



UFSM

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-5-(PROPAN-1-OL-3-IL)-1H-
PIRIDIN-2-IMINAS N-SUBSTITUÍDAS**

Mário André Marangoni

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-5-(PROPAN-1-OL-3-IL)-1H-
PIRIDIN-2-IMINAS N-SUBSTITUÍDAS**

Por

MÁRIO ANDRÉ MARANGONI

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

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

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

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO:

**SÍNTESE DE 4-TRIFLUORMETIL-5-(PROPAN-1-OL-3-IL)-1H-
PIRIDIN-2-IMINAS N-SUBSTITUÍDAS**

ELABORADA POR

MÁRIO ANDRÉ MARANGONI

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

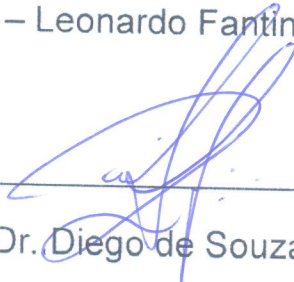
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Nilo Zanatta - Orientador - UFSM



Prof. Dr. – Leonardo Fantinel - UNIFRA



Prof. Dr. Diego de Souza- UNISC

Santa Maria, 08 de Março de 2013

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

Georges Chevrot

À minha Família e amigos.

Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Nilo Zanatta, pela orientação, aconselhamento, paciência, acompanhamento e preocupação durante minha trajetória como seu orientando.

Aos professores Dr. Diego de Souza e Dr. Leonardo Fantinel, meu agradecimento por dispor de tempo para participar da banca e pela colaboração no exame de qualificação.

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

Aos amigos de laboratório por todos os momentos; conversas descontraídas, discussões científicas, conselhos, convivência e coleguismo: Adriano, Alessandra, Andréia, Bruna, Cássio, Laura, Vanessa e Valquíria. À Josiane e Estefania pela ajuda na aquisição dos espectros. Ao Marcio por toda a ajuda e dicas na elaboração dessa dissertação. Pessoas cuja amizade não se limitou as barreiras do laboratório, me proporcionando suporte em momentos fora da universidade.

Um agradecimento especial ao Carlos Eduardo Bencke pelos ensinamentos durante a iniciação científica, amizade e por toda a ajuda no decorrer do curso.

A toda a equipe do RMN, fica meu agradecimento pela paciência e eficiência ao realizar os experimentos.

Aos amigos dos laboratórios dos professores Cláudio, Gilson, Hélio, Luciano, Marcos e Oscar, pelas conversas de corredores e disposição de reagentes, vidrarias e tempo.

Aos meus amigos e colegas de início de graduação, os quais me acompanham por mais de seis anos, por toda a ajuda e amizade: Anderson, José Neto, João Inácio, Márcia, e, em especial, para a Simone Fortes, a qual me incentivou no início desta caminhada, a Tanize Bortolotto e o Felipe Boz Santos, a minha criança, por gastar muito do seu tempo diário comigo.

Aos Ratos do Ninho e toda a galera do futebol de sábado e domingo pela parceria, amizade e cervejadas.

Aos meus grandes amigos Leandro Morales Dallacosta e Marlos Gustavo Milani, por todos os momentos vividos até hoje.

A minha família, por todo o apoio, incentivo e força, que foram sempre doados a mim, minha irmã Marília Marangoni, meu irmão Marco Antônio Marangoni e minha mãe Marilene Stecca Marangoni.

O maior de todos os agradecimentos vai para o meu velho, Mário Marangoni, que por um percalço da vida não pode me ver finalizar este trabalho, com certeza sem a educação e os ensinamentos que ele me passou eu não teria chego tão longe. Sempre me apoiando e incentivando, da maneira necessária, a alcançar as conquistas que eu almejava, essa glória é toda dedicada a ti pai. Todos nós trabalhamos juntos para isso e tu és o sócio majoritário.

RESUMO

Título: “Síntese de 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas”

Autor: Mário André Marangoni

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Este trabalho apresenta uma rota sintética simples e acessível para a preparação de uma série inédita com dezenove compostos 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas, a partir da reação entre o 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila com as seguintes aminas primárias: metilamina, etilamina, propilamina, *iso*-propilamina, butilamina, *sec*-butilamina, benzilamina, fenetilamina, 2-metóxi-fenetilamina, 4-metóxi-fenetilamina, 3,4-metóxi-fenetilamina, 4-fluor-fenetilamina, 2-cloro-fenetilamina, 3-cloro-fenetilamina, 4-cloro-fenetilamina, 2-(1-cicloexenil)-etilamina, 2-*N*-morfolil-etilamina, *N,N*-dimetil-etil-1,2-diamina e *N,N*-dietil-etil-1,2-diamina.

A síntese destes compostos foi realizada através da utilização de uma metodologia livre do uso de solventes em curtos tempos reacionais. A etapa de purificação foi realizada com extrações líquido-líquido. Posteriormente, o produto proveniente da extração, foi lavado com hexano a quente, a fim de remover algum traço de amina residual. Os rendimentos obtidos dos compostos foram em torno de 29-82%.

As 2-piridiniminas obtidas neste trabalho foram caracterizadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13, Espectrometria de Massas e Espectroscopia de Infravermelho, seus graus de pureza comprovadas via Análise Elementar e/ou Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

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

Autor: Mário André Marangoni

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Título: “Síntese de 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-
substituídas”

Dissertação de Mestrado em Química

Santa Maria, Março, 2013.

ABSTRACT

Title: "Synthesis of *N*-substituted 4-trifluoromethyl-5-(propan-1-ol-3-yl)-pyridin-2-(1*H*)-imines"

Author: Mário André Marangoni

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

This work presents a simple and accessible synthetic route for the preparation of a series, of nineteen new *N*-substituted 4-trifluoromethyl-5-(propan-1-ol-3-yl)-pyridin-2-(1*H*)-imines, obtained from the reaction between 3-(3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-yl)-4,4,4-trifluorobut-2-enenitrile with the following amines: methylamine, ethylamine, propylamine, *iso*-propylamine, butylamine, *sec*-butylamine, benzylamine, phenethylamine, 2-methoxy-phenethylamine, 4-methoxy-phenethylamine, 3,4-methoxy-phenethylamine, 4-fluoro-phenethylamine, 2-chloro-phenethylamine, 3-chloro-phenethylamine, 4-chloro-phenethylamine, 2-(1-cyclohexenyl)-ethylamine, 2-*N*-morpholyl-ethylamine, *N,N*-dimethyl-ethyl-1,2-diamine e *N,N*-diethyl-ethyl-1,2-diamine.

The 2-pyridinimines were synthesized through a solvent free methodology and in a short reaction time. The purification step was performed with liquid-liquid extractions. After evaporation of the solvent, the product was washed with hot hexane to remove any trace of residual amine. The products were obtained with yield between 29-82%.

The 2-pyridinimines obtained in this work were characterized by ¹H and ¹³C NMR, 2D NMR, Mass Spectrometry, and Infrared Spectroscopy and their purity confirmed by Elemental Analysis and/or High Resolution Mass Spectrometry.

FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA MARIA
POS-GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Author: Mário André Marangoni

Academic Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Title: "*Synthesis of N-substituted 4-trifluormethyl-5-(propan-1-ol-3-yl)-pyridin-2-(1H)-imines*"

Master Dissertation in Chemistry

Santa Maria, March, 2013.

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1- | Introdução e objetivos | 1 |
| 2- | Revisão bibliográfica | 7 |
| 2.1- | Síntese de enonas trialometiladas | 7 |
| 2.2- | Síntese e aplicação dos 1-ciano-buta-1,3-dienos | 9 |
| 2.3- | Síntese de 2-piridiniminas substituídas | 12 |
| 3- | Apresentação e discussão de resultados | 17 |
| 3.1- | Apresentação dos compostos | 17 |
| 3.1.1- | Numeração dos compostos | 17 |
| 3.1.2- | Nomenclatura dos compostos sintetizados | 18 |
| 3.2- | Obtenção do 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4 <i>H</i> -pirano (2) | 22 |
| 3.3- | Obtenção do 3-(3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (3) | 22 |
| 3.3.1- | Identificação do composto 3 | 24 |
| 3.4- | Obtenção das 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-iminas <i>N</i> -substituídas (5a-s) | 30 |
| 3.4.1- | Mecanismo proposto para a reação dos produtos sintetizados (5a-s) | 38 |
| 3.4.2- | Identificação dos compostos obtidos | 41 |
| 4- | Conclusão | 58 |
| 5- | Perspectivas para continuação do trabalho | 60 |
| 6- | Equipamentos e procedimentos experimentais | 62 |
| 6.1- | Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados | 62 |
| 6.1.1- | Espectroscopia de ressonância magnética nuclear | 62 |
| 6.1.2- | Espectrometria de massas | 62 |
| 6.1.3- | Análises elementares | 63 |
| 6.1.4- | Pontos de fusão | 63 |
| 6.2- | Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos ... | 63 |
| 6.2.1- | Síntese do 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4 <i>H</i> -pirano (2) | 63 |
| 6.2.2- | Síntese do 3-(3,4-diidro-2 <i>H</i> -piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (3) | 63 |

| | | |
|--------|--|----|
| 6.2.3- | Procedimento geral para síntese das 5-hidroxiopropil-4-trifluormetil- (1 <i>H</i>)-piridin-2-iminas (5a-s) | 64 |
| 7- | Referências bibliográficas | 67 |
| 8- | Anexos | 71 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados..... | 18 |
| Tabela 2 - Escolha do solvente reacional para a síntese do composto 5c..... | 31 |
| Tabela 3 - Otimização do tempo reacional..... | 32 |
| Tabela 4 - Otimização da temperatura reacional..... | 32 |
| Tabela 5 - Avaliação da presença de ácido ou base de Lewis..... | 33 |
| Tabela 6 - Rendimento e propriedades físicas dos compostos (5a-s)..... | 36 |
| Tabela 7 - Fórmula molecular, dados de GC-MS, de LC-HR-MS e de Análise Elementar dos compostos 5a-s..... | 37 |
| Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos 3 e 5a-s..... | 51 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Representação estrutural dos compostos heterocíclicos citados..... | 2 |
| Figura 2 - (A) 2-piridinimina com atividade contra Leucemia; (B) 2-piridinimina utilizada como líquido iônico..... | 3 |
| Figura 3 - Estrutura genérica do 1-ciano-2-trifluormetil-buta-1,3-dieno..... | 4 |
| Figura 4 - Estrutura geral das β -alcoxiviniltrialometil cetonas. | 7 |
| Figura 5 - Numeração dos compostos sintetizados..... | 17 |
| Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do composto 3 a 200 MHz em CDCl_3 | 24 |
| Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 3 a 50 MHz em CDCl_3 | 25 |
| Figura 8 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C do composto 3 a 50 MHz em CDCl_3 | 26 |
| Figura 9 - Cromatograma de íons totais do composto 3. | 27 |
| Figura 10 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 3. | 27 |
| Figura 11 - Espectro de NOESY do composto 3 a 100 MHz em CDCl_3 | 28 |
| Figura 12 - Espectro de HMQC do composto 3 a 100 MHz em CDCl_3 | 29 |
| Figura 13 - Expansão da região de 1,96-2,20 (^1H) x 19,6-22,4 (^{13}C) ppm do espectro de HMQC do composto 3. | 30 |
| Figura 14 - Cromatograma de íons totais do composto 6a. | 40 |
| Figura 15 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 6a. | 41 |
| Figura 16 - Espectro de RMN ^1H do composto 5j a 400 MHz em CDCl_3 | 43 |
| Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j a 100 MHz em CDCl_3 | 44 |
| Figura 18 - Espectro de HMBC do composto 5j a 100 MHz em CDCl_3 | 45 |
| Figura 19 - Espectro de HMBC do composto 5c a 100 MHz em CDCl_3 | 46 |
| Figura 20 - Espectro de HMBC do composto 5r a 100 MHz em CDCl_3 | 47 |
| Figura 21 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5c. | 49 |
| Figura 22 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5j. | 50 |
| Figura 23 - Espectro de massa (CL-ES, IES) do composto 5j..... | 50 |
| Figura 24 - Espectro de infravermelho do composto 5c. | 51 |
| Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto 5a a 200 MHz em CDCl_3 | 71 |
| Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a a 50 MHz em CDCl_3 | 71 |
| Figura 27 - Cromatograma de íons totais do composto 5a. | 72 |
| Figura 28 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5a. | 72 |
| Figura 29 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5a. | 73 |

| | |
|--|----|
| Figura 30 - Espectro de RMN ^1H do composto 5b a 400 MHz em CDCl_3 | 73 |
| Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b a 100MHz em CDCl_3 | 74 |
| Figura 32 - Cromatograma de íons totais do composto 5b. | 74 |
| Figura 33 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5b. | 75 |
| Figura 34 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5b. | 75 |
| Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto 5c a 400 MHz em CDCl_3 | 76 |
| Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c a 50 MHz em CDCl_3 | 76 |
| Figura 37 - Cromatograma de íons totais do composto 5c. | 77 |
| Figura 38 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5c. | 77 |
| Figura 39 - Espectro de infravermelho do composto 5c. | 78 |
| Figura 40 - Espectro de RMN ^1H do composto 5d a 200 MHz em CDCl_3 | 78 |
| Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d a 50 MHz em CDCl_3 | 79 |
| Figura 42 - Cromatograma de íons totais do composto 5d. | 79 |
| Figura 43 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5d. | 80 |
| Figura 44 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5d. | 80 |
| Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto 5e a 400 MHz em CDCl_3 | 81 |
| Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e a 100 MHz em CDCl_3 | 81 |
| Figura 47 - Cromatograma de íons totais do composto 5e. | 82 |
| Figura 48 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5e. | 82 |
| Figura 49 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5e. | 83 |
| Figura 50 - Espectro de RMN ^1H do composto 5f a 200 MHz em CDCl_3 | 83 |
| Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f a 100 MHz em CDCl_3 | 84 |
| Figura 52 - Cromatograma de íons totais do composto 5f. | 84 |
| Figura 53 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5f. | 85 |
| Figura 54 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5f. | 85 |
| Figura 55 - Espectro de RMN ^1H do composto 5g a 400 MHz em CDCl_3 | 86 |
| Figura 56 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g a 100 MHz em CDCl_3 | 86 |
| Figura 57 - Cromatograma de íons totais do composto 5g. | 87 |
| Figura 58 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5g. | 87 |
| Figura 59 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto 5g. | 88 |
| Figura 60 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5g. | 88 |
| Figura 61 - Espectro de RMN ^1H do composto 5h a 200 MHz em CDCl_3 | 88 |
| Figura 62 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h a 50 MHz em CDCl_3 | 89 |
| Figura 63 - Cromatograma de íons totais do composto 5h. | 89 |

| | |
|--|-----|
| Figura 64 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5h. | 90 |
| Figura 65 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5h. | 90 |
| Figura 66 - Espectro de RMN ^1H do composto 5i a 200 MHz em CDCl_3 | 91 |
| Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i a 100 MHz em CDCl_3 | 91 |
| Figura 68 - Cromatograma de íons totais do composto 5i. | 92 |
| Figura 69 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5i. | 92 |
| Figura 70 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto 5i. | 93 |
| Figura 71 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5i. | 93 |
| Figura 72 - Espectro de RMN ^1H do composto 5j a 400 MHz em CDCl_3 | 93 |
| Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j a 100 MHz em CDCl_3 | 94 |
| Figura 74 - Cromatograma de íons totais do composto 5j. | 94 |
| Figura 75 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5j. | 95 |
| Figura 76 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto 5j. | 95 |
| Figura 77 - Espectro de infravermelho do composto 5j. | 96 |
| Figura 78 - Espectro de RMN ^1H do composto 5k a 200 MHz em CDCl_3 | 96 |
| Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5k a 50 MHz em CDCl_3 | 97 |
| Figura 80 - Cromatograma de íons totais do composto 5k. | 97 |
| Figura 81 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5k. | 98 |
| Figura 82 - Espectro de RMN ^1H do composto 5l a 200 MHz em CDCl_3 | 98 |
| Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5l a 50 MHz em CDCl_3 | 99 |
| Figura 84 - Cromatograma de íons totais do composto 5l. | 99 |
| Figura 85 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5l. | 100 |
| Figura 86 - Espectro de RMN ^1H do composto 5m a 200 MHz em CDCl_3 | 100 |
| Figura 87 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5m a 50 MHz em CDCl_3 | 101 |
| Figura 88 - Cromatograma de íons totais do composto 5m. | 101 |
| Figura 89 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5m. | 102 |
| Figura 90 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5m. | 102 |
| Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto 5n a 200 MHz em CDCl_3 | 103 |
| Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5n a 100 MHz em CDCl_3 | 103 |
| Figura 93 - Cromatograma de íons totais do composto 5n. | 104 |
| Figura 94 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5n. | 104 |
| Figura 95 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5n. | 105 |
| Figura 96 - Espectro de RMN ^1H do composto 5o a 200 MHz em CDCl_3 | 105 |
| Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}H do composto 5o a 50 MHz em CDCl_3 | 106 |

| | |
|--|-----|
| Figura 98 - Cromatograma de íons totais do composto 5o. | 106 |
| Figura 99 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5o. | 107 |
| Figura 100 - Espectro de RMN ^1H do composto 5p a 200 MHz em CDCl_3 | 107 |
| Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5p a 50 MHz em CDCl_3 | 108 |
| Figura 102 - Cromatograma de íons totais do composto 5p..... | 108 |
| Figura 103 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5p. | 109 |
| Figura 104 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5p. | 109 |
| Figura 105 - Espectro de RMN ^1H do composto 5q a 200 MHz em CDCl_3 | 110 |
| Figura 106 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5q a 100 MHz em CDCl_3 . .. | 110 |
| Figura 107 - Cromatograma de íons totais do composto 5q..... | 111 |
| Figura 108 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5q. | 111 |
| Figura 109 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5q. | 112 |
| Figura 110 - Espectro de RMN ^1H do composto 5r a 400 MHz em CDCl_3 | 112 |
| Figura 111 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5r a 100 MHz em CDCl_3 | 113 |
| Figura 112 - Cromatograma de íons totais do composto 5r. | 113 |
| Figura 113 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5r. | 114 |
| Figura 114 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5r..... | 114 |
| Figura 115 - Espectro de RMN ^1H do composto 5s a 400 MHz em CDCl_3 | 115 |
| Figura 116 - Espectro de RMN ^{13}C do composto 5s a 100 MHz em CDCl_3 . .. | 115 |
| Figura 117 - Cromatograma de íons totais do composto 5s..... | 116 |
| Figura 118 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5s. | 116 |
| Figura 119 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5s. | 117 |
| Figura 120 - Espectro de infravermelho do composto 5s. | 117 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

δ - Deslocamento Químico

ATFA - Anidrido Trifluoracético

BF₃ – Trifluoreto de boro

Bu - Butila

CDCl₃ - Clorofórmio Deuterado

d - Dubleto

Et - Etila

Et₃N - Trietilamina

EtOH - Etanol

GC-MS-EI – Mass Spectrometry by Electron Impact Coupled with Gas Chromatography - Espectrometria de Massas por Impacto de Elétrons Acoplada a Cromatografia Gasosa

J - Constante de Acoplamento

LC-HR-MS/ESI - High-Resolution Mass Spectrometry Coupled with Liquid Chromatography, Electro Spray Ionization - Espectrometria de Massas de Alta Resolução Acoplada à Cromatografia Líquida, Ionização por Eletro Spray

LC-MS/ESI - Mass Spectrometry Coupled with Liquid Chromatography, Electro Spray Ionization - Espectrometria de Massas Acoplada à Cromatografia Líquida, Ionização por Eletro Spray

m - Multipleteo

Me - Metila

One-Pot – Síntese em uma única etapa

Pr - Propila

qua - Quarteto

qui - Quinteto

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

Rx – Temperatura de Refluxo

s - Singleto

sept - Septeto

sext - Sexteto

t - Tripleto

t.a. - Temperatura Ambiente

THF - Tetraidrofurano

TMS - Tetrametilsilano

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A química de compostos heterocíclicos abrange uma vasta e complexa área de interesse acadêmico e industrial que constitui uma das maiores divisões da química orgânica clássica. A importância apresentada por esses compostos não é novidade, uma vez que suas bioatividades são amplamente descritas na literatura, principalmente por envolverem um número considerável de moléculas essenciais à vida, como as bases nitrogenadas formadoras do DNA e RNA, bem como na estrutura de fármacos e defensivos agrícolas.¹

De maneira geral, a eficácia do uso dos compostos heterocíclicos deve-se à sua grande variedade, complexidade estrutural e metodologias de síntese, as quais têm levado a uma série ilimitada de novas estruturas, com uma larga faixa de propriedades físicas, químicas e biológicas.² A pesquisa de novos métodos de síntese de heterociclos é de grande importância para o desenvolvimento de novas moléculas com possível aplicação farmacêutica, na indústria agroquímica e mais recentemente no campo dos semicondutores e diodos emissores de luz orgânicos, OLEDs.^{3,4}

Entre os heteroátomos mais abundantes nos compostos heterocíclicos esta o nitrogênio (N), esses heterociclos, como as piridinas, estão presente em uma série de substâncias naturais e sintéticas de larga aplicabilidade na indústria em geral. Analisando estas substâncias, podemos destacar as 2-piridiniminas e seus derivados que constituem um grupo cuja importância vem aumentando dentre os compostos azo-heterocíclicos.

Um número expressivo de moléculas biologicamente ativas contendo 2-piridiniminas e derivados em suas estruturas vem sendo citadas na literatura.⁵ Nas duas últimas décadas, compostos contendo esse núcleo, surgiram com grande potencial farmacológico e/ou agroquímico.^{5,6} O interesse na síntese das

¹ (a) Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. of Org. Chem.* **2011**, *1*, 242. (b) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2^o Ed., Pergamon Press, **2000**, 235-322. (c) Davies, D. T., *Aromatic heterocyclic chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 1-3; 10-19. (d) *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.

² Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.

³ Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444.

⁴ Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2296.

⁵ Kaufman, T. S.; Larghi, E. L. *Modern Approaches to the Synthesis of O- and N- Heterocycles*, Research Signpost, Vol. 3, **2007**, 114-137.

⁶ Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Filippelli, A.; Lampa, E. *Pharmacol. Res.* **1992**, *26*, 267.

2-piridiniminas não se limita a sua aplicação biológica, pois o núcleo piridinimínico apresenta versatilidade para atuar como material de partida na síntese de moléculas mais complexas e outros núcleos derivados como, piridonas, piridinas, indolizinas e isoquinolinas (**Figura 1**).^{3,7}

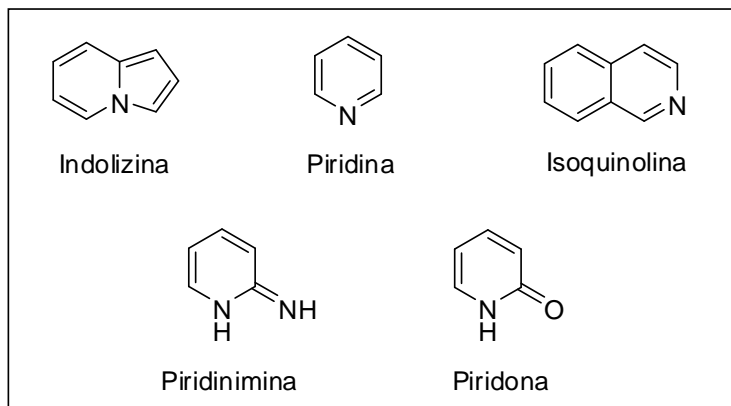


Figura 1 - Representação estrutural dos compostos heterocíclicos citados.

Os derivados de 2-piridiniminas possuem diversas ações medicinais e biológicas, dentre elas estão, atividade antimalárica, anti-inflamatória, antitumoral (**Figura 2-A**), antiviral, antibacteriana e fungicida.^{7c} Além disso, são reportados diversos trabalhos com a utilização de 2-piridiniminas na Química de Compostos de Coordenação abrangendo um vasto grupo de ligantes⁸ e também trabalhos relatando o uso das 2-piridiniminas como líquido iônico (**Figura 2-B**),⁹ uma área da química com estudos recentes e de relevância científica.¹⁰

⁷ (a) Parreira, R. L.; Abrahão, O. Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243. (b) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 809. (c) Huang, C.; Yan, S.; Zeng, X.; Dai, X.; Zhang, Y.; Qing, C.; Lin, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1172.

⁸ (a) Kozlevcar, B.; Radisek, M.; Jaglicic, Z.; Merzel, F.; Glazar, L.; Golobic, A.; Segedin, P.; *Polyhedron* **2007**, *26*, 5414. (b) Mochida, T.; Ueda, N.; Aoki, C.; Mori, H.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *335*, 151.

⁹ Xu, D. Q.; Luo, S. P.; Yue, H. D.; Wang, L. P.; Liu, Y. K.; Xu, Z. Y. *Synlett* **2006**, *16*, 2569.

¹⁰ Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.

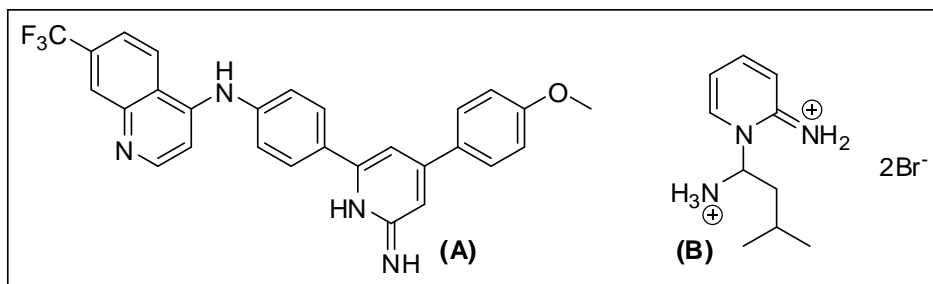


Figura 2 - (A) 2-piridinimina com atividade contra Leucemia; (B) 2-piridinimina utilizada como líquido iônico.

As abordagens encontradas na literatura para a obtenção de 2-piridiniminas podem ser divididas em duas rotas sintéticas, a partir de outros compostos heterocíclicos¹¹ e através de reações de condensação entre sistemas acíclicos,^{1a} as quais podem ser classificadas, dependendo da ligação formada, em geração de ligações C-C e/ou geração de ligações C-N.³

A presença de um grupo trifluormetil (CF_3) confere mudanças nas propriedades físico-químicas de compostos heterocíclicos, como, por exemplo, polaridade, lipossolubilidade e polarizabilidade. Também é possível observar o efeito desses substituintes tanto no comportamento espectroscópico¹² como na atividade farmacológica¹³ de compostos com estruturas semelhantes na literatura. Especificamente, o grupo trifluormetil afeta a reatividade e a estabilidade de grupos funcionais próximos, devido ao seu efeito eletroatraente onde a troca do átomo de hidrogênio por flúor, em uma molécula, leva a mudanças nas características químicas de um composto sem modificar a geometria do mesmo.

Normalmente, as metodologias de inserção direta de grupamentos trifluormetila a núcleos heterocíclicos fazem uso de reagentes como $\text{CF}_3\text{-I}$ ou $\text{CF}_3\text{-Cl}$, no entanto, esses métodos apresentam algumas desvantagens, tais como o uso de substâncias tóxicas, alta temperatura e pressão, baixa reatividade, entre outras.¹⁴

Assim, a utilização de precursores que já contenham o grupamento trifluormetil em suas estruturas surge como uma metodologia mais acessível, além de possuir uma relativa facilidade de execução. Atualmente o NUQUIMHE

¹¹ Ishikawa, T.; Maeda, K.; Hayakawa, K.; Kojima, T. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1996**, *1*, 173.

¹² Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.

¹³ Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.

¹⁴ Jiang, B.; Xiong, W.; Zhang, X.; Zhang, F. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 531.

(Núcleo de Química de Heterociclos) vem realizando um trabalho ainda não publicado sobre a síntese e reatividade de uma classe de compostos trifluormetilados denominados genericamente de 1-ciano-2-trifluormetil-buta-1,3-dienos (**Figura 3**), os quais vêm se mostrando precursores sintéticos interessantes na obtenção de novos núcleos heterocíclicos e também de sistemas acíclicos.

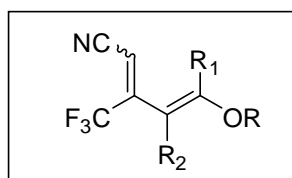


Figura 3 - Estrutura genérica do 1-ciano-2-trifluormetil-buta-1,3-dieno.

A construção de ligações C-N é muito importante e frequentemente uma etapa sintética desafiante. A adição de aminas secundárias, primárias e amônia a duplas, triplas ligações e a outros centros eletrofílicos tem atraído notória atenção em síntese orgânica devido a sua habilidade e versatilidade na formação de tais ligações.¹⁵

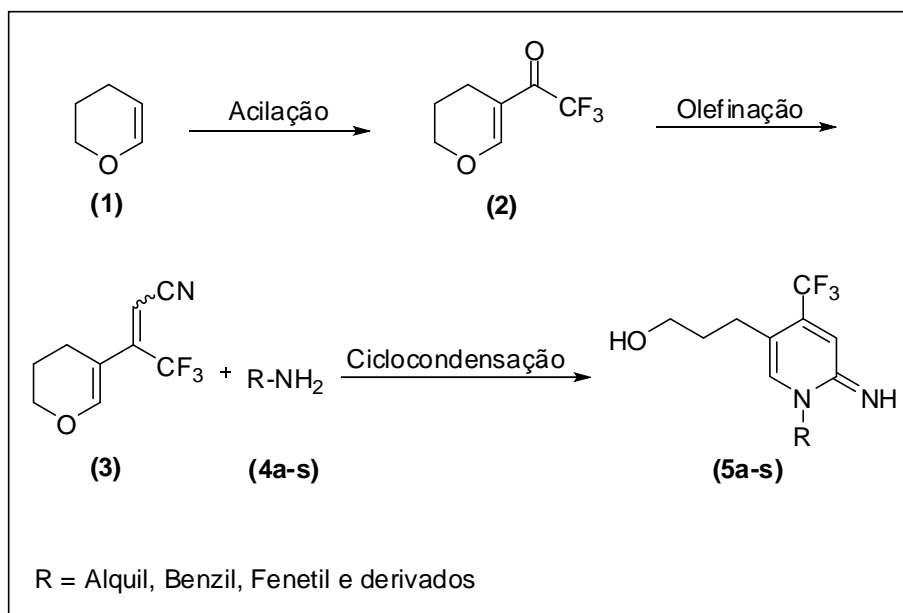
Neste contexto, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de compostos heterocíclicos trifluormetilados, a partir de novas moléculas que já contenham o grupamento trifluormetila, é cada vez mais atrativas para comunidade científica, seja por facilitarem o acesso a diferentes heterociclos trifluormetilados, ou pela grande aplicação biológica apresentada em virtude da presença do grupamento trifluormetila, se comparados a compostos que não o possuam.

Desta forma, apresentam-se como objetivos deste trabalho:

1. A obtenção do 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**) através reação de olefinação do 3-trifluoracetil-5,6-diidro-2*H*-pirano (**2**) com cianometilfosfonato de dietila;
2. Realizar o estudo de reatividade entre o 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**) com aminas primárias (**4a-s**), empregando uma nova metodologia, simples e eficaz, para a síntese de uma série inédita de 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas (**5a-s**), como apresentado no **Esquema 1**.

¹⁵ Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 411.

Esquema 1:



REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão da literatura apresentada neste capítulo tem por objetivo relatar as principais e eficientes metodologias utilizadas para a obtenção de 2-piridiniminas, similares as obtidas neste trabalho, bem como abordar os estudos posteriores realizados sobre esses núcleos piridinimínicos, e evidenciar a síntese e o campo de aplicação de compostos 1-ciano-buta-1,3-dienos.

2.1- Síntese de enonas trialometiladas

As β -alcoxiviniltrialometil cetonas (**Figura 4**) são detentoras de um grande potencial sintético, pois exibem reatividade semelhante à de sistemas 1,3-dicarbonílicos, contudo, apresentam reatividade distinta em seus dois centros eletrofílicos, conduzindo a reações mais regioseletivas. Comparando-as com cetonas α,β -insaturadas, as β -alcoxiviniltrialometil possuem maior reatividade, pois apresentam o grupo alcóxido na posição β , o que auxilia na polarização da nuvem eletrônica em direção a carbonila. São obtidas através da reação de acilação de enoléteres¹⁶ ou acetais¹⁷ com cloreto de tricloroacetila ou anidrido trifluoracético.

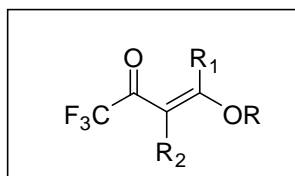


Figura 4 - Estrutura geral das β -alcoxiviniltrialometil cetonas.

As β -alcoxiviniltrialometil cetonas apresentam-se como versáteis precursores para a obtenção de diversos sistemas contendo na sua estrutura o grupo trialometil, sendo que a maior utilização das mesmas, em nosso grupo de pesquisas, encontra-se como precursor na síntese de compostos heterociclos.¹⁸

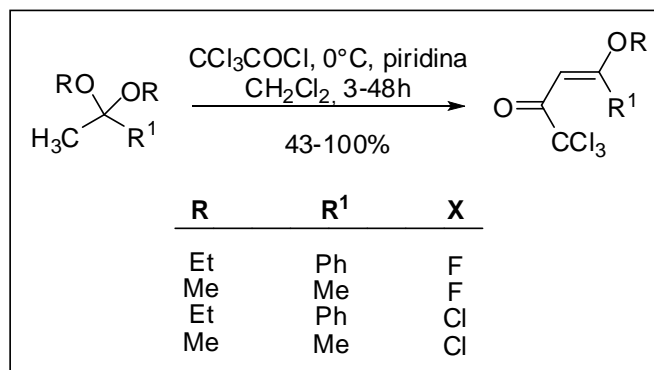
¹⁶ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

¹⁷ (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701.

¹⁸ (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 261.

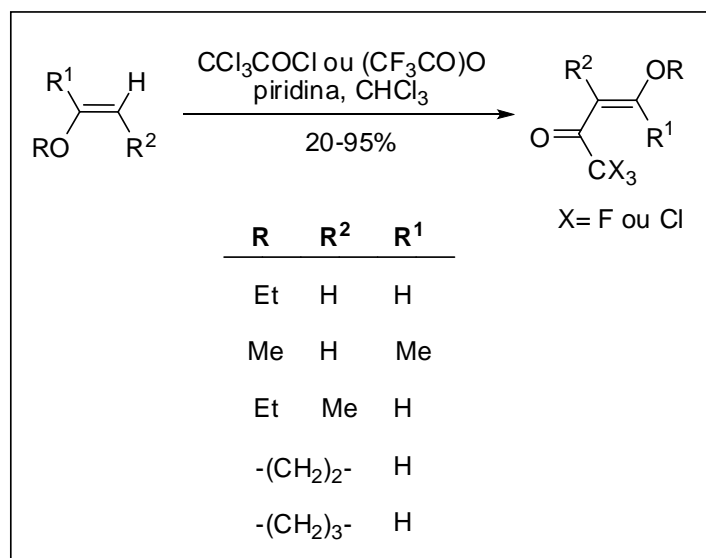
Em 1976, Hojo e colaboradores iniciaram uma metodologia,¹⁹ onde demonstraram a tricloroacetilação de acetais em presença de piridina e cloreto de tricloroaceta, onde foram utilizados quatro acetais distintos para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**Esquema 2**).

Esquema 2:



Posteriormente, Martins e colaboradores, no ano de 1991, relataram a acilação de uma série de enoléteres, onde obtiveram 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas, 3-trialoacetil-4,5-diidrofuranos e 3-trialoacetil-5,6-diidro-4H-piranos (**Esquema 3**), obtendo compostos que posteriormente mostraram-se excelentes precursores na síntese de heterociclos.²⁰

Esquema 3:



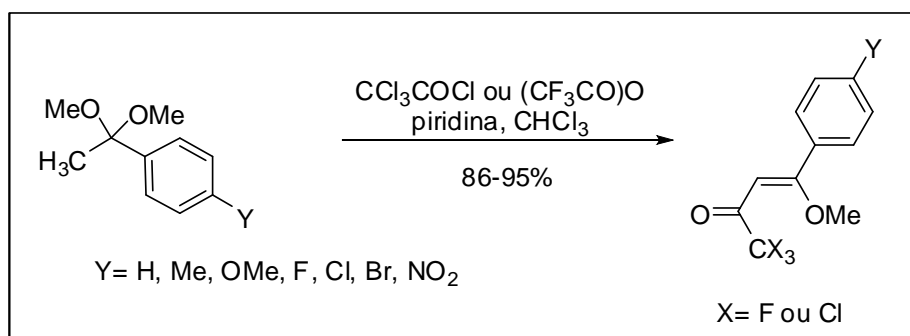
Em 1994, Martins e colaboradores produziram, em condições semelhantes as das reações de acilação descritas no esquema acima, uma

¹⁹ Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.

²⁰ Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 6, 483.

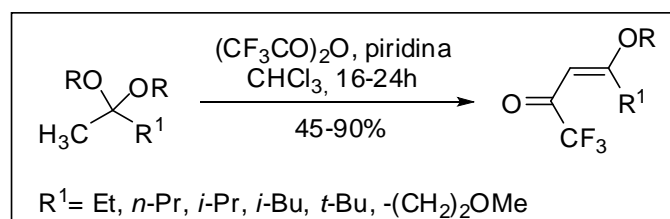
série de enonas²¹ através de reações de acetais derivados de acetofenonas substituídas com haloacilantes (**Esquema 4**).

Esquema 4:



Seguindo esta metodologia, Bonacorso e colaboradores elucidaram em 1999, a preparação de uma nova série de 1,1,1-trialo-4-alcóxi-3-alquen-2-onas, derivadas de cetais de cetonas não simétricas (**Esquema 5**).²²

Esquema 5:



2.2- Síntese e aplicação dos 1-ciano-buta-1,3-dienos

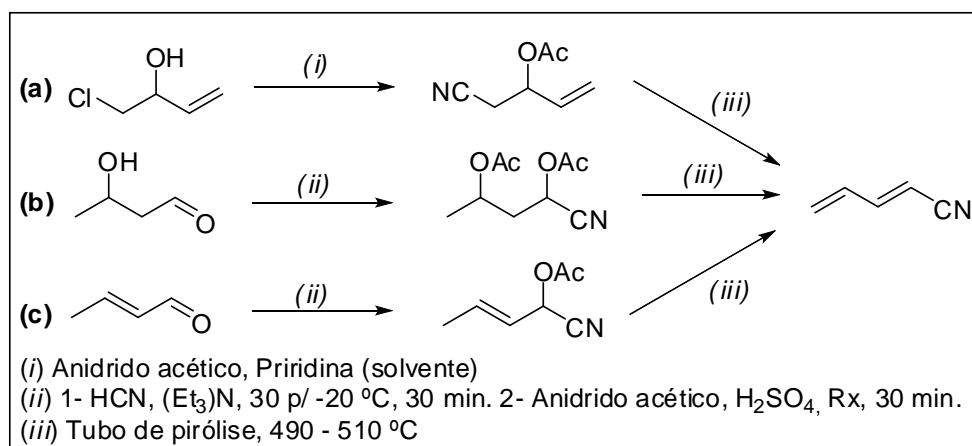
A síntese de butadienos nitrilados vem sendo estudada e relatada desde o início do século anterior, devido a grande aplicabilidade desta classe de compostos como precursores para a obtenção de diversos compostos heterocíclicos. Um dos primeiros trabalhos relatados, foi por Gudgeon e colaboradores, em 1951, eles obtiveram o 1-ciano-buta-1,3-dieno através da pirólise de ésteres derivados de 1-clorobut-3-en-2-ol (**a**), 3-hidroxi-butanal (**b**) e cronotaldeído (**c**) com rendimento de 57%, 60% e 80%, respectivamente (**Esquema 6**).²³

²¹ Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova* **1994**, 17, 24.

²² Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.

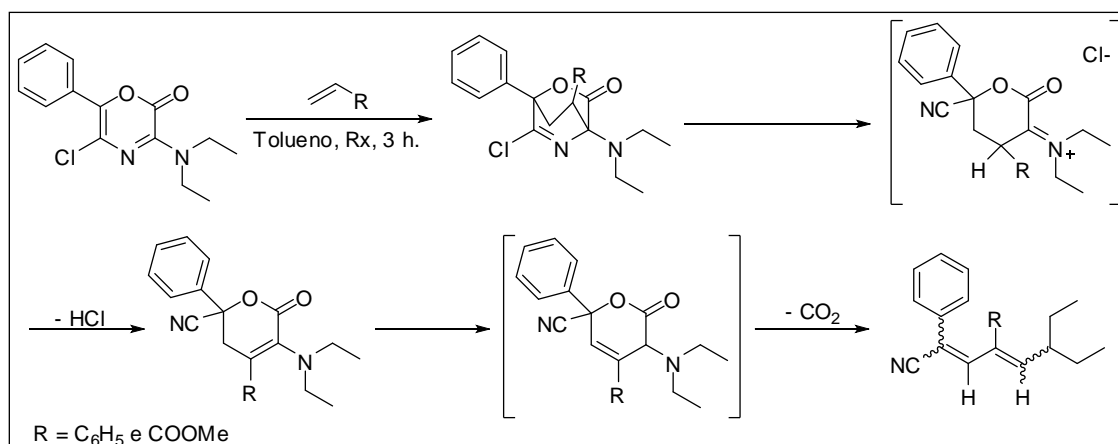
²³ Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.

Esquema 6:



Hoornaert e colaboradores, no ano de 1992, propuseram uma rota sintética para a obtenção de dois exemplos de butadienos nitrilados, partindo de uma lactona, 5-cloro-3-(dietilamino)-6-fenil-2*H*-1,4-oxazin-2-ona, em uma reação de Diels-Alder, com a utilização de estireno ou acrilato de metila como dienófilos, finalizada pela abertura do anel da lactona por uma descarboxilação, com rendimentos globais de 32 e 77%, respectivamente (**Esquema 7**).²⁴

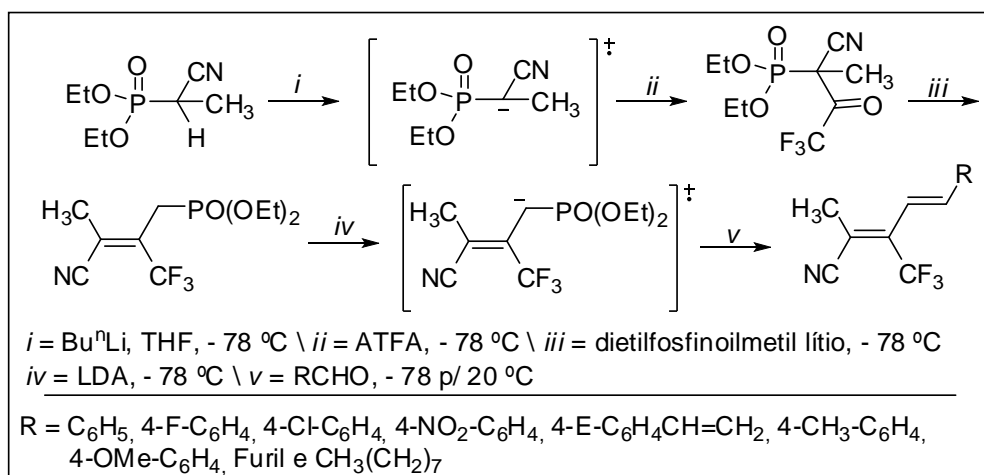
Esquema 7:



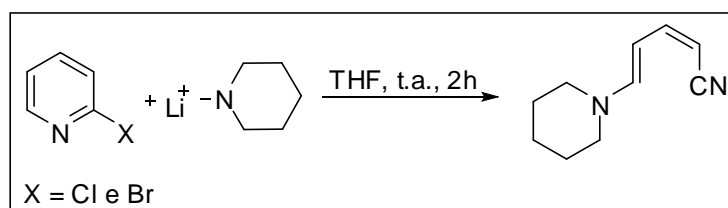
Através de uma reação One-Pot, com o uso de uma metodologia de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, Shen e colaboradores, em 1999, relataram a síntese estereosseletiva de dez exemplares de 1-ciano-buta-(1*Z*,4*E*)-dienos trifluormetilados (**Esquema 8**).²⁵ Os produtos foram obtidos em altos graus de pureza, com rendimentos em torno de 71 a 85%.

²⁴ Hoornaert, G. J.; Fannes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2049.

²⁵ Shen, Y.; Ni, J.; Li, P.; Sun, J. *J. Chem. Soc.* **1999**, 1, 509.

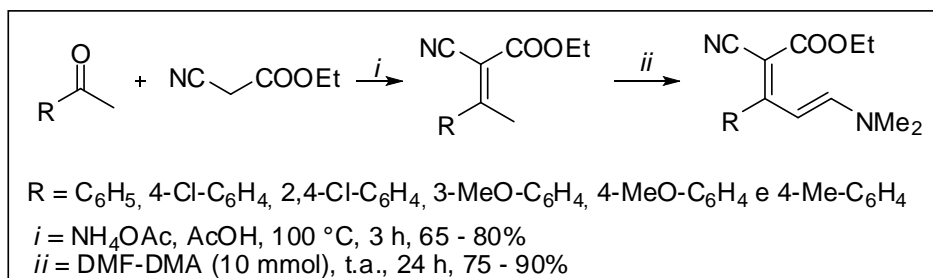
Esquema 8:

Singaram e colaboradores, em 2004, visando à síntese de aminopiridinas a partir de 2-halopiridinas, obtiveram, inesperadamente, como produto reacional enaminonitrilas (**Esquema 9**).²⁶ Os autores relatam que utilizando 2-fluorpiridinas, como reagente precursor, a reação prossegue até o produto desejado, as aminopiridinas, contudo, numa tentativa de expansão do escopo reacional, utilizando 2-cloro e 2-bromopiridinas, os produtos obtidos foram enaminonitrilas.

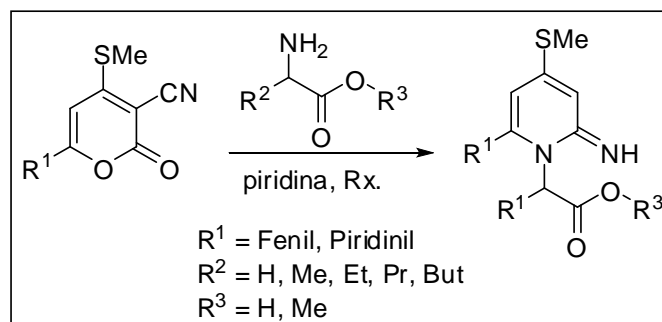
Esquema 9:

Em 2011, Kibou e colaboradores relataram a síntese de uma série de seis enaminonitrilas, por meio de condensação de Knoevenagel, livre de solvente a temperatura ambiente. Os rendimentos obtidos pelos autores foram de 75 a 90% (**Esquema 10**).^{1a}

²⁶ Singaram, B.; Pasumansky, L.; Hernández, A. R.; Gamsey, S.; Goralski, C. T. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 6417.

Esquema 10:**2.3- Síntese de 2-piridiniminas substituídas**

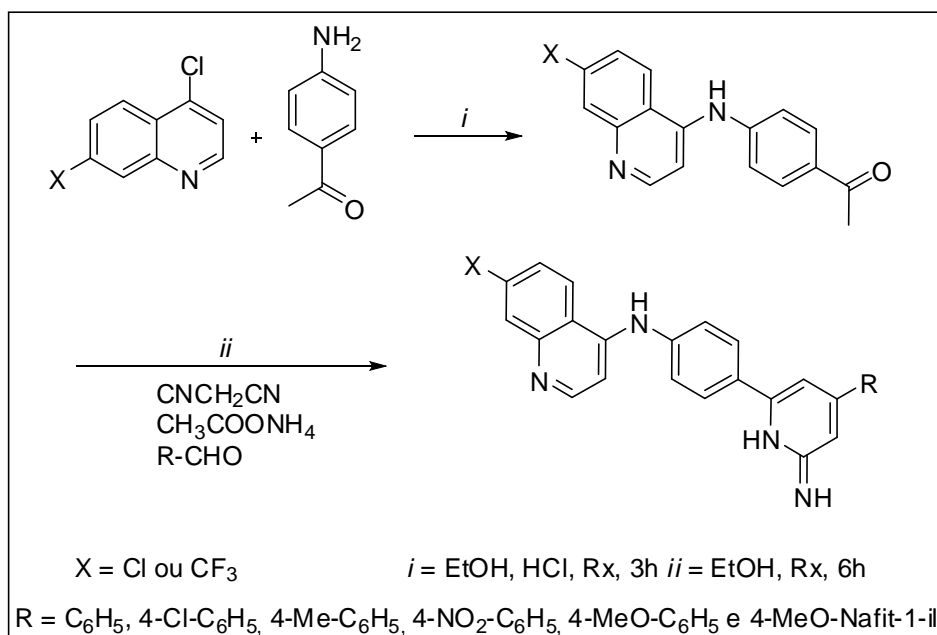
No ano de 1994, Ram e colaboradores, relataram a síntese de 2-piridiniminas, com o uso de uma metodologia de transformação de anéis heterocíclicos, partindo de 2-piranonas, reagindo com α -aminoácidos e ésteres derivados (**Esquema 11**).²⁷ Os rendimentos relatados pelos autores foram de 43 a 57%.

Esquema 11:

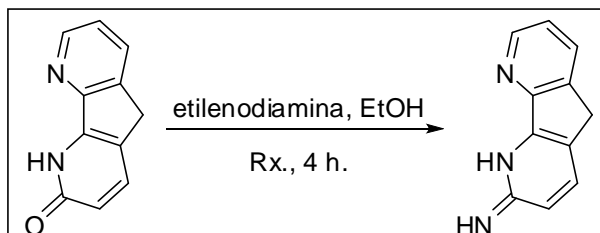
Abadi e colaboradores, em 1998, publicaram a síntese de uma série de doze piridiniminas, com potencial de ação contra células cancerígenas de leucemia, partindo de dois derivados da *p*-aminoacetofenona. A reação procedeu entre uma das cetonas, um aldeído aromático e malononitrila, obtendo rendimentos entre 34 e 54% (**Esquema 12**).²⁸

²⁷ Ram, V. J.; Muntazuddin, S.; Haque, N.; Hussaini, F. A.; Shoeb, A.; Amiya, A. P. *J. Chem. Res., Synop.* **1994**, 9, 355.

²⁸ Abadi, A. H.; Al-Khammes, H. A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 319.

Esquema 12:

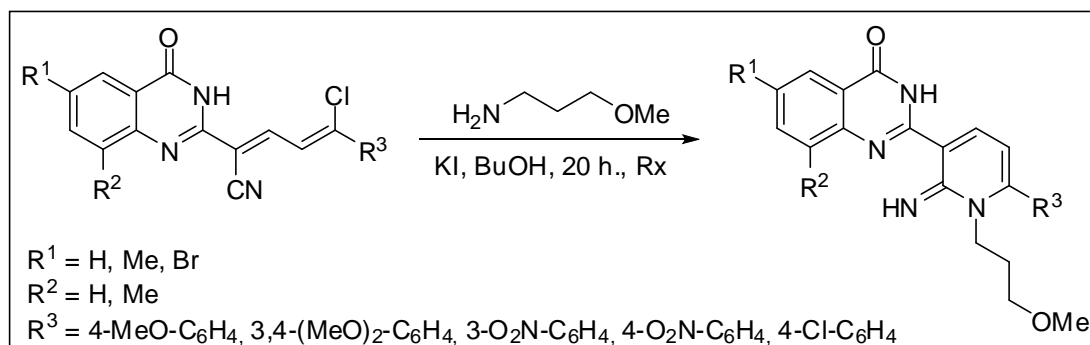
Baysal e colaboradores, no ano de 2007, publicaram a síntese de 1,5-diidro-2*H*-ciclopenta[1,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-2-imina, partindo de 1,5-diidro-2*H*-ciclopenta[1,2-*b*:5,4-*b'*]dipiridin-2-ona, com rendimento de 76% (**Esquema 13**).²⁹

Esquema 13:

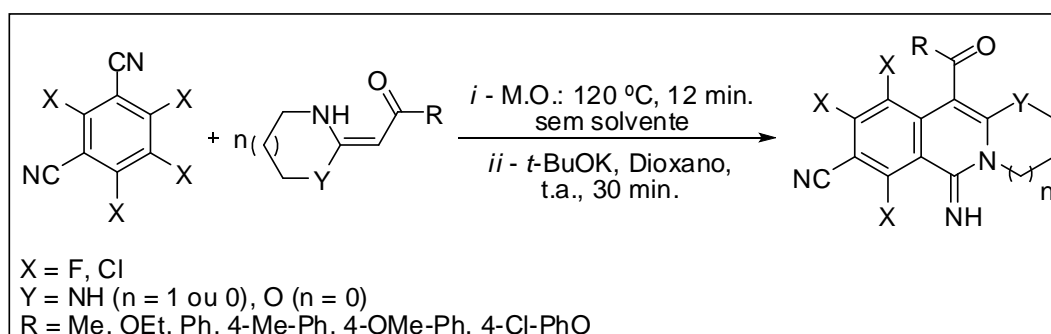
Em 2008, Vintonyak e colaboradores, focados no estudo da reatividade do 1-ciano-4-cloro-buta-1,3-dieno, com aminas terciárias, para a síntese de derivados de quinazolininas, obtiveram a síntese, inesperada, de 2-piridiniminas 3,6-substituídas, com rendimentos de 60 a 65%, apenas utilizando 3-metoxipropan-1-amina ao invés da amina terciária (**Esquema 14**).³⁰ Com o uso de outras aminas primárias, como a benzilamina, ocorre a formação de uma mistura da 2-piridinimina e a quinazolina.

²⁹ Baysal, A.; Durrapp, F.; Gumgum, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1211.

³⁰ Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko, Y. M. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii* **2008**, *6*, 52.

Esquema 14:

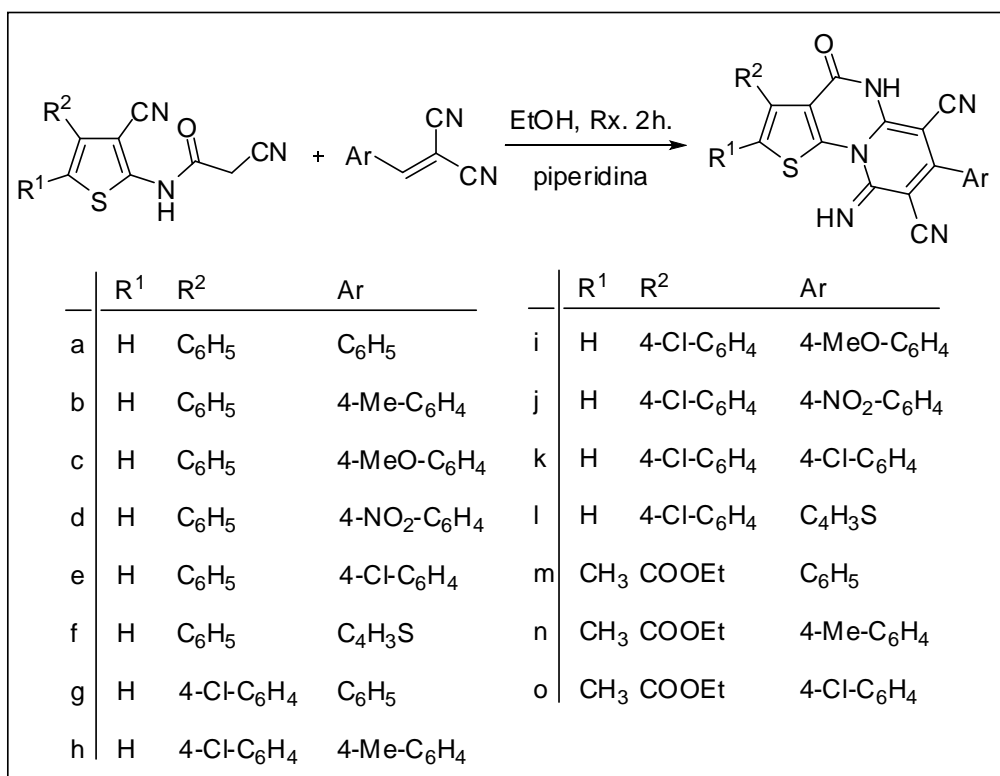
Lin e colaboradores, no ano de 2011, publicaram a síntese e a avaliação biológica contra células cancerígenas, de uma série de trinta e uma de isoquinoliniminas, classe de compostos que contém o núcleo 2-piridinimínico (**Esquema 15**).^{7c} Os rendimentos obtidos pelos autores foram de 79 a 96%. Sete dos compostos sintetizados demonstraram boa atividade contra cinco classes de tumores.

Esquema 15:

Em 2012, Behbehani e colaboradores relataram a síntese 2-piridiniminas polisubstituídas com potencial antimicrobiano, utilizando 2-aminotiofenos como precursores (**Esquema 16**).³¹ Os autores obtiveram os produtos através de uma metodologia reacional simples, com rendimentos na faixa de 70 a 90%.

³¹ Behbehani, H.; Ibrahim, M. H.; Saad, M.; Elnagdi, M. H.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 51.

