

Figura 30: Espectro de (a) RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$  e espectro de (b) RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto [3-(Dipiperidin-fosfonamida)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila **16**

#### 5.4 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 5-19 POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas dos fosfatos e fosfonamidas **5-19** apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os espectros de massa das fosfonamidas apresentam o pico do íon molecular, já os espectros de massa dos fosfatos não mostram o pico relativo ao íon molecular  $M^+$ . Um fragmento encontrado nos espectros dos fosfatos é o pico relativo a massa resultante da quebra de uma etoxila (a etoxila do carbamato). A Figura 31 mostra os fragmentos mais prováveis dos fosfatos. A Figura 32 mostra os fragmentos mais prováveis das fosfonamidas.

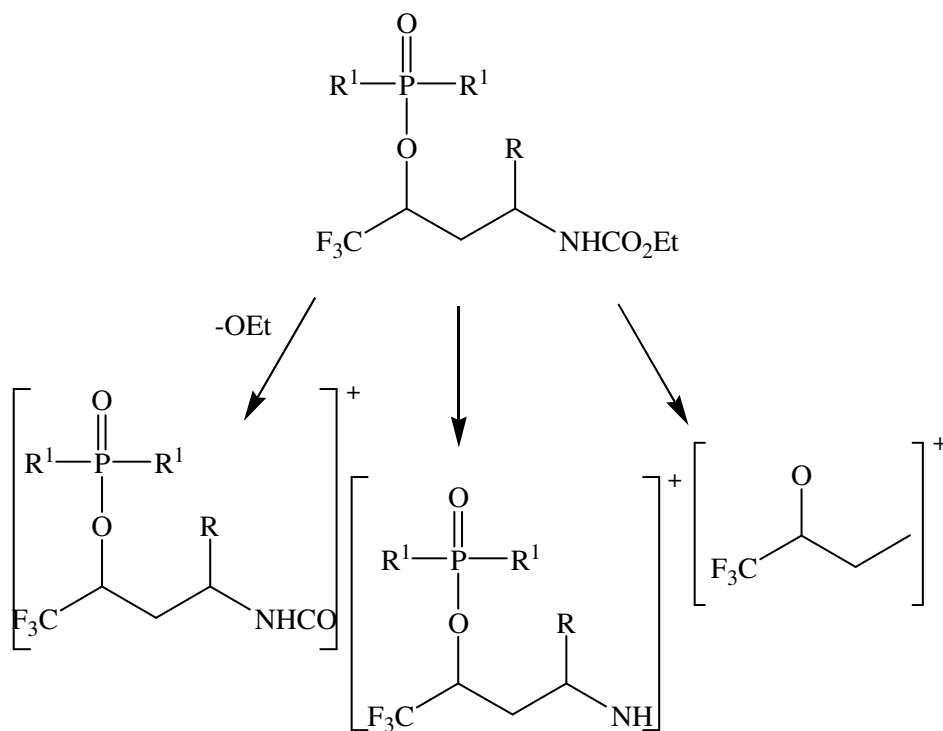


Figura 31: Fragmentos mais prováveis dos fosfatos

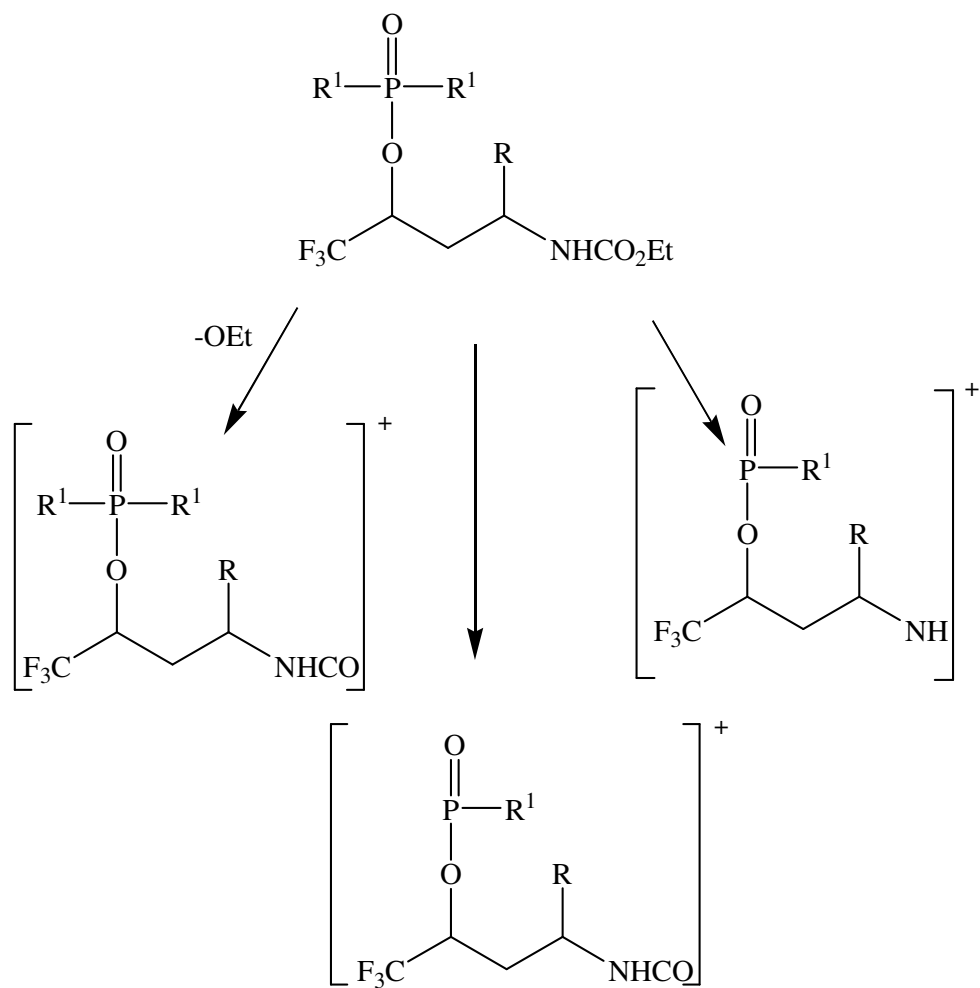


Figura 32: Fragmentos mais prováveis das fosfonamidas

Para visualizar melhor, são apresentados nas Figuras 33 e 34 espectros de massa dos compostos **5** e **17** com alguns fragmentos demonstrados.

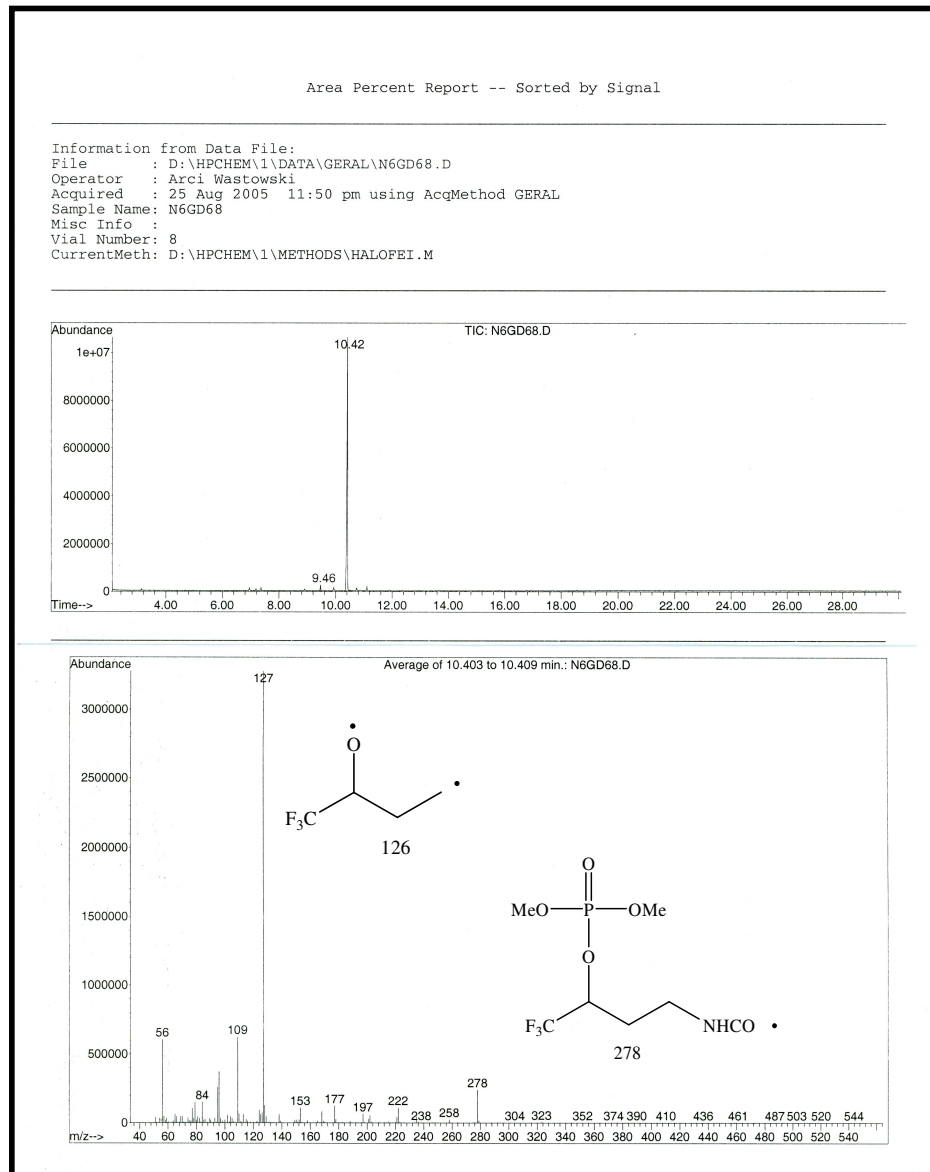


Figura 33: Espectro de massas para o composto 5

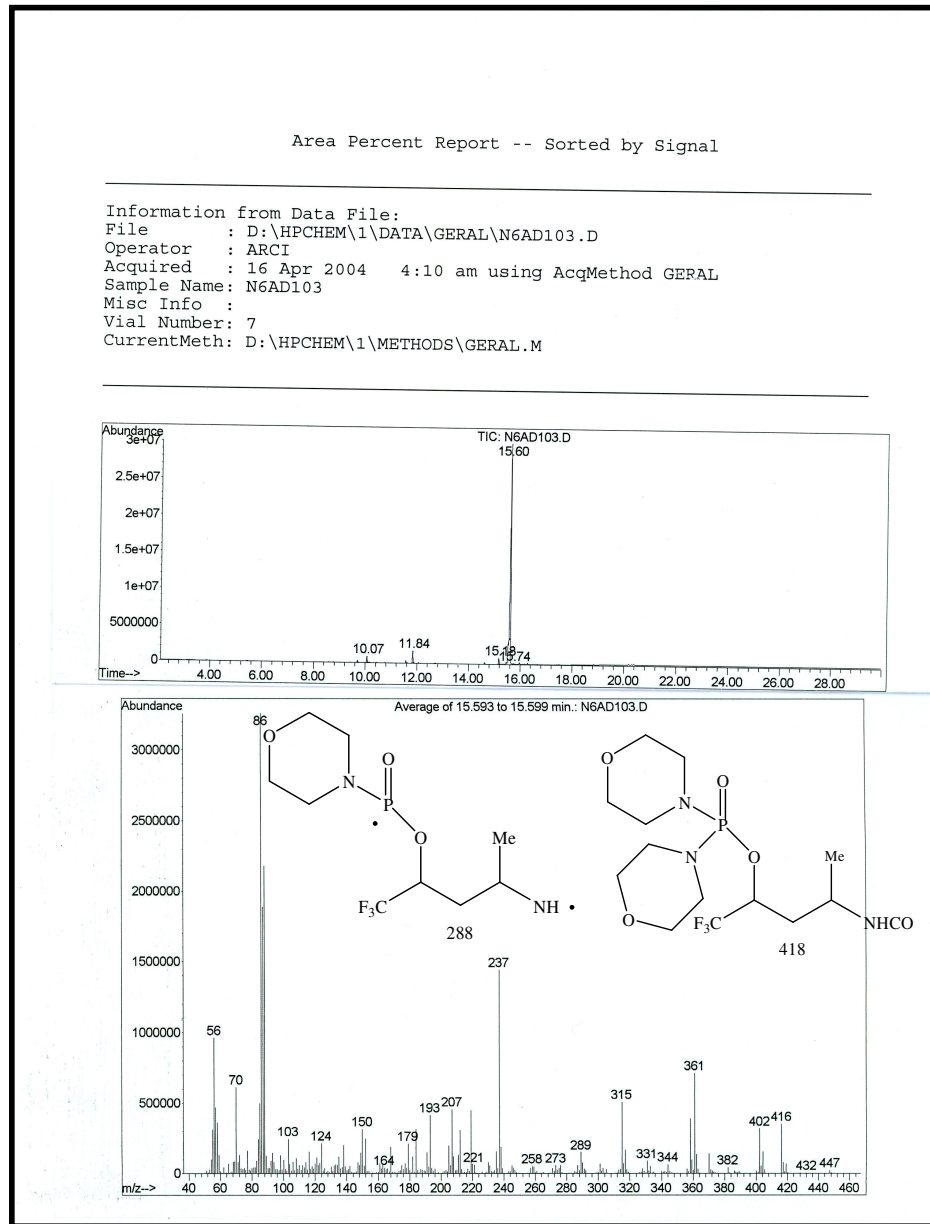


Figura 34: Espectro de massas para o composto 17

### 5.5 – DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A atribuição da estrutura molecular do composto **16** foi confirmada pela difração de Raios-X, o que possibilitou a confirmação da ligação do átomo de fósforo com o oxigênio do amino álcool precursor, bem como sua ligação com duas piperidinas, desta forma, o átomo de fósforo faz cinco ligações (pentavalente) e é tetracoordenado. A Figura 35 mostra a estrutura gerada por Raios-X (ORTEP) para o composto **16**. Os dados cristalográficos, o refinamento da estrutura, as coordenadas atômicas, os ângulos de ligação e os demais dados de Raios-X encontram-se no Anexo I.

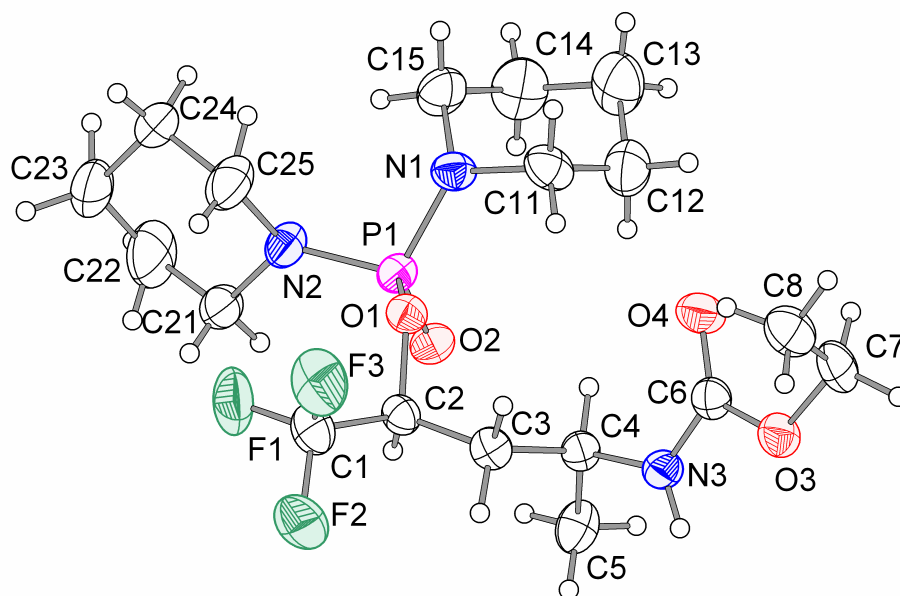


Figura 35: Ortep do composto **16**

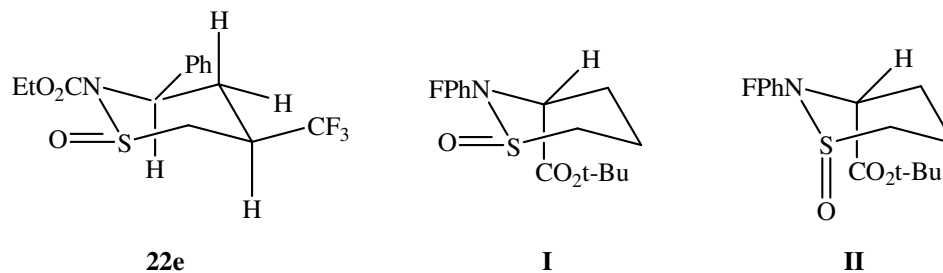
## 5.6 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 22 E 34-36 POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE $^1\text{H}$ E $^{13}\text{C}$

As 1,2,3-oxatiazinanas **22a-c**, **e**, **f** e **34-36** foram obtidas através de ciclização dos amino álcoois com cloreto de tionila, o que implica a entrada de apenas um grupo sulfóxido na molécula, por isso, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  demonstram apenas algumas variações de deslocamentos químicos para os sinais em relação aos amino álcoois, não ocorrendo o surgimento de nenhum novo sinal. Uma diferença é o desdobramento de alguns sinais em dois (H axial e H equatorial). Outra diferença é a multiplicidade, que para os compostos reduzidos, alguns sinais mostram-se alargados e nos espectros dos compostos ciclizados os sinais mostram a multiplicidade bem definida. Demonstraremos os sinais para dois compostos da serie de 1,2,3-oxatiazinanas e os dados espectrais para os demais compostos ciclizados estão descritos na parte experimental.

As Figuras 37 e 38 apresentam os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **22b** e **36** para melhor visualizar os dados espectrais dos compostos ciclizados.

Considerações sobre a estrutura das oxatiazinanas podem ser discutidas pela interpretação das constantes de acoplamento. As constantes de acoplamento do H-4 e H-5 fornecem informação importante sobre a posição dos substituintes do anel de seis membros da oxatiazinana. Foi observado que o H-4 do composto **22e** mostra constante de acoplamento com um H-5 de 13,0 Hz e com o outro H-5 de 6,0 Hz. Estas constantes de acoplamento são consistentes com a posição do grupo fenil em uma posição *pseudo-equatorial*. A constante de acoplamento de um H-5 (em posição *axial*) mostra uma constante de acoplamento geminal com o outro H-5 (em *equatorial*) e constantes de acoplamento vicinal com o H-4 e com o H-6 de 13,0 Hz para estes núcleos. Isto indica que o grupo  $\text{CF}_3$  está em posição *equatorial* e confirma a posição *pseudo-equatorial* do grupo 4-fenil. As mesmas análises feitas nos outros compostos **22** e **34-36** demonstram os mesmos resultados apresentados para o **22e**. É interessante notar que em um estudo recente com análogos das [1,2,3]oxatiazinanas derivadas da homoserina,<sup>95</sup> o grupo 4-*t*-butil carboxil foi descrito em posição *axial*. A Figura 36 mostra a estrutura das

oxatiazinana **22e** desenhada de acordo com a interpretação das constantes de acoplamento de RMN de  $^1\text{H}$  e a estrutura da oxatiazinana análoga descrita na literatura (**I** e **II**).<sup>97</sup>



$$\begin{aligned}J_{H4-H5ax} &= 13.2 \text{ Hz} \\J_{H4-H5eq} &= 6.0 \text{ Hz} \\J_{H5eq-H5ax} &= 14.0 \text{ Hz} \\J_{H5eq-H6} &= 3.0 \text{ Hz} \\J_{H5axH6} &= 13.2 \text{ Hz}\end{aligned}$$

**I** = (2S)-3-(4-Flúor-fenil)-2-oxo-[1,2,3]oxatiazinana-4-ácido carboxílico *tert*-butil éster  
**II** = (2R)-3-(4-Flúor-fenil)-2-oxo-[1,2,3]oxatiazinana-4-ácido carboxílico *tert*-butil éster

Figura 36. Estrutura e constantes de acoplamento de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **22e** e estrutura das oxatiazinanas descritas na literatura.<sup>97</sup>

O espectro de COSY H-H (Anexo II) do composto **22f** confirmou a atribuição dos hidrogênios das oxatiazinanas.



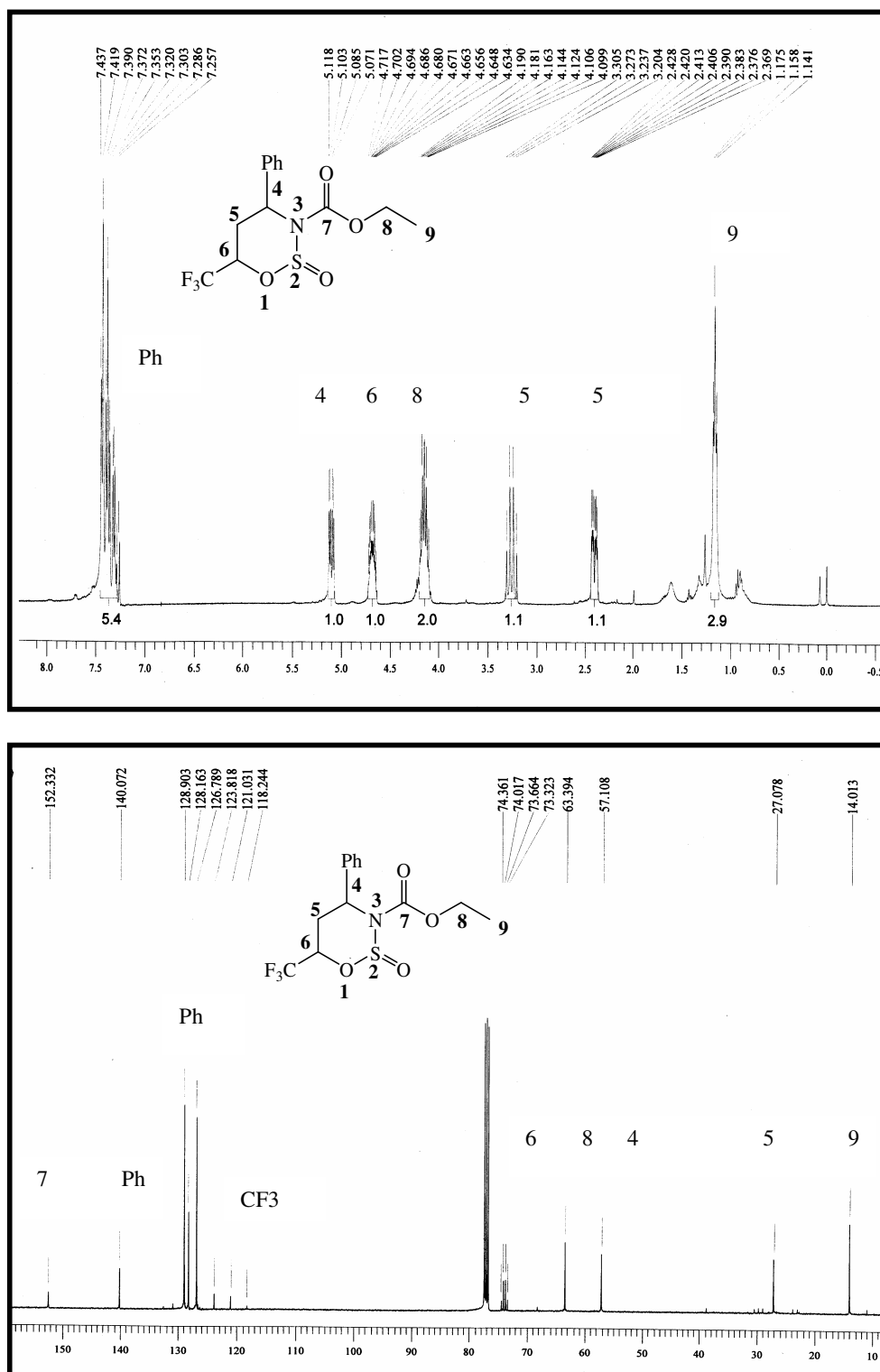


Figura 37: Espectro de (a) RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$  e espectro de (b) RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 4-fenil-2-Oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila **22e**

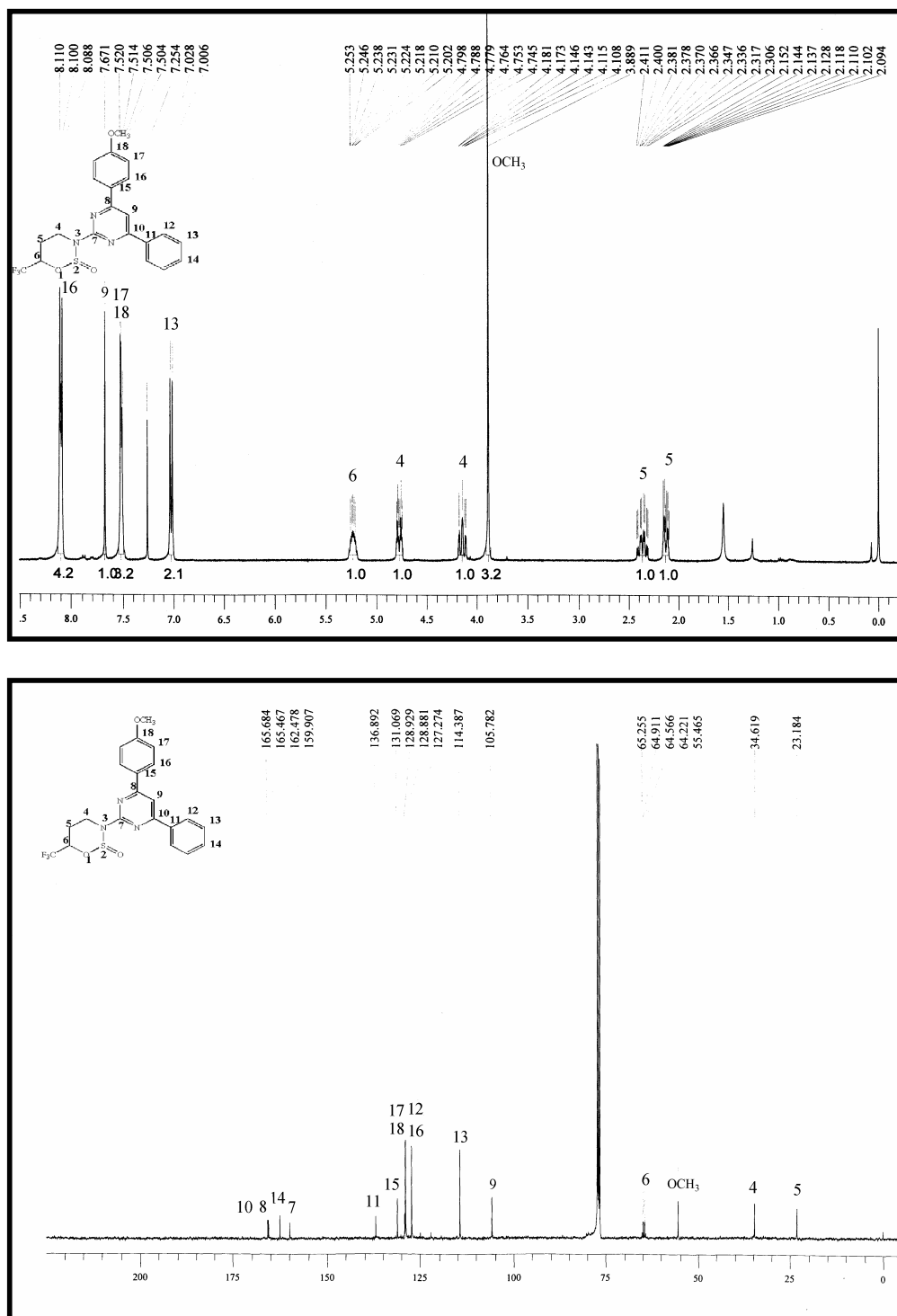


Figura 38: Espectro de (a) RMN  $^1\text{H}$  a 200 MHz em  $\text{CDCl}_3$  e espectro de (b) RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 3-[4-(4-Metoxi-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-2-oxo-6-trifluorometil-[1,2,3]oxatiazinana **36**

## 5.7 - IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS 22 E 34-36 POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massas das oxatiazinanas **22a-c, e, f** e **34-36** apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os espectros de massa da maioria das oxatiazinanas apresentaram o pico do íon molecular  $M^+$ . Um fragmento encontrado nos espectros é o pico relativo a massa resultante da quebra do grupo ligado ao anel na posição 4. A Figura 39 mostra os fragmentos mais prováveis encontrados para as oxatiazinanas **22**. A Figura 40 mostra os fragmentos mais prováveis das oxatiazinanas **34-36**.

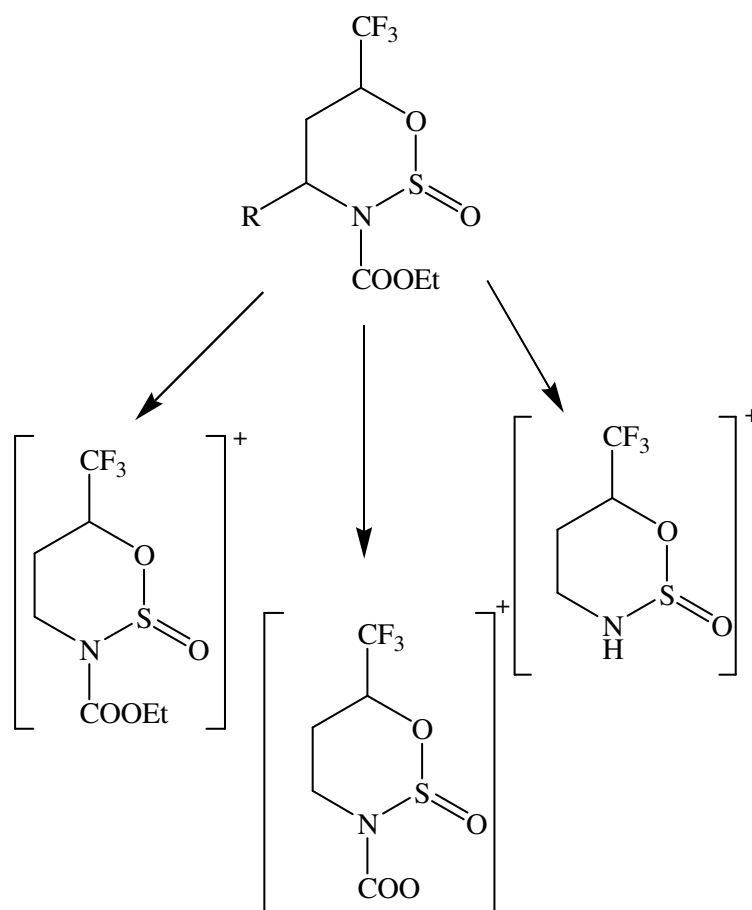


Figura 39: Fragmentos mais prováveis das oxatiazinanas **22**

Para visualizar melhor, são apresentados nas Figuras 41 e 42 espectros de massa dos compostos **22f** e **36** com alguns fragmentos demonstrados.

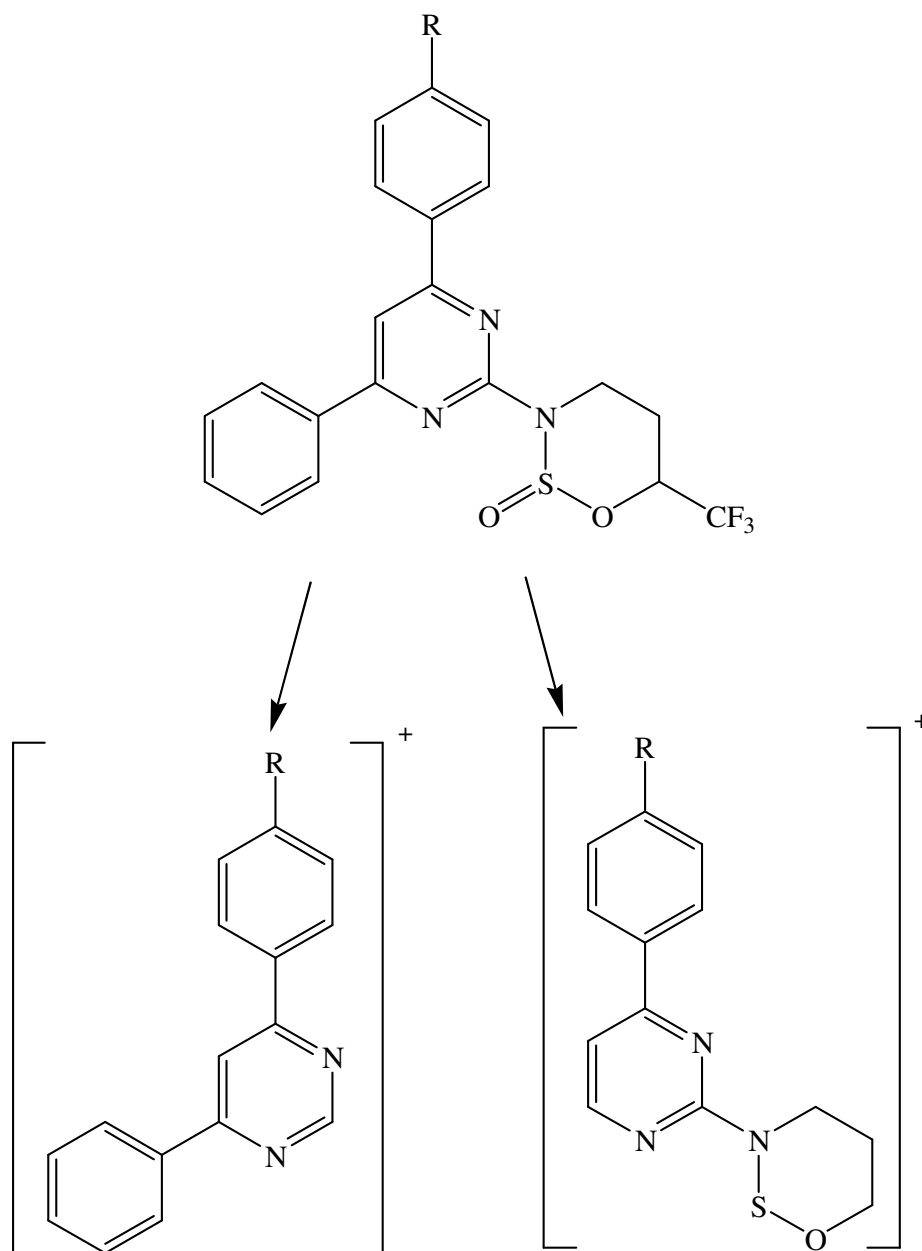
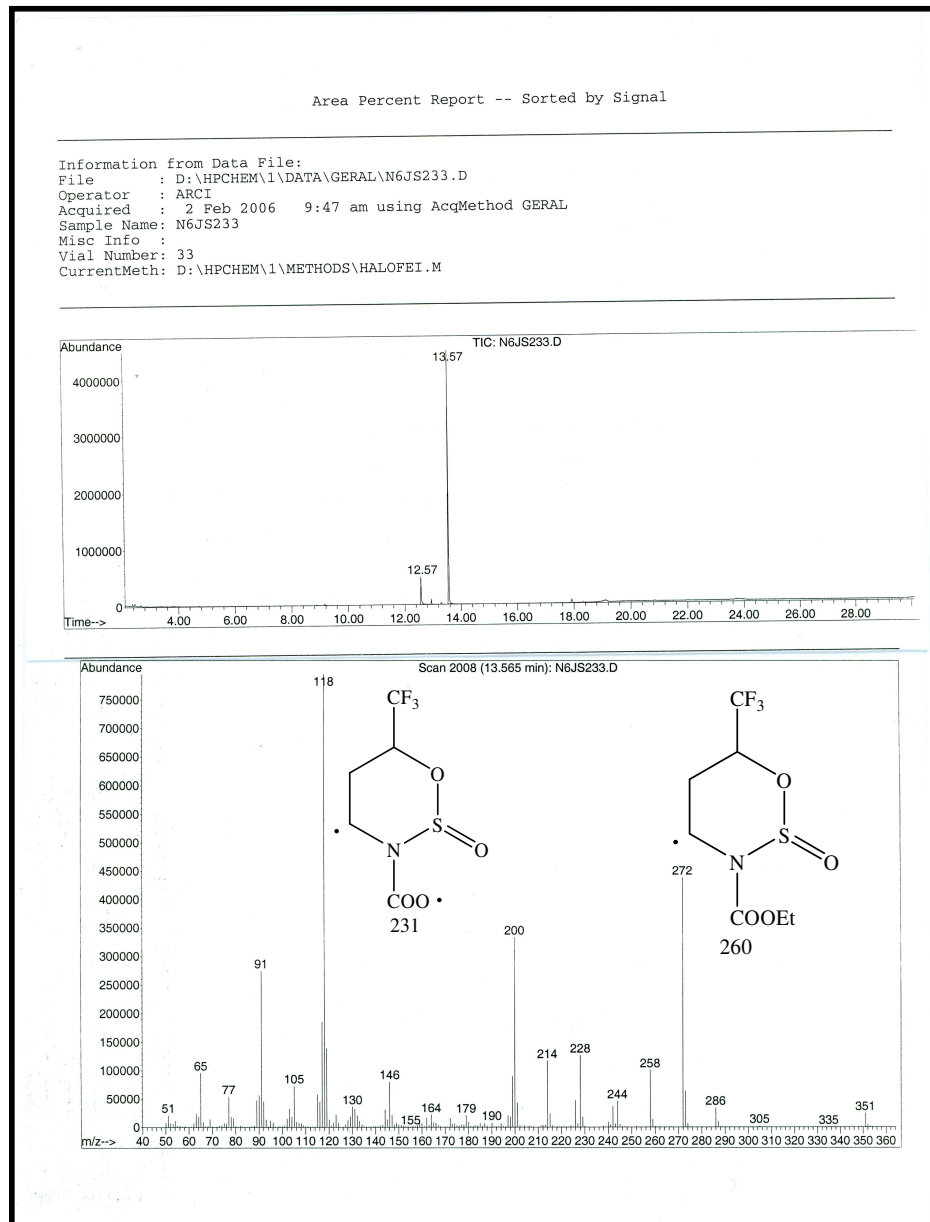
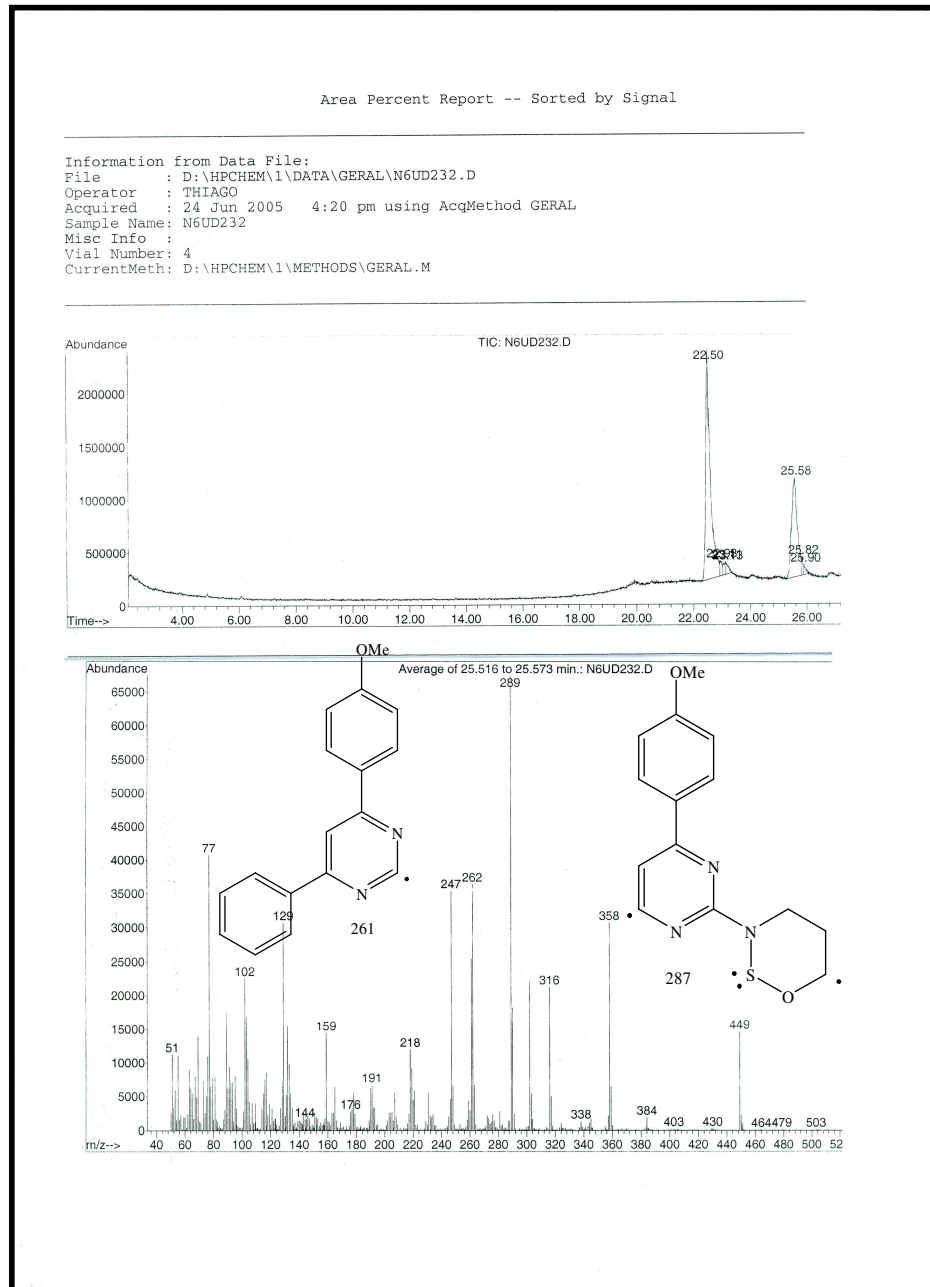


