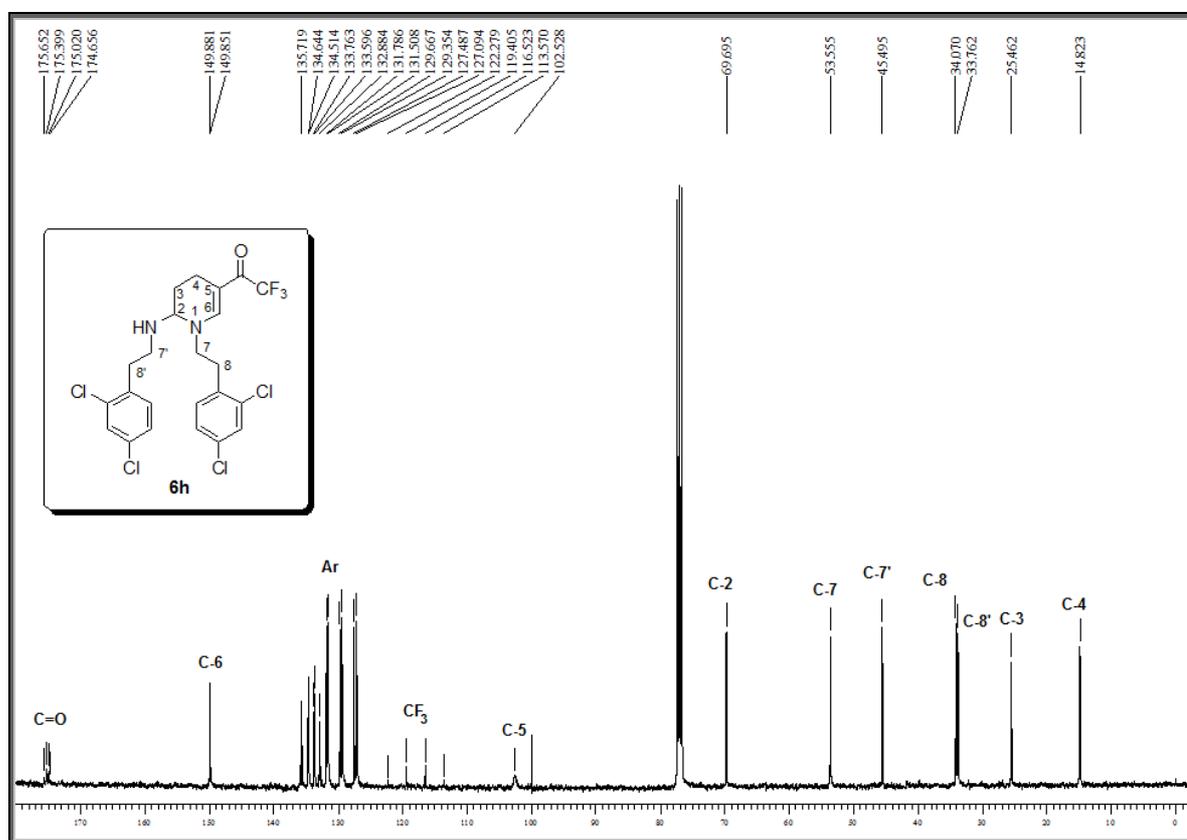


Figura 44. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **6h** em  $\text{CDCl}_3$ .

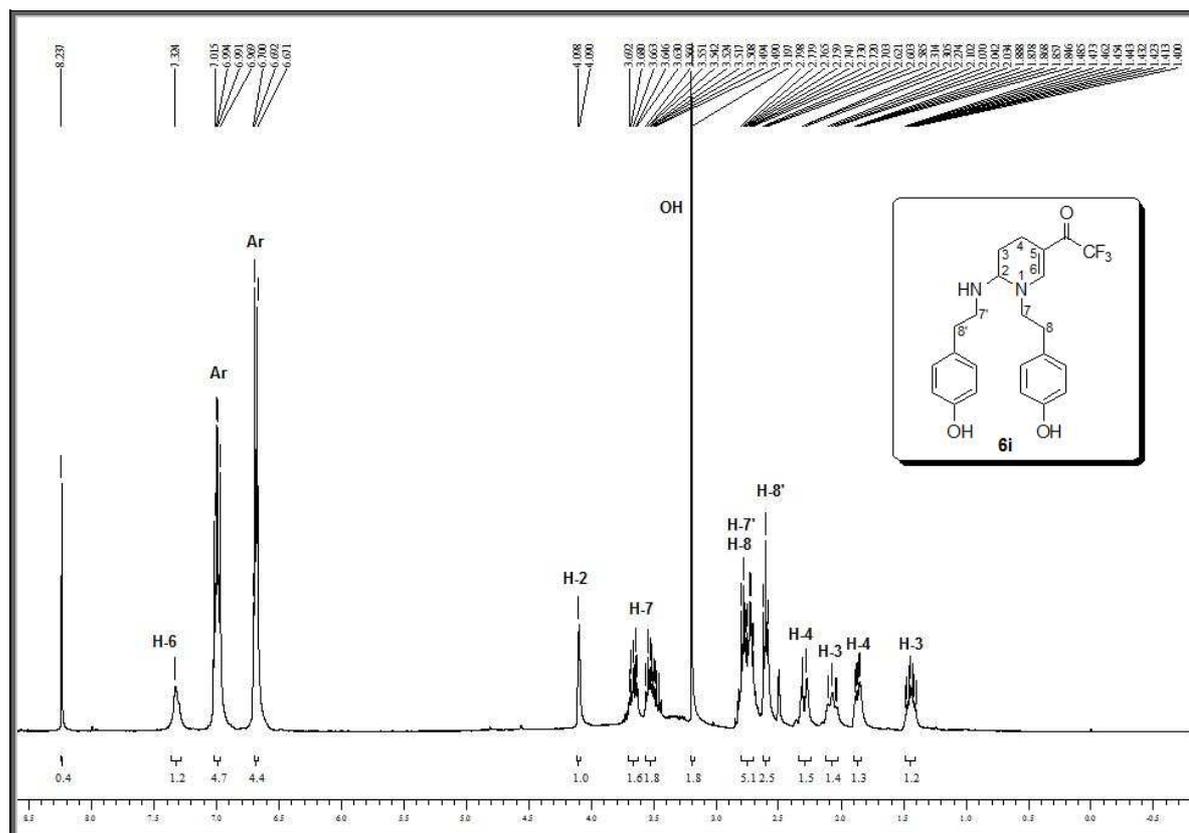


Figura 45. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **6i** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

