



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

**SÍNTESE DE 3H-PIRIDO[2,3-*b*][1,4]DIAZEPINOS TRIFLUORMETIL
SUBSTITUÍDOS E DIAZEPINONAS ANÁLOGAS**

TESE DE DOUTORADO

ROGERIO VESCIA LOUREGA

Prof. Dr. HELIO GAUZE BONACORSO

Santa Maria, RS, Brasil

2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

A COMISSÃO EXAMINADORA, ABAIXO ASSINADA,
APROVA A TESE

**SÍNTESE DE 3H-PIRIDO[2,3-b][1,4]DIAZEPINOS TRIFLUORMETIL
SUBSTITUÍDOS E DIAZEPINONAS ANÁLOGAS**

Elaborada por

ROGERIO VESCIA LOUREGA

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

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins – UFSM

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira – UFPEL

Prof. Dr. Luciano Dornelles – UNISC

Santa Maria, 19 de Dezembro de 2006.

**SÍNTESE DE 3H-PIRIDO[2,3-*b*][1,4]DIAZEPINOS TRIFLUORMETIL
SUBSTITUÍDOS E DIAZEPINONAS ANÁLOGAS**

Por

ROGERIO VESCIA LOUREGA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química – área de concentração em Química Orgânica – da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito para a obtenção do grau de DOUTOR EM QUÍMICA

Santa Maria, RS, Brasil.

2006

A minha família, em especial aos meus pais que me deram força e nunca mediram esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Ao prof. Dr. Helio G. Bonacorso o meu sincero agradecimento pela dedicação, incentivo e apoio ao trabalho desenvolvido, através de sua competente orientação desde a iniciação científica até a conclusão desta Tese de Doutorado.

AGRADECIMENTOS

A todo o corpo docente da pós-graduação, em especial ao Prof. Dr. Marcos Antônio Pinto Martins, Prof. Dr. Nilo Zanatta e Prof. Dr. Alex Fabiane Claro Flores pelas sugestões e pela participação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira pela presença e pelas sugestões no exame de qualificação e na banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Antônio Luiz Braga pelas sugestões e enriquecimento da tese no exame de qualificação.

Aos colegas do NUQUIMHE pela ajuda e companheirismo.

A todos meus amigos, que nas horas mais difíceis me deram apoio para eu superar os obstáculos e nas horas boas foram parceiros de festa – meu muito obrigado.

A coordenação do curso de Pós-Graduação em Química e aos funcionários: Valeria Velasquez e Ademir Sartori

A Maria Angélica pela amizade e por ter proporcionado o enriquecimento de meus conhecimentos em RMN.

Ao David Fernando Back, pela realização das análises, via espectrometria de Raios-X

A Regina Trevino e Rodrigo Mello, pela correção do inglês no abstract

As entidades financiadoras CNPq, CAPES pelos auxílios concedidos.

RESUMO

Título: Síntese de 3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepinos Trifluormetil Substituídos e Diazepinonas Análogas

Autor: Rogerio Vescia Lourega

Orientador: Helio G. Bonacorso

O presente trabalho descreve novas metodologias sintéticas para obtenção de séries inéditas de 2-*aril*(heteroaril)-4-trifluor-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-óis e 2-*aril*(heteroaril)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-onas análogas, em passo reacional único ou a partir de reações de ciclização intramoleculares de enaminocetonas intermediárias, sendo *aril* = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4,4'-bifenila, 1-naftila e heteroarila = 2-furila, 2-tienila.

Os piridodiazepinóis foram obtidos a partir de reações de ciclocondensação intramolecular de enaminocetonas N³-[1-*aril*(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridinas em metanol à 50 °C por 16 horas. Enquanto que, em passo reacional único, estes piridodiazepinóis foram obtidos a partir de reações de 4-metoxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas com 2,3-diaminopiridina, utilizando metanol como solvente a uma temperatura de 55 à 60 °C por 24 horas com rendimentos mais satisfatórios que variam entre 56-68%.

A obtenção das 2-*aril*(heteroaril)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-onas análogas foi realizada através das reações de ciclocondensação intramolecular do tipo halofórmica, com eliminação do grupamento triclorometila, partindo dos intermediários sintéticos N³-[1-*aril*(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-il]-2,3-diaminopiridinas em metanol à temperatura de 65 °C, por 20 horas com rendimentos não satisfatórios. No entanto, as respectivas piridodiazepinonas foram obtidas, em etapa reacional única, reagindo as 4-*aril*(heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-onas com 2,3-diaminopiridina em condições mais drásticas, ou seja, utilizando metanol à temperatura de 65 °C por 24 horas

com rendimentos que variam de 48-70%.

Sob condições brandas (metanol, 0 °C e 20 horas), a síntese regioseletiva entre as 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialobut-3-en-2-onas com 2,3-diaminopiridina, levou ao isolamento das respectivas N³-[1-aril(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trialobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridinas, através de reações de adição-eliminação, com bons rendimentos.

As N³-[1-aril-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridinas foram obtidas a partir de reações de sulfonação entre as N³-[1-aril-3-oxo-4,4,4-trialobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridinas e cloreto de sulfonil metano, utilizando como solvente CH₂Cl₂ e um tempo reacional de 4 horas, à temperatura de 35 °C com rendimentos que variam de 53-66%.

Finalmente, também foi mostrada as reações de ciclização derivadas de uma série de N³-[trifluoracetil-cicloalquen-1-il]-2,3-diaminopiridinas. Estas reações subseqüentes, mostraram que somente sob condições mais drásticas (metanol, 60 °C e 24 h), as enaminonas ciclo-derivadas ciclizam intramolecularmente, resultando como único produto um pirido-imidazol, independentemente da cicloalcanona precursora.

Os compostos obtidos nesta tese foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C e analisados por análise elementar, sendo os compostos N³-[1-aril(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trialobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridinas, identificados também por difração de Raios-X.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
SANTA MARIA, DEZEMBRO DE 2006.

ABSTRACT

Title: Synthesis de 3*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepinos trifluoromethyl substituted and diazepinonas analogous

Author: Rogerio Vescia Lourega

Advisor: Helio G. Bonacorso

The present research describes new synthetic methodologies for the synthesis of new series of 2-aryl(heteroaryl)-4-trifluoro-4,5-dihydro-3*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ols and 2-aryl(heteroaryl)-3*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-one analogs, in a single one-pot procedure or through on intermolecular cyclization reactions of the enaminketones intermediates, where aryl = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4,4'-biphenyl, 1-naphthyl and heteroaryl = 2-furyl, 2-thienyl.

The pyridodiazepinols were obtained from intramolecular cyclocondensation reactions of enaminketones N³-[1-aryl(heteroaryl)-3-oxo-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-yl]-2,3-diaminopyridines in methanol at temperature of 50 °C for 16 hours. In a one-pot reaction, these pyridodiazepinols can be obtained through reactions of 4-methoxy-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ones with 2,3-diaminopyridine, using methanol as solvent and a temperature of 55 to 60 °C for 24 hours with yields of 56-68%.

The attainment of the 2-aryl(heteroaryl)-3*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-one analogs were obtained through the haloform intramolecular reactions, with the elimination of the trichloromethyl group, from the synthetic intermediate N³-[1-aryl(heteroaryl)-3-oxo-4,4,4-trichlorobut-1-en-yl]-2,3-diaminopyridines in methanol and a temperature of 65 °C for 20 hours with yield of 48-70%. Therefore, the respective pyridodiazepinones were obtained, in a one-pot reaction, reacting 4-aryl(heteroaryl)-4-methoxy-1,1,1-trichlorobut-3-en-2-ones with 2,3-diaminopyridine in more drastic conditions (methanol, 65 °C and 24 hours) with yields of 48-70%.

Under moderated conditions (methanol, 0 °C and 20 hours), regioselective synthesis between the 4-alkyl(aryl/heteroaryl)-4-methoxy-1,1,1-trihalobut-3-en-2-ones and 2,3-diaminopyridine, leads to the isolation of the respective N^3 -[1-aryl(heteroaryl)-3-oxo-4,4,4-trihalobut-1-en-1-yl]-2,3-diaminopyridines, through of addition - elimination reactions, in good yields.

The N^3 -[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trichlorobut-1-en-1-yl]- N^2 -[sulphonyl methano]-2,3-diaminopyridines were obtained by sulphonation reaction between the N^3 -[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trichlorobut-1-en-1-yl]-2,3-diaminopyridines and methanesulfonyl chloride, at room temperature for 4 hours with yields of 53-66%.

Finally, it was obtained a serie of N^3 -[trifluoroacetyl-cycloalken-1-yl]-2,3-diaminopyridines through N-acilation reactions, involving cycloalkanones trifluoromethylated of 5, 7 or 8 members with 2,3-diaminopyridine in methanol at 0 °C for 20 hours with yields of 65-69%. Subsequent reactions showed that, only under more drastic conditions (methanol, 50 °C e 24 hours), these cyclic enamionones underwent intramolecular cyclization, resulting the pyrido-imidazol as only product, independently of the cycloalkanone precursor.

The compounds obtained in this research were identified by 1H and ^{13}C NMR and analyzed by elemental analysis, being the N^3 -[1-aryl(heteroaryl)-3-oxo-4,4,4-trihalobut-1-en-1-yl]-2,3-diaminopyridines, also identified by X-ray diffraction.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
POST-GRADUATE IN CHEMISTRY PROGRAM
SANTA MARIA, DECEMBER, 2006

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS	xviii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xx
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1. Utilização de 1,1,1-Trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas na Síntese de Heterociclos.....	6
2.2. Síntese de Enaminonas.....	10
2.3. Síntese de Benzodiazepinos Trialometilados	23
2.4. Síntese de Piridodiazepinonas e seus Derivados	25
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	42
3.1. Apresentação dos Compostos.....	42
3.1.1. Numeração dos compostos.....	42
3.2. Síntese dos Acetais	47
3.3. Síntese das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas 1a-t , 2a-l , 2o-p	48
3.3.1. Purificação dos compostos 1a-t , 2a-l , 2o-p	49
3.3.2. Síntese de 4-aril-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas 2m-n	49
3.3.3. Identificação dos compostos 2m-n	50
3.4. Síntese de N ³ -[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 3a-j , 3n , 3p-q , 3s-t	51
3.4.2. Identificação dos compostos 3a-j , 3n , 3p-q , 3s-t	55
3.5. Síntese de N ³ -[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 4a-m , 4o-p	61
3.5.1. Purificação dos compostos 4a-m , 4o-p	62
3.5.2. Identificação dos compostos 4a-m , 4o-p	64
3.6. Síntese de 2-aril(heteroaril)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol 5g-m , 5o-p	70
3.6.1. Purificação dos compostos 2-aril(heteroaril)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol 5g-p	73

3.6.2. Identificação dos compostos 5g-m, 5o-p	74
3.7. Síntese de 2-aril(heteroaril)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-onas 9g-p	79
3.7.1. Purificação dos compostos 9g-p	81
3.7.2. Identificação dos compostos 9g-p	83
3.8. Síntese de N ³ -[1-aril-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8g-i, 8l)	86
3.8.1. Purificação dos compostos 8g-i, 8l	89
3.8.2. Identificação dos compostos 8g-i, 8l	90
3.9. 2-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina (10)	93
3.9.1. Purificação do 2-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina (10)	96
3.9.2. Identificação do composto 10	96
4. PARTE EXPERIMENTAL	98
4.1. Reagentes e Solventes Utilizados	98
4.2. Aparelhos Utilizados	98
4.2.1. Espectroscopia de RMN	98
4.2.2. Ponto de fusão	99
4.2.3. Análise elementar	99
4.2.4. Banho termostatizado	100
4.3. Procedimentos Experimentais	100
4.3.1. Síntese de acetais	100
4.3.2. Síntese de 4-metoxi-1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-buten-2-onas 1a-q, 1s-t, 2a-p	100
4.3.3. Síntese de N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 3a-j, 3n, 3p	101
4.3.4. Síntese de N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 4a-p	101
4.3.5. Síntese de 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol 5g-p	101
4.3.6. Síntese de 2-aril(heteroaril)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-onas 9g-p	102

4.3.7. Síntese de N ³ -[1- <i>aril</i> -3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]- 2,3-diaminopiridina 8g-i , 8l	103
4.3.8. Síntese de 2-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina (10).....	103
5. CONCLUSÃO.....	104
6. BIBLIOGRAFIA	106
7. ANEXO I - Dados de Difração de Raios-X para os compostos (3h e 4g)	138
8. ANEXO II - Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos obtidos.....	152

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de alguns fármacos mundialmente consumidos	2
Figura 2: Estruturas numeradas dos pirido[2,3- <i>b</i>]diazepinos	44
Figura 3: Difração de Raios-X da molécula 3h	55
Figura 4: Difração de Raios-X do composto 4g	65
Figura 5: Estruturas dos piridodiazepinóis e benzodiazepinóis	71
Figura 6: Tautômeros dos piridodiazepinóis.....	73
Figura 7: Moléculas tautoméricas das piridodiazepinonas	80
Figura 8: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do 4-(4,4'-bifenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (2m) em CDCl ₃	128
Figura 9: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do 4-metoxi-4-(1-naftil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (2n) em CDCl ₃	129
Figura 10: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[3-oxo-4,4,4-trifluorpent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina (3a) em CDCl ₃	130
Figura 11: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-propil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3b) em CDCl ₃	131
Figura 12: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-isopropil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3c) em CDCl ₃	132
Figura 13: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-isobutil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3d) em CDCl ₃	133
Figura 14: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-isopentil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3e) em CDCl ₃	134
Figura 15: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-hexil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3f) em CDCl ₃	135
Figura 16: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3g) em CDCl ₃	136
Figura 17: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3h) em CDCl ₃	137
Figura 18: Espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C do N ³ -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3i) em CDCl ₃	138

Figura 19: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3j) em CDCl_3	139
Figura 20: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(1-naftil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3n) em CDCl_3	140
Figura 21: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(2-tienil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3p) em CDCl_3	141
Figura 22: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoracetil-ciclopent-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3q) em CDCl_3	142
Figura 23: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoracetil-ciclohept-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3s) em CDCl_3	143
Figura 24: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoracetil-ciclooct-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (3t) em CDCl_3	144
Figura 25: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[3-oxo-4,4,4-tricloropent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina (4a) em CDCl_3	145
Figura 26: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-propil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4b) em CDCl_3	146
Figura 27: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-isopropil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4c) em CDCl_3	147
Figura 28: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-isobutil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4d) em CDCl_3	148
Figura 29: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-isopentil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4e) em CDCl_3	149
Figura 30: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-hexil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4f) em CDCl_3	150
Figura 31: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4g) em CDCl_3	151
Figura 32: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4h) em CDCl_3	152
Figura 33: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4i) em CDCl_3	153

Figura 34: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4j) em CDCl_3	154
Figura 35: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4k) em CDCl_3	155
Figura 36: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4l) em CDCl_3	156
Figura 37: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4,4'-bifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4m) em CDCl_3	157
Figura 38: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(2-furil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4o) em CDCl_3	158
Figura 39: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(2-tienil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4p) em CDCl_3	159
Figura 40: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5g) em DMSO_{d6}	160
Figura 41: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metilfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5h) em DMSO_{d6}	161
Figura 42: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metoxifenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5i) em DMSO_{d6}	162
Figura 43: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5j) em DMSO_{d6}	163
Figura 44: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5k) em DMSO_{d6}	164
Figura 45: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5l) em DMSO_{d6}	165
Figura 46: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4,4'-bifenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5m) em DMSO_{d6}	166
Figura 47: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-furil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5o) em DMSO_{d6}	167
Figura 48: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(2-tienil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5p) em DMSO_{d6}	168

Figura 49: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-fenil-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9g) em DMSO_{d6} .	169
Figura 50: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metilfenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9h) em DMSO_{d6} .	170
Figura 51: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metoxifenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9i) em DMSO_{d6} .	171
Figura 52: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-fluorfenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9j) em DMSO_{d6} .	172
Figura 53: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-clorofenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9k) em DMSO_{d6} .	173
Figura 54: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-bromofenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9l) em DMSO_{d6} .	174
Figura 55: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4,4'-bifenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9m) em DMSO_{d6} .	175
Figura 56: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(1-naftil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9n) em DMSO_{d6} .	176
Figura 57: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(2-furil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9o) em DMSO_{d6} .	177
Figura 58: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(2-tienil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona (9p) em DMSO_{d6} .	178
Figura 59: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8g) em CDCl_3 .	179
Figura 60: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8h) em CDCl_3 .	180
Figura 61: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8i) em CDCl_3 .	181
Figura 62: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8l) em DMSO_{d6} .	182
Figura 63: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina (10) em DMSO_{d6} .	183

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos 1a-t, 2a-p, 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t, 4a-m, 4o-p, 5g-m, 5o-p, 8g-i, 8l, 9g-p, 10	45
Tabela 2: Rendimentos e pontos de fusão dos compostos 2m-n	50
Tabela 3: Dados de RMN ^a de ¹ H e ¹³ C para os compostos 2m-n	51
Tabela 4: Condições reacionais para a obtenção do composto 3g	52
Tabela 5: Rendimentos e pontos de fusão dos compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t	54
Tabela 6: Dados de RMN de ¹ H para os compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t	57
Tabela 7: Dados de RMN ^a de ¹³ C para os compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t	59
Tabela 8: Otimização da síntese de N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (4g).....	62
Tabela 9: Rendimentos e pontos de fusão dos compostos 4a-m, 4o-p	63
Tabela 10: Dados de RMN ^a de ¹ H para os compostos 4a-m, 4o-p	65
Tabela 11: Dados de RMN ^a de ¹³ C para os compostos 4a-m, 4o-p	68
Tabela 12: Otimização da síntese de 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol (5g).....	72
Tabela 13: Rendimentos e pontos de fusão dos piridodiazepinóis 5g-m, 5o-p	74
Tabela 14: Dados de RMN ^a de ¹ H para os compostos 5g-m, 5o-p	76
Tabela 15: Dados de RMN ^a de ¹³ C para os compostos 5g-m, 5o-p	77
Tabela 16: Otimização da síntese de 2-fenil-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona (9g)	81
Tabela 17: Rendimento e pontos de fusão das piridodiazepinonas 9g-p	82
Tabela 18: Dados de RMN ^a de ¹ H para os compostos 9g-p	84
Tabela 19: Dados de RMN ^a de ¹³ C para os compostos 9g-p	85
Tabela 20: Condições reacionais ^a para a obtenção do composto 8g	88
Tabela 21: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 8g-i, 8l	89
Tabela 22: Dados de RMN ^a de ¹ H para os compostos 8g-i, 8l	91
Tabela 23: Dados de RMN ^a de ¹³ C para os compostos 8g-i, 8l	92
Tabela 24: Condições reacionais para a obtenção do composto 10	93
Tabela 25: Rendimento e ponto de fusão do composto 10	96
Tabela 26: Dados espectroscópicos de RMN de ¹ H e ¹³ C em DMSO para o composto 10	97

Tabela 27: Dados do cristal do composto (3h).....	116
Tabela 28: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados do composto (3h) U(eq) é definido como um terço do traço de U^{ij} ortogonalizado.....	117
Tabela 29: Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para (3h).....	118
Tabela 30: Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (3h). Os parâmetros U^{ij} correspondem a expressão: $-2^2[h^2a^2U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$	120
Tabela 31: Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (3h).....	121
Tabela 32: Dados do cristal do composto (4g).....	121
Tabela 33: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados do composto (4g). U(eq) é definido como um terço do traço de U^{ij} ortogonalizado.....	122
Tabela 34: Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para (4g).....	123
Tabela 35: Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (4g). Os parâmetros U^{ij} correspondem à expressão: $-2^2[h^2a^2U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$	125
Tabela 36: Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (4g).....	126

LISTA DE ABREVIATURAS

d	dubleto
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DBU	1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno
DMF	dimetilformamida
DMSO _{d6}	dimetilsulfóxido deuterado
HTMA	hexametilenotetraamina
m	múltiplo
NNRTIs	inibidores não nucleosídeos da enzima transcriptase reversa
NSAI	anti-inflamatórios não-esteroidais
PPA	ácido poli fosfórico
PGHS-2	inibidores seletivos da enzima prostaglandina endoperóxido sintase
Py	piridina
Ph	fenila
q	quarteto
qui	quinteto
s	simpleto
sa	simpleto alargado
t	tripleto
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
Ts	tosila

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Atualmente, estima-se que 50% do total de compostos químicos registrados nos bancos de dados correspondam a compostos heterocíclicos, que são definidos como estruturas químicas que contêm um anel no qual pelo menos um dos átomos não é carbono.

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de suas inúmeras aplicações, principalmente como medicamentos^{1, 2}. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos e apresentam atividades farmacológicas diversificadas. Por exemplo: (diazepam(I)), atua no controle de distúrbios da ansiedade, nervosismo e fobia; (clobazam(II)), apresenta propriedades anticonvulsivantes e ansiolíticas; (losartan(III)), anti-hipertensivo; (ribavirina(IV)), antiviral; (dipirona(V)), antiinflamatório e analgésico; (fluconazol(VI)), antifúngica; (carbamato de fluoruracila(VII)), antitumoral; (metronidazol(VIII)), antiprotozoária³⁻⁹ (Figura 1).

como produtos naturais, tais como: a nicotinamida, o piridoxol (vitamina B6) e a nicotina. Os derivados da piridina possuem várias aplicações químicas, destacando-se os polímeros, aditivos e corantes e na área farmacêutica como analgésicos, anestésicos e drogas psicofarmacológicas¹³.

Os benzodiazepinos são compostos orgânicos que contêm dois anéis condensados, um anel benzênico ligado a um ciclo de sete membros com dois nitrogênios nas posições 1,2; 1,3; 1,4 ou 1,5 do sistema benzodiazepínico. De maneira geral os benzodiazepinos têm sido estudados devido a sua ampla aplicabilidade^{14, 15}. Estas substâncias têm apresentado atividade farmacológica pronunciada, sendo usados como: tranqüilizantes¹⁶, relaxantes musculares¹⁷, antidepressivos¹⁸, hipnóticos¹⁹, psicóticos²⁰ ou anticonvulsivantes²¹.

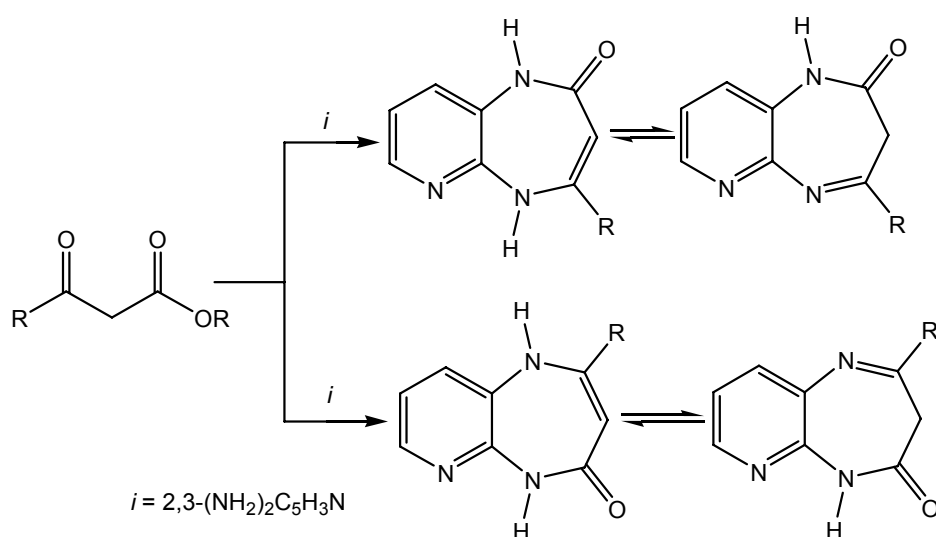
Estudos têm comprovado que as 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas são excelentes blocos precursores para síntese de heterociclos de 5, 6 e 7 membros, trazendo como efeito direto, na maioria das vezes, o estabelecimento de uma regioquímica bem definida para o fechamento de anéis¹¹. De maneira mais específica, a introdução de um grupo trifluormetil pode aumentar significativamente a potência de moléculas bioativas e a duração de ação devido ao aumento de lipofilicidade¹².

Nos últimos anos, vários benzodiazepinos, benzodiazepinonas e seus derivados vêm sendo preparados pela reação de 1,2-diaminobenzeno com vários precursores 1,3-dicarbonílicos. Como exemplo, podemos destacar os benzodiazepinos trialometilados contendo grupos CF₃ e CCl₃, provenientes da reação de 1,2-diaminobenzeno com 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas^{22, 23, 24}. Convém destacar que reações de 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas com 1,2-diaminobenzeno, permitiram que enamino cetonas intermediárias fossem isoladas com alto grau de pureza. Testes biológicos demonstraram que estas estruturas acíclicas trialometiladas apresentam promissora atividade anticancerígena²³.

Uma revisão da literatura mostrou que, até o momento, os métodos sintéticos para obtenção de análogos como sistemas pirido-diazepínicos, são pouco explorados. Por sua vez, as pirido-diazepinonas são importantes agentes psicotrópicos e que

possuem propriedades neurolépticas. Elas são sinteticamente obtidas através de reações de condensação de β -cetoésteres com diaminopiridinas²⁵. Sistemas pirido-diazepínicos contendo o anel 1,4-diazepínico não oxigenado, ainda são desconhecidos, como também a inclusão de substituintes trialometilados à estes sistemas. As pirido-diazepinonas podem apresentar-se sob forma isomérica e tautomérica, dependendo das condições reacionais empregadas (Esquema 1).

Esquema 1:



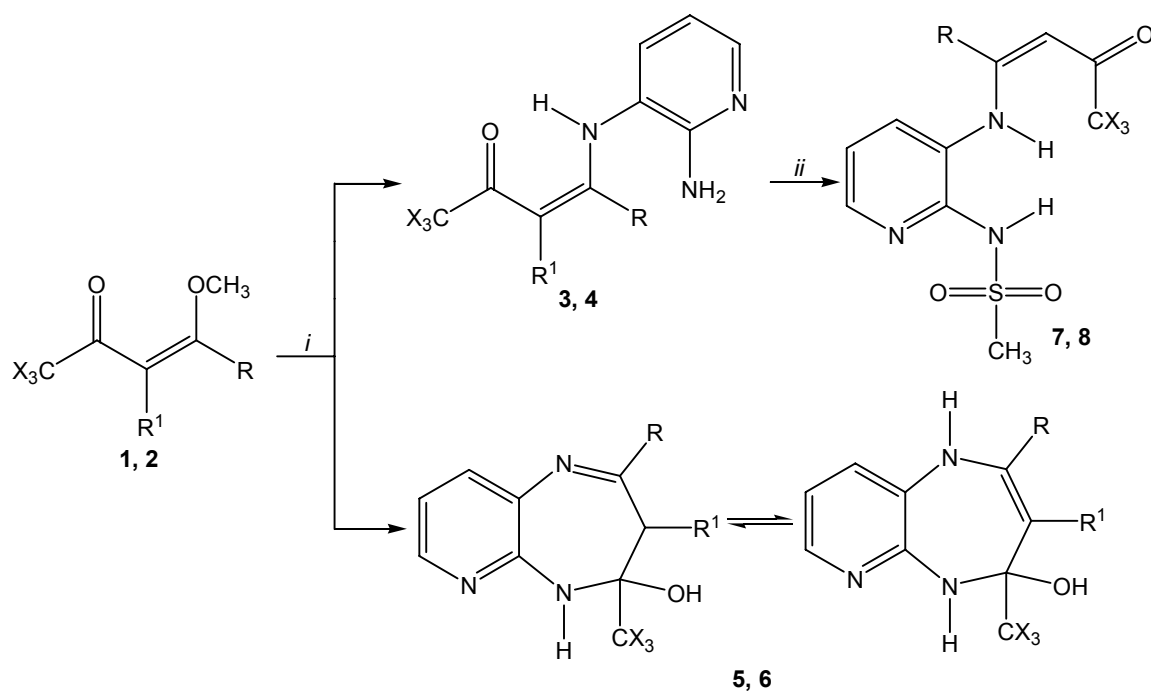
Considerando estudos realizados até este momento por pesquisadores do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria abordando benzodiazepinos trialometilados, propomos estender essa rota sintética para a possibilidade de obtenção de pirido-diazepinos trialometilados.

Assim, em continuidade aos estudos que vêm sendo realizados pelo nosso grupo de pesquisa sobre estratégias de síntese de compostos heterocíclicos de 5, 6 e 7 membros, utilizando como bloco precursor “CCC” 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas na síntese de novas moléculas halogenadas cíclicas e acíclicas, foi traçado o seguinte objetivo para este trabalho (Esquemas 2-4).

Estudar reações de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alken-2-onas acíclicas e cíclicas com 2,3-diaminopiridina, procurando evidenciar:

- a) A regioespecificidade ou regioseletividade das reações de ciclocondensação;
- b) A possibilidade de isolamento de enamino-cetonas intermediárias N³-[1-alkuil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trialometil-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina;
- c) O desenvolvimento de rota sintética que permita obter sistemas pirido-diazepínicos em passo reacional único ou a partir de enamino cetonas intermediárias;
- d) O comportamento químico do grupamento CCl₃, durante reações de ciclocondensação;
- e) A possibilidade de obtenção de estruturas contendo enamino cetonas, simultaneamente à sulfonamidas;
- f) O comportamento de vinilcetonas cíclicas, frente a 2,3-diaminopiridina.

Esquema 2:



X = F, Cl
 R, R¹ = H, alquila, arila, heteroarila, cicloalquenos
 i = 2,3-(NH₂)₂C₃H₅N
 ii = CH₃SO₂Cl
 R = R¹ = -(CH₂)_n; onde n = 3, 4, 5, 6

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura mostrará sucintamente as principais utilizações das 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trialometil-3-alken-2-onas como substrato. Constará um breve comentário sobre as enaminonas e focalizará basicamente as referências que estão mais especificamente relacionadas à parte da síntese de piridodiazepinonas e seus respectivos compostos intermediários. Também citará os trabalhos realizados na síntese de moléculas benzodiazepínicas trialometiladas, as quais são compostas por anéis fundidos de 6 e 7 membros.

2.1. Utilização de 1,1,1-Trialo-3-alkil(aril)-4-alcoxi-3-alken-2-onas na Síntese de Heterociclos

A acilação de vinil éteres susceptíveis a polimerização necessitou sempre de reagentes acilantes fortemente ativados. Assim, o emprego de catalisadores, normalmente usados para reações de acilação de Friedel-Crafts (BF_3 , AlCl_3), foram naturalmente usados nas reações de enol éteres com baixíssima tendência à polimerização, sendo um pré-requisito marcante encontrado para enol éteres derivados de esteróides²⁶.

No período de 1957 a 1967, algumas publicações e patentes apresentaram reações de vinil éteres acíclicos e cíclicos com acilantes fortes como fosgênio, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, cloreto de malonila e cloretos de acila α -cloro-substituídos.

As reações de haloacetilação de enol éteres tiveram seu início na antiga Alemanha Ocidental, mais precisamente, no ano de 1964. Naquele ano, Effenberger e Maier²⁷ demonstraram que a acilação de enol éteres dependia do potencial eletrofílico do reagente acilante. Assim, determinou-se que enquanto o cloreto de acetila não reagia com etil vinil éter e o cloreto de cloroacetila em reação análoga causava somente reações de polimerização, o cloreto de dicloroacetila conduziu inicialmente à formação de um produto de haloadição. Por outro lado, o emprego de cloreto de tricloroacetila em reação com etil vinil éter permitiu o isolamento da primeira β -etoxivinil triclorometil cetona, oficialmente denominada de 4-etoxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona²⁷.

Segundo Gorbunova e cols.²⁸, a primeira trifluoracetilação de um enol éter (etil vinil éter) permitindo o isolamento de 4-etoxi-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-ona realizou-se em 1967 por Gambaryan e col.²⁹. Esta síntese foi procedida em três etapas reacionais a partir da reação de 3-nitro-1,1,1-3,3-pentafluor-2-ona com etil vinil éter tendo um rendimento global de 52%.

Na década seguinte (1976), Hojo e cols.³⁰ demonstraram que esta β -etoxivinil trifluormetil cetona poderia ser obtida quantitativamente a partir da reação de anidrido trifluoroacético com etil vinil éter em presença de piridina. Na mesma publicação, estes autores estudaram novamente a síntese da β -etoxivinil triclorometil cetona desenvolvida por Effenberger e Maier, empregando anidrido tricloroacético, etil vinil éter em presença de piridina obtiveram um rendimento de 71% para o isolamento desta cetona. Complementarmente, estes mesmos autores japoneses determinaram por RMN que estas duas primeiras β -etoxivinil trialometil cetonas apresentavam uma configuração *E* ($^3J_{HH} \approx \pm 13$ Hz) com relação aos substituintes ligados a dupla olefínica.

Dez anos mais tarde (1986), Hojo e cols.³¹ publicaram reações de trifluor- e tricloroacetilação de ortoacetato de trietila, metil fenil cetona acetal e dimetil cetona acetal com anidridos trifluor- e tricloroacético, utilizando clorofórmio como solvente a temperatura ambiente e em presença de piridina, obtendo respectivamente os correspondentes trialoacilceteno dimetil acetais (75 – 78%) e β -trialoacilvinil éteres α -fenil(metil)substituídos [β -fenil(metil)- β -etoxi(metoxi)vinil trialometil cetonas] em rendimentos de 43 - 100%. No mesmo artigo e sob mesmas condições reacionais a acetona dimetil acetal em reação com cloreto de dicloacetila forneceu 4-metoxi-1,1-dicloropent-3-en-2-ona em 47% de rendimento, enquanto que a reação análoga envolvendo cloreto de cloroacetila resultou apenas em produtos poliméricos não identificáveis por RMN.

Até então, não existiam trabalhos sintéticos sistemáticos, os quais produzissem séries de β -alcoxivinil tri(di)alometil cetonas acíclicas e cíclicas e as empregassem na síntese regioespecífica de séries de heterociclos tri(di)alometil substituídos com interesse biológico e de elucidação estrutural.

A partir da década de 90 o Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e outros grupos internacionais vêm aplicando de maneira sistemática o método de

acilação de enoléteres via acilantes halogenados. Reações de acilação de enoléteres foram otimizadas para preparação de 4-alcoxi-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas em quantidades molares. Em 1991, Martins e cols.^{11a} sintetizaram novas β -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, a partir do diidrofurano e diidropirano, na presença de piridina, à temperatura de -10°C , durante 16 horas.

Como ainda não havia na literatura nenhuma descrição de acilação de enoléteres cíclicos, Flores e cols.³² em 1994, ampliaram a série de β -alcoxivinil trialometil cetonas cíclicas, utilizando como precursores, enoléteres e acetais derivados de cicloalcanonas (anéis de 5 e 6 membros) e das enaminas correspondentes. A lutidina foi utilizada como base, em substituição a piridina, não alterando significativamente os rendimentos reacionais. No mesmo ano, Martins e cols.³³ sintetizaram a série de 4-alcoxi-4-aril-1,1,1-trialo-3-alquen-2-onas, ampliando os substituintes na posição 4 do anel aromático e inserindo substituintes com efeitos eletrônicos +R e -R, pois Hojo e cols. haviam sintetizado apenas a 4-alcoxi-4-fenil-1,1,1-trialo-3-alquen-2-ona.

No final da década de 90, Martins e cols.³⁴ realizaram novas acilações de acetais provenientes de cetonas acíclicas, obtendo de maneira regioespecífica as 4-alcoxi-4-alkil-1,1,1-tricloro-3-alquen-2-onas, desta maneira, introduzindo os grupamentos etila, *n*-butila, *i*-propila, como substituintes alquílicos na posição 4 da cadeia carbônica. Utilizaram diclorometano como solvente, um tempo reacional de 12 horas à temperatura ambiente e obtiveram excelentes rendimentos.

Em 1999, Bonacorso e cols.^{11c}, sintetizaram uma série de 4-alcoxi-4-alkil-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas, introduzindo como substituintes 4-alkil os grupos etila, *n*-propila, *i*-propila, *i*-butila e *t*-butila. Utilizaram clorofórmio como solvente, um tempo reacional que variou de 16-24 horas e uma temperatura reacional de 60°C , levando a rendimentos de moderados à bons.

Flores e cols.³⁵ em 2002, sintetizaram as primeiras 4-heteroaril-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas contendo os substituintes heteroaril (2-furil e 2-tienil) na posição 4 da cadeia carbônica. Partindo de 2-acetil furano e 2-acetil tiofeno, os respectivos acetais foram acilados, utilizando um tempo reacional de 17 horas e uma temperatura reacional que varia de -10 à 50°C , com bons rendimentos.

Bonacorso e cols.³⁶ em 2002, novamente ampliaram a série das 4-alcoxi-4-alkil-1,1,1-tricloro-3-alken-2-onas, empregando como precursores 2-pentanona, 4-metil-2-pentanona, 5-metil-2-hexanona, 2-octanona. Em 2005, sintetizaram novas 4-alcoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-alken-2-onas partindo da 1-acetil bifenila e 1-acetil naftaleno, obtendo bons rendimentos através das metodologias descritas na literatura, para a introdução somente do substituinte fenila³⁷.

Em 2005, Bonacorso e cols.^{38, 39} sintetizaram uma série de novos 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalcanos. Estas reações foram realizadas a partir de ciclopentanona, ciclohexanonas substituídas, cicloheptanona, ciclooctanona e ciclododecanona, com rendimentos geral entre 60-68%, através da metodologia já desenvolvida pelo NUQUIMHE, até então somente para anéis de 5 e 6 membros³⁴.

A síntese de novas vinil cetonas trialometiladas tem por objetivo aumentar o número de moléculas heterocíclicas e analisar o comportamento dos novos substituintes frente à diversas propriedades de interesse. A versatilidade destes sistemas se deve em parte a diferença de reatividade entre o carbono β -carbonílico e o carbono carbonílico, possibilitando a obtenção de compostos heterocíclicos de maneira regioespecífica. A mesma diferença de reatividade é observada para compostos dicarbonílicos que possuam um grupamento trialometila em uma de suas carbonilas.

Uma outra vantagem na utilização destes sistemas é a possibilidade de obtenção de enamino-cetonas trifluormetiladas, que são importantes intermediários em vários tipos de síntese. Estes intermediários são obtidos por reações de adição-eliminação, quando do ataque de um átomo de nitrogênio de uma amina, por exemplo, ao carbono β -carbonílico das vinil cetonas, ocorrendo a eliminação de uma molécula de álcool.

De uma maneira geral, o NUQUIMHE tem utilizado as 1,1,1-trialo-3-alkil(aryl)-4-alcoxi-3-alken-2-onas e seus análogos dicarbonílicos, obtidos após hidrólise das mesmas, em reações com dinucleófilos do tipo 1,2, 1,3 ou 1,4, levando a formação de heterociclos de 5 membros, tais como pirazóis^{37, 40-49}, pirazolinas^{11c, 41-44, 48-51, 56}, isoxazóis^{11b, 52-55, 57-60}, isoxazolininas^{11b, 44, 49, 54, 55, 61-64}, pirrolidinas⁶⁵⁻⁶⁸ imidazóis²³, furanos⁶⁹, lactonas⁷⁰, isoselenazóis⁷¹, íons pirazolínicos^{72, 73}. Heterociclos de 6 e 7

membros, como piridinas⁷⁴, pirimidinas⁷⁵⁻⁸⁰, pirimidinonas^{49, 81-86}, tiopirimidinonas^{82-85, 87}, tiazinas⁸⁸, oxazinas⁸⁹, oxazinonas⁹⁰, benzoquinolinas⁹¹, diazepinos²²⁻²⁴ e também bis heterociclos trialometil substituídos⁹²⁻¹⁰² Sendo que o grupamento CCl_3 em alguns casos ainda pode ser derivatizado para carboxilas.

2.2. Síntese de Enaminonas

O termo geral "enaminona" refere-se a qualquer composto que apresente o sistema conjugado N-C=C-C=O . Enaminonas são compostos β -enamino carbonílicos, derivados de β -dicetonas, β -cetoésteres e outros compostos β -dicarbonílicos. Os representantes mais comuns desta classe são β -enamino cetonas e β -enamino ésteres, também chamados de amidas vinílogas e carbamatos ou uretanos vinílogas, respectivamente; denominações como " β -anaminoenona", "acilvinilamina" e "acilenamina" também são encontradas na literatura.

Compostos deste tipo são considerados etilenos capto-dativos típicos, devido ao efeito mesomérico dos substituintes acil e amino sobre a dupla ligação. A deslocalização de elétrons, decorrente deste efeito, tem como consequência uma notável polarização destes carbonos olefínicos, conferindo a estes compostos uma natureza reativa distinta de seus correlatos estruturais enamina e enona (pela estabilização de seus estados de transição polares).

O efeito mesomérico em enaminonas também é responsável pela coexistência de isômeros conformacionais e configuracionais, devido à restrição rotacional da ligação σ (aumento do caráter das ligações N-C e C-CO) e à atenuação da barreira de isomerização da dupla ligação olefínica (caráter diminuído), esta última podendo ocorrer até mesmo à temperatura ambiente. Quatro formas isoméricas são possíveis, sendo que, o tipo e o volume dos substituintes em enaminonas acíclicas podem favorecer uma determinada forma isomérica, em razão de uma menor tensão estrutural ou de uma maior planaridade para conjugação de elétrons.

Devido à sua estrutura bidentada e insaturada, enaminonas são capazes de formar quelatos estáveis com Cu(II) , Ni(II) , e VO(II) . A estrutura cristal-líquida e as propriedades magnéticas e catalíticas destes complexos, bem como a atividade anti-

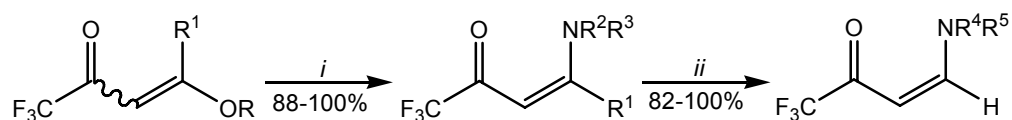
convulsivante de enaminonas, têm sido estudadas à luz destas interações, em conjunto com o perfil espectrocópico destes compostos.

O método mais comum de preparação de enaminonas é a condensação de compostos β -dicarbonílicos com aminas primárias ou secundárias, em refluxo de benzeno ou tolueno, com remoção azeotrópica de água. Adaptações bastante comuns desta reação envolvem o uso alternativo de acetatos de aminas voláteis ou amônia, o emprego de catalisadores ácidos e a utilização de derivados carbonílicos mais reativos, como ésteres ou cloretos de ácido vinílicos (no caso de aminas pouco básicas). Usa-se acetonitrila como solvente, quando a amina estiver na forma de cloridrato. A condensação de aminas com compostos β -dicarbonílicos tem sido realizada também em outras condições, como MeOH, MeCN, H₂O, catalisador de ouro e até mesmo na ausência de solventes, etc.

Existem diversos métodos de síntese de enaminonas, podemos destacar vários, tais como: adição de aminas a compostos carbonílicos α,β -insaturados (reações de Michael podem ocorrer entre aminas e compostos acetileno-, aleno- ou etileno-carbonílicos), condensação entre compostos carbonílicos e compostos aza insaturados (destacamos a reação de Blaise), síntese de Eschenmoser, reações de Mannich modificadas, abertura de isoxazóis, entre outros¹⁰³.

Especificamente relacionado ao tema desta tese, em 1989, Hojo e col.¹⁰⁴ estudaram reações entre 4-alcoxi-4-alkil(aril)-1,1,1-trifluormetil-3-alken-2-onas e aminas primárias e secundárias, obtendo com sucesso as enaminonas correspondentes, com bons rendimentos (Esquema 3). O autor também testou a reatividade destas enaminonas frente à substituição nucleofílica por diferentes aminas. Seus estudos demonstraram que a reação depende da basicidade do grupo amino de saída e da basicidade do grupo de ataque, por exemplo, a dimetilamina não pode ser trocada por NH₂, porém o NH₂ pode ser trocado pela dietilamina (Esquema 4).

Esquema 3:



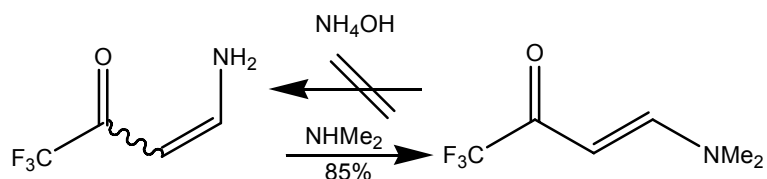
R = Me, Et

i: NHR²R³, MeCN, t.a., 2,5 h

ii: NHR⁴R⁵, MeCN, t.a., 5-30 min.

R ¹	R ²	R ³	R ²	R ³	Amina (NHR ⁴ R ⁵)
H	H	H	H	H	MeNH ₂
H	Me	H	H	H	<i>i</i> -PrNH ₂
H	Et	H	H	H	PhNH ₂
H	<i>i</i> -Pr	H	H	H	Me ₂ NH
H	Ph	H	H	H	Et ₂ NH
H	4-OMeC ₆ H ₄	H	H	H	Pirrolidina
H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	Me	H	NH ₃
H	Me	Me	Me	H	Pirrolidina
H	Et	Et	Me	Me	NH ₃
Me	H	H	Me	Me	Pirrolidina
Me	<i>t</i> -Bu	H			
Me	CH ₂ C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₄			

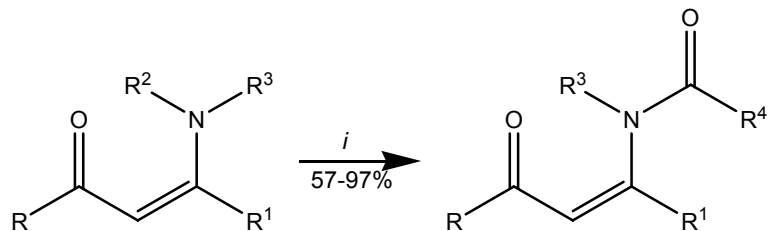
Esquema 4:



No mesmo ano, Tietze e cols.¹⁰⁵ apresentaram a reação de aminas primárias e secundárias com 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-buten-2-ona e 1,1,1-tricloro-4-etoxi-3-bromo-3-

buten-2-ona. Tietze também mostrou a N-acilação das enamionas monoalquiladas ou $R^2 = R^3 = H$, com cloretos de acila (Esquema 5).

Esquema 5:



i: NHR^2R^3 , THF, 20-60°C, 3 h

ii: R^4COCl , *p*-dimetilamino piridina, Et₃N, THF / *t*-butil metil éter (1:1), N₂, 0°C - t.a., 1-12 h

R = CHCl₂, CCl₃, CO₂Me, CO₂Et

R¹ = H, Br

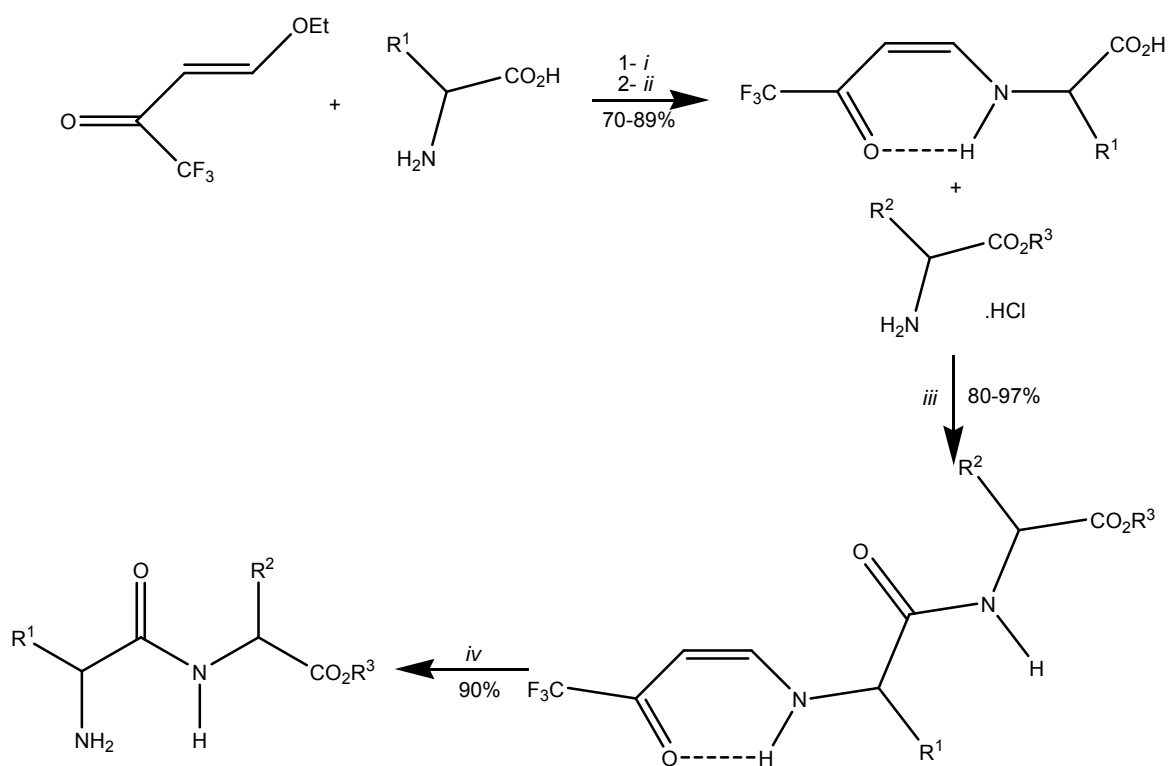
R² = H, Me

R³ = H, Me, CH₂ C₆H₅, CH(Me)₂C₆H₅

R⁴ = C₆H₅, MeO₂C, EtO₂C, 4-NO₂C₆H₅

A 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona pode ser usada como grupo protetor na síntese de peptídeos¹⁰⁶. A reação com aminoácidos ocorre facilmente à temperatura ambiente em meio alcalino, não ocorrendo a racemização do aminoácido protegido (Esquema 6). O aminoácido protegido reage com outro aminoácido formando o dipeptídeo. A remoção do grupo protetor ocorre em condições brandas na presença de HCl 3M.

Esquema 6:



i: NaOH, H₂O, t.a., 1-3 h

ii: 6N HCl (pH 3)

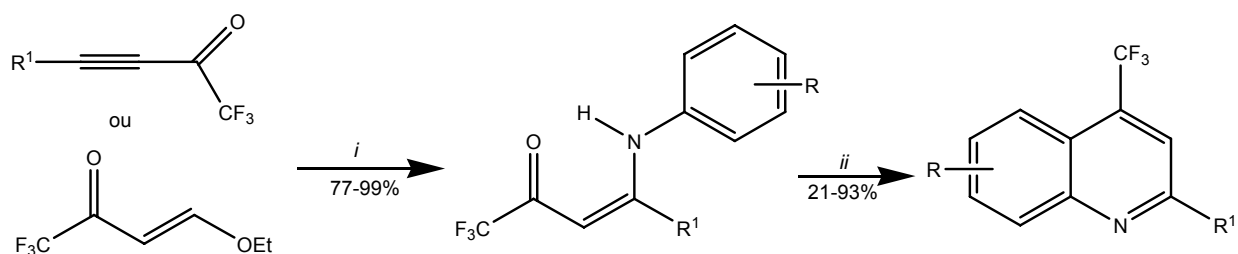
iii: DCC, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C até t.a., 1 h

iv: 3N HCl, dioxano, t.a., 10 h

R ¹	R ²	R ³
Me	H	H
<i>i</i> -Pr	H	Et
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Bu- <i>t</i>	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu
CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	-	-
Bn	Bn	Me

Em 1990, Linderman e cols.¹⁰⁷ sintetizaram quinolinas trifluormetiladas, usando como precursores as enaminonas, que são provenientes da reação entre trifluoroacetil acetilenos ou 1,1,1-trifluor-4-etoxi-3-buten-2-ona e aminas aromáticas (Esquema 7).

Esquema 7:



i: ArNH₂, MeOH, t.a.

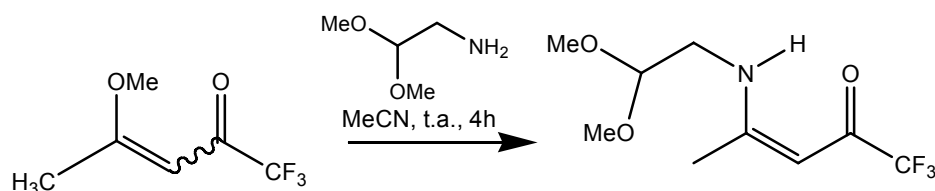
ii: ácido fosfórico, 165°C, 3 h

R = H, 2-Br, 4-Br, 3-Cl, 3-OMe, 3,5(OMe)₂

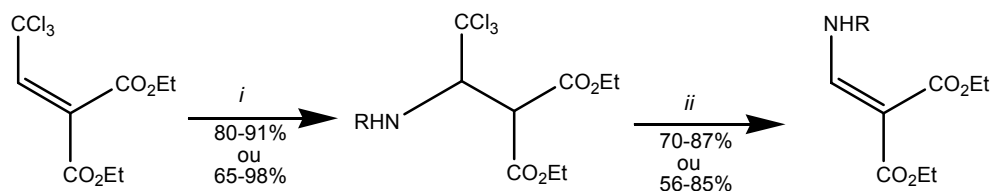
R¹ = H, C₆H₁₃, C₈H₁₇, Ph

Quando adequadamente funcionalizadas, as enonas podem reagir com aminas pouco básicas por deslocamento, para formar a respectiva enaminona. Aplicações e variantes mais recentes desses métodos são descritas a seguir. Como por exemplo, a aminação de β -enol-fluorcetonas que ocorre quantitativamente (Esquema 08). As enonas triclorometiladas substituídas surgem como substratos inusitados na preparação de enaminonas (Esquema 09).¹⁰³

Esquema 08:



Esquema 09:



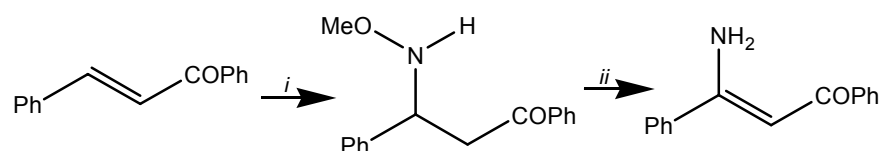
i: RNH₂, CH₃CN, 6-8h, Δ
(ou RNH₂, microondas, DMF, 5-10min)

ii: K₂CO₃, CH₃CN, PEG - 400, 4-8h, Δ
(ou microondas, K₂CO₃, DBU, PhCl, 10-15min.)

Enaminonas podem ser preparadas a partir de enonas não funcionalizadas de duas formas distintas (Esquema 10): a) pela adição de *o*-metilidroxilamina a uma chalcona, seguida de eliminação de MeOH, catalisada por base; b) pela adição de anilina ao ácido cinâmico, mediada por triacetato de tálio, em dioxano. Esta reação representa uma variante não catalítica do uso de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$.¹⁰³

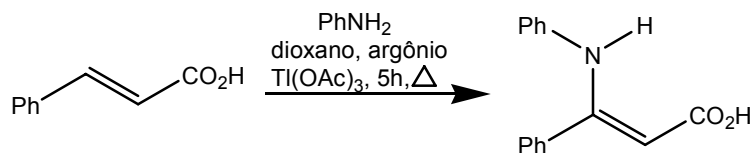
Esquemas 10:

a)



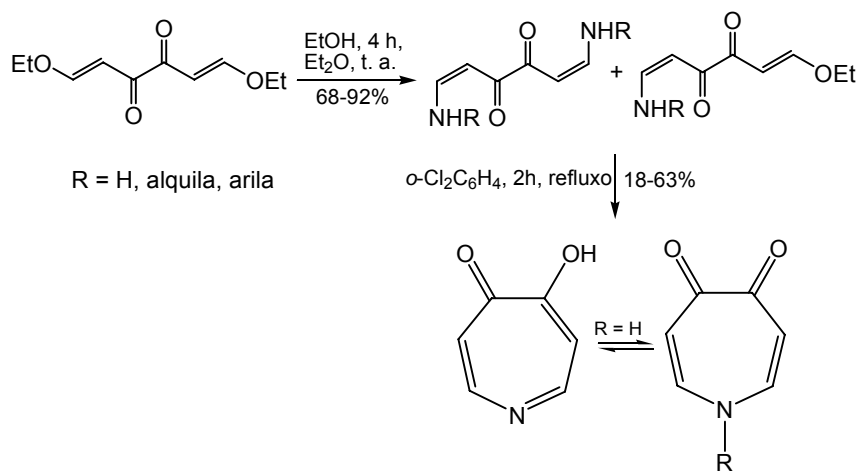
i: NH_2OMe , EtOH, 4h, Δ
ii: $t\text{-BuOK}$, DMF, t.a., 30min.

b)



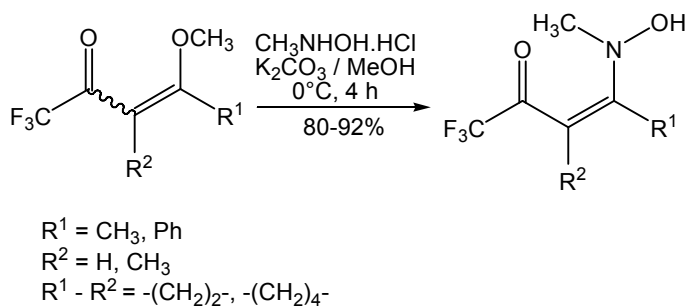
Em 1995, Effenberger e cols.¹⁰⁸ reagiram 1,6-dietoxi-1,5-hexadieno-3,4-diona com aminas primárias e amônia, em uma proporção molar de 1:1, obtendo como produto principal o aminoalquil e uma pequena quantidade de bis(aminoalquil)-1,5-hexadieno-3,4-diona. Após, aqueceram a mistura reacional em diclorobenzeno a 150°C e obtiveram o produto ciclizado, em forma de isômeros 1-alkil-1*H*-azepino-4,5-dionas, por eliminação de etanol ou amina, como mostra o Esquema 11.

Esquema 11:

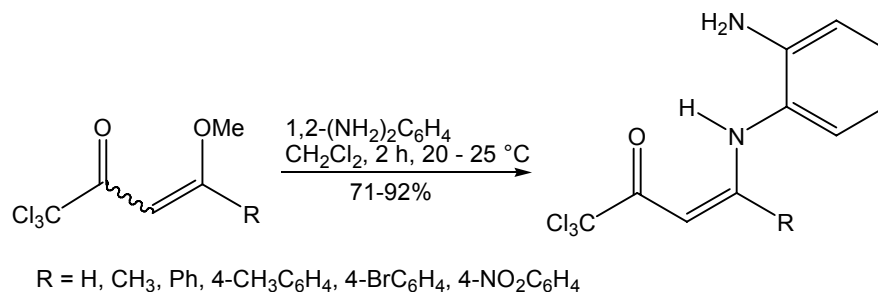


A partir de década de 90, o NUQUIMHE começou a sintetizar enaminonas, a partir de vinil cetonas trialometiladas, tendo em vista melhorar a elucidação do mecanismo reacional para síntese de novas moléculas heterocíclicas. Em 1999, Martins e cols. sintetizaram algumas enaminonas, através da reação entre metil hidroxilamina hidrocloreada e vinil cetonas trifluormetiladas substituídas, utilizando K₂CO₃ em meio alcoólico à 0°C, durante 4 horas, com rendimento entre 80-92% (Esquema 12). No mesmo ano, Bonacorso e cols. sintetizaram enaminonas triclorometiladas, provenientes da reação entre 1,2-diamino benzeno e vinil cetonas triclorometiladas substituídas²³ (Esquema 13).

Esquema 12:

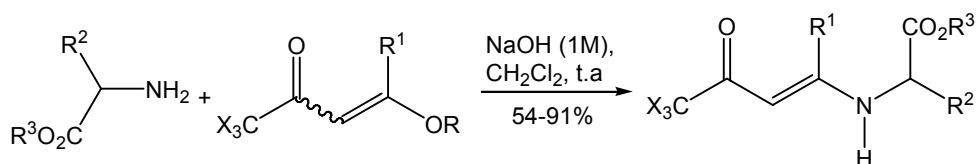


Esquema 13:



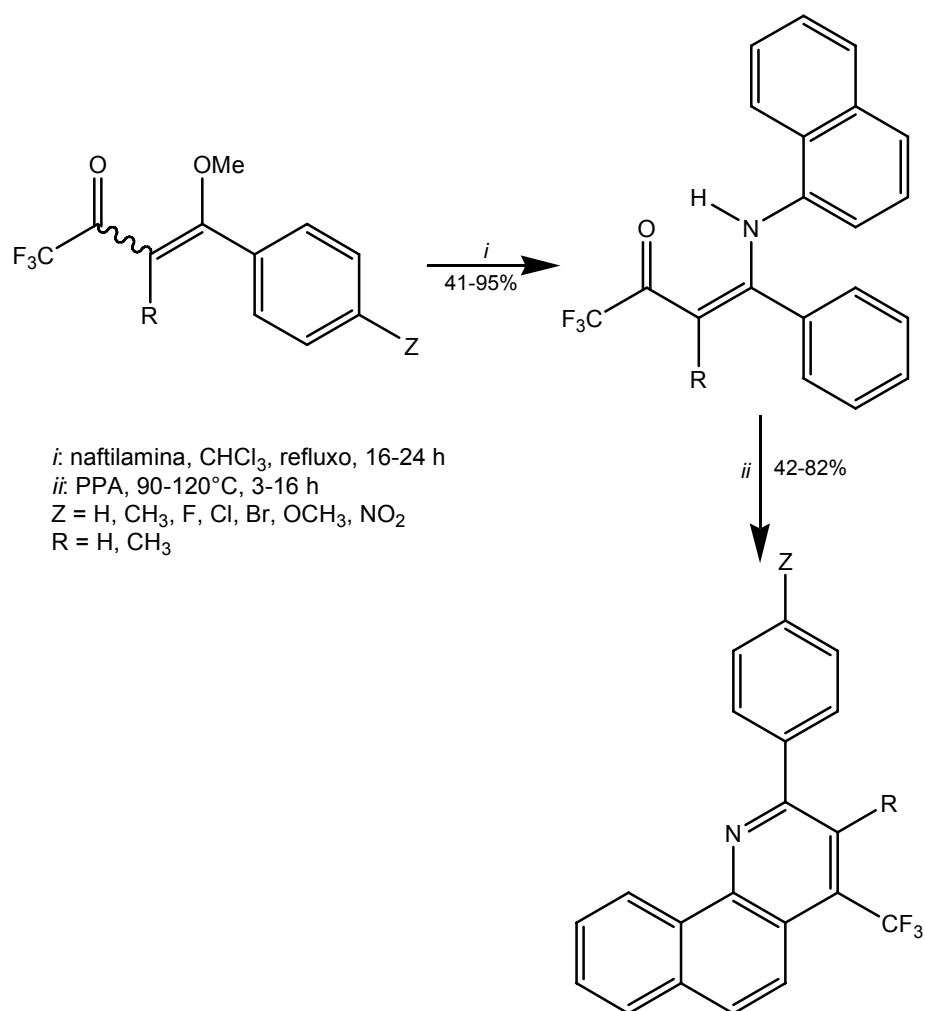
Zanatta e cols.¹⁰⁹ em 2002, através de uma conveniente proteção seletiva de aminoácidos contendo grupos α -amino carboxílicos, realizaram reações entre os grupamentos de cadeia lateral, tais como: arginina, asparagina, glutamina, cisteína, histidina, serina e lisina e 4-alcoxi-1,1,1-trialoalquen-3-en-2-onas, obtendo as respectivas enaminonas trialometiladas, com rendimentos satisfatórios (Esquema 14).

Esquema 14:



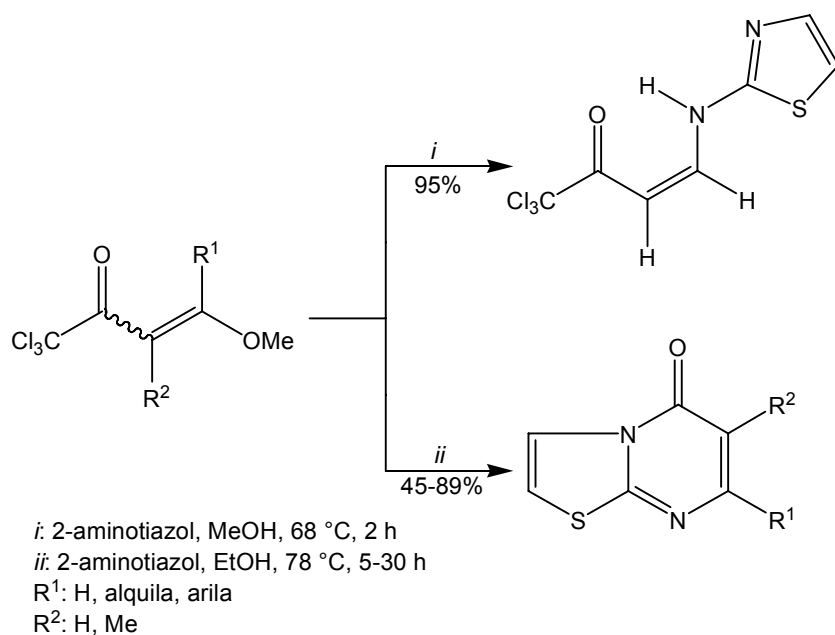
Recentemente em 2002, Bonacorso e cols.⁹¹ sintetizaram benzoquinolinas trifluormetiladas, reagindo as 1,1,1-trifluor-4-naftilaminas-4-aryl-3-buten-2-onas com PPA (ácido polifosfórico), obtendo rendimentos de moderados a bons (Esquema 15).

Esquema 15:

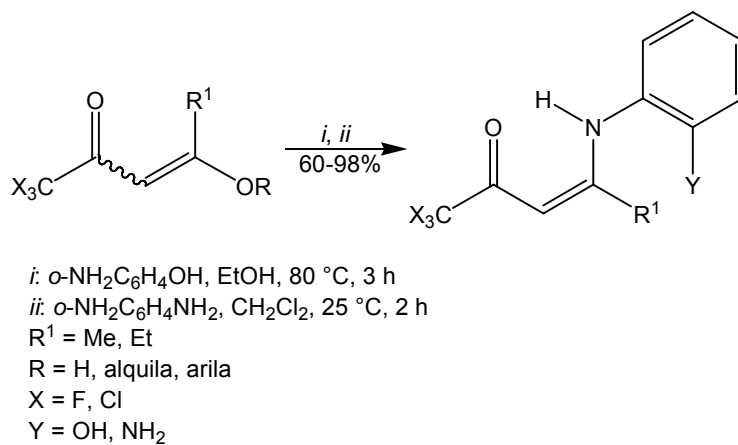


Bonacorso e cols.³⁶, novamente em 2002, sintetizaram tiazolo[3,2-a]pirimidinonas a partir da reação de 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-alquen-2-onas com o 2-aminotiazol. O intermediário N-[3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-2-aminotiazol, foi isolado quando $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, com ótimo rendimento (Esquema 16). O mesmo autor sintetizou enaminonas, derivadas do 2-aminofenol e 1,2-diamino benzeno, considerados promissores agentes anticancerígenos (Esquema 17)²⁴.

Esquema 16:

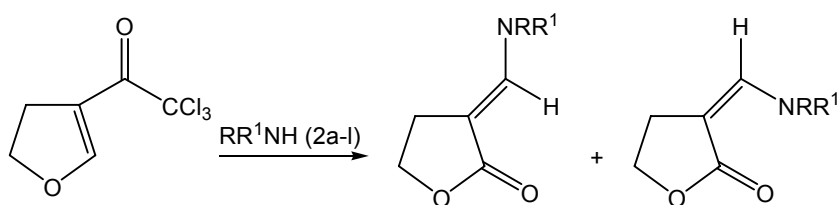


Esquema 17:



Em 2003, Zanatta e cols.⁷⁰ obtiveram a partir da reação entre a cetona triclorada e aminas, uma mistura reacional de confôrmeros de 3-aminometileno diidrofuran-2-onas, conforme mostra o Esquema 18.