Figura 40: Alguns fragmentos das oxatiazinanas **34-36**

Figura 41: Espectro de massas para o composto **22f**

Figura 42: Espectro de massas para o composto **36**

---

***CONCLUSÃO***

## 6- CONCLUSÃO

Considerando os objetivos e análise dos resultados deste trabalho, concluiu-se que:

- As reações dos amino álcoois (3-hidróxi-4,4,4-trifluor-butil)-carbamatos de etila com oxicloreto de fósforo e álcoois e aminas forneceram os produtos acíclicos fosfatos e fosfonamidas, sendo que em outras condições de reação estes amino álcoois não foram reativos frente à ciclização e portanto, não forneceram oxazafosforinanas.
- Das enonas testadas somente a 4-etóxi-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona sofreu substituição do grupo etoxila por amino pirimidinas.
- O método de redução com  $\text{NaBH}_4$  utilizado para as enamino cetonas (4,4,4-trifluor-3-oxo-1-buten-1-il-carbamatos de etila) foi também efetivo para as enamino cetonas [4-(4,6-difenil-pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas].
- Os amino álcoois (3-hidróxi-4,4,4-trifluor-butil)-carbamato de etila e 4-(4,6-difenil-pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-butan-2-ols reagiram com o cloreto de tionila obtendo-se uma série de 6-trifluormetil oxatiazinanas *N*-carbamoil ou pirimidinil substituídas, com bons rendimentos.
- As oxatiazinanas obtidas neste trabalho diferem das sintetizadas anteriormente devido a posição dos substituintes do anel e pelo fato do oxigênio do grupo sulfóxido ter sido obtido somente na posição equatorial, em vez de uma mistura de isômeros com o oxigênio na posição axial e equatorial, como descrito na literatura.
- Os 3-fosfato-4,4,4-trifluor-but-1-il-carbamatos de etila mostraram um bom potencial na atividade de inibição da enzima acetilcolinesterase.
- Os resultados de modelagem molecular indicam importantes características intermoleculares para a série de fosfatos estudada, como a preferência do grupo fosfato pelo sítio de ligação Ser200 e a estabilização do complexo enzima-inibidor por interações hidrofóbicas.



- As 3-fosfonamidas-4,4,4-trifluor-but-1-il-carbamatos de etila não foram testadas para a inibição da acetilcolinesterase, mas os estudos de modelagem molecular indicam que estes compostos são potencialmente ativos, sendo que é o grupo carbamato que aproxima-se do resíduo de Ser200.
- As oxatiazinas não foram ativas para os microorganismos testados.

***PARTE EXPERIMENTAL***

---

## 7-PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 - MÉTODOS

#### 7.1.1 - ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX – 200 MHz ou BRUKER DPX – 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). A aquisição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  foi feita em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-d}_6$ , tendo como referência TMS, fluorbenzeno e ácido fosfórico em tubos de 5 mm ou 10 mm.

As condições experimentais dos equipamentos são bastante específicas para cada composto, contudo, é possível definir algumas condições padrão que foram utilizadas no registro dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  dos compostos sintetizados neste trabalho. As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX – 200 MHz foram: 200,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 50,32 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; largura de pulso  $9,9\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ) para  $^1\text{H}$  e  $19,5\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ) para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 3,9s para  $^1\text{H}$  e 2,38s para  $^{13}\text{C}$ ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,128875 Hz/ponto para  $^1\text{H}$  e 0,179994 Hz/ponto para  $^{13}\text{C}$ ; temperatura de 298K. As condições utilizadas no espectrômetro BRUKER DPX – 400 MHz foram: 400,13 MHz para  $^1\text{H}$ , 100,62 MHz para  $^{13}\text{C}$ , 162,00 MHz para  $^{31}\text{P}$  e 376,5 MHz para  $^{19}\text{F}$ ; largura de pulso  $8,0\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ) para  $^1\text{H}$ ,  $13,7\mu\text{s}$  ( $90^\circ$ ) para  $^{13}\text{C}$ ; tempo de aquisição 6,5s para  $^1\text{H}$ , 7,6s para  $^{13}\text{C}$ ; número de pontos 65536 com resolução digital do FID 0,677065 Hz/ponto para  $^1\text{H}$ , 0,371260 Hz/ponto para  $^{13}\text{C}$ ; temperatura de 298K.

#### 7.1.2 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Os espectros de massa e respectivos cromatogramas foram obtidos através de um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado um detector de massa seletivo HP 5973 equipado com injetor split-splitless autosampler, coluna capilar cross-linked

HP 5, (30 m de comprimento, 0,32 mm de diâmetro e 0,25 µm de espessura da película), sendo usado hélio como gás de arraste.

### **7.1.3 - PONTO DE FUSÃO**

Os compostos sólidos obtidos tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho kofler REICHERT – THERMOVAR e não foram corrigidos.

### **7.1.4 - ANÁLISE ELEMENTAR**

A análise elementar dos compostos foi determinada em um aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN na Universidade de São Paulo (USP).

### **7.1.5 - CROMATOGRAFIA EM COLUNA QUIRAL**

A cromatografia quiral foi realizada em um aparelho Varian 3800 CG equipado com um injetor splitless, detector FID, e uma coluna capilar feita no laboratório de 2,3-O-pentil-6-O-*iso*-butiril (25 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno, e 0,25 µm de espessura). As seguintes condições foram utilizadas:

- temperatura inicial = 40°C
- temperatura final = 180°C
- taxa de aquecimento = 3°C/min
- pressão = 7 Psi H<sub>2</sub>
- temperatura do injetor = 220°C
- temperatura do detector = 280°C

## **7.2 - MATERIAL UTILIZADO**

### **7.2.1 - SOLVENTES E REAGENTES**

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme procedimentos descritos na literatura.<sup>166</sup>

A cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60A (230-400 Mesh), produzida pela Merck, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados.

Reagentes purificados: Piridina e trietilamina foram destiladas sob KOH.

Reagentes não purificados: TsOH; NaBH<sub>4</sub>; Cloreto de tionila; Oxicloreto de fósforo.

### 7.2.2 - ROTA-EVAPORADOR

Para a remoção dos solventes foram utilizados:

- Evaporador Heidolph VV2000
- Evaporador rotatório RE 47 – Yamato Scientific CO., LTD.

### 7.3 - COMPOSTOS SINTETIZADOS

**Procedimento geral para obtenção de 4,4,4-Trifluor-3-oxo-1-buten-1-il-carbamato de etila (2a-f), 4,4,4-Trifluor-3-hidróxi-butan-1-il-carbamato de etila (3a-f), 4-(Pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (30-32) e 4-(Piridin-2-ilamino)- 1,1,1-trifluor-butan-2-ol (40)**

Os compostos **2a,b,e,f** e **3 a,b,e,f** foram preparados de acordo com a literatura<sup>57</sup> e os compostos **2c,d** e **3 c,d**, **30-32** e **40** são novos e foram sintetizados utilizando-se os mesmos procedimentos. Os compostos **2c,d** e **3c,d** foram purificados por coluna de sílica gel Aldrich 60A (230-400 Mesh), usando diclorometano com 1% de metanol como eluente. Os compostos **30-32** foram purificados por recristalização em etanol. O composto **40** foi purificado por recristalização em hexano.

#### **[5,5,5-trifluor-4-oxo-2-hepten-2-il] carbamato de etila (2c)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (66%); MS EI (70ev): *m/z* (%) = 253 (M<sup>+</sup>, 36), 238 (9), 225 (22), 208 (18), 180 (50), 166 (54), 138 (100), 112 (81), 96 (31), 68 (77); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,02 (t, *J*<sub>H10-H9</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-10); 1,32 (t, *J*<sub>H7-H6</sub> = 7,2 Hz, 3H, H-7); 1,66 (sex, *J*<sub>H9-H10</sub> = 7,4 Hz, *J*<sub>H9-H8</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-9); 2,82 (t, *J*<sub>H8-H9</sub> = 7,4 Hz, 2H, H-8); 4,23 (q, *J*<sub>H6-H7</sub> = 7,2 Hz, 2H, H-6); 5,65 (s, 1H, H-3); 7,27 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =

13,7 (C-10); 14,1 (C-7); 21,8 (C-9); 35,8 (C-8); 62,5 (C-6); 95,7 (C-3); 116,4 ( $J_{C-F}$  = 287,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 151,7 (C-4); 168,9 (C-5); 179,9 ( $J_{C-F}$  = 33,7 Hz, C-2); Fórmula molecular = C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, Análise Elementar calc.: C = 47,43%; H = 5,57%; N = 5,53%; Experimental: C = 47,11%; H = 5,28%; N = 5,44%

**[5,5,5-trifluor-4-oxo-2-octen-2-il] carbamato de etila (2d)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (47%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 267 (M<sup>+</sup>, 11), 238 (11), 225 (100), 194 (17), 179 (5), 166 (47), 138 (14), 68 (41); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,95 (t,  $J_{H11-H10}$  = 6,8 Hz, 3H, H-11); 1,32 (t,  $J_{H7-H6}$  = 7,2 Hz, 3H, H-7); 1,26 – 1,48 (m, 2H, H-10); 1,51 – 1,68 (m, 2H, H-9); 2,84 (t,  $J_{H8-H9}$  = 7,6 Hz, 2H, H-8); 4,23 (q,  $J_{H6-H7}$  = 7,2 Hz, 2H, H-6); 5,64 (s, 1H, H-3); 11,57 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 13,6 (C-11); 14,1 (C-7); 22,4 (C-9); 30,5 (C-10); 33,7 (C-8); 62,5 (C-6); 95,6 (C-3); 116,4 ( $J_{C-F}$  = 287,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 151,7 (C-4); 169,3 (C-5); 179,9 ( $J_{C-F}$  = 34,6 Hz, C-2); Fórmula molecular = C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, Análise Elementar calc.: C = 49,44%; H = 6,03%; N = 5,24%; Experimental C = 49,25%; H = 6,33%; N = 5,42%

**[5,5,5-trifluor-4-hidróxi-heptan-2-il] carbamato de etila (3c)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (60%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 214 (100), 170 (13), 142 (5), 124 (33); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,92 (t,  $J_{H11-H10}$  = 7,0 Hz, 3H, H-10); 1,23 (t,  $J_{H7-H6}$  = 7,0 Hz, 3H, H-7); 1,38 – 1,49 (m, 4H, H-8, H-9); 1,71 – 1,91 (m, 2H, H-3); 3,69 – 3,80 (m, 1H, H-4); 3,97 – 4,14 (m, 1H, H-2); 4,10 (q,  $J_{H7-H8}$  = 7,2 Hz, 2H, H-7); 4,82 (d,  $J_{NH-H4}$  = 6,8 Hz, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 13,6 (C-10); 14,3 (C-7); 18,7 (C-9); 35,6 (C-8); 36,9 (C-3); 48,5 (C-4); 61,1 (C-6); 68,7 ( $J_{C-F}$  = 30,8 Hz, C-2); 125,0 ( $J_{C-F}$  = 280,1 Hz, CF<sub>3</sub>); 157,0 (C-5); Fórmula molecular = C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>, Análise Elementar calc.: C = 46,69%; H = 7,05%; N = 5,44%; Experimental: C = 46,69%; H = 7,05%; N = 5,44%

**[5,5,5-trifluor-4-hidróxi-octan-2-il] carbamato de etila (3d)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (60%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 214 (100), 170 (8), 142 (52), 124 (29); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 0,93 (m, 3H, H-11); 1,24 (t,  $J_{H7-H6}$  = 7,0 Hz, 3H, H-7); 1,25 – 1,34 (m, 4H, H-9,

H-10); 1,48 – 1,52 (m, 1H, H-3); 1,75 – 1,86 (m, 1H, H-3); 3,69 – 3,79 (m, 1H, H-4); 3,98 – 4,23 (m, 1H, H-2); 4,14 (q, 1H,  $J_{H6-H7} = 7,0$  Hz, 2H, H-6); 4,79 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 13,7$  (C-11); 14,3 (C-7); 22,3 (C-10); 27,6 (C-9); 34,5 (C-8); 35,7 (C-3); 48,8 (C-4); 61,1 (C-6); 68,6 ( $J_{\text{C-F}} = 30,5$  Hz, C-2); 125,0 ( $J_{\text{C-F}} = 280,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 157,0 (C-5); Fórmula molecular =  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ , Análise Elementar calc.: C = 48,70%; H = 7,43%; N = 5,16%; Experimental: C = 48,68%; H = 7,05%; N = 5,41%

#### **4-(4,6-difenil-pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (30)**

O produto foi obtido em forma de sólido, branco (26%); (P.F.=154°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 373 ( $\text{M}^+$ , 26), 356 (3), 274 (100), 247 (21), 231 (19), 129 (29), 77 (22);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 1,76 - 1,86$  (m, 1H, H-3); 1,99 – 2,12 (m, 1H, H-3); 3,43 (s, 1H, NH); 3,61 (m, 2H, H-4); 4,13 – 4,16 (m, 1H, H-2); 7,53 – 7,54 (m, 6H, H-11, H-12, H-15, H-16); 7,73 (s, 1H, H-7); 8,26 (m, 4H, H-10, H-14);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta = 29,3$  (C-3); 36,9 (C-4); 66,6 ( $J_{\text{C-F}} = 29,7$  Hz, C-2); 101,5 (C-7); 125,9 ( $J_{\text{C-F}} = 281,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 126,8 (C-10, C-14); 128,4 (C-12, C-16); 130,3 (C-11, C-15); 137,2 (C-9); 162,5 (C-8, C-6); 164,5 (C-5); Fórmula molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ , Análise Elementar calc.: C = 64,34%; H = 4,86%; N = 11,25%; Experimental: C = 64,33%; H = 5,31%; N = 11,06%

#### **4-[4-(4-cloro-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-ilamino]-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (31)**

O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo escuro (85%); (P.F.=102°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 407 ( $\text{M}^+$ , 18), 390 (4), 308 (100), 280 (18), 265 (18), 230 (10), 162 (18), 127 (33), 77 (33);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1,72 - 1,79$  (m, 2H, H-3); 3,33 – 3,43 (m, 1H, H-2); 3,83 – 3,96 (m, 2H, H-4); 5,28 (s, 1H, OH); 5,71 (t,  $J_{\text{NH-H4}} = 5,8$  Hz, 1H, NH); 7,15 (s, 1H, H-7); 7,23 – 7,39 (m, 5H, H-11, H-12, H-15); 7,81 – 7,88 (m, 4H, H-10, H-14);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 30,7$  (C-3); 36,7 (C-4); 67,1 ( $J_{\text{C-F}} = 31,7$  Hz, C-2); 103,6 (C-7); 125,4 (q,  $J_{\text{C-F}}=282,0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127,0 (C-14); 128,3 (C-10); 128,9 (C-15); 129,1 (C-11); 130,8 (C-16); 135,6 (C-12); 136,9 (C-9); 137,0 (C-13); 163,2 (C-6); 164,8 (C-8); 166,4 (C-5); Fórmula molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ , Análise Elementar calc.: C = 58,90%; H = 4,20%; N = 10,30%; Experimental: C = 59,75%; H = 4,45%; N = 9,14%

**4-[4-(4-metóxi-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-ilamino]-1,1,1-trifluor-butan-2-ol****(32)**

O produto foi obtido em forma de sólido, laranja (61%); (P.F.= 62°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 403 ( $M^+$ , 20), 386 (4), 304 (100), 277 (26), 261 (15), 159 (15), 129 (21), 77 (26);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,86 – 1,88 (m, 2H, H-3); 3,50 – 3,54 (m, 1H, H-2); 3,87 (m, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,02 – 4,14 (m, 2H, H-4); 5,64 (t,  $J_{\text{NH-H4}}$  = 5,2 Hz, 1H, NH); 5,82 (s, 1H, OH); 7,00 – 7,02 (d,  $J_{\text{H15-H14}}$  = 8,8 Hz, 2H, H-15); 7,35 (s, 1H, H-7); 7,49 – 7,51 (m, 3H, H-11, H-12); 7,98 – 8,02 (m, 4H, H-10, H-14);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 31,0 (C-3); 36,6 (C-4); 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 66,9 ( $J_{\text{C-F}}$  = 30,5 Hz, C-2); 103,4 (C-7); 114,2 (C-14); 125,6 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 281,8 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 127,0 (C-10); 128,5 (C-15); 128,8 (C-11); 130,6 (C-12); 137,4 (C-9); 137,8 (C-13); 161,5 (C-16); 161,8 (C-6); 163,5 (C-8); 165,5 (C-5); Fórmula molecular =  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ , Análise Elementar calc.: C = 62,53%; H = 5,00%; N = 10,42%;

**4-(piridin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (40)**

O produto foi obtido em forma de sólido, bege (71%); (P.F.= 94°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 220 ( $M^+$ , 28), 121 (100), 94 (28);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 1,60 – 1,75 (m, 1H, H-3); 1,80 – 1,96 (m, 1H, H-3); 3,32 – 3,44 (m, 2H, H-4); 3,98 – 4,09 (m, 1H, H-2); 6,27 (d, 1H,  $J_{\text{OH-H9}}$  = 6,4 Hz, 1H, OH); 6,44 – 6,50 (m, 2H, H-6, H-8); 6,55 (t,  $J_{\text{NH-H4}}$  = 5,4 Hz, 1H, NH); 7,31 – 7,40 (m, 1H, H-7); 7,96 (d,  $J_{\text{H9-H8}}$  = 3,8 Hz, 1H, H-9);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 29,4 (C-3); 36,5 (C-4); 66,4 ( $J_{\text{C-F}}$  = 29,7 Hz, C-2); 108,1 (C-6); 111,4 (C-8); 125,9 ( $J_{\text{C-F}}$  = 281,4 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 136,4 (C-7); 147,3 (C-9); 158,7 (C-5); Fórmula molecular =  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ , Análise Elementar calc.: C = 49,09%; H = 5,04%; N = 12,72%; Experimental: C = 49,72%; H = 4,53%; N = 12,84%

**Procedimento geral para obtenção de [3-(Fosfato)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila e [3-(Fosfonamida-4,4,4-trifluor-but-1-il)-carbamato de etila (5-19)**

O  $\gamma$ -amino álcool correspondente (1 mmol) em tolueno (8 mL) foi colocado em agitação a 110°C sob atmosfera de argônio com Dean-Stark por 1h. A reação foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente, então, piridina (0,16mL, 2mmol) foi acrescentada e após cinco minutos a mistura foi resfriada a 0°C. Foi



então acrescentado  $\text{POCl}_3$  (0,1mL, 1 mmol) e logo em seguida o banho de gelo foi removido. A reação ficou em agitação por 5h a temperatura ambiente com a formação de sólido, e então, álcool ou amina (1mL) foi acrescentado. Quando álcool foi usado, o sólido dissolve-se. Quando amina foi usada, aquecimento foi observado. A reação ficou em agitação por mais 0,5h a temperatura ambiente. O solvente foi removido no rota evaporador,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL) foi acrescentado e a solução foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10mL). A fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), e o solvente foi removido no rota evaporador.

Os compostos **5-19** foram purificados por coluna de sílica gel Aldrich 60A (230-400 Mesh), usando clorofórmio com 1%, 2% ou 5% de metanol como eluente.

#### **[3-(Dimetóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (5)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (70%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 278 (7), 127 (100), 109 (18);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,84 – 1,91 (m, 1H, H-3); 2,08 – 2,10 (m, 1H, H-3); 3,17 – 3,20 (m, 1H, H-4); 3,55 – 3,63 (m, 1H, H-4); 3,81 (d, 3H,  $J_{\text{H9-P}}$  = 11,6 Hz, H-9); 3,83 (d, 3H,  $J_{\text{H9-P}}$  = 11,2 Hz, H-9'); 4,11 (q, 2H,  $J_{\text{H7-H8}}$  = 7,0 Hz, H-7); 4,71 – 4,76 (m, 1H, H-2); 5,66 (brs, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,25 (C-8); 29,31 (C-3); 35,42 (C-4); 54,66 (C-9); 60,54 (C-7); 72,42 ( $J_{\text{C-F}}$  = 32,7 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 3,6 Hz, C-2); 123,34 ( $J_{\text{C-F}}$  = 278,7 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 6,4 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 156,60 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -77,78;  $^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0,92; Fórmula molecular =  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_6\text{P}$ , Massa Molecular = 323,21; Análise Elementar calc.: C = 33,45%; H = 3,30%; N = 4,33%; Experimental: C = 33,45%; H = 3,50%; N = 4,33%

#### **[3-(Dietóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (6)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (50%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 306 (10), 278 (5), 250 (17), 155 (100), 127 (57);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,2 Hz, H-8); 1,37 (dt, 3H,  $J_{\text{H10-H9}}$  = 7,0 Hz,  $J_{\text{H10-P}}$  = 1,2 Hz, H-10); 1,39 (dt, 3H,  $J_{\text{H10'-H9'}}$  = 7,0 Hz,  $J_{\text{H10'-P}}$  = 1,2 Hz, H-10'); 1,84 – 1,93 (m, 1H, H-3); 2,05 – 2,18 (m, 1H, H-3); 3,15 – 3,22 (m, 1H, H-4); 3,60 – 3,66 (m, 1H, H-4); 4,09 – 4,25 (m, 6H, H-7, H-9, H-9'); 4,63 – 4,82 (m, 1H, H-2); 5,80 (brs,

1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 15,60 (C-8); 15,95 ( $J_{\text{C-P}}$  = 7,1 Hz, C-10); 29,20 (C-3); 35,48 (C-4); 60,71 (C-7); 63,52 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,6 Hz, C-9); 64,73 ( $J_{\text{C-P}}$  = 6,6 Hz, C-9'); 72,27 ( $J_{\text{C-F}}$  = 32,4 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 4,9 Hz, C-2); 123,52 ( $J_{\text{C-F}}$  = 278,8 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 6,3 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 156,66 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -77,68;  $^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -1,16; Fórmula molecular =  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_6\text{P}$ , Massa Molecular = 351,26; Análise Elementar calc.: C = 37,61%; H = 6,03%; N = 3,99%; Experimental: C = 37,81%; H = 6,01%; N = 3,74%

### **[3-(Bis-alilóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (7)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (40%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 330 (6), 318 (6), 179 (100), 124 (22), 110 (10);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,20 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 6,6 Hz, H-8); 1,74 – 1,88 (m, 1H, H-3); 1,97 – 2,10 (m, 1H, H-3); 3,16 – 3,29 (m, 1H, H-4); 3,46 – 3,57 (m, 1H, H-4); 4,06 – 4,16 (m, 2H, H-7); 4,47 – 4,63 (m, 4H, H-9); 4,66 – 4,76 (m, 1H, H-2); 5,16 – 5,43 (m, 4H, H-11); 5,84 – 6,02 (m, 2H, H-10);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,44 (C-8); 29,07 (C-3); 35,38 (C-4); 60,69 (C-7); 68,05 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,8 Hz, C-9); 68,86 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,4 Hz, C-9'); 72,38 ( $J_{\text{C-F}}$  = 32,7 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 4,3 Hz, C-2); 118,14 (C-11); 118,90 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,4 Hz, C-11); 131,61 ( $J_{\text{C-P}}$  = 7,1 Hz, C-10); 132,29 ( $J_{\text{C-P}}$  = 7,0 Hz, C-10'); 156,62 (C-6); Fórmula molecular =  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ , Massa Molecular = 375,28; Análise Elementar calc.: C = 41,61%; H = 5,64%; N = 3,73%; Experimental: C = 41,73%; H = 5,95%; N = 3,33%

### **[3-(Dimetóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila (8)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (98%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 292 (7), 249 (2), 211 (5), 127 (100), 109 (21), 96 (15), 70 (26);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,4 Hz, H-8); 1,26 (d, 3H,  $J_{\text{CH}_3\text{-H}_4}$  = 6,2 Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,83 – 1,92 (m, 1H, H-3); 2,04 – 2,11 (m, 1H, H-3); 3,77 (d, 3H,  $J_{\text{H9-P}}$  = 11,0 Hz, H-9); 3,79 (d, 3H,  $J_{\text{H9'-P}}$  = 10,8 Hz, H-9'); 3,85 – 3,97 (m, 1H, H-4); 4,10 (q, 2H,  $J_{\text{H7-H8}}$  = 7,0 Hz, H-7); 4,71 – 4,79 (m, 1H, H-2); 5,00 (brs, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,36 (C-8); 19,97 ( $\text{CH}_3$ ); 36,26 (C-3); 43,14 (C-4); 54,12 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,5 Hz, C-9); 54,59 ( $J_{\text{C-P}}$  = 6,3 Hz, C-9); 60,51 (C-7); 72,54 ( $J_{\text{C-F}}$  = 33,0 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 5,0 Hz, C-2); 123,39 ( $J_{\text{C-F}}$  = 279,3 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 5,9 Hz,

CF<sub>3</sub>); 155,80 (C-6); <sup>19</sup>F RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -77,94; <sup>31</sup>P RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -0,22; Fórmula molecular = C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>P, Massa Molecular = 337,23; Análise Elementar calc.: C = 35,62%; H = 5,68%; N = 4,15%; Experimental: C = 35,63%; H, 5,71%; N, 4,06%

**[3-(Dietóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila (9)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (43%); MS EI (70ev): *m/z* (%) = 320 (10), 292 (3), 250 (14), 155 (100), 127 (42), 70 (25); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,23 (t, 3H, *J*<sub>H8-H7</sub> = 6,8 Hz, H-8); 1,26 (d, 3H, *J*<sub>CH3-H4</sub> = 6,4 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,34 (dt, 3H, *J*<sub>H10-H9</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>H10-P</sub> = 0,8 Hz, H-10); 1,37 (dt, 3H, *J*<sub>H10'-H9'</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>H10'-P</sub> = 0,8 Hz, H-10'); 1,86 – 1,90 (m, 1H, H-3); 2,05 – 2,12 (m, 1H, H-3); 3,90 – 3,93 (m, 1H, H-4); 4,10 (q, 2H, *J*<sub>H7-H8</sub> = 6,8 Hz, H-7); 4,07 – 4,22 (m, 6H, H-7, H-9, H-9'); 4,70 – 4,75 (m, 1H, H-2); 5,01 (brs, 1H, NH); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14,49 (C-8); 15,91 (*J*<sub>C-P</sub> = 7,8 Hz, C-10); 16,03 (*J*<sub>C-P</sub> = 6,1 Hz, C-10); 20,43 (CH<sub>3</sub>); 36,39 (C-3); 43,42 (C-4); 60,66 (C-7); 63,56 (*J*<sub>C-P</sub> = 5,7 Hz, C-9); 64,57 (*J*<sub>C-P</sub> = 6,7 Hz, C-9'); 72,31 (*J*<sub>C-F</sub> = 33,0 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 4,8 Hz, C-2); 123,55 (*J*<sub>C-F</sub> = 278,8 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 6,3 Hz, CF<sub>3</sub>); 155,82 (C-6); <sup>19</sup>F RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -77,86; <sup>31</sup>P RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -1,76; Fórmula molecular = C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>P, Massa Molecular = 365,28; Análise Elementar calc.: C = 39,46%; H = 6,35%; N = 3,83%; Experimental: C = 39,46%; H = 6,35%; N = 3,83%

**[3-(Bis-alilóxi-fosfato)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila (10)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (40%); MS EI (70ev): *m/z* (%) = 344 (6), 179 (100), 211 (15), 139 (36), 124 (39); <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,23 (t, 6H, *J*<sub>H8-H7</sub> = 7,0 Hz, H-8, CH<sub>3</sub>); 1,83 – 1,94 (m, 1H, H-3); 2,02 – 2,17 (m, 1H, H-3); 3,89 – 3,92 (m, 1H, H-4); 4,10 (q, 2H, *J*<sub>H7-H8</sub> = 7,0 Hz, H-7); 4,53 – 4,64 (m, 4H, H-9); 4,69 – 4,81 (m, 1H, H-2); 5,23 – 5,44 (m, 4H, H-11); 5,86 – 6,03 (m, 2H, H-10); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 14,20 (C-8); 19,90 (CH<sub>3</sub>); 36,08 (C-3); 43,09 (C-4); 60,22 (C-7); 67,93 (*J*<sub>C-P</sub> = 4,9 Hz, C-9); 68,58 (*J*<sub>C-P</sub> = 6,3 Hz, C-9'); 72,65 (*J*<sub>C-F</sub> = 33,7 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 5,1 Hz, C-2); 117,15 (*J*<sub>C-P</sub> = 4,2 Hz, C-11); 118,42 (*J*<sub>C-P</sub> = 6,9 Hz, C-11); 123,29 (*J*<sub>C-F</sub> = 278,2 Hz, *J*<sub>C-P</sub> = 6,0 Hz, CF<sub>3</sub>); 131,63 (*J*<sub>C-P</sub> = 4,0 Hz, C-10); 132,06 (*J*<sub>C-P</sub> = 6,9 Hz, C-10); 155,80 (C-6); Fórmula molecular = C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>P, Massa Molecular = 389,31; Análise Elementar calc.:

C = 43,19%; H = 5,95%; N = 3,60%; Experimental: C = 42,63%; H = 5,39%; N = 3,49%

**[3-(Dimetóxi-fosfato)-1-fenil-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (11)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (40%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 399 ( $M^+$ , 2), 273 (16), 244 (100), 200 (68), 77 (29);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,20 (t, 3H,  $J_{H8-H7}$  = 7,0 Hz, H-8); 2,28 – 2,48 (m, 2H, H-3), 3,77 (d, 3H,  $J_{H9-P}$  = 11,2 Hz, H-9); 3,84 (d, 3H,  $J_{H9'-P}$  = 11,2 Hz, H-9'); 4,08 (q, 2H,  $J_{H7-H8}$  = 7,0 Hz, H-7); 4,46 – 4,60 (m, 1H, H-2); 4,88 (dt, 1H, H-4); 5,63 (d, 1H,  $J_{NH-H4}$  = 7,2 Hz, NH); 7,28 – 7,36 (m, 5H, Ph);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,38 (C-8); 36,33 (C-3); 51,67 (C-4); 54,64 ( $J_{C-P}$  = 6,4 Hz, C-9); 54,80 ( $J_{C-P}$  = 5,6 Hz, C-9'); 60,82 (C-7); 72,46 ( $J_{C-F}$  = 33,0 Hz,  $J_{C-P}$  = 4,8 Hz, C-2); 126,66, 128,07, 128,92, 140,10 (6C, Ph); 123,4 ( $J_{C-F}$  = 280,0 Hz,  $J_{C-P}$  = 5,7 Hz,  $CF_3$ ); 155,72 (C-6);  $^{19}F$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -77,98;  $^{31}P$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -0,19; Fórmula molecular =  $C_{19}H_{25}F_3NO_6P$ , Massa Molecular = 451,38; Análise Elementar calc.: C = 45,12%; H = 5,30%; N = 3,51%; Experimental: C = 45,14%; H = 5,33%; N = 3,39%

