



UFSM

**CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE TRIAZOLOPIRIMIDINAS 7-TRICLOROMETIL E
TRIAZOLOPIRIMIDINONAS SUBSTITUÍDAS A PARTIR DE
REAÇÕES ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-
ONAS E 3-AMINO-1*H*-1,2,4-TRIAZÓIS**

Laura de Andrade Souza

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2013

**Síntese de triazolopirimidinas 7-triclorometil e triazolopirimidinonas
substituídas a partir de reações entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-
alquen-2-onas e 3-amino-1*H*-1,2,4-triazóis**

POR

Laura de Andrade Souza

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

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS, Brasil.

2013

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

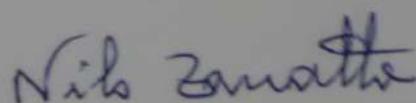
A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO

SÍNTESE DE TRIAZOLOPIRIMIDINAS 7-TRICLOROMETIL E
TRIAZOLOPIRIMIDINONAS SUBSTITUÍDAS A PARTIR DE
REAÇÕES ENTRE 4-ALCÓXI-1,1,1-TRICLORO-3-ALQUEN-2-
ONAS E 3-AMINO-1H-1,2,4-TRIAZÓIS

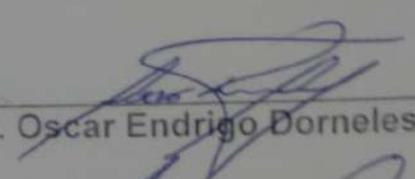
ELABORADA POR
LAURA DE ANDRADE SOUZA

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

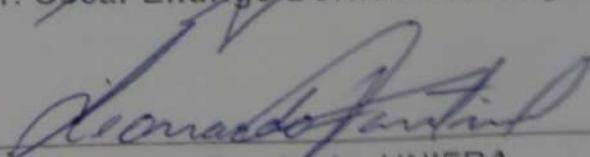
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador – UFSM



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues- UFSM



Prof. Dr. Leonardo Fantinel – UNIFRA

Santa Maria, 2 de agosto de 2013

...Às vezes nosso único limite somos nós mesmos!

*Obrigada pela dedicação, pela amizade,
pelo companheirismo. Obrigada pelos
ensinamentos, pelos sermões, pelos castigos,
pelas palmadas e, principalmente, pelos
exemplos. Eles são valiosíssimos. Obrigada
pelos agrados e especialmente pelos
desagrados. Assim, eu pude ver que na vida
nem tudo é como a gente quer. Aprendi a ter
limites a ser mais “gente”. Obrigada pela
caminhada, pela luta. Aprendi com vocês a
ter coragem, a não desanimar, a saborear a
vitória. Obrigada pelas mãos entrelaçadas
na minha, doando-me confiança, na certeza
de estar indo por caminhos seguros e na
certeza de que terei sempre onde me
amparar caso eu tropece. Obrigada por tudo
que vocês planejaram e fizeram, por tudo
que planejaram e não fizeram e pelo o que
fizeram sem planejar.*

AMO VOCÊS!

Aos meus pais Cezar e Vera, meus irmãos Vitor e
Rodrigo e aos meus tios Flávio e Elenir.

*"Tenho amigos que não sabem o quanto são meus amigos.
Não percebem o amor que lhes devoto e a absoluta necessidade que tenho
deles.(...)
E eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os
meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos!
Se um deles morrer, eu ficarei torto para um lado.
Por isso é que, sem que eles saibam, eu rezo pela vida deles.
Se alguma coisa me consome e me envelhece é que a roda furiosa da vida não
me permite ter sempre ao meu lado, morando comigo, andando comigo, falando
comigo, vivendo comigo, todos os meus amigos!"*

Vinícius de Moraes

Dedico este momento aos meus amigos, estando eles presentes ou não nesta caminhada. Em especial, ao eterno amigo **Vinicius Greff**, que por razões maiores nos deixou cedo, mas em tempo suficiente para ficar guardado na memória e no coração.

*Ao professor Nilo Zanatta
o meu especial agradecimento pelo
incentivo e orientação neste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de estar nessa caminhada.

Agradeço à toda minha família, que me apoiou e me ajudou nesse trajeto, sem vocês eu não estaria aqui cada um tem um papel fundamental na minha vida. Eu amo vocês!

Agradeço ao meu namorado, Anderson Bortoluzi, que me acompanhou na parte final dessa etapa com muita paciência, zelo e compreensão. Com certeza *“meu riso é mais feliz contigo”*. Te amo!

Aos colegas de laboratório: Adriano, Alessandra, Andreia, Bruna, Carlos, Cássio, Marcio, Mário André, Valquíria e Vanessa, agradeço pela ajuda, pelas conversas, risadas e pelo coleguismo.

Agradeço especialmente à Josi pelo carinho, ajuda, dedicação, preocupação, paciência e por todos os ensinamentos dentro e fora do laboratório. Sou extremamente grata a ti, saibas que tens uma amiga para todas as horas! Adoro-te muito Josi.

Ao Assolan, vulgo Felipe Boz, agradeço por ter ajudado a sintetizar o complexo. Tua ajuda foi essencial para esse trabalho.

Aos professores Oscar Rodrigues e Hélio Bonacorso agradeço pelas correções, dicas e sugestões no exame de qualificação.

Aos funcionários da coordenação da pós-graduação, Ademir e Valéria, agradeço a prontidão em ajudar e o serviço eficiente e competente.

RESUMO

Síntese de triazolopirimidinas 7-triclorometil e triazolopirimidinonas substituídas a partir de reações entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e 3-amino-1*H*-1,2,4-triazóis

Autor: Laura de Andrade Souza

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Uma estratégia sintética foi desenvolvida para a obtenção de novas 7-triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas substituídas a partir da ciclocondensação entre 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (enonas **1**) de fórmula geral: RO-C(R²)=C(R¹)C(O)CCl₃ (onde R = Me, Et; R¹ = H, Me; R-R¹ = -(CH₂)₂, -(CH₂)₃ e R² = H, Me, C₆H₅, 4-F-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄) e 3-amino-1*H*-(1,2,4)-triazol 5-substituídos (**2-4**) (H, SMe CO₂H), através de um único passo reacional, utilizando uma metodologia simples e eficiente.

Em uma segunda etapa, visando explorar a versatilidade sintética do grupo triclorometila, foram realizadas reações de ciclocondensação em meio básico utilizando as enonas **1** e 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazóis (**2-4**) para obter uma série de 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinonas.

As 7-triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas e as respectivas 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidinonas foram obtidas com rendimentos entre 50% a 85%, sendo purificadas através de recristalização em etanol. A reação das enonas **1** com o ácido 3-amino-1*H*-[1,2,4]-triazol-5-carboxílico **4** levou à formação das respectivas triazolopirimidinas, porém, sob todas as condições reacionais testadas, houve a descarboxilação do triazol durante a síntese.

A maior parte das reações de ciclocondensação das enonas **1** com os 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazóis (**2,3**), conduzidas em meio ácido, levaram somente à obtenção do isômero-2,7 das 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas. Com algumas enonas observou-se a formação de uma pequena quantidade do isômero-2,5. Já para a mesma reação de ciclocondensação, realizada em meio básico, as houve a formação de ambos os isômeros das triazolo pirimidinonas dependendo da estrutura da enona utilizada.

Os produtos obtidos neste trabalho foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono-13, Espectrometria de Massas e seus graus de pureza comprovados via Análise Elementar e também foi possível comprovar algumas estruturas por difração de Raios-X.

Palavras chave: 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas, 3-amino-[1,2,4]triazol, 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, enonas

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado
Santa Maria, Agosto de 2013.

ABSTRACT

Synthesis of 7-trichloromethyl triazolopyrimidines and triazolopyrimidinones substituted from reaction between 4-alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones and 3-amino-1*H*-1,2,4-triazole

Author: Laura de Andrade Souza

Advisor: Prof. Dr. Nilo Zanatta

A synthetic strategy was developed for obtaining a series of new 7-trichloromethyl-[1,2,4]-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidines substituted from cyclocondensation reaction between 4-alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones (enones **1**) of the general formula: RO-C(R²)=C(R¹)C(O)CCl₃ (where R = Me, Et, R¹ = H, Me, R-R¹ = -(CH₂)₂, -(CH₂)₃- and R² = H, Me, C₆H₅, 4-F-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄) and 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol-5-substituted (H (**2**), CO₂H (**3**), SMe (**4**)) via a single step reaction using a simple and efficient method.

In a second step, in order to exploit the synthetic versatility of the trichloromethyl group, were performed cyclocondensation reactions in basic medium using the enones **1** and 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazole (**2-4**) to obtain a series of 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidinones.

The 7-trichloromethyl-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pyrimidines and 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidinones were obtained from 50% to 85 % yield, and purified by recrystallization from ethanol. The reaction of enones **1** with 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazole-5-carboxylic acid **4** led to the formation of the respective triazolopyrimidines, however, under all reaction conditions tested, decarboxylation of the triazole was observed.

The most cyclocondensation reaction of enones **1** with 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazole (**2,3**) led only to obtain the 2,7-isomer of the 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidines. With some enones it was observed the formation of a small amount the 2,5 isomer. As for the triazole pyrimidinones were formed on both isomers depending enone used.

The products obtained in this work were characterized by Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen and Carbon-13, Mass Spectrometry and its degree of purity proven via Elemental analysis was also possible to establish some structures by X-ray diffraction.

Key words: 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pyrimidine, 3-amino-[1,2,4]triazole, 4-alkoxy-1,1,1-trichloro-3-alken-2-ones, enones

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE COURSE IN CHEMISTRY
Master's dissertation
Santa Maria, August of 2013

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	20
Tabela 2: Condições reacionais testadas para a reação da enona 1b com o ácido 3-amino-5-carboxílico (4)	26
Tabela 3: Condições reacionais e rendimento dos compostos 5a–e e 6a–f	28
Tabela 4: Dados espectroscópicos dos compostos 5a–e	42
Tabela 5: Dados espectroscópicos dos compostos 6a–f	50
Tabela 6: Condições reacionais testadas.	52
Tabela 7: Condições Reacionais Otimizadas para obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidinonas	55
Tabela 8: Principais deslocamentos químicos dos compostos 7a–f	68
Tabela 9: Dados espectroscópicos dos compostos 7a–f , 7a' , 7e' , 8g–h , 9g	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura das bases nitrogenadas.....	1
Figura 2: Quatro possibilidades de orientação dos anéis heterocíclicos (I) 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina, (II) 1,2,4-triazolo-[1,5-c]pirimidina, (III) 1,2,4-triazolo-[4,3-c]pirimidina e (IV) 1,2,4-triazolo-[4,3-a]pirimidina	2
Figura 3: Exemplo de herbicidas 1,2,4-triazolopirimidina-2-sulfonamidas.....	3
Figura 4: Estrutura do Trapidil	3
Figura 5: Numeração dos compostos sintetizados.....	18
Figura 6: Nomenclatura dos compostos sintetizados de acordo com Hantzch-Widman	19
Figura 7: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 5b	31
Figura 8: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5b , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	32
Figura 9: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 5b , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	33
Figura 10: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5d , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ .34	
Figura 11: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 5d , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	35
Figura 12: Espectro de HMQC do composto 5d	36
Figura 13: Espectro de HMBC do composto 5d	37
Figura 14: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5a e 5a' , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	38
Figura 15: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 5a e 5a' , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	39
Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 5d	40
Figura 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 5a e 5a'	41
Figura 18: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 6e	43
Figura 19: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6e , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆ ..	44
Figura 20: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 6e , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	45
Figura 21: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6a e 6a' , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	46
Figura 22: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto 6a e 6a' , registrado em DMSO- <i>d</i> ₆	47

Figura 23: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 6e	48
Figura 24: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 6a e 6a'	49
Figura 25: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 8g	58
Figura 26: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 8g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	59
Figura 27: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 8g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	60
Figura 28: Espectro COSY do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2- <i>e</i>][1,2,4]triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona (8g)	61
Figura 29: Espectro de HMQC do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona (8g).....	62
Figura 30: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 7a'	63
Figura 31: ORTEP obtido por difração de Raios-X do complexo 12	63
Figura 32: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7a e 7a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	64
Figura 33: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7a e 7a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	65
Figura 34: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	66
Figura 35: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	67
Figura 36: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 7a , 7a'	69
Figura 37: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto 8g	70
Figura 38: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5a , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	95
Figura 39: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 5a , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	95
Figura 40: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	96
Figura 41: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 5b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	96
Figura 42: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	97
Figura 43: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 5c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	97
Figura 44: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	98
Figura 45: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 5d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	98
Figura 46: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 5e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6..	99

Figura 47: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 5e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	99
Figura 48: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6a e 6a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	101
Figura 49: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6a e 6a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	101
Figura 50: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	102
Figura 51: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	102
Figura 52: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	103
Figura 53: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	103
Figura 54: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	104
Figura 55: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	104
Figura 56: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	105
Figura 57: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	105
Figura 58: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 6f , registrado em DMSO- <i>d</i> 6.	106
Figura 59: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	106
Figura 60: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7a e 7a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	108
Figura 61: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7a e 7a' , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	108
Figura 62: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	109
Figura 63: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7b , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	109
Figura 64: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	110
Figura 65: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7c , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	110
Figura 66: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	111
Figura 67: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7d , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	111

Figura 68: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	112
Figura 69: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7e , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	112
Figura 70: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 7f , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	113
Figura 71: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 7f , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	113
Figura 72: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 8g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	114
Figura 73: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 8g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	114
Figura 74: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 8h , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	115
Figura 75: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 8h , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	115
Figura 76: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 9g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	116
Figura 77: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 9g , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	116
Figura 78: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 10 , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	118
Figura 79: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 10 , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	118
Figura 80: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 11 , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	119
Figura 81: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 11 , registrado em DMSO- <i>d</i> 6	119
Figura 82: Espectro HMQC do composto 5d	121
Figura 83: Espectro HMBC do composto 5d	121
Figura 84: Espectro COSY do composto 8g	122
Figura 85: Espectro HMQC do composto 8g	122
Figura 86: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5a e 5a'	124
Figura 87: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5b	124
Figura 88: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5c	125
Figura 89: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5d	125
Figura 90: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5e	126

Figura 91: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6a e 6a'	126
Figura 92: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6b	127
Figura 93: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6c	127
Figura 94: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6d	128
Figura 95: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6e	128
Figura 96: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6f	129
Figura 97: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7a	129
Figura 98: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7a'	130
Figura 99: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7b	130
Figura 100: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7c	131
Figura 101: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7d	131
Figura 102: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7e e 7e'	132
Figura 103: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7f	132
Figura 104: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 8g	133
Figura 105: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 8h	133
Figura 106: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 9g	134
Figura 107: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 10	134

Figura 108: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 11	135
Figura 109: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 5b	137
Figura 110: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 6e	137
Figura 111: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 7a'	138
Figura 112: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 8g	138
Figura 113: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 9g	139
Figura 114: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 10	139
Figura 115: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 11	140
Figura 116: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 12	140

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

TMS- tetrametil silano

J - constante de acoplamiento

J_{C-F} – Constante de acoplamiento carbono-flúor

s- singlete

d- doblete

q- cuarteto

m- multiplete

dd- doblete de dobletes

t.a- temperatura ambiente

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
1.2 Síntese de moléculas com esqueleto 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina	6
2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	18
2.1 Apresentação dos compostos	18
2.1.1 Numeração dos compostos.....	18
2.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados	18
2.2 Obtenção das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas	24
2.3 Obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas 5a-e e 6a-f	25
2.4 Mecanismo proposto para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1-5-a]pirimidinas 5a-e e 6a-f	28
2.5 Identificação dos compostos 5a-e	30
2.6 Identificação dos compostos 6a-f	43
2.7 Obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas 7a-f, 8g-h, 9g	51
2.8 Mecanismo proposto para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1-5-a]pirimidinonas.....	56
2.9 Identificação dos compostos 7a-f, 8g-h e 9g	58
3 DERIVATIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 6b E 8h.	73
3.1 Reação de oxidação do SMe da 7-triclorometil-5-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6b).....	73
3.2 Reação de N-alkilação do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (8h)	74
4 CONCLUSÕES	75
5 PARTE EXPERIMENTAL	76
5.1 Métodos de Identificação.....	76
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹ H e ¹³ C	76
5.1.2 Espectroscopia de Massas.....	76

5.1.3. Ponto de Fusão	77
5.1.4 Análises elementares	77
5.1.5 Solventes e Reagentes	77
5.1.6 Difração de Raios-X.	77
5.2 Procedimento experimental para síntese dos compostos	78
5.2.1 Procedimento geral para a síntese de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas 1a–h	78
5.2.2 Procedimento experimental para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidinas 5a–e e 6a–f	79
5.2.3 Procedimento experimental para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidinonas 7a–f , 8g–h e 9g	84
5.2.4 Procedimento experimental para oxidação do SMe da 5-metil-2-(metiltio)-7-(triclorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina (6a).....	88
5.2.5 Procedimento experimental para a <i>N</i> -alquilação do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2- <i>e</i>][1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona (8h)	89
REFERÊNCIAS	91
ANEXOS	93
ANEXO 1- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidinas (5a–e).....	94
ANEXO 2- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidinas (6a–f).....	100
ANEXO 3- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5- <i>a</i>]pirimidonas (7a–f , 7a' , 7e' , 8g–h , 9g)	107
ANEXO 4- Espectros de Hidrogênio e Carbono-13 para os compostos derivatizados	117
ANEXO 5- Espectros de Duas dimensões (COSY, HMQC, HMBC) dos compostos 5d e 8g.....	120
ANEXO 6- Espectros de Massas para os compostos sintetizados (5a–e , 6a–f , 8g–h , 9g).....	123

ANEXO 7- ORTEP das estruturas moleculares dos compostos obtidos a partir de difratometria de Raios-X de monocristal (5b, 6e, 7a', 10, 11, 12)	136
--	------------

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Dos mais de 20 milhões de compostos químicos registrados, aproximadamente metade, são compostos heterocíclicos.¹ A importância destes é incontestável, uma vez que suas bioatividades são amplamente descritas na literatura. Há um crescimento cada vez maior no estudo desses compostos, especialmente por estarem presentes na estrutura de fármacos, defensivos agrícolas e em um número considerável de moléculas essenciais à vida, como as bases nitrogenadas (**Figura 1**).²

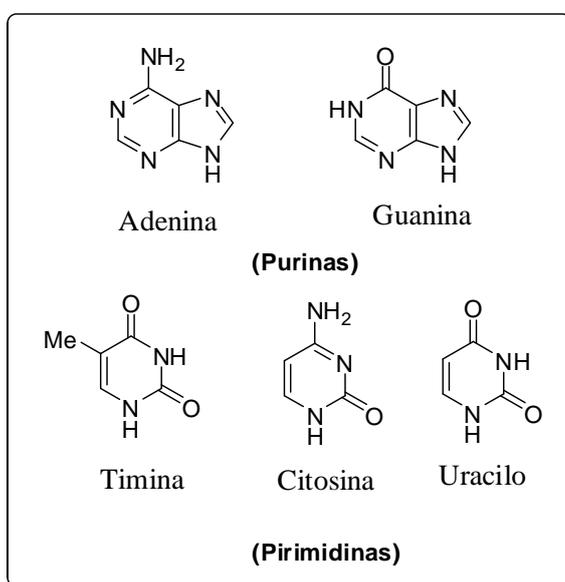


Figura 1: Estrutura das bases nitrogenadas

Entre os heterociclos mais versáteis, encontram-se os triazóis e as pirimidinas, os quais apresentam atividade analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, entre outras.³ Os 3-amino-1,2,4-triazóis quando fundidos a anéis

¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Willey-VHC Verlag GmbH and Co. KGaA, 2^a ed. **2003**.

² Salgado, A.; Varela, C.; Collazo, A.M.G.; García, F.; Pevarello, P.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *J. Mol. Struct.*, **2011**, *13*, 987.

³ (a) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087. (b) Wadsworth, H. J.; Jenkins, S. M.; Orlek, B. S.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Brown, F.; Riley, G. J.; Graves, D.; Hawlins, J.; Naylor, C. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280. (c) Naito, Y.; Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019

heterocíclicos, particularmente, apresentam atividade antifúngica, antibacteriana⁴, anticonvulsivante e antidepressiva.⁵

A condensação de anéis 1,2,4-triazóis a anéis pirimidínicos dá origem a heterociclos bicíclicos denominados triazolopirimidinas. Há quatro diferentes possibilidades de orientação para o sistema condensado (**Figura 2**), sendo entre estes, as 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas (**I**) termodinamicamente mais estáveis.⁶

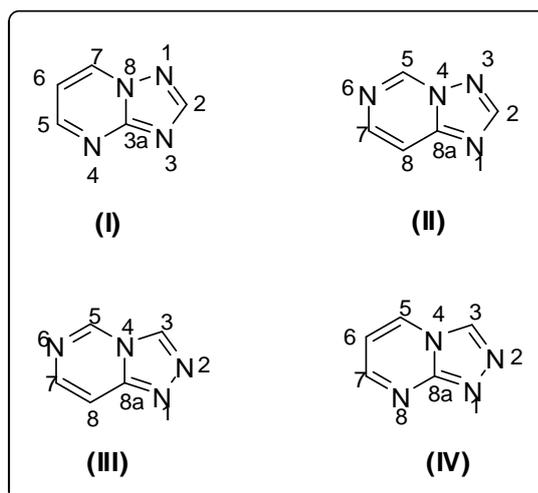


Figura 2: Quatro possibilidades de orientação dos anéis heterocíclicos (**I**) 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidina, (**II**) 1,2,4-triazolo-[1,5-*c*]pirimidina, (**III**) 1,2,4-triazolo-[4,3-*c*]pirimidina e (**IV**) 1,2,4-triazolo-[4,3-*a*]pirimidina

Na agroquímica, as triazolopirimidina-2-sulfonamidas são um dos mais importantes grupos de herbicidas responsáveis pela inibição da enzima acetohidroxiácido sintase (AHAS). Essa enzima é conhecida por catalisar a síntese de cadeias ramificadas incluindo os aminoácidos leucina, valina e a isoleucina; há estudos demonstrando que as triazolopirimidina-2-sulfonamidas competem com a leucina na ligação com as AHAS isoladas do algodão.

Atualmente, pelo menos sete herbicidas 1,2,4-triazolopirimidina-2-sulfonamidas são comercialmente disponíveis. Entre eles estão o Flumetsulam (FS), Metosulam (**Figura 3**), dos quais o FS, *N*-2,6-difluorofenil-5-metil-1,2,4-triazolo-(1,5-*a*)pirimidina-2-sulfonamida, é o primeiro produto amplamente adotado para o controle de plantas daninhas de folhas largas e gramíneas.⁷

⁴ Yang, G.-F.; Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.

⁵ Sarges, S.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L. A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240.

⁶ Quirós, M.; Salas, J. M.; Sawsan, S.; Haj, M. A.; *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 824.

⁷ Chen, C.-N.; Chen, Q.; Liu, Y.-C.; Zhu, X.-L.; Niu, C.-W.; Xi, Z.; Yang, G.-F.; *Bioorg. & Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4897.

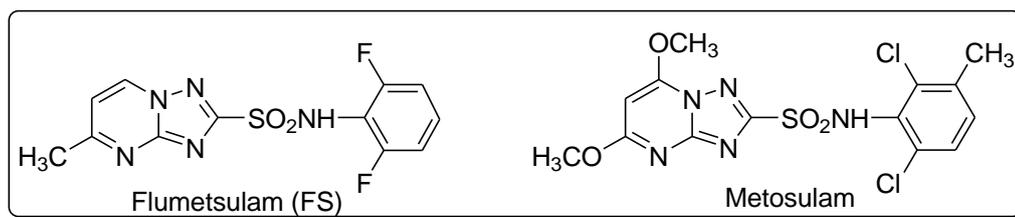


Figura 3: Exemplo de herbicidas 1,2,4-triazolopirimidina-2-sulfonamidas

Dos derivados das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas conhecidos por possuírem potente atividade farmacológica, destaca-se o Trepidil (7-(dietilamino)-5-metil-[1,2,4]triazol-[1,5-a]pirimidina) (**Figura 4**), o qual é um fármaco utilizado como vasodilatador coronariano.⁸

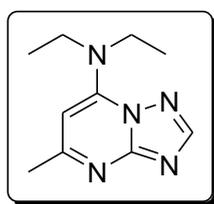


Figura 4: Estrutura do Trepidil

Além disso, as triazolopirimidinas também são muito versáteis como ligantes em complexos, pois apresentam vários átomos de nitrogênios com pares de elétrons disponíveis, que se ligam a ácidos de Lewis, como os íons metálicos. No que diz respeito às suas propriedades biológicas, estas moléculas bicíclicas e alguns de seus complexos metálicos têm se mostrado ativos contra diversas espécies, como *Leishmania* spp. e *Trypanosoma cruzi*.⁹

As 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, devido a semelhança das propriedades químicas a sistemas 1,3-dicarbonílicos, apresentam um alto potencial sintético e são consideradas compostos interessantes para a obtenção de moléculas heterocíclicas trihalometiladas,¹⁰ sendo facilmente obtidas através de reações de acilação.^{11,12}

⁸ Sato, Y.; Shimoji, Y.; Fujita, H.; Nishino, H.; Mizuno, H.; Kobayashi, S.; Kamakura, S.; *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 927.

⁹ Caballero, A. B. e col.; *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 770.

¹⁰ Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 1392. e Zanatta, N. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435

¹¹ Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. E. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *Quimica Nova*, **1994**, *17*, 24.

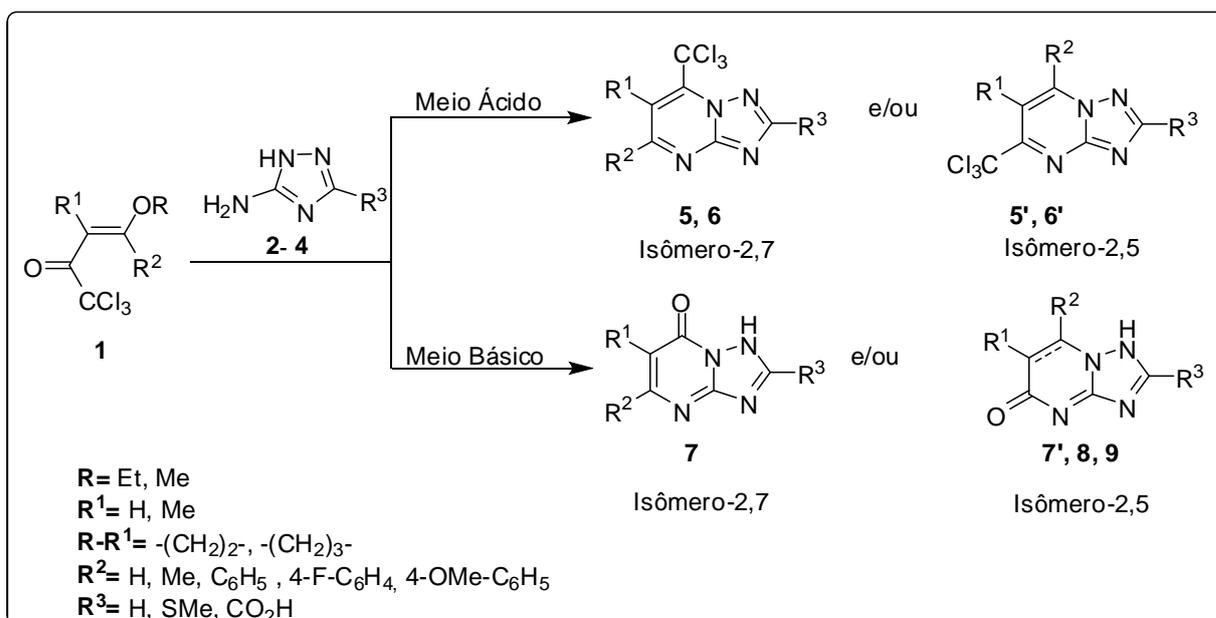
¹² Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, F.; Krimmer, S.; *Synthesis* **1991**, *6*, 483.

Com o controle das condições reacionais a versatilidade das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas não fica somente restrita à obtenção de heterociclos halogenados. Quando as reações são realizadas em meio básico ocorre a reação clássica do halofórmio (reação halofórmica), havendo a eliminação do grupo triclorometila, obtendo assim, heterociclos carbonilados¹³. Esses heterociclos carbonilados são normalmente obtidos através de reações com β -dicarbonílicos tais como β -cetoésteres ou ésteres α,β -insaturados.

Considerando que as 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas apresentam importância biológica já reconhecida e que moléculas análogas ainda não exploraram a presença do grupo triclorometila, este trabalho tem por objetivo:

1. Sintetizar uma série inédita de 7-triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas (**5,6**) a partir de reações entre as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1**) e os 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazóis (**2–4**) (**Esquema 1**)
2. Explorar a versatilidade sintética do grupamento triclorometila, em meio básico, para promover a eliminação do grupamento clorado, sintetizando assim uma série de 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinonas (**7–9**) (**Esquema 1**).

Esquema 1:



¹³ Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P; *Tetrahedron Lett.*; **2002**, 43, 9315.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

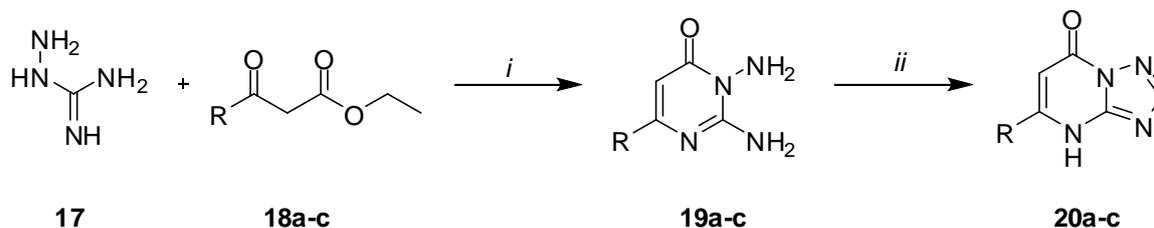
Esta revisão da literatura tem por objetivo destacar os principais trabalhos já realizados que estão diretamente relacionados com os compostos desenvolvidos nessa dissertação.

1.1 Síntese das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas

A haloacetilação de enol éteres, enol éteres cíclicos e de acetais é muito explorada pelo grupo de pesquisa NUQUIMHE; e leva à obtenção de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**16a–j**). Essas enonas têm sido utilizadas cada vez mais como precursores para a síntese regioseletiva de compostos heterocíclicos de 5, 6 e 7 membros.⁴

A literatura sobre a preparação das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas e sua utilização como 1,3-dieletrófilos é muito ampla. De maneira geral, são preparadas a partir de acilações de enol éteres cíclicos e acíclicos (**13a–d**) e de acetais (**15a–j**), derivados de cetonas não simétricas (**14a–j**). Essas reações são realizadas empregando cloreto de tricloroacetila como agente acilante, piridina como base e diclorometano ou clorofórmio como solvente (**Esquema 2**).^{10,11,12,14}

¹⁴ (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. E. C.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Siqueira, G. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1619

Esquema 3:

i) EtOH, EtONa, Refluxo, 3.5h, (17- 64%)

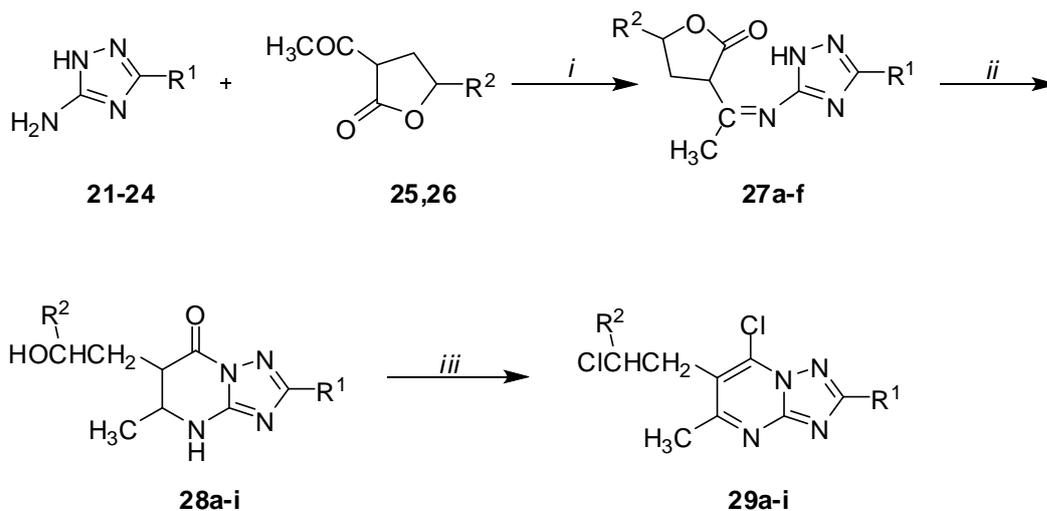
ii) HCOOH, Refluxo, 8h, (45- 80%)

R= H, CH₃, C₆H₅

Em 1980, Yasunobu Sato e col.⁸ desenvolveram uma rota sintética para a formação dessas triazolopirimidinas, a fim de testar sua atividade vasodilatadora, uma vez que o composto Trapidil é utilizado como fármaco vasodilatador.

A síntese se inicia através da condensação entre os 3-aminotriazóis (**21–24**) e os apropriados α -acetil- γ -butirolactona (**25–26**) em etanol na presença de trifluoreto de boro, levando aos produtos 3-[[1-(tetraidro-2-oxo-3-furil)etileno]diamino]triazol (**27a–f**), que são prontamente ciclizados quando em solução aquosa básica, obtendo então as 6-(hidroxialquil)-triazolopirimidin-7-(4*H*)-ona (**28a–i**). Logo após, é feita a cloração dos compostos **28a–i** utilizando oxiclureto de fósforo para a obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas (**29a–i**) de interesse (**Esquema 4**).

Esquema 4



i) $\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$, EtOH, t.a., 72h, (50- 88%)

ii) $\text{Et}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$, t.a, 18h (17- 89%)

iii) POCl_3 , refluxo 3h, (58- 94%)

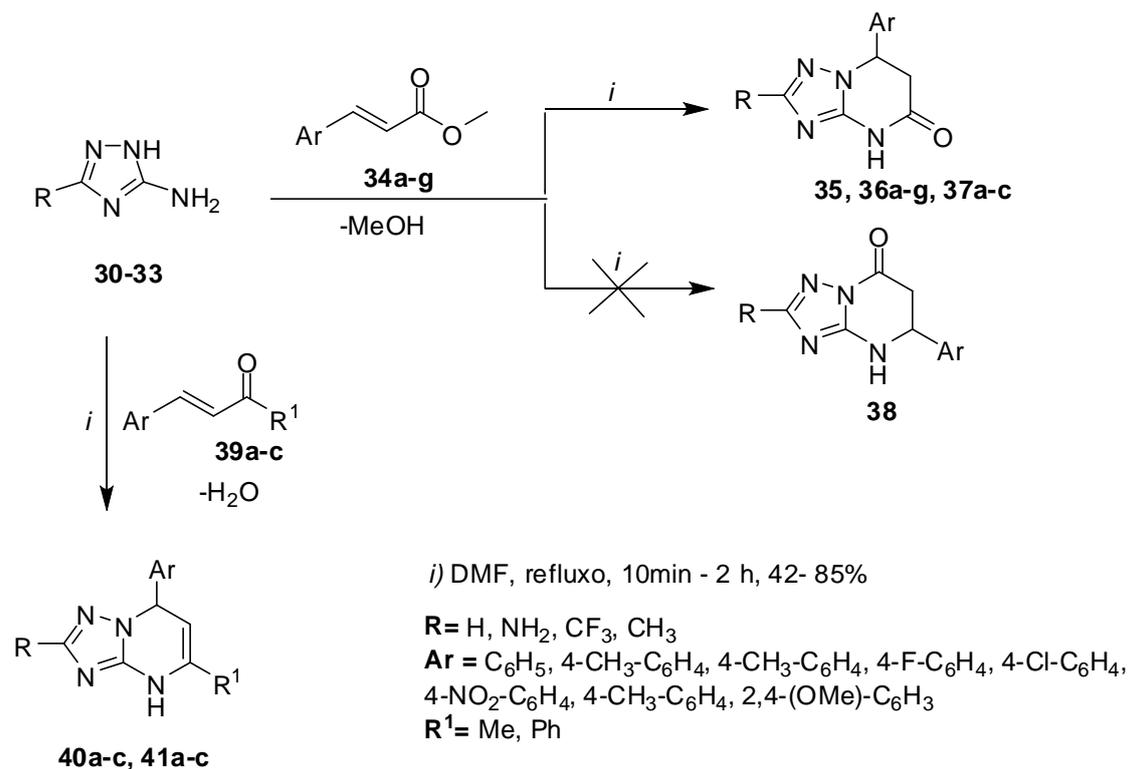
$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

$\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$

Em 2000, Lipson e col.¹⁷ realizaram um estudo envolvendo reações entre diferentes aminotriazóis (**30–33**) com ésteres de ácidos cinâmicos substituídos (**34a–g**) e cetonas aromáticas insaturadas (**39a–c**) (**Esquema 5**). As reações foram feitas em refluxo de dimetil formamida variando o tempo reacional entre 10min e 2 horas. Após resfriadas, foram agitadas novamente com 2-propanol e o precipitado foi filtrado a vácuo.

¹⁷ Lipson, V.V.; Desenko, S.M.; Orlov, V.D.; Shishkin, O.V.; Shirobokova, M.G.; Chernenko, V.N.; Zinov'eva, L.I. *Chem. Heterocyc. Compd.*, **2000**, 36, 1329.

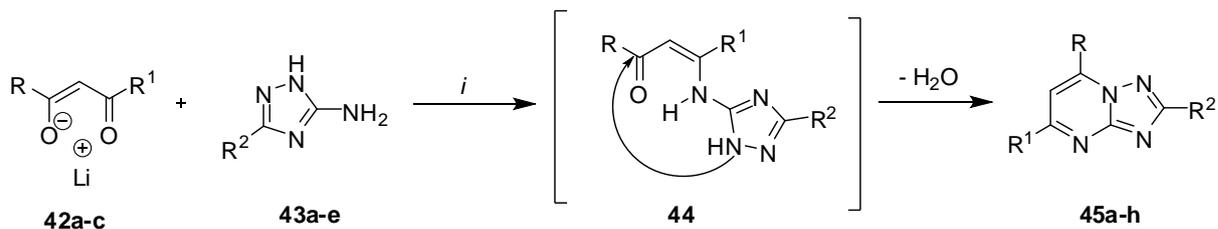
Esquema 5:



Filyakova e col.¹⁸ em 2003, sintetizaram uma série de 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas a partir da reação entre β-dicetonatos de lítio (**42a-c**) e β-aminovinil cetona (**46**) com diferentes aminotriazóis (**43a-e**) utilizando refluxo de ácido acético, conforme demonstrado no **Esquema 6** e no **Esquema 7**. Os produtos **45a-h** e **48** foram obtidos com rendimentos moderados e sua estrutura foi comprovada por difração de Raios-X.

¹⁸ Filyakova et al, *Russ. Chem. B+*, **2003**, 52, 1190.

Esquema 6



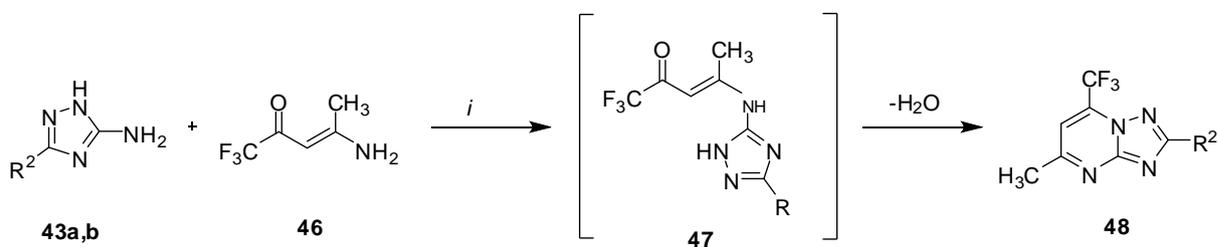
i) AcOH, refluxo, 5h - 7dias (21-70%)

R= CF₃, HCF₂

R¹= Ph, CF₃

R²= H, Me, SMe, CF₃, CO₂H, Me

Esquema 7



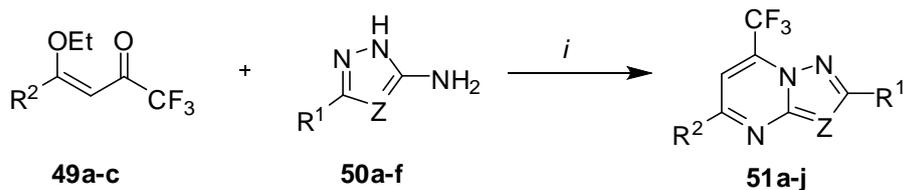
R²= H, SMe

i) AcOH, Refluxo, 15h (60-65%)

Outra metodologia utilizada foi proposta por Emelina e Petrov¹⁹, que desenvolveram a síntese de azolo-[1,5-*a*]pirimidinas (**51a-j**) a partir de reações de ciclocondensação entre 2-etoxivinil trifluormetil cetonas (**49a-c**) e os 3(5)-amino-azoles (**50a-f**), utilizando acetonitrila como solvente (**Esquema 8**).

¹⁹ Emelina, E.E.; Petrov, A.A.; *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 41.

Esquema 8



i) MeCN, 1h, ta + 1h, refluxo, 74-91%

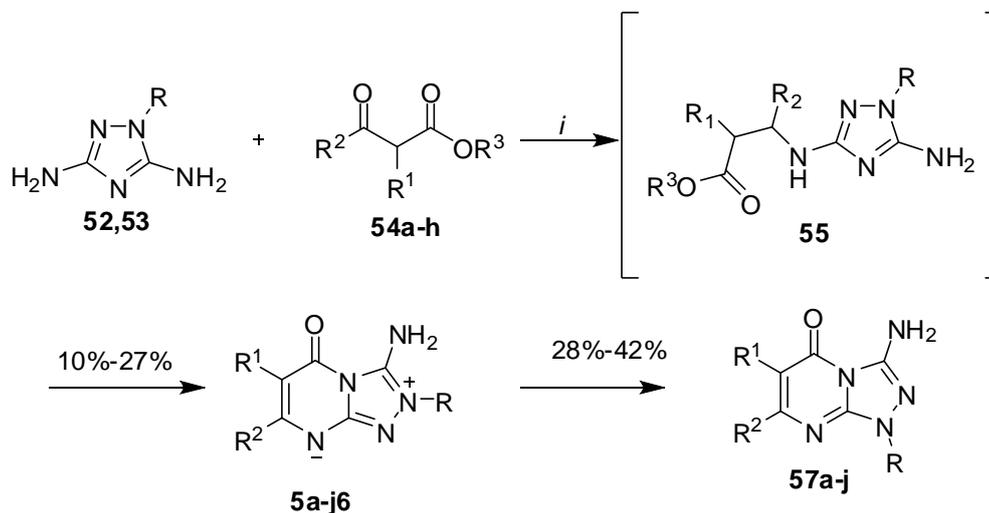
R¹ = H, Me, 4-Cl-C₆H₄

R² = Me, Ph, OEt

Z = CPh, CCN, CBr, CH, N

Chernyshev e col.¹⁵, em 2010, sintetizaram uma série de triazolo pirimidinonas a partir de reações entre 5-amino-1,2,4-triazóis (**52–53**) com vários β-ceto ésteres (**54a–h**) resultando predominantemente na formação de 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidin-7-onas (**57a–j**). Desenvolveu-se assim, um método significativo de preparação deste tipo de composto (**Esquema 9**).

Esquema 9:



i) AcOH, 145 °C -150 °C, 15min-5h

R = Ph, Bn

R¹ = H, n-Bu, Bn, 4-Me-C₆H₄, Cl

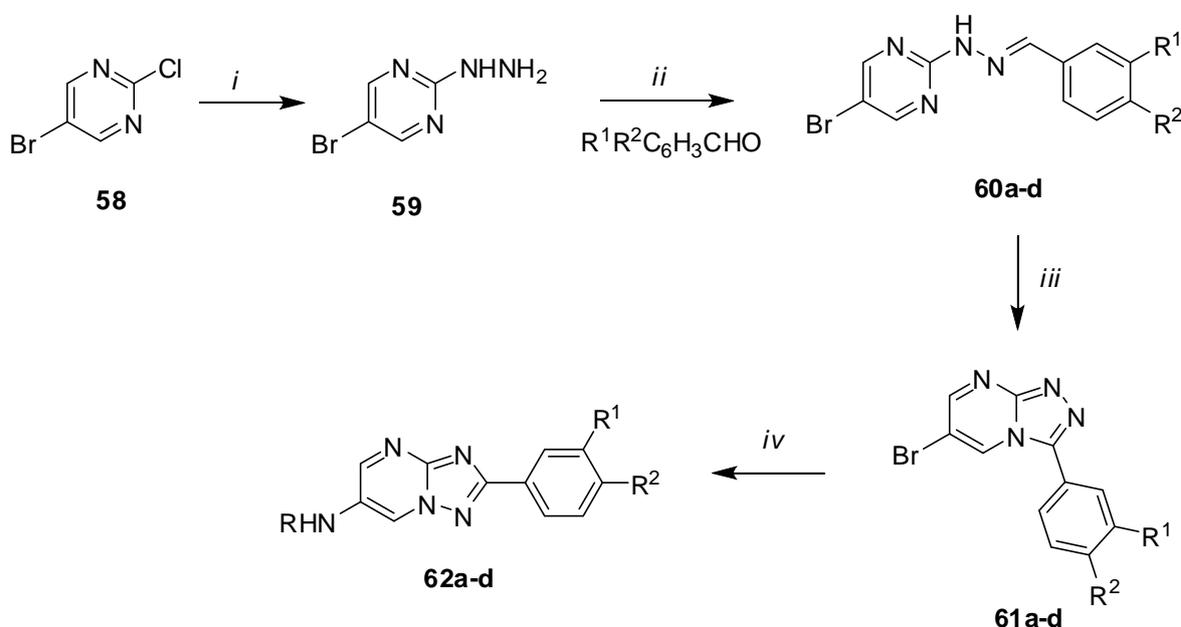
R² = Me, n-Pr, i-Pr, CF₃

R³ = alquil

Em 2011, Salgado e col.² relataram a síntese de uma série de 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas preparadas através da ciclização oxidativa adequada do precursor *N*-benzilideno-*N'*-pirimidin-2-il-hidrazina seguido do rearranjo de Dimroth.

O primeiro passo é a formação da hidrazina (**60a-d**), seguida da ciclização e logo após a oxidação, resultando nas 1,2,4-triazolo-[4,3-*a*]pirimidinas (**61a-d**) (**Esquema 10**). Em alguns casos, dependendo das condições experimentais utilizadas, estes compostos formados (**61a-d**) se reorganizam para formar as 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidina (**62a-d**).

Esquema 10



- i*) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, refluxo (70%)
ii) ArCOH , EtOH, t.a. (80% - 100%)
iii) $\text{IPh}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , t.a. (80% - 100%)
iv) RNH_2 , refluxo, 18-62%

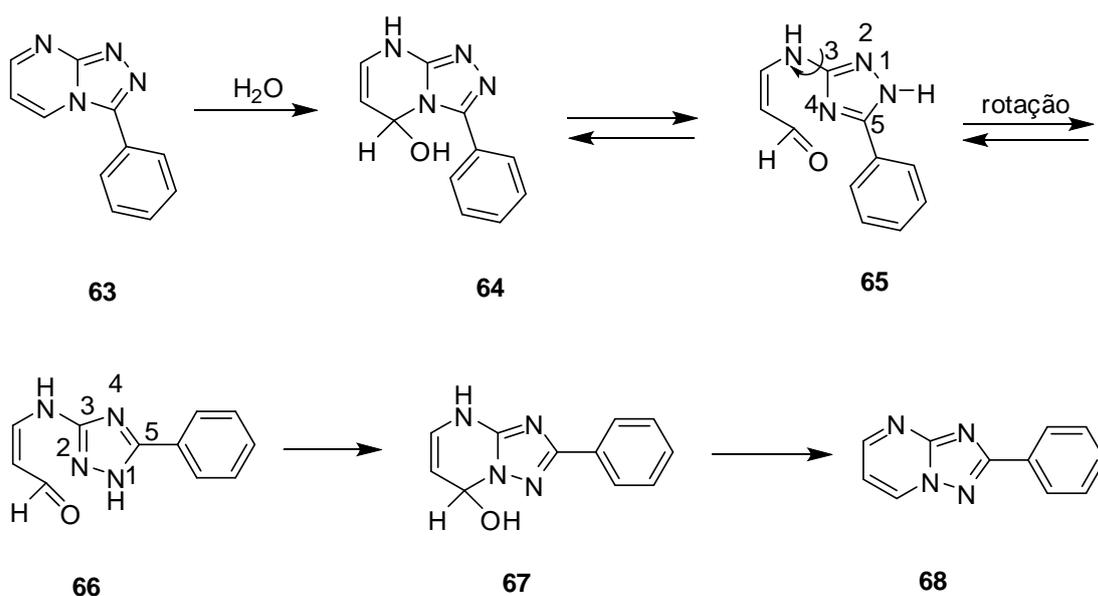
R = 4-F- $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, 3,4- Cl_2 - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3$
R¹ = H, Ac, OMe
R² = H, OMe, CO_2H ,

O **Esquema 11** mostra genericamente essa reorganização que é chamada de rearranjo de Dimroth. Esse rearranjo envolve a hidratação covalente da 1,2,4-triazolo-[4,3-*a*]pirimidina (**63**) levando ao intermediário **64**. Logo após ocorre a abertura do anel (**65**) e seguida da rotação do 1,2,4-triazol (**66**). Após o fechamento

do anel (**67**) e ocorre, por fim, a desidratação chegando a 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina (**68**) de interesse.

O fato do isômero 1,2,4-triazolo-[4,3-a]pirimidina se reorganizar de modo a formar o isômero 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidina se deve à maior estabilidade dos produtos de adição dos 1,2,4-triazóis em compostos carbonílicos.

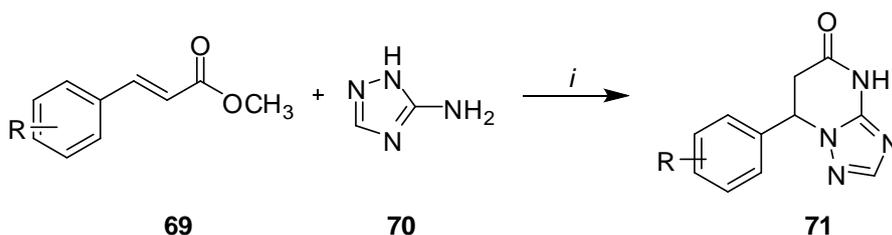
Esquema 11



Zhe-Shan Quan e col.²⁰ sintetizaram uma série de 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-onas (**71**) a partir da ciclização dos apropriados metil cinamatos (**69**) com 3-amino-[1,2,4]triazol (**70**) em condições de altas temperaturas (**Esquema 12**), a fim de encontrar um melhor anticonvulsivante. Alguns compostos contendo a porção triazol na molécula apresentam potente atividade anticonvulsivante, devido à presença de um centro hidrofóbico e uma ligação de hidrogênio aceptor/receptor.

²⁰Deng, X.-Q.; Quan, L.-N.; Song, M.-X.; Wei, C.-X.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 2955.

Esquema 12



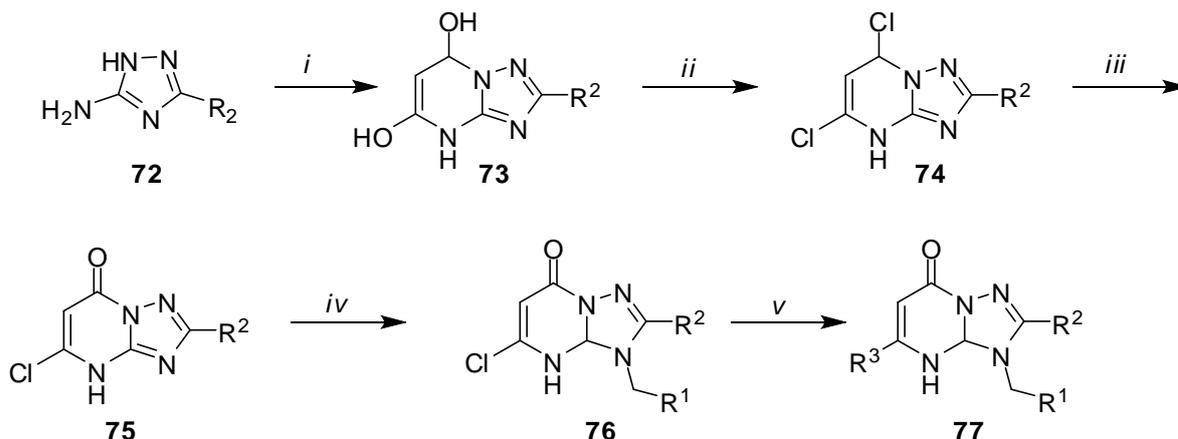
i = 200°C, 16h, 60-80%

R= H, 2-X, 3-X, 4-X, 3-CF₃, 3-CH₃, 2-OCH₃

X= F, Cl, Br

A fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) é uma família de enzimas envolvida na regulação da sobrevivência celular, metabolismo e proliferação. A interrupção da PI3K desempenha um papel chave na formação de células cancerígenas provenientes de células normais. Baseado nisso, Robert M. Sanchez e col²¹ em 2012, publicaram a síntese de novas 1,2,4-triazol-[1,5-a]pirimidin-7-(3*H*)-onas (**77**), como mostrado no **Esquema 13**. Os produtos mostraram-se excelentes inibidores da enzima PI3K.

²¹ Sanchez, R.M. e col.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 3198.

Esquema 13:

i) Dietil malonato, NaOEt, EtOH, refluxo, 18 h (49-84%)

ii) POCl₃, 80 °C, 2h, (7-73%)

iii) NaOH, 100 °C, 1h, (20-50%)

iv) R¹-Br, K₂CO₃, DMF, microwaves, 120 °C, 10 min, (25-54%)

v) morfolina, (2-Me)-4-morfolinila, EtOH, microwaves, 150 °C, 1h, (25-88%).

R¹= (2,3-Cl₂)Ph, (2-Me,3-CF₃)Ph

R²= Me, SMe, cPr

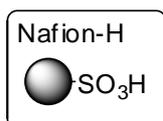
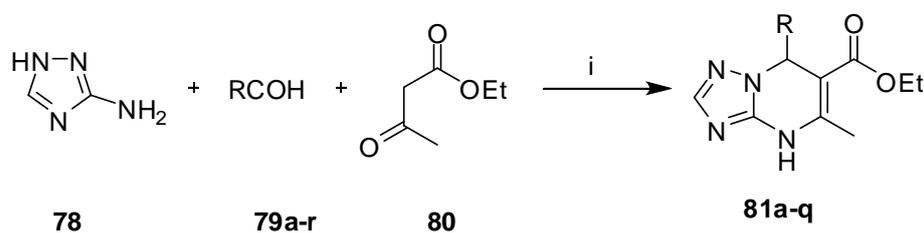
R³= morfolinil, (2-Me)-4-morfolinil

Atualmente há uma crescente conscientização da necessidade de estratégias mais sustentáveis para a química sintética e entre as comunidades acadêmica e industrial, os catalisadores para a realização de diversas reações orgânicas estão sendo testados. Estes catalisadores tornam os processos mais limpos, seguros, de altos rendimentos e economicamente viáveis.

Nesse contexto, Mazaahir Kidwai e Ritika Chauhan²², em 2013, relataram a síntese de 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas (**81a-q**) através da condensação de 3-amino-[1,2,4]triazol (**78**), diferentes aldeídos (**79a-r**) e etil acetoacetato (**80**) utilizando Nafion-H[®], um fluoropolímero-copolímero baseado em tetrafluoroelileno sulfonado que atua como catalisador (**Esquema 14**).

Esse método ofereceu várias vantagens como, condições brandas, rendimentos elevados e reciclagem do catalisador. Além disso, não houve necessidade de purificação dos produtos, pois estes foram obtidos com alto grau de pureza.

²² Kidwai, M.; Chauhan, R.; *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2013**, 377, 1.

Esquema 14:

i) Nafion-H , 50 °C, PEG-400, 30-50 min

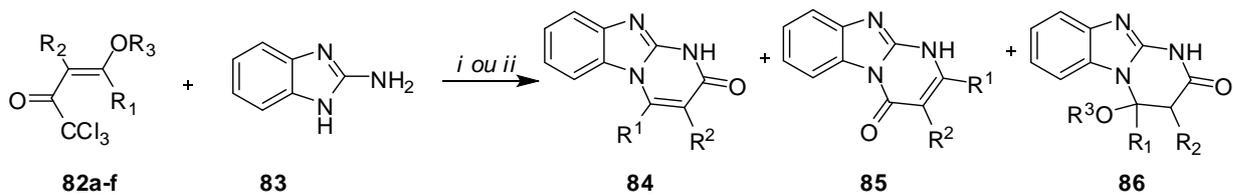
R= C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 4-OH-C₆H₄, 3-OH-C₆H₄, 2-OH-C₆H₄, 4-OH-3-OMe-C₆H₃, 4-Me₂N-C₆H₄, 2-tienil, 2-furil, 1-naftil, 3-indolil, piperonil

Precusores contendo o grupo triclorometil despertam interesse uma vez que, permite a possibilidade de obter heterociclos contendo o grupo triclorometil ou o derivado carbonilado, onde o grupamento CCl₃ pode ser eliminado da molécula através da clássica reação halofórmica.²³ Em 2006, Zanatta e col.²⁴ Sintetizaram uma série de 3-oxo-pirimido-[1,2-a]benzimidazóis a partir de reações entre ciclocondensação entre 2-amino-1*H*-benzimidazóis e as 4-alcóxi-3-alquen-2-onas triclorometiladas. As reações foram realizadas em acetonitrila ou tolueno como solvente e a base escolhida para promover a eliminação do grupamento CCl₃ foi a trietil amina (**Esquema 15**).

²³ Zanatta, N.; Silva, F. M. da; Silva, A. M. P. W. da; Aquino, E. da C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Arkivoc*, **2012**, v. ix, 1.

²⁴ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2006**, 14, 2305.

Esquema 15



i) MeCN, Et₃N, 25° - 85 °C, 50-90%

ii) Tolueno, Et₃N, 110 °C, 20-90%

R¹= H, Me, Ph

R²= H, Me

R³= Me, Et

R²-R³= -(CH₂)₂, -(CH₂)₃

2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

2.1 Apresentação dos compostos

2.1.1 Numeração dos compostos

A numeração adotada para identificação dos compostos sintetizados nesta dissertação está apresentada na **Figura 5**.

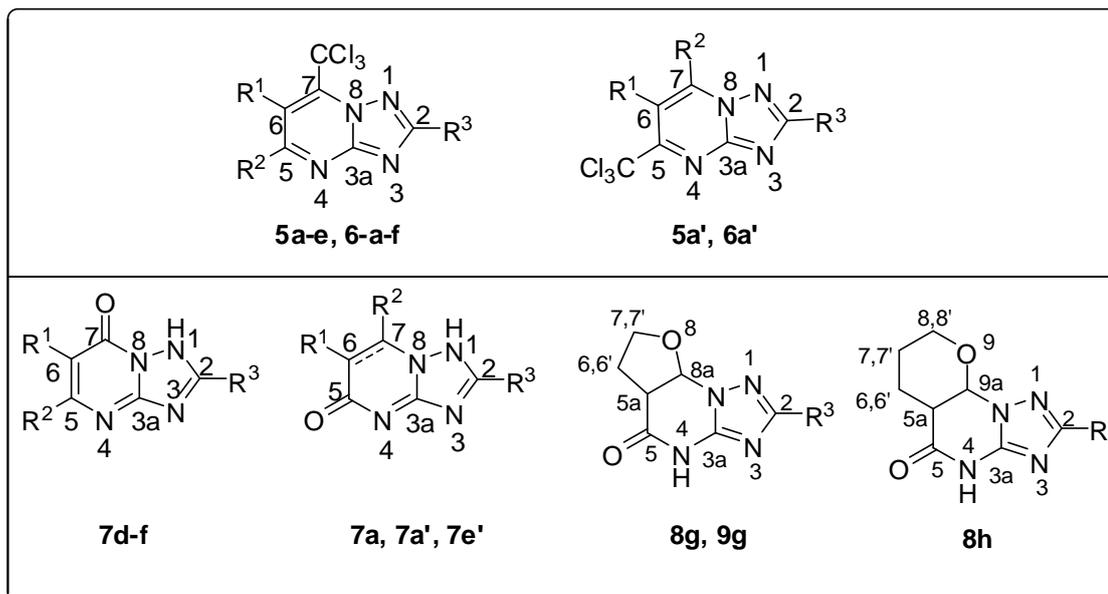


Figura 5: Numeração dos compostos sintetizados

2.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho está descrita na **Tabela 1** e é determinada conforme nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman²⁵, a qual é adotada pela IUPAC. A nomenclatura se baseia nos seguintes critérios, e exemplos estão demonstrados na **Figura 6**.

