



**UFSM**

**Dissertação de Mestrado**

**Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-  
tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-a]piridinas**

Liana da Silva Fernandes

**PPGQ**

**SANTA MARIA, RS, BRASIL.**

**2006**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e  
oxazolo[3,2-a]piridinas

Por  
**Liana da Silva Fernandes**

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

Santa Maria, RS – Brasil  
2006

**Universidade Federal de Santa Maria  
Centro de Ciências Naturais e Exatas  
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de  
Mestrado

Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e  
oxazolo[3,2-a]piridinas

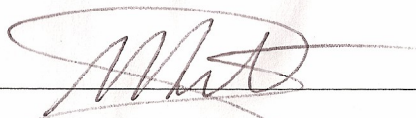
Elaborada por  
**LIANA DA SILVA FERNANDES**

como requisito parcial para a obtenção do grau de  
**Mestre em Química**

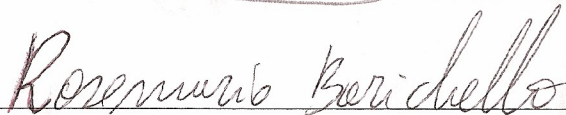
**COMISSÃO EXAMINADORA:**



Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins - UFSM



Prof. Dr. Rosemaria Barichello - UDESC

Santa Maria, 03 de julho de 2006.



*“Instruir-te-ei, e ensinar-te-ei  
o caminho que deves seguir;  
guiar-te-ei com meus olhos.”*

Salmo 32; 8.

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

Fernando Pessoa

Aos meus pais, **Cleusa e Romario**,  
por todo amor, paciência e  
compreensão.

Ao meu noivo, **Tiago**, pelo  
companheirismo, apoio e amor  
devotados.

Ao **Prof. Dr. Nilo Zanatta**  
o meu especial agradecimento,  
pela orientação competente e  
pelo exemplo de postura científica.

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido a oportunidade de concluir mais esta etapa importante da minha caminhada profissional.

Aos meus colegas e amigos de laboratório, pela amizade, apoio e convivência: Ana Dionéia, Fabio, Kelen, Josiane, Patrícia, Adriana, Louíse, Mauro, Tiago e Deise. Em especial à Helena, Simone e ao Leonardo pela ajuda na realização dos testes de atividade biológica e desenvolvimento dos espectros, e principalmente pela amizade.

Aos professores Dr. Marcos A. P. Martins e Dr. Rosemario Barichello pela colaboração nos processos de qualificação e defesa desta dissertação, e ao professor Dr. Alex F. C. Flores pela colaboração no processo de qualificação desta dissertação.

À aluna de iniciação científica e amiga Andréa O. da Silveira, pelo auxílio durante a elaboração de parte deste trabalho.

À amiga Gabriela F. Fiss pela amizade sincera, ajuda e apoio incondicional.

À Darlene C. Flores pela amizade e pelos sábios ensinamentos.

À coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários Ademir Sartori e Valéria Velasquez pelo serviço eficiente e competente.

Ao Prof. Dr. Sydney H. Alves que permitiu que a realização dos ensaios antimicrobianos fossem realizados no LAPEMI.

Aos colegas dos laboratórios “vizinhos”, pelos empréstimos de reagentes e pelos momentos de descontração.

Ao Departamento de Química e as entidades financiadoras CAPES, CNPq e FAPERGS pelo suporte financeiro à pesquisa.

**RESUMO**

**Título:** “Síntese de 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-*a*]piridinas”

**Autora:** Liana da Silva Fernandes

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

Este trabalho apresenta a síntese de três séries de compostos inéditos: 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e oxazolo[3,2-*a*]piridinas, obtidos através de reações de ciclização entre os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos com aminometil piridinas, aminoálcoois e com o *o*-amino-fenol, em bons rendimentos (72-96%), através de um único passo reacional.

As 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas foram obtidas utilizando-se quantidades estequiométricas dos trifluoracetil diidropiranos com três aminometil piridinas diferentes, enquanto que, as 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas foram obtidas através da reação entre os mesmos precursores, em relação estequiométrica de 1:2, frente às aminometil piridinas e aos aminoálcoois.

As oxazolo[3,2-*a*]piridinas foram obtidas através de reações de ciclização entre os precursores, em quantidades equimolares, frente a três aminoálcoois e ao *o*-amino-fenol.

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

Santa Maria, 03 de julho de 2006.

**ABSTRACT****Author: Liana da Silva Fernandes****Supervisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta**

The present work describes the synthesis of novel 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines, 2-amino-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines and oxazolo[3,2-*a*]pyridines from the cyclocondensation reactions between 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-2*H*-3,4-dihydropyranes and aminomethyl pyridines, aminoalcohols and *o*-aminophenol, respectively, in good yields (72-96%).

The 2-alkoxy-5-trifluoroacetyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines were synthesized using stoichiometric amounts of the trifluoroacetyl dihydropyranes and three different aminomethyl pyridines. When the reactions were carried in an one molar excess of the aminomethyl pyridines the 2-amino-5-trifluoromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyridines were isolated as single products.

Finally, the oxazolo[3,2-*a*]pyridines were obtained from the cyclocondensation reactions between equal molar quantities of the trifluoroacetyl dihydropyranes and three different aminoalcohols and *o*-aminophenol.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria July 3<sup>th</sup>, 2006.

## Sumário

Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	viii
Abstract .....	ix
Lista de Figuras .....	xii
Lista de Tabelas .....	xvi
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos .....	xviii
<b>1. Introdução e Objetivos .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Revisão da Literatura .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Síntese de <math>\beta</math>-Alcoxivinil Trialometil Cetonas .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Síntese de Tetraidropiridinas .....</b>	<b>7</b>
2.2.1. Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas .....	7
2.2.2. Síntese de 1,2,3,6-tetraidropiridinas .....	20
2.2.3. Síntese de 1,2,5,6-tetraidropiridinas .....	22
2.2.4. Síntese de 1,4,5,6-tetraidropiridinas .....	23
2.2.5. Síntese de 3,4,5,6-tetraidropiridinas .....	25
<b>2.3. Síntese de Compostos Oxazolo-Piridinas .....</b>	<b>26</b>
<b>3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Apresentação dos Compostos .....</b>	<b>28</b>
3.1.1. Numeração dos Compostos .....	28
3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados .....	28
<b>3.2. Acilação de 2-alcoxi-3,4-diidro-2H-piranos .....</b>	<b>30</b>
3.2.1. Identificação dos Compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	31
<b>3.3. Obtenção das 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c) .....</b>	<b>35</b>
3.3.1. Identificação dos compostos <b>6,7a-c</b> .....	39
3.3.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>6,7a-c</b> .....	48
<b>3.4. Obtenção das 2-amino-1,2,3,4-tetraidropiridinas 8a-e .....</b>	<b>50</b>
3.4.1. Identificação dos Compostos <b>8a-d</b> .....	54
3.4.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>8a-e</b> .....	62



<b>3.5. Obtenção das Oxazolo-Piridinas 9a-d.....</b>	<b>64</b>
3.5.1. Identificação dos Compostos <b>9a-d</b> .....	67
3.5.2. Mecanismo proposto para a síntese dos compostos <b>9a-d</b> .....	75
3.5.3. Estrutura do composto <b>9d</b> obtida através de difração de raios-X .....	77
<b>4. Parte Experimental .....</b>	<b>79</b>
<b>4.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza .....</b>	<b>79</b>
4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	79
4.1.2. Espectroscopia de Massas/ Cromatografia (HP)-CG/MS .....	79
4.1.3. Ponto de Fusão .....	80
4.1.4. Análise de Raios-X .....	80
4.1.5. Cálculos dos Orbitais Moleculares .....	80
<b>4.2. Reagentes .....</b>	<b>82</b>
<b>4.3. Procedimentos Experimentais .....</b>	<b>82</b>
4.3.1. Procedimento geral para a síntese da $\beta$ -alcoxivinil-Trifluormetil Cetona .....	82
4.3.2. Procedimento geral para a síntese dos compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas ( <b>6,7a-c</b> ) .....	83
4.3.3. Procedimento geral para a síntese dos compostos 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2- <i>N</i> -(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas ( <b>8a-c</b> ) .....	86
4.3.4. Procedimento geral para a síntese dos compostos 1-etanol-(dimetiletanol)-2- <i>N</i> -etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina ( <b>8d,e</b> ) .....	88
4.3.5. Procedimento geral para a síntese das oxazolo-piridinas <b>9a-d</b> ...	89
<b>5. Conclusões .....</b>	<b>92</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>94</b>
<b>7. Anexos .....</b>	<b>99</b>
<b>Anexo I:</b> Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos Compostos Sintetizados .....	100
<b>Anexo II:</b> Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados .....	133
<b>Anexo III:</b> Dados dos Raios-X do Composto sintetizado por Nachitigall e do Compostos <b>9d</b> .....	143
<b>Anexo IV:</b> Atividade Antimicrobiana dos compostos Sintetizados .....	163

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura dos compostos Arecolina (I), OXTP (II), MPTP (III), Milrinona (IV) e Nifedipina (V) .....	2
<b>Figura 2:</b> Estrutura dos compostos 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2H-piranos ( <b>3</b> ) e 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos ( <b>4</b> ).....	3
<b>Figura 3:</b> Numeração dos compostos sintetizados.....	28
<b>Figura 4:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	32
<b>Figura 5:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	33
<b>Figura 6:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	40
<b>Figura 7:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	41
<b>Figura 8:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>6a</b> .....	47
<b>Figura 9:</b> ORTEP obtido por difração de raios-X do composto 1-fenil-2-N-fenilamino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina sintetizado por Nachtigall. ....	52
<b>Figura 10:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>8c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	55
<b>Figura 11:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 50 MHz do composto <b>8c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	56
<b>Figura 12:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8b</b> .....	61
<b>Figura 13:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ ....	68
<b>Figura 14:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>9a</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	69
<b>Figura 15:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>9c</b> .....	74
<b>Figura 16:</b> ORTEP obtido por difração de raios-X do composto <b>9d</b> .....	77
<b>Figura 17:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ ....	101
<b>Figura 18:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>3</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	102
<b>Figura 19:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	103

<b>Figura 20:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>4</b> em $\text{CDCl}_3$ .....	<b>104</b>
<b>Figura 21:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>105</b>
<b>Figura 22:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>106</b>
<b>Figura 23:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>6b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>107</b>
<b>Figura 24:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>108</b>
<b>Figura 25:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 200 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>109</b>
<b>Figura 26:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>6c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>110</b>
<b>Figura 27:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>7a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>111</b>
<b>Figura 28:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>7a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>112</b>
<b>Figura 29:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>7b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>113</b>
<b>Figura 30:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>7b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>114</b>
<b>Figura 31:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>7c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>115</b>
<b>Figura 32:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>7c</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>116</b>
<b>Figura 33:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>117</b>
<b>Figura 34:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>8a</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>118</b>
<b>Figura 35:</b> Espectro de $^1\text{H}$ RMN a 400 MHz do composto <b>8b</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .....	<b>119</b>
<b>Figura 36:</b> Espectro de $^{13}\text{C}$ $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto <b>8b</b> em	

DMSO-d <sub>6</sub> .....	120
<b>Figura 37:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>8c</b> em DMSO-d <sub>6</sub> .....	121
<b>Figura 38:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 50 MHz do composto <b>8c</b> em DMSO-d <sub>6</sub> .....	122
<b>Figura 39:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>8d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	123
<b>Figura 40:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 50 MHz do composto <b>8d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	124
<b>Figura 41:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>9a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	125
<b>Figura 42:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 100 MHz do composto <b>9a</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	126
<b>Figura 43:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>9b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	127
<b>Figura 44:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 100 MHz do composto <b>9b</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	128
<b>Figura 45:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 400 MHz do composto <b>9c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	129
<b>Figura 46:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 50 MHz do composto <b>9c</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	130
<b>Figura 47:</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN a 200 MHz do composto <b>9d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	131
<b>Figura 48:</b> Espectro de <sup>13</sup> C { <sup>1</sup> H} RMN a 100 MHz do composto <b>9d</b> em CDCl <sub>3</sub> .....	132
<b>Figura 49:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>3</b> .....	134
<b>Figura 50:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>4</b> .....	134
<b>Figura 51:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>6a</b> .....	135
<b>Figura 52:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>6b</b> .....	135
<b>Figura 53:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>6c</b> .....	136
<b>Figura 54:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>7a</b> .....	136

<b>Figura 55:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>7b</b> .....	<b>137</b>
<b>Figura 56:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>7c</b> .....	<b>137</b>
<b>Figura 57:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8a</b> .....	<b>138</b>
<b>Figura 58:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8b</b> .....	<b>138</b>
<b>Figura 59:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8c</b> .....	<b>139</b>
<b>Figura 60:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8d</b> .....	<b>139</b>
<b>Figura 61:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>8e</b> .....	<b>140</b>
<b>Figura 62:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>9a</b> .....	<b>140</b>
<b>Figura 63:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>9b</b> .....	<b>141</b>
<b>Figura 64:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>9c</b> .....	<b>141</b>
<b>Figura 65:</b> Espectro de Massas (IE 70 eV) do composto <b>9d</b> .....	<b>142</b>

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Reação do composto <b>25</b> com dienófilos selecionados.....	<b>10</b>
<b>Tabela 2:</b> Nomenclatura dos compostos sintetizados .....	<b>29</b>
<b>Tabela 3:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	<b>31</b>
<b>Tabela 4:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3</b> e <b>4</b> .....	<b>34</b>
<b>Tabela 5:</b> Otimização das condições reacionais para a obtenção de 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas ( <b>6a-c</b> ) .....	<b>36</b>
<b>Tabela 6:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>6,7a-c</b> .....	<b>42</b>
<b>Tabela 7:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>6,7a-c</b> .....	<b>43</b>
<b>Tabela 8:</b> Otimização das condições reacionais para a obtenção dos compostos <b>8a-c</b> .....	<b>51</b>
<b>Tabela 9:</b> Comprimentos teóricos <sup>53</sup> e experimentais de algumas ligações C-C, C-N e C-O .....	<b>53</b>
<b>Tabela 10:</b> Ângulos de algumas ligações da tetraidropiridina sintetizada por Nachtigall. <sup>52</sup> .....	<b>53</b>
<b>Tabela 11:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>8a-e</b> .....	<b>57</b>
<b>Tabela 12:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>8a-d</b> .....	<b>58</b>
<b>Tabela 13:</b> Rendimentos dos compostos <b>9a-d</b> a partir dos precursores <b>3</b> e <b>4</b> .....	<b>65</b>
<b>Tabela 14:</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do composto <b>9a</b> .....	<b>66</b>
<b>Tabela 15:</b> Propriedades físicas e rendimentos dos compostos <b>9a-d</b> .....	<b>70</b>
<b>Tabela 16:</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>9a-d</b> .....	<b>71</b>
<b>Tabela 17:</b> Comprimentos teóricos <sup>53</sup> e experimentais de algumas ligações C-C e C-N .....	<b>78</b>
<b>Tabela 18:</b> Ângulos de algumas ligações do composto <b>9d</b> .....	<b>78</b>
<b>Tabela 19:</b> Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto sintetizado por Nachtigall .....	<b>145</b>
<b>Tabela 20:</b> Coordenadas Atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto sintetizado por Nachtigall .....	<b>146</b>

<b>Tabela 21:</b> Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para o composto sintetizado por Nachtigall .....	<b>147</b>
<b>Tabela 22:</b> Parâmetros de Substituição Anisotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto sintetizado por Nachtigall .....	<b>150</b>
<b>Tabela 23:</b> Coordenadas de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição isotrópica para o composto sintetizado por Nachtigall.....	<b>151</b>
<b>Tabela 24:</b> Ângulos de torção [°] para o composto sintetizado por Nachtigall .....	<b>152</b>
<b>Tabela 25:</b> Ligações de Hidrogênio para o composto sintetizado por Nachtigall [ $\text{Å}$ e °] .....	<b>154</b>
<b>Tabela 26:</b> Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto <b>9d</b> .....	<b>156</b>
<b>Tabela 27:</b> Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>9d</b> .....	<b>157</b>
<b>Tabela 28:</b> Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto <b>9d</b> .....	<b>158</b>
<b>Tabela 29:</b> Parâmetros de substituição anisotrópica ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>9d</b> .....	<b>161</b>
<b>Tabela 30:</b> Coordenadas de Hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para o composto <b>9d</b> .....	<b>162</b>
<b>Tabela 31:</b> Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos compostos sintetizados (MIC $\mu\text{g}$ ) .....	<b>168</b>

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

DMSO-d<sub>6</sub> – Dimetil sulfóxido deuterado

TMS – trimetil silano

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

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

t – tripleto

d – Dubleto

dd – Dubleto de dubletos

m – Multipleteo (sobreposição de sinais)

q – Quarteto

t. a. – Temperatura ambiente

BSA – *N,O*-Bis (trimetilsilil)acetamida

DIPEA – Diisopropil etilamina

GABA - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico

LDA – Diisopropil amideto de lítio

MPTP – 1-metil – 4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

OXTP - 3-(5-alcoxi-oxazol-2-il)-1,2,5,6-tetraidropiridina

Ts – Tosil

CG – Cromatografia gasosa

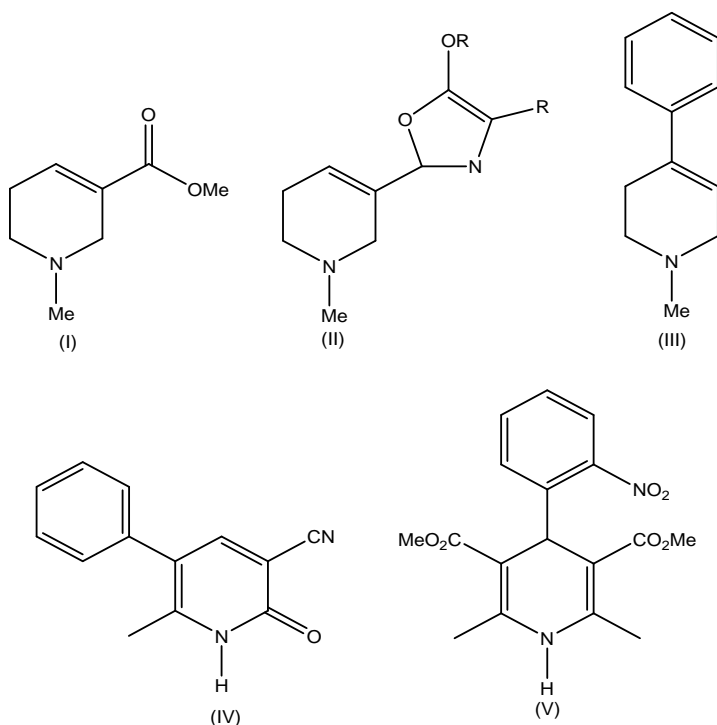
MIC – Concentração Inibitória Mínima



## 1. Introdução e Objetivos

O núcleo piridínico faz parte de uma série de substâncias naturais e sintéticas,<sup>1</sup> estando presente também como componente estrutural básico de uma gama de heterociclos que apresentam importantes propriedades medicinais.<sup>2</sup>

As tetraidropiridinas, mais especificamente, constituem uma importante unidade em compostos orgânicos, como as apresentadas na **Figura 1**, as quais são associadas potenciais atividades muscarínica (estruturas I e II),<sup>3-5</sup> como fármacos cardiotônicos (estrutura IV),<sup>6</sup> terapêuticos para o Mal de Alzheimer e de Parkinson (estrutura III),<sup>4,7-10</sup> desordens motoras, gastrointestinais e geniturinárias,<sup>3</sup> reguladores do fluxo de íons cálcio (estrutura V),<sup>11</sup> modelos de neurodegeneração (III),<sup>12</sup> e inibição do GABA (ácido- $\gamma$ -aminobutírico).<sup>13</sup> E também, sendo utilizadas como o mais importante componente do aroma de pães assados.<sup>14, 15</sup>



**Figura 1:** Estrutura dos compostos: (I) Arecolina, (II) OXTP (3-[5-alcoxi-oxazol-2-il]-1,2,5,6-tetraidropiridina), (III) MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), (IV) Milrinona e (V) Nifedipina.

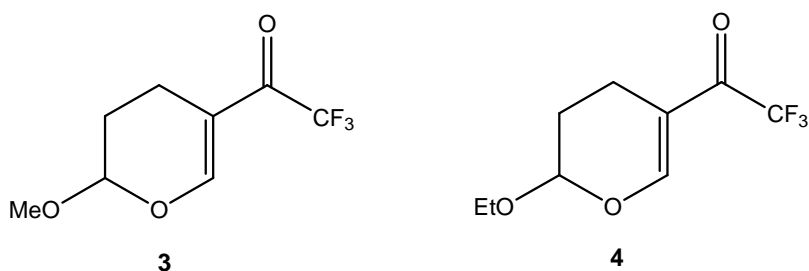
Alguns métodos para a preparação das tetraidropiridinas foram desenvolvidos, entretanto, os mais comumente usados para a síntese de

aza-heterociclos, como as tetraidropiridinas envolvem reações de iminas<sup>16</sup> com compostos carbonílicos, ciclocondensação de d-alcoíminas<sup>17</sup> e reações de ciclização de Hantzsch.<sup>11, 18</sup>

A obtenção de novos heterociclos potencialmente ativos a partir das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas é uma das áreas de interesse do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE). As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas vêm sendo utilizadas como blocos precursores para a síntese de diversos heterociclos como pirazóis,<sup>19</sup> pirazolinas,<sup>20</sup> piridinas,<sup>21</sup> pirimidinas,<sup>22</sup> pirimidinonas,<sup>23</sup> isoxazóis,<sup>24</sup> isoxazolininas,<sup>25</sup> benzodiazepinas,<sup>26</sup> entre outros.

A introdução do grupo trifluormetil em compostos heterociclos vem se tornando comum, devido ao fato que este grupo pode trazer notáveis mudanças nas propriedades físicas, químicas e biológicas<sup>27</sup> dos compostos, as quais resultam em novos compostos ou materiais apropriados para diversas aplicações agroquímicas,<sup>28</sup> analíticas,<sup>29</sup> farmacológicas<sup>30</sup> e sintéticas.<sup>31</sup>

Atualmente, o uso de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, como os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3** e **4**) (**Figura 2**), tem despertado grande interesse devido ao fato destes compostos reagirem com agentes nucleofílicos gerando novos sistemas heterociclos trifluormetilados.<sup>32-35</sup>



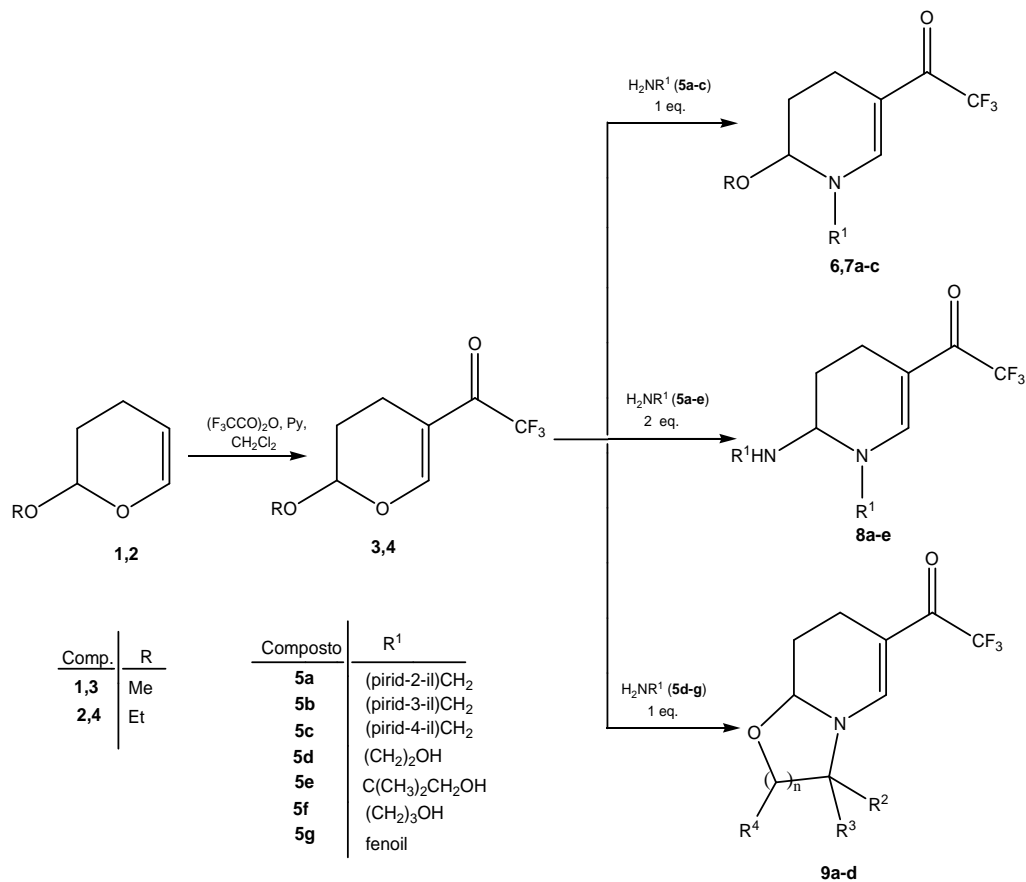
**Figura 2:** Estrutura dos compostos 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2*H*-piranos (**3**) e 2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos (**4**).

Até o momento, os métodos para a síntese de tetraidropiridinas encontrados na literatura apresentam, em sua maioria, rotas sintéticas extensas, havendo misturas de produtos e baixos rendimentos. No entanto, os compostos 2-amino(alcoxi)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas e

oxazolo-piridinas trifluormetiladas não se encontram descritas na literatura. Assim, dando continuidade aos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório, diante da importância biológica e da complexidade em sintetizar tetraidropiridinas através de rotas sintéticas clássicas geralmente empregadas, este trabalho tem por objetivo:

- Sintetizar, isolar e elucidar estruturalmente novas séries de compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, 2-amino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas-1-*N*-substituídas e oxazolo-piridinas através de uma metodologia simples, em um único passo reacional, a partir de reações de ciclização entre os compostos 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2*H*-piranos **3** e **4** com aminometil piridinas e aminoálcoois, respectivamente (**Esquema 1**).

**Esquema 1:**



Comp.	R
1,3	Me
2,4	Et

Composto	R <sup>1</sup>
5a	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
5b	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
5c	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>
5d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
5e	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
5f	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH
5g	fenoil

Comp.	R	R <sup>1</sup>
6a	Me	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
6b	Me	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
6c	Me	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>
7a	Et	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
7b	Et	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
7c	Et	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>

Comp.	R <sup>1</sup>
8a	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
8b	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
8c	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>
8d	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
8e	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

Comp.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	n
9a	R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H			n = 1
9b	R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = Me, R <sup>4</sup> = H			n = 1
9c	R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H			n = 2
9d	R <sup>3</sup> e R <sup>4</sup> = benzo			n = 1

## 2. Revisão da Literatura

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar as principais referências relacionadas à síntese de tetraidropiridinas e das oxazolo-piridinas. Primeiramente, serão abordados, resumidamente, os principais métodos de síntese das  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas. Posteriormente, serão abordados os principais métodos para a síntese das tetraidropiridinas e das oxazolo-piridinas.

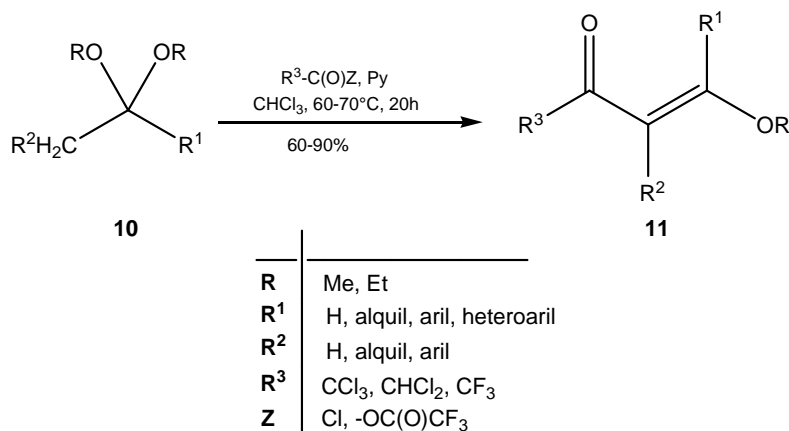
### 2.1. Síntese de $\beta$ -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

As  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam um elevado potencial sintético devido à semelhança de suas propriedades químicas aos sistemas 1,3-dicarbonílicos. A principal diferença está na distinta reatividade dos dois centros eletrofílicos, conduzindo, então, a reações mais regioseletivas.

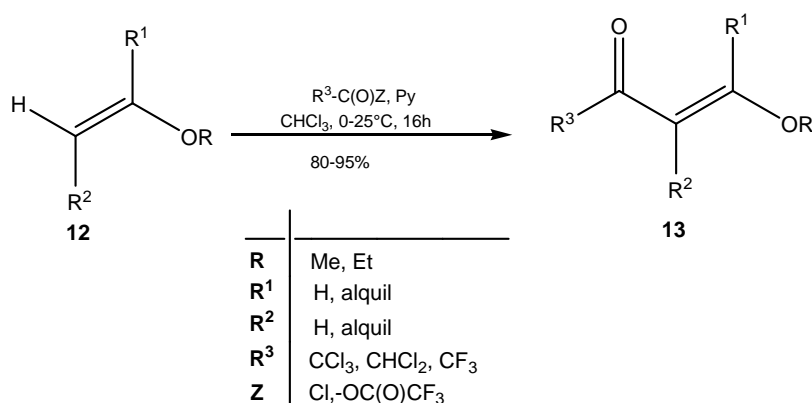
A literatura sobre a preparação de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas e a sua utilização como 1,3-dieletrófilos é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger e colaboradores<sup>36</sup> e por Hojo e colaboradores.<sup>37</sup>

O NUQUIMHE, desde 1986, vem produzindo uma série de  $\beta$ -alcoxivinil trialometil cetonas, as quais são obtidas de maneira geral, a partir da acilação de acetais<sup>40</sup> (**10**) (**Esquema 2**) ou enoléteres<sup>41</sup> (**12**) com agentes acilantes halogenados (**Esquema 3**). Para uma revisão mais completa sobre a síntese destes compostos consultar referências 38-44.

## Esquema 2:



## Esquema 3:



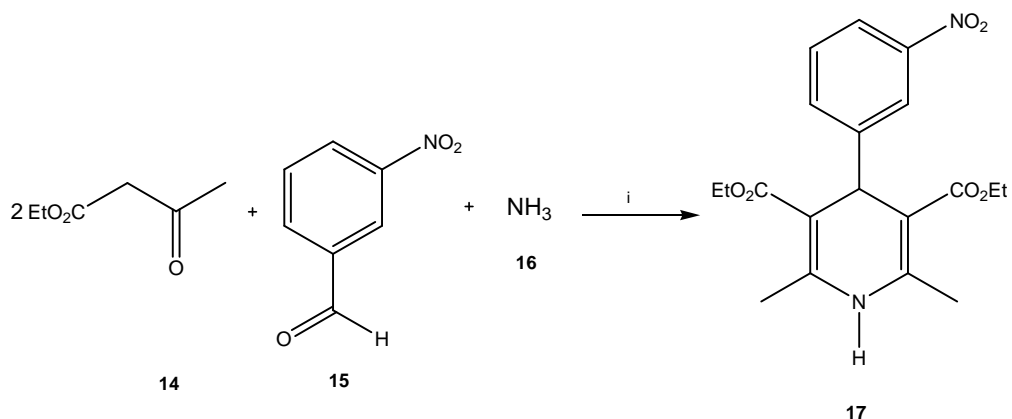
## 2.2. Síntese de Tetraidropiridinas

### 2.2.1. Síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas

As metodologias mais utilizadas para sintetizar esta classe de compostos baseiam-se em reações de ciclização entre iminas e compostos carbonílicos, ciclocondensação de  $\alpha$ -alcoiminas e, ainda, reações de ciclização de Hantzsch.

A reação de ciclização de Hantzsch<sup>11,18,45</sup> consiste em reagir  $\beta$ -ceto-ésteres (**14**), aldeídos (**15**) e amônia (**16**) em uma única etapa reacional, dando origem a diidropiridinas substituídas (**17**) (**Esquema 4**).

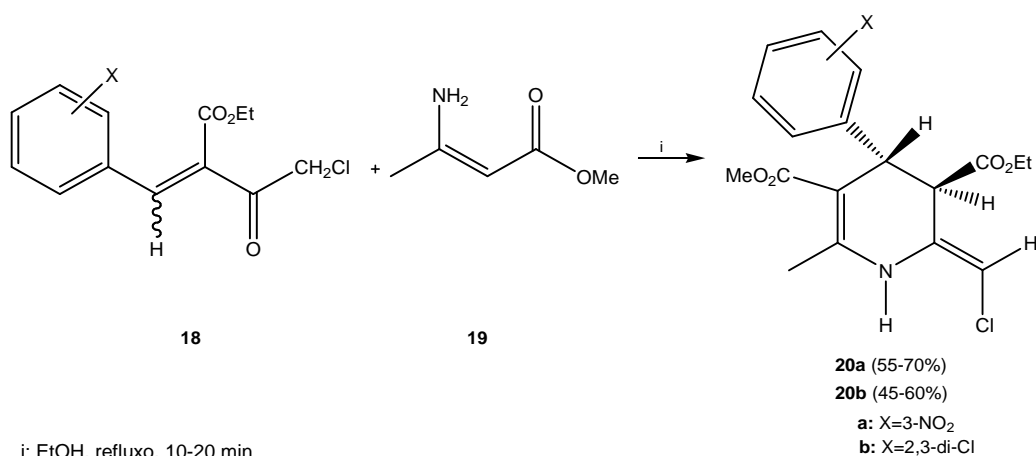
#### Esquema 4:



i: EtOH, refluxo, 3h

Gandolfi e colaboradores,<sup>18</sup> em 1988, obtiveram as 2-cloro-metileno-1,2,3,4-tetrahidropiridinas através da reação de condensação de Knoevenagel de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -ceto-ésteres com benzaldeídos obtendo, então, o composto **18** (**Esquema 5**), o qual sofre posterior adição de Michael com o composto **19** originando as 1,2,3,4-tetrahidropiridinas desejadas **20a,b**.

#### Esquema 5:

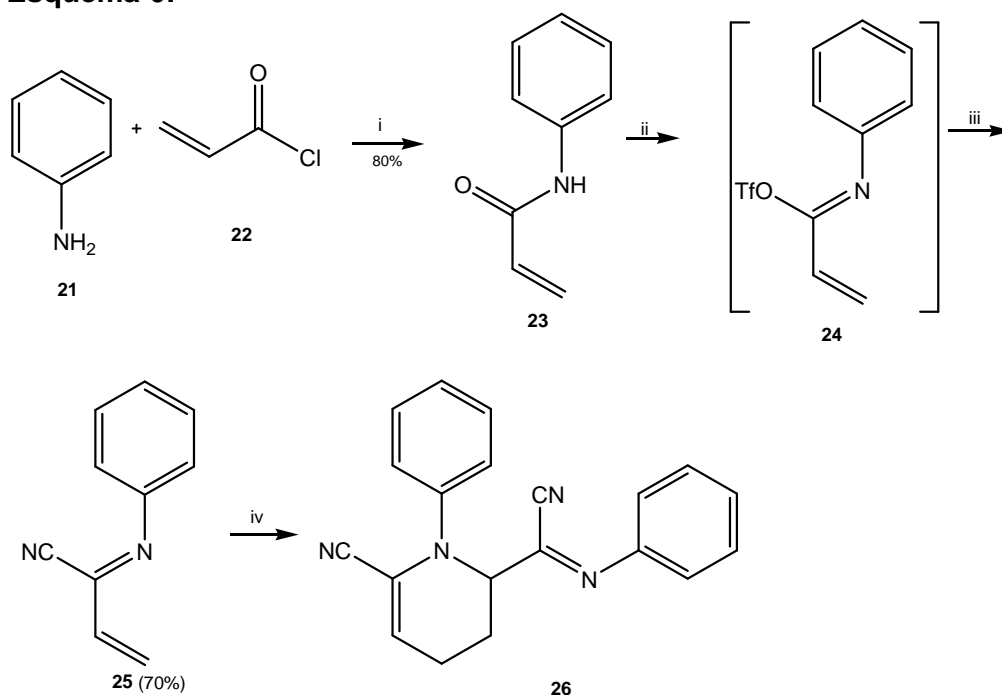


i: EtOH, refluxo, 10-20 min

Sisti e colaboradores<sup>46</sup> publicaram, em 1991, a síntese de tetraidropiridinas a partir de reações de Diels-Alder. Estas piridinas foram sintetizadas a partir da reação de *N*-fenil-2-ciano-azadienos (**25**) (**Esquema 6**) com diversos dienófilos, ricos e pobres em elétrons. O azadieno (**25**) foi

preparado a partir da reação da anilina (**21**) com cloreto de acroíla (**22**), originando a acrilamina (**23**), a qual foi posteriormente tratada *in situ* com anidrido trifluormetasulfônico, gerando o composto (**24**). O imidato *O*-trifliil (**24**) reagiu com cianeto de lítio e 12-crown-4 gerando o azadieno (**25**). Este azadieno reagiu com uma outra molécula do azadieno através de uma reação Diels-Alder, dando origem a piridina **26**. Foi através deste experimento que os autores puderam verificar que o azadieno pode reagir com dienófilos pobres em elétrons. Esta observação foi confirmada através de uma série de experimentos apresentados na **Tabela 1**.

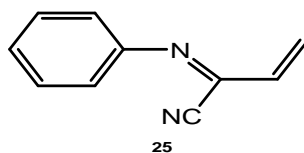
**Esquema 6:**



- i)  $K_2CO_3$ , Benzeno
- ii)  $(TfO)_2O$ , DIPEA,  $CH_2Cl_2$
- iii) LiCN, THF, 12-C-4
- iv)  $0^\circ C$ , 1 semana, 13% ou  $90^\circ C$ , 15h, Benzeno, 62%



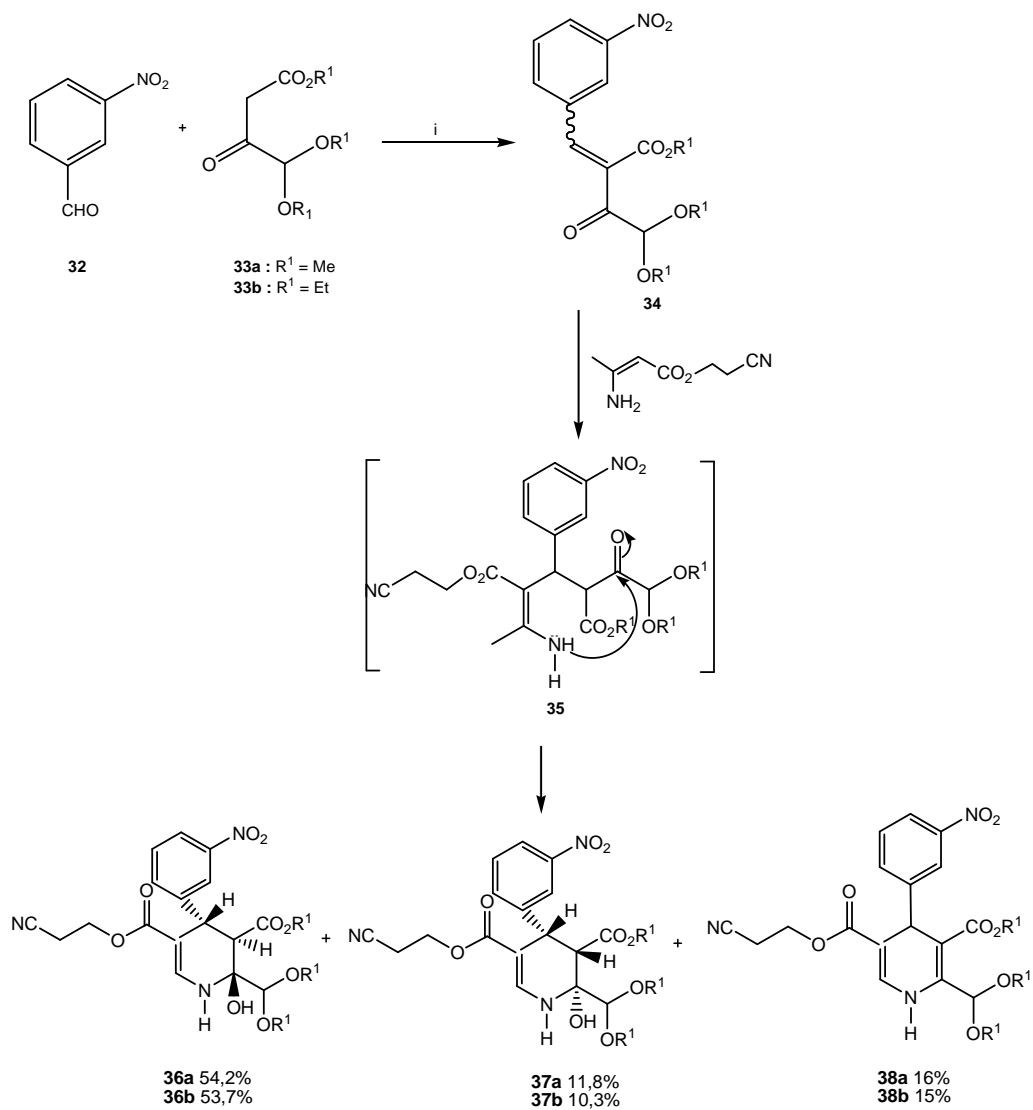
**Tabela 1:** Reação do composto **25** com dienófilos selecionados.<sup>46</sup>



Dienófilo	Condições	Produto	Rendimento(%)
	90°C, 26h		75
	40 eq. Benzeno, 90°C, 22h		67
	90°C, 17h		<b>29a : 29b</b> (5:1; 62%)
	40 eq. Benzeno, 90°C, 20h		<b>30a : 30b</b> (4,5:1; 65%)
	120°C, 46h		25-30

Em 1992, Ogawa e colaboradores<sup>11</sup> realizaram a síntese de 2-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidropiridinas utilizando a reação de ciclização de Hantzsch. Neste trabalho as 1,2,3,4-tetrahidropiridinas **36** e **37** (**Esquema 7**) foram obtidas sob forma de mistura na proporção de 4,6:1 a partir do composto **33a**, e 5,2:1 a partir do composto **33b**. As tetrahidropiridinas **36** e **37** e a 1,4-diidropiridina **38** foram obtidas através da ciclização do cianoetil-3-aminocrotonato com o 4-dimetoximetil-2-benzilideno-acetoacetato (**34**), passando pelo intermediário **35**, que sofre uma reação de ciclização intramolecular, conduzindo aos compostos desejados. O composto **34** foi obtido a partir do 3-nitrobenzaldeído (**32**) e do 4-dimetoxi acetoacetato (**33**), em refluxo em 2-propanol em presença de acetato de piperidina.

**Esquema 7:**

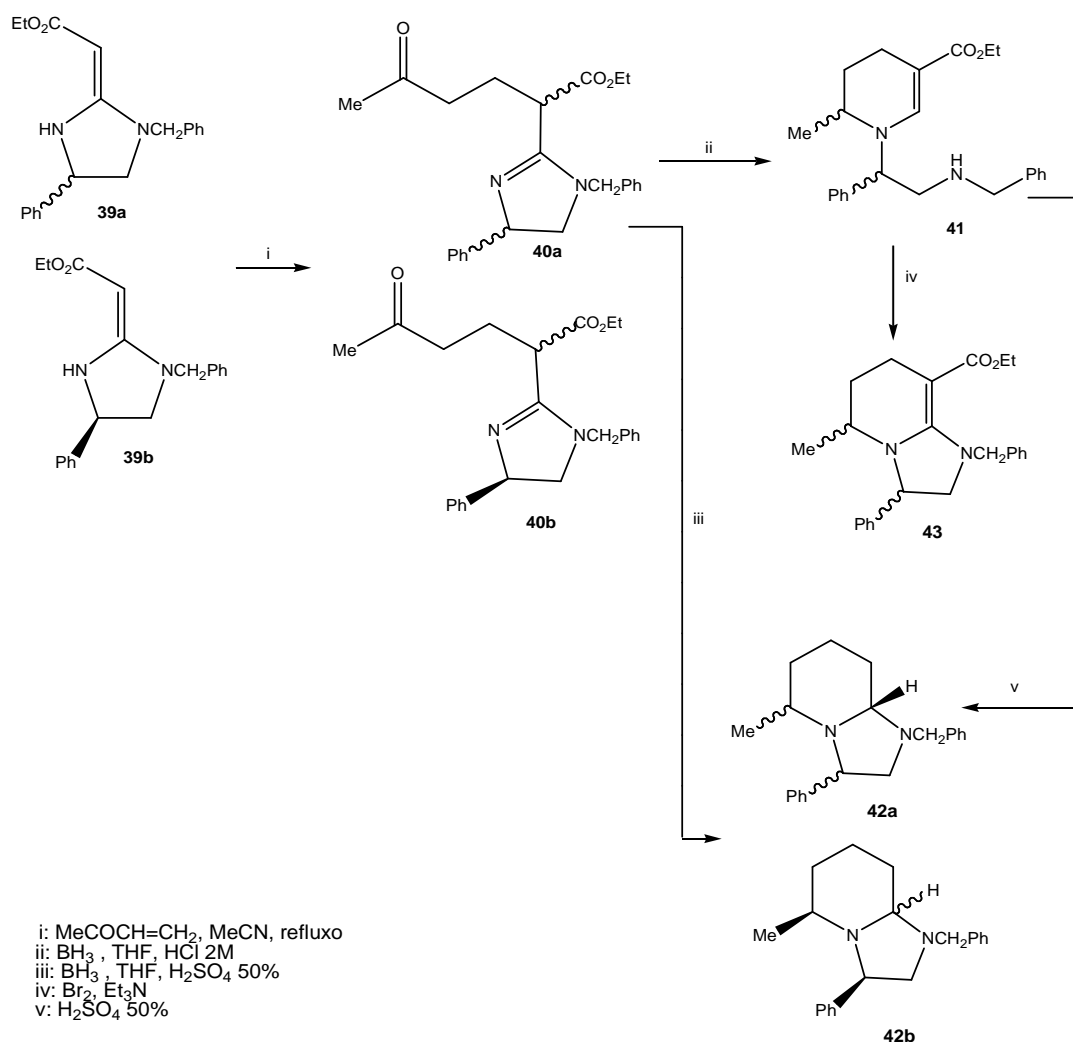


i: Acetato de piperidina, 2-propanol, refluxo

Jones e colaboradores<sup>47</sup> publicaram, em 1993, a síntese da tetraidropiridina **41**, a qual foi posteriormente utilizada para a obtenção de octaidro e hexaidroimidazopiridinas, **42** e **43** respectivamente.

Os enaminoésteres **39a** e **39b**, obtidos anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, reagem através da reação de adição conjugada a 2-buten-3-ona, levando aos adutos 1,4 (**40a** e **40b**), conforme mostrado no **Esquema 8**. Estes foram posteriormente hidrogenados, originando a tetraidropiridina **41**. Esta tetraidropiridina foi tratada com ácido sulfúrico aquoso 50% conduzindo à formação da octaidroimidazopiridina **42a**; estas octaidroimidazopiridinas também foram obtidas a partir dos compostos **40a** e **40b**. A reação da tetraidropiridina **41** com bromo e excesso de trietilamina conduziu à formação da hexaidroimidazopiridina **43**.

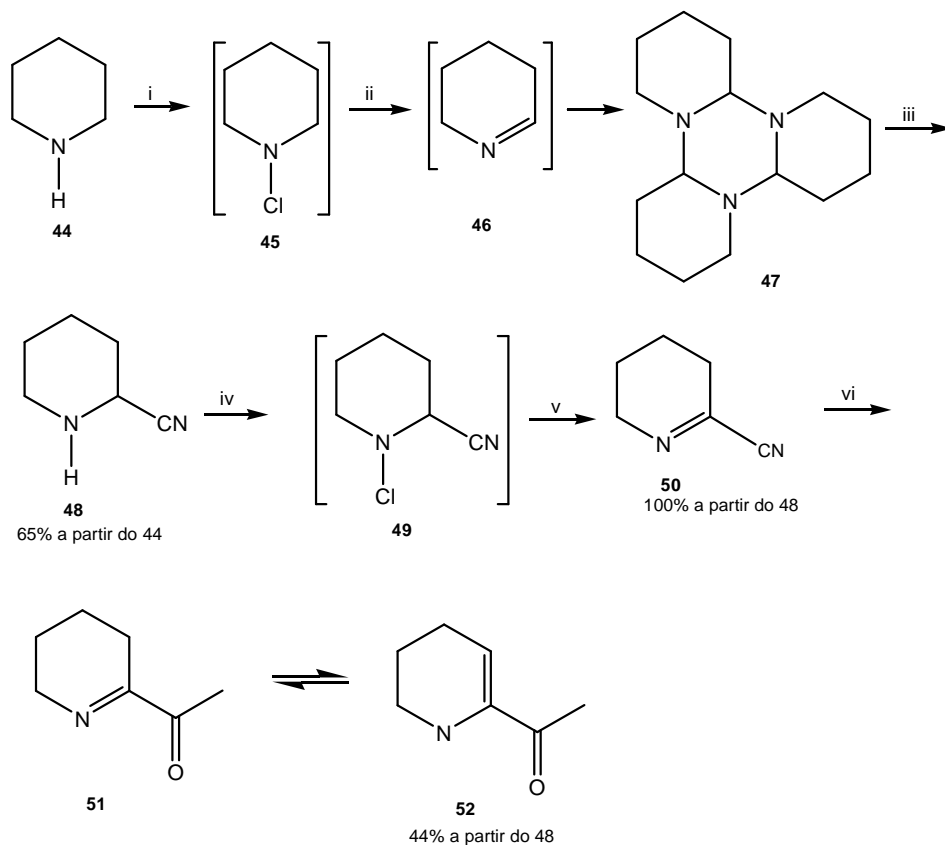
### Esquema 8:



Também em 1993, De Kimpe e Stevens<sup>14</sup> apresentaram a síntese de 6-acetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas, que são consideradas como o principal componente do aroma de pães assados através de rotas sintéticas diferentes. Neste trabalho, os autores utilizaram a piperidina (**44**) como material de partida, a qual sofreu reação de *N*-cloração com hipoclorito de *t*-butila gerando a *N*-cloropiperidina (**45**), a qual foi, subsequentemente, deidroclorada *in situ* com metóxido de sódio, levando à trimerização da piperidina (**Esquema 9**). O composto **47** foi tratado com cianeto de hidrogênio, originando o composto **48** que foi, então, oxidado a cianeto de imidoíla através da reação de *N*-cloração e posterior deidrocloração *in situ*

do composto **49** com trietilamina, resultando no composto **50**. A última etapa desta rota reacional consiste na adição de iodeto de metilmagnésio ao cianeto de imidoíla (**50**) seguido da hidrólise em cloreto de amônio. O aromatizante ocorreu como uma mistura de 4:1 da forma imino (**51**) e da forma enamino (**52**).