**[3-(Dietóxi-fosfato)-1-fenil-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (12)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (33%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 427 ( $M^+$ , 4), 382 (2), 272 (16), 244 (100), 200 (66), 155 (97), 127 (36), 77 (22);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,20 (t, 3H,  $J_{H8-H7}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,33 (t, 3H,  $J_{H10-H9}$  = 7,0 Hz, H-10); 1,37 (t, 3H,  $J_{H10'-H9'}$  = 7,0 Hz, H10'); 2,28 – 2,39 (m, 2H, H-3); 4,03 – 4,23 (m, 6H, H-7, H-9, H-9'); 4,48 – 4,62 (m, 1H, H-2); 4,90 (dt, 1H, H-4); 5,71 (d, 1H,  $J_{NH-H4}$  = 7,2 Hz, NH); 7,28 – 7,41 (m, 5H, Ph);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,42 (C-8); 15,81 ( $J_{C-P}$  = 7,2 Hz, C-10); 15,99 ( $J_{C-P}$  = 6,4 Hz, C-10'); 36,52 (C-3); 51,75 (C-4); 60,85 (C-7); 63,55 ( $J_{C-P}$  = 5,5 Hz, C-9); 64,61 ( $J_{C-P}$  = 6,4 Hz, C-9'); 72,20 ( $J_{C-F}$  = 32,5 Hz,  $J_{C-P}$  = 4,8 Hz, C-2); 126,39 ( $J_{C-F}$  = 230,9 Hz,  $CF_3$ ); 126,59, 127,99, 128,88, 140,44 (6C, Ph); 155,76 (C-6);  $^{19}F$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -77,89;  $^{31}P$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -0,99; Fórmula molecular =  $C_{17}H_{25}F_3NO_6P$ , Massa Molecular = 427,35; Análise Elementar calc.: C = 47,78%; H = 5,90%; N = 3,28%; Experimental: C = 47,40%; H = 5,22%; N = 3,87%

**[3-(Bis-alilóxi-fosfato)-1-fenil-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (13)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (30%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 451 ( $M^+$ , 3), 272 (29), 244 (100), 200 (76), 179 (63), 79 (32), 57 (12);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,12 (t, 3H,  $J_{H8-H7}$  = 7,2 Hz, H-8); 2,16 – 2,37 (m, 2H, H-3); 4,01 (q, 2H,  $J_{H7-H8}$  = 7,2 Hz, H-7); 4,09 – 4,16 (m, 1H, H-4); 4,36 – 4,63 (m, 5H, H-9, H-2); 5,13 – 5,44 (m, 4H, H-11); 5,81 – 6,00 (m, 2H, H-10); 7,19 – 7,63 (5H, Ph);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,40 (C-8); 36,44 (C-3); 44,51 (C-4); 60,97 (C-7); 68,15 ( $J_{C-P}$  = 3,4 Hz, C-9); 68,87 ( $J_{C-P}$  = 5,6 Hz, C-9'); 72,47 ( $J_{C-F}$  = 33,10 Hz,  $J_{C-P}$  = 4,8 Hz, C-2); 118,25 (C-11); 118,78 ( $J_{C-P}$  = 7,0 Hz, C-11'); 123,40 ( $J_{C-F}$  = 280,00 Hz,  $J_{C-P}$  = 6,2 Hz,  $CF_3$ ); 126,58, 128,05, 128,93 (Ph); 131,85 ( $J_{C-P}$  = 7,0 Hz, C-10); 132,29 ( $J_{C-P}$  = 6,2 Hz, C-10'); 140,36 (Ph); 155,83 (C-6); Fórmula molecular =  $C_{19}H_{25}F_3NO_6P$ , Massa Molecular = 451,38; Análise Elementar calc.: C = 50,56%; H = 5,58%; N = 3,10%; Experimental: C = 50,64%; H = 5,43%; N = 3,38%

**[3-(Dipiperidin-fosfonamida)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (14)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (36%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 429 ( $M^+$ , 4), 384 (4), 233 (10), 84 (100);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,22 (t, 3H,  $J_{H8-H7}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,54 (m, 12H, H-10, H-11); 1,70 – 1,85 (m, 1H, H-3); 1,96 – 2,11 (m, 1H, H-3); 3,08 – 3,10 (m, 8H, H-9); 3,54 – 3,70 (m, 2H, H-4); 4,01 – 4,16 (m, 2H, H-7); 4,55 – 4,72 (m, 1H, H-2); 6,37 (brs, 1H, NH);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,49 (C-8); 24,32 ( $J_{C-P}$  = 6,9 Hz, C-11); 25,80 ( $J_{C-P}$  = 5,8 Hz, C-10); 25,95 ( $J_{C-P}$  = 4,9 Hz, C-10'); 29,55 (C-3); 35,28 (C-4); 45,31 ( $J_{C-P}$  = 2,4 Hz, C-9); 45,42 ( $J_{C-P}$  = 2,9 Hz, C-9'); 60,45 (C-7); 69,92 ( $J_{C-F}$  = 32,20 Hz, C-2); 124,14 ( $J_{C-F}$  = 282,5 Hz,  $CF_3$ ); 156,72 (C-6);  $^{19}F$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -77,22;  $^{31}P$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 16,23; Fórmula molecular =  $C_{17}H_{31}F_3N_3O_4P$ , Massa Molecular = 429,41; Análise Elementar calc.: C = 47,55%; H = 7,28%; N = 9,79%; Experimental: C = 47,43%; H = 7,25%; N = 9,69%

**[3-(Dimorfolin-fosfonamida)-4,4,4-trifluor-but-1-il]-carbamato de etila (15)**

O produto foi obtido em forma de óleo, laranja escuro (67%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 402 (13), 347 (22), 319 (3), 303 (4), 274 (7), 86 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,2 Hz, H-8); 1,74 – 1,86 (m, 1H, H-3); 2,07 (m, 1H, H-3); 3,14 – 3,18 (m, 10H, H-4, H-9, H-9'); 3,62 – 3,68 (m, 8H, H-10, H-10'); 4,06 – 4,14 (m, 2H, H-7); 4,61 – 4,78 (m, 1H, H-2); 6,09 – 6,15 (brs, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,53 (C-8); 29,60 (C-3); 35,45 (C-4); 44,64 (C-9); 45,11 (C-9'); 60,68 (C-7); 66,77 ( $J_{\text{C-P}}$  = 4,1 Hz, C-10); 66,83 ( $J_{\text{C-P}}$  = 4,9 Hz, C-10'); 70,57 ( $J_{\text{C-F}}$  = 30,10 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 2,8 Hz, C-2); 123,99 ( $J_{\text{C-F}}$  = 278,9 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 6,3 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 156,65 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -77,05;  $^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,47; Fórmula molecular =  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ , Massa Molecular = 433,36; Análise Elementar calc.: C = 41,57%; H = 6,28%; N = 9,70%; Experimental: C = 40,43%; H = 6,26%; N = 8,42%

**[3-(Dipiperidin-fosfonamida)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila (16)**

O produto foi obtido em forma de sólido, branco (46%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 443 ( $\text{M}^+$ , 4), 398 (2), 233 (12), 84 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,22 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,22 (d,  $J_{\text{CH3-H4}}$  = 6,2 Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,53 – 1,56 (m, 12H, H-10, H-11); 2,00 – 2,06 (m, 1H, H-3); 3,08 (m, 8H, H-9); 3,77 (q,  $J_{\text{H4-CH3}}$  = 6,2 Hz,  $J_{\text{H4-H3}}$  = 7,4 Hz, 2H, H-4); 4,09 (q,  $J_{\text{H7-H8}}$  = 7,0 Hz, 2H, H-7); 4,44 – 4,58 (m, 1H, H-2); 6,10 (brs, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,58 (C-8); 21,37 ( $\text{CH}_3$ ); 24,41 ( $J_{\text{C-P}}$  = 8,4 Hz, C-11); 26,01 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,0 Hz, C-10); 37,00 (C-3); 44,45 (C-4); 45,35 (C-9); 60,34 (C-7); 69,92 ( $J_{\text{C-F}}$  = 32,20 Hz, C-2); 124,05 ( $J_{\text{C-F}}$  = 278,0 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 10,4 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 156,32 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -77,95;  $^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 16,10; Fórmula molecular =  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ , Massa Molecular = 443,45; Análise Elementar calc.: C = 48,75%; H = 7,50%; N = 9,48%; Experimental: C = 49,47%; H = 4,54%; N = 9,55%

**[3-(Dimorfolin-fosfonamida)-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-carbamato de etila (17)**

O produto foi obtido em forma de óleo, incolor (55%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 447 ( $M^+$ , 3), 416 (9), 402 (9), 361 (21), 315 (15), 289 (4), 86 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,23 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,24 (d,  $J_{\text{CH3-H4}}$  = 6,2 Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,83 – 1,96 (m, 1H, H-3); 2,06 – 2,16 (m, 1H, H-3); 3,11 – 3,21 (m, 8H, H-9); 3,61 – 3,70 (m, 8H, H-10); 3,81 (q,  $J_{\text{H4-CH3}}$  = 6,8 Hz,  $J_{\text{H4-H3}}$  = 7,0 Hz, 2H, H-4); 4,09 (q,  $J_{\text{H7-H8}}$  = 7,0 Hz, 2H, H-7); 4,57 – 4,71 (m, 1H, H-2); 5,49 (brs, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,31 (C-8); 20,20 ( $\text{CH}_3$ ); 36,62 (C-3); 43,40 (C-4); 44,35 (C-9); 60,24 (C-7); 66,61 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,7 Hz, C-10); 70,34 ( $J_{\text{C-F}}$  = 32,5 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 3,2 Hz, C-2); 123,73 ( $J_{\text{C-F}}$  = 279,4 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 7,6 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 155,76 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -77,72; Fórmula molecular =  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{P}$ , Massa Molecular = 447,39; Análise Elementar calc.: C = 42,95%; H = 6,53%; N = 9,39%; Experimental: C = 42,64%; H = 6,45%; N = 9,12%

**[3-(Dipiperidin-fosfonamida)-1-fenil-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-  
carbamato de etila (18)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (55%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 505 ( $M^+$ , 6), 460 (2), 422 (2), 233 (30), 185 (7), 84 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,19 (t, 3H,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,0 Hz, H-8); 1,54 (m, 12H, H-10, H-11); 2,28 – 2,34 (m, 2H, H-3); 3,03 – 3,09 (m, 8H, H-9); 4,05 (q,  $J_{\text{H8-H7}}$  = 7,0 Hz, 2H, H-7); 4,49 – 4,56 (m, 1H, H-2); 4,63 – 4,75 (m, 1H, H-4); 7,22 – 7,34 (m, 5H, Ph);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,50 (C-8); 24,31 ( $J_{\text{C-P}}$  = 8,2 Hz, C-11); 24,72 (C-11'); 25,91 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,6 Hz, C-10); 26,04 ( $J_{\text{C-P}}$  = 5,4 Hz, C-10'); 37,96 (C-3); 45,16 ( $J_{\text{C-P}}$  = 4,5 Hz, C-9); 45,32 ( $J_{\text{C-P}}$  = 4,5 Hz, C-9); 52,98 (C-4); 60,49 (C-7); 69,85 ( $J_{\text{C-F}}$  = 33,0 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 3,1 Hz, C-2); 124,15 ( $J_{\text{C-F}}$  = 279,1 Hz,  $J_{\text{C-P}}$  = 12,0 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 125,94; 127,35, 128,55, 142,91 (Ph); 156,42 (C-6);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -78,17;  $^{31}\text{P}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16,64; Fórmula molecular =  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ , Massa Molecular = 505,52; Análise Elementar calc.: C = 54,65%; H = 6,98%; N = 8,31%; Experimental: C = 54,01%; H = 7,20%; N = 8,38%

**[3-(Dimorfolin-fosfonamida)-1-fenil-4,4,4-trifluor-1-metil-but-1-il]-  
carbamato de etila (19)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo (77%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 509 ( $M^+$ , 6), 478 (4), 423 (13), 377 (4), 237 (88), 185 (100), 86 (94);  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 1,19 (t, 3H,  $J_{H8-H7}$  = 7,0 Hz, H-8); 2,30 – 2,36 (m, 2H, H-3); 3,12 – 3,19 (m, 8H, H-9); 3,61 – 3,70 (m, 8H, H-10); 4,07 (q,  $J_{H7-H8}$  = 7,0 Hz, 2H, H-7); 4,55 – 4,66 (m, 1H, H-4); 4,71 – 4,82 (m, 1H, H-2); 6,40 (d,  $J_{NH-H4}$  = 6,6 Hz, 1H, NH); 7,27 – 7,39 (m, 5H, Ph);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,40 (C-8); 37,35 (C-3); 44,45 (C-9); 52,32 (C-4); 60,62 (C-7); 66,78 ( $J_{C-P}$  = 5,5 Hz, C-10); 70,59 ( $J_{C-F}$  = 32,20 Hz,  $J_{C-P}$  = 7,8 Hz, C-2); 126,23 ( $J_{C-F}$  = 244,0 Hz,  $J_{C-P}$  = 9,2 Hz,  $CF_3$ ); 126,24, 127,70, 128,68, 141,07 (Ph); 155,92 (C-6);  $^{19}F$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -77,82;  $^{31}P$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 14,20; Fórmula molecular =  $C_{21}H_{31}F_3N_3O_6P$ , Massa Molecular = 509,46; Análise Elementar calc.: C = 49,51%; H = 6,13%; N = 8,25%; Experimental: C = 49,82%; H = 6,43%; N = 8,27%

#### **Procedimento geral para obtenção de 4-(pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-onas (27-29)**

Em balão de duas bocas provido de agitação magnética e condensador de refluxo, colocou-se a amino pirimidina (5 mmol) e álcool etílico (15 mL) e a temperatura ambiente 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-alq-3-en-2-ona (0,84g, 5mmol) foi adicionada a solução. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 18h. O sólido foi filtrado. Os compostos **27-29** foram purificados por recristalização em etanol.

#### **4-(4,6-difenil-pirimidin-2-ilamino)-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (27)**

O produto foi obtido em forma de sólido, branco (30%); (P.F.=154°C);  $^1H$  NMR (200 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 6,24 (d,  $J_{H4-H3}$  = 12,1 Hz, 1H, H-3); 7,60 (m, 7H, H-7, H-11, H-12); 8,31 (m, 4H, H-10); 9,03 (d, 1H,  $J_{H3-H4}$  = 12,1 Hz, 1H, H-4); 11,79 (d, 1H,  $J_{NH-H4}$ =12,1 Hz,1H, NH);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 95,4 (C-3); 108,0 (C-7); 117,0 ( $J_{C-F}$  = 289,9 Hz,  $CF_3$ ); 127,4 (C-10); 129,0 (C-12); 131,5 (C-11); 135,9 (C-9); 148,0 (C-5); 157,5 (C-4); 165,8 (C-6, C-8); 178,0 ( $J_{C-F}$  = 33,1 Hz, C-2); Fórmula molecular =  $C_{20}H_{14}F_3N_3O$ , Análise Elementar calc.: C = 65,04%; H = 3,82%; N = 11,38%;



**4-[4-(4-cloro-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-ilamino]-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (28)**

O produto foi obtido em forma de sólido, laranja (60%); (P.F.=117°C);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,79 (d,  $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$  = 8,2 Hz, 1H, H-3); 7,40 – 7,55 (m, 5H, H-11, H-12, H-15); 7,77 (s, 1H, H-7); 8,05 – 8,14 (m, 4H, H-10, H-14); 8,51 (dd, 1H,  $J_{\text{H}_4\text{-NH}}$  = 12,4 Hz,  $J_{\text{H}_4\text{-H}_3}$  = 8,2 Hz, 1H, H-4); 11,50 (d,  $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$  = 12,4 Hz, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 92,2 (C-3); 107,9 (C-7); 116,5 ( $J_{\text{C-F}}$  = 286,9 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 127,2 (C-10); 128,4 (C-14); 129,0 (C-11); 129,2 (C-15); 131,5 (C-12); 134,6 (C-16); 136,0 (C-13); 137,7 (C-9); 147,5 (C-4); 157,2 (C-8); 165,0 (C-6); 166,5 (C-5); 180,8 ( $J_{\text{C-F}}$  = 34,4 Hz, C-2); Fórmula molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ , Análise Elementar calc.: C = 59,49%; H = 3,25%; N = 10,41%; Experimental C = 59,72%; H = 3,29%; N = 10,26%

**4-[4-(4-metóxi-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-ilamino]-1,1,1-trifluor-but-3-en-2-ona (29)**

O produto foi obtido em forma de sólido, laranja (70%); (P.F.=111°C);  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,77 (d,  $J_{\text{H}_3\text{-H}_4}$ =8,0 Hz, 1H, H-3); 7,00 – 7,04 (m, 2H, H-15); 7,47 – 7,54 (m, 3H, H-11, H-12); 7,74 (s, 1H, H-7); 8,00 – 8,13 (m, 4H, H-10, H-14); 8,53 (dd, 1H,  $J_{\text{H}_4\text{-NH}}$  = 12,6 Hz,  $J_{\text{H}_4\text{-H}_3}$  = 8,0 Hz, 1H, H-4); 11,50 (d,  $J_{\text{H}_4\text{-NH}}$ =12,6 Hz, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 101,0 (C-3); 107,0 (C-7); 114,1 (C-15); 116,8 ( $J_{\text{C-F}}$  = 290 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 127,1 (C-10); 128,0 (C-13); 128,7 (C-14); 128,9 (C-12); 131,1 (C-11); 135,9 (C-9); 148,2 (C-4); 161,9 (C-16, C-8); 165,0 (C-5, C-6); 178,0 ( $J_{\text{C-F}}$  = 33,1 Hz, C-2); Fórmula molecular =  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ , Análise Elementar calc.: C = 63,16%; H = 4,04%; N = 10,52%; Experimental: C = 63,54%; H = 4,12%; N = 10,59%

**Procedimento geral para obtenção de 2-Oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22a-c,e,f) e 3-(Pirimidin-2-il)-2-oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana (34-36)**

O  $\gamma$ -amino álcool correspondente (1 mmol) em tolueno (8 mL) foi colocado em agitação a 110°C sob atmosfera de argônio com Dean-Stark por 1h. A reação foi deixada em repouso até atingir a temperatura ambiente, então, piridina (0,16mL, 2 mmol) foi acrescentada e após cinco minutos a mistura foi resfriada a 0°C. Foi

então acrescentado  $\text{SOCl}_2$  (1,5 mmol) e logo em seguida o banho de gelo foi removido. A reação ficou em agitação por 9h (para o amino álcool **3a**) ou 24h (para os demais amino álcoois) a temperatura ambiente com a formação de sólido. O solvente foi removido no rota evaporador,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL) foi acrescentado e a solução foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 10mL). A fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), e o solvente foi removido no rota evaporador.

Os compostos **22a-c,e,f** e **34-36** foram purificados por coluna de sílica gel Aldrich 60A (230-400 Mesh), usando hexano/diclorometano 1:1 como eluente.

#### **2-Oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22a)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (70%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 261 ( $\text{M}^+$ , 6), 233 (20), 217 (12), 189 (10), 172 (36), 152 (14), 109 (32), 56 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,33 (t,  $J_{\text{H}9-\text{H}8}$  = 7,0 Hz, 3H, H-9); 1,93 – 2,03 (dddd,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}5\text{A}}$  = 13,8 Hz,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}4\text{E}}$  = 3,8 Hz,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}4\text{A}}$  = 3,2 Hz,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}6}$  = 3,0 Hz, 1H, H-5); 2,07 – 2,29 (dtd,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}5\text{E}}$  = 13,8 Hz,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}6}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}4\text{A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}4\text{E}}$  = 4,4 Hz, 1H, H-5); 3,82 – 3,96 (ddd,  $J_{\text{H}4\text{A}-\text{H}4\text{E}}$  = 13,4 Hz,  $J_{\text{H}4\text{A}-\text{H}5\text{A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H}4\text{A}-\text{H}5\text{E}}$  = 3,2 Hz, 1H, H-4); 4,02 – 4,13 (ddd,  $J_{\text{H}4\text{E}-\text{H}4\text{A}}$  = 13,4 Hz,  $J_{\text{H}4\text{E}-\text{H}5\text{A}}$  = 4,4 Hz,  $J_{\text{H}4\text{E}-\text{H}5\text{E}}$  = 3,8 Hz, 1H, H-4); 4,30 (q,  $J_{\text{H}8-\text{H}9}$  = 7,0 Hz, 3H, H-8); 5,05 – 5,20 (m, 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,4 (C-9); 30,3 (C-5); 36,5 (C-4); 61,4 (C-8); 67,8 ( $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 31,0 Hz, C-6); 125,1 ( $J_{\text{C}-\text{F}}$  = 279,5 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 157,9 (C-7);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -79,42; Fórmula molecular =  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 32,19%; H = 3,86%; N = 5,36%; Experimental: C = 32,19%; H = 3,86%; N = 5,36%

#### **4-Metil-2-oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22b)**

O produto foi obtido em forma de óleo, rosa claro (64%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 260 (53), 230 (5), 188 (89), 56 (100);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,33 (t,  $J_{\text{H}9-\text{H}8}$  = 7,0 Hz, 3H, H-9); 1,34 (t,  $J_{\text{H}9'-\text{H}8'}$  = 7,0 Hz, 3H, H-9'); 1,50 (d,  $J_{\text{H}10-\text{H}4}$  = 6,2 Hz, 3H, H10); 1,91 – 2,00 (m, 1H, H-5'); 2,26 – 2,38 (ddd,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}5\text{A}}$  = 14,6 Hz,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}4\text{A}}$  = 6,9 Hz,  $J_{\text{H}5\text{E}-\text{H}6}$  = 2,8 Hz, 1H, H-5); 2,92 – 3,12 (ddd,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}5\text{E}}$  = 14,6 Hz,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}6}$  = 12,6 Hz,  $J_{\text{H}5\text{A}-\text{H}4\text{A}}$  = 12,4 Hz, 1H, H-5); 4,24 – 4,37 (m, 1H, H-4); 4,29 (q,

$J_{H8-H9} = 7,0$  Hz, 2H, H-8); 4,42 – 4,58 (m, 1H, H-6); 5,17 – 5,28 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14,2$  (C-9); 21,4 (C-10'); 22,6 (C-10); 26,0 (C-5); 27,3 (C-5'); 46,7 (C-4'); 48,4 (C-4); 60,8 ( $J_{\text{C-F}} = 34,2$  Hz, C-6'); 63,3 (C-7); 73,7 ( $J_{\text{C-F}} = 34,4$  Hz, C-6); 122,5 ( $J_{\text{C-F}} = 278,6$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 152,27 (C-7);  $^{19}\text{F}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -80,11$  e  $-79,00$ ; Fórmula molecular =  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 34,91%; H = 4,39%; N = 5,09%; Experimental: C = 35,26%; H = 4,77%; N = 5,18%

#### **2-Oxo-4-propil-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22c)**

O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (30%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 260 (80), 188 (100), 124 (44);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0,94$  (t,  $J_{H9-H8} = 7,2$  Hz, 3H, H-9); 0,95 (t,  $J_{H9'-H8'} = 7,0$  Hz, 3H, H-9'); 1,32 (t,  $J_{H12-H11} = 7,2$  Hz, 3H, H-12); 1,25 – 1,35 (m, 2H, H-10); 1,72 – 2,04 (m, 2H, H-11); 2,28 – 2,40 (ddd,  $J_{H5E-H5A} = 14,4$  Hz,  $J_{H5E-H4A} = 7,4$  Hz,  $J_{H5E-H6} = 2,8$  Hz, 1H, H-5); 2,81 – 3,00 (ddd,  $J_{H5A-H5E} = 14,4$  Hz,  $J_{H5A-H6} = 12,5$  Hz,  $J_{H5A-H4A} = 11,8$  Hz, 1H, H-5); 4,23 – 4,34 (m, 1H, H-4); 4,29 (q,  $J_{H8-H9} = 7,2$  Hz, 2H, H-8); 4,42 – 4,52 (m, 1H, H-6); 5,13 – 5,23 (m, 1H, H-6');  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 13,7$  (C-12); 13,9 (C-9); 14,4 (C-11); 18,8 (C-10); 37,3 (C-5); 48,7 (C-4); 61,1 (C-8); 69,0 ( $J_{\text{C-F}} = 31,6$  Hz, C-6); 125,0 ( $J_{\text{C-F}} = 280,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 157,0 (C-7); Fórmula molecular =  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 39,60%; H = 5,32%; N = 4,62%; Experimental: C = 40,11%; H = 5,46%; N = 4,32%

#### **4-Fenil-2-oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22e)**

O produto foi obtido em forma de óleo, incolor (42%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 337 ( $\text{M}^+$ , 2), 272 (14), 244 (25), 200 (49), 185 (12), 104 (100), 77 (38);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1,15$  (t,  $J_{H9-H8} = 7,0$  Hz, 3H, H-9); 2,36 – 2,42 (ddd,  $J_{H5E-H5A} = 14,0$  Hz,  $J_{H5E-H4A} = 6,0$  Hz,  $J_{H5E-H6} = 3,0$  Hz, 1H, H-5); 3,20 – 3,30 (ddd,  $J_{H5A-H5E} = 14,0$  Hz,  $J_{H5A-H6} = 13,2$  Hz,  $J_{H5A-H4A} = 13,2$  Hz, 1H, H-5); 4,14 (q,  $J_{H8-H9} = 7,0$  Hz, 2H, H-8); 4,64 – 4,70 (m, 1H, H-6); 5,06 – 5,11 (dd,  $J_{H4A-H5A} = 13,2$  Hz,  $J_{H4A-H5E} = 6,0$  Hz, 1H, H-4); 7,25 – 7,43 (m, 5H, H-11, H-12, H-13);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14,0$  (C-9); 27,0 (C-5); 57,1 (C-4); 63,3 (C-8); 73,8 ( $J_{\text{C-F}} = 35,3$  Hz, C-6); 122,4 ( $J_{\text{C-F}} = 278,7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 126,7 (C-12); 128,1 (C-13); 128,9 (C-11); 140,0 (C-10); 152,3 (C-7); Fórmula molecular =  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , Análise

Elementar calc.: C = 46,29%; H = 4,18%; N = 4,15%; Experimental: C = 46,37%; H = 4,26%; N = 4,09%

**4-(4-Metil-fenil)-2-oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (22f)**

O produto foi obtido em forma de óleo, incolor (30%); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 258 (6), 214 (9), 200 (29), 118 (100), 91 (55), 65 (21);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,18 (t,  $J_{\text{H9-H8}}$  = 7,2 Hz, 3H, H-9); 2,33 (s, 3H, H-14); 2,39 – 2,43 (ddd,  $J_{\text{H5E-H5A}}$  = 15,0 Hz,  $J_{\text{H5E-H4A}}$  = 5,8 Hz,  $J_{\text{H5E-H6}}$  = 3,2 Hz, 1H, H-5); 3,14 – 3,34 (ddd,  $J_{\text{H5A-H5E}}$  = 15,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H6}}$  = 13,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H4A}}$  = 13,2 Hz, 1H, H-5); 4,14 (q,  $J_{\text{H8-H9}}$  = 7,2 Hz, 2H, H-8); 4,61 – 4,72 (m, 1H, H-6); 5,01 – 5,10 (dd,  $J_{\text{H4A-H5A}}$  = 13,2 Hz,  $J_{\text{H4A-H5E}}$  = 5,8 Hz, 1H, H-4); 7,17 (d,  $J_{\text{H12-H11}}$  = 8,0 Hz, 2H, H-12); 7,32 (d,  $J_{\text{H11-H12}}$  = 8,0 Hz, 2H, H-11);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14,0 (C-9); 21,0 (C-14); 27,1 (C-5); 56,8 (C-4); 63,3 (C-8); 73,8 ( $J_{\text{C-F}}$  = 34,60 Hz, C-6); 122,4 ( $J_{\text{C-F}}$  = 278,70 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 126,7 (C-12); 129,5 (C-11); 137,0 (C-13); 137,9 (C-10); 152,3 (C-7);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -78,70; Fórmula molecular =  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 47,86%; H = 4,59%; N = 3,99%; Experimental: C = 48,37%; H = 4,88%; N = 3,64%

**3-[4,6-Difenil-pirimidin-2-il]-2-oxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana (34)**

O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo claro (42%); (P.F. = 130-135°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 419 (22), 328 (79), 273 (43), 232 (8), 129 (50), 77 (53);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 1,78 – 2,07 (m, 1H, H-5); 2,07 – 2,12 (m, 1H, H-5); 3,97 – 4,20 (m, 1H, H-4); 4,71 – 4,80 (ddd,  $J_{\text{H4E-H4A}}$  = 13,8 Hz,  $J_{\text{H4E-H5A}}$  = 3,4 Hz,  $J_{\text{H4E-H5E}}$  = 3,8 Hz, 1H, H-4); 5,44 – 5,58 (m, 1H, H-6); 7,53 – 7,62 (m, 6H, H-13, H-14); 7,76 (s, 1H, H-9); 8,29 – 8,38 (m, 4H, H-12);  $^{13}\text{C}$  RMN (50 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 29,35 (C-5); 37,11 (C-4); 66,65 ( $J_{\text{C-F}}$  = 29,5 Hz, C-6); 101,71 (C-9); 127,03 (C-12); 128,63 (C-13); 130,65 (C-14); 137,01 (C-11); 162,21 (C-7); 164,54 (C-8, C-10); Fórmula molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 57,27%; H = 3,85%; N = 10,02%; Experimental: C = 57,38%; H = 4,21%; N = 9,33%

### 3-[4-(4-Cloro-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-2-oxo-6-trifluormetil

#### [1,2,3]oxatiazinana (35)

O produto foi obtido em forma de sólido, amarelo (57%); (P.F.= 151°C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 407 (20), 308 (100), 265 (18), 231 (10), 163 (18), 77 (33);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,09 – 2,18 (dddd,  $J_{\text{H5E-H5A}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H5E-H4E}}$  = 3,4 Hz,  $J_{\text{H5E-H4A}}$  = 3,1 Hz,  $J_{\text{H5E-H6}}$  = 3,2 Hz, 1H, H-5); 2,32 – 2,39 (dtd,  $J_{\text{H5A-H5E}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H6}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H4A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H4E}}$  = 4,1 Hz, 1H, H-5); 4,07 – 4,22 (ddd,  $J_{\text{H4A-H4E}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H4A-H5A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H4A-H5E}}$  = 3,1 Hz, 1H, H-4); 4,73 – 4,80 (ddd,  $J_{\text{H4E-H4A}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H4E-H5A}}$  = 4,1 Hz,  $J_{\text{H4E-H5E}}$  = 3,4 Hz, 1H, H-4); 5,18 – 5,27 (m, 1H, H-6); 7,46 – 7,54 (m, 5H, H-13, H-17, H-18); 7,70 (s, 1H, H-9); 8,04 – 8,12 (m, 4H, H-12, H-16);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 23,0 (C-5); 34,5 (C-4); 64,6 ( $J_{\text{C-F}}$  = 34,3 Hz, C-6); 106,2 (C-9); 123,3 ( $J_{\text{C-F}}$  = 277,2 Hz,  $\text{CF}_3$ ); 127,2 (C-16); 128,5 (C-12); 128,9 (C-18); 129,1 (C-17); 131,3 (C-13); 134,9 (C-14); 136,3 (C-11); 137,5 (C-15); 159,8 (C-8); 164,5 (C-10); 166,1 (C-7);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -78,11; Fórmula molecular =  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 52,93%; H = 3,33%; N = 9,26%; Experimental: C = 53,16%; H = 3,30%; N = 9,16%

### 3-[4-(4-Metóxi-fenil)-6-fenil-pirimidin-2-il]-2-oxo-6-trifluormetil-

#### [1,2,3]oxatiazinana (36)

O produto foi obtido em forma de sólido, branco (41%); (P.F.= 137-140 °C); MS EI (70ev):  $m/z$  (%) = 449 ( $\text{M}^+$ , 22), 358 (46), 303 (32), 289 (100), 262 (53), 159 (22), 77 (61);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,09 – 2,15 (dddd,  $J_{\text{H5E-H5A}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H5E-H4E}}$  = 3,4 Hz,  $J_{\text{H5E-H4A}}$  = 3,1 Hz,  $J_{\text{H5E-H6}}$  = 3,2 Hz, 1H, H-5); 2,30 – 2,41 (dtd,  $J_{\text{H5A-H5E}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H6}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H4A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H5A-H4E}}$  = 4,1 Hz, 1H, H-5); 4,10 – 4,18 (ddd,  $J_{\text{H4A-H4E}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H4A-H5A}}$  = 12,0 Hz,  $J_{\text{H4A-H5E}}$  = 3,1 Hz, 1H, H-4); 4,74 – 4,79 (ddd,  $J_{\text{H4E-H4A}}$  = 14,0 Hz,  $J_{\text{H4E-H5A}}$  = 4,1 Hz,  $J_{\text{H4E-H5E}}$  = 3,4 Hz, 1H, H-4); 5,18 – 5,26 (m, 1H, H-6); 7,01 (d,  $J_{\text{H13-H12}}$  = 8,8 Hz, 2H, H-13); 7,50 – 7,52 (m, 3H, H-17, H-18); 7,67 (s, 1H, H-9); 8,10 (d,  $J_{\text{H12-H13}}$  = 8,8 Hz, 4H, H-12, H-16);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 23,1 (C-5); 34,6 (C-4); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 64,7 ( $J_{\text{C-F}}$  = 34,3 Hz, C-6); 105,7 (C-9); 114,3 (C-13); 127,2 (C-16); 128,8 (C-12); 128,9 (C-17); 129,1 (C-18); 131,0 (C-15); 136,8 (C-11); 159,9 (C-

7); 162,4 (C-14); 165,4 (C-8); 165,6 (C-10);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -78,11$ ; Fórmula molecular =  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , Análise Elementar calc.: C = 56,12%; H = 4,04%; N = 9,35%; Experimental: C = 56,12%; H = 4,04%; N = 9,35%

### Procedimento geral para obtenção de 2-Dioxo-6-trifluormetil-[1,2,3]oxatiazinana-3-carbamato de etila (**23**)

Em balão de duas bocas provido de agitação magnética e entrada de argônio colocou-se a oxatiazinana (0,262g, 1 mmol) em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12mL). Colocou-se banho de gelo e adicionou-se o  $\text{RuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  em quantidade catalítica (0,005g), seguido de  $\text{KIO}_4$  (0,230g, 2mmol). Após 15 min de agitação adicionou-se água (10mL) e deixou-se em agitação por mais 6h a  $0^\circ\text{C}$ . Adicionou-se éter dietílico (10mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter (3 x 10mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de bicarbonato de sódio saturada (10mL) e solução de 50% de cloreto de sódio, secas ( $\text{MgSO}_4$ ), e o solvente foi removido no rota evaporador. Rendimento, dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e dados de análise elementar do composto estão descritos na parte experimental. O composto **23** foi purificado por coluna de sílica gel Aldrich 60A (230-400 Mesh), usando hexano/diclorometano 2:1 como eluente. O produto foi obtido em forma de óleo, amarelo claro (50%); MS EI (70eV):  $m/z$  (%) = 277 ( $\text{M}^+$ , 1), 232 (14), 205 (42), 109 (100), 56 (26);  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1,37$  (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,16–2,27 (m, 2H, H-5); 3,83–3,97 (m, 1H, H-4); 4,35 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,43–4,50 (m, 1H, H-4); 5,00–5,16 (m, 1H, H-6);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 14,0$  ( $\text{CH}_3$ ); 22,7 (C-5); 44,7 (C-4); 64,9 (C-8); 79,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35,5$  Hz, C-6); 121,5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 277,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ); 151,1 (C=O).

---

***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

## 8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Academic Press, London, 2003.
2. Russo, E. Chemistry Plans a Structural Overhaul. *Naturejobs* **2002**, Nov, 4-7
3. Betagen, R.; Zhang, Y.; Zindell, R. M.; Kuzmich, D.; Kirrane, T. M., Bentzien, J.; Cardozo, M.; Capolino, A. J.; Fadra, T. M.; Nelson, R. M.; Paw, Z.; Shih, D. T.; Shih, C. K.; Jelaska, L. Z.; Nabozny, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 4761.
4. A. Kreutzberger *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 385.
5. Hudlicky, M. *Chemistry of Organofluorine Compounds*; Ellis Horwood: Chichester **1992**.
6. Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. N.; Chen, C.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G.; Grobowski, E. J. J.; Reamer, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.
7. Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
8. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 391.
9. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
10. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.
11. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1989**, 215.
12. Colla, A., Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
13. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 1159.
14. Hojo, M.; Okada, E.; Masuda, R.; Inoue, R. *Synthesis* **1992**, 533.
15. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.



16. Elguero, J. *Comprehensive Heterocycl Chemistry* Pergamon Press, NY, 3, **1996**, 1-75.
17. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 293.
18. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345.
19. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, 36, 217.
20. Lee, H-S. and Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6895.
21. 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.
22. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23.
23. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G. and Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1619.
24. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R. A. and Zanatta, N. *J. Heterocycl Chem.* **1996**, 33, 1223.
25. Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. and Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739.
26. Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.
27. Andrew, R. J. and Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7267.
28. Song, L.; Chu, Q.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 107.
29. Hénin, B.; Huot, J-F.; Portella, C. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 281.
30. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 837.
31. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *Synthesis* **2001**, 10, 1505.
32. Bonacorso, H. G.; Watowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457.
33. Martins, M. A. P.; Neto, M.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 425.

34. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 419.
35. 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.
36. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2*, 118.
37. Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Khim. Geterotsikl Soedin* **1991**, 502.
38. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 509.
39. Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 735.
40. Pacholski, I. L. Tese de Doutorado, UFSM, **1998**.
41. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellensohn, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 451.
42. Lopes, E. C. S. Dissertação de Mestrado, UFSM, **2000**.
43. Zhu, S.; Qin, C.; Xu, G.; Chu, Q.; Huang, Q. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 141.
44. Cocco, M.; Congiu, C.; Onnis, V.; Bernard, A. M.; Piras, P. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1771.
45. Coles, S. J.; Mellor, J. M.; El-Sagheer, A. H.; Salem, E. E-D.; Metwally, R. N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10057.
46. Mellor, J. M.; Reid, G.; El-Sagheer, A. H.; El-Tamany, E-S. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10039.
47. Yamazaki, T.; Hiraoka, S. and Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5100.
48. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2855.
49. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 1213.
50. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 45.

51. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *51*, 9155.
52. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
53. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, *5*, 765.
54. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Loro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 149.
55. Andrew, R. J. and Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.
56. Shen, Y.; Zhang, Y. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 69.
57. Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Squizani, A. M. C.; Marchi, T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3174.
58. Filler, R. Kobayashi, Y.; Yagupolski, L.M. *Fluorine in Biorganic Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, **1993**.
59. Inouye, Y.; Higuchi, Y. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 231.
60. Inouye, Y.; Yokosawa, T.; Ishikawa, N. *J. Fluorine Chem.* **1985**, *27*, 379.
61. Inoue, Y.; Kobayashi, T.; Masu, A.; Asahina, K., Jpn. Kokai Tokkyo Koho **1991** JP 03,197,467 [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 280054p].
62. Kawauchi, K.; Fukazawa, N.; Ishibashi, D.; Yano, O.; Iwata, D.; Etatsugu, H.; Sobashima, T., Jpn. Kokai Tokkyo Koho **1994** JP 06,172,377 [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 33585f].
63. Magnus, N. A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.
64. Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons, **2000**.
65. Saxena, R.; Prakash, J.; Mathur, P.; Gupta, S.K. *J. of Pharmacol.* **2002**, *34*, 71.
66. Chambers H. W. *Organophosphorus compounds: An overview. In organophosphorus – chemistry, fate and effects.* Academic Press, San Diego, 3-17, **1992**

67. Villate, F.; Marcel, V.; Mondaca, S. E.; Fournier, D. *Biosensors & Bioelectronics* **1998**, *13*, 157.
68. Spaulding, R. S.; George, K. M.; Thompson, C. M. *J. Chromatography* **2006**, *830*, 105.
69. Thompson, C. M.; Suarez, A. I.; Rodriguez, O. P. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 1325.
70. Benedict, K. G. *Chem. Health & Safety* **2002**, 19.
71. Pogacnik, L.; Franko, M. *Talanta* **2001**, *54*, 631.
72. Jin, S.; Xu, Z.; Chen, J.; Liang, X.; Wu, Y.; Qian, X. *Analytica Chim. Acta* **2004**, *523*, 117.
73. Metcalf, R. L.; Fukuto, T. R.; Frederickson, M. *Agricultural and Food Chem.* **1964**, *12*, 231.
74. Cho, Y. A.; Seok, J. A.; Lee, H. S.; Kim, Y. J.; Park, Y. C.; Lee, Y. T. *Analytica Chim. Acta* **2004**, *522*, 215.
75. Palacios, F.; Alonso, C.; Santos, J. M. *Chem. Review* **2005**, *105*, 899.
76. Kaboudin, B.; As-habei, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9099.
77. Kim, M.; Sanda, F.; Endo, T. *Macromolecules* **2001**, *34*, 409.
78. Kuhr R.J., Dorough H.W. *Carbamate insecticides: Chemistry, Biochemistry and Toxicology*; CRC Press, Cleveland, OH, PP 41-70, **1976**.
79. Mustazza, C.; Borioni, A.; Giudice, M.R.D.; Gatta, F.; Ferreti, R.; Meneguz, A.; Volpe, M.T.; Lorenzini, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 91.
80. Chen, S.; Coward, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4335.
81. Barthel, W. F.; Giang, P. A.; Hall, S. A. *J. Org. Chem.* **1954**, *76*, 4186.
82. Maier, L. *Phosp. Sulf. Sil.* **1991**, *56*, 5.
83. Zapata, A. J.; Gu, Y.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227.
84. He, H. W.; Wang, T.; Yuan, J. L. *J. Organometallic Chem.* **2005**, *690*, 2608.
85. Medina, P.; Ingrassia, L. S.; Mulliez, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8424.
86. Sawa, M.; Kiyoi, T.; Kurokawa, K.; Kumihara, H.; Yamamoto, M.; Miyasaka, T.; Ito, Y.; Hirayama, R.; Inoue, T.; Kirii, Y.; Nishiwaki, E.; Ohmoto, H.; Maeda, Y.; Ishibushi, E.; Inoue, Y.; Yoshino, K.; Kondo, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 919.
87. Rushing, S. D.; Hammer, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4861.

88. Hirschman, R.; Yager, K. M.; Taylor, C. M.; Moore, W.; Sprengeler, P. A.; Witherington, J.; Phillips, B. W.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6370.
89. Musiol, H. J.; Grams, F.; Böhner, S. R.; Moroder, L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6144.
90. Afarinkia, K.; Angell, R.; Jones, C. L.; Lowman, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 743.
91. Fülöp, F.; Forró, E.; Martinek, T.; Günther, G.; Sillanpää, R. *J. Molecular Structure* **2000**, *554*, 119.
92. Martinek, T.; Forró, E.; Günther, G.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 316.
93. Marsault, E.; Just, G. *Tetrahedron* **1997**, *38*, 16945.
94. Ouryupin, A. B.; Kadyko, M. I.; Petrovskii, P. V.; Fedin, E. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1813.
95. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Borchhardt, D. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1255.
96. Meléndez, R. E.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2581.
97. Atfani, M.; Wei, L.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2965; Wei, L.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem* **2001**, *79*, 94.
98. Wehn, P. M.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12950.
99. Boulton, L. T.; Stock, H. T.; Raphy, J.; Horwell, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 1421.
100. Meunier, N.; Veith, U.; Jäger, V. *Chem. Commun.* **1996**, 331.
101. Posakony, J. J.; Tewson, T. J. *Synthesis* **2002**, 859.
102. Wudl, F.; Lee, T. B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6349.
103. Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7880.
104. Espino, C. G.; Wehn, P. M.; Chow, J.; Bois, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935.
105. Seko, S.; Tani, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8117.
106. Gerus, I. I.; Gorbunova, G.; Vdovenko, S. I.; Yagupol'skli, Yu. L.; Kukhar, P. *Chem Heterocyclic Comp.* **1991**, 1623.

107. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6173.
108. Hojo *Synthesis* **1992**, 533.
109. Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V.P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 195.
110. Bonacorso, H.G.; Bittencourt, S.R.T.; Wastowski, A.D.; Wentz, A.P.; Zanatta, N.; Martins, M.A.P. *J. Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 45.
111. Martins, M.A.P.; Flores, A.F.C.; Bastos, G.P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G. *J.Heterocyclic. Chem.* **1999**, *36*, 837.
112. Hioki, H. ; Izawa, T. ; Yoshizuka, M. ; Kuitake, R. ; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2289.
113. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthetic Comun.* **2002**, *32*, 335.
114. Zanatta, N.; Squizani, A.M.C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F.M.; Borchhardt, D.M.; Bonacorso, H.G.; Martins, M.A.P. *J. Braz. Med. Chem.* **2005**, *16*, 1255.
115. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5328.
116. Barluenga, J.; Tomás, M.; Ballesteros, A.; Kong, J.S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3095.
117. Csomós, P.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Csámpai, A.; Kimpe, N.D.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3175.
118. Sanche, X. P. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *421*, 404.
119. Afarinkia, K.; Angell, R.; Jones, C. L.; Lowman, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 743.
120. Salakde, E. Y.; Murtola, M.; Zetterberg, A.; Yehesliely, E.; Strömberg, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2653.
121. Kosolapoff, G. M. *J. Org. Chem.* **1950**, *72*, 5508.
122. Chambers, J. R.; Isbell, A. F. *J. Org. Chem.* **1962**, *29*, 832.
123. Maier, L. *Phosp. Sulf. Sil.* **1991**, *56*, 5.
124. Hirschman, R.; Yager, K. M.; Taylor, C. M.; Moore, W.; Sprengeler, P. A.; Witherington, J.; Phillips, B. W.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6370.

125. Musiol, H. J.; Grams, F.; Böhner, S. R.; Moroder, L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6144.
126. Safadi, M.; Oliyai, R.; Stella, V. J. *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 1350.
127. Endo, T.; Kim, M.; Sanda, F. *Macromolecules* **2001**, *34*, 409.
128. Medina, P.; Ingrassia, L. S.; Mulliez, M. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8424.
129. Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Saavedra, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7807.
130. Lilo, B.; Moreau, M.; Bouchu, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 887.
131. Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481.
132. Atfani, M.; Wei, L.; Lubell, W.D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2965.
133. Wei, L.; Lubell, W. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 94.
134. Cohen, S. B.; Halcomb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2534.
135. Andersen, K. K.; Bray, D. D.; Chumpradit, S.; Clark, M. E.; Habgood, G. J.; Hubbard, C. D.; Young, K. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6508.
136. Kubiniy, H. *3D QSAR in Drug Design: Theory, Methods and Applications v. 1*. Kluwer Academic Publishers/Escom, Leiden, **1993**.
137. Lyne, P.D. *Drug. Discov. Today* **2002**, *20*, 649-57.
138. GOLD Version 2.1 Documentation – The Cambridge Crystallographic Data Centre, Agosto, **2003**.
139. Cramer, R.D.; III; Patterson, D.E.; Bunce, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5959.
140. Contreras, J-M.; Parrot, I.; Sippl, W.; Rival, Y.M.; Wermuth, C.G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2707.
141. Taylor, P.; Radic, Z. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1994**, *34*, 281.
142. Shafferman, A. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 17640.
143. Ripoll, D.R.; Faerman, C.H.; Axelsen, P.H.; Silman, I.; Sussman, J.L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 5128.
144. Radic, Z.; Kirchhoff, P.D.; Quin, D.M.; McCammon, J.A.; Taylor, P. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 23265.
145. Sussman, J.L. *Science* **1991**, *253*, 872.
146. Sussman, J.; Kriger, G.M.; Silman, I. *J. Physiol.* **1998**, *92*, 191.

147. Carlton, F.B.; Simpson, W.M.; Haddad, L.M. *The Organophosphate and Other Insecticides. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, Philadelphia, Pennsylvania, USA. WB Saunders Company, 3<sup>a</sup> ed., **1998**, 836.
148. Shih, T.; Kan, R.K.; McDonough, J.H. *Chem. Biol. Interact.* **2005**, *157*(8), 293.
149. Chambers, H.W. *Organophosphorus compounds: An overview. In organophosphorus – chemistry, fate and effects*. Academic Press, San Diego, **1992**, 3.
150. Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*, 2<sup>a</sup> edição, Oxford, **2001**, cap. 15, 432.
151. Midgai, C. *Ophthalmology* **1994**, *101*, 1651.
152. Sogorb, M.A.; Vilanova, E. *Toxicol. Lett.* **2002**, *128*, 215.
153. Breyer-Pfaff, U.; Maier, U.; Brinkmann, A.M.; Schumm, F. *Clin. Pharmacol. Therap.* **1985**, *37*, 495.
154. Stedam, E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1937**, *60*, 198.
155. Bar-On, P.; Millard, C.B.; Harel, M.; Dvir, H.; Enz, A.; Sussman, J.L.; Silman, I. *Biochemistry* **2002**, *41*, 3555.
156. Greenblat, H.M.; Dvir, H.; Silman, I.; Sussman, J. *J. Mol. Neurosci.* **2003**, *20*, 369.
157. Mustazza, C. Borioni, A.; Giudice, M.R.; Gatta, F.; Ferreti, R.; Meneguz, A.; Volpe, M.T.; Lorenzini, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *37*, 91.
158. Scherer, A. *J. Am. Med. Assoc.* **2005**, *293*, 1906.
159. Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *13*, 1009. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagava, M. *Synthesis* **1986**, *12*, 1016.
160. Martins, M.A.P.; Siqueira, G.M.; Flores, A.F.C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Química Nova* **1994**, *17*, 24.
161. Volland, M. A. O.; Adlhart, C.; Kiener, C. A.; Chen, P.; Hofmann, P. *Chem. Eur.J.* **2001**, *7*, 4621.
162. (a) Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigal, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2409. (b) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 335. (c) Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.;



Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037 (d) Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1999**, 738. (e) Andrew, R. J.; Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7267. (f) Gerus, I. I.; Gorbunova, M. G.; Vdovenko, S. I.; Yagupollskii, Y. L.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, 1623. (g) Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1992**, 533.

163. Rigui, F. J. Dissertação de mestrado, UFSM, **2004**.

164. Ellman G.L.; Courtney D.K.; Andres V.; Featherstone R. M. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88-95.

165. Rocha, J.B.T.; Emanuelli, T.; Pereira, M.E. *Acta Neurobiol. Exp.* **1993**, 53, 431.

166. Perrim, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, **1988**, 3<sup>a</sup> Ed. Butterworth & Heinemann.

**ANEXOS**

---

### COLETA DE DADOS DE RAIOS-X

As medidas cristalográficas foram feitas em um aparelho Bruker Kappa Apex II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). A estrutura foi resolvida usando métodos diretos (SHELXS-97) e átomos adicionais foram localizados no mapa diferença de Fourier e a estrutura foi refinada nas  $F^2$  (SHELXL-97). A molécula mostra desordem posicional para os átomos C21 e C24, refinando para 27% minoridade ocupação.

Dados cristalinos para o composto **16**: C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P, M = 443.44, ortorrombico, grupo espacial P2(1)2(1)2(1) (No. 19), a = 10.9575(9) Å, b = 11.0839(7) Å, c = 19.2444(17) Å, V = 2337.3(3) Å<sup>3</sup>, T = 292(2) K, Z = 4, D<sub>c</sub> = 1.26 g/cm<sup>-3</sup>,  $\mu = 0.168 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2.61 < \theta < 30.07$ , F(000) = 944; 34405 reflexões medidas, 6546 únicos (Rint = 0.035). Índices de concordância finais wR<sub>2</sub> = 0.1259 (all data), R<sub>1</sub> [ $I > \sigma(I)$ ] = 0.0442, GoF = 0.999.

Tabela 9. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **16**.

Identification code	rbn6i101_0m	
Empirical formula	C18 H33 F3 N3 O4 P	
Formula weight	443.44	
Temperature	292(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 10.9575(9) Å	∠ = 90°.
	b = 11.0839(7) Å	∠ = 90°.
	c = 19.2444(17) Å	∠ = 90°.
Volume	2337.3(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.26 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.168 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	944	
Crystal size	0.3 x 0.2 x 0.15 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.61 to 30.07°.	
Index ranges	-13<=h<=15, -15<=k<=12, -	
	27<=l<=27	
Reflections collected	34405	
Independent reflections	6546 [R(int) = 0.035]	
Completeness to theta = 30.07°	96.1 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1 and 0.8927	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	6546 / 0 / 284	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.999	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1115	
R indices (all data)	R1 = 0.0816, wR2 = 0.1259	
Absolute structure parameter	0.59(9)	
Largest diff. peak and hole	0.22 and -0.202 e.Å <sup>-3</sup>	

Tabela 10. Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **16**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
–				
–				
C(1)	1459(2)	2419(3)	834(1)	75(1)
F(1)	1831(2)	1621(2)	372(1)	116(1)
N(1)	4078(2)	277(2)	2352(1)	60(1)
O(1)	2577(1)	1498(1)	1734(1)	53(1)
P(1)	2870(1)	102(1)	1871(1)	50(1)
C(2)	1378(2)	1886(2)	1559(1)	52(1)
F(2)	379(2)	2809(2)	621(1)	104(1)
O(2)	1798(1)	-531(1)	2148(1)	59(1)
C(3)	939(2)	2811(2)	2078(1)	56(1)
F(3)	2202(2)	3351(2)	806(1)	113(1)
N(3)	433(2)	3338(2)	3254(1)	56(1)
O(3)	901(1)	4837(1)	3950(1)	65(1)
C(4)	647(2)	2316(2)	2794(1)	51(1)
O(4)	2362(2)	3506(2)	3644(1)	74(1)
C(5)	-448(2)	1487(2)	2808(1)	72(1)
C(6)	1325(2)	3853(2)	3607(1)	56(1)
C(7)	1769(3)	5501(2)	4354(1)	76(1)
C(8)	2460(3)	6384(3)	3925(1)	87(1)
C(11)	4086(3)	1122(2)	2949(1)	73(1)
C(12)	3822(3)	499(3)	3603(1)	97(1)
C(13)	4728(4)	-545(3)	3734(2)	112(1)
C(14)	4708(4)	-1378(3)	3113(2)	105(1)
C(15)	4934(3)	-723(2)	2454(1)	82(1)
N(2)	3336(2)	-513(2)	1155(1)	65(1)
C(21)	2539(3)	-1310(4)	729(2)	78(1)
C(22)	3186(4)	-2199(4)	372(2)	129(1)
C(23)	4222(3)	-1700(3)	-72(2)	111(1)
C(24)	5045(4)	-840(6)	350(2)	94(2)
C(25)	4325(2)	33(3)	728(2)	95(1)
N(2B)	3336(2)	-513(2)	1155(1)	65(1)
C(21B)	3093(10)	-1866(8)	1084(5)	66(3)
C(22B)	3186(4)	-2199(4)	372(2)	129(1)
C(23B)	4222(3)	-1700(3)	-72(2)	111(1)
C(24B)	4352(15)	-291(11)	104(5)	86(4)
C(25B)	4325(2)	33(3)	728(2)	95(1)

Tabela 11. Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **16**.

		N(2)-C(21)	1.489(4)
		N(2)-C(25)	1.489(3)
		C(21)-C(22)	1.395(5)
C(1)-F(3)	1.317(3)	C(21)-H(21A)	0.97
C(1)-F(1)	1.319(3)	C(21)-H(21B)	0.97
C(1)-F(2)	1.325(3)	C(22)-C(23)	1.524(5)
C(1)-C(2)	1.517(3)	C(22)-H(22A)	0.97
N(1)-C(15)	1.465(3)	C(22)-H(22B)	0.97
N(1)-C(11)	1.483(3)	C(23)-C(24)	1.542(5)
N(1)-P(1)	1.6267(17)	C(23)-H(23A)	0.97
O(1)-C(2)	1.423(2)	C(23)-H(23B)	0.97
O(1)-P(1)	1.6013(15)	C(24)-C(25)	1.445(5)
P(1)-O(2)	1.4684(14)	C(24)-H(24A)	0.97
C(2)-C(3)	1.510(3)	C(24)-H(24B)	0.97
C(2)-H(2)	0.98	C(25)-H(25A)	0.97
C(3)-C(4)	1.518(3)	C(25)-H(25B)	0.97
C(3)-H(3A)	0.97	C(21B)-H(21C)	0.97
C(3)-H(3B)	0.97	C(21B)-H(21D)	0.97
N(3)-C(6)	1.321(3)	C(24B)-H(24C)	0.97
N(3)-C(4)	1.457(2)	C(24B)-H(24D)	0.97
N(3)-H(3)	0.86		
O(3)-C(6)	1.357(3)	F(3)-C(1)-F(1)	107.8(2)
O(3)-C(7)	1.433(3)	F(3)-C(1)-F(2)	106.4(2)
C(4)-C(5)	1.511(3)	F(1)-C(1)-F(2)	106.6(2)
C(4)-H(4)	0.98	F(3)-C(1)-C(2)	112.3(2)
O(4)-C(6)	1.202(3)	F(1)-C(1)-C(2)	112.2(2)
C(5)-H(5A)	0.96	F(2)-C(1)-C(2)	111.1(2)
C(5)-H(5B)	0.96	C(15)-N(1)-C(11)	111.75(19)
C(5)-H(5C)	0.96	C(15)-N(1)-P(1)	120.48(16)
C(7)-C(8)	1.487(4)	C(11)-N(1)-P(1)	121.38(15)
C(7)-H(7A)	0.97	C(2)-O(1)-P(1)	121.07(12)
C(7)-H(7B)	0.97	O(2)-P(1)-O(1)	111.17(8)
C(8)-H(8A)	0.96	O(2)-P(1)-N(1)	120.09(9)
C(8)-H(8B)	0.96	O(1)-P(1)-N(1)	98.16(8)
C(8)-H(8C)	0.96	O(1)-C(2)-C(3)	110.02(16)
C(11)-C(12)	1.464(4)	O(1)-C(2)-C(1)	106.39(17)
C(11)-H(11A)	0.97	C(3)-C(2)-C(1)	111.25(18)
C(11)-H(11B)	0.97	O(1)-C(2)-H(2)	109.7
C(12)-C(13)	1.546(4)	C(3)-C(2)-H(2)	109.7
C(12)-H(12A)	0.97	C(1)-C(2)-H(2)	109.7
C(12)-H(12B)	0.97	C(2)-C(3)-C(4)	114.97(16)
C(13)-C(14)	1.511(4)	C(2)-C(3)-H(3A)	108.5
C(13)-H(13A)	0.97	C(4)-C(3)-H(3A)	108.5
C(13)-H(13B)	0.97	C(2)-C(3)-H(3B)	108.5
C(14)-C(15)	1.482(4)	C(4)-C(3)-H(3B)	108.5
C(14)-H(14A)	0.97	H(3A)-C(3)-H(3B)	107.5
C(14)-H(14B)	0.97	C(6)-N(3)-C(4)	121.99(17)
C(15)-H(15A)	0.97	C(6)-N(3)-H(3)	119
C(15)-H(15B)	0.97	C(4)-N(3)-H(3)	119
		C(6)-O(3)-C(7)	116.73(18)

N(3)-C(4)-C(5)	109.48(16)	N(2)-C(21)-H(21B)	109
N(3)-C(4)-C(3)	107.71(15)	H(21A)-C(21)-H(21B)	107.8
C(5)-C(4)-C(3)	113.80(18)	C(21)-C(22)-C(23)	113.4(3)
N(3)-C(4)-H(4)	108.6	C(21)-C(22)-H(22A)	108.9
C(5)-C(4)-H(4)	108.6	C(23)-C(22)-H(22A)	108.9
C(3)-C(4)-H(4)	108.6	C(21)-C(22)-H(22B)	108.9
O(4)-C(6)-N(3)	126.3(2)	C(23)-C(22)-H(22B)	108.9
O(4)-C(6)-O(3)	123.5(2)	H(22A)-C(22)-H(22B)	107.7
N(3)-C(6)-O(3)	110.16(18)	C(22)-C(23)-C(24)	111.4(3)
O(3)-C(7)-C(8)	112.02(19)	C(22)-C(23)-H(23A)	109.3
O(3)-C(7)-H(7A)	109.2	C(24)-C(23)-H(23A)	109.3
C(8)-C(7)-H(7A)	109.2	C(22)-C(23)-H(23B)	109.3
O(3)-C(7)-H(7B)	109.2	C(24)-C(23)-H(23B)	109.3
C(8)-C(7)-H(7B)	109.2	H(23A)-C(23)-H(23B)	108
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9	C(25)-C(24)-C(23)	111.0(3)
C(12)-C(11)-N(1)	111.5(2)	C(25)-C(24)-H(24A)	109.4
C(12)-C(11)-H(11A)	109.3	C(23)-C(24)-H(24A)	109.4
N(1)-C(11)-H(11A)	109.3	C(25)-C(24)-H(24B)	109.4
C(12)-C(11)-H(11B)	109.3	C(23)-C(24)-H(24B)	109.4
N(1)-C(11)-H(11B)	109.3	H(24A)-C(24)-H(24B)	108
H(11A)-C(11)-H(11B)	108	C(24)-C(25)-N(2)	113.8(3)
C(11)-C(12)-C(13)	111.5(2)	C(24)-C(25)-H(25A)	108.8
C(11)-C(12)-H(12A)	109.3	N(2)-C(25)-H(25A)	108.8
C(13)-C(12)-H(12A)	109.3	C(24)-C(25)-H(25B)	108.8
C(11)-C(12)-H(12B)	109.3	N(2)-C(25)-H(25B)	108.8
C(13)-C(12)-H(12B)	109.3	H(25A)-C(25)-H(25B)	107.7
H(12A)-C(12)-H(12B)	108	H(21C)-C(21B)-H(21D)	108.3
C(14)-C(13)-C(12)	108.7(3)	H(24C)-C(24B)-H(24D)	107.1
C(14)-C(13)-H(13A)	110		
C(12)-C(13)-H(13A)	110		
C(14)-C(13)-H(13B)	110		
C(12)-C(13)-H(13B)	110		
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.3		
C(15)-C(14)-C(13)	112.0(2)		
C(15)-C(14)-H(14A)	109.2		
C(13)-C(14)-H(14A)	109.2		
C(15)-C(14)-H(14B)	109.2		
C(13)-C(14)-H(14B)	109.2		
H(14A)-C(14)-H(14B)	107.9		
N(1)-C(15)-C(14)	112.3(2)		
N(1)-C(15)-H(15A)	109.2		
C(14)-C(15)-H(15A)	109.2		
N(1)-C(15)-H(15B)	109.2		
C(14)-C(15)-H(15B)	109.2		
H(15A)-C(15)-H(15B)	107.9		
C(21)-N(2)-C(25)	111.3(2)		
C(22)-C(21)-N(2)	113.1(3)		
C(22)-C(21)-H(21A)	109		
N(2)-C(21)-H(21A)	109		
C(22)-C(21)-H(21B)	109		

Tabela 12. Parâmetros de substituição anisotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **16**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	90(2)	80(2)	56(1)	16(1)	-6(1)	1(2)
F(1)	164(2)	133(1)	50(1)	-1(1)	2(1)	31(2)
N(1)	51(1)	56(1)	73(1)	-8(1)	-7(1)	6(1)
O(1)	51(1)	51(1)	55(1)	2(1)	-2(1)	-4(1)
P(1)	48(1)	47(1)	57(1)	-6(1)	5(1)	-3(1)
C(2)	54(1)	54(1)	47(1)	6(1)	-3(1)	-5(1)
F(2)	110(1)	124(1)	78(1)	31(1)	-22(1)	17(1)
O(2)	52(1)	57(1)	68(1)	3(1)	7(1)	-4(1)
C(3)	63(1)	47(1)	57(1)	6(1)	-3(1)	2(1)
F(3)	140(2)	114(1)	84(1)	41(1)	8(1)	-39(1)
N(3)	52(1)	55(1)	60(1)	-11(1)	-3(1)	9(1)
O(3)	69(1)	60(1)	66(1)	-17(1)	-9(1)	5(1)
C(4)	56(1)	44(1)	52(1)	-1(1)	-1(1)	6(1)
O(4)	61(1)	75(1)	85(1)	-9(1)	-16(1)	11(1)
C(5)	88(2)	56(1)	73(1)	-10(1)	18(1)	-10(1)
C(6)	61(1)	53(1)	53(1)	1(1)	-2(1)	5(1)
C(7)	95(2)	74(1)	59(1)	-16(1)	-19(1)	-3(1)
C(8)	87(2)	83(2)	91(2)	-11(2)	-15(1)	-14(1)
C(11)	75(2)	61(1)	84(2)	-11(1)	-21(1)	2(1)
C(12)	109(2)	105(2)	77(2)	-15(2)	4(2)	12(2)
C(13)	144(3)	110(2)	82(2)	23(2)	2(2)	27(2)
C(14)	135(3)	72(2)	108(2)	12(2)	5(2)	24(2)
C(15)	83(2)	76(2)	86(2)	0(1)	6(1)	27(1)
N(2)	58(1)	67(1)	69(1)	-21(1)	15(1)	-15(1)
C(21)	59(2)	97(3)	79(2)	-35(2)	5(2)	-12(2)
C(22)	138(3)	136(3)	114(2)	-70(2)	14(2)	-36(3)
C(23)	104(2)	146(3)	83(2)	-47(2)	18(2)	-4(2)
C(24)	63(2)	142(4)	76(3)	-26(3)	12(2)	8(3)
C(25)	81(2)	110(2)	94(2)	-24(2)	33(1)	-24(2)
N(2B)	58(1)	67(1)	69(1)	-21(1)	15(1)	-15(1)
C(21B)	79(6)	48(5)	73(6)	-11(4)	5(5)	15(4)
C(22B)	138(3)	136(3)	114(2)	-70(2)	14(2)	-36(3)
C(23B)	104(2)	146(3)	83(2)	-47(2)	18(2)	-4(2)
C(24B)	113(10)	91(8)	54(5)	-9(5)	29(6)	-12(7)
C(25B)	81(2)	110(2)	94(2)	-24(2)	33(1)	-24(2)



Tabela 13. Coordenadas de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição isotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **16**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	823	1193	1556	62
H(3A)	212	3195	1893	67
H(3B)	1561	3429	2125	67
H(3)	-297	3614	3296	67
H(4)	1359	1869	2964	61
H(5A)	-593	1223	3276	109
H(5B)	-296	800	2517	109
H(5C)	-1152	1913	2640	109
H(7A)	2337	4943	4568	91
H(7B)	1345	5927	4722	91
H(8A)	2813	5978	3533	130
H(8B)	3096	6739	4201	130
H(8C)	1917	7004	3765	130
H(11A)	4879	1507	2981	88
H(11B)	3481	1747	2874	88
H(12A)	2997	182	3589	117
H(12B)	3870	1070	3984	117
H(13A)	5544	-227	3801	134
H(13B)	4495	-985	4149	134
H(14A)	5327	-1996	3171	126
H(14B)	3921	-1776	3088	126
H(15A)	5760	-410	2456	98
H(15B)	4861	-1282	2068	98
H(21A)	1945	-1694	1030	94
H(21B)	2097	-819	396	94
H(22A)	2626	-2639	76	155
H(22B)	3522	-2765	706	155
H(23A)	3882	-1269	-465	134
H(23B)	4708	-2363	-249	134
H(24A)	5533	-1305	674	113
H(24B)	5596	-423	37	113
H(25A)	3963	591	399	114
H(25B)	4861	492	1029	114
H(21C)	3682	-2316	1356	80
H(21D)	2283	-2054	1256	80
H(22C)	2426	-1974	149	155
H(22D)	3239	-3072	354	155
H(23C)	4040	-1810	-561	134
H(23D)	4977	-2118	33	134
H(24C)	5117	-13	-93	103
H(24D)	3702	131	-137	103
H(25C)	4238	903	743	114
H(25D)	5103	-166	939	114

Tabela 14. Ligações de hidrogênio para o composto **16** [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle$ (DHA)
N(3)-H(3)...O(2)#1	0.86	2.08	2.854(2)	149.0

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $-x, y+1/2, -z+1/2$

---

***ESPECTROS DE RMN***

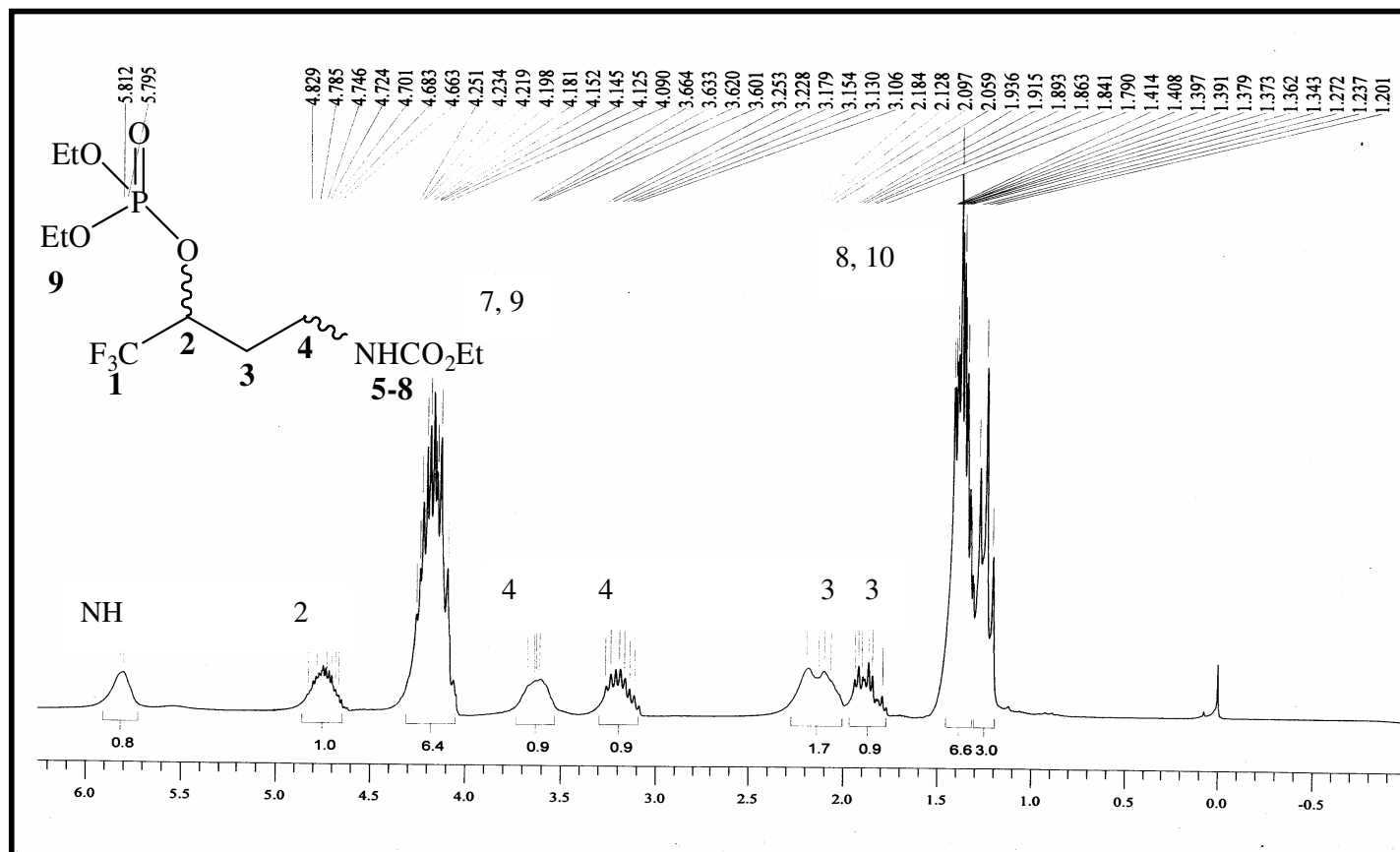
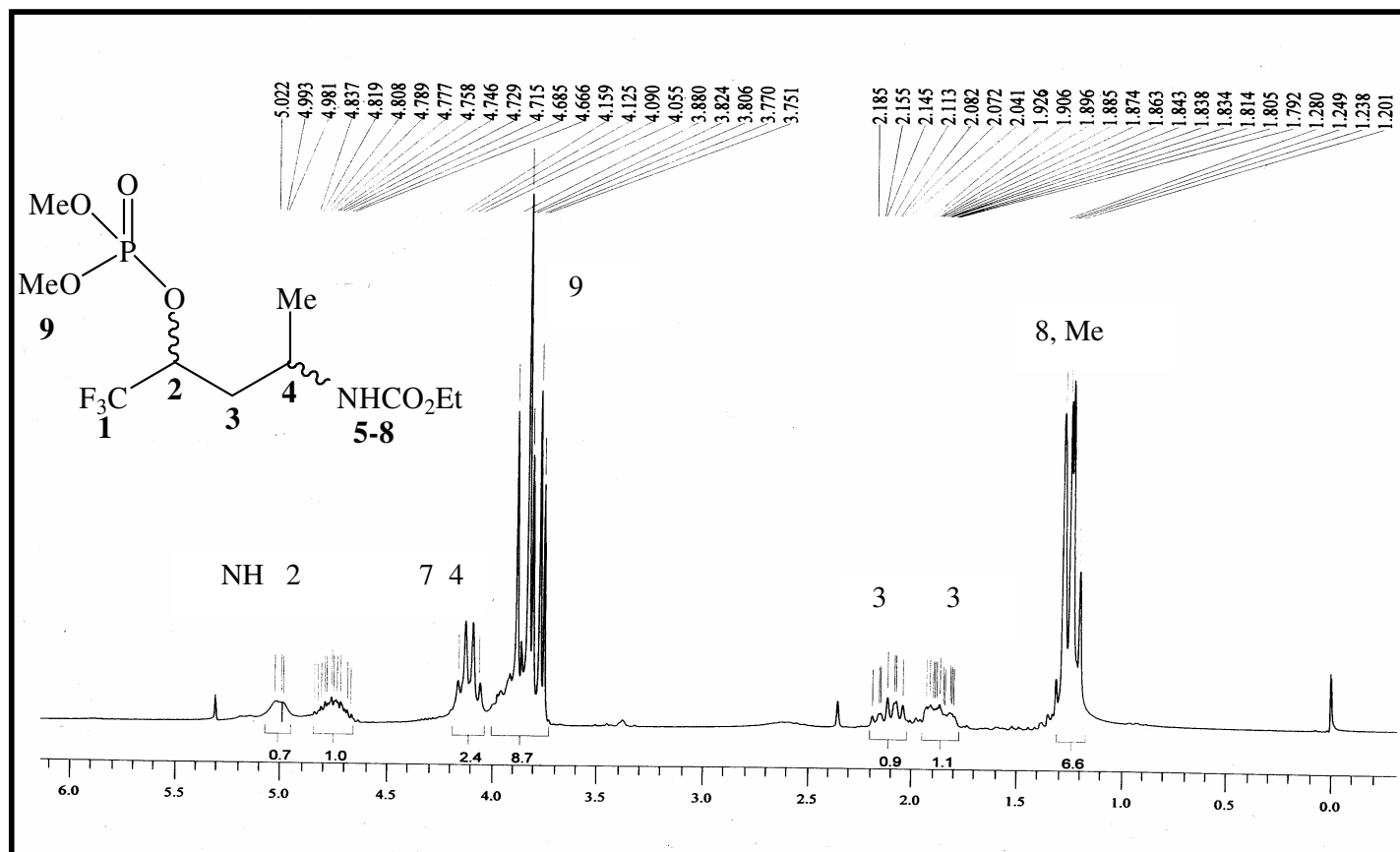