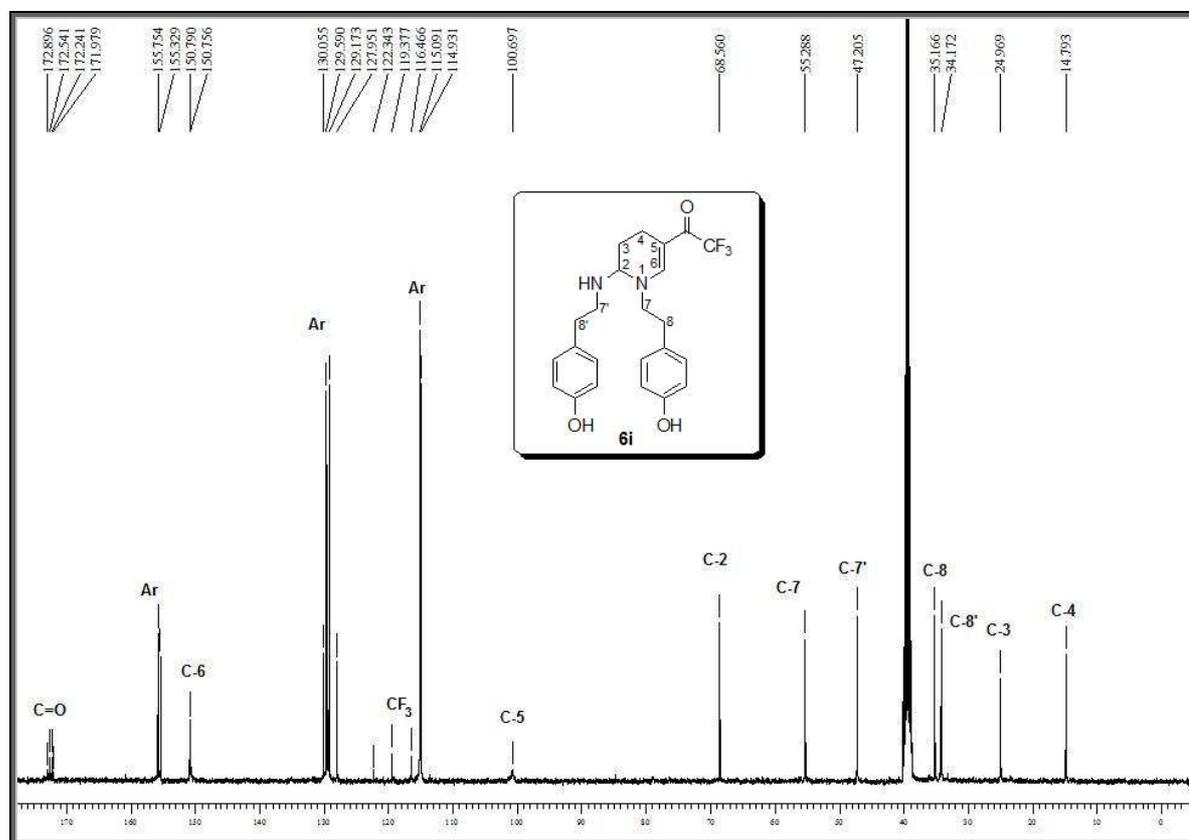


Figura 46. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6i** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

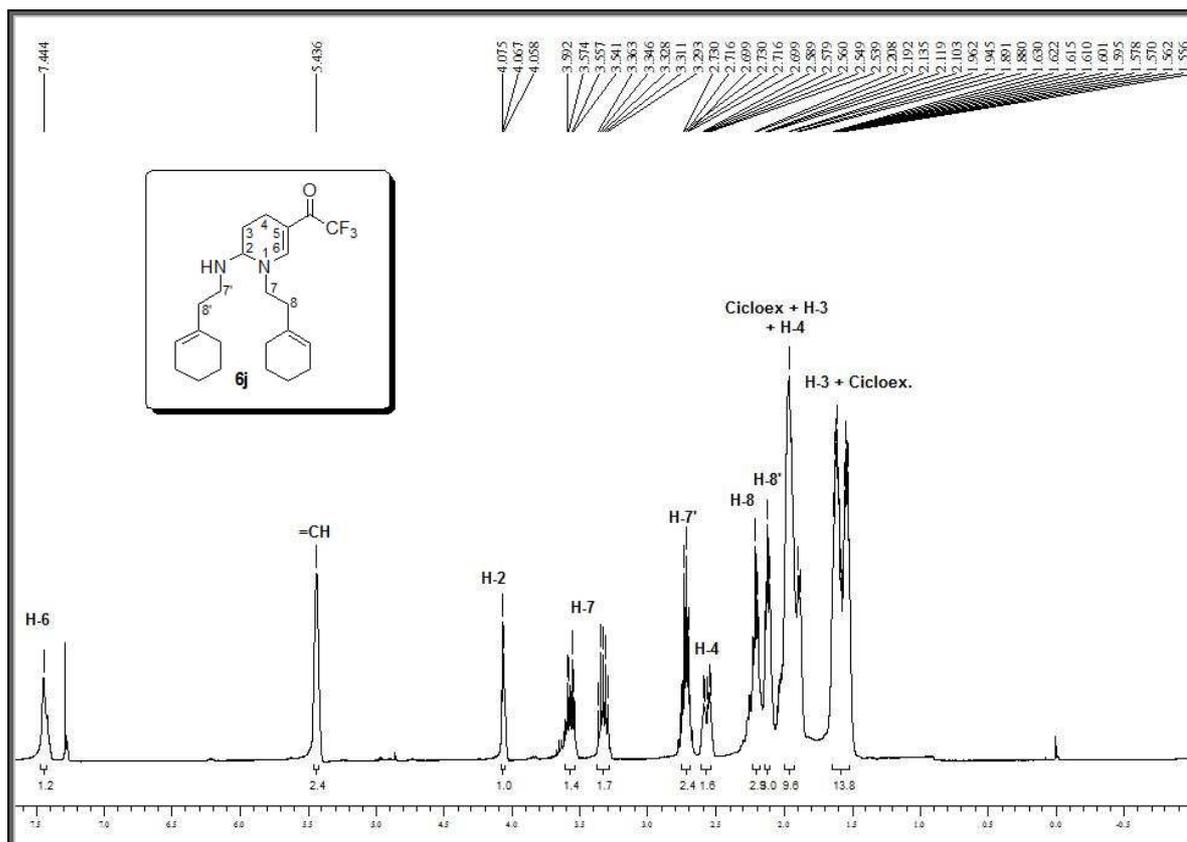


Figura 47. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **6j** em  $\text{CDCl}_3$

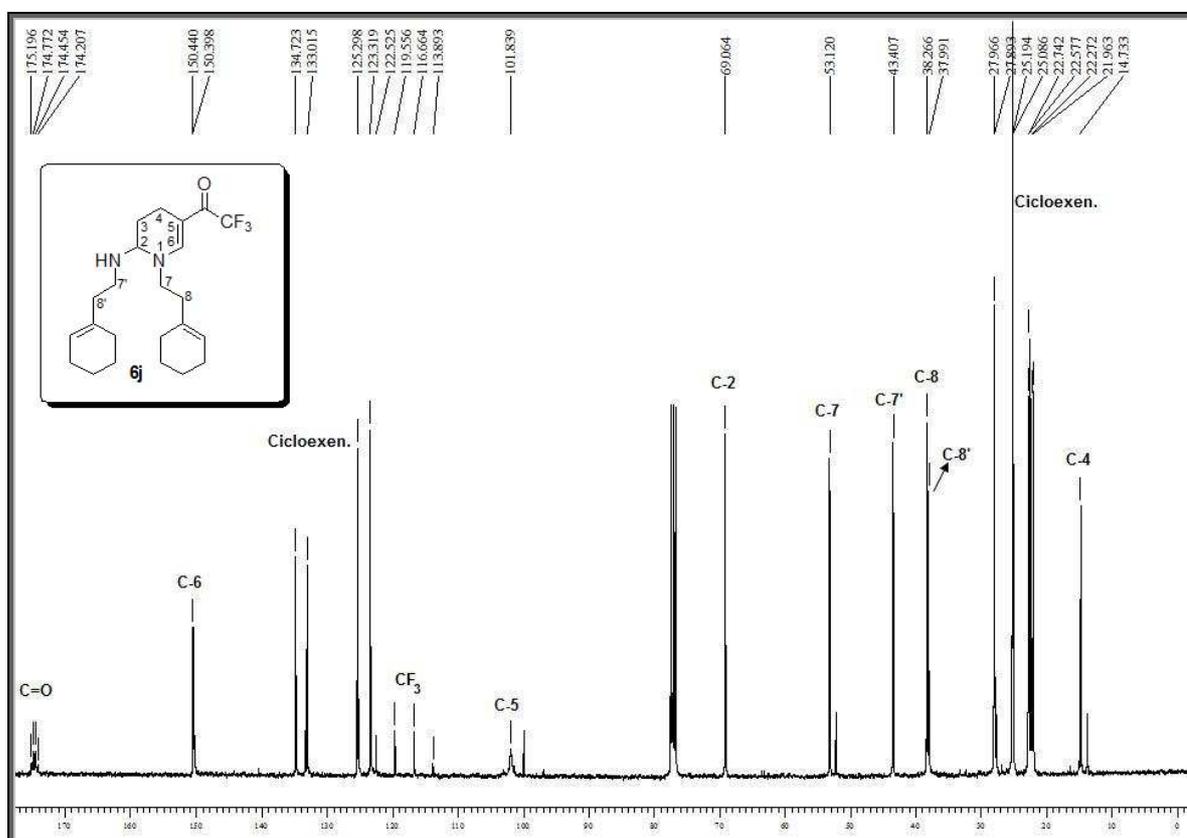


Figura 48. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6j** em  $\text{CDCl}_3$