### Esquema 9:

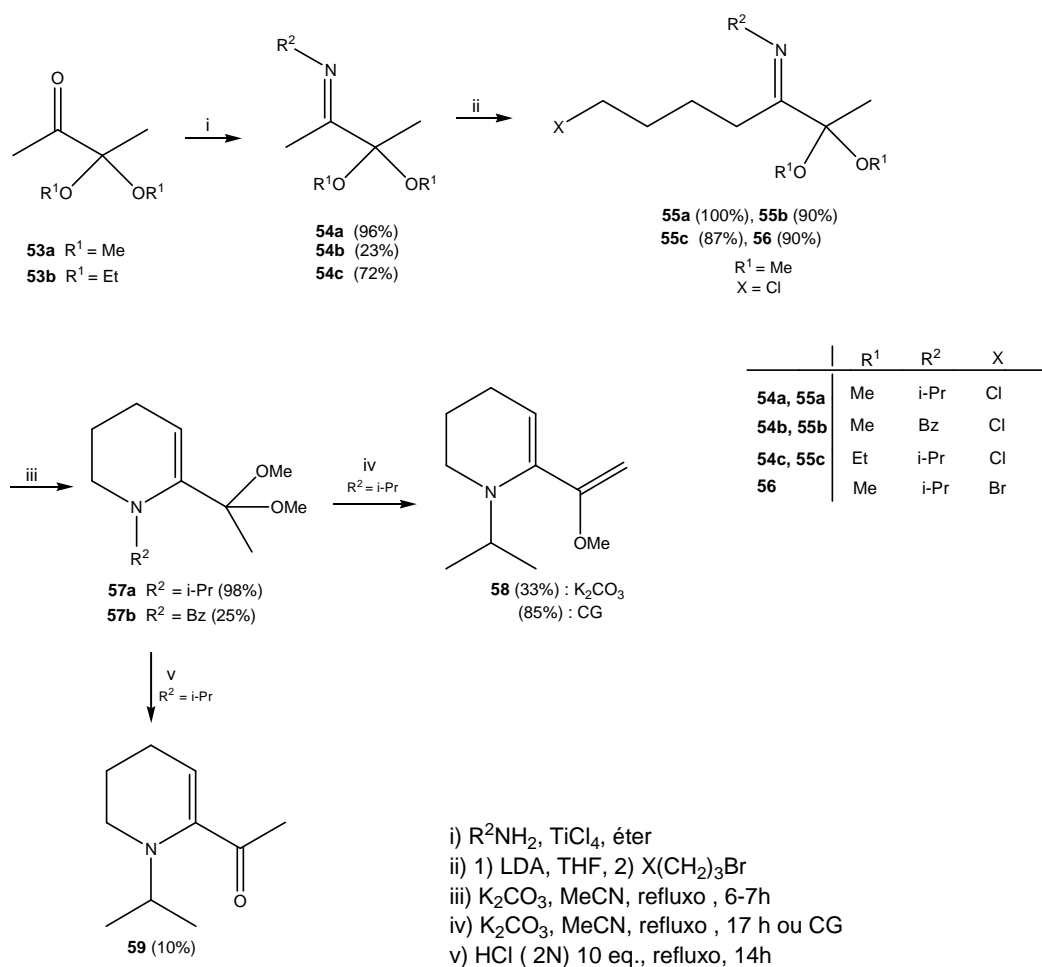


- i) *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 30 min
- ii) NaOMe 2N, MeOH, 20 min t. a., 45 min, refluxo
- iii) 1) HCN (aq.), 1 h, t. a., 2) NaOH
- iv) *t*-BuOCl, dietil éter, 0°C, 1 h
- v) Et<sub>3</sub>N, dietil éter, 12 h, t.a.
- vi) 1) MeMgI, dietil éter, -20°C, 1 h, 2) NH<sub>4</sub>Cl (aq.), 20 min, t.a.

No trabalho publicado, em 1994, por De Kimpe e Stevens<sup>15</sup> é apresentada a rota sintética para a obtenção do aromatizante de pães, utilizando como substratos chave d-aldoiminas com uma função carbonila protegida na posição  $\alpha$  por um acetal. Eles partiram da reação da 2,3 butanona (**53**), com uma das carbonilas protegidas, em reação com aminas

primárias em presença de cloreto de titânio, chegando às iminas **54** (**Esquema 10**). A alquilação deste composto levou à formação das d-aloiminas **55** e **56**. As d-aloiminas **55** foram ciclizadas com carbonato de potássio formando as tetraidropiridinas **57a,b**. O composto **57a** após a eliminação de metanol deu origem ao composto 1,3-butadieno-2,3-funcionalizado **58**. Enquanto, a hidrólise ácida do composto **57a** originou a 6-acetil-1-isopropil-1,2,3,4-tetraidropiridina **59**, que é um derivado *N*-alquilado do componente do aroma natural dos pães.

### Esquema 10:

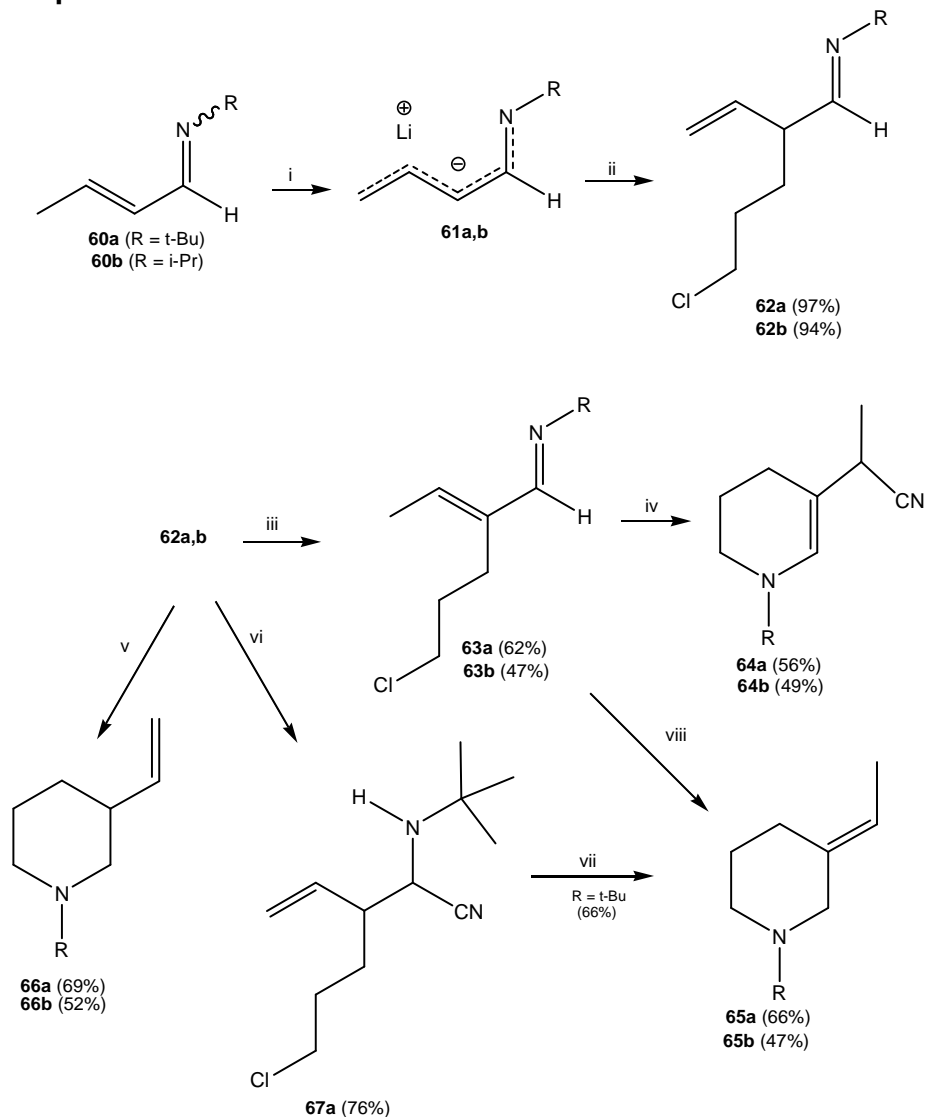


De Kimpe e Aelterman,<sup>17</sup> em 1998, publicaram um trabalho demonstrando a síntese de 1,2,3,4-tetraidropiridinas funcionalizadas na posição 5. Neste trabalho a síntese do composto de interesse partiu da

alquilação na posição  $\alpha$  de um azaenolato de lítio conduzindo aos compostos **62a,b** conforme ilustrado no **Esquema 11**. A imina **62** foi facilmente isomerizada para enamina **63** pelo fato desta ser mais estável. A enamina foi convertida a 1,2,3,4-tetraidropiridina **64** pela reação com cianeto de potássio, e a piperidina **65**, obtida através da reação do composto **63** com borohidreto de sódio. Também foram sintetizados outros compostos como a piperidina **66**, obtida através da ciclização da d-cloroimina **62** com borohidreto de sódio. A  $\alpha$ -aminonitrila **67a** foi obtida através da reação do composto **62a** com cianeto de potássio, a qual foi posteriormente reagida com *t*-butóxido de potássio e boroidreto de sódio originando a piperidina **65**.



**Esquema 11:**

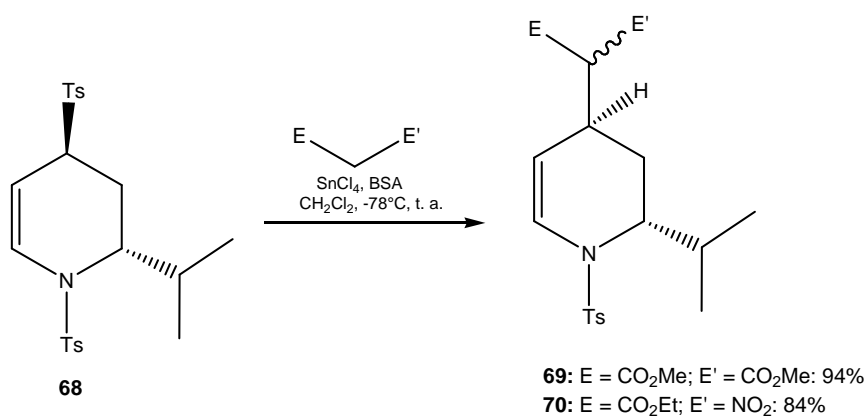


- i) 0°C, 10min., -78°C, 20 min, 1,2 eq. LDA, THF  
 ii) 1 eq. Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br  
 iii) 1.1 eq. *t*-BuOK, THF, t. a., 21h  
 iv) 1,02 eq. KCN, MeOH, refluxo, 1h, R = *t*-Bu.  
 v) 1,5 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t. a., 30 min, a seguir refluxo por 1h  
 vi) 1,02 eq. KCN, MeOH, t.a., 5 h, R = *t*-Bu  
 vii) 1) 1,1eq. *t*-BuOK, THF, t. a., ou refluxo 2) 2 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, refluxo, 1h  
 viii) 2 eq. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, refluxo, 1h

Em 2001, Craig e colaboradores<sup>48</sup> realizaram a síntese de 1,4-bis-(arilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidropiridinas em reações do tipo S<sub>N</sub>1 regio e estereoseletivas. Neste trabalho, os autores descreveram reações de substituição com ataque nucleofílico 1,4-intramolecular. A 1,4-bis(arilsulfonyl)-2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidropiridina (**68**) (**Esquema 12**) e o

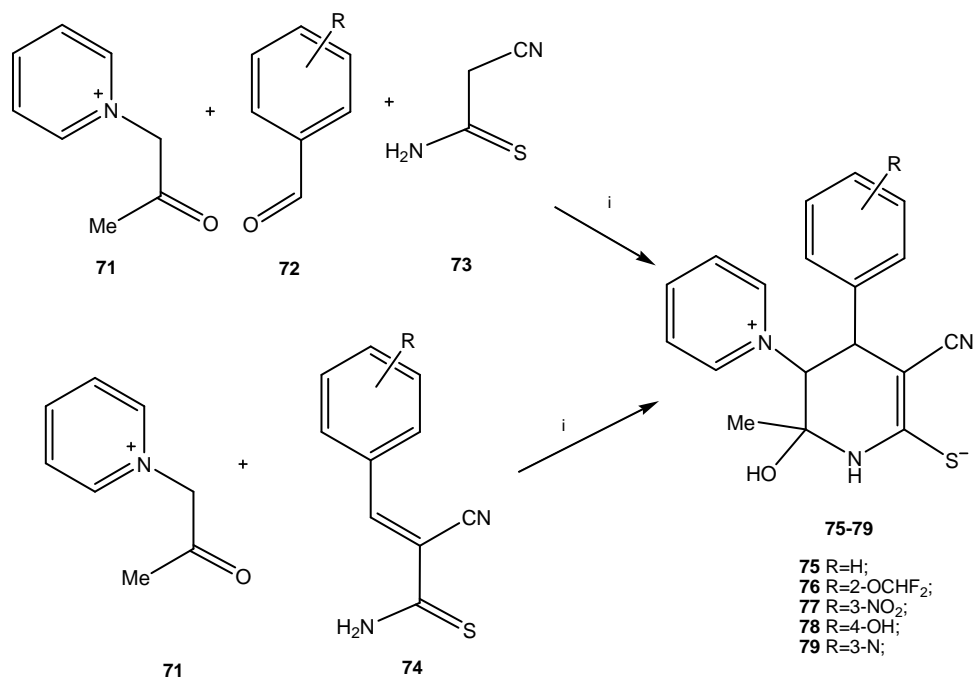
dimetil malonato ou nitroacetato de etila, reagiram na presença de ácido de Lewis, para produzir os compostos **69** e **70** substituídos somente na posição 4 com elevados rendimentos. A reação mostrou completa seletividade 2,4-trans e houve a formação de um novo centro exocíclico.

**Esquema 12:**



O trabalho publicado por Krauze e colaboradores,<sup>6</sup> em 2005, demonstrou a síntese de 3,4-trans-4-aryl-3-(1-piridinio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos. As 3,4-trans-4-aryl-3-(1-piridinio)-1,2,3,4-tetrahidropiridina-6-tiolatos **75-79** (**Esquema 13**) foram obtidas através da reação de Michael do cloreto de *N*-acetilpiridínio (**71**) com aldeídos aromáticos (**72**) e cianotioacetamida (**73**), podendo também ser obtidas através da reação do composto (**71**) com 3-aryl-2-cianotioacrilamidas (**74**); com quantidades equimolares de piperidina em ambos os casos.

### Esquema 13:

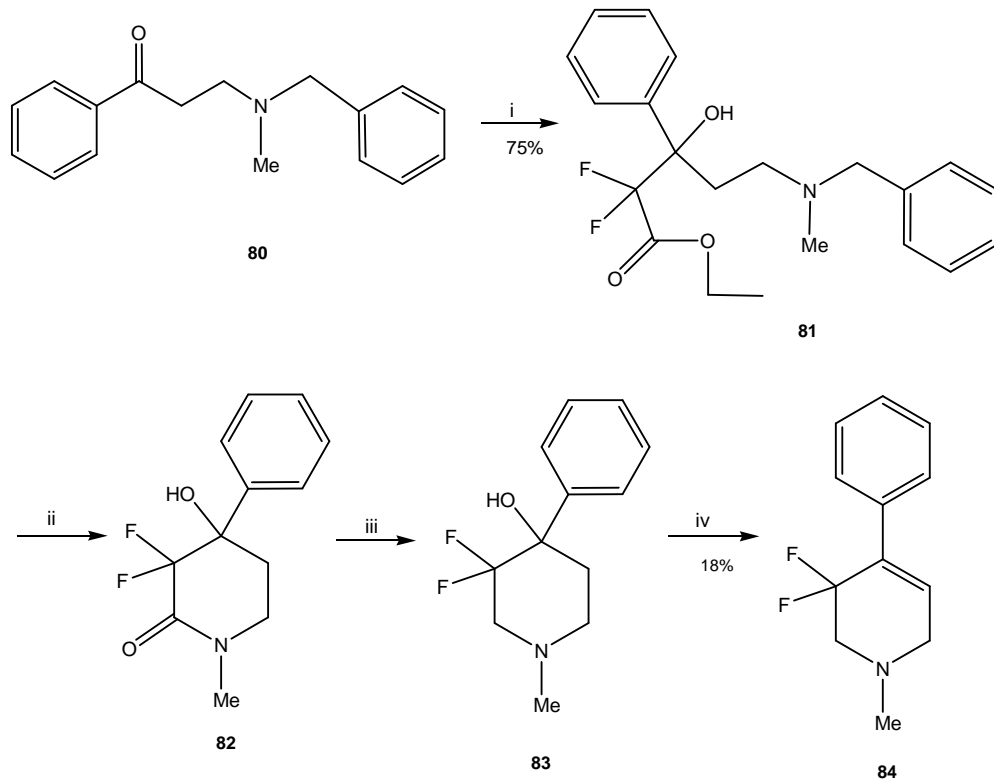


i: Piperidina, EtOH, 1h, t. a., 0°C

### 2.2.2. Síntese de 1,2,3,6-Tetraidropiridinas

Em 2003, Rimoldi e colaboradores<sup>12</sup> publicaram um trabalho descrevendo a síntese das 4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridinas flúor substituídas realizada através da reação de Reformatsky. As 3,3-difluor-1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridinas **84** foram obtidas através da adição de diiodeto de samário e etil bromodifluoracetato ao composto **80**, o qual conduziu à formação do β-hidróxi-γ-aminoéster (**81**), conforme o **Esquema 14**. Posteriormente, a remoção do grupo protetor *N*-benzil do composto **81** foi acompanhada pela reação de hidrogenação e sucessiva ciclização, originando a lactama (**82**). O composto **82** foi submetido à redução carbonílica levando à formação da amina **83**, a qual foi reagida com POCl<sub>3</sub> (ou SOCl<sub>2</sub>) promovendo a formação da 1,2,3,6-tetraidropiridina **84** desejada.

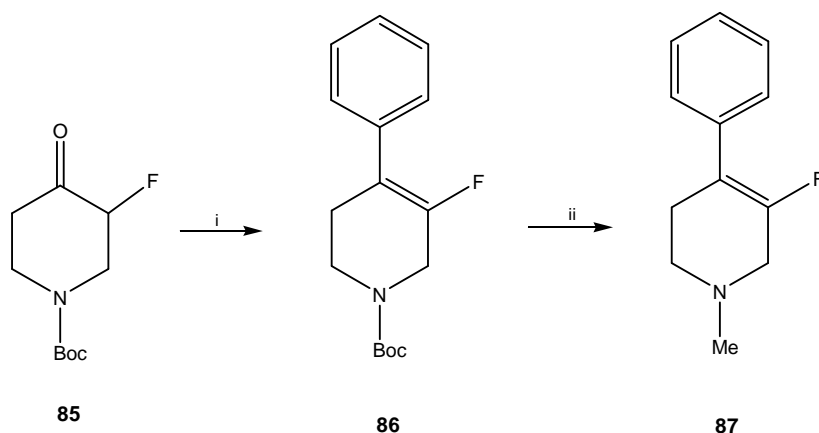
### Esquema 14:



- i)  $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{Sml}_2$ , THF, t. a.  
ii)  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{H}_2$ , MeOH  
iii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$   
iv)  $\text{POCl}_3$ , Py

No mesmo trabalho, os autores realizaram a síntese da 5-fluor-1,2,3,6-tetraidropiridina **87** a partir da fluorpiperidona (**85**) que foi reagida com brometo de fenil magnésio, seguido da reação com  $\text{POCl}_3$  fornecendo o composto (**86**), como mostra o **Esquema 15**. Este composto, foi posteriormente reduzido com DIBAL-H originando o composto almejado **87**.

### Esquema 15:

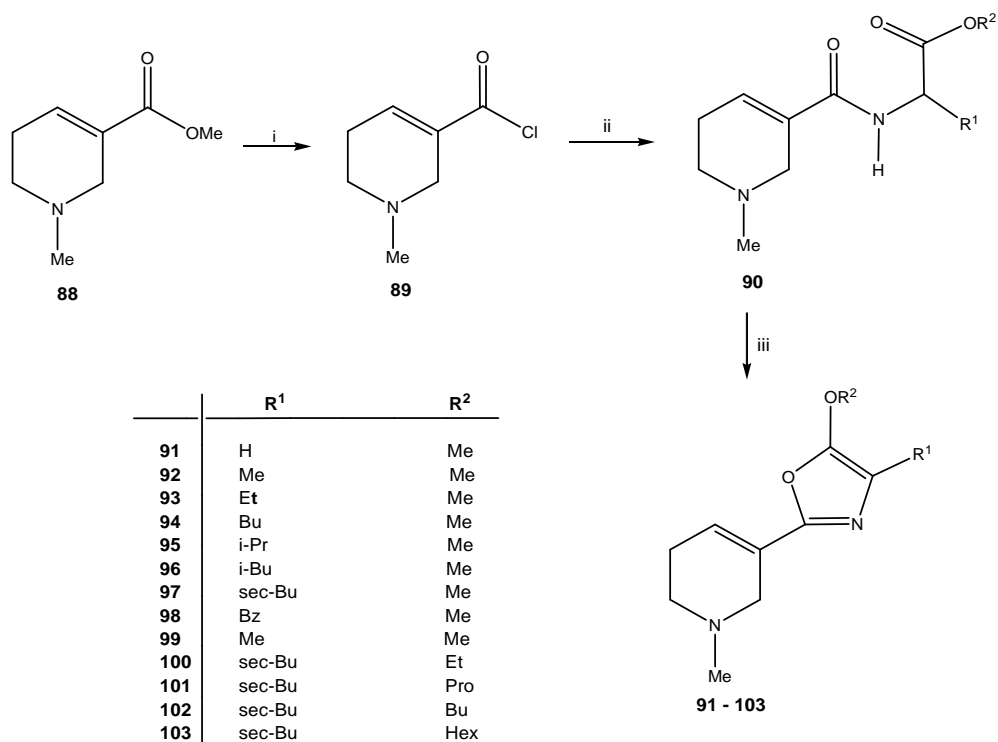


i: 1) PhMgBr, THF 2) POCl<sub>3</sub>, Py  
ii: DIBAL-H, THF

### 2.2.3. Síntese de 1,2,5,6-Tetraidropiridinas

Mitch e colaboradores,<sup>3</sup> em 1994, realizaram a síntese da 1,2,5,6-tetraidropiridinas utilizando arecolina e aminoácidos como precursores. Neste trabalho, foi primeiramente realizada a hidrólise seguida pela adição do cloreto de oxalila à arecolina (**88**), formando o cloreto ácido (**89**), conforme ilustrado no **Esquema 16**. O qual foi, então, reagido com o aminoácido e cloreto de tionila levando ao composto **90**. A posterior ciclização do aminoéster **90** com POCl<sub>3</sub> proporcionou a formação das alcoxi-oxazolo-1,2,5,6-tetraidropiridinas **91-103**.

### Esquema 16:



i: 1) HCl; 2) Cloreto de Oxalila

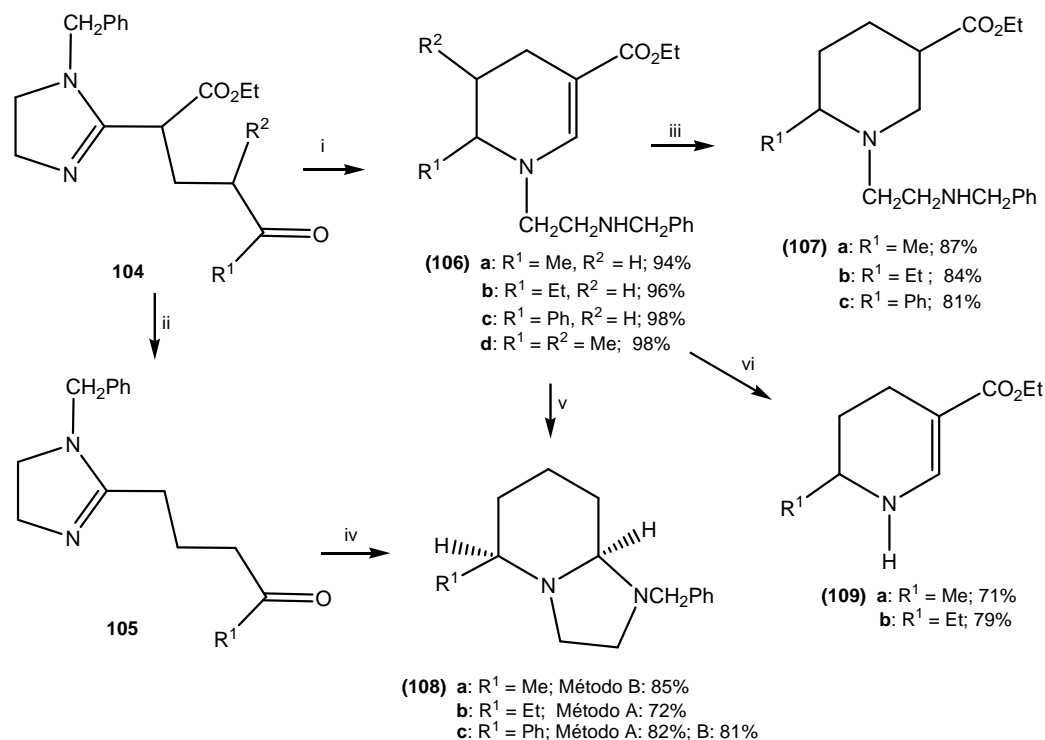
ii: HCl · H<sub>2</sub>N-CH(R<sup>1</sup>)-C(=O)OR<sup>2</sup>, SOCl<sub>2</sub>

iii: POCl<sub>3</sub>

#### 2.2.4. Síntese de 1,4,5,6-Tetraidropiridinas

O trabalho publicado por Jones e colaboradores,<sup>49</sup> em 1989, relatou a síntese de 1,4,5,6-tetraidropiridinas a partir de imidazolinas. A reação de hidrogenação da imidazolina **104** conduziu à formação das tetraidropiridinas **106a-c**, como mostrado no **Esquema 17**. As quais foram, posteriormente, submetidas a reações de redução conduzindo aos compostos **107a-c**, de hidrólise, segundo o Método B, originando as octaidroimidazopiridinas (**108a-c**), e de metilação formando as *NH*-tetraidropiridinas (**109a,b**). Os compostos **108a-c** também foram obtidos através da reação de hidrogenação do composto **105** segundo o Método A.

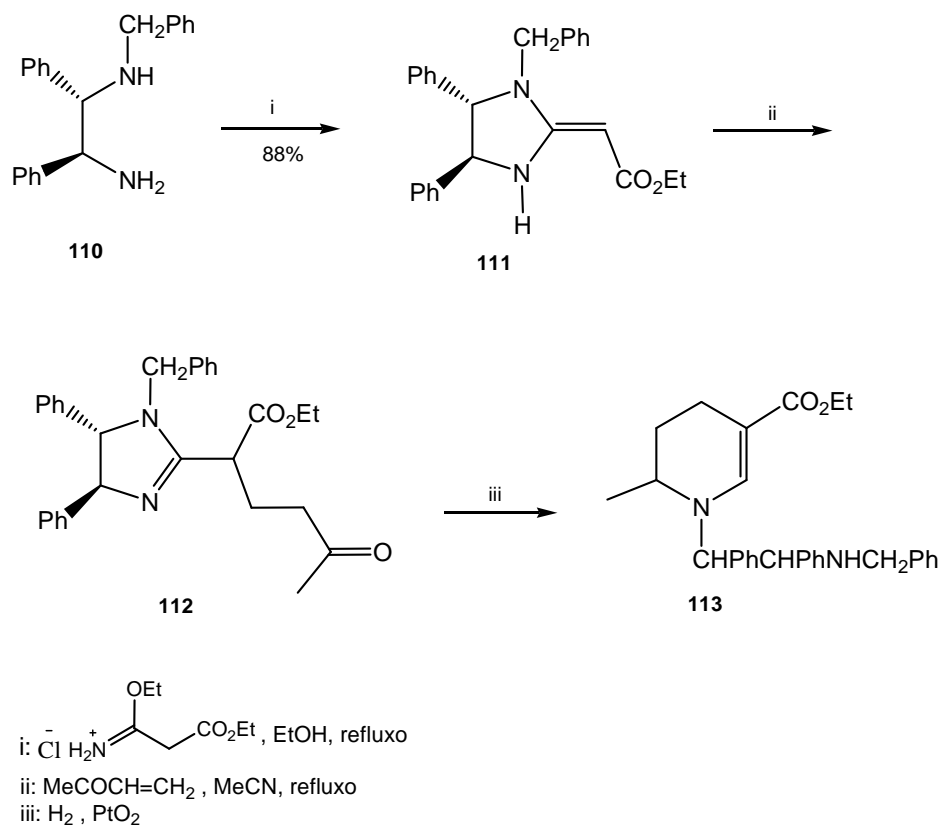
**Esquema 17:**



- i) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>
- ii) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, (R<sub>2</sub> = H)
- iii) NaBH<sub>3</sub>CN, H<sup>+</sup>
- iv) Método A: H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>
- v) Método B: 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (aq.)
- vi) 1) MeI, 2) OH<sup>-</sup>, resina, 3) refluxo, 4) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Jones e colaboradores<sup>50</sup> publicaram, em 2003, um trabalho onde eles mostraram a aplicação de enaminoésteres em adições de Michael a cetonas  $\alpha,\beta$  insaturadas. A diamina **110**, obtida anteriormente neste trabalho, após uma série de reações, é condensada com etóxi carbonil acetoimidato de etila, levando ao tetraidroimidazol **111**, conforme o **Esquema 18**. Este tetraidroimidazol reage com a metil vinil cetona levando ao produto de adição conjugada **112**. O composto **112** sofre uma ciclização eliminação reductiva com hidrogênio sobre o catalisador de Adams originando a tetraidropiridina **113**.

### Esquema 18:

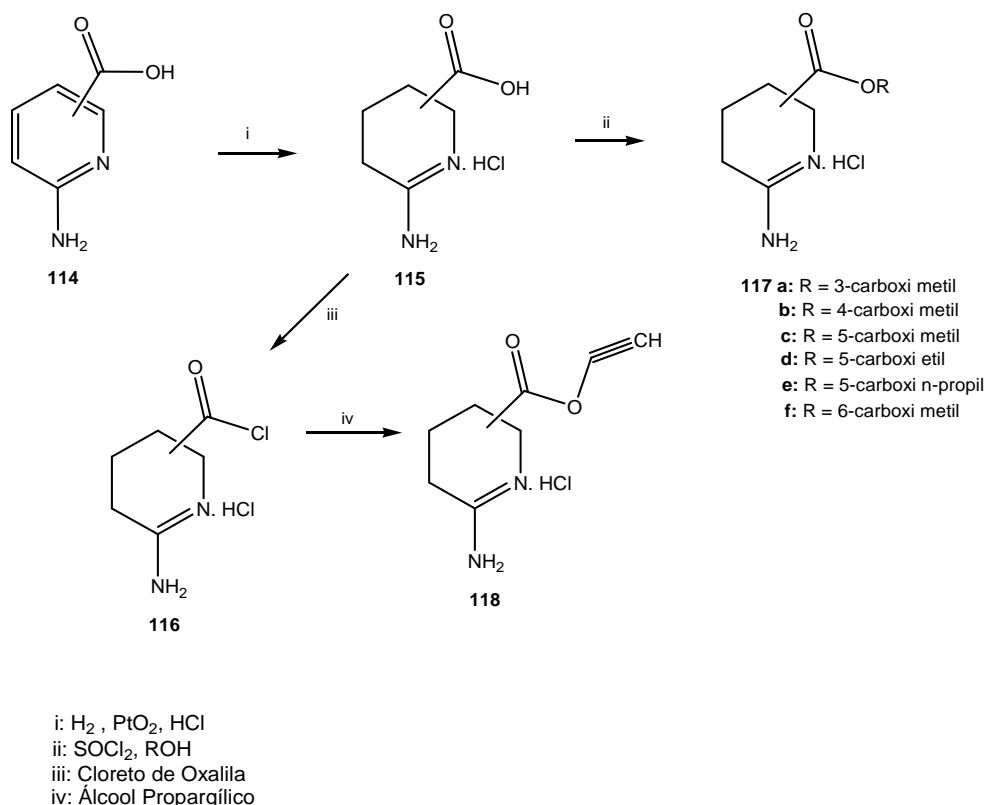


### 2.2.5. Síntese de 3,4,5,6-Tetraidropiridinas

Em 1994, Dunbar e colaboradores<sup>4</sup> sintetizaram as 3,4,5,6-tetraidropiridinas a partir do ácido-6-amino-nicotínico. Neste trabalho, o ácido-6-amino-nicotínico (**114**) foi reduzido fornecendo o composto **115**, conforme mostrado no **Esquema 19**. E, posteriormente esterificado em presença de álcoois desejados e cloreto de tionila originando as correspondentes 3,4,5,6-tetraidropiridinas **117a-f** e **118**.



### Esquema 19:

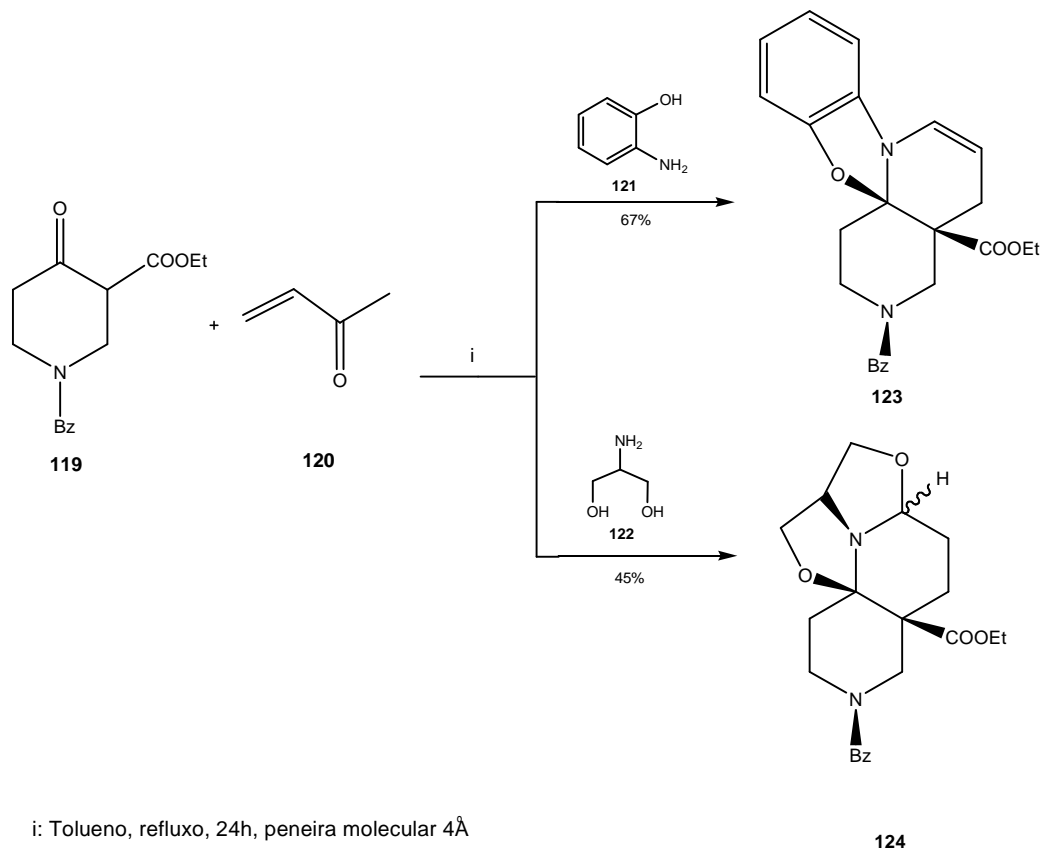


### 2.3. Síntese de Compostos Oxazolo-piridinas

Com base nas referências encontradas na literatura, a que mais se assemelha aos compostos sintetizados nesta dissertação, é o trabalho de Rodriguez e colaboradores<sup>51</sup> publicado em 2001, o qual descreve a síntese de oxazolo-piridinas através de uma única etapa. Para esta síntese, eles partiram de compostos 1,3-dicarbonílicos, carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados com aminas primárias  $\omega$ -funcionalizadas. A idéia dos autores consistiu na utilização de aminas e peneira molecular como promotores e iniciadores, respectivamente, para a reação de adição de Michael conduzindo às estruturas oxazolo-piridínicas **123** e **124** conforme mostra o **Esquema 20**. A reação da carboetoxipiperidona (**119**) com acroleína (**120**), juntamente com o *o*-aminofenol (**121**) sob refluxo em tolueno, juntamente com peneiras moleculares durante um tempo reacional de 24 horas, rendeu a oxazolo-piridina **123**. Enquanto que, a oxazolo-piridina **124** foi obtida através da

reação entre o composto **119** com acroleína (**120**), juntamente com o composto 2-amino-1,3-propanodiol (**122**).

**Esquema 20:**

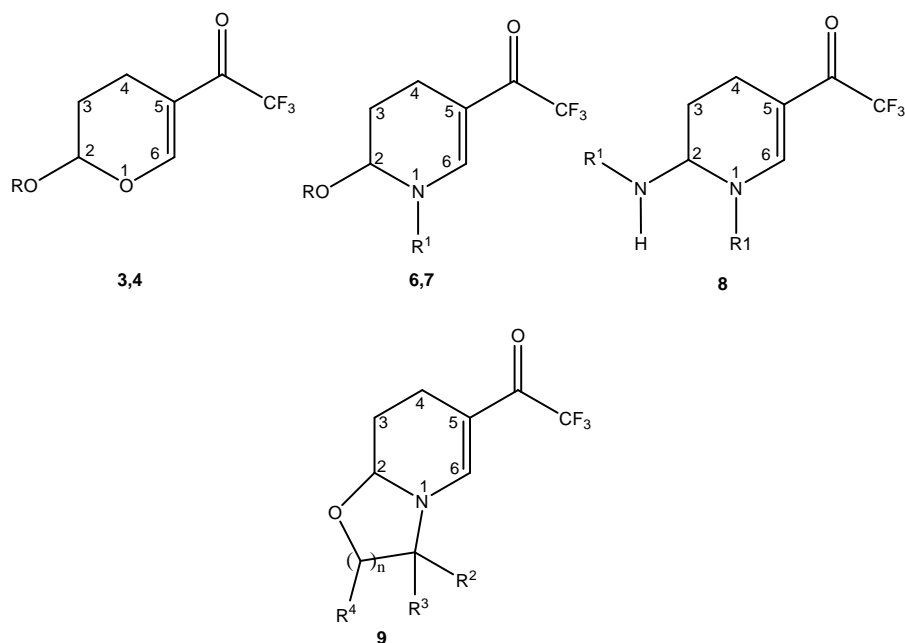


### 3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

#### 3.1. Apresentação dos compostos

##### 3.1.1. Numeração dos Compostos

A numeração adotada para a identificação dos compostos sintetizados nesta dissertação está apresentada na **Figura 3**.



**Figura 3:** Numeração dos compostos sintetizados.

##### 3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados nesta dissertação, baseada no Chemical Abstract, está descrita na **Tabela 2**.

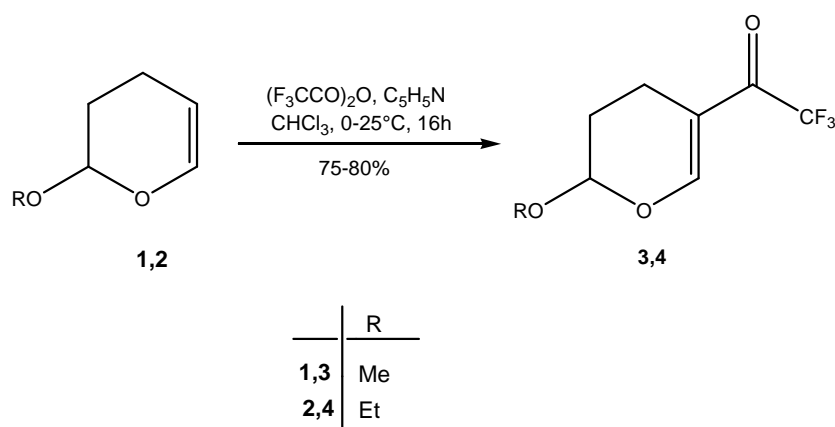
**Tabela 2:** Nomenclatura dos compostos sintetizados.

<b>Composto</b>	<b>Nomenclatura</b>
<b>3</b>	5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<b>4</b>	2-etoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2 <i>H</i> -pirano
<b>6a</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>6b</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>6c</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2-metoxi-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>7a</b>	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>7b</b>	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>7c</b>	2-etoxi-5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>8a</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-2-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-2-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>8b</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-3-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-3-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>8c</b>	5-trifluoracetil-1-(pirid-4-il)metil-2- <i>N</i> -(aminopirid-4-il)metil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>8d</b>	1-etanol-2- <i>N</i> -(etanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>8e</b>	1-(dimetiletanol)-2- <i>N</i> -(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina
<b>9a</b>	6-trifluoracetil-3,7,8,8 <i>a</i> -tetraidro-7 <i>H</i> -oxazolo-[3,2- <i>a</i> ]piridina
<b>9b</b>	6-trifluoracetil-3,3-dimetil-2,3,8,8 <i>a</i> -tetraidro-7 <i>H</i> -oxazolo-[3,2- <i>a</i> ]piridina
<b>9c</b>	7-trifluoracetil-(2,3,4,8,9,9 <i>a</i> )-hexaidro-oxazolo-[3,2- <i>a</i> ]piridina
<b>9d</b>	4-trifluoracetil-2,3-diidro-pirido-[3,2- <i>a</i> ]benzoxazol

### 3.2. Acilação de 2-alcoxi-3,4-diidro-2H-piranos com Anidrido Trifluoracético

Os 2-alcoxi-5-trifluoracetil-3,4-diidro-2H-piranos (**3** e **4**) utilizados como reagentes de partida neste trabalho, foram obtidos com bons rendimentos e alto grau de pureza através da acilação de 2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**1**) e 2-etoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**2**) com anidrido trifluoracético, conforme as condições reacionais desenvolvidas por Colla e colaboradores<sup>41</sup> e otimizadas por Nachtigall<sup>52</sup> (**Esquema 21**).

**Esquema 21:**



Os compostos **3** e **4** foram obtidos na forma de líquidos incolores com bons rendimentos e purificados por destilação à pressão reduzida. Na **Tabela 3** estão apresentados os rendimentos, pontos de ebulição, fórmulas moleculares e espectrometria de massas para os compostos **3** e **4**.

**Tabela 3:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **3** e **4**.

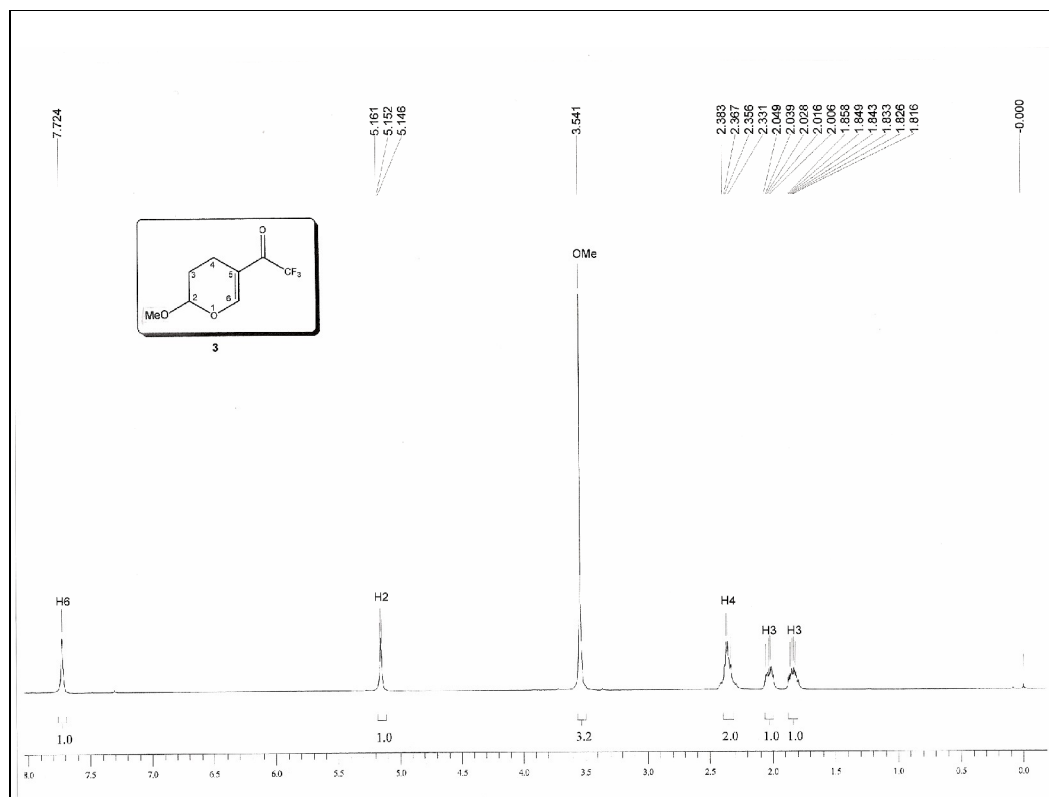
Comp.	Rend. <sup>a</sup> (%)	P.E. (°C/mbar)	Fórmula Molecular (g/mol)	CG/MS IE 70 eV [m/z(%)]
<b>3</b>	80	30-62 / 2,2	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (210,15)	210 (M <sup>+</sup> ,14); 179 (15),141 (16), 69 (21), 58 (100).
<b>4</b>	75	64-65 / 2,3	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (224,17)	224 (M <sup>+</sup> ,22); 178 (54), 127 (15), 72 (100).

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

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

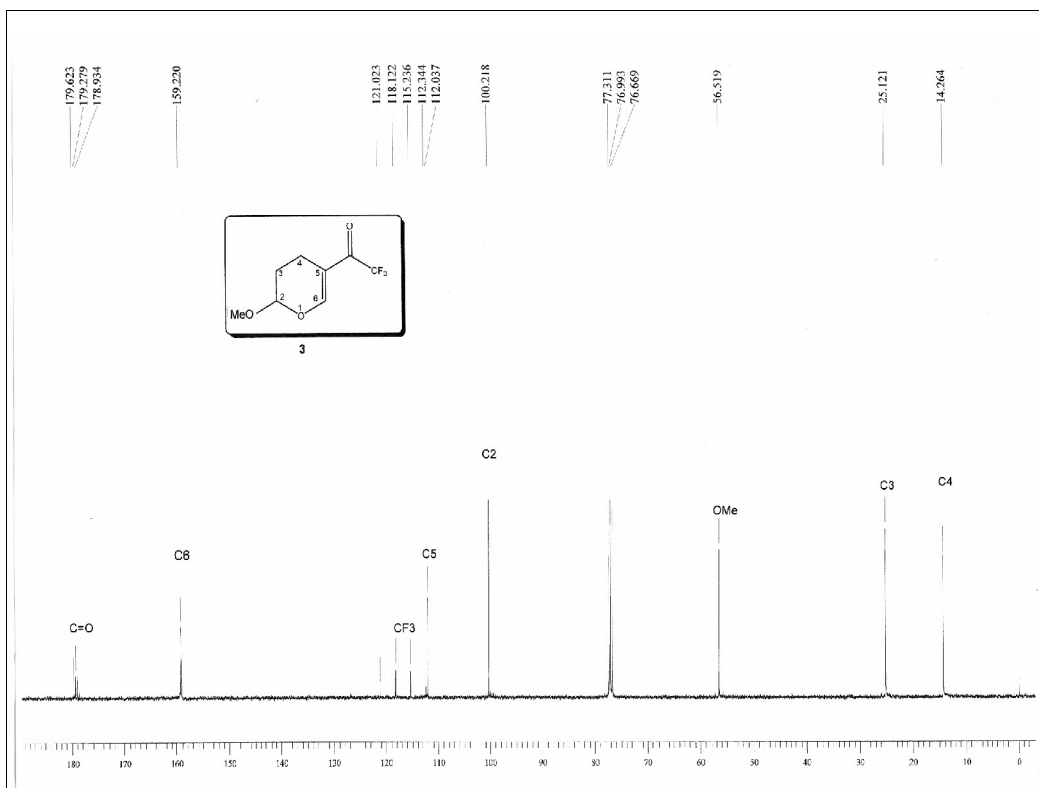
A identificação dos compostos **3** e **4** foi realizada através de experimentos de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, registrados em CDCl<sub>3</sub>, utilizando o trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interna e espectrometria de massas. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritos na Parte Experimental, e os dados obtidos nos espectros de hidrogênio e carbono estão apresentados na **Tabela 4**.

A atribuição dos sinais de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C está baseada em alguns dados descritos previamente na literatura<sup>19</sup> e na dissertação de mestrado de Nachtigall.<sup>52</sup> Como exemplo destes compostos foram selecionados os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto **3** (**Figuras 4 e 5**).