Figura 43: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **6**

Figura 44: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **8**

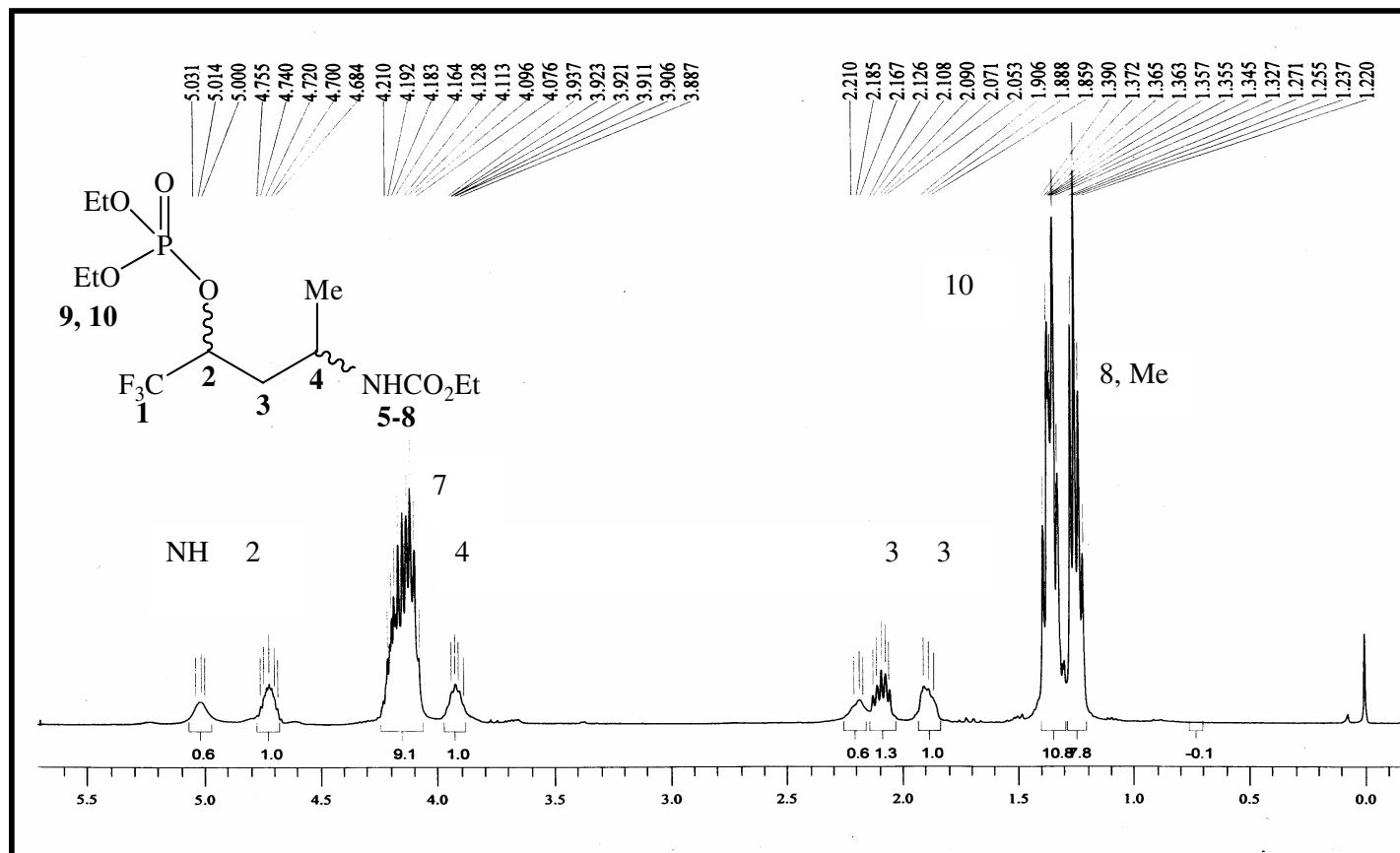
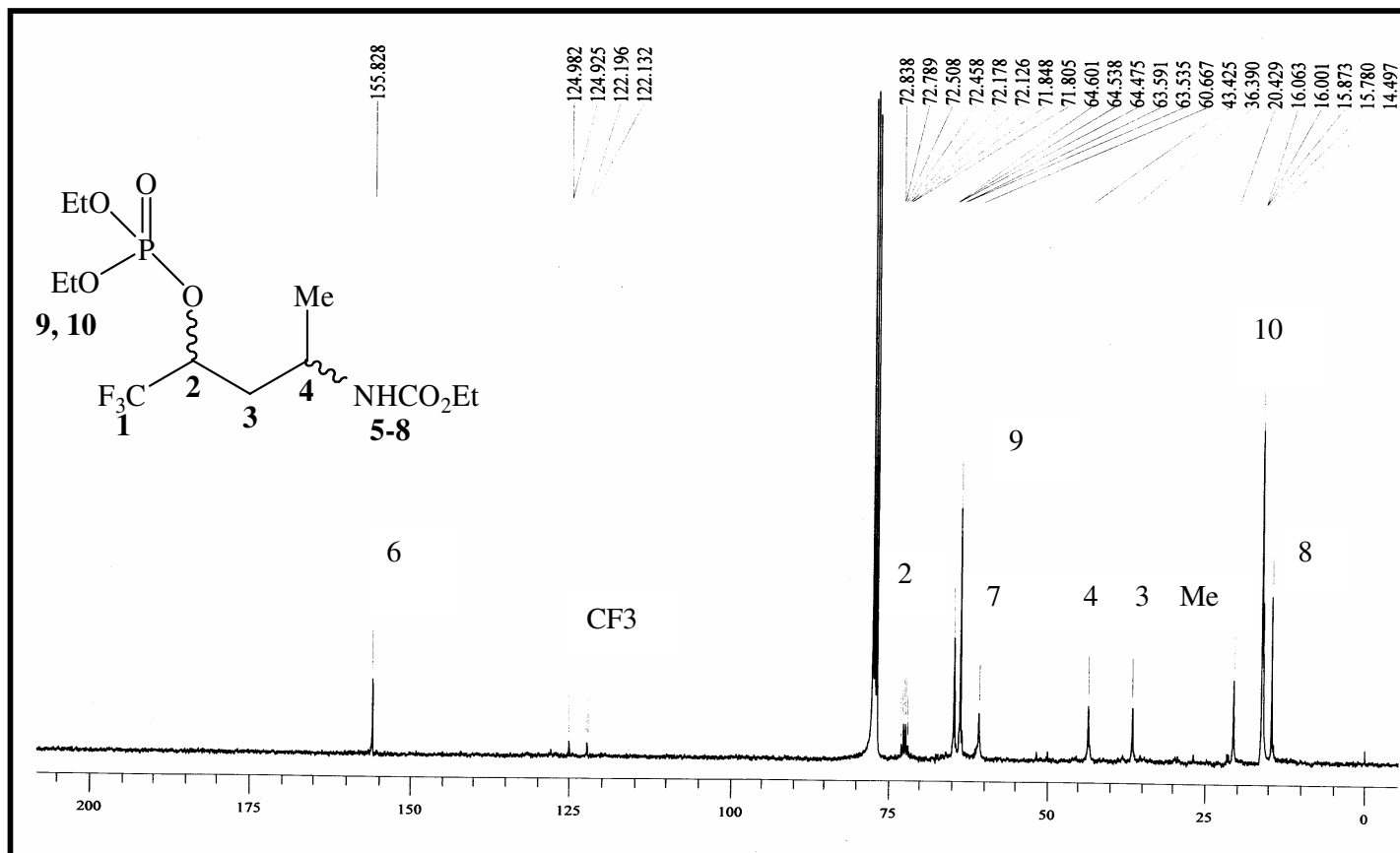


Figura 45: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **9**

Figura 46: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **9**

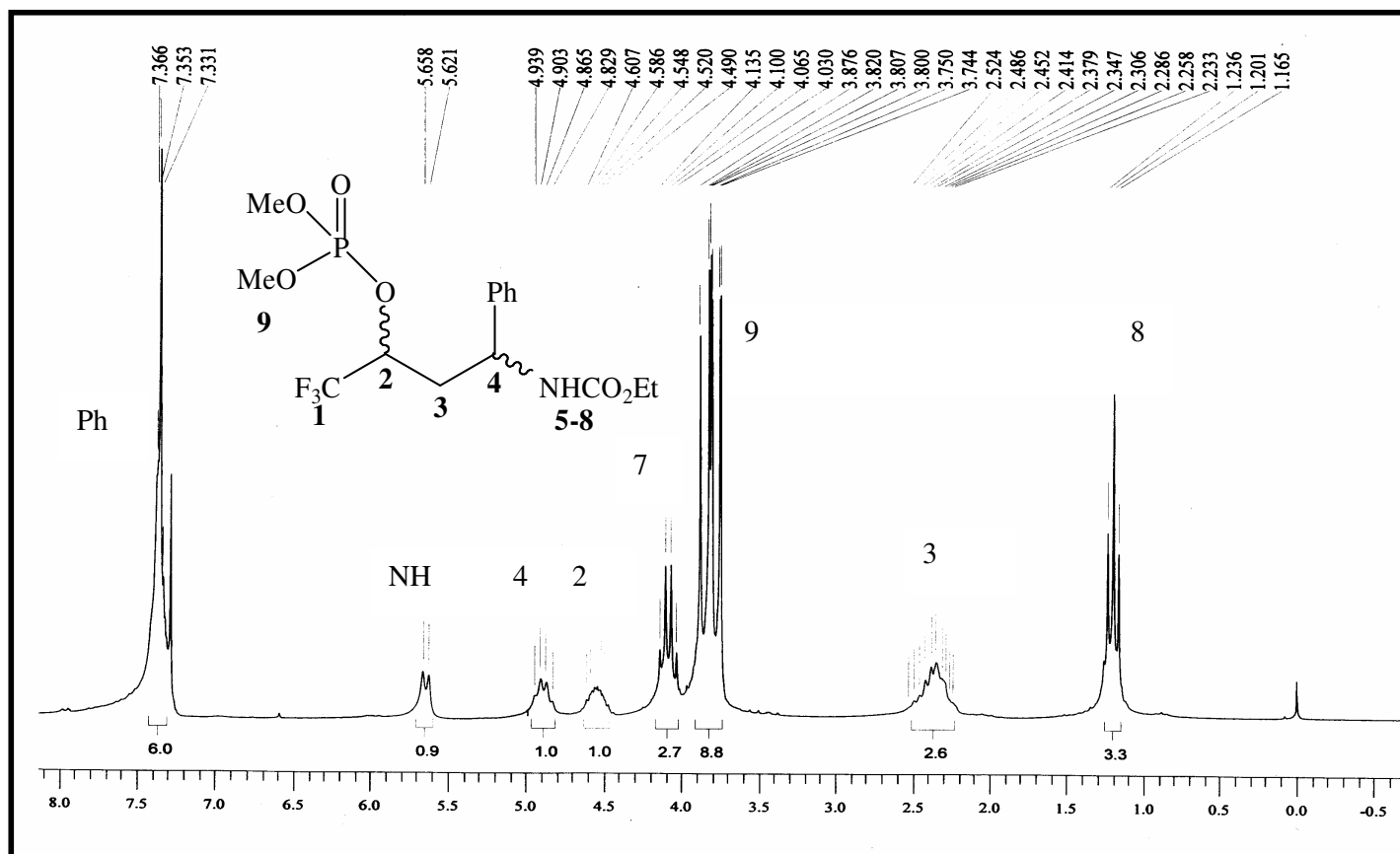


Figura 47: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **11**



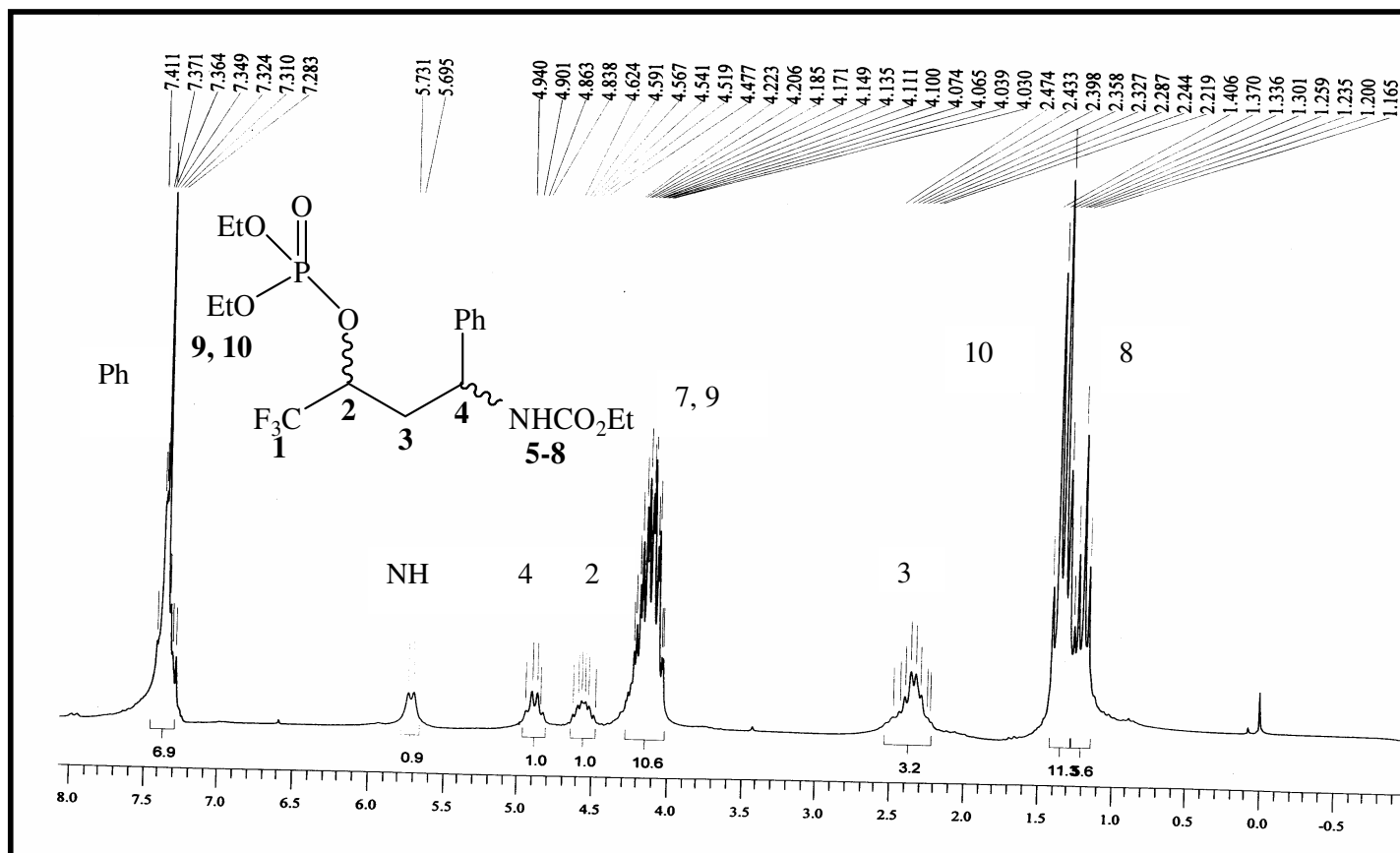


Figura 48: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **12**

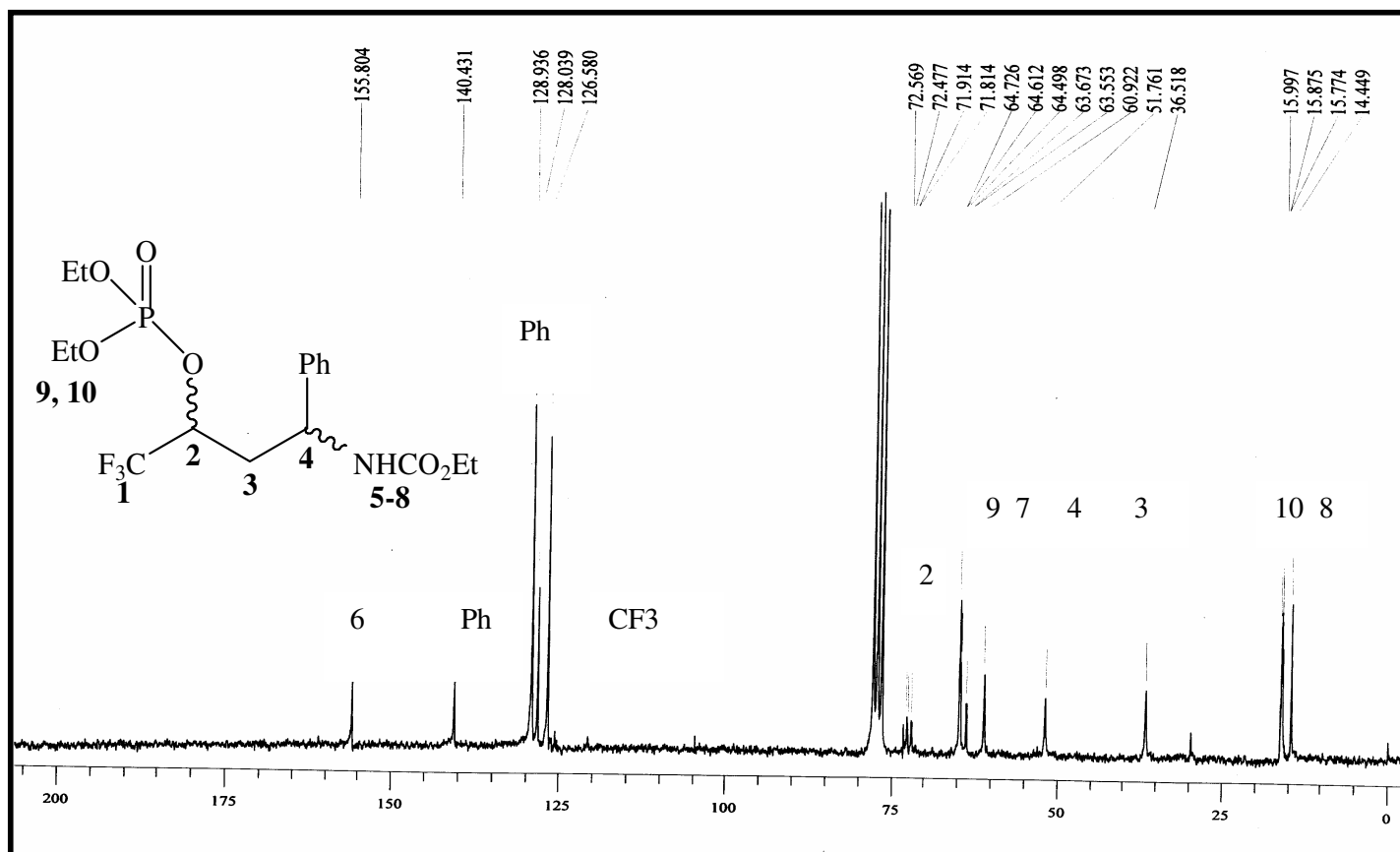
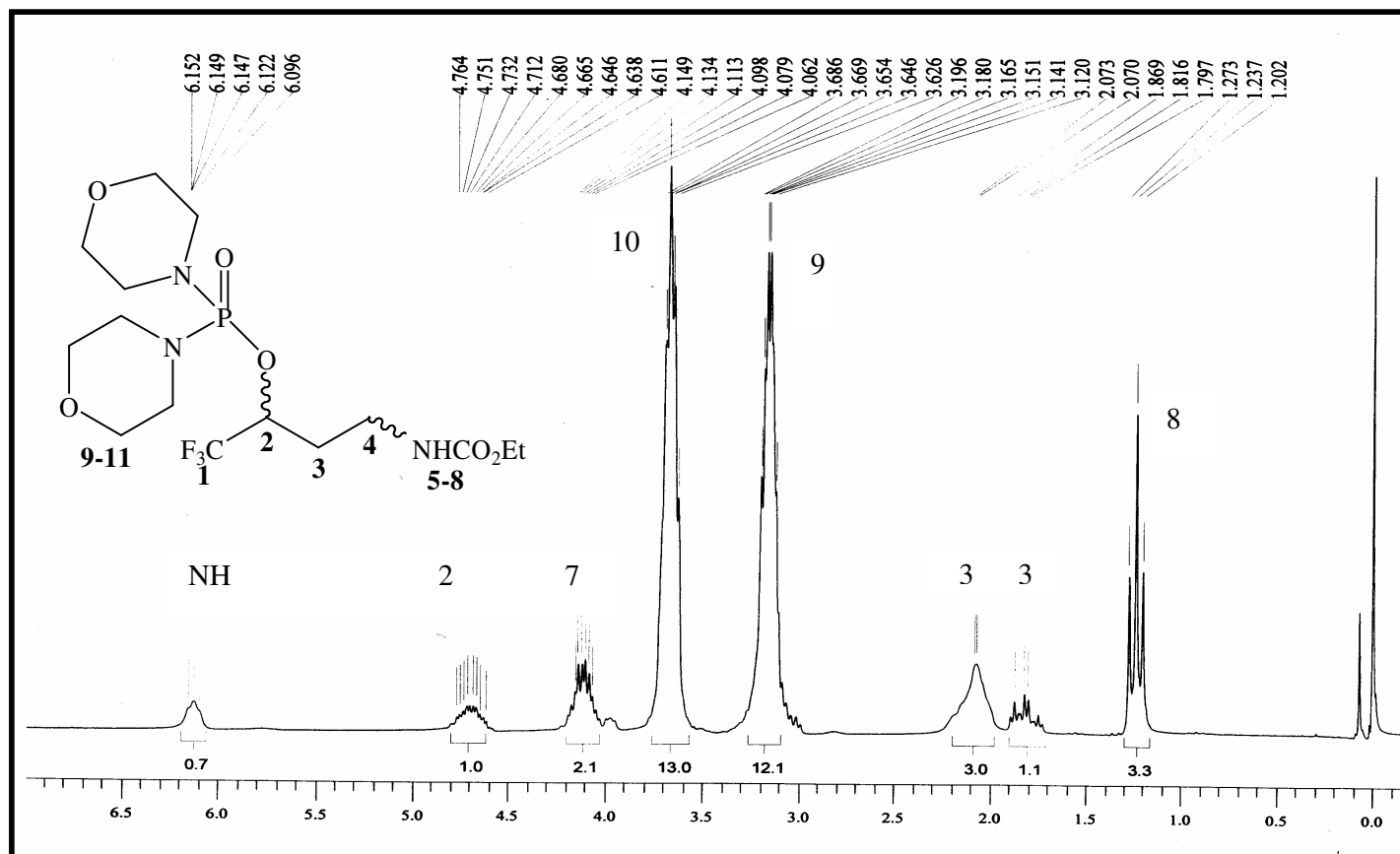