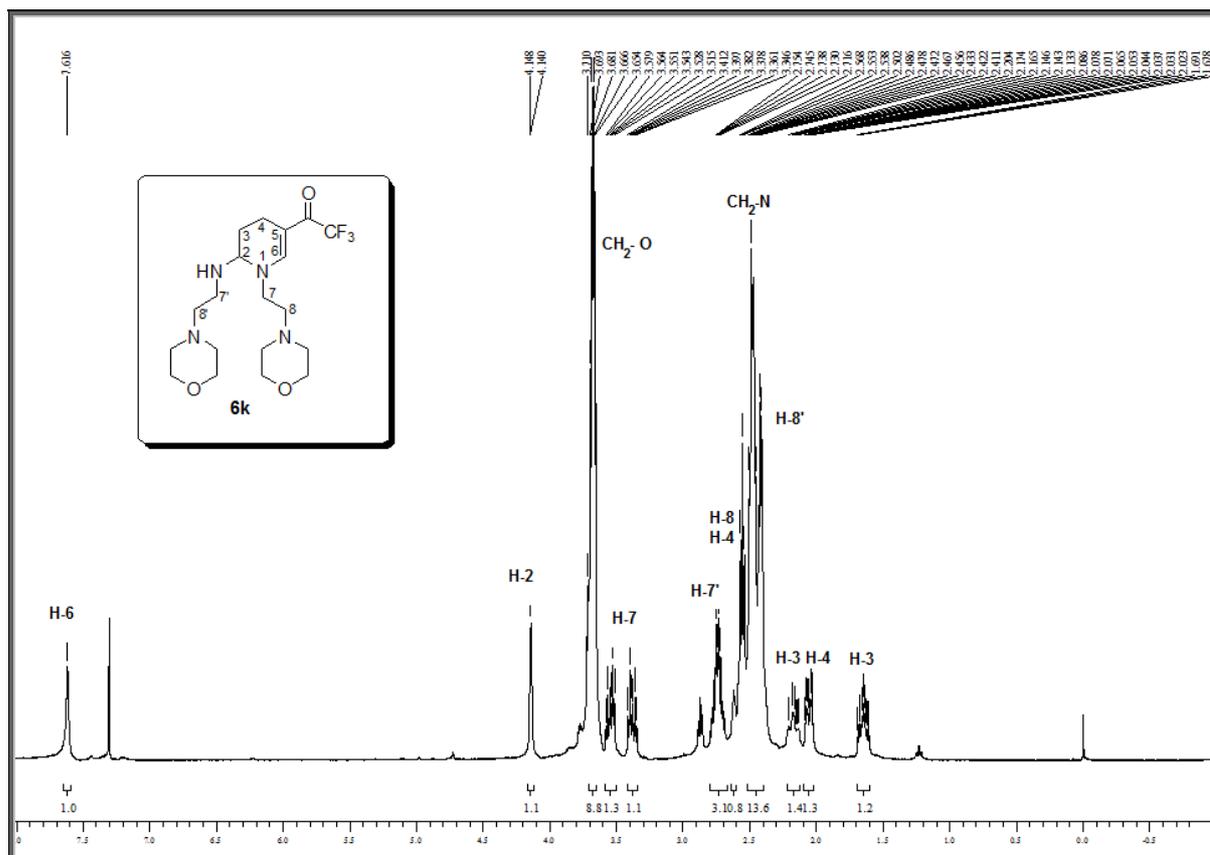


Figura 49. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **6k** em CDCl<sub>3</sub>

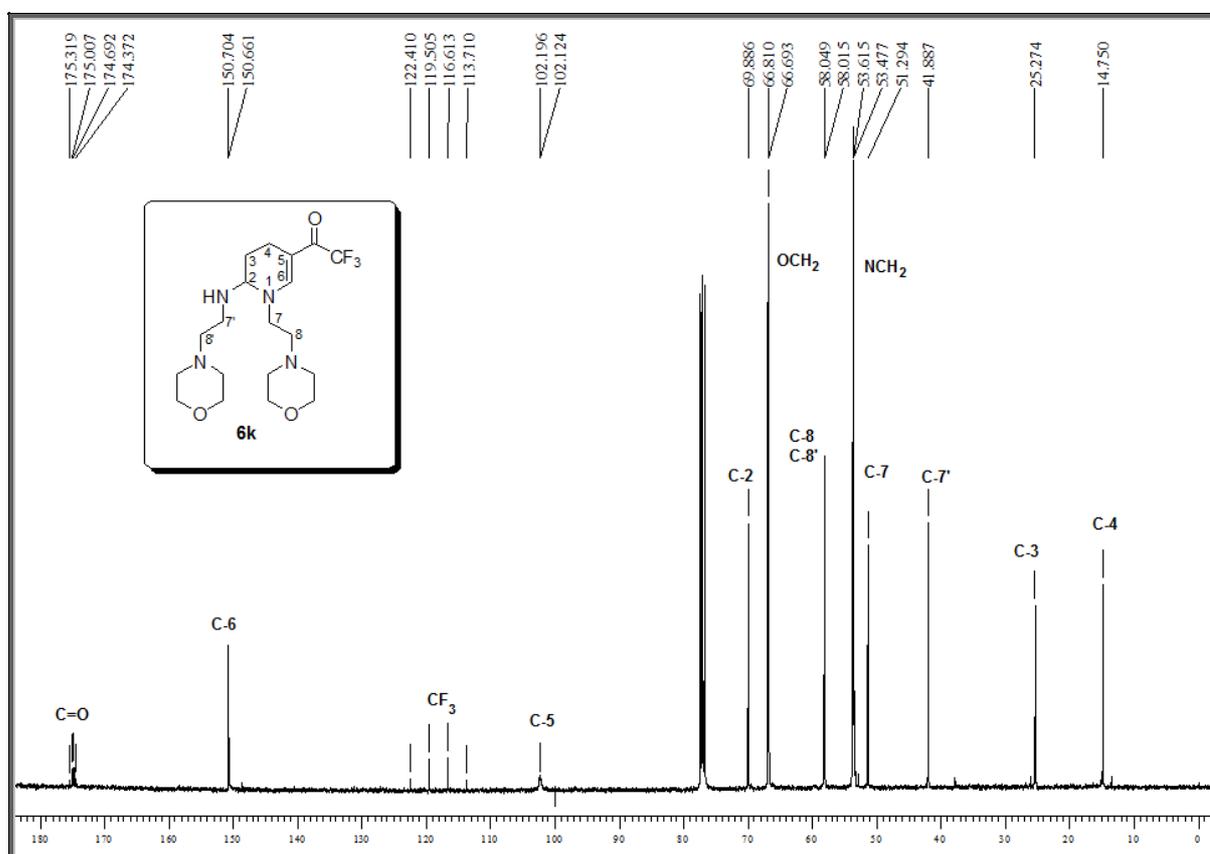


Figura 50. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **6k** em CDCl<sub>3</sub>