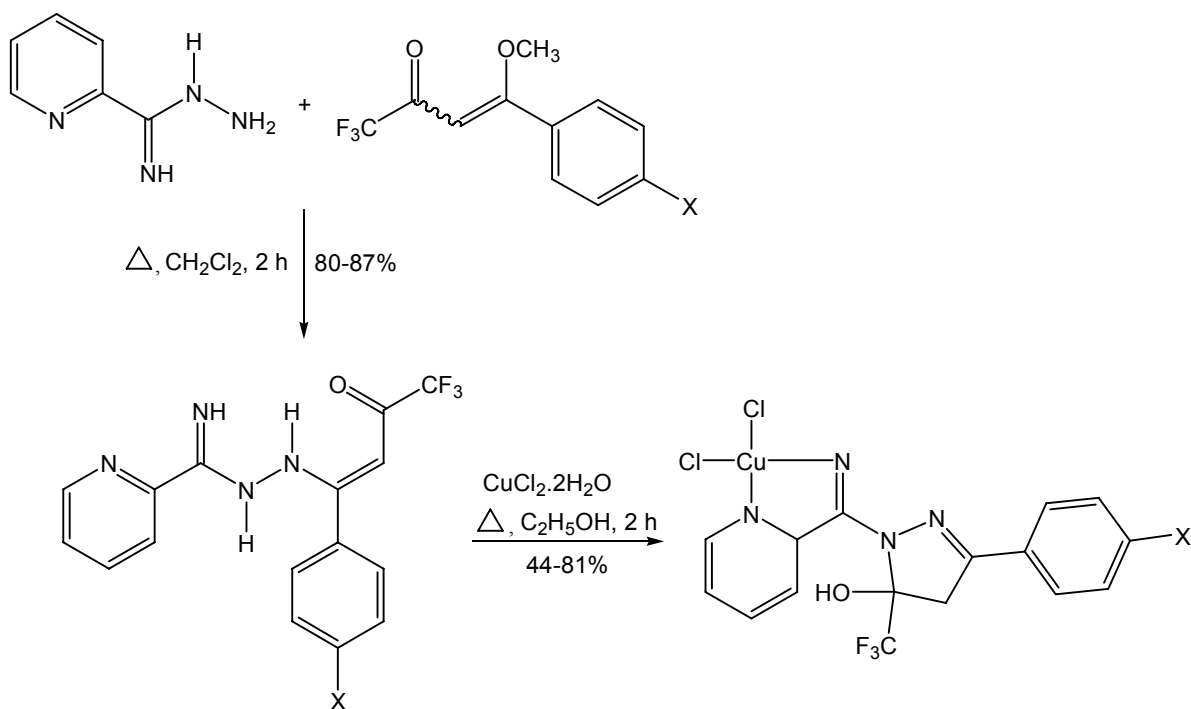
Esquema 18:



R = H, alquila, alquenos, álcoois
R¹ = H, alquila

Em 2003, Bonacorso e cols.⁹³ realizaram a reação entre 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-trifluorbut-3-en-2-onas e piridilcarboxamidrazona, em diclorometano durante 2 horas, com ótimos rendimentos, obtendo assim as enaminonas 1,1,1-trifluor-4-aryl-4-(N'-piridina-2-carboxamidrazona)-3-buten-2-onas e posteriormente levando aos respectivos complexos, os quais, foram formados com CuCl₂, com rendimentos entre 44-81% (Esquema 19).

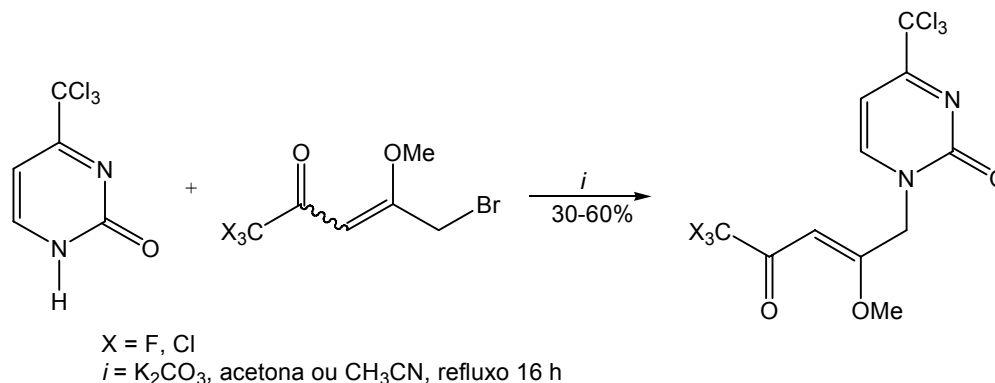
Esquema 19:



X = H, CH₃, OCH₃, F, Cl

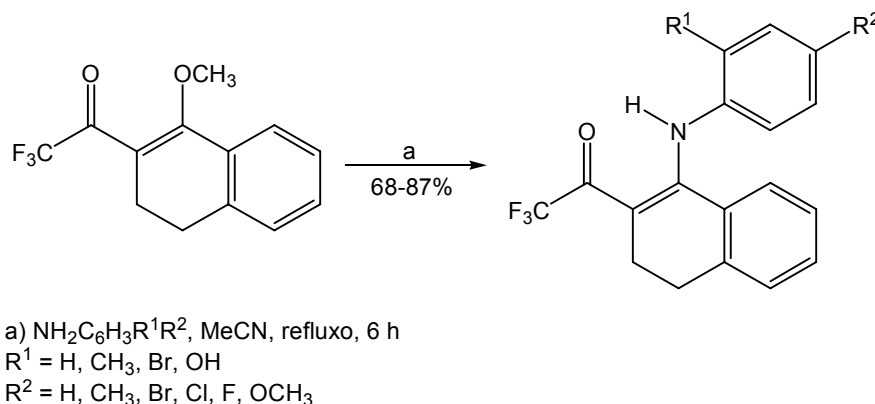
Em 2005, Zanatta e cols.¹⁰¹ também sintetizaram os compostos 1-[5,5,5-trialo-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-il]-4,4-triclorometil-1*H*-pirimidin-2-onas, reagindo o 4-triclorometil pirimidin-2-ona com 5-bromo-1,1,1-trialo-4-metoxipent-3-en-2-onas, comprovando desta maneira que ocorreu uma substituição alílica nucleofílica, ao invés da reação de adição-eliminação de Michael com 30-60% de rendimento (Esquema 20).

Esquema 20:



Em 2005, Bonacorso e cols.¹⁰⁰, obtiveram uma série de *N*-aril-2-trifluoracetil-3,4-dihidro-naftilaminas, a partir de reações da vinil cetona trifluormetilada derivada da α -tetralona com anilinas substituídas, usando refluxo em acetonitrila durante em 6 horas, com bons rendimentos (Esquema 21).

Esquema 21:

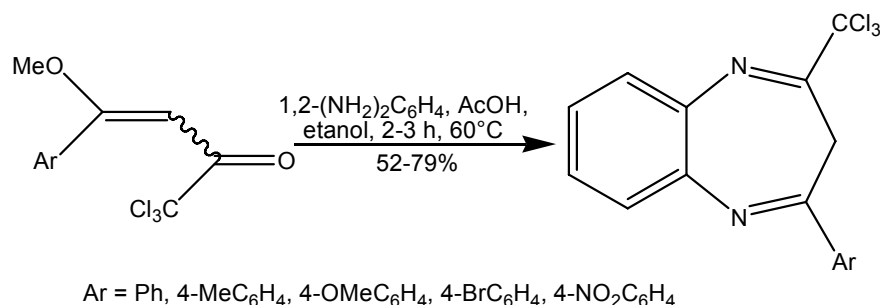


2.3. Síntese de Benzodiazepinos Trialometilados

Como existiam na literatura várias citações sobre as reações de condensação entre o 1,2-diaminobenzeno e compostos 1,3-dicarbonílicos, gerando os respectivos 3*H*-1,5-benzodiazepinos, relatando extensas aplicações, Bonacorso e cols. decidiram sintetizar moléculas benzodiazepínicas que continham o substituinte -CCl₃ e -CF₃ e, conseqüentemente a sua utilização em ensaios biológicos posteriores.

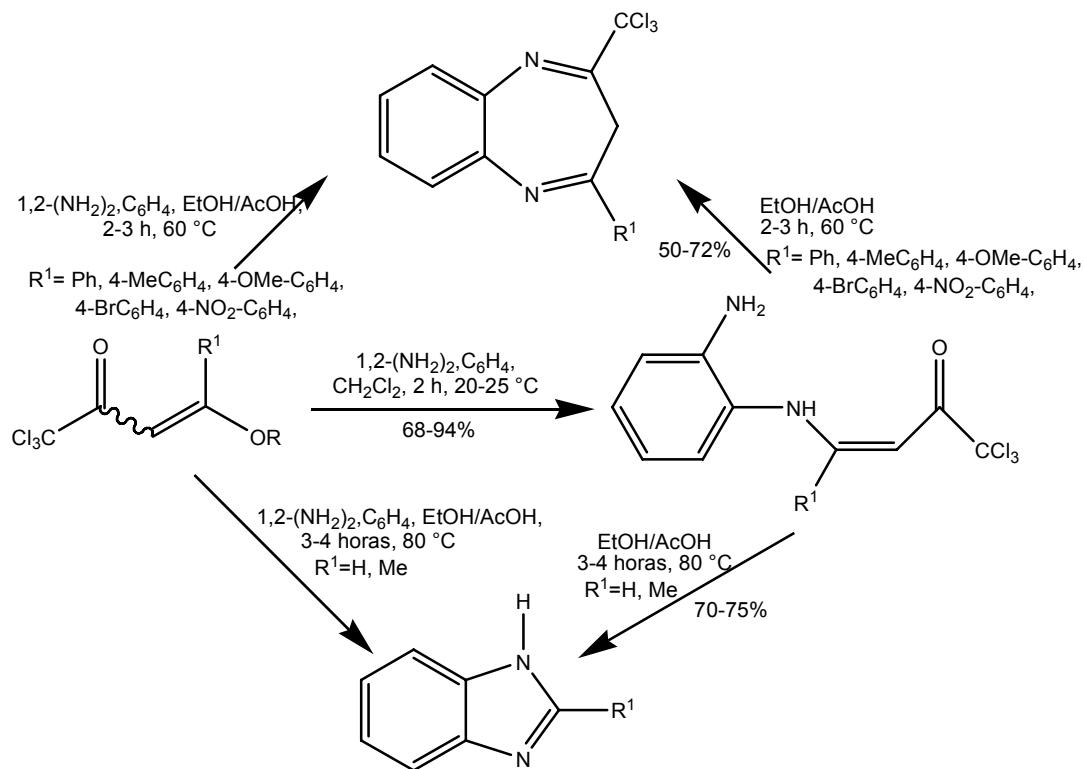
Assim, em 1996, Bonacorso e cols.²² obtiveram uma nova série de 2-triclorometil-4-aryl-3*H*-1,5-benzodiazepinos através da reação de ciclocondensação entre 4-alcoxi-4-aryl(substituídos)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e 1,2-diaminobenzeno. Os benzodiazepinos foram obtidos utilizando meio alcoólico e deixando a reação 2-3 horas a 60 °C, com rendimentos de moderados a bons, conforme o Esquema 22.

Esquema 22:



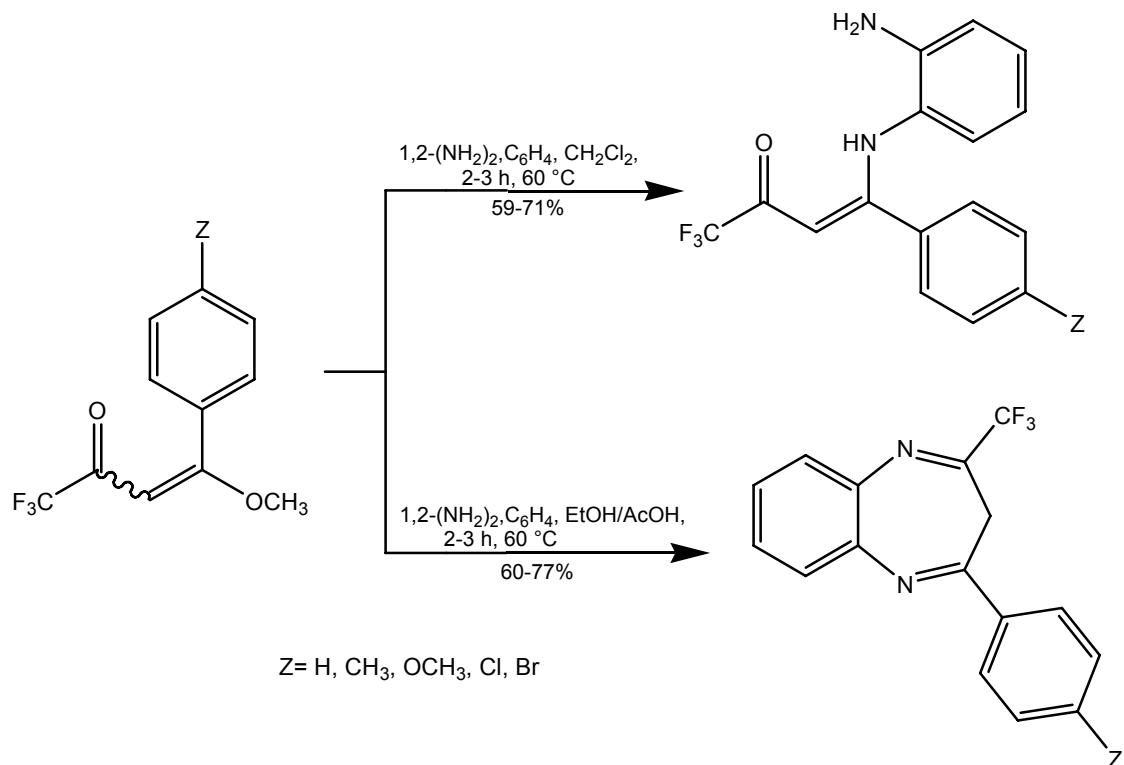
Em 1999, foi sintetizada uma série de 2-triclorometil-4-aryl-3*H*-1,5-benzodiazepinos e simultaneamente isolados os intermediários *N*-[1-alkil(aryl)-3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-1,2-diaminobenzeno, a partir de reações entre as respectivas 4-alcoxi-4-alkil(aryl)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e 1,2-diaminobenzeno, usando como solvente diclorometano a uma temperatura de 25 °C. Os benzodiazepinos triclorometilados, foram obtidos usando-se uma mistura etanol/ácido acético 4:1, durante 2-3 horas à uma temperatura de 60 °C, com rendimentos de 52-79%. Para a obtenção dos benzoimidazóis, foram usadas as mesmas condições reacionais anteriormente citadas para os benzodiazepinos triclorometilados, sendo que foram utilizadas como precursores as 4-alcoxi-4-alkil-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas e 1,2-diaminobenzeno. Os benzoimidazóis pertencem à classe dos benzoimidazóis, não sendo possível a formação dos respectivos benzodiazepinos (Esquema 23)²³.

Esquema 23:



Em 2002, Bonacorso e cols.²⁴ sintetizaram os benzodiazepinos trifluormetil substituídos, baseando-se em reações realizadas anteriormente. Foram utilizados como precursores uma série de 4-alcoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas citadas a seguir e 1,2-diaminobenzeno, obtendo primeiro os intermediários *N*-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-1,2-diaminobenzenos, sendo estas reações realizadas em diclorometano, à temperatura ambiente durante 2-3 horas. Posteriormente foram obtidos os benzodiazepinos trifluormetil substituídos, sendo usado etanol e ácido acético, à 60 °C, variando o tempo de 2-3 horas, com rendimento de 60-77% (Esquema 24).

Esquema 24:



2.4. Síntese de Piridodiazepinonas e seus Derivados

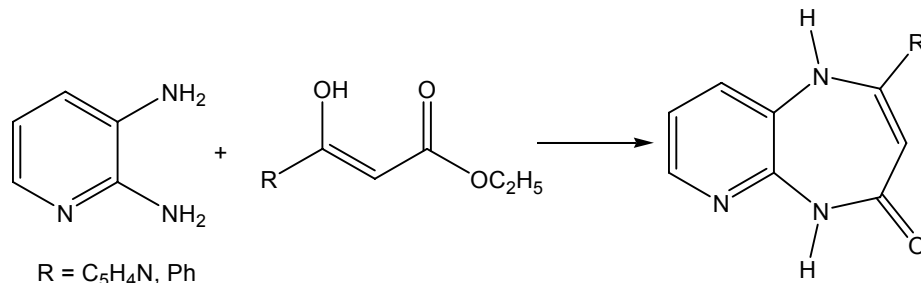
No começo da década de 60, quando foram realizadas as primeiras reações entre 2,3-diaminopiridina (diamina não simétrica) e benzoilacetato de etila ou com 3-nicotinoilacetato de etila, não foi dada ênfase com relação a questão da possibilidade de formação de isômeros e seus respectivos tautômeros, devido a não simetria dos reagentes e suas influências durante o processo de ciclização²⁴.

Estas reações iniciais foram normalmente conduzidas sob condições drásticas levando à formação de produtos piridodiazepínicos isoméricos e/ou suas respectivas piridoimidazolonas por rearranjos intramoleculares²⁵.

Em 1964, Barchet e Merz¹¹⁰, sintetizaram as primeiras pirido-diazepinonas, através das reações de condensação entre 2,3-diaminopiridina e 3-hidroxi-3-fenilacrilato de etila e 2,3-diaminopiridina com 3-hidroxi-3-(piridin-4-il)acrilato de etila. Neste artigo não constam as condições utilizadas para a obtenção da 2-fenil-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona e 2-(piridin-4-il)-1H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-

4(5*H*)-ona e o único dado de identificação dos mesmos foi o ponto de fusão, situado numa faixa de 264-266 °C e 249-252 °C, respectivamente (Esquema 25).

Esquema 25:



Em 1967, Israel e cols.¹¹¹ conduzindo reações de ciclocondensação sob diferentes condições reacionais, obtiveram os possíveis isômeros para diidropirido[2,3-*b*][1,4]diazepinonas, como também imidazo-piridinas como sub-produtos. Assim, reagindo 2,3-diaminopiridina com acetoacetato de etila em refluxo de xileno durante 8 horas, com remoção azeotrópica de água, (Esquema 26) os referidos autores obtiveram o isômero pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona (**a**) em maior proporção e o sub-produto 1,3-diidro-1-isopropenil-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona (**b**) em pequena quantidade.

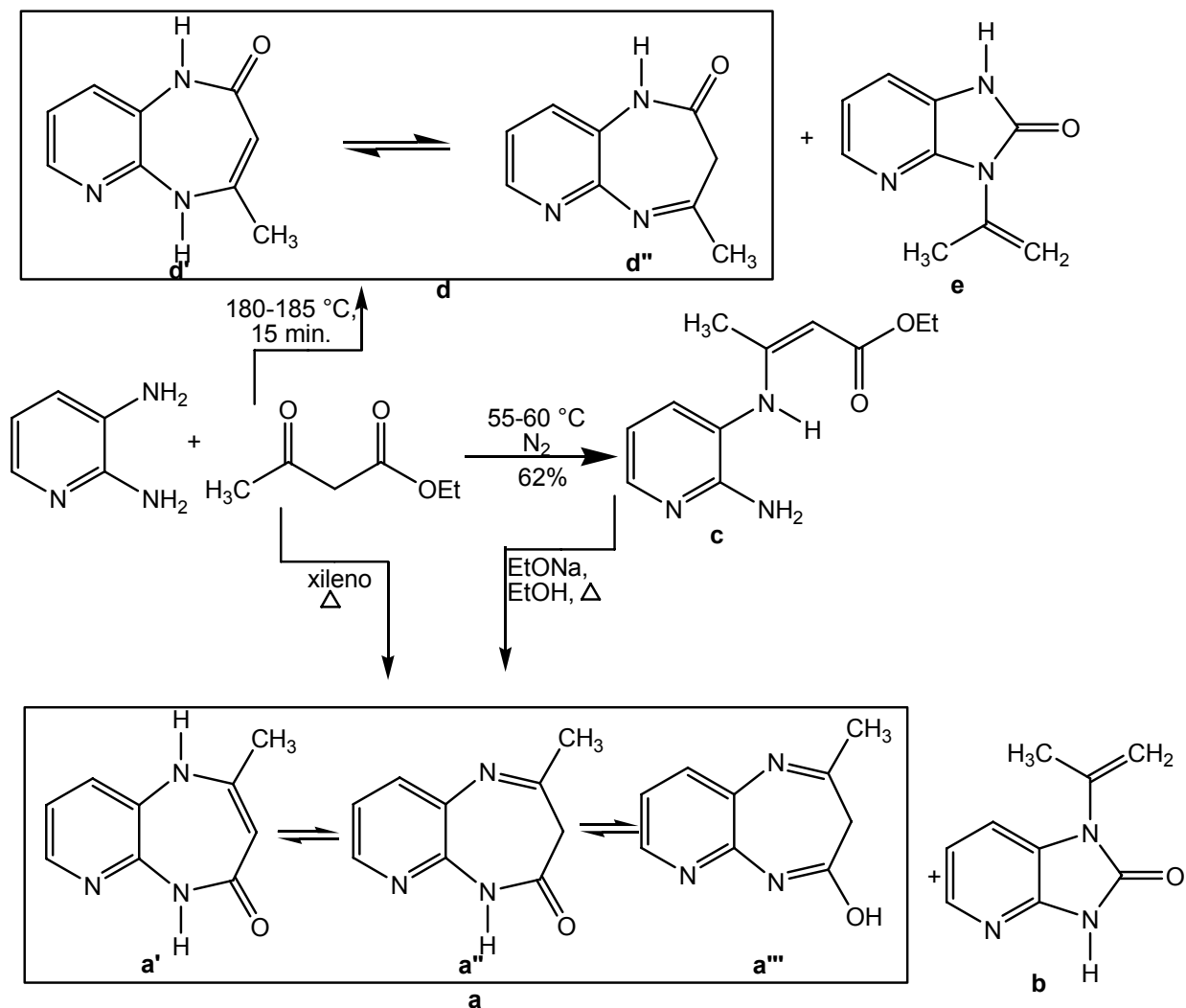
Quando a mistura de 2,3-diaminopiridina e acetoacetato de etila, foi mantida sob atmosfera de nitrogênio a uma temperatura de 55 à 60 °C durante aproximadamente 10 horas e na ausência de solvente (condições mais brandas), obtiveram um intermediário acíclico (β -enaminocetoéster) **c** com 62% de rendimento.

A existência do composto **a**, foi comprovada através do isolamento de um dos seus tautômeros **a''**, está, segundo os autores, também relacionada com as suas outras duas formas tautoméricas interconvertíveis. Porém, até o momento, não existe relatos sobre o isolamento dos tautômeros prototrópicos **a'** e **a'''**. A existência da terceira forma tautomérica **a'''** tem sido demonstrada somente em solução.

Por outro lado, quando uma mistura reacional envolvendo 2,3-diaminopiridina e um excesso de acetoacetato de etila foi imersa por 15 minutos em um banho previamente aquecido à 185 °C, na ausência de solvente, obteve-se uma mistura inseparável de isômeros tautoméricos 1,3 e 1,5-diidro-4-metil-2*H*-pirido-[2,3-

b)[1,4]diazepin-2-ona **d** (**d'** + **d''**) e uma pequena quantidade do sub-produto 1,3-diidro-1-isopropenil-2*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona (**e**).

Esquema 26:

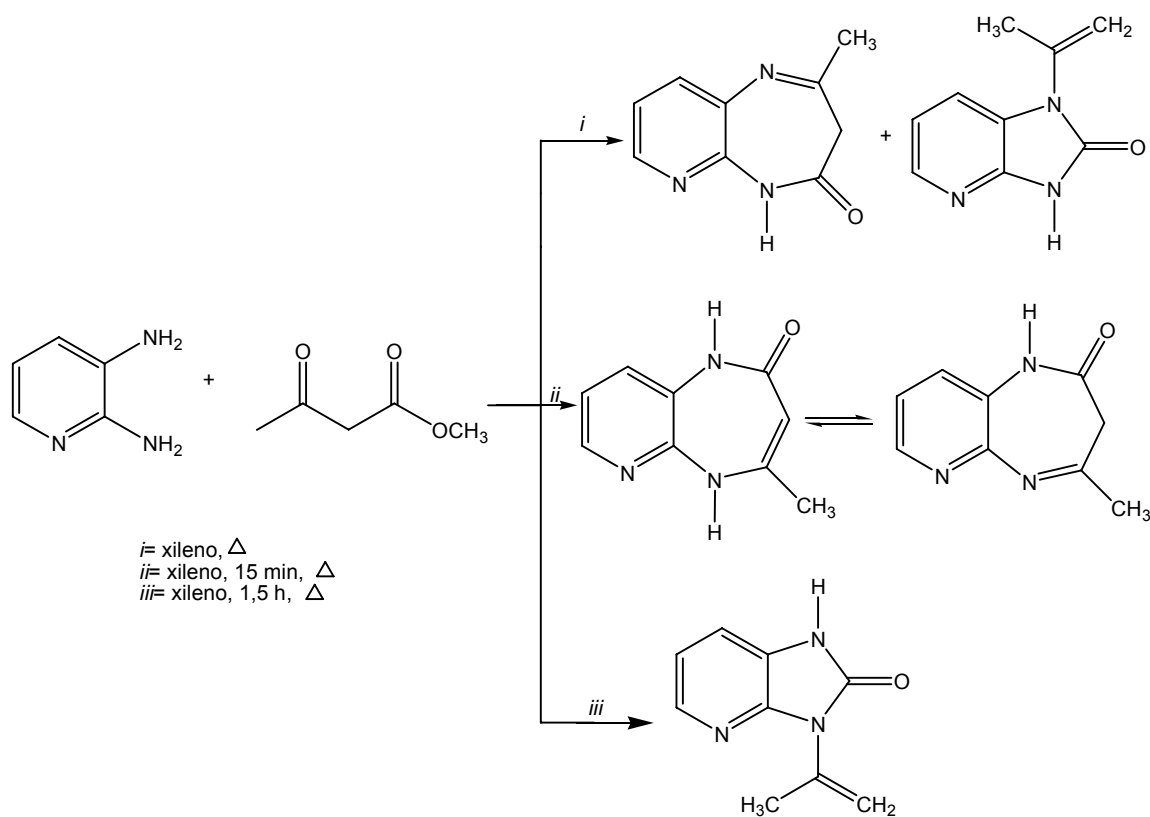


Em 1968, Israel e cols.¹¹² sintetizaram 3,5-diidro-2-metil-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona juntamente com a 3-isopropenilimidazolona, a partir da reação de 2,3-diaminopiridina com acetoacetato de etila em refluxo de xileno (Esquema 27). Entretanto, quando a reação foi procedida em xileno sob refluxo e durante 15 minutos, obtiveram de maneira quase exclusiva os tautômeros 1,3- e 1,5-diidro-2-metil-4*H*-

pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona e quando a reação foi deixada sob refluxo de xileno durante 1,5 horas obteve-se exclusivamente o composto 3-isopropenilimidazolona.

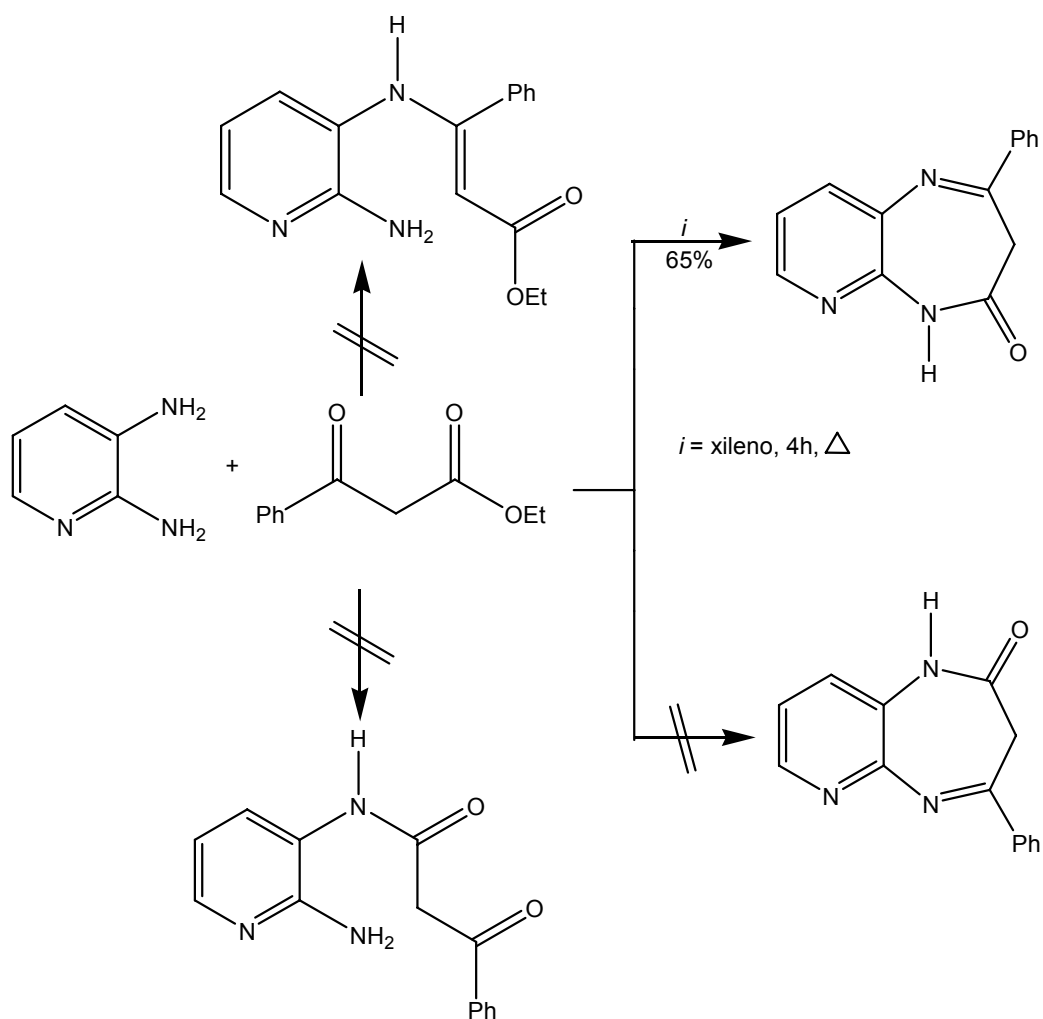
A isopropenilimidazolona também foi isolada através da reação entre 2,3-diaminopiridina e acetoacetato de etila a 185 °C, na ausência de solvente, por um tempo reacional de 15 minutos.

Esquema 27:



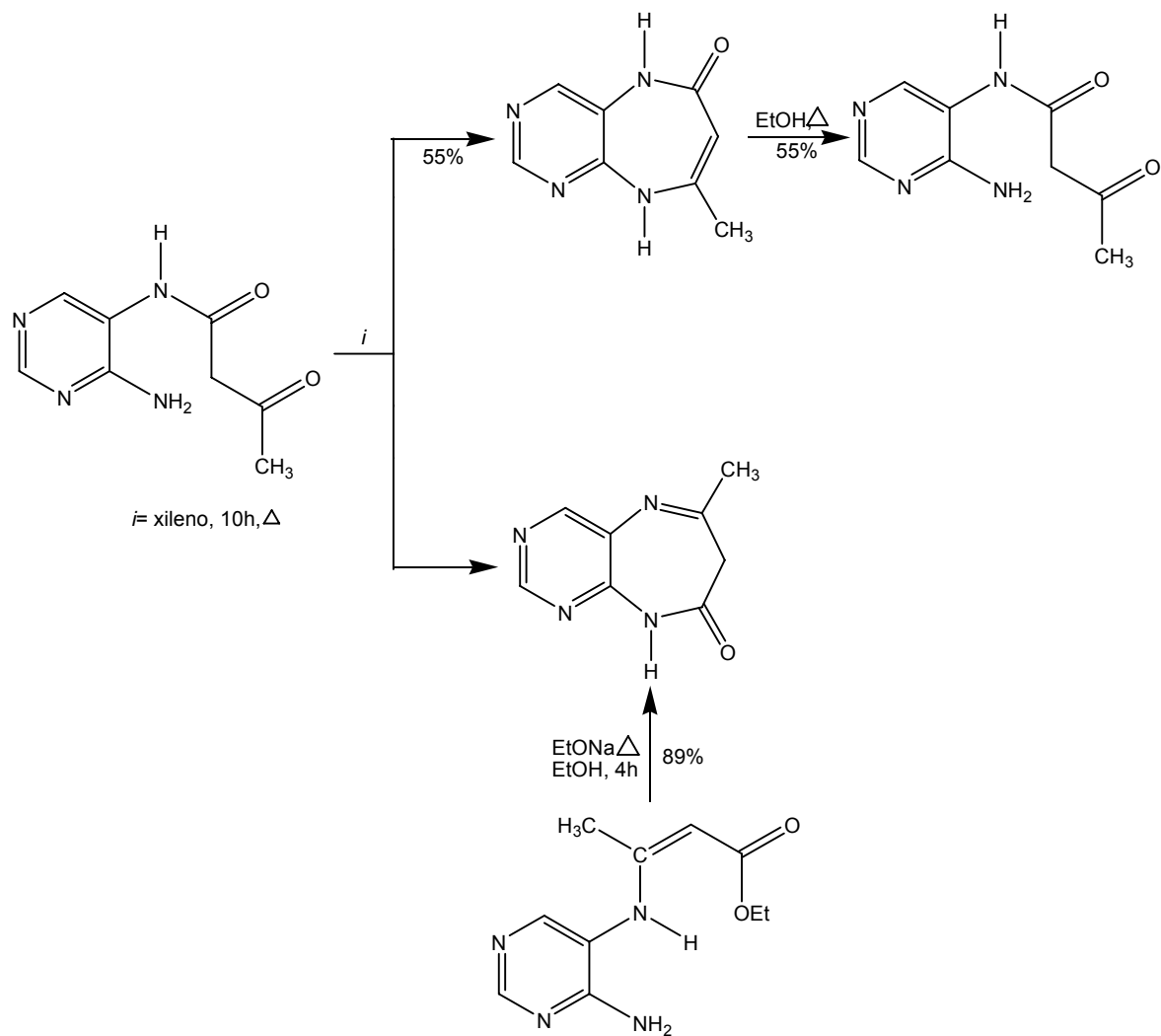
Em 1969, Israel e Jones¹¹³ (Esquema 28), publicaram que a reação de 2,3-diaminopiridina com benzoilacetoacetato de etila, em refluxo de xileno por um período de 4 horas levava ao isolamento do composto 3,5-diidro-2-fenil-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona de maneira pura e que não se obtinha o seu isômero piridodiazepin-2-ona. Segundo os autores, no decorrer das reações não foi possível obter os intermediários (o éster piridilamino cinâmico ou a amida piridilbenzoilacetamida). Estes possíveis intermediários poderiam contribuir para atribuição inequívoca da estrutura do material sintetizado.

Esquema 28:

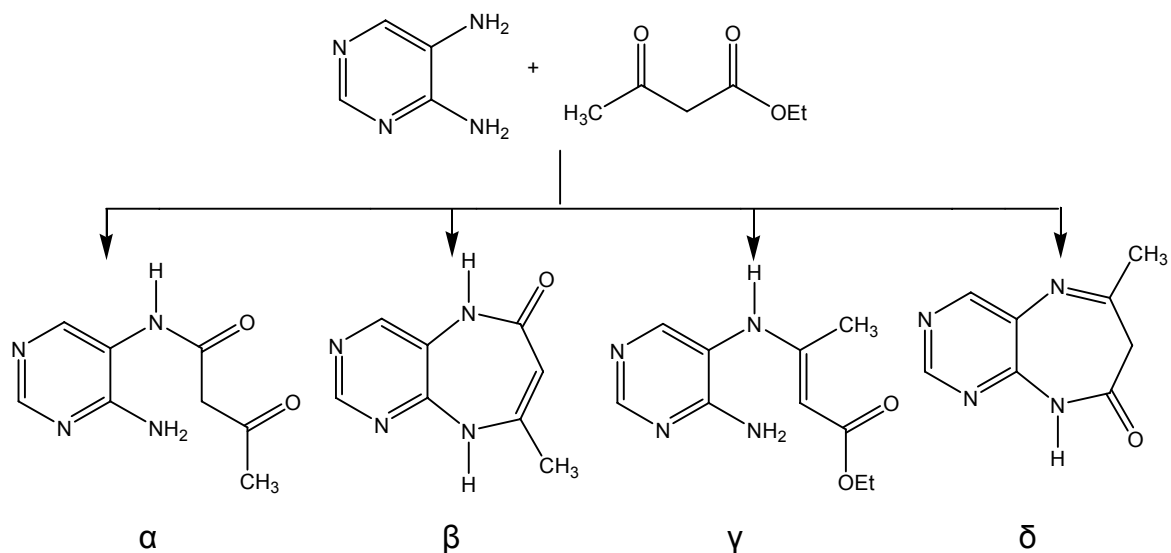


Em 1970, Israel e cols.¹¹⁴, passaram a estudar não somente diaminopiridinas, mas também as pirimidinas análogas. Assim, publicaram o resultado de várias reações, as quais empregaram como precursores 4,5-diaminopirimidina e acetoacetato de etila. Utilizando várias condições reacionais para demonstrar a obtenção de diferentes produtos, conseguiram isolar alguns produtos de origem regioseletiva, mas na maioria dos casos, foram obtidos produtos na forma de misturas isoméricas, como mostram os Esquemas 29 e 30.

Esquema 29:



Esquema 30:



Proporção Molar (a)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo	Porcentagem dos produtos			
				α	β	γ	δ
8,26	(b)	180 (d)	5 min.	84	-	-	-
8,26	(b)	180 (d)	15 min.	34	40	-	-
1,50	xileno	140	5,5 h	-	48	-	1
5,00 (c)	(e)	105	75 min.	32	-	54	-
1,16	-	105	24 h	-	61	-	-
1,50	95% etanol (f)	80	192 h	-	-	56	-

(a) proporção de β -cetoésteres em relação a diamina; (b) solvente utilizado foi o excesso de acetoacetato de etila; (c) esta reação deu uma pequena quantidade de bis-piridinilaminocrotonamida; (d) temperatura do banho; (e) excesso de acetoacetato de etila e 0,01 mL de HCl concentrado/grama de diamina; (f) com 5% de ZnCl.

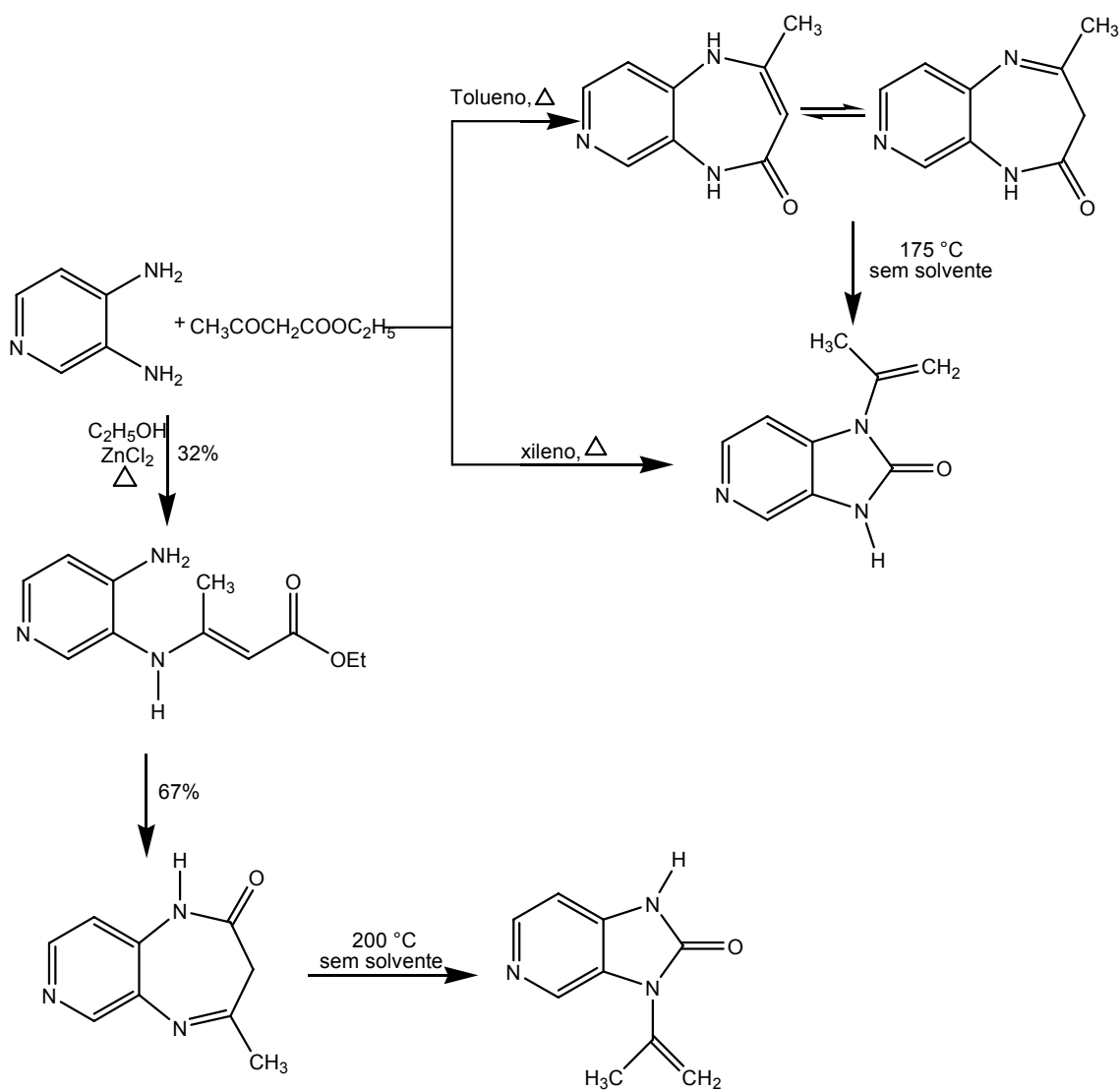
Em 1971, Israel e Jones¹¹⁵ observaram que o produto resultante da reação entre acetoacetato de etila e 3,4-diaminopiridina poderia teoricamente dar origem aos isômeros 2-metil-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona e 4-metil-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona. Experimentalmente, somente o 2-metil-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona, na forma de mistura tautomérica, foi formado através da condensação direta dos respectivos reagentes. Foi utilizado como solvente, o tolueno à temperatura de refluxo, durante 5 horas, com remoção azeotrópica da água. O produto formado foi um sólido amarelo com 60% de rendimento.

Para a preparação do 4-metil-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona foi inicialmente necessária à síntese do composto piridil-aminocrotonato de etila. Isso foi

possível na presença de catalisador ($ZnCl_2$) por um período reacional de 18 horas. Após isolar o piridil-aminocrotonato de etila, ciclizaram o mesmo, usando uma catálise básica (etóxido de sódio) em proporções equimolares e em etanol sob refluxo durante 4,5 horas. Após resfriada, a solução foi levada à pH=6 com HCl aquoso, resultando desta forma no 4-metil-1*H*-pirido[3,4-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ona.

Quando os isômeros das diazepinonas foram submetidos a uma fusão a seco (sem solvente), os mesmos rearranjaram-se fornecendo as respectivas isopropenilpirido-imidazolonas. As estruturas destas imidazolonas, fruto de rearranjos intramoleculares de diazepinonas, foram então usadas, para deduzir quimicamente as estruturas das diazepinonas isoméricas (Esquema 31).

Esquema 31:

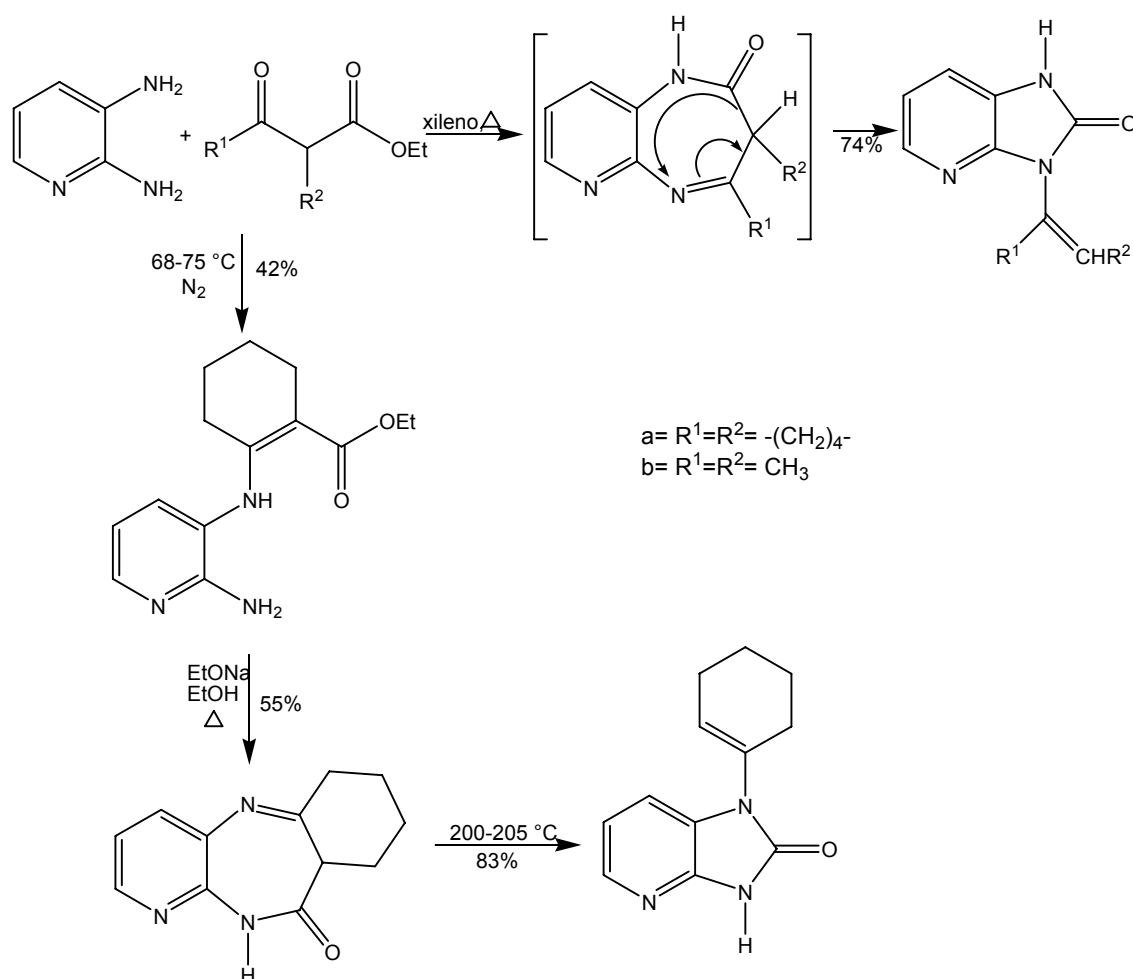


Em 1973, Israrel e Jones ¹¹⁶ relataram a formação do isômero 3-cicloexenilimidazolona a partir da reação de condensação de 2,3-diaminopiridina com 2-etoxicarbonilcicloexanona. Esta reação foi executada em xileno sob refluxo, por um período de 6 horas e com a remoção azeotrópica de água. Apesar do produto 3-cicloexenilimidazolona ter sido caracterizado por RMN (^1H) e espectrometria de infravermelho, sua estrutura foi confirmada pela síntese do isômero 1-cicloexenilimidazolona, através da reação entre 2,3-diaminopiridina e 2-

etoxicarbonilcicloexanona, à uma temperatura de 68 à 75 °C, na ausência de solvente, sob atmosfera de nitrogênio, durante 20 horas. Inicialmente, obteve-se o produto aminocicloexenil carboxilato de etila, que quando aquecido com etóxido de sódio em etanol sob refluxo durante 2 horas, resultou na estrutura 2,3-tetrametilenodiazepínica. A posterior fusão do 2,3-tetrametilenodiazepínica realizada à uma temperatura de 200 à 205 °C, sob atmosfera de nitrogênio durante 1,5 horas, resultou na formação do 1-cicloexenilimidazolona, a qual é a forma isomérica do 3-cicloexenilimidazolona.

A formação de N-alquenilpiridoimidazolonas em reações de diaminas com β -cetoésteres foi compreendida, como sendo resultante da contração do anel por indução térmica de diidropiridodiazepinonas inicialmente formado. O isolamento dos produtos 3-cicloexenilimidazolona e 3-(2-butenil)imidazolona nas reações descritas abaixo, pressupõem a existência transitória das correspondentes piridodiazepinonas, como compostos intermediários não isolados. Estas piridodiazepin-2-onas apresentaram a inicialmente a interação do grupamento amino, localizado na posição 3 do anel piridínico, com a função carboniléster do β -cetoéster. Sob condições reacionais similares, esta regiospecificidade observada para a obtenção de piridodiazepin-2-onas intermediárias (Esquema 32), e que culmina com a síntese final de 3-cicloexenilimidazolona e 3-(2-butenil)imidazolona difere das ciclizações relatadas em artigos anteriores.

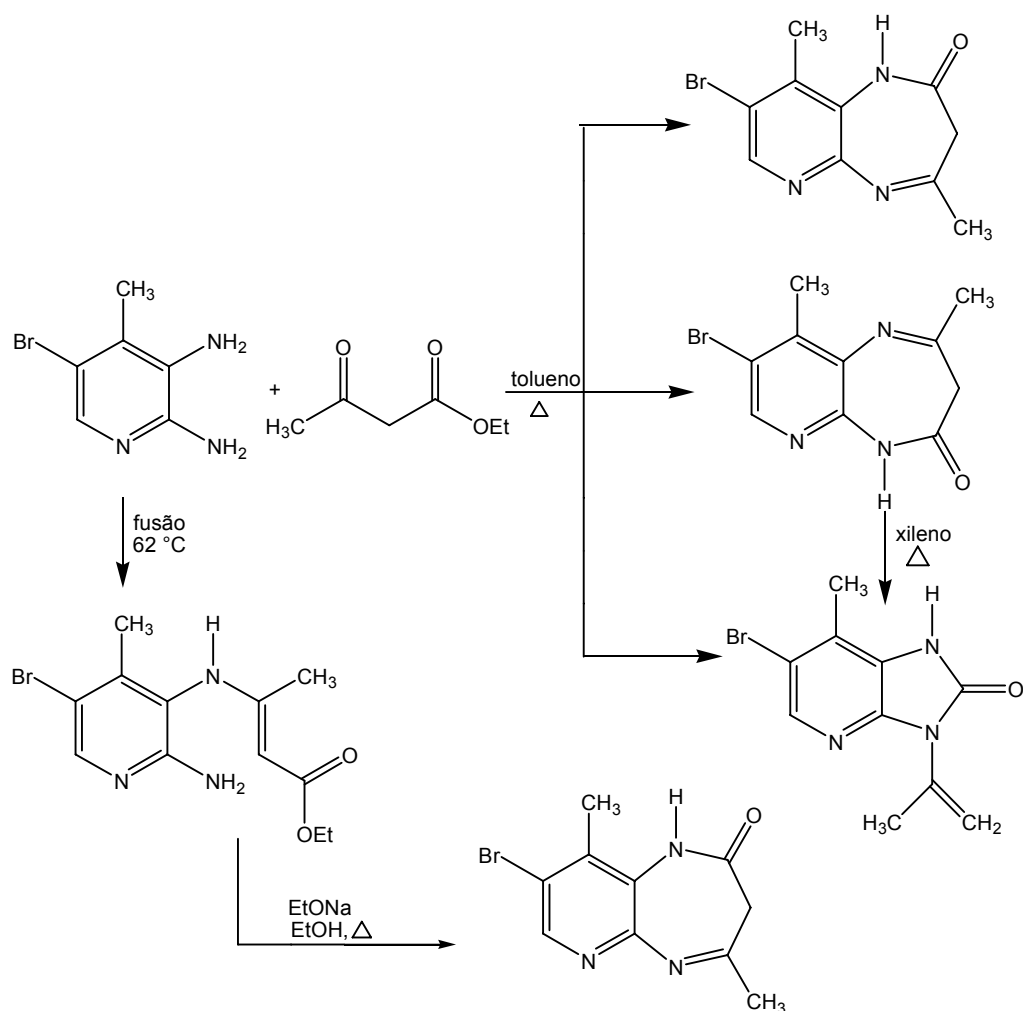
Esquema 32:



A reação de 5-bromo-2,3-diamino-4-metilpiridina, com acetoacetato de etila (Esquema 33)¹¹⁶, propiciou em tolueno uma situação sem regioquímica definida. A condensação da diaminopiridina substituída com o cetoéster em xileno sob refluxo durante 4 horas, resultou em uma mistura de três produtos isoméricos, as duas diazepinonas 8-bromo-2,4-dimetil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-2(5*H*)-ona e 8-bromo-2,9-dimetil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona e uma quantidade de isopropenilimidazolona. Segundo os autores, quando a reação foi aquecida por mais três horas, a 8-bromo-2,9-dimetil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona foi detectado em maior quantidade do que a isopropenilimidazolona. A estrutura da 8-bromo-2,9-dimetil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona foi identificada através do isolamento

do intermediário piridinocrotonato que através de uma ciclização intramolecular permitiu o isolamento do isômero 8-bromo-2,9-dimetil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona, como um único isômero.

Esquema 33:



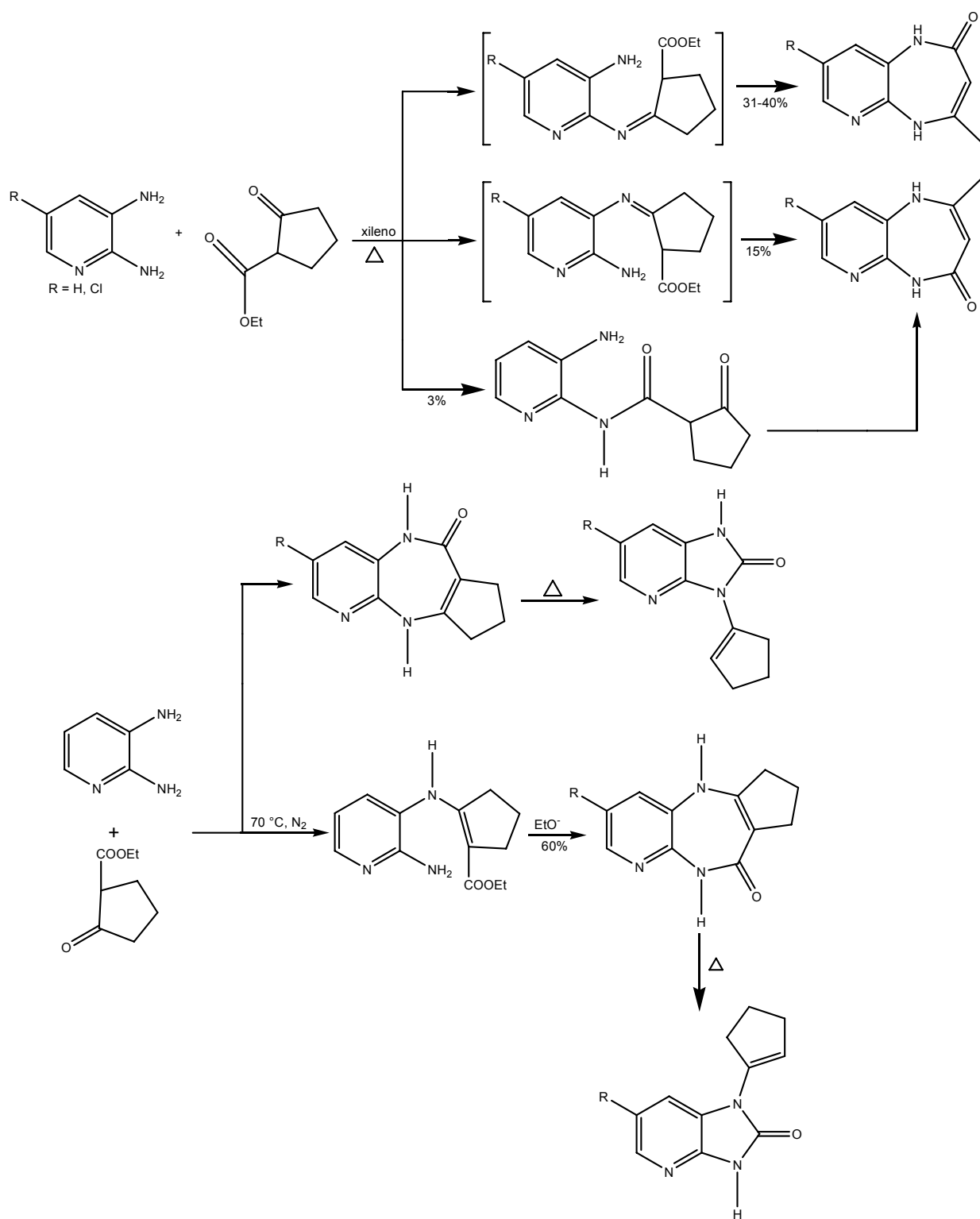
Em 1987, Savelli e cols.²⁵, utilizando reações análogas prepararam sistemas tricíclicos, os quais poderiam ser de grande interesse para a obtenção de análogos do clozapino e pirenzepino. Realizaram para isso, a reação de condensação entre 2,3-diaminopiridina com 2-oxaciclopentano carboxilato de etila, em xileno sob refluxo e sem remoção azeotrópica de água. Deste modo, obtiveram uma pequena quantidade da amida tricíclica correspondente, uma mistura não resolvida de imidazolonas e as duas piridodiazepinonas isoméricas possíveis, na proporção 4:1 e com rendimento

total de 50%. Posteriormente o N-(3-aminopiridin-2-il)-2-oxociclopentanocarboxamida foi submetido a etanol sob refluxo e originou o composto tricíclico correspondente.

A reação de condensação entre a função carbonílica endocíclica do composto 2-oxociclopentanocarboxilato de etila com os grupos 2- ou 3-amino da 2,3-diaminopiridina, ocorreu através dos intermediários 2-(3-aminopiridin-2-ilimino)ciclopentanecarboxilato de etila e 2-(2-aminopiridin-3-ilimino)ciclopentanecarboxilato de etila, sendo que 2-(2-aminopiridin-3-ilimino)ciclopentanecarboxilato de etila foi formado preferencialmente devido à alta reatividade do grupo 3-amino. Neste caso específico, e devido a estrutura dos substratos e as condições reacionais, o grupo amino localizado na posição 2 do anel piridínico foi observado como o mais reativo.

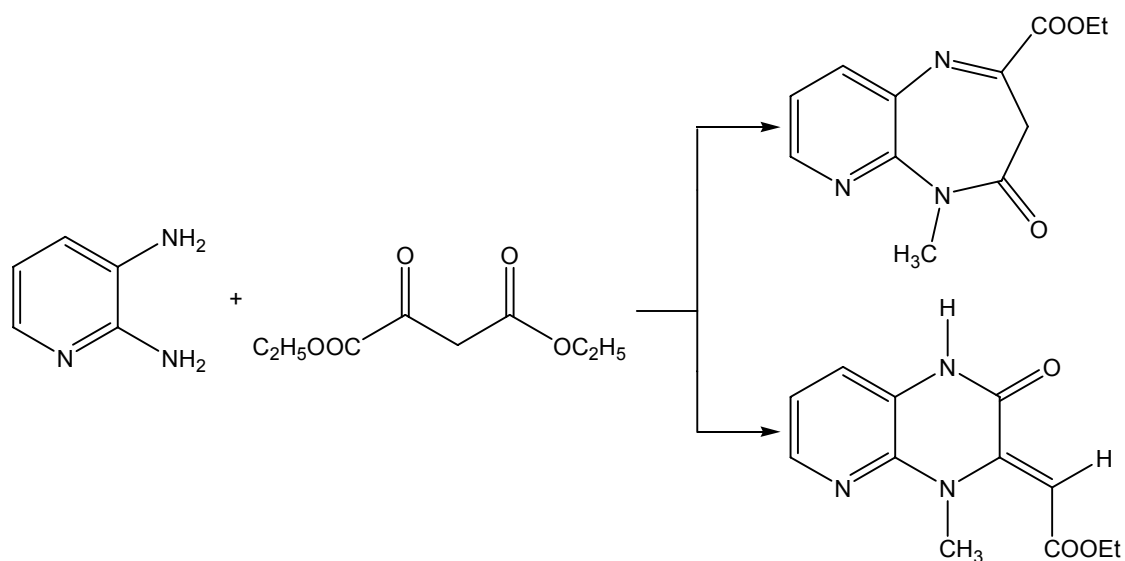
A reação entre a 2,3-diaminopiridina e o 2-oxociclopentanocarboxilato de etila sob condições mais brandas e em atmosfera de nitrogênio, favoreceu preferencialmente a formação do β -enaminocetoéster. Os autores também relatam a obtenção da forma tautomérica 2-(2-aminopiridin-3-ilimino)ciclopentanecarboxilato de etila e uma pequena quantidade do composto tricíclico correspondente. O composto 2-(2-aminopiridin-3-ilamino)ciclopent-1-enocarboxilato de etila, quando foi submetido a xileno sob refluxo originou somente traços de uma mistura de estruturas de piridodiazepinonas não separáveis. Por outro lado, quando aqueceram o composto 2-(2-aminopiridin-3-ilamino)ciclopent-1-enocarboxilato de etila na presença de etóxido de sódio em meio etanol absoluto, obtiveram o composto tricíclico correspondente com bons rendimentos. De maneira similar, através da reação entre o composto 5-cloro-2,3-diaminopiridina e o 2-oxociclopentanocarboxilato de etila, obtiveram-se as duas possíveis diazepinonas tricíclicas correspondente em uma proporção de 2:1, junto com uma pequena quantidade de uma mistura de imidazolonas derivadas²³. As piridoimidazolonas substituídas 3-ciclopentenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona e 6-cloro-3-ciclopentenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona e 1-ciclopentenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona e 6-cloro-1-ciclopentenil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona foram obtidas através de um rearranjo térmico, em refluxo de piridina e com rendimento de 60-80% (Esquema 34).

Esquema 34:



Em 1996, Savelli e Boido¹¹⁷ tinham como objetivo sintetizar várias estruturas policíclicas, as quais poderiam exibir atividade biológica. Obtiveram os compostos pirido-pirazina e piridodiazepinona, a partir de 2,3-diamino-piridina e 3-amino-2-metilaminopiridina e dietil oxalil acetato, sendo a reação refluxada por 12 horas em solução alcoólica. Foram testadas várias condições reacionais e chegaram a conclusão de que a síntese da piridodiazepinona é bastante complicada, pois sempre obtiveram a pirido-pirazina em grande quantidade (em torno de 60%), enquanto que a piridodiazepinona era obtido na forma de traços (Esquema 35).

Esquema 35:

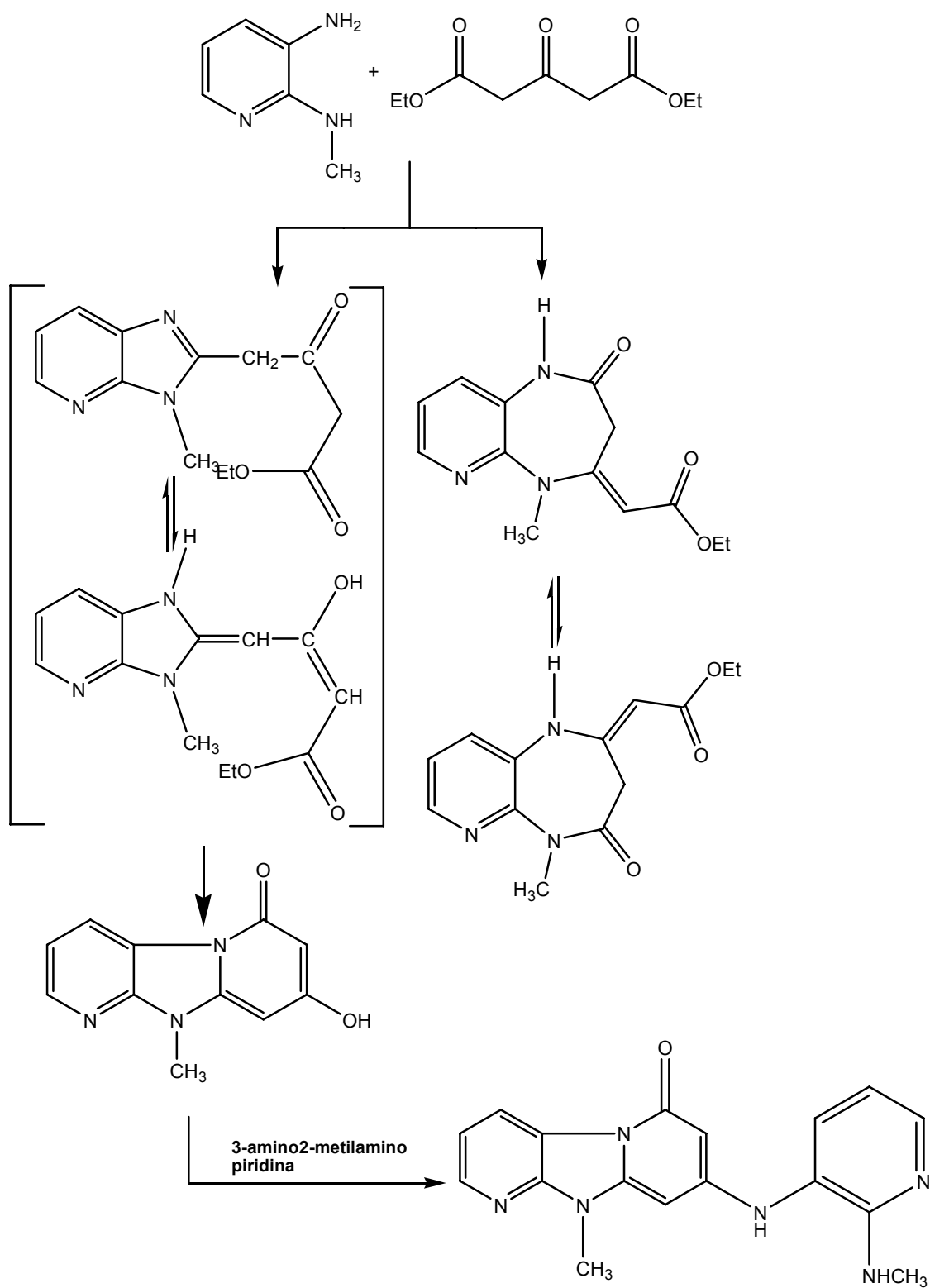


Recentemente, em 2001, Savelli e Boido¹¹⁸ relatou a reação de 3-amino-2-(metilamino)piridina com o cetodiéster. Em tolueno, sob refluxo de novos derivados piridodiazepinonas isoméricas foram obtidas 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ilideno)acetato de etila e 2-(5-metil-4-oxo-4,5-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ilideno)acetato de etila. Eram esperados para esta reação os isômeros 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ilideno)acetato de etila e 2-(5-metil-4-oxo-4,5-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ilideno)acetato de etila, juntamente com uma pequena quantidade dos compostos cíclicos correspondentes, representando assim a síntese de um novo sistema derivativo dipirido [1,2-*a*:2',3'-*d*]imidazol. As reações procedidas sob várias condições e solventes práticos levaram sempre ao isolamento do composto tricíclico

(como mostra o esquema abaixo). Porém, quando executada em xileno como solvente, a obtenção exclusiva e os rendimentos dos compostos 2-(5-metil-2-oxo-2,3-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ilideno)acetato de etila e 2-(5-metil-4-oxo-4,5-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-2(3*H*)-ilideno)acetato de etila não melhoraram.