Figura 49: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **12**

Figura 50: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **15**

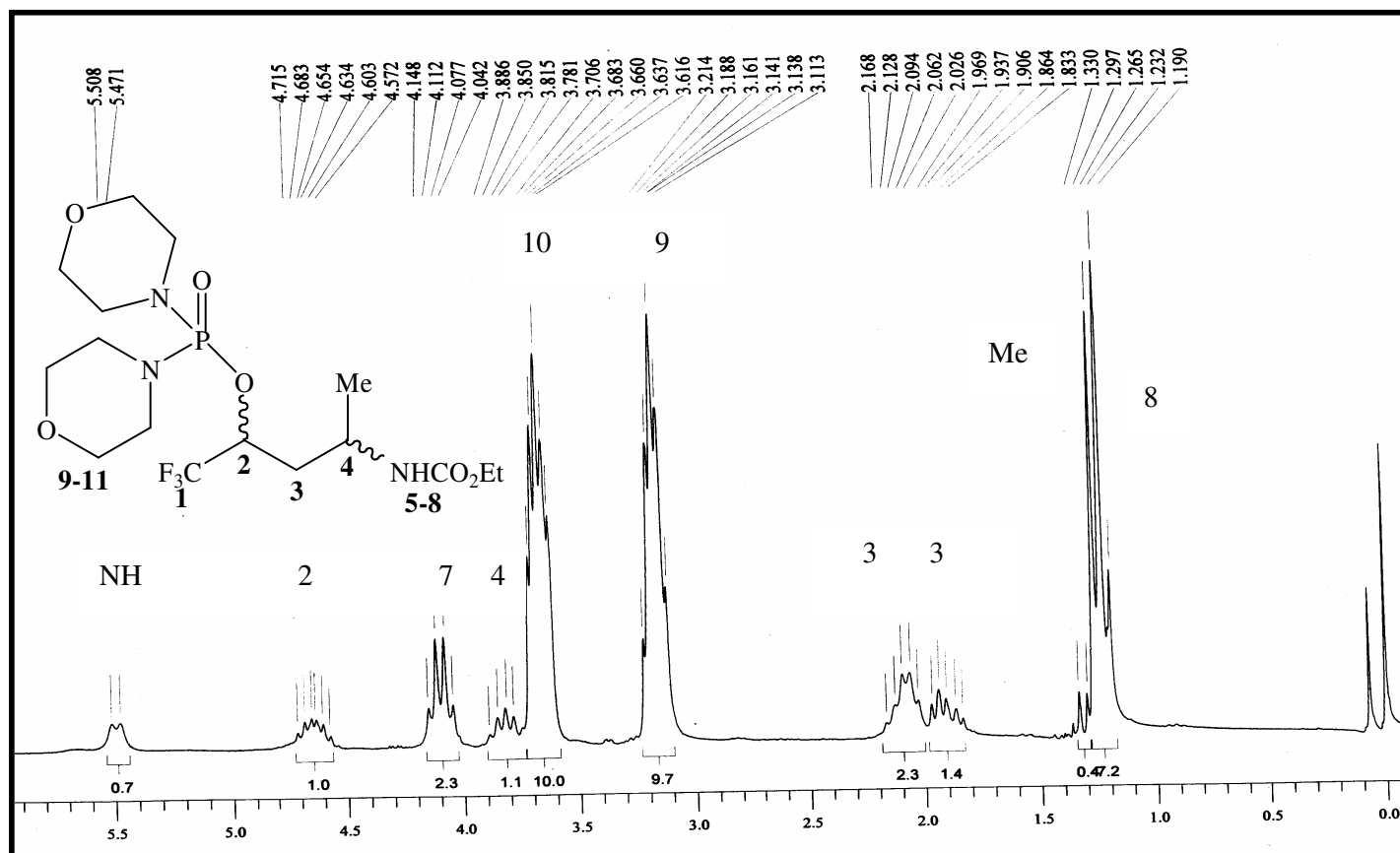


Figura 51: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto 17

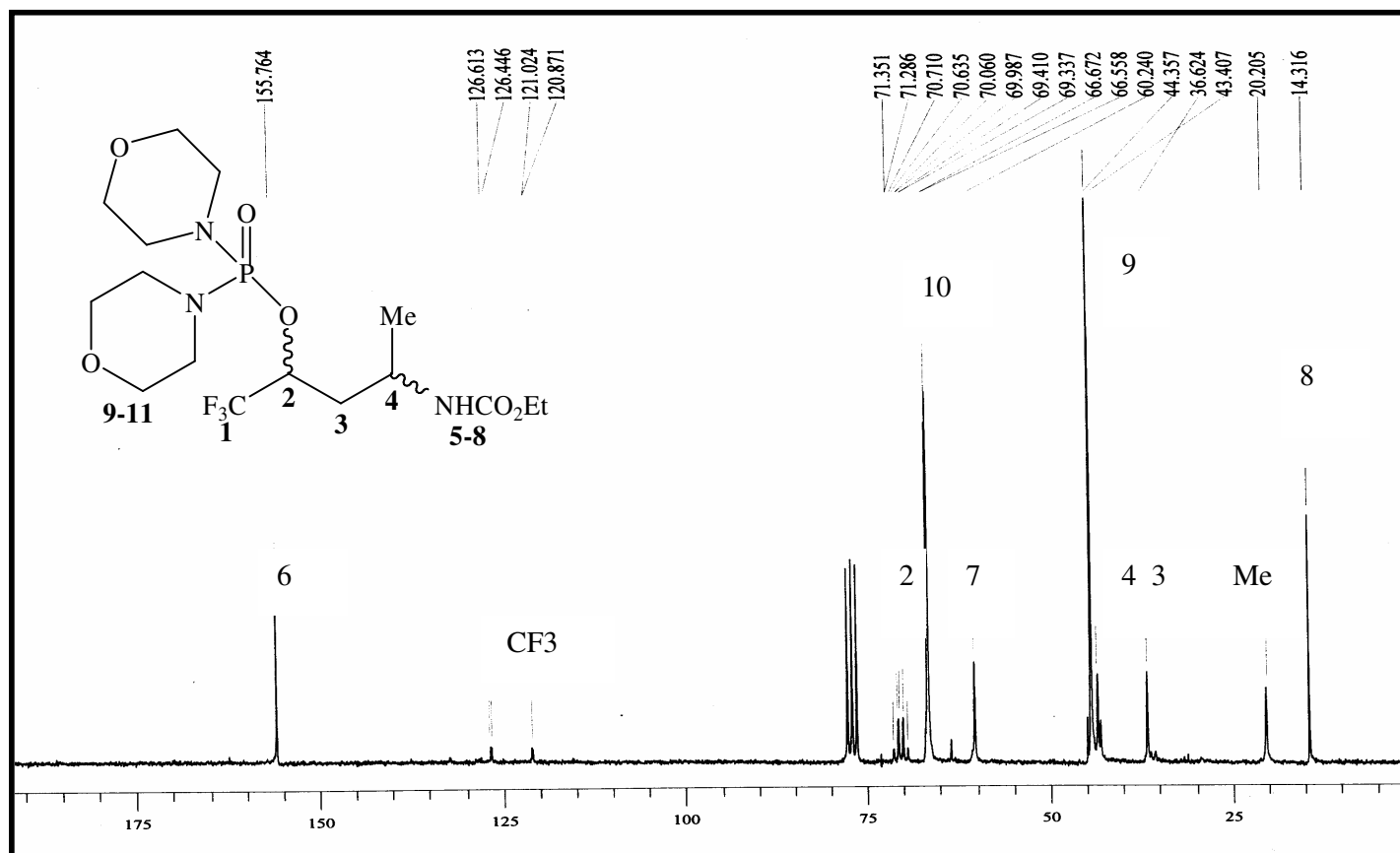


Figura 52: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto 17

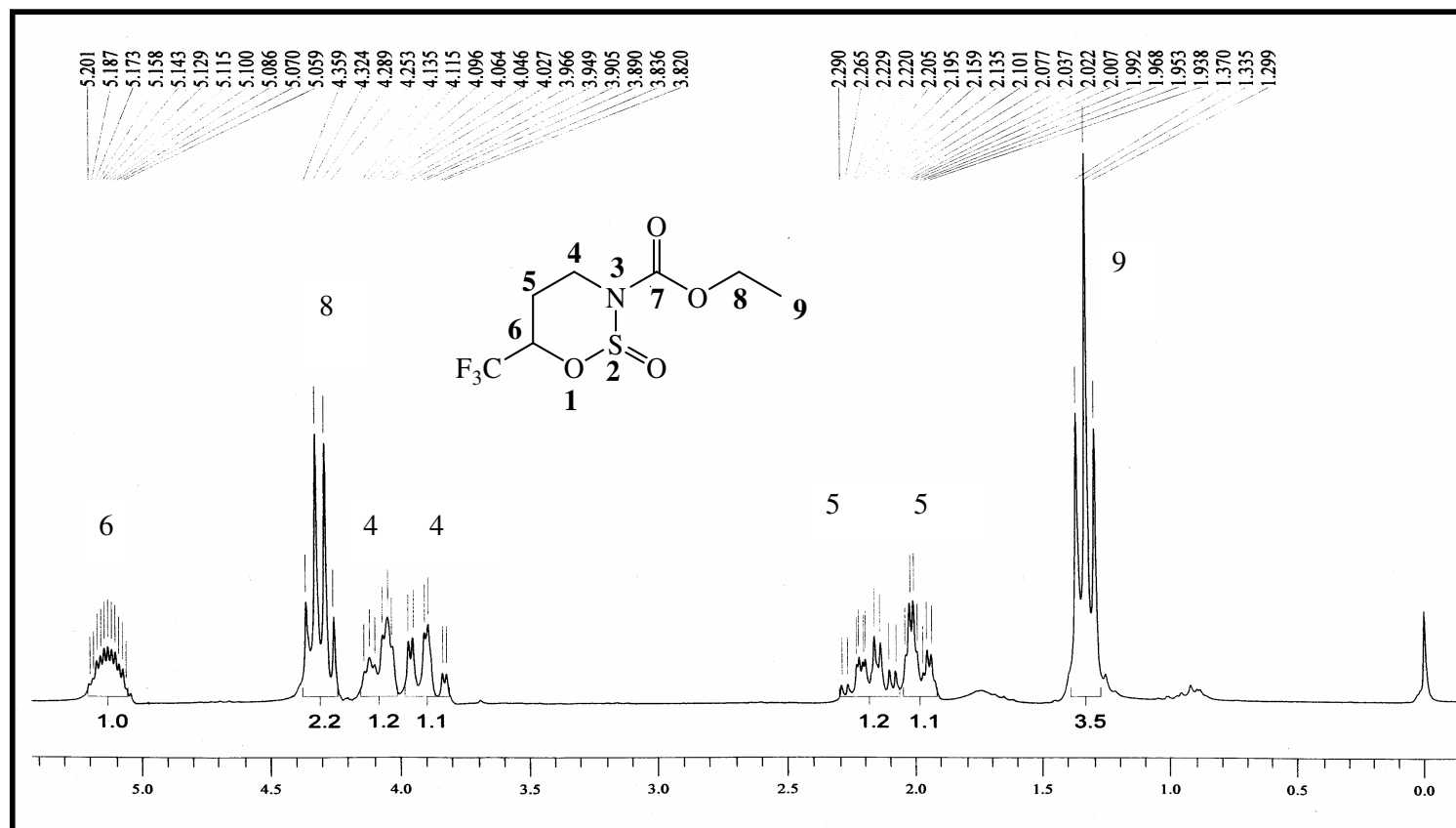


Figura 53 : Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **22a**

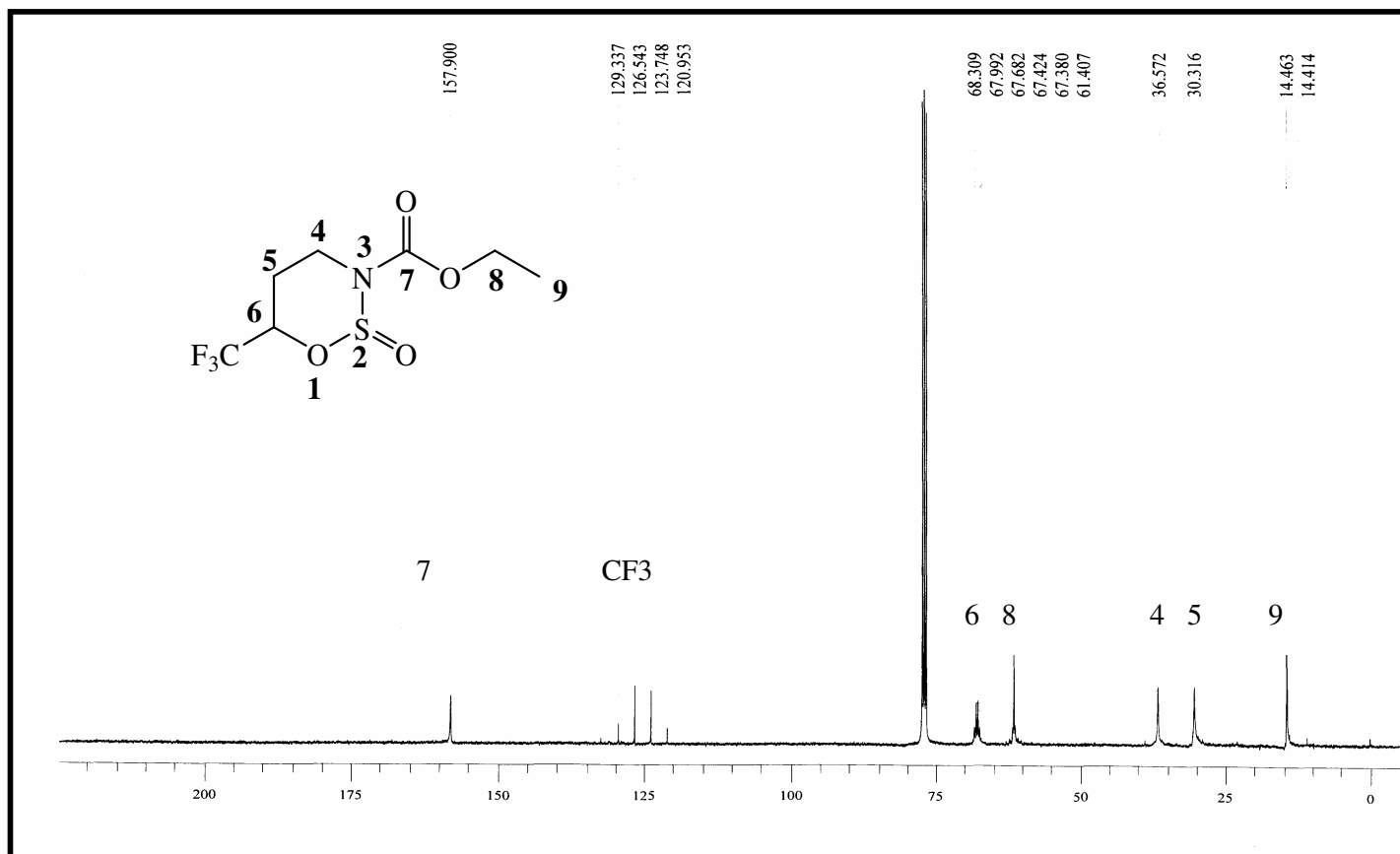


Figura 54: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **22a**

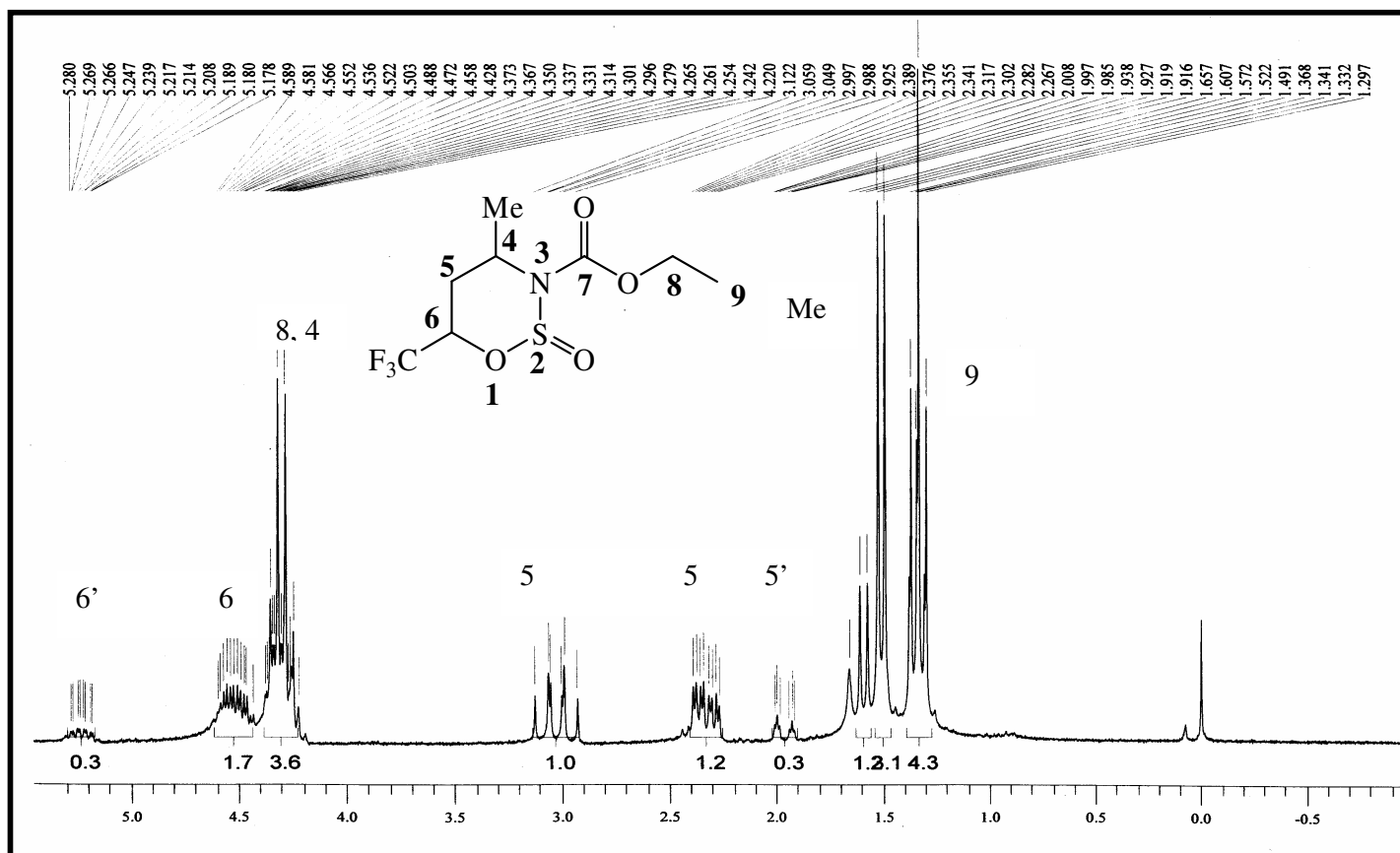


Figura 55: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **22b**



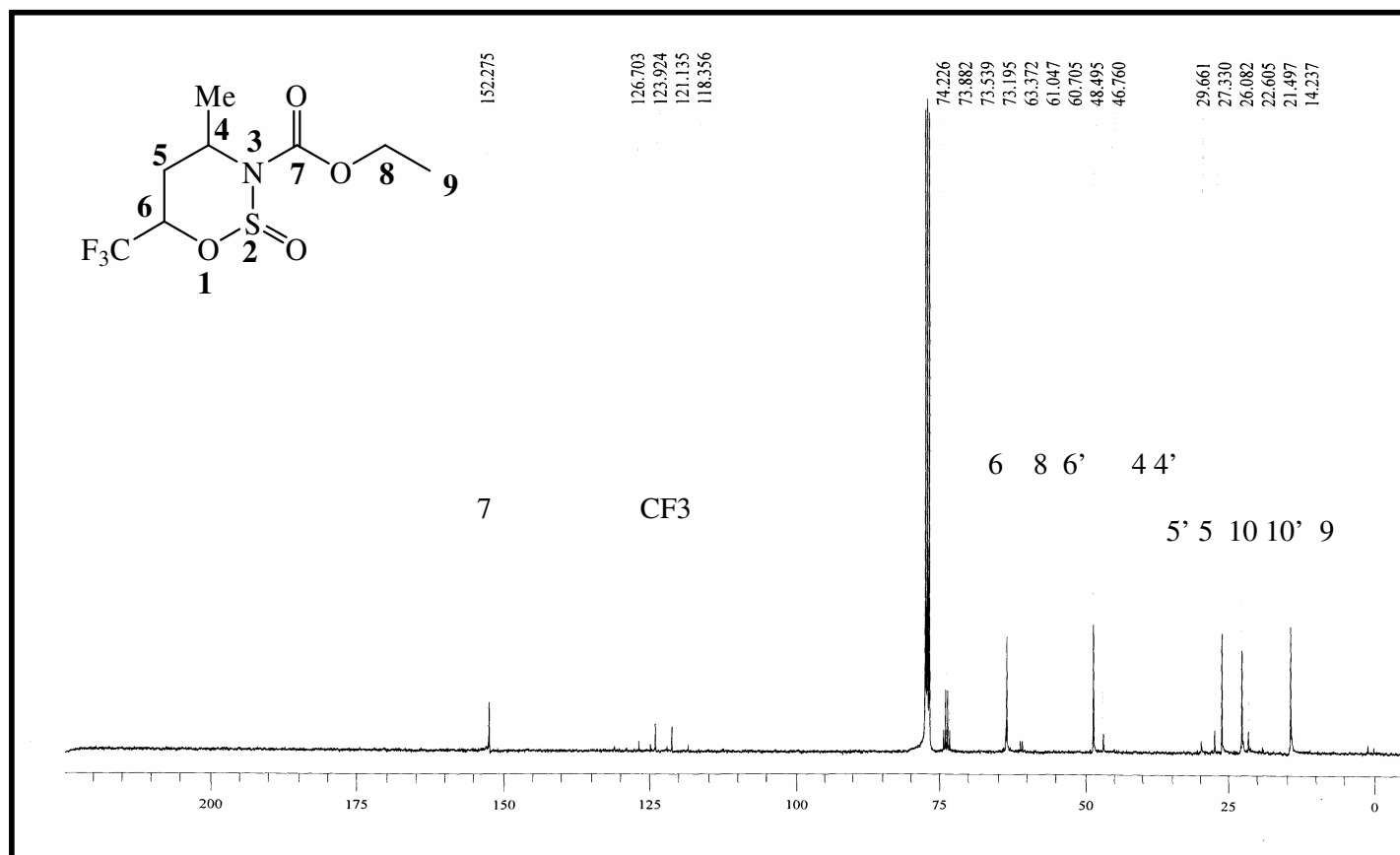


Figura 56: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **22b**

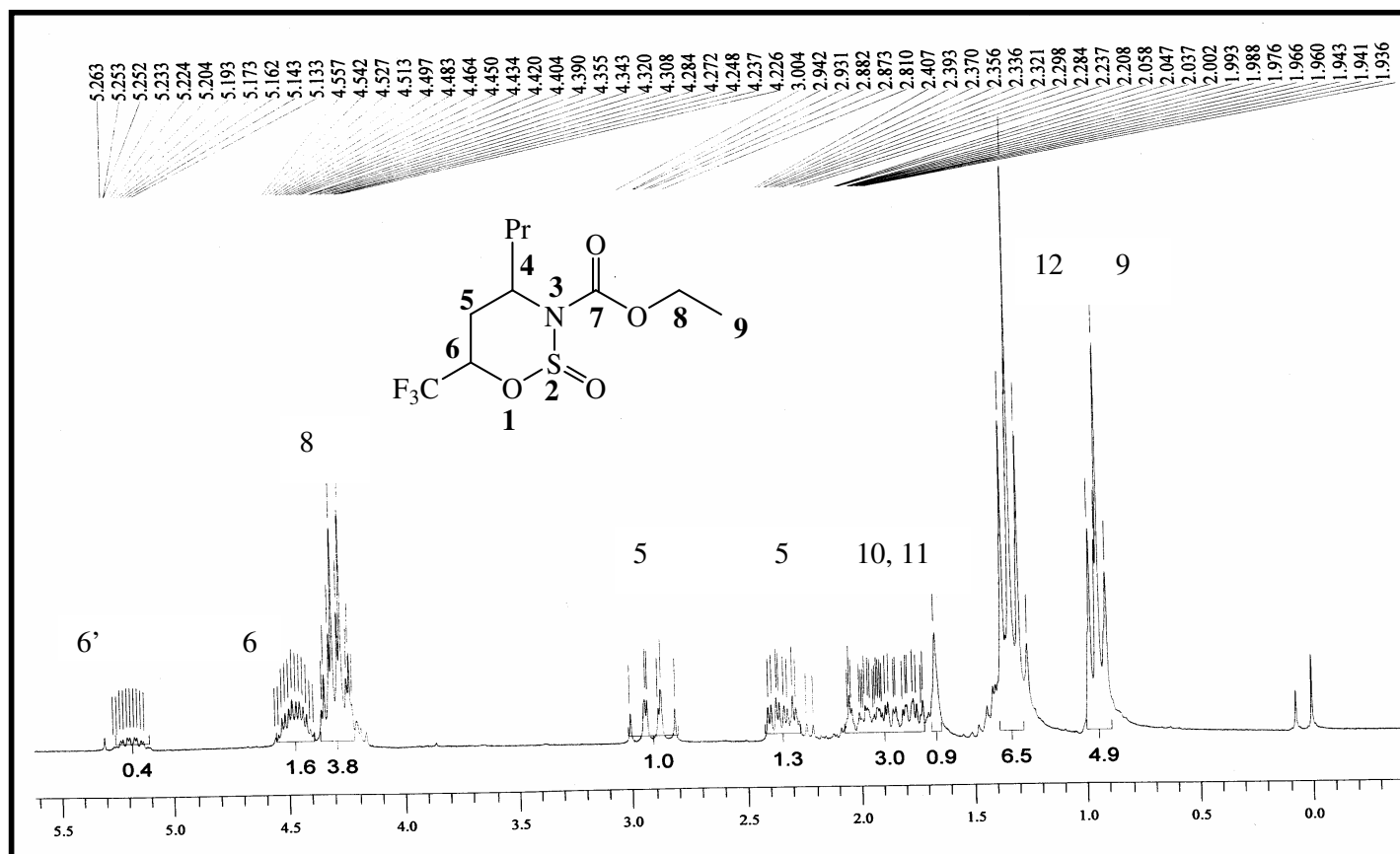


Figura 57: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **22c**

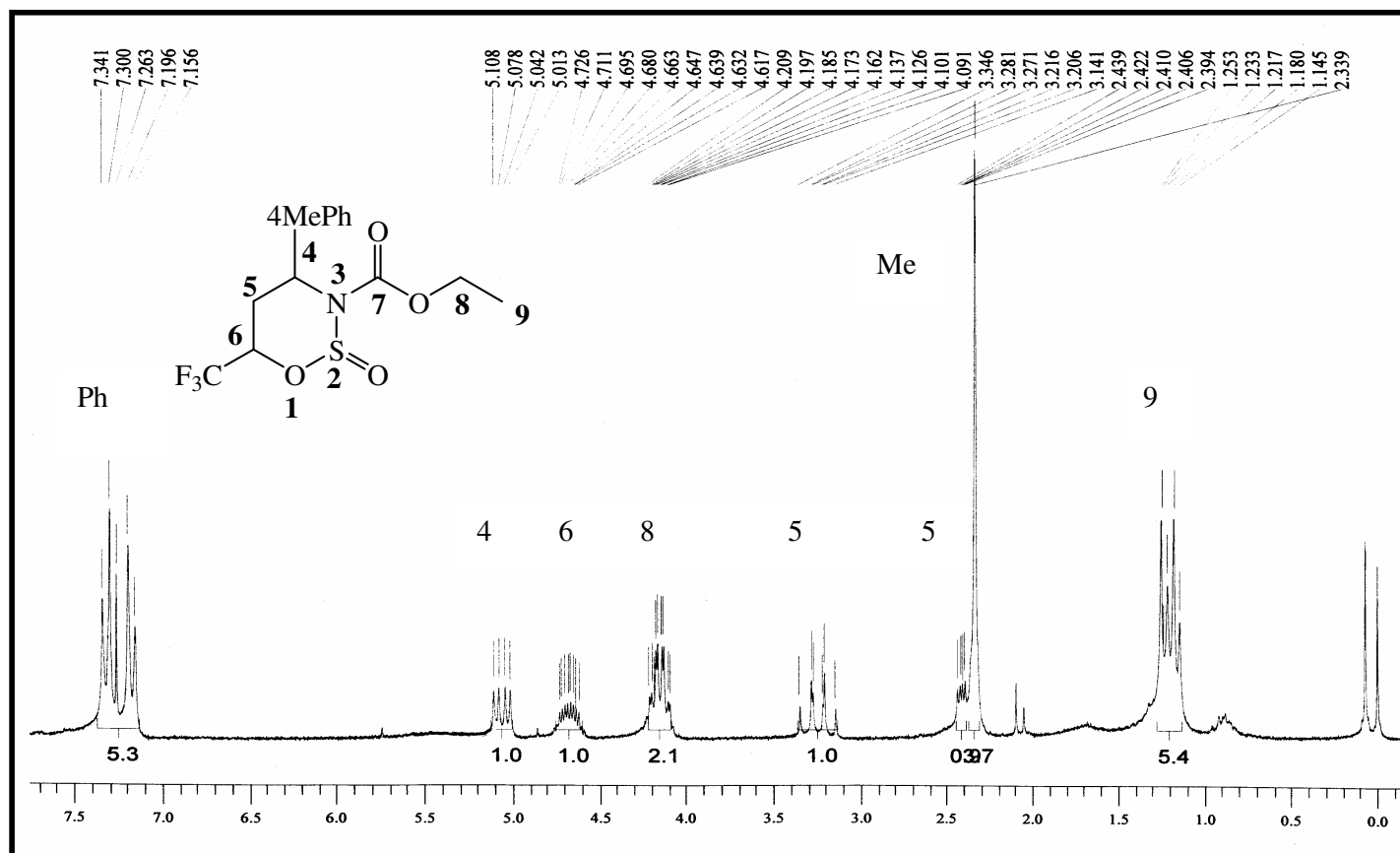


Figura 58: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **22f**

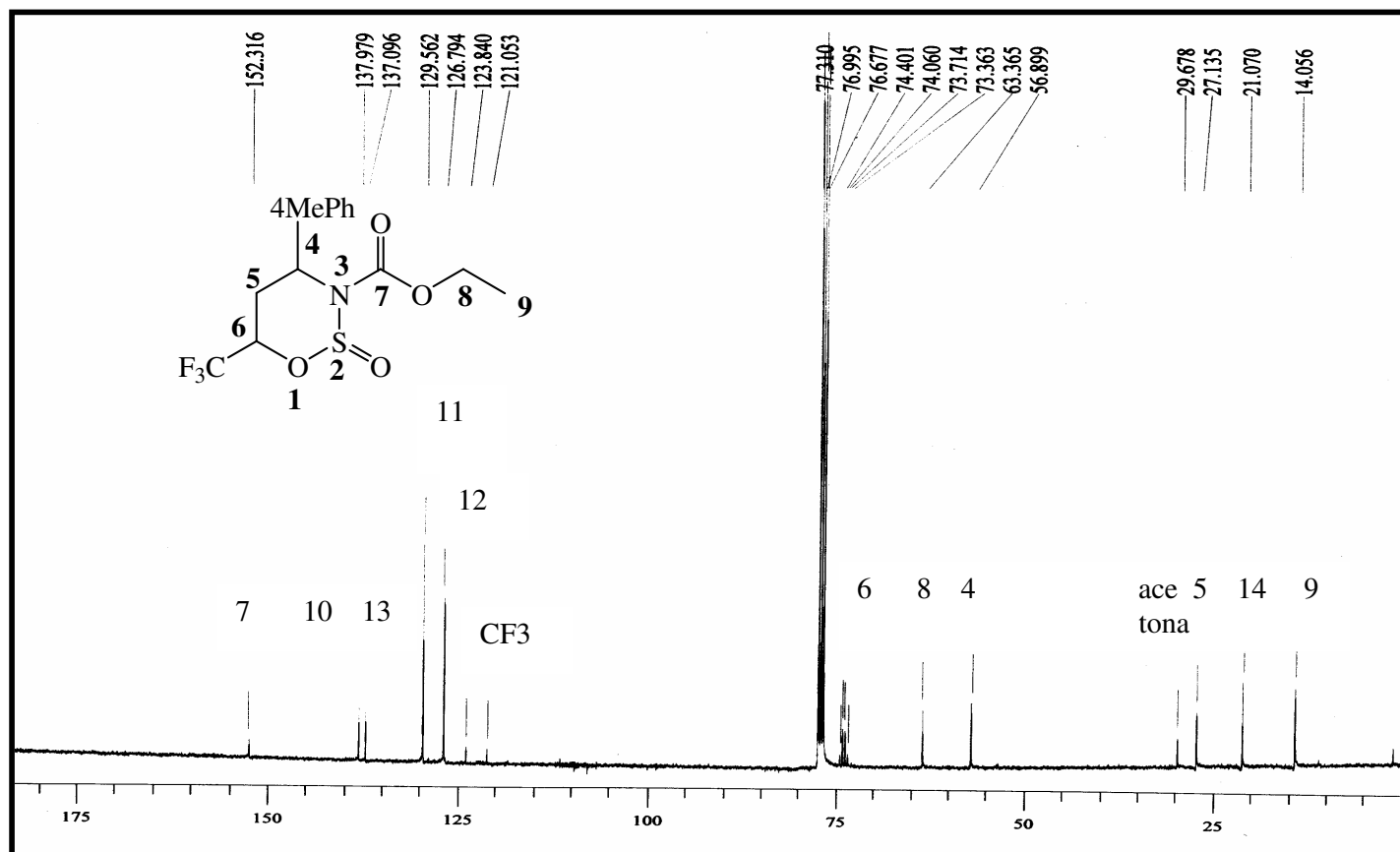


Figura 59: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **22f**

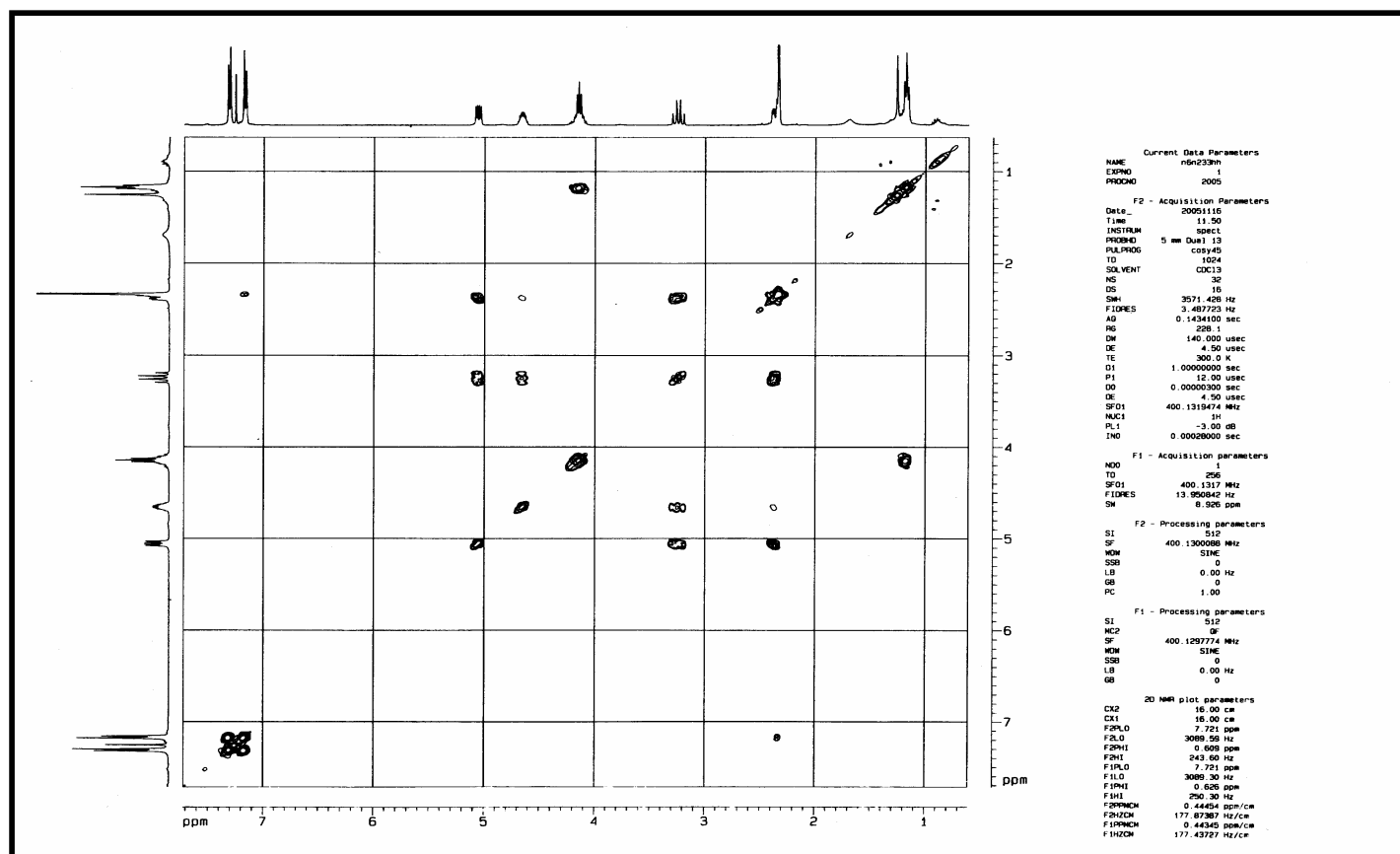
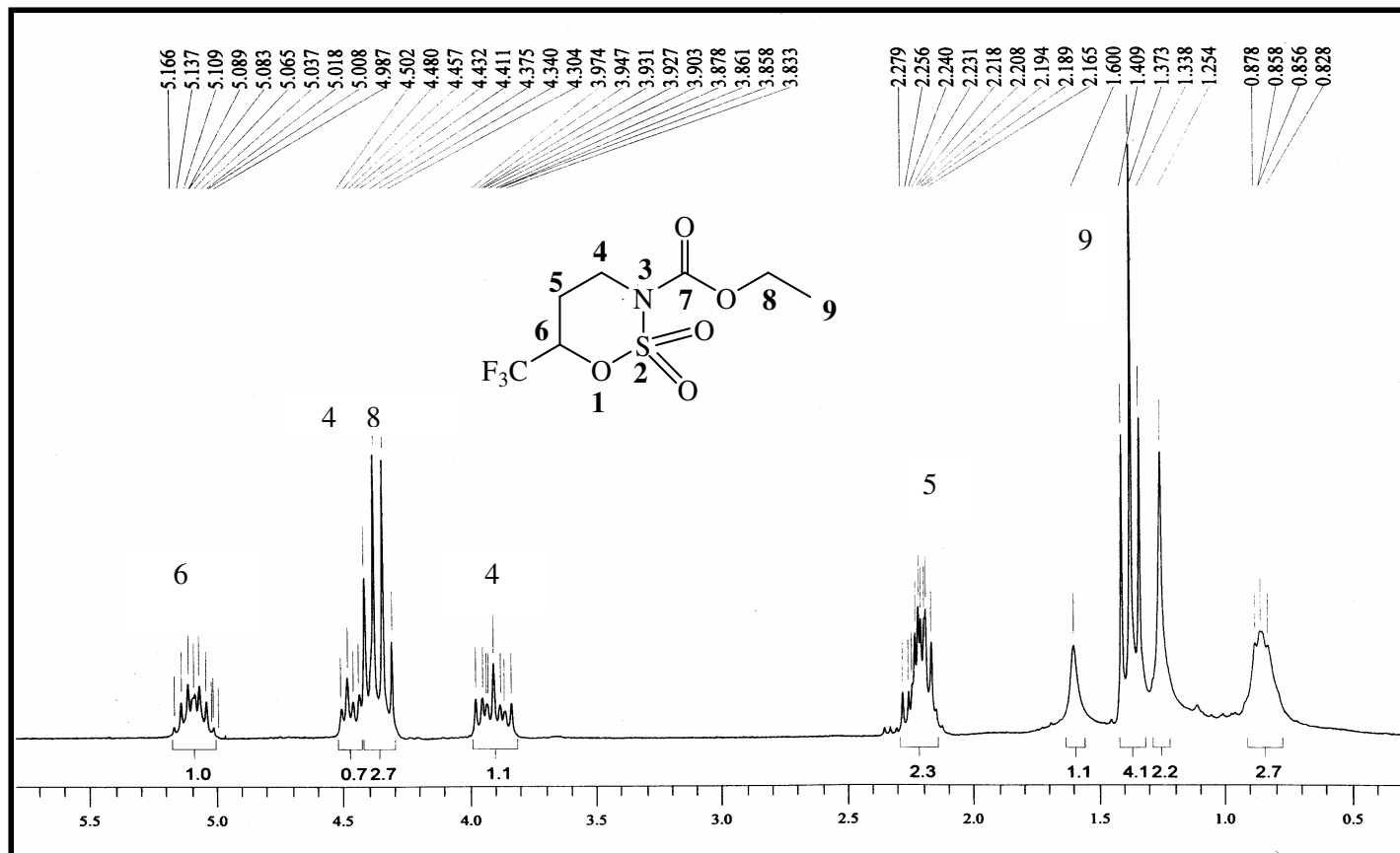


Figura 60: Espectro de COSY (H-H) a 100 MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **22f**

Figura 61: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **23**

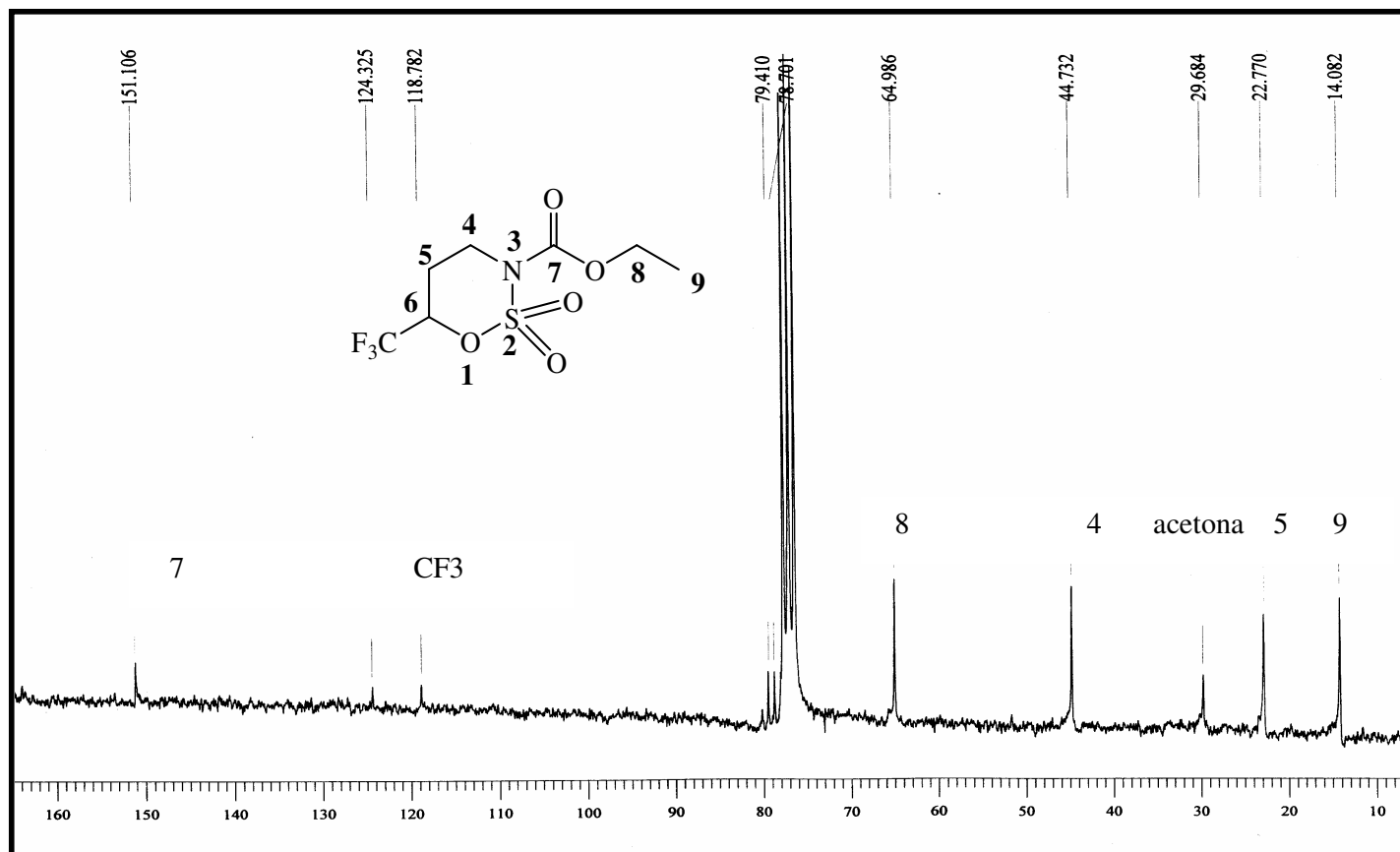
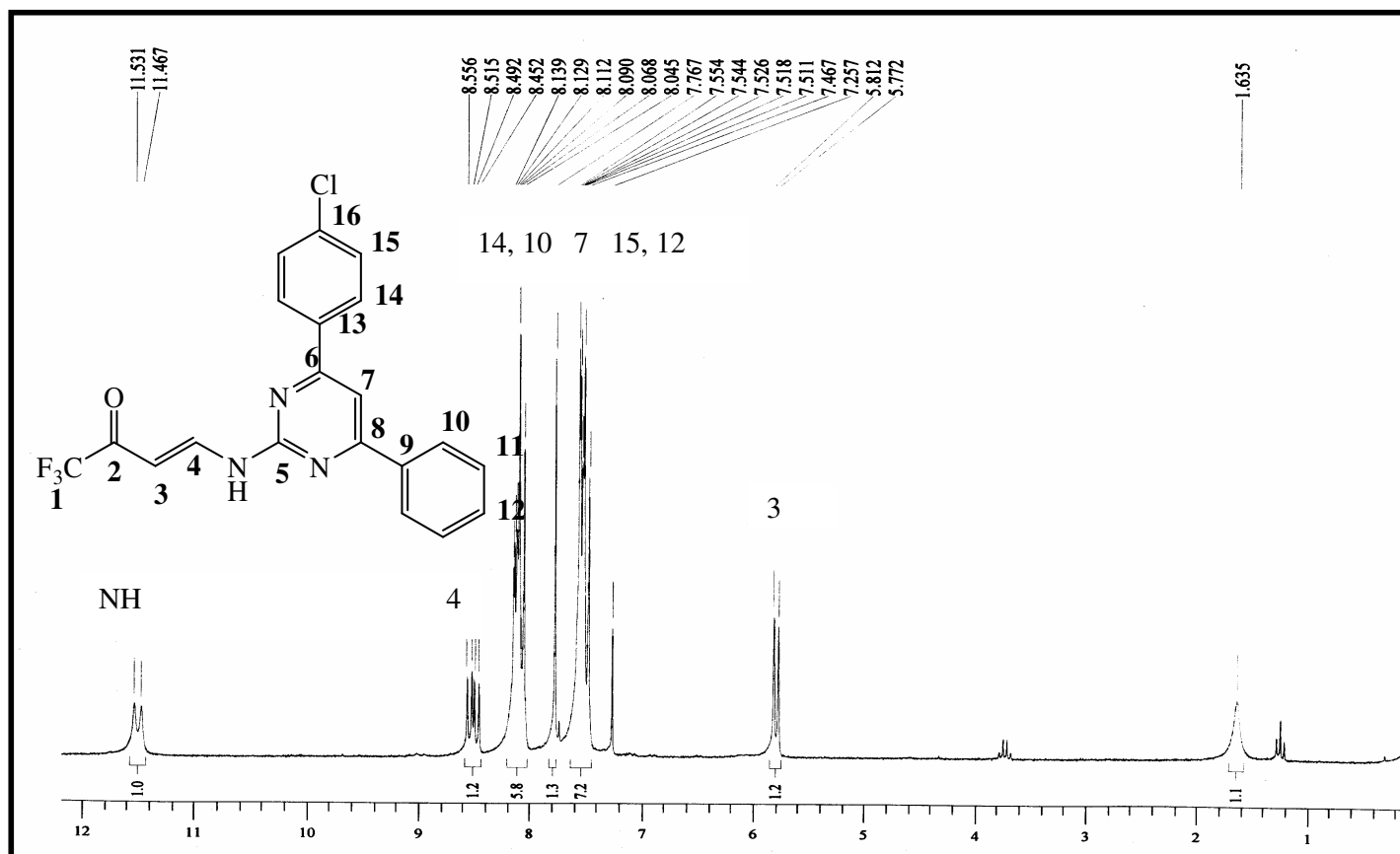