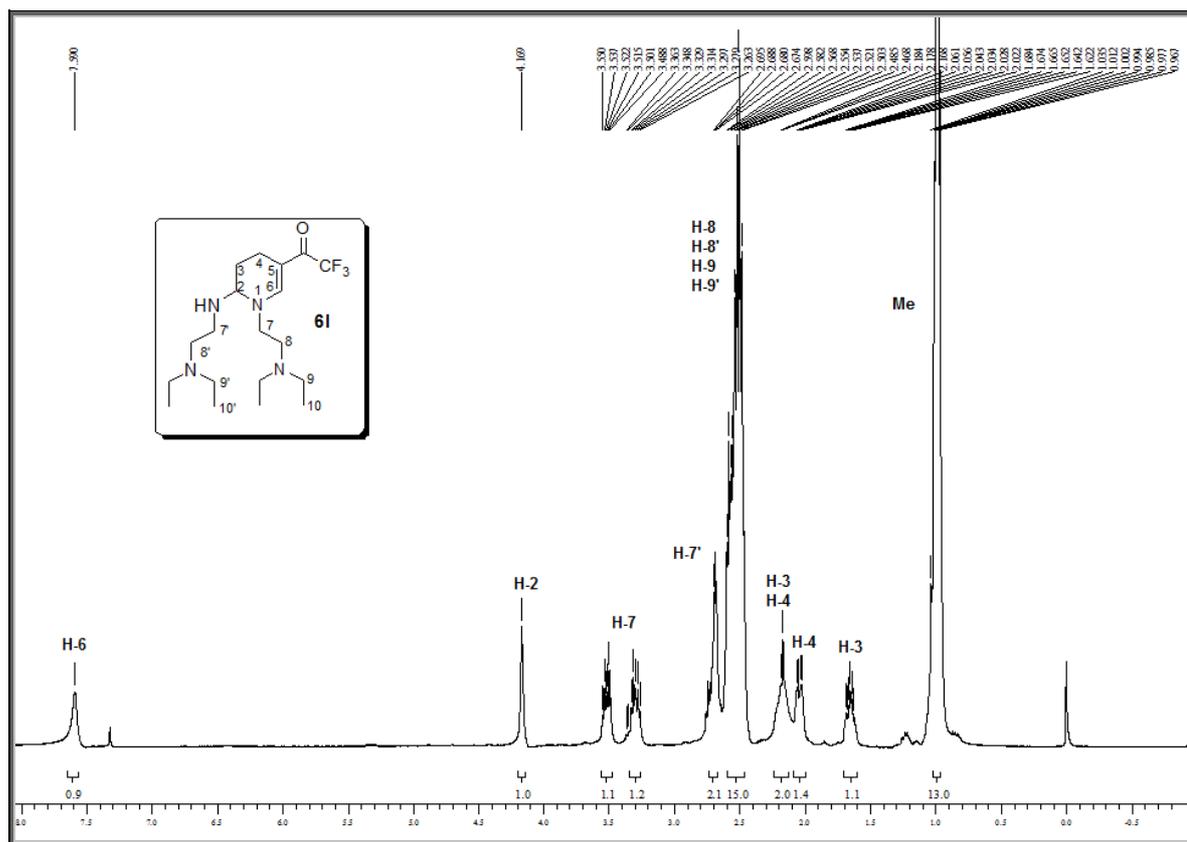


Figura 51. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **6I** em CDCl<sub>3</sub>.

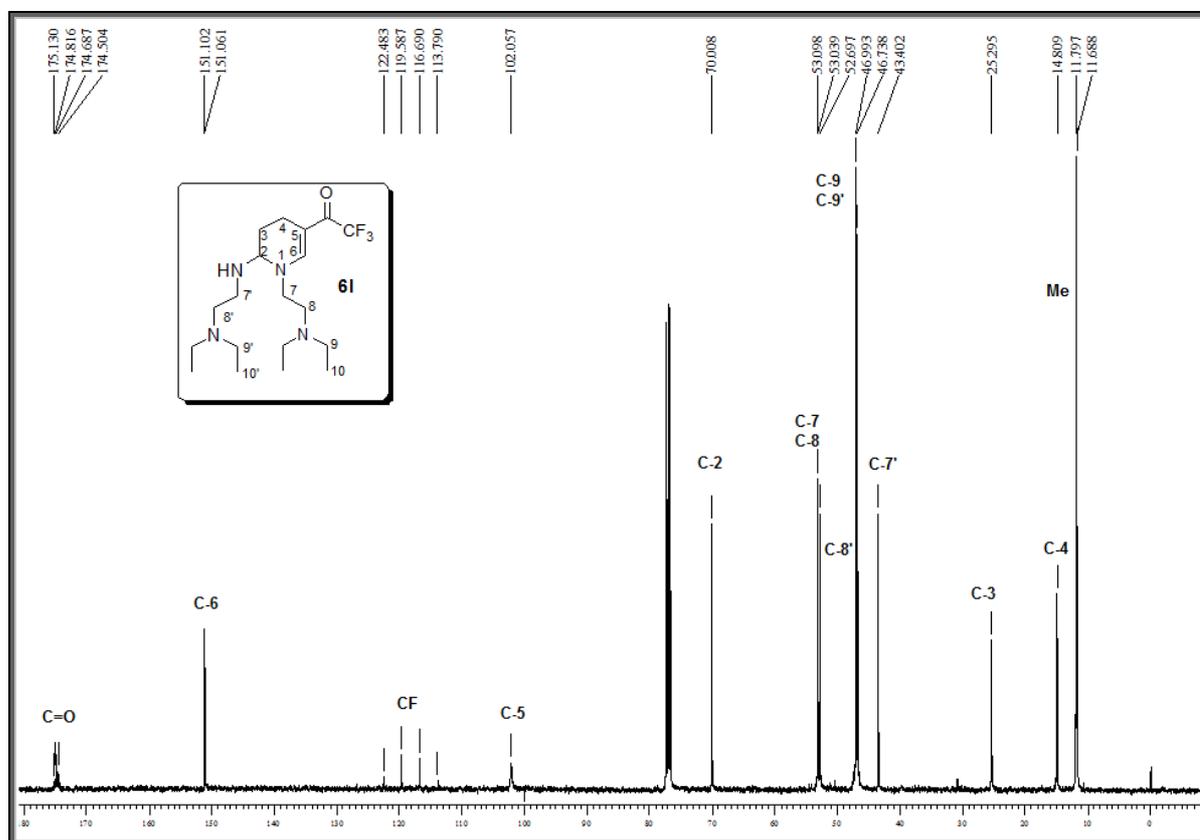


Figura 52. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 50 MHz do composto **6I** em CDCl<sub>3</sub>.

