

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

**SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO NÚCLEOS PIRIMI-
DÍNICOS DERIVADOS DE β -ENAMINODICETONAS**

VALQUIRIA PEREIRA DE ANDRADE

Santa Maria, RS, Brasil

2019

**SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO NÚCLEOS PIRIMIDÍNICOS
DERIVADOS DE β -ENAMINODICETONAS**

Por

Valquiria Pereira de Andrade

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química.

Orientador: Professor Dr. Nilo Zanatta

Santa Maria, RS, Brasil

2019

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

A comissão examinadora, abaixo assinada,
Aprova a Tese de Doutorado

**SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO NÚCLEOS PIRIMIDÍNICOS
DERIVADOS DE β -ENAMINODICETONAS**

elaborada por

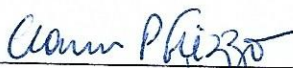
Valquiria Pereira de Andrade

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Nilo Zanatta (UFSM) (Presidente/Orientador)



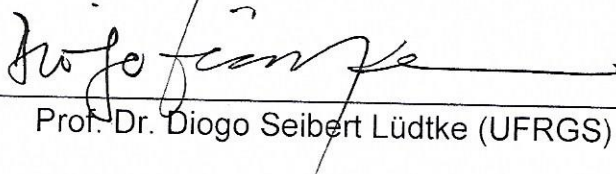
Prof^a. Dr^a. Clarissa Piccinin Frizzo (UFSM)



Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues (UFSM)



Prof. Dr. Leonardo Fantinel (UFN)



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke (UFRGS)

Santa Maria, 22 de março de 2019

A minha mãe Terezinha, que muitas vezes se doou e renunciou aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Quero dizer que essa conquista não é só minha, mas nossa. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que você sempre teve por mim.

Obrigada por tudo!

Ao Cassio meu namorado, melhor amigo e companheiro de todas as horas, pelo carinho, compreensão, amor e por sempre me apoiar em todas as minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Agradeço

A todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para elaboração deste trabalho.

Aos professores Hélio Bonacorso, Simone Amaral, Leonardo Fantinel e Oscar Rodrigues pela colaboração e participação no processo de qualificação desta tese.

Aos professores Leonardo Fantinel, Oscar Rodrigues, Clarissa P. Frizzo e Diogo S. Ludtke por aceitarem meu convite para compor a banca de avaliação dessa tese.

Ao meu orientador, Nilo Zanatta, pela orientação, paciência e apoio durante o desenvolvimento desse trabalho.

Aos funcionários da coordenação do Programa de Pós-Graduação em química, em especial ao Ademir e Valéria pela competência nos serviços prestados, por sempre estarem disponíveis para solucionar os nossos problemas com relação ao curso.

Agradeço aos colegas de laboratório, Adriano, Laura, Lucimara, Luíza, Paulo, Nicolas e Waleska pela amizade, coleguismo e momentos de descontração proporcionados. Agradeço em especial ao Mateus por estar sempre disposto a ajudar.

A minha mãe pelo apoio incondicional, sem você nada seria possível. Ao Cassio, meu namorado, que sempre fez tudo por mim, me apoiou, incentivou e sem ele não teria sido possível chegar até o fim, amo vocês.

Aos meus pequenos Zeus, Angie e Negão por todo amor e companhia durante a realização desse trabalho.

As entidades financiadoras CNPq, CAPES, FAPERGS, FATEC, pelos auxílios concedidos.

RESUMO

SÍNTESE DE COMPOSTOS CONTENDO NÚCLEOS PIRIMIDÍNICOS DERIVADOS DE β -ENAMINODICETONAS

Autor: Valquiria Pereira de Andrade

Orientador: Nilo Zanatta

Neste trabalho foi analisada a reatividade de β -enaminodicetonas substituídas $[\text{RC}(\text{O})\text{C}(\text{=CHNMe}_2)\text{C}(\text{O})\text{R}^1]$, (onde R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tien-2-ila e furan-2-il) e R¹(CF₃ e CO₂Et) frente a dinucleófilos como: sulfato de 2-metilisoureas, 3-amino-1*H*-(1,2,4)-triazóis 5-substituídos, e 2-aminobenzimidazol. As 5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas inéditas foram obtidas de forma altamente regiosseletiva a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminodicetonas com 3-amino-*triazóis* obtendo-se os produtos com bons rendimentos (72-90%). Em seguida, as β -enaminodicetonas foram ciclocondensadas com diferentes sulfatos de 2-metilisotiureias *N*-substituídos, de fórmula geral $[\text{R}^1\text{NHC}(\text{SMe})\text{NH}]_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ onde (R¹= Me, Et, Alil) em meio básico, utilizando como solvente clorofórmio, as pirimidinas trifluormetiladas foram obtidas com alta regiosseletividade, e bons rendimentos (81-95%). Nessa mesma reação quando se alterou o solvente para acetonitrila, ocorreu eliminação do grupo CF₃, obtendo-se, assim, as pirimidinas em bons rendimentos (65-87%). Diidrobenczo[4,5]imido[1,2-*a*]pirimidinas trifluormetiladas foram obtidas de forma seletiva, através da reação de β -enaminodicetonas e 2-aminobenzimidazol, resultando nos produtos esperados com bons rendimentos (87-98%), Para finalizar, Benzo[4,5]imido[1,2-*a*]pirimidinas carboxilatos foram obtidas com alto grau de pureza e rendimentos que variaram de 90 a 97%. Os heterociclos inéditos obtidos nesse trabalho foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e Carbono, RMN bidimensional HMBC, Espectrometria de Massas, Análise Elementar e Difractometria de Raio-X.

Palavras-chave: β -enaminodicetonas, ciclocondensação, triazolopirimidinas, pirimidinas.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF COMPOUNDS CONTAINING PYRIMIDINE SCAFFOLDS OBTAINED FROM β -ENAMINODYCETONES

Author: Valquiria Pereira de Andrade

Advisor: Nilo Zanatta

In this work the reactivity of β -enaminodiketones [RC(O)C(=CHNMe₂)C(O)R¹], (where R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, thien-2-yl and furan-2-yl) and R¹ (CF₃ and CO₂Et), was studied with dinucleophiles such as: *N*-substituted 2-methylisothiurea sulfates, 3-amino-1*H*-(1,2,4)-triazoles, and 2-aminobenzimidazole. The novel 5-trifluoromethyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidines were obtained in a highly regioselective manner from the cyclocondensation reaction between β -enaminodiketones and 3-amino-triazoles in good yields. (72-90%). Then, the β -enaminodiketones were cyclocondensed with different 2-methylisothiurea sulfates, with the general formula [R¹NHC(SMe)NH]₂.H₂SO₄ where (R¹ = Me, Et, Ally). The pyrimidines were obtained with high regioselectivity, and good yield (81-95%), when the reaction was performed in basic medium using chloroform as the solvent. In this same reaction when the solvent was changed to acetonitrile, the elimination of the CF₃ group occurred, thus obtaining the pyrimidinones in good yields (65-87%). Dihydrobenzo[4,5]imido[1,2-*a*]pyrimidines were selectively obtained through the reaction of β -enaminodiketones with 2-aminobenzimidazole, furnishing the expected products in good yields (87-98%). Finally, Benzo[4,5]imido [1,2-*a*]pyrimidines carboxylates were obtained in high purity and excellent yields (90 to 97%). The novel heterocycles obtained in this work were characterized by Hydrogen and Carbon Nuclear Magnetic Resonance, HMBC two-dimensional NMR, Mass Spectrometry, Elemental Analysis and X-ray Diffraction.

Key words: β -enaminodiketones, cyclocondensation, triazolopyrimidines, pyrimidines, dihydropyridines.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xxii
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 Síntese de β-enaminodicetonas	9
2.2 Síntese de heterociclos a partir de β-enaminodicetonas	10
2.3 Síntese Pirimidinas trifluormetil substituídas	13
2.3 Síntese de 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas trifluormetil substituídas	19
2.5 Síntese de Pirimido[1,2-a]benzimidazóis	23
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	28
3.1 Numerações dos átomos dos compostos	28
3.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados	29
3.2 Síntese de 1,1,1-trifluormetil-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona 3-substituídos (β-enaminodicetonas)	38
3.3 Síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 4a-j.	40
3.3.1 Identificação dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 4a-j	44
3.4 Síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 6a-j e 8a-j	50
3.4.1 Identificação dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-etiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 6a-j	53

3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4a–j , 6a–j e 8a–j	57
3.5 Síntese das 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3<i>H</i>)-onas 9–11	58
3.5.1 Identificação das 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onas 9–11	62
3.5.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 9–11	69
3.6 Síntese das 1,2,4-triazolo[1,5-<i>a</i>] pirimidinas 13a–g	69
3.6.1. Identificação dos compostos 13a–g	74
3.7 Síntese das 2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-<i>a</i>]pirimidin-6-il metanona 15	79
3.7.1 Identificação dos compostos 15	80
3.7.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 13a–g e 15	84
3.8 Síntese de 4-hidroxi-4-trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]pirimidin-3-il metanona substituídas 17a–j	86
3.8.1 Identificação dos compostos de 4-hidroxi-4-trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]-imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidin-3-il metanonas substituídas 17a–j	89
3.8.1.1 Análise de RMN ¹³ C { ¹ H} em estado sólido.....	90
3.8.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 17a–j	94
3.9 Síntese etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-<i>a</i>]pirimidina-2-carboxilato 18a–j	94
3.9.1 Identificação dos compostos de etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina-2-carboxilato 18a–j	98
3.9.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 18a–j	103
4 CONCLUSÕES	106
5 PARTE EXPERIMENTAL	109
5.1 Equipamentos	109
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	109
5.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM.....	109
5.1.3 Pontos de Fusão.....	110
5.1.4 Análise elementar.....	110

5.1.5 Difractometria de Raios-X	110
5.2 Reagentes e Solventes	111
5.3 Procedimentos Experimentais	111
5.3.1 Procedimento para a síntese de β -enaminodicetonas 1a-j	111
5.3.2 Procedimento para a síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4a-j, 6a-j e 8a-j	112
5.3.3 Procedimento para a síntese de 3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3 <i>H</i>)-onas 9-11	112
5.3.4 Procedimento para a obtenção dos compostos das séries 13a-g e 15	112
5.3.5 Síntese dos compostos das séries 17a-j e 18a-j	113
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136
ANEXO 1-ESPECTROS DE RMN E ¹³ C ¹ H DCOMPOSTOS SINTETIZADOS	142
ANEXO 2-ESPECTROS DE MASSAS DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.....	219
ANEXO 3- DADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X.....	238

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação das bases nitrogenadas.	1
Figura 2: Exemplos de pirimidinas com atividade biológica	2
Figura 3: Triazolopirimidinas com atividade biológica.	3
Figura 4: Compostos biologicamente ativos que apresentam o núcleo benzimidazol.	4
Figura 5: Centros eletrofílicos das β -enaminodicetonas.....	10
Figura 6: Estrutura da Trimetoprima.....	15
Figura 7: Triazolopirimidinas utilizadas como vasodilatadores.....	19
Figura 8: triazolopirimidinas ligantes receptores da adenosina humana A2a e A3...20	
Figura 9: Triazolopirimidinas-2-sulfonamidas com potencial biológico.	20
Figura 10: pirimido[1,2-a]benzimidazóis com atividade biológica.	23
Figura 11: Numeração dos compostos sintetizados.	28
Figura 12: Espectro de RMN de ^1H do composto 4c , em CDCl_3 a 400 MHz.....	45
Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4c , em CDCl_3 a 100 MHz.....	46
Figura 14: Espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto 4c em CDCl_3	47
Figura 15: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4c	49
Figura 16: ORTEP do composto 4b , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	50
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 6b , em CDCl_3 a 400 MHz.....	54
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6b , em CDCl_3 a 100 MHz.	55
Figura 19: ORTEP do composto 8c , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	57
Figura 20: Representação esquemática dos principais tipos de interações intermole- culares observadas para o C-F.	61
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 9d , a 400 MHz em CDCl_3	63
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9d , em CDCl_3 a 100 MHz.	64
Figura 23: Espectro de RMN HMBC do composto 9d em CDCl_3	65
Figura 24: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9d	67
Figura 25: ORTEP do composto 9a , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	68

Figura 26: ORTEP do composto 10c , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	68
Figura 27: ORTEP do composto 11j , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	68
Figura 28: Espectro de RMN ^1H da 7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, em DMSO-d ₆ , a 400MHz.....	71
Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C da 7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, em DMSO-d ₆ , a 100 MHz.....	71
Figura 30: ORTEP do composto 13e , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	74
Figura 31: ORTEP do composto 13g , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	74
Figura 32: Espectro de RMN de ^1H do composto 13a , em DMSO a 400 MHz.....	75
Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13a , em DMSO a 100 MHz.....	76
Figura 34: Espectro de RMN HMBC do composto 13a em DMSO.....	77
Figura 35: Espectro de massas (70 eV.) do composto 13a	78
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do composto 15a , em DMSO-d ₆ a 400 MHz....	81
Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 15a , em DMSO-d ₆ a 100 MHz...	82
Figura 38: Espectro de massas (EI-70 eV.) do composto 15a	83
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H do composto 15a , em DMSO-d ₆ a 400 MHz....	90
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C no estado sólido do composto 17a a 600 MHz.	91
Figura 41: ORTEP do composto 17a , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	92
Figura 42: ORTEP do composto 17b , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	93
Figura 43: ORTEP do composto 17c , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	93
Figura 44: ORTEP do composto 17d , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	93
Figura 45: ORTEP do composto 17e , com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.....	93
Figura 46: Espectro de ^1H do composto 18c , em DMSO-d ₆ , 400 MHz.....	98

Figura 47: Espectro de ^{13}C , do composto 18c em DMSO-d ₆ , 100 MHz.....	99
Figura 48: Espectro Bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C do composto 18c	100
Figura 49: Expansão do espectro bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C	100
Figura 50: Espectro DEPT 135 do composto 18c	101
Figura 51: Estruturas possíveis para as pirimido[1,2-a]benzimidazóis da série 18a	102
Figura 52: Espectro bidimensional-HMBC, do composto 18c , em DMSO-d ₆ , 600MHz.	102
Figura 53: Espectro de RMN ^1H do composto 4a a 400 MHz em CDCl_3	143
Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a a 100 MHz em CDCl_3	143
Figura 55: Espectro de RMN ^1H do composto 4b a 400 MHz em CDCl_3	144
Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b a 100 MHz em CDCl_3	144
Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto 4c a 400 MHz em CDCl_3	145
Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c a 100 MHz em CDCl_3	145
Figura 59: Espectro de RMN ^1H do composto 4d a 400 MHz em CDCl_3	146
Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d a 100 MHz em CDCl_3	146
Figura 61: Espectro de RMN ^1H do composto 4e a 400 MHz em CDCl_3	147
Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e a 100 MHz em CDCl_3	147
Figura 63: Espectro de RMN ^1H do composto 4f a 400 MHz em CDCl_3	148
Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f a 100 MHz em CDCl_3	148
Figura 65: Espectro de RMN ^1H do composto 4g a 400 MHz em CDCl_3	149
Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4g a 100 MHz em CDCl_3	149
Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto 4h a 400 MHz em CDCl_3	150
Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h a 100 MHz em CDCl_3	150
Figura 69: Espectro de RMN ^1H do composto 4i a 400 MHz em CDCl_3	151
Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4i a 100 MHz em CDCl_3	151
Figura 71: Espectro de RMN ^1H do composto 4j a 400 MHz em CDCl_3	152
Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4j a 100 MHz em CDCl_3	152
Figura 73: Espectro de HMBC para o composto 4c , em CDCl_3 a 151 MHz.	153
Figura 74: Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 400 MHz.....	154
Figura 75: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 100 MHz.	154
Figura 76: Espectro de RMN ^1H do composto 6b a 400 MHz em CDCl_3	155
Figura 77: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b a 100 MHz em CDCl_3	155

Figura 78: Espectro de RMN ^1H do composto 6c a 400 MHz em CDCl_3	156
Figura 79: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6c a 100 MHz em CDCl_3	156
Figura 80: Espectro de RMN ^1H do composto 6d a 400 MHz em CDCl_3	157
Figura 81: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6d a 100 MHz em CDCl_3	157
Figura 82: Espectro de RMN ^1H do composto 6e a 400 MHz em CDCl_3	158
Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6e a 100 MHz em CDCl_3	158
Figura 84: Espectro de RMN ^1H do composto 6f a 400 MHz em CDCl_3	159
Figura 85: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6f a 100 MHz em CDCl_3	159
Figura 86: Espectro de RMN ^1H do composto 6g a 400 MHz em CDCl_3	160
Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6g a 100 MHz em CDCl_3	160
Figura 88: Espectro de RMN ^1H do composto 6h a 400 MHz em CDCl_3	161
Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6h a 100 MHz em CDCl_3	161
Figura 90: Espectro de RMN ^1H do composto 6i a 400 MHz em CDCl_3	162
Figura 91: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6i a 100 MHz em CDCl_3	162
Figura 92: Espectro de RMN ^1H do composto 6j a 400 MHz em CDCl_3	163
Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6j a 100 MHz em CDCl_3	163
Figura 94: Espectro de RMN ^1H do composto 8a a 400 MHz em CDCl_3	164
Figura 95: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8a a 100 MHz em CDCl_3	164
Figura 96: Espectro de RMN ^1H do composto 8b a 400 MHz em CDCl_3	165
Figura 97: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8b a 100 MHz em CDCl_3	165
Figura 98: Espectro de RMN ^1H do composto 8c a 400 MHz em CDCl_3	166
Figura 99: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8c a 100 MHz em CDCl_3	166
Figura 100: Espectro de RMN ^1H do composto 8d a 400 MHz em CDCl_3	167
Figura 101: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8d a 100 MHz em CDCl_3	167
Figura 102: Espectro de RMN ^1H do composto 8e a 400 MHz em CDCl_3	168
Figura 103: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e a 400 MHz em CDCl_3	168
Figura 104: Espectro de RMN ^1H do composto 8f a 400 MHz em CDCl_3	169
Figura 105: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8f a 100 MHz em CDCl_3	169
Figura 106: Espectro de RMN ^1H do composto 8g a 400 MHz em CDCl_3	170
Figura 107: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8g a 100 MHz em CDCl_3	170
Figura 108: Espectro de RMN ^1H do composto 8h a 400 MHz em CDCl_3	171
Figura 109: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8h a 100 MHz em CDCl_3	171
Figura 110: Espectro de RMN ^1H do composto 8i a 400 MHz em CDCl_3	172

Figura 111: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8i a 100 MHz em CDCl_3	172
Figura 112: Espectro de RMN ^1H do composto 8j a 400 MHz em CDCl_3	173
Figura 113: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8j a 100 MHz em CDCl_3	173
Figura 114: Espectro de RMN ^1H do composto 9a a 400 MHz em CDCl_3	174
Figura 115: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a a 100 MHz em CDCl_3	174
Figura 116: Espectro de RMN ^1H do composto 9b a 400 MHz em CDCl_3	175
Figura 117: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b a 100 MHz em CDCl_3	175
Figura 118: Espectro de RMN ^1H do composto 9c a 400 MHz em CDCl_3	176
Figura 119: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c a 100 MHz em CDCl_3	176
Figura 120: Espectro de RMN ^1H do composto 9d a 400 MHz em CDCl_3	177
Figura 121: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d a 100 MHz em CDCl_3	177
Figura 122: Espectro de RMN ^1H do composto 9e a 400 MHz em CDCl_3	178
Figura 123: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e a 100 MHz em CDCl_3	178
Figura 124: Espectro de RMN ^1H do composto 9f a 400 MHz em CDCl_3	179
Figura 125: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f a 100 MHz em CDCl_3	179
Figura 126: Espectro de RMN ^1H do composto 9g a 400 MHz em CDCl_3	180
Figura 127: Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g a 100 MHz em CDCl_3	180
Figura 128: Espectro de HMBC para o composto 9d , em CDCl_3 a 151 MHz.	181
Figura 129: Espectro de RMN ^1H do composto 10a a 400 MHz em CDCl_3	182
Figura 130: Espectro de RMN ^{13}C do composto 10a a 100 MHz em CDCl_3	182
Figura 131: Espectro de RMN ^1H do composto 10c a 400 MHz em CDCl_3	183
Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c a 100 MHz em CDCl_3	183
Figura 133: Espectro de RMN ^1H do composto 10d a 400 MHz em CDCl_3	184
Figura 134: Espectro de RMN ^{13}C do composto 10d a 100 MHz em CDCl_3	184
Figura 135: Espectro de RMN ^1H do composto 10e a 400 MHz em CDCl_3	185
Figura 136: Espectro de RMN ^{13}C do composto 10e a 100 MHz em CDCl_3	185
Figura 137: Espectro de RMN ^1H do composto 11j a 400 MHz em CDCl_3	186
Figura 138: Espectro de RMN ^{13}C do composto 11j a 100 MHz em CDCl_3	186
Figura 139: Espectro de RMN ^1H do composto 13a a 400 MHz em DMSO-d_6	187
Figura 140: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13a a 100 MHz em DMSO-d_6	187
Figura 141: Espectro de RMN ^1H do composto 13b a 400 MHz em CDCl_3	188
Figura 142: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13b a 100 MHz em DMSO-d_6	188
Figura 143: Espectro de RMN ^1H do composto 13c a 400 MHz em CDCl_3	189

Figura 144: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13c a 100 MHz em DMSO-d ₆	189
Figura 145: Espectro de RMN ^1H do composto 13d a 400 MHz em DMSO-d ₆	190
Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13d a 100 MHz em DMSO-d ₆	190
Figura 147: Espectro de RMN ^1H do composto 13e a 400 MHz em DMSO-d ₆	191
Figura 148: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13e a 100 MHz em DMSO-d ₆	191
Figura 149: Espectro de RMN ^1H do composto 13f a 200 MHz em DMSO-d ₆	192
Figura 150: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13f a 100 MHz em DMSO-d ₆	192
Figura 151: Espectro de RMN ^1H do composto 13g a 400 MHz em DMSO.....	193
Figura 152: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13g a 100 MHz em DMSO-d ₆	193
Figura 153: Espectro de HMBC para o composto 13a , em DMSO-d ₆ a 151 MHz. ...	194
Figura 154: Espectro de RMN ^1H do composto 15a a 400 MHz em DMSO-d ₆	195
Figura 155: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15a a 100 MHz em DMSO-d ₆	195
Figura 156: Espectro de RMN ^1H do composto 15b a 400 MHz em DMSO-d ₆	196
Figura 157: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15b a 100 MHz em DMSO.	196
Figura 158: Espectro de RMN ^1H do composto 15c a 400 MHz em DMSO-d ₆	197
Figura 159: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15c a 100 MHz em DMSO-d ₆	197
Figura 160: Espectro de RMN ^1H do composto 15g a 400 MHz em DMSO-d ₆	198
Figura 161: Espectro de RMN ^{13}C do composto 15g a 100 MHz em DMSO-d ₆	198
Figura 162: Espectro de RMN ^1H do composto 17a a 400 MHz em DMSO-d ₆	199
Figura 163: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17a em estado sólido a 600 MHz.	199
Figura 164: Espectro de RMN ^1H do composto 17b a 400 MHz em DMSO-d ₆	200
Figura 165: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17b em estado sólido a 600 MHz.	200
Figura 166: Espectro de RMN ^1H do composto 17c a 400 MHz em DMSO-d ₆	201
Figura 167: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17c em estado sólido a 600 MHz.	201
Figura 168: Espectro de RMN ^1H do composto 17d a 400 MHz em DMSO-d ₆	202
Figura 169: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17d em estado sólido a 600 MHz.	202
Figura 170: Espectro de RMN ^1H do composto 17e a 400 MHz em DMSO-d ₆	203
Figura 171: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17e em estado sólido a 600 MHz.	203

Figura 172: Espectro de RMN ^1H do composto 17f a 400 MHz em DMSO-d ₆	204
Figura 173: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17f em estado sólido a 600 MHz.	204
Figura 174: Espectro de RMN ^1H do composto 17g a 400 MHz em DMSO-d ₆	205
Figura 175: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17g em estado sólido a 600 MHz.	205
Figura 176: Espectro de RMN ^1H do composto 17h a 400 MHz em DMSO-d ₆	206
Figura 177: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17h em estado sólido a 600 MHz.	206
Figura 178: Espectro de RMN ^1H do composto 17i a 400 MHz em DMSO-d ₆	207
Figura 179: Espectro de RMN ^1H do composto 17j a 400 MHz em DMSO-d ₆	208
Figura 180: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17j em estado sólido a 600 MHz.	208
Figura 181: Espectro de RMN ^1H do composto 18a a 400 MHz em DMSO-d ₆	209
Figura 182: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18a a 100 MHz em DMSO-d ₆	209
Figura 183: Espectro de RMN ^1H do composto 18b a 400 MHz em DMSO-d ₆	210
Figura 184: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18b a 100 MHz. em DMSO-d ₆	210
Figura 185: Espectro de RMN ^1H do composto 18c a 400 MHz em DMSO-d ₆	211
Figura 186: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18c a 100 MHz em DMSO-d ₆	211
Figura 187: Espectro de RMN ^1H do composto 18d a 400 MHz em DMSO-d ₆	212
Figura 188: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18d a 100 MHz em DMSO-d ₆	212
Figura 189: Espectro de RMN ^1H do composto 18e em DMSO a 400 MHz.	213
Figura 190: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18e a 100 MHz em DMSO-d ₆	213
Figura 191: Espectro de RMN ^1H do composto 18f a 400 MHz em DMSO-d ₆	214
Figura 192: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18f a 100 MHz em DMSO-d ₆	214
Figura 193: Espectro de RMN ^1H do composto 18g a 400 MHz em DMSO-d ₆	215
Figura 194: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18g a 100 MHz em DMSO-d ₆	215
Figura 195: Espectro de RMN ^1H do composto 18h a 400 MHz em DMSO-d ₆	216
Figura 196: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18g a 100 MHz em DMSO-d ₆	216
Figura 197: Espectro de RMN ^1H do composto 18i a 400 MHz em DMSO-d ₆	217
Figura 198: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18i a 100 MHz em DMSO-d ₆	217
Figura 199: Espectro de RMN ^1H do composto 18j a 400 MHz em DMSO-d ₆	218
Figura 200: Espectro de RMN ^{13}C do composto 18j a 100 MHz em DMSO-d ₆	218
Figura 201: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4a	220
Figura 202: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4b	220

Figura 203: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4c .	220
Figura 204: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4d .	221
Figura 205: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4e .	221
Figura 206: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4f .	221
Figura 207: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4g .	222
Figura 208: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4h .	222
Figura 209: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4i .	222
Figura 210: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4j .	223
Figura 211: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6a .	223
Figura 212: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6b .	223
Figura 213: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6c .	224
Figura 214: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6d .	224
Figura 215: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6e .	224
Figura 216: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6f .	225
Figura 217: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6g .	225
Figura 218: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6h .	225
Figura 219: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6i .	226
Figura 220: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6j .	226
Figura 221: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8a .	226
Figura 222: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8b .	227
Figura 223: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8c .	227
Figura 224: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8d .	227
Figura 225: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8e .	228
Figura 226: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8f .	228
Figura 227: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8g .	228
Figura 228: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8h .	229
Figura 229: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8i .	229
Figura 230: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8j .	229
Figura 231: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9a .	230
Figura 232: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9b .	230
Figura 233: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9c .	230
Figura 234: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9 .	231
Figura 235: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9e .	231

Figura 236: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9f .	231
Figura 237: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9g .	232
Figura 238: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10a .	232
Figura 239: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10c .	232
Figura 240: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10d .	233
Figura 241: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10e .	233
Figura 242: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 11j .	233
Figura 243: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13a .	234
Figura 244: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13b .	234
Figura 245: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13c .	234
Figura 246: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13d .	235
Figura 247: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13e .	235
Figura 248: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13f .	235
Figura 249: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13g .	236
Figura 250: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15a .	236
Figura 251: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15b .	236
Figura 252: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15c .	237
Figura 253: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15g .	237

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Nomenclatura dos Compostos Sintetizados	29
Tabela 2: Condições de Reação para a síntese de enamino-dicetonas tricloro substituídas	40
Tabela 3: Condições de Reação para a síntese do composto 4a	41
Tabela 4: Síntese das 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4a-j	43
Tabela 5: Características físicas dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 4a-j	44
Tabela 6: Principais deslocamentos químicos dos compostos 4a-j em ppm.	48
Tabela 7: Rendimentos e condições de reação utilizadas para a obtenção das pirimidinas 6a-j e 8a-j	51
Tabela 8: Características físicas dos compostos 6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 6a-j e 8a-j	52
Tabela 9: Principais deslocamentos químicos dos compostos 6a-j e 8a-j em ppm.	56
Tabela 10: Rendimentos e condições de reação para a síntese dos compostos 9a-j	58
Tabela 11: Rendimentos e condições de reação para a síntese dos compostos das séries 10 e 11	60
Tabela 12: Características físicas dos compostos 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3 <i>H</i>)-onas 9-11	62
Tabela 13: Principais deslocamentos químicos apresentados pelos compostos 9-11 em ppm.	66
Tabela 14: Otimização da síntese do composto 13a ou 13a'	70
Tabela 15: Condições de reação para obtenção dos compostos 13a-g	72
Tabela 16: Características físicas dos compostos 13a-g	73
Tabela 17: Principais deslocamentos químicos apresentados pelos compostos 13a-g em ppm.	77
Tabela 18: Condições de reação para a síntese dos compostos 15	79
Tabela 19: Características físicas dos compostos 15	80
Tabela 20: Deslocamentos químicos obtidos na obtenção dos compostos 15 em ppm.	82

Tabela 21: Condições de reação testadas para a síntese de tetrazolopirimidinas ...	85
Tabela 22: Condições testadas para a síntese de tiazolopirimidinas.....	86
Tabela 23: Otimização das Condições de Reação para síntese do composto 17a .	87
Tabela 24: Rendimentos obtidos para a formação dos compostos 17a–j .	88
Tabela 25: Características físicas dos compostos 4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metanona substituídas 17a–j	89
Tabela 26: Principais deslocamentos químicos dos compostos 17a–j em ppm.	92
Tabela 27: Otimização das etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidinas carboxilato 18a–j	95
Tabela 28: Rendimentos e condições de reação para a formação dos compostos 18a–j .	96
Tabela 29: Características físicas dos compostos etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18a–j .	97
Tabela 30: Principais deslocamentos químicos dos compostos 18a–j em ppm.	103
Tabela 31: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 4b	239
Tabela 32: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 8c	240
Tabela 33: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 9a	241
Tabela 34: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 10c	242
Tabela 35: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 11j	243
Tabela 36: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 13e	244
Tabela 37: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 13g	245
Tabela 38: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17a	246
Tabela 39: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17b	247

Tabela 40: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17c	
.....	248
Tabela 41: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17d	
.....	249
Tabela 42: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17e	
.....	250

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DMFDMA- Dimetil Formamida Dimetil Acetal

P.F- Ponto de Fusão

t.a- Temperatura ambiente

CCD- Cromatografia em Camada Delgada

CG-EM- Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas

eV- Elétron-Volt

ORTEP- Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program (Programa de plotagem das elipsoides térmicas Oak Ridge)

ppm- partes por milhão

J - Constante de acoplamento

M^+ - Íon molecular

s- simpleto

d- duplete

dd- duplete de duplete

t- tripleto

q- quarteto

m- multiplete

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Heterociclos representam, aproximadamente, metade dos compostos orgânicos conhecidos atualmente. A importância destes compostos é incontestável, não apenas pela abundância, mas também por possuírem uma gama de aplicações, principalmente no que tange ao uso dessas substâncias como produtos terapêuticos. Para a ciência aplicada, a química de heterociclos é uma fonte inesgotável de novos compostos, devido às inúmeras combinações de carbono, hidrogênio e heteroátomos que podem ser planejadas, disponibilizando compostos com as mais diversas propriedades físicas, químicas e estruturais.¹

Muitos desses compostos, como os derivados pirimidínicos, ocorrem na natureza e suas funções são de fundamental importância para os organismos vivos, pois atuam como componentes-chave em processos biológicos.

Podem ser citados como exemplos os derivados dos anéis purínicos e pirimidínicos, que são essenciais para a transmissão de todas as informações genéticas dos seres vivos, sendo ainda constituintes dos ácidos nucleicos ² (**Figura 1**).

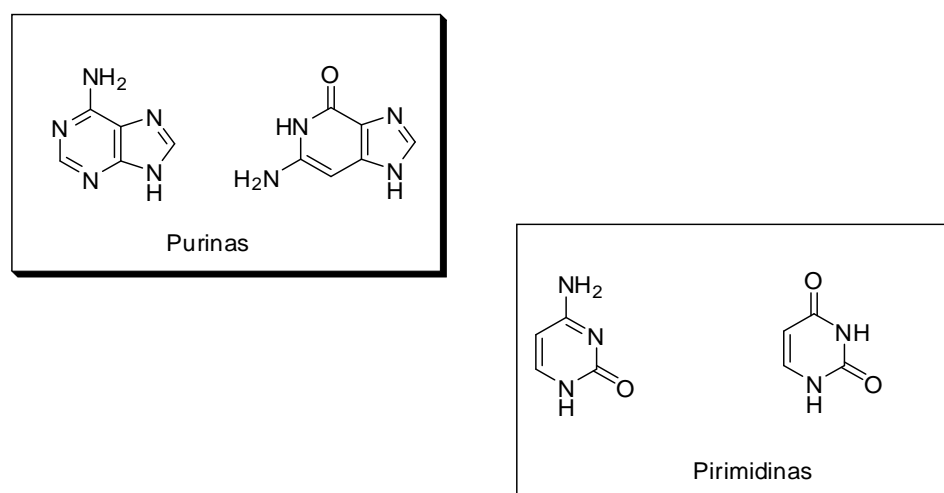


Figura 1: Representação das bases nitrogenadas.

¹ (a) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (c) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.

² (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot; Pipaud, A.; Chenaut, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105; (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737; (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M.; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1034.

Além disso, o núcleo pirimidínico encontra-se presente em substâncias utilizadas como sedativos, anticonvulsivantes, anestésicos, entre outros.³

Atualmente pirimidinas também estão sendo utilizadas na agricultura como inseticidas e fungicidas, dos quais podemos citar o Pirimetanil, Ferinzone e Pirimicarbo **Figura 2**.

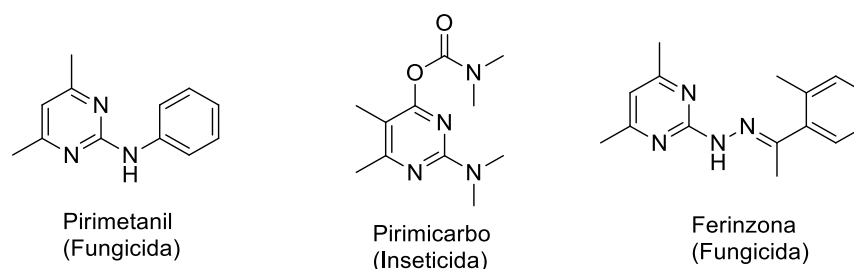


Figura 2: Exemplos de pirimidinas com atividade biológica

Entre os compostos nitrogenados mais versáteis encontram-se os triazóis, os quais apresentam grande potencial biológico com ação analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana e antialérgica.⁴ Os 3-amino-1,2,4-triazóis, quando fundidos a anéis heterocíclicos, particularmente, apresentam atividade antifúngica, antibacteriana,⁵ anti-convulsivante, antidepressiva.⁶ Na **Figura 3**, estão apresentadas algumas triazolopirimidinas com comprovada atividade biológica.

³ (a) Katritzky and Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1st ed. Nova York: Pergamon Press, **1984**, vol.6; (b) Acheson, R. M., *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**, 392; (c) Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 917; (d) Skulnik, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499; (e) Magnus, A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.

⁴ (a) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087. (b) Wadsworth, H. J.; Jenkins, S. M.; Orlek, B. S.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Brown, F.; Riley, G. J.; Graves, D.; Hawlins, J.; Naylor, C. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280. (c) Naito, Y.; Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019.

⁵ Yang, G-F.; Chen, Q.; Zhu, X-L.; Jiang, L-L.; Liu, Z-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.

⁶ Sarges, S.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L.A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240.

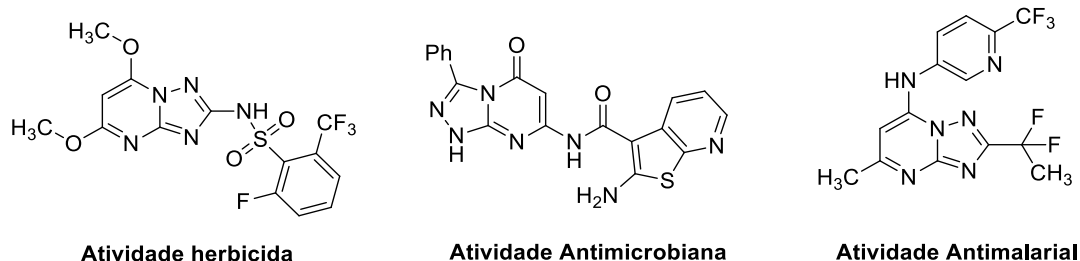


Figura 3: Triazolopirimidinas com atividade biológica.

Na agroquímica, as triazolopirimidinas-2-sulfonamidas são um dos mais importantes grupos de herbicidas responsáveis pela inibição da enzima acetohidroxiácido sintase (AHAS). Atualmente, pelo menos sete herbicidas 1,2,4-triazolopirimidinas-2-sulfonamidas são comercialmente disponíveis.⁷

Além disso, as triazolopirimidinas também são muito versáteis como ligantes em complexos, pois apresentam vários átomos de nitrogênio, com pares de elétrons disponíveis, que se ligam aos ácidos de Lewis, como os íons metálicos.

No que diz respeito às suas propriedades biológicas, estas moléculas bicíclicas e alguns de seus complexos metálicos têm se mostrado ativos contra diversas espécies, como *Leishmania spp.* e *Trypanosoma Cruzi*.⁸

Neste mesmo contexto pode-se destacar os heterociclos contendo o núcleo benzimidazol, que têm sido alvo de um grande número de pesquisas, pois são importantes precursores para a descoberta de novos medicamentos. As atividades biológicas desses compostos são variadas e entre as principais estão: anti-inflamatória, analgésica, anti-histamínico, antimicrobiana, antiviral, anti-hipertensiva, antiúlcera, antibacteriana, antifúngica, antitumoral^{9,10,11} (**Figura 4**). Estudos sugerem que essa ampla aplicabilidade está associada ao fato dessas moléculas apresentarem semelhança com as purinas, integrantes do DNA e RNA.

Os compostos heterocíclicos nitrogenados, como os derivados benzimidazóis, apresentam também um importante papel no desenvolvimento de agrotóxicos (fungicidas) e antiparasitários veterinários. Todas as sete posições do núcleo benzimidazol

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

⁸ Caballero, A. B. e col.; *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 770.

⁹ Bansal, Y.; Silakari, O.; *Bioorg Med Chem.* **2012**, *20*, 6208.

¹⁰ Barot, K.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; *Rev Med Chem*, **2013**, *13*.