1. Os heterociclos condensados são separados no ponto de intersecção entre eles;
2. Determina-se qual heterociclo apresenta prioridade, seguindo a seguinte ordem de:
 - (1º) Componente que contém azoto
 - (2º) O componente com o anel maior

²⁵ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.

(3º) O componente com a maioria dos heteroátomos

(4º) O componente com o maior número de diferentes tipos de heteroátomos

3. Numeram-se os heterociclos separadamente, colocam-se letras nas ligações do heterociclo principal e números nos átomos do heterociclo não principal;

4. Os átomos comuns aos heterociclos são representados por letras e números dentro de colchetes, em que a sequência de números deve corresponder à direção das letras do heterociclo principal;

5. Finalmente, combina-se o sistema e o composto é numerado colocando no quadrante superior direito o maior número de heteroátomos possíveis.

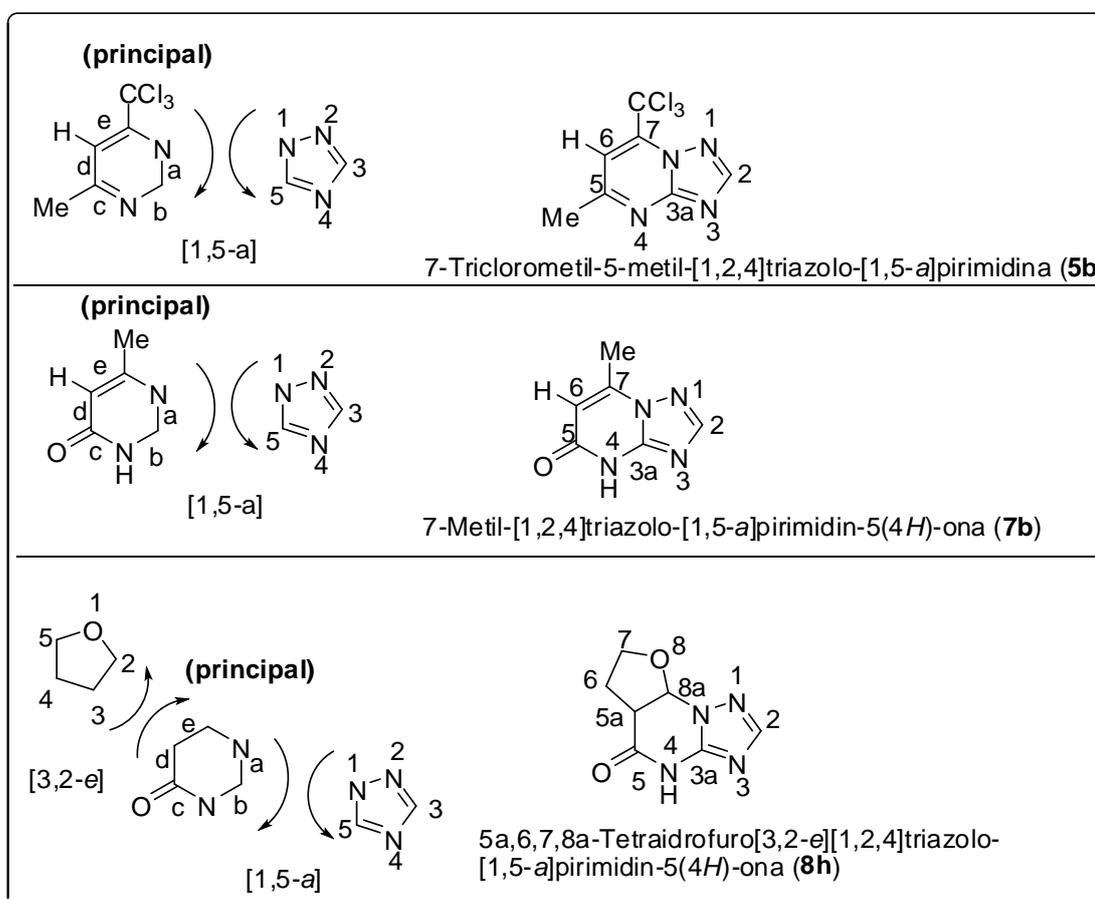


Figura 6: Nomenclatura dos compostos sintetizados de acordo com Hantzch-Widman

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados

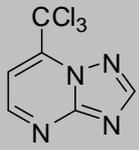
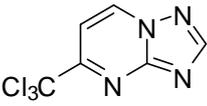
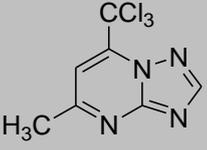
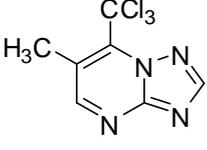
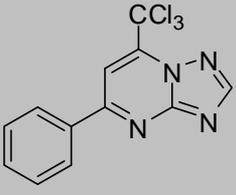
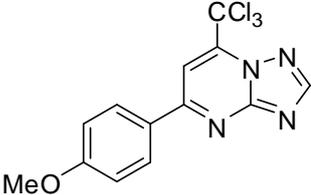
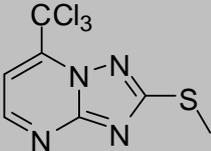
Composto	Nomenclatura
 <p>(5a)</p>	7-Triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(5a)'</p>	5-Triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(5b)</p>	7-Triclorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(5c)</p>	7-Triclorometil-6-metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(5d)</p>	7-Triclorometil-5-fenil[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(5e)</p>	7-Triclorometil-5-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p>(6a)</p>	7-Triclorometil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

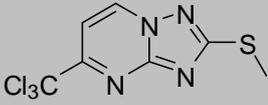
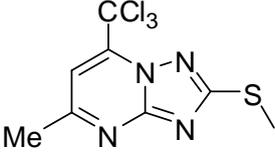
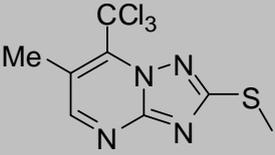
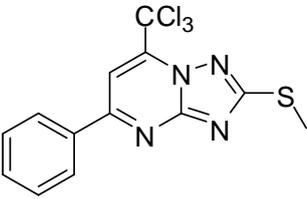
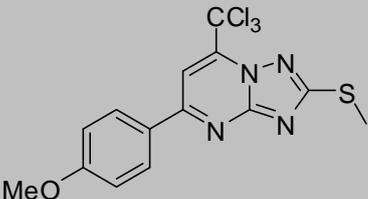
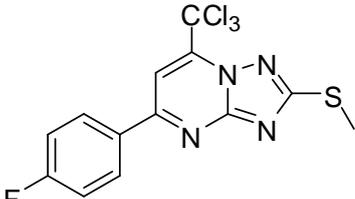
Composto	Nomenclatura
 <p data-bbox="427 524 491 562">(6a')</p>	5-Triclorometil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p data-bbox="427 801 491 837">(6b)</p>	7-Triclorometil-5-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p data-bbox="427 1077 491 1115">(6c)</p>	7-Triclorometil-6-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p data-bbox="427 1352 491 1384">(6d)</p>	7-Triclorometil-5-fenil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina
 <p data-bbox="427 1688 491 1727">(6e)</p>	7-Triclorometil-5-(4- metoxifenil)-2-metiltio-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina
 <p data-bbox="427 2002 491 2040">(6f)</p>	7-Triclorometil-5-(4-fluorfenil)-2-metiltio-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

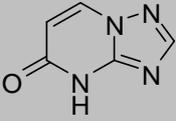
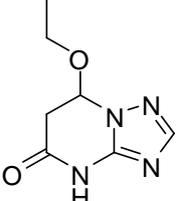
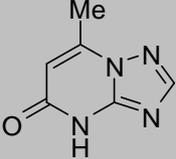
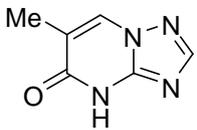
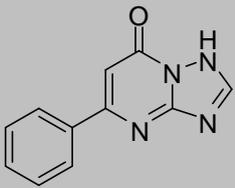
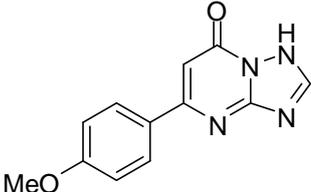
Composto	Nomenclatura
 <p data-bbox="469 524 533 562">(7a)</p>	[1,2,4]Triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona
 <p data-bbox="469 801 533 840">(7a')</p>	6,7-Dihidro-7-etoxi-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona
 <p data-bbox="469 1077 533 1115">(7b)</p>	7-Metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona
 <p data-bbox="469 1294 533 1332">(7c)</p>	6-Metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona
 <p data-bbox="469 1570 533 1608">(7d)</p>	5-Fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1 <i>H</i>)-ona
 <p data-bbox="469 1854 533 1892">(7e)</p>	5-(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1 <i>H</i>)-ona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

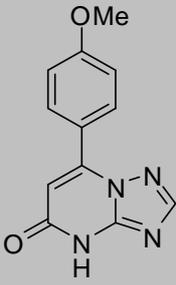
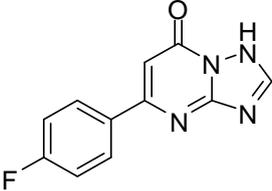
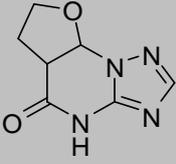
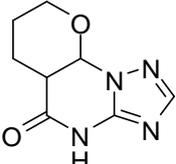
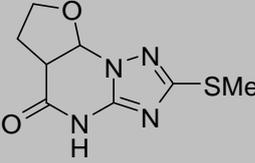
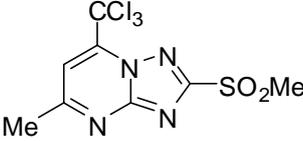
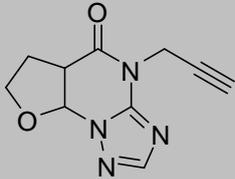
Composto	Nomenclatura
 <p data-bbox="469 674 539 712">(7e')</p>	<p data-bbox="807 454 1337 544">7-(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5a]pirimidin-5(4<i>H</i>)-ona</p>
 <p data-bbox="475 949 529 987">(7f)</p>	<p data-bbox="807 813 1445 902">5-(4-Fluorfenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5a]pirimidin-7(1<i>H</i>)-ona</p>
 <p data-bbox="472 1225 536 1263">(8g)</p>	<p data-bbox="807 1090 1406 1180">5a,6,7,8a-Tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4<i>H</i>)-ona</p>
 <p data-bbox="472 1496 536 1534">(8h)</p>	<p data-bbox="807 1364 1398 1453">5a,6,7,8-Tetrahidro-4<i>H</i>-pirano[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(9a<i>H</i>)-ona</p>
 <p data-bbox="472 1771 536 1809">(9g)</p>	<p data-bbox="807 1641 1385 1731">2-Metiltio-5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4<i>H</i>)-one</p>
 <p data-bbox="472 1995 536 2033">(10)</p>	<p data-bbox="807 1861 1337 1951">7-Triclorometil-5-metil-2-metilsulfonil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina</p>

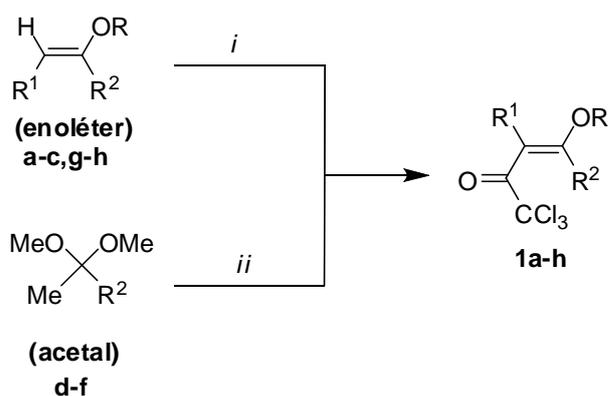
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

Composto	Nomenclatura
 <p style="text-align: center;">(11)</p>	4-(Prop-2-inil)-5a,6,7,8a-tetraidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4 <i>H</i>)-ona

2.2 Obtenção das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas

As 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas (**1a–h**) foram obtidas a partir de reações de acilação de enoléteres cíclicos e acíclicos ou acetais derivados de cetonas não simétricas, empregando cloreto de tricloroacetila como agente acilante, conforme metodologias descritas por Martins e col.¹⁴ e Bonacorso e col.²⁶ (**Esquema 16**).

Esquema 16



i) Cl_3CCOCl , Piridina, CHCl_3 , 0-25°C, 16h
 ii) 2eq Cl_3CCOCl , Piridina, CHCl_3 , 0-45°C, 16h

Composto	R	R ¹	R ²
1a	Et	H	H
1b	Me	H	Me
1c	Et	Me	H
1d	Me	H	C_6H_5
1e	Me	H	4-OMe- C_6H_4
1f	Me	H	4-F- C_6H_4
1g		$-(\text{CH}_2)_2-$	H
1h		$-(\text{CH}_2)_3-$	H

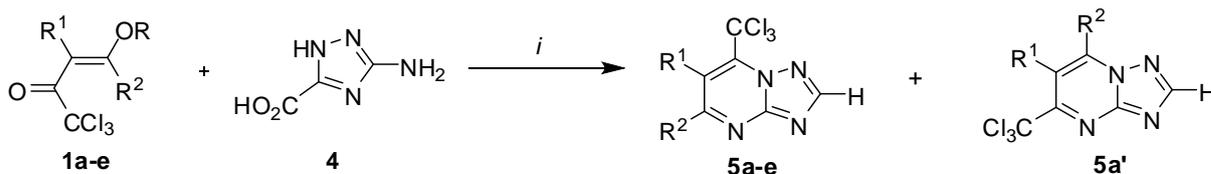
²⁶ Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F.C. J. *Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.

2.3 Obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas 5a–e e 6a–f

Para a obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas **5a–e** e **6a–f**, foram efetuadas reações de ciclocondensação entre as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–f** e os 3-amino-1*H*-[1,2,4]-triazóis **2-4**, utilizando ácido acético como solvente. Essa metodologia foi descrita por Filyakova e col.¹⁸ e Chernyshev e col.¹³, que sintetizaram 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas trifluormetiladas.

A análise de RMN de hidrogênio dos compostos da reação das enonas **1a–e** com o triazol **4** mostrou que houve a descarboxilação do triazol²⁷ (**Esquema 17**). Além disso, não foi possível obter o produto da reação da enona **1f** com os 3-aminotriazóis **2** ou **4**. Provavelmente isso se deve ao material de partida (**enona 1f**) não estar totalmente pura e assim, não foi possível o isolamento do produto.

Esquema 17



i) AcOH, 24h, 118°C

Para impedir a descarboxilação e otimizar a reação, outras condições reacionais foram testadas utilizando a enona **1b** e o ácido 3-amino-[1,2,4]triazol-5-carboxílico (**4**). Na **Tabela 2** estão descritas as condições reacionais testadas na síntese dos compostos. O critério na escolha dos solventes foi a solubilidade do triazol, sendo este parcialmente solúvel em todos os solventes a frio. Porém quando em aquecimento o 3-aminotriazol **4** torna-se completamente solúvel nos solventes testados sendo que o mesmo acontece para os 3-aminotriazóis **2** e **3**.

²⁷ Brown, B.R.; Phil. B.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2732.

Tabela 2: Condições reacionais testadas para a reação da enona **1b** com o ácido 3-amino-5-carboxílico (**4**)

Entrada	Enona	Triazol	Condições reacionais	Rendimento ^b (%)	Produto
1	1b	4	AcOH, 118 °C, 24 h	86	5b
2	1b	4	EtOH, HCl ^a , 79 °C, 24 h	76	5b
3	1b	4	EtOH, 79 °C, 24 h	46	5b
4	1b	4	EtOH, t.a, 24 h	^c	-
5	1b	4	Acetona, t.a, 24 h	^c	-
6	1b	4	1,4-dioxano, BF ₃ , t.a, 48 h	^d	-

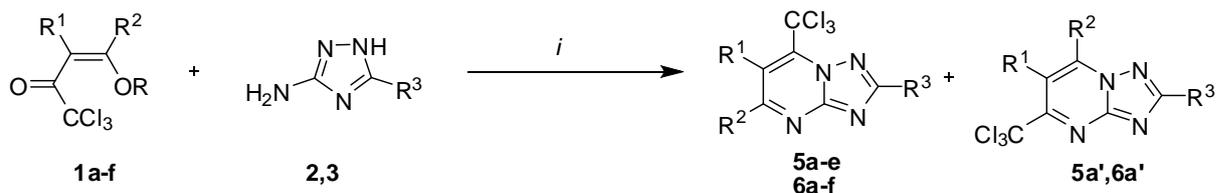
^a0,1ml^bproduto isolado^cnão foi possível identificar o produto^dsomente MP

Podemos observar na **Tabela 2** que a reação da enona **1b** com o ácido 3-aminotriazol (**4**) sempre forneceu a triazolopirimidina descarboxilada sob todas as condições reacionais testadas. Em temperaturas superiores à temperatura ambiente a reação em ácido acético foi a que apresentou melhor rendimento.

Quando as reações foram feitas em temperatura ambiente e durante 24 horas, verificou-se o consumo do material de partida. No entanto, foram obtidas misturas complexas de compostos, não permitindo a identificação do produto formado. Na reação realizada em 1,4-dioxano, mesmo após 48 horas, não ocorreu o consumo total do material de partida.

Após a otimização da reação, visto que, o 3-aminotriazol **4** sempre forneceu o produto descarboxilado, foram feitas reações de ciclocondensação entre as enonas **1a–e** e o 3-amino-[1,2,4]triazol **2** para a obtenção da série **5a–e**. Para a síntese das triazolopirimidinas **6a–f**, realizou-se reações de ciclocondensação entre as enonas **1a–f** e o 3-aminotriazol **3**. Ambas as séries foram obtidas utilizando ácido acético como solvente em refluxo de 6 a 48h, conforme mostra o **Esquema 18**.

Esquema 18



i) AcOH, 6-48h, 118°C, 50-86%

Triazol	R ³	Composto	R ¹	R ²	R ³
2	H	5a,5a'	H	H	H
3	SMe	5b	H	Me	H
		5c	Me	H	H
		5d	H	C ₆ H ₅	H
		5e	H	4-OMe-C ₆ H ₄	H
		6a,6a'	H	H	SMe
		6b	H	Me	SMe
		6c	Me	H	SMe
		6d	H	C ₆ H ₄	SMe
		6e	H	4-OMe-C ₆ H ₄	SMe
		6f	H	4-F-C ₆ H ₄	SMe

As reações se mostraram regioseletivas, formando o isômero-2,7 como principal. Com exceção da reação da enona **1a** com os 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazóis **2-3**, as quais formaram também o isômero-2,5 em uma pequena quantidade de 6% do **5a'** e 10% do **6a'**.

Os compostos **5a-e** e **6a-f** foram obtidos na forma de sólidos, com rendimentos que variaram de 50% a 86%, sendo purificados através de recristalização em etanol. A **Tabela 3** mostra as condições reacionais e os rendimentos otimizados da reação entre as enonas com os 3-aminotriazóis **2** e **3**, já que o triazol **4** fornece o mesmo produto obtido na reação com o triazol **2**.

Tabela 3: Condições reacionais e rendimento dos compostos **5a–e** e **6a–f**.

Enona	Triazol	Condição Reacional ^a	Rendimento ^b (%)	Produto
Tempo				
1a	2	24h	79,9 : 5,1	5a : 5a'
1b	2	24h	86	5b
1c	2	48h	61	5c
1d	2	24h	70	5d
1e	2	48h	85	5e
1a	3	6h	63,9 : 7,1	6a : 6a'
1b	3	6h	82	6b
1c	3	6h	50	6c
1d	3	24h	72	6d
1e	3	48h	84	6e
1f	3	48h	68	6f

^aAcOH, 118°C^bRendimento do produto isolado.

2.4 Mecanismo proposto para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1-5-a]pirimidinas **5a–e** e **6a–f**

Os compostos **1a–f** são 1,3-dieletrófilos conjugados amplamente utilizados na síntese de heterociclos através de reações de ciclocondensação com dinucleófilos 1,2 (hidrazinas e hidroxilaminas)²⁸, 1,3 (uréias, tiouréias e amidinas)²⁹, entre outros.

O 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol é um dinucleófilo assimétrico, pois apresenta quatro centros nucleofílicos com reatividades diferentes. Há relatos na literatura³⁰, em que reações empregando ácido acético como solvente, o ataque preferencial ao centro eletrofílico mais reativo (C_β), se dá preferencialmente, pelo nitrogênio exocíclico (NH₂) seguido do ataque do nitrogênio-2 do anel triazolínico. No entanto,

²⁸ Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Moreira, D.N.; Prola, L.D.T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M. A. P.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 00, 1.

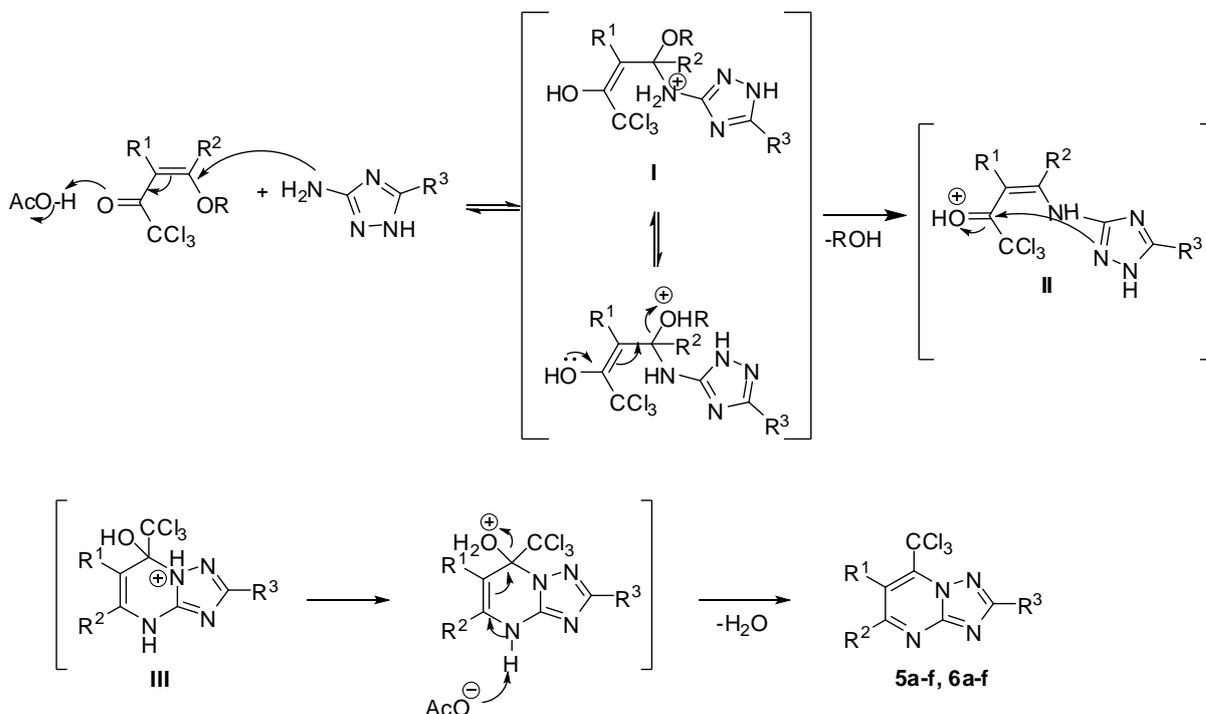
²⁹ Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C.P. Rosa, F. A. Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 205.

³⁰ Shikhaliev, K. S.; Krylski, D.V.; Potapov A. Y.; Nefedov, S. E.; Sidorenko, O. E.; *Russ. Chem. B.*, **2008**, 57, 1268.

existem casos em que a regioquímica da reação é invertida, ou em que são isoladas misturas de regioisômeros.

O mecanismo proposto para a síntese do isômero 2,7 (principal), das 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas está ilustrado no **Esquema 19**. Primeiramente ocorre o ataque nucleofílico do NH₂ ao carbono beta à carbonila, a qual se encontra ativada pela presença do meio ácido originando assim o intermediário **I**. Logo após, ocorre à restauração da carbonila e eliminação de uma molécula de álcool levando a formação do intermediário **II**. Na sequência, o par de elétrons do nitrogênio do triazol ataca a carbonila e leva ao intermediário **III**. Após a eliminação de uma molécula de água os produtos desejados são obtidos.

Esquema 19

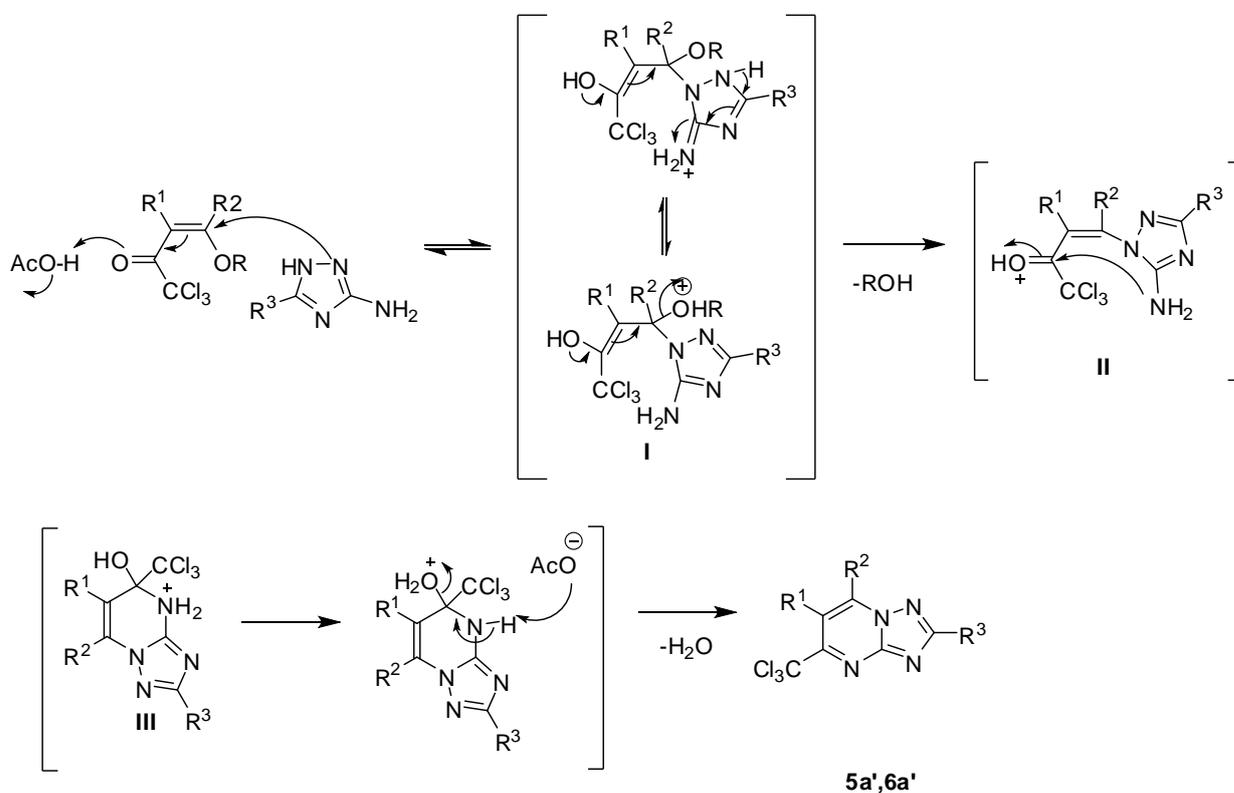


A reação de obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidinas **5a,a'** e **6a,a'**, a partir da ciclocondensação da enona **1a** com os 3-amino-[1,2,4]triazóis **2** e **3**, foi regioseletiva, formando principalmente o isômero-2,7, porém, foi obtido também uma pequena quantidade do isômero-2,5 em uma proporção de 94:6 em relação aos compostos **5a** e **5a'** e de 90:10 em relação aos compostos **6a** e **6a'**, respectivamente. O ataque do nitrogênio exocíclico (NH₂) ainda é preferencial, conforme mostram os

dados de RMN. No entanto, também é possível observar a formação do produto resultante do ataque do nitrogênio-2 do anel triazolínico ao carbono β da enona **1a**.

No **Esquema 20** está ilustrado o mecanismo para a síntese do isômero-2,5 (minoritário). Inicialmente, ocorre o ataque do nitrogênio-2 do anel triazolínico ao carbono beta à carbonila formando o intermediário **I**. Logo após, ocorre à restauração da carbonila e eliminação de uma molécula de álcool levando a formação do intermediário **II**. Na sequência, o par de elétrons do nitrogênio do NH₂ do triazol ataca a carbonila e leva ao intermediário **III**. Após a eliminação de uma molécula de água o produto de interesse é obtido.

Esquema 20



2.5 Identificação dos compostos 5a–e

As 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas **5a–e** foram identificadas através de experimentos de RMN de hidrogênio, carbono-13 e espectrometria de massas. Além disso, a estrutura do composto **5b** foi obtida através da difratometria de Raios-X em monocristal.

Pelo ORTEP do composto **5b** (**Figura 7**) é possível confirmar a regioquímica preferencial proposta para a reação de ciclocondensação entre as enonas **1a-f** e o 3-aminotriazol **2** e concluir que o isômero-2,7 formado é o preferencial.

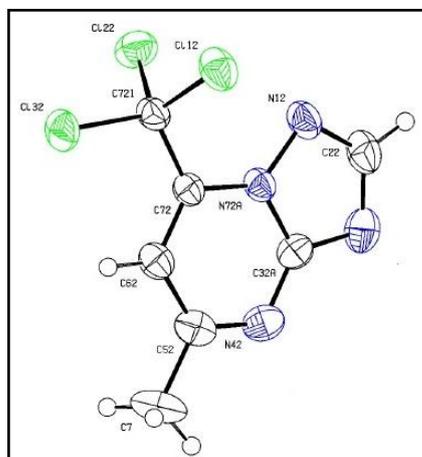


Figura 7: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **5b**

Por apresentarem poucos hidrogênios, os espectros de RMN de hidrogênio dos compostos são constituídos por poucos sinais. Tendo como base os deslocamentos químicos do composto **5b**, foi possível atribuir os deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono-13 de todos os compostos da série.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **5b** está demonstrado na **Figura 8**. Em campo mais baixo, no deslocamento químico de 8,81 ppm, podemos observar um singlete com integral relativa igual a um, referente ao H-2 do triazol. Nota-se em 7,96 ppm o singlete do H-6 da pirimidina e na região de 2,79 ppm encontra-se o singlete referente à metila, com integral relativa igual a três.

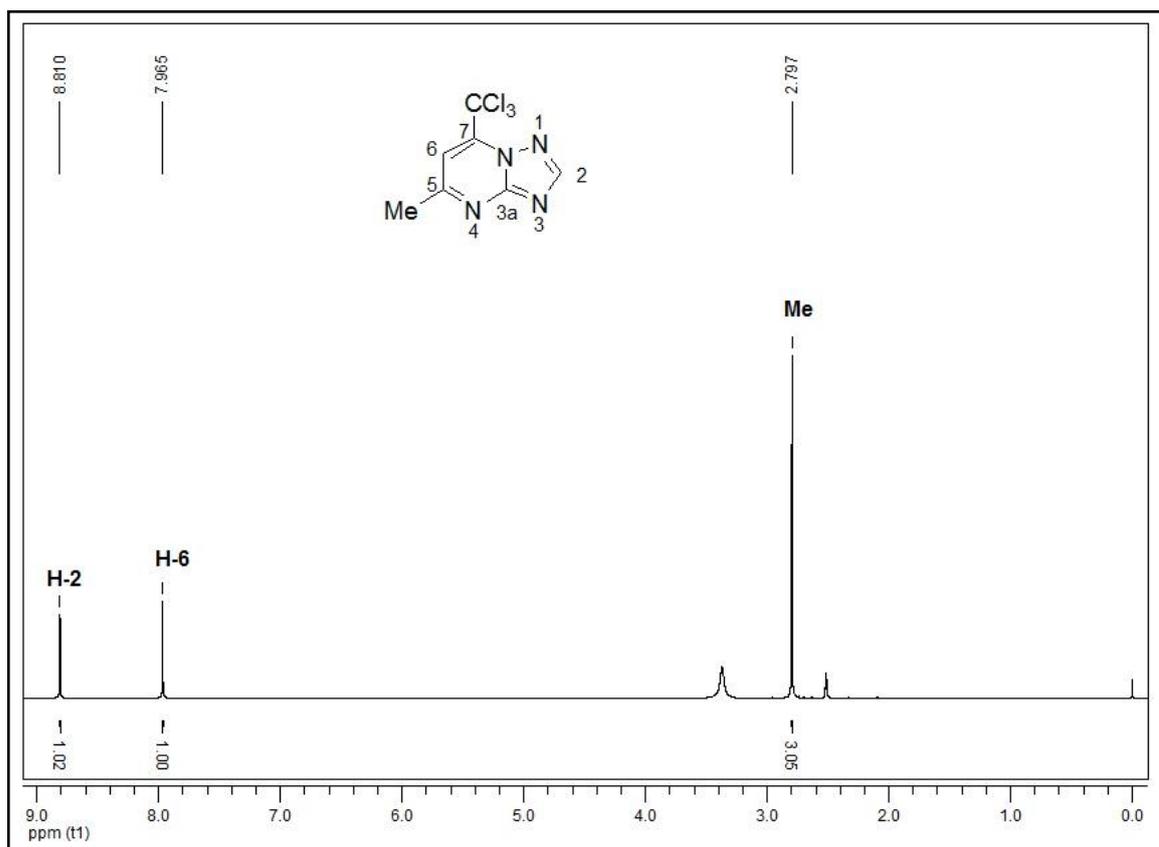


Figura 8: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **5b**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

No espectro de RMN de carbono-13 para o composto **5b**, os carbonos pirimidínicos C-5, C-3a e C-6, encontram-se nos deslocamentos químicos de 166,4, 155,7 e 108,5 ppm respectivamente. Em 154,9 ppm pode-se observar o sinal do carbono C-2, seguido pelo carbono C-5 em 142,4 ppm. O carbono do CCl_3 aparece no deslocamento químico de 87,7 ppm, região característica para este grupo e em 25,0 ppm encontra-se o carbono da metila, como demonstrado na **Figura 9**.

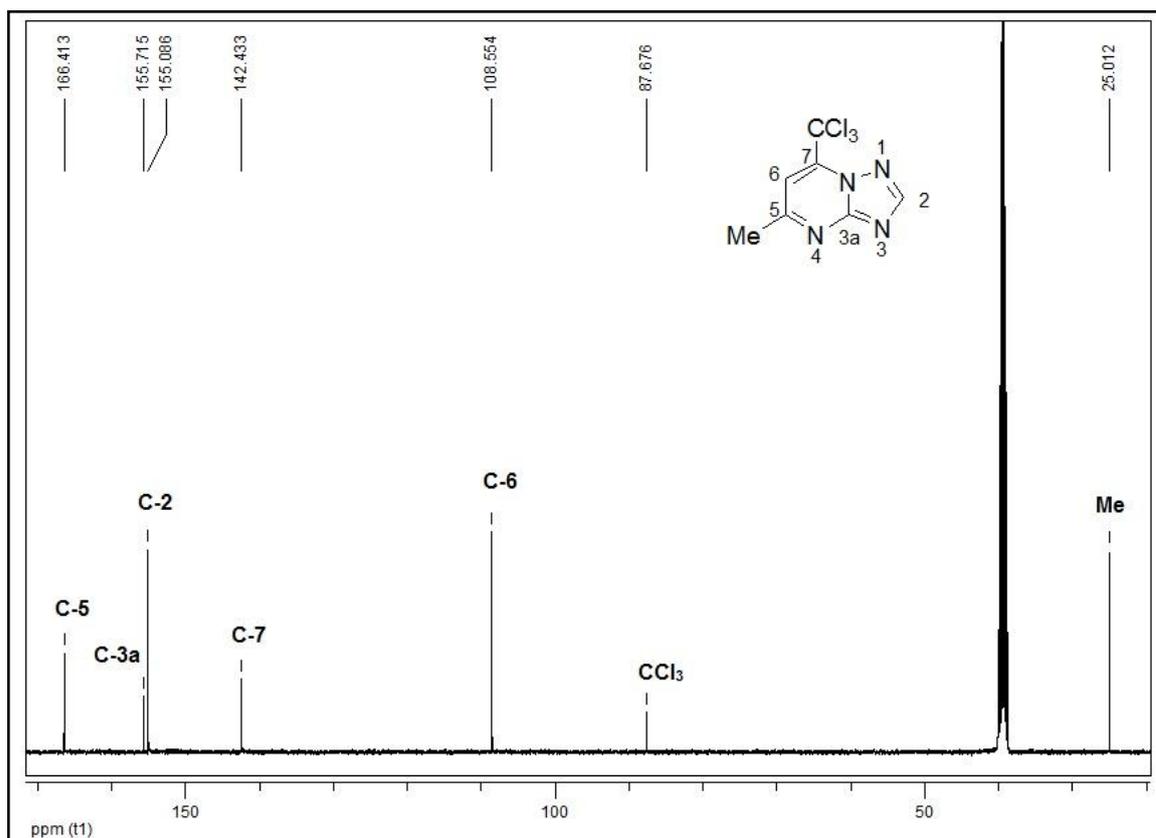


Figura 9: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **5b**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Os deslocamentos químicos de hidrogênio e carbono-13 para as demais 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas **5a–e**, foram atribuídas de acordo com os espectros do composto **5b**. Porém, ainda havia dúvida em relação ao deslocamento químico dos carbonos C-2, C-3a, C-5 e C-7. Para auxiliar na atribuição destes sinais foi necessária a realização de experimentos de duas dimensões. O composto **5d** foi o escolhido pois também possibilitou a atribuição correta também dos carbonos aromáticos.

Primeiramente, com base nos espectros de RMN foram atribuídos os sinais de hidrogênio e carbono para o composto **5d**. A **Figura 10** está representando o espectro de hidrogênio do composto **5d**. Nota-se em 8,88 ppm um singlete com integral relativa igual a um, referente ao H-2 do triazol. No deslocamento químico de 8,34 ppm está o singlete do H-6 da pirimidina e na região de 8,31 ppm e de 7,60 ppm encontram-se os multipletos referentes ao substituinte aromático fenila, com integral relativa igual a dois e três, respectivamente.

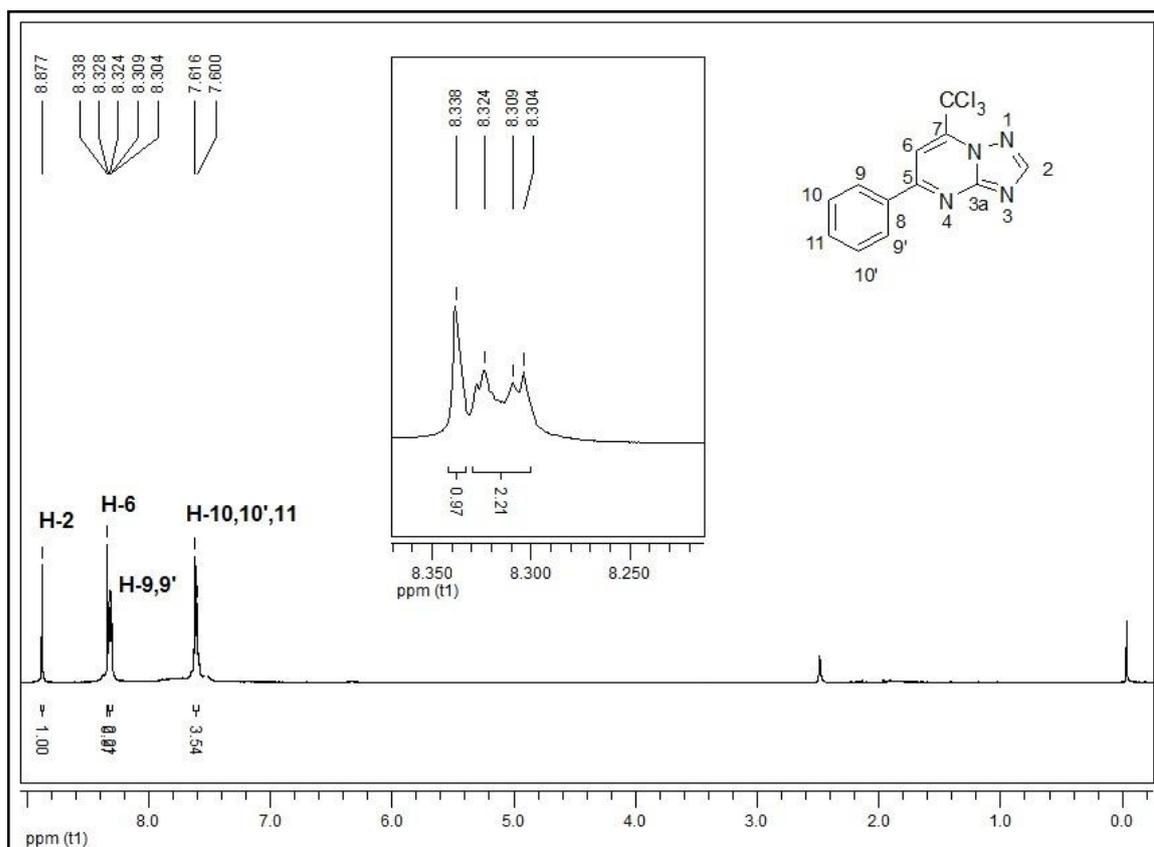


Figura 10: Espectro de ¹H a 400 MHz do composto **5d**, registrado em DMSO-*d*₆

No espectro de RMN de ¹³C para o composto **5d** (**Figura 11**), nos deslocamentos químicos de 161,2, 156,1 e 104,8 ppm encontram-se os carbonos pirimidínicos C-5, C-3a e C-6, respectivamente. Em 155,9 ppm pode-se observar o sinal do carbono C-2, seguido pelo carbono C-7 em 143,6 ppm e o do CCl₃, localizado no deslocamento químico de 87,8 ppm, região característica para este grupamento. Em 135,3, 131,8, 129,0 e 127,8 ppm encontram-se os carbonos da fenila.

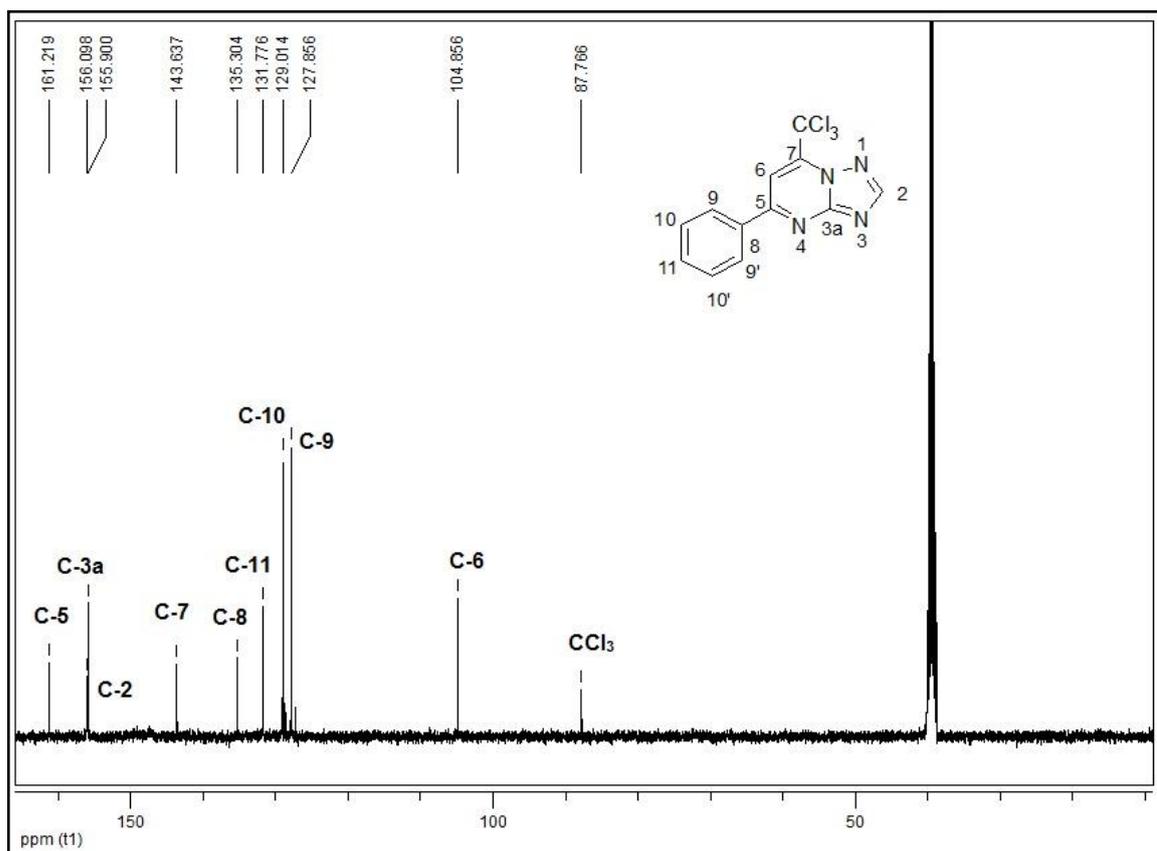


Figura 11: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **5d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Para que houvesse atribuição correta dos sinais, foram feitos os experimentos de duas dimensões HMQC e HMBC. Analisando inicialmente o espectro de HMQC (**Figura 12**), que serve para atribuir os carbonos hidrogenados, pode-se ver que o C-2 aparece em 155,9 ppm e possui correlação direta com o hidrogênio mais desblindado H-2, seguido dos carbonos aromáticos C-11, C-10,10' e C-9,9' os quais se correlacionam com os hidrogênio H-11, H-10,10' e com o H-9,9', respectivamente. Do mesmo modo, esse experimento possibilita a atribuição correta do C-6 que aparece em 104,8 ppm, correlacionando-se diretamente com seu H-6 que aparece no deslocamento químico de 8,36 ppm.

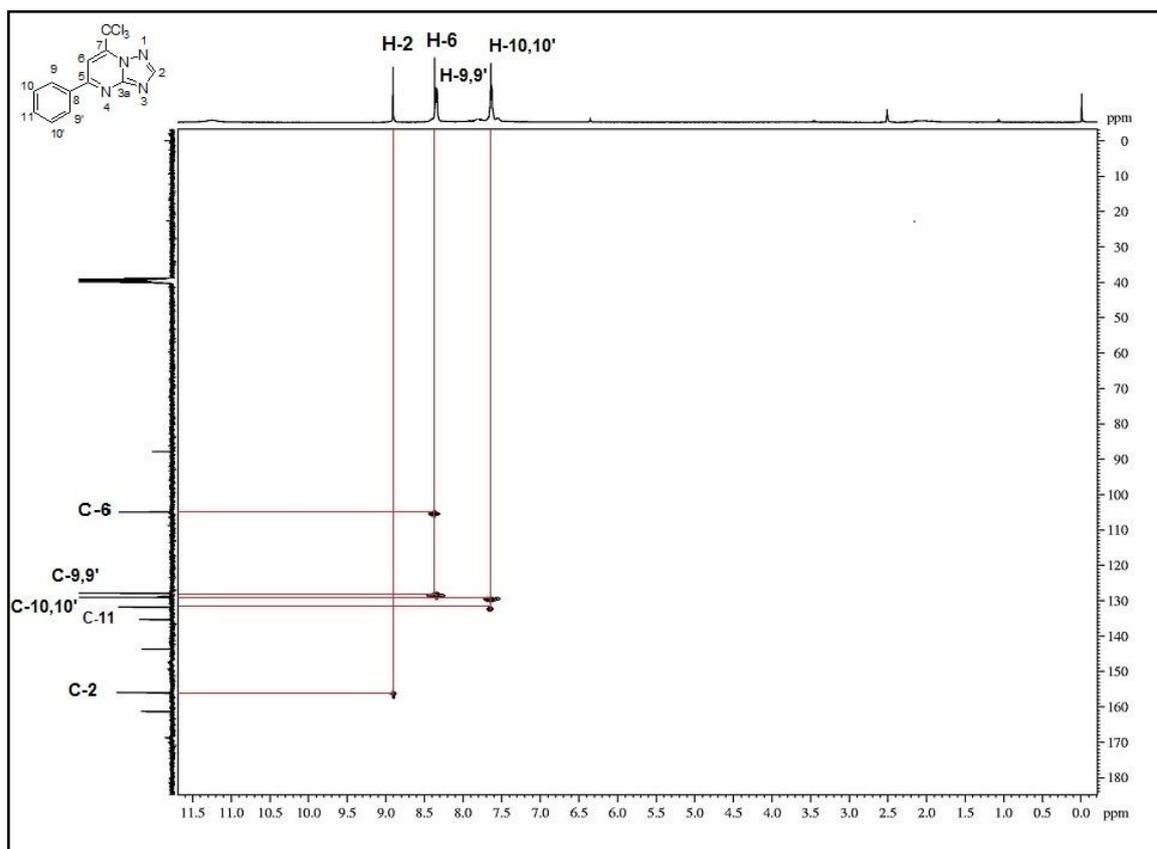


Figura 12: Espectro de HMQC do composto **5d**

Após a análise do espectro de HMQC, ainda restaram-se dúvidas sobre a atribuição correta dos carbonos não hidrogenados e, por isso, foi utilizado o experimento de HMBC, que mostra as correlações dos hidrogênios com os carbonos do composto a duas e três ligações.

Analisando o espectro de HMBC (**Figura 13**) do composto **5d**, pode-se finalmente atribuir os sinais dos carbonos não hidrogenados C-5, C-3a, C-7, C-8, CCl_3 . O carbono mais desblindado, em 161,2 ppm, é atribuído através do acoplamento com o H-6 (8,34 ppm) e também com H-9,9' (8,30 ppm), sendo então o C-5. O hidrogênio H-2 (8,88 ppm), acopla a duas ligações com o carbono C-3a (156,1 ppm). Já o C-8 (135,3 ppm), é atribuído pelo H-6 (8,34 ppm) e pelos H-10,10' (7.60 ppm). O CCl_3 aparece na região característica para esse grupamento, 87,8 ppm, e possui acoplamento com o H-6 (8,34 ppm). Resta então, atribuir o C-7 o qual não possui acoplamento com nenhum hidrogênio.

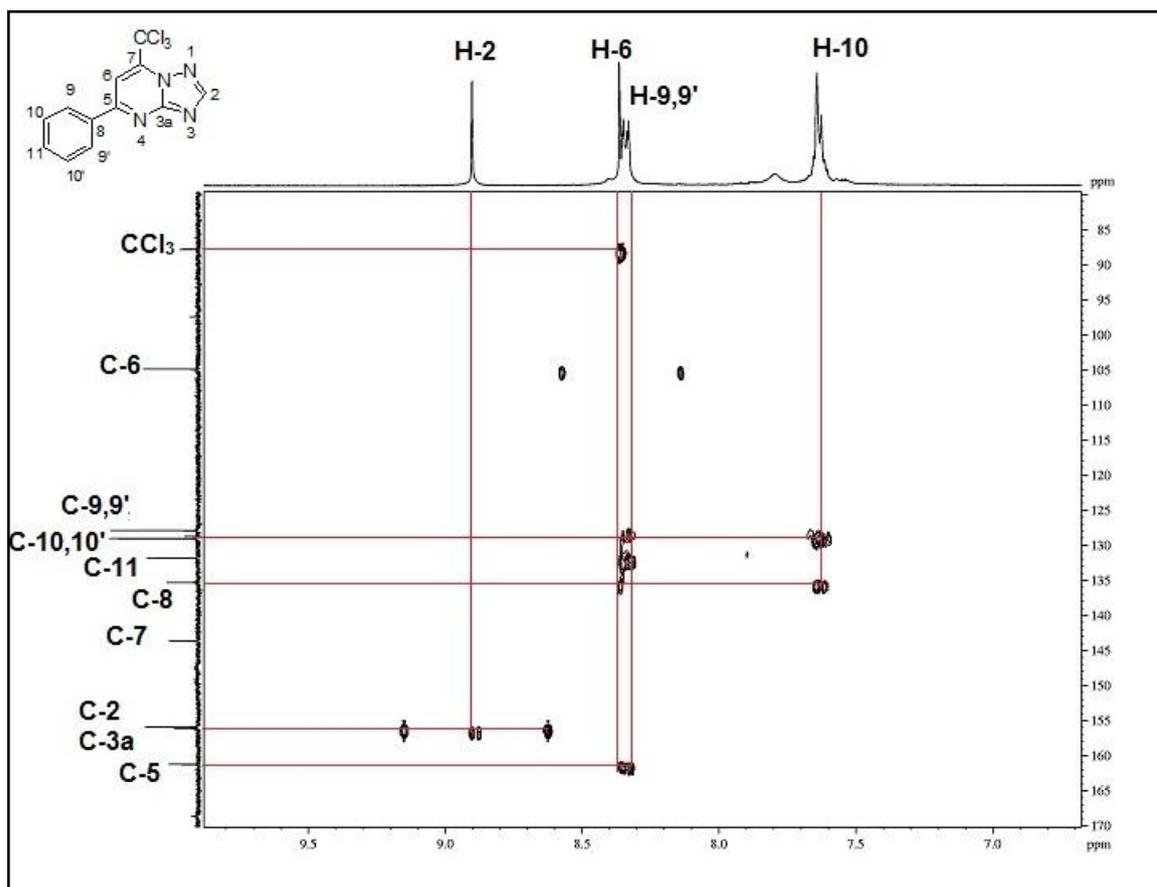


Figura 13: Espectro de HMBC do composto **5d**

Pela análise dos espectros de hidrogênio e carbono-13 do composto **5a**, percebemos que houve o isolamento de uma mistura de regioisômeros. Apesar do ataque do nitrogênio exocíclico (NH_2) ainda ser preferencial, também foi possível observar a formação do produto resultante do ataque do nitrogênio-2 do anel triazólico ao carbono β da enona **1a**.

Contudo, não foi possível fazer a separação dos isômeros por recristalização ou coluna cromatográfica, pois seus tempos de retenção em coluna são muito próximos e ambos cristalizam juntos na solução onde foram recristalizados.

Pode-se observar na **Figura 14**, que os sinais, no espectro de RMN ^1H , estão duplicados. Para o isômero-2,7 (**5a**), principal, há um dubleto em 9,69 ppm que se refere ao H-5 da pirimidina e possui uma constante de acoplamento de 7,22 Hz. Já em 8,91 ppm observa-se o singlete referente ao hidrogênio H-2 do triazol. Finalmente, em 8,00 ppm, há um dubleto do H-6 que acopla com o H-5 com uma constante de acoplamento de 7,25 Hz e os três sinais possuem integral relativa igual a um hidrogênio.

Para o isômero-2,5 (**5a'**), minoritário, é perceptível que os sinais de hidrogênios são mais blindados. O duplete do H-7 aparece em 9,59 ppm e acopla com o H-6 com uma constante de 7,05 Hz. Em 7,70 ppm aparece o duplete referente ao H-6, que acopla com o H-7 com uma constante de 7,04 Hz, e o sinal do H-2 aparece mais blindado em 8,83 ppm.

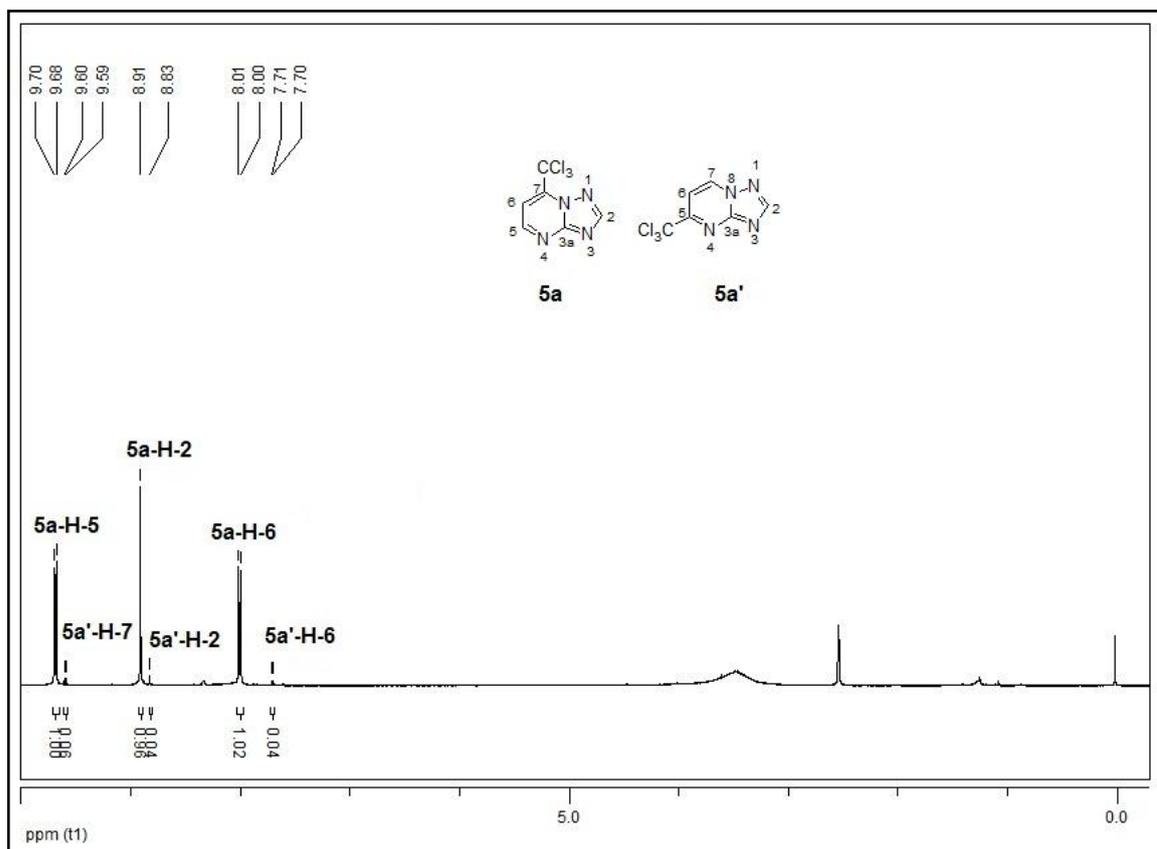


Figura 14: Espectro de ¹H a 400 MHz do composto **5a** e **5a'**, registrado em DMSO-*d*₆

No espectro de carbono-13 (**Figura 15**), também se verifica a presença dos sinais dos isômeros e o CCl₃ de ambos os compostos aparecem juntos em 95,3 ppm, região característica para esse grupamento. Além disso, os carbonos ligados ao CCl₃ e o carbono C-3a de ambos os isômeros aparecem somente como um sinal em 160,7 ppm e em 152,5 ppm, respectivamente. Nos demais carbonos há diferença nos deslocamentos, no isômero-2,7 (**5a**) o C-2, C-5 e C-6 aparecem em 157,6, 139,7 e 106,7 ppm, já no isômero-2,5 (**5a'**) o C-2, C-7 aparecem mais blindados, nos deslocamentos químicos de 157,0 e 138,9 ppm e o carbono C-6 aparece mais desblindado em 107,81 ppm.