Esquema 16:

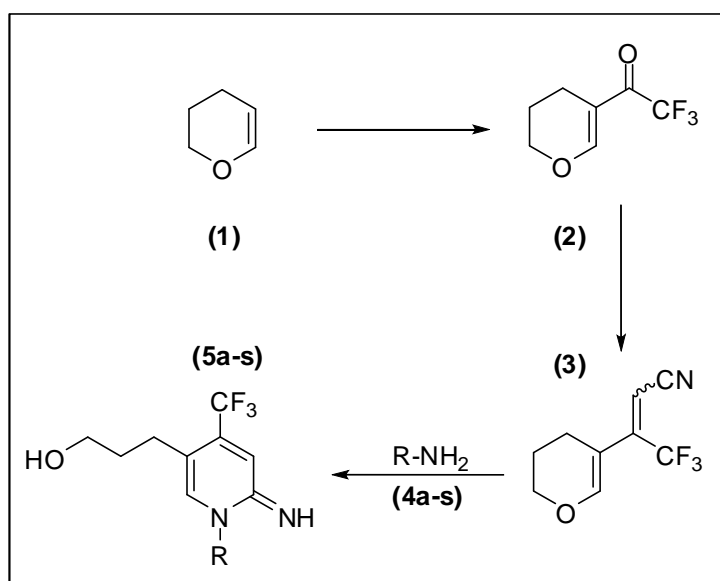


**APRESENTAÇÃO E
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

3- APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS

A seguir serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a execução deste trabalho para a síntese dos compostos piridinimínicos. Será discutida a metodologia empregada na obtenção dos mesmos, bem como, o mecanismo proposto para sua síntese e identificação. Além disso, serão relatados os métodos racionais para a síntese dos precursores desses compostos (**Esquema 17**).

Esquema 17:



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 5**.

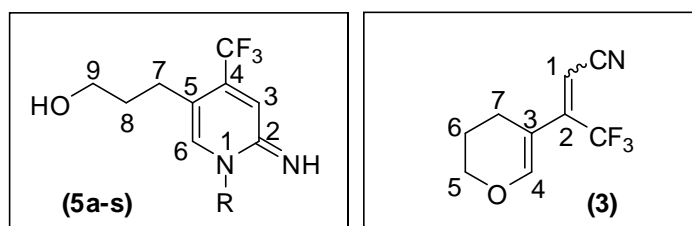


Figura 5 - Numeração dos compostos sintetizados.

Dois critérios diferentes foram adotados para a numeração dos compostos sintetizados, para as 2-piridiniminas (**5a-s**) foi seguida o padrão da IUPAC para numeração de compostos heterocíclicos e para o 1,3-butadieno (**3**) foi seguida uma numeração genérica para melhor compreensão dos espectros, sendo a cadeia do butadieno considerada como a principal.

3.1.2- Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho esta descrita na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados.

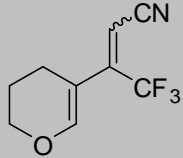
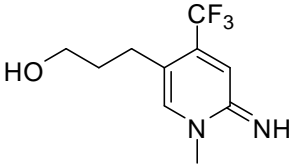
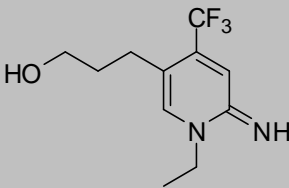
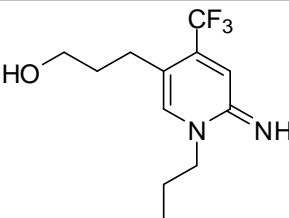
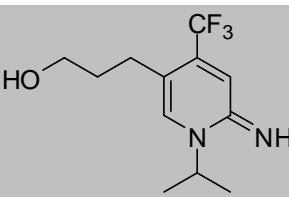
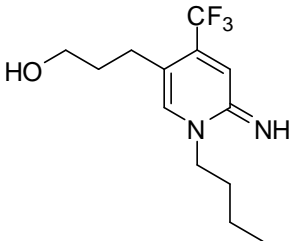
| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|---|---|
| 3 |  | 3-(3,4-Diidro-2 <i>H</i> -piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila |
| 5a |  | 4-Trifluormetil-1-metil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5b |  | 1-Etil-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5c |  | 4-Trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1-propil-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5d |  | 4-Trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1-iso-propil-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5e |  | 1-Butil-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|---|
| 5f | | 1-sec-Butil-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5g | | 1-Benzil-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5h | | 1-Fenetil-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5i | | 4-Trifluormetil-1-(2-metóxfenetil)-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5j | | 4-Trifluormetil-1-(4-metóxfenetil)-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|---|
| 5k | | 4-Trifluormetil-1-(3,4-dimetóxfenetil)-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5l | | 1-(4-Fluorfenetil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5m | | 1-(2-Clorofenetil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5n | | 1-(3-Clorofenetil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |

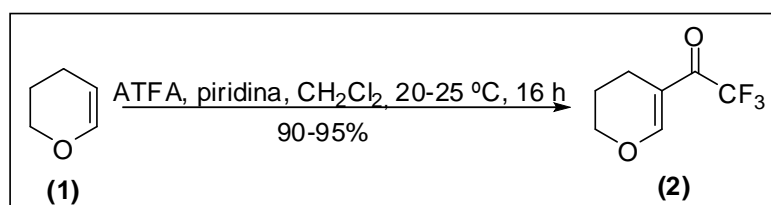
Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos sintetizados (Continuação):

| Composto | Estrutura | Nomenclatura |
|----------|-----------|--|
| 5o | | 1-(4-Clorofenil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5p | | 1-(2-(Cicloexen-1-il)-etil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5q | | 4-Trifluormetil-1-(2-(<i>N</i> -morfolil)-etil)-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5r | | 4-Trifluormetil-1-(2-(<i>N,N</i> -dimetil)-etil)-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |
| 5s | | 1-(2-(<i>N,N</i> -Dimetil)-etil)-4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1 <i>H</i> -piridin-2-imina |

3.2- Obtenção do 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (2)

O 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (**2**) utilizado como reagente de partida foi obtido através da acilação do 3,4-diidro-2H-pirano (**1**) com anidrido trifluoracético conforme as condições desenvolvidas por Martins e colaboradores (**Esquema 18**).²⁰

Esquema 18:



Para estes procedimentos devem-se observar alguns cuidados relativos à umidade, pois durante o desenvolvimento da metodologia de acilação foi relatado pelos autores a ocorrência de reações paralelas promovidas pela umidade presente, como o ataque nucleofílico de uma molécula H₂O ao agente acilante, ocorrendo a formação de subprodutos indesejados e grande perda de rendimento. Por esse motivo, deve-se utilizar vidraria bem seca em estufa ou flambada e os solventes devem estar purificados e secos.

O 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (**2**) foi obtido na forma de óleo de aspecto amarelado. Para sua purificação foi necessário o uso de destilação, após a purificação foi obtido um óleo incolor, com rendimentos em torno de 90 e 95%.

3.3- Obtenção do 3-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (3)

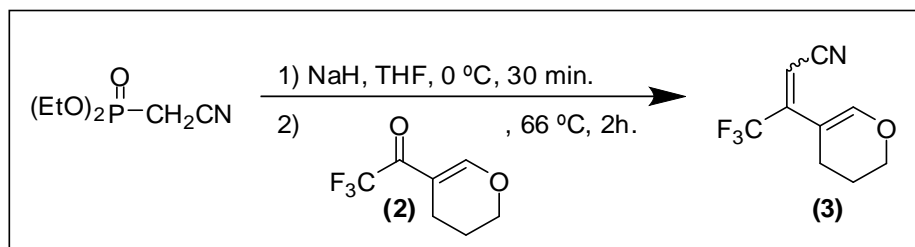
A síntese do 3-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**) foi realizada através da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, utilizando como precursor o 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4H-pirano (**2**) e o cianometilfosfonato de dietila, adquirido comercialmente da Sigma-Aldrich.

A reação procedeu de acordo com a metodologia reacional relatada por Thomas e Boutagy,³² contudo houve a necessidade de adição de aquecimento na segunda etapa reacional, devido ao baixo rendimento obtido a temperatura

³² Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.

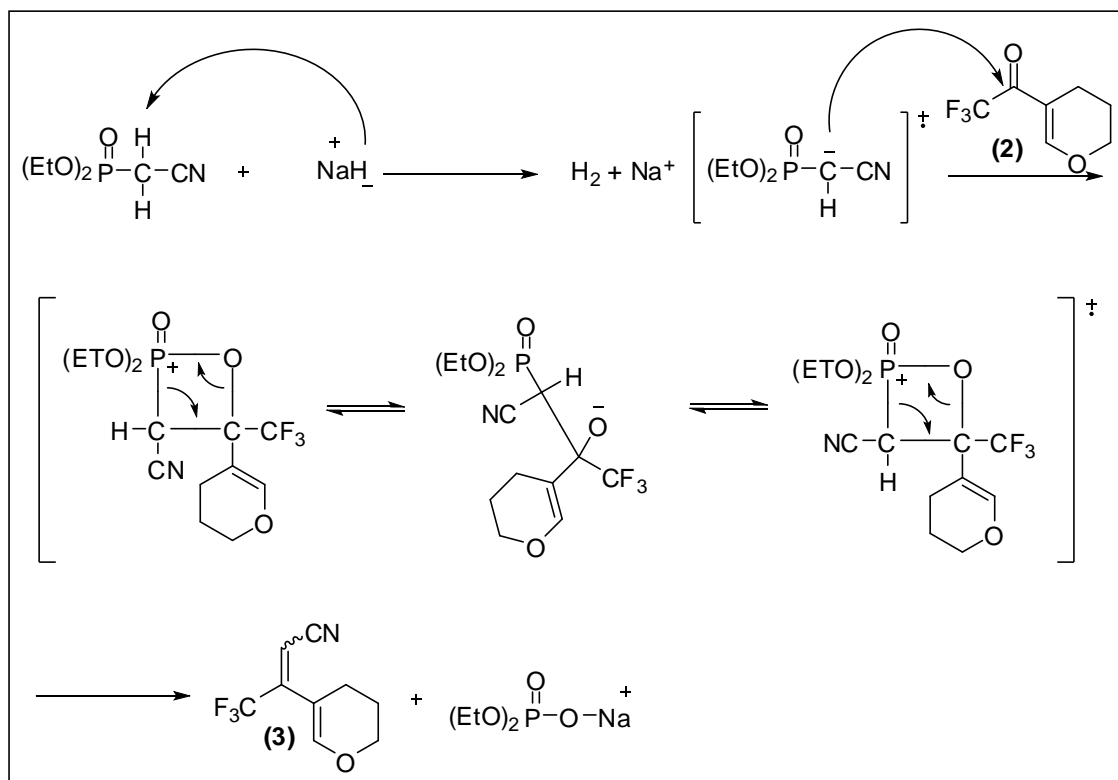
ambiente. A reação procedeu como mostra o **Esquema 19**, obtendo como produto um óleo de coloração marrom claro com rendimento em torno de 70%.

Esquema 19:



Pelo fato do mecanismo da reação de Horner-Wadsworth-Emmons passar por um intermediário cíclico (**Esquema 20**), assim como a reação de Wittig, e ter uma baixa estereosseletividade para cetonas, ocorre à formação de dois estereo-isômeros, que podem ser evidenciados pelas análises de RMN ^1H , de RMN ^{13}C e espectros de massa (GC-MS por impacto de elétrons).

Esquema 20:



Contudo, a formação dos dois isômeros não influencia na reação posterior na qual o 1-ciano-buta-1,3-dieno **(3)** é submetido, pois ambos isômeros reagem da mesma maneira frente às aminas, formando o mesmo produto, as 2-piridiniminas **(5a-s)**.

3.3.1- Identificação do composto **3**

Através do espectro de RMN ^1H do composto **3** (**Figura 6**) pode ser verificado os descolamentos químicos e constantes de acoplamentos dos hidrogênios que formam o 2-butenonitrila.

Os hidrogênios que compõem o anel do diidropirano, com hibridização sp^3 , estão localizados em região de campo alto no espectro. Os dois hidrogênios **5 (H5)** aparecem na forma de um tripleto em 4,12 ppm com constante de acoplamento de 5,37 Hz, os dois hidrogênios **7 (H7)** aparecem como um tripleto com constante de acoplamento de 6,26 Hz em 2,44 ppm e os hidrogênios **6 (H6)** aparecem na forma de um multiplete em 1,99 ppm.

Os hidrogênios através dos quais é possível comprovar a existência de dois isômeros, são visualizados em deslocamentos característicos de hidrogênios ligados a carbonos olefínicos, o hidrogênio **H1** pode ser observado em 5,68 ppm na forma de quarteto com constante de acoplamento de 1,35 Hz, devido ao acoplamento com o grupamento CF_3 , o **H1'** se apresenta como um singlete, em 5,36 ppm, da mesma forma são observados os hidrogênios **H4'** e **H4** estão em 7,17 e 7,08 ppm, respectivamente.

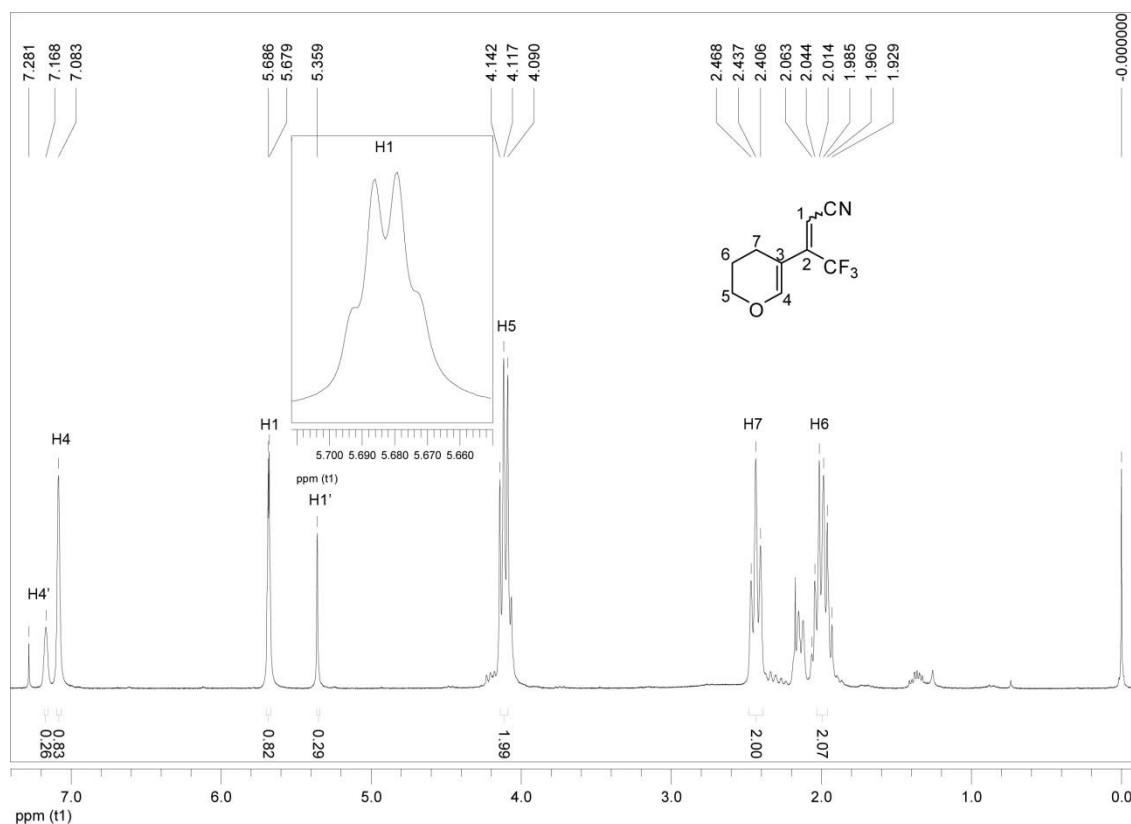


Figura 6 - Espectro de RMN ^1H do composto **3** a 200 MHz em CDCl_3 .

O espectro de RMN ^{13}C (**Figura 7**) também mostra evidências da presença dos dois isômeros do composto. Dois quartetos referentes ao CF_3 e ao CF_3' podem ser vistos no espectro, o centro do quarteto referente ao CF_3 aparece em 121,9 ppm com constante de acoplamento de 276,8 Hz e o CF_3' em 121,5 ppm e constante de acoplamento de 278,4 Hz, os carbonos **C2**, **C2'**, **C1** e **C1'** também aparecem na forma de quartetos, respectivamente, em 148,1 ppm (30,3 Hz), 146,6 ppm (30,4 Hz), 96,1 ppm (7,4 Hz) e 92,5 ppm (3,5 Hz). Os carbonos referentes às nitrilas podem ser observado em região típica deste grupamento, **CN** e **CN'** aparecem na forma de singletos em 115,7 e 114,8 ppm, respectivamente.

Os carbonos que compõem o anel do pirano são visualizados na forma de singletos, sendo apresentados em ordem decrescente para cada carbono, em 106,9 e 105,8 ppm estão os carbonos **C3'** e **C3**, 66,1 e 66,0 ppm os carbonos **C5** e **C5'**, os carbonos **C6** e **C6'** em 21,7 e 21,0 ppm, por último os carbonos **C7** e **C7'** em 21,1 e 20,9 ppm. Somente os carbonos **C4'** e **C4**, são observados na forma de quartetos, em 151,6 ppm (4,1 Hz) e 150,7 ppm (1,5 Hz), respectivamente.

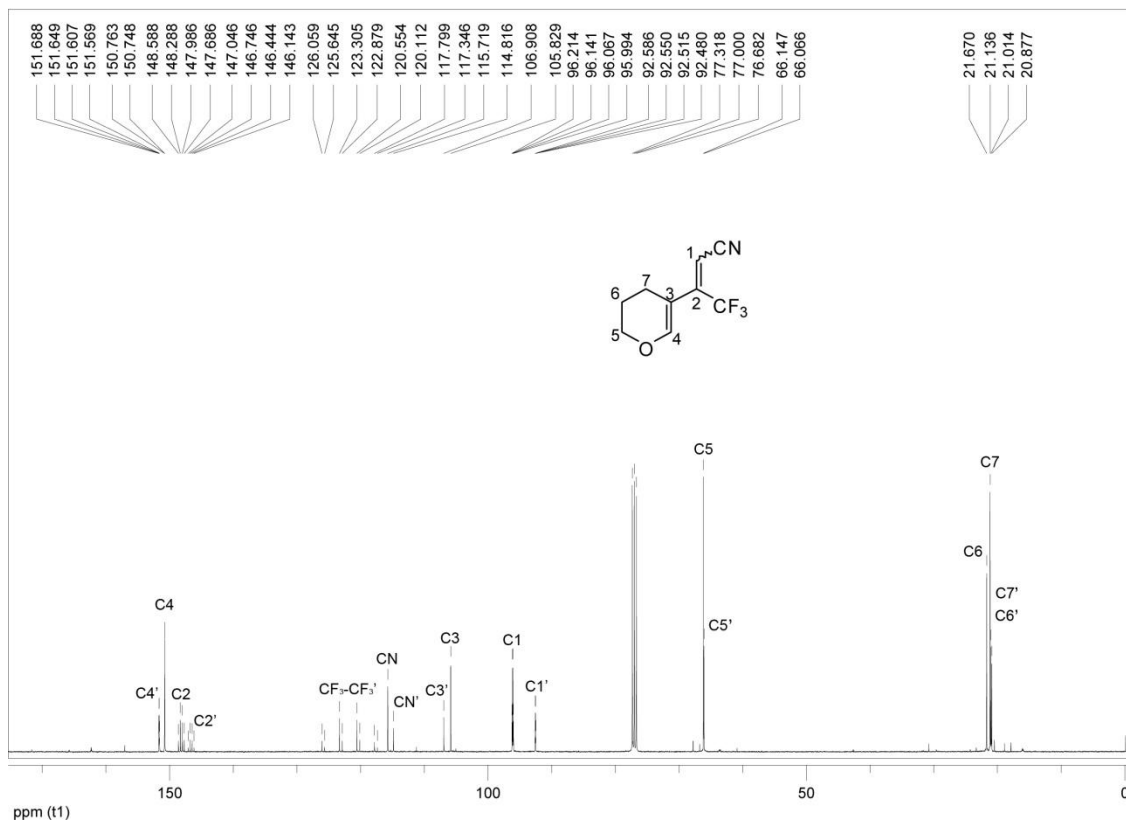


Figura 7 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **3** a 50 MHz em CDCl_3 .

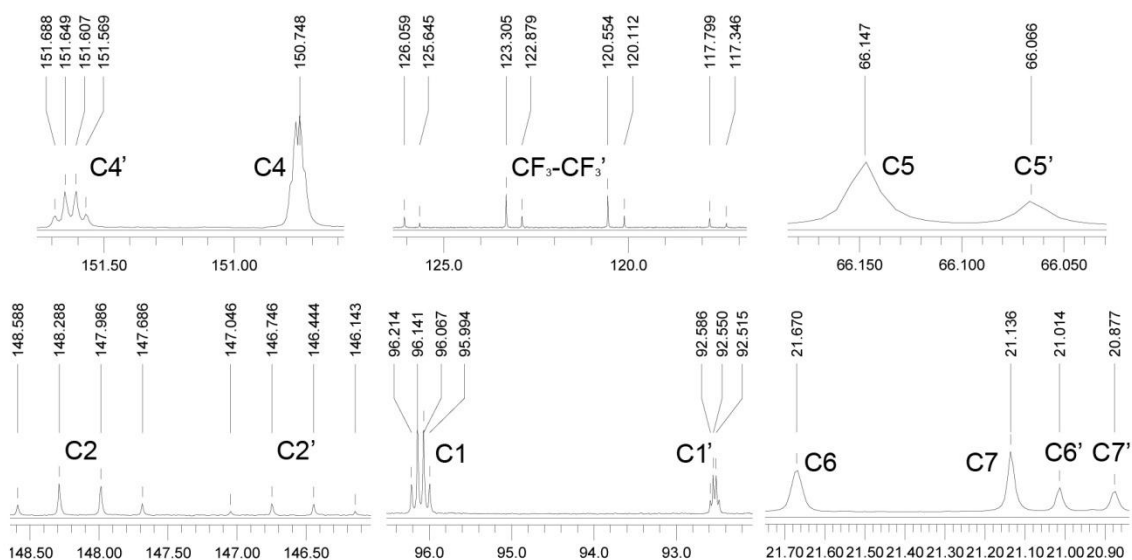
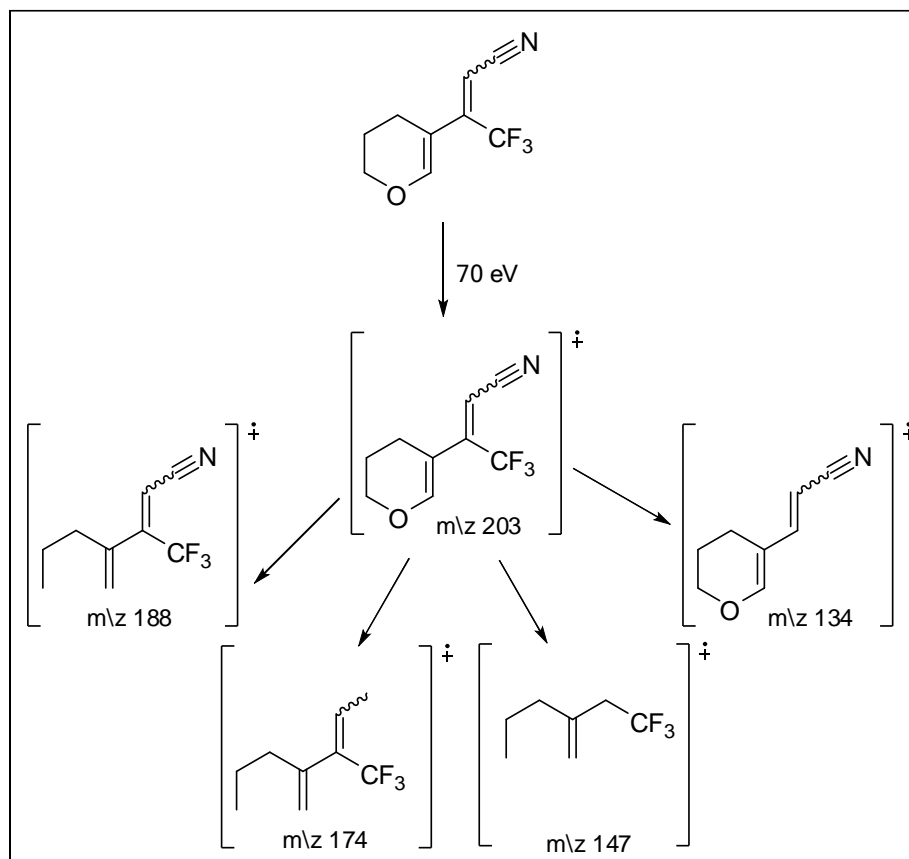


Figura 8 - Expansões do espectro de RMN ^{13}C do composto **3** a 50 MHz em CDCl_3 .

Da mesma forma, através do espectro de massas do composto **3** (**Figura 9 e Figura 10**), é possível comprovar a síntese dos dois isômeros. Os isômeros são detectados com tempos de retenção diferentes e ambos apresentam o mesmo padrão de quebras (**Esquema 21**) e o íon molecular $[\text{M}^+]$, de m/z 203, bem intenso.

Esquema 21:



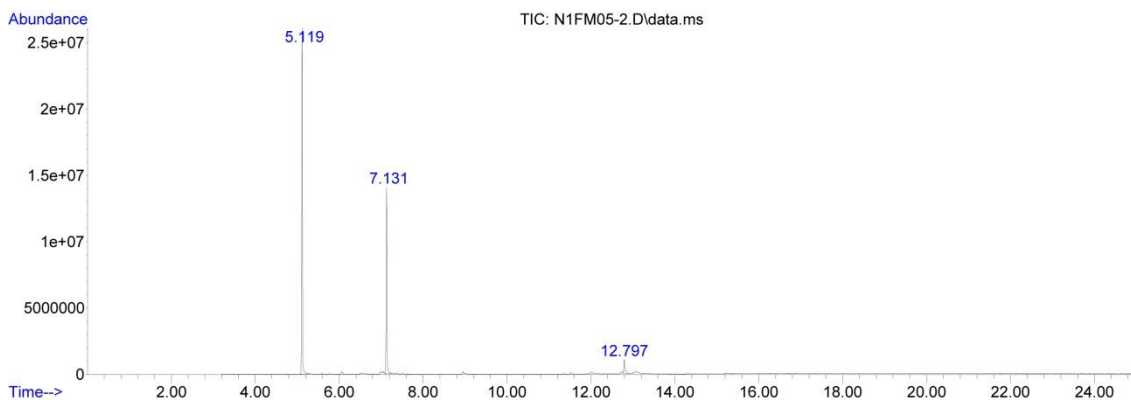


Figura 9 - Cromatograma de íons totais do composto 3.

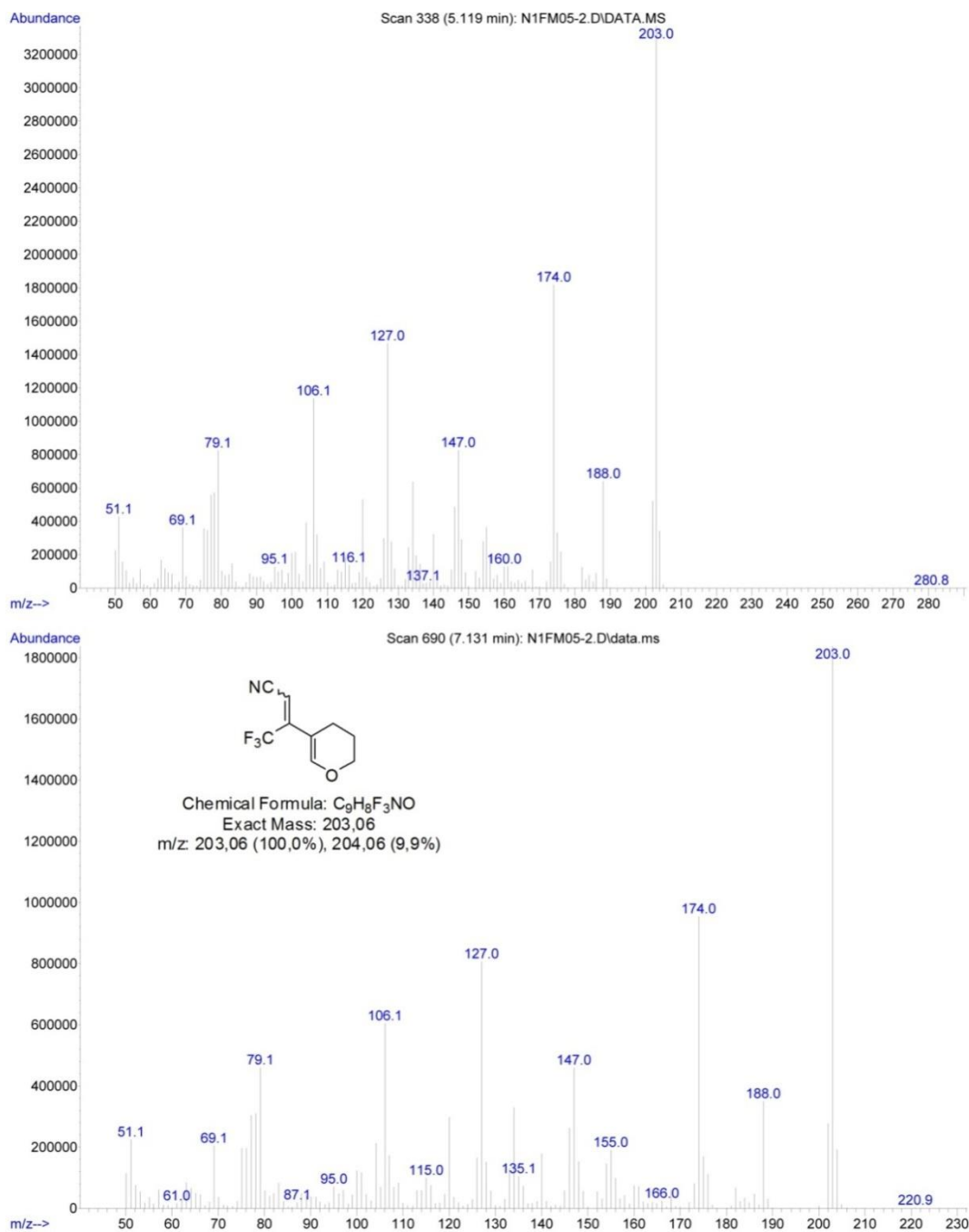


Figura 10 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 3.

A atribuição correta dos deslocamentos químicos dos carbonos e hidrogênios, de cada isômero, foi realizada através do estudo do espectro de NOESY (Efeito Nuclear Overhauser), no qual se obtém correlações hidrogênio-hidrogênio através de interações pelo espaço, e pelo espectro de HMQC (Correlação Heteronuclear), onde são mostradas as correlações carbono-hidrogênio a uma ligação de distância ($^1J_{C-H}$).³³

Analisando o espectro de NOESY do composto, podemos observar as interações espaciais entre os hidrogênios presentes no 1,3-butadieno. Contudo, a mais importante é observada entre o H-1 e H-7, evidenciada apenas no isômero conformacional **Z**, devido a proximidade espacial destes hidrogênios neste confôrmero, o que possibilita diferenciar os deslocamentos químicos dos hidrogênios entre os dois isômeros (**Figura 11**).

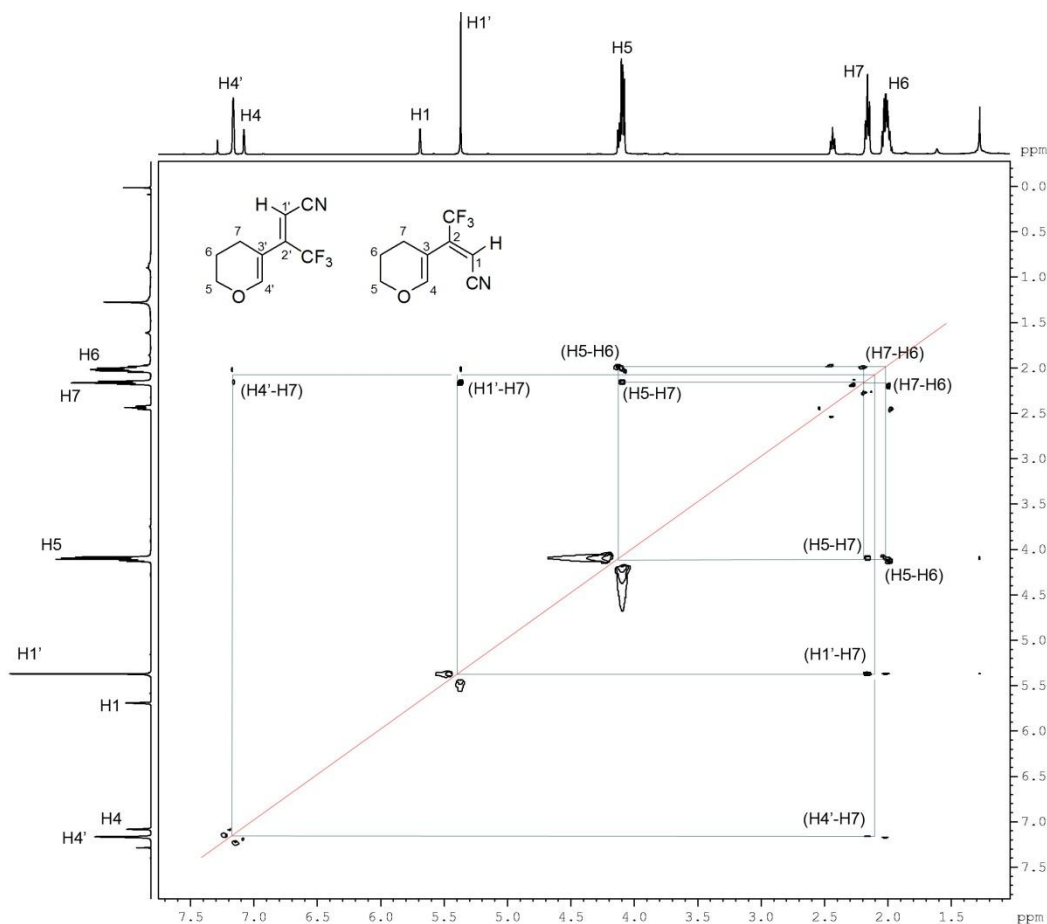


Figura 11 - Espectro de NOESY do composto **3** a 100 MHz em $CDCl_3$.

Por meio do espectro de HMQC do composto, **Figura 12 e 13**, podemos conferir as correlações carbono-hidrogênio de uma ligação de distância. Com

³³ Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro/RJ.

base na atribuição dos hidrogênios realizada através do espectro de NOESY e a análise do espectro de HMQC, foi possível a determinação dos deslocamentos químicos dos carbonos do composto **3**. Devido aos carbonos 6 e 7 se apresentarem em deslocamentos químicos próximos, foi necessária a análise da expansão da região onde se localizam.

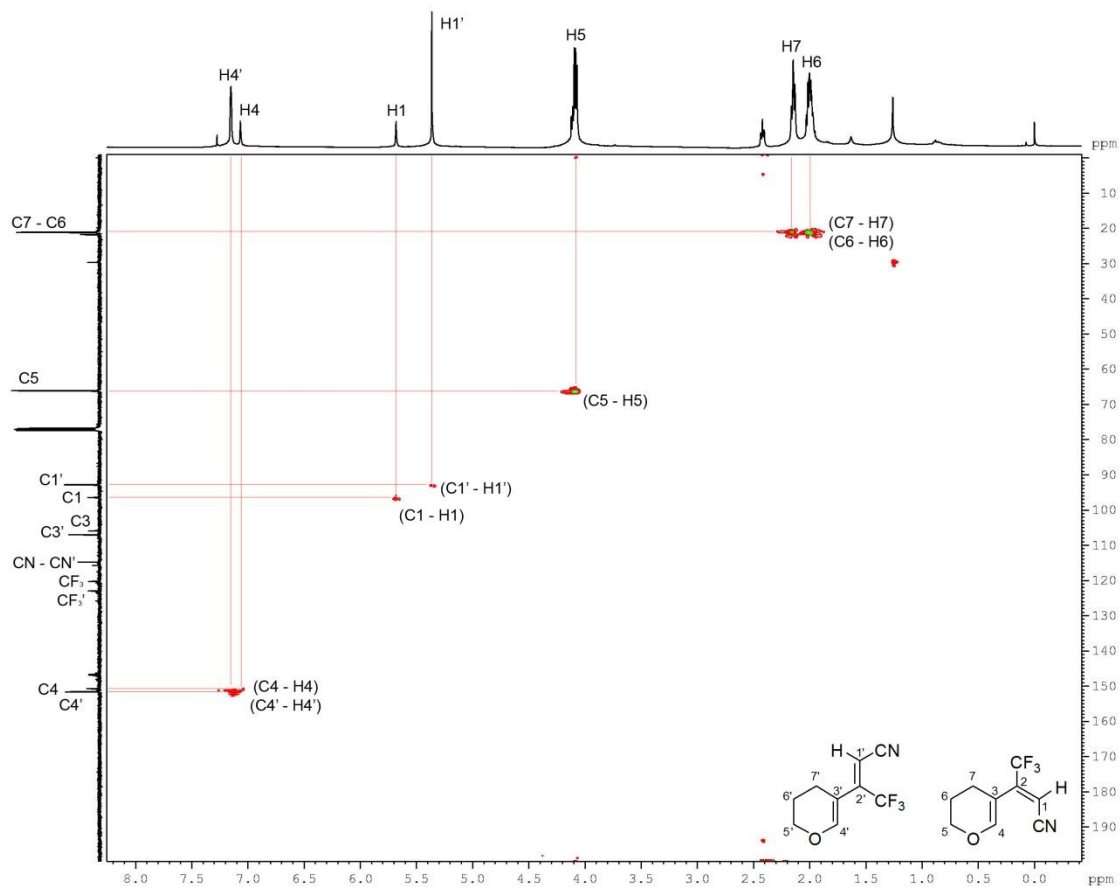


Figura 12 - Espectro de HMQC do composto **3** a 100 MHz em CDCl_3 .

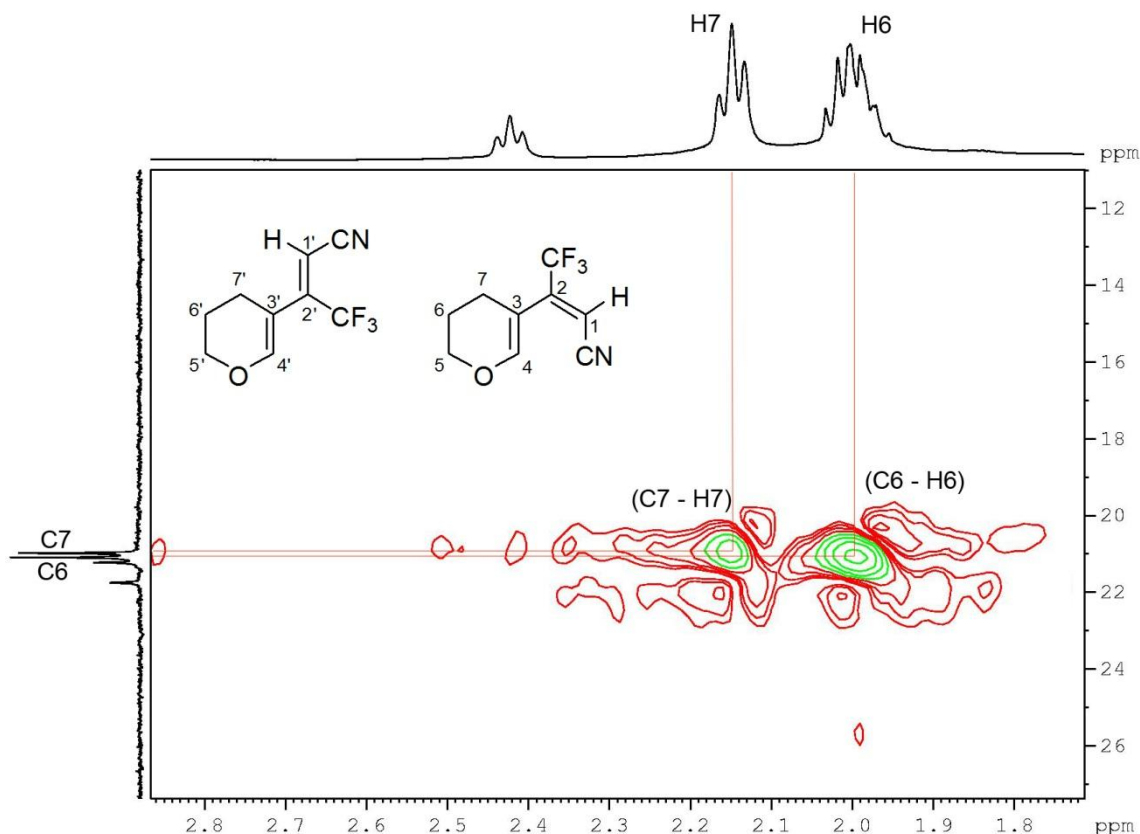


Figura 13 - Expansão da região de 1,96-2,20 (^1H) x 19,6-22,4 (^{13}C) ppm do espectro de HMQC do composto **3**.

3.4- Obtenção das 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas (**5a-s**)

Para a elaboração desta rota sintética foi necessário à realização de um estudo completo sobre a reatividade dos dienos frente a aminas primárias, bem como a otimização das melhores condições reacionais (**Tabela 2**), visto que tanto a obtenção de 2-piridiniminas substituídas com o grupo CF_3 tanto a síntese de núcleos heterocíclicos a partir dos 1-ciano-buta-1,3-dienos não são facilmente encontradas na literatura.

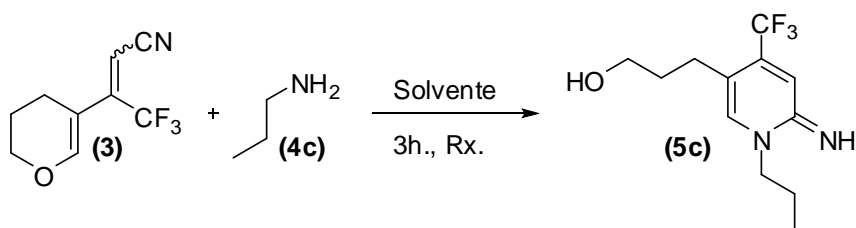
A otimização reacional foi realizada com a reação entre a propilamina (**4c**) e o 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**), a fim de diminuir as variáveis envolvidas e formar um padrão a ser comparado.

Inicialmente supôs-se que a reatividade do 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila seria similar a de uma β -alcoxiviniltrifluormetil cetona e que reagiriam com as aminas em condições semelhantes, como já

relatado pelo NUQUIMHE em trabalhos anteriores.³⁴ Portanto as primeiras tentativas procederam baseadas por essas metodologias reacionais, havendo alteração dos solventes utilizados, a fim de determinar o solvente a ser adotado nas demais reações da série.

Conforme a **Tabela 2**, foi avaliado o comportamento reacional em acetonitrila, clorofórmio, etanol, metanol, água e sem a presença de solventes. Dentre os analisados, a reação com o uso de etanol, metanol, água e a tentativa sem a utilização de solventes, apresentaram rendimentos semelhantes, contudo a reação realizada sem adição de solventes foi escolhida para o restante dos testes, pelo fato de necessitar vidrarias de mais fácil manuseio.

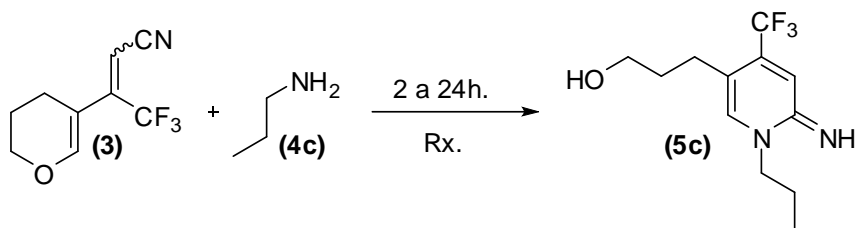
Tabela 2 - Escolha do solvente reacional para a síntese do composto **5c**.



| Entrada | Solvente | T (°C) | t (h) | Rendimento (%) |
|---------|--------------------|---------|-------|------------------|
| 1 | CH ₃ CN | Refluxo | 3 | Não houve reação |
| 2 | CHCl ₃ | Refluxo | 3 | Não houve reação |
| 3 | EtOH | Refluxo | 3 | 48,7 |
| 4 | MeOH | Refluxo | 3 | 12 |
| 5 | H ₂ O | Refluxo | 3 | 47,8 |
| 6 | - | 100 °C | 3 | 48,1 |

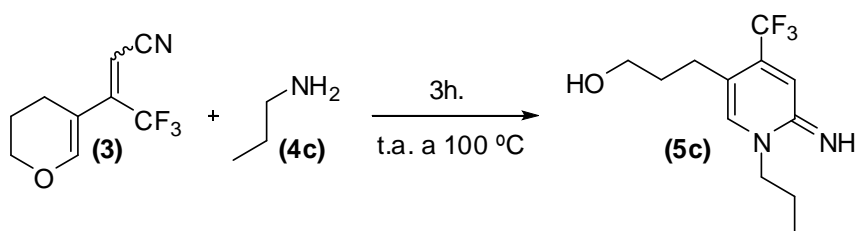
Posteriormente, foi avaliado o tempo reacional ideal para esta síntese (**Tabela 3**), foram realizados testes envolvendo o intervalo de tempo de 2 a 24 horas. Foi constatado que o tempo reacional de 3 horas é o suficiente para a realização do experimento, visto que reações que ultrapassaram às 3 horas reacionais, não mostraram aumento de rendimento.

³⁴ (a) Zanatta, N.; da Silva, F. M.; da Rosa, L. S.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6531. (b) Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Naxhtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.

Tabela 3 - Otimização do tempo reacional.

| Entrada | T (°C) | t (h) | Rendimento (%) |
|---------|--------|-------|----------------|
| 1 | 100 °C | 2 | 40 |
| 2 | 100 °C | 3 | 48,1 |
| 3 | 100 °C | 6 | 48 |
| 4 | 100 °C | 12 | 47 |
| 5 | 100 °C | 24 | 47 |

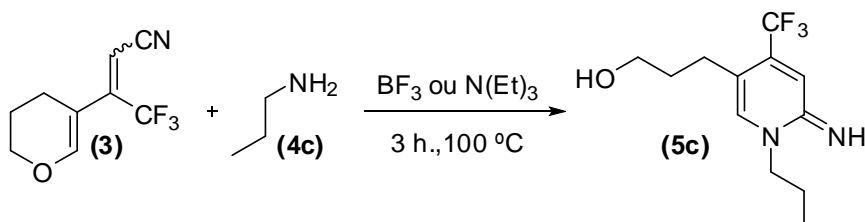
Após a determinação do tempo reacional, foi avaliada a temperatura necessária para formação do produto (**Tabela 4**), foram realizados testes partindo de temperatura ambiente, 25 °C, até temperaturas mais elevadas, de 70 e 100 °C. Em todas as temperaturas testadas houve a formação da 2-piridinimina desejada, contudo o maior rendimento foi observado a uma temperatura de 100 °C.

Tabela 4 - Otimização da temperatura reacional.

| Entrada | T (°C) | t (h) | Rendimento (%) |
|---------|--------|-------|----------------|
| 1 | t.a. | 3 | Traços |
| 2 | 70 °C | 3 | 38,9 |
| 3 | 100 °C | 3 | 48,1 |

Posteriormente, foi analisada a reação com a presença de ácido ou base de Lewis (**Tabela 5**), em um dos testes foi adicionado de BF_3 e outro com $\text{N}(\text{Et})_3$. Contudo, nenhuma das tentativas resultou em melhorias a metodologia reacional.

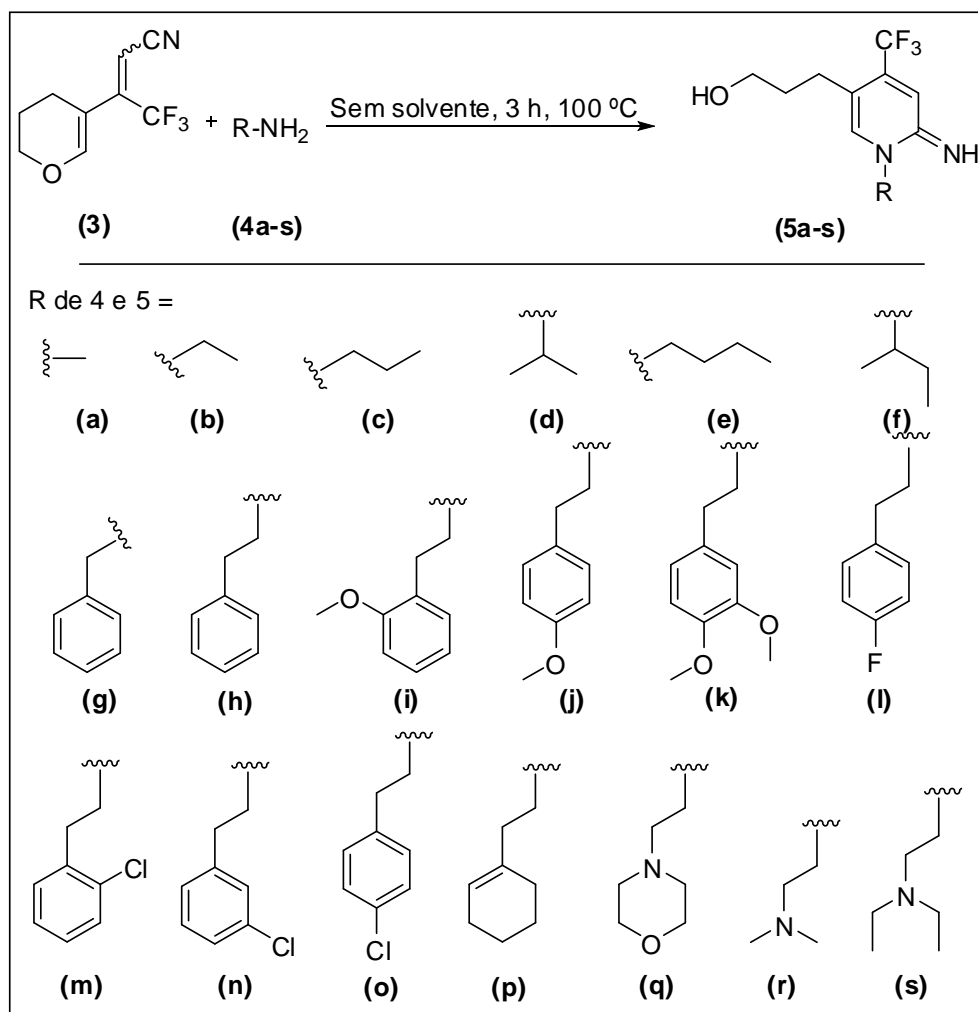
Tabela 5 - Avaliação da presença de ácido ou base de Lewis.



| Entrada | T ($^\circ\text{C}$) | t (h) | Adição | Rendimento (%) |
|---------|------------------------|-------|-------------------------|--------------------|
| 1 | 100 $^\circ\text{C}$ | 3 | - | 48,1 |
| 2 | 100 $^\circ\text{C}$ | 3 | BF_3 | Não formou produto |
| 3 | 100 $^\circ\text{C}$ | 3 | $\text{N}(\text{Et})_3$ | 47,9 |

Deste modo, a metodologia utilizada neste trabalho para a síntese das 2-piridiniminas (**Esquema 22**), pode ser considerada uma reação simples e eficaz, considerando que a reação ocorre em curto tempo reacional, sem utilizar reagentes de grande periculosidade e sem a necessidade de vidrarias e aparelhos de difícil acesso.

Esquema 22:



Aril aminas, como a Anilina, e aminas primárias sólidas a temperatura ambiente não foram utilizadas na composição do escopo deste trabalho, as mesmas não reagiram sob as condições empregas, no decorrer da pesquisa, com o 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila para a obtenção das 2-piridiniminas.

Após o fim do tempo reacional, foi realizada extração líquido-líquido de duas etapas. A primeira etapa consiste de uma extração da mistura reacional com clorofórmio e solução de ácido clorídrico 3% (pH 3). Nessa condição o produto foi isolado na fase aquosa posteriormente esta foi basificada com solução 1,0 M de NaOH, até atingir pH 12. A solução básica foi extraída, novamente com clorofórmio, isolando, dessa vez, o produto na fase orgânica. Análises espectrais mostraram que ainda restava resíduo de amina misturada ao produto, assim, se fez necessário mais uma etapa de purificação.

No entanto, algumas reações envolvendo aminas que possuem menor ponto de ebulição, as mesmas foram removidas com mais facilidade, se comparadas às demais, como a metil amina.

Foram testados alguns tipos de processos de purificação, como colunas cromatográficas em gel de sílica (230-400 mesh), alumina ou alumina básica, coluna de filtração com gel de sílica, carvão ativo e sulfato de sódio, destilação sob pressão reduzida, extrações com solução de ácido clorídrico 1% e lavagem com hexano a quente. Apenas o último método citado foi eficiente na separação da amina residual do produto.

As colunas contendo gel de sílica em sua composição apresentaram um problema não imaginado, as 2-piridiniminas ficaram retidas na superfície da sílica, provavelmente pela forte interação do NH do grupo imino com os grupos silanóis presente na sílica. Somente era recuperada a amina residual, nem mesmo a eluição da coluna com metanol a 50 °C resultou na separação. A coluna contendo alumina se comportou do mesmo modo, enquanto que a coluna realizada em alumina básica não reteve nenhum dos substratos, mantendo a mistura de produto e amina.

A tentativa de destilação sob pressão reduzida resultou na decomposição do produto, devido à temperatura elevada que as aminas necessitam para destilar. O tratamento da mistura com uma nova extração utilizando clorofórmio e solução de ácido clorídrico 1%, cogitando a possibilidade de apenas a amina ser protonada e migrar para a fase aquosa, não resultou no esperado, sendo a piridinimina também protonada e passando para a fase aquosa junto com a amina.

No processo de lavagem com hexano a 50 °C foram obtidos os produtos isolados, provando ser o método mais eficaz para a purificação final dos compostos, contudo, com o isolamento do substrato presente no hexano e envio para análise de RMN ^1H , notasse a presença de 2-piridinimina em nível de ruído no espectro, ocorrendo assim um pequeno decréscimo no rendimento final do produto.

Os compostos sintetizados foram obtidos nas formas de óleos, ceras e sólidos com rendimentos de 29 a 82%, como visto na **Tabela 6**. Os dados das espectrometrias de massas, análises elementares, dos compostos obtidos, e suas formas moleculares estão apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 6 – Rendimento e propriedades físicas dos compostos (5a-s).

| Produto | Rendimento (%) ^a | Aspectos | P.F. |
|---------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 5a | 29 | Óleo amarelo escuro | - |
| 5b | 43 | Óleo marrom | - |
| 5c | 48 | Cera marrom | - |
| 5d | 45 | Óleo marrom | - |
| 5e | 56 | Óleo marrom | - |
| 5f | 61 | Óleo vermelho escuro | - |
| 5g | 48 | Óleo marrom | - |
| 5h | 36 | Óleo marrom | - |
| 5i | 79 | Óleo vermelho escuro | - |
| 5j | 77 | Sólido amarelo | 88 - 90,5 °C |
| 5k | 43 | Sólido amarelo | 122 - 124 °C ^b |
| 5l | 82 | Sólido avermelhado | 96,2 - 98 °C |
| 5m | 74 | Cera amarela | - |
| 5n | 64 | Óleo amarelo | - |
| 5o | 82 | Sólido amarelo escuro | 89,6 - 90,5 °C |
| 5p | 46 | Óleo amarelo | - |
| 5q | 76 | Cera marrom | - |
| 5r | 43 | Óleo marrom escuro | - |
| 5s | 33 | Óleo marrom escuro | - |

^aRendimento obtido após purificação do produto.

^bApós 116 °C, o composto passa a ter um amarelo mais intenso em sua coloração.

A variação de rendimento observada de um produto isolado para outro pode ter sua explicação analisando as diferenças de solubilidade, nos solventes utilizados, apresentada por cada um dos compostos sintetizados, pela etapa de purificação passar por extrações e lavagem com hexano, existe a possibilidade de perda de rendimento, bem como, o fato de algumas aminas utilizadas nas reações serem muito voláteis, tais como a metilamina, etilamina e propilamina, ocorrendo maior perda nestes casos.