¹¹ Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C.; *Eur J Med Chem*, **2014**, *76*, 494.

podem ser substituídas por diferentes radicais químicos, embora a maior parte dos compostos biologicamente ativos são os que apresentam os grupos funcionais nas posições 1, 2 e/ou 5 ou 6.¹²

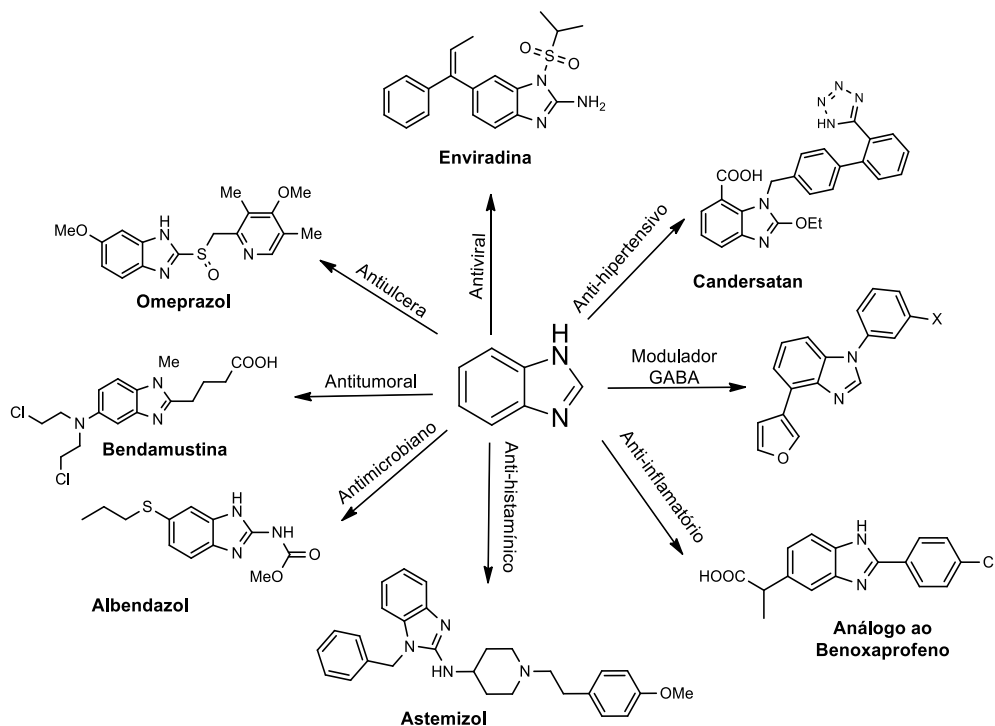


Figura 4: Compostos biologicamente ativos que apresentam o núcleo benzimidazol.

Considerando-se o fato de que a maioria dos fármacos disponíveis é de origem sintética, e na grande maioria, compostos por anéis heterocíclicos¹³ torna-se de fundamental importância, o desenvolvimento de novas metodologias para a síntese dessa classe de compostos, desde os mais simples aos mais complexos.

Entre as principais reações empregadas para a construção de compostos heterocíclicos destacam-se as reações de ciclocondensação, as quais possibilitam a obtenção de novas estruturas polifuncionalizadas.

A utilização de blocos precursores polifuncionalizados é um método bastante viável na obtenção de heterociclos funcionalizados devido a fácil aquisição dos materiais de partida e o uso de metodologias simplificadas.

¹² Yadav, G.; Ganguly, S.; *Eur J Med Chem*, **2015**, 97, 419.

¹³ Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; 1984, Eds.; Pergamon Press: New York, Vol. 6, pp 235-332. (b) Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1996, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, Vol. 1-8.

O Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) está, há mais três décadas, desenvolvendo rotas sintéticas para a obtenção de precursores de heterociclos halometilados.¹⁴ Os primeiros estudos visaram a otimização da reação de acilação comparando as acilações de enol éteres, acetais e enaminonas com acilantes halogenados para a obtenção de 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas. Desde então, estes precursores têm sido aplicados em reações com diferentes nucleófilos, mostrando uma regioquímica bem definida para a ciclização de compostos heterocíclicos.¹⁵

Considerando o grande número de trabalhos publicados, utilizando as 1,1,1-trialo-4-alcoxi-3-alquen-2-onas, torna-se necessária, a inserção de novos blocos precursores para síntese de compostos heterociclos.

As enaminonas surgem como uma alternativa viável do ponto de vista da química orgânica sintética, pois são reagentes versáteis devido a sua aplicação como 1,3 dieletrófilos (carbono carbonílico e carbono- β) e como nucleófilo (nitrogênio e/ou carbono- α). Assim, a reação desses compostos com eletrófilos, como, anidrido trifluoracético, pode levar a enaminonas C-aciladas (β -enaminodicetonas).^{16,17} As β -enaminodicetonas têm se mostrado como interessantes blocos precursores na síntese de heterociclos, uma vez que as reações com diferentes dinucleófilos tem mostrado uma

¹⁴ (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. J. *Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 739. (e) 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. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins M. A. P.; Sinhörin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.

¹⁵ (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1159 (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 23. (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 345. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1457 (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, *10*, 1505. (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1585.

(h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6669.

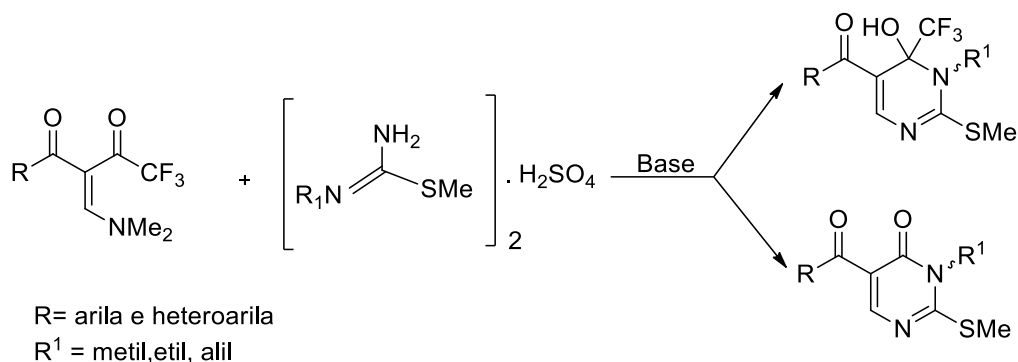
¹⁶(a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.

¹⁷ Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.

regioquímica bem definida na formação destes compostos. No entanto, esses materiais de partida são pouco explorados, e a maneira como esses polieletrófilos irão se portar frente a variados sistemas nucleofílicos ainda necessita de estudos, pois fatores importantes como a estrutura de eletrófilos e nucleófilos, bem como, as condições de reação empregadas são de grande importância, na obtenção do produto final.

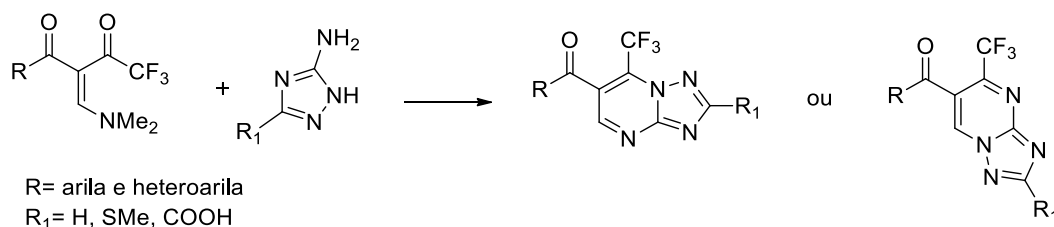
Tendo em vista a importância química e biológica dos compostos heterocíclicos nitrogenados citados no decorrer do texto, este trabalho tem como objetivos:

- i. Desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese regioseletiva de novas pirimidinas substituídas a partir da reação de ciclocondensação de uma série de β -enaminodicetonas trifluormetiladas com sulfato de metilisotiureia *N*-substituídas (**Esquema 1**).



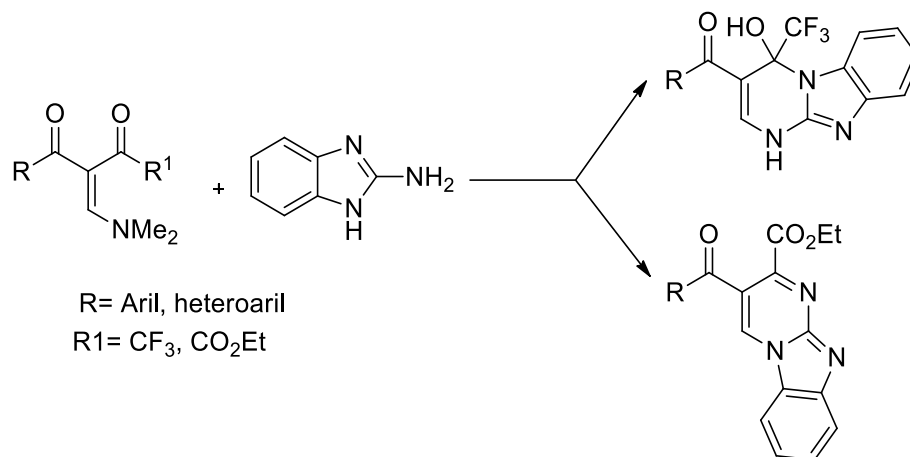
Esquema 1.

- ii. Sintetizar 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminocetonas trifluormetiladas e 1,2,4-triazóis. (**Esquema 2**):



Esquema 2.

iii. Sintetizar Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidinas 3,4-disubstituídas a partir da reação de ciclocondensação entre β -enaminocetonas e 2-aminobenzimidazol. (Esquema 3).



Esquema 3.

REVISÃO DA LITERATURA

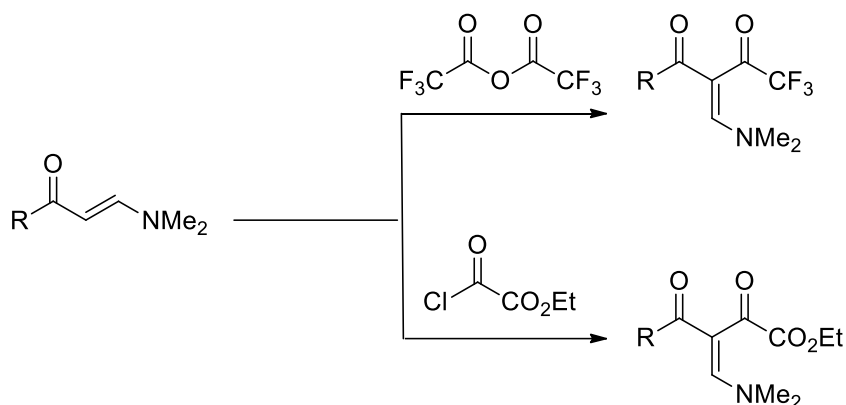
2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão bibliográfica apresentada tem por objetivo destacar os principais trabalhos desenvolvidos relacionados aos compostos apresentados nessa tese.

Primeiramente será apresentada uma breve revisão da síntese de β -enaminodietonas, utilizadas como material de partida para os produtos sintetizados nesse trabalho. Posteriormente serão evidenciados estudos envolvendo a síntese de heterociclos utilizando como blocos precursores as β -enaminodietonas, e por fim compostos que possuem anéis pirimidínicos em sua estrutura, semelhantes aos compostos produzidos neste trabalho.

2.1 Síntese de β -enaminodietonas

A síntese de β -enaminodietonas ocorre através da reação de acilação de β -enaminonas com anidrido trifluoracético ou cloreto de etil oxalila, na presença de piridina, em quantidades equimolares dos reagentes, utilizando diclorometano como solvente (**esquema 4**).



Condições Reacionais: piridina, CH_2Cl_2 , 25-40°C, 15h.

R = C_6H_5 , 4-Me- C_6H_4 , 4-OMe- C_6H_4 , 4-Cl- C_6H_4 ,

4-Br- C_6H_4 , 4-F- C_6H_4 , 4-I- C_6H_4 , 4-NO₂- C_6H_4 , tien-2-il, furil-2-il

Esquema 4.

Os compostos resultantes da C-acilação vêm atraindo cada vez mais o interesse dos químicos orgânicos sintéticos devido a sua diversidade,¹⁸ podendo ser utilizados como precursores na síntese de novos compostos heterocíclicos, como por exemplo, pirazóis,¹⁹ pirimidinas,²⁰ entre outros.

Esses precursores quando reagem com dinucleófilos podem levar a formação de uma mistura regioisomérica de compostos, pois apresentam três centros eletrofílicos, nos quais há possibilidades de reação. Embora as β -enaminodicetonas apresentem três centros eletrofílicos, nas reações de ciclocondensação observa-se que apenas dois centros eletrofílicos sofrem o ataque nucleofílico, o carbono- β e a carbonila que contém o grupo CF_3 ou o grupo carboxietila. Quando $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, (**Figura 5**), a regioquímica da reação é modificada à medida que o efeito eletro-retirador do substituinte R aumenta, podendo levar a uma mistura regioisomérica dos produtos.¹⁷

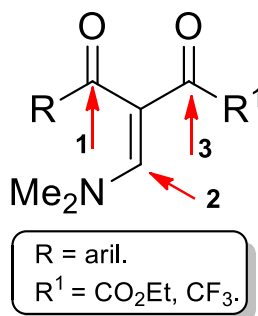


Figura 5: Centros eletrofílicos das β -enaminodicetonas.

2.2 Síntese de heterociclos a partir de β -enaminodicetonas

A reação de ciclocondensação entre β -enaminodicetonas e amidinas foi explorada por Rosa e colaboradores,²¹ a partir da síntese de cloridrato de benzamidina (**Esquema 5**) e cloridrato de 1H-1-pirazolil-carboxamidina (**Esquema 6**). A reação de β -enaminodicetonas com cloridrato de benzamidina promoveu a formação de uma

¹⁸ Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165

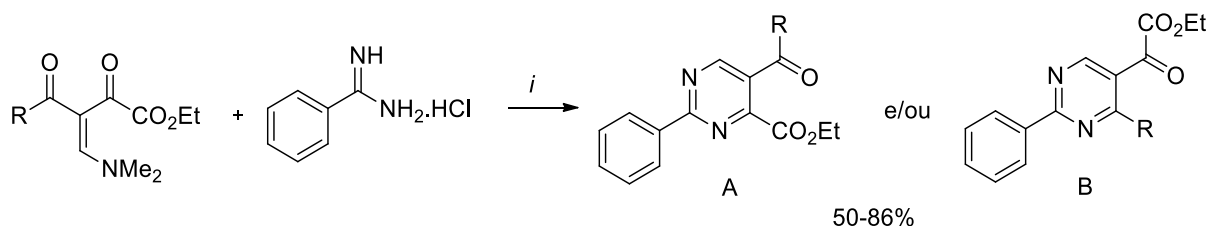
¹⁹ Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.

²⁰ (a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lèvy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand, C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santilana-Hayat, M.; Mirand, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.

²¹ Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, *22*, 3639.

mistura de compostos regioisoméricos em que, a proporção dos isômeros, pareceu ser governada por efeitos eletrônicos do substituinte das β -enaminodictonas.

As 4-carboxietilpirimidinas (regioisômero A) foram obtidas como produto majoritário da reação quando R apresentava grupamentos doadores de elétrons e 5-carboxietilpirimidinas (regioisômero B) foram obtidas como produto majoritário na presença de grupos retiradores de elétrons como substituintes nas β -enaminodictonas.

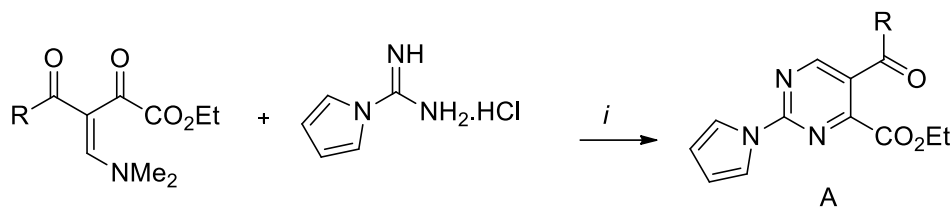


$i = K_2CO_3$, MeCN, refluxo, 1h.

R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, tien-2-ila, CF₃

Esquema 5.

Reações com cloridrato de 1H-1-pirazolil-carboxamida conduziu apenas às 4-carboxietilpirimidinas (regioisômero A), as quais foram obtidas em bons rendimentos, não se observando uma influência significativa dos substituintes R presentes nas β -enaminodictonas (**Esquema 6**).



$i = K_2CO_3$, MeCN, refluxo, 2-6h.

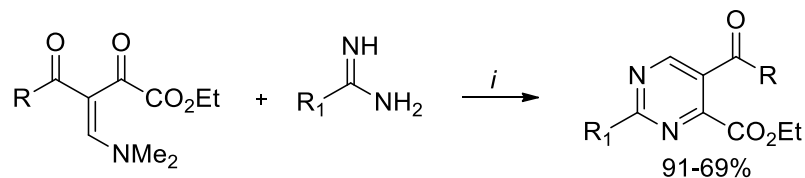
R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-Br-C₆H₄, tien-2-ila, CF₃

Esquema 6.

Em 2014 Vargas ²² apresentou um trabalho avaliando a reatividade de β -enaminodictonas, frente à dinucleófilos como amidinas. As pirimidinas foram obtidas de

²² Vargas, P. S.; Reações de β -enaminodictonas com NCN dinucleófilos: obtenção de pirimidinas e sistemas heterocíclicos fundidos.; Tese de Doutorado, UFSM, 2014.

maneira regioseletiva através da reação de ciclocondensação das β -enaminodice-tonas com cloreto de benziltioureia e sulfato de 2-metilisotioureia. (**Esquema 7**).



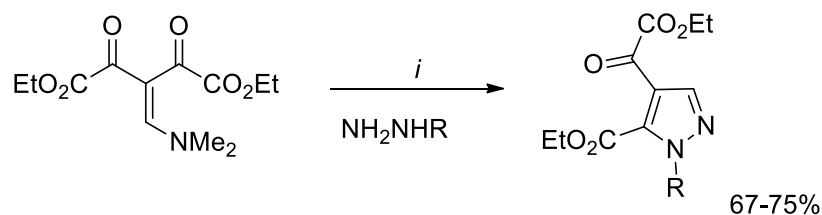
$i = K_2CO_3, MeCN, 80^\circ C, 1h$

$R = C_6H_5, 4-Me-C_6H_4, 4-OMe-C_6H_4, 4-F-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-NO_2-C_6H_4, tien-2-il$

$R_1 = SMe, SBn$

Esquema 7.

Recentemente Rosa e colaboradores ^{23, 24} desenvolveram novas β -enaminodice-tonas simétricas, as quais foram utilizadas para formação de pirazóis de forma regi-osseletiva, gerando os produtos desejados em bons rendimentos. (**Esquema 8**).



$i = EtOH, t.a, 30 mim$

$R = H, C_6H_5, 4-ClC_6H_4$

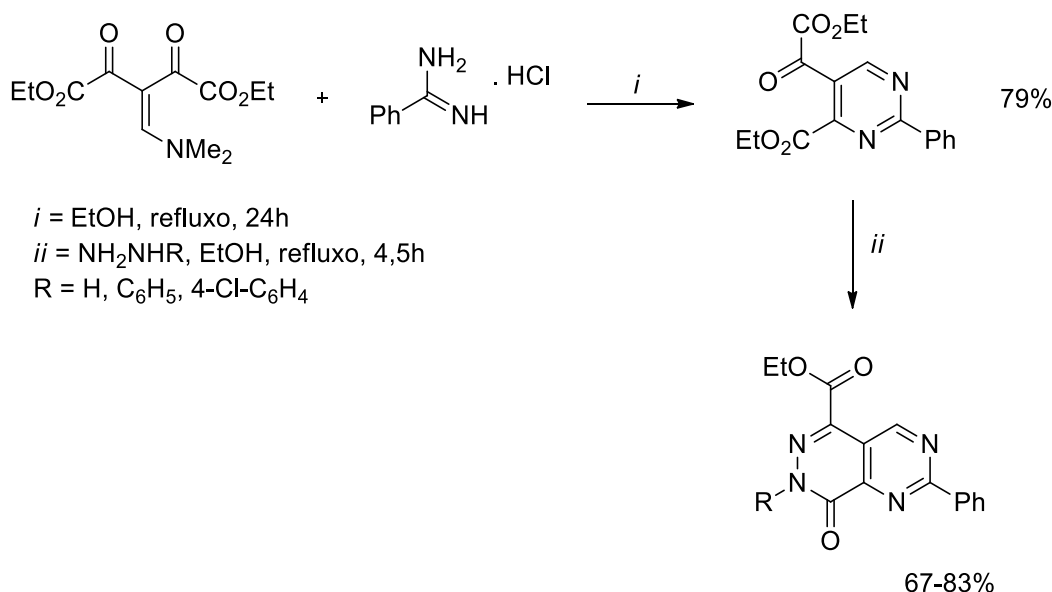
Esquema 8.

No mesmo ano Rosa e colaboradores ²⁵ relataram a síntese de pirimidinas para posterior reação de ciclocondensação com hidrazinas substituídas de forma regiose-letiva. (**Esquema 9**)

²³ Rosa, F. A.; Silva, M. J. V.; da Silva, R. G. M.; Melo, U. Z.; Gonçalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Pontes, R. M.; Basso, E. A.; Gauze, G. H. *RSC Adv.*, **2016**, 6, 290.

²⁴ Rosa, F. A.; Jacomini, A. P.; Silva, M. J. V.; da Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Volpato, H.; Basso, E. A.; Fávero, R. P.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 124, 340.

²⁵ Rosa, F. A.; Gonçalves, D. S.; Silva, M. J. V.; Souza, T. F.; Jacomini, A. P.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Moura, S. *Synthesis*, **2016**, 48, 3042.



Esquema 9.

2.3 Síntese Pirimidinas trifluormetil substituídas

As pirimidinas são heterociclos de seis membros, contendo em sua estrutura quatro átomos de carbono e dois de nitrogênio na posição 1,3 do anel. São encontradas em produtos naturais e compostos biologicamente relevantes, utilizadas como antitumorais,²⁶ antimicrobianos,²⁷ antivirais²⁸ e herbicidas.²⁹

Pirimidinas também são consideradas ligantes importantes para a obtenção de novos complexos.³⁰

²⁶ (a) Anchoori, R. K.; Kortenhorst, M. S. Q.; Hidalgo, M.; Sarkar, T.; Hallur, G.; Bai, R.; Van Diest, P. J.; Hamel, E.; Khan, S. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5953. (b) Kuo, G.; Prouty, C.; Wang, A.; Emanuel, S.; DeAngelis, A.; Zhang, Y.; Song, F.; Beall, L.; Connolly, P. J.; Karnachi, P.; Chen, X.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Murray, W. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4892.

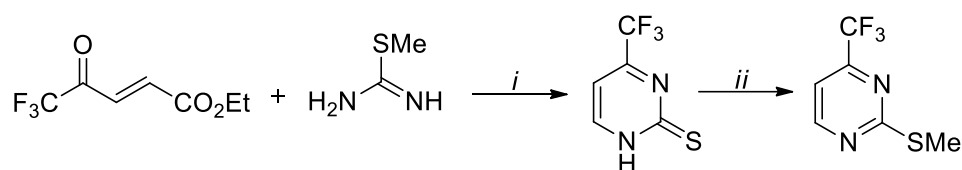
²⁷ (a) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090. (b) Wachter, G. A.; Davis, M. C.; Martin, A. R.; Franzblau, S. G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2436. (c) Tucker, J. A.; Allwine, D. A.; Grega, K. C.; Barbachyn, M. R.; Klock, J. L.; Adamski, J. L.; Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Conradi, R. A.; Burton, P. S.; Jensen, R. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3727.

²⁸ (a) Kim, Y.; Hackett, J. C.; Brueggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4032. (b) Skerlj, R. T.; Zhou, Y.; Wilson, T.; Bridger, G. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1407.

²⁹ (a) Ren, Q.; Mo, W.; Gao, L.; He, H.; Gu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 171. (b) Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Huang, Q.; Zhang, R.; Guan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 125.

³⁰ (a) Anderson, T. J.; Jones, G. D.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100. (b) Tsuboyama, A.; Iwawaki, H.; Furugori, M.; Mukaide, T.; Kamatani, J.; Igawa, S.; Moriyama, T.; Miura, S.; Takiguchi, T.; Okada, S.; Hoshino, M.; Ueno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12971.

Gerus e colaboradores³¹ demonstraram a síntese de 4-trifluormetil-2-metiltiopirimidinas utilizando como blocos precursores as 4-alcovinil trifluormetil cetonas (**Esquema 10**). A obtenção deste composto foi realizada em duas etapas onde, primeiramente realizaram reações de ciclocondensação entre a 1,1,1-trifluormetil-4-etoxibut-3-en-2-ona com tioureia, obtendo como intermediários as 4-trifluormetil-2-tiopirimidinas, as quais foram, na etapa seguinte, metiladas com diazometano para fornecer as 2-metiltiopirimidinas.

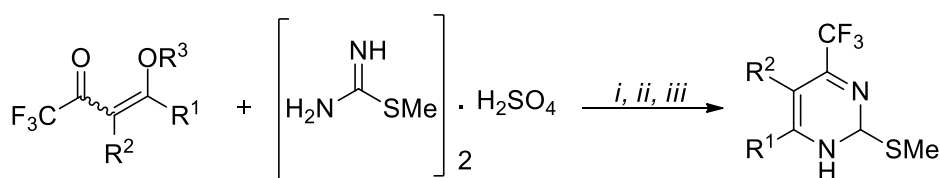


i = HCl, EtOH, 20°C, 2 dias.

ii = diazometano, éter etílico, 0-22°C, 10h.

Esquema 10.

A síntese de 4-trifluormetil-2-metiltiopirimidinas foi descrita por Zanatta e colaboradores,³² através da reação de ciclocondensação de diferentes 4-alcovinil trifluormetil cetonas com sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia. (**Esquema 11**).



i = H₂O, Py, 18-36h.

ii = MeOH, H₂O, Py, 24-79h.

iii = MeOH, HCl, Py, 24h.

R¹ = H, Me

R²/R³ = H/-(Et), H/Me, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-

34-94%

Esquema 11.

³¹ Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1991**, 398.

³² Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 735.

Mirand e colaboradores ³³ relataram a síntese de 4-trifluorometil-2-amino-pirimidinas análogas a trimetoprima (**Figura 6**) (antibiótico usado no tratamento de infecções) a partir da reação de ciclocondensação entre guanidinas e β-enamino cetonas trifluorometiladas. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, em um tempo reacional de 20 horas. (**Esquema 12**).

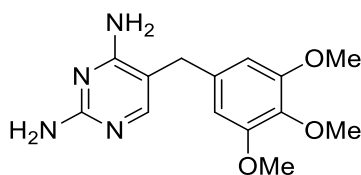
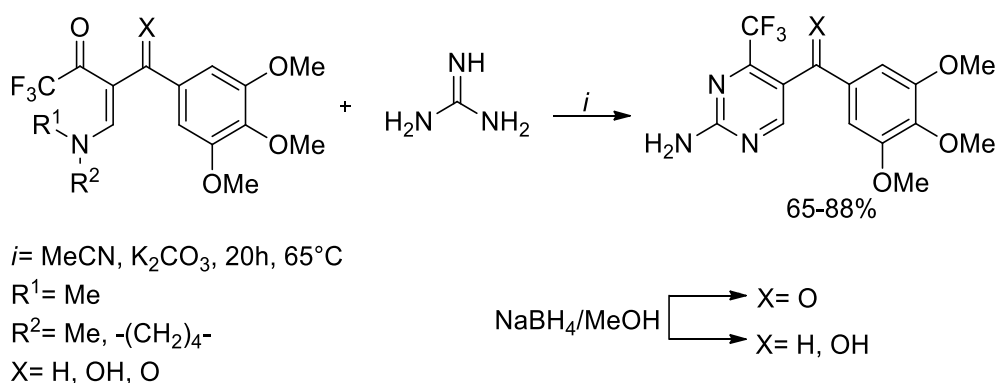


Figura 6: Estrutura da Trimetoprima.

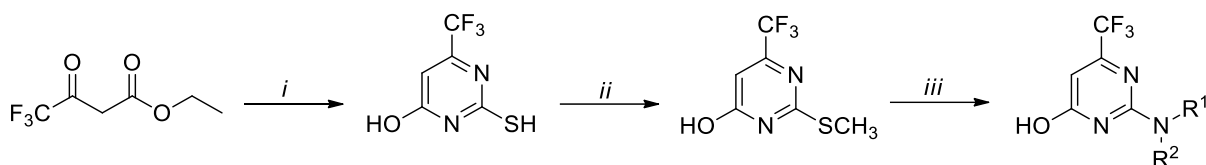


Esquema 12.

Ringom e colaboradores ³⁴ desenvolveram uma metodologia para obtenção de 2-aminopirimidinas trifluorometiladas (uma nova classe de inibidores seletivos da proteína A-FABP em seres humanos), em três etapas reacionais. Primeiramente os autores realizaram a reação de ciclização entre o 4,4,4-trifluor-3-oxobutanoato de etila e tioureia, produzindo uma 2-tiopirimidina. Esta foi posteriormente alquilada, empregando iodeto de metila, e reagida com algumas aminas para formar as 2-aminopirimidinas trifluorometiladas. (**Esquema 13**).

³³ Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayate, M.; Miranda, C. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 9233.

³⁴ Ringom, R.; Axen, E.; Uppenberg, J.; Lundback, T.; Rondahl, L.; Barf, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4449.



i = Tioureia, NaOMe, MeOH, refluxo, 18h.

ii = MeI, THF, 25°C, 3h.

iii = NHR¹R² (3 equiv), 130°C, 18h.

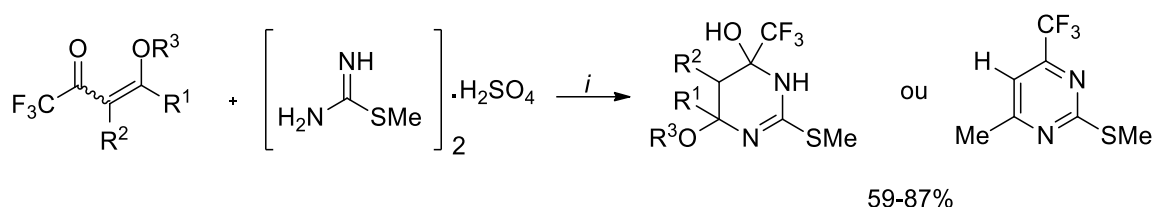
R¹ = H, Me

R² = Bn, 4-MeBn, 4-OMeBn, 2-ClBn, 3-ClBn, 4-ClBn

Esquema 13.

Zanatta e colaboradores ³⁵ descreveram a síntese de uma nova série de 2-metilsulfanil tetrahidropirimidinas e 2-metilsulfanilpirimidinas, a partir da reação de ciclocondensação de 4-alcoxivinil trifluormetil cetonas com sulfato de 2-metil-2-pseudotiouréia, com bons rendimentos (**Esquema 14**).

Quando os autores partiram de enonas com o substituinte R¹ sendo uma metila (R¹=Me) foram obtidas as pirimidinas trifluormetiladas desejadas, porém quando a reação foi realizada com as enonas que apresentaram substituintes R¹ diferentes (R¹≠Me), foram obtidas as tetraidropirimidinas.



i = NaOH, 25°C.

R¹ = H, Me

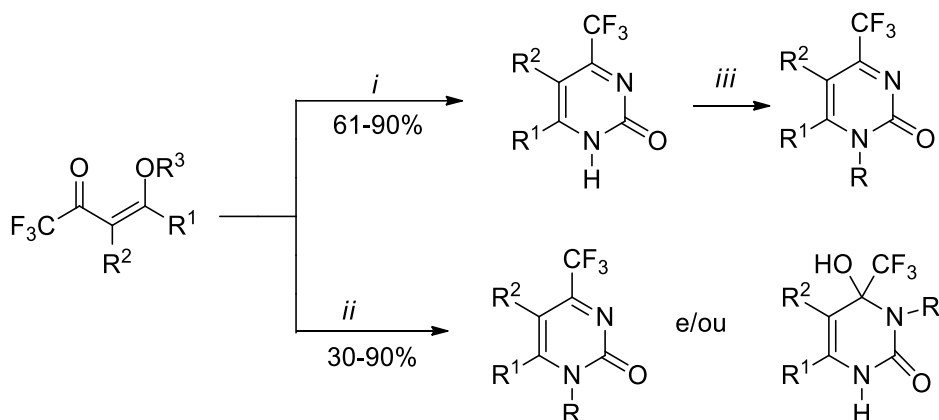
R²/R³ = H/Et, H/Me, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-

Esquema 14.

No mesmo ano foi publicado um estudo comparativo da quimiosseletividade da síntese de *N*-alquil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirimidin-2-onas, realizada pela ciclocondensação de 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-3-alquen-2-onas (enonas) com alilureias e metilureias. A *N*-alquilação de 4-(trifluorometil)-1*H*-pirimidin-2-onas foi realizada com iodeto de

³⁵ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.

metila e brometo de alila.³⁶ Quando foi utilizada uma baixa concentração de ácido clorídrico e *N*-metil ou *N*-alil ureias, ocorreu o favorecimento da formação de dihidropirimidinonas. Quando se utilizou uma maior concentração de ácido clorídrico, apenas as pirimidin-2-(1*H*)-onas foram obtidas. (**Esquema 15**).



i = uréia, MeOH, HCl, refluxo, 20h

ii = Me ou alil uréia, MeOH, HCl, refluxo, 20h

iii = iodeto de metila ou brometo de alila, K₂CO₃, acetona, refluxo, 20h

R = Me, alil

R¹ = H, Me

R² = H, Me

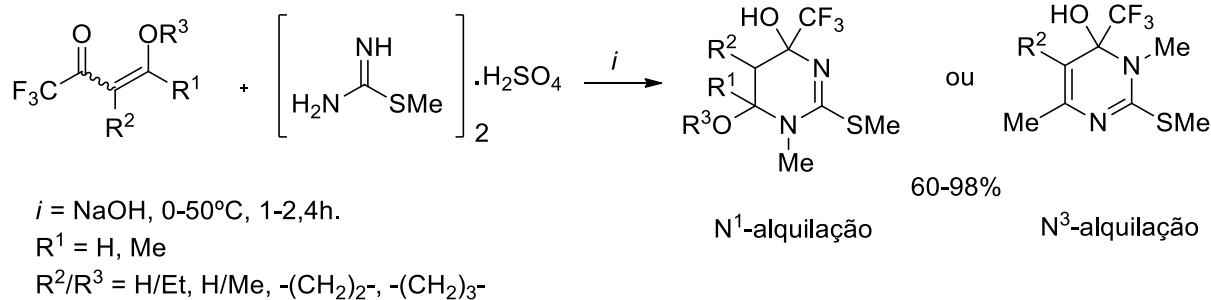
R³ = Me, Et

Esquema 15.

Em 2010 Zanatta e colaboradores³⁷ relataram a síntese e o estudo de uma série de *N*-metil-2-metiltiopirimidinas, em meio básico, em condições brandas. Segundo os autores, a regioseletividade da reação dependeu de fatores como a condição de reação e a posição dos substituintes das enonas trifluorometiladas. A reação com trifluorometilcetonas com substituinte R¹=H, levou a formação das tetraidropirimidinas *N*¹-metiladas, enquanto a presença de um grupo metila gerou a diidropirimidina *N*³-metilada. (**Esquema 16**).

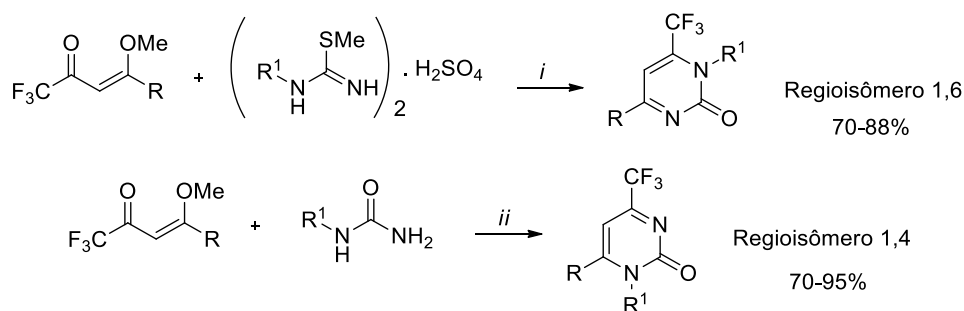
³⁶ Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. S.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H.G.; Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832.

³⁷ Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1234.



Esquema 16.

Mais recentemente, em 2016, Zanatta e colaboradores³⁸ publicaram um trabalho relatando a síntese de 1,4 e 1,6 pirimidinonas, através de reações entre 1,1,1-trifluor-4-metoxibut-3-en-2-onas substituídas com ureias não simétricas e sulfatos de 2-metilisotiureias substituídas. Quando se reagiu as enonas substituídas com as ureias em meio ácido (HCl concentrado), obteve-se somente o isômero 1,4. Já quando a reação ocorreu frente a sulfato de 2-metilisotiureia em meio básico ocorreu a formação do isômero 1,6. (**Esquema 17**).



$i = \text{Solução de NaOH 1Molar}, 140^{\circ}\text{C}, 2\text{h}$
 $ii = \text{MeOH}, \text{HCl}(\text{concentrado}), \text{refluxo}, 20\text{h}$
 $R = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-I-C}_6\text{H}_4, \text{Fur-2-il}$
 $R^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Alil}, \text{Fenil}$

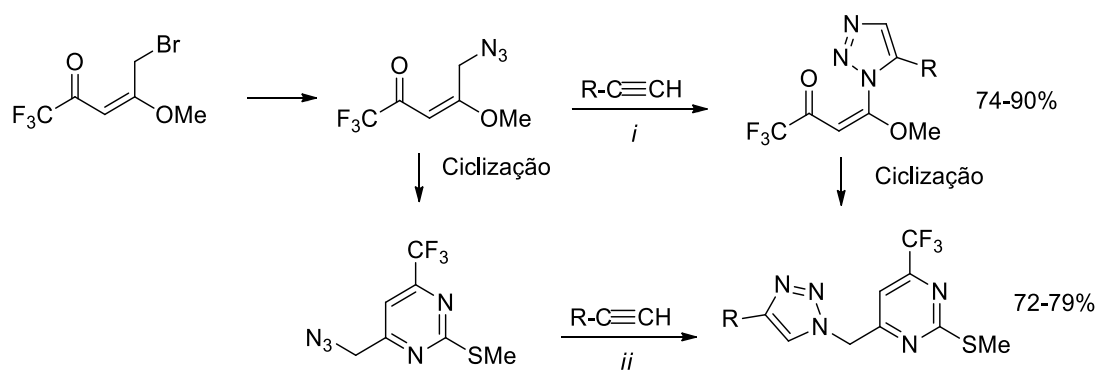
Esquema 17.

Zanatta e colaboradores³⁹ relataram o uso de 5-Bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona como precursor para a síntese de um nova série de biheterociclos de (1,2,3-triazol-1-il)metil-pirimidina. O primeiro passo reacional ocorreu com a converção da 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona através de uma

³⁸ Zanatta, N.; Silva, A. M. P. W.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3727.

³⁹ Zanatta, N.; Aquino, E.C.; Lobo, M. M.; Leonel, G.; Martins, M. A. P., Bonacorso, H. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 306.

substituição nucleofílica do bromo por um grupo azida. Posteriormente ocorreu uma reação de cicloadição azida-alcino. Após a formação do intermediário ocorreu uma reação de ciclocondensação com sulfato de 2-metilisotiureia levando aos produtos desejados em bons rendimentos. (**Esquema 18**).



Esquema 18.

2.3 Síntese de 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas trifluormetil substituídas

Triazolo[1,5-a]pirimidinas e seus derivados tem sido alvo de grande interesse em várias áreas da ciência, principalmente na medicina, devido a ampla diversidade, podendo ser utilizados como vasodilatadores cardiovasculares⁴⁰ (**Figura 7**) e ligantes receptores da adenosina humana A_{2a} e A_3 ⁴¹ (**Figura 8**).

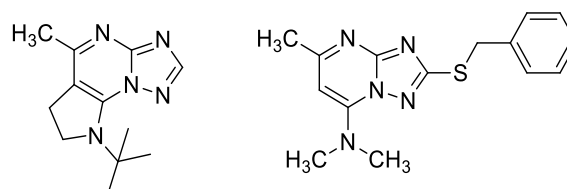


Figura 7: Triazolopirimidinas utilizadas como vasodilatadores.

⁴⁰ Chem, Q.; Zhu, X-L.; Jiang, L-L.; Liu, Z-M.; Yang, G-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43,595. (b) Novinson, T.; Springer, R. H.; O'Brien, D.E.; Scholten, M.B.; Miller, J.P.; Robins, R.K. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 420

⁴¹ Okamura, T.; Kurogi, Y.; Hashimoto, K.; Nishikawa, K.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2443.

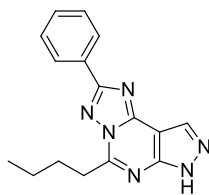


Figura 8: triazolopirimidinas ligantes receptores da adenosina humana A2a e A3.