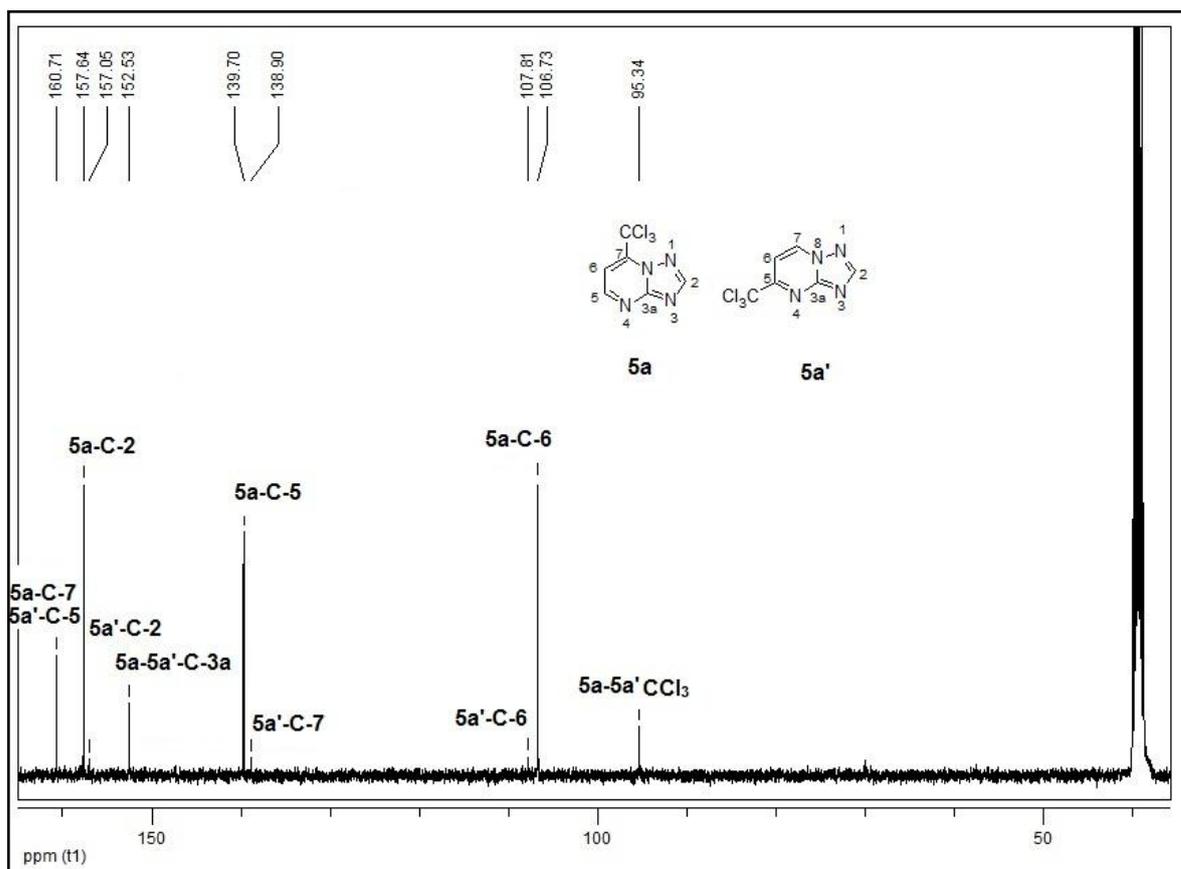


Figura 15: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **5a** e **5a'**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Os compostos da série **5a–e** também foram identificados através de espectrometria de massas. O espectro de massas do composto **5d** foi realizado utilizando impacto de elétrons de 70 eV e os principais fragmentos visualizados foram: o íon molecular (M^+ 312), pico relativo à massa total do produto ($m/z=312$) bem como o pico base referente à perda de um íon cloreto ($m/z=277$). A **Figura 16** representa o espectro de massas do composto **5d**.

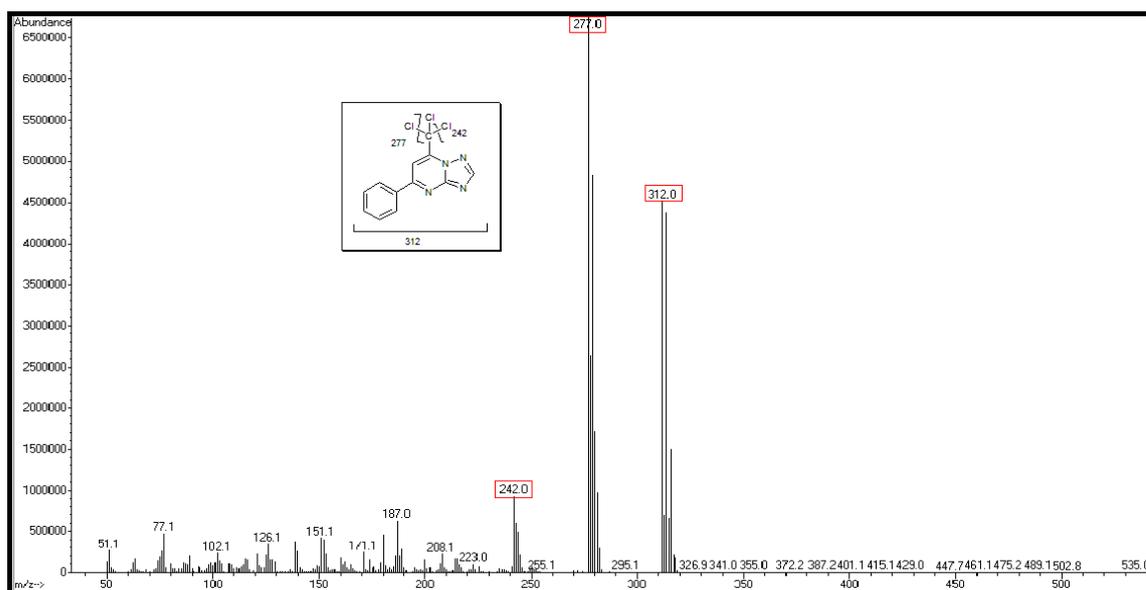


Figura 16: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **5d**

Pelo espectro de massas do composto **5a** também pode ser comprovado a presença de ambos os isômeros. O experimento foi realizado empregando impacto de elétrons de 70 eV. Percebe-se que o isômero minoritário elui antes do isômero majoritário, onde aparecem com tempos de retenção de 9 min e 10,3 min, respectivamente. O espectro de ambos os isômeros possui as mesmas quebras: o pico do íon molecular ($m/z= 235,9$) e pico base ($m/z= 201$), onde ocorre a perda de um íon de cloro (**Figura 17**).

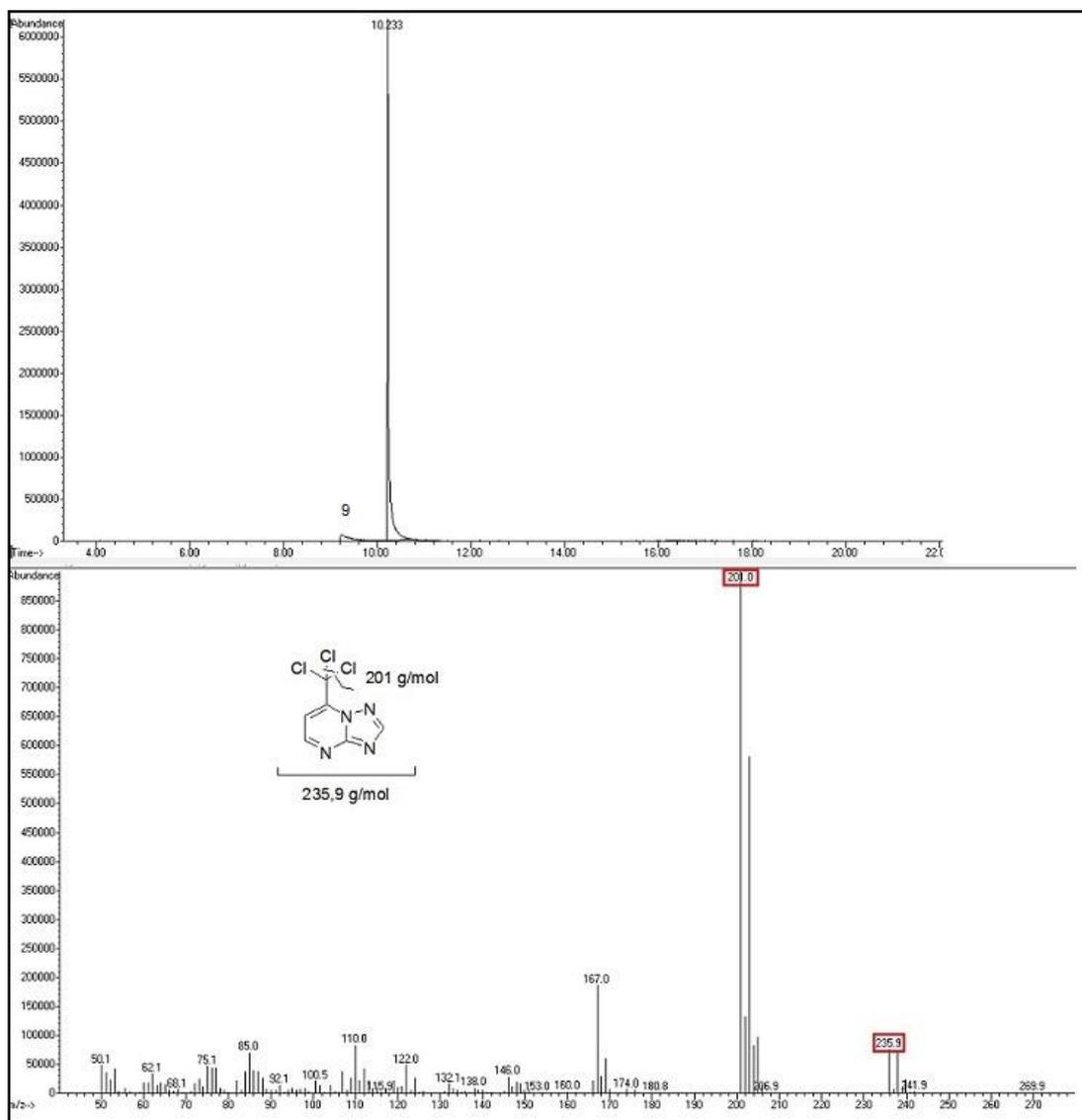
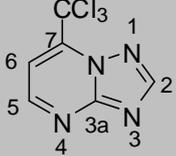
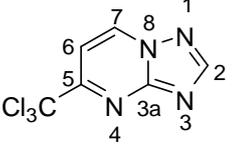
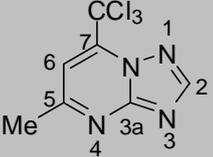
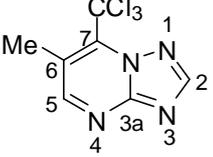
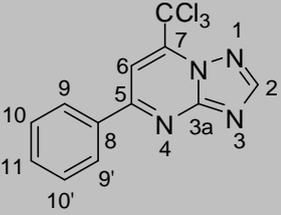
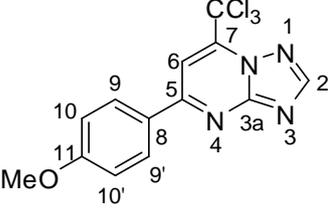


Figura 17: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **5a** e **5a'**

Na **Tabela 4**, estão representados os dados espectroscópicos dos compostos **5a-e**.

Tabela 4: Dados espectroscópicos dos compostos 5a-e.

Composto	RMN ^1H , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)	RMN ^{13}C , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)
5a 	9,63 (d, 1H, J =7,22 Hz, H-5), 8,85 (s, 1H, H-2), 7,95 (d, 1H, J =7,22 Hz, H-6)	160,7 (C-7), 157,6 (C-5), 152,5 (C-3a), 139,7 (C-2), 106,7 (C-6), 95,3 (CCl ₃)
5a' 	9,59 (d, 1H, H-6, J =7,05), 8,83 (s, 1H- H-2), 7,70 (d, 2'H, H-7, J =7,04 Hz)	160,7 (C-5), 157,0 (C-7), 152,5 (C-3a), 138,9 (C-2), 107,8 (C-6), 95,3 (CCl ₃)
5b 	8,81 (s, 1H, H-2), 7,96 (s, 1H, H-6), 2,80 (s, 3H, Me)	166,4 (C-5), 155,7 (C-3a), 155,1 (C-2), 142,4 (C-7), 108,5 (C-6), 87,7 (CCl ₃), 27,01 (Me)
5c 	8,19 (s, 1H, H-2), 7,95 (s, 1H, H-5), 2,00 (s, 3H, Me)	157,3 (C-5), 150,3 (C-3a), 151,9 (C-2), 136,4 (C-7), 108,5 (C-6), 87,7 (CCl ₃), 12,3 (Me)
5d 	8,88 (s, 1H, H-2), 8,34 (s, 1H, H-6), 8,32 (m, 2H, H-9,9'), 7,60 (m, 3H, H-10,10',11)	161,2 (C-5), 156,1 (C-3a), 155,9 (C-2), 143,6 (C-7), 135,5 (C-8), 131,8 (C-11), 129,0 (C-10), 127,8 (C-9), 104,8 (C-6), 87,8 (CCl ₃)
5e 	8,88 (s, 1H, H-2), 8,36 (d, 2H, J =8,93 Hz, H-9,9'), 8,32 (s, 1H, H-6), 7,19 (d, 2H, J = 8,95 Hz, H-10,10')	162,4 (C-5), 160,7 (C-11), 156,2 (C-3a), 155,7 (C-2), 143,4 (C-7), 129,8 (C-9), 127,6 (C-8), 114,5 (C-10), 104,3 (C-6), 87,8 (CCl ₃), 55,4 (OMe)

2.6 Identificação dos compostos 6a–f

Para a identificação das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas **6a–f** foram utilizados dados dos experimentos de RMN de hidrogênio, carbono-13 e espectrometria de massas, tendo o composto **6e** como base para a atribuição dos demais compostos.

Foi utilizado o composto **6e** como referência, pois o mesmo possui difração de Raios-X. Pelo ORTEP do composto **6e** (**Figura 18**) foi possível confirmar que a regioquímica preferencial proposta para a reação de ciclocondensação entre as enonas **1a–f** e os aminotriazóis **3**, sendo a mesma já relatada para a série **5a–e** tendo o isômero 2,7 como preferencial.

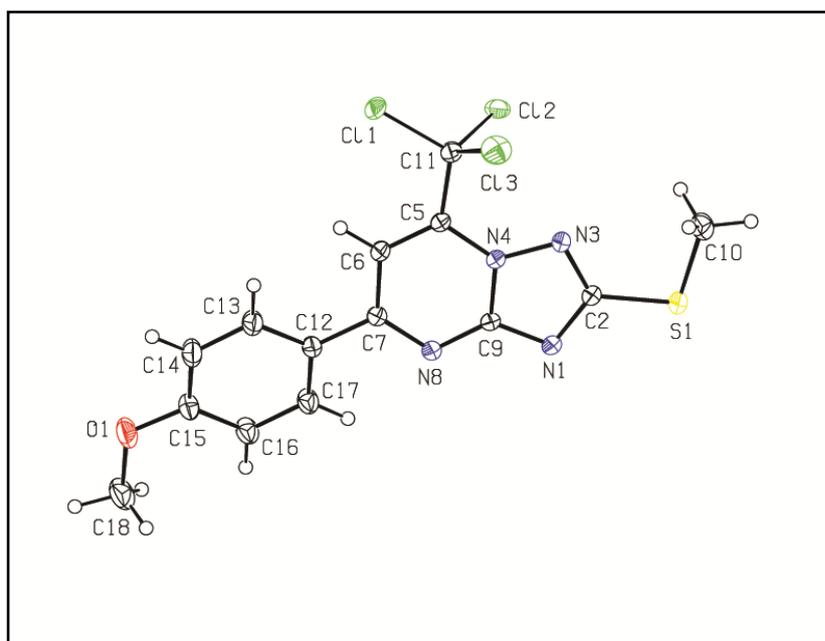


Figura 18: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **6e**

Após a confirmação da regioquímica da reação, foram analisados os espectros de hidrogênio e carbono-13 para o composto **6e**. A partir desses dados foram atribuídos os sinais dos demais compostos da série.

Para o composto **6e**, no espectro de hidrogênio, pode-se observar um singlete em 2,71 ppm referente aos hidrogênios da metila ligada ao enxofre e em 3,87 ppm o singlete referente aos hidrogênios da metoxila. Em 7,14 ppm há um dubleto referente aos hidrogênios H-9,9' do anel aromático, com integração igual a dois. O hidrogênio pirimidínico H-6 dá-se como um singlete em 8,19 ppm seguido do dubleto em 8,29 ppm dos hidrogênios H-10,10' do anel aromático, conforme demonstrado na **Figura 19**.

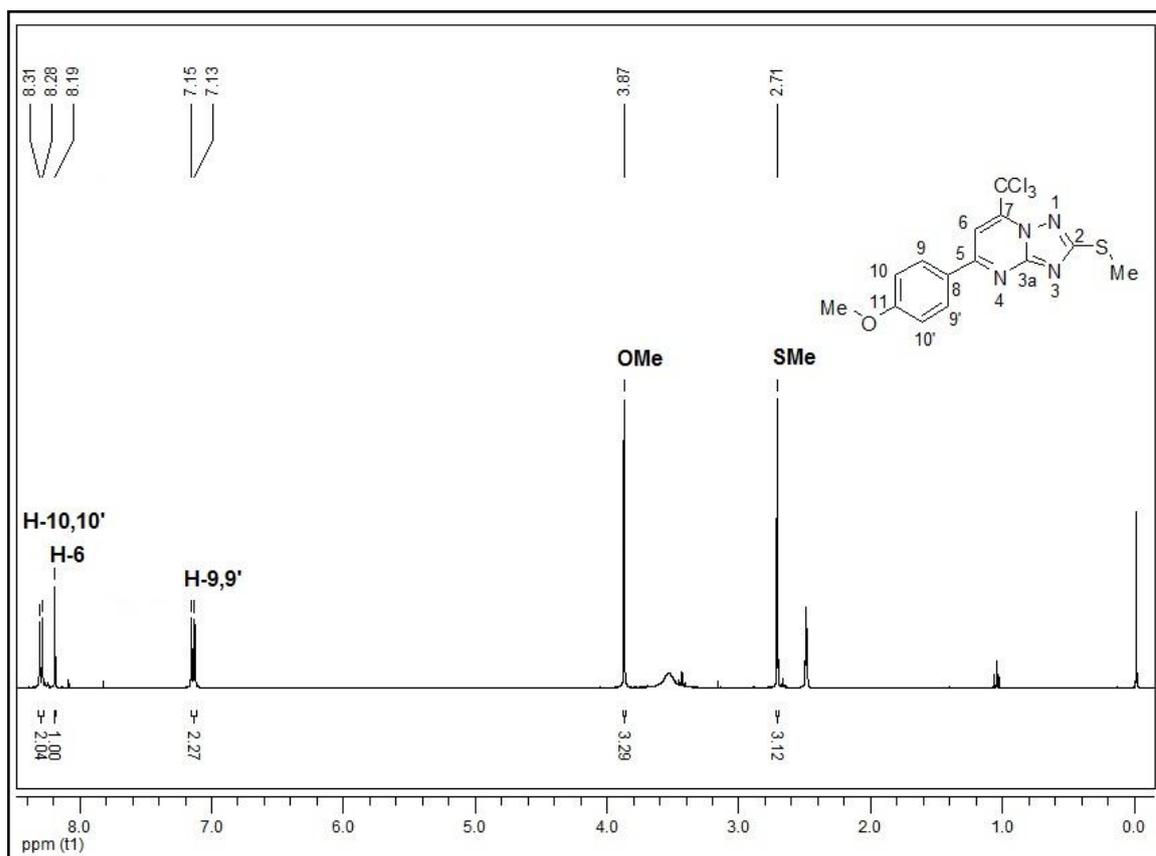


Figura 19: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6e**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Para confirmar a atribuição correta de todos os carbonos dessa série, foi necessário fazer uma comparação com os experimentos de duas dimensões do composto **5d**.

A **Figura 20** representa o espectro de carbono-13 para o composto **6e**. Nos deslocamentos químicos de 167,8, 162,4 e 156,7 ppm, aparecem os sinais referentes aos carbonos C-2, C-5 e C-3a respectivamente. Os carbonos do anel aromático aparecem em campo mais baixo, sendo que o C-11, devido à ligação com a metoxila, aparece mais desblindado no deslocamento químico de 160,2 ppm, o C-9, C-8 e C-10 encontram-se nos deslocamentos químicos de 129,7, 127,6 e 114,5 ppm, respectivamente. O carbono pirimidínico C-6 aparece no deslocamento químico de 103,1 ppm e o CCl_3 está na região de 87,8 ppm, região característica para esse grupamento. Em 55,4 ppm aparece o sinal da metoxila e finalmente em 13,4 aparece o sinal referente à metila ligada ao enxofre.

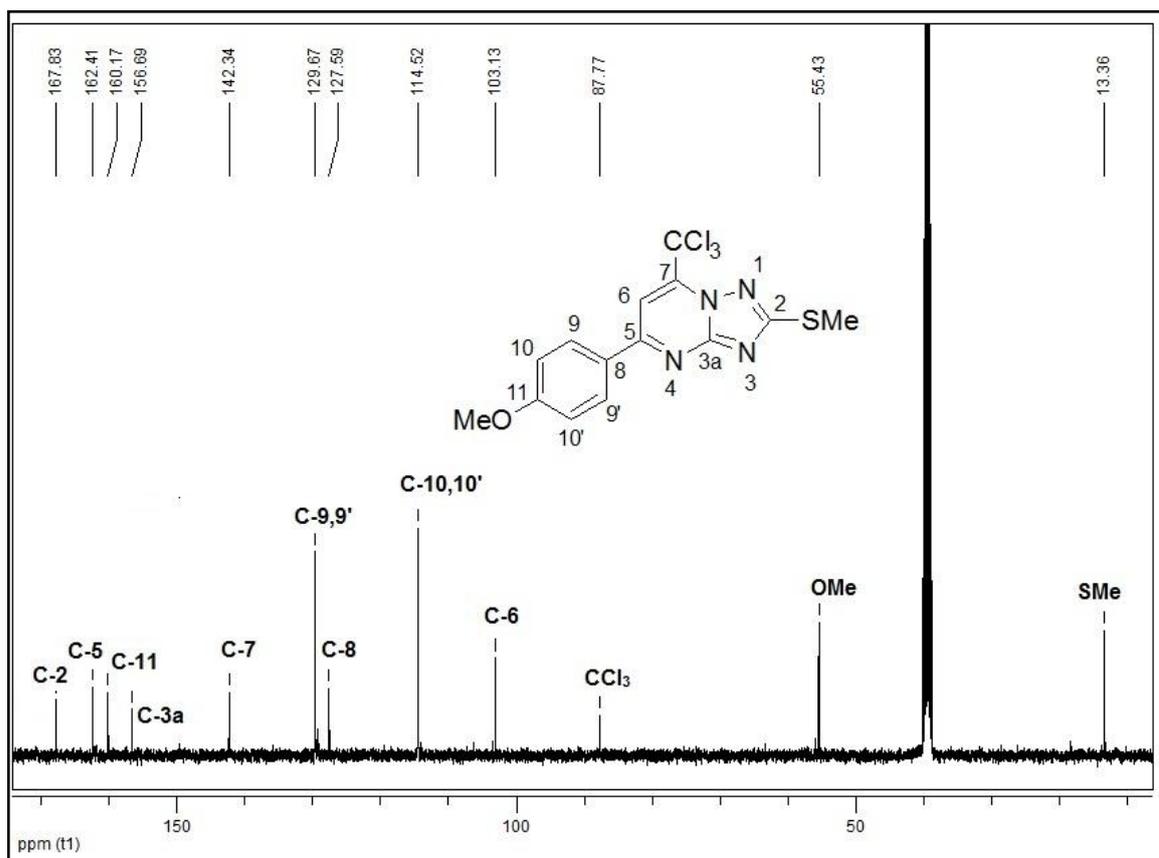


Figura 20: Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6e**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Para o composto **6a** também houve a formação dos dois isômeros, mostrando que o isômero-2,7 é o preferencial e são distinguíveis pelos espectros de hidrogênio e carbono-13. A **Figura 21** mostra o espectro de hidrogênio para os compostos **6a** e **6a'**. Para isômero-2,7 (principal) o dubleto do H-5 do composto **6a** aparece em 9,04 ppm e acopla com o H-6 com uma constante de acoplamento de 4,85 Hz. Já o dubleto do H-6 aparece mais blindado no deslocamento químico de 7,96 ppm e possui uma constante de acoplamento com o H-5 de 4,84 Hz. Por sua vez, em 2,50 ppm aparece o singlete referente aos hidrogênios da metila do SMe.

Para o isômero minoritário, o dubleto o H-7 do composto **6a'**, aparece mais desblindado que o isômero principal, no deslocamento químico de 9,50 ppm e acopla com o H-6 pelo acoplamento com o H-7 e possui uma constante de 7,16 Hz. Em 7,88 ppm, mais blindado que no isômero principal, aparece o dubleto do H-6, que possui uma constante de acoplamento com o H-7 de 7,31 Hz. Por fim, o singlete dos hidrogênios da metila aparecem em 2,70 ppm.

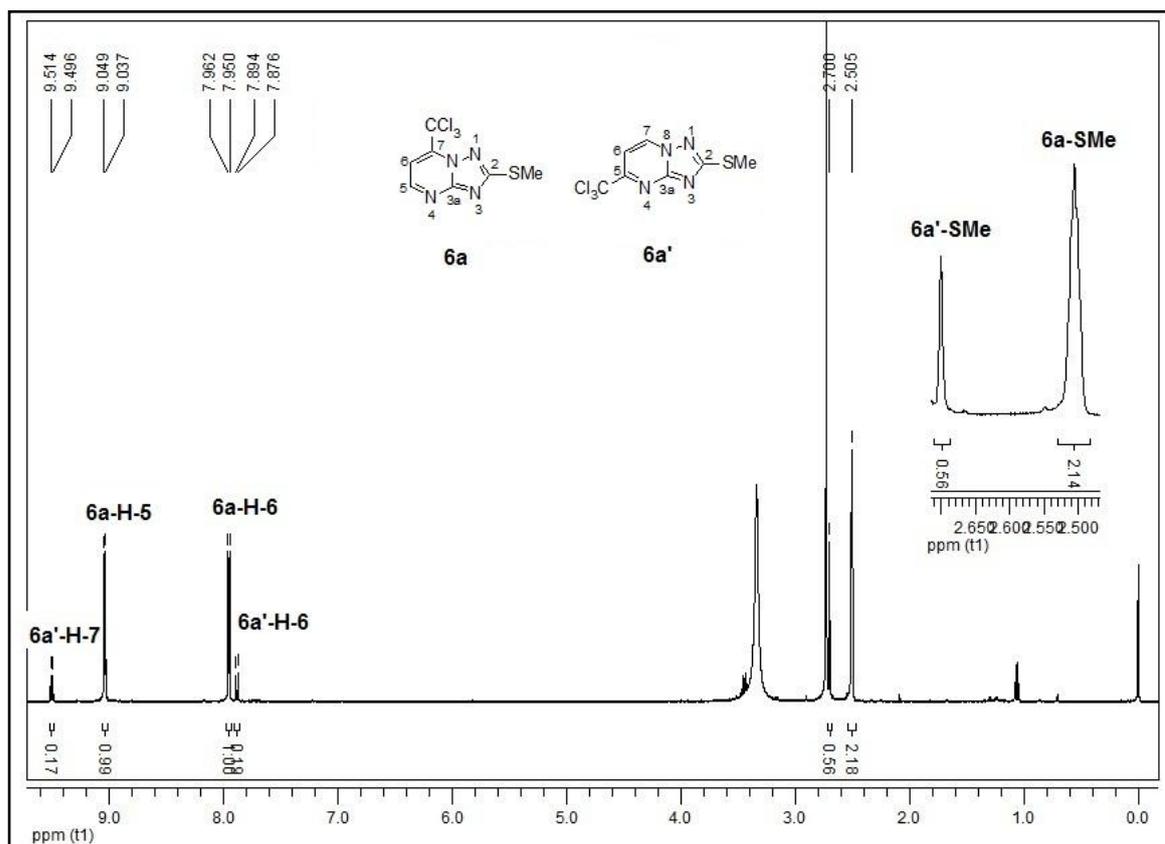


Figura 21: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6a** e **6a'**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

A **Figura 22** ilustra o espectro de carbono-13 da mistura isomérica. Nele pode-se observar para o isômero-2,7 (**6a**), os deslocamentos de carbonos, sendo que o C-2 do composto **6a** aparece como o carbono mais desblindado, comparado com os demais carbonos do composto, com deslocamento químico de 167,8 ppm. Já os carbonos pirimidínicos hidrogenados **6a-C-5** e **6a-C-6** aparecem em 156,6 ppm e 106,8 ppm, respectivamente. No deslocamento químico de 153,3 ppm aparece o sinal do carbono **6a-C-3a** e o carbono C-7, ligado ao grupamento CCl_3 , aparece no deslocamento químico de 142,1 ppm. O CCl_3 aparece em 87,4 ppm, e em campo mais alto percebe-se o sinal do carbono da metila, no deslocamento químico de 13,3 ppm.

Na **Figura 22** também podemos observar os carbonos do isômero minoritário **6a'**. O carbono que está em campo mais baixo do espectro, no deslocamento químico de 169,9 ppm refere-se ao **6a'-C-2**, o carbono da união dos anéis **6a'-C-3a** aparece no deslocamento químico de 160,2 ppm, em campo mais baixo quando comparado ao mesmo carbono do isômero principal. Os carbonos pirimidínicos hidrogenados **6a'-C-7** e **6a'-C-6**, aparecem nos deslocamentos químicos de 156,6

ppm e 105,8 ppm, respectivamente. O carbono **6a'**-C-5 que está ligado ao grupamento CCl_3 aparece no deslocamento químico de 138,3 ppm, o grupo CCl_3 aparece na sua região característica juntamente com o CCl_3 do isômero majoritário, em 87,4 ppm e a metila (SMe) também aparece junto com a metila do isômero principal, em campo alto, no deslocamento químico de 13,3 ppm

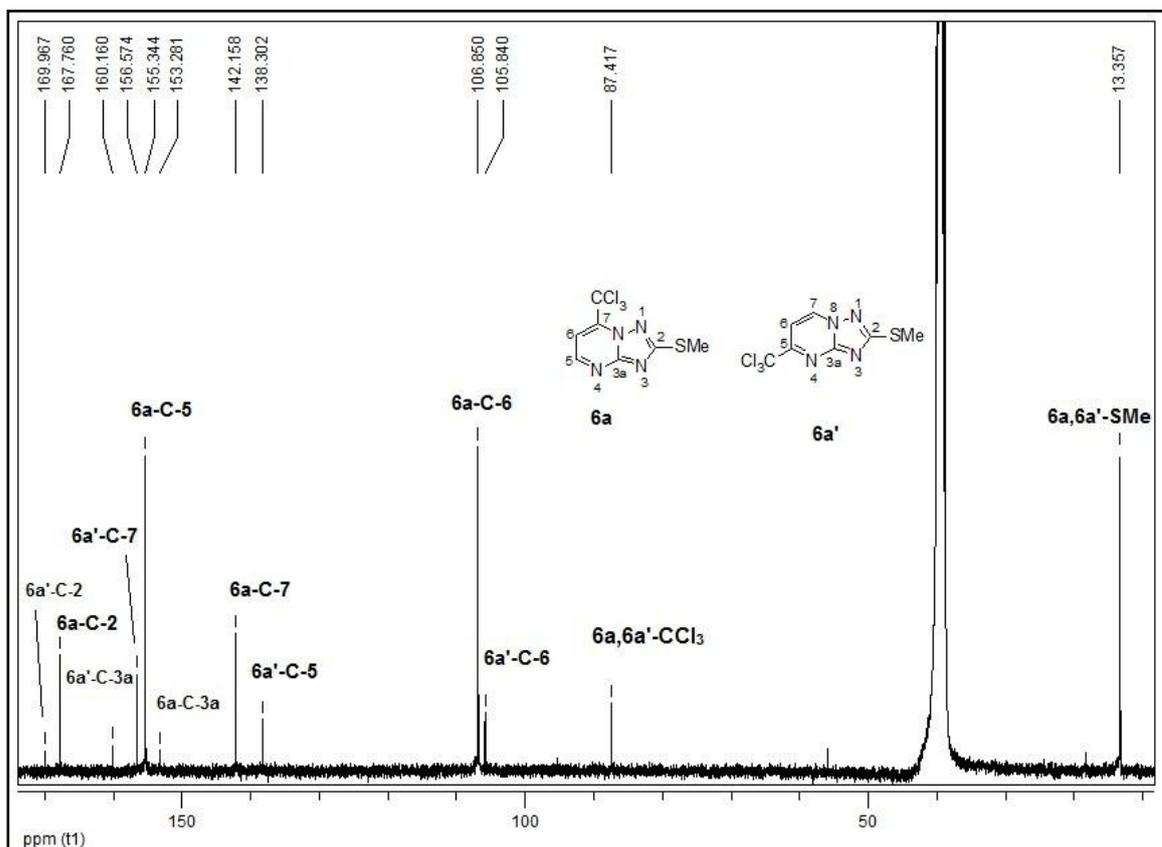


Figura 22: Espectro de $^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6a** e **6a'**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Os compostos da série **6a–f** também foram comprovados utilizando espectrometria de massas. Este foi realizado utilizando impacto de elétrons de 70 eV. A **Figura 23** mostra o espectro de massas do composto **6e** e os principais fragmentos visualizados foram: o pico referente à perda do fragmento CCl_3 ($m/z=272$) e o pico base referente a perda do SMe ($m/z=226$).

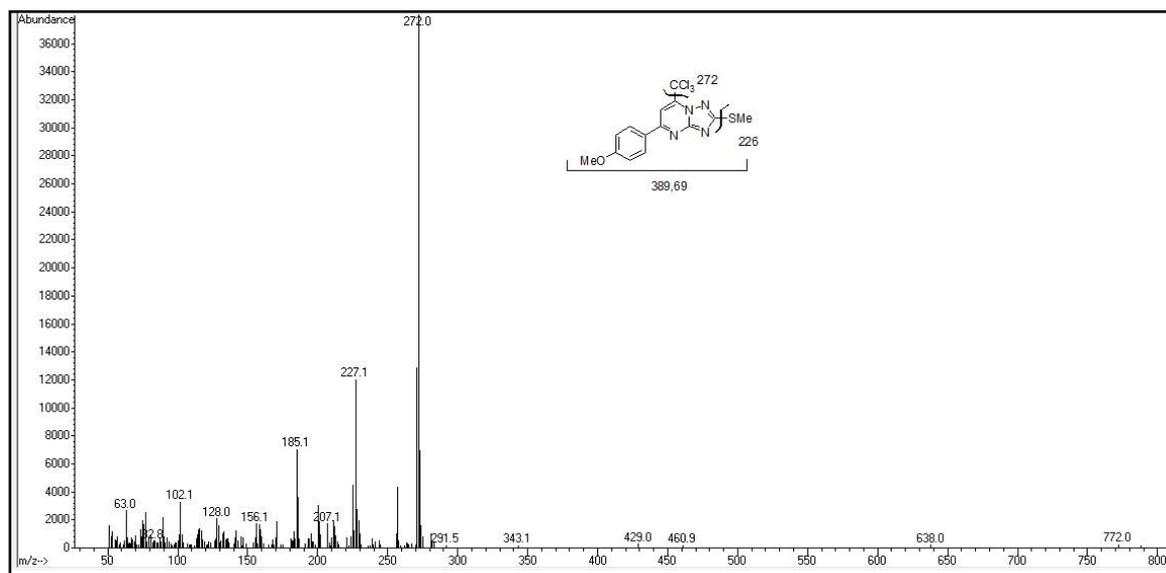


Figura 23: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **6e**

Já pelo espectro de massas do composto **6a**, é possível observar ambos os isômeros. Sendo que, possuem tempos de retenção e fragmentação muito semelhantes. Em ambos os cromatogramas o pico base é de m/z 246,9 g/mol o qual se refere à perda de um cloreto (**Figura 24**).

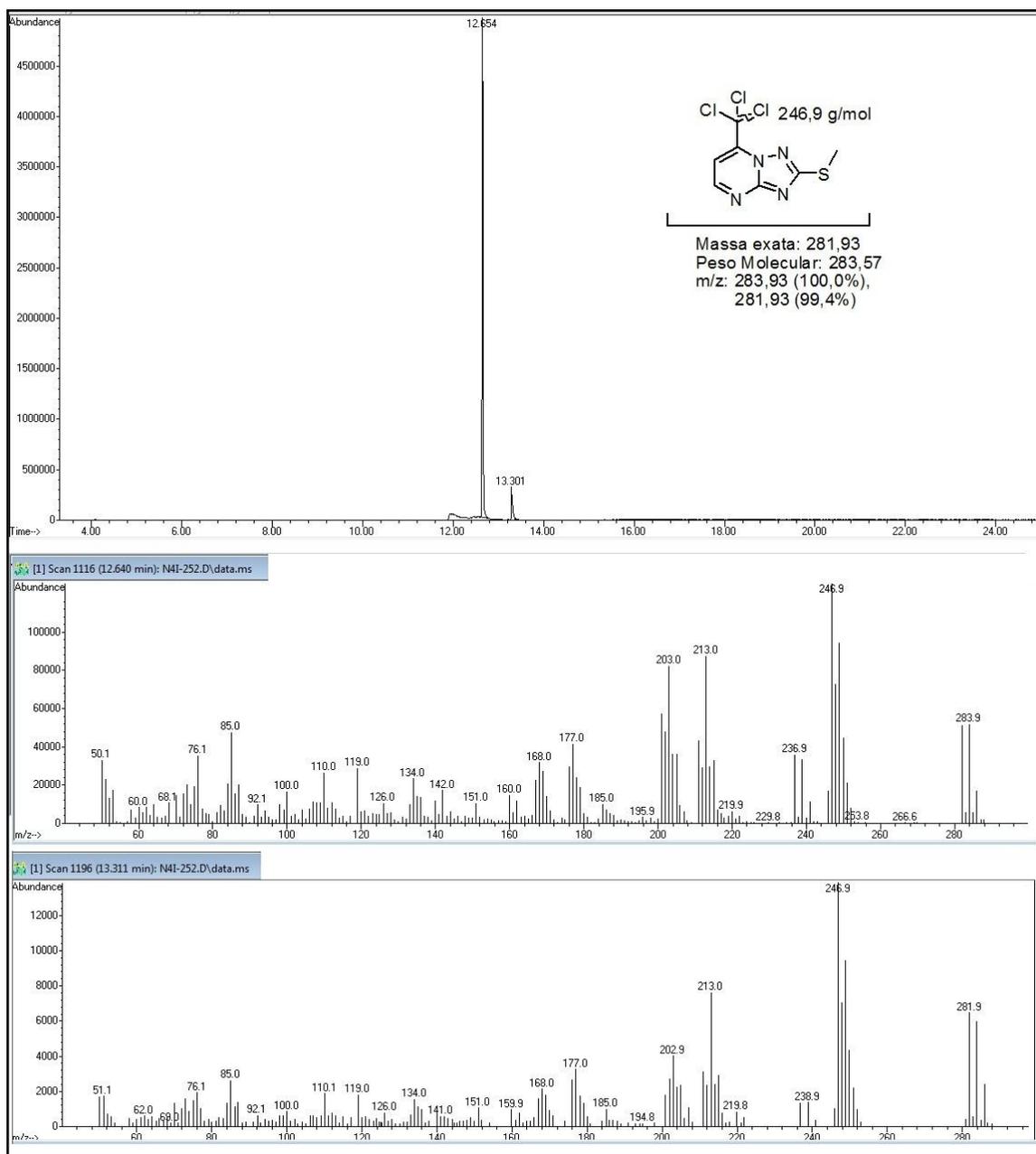


Figura 24: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **6a** e **6a'**

Na **Tabela 5**, estão representados os dados espectroscópicos dos compostos **6a-f**.

Tabela 5: Dados espectroscópicos dos compostos 6a-f.

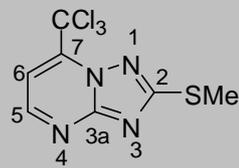
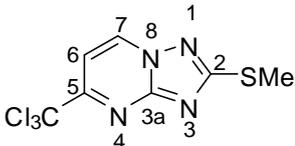
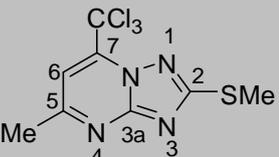
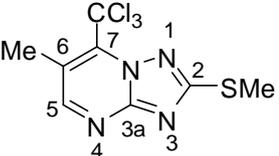
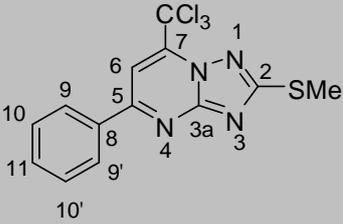
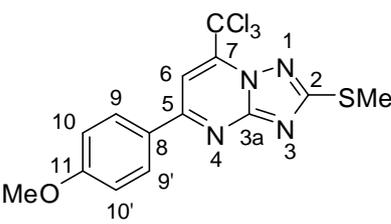
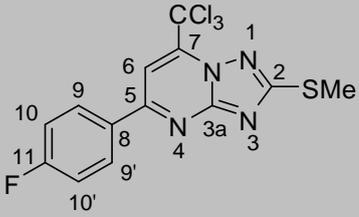
Composto	RMN ^1H , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)	RMN ^{13}C , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)
6a 	9,04 (d, 1H, H-5, J =4,85 Hz), 7,95 (d, 1H, H-6, J =4,84 Hz), 2,70 (s, 3H, SMe)	167,8 (C-2), 155,3 (C-5), 152,5 (C-3a), 142,1 (C-7), 106,8 (C-6), 87,4 (CCl ₃), 13,3 (SMe)
6a' 	9,50 (d, 1H, H-7, J =7,16), 7,88 (d, 1H, H-6, J =7,32 Hz), 2,50 (s, 3H, SMe)	169,9 (C-2), 160,2 (C-3a), 156,6 (C-7), 138,3 (C-5), 105,8 (C-6), 87,4 (CCl ₃), 13,3 (SMe)
6b 	7,84 (s, 1H, H-6), 2,72 (s, 3H, SMe), 2,67 (s, 3H, Me)	167,1 (C-2), 165,9 (C-5), 156,3 (C-3a), 141,4 (C-7), 107,4 (C-6), 87,6 (CCl ₃), 24,9 (SMe), 13,31 (Me)
6c 	8,83 (s, 1H, H-5), 2,59 (s, 3H, SMe), 1,99 (s, 3H, Me)	163,3 (C-2), 156,1 (C-3a), 150,9 (C-5), 135,5 (C-7), 107,6 (C-6), 87,7 (CCl ₃), 13,3 (SMe), 12,3 (Me)
6d 	8,28 (m, 2H, H-9,9'), 8,24 (s, 1H, H-6), 7,59 (m, 3H, H-10,10',11), 2,72 (s, 3H, SMe)	168,2 (C-2), 160,5 (C-5), 156,6 (C-3a), 142,4 (C-7), 135,2 (C-8), 131,8 (C-11), 129,0 (C-10), 127,7 (C-9), 103,7 (C-6), 87,7 (CCl ₃), 13,4 (SMe)
6e 	8,29 (d, 2H, H-10,10'), 8,19 (s, 1H, H-6), 7,14 (d, H-1, H-9,9'), 3,87 (s, 3H, OMe), 2,71 (s, 3H, SMe)	167,8 (C-2), 162,4 (C-5), 160,2 (C-11), 156,7 (C-3a), 142,3 (C-7), 129,7 (C-9), 127,6 (C-8), 114,5 (C-10), 103,1 (C-6), 87,8 (CCl ₃), 55,4 (OMe), 13,4 (SMe)

Tabela 5: Dados espectroscópicos dos compostos **6a-f** (continuação)

Composto	RMN ¹ H, δ (m,n ^o H, J=Hz, identificação)	RMN ¹³ C, δ (m,n ^o H, J=Hz, identificação)
6f	 8,40 (m, 2H, H-9,9'), 8,27 (s, 1H, H-6), 7,44 (m, 3H, H-10,10), 2,72 (s, 3H, SMe)	168,2 (C-2), 164,35 (d, J=250,93 Hz, C-11), 159,5 (C-5), 142,5 (C-3a), 131,8 (d, J=2,93 Hz, C-8), 130,5 (d, J=9,08 Hz, C-9), 126,1 (d, J=21,92 Hz, C-9), 103,7 (C-6), 87,7 (CCl ₃), 13,4 (SMe)

2.7 Obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas **7a-f**, **8g-h**, **9g**

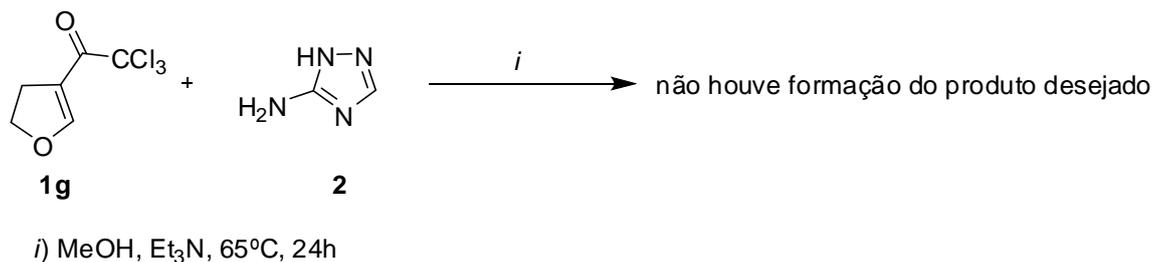
Para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas (**7a-f**, **8g-h**, **9g**) foram realizadas reações de ciclocondensação entre o 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol (**2**) e as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a-h**. O 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol **3** somente foi utilizado na reação com a enona **1g**. As reações foram realizadas empregando acetonitrila como solvente e trietilamina como base.

O 3-aminotriazol **3** foi utilizado somente na reação com a enona **1g**, uma vez que houve a formação de muitos isômeros, não passíveis de separação nas reações com as demais enonas. Nas reações com o 3-aminotriazol **4** também houve descarboxilação do triazol.

Inicialmente as reações foram realizadas utilizando a enona **1g** e o aminotriazol **2** utilizando-se metanol como solvente e trietilamina como base (**Esquema 21**). Esta metodologia havia sido descrita por Helena S. Coelho em 2007³¹. No entanto, não houve a formação do produto desejado.

³¹ Coelho, S. H.; *Tese de Doutorado*, UFSM, 2007.

Esquema 21



A metodologia descrita acima também foi testada para as enonas **1b** e **1d**. Observou-se na reação para essas enonas que houve a formação de isômeros do produto desejado e sobrava material de partida. Sendo assim, foram testadas outras condições reacionais, empregando as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1b**, **1d** e **1g** e o 3-amino-[1,2,4]triazol **2** variando o solvente e a base, a fim de achar a metodologia mais adequada para a síntese dessa série de compostos (**7a-f**, **8g-h**, **9g**) (Tabela 6).

Tabela 6: Condições reacionais testadas.

Entrada	Enona	Triazol	Condições reacionais T (°C), Tempo (h)	Rendimento ^a (%)	Composto
1	1g	2	MeOH, Et ₃ N, 65, 24	— ^b	8g
2	1g	2	EtOH,,Et ₃ N, 79, 24	— ^b	8g
3	1g	2	THF, Et ₃ N, 66, 17	43 ^c	8g
4	1g	2	MeCN,,Et ₃ N, 82, 2	75 ^c	8g
5	1g	2	MeCN, Na ₂ CO ₃ , 82, 3	— ^b	8g
6	1g	2	MeCN, Piridina, 82, 24	15 ^c	8g
7	1g	2	MeCN, 82, 24	67 ^c	8g
8	1b	2	MeOH, Et ₃ N, 65, 48	— ^{d,e}	7b
9	1b	2	EtOH, Et ₃ N, 79, 48	— ^{d,e}	7b

Tabela 6: Condições reacionais testadas. (continuação)

Entrada	Enona	Triazol	Condições reacionais T (°C), Tempo (h)	Rendimento ^a (%)	Composto
10	1b	2	THF, Et ₃ N, 66, 48	52 ^d	7b
11	1b	2	MeCN, Et ₃ N, 82, 48	68	7b
12	1b	2	MeCN, Na ₂ CO ₃ , 82, 48	— ^b	7b
13	1b	2	MeCN, Piridina, 82, 48	— ^{d,e}	7b
14	1b	2	MeCN, 82, 24	— ^{d,e}	7b
15	1d	2	MeOH, Et ₃ N, 65, 48	— ^{d,e}	7d
16	1d	2	EtOH, Et ₃ N, 79, 48	— ^{d,e}	7d
17	1d	2	THF, Et ₃ N, 66, 24	44 ^d	7d
18	1d	2	MeCN, Et ₃ N, 82, 24	62 ^f	7d
19	1d	2	MeCN, Na ₂ CO ₃ , 82, 48	— ^{d,e}	7d
20	1d	2	MeCN, Piridina, 82, 48	— ^{d,e}	7d
21	1d	2	MeCN, 82, 48	— ^{d,e}	7d

^aProduto isolado^bNão foi possível a identificação do produto.^cProduto puro, sem isômeros.^dHouve a formação de isômeros.^eSobrou material de partida.^fProduto puro, sem isômeros, precipita na reação.

Nessas reações, o meio básico tem um papel importante. As reações realizadas para a síntese de heterociclos, utilizando as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-

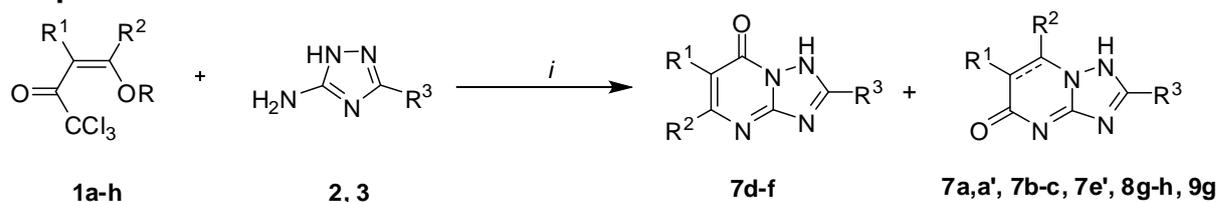
alquen-2-onas mostram que, em meio básico o grupamento triclorometila é eliminado pela reação halofórmica.

Durante esse trabalho foi possível observar que o grupamento $-CCl_3$ sempre é eliminado, na presença ou não da base. Isso, provavelmente, se deve ao fato de o 3-amino-1*H*-[1,2,4]triazol também ser uma base e, portanto, o próprio nucleófilo deve atuar como catalisador para a saída do grupo triclorometila na ausência de base. Ainda assim, a base foi mantida no meio pois proporcionou tempos reacionais menores. As também se mostraram mais limpas, ou seja, houve o isolamento do produto mais puro.

Dentre todas as condições reacionais testadas, a reação que se procedeu melhor foi onde se utilizou acetonitrila como solvente e Et_3N como base. As demais condições testadas não foram satisfatórias já que houve a formação de isômeros, o material de partida não foi consumido totalmente ou não houve a formação do produto desejado, mesmo quando as reações foram deixadas por longos tempos reacionais.

As condições reacionais foram otimizadas de acordo com a enona utilizada (**Esquema 22**), e está demonstrada na **Tabela 7**.

Esquema 22



i) MeCN, Et₃N, 2h- 24h, 83°C

Triazol	R ³	Composto	R ¹	R ²	R ³
2	H	7a,7a'	H	H	H
3	SMe	7b	H	Me	H
		7c	Me	H	H
		7d	H	C ₆ H ₅	H
		7e,7e'	H	4-OMe-C ₆ H ₄	H
		7f	H	4-F-C ₆ H ₄	H
		8g	-(CH ₂) ₂ -		H
		8h	-(CH ₂) ₃ -		H
		9g	-(CH ₂) ₂ -		SMe

Tabela 7: Condições Reacionais Otimizadas para obtenção das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas

Enona	Triazol	Cond. Reac. ^a		Rendimento ^b (%)	Composto
		Tempo			
1a	2	24h		9,24 : 56,76	7a : 7a'
1b	2	24h		55	7b
1c	2	48h		48	7c
1d	2	24h		60	7d
1e	2	48h		56	7e
1f	2	48h		39,75 : 13,25	7f : 7f'
1g	2	2h		75	8g
1h	2	3h		41	8h
1g	3	3h		65	9g

^aMeCN, Et₃N

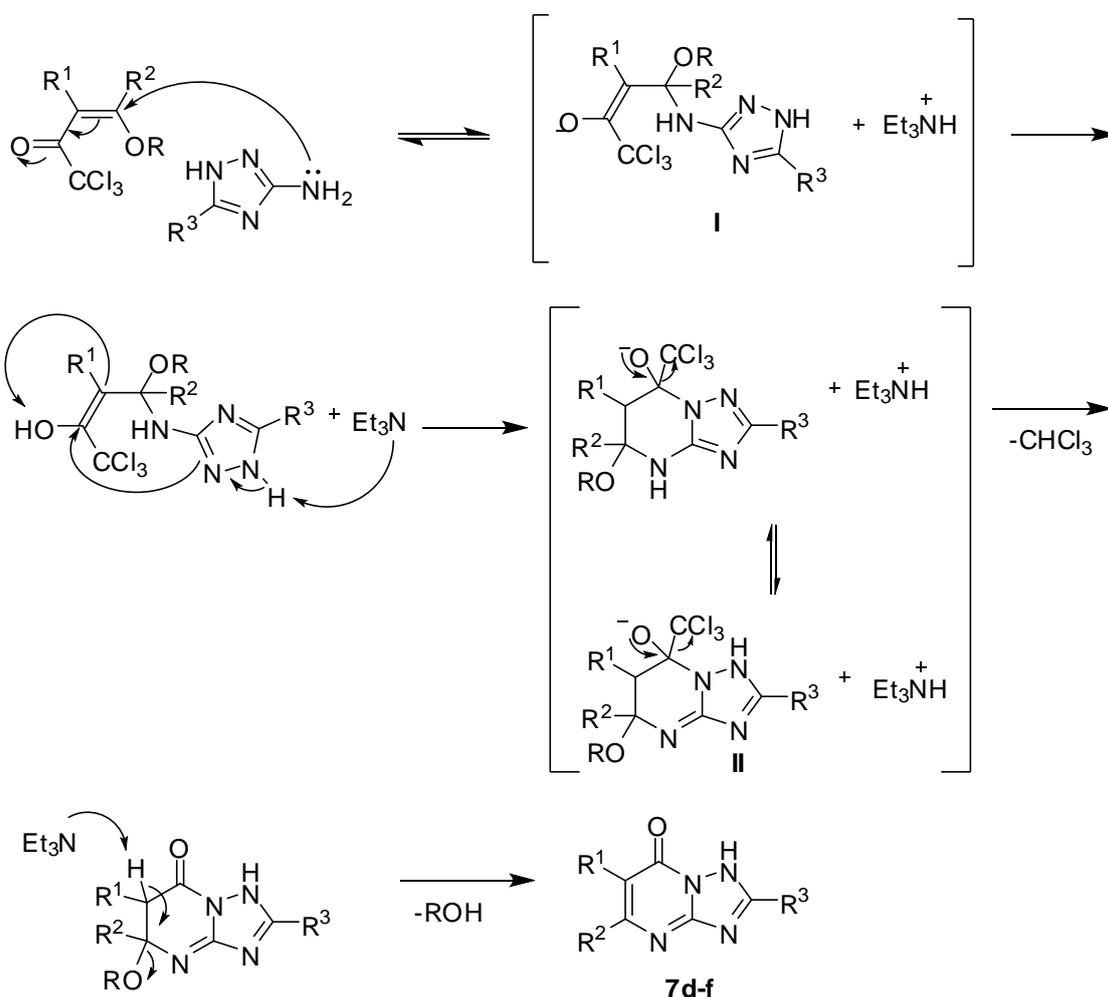
^bProduto isolado

2.8 Mecanismo proposto para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1-5-a]pirimidinonas

Os mecanismos propostos para a ciclocondensação das 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–h** com os 3-aminotriazóis **2–3** estão demonstrados no **Esquema 23** e **Esquema 24**.

Para a síntese do isômero-2,7 das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas, propõem-se que o mecanismo se inicia pelo ataque nucleofílico do NH_2 ao carbono beta à carbonila dando origem ao intermediário **I**. Logo após ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons da dupla ligação do anel triazolínico à carbonila que forma o intermediário **II**. Após a restauração da carbonila e a eliminação do grupamento triclorometila, através da reação halofórmica catalisada por base, ocorre à formação das triazolopirimidinonas. Nessas condições, na última etapa ocorre a eliminação de uma molécula de álcool formando os produtos **7d**, **7e**, **7f** (**Esquema 23**).

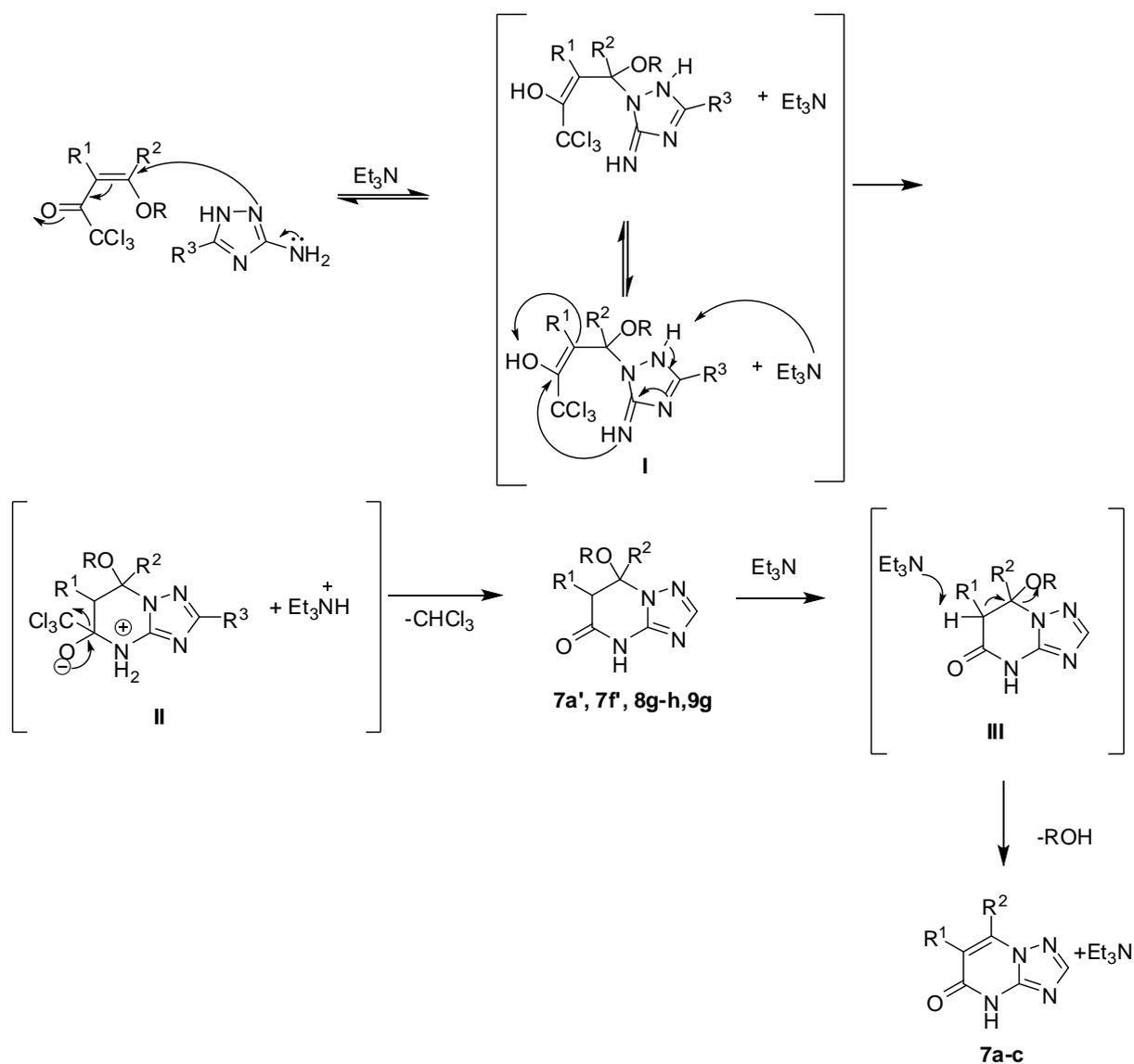
Esquema 23



Para a síntese do isômero-2,5, o primeiro ataque se dá pelo par de elétrons da dupla ligação do anel triazólico ao C_{β} à carbonila, formando o intermediário **I**. Na sequência, o par de elétrons do nitrogênio exocíclico (NH_2) ataca o carbono do enol formando o anel triazolopirimidínico substituído, originando assim o intermediário **II**. Posteriormente, ocorre a regeneração da carbonila e eliminação de uma molécula de clorofórmio formando os produtos **7a'**, **8g** e **9g**.