Tabela 7 - Fórmula molecular, dados de GC-MS, de LC-HR-MS e de Análise Elemental dos compostos **5a-s**.

| Comp. | Fórmula Molecular (g/mol) | Anál. Elem.(%) | | | LC-HR-MS (MH ⁺) Calc./Exp. | GC-MS [m/z(%)] ^b |
|-----------|--|----------------|--------------|----------------|--|---|
| | | C | H | N | | |
| 5a | C ₁₀ H ₁₃ F ₃ N ₂ O (234,10) | | c | | 235,1058 235,1055 | 234 (M ⁺ ; 37,1), 203 (2,8), 189 (100), 162,1 (12,2) |
| 5b | C ₁₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O (248,11) | | c | | 249,1215 249,1213 | 248 (M ⁺ ; 40,7), 220 (21,6), 201 (19,7), 175 (100) |
| 5c | C ₁₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (262,13) | 54,95 55.61 | 6,53 6.33 | 10,68 10.05 | c | 262 (M ⁺ ; 31,1), 245 (25,4), 220 (21,6), 201 (23,5), 175 (100) |
| 5d | C ₁₂ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (262,13) | | c | | 263,1371 263,1369 | 262 (M ⁺ ; 20,7), 220 (16,9), 201 (18,6), 175 (100), 163 (12,6) |
| 5e | C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₂ O (276,14) | | c | | 277,1528 277,1525 | 276 (M ⁺ ; 23,5) 260 (24,5), 234 (35,8), 189 (50,9), 175 (100), 163 (21,69) |
| 5f | C ₁₃ H ₁₉ F ₃ N ₂ O (276,14) | | c | | 277,1522 277,1528 | 276 (M ⁺ ; 19,8), 261 (41,5), 220 (34,9), 201 (25,4), 175 (100), 163 (14,1) |
| 5g | C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O (310,13) | | c | | 311,1365 311,1371 | 310 (M ⁺ ; 48,1), 265 (14,1), 175 (3,8), 91 (100). |
| 5h | C ₁₇ H ₁₉ F ₃ N ₂ O (324,14) | | c | | 325,1528 325,1529 | 324 (M ⁺ ; 5,6), 220 (54,7), 202 (21,6), 175 (100), 163 (20,7), 104 (24,5) |
| 5i | C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ (354,16) | | c | | 355,1633 355,1638 | 354 (M ⁺ ; 3,7), 323 (10,3), 220 (9,4), 201 (5,1), 175 (24,5), 134 (100). |
| 5j | C ₁₈ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂ (354,16) | 61.01 59.68 | 5.97 5.91 | 7.91 7.66 | c | 354 (M ⁺ ; 0,9), 220 (2,1), 201 (1,8), 175 (6,6), 134 (100) |
| 5k | C ₁₉ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ (384,17) | 59.37 58.99 | 6.03 5.96 | 7.29 7.29 | c | 384 (M ⁺ ; 0,7), 367 (1,0), 220 (0,9), 201 (1,8), 164 (100) |

Tabela 4 - Fórmula molecular, dados de GC-MS, de LC-HR-MS e de Análise Elemental dos compostos **5a-s** (Continuação).

| Comp. | Fórmula Molecular (g/mol) | Anál. Elem.(%) | | | LC-HR-MS (MH ⁺) Calc./Exp. | GC-MS [m/z(%)] ^b |
|-----------|--|----------------|------|------|--|---|
| | | C | H | N | | |
| 5l | C ₁₇ H ₁₈ F ₄ N ₂ O (342,14) | 59.64 | 5.30 | 8.18 | c | 342 (M ⁺ ; 3,7), 220 (48,1), 202 (21,6), 175 (100), 122 (29,2) |
| | | 59,34 | 5.36 | 7.92 | | |
| 5m | C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O (358,11) | c | | | 359,1152 | 358 (M ⁺ ; 1,8), 323 (38,6), 220 (36,7), 202 (21,6), 175 (100), 138 (11,3) |
| | | | | | 359,1138 | |
| 5n | C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O (358,11) | c | | | 359,1138 | 358 (M ⁺ ; 3,7), 220 (47,1), 201 (22,6), 175 (100), 138 (16,9) |
| | | | | | 359,1144 | |
| 5o | C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O (358,11) | 56.91 | 5.06 | 7.81 | c | 358 (M ⁺ ; 2,8), 220 (56,6), 202 (23,5), 175 (100), 138 (25,4) |
| | | 56.97 | 5.19 | 7.67 | | |
| 5p | C ₁₇ H ₂₃ F ₃ N ₂ O (328,18) | c | | | 329,1841 | 328 (M ⁺ ; 24,5), 220 (37,7), 202 (26,7), 175 (100), 108 (18,6) |
| | | | | | 329,1849 | |
| 5q | C ₁₅ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ (333,17) | c | | | 334,1742 | 333 (M ⁺ ; 0,9), 220 (3,7), 201 (3,9), 175 (14,1), 113 (100), 100 (5,18) |
| | | | | | 334,1746 | |
| 5r | C ₁₃ H ₂₀ F ₃ N ₃ O (291,16) | c | | | 292,1641 | 292 (M ⁺ ; 1,1), 220 (1,8), 201 (2,7), 175 (10,3), 71 (100), 58 (62,2) |
| | | | | | 292,1637 | |
| 5s | C ₁₅ H ₂₄ F ₃ N ₃ O (319,19) | c | | | 320,1950 | 290 (M ⁺ ; 2), 245 (2,8), 220 (3,1) 201 (3,8), 175 (11,3), 99 (84,9), 86 (100), 71 (37,7) |
| | | | | | 320,1954 | |

^aLC-MS, ESI, 50 eV.

^bGC-MS, EI, 70 eV

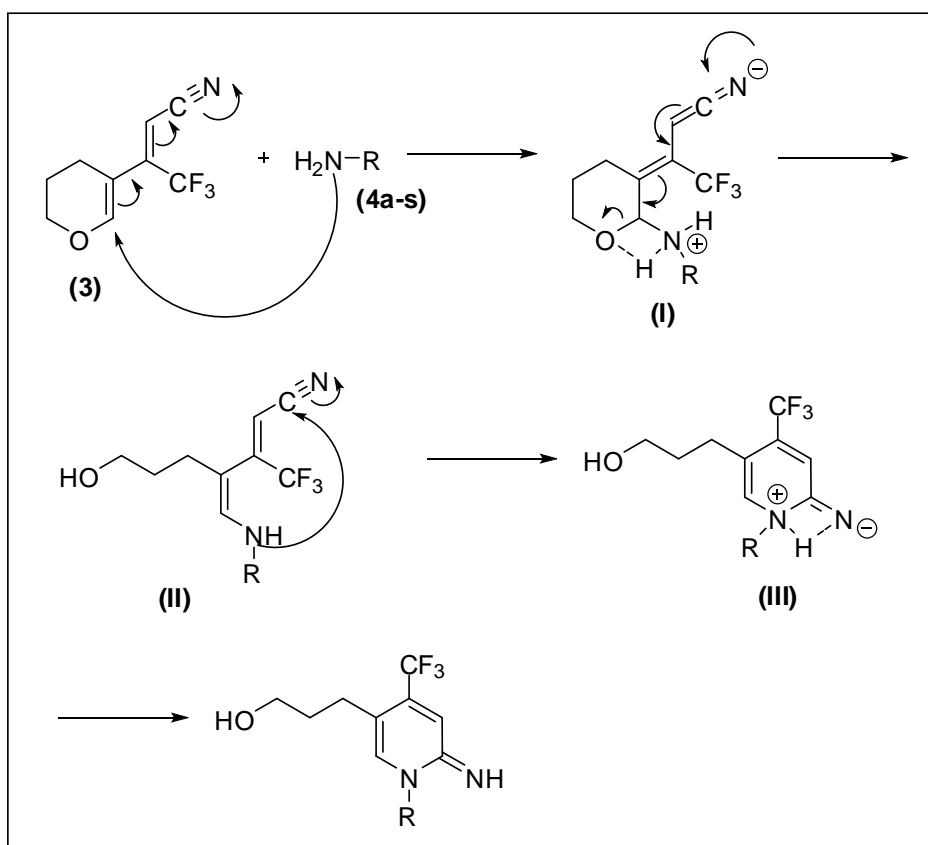
^cNão foi enviada a amostra para a realização da Análise Elemental e/ou Espectrometria de Massa de Alta Resolução.

3.4.1- Mecanismo proposto para a reação dos produtos sintetizados (**5a-s**)

O 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila apresenta três centros eletrofílicos e devido à presença da ligação do carbono 4 com um átomo de oxigênio e conjugação com o grupo cianoenila, o carbono 4 tem sua eletrofilicidade aumentada, sendo esse carbono o mais susceptível ao ataque por nucleófilos, que neste caso são aminas. O mecanismo reacional proposto trata de uma ciclocondensação [5+1] entre o 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila e aminas primárias.

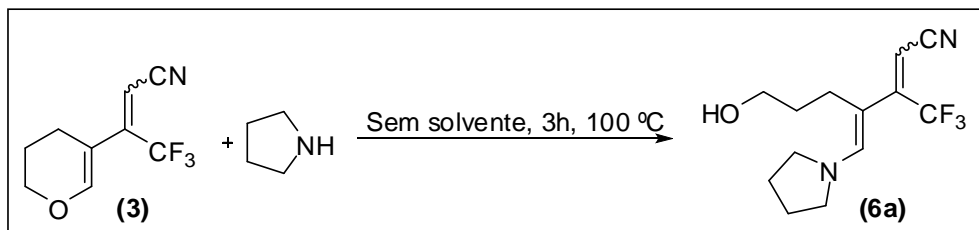
O mecanismo de reação inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao carbono 4 do anel do pirano, formando o intermediário I. Neste passo reacional ocorre uma deslocalização de elétrons forçando a abertura do anel do pirano e um prototropismo, dando origem a cadeia hidróxilquímica e obtendo o intermediário II, seguido então de um ataque nucleofílico intramolecular do nitrogênio, proveniente da amina, ao carbono da nitrila, formando o anel de seis membros, em III, posterior a isso ocorre outro prototropismo, entre o nitrogênio provindo da amina e o nitrogênio derivado da nitrila, formando assim as 2-piridiniminas desejadas (**Esquema 23**).

Esquema 23:



Este mecanismo reacional foi proposto analisando o produto, nomeado aqui como **6a**, obtido da reação entre o 3-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**) e uma amina secundária, pirrolidina (**Esquema 24**).

Esquema 24:



A reação fornece um produto alifático, decorrente do primeiro ataque do nitrogênio da amina ao carbono olefínico hidrogenado do anel do composto **3**, similar ao intermediário **II** do mecanismo proposto. Assim como seu precursor, foram obtidos dois isômeros do produto, sendo observados por seu cromatograma e espectro de massas (**Figura 14 e 15**)

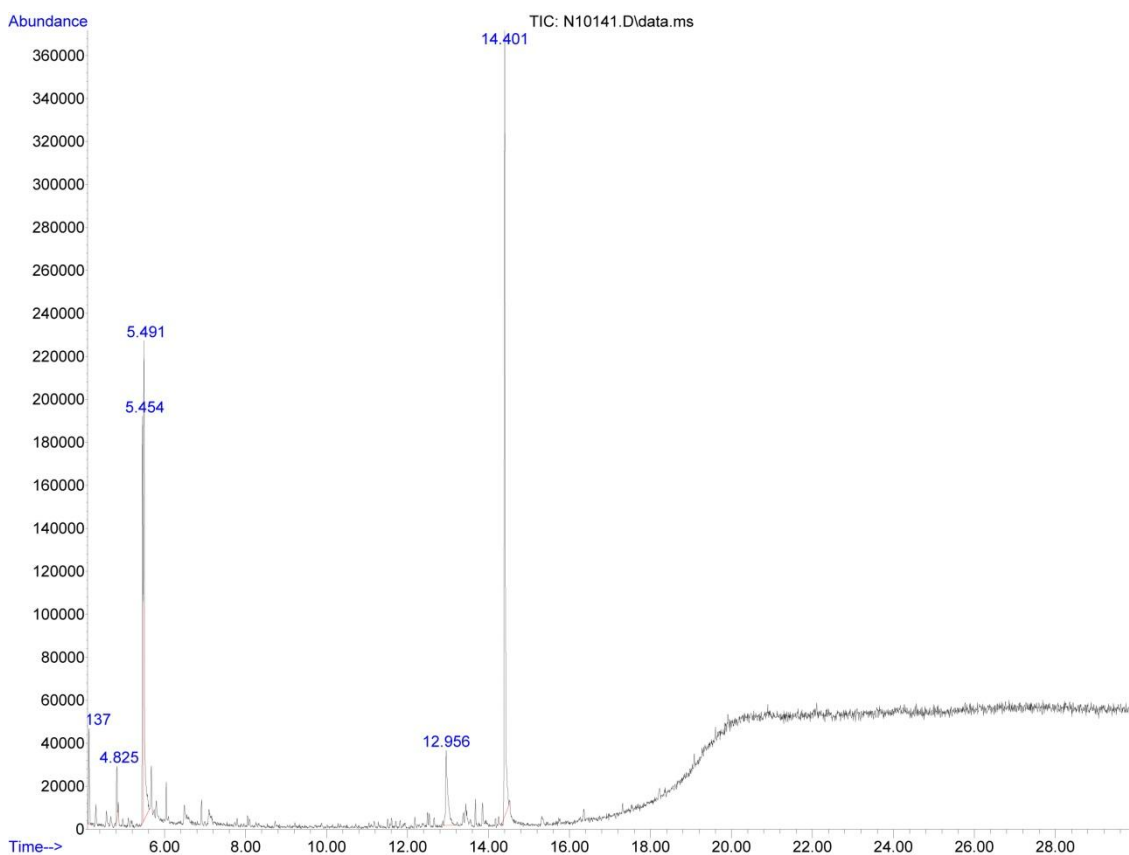


Figura 14 - Cromatograma de íons totais do composto **6a**.

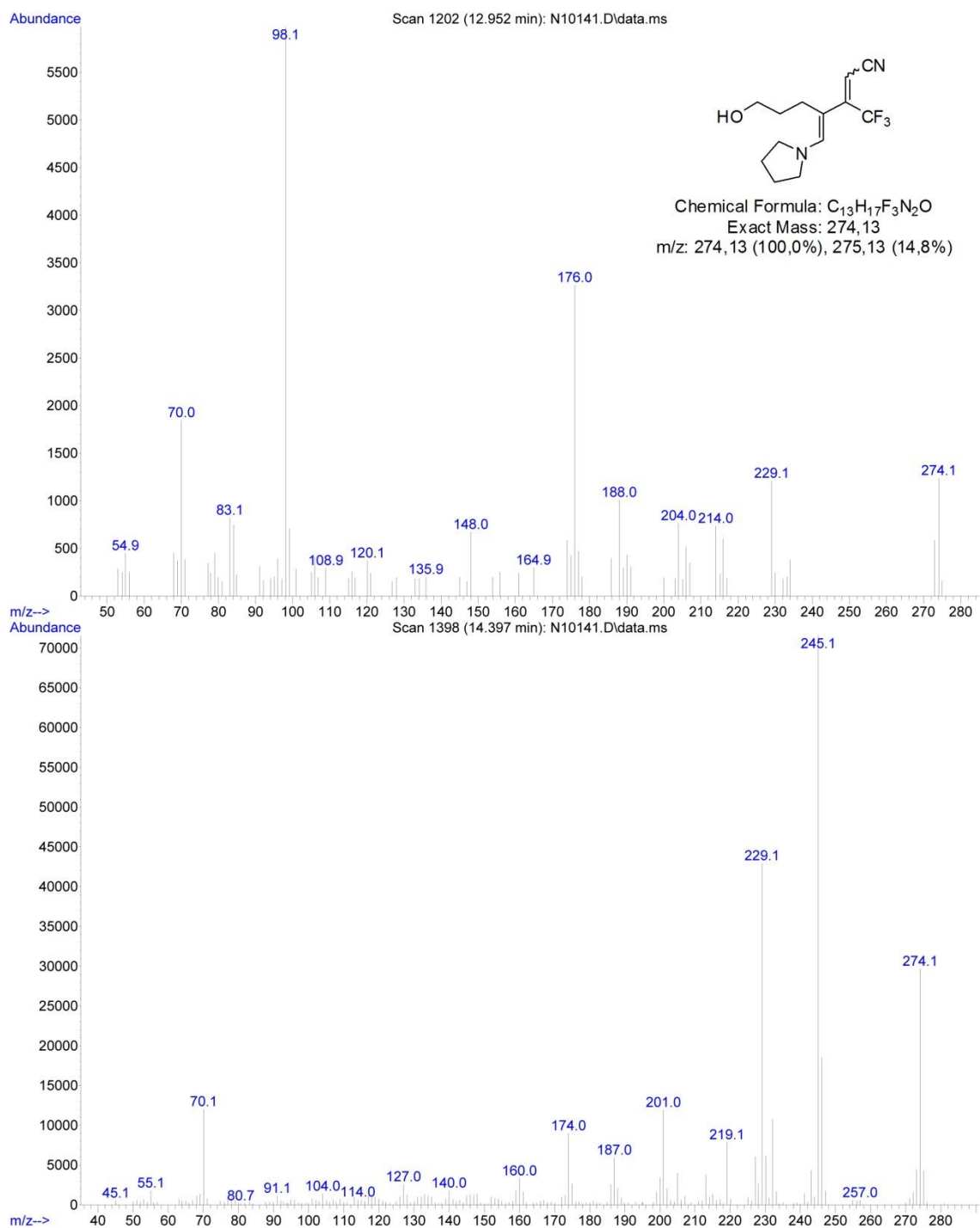


Figura 15 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **6a**.

3.4.2- Identificação dos compostos obtidos

Os compostos sintetizados neste trabalho foram comprovados através de seus respectivos espectros de RMN ¹H, de RMN ¹³C, espectros de massa (GC-MS por impacto de elétrons e/ou LC-MS/ESI). Para apresentação e discussão dos resultados obtidos foram selecionados alguns espectros de

RMN e de massa, nos quais serão mostradas informações para a identificação dos produtos sintetizados.

Assim, no espectro de RMN ^1H do composto **5j** (**Figura 16**), observamos os hidrogênios 7, 8 e 9 do substituinte hidróxilquil em seus deslocamentos químicos característicos, os dois hidrogênios 8 (**H8**) aparecem como um quinteto em 1,51 ppm com uma constante de acoplamento de 7.53 Hz, como um tripleto em 2,29 ppm com constante de acoplamento 7.68 Hz para os dois hidrogênios 7 (**H7**) e como um tripleto em 3,49 ppm com uma constante de acoplamento de 6.3 Hz para os dois hidrogênios 9 (**H9**). Os hidrogênios do anel piridinimínico são observados em um deslocamento químico de 6,66 ppm e 6,39 ppm, para o hidrogênio 6 (**H6**) e o hidrogênio 3 (**H3**), respectivamente, na forma de singletos. Os hidrogênios presentes na cadeia ligada ao nitrogênio do anel piridinimínico podem ser observados na forma de tripletos, em 4,06 ppm para os dois hidrogênios 10 (**H10**) e para os dois hidrogênios 11 (**H11**) em 3,02 ppm com uma constante de acoplamento de 6,35 Hz. Enquanto que os quatro hidrogênios aromáticos podem ser visualizados na forma de dois dubletos em deslocamento característicos de anéis fenílicos, na região de 7,06 e 6,82 ppm com constante de acoplamento de 8,5 Hz. Os três hidrogênios da OMe, ligada a fenila, são observados na forma de um singleto em 3,77 ppm.

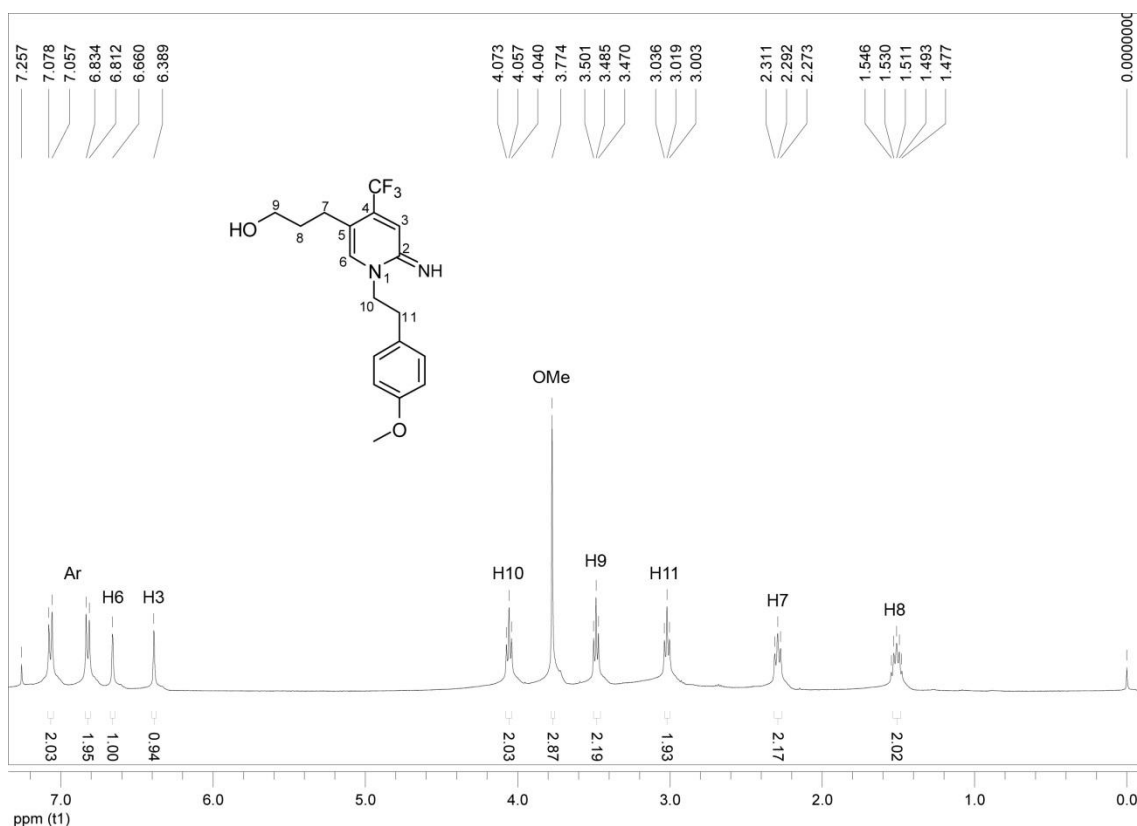


Figura 16 - Espectro de RMN ¹H do composto **5j** a 400 MHz em CDCl₃.

Também podemos comprovar este composto pelo seu espectro de RMN ¹³C (**Figura 17**), onde além da presença dos carbonos da cadeia hidróxilquímica em seus deslocamentos químicos característicos de 60,9 ppm para o carbono 9 (**C9**), 32,8 ppm para o carbono 8 (**C8**) e 24,3 ppm para o carbono 7 (**C7**), na forma de singletos, no espectro de carbono totalmente desacoplados dos hidrogênios. Observamos também os carbonos do anel piridinimínico 6, 5, 4 e 3, que se apresentam em deslocamentos químicos característicos de carbonos olefínicos, em deslocamentos de 138,8 ppm e 111,8 ppm encontram-se os carbonos 6 e 5 (**C6 e C5**), respectivamente, na forma de singletos. Assim como o CF₃, o carbono 4 (**C4**), C-CF₃, e o carbono 3 (**C3**), CH-C-CF₃, aparecem na forma de quartetos, devido ao acoplamento com os três átomos de flúor, o centro do quarteto do carbono 4 é observado em 136,3 ppm com constante de acoplamento de ²J_{C-F} = 31,0 Hz, o carbono 3 é observado da mesma forma em 118,8 ppm com uma constante de acoplamento de ³J_{C-F} = 6,4 Hz. O centro do quarteto do CF₃ aparece na região de 122,4 ppm com constante de acoplamento de ¹J_{C-F} = 274,9 Hz.

Os carbonos 10, 11 (**C10 e C11**) e o carbono do grupo metoxila, ligada ao anel, são observados na forma de singletos, respectivamente, em 53,3 ppm,

32,0 ppm e 55,1 ppm. Os carbonos do anel aromático estão localizados em região característica para anéis fenílicos, podem ser observados em 158,4 ppm, 129,9 ppm, 129,7 ppm e 114 ppm, respectivamente são o carbono ligado a metoxila, os dois carbonos hidrogenados em posição *meta* a metoxila, o carbono localizado em *para* em relação a metoxila e os dois carbonos hidrogenados restantes, *orto* a metoxila. Observamos os carbono 2 (**C2**) em 156,5 ppm, em deslocamento típico apresentado por carbonos de grupamentos imina.

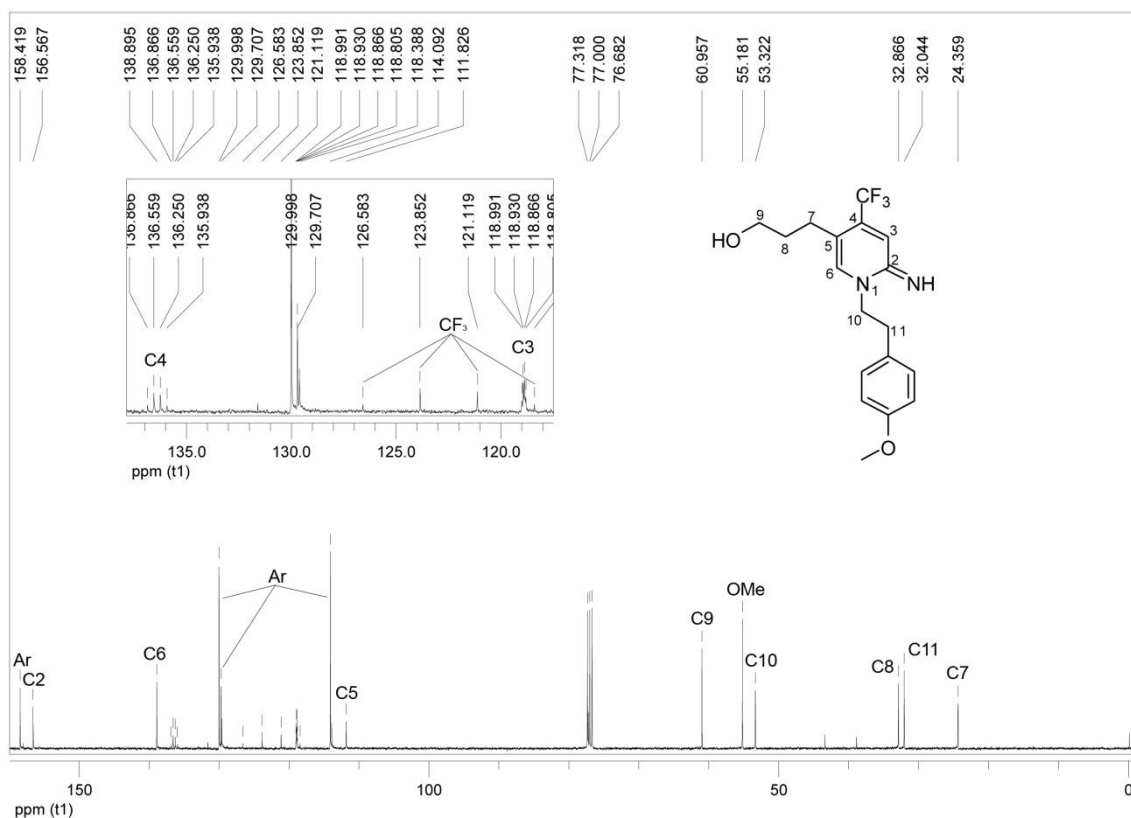


Figura 17 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** a 100 MHz em CDCl_3 .

Os deslocamentos químicos do carbono 2, 3 e 8, assim como os demais, foram comprovados através do espectro de Correlação Heteronuclear (HMBC) deste composto, no qual se obtém correlações carbono-hidrogênio a duas e três ligações ($^2J_{\text{CH}}$ e $^3J_{\text{CH}}$).²⁶ Inicialmente havia dúvida na atribuição do C-2 e do carbono do anel ligado a metoxila, cujos deslocamentos químicos se encontram bem próximos (158,4 e 156,5 ppm). Porém, como pode ser visto do espectro de HMBC (**Figura 18**), o carbono em 158,4 ppm se correlaciona com os hidrogênios do anel fenílico e com a metila da metoxila, mostrando ser o carbono fenílico ligado ao grupo metoxila, já o carbono em 156,5 ppm se correlaciona com os hidrogênios 3 e 6 do anel piridinimínico e com o

hidrogênio 10, ligado ao átomo de nitrogênio do anel piridinimínico, identificando-o como o C-2.

Para assinalar os carbonos 3 e 5, foram comparadas as correlações dos carbonos em deslocamentos químicos de 111,8 ppm e o quarteto em 118,8 ppm no espectro de HMBC. O carbono em 111,8 ppm apresenta cruzamentos com os hidrogênios 7 e 8, do grupamento hidróxilalquil, e com os hidrogênios 3 e 6 do anel piridinimínico, levando a conclusão que este se trata do C-5, enquanto que o quarteto em 118,8 ppm não se correlaciona com com nenhum hidrogênio porque está a mais de 3 ligações de qualquer hidrogênio, sendo então, atribuído como o C-3.

O estudo do espectro de HMBC foi necessário também para a atribuição correta dos carbonos 8 e 11. O carbono em 32,8 ppm se correlaciona apenas com os hidrogênios 7 e 9, da cadeia hidróxilalquímica, assinalando o C-8, o carbono em 32,0 ppm se relaciona com o hidrogênio 10 e com os hidrogênios aromáticos em posição *meta* em relação a metoxila, caracterizando o C-11.

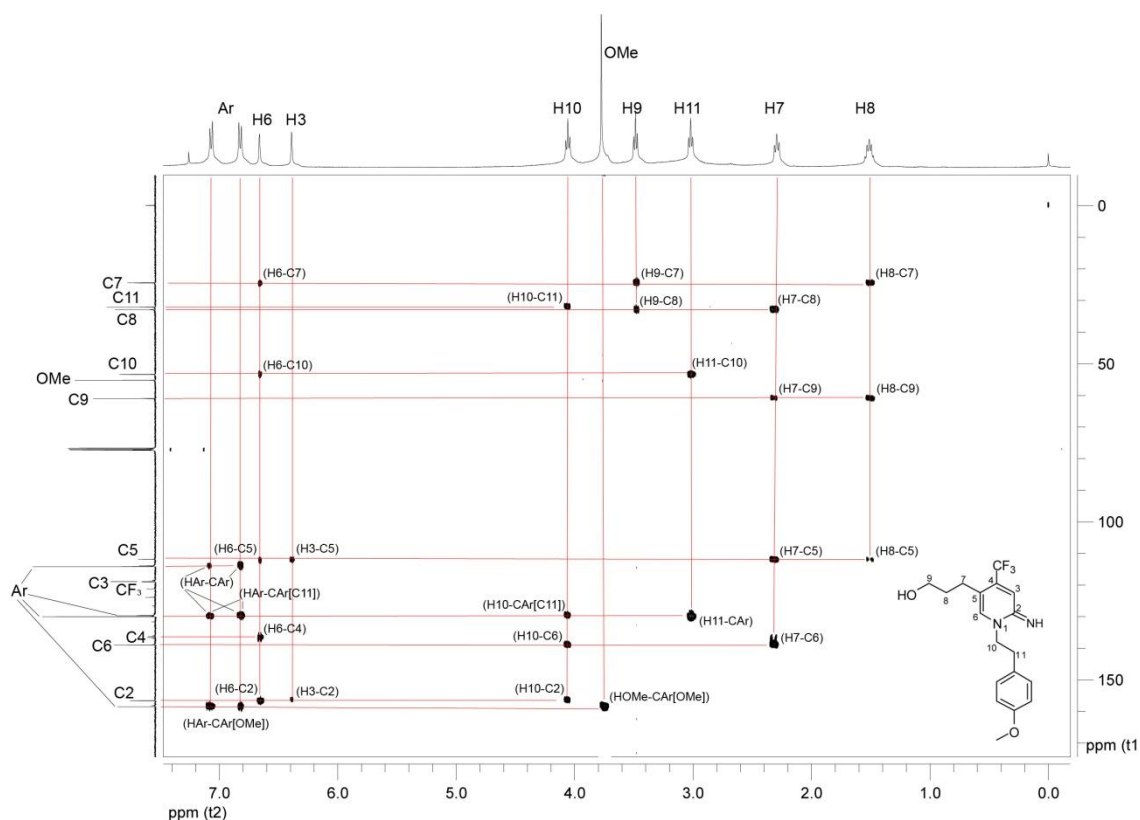


Figura 18 - Espectro de HMBC do composto **5j** a 100 MHz em $CDCl_3$.

Levando em consideração que para a composição deste trabalho foram utilizados diferentes tipos de aminas, com cadeias alquílicas, benzílica, fenéticas e diaminas, os espectros de HMBC dos compostos **5c** e **5r** foram

estudados a fim de identificar os carbonos e hidrogênios pertencentes à cadeia ligada ao nitrogênio do anel piridinimínico. A identificação dos hidrogênios e carbonos dessas moléculas estão indicados na **Figura 19 e 20**.

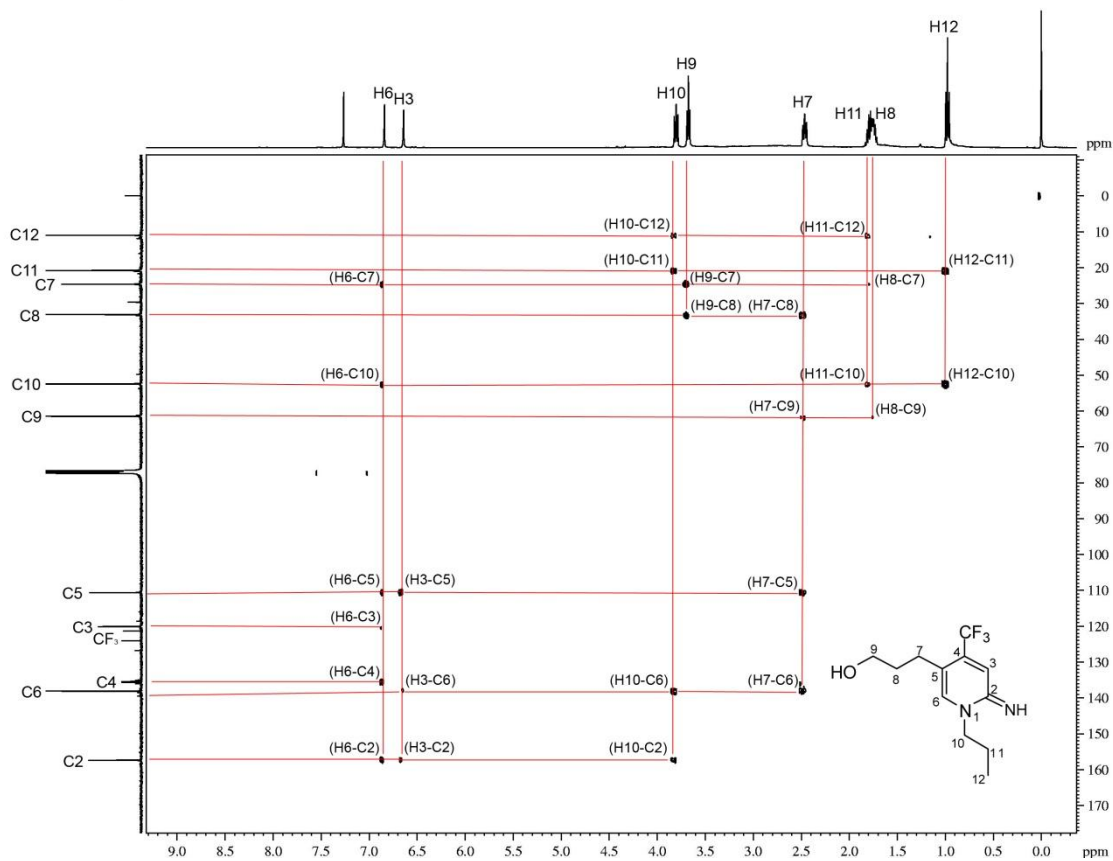


Figura 19 - Espectro de HMBC do composto **5c** a 100 MHz em CDCl_3 .

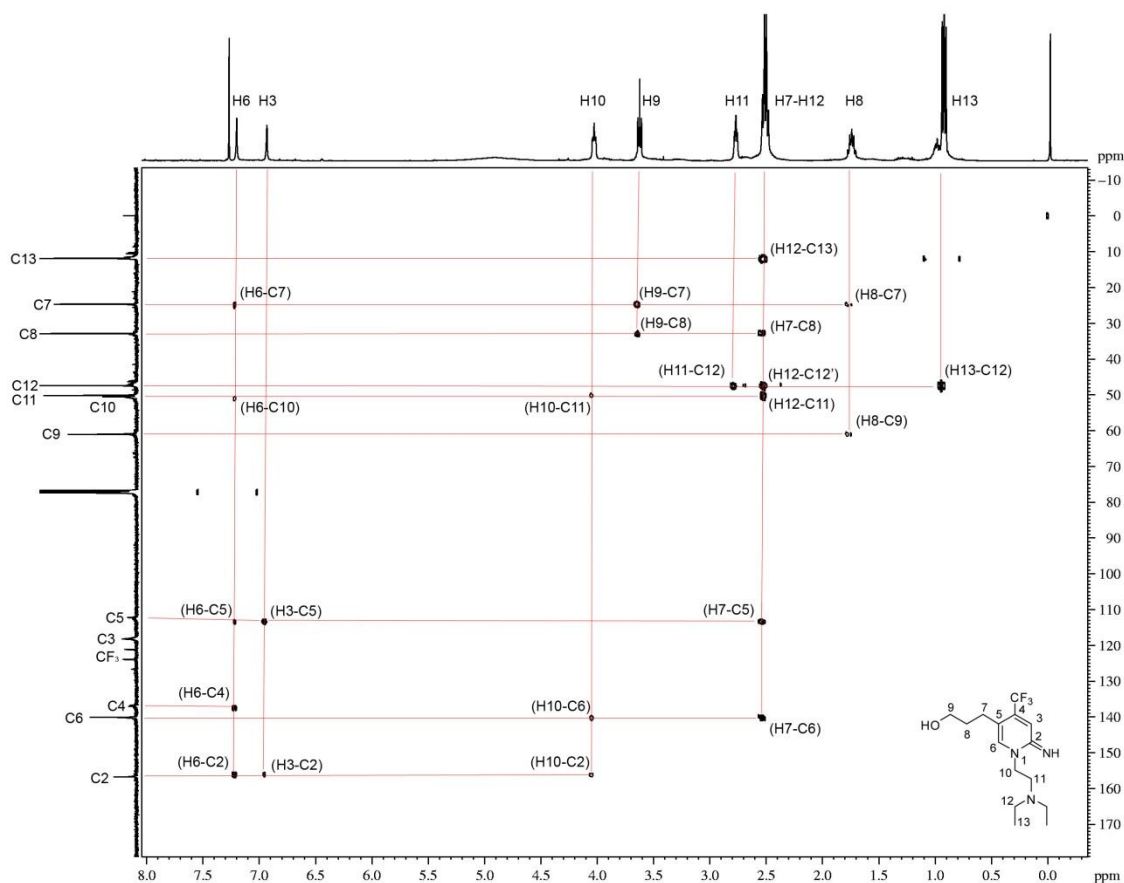
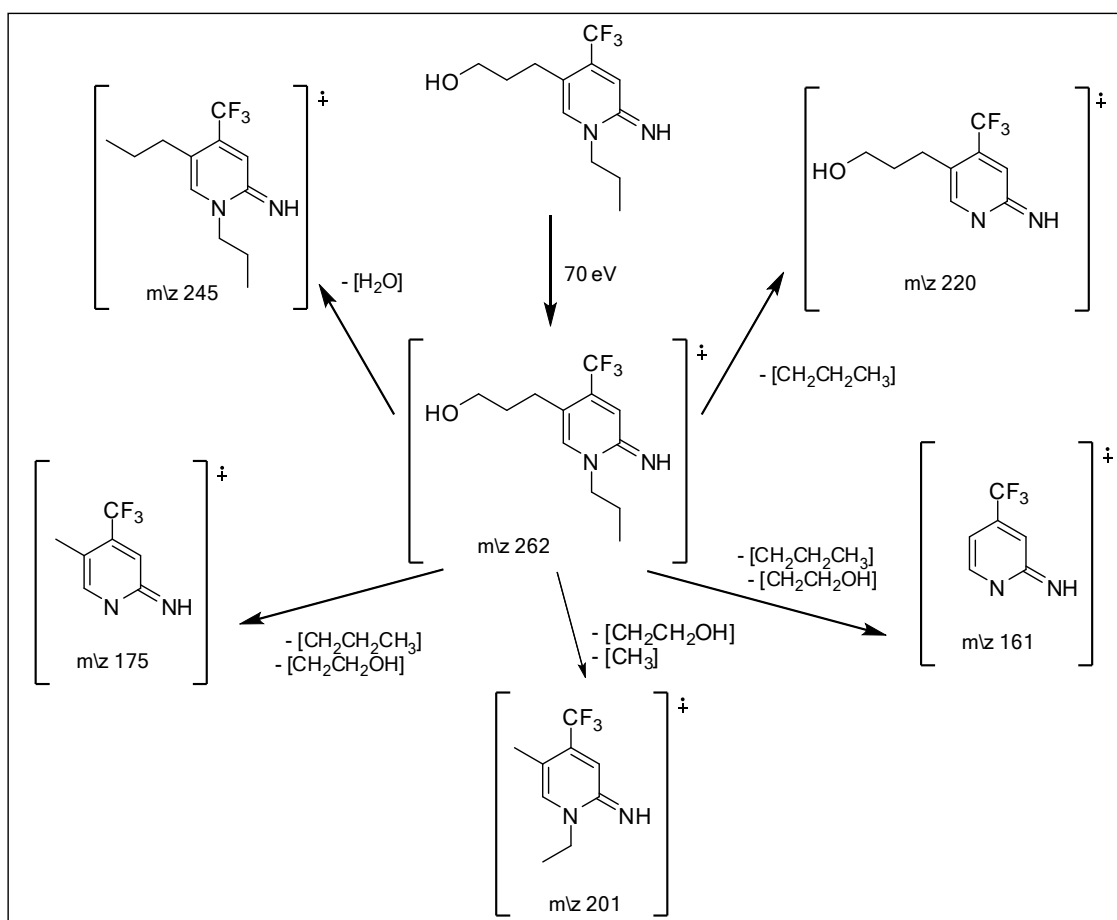


Figura 20 - Espectro de HMBC do composto **5r** a 100 MHz em CDCl_3 .

Outra técnica analítica em que se conseguiu constatar a formação dos compostos sintetizados foi através da espectrometria de massas, registrados pelo método de impacto de elétrons, onde claramente observa-se o íon molecular (M^+), além do $M-18$, o que caracteriza compostos contendo álcool primário em suas estruturas. Além disso, observa-se nos espectros de massa desses compostos o fragmento correspondente a perda do grupamento ligado ao nitrogênio do anel piridinimínico, outro com a perda da cadeia hidróxilquímica e do grupamento ligado ao nitrogênio do núcleo piridinimínico e um pico base (PB) relativo ao fragmento da molécula com a perda do grupamento ligado ao nitrogênio do anel da piridinimína e um $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ do substituinte hidróxilquímico. Para exemplificar esse padrão de quebra dos compostos nos espectros de massa temos o composto **5c** (Esquema 25 e Figura 21).

Esquema 25:



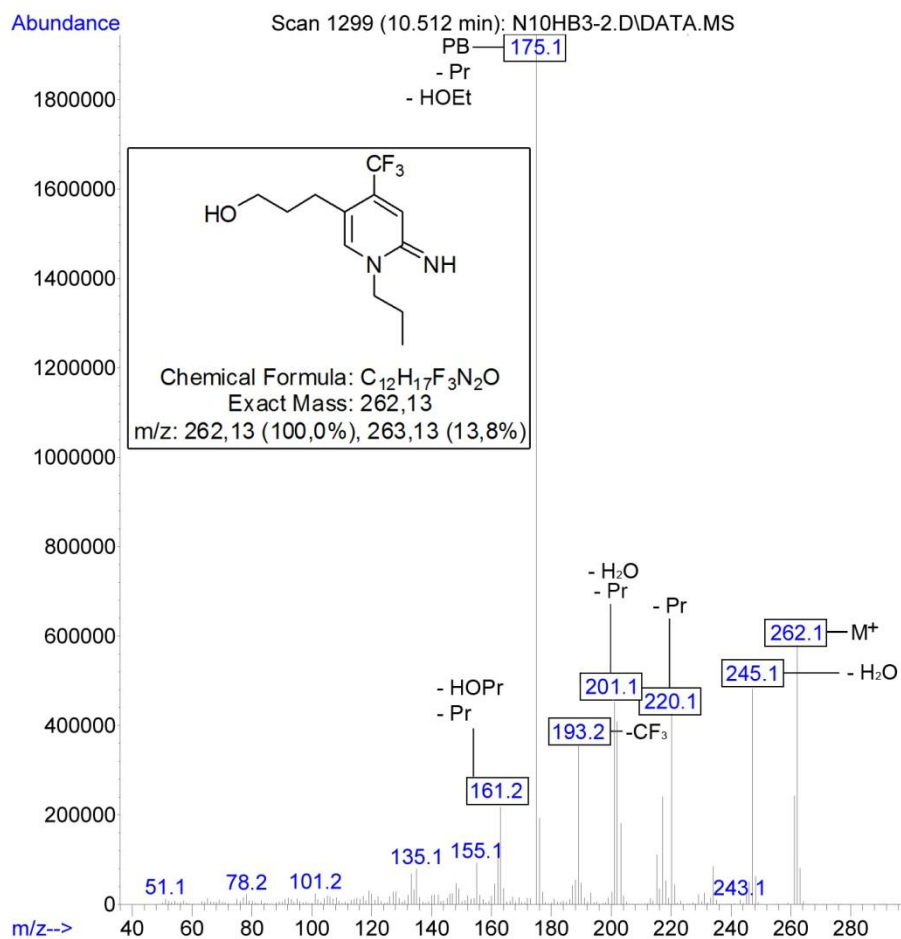


Figura 21 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5c**.

O composto **5j**, assim como **5a**, **5g**, **5i**, **5k**, **5q**, **5r** e **5s**, apresentaram um padrão de quebra diferente, com um pico base composto por um fragmento do substituinte ligado ao nitrogênio do anel piridinimínico. Os compostos **5g**, **5i**, **5j**, **5k**, **5q**, **5r** e **5s** apresentaram ainda o íon molecular (M⁺) de baixa intensidade e foram confirmados por LC-MS (**Figura 22** e **Figura 23**).

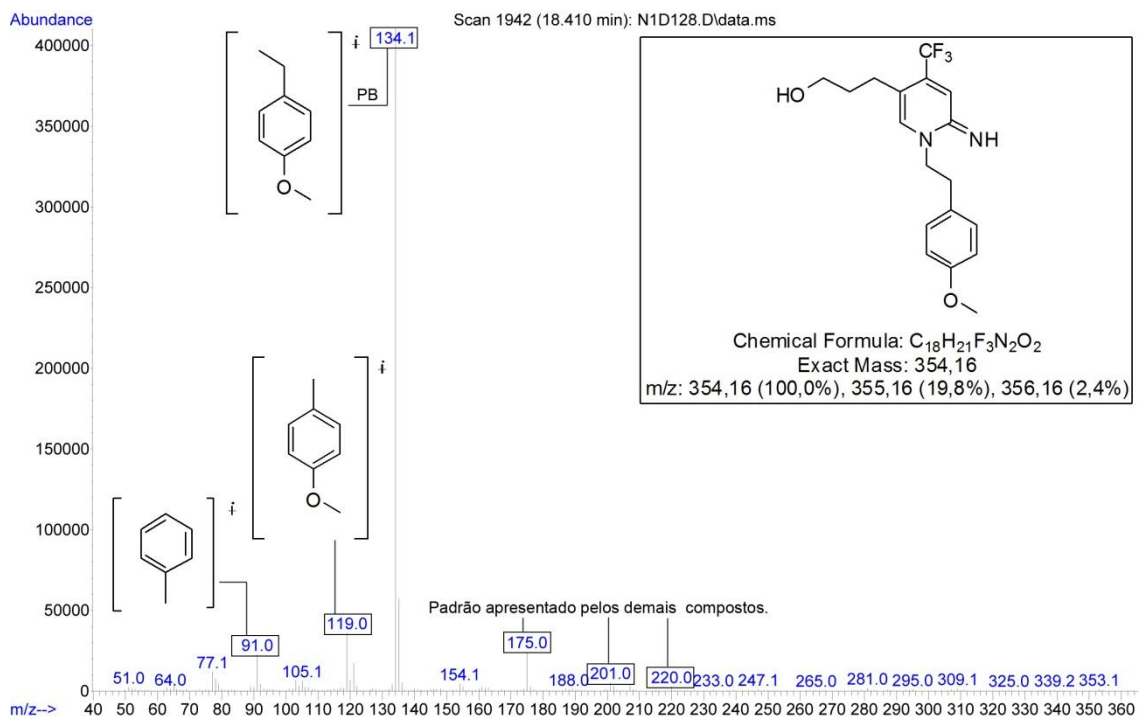


Figura 22 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5j**.

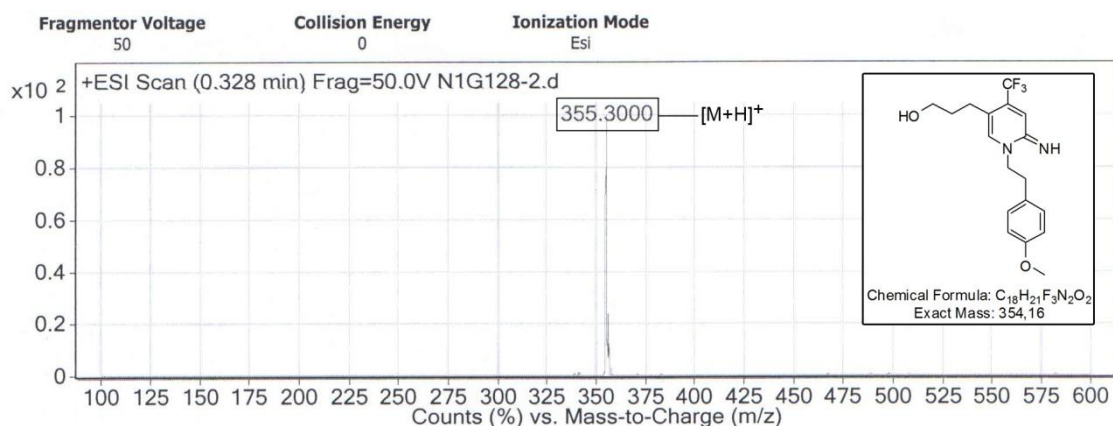


Figura 23 - Espectro de massa (CL-ES, IES) do composto **5j**.

Devido a ausência do sinal do hidrogênio O-H característico de álcoois, entre 4 e 4,5 ppm, na maioria dos espectros de 1H -RNM dos compostos sintetizados (**5a-s**), foi realizado com alguns desses compostos análise de infravermelho. Assim, através do espectro de infravermelho do composto **5c** (**Figura 24**) podemos visualizar os sinais de estiramento (ν) e de deformação (δ) da ligação O-H deste composto em bandas características para um composto que contenha um grupamento hidroxila em sua estrutura.

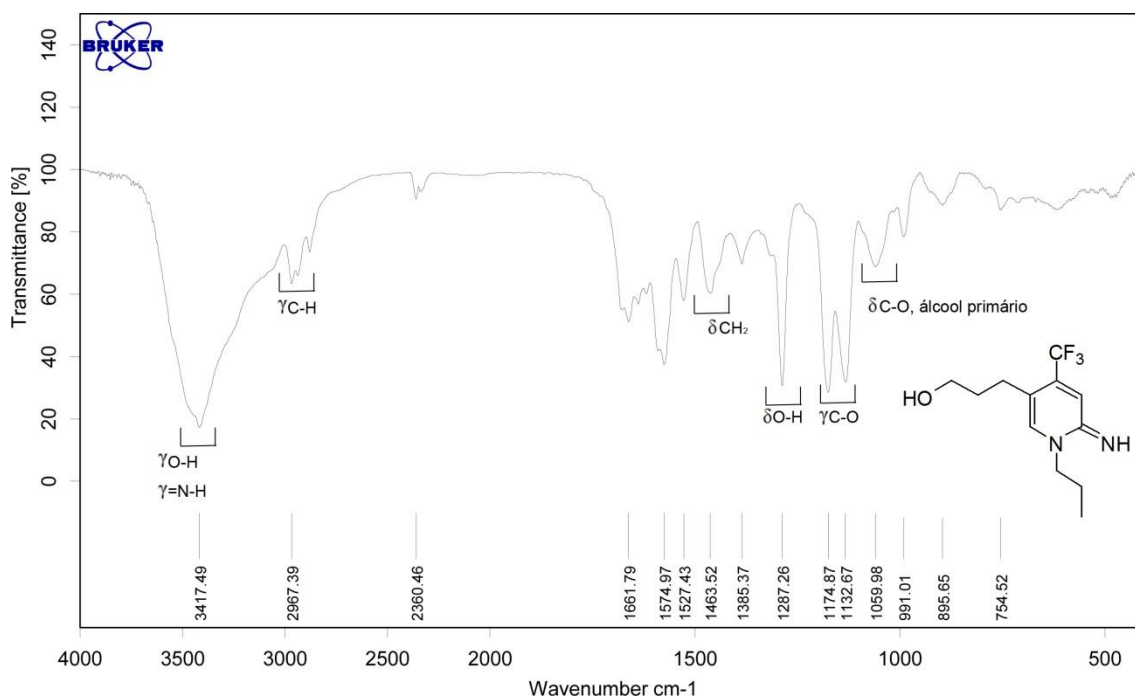


Figura 24 - Espectro de infravermelho do composto **5c**.

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos compostos **3** e **5a-s**.

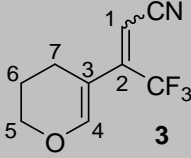
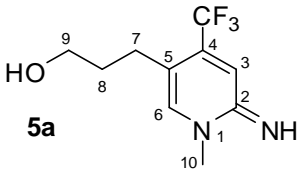
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação) | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|--|--|---|
|  3 | 7,16 (s, 1H, H4', Z); 7,08 (s, 1H, H4, E); 5,68 (qua, 1H, H1, E, $J_{\text{H-F}} = 1,3$ Hz); 5,35 (s, 1H, H1', Z), 4,11 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 5,3$ Hz); 2,43 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 1,98 (qui, 2H, H6, $J_{\text{H-H}} = 4,9$ Hz). ^{b,c} | 151,6 (qua, $^4J_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz, C4', Z); 150,7 (qua, $^4J_{\text{C-F}} = 1,5$ Hz, C4, E); 148,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,3$ Hz, C2, E); 146,5 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,4$ Hz, C2', Z); 121,9 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 276,8$ Hz, CF ₃ , E); 121,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 278,4$ Hz, CF ₃ ', Z); 115,7 (CN, E); 114,8 (CN', Z), 106,9 (C3', Z); 105,8 (C3, E); 96,0 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 7,4$ Hz, C1, E); 92,5 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$ Hz, C1', Z); 66,1 (C5); 66,1 (C5'); 21,6 (C6); 21,1 (C7); 21,0 (C6'); 20,9 (C7'). ^{b,c} |
|  5a | 6,88 (s, 1H, H6); 6,64 (s, 1H, H3); 3,67 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 3,41 (s, 3H, H10); 2,46 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz); 1,74 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz). ^{b,c} | 158,1 (C2); 138,7 (C6); 135,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,6$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 273,0$ Hz, CF ₃); 119,3 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 111,0 (C5); 61,2 (C9); 39,0 (C10); 33,0 (C8); 24,5 (C7). ^{b,c} |

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C 3 e 5a-s (Continuação).

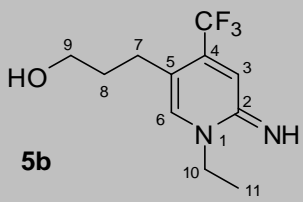
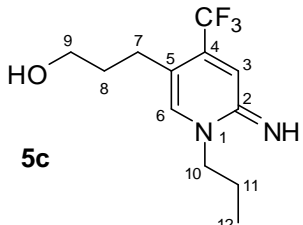
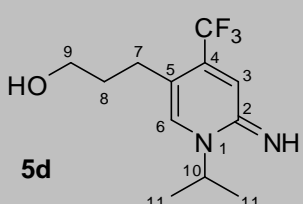
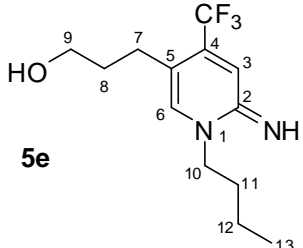
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i> (Hz), identificação)</i> | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|--|--|--|
|  <p>5b</p> | 6,87 (s, 1H, H6); 6,62 (s, 1H, H3); 3,88 (qua, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz); 3,66 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 2,46 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,6$ Hz); 1,74 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz); 1,33 (t, 3H, H11, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz). ^{a,c} | 157,2 (C2); 137,4 (C6); 135,6 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, C4); 122,7 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 273,1$ Hz, CF ₃); 120,1 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 111,1 (C5); 61,3 (C9); 45,6 (C10); 33,1 (C8); 24,6 (C7); 13,1 (C11). ^{a,c} |
|  <p>5c</p> | 6,84 (s, 1H, H6); 6,63 (s, 1H, H3); 3,79 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 7,3$ Hz); 3,67 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 2,46 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,6$ Hz); 1,81-1,72 (m, 4H, H11 e H8); 0,97 (t, 3H, H12, $J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz). ^{a,c} | 157,4 (C2); 138,1 (C6); 135,5 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,6$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 272,9$ Hz, CF ₃); 120,0 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 110,6 (C5); 61,4 (C9); 52,4 (C10); 33,1 (C8); 24,6 (C7); 20,8 (C11); 11,0 (C12). ^{a,c} |
|  <p>5d</p> | 6,98 (s, 1H, H6); 6,64 (s, 1H, H3); 5,16 (sept, 1H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz); 3,68 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 2,49 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz); 1,75 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 1,34 (d, 6H, H11, $J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz). ^{b,c} | 157,5 (C2); 134,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz, C4); 132,9 (C6); 122,7 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,7$ Hz, CF ₃); 119,6 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,3$ Hz, C3); 111,3 (C5); 61,4 (C9); 47,0 (C10); 33,1 (C8); 24,9 (C7); 21,4 (C11). ^{b,c} |
|  <p>5e</p> | 6,88 (s, 1H, H6); 6,66 (s, 1H, H3); 3,88 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz); 3,64 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 4,8$ Hz); 2,46 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz); 1,71-1,74 (m, 4H, H8 e H11); 1,38 (sext, 2H, H12, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz); 0,95 (t, 3H, H13, $J_{\text{H-H}} = 7,2$ Hz). ^{a,c} | 157,1 (C2); 138,0 (C6); 135,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,6$ Hz, CF ₃); 119,7 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,3$ Hz, C3); 111,3 (C5); 61,0 (C9); 50,7 (C10); 33,0 (C8); 29,5 (C11); 24,5 (C7); 19,7 (C12); 13,6 (C13). ^{a,c} |

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C 3 e 5a-s (Continuação).