O composto 6,10-diidro-8-hidroxi-10-metil-dipirido[1,2-*a*:2',3'-*d*]imidazol-6-ona provavelmente resultou da ciclocondensação inicial do grupo etóxicarbonil do composto 3-oxopentanodioato de etila com os grupamentos diamino do composto N²-metil-2,3-diaminopiridina para dar o intermediário imidazopiridina 4-(3-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)-3-oxobutanoato de etila e sua forma tautomérica 3-hidroxi-4-(3-metil-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ilideno)but-2-enoato de etila. O produto [3'-amino-(2'-metilaminopiridina)]-6,10-diidro-10-metil-dipirido[1,2-*a*:2',3'-*d*]imidazol-6-ona, resultou através da condensação intramolecuar dos intermediários do composto tricíclico com 3-amino-2-(metilamino)piridina em passo reacional único (Esquema 36).

Esquema 36:



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. Apresentação dos Compostos

Em uma primeira etapa deste trabalho, os precursores 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas **1**, **2** foram sintetizadas a partir da reação de acilação dos acetais ou enol éteres correspondentes, conforme metodologia desenvolvida por Hojo e cols.¹¹⁹⁻¹²² e sistematizada por Martins e cols.^{11a, 11c, 32-36, 88, 123-125}. Após, obteve-se as séries de N³-[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trialo-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas **3a-j**, **3n**, **3p**, **4a-m**, **4o-p**, a partir das reações de adição-eliminação de 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas com 2,3-diaminopiridina, conforme metodologia desenvolvida (ver parte experimental).

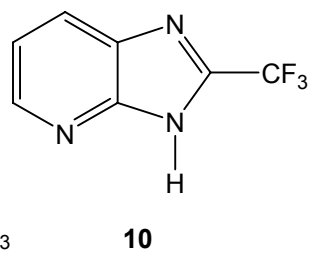
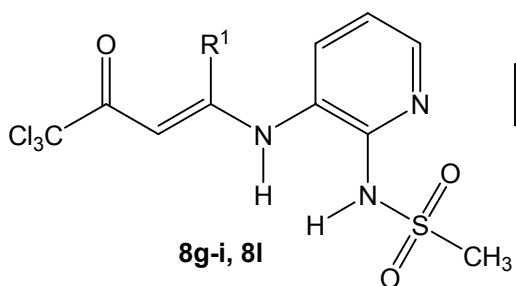
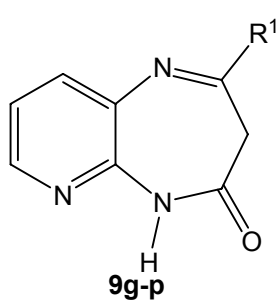
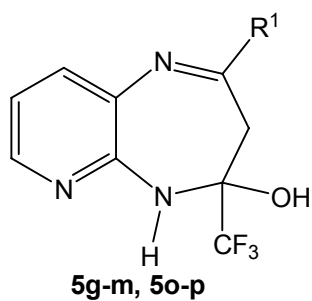
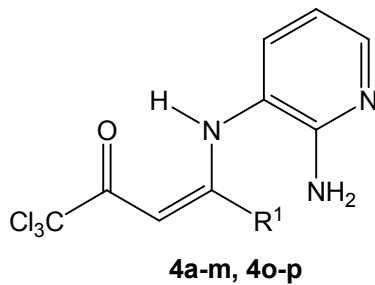
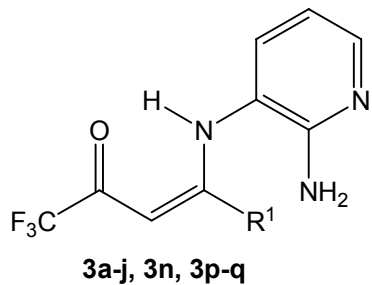
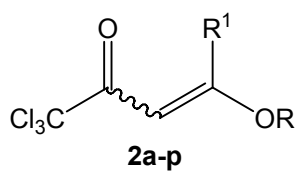
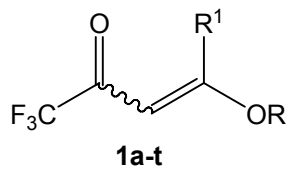
Na seqüência deste trabalho, obteve-se a série de 2-aril-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ols **5g-m**, **5o-p**, através de duas metodologias (ver parte experimental). Também foram obtidas as piridodiazepinonas **6g-p**, através de reações do tipo halofórmicas, sendo estes compostos derivados das reações entre os precursores 4-aril-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas **2g-p** e 2,3-diaminopiridina (ver parte experimental).

A partir dos compostos intermediários triclorometilados **4g-i**, **4l**, conseguiu-se sintetizar os compostos sulfonados **7g-i**, **7l**, correspondentes (ver parte experimental). Por sua vez, os compostos **12**, **13**, **14** e **15**, foram obtidos a partir de cicloalcanonas trifluormetiladas **8**, **9**, **10**, **11** em diferentes condições reacionais (ver parte experimental).

3.1.1. Numeração dos compostos

O critério adotado para a numeração dos compostos sintetizados está representado no Esquema 37.

Esquema 37:



3.1.2. Nomenclatura dos compostos 1a-t, 2a-p, 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t, 4a-m, 4o-p, 5g-m, 5o-p, 7g-i, 7l, 9g-p, 10.

As nomenclaturas usuais e do *Chemical Abstracts* para os compostos sintetizados nesta tese estão na Tabela 01.

A nomenclatura e a numeração dos compostos das séries **5**, **9** foram determinadas com base em regras de nomenclatura desenvolvidas por Hantzch-Widman¹²⁶ (Figura 2).

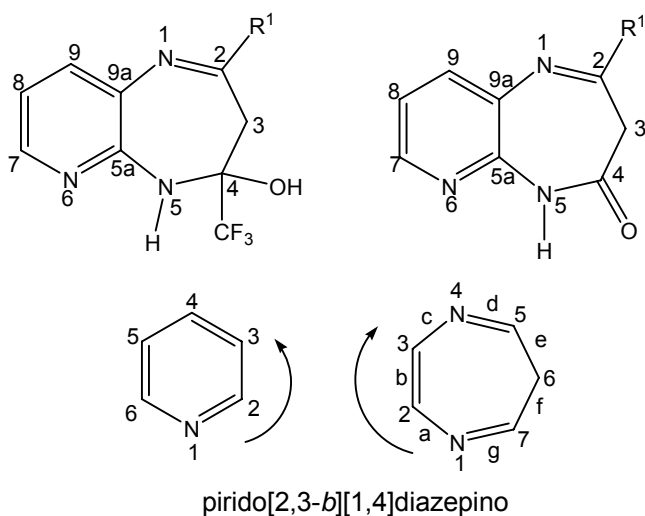


Figura 2: Estruturas numeradas dos pirido[2,3-*b*]diazepinos

Tabela 1- Nomenclatura dos compostos 1a-t, 2a-p, 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t, 4a-m, 4o-p, 5g-m, 5o-p, 8g-i, 8l, 9g-p, 10.

Compostos	Nomenclatura
1a	4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-penten-2-ona
1b	4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona
1c	5-metil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-hexen-2-ona
1d	6-metil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-hepten-2-ona
1e	7-metil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-octen-2-ona
1f	4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-decen-2-ona
1g	4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1h	4-(4-metilfenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1i	4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1j	4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1k	4-(4-clorofenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1l	4-(4-bromofenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1m	4-(4,4'-bifenil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1n	4-(1-naftil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas
1o	4-(2-furil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas
1p	4-(2-tienil)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona
1q	2-trifluoracetil-1-metoxiciclopenteno
1r	2-trifluoracetil-1-metoxiciclohexeno
1s	2-trifluoracetil-1-metoxiciclohepteno
1t	2-trifluoracetil-1-metoxicicloocteno
2a	4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-penten-2-ona
2b	4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-hepten-2-ona
2c	5-metil-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-hexen-2-ona
2d	6-metil-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-hepten-2-ona
2e	7-metil-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-octen-2-ona
2f	4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-decen-2-ona
2g	4-fenil-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2h	4-(4-metilfenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2i	4-(4-metoxifenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2j	4-(4-fluorfenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2k	4-(4-clorofenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2l	4-(4-bromofenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2m	4-(4,4'-bifenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2n	4-(1-naftil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2o	4-(2-furil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
2p	4-(2-tienil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona
3a	N ³ -[4-oxo-5,5,5-trifluorpent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina
3b	N ³ -[6-oxo-7,7,7-trifluorhept-4-en-4-il]-2,3-diaminopiridina
3c	N ³ -[2-metil-5-oxo-6,6,6-trifluorhex-3-en-3-il]-2,3-diaminopiridina
3d	N ³ -[2-metil-6-oxo-7,7,7-trifluorhept-4-en-4-il]-2,3-diaminopiridina
3e	N ³ -[2-metil-7-oxo-8,8,8-trifluoroct-5-en-5-il]-2,3-diaminopiridina
3f	N ³ -[9-oxo-10,10,10-trifluordec-7-en-7-il]-2,3-diaminopiridina
3g	N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina

Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos 1a-t, 2a-p, 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t, 4a-m, 4o-p, 5g-m, 5o-p, 8g-i, 8l, 9g-p, 10 (continuação).

Compostos	Nomenclatura
3h	N ³ -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3i	N ³ -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3j	N ³ -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3n	N ³ -[1-(1-naftil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3p	N ³ -[1-(2-tienil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3q	N ³ -[trifluoracetil-ciclopent-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3s	N ³ -[trifluoracetil-ciclohept-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
3t	N ³ -[trifluoracetil-ciclooct-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4a	N ³ -[4-oxo-5,5,5-tricloropent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina
4b	N ³ -[6-oxo-7,7,7-triclorohept-4-en-4-il]-2,3-diaminopiridina
4c	N ³ -[2-metil-5-oxo-6,6,6-triclorohex-3-en-3-il]-2,3-diaminopiridina
4d	N ³ -[2-metil-6-oxo-7,7,7-triclorohept-4-en-4-il]-2,3-diaminopiridina
4e	N ³ -[2-metil-7-oxo-8,8,8-triclorooct-5-en-5-il]-2,3-diaminopiridina
4f	N ³ -[9-oxo-10,10,10-triclorodec-7-en-7-il]-2,3-diaminopiridina
4g	N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4h	N ³ -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4i	N ³ -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4j	N ³ -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4k	N ³ -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4l	N ³ -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4m	N ³ -[1-(4,4'-bifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
4o	N ³ -[1-(2-furil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina
5g	2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5h	2-(4-metilfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5i	2-(4-metoxifenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5j	2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5k	2-(4-clorofenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5l	2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5m	2-(4,4'-bifenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5o	2-(1-furil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol
5p	2-(2-tienil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ol

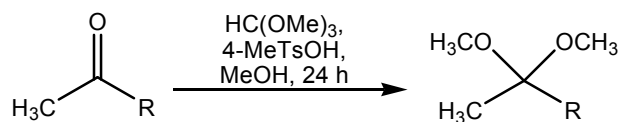
Tabela 1 - Nomenclatura dos compostos 1a-t, 2a-p, 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t, 4a-m, 4o-p, 5g-m, 5o-p, 8g-i, 8l, 9g-p, 10 (continuação).

Compostos	Nomenclatura
8g	N ³ -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina
8h	N ³ -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina
8i	N ³ -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina
8l	N ³ -[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N ² -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina
9g	2-fenil-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9h	2-(4-metilfenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9i	2-(4-metoxifenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9j	2-(4-fluorfenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9k	2-(4-clorofenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9l	2-(4-bromofenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4(5 <i>H</i>)-ona
9m	2-(4,4'-bifenil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona
9n	2-(1-naftil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona
9o	2-(2-furil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona
9p	2-(2-tienil)-3 <i>H</i> -pirido[2,3- <i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona
10	2-(trifluormetil)-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i>]piridina

3.2. Síntese dos Acetais

As reações de cetalização foram realizadas de acordo com a técnica descrita por Wolh¹²⁷, assim, foram procedidas a partir da mistura de cetonas não simétricas com ortoformiato de trimetila, em quantidades catalíticas de ácido *p*-toluenosulfônico em metanol. O tempo de reação foi de aproximadamente 24 horas em repouso, à temperatura ambiente (Esquema 38).

Esquema 38:



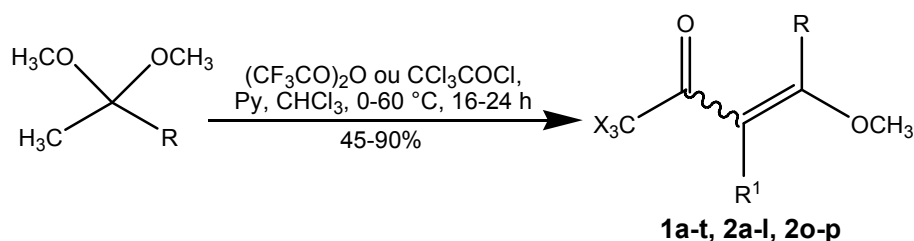
R = Me, Pr, *i*-Pr, *i*-But, *i*-Pent, Hex,
Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
4-BrC₆H₄, 1-naftila, 4,4'-bifenila, 2-furila, 2-tienila

Para a obtenção de acetais naftila e bifenila substituídos, realizou-se a reação de cetalização, partindo de 4-acetil bifenila ou 1-acetil naftaleno³⁷ na presença de ortoformiato de trimetila (em excesso), sob catálise de ácido *p*-toluenosulfônico e utilizando metanol anidro como solvente. O tempo reacional foi de aproximadamente 72 horas, em repouso, à uma temperatura de 50 °C. Ao término desse período, o meio reacional foi neutralizado com Na₂CO₃ anidro e, após a remoção do solvente no rotaevaporador, destilaram-se os produtos a pressão reduzida. Dados de RMN de ¹H comprovaram as estruturas previstas para os acetais.

3.3. Síntese das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas **1a-t**, **2a-l**, **2o-p**

As 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas **1a-p**, **2a-l**, **2o-p** foram sintetizadas através de reações de acilação, reagindo os acetais correspondentes com anidrido trifluoroacético ou com cloreto de tricloro acetila, conforme metodologias já descritas^{11a, 11b, 31, 33, 35-37, 42, 45, 84, 85}. Devido a um equivalente do acilante ser consumido, inicialmente, para formar o trialoacetato de metila e o enoléter *in situ* e, a seguir, o mesmo reagir com o segundo equivalente do acilante formando o produto (Esquema 41), foi necessário utilizar uma relação molar acetal:piridina:acilante de 1:2:2. A análise de constantes físicas, como ponto de fusão ou ponto de ebulição, acompanhados de uma análise via RMN de ¹H e comparação com dados da literatura^{11a, 11b, 31, 33, 35-37, 42, 45}, caracterizaram satisfatoriamente os trialoacetil enoléteres **1a-t**, **2a-l**, **2o-p**.

Esquema 39:



R = Me, Pr, *i*-Pr, *i*-But, *i*-Pent, Hex,
 Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
 4-BrC₆H₄, 4,4'-bifenila, 1-naftil, 2-furila, 2-tienila.

R¹ = H.

R = R¹ = -(CH₂)_n; n = 3, 5, 6.

X = F, Cl

3.3.1. Purificação dos compostos 1a-t, 2a-l, 2o-p

Os compostos **1a-l**, **1o-t**, **2a-f**, **2o-p**, foram purificados por destilação a pressão reduzida e os compostos **1m-n**, **2g-l**, por serem sólidos, foram purificados através da técnica de recristalização em meio alcoólico.

3.3.2. Síntese de 4-aryl-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas **2m-n**

Como os compostos 4-aryl-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas **2m-n** ainda não se encontram descritos na literatura, foi necessário realizar suas respectivas sínteses, por meio de reações de acilação dos acetais **2m-n** com cloreto de tricloroacetila, conforme metodologia similar descrita na literatura^{11a, 11b, 31, 33, 35-37, 42, 45, 83, 84}. Devido a um equivalente do acilante ser consumido, inicialmente, para formar o triacetato de metila e o enoléter *in situ* e, a seguir, o mesmo reagir com o segundo equivalente do acilante formando o produto (Esquema 40), foi necessário utilizar uma relação molar acetal:piridina:acilante de 1:2:2. Não foram testadas outras condições reacionais, uma vez que os produtos desejados trouxeram bons rendimentos (74-86%), respectivamente. Os compostos **2m-n**, foram sintetizados com uma variação de temperatura de 0 – 45 °C e, após a adição do cloreto de tricloroacetila, as reações foram deixadas à uma temperatura reacional de 45 °C, durante 16 horas. Depois de ser isolado, o produto **2m** foi obtido na forma de um sólido amarelo, sendo purificado por recristalização em metanol. Já o composto **2n**, foi obtido na forma de um líquido viscoso, não sendo possível a sua destilação. Ao término de todo o processo de síntese, o produto **2n** foi identificado satisfatoriamente pela análise via RMN (¹H). A Tabela 2, mostra o rendimento e o ponto de fusão dos compostos **2m**, **2n**.

Esquema 40:

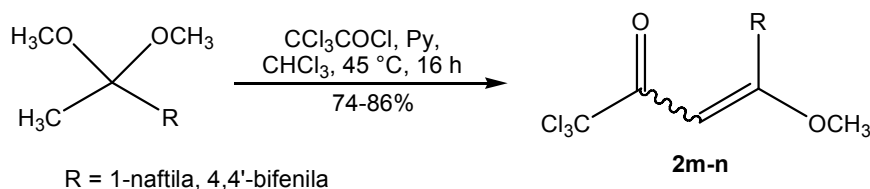


Tabela 2 - Rendimentos e pontos de fusão dos compostos **2m-n**

Composto	R	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol)
2m	4,4'-bifenila	74	88-90	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₃ O ₂
2n	1-naftila	86	óleo	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₃ O ₂

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido

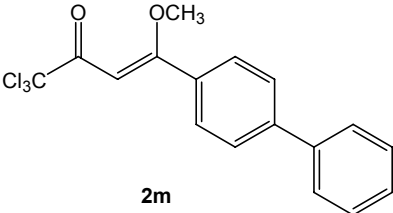
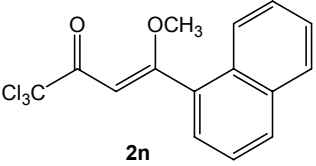
3.3.3. Identificação dos compostos **2m-n**

A identificação dos compostos **2m-n** foi realizada por meio de dados obtidos por RMN ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H em CDCl₃, para o composto **2m** (derivado da bifenila), mostra dois multipletos correspondentes às regiões de 7,63-7,56ppm e 7,45-7,41ppm, referente à 6H e 3H dos anéis aromáticos; em 6,19ppm, tem-se um singlete referente ao hidrogênio vinílico; finalmente exibe um singlete em 3,94ppm, referente a metoxila (Figura 8, Anexo II).

O espectro de RMN de ¹³C do composto **2m** em CDCl₃, mostra um sinal em 178,9ppm, para o carbono carbonílico; apresenta um sinal em 176,9ppm, referente ao C4. Os sinais em 143,5; 140,1; 132,6; 129,2; 128,7; 127,7; 127,1; 126,5ppm referem-se respectivamente aos carbonos aromáticos; o carbono quaternário C3 apresenta o deslocamento químico em 90,7ppm; o carbono triclorometílico mostra um sinal em 89,4ppm e finalmente um sinal em 57,1ppm, que se refere ao carbono metílico presente na metoxila (Figura 8, Anexo II).

A Tabela 03 mostra, em detalhes, os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de ¹H e ¹³C, para os compostos **2m-n**.

Tabela 3- Dados de RMN^a de ¹H e ¹³C para os compostos 2m-n

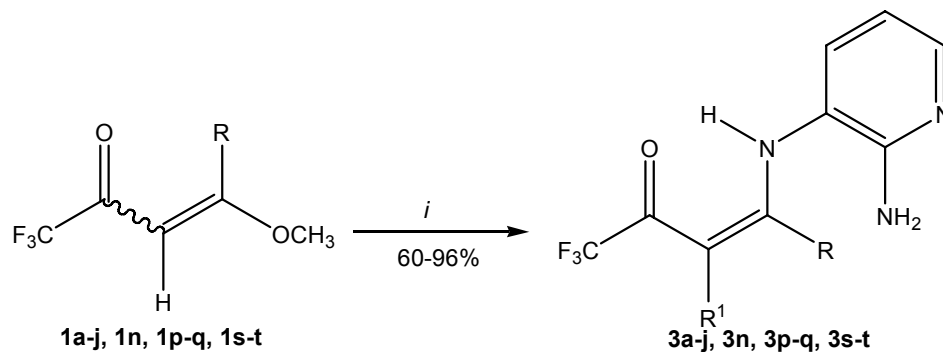
Composto	RMN ¹ H, δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C, δ (ppm), J (Hz)
 <p>2m</p>	7,63-7,56 (m, 6H, Ph); 7,45-7,41 (m, 3H, Ph); 6,19 (s, 1H, H-3); 3,94 (s, 3H, OCH ₃).	178,9 (C=O); 176,9 (C-4); 143,5; 140,1; 132,6; 129,2; 128,7; 127,7; 127,1; 126,5 (Ph); 90,7 (C-3); 89,4 (CCl ₃); 57,1 (OCH ₃).
 <p>2n</p>	7,93-7,91 (m, 1H, Ph); 7,87 (m, 1H, Ph); 7,73 (m, 1H, Ph); 7,52-7,41 (m, 4H, Ph); 6,49 (s, 1H, H-3); 3,97 (s, 3H, OCH ₃).	178,3 (C=O); 176,3 (C-4); 133,3; 132,3; 130,0; 128,5; 126,8; 126,1; 125,9; 125,0; 123,9 (Ph); 98,1 e 97,6 (CCl ₃); 93,7 (C-3); 57,7 e 57,1 (OCH ₃).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.4. Síntese de N³-[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-triflorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t.

O potencial sintético das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-triflor-3-buten-2-onas **1a-j**, **1n**, **1p-q**, **1s-t** permitiu a síntese regioseletiva, entre estes precursores com o dinucleófilo 2,3-diaminopiridina (Esquema 41).

Esquema 41:



R = Me, *n*-Pr, *i*-Pr, *i*-But, *i*-Pent, *n*-Hex,
Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄,
1-naftila, 2-tienila.

R¹ = H.

R - R¹ = -(CH₂)_n; n = 3, 5, 6

i = 2,3-(NH₂)₂C₅H₃N, MeOH, 0 °C, 20 h.

As condições reacionais para a reação de adição-eliminação, representadas no Esquema 41, foram determinadas, inicialmente, para o composto **3g** e levaram a formação de N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3g**). Com objetivo de otimizar estas condições sintéticas, foram executadas variações de temperatura, de solvente e de tempo reacional, como mostra a Tabela 04. O melhor rendimento foi observado quando a reação deu-se na presença de metanol, a uma temperatura de 0 °C, para um tempo de 20 horas (reação 6).

Tabela 4- Condições reacionais para a obtenção do composto **3g**

Reação	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
N°		(°C)	(h)	(%)
1	CH ₃ OH	25	6	35
2	CH ₃ OH	25	16	50
3	CH ₃ OH	25	24	52
4	CH ₃ OH	50	8	36
5	CH ₃ OH	0	14	66
6	CH ₃ OH	0	20	77
7	CH ₃ OH	0	26	76
8	CH ₃ CN	0	20	60

Devido a excelente solubilidade dos reagentes, o metanol anidro foi eleito como solvente ideal para estas reações de substituição. Após o tempo reacional de 20 horas, o solvente foi removido no rotaevaporador e o produto desejado foi purificado por recristalização em hexano (ver parte experimental). Um fator importante à se proponderar é a temperatura, uma vez que essas reações, quando foram aquecidas a 50 °C, observou-se a formação dos produtos cíclicos piridodiazepinóis.

Assim, a partir dos dados otimizados para a reação de 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**1g**) com 2,3-diaminopiridina, procedeu-se a síntese dos demais produtos mono-substituídos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

Na tentativa de sintetizar os compostos **3k-m**, **3o**, utilizou-se primeiramente as mesmas condições reacionais utilizadas para a síntese de **3g**, mas,

surpreendentemente, obtivemos o composto ciclizado correspondente. Foram, então, realizadas outras sínteses com variações de temperatura (0 à -10 °C) e com diminuição do tempo reacional de 20 para 12 horas. Mesmo assim, somente foi possível observar por meio de espectros de RMN (¹H), misturas entre compostos acíclicos, cíclicos e material de partida.

Da mesma forma, quando tentou-se sintetizar o intermediário trifluormetilado **3r**, utilizando um tempo reacional de 24 horas à uma temperatura de 0 °C, observou-se somente uma pequena mistura dos compostos acíclicos, cíclicos (composto **10**, o qual vai ser discutido posteriormente no item 3.9) e material de partida.

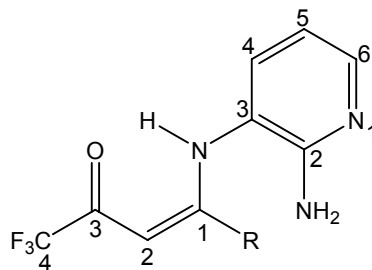
As reações de monosubstituição das vinilcetonas trialometiladas com 1,2-diamino benzeno foram relatadas anteriormente²³ e, verificou-se que as mesmas foram obtidas em um tempo reacional que variou entre 2-3 horas. Embora a reação para a síntese dos compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** seja regioseletiva, observou-se uma maior dificuldade em obter-se as N³-[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina, possivelmente devido ao fato do anel piridínico tornar o grupamento NH₂ localizado na posição 2 do anel menos reativo, deixando apenas um dos NH₂ disponível para a obtenção das respectivas enaminonas.

3.4.1. Purificação dos compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t.

Os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** foram isolados do meio reacional (ver parte experimental), sob forma de cristais geralmente amarelos, sendo extraídos em hexano a quente e, posteriormente, recristalizados no mesmo solvente, obtendo-se as enaminocetonas **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** de maneira pura.

A Tabela 05 mostra os rendimentos otimizados e os pontos de fusão para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

Tabela 5 – Rendimentos e pontos de fusão dos compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t.



Composto	R	R ¹	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol) ^c
3a	CH ₃	H	88	106-107	C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₃ O
3b	propila	H	71	128-130	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
3c	<i>i</i> -propila	H	66	146-148	C ₁₂ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
3d	<i>i</i> -butila	H	73	123-125	C ₁₃ H ₁₆ F ₃ N ₃ O
3e	<i>i</i> -pentila	H	65	122-124	C ₁₄ H ₁₈ F ₃ N ₃ O
3f	hexila	H	96	122-124	C ₁₅ H ₂₀ F ₃ N ₃ O
3g	Ph	H	77	152-154	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ O
3h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	78	156-158	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
3i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	91	127-129	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂
3j	4-FC ₆ H ₄	H	82	152-154	C ₁₅ H ₁₁ F ₄ N ₃ O
3n	1-naftila	H	73	161-163	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS
3p	2-tienila	H	76	158-160	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
3q	-(CH ₂) ₃ -		69	104-106	C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ O
3s	-(CH ₂) ₅ -		65	158-160	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₃ O
3t	-(CH ₂) ₆ -		60	108-110	C ₁₅ H ₁₈ F ₃ N ₃ O

^a produto isolado; ^b ponto de fusão não corrigido; ^c média da variação das análise elemental dos compostos analisados: H ± 0,29; C ± 0,23; N ± 0,21.

3.4.2. Identificação dos compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

Quando se tentou identificar as moléculas **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** constatou-se um problema, pois não se tinha conhecimento de qual dos nitrogênios (N-2 ou N-3) iria reagir. Desde o princípio, sugeriu-se que o ataque do carbono β -carbonílico da molécula 4-alkuil(aril/heteroaril)-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**, deveria acontecer no N-3 do anel piridínico, devido ao fato do N-3 ser mais básico. Encontrou-se na literatura, compostos dicarbonílicos que reagem com os nitrogênios da 2,3-diaminopiridina, por meio das duas formas possíveis (ataque do carbono β -carbonílico do dinucleófilo correspondente aos N-2 ou N-3 da 2,3-diaminopiridina), por diferentes metodologias de obtenção^{111, 112}. Os dados de RMN ¹H e ¹³C, não foram suficientes para elucidar as moléculas **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**. Com isso, realizou-se um espectro de RMN 2D (HMBC), mesmo assim, não foi possível afirmar as estruturas moleculares das substâncias **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

Posteriormente, com a realização do experimento de difração de Raios-X para molécula **3h** (Figura 3) e com a elucidação da mesma conseguiu-se caracterizar precisamente as demais estruturas moleculares.

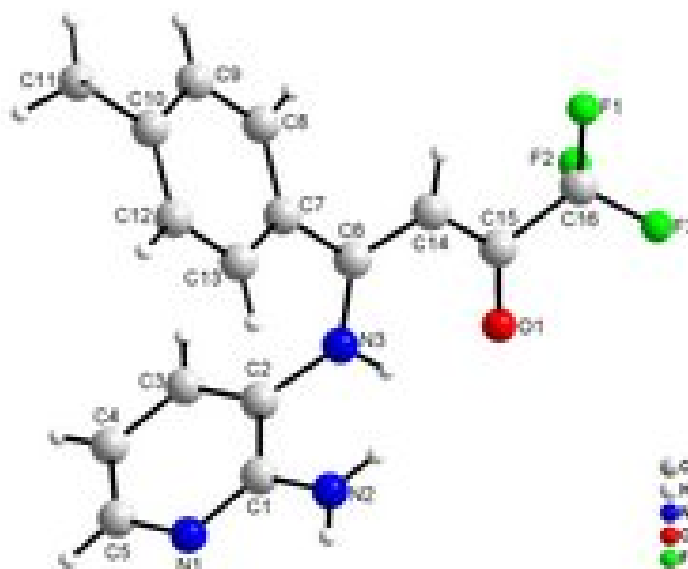


Figura 3: Difração de Raios-X da molécula **3h**

A caracterização espectroscópica dos compostos **3a-j**, **3n**, **3p**, foi realizada por meio de dados obtidos por RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , para o composto **3g**, mostra um singlete na região de 12,01ppm, referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao nitrogênio (N-3), que por sua vez encontra-se ligado ao carbono 3 do anel piridínico; um dubleto na região de 7,84ppm, que se refere ao H-6 da piridina. Os hidrogênios aromáticos do grupamento fenila, aparecem na forma de multiplete, com deslocamento químico na faixa de 7,39-7,29ppm; exibe um dubleto em 6,73ppm, referente ao H-4 da piridina; um dubleto de dubletos em 6,39 e 6,37ppm, que se refere ao H-5 da piridina; um singlete em 5,79ppm, que corresponde ao H-2 e um singlete alargado em 5,26ppm referente ao NH_2 (Figura 16, Anexo II).

O espectro desacoplado de RMN de ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 mostra um quarteto em 178,1ppm, referente ao carbono carbonílico ($\text{C}=\text{O}$); em 168,7ppm, mostra um sinal que se refere ao C-1; o C-2 da piridina mostra um sinal em 153,8ppm; em 146,2ppm, exibe um sinal que se refere ao C-6 da piridina; em 134,9ppm, mostra um sinal referente ao C-4 da piridina; mostra um sinal em 133,2ppm, referente ao carbono quaternário da fenila; na região de 130,9; 128,7; 127,8ppm, têm-se sinais que se referem aos carbonos da fenila; o C-3 da piridina mostra um sinal em 119,4ppm; enquanto que o carbono ligado ao grupamento CF_3 mostra em 117,1ppm, um quarteto com constante de acoplamento característica de $^1J_{\text{CF}} = 288 \text{ Hz}$; em 113,6ppm, mostra um sinal referente ao carbono 5 ligado ao anel piridínico e finalmente em 92,9ppm, um sinal correspondente ao C-2 (Figura 16, Anexo II).

As variações no deslocamento de RMN ^1H e ^{13}C encontradas para os demais compostos foram atribuídas levando em consideração o efeito dos substituintes. As Tabelas 06 e 07 mostram, em detalhes, os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de J_{HH} e J_{FC} , respectivamente, para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

Tabela 6 – Dados de RMN de ^1H para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** (continuação)

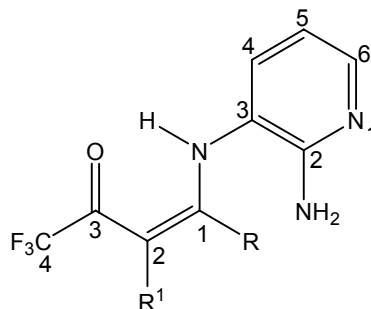
Composto	R	R ¹	RMN ^1H δ (ppm), J (Hz)
3g	Ph	H	12,01 (s, 1H, NH); 7,84 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,39-7,29 (m, 5H, Ph); 6,73 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,39-6,37 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 5,79 (s, 1H, H-2); 5,26 (s, 2H, NH ₂).
3h	4-MeC ₆ H ₄	H	12,01 (s, 1H, NH); 7,83 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,18 (d, 2H, J = 7,5, Ph); 7,10 (d, 2H, J = 7,5, Ph); 6,76 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,40 (m, 1H, PyH-5); 5,78 (s, 1H, H-2); 5,31 (s, 2H, NH ₂); 2,32 (s, 3H, CH ₃).
3i	4-OMeC ₆ H ₄	H	12,02 (s, 1H, NH); 7,85 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,24 (d, 2H, J = 9, Ph); 6,79 (m, 3H, Ph, PyH-4); 6,42-6,40 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 5,77 (s, 1H, H-2); 5,25 (s, 2H, NH ₂); 3,78 (s, 3H, OCH ₃).
3j	4-FC ₆ H ₄	H	11,96 (s, 1H, NH); 7,89 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,32 (d, 2H, J = 9, Ph); 7,01 (t, 2H, J = 8,5, Ph); 6,77 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,44-6,42 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 5,76 (s, 1H, H-2); 5,31 (s, 2H, NH ₂).
3n	1-naftila	H	12,48 (s, 1H, NH); 7,91 (d, J = 5, 1H, PyH-6); 7,80 (m, 2H, nf); 7,67 (m, 1H, nf); 7,46 (m, 2H, nf); 7,38 (m, 2H, nf); 6,55 (d, J = 7,5, 1H, PyH-4); 6,08-6,06 (dd, J = 7,5, J = 7,5, 1H, PyH-5); 5,85 (s, 1H, H-2); 5,19 (s, 2H, NH ₂).
3p	2-tienila	H	12,18 (s, 1H, NH); 8,05 (d, J = 5, 1H, PyH-6); 7,48 (d, J = 5,0, 1H, tn); 7,29 (d, J = 3,0, 1H, tn); 7,15 (d, J = 7,0, 1H, tn); 7,00 (d, J = 7,5, 1H, PyH-4); 6,64-6,62 (dd, J = 7,5, J = 7,5, 1H, PyH-5); 6,02 (s, 1H, H-2); 4,79 (s, 2H, NH ₂).
3q	-(CH ₂) ₃ -		11,03 (s, 1H, NH); 8,02 (s, 1H, PyH-6); 7,31 (m, 1H, PyH-4); 6,70 (m, 1H, PyH-5); 5,06 (s, 2H, NH ₂); 2,80 (s, 2H, CH ₂); 2,59 (s, 2H, CH ₂); 1,94 (m, 2H, CH ₂).
3s	-(CH ₂) ₅ -		13,28 (s, 1H, NH); 8,04 (s, 1H, PyH-6); 7,21 (m, 1H, PyH-4); 6,71 (m, 1H, PyH-5); 5,04 (s, 2H, NH ₂); 2,55-2,50 (m, 4H, 2CH ₂); 1,75-1,63 (m, 6H, 3CH ₂).

Tabela 6 – Dados de RMN de ^1H para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** (continuação)

Composto	R	R ¹	RMN ^1H δ (ppm), J (Hz)
3t	$-(\text{CH}_2)_6-$		13,23 (s, 1H, NH); 8,09 (s, 1H, PyH-6); 7,30 (m, 1H, PyH-4); 6,73 (m, 1H, PyH-5); 4,82 (s, 2H, NH ₂); 2,57 (m, 2H, CH ₂); 2,50 (m, 2H, CH ₂); 1,64 (m, 2H, CH ₂); 1,52 (m, 6H, 3CH ₂).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 7 - Dados de RMN^a de ^{13}C para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.



Composto	R	R1	RMN ^{13}C δ (ppm), J_{CF} (Hz)
3a	Me	H	177,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 169,9 (C-1); 154,9 (PyC-2); 147,9 (PyC-6); 135,4 (PyC-4); 117,5 (PyC-3); 117,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288$, CF ₃); 113,7 (PyC-5); 91,0 (C-2); 19,7 (CH ₃).
3b	Pr	H	177,2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 174,1 (C-1); 155,0 (PyC-2); 147,9 (PyC-6); 135,6 (PyC-4); 117,2 (PyC-3); 117,1 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288$, CF ₃); 113,5 (PyC-5); 89,7 (C-2); 34,1 (CH ₂); 20,9 (CH ₂); 13,6 (CH ₃).
3c	<i>i</i> Pr	H	180,4 (C-1); 177,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 155,1 (PyC-2); 148,2 (PyC-6); 135,8 (PyC-4); 117,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288$, CF ₃); 117,0 (PyC-3); 113,9 (PyC-5); 86,4 (C-2); 29,7 (CH); 21,3 (CH ₃).
3d	<i>i</i> But	H	176,8 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 173,2 (C-1); 155,0 (PyC-2); 147,8 (PyC-6); 135,7 (PyC-4); 117,2 (PyC-3); 117,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288$, CF ₃); 113,3 (PyC-5); 90,4 (C-2); 40,9 (CH ₂); 27,4 (CH); 22,0 (2CH ₃).
3e	<i>i</i> Pent	H	177,6 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34$, C=O); 174,7 (C-1); 155,0 (PyC-2); 147,9 (PyC-6); 135,6 (PyC-4); 117,2 (PyC-3); 117,0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288$, CF ₃); 113,4 (PyC-5); 89,8 (C-2); 36,7 (CH ₂); 30,2 (CH); 27,6 (CH ₂); 21,7 (2CH ₃).

Tabela 7 – Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos 3a-j, 3n, 3p-q, 3s-t
(continuação).

Composto	R	R1	RMN ¹³ C δ (ppm), J _{CF} (Hz)
3f	Hex	H	177,4 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 174,3 (C-1); 155,0 (PyC-2); 148,1 (PyC-6); 135,9 (PyC-4); 117,4 (PyC-3); 117,1 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 113,8 (PyC-5); 90,0 (C-2); 32,4 (CH ₂); 31,2 (CH ₂); 28,8 (CH ₂); 27,7 (CH ₂); 22,3 (CH ₂); 13,9 (CH ₃).
3g	Ph	H	178,1 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 168,7 (C-1); 153,8 (PyC-2); 146,2 (PyC-6); 134,9 (PyC-4); 133,2 (Ph); 130,9 (Ph); 128,7 (Ph); 127,8 (Ph); 119,4 (PyC-3); 117,5 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 113,6 (PyC-5); 92,9 (C-2).
3h	4-MeC ₆ H ₄	H	177,9 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 168,8 (C-1); 164,4 (Ph); 153,8 (PyC-2); 145,8 (PyC-6); 135,7 (PyC-4); 130,2 (Ph); 129,4 (Ph); 127,8 (Ph); 118,7 (PyC-3); 117,2 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 115,8 (PyC-5); 92,7 (C-2); 21,3 (CH ₃).
3i	4-OMeC ₆ H ₄	H	177,5 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 168,5 (C-1); 161,7 (Ph); 153,9 (PyC-2); 146,1 (PyC-6); 134,8 (PyC-4); 129,7 (Ph); 125,1 (Ph); 119,7 (PyC-3); 117,2 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 114,1 (Ph); 13,7 (PyC-5); 92,4 (C-2); 55,2 (OCH ₃).
3j	4-FC ₆ H ₄	H	178,1 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 167,6 (C-1); 165,2-162,7 (d, ¹ J = 252, F-Ph); 153,9 (PyC-2); 146,5 (PyC-6); 135,1 (PyC-4); 130,1-130,0 (² J = 29, F-Ph); 129,3 (Ph); 119,2 (PyC-3); 116,6 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 116,1-115,9 (d, ³ J = 9, F-Ph); 115,3 (PyC-5); 92,8 (C-2).
3n	1-naftila	H	177,9 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 167,9 (C-1); 153,1 (PyC-2); 146,4 (PyC-6); 133,2 (nf); 132,6 (PyC-4); 130,8-124,1 (nf); 118,8 (PyC-3); 115,3 (q, ² J _{CF} = 288, CF ₃); 114,9 (PyC-5); 94,7 (C2).
3p	2-tienila	H	176,6 (q, ² J _{CF} = 34, C=O); 161,3 (C-1); 154,7 (PyC-2); 147,7 (tn); 136,1 (PyC-6); 133,6 (PyC-3); 131,7 (tn); 131,6 (tn); 127,7 (PyC-4); 118,7 (tn); 117,3 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 114,1 (PyC-5); 91,1 (C-2).
3q	-(CH ₂) ₃ -		175,0 (q, C=O, ² J = 30); 174,4 (C-1); 154,1 (PyC-2); 146,9 (PyC-6); 133,9 (PyC-4); 119,3 (PyC-3); 117,4 (q, CF ₃ , ¹ J = 288); 113,9 (PyC-5); 103,6 (C-2); 32,6 (CH ₂); 27,8 (CH ₂); 22,2 (CH ₂).

Tabela 7 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t** (continuação).

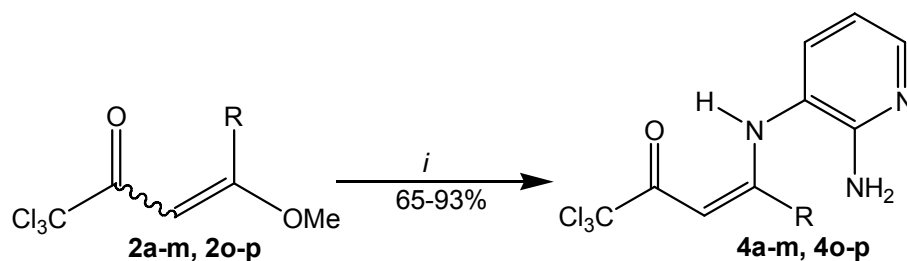
Composto	R	R ¹	RMN ¹³ C δ (ppm), J _{CF} (Hz)
3s	-(CH ₂) ₅ -		176,3 (C-1); 175,3 (q, C=O, ² J = 30); 154,9 (PyC-2); 147,3 (PyC-6); 135,4 (PyC-4); 118,3 (PyC-3); 117,9 (q, CF ₃ , ¹ J = 288); 113,7 (PyC-5); 105,1 (C-2); 30,8 (CH ₂); 30,3 (CH ₂); 28,0 (CH ₂); 25,6 (CH ₂); 24,2 (CH ₂).
3t	-(CH ₂) ₆ -		176,4 (q, C=O, ² J = 30); 174,4 (C-1); 155,0 (PyC-2); 147,7 (PyC-6); 136,1 (PyC-4); 118,3 (PyC-3); 117,9 (q, CF ₃ , ¹ J = 288); 113,8 (PyC-5); 103,1 (C-2); 31,6 (CH ₂); 28,8 (CH ₂); 27,9 (CH ₂); 26,3 (CH ₂); 25,8 (CH ₂); 24,3 (CH ₂).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.5. Síntese de N³-[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina **4a-m**, **4o-p**

As reações de adição-eliminação, a partir das 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-onas **2a-m**, **2o-p**, com 2,3-diaminopiridina estão representadas no Esquema 42.

Esquema 42:



R = Me, Pr, *i*-Pr, *i*-But, *i*-Pent, Hex, Ph
 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄,
 4-BrC₆H₄, 4,4'-bifenila, 2-furila, 2-tienila

i = 2,3-(NH₂)₂C₅H₃N, MeOH, 0 °C, 20 h

Com base nas condições reacionais, para obtenção dos compostos **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**, inicialmente, foi realizada a reação de adição-eliminação para a formação do composto N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**). A síntese deu-se a partir de 4-metoxi-1,1,1-tricloro-4-fenil-3-buten-2-ona (**2g**) com 2,3-

diaminopiridina, utilizando-se metanol como solvente. Foram testadas algumas condições reacionais com o objetivo de otimizar esta síntese (Tabela 08, reações **1-6**).

Tabela 8 - Otimização da síntese de N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**)

Reação	Temperatura	Tempo	Rendimento
N°	(°C)	(h)	(%)
1	0	8	70
2	0	20	93
3	0	30	90
4	25	8	50
5	25	20	75
6	25	30	72

As reações que foram sintetizadas a temperatura ambiente tiveram um rendimento menor, possivelmente, devido à formação de compostos indesejáveis não identificados. Já as reações realizadas a temperatura de 0 °C obtiveram melhor rendimento, sendo o tempo estimado de 20 horas suficiente para a obtenção do composto N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**). Ao término do tempo reacional, houve a precipitação de um sólido amarelo para os compostos **4g-m**, **4o-p** e para os outros produtos **4a-f** só observou-se a formação de um sólido escuro após a retirada do solvente. Em seguida, os produtos **4a-f** foram purificados (ver parte experimental), tornando-se um sólido de cor branca.

As condições usadas para a síntese dos demais compostos acíclicos N³-[1-alquil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina **4a-f**, **4h-m**, **4o-p** foram as mesmas otimizadas para o composto **4g**.

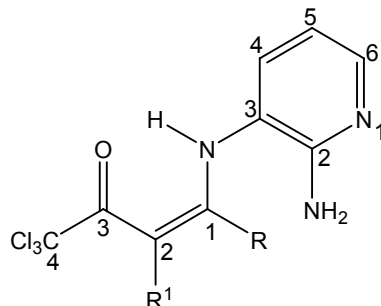
3.5.1. Purificação dos compostos **4a-m**, **4o-p**

Os compostos **4a-m**, **4o-p**, depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), geralmente apresentam-se como sólidos amarelos. Tais compostos foram recristalizados duas vezes em hexano. Os compostos apresentaram-se com alto

grau de pureza, sendo constatadas através de análise de espectros de RMN ^1H e ^{13}C , uma faixa de ponto de fusão bastante estreita ($2\text{ }^\circ\text{C}$) e análise elementar.

A Tabela 09 mostra as propriedades físicas e os pontos de fusão para os compostos **4a-m**, **4o-p**.

Tabela 9 - Rendimentos e pontos de fusão dos compostos **4a-m**, **4o-p**.



Composto	R	R ¹	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol)
4a	CH ₃	H	86	120-122	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O
4b	propila	H	65	147-149	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O
4c	<i>i</i> -propila	H	90	160-162	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O
4d	<i>i</i> -butila	H	79	154-156	C ₁₃ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O
4e	<i>i</i> -pentila	H	93	132-135	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O
4f	hexila	H	81	121-123	C ₁₅ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O
4g	Ph	H	90	149-150	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₃ N ₃ O
4h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	73	174-176	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O
4i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	H	78	174-175	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₂
4j	4-FC ₆ H ₄	H	80	146-148	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₃ FN ₃ O
4k	4-ClC ₆ H ₄	H	67	180-182	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₄ N ₃ O

Tabela 09 - Rendimentos e pontos de fusão dos compostos **4a-m**, **4o-p** (continuação).

Composto	R	R ¹	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol) ^c
4l	4-BrC ₆ H ₄	H	93	182-184	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₃ BrN ₃ O
4m	4,4'-bifenila	H	71	171-173	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ O ₂
4o	2-furila	H	75	167-179	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O
4p	2-tienila	H	79	175-177	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido; ^c média da variação das análise elemental dos compostos analisados: H ± 0,22; C ± 0,26; N ± 0,29.

3.5.2. Identificação dos compostos **4a-m**, **4o-p**

A identificação dos compostos **4a-m**, **4o-p** foi realizada com dados obtidos por RMN ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H em CDCl₃, para o composto **4g** mostra um singleto na região de 11,46ppm, referente ao deslocamento químico do hidrogênio ligado ao nitrogênio, o qual está ligado ao C-3 do anel piridínico. Também encontra-se um dubleto na região de 7,86ppm, referente ao H-6 da piridina. Os hidrogênios aromáticos do grupamento fenila, apresentam um multiplete na faixa de 7,39-7,32ppm. Outro dubleto foi identificado, em 6,74ppm, como sendo o H-4 da piridina; em 6,42 e 6,38ppm, é encontrado um dubleto de dubletos referente ao H-5 da piridina; em 6,14ppm, observa-se um singleto referente ao H-2 e um singleto alargado em 5,18ppm que se refere ao NH₂ (Figura 28, Anexo II).

O espectro desacoplado de RMN de ¹³C do composto **4g** em CDCl₃, mostra um sinal para o carbonílico (C=O) em 182,3ppm; apresenta um sinal referente ao carbono C-1, em 167,6ppm; o C-2 da piridina exibe um sinal em 153,8ppm; em 144,8ppm, apresenta o sinal do C-6 da piridina; o PyC-4 exibe um sinal em 135,1ppm; enquanto os carbonos da fenila correspondem aos seguintes deslocamentos 133,9; 130,7; 128,7; 127,8ppm; o carbono 3 do anel piridínico mostra um sinal em 119,3ppm. O C-5 da piridina, por sua vez, exibe um sinal em 113,6ppm, enquanto, o carbono relativo ao CCl₃ mostra um sinal em 96,6ppm e, finalmente, o C-2 apresenta um sinal em 91,3ppm (Figura 28, Anexo II).

As variações no deslocamento de RMN ^1H e ^{13}C encontradas para os demais compostos, foram atribuídas levando em consideração o efeito dos substituintes. As Tabelas 10 e 11 apresentam, em detalhes, os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de ^1H e ^{13}C , respectivamente, para os compostos **4a-f**, **4h-m**, **4o-p**.

Mas foi através da espectroscopia de Raios-X, que se pode ter certeza da estrutura das moléculas **4a-m**, **4o-p**, como mostra a Figura 4. Já que havia a mesma incerteza estrutural mostrada pelas moléculas **3a-j**, **3n**, **3p-q**, **3s-t**.

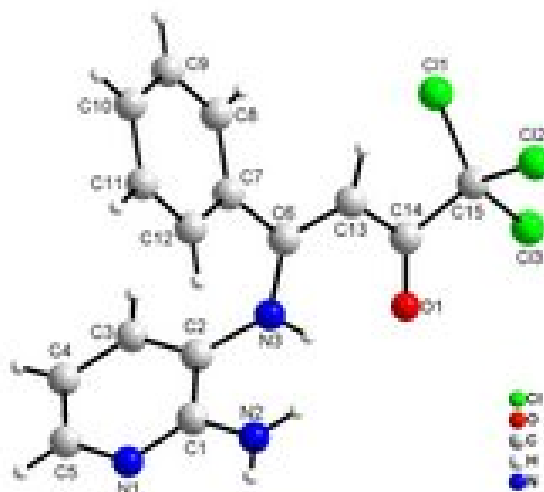
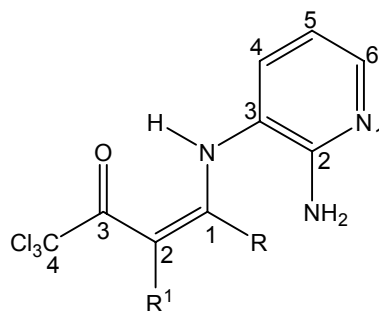


Figura 4: Difração de Raios-X do composto **4g**

Tabela 10: Dados de RMN^a de ^1H para os compostos **4a-m**, **4o-p**



Composto	R	R ¹	RMN ^1H δ (ppm), J(Hz)
4a	Me	H	11,49 (s, 1H, NH); 8,04 (d, 1H, $J = 5$, PyH-6); 7,30 (d, 1H, $J = 7,5$, PyH-4); 6,73-6,67 (dd, 1H, $J = 7,5$, $J = 7,5$, PyH-5); 5,95 (s, 1H, H-2); 4,85 (s, 2H, NH ₂); 2,12 (s, 3H, CH ₃).

Tabela 11 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **4a-m**, **4o-p** (continuação)

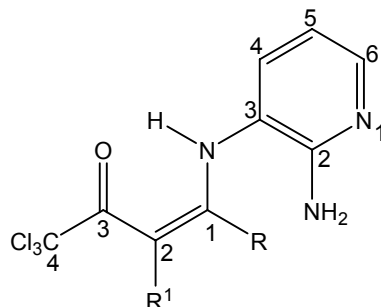
Composto	R	R ¹	RMN ¹ H δ (ppm), J(Hz)
4b	Pr	H	11,62 (s, 1H, NH); 8,08 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,31 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5, PyH-4); 6,74-6,70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, PyH-5); 6,00 (s, 1H, H-2); 4,83 (s, 2H, NH ₂); 2,26 (t, 2H, <i>J</i> = 8, CH ₂); 1,16 (qui., 2H, <i>J</i> = 7, CH ₂); 0,88 (t, 3H, <i>J</i> = 7, CH ₃).
4c	<i>i</i> -Pr	H	11,44 (s, 1H, NH); 7,96 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,42 (d, 1H, <i>J</i> = 8, PyH-4); 6,64-6,61 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, PyH-5); 6,14 (s, 2H, NH ₂); 5,9 (s, 1H, H-2); 2,63 (qui., 1H, CH); 1,10 (d, 6H, <i>J</i> = 7, 2CH ₃).
4d	<i>i</i> -But	H	11,51 (s, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,30 (d, 1H, <i>J</i> = 7, PyH-4); 6,73-6,69 (dd, 1H, <i>J</i> = 5, <i>J</i> = 5, PyH-5); 5,92 (s, 1H, H-2); 5,09 (s, 2H, NH ₂); 2,18 (d, 4H, <i>J</i> = 8, 2CH ₂); 1,81 (sex., 1H, CH); 0,88 (d, 3H, <i>J</i> = 7, 2CH ₃).
4e	<i>i</i> -Pent	H	11,45 (s, 1H, NH); 8,05 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,40 (d, 1H, <i>J</i> = 8, PyH-4); 6,77 (dd, 1H, <i>J</i> = 5, <i>J</i> = 5, PyH-5); 5,97 (s, 1H, H-2); 5,46 (s, 2H, NH ₂); 2,27 (t, 2H, <i>J</i> = 7, CH ₂); 1,49 (t, 2H, <i>J</i> = 6, CH); 1,30 (m, 3H, CH ₂ , CH); 0,83 (t, 3H, <i>J</i> = 6, CH ₃).
4f	Hex	H	11,48 (s, 1H, NH); 8,07 (m, 1H, PyH-6); 7,33 (d, 1H, <i>J</i> = 7, PyH-4); 6,74-6,73 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, PyH-5); 5,96 (s, 1H, H-2); 5,02 (s, 2H, NH ₂); 2,26 (t, <i>J</i> = 8, 2H, CH ₂); 1,48 (m, 2H, CH ₂); 1,22 (m, 6H, 3CH ₂); 0,84 (t, <i>J</i> = 7, 3H, CH ₃).
4g	Ph	H	11,46 (s, 1H, NH); 7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,41-7,32 (m, 5H, Ph); 6,74 (d, 1H, <i>J</i> = 8, PyH-4); 6,41-6,39 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, PyH-5); 6,14 (s, 1H, H-2); 5,18 (s, 2H, NH ₂).
4h	4-MeC ₆ H ₄	H	12,03 (s, 1H, NH); 7,86 (d, 1H, <i>J</i> = 5, PyH-6); 7,20 (d, 2H, <i>J</i> = 8, Ph); 6,85 (d, 1H, <i>J</i> = 9, Ph); 6,77 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5, PyH-4); 6,45-6,44 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, PyH-5); 5,8 (s, 1H, H-2); 5,30 (s, 2H, NH ₂); 2,33 (s, 3H, CH ₃).

Tabela 10 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **4a-m**, **4o-p** (continuação).

Composto	R	R ¹	RMN ¹ H δ (ppm), J(Hz)
4i	4-OMeC ₆ H ₄	H	11,52 (s, 1H, NH); 7,86 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,27 (d, 2H, J = 8,5, Ph); 6,82 (d, 1H, J = 9, Ph); 6,77 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,45-6,44 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,13 (s, 1H, H-2); 4,97 (s, 2H, NH ₂); 3,80 (s, 3H, OCH ₃).
4j	4-FC ₆ H ₄	H	11,10 (s, 1H, NH); 7,78 (m, 1H, PyH-6); 7,32 (m, 2H, Ph); 7,02 (m, 2H, Ph); 6,84 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,32 (m, 1H, PyH-5 + 2H, NH ₂); 6,12 (s, 1H, H-2).
4k	4-ClC ₆ H ₄	H	11,40 (s, 1H, NH); 7,91 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,46 (d, 2H, J = 8,5, Ph); 7,20 (d, 2H, J = 8, Ph); 6,75 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,48-6,44 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,10 (s, 1H, H-2); 4,85 (s, 2H, NH ₂).
4l	4-BrC ₆ H ₄	H	11,40 (s, 1H, NH); 7,91 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,46 (d, 2H, J = 8, Ph); 7,20 (d, 2H, J = 8, Ph); 6,75 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,48-6,44 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,10 (s, 1H, H-2); 4,85 (s, 2H, NH ₂).
4m	4,4'-bifenila	H	11,52 (s, 1H, NH); 7,88 (d, 1H, J = 7,5, PyH-6); 7,56-7,37 (m, 9H, Ph); 6,84 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,54 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,20 (s, 1H, H-2); 4,90 (s, 2H, NH ₂).
4o	2-furila	H	11,39 (s, 1H, NH); 7,81 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,28 (d, 1H, fr); 7,15 (d, 1H, fr); 7,01 (d, 1H, fr); 6,92 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,42-6,39 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,13 (s, 1H, H-2); 4,8 (s, 2H, NH ₂).
4p	2-tienila	H	11,48 (s, 1H, NH); 7,93 (d, 1H, J = 5, PyH-6); 7,33 (d, 1H, J = 5,0, tn); 7,17 (d, J = 3,0, 1H, tn); 7,04 (d, 1H, J = 7,0, tn); 6,52 (d, 1H, J = 7,5, PyH-4); 6,42-6,39 (dd, 1H, J = 7,5, J = 7,5, PyH-5); 6,19 (s, 1H, H-2); 5,20 (s, 2H, NH ₂).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 12- Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **4a-m**, **4o-p**



Composto	R	R1	RMN ¹³ C δ (ppm), J (Hz)
4a	Me	H	181,7 (C=O); 168,6 (C-1); 154,9 (PyC-2); 147,6 (PyC-6); 135,6 (PyC-4); 118,0 (PyC-3); 113,9 (PyC-5); 96,7 (CCl ₃); 88,9 (C-2); 20,2 (CH ₃).
4b	Pr	H	181,8 (C=O); 172,7 (C-1); 155,0 (PyC-2); 147,7 (PyC-6); 135,8 (PyC-4); 117,7 (PyC-3); 113,8 (PyC-5); 96,8 (CCl ₃); 87,7 (C-2); 34,5 (CH ₂); 21,1 (CH ₂); 13,6 (CH ₃).
4c	<i>i</i> -Pr	H	182,3 (C=O); 179,1 (C-1); 155,3 (PyC-2); 147,5 (PyC-6); 136,0 (PyC-4); 117,5 (PyC-3); 113,8 (PyC-5); 96,9 (CCl ₃); 84,3 (C-2); 29,9 (CH); 21,6 (2CH ₃).
4d	<i>i</i> -But	H	181,3 (C=O); 171,7 (C-1); 155,1 (PyC-2); 147,2 (PyC-6); 135,9 (PyC-4); 117,6 (PyC-3); 113,3 (PyC-5); 96,7 (CCl ₃); 88,4 (C-2); 41,2 (CH ₂); 27,4 (CH); 22,1 (CH ₃).
4e	<i>i</i> -Pent	H	181,8 (C=O); 173,4 (C-1); 154,9 (PyC-2); 147,6 (PyC-6); 135,9 (PyC-4); 117,7 (PyC-3); 113,8 (PyC-5); 96,8 (CCl ₃); 87,8 (C-2); 36,9 (CH ₂); 30,8 (CH); 27,8 (CH ₂); 21,9 (CH ₃).
4f	Hex	H	181,9 (C=O); 172,9 (C-1); 154,8 (PyC-2); 147,0 (PyC-6); 136,2 (PyC-4); 118,0 (PyC-3); 113,8 (PyC-5); 96,8 (CCl ₃); 87,9 (C-2); 32,6 (CH ₂); 31,1 (CH ₂); 28,7 (CH ₂); 27,7 (CH ₂); 22,3 (CH ₂); 13,9 (CH ₃).
4g	Ph	H	182,3 (C=O); 167,6 (C-1); 153,8 (PyC-2); 144,8 (PyC-6); 135,1 (PyC-4); 133,9 (Ph); 130,7 (Ph); 128,7 (Ph); 127,8 (Ph); 119,9 (PyC-3); 113,6 (PyC-5); 96,6 (CCl ₃); 91,3 (C-2).

Tabela 11 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos 4a-m, 4o-p (continuação)

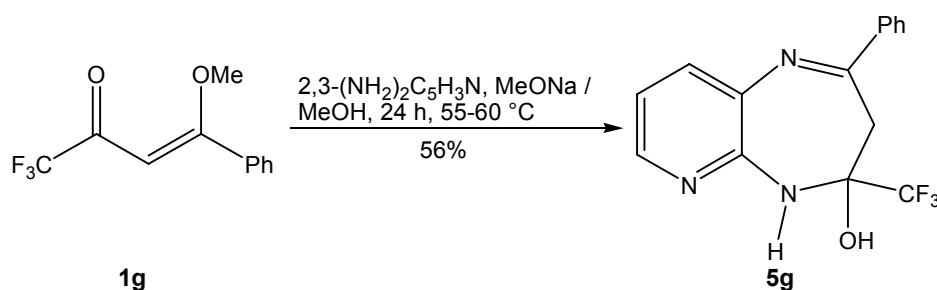
Composto	R	R ¹	RMN ¹³ C δ (ppm), J (Hz)
4h	4-MeC ₆ H ₄	H	168,0 (C=O); 153,8 (C-1); 146,1 (PyC-6); 145,2 (PyC-2); 134,9 (PyC-4); 129,4 (Ph); 129,2 (Ph); 127,8 (Ph); 127,8 (Ph); 119,9 (PyC-3); 113,6 (PyC-5); 92,7 (C-2); 91,1 (CCl ₃); 21,3 (CH ₃).
4i	4-OMeC ₆ H ₄	H	181,3 (C=O); 167,4 (C-1); 161,5 (Ph); 153,7 (PyC-2); 145,7 (PyC-6); 134,6 (PyC-4); 129,7 (Ph); 125,8 (Ph); 120,1 (PyC-3); 114,1 (Ph); 113,8 (PyC-5); 96,8 (CCl ₃); 90,8 (C-2); 55,3 (OCH ₃).
4j	4-FC ₆ H ₄	H	181,3 (C=O); 167,4 (C-1); 161,5 (Ph); 153,7 (PyC-2); 145,7 (PyC-6); 134,6 (PyC-4); 129,7 (Ph); 125,8 (Ph); 120,1 (PyC-3); 114,1 (Ph); 113,8 (PyC-5); 96,8 (CCl ₃); 90,8 (C-2); 55,3 (OCH ₃).
4k	4-ClC ₆ H ₄	H	182,5 (C=O); 165,9 (C-1); 153,3 (PyC-2); 142,9 (PyH-6); 137,2 (Ph); 135,9 (PyC-4); 132,1 (Ph); 129,3 (Ph); 129,2 (Ph); 120,8 (PyC-3); 113,5 (PyC-5); 96,4 (CCl ₃); 92,3 (C-2).
4l	4-BrC ₆ H ₄	H	179,9 (C=O); 165,9 (C-1); 154,3 (PyC-2); 143,1 (PyC-6); 136,4 (PyC-4); 133,6 (Ph); 131,8 (Ph); 129,9 (Ph); 124,2 (Ph); 120,2 (PyC-3); 112,2 (PyC-5); 96,6 (CCl ₃); 90,2 (C-2).
4m	4,4'-bifenila	H	182,2 (C=O); 167,3 (C-1); 153,8 (PyC-2); 146,2 (PyC-6); 143,5 (Ph); 139,4 (Ph); 134,6 (PyC-4); 132,6 (Ph); 128,9 (Ph); 128,5 (Ph); 128,1 (Ph); 127,2 (Ph); 126,9 (Ph); 119,8 (PyC-3); 113,9 (PyC-5); 96,7 (CCl ₃); 91,3 (C-2).
4o	2-furila	H	182,3 (C=O); 167,3 (C-1); 153,7 (PyC-2); 146,0 (PyC-6); 139,5 (fr); 132,6 (PyC-4); 128,9 (fr); 128,1 (fr); 127,3 (fr); 119,9 (PyC-3); 114,1 (PyC-5); 96,7 (CCl ₃); 91,4 (C-2).
4p	2-tienila	H	182,1 (C=O); 160,3 (C-1); 154,6 (PyC-2); 147,2 (PyC-6); 135,8 (PyC-4); 130,2 (tn); 127,7 (tn); 127,3 (tn); 119,3 (PyC-3); 114,1 (PyC-5); 103,7 (CCl ₃); 89,3 (C-2).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.6. Síntese de 2-aryl(heteroaril)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol **5g-m**, **5o-p**

As condições reacionais otimizadas para a ciclocondensação foram determinadas inicialmente para a formação do composto 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5g**), o qual foi sintetizado a partir da reação de 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**1g**) com 2,3-diaminopiridina (Esquema 43). Testou-se algumas condições reacionais com o objetivo de otimizar esta síntese (Tabela 12, reações **1-9**).

Esquema 43:



A primeira tentativa de obtenção de um heterociclo a partir da reação de uma 4-alcoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona e 2,3-diaminopiridina, foi realizada através do composto 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (**1g**) com 2,3-diaminopiridina. Processando a reação à temperatura ambiente e utilizando metanol como solvente, não se identificou a formação de qualquer composto heterocíclico.

Em tentativas posteriores foram testadas diversas condições reacionais, onde se promoveu a variação do solvente e da temperatura para cada reação. As condições reacionais utilizadas na reação 3 (metanol como solvente a uma temperatura de 55 °C durante 20 horas – Tabela 12), apresentaram os melhores resultados. Após o tempo reacional de 20 horas, houve a evaporação do solvente em rotaevaporador, obtendo-se um sólido escuro, que, lavado com uma pequena quantidade de CHCl_3 , adquirindo coloração branca. Uma análise via RMN de ^1H evidenciou estruturalmente que o heterociclo **5g** tinha sido isolado pela primeira vez.

No entanto, mesmo utilizando condições reacionais semelhantes à adotadas na literatura²³ para a obtenção de benzodiazepinos, não se verificou a eliminação de água na molécula. Com base nos cálculos de AM1 (Figura 5), verificou-se que a diferença

energética entre o carbocátion e o substrato (piridodiazepinol) é de 340,36 Kcal/mol, enquanto que a diferença de energia entre o carbocátion e o benzodiazepinol é de 336,17 Kcal/mol. Esta diferença de 4,19 Kcal/mol a mais de energia para o composto piridodiazepinol, sugere uma menor estabilidade e, conseqüentemente uma maior dificuldade em se obter o piridodiazepino correspondente. Os carbocátions não nos relatam com precisão e energia necessária para a reação realizar-se, mas por estar relacionado com o complexo ativado, o mesmo nos fornece dados que nos permitem correlacionar estas diferenças de energia.