Além dessas funções, as triazolopirimidinas que contem em sua estrutura substituintes sulfonamidas tais como o flumetsulam,⁴² florasulam,⁴³ e metosulam⁴⁴ (**Figura 9**), tem mostrado grande potencial como herbicidas, fungicidas e na regulação do crescimento de plantas.⁴⁵ Comprovando a ampla diversidade de utilização desses compostos.⁴⁶

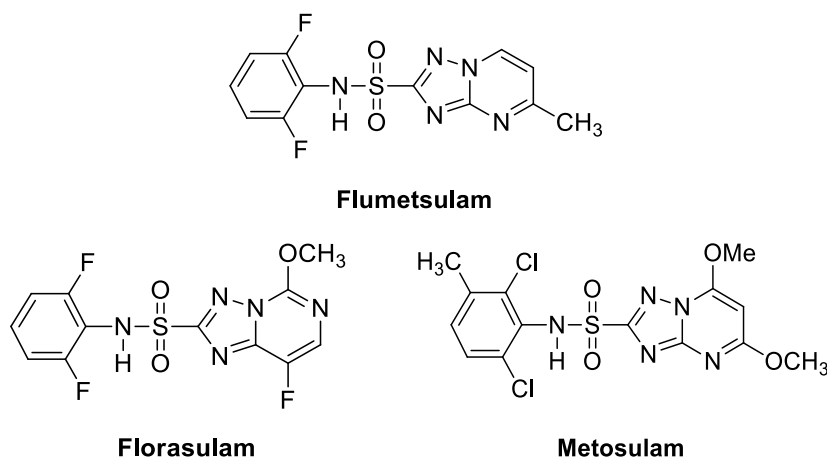


Figura 9: Triazolopirimidinas-2-sulfonamidas com potencial biológico.

Apesar da grande importância desses compostos, ainda há poucos trabalhos envolvendo a síntese de triazolopirimidinas trifluormetiladas.⁴⁷ Os mais relevantes serão citados a seguir:

⁴² Kleschick, W. A.; Gerwick, B.C.; Carson, C. M.; Monte, W. T.; Snider, S. W. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1083.

⁴³ Jackson, R.; Ghosh, D.; Paterson, G. *Pest Manage. Sci.* **2000**, *56*, 1065.

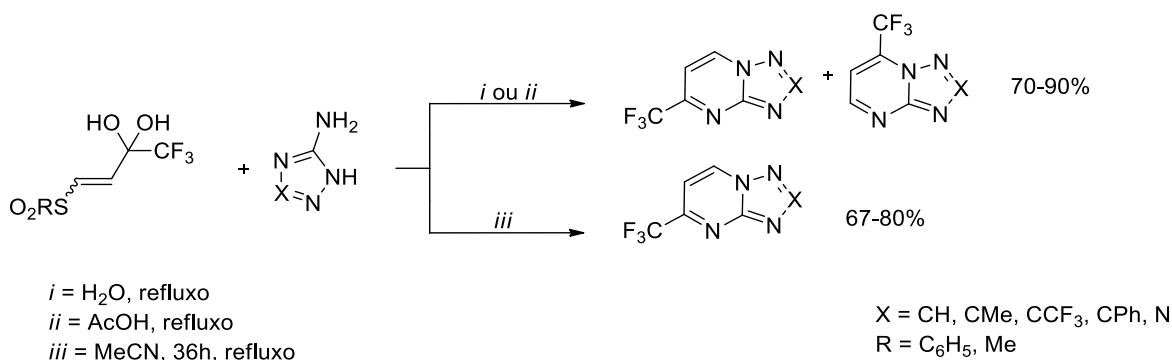
⁴⁴ Parnell, J.S.; Hall, J. C. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 152.

⁴⁵ Yang, G.; Xu, L.; Lu, A. *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 491.

⁴⁶ Fischer, G. Z. *Chem.* **1990**, *30*, 305.

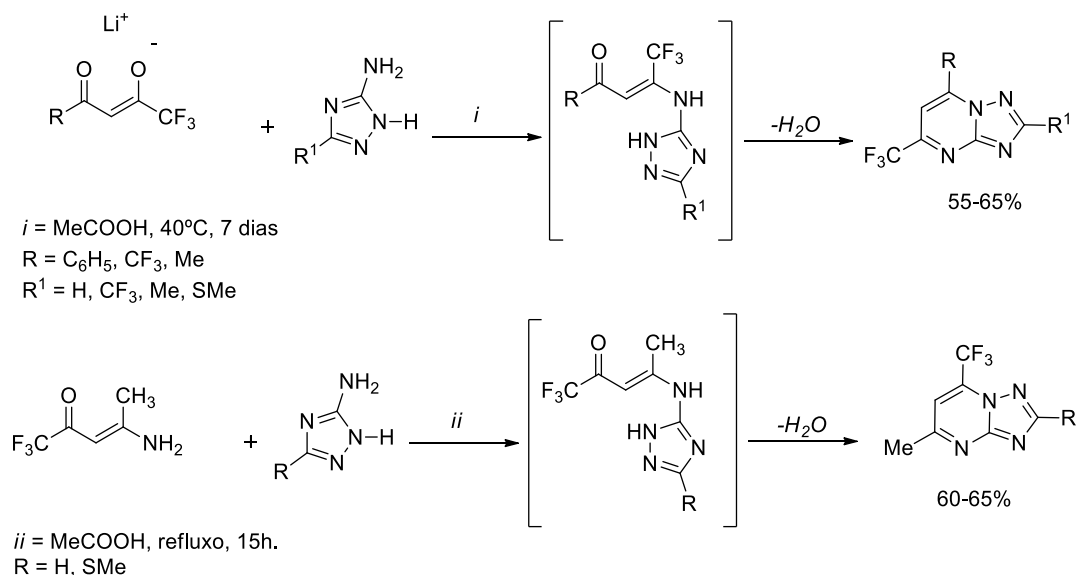
⁴⁷(a) Boechat, N.; Pinheiro, L.C.S.; Silva, T.S.; Aguiar, A.C.C.; Carvalho, A.S.; Bastos, M.M.; Costa, C.C.P.; Pinheiro, S.; Pinto, A.C.; Mendonça, J.S.; Dutra, K.D.B.; Valverde, A.L.; Santos-Filho, O.A.; Ceravolo, I.P.; Krettli, A.U. *Molecules.* **2012**, *17*, 8285. (b) Emelina, E.E.; Petrov, A.A. *Rus. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 417.

Balenkova e colaboradores⁴⁸ desenvolveram uma nova e eficiente rota sintética para a síntese regioespecífica de 5-CF₃ ou 7-CF₃ triazolo e tetrazolopirimidinas a partir da reação entre 1,1,1-trifluor-4-sulfonil-3-buten-2,2-diol e os diferentes aminoazóis (**Esquema 19**).



Esquema 19.

Kuznetsova e colaboradores⁴⁹ sintetizaram uma série de 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas a partir da reação entre de β-dicetonatos de lítio, e β-aminovinilcetona com diferentes aminotriazóis, utilizando refluxo de ácido acético (**Esquema 20**). A estrutura dos produtos foi comprovada por difração de Raios-X.

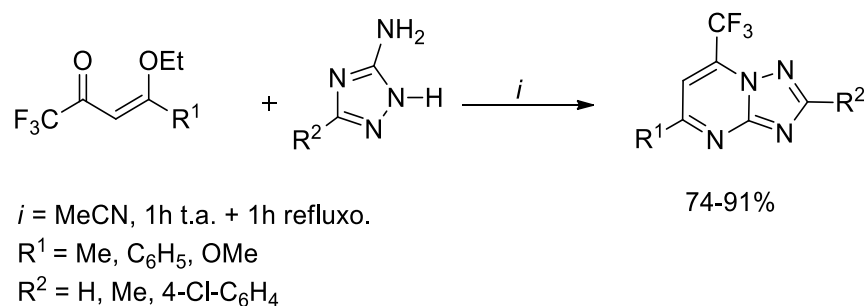


Esquema 20.

⁴⁸ Krasovskiy, A.L.; Moiseev, A.M.; Nenajdenko, V.G.; Balenkova, E.S. *Synthesis*, **2002**, 7, 901.

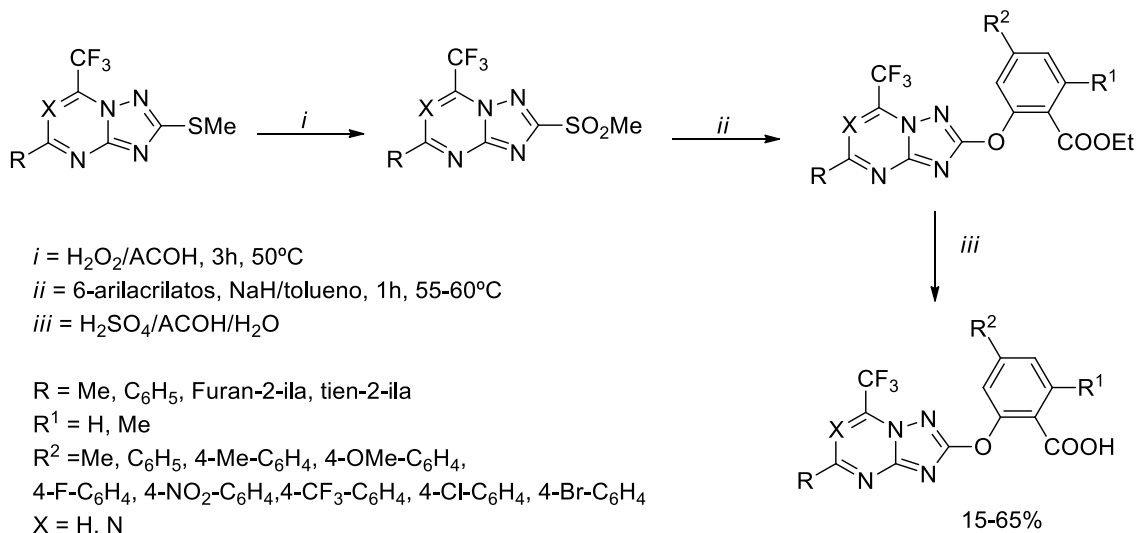
⁴⁹ Kuznetsova, O.A.; Filyakova, V.I.; Pashkevich, K.I.; Ulomskii, E.N.; Plekhanov, P.V.; Rusinov, G.L.; Kodess, Rusinov, V.L. *Russ. Chem. Bull., Inter. Ed.*, **2003**, 52, 1190.

Outra metodologia utilizada foi proposta por Emelina e Petrov,^{17b} na qual foi desenvolvida a síntese de azolopirimidinas a partir de reações de ciclocondensação entre 2-etoxivinil trifluormetilcetonas e aminotriazóis utilizando acetonitrila como solvente. (**Esquema 21**).



Esquema 21.

Em 2016 Yang e colaboradores,⁵⁰ relataram a síntese de uma série de novas triazolopirimidinas, com atividade herbicida promissora, em três passos reacionais com rendimentos que variaram de 15-65% (**Esquema 22**).



Esquema 22.

⁵⁰ Liu, Y-C.; Qu, R-Y.; Chen, Q.; Yang, J-F.; Cong-Wei, N.; Zhen, X.; Yang, G-F. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 4845.

2.5 Síntese de Pirimido[1,2-a]benzimidazóis

Pirimido[1,2-a]benzoimidazóis são estruturas fundamentais, pois estão presentes em uma ampla variedade de produtos naturais, medicamentos e materiais funcionais, e estão relacionados a uma extensa gama de atividades farmacológicas, tais como anti-asmático,⁵¹ antitumoral,⁵² antibacteriano,⁵³ antivirais,⁵⁴ antifúngicos,⁵⁵ entre outras (**Figura 10**).

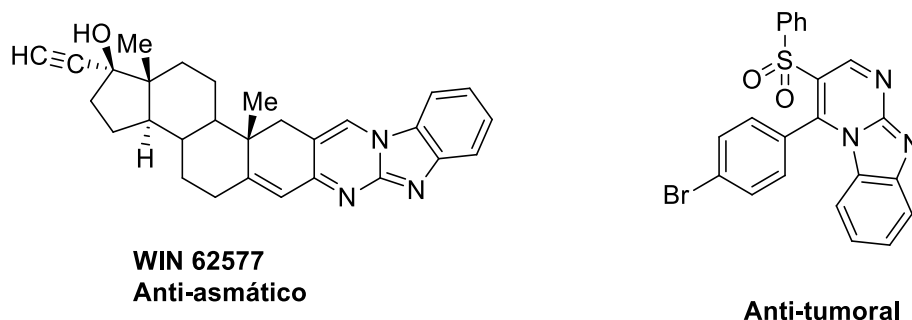


Figura 10: pirimido[1,2-a]benzimidazóis com atividade biológica.

Em 1994 Alvarez-Builla e colaboradores⁵⁶ relataram a síntese de uma série de 3,4-diidro-pirimido[1,2-a]benzimidazóis através da reação entre 2-amino-1*H*-benzimidazóis e alfa-benzilideno-beta-ceto-ésteres em presença de acetato de sódio (**Esquema 23**). OS compostos deste trabalho apresentaram bons resultados como bloqueadores dos canais de cálcio.

⁵¹ Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4439. Lazareno, S.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. *Mol. Pharmacol.* **2002**, 62, 1492.

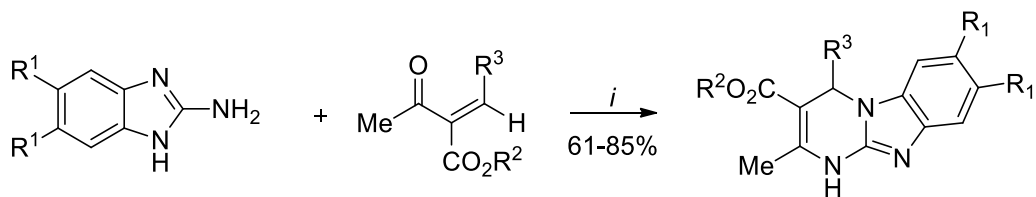
⁵² Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Mayhoub, A. S.; Farag, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 3690.

⁵³ Palkar, M.; Noolvi, M.; Sankangoud, R.; Maddi, V.; Gadad, A.; Nargund, L. V. G. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 343, 353.

⁵⁴ Gueiffiero, A.; Blache, Y.; Chapat, J. P.; Elhakmaoui, E.M. Essassi.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Fauvelle, F. *Nucleotides Nucleotides* **1995**, 14, 551.

⁵⁵ Rival, Y.; Grassy, G.; Taudou, A.; Ecalle, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 13.

⁵⁶ Alajarin, R.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Casa-Juana, M. F.; Sunkel, C.; Priego, J. G.; Gomez-Sal, P.; Torres, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 323.



i = NaOAc, DMF, 65°C, 24h

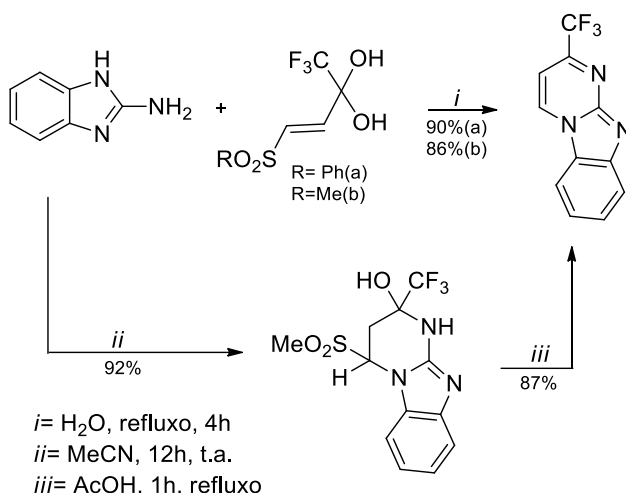
R¹ = H, Me

R² = Me, i-Pr, (CH₂)₂OMe, Et

R³ = C₆H₅, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2,6-Cl-C₆H₃, 2,3-Cl-C₆H₃

Esquema 23.

Balenkova e colaboradores⁵⁷ em 2002 apresentaram um estudo referente às reações entre 2-amino-1*H*-benzimidazol e vinilsulfonas trifluormetiladas, promovendo os produtos almejados com alta regioseletividade, e bons rendimentos (**Esquema 24**).



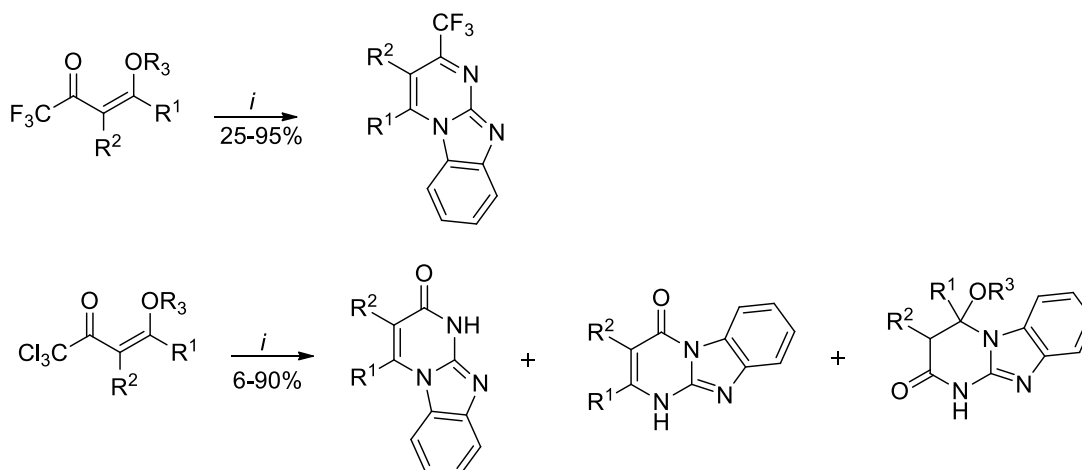
Esquema 24.

Zanatta e colaboradores⁵⁸ promoveram a síntese de 2-(trifluormetil)pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis e [1,2-*a*]benzimidazol-2*H*)pirimidinona de interesse biológico, a partir da reação de ciclocondensação de 2-aminobenzimidazol e 4-alcoviniil trialometil cetonas. (**Esquema 25**).

⁵⁷ Krasovsky, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis*. **2002**, 133.

⁵⁸ Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Souza, A. E.; Echeverria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis*. **2006**, 2305.

Neste trabalho, os autores observaram que quando foi utilizado o grupo trifluorometil, a reação foi regioespecífica. No entanto, quando utilizaram o precursor contendo o grupo triclorometila, esta não foi seletiva para todos os exemplos realizados. Sendo assim, foram realizadas diferentes otimizações das condições de reação, e a partir destas, foi possível obter condições específicas de síntese que permitiram alcançar a seletividade. Os autores também demonstram que alguns compostos sintetizados apresentaram atividade inibitória para enzima topoisomerase-DNA.

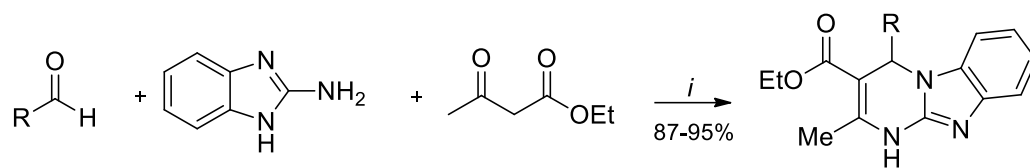


i = hidrobrometo de 2-aminobenzimidazol ou 2-aminobenzimidazol, Et₃N, tolueno ou acetonitrila, refluxo, 1-72h
 R¹ = H, Me, Ph;
 R² = H, Me, -(CH₂)₂-;
 R³ = Et, Me.

Esquema 25.

No ano passado Makhsous e colaboradores⁵⁹ elaboraram uma nova rota sintética para a síntese de etil pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis-3-carboxilatos, através da reação de ciclocondensação entre aldeídos, 2-amino-1*H*-benzimidazol e etil 3-oxobutanoato utilizando Na⁺-MMT-[pmim]HSO₄ como catalisador, sem a necessidade do uso de solventes e em baixos tempos de reação. Os compostos foram obtidos com excelentes rendimentos, sem necessidade de purificação posterior (**Esquema 26**).

⁵⁹ Makhsous, M. Shirini, F. Seddighi, M. Mazloumi, M. *Polycy. Aromat. Comp.*
 DOI: 10.1080/10406638.2018.1454967



$i = \text{Na}^+\text{-MMT-[pmim]HSO}_4$, 100°C, 15-50 min.

R = C₆H₅, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄,

4-OMeC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₅, 3-NO₂C₆H₅,

4-MeC₆H₄, 4-SMeC₆H₄, 4-CNC₆H₄

Esquema 26.

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

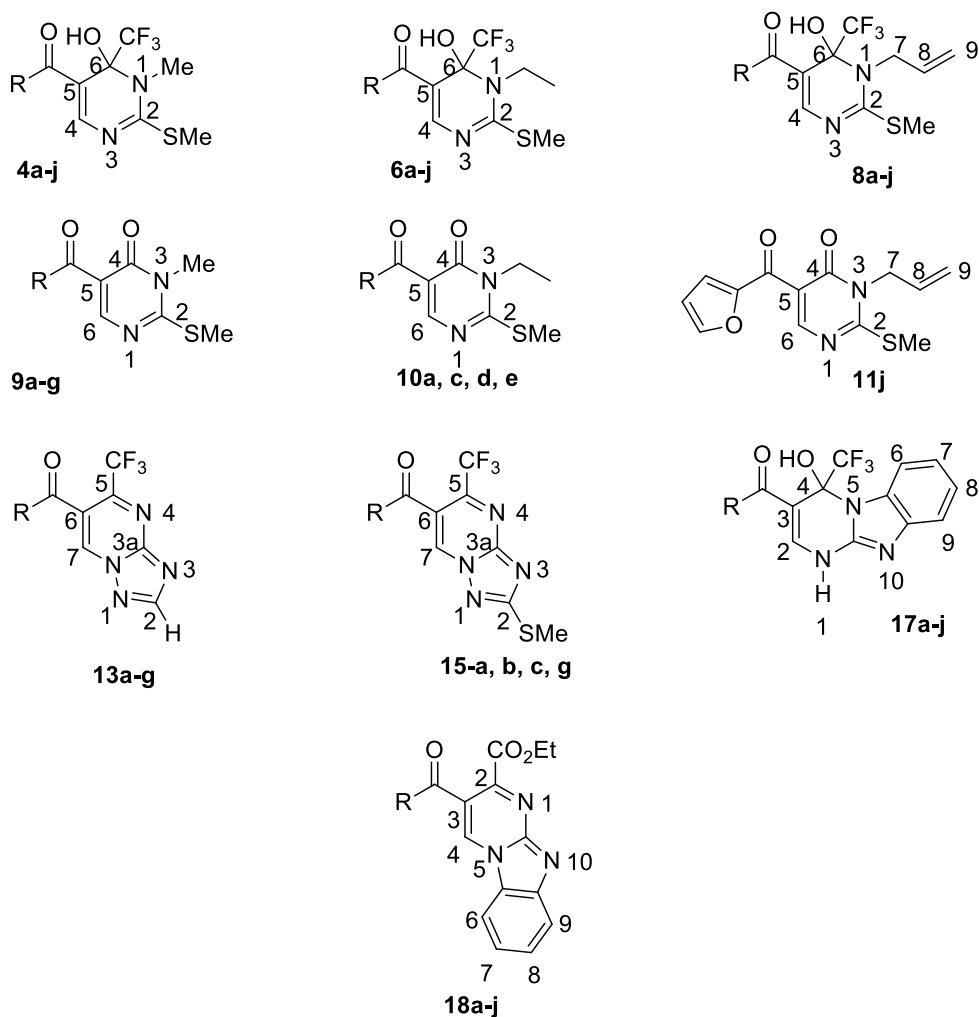
3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Nesse capítulo, serão apresentadas a numeração e nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho.

Posteriormente será detalhada a metodologia sintética bem como a identificação estrutural e os mecanismos propostos para a formação dos compostos apresentados.

3.1 Numerações dos átomos dos compostos

A numeração dos compostos sintetizados neste trabalho está representada na **Figura 11**.



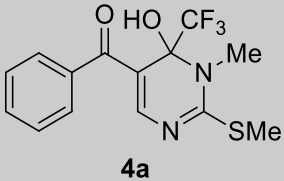
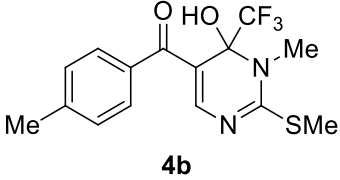
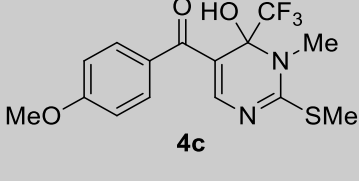
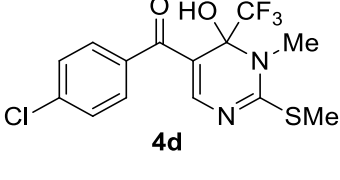
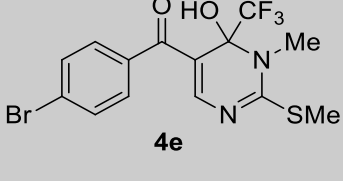
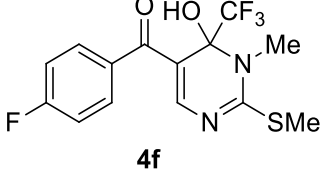
R = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄
4-BrC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄
Tien-2-il, Furan-2-il

Figura 11: Numeração dos compostos sintetizados.

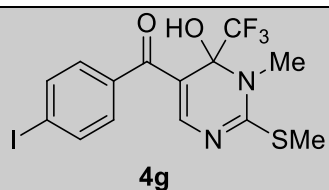
3.1.2 Nomenclatura dos compostos sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho está descrita na **Tabela 1** e é determinada conforme nomenclatura desenvolvida por Hantzsch-Widman,⁶⁰ a qual é adotada pela IUPAC.

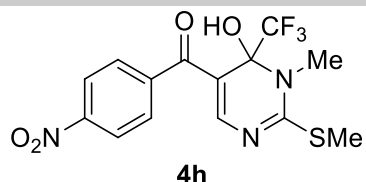
Tabela 1: Nomenclatura dos Compostos Sintetizados.

Composto	Nomenclatura
 4a	(fenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
 4b	(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
 4c	(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
 4d	(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
 4e	(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
 4f	(4-fluorfenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona

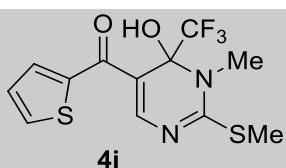
⁶⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. New York: Verlag Stuttgart, **1995**, p. 6-13.



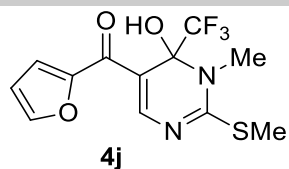
(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



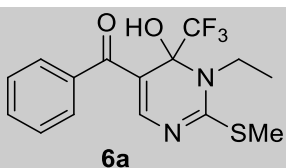
(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



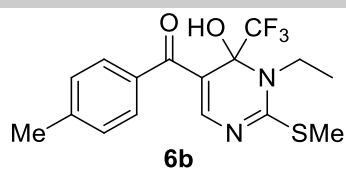
6-Hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il tiofen-2-il metanona



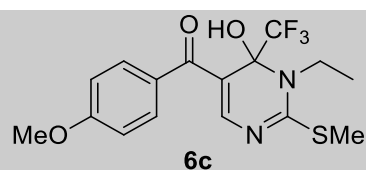
6-Hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il furan-2-il metanona



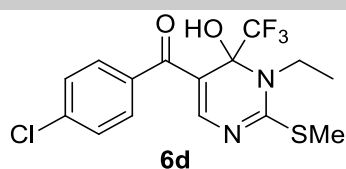
(fenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



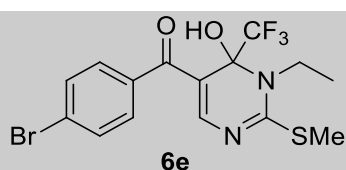
(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



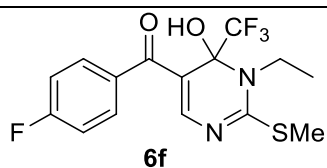
(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



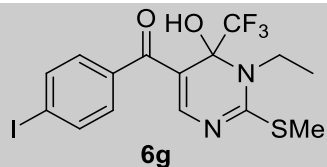
(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



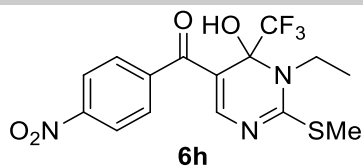
(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



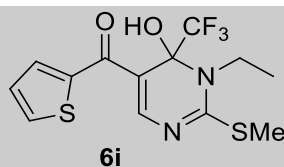
(4-fluorfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



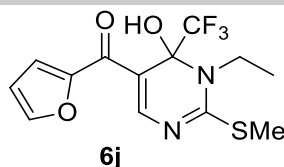
(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



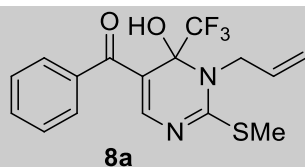
(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



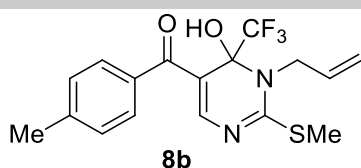
6-Hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il tien-2-il metanona



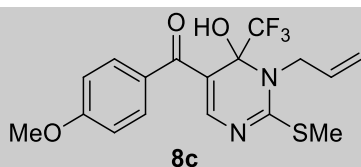
6-Hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il furan-2-il metanona



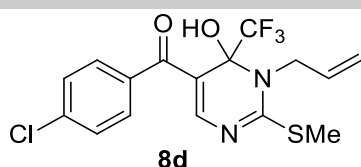
(fenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona



(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona

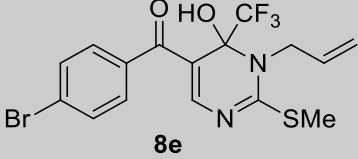
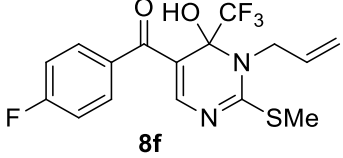
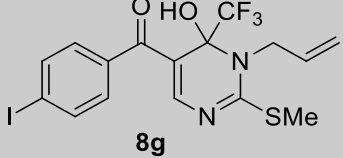
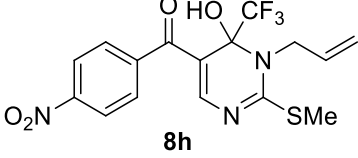
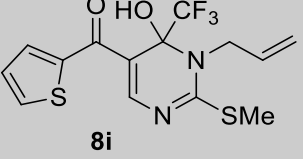
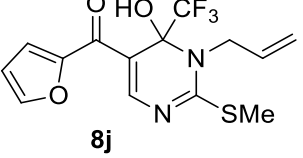
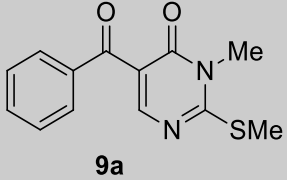
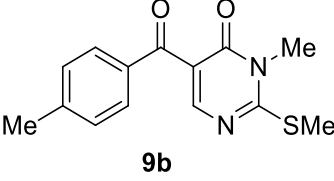
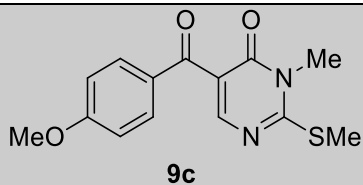
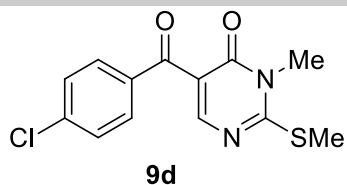
	(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
	(4-fluorofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
	(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
	(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona
	6-Hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il tien-2-il metanona
	6-Hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il furan-2-il metanona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

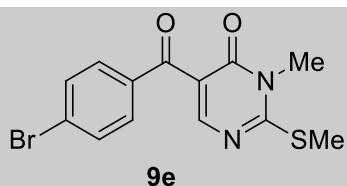
Composto	Nomenclatura
	5-Benzoil-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona
	5-(4-metilbenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona



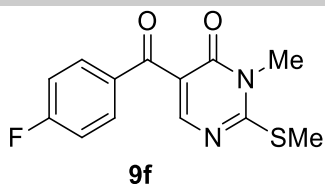
5-(4-metoxibenzoil)-3-metil-2-metiltiopirimidin-4-(3H)-ona



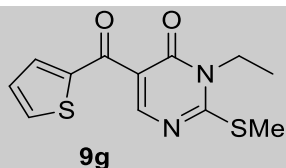
5-(4-clorobenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona



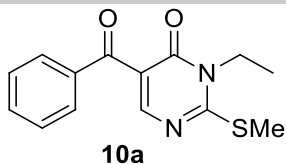
5-(4-bromobenzoil)-3-metil-2-metiltiopirimidin-4-(3H)-ona



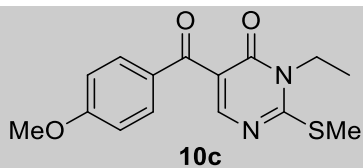
5-(4fluorbenzoil)-3-metil-2-metiltiopirimidin-4-(3H)-ona



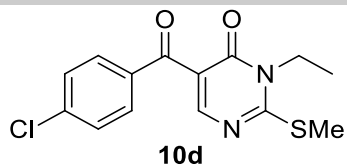
5-(tiofeno-2-carbonil)-3metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona



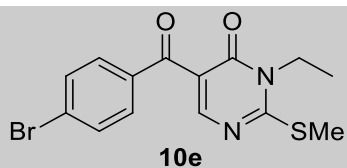
5-benzoil-3-etil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona



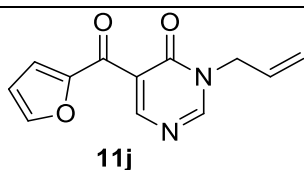
5-(4-metoxibenzoil)-3-etil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona



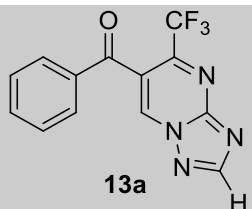
5-(4-clorobenzoil)-3-etil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona



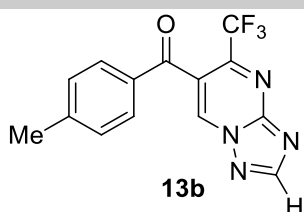
5-(4-bromobenzoil)-3-etil-2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-ona



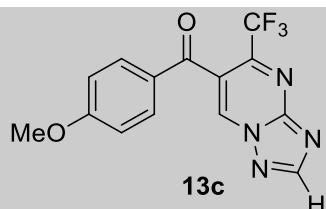
5-(furan-2-carbonil)-3-allyl-2-(metiltio)-pirimidin-4(3H)-ona



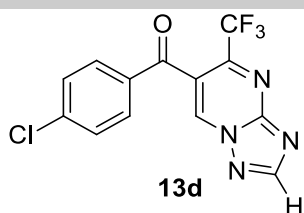
(Fenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



(4-metilfenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



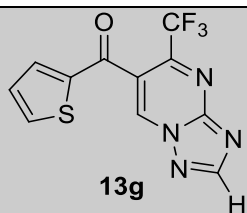
(4-metoxifenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



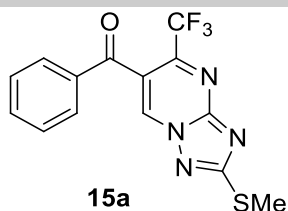
(4-clorofenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona

Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)

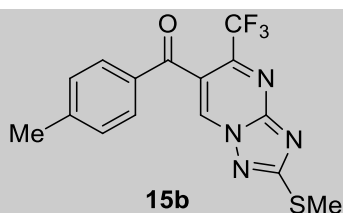
Composto	Nomenclatura
<p>13e</p>	(4-bromofenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona
<p>13f</p>	(4-fluorfenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



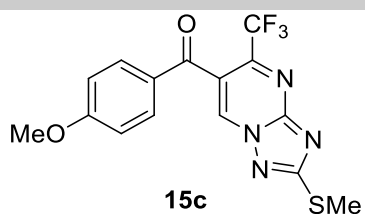
(Tiofen-2-il)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



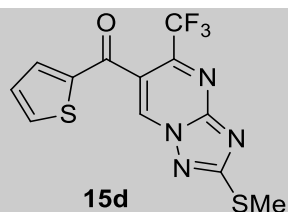
(Fenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona



(4-metilfenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona

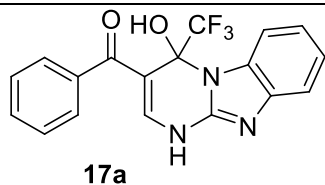


(4-metoxifenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona

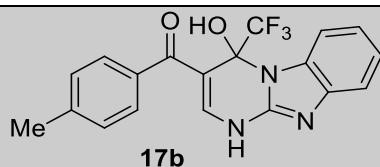


2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il(tien-2il) metanona

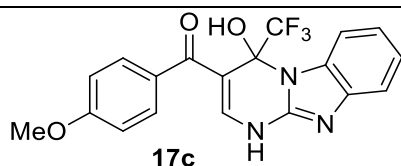
Tabela 1: Nomenclatura dos compostos sintetizados (continuação)



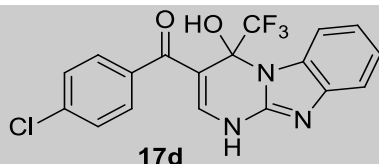
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (fenil) metanona



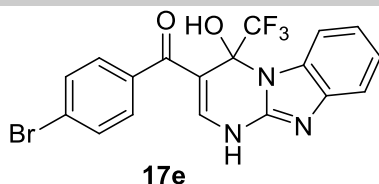
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-metilfenil) metanona



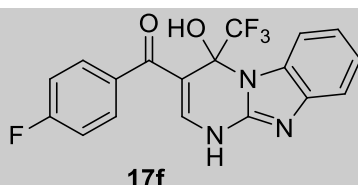
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-metoxifenil)metanona



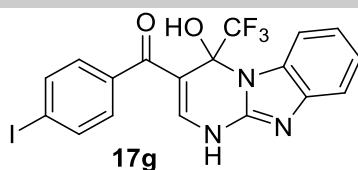
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-clorofenil) metanona



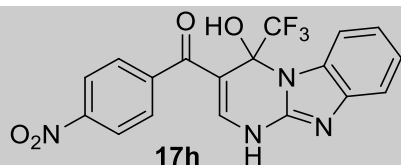
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-bromofenil) metanona



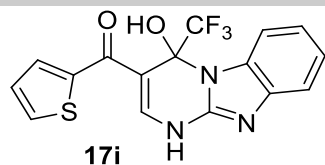
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-fluorfenil) metanona



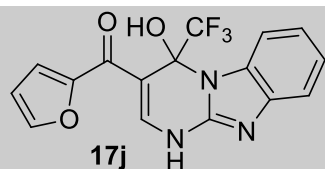
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-iodofenil) metanona



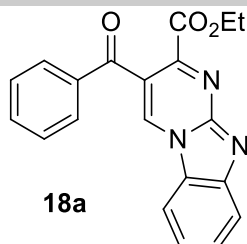
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (4-nitrofenil) metanona



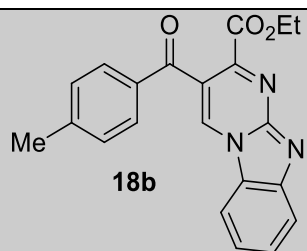
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (tien-2-il) metanona



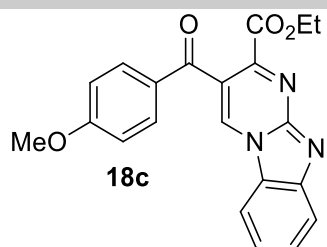
(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazol[1,2-a]pirimidin-3-il) (furan-2-il) metanona



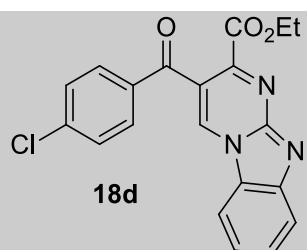
Etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



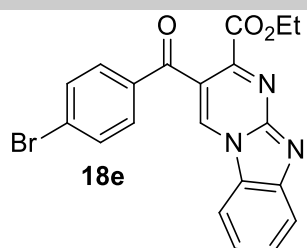
Etil 3-(4-metilbenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



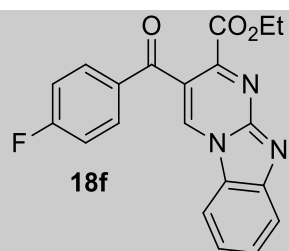
Etil 3-(4-metoxibenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



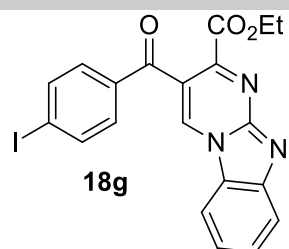
Etil 3-(4-clorobenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



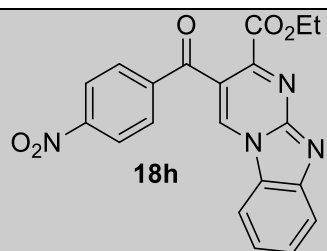
Etil 3-(4-bromobenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



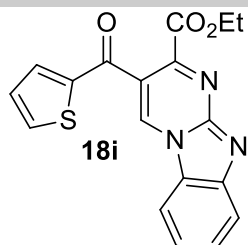
Etil 3-(4-fluorobenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



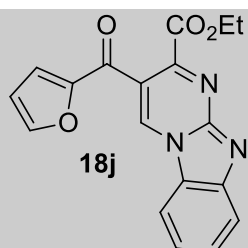
Etil 3-(4-iodobenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



Etil 3-(4-nitrobenzoil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



Etil 3-(tien-2-carbonil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato



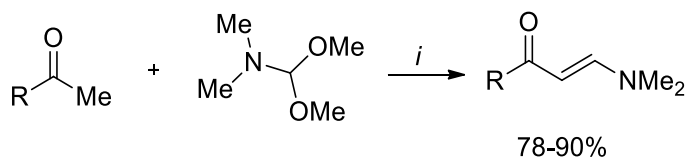
Eti 3-(furan-2-carbonil)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato

3.2 Síntese de 1,1,1-trifluormetil-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona 3-substituídos (β -enaminodicetonas)

As enaminonas utilizadas com materiais de partida para a síntese das 1,1,1-trifluormetil-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona substituídas **1a–j** e **2a–j** foram obtidas através de metodologia descrita na literatura.^{61, 62} A partir da reação de cetonas aril substituídas com dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), na presença de um ácido de Lewis com catalisador e utilizando tolueno como solvente, em um tempo de reação de 24 horas. (**Esquema 27**).