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

Para o composto **3** foi observado um singleto na região 7,72 ppm referente ao hidrogênio vinílico H-6, em 5,15 ppm um tripleto referente ao H-2, em 3,54 ppm um singleto referente à metoxila. Também foram observados multipletos nas regiões de 2,38-2,33 ppm correspondentes aos hidrogênios H-4 em 2,05-2,00 ppm um multipletos referente a um hidrogênio H-3 e outro multipletos de 1,86-1,82 ppm correspondente ao outro hidrogênio H-3.



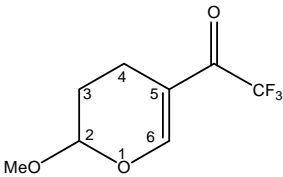
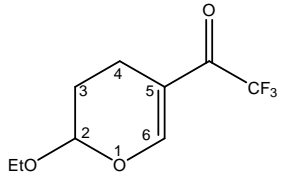
**Figura 5:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3** foi observado um sinal em 179,3 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento  $^2J$  com os átomos de flúor do  $\text{CF}_3$ , com constante de acoplamento 34,6 Hz. Os carbonos vinílicos foram observados na região de 159,2 ppm para o C-6 e 112,4 ppm para o C-5. O  $\text{CF}_3$  apresentou-se na forma de um quarteto com constante de acoplamento 290,4 Hz em 117,7 ppm. Em 100,2 ppm aparece o sinal do C-2 característico para carbono de acetal. A metoxila foi observada em 56,5 ppm e em 25,1 e 14,3 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.

O mesmo padrão foi observado para o composto **4**, sendo que este apresentou apenas um sinal a mais na região de 14,9 ppm relativo à metila do grupo etoxila.



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

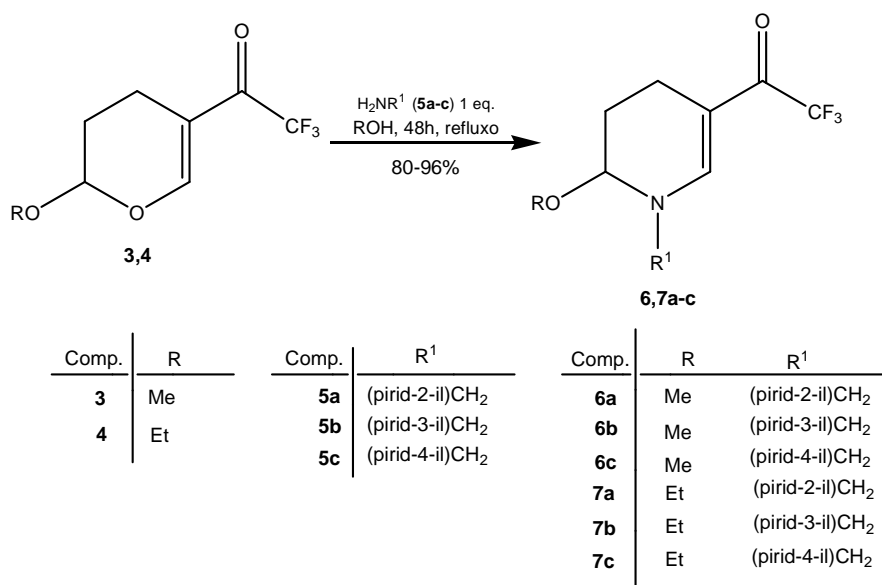
Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, n <sup>o</sup> H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>3</b></p>	<p>7,72 (s, 1H, H-6); 5,15 (t, 1H, J = 3,6, H-2); 3,54 (s, 3H, OMe); 2,38-2,33 (m, 2H, H-4); 2,05-2,00 (m, 2H, H-3).</p>	<p>179,3 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 34,6</math>, C=O); 159,2 (C-6); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,4</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (<math>\text{OCH}_2</math>); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).</p>
 <p><b>4</b></p>	<p>7,71 (s, 1H, H-6); 5,24 (t, 1H, J = 6,4, H-2); 3,94-3,87 (m, 1H, <math>\text{OCH}_2</math>); 3,71-3,65 (m, 1H, <math>\text{OCH}_2</math>); 2,37 (dd, 2H, J = 6, J = 5,6, H-4); 2,03-1,97 (m, 1H, H-3); 1,88-1,82 (m, 1H, H-3); 1,23 (t, 3H, J = 7,2, Me).</p>	<p>179,2 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 34,7</math>, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 290,1</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 11,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (<math>\text{OCH}_2</math>); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4).</p>

<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a 400 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

### 3.3. Obtenção das 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (6,7a-c)

Para a síntese da série de compostos **6,7a-c** foram realizadas reações de ciclização utilizando quantidades equimolares, dos reagentes **3** e **4** frente às aminometil piridinas **5a-c**, conforme mostra o **Esquema 22**.

**Esquema 22:**



Durante o processo de otimização dessas reações a temperatura e o tempo reacional foram variados. Com base no trabalho de Nachtigall,<sup>52</sup> desenvolvido anteriormente em nossos laboratórios, sabíamos os tipos de solventes que poderiam ser utilizados para promover a síntese deste tipo de compostos. Então, partiu-se para o estudo da solubilidade dos materiais de partida. As aminometil piridinas utilizadas apresentaram boa solubilidade nos álcoois metílico e etílico, e devido à facilidade em removê-los, eles foram utilizados como solventes. Primeiramente, partimos para a síntese dos compostos **6a-c**, empregando-se o 5-trifluoracetil-2-metoxi-3,4-diidro-2H-pirano (**3**) e as aminometil piridinas **5a-c**. E devido à diferença de reatividade entre as aminometil piridinas, cada um desses reagentes foi testado separadamente. E para não promover a competição entre nucleófilo (aminometil piridina) e solvente, e a possível substituição do grupamento

alcóxido na posição 2, utilizamos o álcool metílico como solvente, de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 5**. Estas três reações foram realizadas, pois estas aminometil piridinas apresentaram distinta reatividade quando submetidas a outro tipo de reações.

**Tabela 5:** Otimização das condições reacionais para a obtenção de 2-alcóxi-5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**6a-c**).

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rend. (%)
1	MeOH	24	t. a.	- <sup>a</sup>
2	MeOH	24	Refluxo	- <sup>a</sup>
3	MeOH	30	Refluxo	- <sup>b</sup>
<b>4</b>	<b>MeOH</b>	<b>48</b>	<b>Refluxo</b>	<b>80-87</b>
5	MeOH	60	Refluxo	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Recuperação dos materiais de partida.

<sup>b</sup> Isolamento da mistura entre os materiais de partida e o produto.

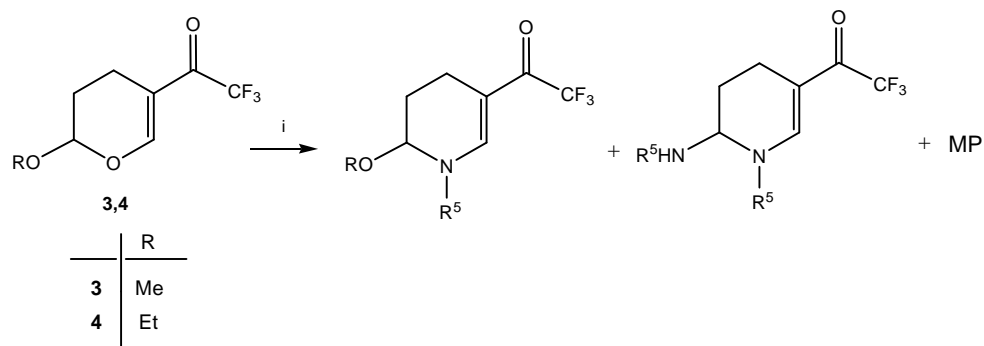
<sup>c</sup> Formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados.

Como pode ser visto na **Tabela 5**, a melhor condição reacional para a obtenção dos compostos **6,7a-c** foi utilizando-se refluxo de metanol ou etanol por 48 horas em uma relação equimolar dos reagentes **3** ou **4**, com as aminometil piridinas. Quando o tempo reacional foi aumentado para 60 horas, houve a formação de subprodutos não identificados, os quais geraram espectros de hidrogênio de alta complexidade. As reações acima mencionadas foram monitoradas através de placas cromatográficas.

Os compostos **3** e **4** foram submetidos a reações com diferentes aminas alquílicas primárias, utilizando-se quantidades equimolares dos reagentes conforme mostra o **Esquema 23**. Estas reações foram realizadas na tentativa de obter outras tetraidropiridinas monossubstituídas, porém estas foram obtidas na forma de mistura contendo as tetraidropiridinas monossubstituídas, juntamente com as dissubstituídas e o material de partida. Esta mistura rendeu um espectro de hidrogênio de alta complexidade devido ao grande número de sinais. No entanto, não foi

possível isolar as 2-alcoxi-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetrahidropiridinas-1-substituídas desejadas devido a sua presença em pequena quantidade.

### Esquema 23:



i: MeOH, R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub> (1 eq.), refluxo, 48-72h.

R<sup>5</sup> = Et; Pr; Bz; Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; Ph; 4-Me-Ph; 4-OMe-Ph; 4-Cl-Ph; 4-Br-Ph.

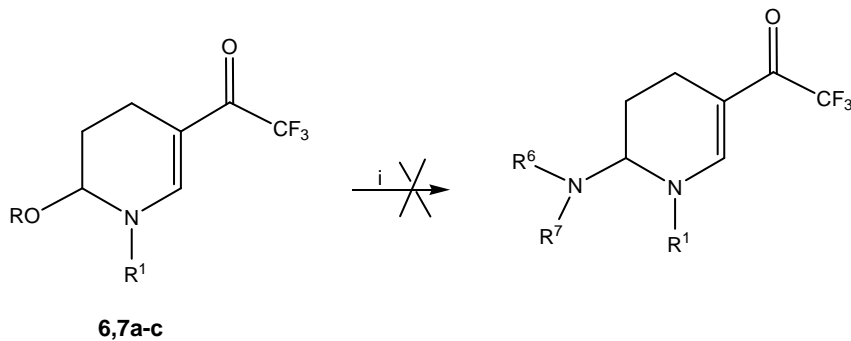
Após a obtenção dos compostos **6,7a-c**, foram efetuadas algumas tentativas de purificação, utilizando-se coluna cromatográfica (com sílicagel). No entanto, houve total decomposição destes compostos, os quais geraram espectros de hidrogênio com a ausência de vários sinais dos produtos, o que comprovou a degradação dos mesmos. Alternativamente, a fim de evitar a acidez presente na sílica que causou a decomposição dos compostos, optou-se por um sistema de filtração em funil sinterizado, utilizando-se alumina neutra como alternativa para efetuar a purificação dos mesmos. Infelizmente, esta metodologia também ocasionou a degradação dos compostos. Por fim, realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, alumina neutra, carvão ativo e alumina neutra novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **6,7a-c**.

Os compostos **6,7a-c** apresentaram-se instáveis à temperatura ambiente, necessitando serem armazenados sob refrigeração para que não decompusessem.

Após o isolamento dos compostos **6,7a-c**, estes foram submetidos a reações com diferentes aminas secundárias e álcoois na

tentativa de realizar a substituição nucleofílica do grupamento alcóxido na posição 2, como mostrado nos **Esquemas 24 e 25**.

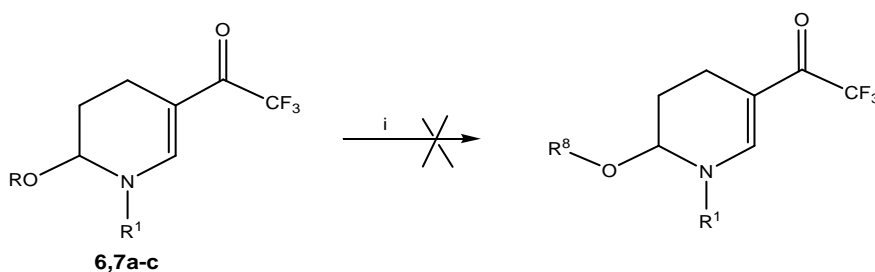
**Esquema 24:**



Comp.	R	R <sup>1</sup>
<b>6a</b>	Me	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
<b>6b</b>	Me	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
<b>6c</b>	Me	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>
<b>7a</b>	Et	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
<b>7b</b>	Et	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
<b>7c</b>	Et	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>

i: MeCN ; refluxo ; 48h  
R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = Ph ; Et ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-

**Esquema 25:**



Comp.	R	R <sup>1</sup>
<b>6a</b>	Me	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
<b>6b</b>	Me	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
<b>6c</b>	Me	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>
<b>7a</b>	Et	(pirid-2-il)CH <sub>2</sub>
<b>7b</b>	Et	(pirid-3-il)CH <sub>2</sub>
<b>7c</b>	Et	(pirid-4-il)CH <sub>2</sub>

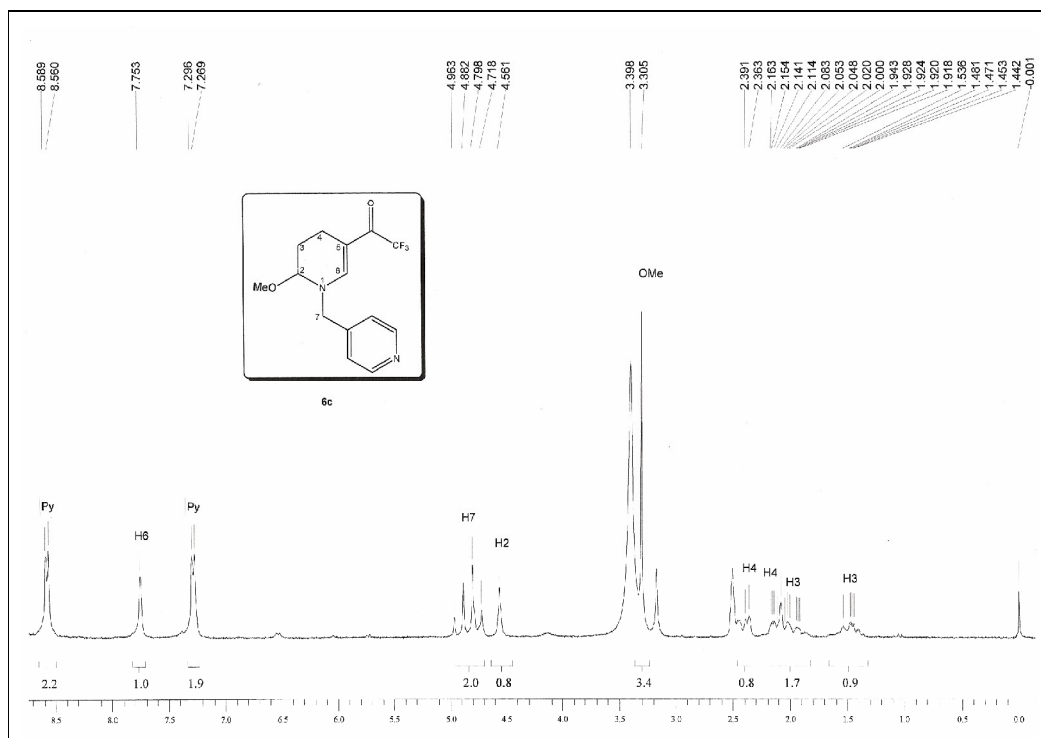
i: R<sup>8</sup>OH anidro; refluxo ; 48h  
R<sup>8</sup> = isopropil ; t-butil ; propargil

No caso das aminas, devido aos seus elevados pontos de ebulição, achamos melhor usá-las em quantidades equimolares (1:1) aos compostos **6,7a-c**. E, para não promover uma competição entre a amina (nucleófilo) e o solvente, optamos pelo uso de acetonitrila, um solvente aprótico e não-nucleofílico. Os álcoois por sua vez, por não possuírem pontos de ebulição muito elevados, foram utilizados como solventes na tentativa de forçar a substituição nucleofílica, e estes nucleófilos encontram-se presentes em altas concentrações no meio. Porém, estas reações não se mostraram eficazes, pois em todos os experimentos os materiais de partida foram recuperados. Sendo assim, esses resultados comprovam a baixa reatividade dos compostos **6,7a-c** frente a reações de substituição nucleofílica na posição 2.

### 3.3.1. Identificação dos Composto **6,7a-c**

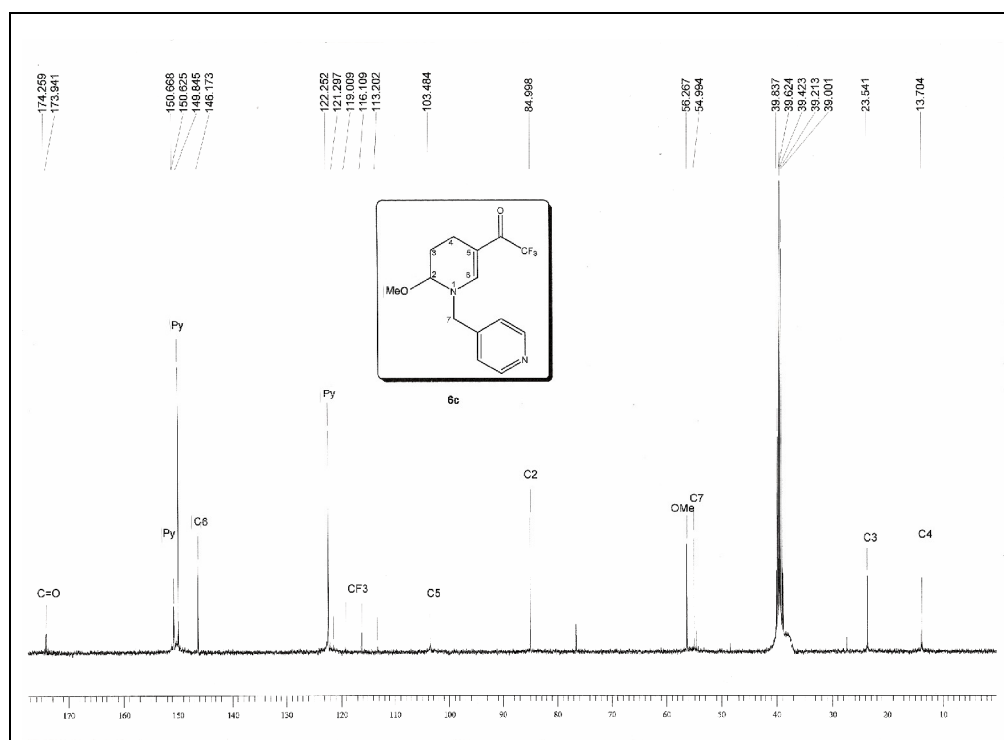
Os compostos **6,7a-c** foram identificados através da espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **6c**, registrados em DMSO- $\text{d}_6$ , utilizando trimetil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 6**) observaram-se dois dubletos com deslocamento de 8,57 e 7,28 ppm com integrações correspondentes a dois hidrogênios cada um. Estes sinais referem-se aos quatro hidrogênios aromáticos piridínicos. Em 7,83 ppm foi observado um singleto com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 4,92 e 4,84 ppm foram observados dois dubletos com integração correspondente a dois hidrogênios referentes aos H-7. Em 4,56 ppm, encontra-se um singleto de integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao H-2; em 3,30 ppm um singleto com integração correspondente a três hidrogênios, referente à metoxila. Foram encontrados também multipletos nas regiões de 2,39-2,36 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente a um dos H-4. O outro sinal referente ao H-4 apareceu como um outro multipeto na região de

2,16-1,91 ppm, com integração correspondente a dois hidrogênios, juntamente com um dos hidrogênios da posição 3. Em 1,54-1,44 ppm pode-se observar outro multipletto com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.



**Figura 6:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **6c** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 7**) do composto **6c** foi observado um sinal em 174,1 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento  $^2J$  com os átomos de flúor do  $\text{CF}_3$ , com constante de acoplamento 31,9 Hz. Os carbonos piridínicos apareceram em 150,6; 149,8 e 122,2, e os carbonos vinílicos apareceram na região de 146,2 ppm para o C-6 e 103,5 ppm para o C-5. O  $\text{CF}_3$  apresentou-se na forma de um quarteto em 117,4 ppm, com constante de acoplamento 291,8 Hz. O sinal correspondente ao C-2 apareceu em 84,9 ppm. A metoxila foi observada em 56,3 ppm e em 54,9 ppm apareceu um sinal referente ao C-7. E em 23,5 e 13,7 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.



**Figura 7:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6c** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

Na **Tabela 6** estão apresentadas às fórmulas moleculares, espectrometria de massas e rendimentos dos compostos **6,7a-c**.

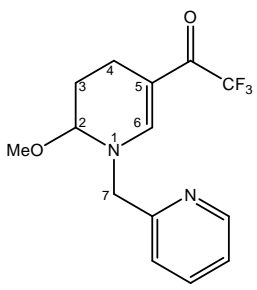
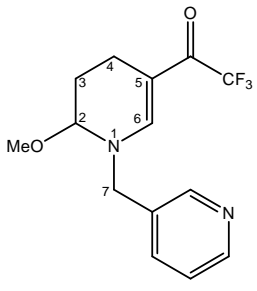


**Tabela 6:** Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6,7a-c**.

<b>Comp.</b>	<b>Fórmula molecular (g/mol)</b>	<b>Rend. (%)<sup>a</sup></b>	<b>Característica</b>	<b>CG-MS IE 70 eV [m/z (%)]</b>
<b>6a</b>	C <sub>14</sub> F <sub>3</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300,11)	82	Óleo marrom escuro	300 (M <sup>+</sup> , 24); 269 (15); 231 (19); 208 (20); 176(10); 92 (100); 80 (5).
<b>6b</b>	C <sub>14</sub> F <sub>3</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300,11)	87	Óleo marrom claro	300 (M <sup>+</sup> , 28); 269 (20); 231 (27); 208 (29); 176(15); 92 (100).
<b>6c</b>	C <sub>14</sub> F <sub>3</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (300,11)	80	Óleo marrom	300 (M <sup>+</sup> , 23); 268 (29); 231 (21); 208 (18); 176(13); 92 (100).
<b>7a</b>	C <sub>15</sub> F <sub>3</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (314,12)	96	Óleo marrom escuro	314 (M <sup>+</sup> , 24); 269 (15); 245 (7); 222 (18); 177(15); 92 (100); 80 (5).
<b>7b</b>	C <sub>15</sub> F <sub>3</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (314,12)	95	Óleo marrom claro	314 (M <sup>+</sup> , 15); 269 (12); 245 (7); 222 (15); 177(12); 92 (100).
<b>7c</b>	C <sub>15</sub> F <sub>3</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (314,12)	90	Óleo marrom	314 (M <sup>+</sup> , 31); 269 (46); 245 (15); 222 (32); 177 (26); 92 (100).

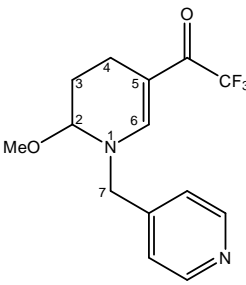
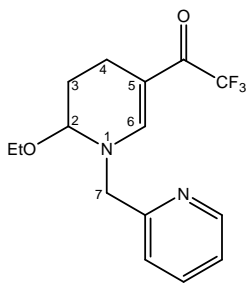
<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

**Tabela 7:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6,7a-c**<sup>a</sup>.

Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, nº H, $J =$ Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, $J =$ Hz, Identificação)
 <p><b>6a</b></p>	<p>8,57 (d, 1H, <math>J = 3,8</math> Py); 7,83 (dd, 2H, <math>J = 7,6</math>, <math>J = 1,6</math>, Py); 7,37 (s, 1H, H-6); 7,33 (t, 1H, <math>J = 7,8</math>); 4,92 (d, 1H, <math>J = 15,4</math>, H-7); 4,78 (d, 1H, <math>J = 15,6</math>, H-7); 4,64 (s, 1H, H-2); 3,32 (s, 3H, OMe); 2,42-2,35 (m, 1H, H-4); 2,10-2,02 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,40 (m, 1H, H-3).</p>	<p>173,8 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,1</math>, C=O); 156,3; 151,2; 137,0; 122,8; 122,1; (5C-Py); 151,1 (C-6); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 292,3</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,0 (C-5), 85,3 (C-2); 59,1 (OMe); 55,0 (C-7); 23,7(C-3); 13,8 (C-4).</p>
 <p><b>6b</b></p>	<p>8,57 (s, 1H, Py); 8,53 (d, 1H, <math>J = 1,4</math>, Py); 7,76 (d, H, <math>J = 4</math>, Py); 7,71 (s, 1H, H-6); 7,42 (dd, 1H, <math>J = 7,6</math>, <math>J = 4,6</math>, Py); 4,87 (d, 1H, <math>J = 15,4</math>, H-7); 4,74 (d, 1H, <math>J = 15,4</math>, H-7); 4,60 (s, 1H, H-2); 3,31 (s, 3H, OMe); 2,49-2,33 (m, 1H, H-4); 2,13-1,97 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,44-1,34 (m, 1H, H-3).</p>	<p>173,9 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,9</math>, C=O); 150,3; 139,5; 132,5; 123,6 (4C- Py); 149,0 (C-6); 117,6 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 292,6</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,4 (C-5), 84,8 (C-2); 55 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4).</p>

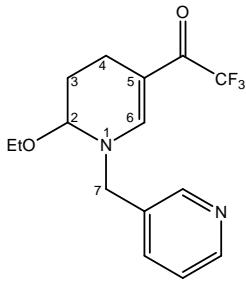
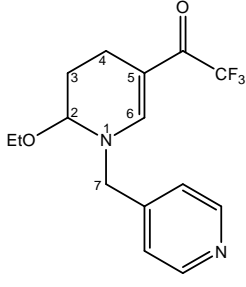
<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a 200 MHz e de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  a 100 MHz, utilizando DMSO- $d_6$  como solvente.

**Tabela 7:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6,7a-c** (continuação)<sup>a</sup>.

Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, nº H, $J =$ Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, $J =$ Hz, Identificação)
 <p><b>6c</b></p>	<p>8,57 (d, 2H, <math>J = 5,8</math>, Py); 7,75 (s, 1H, H-6); 7,28 (d, 2H, <math>J = 5,4</math>, Py); 7,76 (d, H, <math>J = 4</math>, Py); 4,92 (d, 1H, <math>J = 16,2</math>, H-7); 4,76 (d, 1H, <math>J = 16</math>, H-7); 4,56 (s, 1H, H-2); 3,30 (s, 3H, OMe); 2,39-2,36 (m, 1H, H-4); 2,16-1,91 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,53-1,44 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,1 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,9</math>, C=O); 150,6; 149,8; 122,2; (3C-Py); 146,2 (C-6); 117,4 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 291,8</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,5 (C-5), 84,9 (C-2); 56,3 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4).</p>
 <p><b>7a</b></p>	<p>8,58 (d, 1H, <math>J = 0,8</math>, Py); 7,86-7,81 (m, 2H, Py); 7,42 (s, 1H, H-6); 7,40-7,34 (m, 1H, Py); 4,90 (d, 1H, <math>J = 15,6</math>, H-7); 4,79 (d, 1H, <math>J = 15,6</math>, H-7); 4,72 (s, 1H, H-2); 3,61-3,50 (m, 2H, <math>\text{OCH}_2</math>); 2,43-2,38 (m, 1H, H-4); 2,08- 2,00 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49-1,44 (m, 1H, H-3); 1,07 (t, 3H, <math>J = 1,4</math>, Me).</p>	<p>174,2 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 30,9</math>, C=O); 154,7; 151,7; 137,4; 123,2; 122,6 (5C-Py); 149,7 (C-6); 118,1 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 292,7</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,3 (C-5), 84,3 (C-2); 63,3 (<math>\text{OCH}_2</math>); 59,4 (C-7); 24,7 (C-3); 15,5 (C-4); 14,2 (Me).</p>

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

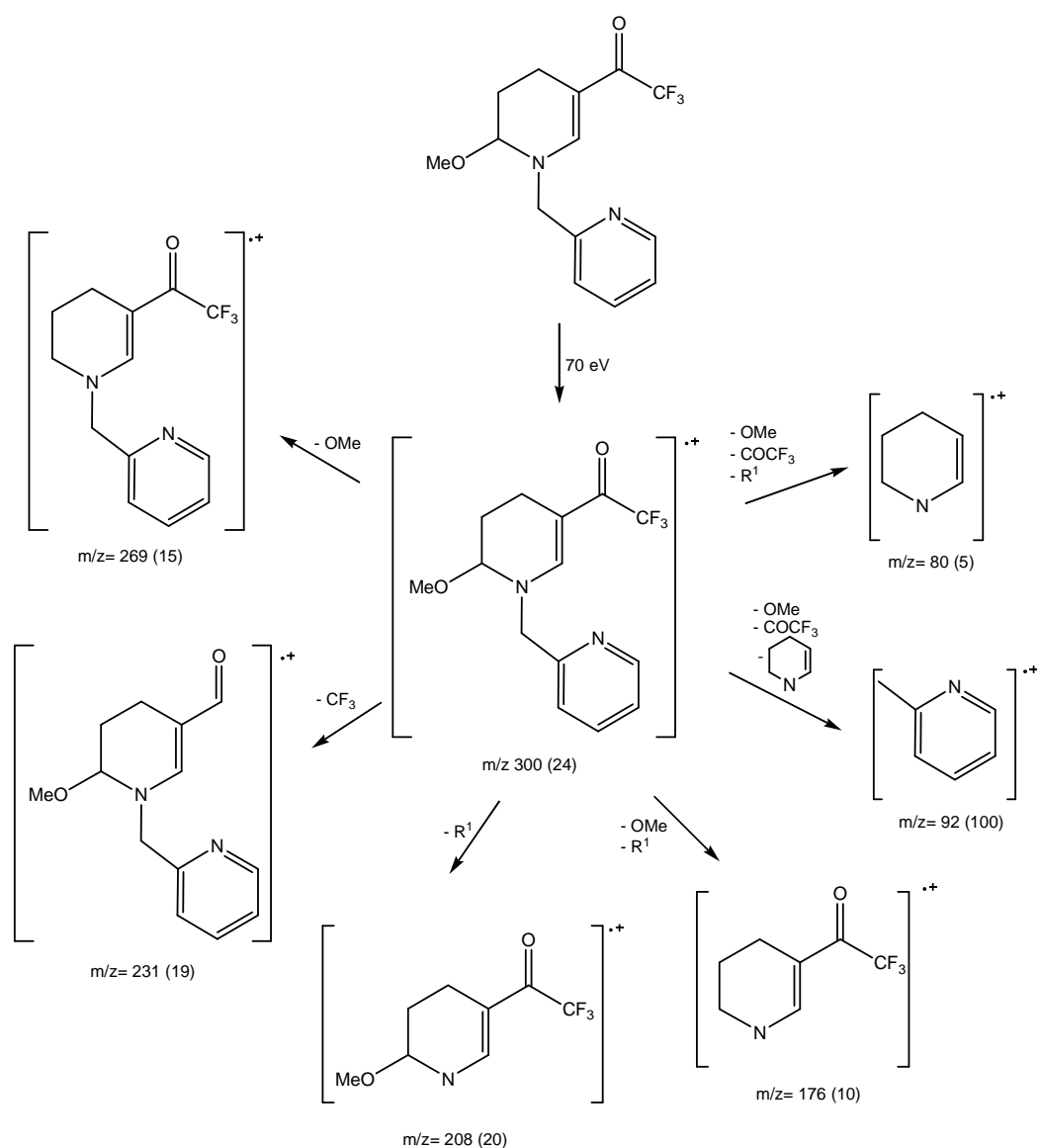
**Tabela 7:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **6,7a-c** (continuação)<sup>a</sup>.

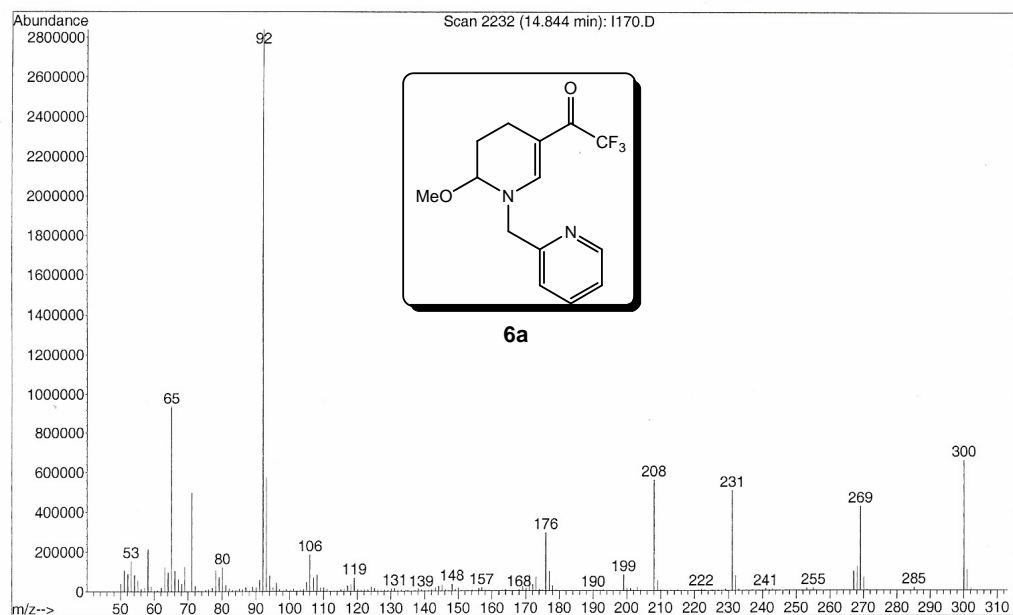
Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, nº H, $J$ = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, $J$ = Hz, Identificação)
 <p><b>7b</b></p>	<p>8,57 (s, 1H, Py); 8,54 (d, 1H, <math>J</math> = 4,8, Py); 7,74 (d, 2H, <math>J</math> = 7,6, Py); 7,73 (t, 1H, <math>J</math> = 8, Py); 6,66 (s, 1H, H-6); 4,79 (t,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

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

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

**Esquema 26:**



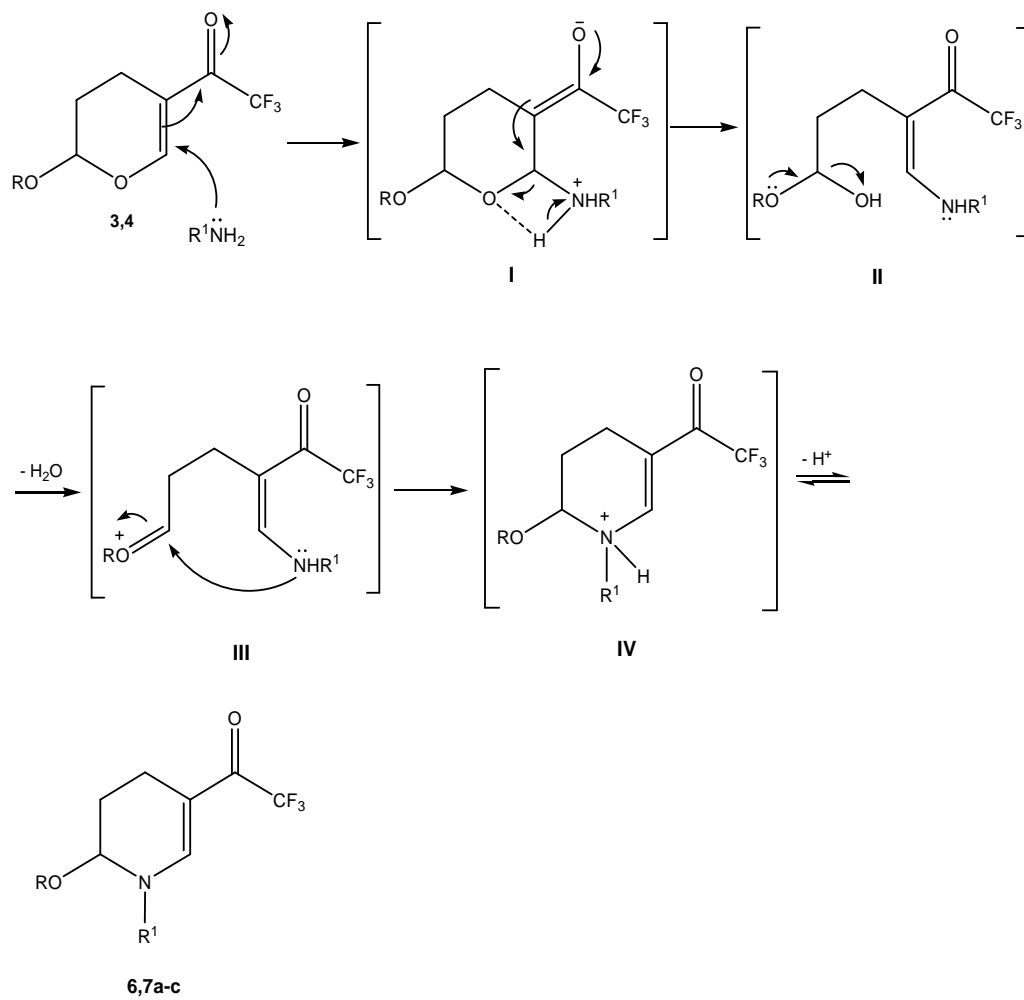


**Figura 8:** Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **6a**.

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

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

**Esquema 27:**

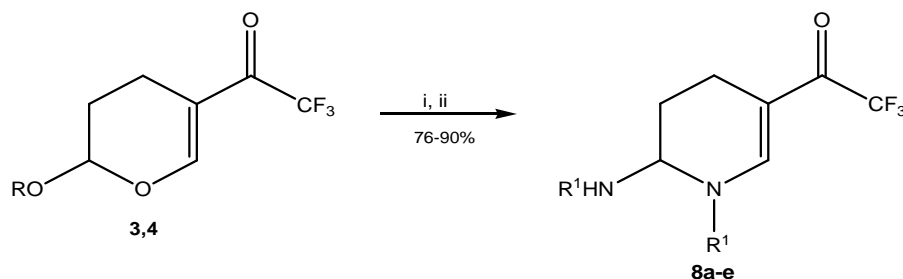




### 3.4. Obtenção de 5-trifluoracetil-1-(piridil)metil-2-*N*-(aminopiridil)metil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8a-c**) e 1-etanol(dimetiletanol)-2-*N*-etanolamino(dimetiletanolamino)-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridinas (**8d,e**)

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

**Esquema 28:**



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

i: H<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> (**5a-c**) 2 eq., ROH anidro, 24h, refluxo

ii: H<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> (**5d-e**) 2 eq., ROH anidro, 48h, t. a.

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

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

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

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

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

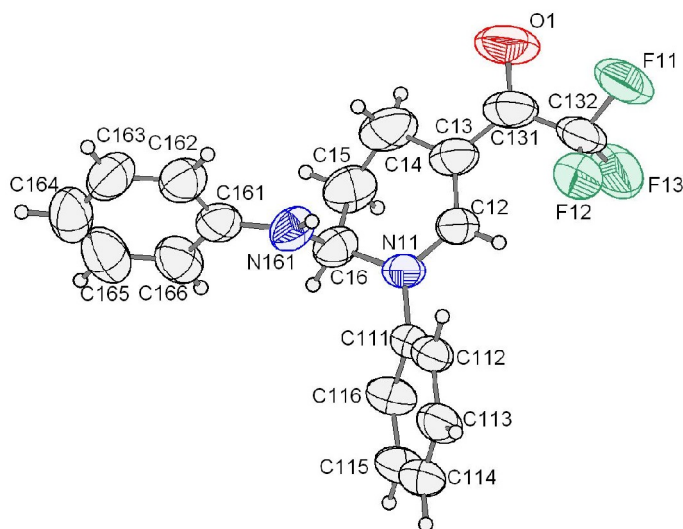
<sup>b</sup> Formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados.

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

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

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

A elucidação estrutural dos compostos **8a-e** foi realizada com o auxílio da análise de difração de raios-X realizada com um dos compostos sintetizados por Nachtigall<sup>52</sup> em sua dissertação de mestrado, (**Figura 9**). Através deste experimento foi possível observar a posição axial do substituinte – NHR<sup>1</sup>, ligado ao C-2, o que justifica os pequenos valores das constantes de acoplamento do H-2 com os hidrogênios vizinhos da posição 3. Os dados obtidos com a análise de difração de raios-X do composto sintetizado por Nachtigall<sup>52</sup> encontram-se no **Anexo 3**.



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

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

**Tabela 9:** Comprimentos teóricos<sup>53</sup> e experimentais de algumas ligações C-C, C-N e C-O.

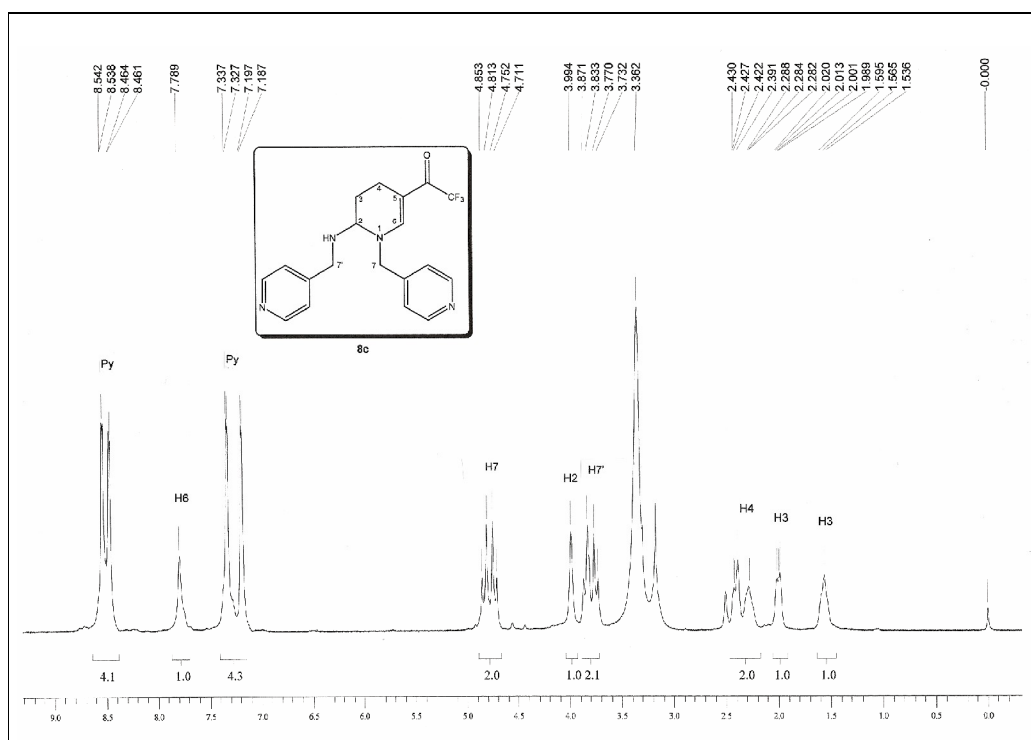
Ligação	Comprimento da Ligação Teórico (Å)	Comprimento da Ligação Experimental (Å)
C(11)-N(12)	1,367	1,347
C(13)-C(131)	1,444	1,426
C(12)-C(13)	1,377	1,364
C(131)-O(1)	1,233	1,247

**Tabela 10:** Ângulos de algumas ligações da tetraidropiridina sintetizada por Nachtigall.<sup>52</sup>

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

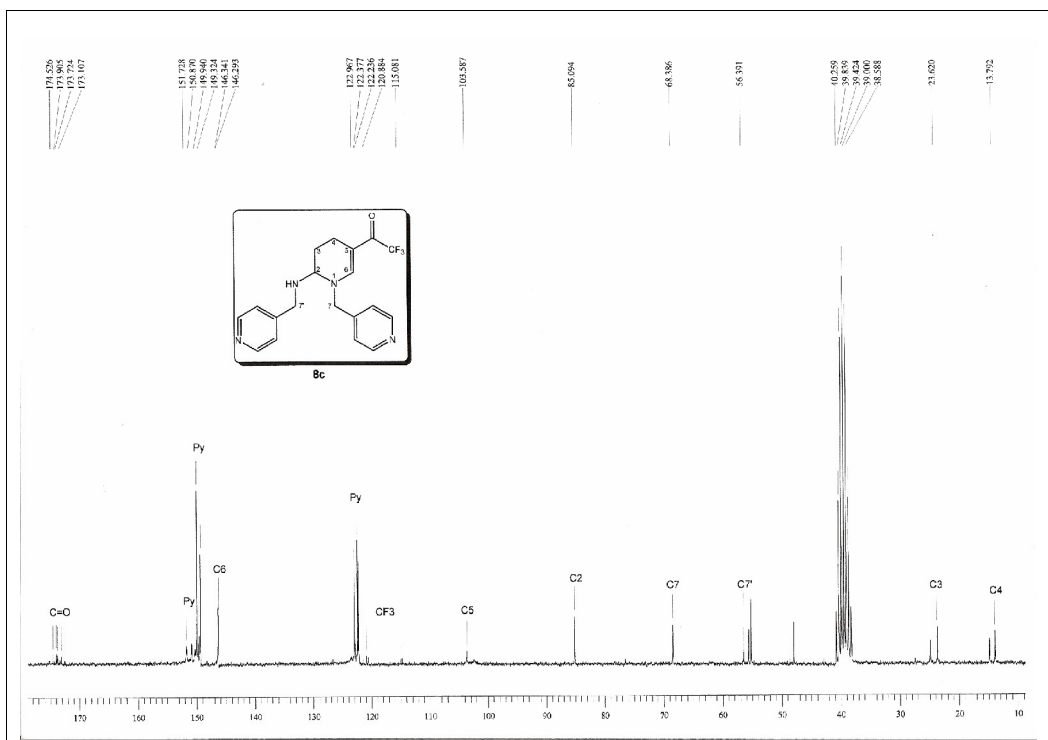
### 3.4.1. Identificação dos Compostos 8a-e

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



**Figura 10:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **8c** em DMSO-d<sub>6</sub>.

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



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

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

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

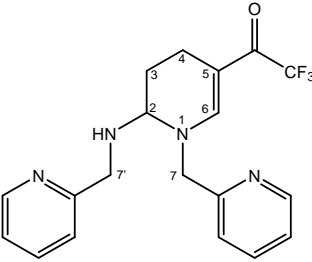
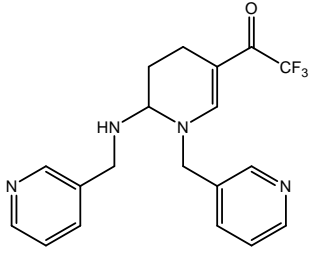
Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Característica	CG-MS IE 70 eV [m/z (%)]
<b>8a</b>	C <sub>19</sub> F <sub>3</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O (376,15)	90	Óleo marrom escuro	376 (M <sup>+</sup> , 3); 284 (13); 268 (10); 176 (9); 92 (100).
<b>8b</b>	C <sub>19</sub> F <sub>3</sub>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

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

<sup>b</sup> Rendimento obtido da mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissustituídas.

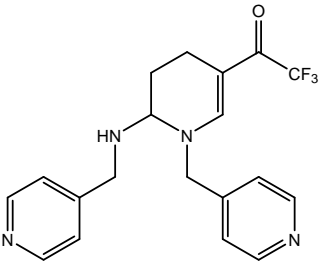
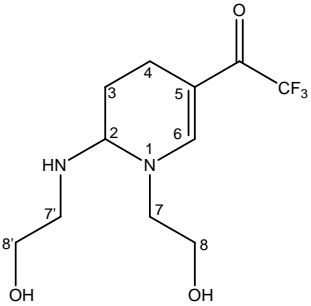


**Tabela 12:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a-d**<sup>a</sup>.

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

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

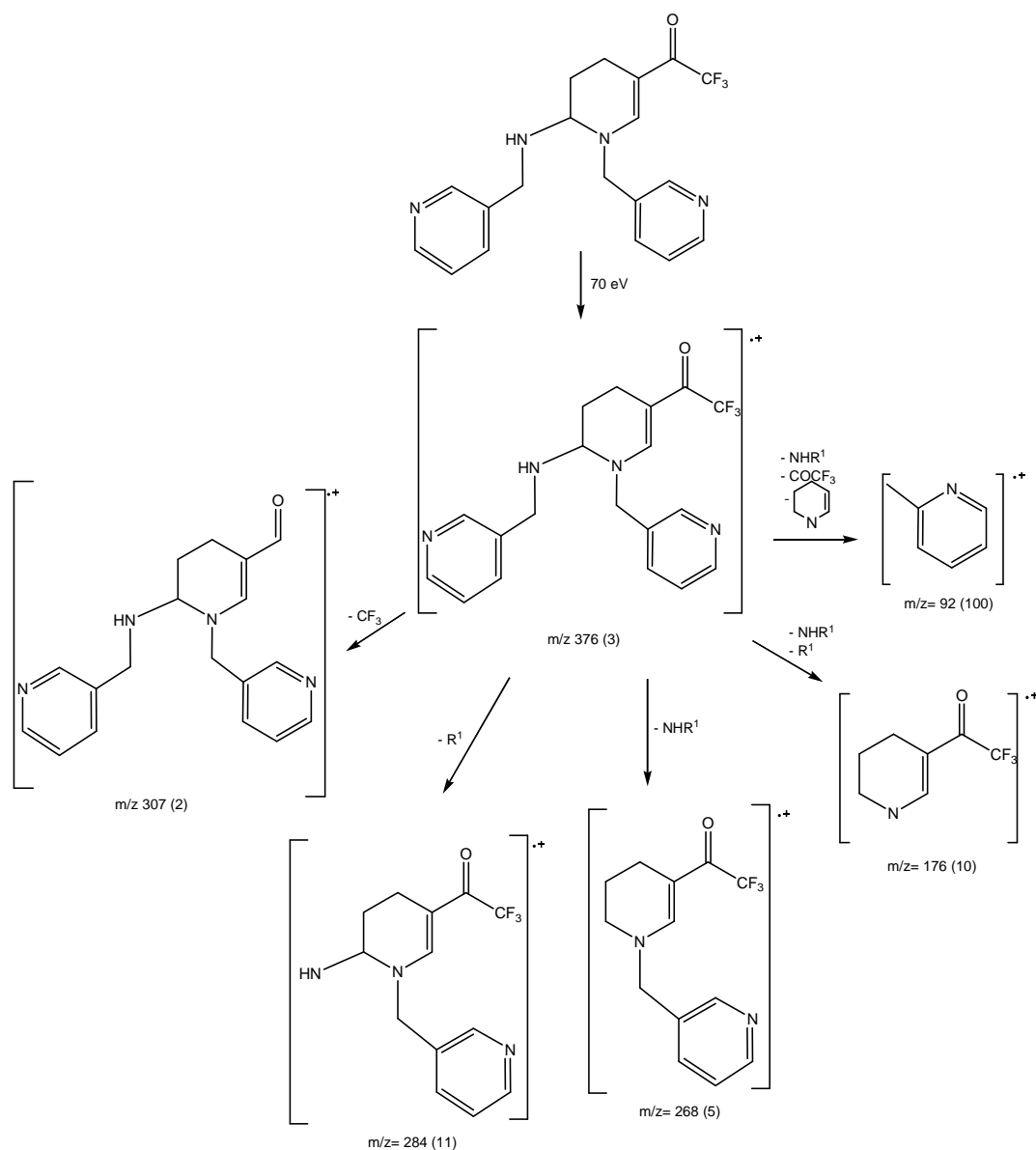
**Tabela 12:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **8a-d** (continuação)<sup>a</sup>.