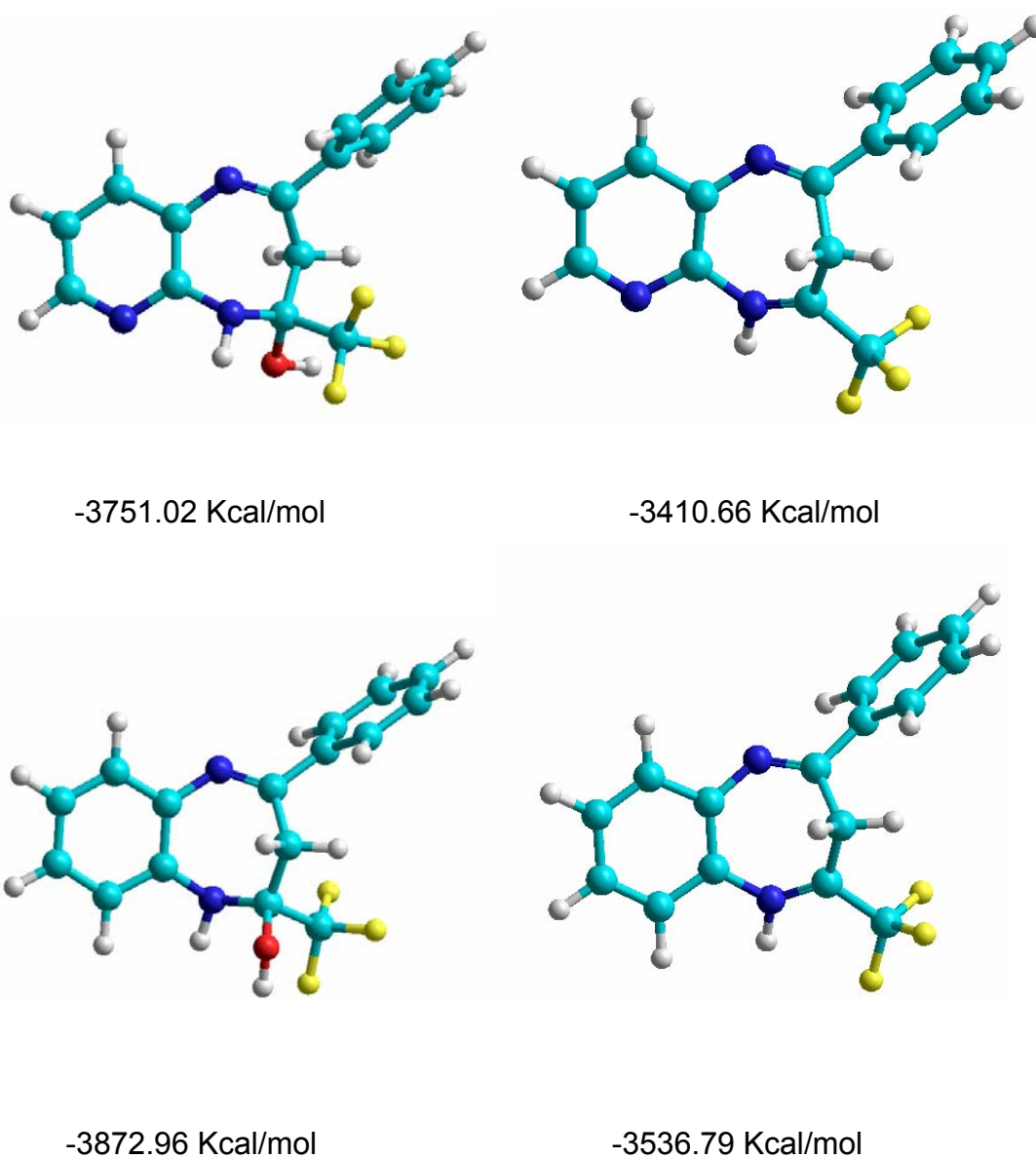


Figura 5: Estruturas dos piridodiazepinóis e benzodiazepinóis

Tabela 13 - Otimização da síntese de 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ol (**5g**)

Reação	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
N°		(°C)	(h)	(%)
1	CH ₃ OH	25	48	^a
2	CH ₃ OH	35	24	^a
3	CH ₃ OH	55	24	56
4	CH ₃ OH	55-60	16	25
5	CH ₃ OH	55-60	8	27
6	CH ₃ CH ₂ OH	78-82	8	^b
7	CH ₃ C ₆ H ₅	78-82	4	^b
8	CHCl ₃ / ^c	55	8	25 ^e
9	CHCl ₃ / ^d	55	8	^b

^a recuperou-se um pouco do composto acíclico; ^b composto não identificável por RMN de ¹H; ^c HMTA (catálise); ^d BF₃ (catálise); ^e produto com bastante impureza.

Consideradas satisfatórias, as mesmas condições reacionais foram utilizadas na obtenção dos demais piridodiazepinóis **5h-p**, o que resultou em rendimentos entre 56-71%.

Várias tentativas de obter o composto 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ol (**5g**) foram executadas, desde a utilização de temperaturas mais elevadas, como na reação 7, em que se empregou tolueno como solvente, até a utilização de catalisadores como o hexametenotetramina (HTMA) e boro trifluor eterato. Constatou-se também que estes catalisadores não foram eficientes para esta síntese, nas condições realizadas.

Além disso, é importante ressaltar a possibilidade de formação de isômeros do tipo tautômeros, entre os compostos **5**. Como pode-se observar, os piridodiazepinóis sintetizados nesta tese, foram obtidos de forma regioespecífica, com ausência de misturas isoméricas. Desta forma, cálculos semi-empíricos de AM1, foram realizados com a finalidade de obter informações sobre as prováveis estruturas tridimensionais dos compostos 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ol (**A**) e 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ol (**B**) (Figura 6).

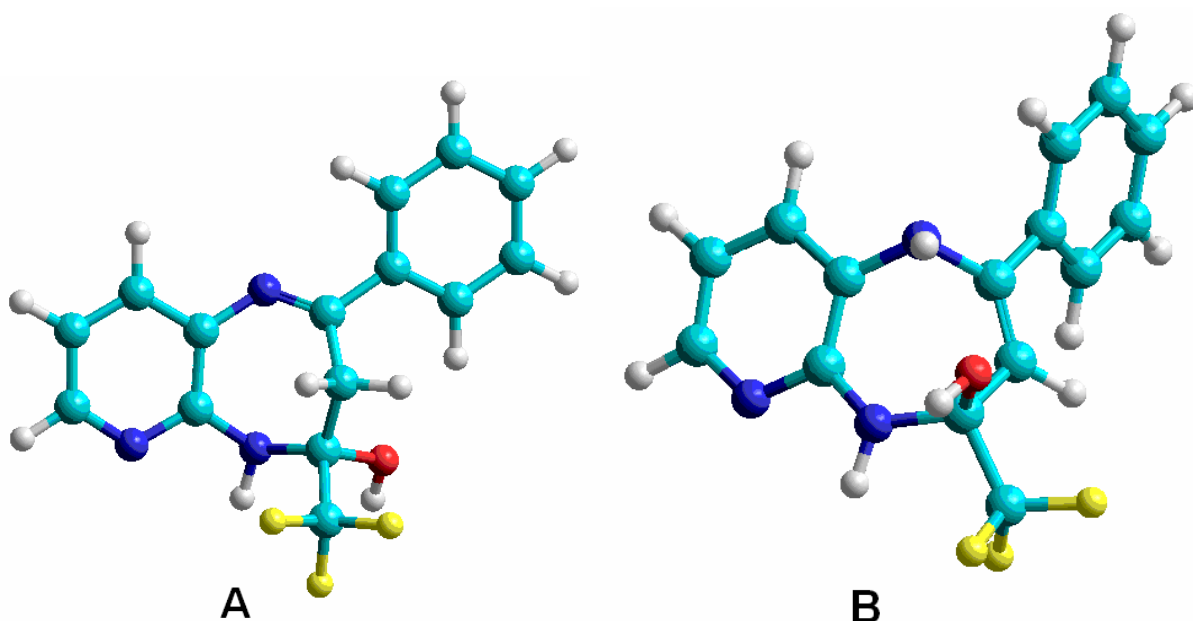


Figura 6: Tautômeros dos piridodiazepinóis

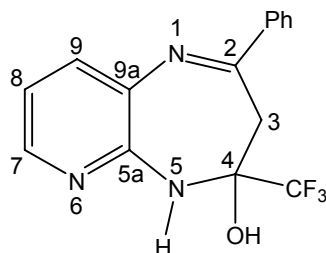
A estrutura **(A)** apresenta uma maior estabilidade conformacional (-3751,02 kcal/mol) quando comparada com a estrutura **(B)** (-3741,80 Kcal/mol), conforme observado através dos cálculos semi empíricos de orbitais moleculares do tipo AM1 (Austin Model 1)

3.6.1. Purificação dos compostos 2-aryl(heteroaryl)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol **5g-p**

Os piridodiazepinóis **5g-p**, depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), geralmente apresentaram-se como sólidos branco opaco, em forma de pó. Além disso, mostraram elevado grau de pureza, sendo esta constatada através da análise de espectros de RMN ^1H e ^{13}C e uma faixa de ponto de fusão bem estreita (2 °C). Tentativas de recristalização em vários solventes foram realizadas, entretanto, fracassaram.

A Tabela 13 mostra os rendimentos otimizados e os pontos de fusão para os compostos **5g-m**, **5o-p**.

Tabela 14 - Rendimentos e pontos de fusão dos piridodiazepinóis **5g-m**, **5o-p**.



Composto	R	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol) ^c
5g	Ph	56	141-143	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ O
5h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	57	140-142	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
5i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	58	137-139	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂
5j	4-FC ₆ H ₄	66	160-162	C ₁₅ H ₁₁ F ₄ N ₃ O
5k	4-ClC ₆ H ₄	60	148-150	C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O
5l	4-BrC ₆ H ₄	64	145-147	C ₁₅ H ₁₁ BrF ₃ N ₃ O
5m	4,4'-bifenila	68	158-160	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂
5o	2-furila	67	151-153	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O
5p	2-tienila	64	129-131	C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₃ O

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido ^c média da variação das análise elementar dos compostos analisados: H ± 0,33; C ± 0,34; N ± 0,39.

3.6.2. Identificação dos compostos **5g-m**, **5o-p**

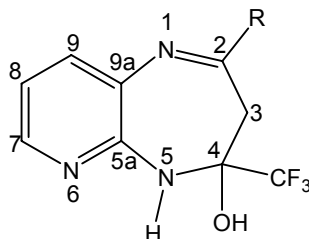
Apesar da literatura mencionar a possibilidade de haver a formação de isomeria do tipo tautômeros prototrópicos quando os compostos 1,3-dicarbonílicos reagem com 2,3-diaminopiridina. Os piridodiazepinóis **5g-m**, **5o-p**, que são formados a partir do precursor 4-alcoxi-4-aryl-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas e posteriormente analisados por RMN de ¹H, demonstraram uma síntese regioespecífica. Pois não houve a presença de tautômeros nas reações descritas nesta tese.

A identificação dos piridodiazepinóis **5g-m**, **5o-p**, foi realizada através de dados obtidos por RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H em CDCl_3 , para o composto **5g** mostrou na região de 8,12ppm, um dubleto de dubletos, que corresponde ao hidrogênio 7; na região de 8,04 à 8,00ppm, apresentou um multipletos, referentes a 2H da fenila. Em 7,66ppm, um singleto, correspondente a hidroxila; em 7,63ppm um dubleto, referente ao hidrogênio ligado ao carbono 9, na região de 7,52 à 7,49ppm, apresentou um multipletos referente a 3 hidrogênios aromáticos da fenila; na região de 7,13 e 7,09ppm, apresentou um dubleto de dubletos, que se refere ao hidrogênio 8 do anel piridínico; em 6,42ppm, mostrou um singleto, correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e, por fim, em 3,45 e 2,91ppm, também exibiu dois dubletos correspondentes aos hidrogênios 3a e 3b do grupamento metilênico, com constantes de acoplamento iguais a 14,4 (Figura 37, Anexo II).

Durante o processo de identificação dos compostos, verificou-se que, o espectro desacoplado de RMN de ^{13}C do composto **5g** em CDCl_3 , mostrou em 162,7ppm, um sinal referente ao carbono quaternário ligado a fenila C-2; em 147,3ppm, apresentou um sinal referente ao C-5a; exibindo ainda, em 145,5ppm, um sinal referente ao carbono piridínico C-7; em 138,2ppm, mostrou um sinal referente ao carbono aromático da fenila. Em 136,8 e 131,9ppm, apresentou sinais correspondentes aos C-9a e C-9; na região de 130,5, 128,4 e 127,3ppm, exibiu sinais correspondentes aos carbonos aromático da fenila; em 123,6ppm, apresentou um quarteto referente ao CF_3 , possuindo constante de acoplamento com $J = 288$; em 117,6ppm, mostrou um sinal correspondente ao carbono piridínico C-8; ainda exibiu um quarteto correspondendo ao carbono ligado ao grupamento CF_3 em 92,4ppm, com constante de acoplamento igual à $^2J = 29$ Hz e, por fim, em 34,2ppm mostrou um sinal referente ao C-3 (Figura 37, Anexo II).

As variações no deslocamento de RMN ^1H e ^{13}C encontradas para os demais compostos, foram atribuídas levando em consideração o efeito dos substituintes. As Tabelas 14 e 15 mostram, em detalhes, os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de ^1H e ^{13}C , respectivamente, para os compostos **5g-m**, **5o-p**.

Tabela 15 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **5g-m**, **5o-p**



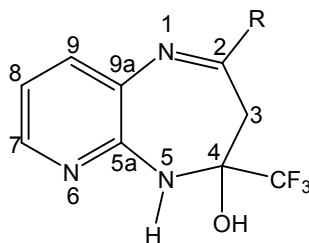
Composto	R	RMN ¹ H, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)
5g	Ph	8,12 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 8,04-8,00 (m, 2H, Ph); 7,66 (s, 1H, OH); 7,63 (d, <i>J</i> = 7,5, H-9); 7,52-7,49 (m, 3H, Ph); 7,13-7,09 (dd, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, 1H, H-8); 6,42 (s, 1H, NH); 3,45 (d, <i>J</i> = 14,5, 1H, H-3a); 2,91 (d, <i>J</i> = 14,5, 1H, H-3b).
5h	4-MeC ₆ H ₄	8,11 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 8,03 (d, <i>J</i> = 8, 2H, Ph); 7,67 (m, 2H, OH, H-9); 7,55 (d, <i>J</i> = 8, 2H, Ph); 7,11 (m, 1H, H-8); 6,44 (s, 1H, NH); 3,40 (d, <i>J</i> = 14,5, 1H, H-3a); 2,91 (d, <i>J</i> = 14,5, 1H, H-3b); 2,13 (s, 3H, CH ₃).
5i	4-OMeC ₆ H ₄	8,07 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 7,97 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph); 7,59 (d, <i>J</i> = 7,5, H-9); 7,48 (s, 1H, NH); 7,09-7,07 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, H-8); 7,03 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph); 6,07 (s, 1H, NH); 3,83 (s, 3H, OCH ₃); 3,39 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3a); 2,85 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3b).
5j	4-FC ₆ H ₄	8,11 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 8,07-8,05 (d, 2H, <i>J</i> = 6, Ph); 7,63 (d, <i>J</i> = 7,5, H-9); 7,53 (s, 1H, OH); 7,30 (t, 2H, <i>J</i> = 9, Ph); 7,10-7,09 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, H-8); 6,21 (s, 1H, NH); 3,38 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3a); 2,92 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3b).
5k	4-ClC ₆ H ₄	8,13 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 7,96 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph); 7,70 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph, 1H, OH); 7,65 (d, <i>J</i> = 7,5, H-9); 7,11-7,10 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, H-8); 6,45 (s, 1H, NH); 3,40 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3a); 2,91 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3b).
5l	4-BrC ₆ H ₄	8,13 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 7,96 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph); 7,70 (d, 2H, <i>J</i> = 9, Ph, 1H, OH); 7,65 (d, <i>J</i> = 7,5, H-9); 7,12-7,10 (dd, 1H, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, H-8); 6,43 (s, 1H, NH); 3,40 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3a); 2,92 (d, 1H, <i>J</i> = 14,5, H-3b).

Tabela 14 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **5g-m**, **5o-p**
(continuação)

Composto	R	RMN ¹ H, δ (ppm), J (Hz)
5m	4,4'-bifenila	8,14 (d, J = 5, 1H, H-7); 8,10 (Ph); 7,81 (d, J = 8, 3H, Ph); 7,76 (d, J = 8, 2H, Ph); 7,68 (m, 1H, Ph, 1H, OH); 7,50 (m, 3H, Ph); 7,42 (d, J = 7,5, H-9); 7,14-7,10 (dd, J = 7,5, J = 7,5, 1H, H-8); 6,45 (s, 1H, NH); 3,48 (d, J = 14, 1H, H-3a); 2,94 (d, J = 14, 1H, H-3b).
5o	2-furila	8,08 (m, 1H, H-7); 7,90 (s, 1H, fr); 7,71 (s, 1H, H-9); 7,58 (d, J = 7,5, 1H, fr); 7,21 (m, 1H, H-6); 7,09 (dd, J = 7,5, J = 7,5, 1H, H-8); 6,68 (s, 1H, fr); 6,35 (s, 1H, fr); 3,37 (d, J = 14,5, 1H, H-3a); 2,87 (d, J = 14,5, 1H, H-3b).
5p	2-tienila	8,10 (d, J = 5, 1H, H-7); 7,75 (d, J = 5, 1H, tn); 7,68 (m, 2H, OH, tn); 7,57 (d, J = 7,5, H-9); 7,17 (t, J = 4,5, 1H, tn); 7,09-7,07 (dd, J = 7,5, J = 7,5, 1H, H-8); 3,50 (d, J = 14,5, 1H, H-3a); 2,90 (d, J = 14,5, 1H, H-3b).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 16: Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **5g-m**, **5o-p**



Composto	R	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
5g	Ph	162,7 (C-2); 147,3 (C-5a); 145,5 (C-7); 138,2 (Ph); 136,8 (C-9a); 131,9 (C-9); 130,5 (Ph); 128,4 (Ph); 127,3 (Ph); 123,6 (q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 288); 117,6 (C-8); 92,4 (q, C-4, ² J _{CF} = 29); 34,2 (C-3).
5h	4-MeC ₆ H ₄	161,6 (C-2); 147,3 (C-5a); 145,7 (C-7); 136,9 (Ph); 136,8 (C-9a); 135,4 (C-9); 128,6 (Ph); 128,4 (Ph); 123,5 (q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 288); 117,8 (C-8); 92,3 (q, C-4, ² J _{CF} = 29); 33,9 (C-3).

Tabela 15 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **5g-m**, **5o-p**
(continuação)

Composto	R	RMN ¹³ C, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
5i	4-OMeC ₆ H ₄	161,9 (Ph); 161,2 (C-2); 147,3 (C-5a); 144,9 (C-7); 136,3 (Ph); 132,3 (C-9a); 130,7 (C-9); 129,0 (Ph); 129,6 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 117,7 (C-8); 113,6 (Ph); 92,4 (q, ² J _{CF} = 29, C-4); 55,2 (OCH ₃); 33,9 (C-3).
5j	4-FC ₆ H ₄	164,8 (Ph); 162,4 (C-2); 161,7 (C-5a); 147,3 (C-7); 145,5 (C-9); 136,7 (Ph); 134,8 (Ph); 131,8 (C-9a); 129,8 (d, ³ J = 9, F-Ph); 124,1 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 117,7 (C-8); 115,2 (d, ² J = 21, F-Ph); 92,3 (q, ² J _{CF} = 29, C-4); 34,1 (C-3).
5k	4-ClC ₆ H ₄	161,6 (C-2); 147,2 (C-5a); 145,7 (C-7); 137,0 (Ph); 136,8 (Ph); 135,4 (C-9a); 131,1 (Ph); 129,1 (Ph); 128,4 (C-9); 123,5 (q, ¹ J = 288, CF ₃); 117,7 (C-8); 92,3 (q, ² J = 29, C-4); 34,1 (C-3).
5l	4-BrC ₆ H ₄	161,7 (C-2); 147,2 (C-7); 145,7 (C-5a); 137,4 (Ph); 136,9 (C-9a); 131,7 (Ph); 131,3 (Ph); 129,3 (C-9); 124,4 (Ph); 123,6 (q, ¹ J _{CF} = 288, CF ₃); 117,7 (C-8); 92,3 (q, ² J _{CF} = 29, C-4); 34,1 (C-3).
5m	4,4'-bifenila	168,1 (Ph); 162,1 (C-2); 154,9 (Ph); 147,3 (C-5a); 145,4 (C-7); 141,9 (Ph); 139,3 (Ph); 137,1 (Ph); 136,7 (C-9a); 131,9 (C-9); 128,8 (Ph); 127,9 (Ph); 126,6 (Ph); 126,5 (Ph); 126,4 (Ph); 123,6 (q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 288); 117,6 (C-8); 92,3 (q, C-4, ² J _{CF} = 29); 34,1 (C-3).
5o	2-furila	152,8 (C-2); 147,3 (C-5a); 146,0 (C-7); 145,3 (fr); 136,6 (C-9a); 131,7 (C-9a); 123,7 (q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 288); 117,7 (C-8); 113,9 (fr); 112,5 (fr); 92,0 (q, CF ₃ , ² J _{CF} = 29); 34,6 (C-3).
5p	2-tienila	157,4 (C-2); 147,4 (C-5a); 145,3 (C-7); 145,1 (tn); 136,4 (C-9a); 131,6 (C-9); 131,3 (tn); 129,9 (tn); 128,1 (tn); 123,6 (q, CF ₃ , ¹ J _{CF} = 288); 117,6 (C-8); 91,8 (q, C-4, ² J _{CF} = 29); 35,2 (C-3).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

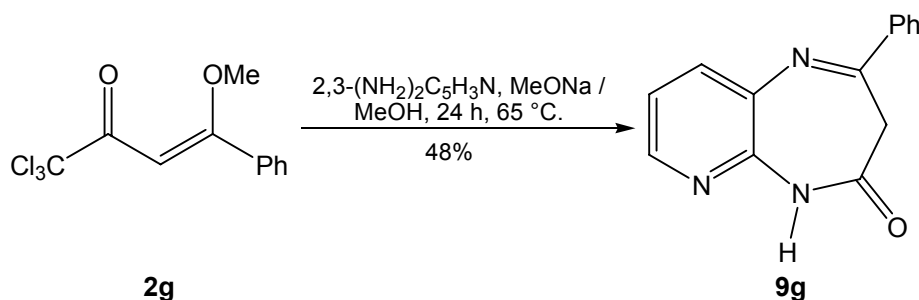
3.7. Síntese de 2-aryl(heteroaryl)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-onas 9g-p

A partir dos dados reacionais relatados anteriormente para a síntese dos piridodiazepinóis **5g-p**, foi realizada uma gama de reações, visando obter novos heterociclos triclорометил substituídos.

Até o presente momento, foi possível isolar os benzodiazepinos triclорометил substituídos a partir de 4-metoxi-4-aryl-1,1,1-triclоро-3-buten-2-onas. Mas surpreendentemente, as reações descritas demonstraram a eliminação do grupamento CCl_3 . Esta forma de eliminação via reação halofórmica, já havia sido observada pelos pesquisadores do Nuquimhe na síntese de outros heterociclos³⁶. No entanto, como não foi possível sintetizar os compostos desejados **6g-p**, denominou-se as piridodiazepinonas obtidas, como sendo os compostos **9g-p**.

As condições reacionais otimizadas para a reação de ciclocondensação foram determinadas, inicialmente, para a formação do composto 2-fenil-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (**9g**), o qual ocorreu a partir da síntese de 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-triclоро-3-buten-2-ona (**2g**) com 2,3-diaminopiridina (Esquema 44).

Esquema 44:



Na primeira tentativa de obtenção da piridodiazepinona 2-fenil-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona (**9g**), utilizou-se o precursor 4-fenil-4-metoxi-1,1,1-triclоро-3-buten-2-ona (**2g**) com 2,3-diaminopiridina. Realizando a reação à temperatura ambiente e usando metanol como solvente, não se identificou a formação do heterociclo desejado.

Em tentativas posteriores, foram testadas diversas condições sintéticas, onde se promoveu a variação do solvente e da temperatura para cada reação. As condições reacionais usadas na reação 3 (metanol como solvente a uma temperatura de 65 °C durante 24 horas – Tabela 16), apresentaram os melhores resultados, alcançando em

torno de 56% de rendimento. Consideradas satisfatórias, as mesmas condições reacionais foram utilizadas na obtenção dos demais compostos **9h-p**, o que resultou em um rendimento entre 48-70%.

A formação de heterociclos através do ataque de nitrogênios sp_2 à carbonos carbonílicos com eliminação do grupo CCl_3 , já foi observada em vários artigos citados na literatura^{36, 86}. Como o par de elétrons do nitrogênio (N-5) está comprometido com o anel piridínico, através da ressonância eletrônica entre o N-5 e N-6, pode-se concluir que o mesmo tenha um comportamento semelhante aos nitrogênios sp_2 do anel piridínico, ocorrendo desta forma uma reação do tipo halofórmica ao invés da eliminação da molécula de água.

Contudo, até o momento, não existe relatos sobre o isolamento dos tautômeros prototrópicos correspondentes. A existência de algumas destas formas tautoméricas tem sido demonstrada somente em solução. Como nesta síntese também existe a possibilidade da formação de isômeros, verificou-se através de cálculos de AM1, quais eram as possibilidades de formação do 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona (I) e 2-fenil-1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona (II), chegando-se a conclusão de que esta reação ocorreu de maneira regioespecífica, devido ao tautômero (I) possuir menor energia conformacional (-3309,69 Kcal/mol) e, conseqüentemente possuir maior estabilidade conformacional em relação ao seu tautômero que contém uma energia conformacional de (-3304,63 Kcal/mol).

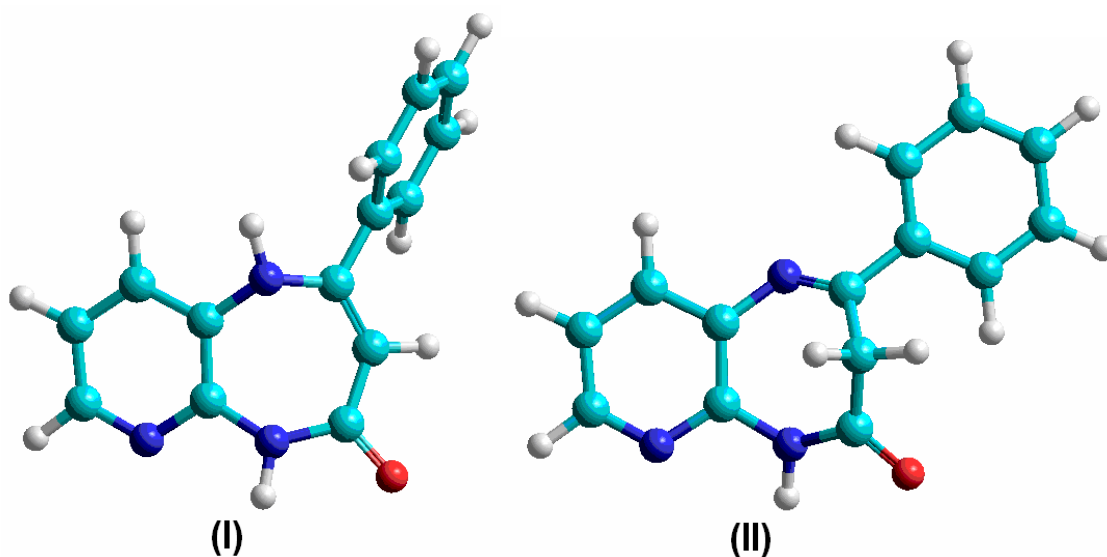


Figura 7: Moléculas tautoméricas das piridodiazepinonas

Tabela 17 - Otimização da síntese de 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona (**9g**)

Reação	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
N°		(°C)	(h)	(%)
1	CH ₃ OH	25	48	-
2	CH ₃ OH	35	24	-
3	CH ₃ OH	55	24	58
4	CH ₃ OH	^a	16	25
5	CH ₃ OH	^a	8	27
6	CH ₃ CH ₂ OH	^a	8	^b
7	CH ₃ C ₆ H ₅	^a	4	^b
8	CHCl ₃ / ^c	55	8	25 ^e
9	CHCl ₃ / ^d	55	8	^b

^a temperatura de refluxo; ^b composto não identificável por RMN ¹H; ^c HMTA (catálise); ^d BF₃ (catálise); ^e produto com bastante impureza; ^f recuperou-se parte do composto acíclico.

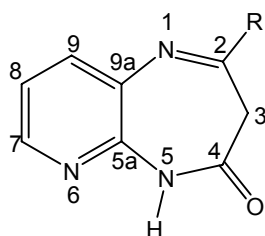
Várias tentativas para obter o composto 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona (**9g**) foram realizadas, desde o uso de temperaturas mais elevadas, como na reação 7, em que se empregou tolueno como solvente, até a utilização de catalisadores como o hexametilenotetramina (HTMA) e boro trifluor eterato. Dessa maneira, constatou-se que tais catalisadores não foram eficazes para a síntese nas condições realizadas.

3.7.1. Purificação dos compostos 9g-p

Os compostos **9g-p**, depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), geralmente apresentam-se como sólidos branco opacos em forma de pó. Esses compostos possuem elevado grau de pureza, constatados através da análise espectroscópica de RMN ¹H e ¹³C, ponto de fusão com pequena variação de temperatura (2 °C) e análise elementar. Porém, é importante ressaltar que, o composto **9g**, é encontrado na literatura¹¹³, com um ponto de fusão de 258 °C. Tentativas de recristalização em vários solventes fracassaram. A Tabela 17 mostra os

rendimentos otimizados, os pontos de fusão e dados de análise elementar para os compostos **9g-p**.

Tabela 18 – Rendimentos e pontos de fusão das piridodiazepinonas **9g-p**.



Composto	R	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol) ^d
9g	Ph	58	250-252 258 ^c	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O
9h	4-MeC ₆ H ₄	59	257-259	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O
9i	4-OMeC ₆ H ₄	61	245-247	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂
9j	4-FCH ₃ C ₆ H ₄	55	252-254	C ₁₄ H ₁₀ FN ₃ O
9k	4-ClCH ₃ C ₆ H ₄	53	262-264	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O
9l	4-BrCH ₃ C ₆ H ₄	48	266-268	C ₁₄ H ₁₀ BrN ₃ O
9m	4,4'-bifenila	67	248-250	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O
9n	1-naftila	59	251-253	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O
9o	2-furila	62	218-220	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂
9p	2-tienila	70	264-266	C ₁₂ H ₉ N ₃ OS

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido; ^c literatura 113;

^c média da variação das análise elementar dos compostos analisados: H ± 0,29; C ± 0,23; N ± 0,21.

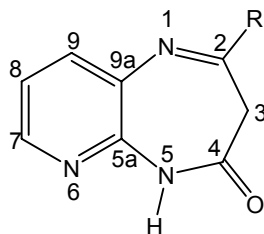
3.7.2. Identificação dos compostos 9g-p

A identificação dos compostos **9g-p** foi realizada através de dados obtidos por RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN de ^1H em DMSO_{d6} , para o composto **9g** mostra em 10,99 ppm, um singleto referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio 3; em 8,37 ppm, apresenta um singleto referente ao H-7; em 8,08 ppm, mostra um singleto referente à 2 hidrogênios aromáticos; na região de 7,88 a 7,84ppm, existe um multiplete referente ao H-9; em 7,57 ppm, apresenta um multiplete referente a 3 hidrogênios da fenila; em 7,33 ppm, mostra um singleto que corresponde ao H-8 e por fim em 3,61 ppm exibe um singleto que refere-se ao metileno. É importante ressaltar que devido a sua difícil solubilidade em DMSO_{d6} , mesmo a quente, todos os sinais apresentam-se como bandas alargadas. Desta maneira, não se observa o desdobramento dos sinais dos hidrogênios ligados ao anel piridínico e nem dos hidrogênios da fenila. Conseqüentemente, não é possível calcular as constantes de acoplamento dos mesmos (Figura 46, Anexo II).

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **9g** em DMSO_{d6} , apresenta em 166,1ppm, um sinal correspondente ao grupamento carbonila; em 159,3 exibe um sinal referente ao C-2, que se encontra nessa região, por ser vizinho a um átomo de nitrogênio; em 146,0ppm, exibe um sinal que se refere ao C-7; em 142,4ppm, encontra-se o sinal do C-5a; na região de 136,7ppm, mostra um sinal do carbono quaternário do grupamento fenila; em 136,3 e 134,4ppm, apresenta os sinais dos C-9a e C-9; na faixa de 131,2, 128,7 e 127,6ppm, os deslocamentos químico referem-se aos carbonos aromáticos; em 120,0ppm, o sinal corresponde ao C-8 e finalmente em 40,2ppm, tem-se o sinal do grupamento metileno (Figura 46, Anexo II).

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , encontrada para os compostos **9h-p**, é atribuída ao efeito dos substituintes no anel aromáticos e de diferentes heterociclos situados na posição 2 das piridodiazepinonas. As Tabelas 18 e 19 mostram detalhadamente, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente, para os compostos **9g-p**.

Tabela 19 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **9g-p**



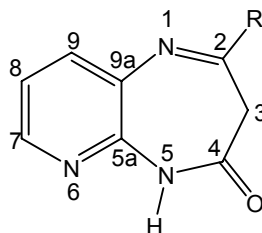
Composto	R	RMN ¹ H, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)
9g	Ph	10,97 (sa, 1H, NH); 8,35 (s, 1H, H-7); 8,08 (m, 2H, Ph); 7,88-7,84 (m, 1H, H-9); 7,57 (m, 3H, Ph); 7,33 (sa, 1H, H-8); 3,61 (s, 2H, H-3).
9h	4-MeC ₆ H ₄	10,85 (sa, 1H, NH); 8,33 (sa, 1H, H-7); 7,97 (d, <i>J</i> = 7, 2H, Ph); 7,83 (d, <i>J</i> = 7,0, 1H, H-9); 7,35-7,30 (m, 3H, Ph + H-8); 3,57 (s, 2H, H-3); 2,38 (s, 3H, CH ₃).
9i	4-OMeC ₆ H ₄	11,04 (s, 1H, NH); 8,44 (s, 1H, H-7); 8,17 (d, <i>J</i> = 8,5, 2H, Ph); 7,93 (d, <i>J</i> = 7,8, 1H, H-9); 7,41 (s, 1H, H-8); 7,19 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5, Ph); 3,95 (s, 2H, OCH ₃); 3,67 (s, 2H, H-3).
9j	4-FC ₆ H ₄	10,95 (d, 1H, NH); 8,35 (d, 1H, <i>J</i> = 5, H-7); 8,17-8,16 (m, 2H, Ph); 7,86 (sa, 1H, H-9); 7,40-7,31 (m, 3H, Ph + H-8); 3,61 (s, 2H, H-3).
9k	4-ClC ₆ H ₄	10,87 (sa, 1H, NH); 8,35 (s, 1H, H-7); 8,01 (d, <i>J</i> = 8, 2H, Ph); 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5, 1H, H-9); 7,74 (d, <i>J</i> = 7, 2H, Ph); 7,32 (s, 1H, H-8); 3,59 (s, 2H, H-3).
9l	4-BrC ₆ H ₄	10,68 (sa, 1H, NH); 8,34 (s, 1H, H-7); 8,00 (m, 2H, Ph); 7,83 (m, 1H, H-9); 7,72 (m, 2H, Ph); 7,30 (s, 1H, H-8); 3,58 (s, 2H, H-3).
9m	4,4'-bifenila	11,01 (s, 1H, NH); 8,37 (d, <i>J</i> = 5, 1H, H-7); 8,18 (d, <i>J</i> = 8, 2H, Ph); 7,90-7,86 (m, 2H, Ph + 1H, H-9); 7,77 (d, <i>J</i> = 8, 2H, Ph); 7,52 (t, 2H, <i>J</i> = 7,5, Ph); 7,43 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5, Ph); 7,35-7,33 (dd, <i>J</i> = 7,5, <i>J</i> = 7,5, 1H, H-8); 3,65 (s, 2H, H-3).
9n	1-naftila	8,50 (s, 1H, NH); 8,33 (m, 1H, H-7); 7,95 (m, 2H, Ph); 7,86-7,80 (m, 2H, Ph); 7,74 (m, 2H, OH + H-9, 2H, Ph); 7,28 (m, 1H, Ph); 6,70 (m, 1H, Ph); 6,36 (s, 1H, H-8); 3,65 (s, 2H, H-3).

Tabela 18 - Dados de RMN^a de ¹H para os compostos **9g-p** (continuação)

Composto	R	RMN ¹ H, δ (ppm), J (Hz)
9o	2-furila	11,01 (s, 1H, NH); 8,37 (s, 1H, H-7); 8,20-8,18 (m, OH, 1H, fr); 7,80 (m, 1H, H-9); 7,78 (m, 1H, fr); 7,52 (m, 1H, fr); 7,43 (m, 1H, H-8); 3,65 (s, 2H, H-3).
9p	2-tienila	10,94 (s, 1H, NH); 8,33 (m, 1H, H-7); 7,93 (m, 1H, H-9); 7,69 (m, 1H, tn); 7,42 (m, 1H, tn); 7,05 (m, 1H, H-8); 6,99 (m, 1H, tn); 3,63 (s, 2H, H-3).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado DMSO_{d6} como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 20 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **9g-p**



Composto	R	RMN ¹³ C, δ (ppm), J (Hz)
9g	Ph	166,1 (C=O); 159,3 (C-2); 146,0 (C-7); 142,4 (C-5a); 136,7 (Ph); 136,3 (C-9a); 134,4 (C-9); 131,2 (Ph); 128,7 (Ph); 127,6 (Ph); 120,0 (C-8); 40,2 (C-3).
9h	4-MeC ₆ H ₄	165,7 (C=O); 158,9 (C-2); 145,4 (C-7); 142,1 (C-5a); 140,9 (Ph); 135,2 (C-9); 134,2 (C-9a); 133,9 (Ph); 128,9 (Ph); 127,3 (Ph); 119,5 (C-8); 20,4 (CH ₃).
9i	4-OMeC ₆ H ₄	166,0 (C=O); 161,8 (C-2); 158,6 (Ph); 145,4 (C-7); 142,4 (C-5a); 136,1 (Ph); 134,6 (C-9a); 129,6 (Ph); 129,1 (C-9); 119,9 (C-8); 114,0 (Ph); 55,3 (OCH ₃); 40,6 (C-3).
9j	4-FC ₆ H ₄	165,6 (C=O); 157,9 (C-2); 156,7 (Ph); 145,7 (C-7); 142,1 (C-5a); 135,9 (Ph); 134,1 (C-9a); 133,2 (C-9); 129,9-129,8 (d, F-Ph, ³ J = 9); 119,7 (C-8); 115,4-115,2 (d, F-Ph, ² J = 22); 33,9 (C-3).
9k	4-ClC ₆ H ₄	165,9 (C=O); 158,0 (C-2); 145,8 (C-7); 143,0 (C-5a); 138,3 (C-9a); 135,9 (C-9); 133,9 (Ph); 131,3 (Ph); 129,2 (Ph); 119,9 (C-8).

Tabela 19 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **9g-p** (continuação)

Composto	R	RMN ¹³ C, δ (ppm), <i>J</i> (Hz)
9l	4-BrC ₆ H ₄	165,5 (C=O); 158,0 (C-2); 145,8 (C-7); 142,1 (C-5a); 135,9 (C-9); 135,8 (C-9a); 133,9 (Ph); 131,3 (Ph); 129,1 (Ph); 124,7 (Ph); 119,6 (C-8).
9m	4,4'-bifenila	165,7 (C=O); 158,6 (C-2); 145,6 (C-7); 142,5 (C-5a); 142,1 (Ph); 138,7 (C-9a); 135,9 (C-9); 135,5 (Ph); 134,2 (Ph); 128,5 (Ph); 127,9 (Ph); 127,6 (Ph); 126,5 (Ph); 126,4 (Ph); 119,6 (C-8).
9n	1-naftila	170,8 (Ph); 166,9 (C=O); 161,1 (C-2); 148,5 (C-7); 136,1 (C-5a); 134,9 (C-9); 132,8 (C-9a); 131,2 (Ph); 127,7-124,9 (Ph); 113,8 (C-8).
9o	2-furila	165,8 (C=O); 154,2 (C-2); 145,8 (C-7); 143,0 (fr); 136,1 (C-9a); 134,1 (C-9); 133,2 (fr); 131,6 (fr); 128,4 (fr); 120,1 (C-8); 40,3 (C-3).
9p	2-tienila	165,8 (C=O); 154,8 (C-2); 145,8 (C-7); 143,0 (tn); 142,5 (tn); 136,1 (C-9); 134,1 (C-9a); 133,2 (tn); 131,6 (tn); 128,4 (tn); 120,1 (C-8).

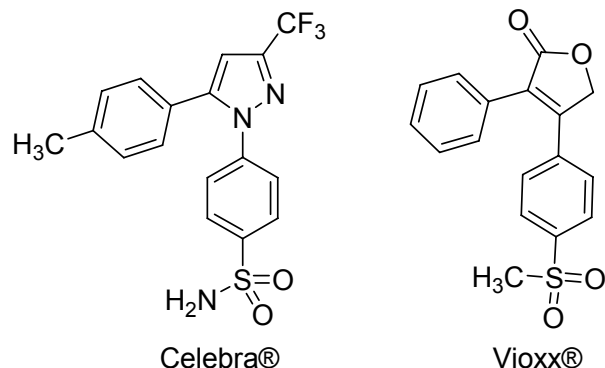
^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.8. Síntese de N³-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (8g-i, 8l)

Recentemente, a atividade anti-HIV das sulfonas foi descoberta pelo Instituto Nacional do Câncer Americano (NCI) em 1993. Naquele mesmo ano, publicou-se a inibição da transcriptase reversa do HIV-1 por algumas diaril sulfonas¹²⁸. Uma nova geração de sulfonas esta provando possuir um espectro mais amplo de atividade contra células tipo mutante resistente e também inibem mutações múltiplas clinicamente relevantes^{129, 130, 131}.

Os inibidores não nucleosídeos da enzima transcriptase reversa do HIV-1 (NNRTIs) recebem grande atenção por serem seletivos ao HIV-1, com menor toxicidade e apresentam propriedades farmaco-cinéticas favoráveis. Podemos destacar o composto Delavirdine®, o qual possui uma sulfonamida terminal. Também estão recebendo grande atenção pela sua atividade como antiinflamatórios não-

estereoidais (NSAI) de segunda geração, o Celecoxib (Celebra®) e o Refecoxib (Vioxx®), que são potentes antiinflamatórios e que atuam como inibidores seletivos da enzima prostaglandina endoperóxido sintase-2 (PGHS-2).

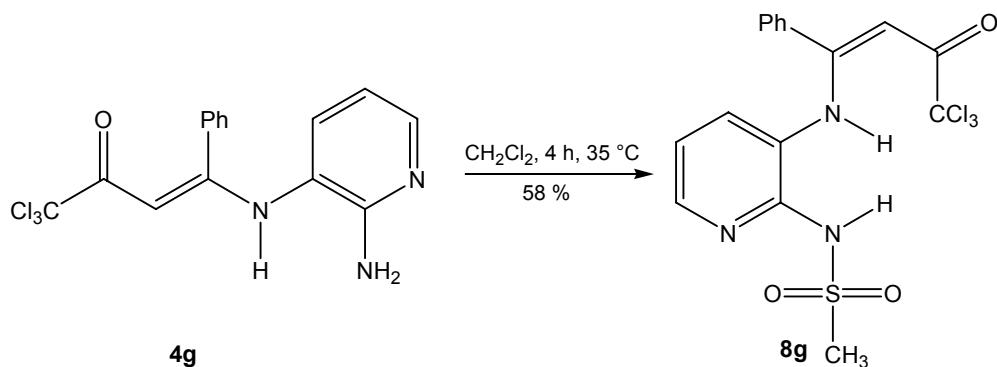


Em virtude da vasta importância farmacológica destes compostos citados acima, foram sintetizadas algumas sulfonamidas no intuito de se observar o comportamento dos compostos intermediários trialometilados **3** e **4**, frente aos seguintes reagentes sulfonados: cloreto de tosila, cloreto de sulfonil benzeno e cloreto de sulfonil metano. Apenas as sínteses realizadas entre cloreto de sulfonil metano e N³-[1-aryl(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina **4** obtiveram sucesso. Porém, quando reagiram-se os intermediários sintéticos derivados das vinil cetonas trifluorometiladas com o cloreto de sulfonil metano, formou-se um óleo, o qual continha uma pequena quantidade da sulfonamida correspondente, junto com uma enorme quantidade de impurezas, não sendo possível a sua obtenção de forma pura. No entanto, quando realizaram-se as reações com as demais sulfonas, os produtos obtidos foram os heterociclos correspondentes, possivelmente associado ao fato dos outros reagentes sulfonados conterem substituintes volumosos, o que facilita a reação intramolecular.

Portanto, uma série de compostos sulfonados **8g-i**, **8l** foi originado através da síntese de sulfonação do nitrogênio ligado ao carbono 2 do anel piridínico. Estas reações ocorreram a partir de N³-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridinas (**8g-i**, **8l**) em presença de excesso de cloreto de sulfonil em CH₂Cl₂, durante 4 horas, a temperatura de 30 °C (Esquema 45). Após o tempo da síntese, a reação foi filtrada com mesmo solvente, para retirar as impurezas formadas e, em seguida, evaporou-se o solvente no rotaevaporador, obtendo o composto sulfonado

8g, na forma de um sólido amarelo. Através da espectroscopia de RMN de ^1H , foi possível identificar o composto **8g** e também evidenciar sua pureza.

Esquema 45 :



As condições reacionais para a reação de sulfonação foram determinadas inicialmente para o N^3 -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (**8g**). Com objetivo de otimizar estas condições sintéticas, foram executadas variações de temperatura, de solvente e de tempo reacional, como mostra a Tabela 20. Foi observado o melhor rendimento, quando a reação foi realizada em CH_2Cl_2 , a uma temperatura de 35°C , durante 4 horas (reação 03). Também foi usada trietilamina como base, no intuito de aumentar o caráter nucleofílico do nitrogênio, facilitando assim a sulfonação dos compostos. Entretanto, além de não ser observado um aumento no rendimento reacional, teve-se que extrair a reação com água para eliminar a sobra de trietilamina utilizada.

Tabela 21: Condições reacionais^a para a obtenção do composto **8g**

Reação	Temperatura	Tempo	Rendimento
N°	(°C)	(h)	(%)
1	25	2	35
2	25	4	52
3	35	4	63
4	40	8	35

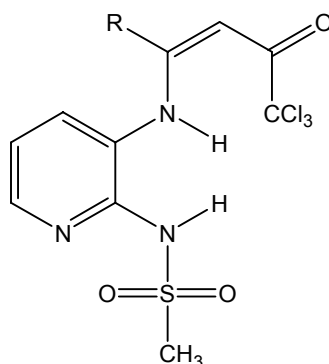
^a solvente CH_2Cl_2 , 4 horas, 1:3 (**8g**:cloreto de sulfonil metano)

O solvente CH₂Cl₂ foi utilizado no meio reacional devido ao N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**) ser solúvel e por seu ponto de ebulição ser baixo, o que possibilita a evaporação do mesmo em rotaevaporador a temperatura ambiente. Em todas as vezes que se aumentou a temperatura, foi verificado a decomposição dos compostos **8g-i**, **8l**, acarretando numa diminuição no rendimento reacional. Os álcoois não foram utilizados como solvente devido à provável competição que pode ocorrer entre o cloreto de sulfonil metano e o álcool utilizado (metanol ou etanol). Os demais compostos **8j-k**, **8m-p**, não foram sintetizados. Porém, o procedimento utilizado é eficaz para a síntese dos mesmos.

3.8.1. Purificação dos compostos **8g-i**, **8l**

Os compostos **8g-i**, **8l** depois de isolados do meio reacional (ver parte experimental), geralmente apresentam-se como sólidos amarelos em forma de pó. Os compostos exibem elevado grau de pureza, constatados através da análise espectroscópica de RMN ¹H e ¹³C, uma faixa de ponto de fusão bem estreita (2 °C) e análise elementar (Tabela 21).

Tabela 22 - Propriedades físicas, rendimentos e análise elementar dos compostos **8g-i**, **8l**.



Composto	R	Rend. (%)	Ponto de Fusão ^b (°C)	Fórmula Molecular p.m.(g/mol)
8g	Ph	63	168-170	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O ₃ S

Tabela 21 - Rendimentos, ponto de fusão e análise elementar dos compostos **8g-i**, **8l** (continuação).

Composto	R	Rend. (%) ^a	Ponto de Fusão ^b (°C)	Fórmula Molecular p.m.(g/mol)
8h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	53	174-176	C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ N ₃ O ₄ S
8i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	66	180-182	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₃ FN ₃ O ₃ S
8l	4-BrC ₆ H ₄	61	177-179	C ₂₂ H ₁₇ BrCl ₃ N ₃ O ₃ S

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido.

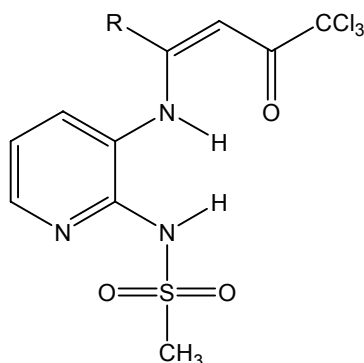
3.8.2. Identificação dos compostos **8g-i**, **8l**.

A identificação dos compostos **8g-i**, **8l** foi realizada através de dados obtidos por RMN ¹H e ¹³C. A identificação espectral de RMN de ¹H em CDCl₃, para o composto **8g**, teve como base o composto **4g**. Na região de 10,95ppm, encontra-se um sinal característico do hidrogênio ligado ao N-3; em 8,33ppm, tem-se o hidrogênio ligado ao carbono 6 do anel piridínico. Ainda mostra em 7,65ppm, o outro hidrogênio ligado ao N-2 e na faixa de 7,39-7,29ppm, os sinais correspondentes aos hidrogênios aromáticos; os demais hidrogênios da piridina H-4 e H-5, encontra-se na região de 7,03 e 6,56ppm, respectivamente; já o hidrogênio vinílico apresenta-se em 6,17ppm; e por fim em 2,82ppm, encontra-se 3 hidrogênios referentes ao grupamento metila (Figura 56, Anexo II).

O espectro de RMN de ¹³C do composto **8g** em CDCl₃, mostra em 182,3ppm, um sinal referente ao carbono carbonílico, em 164,5ppm, exibe o sinal do carbono quaternário vinílico C-1; em 139,1, 132,9, 131,8ppm apresenta os sinais característicos aos carbonos piridínicos PyC-6, PyC-3 e PyC-4, respectivamente; na faixa de 137,5, 129,5, 129,3, 125,0ppm, encontra-se os carbonos que correspondem aos carbonos da fenila; numa região espectral de 111,7ppm, encontra-se o carbono 5 do anel piridínico; em 96,3ppm, mostra o carbono ligado aos 3 cloros (CCl₃); o carbono C-2 vinílico encontra-se em 94,3ppm e finalmente, apresenta em 39,4ppm, o carbono que se refere ao grupo metila (Figura 56, Anexo II).

A variação nos deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C , encontrada para os compostos **8g-i**, **8l**, é atribuída ao efeito dos substituintes no anel aromáticos. As Tabelas 22 e 23 mostram detalhadamente, os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente, para os compostos **8g-i**, **8l**.

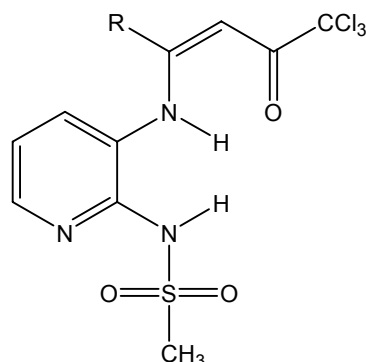
Tabela 23 - Dados de RMN^a de ^1H para os compostos **8g-i**, **8l**



Composto	R	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)
8g	Ph	10,95 (s, 1H, NH); 8,33 (s, 1H, NH); 7,65 (s, 1H, PyH-6); 7,36 (m, 5H, Ph); 7,04 (s, 1H, PyH-4); 6,56 (s, 1H, PyH-5); 6,17 (s, 1H, H-2); 2,82 (s, 3H, CH ₃).
8h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	11,05 (s, 1H, NH); 8,20 (s, 1H, NH); 7,82 (s, 2H, PyH-6); 7,28-7,19 (m, 4H, Ph); 7,02 (s, 1H, PyH-4); 6,54 (s, 1H, PyH-5); 6,22 (s, 1H, H-2); 2,86 (s, 3H, CH ₃); 3,36 (s, 3H, CH ₃).
8i	4- OCH ₃ C ₆ H ₄	11,05 (s, 1H, NH); 8,12 (s, 1H, PyH-6), 7,56 (s, 1H, NH); 7,28 (d, 2H, Ph); 7,04 (s, 1H, PyH-4); 6,60 (d, 2H, Ph); 6,55 (s, 1H, PyH-5); 6,24 (s, 1H, H-2); 3,83 (s, 1H, OCH ₃); 2,89 (s, 3H, CH ₃).
8l	4-BrC ₆ H ₄	11,07 (s, 1H, NH); 7,80 (s, 1H, NH); 7,70 (s, 1H, PyH-6), 7,53 (m, 2H, Ph); 7,24 (s, 2H, Ph); 6,98 (s, 1H, PyH-4); 6,56 (s, 1H, PyH-5); 6,19 (s, 1H, H-2); 2,86 (s, 3H, CH ₃).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

Tabela 24 - Dados de RMN^a de ¹³C para os compostos **8g-i**, **8l**.



Composto	R	RMN ¹³ C, δ (ppm), J (Hz)
8g	Ph	182,6 (C=O); 164,5 (C-1); 145,1 (PyC-6); 140,9,1 (PyC-2); 135,1 (Ph); 133,9 (PyC-4); 131,1 (PyC-3); 129,2 (Ph); 128,3 (Ph); 124,8 (Ph); 111,7 (PyC-5); 96,3 (CCl ₃); 93,8 (C-2); 43,5 (CH ₃).
8h	4-CH ₃ C ₆ H ₄	181,2 (C=O); 162,7 (C-1); 155,1 (Ph); 145,9 (PyC-2); 144,5 (PyC-6); 129,6 (Ph); 129,0 (Ph); 128,2 (PyC-4); 127,2 (Ph); 122,4 (PyC-3); 113,8 (PyC-5); 95,1 (CCl ₃); 89,0 (C-2); 39,5 (CH ₃); 21,7 (CH ₃).
8i	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	182,5 (C=O); 164,8 (C-1); 152,1 (PyC-6); 138,6 (PyC-4); 134,9 (PyC-2); 134,8 (Ph); 132,9 (Ph); 129,4 (Ar-C); 128,5 (Ph); 125,9 (Ph); 124,2 (PyC-3); 112,2 (PyC-5); 96,3 (CCl ₃); 93,9 (C-2); 53,4 (OCH ₃); 39,4 (CH ₃).
8l	4-BrC ₆ H ₄	182,5 (C=O); 165,2 (C-1); 153,1 (PyC-6); 141,7 (PyC-2); 136,3 (PyC-4); 132,5 (Ph); 132,2 (Ph); 129,4 (Ph); 125,6 (Ar-C); 121,3 (PyC-3); 113,3 (PyC-5); 96,4 (CCl ₃); 92,5 (C-2); 52,5 (CH ₃).

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna.

3.9. 2-(Trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (10)

Com base na literatura, verificou-se a importância dos compostos heterocíclicos tricíclicos que contenham átomos de nitrogênios. Devemos destacar, entre os principais compostos, o clozapino e o pirenzepino. O clozapino é um importante agente antipsicótico e antidepressivo, além de ser utilizado no tratamento da esquizofrenia. O pirenzepino é usado para inibir a progressão da miopia (convém destacar que o sal análogo contendo o íon sulfato possui maior efeito farmacológico) e também como receptor da acetilcolina muscarínica.

A partir das condições reacionais empregadas anteriormente para a obtenção dos compostos 5 e 9, utilizou-se condições reacionais semelhantes para a síntese dos compostos tricíclicos trifluormetilados correspondentes. Ao invés de obter-se os tricíclicos, observou-se apenas a formação do piridoimidazol trifluormetilado 10. Apesar de trabalhos anteriores realizados no NUQHIME mostrarem que, em situações parecidas, os piridoimidazóis eram obtidos através do ataque nucleofílico dos nitrogênios ao carbono 4 da vinil cetona trialometilada e não ao carbono carbonílico como foi constatado.

Tabela 25 - Condições reacionais para a obtenção do composto **10**

Reação	Temperatura	Tempo	Rendimento
Nº	(°C)	(h)	(%) ²
1	30	24	¹
2	45	30	55
3	65	24	69

¹ não formou o piridodiazepinol trifluormetilado correspondente;

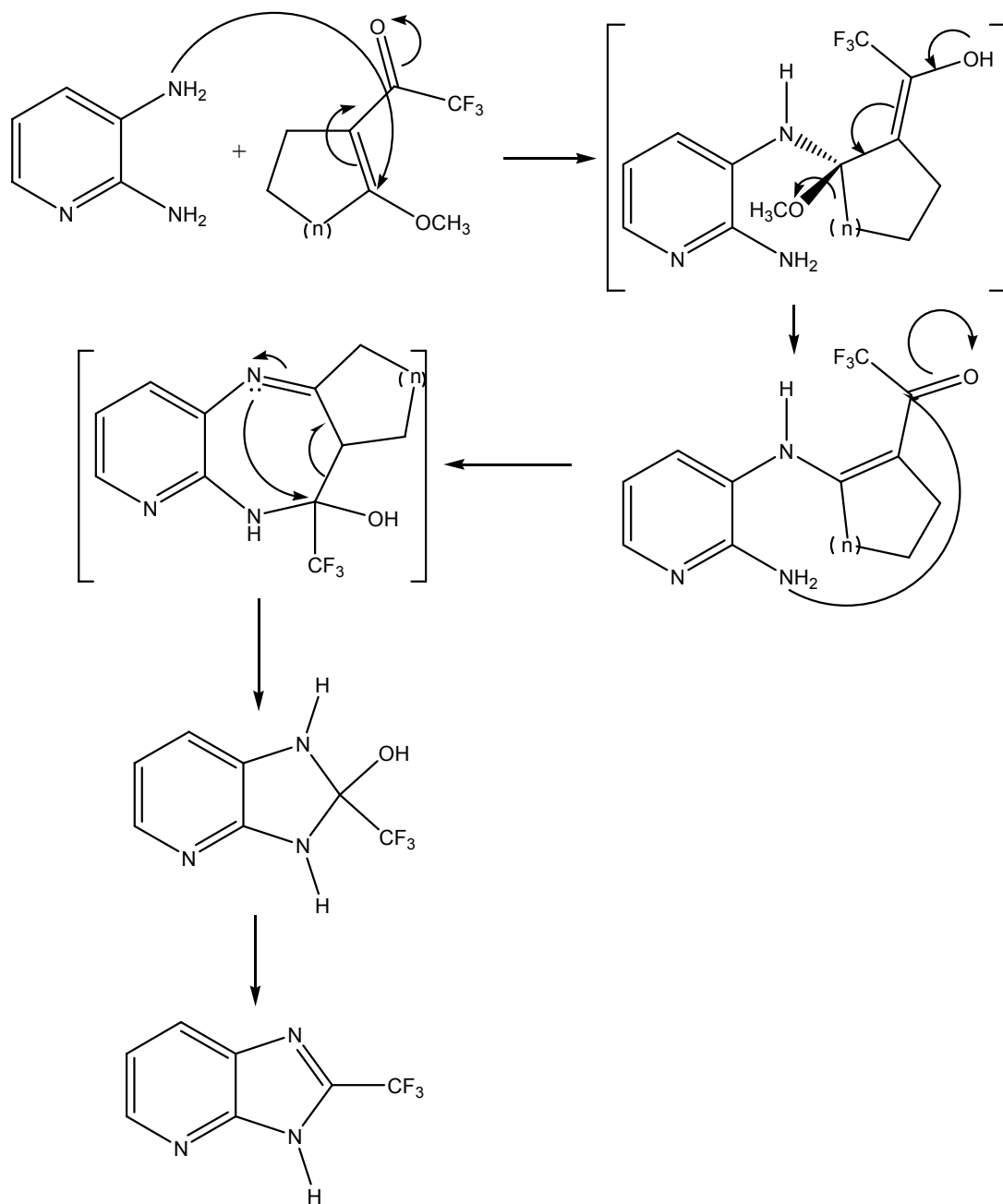
² rendimento para o composto **10**

A Tabela 24, mostrou que, em todas as sínteses, o único produto obtido foi o 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**10**) e que, a reação 3, onde testou-se o tempo reacional de 24 horas a uma temperatura de 65 °C, obteve-se o melhor rendimento.

Nas tentativas posteriores, o único produto formado foi o 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**10**), provando que todas as sínteses realizadas a partir das 2-trifluormetil-1-metoxicicloalcanonas (**3q-t**) leva a obtenção de um único produto **10**.

Esse resultado ocorre mediante o ataque do nitrogênio-3 ao carbono β -carbonílico e o ataque do nitrogênio-2 ao carbono carbonílico. Dessa forma, propõe-se que o mecanismo reacional (Esquema 46) para o 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**10**), dá-se através da contração do anel diazepínico correspondente, supondo que o complexo ativado do produto **10** seja menor do que o piridodiazepino correspondente (molécula mais estável).

Esquema 46:



3.9.1. Purificação do 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina **10**

O 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (**10**) após isolado do meio reacional, foi purificado com clorofórmio, lavando-o sucessivamente várias vezes. Desta forma, obteve-se um sólido marron escuro de maneira pura, produto **10**. A Tabela 25, mostra ponto de fusão e rendimento para o composto **10**.

Tabela 26 - Rendimento e ponto de fusão do composto **10**

Composto	Rendimento (%) ^a	Ponto de Fusão (°C) ^b	Fórmula Molecular p.m.(g/mol)
10	66	195-197	C ₇ H ₄ F ₃ N ₃

^a rendimentos dos produtos isolados; ^b ponto de fusão não corrigido.

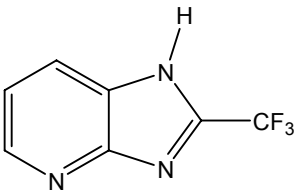
3.9.2. Identificação do composto **10**

O composto **10** foi identificado através de dados obtidos por RMN ¹H e ¹³C. O espectro de RMN de ¹H em DMSO_{d6}, para o composto **10** mostra, na região entre 14 e 15ppm, uma banda com muito pouca intensidade, referente ao NH; em 8,57ppm, exibe um dubleto com constante de acoplamento $J = 4$, correspondendo ao H-5. Em 8,29-8,25 ppm apresenta um dubleto de dubleto com $J = 0,8$, representando o H-7; e em 7,48-7,44 ppm apresenta um dubleto de dubleto que contém $J = 4,6$, referente ao H-6 (Figura 63, Anexo II).

O espectro de RMN de ¹³C em DMSO_{d6}, para o composto **10** mostra na região de 149,7 ppm um sinal pouco intenso referente ao C-3a; em 145,5ppm um sinal referente ao C-5; apresenta um quarteto, em 142,5 ppm, com constante de acoplamento $J = 39,5$, referente ao C-2 (ligado ao CF₃). Em 131,9 e 126,9 ppm, mostra os sinais (em forma de bandas) referentes aos C-7a e C-7, respectivamente; em 119,3 ppm exibe um sinal intenso do C-6; enquanto o quarteto do grupo CF₃, está localizado em 118,8ppm, com constante de acoplamento $J = 271$ (Figura 63, Anexo II).

A Tabela 26 mostra, em detalhes, os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento de ¹H e ¹³C, para o composto **10**.

Tabela 27 - Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C em DMSO para o composto **10**.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C , δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 <p style="text-align: center;">10</p>	8,57 (d, 1H, $J = 4,13$, H-5); 8,29-8,25 (d, 1H, $J = 142,5$, H-7); 7,48-7,44 (dd, 1H, $J = 4,6$, $J = 4,6$, H-6).	149,7 (C-2); 145,5 (C-5); 142,5 (q, $^2J = 39,5$, C-2); 131,9 (C7a); 126,9 (C-7); 119,3 (C-6); 118,8 (q, $^1J = 271$, CF ₃)

^a Espectros de RMN à 100MHz, sendo utilizado DMSO_{d6} como solvente e TMS como referência interna.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Reagentes e Solventes Utilizados

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo foram de qualidade técnica ou p.a., e/ou purificados segundo procedimentos usuais de laboratório.

- Ácido *p*-toluenossulfônico diidratado (Aldrich);
- Metanol (belga) – tratado com Mg metálico e destilado a 65 °C;
- Acetais sintetizados e purificados conforme técnica descrita;
- Clorofórmio (belga) – tratado com P₂O₅ e destilado a 64 °C;
- Anidrido trifluoracético;
- Piridina (Merck) - refluxada com KOH e destilada;
- 2,3-diaminopiridina;
- ortoformiato de trimetila (Merck);
- Acetonitrila;
- Etanol;
- Cloreto de tricloro acetila;
- Cetonas **a-p** (Merck);
- 2-metoxi propeno (Merck);
- Hexano;
- Diclorometano;
- HTMA (Aldrich);
- BF₃.

4.2. Aparelhos Utilizados

4.2.1. Espectroscopia de RMN

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram registrados em um Espectrômetro: BRUKER DPX-200, que opera a 200,13 MHz para ¹H e BRUKER DPX-400, o qual opera a 100,61 MHz para ¹³C. Todos os espectros de ¹H foram realizados no aparelho

DPX-200; os espectros de carbono foram, por sua vez, realizados no aparelho DPX-400.

Os dados de ^1H realizados no aparelho BRUKER DPX-200, foram obtidos em tubos de 5mm, a temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3), utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-200 foram: SF 200,13MHz; *lock* interno pelo ^2D ; largura de pulso 9,9 μs ; tempo de aquisição 3,9s; janela espectral 2400Hz; número de varreduras de 8 a 32, dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

Da mesma forma, os dados de ^{13}C obtidos no aparelho BRUKER DPX-400, foram realizados em tubos de 5mm na temperatura de 300K, 0,5M em Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) ou clorofórmio deuterado (CDCl_3) utilizando tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As condições usadas no espectrômetro BRUKER DPX-400 foram: SF 100,61MHz para ^{13}C ; *lock* interno pelo ^2D ; 13,7 μs ; tempo de aquisição 7,6s; janela espectral 11500Hz; número de varreduras 2000 a 20000; dependendo do composto, número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual 0,371260. A reprodutibilidade dos dados de deslocamento químico é estimada ser de mais ou menos 0,01ppm.

4.2.2. Ponto de fusão

Os compostos **2, 3, 4, 5, 8, 9, 10**, tiveram seus pontos de fusão determinados em um aparelho Electrothermal MEL-TEMP 3.0 (ponto de fusão não-corrigido).

4.2.3. Análise elementar

As análises elementares dos compostos sintetizados, foram realizadas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

4.2.4. Banho termostatizado

As reações para a obtenção dos compostos **3** e **4**, foram acompanhadas em banho à 0°C, em um aparelho da microquímica.

4.2.5. Cálculos de AM1

Os cálculos de AM1 (Austin Model 1) foram realizados utilizando o programa CS MOPAC 97 da Cambridge Soft, módulo CS Chem3D² Pro. As geometrias foram otimizadas sem a fixação de nenhum parâmetro, trazendo, assim, todas as variáveis geométricas nos seus valores de equilíbrio. O protocolo de minimização de energia emprega um método de gradiente conjugado, "Eingenvector Following Routine". A convergência para um local mínimo de energia é atingido quando o gradiente for $\leq 0.01 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Os cálculos foram realizados em um microcomputador Dell Optiplex GX 620 PC Pentium-3GHz.

4.3. Procedimentos Experimentais

4.3.1 Síntese de acetais

Em um erlenmeyer de 250 mL, misturou-se respectivamente, cetona (667 mmol), o ortofomato de metila (84,8g, 800 mmol) e o ácido *p*-toluenosulfônico (0,19g, 1 mmol) em de metanol seco (50 mL). Após ter ficado em repouso por 24 horas a temperatura ambiente, neutralizou-se o meio reacional com 30g de carbonato de sódio anidro, sendo o mesmo filtrado posteriormente. O solvente e o ortofomato de metila foram evaporados em rotaevaporador e o produto destilado a pressão reduzida.

4.3.2. Síntese de 4-metoxi-1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-buten-2-onas **1a-q**, **1s-t**, **2a-p**

Em uma solução de acetal (30 mmol) e piridina (60 mmol), contendo clorofórmio seco (30 mL) sob banho de gelo a 0 °C e agitação magnética, adicionou-se anidrido trifluoracético (60 mmol) para os compostos **1a-p** e cloreto de tricloroacetila para a obtenção dos compostos **2a-p**. Após a adição do respectivo acilante, a mistura reacional permaneceu durante 16 horas sob agitação magnética a 45 °C. A seguir, a

reação foi extraída com solução de ácido clorídrico 0,1 M (3 x 15 mL) e água (2 x 15 mL).