⁶¹(a) Chimichi, S.; Boccalini, M.; Hassan, M. M. M.; Viola, G.; Dall'Acqua, F.; Curini, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 90. (b) Tseng, S-S.; Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Francisco, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 837. (c) Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junek, H. *Monatsh Chem.* **1998**, *129*, 1207. (d) Al-Omram, F.; Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163.

⁶² Martins, M.A.P.; Rossato, M.; Rosa, F.A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC* **2007**, (*i*), 205.



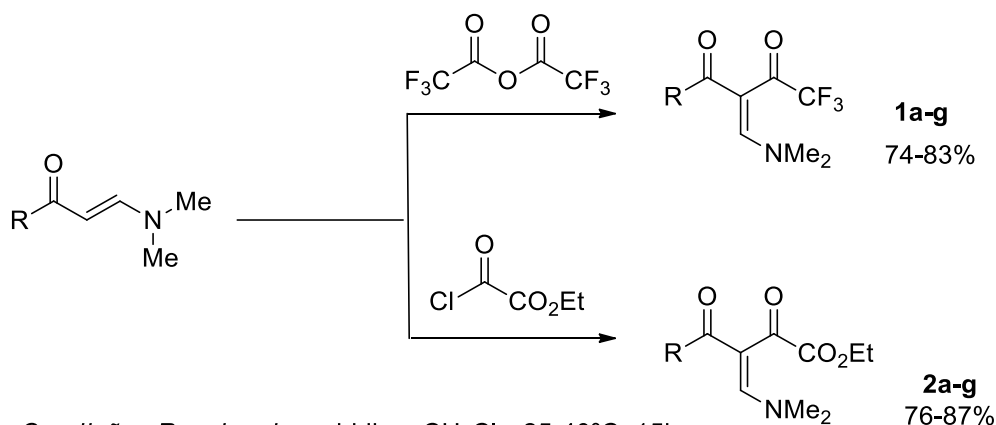
$i = \text{BF}_3\text{OEt}_2$, tolueno, 120°C, 24h.

R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄,

4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tien-2-il, furan-2-il

Esquema 27.

A síntese das β -enaminodietonas, foi realizada de acordo com as condições de reação descrita por Rosa e colaboradores.¹⁵ Os compostos resultantes foram obtidos em bons rendimentos e com pureza suficiente para prosseguir nas etapas de síntese posteriores sem a necessidade de purificação posterior (**Esquema 28**).



Condições Reacionais = piridina, CH₂Cl₂, 25-40°C, 15h.

R = C₆H₅, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄,

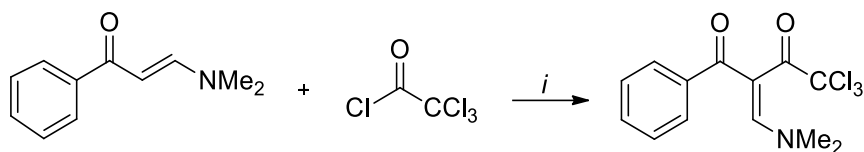
4-Br-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 4-I-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, tien-2-ila, furil-2-il

Esquema 28.

Com o objetivo de obter novos blocos precursores para a síntese de heterociclos, avaliaram-se as reações de acilação das enaminonas utilizando como acilante cloreto de tricloro acetila, nas mesmas condições relatadas por Rosa e colaboradores.¹⁵ Porém, não se obteve a formação do produto esperado.

Analisando-se os dados de RMN ¹H e ¹³C comprovou-se somente a presença de material de partida. Diante deste fato novas condições de reação foram analisadas de acordo com a **Tabela 2**.

Tabela 2: Condições de Reação para a síntese de enaminodicetonas tricloro substituídas.



Entrada	Proporção enamina acilante/piridina/ (mmols)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Produto
1	1:1:1	CH ₂ Cl ₂	15	40	a
2	1:1:1	CH ₂ Cl ₂	20	40	a
3	1:1:1	CH ₂ Cl ₂	24	40	a
4	1:1:1	CH ₂ Cl ₂	48	40	a
5	1:2:2	CH ₂ Cl ₂	15	40	a
6	1:2:2	CH ₂ Cl ₂	20	40	a
7	1:2:2	CH ₂ Cl ₂	24	40	a
8	1:2:2	CH ₂ Cl ₂	48	40	a
9	1:1:1	CHCl ₃	15	60	a
10	1:1:1	CHCl ₃	20	60	a
11	1:1:1	CHCl ₃	24	60	a
12	1:2:2	CHCl ₃	15	60	a
13	1:2:2	CHCl ₃	20	60	a
14	1:2:2	CHCl ₃	24	60	b
15	1:2:2	CHCl ₃	48	60	b

^a recuperação do material de partida. ^b decomposição do material de partida.

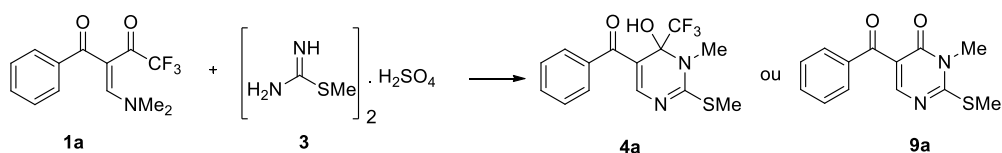
Através da **tabela 2** constatou-se que as condições de reação apresentadas não levaram a obtenção do produto esperado, recuperando-se apenas material de partida, o que pode ser explicado através do impedimento estérico causado pelos átomos de cloro, presentes no cloreto de tricloroacetila, impedindo a obtenção dos diacilados correspondentes.

3.3 Síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metil-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas 4a–j

A síntese de pirimidinas trifluormetil substituídas tem sido alvo de vários estudos, ao longo do tempo o NUQUIMHE vem desenvolvendo novas e promissoras rotas sintéticas para a síntese desses compostos.

As sínteses propostas se baseiam em reações entre amidinas e sistemas di-eletrofílicos. Essa reação é dita do tipo 3+3, correspondente ao bloco NCN + CCC, formando o anel de seis membros com nitrogênios nas posições 1 e 3 do anel. Baseado em metodologias já descritas pelo NUQUIMHE para a síntese de pirimidinas,^{18, 19} esse trabalho avalia a reação de ciclocondensação da 3-benzoil-1,1,1-trifluor-4-dimetilaminobut-3-en-2-ona **1a** com sulfato de 2-metilisotioureia utilizando como base K₂CO₃. Além das condições de reação citadas em trabalhos anteriores, outros métodos foram testados, utilizando-se diferentes condições de reação conforme a **Tabela 3**.

Tabela 3: Condições de Reação para a síntese do composto **4a**.



Entrada	Solvente ^a	Tempo (h)	Rend (%) ^b	
			4a	9a
1	CH ₃ Cl ₃	1	25	-
2	CH ₃ Cl ₃	3	82	-
3	CH ₃ Cl ₃	4	84	-
4	CH ₃ Cl ₃	5	90	-
5	CH ₃ Cl ₃	6	89	-
6	CH ₃ Cl ₃	8	72	-
7	CH ₃ Cl ₃	16	64	-
8	MeOH	8	-	-
9	EtOH	8	-	-
10	Acetona	4	-	-
11	Acetona	8	-	-
12	CH ₃ CN	4	52	48
13	CH ₃ CN	8	-	87
14	CH ₃ CN	16	-	71

^a **Condições de reação:** β-enaminodicetona **1a** (1 mmol), sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia **2** (2 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), solvente (5 mL), refluxo. ^b Dados obtidos a partir da integração dos espectros de RMN ¹H

Como observado na **tabela 3**, (entrada 1) realizou-se a reação em refluxo de clorofórmio por 1 hora e, verificou-se a presença do composto esperado, porém o rendimento apresentado foi insatisfatório, a partir deste fato vários testes foram realizados variando-se o tempo de reação. Aumentando-se o tempo reação para 3 horas (entrada 2) obteve-se o produto, em bons rendimentos, mas foi possível verificar a

presença de material de partida, o mesmo ocorreu na entrada 3. Quando o ensaio foi realizado em 5 horas (entrada 4) obteve-se o produto, **4a** com 90% de rendimento, e sem resíduos do material de partida, sendo a melhor condição encontrada. No entanto com o aumento do tempo de reação para 8 ou 16 horas é possível afirmar que ocorreu um decréscimo no rendimento, decorrente da degradação dos compostos.

Solventes como acetona, metanol e etanol, também foram testados, porém como nota-se na **Tabela 3**, após um tempo reacional de 8 horas, observou-se somente a presença de material de partida (entradas 8, 9 e 11).

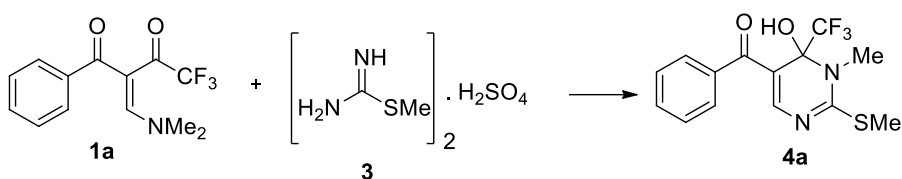
Quando o solvente utilizado foi a acetonitrila (entrada 12) observou-se um composto diferente do esperado, através da análise dos dados de RMN ^1H e ^{13}C , comprovou-se a eliminação no grupamento CF_3 , e a formação da pirimidinona **9a**.

A fim de melhorar os resultados obtidos, para o composto **9a** foi avaliado o efeito do aumento do tempo de reação. Dessa forma, a reação foi realizada utilizando-se acetonitrila em temperatura de refluxo, por um tempo reacional de 16 horas, e foi evidenciado o decréscimo de rendimento, ocasionado pela degradação do produto.

O escopo de reação e demais informações sobre os compostos da série **9**, serão discutidos posteriormente na **tabela 10**.

As condições de reação otimizadas foram empregadas para a obtenção dos demais compostos da série **4a-j**. (**Tabelas 4**).

Tabela 4: Síntese das 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metano-na **4a–j**.



β -enaminodietonas	R	Produto	Rendimento (%) ^a
1a	C ₆ H ₅	4a	90
1b	4-Me-C ₆ H ₄	4b	84
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	4c	80
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	4d	78
1e	4-Br-C ₆ H ₄	4e	85
1f	4-F-C ₆ H ₄	4f	77
1g	4-I-C ₆ H ₄	4g	89
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4h	81
1i	Tien-2-il	4i	69
1j	Furan-2-il	4j	75

Condições de reação: β -enaminodietona **1a** (1mmol), sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (**2**) (2 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), clorofórmio (5mL), refluxo. ^a Rendimento após purificação por recristalização.

De acordo com a **tabela 4**, os compostos da série **4a–j** foram obtidos em bons rendimentos. Analisando-se os resultados obtidos pode-se dizer que não há interferência direta do substituinte **R**, na formação dos compostos da série **4a–j**, visto que não ocorreu mudanças significativas nos rendimentos dos compostos sintetizados. Este fato pode ser comprovado a partir dos compostos **4c** (R=OMe), e **4h** (R=NO₂) obtidos respectivamente com 80% e 81% de rendimento.

O procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização dos compostos **1a–j** em clorofórmio, após foi adicionada a base K₂CO₃ e o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia, a proporção dos compostos **1a–j**, pseudotioureia (**3**) e base foi de 1:2:2. A reação foi mantida sobre forte agitação a temperatura de refluxo por 5 horas. O produto foi isolado através da evaporação de solvente e posterior extração com clorofórmio e água destilada. Todos os compostos foram obtidos na forma sólida e purificados através de recristalização utilizando uma mistura de hexano e etanol. As características físicas dos compostos **4a–j**, podem ser analisados na **tabela 5**.

Tabela 5: Características físicas dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **4a–j**.

Produto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc. / Exp.	C	H
4a	123–127	Sólido Amarelo	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S	50,90 50,88	3,97 3,92	8,48 8,45
4b	135–137	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S	52,52 52,71	4,39 4,33	8,14 8,10
4c	108–109	Sólido Amarelo claro	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ S	51,06 50,99	5,09 5,06	7,44 7,39
4d	115–120	Sólido laranja	C ₁₄ H ₁₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ S	46,05 45,97	3,32 3,29	7,68 7,66
4e	120–121	Sólido marrom claro	C ₁₄ H ₁₂ BrF ₃ N ₂ O ₂ S	42,36 42,38	3,79 3,83	6,59 6,64
4f	128–131	Sólido Amarelo escuro	C ₁₄ H ₁₂ F ₄ N ₂ O ₂ S	48,28 48,27	3,47 3,45	8,04 8,00
4g	111–114	Sólido Amarelo Claro	C ₁₄ H ₁₂ I ₃ N ₂ O ₂ S	36,86 36,83	2,65 2,63	6,14 6,13
4h	126–130	Sólido Branco	C ₁₄ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₄ S	44,80 44,76	3,22 3,19	11,20 11,18
4i	133–136	Sólido Amarelo	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	42,85 42,83	3,30 3,28	8,33 8,31
4j	125–129	Sólido Marrom	C ₁₂ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S	45,00 44,96	3,46 3,42	8,75 8,78

3.3.1 Identificação dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **4a–j**

Tendo como base para a discussão dos dados de RMN ¹H o composto **4c**, foi observado os dois simpletos, o do grupo SMe em 2,5 ppm e o simpleto do hidrogênio H4 em 7,4 ppm, além dos dois dupletos do anel benzênico e do simpleto da hidroxila na região de 9,2 ppm. Ainda, foi observado no espectro de RMN ¹H do composto **4c** e também nos espectros dos demais compostos da série **4a–j**, um sinal alargado na região de 3,29 ppm referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao nitrogênio (NMe), devido ao acoplamento com os átomos de flúor presentes no grupo CF₃ (**Figura 12**).

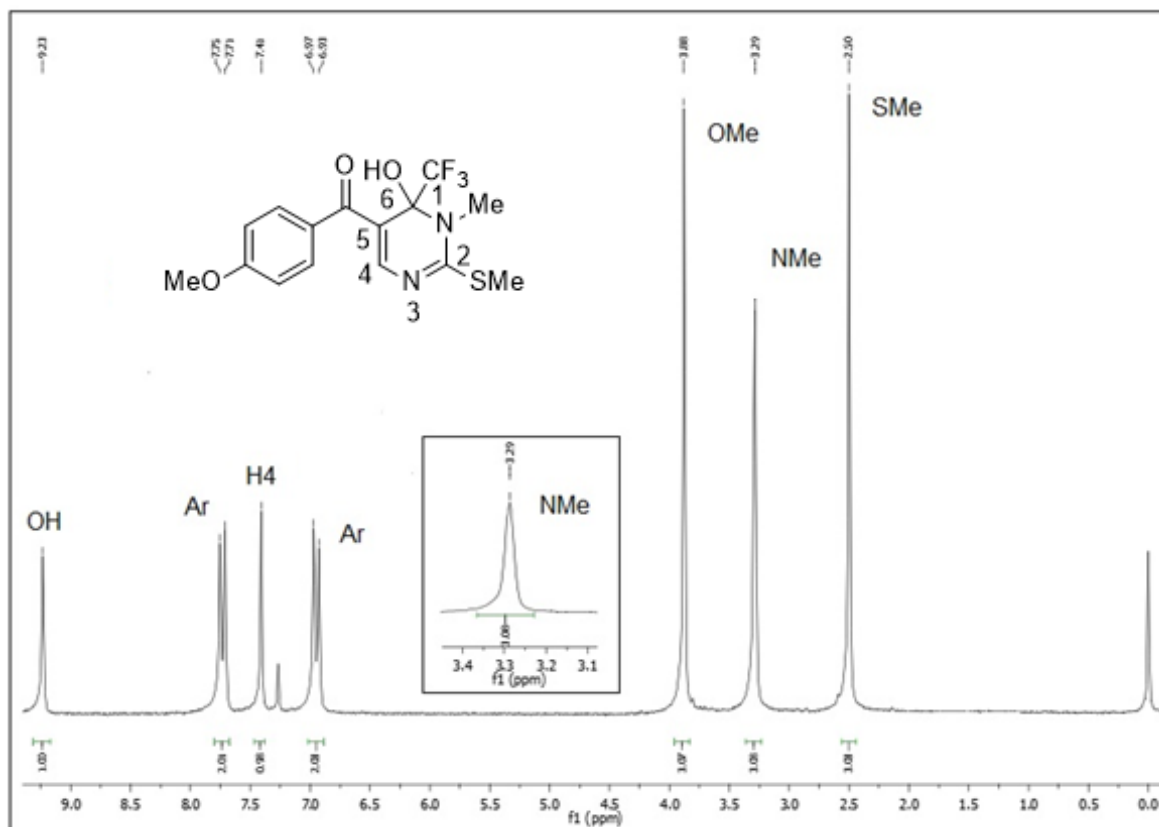


Figura 12: Espectro de RMN de ¹H do composto **4c**, em CDCl₃ a 400 MHz.

Os espectros de RMN ¹³C também apresentam sinais em comum a todos os compostos sintetizados dessa série.

Esses sinais representam os carbonos do anel pirimidínico, do grupo CF₃ e do substituinte SMe ligado ao carbono C-2 do anel. Na **Figura 13** é possível observar o carbono metílico relativo ao substituinte SMe, mais blindado, aparecendo na região de 14,5 ppm, em sequência, foi visualizado o carbono do substituinte NMe em 30,5 ppm e o carbono referente a OMe em 55,7 ppm.

Os carbonos C6, C4, C5 em 84,3, 151,7 e 106,0 ppm, respectivamente, sendo que o carbono C6 foi visualizado como um quarteto devido ao acoplamento com o grupo CF₃ (¹J_{C-F} = 33,6 Hz).

O carbono característico de compostos trifluormetilados CF₃ foi visualizado na região de 124,3 ppm como um quarteto devido o acoplamento com os átomos de flúor (²J_{C-F} = 293,9 Hz). O carbono C2 foi o mais desblindado do espectro, sendo visualizados na região de 167,6 ppm.

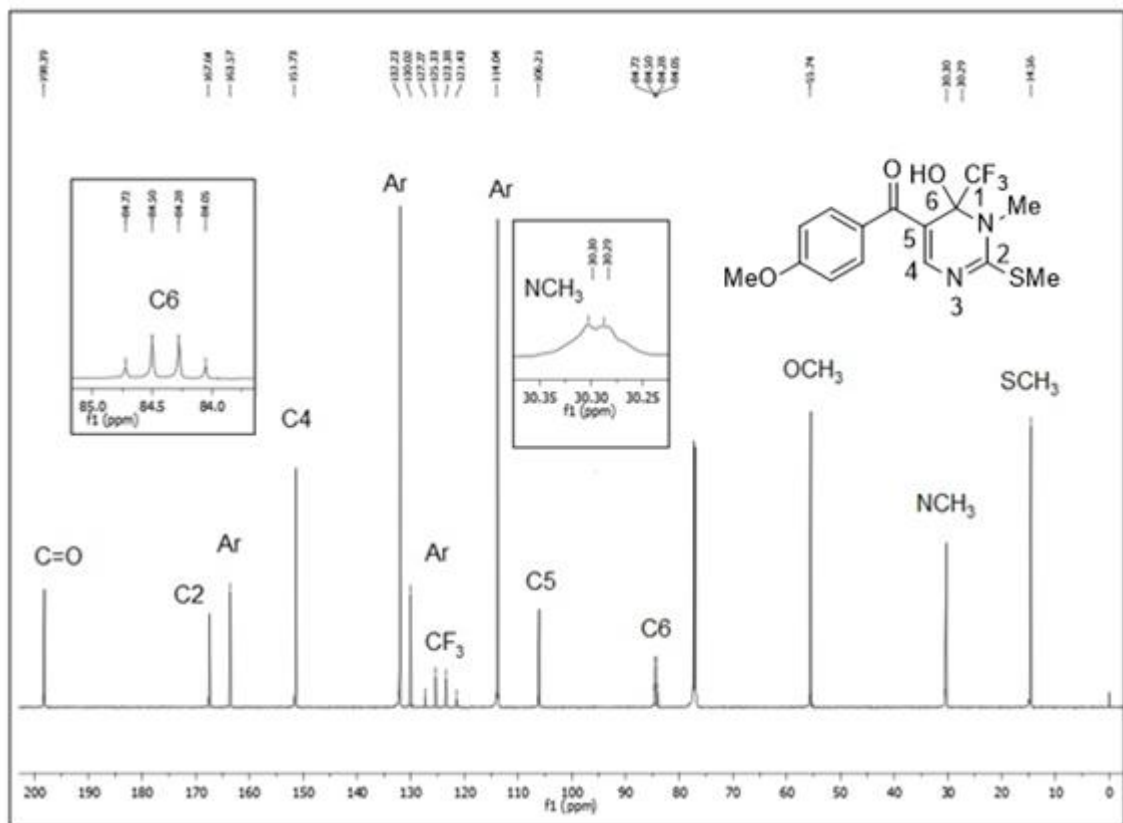


Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4c**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Pelo espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **4c** (**Figura 14**) foi possível confirmar a atribuição correta de todos os carbonos do composto.

A atribuição do C2 foi realizada a partir da correlação com a metila ligada a sulfeto e a metila ligada ao nitrogênio. O C5 foi atribuído de acordo com a sua correlação com o H4 e o OH. Também ficou evidenciado a posição do substituinte Me através da correlação com o C6 confirmando-se a substituição na posição 1 do anel pirimidínico.

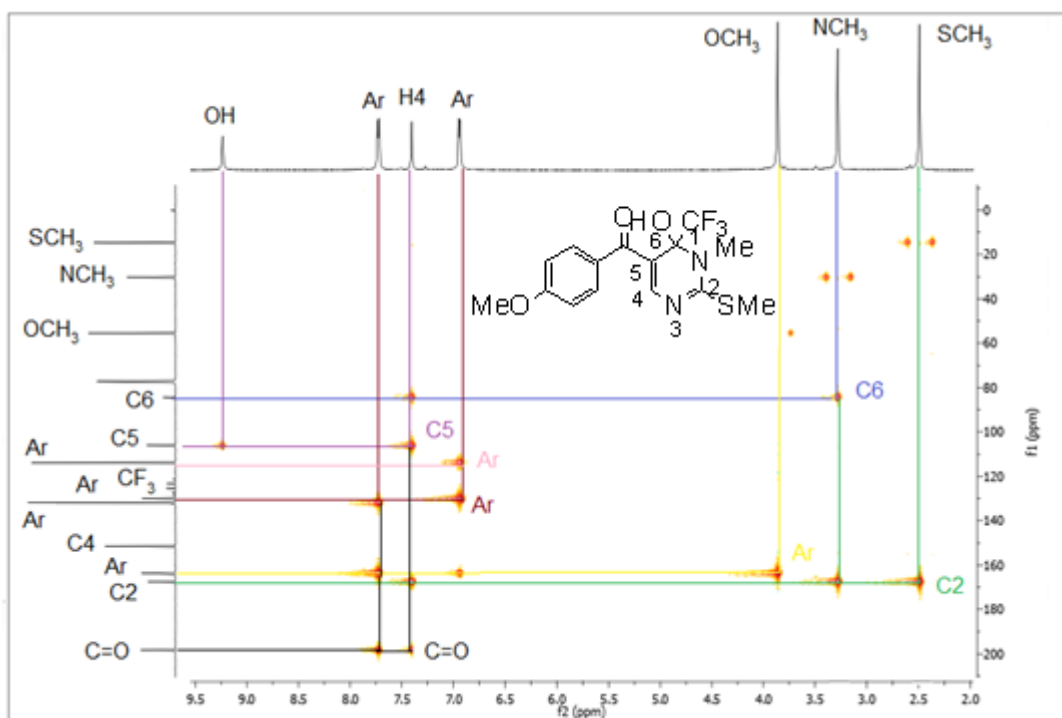
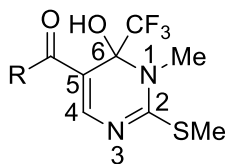


Figura 14: Espectro de HMBC ^1H - ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 .

Para avaliar a influência do substituinte **R**, no deslocamento químico dos compostos da série **4a–j**, formulou-se a tabela abaixo, a partir dos espectros de hidrogênio e carbono dos compostos sintetizados (**Tabela 6**).

Tabela 6: Principais deslocamentos químicos dos compostos **4a–j** em ppm.



R	Composto	H4	NMe	C2	C4	C5	C6	NMe
C ₆ H ₅	4a	7,45	3,32	168,2	152,8	106,1	84,4	30,3
4-Me-C ₆ H ₄	4b	7,40	3,30	167,7	152,1	106,2	84,4	30,3
4-OMe-C ₆ H ₄	4c	7,41	3,29	167,3	151,4	106,5	84,4	30,3
4-Cl-C ₆ H ₄	4d	7,40	3,30	168,5	152,7	105,9	84,3	30,4
4-Br-C ₆ H ₄	4e	7,42	3,31	168,6	152,8	106,2	84,3	30,4
4-F-C ₆ H ₄	4f	7,40	3,30	168,4	152,4	106,1	84,4	30,5
4-I-C ₆ H ₄	4g	7,42	3,32	168,5	152,8	105,9	84,3	30,4
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	4h	7,40	3,33	169,6	154,1	106,1	84,3	30,6
Tien-2-ila	4i	7,72	3,30	167,6	150,5	106,7	84,3	30,4
Furan-2-il	4j	8,00	3,30	168,1	151,6	105,6	84,1	30,3

Analisando-se a **tabela 6**, é possível afirmar que o deslocamento químico dos compostos da série **4a–j**, sofrem pequena influência dos substituintes das β-enamino-dicetonas (**1a–j**), pois a variação não é significativa em ppms dos deslocamentos apresentados, o que confirma a regioquímica de todos os compostos dessa série.

O espectro de massas do composto **4c**, na **Figura 15**, apresentou uma série de fragmentos ionizados sob impacto de elétrons a 70 eV. no qual, foi possível a visualização do íon molecular ($m/z = 360$), confirmando a estrutura do composto. Além disso, o espectro apresentou como fragmentos principais um pico com relação ($M+m/z = 292$) referente a perda do grupamento CF₃, um pico com relação $m/z = 183$ referente a perda do substituinte do anel benzênico. No **Esquema 29**, pode se observar as principais fragmentações.

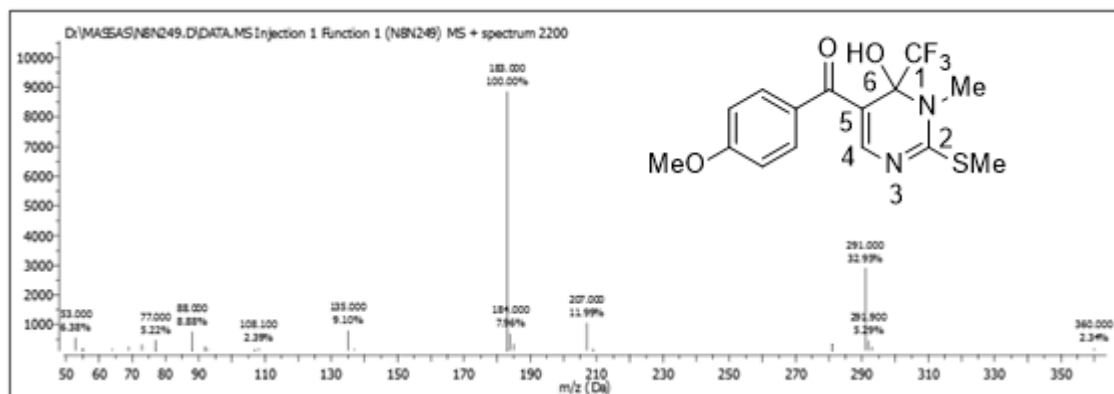
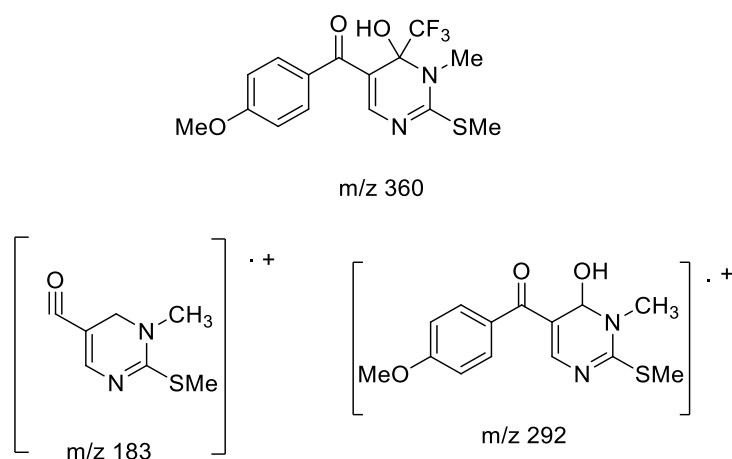


Figura 15: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **4c**.



Esquema 29.

Os compostos também foram identificados através do experimento de difração de Raios-X da estrutura cristalina do composto **4b**. Através das análises cristalográficas, é possível determinar que o composto cristaliza no sistema monoclinico. A projeção do composto mostra que os anéis da pirimidina e fenila não estão no mesmo plano, e possuem entre si um ângulo de 26,8°. Pode-se mencionar que forma-se uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila e a carbonila da cetona. Também é possível verificar que a metila do grupo SMe está afastada do grupo NMe. (**Figura 16**).

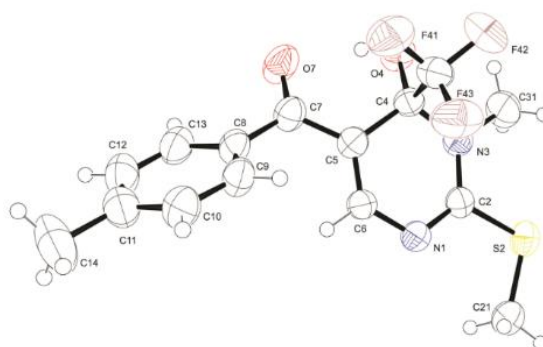
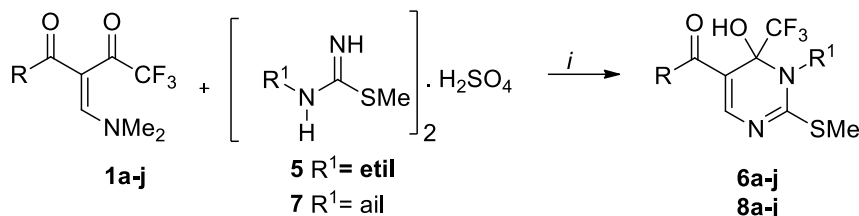


Figura 16: ORTEP do composto **4b**, (CCDC 1521095), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

3.4 Síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metil-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **6a-j** e **8a-j**

Como observado anteriormente, as reações entre as β -enaminodicetonas **1a-j** e o sulfato de *N*-metil-2-metilisotiureia (**3**) proporcionaram uma alta regioseletividade, para verificar a influência dos grupamentos alquílicos ligados ao *N*¹ na regioseletividade das reações de ciclocondensação, novos ensaios foram realizados, nas mesmas condições de reação relacionadas anteriormente, utilizando-se o sulfato de *N*-etil-2-metilisotiureia (**5**) e sulfato de *N*-alil-2-metilisotiureia (**7**). Os resultados obtidos as pirimidinas das séries **6a-j** e **8a-j** estão apresentadas na **Tabela 7**.

Tabela 7: Rendimentos e condições de reação utilizadas para a obtenção das pirimidinas **6a–j** e **8a–j**.



$i = \text{K}_2\text{CO}_3, \text{CHCl}_3, \text{refluxo}, 5\text{h}$

β -enaminodiketona	R	R ¹	Produto	Rendimento (%)
1a	C ₆ H ₅	etil	6a	87
1a	C ₆ H ₅	alil	8a	89
1b	4-Me-C ₆ H ₄	etil	6b	84
1b	4-Me-C ₆ H ₄	alil	8b	81
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	etil	6c	80
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	alil	8c	84
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	etil	6d	78
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	alil	8d	71
1e	4-Br-C ₆ H ₄	etil	6e	75
1e	4-Br-C ₆ H ₄	alil	8e	74
1f	4-F-C ₆ H ₄	etil	6f	72
1f	4-F-C ₆ H ₄	alil	8f	62
1g	4-I-C ₆ H ₄	etil	6g	81
1g	4-I-C ₆ H ₄	alil	8g	79
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	etil	6h	71
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	alil	8h	77
1i	Tien-2-il	etil	6i	95
1i	Tien-2-il	alil	8i	72
1j	Furan-2-il	etil	6j	92
1j	Furan-2-il	alil	8j	78

Condições de reação: β -enaminodiketona **1a** (1 mmol), sulfato de 2-etil-2-pseudotioureia (**5**) ou sulfato de 2-alil-2-pseudotiouria (**7**) (2 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), clorofórmio (5mL), refluxo.

Com base na **tabela 7** observou-se que os melhores resultados foram obtidos quando R= tien-2-il, e R = furan-2-il proporcionando os produtos esperados com 95% e 92% de rendimento respectivamente.

É possível afirmar que quando foram empregados grupos retiradores de elétrons como substituintes do anel aromático ocorreu um decréscimo no rendimento da reação (produto **6h**), porém não há uma explicação plausível para essa interferência

já que o ataque nucleofílico do dinucleofílo ocorre na carbonila ligada ao grupo trifluorometil (CF₃).

Para os compostos da série **8a–j** pode-se observar que os melhores resultados foram obtidos quando R= Ph e R= 4-OMe-C₆H₄, apresentando rendimentos de 89 e 84% respectivamente, para os demais compostos da série o decréscimo de rendimento pode ser relacionado com a dificuldade de isolamento dos mesmos.

As condições de reação para a obtenção dos compostos das séries **6a–j** e **8a–j**, foram as mesmas utilizadas para os compostos da série anterior (**4a–j**). Todos os compostos foram obtidos na forma sólida e purificados através de coluna cromatográfica utilizando-se como eluente 90% de hexano em 10% de acetato de etila.

Tabela 8: Características físicas dos compostos 6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **6a–j** e **8a–j**.

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
6a	116–118	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S	52,32	4,39	8,14
				52,30	4,45	8,09
6b	112–114	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ S	53,62	4,78	7,82
				53,97	4,79	7,90
6c	121–124	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	51,33	4,58	7,48
				51,36	4,57	7,40
6d	101–103	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₂ S	47,56	3,73	7,40
				47,63	3,72	7,35
6e	117–119	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₄ BrF ₃ N ₂ O ₂ S	42,57	3,33	6,62
				42,61	3,35	6,58
6f	130–132	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₂ S	49,73	3,89	7,73
				50,01	3,93	7,80
6g	126–128	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₂ S	38,31	3,00	5,96
				38,00	3,08	5,99
6h	105–108	Sólido Amarelo	C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	46,27	3,62	10,79
				46,32	3,60	10,85
6i	125–127	Sólido Amarelo	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	44,56	3,74	8,00
				44,50	3,72	7,95
6j	119–122	Sólido Amarelo	C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	46,70	3,92	8,38
				46,57	3,89	8,43

Tabela 8: Características físicas dos compostos 6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluorometil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **6a–j** e **8a–j**. (CONTINUAÇÃO)

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
8a	149–155	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S	53,93	4,24	7,86
				53,90	4,26	7,81
8b	139–144	Sólido Branco	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ S	55,13	4,63	7,56
				54,98	4,65	7,57
8c	165–168	Cristal laranja	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃ S	52,84	4,43	7,25
				52,89	4,45	7,20
8d	155–157	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₄ ClF ₃ N ₂ O ₂ S	49,17	3,61	7,17
				49,14	3,57	7,10
8e	141–144	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₄ BrF ₃ N ₂ O ₂ S	44,15	3,24	6,44
				44,12	3,20	6,42
8f	164–168	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₂ O ₂ S	51,33	3,77	7,48
				51,32	3,71	7,43
8g	145–149	Sólido Branco	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₂ S	39,85	2,93	5,81
				39,86	2,99	5,87
8h	158–161	Sólido Amarelo	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₄ S	44,88	3,52	10,47
				44,94	3,55	10,53
8i	148–150	Sólido Amarelo	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂ S ₂	46,40	3,62	7,73
				46,41	3,65	7,76
8j	151–153	Sólido Branco	C ₁₄ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	48,55	3,7	8,09
				48,58	3,82	8,15

3.4.1 Identificação dos compostos 6-hidroxi-1-metil-2-etiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanonas **6a–j**

Tendo como base para a discussão dos dados de RMN ¹H o composto (4-metilfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona **6b**, pode destacar, o tripleto em 1,36 ppm e a presença de dois multipletos em 3,65 e 3,95 ppm provenientes do grupo etil ligado ao N¹. Podemos destacar ainda a presença de um simpleto do H4 em 7,4 ppm e um simpleto alargado em 9,2 pertencente ao OH. (Figura 17).

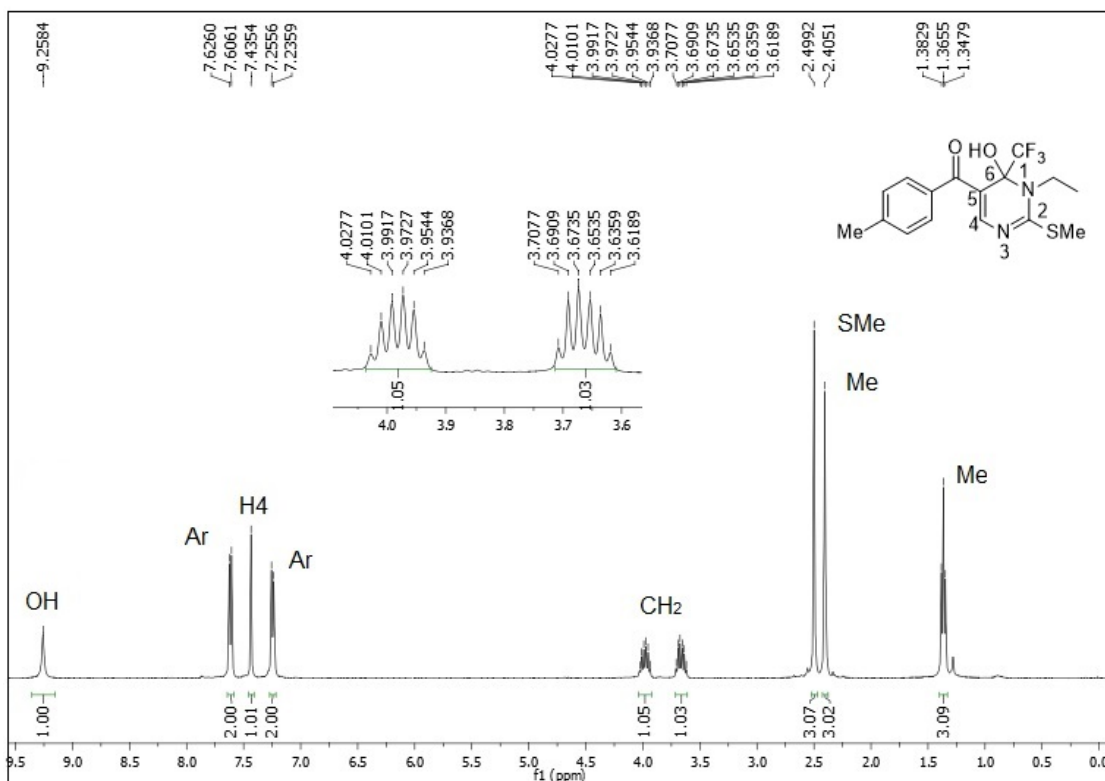


Figura 17: Espectro de RMN de ¹H do composto **6b**, em CDCl₃ a 400 MHz.