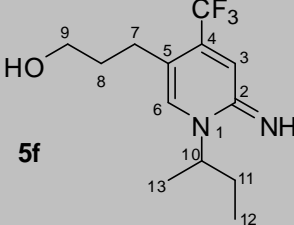
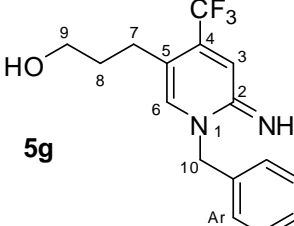
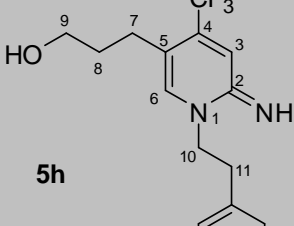
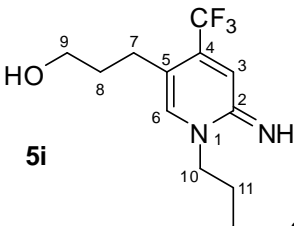
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , <i>n°H, <i>J</i> (Hz), identificação)</i> | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|--|---|---|
|  <p>5f</p> | 6,9 (s, 1H, H6); 6,67 (s, 1H, H3); 5,01 (sext, 1H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz); 3,67 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 2,49 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,7$ Hz); 1,81-1,62 (m, 4H, H11 e H8); 1,31 (d, 6H, H13, $J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz); 0,92 (t, 3H, H12, $J_{\text{H-H}} = 7,3$ Hz). ^{b,c} | 157,8 (C2); 135,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz, C4); 133,2 (C6); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,7$ Hz, CF ₃); 119,5 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,3$ Hz, C3); 111,6 (C5); 61,1 (C9); 52,6 (C10); 33,0 (C8); 28,4 (C11); 24,8 (C7); 19,2 (C13); 10,3 (C12). ^{a,c} |
|  <p>5g</p> | 7,35-7,24 (m, 5H, Ar); 6,87 (s, 1H, H6); 6,69 (s, 1H, H3); 5,03 (s, 2H, H10); 3,57 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 2,41 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz); 1,66 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz). ^{a,c} | 157,4 (C2); 137,8 (C6); 135,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,7$ Hz, C4); 135,4, 128,8, 127,9, 127,6 (6C, Ar); 122,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 273$ Hz, CF ₃); 120,0 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 111,5 (C5); 61,1 (C9); 53,1 (C10); 32,7 (C8); 24,5 (C7). ^{a,c} |
|  <p>5h</p> | 7,29-7,15 (m, 5H, Ar); 6,75 (s, 1H, H6); 6,43 (s, 1H, H3); 4,13 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz); 3,48 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz); 3,09 (t, 2H, H11, $J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz); 2,30 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz); 1,49 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz). ^{b,c} | 157,2 (C2); 139,1 (C6); 137,7, 128,9, 128,5, 126,6 (6C, Ar); 136,1 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 31,1$ Hz, C4); 122,4 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,8$ Hz, CF ₃); 119,0 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,15$ Hz, C3); 111,3 (C5); 60,8 (C9); 52,9 (C10); 32,8 (C8); 32,6 (C11); 24,2 (C7). ^{b,c} |
|  <p>5i</p> | 7,22-6,81 (m, 4H, Ar); 6,73 (s, 1H, H6); 6,42 (s, 1H, H3); 4,08 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz); 3,81 (s, 3H, OCH ₃); 3,48 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 3,08 (t, 2H, H11, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz); 2,29 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz); 1,49 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz). ^{b,c} | 157,6, 131,0, 128,1, 124,0, 120,6, 110,1 (6C, Ar); 156,9 (C2); 138,7 (C6); 135,9 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,7$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,8$ Hz, CF ₃); 119,3 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,42$ Hz, C3); 110,7 (C5); 61,1 (C9); 55,2 (OCH ₃); 51,1 (C10); 32,7 (C8); 28,11 (C11); 24,3 (C7). ^{a,c} |

Tabela 8 - Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C 3 e 5a-s (Continuação).

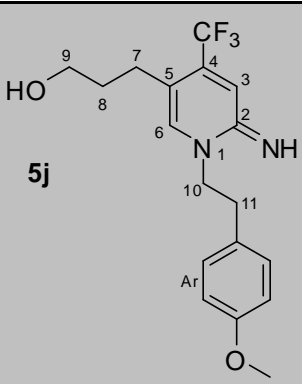
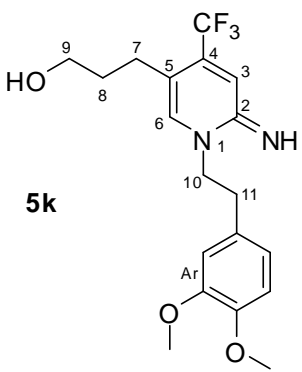
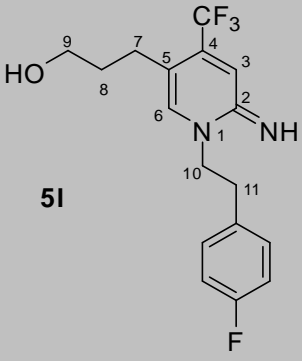
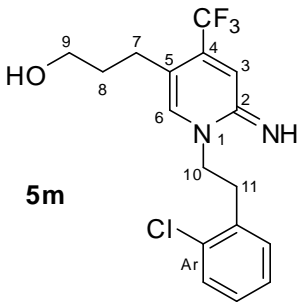
| Composto | RMN ¹ H (<i>m</i> , n ^o H, <i>J</i> (Hz), identificação) | RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|--|---|---|
|  <p>5j</p> | 7,07-7,05 (d, 2H, Ar, <i>J</i> _{H-H} = 8,4 Hz); 6,83-6,81 (d, 2H, Ar, <i>J</i> _{H-H} = 8,5 Hz); 6,66 (s, 1H, H6); 6,38 (s, 1H, H3); 4,05 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,6 Hz); 3,77 (s, 3H, OCH ₃); 3,48 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,3 Hz); 3,01 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 6,6 Hz); 2,29 (t, 2H, H7, <i>J</i> _{H-H} = 7,5 Hz); 1,51 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 7,0 Hz). ^{a,c} | 158,4, 139,9, 129,7, 114 (6C, Ar); 156,5 (C2); 138,8 (C6); 136,3 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 31,0 Hz, C4); 122,4 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 274,9 Hz, CF ₃); 118,8 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,4 Hz, C3); 111,8 (C5); 60,9 (C9); 55,1 (OCH ₃); 53,3 (C10); 32,8 (C8); 32 (C11); 24,3 (C7). ^{a,c} |
|  <p>5k</p> | 6,38-6,62 (m, 3H, Ar); 6,72 (s, 1H, H6); 6,33 (s, 1H, H3); 4,04 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,3 Hz); 3,86 (s, 3H, OCH ₃); 3,80 (s, 3H, OCH ₃); 3,48 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,1 Hz); 3,02 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 6,2 Hz); 2,27 (t, 2H, H7, <i>J</i> _{H-H} = 7,4 Hz); 1,49 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 7,3 Hz). ^{b,c} | 157,0 (C2); 148,7, 147,5, 130,4, 120,8, 112,0, 111,2 (6C, Ar); 138,5 (C6); 135,5 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 30,7 Hz, C4); 122,4 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 274,7 Hz, CF ₃); 119,4 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,32 Hz, C3); 110,1 (C5); 60,8 (C9); 55,6 (OCH ₃); 55,5 (OCH ₃); 52,7 (C10); 32,9 (C8); 32,2 (C11); 24,2 (C7). ^{b,c} |
|  <p>5l</p> | 7,17-6,94 (m, 4H, Ar); 6,69 (s, 1H, H6); 6,42 (s, 1H, H3); 4,07 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,7 Hz); 3,54 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,1 Hz); 3,06 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 6,6 Hz); 2,32 (t, 2H, H7, <i>J</i> _{H-H} = 7,6 Hz); 1,53 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 6,8 Hz). ^{b,c} | 161,7 (1C, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 244,7 Hz, Ar); 157,2 (C2); 138,3 (C6); 135,6 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 30,7 Hz, C4); 133,7 (1C, ⁴ <i>J</i> _{C-F} = 3,1 Hz, Ar); 130,4 (1C, ³ <i>J</i> _{C-F} = 7,9 Hz, Ar); 122,6 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 274,4 Hz, CF ₃); 119,8 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,4 Hz, C3); 115,4 (1C, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 21,2 Hz, Ar); 110,2 (C5); 61,2 (C9); 52,7 (C10); 32,9 (C8); 32,0 (C11); 24,3 (C7). ^{b,c} |
|  <p>5m</p> | 7,38-7,15 (m, 4H, Ar); 6,64 (s, 1H, H6); 6,40 (s, 1H, H3); 4,10 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,6 Hz); 3,52 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,2 Hz); 3,22 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 6,7 Hz); 2,29 (t, 2H, H7, <i>J</i> _{H-H} = 7,8 Hz); 1,49 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 6,9 Hz). ^{b,c} | 157,2 (C2); 138,3 (C6); 135,6 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 30,5 Hz, C4); 135,5, 134,1, 131,6, 129,5, 128,3, 127,0 (6C, Ar); 122,5 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 273,0 Hz, CF ₃); 119,7 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,3 Hz, C3); 110,5 (C5); 61,3 (C9); 50,5 (C10); 32,8 (C8); 30,7 (C11); 24,3 (C7). ^{b,c} |

Tabela 8 - Dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C 3 e 5a-s (Continuação).

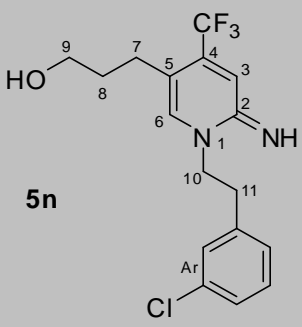
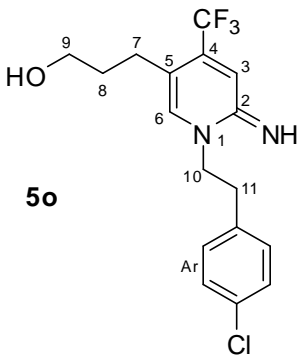
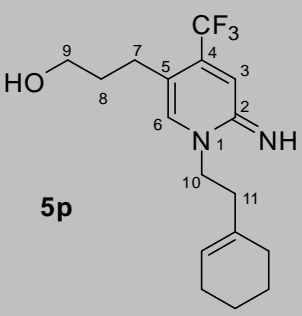
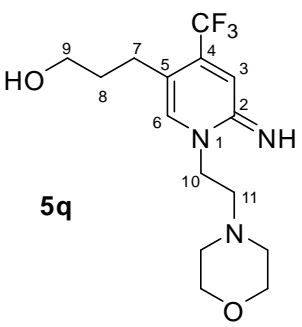
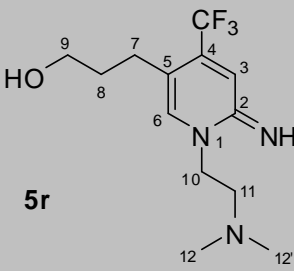
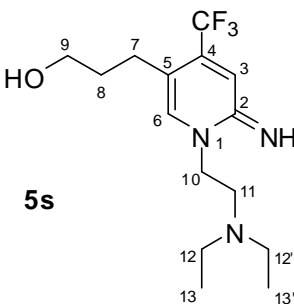
| Composto | RMN ^1H (<i>m</i> , $n^\circ\text{H}$, <i>J</i> (Hz), identificação) | RMN ^{13}C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|---|---|--|
|  <p>5n</p> | 7,26-7,06 (m, 4H, Ar); 6,69 (s, 1H, H6); 6,44 (s, 1H, H3); 4,09 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz); 3,53 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 3,07 (t, 2H, H11, $J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz); 2,32 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 8,1$ Hz); 1,54 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 7,0$ Hz). ^{b,c} | 157,0 (C2); 140,2, 134,5, 129,9, 129,2, 127,2, 126,9 (6C, Ar); 138,5 (C6); 136,0 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,6$ Hz, CF ₃); 119,7 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 110,8 (C5); 61,4 (C9); 52,6 (C10); 32,9 (C8); 32,7 (C11); 24,4 (C7). ^{a,c} |
|  <p>5o</p> | 7,28-7,24 (d, 2H, <i>J</i> = 8, Ar); 7,13-7,08 (d, 2H, <i>J</i> = 8,2, Ar); 6,64 (s, 1H, H6); 6,39 (s, 1H, H3); 4,03 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz); 3,52 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,2$ Hz); 3,04 (t, 2H, H11, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz); 2,31 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz); 1,50 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz). ^{b,c} | 157,1 (C2); 138,4 (C6); 135,5, 134,1, 131,6, 129,5, 128,3, 127,0 (6C, Ar); 135,7 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz, C4); 122,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 275,0$ Hz, CF ₃); 119,7 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,4$ Hz, C3); 110,5 (C5); 61,2 (C9); 52,7 (C10); 32,9 (C8); 32,1 (C11); 24,3 (C7). ^{b,c} |
|  <p>5p</p> | 6,82 (s, 1H, H6); 6,74 (s, 1H, H3); 5,40 (m, 1H, CH Dupla); 3,97 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz); 3,67 (t, 2H, H9, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 2,40 (t, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz); 2,36 (t, 2H, H11, $J_{\text{H-H}} = 6,9$ Hz); 1,67-1,95 (m, 4H, CH ₂ Ciclohexeno); 1,73 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz); 1,64-1,53 (m, 4H, CH ₂ Ciclohexeno). ^{b,c} | 156,9 (C2); 138,4 (C6); 135,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,7$ Hz, C4); 133,3 (CH-Dupla); 124,4 (C-Dupla); 122,5 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,7$ Hz, CF ₃); 119,3 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,0$ Hz, C5); 111,3 (C3); 61,1 (C9); 49,5 (C10); 35,1 (C11); 33,1 (C8); 28,3, 25,1, 22,7, 22,1 (CH ₂ -Cicloexenil); 24,5 (C7). ^{b,c} |
|  <p>5q</p> | 6,92 (s, 1H, H6); 6,66 (s, 1H, H3); 3,98 (t, 2H, H10, $J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz); 3,71 (m, 6H, H9 e CH ₂ -OCH ₂ Morfolina); 2,7 (t, 2H, H7, $J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz); 2,51 (m, 6H, H11 e CH ₂ -N-CH ₂ Morfolina); 1,75 (qui, 2H, H8, $J_{\text{H-H}} = 6,7$ Hz). ^{b,c} | 157,2 (C2); 138,8 (C6); 135,8 (qua, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz, C4); 122,6 (qua, $^1J_{\text{C-F}} = 274,8$ Hz, CF ₃); 119,4 (qua, $^3J_{\text{C-F}} = 6,5$ Hz, C3); 110,6 (C5); 66,8 (CH ₂ -O-CH ₂ Morfolina); 61,2 (C9); 55,4 (C10); 53,7 (CH ₂ -N-CH ₂ Morfolina); 47,7 (C11); 32,9 (C8); 24,5 (C7). ^{a,c} |

Tabela 8 - Dados de RMN ¹H e RMN ¹³C 3 e 5a-s (Continuação).

| Composto | RMN ¹ H (<i>m</i> , n ^o H, <i>J</i> (Hz), identificação) | RMN ¹³ C (<i>m</i> , <i>J</i> (Hz), identificação) |
|--|---|--|
|  5r | 7,11 (s, 1H, H6); 6,8 (s, 1H, H3); 4,03 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,0 Hz); 3,63 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,1 Hz); 2,67 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 6,0 Hz); 2,51 (t, 2H, H7, <i>J</i> _{H-H} = 7,4 Hz); 2,28 (s, 6H, H12); 1,75 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 7,0 Hz). ^{a,c} | 156,8 (C2); 139,3 (C6); 136,5 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 31,3 Hz, C4); 122,5 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 274,7 Hz, CF ₃); 118,1 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,2 Hz, C3); 112,1 (C5); 60,7 (C9); 56,5 (C10); 49,1 (C11); 45,4 (C12); 32,5 (C8); 24,6 (C7). ^{a,c} |
|  5s | 7,21 (s, 1H, H6); 6,95 (s, 1H, H3); 4,05 (t, 2H, H10, <i>J</i> _{H-H} = 6,0 Hz); 3,64 (t, 2H, H9, <i>J</i> _{H-H} = 6,0 Hz); 2,79 (t, 2H, H11, <i>J</i> _{H-H} = 5,1 Hz); 2,55-2,5 (m, 4H, H7 e H12); 1,76 (qui, 2H, H8, <i>J</i> _{H-H} = 6,6 Hz); 0,94 (t, 6H, H13, <i>J</i> _{H-H} = 7,1 Hz). ^{a,c} | 156,6 (C2); 140,0 (C6); 136,8 (qua, ² <i>J</i> _{C-F} = 30,8 Hz, C4); 122,5 (qua, ¹ <i>J</i> _{C-F} = 274,9 Hz, CF ₃); 118,7 (qua, ³ <i>J</i> _{C-F} = 6,1 Hz, C3); 112,2 (C5); 60,0 (C9); 50,4 (C10); 50,1 (C11); 47,3 (C12); 32,8 (C8); 24,6 (C7); 11,8 (C13). ^{a,c} |

^aRMN ¹H (400 MHz) ou RMN ¹³C (100 MHz).

^bRMN ¹H (200 MHz) ou RMN ¹³C (50 MHz).

^cEspectro registrado utilizando CDCl₃ como solvente.

CONCLUSÃO

4- CONCLUSÃO

Tendo-se como base os objetivos propostos para a realização deste trabalho e a análise da discussão dos resultados obtidos, conclui-se que:

- Foi realizada com êxito a síntese do 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**), através da metodologia de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, partindo de uma 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**2**), de maneira acessível, com rendimento na faixa dos 70%. Este por sua vez, o composto sintetizado, demonstrou ser um excelente precursor para a síntese de novos compostos heterocíclicos.
- Através do estudo da reatividade do 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**) diante a aminas primárias (**4**), foi possível a obtenção de uma série de dezenove 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas (**5**). Esta síntese foi realizada de maneira simples e eficaz, sem o uso de solventes na reação, com rendimentos variando entre 28 a 82%.
- O emprego de colunas cromatográficas, de alumina, sílica ou de filtração com carvão ativo e sulfato de sódio, não resultou na purificação dos compostos obtidos neste trabalho, sendo uma lavagem com hexano a quente o sistema mais efetivo na purificação.
- Não foi possível a obtenção dos produtos oriundos das reações com aril aminas e/ou aminas sólidas, a temperatura ambiente, nas condições reacionais testadas.
- O mecanismo reacional de ciclocondensação [5+1] para a síntese das 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas, foi elucidado através da obtenção do produto acíclico (**6**) da reação entre 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila e uma amina secundária, que comprova o intermediário proposto.

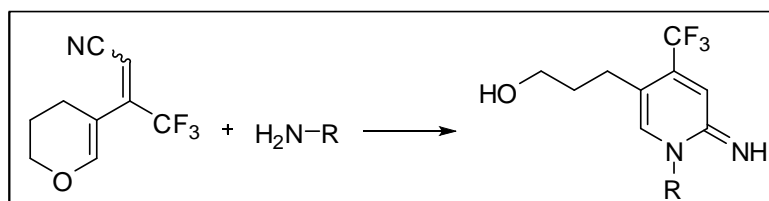
**PERSPECTIVAS PARA
CONTINUAÇÃO DO TRABALHO**

5- PERSPECTIVAS PARA CONTINUAÇÃO DO TRABALHO

A cerca das conclusões obtidas deste projeto e do potencial sintético apresentado pelo 3-(3,4-diidro-2H-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**), para a continuidade deste trabalho, é sugerido:

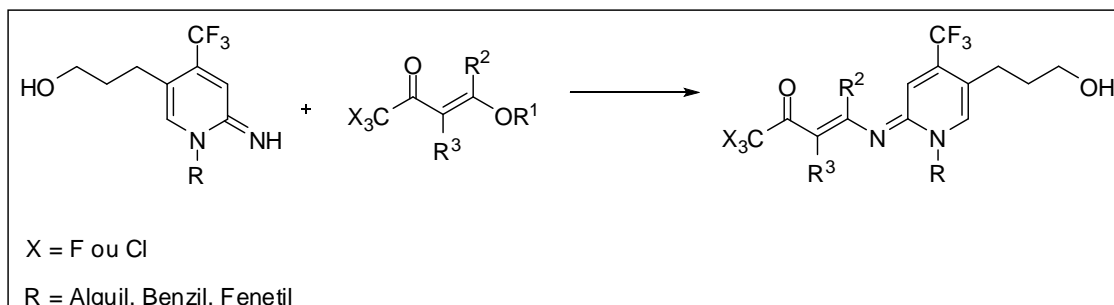
- Realizar alterações na metodologia reacional abordada neste trabalho, a fim de obter produtos em reações com aril aminas e aminas primárias sólidas (**Esquema 26**).

Esquema 26:



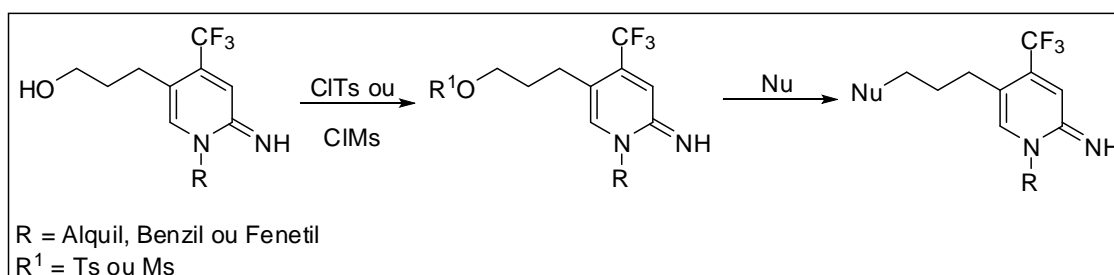
- Avaliar a possibilidade de reagir as 2-piridiniminas obtidas neste trabalho com diversas enonas trialometilsubstituídas (**Esquema 27**).

Esquema 27:



- Reagir o grupamento hidroxila com cloreto de mesila ou cloreto de tosila, a fim de substituir este grupo, posteriormente, por outros nucleófilos (**Esquema 28**).

Esquema 28:



**MATERIAIS UTILIZADOS
E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

6- EQUIPAMENTOS E PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1- Equipamentos utilizados na caracterização química, física e espectroscópica dos compostos sintetizados

6.1.1- Espectroscopia de ressonância magnética nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais HMBC, HMQC e NOESY foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400. Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao Tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno), e utilizando como solvente deuterado apenas clorofórmio (CDCl_3).

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

- Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 9,0 μs para ^1H e 19,5 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 3,9 s para ^1H e 2,8 s para ^{13}C ; janela espectral 2400 Hz (corresponde a 12 ppm, pois $12 \times 200 = 2400$ Hz) (^1H) e 12000 Hz (^{13}C); número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,183 Hz/ponto do ^{13}C .
- Espectrômetro Bruker DPX-400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C , largura de pulso de 8,0 μs para ^1H e 13,7 μs para ^{13}C (ângulo de 90°), tempo de aquisição de 6,5 s para ^1H e 7,6 s para ^{13}C ; janela espectral 4800 Hz (^1H) e 24000 Hz (^{13}C); número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital do FID igual a 0,0732 Hz/ponto (^1H) e 0,366 Hz/ponto do ^{13}C .

6.1.2- Espectrometria de massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890, acoplado a um espectrômetro de massas HP

5973 (GC-MS), com injetor automático HP6890, com coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Siloxane) – temperatura máxima de 325 °C – (30 m x 0,3 mm x 0,25 µm) sendo o fluxo de gás Hélio de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 µL com injeção de 1 µL. Temperatura inicial do forno 70 °C/min. e após aquecimento de 12 °C/min até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

6.1.3- Análises elementares

As análises elementares foram determinadas em aparelho analisador Perkin Elmer 2400 CHN, no Instituto de Química da USP, São Paulo.

6.1.4- Pontos de fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelhos KOFLER-REICHERT-THERMOVAR e Electrothermal Mel-Temp 3.0.

6.2- Procedimentos experimentais de síntese dos compostos obtidos

6.2.1- Síntese do 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**2**)

Uma mistura de 3,4-diidro-2*H*-pirano (**1**) (11,86mL, 130mmol), piridina, previamente seca, (10,50mL, 130mmol) e diclorometano seco (15 mL) foi adicionada lentamente, com o auxílio de um funil de adição, sobre uma mistura de anidrido trifluoracético (18,06mL, 130mmol) e diclorometano seco (35 mL), em um balão de 250 mL, a temperatura de 0°C e agitação constante. Após o termino da adição, a mistura reacional foi deixada sob agitação por 16 horas a temperatura ambiente. As fases foram separadas em funil de extração, sendo extraída a fase orgânica três vezes com água ácida (3x100mL solução HCl 3%) e três vezes com água destilada (3x100mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado sob pressão reduzida em rotaevaporador. O produto foi obtido na forma óleo de aspecto amarelado, necessitando de purificação por processo de destilação, obtendo após esta etapa, óleos incolores com rendimentos entre 85 e 90%.

Cabe ressaltar que toda a vidraria utilizada foi seca em estufa e flambada, para evitar a umidade no meio a qual induz a formação de produtos de reações paralelas.³⁵

6.2.2- Síntese do 3-(3,4-diidro-2*H*-piran-5-il)-4,4,4-trifluorbut-2-enonitrila (**3**)

Em um balão de duas bocas de 100mL, acoplado com condensador de refluxo, sistema flambado e atmosfera de argônio, contendo uma mistura de THF, tetrahidrofurano, (20 mL), anidro, e dietil-cianometil-fosfonato (1,57 mL, 10 mmol) adicionando-se hidreto de sódio (NaH) (0,3 g, 12,5 mmol) a temperatura de 0 °C. A reação foi deixada sob agitação durante 30 minutos, mantendo constante a temperatura.

Depois de transcorrido o tempo descrito, adicionou-se o 3-trifluoracetil-5,6-diidro-4*H*-pirano (**2**) (1,8 g, 10 mmol), o sistema foi elevado à temperatura de refluxo, durante 2 horas, mantendo sob agitação. Com o fim da reação, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto remanescente no balão extraído com acetato de etila (50 mL) e solução saturada de NH₄Cl, cloreto de amônio, (3x50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador. O produto obtido caracteriza-se por ser um óleo marrom claro, com rendimentos de 64 a 70%.

6.2.3- Procedimento Geral para Síntese das 5-Hidroxipropil-4-Trifluormetil-(1*H*)-Piridin-2-iminas (**5a-s**)

Em um tubo selado foi adicionado o 4-trifluormetil-5-(propan-1-ol-3-il)-1*H*-piridin-2-iminas *N*-substituídas (**3**) (0,203 g, 1 mmol) juntamente a amina primária (**4a-s**) (1 mmol), a mistura reacional foi deixada sob aquecimento em banho de areia a 100 °C, pelo período de 3 horas sob agitação constante.

A mistura reacional foi solubilizada em solução 3% de HCl (25 mL), pH 3, e extraída com clorofórmio (2x25 mL), posteriormente a fase aquosa foi basificada em uma solução 1 M de NaOH, até atingir pH 12, foi realizada uma nova extração com clorofórmio (3x25 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador.

³⁵ Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

O produto obtido foi então lavado com hexano a uma temperatura de 50 °C, para remoção de algum resíduo de amina restante. Os produtos foram obtidos como óleos, cera e sólidos, com rendimentos variando entre 28 e 82%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdallah, N. *Int. J. of Org. Chem.* **2011**, *1*, 242. (b) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2^o Ed., Pergamon Press, **2000**, 235-322. (c) Davies, D. T., *Aromatic heterocyclic chemistry*, Oxford University Press, **2001**, 1-3; 10-19. (d) *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777.
2. Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *318*, 341.
3. Jo, Y.; Lee, S.; Lee, Y.; Hwang, Y.; Pyo M.; Zong, K. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1444.
4. Murata, T.; Murai, M.; Ikeda, Y.; Miki, K.; Ohe, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2296.
5. Kaufman, T. S.; Larghi, E. L. *Modern Approaches to the Synthesis of O- and N- Heterocycles*, Research Signpost, Vol. 3, **2007**, 114-137.
6. Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Filippelli, A.; Lampa. E. *Pharmacol. Res.* **1992**, *26*, 267.
7. (a) Parreira, R. L.; Abrahão, O. Galembeck, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3243. (b) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 809. (c) Huang, C.; Yan, S.; Zeng, X.; Dai, X.; Zhang, Y.; Qing, C.; Lin, J. *Eur. J. of Med. Chem.* **2011**, *46*, 1172.
8. (a) Kozlevcar, B.; Radisek, M.; Jaglicic, Z.; Merzel, F.; Glazar, L.; Golobic, A.; Segedin, P.; *Polyhedron* **2007**, *26*, 5414. (b) Mochida, T.; Ueda, N.; Aoki, C.; Mori, H.; *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *335*, 151.
9. Xu, D. Q.; Luo, S. P.; Yue, H. D.; Wang, L. P.; Liu, Y. K.; Xu, Z. Y. *Synlett* **2006**, *16*, 2569.
10. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
11. Ishikawa, T.; Maeda, K.; Hayakawa, K.; Kojima, T. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **1996**, *1*, 173.

12. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Rosa, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Magn. Res. Chem.* **2002**, *40*, 182.
13. Hussein, A. H. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 1.
14. Jiang, B.; Xiong, W.; Zhang, X.; Zhang, F. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 531.
15. Prior, A. M.; Robinson, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 411.
16. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
17. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Flores A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
18. (a) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669. (b) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
19. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
20. Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
21. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24.
22. Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 177.
23. Gudgeon, H.; Hill, R.; Isaacs, E. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1926.
24. Hoornaert, G. J.; Fannes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2049.
25. Shen, Y.; Ni, J.; Li, P.; Sun, J. *J. Chem. Soc.* **1999**, *1*, 509.
26. Singaram, B.; Pasumansky, L.; Hernández, A. R.; Gamsey, S.; Goralski, C. T. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 6417.
27. Ram, V. J.; Muntazuddin, S.; Haque, N.; Hussaini, F. A.; Shoeb, A.; Amiya, A. P. *J. Chem. Res., Synop.* **1994**, *9*, 355.

28. Abadi, A. H.; Al-Khammes, H. A. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, 319.
29. Baysal, A.; Durrapp, F.; Gumgum, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1211.
30. Vintonyak, K. K.; Khilya, O. V.; Shishkin, O. V.; Zubatyuk, R. I.; Volovenko, Y. M. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii* **2008**, 6, 52.
31. Behbehani, H.; Ibrahim, M. H.; Saad, M.; Elnagdi, M. H.; Mahmoud, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 51.
32. Thomas, R.; Boutagy, J. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.
33. Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* **2000**, 6ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos S.A., Rio de Janeiro/RJ.
34. (a) Zanatta, N.; da Silva, F. M.; da Rosa, L. S.; Jank, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6531. (b) Zanatta, N.; Fernandes, L. S.; Naxhtigall, F. M.; Coelho, H. S.; Amaral, S. S.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435. (c) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Senhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 391.
35. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York.

ANEXOS

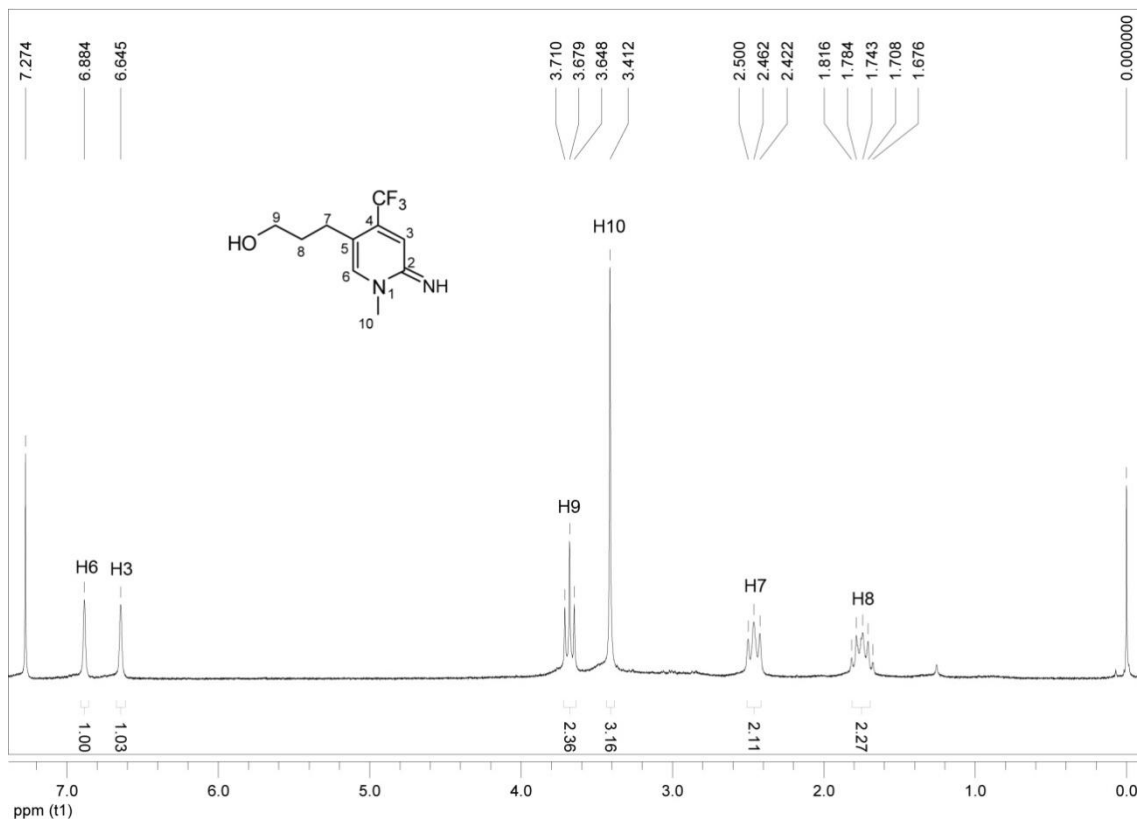


Figura 25 - Espectro de RMN ^1H do composto **5a a 200 MHz em CDCl_3 .**

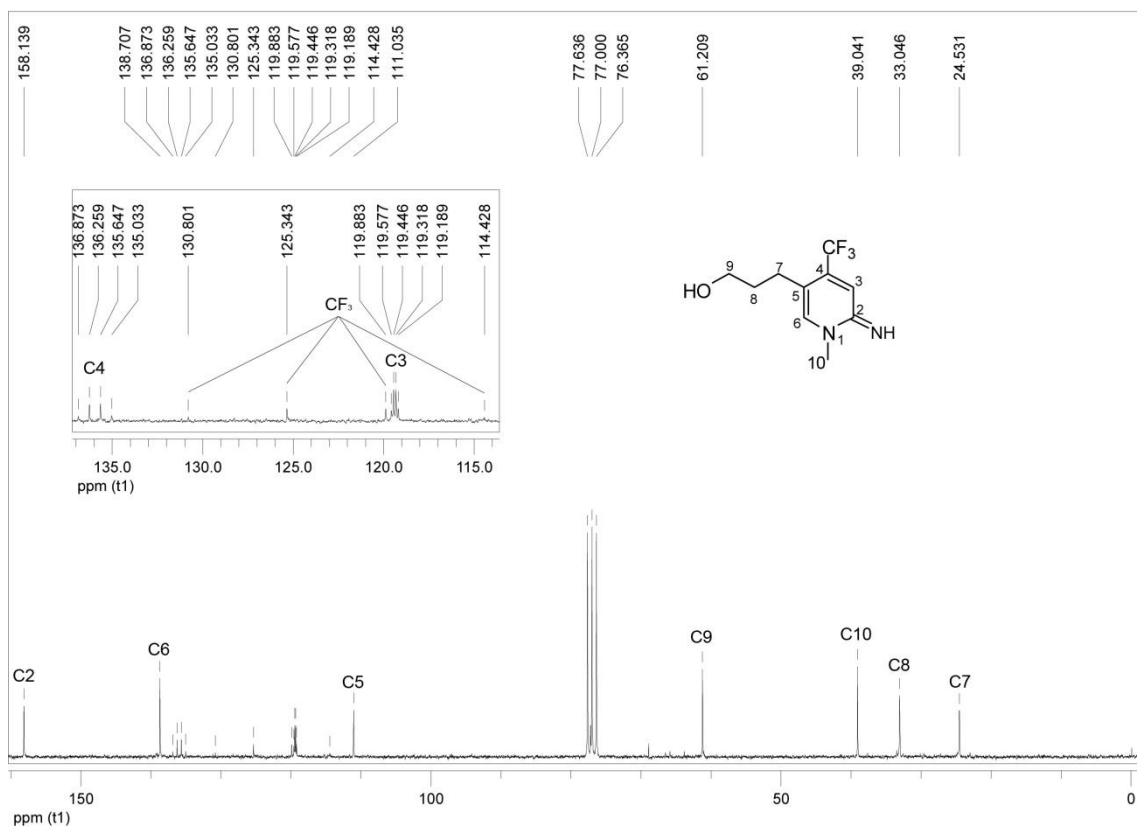


Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a a 50 MHz em CDCl_3 .**

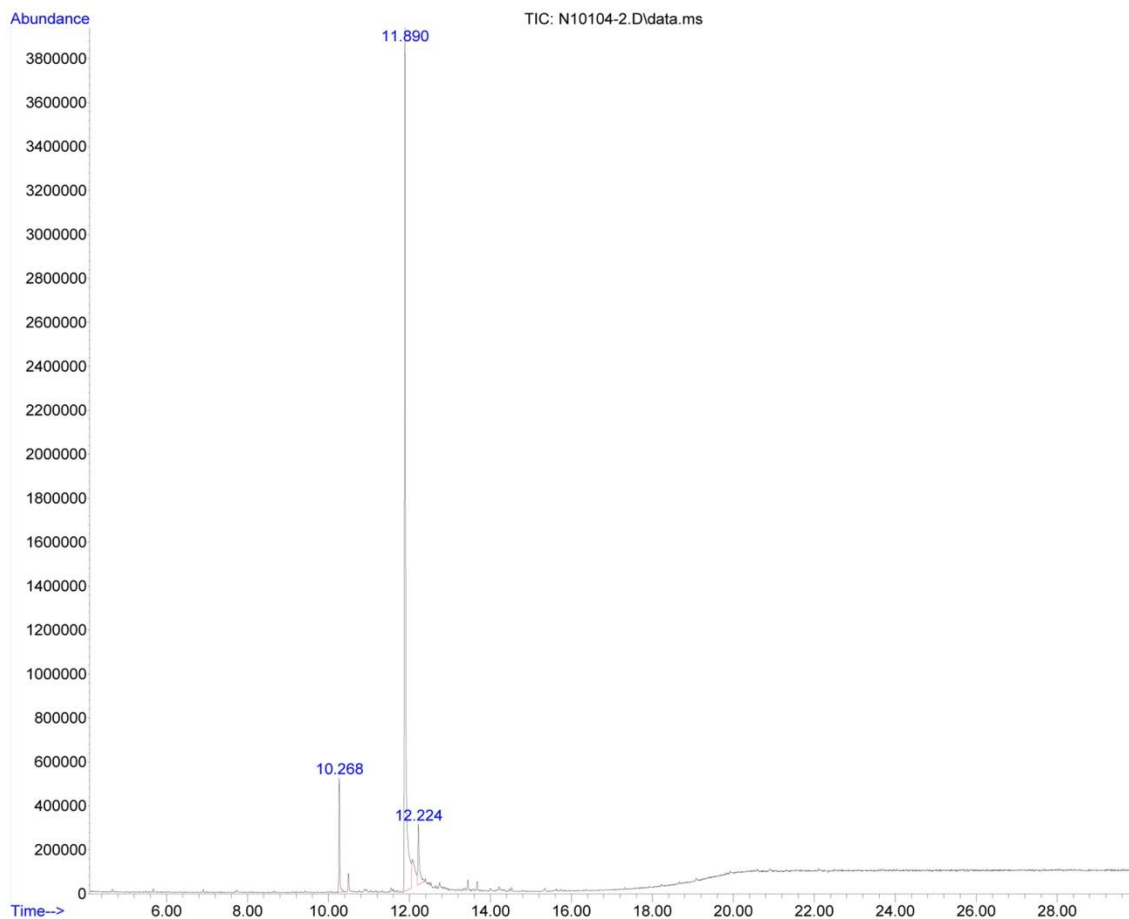


Figura 27 - Cromatograma de íons totais do composto 5a.

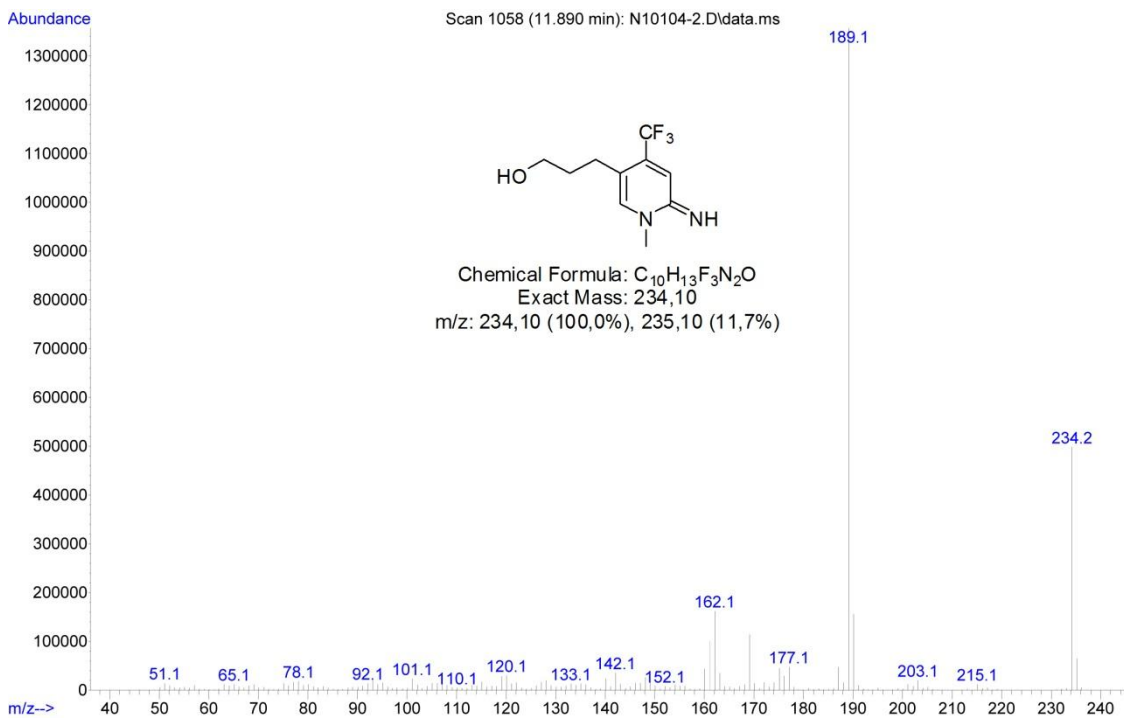


Figura 28 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5a.

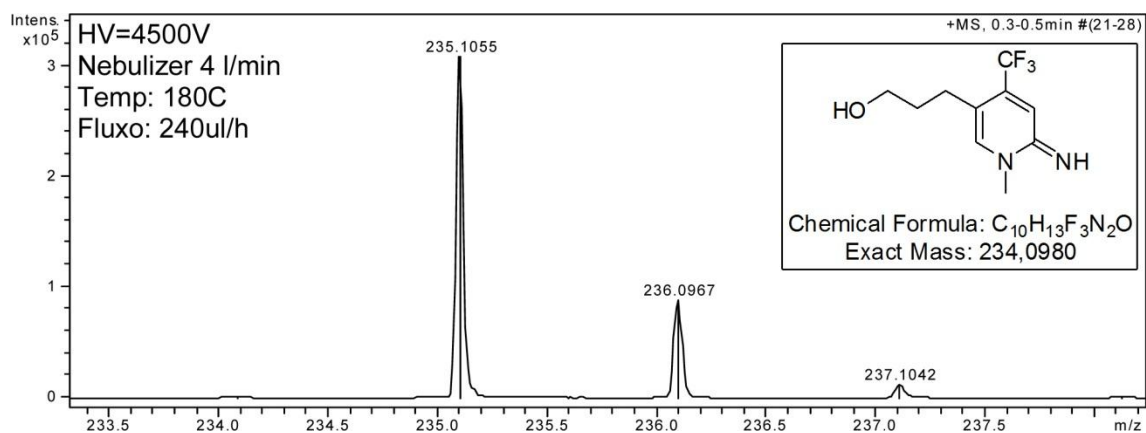


Figura 29 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5a**.

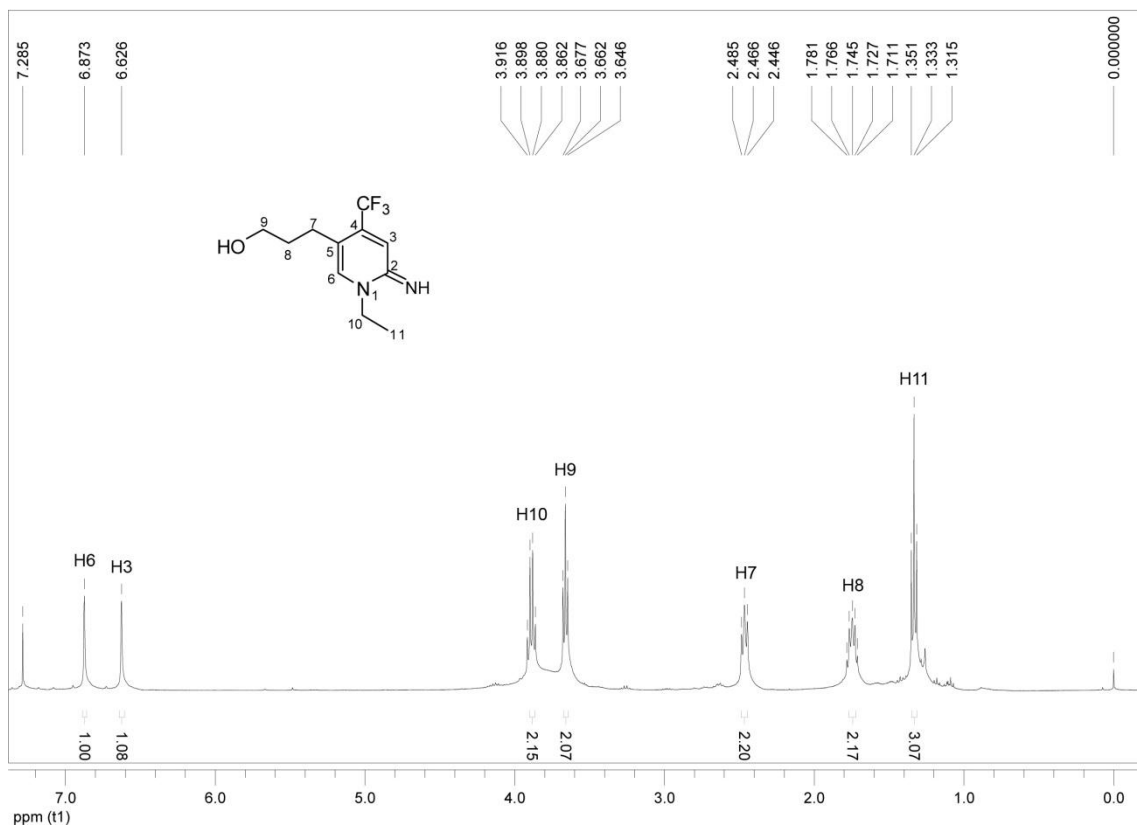


Figura 30 - Espectro de RMN 1H do composto **5b** a 400 MHz em $CDCl_3$.

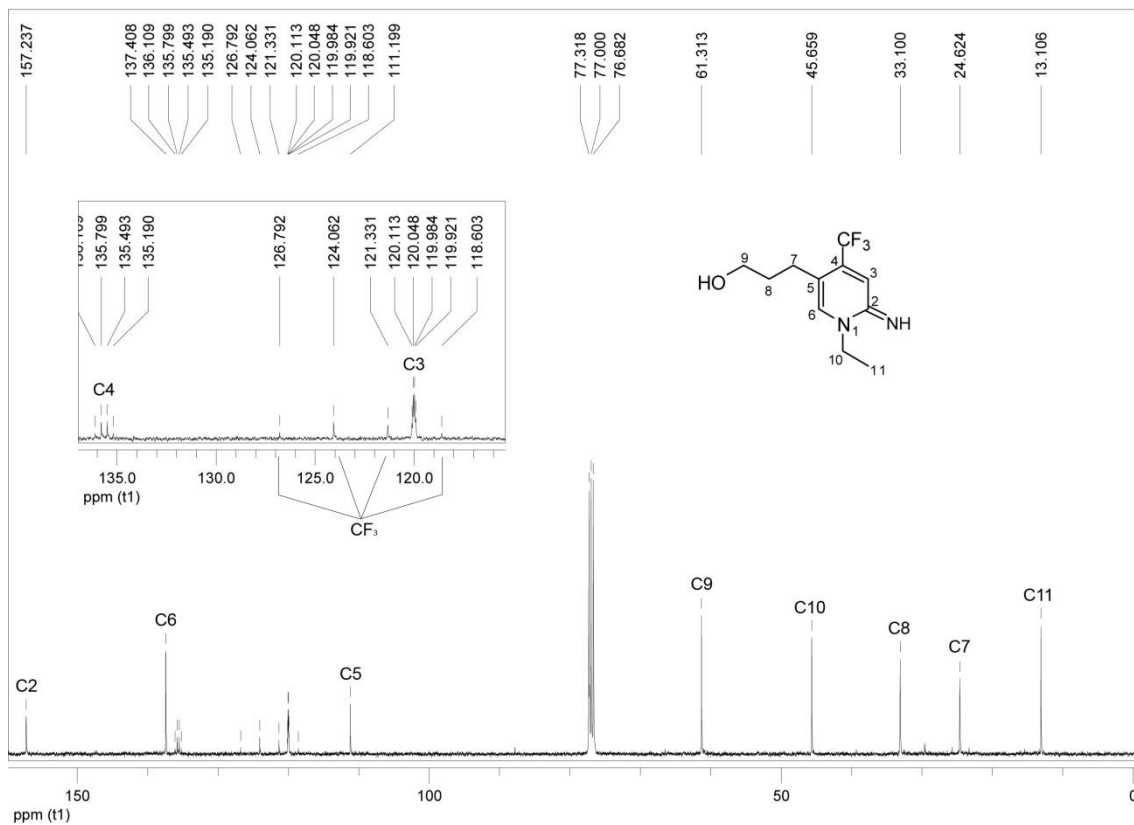


Figura 31 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** a 100MHz em CDCl_3 .

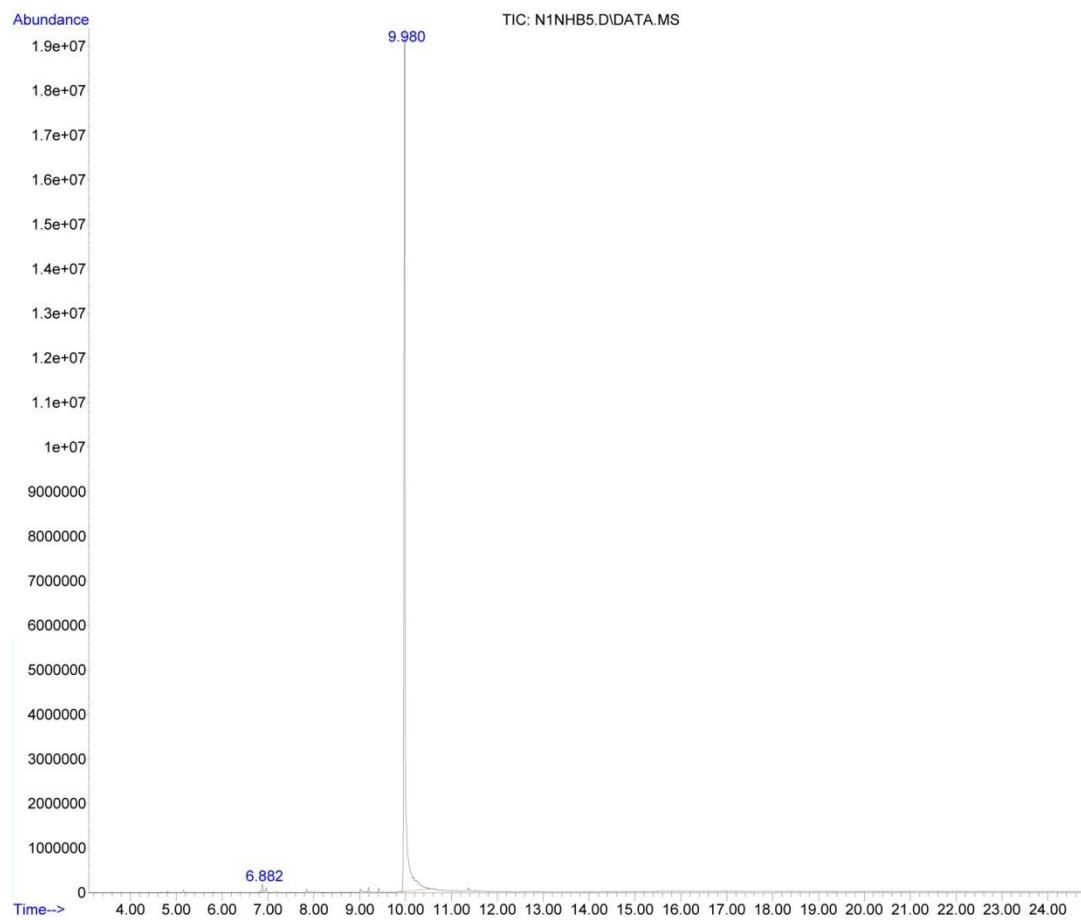


Figura 32 - Cromatograma de íons totais do composto **5b**.

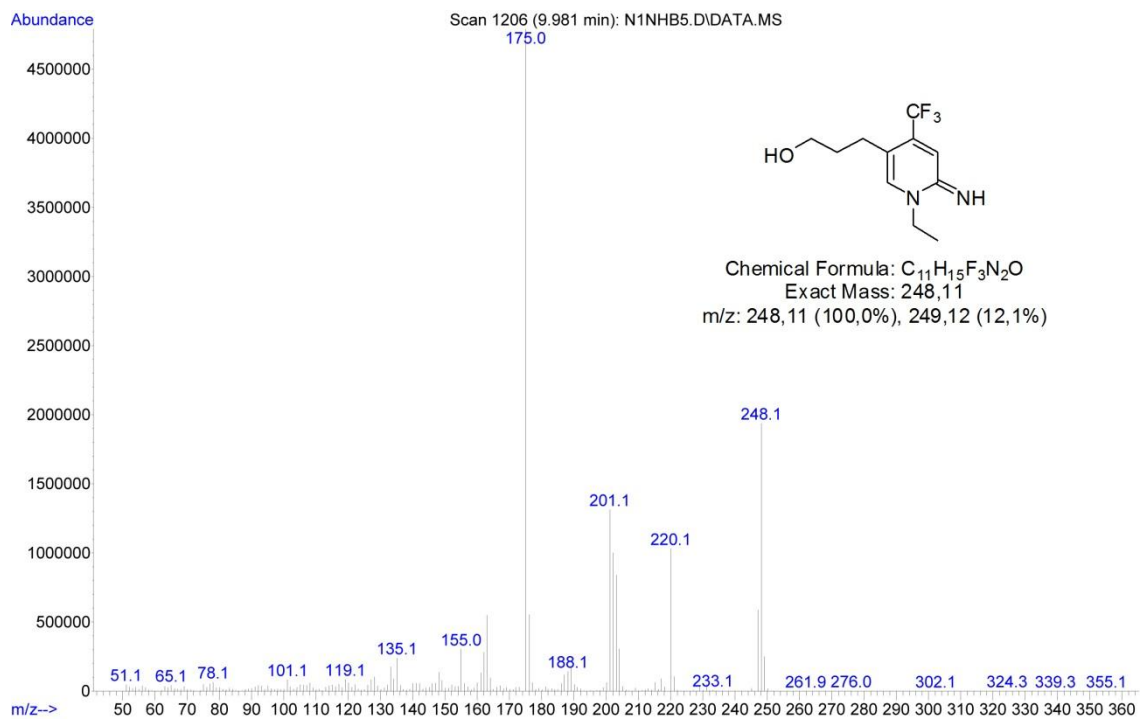


Figura 33 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5b**.