Ainda no processo de síntese, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e o solvente removido por evaporação no rotaevaporador. Os produtos **1a-l**, **1o-t** e **2a-f**, **2o-p**, foram purificados através de destilação a pressão reduzida; quanto aos produtos **1m-n**, **2g-m** por serem sólidos, foram recristalizados em etanol. A única exceção é o composto **2n** que, por ser um óleo viscoso, não foi possível destilá-lo.

4.3.3. Síntese de N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 3a-j, 3n, 3p.

A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2,3-diaminopiridina (3mmol – 0,327g) e metanol seco (10 mL), adicionou-se 4-alquil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona (3mmol - **1a-j**, **1n**, **1p**), ficando sob agitação magnética à uma temperatura de 0 °C, durante 20 horas. Após o tempo reacional, filtrou-se os compostos **3a-f**, para retirar algumas impurezas formadas e em seguida evaporou-se o solvente no rotaevaporador, ficando um sólido, o qual foi recristalizado em hexano. Porém, para os compostos **3g-j**, **3n**, **3p**, houve a precipitação de um sólido amarelo, o qual foi filtrado com metanol gelado e recristalizado em hexano.

4.3.4. Síntese de N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina 4a-p.

Em um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2,3-diaminopiridina (3mmol – 0,327g) e metanol seco (10 mL), foi adicionado 4-alquil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (3mmol, **2a-p**), ficando sob agitação magnética à temperatura de 0 °C, durante 20 horas. Após o tempo reacional, houve a precipitação de um sólido amarelo, o qual foi filtrado com metanol gelado. O sólido recristalizou-se em hexano.

4.3.5. Síntese de 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol 5g-p

Método 1: Em um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2,3-diaminopiridina (2mmol – 0,218g) e metanol seco (5 mL), foi adicionado 4-aril(heteroaril)-4-metoxi-

1,1,1-triflorbut-3-en-2-ona (2mmol, **1g-p**), permanecendo sob agitação magnética à temperatura de 55 - 60 °C, durante 24 horas. Após o tempo reacional, o solvente foi evaporado e o sólido formado foi lavado com clorofórmio, obtendo-se um sólido branco opaco, não sendo mais possível a sua cristalização devido a pequena solubilidade.

Método 2: Em um balão de 25 mL de uma boca contendo N³-[1-(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina (3mmol - **3g-q, 3s-t**), foi adicionado etanol seco (5 mL) e elevou-se a temperatura até 50 °C, durante 16 horas. Após o tempo reacional retirou-se o solvente e o sólido formado foi lavado com clorofórmio. Com isso, obteve-se novamente um sólido branco opaco, não podendo ser cristalizado por apresentar pequena solubilidade.

4.3.6. Síntese de 2-aril(heteroaril)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-onas 9g-p

Método 1: A um balão de 25 mL de uma boca, contendo 2,3-diaminopiridina (3mmol), 5mL de metanol seco e excesso de CH₃ONa, adicionou-se 4-aril(heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-triclorobut-3-en-2-ona (3mmol - **2g-p**), ficando sob agitação magnética à temperatura de 65 °C, durante 24 horas. Após o tempo reacional, foi retirado o solvente e o sólido formado foi lavado com clorofórmio. A partir disso, obteve-se um sólido que, ao ser observado, mostrou uma variação em sua coloração (cinza à branco acizentado), não sendo possível a sua cristalização devido a sua pequena solubilidade.

Método 2: A um balão de 25 mL de uma boca contendo N³-[1-(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina (3mmol - **4g-p**), foi colocado metanol seco (5 mL) e excesso de CH₃ONa, permanecendo o meio reacional sob agitação magnética e à temperatura de refluxo, durante 20 horas. Após o tempo de síntese, retirou-se o solvente e o sólido formado foi lavado com clorofórmio, dando origem a um sólido branco opaco que, devido a sua pequena solubilidade, não pode ser cristalizado.

4.3.7. Síntese de N³-[1-*aryl*-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina **8g-i**, **8l**

Em um balão de 25 mL de uma boca contendo N³-[1-*aryl*-3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridina (1mmol, **4g-i**, **4l**) e 5 mL de CH₂Cl₂ seco, o cloreto de sulfonil metano (2mmol) foi adicionado lentamente, através de um funil de adição. Após a adição, a reação permaneceu sob agitação magnética por mais 4 horas, a uma temperatura de 35 °C. Sequencialmente, filtrou-se a reação para a retirada de algumas impurezas formadas e, por fim, evaporou-se o solvente no rotaevaporador, obtendo um sólido amarelo, o qual foi cristalizado em hexano.

4.3.8. Síntese de 2-(trifluormetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina **10**

Em um balão de 25 mL de uma boca contendo 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos (2mmol, **3q-t**), foi adicionado metanol seco (5 mL) e 2,3-diaminopiridina (2mmol, 0,218g). O meio reacional manteve-se sob agitação magnética e sob temperatura de 60 °C, durante 24 horas. Posteriormente a esse tempo reacional, ocorreu o processo de filtração do composto **10** e, após a evaporação solvente conseguiu-se um sólido de tonalidade marrom escuro.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os objetivos propostos, e analisando os resultados obtidos nesse trabalho, pode-se chegar as seguintes conclusões:

1. Quanto ao comportamento de 4-alkil(aril/heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas, conclui-se que estas reagem regioespecificamente sob condições brandas com 2,3-diaminopiridina, resultando em enamino cetonas trifluor- e tricloro-substituídas tipo N^3 -[1-alkil(aril/heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trialo-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas, com bons rendimentos e alto grau de pureza.

2. Os intermediários sintéticos N^3 -[1-aril(heteroaril)-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas, derivados de 4-aril(heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas foram empregados para a obtenção dos heterociclos 2-aril(heteroaril)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-óis (56-68%), via reações de condensação intramoleculares.

3. Os intermediários sintéticos N^3 -[1-alkil-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas, derivados de 4-alkil-4-metoxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-onas não originaram os heterociclos 2-alkil-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-óis via reações de condensação intramoleculares similares.

4. As 4-aril(heteroaril)-4-metoxi-1,1,1-trialo-3-buten-2-onas podem ser empregadas para a síntese regioespecífica dos heterociclos 2-aril(heteroaril)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-óis e 2-aril(heteroaril)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-onas, em passo reacional único, a partir de reações com 2,3-diaminopiridina.

5. O grupamento CCl_3 , por ser um bom grupo abandonador, é eliminado do anel piridodiazepínico durante as reações de ciclocondensação intra- ou intermolecular, sendo uma nova e mais eficiente rota para a síntese de piridodiazepinonas.

6. O grupamento amino (N-2) de N³-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-tricloro-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas reage sob condições brandas com cloreto de sulfonil metano, formando N³-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-N²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridinas com bons rendimentos (53-66%). Excepcionalmente, reações do grupamento amino (N-2) de N³-[1-aryl-3-oxo-4,4,4-trifluor-1-buten-1-il]-2,3-diaminopiridinas cloreto de sulfonil metano, sob condições similares, levaram ao isolamento de pirido-diazepinóis obtidos anteriormente nesta Tese.

7. Os 2-trifluoracetil-1-metoxicicloalquenos reagiram com 2,3-diaminopiridina, sob condições mais brandas, formando os intermediários correspondentes (N³-[trifluoracetil-cicloalquen-1-il]-2,3-diaminopiridinas) com bons rendimentos (65-69%). Subsequentemente, tentativas de ciclização intramolecular visando a síntese de sistemas tricíclicos trifluormetilados originaram somente o piridoimidazol.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T. *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, **1988**; Tavares, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.

2. Gilman, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P. *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.

3. <http://www.periodicos.capes.gov.br>; <http://isi3.isiknowledge.com/portal.cgi>

4. de Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R. *Quim. Nova* **2005**, 28, 77.

5. Hudson, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, **1992**.

6. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds IVF*; New York: Elsevier, **1986**; Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: UK, **1979**, 357.

7. Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica*, *Cadernos do Instituto de Química-UFRJ*; Pinto, A. C.; Bicca, R. A., eds. **1999**.

8. Oniciu, D. C.; Katrizky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2777; Bean, G. P.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2497; Bean, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2497.

9. Guzen, K. P.; Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8133.

10. a) Lednecer, D. and Mitcher, L. A. *Organic Chemistry of Drugs Synthesis*, A Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, N Y, **1997**, Vol. 1-3. b) Arriba, A. F.; Gómez-Casajús, L. A.; Cavalcante, F.; Almansa, C.; García-Rafanell, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 341.

11. a) Martins, M. A. P.; Colla, A.; Clar, G.; Fischer, P.; Krimmer, S. *Synthesis*, **1991**, 483. b) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 739. c) 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. d) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 145.

12. Filler, R. *Organofluorine Chemical and Their Industrial Application*, Banks, R. E. (ed), Ellis Horwood, London, **1979**.

13. Park, D. Y.; Lee, M. J.; Kim, T. H.; Kim, J. N.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8799.

14. Katrizky, A. R. e Rees, C. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 5, cap. 4.04, pergamon press, New York.

15. Thielle, J.; Steimming, G. *Ber.* **1907**, 40, 955.

16. Archer, G. A.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 231.

17. Steinman, M.; Topliss, J. G.; Alexel, R.; Wong, Y. S. and York, E. C. *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 1354.

18. Wander. *Anm.* **1960**, 22.9, CF-Prior **1959**, 22.9.

19. Hoffmann – La Roche. ext. 2.3, **1971**; Prior. **1962**, 14.3.

20. Wander, Dr. A. *Ann* **1960**, 2.12.

21. Hoffmann – La Roche. ext. 31.12, **1962**; Prior. **1962**, 14.3.

22. Bonacorso, H. G. ; Bittencourt, S. R. T. ; Wastowski, A. D. ; Wentz, A. P. ; Zanatta, N. ; Martins, M. A. P *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 51.

23. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 45.

24. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 3225.

25. Savelli, F.; Boido, A.; Vazzana, I.; Sparatore, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 1787.

26. Youssefyeh, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3901.

27. Maier, R. *Diplomarbeit*, University of Stuttgart, **1964**.

28. Gerus, I. I.; Gorbonova, M. G.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 195.

29. Gambaryan, N. P.; Simonyan, L. A.; Petrovskii, P. V. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1967**, 918.

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

31. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis*, **1986**, *12*, 1013.
32. Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova*, **1994**, *17* (4), 298.
33. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24.
34. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. C. F.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309.
35. Flores, A. F. C.; Bondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701.
36. Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
37. Bonacorso, H. G.; Cechinel, C. A.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1055.
38. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Moura, S.; Pizzutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1396.
39. Bonacorso, H. G.; Costa, M. B.; Lopes, I. S.; Oliveira, M. R.; Drekner, R. L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3055.
40. Cunico, W.; Cechinel, C. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Souza, M. V. N.; Freitas, I. O.; Soares, R. P. P.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 649.
41. Pereira, C. M. P., *Tese de Doutorado*, UFSM, Brasil, **2004**.
42. Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159.
43. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Rosa, A.; Flores D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*(10), 1585.
44. Martins, M. A. P.; Emmerich, D. J.; Cunico, W.; Rossato, M.; Pereira, C. M. P.; zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4935.
45. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491.

46. Martins, M. A. P.; Freitag, R. A.; Rosa, A.; Flores A. F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 217.
47. Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Brondani, S.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5005.
48. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.
49. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457.
50. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23.
51. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wastowski, A. D.; Wentz, A. P.; Oliveira, A. B.; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345.
52. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 293.
53. Martins, M. A. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, *32*(3), 425.
54. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 731.
55. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1619.
56. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Flores A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*(04), 868.
57. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*(02), 408.
58. Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Costa, M. B.; Silva, L. B.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 631.
59. Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Souza, F. R.; Flores, A. E.; Rubim, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *496*, 93.

60. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Lourega, R. V.; Cechinel, C. A.; Moraes, T. S.; Coelho, H. S.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Höerner, M.; Alves, S. H. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1066.
61. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7005.
62. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1223.
63. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 837.
64. Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Pizzutti, L.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Synthesis* **2005**, *16*, 2744-2750.
65. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. K.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
66. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Cortelini, M. F. M.; Beux, S.; Santos, A.; P. D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 2404.
67. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Cunico, W.; Moura, S.; Rosa, F. A.; Peres, R. L.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 364.
68. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391.
69. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5689.
70. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 961.
71. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 15.
72. Martins, M. A. P.; Blanco, R. F.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Brondani, S.; Cunico, W.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 69.

73. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Sinhorin, A. P.; Bastos, G. P.; Zimmermann, N. E. K.; Rosa, A.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synth. Commun.* **2002**, 32(3), 419.
74. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
75. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpes, M. J. S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 509.
76. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 451.
77. Zanatta, N.; Rosa, L. S.; Ioro, E.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 107, 149.
78. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Faoro, D.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2855.
79. Missel, J. R.; Schetinger, C. R.; Gioda, C. R.; Bohrer, D. N.; Pacholski, I. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Morsch, V. M. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 1853.
80. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Flores A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 573.
81. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
82. Martins, M. A. P.; Teixeira, M. V. M.; Cunico, W.; Scapim, E.; Mayer, R.; Pereira, C. M. P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Peppe, C.; Yuan, Y. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8991.
83. Zanatta, N.; Pacholski, I. L.; Blanco, I.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, 2, 118.
84. Zanatta, N.; Blanco, I.; Pacholski, I. L.; Martins, M. A. P. *Quím. Nova* **1993**, 16, 15.
85. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735.
86. Bonacorso, H. G.; Righi, F. J.; Rodrigues, I. R.; Cechinel, C. A.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, 43, 1.

87. Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1213.
88. Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431.
89. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Borchhardt, D. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16(02), 1255.
90. Zanatta, N.; Borchhardt, D. M.; Alves, S. H.; Coelho, H. S.; Squizani, A. M. C.; Marchi T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 14, 3174.
91. Bonacorso, H. G.; Duarte, S. H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1037.
92. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Madruga, C. C.; Faoro, D.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2003**, 894.
93. Bonacorso, H. G.; Lewandowski, H.; Drekner, R. L.; Costa, M. B.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Peppe, C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 122, 159.
94. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 943.
95. Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1505.
96. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 1079.
97. Bonacorso, H. G.; Muniz, M. N.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Heteroatom Chem.* **2003**, 14, 132.
98. Prokopp, C.R.; Rubim, M.A.; Sauzem, P.D.; Souza, A.H.; Berlese, D.B.; Lourega, R.V.; Muniz, M.N.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C.F. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* **2006**, 39.
99. Bonacorso, H. G.; Martins, D. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Flores A. F. C. *Synthesis* **2005**, 05, 809-813.
100. Bonacorso, H. G.; Drekner, R. L.; Rodrigues, I. R.; Vezzosi, R. P.; Costa, M. B.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1384.

101. Zanatta, N.; Flores, D. C.; Amaral, S.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Flores A. F. C. *Synlett* **2005**, 20, 3079.
102. Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, M. A. P.; Burrow, R. A.; Flores A. F. C. *Synthesis* **2006**, 14, 2349.
103. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quím. Nova* **2004**, 27, 89.
104. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E.; Sakaguchi, S.; Narumiya, H.; Morimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6173.
105. Tietze, L. F.; Bergmann, A.; Brill, G.; Brüggemann, K.; Hartfiel, U.; Voss, E. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 83.
106. Gorbunova, M. G.; Gerus, I. I.; Galushko, S. V.; Kukhar, V. P. *Synthesis* **1991**, 207.
107. Linderman, R. J.; Kirolos, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2689.
108. Bonacorso, H. G.; Mack, K. E.; Effenberger, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 57.
109. Zanatta, N.; Squizani, A. M. C.; Fantinel, L.; Nachtigall, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2002**, 16, 1411.
110. Barchet, V. R. e Merz, W. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 33, 2239-2244.
111. Israel, M.; Jones, L. C.; Modest, E. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 659.
112. Israel, M.; Jones, L. C.; Modest, E. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 46, 4811.
113. Israel, M. e Jones, L. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, 6, 735.
114. Israel, M.; Tinter, S. K.; Trites, D. H.; Modest, E. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, 7, 1029.
115. Israel, M.; Jones, L. C., *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 797.
116. Israel, M.; Jones, L. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 201.
117. Savelli, F.; Boido, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1737.
118. Savelli, F.; Boido, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 659.
119. Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, H.; Shioda, H.; Matsuo, S. *Chem. Lett.* **1976**, 499.
120. Hojo, M.; Masuda, R.; Sakaguchi, S.; Takagowa, M. *Synthesis* **1986**, 1016.
121. Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013.

- 122.** Bush, W.; Tauscher, M. *Patente da Johann A. Wueifing; Chem. Abstr.* **1976**, *85*, 123914f.
- 123.** Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos, G. P. *Synthesis* **2001**, 1959.
- 124.** Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220.
- 125.** Martins, M. A. P.; Sinhorin, A.; Rosa, A.; Flores, A. F. C.; Wastowski, A. D.; Pereira, C. M. P.; Flores, D. C.; Beck, P.; Freitag, R. A.; Brondani, S.; Cunico, W.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2353.
- 126.** Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles* **1995**, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 6.
- 127.** Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
- 128.** McMahan, J. B.; Gulakowsky, R. J.; Weislow, O. S.; Schoktz, R. J.; Narayanan, V. L.; Clanton, D. J.; Pedemonte, R.; Wassmundt, F. W.; Buckheit, R. W. Jr.; Decker, W. D.; White, E. L.; Bader, J. P.; Boyd, M. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 754.
- 129.** Fujiwara, T.; Sato, A.; El-Farrash, M.; Miki, S.; Abe, K.; Isaka, Y.; Kodama, M.; Wu, Y.; Chen, L. B.; Harada, H.; Sugimoto, H.; Hatanaka, M.; Hinuma, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1340.
- 130.** Cywin, C. L.; Klunder, J. M.; Hoermann, M. A.; Brickwood, J. R.; David, E.; Grob, P. M.; Schwartz, R.; Pauletti, D.; Barringer, K. J.; Shih, C.-K.; Sorge, C. L.; Erickson, D. A.; Joseph, D. P.; Hattox, S. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2972.
- 131.** Klunder, J. M.; Hoermann, M. A.; Cywin, C. L.; David, E.; Brickwood, J. R.; Schwartz, R.; Barringer, K. J.; Pauletti, D.; Shih, C.-K.; Erickson, D. A.; Sorge, C. L.; Joseph, D. P.; Hattox, S. E.; Adams, J.; Grob, P. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2960.
- 132.** Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *107*, 3902.
- 133.** *HyperChem 7.52*. Hypercube: Gainesville, FL, **2002**.

ANEXO I
DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X PARA O
COMPOSTO (3h E 4g)

A seguir, sob forma de tabelas, apresentam-se os dados de determinação da estrutura cristalina obtida por difração de raios-X para N³-[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3h**) e N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**).

Tabela 28: Dados do cristal do composto (**3h**).

Fórmula empírica	C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ O
Peso molecular	321,3
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P 1
Dimensões da cela unitária	a = 5.8204(4) Å alpha = 77.131(4) deg. b = 9.3703(6) Å beta = 82.600(4) deg. c = 15.1845(10) Å gamma = 88.842(4) deg.
Volume	800.59(9) Å ³
Densidade calculada	1.479 Mg/m ³
Coeficiente de absorção	0.576 mm ⁻¹
F(000)	364
Dimensões do cristal (tamanho)	0.6 x 0.19 x 0.13 mm
Theta range for data collection	1.39 to 30.05 deg.
Index ranges	-8<=h<=8, -13<=k<=13, -21<=l<=21
Reflexões coletadas	24803
Reflexões independentes	19065 / 4669 [R(int) = 0.0232]
Completeness to theta = 30.05	99.3 %
Transmissão máxima e mínima	1.000000 e 0.813205
Método de resfriamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/Parâmetros	4669 / 0 / 207
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Índice R final [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0485, wR2 = 0.1551
Índice R (todos os dados)	R1 = 0.0699, wR2 = 0.1776
Largest diff. peak and hole	1.052 e -0.740 e Å ⁻³

Tabela 29: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados do composto (**3h**). $U(\text{eq})$ é definido como um terço do traço de U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	7362(1)	1062(1)	4471(1)	45(1)
Cl(2)	10400(1)	2878(1)	5125(1)	62(1)
Cl(3)	6670(1)	4158(1)	4146(1)	75(1)
O(1)	10404(3)	4132(2)	2747(1)	56(1)
C(14)	10499(3)	2985(2)	3323(1)	35(1)
C(15)	8780(4)	2786(2)	4223(1)	38(1)
C(10)	17649(5)	-2122(3)	2607(2)	55(1)
C(6)	13536(3)	1736(2)	2499(1)	33(1)
C(7)	14981(3)	406(2)	2505(1)	33(1)
C(8)	14051(4)	-957(2)	2954(1)	41(1)
C(12)	17295(4)	486(2)	2108(1)	40(1)
C(11)	18595(4)	-767(3)	2157(2)	50(1)
C(9)	15382(5)	-2205(3)	3001(2)	52(1)
C(13)	12020(4)	1809(2)	3268(1)	37(1)
N(3)	13738(3)	2850(2)	1759(1)	41(1)
N(1)	17820(3)	3782(2)	-341(1)	45(1)
C(2)	14822(4)	2815(2)	870(1)	36(1)
N(2)	17744(4)	4481(3)	1020(1)	57(1)
C(1)	16801(4)	3700(2)	512(1)	38(1)
C(3)	13978(4)	1989(3)	342(2)	48(1)
C(5)	16949(5)	2963(3)	-837(2)	50(1)
C(4)	15077(5)	2038(3)	-531(2)	56(1)

Tabela 30: Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para (3h).

Cl(1)-C(15)	1.771(2)
Cl(2)-C(15)	1.778(2)
Cl(3)-C(15)	1.755(2)
O(1)-C(14)	1.231(2)
C(14)-C(13)	1.410(3)
C(14)-C(15)	1.563(3)
C(10)-C(9)	1.373(4)
C(10)-C(11)	1.389(4)
C(6)-N(3)	1.347(2)
C(6)-C(13)	1.383(3)
C(6)-C(7)	1.488(3)
C(7)-C(8)	1.391(3)
C(7)-C(12)	1.399(3)
C(8)-C(9)	1.383(3)
C(12)-C(11)	1.377(3)
N(3)-C(2)	1.422(3)
N(1)-C(5)	1.335(3)
N(1)-C(1)	1.340(3)
C(2)-C(3)	1.370(3)
C(2)-C(1)	1.409(3)
N(2)-C(1)	1.345(3)
C(3)-C(4)	1.387(3)
C(5)-C(4)	1.373(4)
O(1)-C(14)-C(13)	126.93(19)
O(1)-C(14)-C(15)	117.74(18)
C(13)-C(14)-C(15)	115.33(17)
C(14)-C(15)-Cl(3)	111.48(14)
C(14)-C(15)-Cl(1)	110.65(14)
Cl(3)-C(15)-Cl(1)	108.49(11)

C(14)-C(15)-Cl(2)	108.14(14)
Cl(3)-C(15)-Cl(2)	109.20(12)
Cl(1)-C(15)-Cl(2)	108.85(11)
C(9)-C(10)-C(11)	119.2(2)
N(3)-C(6)-C(13)	121.10(18)
N(3)-C(6)-C(7)	120.03(17)
C(13)-C(6)-C(7)	118.86(17)
C(8)-C(7)-C(12)	118.46(19)
C(8)-C(7)-C(6)	119.38(17)
C(12)-C(7)-C(6)	122.09(18)
C(9)-C(8)-C(7)	120.7(2)
C(11)-C(12)-C(7)	120.2(2)
C(12)-C(11)-C(10)	120.8(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.7(2)
C(6)-C(13)-C(14)	123.64(18)
C(6)-N(3)-C(2)	127.03(19)
C(5)-N(1)-C(1)	118.03(19)
C(3)-C(2)-C(1)	119.03(19)
C(3)-C(2)-N(3)	122.53(19)
C(1)-C(2)-N(3)	118.42(18)
N(1)-C(1)-N(2)	117.73(19)
N(1)-C(1)-C(2)	121.28(19)
N(2)-C(1)-C(2)	120.98(18)
C(2)-C(3)-C(4)	119.7(2)
N(1)-C(5)-C(4)	124.4(2)
C(5)-C(4)-C(3)	117.5(2)

Tabela 31: Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (**3h**). Os parâmetros U^{ij} correspondem a expressão: $-2^2[h^2a^2U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	42(1)	42(1)	46(1)	-5(1)	4(1)	-11(1)
Cl(2)	64(1)	81(1)	44(1)	-25(1)	3(1)	-22(1)
Cl(3)	62(1)	51(1)	93(1)	1(1)	25(1)	23(1)
O(1)	70(1)	39(1)	44(1)	7(1)	12(1)	13(1)
C(14)	36(1)	34(1)	31(1)	-1(1)	3(1)	0(1)
C(15)	36(1)	34(1)	40(1)	-6(1)	7(1)	1(1)
C(10)	57(2)	52(1)	51(1)	-6(1)	-7(1)	22(1)
C(6)	31(1)	36(1)	29(1)	-2(1)	2(1)	-2(1)
C(7)	32(1)	39(1)	26(1)	-3(1)	-2(1)	3(1)
C(8)	37(1)	44(1)	36(1)	1(1)	3(1)	3(1)
C(12)	32(1)	47(1)	37(1)	-6(1)	-2(1)	1(1)
C(11)	33(1)	66(2)	48(1)	-12(1)	-2(1)	12(1)
C(9)	58(1)	40(1)	48(1)	6(1)	-1(1)	8(1)
C(13)	36(1)	39(1)	29(1)	1(1)	5(1)	5(1)
N(3)	45(1)	34(1)	34(1)	1(1)	12(1)	4(1)
N(1)	44(1)	50(1)	35(1)	-7(1)	11(1)	-5(1)
C(2)	39(1)	34(1)	30(1)	2(1)	4(1)	2(1)
N(2)	59(1)	70(1)	41(1)	-16(1)	11(1)	-27(1)
C(1)	39(1)	38(1)	32(1)	-3(1)	4(1)	-2(1)
C(3)	50(1)	46(1)	43(1)	-2(1)	1(1)	-12(1)
C(5)	61(2)	53(1)	33(1)	-10(1)	8(1)	-4(1)
C(4)	76(2)	53(1)	40(1)	-12(1)	-3(1)	-10(1)

Tabela 32: Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (3h).

	x	y	z	U(eq)
H(10)	18539	-2964	2640	66
H(8)	12519	-1031	3224	50
H(12)	17957	1387	1810	47
H(11)	20127	-704	1885	59
H(9)	14736	-3109	3304	62
H(2A)	18960	5010	795	69
H(2B)	17132	4452	1570	69
H(3)	12675	1398	568	58
H(5)	17659	3024	-1429	60
H(4)	14564	1465	-895	68
H(13)	11900(40)	990(30)	3785(17)	44(6)
H(3N)	2990(50)	3540(30)	818(18)	46(7)

Tabela 33: Dados do cristal do composto (4g).

Fórmula empírica	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$	
Peso molecular	356,63	
Temperatura	293(2) K	
Comprimento de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P^2(1)/n$	
Dimensões da cela unitária	a = 5.725(2) Å	alfa = 90 deg.
	b = 18.080(6) Å	beta = 91.516(14) deg.
	c = 15.042(5) Å	gama = 90 deg.
Volume	1556.3(9) Å ³	
Z	4	
Densidade calculada	1.371Mg/m ³	
Coeficiente de absorção	0.113 mm ⁻¹	
F(000)	664	
Dimensões do cristal (tamanho)	0.55 x 0.39 x 0.22 mm	

Theta range for data collection 2.25 à 30.64 deg.
 Index ranges $-8 \leq h \leq 7$, $-25 \leq k \leq 22$, $-21 \leq l \leq 21$
 Reflexões coletadas 17053
 Reflexões independentes 4762 [R(int) = 0.0415]
 Completeness to theta = 30.94° 98.9 %
 Transmissão máxima e mínima 1.000000 e 0.656202
 Método de resfriamento Full-matrix least-squares on F²
 Dados/Parâmetros 4762 / 0 / 208
 Goodness-of-fit on F² 1.054
 Índice R final [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0.0676, wR2 = 0.2085
 Índice R (todos os dados) R1 = 0.1235, wR2 = 0.2441
 Largest diff. peak and hole 0.426 and -0.344 e.Å⁻³

Tabela 34: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de deslocamentos térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogênados do composto (**4g**). U(eq) é definido como um terço do traço de U^{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)
C(5)	-1497(5)	947(1)	3818(2)	67(1)
C(3)	1139(5)	1514(1)	4846(2)	64(1)
C(4)	356(6)	1421(1)	3964(2)	72(1)
N(1)	-3102(4)	352(1)	5952(1)	70(1)
N(2)	-2634(4)	588(1)	4456(1)	57(1)
C(2)	35(4)	1153(1)	5519(1)	50(1)
C(1)	-1892(4)	694(1)	5307(1)	51(1)
N(3)	881(3)	1189(1)	6427(1)	54(1)
C(6)	726(4)	1754(1)	7000(1)	47(1)
C(7)	-776(4)	2405(1)	6776(1)	47(1)
C(9)	-1317(4)	3736(1)	6792(2)	59(1)

C(8)	25(4)	3113(1)	7000(2)	54(1)
C(13)	-2980(4)	2338(1)	6367(2)	55(1)
C(12)	-4296(4)	2962(1)	6165(2)	58(1)
C(10)	-3500(4)	3666(1)	6370(2)	55(1)
C(11)	-4944(5)	4346(1)	6128(2)	79(1)
C(15)	3502(4)	1142(1)	8043(1)	52(1)
O(1)	3878(3)	574(1)	7607(1)	69(1)
C(16)	4891(5)	1200(1)	8932(2)	67(1)
F(3)	4730(5)	611(1)	9404(1)	132(1)
F(1)	4324(6)	1757(1)	9433(1)	136(1)
F(2)	7095(4)	1289(2)	8797(2)	185(2)
C(14)	1999(4)	1728(1)	7807(1)	51(1)

Tabela 35: Comprimento de ligação [Å] e ângulos [°] para (**4g**).

C(5)-N(2)	1.341(3)
C(5)-C(4)	1.377(4)
C(3)-C(2)	1.371(3)
C(3)-C(4)	1.400(4)
N(1)-C(1)	1.356(3)
N(2)-C(1)	1.351(3)
C(2)-C(1)	1.410(3)
C(2)-N(3)	1.438(3)
N(3)-C(6)	1.341(2)
C(6)-C(14)	1.400(3)
C(6)-C(7)	1.492(3)
C(7)-C(13)	1.394(3)
C(7)-C(8)	1.398(3)
C(9)-C(10)	1.392(4)
C(9)-C(8)	1.394(3)

C(13)-C(12)	1.386(3)
C(12)-C(10)	1.385(3)
C(10)-C(11)	1.520(3)
C(15)-O(1)	1.241(3)
C(15)-C(14)	1.403(3)
C(15)-C(16)	1.541(3)
C(16)-F(3)	1.285(3)
C(16)-F(2)	1.293(4)
C(16)-F(1)	1.304(3)
N(2)-C(5)-C(4)	125.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)	120.0(2)
C(5)-C(4)-C(3)	116.9(2)
C(5)-N(2)-C(1)	117.5(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.1(2)
C(3)-C(2)-N(3)	121.9(2)
C(1)-C(2)-N(3)	118.9(2)
N(2)-C(1)-N(1)	117.3(2)
N(2)-C(1)-C(2)	121.5(2)
N(1)-C(1)-C(2)	121.18(19)
C(6)-N(3)-C(2)	128.20(17)
N(3)-C(6)-C(14)	119.36(18)
N(3)-C(6)-C(7)	120.26(17)
C(14)-C(6)-C(7)	120.38(17)
C(13)-C(7)-C(8)	118.26(19)
C(13)-C(7)-C(6)	122.70(18)
C(8)-C(7)-C(6)	119.03(18)
C(10)-C(9)-C(8)	120.8(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.7(2)
C(12)-C(13)-C(7)	120.4(2)
C(10)-C(12)-C(13)	121.8(2)
C(12)-C(10)-C(9)	118.1(2)

C(12)-C(10)-C(11)	121.1(2)
C(9)-C(10)-C(11)	120.8(2)
O(1)-C(15)-C(14)	127.2(2)
O(1)-C(15)-C(16)	114.94(19)
C(14)-C(15)-C(16)	117.88(19)
F(3)-C(16)-F(2)	105.9(3)
F(3)-C(16)-F(1)	107.3(3)
F(2)-C(16)-F(1)	104.6(3)
F(3)-C(16)-C(15)	112.4(2)
F(2)-C(16)-C(15)	110.9(2)
F(1)-C(16)-C(15)	115.0(2)
C(6)-C(14)-C(15)	123.10(19)

Tabela 36: Parâmetros de deslocamento térmico anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) dos átomos não hidrogenados para o composto (**4g**). Os parâmetros U^{ij} correspondem à expressão: $-2^2[h^2a^2U^{11} + \dots + 2hkab^*U^{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(5)	96(2)	58(1)	47(1)	-1(1)	-14(1)	1(1)
C(3)	75(2)	53(1)	63(1)	-4(1)	-4(1)	-8(1)
C(4)	96(2)	64(1)	56(1)	2(1)	2(1)	-11(1)
N(1)	78(2)	79(1)	54(1)	-2(1)	-6(1)	-22(1)
N(2)	66(1)	53(1)	52(1)	-2(1)	-16(1)	0(1)
C(2)	58(1)	42(1)	50(1)	-7(1)	-10(1)	5(1)
C(1)	56(1)	45(1)	51(1)	-5(1)	-9(1)	6(1)
N(3)	64(1)	44(1)	52(1)	-6(1)	-14(1)	7(1)
C(6)	49(1)	45(1)	47(1)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(7)	46(1)	45(1)	48(1)	-4(1)	-1(1)	1(1)
C(9)	62(2)	46(1)	68(1)	-6(1)	6(1)	0(1)
C(8)	51(1)	51(1)	60(1)	-9(1)	-6(1)	-1(1)
C(13)	48(1)	51(1)	67(1)	-8(1)	-1(1)	-2(1)
C(12)	45(1)	62(1)	66(1)	-4(1)	-4(1)	4(1)
C(10)	53(1)	56(1)	56(1)	4(1)	9(1)	9(1)
C(11)	76(2)	65(2)	95(2)	14(1)	6(2)	16(1)
C(15)	59(1)	55(1)	42(1)	5(1)	-2(1)	0(1)

O(1)	89(1)	61(1)	57(1)	-2(1)	-8(1)	15(1)
C(16)	79(2)	67(1)	55(1)	5(1)	-10(1)	3(1)
F(3)	210(3)	102(1)	82(1)	34(1)	-53(2)	-10(2)
F(1)	215(3)	108(2)	82(1)	-25(1)	-65(2)	44(2)
F(2)	83(2)	372(6)	100(2)	14(2)	-25(1)	-55(2)
C(14)	57(1)	50(1)	44(1)	-5(1)	-2(1)	3(1)

Tabela 37: Coordenadas cristalográficas dos átomos de hidrogênio ($\times 10^4$) e seus parâmetros de deslocamento vibracionais térmicos isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para (4g).

	x	y	z	U(eq)
H(5)	-1999	869	3233	81
H(3)	2408	1820	4977	77
H(4)	1054	1667	3498	86
H(1A)	-4289	81	5812	84
H(1B)	-2682	407	6501	84
H(3A)	1573	798	6627	64
H(9)	-746	4204	6935	70
H(8)	1467	3169	7291	65
H(13)	-3571	1872	6230	66
H(12)	-5752	2906	5885	69
H(11A)	-4126	4783	6325	118
H(11B)	-6423	4320	6413	118
H(11C)	-5194	4366	5495	118
H(14)	1841	2116	8206	61

ANEXO II
ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS COMPOSTOS
OBTIDOS

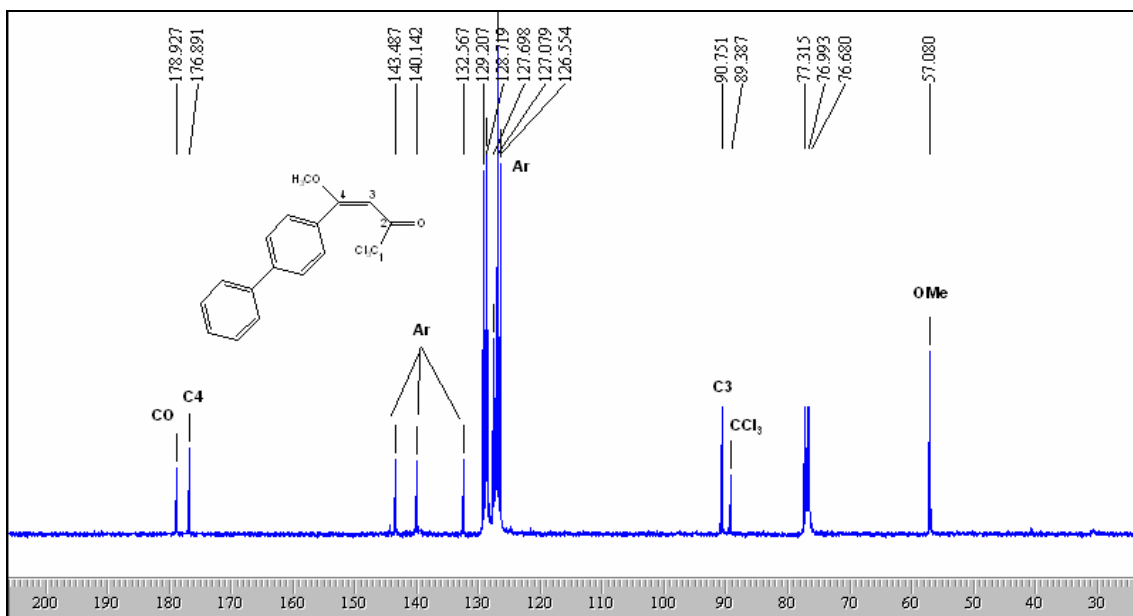
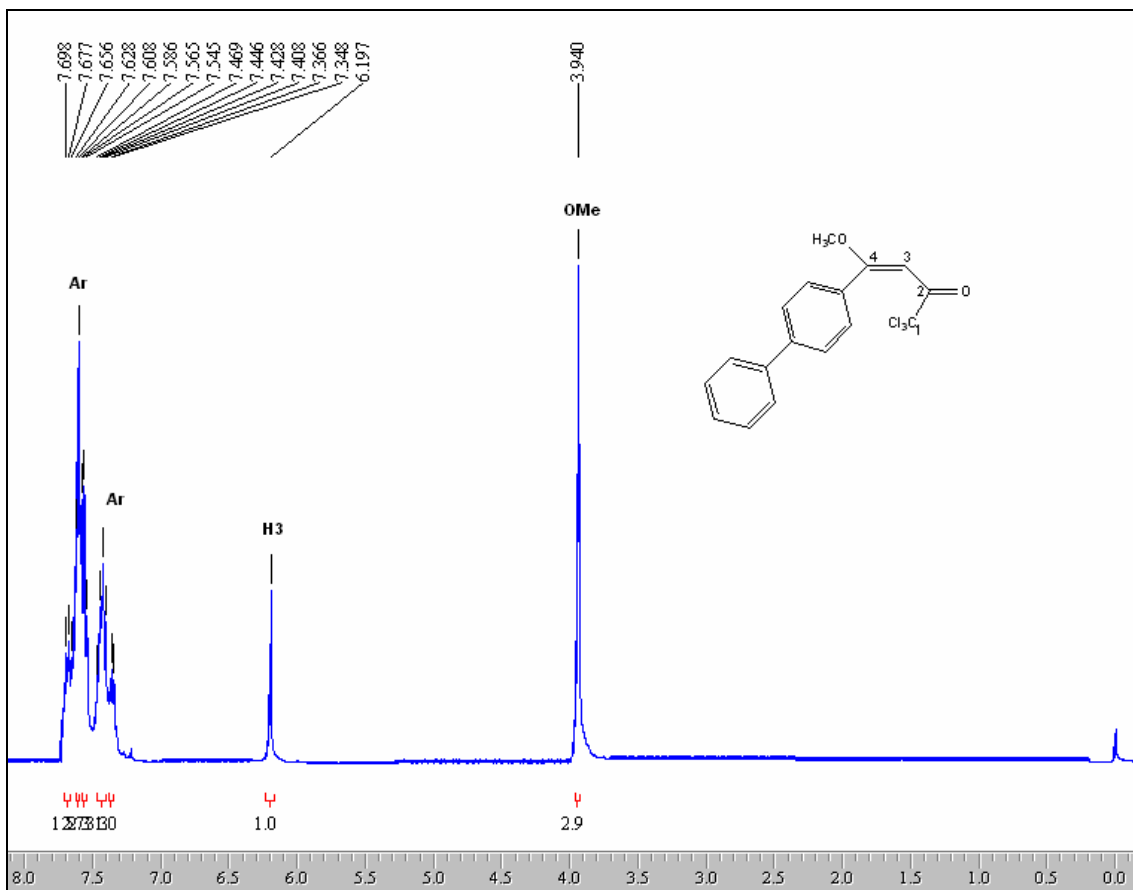


Figura 8: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 4-(4,4'-bifenil)-4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (**2m**) em CDCl₃.

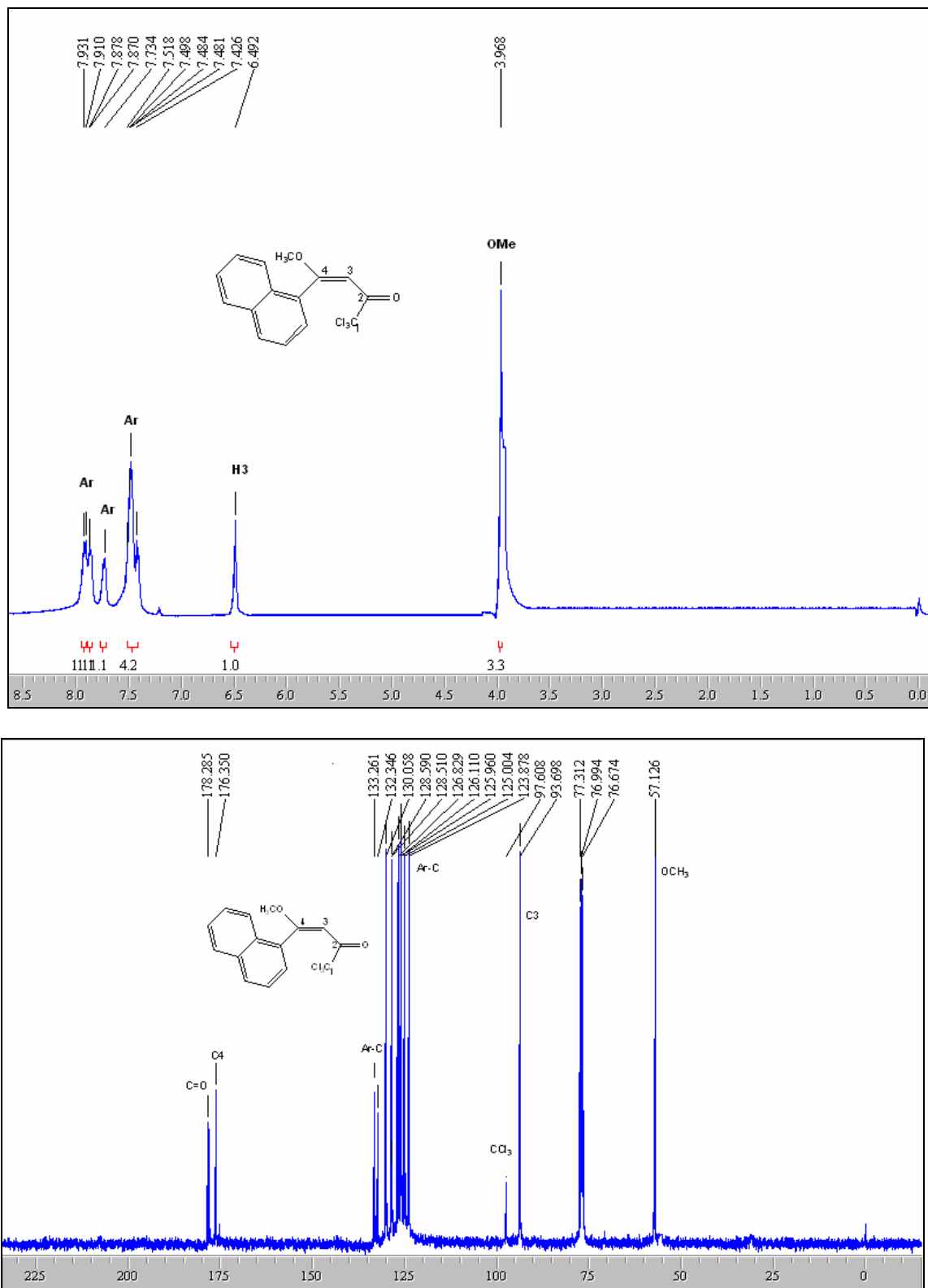


Figura 9: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 4-metoxi-4-(1-naftil)-1,1,1-tricloro-3-buten-2-ona (**2n**) em CDCl_3 .

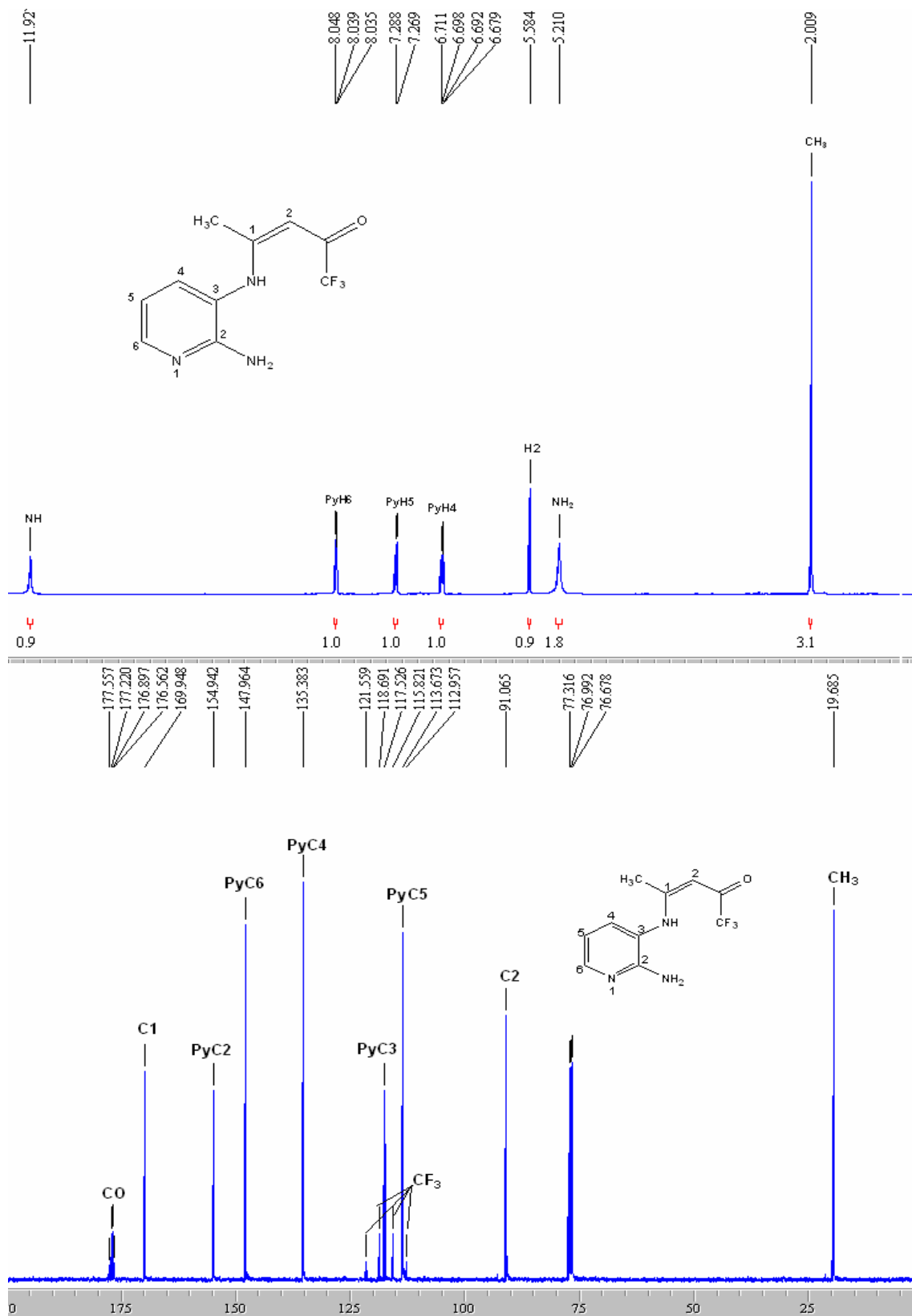


Figura 10: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[3-oxo-4,4,4-trifluoropent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina (**3a**) em CDCl_3 .

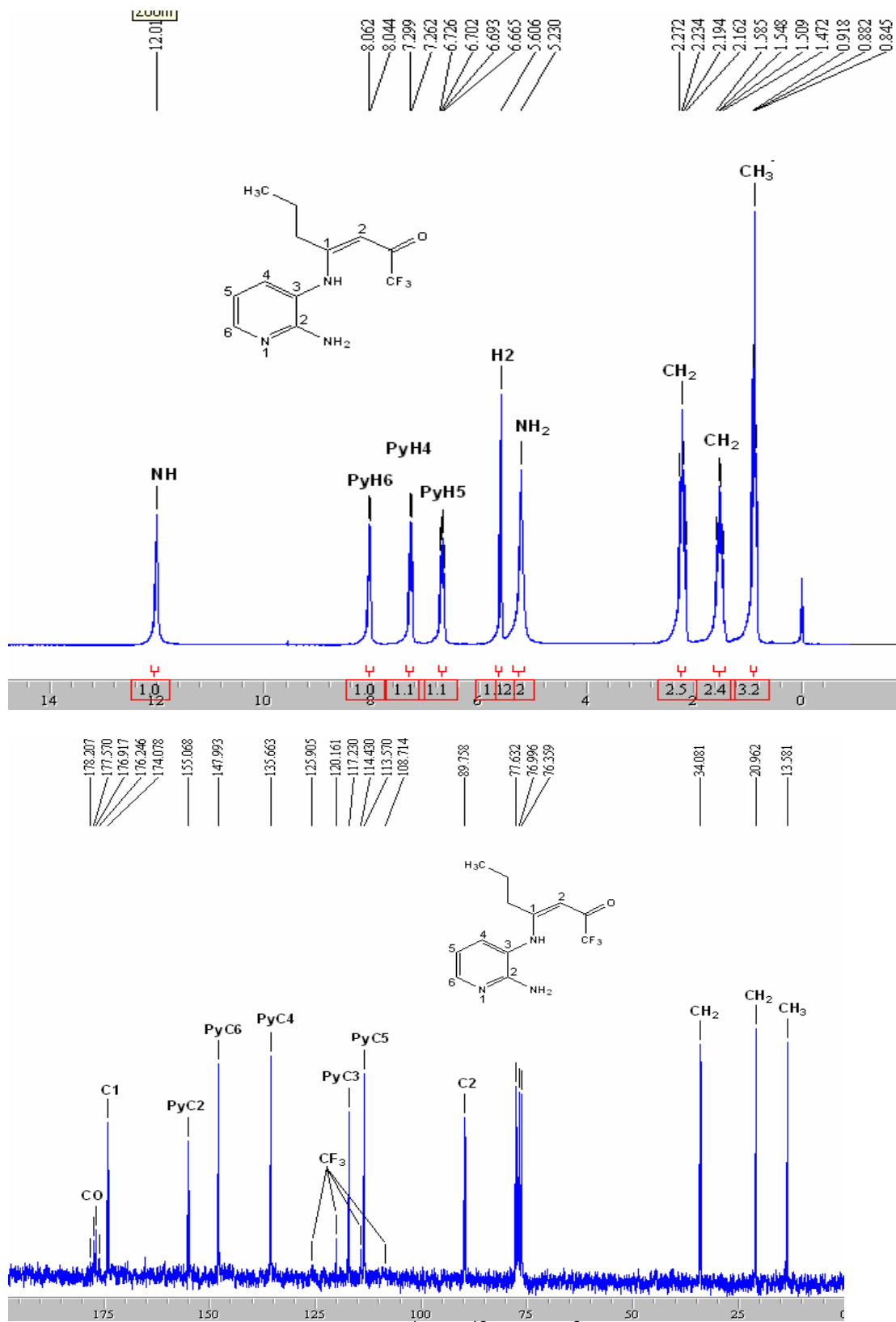


Figura 11: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-propil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-yl]-2,3-diaminopiridina (**3b**) em CDCl_3 .

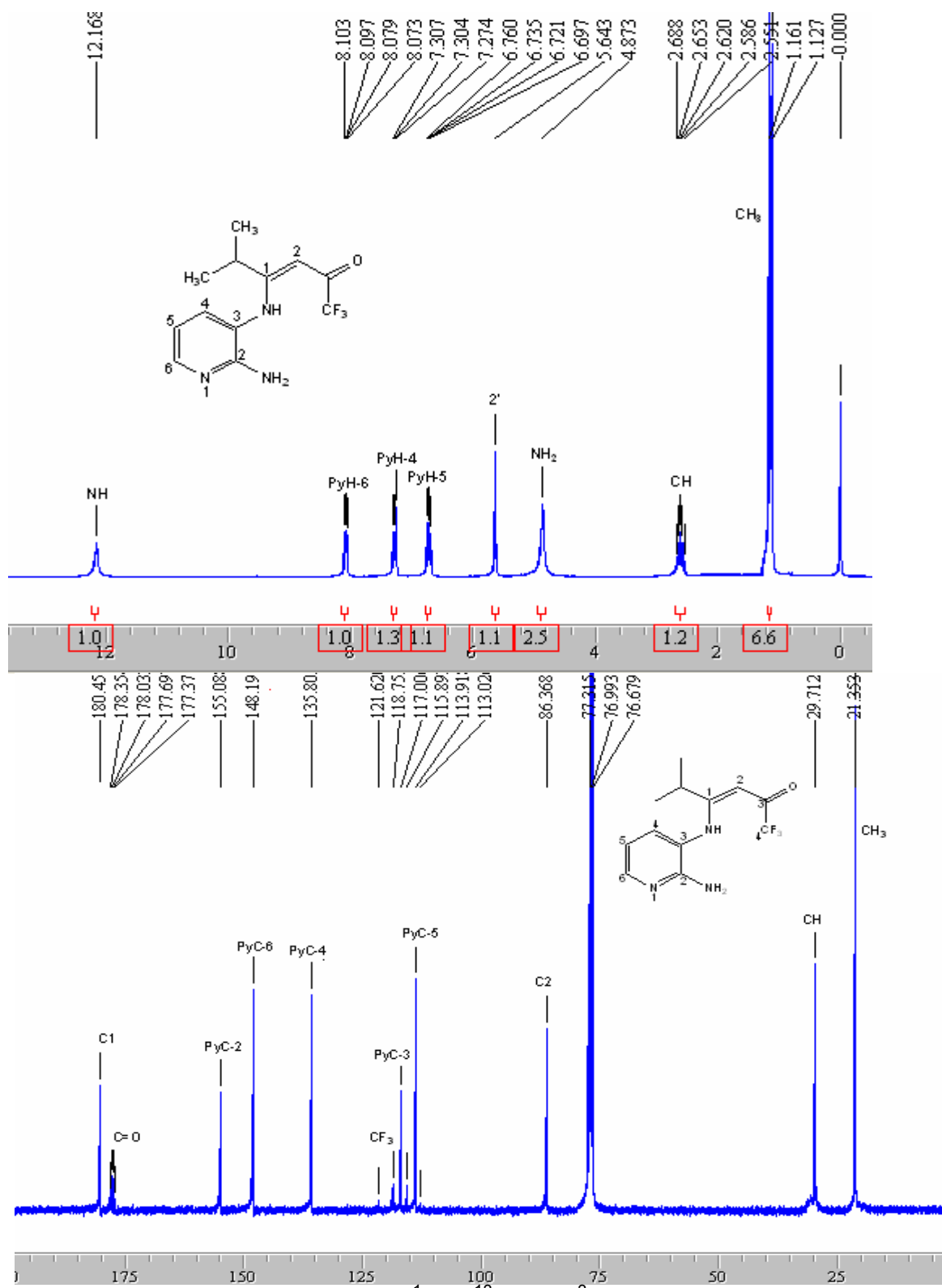


Figura 12: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-isopropil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3c**) em CDCl₃.

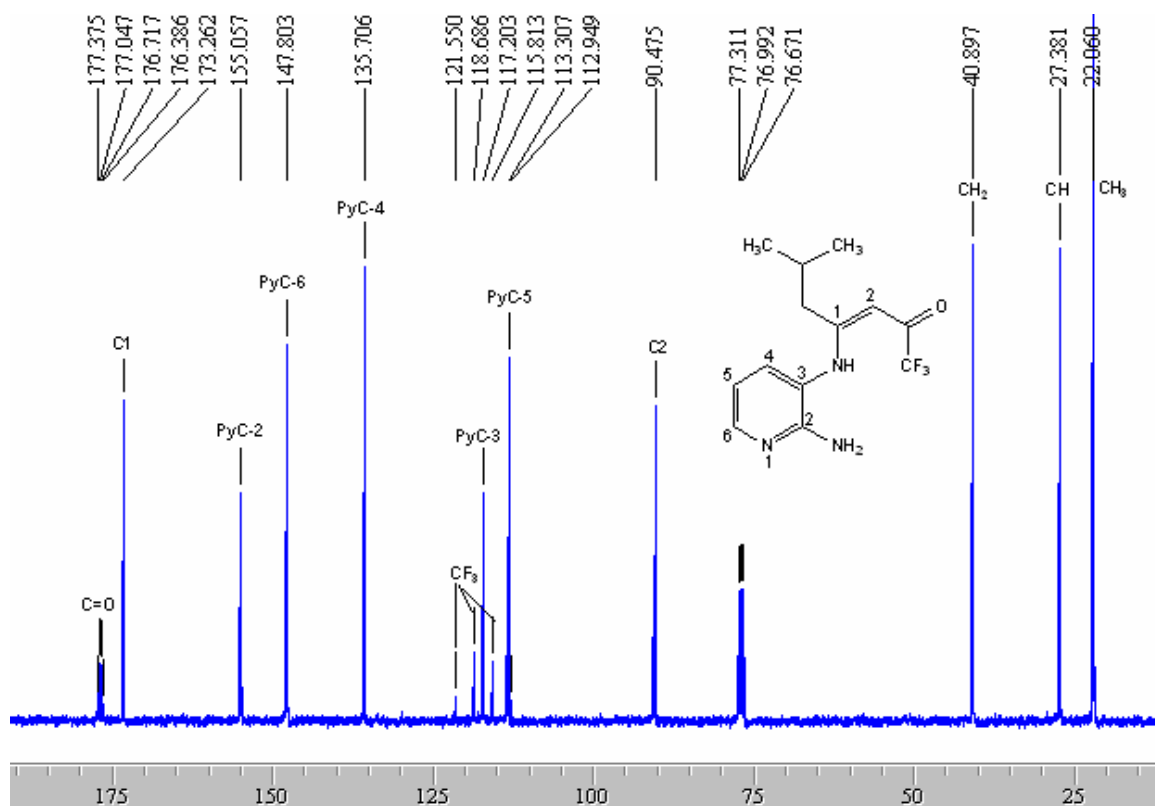
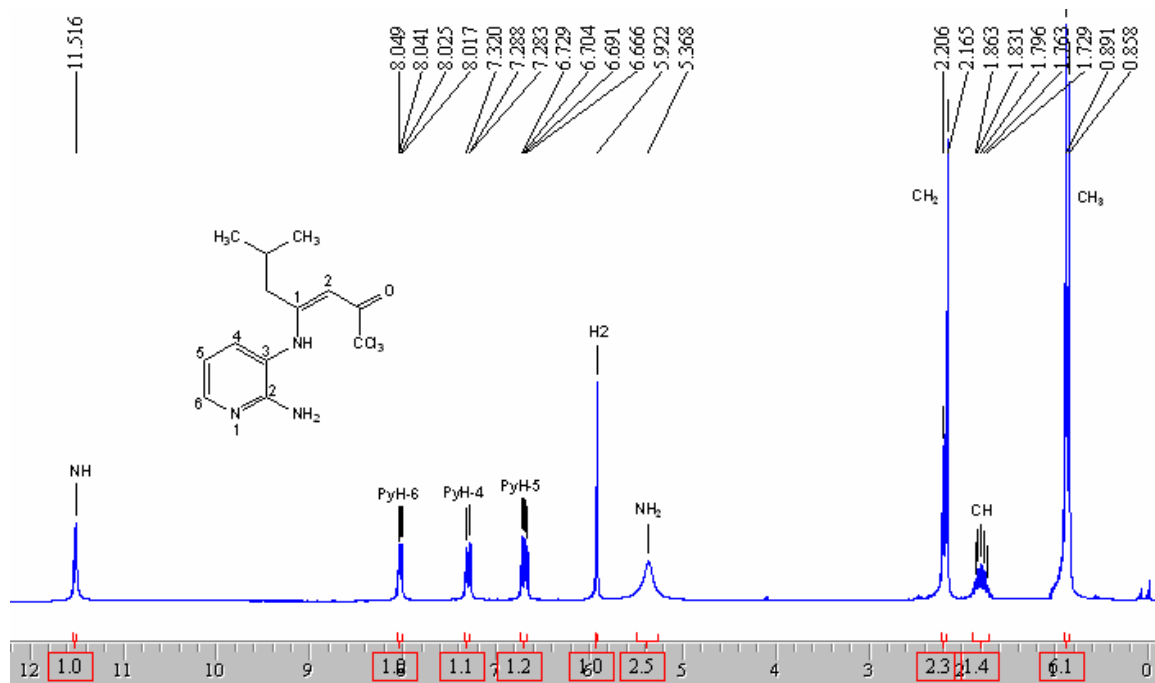


Figura 13: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-isobutil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3d**) em CDCl₃.

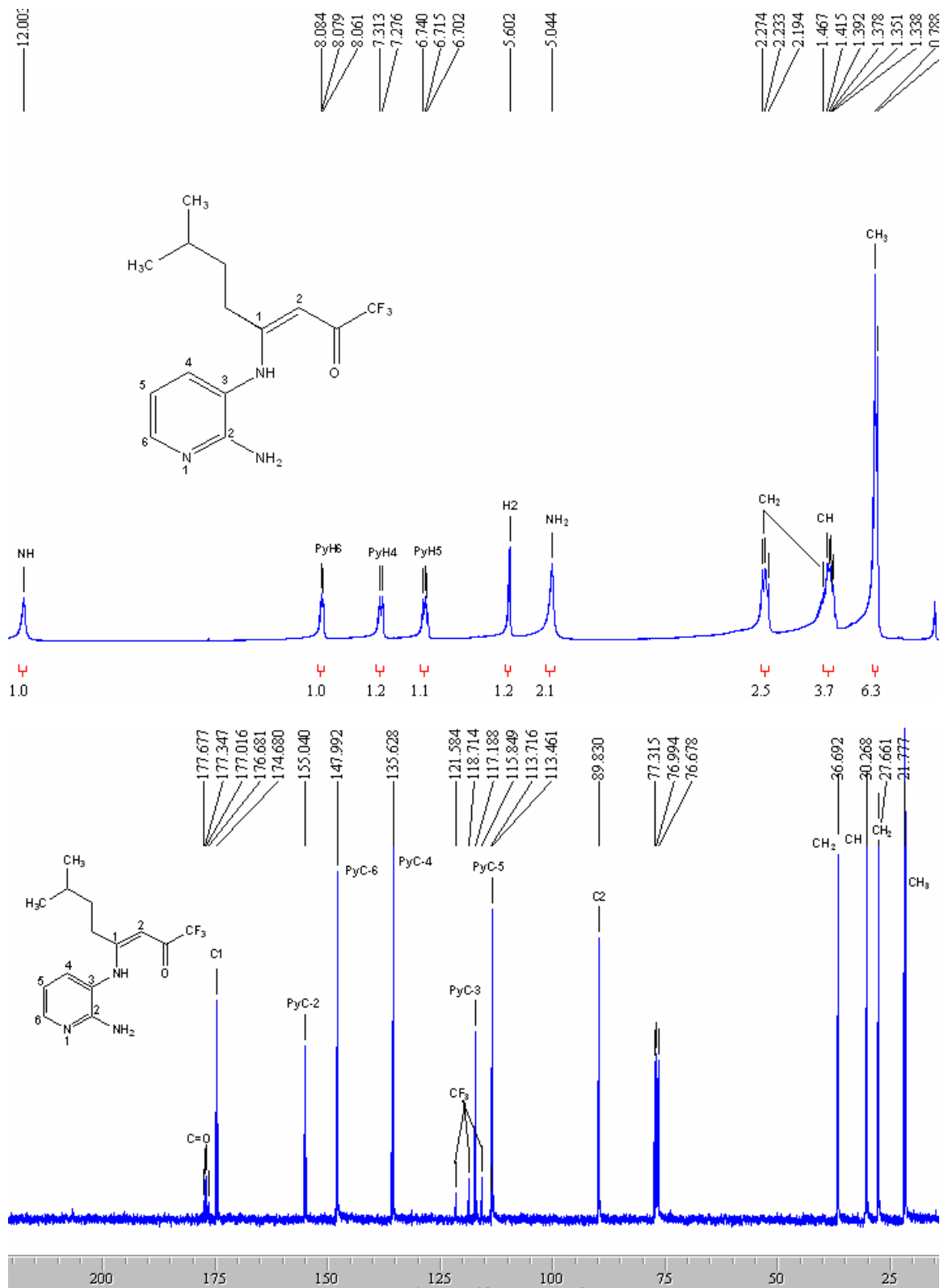


Figura 14: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-isopentil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3e**) em CDCl₃.

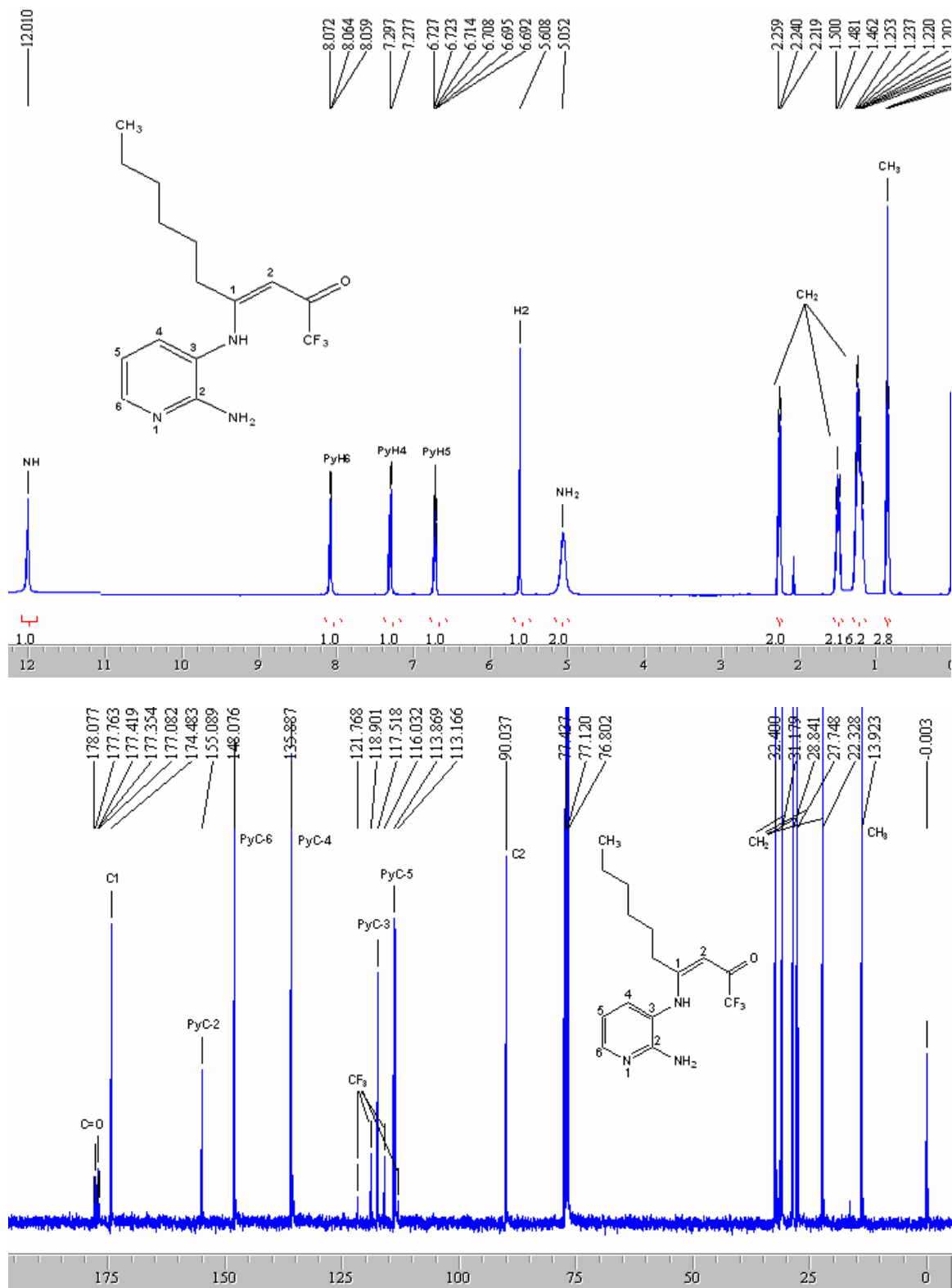


Figura 15: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-hexil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3f**) em CDCl₃.