Figura 62: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **23**

Figura 63: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **28**



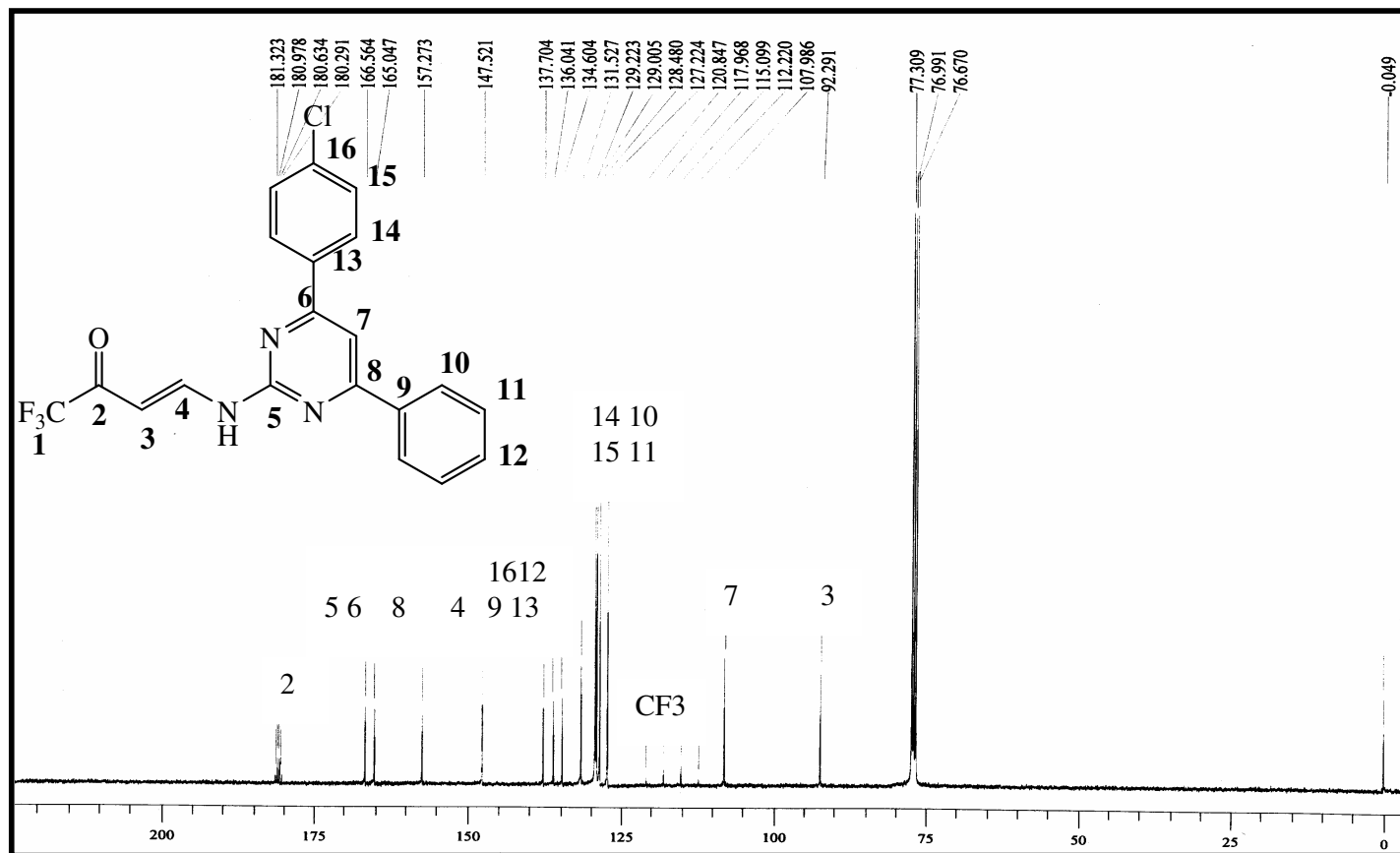


Figura 64: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} a 100MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **28**

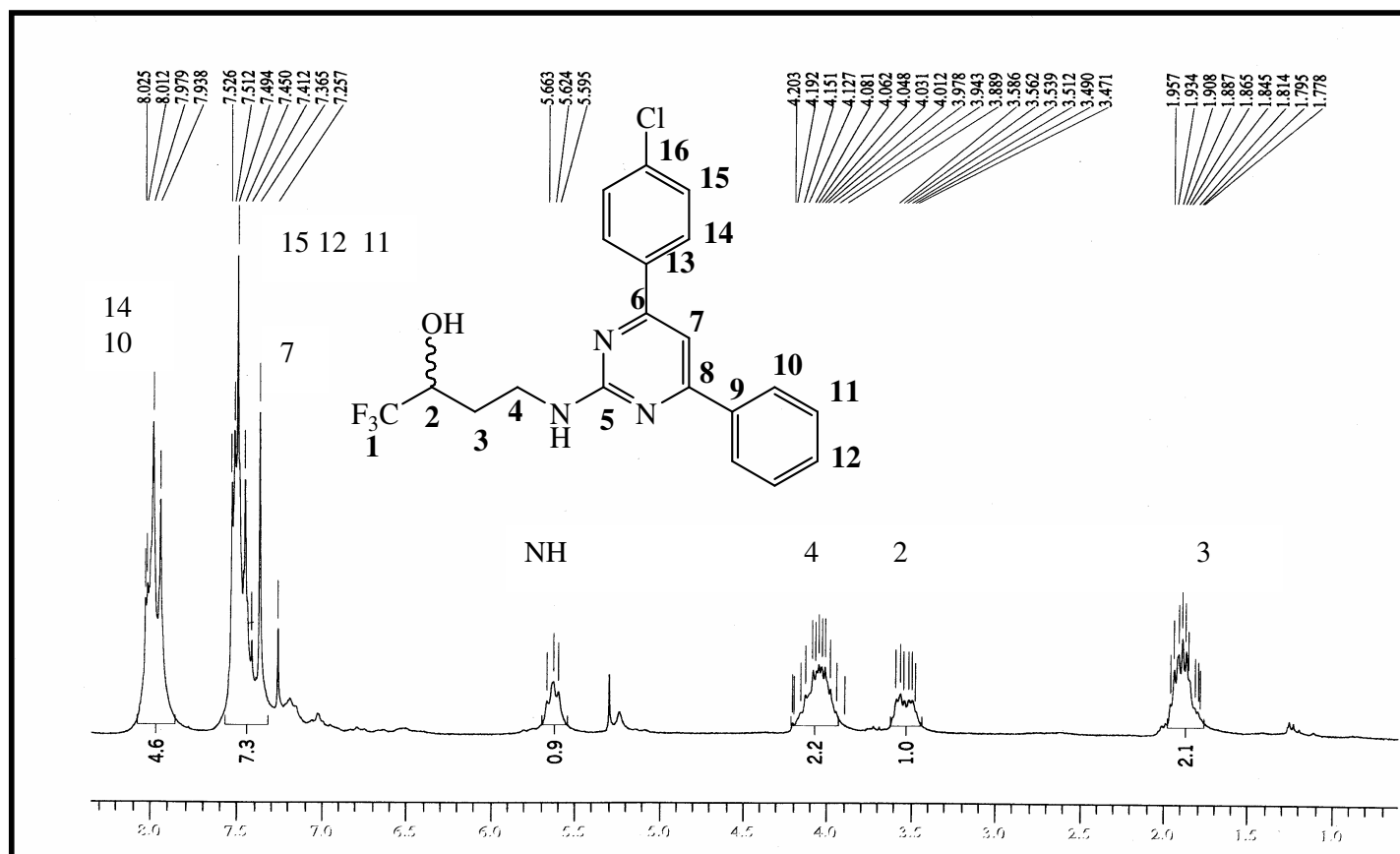


Figura 65: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 200MHz em CDCl<sub>3</sub> para o composto **31**

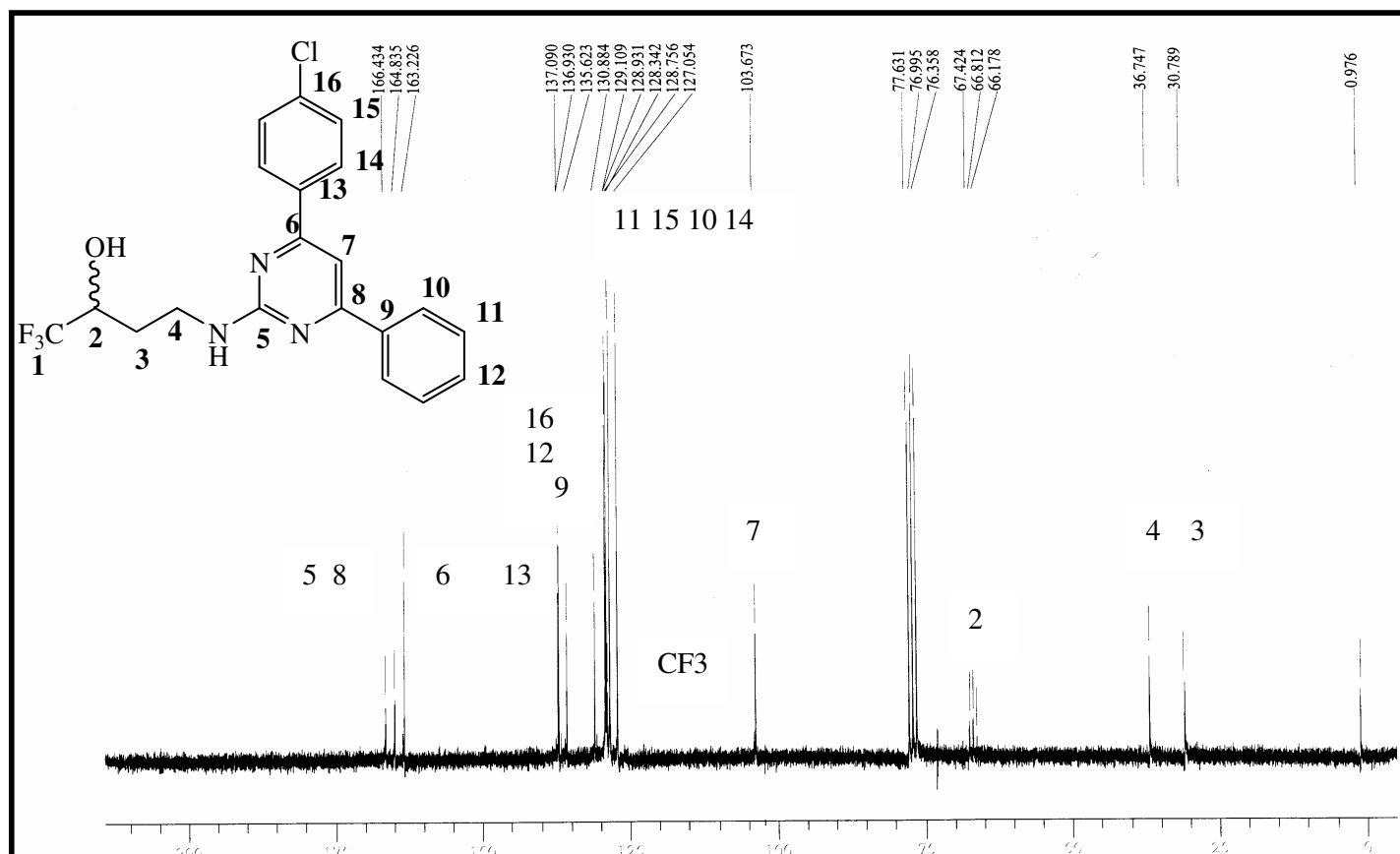


Figura 66: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 50MHz em  $\text{CDCl}_3$  para o composto **31**

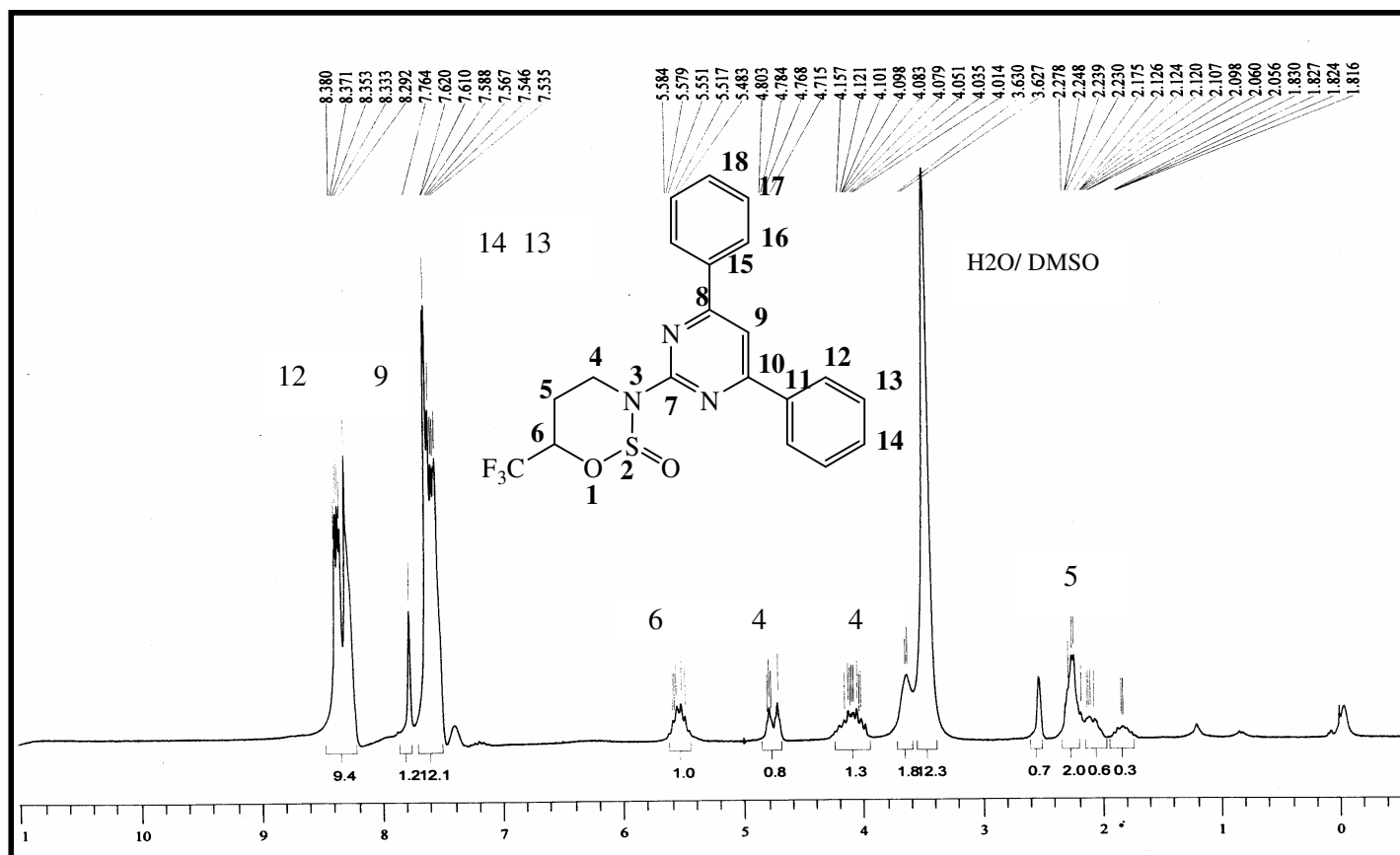


Figura 67: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 200MHz em  $\text{DMSO-d}_6$  para o composto **34**

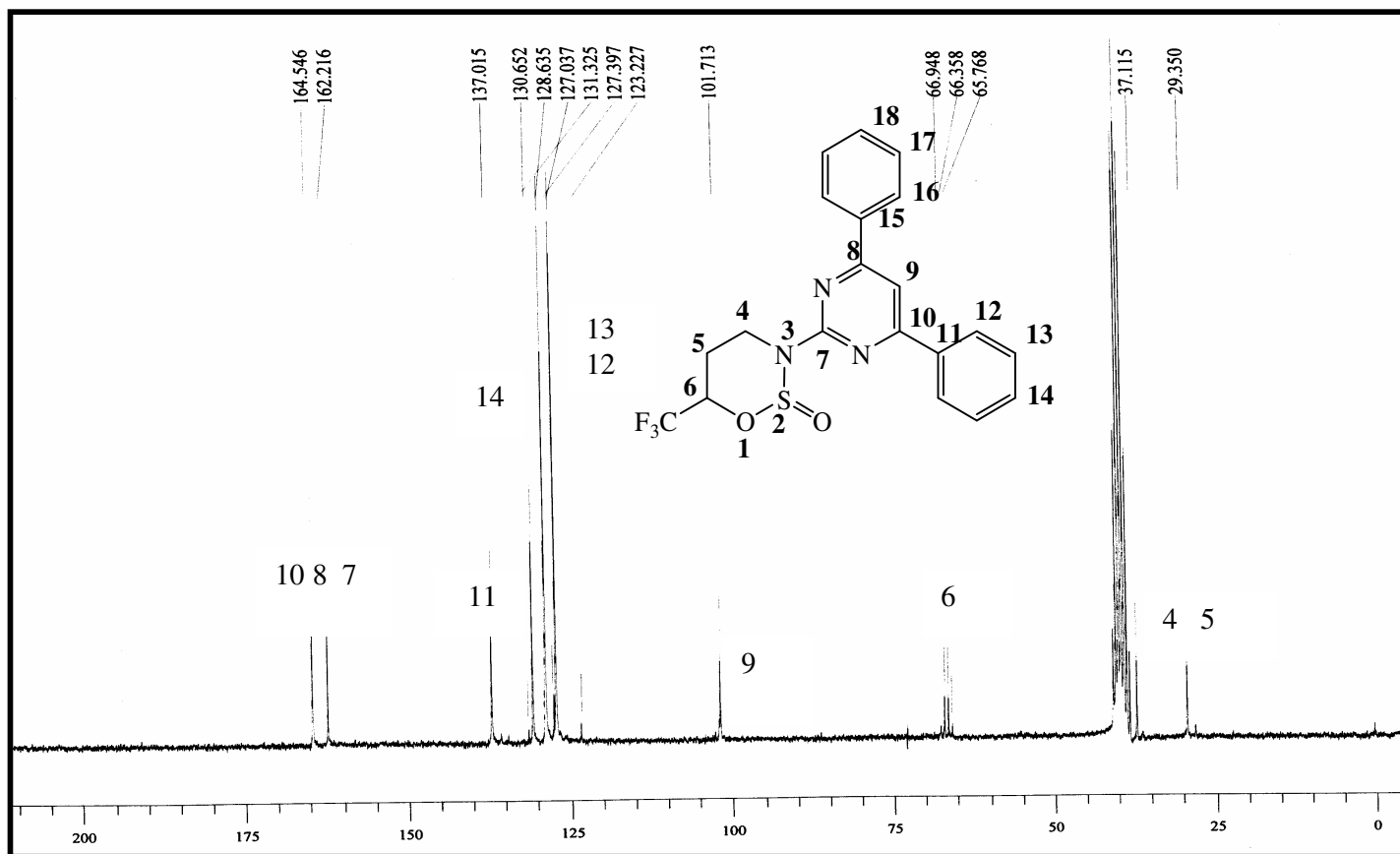


Figura 68: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100MHz em  $\text{DMSO-d}_6$  para o composto **34**