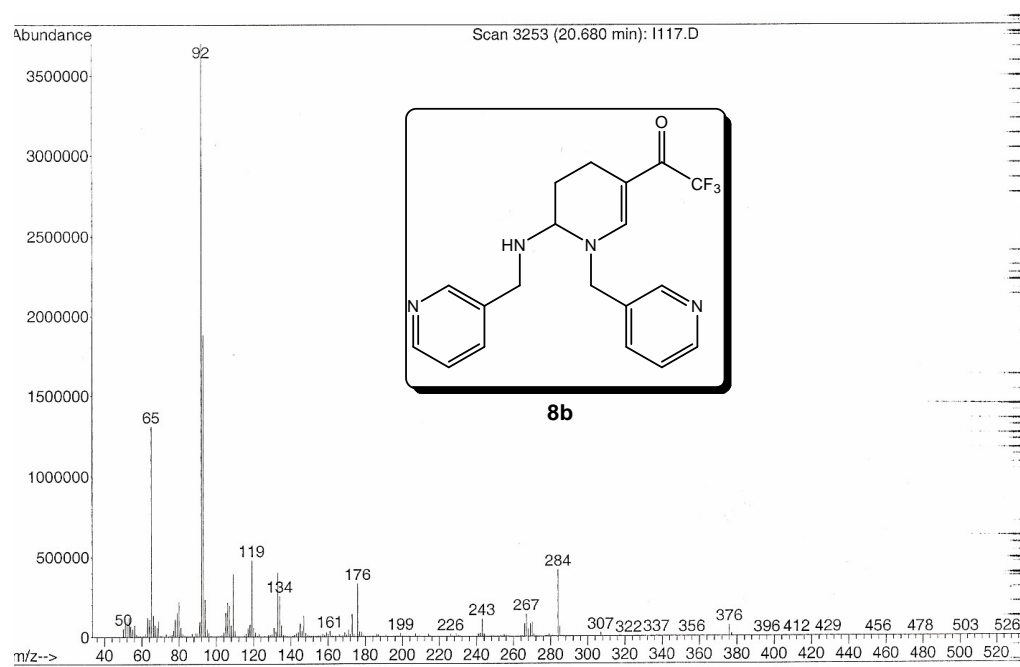
Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, n <sup>o</sup> H, J= Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, J= Hz, Identificação)
 <p style="text-align: center;"><b>8c</b></p>	<p>8,54 (d, 2H, J = 1,6, Py);              8,46 (d, 2H, J = 1,2, Py);              7,79 (s, 1H, H-6); 7,33              (d, 2H, J =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

<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a: 400 MHz (**8c**), 200 MHz (**8d**), e espectros de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } 50 MHz (**8c** e **8d**), utilizando DMSO- $d_6$  (**8c**) e  $\text{CDCl}_3$  (**8d**) como solvente, respectivamente.

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

**Esquema 29:**



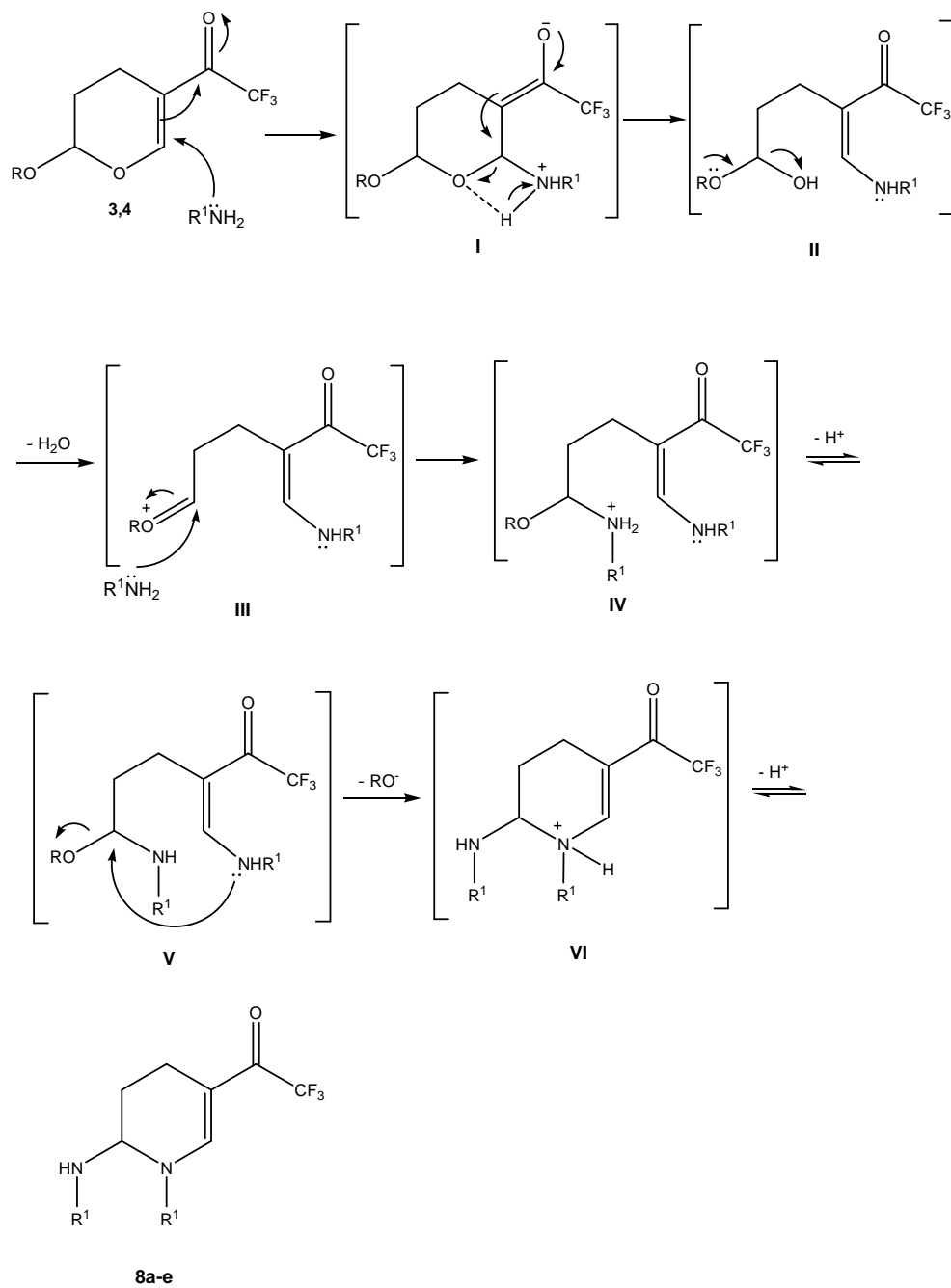


**Figura 12:** Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **8b**.

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

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

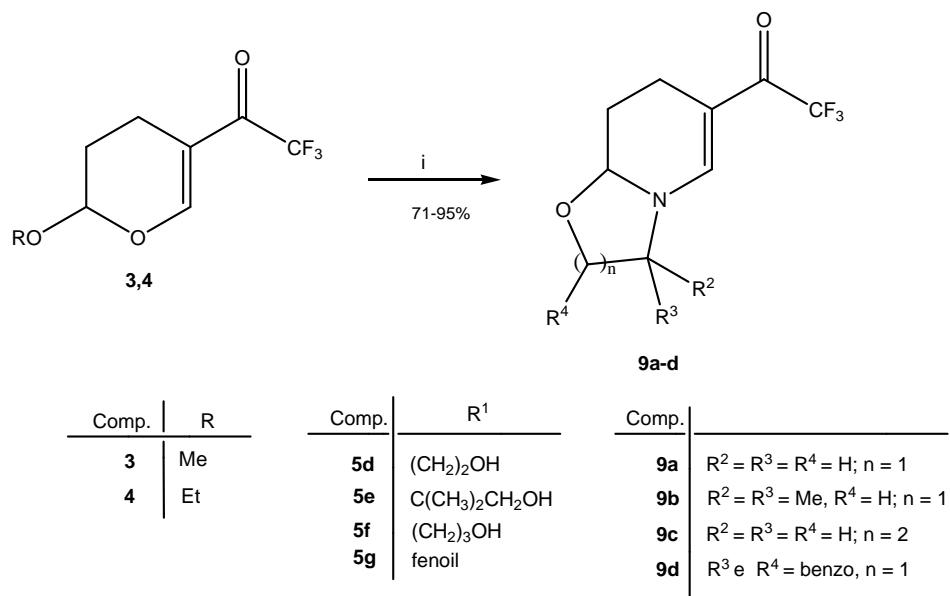
**Esquema 30:**



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

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

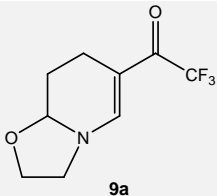
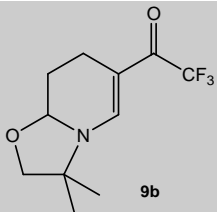
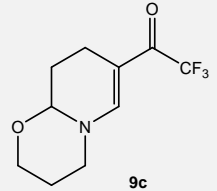
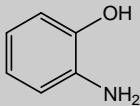
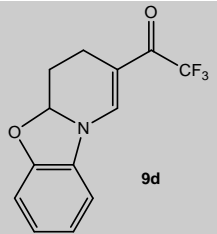
**Esquema 31:**



i: H<sub>2</sub>NR<sup>1</sup> (**5d-g**) 1 eq., tolueno, refluxo, 48 h

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

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

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

<sup>a</sup> Condições reacionais: tolueno, 48h, refluxo.

<sup>b</sup> Rendimento do produto isolado, a partir de **3** e **4** respectivamente.

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



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

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

<sup>a</sup> Recuperação dos materiais de partida.

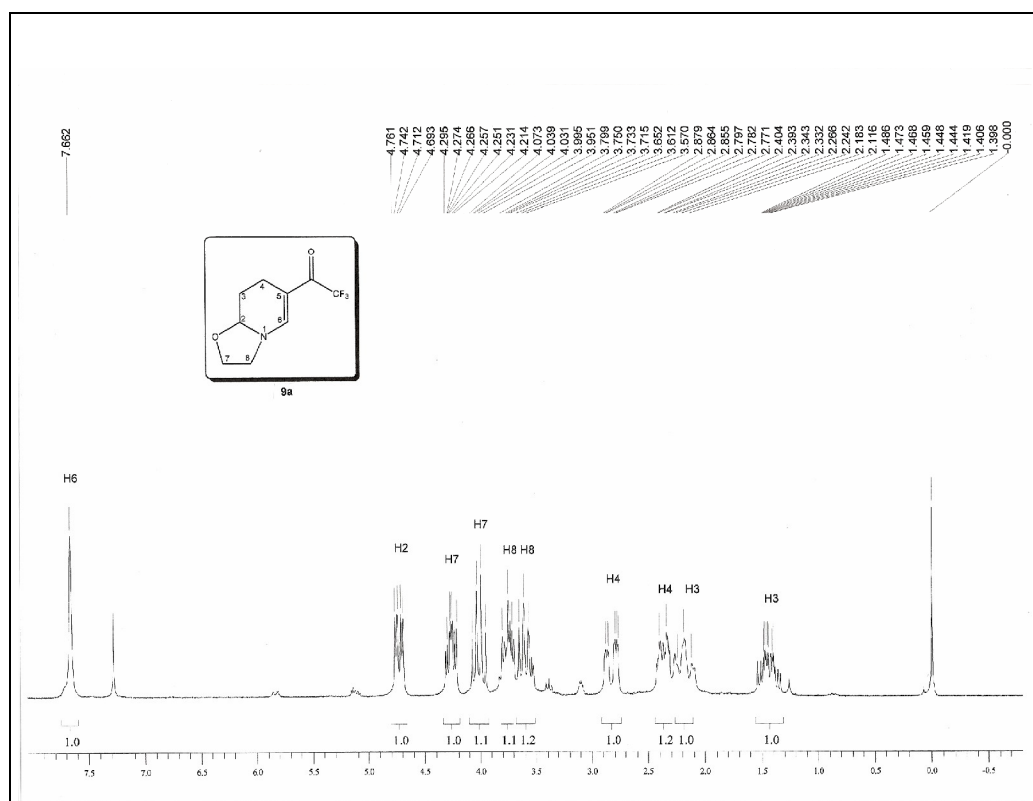
<sup>b</sup> Formação de mistura de produtos não identificados.

<sup>c</sup> Formação de mistura entre materiais de partida e pequena quantidade de produto.

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

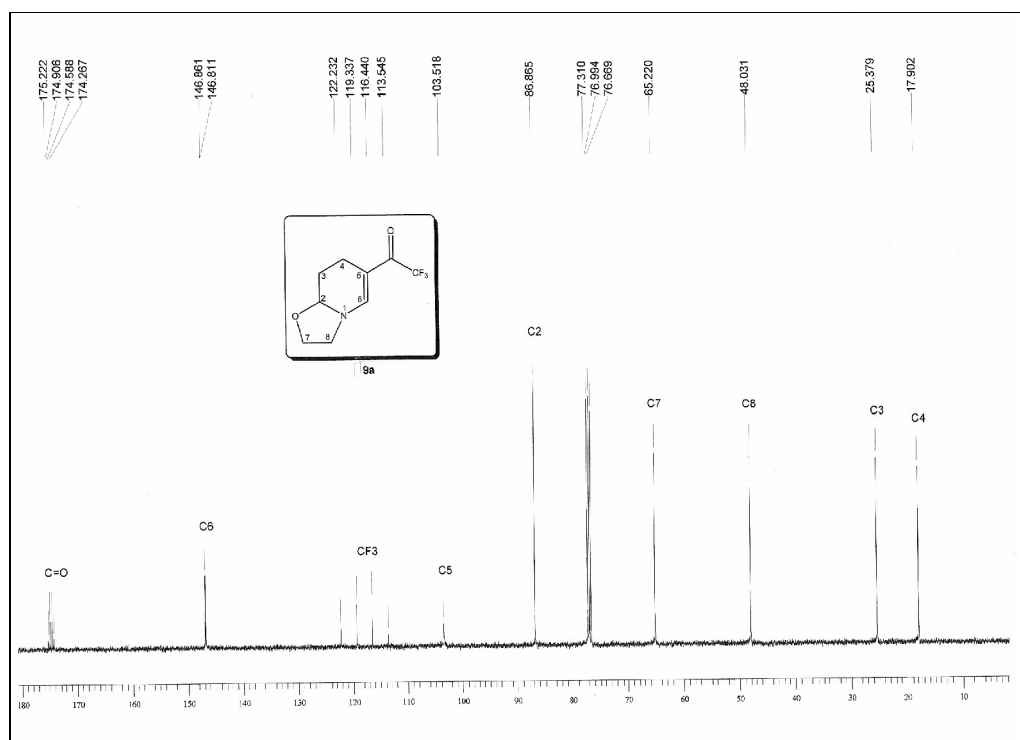
### 3.5.1. Identificação dos Compostos 9a-d

Os compostos **9a-d** foram identificados através da espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **9a**, registrados em  $\text{CDCl}_3$ , utilizando trimetil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 13**) observou-se um singlete com deslocamento de 7,66 ppm com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao hidrogênio vinílico H-6. Em 4,72 ppm foi observado um dubleto de dubletos, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente ao hidrogênio H-2. Nas regiões de 4,29-4,21 e 4,07-3,95 ppm observaram-se dois multipletos com integração correspondente a um hidrogênio cada um, referente aos H-7. Os dois H-8 também se apresentaram na forma de multipletos nas regiões de 3,80-3,57 ppm. Foram encontrados outros multipletos nas regiões de 2,88-2,77 ppm, com integração correspondente a um hidrogênio, pertencente a um dos H-4. O sinal referente ao outro H-4 apareceu como outro multiplete na região de 2,40-2,12 ppm com integração correspondente a dois hidrogênios, juntamente com um dos hidrogênios da posição 3. Em 1,49-1,40 ppm pode-se observar outro multiplete, com integração correspondente a um hidrogênio, referente ao outro H-3.



**Figura 13:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Figura 14**) do composto **9a** foi observado um sinal em 174,7 ppm relativo à carbonila que se apresenta na forma de um quarteto, devido ao acoplamento  $^2J$  com os átomos de flúor do  $\text{CF}_3$ , com constante de acoplamento 32 Hz. Os carbonos vinílicos apresentaram-se na região de 146,8 ppm para o C-6 e 103,5 ppm para o C-5. O  $\text{CF}_3$  foi observado na forma de um quarteto, com constante de acoplamento 291,5 Hz em 117,8 ppm. O sinal correspondente ao C-2 apareceu em 86,9 ppm; em 65,2 ppm foi observado o sinal referente ao C-7 e o C-8 foi observado em 48,0 ppm. E em 25,4 e 17,9 ppm os sinais relativos aos carbonos C-3 e C-4 respectivamente.



**Figura 14:** Espectro de  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .

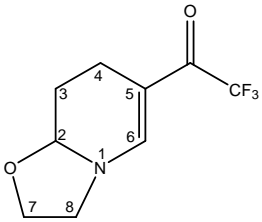
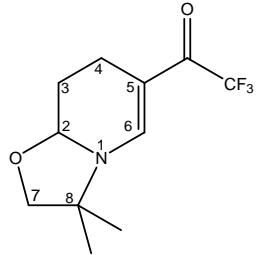
Na **Tabela 15** estão apresentados às fórmulas moleculares, espectrometria de massas, rendimentos e ponto de fusão dos compostos **9a-d**.

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

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

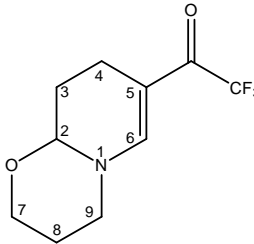
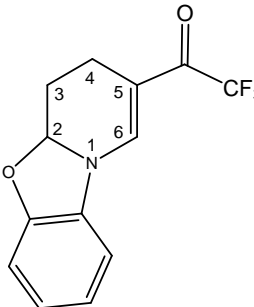
<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado.

**Tabela 16:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **9a-d**<sup>a</sup>.

Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, n <sup>o</sup> H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>9a</b></p>	<p>7,66 (s, 1H, H-6); 4,72 (dd, 2H, J = 9,8, J = 3,8, H-2); 4,29–4,21 (m, 1H, H-7); 4,07–3,95 (m, 1H, H-7); 3,8–3,6 (m, 2H, H-8); 2,88–2,77 (m, 1H, H-4); 2,40–2,12 (m, 2H, H-4 e H-3); 1,49–1,40 (m, 1H, H-3).</p>	<p>174,7 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32</math>, C=O); 146,8 (C-6); 117,8 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 291,5</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,5 (C-5), 86,9 (C-2); 65,2 (C-7); 48,0 (C-8); 25,4 (C-3); 17,9 (C-4).</p>
 <p><b>9b</b></p>	<p>7,57 (s, 1H, H-6); 4,82 (dd, 1H, J = 9,6, J = 3,4, H-2); 3,98 (d, 1H, J = 8,8, H-7); 3,76 (d, 1H, J = 8,8, H-7); 2,86–2,76 (m, 1H, H-4); 2,43–2,35 (m, 1H, H-4); 2,27–2,16 (m, 1H, H-3), 1,40 (s, 3H, Me); 1,35 (s, 3H, Me).</p>	<p>174,6 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,5</math>, C=O); 142,9 (C-6); 118,0 (q, <math>^1J_{\text{C-F}} = 291,3</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,5 (C-5), 87,8 (C-2); 78,2 (C-7); 60,3 (C-8); 27,2 (C-3); 27,2 e 26,2 (2 Me); 17,9 (C-4).</p>

<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 100 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

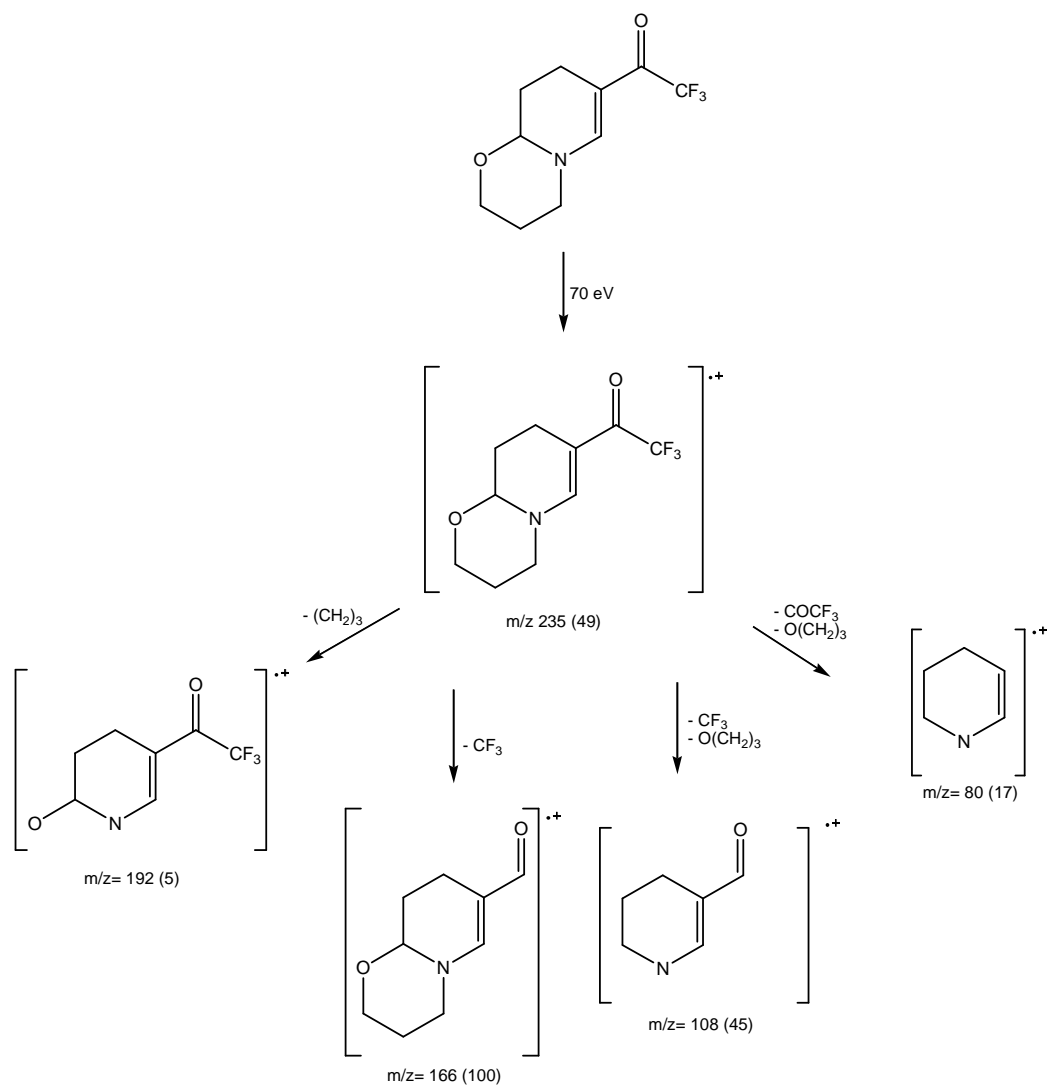
**Tabela 16:** Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **9a-d** (continuação)<sup>a</sup>.

Composto	RMN $^1\text{H}$ , d (m, n <sup>o</sup> H, J = Hz, Identificação)	RMN $^{13}\text{C}$ , d (m, J = Hz, Identificação)
 <p><b>9c</b></p>	<p>7,38 (s, 1H, H-6); 4,59 (t, 1H, J = 9, H-7); 4,16 (dd, 1H, J = 11,8, J = 4,2, H-2); 3,89–3,75 (m, 1H, H-7); 3,62 (t, 2H, J = 9,4, H-9); 2,40 (t, 2H, J = 12,8, H-8); 2,00–1,95 (m, 3H, H-4 e H-3); 1,70–1,62 (m, 1H, H-3).</p>	<p>175,5 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 31,8</math>, C=O); 149,7 (C-6); 117,7 (q, <math>^1J_{\text{CF}} = 289,8</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 103,9 (C-5); 83,4 (C-2); 67,3 (C-7); 52,2 (C-9); 26,4 (C-3 e C-8); 15,2 (C-4).</p>
 <p><b>9d</b></p>	<p>7,82 (s, 1H, H-6); 7,02–6,84 (m, 4H, Ar); 5,86 (dd, 1H, J = 10,2, J = 3,8, H-2); 2,98–2,87 (m, 1H, H-4); 2,65–2,50 (m, 1H, H-4); 2,43–2,35 (m, 1H, H-3); 2,01–1,84 (m, 1H, H-3).</p>	<p>176,1 (q, <math>^2J_{\text{C-F}} = 32,3</math>, C=O); 151,5 (C-6); 139,0; 130,3; 125,1; 122,1; 110,0; 109,0 (6C- Ar); 117,5 (q, <math>^1J_{\text{CF}} = 291,8</math>, <math>\text{CF}_3</math>); 105,9 (C-5); 92,5 (C-2); 24,9 (C-3); 18,2 (C-4).</p>

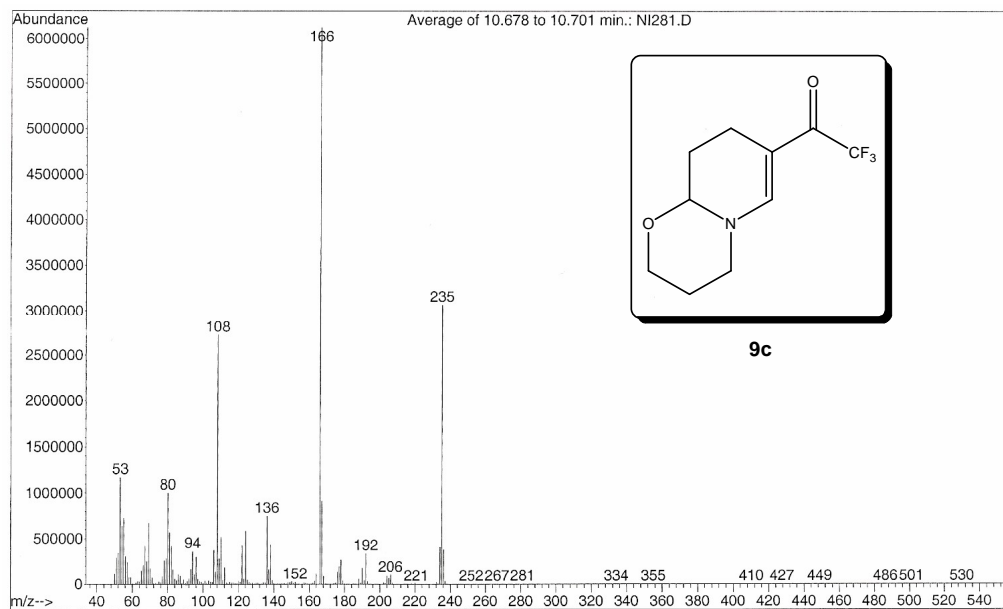
<sup>a</sup> Espectros de  $^1\text{H}$  RMN registrados a 200 MHz e  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } a 50 MHz (**9c**) e 100 MHz (**9d**), utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

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

### Esquema 32:





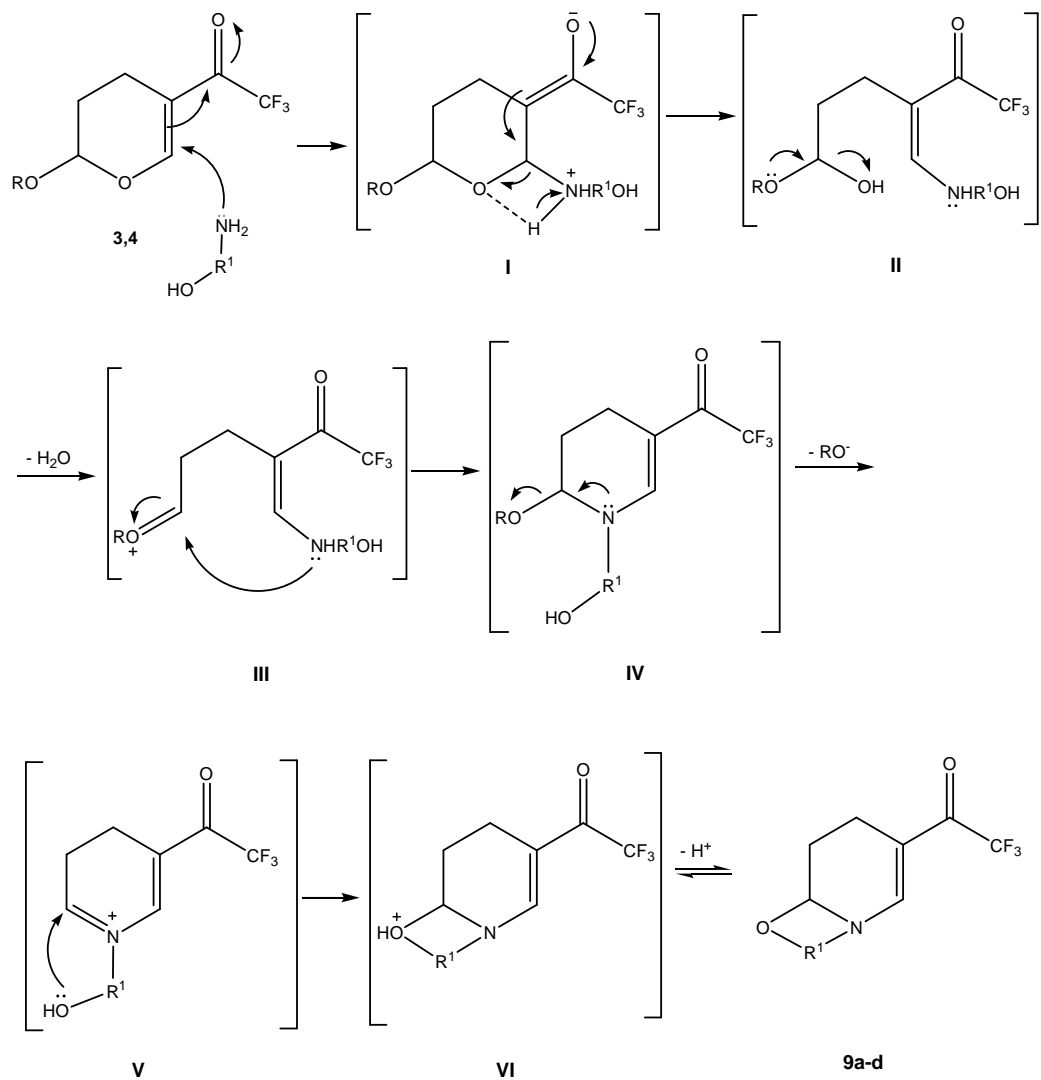


**Figura 15:** Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **9c**.

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

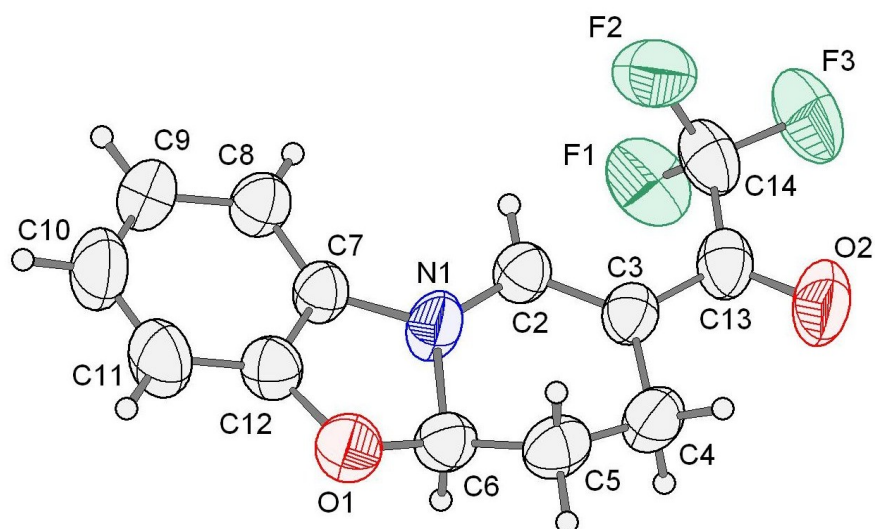
O mecanismo proposto para a síntese dos compostos **9a-d** foi baseado na dissertação de Nachtigall.<sup>52</sup> Este mecanismo consiste em um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio do aminoálcool à dupla ligação do pirano, promovendo, então, o deslocamento da dupla ligação pelo sistema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

**Esquema 33:**



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

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



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

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

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

**Tabela 17:** Comprimentos teóricos<sup>53</sup> e experimentais de algumas ligações C-C e C-N.

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

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

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

## 4. Parte Experimental

### 4.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

#### 4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.1.3. Ponto de Fusão**

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

#### **4.1.4. Análise de Raios-X**

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

#### **4.1.5. Cálculos Computacionais Utilizando Orbitais Moleculares**

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

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



## 4.2. Reagentes e Solventes

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

## 4.3. Procedimentos Experimentais

### 4.3.1. Procedimento geral para a síntese da $\beta$ -alcoxivinil-Trifluormetil Cetona<sup>41</sup>

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

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

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 179,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 34,6, C=O); 159,2 (C-6); 117,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,4, CF<sub>3</sub>); 112,4 (C-5), 100,2 (C-2); 56,2 (OMe); 25,1 (C-3); 14,3 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 210,15 m/z (intensidade relativa %) = 210 (M<sup>+</sup>, 14), 179 (15), 141 (16), 69 (21), 58 (100).

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 179,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 34,7, C=O); 159,4 (C-6); 116,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 290,1, CF<sub>3</sub>); 111,9 (C-5), 99,1 (C-2); 64,9 (OCH<sub>2</sub>); 25,4 (C-3); 14,9 (Me); 14,5 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 224,17 m/z (intensidade relativa %) = 224 (M<sup>+</sup>, 22), 178 (54), 127 (15), 72 (100).

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

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

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 173,8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,1, C=O); 156,3; 151,2; 137,0; 122,8; 122,1; (5C-Py); 151,1 (C-6); 117,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,3, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-5), 85,3 (C-2); 59,1 (OMe); 55,0 (C-7); 23,7 (C-3); 13,8 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>F<sub>3</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M<sup>+</sup>, 24), 269 (15), 231 (19), 208 (20), 176 (54), 92 (100), 80 (5).

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 173,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,9, C=O); 150,3; 139,5; 132,5; 123,6; (4C-Py); 149,0 (C-6); 117,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 292,6, CF<sub>3</sub>); 103,4 (C-5), 84,8 (C-2); 55 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>F<sub>3</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M<sup>+</sup>, 28), 268 (29), 231 (21), 208 (18), 176 (13), 92 (100).

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 174,1 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 31,9, C=O); 150,6; 149,8; 122,2; (3C-Py); 146,2 (C-6); 117,4 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 291,8, CF<sub>3</sub>); 103,5 (C-5), 84,9 (C-2); 56,3 (OMe); 54,9 (C-7); 23,5 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>F<sub>3</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 300,11 m/z (intensidade relativa %) = 300 (M<sup>+</sup>, 23), 268 (29), 231 (21), 208 (18), 176 (13), 92 (100).

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 174,2 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 30,9, C=O); 154,7; 151,7; 137,4; 123,2; 122,6 (5C-Py); 149,7 (C-6); 118,1 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 292,7, CF<sub>3</sub>); 103,3 (C-5), 84,3 (C-2); 63,3 (OCH<sub>2</sub>); 59,4 (C-7); 24,7 (C-3); 15,5 (C-4); 14,2 (Me). **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>F<sub>3</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M<sup>+</sup>, 14), 269 (15), 245 (7), 222 (18), 177(15), 92 (100).

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 173,5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30,3, C=O); 150,4; 150,3; 135,4; 132,4, 123,5 (5C-Py); 148,9 (C-6); 117,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,0, CF<sub>3</sub>); 103,0 (C-5), 83,6 (C-2); 62,6 (OCH<sub>2</sub>); 54,8 (C-7); 27,2 (C-3); 14,9 (Me); 13,8 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>F<sub>3</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M<sup>+</sup>, 15), 269 (12), 245 (7), 222 (15), 177(12), 92 (100).

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 173,9 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,3, C=O); 150,4; 149,6; 122,2 (3C-Py); 145,8 (C-6); 117,4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,6, CF<sub>3</sub>); 102,5 (C-5), 83,7 (C-2); 62,8 (OCH<sub>2</sub>); 56,0 (C-7); 24,2 (C-3); 14,8 (Me); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>F<sub>3</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 314,13 m/z (intensidade relativa %) = 314 (M<sup>+</sup>, 31), 269 (46), 245 (15), 222 (32), 177(26), 92 (100).

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

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

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz):** 174,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31,6, C=O); 150,2; 150,0; 149,8; 146,3; 122,3 (5C-Py); 146,3 (C-6); 117,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 292,7, CF<sub>3</sub>); 103,5 (C-5), 85,1 (C-2); 56,3 (C-7); 55,1 (C-7'); 23,6 (C-3); 13,7 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>F<sub>3</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O; **Massa Molecular:** 376,15 m/z (intensidade relativa %) = 376 (M<sup>+</sup>, 3), 284 (13), 268 (10), 176 (9), 92 (100).

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

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

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

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

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

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

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

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz):** 173,8 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 31,0$ , C=O); 151,7; 150,9; 149,9; 149,3; 122,9; 122,3 (6C-Py); 146,3 (C-6); 117,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 290,1$ ,  $\text{CF}_3$ ); 103,6 (C-5), 85,1 (C-2); 68,4 (C-7); 56,4 (C-7'); 23,6 (C-3); 13,7 (C-4).

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

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

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

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz):** 174,8 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32,1, C=O); 150,3 (C-6); 117,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 289,0, CF<sub>3</sub>); 102,2 (C-5), 86,9 (C-2); 70,1 (C-8); 65,2 (C-8'); 60,9 (C-7); 47,5 (C-7'); 24,0 (C-3); 15,6 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>F<sub>3</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; **Massa Molecular:** 282,1 m/z (intensidade relativa %) = 281 (M<sup>-</sup>, 5), 222 (100), 184 (29), 152 (47), 108 (3), 80 (12).

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

**Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>F<sub>3</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; **Massa Molecular:** 338,1 m/z (intensidade relativa %) = 338 (M<sup>+</sup>, 5), 307 (9), 265 (27), 250 (29), 100 (100).

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

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



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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 174,7 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32, C=O); 146,8 (C-6); 117,8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 291,5, CF<sub>3</sub>); 103,5 (C-5), 86,9 (C-2); 65,2 (C-7); 48,0 (C-8); 25,4 (C-3); 17,9 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>F<sub>3</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 221,07 m/z (intensidade relativa %) = 221 (M<sup>+</sup>, 29), 152 (100), 124 (5), 80 (5).

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

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

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

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):** 174,6 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,5, C=O); 142,9 (C-6); 118,0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 291,3, CF<sub>3</sub>); 103,5 (C-5), 87,8 (C-2); 78,2 (C-7); 60,3 (C-8); 27,2 (C-3); 27,2 e 26,2 (2 Me); 17,9 (C-4). **Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>F<sub>3</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>; **Massa Molecular:** 249,1 m/z (intensidade relativa %) = 249 (M<sup>+</sup>, 57), 234 (41), 180 (100), 163 (6), 80 (20).

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

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

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

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

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

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

**RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):** 7,82 (s, 1H, H-6); 7,02–6,84 (m, 4H, Ar); 5,86 (dd, 1H,  $J = 10,2$ ,  $J = 3,8$ , H-2); 2,98–2,87 (m, 1H, H-4); 2,65–2,50 (m, 1H, H-4); 2,43-2,35 (m, 1H, H-3); 2,01-1,84 (m, 1H, H-3).

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

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

## 5. Conclusões

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

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

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

## 6. Referências Bibliográficas

1. (a) *Manual de Medicamentos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*, Tavares, W. Ed. Atheneu, 1ª Edição, **1993**; (b) *Química Farmacêutica*, Korolkovas, A.; Burckhalter, J. Ed. Guanabara Koogan, **1976**; (c) *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, Goodman & Gilman. Ed. Mc Graw Hill, 9ª Edição, **1996**.
2. Smith, D. *In Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 4; Sames, P.G., Ed. Pergamon: Oxford, **1979**, 3.
3. Mitch, C. H.; Bymater, F. P.; Calligaro, D. O.; Quimby, S. J.; Schoepp, D. D.; Wong, D. T.; Shannon, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1721.
4. Dunbar, P. G.; Rho, T.; Ojo, B.; Huzl, J.J.; Smith, A. D.; El-Assadi, A. A.; Sbeih, S.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2774.
5. Dunbar, P. G.; Durant, G. J.; Fang, Z.; Abuh, Y. F.; El-Assadi, A. A.; Ngur, D. O.; Periyasamy, S.; Hoss, W.; Messer Jr, W. S. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 842.
6. Krauze, A.; Vitolina, R.; Garaliene, V.; Sile, L.; Klusa, V.; Duburs, G. *European J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1163.
7. Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'Episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchita, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neuroscience* **2006**, 138 (3), 869.
8. Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. K. *J. Chem. Pharm.* **2005**, 39 (9), 453.
9. Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, J. F.; Ascherio, A.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, 26(2), 535.
10. Cawthon, D.; Soderblom, E. J.; Xu, Z. A.; Slikker Jr, W.; Ali, S.; Goshe, M. B. *J. Int. Neuropro. Neurogene.* **2005**, 1 (2), 98.
11. Ogawa, T.; Matsumoto, K.; Yoshimura, M.; Hatayama, K.; Kitamura, K.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 1967.
12. Rimoldi, J. M.; Gadepalli, R. S. V. S.; Steyn, S.; Castagnoli, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5229.

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

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

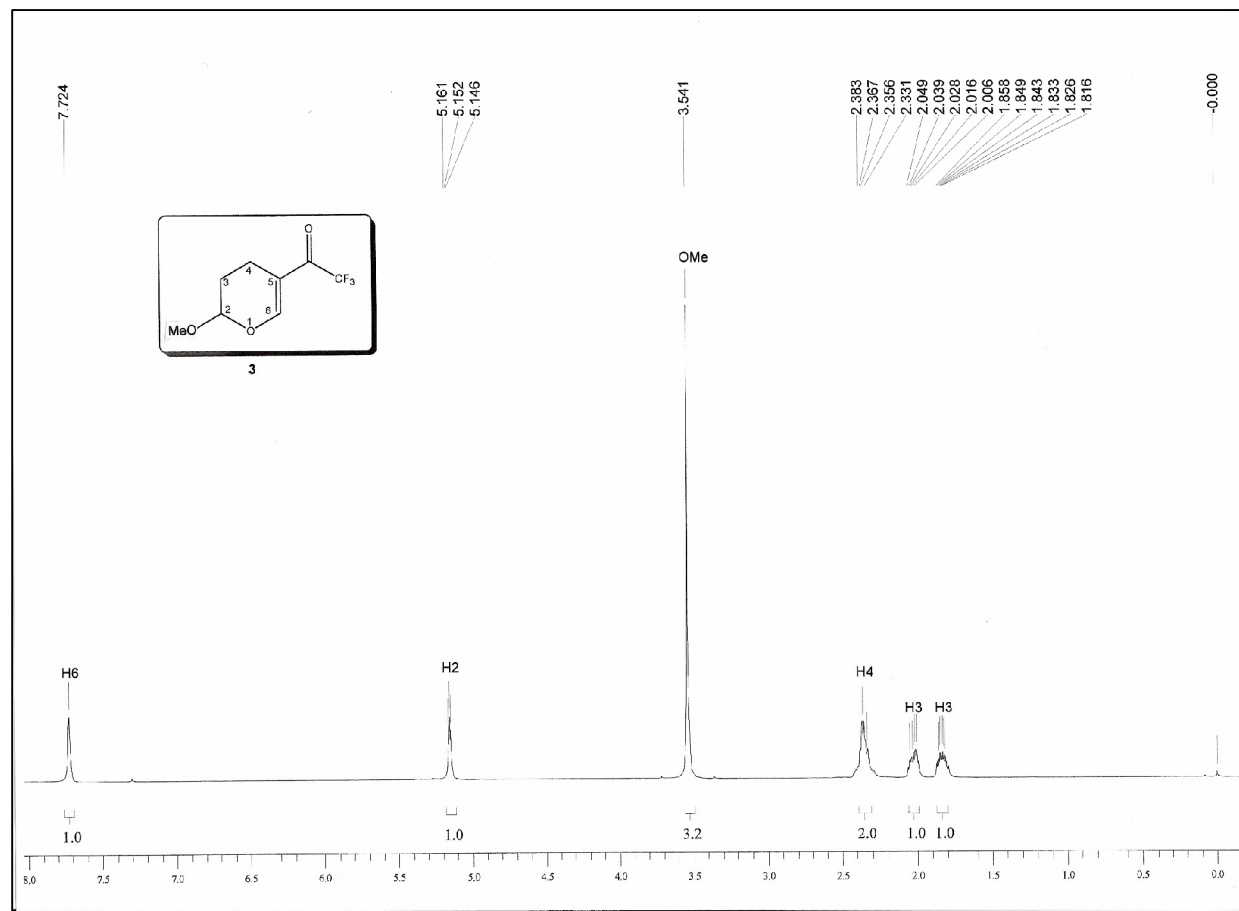
- Hojo, M.; Kamitori, Y.; Masuda, R.; Fujitami, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.
38. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
39. (a) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**,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



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

## **7. ANEXOS**

**Anexo 1**  
**Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  dos Compostos**  
**Sintetizados**



**Figura 17:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 100 MHz do composto **3** em CDCl<sub>3</sub>.

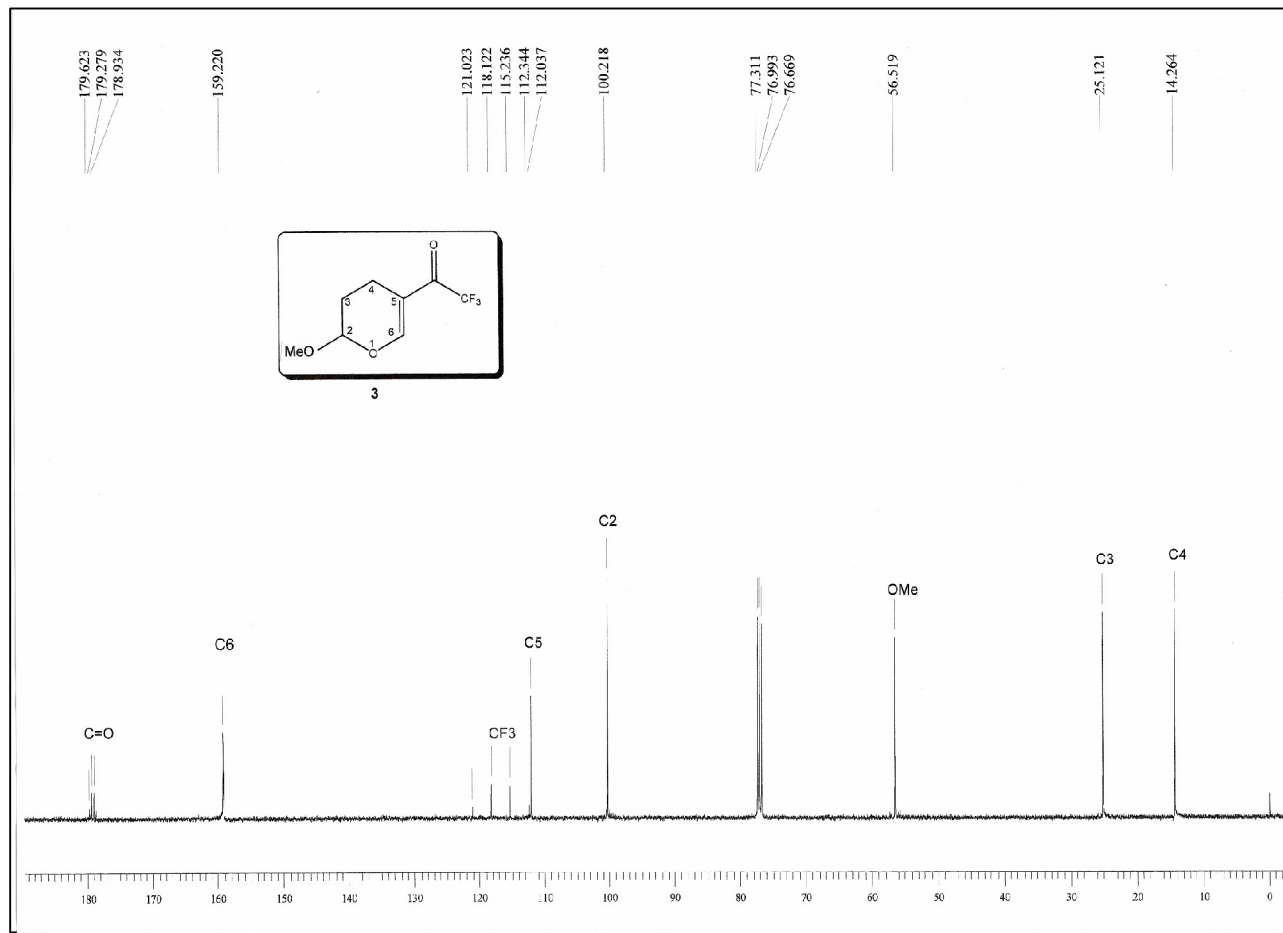


Figura 18: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **3** em  $\text{CDCl}_3$ .