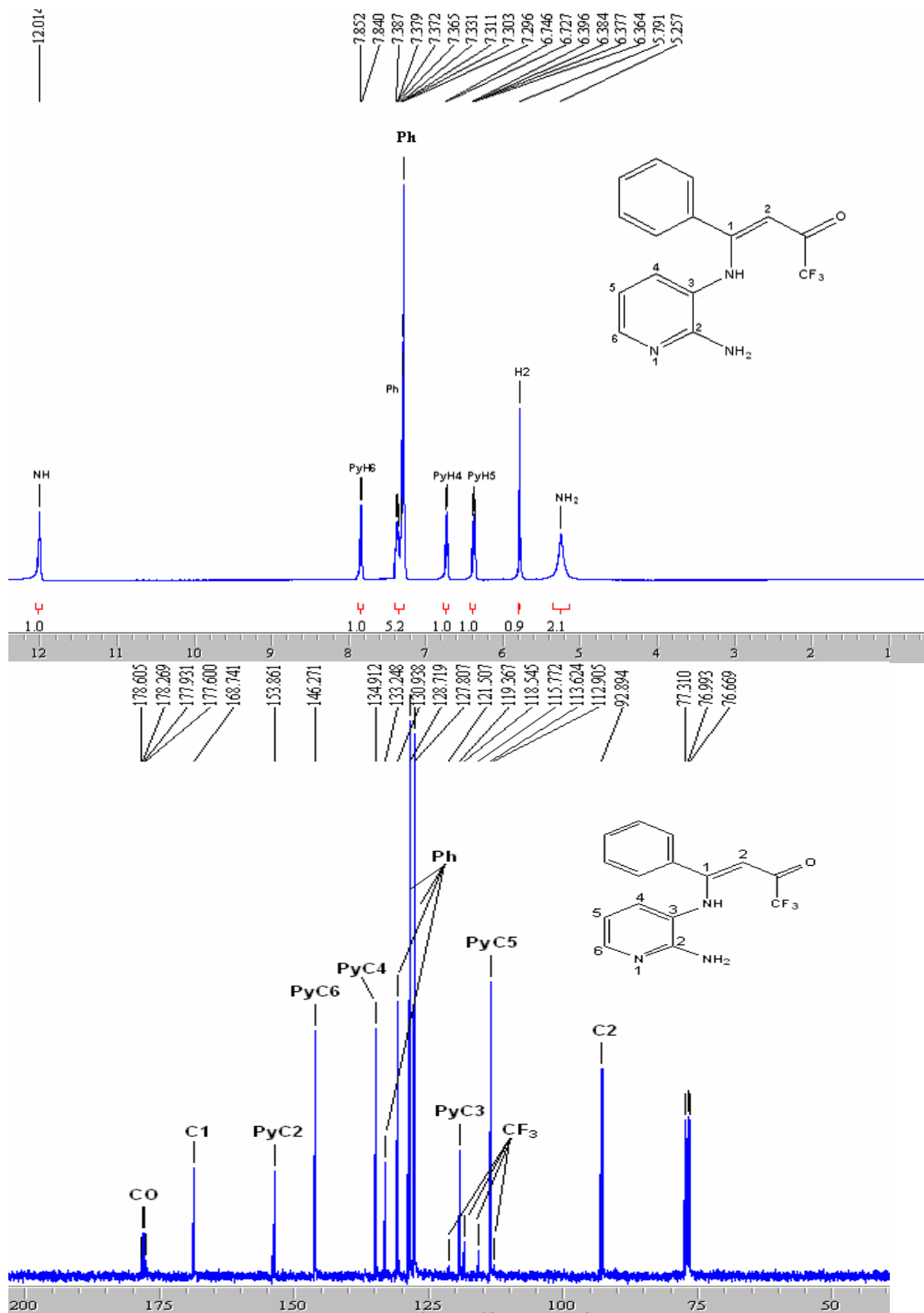


Figura 16: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-fenil-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3g**) em CDCl_3 .

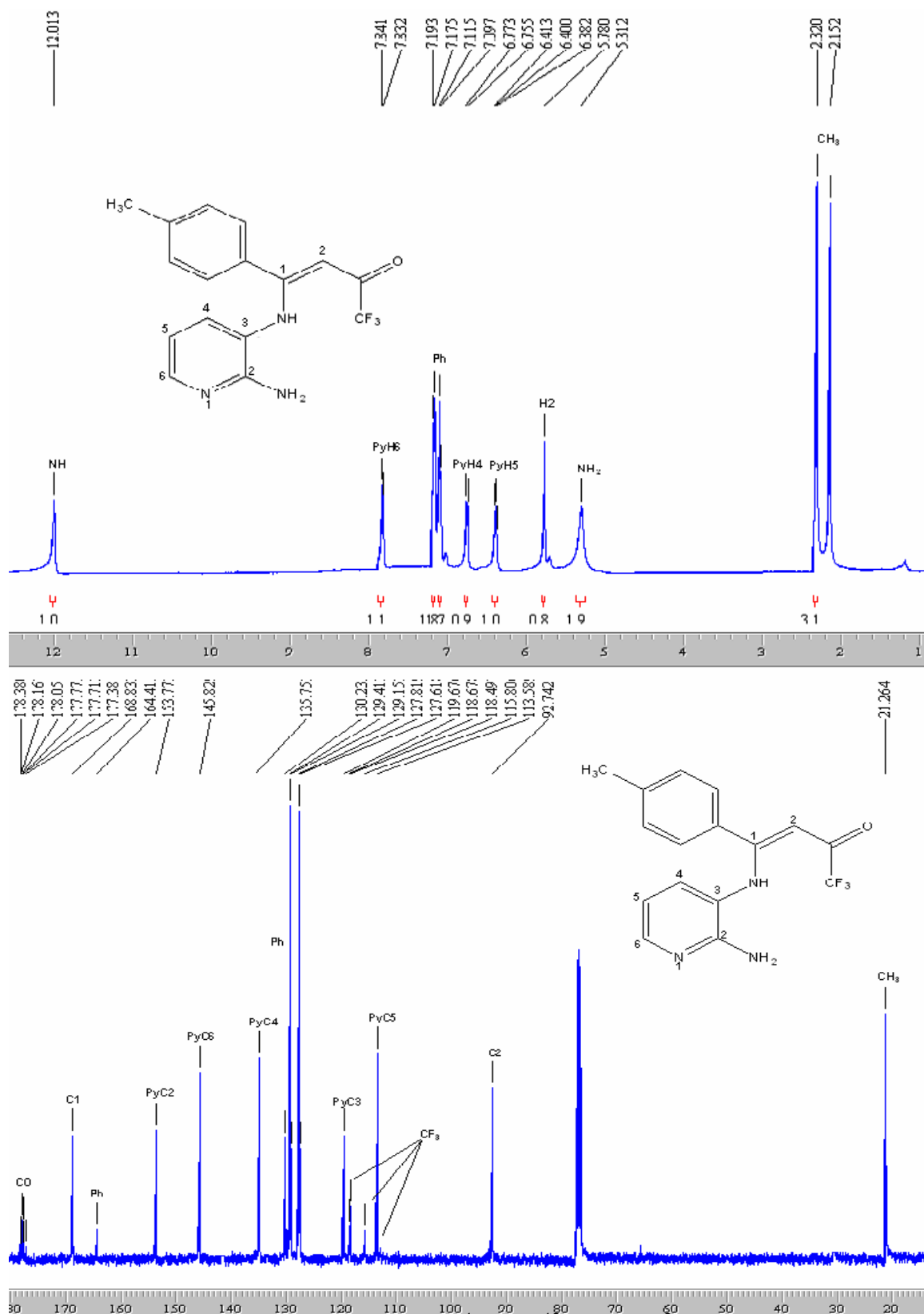


Figura 17: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3h**) em CDCl₃.

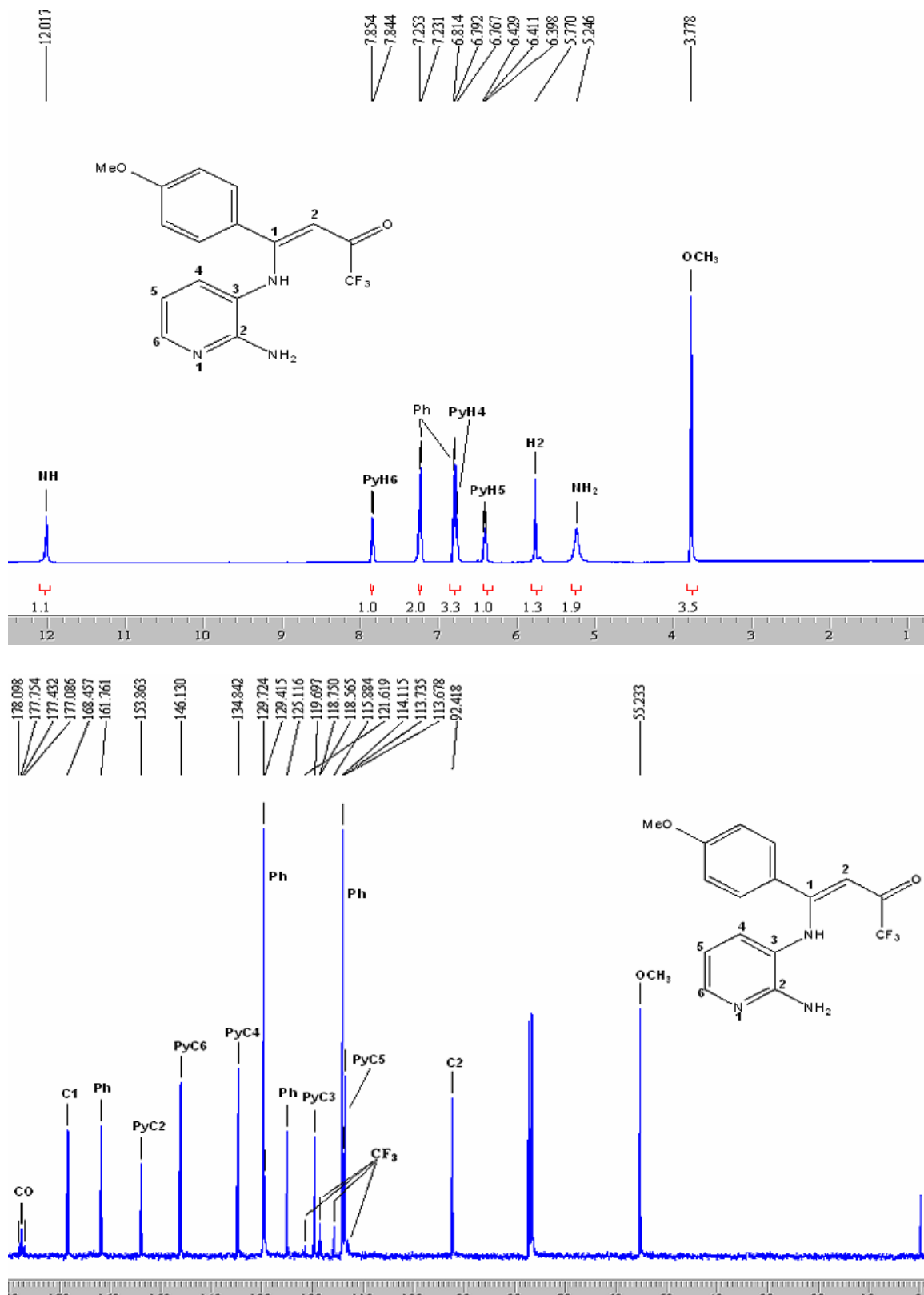


Figura 18: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3i**) em CDCl₃.

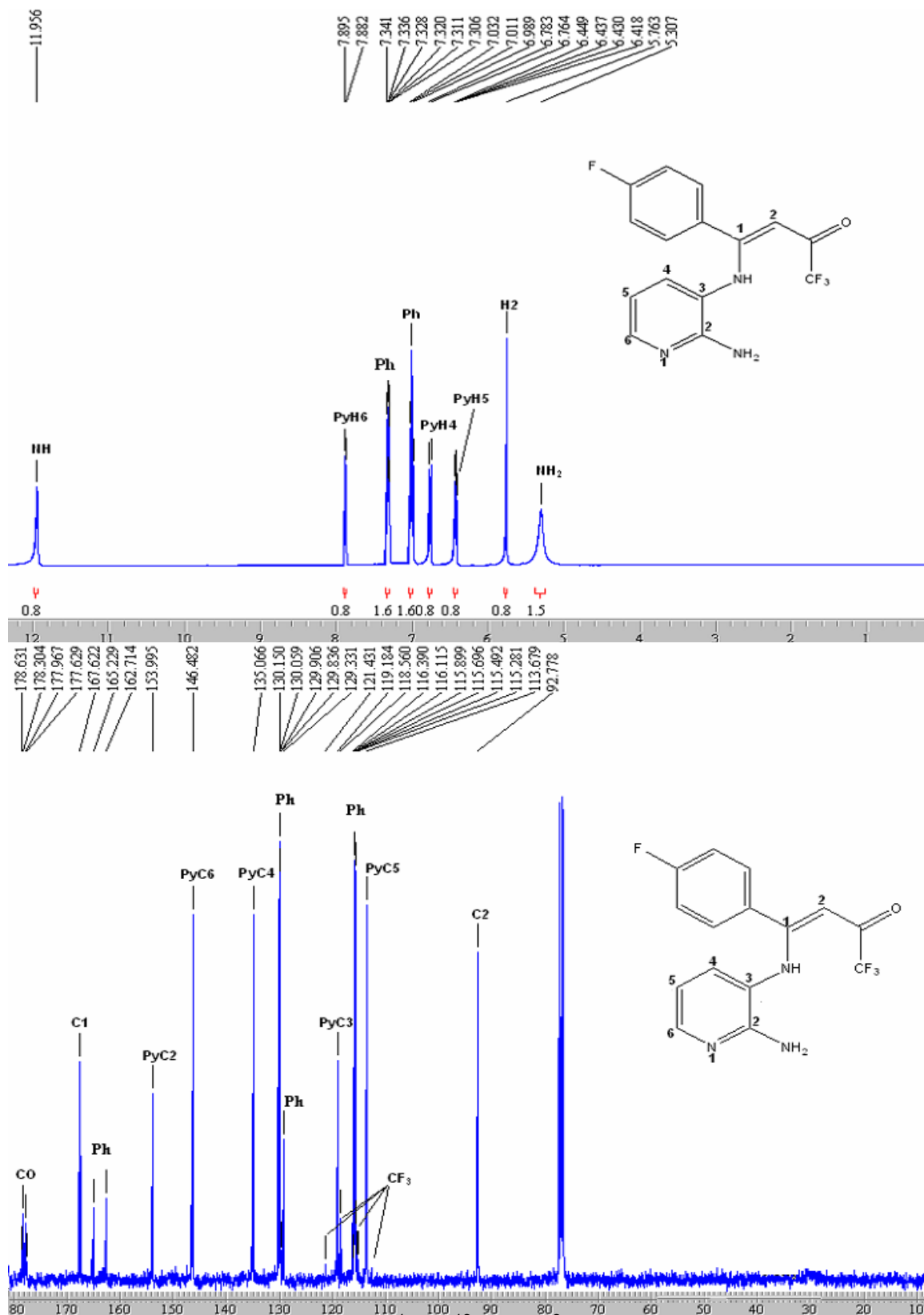


Figura 19: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3j**) em CDCl_3 .

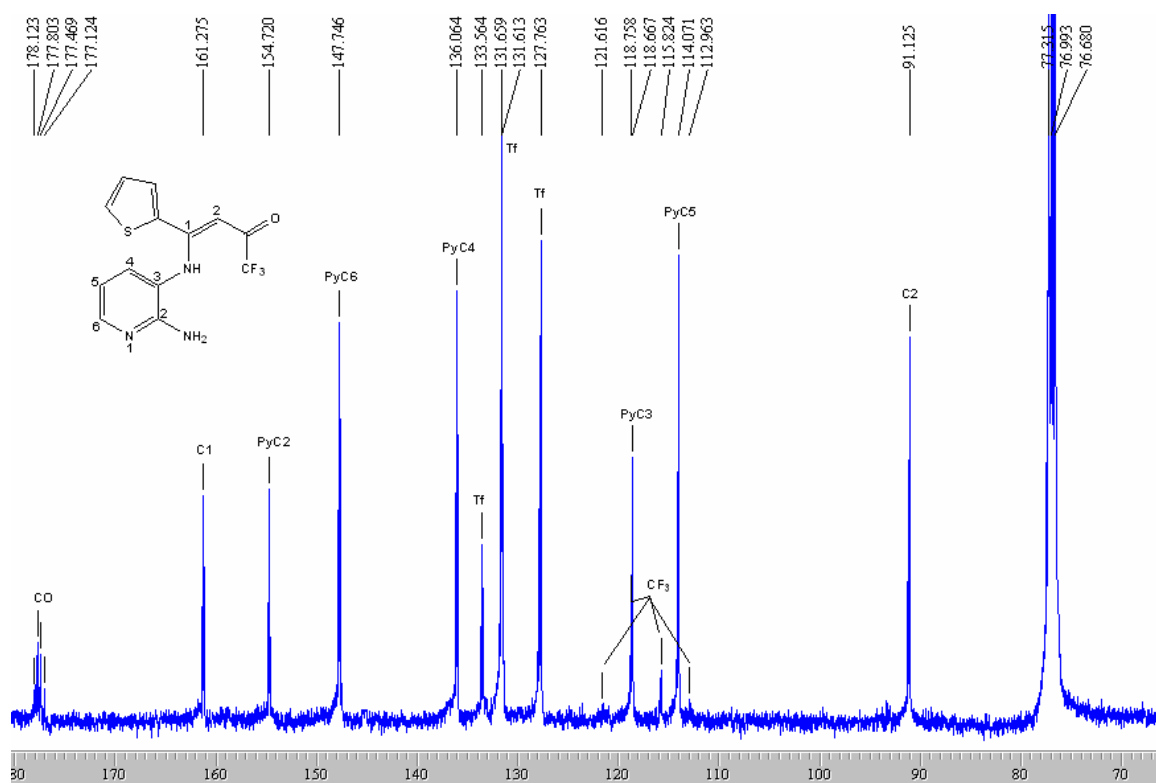
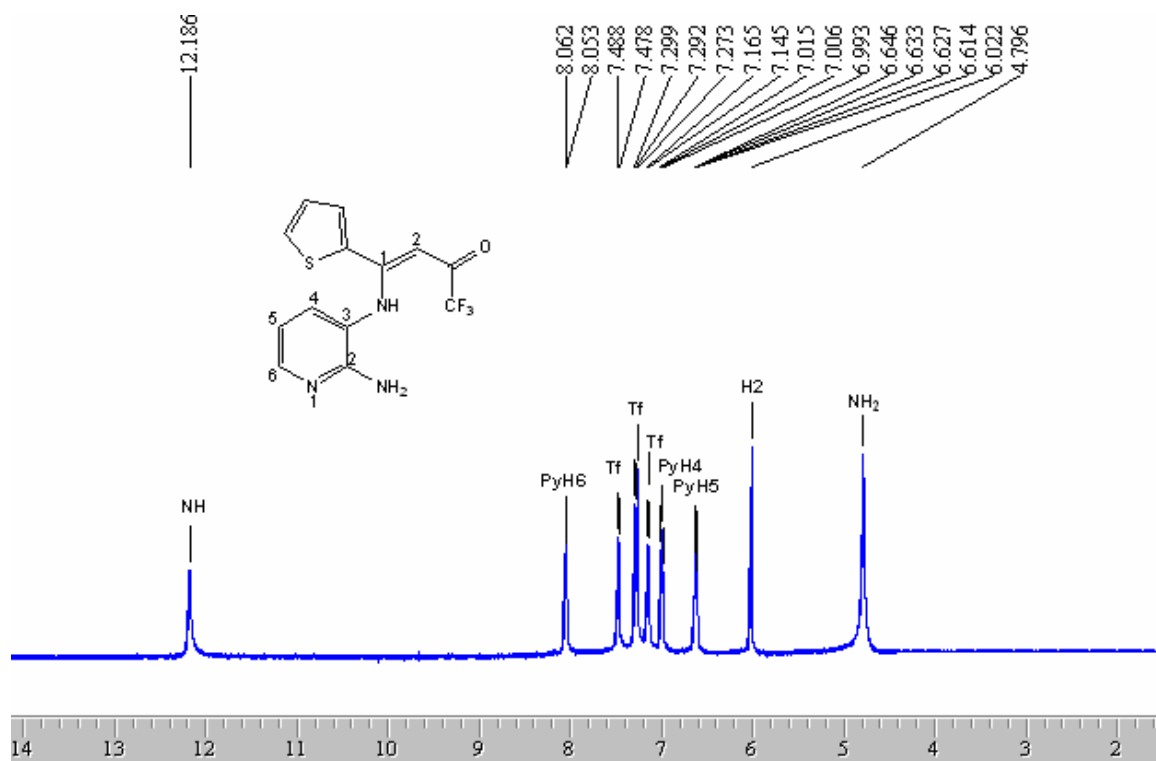


Figura 21: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(2-tienil)-3-oxo-4,4,4-trifluorbut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3p**) em CDCl₃.

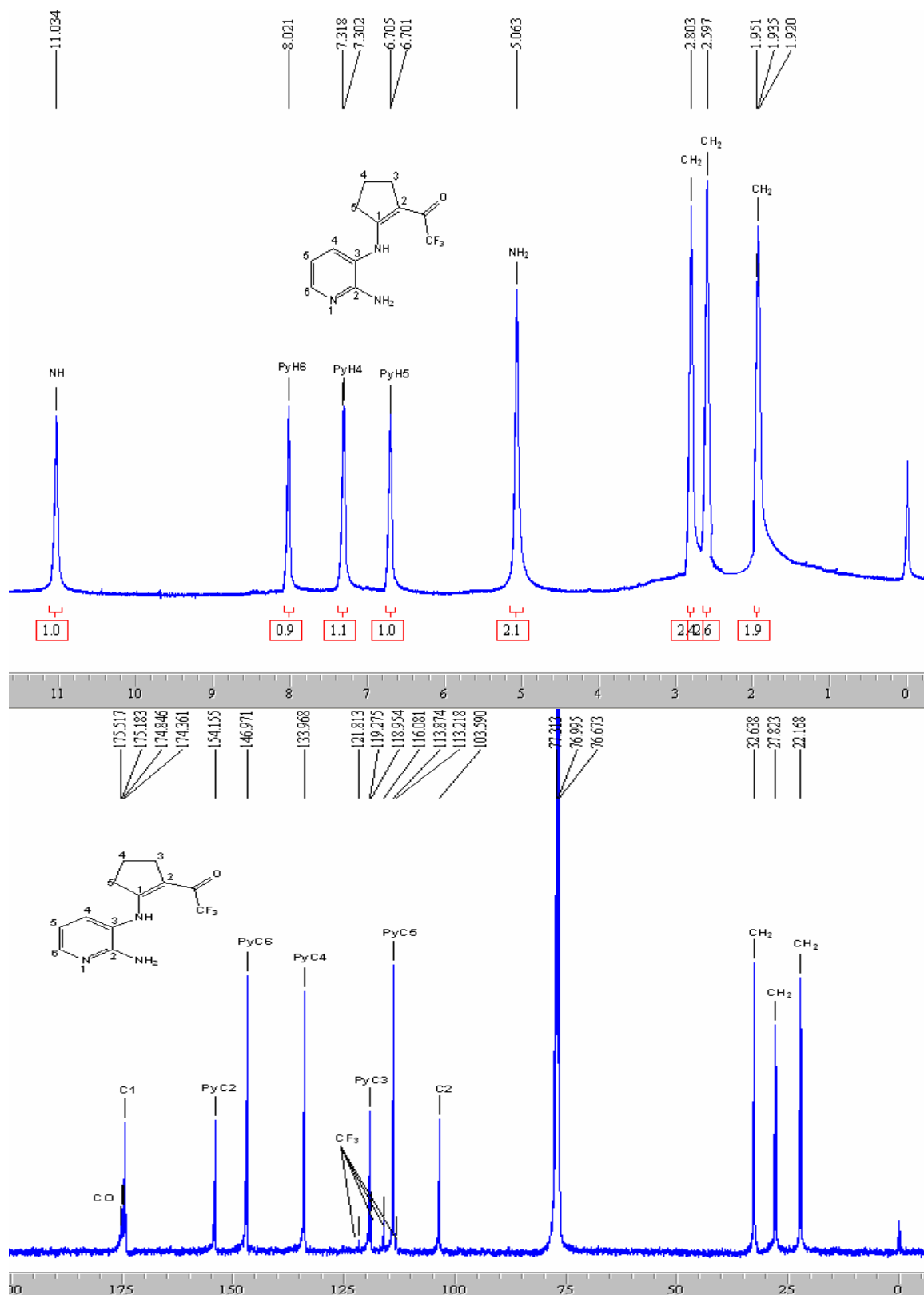


Figura 22: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoroacetil-ciclopent-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3q**) em CDCl_3 .

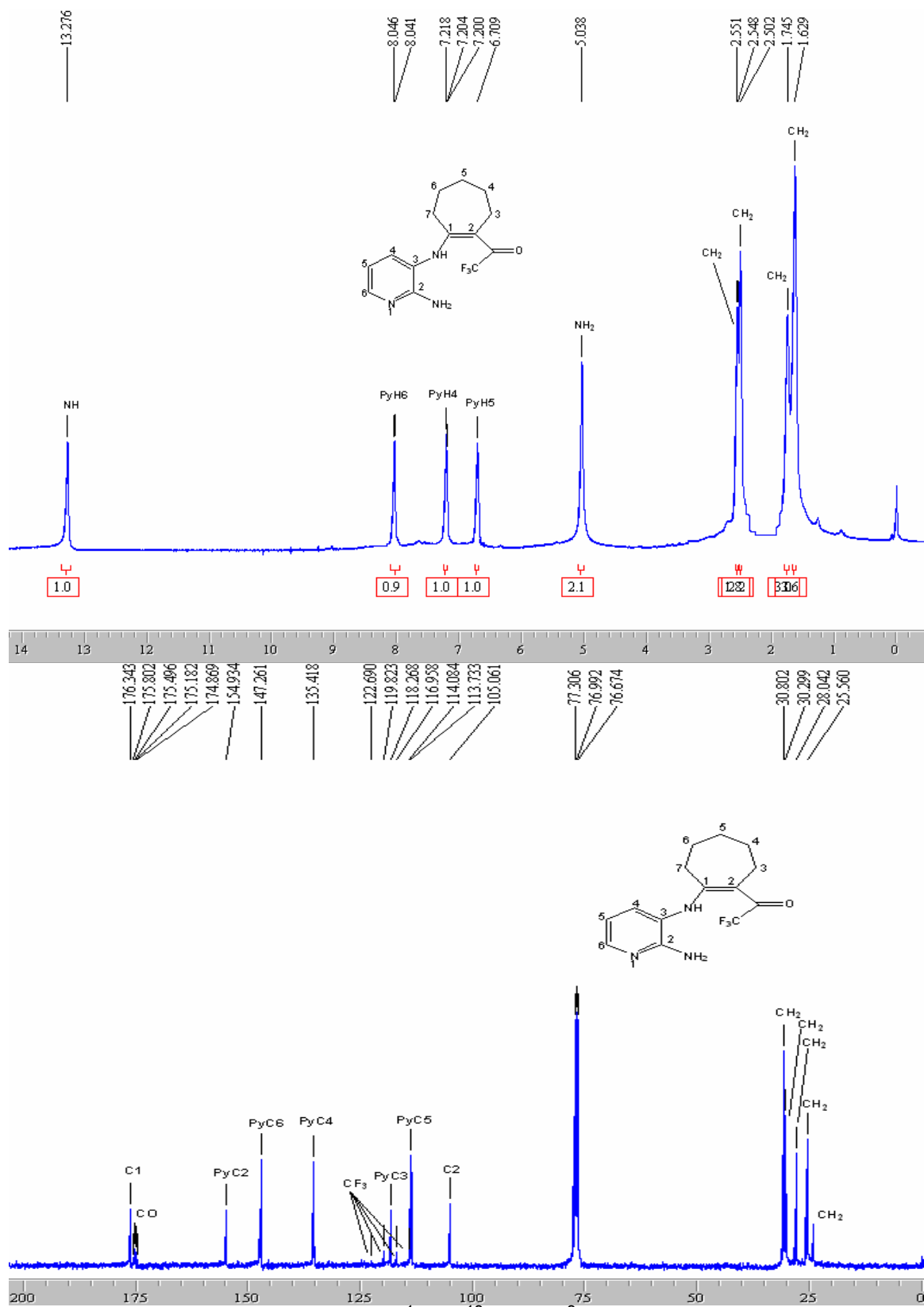


Figura 23: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoroacetyl-ciclohept-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**3s**) em CDCl_3 .

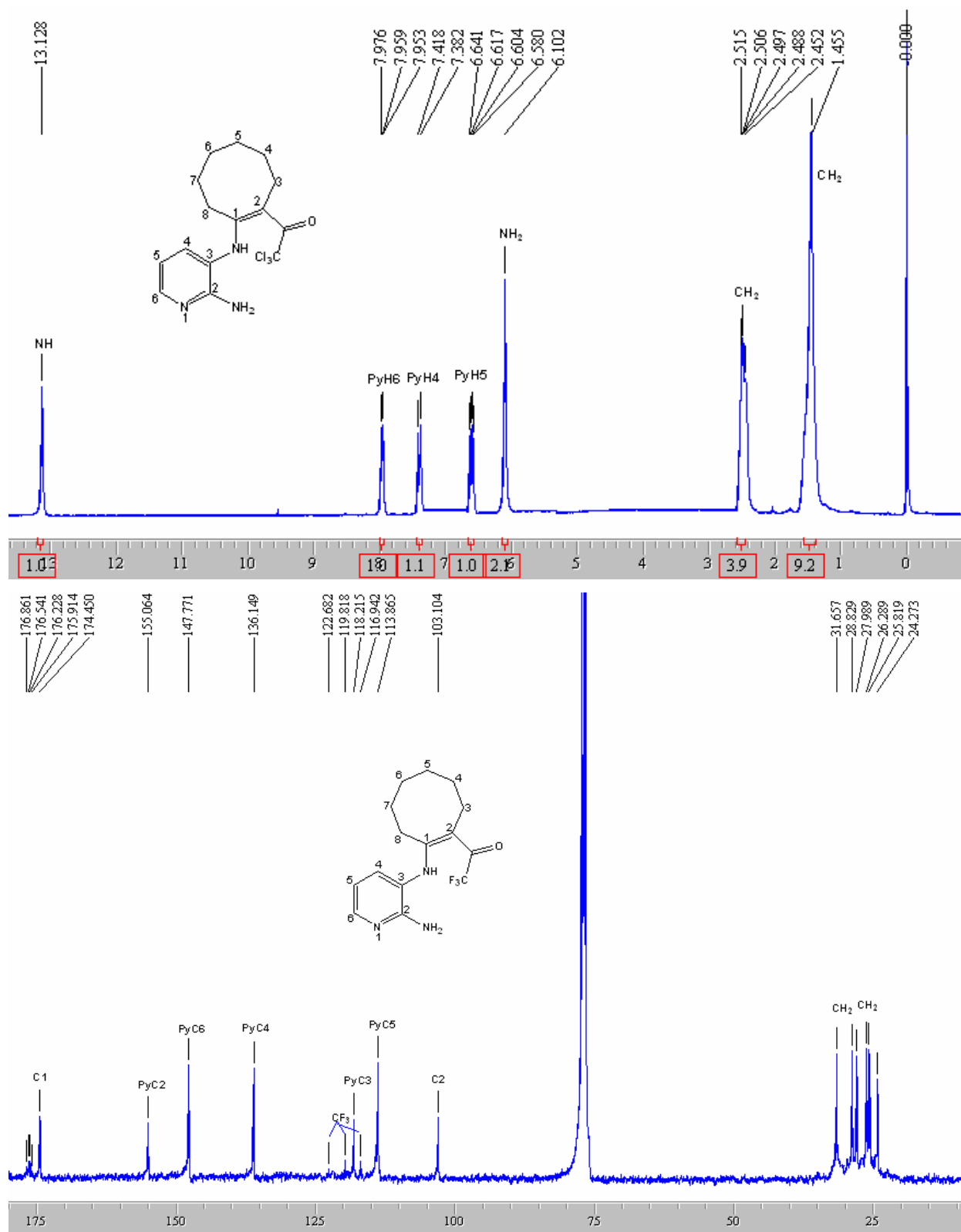


Figura 24: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[trifluoroacetyl-ciclooct-1-en-1-yl]-2,3-diaminopiridina (**3t**) em CDCl_3 .

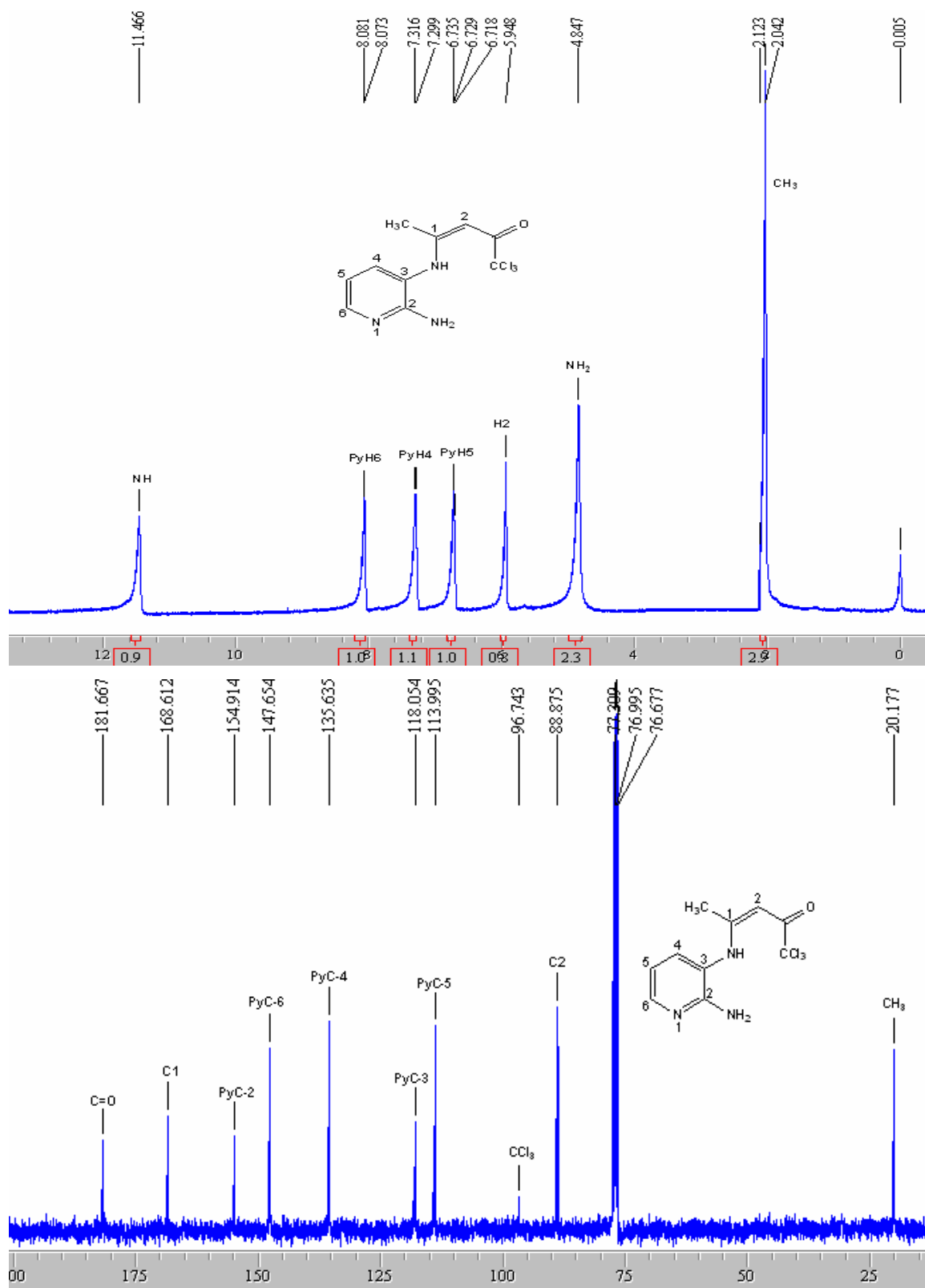


Figura 25: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N³-[3 oxo-4,4,4-tricloropent-2-en-2-il]-2,3-diaminopiridina (**4a**) em CDCl₃.

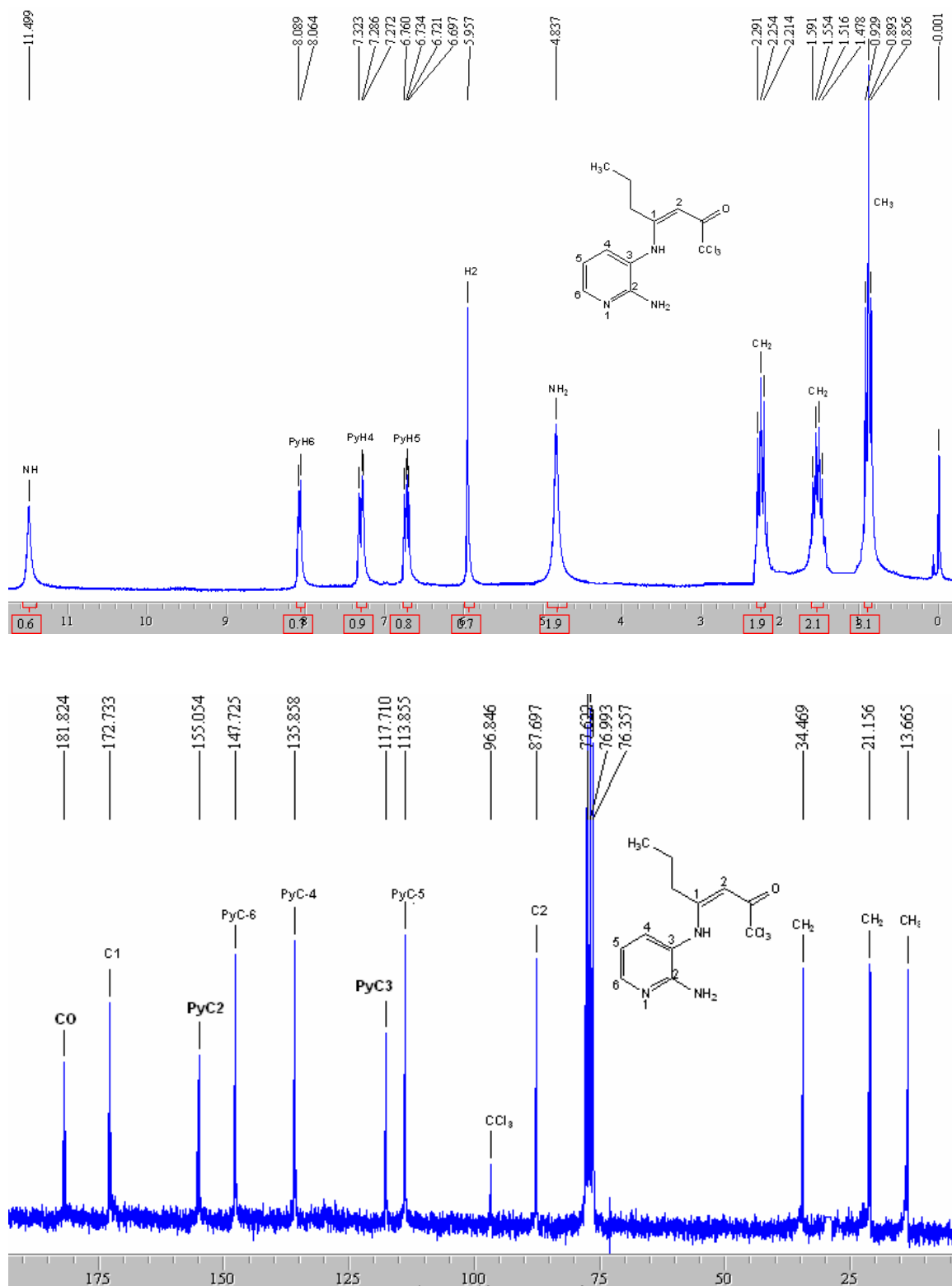


Figura 26: Espectros de RMN de 1H e ^{13}C do N^3 -[1-propil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4b**) em $CDCl_3$.

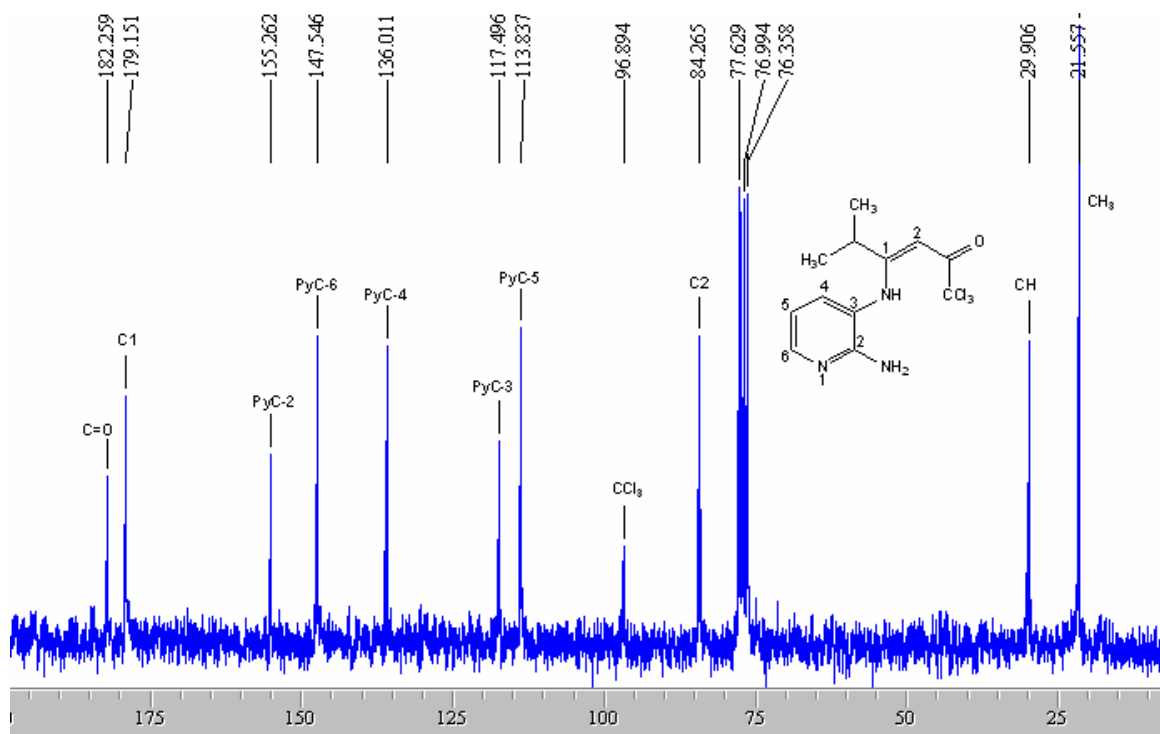
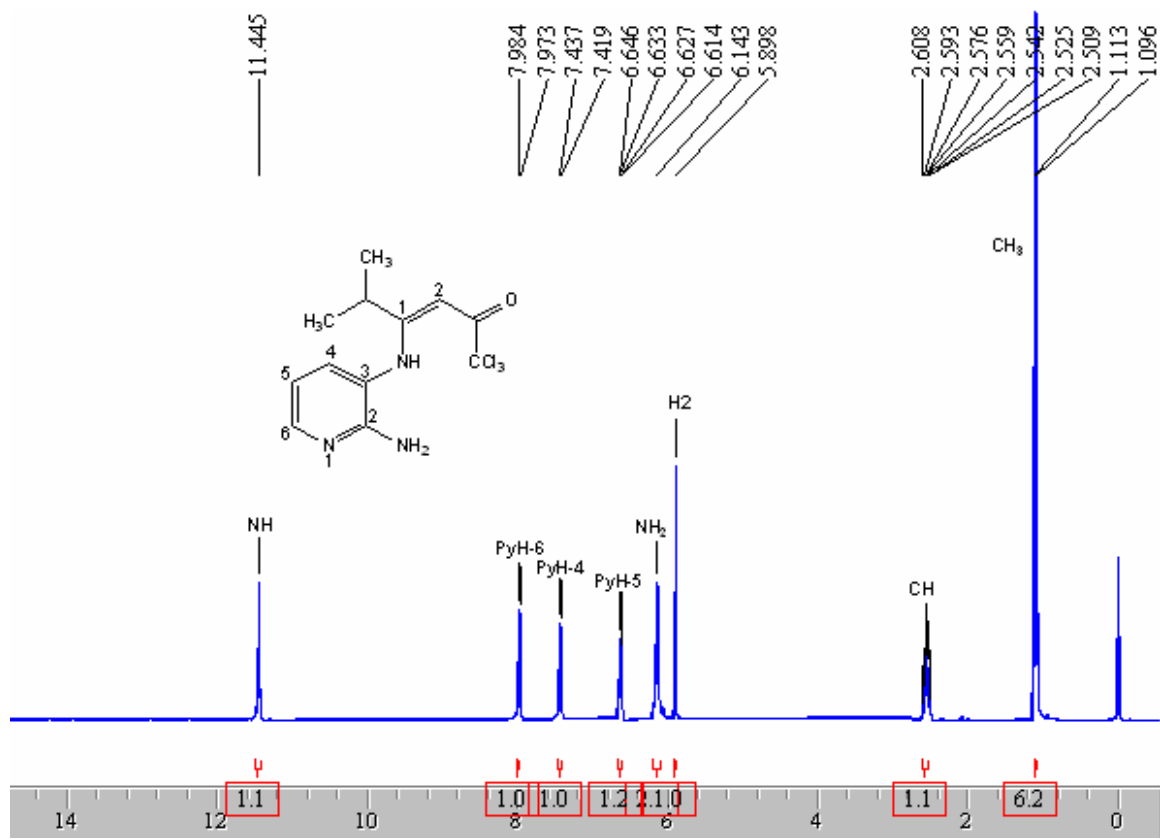


Figura 27: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N³-[1-isopropil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4c**) em CDCl₃.

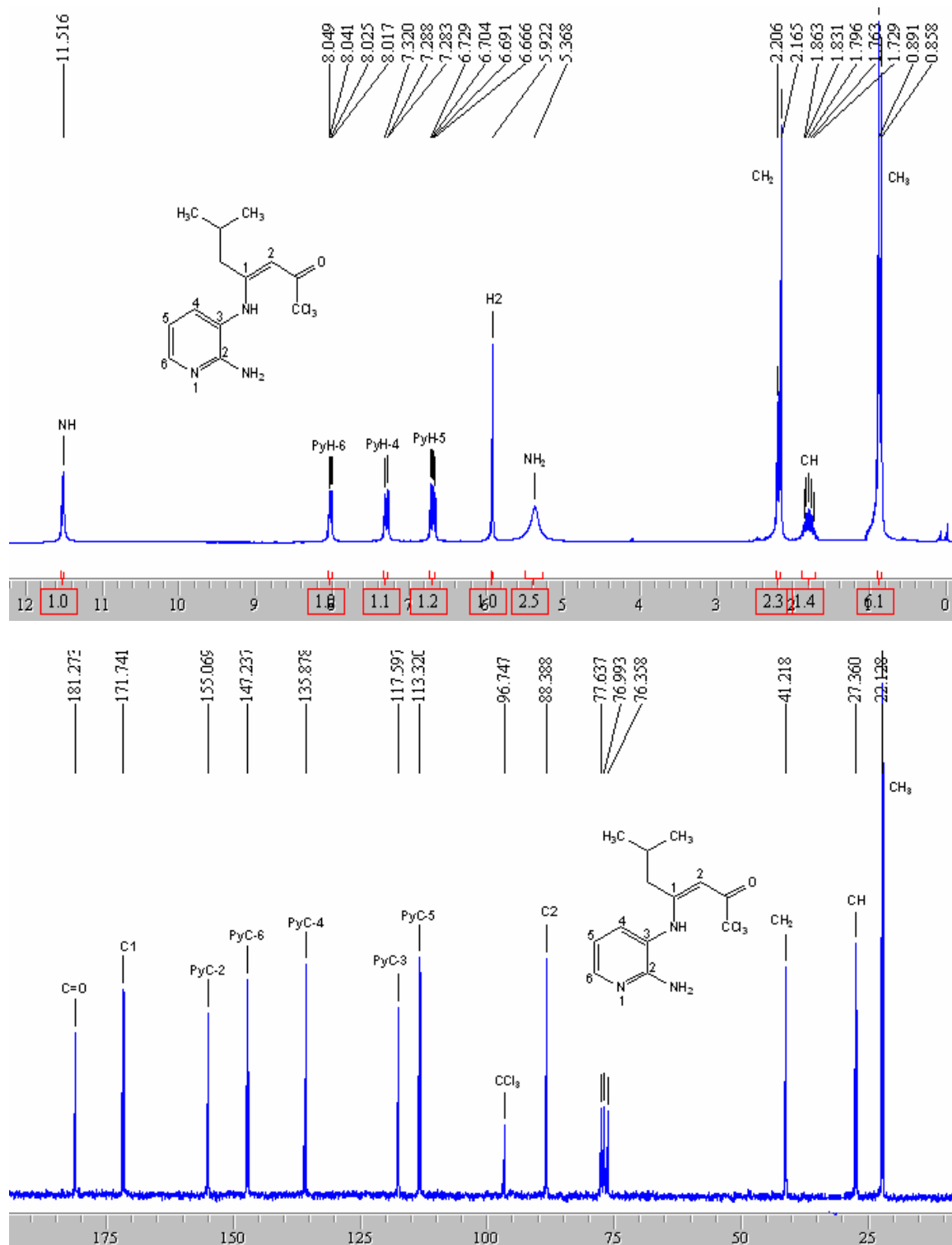


Figura 28: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-isobutil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4d**) em CDCl₃.

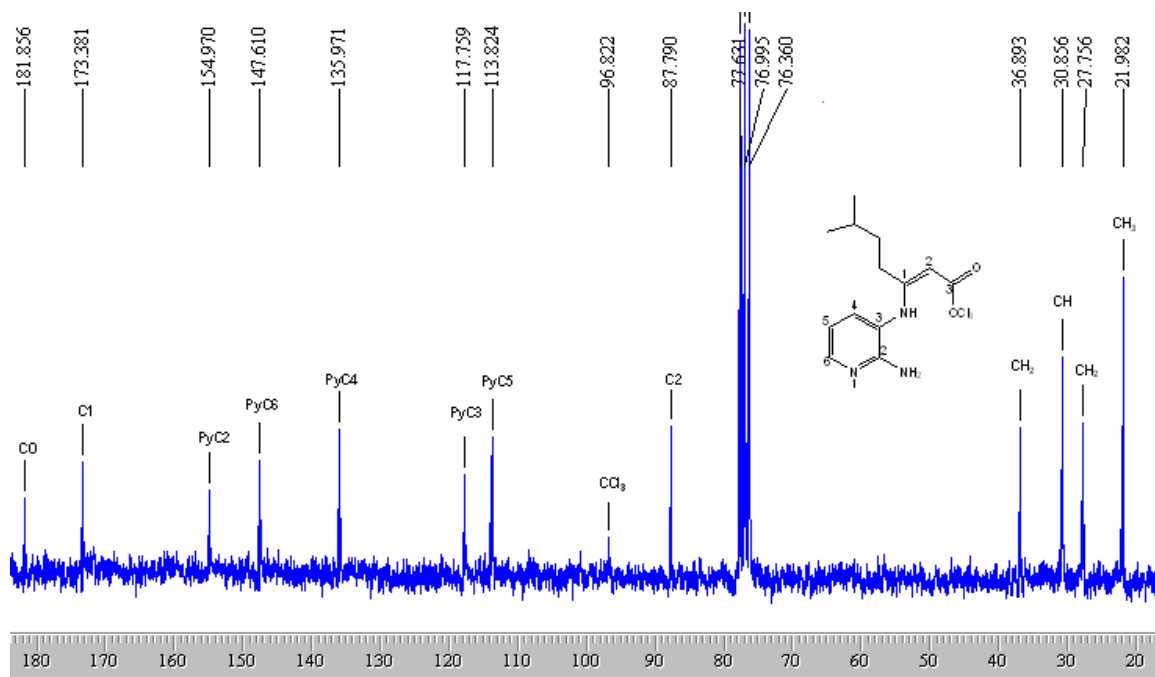
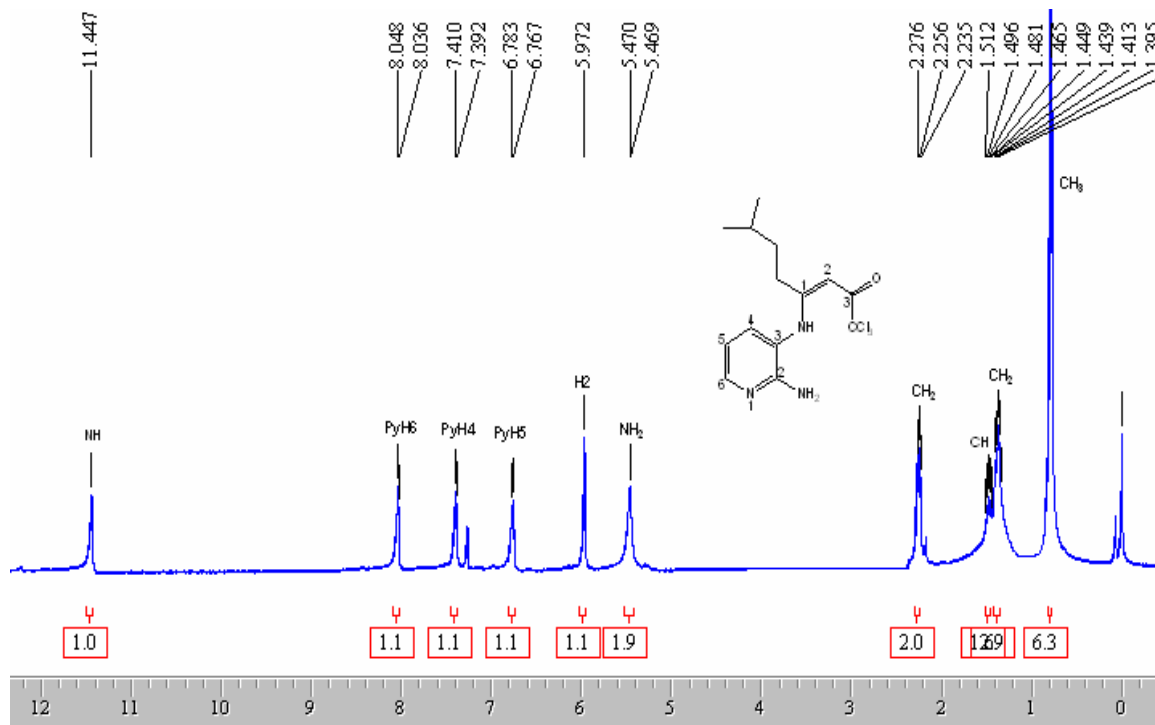


Figura 29: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-isopentil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4e**) em CDCl₃.

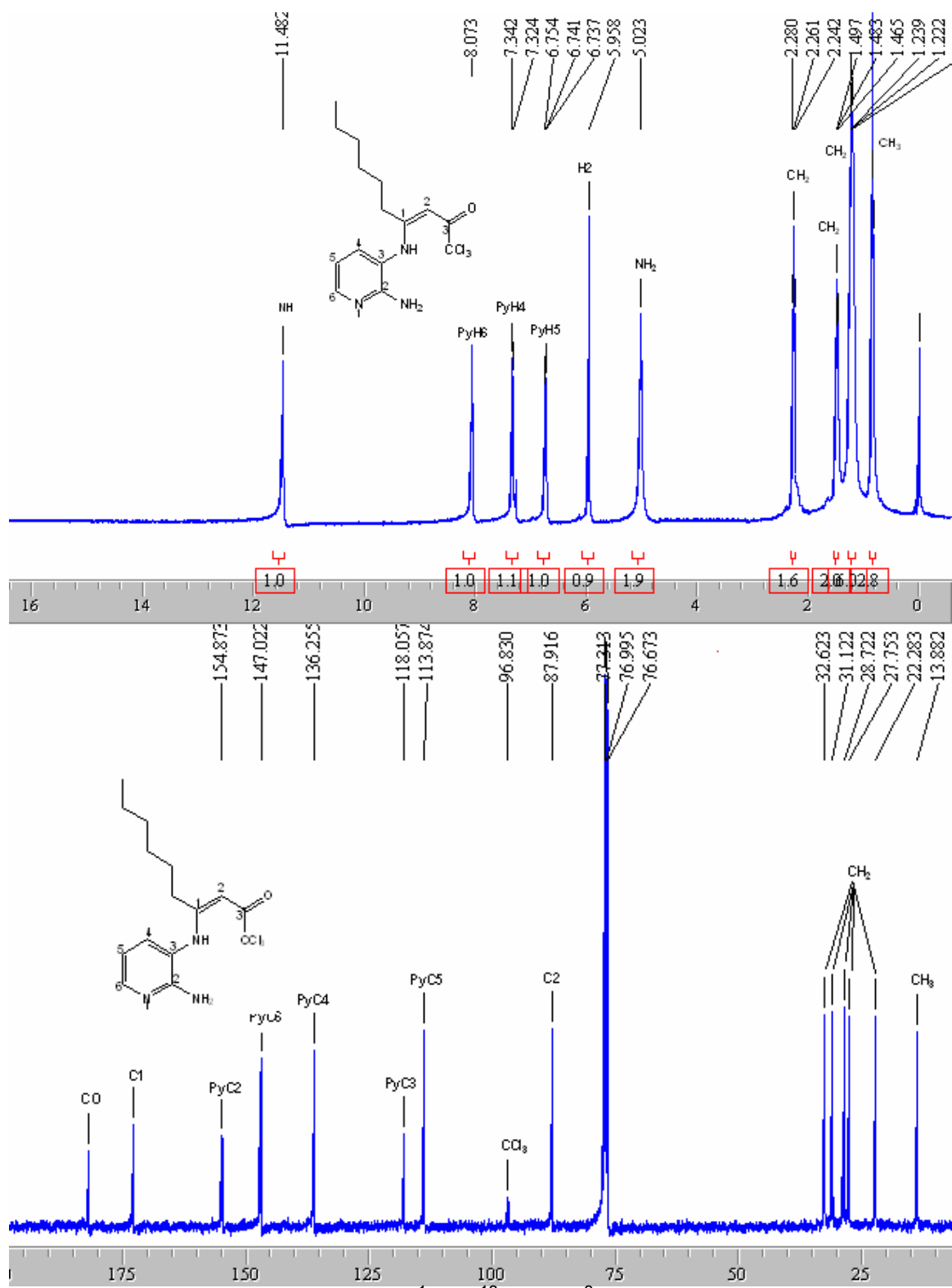


Figura 30: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-hexil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4f**) em CDCl₃.

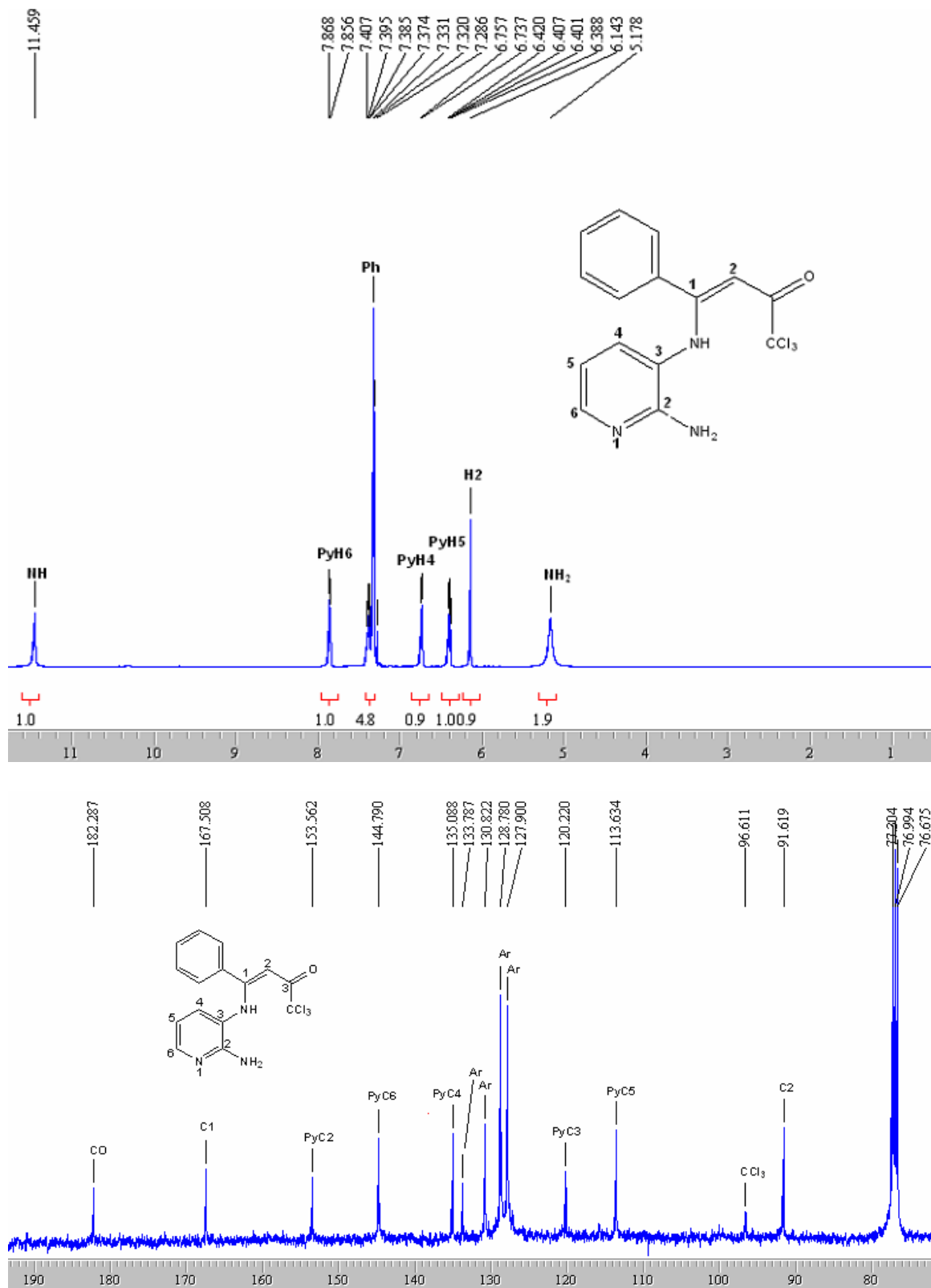


Figura 31: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4g**) em CDCl₃.

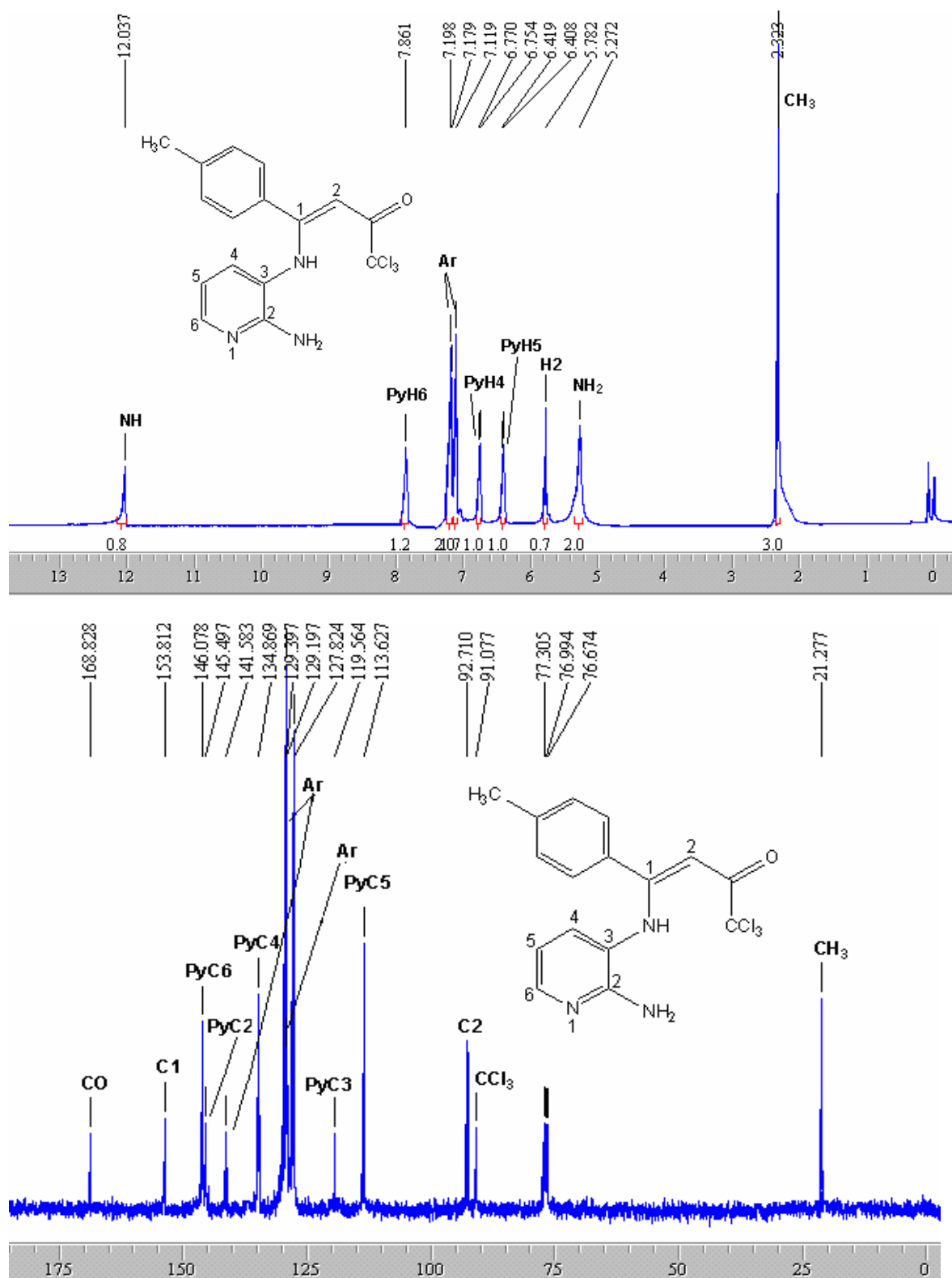


Figura 32: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4h**) em CDCl_3 .