Seguindo o mecanismo, a trietil amina captura um próton formado o intermediário **III** e após ocorrer a eliminação do grupamento alcóxi, na forma de álcool, gera os compostos **7a**, **7b**, **7c**, **7f'** (**Esquema 24**).

Esquema 24



2.9 Identificação dos compostos 7a–f, 8g–h e 9g

Os compostos da série **7a–f**, **8g–h** e **9g** também foram identificados através de experimentos de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

Inicialmente se obteve dados da difração de Raios-X do composto **8g**. Após a análise do ORTEP do composto foi observado que a regioquímica preferencial da reação é invertida em relação aos compostos das séries **5a–e** e **6a–f**. Nessa reação, o isômero preferencial e único formado foi o isômero-2,5. A **Figura 25** mostra o ORTEP da difração de Raios-X do composto **8h**, mostrando que o isômero 2,5 foi o único formado na reação. Pela figura nota-se que o anel furanóico está na forma de envelope e os hidrogênios da união da pirimidina com o anel furanóico possuem relação cis entre si.

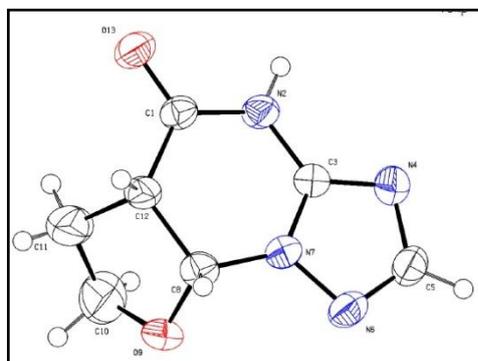


Figura 25: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **8g**

A **Figura 26** mostra os deslocamentos químicos dos hidrogênios do composto **8g**, o hidrogênio do NH aparece como um singlete bem definido com integral relativa igual a um, no deslocamento químico de 7,76 ppm. O H-8a aparece como um dubleto em 5,92 ppm, com uma constante de acoplamento com o H-5a de 6,56 Hz. O H-5a, por sua vez, aparece como um multipletto em 5,53 ppm enquanto os H-6,6' por serem vizinhos de um centro assimétrico são hidrogênios diastereotópicos, e cada hidrogênio aparece em deslocamentos químicos diferentes além disso, esse mesmo comportamento é observado para os H-7,7'. O H-6 e H-6' aparecem como multipletos nos deslocamentos químicos de 2,29 e 2,40 ppm. Já os H-7 e H-7' aparecem mais desblindados, por serem vizinhos ao oxigênio, e aparecem nos deslocamentos químicos de 3,90 e 3,71 ppm como multipletos. Todos os sinais aparecem com integral relativa igual a um hidrogênio.

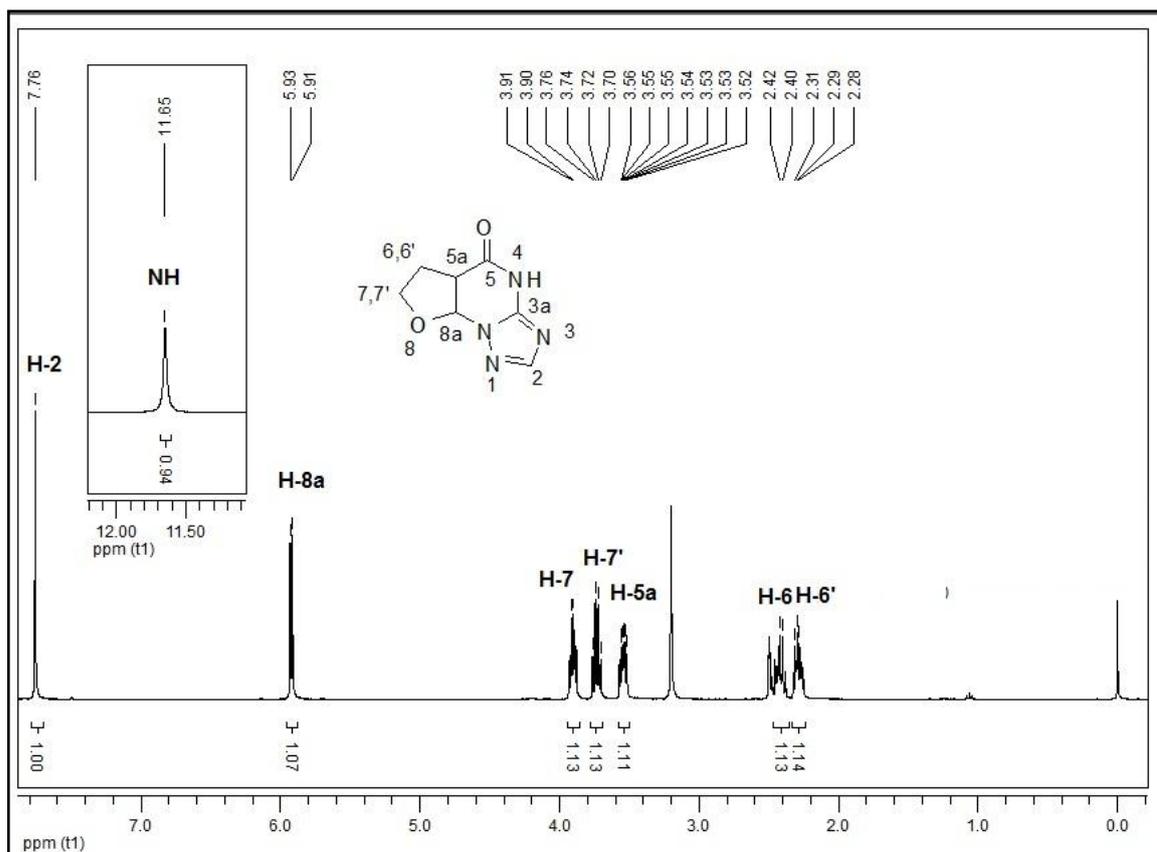


Figura 26: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **8g**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Os deslocamentos químicos para os carbonos-13 do composto **8g** estão representados na **Figura 27**. O C-5, C-2 e C-3a são os mais desblindados e aparecem em campo baixo no espectro, nos deslocamentos químicos de 168,7, 150,5 e 148,6 ppm, respectivamente. Os carbonos C-8a e C-7 aparecem nos deslocamentos químicos de 83,8 e 65,9 ppm e os carbonos C-5a e C-6 aparecem em campo mais alto nos deslocamentos químicos de 43,8 e 29,5 ppm, respectivamente.

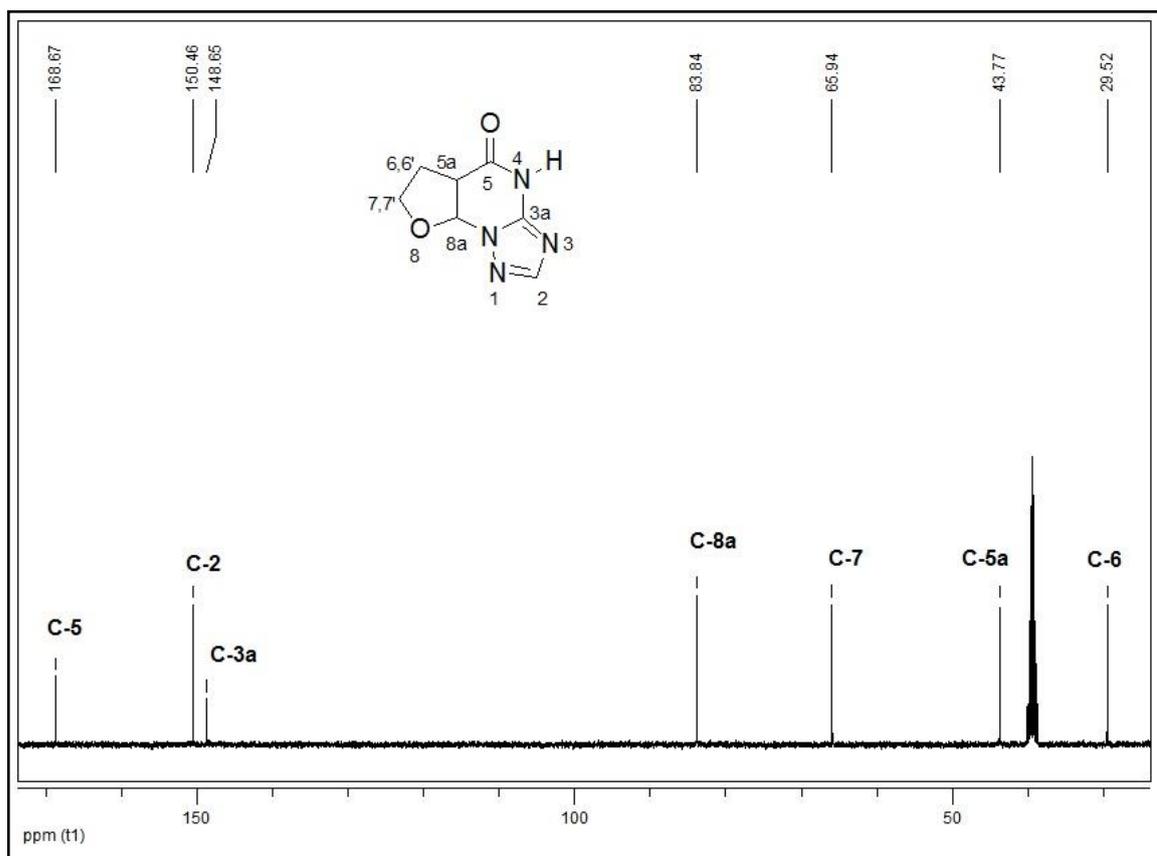


Figura 27: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **8g**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Para que ocorresse a atribuição correta dos sinais, foram feitos experimentos de duas dimensões COSY e HMQC. Pelo HMQC é possível identificar os pares de sinais no espectro de hidrogênio dos hidrogênios diastereotópicos. Através do experimento de COSY foi possível correlacionar esses hidrogênios.

Primeiramente foi avaliado o espectro de COSY (**Figura 28**), onde mostra a correlação existente entre os hidrogênios. A análise do espectro se inicia pelo H-8a que aparece como um dubleto e acopla somente com o H-5a, que por sua vez, acopla com o H-7 e H-7'. Os H-6 e H-6' acoplam entre si, com o H-5a e também com o H-7,7' aparecendo como multipletos.

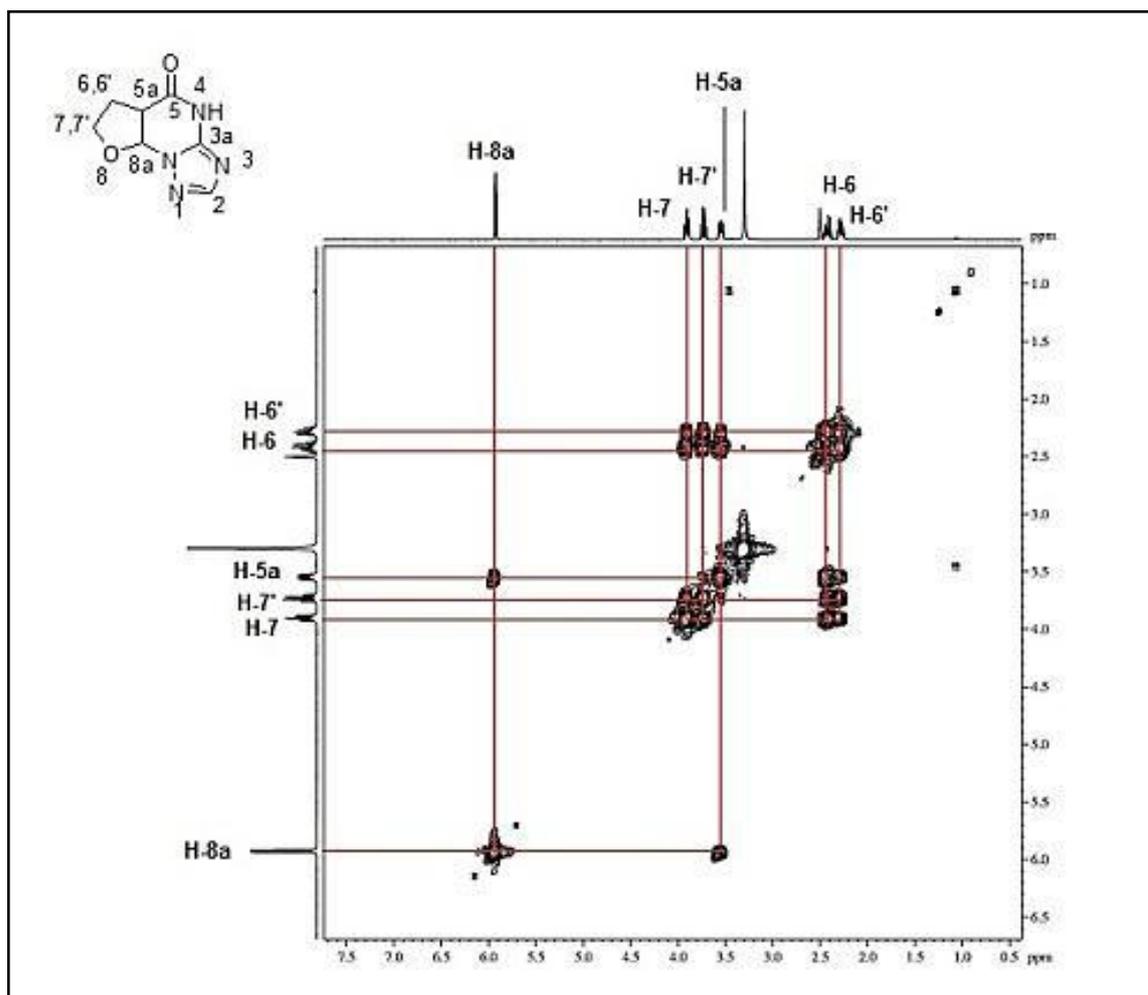


Figura 28: Espectro COSY do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona (8g)

Pelo espectro de HMQC (**Figura 29**) foi possível a atribuição dos hidrogênios diastereotópicos. Esse experimento mostra a correlação entre os hidrogênios com seu próprio carbono. Isso significa que os hidrogênios que estão ligados ao mesmo carbono, mas possuem deslocamentos químicos diferentes não são quimicamente equivalentes. Os pares de sinais que estão a 3,90 e 3,71 ppm e a 2,40 e 2,29 ppm podem ser correlacionados com seus respectivos carbonos que aparecem em 65,9ppm (C-7) e a 29,5 ppm (C-6).

Pode-se também, pelo espectro de HMQC, correlacionar os demais carbonos hidrogenados, onde foi possível ter a certeza do deslocamento químico do C-2 (150,5 ppm), uma vez que o H-2 é o mais desblindado. O C-8a (83,8 ppm) também pode ser atribuído, visto que o H-8a foi atribuído anteriormente e seu sinal aparece como um duplete em campo médio. Assim o C-5a (43,8ppm) também pode ser atribuído.

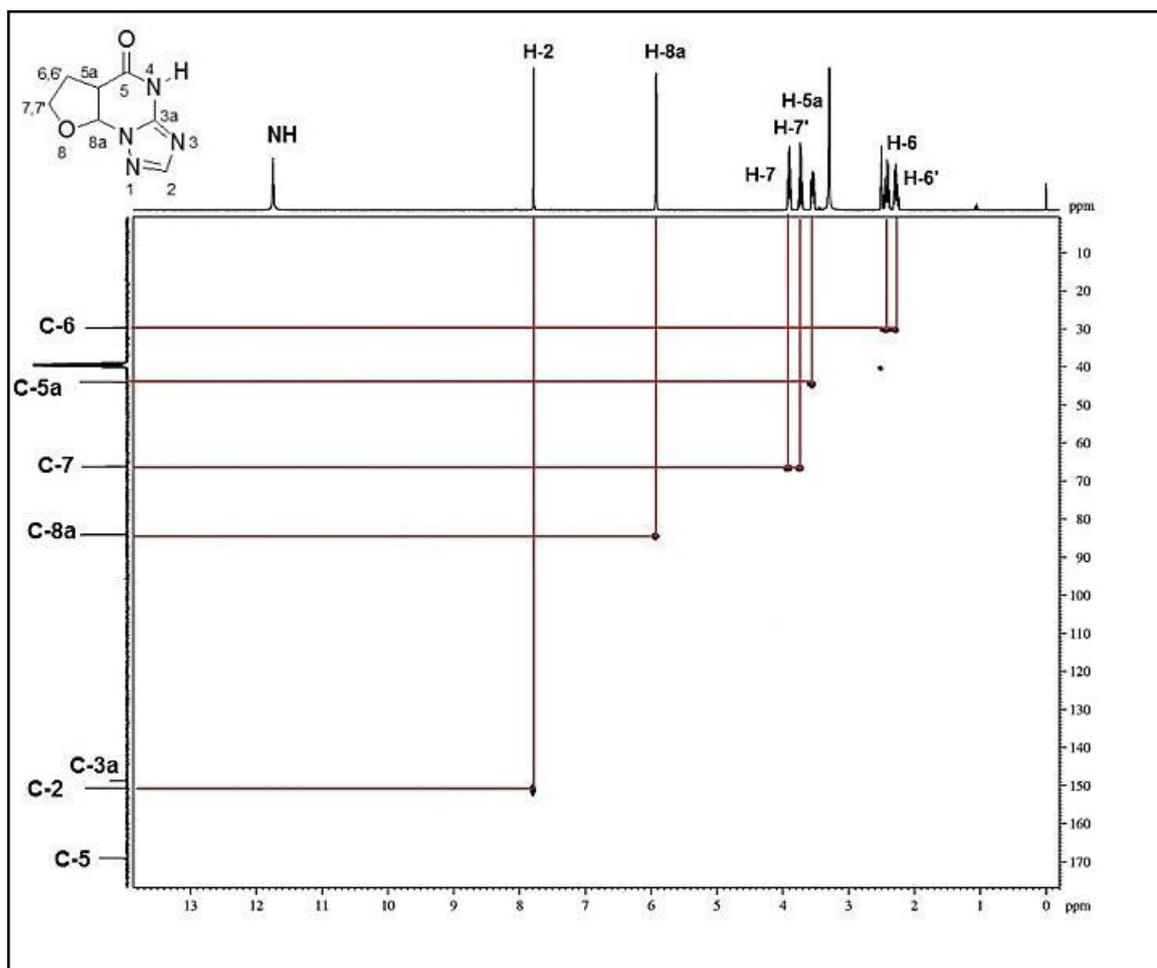


Figura 29: Espectro de HMQC do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (**8g**)

Os sinais de RMN de hidrogênio e carbono dos compostos **8h** e **9g** foram atribuídos a partir dos dados do composto **8g**. Além disso, a estrutura do composto **9g** também foi comprovada por difração de Raios-X (**Figura 112** do Anexo 7).

Como os demais compostos da série apresentaram a eliminação da etoxila formando o composto com a dupla ligação, foi necessário fazer medidas de difração de Raios-X para que houvesse certeza do isômero formado para os compostos **7a–f**. Com isso, a estrutura dos compostos **7a'** e **7d** foi comprovada por difração de Raios-X e seus deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C comparados com os demais compostos. Deste modo, foi possível observar qual isômero formado foi preferencial em cada reação.

Analisando o ORTEP de difração de Raios-X do composto **7a'** (**Figura 30**) nota-se que o isômero preferencial formado foi o isômero-2,5. A eliminação da etoxila do composto é a última etapa da reação, portanto o composto **7a** também está na forma do isômero-2,5.

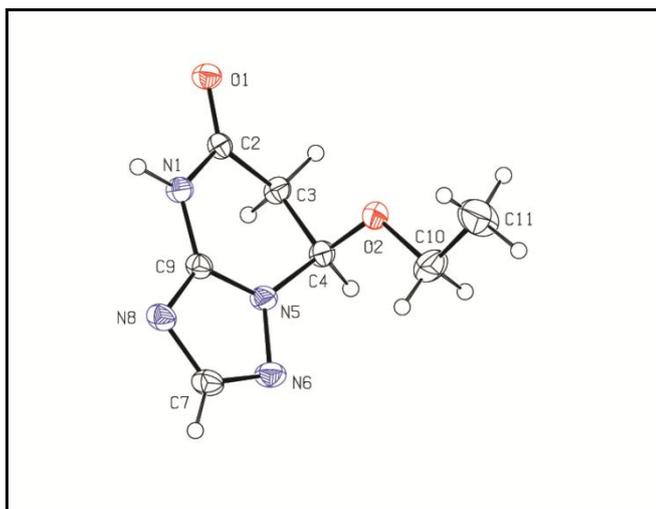


Figura 30: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **7a'**

Como nenhum outro composto recristalizou como monocristal, optou-se por sintetizar um complexo de cobre (**12**) e verificar a estrutura do composto, usado como ligante, através de difração de Raios-X. O composto escolhido para a síntese do complexo foi o composto **7d**, o de mais fácil obtenção. Após a análise dos dados de difratometria de Raios-X do complexo, pode-se perceber que diferentemente do composto **7a**, o composto **7d** está na forma do isômero-2,7. A estrutura do complexo está ilustrada na **Figura 31**.

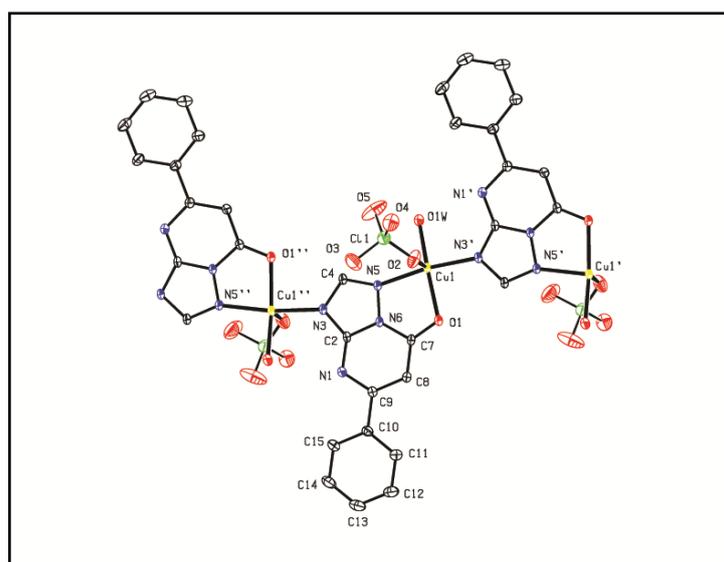


Figura 31: ORTEP obtido por difração de Raios-X do complexo **12**

Com os dados de Raios-X, aliada aos seus respectivos espectros de RMN de hidrogênio e carbono-13 pode-se, então, relacionar os isômeros formados nas

reações com as enonas **1a–f**. Os espectros de RMN dos compostos **7a** e **7d** foram escolhidos para demonstrar o comportamento espectroscópico dos compostos isoméricos.

A **Figura 33** demonstra o espectro de hidrogênios do composto **7a** e **7a'**. O importante para esse espectro são os deslocamentos químicos para o composto **7a**, uma vez que a partir dele é possível atribuir os deslocamentos químicos dos demais compostos sintetizados, e ver qual isômero é formado preferencialmente.

Os sinais para o composto **7a** estão em campo mais baixo que os sinais do composto **7a'**. No deslocamento químico de 9,61 ppm aparece o dubleto do hidrogênio H-7 do compostos **7a** o qual se acopla com o H-6 com uma constante de acoplamento de 7,20 Hz. O H-2 do composto **7a** aparece no deslocamento químico de 8,85 ppm e o H-6, mais blindado, aparece como um dubleto no deslocamento químico de 7,94 ppm possuindo uma constante de acoplamento de 7,32 Hz com o H-7.

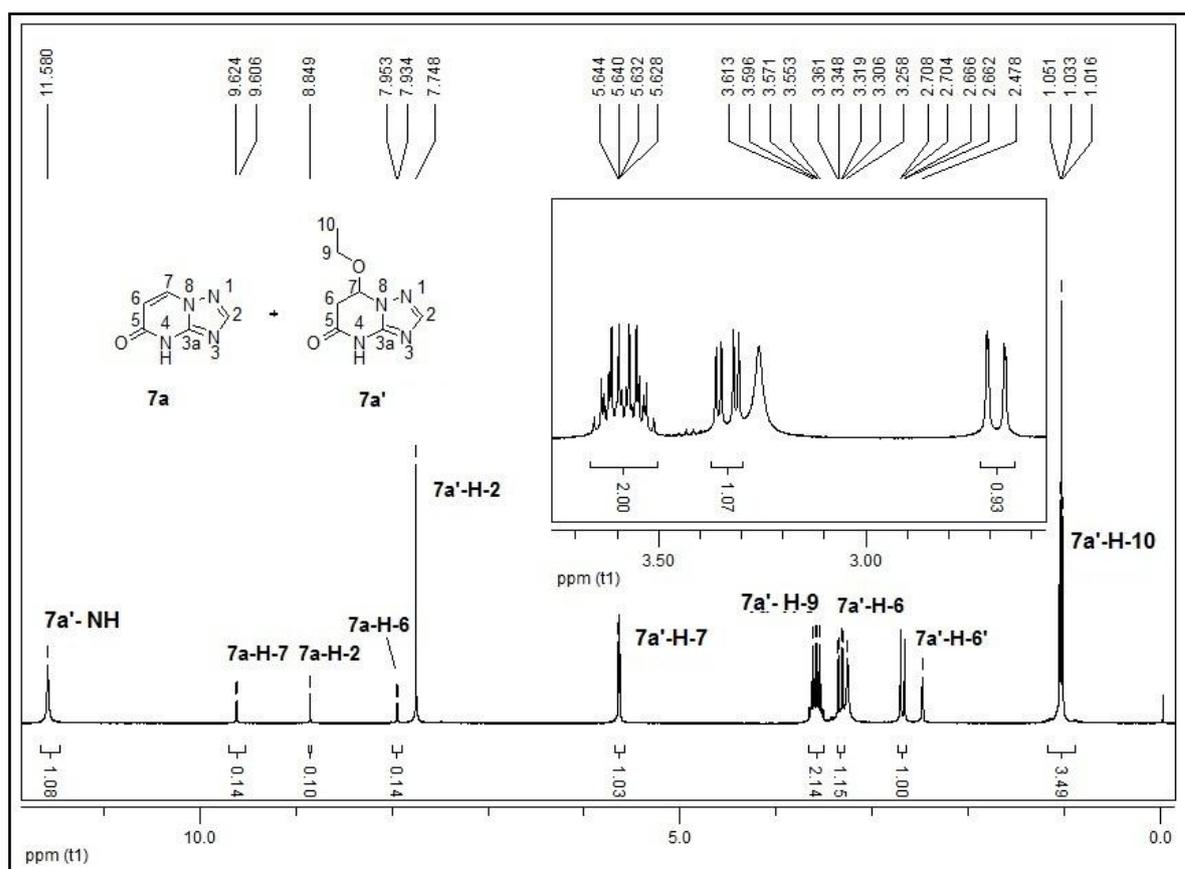


Figura 32: Espectro de ¹H a 400 MHz do composto **7a** e **7a'**, registrado em DMSO-*d*₆

O espectro de carbono-13 para o composto **7a** está demonstrado na **Figura 33**. Em campo mais baixo, no deslocamento químico de 160,7 ppm e 157,6 ppm

aparecem os sinais referentes aos carbonos do composto **7a** C-5 e C-2, respectivamente. O carbono C-3a aparece no deslocamento químico de 149,4 ppm. Já os carbonos pirimidínicos C-7 e C-6 aparecem nos deslocamentos químicos de 139,6 ppm e 106,7 ppm, respectivamente.

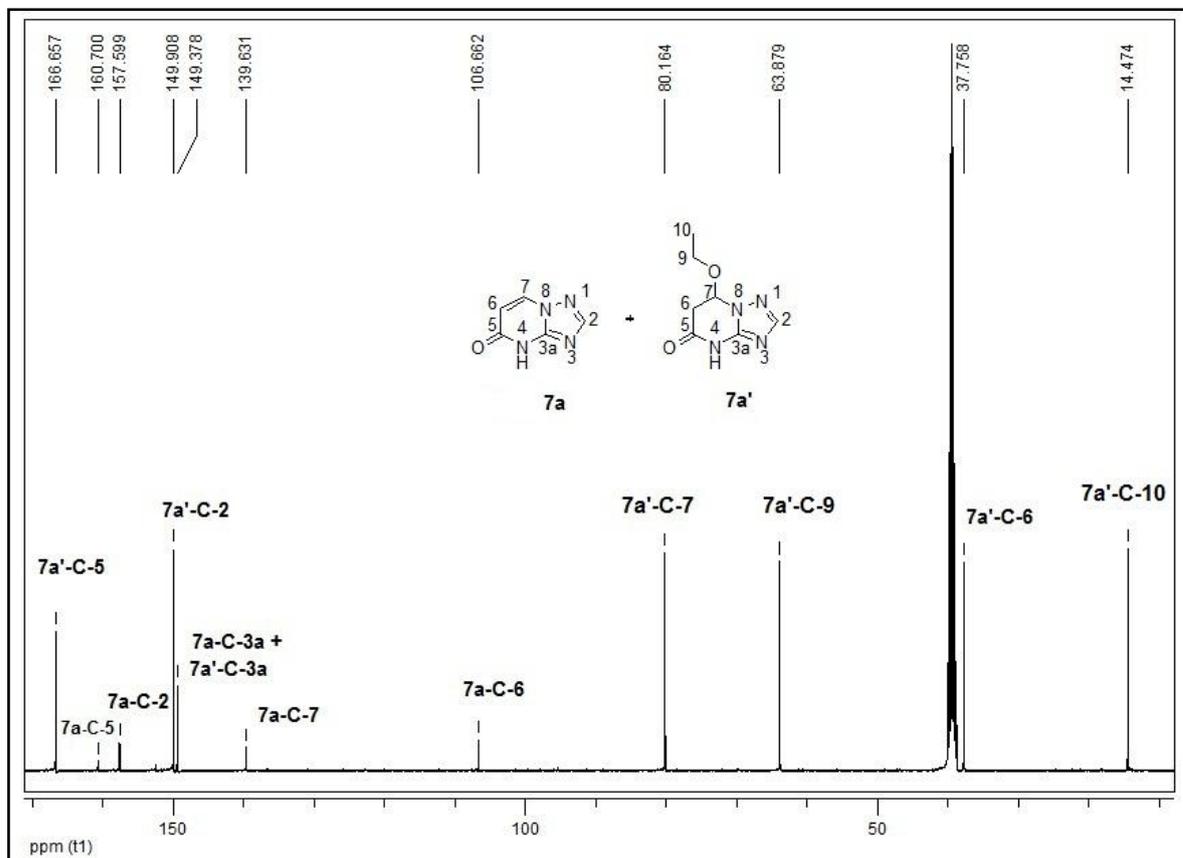


Figura 33: Espectro de ^{13}C ($\{^1\text{H}\}$) a 100 MHz do composto **7a** e **7a'**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Para demonstrar o comportamento espectroscópico do isômero 2,7, foi selecionado os espectros de hidrogênio e carbono-13 do composto **7d**. A **Figura 34** mostra o espectro de RMN de hidrogênio para esse composto. Nele, podemos observar com deslocamento químico de 8,41 ppm e 6,37 ppm os singletos referentes ao hidrogênio do triazol H-2 e ao hidrogênio pirimidínico H-6, respectivamente. Ambos com integral relativa igual a um hidrogênio. Já no deslocamento químico de 7,91 ppm e 7,57 ppm observa-se os sinais do anel aromático, onde aparecem dois multipletos referentes aos hidrogênios H-9,9' e H-10,10',11, respectivamente. O sinal do NH foi observado como um sinal alargado a 13,65 ppm.

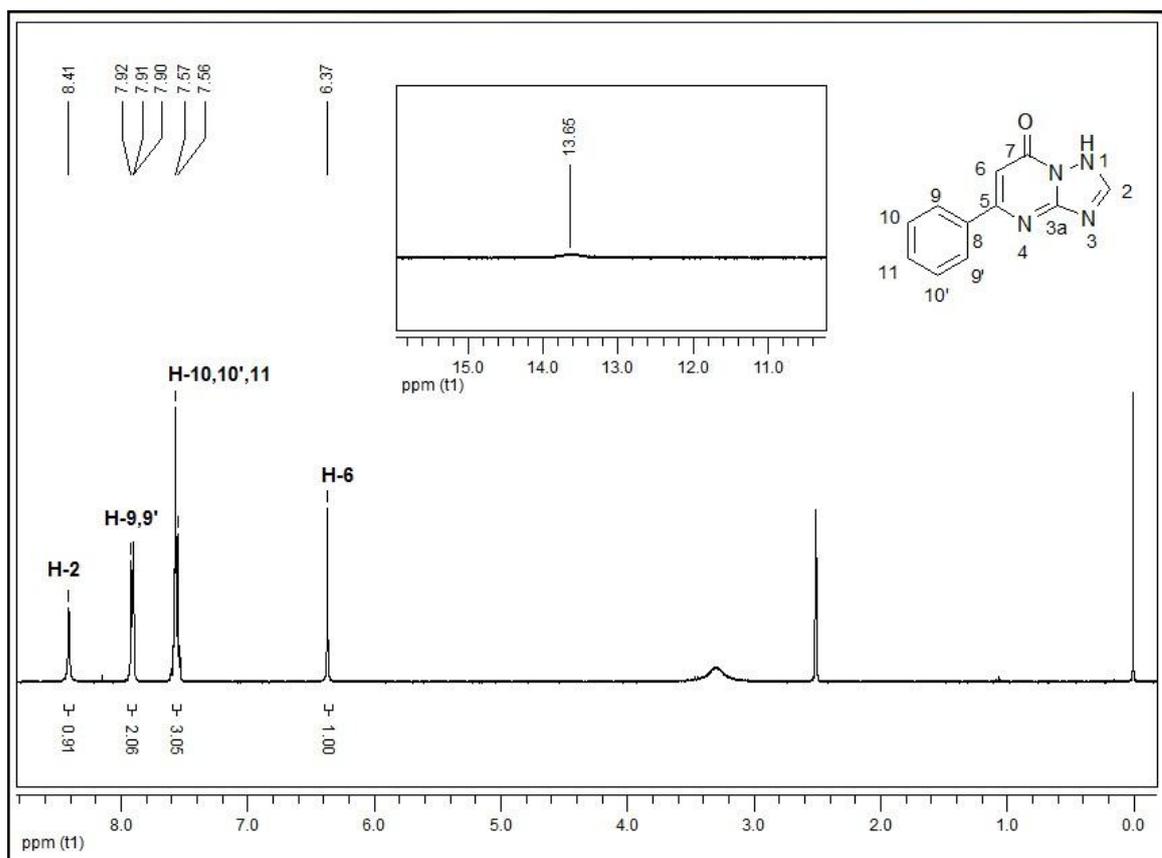


Figura 34: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Através da análise do espectro de carbono-13 do composto **7d**, pode-se observar nos deslocamentos de 155,8, 153,3 e 97,3 ppm os respectivos sinais dos carbonos pirimidínicos C-5, C-7 e C-6. Os carbonos C-2 e C-3a aparecem em 150,7 e 149,5 ppm. Os carbonos aromáticos, C-8, C-11, C-10,10' e C-9,9', aparecem nos deslocamentos químicos de 132,9, 130,8, 128,6 e 127,3 ppm, respectivamente (**Figura 35**).

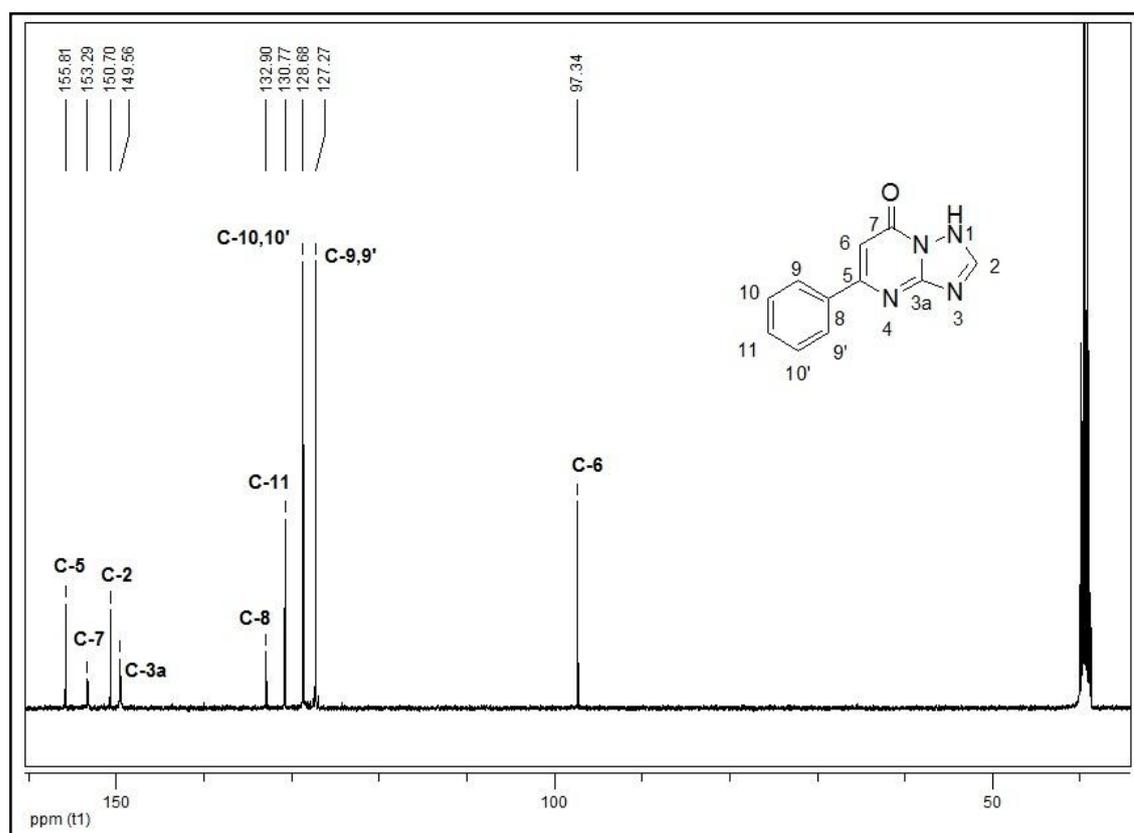


Figura 35: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **7d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

Utilizando os espectros de hidrogênio e carbono dos compostos **7a** e **7d** como base, foi feita uma comparação entre os principais deslocamentos químicos de RMN de hidrogênio e carbono-13. Esses dados estão sendo mostrados na **Tabela 8**.

Tabela 8: Principais deslocamentos químicos dos compostos **7a–f**

Composto	$\delta^1\text{H}$ (ppm)		$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)				
	H-2	H-6/H-7	C-2	C-3a	C- (5 ou 7) ^a	C-6	C-(5 ou 7) ^b
7a	8,84	7,94/9,61	157,6	149,4	160,7	106,7	80,2
7b	8,03	-/6,03	151,9	149,7	160,6	105,7	147,3
7c	8,00	8,51/-	151,5	149,0	161,2	116,3	132,5
7d	8,41	6,37/-	150,7	149,6	153,3	97,3	155,8
7e	8,32	6,26/-	150,7	147,0	151,8	96,0	155,8
7e'	8,11	6,28/-	149,8	147,0	160,7	104,7	155,8
7f	8,42	6,35/-	150,5	146,3	151,8	97,4	155,7

^acarbonila (C-5= **7a-c,7e'**, C-7=**7d-f**)

^bC-7= **7a-c,7e'**. C-5= **7d-7f**.

A partir dos dados da **Tabela 9** pode-se perceber, principalmente, através do deslocamento químico do C-6 a formação dos diferentes isômeros. Os compostos **7a**, **7a'**, **7b**, **7c** formam preferencialmente o isômero 2,5 enquanto os demais compostos formam o isômero-2,7 como principal. O composto **7f** foi o único em que a mistura de regioisômeros não pode ser separada, sendo que o isômero-2,5 aparece em uma proporção de 25% em relação ao isômero-2,7.

Além de tudo, alguns compostos da série também foram comprovados por espectrometria de massas. O espectro de massas do composto **7a,a'** e **8g**, foram utilizados como exemplos e foram realizados utilizando impacto de elétrons de 70 eV.

Para o composto **7a** os principais fragmentos visualizados são o pico base ($m/z= 136$ g/mol). Para o compostos **7a'** os principais picos visualizados foram o pico base (182 g/mol) e o pico referente a perda da etoxila ($m/z= 137$ g/mol). Esse espectro está demonstrado na **Figura 36**.

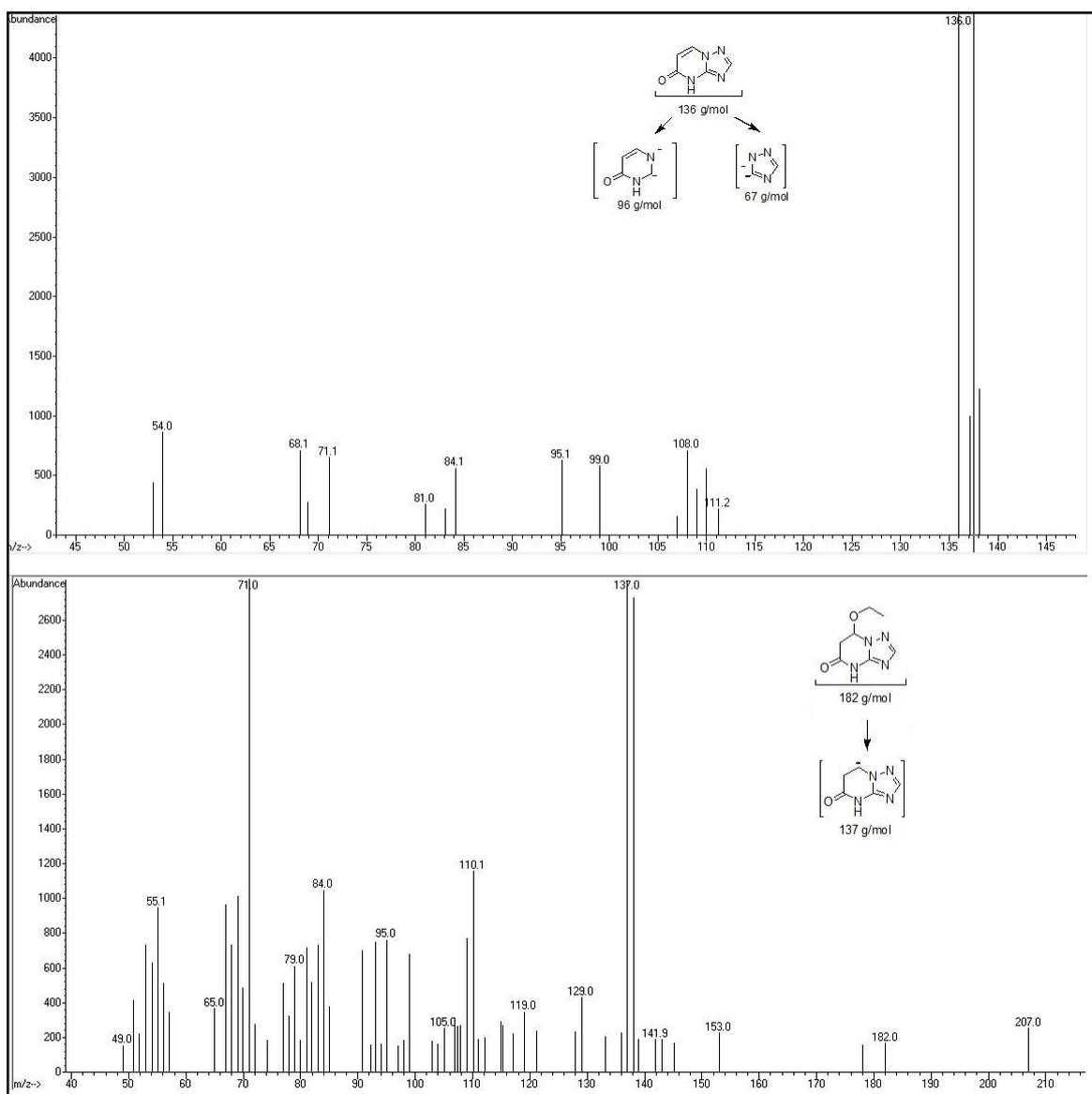


Figura 36: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **7a**, **7a'**

A **Figura 37** está representando o espectro de massas do composto **8g**. Nele, os principais fragmentos visualizados foram: pico relativo à massa total do produto ($m/z = 180$ g/mol) e o pico base relativo à quebra do anel éter e do anel triazolínico.

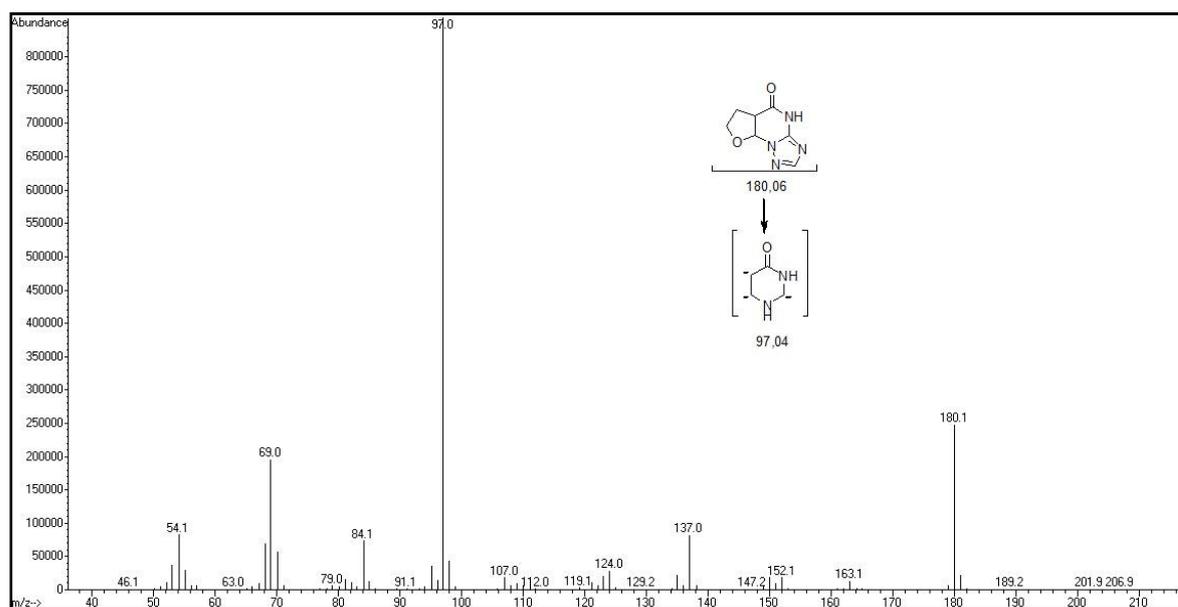


Figura 37: Espectro de massas (IE, 70 eV) para o composto **8g**

Na **Tabela 9**, estão representados os dados espectroscópicos dos compostos **7a-f**, **7a',f'**, **8g-h**, **9g**.

Tabela 9: Dados espectroscópicos dos compostos 7a-f, 7a',7e', 8g-h, 9g

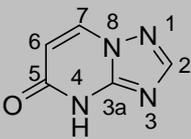
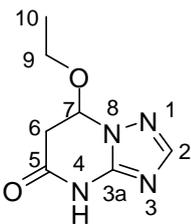
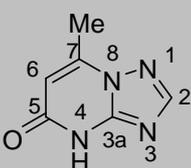
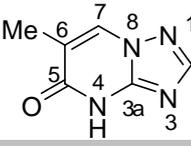
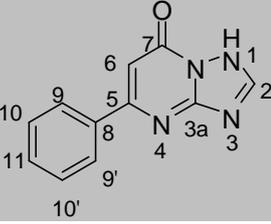
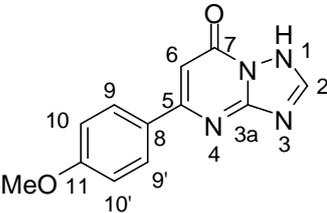
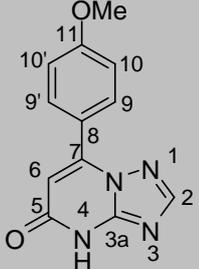
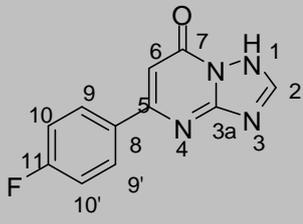
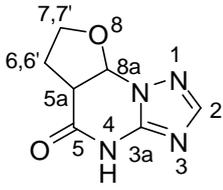
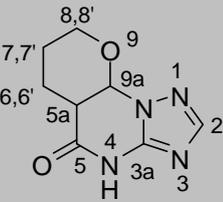
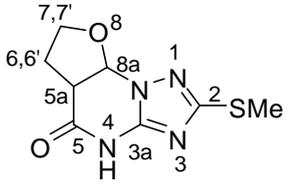
Composto	RMN ¹ H, δ (m,n ^o H, J=Hz, identificação)	RMN ¹³ C, δ (m,n ^o H, J=Hz, identificação)
7a 	9,58 (d, 1H, <i>J</i> = 7,20 Hz, H-7), 8,81 (s, 1H, H-2), 7,91 (d, 1H, <i>J</i> = 7,32 Hz, H-6)	160,7 (C-5), 157,6 (C-2), 149,4 (C-3a), 139,6 (C-7), 106,7 (C-6)
7a' 	11,54 (s, 1H, NH), 5,63 (dd, <i>J</i> =1,52 Hz e <i>J</i> =3,53 Hz, H-7), 3,57 (m, 2H, H-8), 3,32 (dd, 1H, <i>J</i> =4,99 Hz e <i>J</i> =16,82 Hz H-6), 2,67 (dd, 1H, <i>J</i> =1,40 Hz e <i>J</i> =16,83 Hz H-6'), 1,02 (t, 3H, H-9)	166,6 (C-5), 149,9 (C-2), 139,6 (C-3a), 80,2 (C-7), 63,9 (C-8), 37,7 (C-6), 14,5 (C-9)
7b 	12,73 (m, 1H, NH), 8,03 (s, 1H, H-2), 6,03 (s, 1H, H-6), 2,45 (s, 3H, Me)	160,6 (C-5), 151,9 (C-2), 149,7 (C-3a), 147,3 (C-7), 105,7 (C-6)
7c 	8,51 (m, 1H, H-7), 8,00 (s, 1H, H-2), 1,96 (d, 3H, <i>J</i> =1,29 Hz, Me)	161,3 (C-7), 151,5 (C-2), 149,0 (C-3a), 132,5 (C-5), 116,31 (C-6), 12,58 (Me)
7d 	13,65 (m, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, H-2), 7,91 (m, 2H, H-9,9'), 7,56 (m, 3H, H-10,10',11), 6,37 (s, 1H, H-6)	155,8 (C-2), 153,3 (C-7), 150,7 (C-5), 149,6 (C-3a), 132,9 (C-8), 130,8 (C-11), 129,7 (C-10,10'), 127,3 (C-9,9'), 97,3 (C-6)
7e 	8,32 (s, 1H, H-2), 7,85 (d, 2H, H-9,9'), 7,07 (d, 2H, H-10,10'), 6,26 (s, 1H, H-6), 3,82 (s, 3H, OMe)	161,4 (C-11), 155,8 (C-2), 151,8 (C-7), 150,7 (C-5), 147,0 (C-3a), 128,8 (C-9), 124,6 (C-8), 114,1 (C-10), 96,0 (C-6), 55,2 (OMe)
7e' 	8,11 (s, 1H, H-2), 7,92 (d, 2H, H-9,9'), 7,07 (d, 2H, H-10,10'), 6,28 (s, 1H, H-6), 3,82 (s, 3H, OMe)	161,3 (C-11), 160,7 (C-5), 152,4 (C-2), 149,8 (C-7), 147,0 (C-3a), 130,8 (C-9), 121,4 (C-8), 113,7 (C-10), 104,7 (C-6), 55,2 (OMe)

Tabela 10: Dados espectroscópicos dos compostos **7a-f**, **7a',7e'**, **8g-h**, **9g** (continuação)

Composto	RMN ^1H , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)	RMN ^{13}C , δ (m,n $^\circ\text{H}$, J =Hz, identificação)
7f 	8,42 (s, 1H, H-2), 7,79 (m, 2H, H-10,10'), 7,35 (m, 3H, H-9,9'), 6,35 (s, 1H, H-6)	163,4 (d, $J_{\text{C-F}}=248,98$ Hz), 155,7 (C-5), 151,8 (C-3a), 150,5 (C-2), 146,3 (C-3a), 131,6 (d, $J_{\text{C-F}}=8,87$ Hz, C-8), 129,7 (d, $J_{\text{C-F}}=8,90$ Hz, C-9), 115,5 (d, $J_{\text{C-F}}=21,68$ Hz, C-10), 97,4 (C-6)
8g 	11,65 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H, H-2), 5,92 (d, 1H, $J=6,57$ Hz, H-8a), 3,83 (m, 1H, H-7), 3,55 (m, 1H, H-7'), 3,52 (m, 1H, H-5a), 2,41 (m, 1H, H-6), 2,29 (m, 1H, H-6')	168,8 (C-5), 150,5 (C-2), 148,6 (C-3a), 83,8 (C-8a), 65,9 (C-7), 43,8 (C-5a), 29,5 (C-6)
8h 	11,62 (s, 1H, NH), 5,67 (d, 1H, $J=3,45$ Hz, H-9a), 3,90 (m, 1H, H-8), 3,66 (m, 1H, H-8'), 2,5 (m, 1H, H-5a), 2,42 (m, 1H, H-6), 1,78 (m, 1H, H-6'), 1,42 (m, 2H, H-7)	168,2 (C-5), 150,2 (C-2), 149,8 (C-3a), 80,1 (C-9a), 66,3 (C-8), 30,4 (C-5a), 21,1 (C-7), 20,9 (C-6)
9g 	11,73 (s, 1H, NH), 5,87 (d, 1H, $J=6,59$ Hz, H-8a), 3,90 (m, 1H, H-7), 3,76 (m, 1H, H-7'), 3,52 (m, 1H, H-5a), 2,49 (s, 3H, SMe), 2,41 (m, 1H, H-6), 2,27 (m, 1H, H-6')	168,8 (C-5), 159,8 (C-2), 149,5 (C-3a), 84,1 (C-8a), 66,1 (C-7), 43,9 (C-5a), 29,7 (C-6), 13,3 (SMe)

3 DERIVATIZAÇÃO DOS COMPOSTOS 6b E 8h.

A derivatização de compostos consiste na realização de pequenas modificações na molécula através da inserção de novos grupos funcionais, reações de redução ou oxidação entre outros.

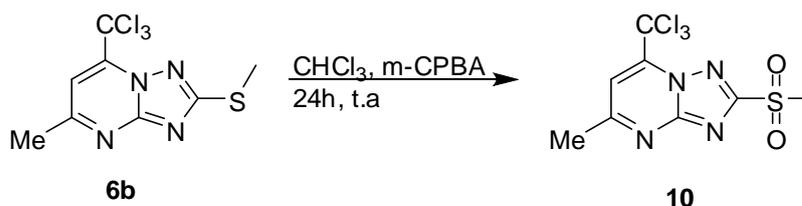
Nesse trabalho foram realizadas duas reações de derivatização. Para o composto **6b** foi realizada uma reação de oxidação do grupamento SMe formando uma sulfona que posteriormente pode ser substituída por nucleófilos.

No composto **8h** foi realizada uma reação de *N*-alquilação com brometo de propargila. Essa reação foi realizada com a finalidade de saber em qual nitrogênio do composto está presente o hidrogênio.

3.1 Reação de oxidação do SMe da 7-triclorometil-5-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidina (**6b**)

Realizou-se uma reação de oxidação do grupamento SMe da 7-triclorometil-5-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidina (**6b**) com ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*-CPBA) (**Esquema 25**).

Esquema 25



A reação foi feita em clorofórmio anidro com excesso de ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*-CPBA) em temperatura ambiente, por um período de 24 horas. Conforme já descrito por Zanatta e col. em 2008.³²

A comprovação de que houve a oxidação do grupamento SMe se dá pelo deslocamento químico da metila ligada ao enxofre, que se torna mais desblindada

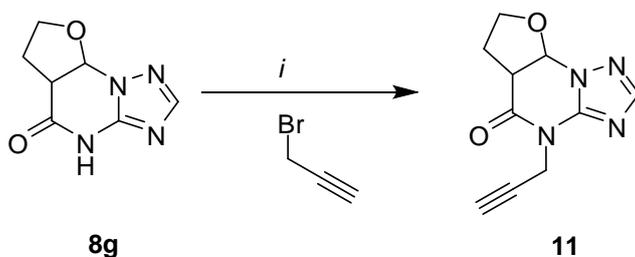
³² Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Da Rosa, L. S.; Fernandes, L. Da S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A P., *J. Heterocyclic. Chem.*, **2008**, *45*, 221.

em comparação com a metila do material de partida e nesse caso também pode ser comprovado por difração de Raios-X (**Figura 113** do Anexo-7).

3.2 Reação de *N*-alquilação do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-*e*][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-ona (**8h**)

Foi realizada uma reação de *N*-alquilação do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-*e*][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidin-5(4*H*)-ona (**8h**) com o brometo de propargila (**Esquema 26**).

Esquema 26



i) K_2CO_3 , acetona, refluxo, 16h

A condição reacional, carbonato de potássio em acetona, empregada para alquilação das 4-triclorometil-1,2-diidropirimidinonas já foi publicada por Zanatta e colaboradores em 2008.³³

Essa reação foi feita, com o intuito de se descobrir em qual nitrogênio o hidrogênio estava presente, sendo que a *N*-alquilação se dá preferencialmente no NH do anel pirimidínico. A alquilação do composto pode ser comprovada pelos espectros de RMN de hidrogênio, carbono e espectrometria de massas. Pela análise de difração de Raios-X pôde-se ter certeza de que o NH do anel pirimidínico foi o nitrogênio onde ocorreu a reação de *N*-alquilação (**Figura 114** do Anexo 7).

³³ Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 34, 5832.

4 CONCLUSÕES

Com base nos objetivos desse trabalho e na análise da discussão dos resultados é possível concluir que:

1. As reações de ciclocondensação entre as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–f** e o 3-amino-[1,2,4]triazol **2** e **3** se mostraram regioseletivas, uma vez que, houve apenas a formação de uma pequena quantidade dos isômeros 2,5 somente quando utilizada a enona **1a**;
2. Não foi possível a separação dos isômeros dos compostos **5a** e **5a'** e **6a** e **6a'**, pois seus tempos de retenção em coluna são muito próximos e ambos cristalizam juntos no solvente onde foram recristalizados;
3. Não foi possível achar uma metodologia adequada para que não ocorresse a descarboxilação nas reações de ciclocondensação entre as 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–e** e o ácido-3-amino-[1,2,4]triazol-5-carboxílico (**4**);
4. A reação de ciclocondensação entre as enonas **1a–f** com os 3-aminotriazóis **2** e **3**, realizada em meio básico resultou na eliminação do grupo CCl_3 das enonas (reação halofórmica), possibilitando a formação das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas (**7a–f**, **8g–h**, **9g**).