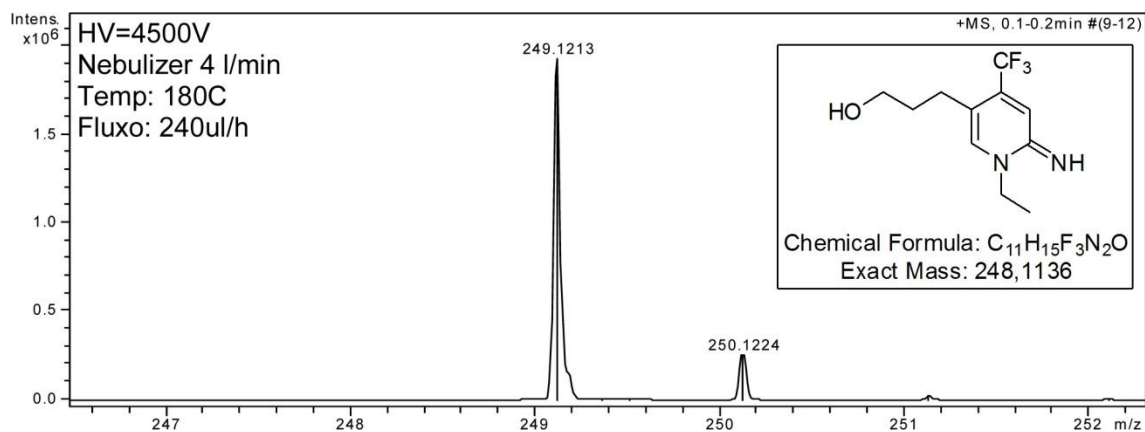


Figura 34 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5b**.

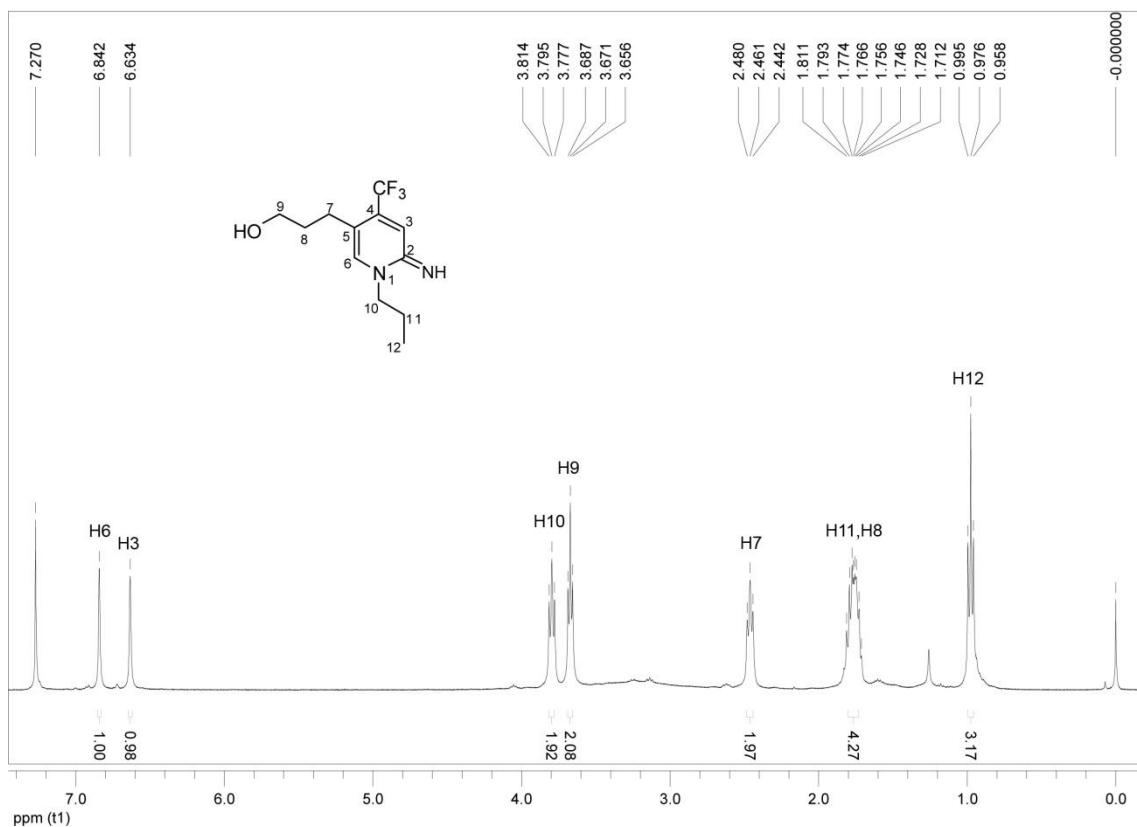


Figura 35 - Espectro de RMN ^1H do composto **5c** a 400 MHz em CDCl_3 .

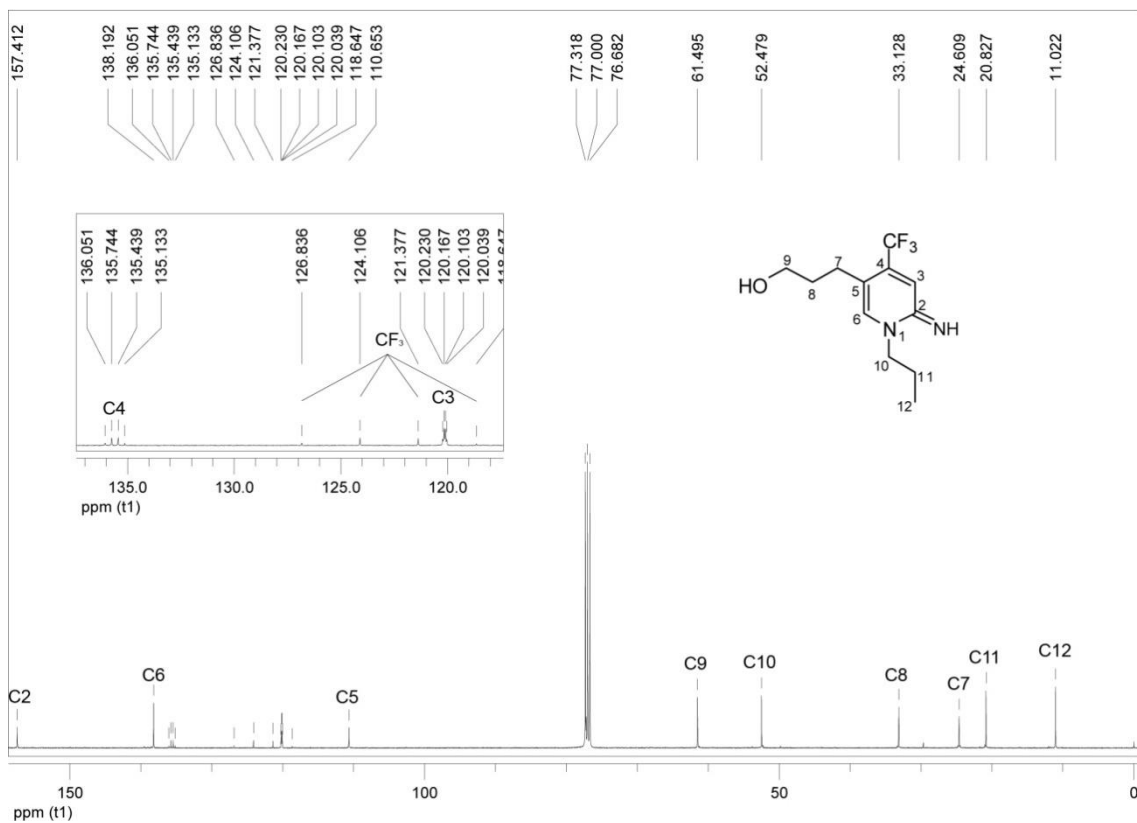


Figura 36 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** a 50 MHz em CDCl_3 .

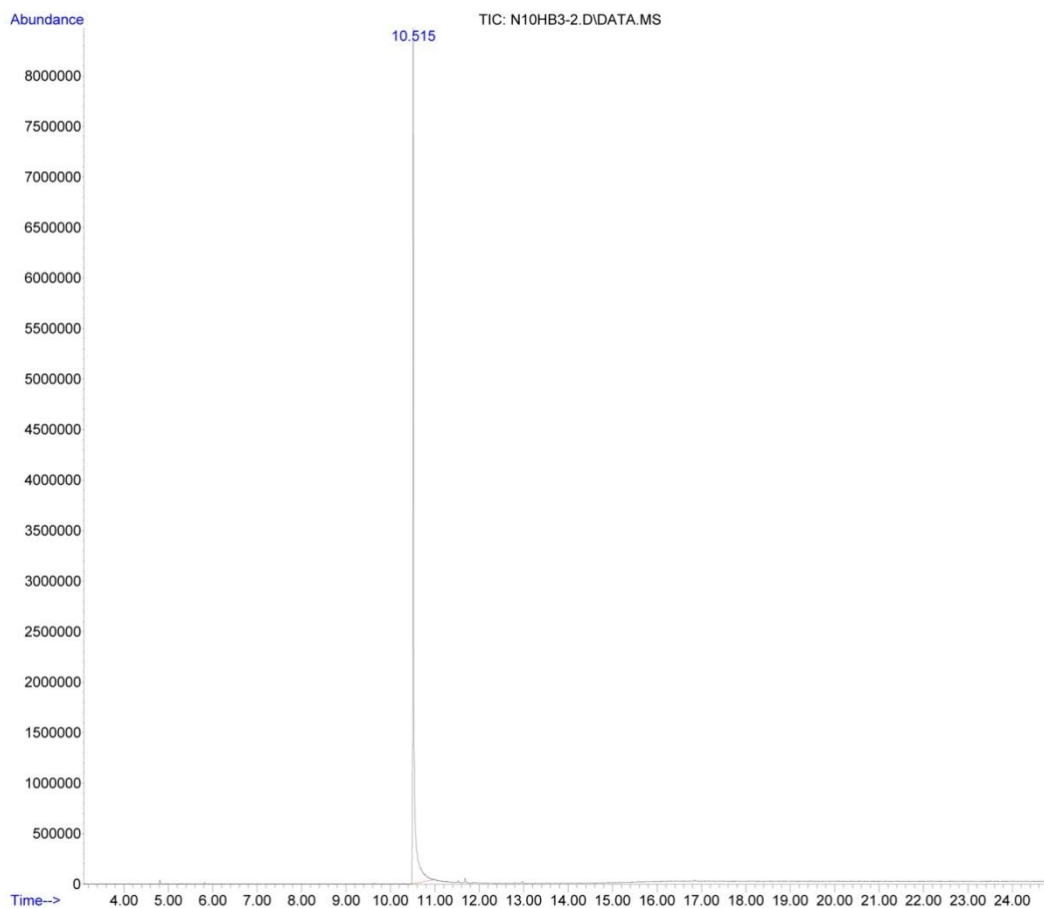


Figura 37 - Cromatograma de íons totais do composto 5c.

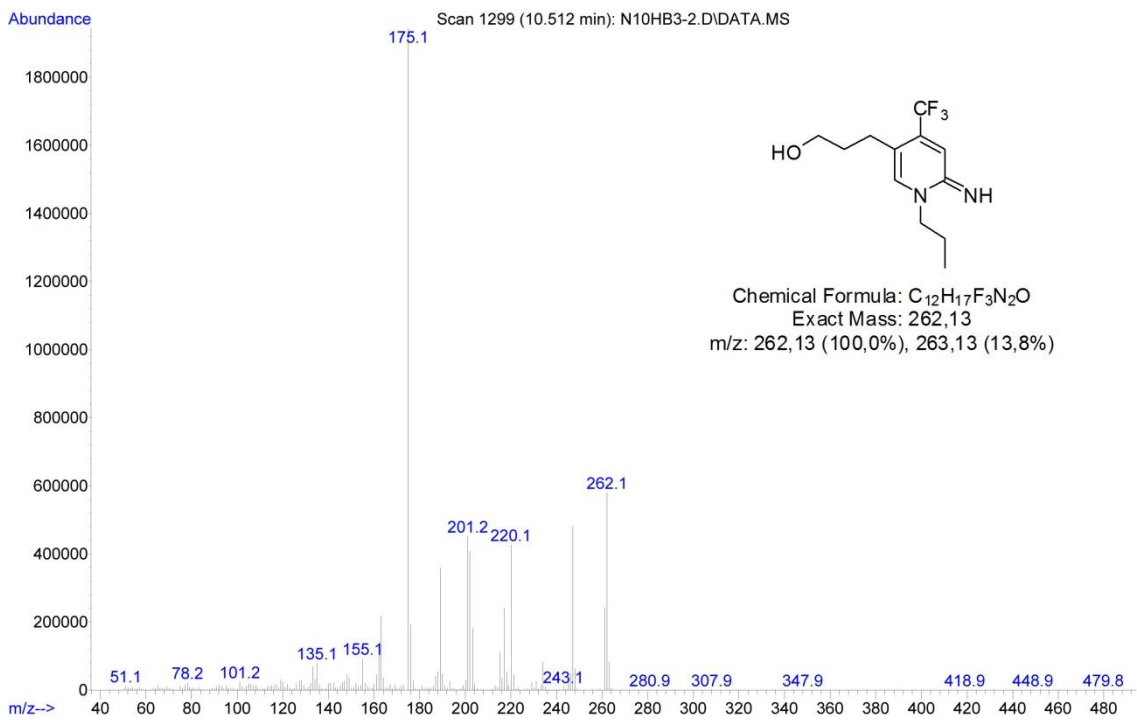


Figura 38 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5c.

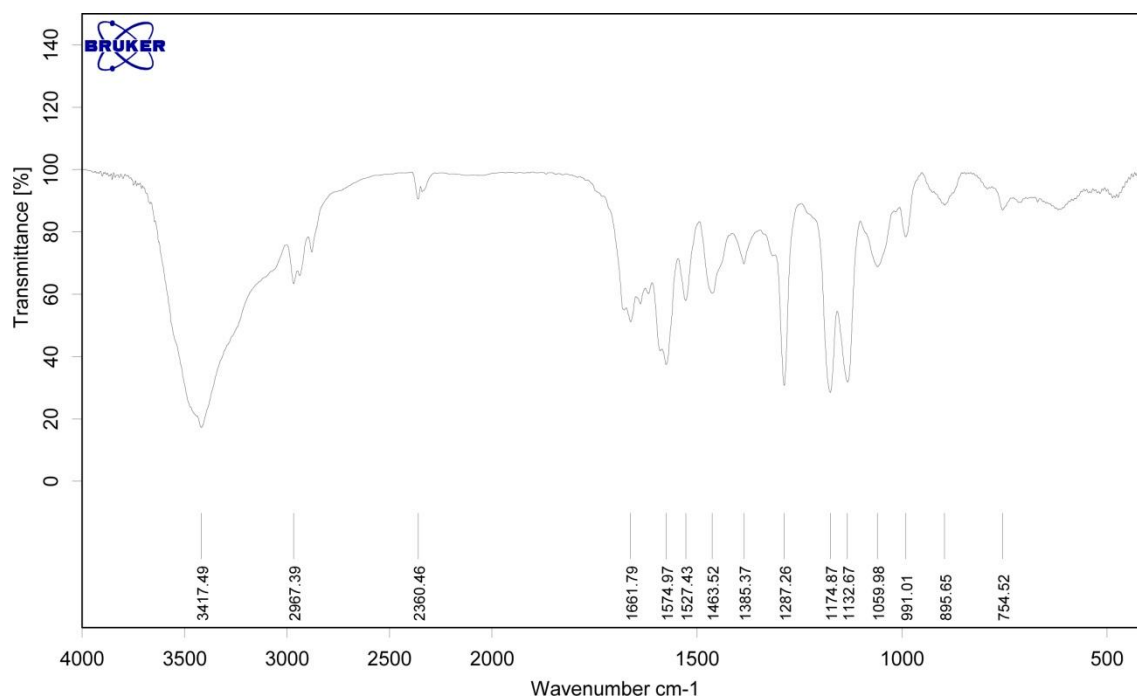


Figura 39 - Espectro de infravermelho do composto **5c**.

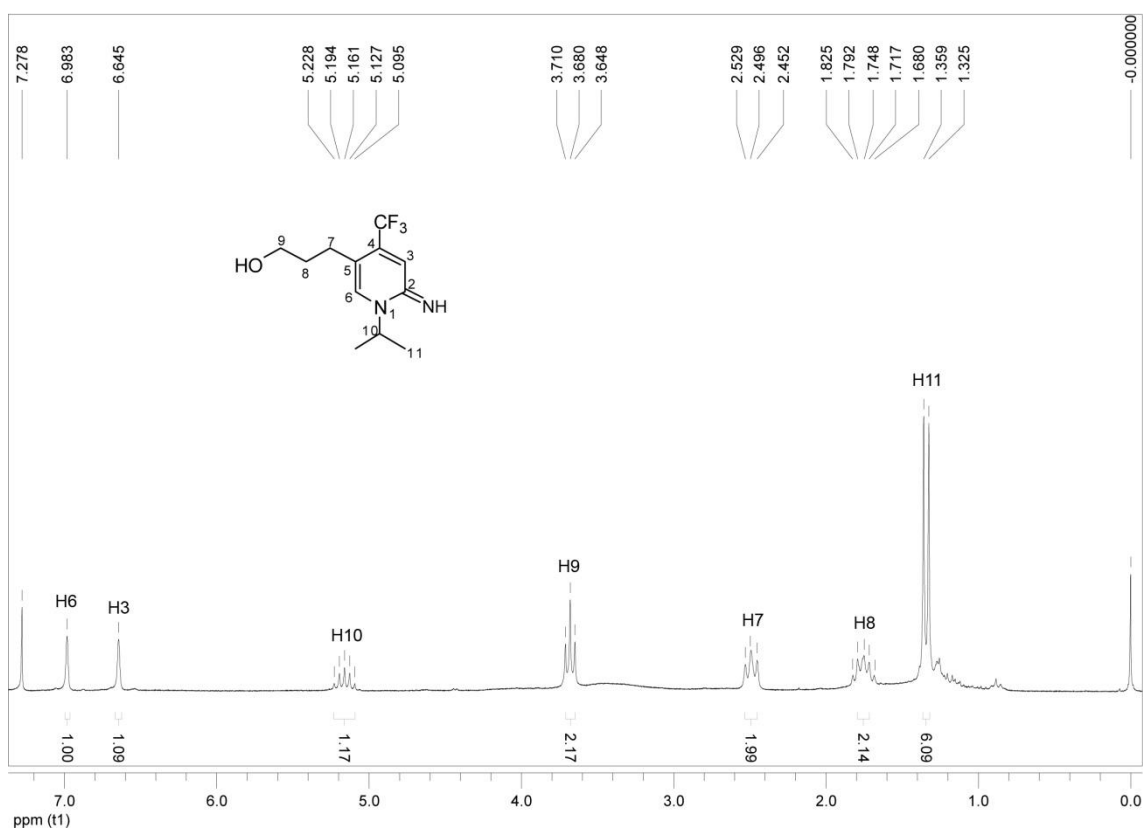


Figura 40 - Espectro de RMN ¹H do composto **5d** a 200 MHz em CDCl₃.

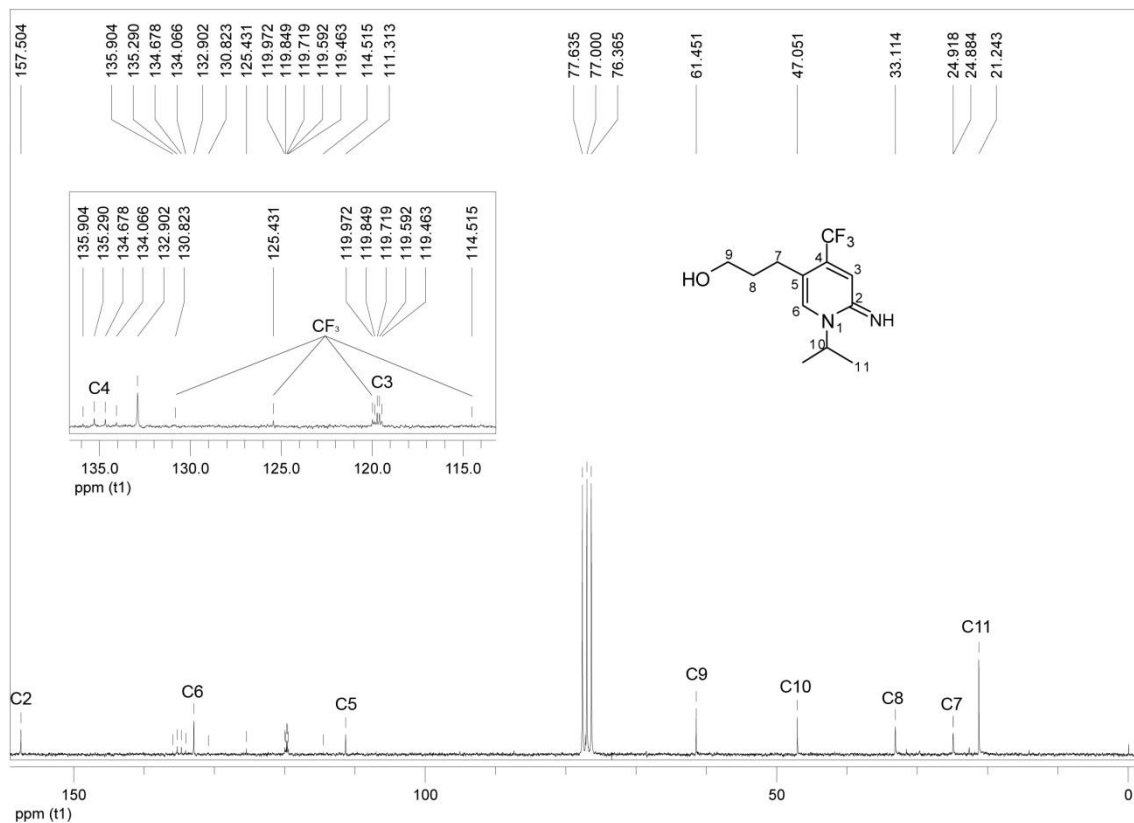


Figura 41 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5d** a 50 MHz em CDCl_3 .

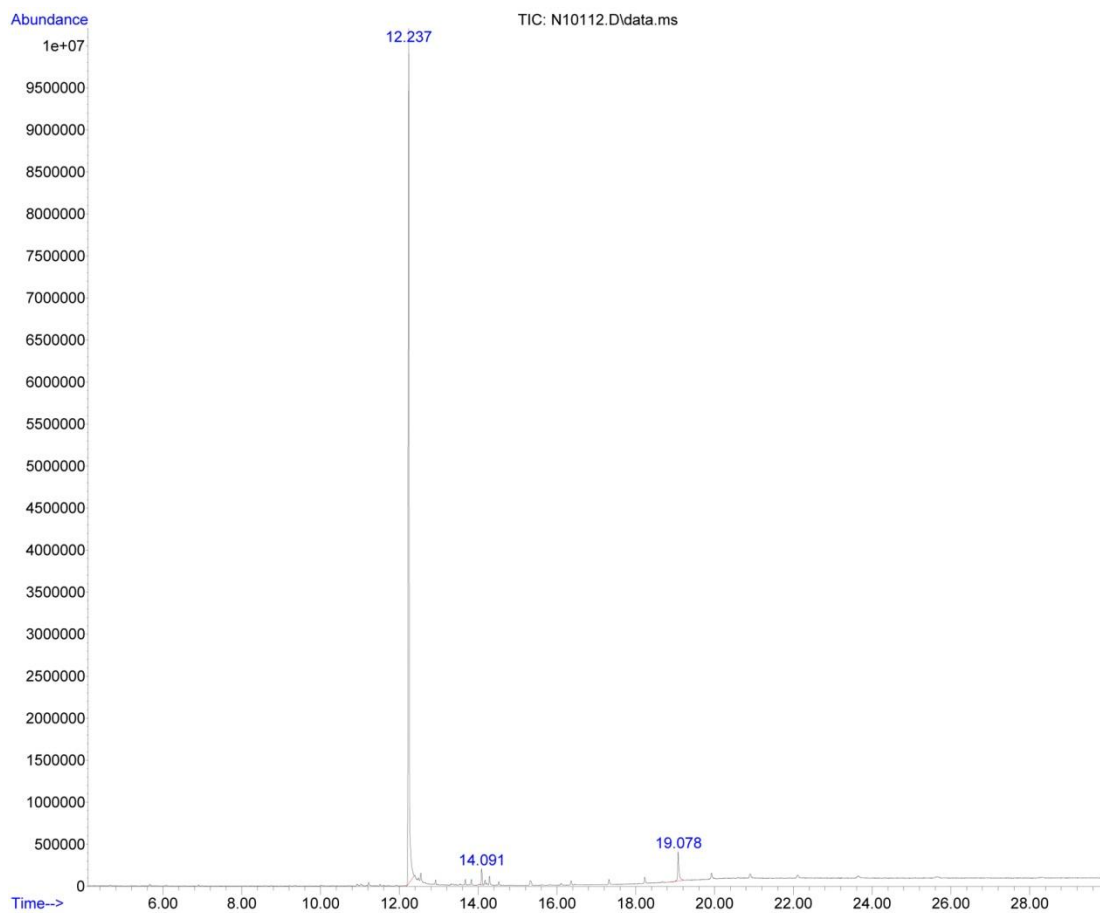


Figura 42 - Cromatograma de íons totais do composto **5d**.

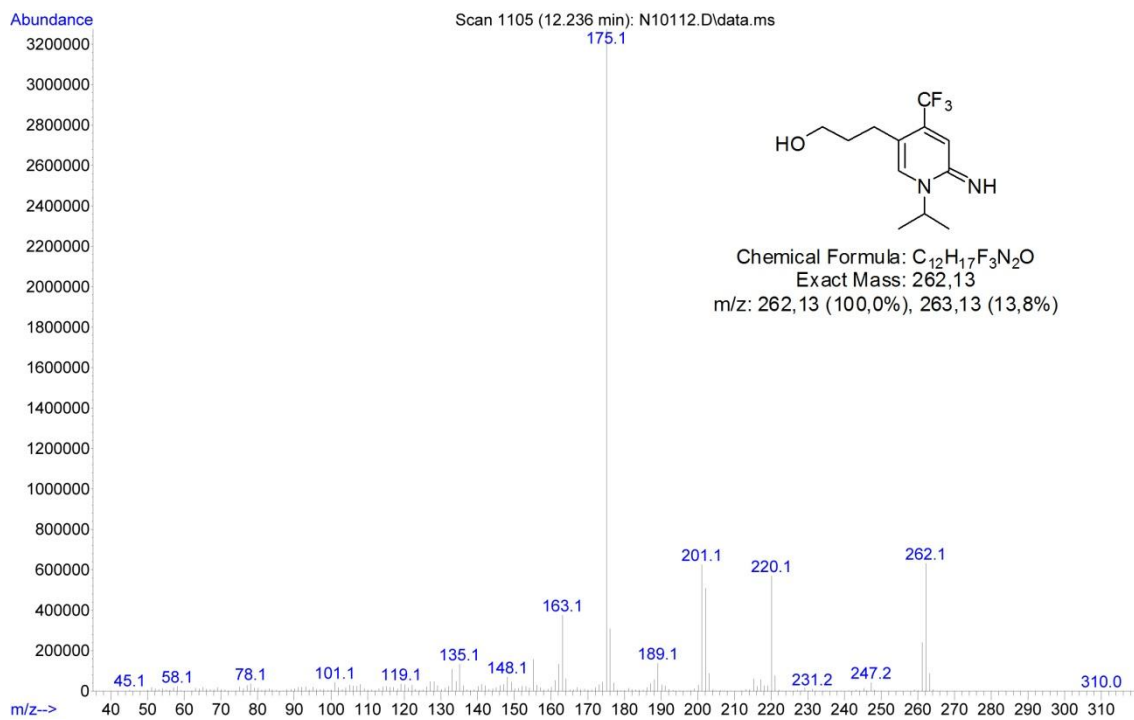


Figura 43 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5d.

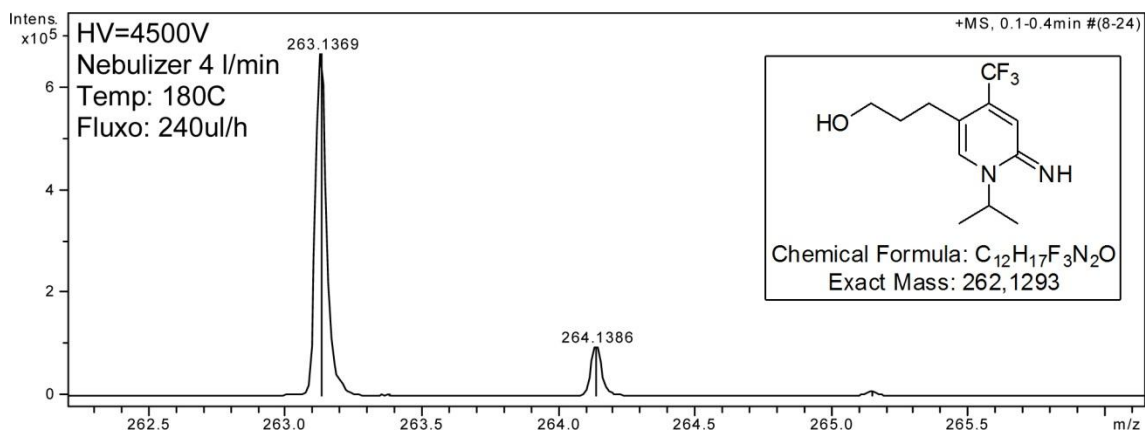


Figura 44 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5d.

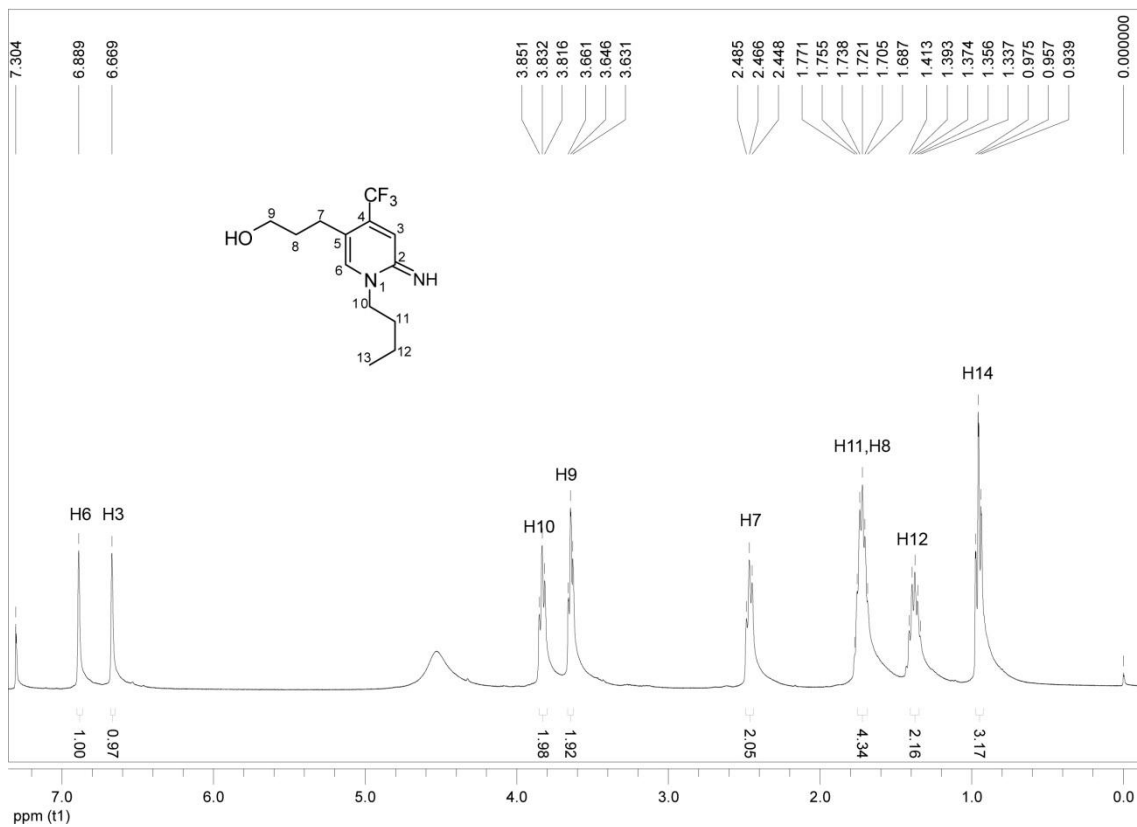


Figura 45 - Espectro de RMN ^1H do composto **5e** a 400 MHz em CDCl_3 .

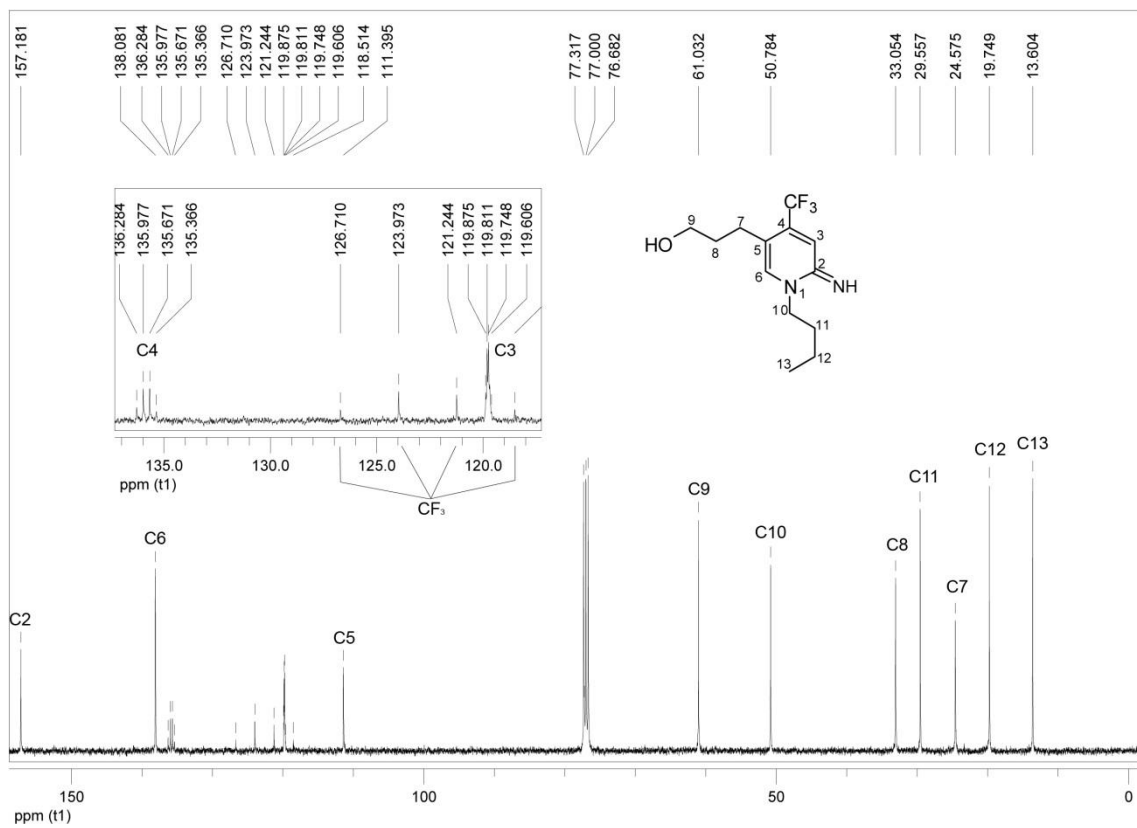


Figura 46 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** a 100 MHz em CDCl_3 .

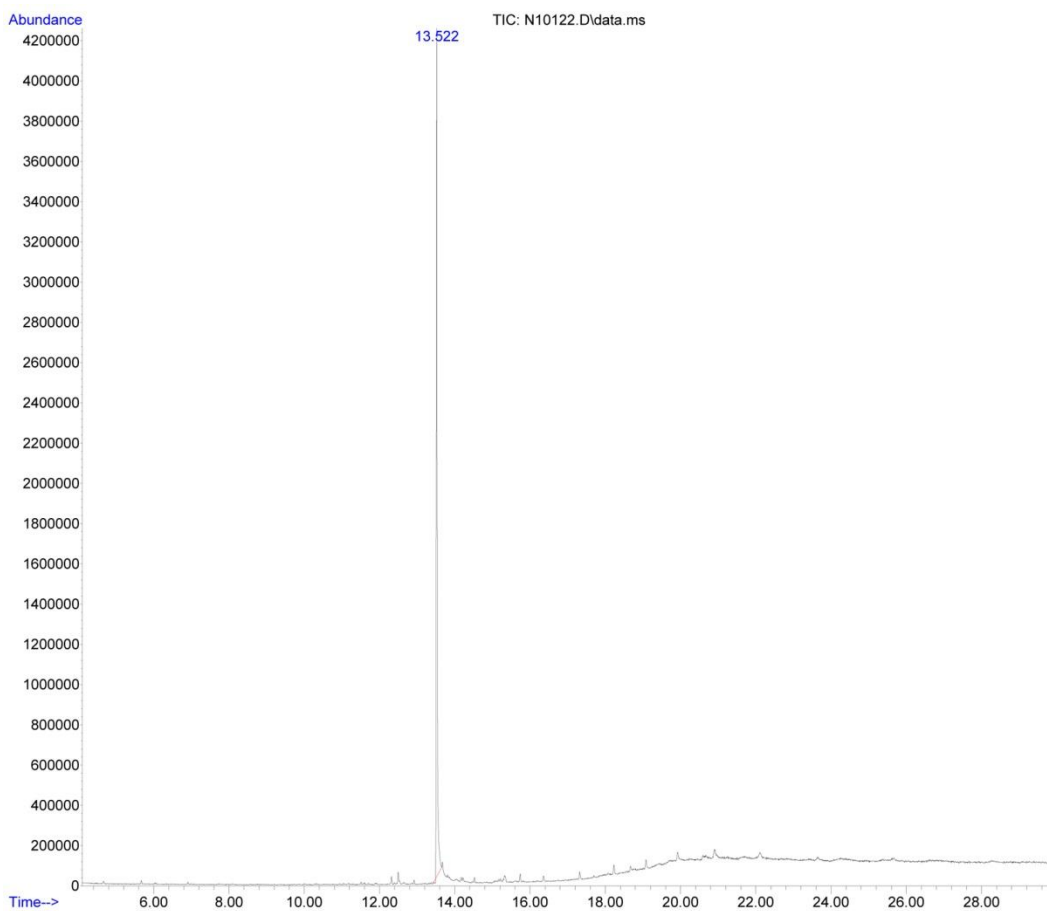


Figura 47 - Cromatograma de íons totais do composto **5e**.

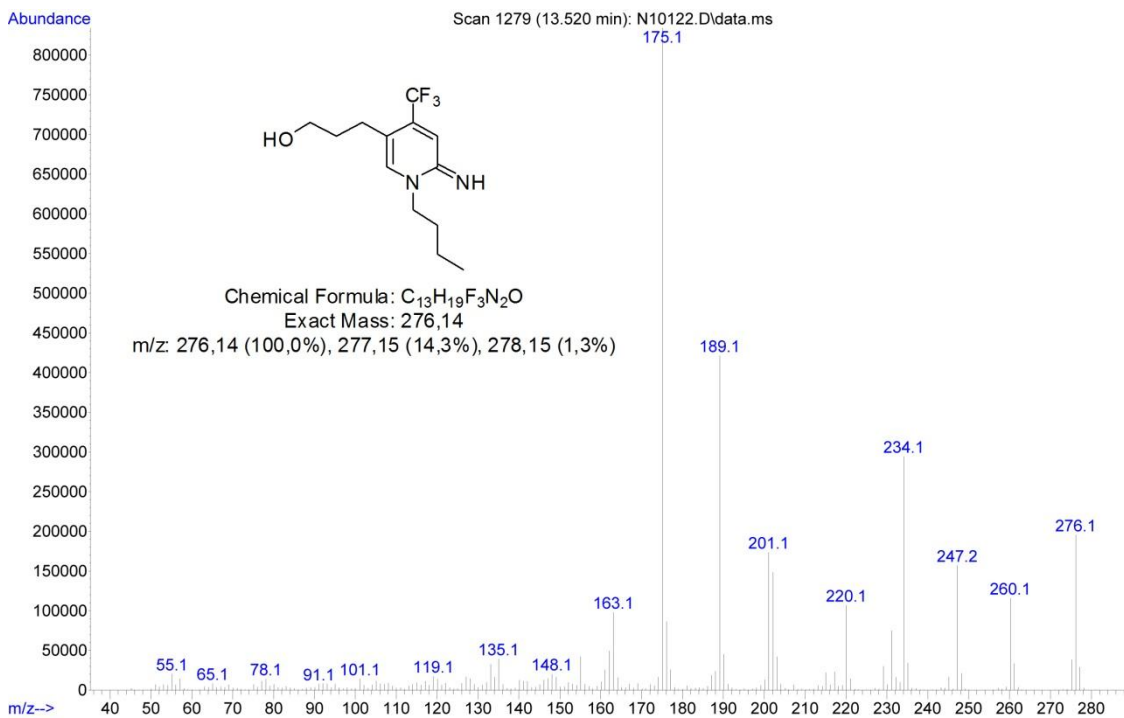


Figura 48 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5e**.

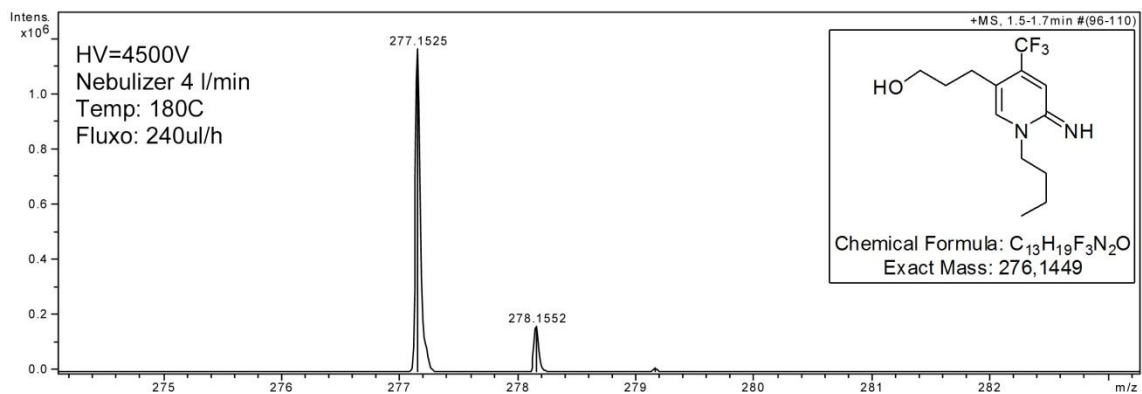


Figura 49 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5e.

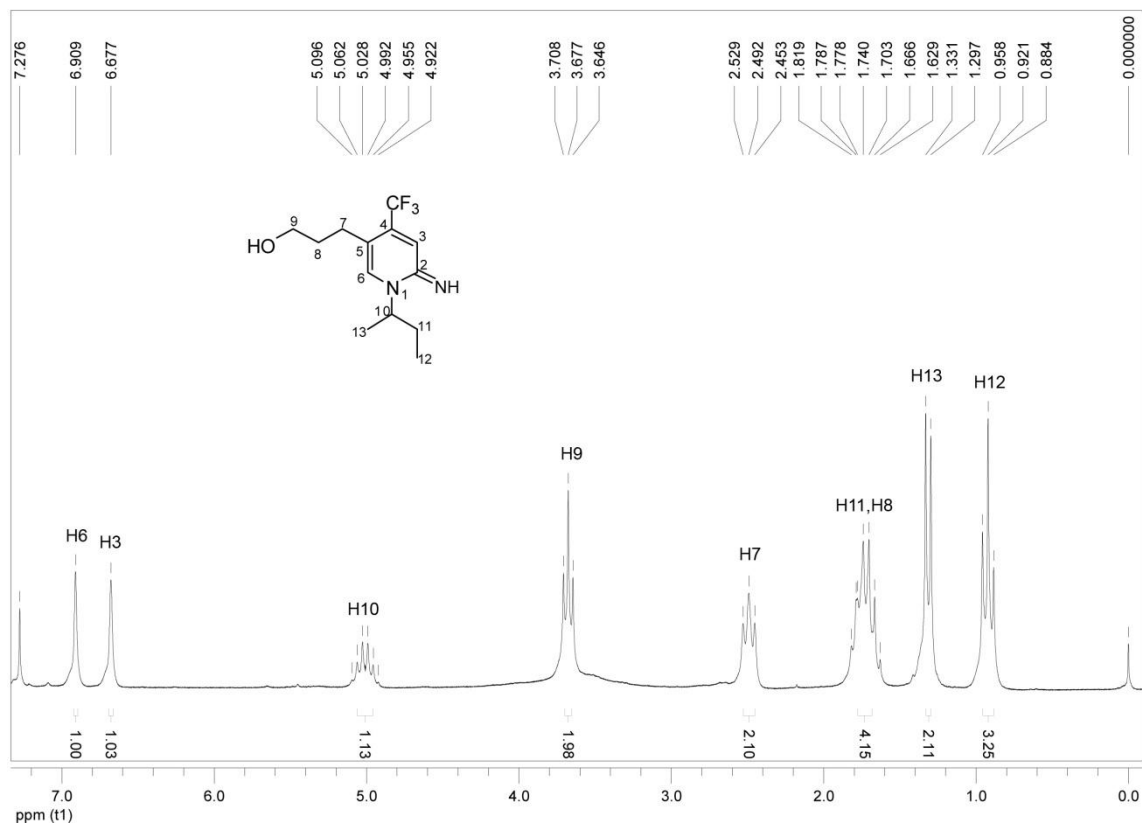


Figura 50 - Espectro de RMN 1H do composto 5f a 200 MHz em $CDCl_3$.

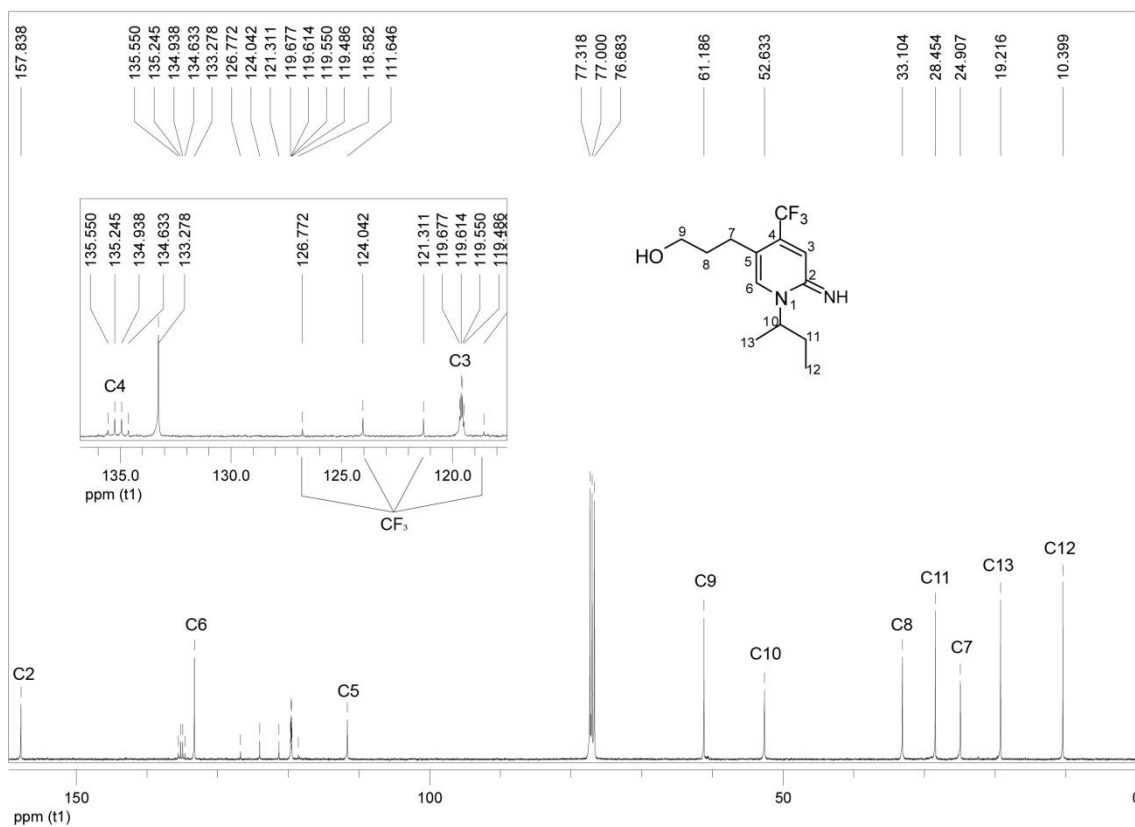


Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5f** a 100 MHz em CDCl_3 .

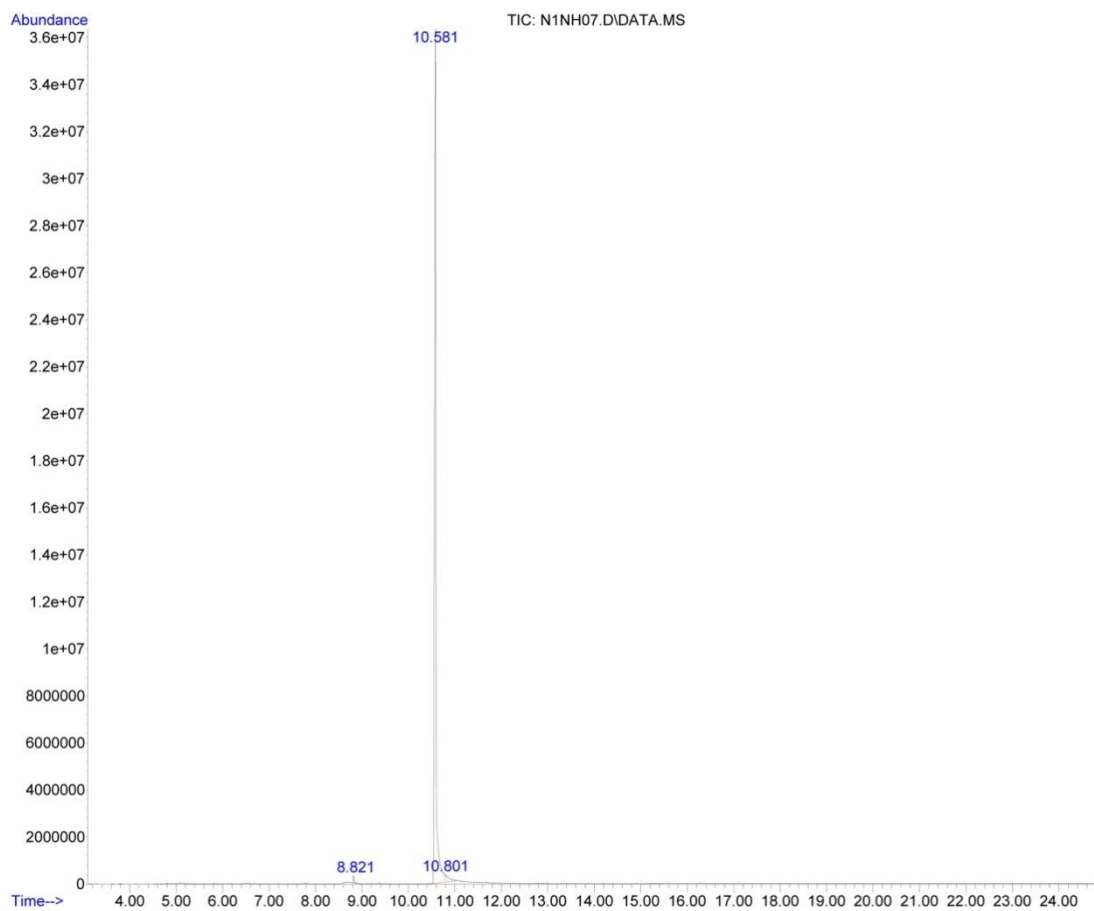


Figura 52 - Cromatograma de íons totais do composto **5f**.

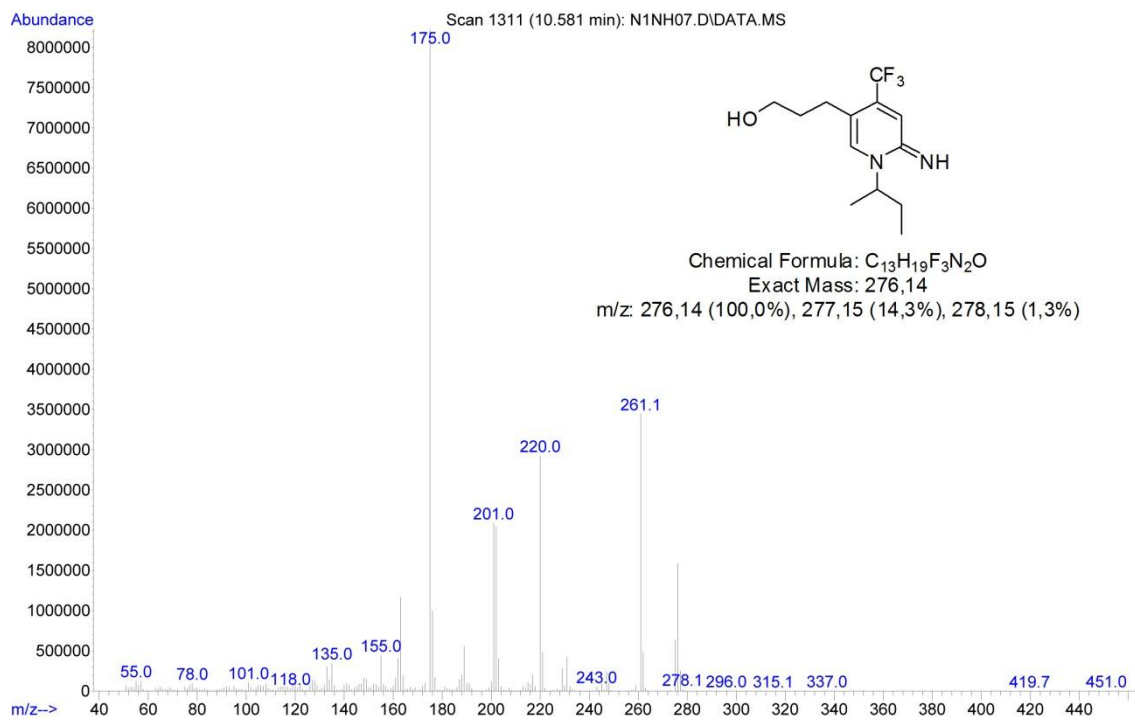


Figura 53 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5f**.