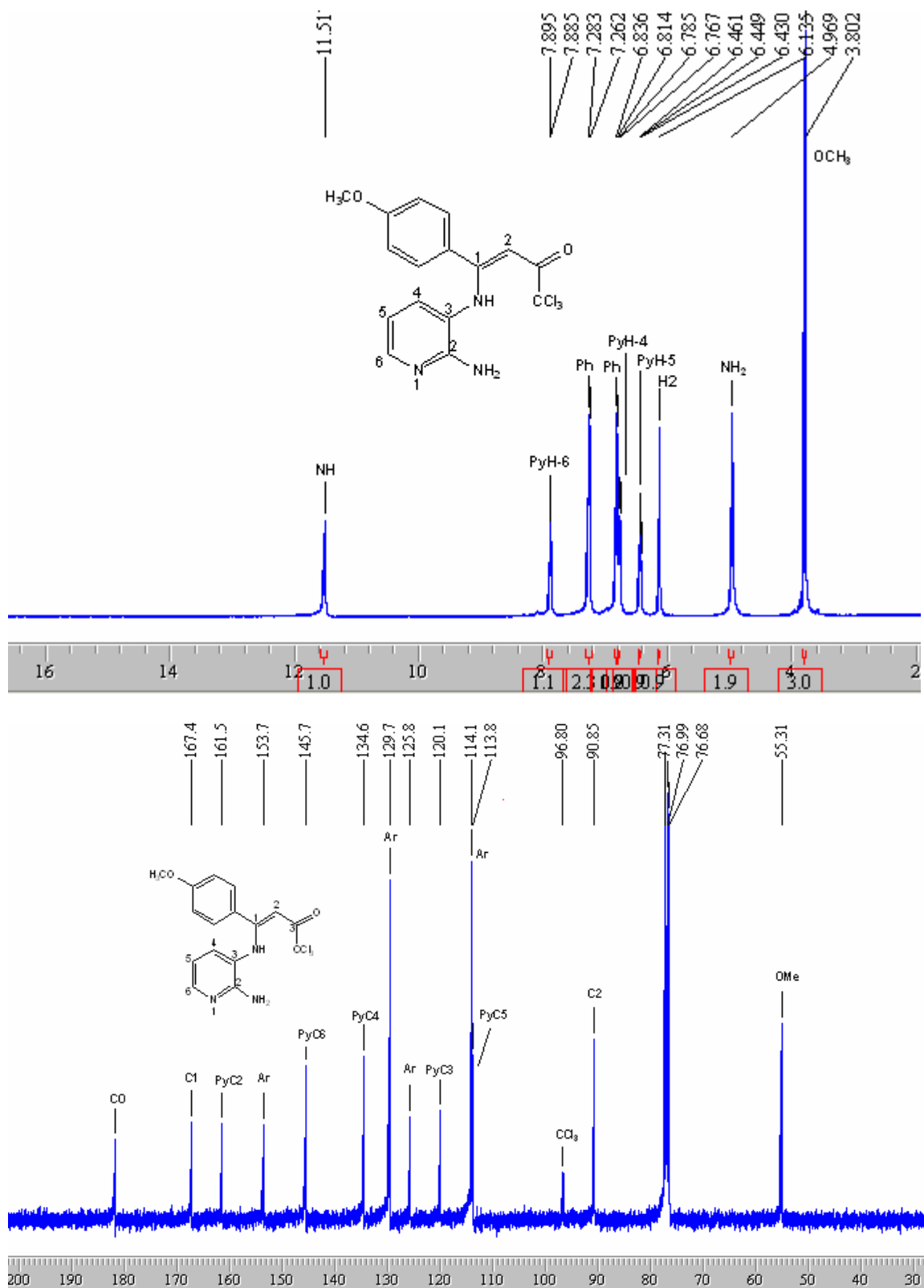


Figura 33: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4i**) em CDCl_3 .

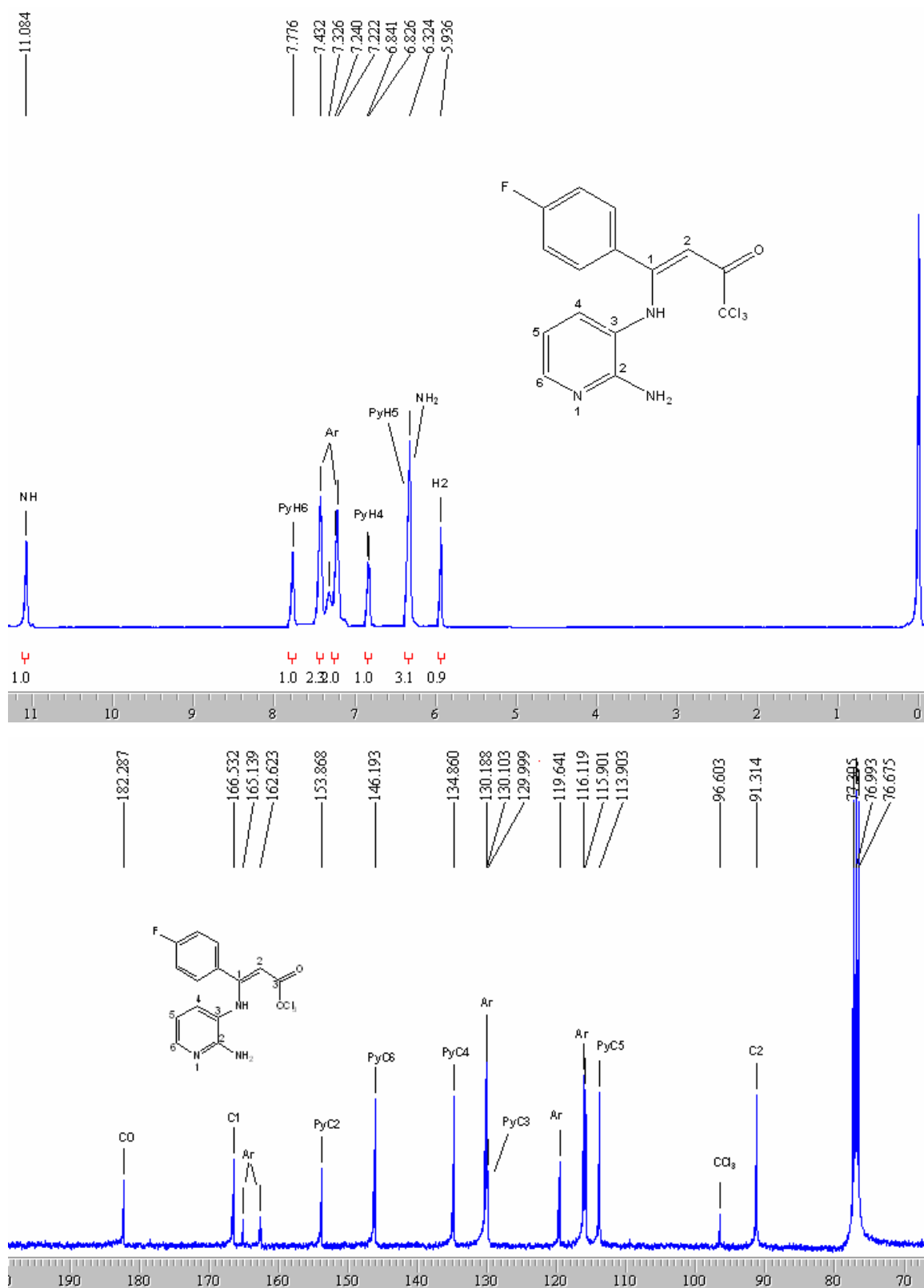


Figura 34: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-fluorfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4j**) em CDCl_3 .

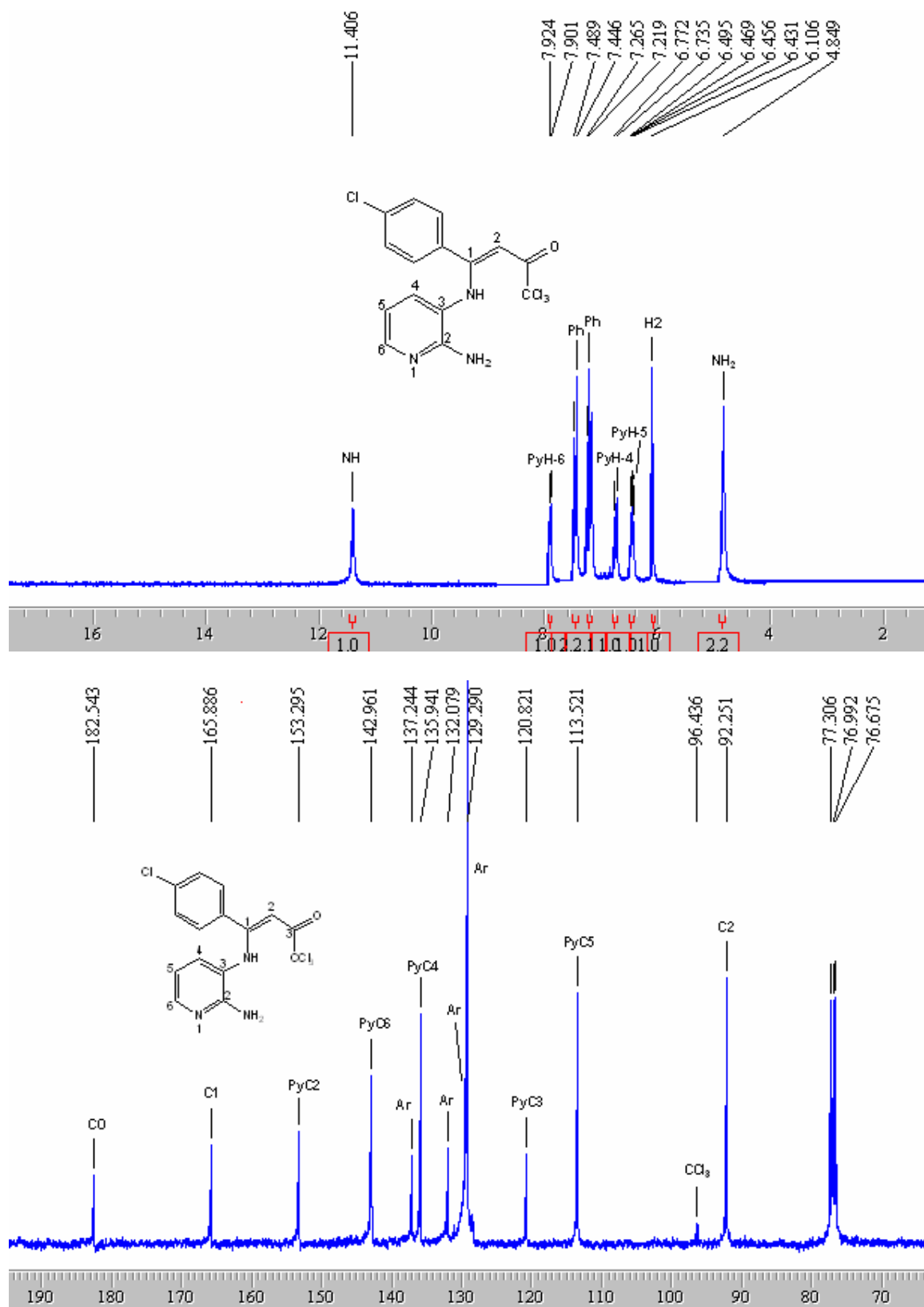


Figura 35: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(4-clorofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4k**) em CDCl_3 .

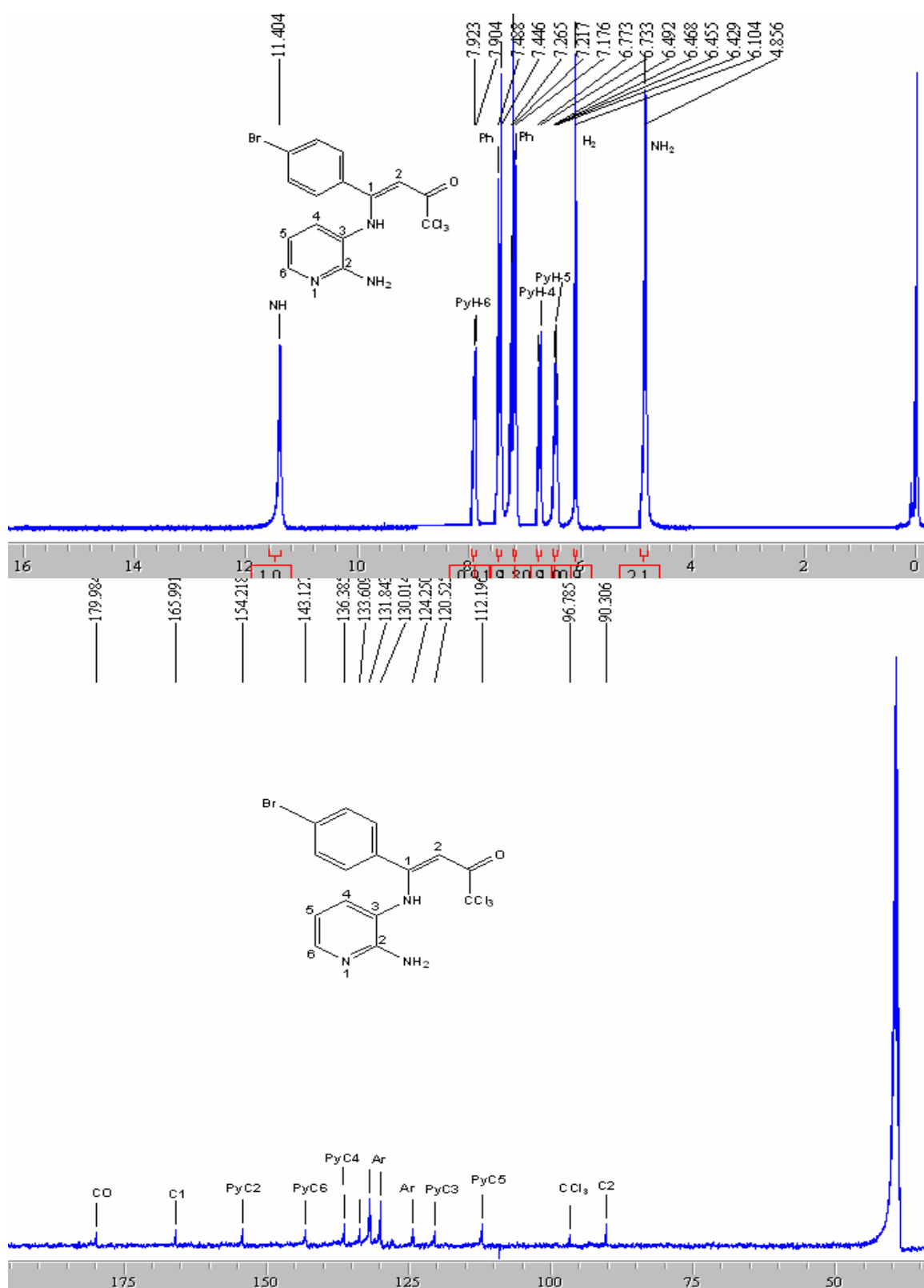


Figura 36: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(4-bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4I**) em CDCl₃.

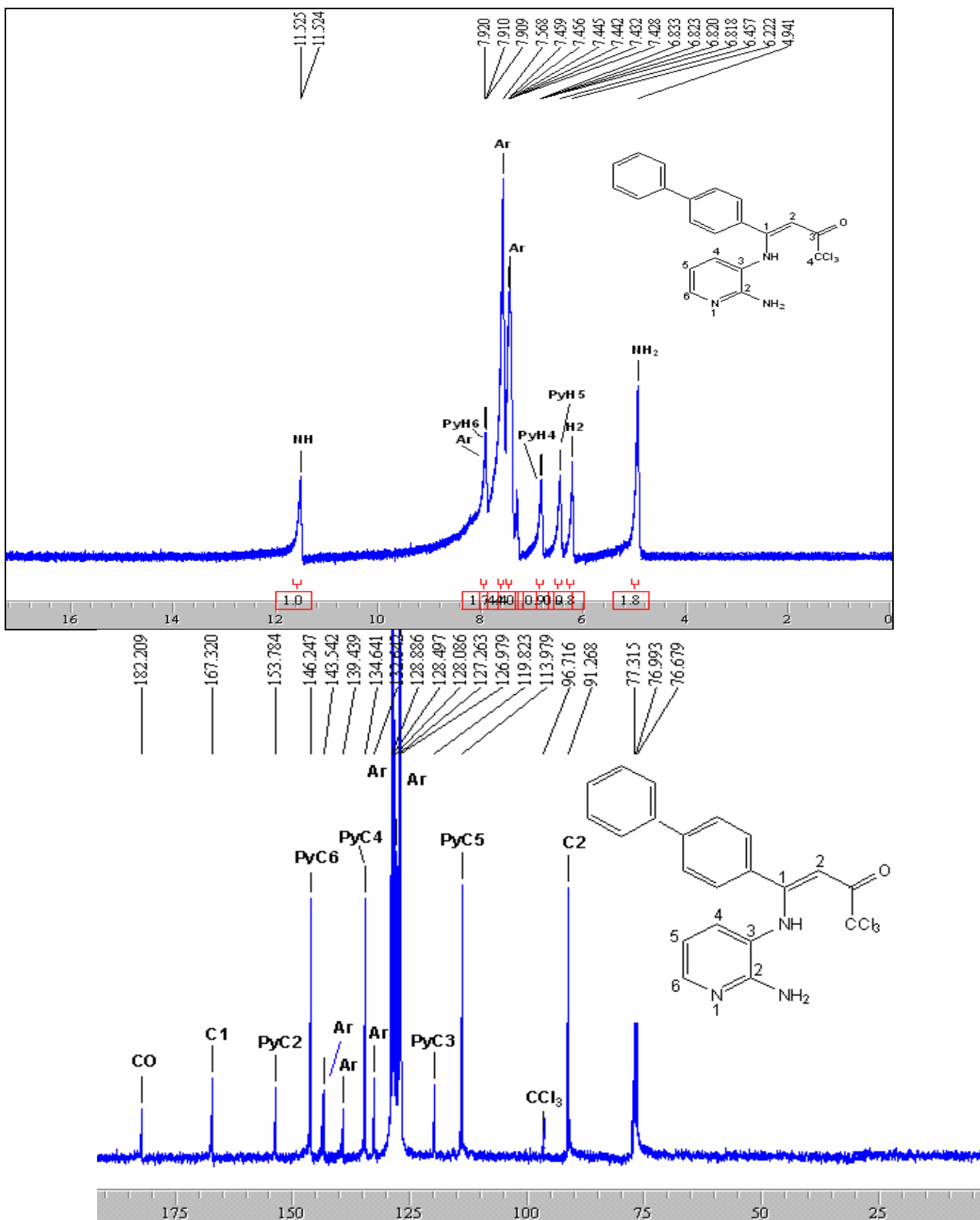


Figura 37: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(4,4'-bifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4m**) em CDCl₃.

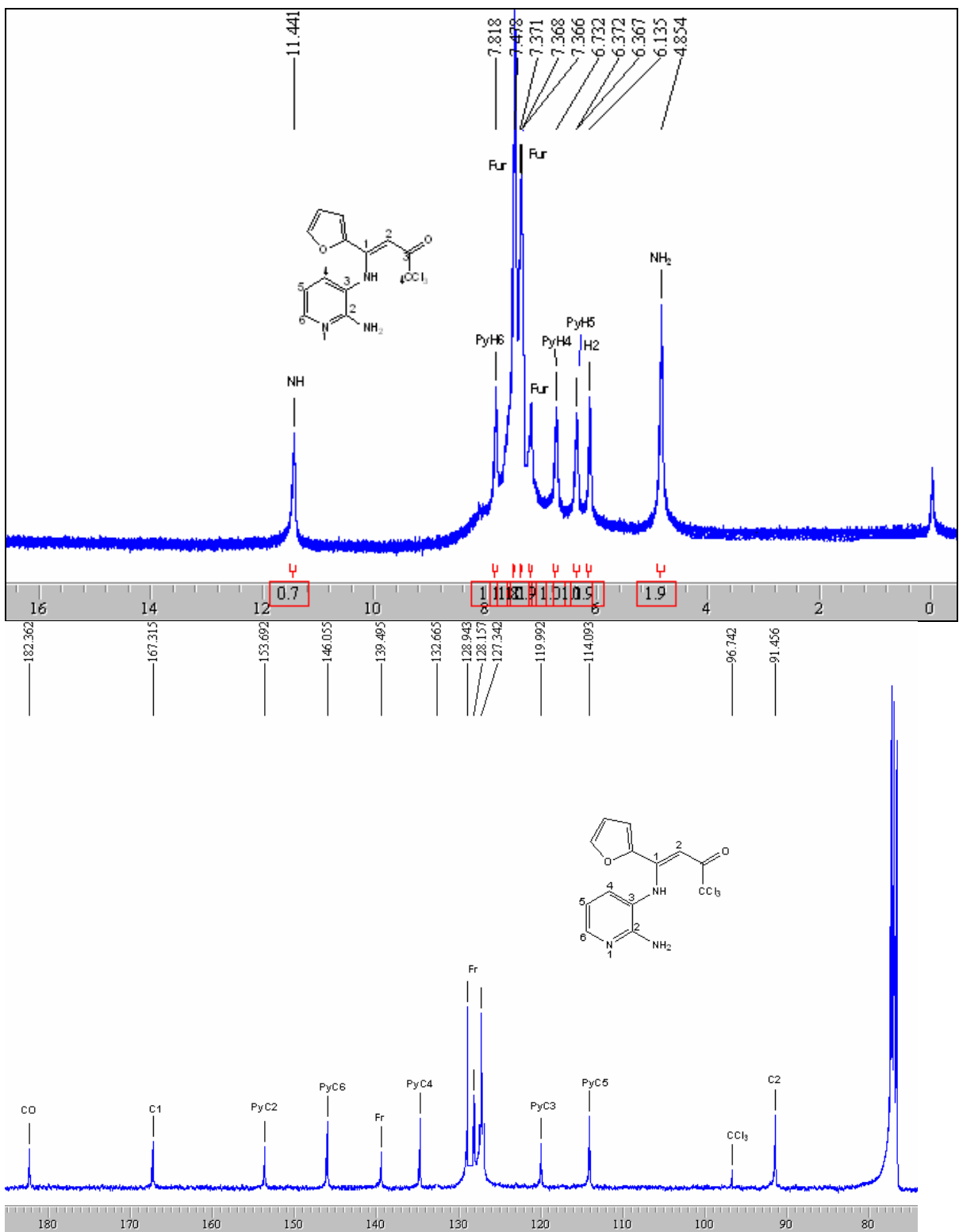


Figura 38: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do N³-[1-(2-furil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4o**) em CDCl₃.

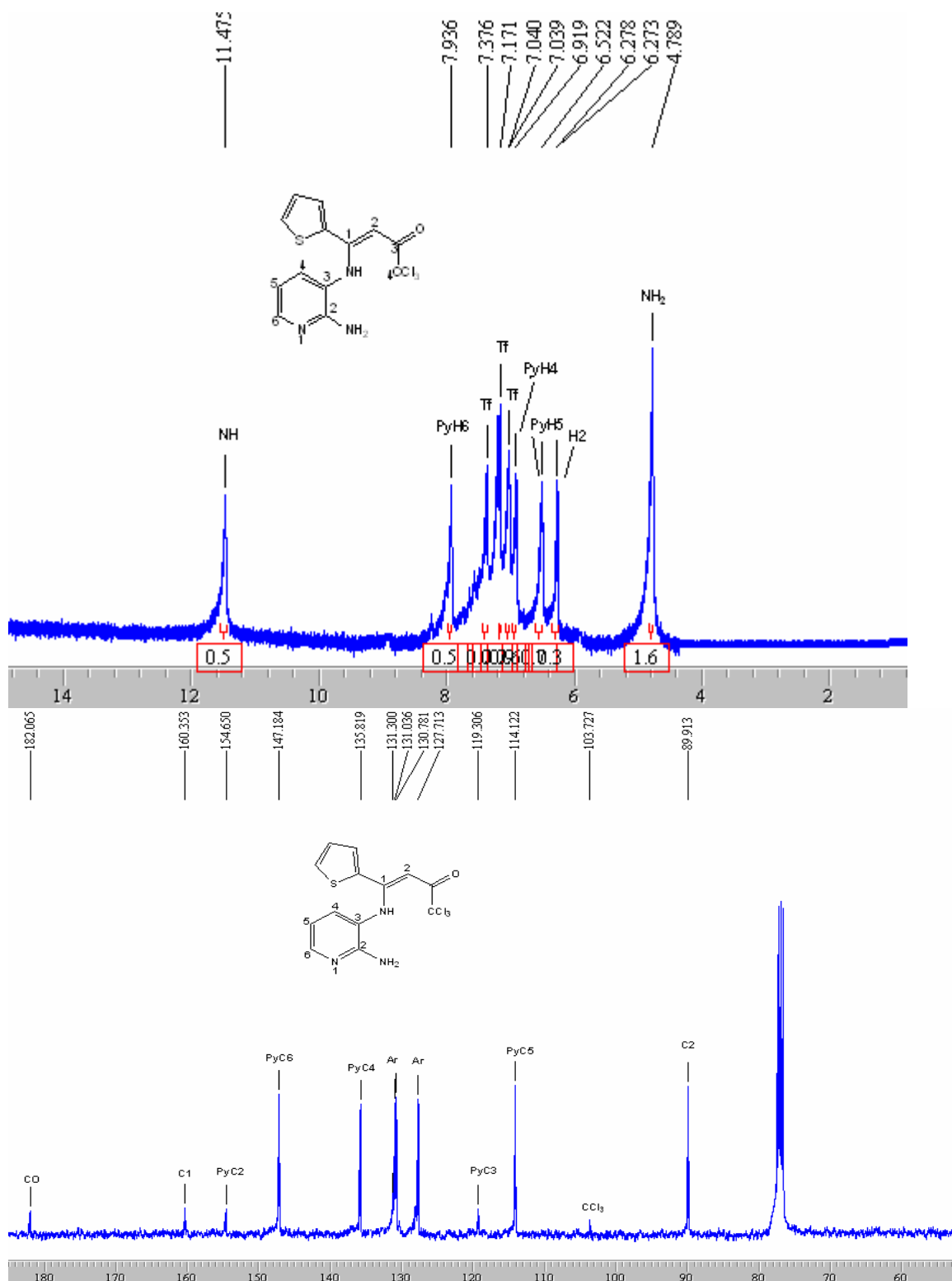


Figura 39: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(2-tienil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-2,3-diaminopiridina (**4p**) em CDCl_3

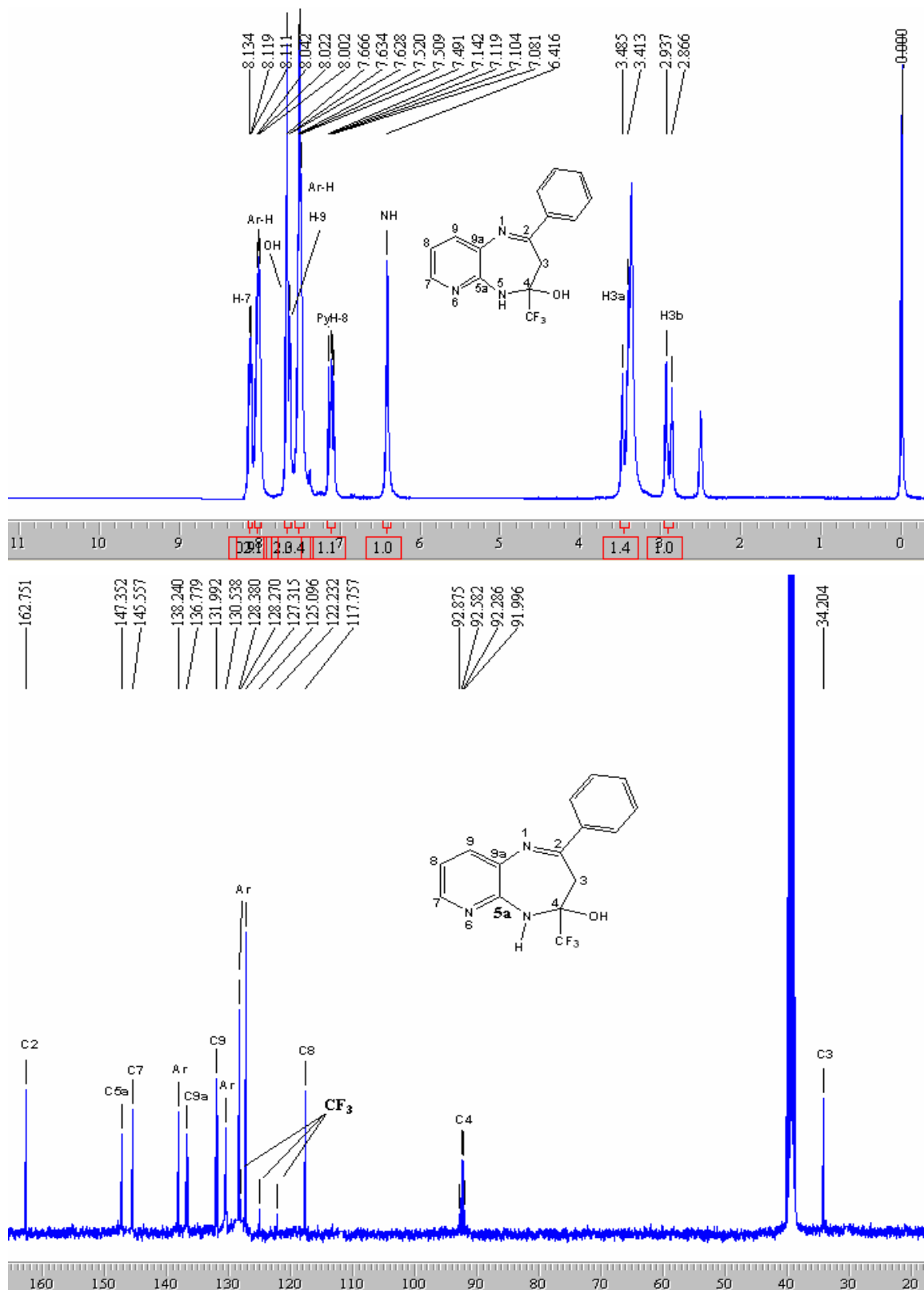


Figura 40: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-fenil-4-trifluormetil-4,5-dihidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5g**) em DMSO-d_6 .

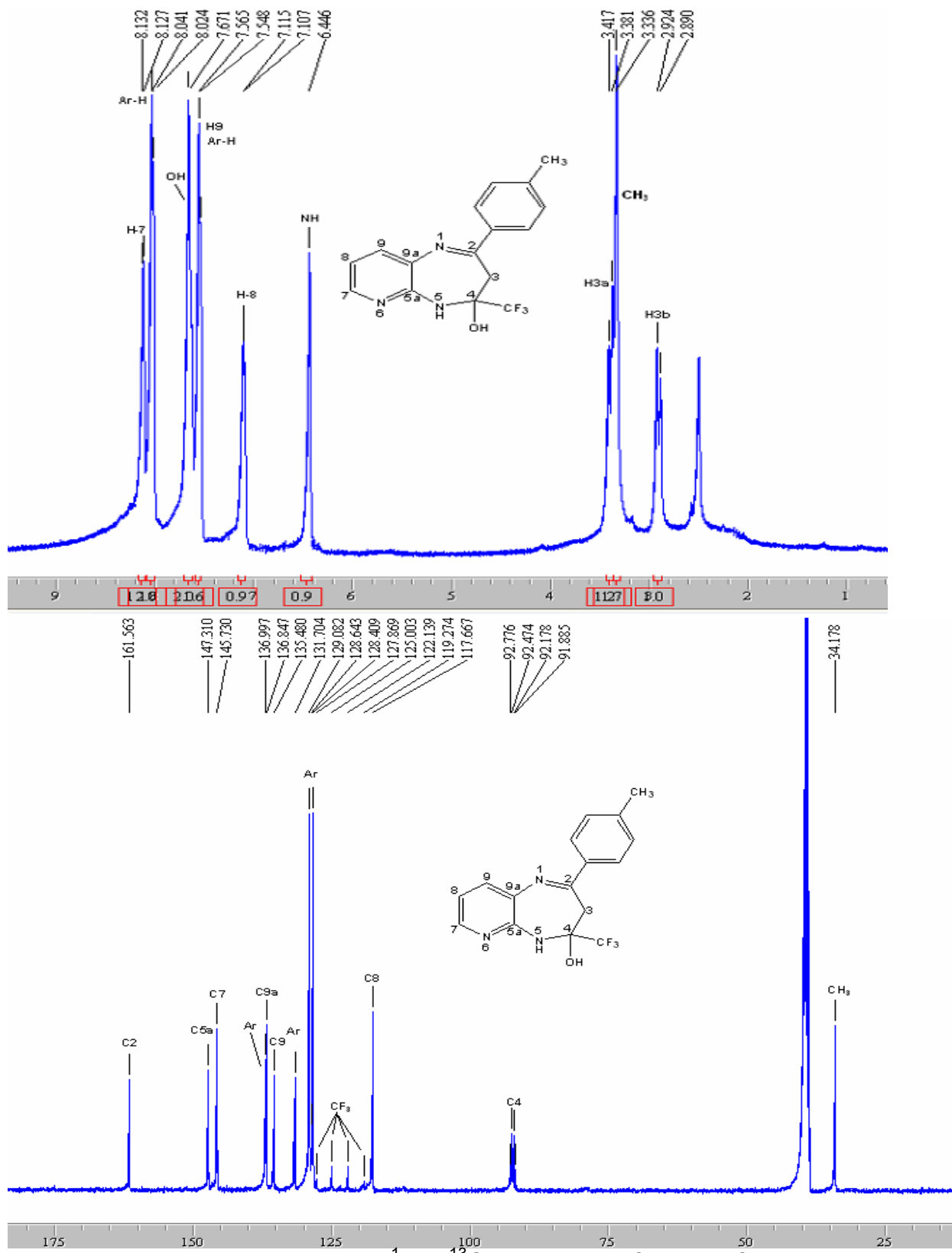


Figura 41: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metilfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5h**) em DMSO-d_6 .

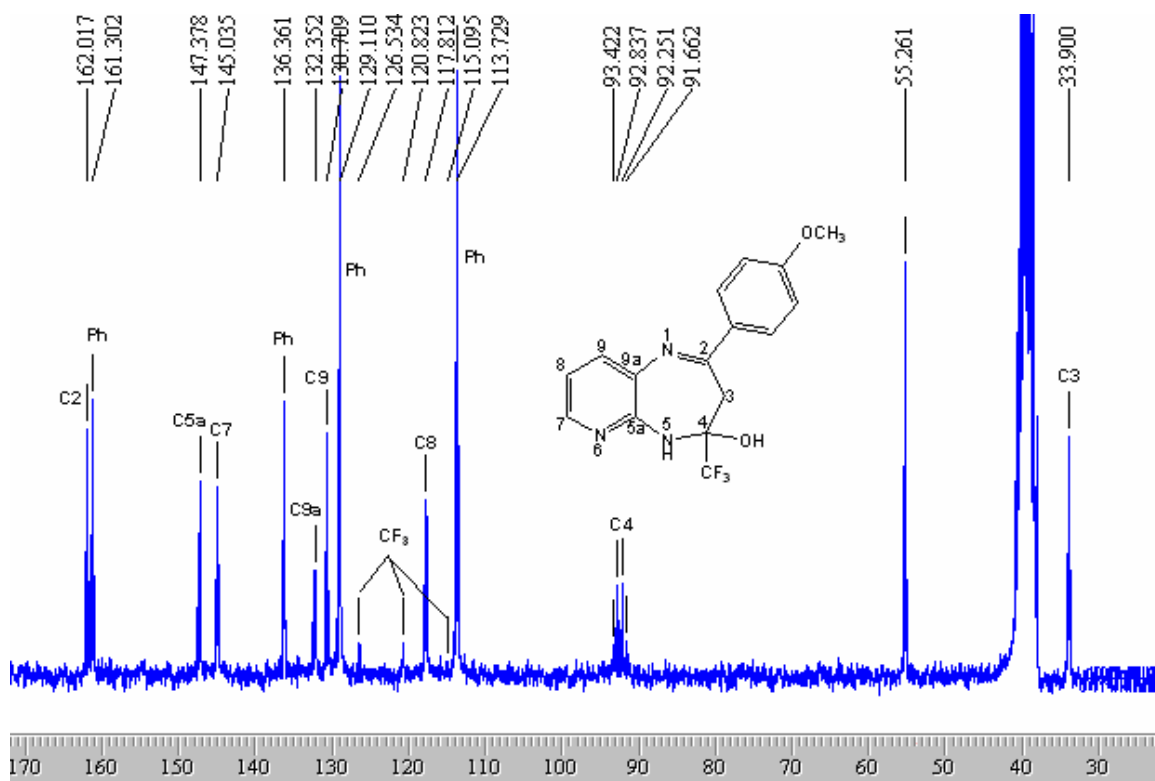
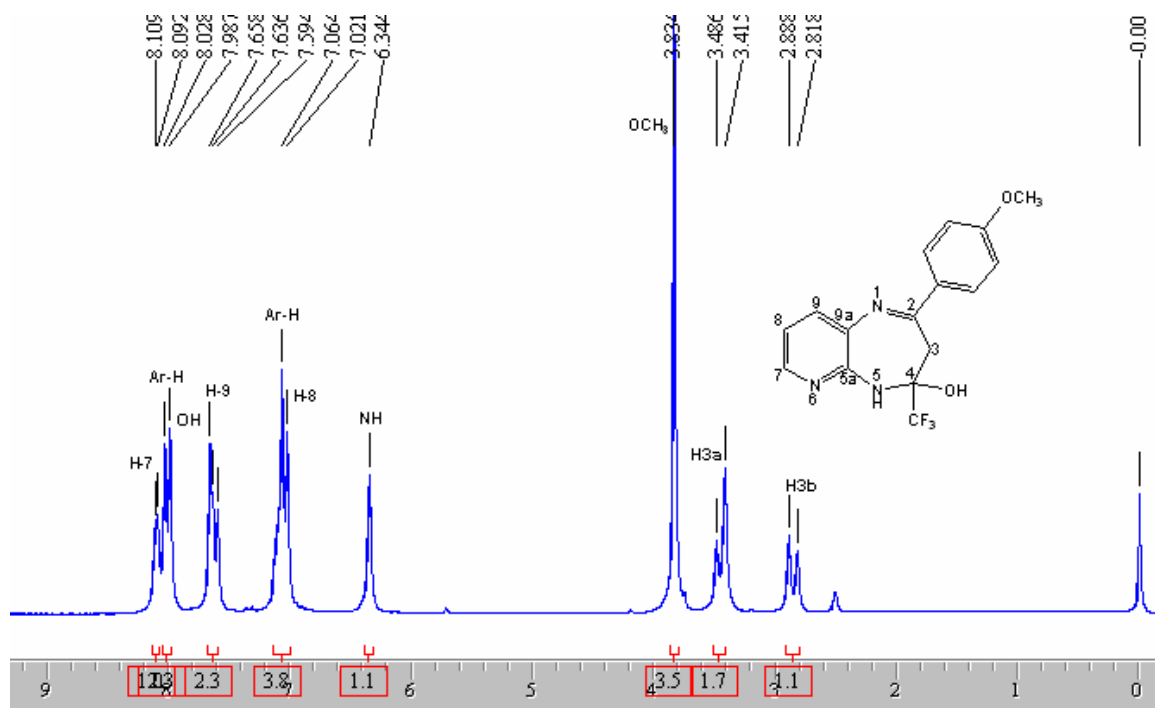


Figura 42: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(4-metoxifenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5i**) em DMSO_{d6}.

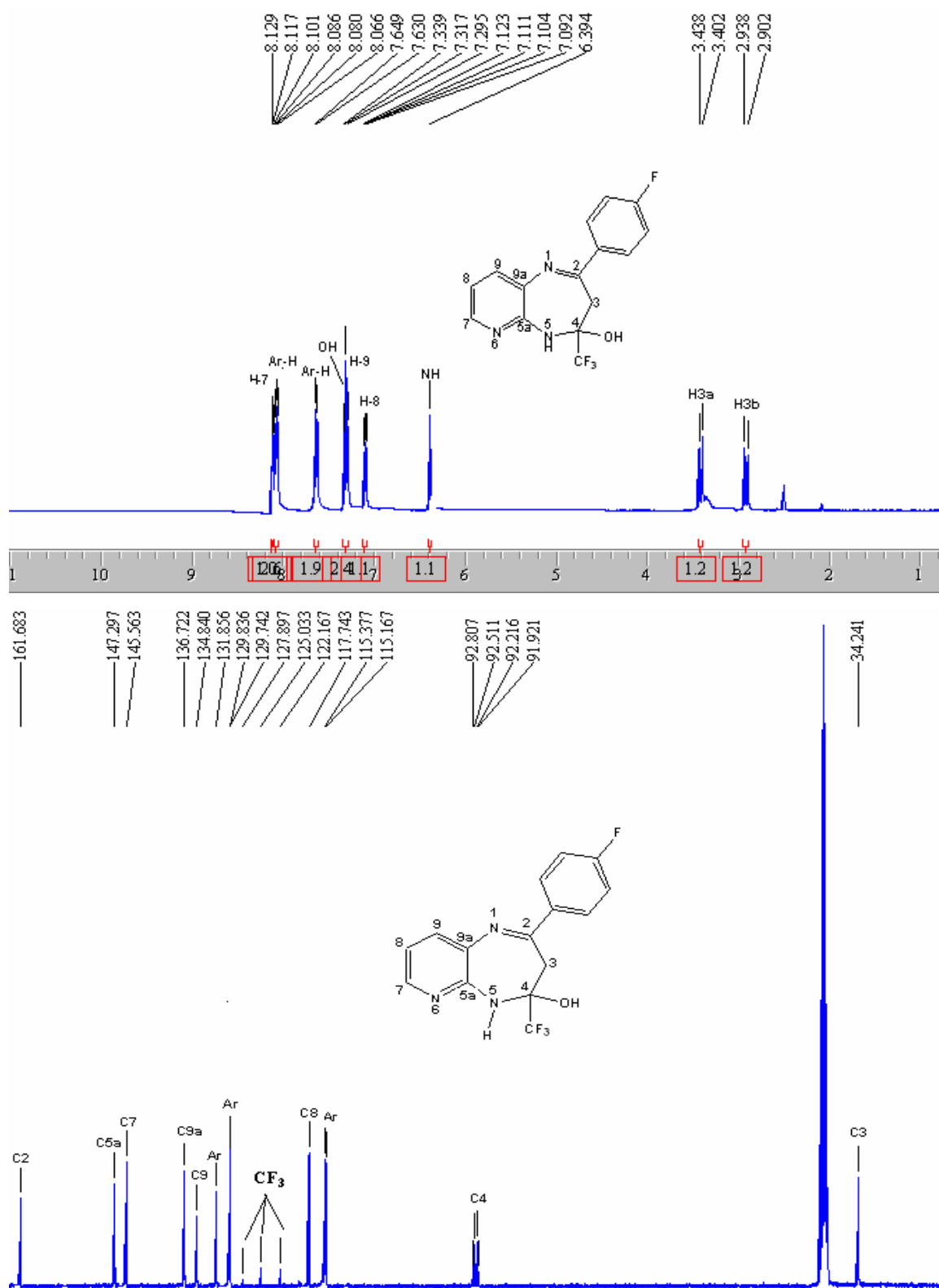


Figura 43: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-fluorfenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5j**) em DMSO_{d_6} .

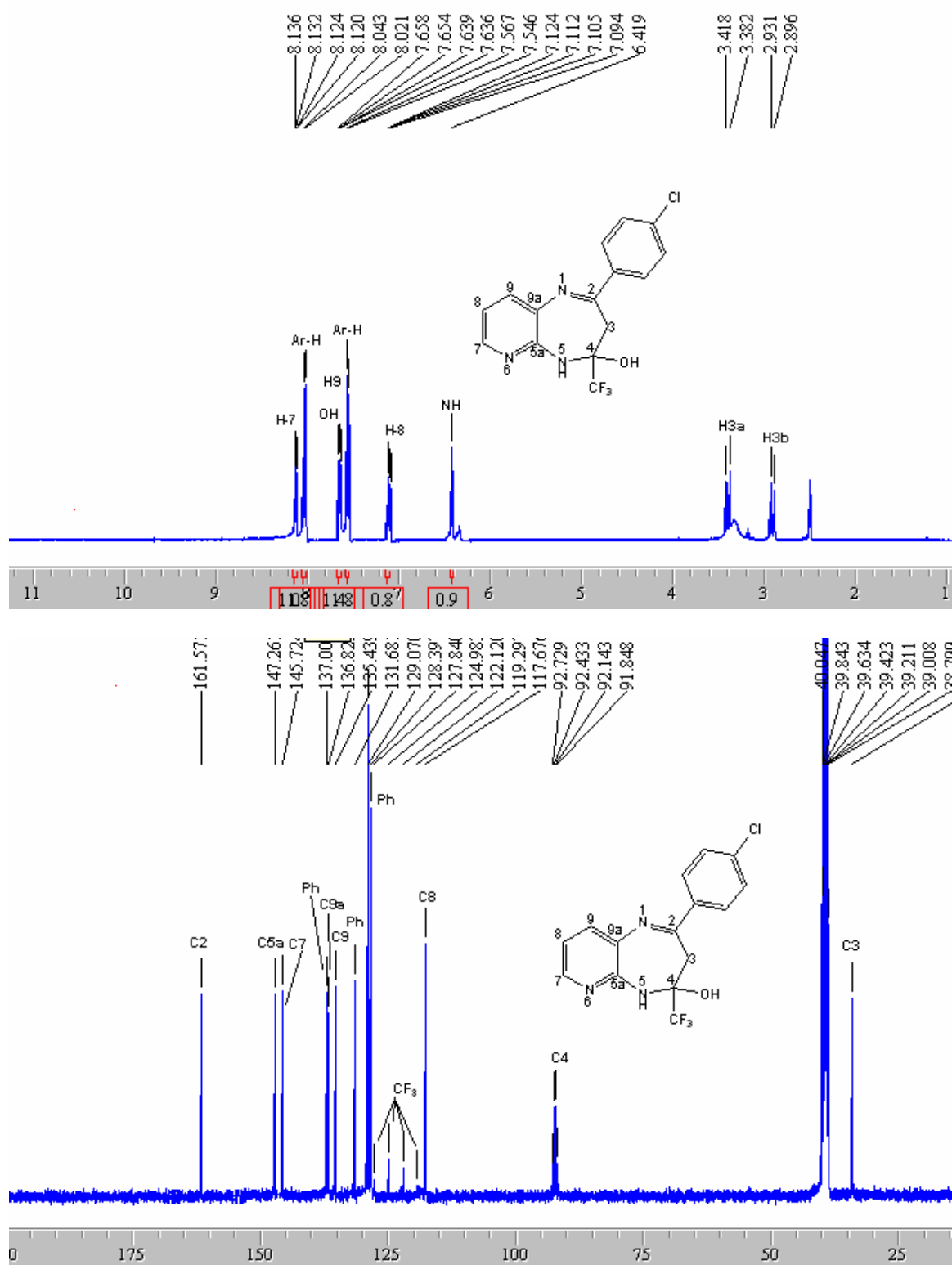


Figura 44: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-clorofenil)-4-trifluorometil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5k**) em DMSO_{d6} .

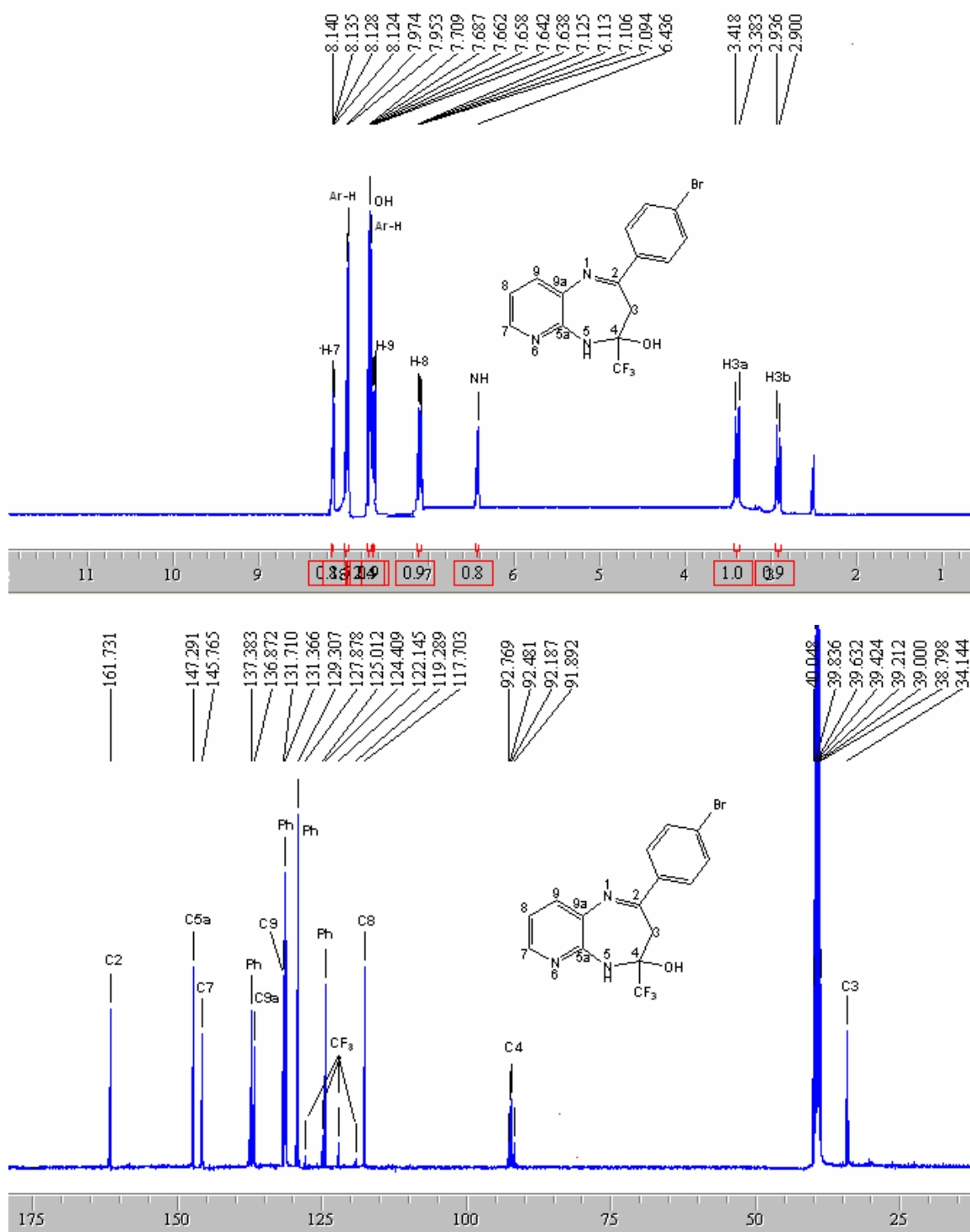


Figura 45: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-bromofenil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ol (**5**) em DMSO-d_6 .

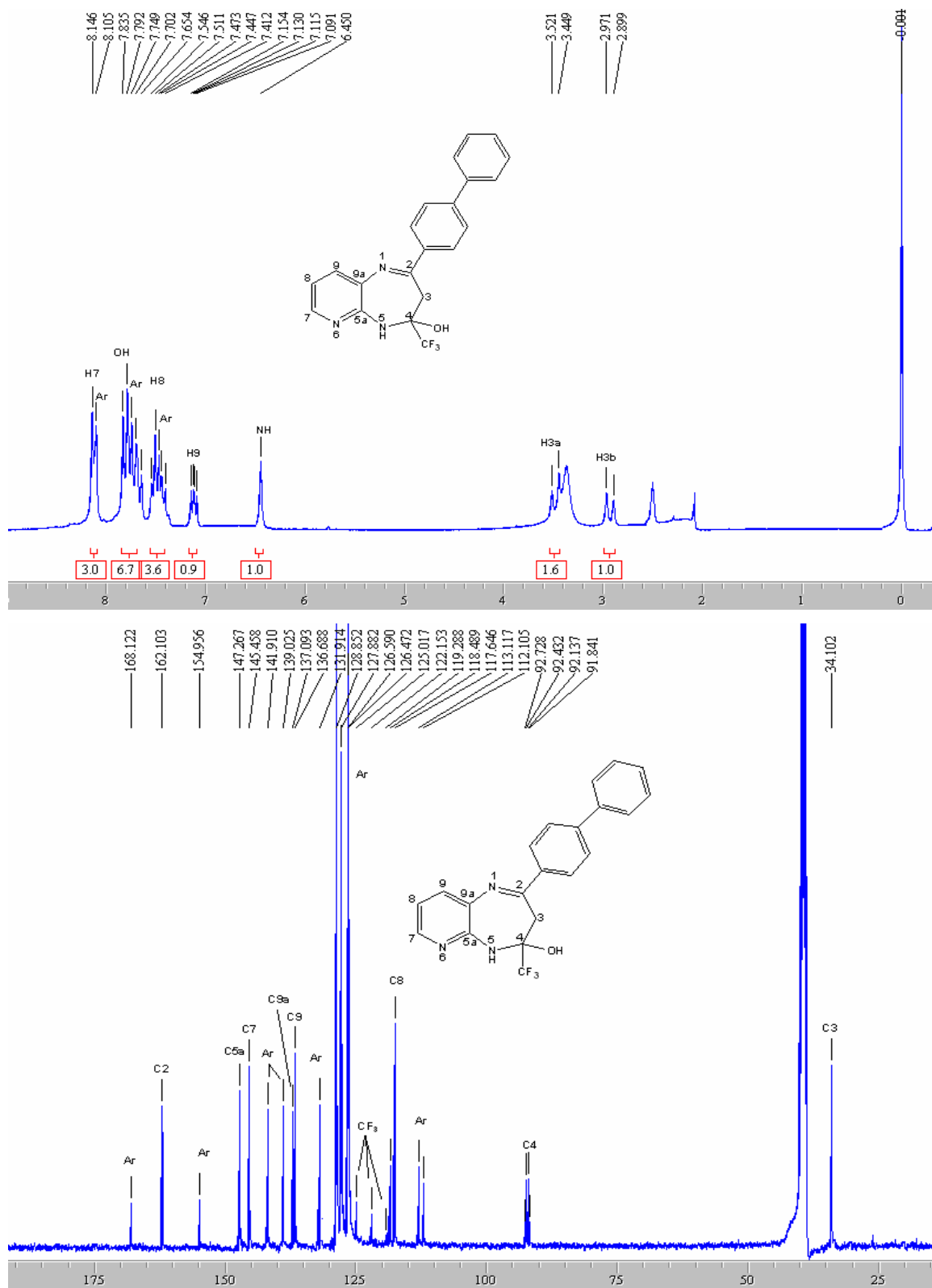


Figura 46: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4,4'-bifenil)-4-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5m**) em DMSO-d_6 .

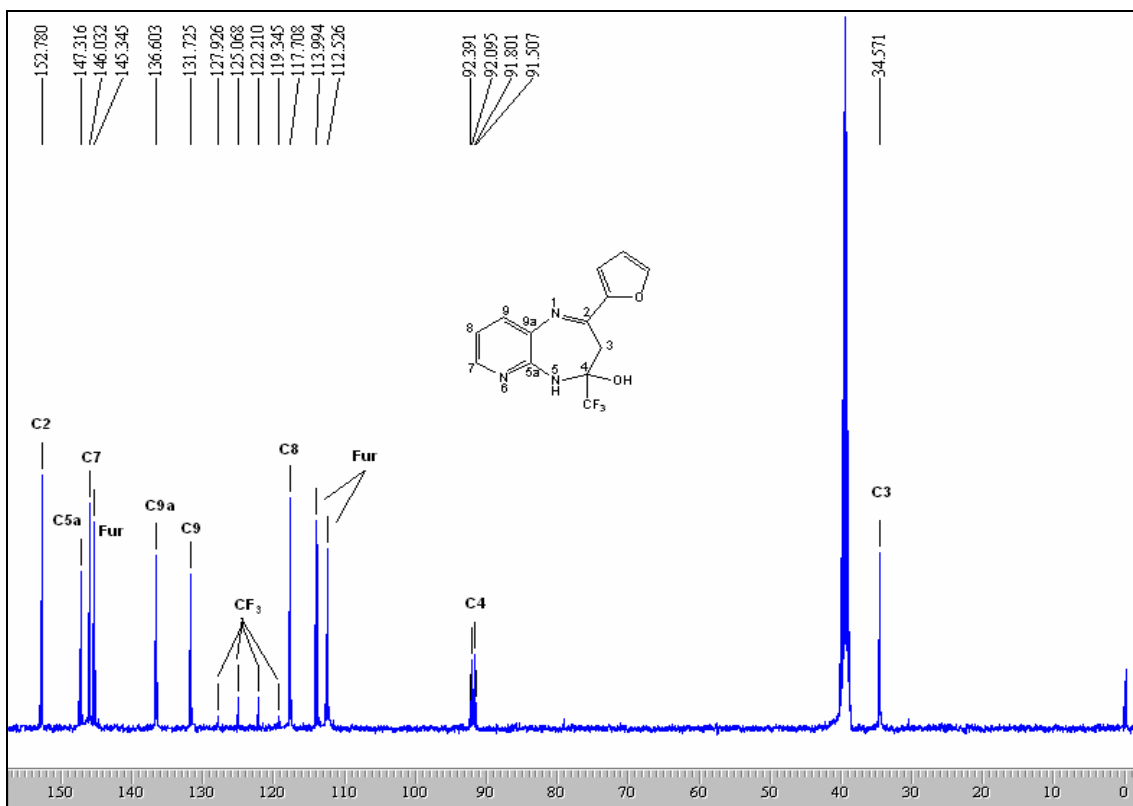
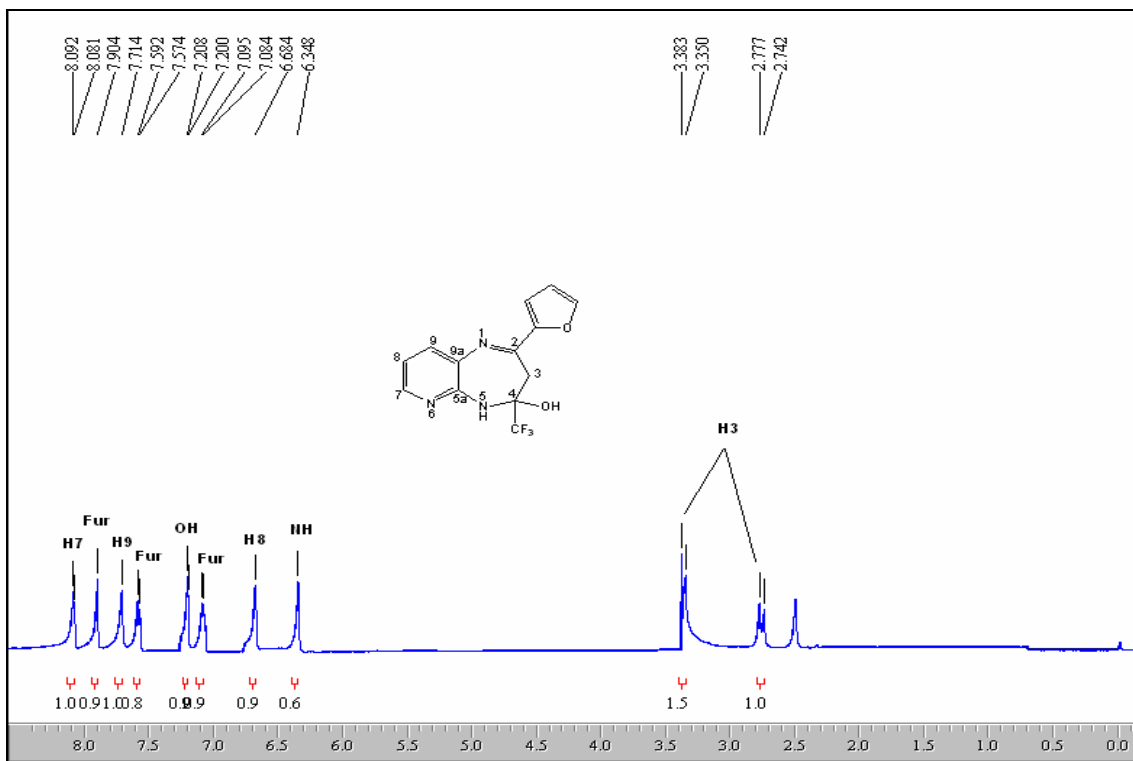


Figura 47: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(4-furil)-4-trifluorometil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5o**) em DMSO_{d6}.

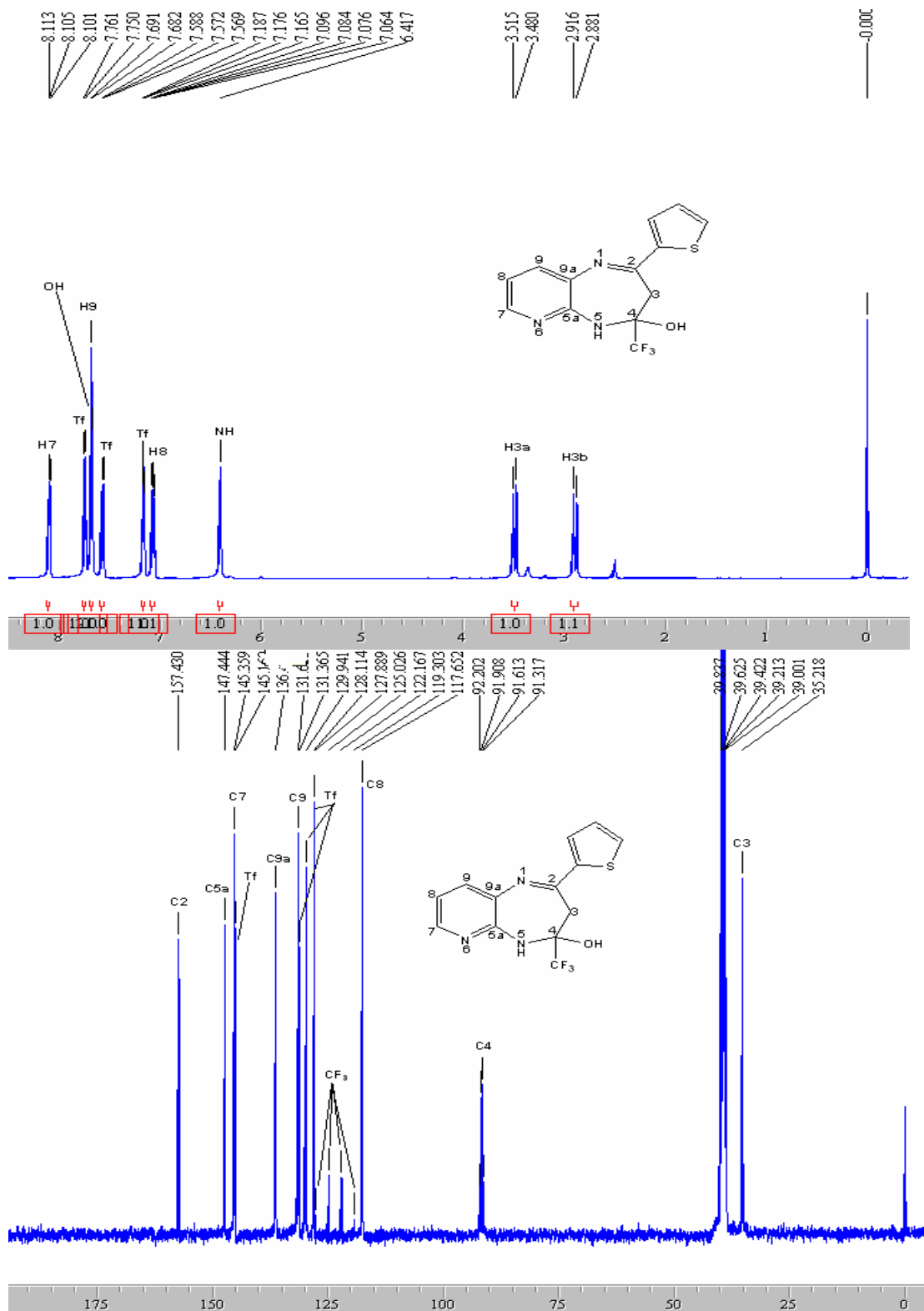


Figura 48: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(2-tienil)-4-trifluormetil-4,5-diidro-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ol (**5p**) em DMSO_{d6}.

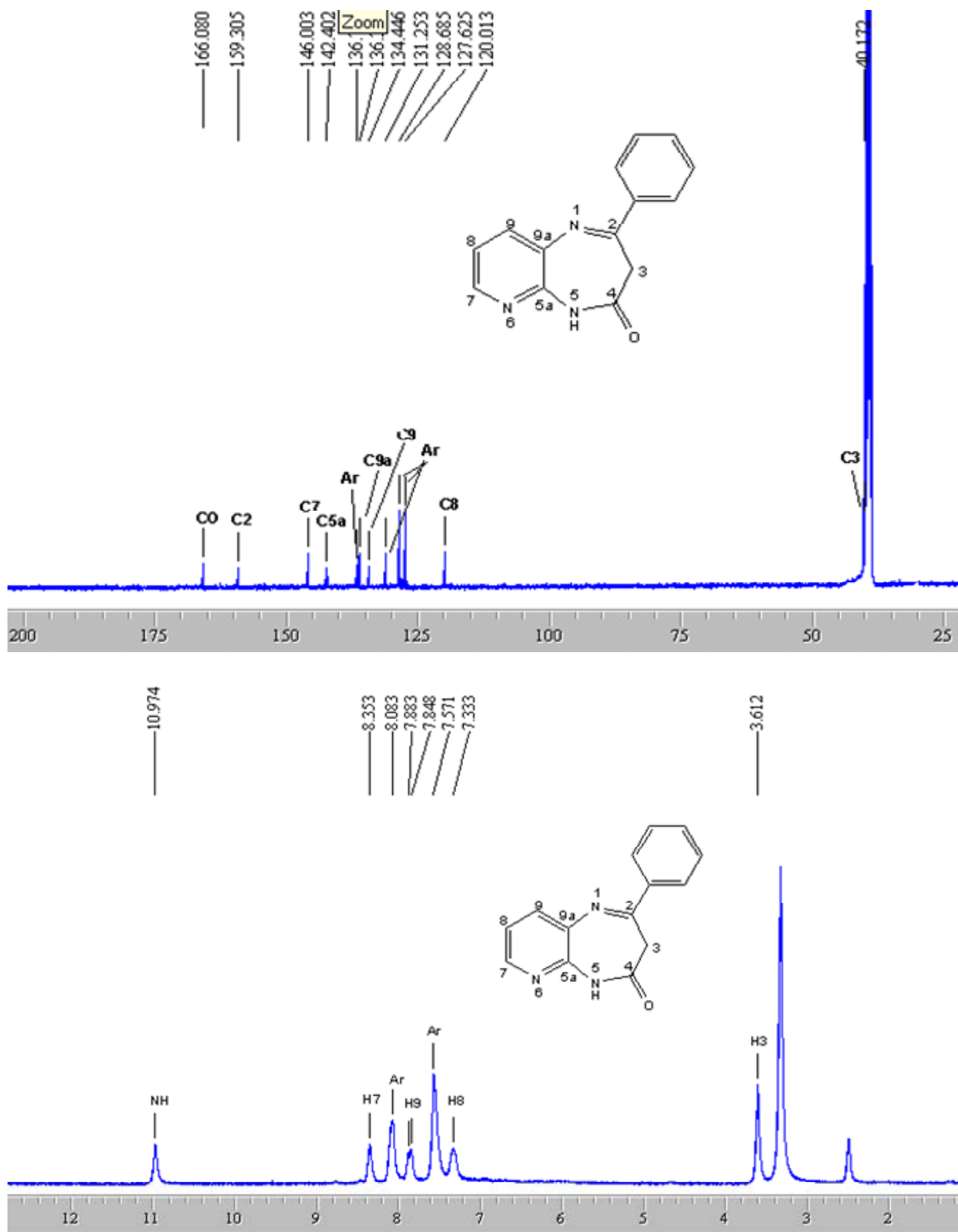


Figura 49: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-fenil-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona (**9g**) em DMSO-d_6 .