Para o espectro de ¹³C do (4-metilfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona **6b**, podemos enfatizar os carbonos em 15,7 (Me) e 40,3 (CH₂) ppm que caracterizam a presença do grupo etil ligado ao N¹ da pirimidina (**Figura 18**). Os carbonos C6, C5, C4 em 84,3, 106,7 e 152,2 ppm, respectivamente, sendo que o carbono C6 foi visualizado como um quarteto devido ao acoplamento com o grupo CF₃ (¹J_{C-F} = 33,6 Hz).

O carbono característico de compostos trifluormetilados CF₃ foi visualizado na região de 124,3 ppm como um quarteto devido o acoplamento com os átomos de flúor (²J_{C-F} = 293,9 Hz). O carbono C2 foi o mais desblindado do espectro, sendo visualizados na região de 168,9 ppm. Por fim carbonila ligada ao anel aromático em 199,4 ppm.

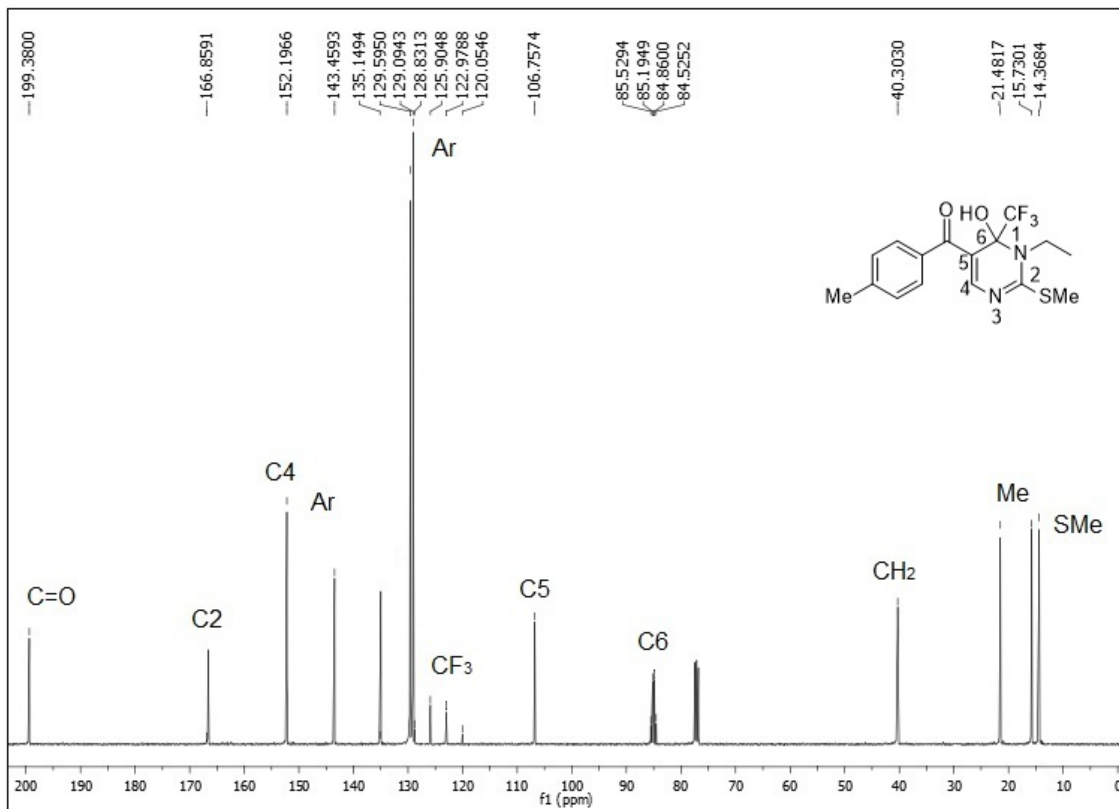
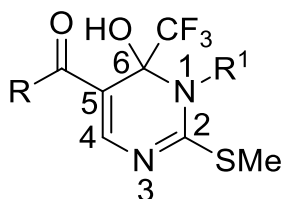


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6b**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Utilizando-se os espectros de hidrogênio e carbono dos compostos **6a–j** como base, foi elaborada uma comparação entre os principais deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C (**Tabela 9**).

Tabela 9: Principais deslocamentos químicos dos compostos **6a–j** e **8a–j** em ppm.



R	Composto	SMe	H4	OH	C2	C4	C5
C ₆ H ₅	6a	2,52	7,45	9,16	166,8	153,0	106,8
4-Me-C ₆ H ₄	6b	2,49	7,43	9,25	166,8	152,2	106,7
4-OMe-C ₆ H ₄	6c	2,53	7,42	9,25	166,3	151,3	106,7
4-Cl-C ₆ H ₄	6d	2,54	7,42	9,00	167,3	152,9	106,7
4-Br-C ₆ H ₄	6e	2,53	7,42	8,99	167,3	152,8	106,6
4-F-C ₆ H ₄	6f	2,54	7,42	9,03	167,1	152,5	106,6
4-I-C ₆ H ₄	6g	2,53	7,42	9,00	167,5	152,8	106,6
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	6h	2,54	7,40	8,74	168,4	154,1	106,5
Tien-2-ila	6i	2,55	7,73	8,89	166,5	150,5	106,9
Furan-2-il	6j	2,56	8,01	9,05	166,8	151,7	106,1
C ₆ H ₅	8a	2,51	7,46	9,20	167,7	152,6	106,8
4-Me-C ₆ H ₄	8b	2,51	7,45	9,25	167,2	152,9	106,9
4-OMe-C ₆ H ₄	8c	2,48	7,41	9,31	166,7	152,3	106,7
4-Cl-C ₆ H ₄	8d	2,52	7,43	9,04	167,9	152,6	106,6
4-Br-C ₆ H ₄	8e	2,51	7,43	9,02	167,9	152,6	106,9
4-F-C ₆ H ₄	8f	2,53	7,43	9,07	167,7	152,2	106,7
4-I-C ₆ H ₄	8g	2,51	7,43	9,03	168,0	152,7	106,6
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	8h	2,52	7,41	8,78	169,0	153,9	106,6
Tien-2-ila	8i	2,52	7,73	8,94	167,1	150,3	107,1
Furan-2-il	8j	2,55	8,03	9,09	167,5	151,9	106,2

Analisando-se a **tabela 9**, é possível afirmar que o deslocamento químico dos compostos da série **6a–j** e **8a–j** sofrem pequena influência dos substituintes dos β-enaminodicetonas (**1a–j**), pois a variação não é significativa em ppms dos deslocamentos apresentados, os substituintes que mais diferem dos demais são o tien-2-il e o furan-2-il, e o hidrogênio que sofre mais interferência desses substituintes é o H4.

Os compostos também foram identificados através do experimento de difração de Raios-X da estrutura cristalina do composto **8c**. Através das análises cristalográficas, é possível determinar que o composto cristaliza no sistema monoclinico. A projeção do composto mostra que os anéis da pirimidina e fenila não estão no mesmo plano, formando um ângulo de 58,4 A° entre si. Também é possível verificar que os grupos OH e CF₃ apresentam-se fora do plano do anel. (**Figura 19**).

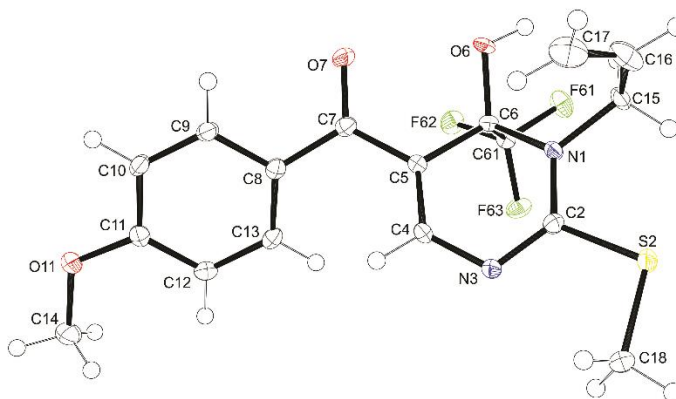


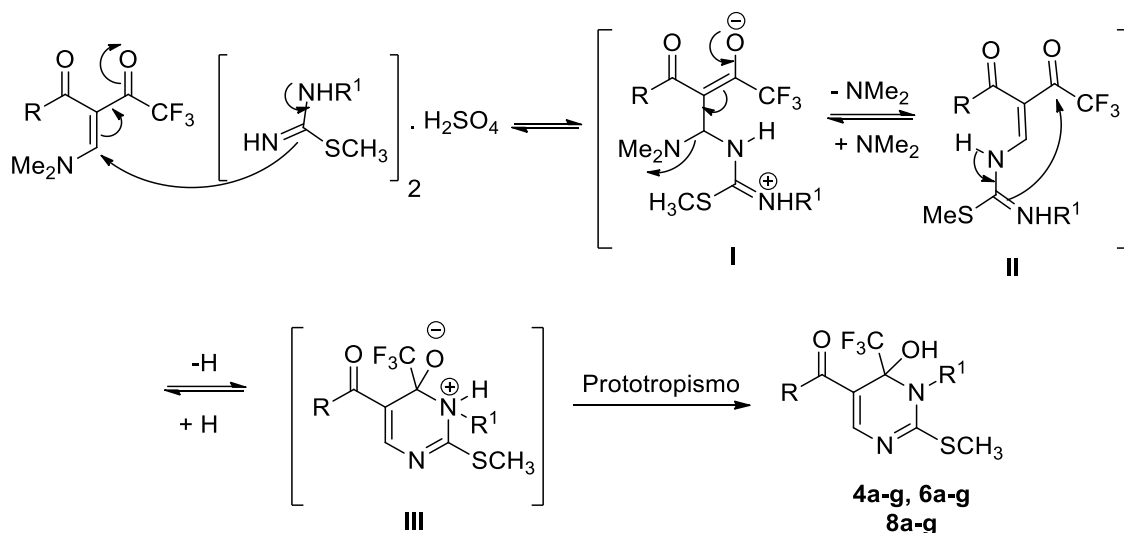
Figura 19: ORTEP do composto **8c**, (CCDC 1841869), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

Dando continuidade aos ensaios, sulfato de *N*-fenil-2-metilourea foi utilizado como dinucleófilo para a obtenção das pirimidinas correspondentes, em condições análogas as relatadas anteriormente, porém os produtos foram obtidos com muitas impurezas e baixos rendimentos (30%), e os métodos convencionais de purificação não foram eficientes. Independente do solvente utilizado, (CHCl₃ ou MeCN), não foi possível a obtenção dos compostos provenientes da eliminação do CF₃, este fato pode ser atribuído a inserção de um grupo aril de maior volume em *N'*, quando comparado os substituintes alquílicos utilizados nos compostos anteriores.

3.4.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 4a-j, 6a-j e 8a-j

O mecanismo para formação das pirimidinas inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio menos impedido ao carbono β das enaminodicetonas formando o intermediário **I**, que com a deslocalização de cargas para a carbonila e posterior restauração da dupla ligação, ocorre a eliminação de uma molécula de dimetilamina (NHMe₂) formando o intermediário **II**. A seguir ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio

substituído a carbonila ligada ao grupo CF₃, levando a formação da estrutura **III**, a qual após prototropismo (**IV**) promove a formação dos produtos das séries **4a–j**, **6a–j** e **8a–j**. (Esquema 30).



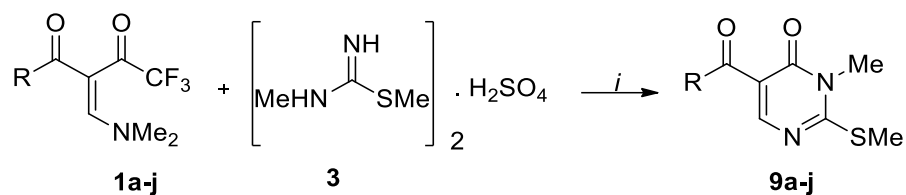
Esquema 30.

3.5 Síntese das 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3H)-onas 9–11

Como relatado anteriormente, verificou-se que a mudança de solvente no meio de reação pode promover a formação de diferentes compostos. Quando foi empregada acetonitrila obteve-se compostos provenientes da eliminação do grupo CF₃, as pirimidinonas. Após alguns ensaios determinou-se que a melhor condição para a obtenção desses produtos ocorreu em um tempo de reação de 8 horas a temperatura de refluxo, gerando os produtos em bons rendimentos.

Após a otimização do método conforme **Tabela 4**, aplicou-se as mesmas condições de reação para a obtenção dos demais compostos da série **9a–j**.

Tabela 10: Rendimentos e condições de reação para a síntese dos compostos **9a–j**.



i = acetonitrila, refluxo, 8 h.

β -enaminodietona	R	Produto	Rendimento (%) ^{a, b, c, d}
1a	C ₆ H ₅	9a	95
1b	4-Me-C ₆ H ₄	9b	88
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	9c	92
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	9d	72
1e	4-Br-C ₆ H ₄	9e	84
1f	4-F-C ₆ H ₄	9f	86
1g	4-I-C ₆ H ₄	9g	^b
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	9h	^b
1i	Tien-2-ila	9i	91
1j	Furan-2-il	9j	^c

^a **Condições de reação:** β -enaminodietona **1a** (1 mmol), sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (**2**) (2mmol), K₂CO₃ (2mmol), acetonitrila (5mL), refluxo. ^b mistura de compostos da série **4** e **9** na proporção de 1:1. ^c mistura de produto e grande quantidade de impurezas. ^d Rendimento após purificação por recristalização.

De acordo com a **tabela 10**, os melhores resultados foram obtidos quando R= Ph, gerando o produto **4a** com 95% de rendimento e R = 4-OMe-C₆H₄ promovendo a formação do produto **4c** com 92% de rendimento. Quando R= 4-I-C₆H₄ e 4-NO₂-C₆H₄ ocorreu mistura dos compostos das séries **4** e **9**, na proporção de 1:1, não sendo possível a separação dos compostos, pelos métodos convencionais de purificação. Por fim quando R = furan-2-il obteve-se o produto com grande quantidade de impurezas, não sendo possível a purificação desse composto.

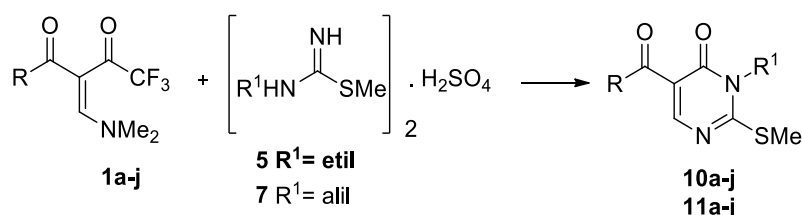
O procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **1a** em acetonitrila, após foi adicionada a base K₂CO₃ na forma pura e o sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia, a proporção do composto **1a**, pseudotioureia e base foi de 1:2:2. A reação foi mantida sobre forte agitação em temperatura de refluxo, por 8 horas.

O isolamento dos produtos foi realizado através da evaporação de solvente e posterior extração com clorofórmio e água destilada. Todos os compostos foram

obtidos na forma sólida e purificados através de recristalização utilizando uma mistura de hexano e etanol.

Seguindo-se com os experimentos, utilizou-se o sulfato de *N*-etil-2-metilisotioureia (**5**) e sulfato de *N*-alil-2-metilisotioureia (**7**) como dinucleofilos para a obtenção dos compostos das séries **10** e **11**, partindo-se das mesmas condições de reação empregadas na síntese dos compostos **9a-j**, conforme a tabela abaixo.

Tabela 11: Rendimentos e condições de reação para a síntese dos compostos das séries **10** e **11**.



i = Acetonitrila, refluxo, 8h

β -enaminodietona	R	R ¹	Produto	Rendimento (%) ^{a, b}
1a	C ₆ H ₅	Etil	10a	95
1a	C ₆ H ₅	Etil	11a	^b
1b	4-Me-C ₆ H ₄	Etil	10b	^b
1b	4-Me-C ₆ H ₄	Alil	11b	^b
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	Etil	10c	92
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	Alil	11c	^b
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	Etil	10d	72
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	Alil	11d	^b
1e	4-Br-C ₆ H ₄	Etil	10e	84
1e	4-Br-C ₆ H ₄	Alil	11e	^b
1f	4-F-C ₆ H ₄	Etil	10f	^b
1f	4-F-C ₆ H ₄	Alil	11f	^b
1g	4-I-C ₆ H ₄	Etil	10g	^b
1g	4-I-C ₆ H ₄	Alil	11g	^b
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Etil	10h	^b
1h	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Alil	11j	^b
1i	Tien-2-il	Etil	10i	^b
1i	Tien-2-il	Alil	11i	^b
1j	Furan-2-il	Etil	10j	^b
1j	Furan-2-il	Alil	11j	94

Condições de reação: β -enaminodietona **1a** (1 mmol), sulfato de 2-metil-2-pseudotioureia (**2**) (2mmol), K₂CO₃ (2mmol), acetonitrila (5mL), refluxo. ^a Rendimento após purificação por recristalização. ^b produtos obtidos com grande quantidade de impureza.

Conforme é possível verificar na **tabela 11**, os compostos das séries **10** e **11** apresentaram muitos problemas com relação a purificação, o que pode estar

relacionado diretamente com o aumento da cadeia alquílica como substituinte em N' , o que pode ocasionar uma diferença na solubilidade e isolamento dos compostos.

Somente alguns compostos foram obtidos de forma satisfatória e em bons rendimentos, para os demais compostos, ainda está em estudo uma forma mais efetiva de purificação.

Uma explicação plausível para eliminação do grupo CF_3 é obtida através de uma constatação feita a partir de estudos envolvendo estruturas de raios-x,⁶³ nos quais foram verificados, que a distância de um dos átomos de flúor do CF_3 com o carbono pertencente a tripla ligação da acetonitrila é de 3,01 Å, sugerindo uma forte interação entre esses átomos o que favoreceria a eliminação do grupo CF_3 .

O mesmo artigo também relata que a acetona, através do seu carbono carbonílico, mostra interação semelhante com os átomos de flúor do grupo CF_3 . Assim, a acetona usada como solvente, poderia também promover a reação de eliminação do CF_3 , a exemplo da acetonitrila. **Figura 20.**

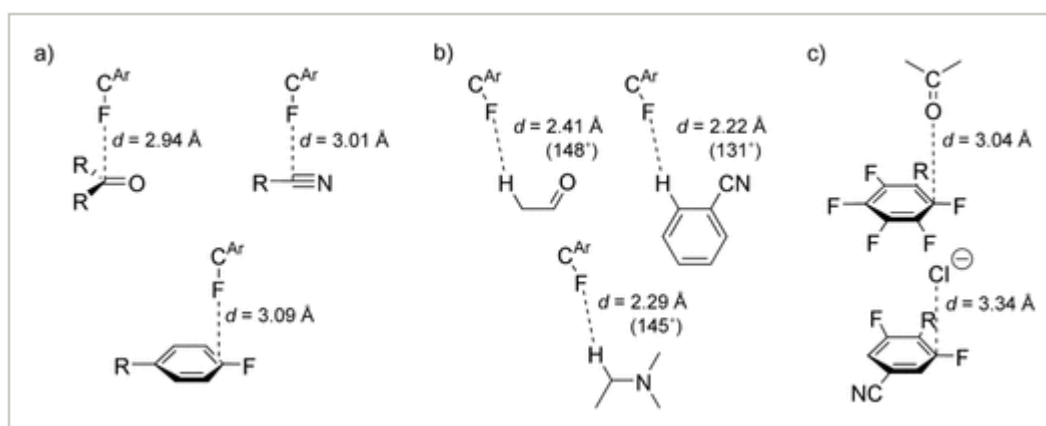


Figura 20: Representação esquemática dos principais tipos de interações intermoleculares observadas para o C-F.⁶³

No entanto, testes usando acetona como solvente, não foram eficientes para a síntese dos compostos das séries **4** e **9**, obtendo-se apenas material de partida. As características físicas dos compostos 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3H)-onas **9a-j**, estão apresentadas na **Tabela 12**.

⁶³ Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Muller, K. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 666.

Tabela 12: Características físicas dos compostos 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3*H*)-onas **9–11**.

Composto	Ponto de Fusão (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
9a	130–133	Cristal Laranja	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	58,98	4,65	10,76
				58,90	4,65	10,78
9b	115–116	Sólido Amarelo	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	61,29	5,14	10,21
				61,95	5,20	10,32
9c	123–125	Sólido Amarelo	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65
				57,87	4,90	9,68
9d	144–146	Sólido Branco	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ S	52,97	3,76	9,50
				52,96	3,94	9,50
9e	158–161	Sólido Branco	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O ₂ S	46,03	3,27	8,26
				46,10	3,25	8,19
9f	132–134	Sólido Amarelo	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₂ S	56,10	3,98	10,07
				56,13	3,97	11,78
9g	157–159	Sólido Amarelo	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₂	49,95	3,71	8,52
				50,00	3,88	8,70
10a	131–134	Sólido Branco	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	61,29	5,14	10,21
				61,25	5,16	10,18
10c	138–140	Sólido Amarelo	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	59,19	5,30	9,20
				59,17	5,28	9,21
10d	128–131	Cristal Laranja	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	54,46	4,24	9,07
				54,40	4,28	9,10
10e	123–126	Cristal Amarelo	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ S	47,60	3,71	7,93
				47,65	3,74	7,95
11j	140–142	Cristal Amarelo	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	56,51	4,38	10,14
				56,47	4,35	10,10

3.5.1 Identificação das 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3*H*)-onas **9–11**

A caracterização dos compostos ocorreu por meio de experimentos de RMN ¹H, ¹³C, experimento bidimensional HMBC ¹H-¹³C, CG-MS e difração de Raios-X.

No espectro de ¹H é possível observar as principais diferenças em relação aos compostos **4a–j**, como o desaparecimento do quarteto formado pelo acoplamento

entre o NMe e o grupo CF₃. Outra diferença está na intensidade dos sinais que representam o NMe e o SMe, nas pirimidinas trifluormetiladas **4a-j** o pico referente ao SMe tem intensidade maior que o substituinte NMe. Já nas pirimidinonas é possível identificar que os sinais mencionados têm a mesma intensidade, evidenciando a formação de novos compostos as 3-metil-2-metiltio-pirimidin-4(3H)-onas **9a-j**. Para demonstrar os experimentos de RMN e massas, utilizou-se o composto **9d**.

No espectro de ¹H desse composto é possível observar dois simpletos de mesma intensidade na faixa de 2,67 ppm referente ao SMe, e um pouco mais desblindado em 3,56 ppm o simpleto do NMe.

Também é possível observar os dois dupletos característicos de anéis aromáticos para-substituídos na região de 7,40-7,76 ppm. Por fim um simpleto em 8,21 ppm proveniente H6 do anel pirimidínico. **Figura 21**.

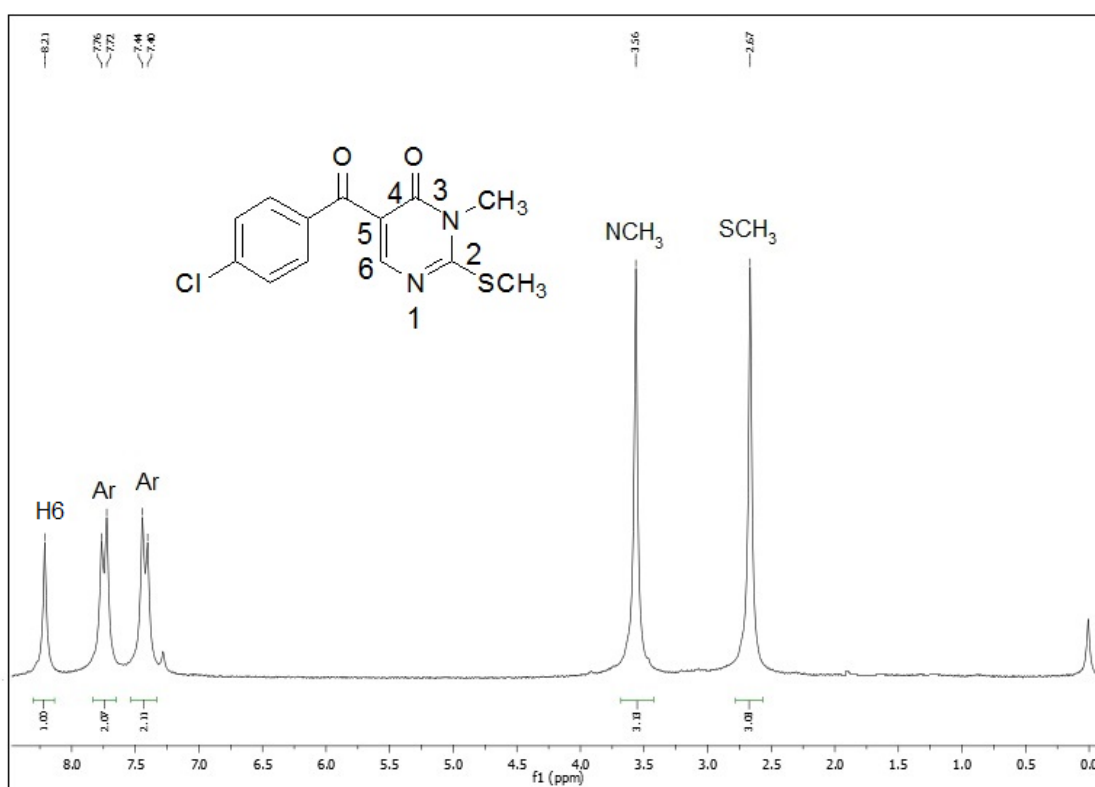


Figura 21: Espectro de RMN ¹H do composto **9d**, a 400 MHz em CDCl₃.

Os espectros de RMN ¹³C das pirimidinonas **9-11** também apresentam diferenças em relação às pirimidinas da série **4a-j**, a principal delas é o desaparecimento dos quartetos referentes ao CF₃ e ao C-CF₃.

No espectro de ^{13}C é possível observar os sinais característicos para esse tipo de composto, como por exemplo, o C4 referente a carbonila ligada diretamente ao anel pirimidínico que é observado em cerca de 159,3 ppm, e o C5 evidenciado em 119,4. O carbono C6 em 155,7 ppm, em seguida mais desblindado está presente o C2 em 168 ppm (**Figura 22**).

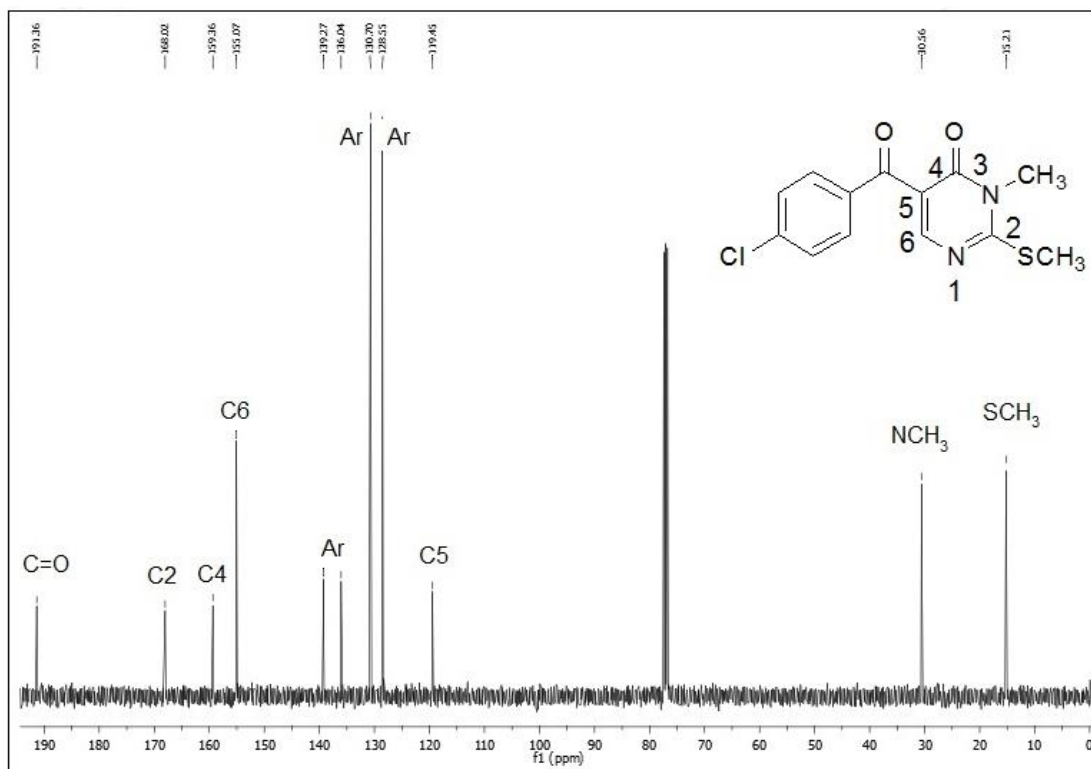


Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9d**, em CDCl_3 a 100 MHz.

Através do experimento bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C foi possível atribuir corretamente a localização de todos carbonos, pela correlação com os hidrogênios. O C2 apresentou uma correlação com o SMe e NMe. O C4, apresentou uma correlação H6 e com o NMe, e o C5 foi atribuído apenas pela correlação com o H6, confirmando os deslocamentos químicos citados anteriormente no espectro de RMN ^{13}C . (**Figura 23**).

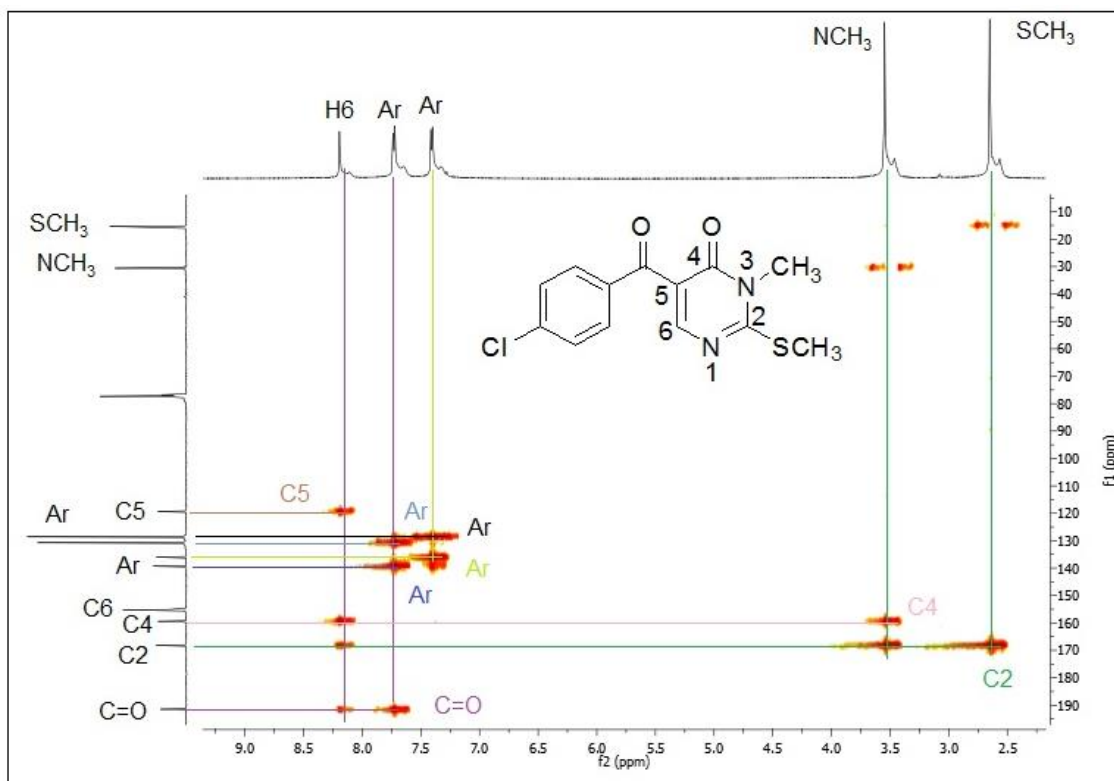
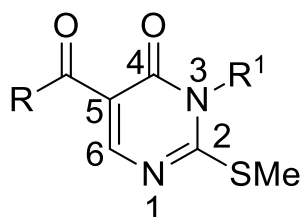


Figura 23: Espectro de RMN HMBC do composto **9d** em CDCl_3 .

Utilizando-se os espectros de hidrogênio e carbono dos compostos **9–11** como base, foi elaborada uma comparação entre os principais deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C . Os dados mencionados estão de acordo com a **Tabela 13**.

Tabela 13: Principais deslocamentos químicos apresentados pelos compostos **9–11** em ppm.



R	Composto	H-6	SMe	C-2	C-4	C-5	C-6
Ph	9a	8,14	2,62	167,6	159,7	119,6	154,9
4-Me-C ₆ H ₄	9b	8,11	2,62	167,2	159,3	120,0	154,3
4-OMe-C ₆ H ₄	9c	8,11	2,65	166,9	159,8	120,6	154,0
4-Cl-C ₆ H ₄	9d	8,21	2,67	168,0	159,3	119,4	155,0
4-Br-C ₆ H ₄	9e	8,20	2,66	168,1	159,4	119,3	155,2
4-F-C ₆ H ₄	9f	8,18	2,66	167,0	159,5	119,8	154,4
Tien-2-il	9g	8,20	2,67	167,3	159,3	120,0	143,9
Ph	10a	8,15	2,62	166,7	159,2	119,9	155,1
4-OMe-C ₆ H ₄	10c	8,09	2,61	166,3	159,3	120,5	159,1
4-Cl-C ₆ H ₄	10d	8,19	2,64	167,7	159,3	119,8	155,3
4-Br-C ₆ H ₄	10e	8,18	2,64	167,4	159,1	119,5	155,4
Furan-2-il	11j	8,25	2,64	167,3	154,7	119,8	152,3

Analisando-se a **tabela 13**, é possível afirmar que o deslocamento químico dos compostos da série **9–11**, sofrem pequena influência dos substituintes das β-enamidoacetonas (**1a–j**), pois a variação não é significativa em ppms dos deslocamentos apresentados, o que confirma a regioquímica de todos os compostos dessa série.

O espectro de massas do composto **9d**, na **Figura 25**, apresentou uma série de fragmentos ionizados sob impacto de elétrons a 70 eV, no qual, foi possível a visualização do íon molecular ($m/z = 294$), confirmando a estrutura do composto.

Além disso, o espectro apresentou como fragmentos principais um pico com relação $m/z = 279$ referente a perda do Me, um pico com relação $m/z = 259$ referente a perda do substituinte cloro, um pico em $m/z = 111$ ao anel aromático substituído. No **Esquema 31**, pode se observar as principais fragmentações.

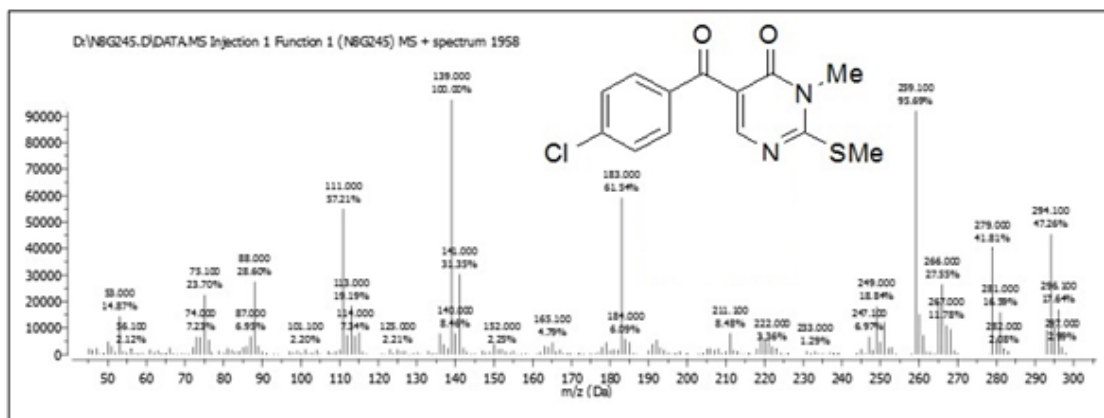
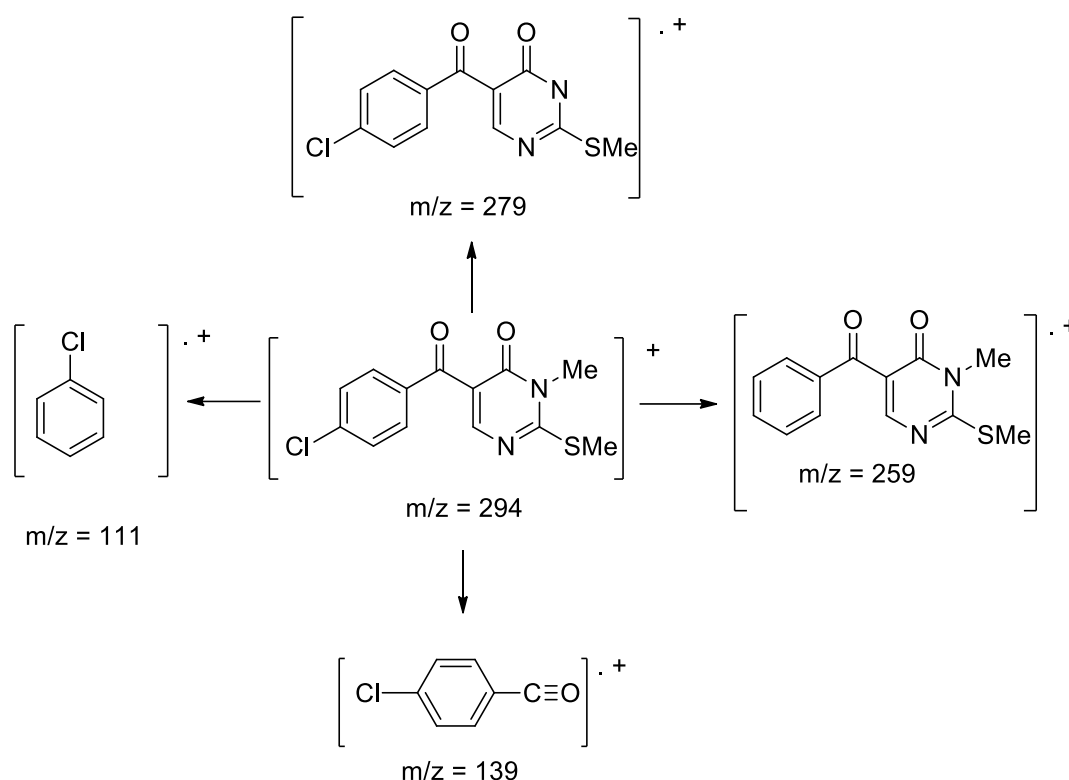


Figura 24: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **9d**.



Esquema 31.