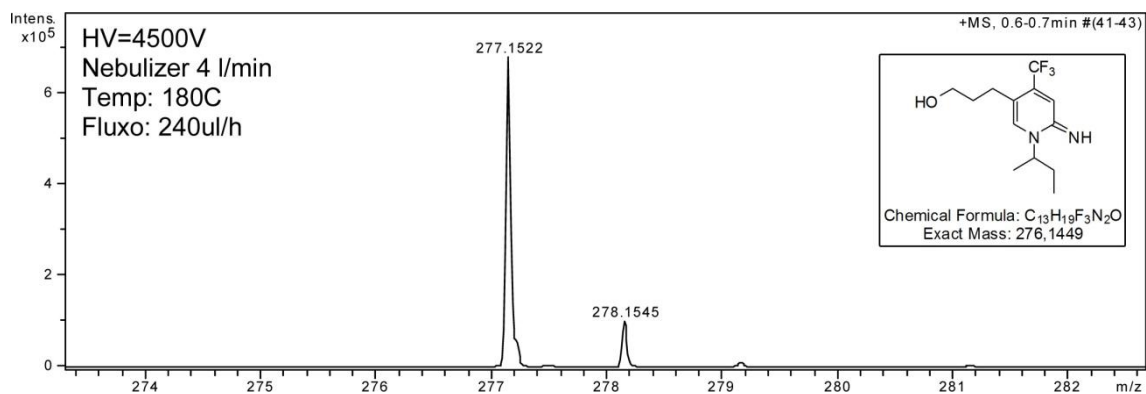
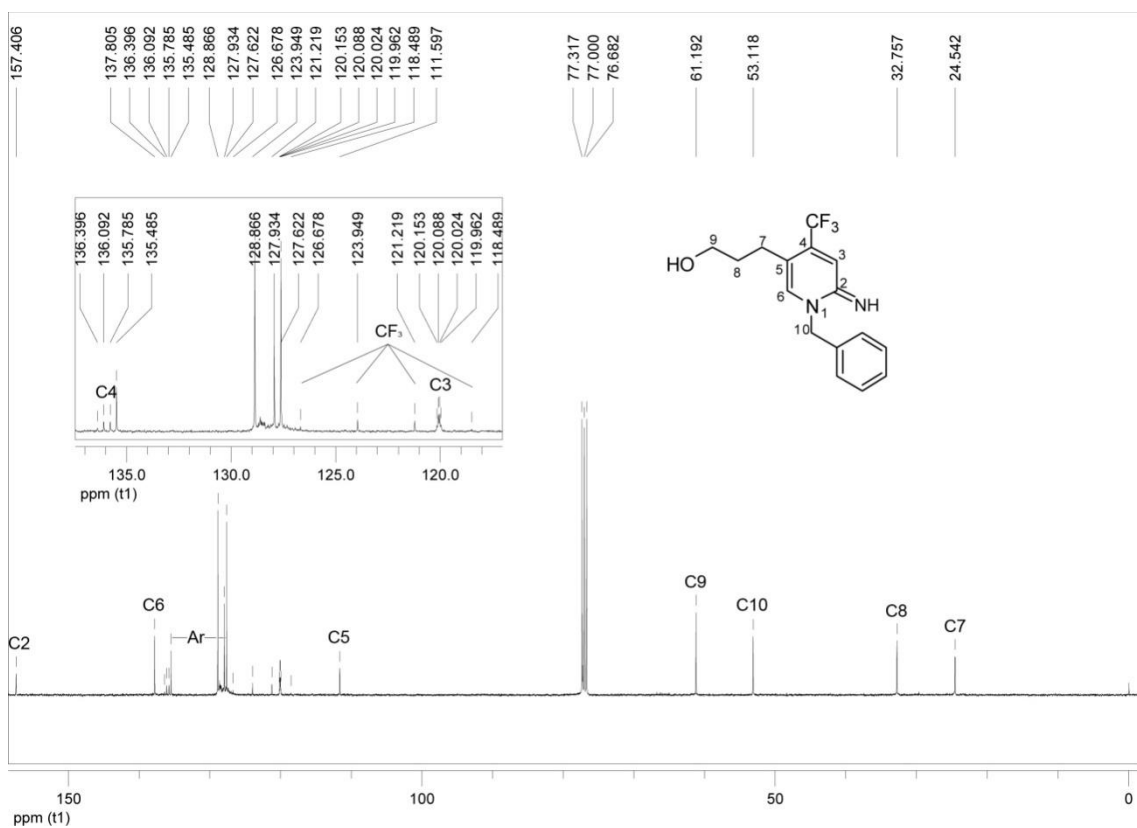
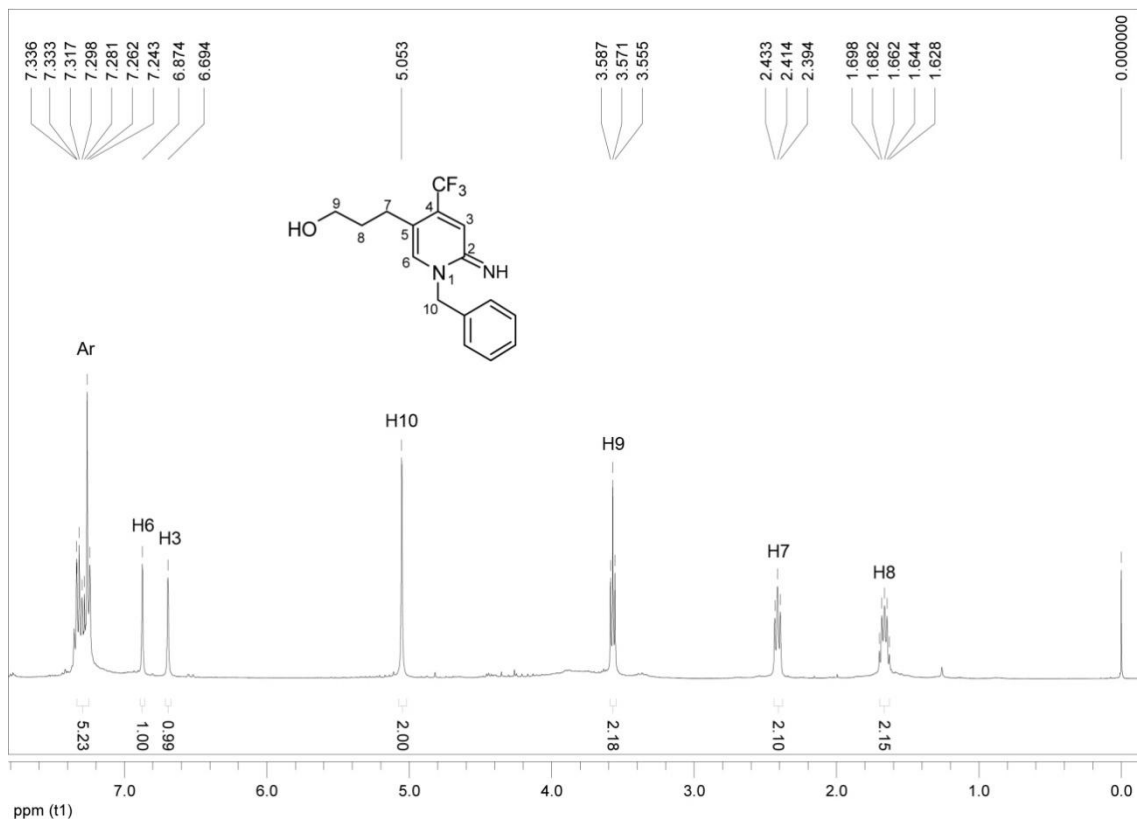


Figura 54 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5f**.



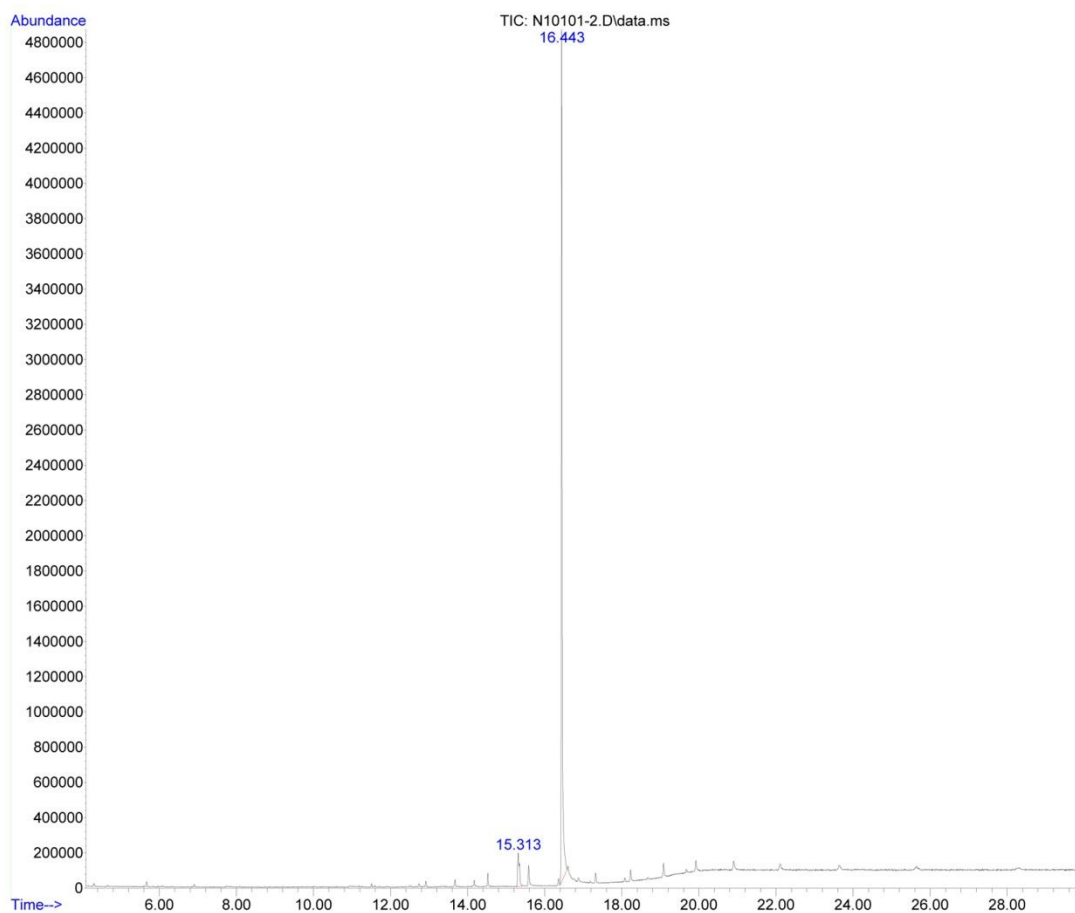


Figura 57 - Cromatograma de íons totais do composto **5g**.

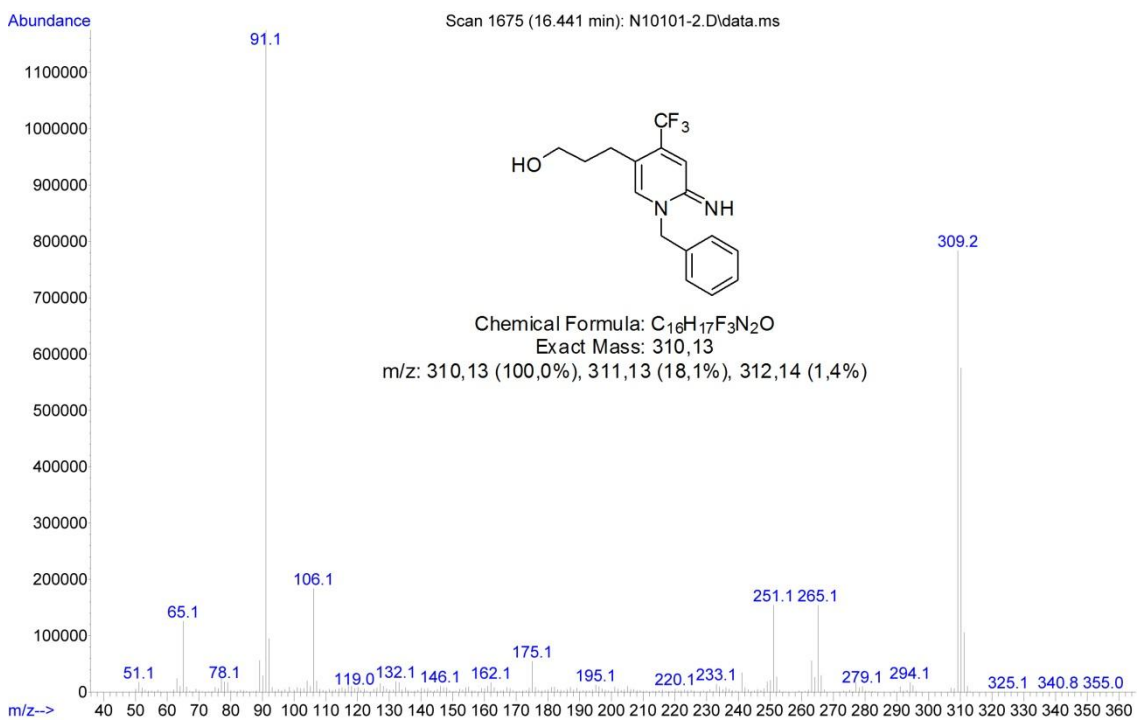


Figura 58 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5g**.

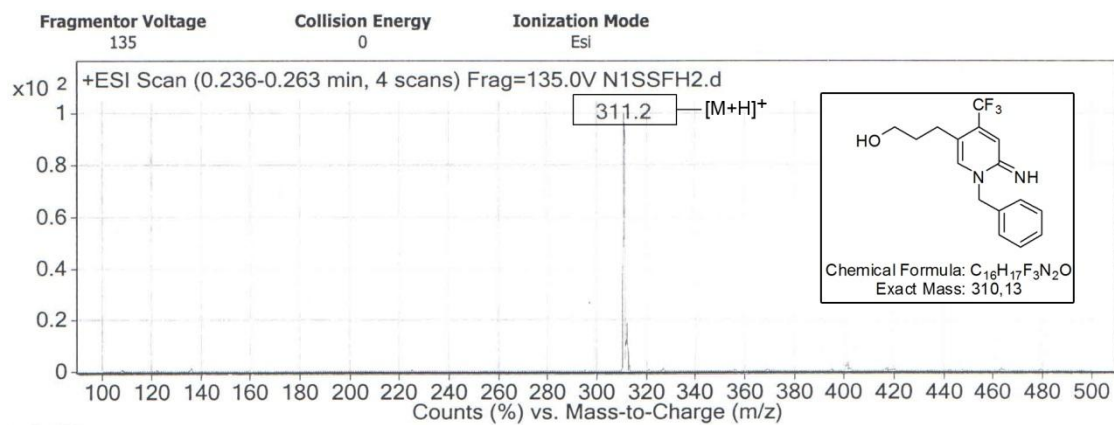


Figura 59 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto **5g**.

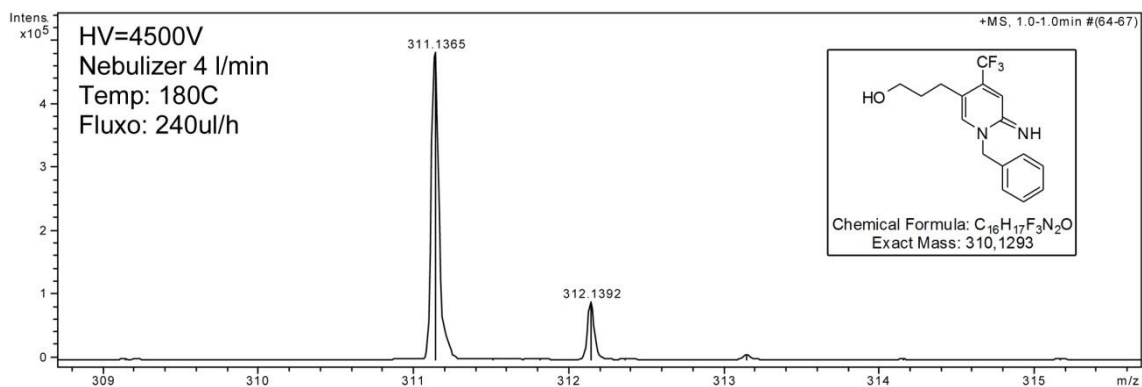


Figura 60 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5g**.

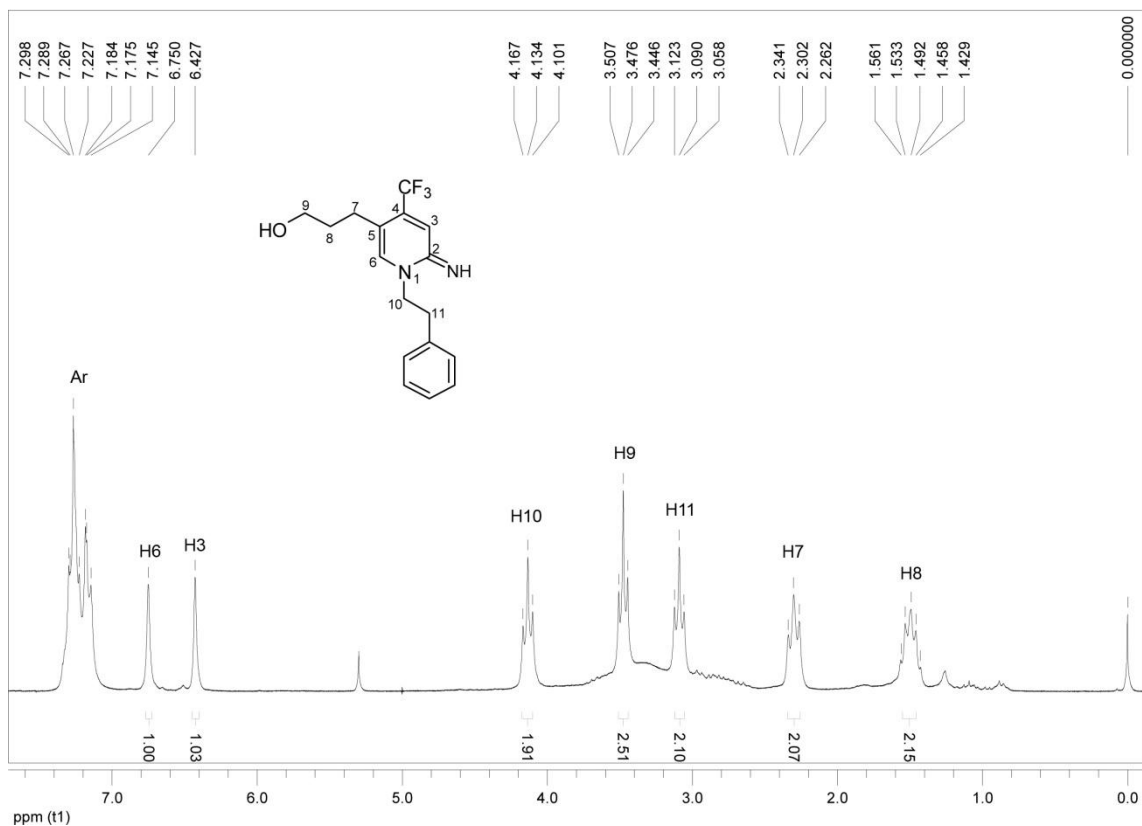


Figura 61 - Espectro de RMN ¹H do composto **5h** a 200 MHz em CDCl₃.

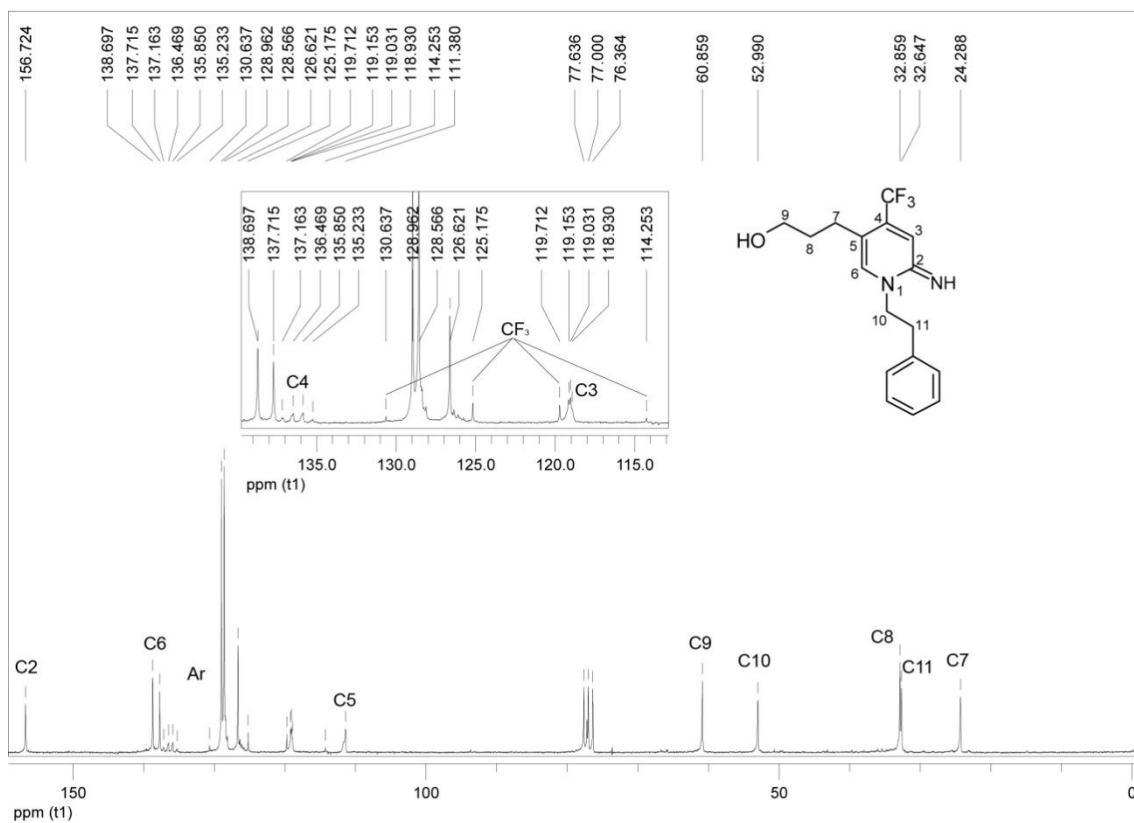


Figura 62 - Espectro de RMN ¹³C do composto **5h** a 50 MHz em CDCl₃.

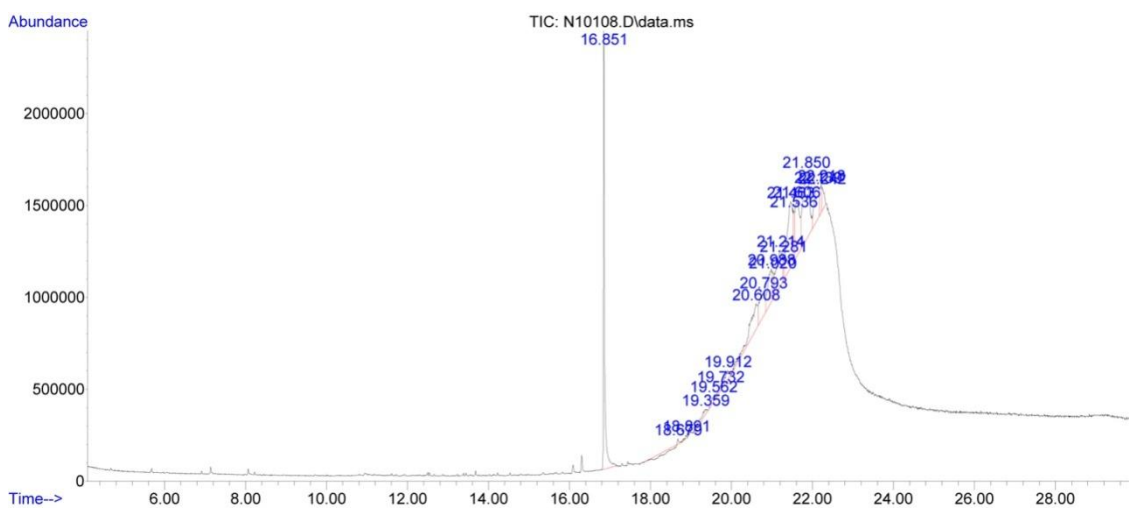


Figura 63 - Cromatograma de íons totais do composto **5h**.

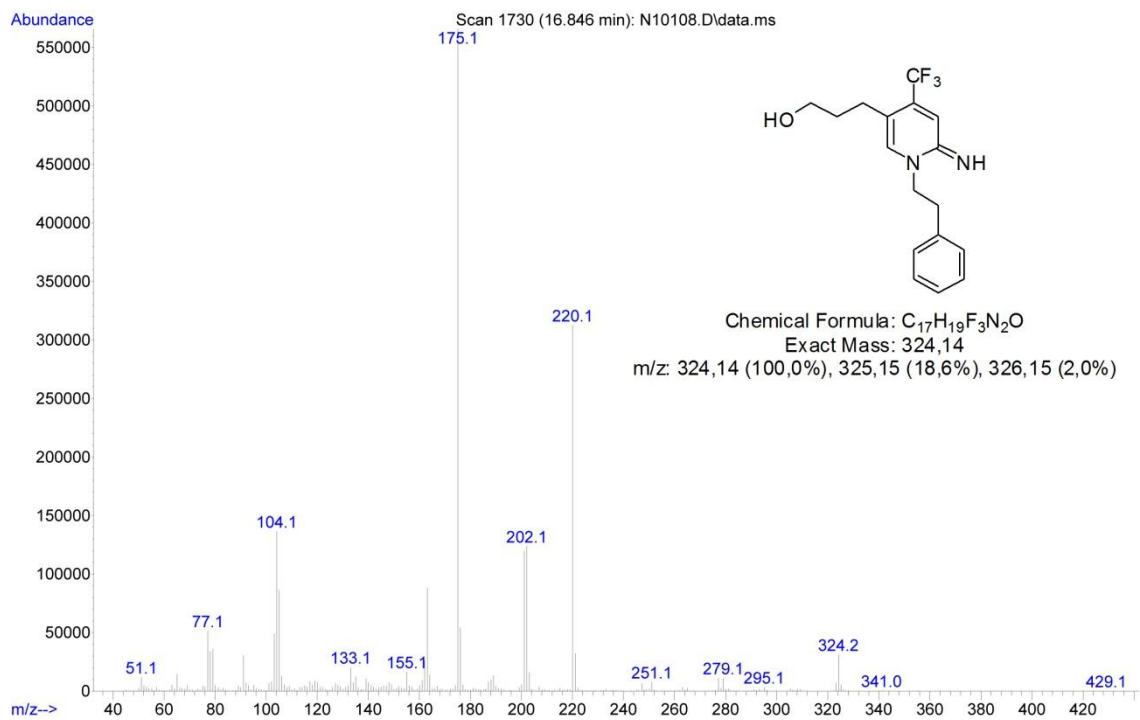


Figura 64 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5h.

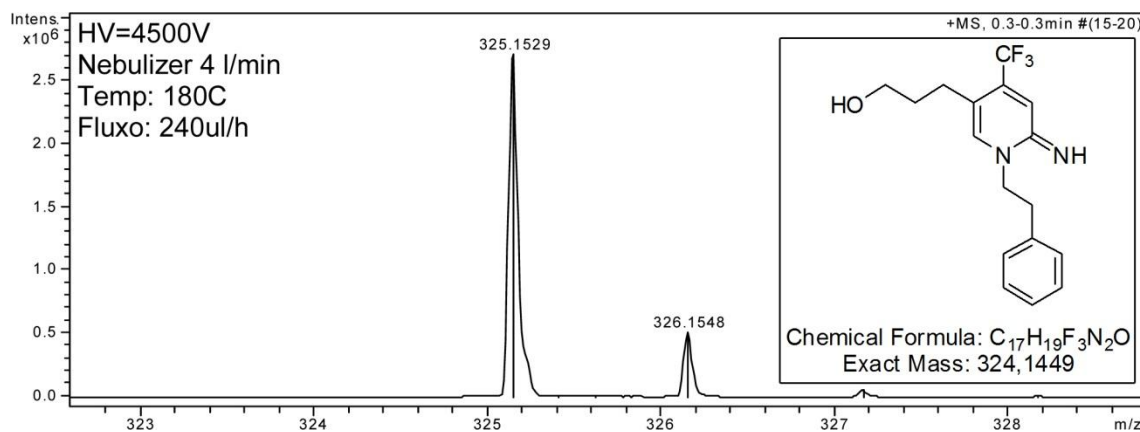


Figura 65 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5h.

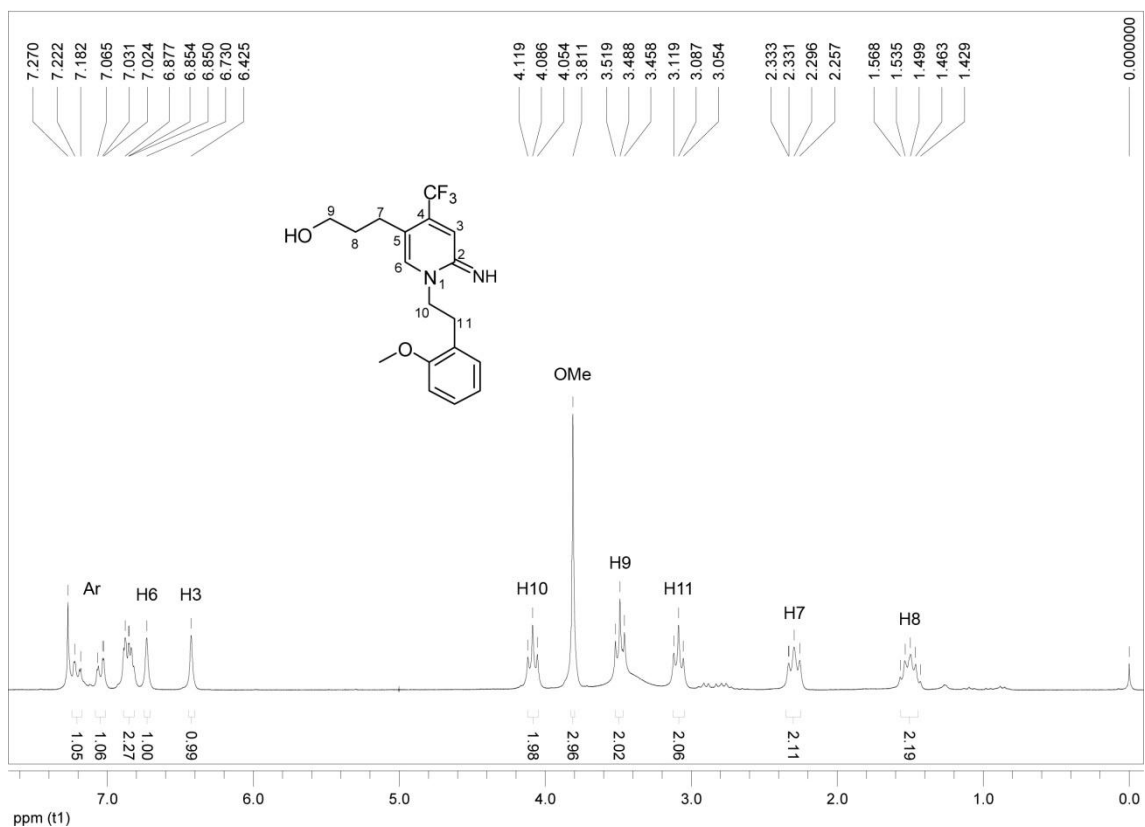


Figura 66 - Espectro de RMN ^1H do composto **5i** a 200 MHz em CDCl_3 .

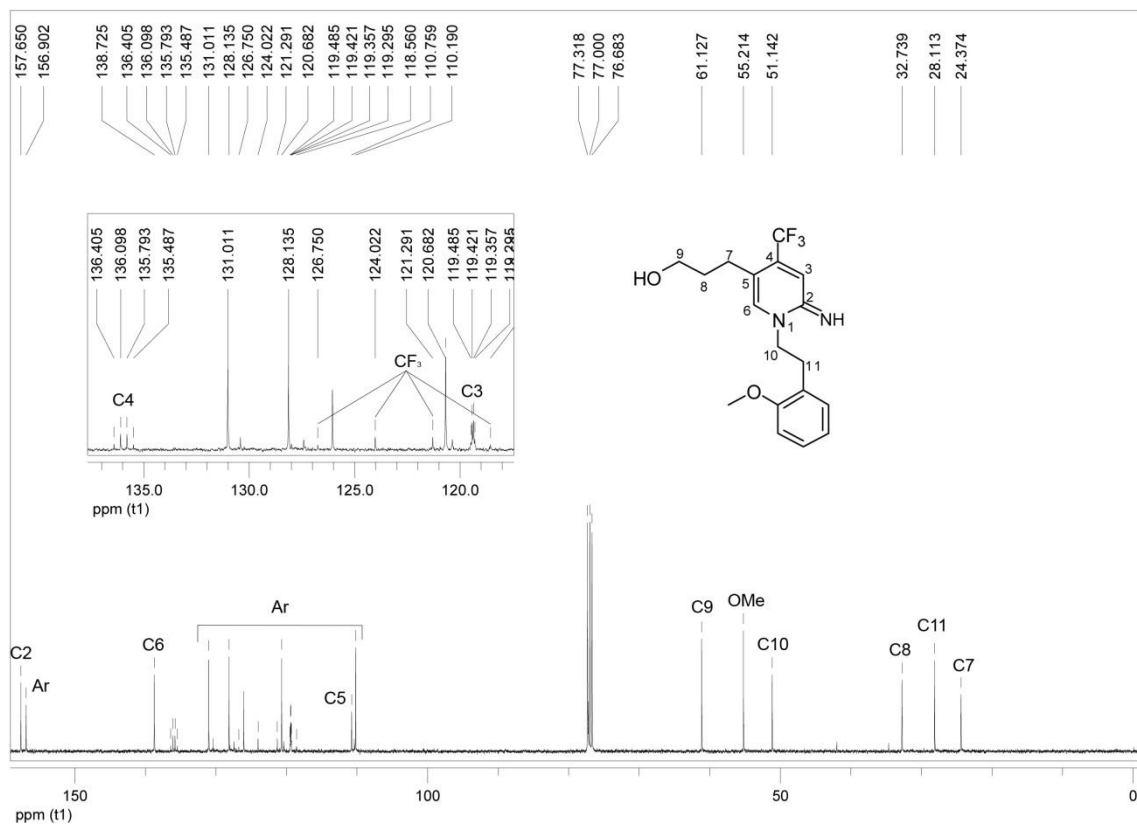


Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** a 100 MHz em CDCl_3 .

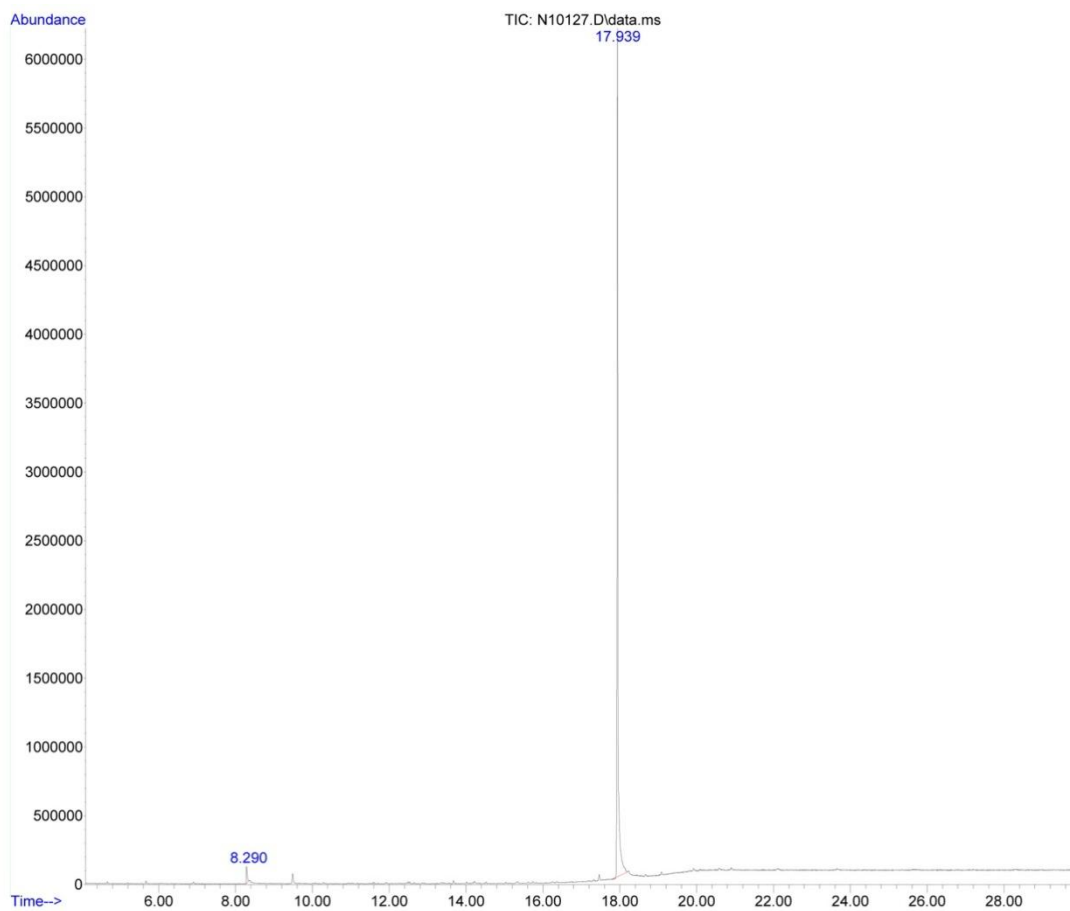


Figura 68 - Cromatograma de íons totais do composto **5i**.

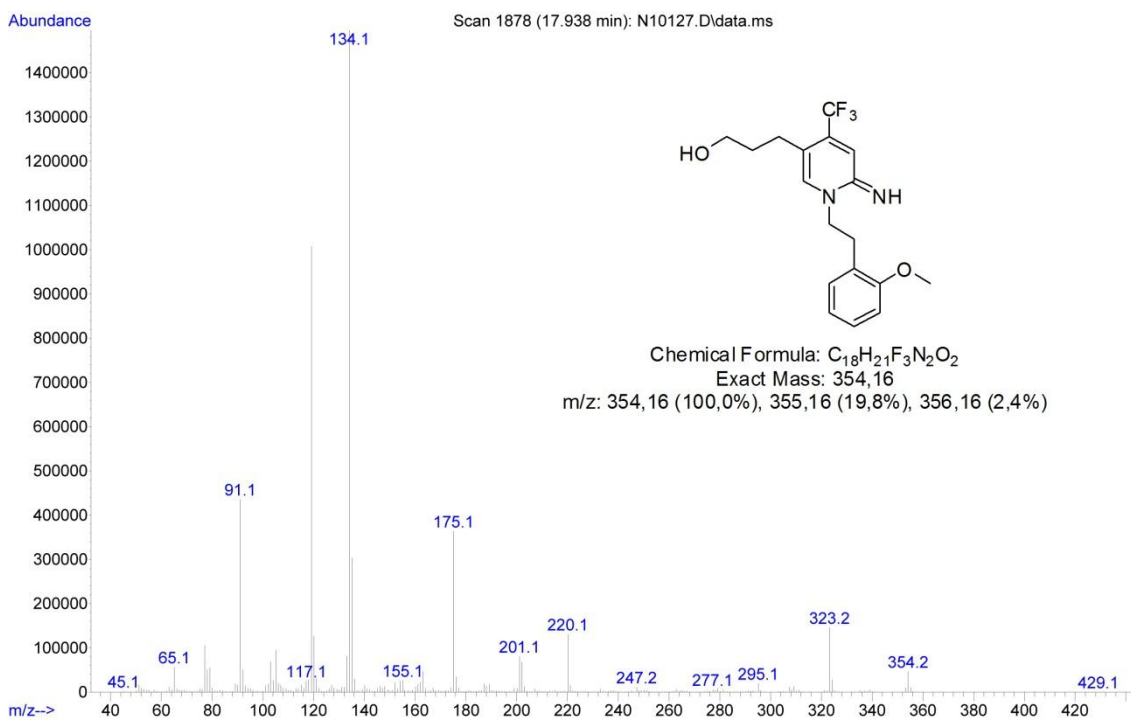


Figura 69 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5i**.

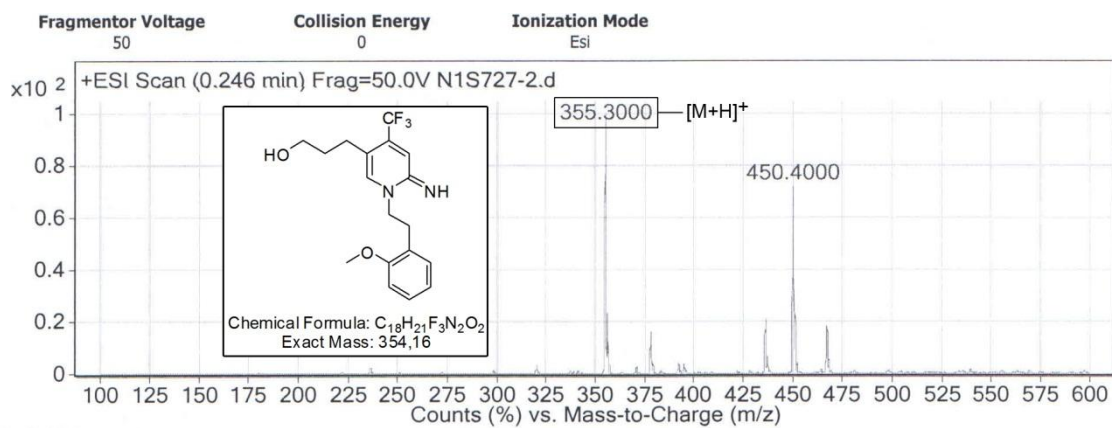


Figura 70 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto 5i.

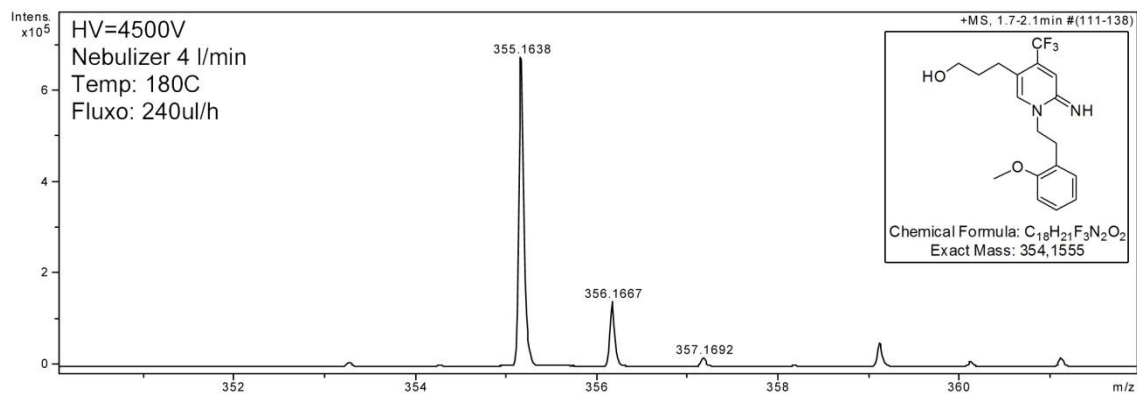


Figura 71- Espectro de massas de alta resolução do composto 5i.

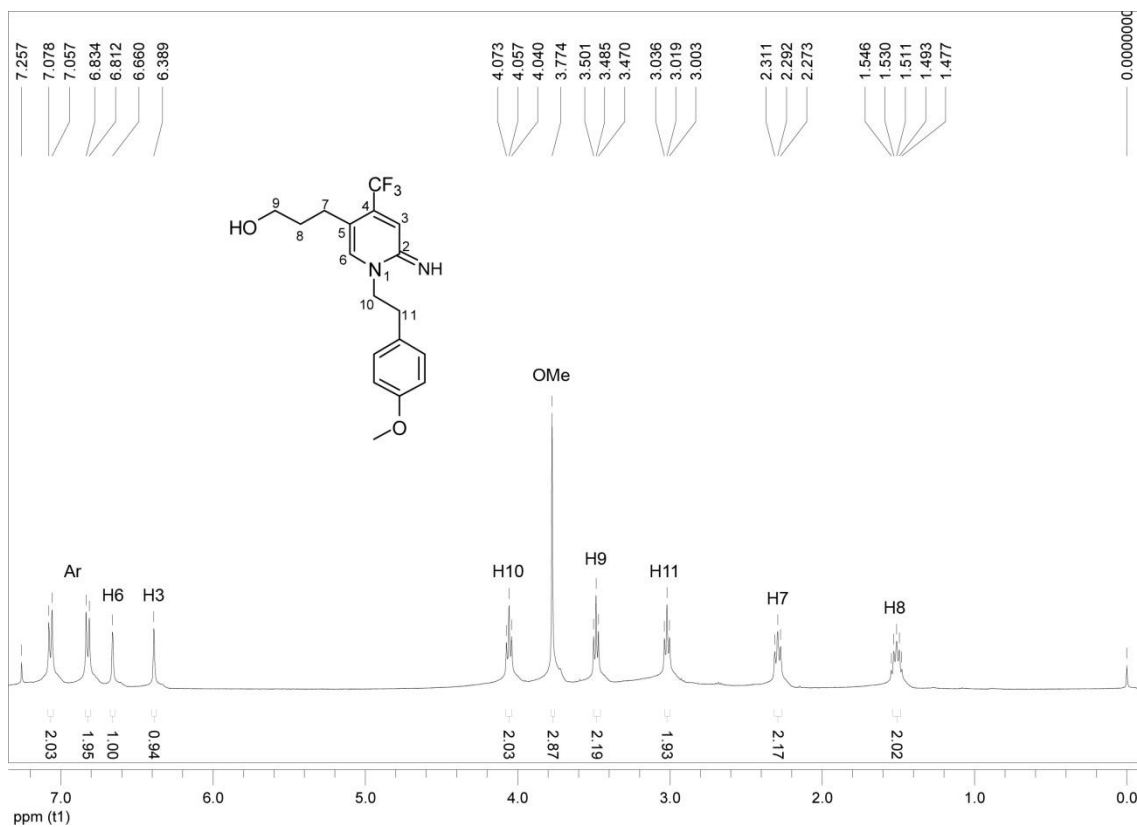


Figura 72 - Espectro de RMN 1H do composto 5j a 400 MHz em $CDCl_3$.

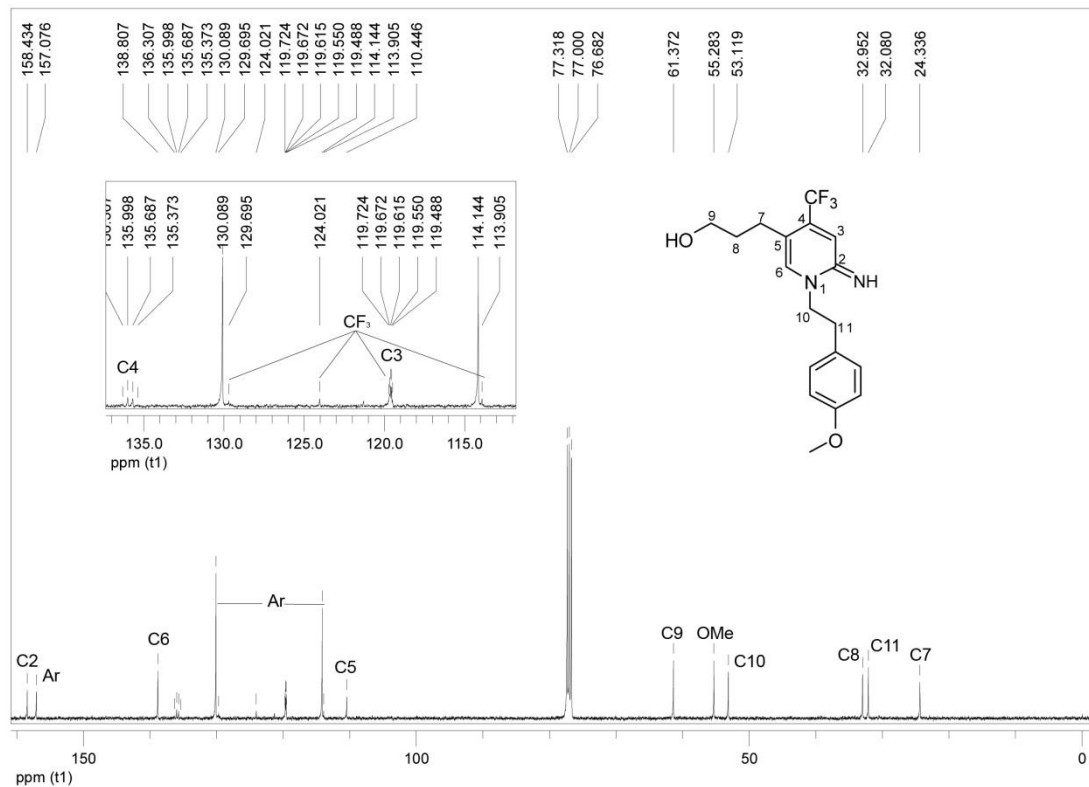


Figura 73 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** a 100 MHz em CDCl_3 .

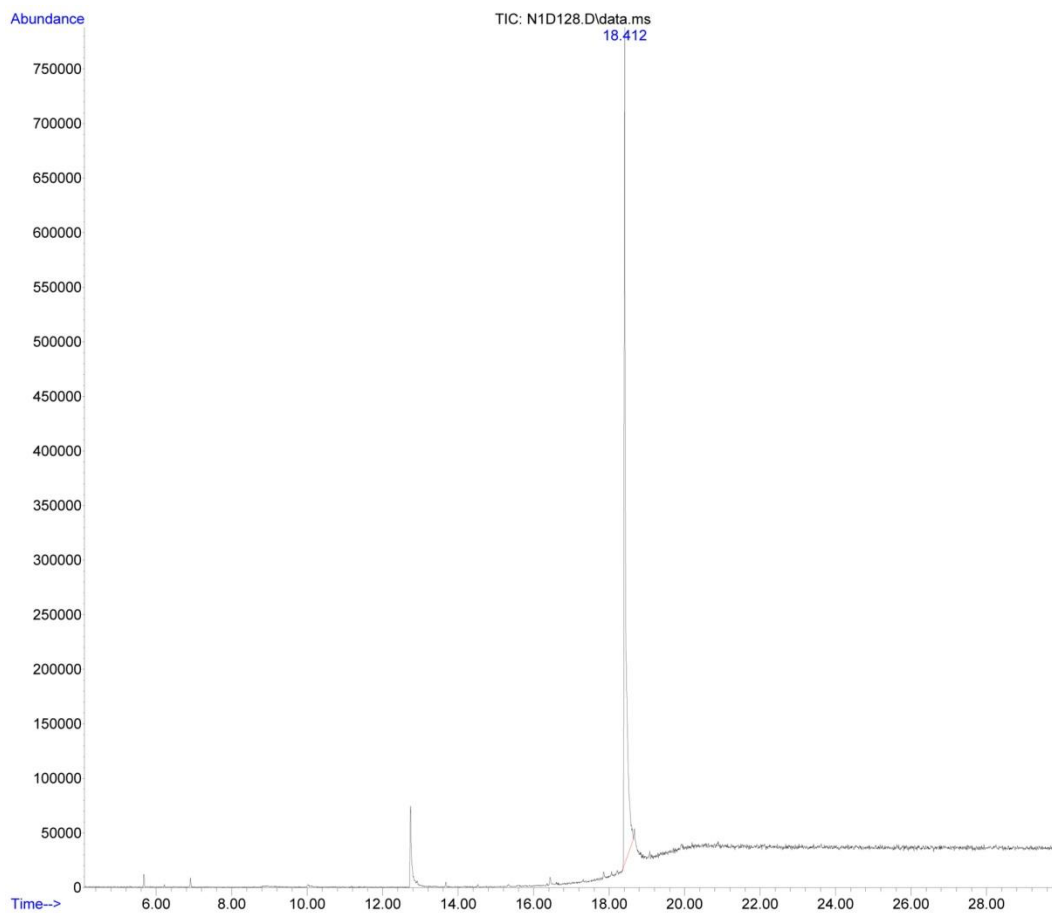


Figura 74 - Cromatograma de íons totais do composto **5j**.

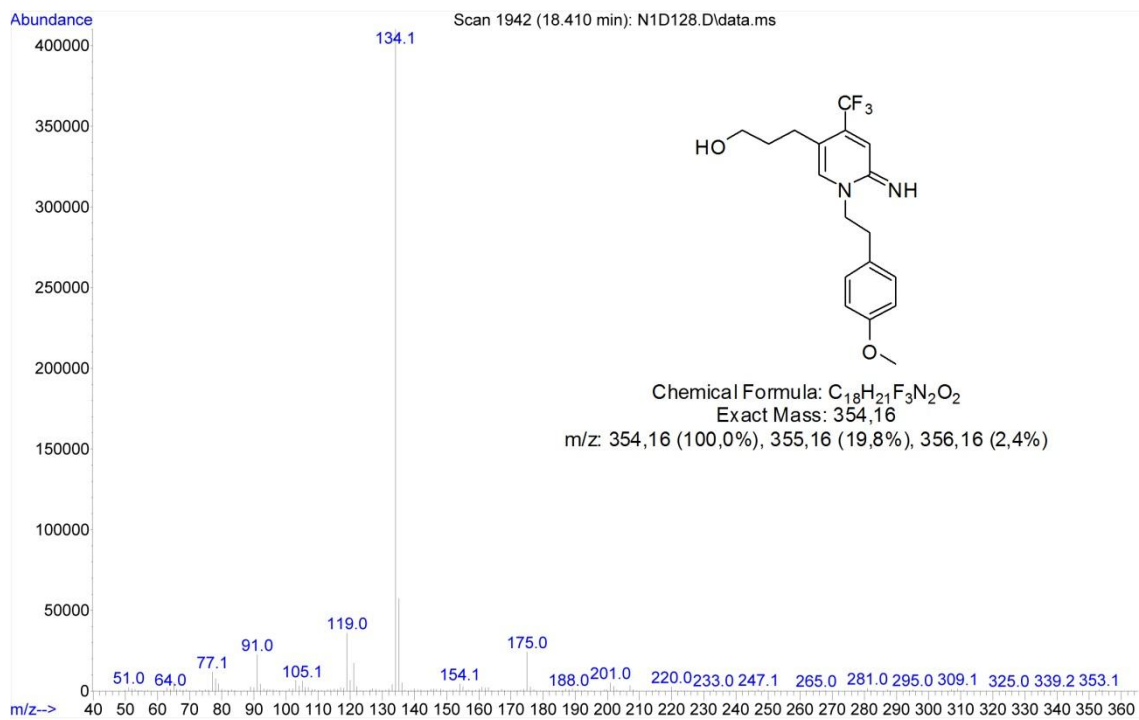


Figura 75 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5j**.

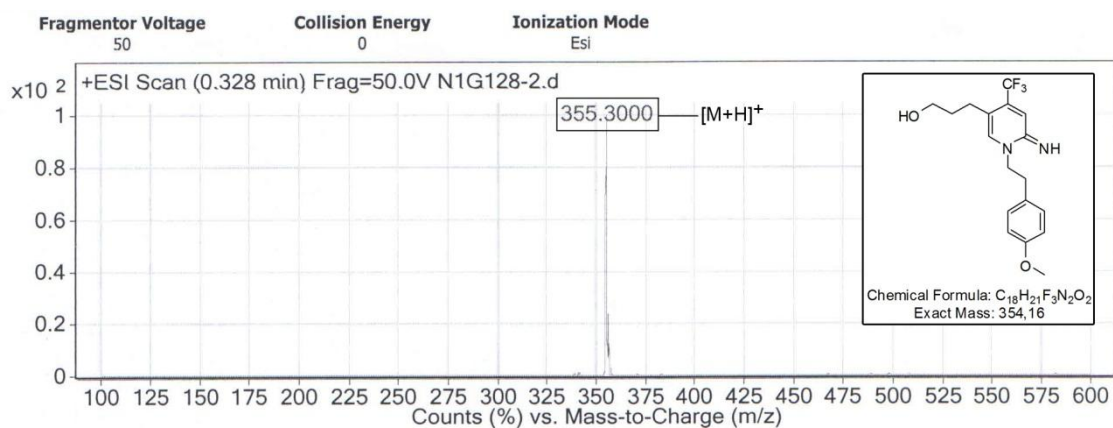


Figura 76 - Espectro de massas (LC-MS, ESI) do composto **5j**.

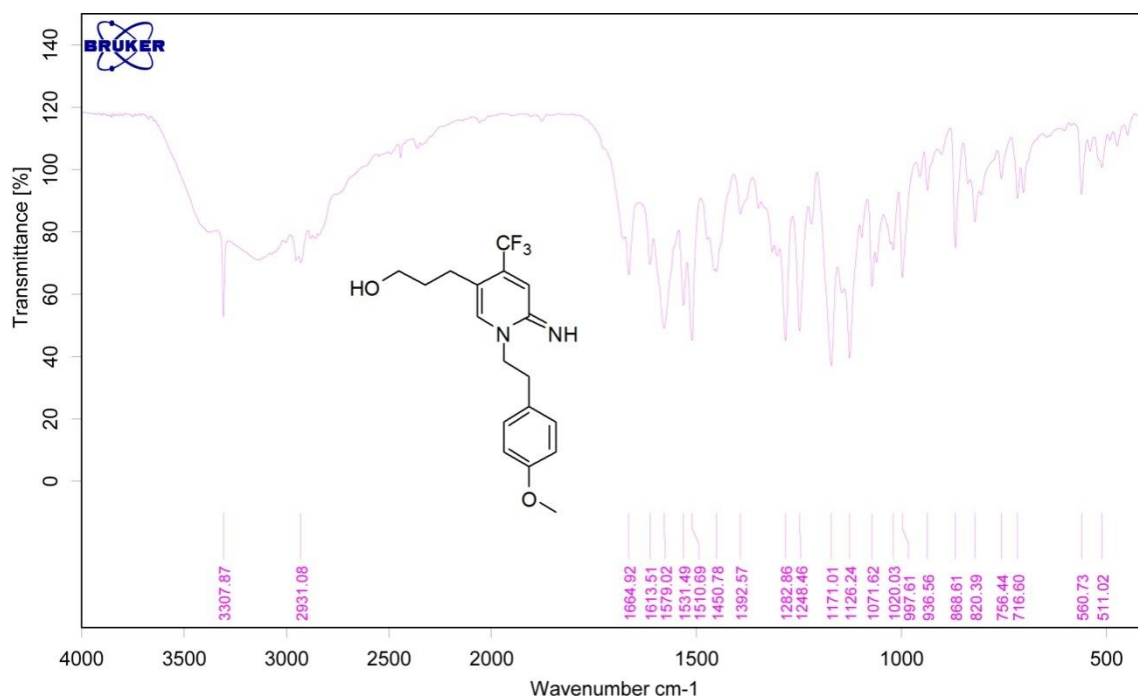


Figura 77 - Espectro de infravermelho do composto 5j.