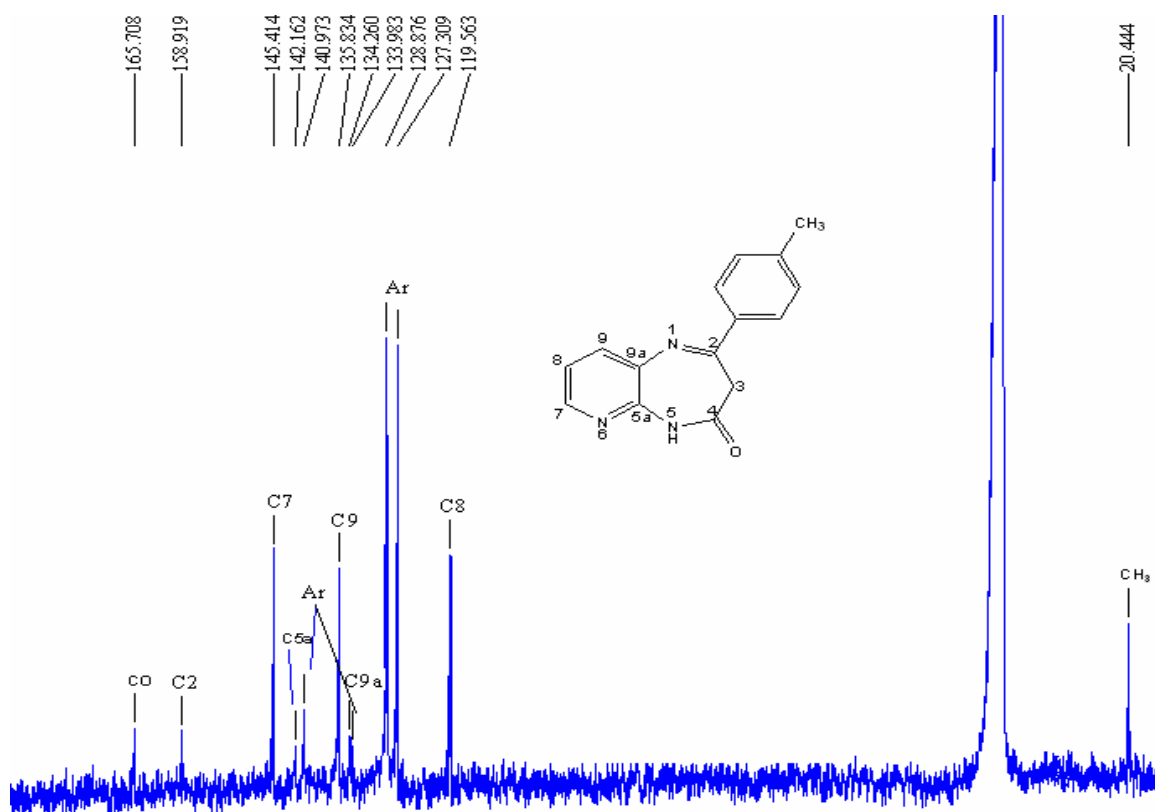
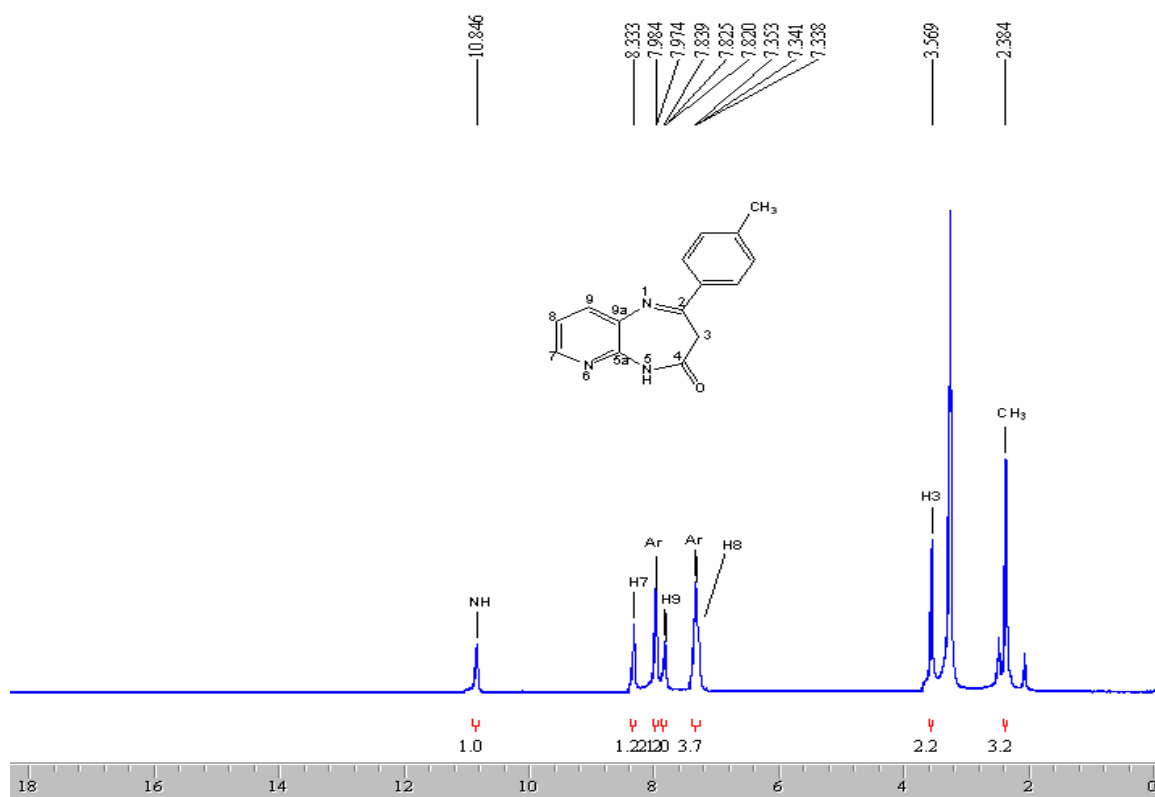


Figura 50: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metilfenil)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona (**9h**) em DMSO $_d6$.

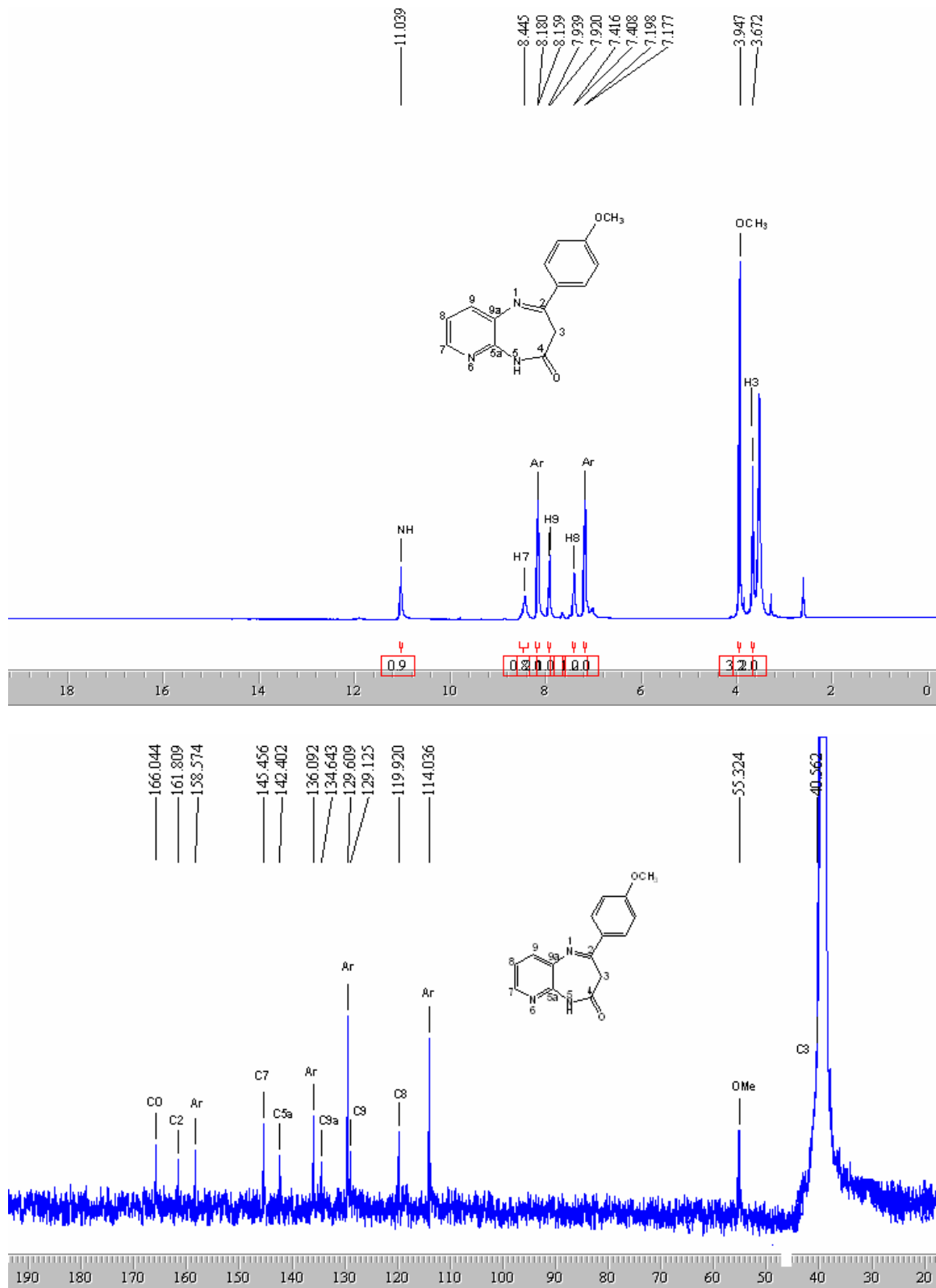


Figura 51: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-metoxifenil)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona (**9i**) em DMSO_{d_6} .

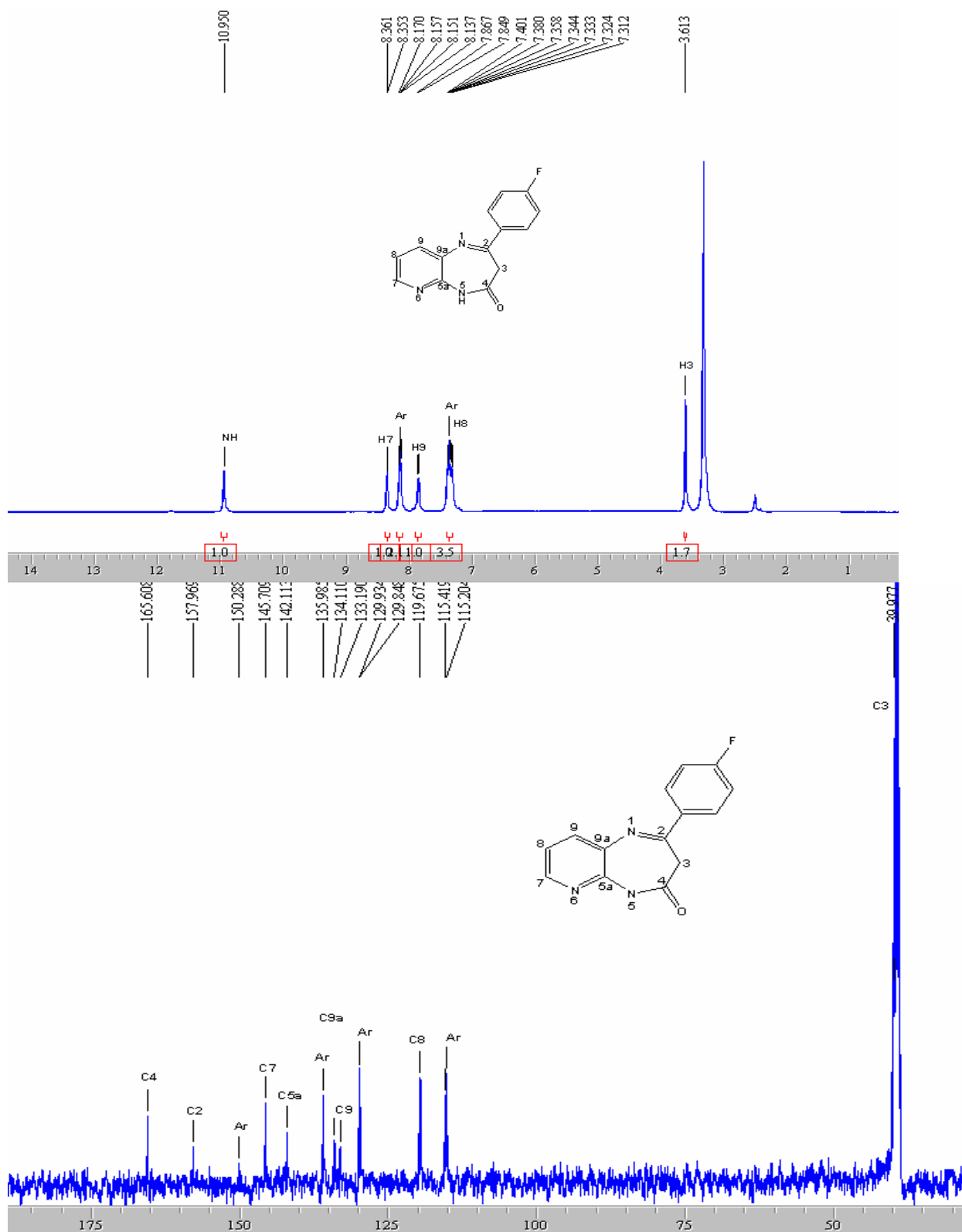


Figura 52: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-fluorfenil)-3*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4(5*H*)-ona (**9j**) em DMSO_{d6}.

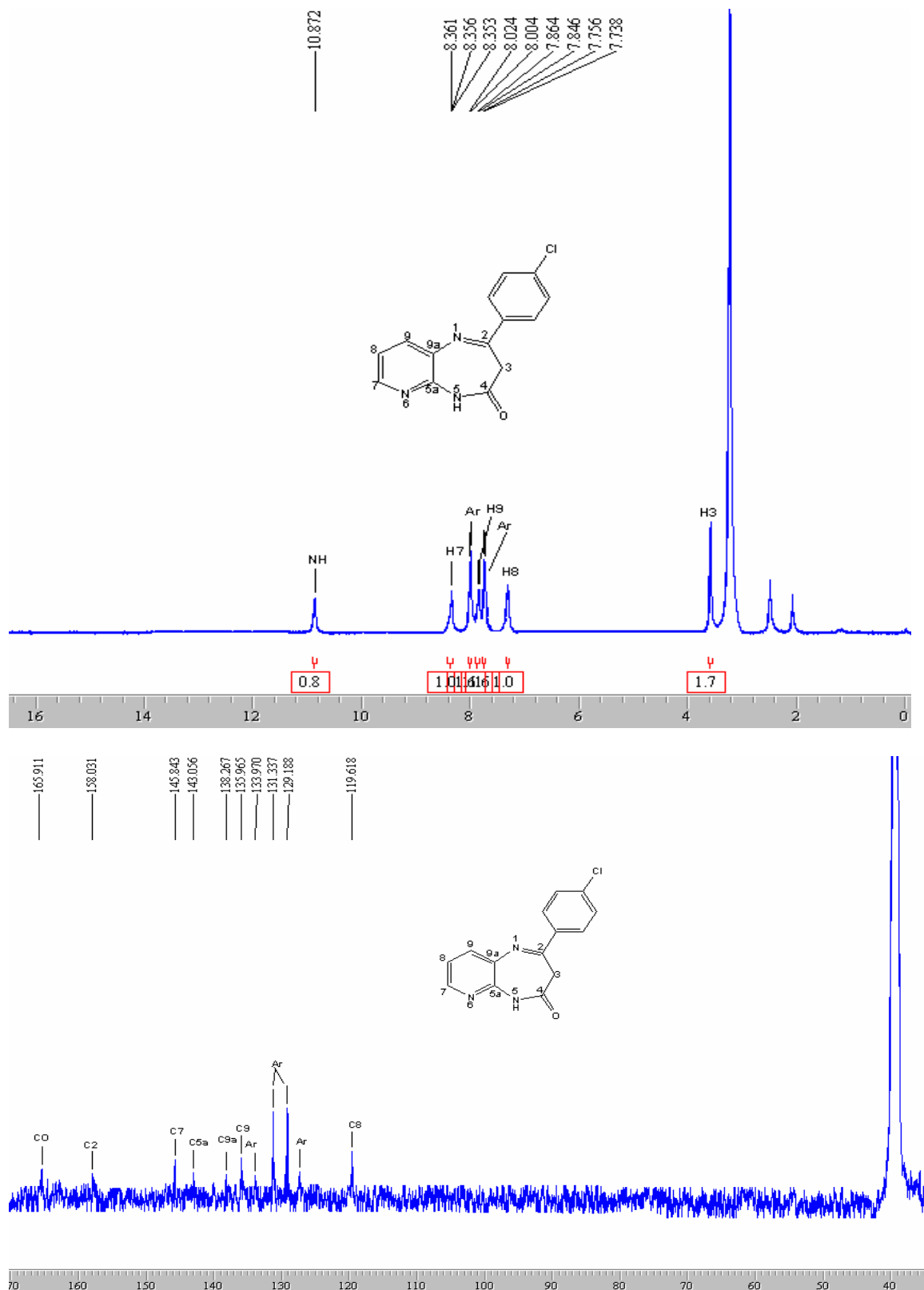


Figura 53: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4-clorofenil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (**9k**) em DMSO_{d6} .

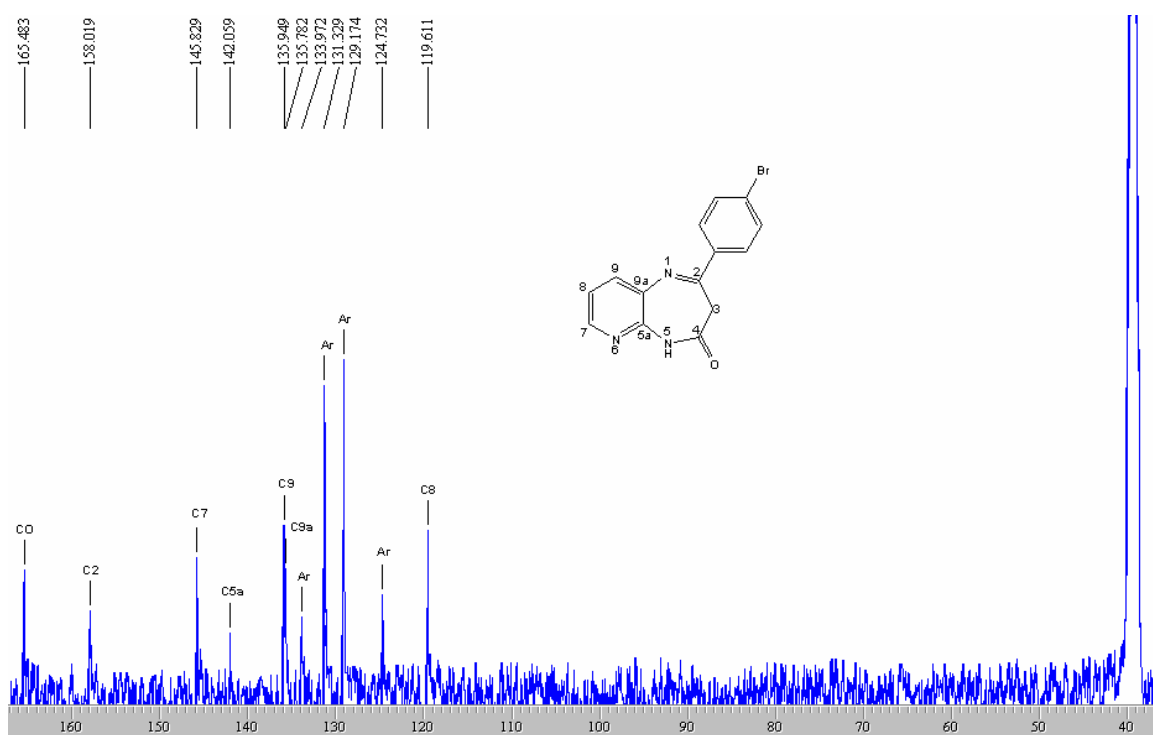
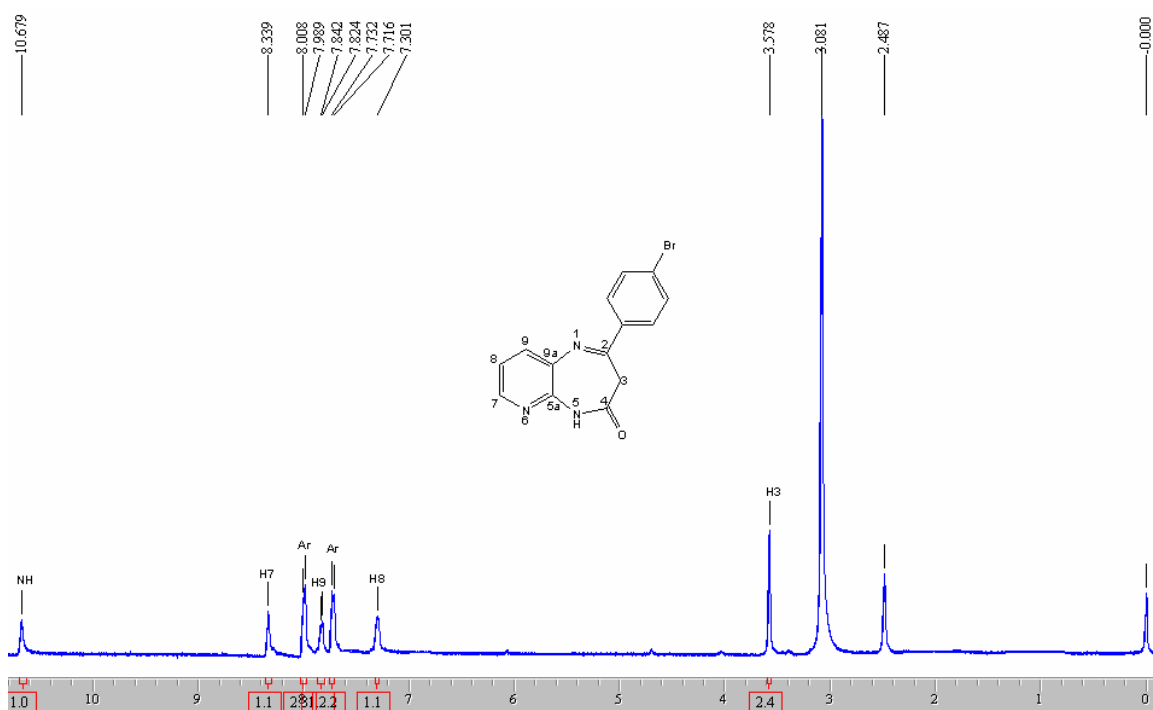


Figura 54: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(4-bromofenil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (9I) em DMSO_{d6}.

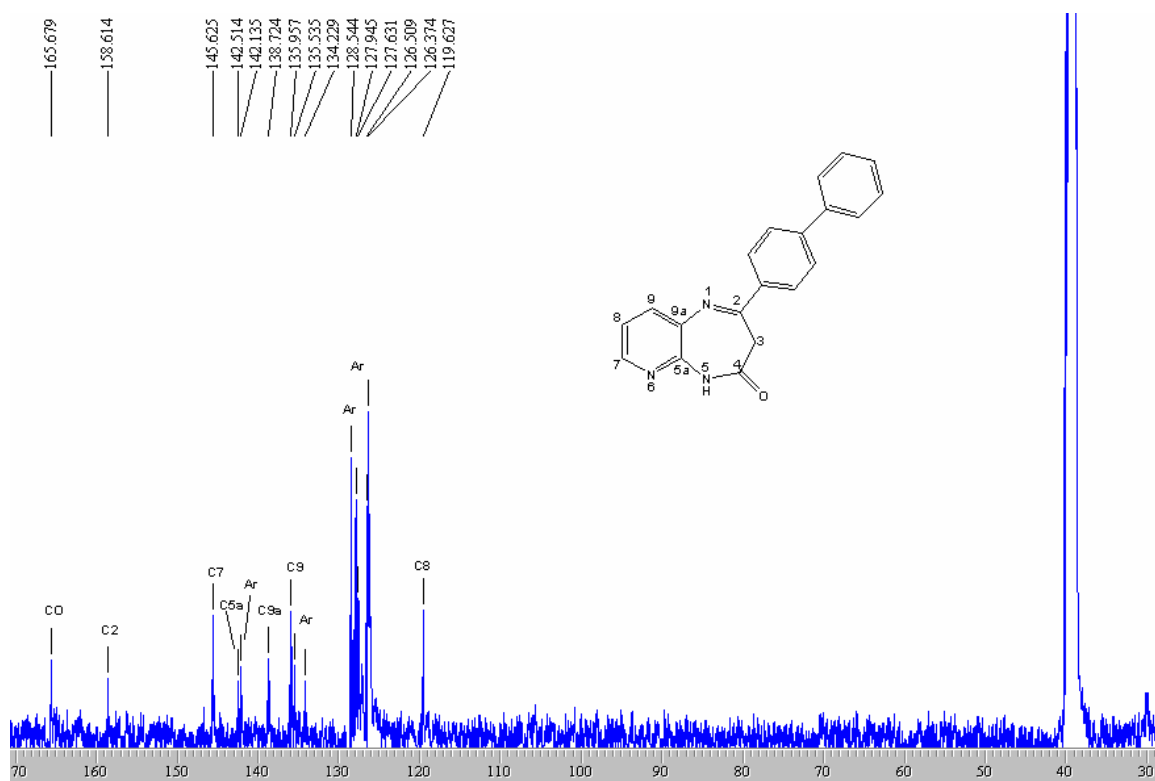
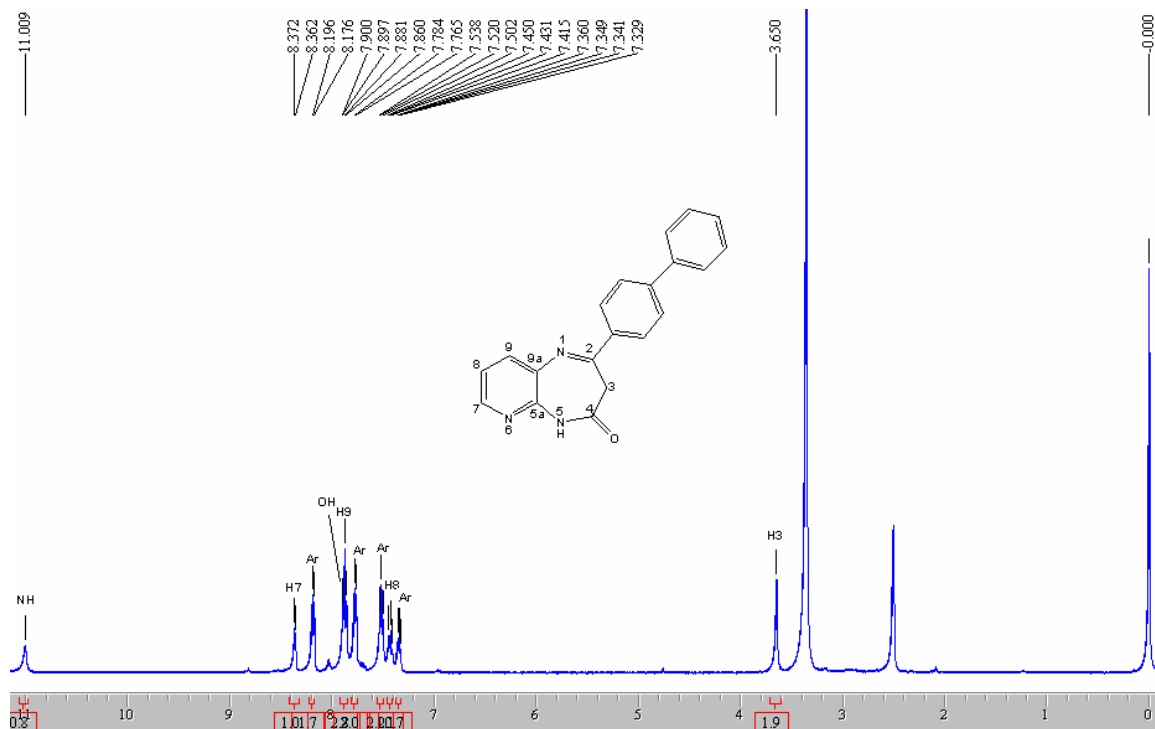


Figura 55: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(4,4'-bifenil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (**9m**) em DMSO_{d6} .

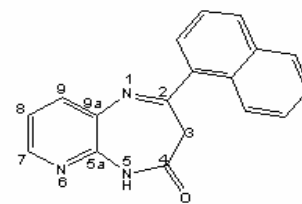
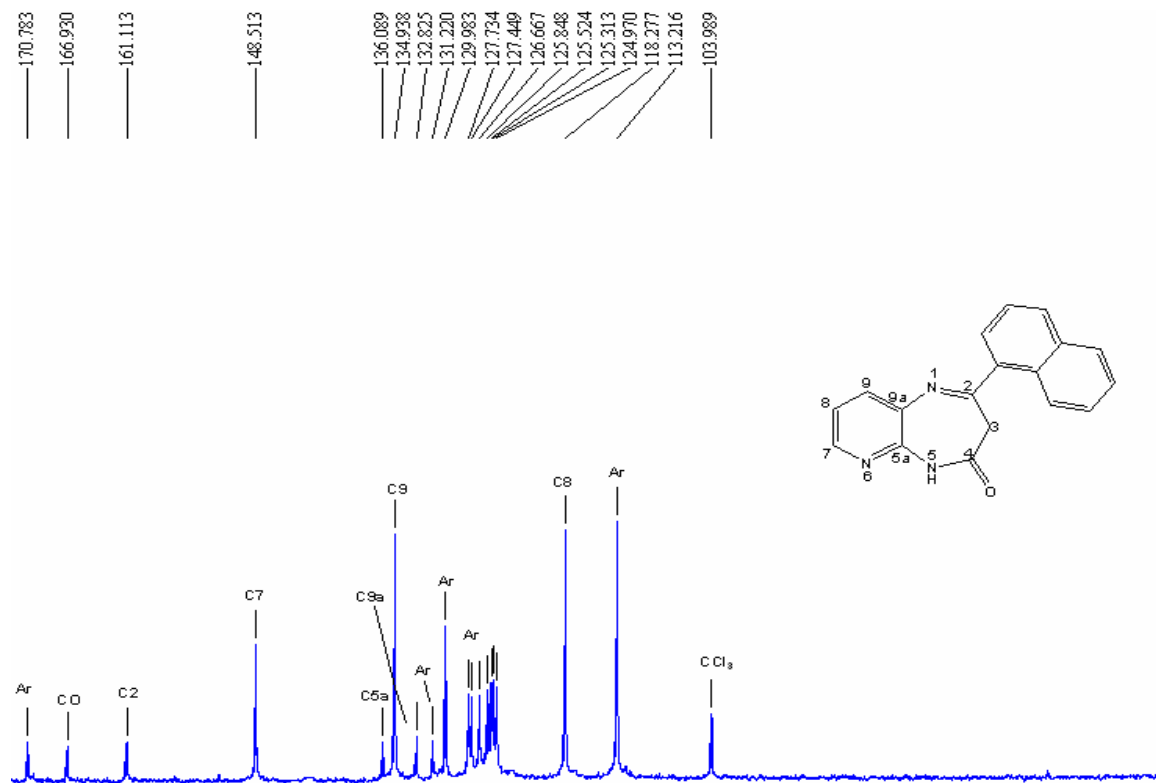
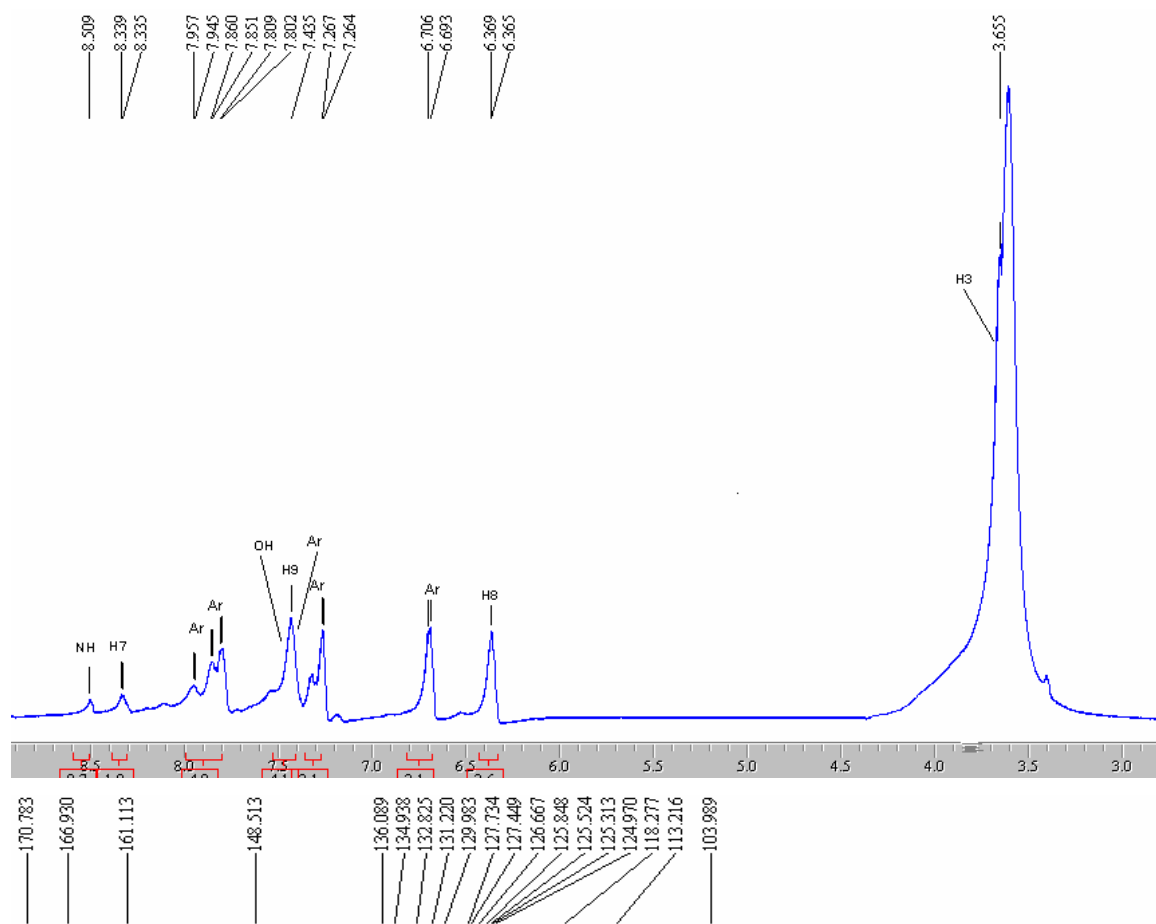


Figura 56: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(1-naftil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (**9n**) em DMSO_{d_6} .

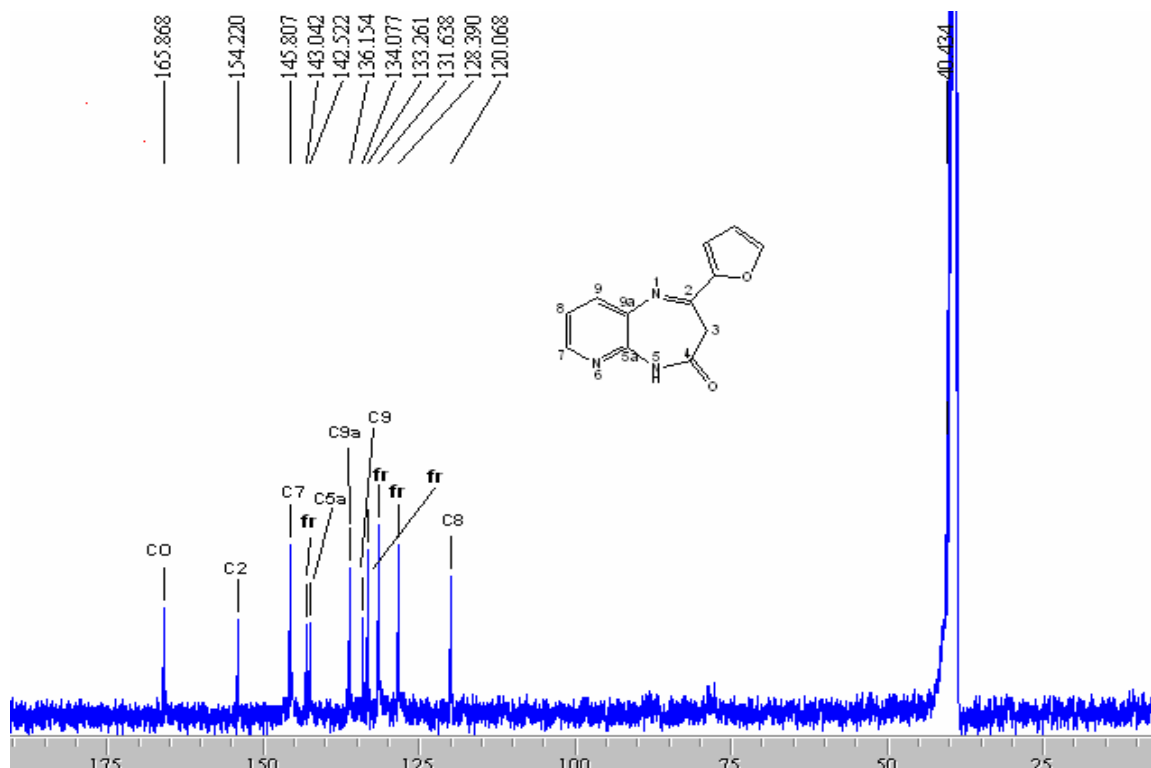
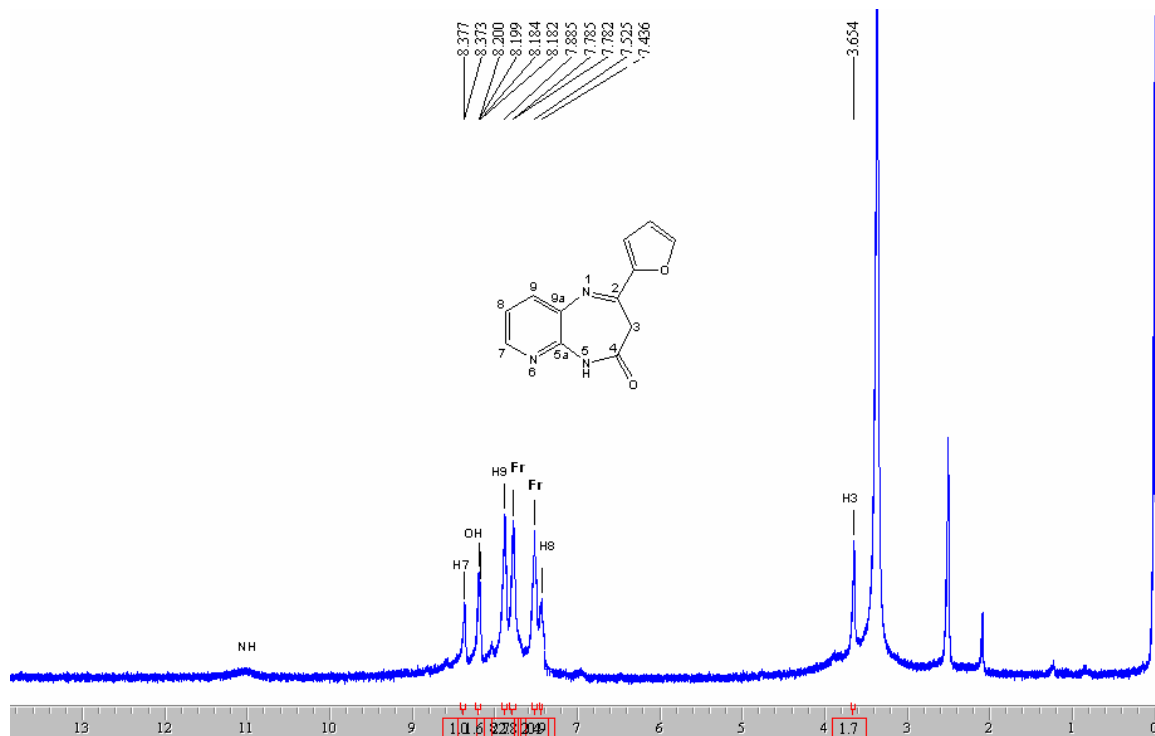


Figura 57: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(2-furil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (**9o**) em DMSO_{d6}.

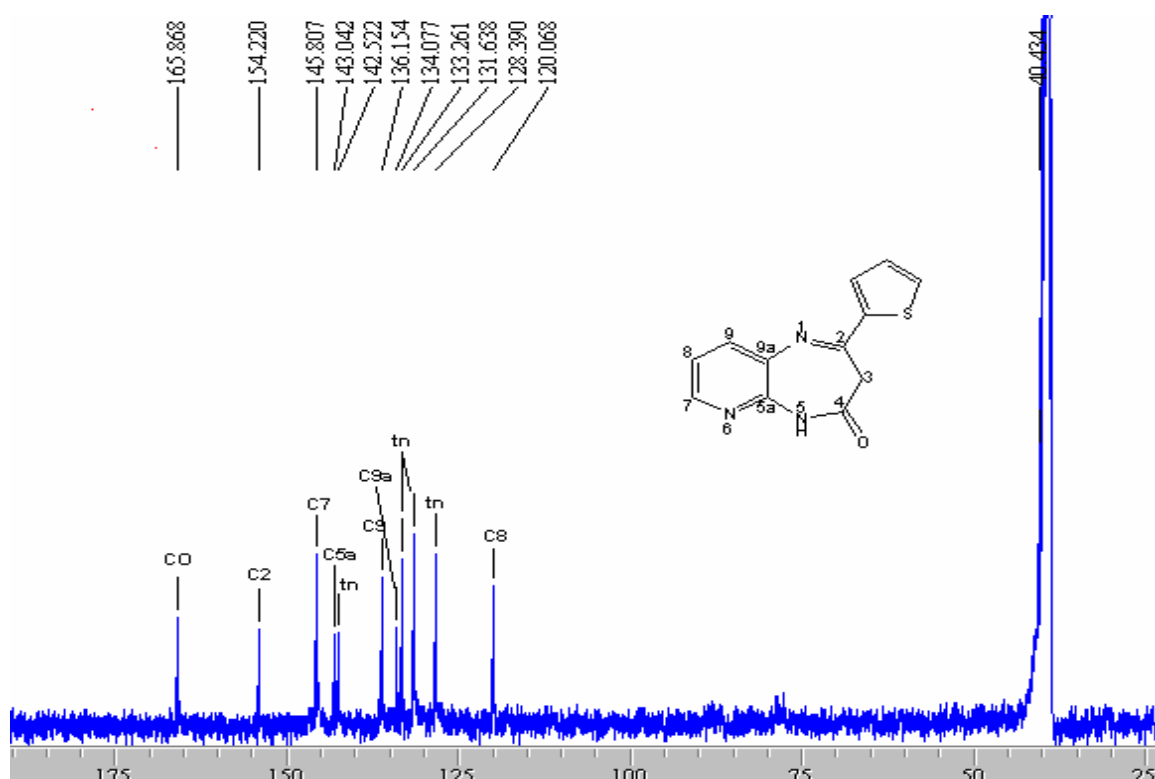
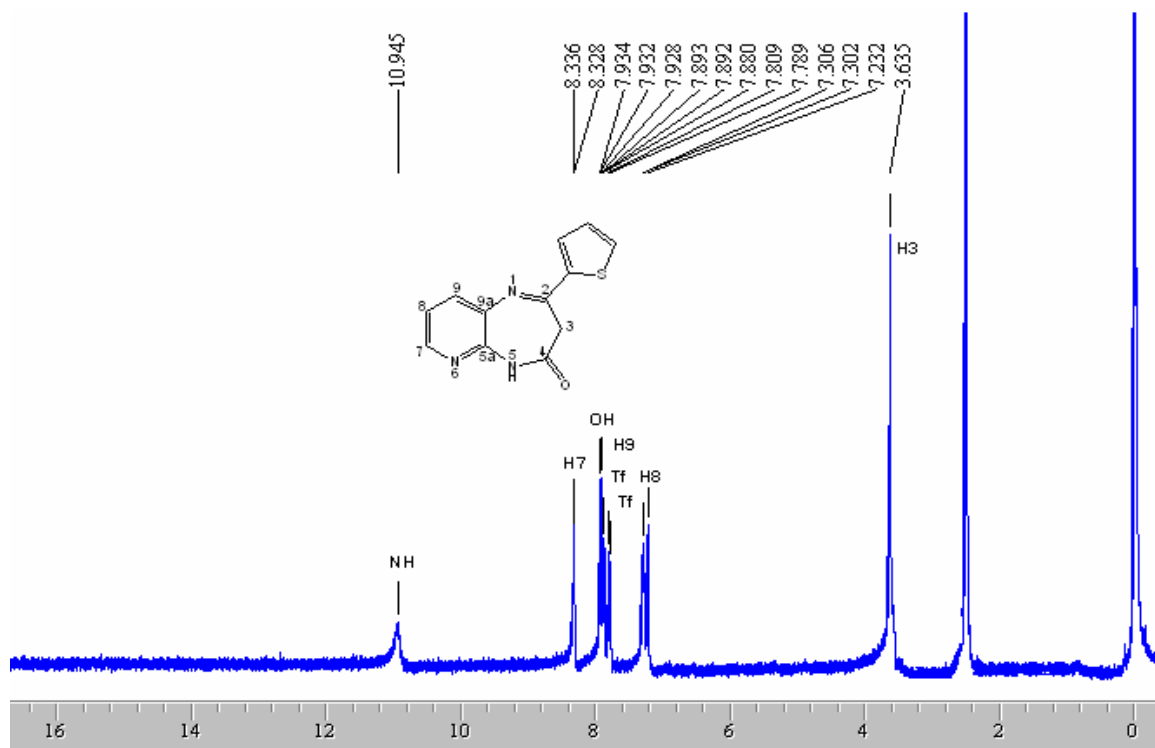


Figura 58: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do 2-(2-tienil)-3H-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4(5H)-ona (**9p**) em DMSO $_{d_6}$.

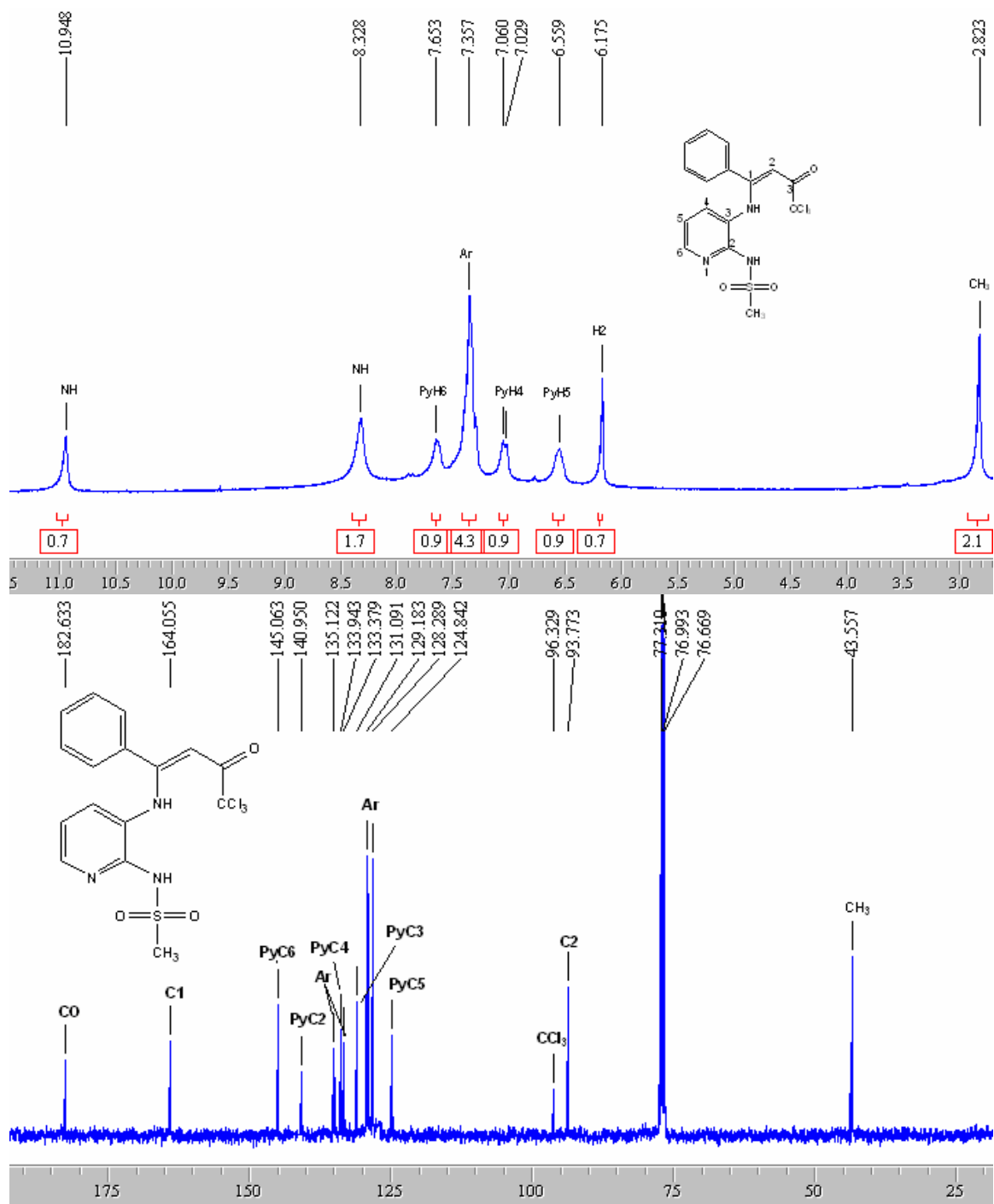


Figura 59: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do *N*³-[1-fenil-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-*N*²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (**8g**) em CDCl₃.

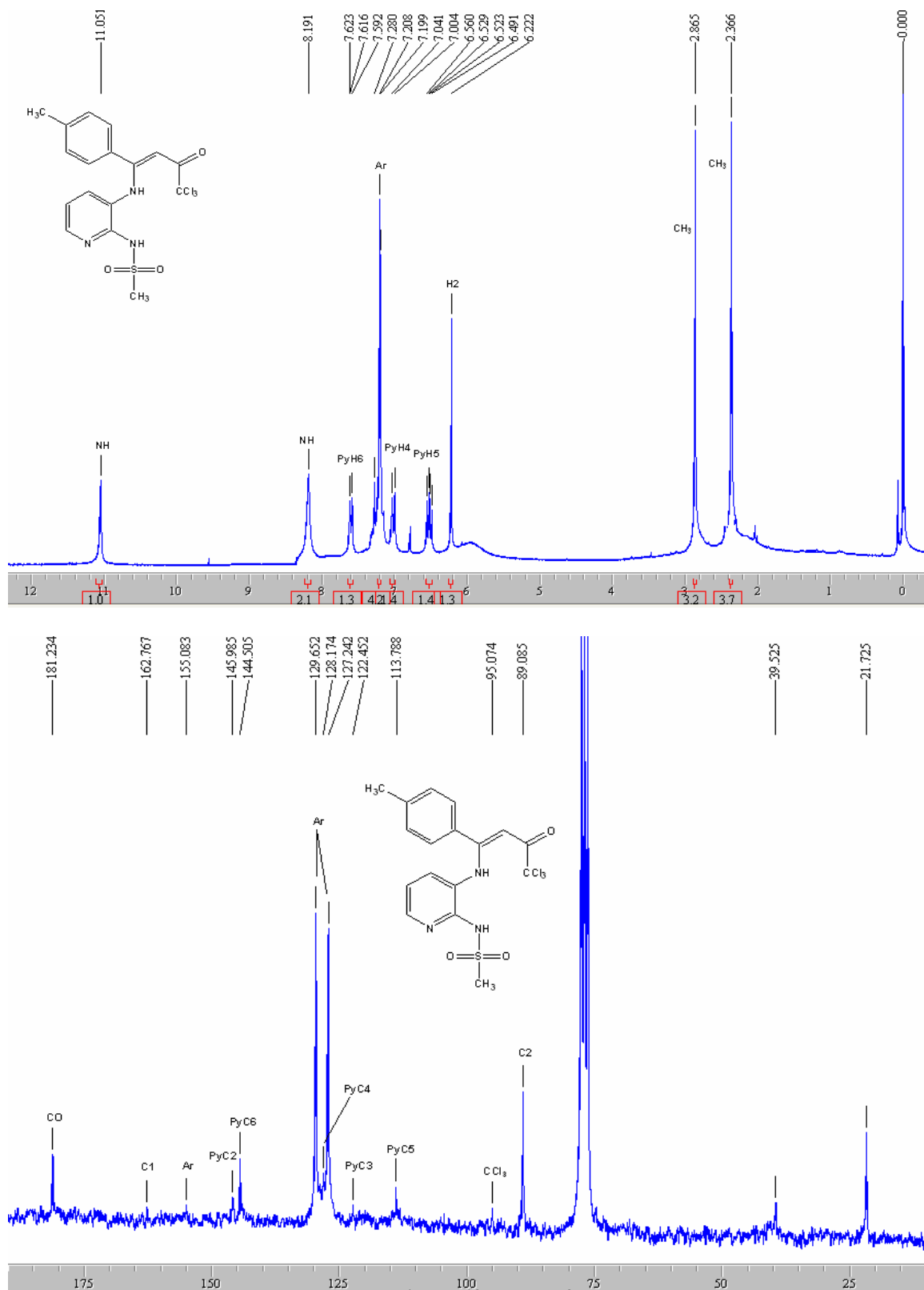


Figura 60: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(metilfenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (**8h**) em CDCl_3 .

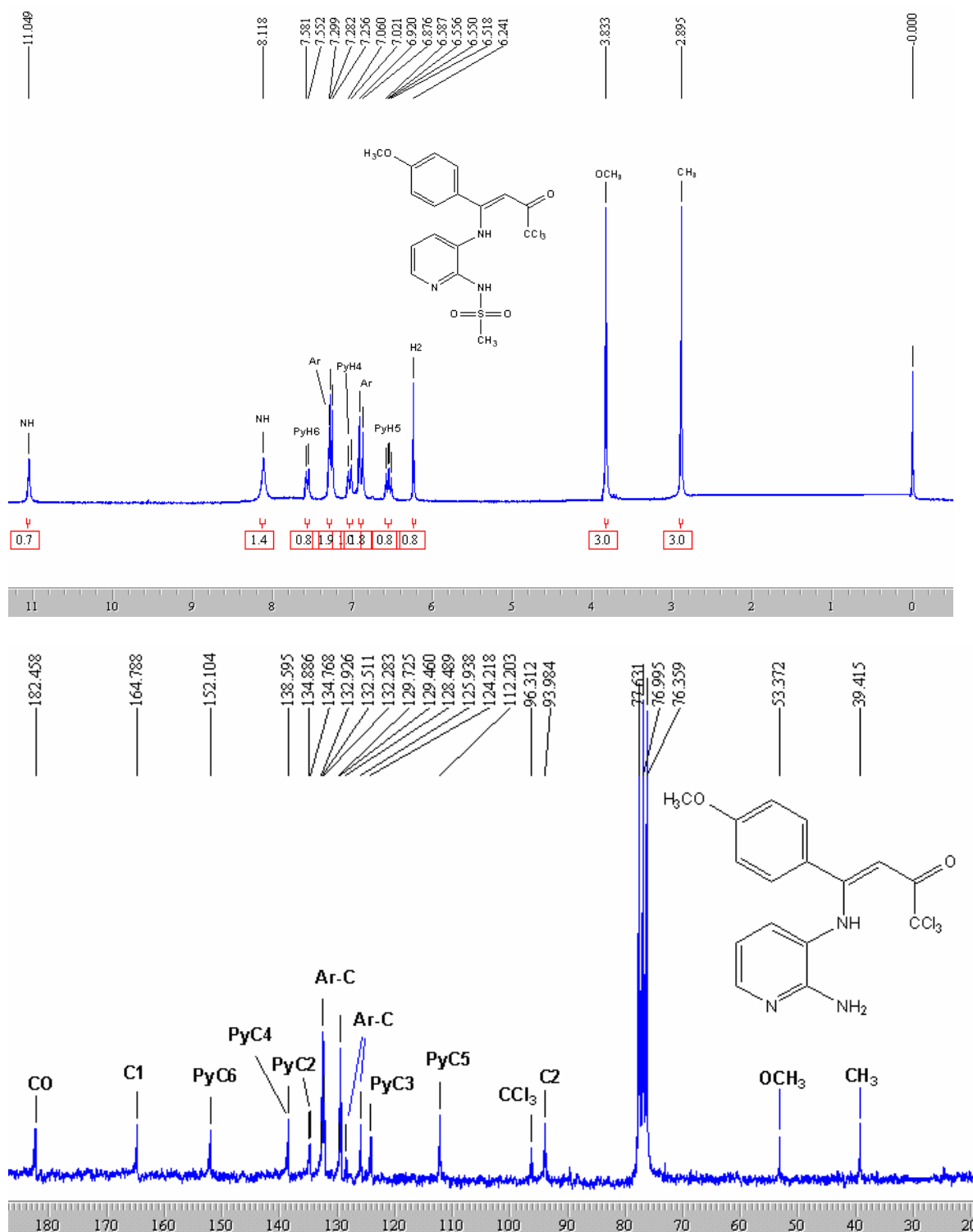


Figura 61: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do N^3 -[1-(metoxifenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]- N^2 -[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (**8i**) em CDCl_3 .

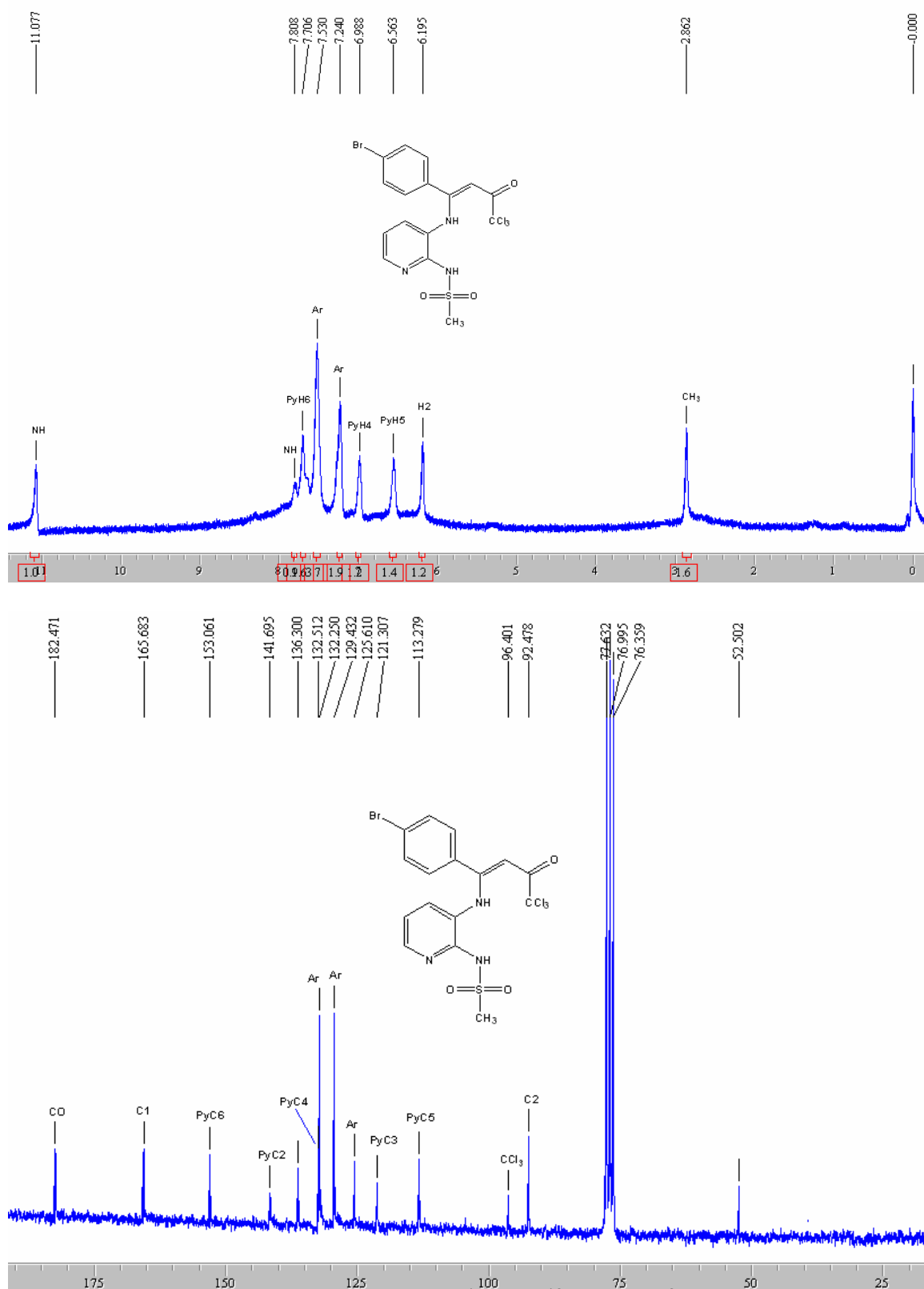


Figura 62: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do *N*³-[1-(bromofenil)-3-oxo-4,4,4-triclorobut-1-en-1-il]-*N*²-[sulfonil metano]-2,3-diaminopiridina (**81**) em DMSO_{d6}.

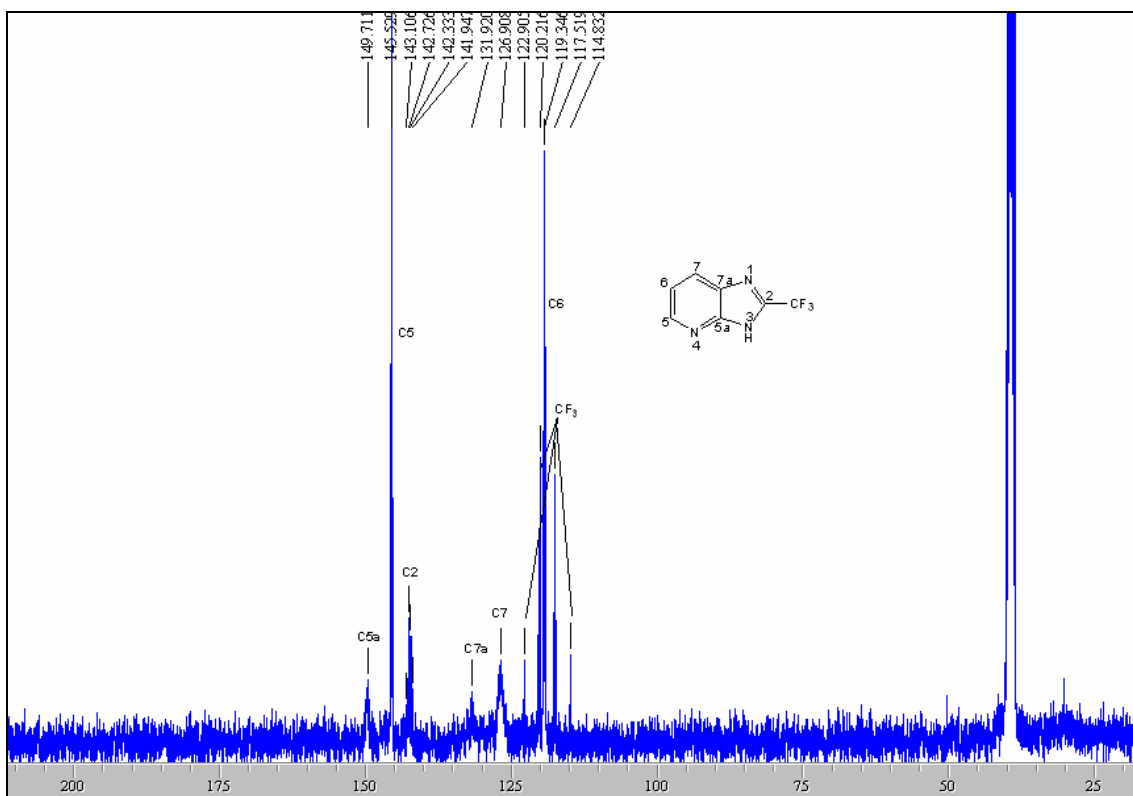
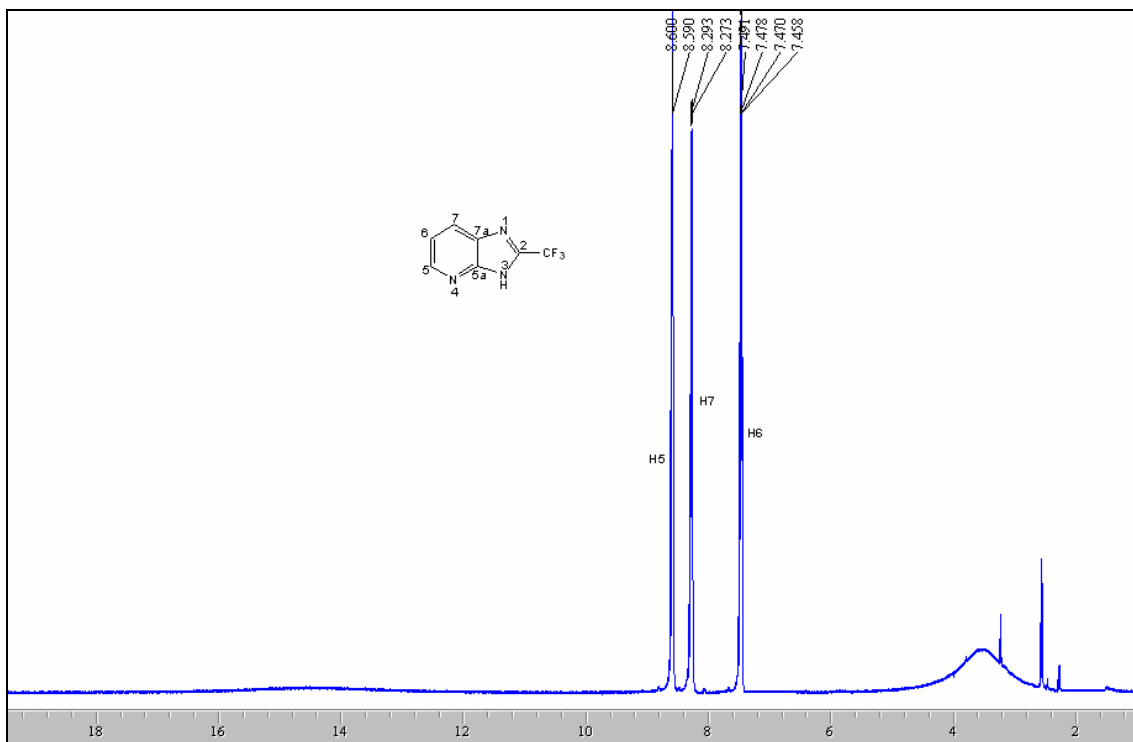


Figura 63: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C do 2-(trifluorometil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (10) em DMSO_{d6}.