As pirimidinonas também foram identificadas através do experimento de difração de Raios-X da estrutura cristalina dos compostos **9a**, **10c** e **11j**

A partir de análises cristalográficas, é possível determinar que o composto cristaliza no sistema cristalino ortorrômbico. Através da projeção dos compostos é possível verificar, a eliminação do grupo CF_3 . A carbonila do grupo benzoil está vizinha ao

H6, provavelmente conferindo a este desblindagem anisotrópica, porém desblinda menos que o anel benzênico na série das pirimidinas **4a–j**. (Figura 25, 26 e 27).

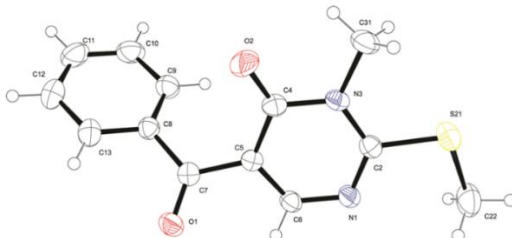


Figura 25: ORTEP do composto **9a**, (CCDC 1533793), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

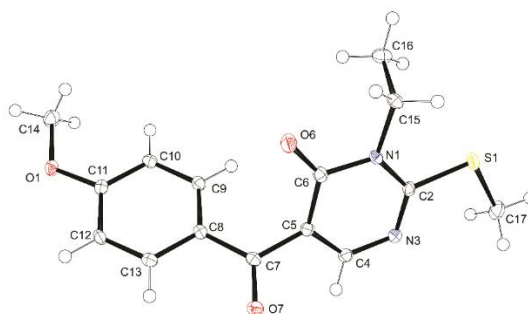


Figura 26: ORTEP do composto **10c**, (CCDC 1843405) com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

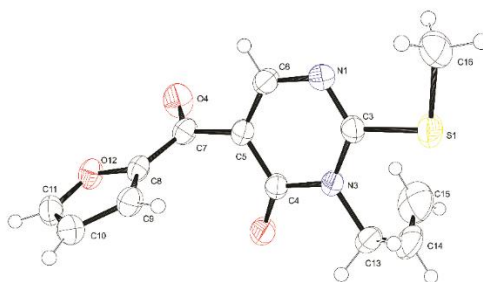
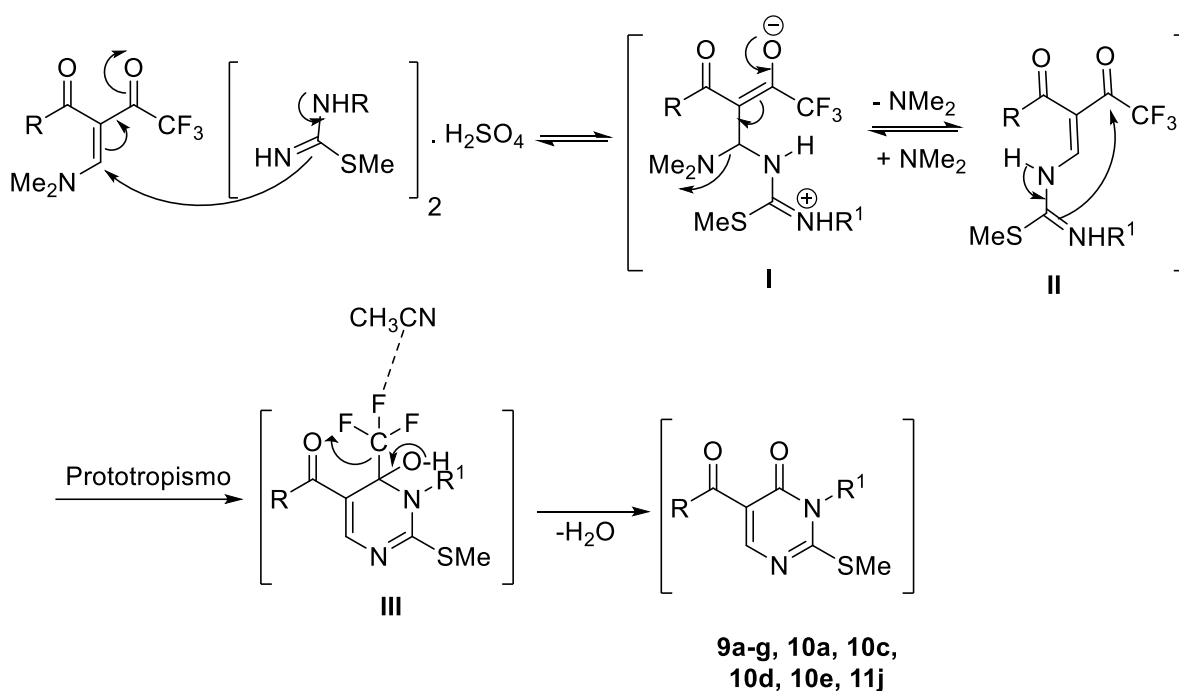


Figura 27: ORTEP do composto **11j**, (CCDC 1885692), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

3.5.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 9–11

O mecanismo para formação das pirimidinonas inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio não substituído da 2-metilisotiureia ao carbono β das enaminodiacetonas intermediário I. A seguir, ocorre a deslocalização de cargas, e quando a carbonila é restaurada ocorre a eliminação de uma molécula de dimetilamina (NMe_2) formando o intermediário II. O nitrogênio ligado ao substituinte da 2-metilisotiureia, no intermediário II, ataca a carbonila ligada ao grupo CF_3 , seguida de prototropismo, fornece o intermediário III, o qual elimina o grupo CF_3 com o auxílio da acetonitrila formando os produtos 9–11 (Esquema 32).



Esquema 32.

3.6 Síntese das 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidinas 13a–g

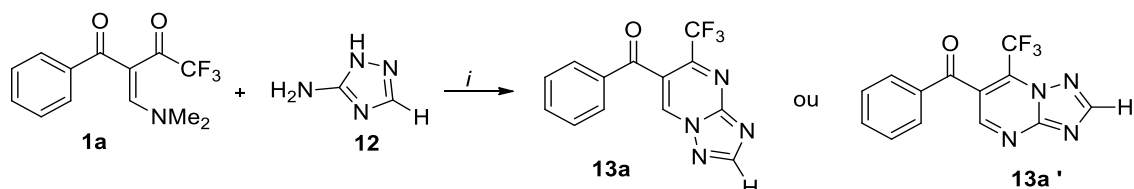
Triazolpirimidinas são compostos de grande importância em várias áreas da ciência, principalmente na agroquímica, visto que muitos dos herbicidas comercializados mundialmente são derivados desses compostos.

Comprovada a grande eficiência das triazolpirimidinas, torna-se extremamente importante a descoberta de novas rotas sintéticas para obtenção desses

produtos. A estratégia sintética utilizada nesse trabalho, que envolve o uso de β -enaminodietonas ainda pouco explorada, mostrou-se um método simples e eficiente para a formação dos compostos **13a–g** e **15**.

Inicialmente foi avaliada a síntese de fenil-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-6il-metanona, através da reação de ciclocondensação entre β -enaminodietona **1a** e aminotriazol **5**. Os solventes e as condições testadas estão apresentadas na **Tabela 14**.

Tabela 14: Otimização da síntese do composto **13a** ou **13a'**.

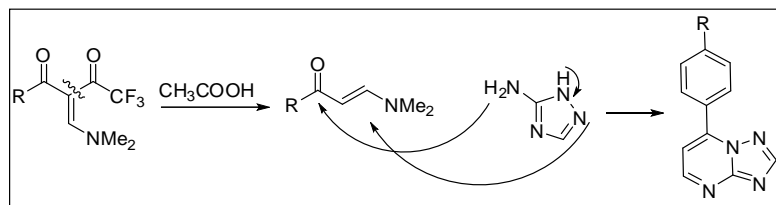


Entrada	Solvente	Temp (°C)	Tempo (h)	Rend (%) ^{a,b,c,d,e}	
				6a	6a'
1	Ácido Acético	118	24	^c	-
2	Acetonitrila	25	24	32	-
3	Acetonitrila	82	8	35	-
4	Acetonitrila	82	16	70	-
5	Acetonitrila	82	24	88	-
8	Acetona	56	24	^d	-
7	Etanol	79	24	^d	-

Condições de reação: β -enaminodietona **1a** (1mmol), aminotriazol **12**(1,5mmols), solvente 5 mL.
^a Material de partida e produto; ^b Rendimento do produto isolado; ^c Formação do produto proveniente da desacilação da β -enaminodietona; ^d Recuperação do material de partida. ^e Dados obtidos através das integrações dos espectros de RMN ¹H

A partir da **tabela 14**, é possível verificar que utilizando ácido acético, ocorre a eliminação de COCF₃ proveniente da enaminodietona **1a**, antes do ataque do aminotriazol **12** (**Esquema 33**). Assim, as β -enaminodietonas foram submetidas à reação com **12** e forneceram um composto já relatado na literatura,⁶⁴ o qual foi confirmado através de análise de RMN de ¹H e ¹³C (**Figuras 28 e 29**).

⁶⁴ Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Marzari, M. R. B.; Munchen, T. S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Buriol, L.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 958.



Esquema 33.

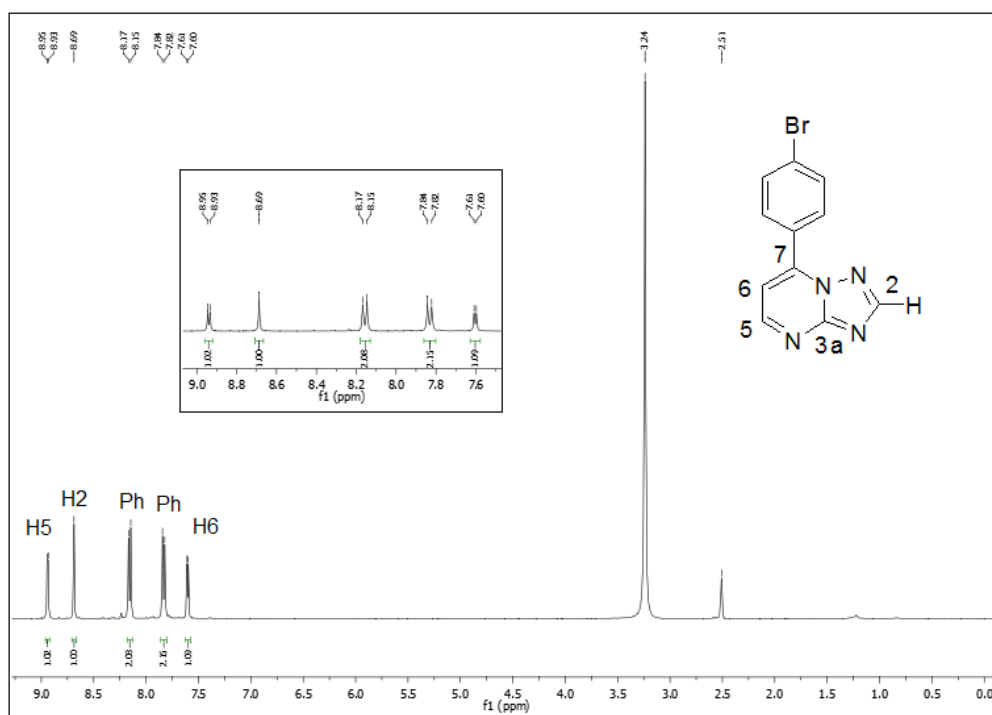


Figura 28: Espectro de RMN ^1H da 7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, em DMSO-d₆, a 400MHz.

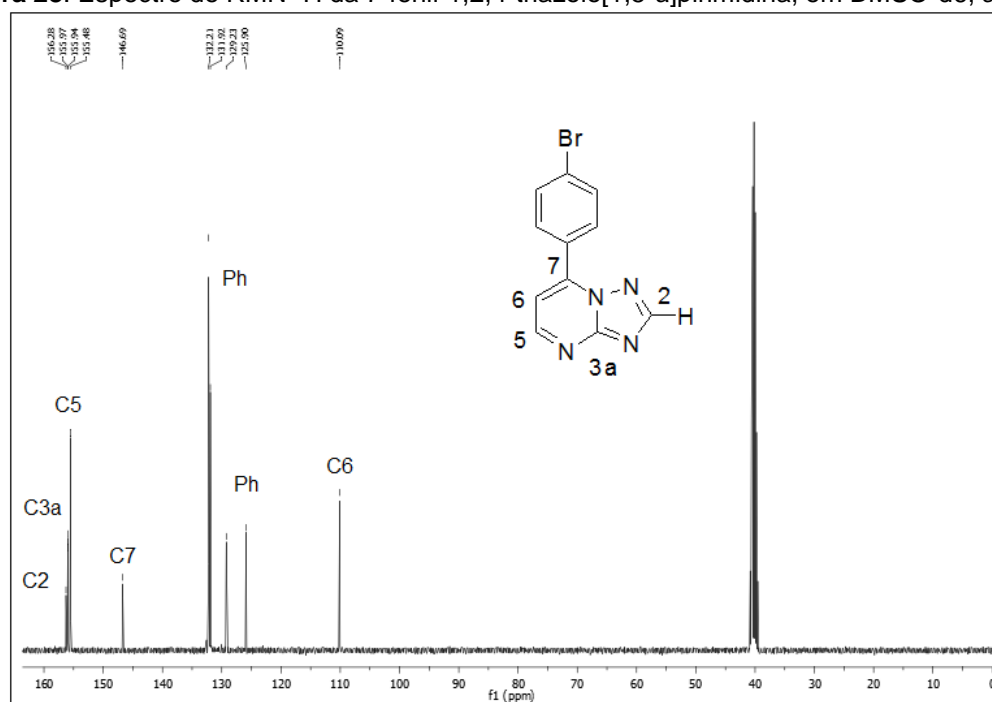
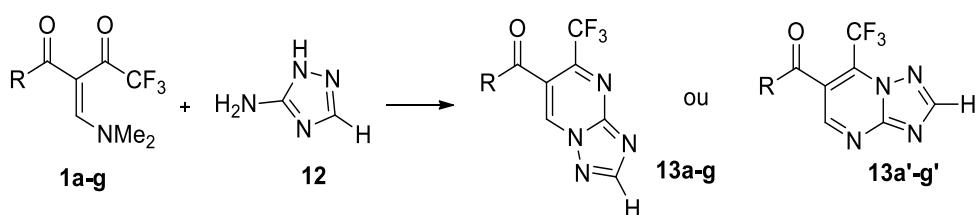


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C da 7-fenil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, em DMSO-d₆, a 100 MHz.

A partir da **tabela 14**, é possível afirmar que as melhores condições de reação foram encontradas quando a acetonitrila foi utilizada como solvente sob condições de refluxo, (entrada 2) uma vez que já se sabe que o calor favorece as reações de ciclocondensação (**Tabela 14**). O tempo otimizado foi de 24 h, o que está de acordo com a literatura para reações similares.^{65,66} Ensaios envolvendo a diminuição do tempo de reação também foram realizados, porém, observou-se um decréscimo significativo no rendimento dos compostos avaliados. Por fim foram avaliados solventes como acetona e etanol, mas esses não foram eficientes para formação do produto esperado, obtendo-se apenas material de partida. As reações foram seguidas por análises de CCD, nas quais o desaparecimento de **1a** foi examinado.

Com a melhor condição selecionada (**Tabela 14** entrada 2), reação em refluxo de acetonitrila, este método foi aplicado para os demais substituintes, conforme a **tabela 15**.

Tabela 15: Rendimentos de Condições de reação para obtenção dos compostos **13a-g**.



β -enaminodietonas	R	Produto	Rendimento(%) ^a
1a	C ₆ H ₅	13a	88
1b	4-Me-C ₆ H ₄	13b	91
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	13c	94
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	13d	85
1e	4-Br-C ₆ H ₄	13e	81
1f	4-F-C ₆ H ₄	13f	68
1g	Tien-2-ila	13g	95

Condições de reação: β -enaminodietona (1mmol), aminotriazol **12** (1,5mmols), acetonitrila 5 mL, refluxo, 24 horas. ^aRendimento do produto purificado, através de recristalização em hexano/clorofórmio.

⁶⁵ Chernyshev, V. M.; Astakhov, A. V.; Starikova, Z. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3301.

⁶⁶ Souza, L.; Santos, J.; Mittersteiner, M.; Andrade, V.; Lobo, M.; Santos, F.; Bortoluzzi, A.; Bonacorso, H.; Martins, M.; Zanatta, N. *Synthesis* **2018**, 50, 3686.

A partir dos dados apresentados na **tabela 15**, pode-se afirmar que todos os compostos foram obtidos em bons rendimentos e, o melhor resultado foi obtido no composto **13g** no qual o substituinte utilizado foi a tien-2-il.

Apesar da possibilidade de formação de isômeros, ficou evidenciado apenas a presença de um único regioisômero, o que foi comprovado através dos experimentos de RMN ^1H , ^{13}C e CG-Ms, e identificado através de difração de Raios-X como o composto 1,7 substituído, ou seja, os compostos da série **13a–g**.

O procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **1a** em acetonitrila, após foi adicionado o 3-amino-1,2,4-triazol **12**, em uma proporção de 1:1,5 respectivamente. A reação foi mantida sobre forte agitação e temperatura de refluxo de acetonitrila, por 24 horas. O isolamento dos produtos foi realizado através da evaporação de solvente e posterior extração com clorofórmio e água destilada. Todos os compostos foram obtidos na forma sólida, e purificados por recristalização a partir de hexano/ clorofórmio (1:1). As características físicas dos compostos **13a–g**, podem ser analisados na **Tabela 16**.

Tabela 16: Características físicas dos compostos **13a–g**.

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
13a	171-173	Sólido Branco	$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$	53,19	2,41	19,13
				53,43	2,41	19,17
13b	188-190	Sólido Amarelo	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$	54,91	3,08	18,12
				54,91	2,96	18,29
13c	157-160	Sólido Amarelo	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$	52,31	2,98	17,17
				52,18	2,82	17,39
13d	195-198	Sólido Branco	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$	47,75	1,91	17,12
				47,80	1,85	17,15
13e	142-145	Cristal Amarelo	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$	42,29	1,67	15,22
				42,07	1,63	15,10
13f	165-168	Sólido Amarelo	$\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$	50,33	1,95	18,06
				50,28	1,94	18,10
13g	205-207	Cristal Marrom	$\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$	44,53	1,72	18,88
				44,30	1,69	18,79

3.6.1. Identificação dos compostos 13a–g

A identificação dos compostos ocorreu por meio de experimentos de RMN ^1H e ^{13}C , experimento bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C , CG-Ms e difração de Raios-X. Primeiramente será apresentado o experimento de difração de Raios-X para definir a regioquímica do composto obtido, pois através de experimento de RMN ^1H e ^{13}C não é possível identificar se o único isômero obtido é o 7-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona ou 5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona. A partir da difração de Raios-X, é possível verificar que o isômero obtido nesse trabalho é o 5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona, através de cristais do composto **13e** (4-Br-C₆H₄), e **13g** (tien-2-ila). As análises cristalográficas mostram que o composto cristaliza no sistema cristalino triclinico. Através da projeção do composto pode-se dizer que o núcleo triazolínico está ligado ao segundo nitrogênio do anel pirimidínico, ficando assim evidenciado a obtenção do isômero 5-trifluormetil. Também pode ser observado que o anel ligado ao carbono carbonílico está fora do plano da molécula em um ângulo de 26,7° (**Figuras 30, 31**).

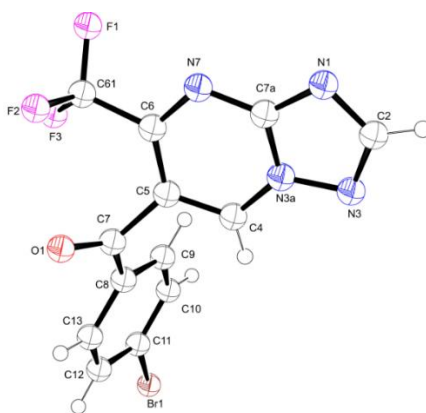


Figura 30: ORTEP do composto **13e**, (CCDC: 1488187), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

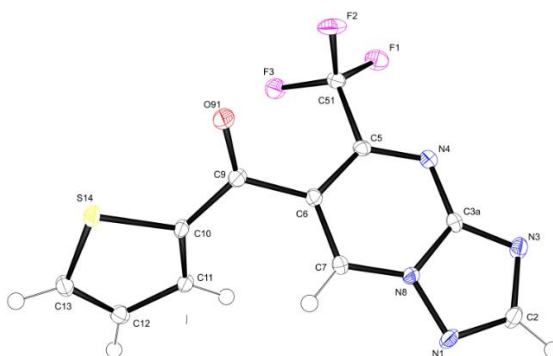


Figura 31: ORTEP do composto **13g**, com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

Nos espectros de RMN, é possível observar os sinais característicos para a formação de triazolopirimidinas, para exemplificar esses sinais, serão analisados os espectros de ^1H , ^{13}C , HMBC e CG-Ms.

Na **Figura 32**, tem-se o espectro de RMN de ^1H do composto **13a**, escolhido para análise. Com deslocamento de 8,06-7,59 ppm pode se observar a presença dos hidrogênios aromáticos, característicos de anéis monossustituídos. Em 9,00 ppm e 10,00 ppm estão presentes dois simpletos com integração de 1 hidrogênio cada, onde o sinal mais desblindado é referente ao H7 do anel pirimidínico e o outro sinal é referente ao H2, do núcleo triazolínico.

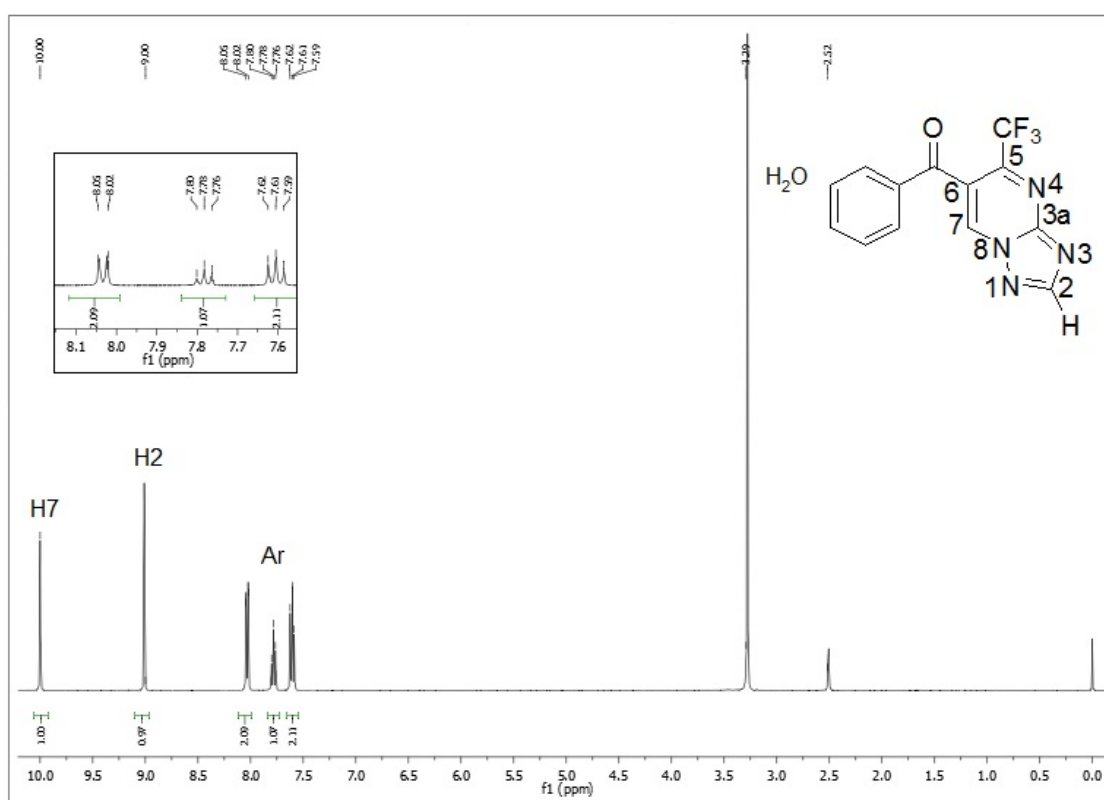


Figura 32: Espectro de RMN de ^1H do composto **13a**, em DMSO a 400 MHz.

No espectro de ^{13}C desacoplado, do composto **13a** (**Figura 34**) observa-se que na região de 136,5 a 129,3 ppm, encontram-se os sinais de carbonos referentes ao anel aromático. O quarteto relativo aos carbonos do grupo trifluormetil (CF_3) aparece na região de 120,6 ppm e o carbono quaternário C6 na região de 121,0 ppm.

O C5 encontra-se também na forma de um quarteto na região de 148,4 ppm. Estes carbonos apresentam-se na forma de quartetos devido ao acoplamento dos átomos de carbono com os átomos de flúor. Os demais sinais C7, C3a (carbono quaternário) encontram-se da região de 140,2 e 153,8, sendo o C7 hidrogenado com um

pico bem mais intenso que o carbono quaternário 3a. O carbono C2 e a C=O estão na faixa de 159,5 e 189,9 ppm respectivamente.

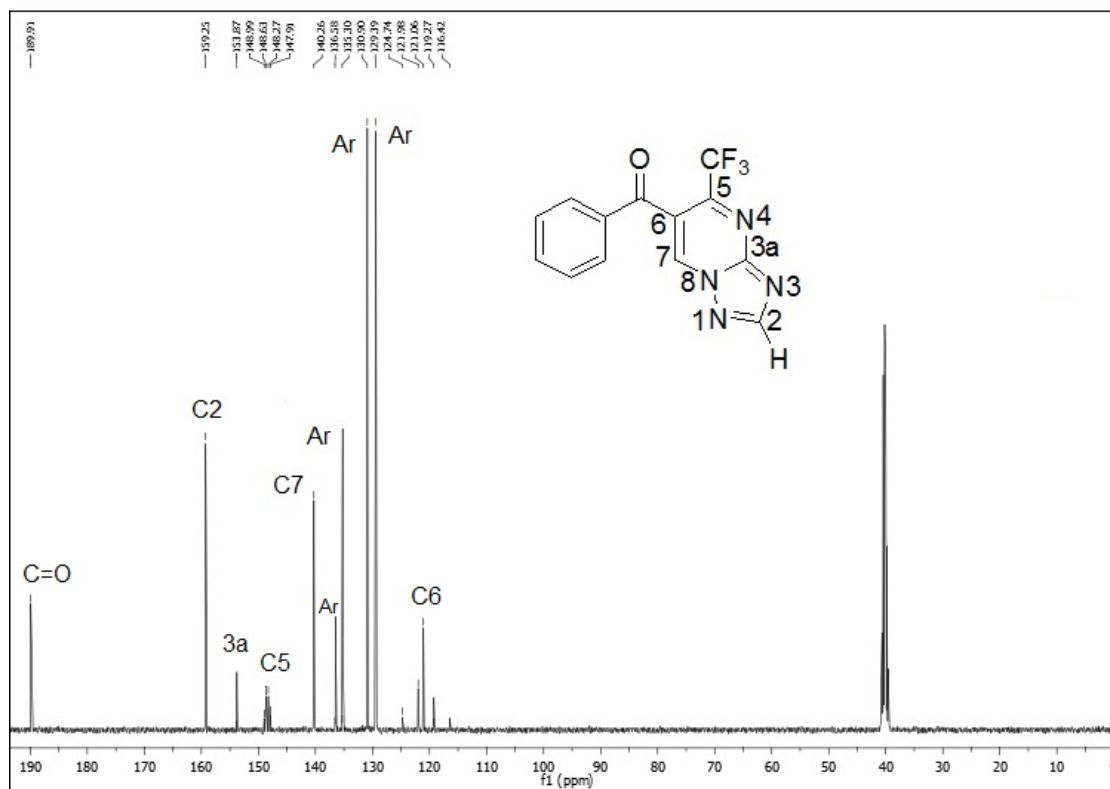


Figura 33: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13a**, em DMSO a 100 MHz.

Ainda foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, o HMBC ^1H - ^{13}C , através do qual foi possível atribuir corretamente às posições de H2 e H7, devido a correlação com os carbonos C3a e C6.

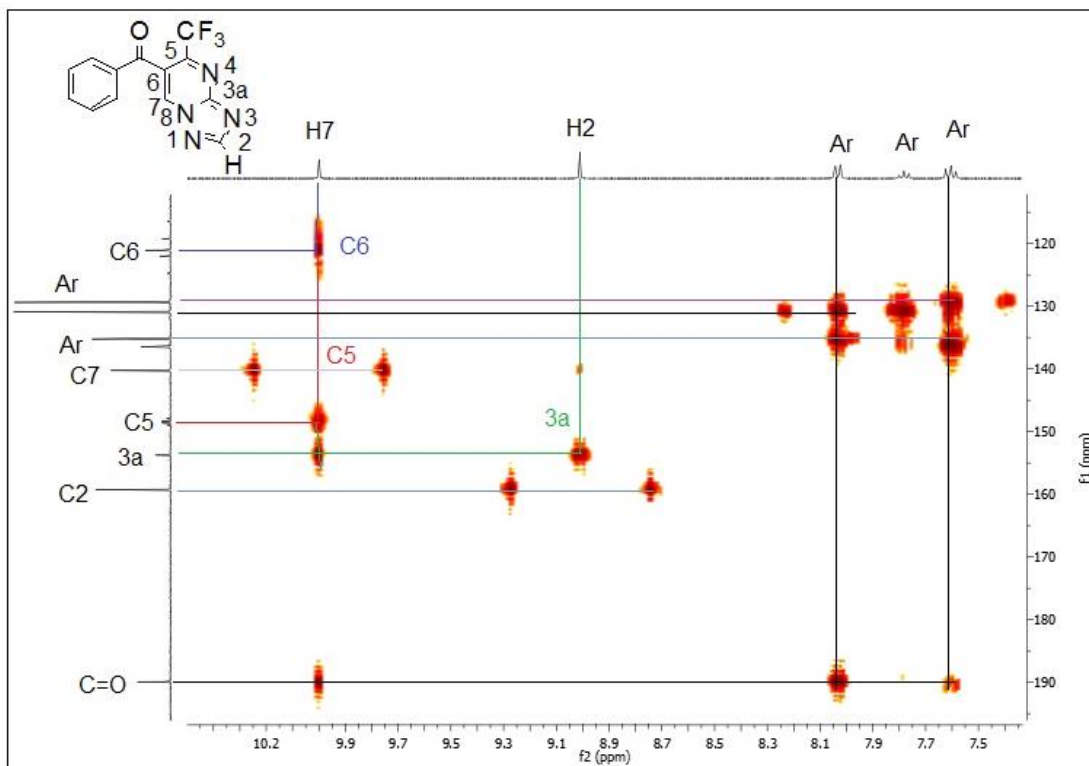
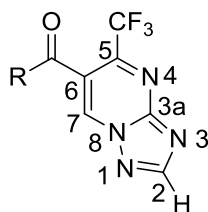


Figura 34: Espectro de RMN HMBC do composto **13a** em DMSO.

Tabela 17: Principais deslocamentos químicos apresentados pelos compostos **13a–g** em ppm.



R	Composto	H2	H7	C2	C3a	C5	C6	C7
C ₆ H ₅	13a	9,00	10,00	159,2	153,0	148,4	121,0	140,1
4-Me-C ₆ H ₄	13b	8,76	9,05	159,2	153,7	148,4	121,2	140,0
4-OMe-C ₆ H ₄	13c	8,75	9,06	159,1	153,7	148,4	121,3	139,8
4-Cl-C ₆ H ₄	13d	9,03	10,03	159,3	153,7	148,3	120,6	140,5
4-Br-C ₆ H ₄	13e	9,04	10,04	159,3	153,6	148,2	120,6	140,5
4-F-C ₆ H ₄	13f	8,80	9,12	159,3	153,7	148,6	120,0	140,5
Tien-2-il	13g	9,04	10,13	159,2	153,7	148,1	120,7	140,5

Os experimentos de espectrometria de massas confirmaram a estrutura dos compostos, sendo possível a visualização do íon molecular (M^+). Na **Figura 35**, tem-se o espectro de massas para o composto **13a**.

O espectro apresentou como fragmentos principais o pico representativo ao íon molecular com razão massa carga (m/z 292), o pico de relação m/z 223 referente a perda do grupo CF_3 e o pico de relação m/z 215 a perda do anel aromático e uma metila, e o pico de relação m/z 121 referente a perda do fragmento benzoil e o grupo CF_3 . Os principais fragmentos ionizados obtidos para o composto 6a estão demonstrados no **Esquema 34**.

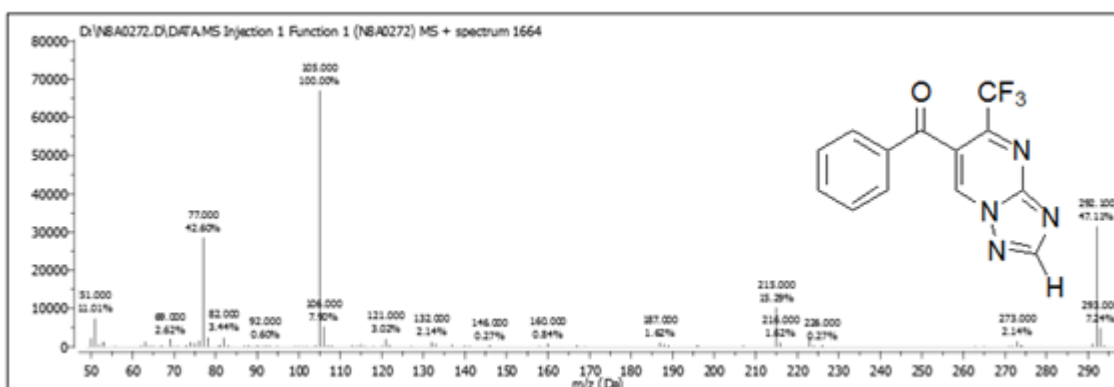
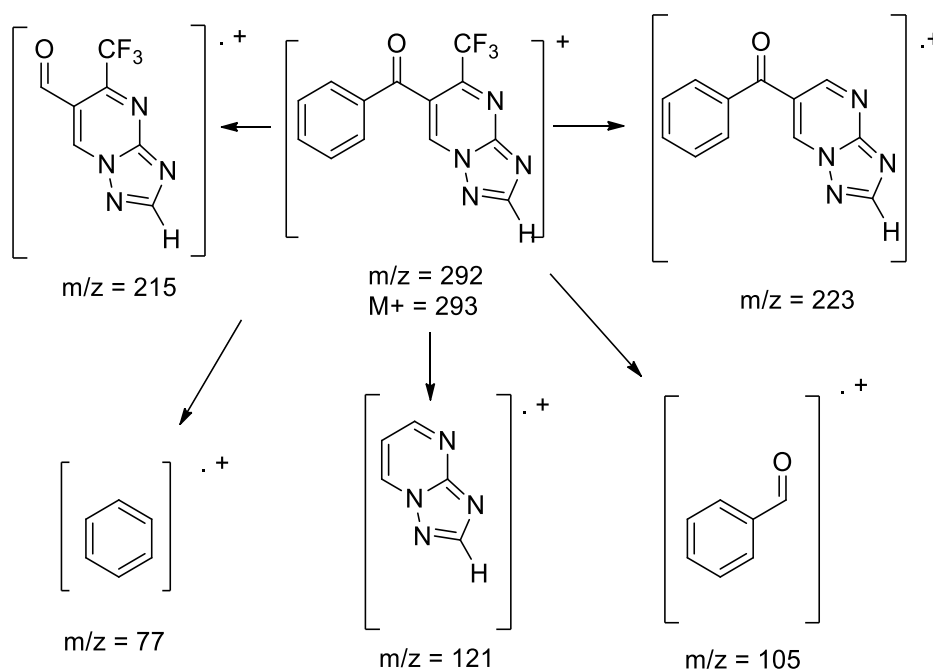


Figura 35: Espectro de massas (70 eV.) do composto **13a**.



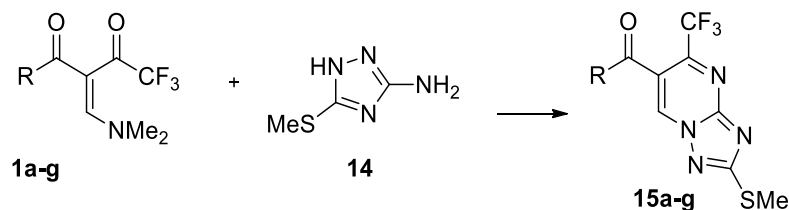
Esquema 34.

Prosseguindo com os experimentos, foi avaliada a síntese das 5-trifluorometil triazolo pirimidinas com diferentes triazóis. Quando se utilizou o ácido 3-amino-[1,2,4]-triazol-5-carboxílico ocorreu a descarboxilação do triazol, obtendo-se compostos iguais aos da série **13a–g**, em todas as condições testadas.

3.7 Síntese das 2-metiltio-5-trifluorometil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona **15**

A série de compostos **15** foi obtida através da reação de ciclocondensação entre as β -enaminodietonas e o 3-amino-[1,2,4]-triazol-5-metiltio **14**, nas mesmas condições de reação testadas para os compostos **13a–g**, os dados obtidos então apresentados na **tabela 18**.

Tabela 18: Condições de Reação para a síntese dos compostos **15**.



β -enaminodietona	R	Produto	Rendimento (%)
1a	C ₆ H ₅	15a	80 ^a
1b	4-Me-C ₆ H ₄	15b	88 ^a
1c	4-OMe-C ₆ H ₄	15c	84 ^a
1d	4-Cl-C ₆ H ₄	15d	b
1e	4-Br-C ₆ H ₄	15e	b
1f	4-F-C ₆ H ₄	15f	b
1g	Tien-2ila	15g	75 ^a

Condições de reação: β -enaminodietonas **1a–g** (1mmol), amino triazol **14**(1,5mmols), acetonitrila (5 mL), refluxo, 24 horas. ^a Rendimento após purificação por recristalização em hexano/ clorofórmio. ^b Produto com grande quantidade de impurezas;

Analisando-se os dados da **tabela 21**, pode-se afirmar que os compostos **15a**, **15b**, **15c** e **15g** foram obtidos com bons rendimentos e, o melhor resultado foi obtido para o composto **15b** no qual o substituinte utilizado foi a 4-Me-C₆H₄, com 88% de rendimento. Os compostos **15d**, **15e** e **15f** foram obtidos com muitas impurezas, e

ainda estão sendo avaliadas as condições para purificação. O procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **1a** em acetonitrila, após foi adicionado o 3-amino-1,2,4-triazol, a proporção do composto **1a**, e o triazol **14** foi de 1:1,5. A reação foi mantida sobre forte agitação da temperatura de refluxo de acetonitrila, por 24 horas. O isolamento do produto foi realizado através da evaporação de solvente e posterior extração com clorofórmio e água destilada. Todos os compostos foram obtidos na forma sólida. Os compostos **15a**, **15b**, **15c** e **15g** foram purificados através de recristalização utilizando uma mistura de hexano/clorofórmio (1:1). As características físicas dos compostos **15** podem ser analisados na **Tabela 19**.

Tabela 19: Características físicas dos compostos da série **15**.

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
15a	150–153	Sólido Branco	C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₄ OS	49,81	2,85	16,32
				49,70	2,68	16,56
15b	195–198	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ OS	51,04	3,31	15,60
				51,13	3,15	15,90
15c	181–183	Sólido Branco	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₂ S	48,33	3,03	14,91
				48,51	3,01	15,21
15g	120–123	Sólido Branco	C ₁₂ H ₇ F ₃ N ₄ OS ₂	41,86	2,05	16,27
				42,01	2,08	16,46

3.7.1 Identificação dos compostos **15**

Para a comprovação da obtenção dos compostos **15**, serão discutidos os espectros de RMN ¹H e ¹³C e CG-Ms do composto **15a**.

No espectro de ¹H (**Figura 36**) é possível verificar a formação do produto, pelo aparecimento de um simpleto referente ao substituinte SMe em aproximadamente 2,73 ppm. Também é possível observar os hidrogênios aromáticos com o padrão de anéis monossubstituídos. Na região mais desblindada do espectro há somente um simpleto referente ao hidrogênio vinílico do anel pirimidínico (H7) em 9,86. E o

desaparecimento do H2, comprovando assim a substituição do H2 do núcleo triazolínico pelo substituinte SMe.