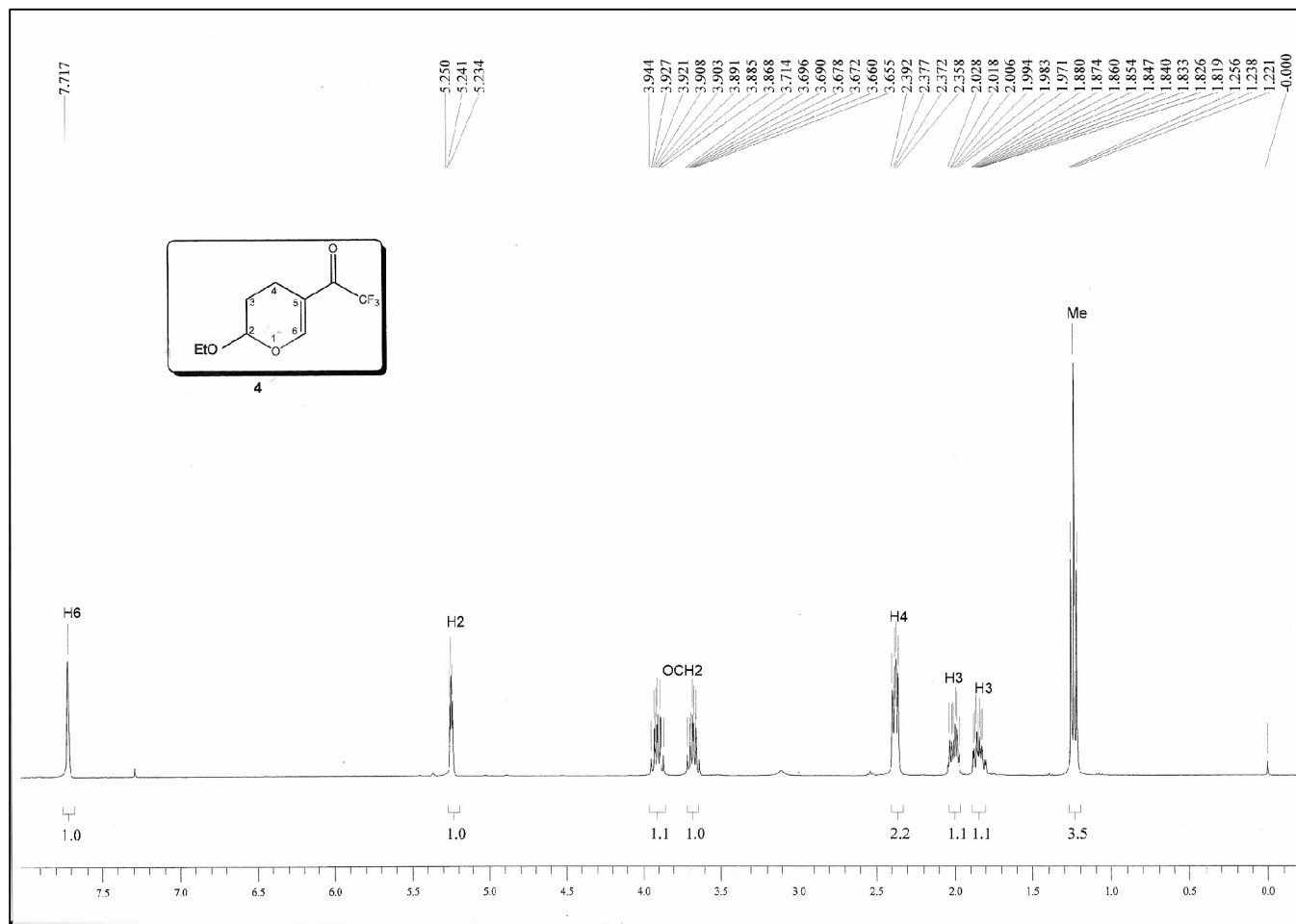
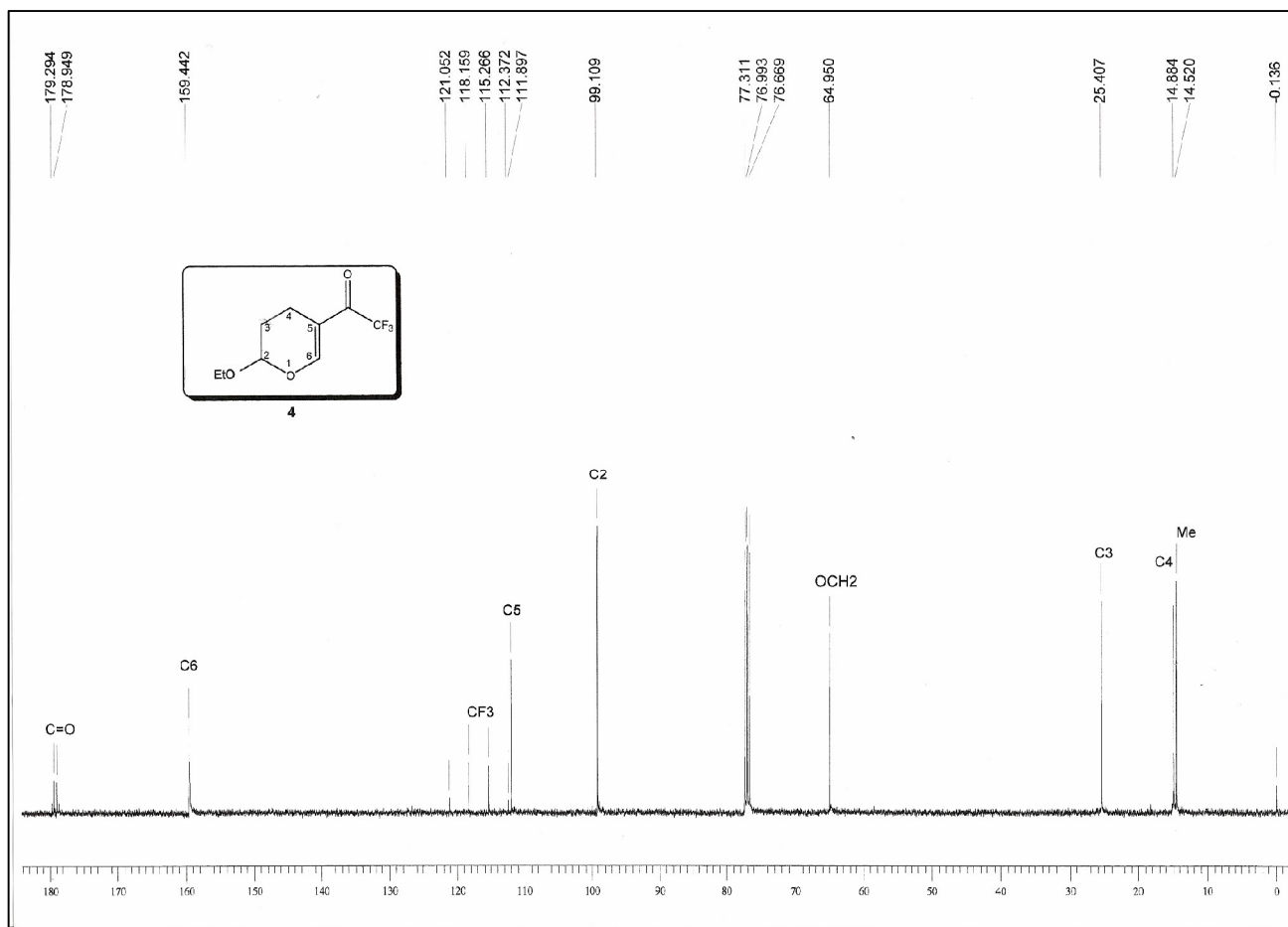
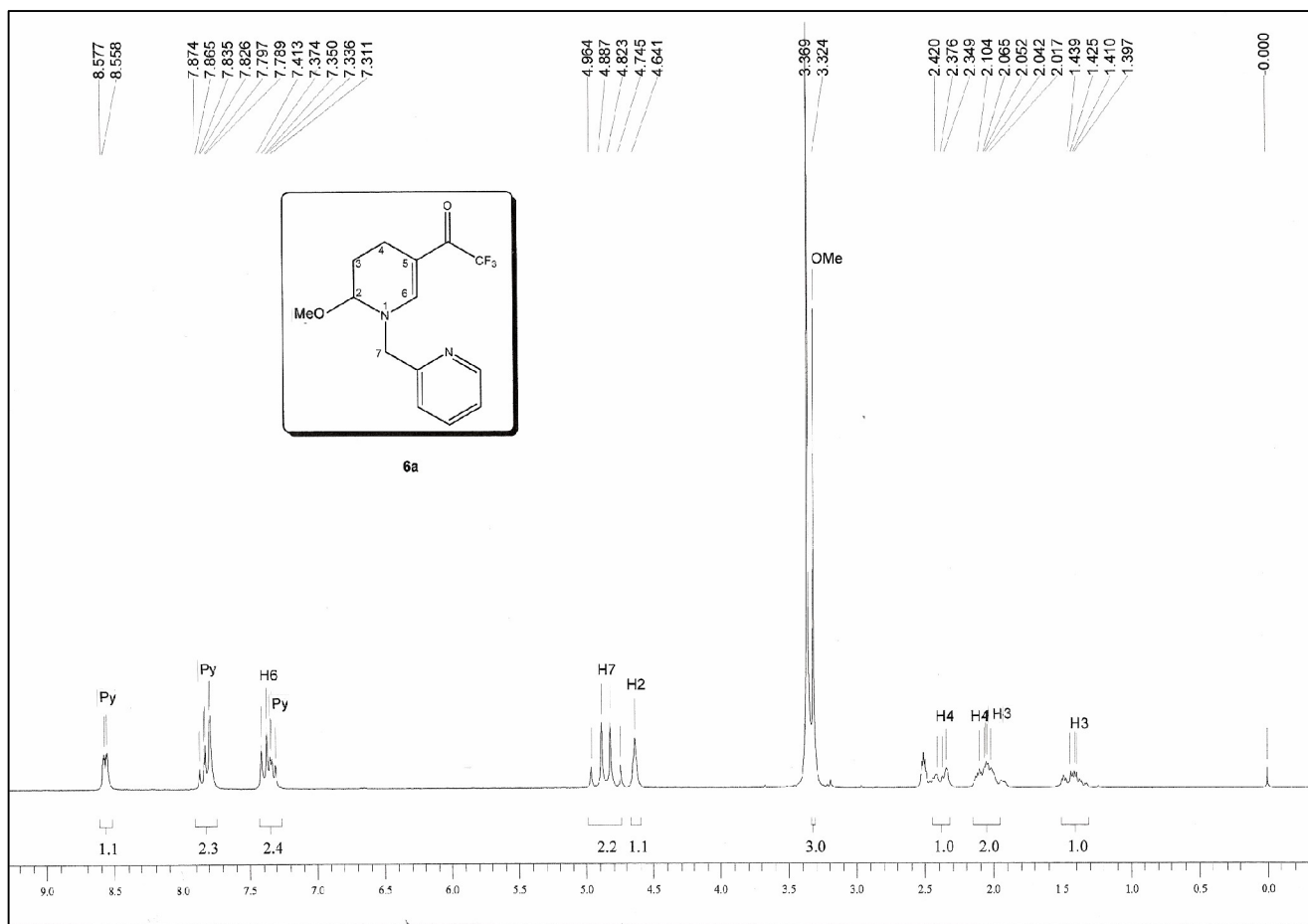


Figura 19: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto 4 em  $\text{CDCl}_3$ .

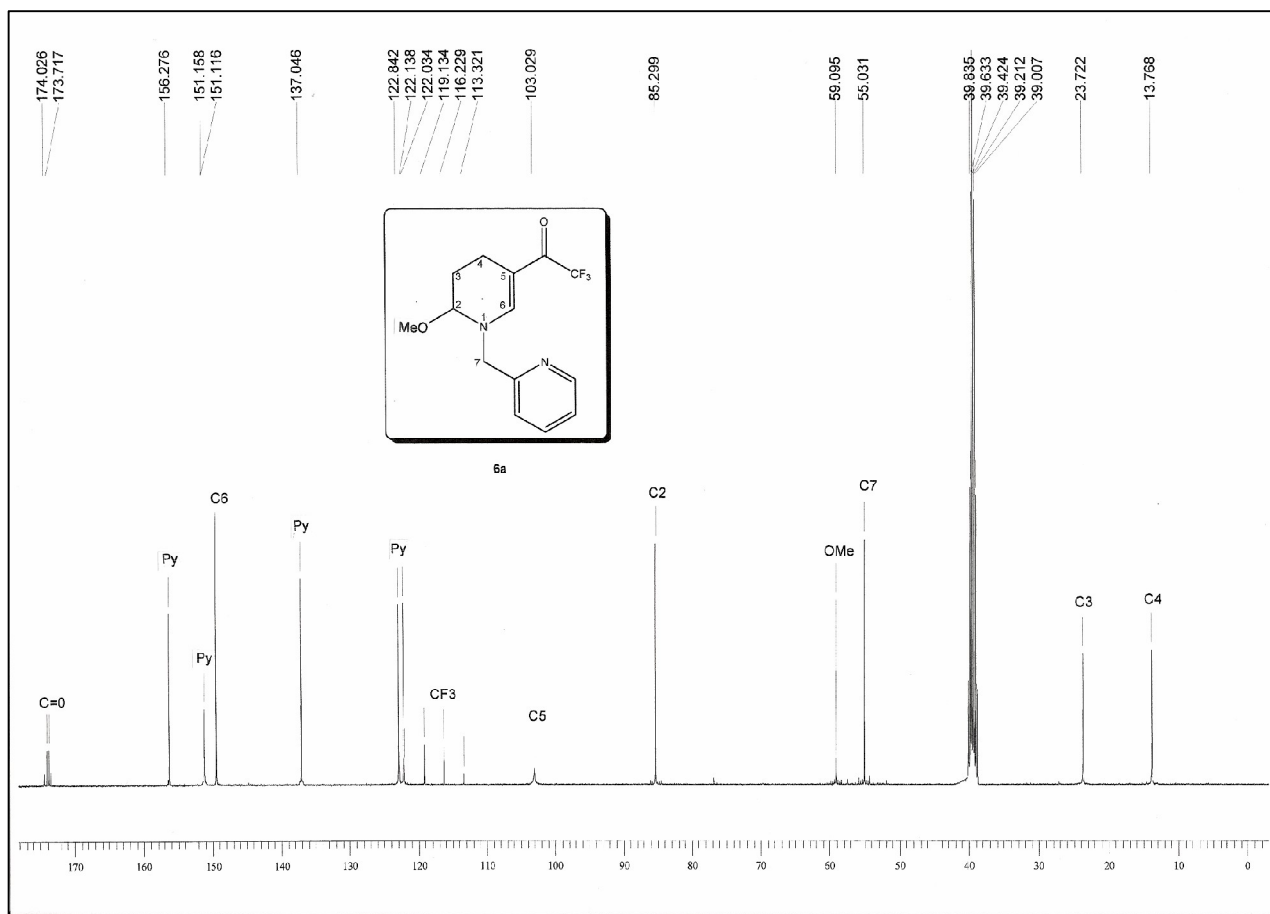


**Figura 20:** Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto 4 em CDCl<sub>3</sub>

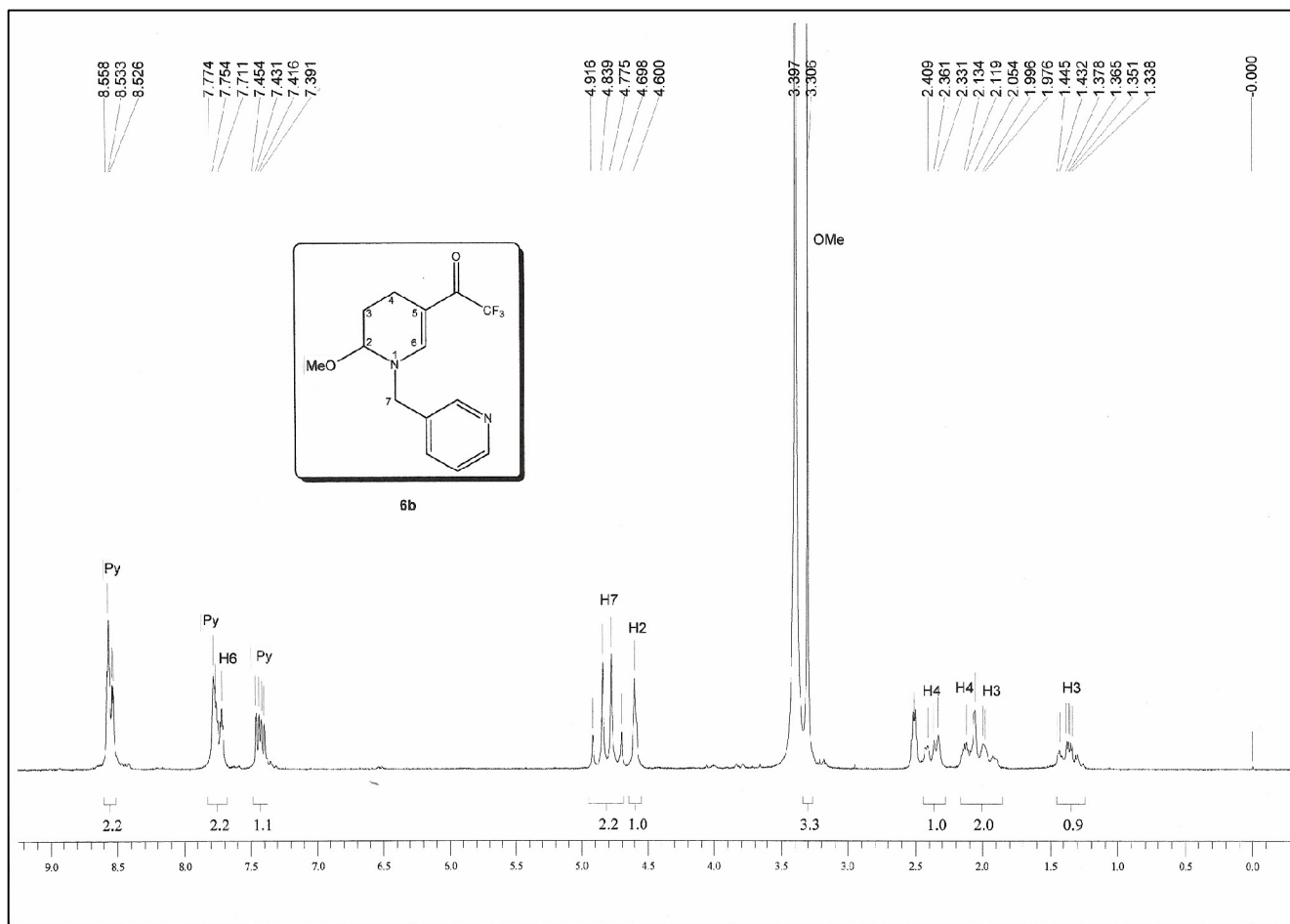


**Figura 21:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **6a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

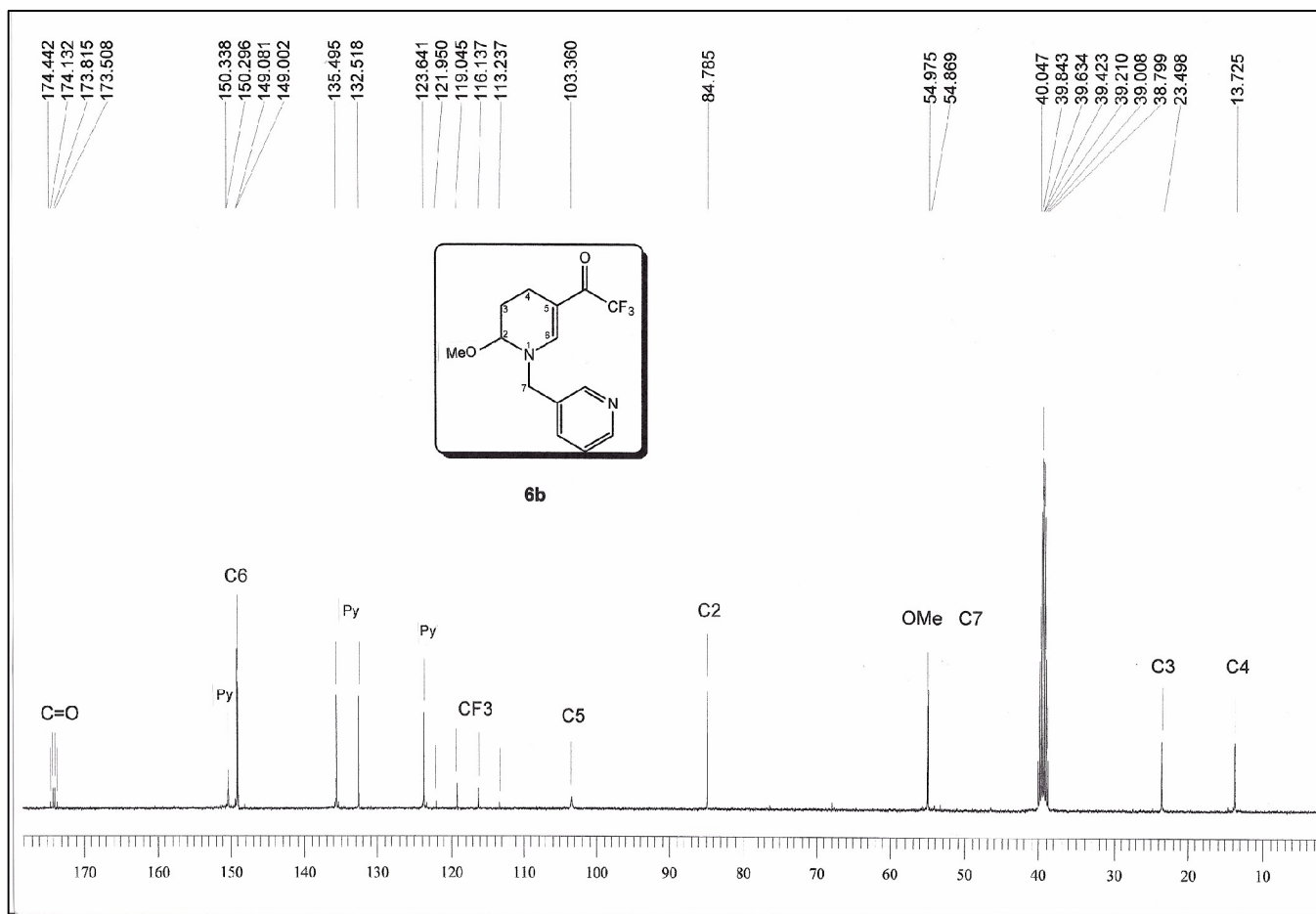




**Figura 22:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



**Figura 23:** Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **6b** em DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 24:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6b** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

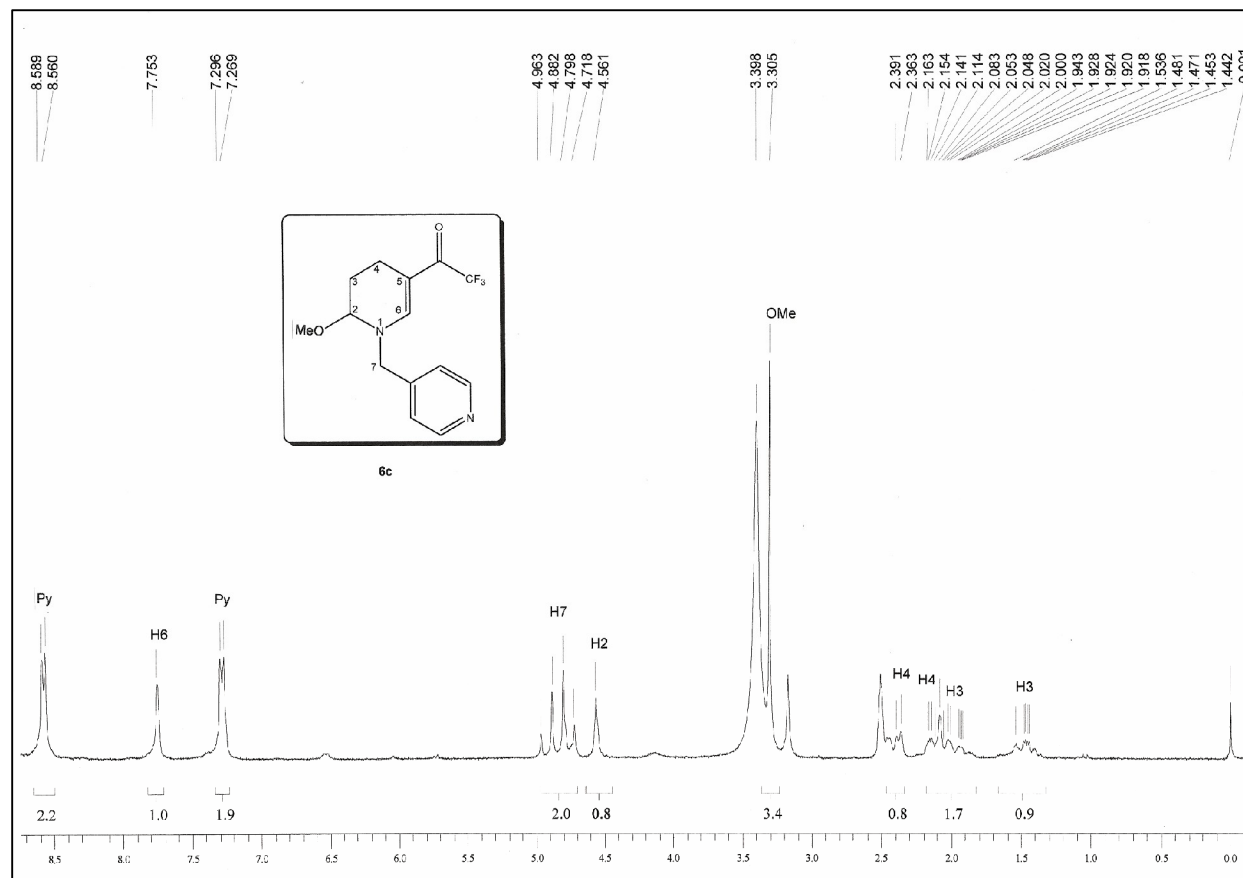
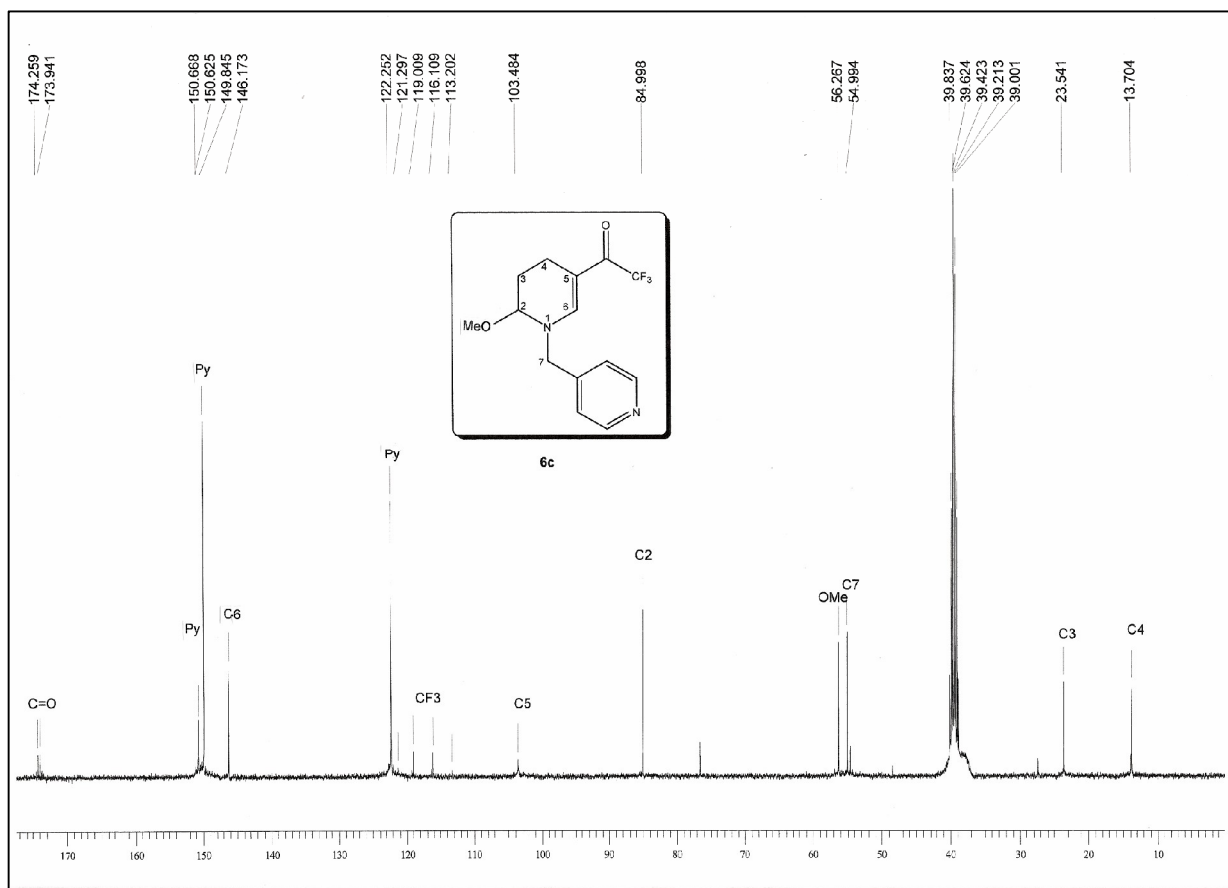


Figura 25: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 200 MHz do composto **6c** em DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 26:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **6c** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

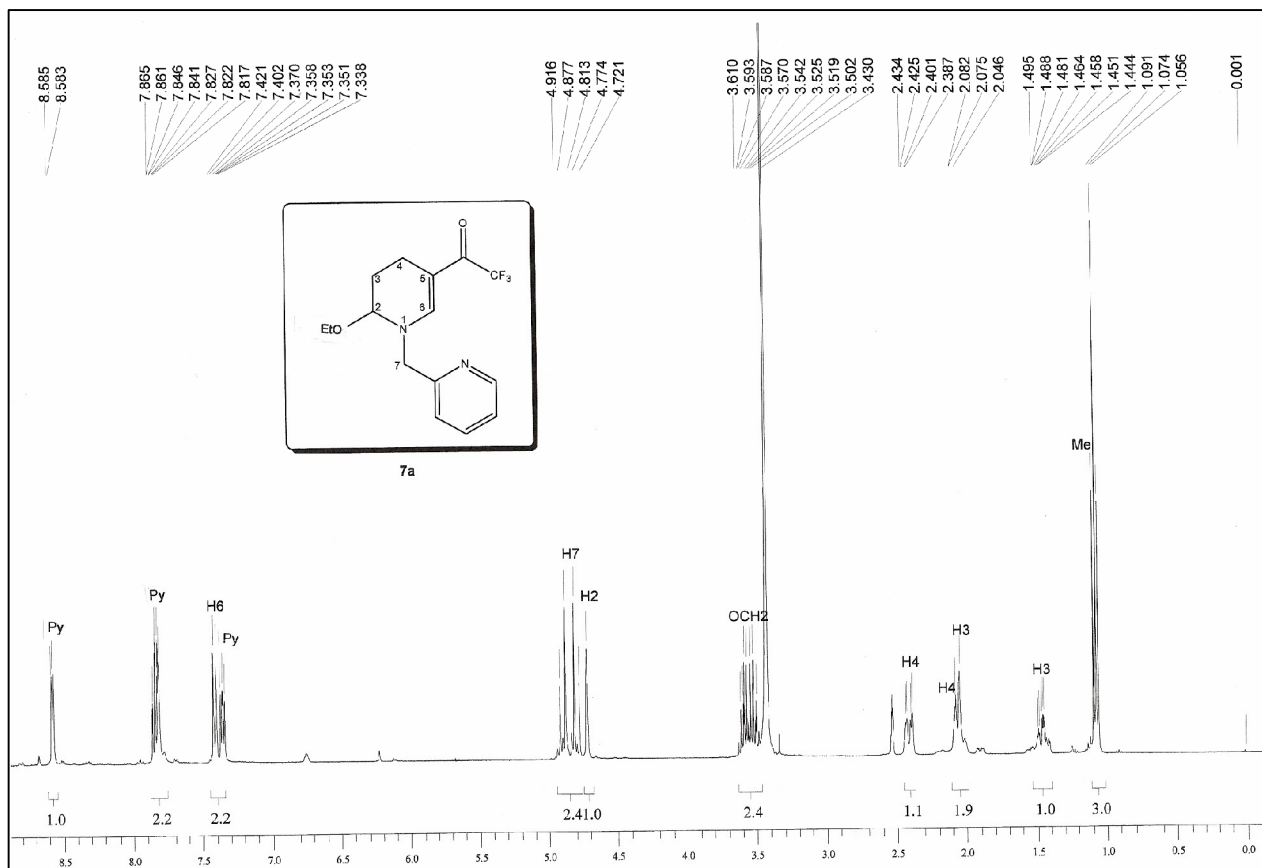


Figura 27: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto 7a em  $\text{DMSO-d}_6$ .

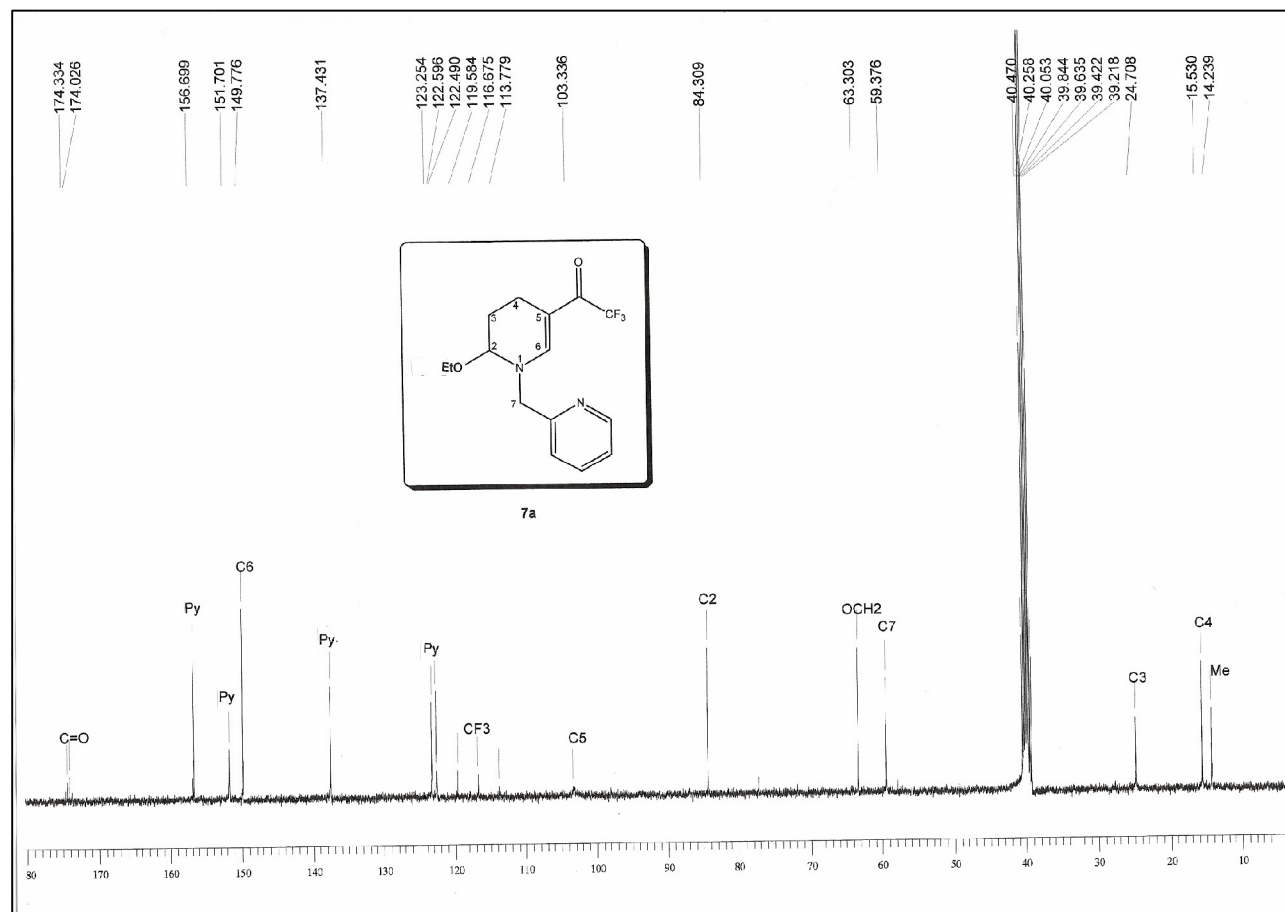
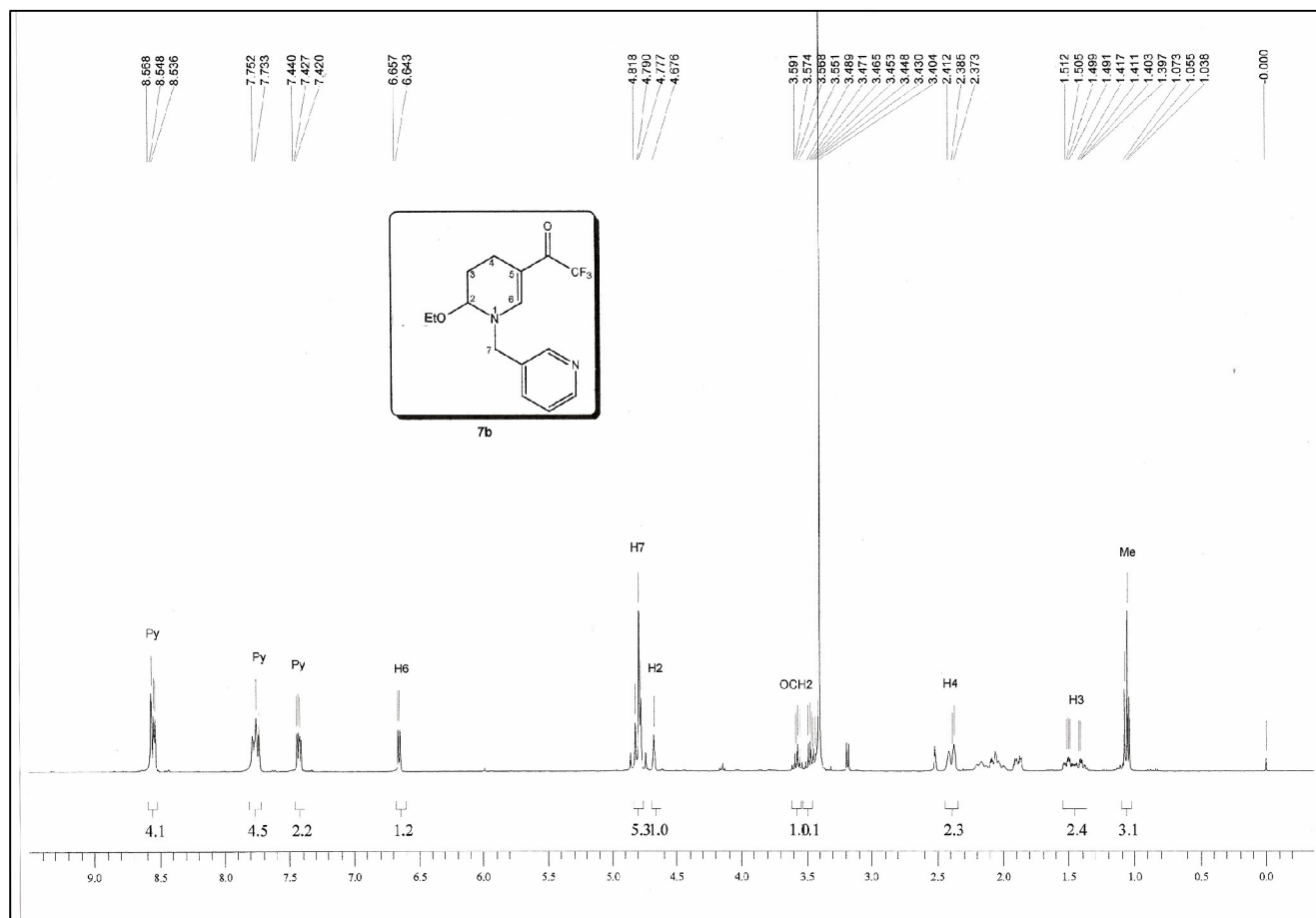


Figura 28: Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **7a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



. Figura 29: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **7b** em DMSO-d<sub>6</sub>.



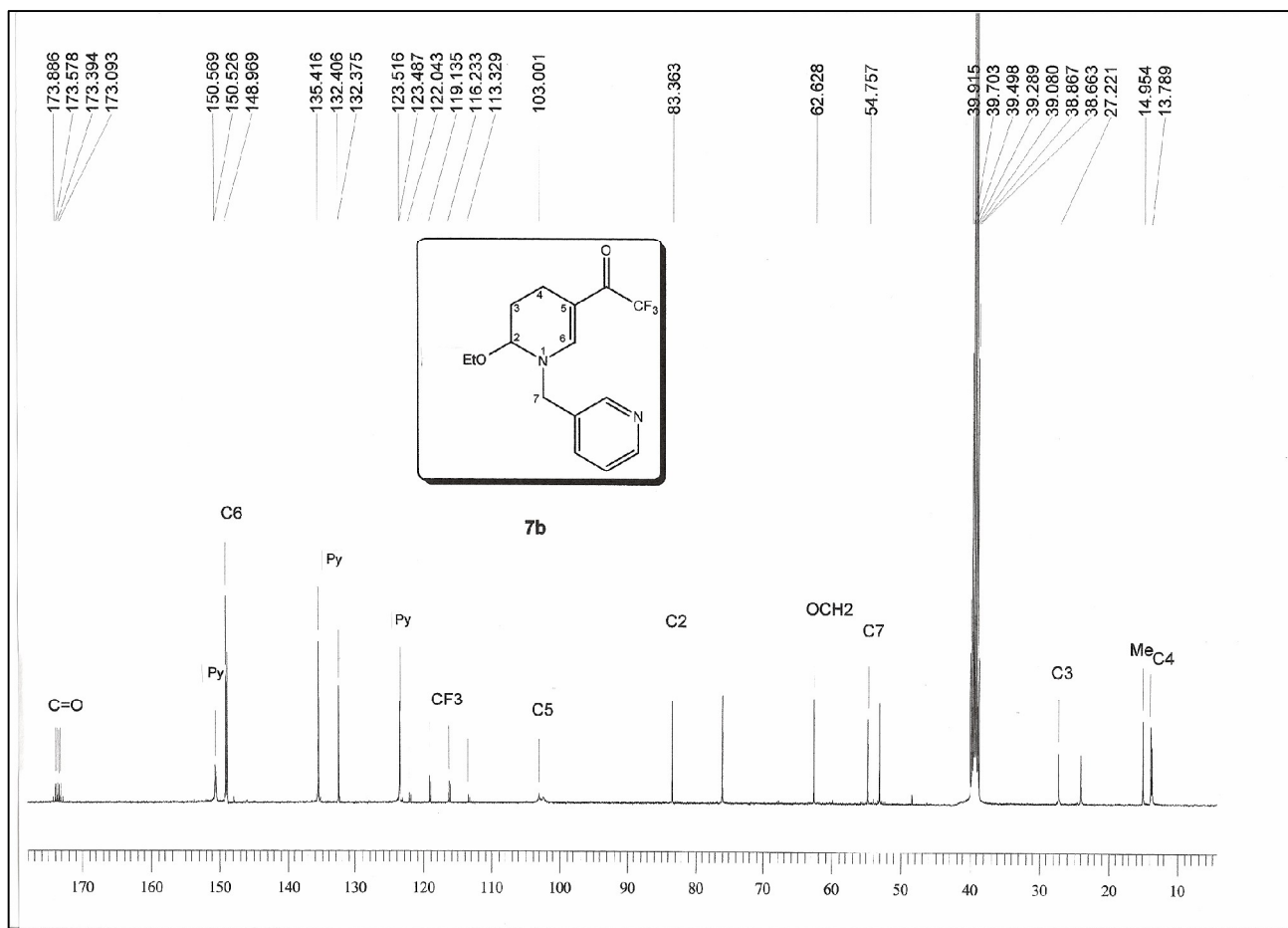


Figura 30: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **7b** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

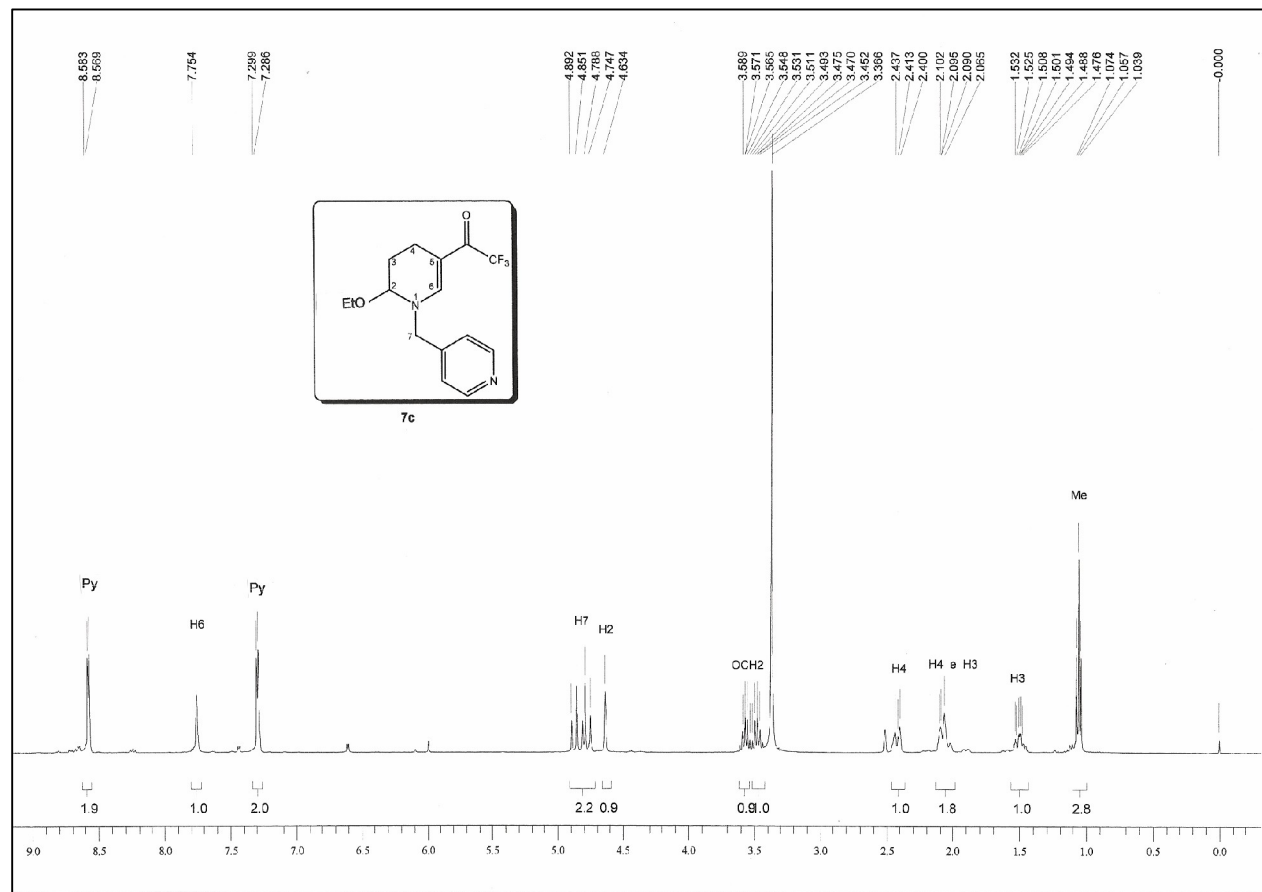


Figura 31: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **7c** em DMSO-d<sub>6</sub>.