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos de Identificação

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C

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

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

- ✓ Espectrômetro BRUKER DPX-200: SF 200,13 MHz para ^1H e 50,32MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 9,0 μs (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s (^1H) e 2,8s (^{13}C); janela espectral 2400 Hz (^1H) e 12250 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,0366 Hz/ponto (^1H) e 0,1869 Hz/ponto (^{13}C); temperatura 300K.
- ✓ Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ; largura do pulso 90° , 8,0 μs (^1H) e 13,7 μs (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s (^1H) e 7,6s (^{13}C); janela espectral 4800 Hz (^1H) e 24500 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital de 0,073242 Hz/ponto (^1H) e 0,3738 Hz/ponto (^{13}C); temperatura 300K.

5.1.2 Espectroscopia de Massas

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – temperatura máxima de 325°C – (30m x 0,30mm x 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5,0psi. Temperatura do injetor 250°C . Seringa de 10 μL com

injeção de 1 μ L. Temperatura inicial do forno 70°C/min. E após aquecimento de 12°C/min até 280°C. para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de massas.

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

5.1.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFER REICHERT THERMOVAR para temperaturas menores que 250°C.

5.1.4 Análises elementares

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

5.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes e reagentes utilizados para a síntese dos compostos a apresentados nesse trabalho foram de qualidade técnica ou P.A., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório³⁴.

5.1.6 Difração de Raios-X.

A difração de Raios-X dos compostos sintetizados foram feitas em um difratômetro de Raios-x para monocristal da marca Bruker, modelo APEX II DUO com detector APEX II e fonte de tubo de molibdênio e microfonte de cobre. Os softwares utilizados para coleta dos dados foi o pacote APEX2 software, o refinamento no wingx/shelxl e as figuras no PLATON software. Na UFSC, Florianópolis-SC.

³⁴ Perrin, D. D; Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition, Pergamon Press, New York, 1996.

5.2 Procedimento experimental para síntese dos compostos

5.2.1 Procedimento geral para a síntese de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–h**

Em um balão de 250 mL, previamente flambado e fechado com tubo secante, foi adicionado uma mistura do enol éter **1a–c** e **1g–h** (100mmol) com piridina (100 mmol) previamente seca. Sobre uma mistura foi adicionado gota a gota o cloreto de tricloro acetila (100 mmol) em diclorometano anidro (80 mL), resfriada a 0°C com banho de gelo, e sob forte agitação. Após término da adição, a reação foi deixada sob agitação por 16 horas em temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 10% (1 × 15 mL) à mistura reacional. As fases foram separadas em funil de extração, sendo que se extraiu a fase aquosa com diclorometano (3 × 20 mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada até pH neutro (3 × 15 mL). Esta última foi seca com sulfato de sódio, filtrada e o solvente retirado em rotaevaporador sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos como óleos e purificados por destilação sob pressão reduzida. Rendimento: 90-95%

Para a síntese da 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-ona (**1d–f**), foi adicionado em um balão de 250 mL com duas bocas, previamente flambado e fechado com tudo secante o apropriado acetal (50 mmol) e clorofórmio (70 mL) em banho de gelo. Nessa mistura foi adicionado, por funil de adição e gota a gota, uma mistura contendo piridina (100 mmol), cloreto de tricloroacetila (100 mmol) e clorofórmio (20 mL). Após a adição, que deve ser mantida sob agitação e banho de gelo, a mistura reacional foi mantida sob-refluxo a 40-45°C, por 16 horas. Após o término do tempo reacional, a reação foi extraída com uma solução 10% HCl (1 × 15mL), com água destilada (3 × 15mL) até o pH ficar neutro. As fases aquosas foram juntadas e extraídas com clorofórmio (3 × 15mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e evaporada sob-pressão reduzida. Ao resíduo dos produtos **1d–e** foi adicionado 20ml de metanol e deixado na geladeira, onde o produto precipitado. O composto **1f** é purificado por destilação a pressão reduzida. Rendimento = 75%

Para a obtenção dos compostos **1d–f** em um balão de duas bocas sob agitação magnética foi adicionado o acetal (50 mmols) e piridina (100 mmols) em clorofórmio (60,0 mL). O cloreto de tricloroacetila (100 mmols) foi adicionado gota a gota, sob-banho de gelo à 0°C. A mistura foi deixada durante sob-refluxo a 40-45°C, por 24 horas. A mistura foi lavada com água ácida (2% HCl) 2 x 20ml e após com

água deslilada 3 x 20ml, e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e agitada com carbonato de sódio anidro. Após foi filtrado e o solvente foi removido por evaporador rotatório.

5.2.2 Procedimento experimental para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas **5a–e** e **6a–f**

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e um sistema de refluxo, foi adicionado a de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–f** (1,5 mmol), seguida da adição do ácido acético glacial (4mL) e logo após foi adicionado o 3-amino-[1,2,4]triazol **2** ou **3** (1,5 mmol), a solução ficou em agitação sob refluxo por 6-48 horas, dependendo da enona utilizada. Após o término reacional o solvente foi evaporado com o auxílio do rota-evaporador sob pressão reduzida. Todos os produtos dessa série foram purificados através de recristalização em etanol obtendo assim, os produtos puros.

7-Triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina + 5-Triclorometil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (5a + 5a')

Sólido Marrom

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: **5a**: 79,9%, **5a'**: 5,1%

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

5a: 9,63 (d, 1H, H-5, J=7,22), 8,85 (s, 1H, H-2), 7,95 (d, 1H, H-6, J=7,22)

5a': 9,59 (d, 1H, H-6, J=7,05), 8,83 (s, 1H- H-2), 7,70 (d, 2'H, H-7, J=7,04)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

5a: 160,7 (C-7), 157,6 (C-5), 152,5 (C-3a), 139,7 (C-2), 106,7 (C-6), 95,3 (CCl₃)

5a': 160,7 (C-5), 157,0 (C-7), 152,5 (C-3a), 138,9 (C-2), 107,8 (C-6), 95,3 (CCl₃)

7-Triclorometil-5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (5b)

Sólido marrom

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: 86%

Ponto de fusão: 115-120°C

Análise Elementar: Calc. para $C_7H_5Cl_3N_4$ (249,9): C 33,43% ; H 2,00%; Cl 42,29%; N 22,28%. Exp.: C 33,43%, H 2,12, N 22,21%

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,81 (s, 1H, H-2), 7,96 (s, 1H, H-6), 2,80 (s, 3H, Me)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

166,4 (C-5), 155,7 (C-3a), 155,1 (C-2), 142,4 (C-7), 108,5 (C-6), 87,7 (CCl₃), 27,01 (Me)

7-Triclorometil-6-metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (5c)

Sólido Marrom

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 61%

Ponto de fusão: 107-111 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_7H_5Cl_3N_4$ (250): C 33,43%; H 2,00%; N 22,28%. Exp: C 33,86%; H 2,31%; N 22,61%.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,19 (s, 1H, H-2), 7,95 (s, 1H, H-5), 2,00 (s, 3H, Me)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):157,3 (C-5), 150,3 (C-3a), 151,9 (C-2), 136,4 (C-7), 108,5 (C-6), 87,7 (CCl₃), 12,3 (Me)

7-Triclorometil-5-fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (5d)

Sólido amarelo brilhoso

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 70%

Ponto de fusão: 170-175 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_{12}H_7Cl_3N_4$ (312): C 45,96%; H 2,25%; N 17,87%. Exp: C 45,21%; H 2,58%; N 17,48%.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,88 (s, 1H, H-2), 8,34 (s, 1H, H-6), 8,32 (m, 2H, H-9,9'), 7,60 (m, 3H, H-10,10',11)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

161,2 (C-5), 156,1 (C-3a), 155,9 (C-2), 143,6 (C-7), 135,5 (C-8), 131,8 (C-11), 129,0 (C-10), 127,8 (C-9), 104,8 (C-6), 87,8 (CCl₃)

7-Triclorometil-5-(4-metoxifenil)- [1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (5e)

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 85%

Ponto de fusão: 182,4-183,6 °C

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₉Cl₃N₄O (341): C 45,44%; H 2,64%; N 16,31%.

Exp: C 45,28%; H 2,87%; N 16,34%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,88 (s, 1H, H-2), 8,36 (d, 2H, H-9,9', J=), 8,32 (s, 1H, H-6), 7,19 (d, 2H, H-10,10')

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

162,4 (C-5), 160,7 (C-11), 156,2 (C-3a), 155,7 (C-2), 143,4 (C-7), 129,8 (C-9), 127,6 (C-8), 114,5 (C-10), 104,3 (C-6), 87,8 (CCl₃), 55,4 (OMe)

7-Triclorometil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina + 5-Triclorometil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6a + 6a')

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 6h

Rendimento: **6a**: 63,9%, **6a'**: 7,1%

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

6a: 9,04 (d, 1H, H-5, J=4,85 Hz), 7,95 (d, 1H, H-6, J=4,84 Hz), 2,70 (s, 3H, SMe)

6a': 9,50 (d, 1H, H-7, J=7,16), 7,88 (d, 1H, H-6, J=7,32 Hz), 2,50 (s, 3H, SMe)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

6a: 167,8 (C-2), 155,3 (C-5), 152,5 (C-3a), 142,1 (C-7), 106,8 (C-6), 87,4 (CCl₃), 13,3 (SMe)

6a': 169,9 (C-2), 160,2 (C-3a), 156,6 (C-7), 138,3 (C-5), 105,8 (C-6), 87,4 (CCl₃), 13,3 (SMe)

7-Triclorometil-5-metil-2-metiltio- [1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6b)

Sólido Amarelo

Tempo Reacional: 6h

Rendimento: 82%

Ponto de fusão: 114,6-118,2 °C

Análise Elementar: Calc. para C₈H₇Cl₃N₄S (296): C 32,29%; H 2,37%; N 18,83%.

Exp: C 32,21%; H 2,11%; N 18,45%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

7,84 (s, 1H, H-6), 2,72 (s, 3H, SMe), 2,67 (s, 3H, Me)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

167,1 (C-5), 165,9 (C-2), 156,3 (C-3a), 141,4 (C-7), 107,4 (C-6), 87,6 (CCl₃), 24,9 (SMe), 13,31 (Me)

7-Triclorometil-6-metil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6c)

Sólido marrom brilhoso

Tempo Reacional: 6h

Rendimento: 50%

Ponto de fusão: 191,2-195,4 °C

Análise Elementar: Calc. para C₈H₇Cl₃N₄S (296): C 32,29%; H 2,37%; N 18,83%.

Exp: C 32,49%; H 2,52%; N 18,42%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,83 (s, 1H, H-5), 2,59 (s, 3H, SMe), 1,99 (s, 3H, Me)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

163,3 (C-2), 156,1 (C-3a), 150,9 (C-5), 135,5 (C-7), 107,6 (C-6), 87,7 (CCl₃), 13,3 (SMe), 12,3 (Me)

7-Triclorometil-5-fenil-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6d)

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: 72%

Ponto de fusão: 136,6-139 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_9Cl_3N_4S$ (357): C 43,41%; H 2,52%; N 15,58%.
Exp: C 42,58%; H 2,81%; N 15,37%.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,28 (m, 2H, H-9,9'), 8,24 (s, 1H, H-6), 7,59 (m, 3H, H-10,10',11), 2,72 (s, 3H,SMe)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

168,2 (C-2), 160,5 (C-5), 156,6 (C-3a), 142,4 (C-7), 135,2 (C-8), 131,8 (C-11), 129,0 (C-10), 127,7 (C-9), 103,7 (C-6), 87,7 (CCl_3), 13,4 (SMe)

7-Triclorometil-5-(4-metoxifenil)-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6e)

Sólido bege

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 84%

Ponto de fusão: 172,9-173,9 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_{14}H_{11}Cl_3N_4OS$ (388): C 43,15%; H 2,85%; N 14,38%.

Exp: C 43,18%; H 2,98%; N 14,34%.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,29 (d, 2H, H-10,10'), 8,19 (s, 1H, H-6), 7,14 (d,H1, H-9,9'), 3,87 (s,3H,OMe), 2,71 (s, 3H,SMe)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

167,8 (C-2), 162,4 (C-5), 160,2 (C-11), 156,7 (C-3a), 142,3 (C-7), 129,7 (C-9), 127,6 (C-8), 114,5 (C-10), 103,1 (C-6), 87,8 (CCl_3), 55,4 (OMe), 13,4 (SMe)

7-Triclorometil-5-(4-fluorofenil)-2-metiltio-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (6f)

Sólido amarelo brilhoso

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 68%

Ponto de fusão: 153-156 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_{13}H_8Cl_3FN_4S$ (376): C 41,34%; H 2,14%; N 14,84%.

Exp: C 41,04%; H 2,26%; N 14,53%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

8,40 (m, 2H, H-9,9'), 8,27 (s, 1H, H-6), 7,44 (m, 3H, H-10,10), 2,72 (s, 3H, SMe)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

168,2 (C-2), 164,35 (d, $J=250,93$ Hz, C-11), 159,5 (C-5), 156,6 (C-3a), 142,5 (C-7), 131,8 (d, $J=2,93$ Hz, C-8), 130,5 (d, $J=9,08$ Hz, C-9), 126,1 (d, $J=21,92$ Hz, C-9), 103,7 (C-6), 87,7 (CCl₃), 13,4 (SMe)

5.2.3 Procedimento experimental para a síntese das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinonas **7a–f**, **8g–h** e **9g**

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e um sistema de refluxo, foi adicionado a de 4-alcóxi-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas **1a–h** (1,0 mmol), seguida da adição de acetonitrila (10 mL), logo após a adição do 3-amino-[1,2,4]-triazol (1,0 mmol) e por fim foi adicionado a Et₃N (1,0 mmol); a solução ficou em agitação sob refluxo por 2-48 horas, de acordo com a enona utilizada. Após o término do tempo reacional o solvente foi evaporado com o auxílio do rota evaporador sob pressão reduzida.

Para os produtos **7a–c**, **8g–h** e **9g**, após a remoção do solvente, foi adicionado acetato de etila e lavado duas vezes com água destilada (20ml) e após, mais uma vez com água ácida 2% de HCl (15 ml), obtendo assim os produtos para posterior recristalização em etanol a quente.

Os produtos **7d–f** após a remoção do solvente, ao resíduo foi adicionado 20ml de acetonitrila, o precipitado foi filtrado e lavado com 10 ml de acetonitrila e mais 10 ml água destilada, obtendo assim os produtos.

1,2,4-Triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona + 6,7-Dihidro-7-etoxi-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (7a + 7a'):

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: **7a**: 9,24%, **7a'**: 56,76%

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

7a: 9,58 (d, 1H, $J=7,20$ Hz, H-7), 8,81 (s, 1H, H-2) 7,91 (d, 1H, $J=7,32$ Hz, H-6)

7a': 11,54 (s, 1H, NH), 5,63 (dd, $J=1,52$ Hz e $J=3,53$ Hz, H-7), 3,57 (m, 2H, H-8), 3,32 (dd, 1H, $J=4,99$ Hz e $J=16,82$ Hz H-6), 2,67 (dd, 1H, $J=1,40$ Hz e $J=16,83$ Hz H-6'), 1,02 (t, 3H, H-9)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

7a: 160,7 (C-5), 157,6 (C-2), 149,4 (C-3a), 139,6 (C-7), 106,7 (C-6)

7a': 166,6 (C-5), 149,9 (C-2), 139,6 (C-3a), 80,2 (C-7), 63,9 (C-8), 37,7 (C-6), 14,5 (C-9)

5-Fenil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (7b):

Sólido Branco

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: 55%

Ponto de fusão: 240,3-241,7 °C

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (150): C 48,00% ; H 4,03%; N 37,32%. Exp: C 48,04%; H 4,26 %; N 37,43 %.

^1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 12,73 (m, 1H, NH), 8,03 (s, 1H, H-2), 6,03 (s, 1H, H-6), 2,45 (s, 3H, Me)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 160,6 (C-5), 151,9 (C-2), 149,7 (C-3a), 147,3 (C-7), 105,7 (C-6)

6-Metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (7c):

Sólido amarelo brilhoso

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 48%

Ponto de fusão: 218,5-220,5 °C

Análise Elementar: Calc. para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (150): C 48,00% ; H 4,03%; N 37,32%. Exp: C 48,24%; H 4,46 %; N 37,21 %.

^1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 8,51 (m, 1H, H-7), 8,00 (s, 1H, H-2), 1,96 (d, 3H, $J=1,29$ Hz, Me)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 161,3 (C-7), 151,5 (C-2), 149,0 (C-3a), 132,5 (C-5), 116,31 (C-6), 12,58 (Me)

5-Metil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (7d)

Sólido branco

Tempo Reacional: 24h

Rendimento: 60%

Ponto de fusão: 244-246 °C

Análise Elementar: Calc. para C₁₁H₈N₄O (212): C 62,26%; H 3,80%; N 26,40%. Exp: C 62,02%; H 4,01%; N 26,25%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 13,65 (m, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, H-2), 7,91 (m, 2H, H-9,9'), 7,56 (m, 3H, H-10,10',11), 6,37 (s, 1H, H-6)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 155,8 (C-2), 153,3 (C-7), 150,7 (C-5), 149,6 (C-3a), 132,9 (C-8), 130,8 (C-11), 129,7 (C-10,10'), 127,3 (C-9,9'), 97,3 (C-6)

5-(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona + 7-(4-Metoxifenil)-[1,2,4]triazolo[1,5a]pirimidin-5(4H)-one (7e + 7e')

Sólido branco

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: **7e**: 39,75, **7e'**: 13,25%¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm):

7f: 8,32 (s, 1H, H-2), 7,85 (d, 2H, H-9,9') 7,07 (d, 2H, H-10,10'), 6,26 (s, 1H, H-6), 3,82 (s, 3H, OMe)

7f': 8,11 (s, 1H, H-2), 7,92 (d, 2H, H-9,9') 7,07 (d, 2H, H-10,10'), 6,28 (s, 1H, H-6), 3,82 (s, 3H, OMe)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm):

7f: 161,4 (C-11), 155,8 (C-2), 151,8 (C-7), 150,7 (C-5), 147,0 (C-3a), 128,8 (C-9), 124,6 (C-8), 114,1 (C-10), 96,0 (C-6), 55,2 (OMe)

7f': 160,7 (C-11), 155,8 (C-2), 152,4 (C-5), 149,8 (C-7), 147,0 (C-3a), 130,8 (C-9), 121,4 (C-8) 113,7 (C-10), 104,7 (C-6), 55,2 (OMe)

5-(4-Fluorfenil)-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-7(1H)-ona (7f):

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 48h

Rendimento: 56%

Ponto de fusão: 284,2-287,4 °C

Análise Elementar: Calc. para C₁₃H₈Cl₃FN₄S (376): C 41,34%; H 2,14%; N 14,84%.

Exp.: C 42,58%; H 2,81%; N 14,37%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 8,42 (s, 1H, H-2), 7,79 (m, 2H, H-10,10'), 7,35 (m, 3H, H-9,9'), 6,35 (s, 1H, H-6)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 163,4 (d, J_{C-F} = 248,98 Hz), 155,7 (C-2), 151,8 (C-3a), 150,5 (C-5), 146,3 (C-3a), 131,6 (d, J_{C-F} =8,87 Hz, C-8), 129,7 (d, J_{C-F} =8,90 Hz, C-9), 115,5 (d, J_{C-F} =21,68 Hz, C-10), 97,4 (C-6)

5a,6,7,8a-Tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4H)-ona (8g):

Sólido Marrom

Tempo Reacional: 2h

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 196-196,8 °C

Análise Elementar: Calc. para C₇H₈N₄O₂ (180,06): C 46.67%; H 4.48%; N 31.10%.

Exp.: C 46,77%, H 4,45%, N 31,04%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 11,65 (s, 1H, NH), 7,76 (s, 1H, H-2), 5,92 (d, 1H, J =6,57 Hz, H-8a), 3,83 (m, 1H, H-7), 3,55 (m, 1H, H-7'), 3,52 (m, 1H, H-5a), 2,41 (m, 1H, H-6), 2,29 (m, 1H, H-6')

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 168,8 (C-5), 150,5 (C-2), 148,6 (C-3a), 83,8 (C-8a), 65,9 (C-7), 43,8 (C-5a), 29,5 (C-6)

5a,6,7,8-Tetrahidro-4H-pirano[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(9aH)-ona (8h):

Sólido amarelo

Tempo Reacional: 3h

Rendimento: 41%

Ponto de fusão: 213,6-214,6 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_8H_{10}N_4O_2$ (194): C 49,48% ; H 5,19%; N 28,85%.
Exp: C 49,31%; H 5,25 %; N 28,43 %.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 11,62 (s, 1H, NH), 5,67 (d, 1H, $J=3,45$ Hz, H-9a), 3,90 (m, 1H, H-8), 3,66 (m, 1H, H-8'), 2,5 (m, 1H, H-5a), 2,42 (m, 1H, H-6), 1,78 (m, 1H, H-6'), 1,42 (m, 2H, H-7)

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 168,2 (C-5), 150,2 (C-2), 149,8 (C-3a), 80,1 (C-9a), 66,3 (C-8), 30,4 (C-5a), 21,1 (C-7), 20,9 (C-6)

2-Metiltio-5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4H)-one (9g):

Sólido marrom

Tempo Reacional: 3h

Rendimento: 65%

Ponto de fusão: 206,9-207,6 °C

Análise Elementar: Calc. para $C_8H_{10}N_4O_2S$ (226): C 42,47% ; H 4,45%; N 24,76%.
Exp: C 42,48%; H 4,38 %; N 24,78 %.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 11,73 (s, 1H, NH), 5,87 (d, 1H, $J=6,59$ Hz, H-8a), 3,90 (m, 1H, H-7), 3,76 (m, 1H, H-7'), 3,52 (m, 1H, H-5a), 2,49 (s, 3H, SMe), 2,41 (m, 1H, H-6), 2,27 (m, 1H, H-6')

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 168,8 (C-5), 159,8 (C-2), 149,5 (C-3a), 84,1 (C-8a), 66,1 (C-7), 43,9 (C-5a), 29,7 (C-6), 13,3 (SMe)

5.2.4 Procedimento experimental para oxidação do SMe da 5-metil-2-(metiltio)-7-(triclorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina (6a)

Em um balão de uma boca com 10 ml de clorofórmio anidro e 3 mmol de ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*-CPBA), sob agitação vigorosa foi adicionado 1,0 mmol da pirimidina **6a**. A reação foi mantida em temperatura ambiente por um período de 24 horas. Após o tempo reacional o excesso de ácido foi filtrado e este lavado com 10 ml de uma solução 1M de carbonato de sódio (Na_2CO_3), para retirar traços ácidos a solução foi lavada com água destilada (2 x 10ml). A fase orgânica foi seca com

sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O produto foi obtido na forma de um sólido e recristalizado em etanol com rendimento de 60%.

7-Triclorometil-5-metil-2-metilsulfonil-[1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidina (10)

Sólido Amarelo

Tempo Reacional: 24h

Rendimento bruto: 60%

Ponto de fusão: 215-216 °C

Análise Elementar: Calc. para C₈H₇Cl₃N₄O₂S (328): C 29,15%; H 2,14%; N 17,00%.

Exp. C 29,11%; H 2,26%; N 16,76%.

¹H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 7,87 (s, 1H, H-6), 2,75 (s, 3H, SO₂Me), 2,70 (s, 3H, Me)

¹³C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 167,1 (C-2), 165,9 (C-5), 156,26 (C-3a), 141,4 (C-7), 24,9 (SO₂Me), 13,3 (Me)

5.2.5 Procedimento experimental para a *N*-alquilação do 5a,6,7,8a-tetrahidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona (**8h**)

Em um balão de uma boca de 25 ml provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 1,0 mmol da pirimidinona **8h** em acetona (15 ml). Após foram adicionados 1,5 mmol de brometo de propargila e 0,12g de carbonato de potássio. A reação foi mantida sob refluxo por um período de 20 horas. Após esse período a reação foi filtrada, o solvente foi evaporado em rotaevaporador rotatório sob pressão reduzida, foi adicionado água destilada (20 ml) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado. O produto foi obtido na forma de um sólido e foi recristalizado em etanol com rendimento de 91%.

4-(Prop-2-inil)-5a,6,7,8a-tetraidrofuro[3,2-e][1,2,4]triazolo-[1,5-a]pirimidin-5(4*H*)-ona

Sólido Marrom

Tempo Reacional: 20h

Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 166,2-166,4 °C

Análise Elementar: Cal. Para $C_{10}H_{10}N_4O_2$ (218,08): C 55.04%; H 4.62%; N 25.68%.

Exp.: C 55,02%, H 4,58%, N 25,46%.

1H RMN (DMSO/TMS, 400Mz, δ ppm): 7,91 (s, 1H, H-2), 6,00 (d, 1H, $J=6,58$ Hz, H-8a), 4,63 (d, 2H, $J= 2,78$ Hz H-9), 3,15 (t, 1H, H-11), 2,52 (m, 2H, H-5a e H-6), 2,29 (m, 1H, H-6')

^{13}C RMN (DMSO/TMS, 100Mz, δ ppm): 166,8 (C-5), 150,5 (C-2), 148,9 (C-3a), 83,6 (C-8a), 78,1 (C-10), 73,6 (C-11), 66,1 (C-7), 44,2 (C-5a), 31,8 (C-9), 29,8 (C-6)

REFERÊNCIAS

- 1- Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles – Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, Willey-VHC Verlag GmbH and Co. KGaA, 2^a ed. **2003**.
- 2- Salgado,A.; Varela,C.; Collazo, A.M.G.; García,F.; Pevarello,P.; Alkorta,I.; Elguero,J.; *J. Mol. Struct.*, **2011**, *13*, 987.
- 3- (a) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087. (b) Wadsworth, H. J.; Jenkins, S. M.; Orlek, B. S.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Brown, F.; Riley, G. J.; Graves, D.; Hawlins, J.; Naylor, C. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280. (c) Naito, Y.; Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019
- 4- Yang, G.-F.; Chen, Q.; Zhu, X.-L.; Jiang, L.-L.; Liu, Z.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.
- 5- Sarges, S.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L. A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240.
- 6- Quirós,M.; Salas,J.M.;Sawsan,S.;Haj,M.A.;*Inorg. Chimi. Acta* **2005**, *358*, 824.
- 7- Chen,C-N.; Chen,Q.; Liu,Y-C.; Zhu,X-L.; Niu,C-W.; Xi,Z.; Yang,G-F.; *Bioorg. & Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4897.
- 8- Sato,Y.; Shimoji,Y.; Fujita,H.; Nishino,H.; Mizuno,H.; Kobayashi,S.; Kamakura,S.; *J. Med. Chem.* **1980**,*23*, 927.
- 9- Caballero, A.B. e col. ; *J. Inorg. Biochem.*, **2011**, *105*, 770.
- 10- Bonacorso, H. G.; Porte, L. M. F.; Cechinel, C. A.; Paim, G. R.; Deon, E. D.; Zanatta, N.; Martins, M.A. P. *Tetrahedron Lett.* , **2009**, *50*, 1392. e Zanatta, N. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1435
- 11- Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. E. C.; Clar. G.; Zanatta, N.; *Quimica Nova*, **1994**, *17*, 24.
- 12- Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, F.; Krimmer, S.; *Synthesis* **1991**, *6*, 483.
- 13- Bonacorso, H.G.; Lourega,R.V.; Wastowski,A.D.; Flores, A.F.C; Zanatta, N.; Martins,M.A.P; *Tetrahedron Lett.*; **2002**, *43*, 9315.
- 14- (a) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. E. C.; Siqueira, G. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (b) Martins, M. A. P.; Bastos,

- G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Siqueira, G. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1619
- 15- Chernyshev, V.M.; Astakhov, A.V.; Starikova, Z.A.; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3303.
- 16- Tsuji, T., Ueba, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 12, 2530.
- 17- Lipson, V.V.; Desenko, S.M.; Orlov, V.D.; Shishkin, O.V.; Shirobokova, M.G.; Chernenko, V.N.; Zinov'eva, L.I. *Chem. Heterocyc. Compd.*, **2000**, 36, 1329.
- 18- Filyacova *et al*, *Russ. Chem. B+*, **2003**, 52, 1190.
- 19- Emelina, E.E.; Petrov, A.A.; *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, 45, 41.
- 20- Deng, X-Q.; Quan, L-N.; Song, M-X.; Wei, C-X.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 2955
- 21- Sanchez, R.M. e col.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 3198.
- 22- Kidwai, M.; Chauhan, R.; *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2013**, 377, 1.
- 23- Zanatta, N.; Silva, F. M. da; Silva, A. M. P. W. da; Aquino, E. da C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Arkivoc*, **2012**, v. ix, 1.
- 24- Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Esteves-Souza, A; Echevarria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P. *Synthesis*, **2006**, 14, 2305.
- 25- Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 6-13.
- 26- Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Zanatta, N.; Flores, A. F.C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 99, 177.
- 27- Brown, B.R.; Phil. B.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 2732.
- 28- Buriol, L.; Frizzo, C.P.; Marzari, M.R.B.; Moreira, D.N.; Prola, L.D.T.; Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; Martins, M. A. P.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, 00, 1.
- 29- Martins, M. A. P.; Scapin, E.; Frizzo, C.P. Rosa, F. A. Zanatta, N.; Bonacorso, H.G.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 205.
- 30- Shikhaliev, K. S.; Krylski, D.V.; Potapov A. Y.; Nefedov, S. E.; Sidorenko, O. E.; *Russ. Chem. B.*, **2008**, 57, 1268.
- 31- Coelho, S. H.; *Tese de Doutorado*, UFSM, **2007**.
- 32- Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Da Rosa, L. S.; Fernandes, L. Da S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., *J. Heterocyc. Chem.*, **2008**, 45, 221.
- 33- Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 34, 5832.

ANEXOS

ANEXO 1- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas (5a–e)

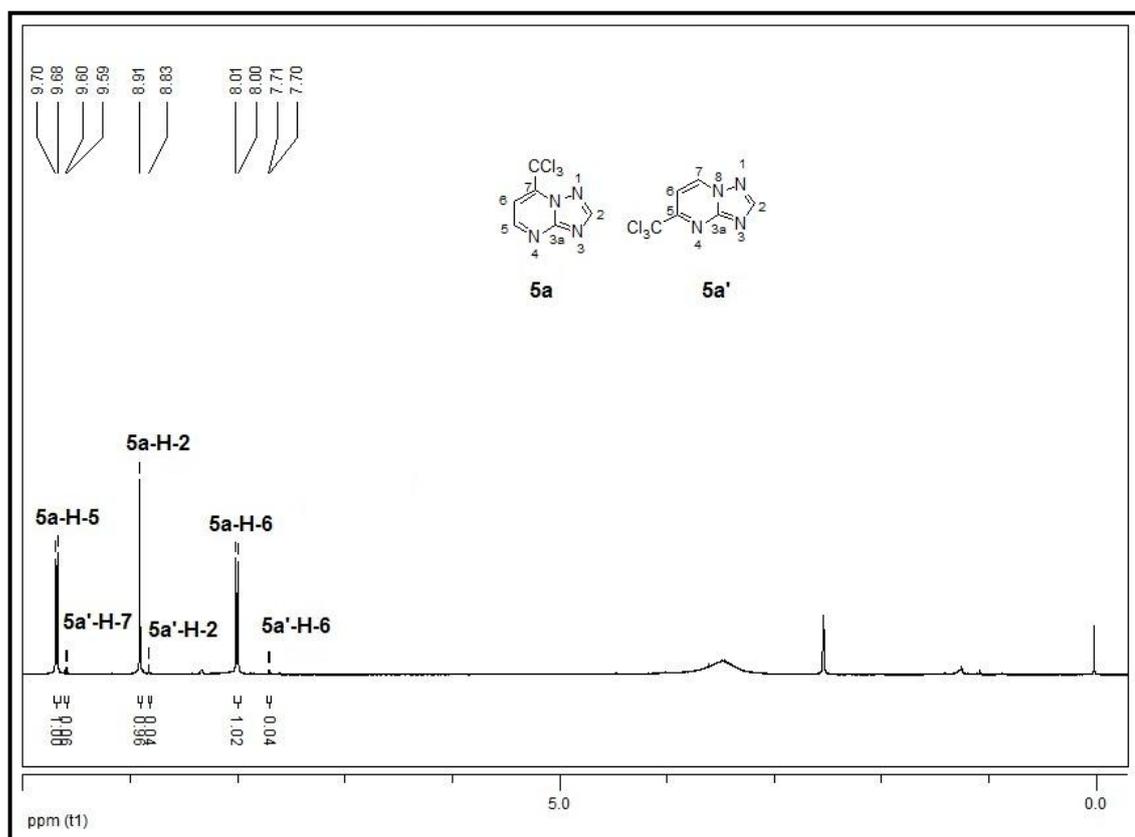


Figura 38: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **5a**, registrado em DMSO- d_6

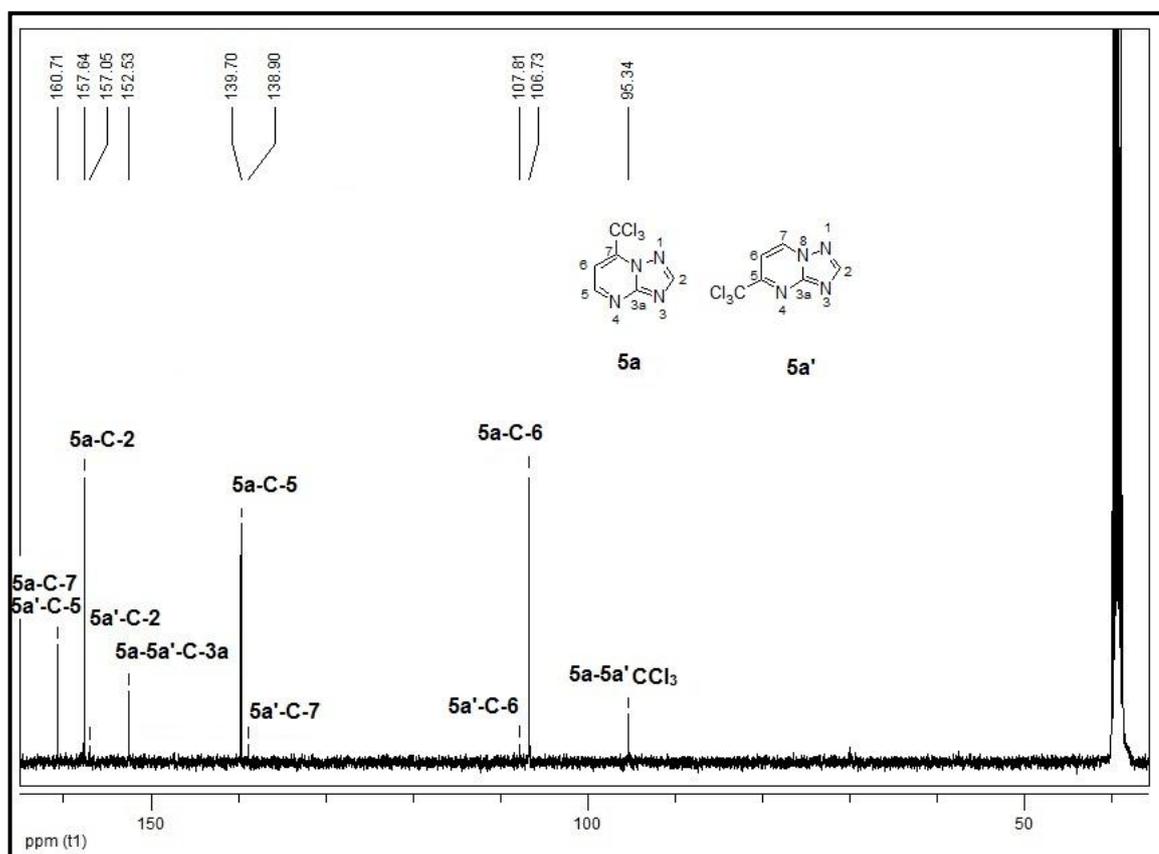


Figura 39: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **5a**, registrado em DMSO- d_6

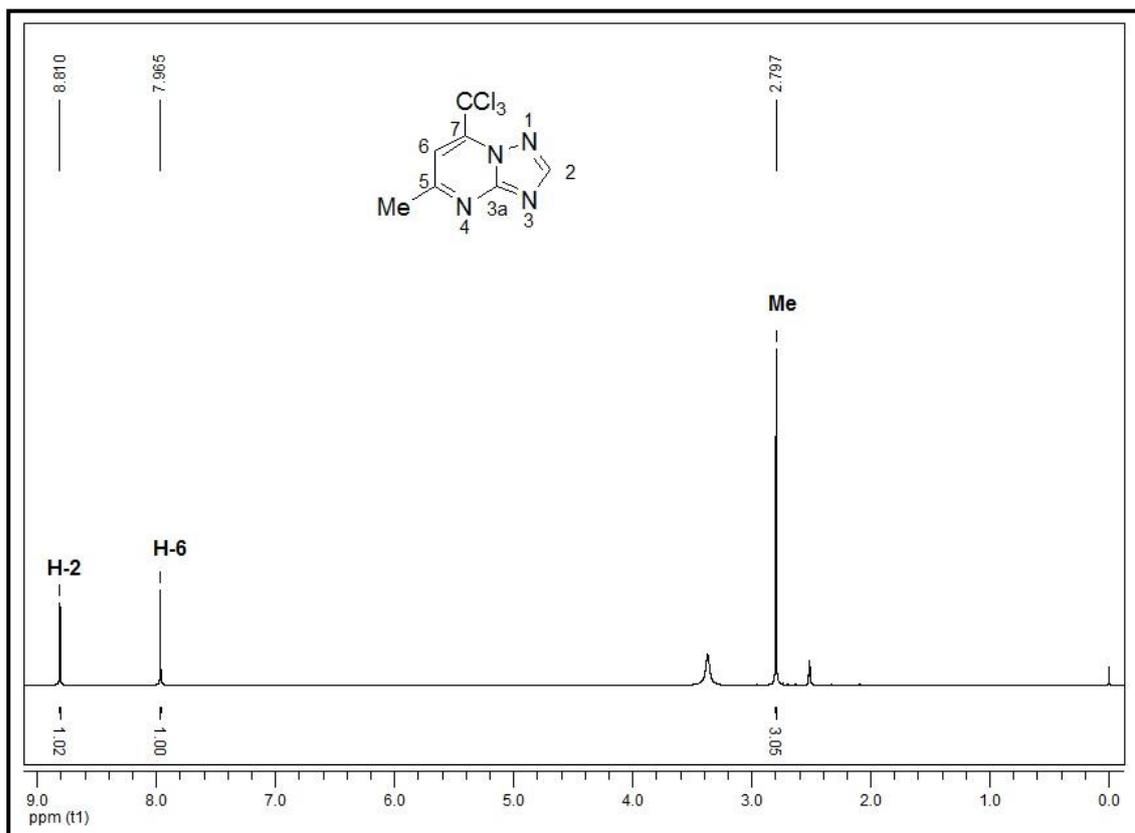


Figura 40: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **5b**, registrado em DMSO-*d*₆

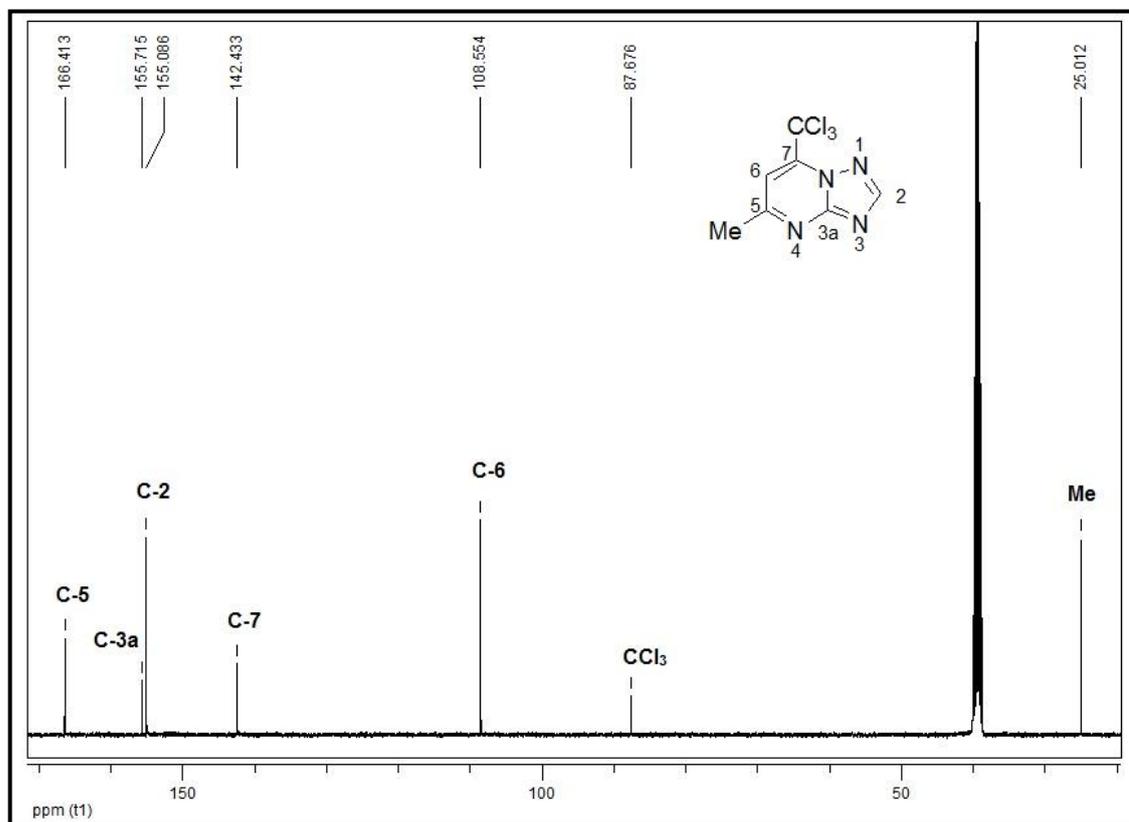


Figura 41: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **5b**, registrado em DMSO-*d*₆

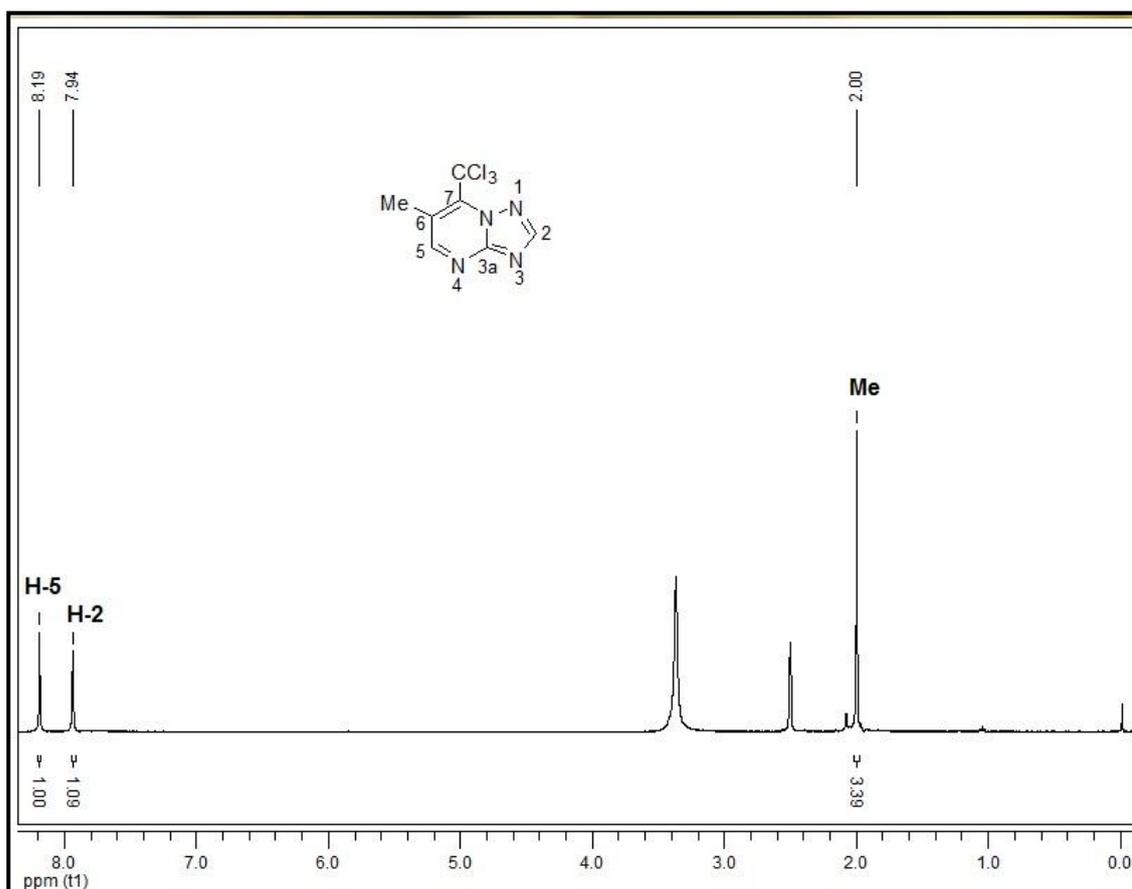


Figura 42: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **5c**, registrado em DMSO- d_6

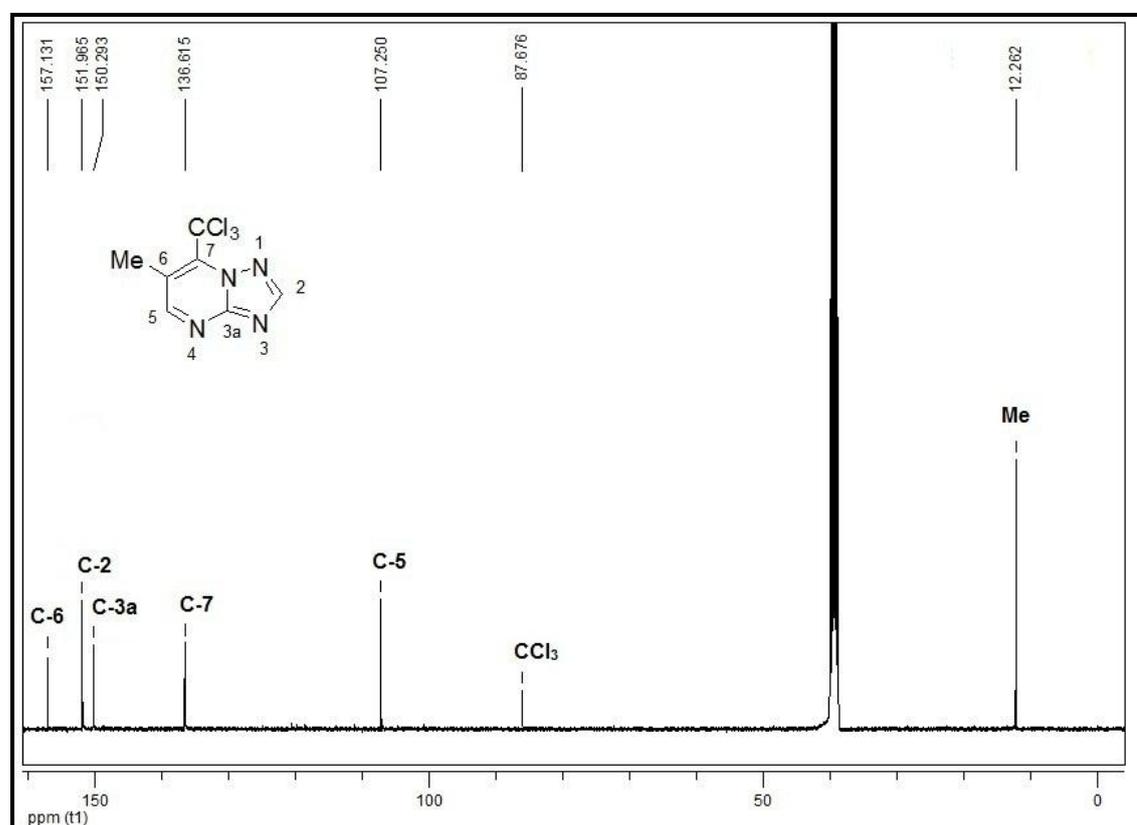
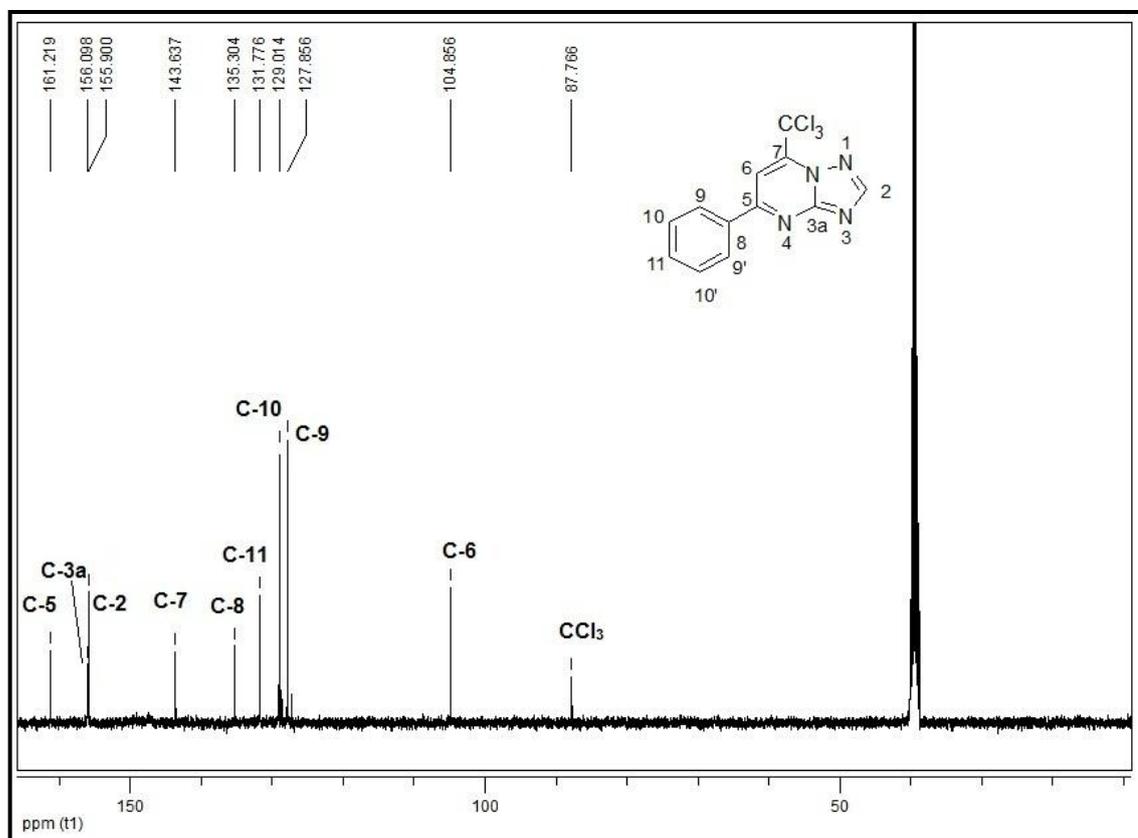
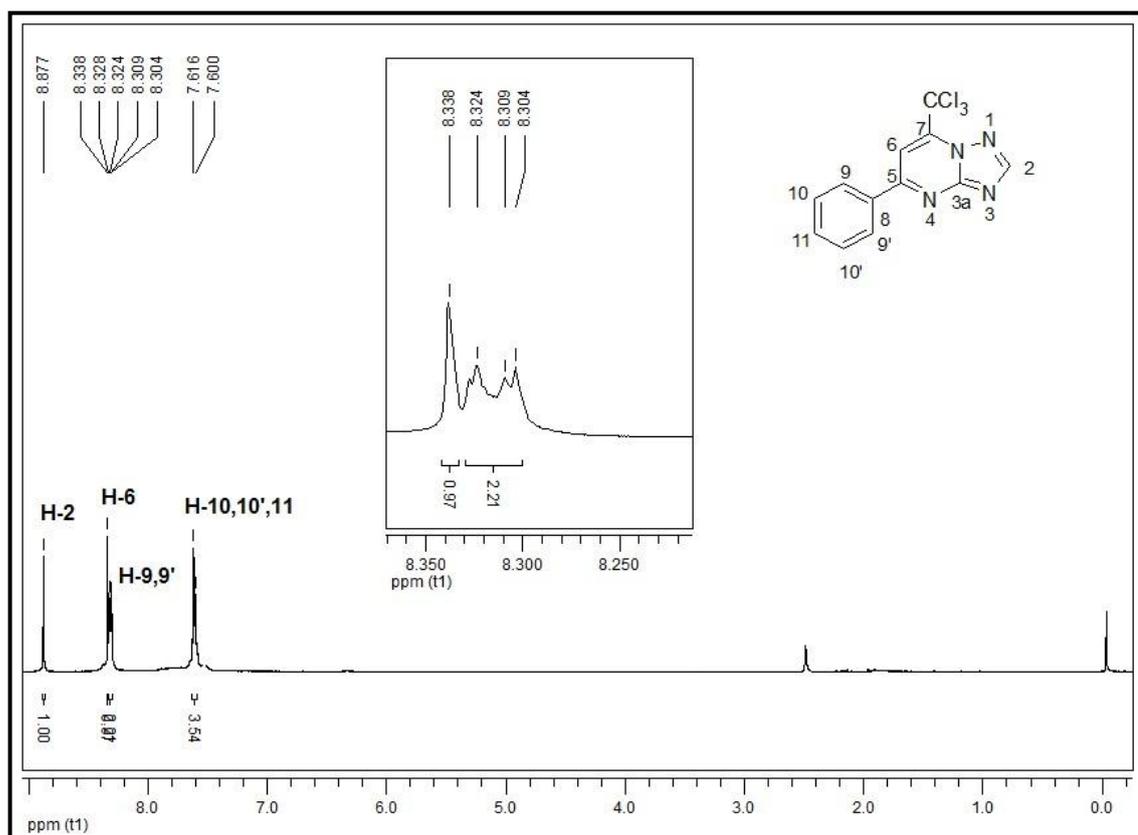


Figura 43: Espectro de ^{13}C a 100 MHz do composto **5c**, registrado em DMSO- d_6



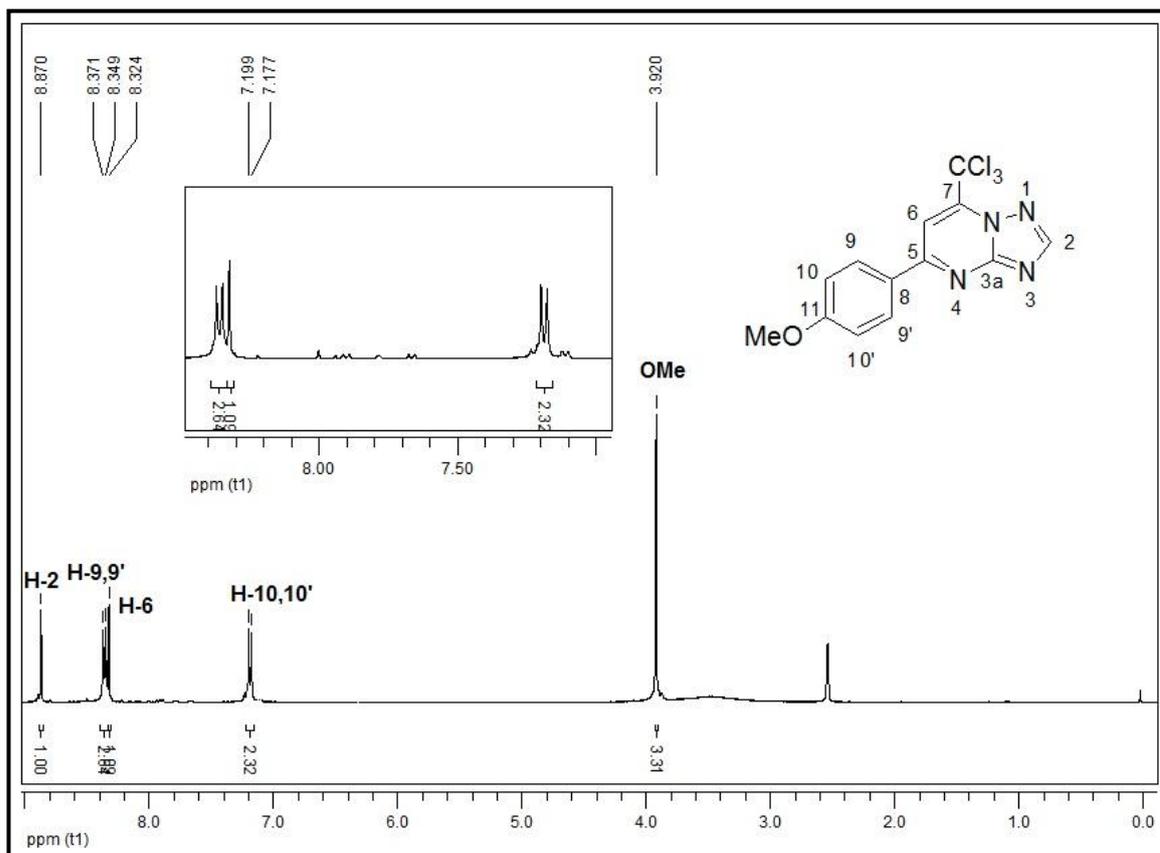


Figura 46: Espectro de ¹H a 400 MHz do composto 5e, registrado em DMSO-d₆

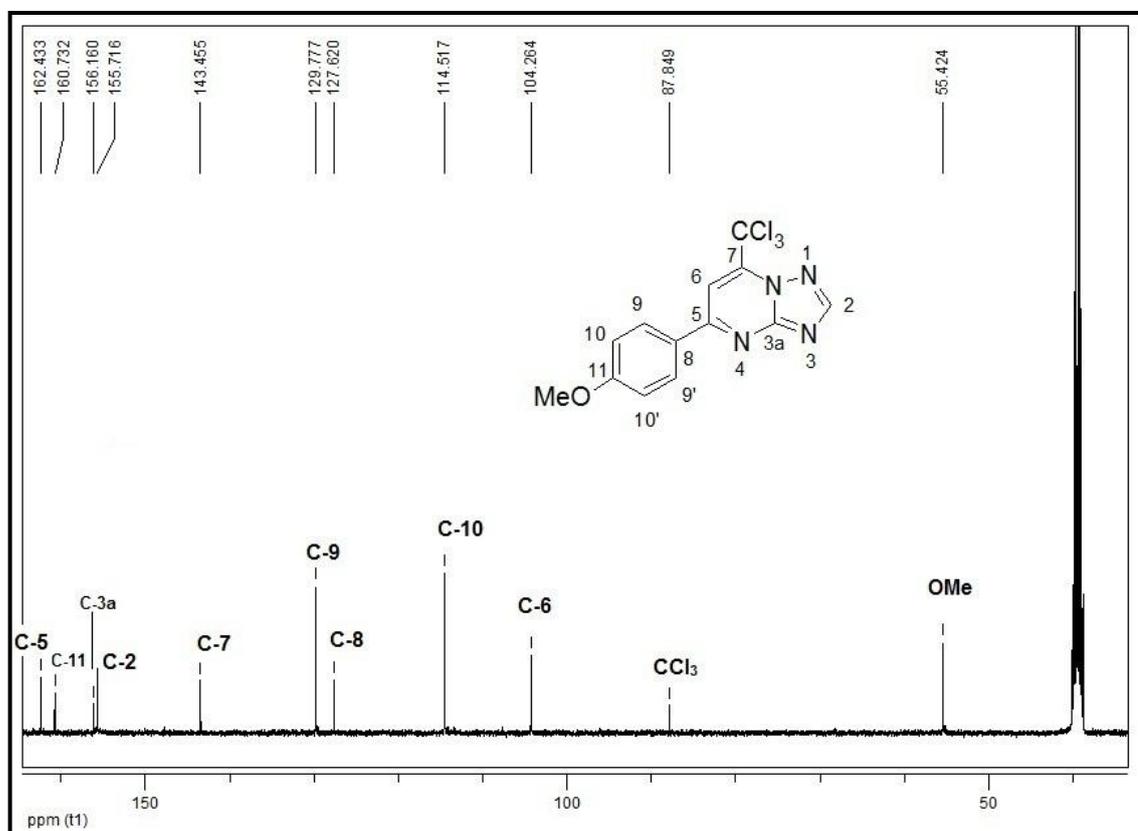


Figura 47: Espectro de ¹³C {¹H} a 100 MHz do composto 5e, registrado em DMSO-d₆

ANEXO 2- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidinas (6a–f)