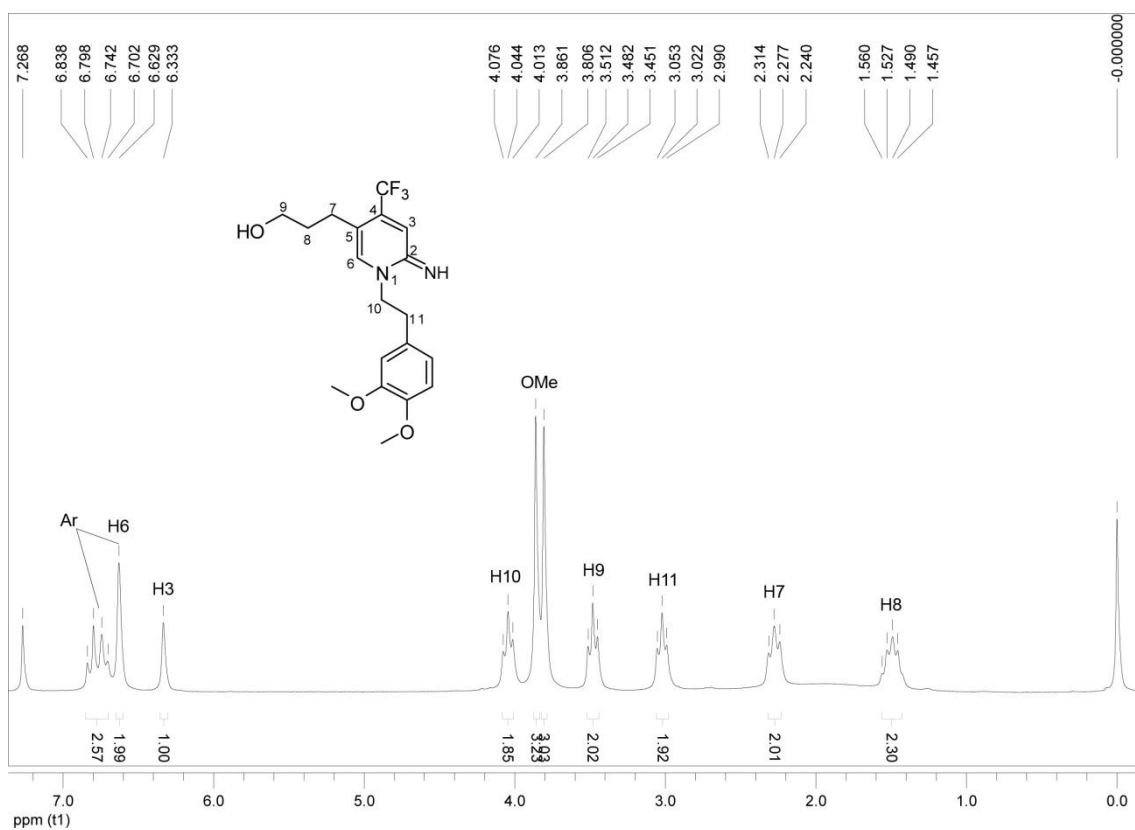


Figura 78 - Espectro de RMN ^1H do composto 5k a 200 MHz em CDCl_3 .

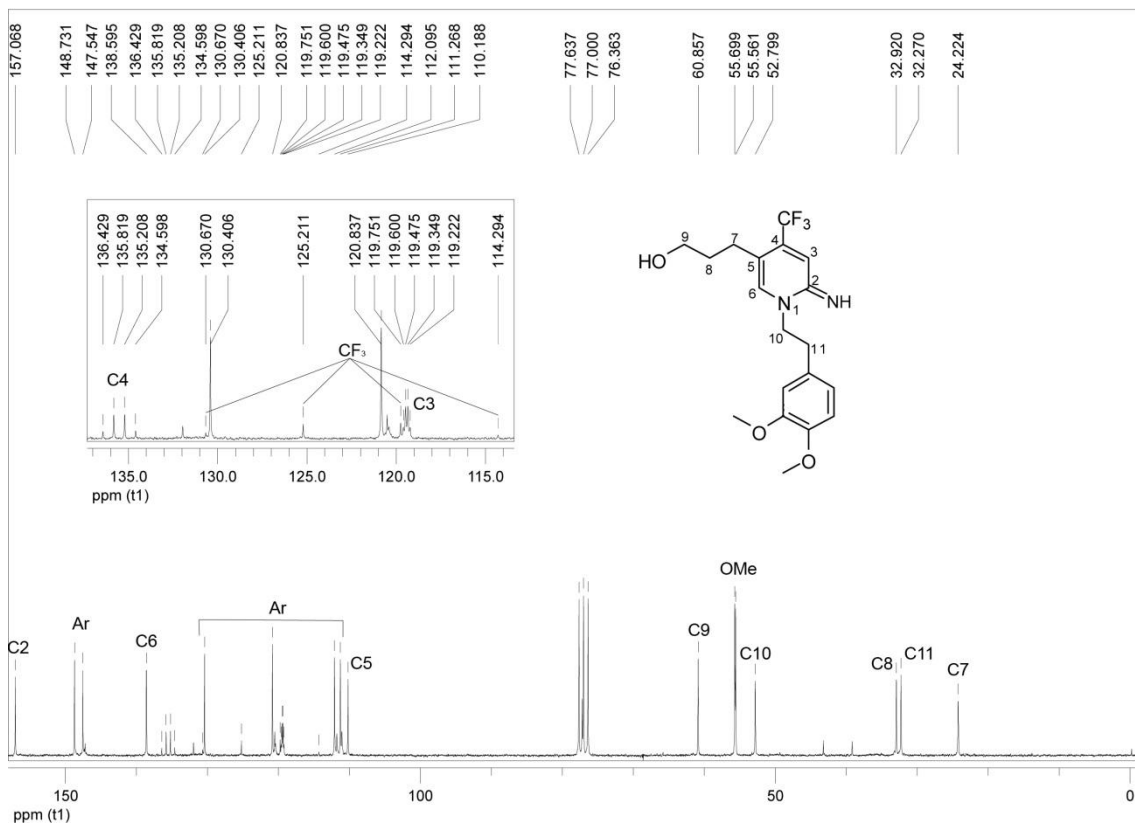


Figura 79 - Espectro de RMN ¹³C do composto **5k** a 50 MHz em CDCl₃.



Figura 80 - Cromatograma de íons totais do composto **5k**.

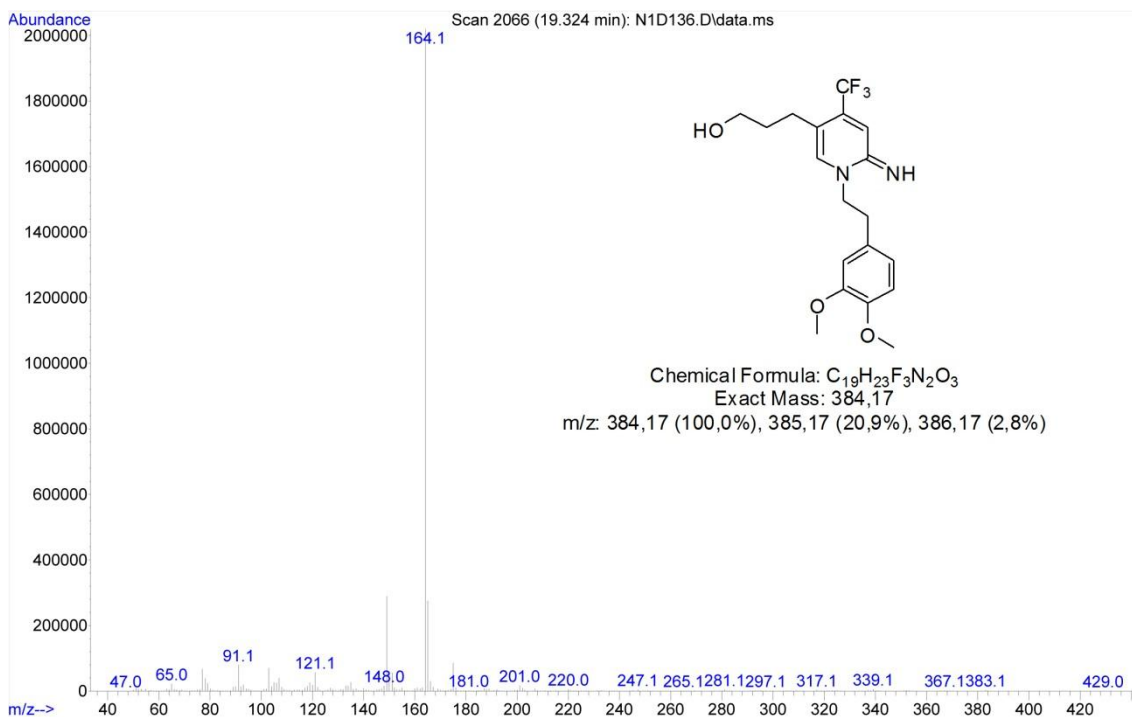


Figura 81 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5k.

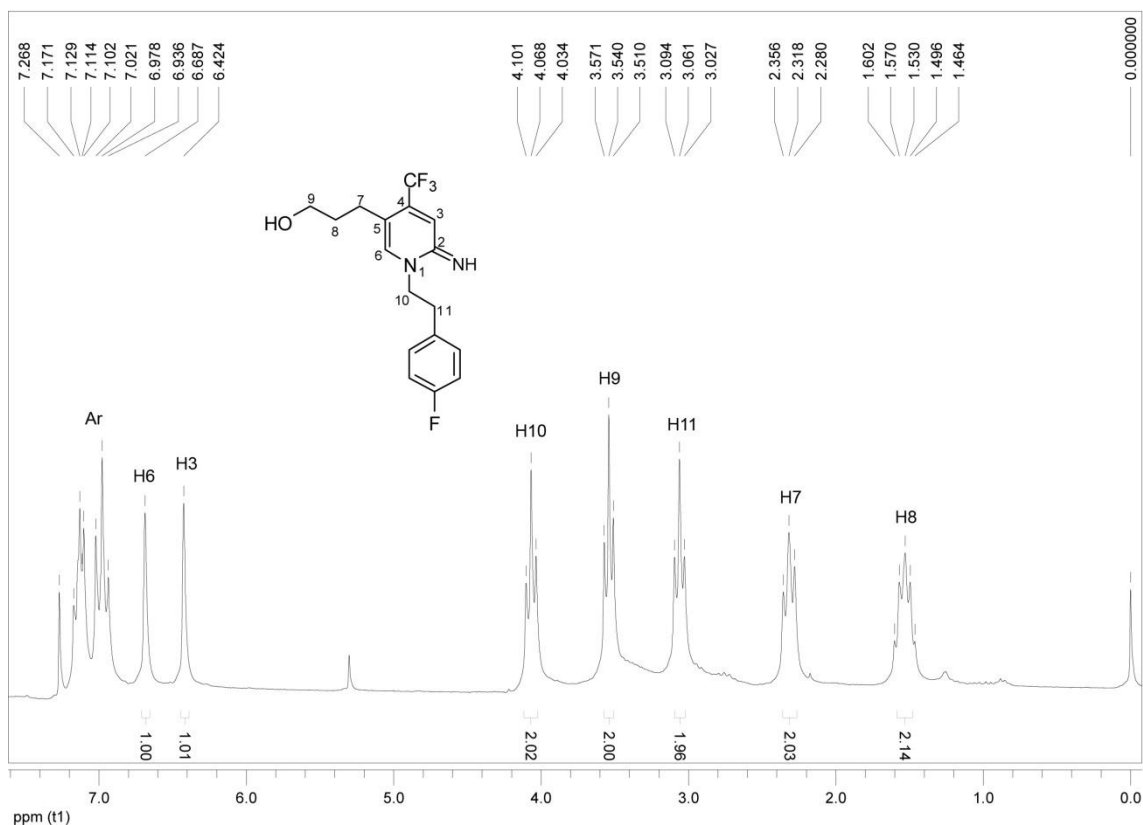


Figura 82 - Espectro de RMN 1H do composto 5l a 200 MHz em $CDCl_3$.

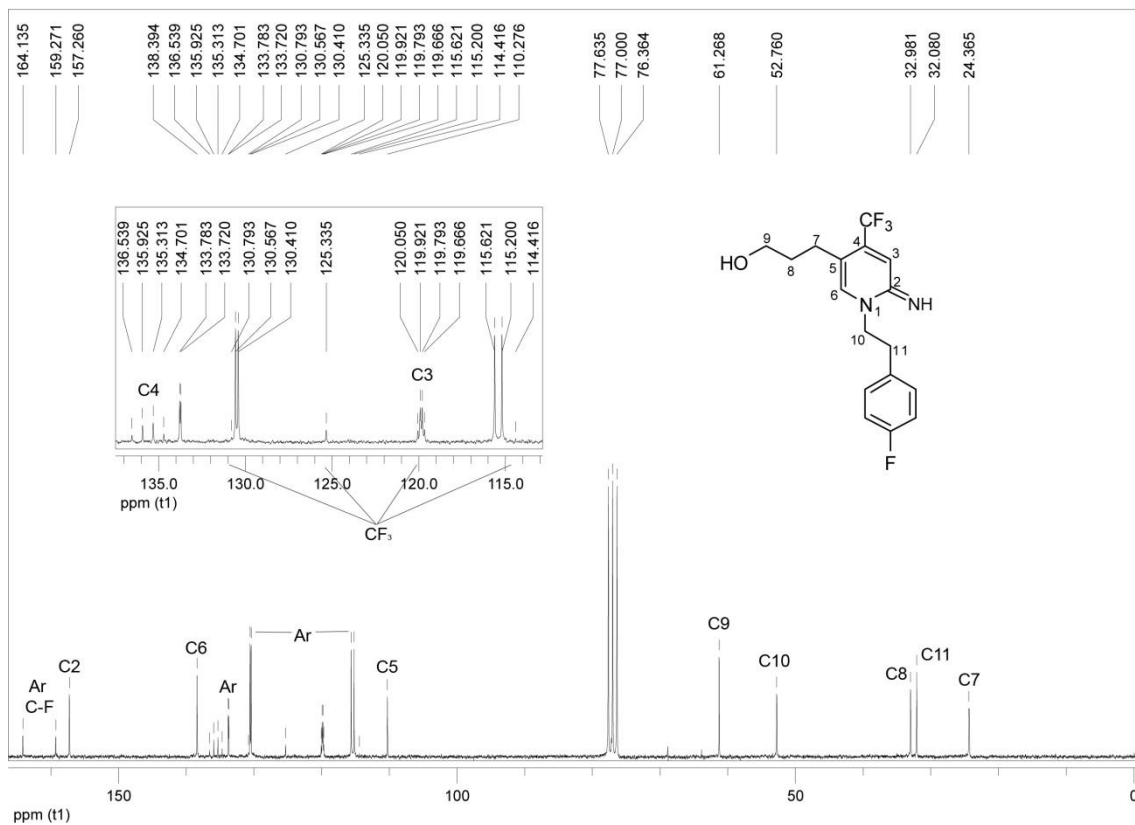


Figura 83 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5I** a 50 MHz em CDCl_3 .

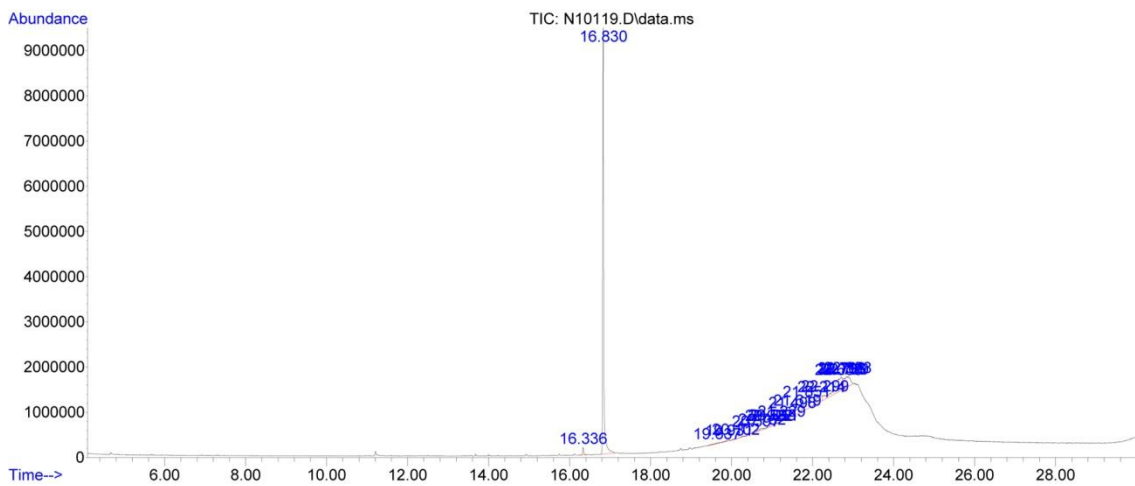


Figura 84 - Cromatograma de íons totais do composto **5I**.

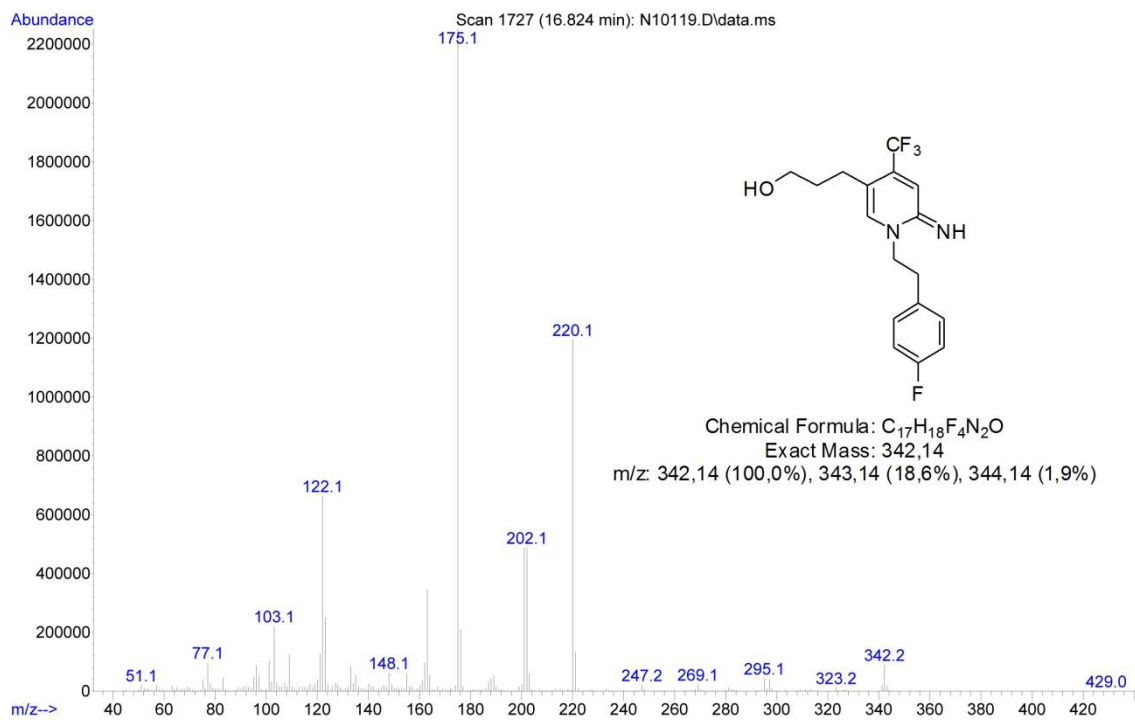


Figura 85 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5l**.

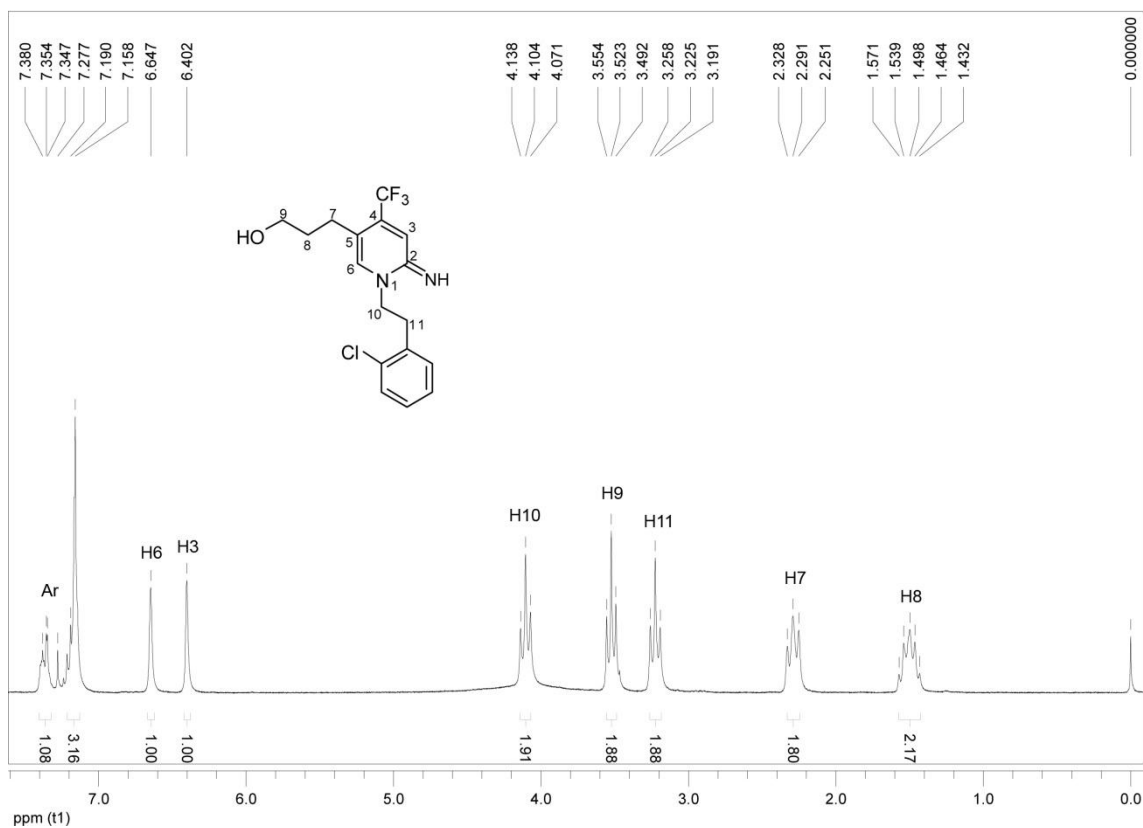


Figura 86 - Espectro de RMN 1H do composto **5m** a 200 MHz em $CDCl_3$.

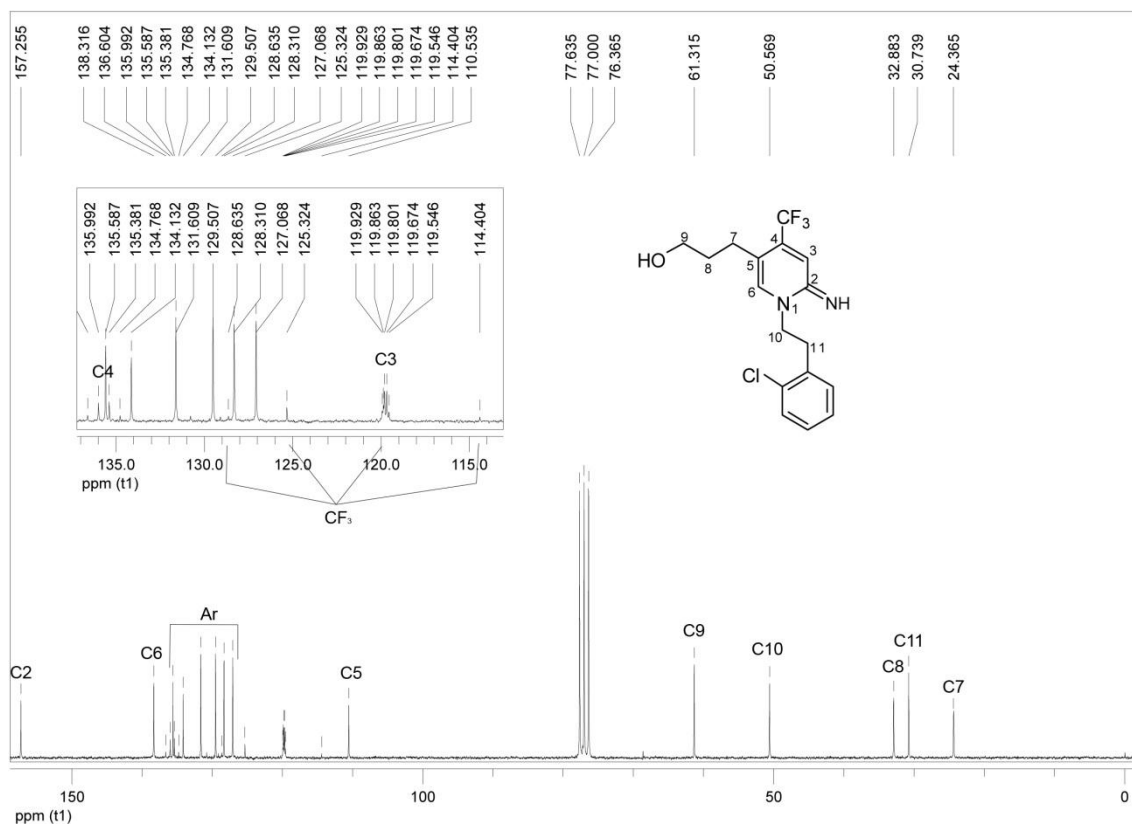


Figura 87 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5m** a 50 MHz em CDCl_3 .

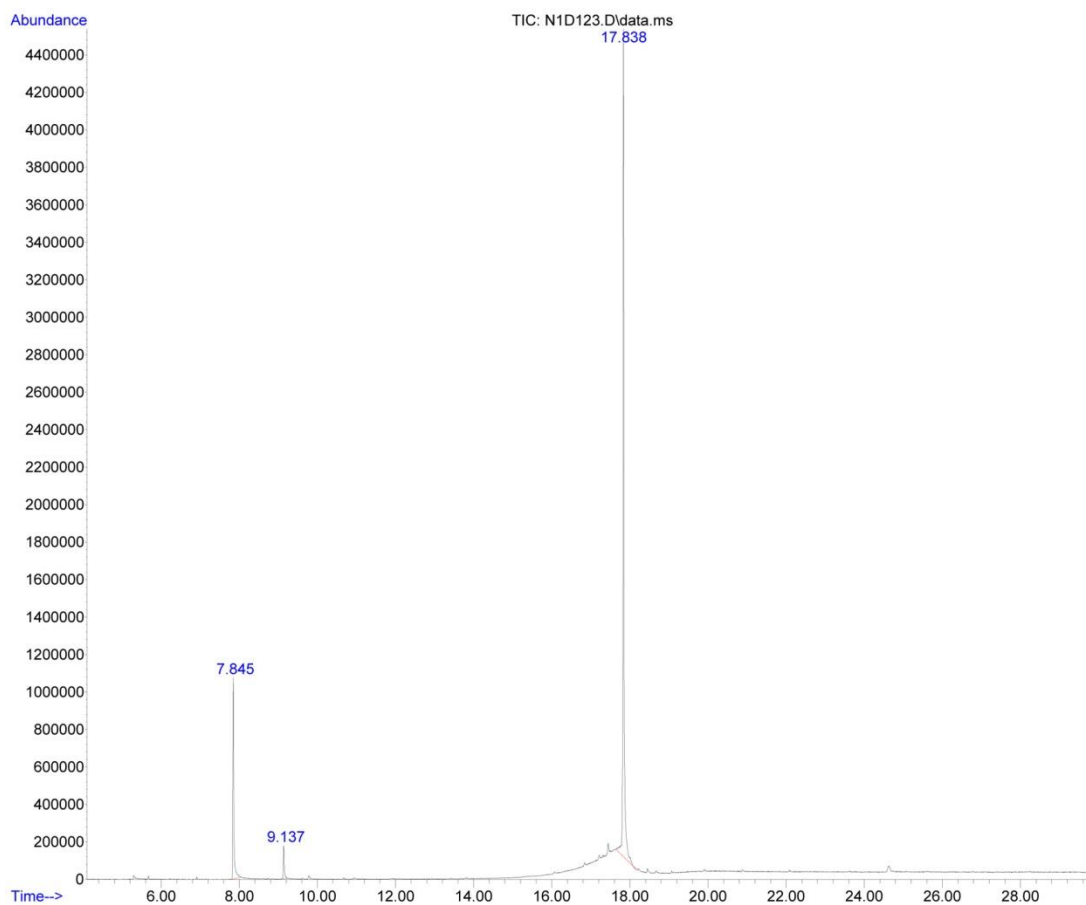


Figura 88 - Cromatograma de íons totais do composto **5m**.

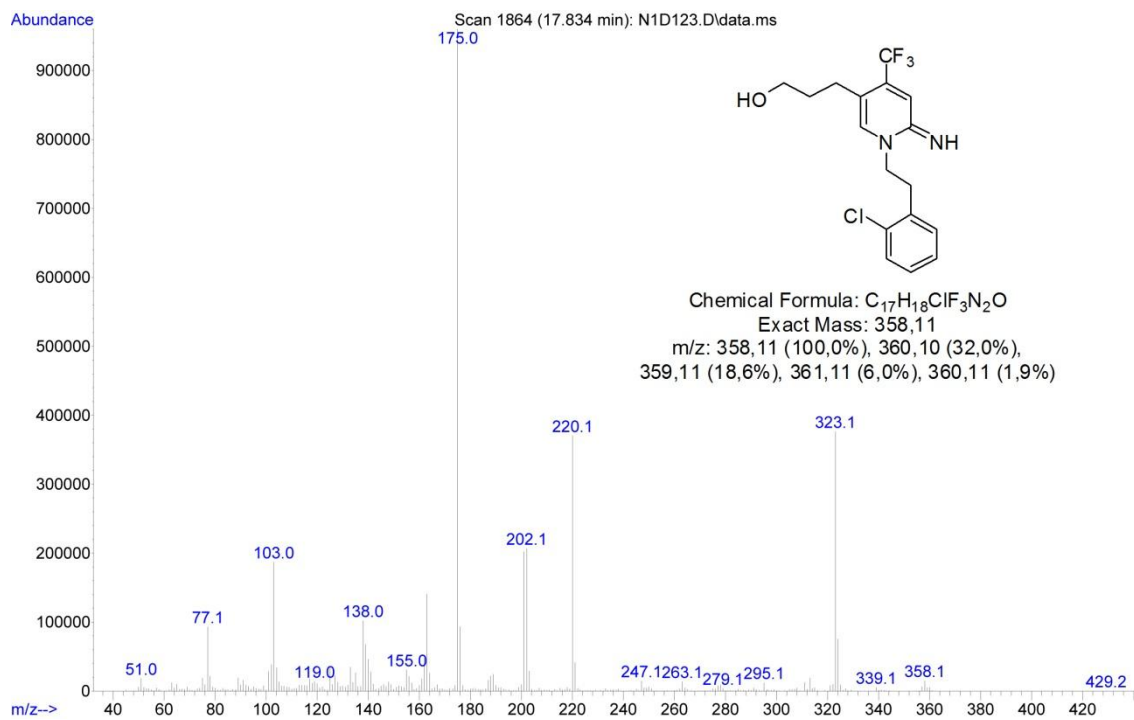


Figura 89 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5m**.

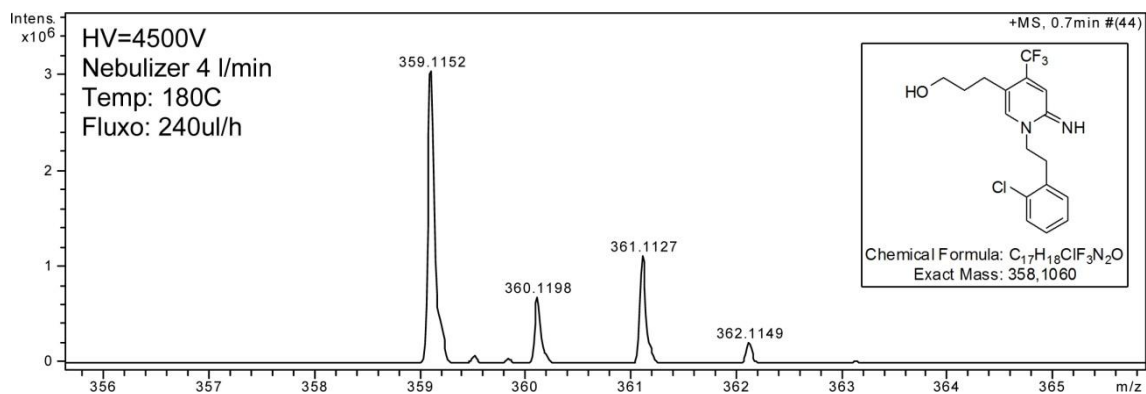


Figura 90 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5m**.

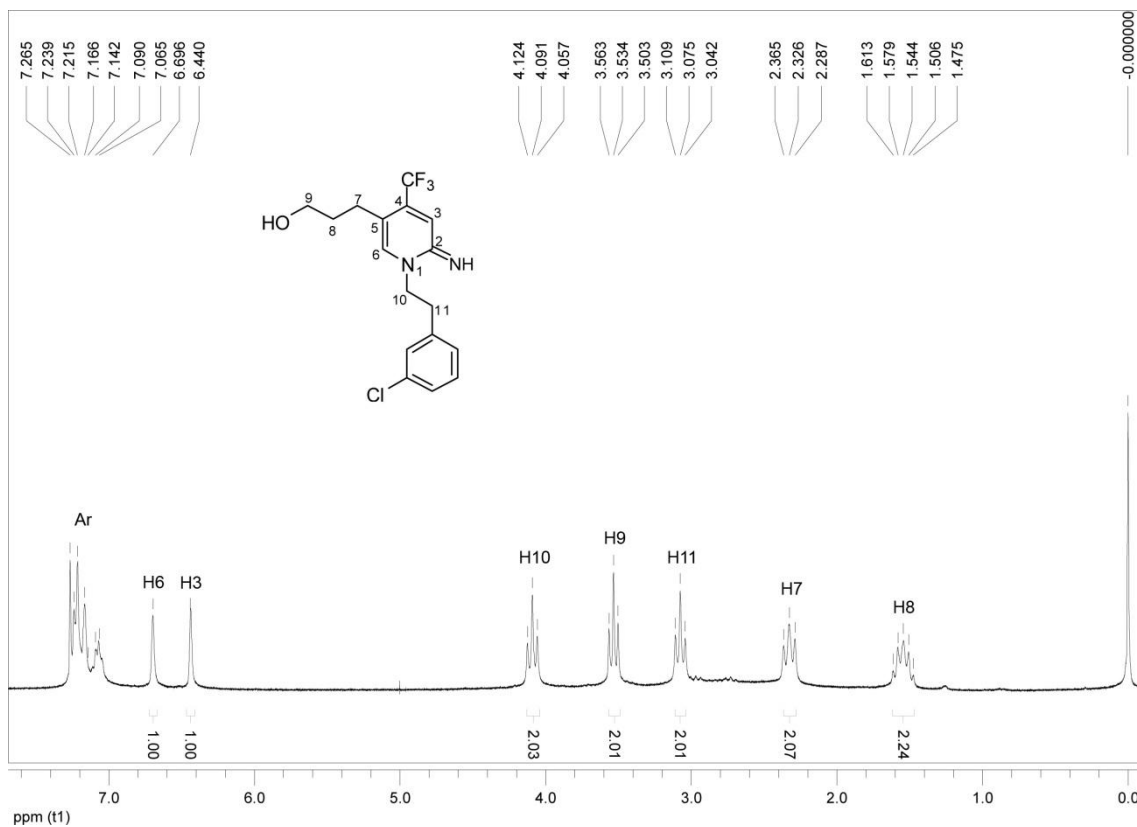


Figura 91 - Espectro de RMN ^1H do composto **5n** a 200 MHz em CDCl_3 .

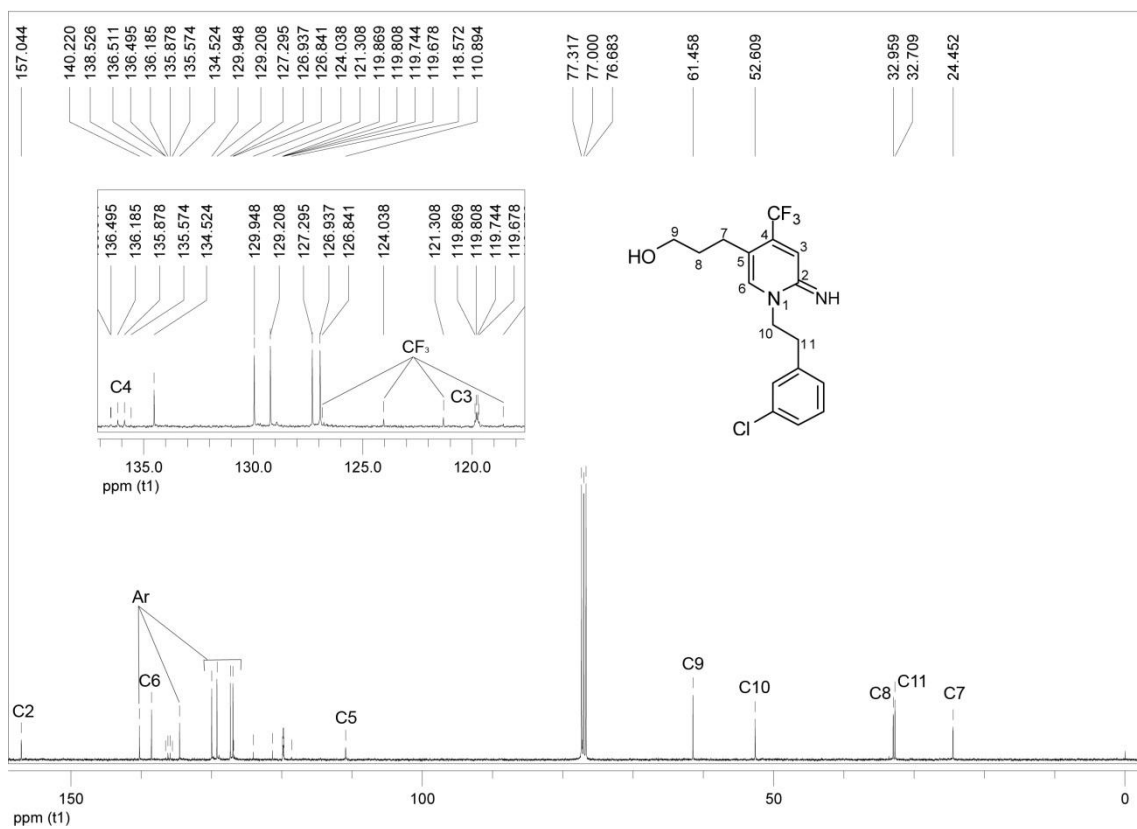


Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5n** a 100 MHz em CDCl_3 .

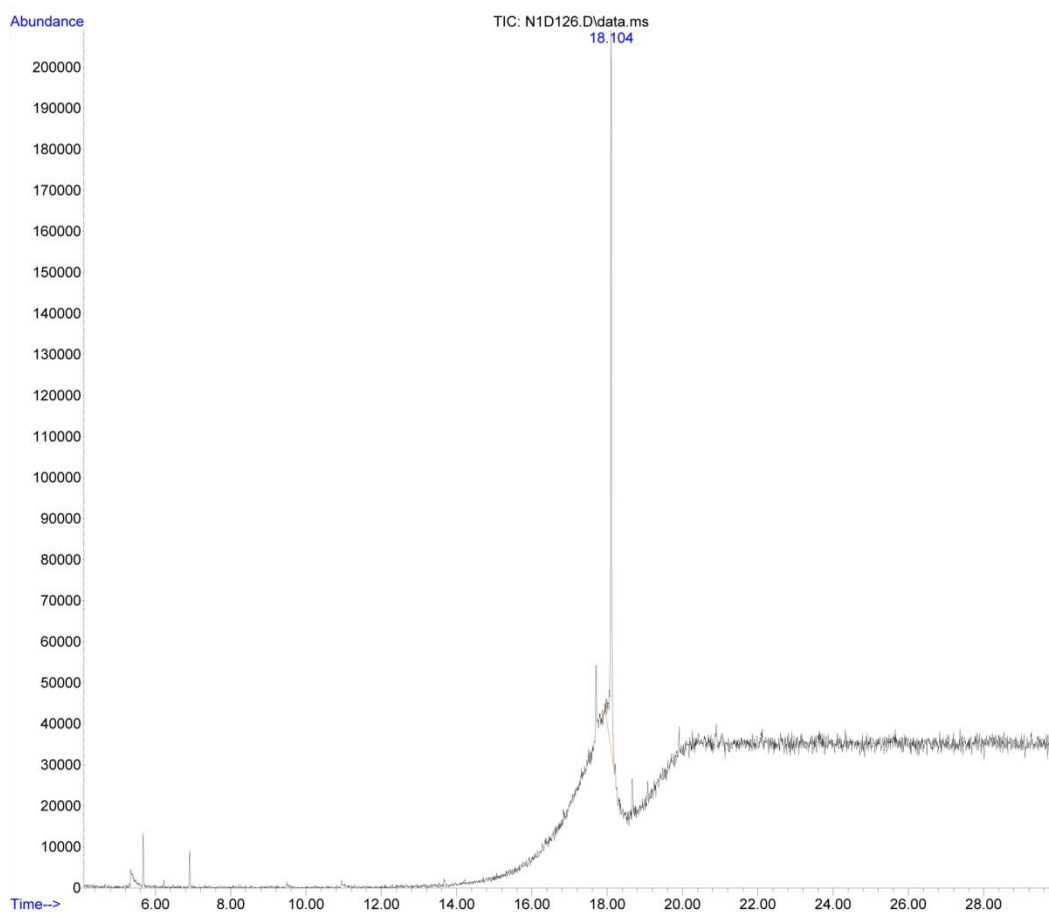


Figura 93 - Cromatograma de íons totais do composto 5n.

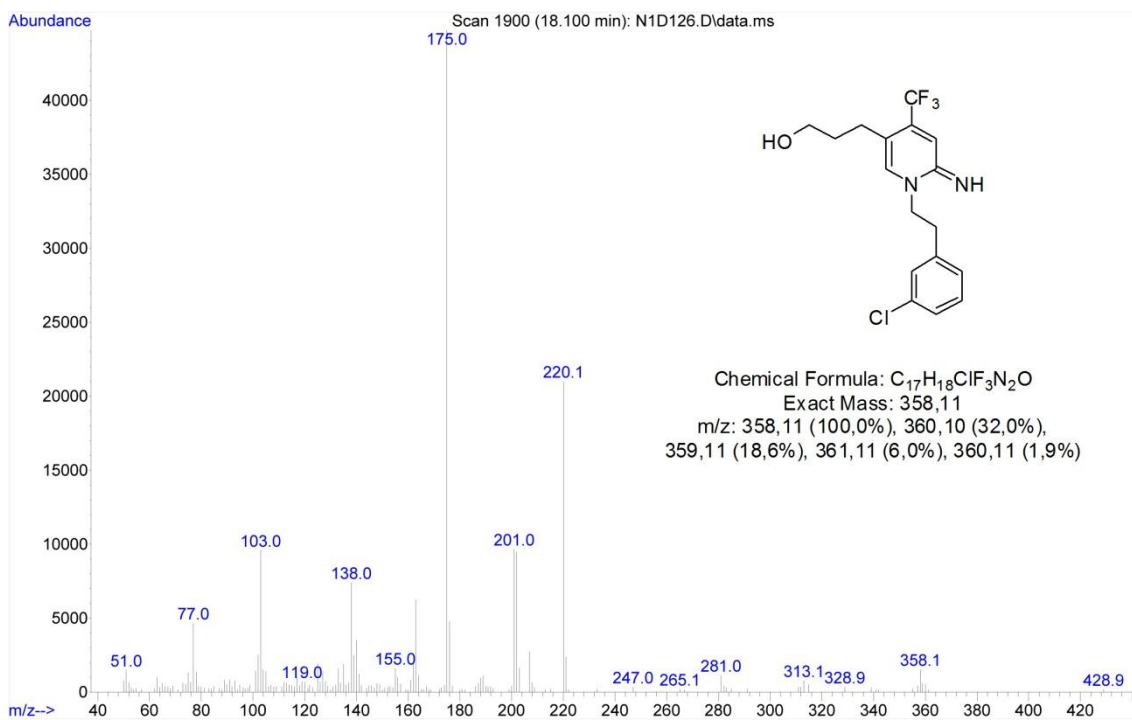


Figura 94 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5n.

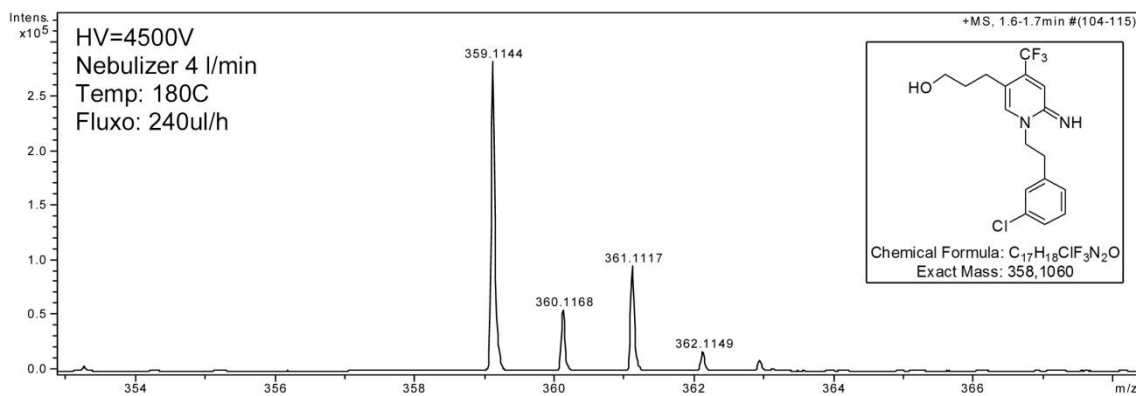


Figura 95 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5n.

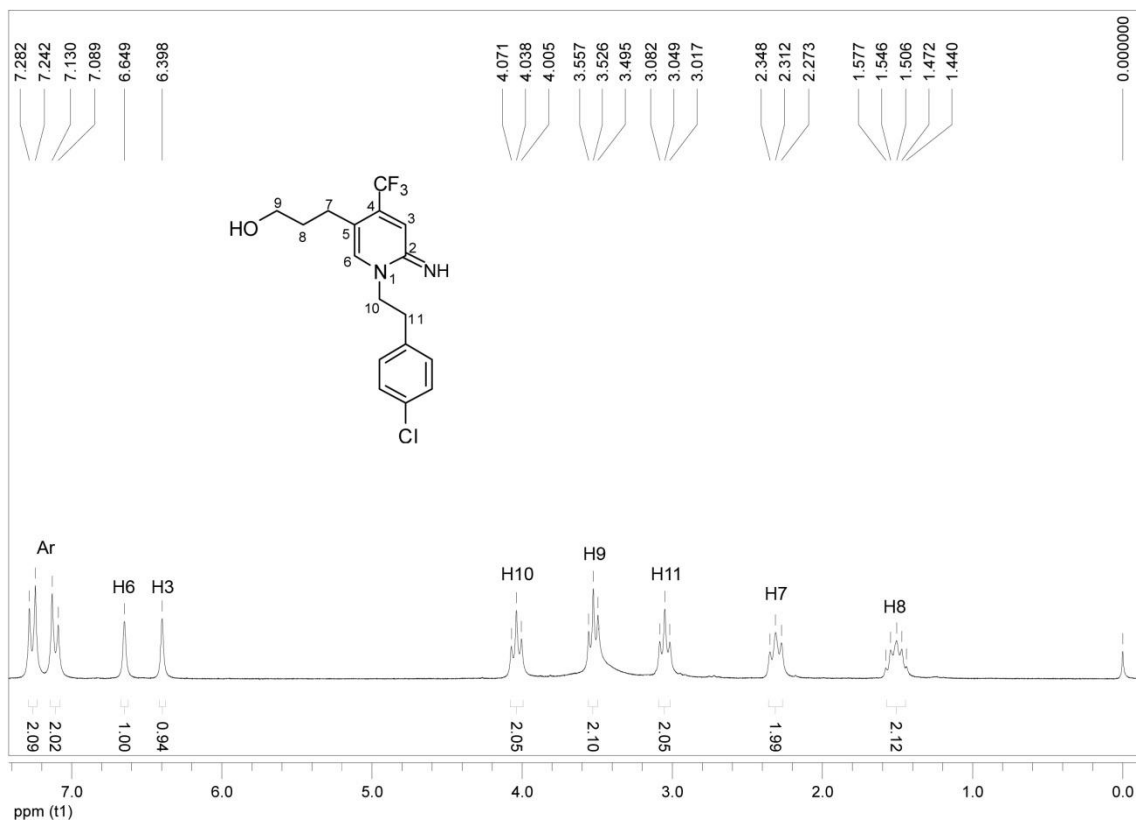


Figura 96 - Espectro de RMN ¹H do composto 5o a 200 MHz em CDCl₃.

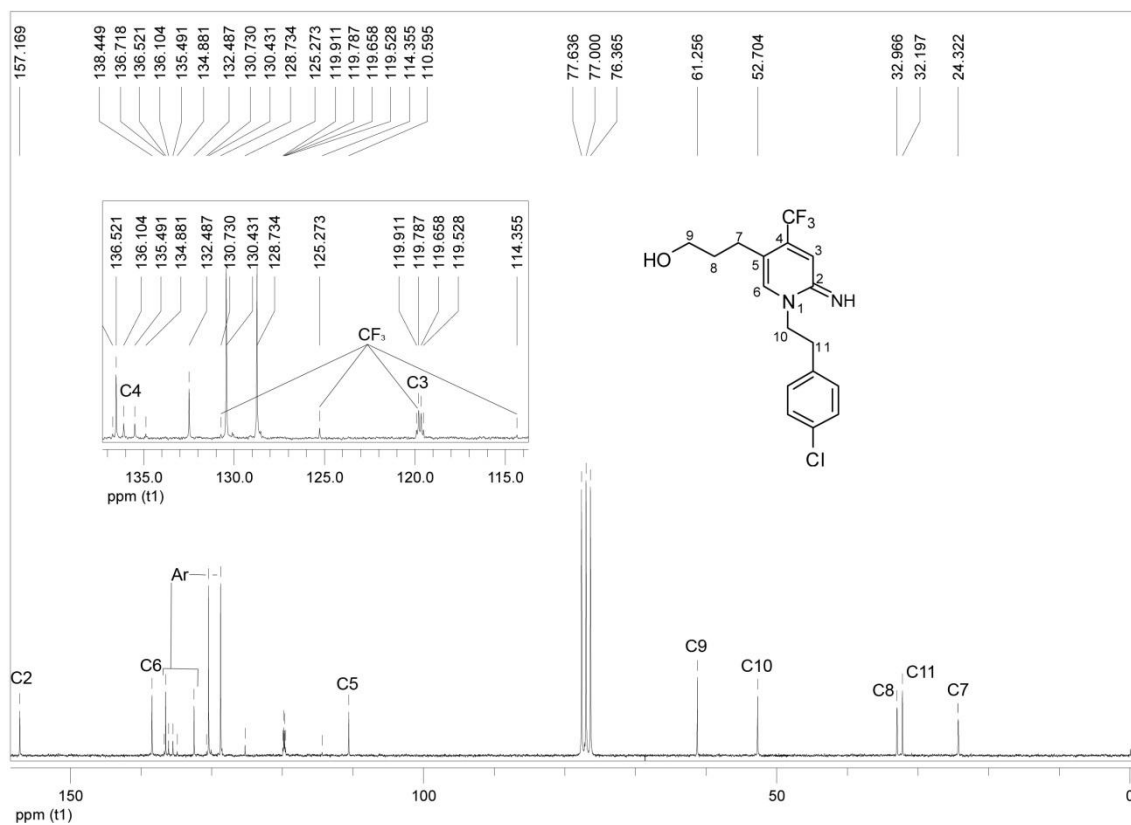


Figura 97 - Espectro de RMN ¹³C do composto **5o** a 50 MHz em CDCl₃.

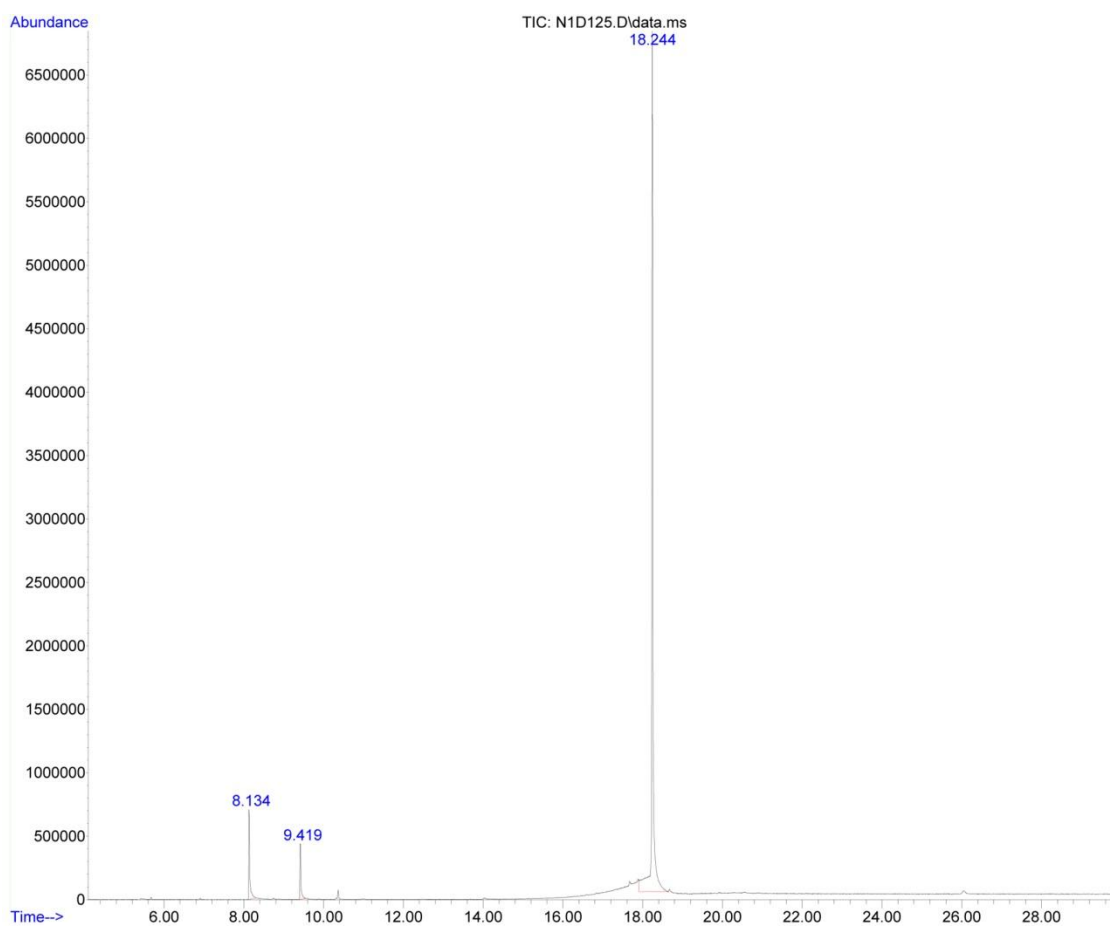


Figura 98 - Cromatograma de íons totais do composto **5o**.

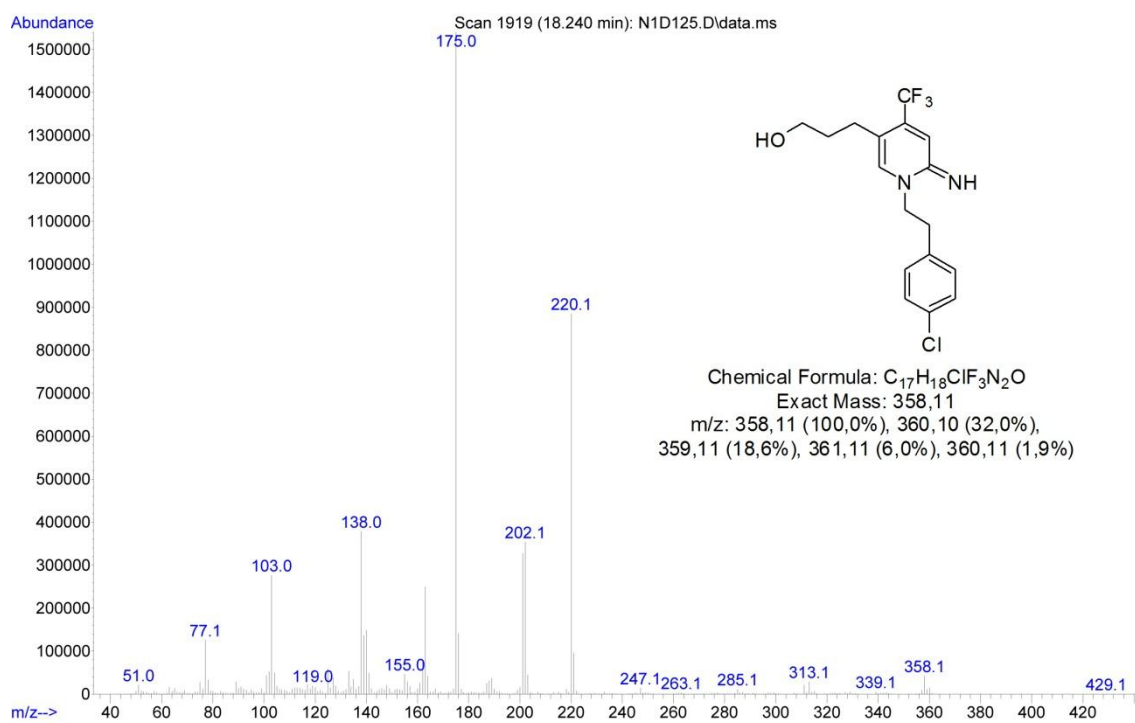


Figura 99 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5o**.