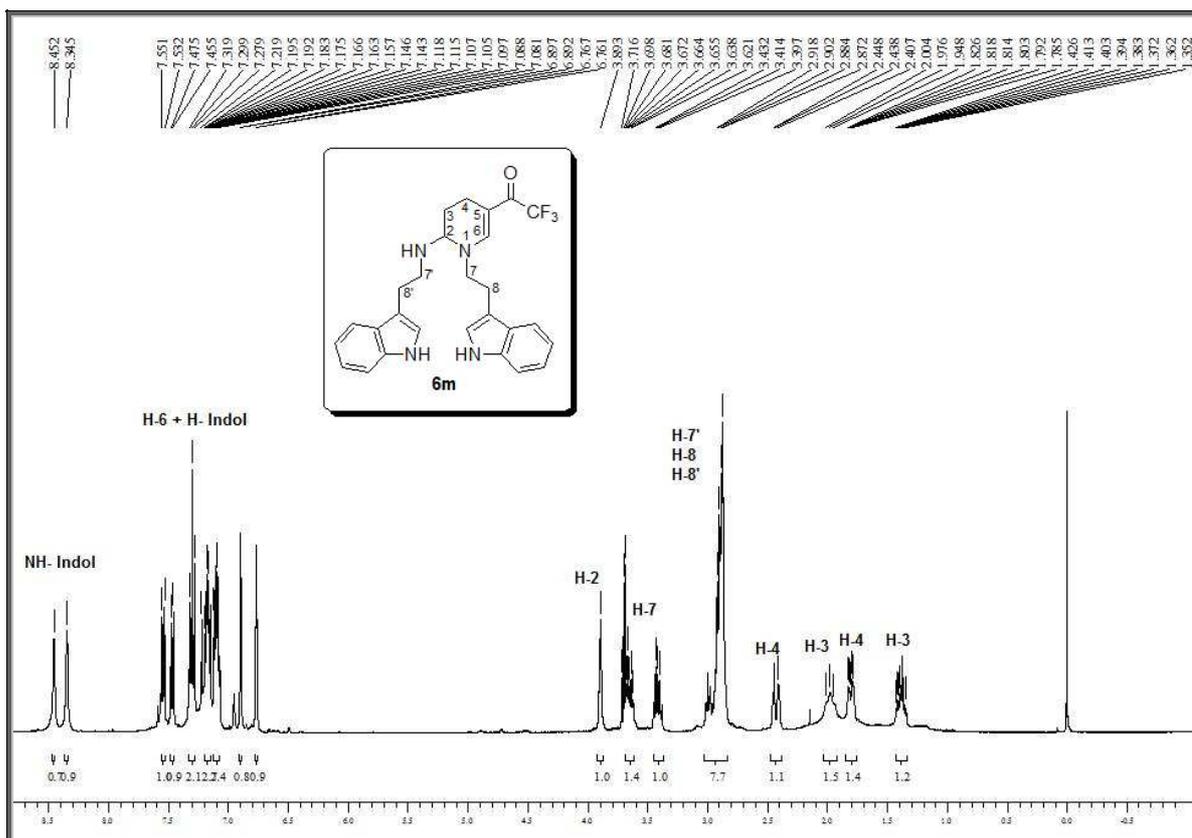


Figura 53. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **6m** em  $\text{CDCl}_3$ .

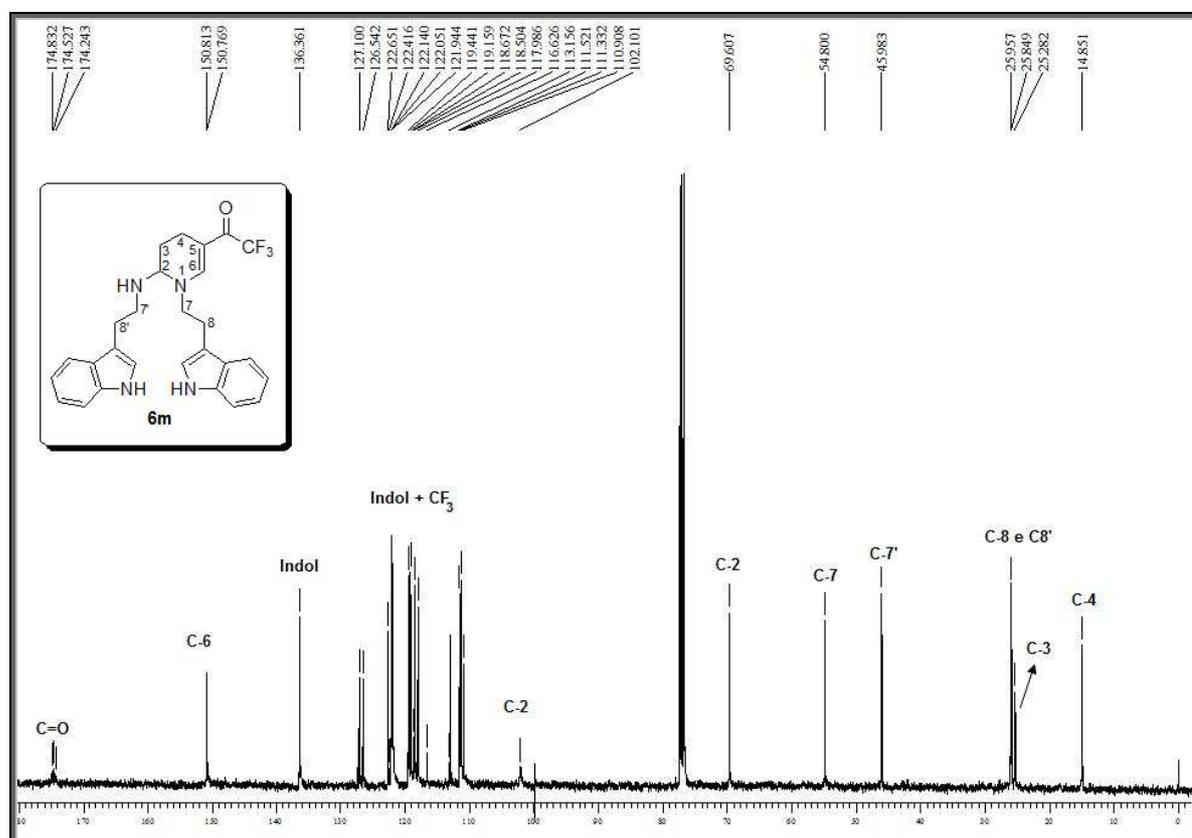


Figura 54. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6m** em  $\text{CDCl}_3$ .

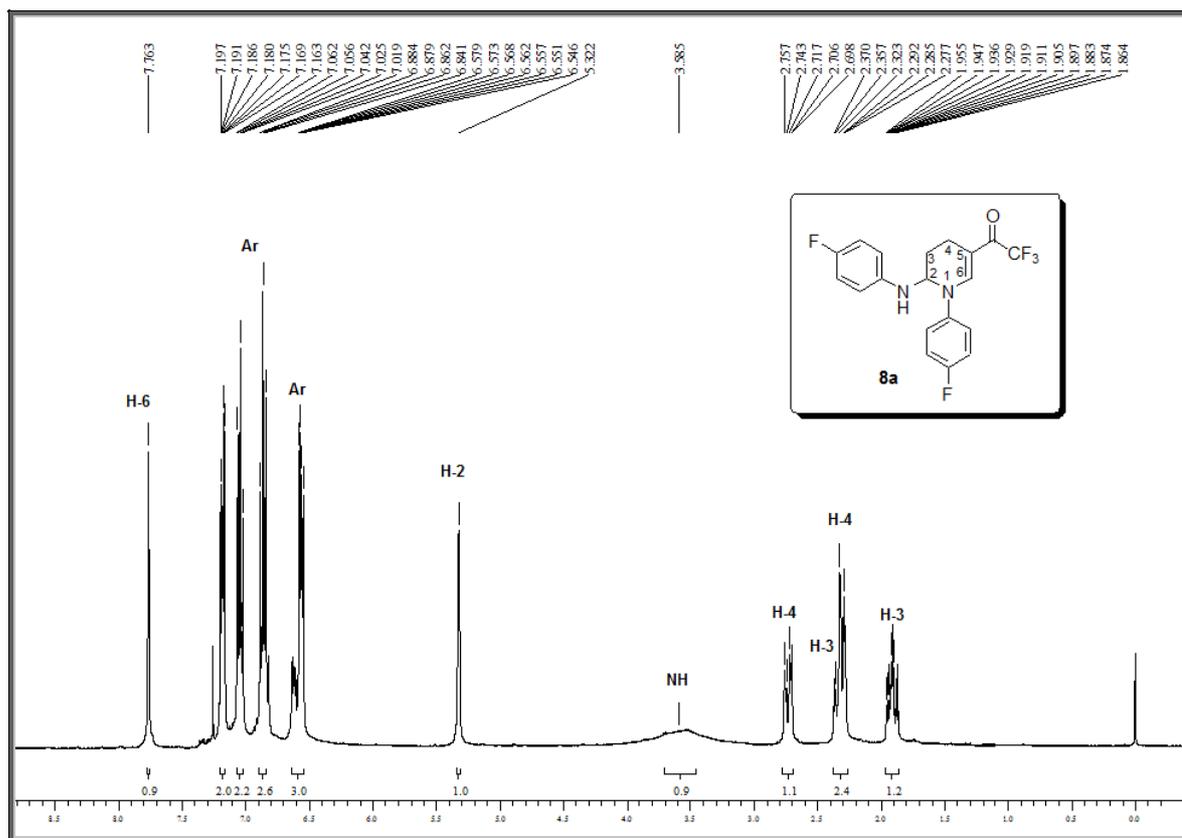


Figura 55. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .

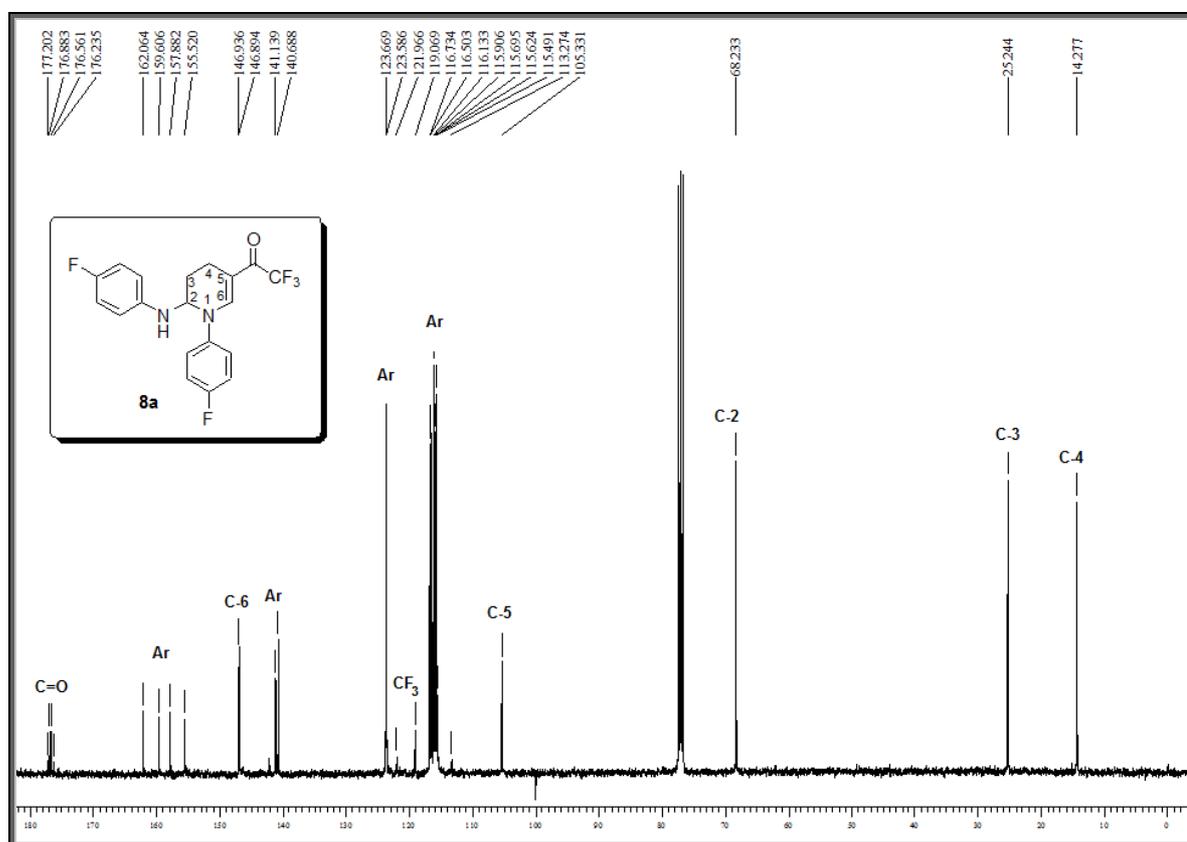


Figura 56. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **8a** em  $\text{CDCl}_3$ .

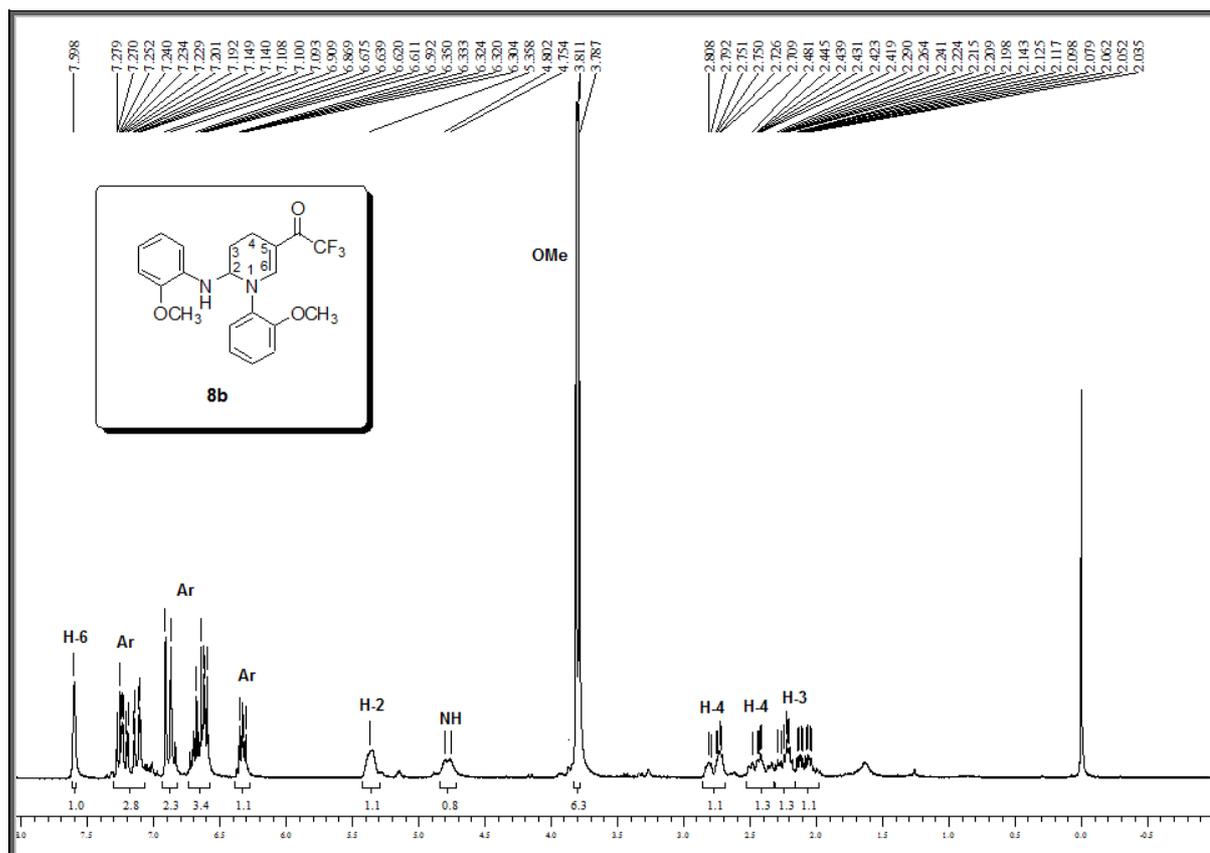


Figura 57. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .

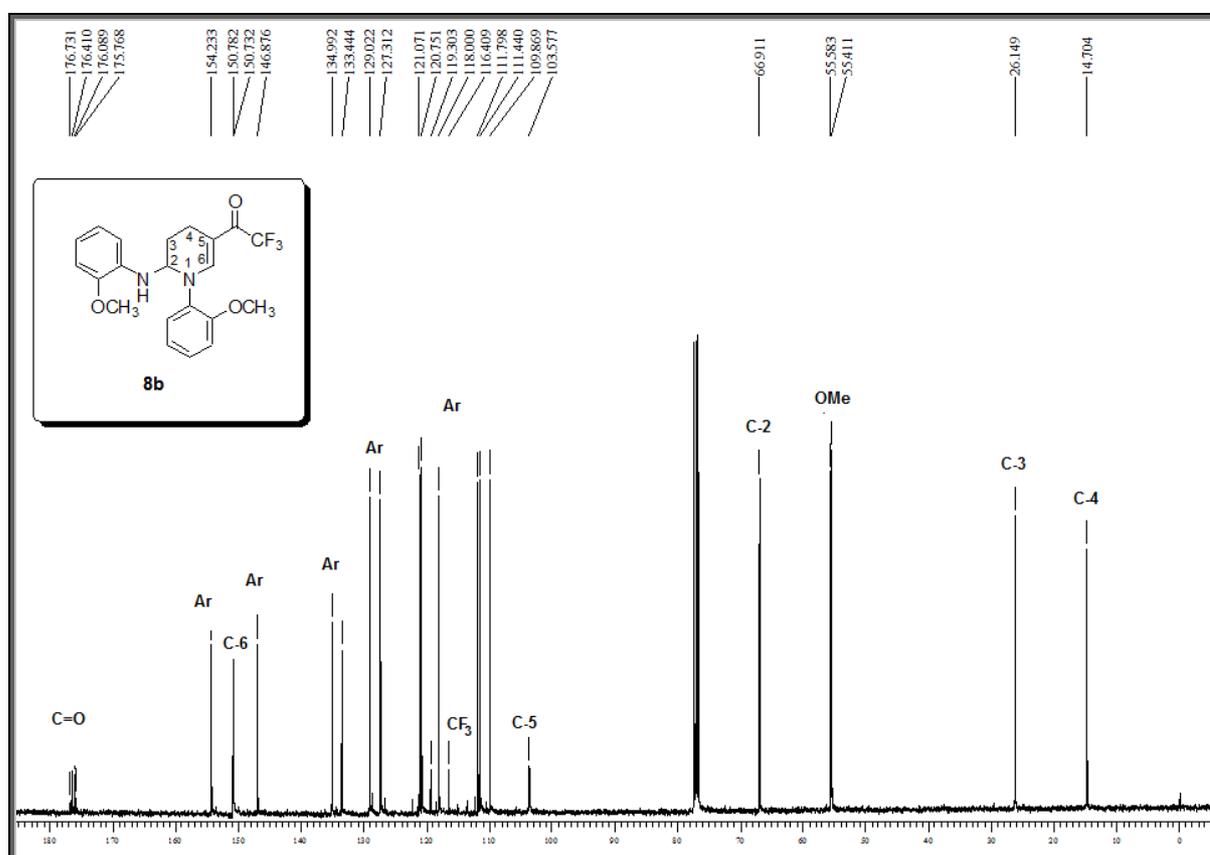


Figura 58. Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **8b** em  $\text{CDCl}_3$ .

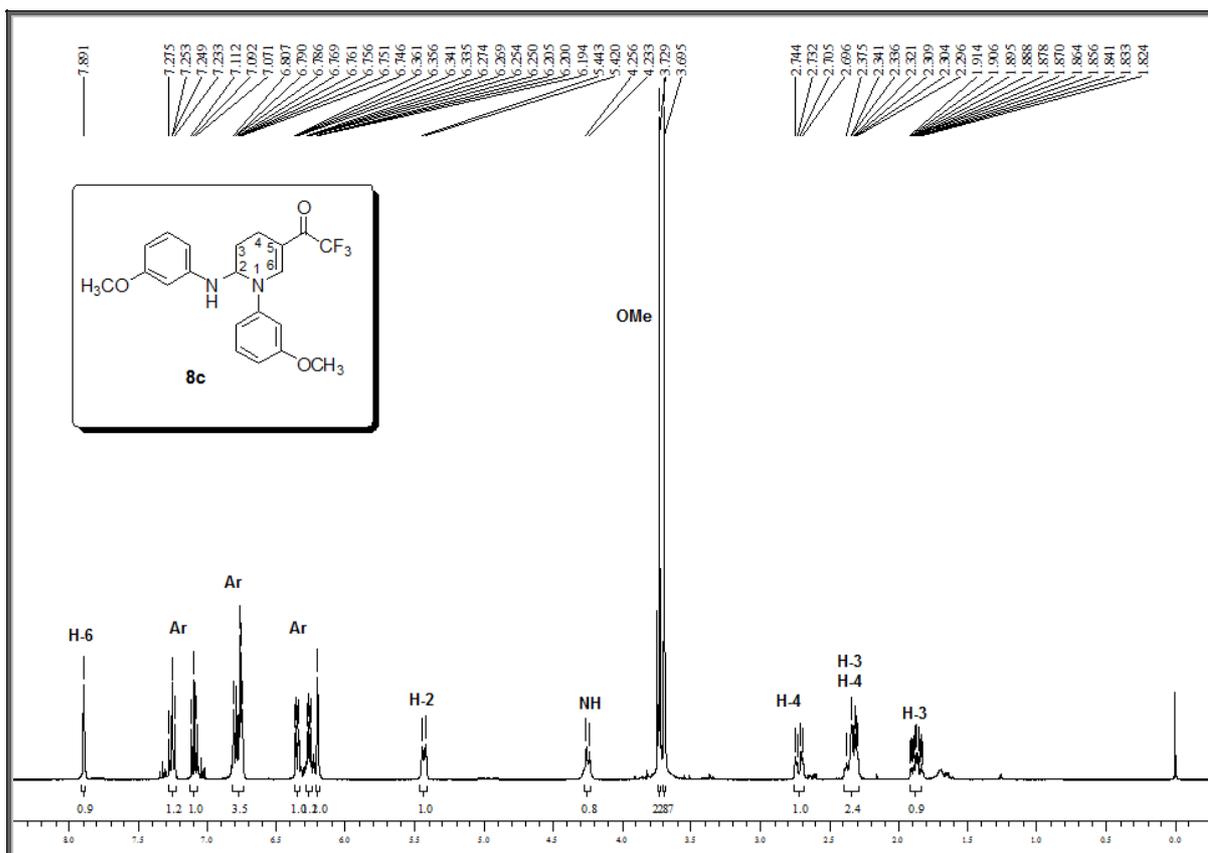


Figura 59. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **8c** em CDCl<sub>3</sub>.