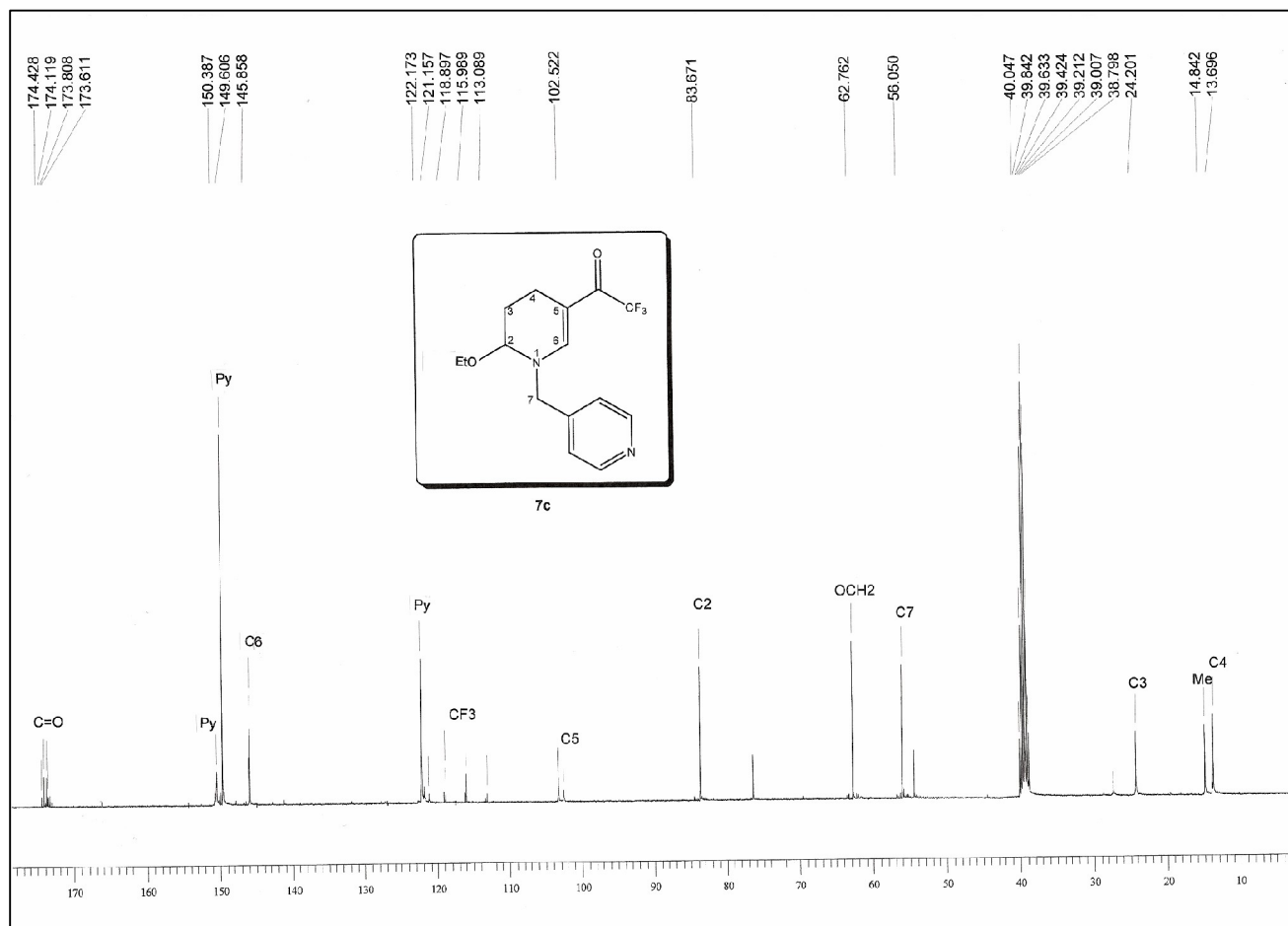


Figura 32: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **7c** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

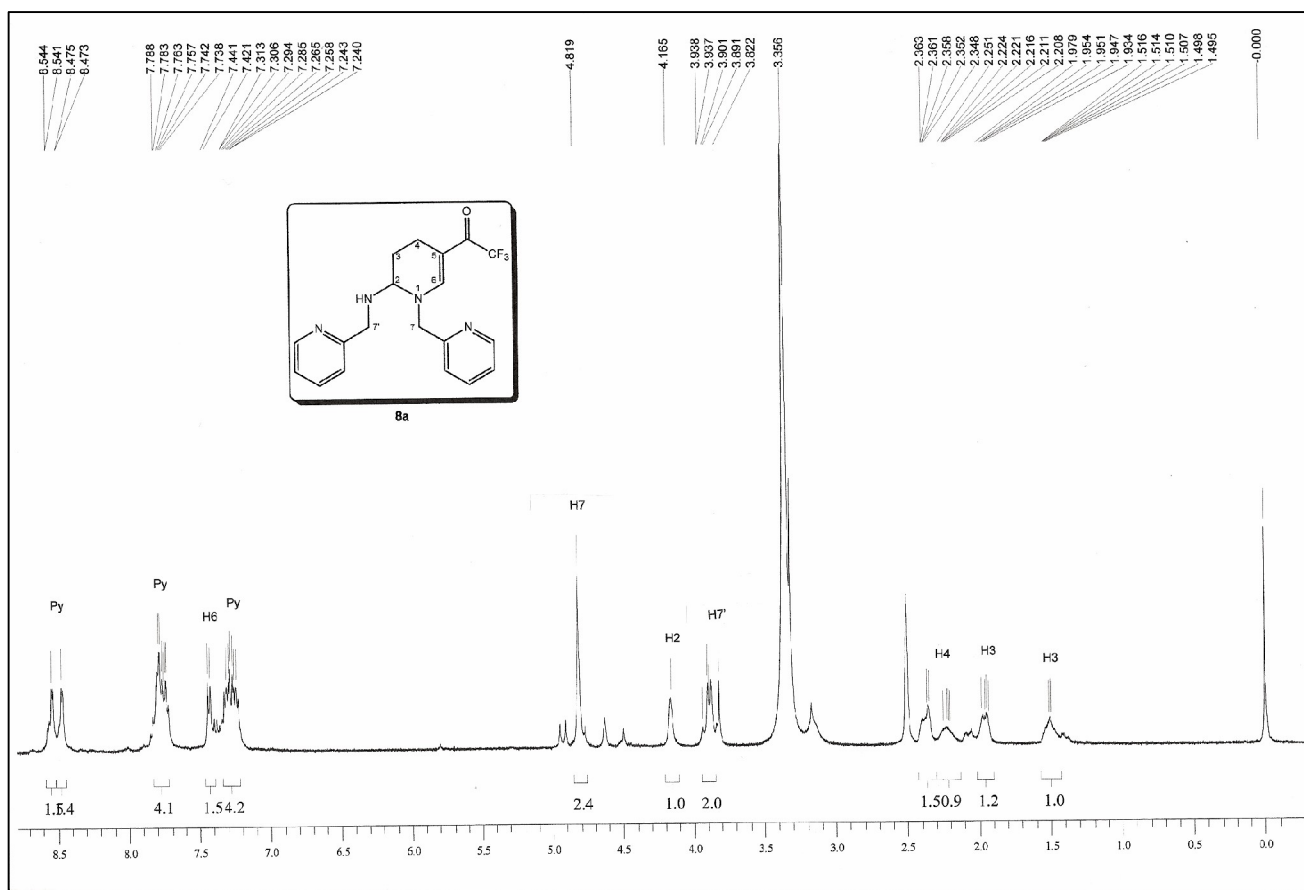
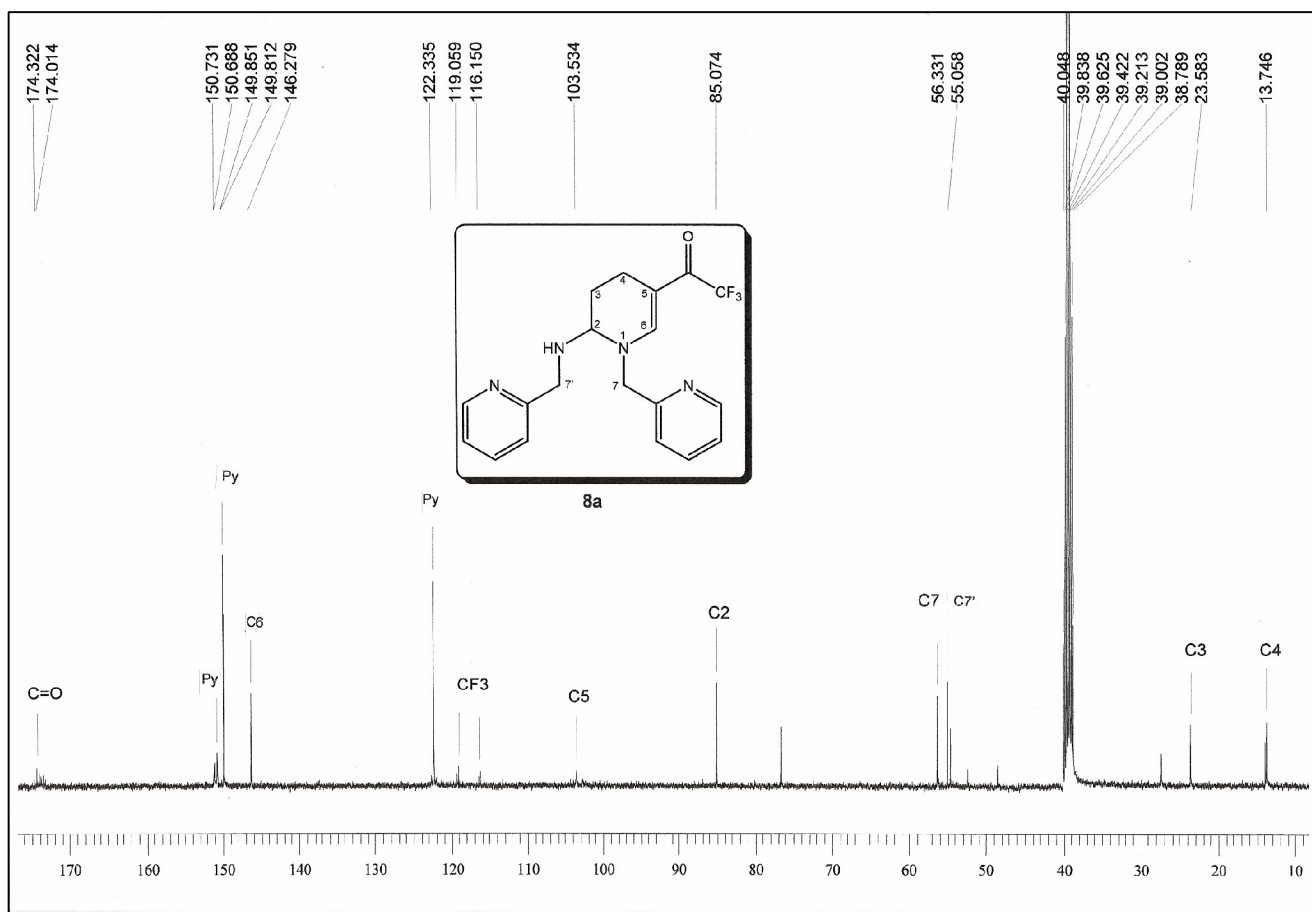


Figura 33: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **8a** em DMSO-d<sub>6</sub>.



**Figura 34:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **8a** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

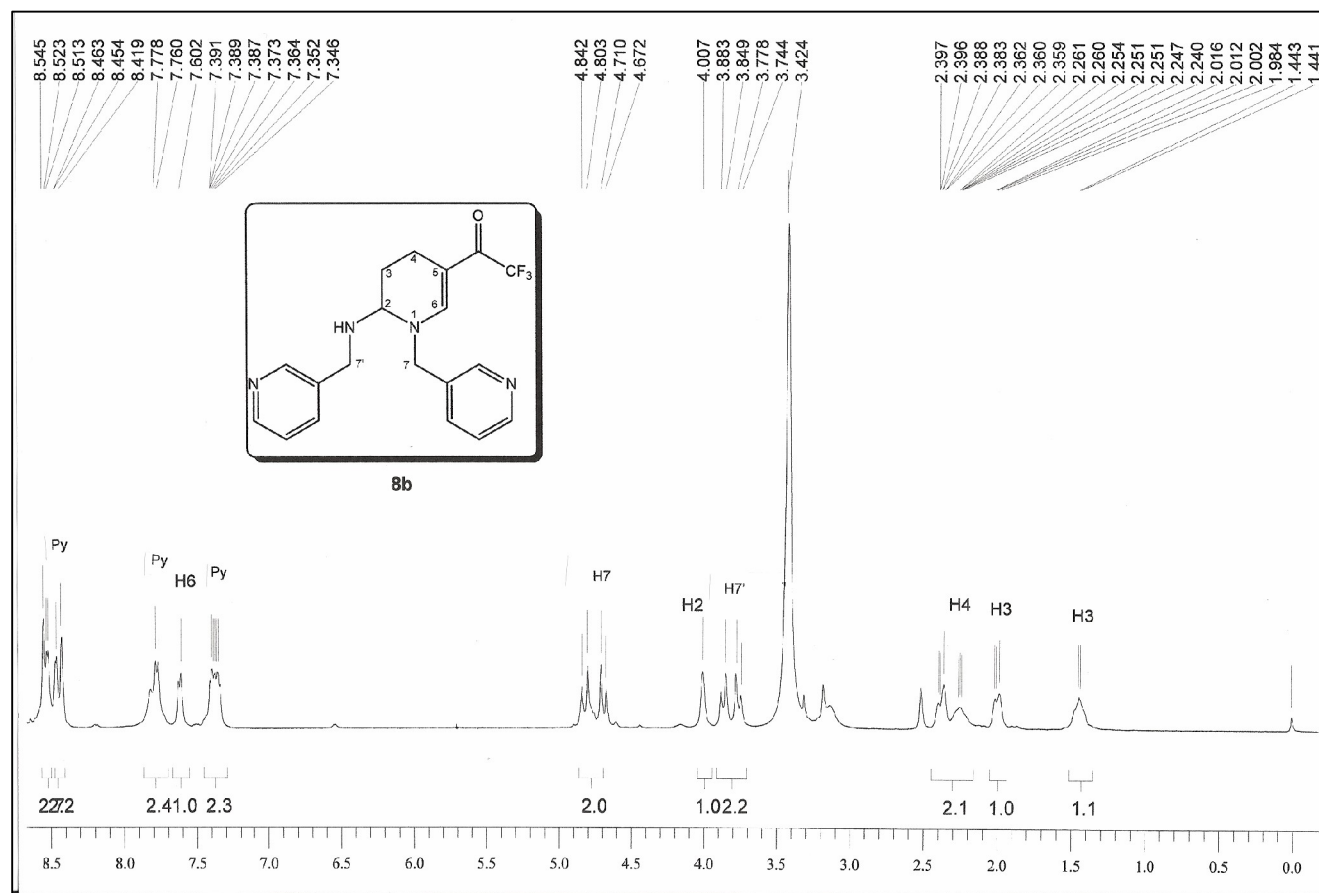


Figura 35: Espectro de <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz do composto **8b** em DMSO-d<sub>6</sub>.

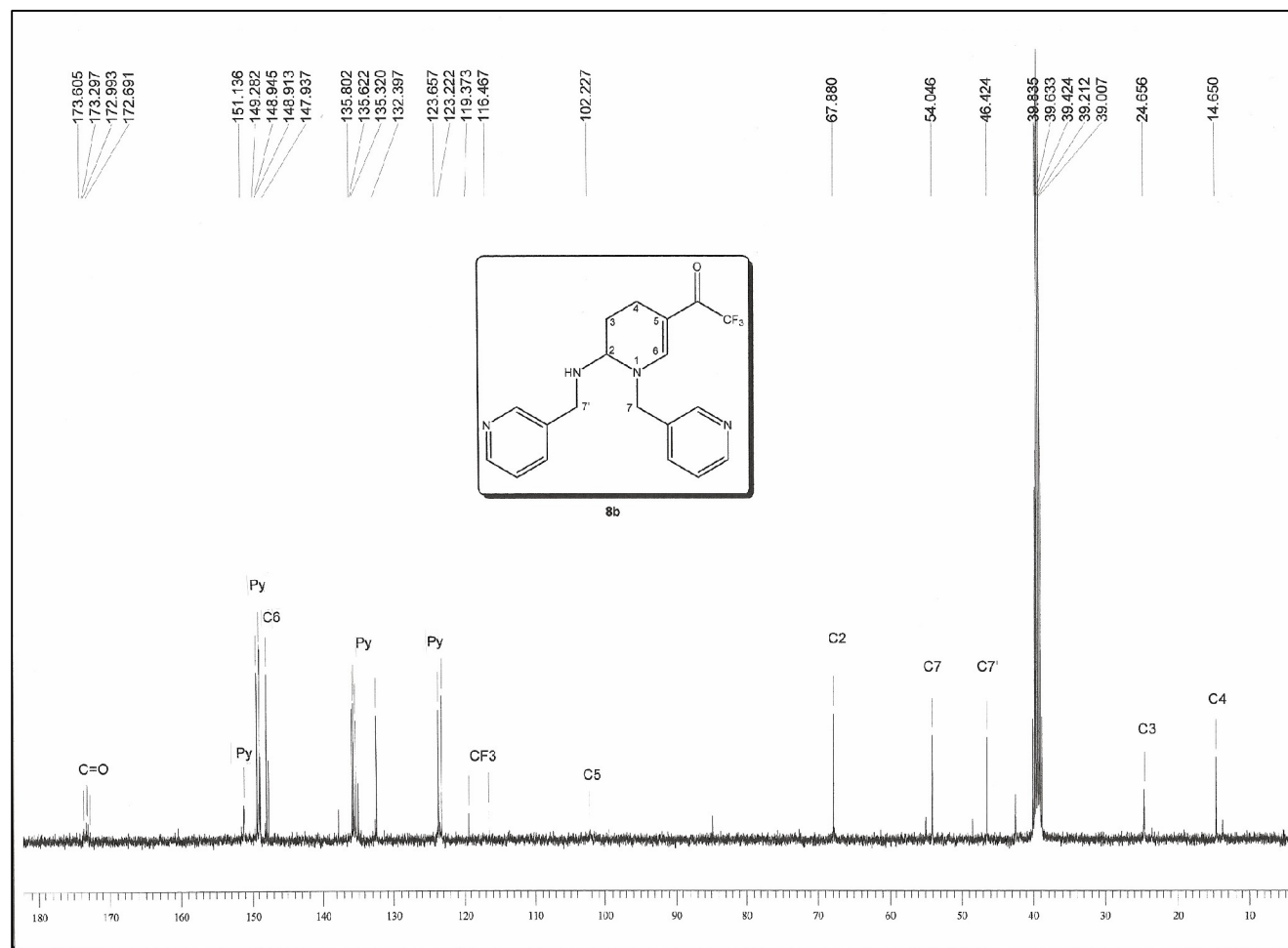


Figura 36: Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **8b** em  $\text{DMSO-d}_6$ .

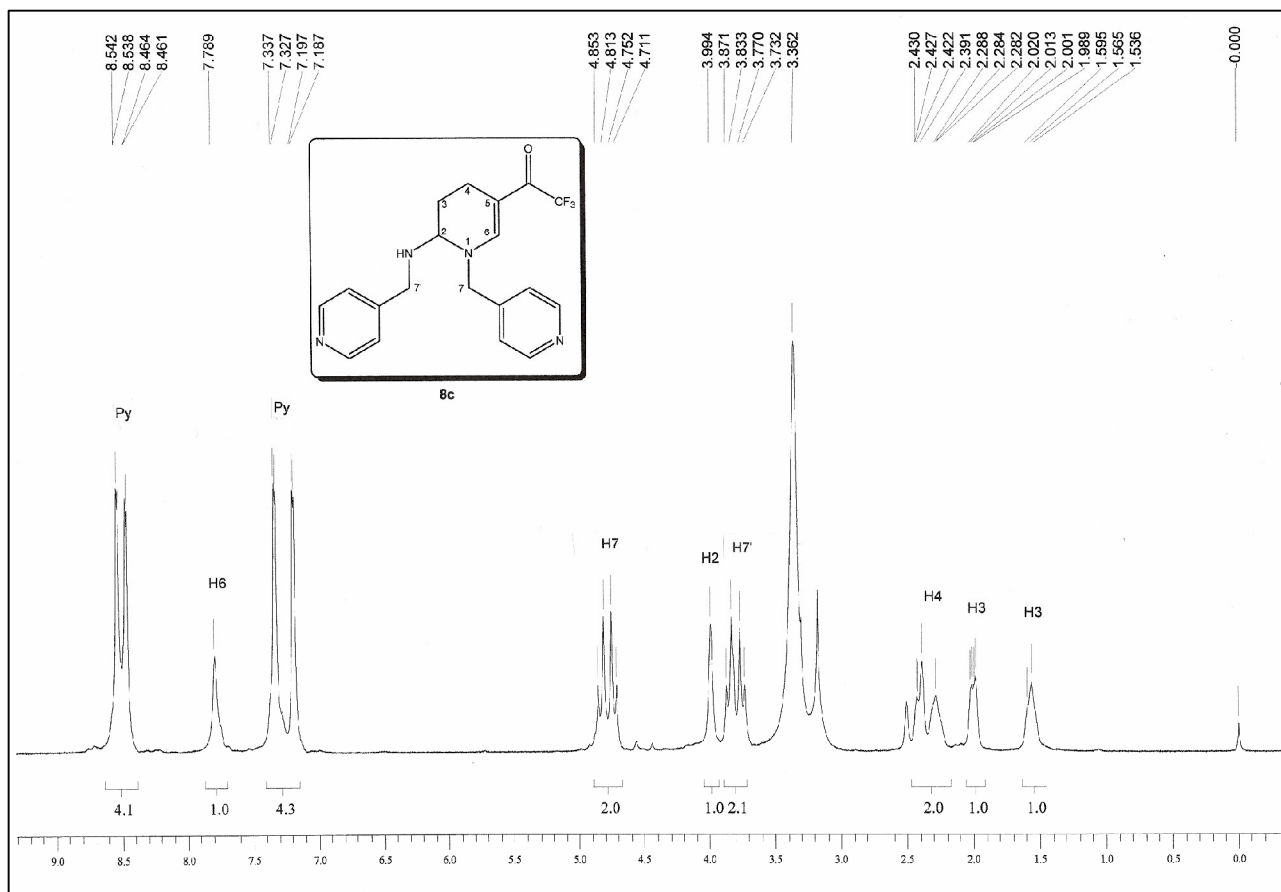


Figura 37: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 400 MHz do composto **8c** em  $\text{DMSO-d}_6$ .



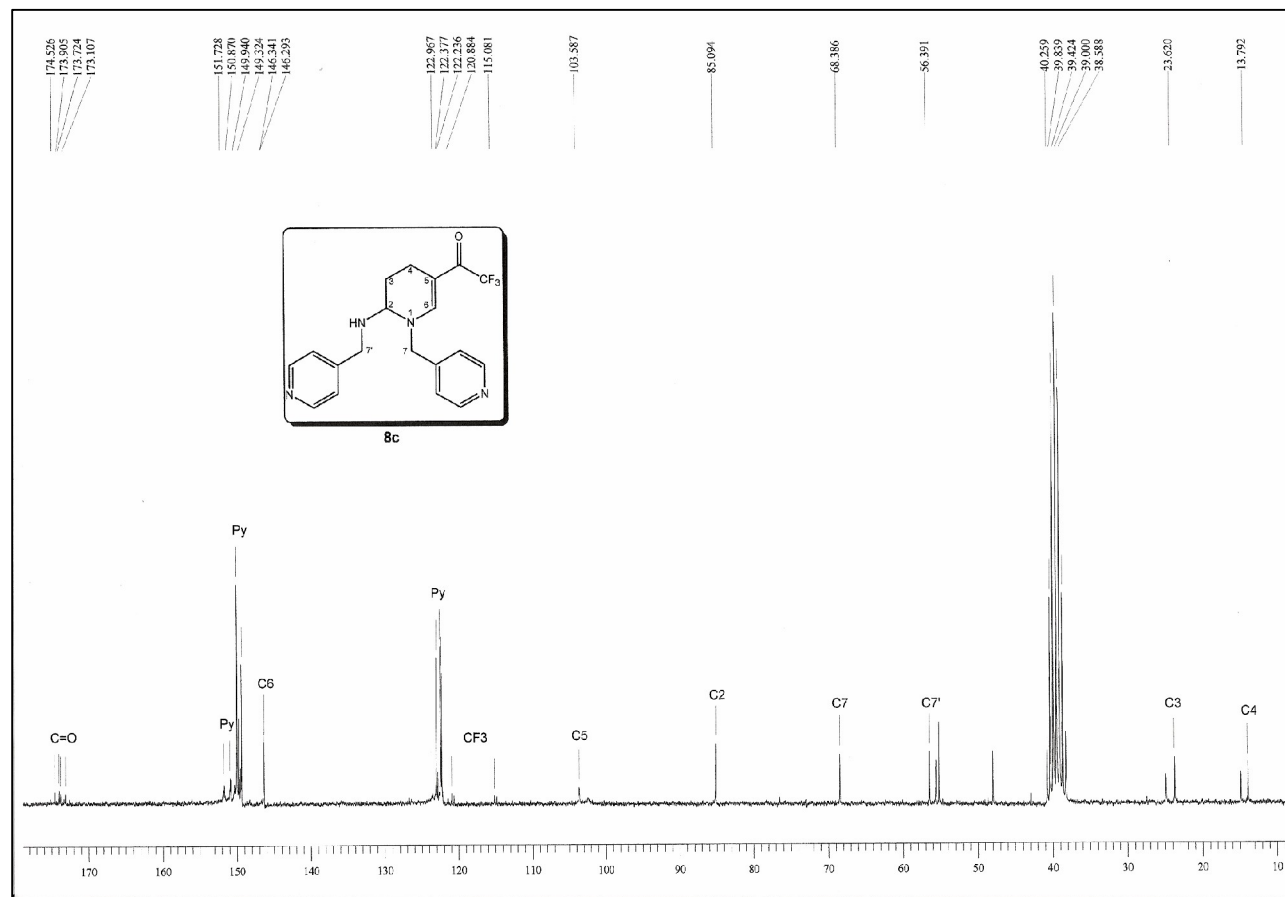
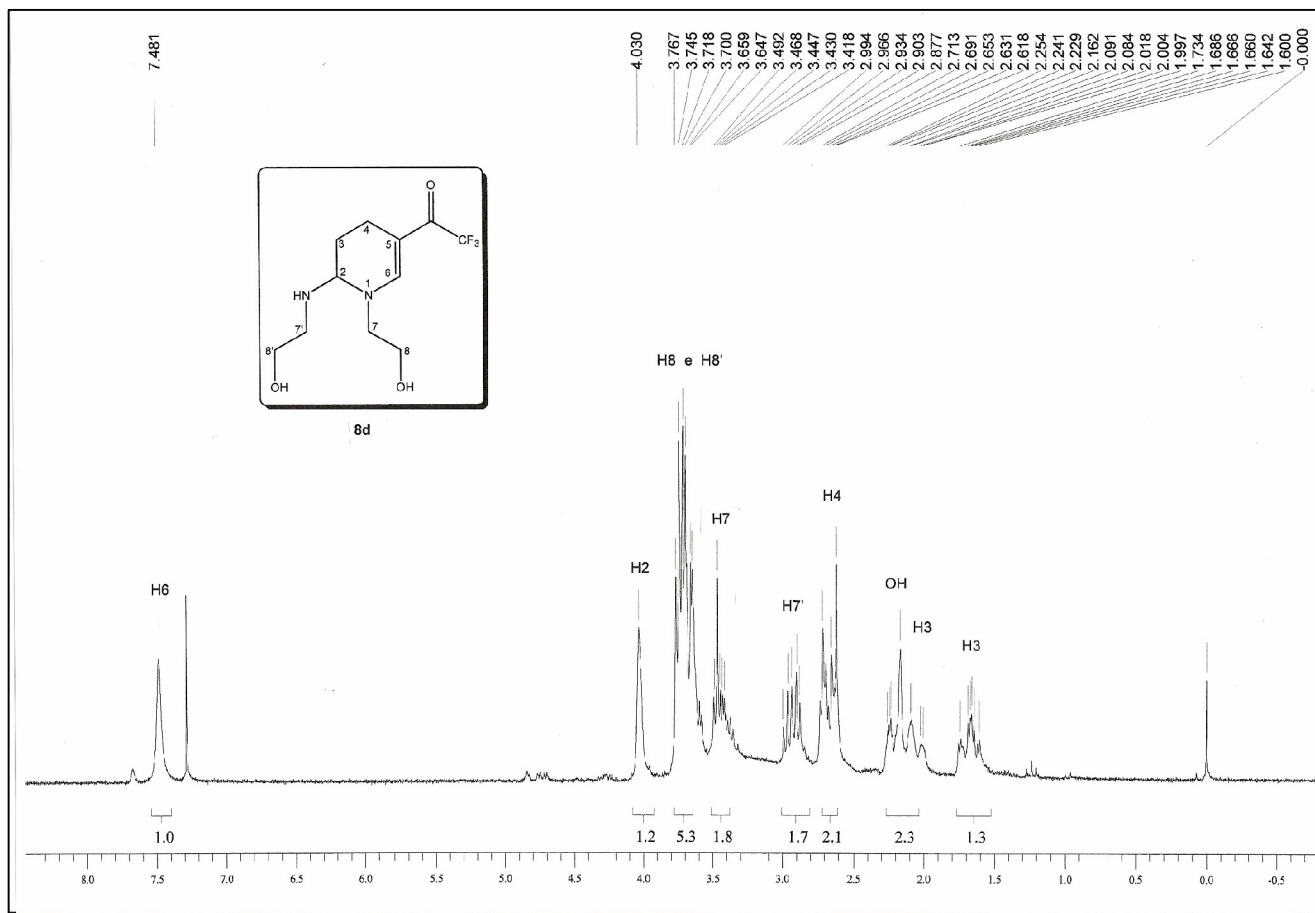
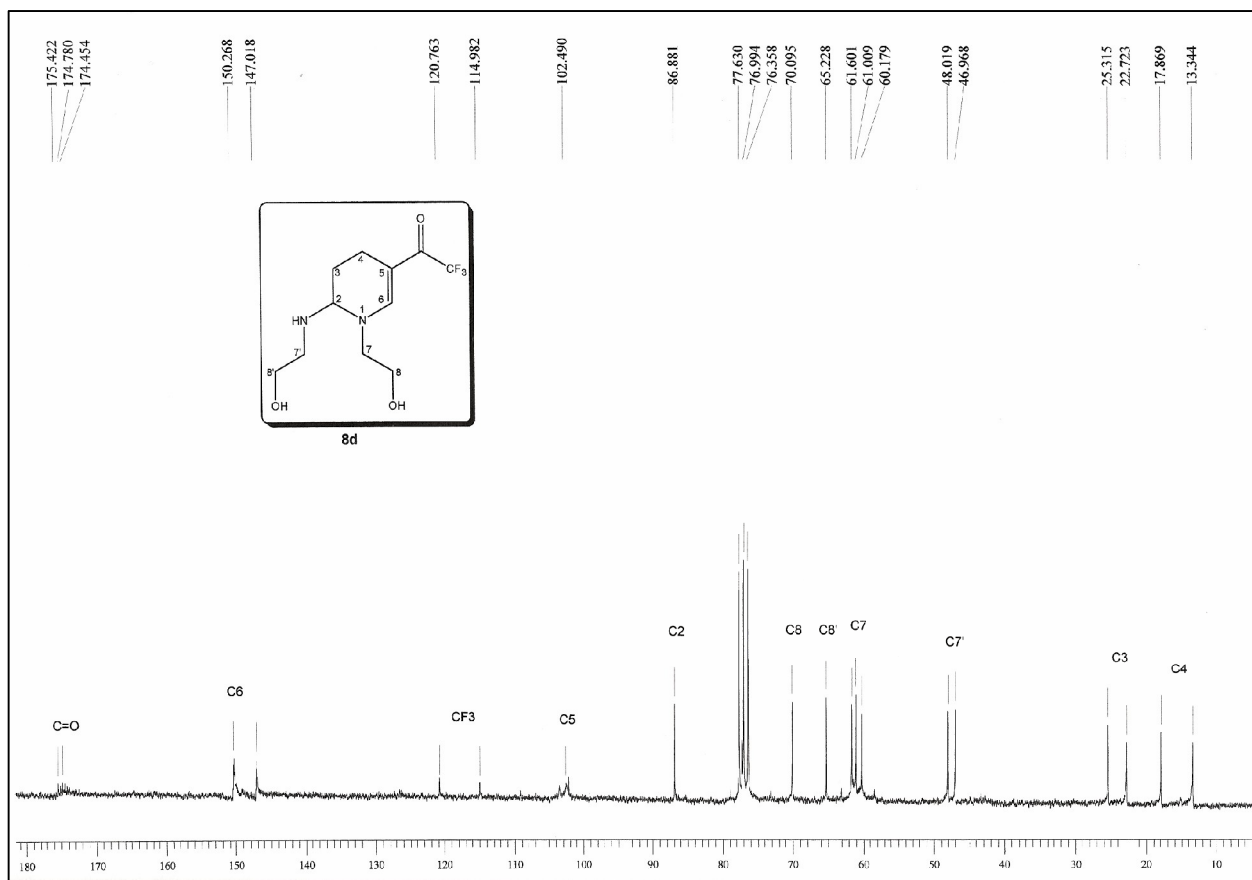


Figura 38: Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **8c** em DMSO- $d_6$ .



**Figura 39:** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **8d** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 40:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **8d** em  $\text{CDCl}_3$ , duplicação de sinais devido à mistura entre as tetraidropiridinas mono e dissustituídas.

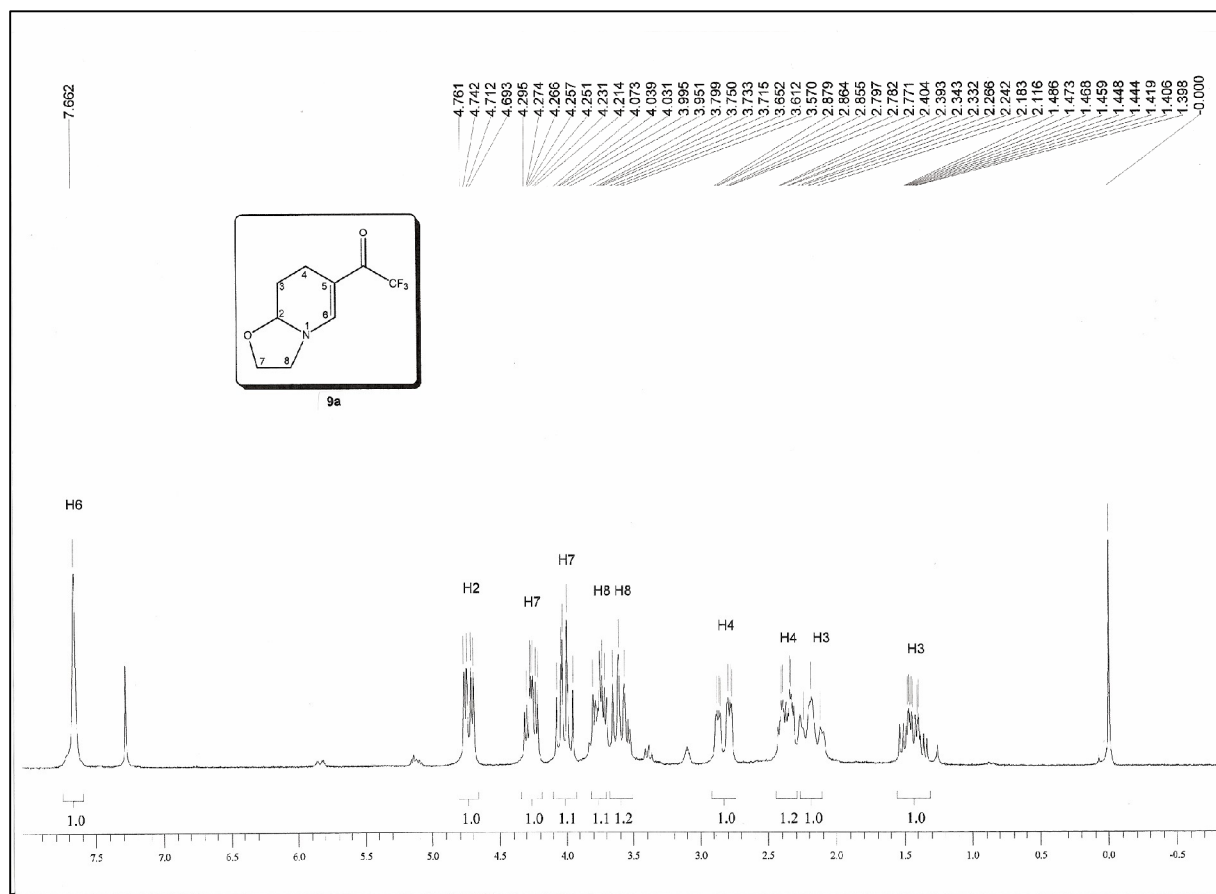
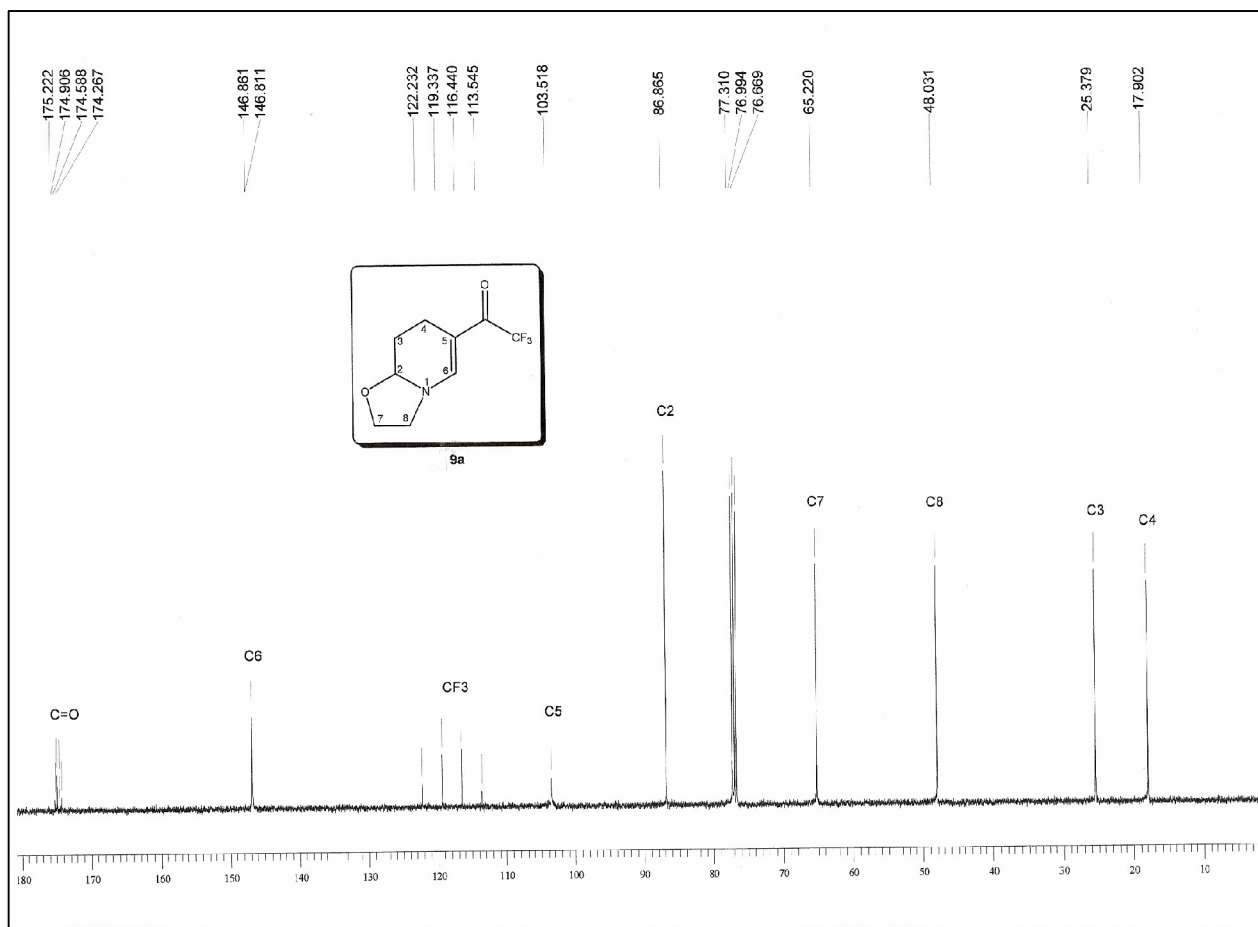


Figura 41: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 42:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **9a** em  $\text{CDCl}_3$ .

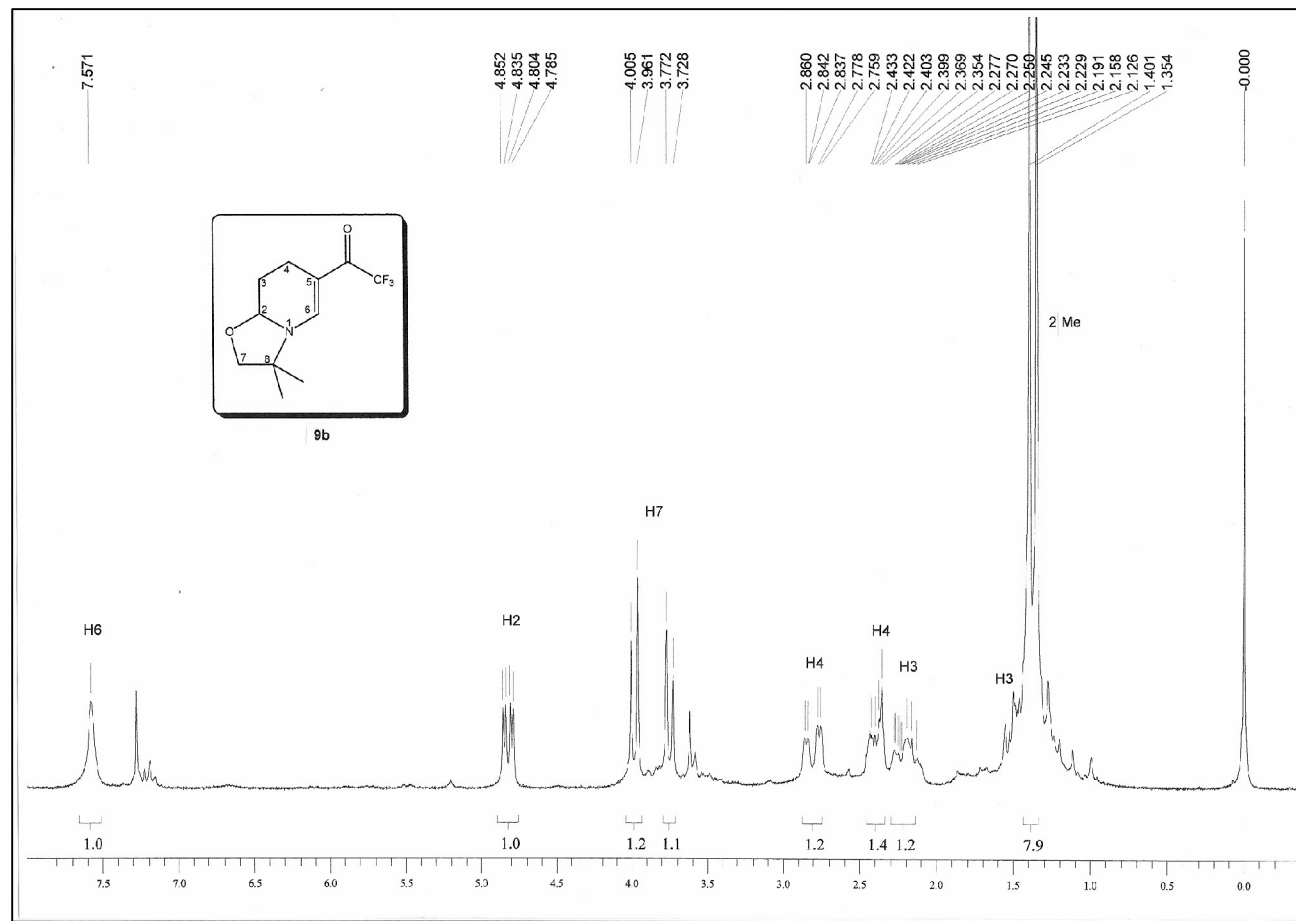
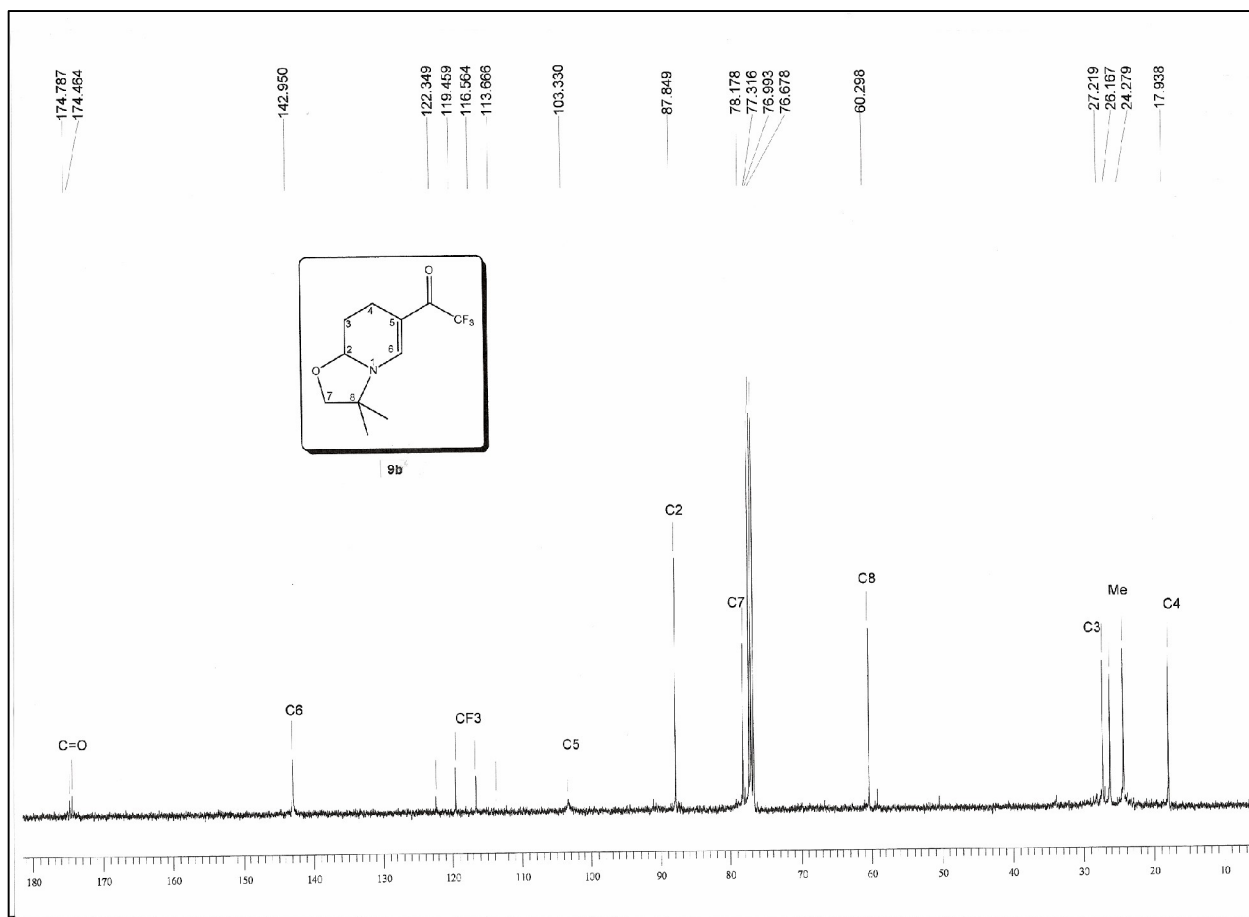
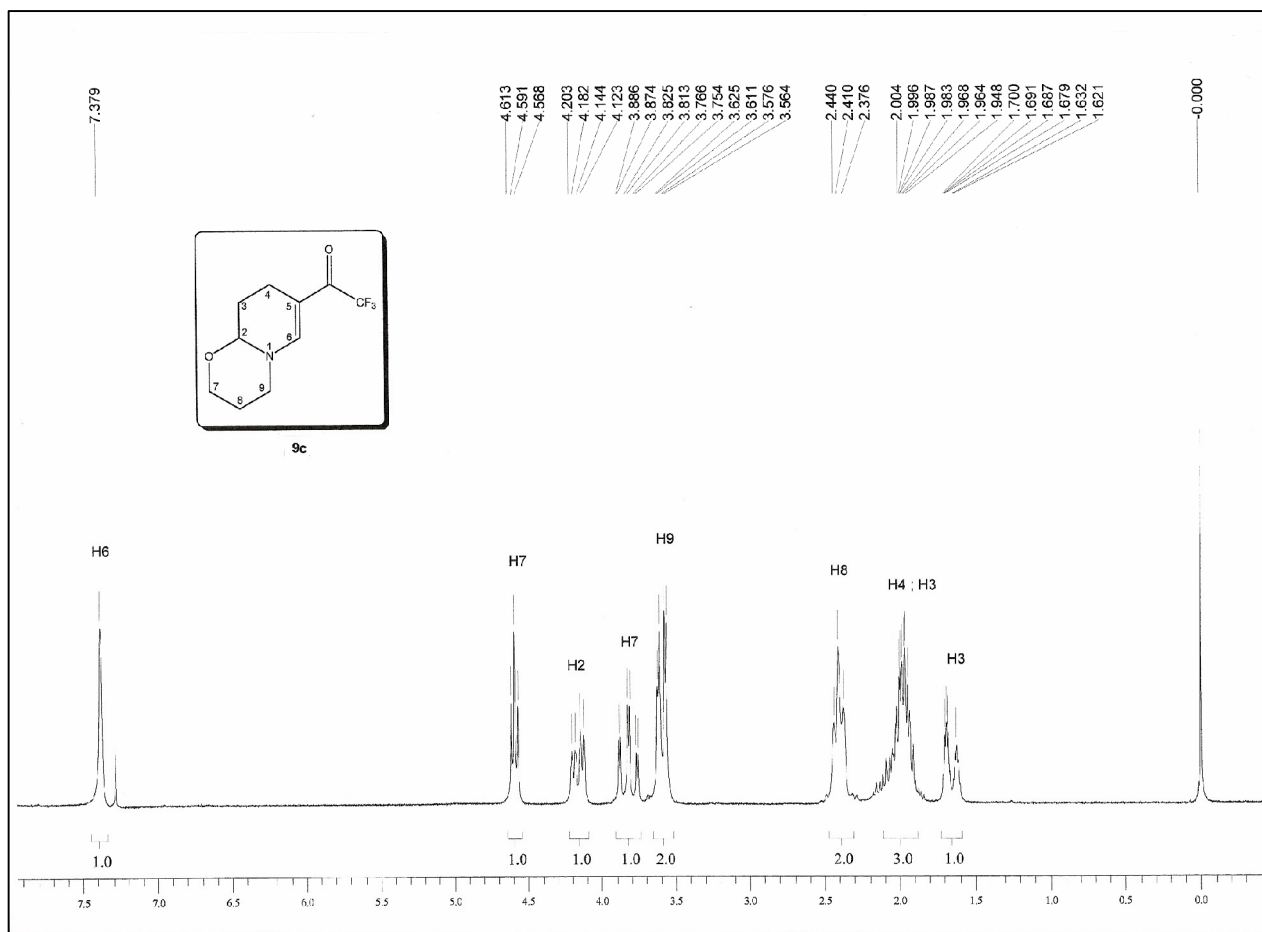


Figura 43: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$ .