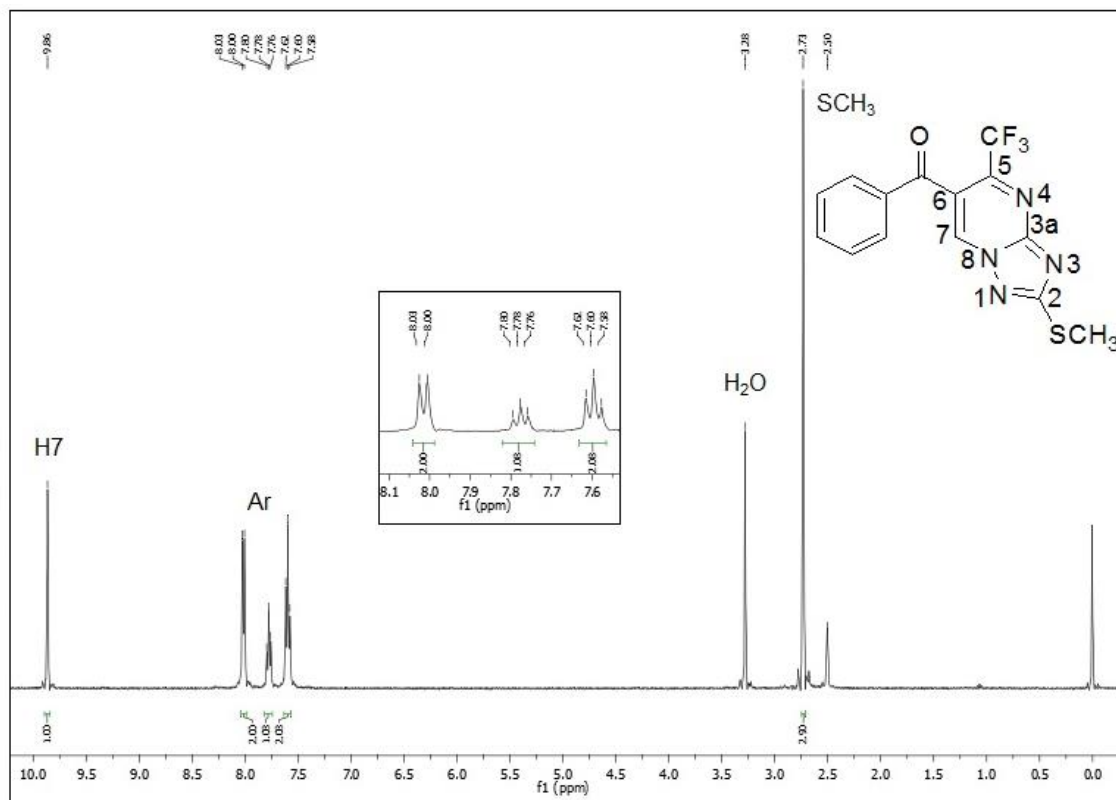


Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do composto **15a**, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

No espectro de ^{13}C desacoplado (**Figura 37**), é possível observar a presença de um pico em 13,8 ppm referente ao substituinte SMe. O C6 vizinho ao carbono carbonílico presente na região de 120,5 ppm.

Entre a região de 129,4-136,4 estão localizados os carbonos referentes ao anel aromático. Em seguida estão localizados o C7, C5 (quarteto referente ao C-CF₃) e C3a, em 138,5, 147,0 e 154,5 ppm, respectivamente.

O C2, quando comparado ao composto **15a** (159,2 ppm) encontra-se bem mais desblindado devido a presença do substituinte SMe, sendo encontrado em 172,3 ppm.

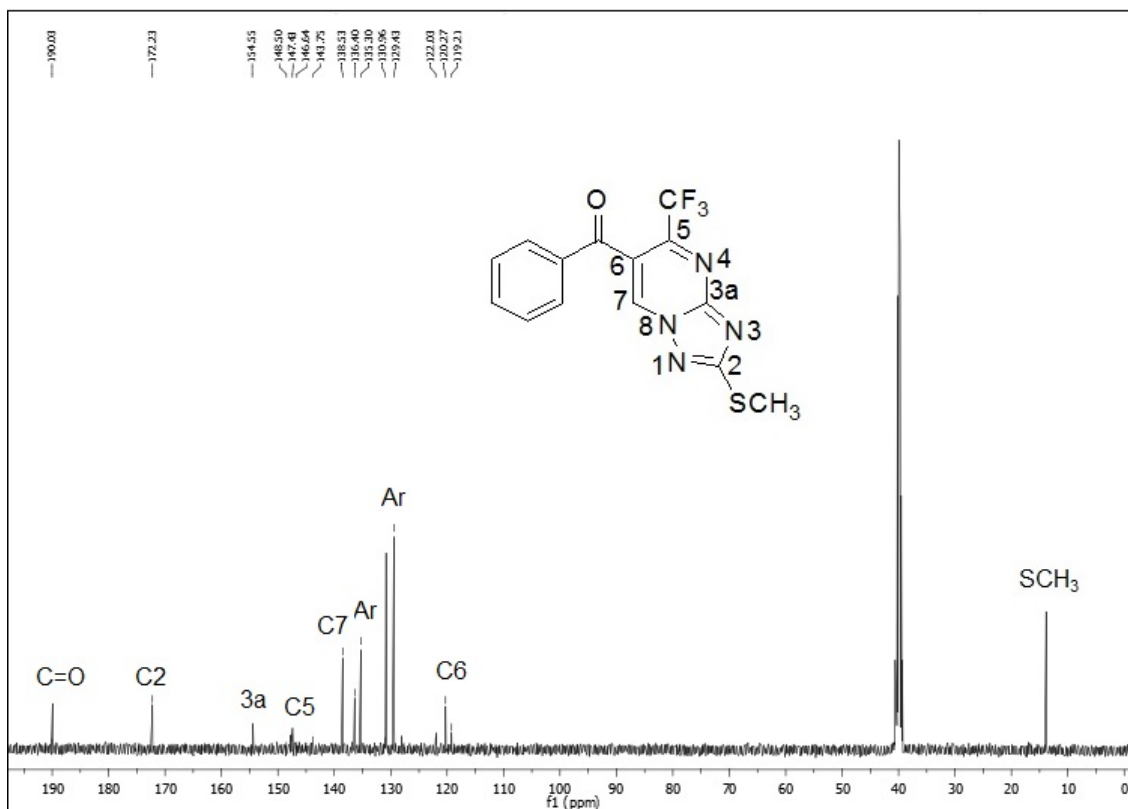
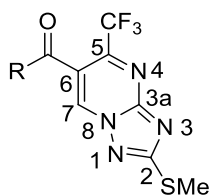


Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15a**, em DMSO- d_6 a 100 MHz.

Na **Tabela 20** estão destacados os principais deslocamentos químicos obtidos na obtenção dos compostos da série **15**.

Tabela 20: Deslocamentos químicos obtidos na obtenção dos compostos **15** em ppm.



R	Composto	H7	C2	C3a	C5	C6	C7
C_6H_5	15a	9,86	172,3	154,5	147,0	120,5	138,5
4-Me- C_6H_4	15b	9,82	171,9	154,3	147,3	120,4	138,5
4-OMe- C_6H_4	15c	9,81	171,8	154,3	147,3	119,3	138,4
Tien-2-ila	15g	9,96	172,1	154,5	147,4	119,7	143,3

Comparando-se os deslocamentos químicos dos compostos **13a–g** e **15**, nota-se o desblindagem do C2 que passa de 159 para 172 ppm. Devido à substituição do H2 pelo SMe. A variação dos demais elementos não é tão significativa, variando de 1 a 2 ppm para os carbonos C5, C6 e C7.

No espectro de hidrogênio a variação de deslocamento do H7 não chega a 1 ppm, sendo que as únicas diferenças relevantes, são o desaparecimento do sinal proveniente do H2, e o aparecimento de um pico correspondente ao SMe.

O espectro de massas do composto **15a** (**Figura 38**), apresentou uma série de fragmentos ionizados sob impacto de elétrons a 70 eV. No qual, foi possível a visualização do íon molecular (M^+ , $m/z = 338$), confirmando assim a estrutura do composto. Além disso, o espectro apresentou como fragmentos principais o pico com relação massa-carga (m/z 293) referente a perda do substituinte SMe, o pico com m/z 133 referente a perda do CF_3 e do substituinte benzoiil. Esses principais fragmentos podem ser observados no **Esquema 35**.

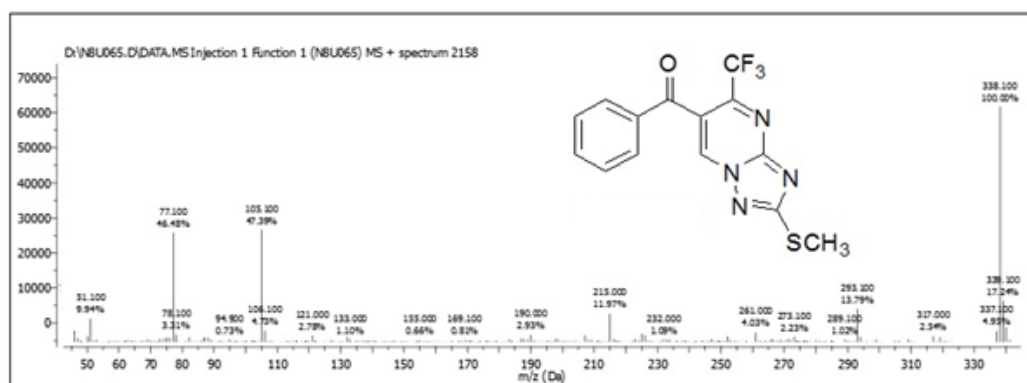
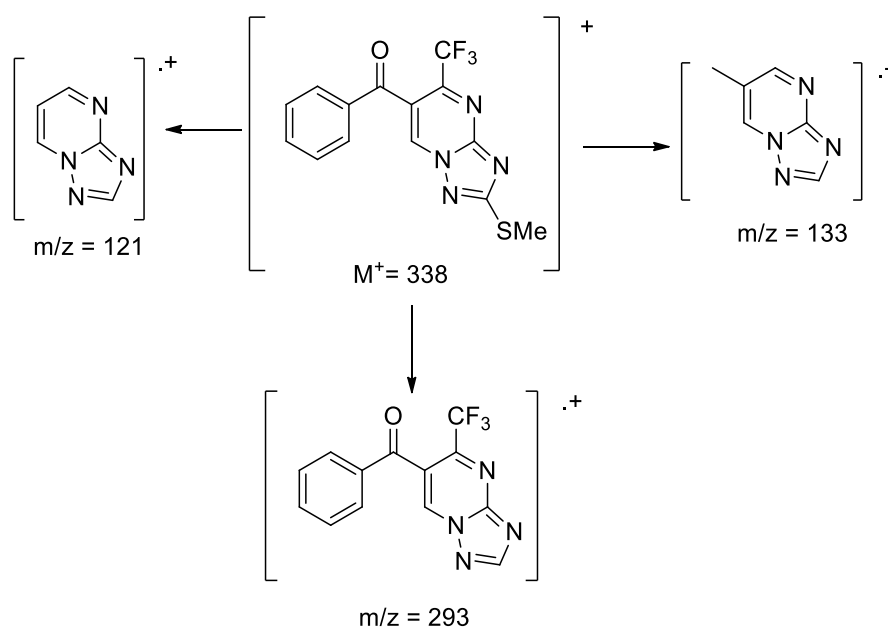


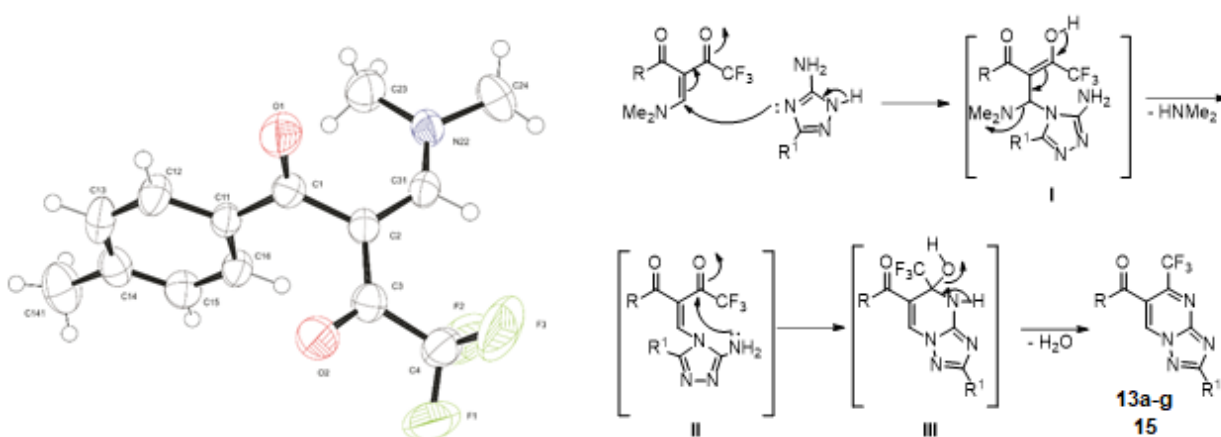
Figura 38: Espectro de massas (EI-70 eV.) do composto **15a**.



Esquema 35.

3.7.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 13a–g e 15

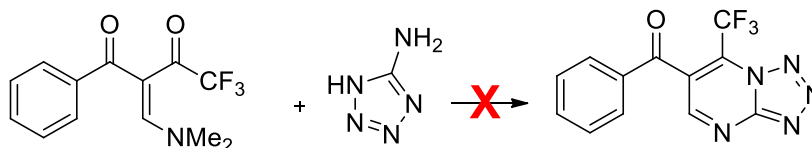
De acordo com a estrutura cristalina da β -enaminodicetona (**1b**) é apresentado um mecanismo plausível para a reação. A estrutura cristalina da β -enaminodicetona **1b** (**Esquema 36**), mostra que a carbonila ligada ao grupo CF_3 está no plano da dupla ligação carbono-carbono e o grupo dimetilamina está numa configuração E para este grupo, tornando possível a conjugação destes dois grupos. Por outro lado, o grupo carbonila ligado ao grupo arila está fora do plano molecular, não permitindo a conjugação dessa carbonila com o resto da molécula. Assim, o nitrogênio do anel do triazol ataca a posição β da dicetona (**Esquema 36**), seguido da deslocalização da carga e eliminação de uma molécula de dimetilamina (intermediário **I**). Na próxima etapa, o grupo amino ataca o carbono carbonílico próximo ao CF_3 (intermediário **II**), resultando no fechamento do anel de pirimidina (intermediário **III**), que, por deslocalização de cargas, elimina uma molécula de água, fornecendo assim produtos **13a–g** e **15**.



Esquema 36.

Dando continuidade aos ensaios, foram realizados testes envolvendo as β -enaminodicetonas com diferentes dinucleófilos, como 5-aminotetrazol e 2-aminotiazol. Várias condições de reação foram testadas, porém não foi possível a obtenção de nenhum dos produtos esperados. (**Tabelas 21** e **22**).

Tabela 21: Condições de reação testadas para a síntese de tetrazolopirimidinas.

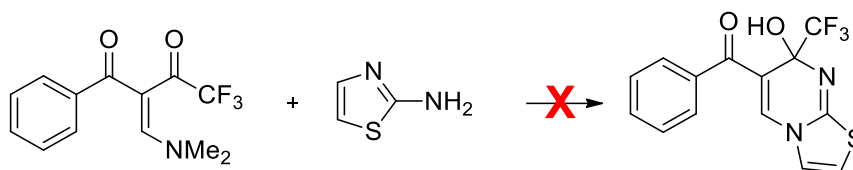


Entrada	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	Acetonitrila	5	refluxo	a
2	Acetonitrila	24	refluxo	a
3	Acetonitrila	48	refluxo	a
4	Ácido acético	24	refluxo	b
5	Tolueno	24	refluxo	a
6	Clorofórmio	24	refluxo	a
7	Acetona	24	refluxo	a
8	DMF	24	refluxo	a
9	THF	24	refluxo	a
10	EtOH	24	refluxo	a

Condições de reação: β -enaminodicetona (1mmol), 5-aminotetrazol (1,2mmol), solvente (5 mL). β -enaminodicetona **1a** (1mmol), 5-aminotetrazol (1,5 mmol), solvente (5mL). β -enaminodicetona **1a** (1mmol), de 5-aminotetrazol (2 mmol), solvente (5 mL). ^a Mistura de material de partida; ^b Produto proveniente da desacilação do composto **1a**.

De acordo com a tabela apresentada, não foi possível a obtenção do produto desejado em nenhuma das condições testadas. As proporções também foram avaliadas e também modificadas, mas ocorreu somente a recuperação dos materiais de partida. Quando foi utilizado ácido acético ocorreu a formação do produto de desacilação do composto **1a**, 7-fenil-tetrazolo[1,5-*a*]pirimidina.

Tabela 22: Condições testadas para a síntese de tiazolopirimidinas.



Entrada	Solvente	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. (%)
1	Acetonitrila	5	refluxo	a
2	Acetonitrila	16	refluxo	a
3	Acetonitrila	24	refluxo	a
4	Clorofórmio	24	refluxo	a
5	Acetona	24	refluxo	a
6	DMF	24	refluxo	a
7	THF	24	refluxo	a
8	EtOH	24	refluxo	a

Condições de reação: β -enaminodietona (1 mmol), 2-aminotiazol (2 mmol), solvente 5 mL.

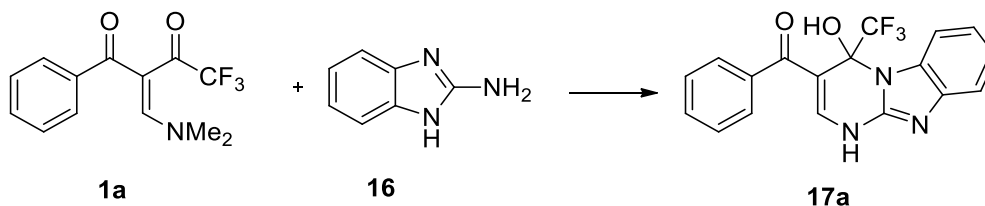
^a Recuperação do material de partida

Analisando-se a **tabela 25**, nota-se que nenhuma das condições testadas levou a formação do produto esperado. Ocorreu apenas a recuperação do material de partida. Também foram testados o uso de catalisadores como BF_3OEt_2 , mas não se obteve sucesso para a obtenção do produto.

3.8 Síntese de 4-hidroxi-4-trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metanona substituídas 17a–j

Visando determinar as condições de reação ideais para obtenção das diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metanonas, optou-se por avaliar a reatividade da β -enaminodietona **1a** frente a 2-aminobenzimidazol. Dessa forma, diversas condições de reação foram testadas para a síntese do composto **17a**, as quais estão descritas na **tabela 23**.

Tabela 23: Otimização das Condições de Reação para síntese do composto **17a**.



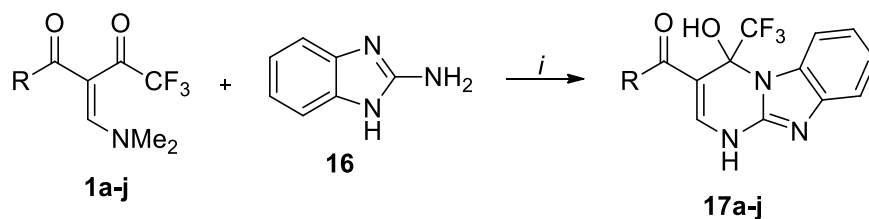
Entrada	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (min)	Rend. (%)
1	Acetonitrila	82	5	48
2	Acetonitrila	82	10	50
3	Acetonitrila	82	15	50
4	Tolueno	120	5	61
5	Tolueno	120	10	60
6	Tolueno	120	15	61
7	Clorofórmio	61	5	34
8	Clorofórmio	61	10	38
9	Clorofórmio	61	15	38
10	Etanol	78	5	97
11	Etanol	78	10	93
12	Etanol	78	15	95

Condições de reação: 1mmol da enaminodietona **1a**, 0,8 mmol de 2-aminobenzimidazol, 5mL de solvente, refluxo.

Conforme a **tabela 2** pode-se verificar que ocorreu a formação do produto **17a**, em todas as condições apresentadas. A melhor condição observada foi constatada quando se utilizou etanol como solvente, em um tempo de reação de 5 minutos resultando em um rendimento de 97%.

Após a melhor condição de reação ser estabelecida, estendeu-se o mesmo ensaio para os demais dieletrófilos (**1a–j**) **Tabela 24**.

Tabela 24: Rendimentos e condições de reação para a formação dos compostos **17a–j**.



i = etanol, refluxo, 5 min

Entrada	R	Produto	Rendimento (%)
1	Ph	17a	97
2	4-Me-C ₆ H ₄	17b	90
3	4-OMe-C ₆ H ₄	17c	88
4	4-Cl-C ₆ H ₄	17d	93
5	4-Br-C ₆ H ₄	17e	91
6	4-F-C ₆ H ₄	17f	98
7	4-I-C ₆ H ₄	17g	85
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	17h	96
9	Tien-2-ila	17i	89
10	Furan-2-il	17j	87

De acordo com a **tabela 24**, os melhores resultados foram obtidos quando R= Ph, gerando o produto **17a** com 97% de rendimento e R = 4-F-C₆H₄ levando ao produto **17f** com 98% de rendimento.

A proporção dos reagentes também foi otimizada, pois quando se utilizou uma quantidade equimolar dos materiais de partida obteve-se uma quantidade significativa de resíduos de 2-aminobenzimidazol, diminuindo-se a proporção para 0,9 mmol do composto **16**, ainda foi possível verificar sinais característicos desse material nas análises de RMN. A proporção ideal foi atingida com 0,8 mmols do composto **16** e 1mmol das enaminodietonas **1a–j**, promovendo a formação dos compostos da série **17** de forma altamente pura, sem a necessidade de purificação posterior.

O procedimento realizado consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **1a** em etanol, após foi adicionado 2-aminobenzimidazol. A reação foi mantida sobre forte agitação a temperatura de refluxo de etanol por 5 minutos. Após decorrido o tempo de reação estipulado, o precipitado formado foi filtrado e seco a

vácuo. O composto foi obtido de forma regioseletiva e com alta grau de pureza, não sendo necessária purificação posterior. As características físicas dos compostos da série **17a–j** podem ser analisados na **tabela 25**.

Tabela 25: Características físicas dos compostos 4-hidroxi-4-trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metanona substituídas **17a–j**.

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc.	Exp.	
				C	H	N
17a	224–229	Cristal Amarelo	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂	60,17	3,37	11,69
				60,14	3,39	11,64
17b	228–235	Cristal Amarelo	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂	61,13	3,78	11,26
				61,11	3,70	11,32
17c	230–238	Sólido Amarelo claro	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃	58,61	3,62	10,79
				58,55	3,66	10,74
17d	235–242	Cristal laranja	C ₁₈ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₂	54,91	2,82	10,67
				54,90	2,88	10,66
17e	229–233	Sólido marrom claro	C ₁₈ H ₁₁ BrF ₃ N ₃ O ₂	49,34	2,53	9,59
				49,30	2,53	9,50
17f	248–255	Cristal laranja	C ₁₈ H ₁₁ F ₄ N ₃ O ₂	57,30	2,95	11,14
				57,25	2,95	11,18
17g	239–244	Sólido Amarelo	C ₁₈ H ₁₁ IF ₃ N ₃ O ₂	44,56	2,29	8,66
				44,52	2,34	8,70
17h	227–236	Sólido Amarelo escuro	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₄ O ₄	53,47	2,74	13,86
				53,54	2,80	14,02
17i	236–245	Sólido Amarelo	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂ S	52,60	2,76	11,50
				52,63	2,73	11,43
17j	244–250	Sólido Marrom	C ₁₆ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₂	55,02	2,89	12,03
				54,97	2,81	11,96

3.8.1 Identificação dos compostos de 4-hidroxi-4-trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il metanonas substituídas **17a–j**

A identificação dos compostos ocorreu por meio de experimentos de RMN ¹H e ¹³C e difração de Raios-X. No entanto devido à dificuldade de solubilização dos compostos em: CDCl₃, D₂O, CD₃CN, CD₃OD e DMSO-*d*₆ não foi possível a realização

de experimentos de ^{13}C em estado líquido. As análises de RMN ^{13}C foram realizadas no estado sólido em espectrômetro de 600MHz.

Na **Figura 40**, tem-se o espectro de RMN de ^1H do composto **17a**, escolhido para análise. Em 9,18 ppm apresenta-se um simpleto alargado referente ao OH.

Os sinais pertencentes ao H6, apresentaram-se na forma de duplete com um deslocamento de 7,76 ppm e uma constante de acoplamento de $J = 7,50$ Hz. Também é possível observar um multiplete referentes a fenila, e H9.

O simpleto atribuído ao H4 em 7,55 ppm. Mais blindados em 7,76 ppm estão presentes o H7 e H8 na forma de um multiplete. Caracterizando a formação do produto esperado.

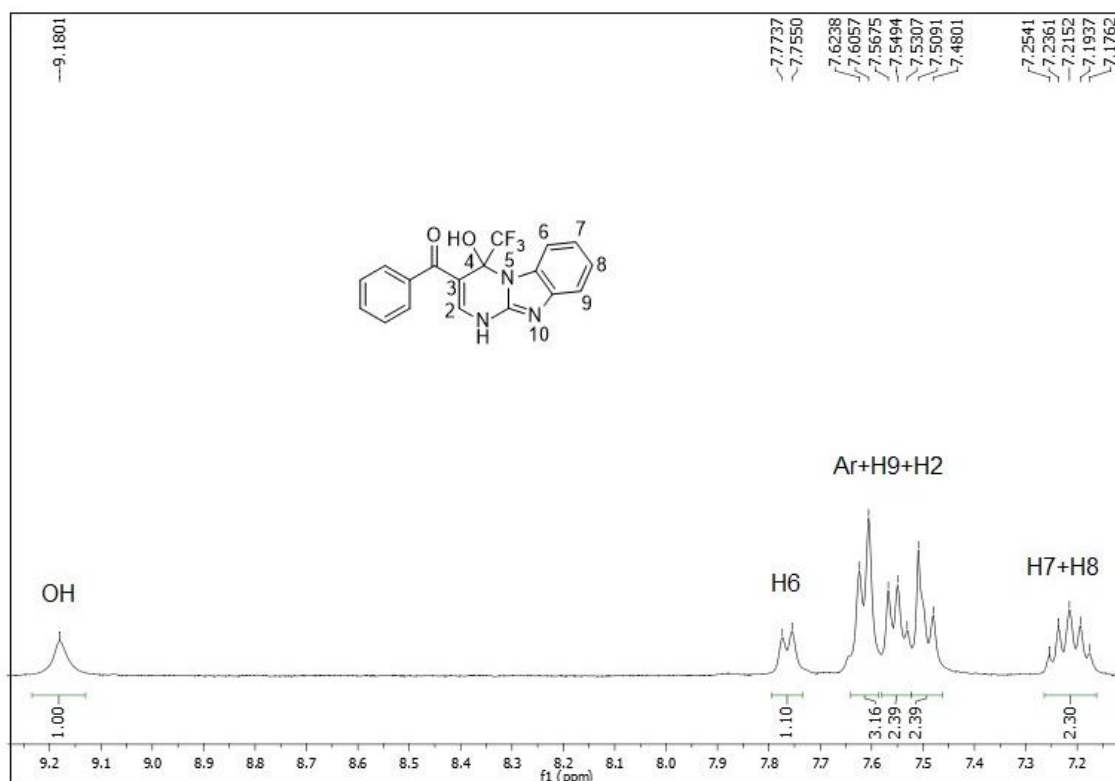


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H do composto **15a**, em DMSO- d_6 a 400 MHz.

3.8.1.1 Análise de RMN ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ em estado sólido

As amostras foram compactadas em rotores de ZrO_2 . Os espectros de ^{13}C foram referenciados utilizando glicina e os deslocamentos químicos foram recalculados para Me_4Si [para o carbono carbonílico (glicina)]

Acoplamentos dipolares e efeitos anisotrópicos de blindagem podem fazer com que os sinais dos espectros se tornem alargados. Estes dois efeitos também ocorrem quando a análise é realizada em solução, no entanto, nesse caso, estes efeitos não são observados e não afetam a visualização dos sinais.

Dependendo do composto analisado, se a amostra é girada a uma velocidade menor que a interação anisotrópica, tornam-se visíveis bandas laterais (*side bands*), visto que, em alguns casos, o limite de giro não é suficiente para eliminar esta interferência e a anisotropia magnética não é totalmente anulada. Diferentemente de análises de RMN em solução, na qual as moléculas reorientam-se rapidamente.

Na **Figura 40** encontra-se o espectro de RMN ^{13}C para o composto **17a**. Observou-se que alguns sinais apareceram de forma alargada e referentes a mais de um carbono, devido a menor separação de sinais, proveniente da técnica utilizada. Os sinais foram atribuídos de forma análoga ao experimento de ^{13}C em estado líquido. Desacatam-se nesse espectro a carbonila em 198,05 ppm, C2 em 144,68 ppm, CF_3 em 123 ppm e o C4 em 85,71.

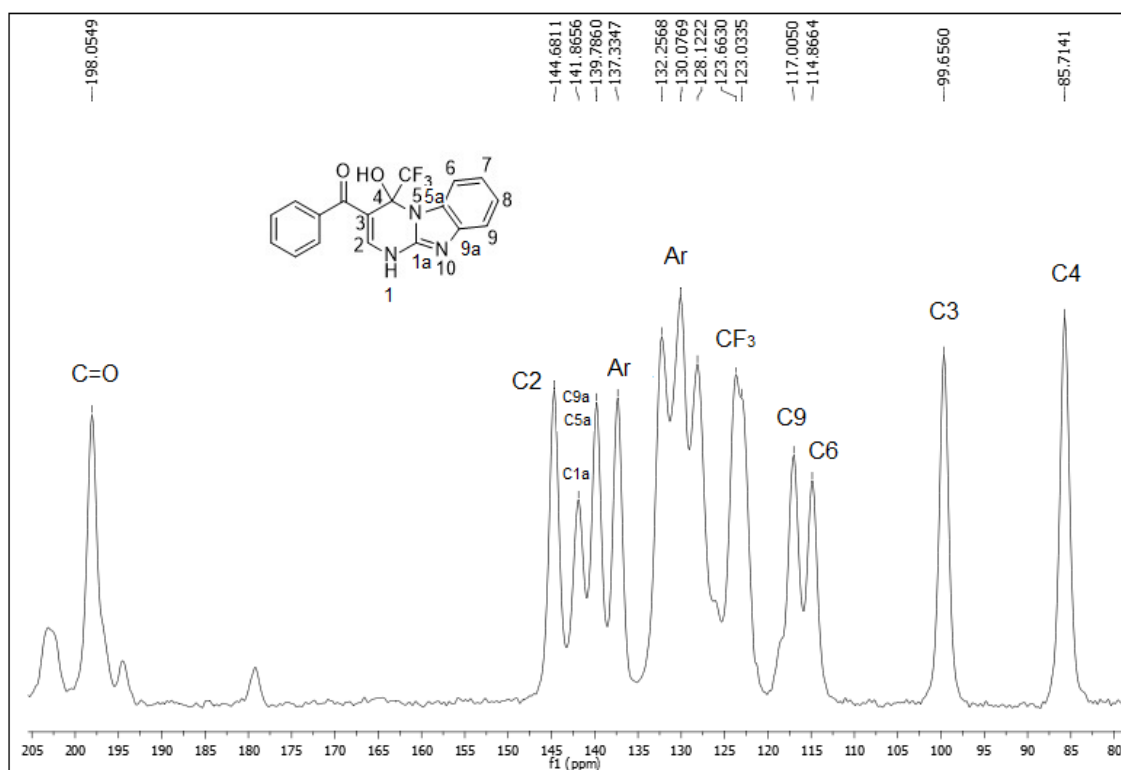
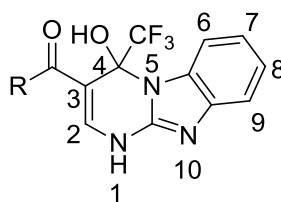


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C no estado sólido do composto **17a** a 600 MHz.

Tabela 26: Principais deslocamentos químicos dos compostos **17a–j** em ppm.



R	Composto	H2	H6	H9	C2	C3	C4	C6
C ₆ H ₅	17a	7,55	7,76	7,55	144,7	99,6	85,7	114,9
4-Me-C ₆ H ₄	17b	7,52	7,77	7,49	145,6	100,1	85,6	114,9
4-OMe-C ₆ H ₄	17c	7,53	7,74	7,49	145,5	100,1	86,1	114,9
4-Cl-C ₆ H ₄	17d	7,55	7,78	7,50	144,9	99,9	85,5	115,9
4-Br-C ₆ H ₄	17e	7,55	7,77	7,50	144,1	100,0	85,5	115,6
4-F-C ₆ H ₄	17f	7,54	7,77	7,49	144,4	99,9	85,6	114,8
4-I-C ₆ H ₄	17g	7,52	7,75	7,49	145,3	100,3	85,9	116,9
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	17h	7,55	7,81	7,50	145,3	100,4	85,5	116,1
Tien-2-il	17i	8.09	7,75	7,49				
Furan-2-il	17j	7,89	7,73	7,49	144,7	99,4	85,8	115,4

Os compostos também foram identificados através do experimento de difração de Raios-X da estrutura cristalina dos compostos **17a**, **17b**, **17c**, **17d**, **17e**. Através das análises cristalográficas, é possível determinar que os compostos cristalizam no sistema monoclinico. A projeção do composto mostra que o núcleo pirimidínico e fenila não estão no mesmo plano, estando a um ângulo de 68,5 A° entre si. (**Figuras: 42, 43, 44, 45, 46**).

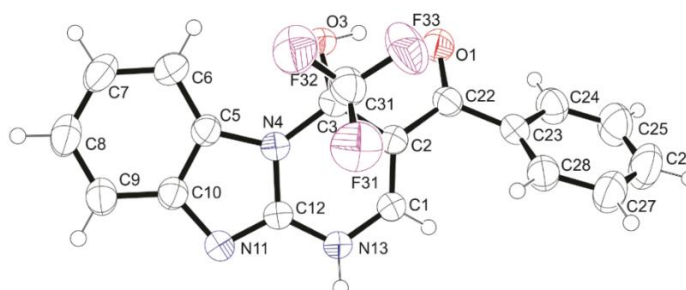


Figura 41: ORTEP do composto **17a** (CCDC1590572), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

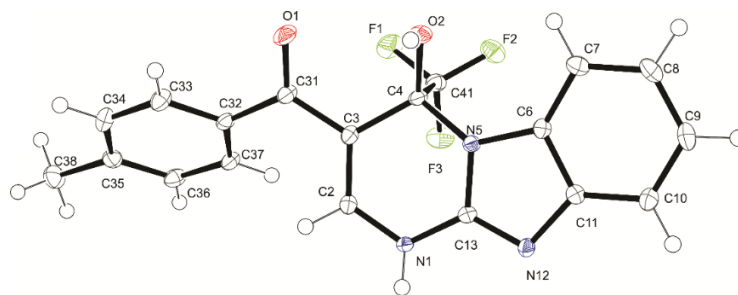


Figura 42: ORTEP do composto **17b**, (CCDC1841775), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

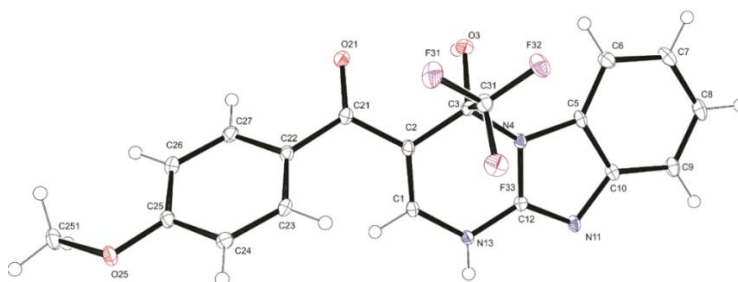


Figura 43: ORTEP do composto **17c**, (CCDC1810727), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

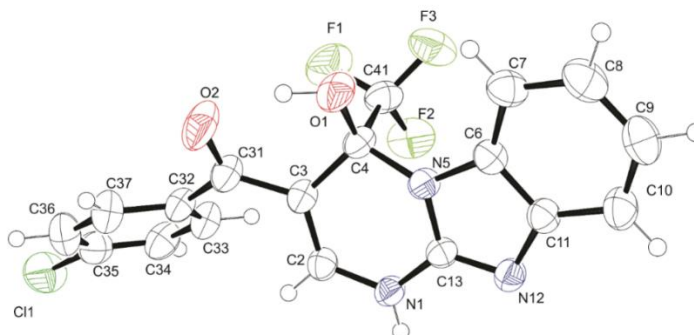


Figura 44: ORTEP do composto **17d**, (CCDC 1824093), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

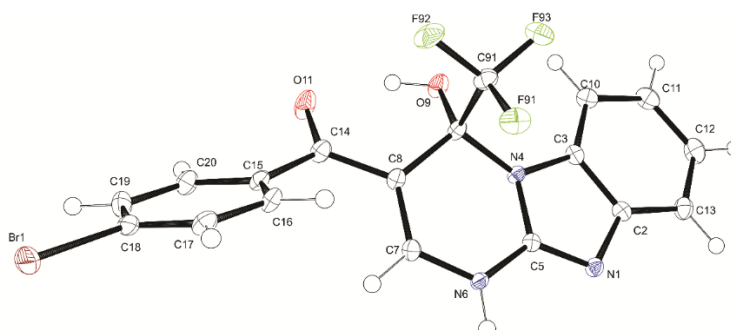
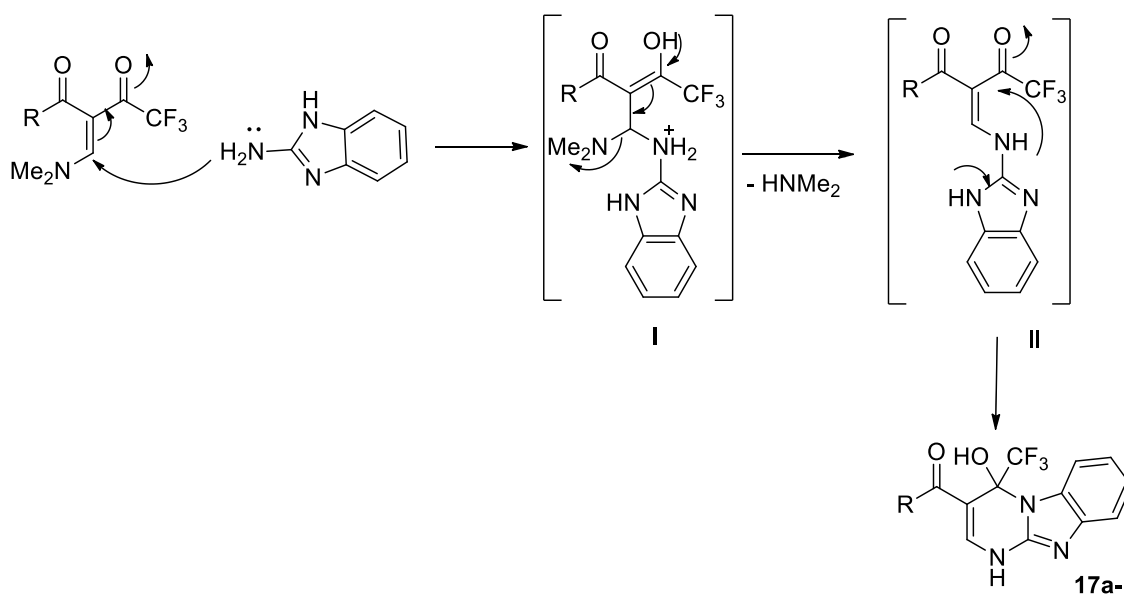


Figura 45: ORTEP do composto **17e**, (CCDC1821512), com elipsoides térmicas elaboradas em 50% de probabilidade.