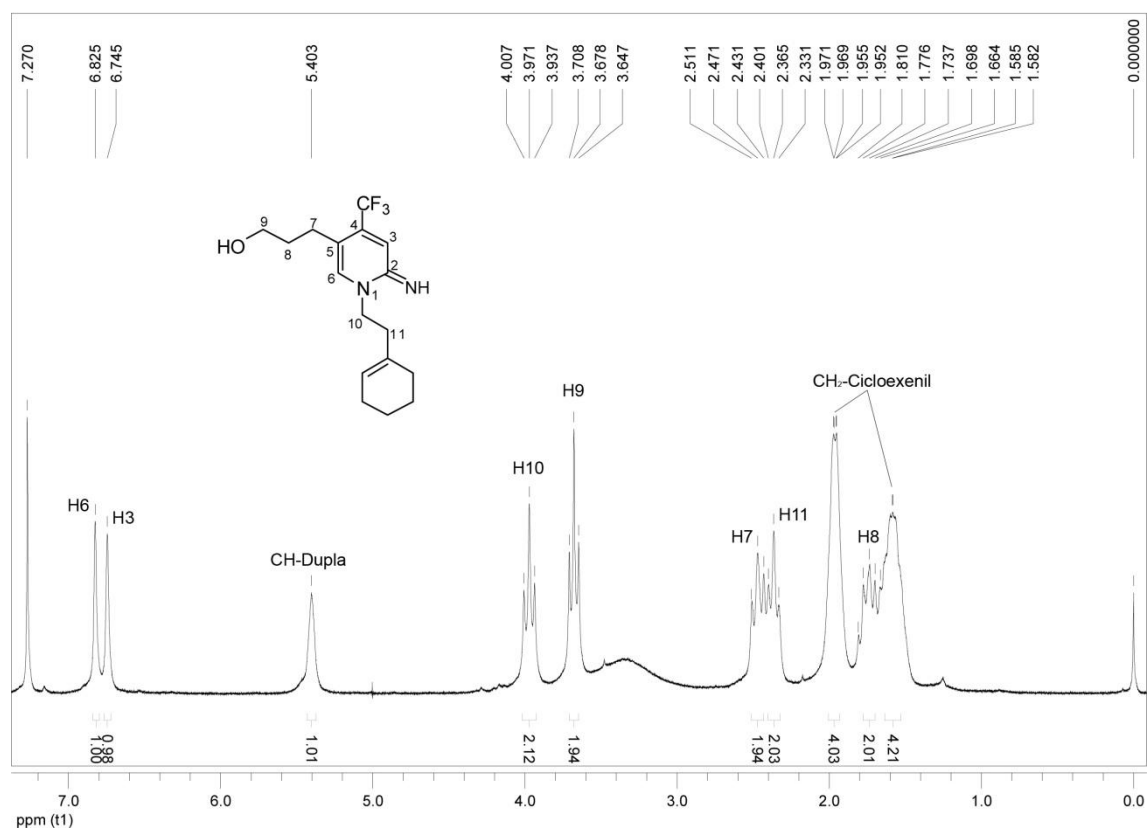


Figura 100 - Espectro de RMN 1H do composto **5p** a 200 MHz em $CDCl_3$.

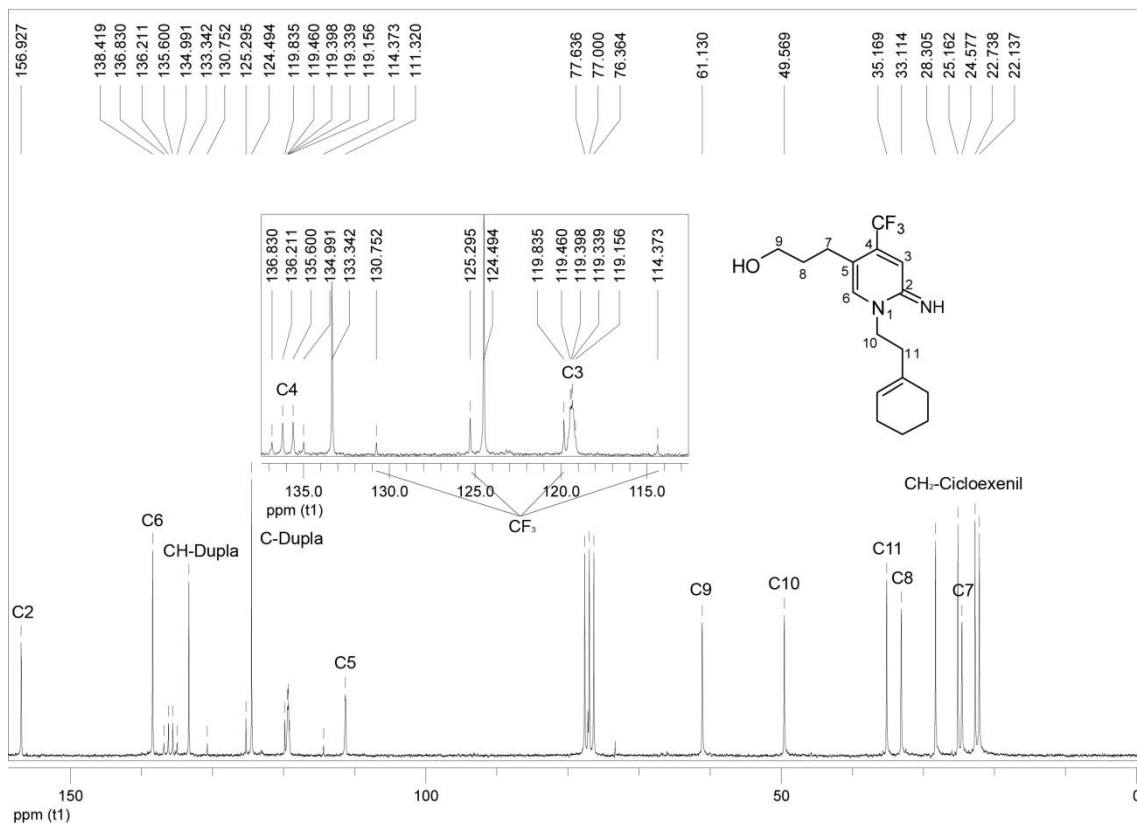


Figura 101 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5p** a 50 MHz em CDCl_3 .

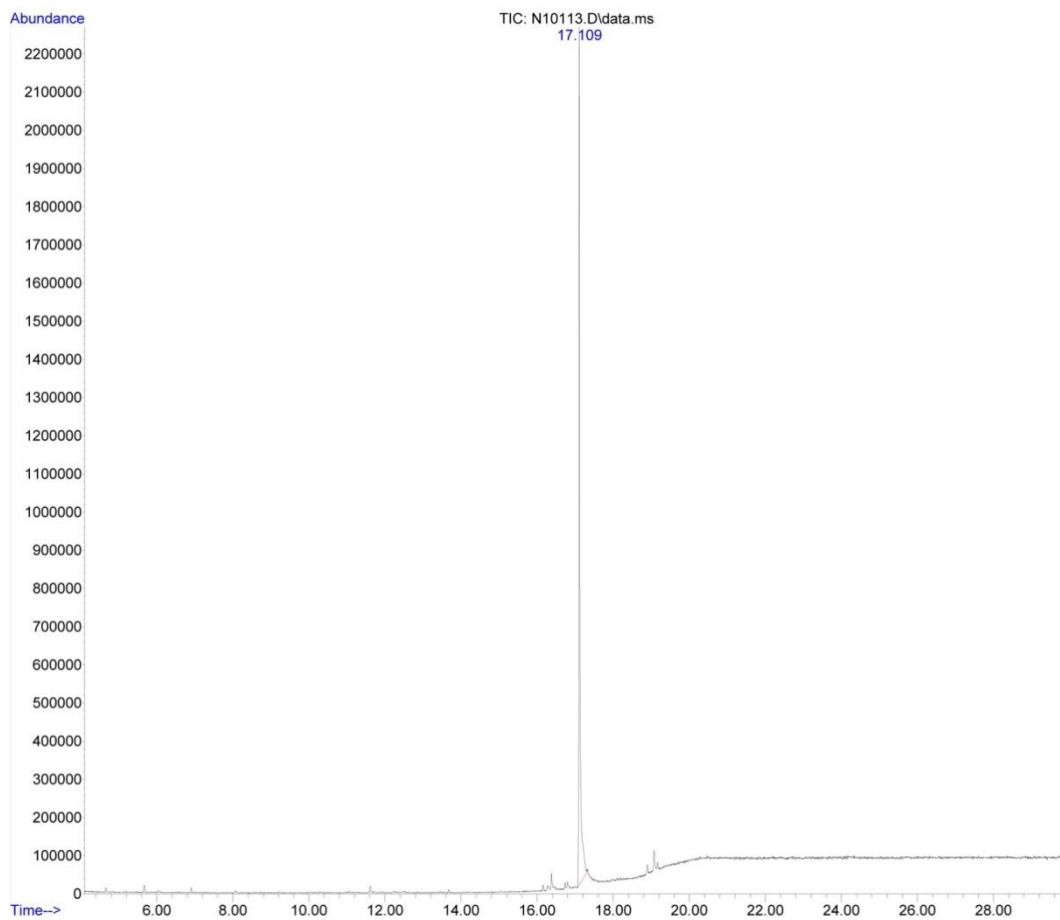


Figura 102 - Cromatograma de íons totais do composto **5p**.

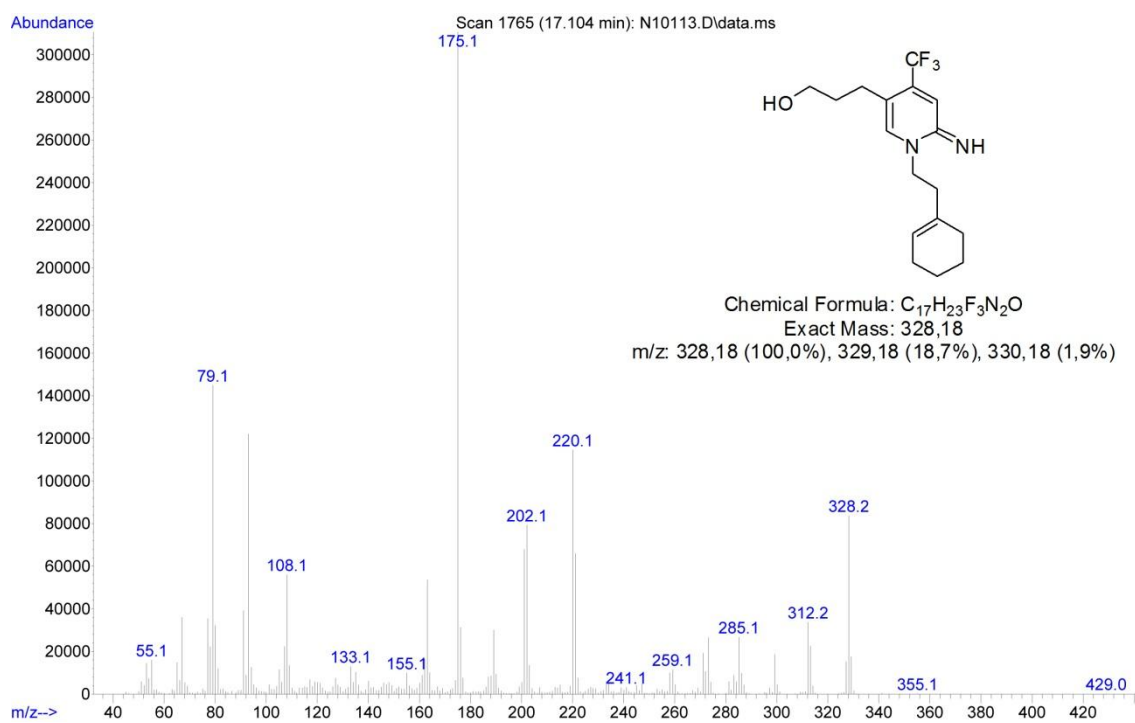


Figura 103 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5p.

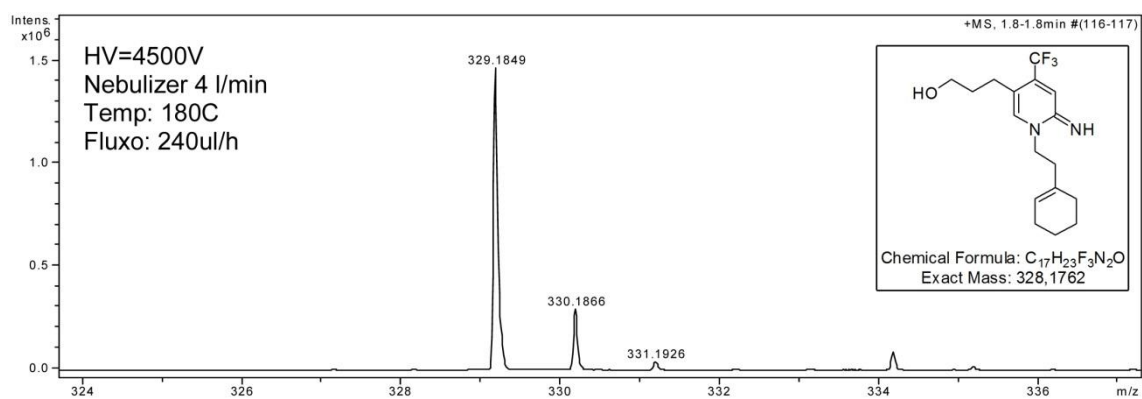


Figura 104 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5p.

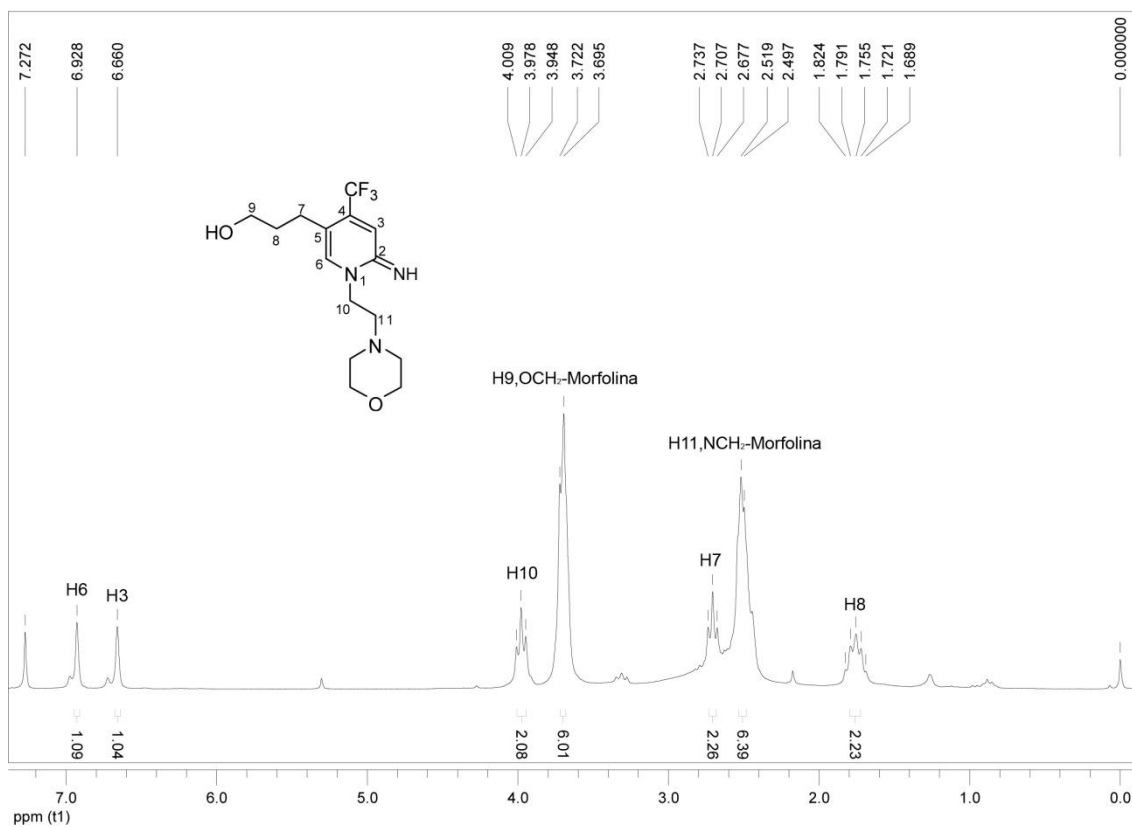


Figura 105 - Espectro de RMN ^1H do composto **5q** a 200 MHz em CDCl_3 .

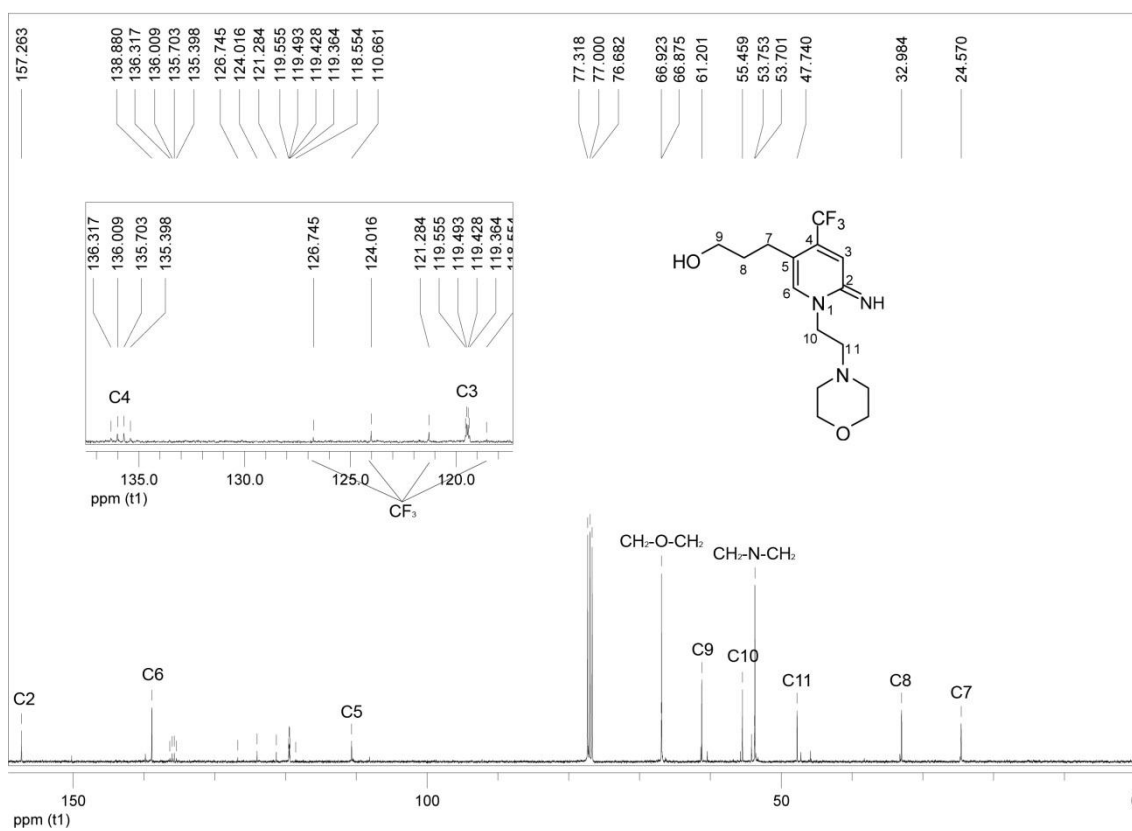


Figura 106 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5q** a 100 MHz em CDCl_3 .

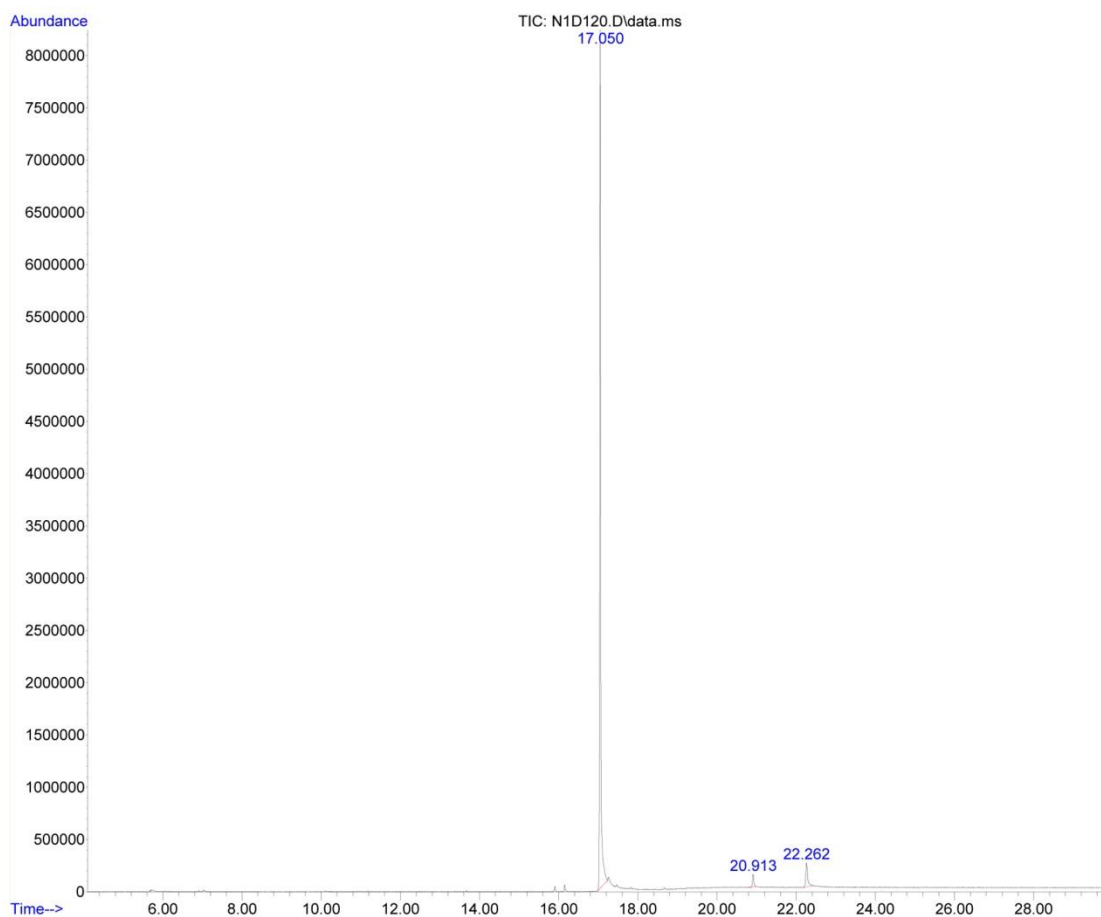


Figura 107 - Cromatograma de íons totais do composto 5q.

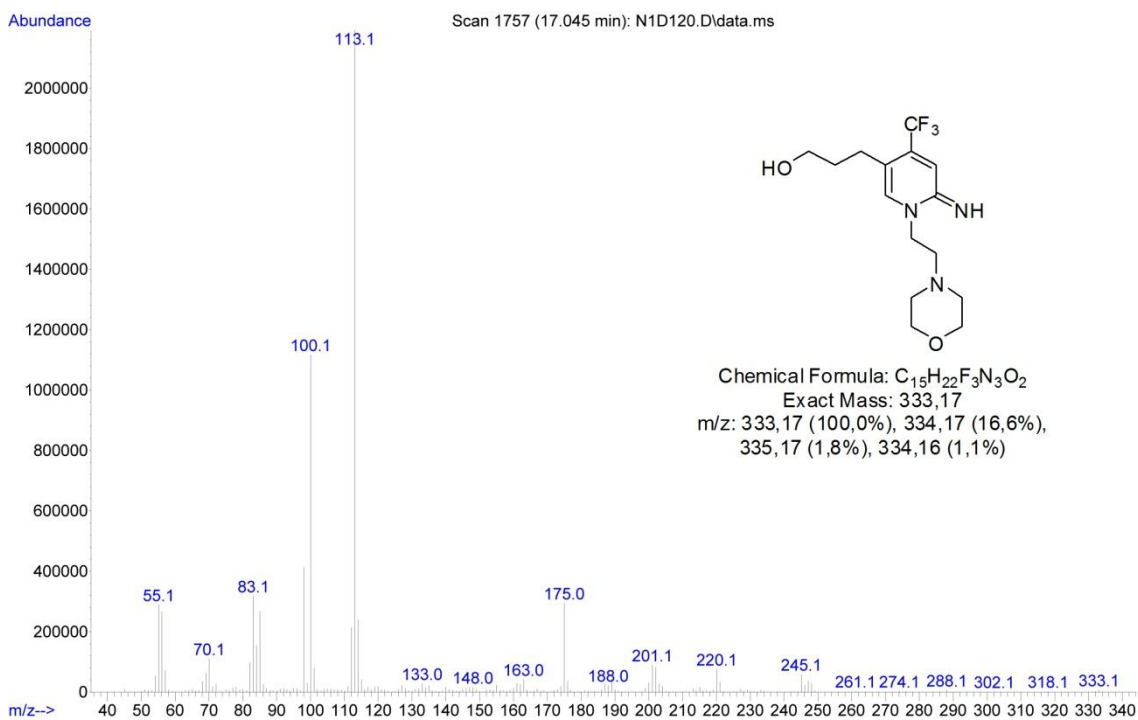


Figura 108 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5q.

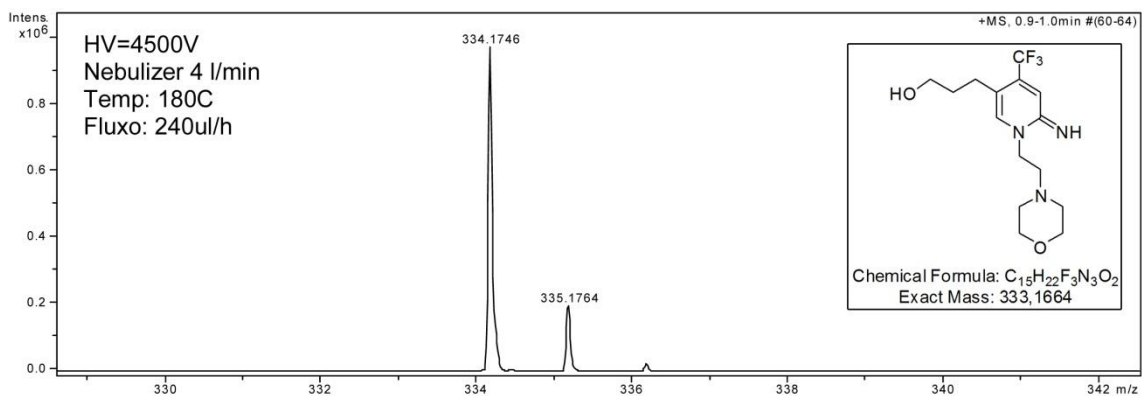


Figura 109 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5q.

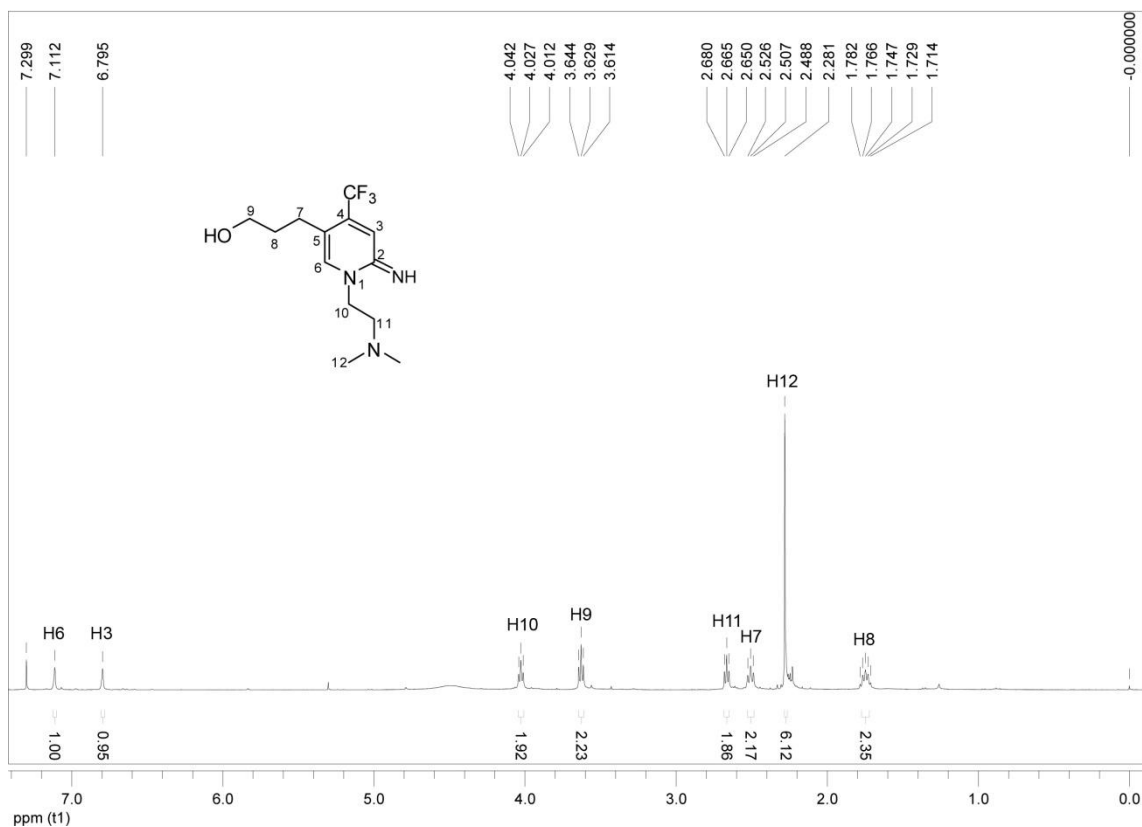


Figura 110 - Espectro de RMN 1H do composto 5r a 400 MHz em $CDCl_3$.

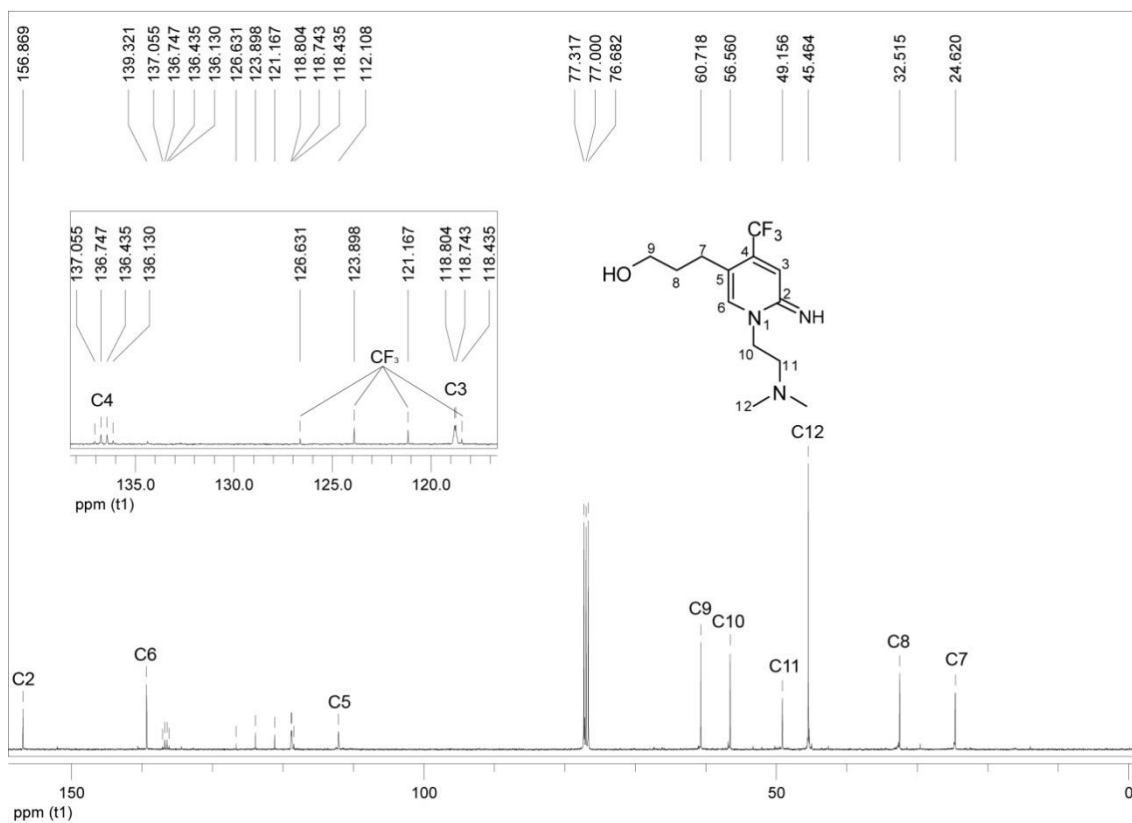


Figura 111 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **5r** a 100 MHz em CDCl_3 .

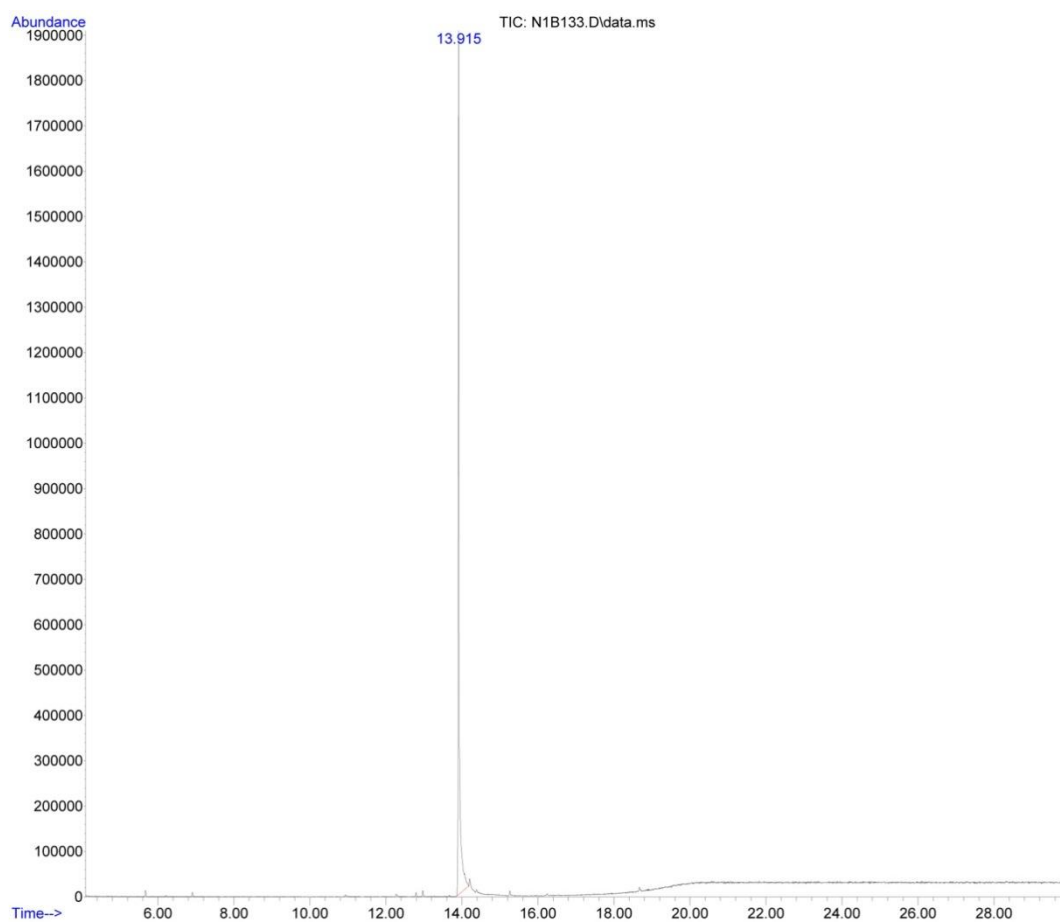


Figura 112 - Cromatograma de íons totais do composto **5r**.

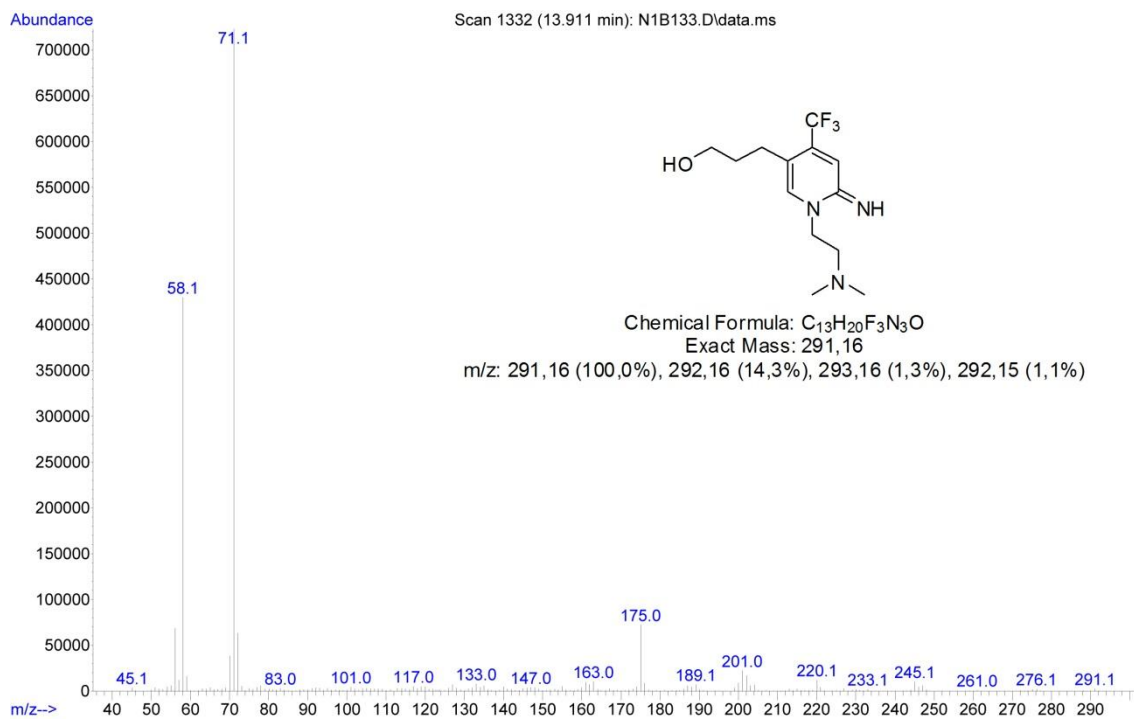


Figura 113 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto 5r.

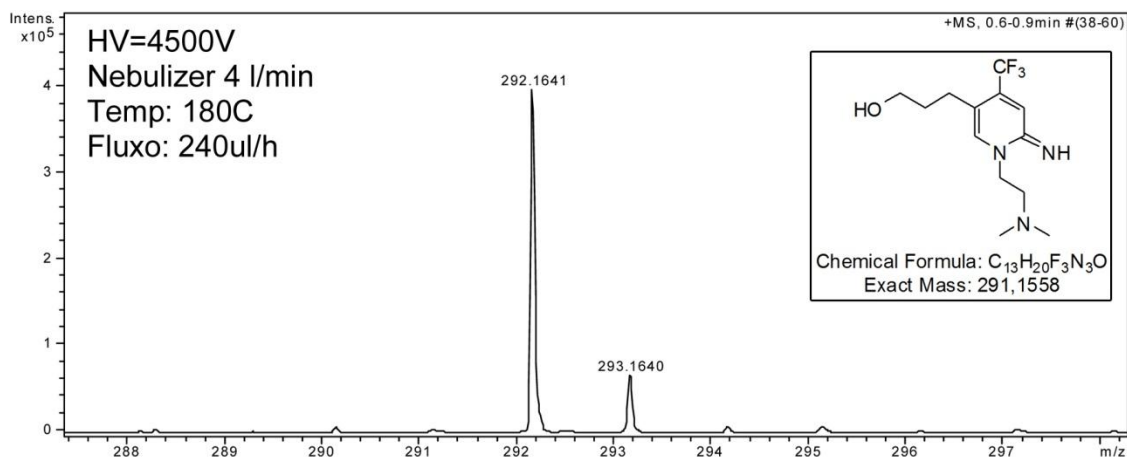


Figura 114 - Espectro de massas de alta resolução do composto 5r.

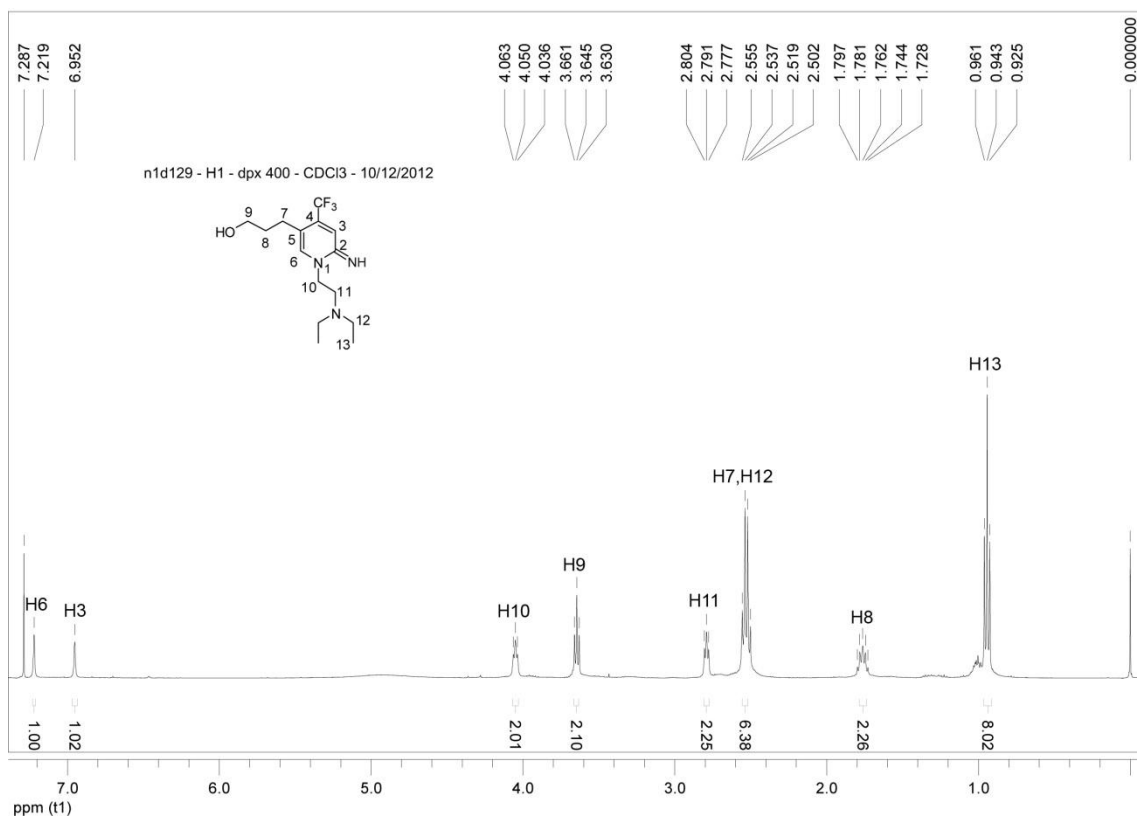


Figura 115 - Espectro de RMN ¹H do composto **5s** a 400 MHz em CDCl₃.

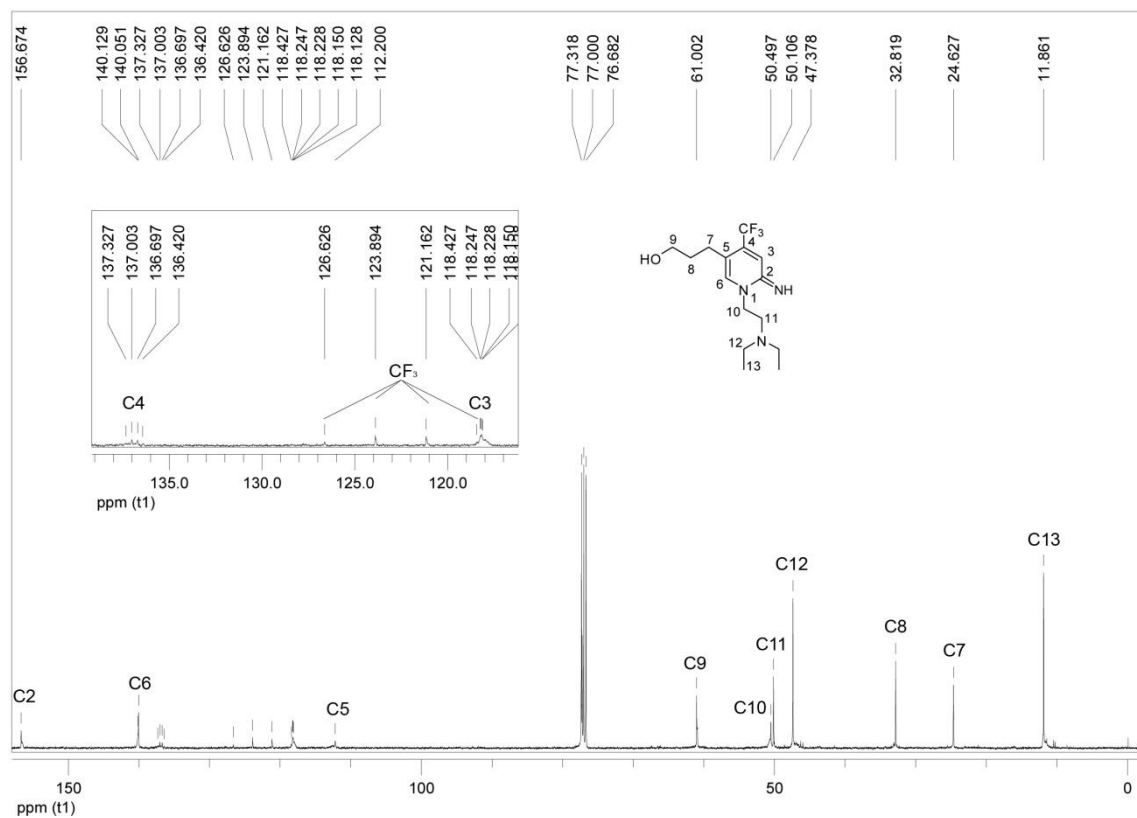


Figura 116 - Espectro de RMN ¹³C do composto **5s** a 100 MHz em CDCl₃.

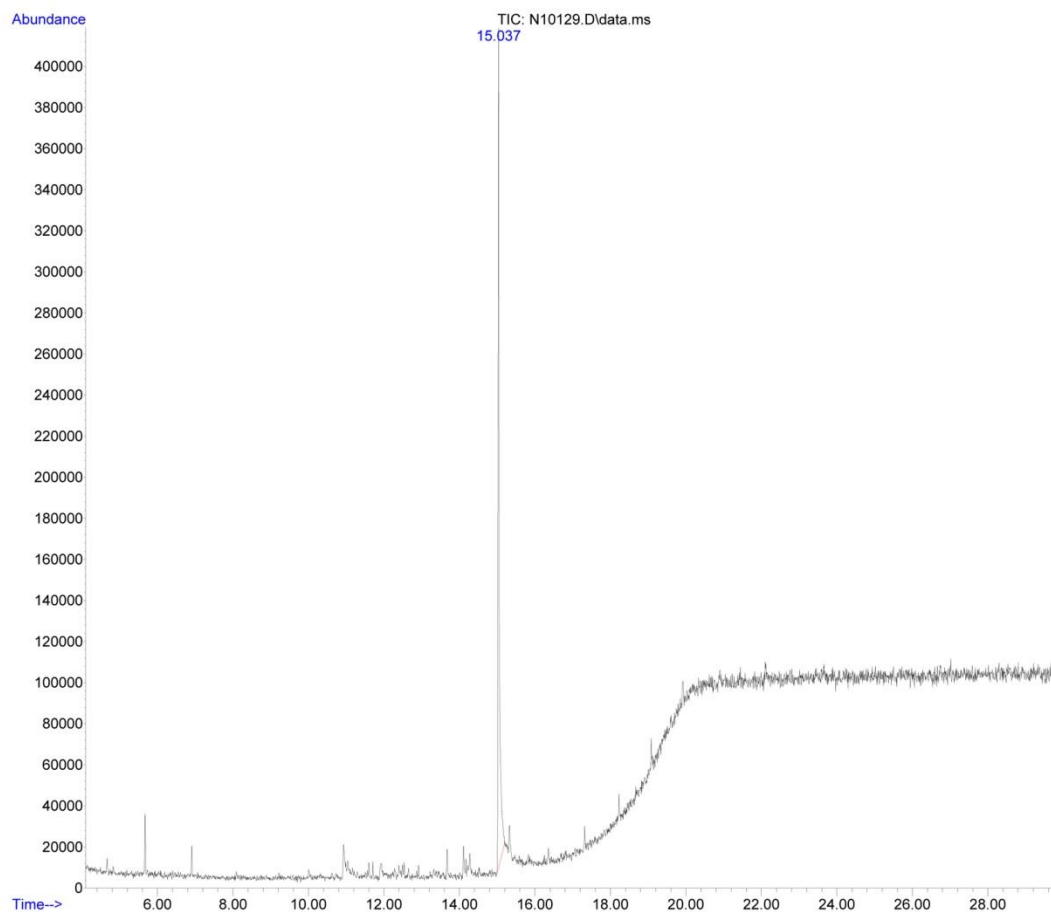


Figura 117 - Cromatograma de íons totais do composto **5s**.

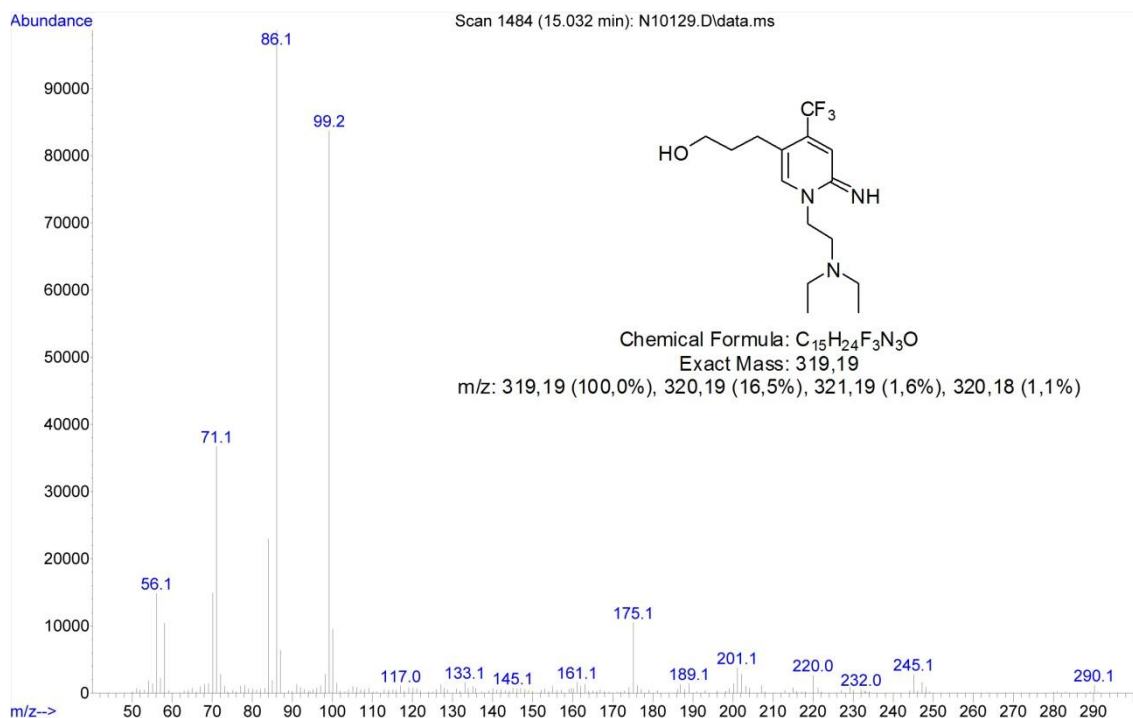


Figura 118 - Espectro de massas (EI, 70 eV) do composto **5s**.

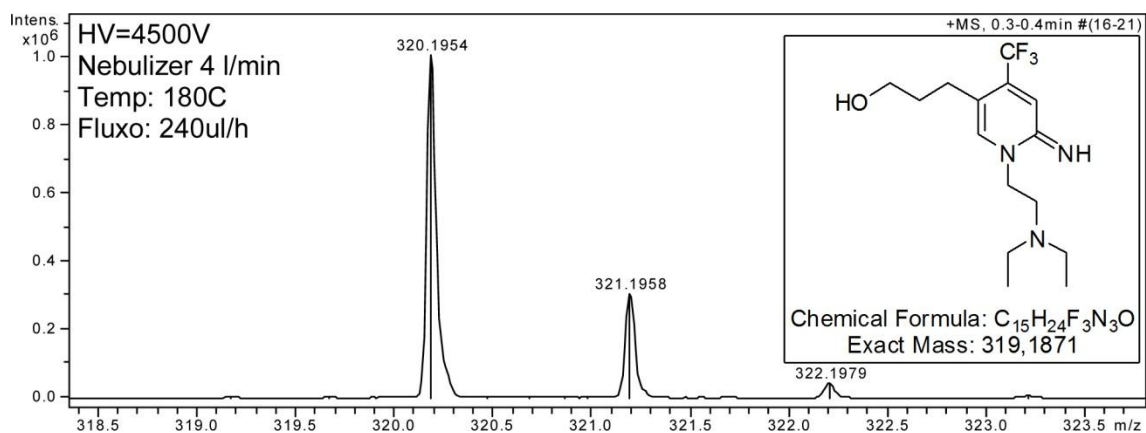


Figura 119 - Espectro de massas de alta resolução do composto **5s**.

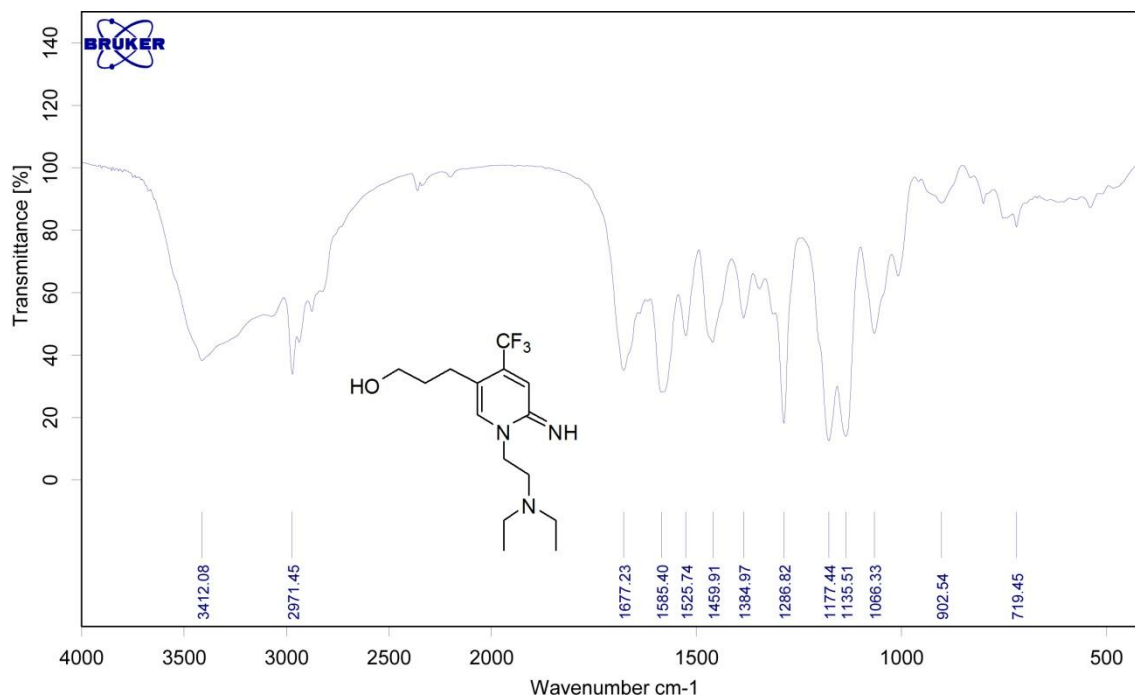


Figura 120 - Espectro de infravermelho do composto **5s**.