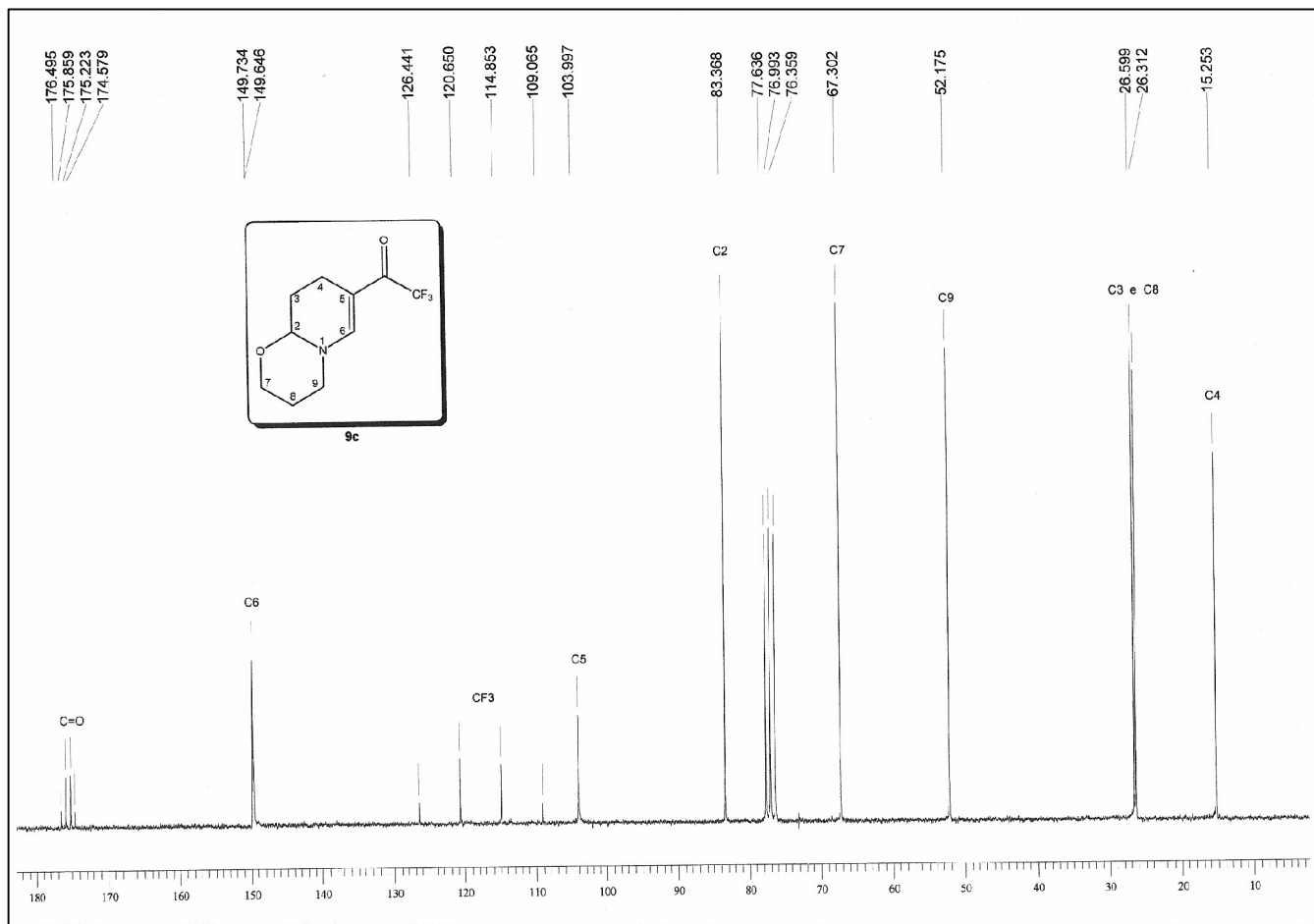


**Figura 44:** Espectro de  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  RMN a 100 MHz do composto **9b** em  $\text{CDCl}_3$ .



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





**Figura 46:** Espectro de  $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$  RMN a 50 MHz do composto **9c** em  $\text{CDCl}_3$ .

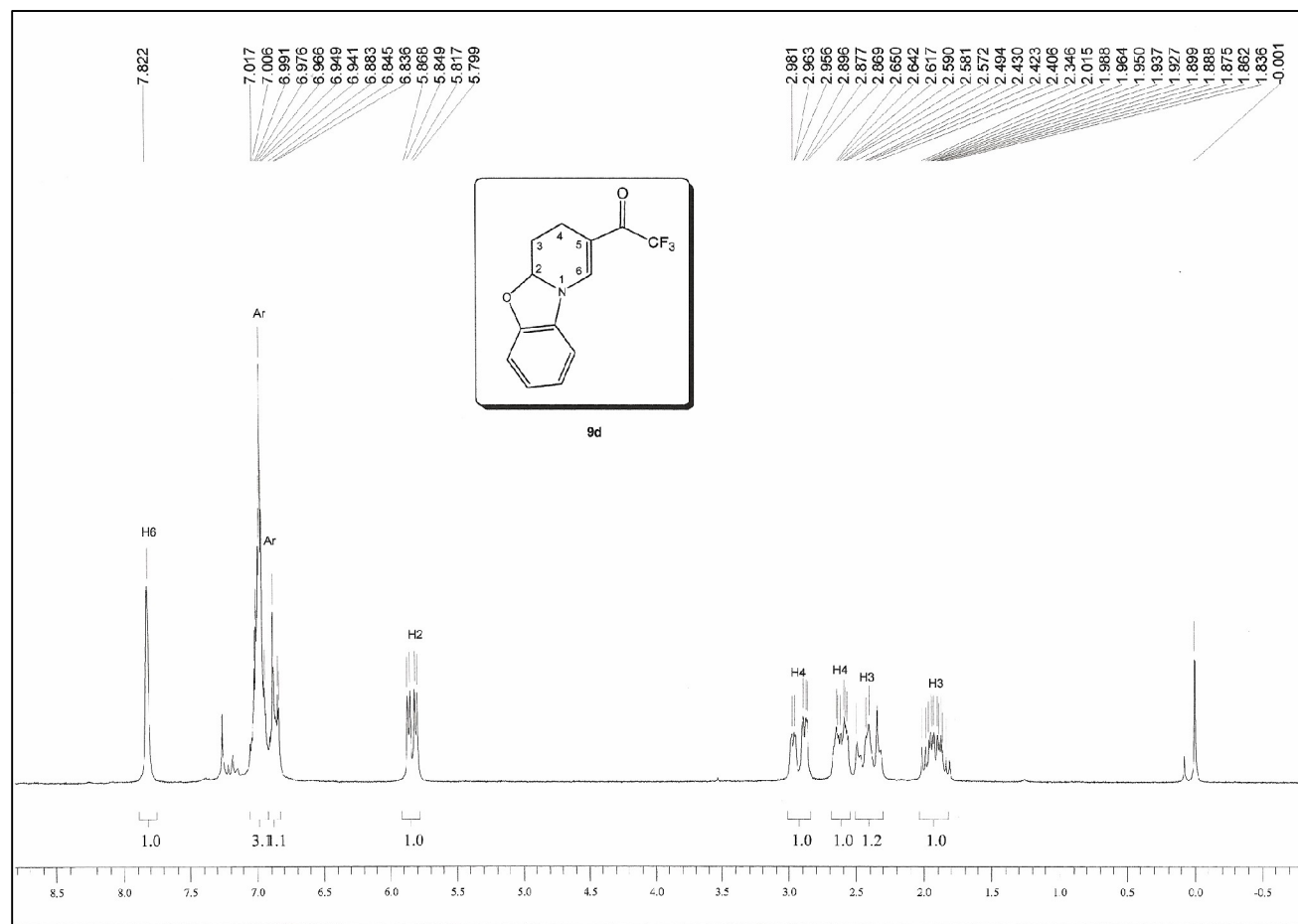
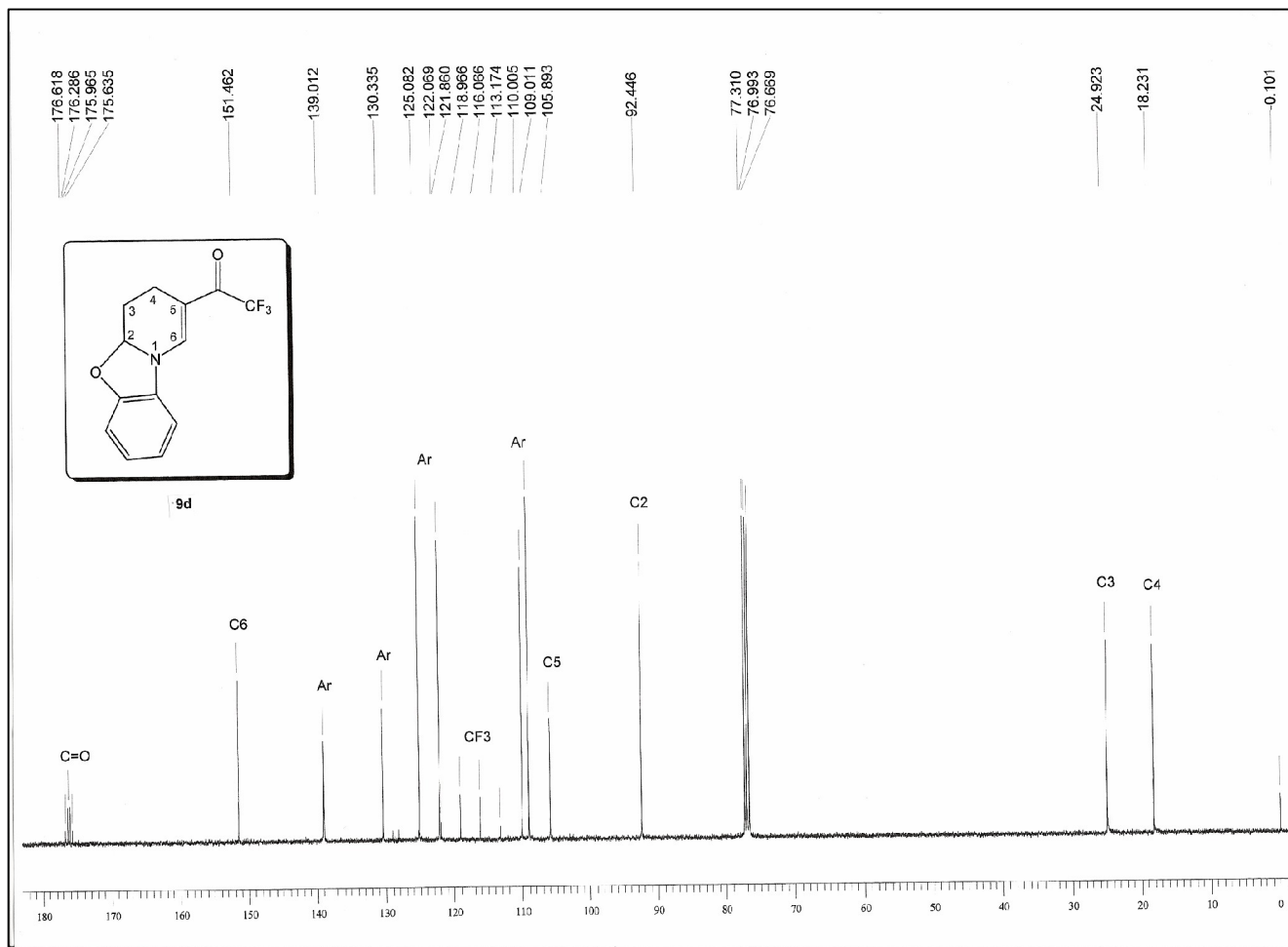


Figura 47: Espectro de  $^1\text{H}$  RMN a 200 MHz do composto **9d** em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 48:** Espectro de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} RMN a 100 MHz do composto **9d** em CDCl<sub>3</sub>.

**ANEXO 2**  
**Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados**

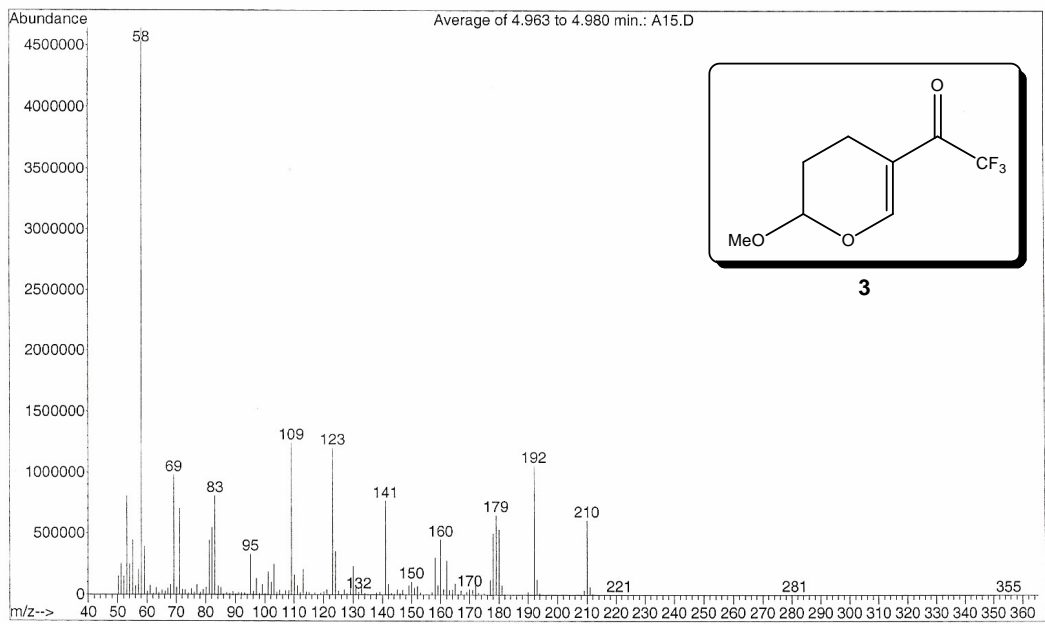


Figura 49: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 3.

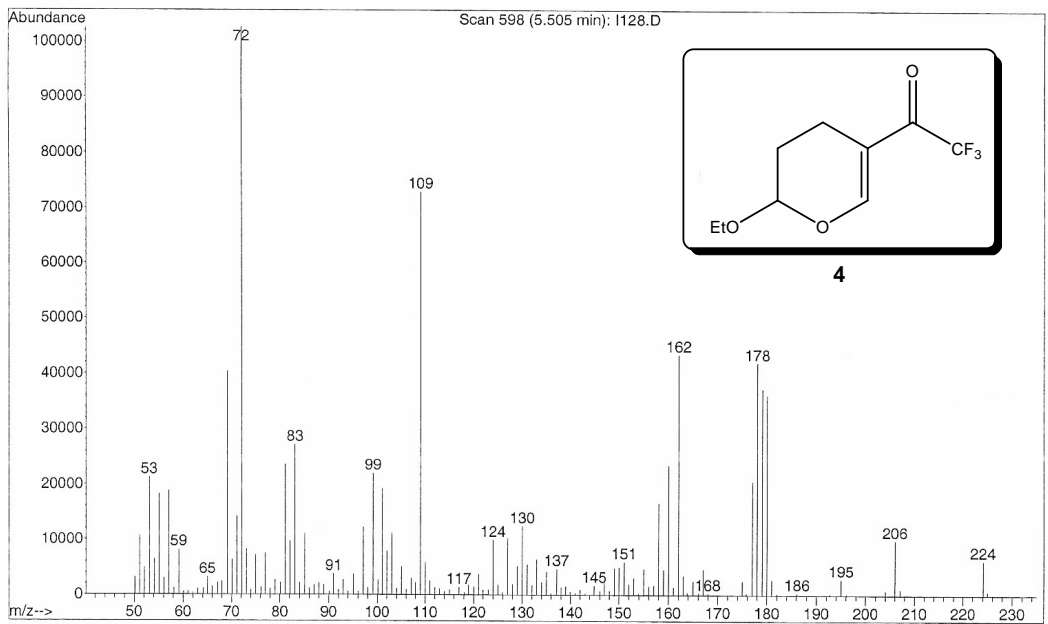
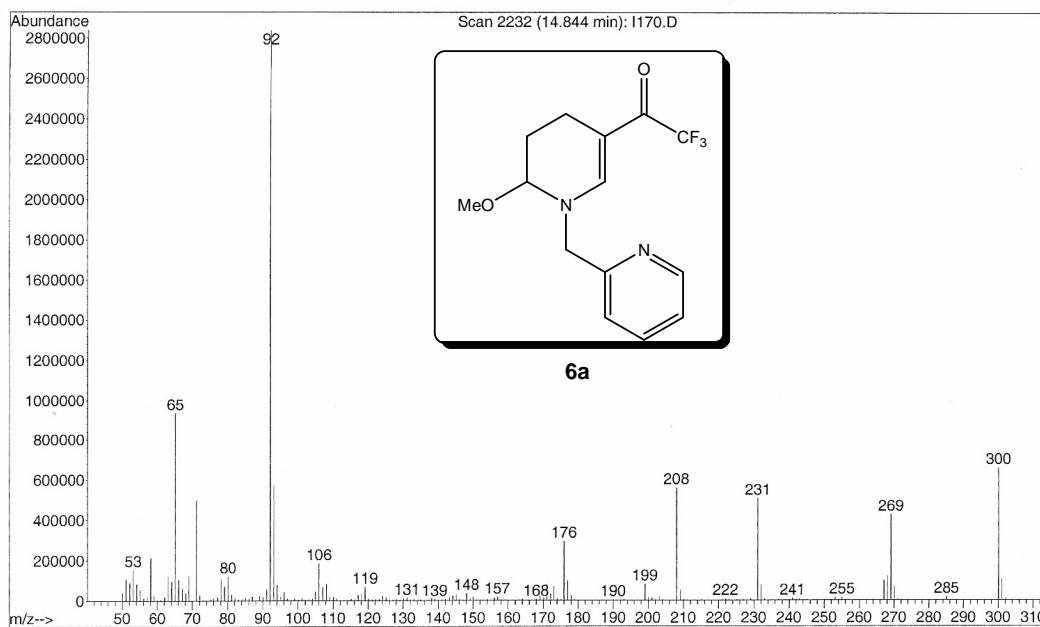
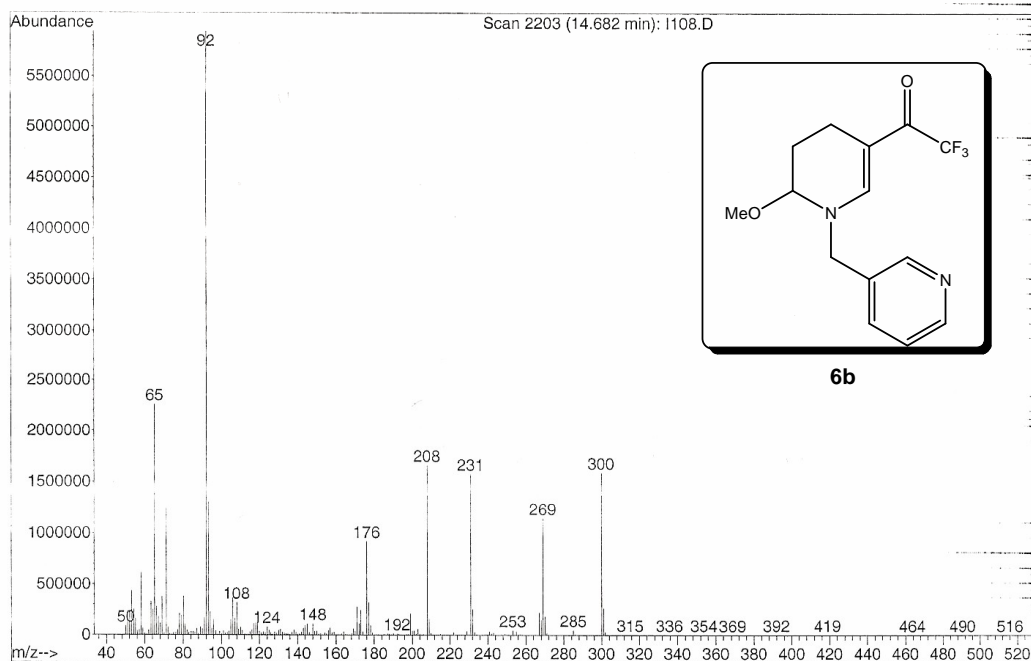


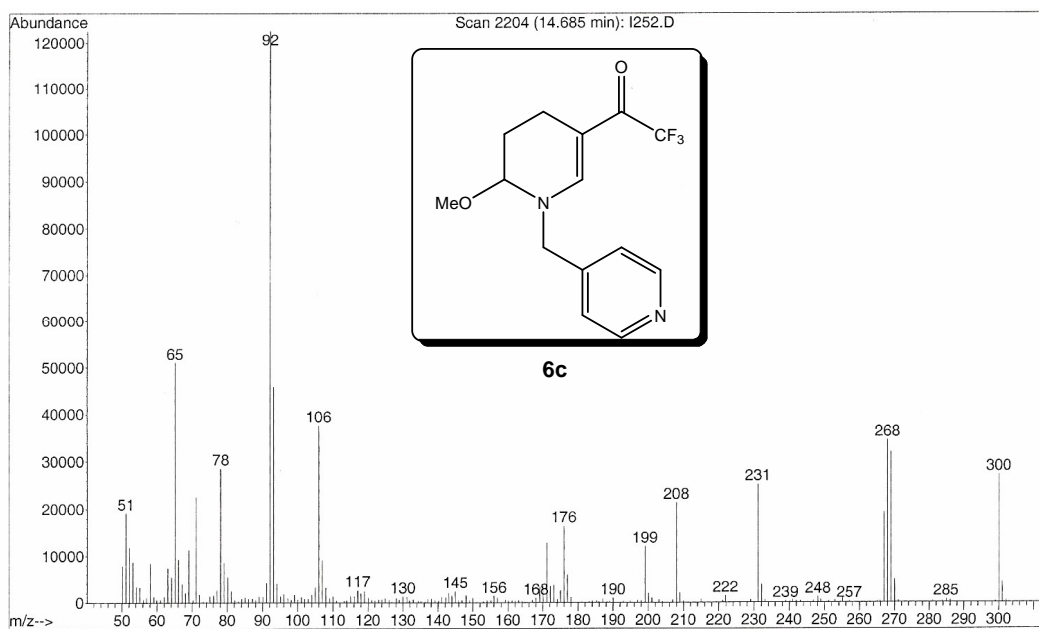
Figura 50: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 4.



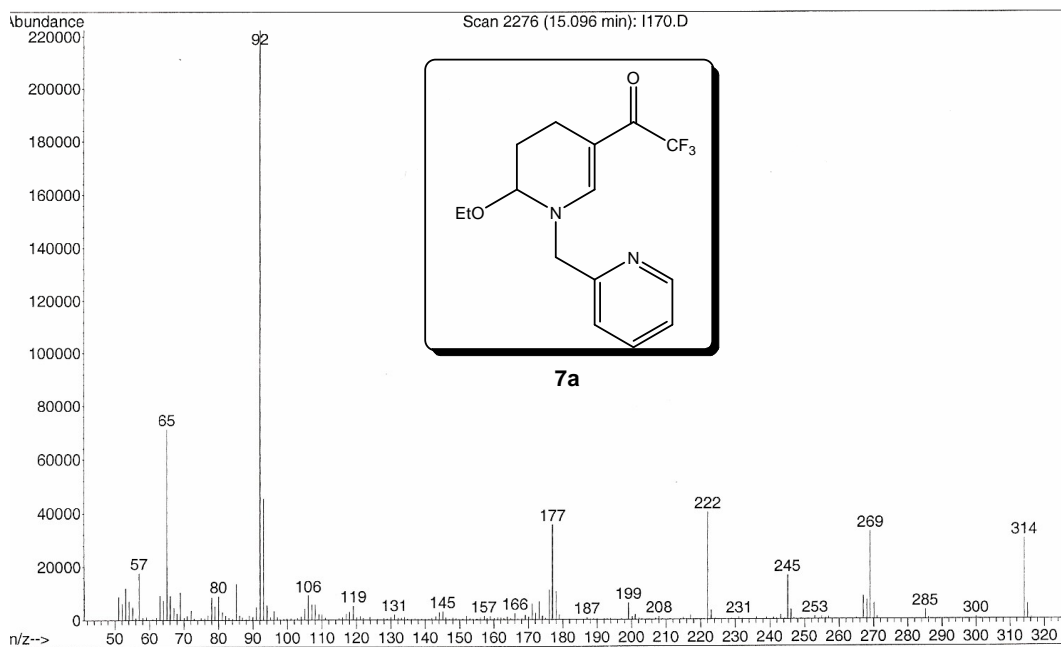
**Figura 51:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6a**.



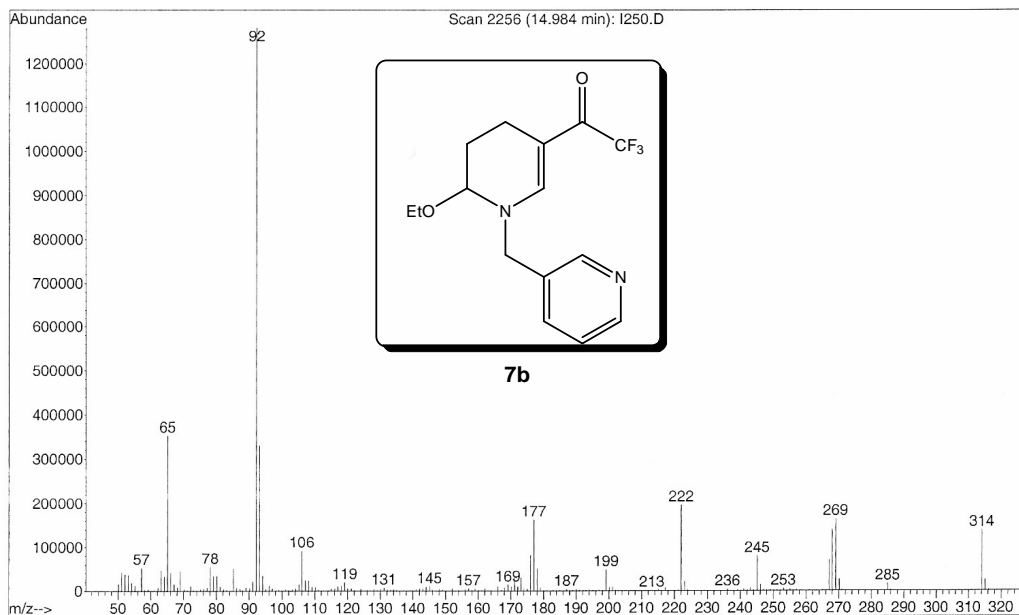
**Figura 52:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6b**.



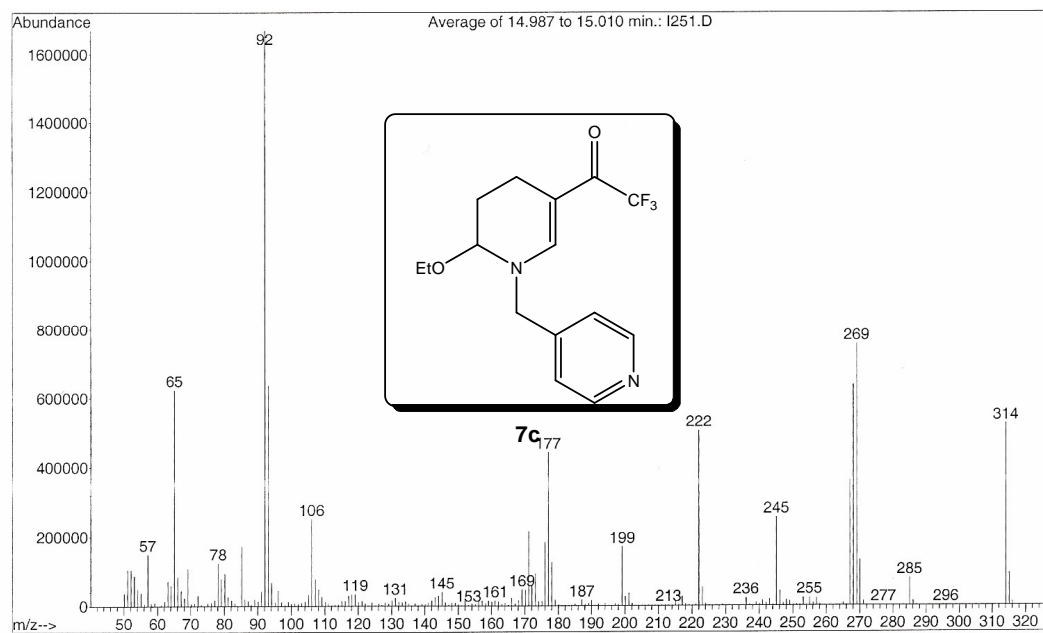
**Figura 53:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6c**.



**Figura 54:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7a**.

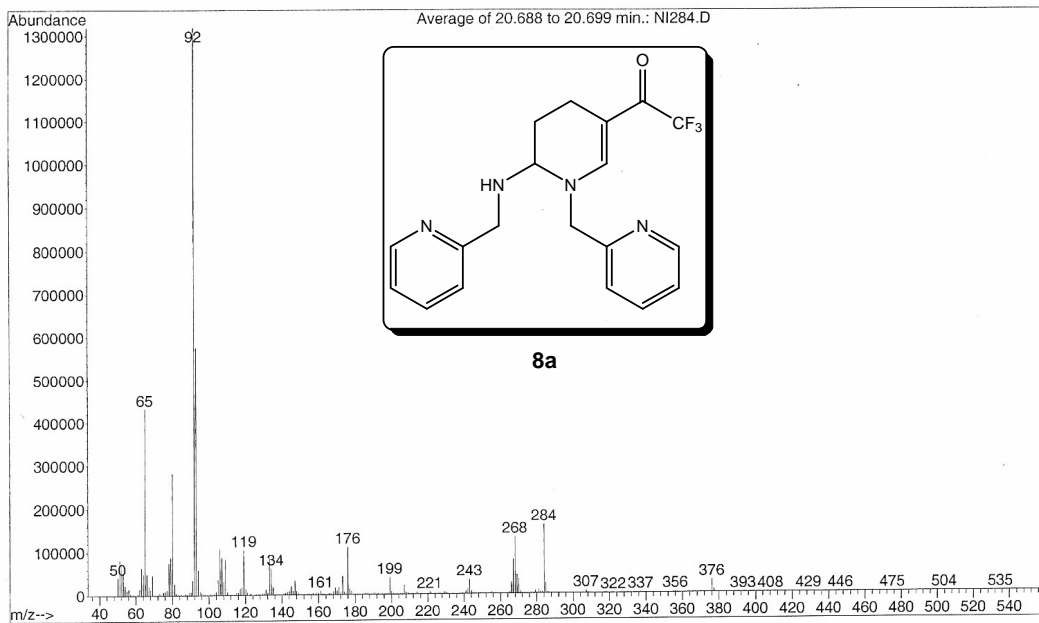


**Figura 55:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7b**.

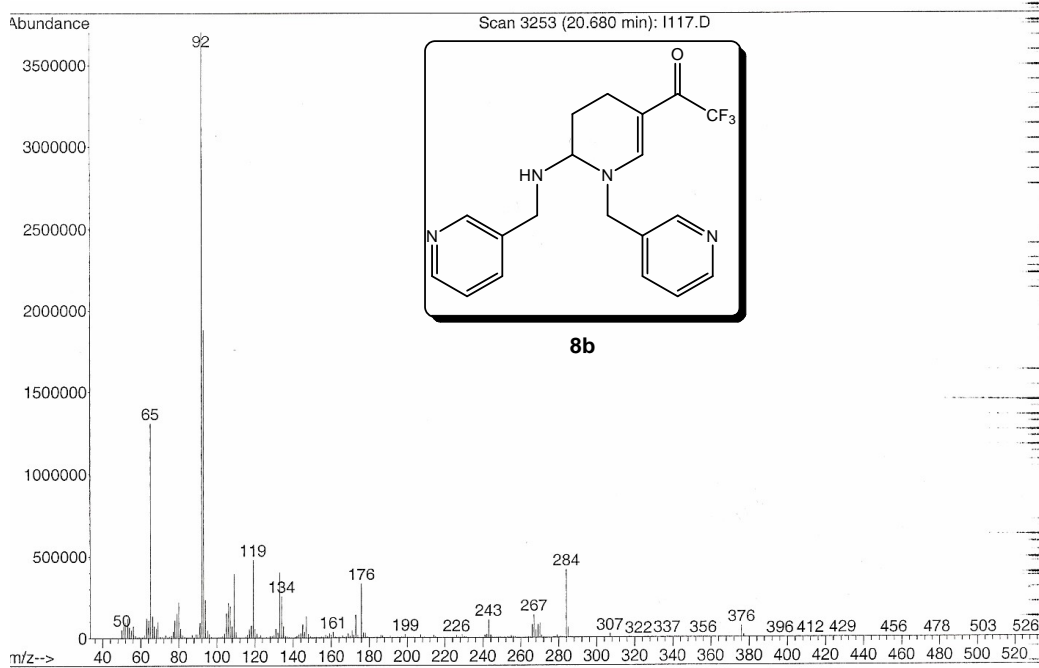


**Figura 56:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **7c**.

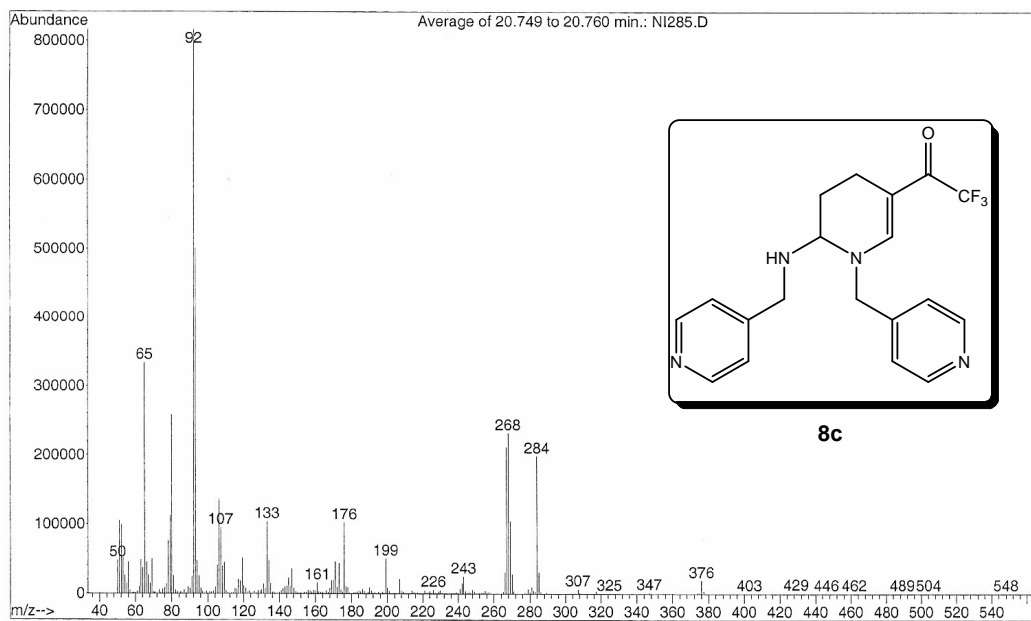




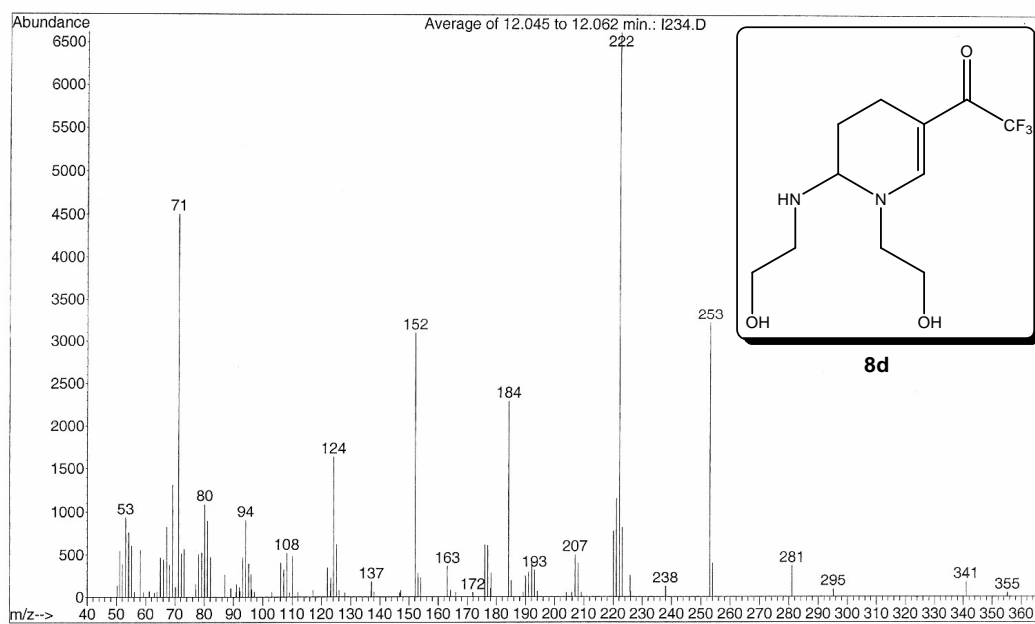
**Figura 57:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8a**.



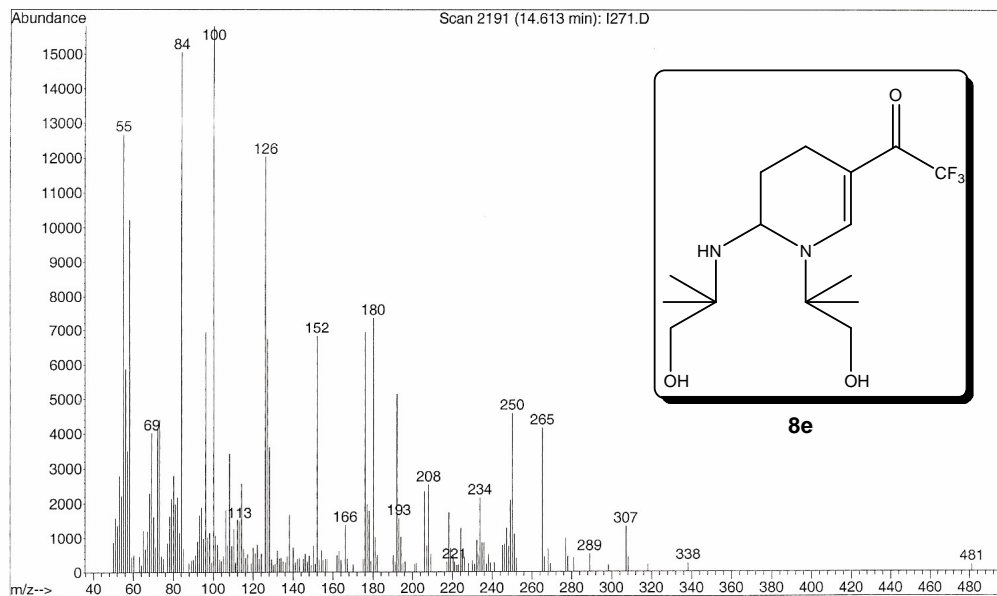
**Figura 58:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8b**.



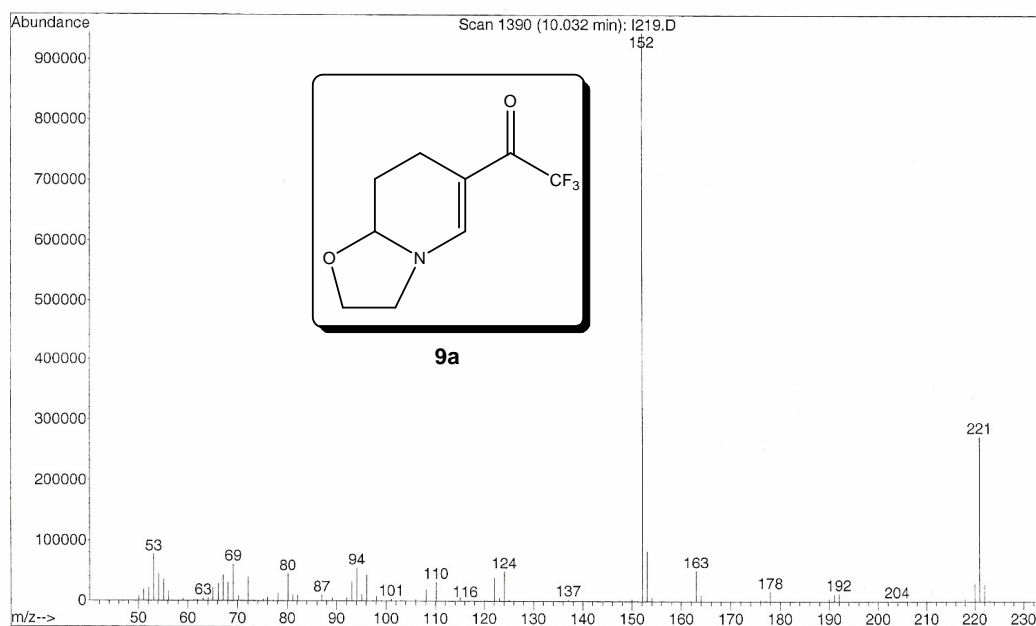
**Figura 59:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8c**.



**Figura 60:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8d**.



**Figura 61:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8e**.



**Figura 62:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9a**.

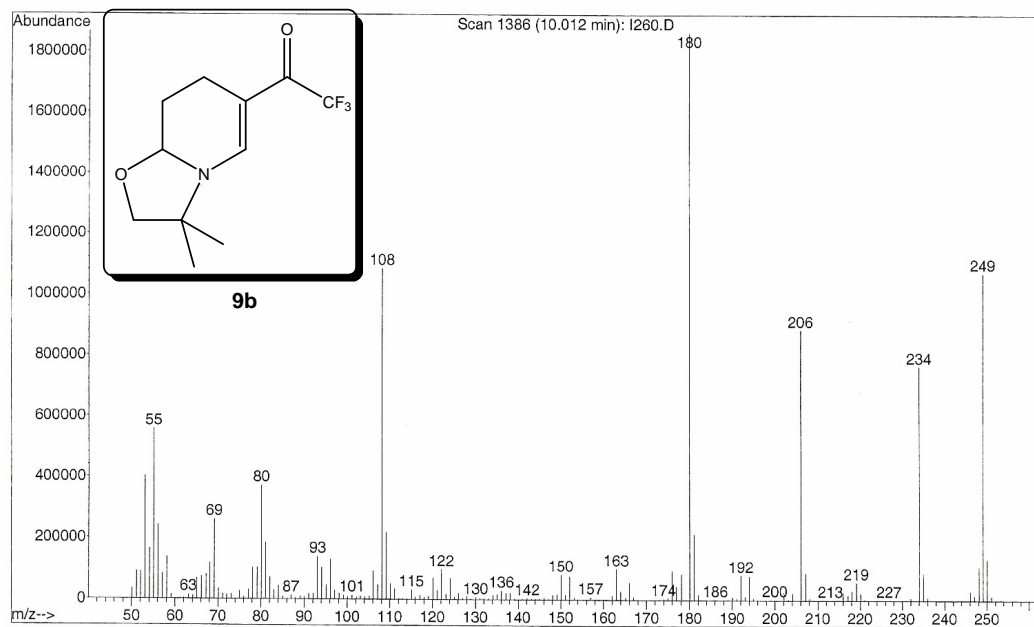


Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9b**.

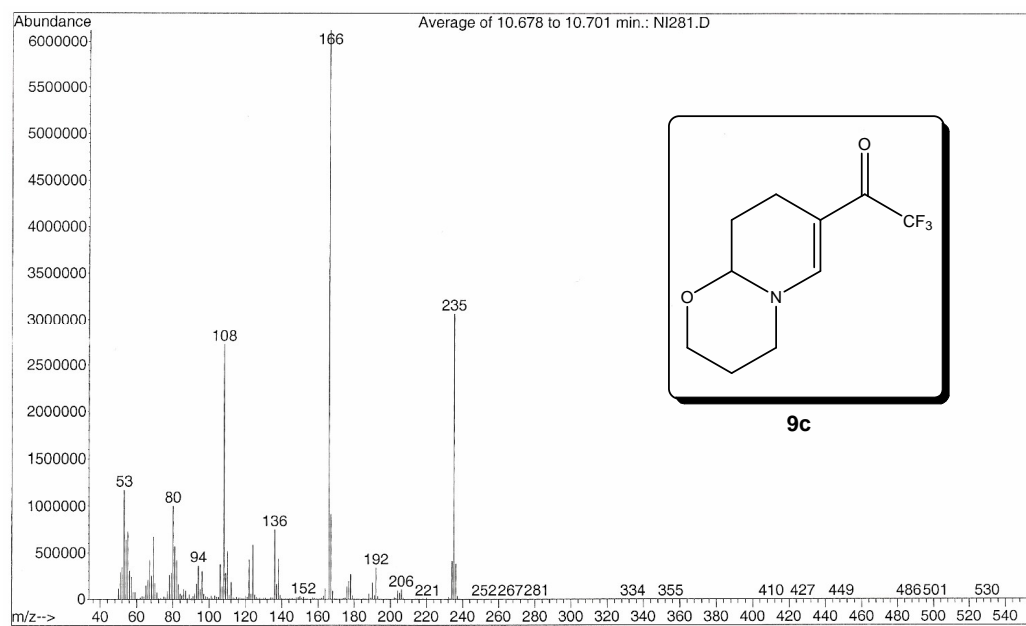
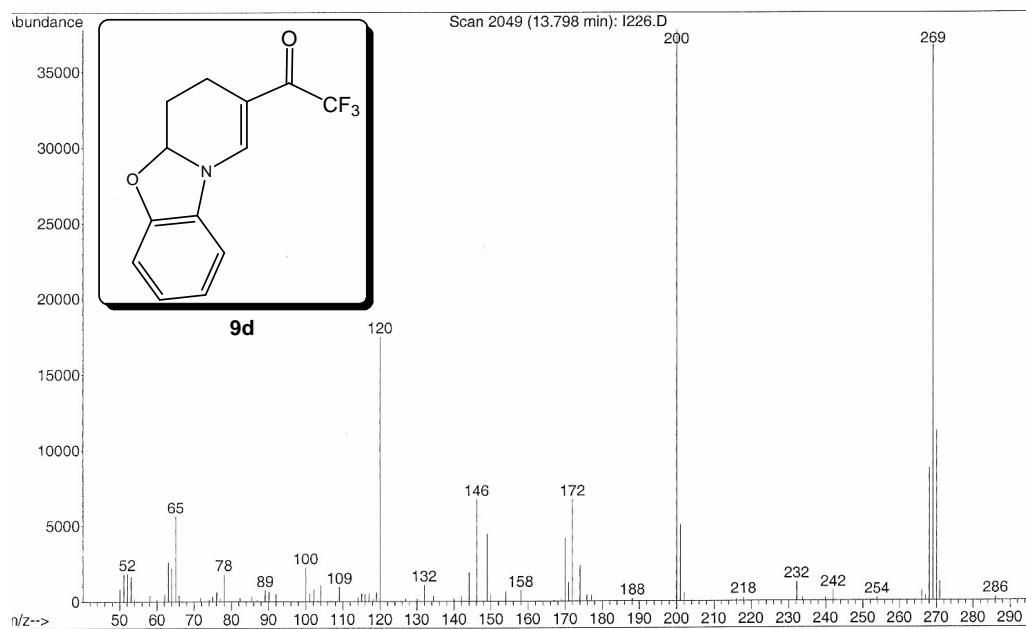


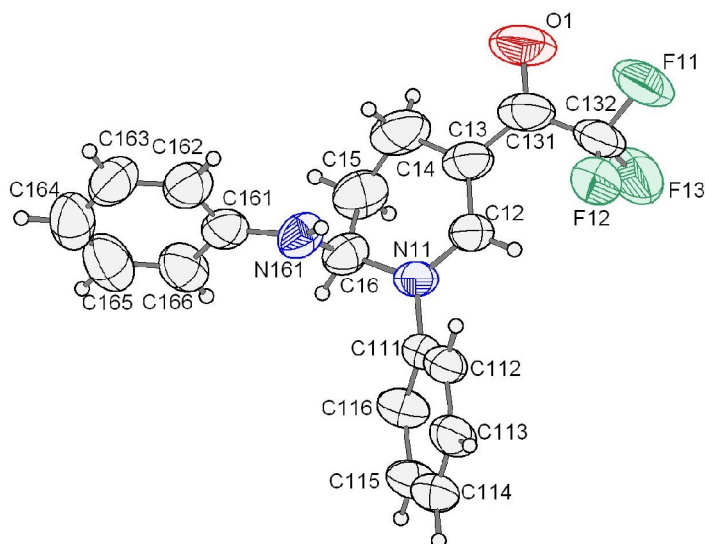
Figura 64: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9c**.