---

***ESPECTROS DE MASSA***

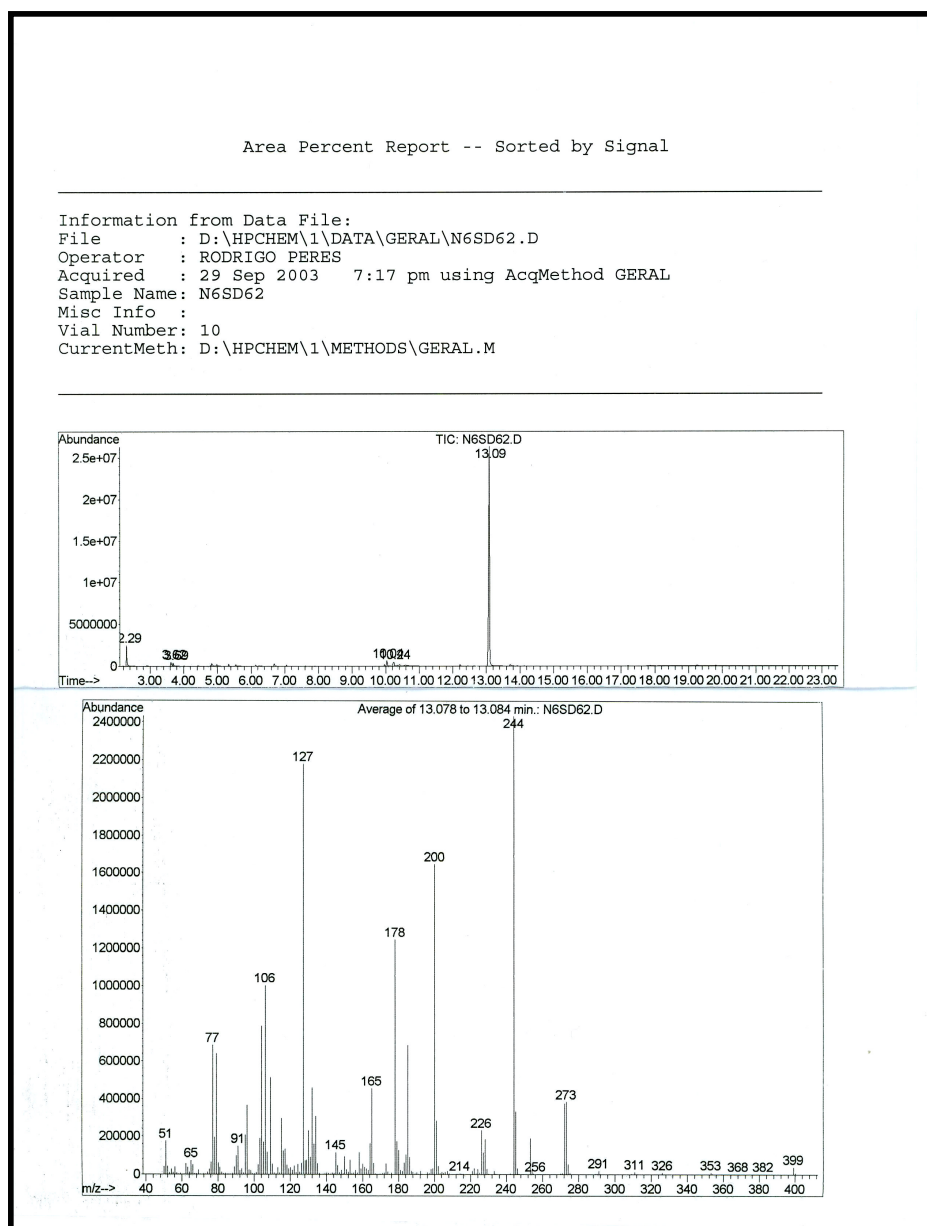


Figura 69: Espectro de massa para o composto 11

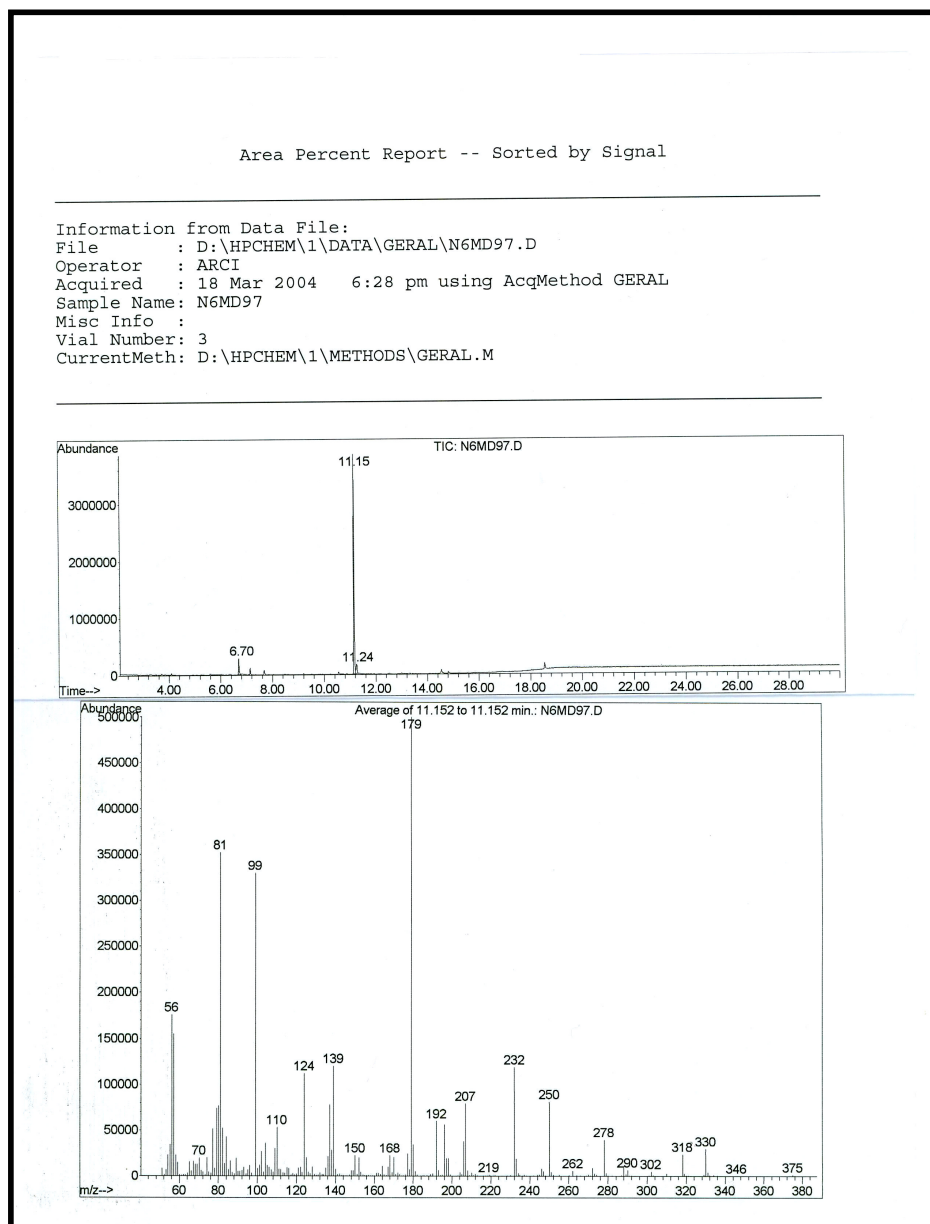


Figura 70: Espectro de massa para o composto 7



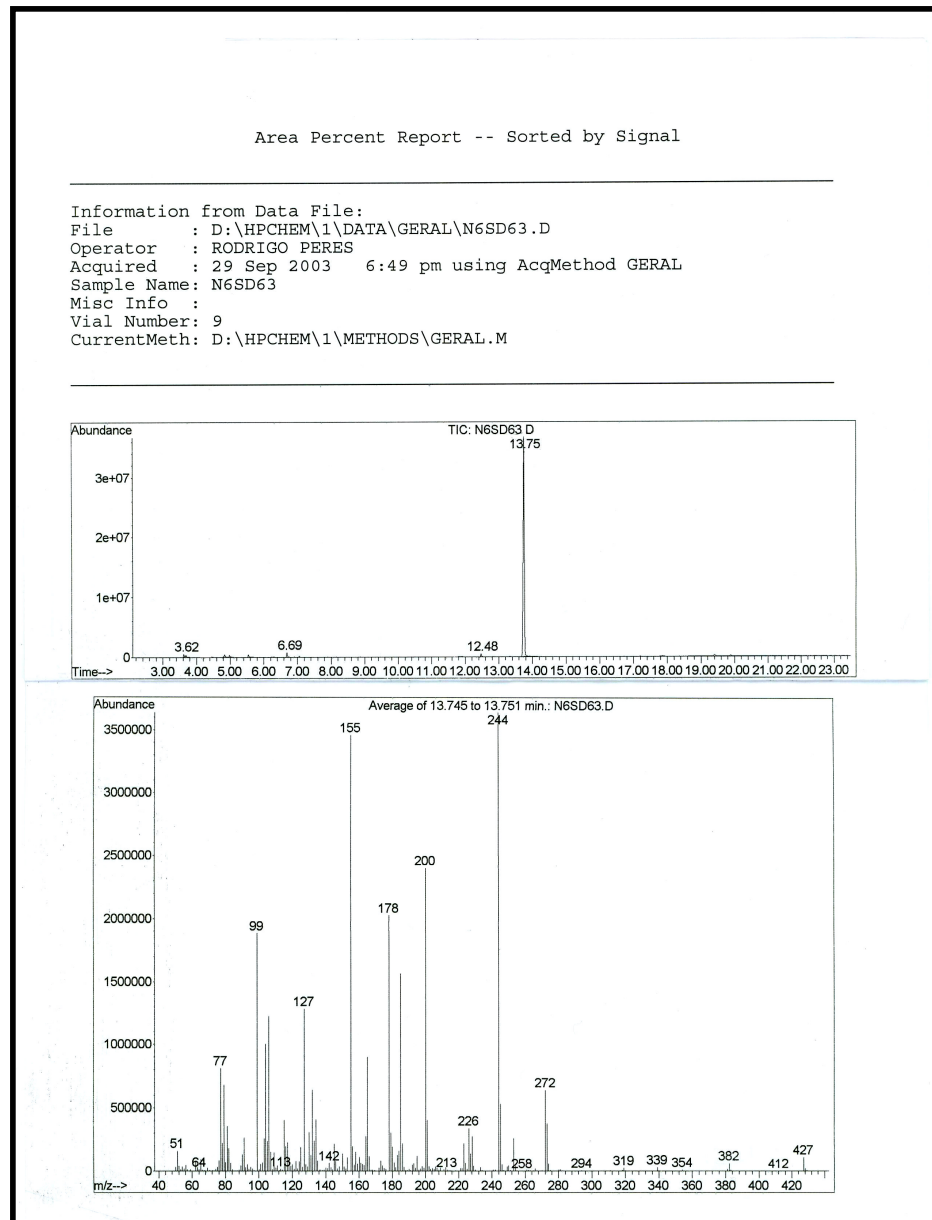


Figura 71: Espectro de massa para o composto 12

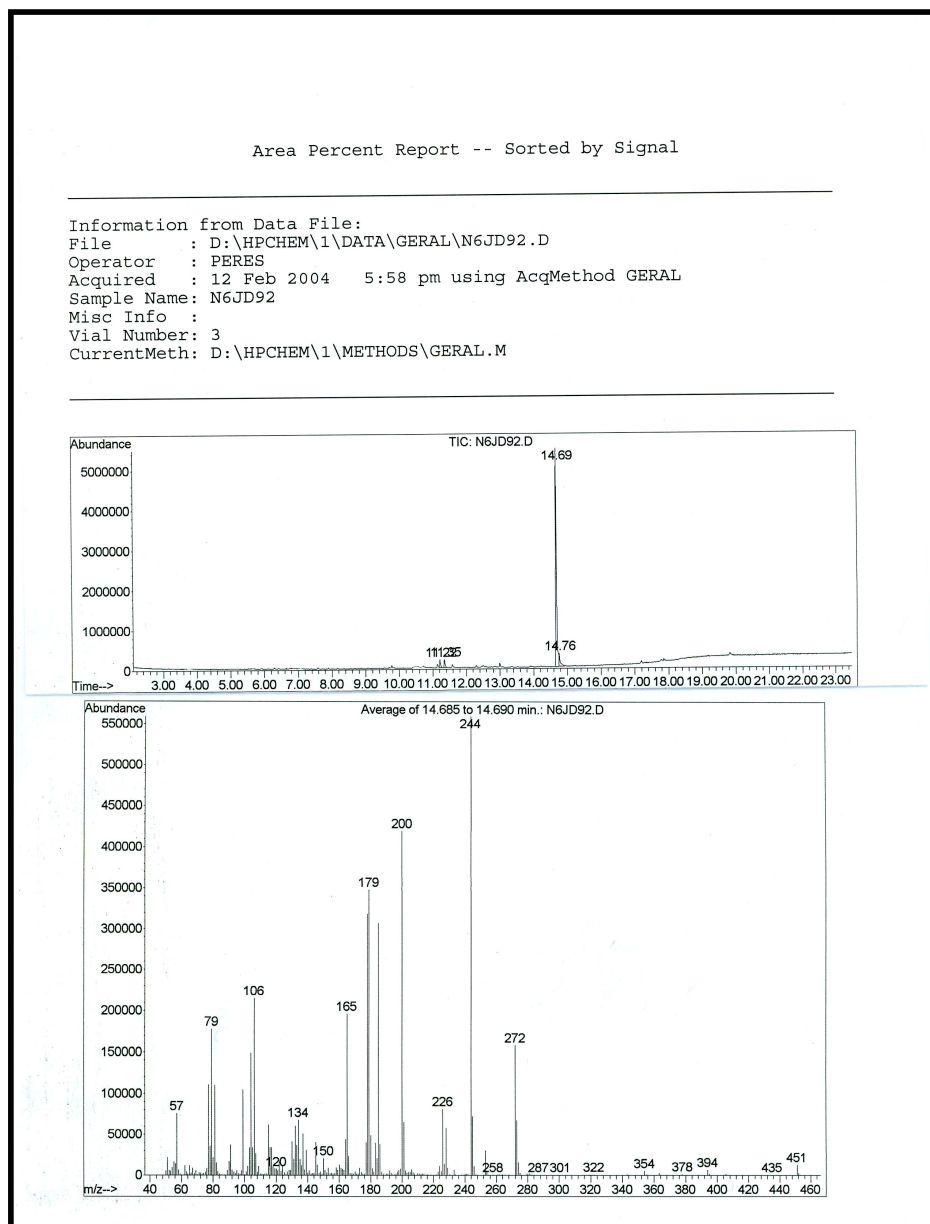


Figura 72: Espectro de massa para o composto 13

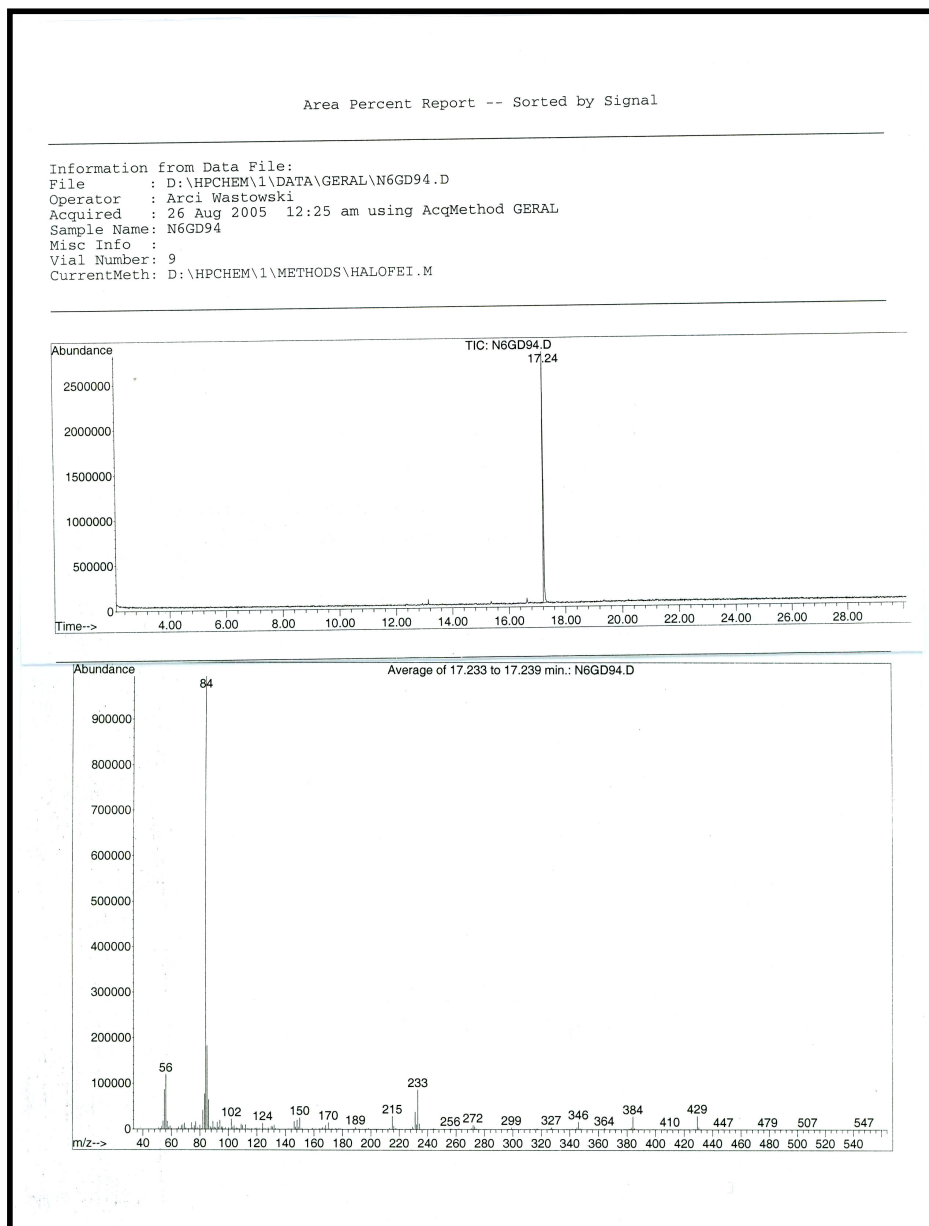
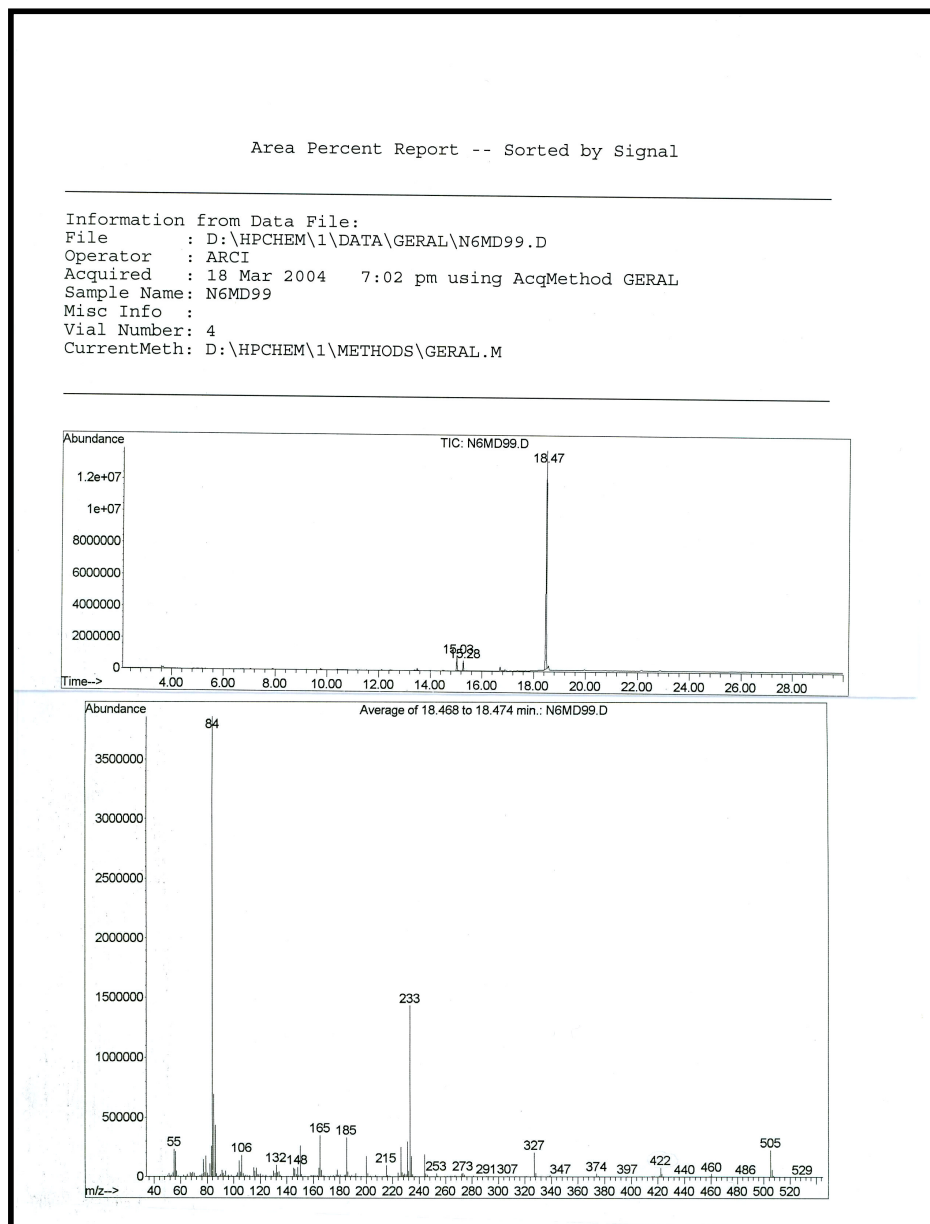
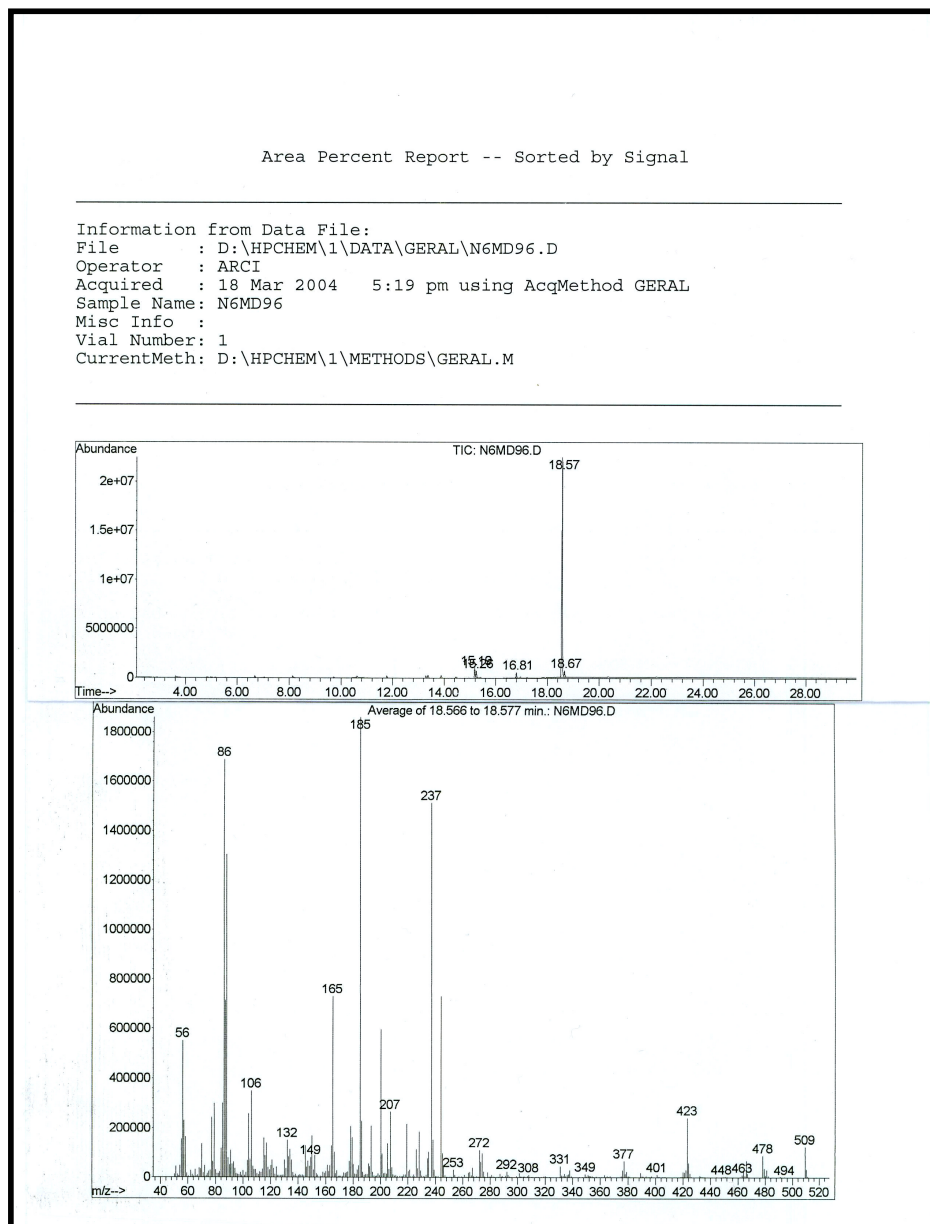
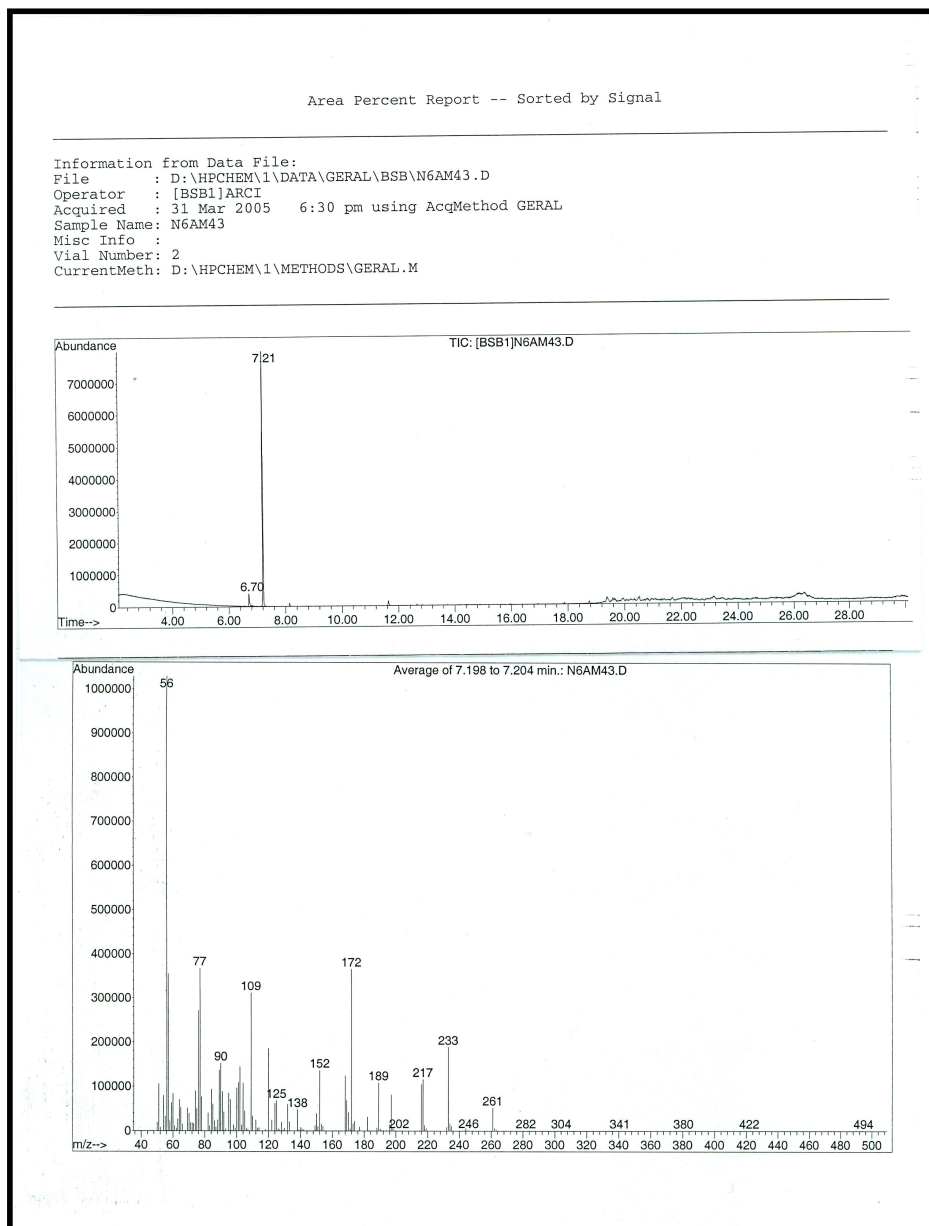


Figura 73: Espectro de massa para o composto 15

Figura 74: Espectro de massa para o composto **19**

Figura 75: Espectro de massa para o composto **18**

Figura 76: Espectro de massa para o composto **22a**

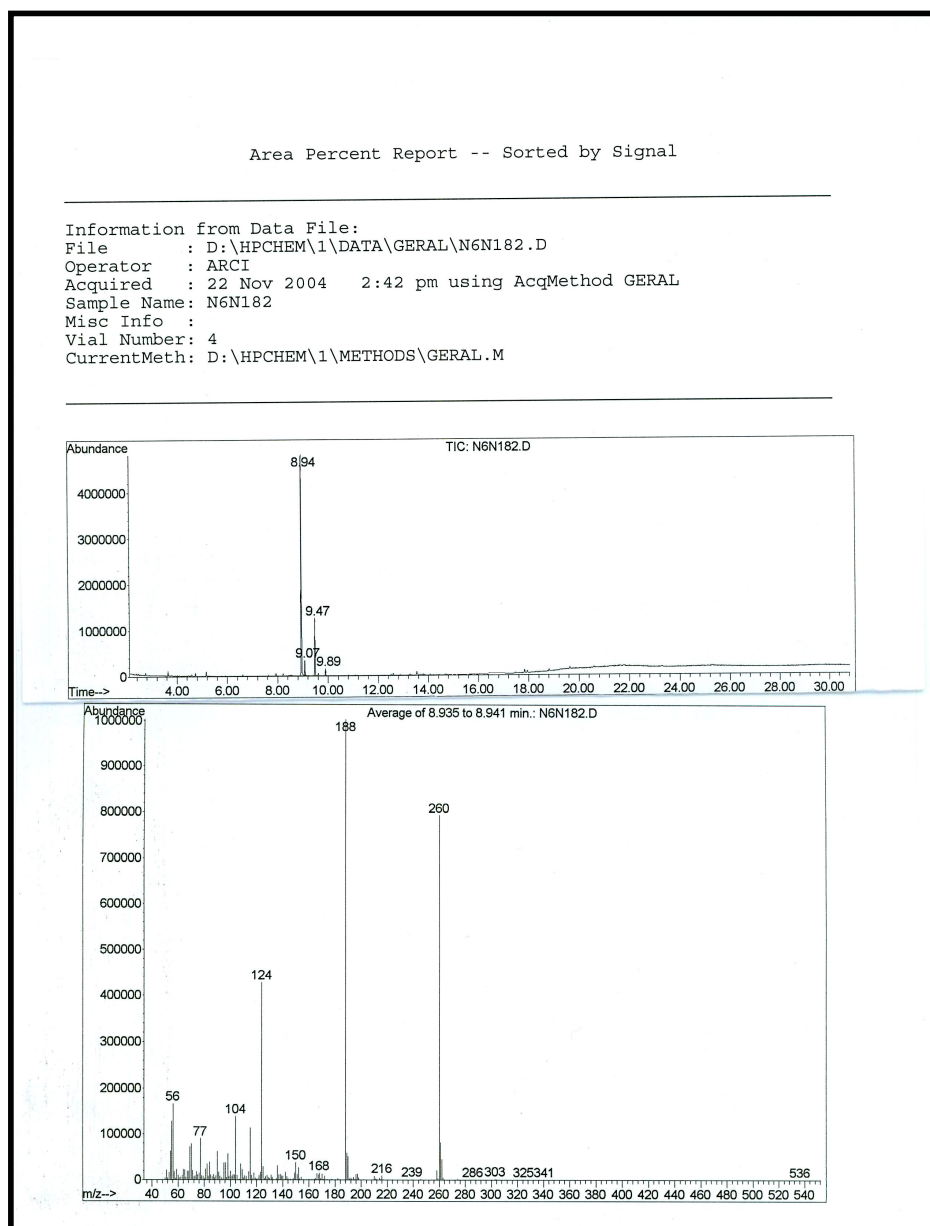
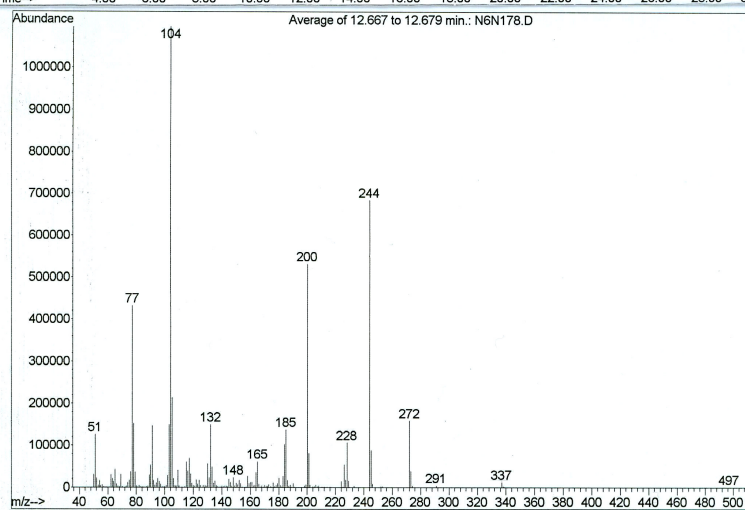
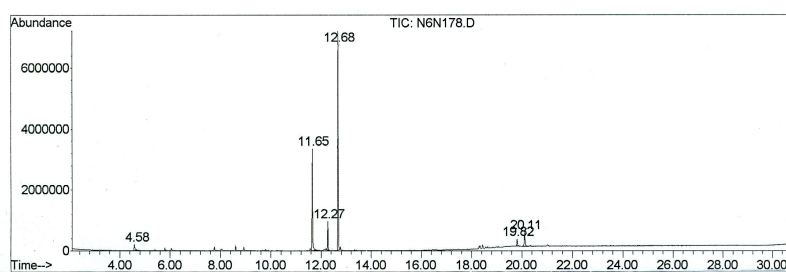


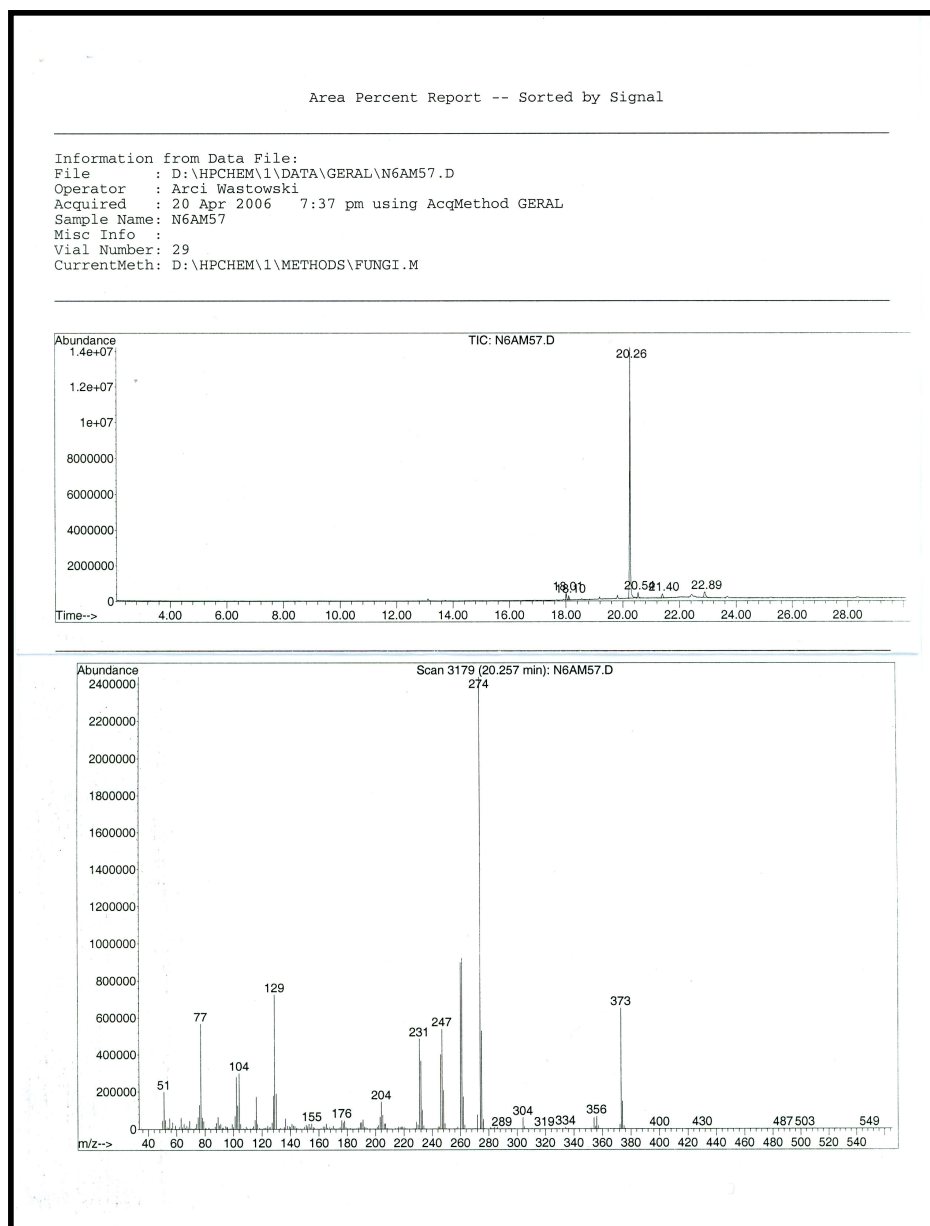
Figura 77: Espectro de massa para o composto **22c**

## Area Percent Report -- Sorted by Signal

Information from Data File:  
File : D:\HPCHEM\1\DATA\GERAL\N6N178.D  
Operator : ARCI  
Acquired : 22 Nov 2004 3:18 pm using AcqMethod GERAL  
Sample Name: N6N178  
Misc Info :  
Vial Number: 5  
CurrentMeth: D:\HPCHEM\1\METHODS\GERAL.M

Figura 78: Espectro de massa para o composto **22e**



Figura 79: Espectro de massa para o composto **30**

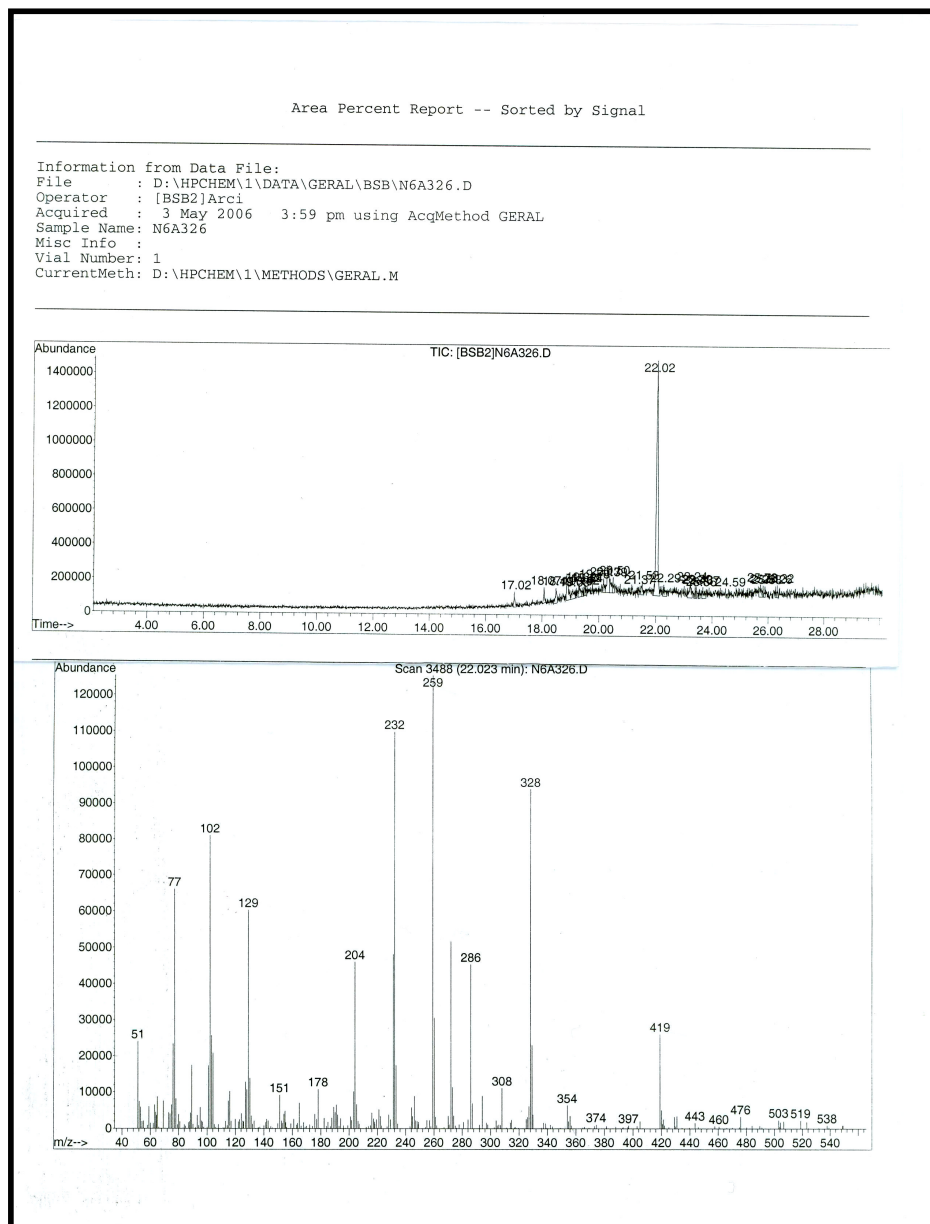


Figura 80: Espectro de massa para o composto 34

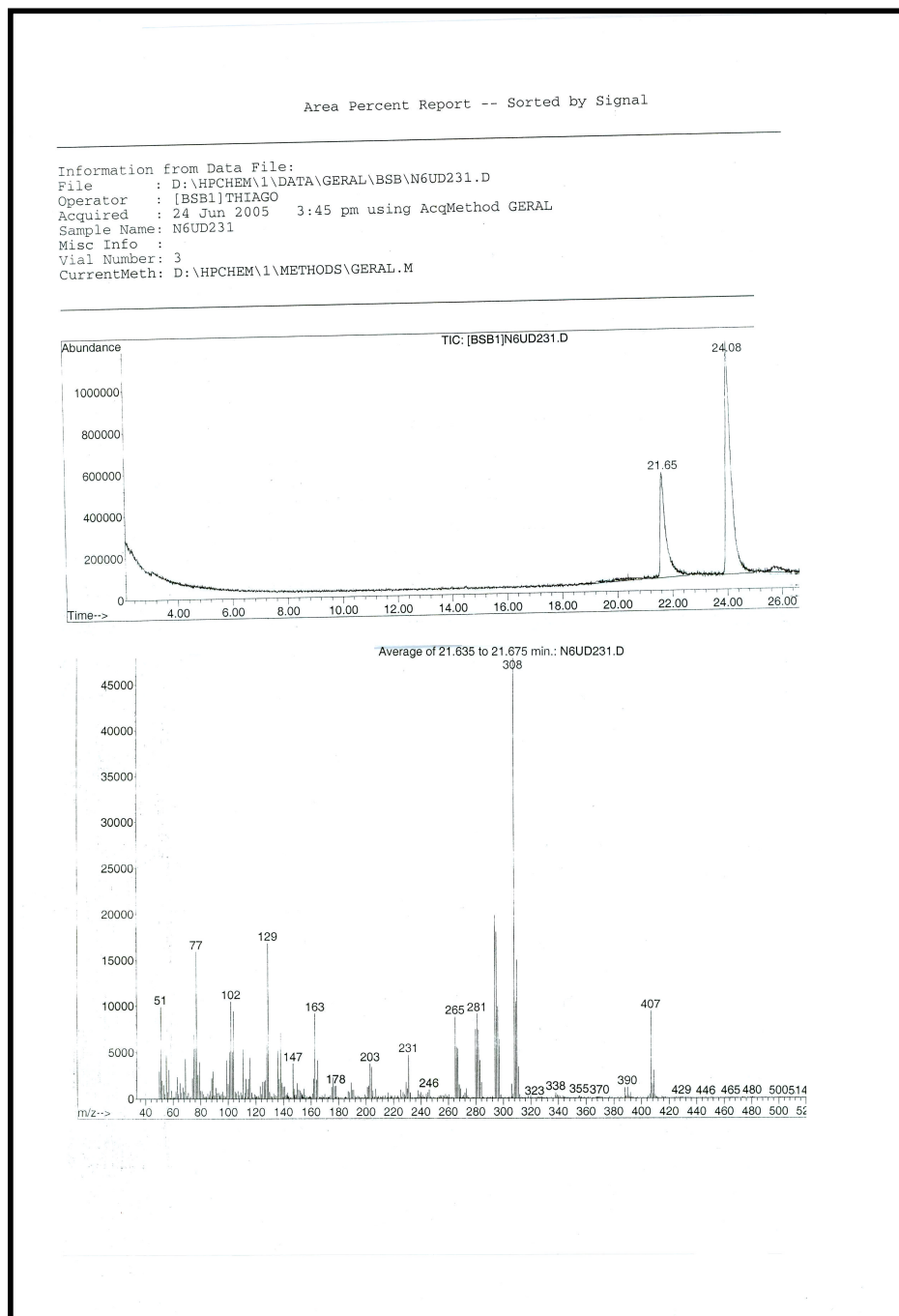
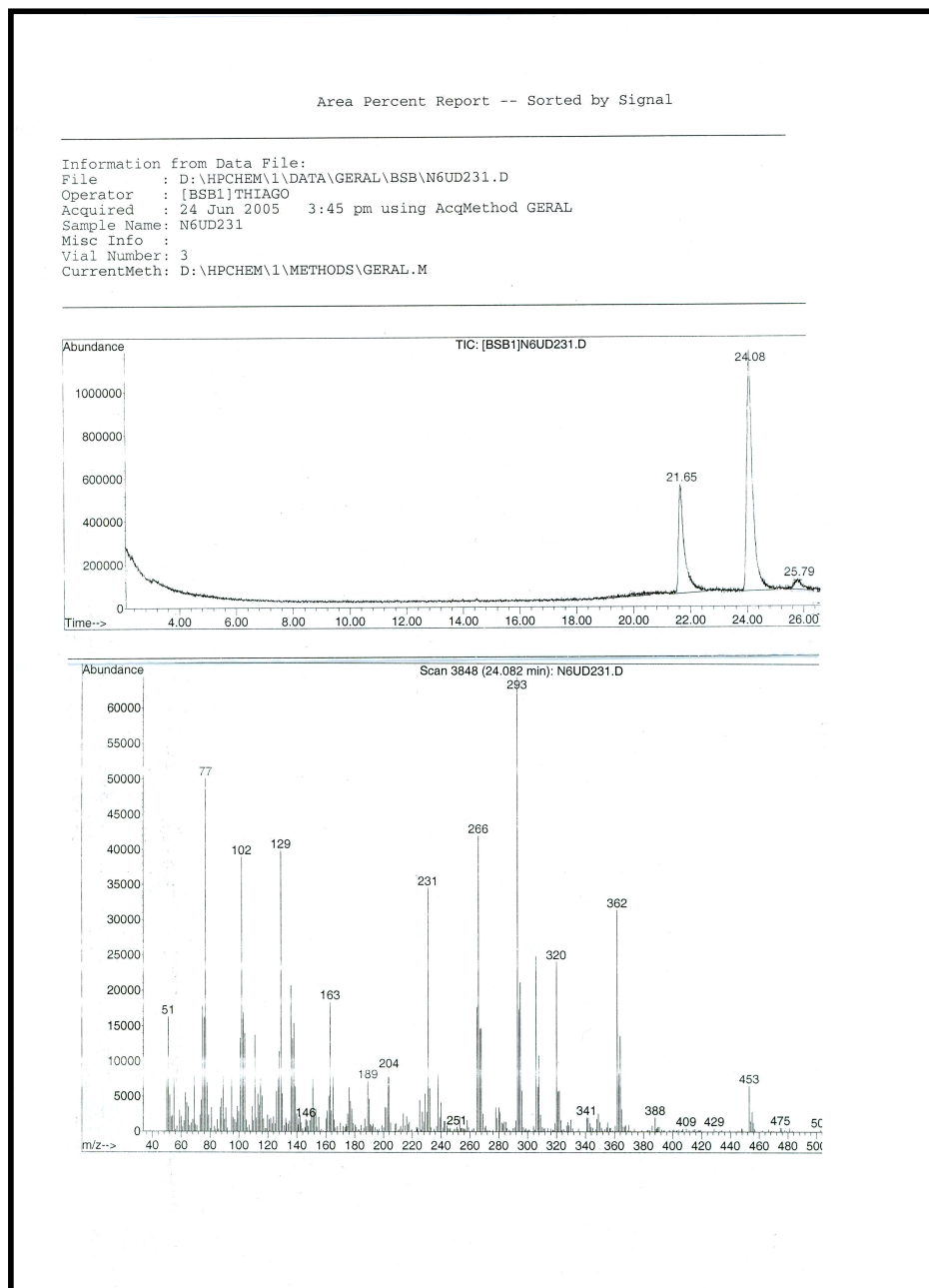


Figura 81: Espectro de massa para o composto 31

Figura 82: Espectro de massa para o composto **35**

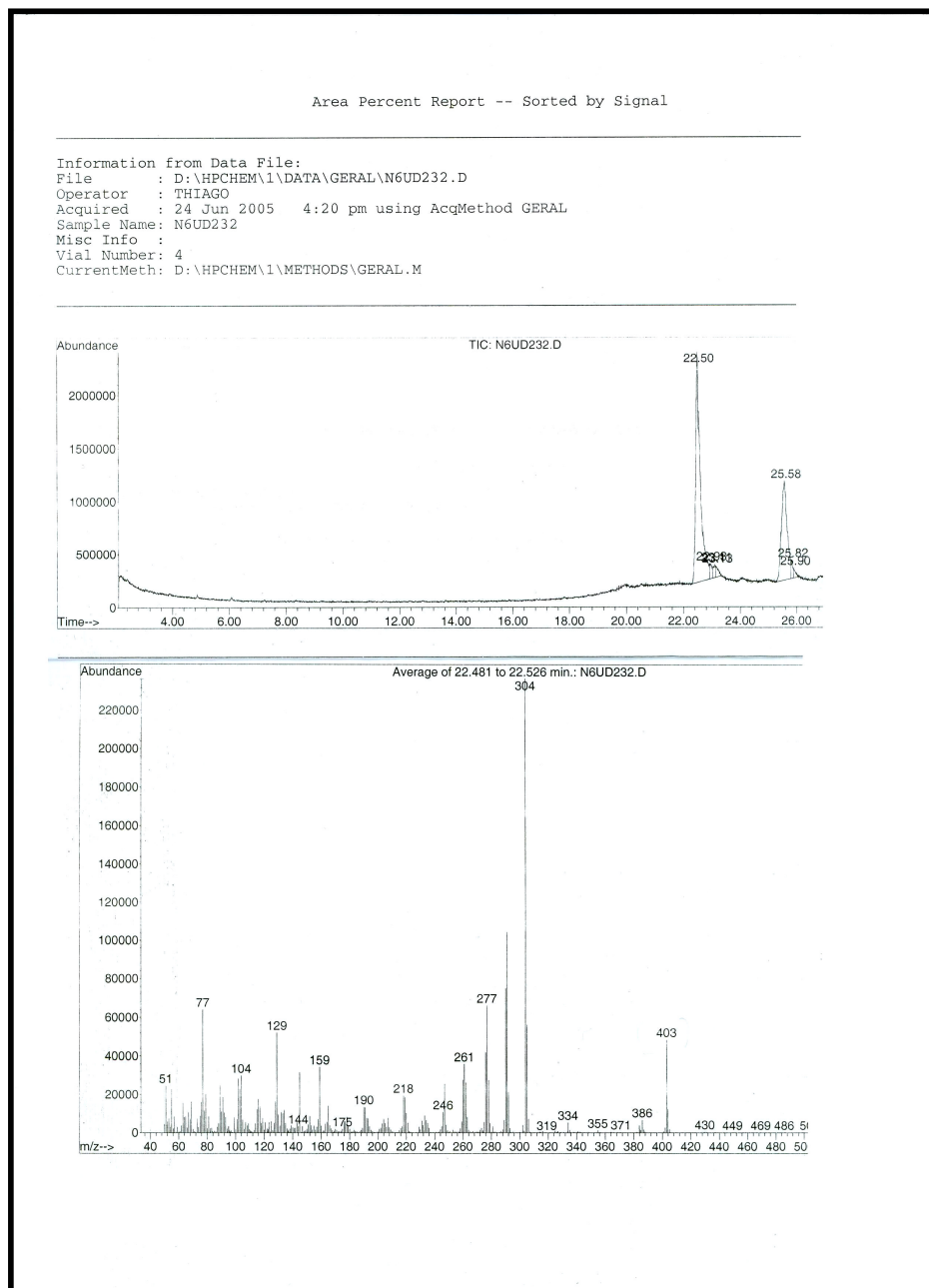


Figura 83: Espectro de massa para o composto 32