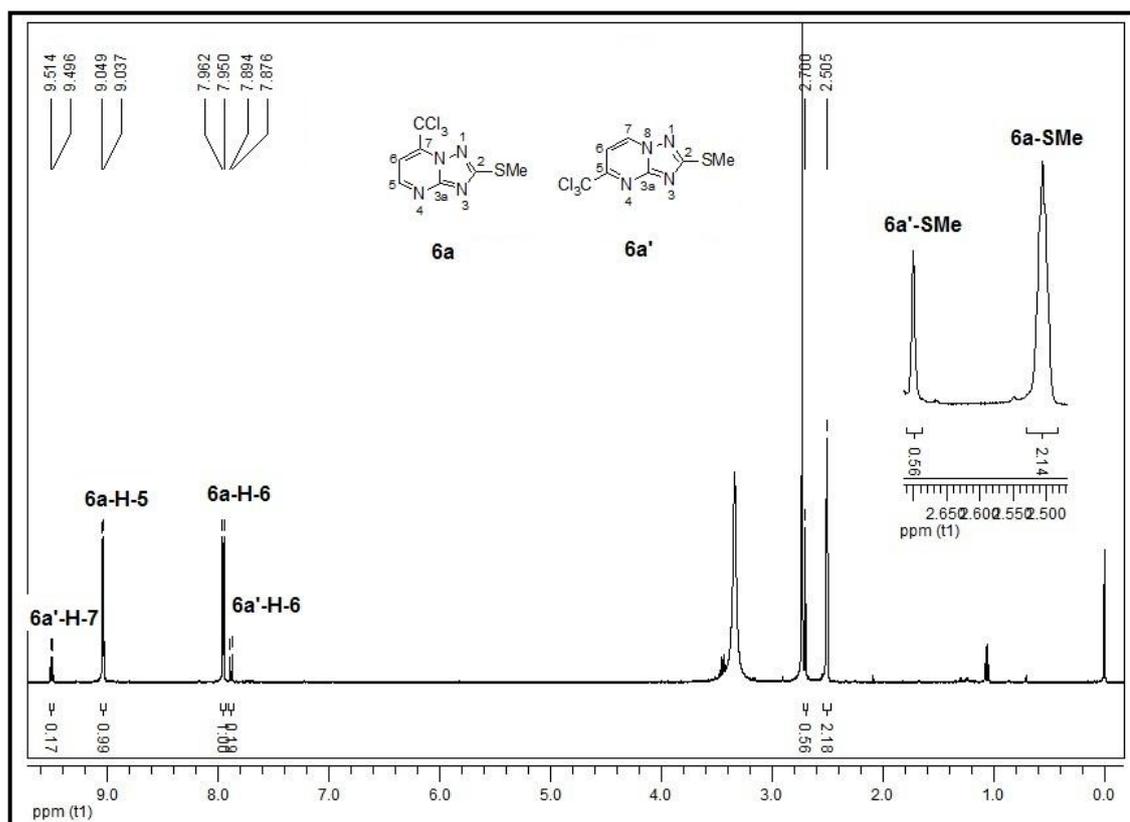


Figura 48: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6a** e **6a'**, registrado em DMSO-*d*₆

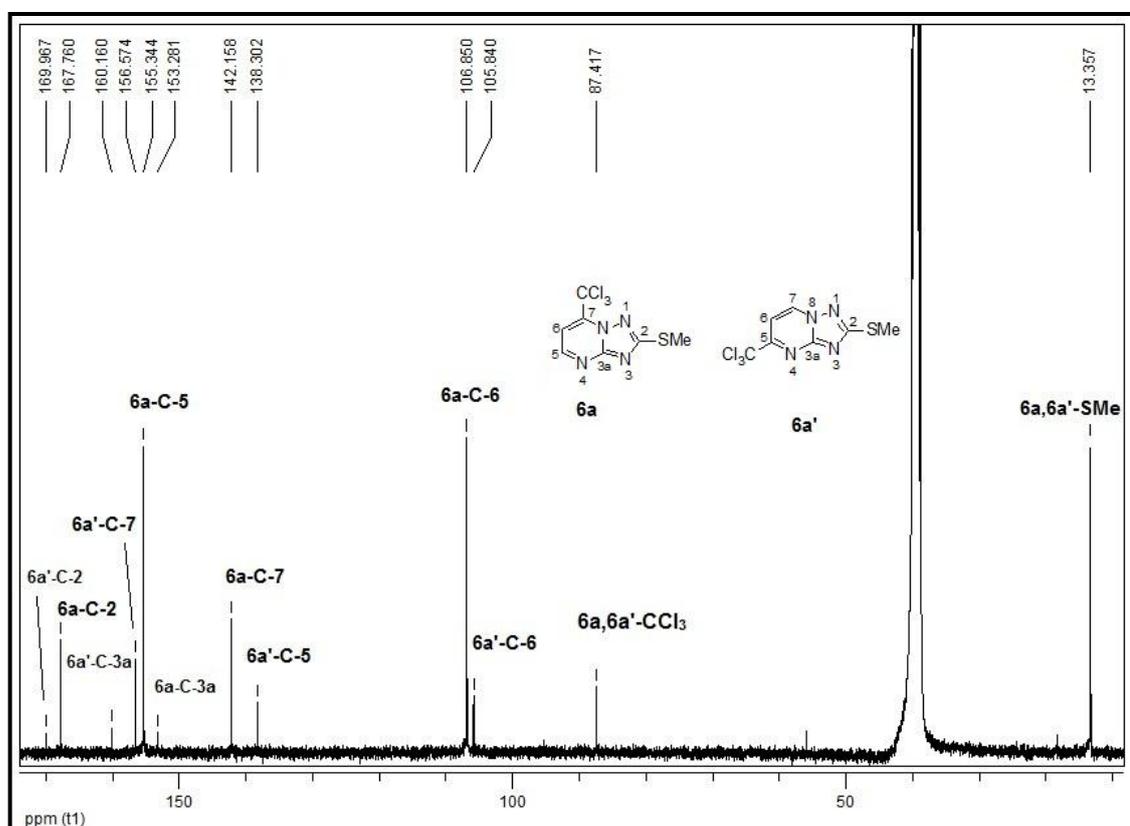


Figura 49: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **6a** e **6a'**, registrado em DMSO-*d*₆

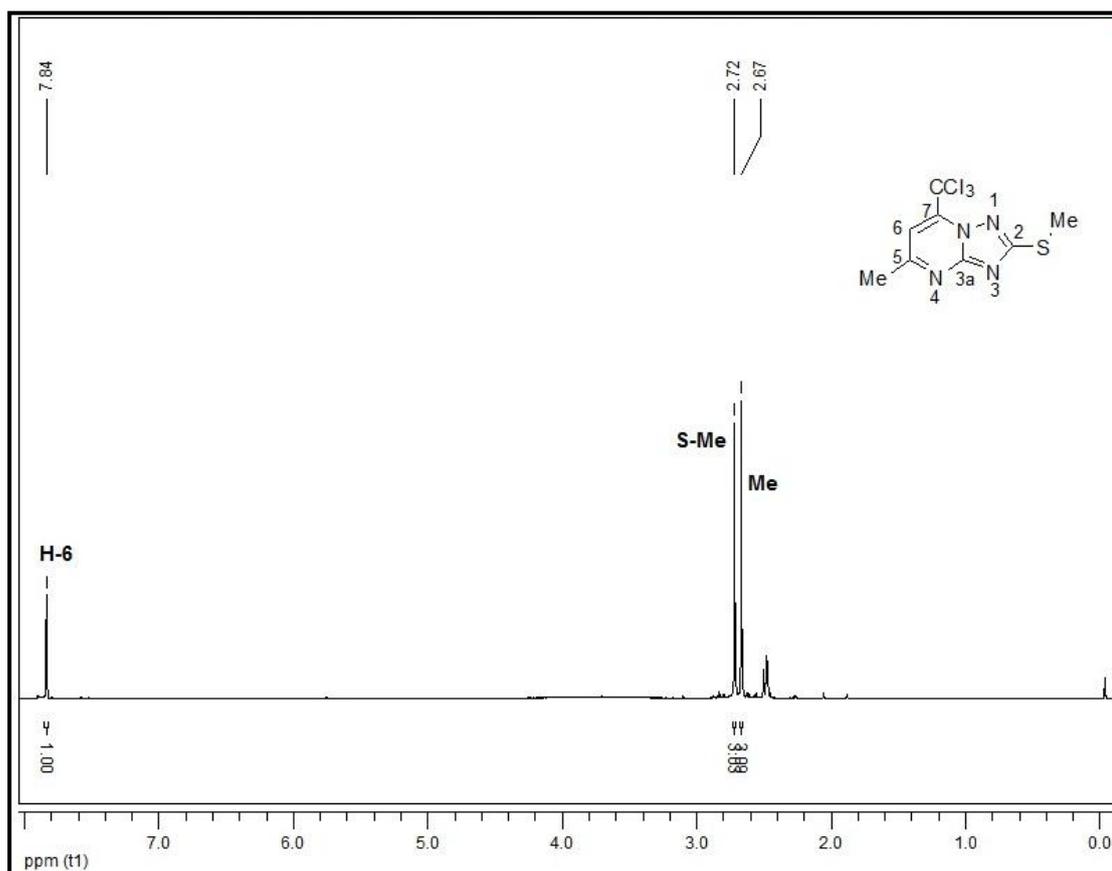


Figura 50: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6b**, registrado em $\text{DMSO}-d_6$

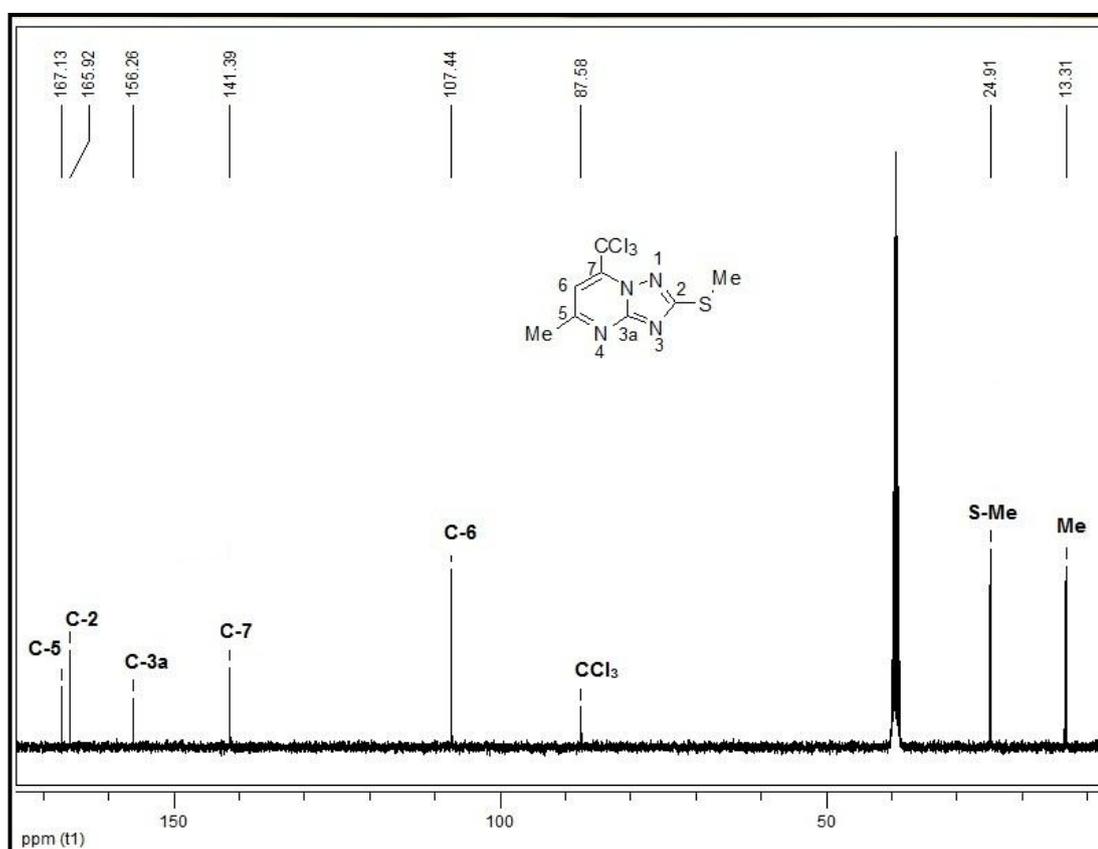


Figura 51: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **6b**, registrado em $\text{DMSO}-d_6$

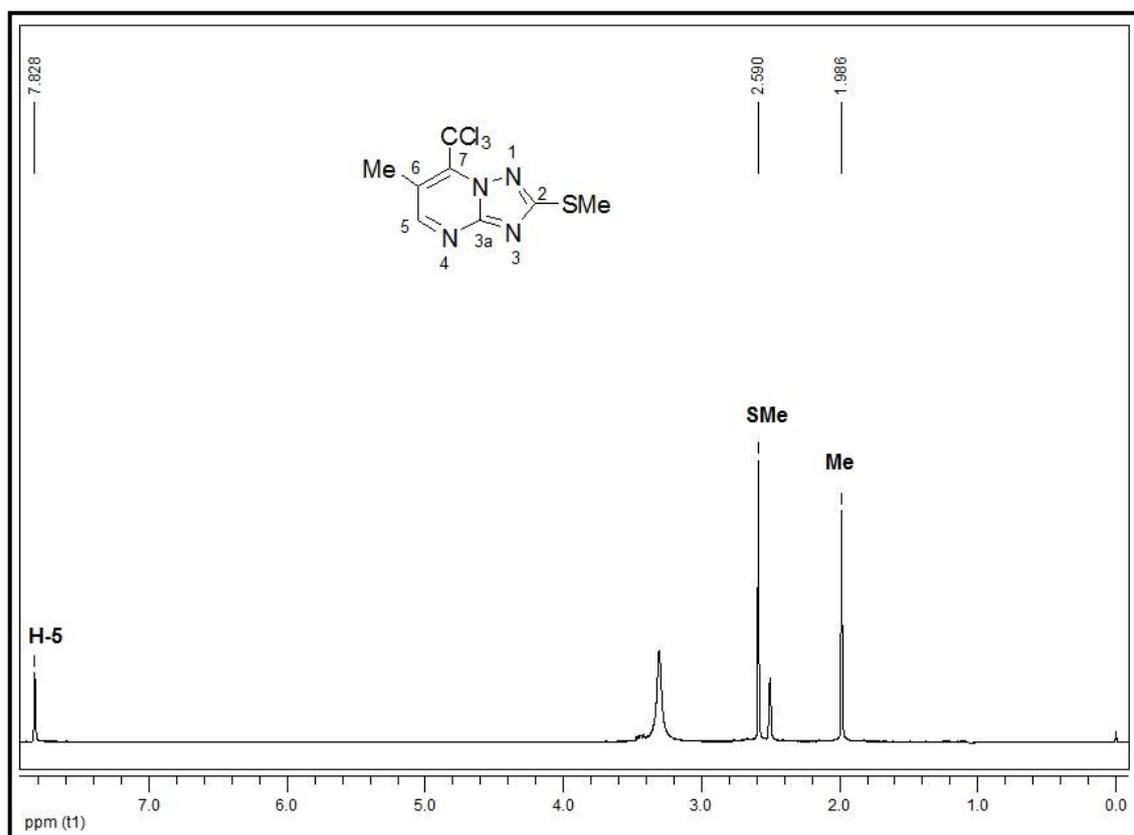


Figura 52: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6c**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

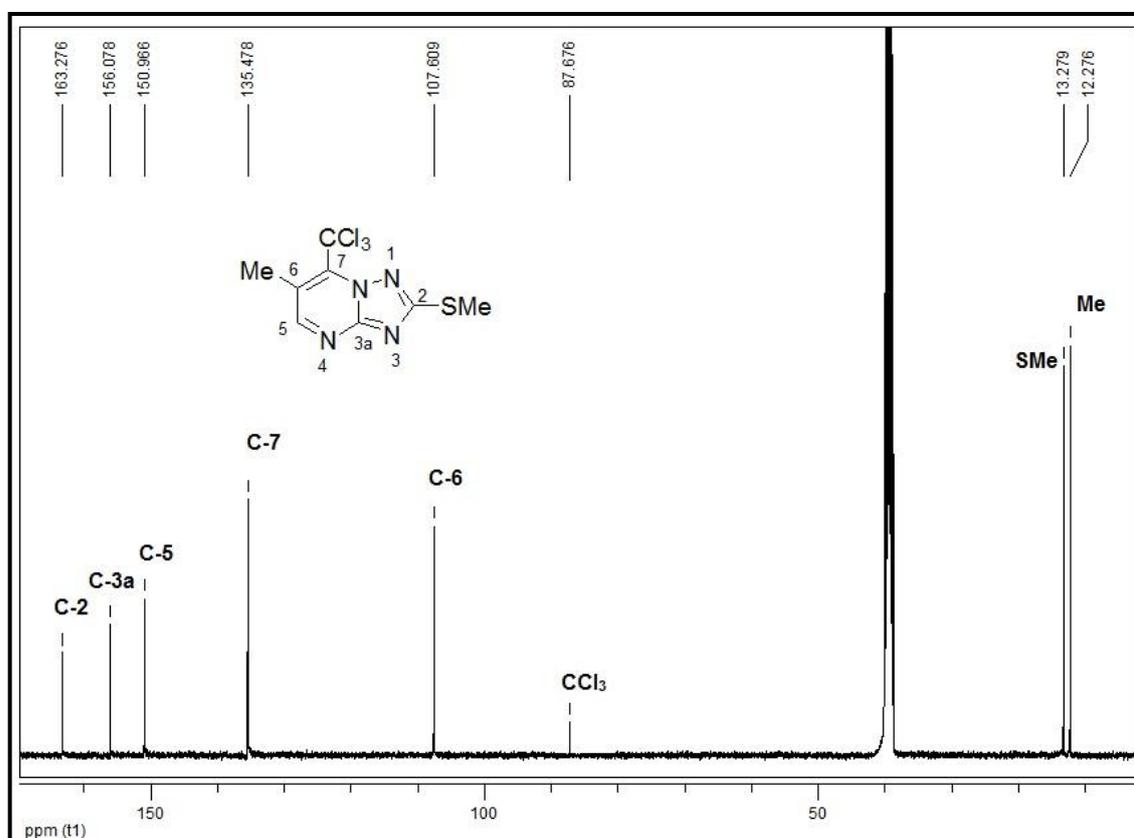


Figura 53: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **6c**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

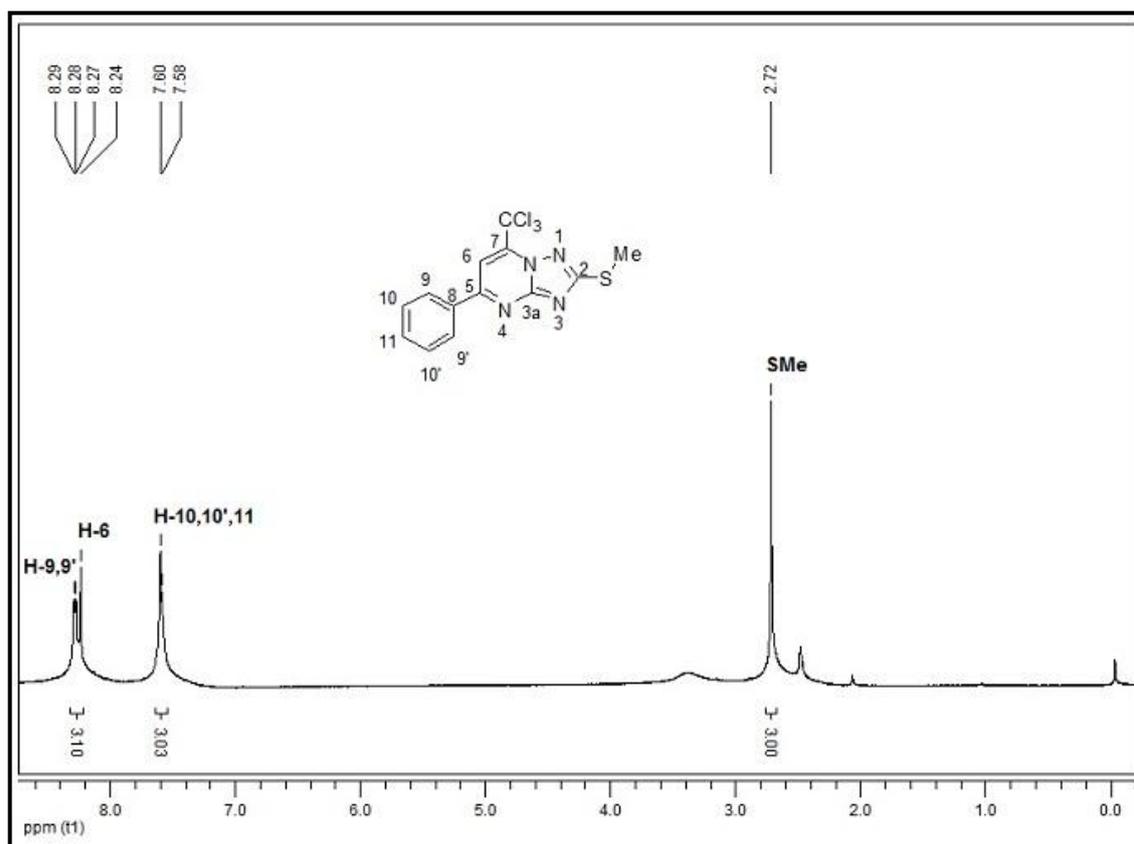


Figura 54: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

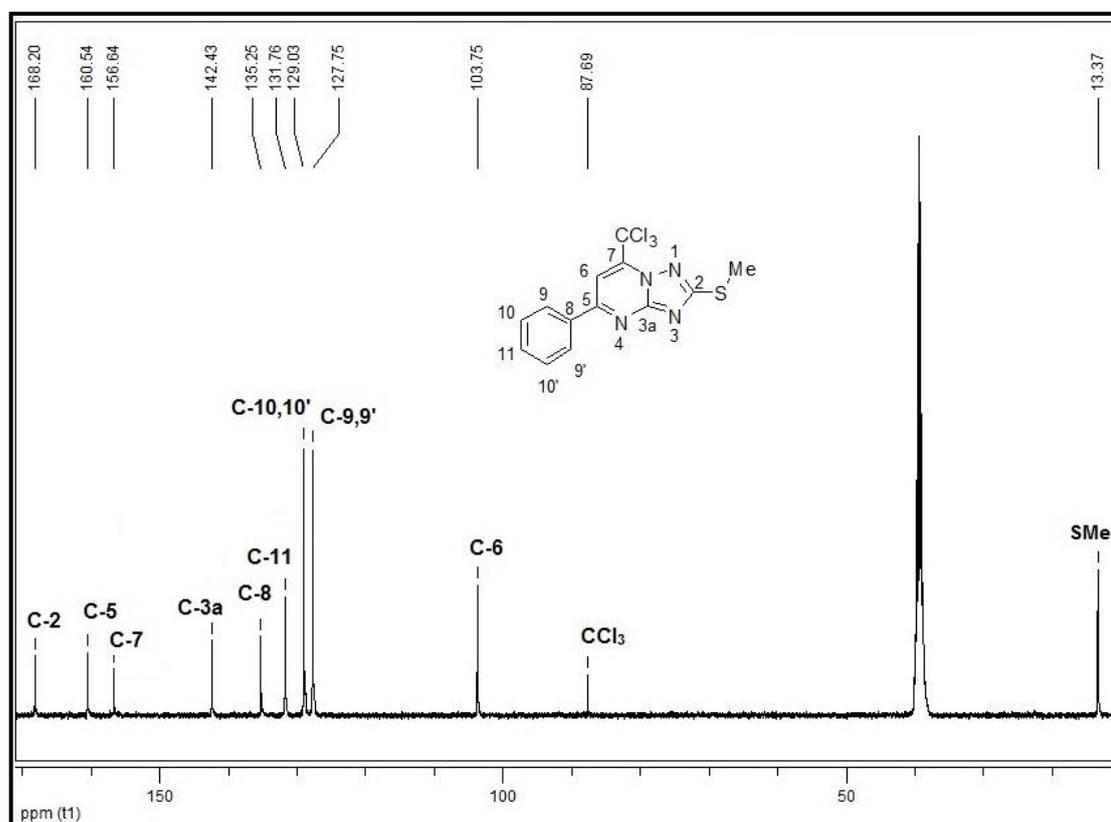


Figura 55: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

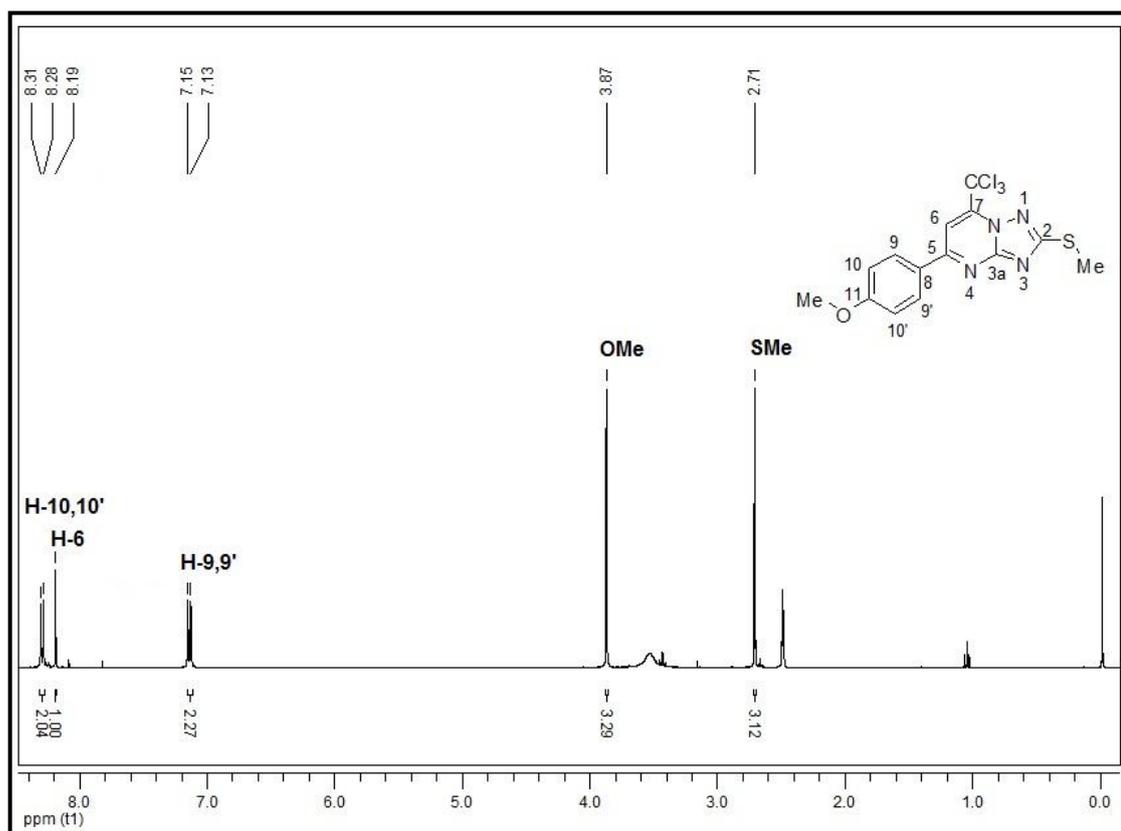


Figura 56: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6e**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

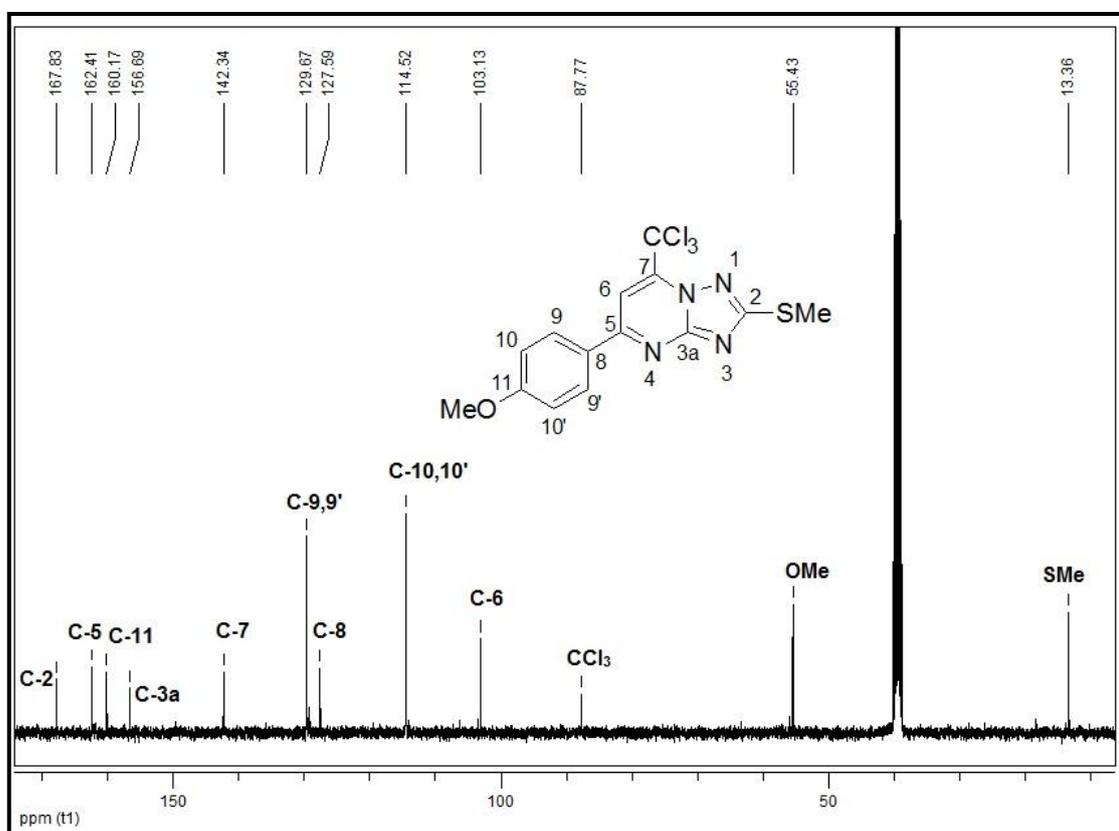


Figura 57: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **6e**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

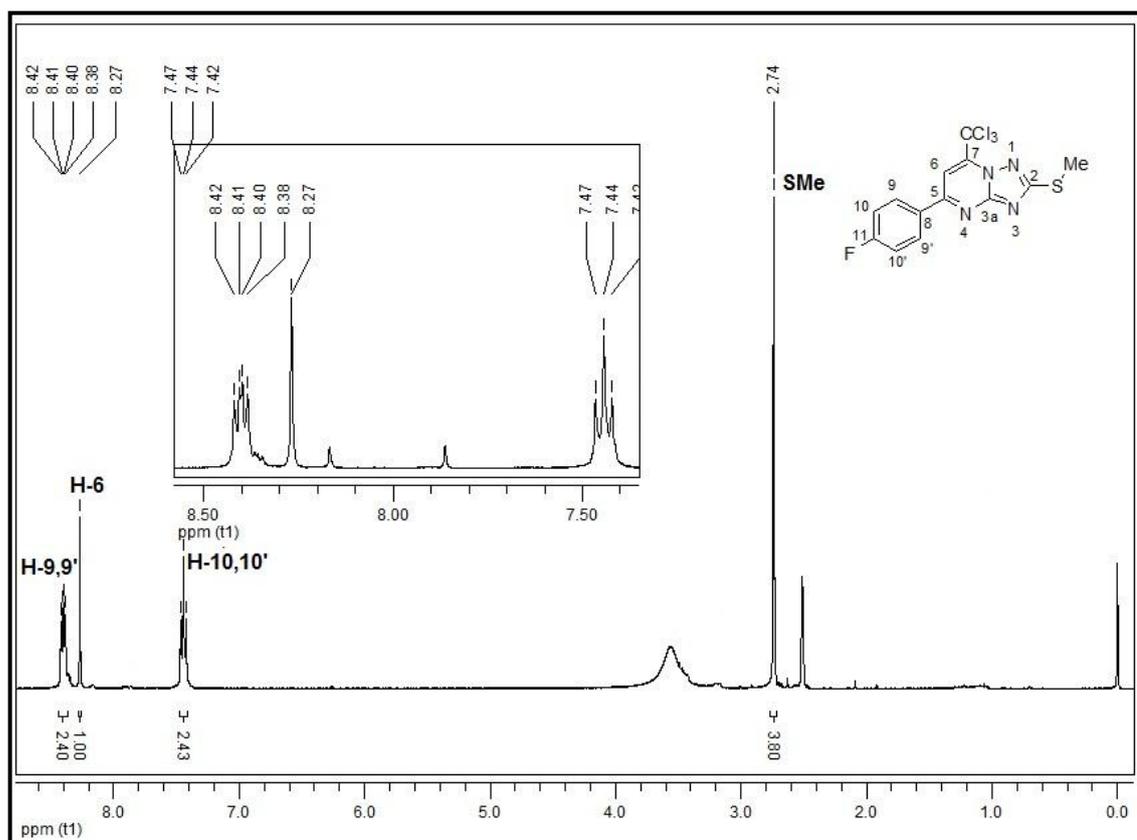


Figura 58: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **6f**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

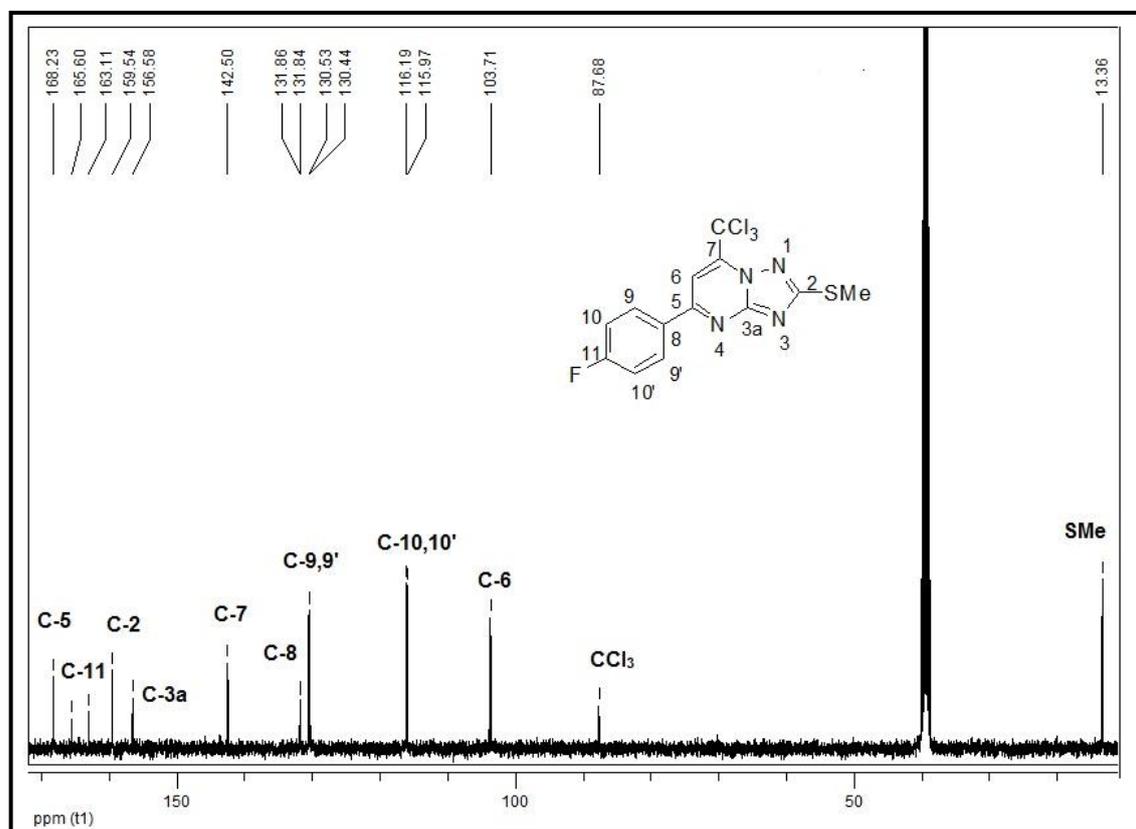


Figura 59: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **6e**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

ANEXO 3- Espectros de Hidrogênio e Carbono das 1,2,4-triazolo-[1,5-a]pirimidonas (7a–f, 7a', 7e', 8g–h, 9g)

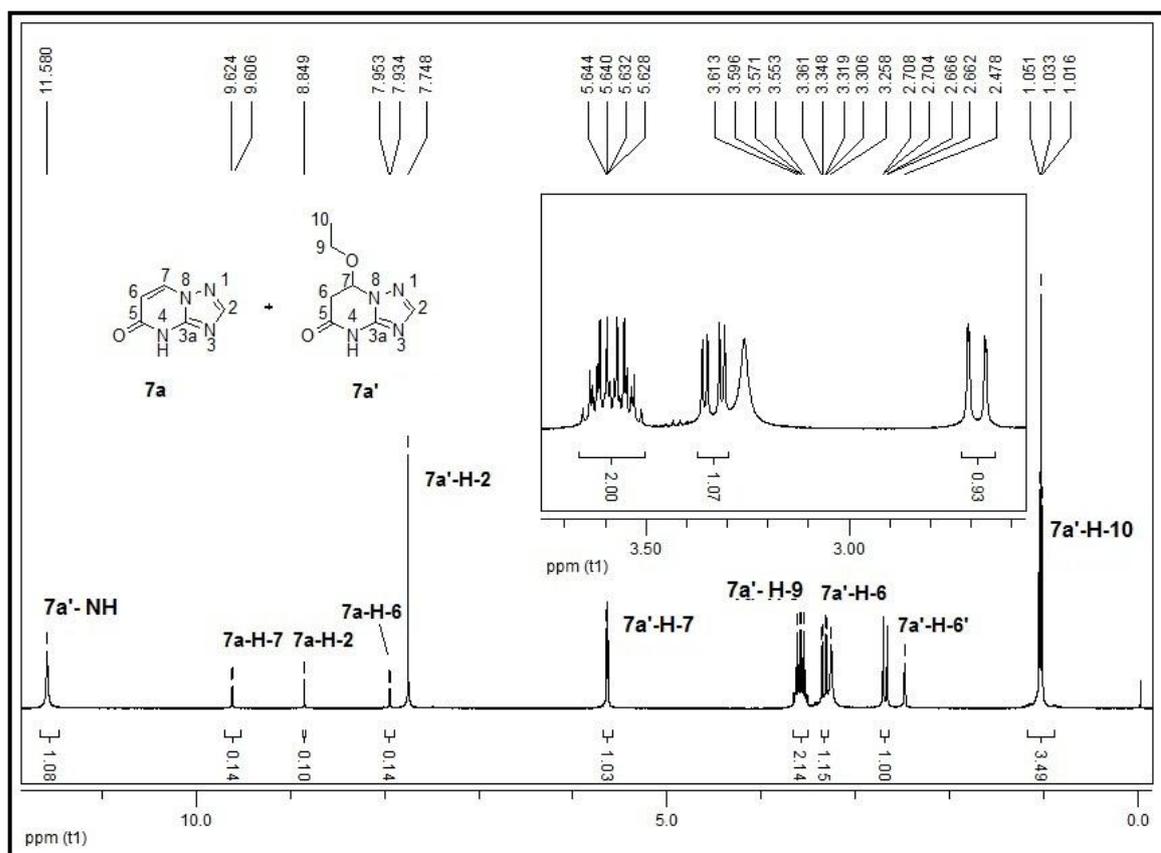


Figura 60: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7a** e **7a'**, registrado em DMSO- d_6

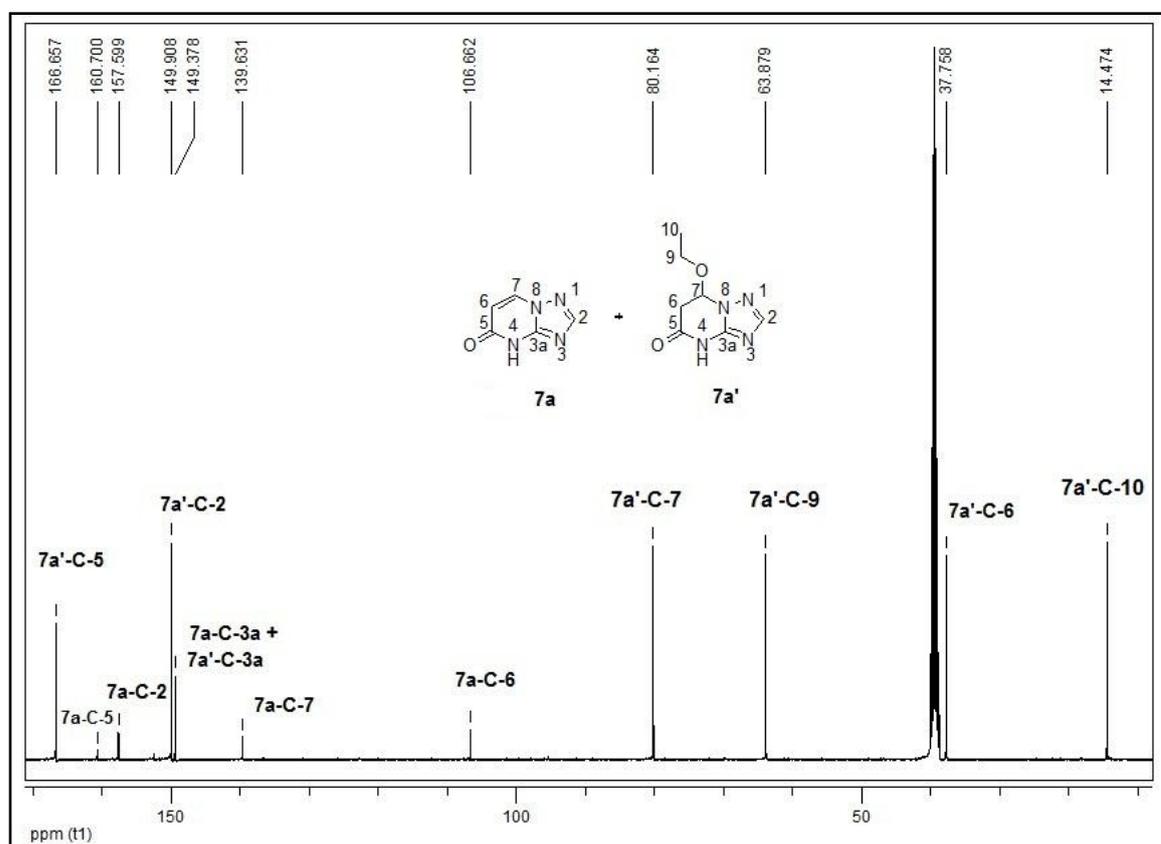


Figura 61: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **7a** e **7a'**, registrado em DMSO- d_6

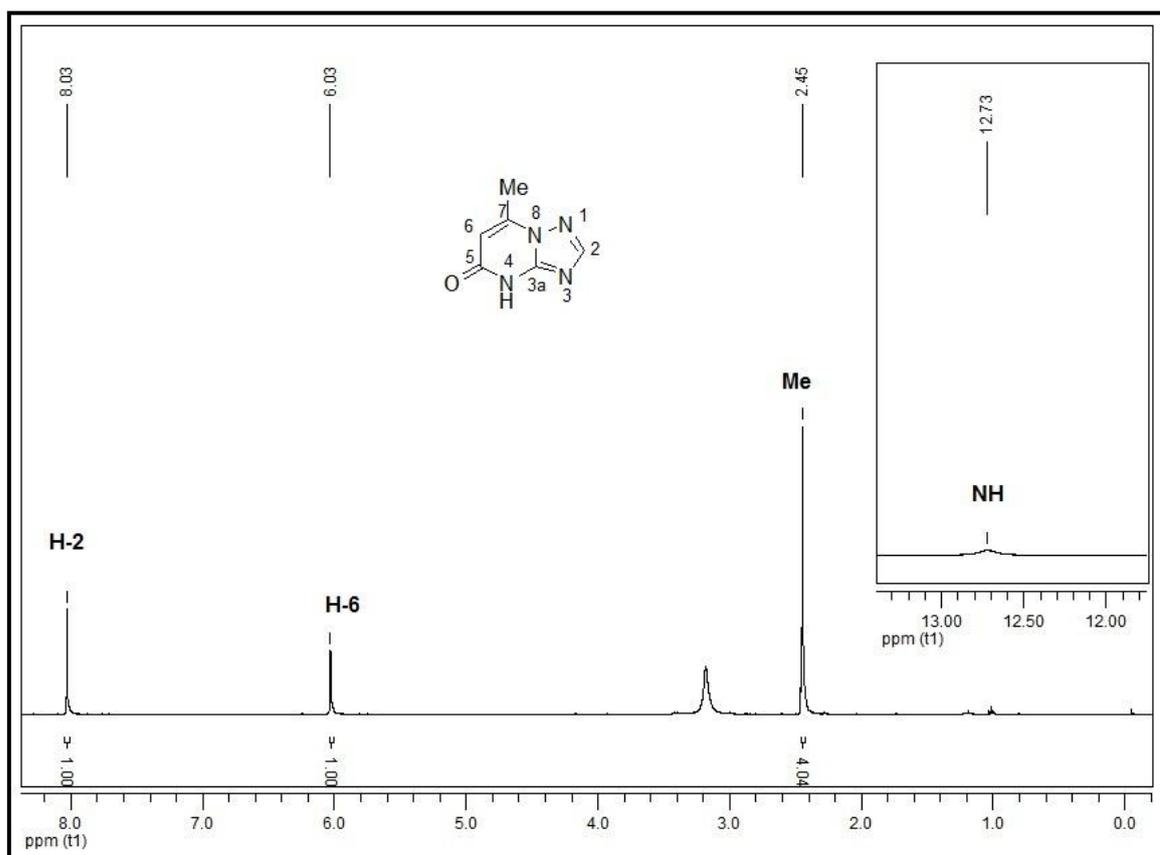


Figura 62: Espectro de ¹H a 400 MHz do composto **7b**, registrado em DMSO-*d*₆

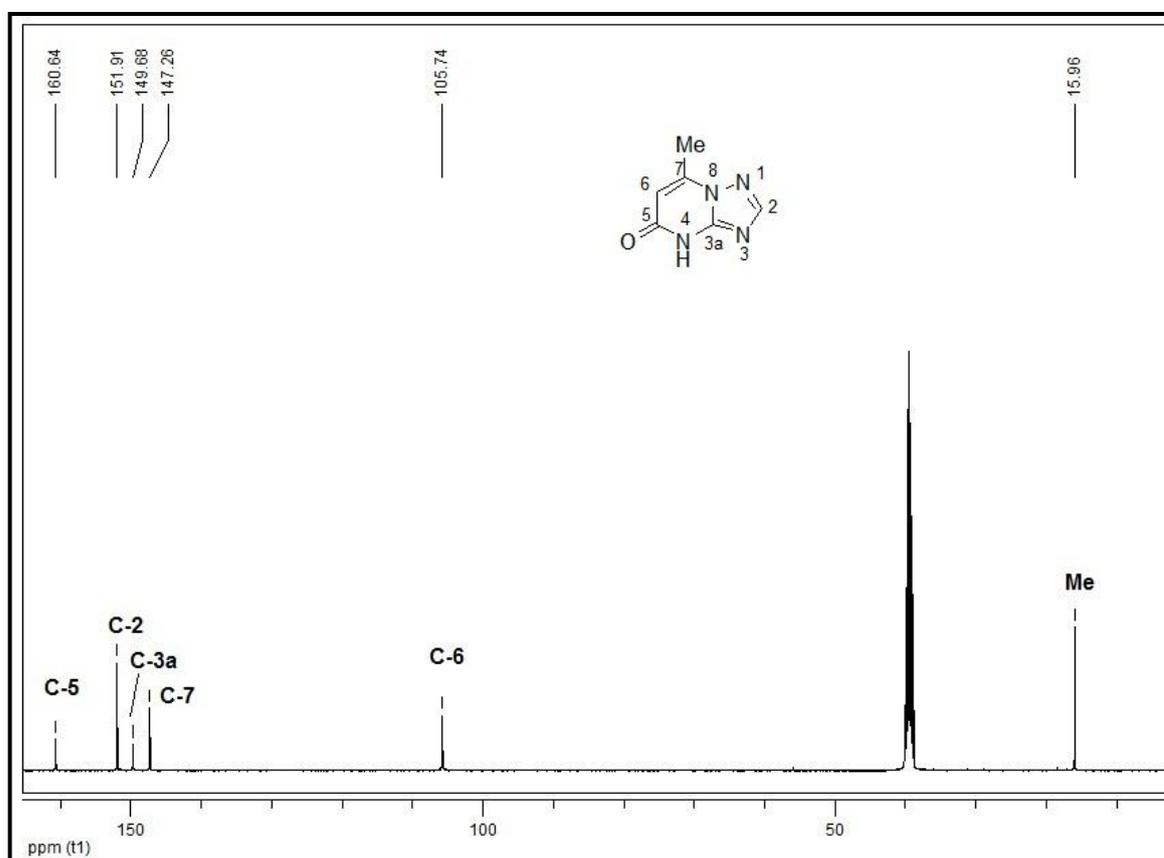


Figura 63: Espectro de ¹³C {¹H} a 100 MHz do composto **7b**, registrado em DMSO-*d*₆

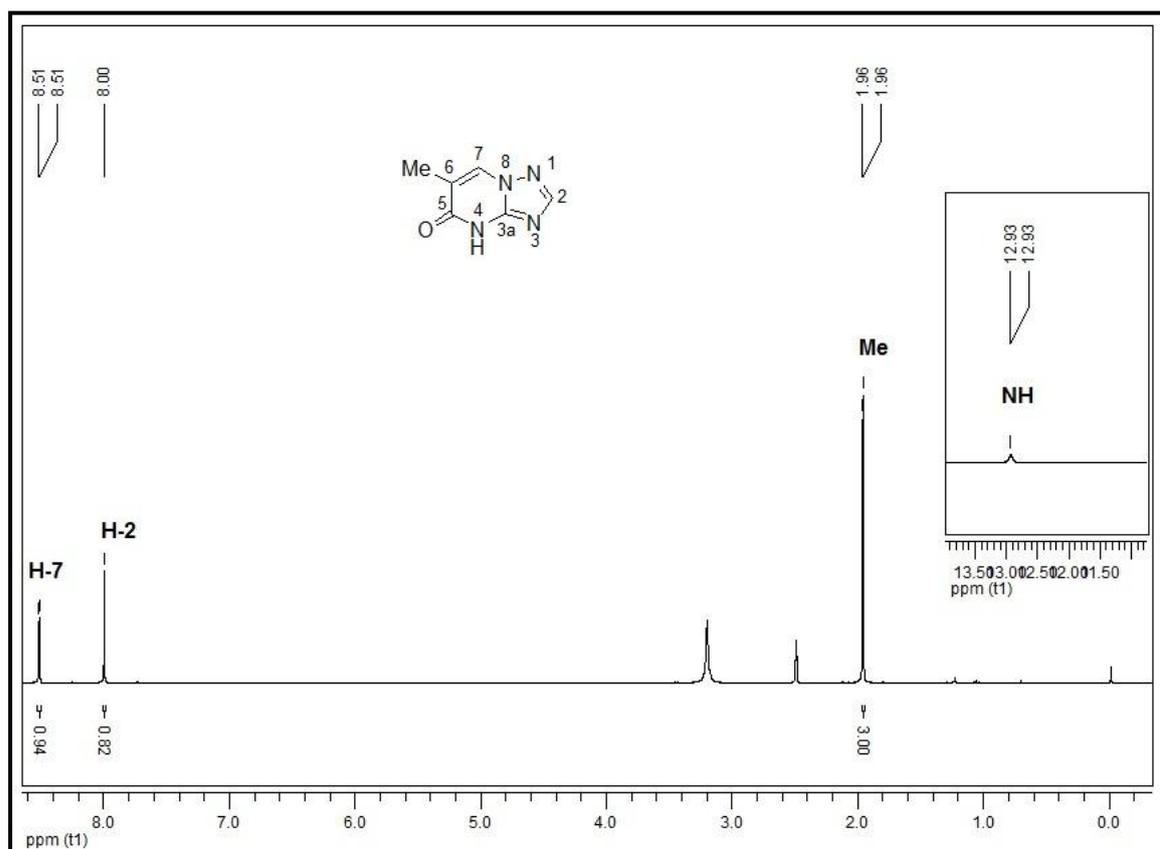


Figura 64: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7c**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

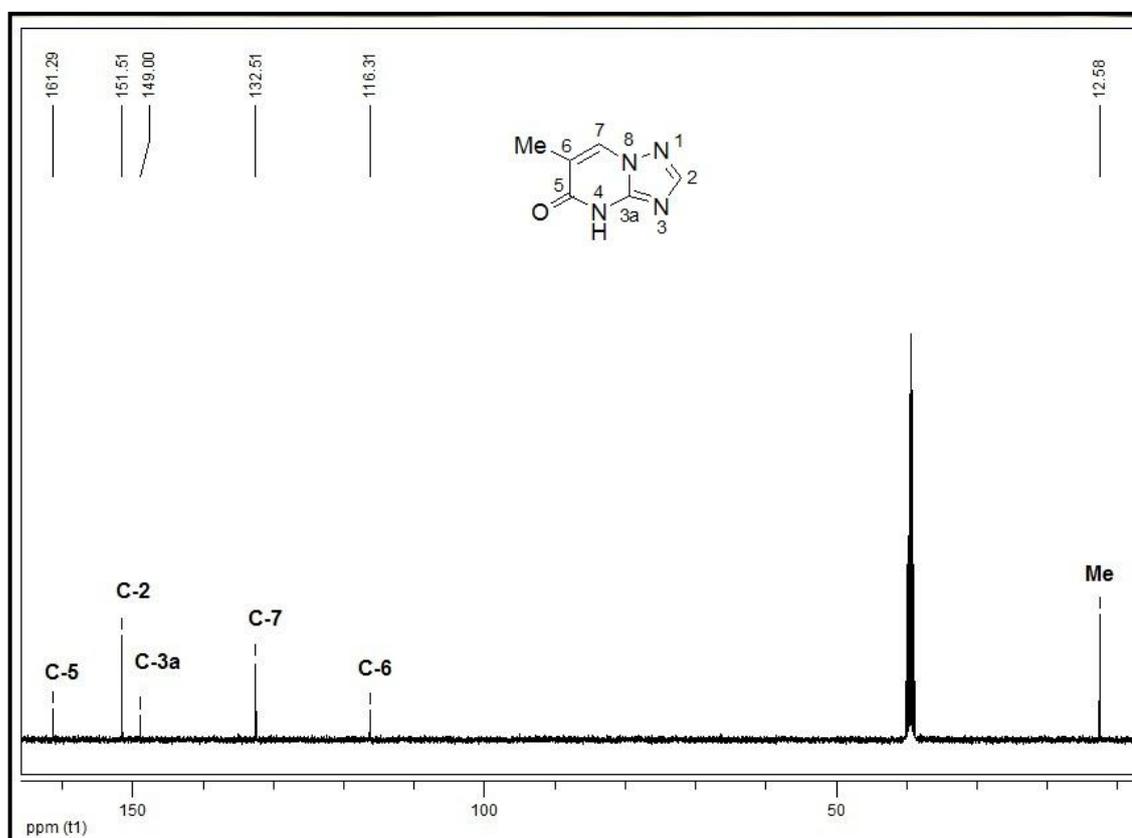


Figura 65: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto **7c**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

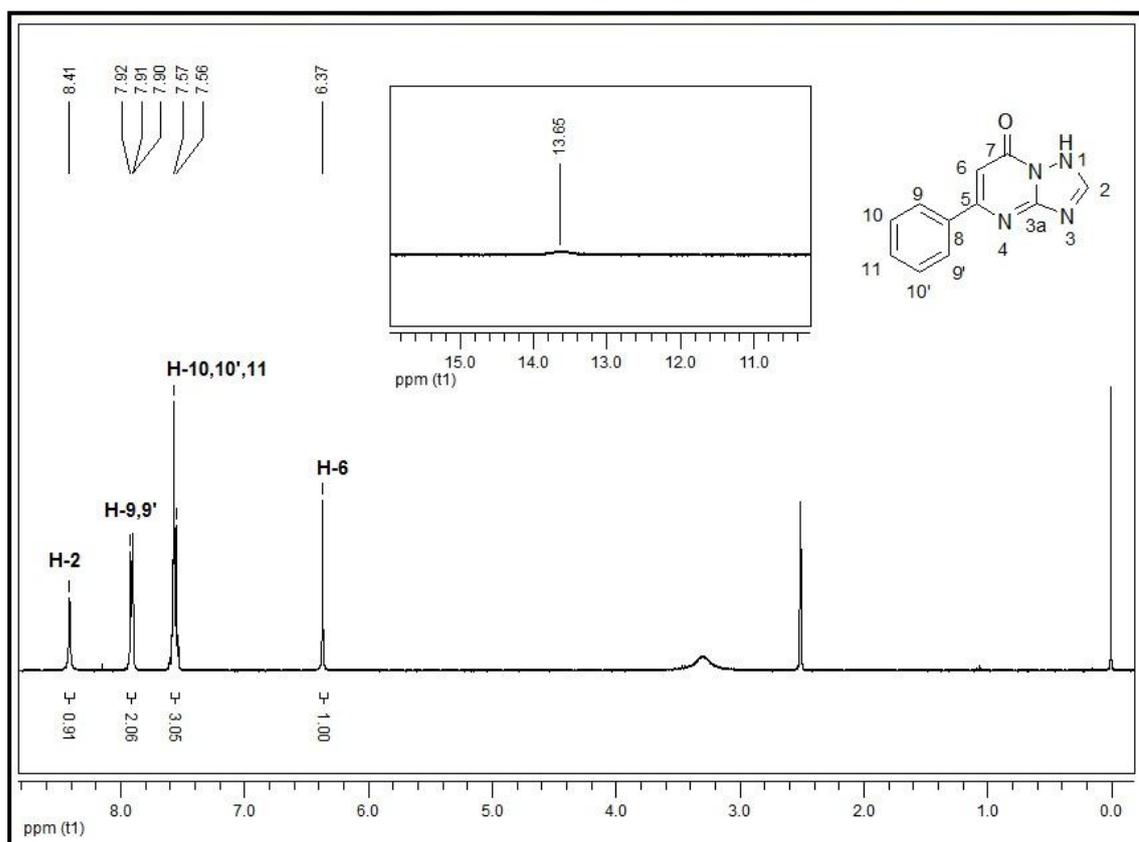


Figura 66: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

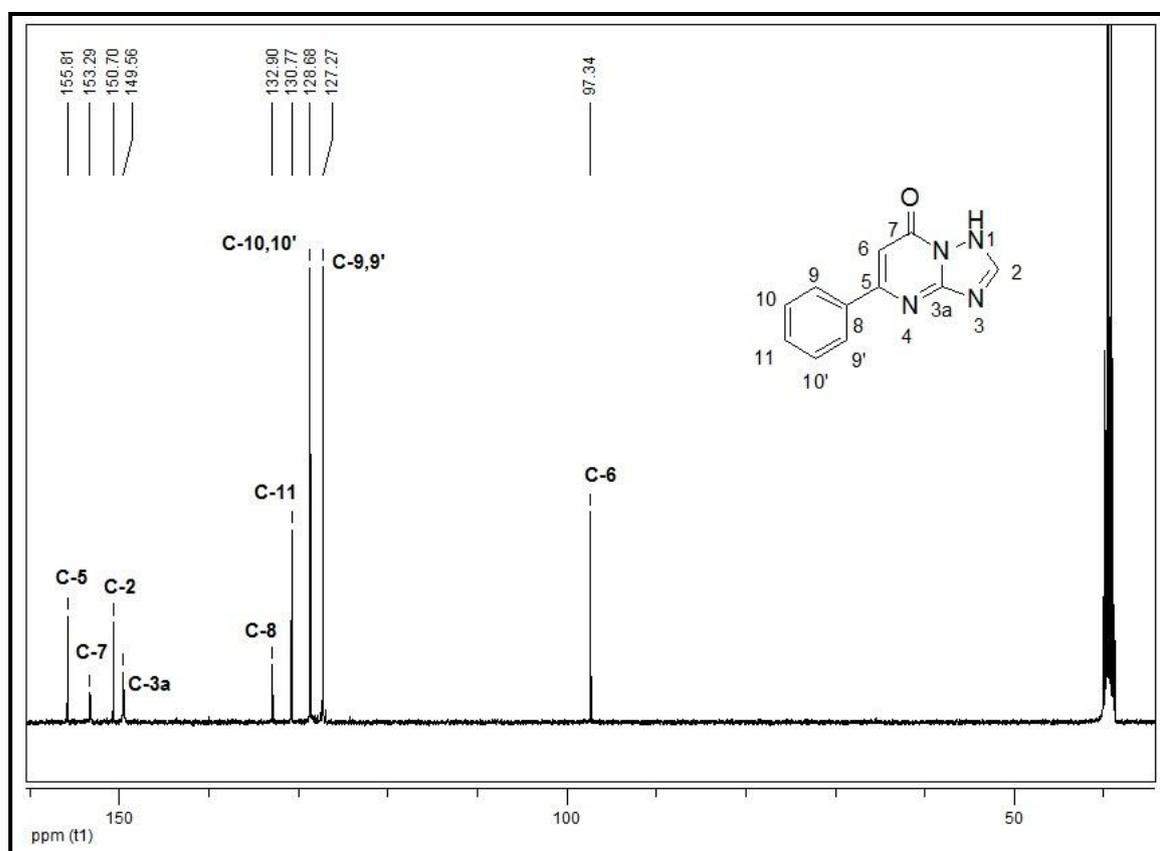


Figura 67: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **7d**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