**Figura 65:** Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **9d**.

### **ANEXO 3**

**Dados dos Raios-X dos Compostos: 1-fenil-2-*N*-fenilamino-5-trifluoracetil-1,2,3,4-tetraidropiridina sintetizado por Nachtigall<sup>52</sup> e do composto 9d .**



### Coleta dos dados de Raios-X

As medidas cristalográficas foram realizadas em um aparelho Bruker Kappa Apex II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo Ka ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). A estrutura foi resolvida utilizando métodos diretos (SHELXS-97), achando todos os átomos de C, N, O e F. A estrutura foi refinada nas  $F^2$  (SHELXL-97). Os átomos de H foram achados no mapa de densidade diferencial ( $F_0 - F_c$ ). A unidade assimétrica do (NZ 199) tem duas moléculas cristalograficamente independentes as quais tiveram geometrias quase idênticas. Usando o método de transformação quaternário (MOLFIT in PLATON; A.L. Mackay, Acta Cryst.(1984), A40, 165-166) para uma molécula 2 invertida em molécula 1 dar um rms pesado adequado  $0.10918 \text{ \AA}$ .

Dados cristalinos do (NZ 199):  $C_{19}H_{17}F_3N_2O$ ,  $M = 346.35$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (No. 14),  $a = 8.3649(4) \text{ \AA}$ ,  $b = 36.9909(14) \text{ \AA}$ ,  $c = 11.062(4) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.435(2)^\circ$ ,  $V = 3422.9(2) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 295(2) \text{ K}$ ,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1.344 \text{ g/cm}^3$ ,  $\mu = 0.106 \text{ mm}^{-1}$ ,  $2.43 < \theta < 28.34^\circ$ ,  $F(000) = 1440$ ; 34766 número de reflexões medidas 8547 único ( $R_{int} = 0.0746$ ). O final  $wR_2 = 0.893$  (all data),  $R_1 [I > \sigma(I)] = 0.1091$ ,  $GoF = 1.161$ . CCDC No. XXXXX

**Tabela 19:** Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

Identification code	rb_nz_i99_3_01m	
Empirical formula	C19 H17 F3 N2 O	
Formula weight	346.35	
Temperature	294(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 8.3649(4) Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	b = 36.9909(14) Å	$\beta = 90.435(3)^\circ$ .
	c = 11.0624(4) Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	3422.9(2) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Density (calculated)	1.344 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.106 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1440	
Crystal size	0.34 x 0.19 x 0.12 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.43 to 28.34°.	
Index ranges	-11<=h<=11, -49<=k<=49, -14<=l<=14	
Reflections collected	34766	
Independent reflections	8547 [R(int) = 0.0746]	
Completeness to theta = 28.34°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1 and 0.8074	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	8547 / 0 / 453	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.161	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.1091, wR2 = 0.3375	
R indices (all data)	R1 = 0.1995, wR2 = 0.3893	
Extinction coefficient	0.024(4)	
Largest diff. peak and hole	0.446 and -0.343 e.Å <sup>-3</sup>	



**Tabela 20:** Coordenadas Atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^i$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(12)	6377(6)	931(1)	8466(4)	65(1)
C(13)	5995(6)	1128(1)	7462(5)	76(1)
C(14)	6229(8)	1530(2)	7469(6)	102(2)
C(15)	6207(8)	1666(2)	8752(6)	90(2)
C(16)	7426(6)	1465(1)	9510(5)	70(1)
C(22)	1354(6)	973(1)	3849(4)	64(1)
C(23)	1057(7)	1171(1)	4864(5)	76(1)
C(24)	1399(9)	1569(2)	4898(6)	96(2)
C(25)	1415(8)	1713(1)	3603(5)	88(2)
C(26)	2530(6)	1498(1)	2819(4)	67(1)
C(111)	7484(6)	851(1)	10471(4)	58(1)
C(112)	8395(6)	550(1)	10280(4)	67(1)
C(113)	8787(7)	328(1)	11250(5)	79(2)
C(114)	8287(8)	418(2)	12396(5)	84(2)
C(115)	7408(8)	711(2)	12575(5)	87(2)
C(116)	6983(7)	944(2)	11618(4)	76(1)
C(131)	5411(7)	959(2)	6387(5)	89(2)
C(132)	4979(8)	559(2)	6348(5)	92(2)
C(161)	9961(7)	1810(1)	9420(5)	71(1)
C(162)	11268(7)	1893(2)	8702(5)	82(2)
C(163)	12225(8)	2182(2)	8972(7)	100(2)
C(164)	11948(9)	2399(2)	9974(8)	104(2)
C(165)	10687(9)	2317(2)	10666(8)	111(2)
C(166)	9683(8)	2030(1)	10416(6)	89(2)
C(211)	2444(6)	887(1)	1845(4)	59(1)
C(212)	3168(6)	551(1)	2063(5)	72(1)
C(213)	3535(8)	336(1)	1108(5)	86(2)
C(214)	3213(8)	444(2)	-50(6)	88(2)
C(215)	2531(7)	767(2)	-260(5)	85(2)
C(216)	2115(7)	993(1)	672(4)	73(1)
C(231)	459(7)	1000(2)	5932(4)	82(2)
C(232)	-38(7)	607(2)	5950(5)	86(2)
C(261)	5119(7)	1814(1)	2988(5)	73(1)
C(262)	6405(8)	1883(2)	3777(6)	92(2)
C(263)	7375(9)	2184(2)	3584(8)	115(2)
C(264)	7055(10)	2417(2)	2629(11)	131(3)
C(265)	5818(9)	2345(2)	1866(9)	115(2)
C(266)	4846(8)	2051(1)	2027(6)	88(2)
O(1)	5175(7)	1125(2)	5422(4)	129(2)
O(2)	263(7)	1167(2)	6891(4)	129(2)
F(11)	4649(5)	445(1)	5226(3)	126(2)
F(12)	6076(5)	338(1)	6783(3)	107(1)
F(13)	3673(5)	493(2)	6982(3)	133(2)
F(21)	1008(5)	372(1)	5473(3)	103(1)
F(22)	-1389(5)	552(1)	5324(3)	117(1)
F(23)	-319(5)	495(1)	7063(3)	124(1)
N(11)	7010(5)	1077(1)	9478(3)	64(1)
N(21)	2013(5)	1113(1)	2835(3)	65(1)
N(161)	9046(5)	1504(1)	9169(4)	72(1)
N(261)	4192(5)	1510(1)	3177(4)	67(1)

**Tabela 21:** Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para o composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

Bond lengths [Å] and angles [°] for NZ I99.			
C(12)-N(11)	1.347(6)	C(164)-C(165)	1.342(11)
C(12)-C(13)	1.364(6)	C(164)-H(164)	0.93
C(12)-H(12)	0.93	C(165)-C(166)	1.379(9)
C(13)-C(131)	1.426(8)	C(165)-H(165)	0.93
C(13)-C(14)	1.501(8)	C(166)-H(166)	0.93
C(14)-C(15)	1.505(9)	C(211)-C(216)	1.382(7)
C(14)-H(14A)	0.97	C(211)-C(212)	1.403(6)
C(14)-H(14B)	0.97	C(211)-N(21)	1.427(6)
C(15)-C(16)	1.512(8)	C(212)-C(213)	1.359(7)
C(15)-H(15A)	0.97	C(212)-H(212)	0.93
C(15)-H(15B)	0.97	C(213)-C(214)	1.367(8)
C(16)-N(161)	1.416(6)	C(213)-H(213)	0.93
C(16)-N(11)	1.477(6)	C(214)-C(215)	1.343(8)
C(16)-H(16)	0.98	C(214)-H(214)	0.93
C(22)-N(21)	1.355(6)	C(215)-C(216)	1.376(7)
C(22)-C(23)	1.365(6)	C(215)-H(215)	0.93
C(22)-H(22)	0.93	C(216)-H(216)	0.93
C(23)-C(231)	1.432(8)	C(231)-O(2)	1.239(6)
C(23)-C(24)	1.500(8)	C(231)-C(232)	1.515(9)
C(24)-C(25)	1.528(8)	C(232)-F(23)	1.321(6)
C(24)-H(24A)	0.97	C(232)-F(22)	1.336(7)
C(24)-H(24B)	0.97	C(232)-F(21)	1.343(7)
C(25)-C(26)	1.504(8)	C(261)-N(261)	1.383(6)
C(25)-H(25A)	0.97	C(261)-C(266)	1.395(8)
C(25)-H(25B)	0.97	C(261)-C(262)	1.404(8)
C(26)-N(261)	1.443(6)	C(262)-C(263)	1.397(10)
C(26)-N(21)	1.488(6)	C(262)-H(262)	0.93
C(26)-H(26)	0.98	C(263)-C(264)	1.386(12)
C(111)-C(112)	1.366(7)	C(263)-H(263)	0.93
C(111)-C(116)	1.382(7)	C(264)-C(265)	1.357(12)
C(111)-N(11)	1.433(5)	C(264)-H(264)	0.93
C(112)-C(113)	1.389(7)	C(265)-C(266)	1.368(9)
C(112)-H(112)	0.93	C(265)-H(265)	0.93
C(113)-C(114)	1.379(8)	C(266)-H(266)	0.93
C(113)-H(113)	0.93	N(161)-H(161)	0.86
C(114)-C(115)	1.327(8)	N(261)-H(261)	0.86
C(114)-H(114)	0.93		
C(115)-C(116)	1.407(8)	N(11)-C(12)-C(13)	123.5(5)
C(115)-H(115)	0.93	N(11)-C(12)-H(12)	118.3
C(116)-H(116)	0.93	C(13)-C(12)-H(12)	118.3
C(131)-O(1)	1.247(6)	C(12)-C(13)-C(131)	121.4(5)
C(131)-C(132)	1.522(10)	C(12)-C(13)-C(14)	119.7(5)
C(132)-F(12)	1.317(8)	C(131)-C(13)-C(14)	118.9(5)
C(132)-F(13)	1.326(7)	C(13)-C(14)-C(15)	109.5(5)
C(132)-F(11)	1.338(6)	C(13)-C(14)-H(14A)	109.8
C(161)-C(162)	1.390(8)	C(15)-C(14)-H(14A)	109.8
C(161)-C(166)	1.391(8)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.8
C(161)-N(161)	1.395(6)	C(15)-C(14)-H(14B)	109.8
C(162)-C(163)	1.368(9)	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.2
C(162)-H(162)	0.93	C(14)-C(15)-C(16)	110.3(5)
C(163)-C(164)	1.389(10)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.6
C(163)-H(163)	0.93	C(16)-C(15)-H(15A)	109.6

C(14)-C(15)-H(15B)	109.6	C(166)-C(161)-N(161)	122.6(5)
C(16)-C(15)-H(15B)	109.6	C(163)-C(162)-C(161)	120.7(6)
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.1	C(163)-C(162)-H(162)	119.7
N(161)-C(16)-N(11)	108.5(4)	C(161)-C(162)-H(162)	119.7
N(161)-C(16)-C(15)	116.4(4)	C(162)-C(163)-C(164)	121.6(7)
N(11)-C(16)-C(15)	107.9(4)	C(162)-C(163)-H(163)	119.2
N(161)-C(16)-H(16)	107.9	C(164)-C(163)-H(163)	119.2
N(11)-C(16)-H(16)	107.9	C(165)-C(164)-C(163)	117.5(6)
C(15)-C(16)-H(16)	107.9	C(165)-C(164)-H(164)	121.2
N(21)-C(22)-C(23)	123.6(4)	C(163)-C(164)-H(164)	121.2
N(21)-C(22)-H(22)	118.2	C(164)-C(165)-C(166)	122.6(7)
C(23)-C(22)-H(22)	118.2	C(164)-C(165)-H(165)	118.7
C(22)-C(23)-C(231)	120.7(5)	C(166)-C(165)-H(165)	118.7
C(22)-C(23)-C(24)	120.7(5)	C(165)-C(166)-C(161)	120.2(7)
C(231)-C(23)-C(24)	118.7(5)	C(165)-C(166)-H(166)	119.9
C(23)-C(24)-C(25)	108.7(4)	C(161)-C(166)-H(166)	119.9
C(23)-C(24)-H(24A)	109.9	C(216)-C(211)-C(212)	119.7(4)
C(25)-C(24)-H(24A)	109.9	C(216)-C(211)-N(21)	120.3(4)
C(23)-C(24)-H(24B)	109.9	C(212)-C(211)-N(21)	120.0(4)
C(25)-C(24)-H(24B)	109.9	C(213)-C(212)-C(211)	119.0(5)
H(24A)-C(24)-H(24B)	108.3	C(213)-C(212)-H(212)	120.5
C(26)-C(25)-C(24)	111.5(4)	C(211)-C(212)-H(212)	120.5
C(26)-C(25)-H(25A)	109.3	C(212)-C(213)-C(214)	120.9(5)
C(24)-C(25)-H(25A)	109.3	C(212)-C(213)-H(213)	119.6
C(26)-C(25)-H(25B)	109.3	C(214)-C(213)-H(213)	119.6
C(24)-C(25)-H(25B)	109.3	C(215)-C(214)-C(213)	120.1(5)
H(25A)-C(25)-H(25B)	108	C(215)-C(214)-H(214)	119.9
N(261)-C(26)-N(21)	107.8(3)	C(213)-C(214)-H(214)	119.9
N(261)-C(26)-C(25)	115.2(4)	C(214)-C(215)-C(216)	121.5(5)
N(21)-C(26)-C(25)	108.4(4)	C(214)-C(215)-H(215)	119.3
N(261)-C(26)-H(26)	108.4	C(216)-C(215)-H(215)	119.3
N(21)-C(26)-H(26)	108.4	C(215)-C(216)-C(211)	118.7(5)
C(25)-C(26)-H(26)	108.4	C(215)-C(216)-H(216)	120.6
C(112)-C(111)-C(116)	121.1(4)	C(211)-C(216)-H(216)	120.6
C(112)-C(111)-N(11)	120.6(4)	O(2)-C(231)-C(23)	122.5(6)
C(116)-C(111)-N(11)	118.3(4)	O(2)-C(231)-C(232)	115.4(5)
C(111)-C(112)-C(113)	119.5(5)	C(23)-C(231)-C(232)	122.1(4)
C(111)-C(112)-H(112)	120.2	F(23)-C(232)-F(22)	106.3(5)
C(113)-C(112)-H(112)	120.3	F(23)-C(232)-F(21)	106.6(5)
C(114)-C(113)-C(112)	119.7(5)	F(22)-C(232)-F(21)	104.5(5)
C(114)-C(113)-H(113)	120.2	F(23)-C(232)-C(231)	111.4(5)
C(112)-C(113)-H(113)	120.2	F(22)-C(232)-C(231)	111.6(5)
C(115)-C(114)-C(113)	120.5(5)	F(21)-C(232)-C(231)	115.9(5)
C(115)-C(114)-H(114)	119.8	N(261)-C(261)-C(266)	122.5(5)
C(113)-C(114)-H(114)	119.8	N(261)-C(261)-C(262)	118.7(5)
C(114)-C(115)-C(116)	121.6(5)	C(266)-C(261)-C(262)	118.7(5)
C(114)-C(115)-H(115)	119.2	C(263)-C(262)-C(261)	119.5(7)
C(116)-C(115)-H(115)	119.2	C(263)-C(262)-H(262)	120.3
C(111)-C(116)-C(115)	117.6(5)	C(261)-C(262)-H(262)	120.3
C(111)-C(116)-H(116)	121.2	C(264)-C(263)-C(262)	120.2(7)
C(115)-C(116)-H(116)	121.2	C(264)-C(263)-H(263)	119.9
O(1)-C(131)-C(13)	123.3(6)	C(262)-C(263)-H(263)	119.9
O(1)-C(131)-C(132)	114.7(6)	C(265)-C(264)-C(263)	119.6(7)
C(13)-C(131)-C(132)	122.0(4)	C(265)-C(264)-H(264)	120.2
F(12)-C(132)-F(13)	105.5(5)	C(263)-C(264)-H(264)	120.2
F(12)-C(132)-F(11)	106.3(6)	C(264)-C(265)-C(266)	121.8(8)
F(13)-C(132)-F(11)	105.5(5)	C(264)-C(265)-H(265)	119.1
F(12)-C(132)-C(131)	115.3(5)	C(266)-C(265)-H(265)	119.1
F(13)-C(132)-C(131)	111.2(6)	C(265)-C(266)-C(261)	120.2(7)
F(11)-C(132)-C(131)	112.4(5)	C(265)-C(266)-H(266)	119.9
C(162)-C(161)-C(166)	117.4(5)	C(261)-C(266)-H(266)	119.9
C(162)-C(161)-N(161)	119.9(5)	C(12)-N(11)-C(111)	120.5(4)

C(12)-N(11)-C(16)	120.0(4)
C(111)-N(11)-C(16)	119.0(4)
C(22)-N(21)-C(211)	121.1(4)
C(22)-N(21)-C(26)	119.7(4)
C(211)-N(21)-C(26)	118.5(4)
C(161)-N(161)-C(16)	123.6(4)
C(161)-N(161)-H(161)	118.2
C(16)-N(161)-H(161)	118.2
C(261)-N(261)-C(26)	121.6(4)
C(261)-N(261)-H(261)	119.2
C(26)-N(261)-H(261)	119.2

---

**Tabela 22:** Parâmetros de Substituição Anisotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

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 <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
C(12)	70(3)	69(3)	54(3)	10(2)	-2(2)	-1(2)
C(13)	78(3)	84(3)	66(3)	24(3)	-4(3)	5(3)
C(14)	109(5)	93(4)	103(5)	43(4)	-12(4)	16(3)
C(15)	103(4)	70(3)	98(5)	15(3)	4(4)	22(3)
C(16)	87(4)	57(2)	67(3)	4(2)	13(3)	5(2)
C(22)	72(3)	62(3)	59(3)	-8(2)	0(2)	1(2)
C(23)	91(4)	83(3)	54(3)	-13(2)	5(3)	5(3)
C(24)	122(5)	84(3)	81(4)	-28(3)	4(4)	24(3)
C(25)	115(5)	62(3)	86(4)	-4(3)	-6(3)	21(3)
C(26)	88(4)	54(2)	57(3)	2(2)	-15(2)	5(2)
C(111)	74(3)	59(2)	42(2)	2(2)	-6(2)	-8(2)
C(112)	94(4)	61(3)	46(3)	-1(2)	-8(2)	-2(2)
C(113)	106(4)	68(3)	63(3)	1(2)	-24(3)	4(3)
C(114)	104(4)	85(4)	62(3)	16(3)	-26(3)	-6(3)
C(115)	107(4)	110(4)	44(3)	1(3)	0(3)	-11(4)
C(116)	83(3)	95(4)	50(3)	1(2)	1(2)	10(3)
C(131)	79(4)	120(5)	66(4)	33(3)	-11(3)	5(3)
C(132)	87(4)	148(6)	41(3)	8(3)	-9(3)	-26(4)
C(161)	92(4)	55(3)	65(3)	9(2)	-9(3)	11(2)
C(162)	94(4)	73(3)	80(4)	7(3)	4(3)	1(3)
C(163)	106(5)	85(4)	110(5)	30(4)	-6(4)	-19(4)
C(164)	109(5)	69(3)	133(6)	6(4)	-45(5)	-5(3)
C(165)	128(6)	85(4)	119(6)	-22(4)	-42(5)	13(4)
C(166)	112(4)	71(3)	84(4)	-13(3)	-15(3)	12(3)
C(211)	66(3)	58(2)	52(3)	-3(2)	-5(2)	-2(2)
C(212)	97(4)	64(3)	54(3)	-2(2)	0(3)	7(3)
C(213)	117(5)	60(3)	81(4)	-7(3)	19(3)	8(3)
C(214)	107(4)	77(3)	79(4)	-18(3)	21(3)	-10(3)
C(215)	100(4)	106(4)	47(3)	-5(3)	1(3)	-11(3)
C(216)	86(3)	81(3)	51(3)	-2(2)	-10(2)	1(3)
C(231)	82(4)	117(5)	46(3)	-16(3)	2(3)	13(3)
C(232)	76(4)	134(5)	47(3)	10(3)	5(3)	-4(4)
C(261)	91(4)	62(3)	66(3)	-13(2)	-2(3)	9(3)
C(262)	104(4)	91(4)	82(4)	-26(3)	-12(4)	-4(3)
C(263)	107(5)	102(5)	137(7)	-42(5)	6(5)	-28(4)
C(264)	126(6)	66(4)	201(10)	-20(5)	69(7)	-10(4)
C(265)	126(6)	79(4)	142(7)	21(4)	33(5)	1(4)
C(266)	98(4)	72(3)	94(4)	20(3)	8(3)	5(3)
O(1)	142(4)	168(4)	78(3)	47(3)	-30(3)	-1(4)
O(2)	153(4)	167(5)	67(3)	-41(3)	22(3)	-6(4)
F(11)	139(3)	183(4)	56(2)	-7(2)	-20(2)	-21(3)
F(12)	128(3)	105(2)	88(2)	13(2)	-29(2)	-19(2)
F(13)	110(3)	214(4)	75(2)	-22(3)	18(2)	-63(3)
F(21)	119(3)	103(2)	88(2)	15(2)	17(2)	-9(2)
F(22)	91(2)	176(4)	82(2)	13(2)	-14(2)	-36(2)
F(23)	133(3)	184(4)	53(2)	23(2)	1(2)	-24(3)
N(11)	82(3)	62(2)	47(2)	7(2)	-1(2)	1(2)
N(21)	86(3)	59(2)	49(2)	-7(2)	-3(2)	1(2)
N(161)	94(3)	48(2)	76(3)	-2(2)	18(2)	4(2)
N(261)	87(3)	46(2)	68(2)	8(2)	-15(2)	2(2)

**Tabela 23:** Coordenadas de hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição isotrópica para o composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

	x	y	z	U(eq)
H(12)	6190	683	8452	77
H(14A)	5384	1645	7004	122
H(14B)	7243	1590	7099	122
H(15A)	5151	1632	9088	109
H(15B)	6447	1922	8764	109
H(16)	7327	1548	10347	84
H(22)	1090	729	3852	77
H(24A)	2426	1612	5284	115
H(24B)	583	1693	5359	115
H(25A)	343	1701	3265	105
H(25B)	1747	1964	3609	105
H(26)	2438	1588	1989	80
H(112)	8750	495	9508	80
H(113)	9384	119	11127	95
H(114)	8569	272	13049	100
H(115)	7064	765	13352	104
H(116)	6388	1152	11752	91
H(162)	11493	1750	8032	99
H(163)	13082	2235	8471	120
H(164)	12612	2593	10160	125
H(165)	10482	2459	11340	133
H(166)	8817	1984	10915	107
H(212)	3392	476	2849	86
H(213)	4012	112	1245	103
H(214)	3467	293	-694	105
H(215)	2336	838	-1053	102
H(216)	1621	1214	515	88
H(262)	6610	1728	4424	111
H(263)	8238	2229	4097	138
H(264)	7685	2621	2513	157
H(265)	5626	2499	1217	138
H(266)	4001	2010	1494	106
H(161)	9489	1328	8786	87
H(261)	4616	1324	3515	81

**Tabela 24:** Ângulos de torção [°] para o composto sintetizado por Nachtigall.<sup>52</sup>

N(11)-C(12)-C(13)-C(131)	176.4(5)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.0(8)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-23.7(8)
C(131)-C(13)-C(14)-C(15)	157.8(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	54.6(7)
C(14)-C(15)-C(16)-N(161)	62.3(7)
C(14)-C(15)-C(16)-N(11)	-59.8(6)
N(21)-C(22)-C(23)-C(231)	-175.8(5)
N(21)-C(22)-C(23)-C(24)	2.3(9)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	22.5(8)
C(231)-C(23)-C(24)-C(25)	-159.3(5)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-53.0(7)
C(24)-C(25)-C(26)-N(261)	-62.6(7)
C(24)-C(25)-C(26)-N(21)	58.3(6)
C(116)-C(111)-C(112)-C(113)	1.9(7)
N(11)-C(111)-C(112)-C(113)	-177.5(5)
C(111)-C(112)-C(113)-C(114)	-1.7(8)
C(112)-C(113)-C(114)-C(115)	1.4(9)
C(113)-C(114)-C(115)-C(116)	-1.3(9)
C(112)-C(111)-C(116)-C(115)	-1.8(8)
N(11)-C(111)-C(116)-C(115)	177.6(5)
C(114)-C(115)-C(116)-C(111)	1.5(9)
C(12)-C(13)-C(131)-O(1)	-173.9(6)
C(14)-C(13)-C(131)-O(1)	4.6(9)
C(12)-C(13)-C(131)-C(132)	8.0(9)
C(14)-C(13)-C(131)-C(132)	-173.5(6)
O(1)-C(131)-C(132)-F(12)	131.7(6)
C(13)-C(131)-C(132)-F(12)	-50.1(8)
O(1)-C(131)-C(132)-F(13)	-108.4(6)
C(13)-C(131)-C(132)-F(13)	69.9(7)
O(1)-C(131)-C(132)-F(11)	9.6(8)
C(13)-C(131)-C(132)-F(11)	-172.2(6)
C(166)-C(161)-C(162)-C(163)	-0.4(8)
N(161)-C(161)-C(162)-C(163)	-176.7(5)
C(161)-C(162)-C(163)-C(164)	1.1(9)
C(162)-C(163)-C(164)-C(165)	-0.9(10)
C(163)-C(164)-C(165)-C(166)	0.1(10)
C(164)-C(165)-C(166)-C(161)	0.5(10)
C(162)-C(161)-C(166)-C(165)	-0.3(8)
N(161)-C(161)-C(166)-C(165)	175.8(5)
C(216)-C(211)-C(212)-C(213)	0.2(8)
N(21)-C(211)-C(212)-C(213)	178.5(5)
C(211)-C(212)-C(213)-C(214)	0.2(9)
C(212)-C(213)-C(214)-C(215)	0.3(10)
C(213)-C(214)-C(215)-C(216)	-1.2(10)
C(214)-C(215)-C(216)-C(211)	1.5(9)
C(212)-C(211)-C(216)-C(215)	-1.0(8)
N(21)-C(211)-C(216)-C(215)	-179.3(5)
C(22)-C(23)-C(231)-O(2)	175.7(6)
C(24)-C(23)-C(231)-O(2)	-2.4(9)
C(22)-C(23)-C(231)-C(232)	-6.6(9)
C(24)-C(23)-C(231)-C(232)	175.2(5)

O(2)-C(231)-C(232)-F(23)	-11.7(8)
C(23)-C(231)-C(232)-F(23)	170.5(5)
O(2)-C(231)-C(232)-F(22)	106.9(6)
C(23)-C(231)-C(232)-F(22)	-70.9(7)
O(2)-C(231)-C(232)-F(21)	-133.7(6)
C(23)-C(231)-C(232)-F(21)	48.5(7)
N(261)-C(261)-C(262)-C(263)	178.6(5)
C(266)-C(261)-C(262)-C(263)	0.0(8)
C(261)-C(262)-C(263)-C(264)	0.9(10)
C(262)-C(263)-C(264)-C(265)	-1.6(11)
C(263)-C(264)-C(265)-C(266)	1.5(11)
C(264)-C(265)-C(266)-C(261)	-0.6(10)
N(261)-C(261)-C(266)-C(265)	-178.7(6)
C(262)-C(261)-C(266)-C(265)	-0.2(9)
C(13)-C(12)-N(11)-C(111)	-175.7(5)
C(13)-C(12)-N(11)-C(16)	-4.1(7)
C(112)-C(111)-N(11)-C(12)	48.1(7)
C(116)-C(111)-N(11)-C(12)	-131.4(5)
C(112)-C(111)-N(11)-C(16)	-123.6(5)
C(116)-C(111)-N(11)-C(16)	56.9(6)
N(161)-C(16)-N(11)-C(12)	-92.2(5)
C(15)-C(16)-N(11)-C(12)	34.8(6)
N(161)-C(16)-N(11)-C(111)	79.6(5)
C(15)-C(16)-N(11)-C(111)	-153.5(4)
C(23)-C(22)-N(21)-C(211)	173.6(5)
C(23)-C(22)-N(21)-C(26)	3.3(7)
C(216)-C(211)-N(21)-C(22)	137.5(5)
C(212)-C(211)-N(21)-C(22)	-40.8(7)
C(216)-C(211)-N(21)-C(26)	-52.0(6)
C(212)-C(211)-N(21)-C(26)	129.7(5)
N(261)-C(26)-N(21)-C(22)	92.1(5)
C(25)-C(26)-N(21)-C(22)	-33.3(6)
N(261)-C(26)-N(21)-C(211)	-78.5(5)
C(25)-C(26)-N(21)-C(211)	156.1(4)
C(162)-C(161)-N(161)-C(16)	-155.4(5)
C(166)-C(161)-N(161)-C(16)	28.5(7)
N(11)-C(16)-N(161)-C(161)	-161.2(4)
C(15)-C(16)-N(161)-C(161)	76.9(6)
C(266)-C(261)-N(261)-C(26)	-30.0(7)
C(262)-C(261)-N(261)-C(26)	151.5(5)
N(21)-C(26)-N(261)-C(261)	164.9(4)
C(25)-C(26)-N(261)-C(261)	-73.9(6)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

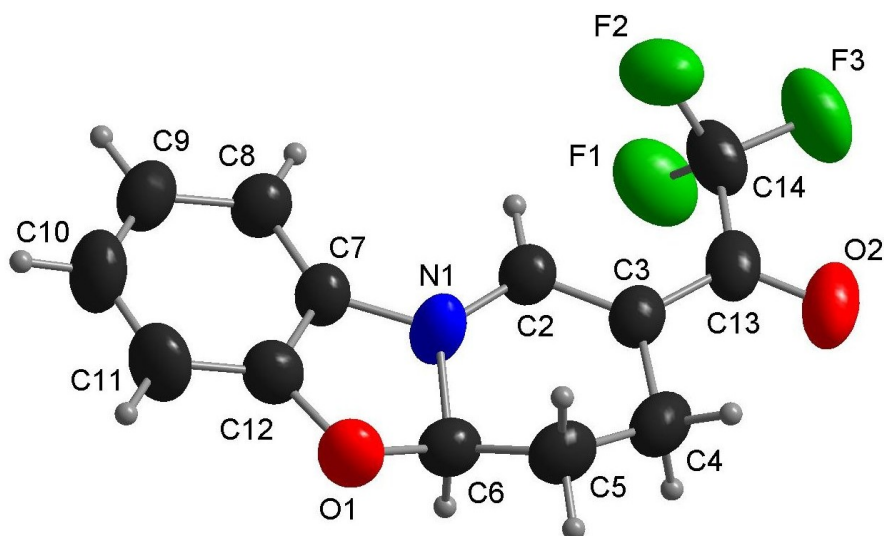


**Tabela 25:** Ligações de Hidrogênio para o composto sintetizado por Nachtigall<sup>52</sup> [Å e °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(161)-H(161)...O(2)#1	0.86	2.28	2.996(6)	141.1
N(261)-H(261)...O(1)	0.86	2.28	2.974(6)	138
C(12)-H(12)...F(12)	0.93	2.25	2.887(6)	125.5
C(22)-H(22)...F(21)	0.93	2.23	2.875(6)	126

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x+1,y,z



### Coleta dos dados de Raios-X para o composto **9d**.

As medidas cristalográficas foram realizadas em um aparelho Bruker Kappa Apex II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo Ka ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ). A estrutura foi resolvida utilizando métodos diretos (SHELXS-97), achando todos os átomos de C, N, O e F. A estrutura foi refinada nas  $F^2$  (SHELXL-97). Os átomos de H foram achados no mapa de densidade diferencial ( $F_o - F_c$ ). A molécula mostrou desordem posicional para o átomo de C6. O maior componente N1-C2-C3-C4-C5-C6 apresenta uma metade do anel em uma conformação em envelope ( $\theta = 53.5(2)^\circ$ ,  $\phi = 260.3(3)^\circ$ ,  $Q = 0.478(3)$ ) enquanto que o menor componente está em uma conformação em meia cadeira ( $\theta = 130.2(3)^\circ$ ,  $\phi = 106.7(4)^\circ$ ,  $Q = 0.578(5)$ ).

Dados cristalinos do composto **9d**:  $C_{10}H_{10}F_3NO_2$ ,  $M = 269.22$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1/c$  (No. 14),  $a = 10.7226(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.2749(6) \text{ \AA}$ ,  $c = 8.3514(3) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 96.423(2)^\circ$ ,  $V = 1181.29(9) \text{ \AA}^3$ ,  $T = 295(2) \text{ K}$ ,  $Z = 4$ ,  $D_c = 1.514 \text{ g/cm}^3$ ,  $\mu = 0.134 \text{ mm}^{-1}$ ,  $3.07 < \theta < 30.02^\circ$ ,  $F(000) = 552$ ; 11806 reflexões medidas, 3412 únicos ( $R_{int} = 0.0273$ ). Índices de concordância finais  $wR_2 = 0.1417$  (all data),  $R_1 [I > \sigma(I)] = 0.0449$ ,  $GoF = 1.075$ . CCDC No. XXXXX

**Tabela 26:** Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto **9d**.

Identification code	RB_NZ_LC	
Empirical formula	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	
Formula weight	269.22	
Temperature	295(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	a = 10.7226(5) Å	α = 90°.
	b = 13.2749(6) Å	β = 96.423(2)°.
	c = 8.3514(3) Å	γ = 90°.
Volume	1181.29(9) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.514 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.134 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	552	
Crystal size	0.25 x 0.25 x 0.1 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.07 to 30.02°.	
Index ranges	-13<=h<=15, -18<=k<=18, -11<=l<=9	
Reflections collected	11806	
Independent reflections	3412 [R(int) = 0.0273]	
Completeness to theta = 30.02°	99 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1 and 0.6882	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3412 / 0 / 189	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.075	
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1281	
R indices (all data)	R1 = 0.0836, wR2 = 0.1417	
Extinction coefficient	0.009(2)	
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.255 e.Å <sup>-3</sup>	

**Tabela 27:** Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **9d**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	2550(1)	1520(1)	304(2)	67(1)
F(1)	6368(1)	1985(1)	2479(1)	94(1)
O(1)	799(1)	892(1)	-1170(1)	68(1)
C(2)	3545(1)	1479(1)	1403(2)	50(1)
F(2)	5142(1)	2127(1)	4303(1)	89(1)
O(2)	5723(1)	-272(1)	3384(2)	86(1)
C(3)	4087(1)	589(1)	1904(2)	52(1)
F(3)	6819(1)	1274(1)	4759(1)	105(1)
C(4)	3502(2)	-390(1)	1275(2)	66(1)
C(5)	2166(3)	-256(2)	525(3)	63(1)
C(6)	2072(2)	606(2)	-618(3)	56(1)
C(5B)	2502(2)	-230(2)	-91(3)	66(2)
C(6B)	1622(6)	588(4)	270(8)	49(2)
C(7)	1789(1)	2334(1)	-242(2)	51(1)
C(8)	1931(1)	3350(1)	-24(2)	56(1)
C(9)	972(2)	3955(1)	-734(2)	66(1)
C(10)	-64(2)	3549(1)	-1592(2)	82(1)
C(11)	-203(2)	2519(1)	-1822(2)	77(1)
C(12)	747(1)	1924(1)	-1131(2)	55(1)
C(13)	5208(2)	523(1)	2980(2)	59(1)
C(14)	5879(2)	1480(1)	3647(2)	68(1)

**Tabela 28:** Comprimentos de ligação [Å] e ângulos [°] para o composto **9d**.

Bond lengths [Å] and angles [°] for ZNLC.

N(1)-C(2)	1.3283(19)	C(11)-C(12)	1.365(2)
N(1)-C(7)	1.3998(18)	C(11)-H(11)	0.93
N(1)-C(6)	1.496(2)	C(13)-C(14)	1.533(3)
N(1)-C(6B)	1.586(6)		
F(1)-C(14)	1.3387(19)	C(2)-N(1)-C(7)	130.61(12)
O(1)-C(12)	1.3718(18)	C(2)-N(1)-C(6)	121.69(13)
O(1)-C(6)	1.441(2)	C(7)-N(1)-C(6)	107.69(13)
O(1)-C(6B)	1.466(6)	C(2)-N(1)-C(6B)	115.7(2)
C(2)-C(3)	1.3607(19)	C(7)-N(1)-C(6B)	104.7(2)
C(2)-H(2)	0.93	C(6)-N(1)-C(6B)	34.9(2)
F(2)-C(14)	1.327(2)	C(12)-O(1)-C(6)	107.13(12)
O(2)-C(13)	1.2205(18)	C(12)-O(1)-C(6B)	106.1(2)
C(3)-C(13)	1.420(2)	C(6)-O(1)-C(6B)	37.3(3)
C(3)-C(4)	1.512(2)	N(1)-C(2)-C(3)	122.03(14)
F(3)-C(14)	1.3208(18)	N(1)-C(2)-H(2)	119
C(4)-C(5B)	1.491(3)	C(3)-C(2)-H(2)	119
C(4)-C(5)	1.508(3)	C(2)-C(3)-C(13)	123.39(14)
C(4)-H(4A)	0.97	C(2)-C(3)-C(4)	119.52(14)
C(4)-H(4B)	0.97	C(13)-C(3)-C(4)	117.08(13)
C(5)-C(6)	1.486(4)	C(5B)-C(4)-C(5)	25.45(15)
C(5)-H(5A)	0.97	C(5B)-C(4)-C(3)	112.22(13)
C(5)-H(5B)	0.97	C(5)-C(4)-C(3)	112.36(15)
C(6)-H(6A)	0.98	C(5B)-C(4)-H(4A)	86.1
C(5B)-C(6B)	1.491(7)	C(5)-C(4)-H(4A)	109.1
C(5B)-H(5C)	0.97	C(3)-C(4)-H(4A)	109.1
C(5B)-H(5D)	0.97	C(5B)-C(4)-H(4B)	128.6
C(6B)-H(6B)	0.98	C(5)-C(4)-H(4B)	109.1
C(7)-C(8)	1.3679(19)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.1
C(7)-C(12)	1.382(2)	H(4A)-C(4)-H(4B)	107.9
C(8)-C(9)	1.384(2)	C(6)-C(5)-C(4)	110.6(2)
C(8)-H(8)	0.93	C(6)-C(5)-H(5A)	109.5
C(9)-C(10)	1.364(3)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(9)-H(9)	0.93	C(6)-C(5)-H(5B)	109.5
C(10)-C(11)	1.386(3)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
C(10)-H(10)	0.93	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1

O(1)-C(6)-C(5)	113.67(19)	C(3)-C(13)-C(14)	120.52(13)
O(1)-C(6)-N(1)	102.09(14)	F(3)-C(14)-F(2)	106.67(14)
C(5)-C(6)-N(1)	107.4(2)	F(3)-C(14)-F(1)	106.58(13)
O(1)-C(6)-H(6A)	111.1	F(2)-C(14)-F(1)	106.05(15)
C(5)-C(6)-H(6A)	111.1	F(3)-C(14)-C(13)	112.01(15)
N(1)-C(6)-H(6A)	111.1	F(2)-C(14)-C(13)	114.18(13)
C(6B)-C(5B)-C(4)	111.5(2)	F(1)-C(14)-C(13)	110.87(13)
C(6B)-C(5B)-H(5C)	109.3		
C(4)-C(5B)-H(5C)	109.3		
C(6B)-C(5B)-H(5D)	109.3		
C(4)-C(5B)-H(5D)	109.3		
H(5C)-C(5B)-H(5D)	108		
O(1)-C(6B)-C(5B)	111.7(4)		
O(1)-C(6B)-N(1)	96.9(3)		
C(5B)-C(6B)-N(1)	99.3(4)		
O(1)-C(6B)-H(6B)	115.5		
C(5B)-C(6B)-H(6B)	115.5		
N(1)-C(6B)-H(6B)	115.5		
C(8)-C(7)-C(12)	122.08(13)		
C(8)-C(7)-N(1)	131.78(13)		
C(12)-C(7)-N(1)	106.15(12)		
C(7)-C(8)-C(9)	116.67(14)		
C(7)-C(8)-H(8)	121.7		
C(9)-C(8)-H(8)	121.7		
C(10)-C(9)-C(8)	121.18(15)		
C(10)-C(9)-H(9)	119.4		
C(8)-C(9)-H(9)	119.4		
C(9)-C(10)-C(11)	122.09(15)		
C(9)-C(10)-H(10)	119		
C(11)-C(10)-H(10)	119		
C(12)-C(11)-C(10)	116.70(16)		
C(12)-C(11)-H(11)	121.7		
C(10)-C(11)-H(11)	121.7		
C(11)-C(12)-O(1)	126.79(14)		
C(11)-C(12)-C(7)	121.27(15)		
O(1)-C(12)-C(7)	111.92(12)		
O(2)-C(13)-C(3)	123.58(16)		
O(2)-C(13)-C(14)	115.85(15)		

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Tabela 29:** Parâmetros de substituição anisotrópica ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **9d**.

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

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
N(1)	57(1)	42(1)	95(1)	0(1)	-24(1)	-1(1)
F(1)	86(1)	116(1)	79(1)	15(1)	8(1)	-27(1)
O(1)	59(1)	58(1)	82(1)	-4(1)	-13(1)	-10(1)
C(2)	44(1)	50(1)	56(1)	0(1)	4(1)	2(1)
F(2)	76(1)	101(1)	88(1)	-29(1)	0(1)	6(1)
O(2)	79(1)	86(1)	93(1)	21(1)	5(1)	35(1)
C(3)	51(1)	52(1)	54(1)	4(1)	9(1)	8(1)
F(3)	73(1)	144(1)	90(1)	14(1)	-29(1)	10(1)
C(4)	82(1)	49(1)	68(1)	4(1)	11(1)	10(1)
C(5)	70(2)	47(1)	71(2)	-2(1)	9(1)	-7(1)
C(6)	57(1)	50(1)	60(1)	-5(1)	5(1)	-2(1)
C(5B)	78(5)	51(4)	67(5)	-10(3)	7(4)	-5(3)
C(6B)	50(3)	50(3)	46(3)	-2(2)	1(3)	-8(2)
C(7)	44(1)	49(1)	59(1)	3(1)	-1(1)	2(1)
C(8)	52(1)	51(1)	66(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(9)	67(1)	54(1)	75(1)	7(1)	6(1)	11(1)
C(10)	70(1)	78(1)	94(1)	14(1)	-11(1)	21(1)
C(11)	59(1)	83(1)	83(1)	6(1)	-17(1)	3(1)
C(12)	49(1)	57(1)	59(1)	1(1)	1(1)	-4(1)
C(13)	54(1)	71(1)	55(1)	12(1)	14(1)	19(1)
C(14)	49(1)	94(1)	58(1)	10(1)	-3(1)	9(1)



**Tabela 30:** Coordenadas de Hidrogênio ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de substituição ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para o composto **9d**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	3882	2076	1843	60
H(4A)	3998	-668	478	79
H(4B)	3518	-868	2155	79
H(5A)	1883	-866	-43	75
H(5B)	1627	-136	1363	75
H(6A)	2553	478	-1528	67
H(5C)	2886	-56	-1052	79
H(5D)	2036	-851	-305	79
H(6B)	1207	491	1246	59
H(8)	2636	3622	570	68
H(9)	1034	4651	-623	79
H(10)	-697	3976	-2038	99
H(11)	-908	2247	-2417	92

**ANEXO 4**  
**Atividade Antimicrobiana dos Compostos Sintetizados**

## **7.1. Atividade antimicrobiana**

### **7.1.1. Microorganismos**

Utilizaram-se cepas referência da American Type Culture Collection (ATCC), constituídas de bactérias gram-positivos e gram-negativos, fungos leveduriformes e algas. Os microrganismos sem referência são provenientes de isolado clínico.

#### GRAM-POSITIVOS

*Staphylococcus aureus* ATCC 25923

#### GRAM-NEGATIVOS

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27850

*Salmonella setubal* ATCC19196

#### FUNGOS

*Candida albicans* ATCC 44373

*Candida dubliniensis* CBS 7987

*Candida glabrata* ATCC 10231

*Prototheca zoopfi* (isolado clínico)

*Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo D) ATCC 28952

*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601

### **7.1.2. Padrões utilizados nos ensaios microbiológicos**

As substâncias padrões utilizadas foram os seguintes antibióticos: Amoxicilina (978,9µg/mg) e Nistatina (2464,38UI/mg), as quais foram preparadas conforme FDA.<sup>55</sup>

### **7.1.3. Meios de Cultura**

Para a manutenção das cepas dos microrganismos padrões foram feitos repiques a cada 15 dias, em tubos de ensaio com Ágar simples

e Ágar Sabouraud-dextrose inclinados, para bactérias e fungos respectivamente. A incubação deu-se a 37°C por 24 horas. Posteriormente, retirados da estufa e mantidos à temperatura ambiente até o momento da elaboração do experimento.

■ Ágar sabouraud

Peptona .....	10,0g
Dextrose .....	40,0g
Ágar-ágar .....	15,0g
Água destilada .....	1000,0mL

Reidratou-se em 1000,0 mL de água destilada 65,0g do meio, com aquecimento até a fusão do ágar. Posteriormente cerca de 5,0 mL foram distribuídos em tubos de ensaio 16X150mm e esterilizados em autoclave a 120°C por 20 minutos. Após a esterilização, os tubos foram mantidos inclinados até a sua solidificação.

■ Ágar simples

Caldo nutriente .....	8,0g
Ágar-ágar .....	15,0g
Água destilada .....	1000mL

O meio foi dissolvido em água destilada, e colocado volumes de 5,0mL em tubos de ensaio 16X150 mm, tamponados com algodão e esterilizados em autoclave a 120°C, durante 15 minutos. Após a esterilização, os tubos eram mantidos inclinados até a solidificação do meio.

#### 7.1.4. Preparação dos inóculos bacterianos e fúngicos

As culturas bacterianas e fúngicas, foram semeadas em Caldo de Caseína- Soja.

■ Caldo de Caseína-Soja

Caseína tratada por suco pancreático .....	17,0g
Farinha de soja por digestão papaínica .....	3,0g

Dextrose .....	2,5g
Fosfato de potássio dibásico .....	2,5g
Cloreto de sódio .....	5,0g
Água destilada .....	1000,0mL

#### **7.1.5. Avaliação da Atividade Antimicrobiana**

Para a determinação da atividade das amostras em estudo foi utilizado o seguinte meio de cultura:

##### ■ Ágar Mueller-Hinton

Infuso de carne .....	300g
Caseína hidrolisada .....	17,5g
Amido .....	1,5g
Ágar-ágar .....	17,0g
Água destilada .....	1000,0mL

Preparado conforme as instruções do fabricante, reidratar 38,0g em água destilada, em seguida esterilizar em autoclave por 15 minutos a 120°C.

#### **7.1.6. Preparação das suspensões dos microrganismos (inóculos)**

Utilizando-se uma alça de platina esterilizada, transferiu-se as culturas de 24 horas dos microrganismos padrões em ágar simples inclinado para tubos de ensaio contendo 5,0mL de uma solução salina estéril. A densidade foi então ajustada em espectrofotômetro a 530nm, até atingir 80 a 82% de transmitância (0,08 a 0,10 de absorvância). Obteve-se, assim um inóculo contendo aproximadamente  $10^8$  UFC/mL denominada de “suspensão concentrada”.

### 7.1.7. Determinação da atividade antimicrobiana pelo Método de Bioautografia

A atividade antimicrobiana pelo método de Bioautografia foi realizada de acordo com Hostettmann e colaboradores<sup>56</sup> e Hamburger & Hostettmann.<sup>57</sup> Para a concretização deste, utilizaram-se placas de Petri de 10X100 mm de diâmetro, onde foram depositadas as cromatoplasmas com as amostras a serem analisadas. As concentrações de amostras testadas foram 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12; 1,56 e 0,78 µg/aplicação. Em seguida, foram adicionados 10mL do meio de cultura liquefeito e inoculado com o microrganismo padrão sobre as cromatoplasmas. Após a solidificação do meio, as placas de Petri foram incubadas conforme o período de tempo preconizado pela metodologia para cada tipo de microrganismo. Decorrido o período de incubação, as cromatoplasmas foram reveladas com uma solução aquosa de cloreto 2,3,5 trifenil tetrazóleo (20mg/mL), e incubadas a 30°C durante 24 horas. A leitura foi realizada determinando-se como quantidade inibitória mínima (QIM), a menor concentração da substância, na qual houve o aparecimento de halo de inibição frente aos diferentes microrganismos testados. Na **Tabela 30** estão mostrados os resultados obtidos através dos ensaios microbiológicos realizados com os compostos sintetizados neste trabalho.

**Tabela 31:** Atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos sintetizados (MIC<sup>a</sup> µg).

Comp.	Bactérias				Fungos				Alga	
	S. a. <sup>b</sup>	K. p. <sup>c</sup>	E. c. <sup>d</sup>	P. a. <sup>e</sup>	C. a. <sup>f</sup>	C. d. <sup>g</sup>	C. g. <sup>h</sup>	C. n. <sup>i</sup>	S. c. <sup>j</sup>	P. z. <sup>k</sup>
<b>9b</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>8d</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>7b</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	50	25	50	> 100	> 100
<b>7c</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>8b</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	100	> 100	> 100
<b>6c</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>9d</b>	100	> 100	> 100	> 100	> 100	50	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>7a</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>9a</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>6a</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	100	100
<b>6b</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>9c</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	50
<b>8a</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<b>8c</b>	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
A <sup>l</sup>	0,32	0,32	0,8	0,8						
N <sup>m</sup>					0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8

<sup>a</sup> Quantidade inibitória mínima

Microrganismos: <sup>b</sup>*Staphylococcus aureus*; <sup>c</sup>*Klebsiella pneumoniae*; <sup>d</sup>*Escherichia coli*;

<sup>e</sup>*Pseudomonas aeruginosa*; <sup>f</sup>*Candida albicans*; <sup>g</sup>*Candida dubliniensis*; <sup>h</sup>*Candida glabrata*;

<sup>i</sup>*Cryptococcus neoformans*; <sup>j</sup>*Saccharomyces cerevisiae*; <sup>k</sup>*Prototheca zopfii*

<sup>l</sup> Amoxicilina

<sup>m</sup> Nistatina

Os ensaios microbiológicos foram realizados no Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Sydney H. Alves.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.  
This page will not be added after purchasing Win2PDF.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)