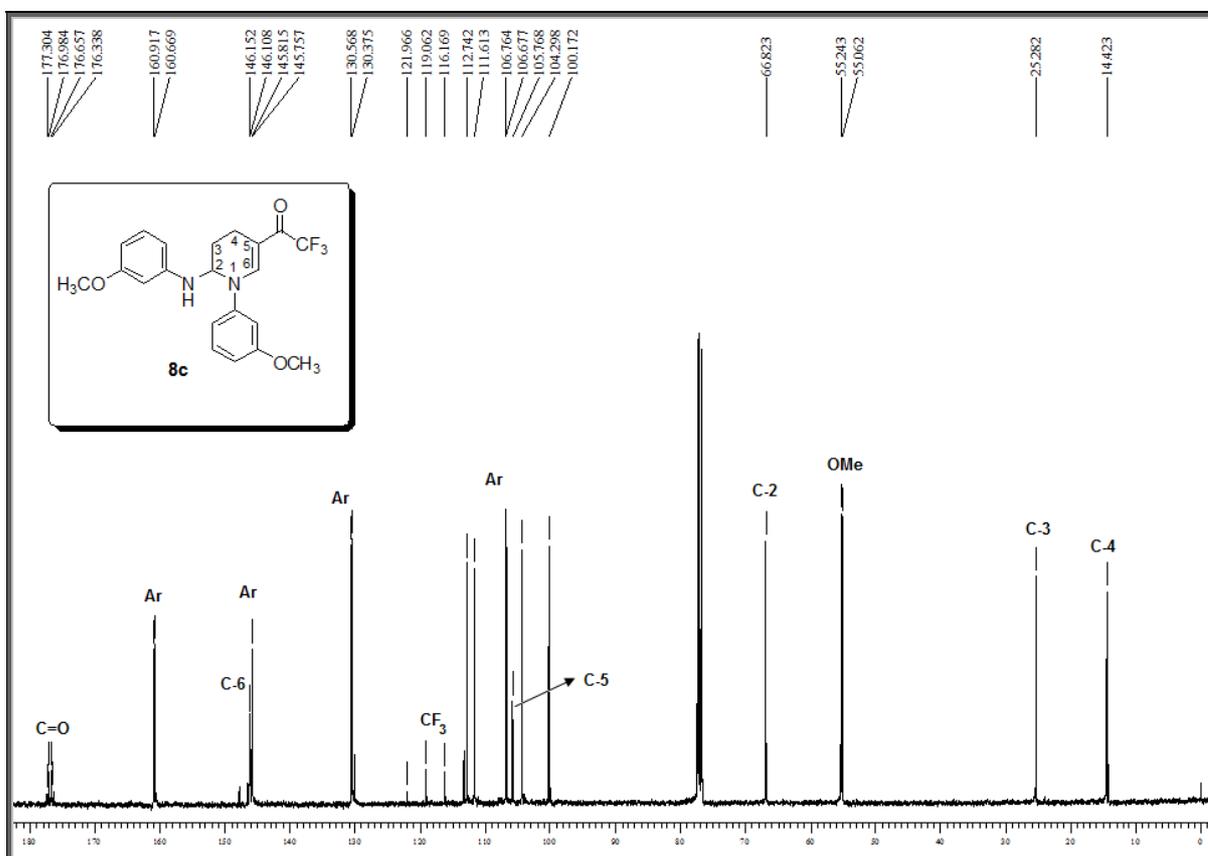


Figura 60. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **8c** em CDCl<sub>3</sub>.

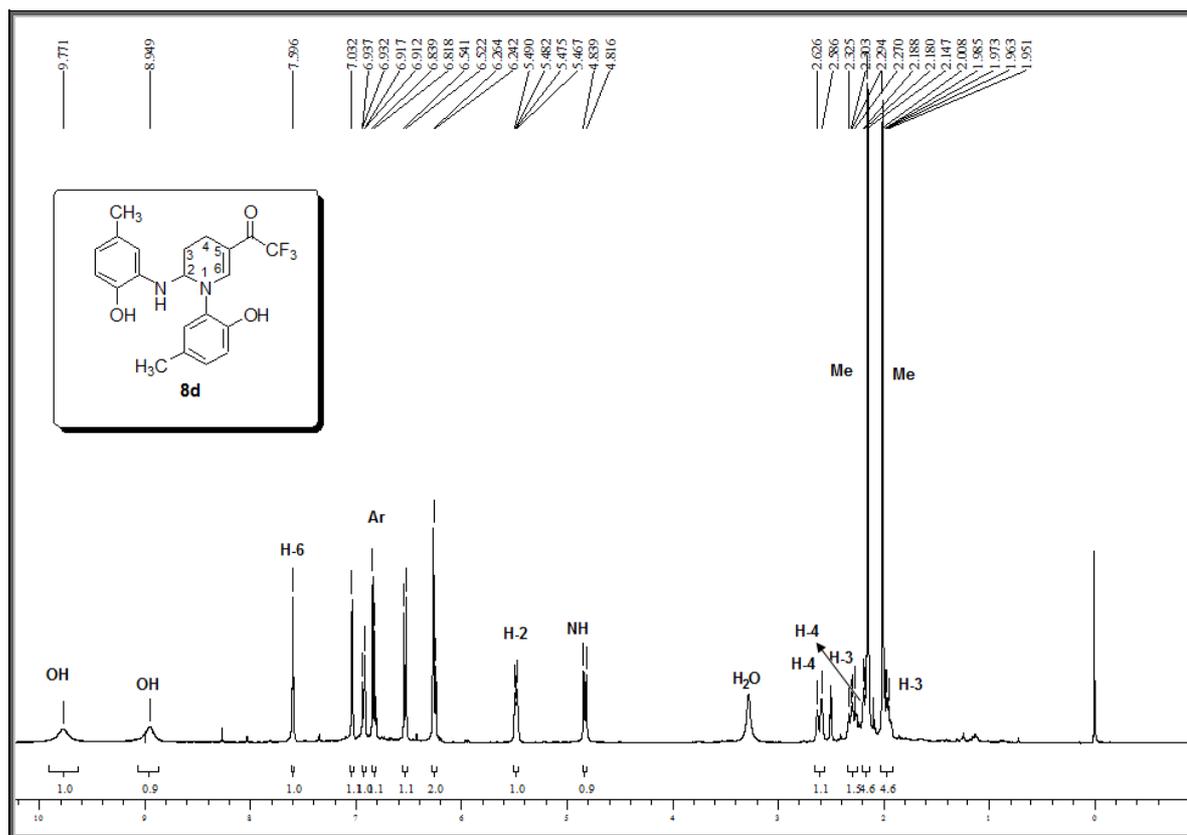


Figura 61. Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **8d** em DMSO-d<sub>6</sub>.

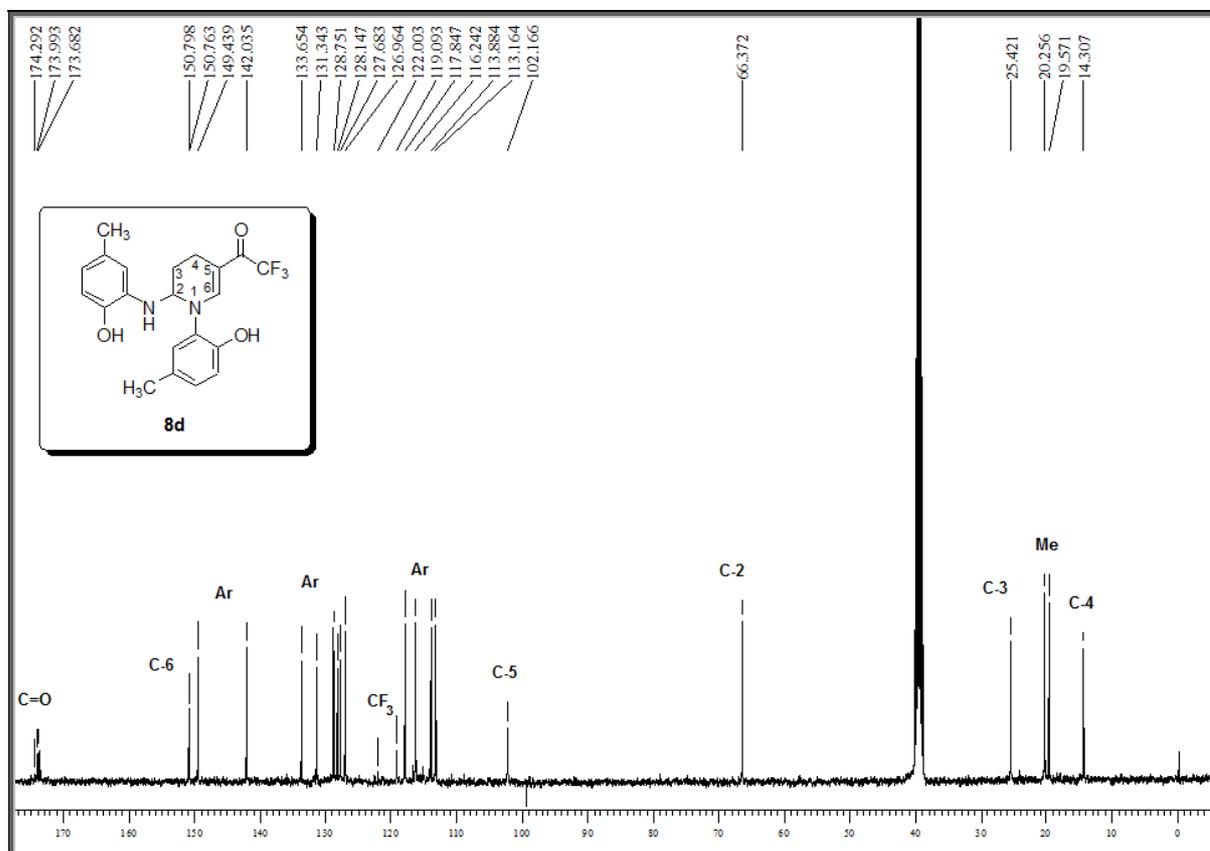


Figura 62. Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **8d** em DMSO-d<sub>6</sub>.