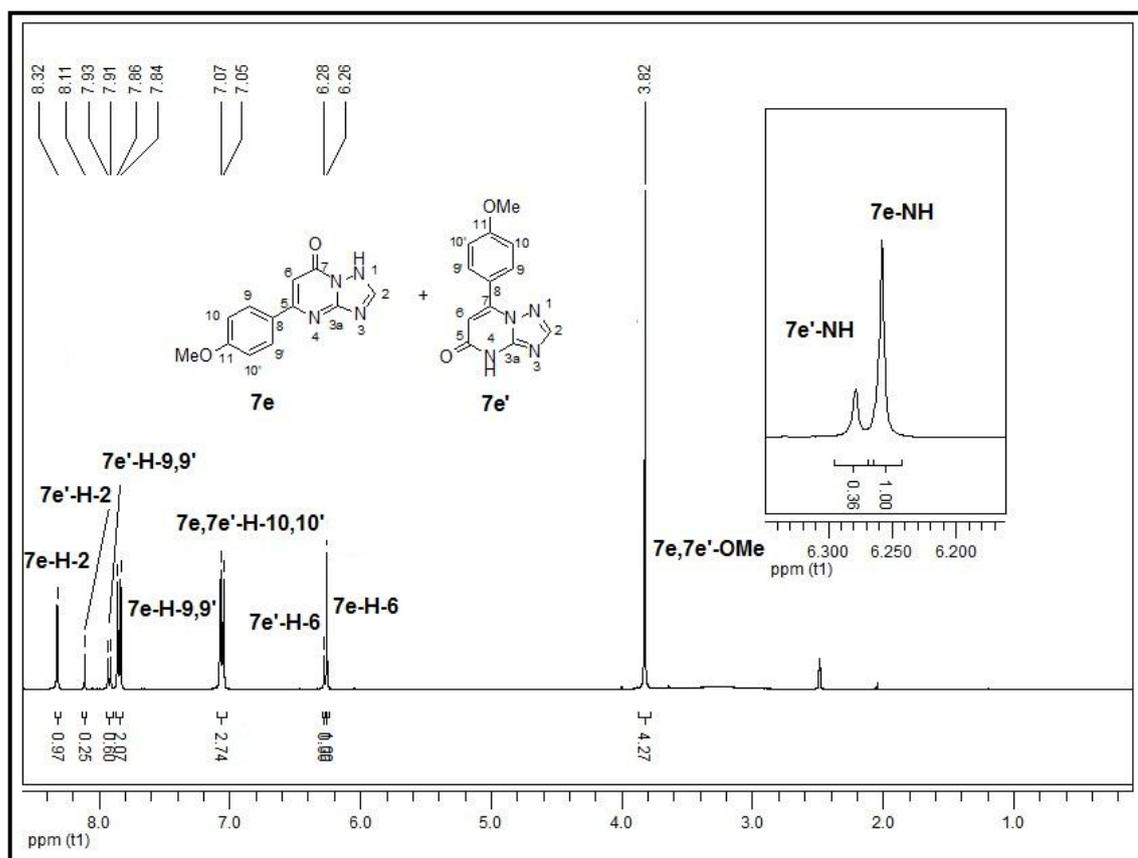


Figura 68: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7e**, registrado em DMSO- d_6

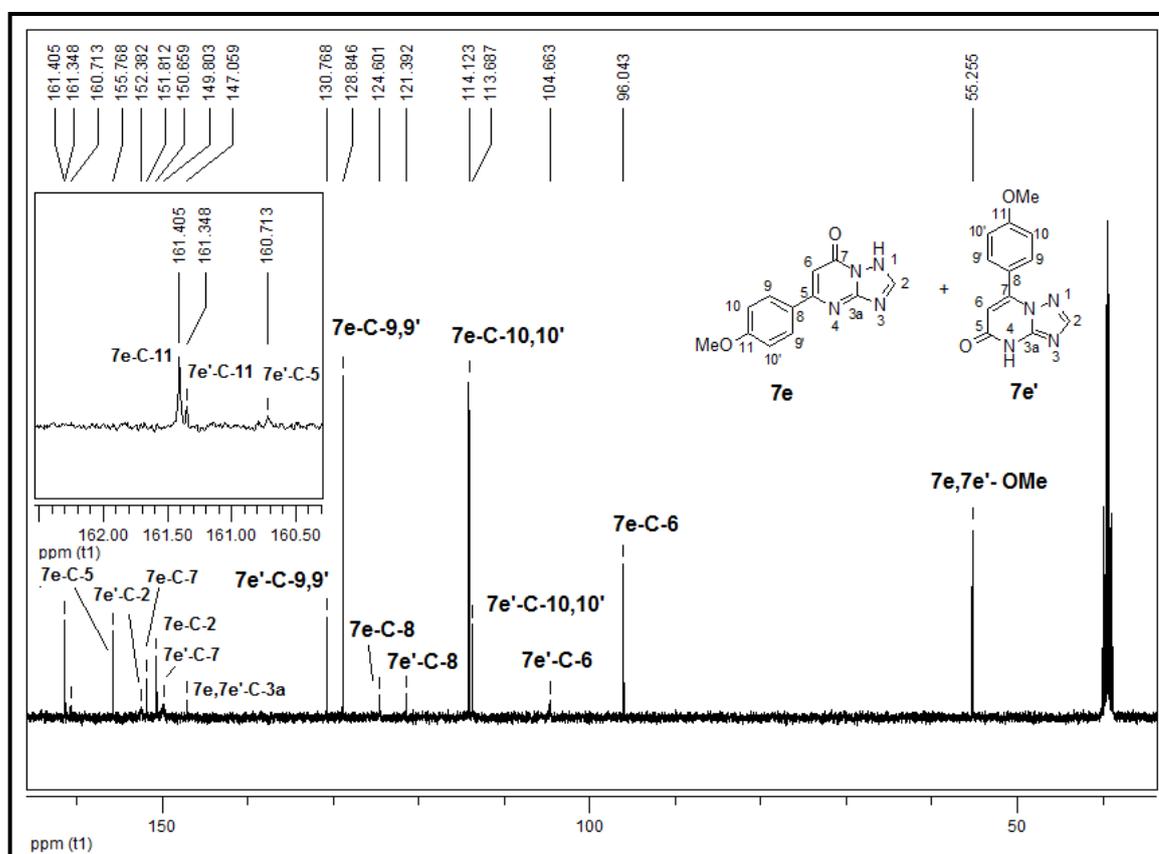


Figura 69: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **7e**, registrado em DMSO- d_6

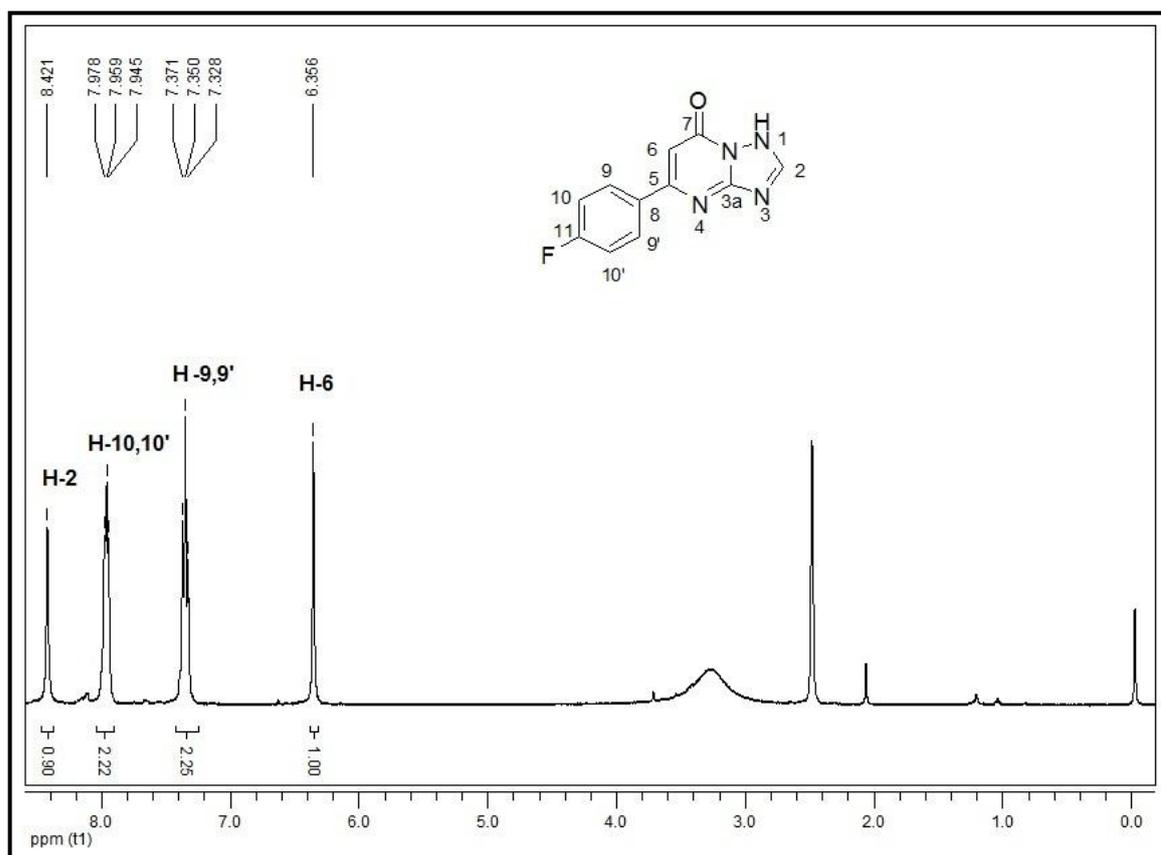


Figura 70: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **7f**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

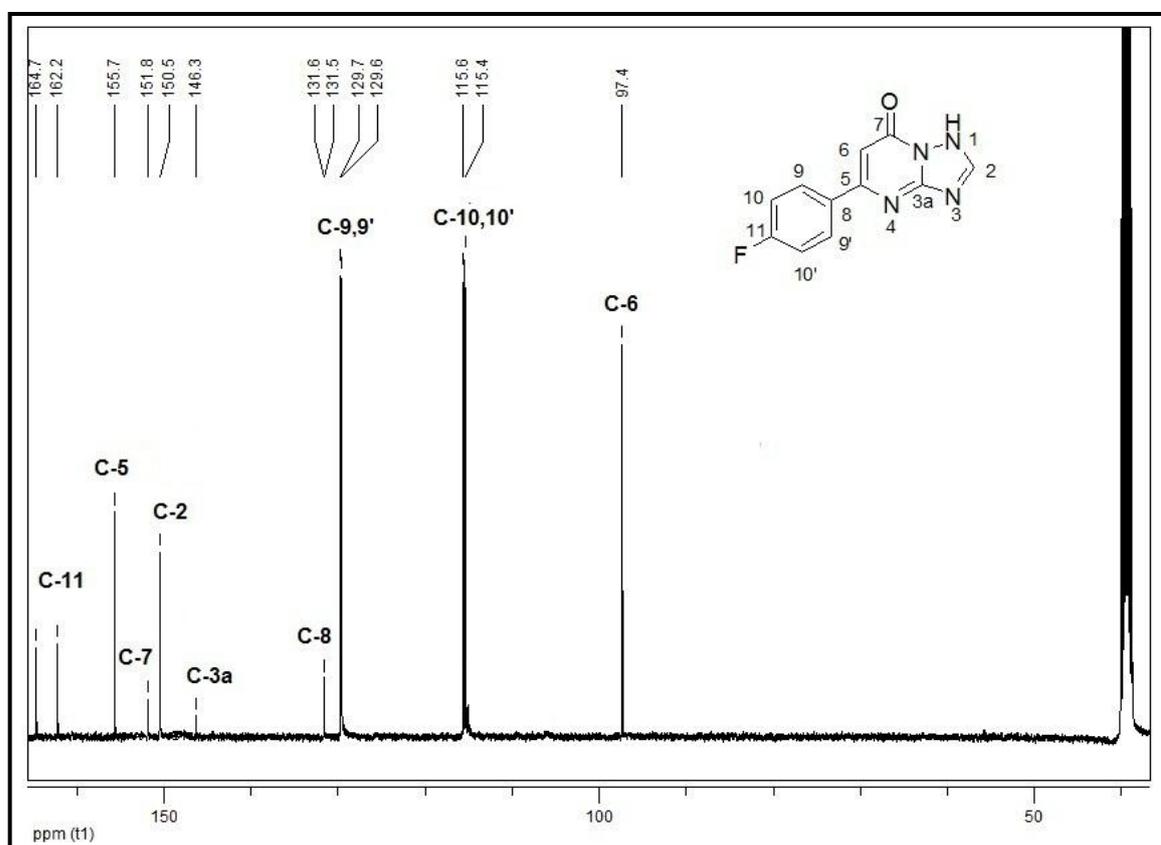


Figura 71: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **7f**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

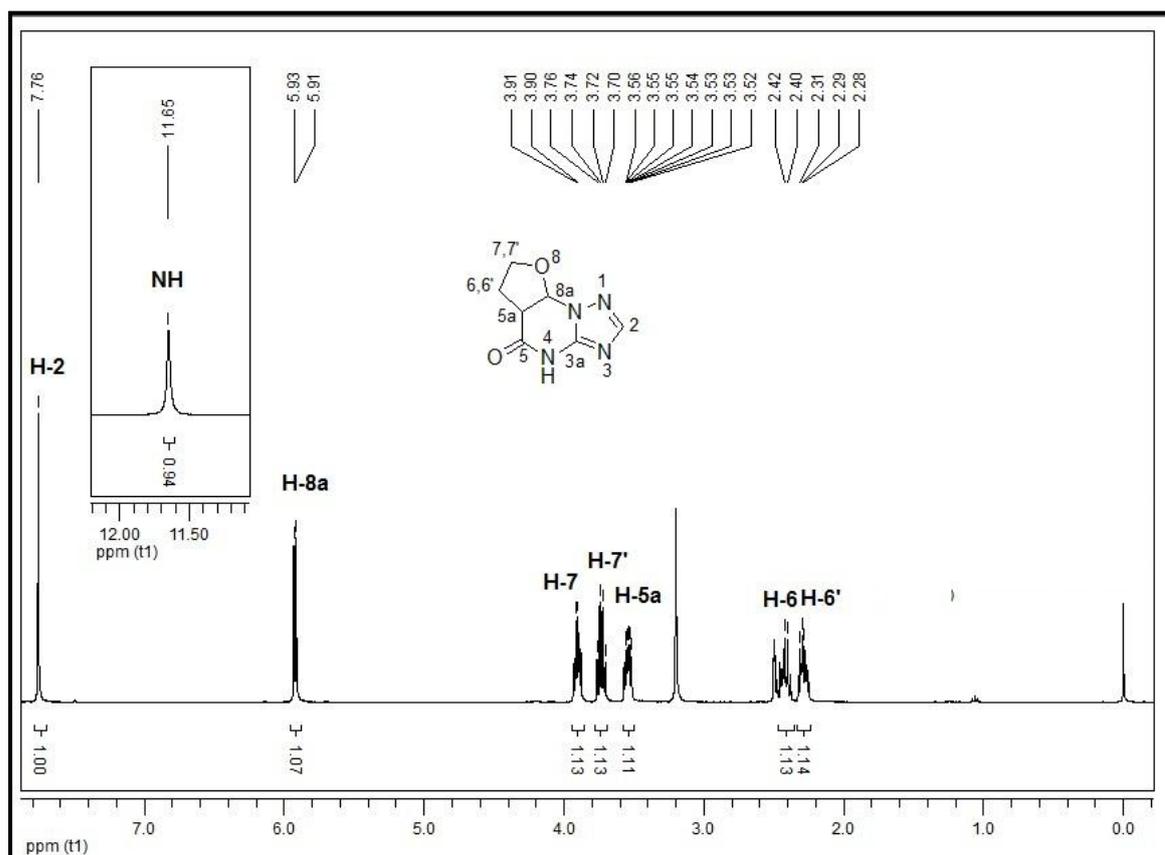


Figura 72: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **8g**, registrado em DMSO-*d*₆

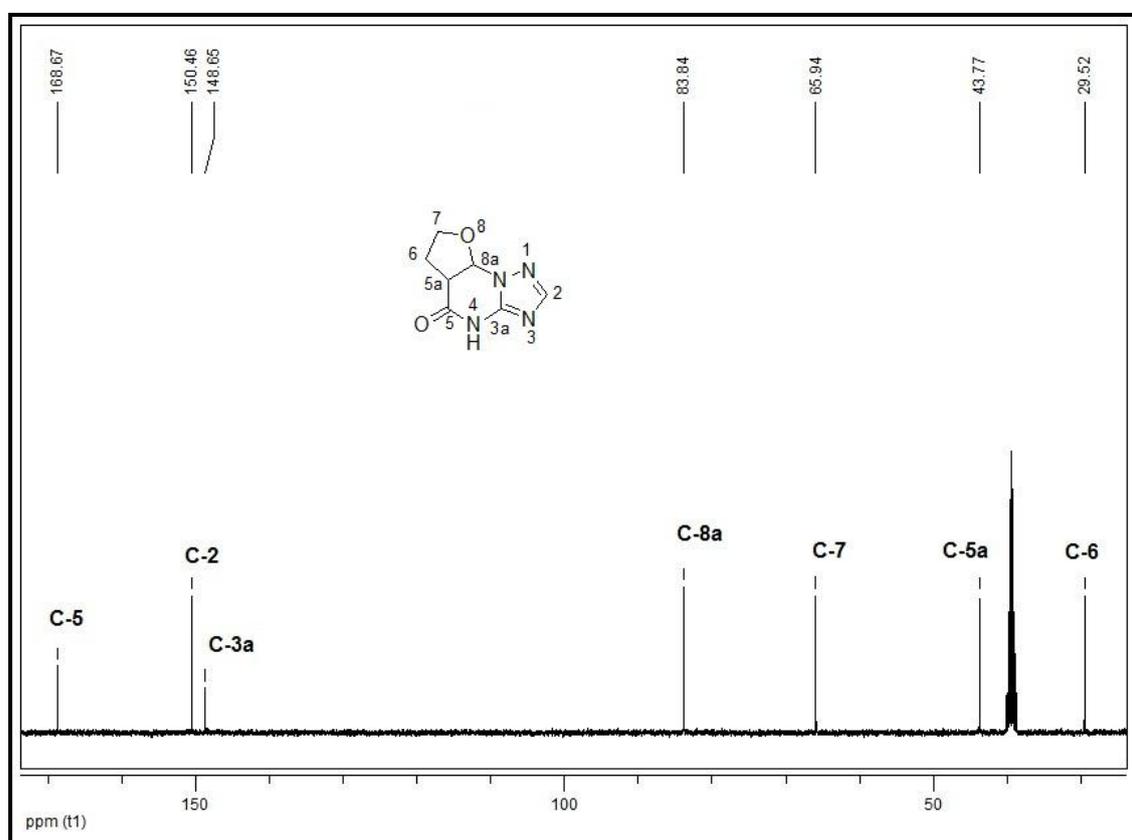


Figura 73: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **8g**, registrado em DMSO-*d*₆

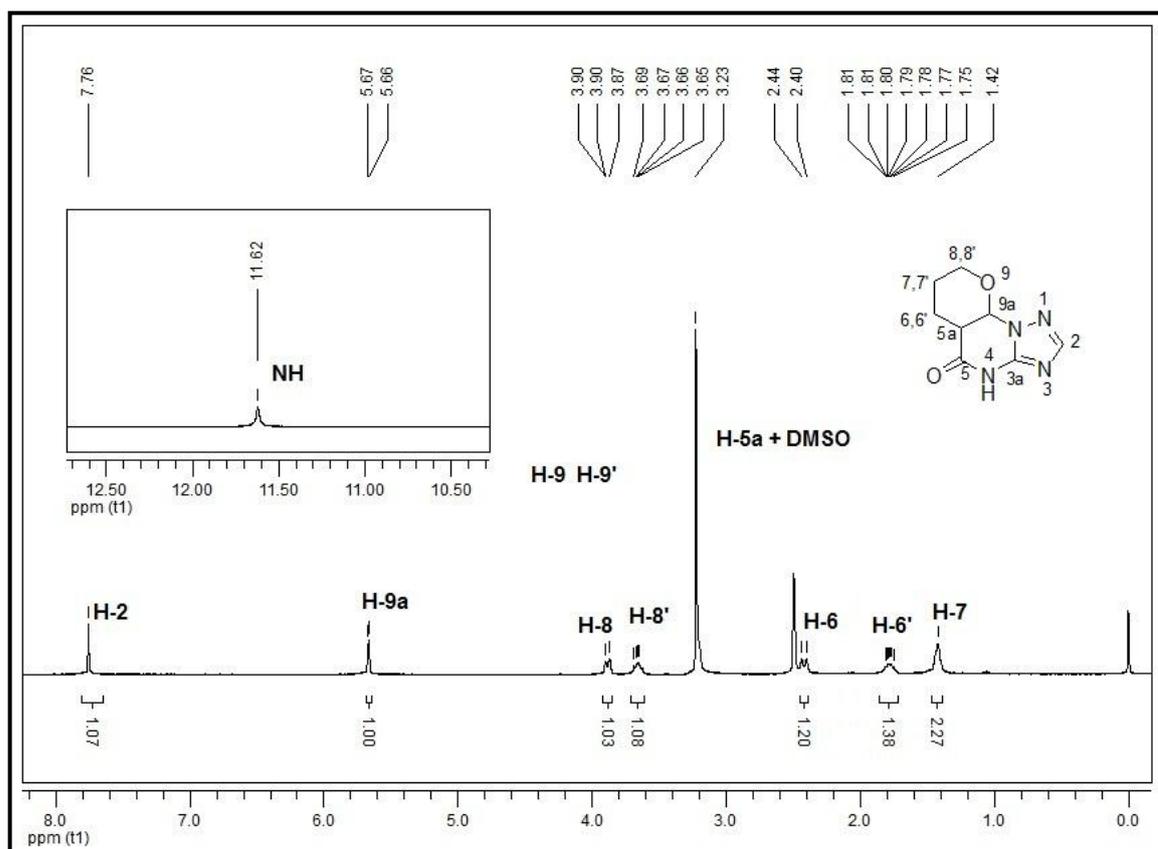


Figura 74: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **8h**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

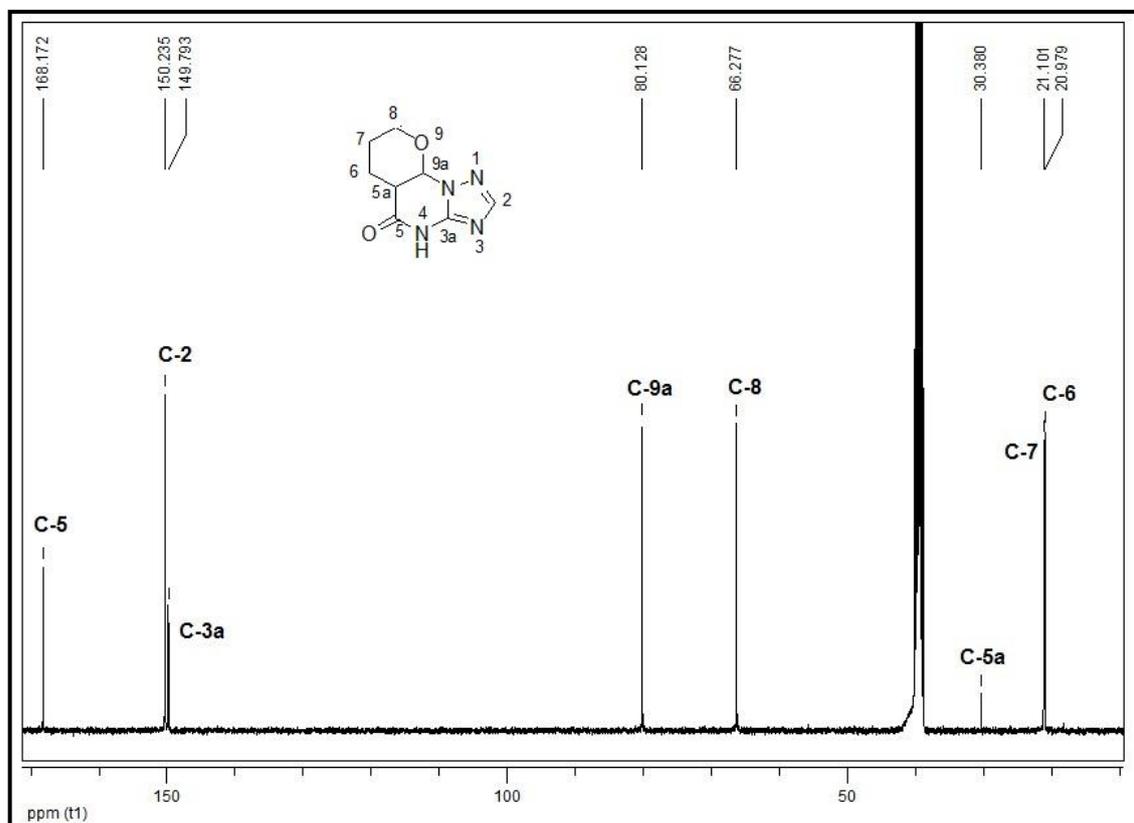


Figura 75: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto **8h**, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

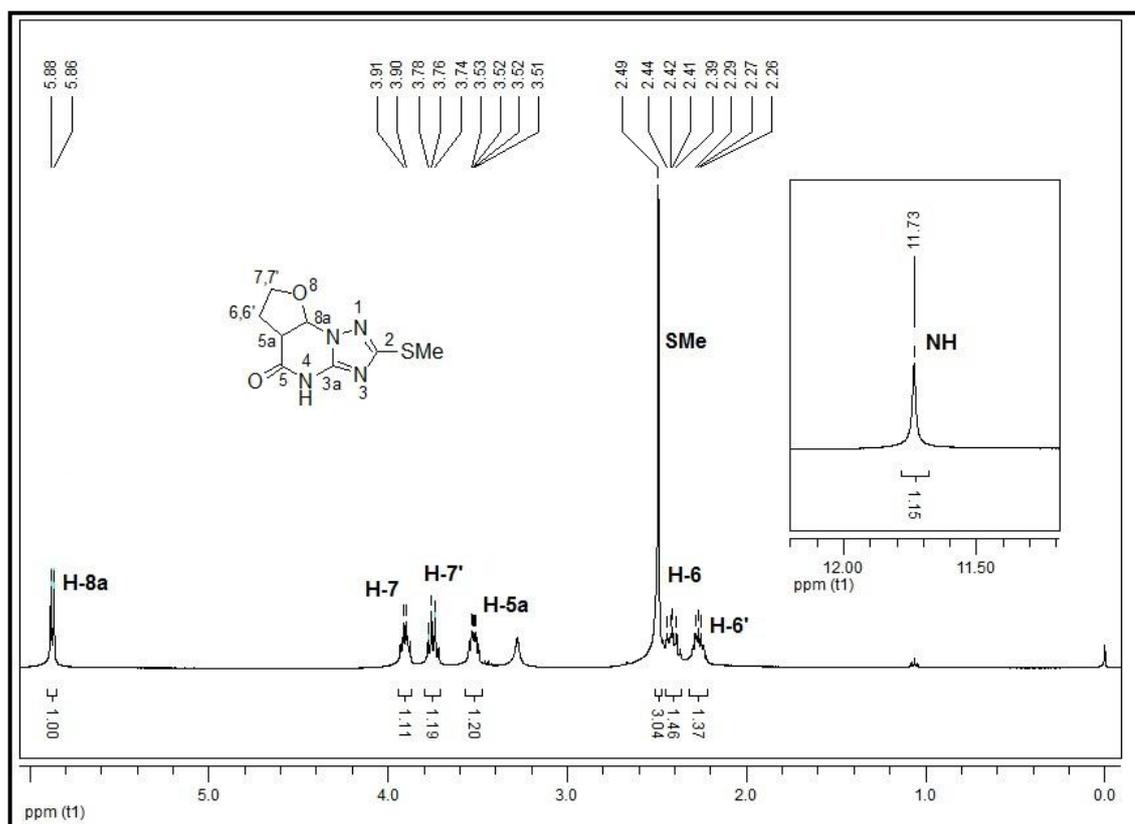


Figura 76: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto **9g**, registrado em DMSO-*d*₆

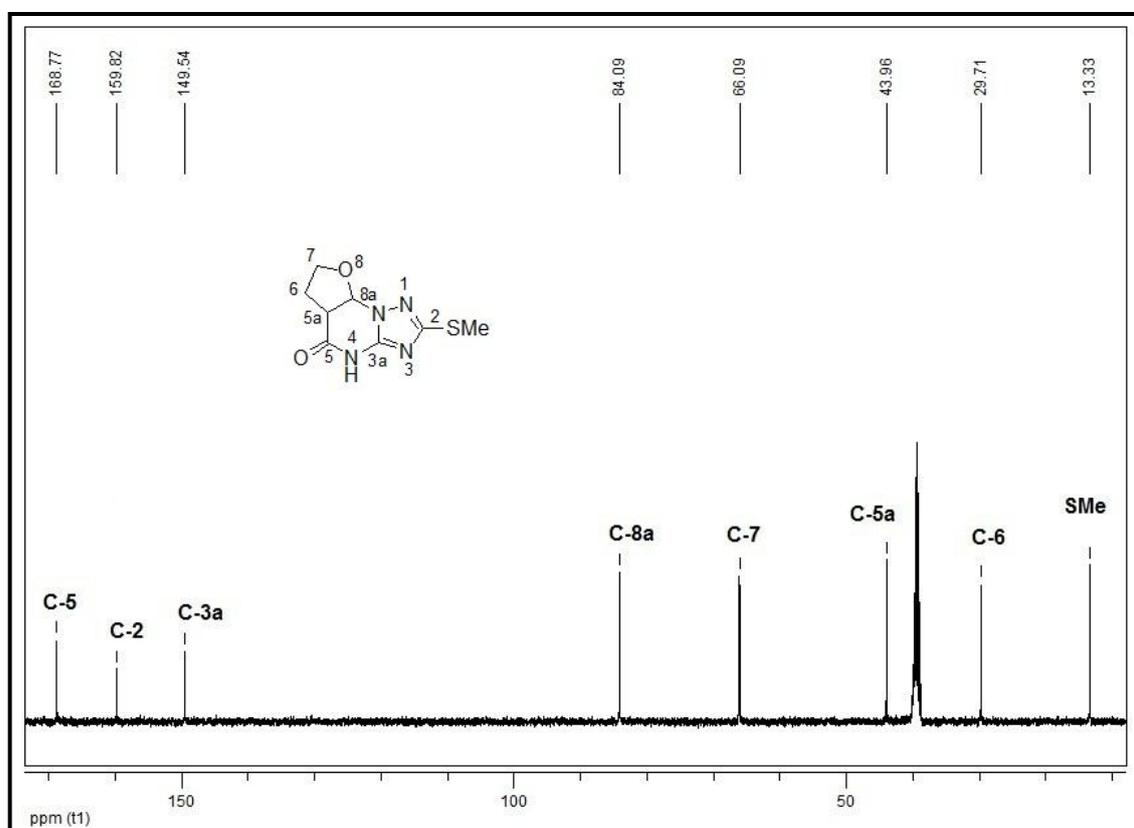


Figura 77: Espectro de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **9g**, registrado em DMSO-*d*₆

ANEXO 4- Espectros de Hidrogênio e Carbono-13 para os compostos derivatizados

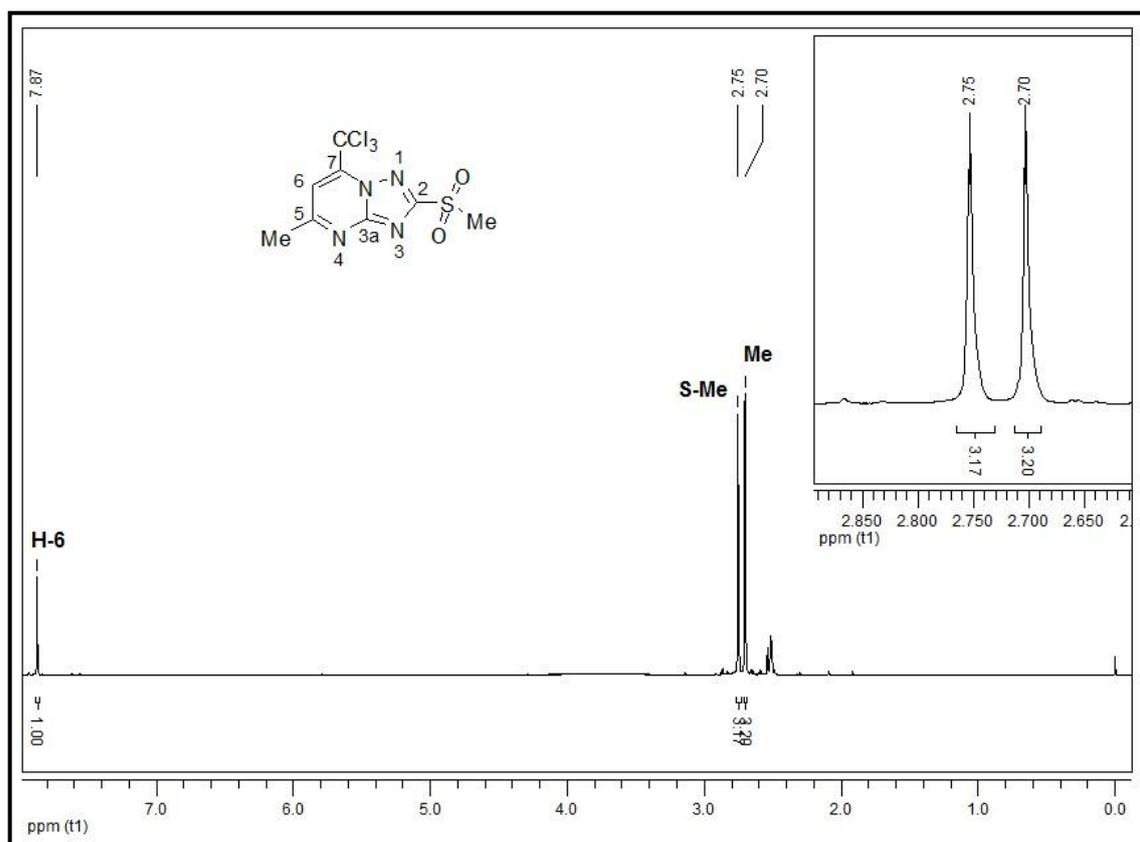


Figura 78: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 10, registrado em DMSO- d_6

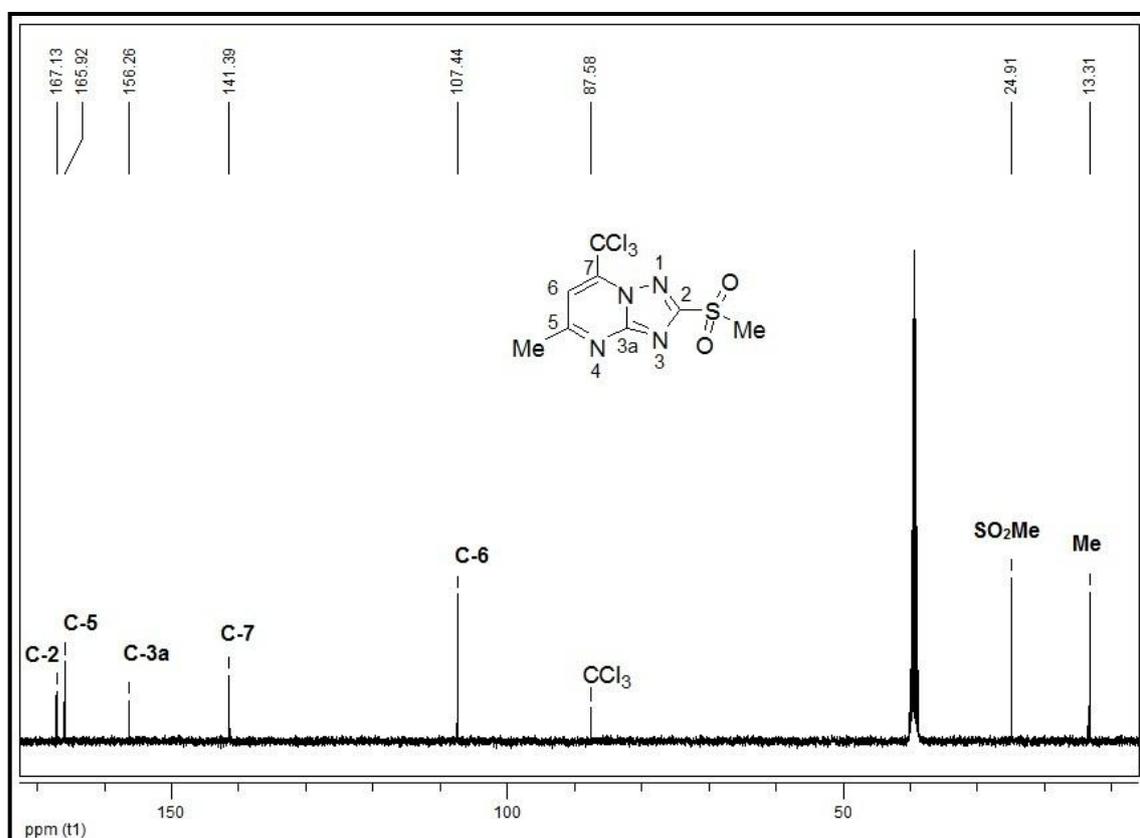


Figura 79: Espectro de ^{13}C (^1H) a 100 MHz do composto 10, registrado em DMSO- d_6

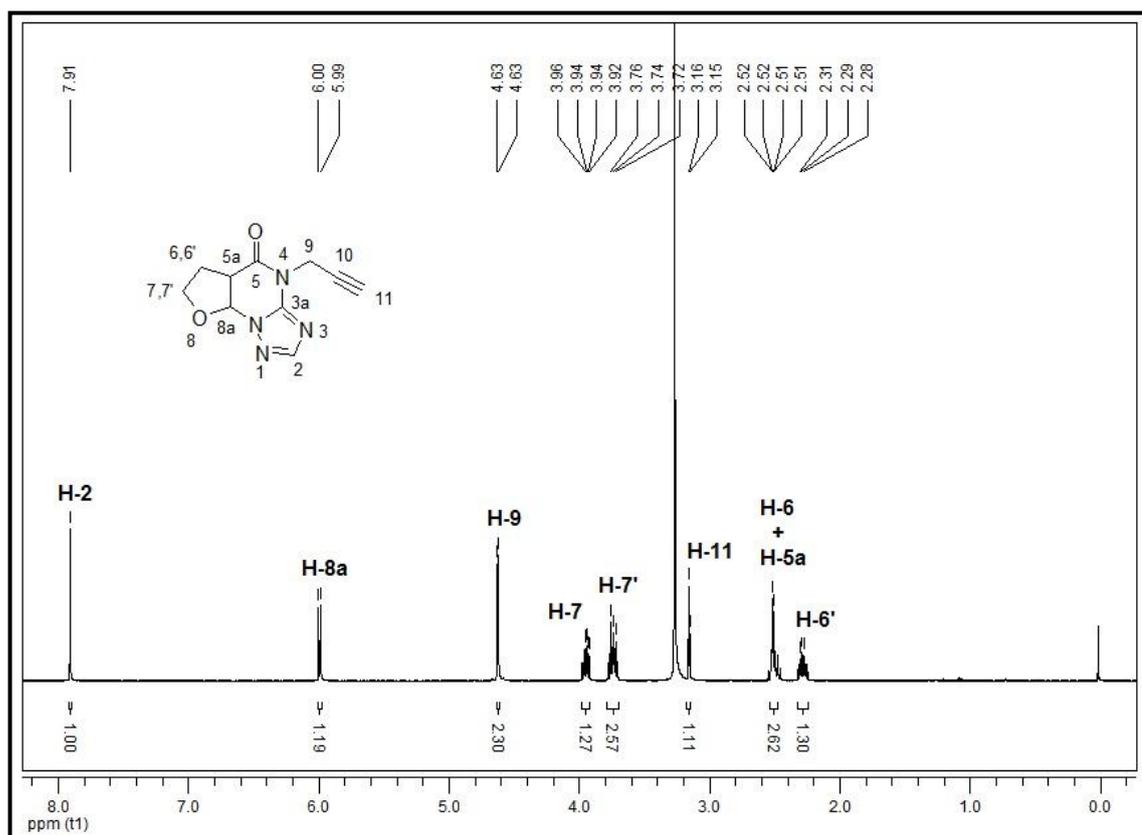


Figura 80: Espectro de ^1H a 400 MHz do composto 11, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

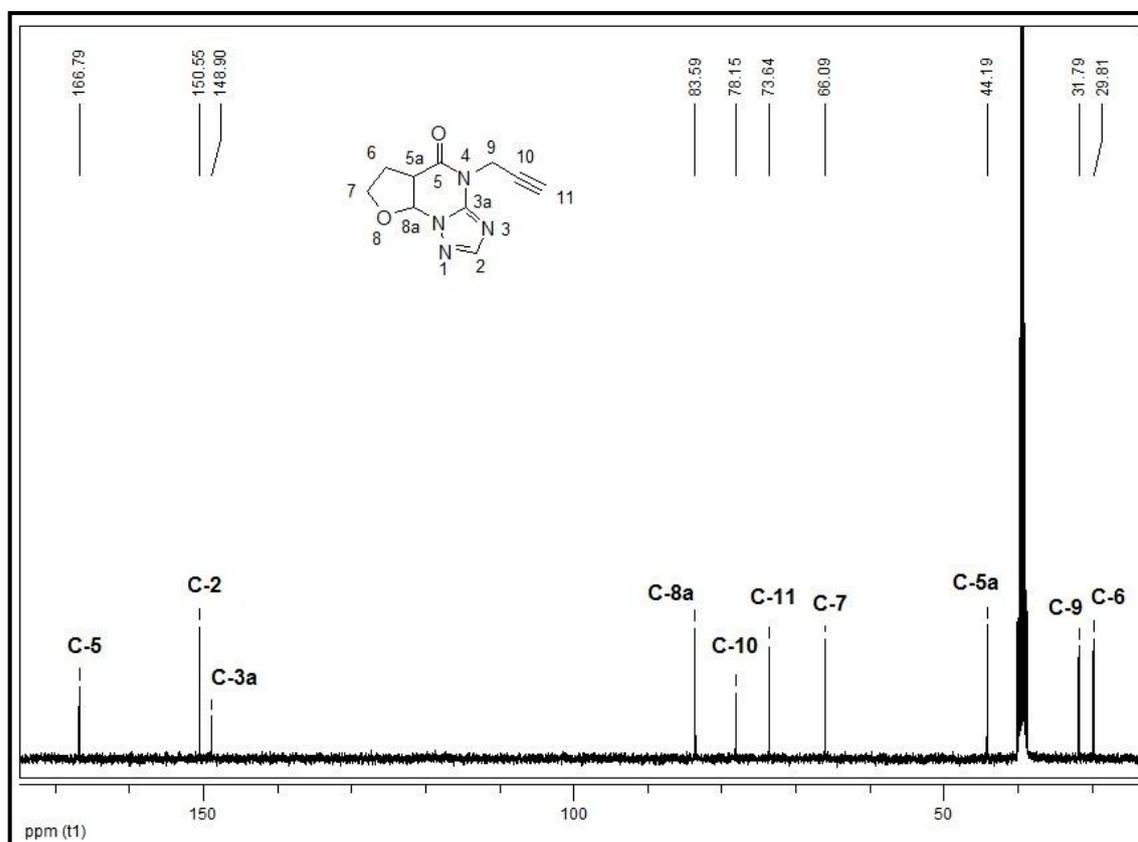


Figura 81: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 11, registrado em $\text{DMSO-}d_6$

ANEXO 5- Espectros de Duas dimensões (COSY, HMQC, HMBC) dos compostos 5d e 8g

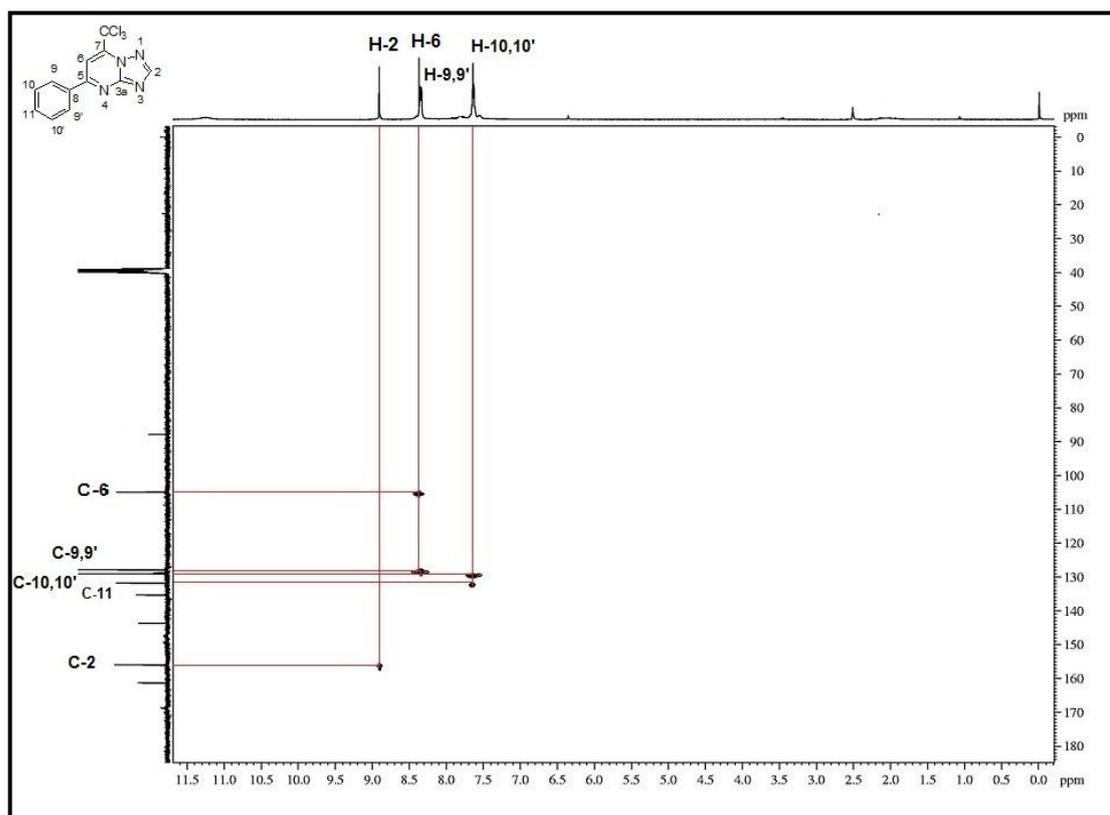


Figura 82: Espectro HMQC do composto 5d

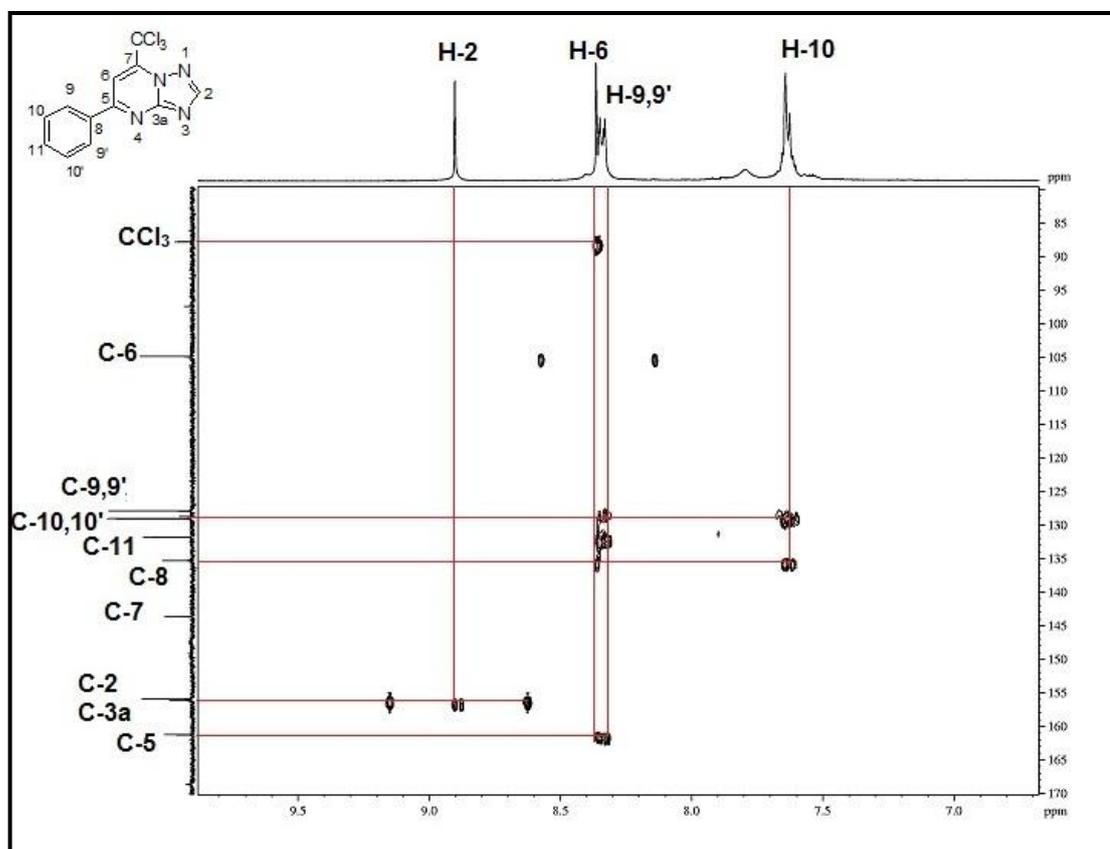


Figura 83: Espectro HMBC do composto 5d

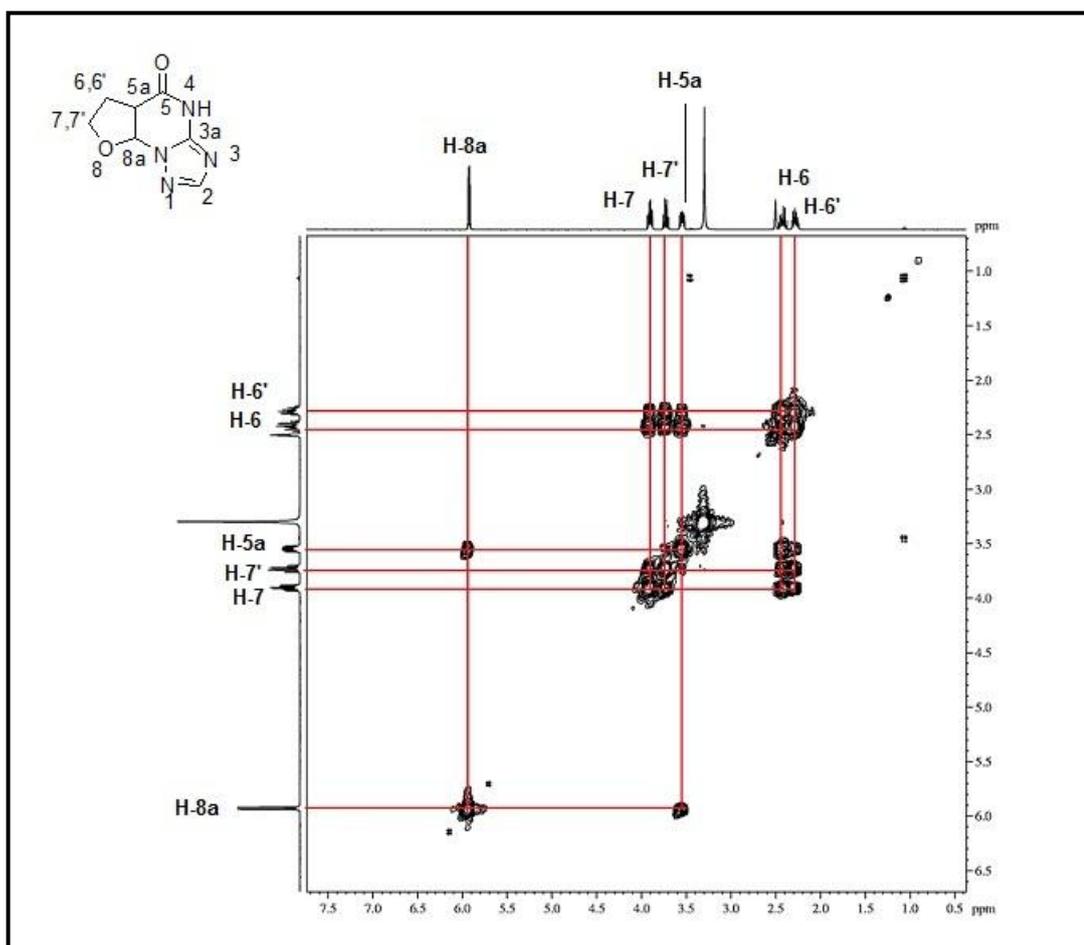


Figura 84: Espectro COSY do composto 8g

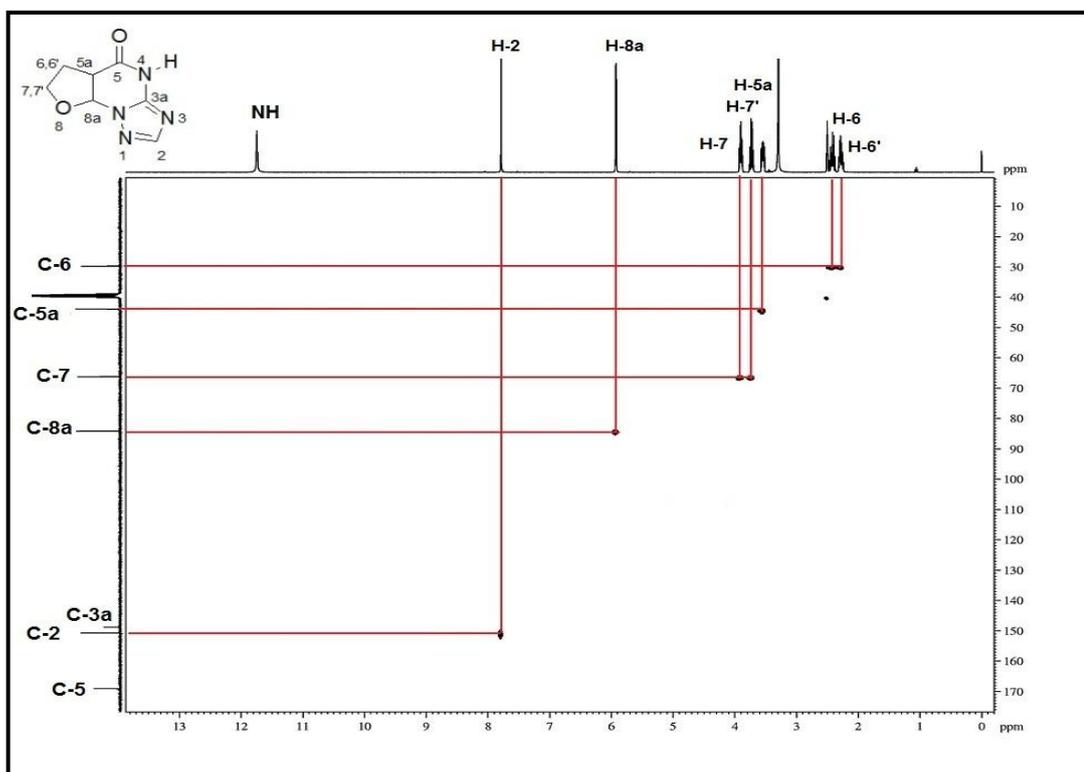


Figura 85: Espectro HMQC do composto 8g

ANEXO 6- Espectros de Massas para os compostos sintetizados (5a–e, 6a–f, 8g–h, 9g)

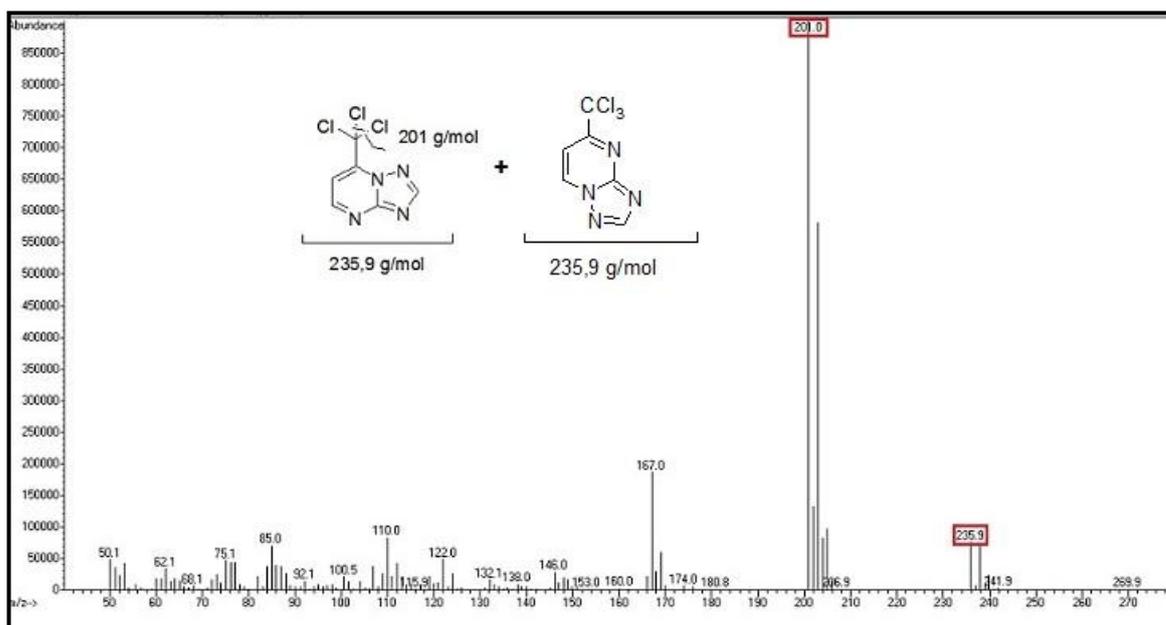


Figura 86: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5a e 5a'

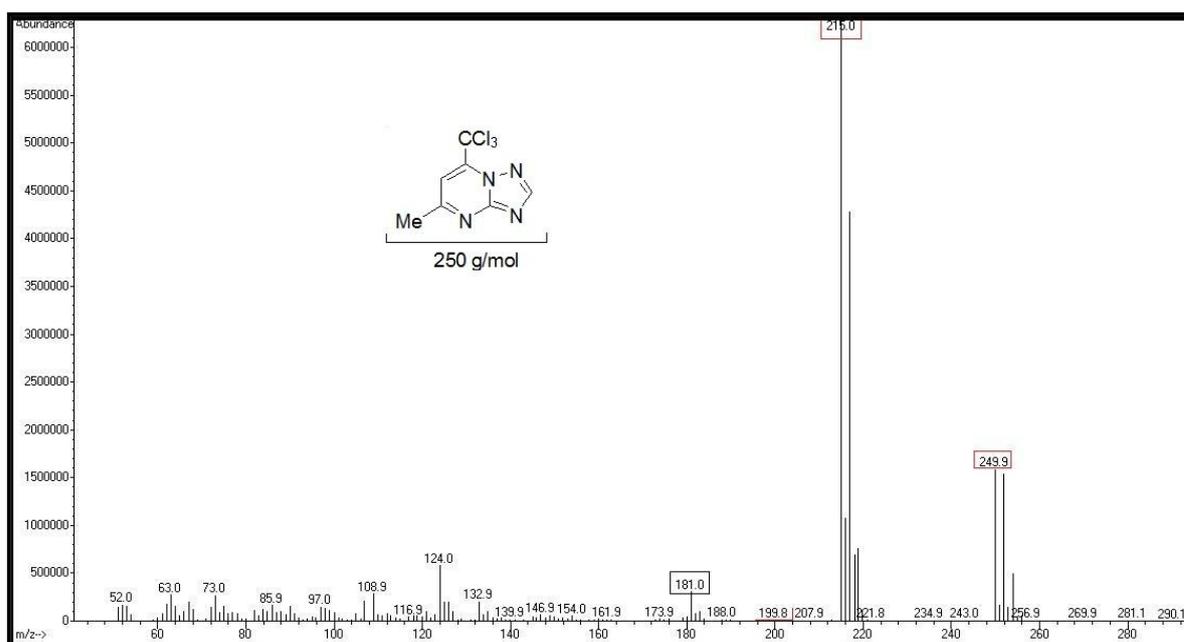


Figura 87: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5b

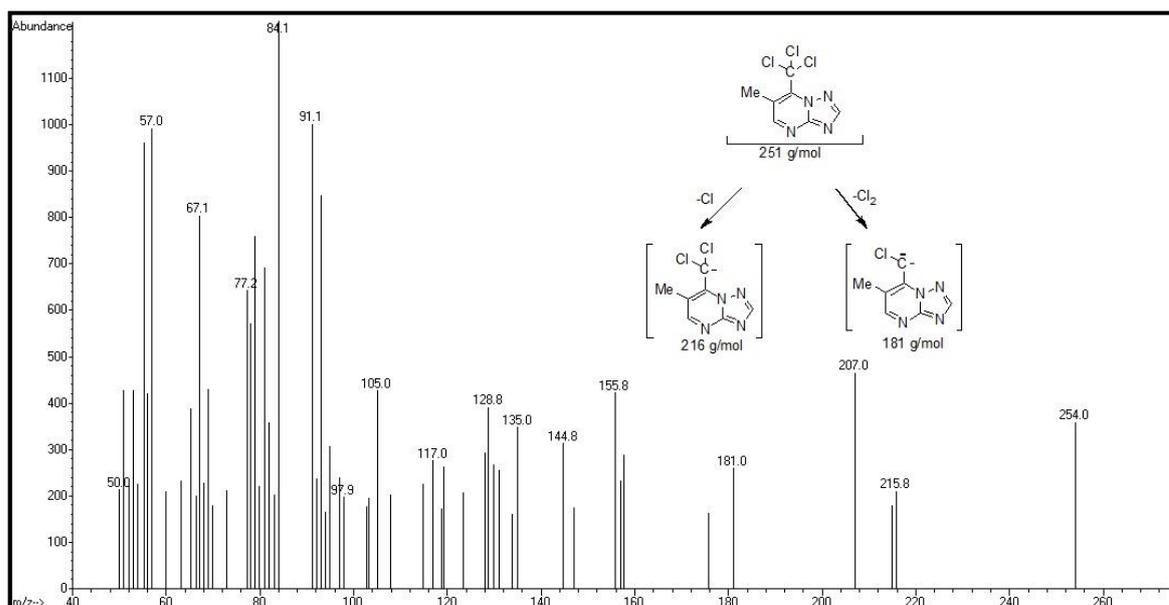


Figura 88: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5c

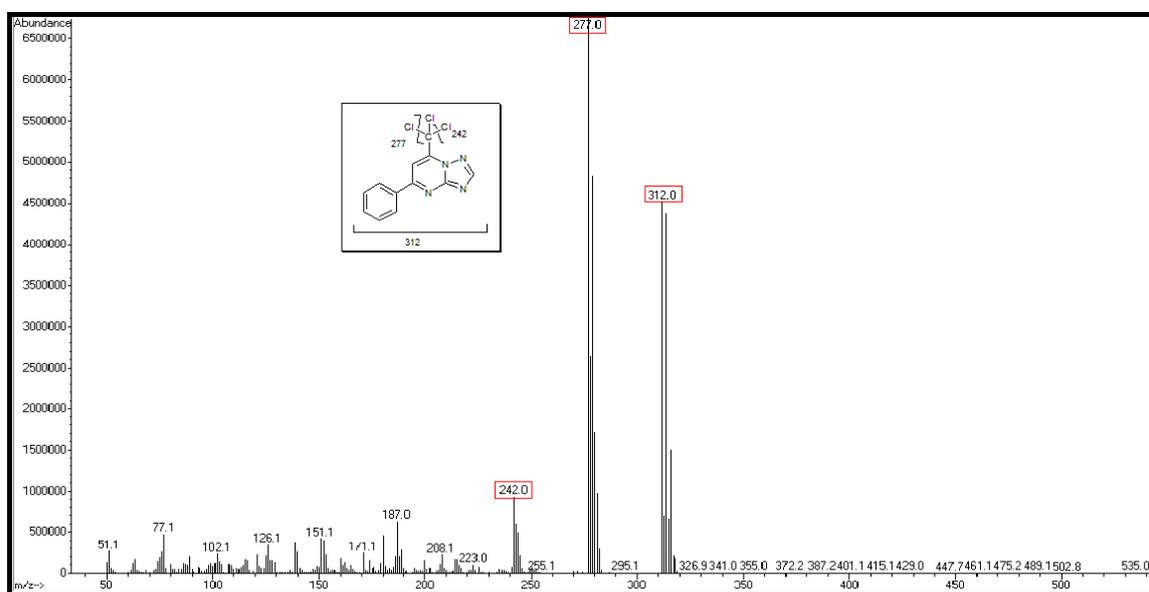


Figura 89: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5d

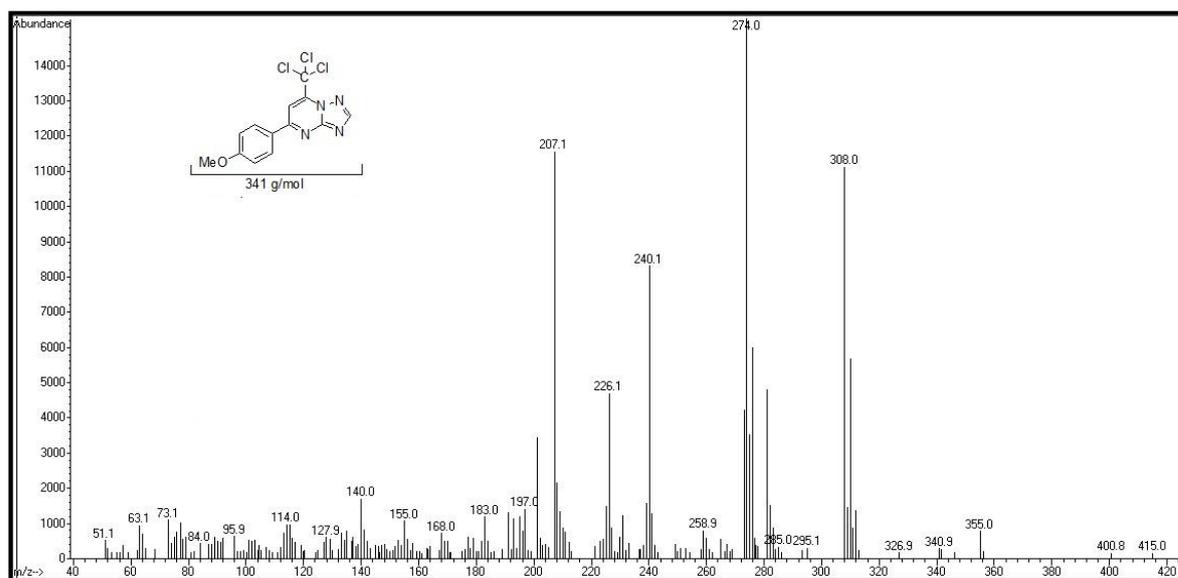


Figura 90: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 5e

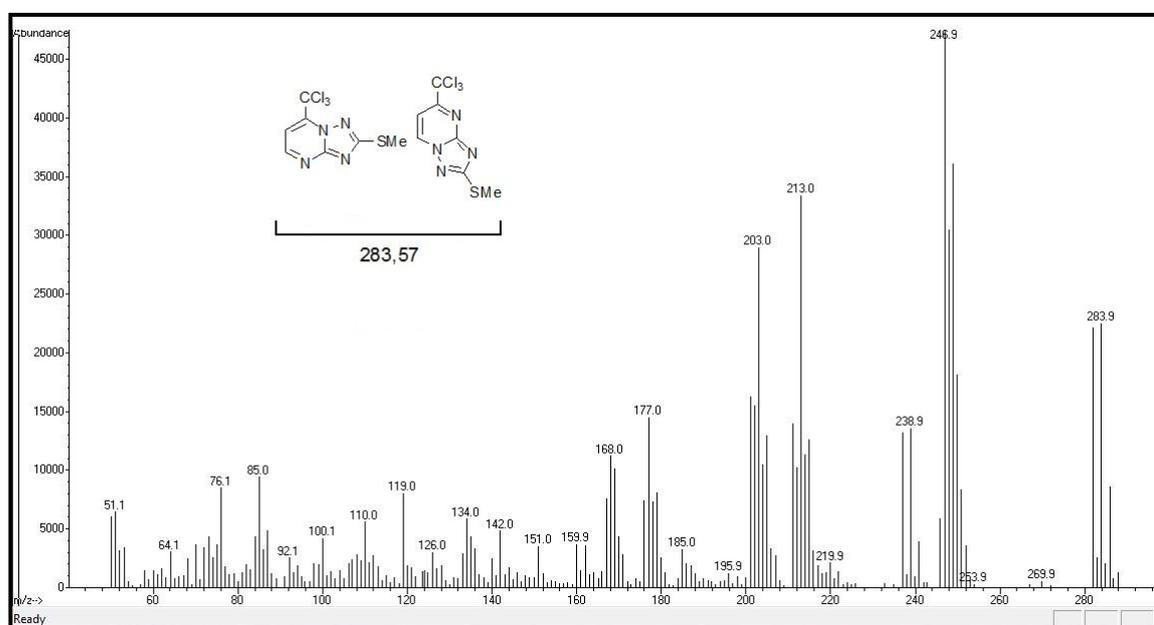


Figura 91: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6a e 6a'

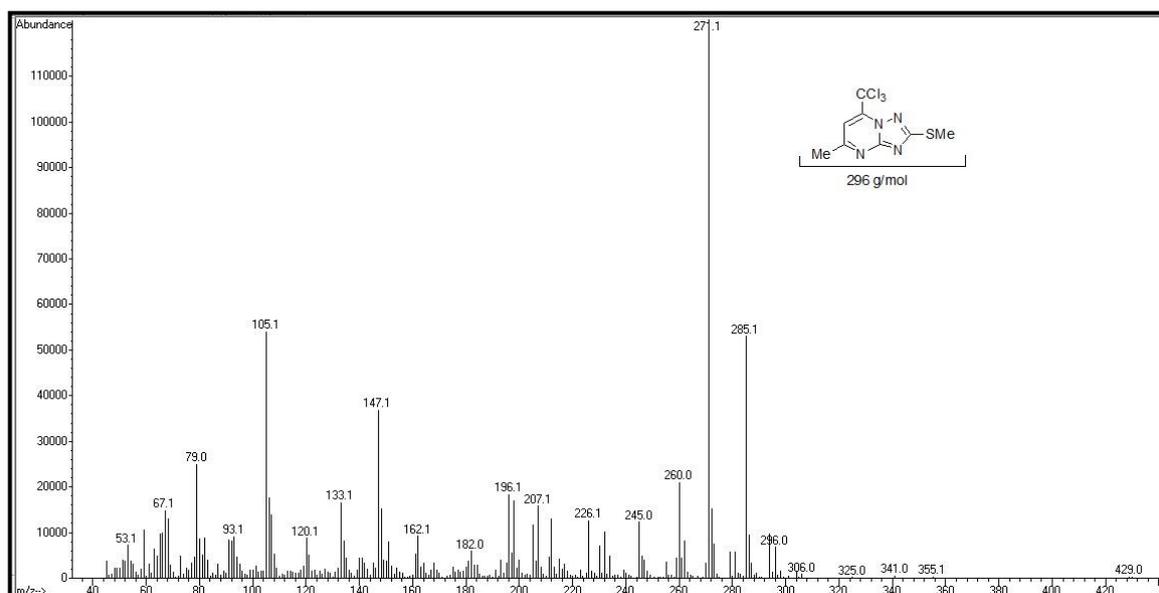


Figura 92: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **6b**

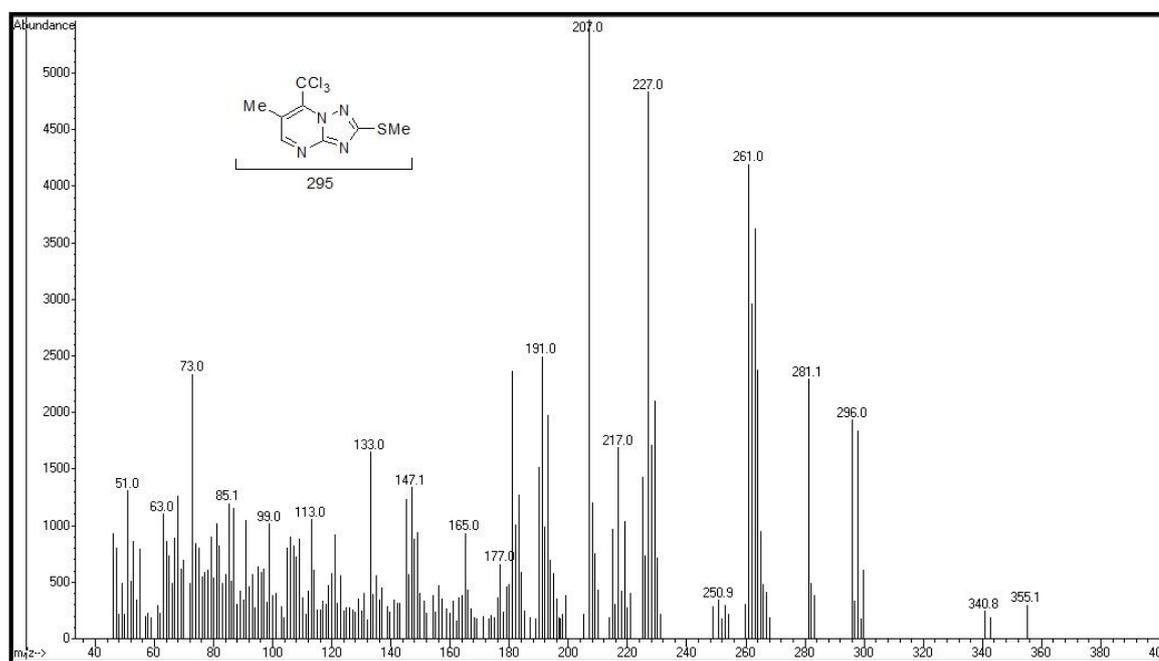


Figura 93: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **6c**

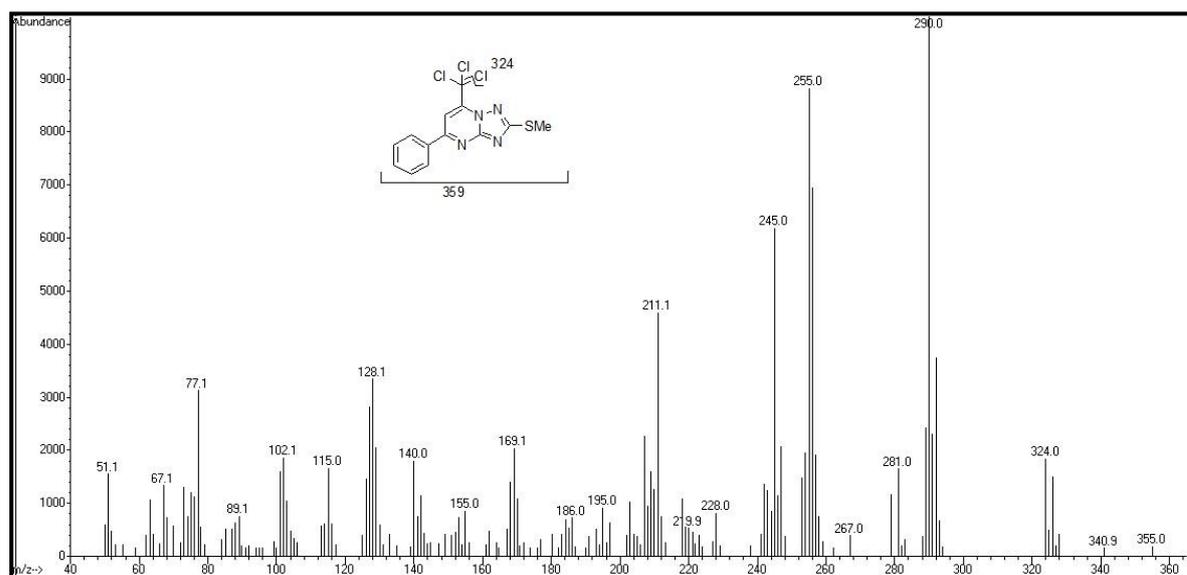


Figura 94: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **6d**

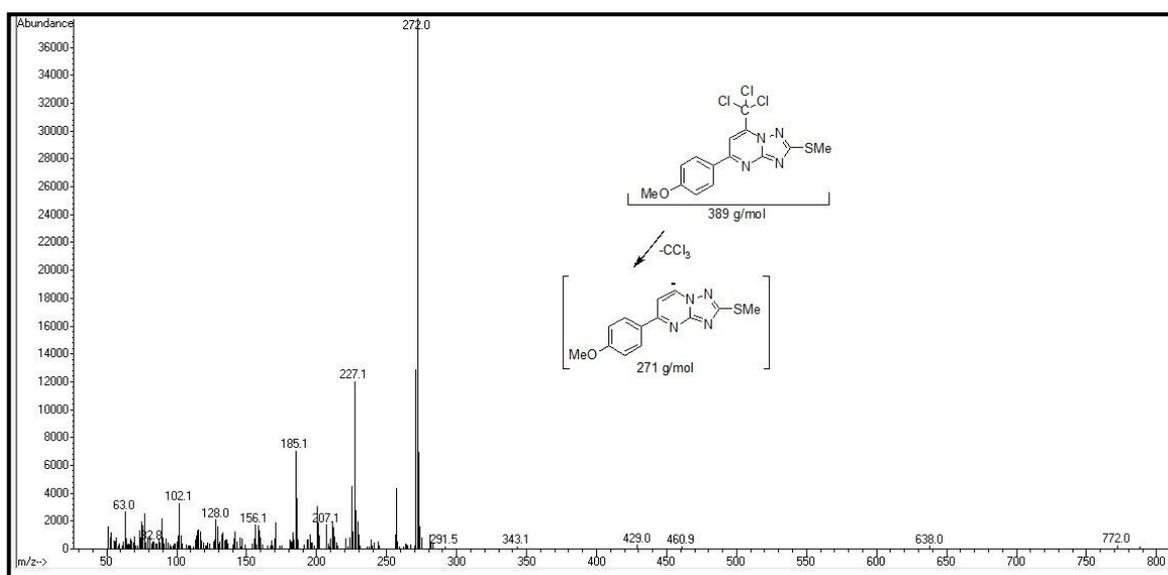


Figura 95: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **6e**

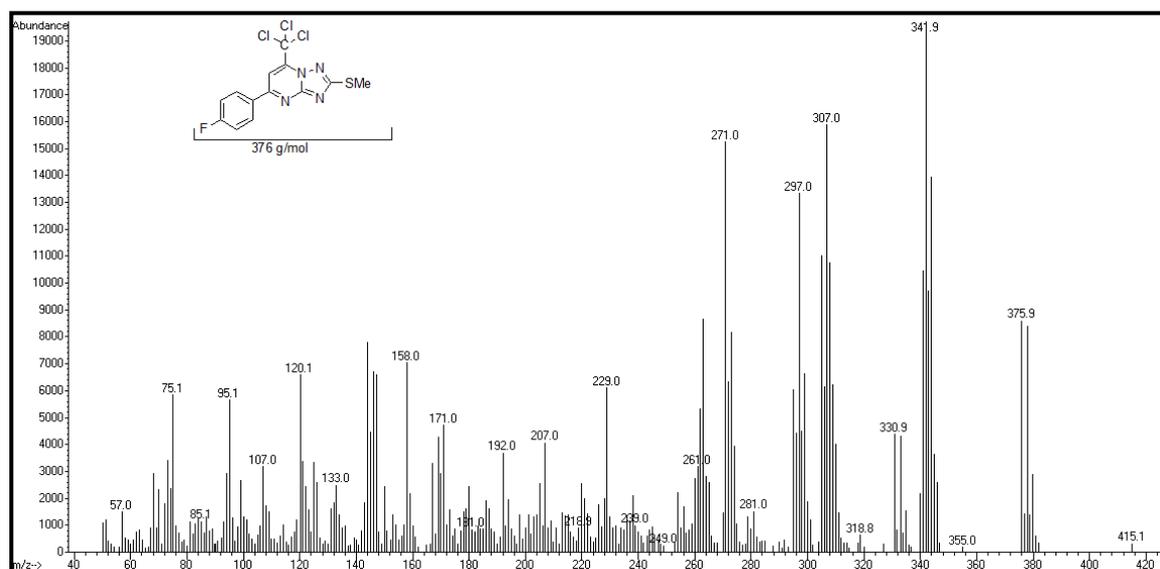


Figura 96: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 6f

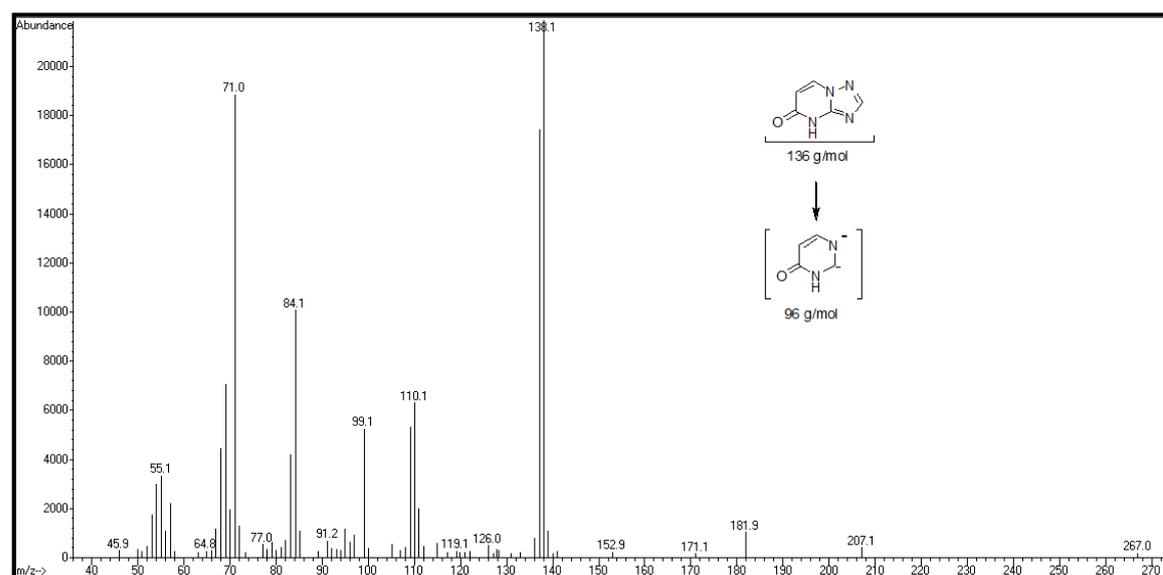


Figura 97: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7a

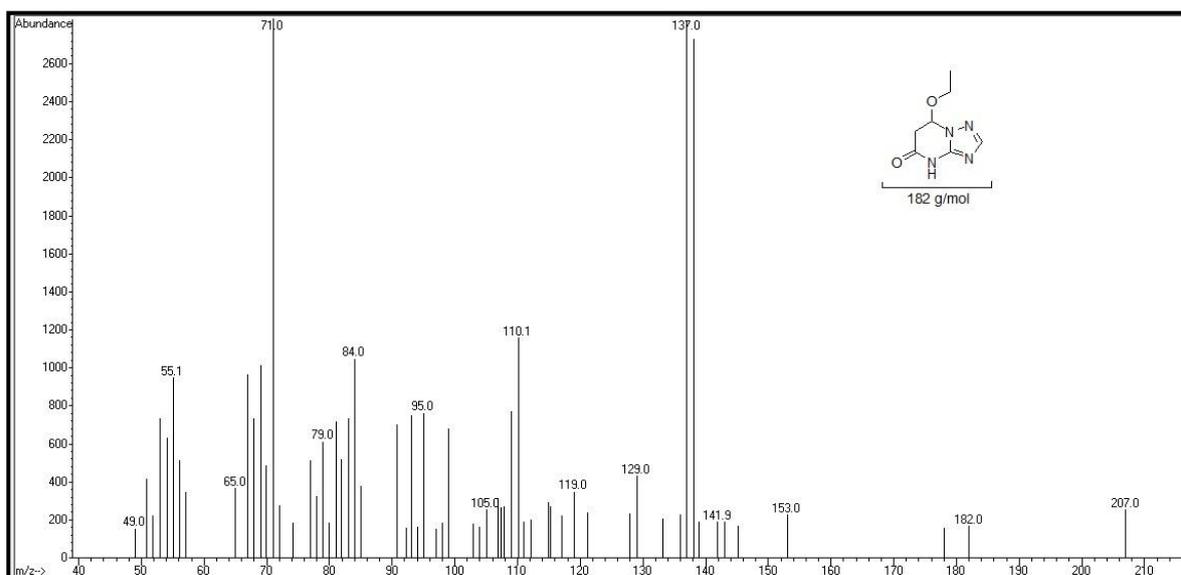


Figura 98: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7a'

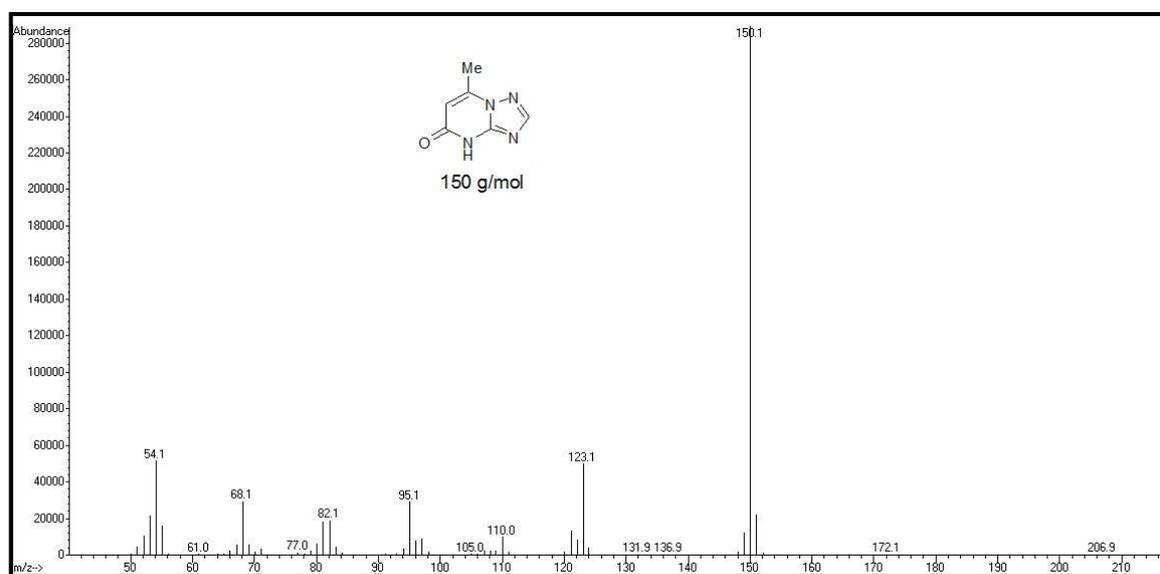


Figura 99: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7b

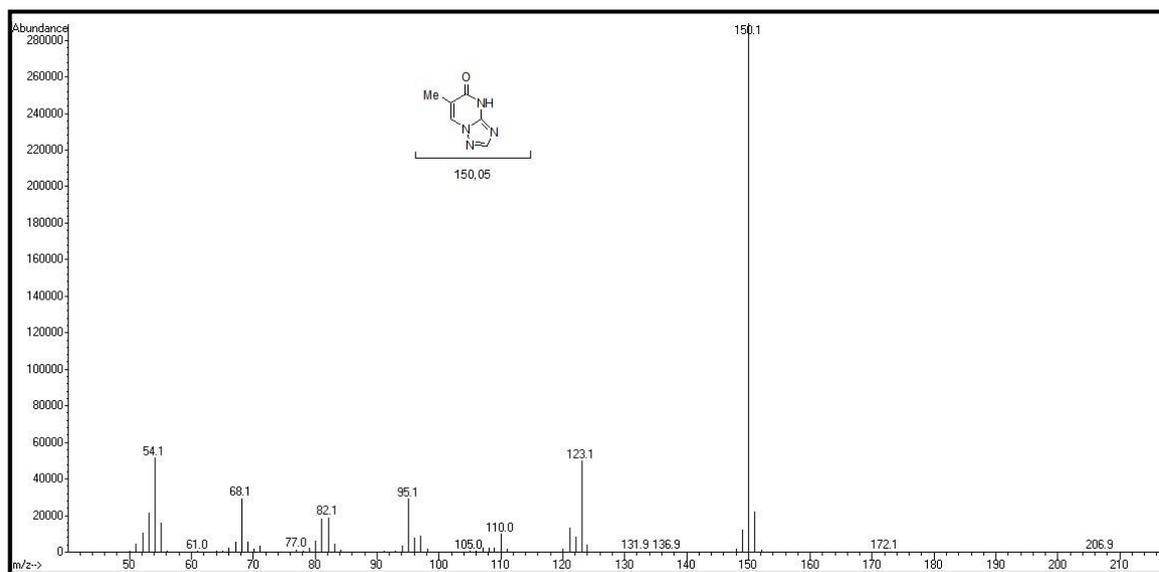


Figura 100: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7c

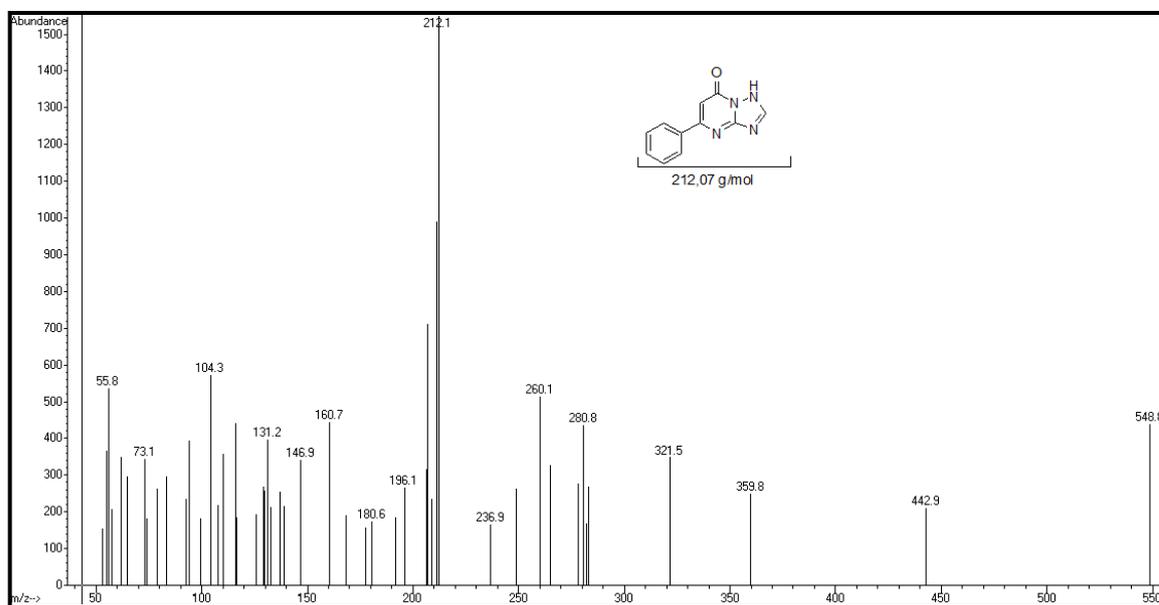


Figura 101: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7d

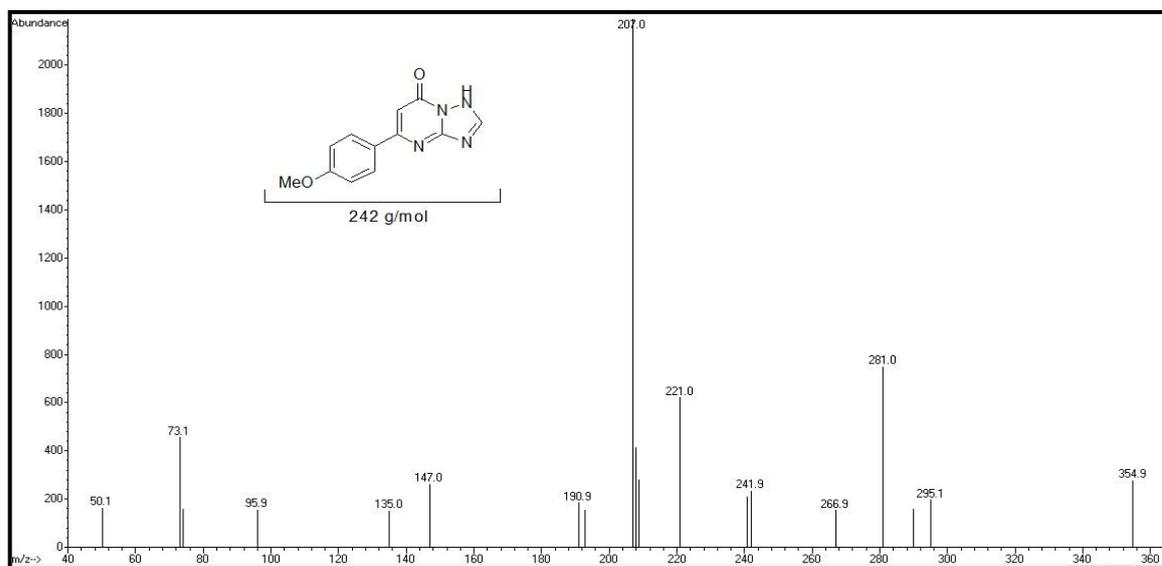


Figura 102: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7e e 7e'

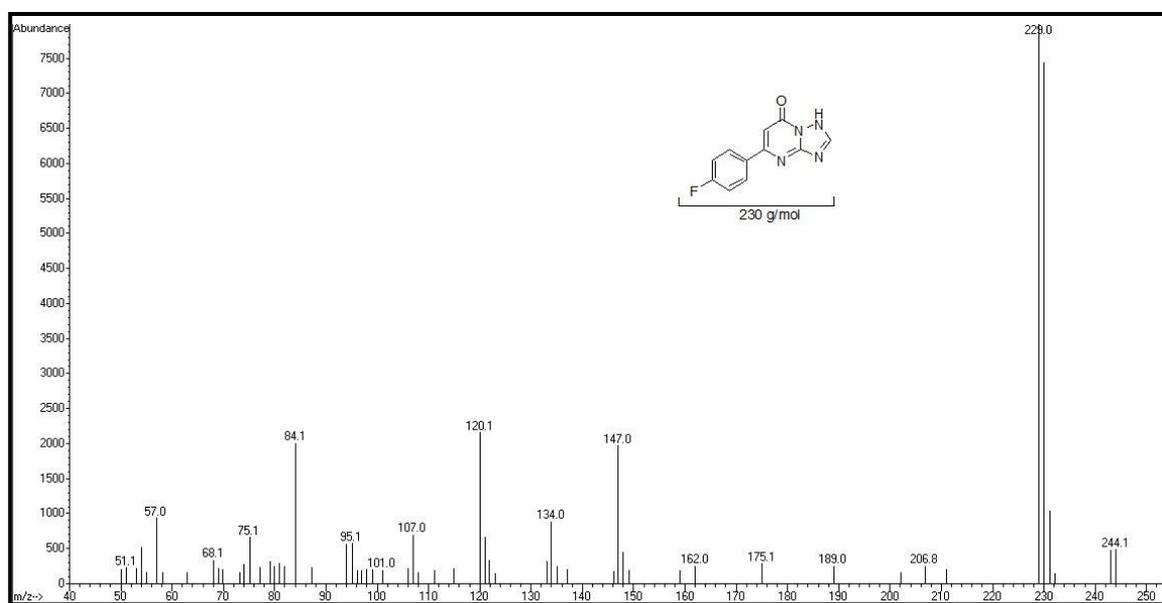


Figura 103: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 7f

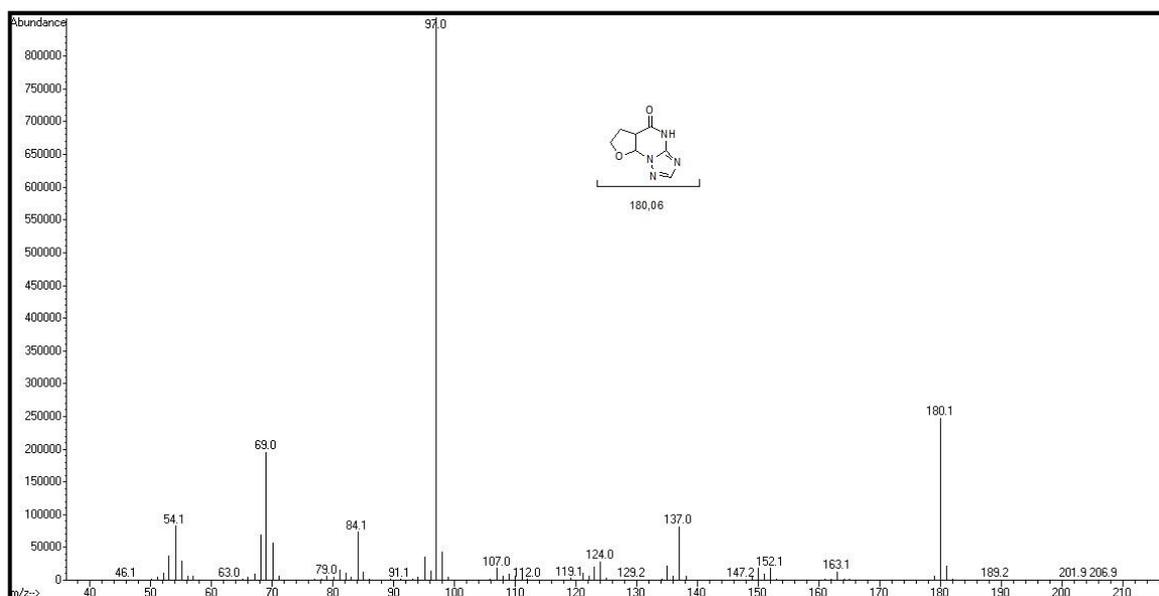


Figura 104: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 8g

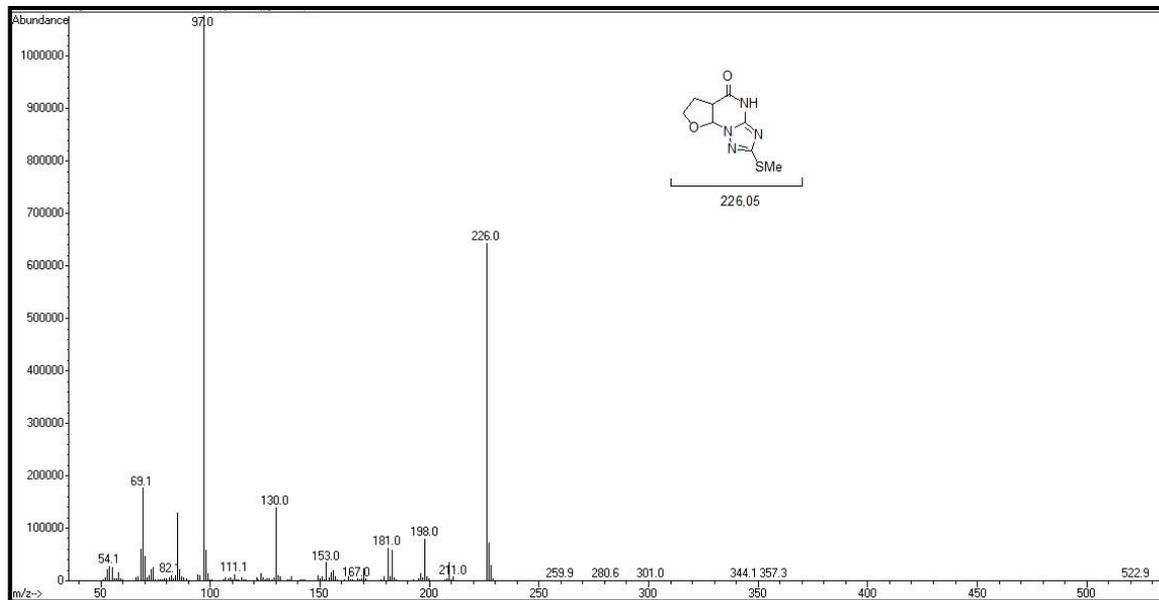


Figura 105: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 8h

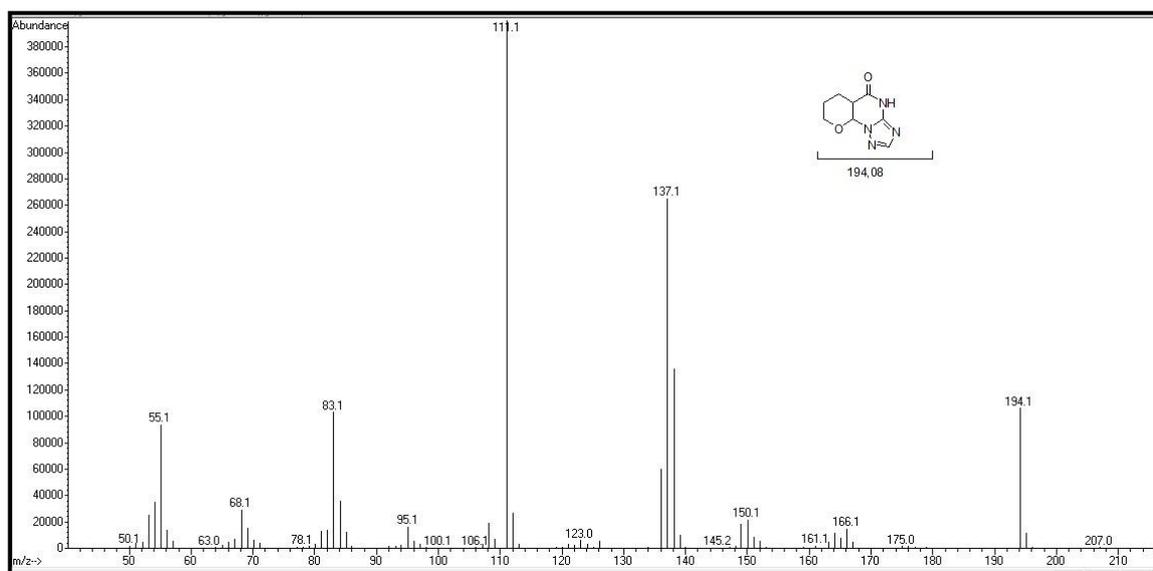


Figura 106: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **9g**

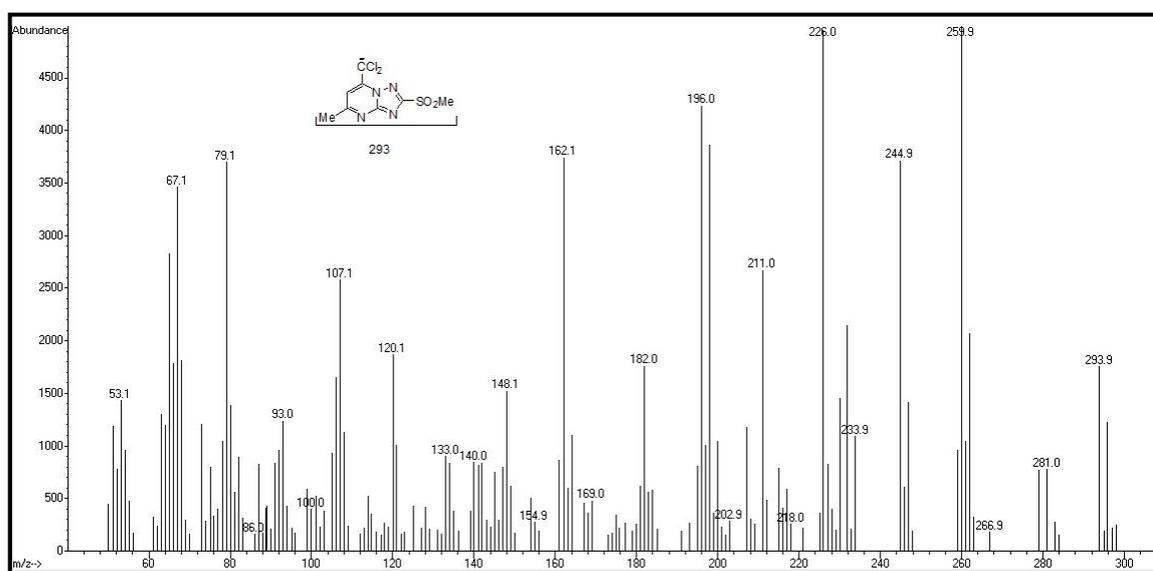


Figura 107: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto **10**

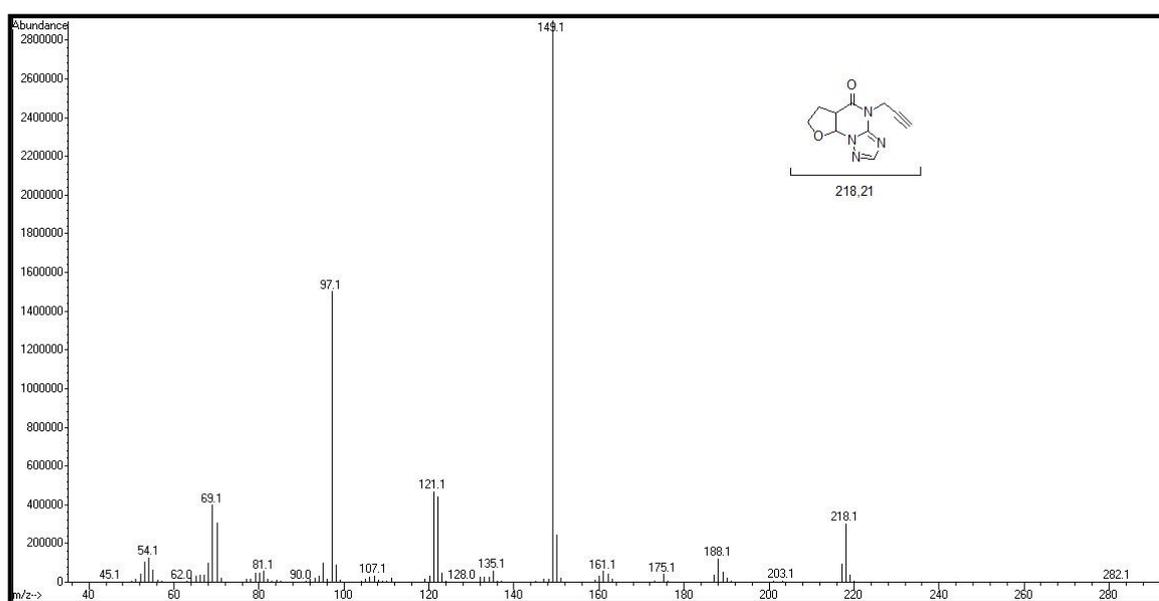


Figura 108: Espectro de Massas (IE, 70eV), referente às quebras do composto 11

ANEXO 7- ORTEP das estruturas moleculares dos compostos obtidos a partir de difratometria de Raios-X de monocristal (5b, 6e, 7a', 10, 11, 12)

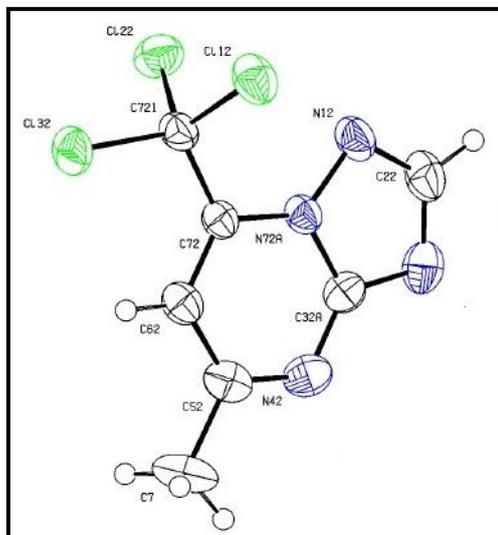


Figura 109: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **5b**

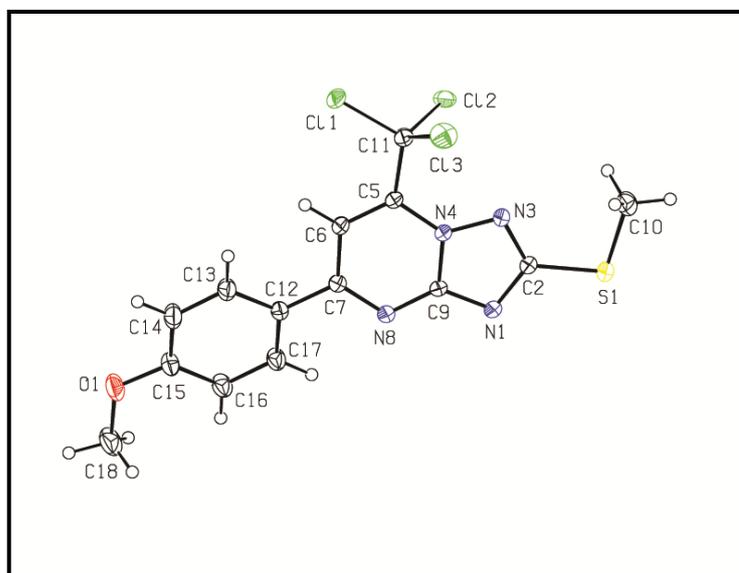


Figura 110: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **6e**

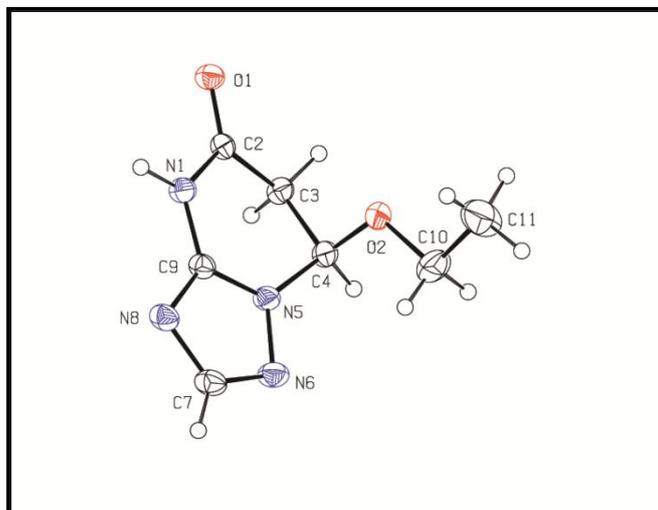


Figura 111: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **7a'**

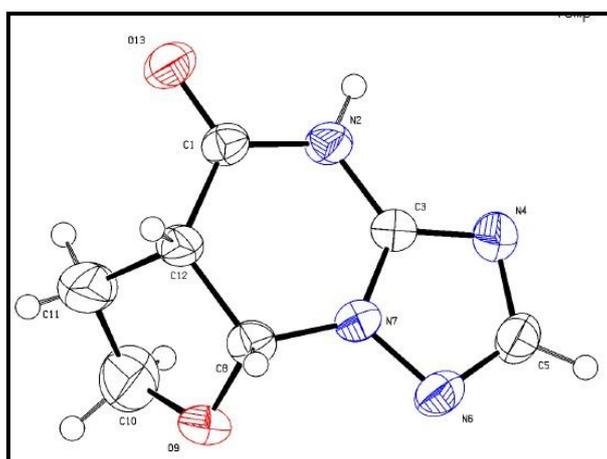


Figura 112: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **8g**

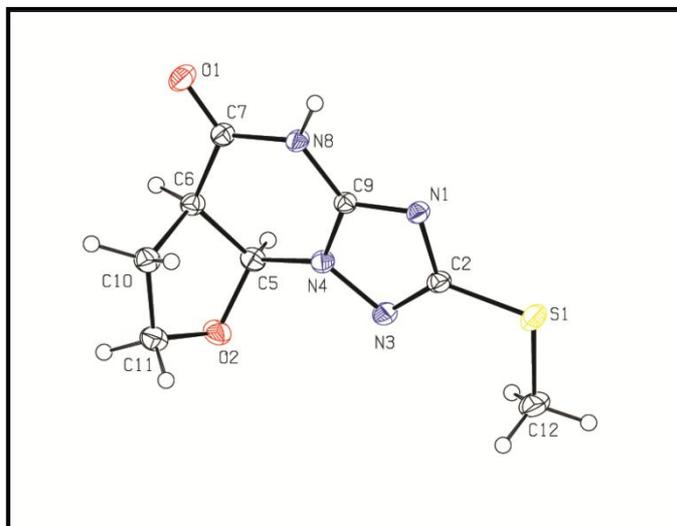


Figura 113: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **9g**

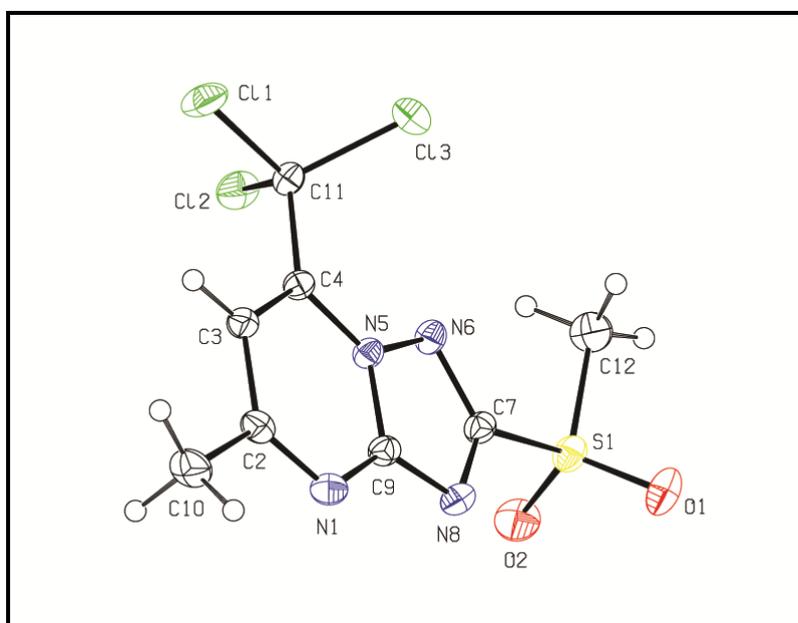


Figura 114: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto **10**

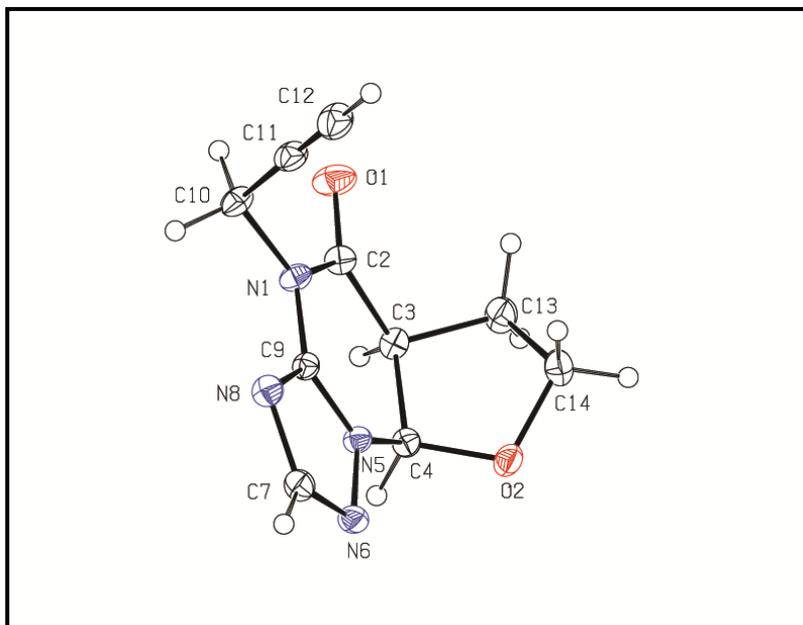


Figura 115: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 11

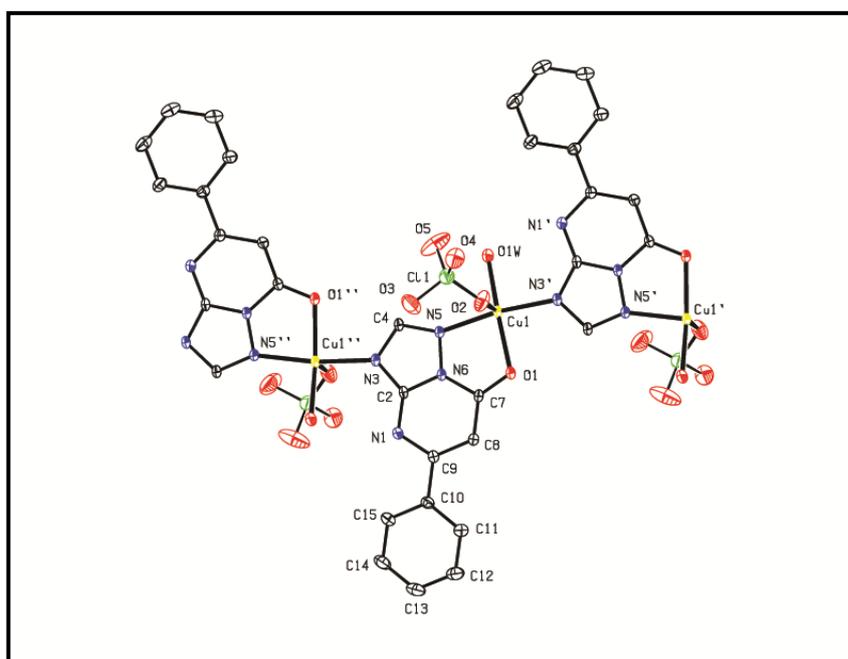


Figura 116: ORTEP obtido por difração de Raios-X do composto 12