3.8.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos 17a–j

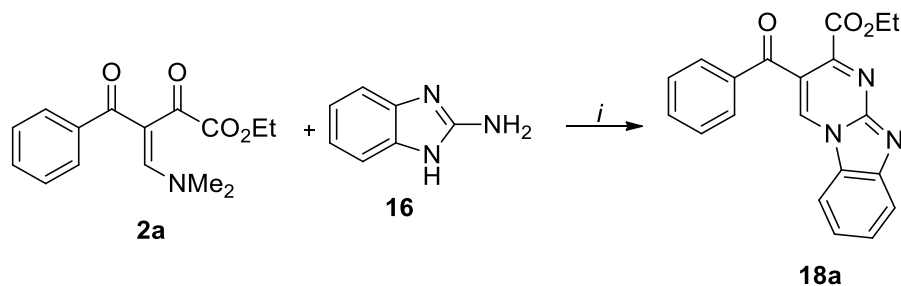
O mecanismo para formação das pirimido[1,2-*a*]benzomidazóis inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio menos impedido ao carbono β das enaminodicetonas intermediário **I**, com deslocalização de cargas para a carbonila. Com a restauração da dupla ligação da carbonila ocorre a eliminação de uma molécula de dimetilamina (HNMe₂) formando o intermediário **II**. A seguir ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio substituído a carbonila ligada ao grupo CF₃, promovendo a formação dos produtos das séries **17a–j**. (**Esquema 37**).



3.9 Síntese etil3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidina-2-carboxilato 18a–j

Para determinar as melhores condições de reação para obtenção das etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidinas carboxilato, optou-se por avaliar a reatividade da β -enaminodicetona **2a** frente a 2-aminobenzimidazol. Considerando-se os excelentes resultados obtidos com a utilização de etanol como solvente na série de compostos **17a–j**, o mesmo solvente foi utilizado para os ensaios da série **18**, dessa forma otimizou-se apenas o tempo necessário para a síntese dos compostos **18**, conforme a **tabela 30**.

Tabela 27: Otimização das etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidinas carboxilato **18a–j**.



Entrada	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%) ^{a,b}
1	0,08	78	b
2	0,25	78	b
3	0,5	78	20
4	1	78	50
5	2	78	95
6	2	t.a	b
7	5	t.a	b
8	24	t.a	b

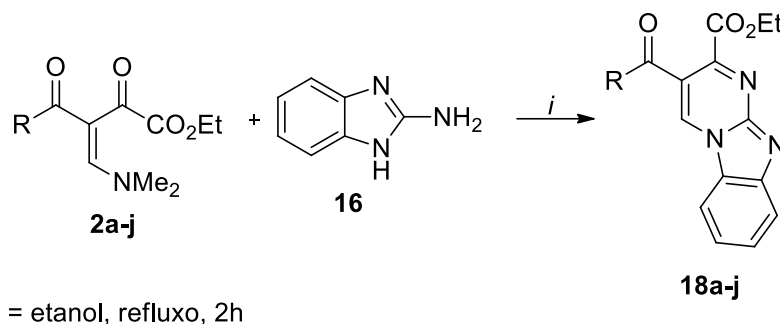
Condições de reação: 1mmol da enaminodictona **2a**, 0,8 mmol de 2-aminobenzimidazol, 5mL de etanol, refluxo. ^a produto bruto, ^b mistura de material de partida.

Com o solvente previamente estabelecido, ocorreu apenas a variação de tempo de reação para obtenção do produto. Através da **tabela 27**, pode-se verificar que a melhor condição de reação para formação do composto **18a** ocorreu em um tempo de duas horas, com um rendimento de 95%.

Foram realizados ensaios em temperatura ambiente, mas não foi possível a formação do composto esperado, recuperando-se apenas material de partida, devido à dificuldade de solubilização do 2-aminobenzimidazol.

Após a melhor condição de reação ser estabelecida, estendeu-se o mesmo ensaio para os demais dieletrófilos (**2a–j**) **Tabela 28**.

Tabela 28: Rendimentos e condições de reação para a formação dos compostos **18a–j**.



Entrada	R	Produto	Rendimento (%)
1	Ph	18a	95
2	4-Me-C ₆ H ₄	18b	96
3	4-OMe-C ₆ H ₄	18c	92
4	4-Cl-C ₆ H ₄	18d	93
5	4-Br-C ₆ H ₄	18e	97
6	4-F-C ₆ H ₄	18f	98
7	4-I-C ₆ H ₄	18g	94
8	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	18h	98
9	Tien-2-il	18i	95
10	Furan-2-il	18j	93

Analisando-se os resultados obtidos para a formação das pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis na **tabela 28**, foi possível observar que o substituinte **R**, não interfere diretamente na formação dos compostos da série **18a–j**, entretanto pode-se dizer que quando grupamentos retiradores de elétrons como bromo e nitro, estavam presentes no anel aromático observou-se rendimentos mais elevados, (entradas 5 e 8) apresentando 97 e 98% de rendimento respectivamente. Este fato pode estar associado à maior eletrofilicidade da carbonila da cetona quando grupos eléto-retiradores estão presentes, aumentando o caráter eletropositivo dessa carbonila. O procedimento realizado para a obtenção dos compostos desejados consiste, em um primeiro momento, na solubilização do composto **2a** em etanol, após foi adicionado 2-aminobenzimidazol, em uma proporção de 1mmol de **2a** e 0,8 mmol do dinucleofilo.

A reação foi mantida sobre forte agitação a temperatura de refluxo por 5 minutos. Após decorrido o tempo reacional estipulado, o precipitado formado foi filtrado e seco a vácuo. O composto foi obtido de forma regioselectiva e com alta grau de pureza, não sendo necessária purificação posterior. As características físicas dos compostos da série **18a–j** podem ser analisados na **tabela 29**.

Tabela 29: Características físicas dos compostos etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato **18a–j**.

Composto	P. F. (°C)	Aspecto	Fórmula Molecular (g/mol)	Análise Elem. (%)		
				Calc. / Exp.	C	H
18a	242–245	Sólido Amarelo Escuro	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₃	60,56	4,38	12,17
18b	234–238	Sólido Amarelo	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	65,99 66,11	4,57 4,61	12,08 12,12
18c	233–236	Sólido Amarelo claro	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄	64,55 64,52	5,43 5,49	10,35 10,19
18d	227–229	Sólido laranja	C ₂₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	63,25	3,72	11,06
18e	235–241	Sólido marrom claro	C ₂₀ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	56,62	3,33	9,90
18f	240–246	Sólido Amarelo	C ₂₀ H ₁₄ FN ₃ O ₃	66,11	3,88	11,56
18g	226–228	Sólido Amarelo	C ₂₀ H ₁₄ IN ₃ O ₃	50,97	2,99	8,92
18h	214–217	Sólido Amarelo escuro	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₅	61,54	3,62	14,35
18i	249–254	Sólido Bege	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	61,53	3,73	11,96
18j	250–256	Sólido Verde	C ₁₈ H ₁₃ N ₃ O ₄	61,44 61,53	3,48 3,70	12,70 12,77

3.9.1 Identificação dos compostos de etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato **18a-j**

A identificação dos compostos ocorreu por meio de experimentos de RMN ^1H e ^{13}C , DEPT 135 e experimento bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C e N-H. Não foi possível a caracterização dos compostos por espectrometria de massas e difração de raios-X.

Na **Figura 46**, tem-se o espectro de RMN de ^1H do composto **18c**, escolhido para análise. Em 9,95 ppm apresenta-se um simpleto referente ao H4. Os sinais pertencentes ao H6, apresentaram-se na forma de duplete com um deslocamento de 8,48 ppm e uma constante de acoplamento de $J = 8,14$ Hz. Também é possível observar um duplete referente a fenila, ao H9 em 7,98 ppm e uma constante de acoplamento de $J = 8,96$. Mais blindados encontram-se dois tripletos referentes ao H8 e H7 em 7,66 e 7,52 ppm respectivamente.

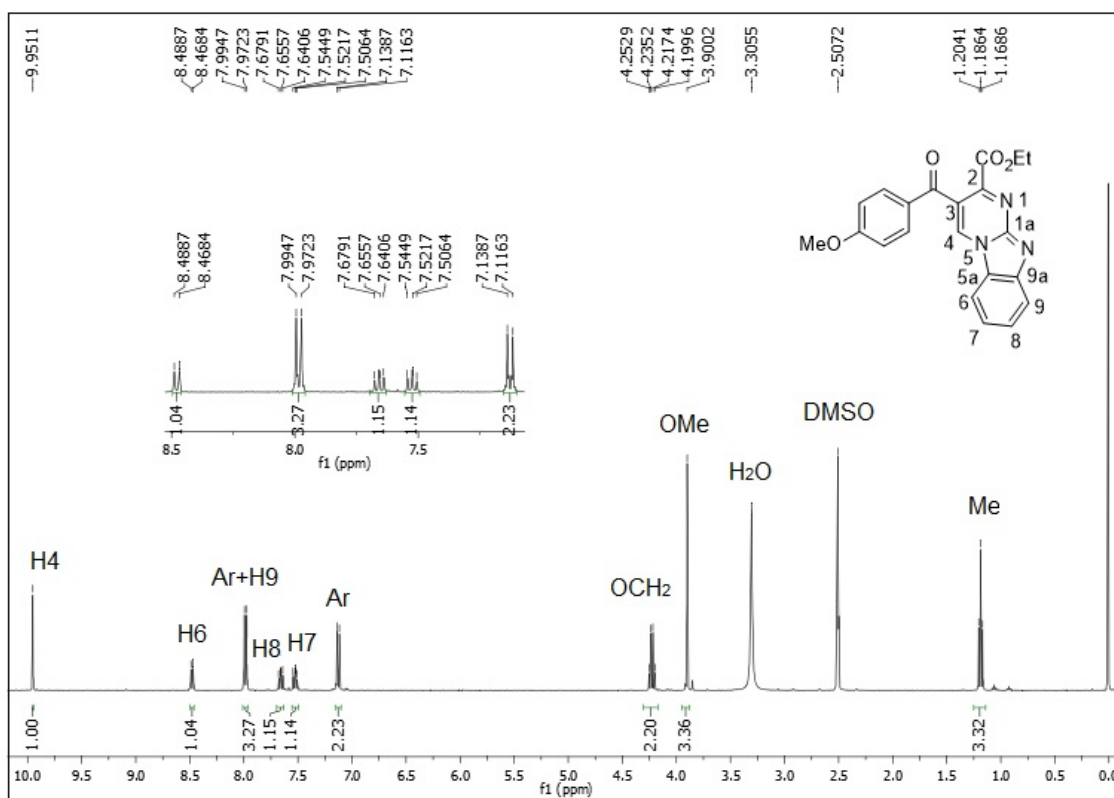


Figura 46: Espectro de ^1H do composto **18c**, em DMSO- d_6 , 400 MHz.

Na **figura 47**, é possível observar os sinais de RMN ^{13}C do composto **18c**, nas regiões de 14,6 ppm e 62,6 ppm estão presentes os sinais referentes ao grupo carboxetila. Nos deslocamentos químicos de 114,2 e 118,2, 120,3 e 123,3 ppm estão presentes os carbonos referentes ao C6, C3, C9, C7 respectivamente.

O C8 em 127,6 ppm e os carbonos quaternários em 128,0 ppm C5a, 145,5 ppm C9a e 154,3 ppm C1a. Mais desblindados está presente o C2 em 148,7. Ainda é possível observar a carbonila do grupo carboxietila em 164,5 ppm e por fim a carbonila proveniente da cetona em 190,1 ppm.

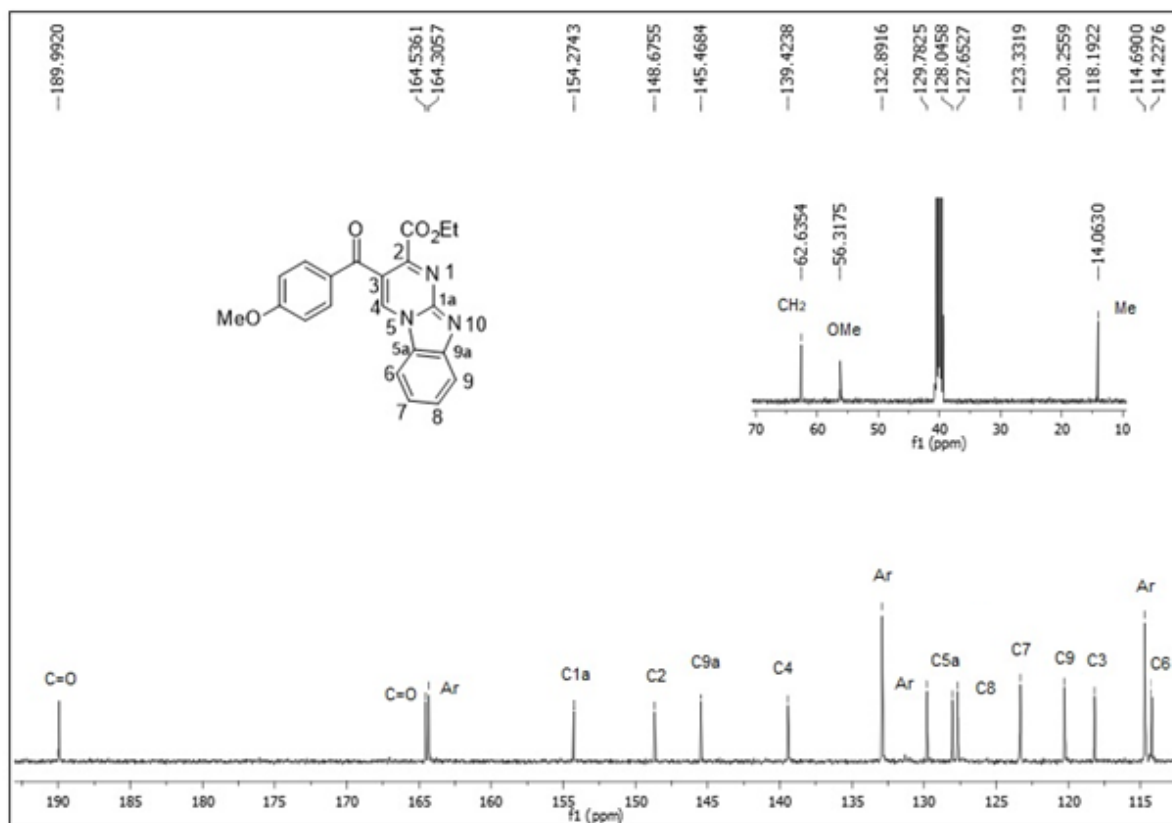


Figura 47: Espectro de ^{13}C , do composto **18c** em DMSO- d_6 , 100 MHz.

Pelo espectro bidimensional de HMBC ^1H - ^{13}C é possível confirmar a atribuição do carbono C6 pelo acoplamento a distância de duas ligações com H8. Verifica-se a atribuição do C9 pelo acoplamento a duas ligações com H7. O carbono C7 também pode ser atribuído corretamente pelo acoplamento com o hidrogênio H9, e o C8 possui correlação com H6. O carbono quaternário C5a pode ser atribuído a parti do acoplamento a três ligações com o H7 e H9. Por fim o C4 não apresenta nenhum acoplamento. (**Figuras 48 e 49**).

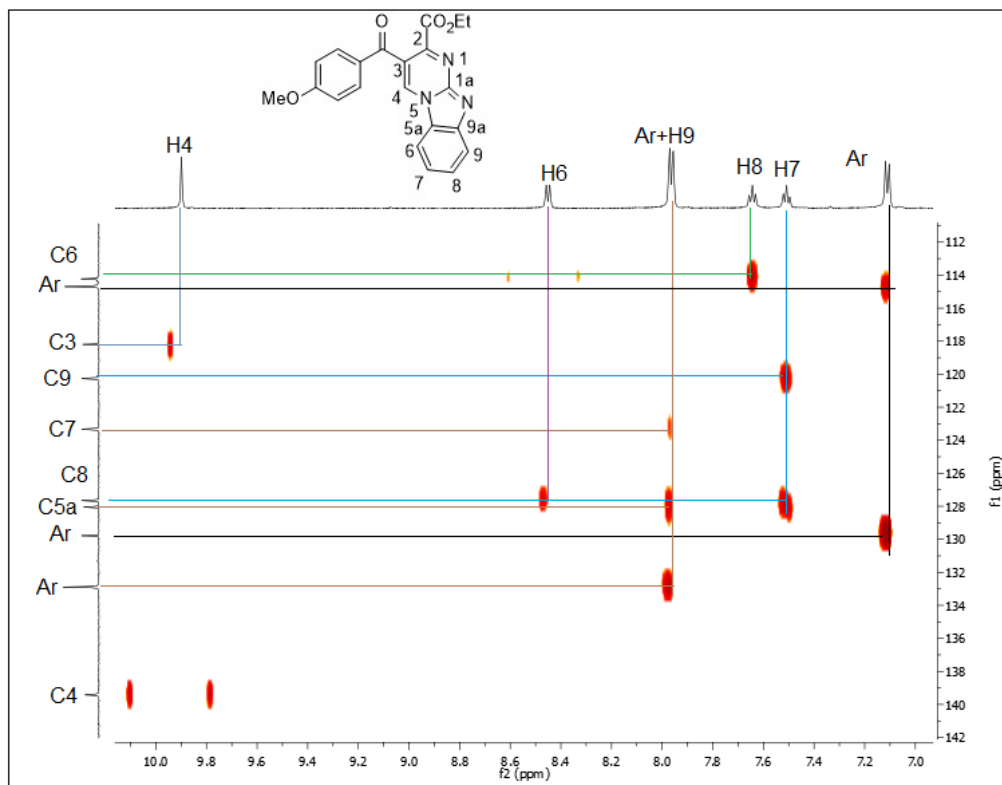


Figura 48: Espectro Bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C do composto **18c**

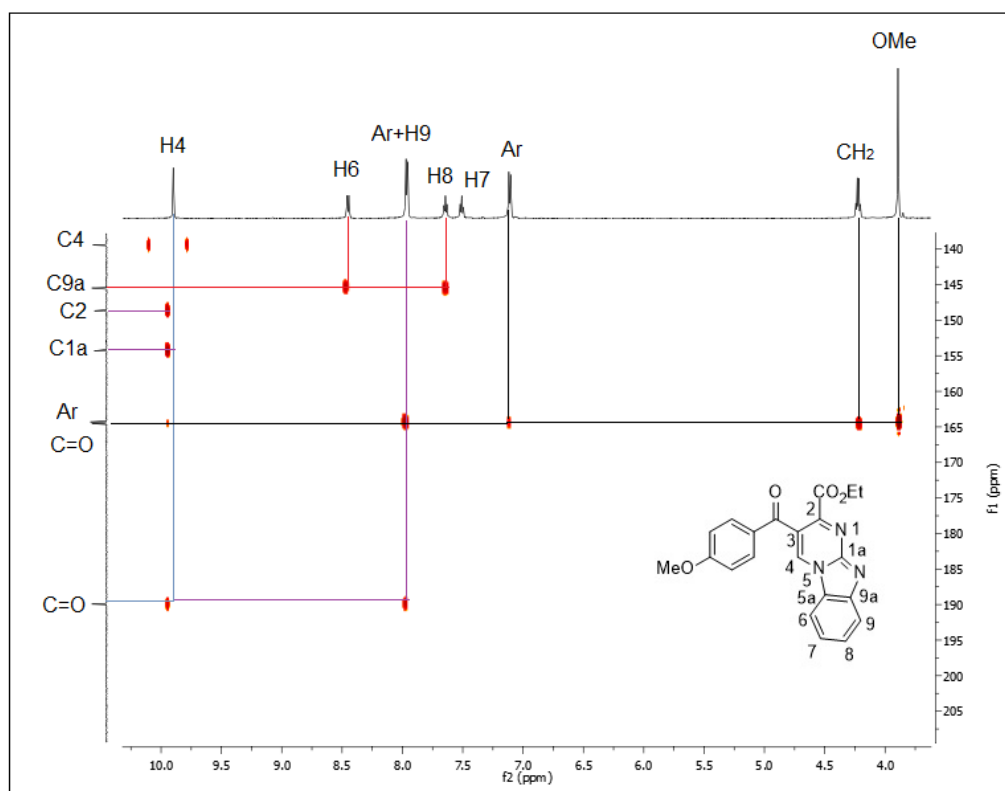


Figura 49: Expansão do espectro bidimensional HMBC ^1H - ^{13}C

Pelo DEPT 135, é possível observar os carbonos hidrogenados, pertencentes ao substituinte benzimidazol em 114,2, 120,2, 123,4 e 127,7 ppm referentes aos carbonos C6, C9, C7 e C8 respectivamente e os carbonos referentes ao anel aromático, em 114,7 e 132,9 ppm, também é possível identificar a presença do CH₂ da etoxila em 62,6 ppm. (**Figura 50**).

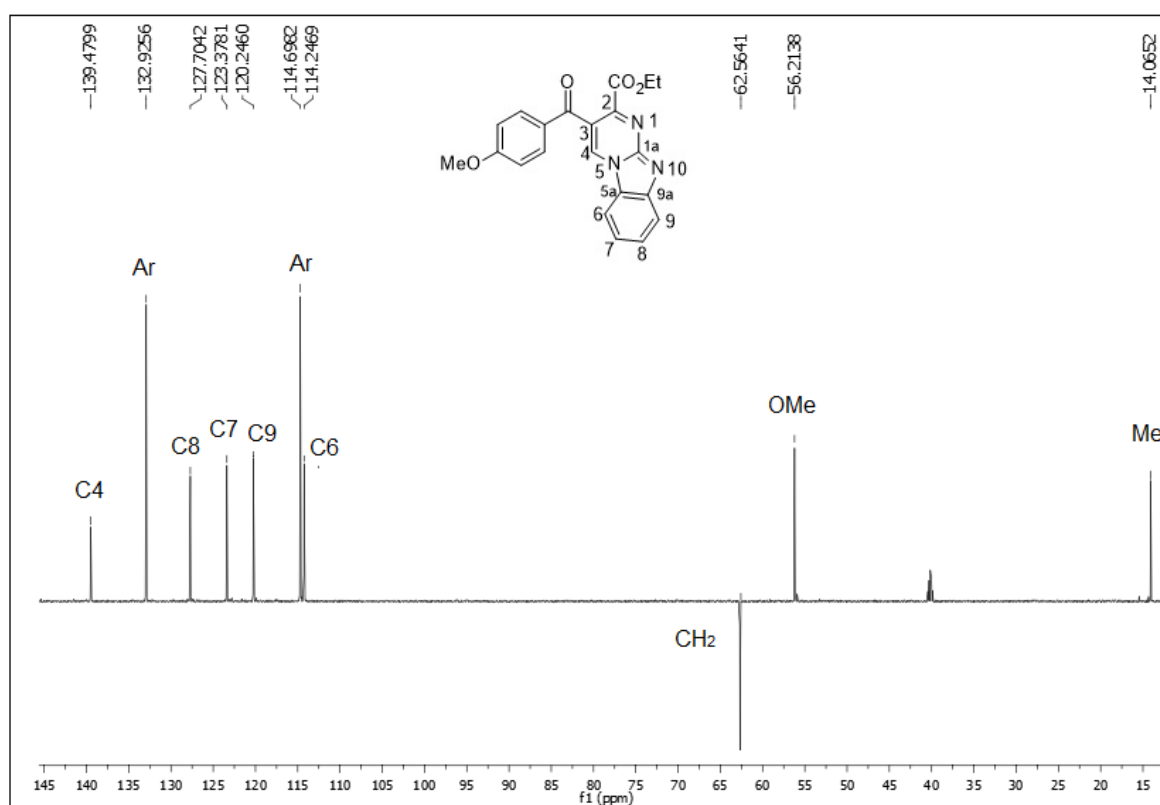
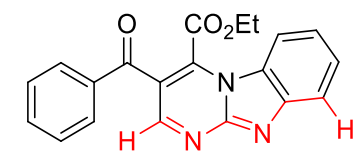
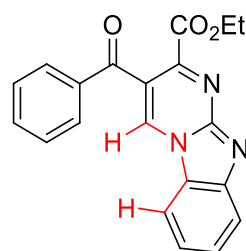


Figura 50: Espectro DEPT 135 do composto 18c.

Para determinar a estrutura correta do regioisômero obtido foi necessária a análise bidimensional de HMBC H-N, através desse experimento, é possível observar a interação entre o H4 e o nitrogênio 5 que também interage com o H6. Acoplamento que só são possíveis no isômero benzimidazopiridina-2-carboxilato. O isômero 4-carboxilato não poderia demonstrar esse acoplamento porque não é possível observar a interação dos elementos a 4 ligações de distância. (**Figuras 51 e 52**).



etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]
pirimidina-4-carboxilato



etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]
pirimidina-2-carboxilato

Figura 51: Estruturas possíveis para as pirimido[1,2-a]benzimidazóis da série **18a**.

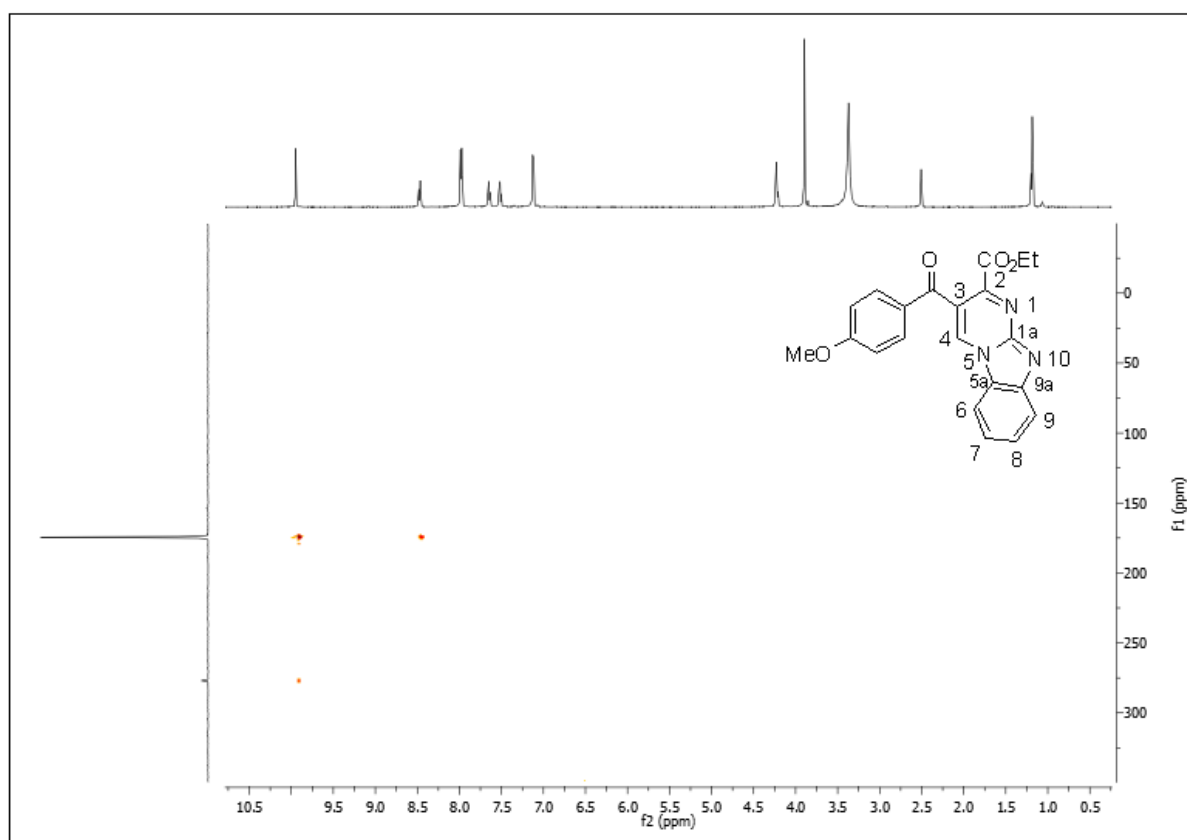
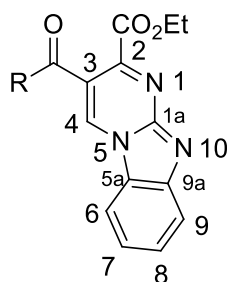


Figura 52: Espectro bidimensional-HMBC, do composto **18c**, em DMSO-d₆, 600MHz.

Utilizando-se os espectros de hidrogênio e carbono dos compostos **18a–j** como base, foi elaborada uma comparação entre os principais deslocamentos químicos de RMN de ¹H e ¹³C. Os dados mencionados estão de acordo com a **Tabela 30**.

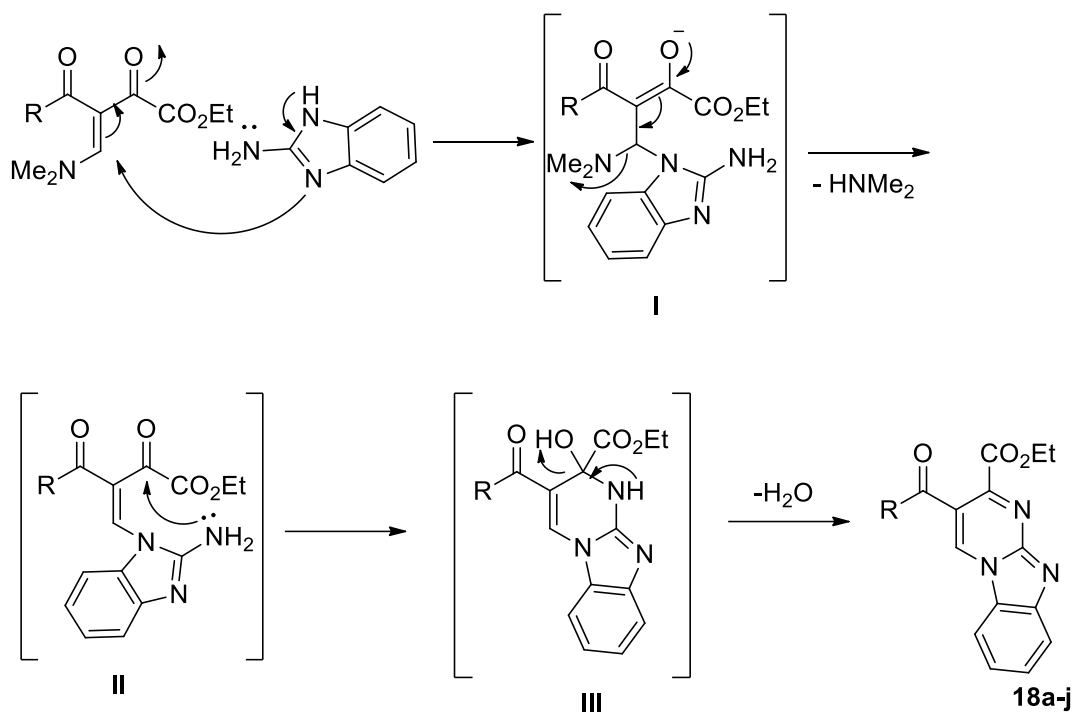
Tabela 30: Principais deslocamentos químicos dos compostos **18a–j** em ppm.



R	Prod.	H4	H6	H7	C2	C3	C4	C6	C9
C ₆ H ₅	18a	10,00	8,48	7,53	148,6	117,9	140,1	114,3	120,3
4-Me-C ₆ H ₄	18b	9,26	8,49	7,53	148,7	118,0	139,8	114,3	120,3
4-OMe-C ₆ H ₄	18c	9,95	8,48	7,52	148,7	118,2	139,4	114,2	120,2
4-Cl-C ₆ H ₄	18d	10	8,48	7,54	148,6	117,4	139,3	114,2	120,3
4-Br-C ₆ H ₄	18e	9,98	8,47	7,53	148,6	117,4	140,2	114,2	120,3
4-F-C ₆ H ₄	18f	9,99	8,47	7,53	148,7	117,7	140,0	114,3	120,3
4-I-C ₆ H ₄	18g	9,98	8,47	7,53	148,6	117,4	140,3	114,3	120,3
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	18h	10,02	8,46	7,55	148,6	117,1	140,7	114,2	120,4
Tien-2-il	18i	10,13	8,50	7,54	148,6	117,4	139,7	114,4	120,3
Furan-2-il	18j	10,10	8,50	7,55	148,6	116,3	140,0	114,3	120,3

3.9.2 Mecanismo proposto para a obtenção dos compostos **18a–j**

O mecanismo para formação das benzoimidazopirimidinas-2-carboxilato inicia-se com o ataque nucleofílico do nitrogênio ligado diretamente ao anel do benzimidazol ao carbono β das enaminodicetonas intermediário **I**, ocorre a deslocalização de cargas para a carbonila, com a restauração da dupla ligação da carbonila ocorre a eliminação de uma molécula de dimetilamina (HNMe₂) formando o intermediário **II**. A seguir ocorre o ataque nucleofílico do NH₂ a carbonila ligada ao grupo carboxilato, levando a formação da estrutura **III**, a qual após prototropismo e eliminação de uma molécula de água, fornece os compostos da série **18a–j** (**Esquema 38**).



Esquema 38.

CONCLUSÕES

4 CONCLUSÕES

Considerando os objetivos propostos para a realização deste trabalho, e analisando os resultados obtidos para as rotas sintéticas inicialmente propostas, pode-se concluir que:

- As β -enaminodicetonas são precursores versáteis para obtenção de heterociclos, pois permitem sintetizar uma gama de novos compostos de maneira altamente regioseletiva, empregando condições brandas.

- A reação de ciclocondensação entre as β -enaminodicetonas e sulfato de metiltiourea não simétricas possibilitou a formação de pirimidinas de maneira altamente regioseletiva e em bons rendimentos, independente do substituinte da β -enaminodicetona. De acordo com o solvente utilizado para a síntese de pirimidinas, obtiveram-se diferentes produtos:

Quando foi utilizado clorofórmio como solvente obtiveram-se 6-(trifluorometil)-1,6-diidropirimidin-5-il) metanonas substituídas e quando o solvente foi substituído por acetonitrila ocorreu a formação de novos compostos, as 2-(metiltio)pirimidin-4(3H)-onas substituídas. As duas séries de compostos foram obtidas em bons rendimentos e purificados através de recristalização ou coluna cromatográfica.

- Quando foi utilizada a *N*-fenil-2-metilisotiourea como dinucleófilo obteve-se as pirimidinas correspondentes em baixos rendimentos e com grande quantidade de impurezas, não sendo possível a purificação das mesmas pelos métodos convencionais de purificação. Para esses compostos mesmo com a mudança de solvente para acetonitrila não se obteve as pirimidinas esperadas.

- A reação de ciclocondensação entre as β -enaminodicetonas **1a-g** com 3-amino-1,2,4 triazol **12**, utilizando-se acetonitrila com solvente, mostrou-se eficaz para uma série de triazolopirimidinas 5-trifluorometil substituídas **13a-g**. Os produtos foram obtidos de maneira altamente regioseletiva, levando a formação de um único isômero em bons rendimentos.

- A reação de ciclocondensação entre as β -enaminodicetonas **1a–g** com 3-amino-1,2,4 triazol **14**, mostrou-se eficiente para uma série de metiltio triazolopirimidinas 5-trifluormetil substituídas **15a–g**. Os produtos foram obtidos de maneira altamente regiosseletiva, promovendo a formação de um único isômero. Quando o substituinte R igual a C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-OMe-C₆H₄ e tien-2-il (**15a**, **15b**, **15c** e **15g**) os produtos foram obtidos com bons rendimentos.

- Pode-se afirmar que não foi possível a obtenção dos produtos desejados quando se utilizou como dinucleófilos os seguintes compostos: 5-aminotetrazol, 2-aminotiazol, nas diferentes condições de reação utilizadas.

- A reação de ciclocondensação entre as β -enaminodicetonas **1a–j** e **2a–j** com 2-aminobenzimidazol **16**, mostrou-se eficaz para uma série de pirimido[1,2-*a*]benzimidazóis **17a–j** e **18a–j**. Quando partiu-se das β -enaminodicetonas trifluormetiladas obteve-se as 4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il metanona substituídas, já quando foram utilizados os precursores contendo o grupo carboxilato, obteve-se um isômero diferente dos compostos anteriores, as etil 3-benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidinas-2-carboxilatos, os produtos foram obtidos de maneira altamente regiosseletiva, com excelentes rendimentos, sem a necessidade de purificação posterior.

PARTE EXPERIMENTAL

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Equipamentos

5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C e os espectros de RMN bidimensionais HMBC, foram registrados em espectrômetros Bruker (DPX-200, Avance III 400 e Avance III 600) em tubos de 5 mm, temperatura de 300K, concentração de 0,05 mol/L, utilizando como solvente deuterado clorofórmio (CDCl_3) ou dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$). Os deslocamentos químicos (δ) foram relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno. Os parâmetros experimentais dos equipamentos para a aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral, foram:

Espectrômetro Bruker DPX-200: SF 200,13 MHz para espectros de ^1H e 50,32 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 4000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 12000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

Espectrômetro Bruker Avance III 400: SF 400,13 MHz para espectros de ^1H e 100,62 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 8000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 24000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

Espectrômetro Bruker Avance III 600: SF 600,13 MHz para espectros de ^1H e 150,92 MHz para espectros de ^{13}C . Janela espectral de 12000 Hz (20 ppm) para os experimentos de ^1H e 36000 Hz (240 ppm) para os espectros de ^{13}C ; com número de varreduras 2-8 para ^1H e 2000-10000 para ^{13}C .

5.1.2 Espectrometria de Massas/Cromatografia Gasosa (HP) – CG/EM

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo gasoso HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/EM), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5Ms (Crosslinked 5% de Ph ME Siloxane) – Temperatura Máxima de 325 °C (30 m x 0,30 mm, 123 0,25 μm). Fluxo de gás Hélio

de 2 mL/min, pressão de 5,0 psi. Temperatura do injetor 250 °C. Seringa de 10 µL com injeção de 1 µL. Temperatura inicial do forno 70 °C por 1 minuto e, posteriormente, aquecimento de 12 °C por minuto até 280 °C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70 eV no espectrômetro de massas.

5.1.3 Pontos de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MqAPF-302 – Aparelho Digital de Ponto de Fusão – Microquímica Equip.

5.1.4 Análise elementar

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

5.1.5 Difratometria de Raios-X

A análise de difração de Raios-X foi realizada em um difratômetro automático de quatro círculos com detector de área BrukerKappa APEX-II CCD 3 kW Sealed Tube System, dotado de um monocromador de grafite e fonte de radiação Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) instalado no Departamento de Química da UFSM. Solução e refinamento das estruturas foram feitos utilizando o pacote de programas SHELX97.⁶⁷

As estruturas foram resolvidas empregando-se métodos diretos. Os parâmetros estruturais foram obtidos através do refinamento, baseando-se nos quadrados dos fatores estruturais e na técnica da matriz completa/mínimos quadrados. Os átomos não hidrogenóides foram localizados através de sucessivas diferenças de Fourier e refinados com parâmetros térmicos anisotrópicos.

As coordenadas dos átomos de hidrogênio foram calculadas com base na geometria da molécula completa após o refinamento anisotrópico de todos os átomos não hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram então refinados isotropicamente,

⁶⁷ Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.

na forma de grupos vinculados aos respectivos átomos não hidrogenóides. As projeções gráficas foram executadas utilizando os programas ORTEP 3⁶⁸, 100 DIAMOND⁶⁹ e Mercury.⁷⁰

5.2 Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P.A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.⁷¹ Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando necessário.

5.3 Procedimentos Experimentais

5.3.1 Procedimento para a síntese de β -enaminodicetonas 1a–j

A uma solução contendo anidrido trifluoracético (3,05 mL, 22 mmol) em diclorometano seco (30 mL) sob agitação e a 0°C foi adicionado, lentamente, uma solução da enaminona correspondente (4,2 g 20 mmol), piridina (1,912 g, 22 mmol) em diclorometano seco (20 mL).

Após o término da adição a mistura foi deixada voltar à temperatura ambiente, em seguida, foi aquecida até 40 °C e agitada 15 h. Depois de completado o tempo reacional a mistura foi lavada com uma solução 10% HCl/H₂O (1 x 20 mL) e com água destilada (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório.

⁶⁸ ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30.

⁶⁹ Branderburg, K., **DIAMOND** – Informations system für Kristall strukturen, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.

⁷⁰ Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van der Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, 39, 453.

⁷¹ Perrin, D. D. & Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, New York: Pergamon Press, **1996**, 3rd Edition.

5.3.2 Procedimento para a síntese de 6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4a–j, 6a–j e 8a–j

Em um balão foi adicionada uma mistura de K_2CO_3 (0,276 g, 2 mmol) e 2-metilisotioureias *N*-substituídas (0,360 g, 2,0 mmol) em $CHCl_3$. A mistura foi agitada durante 10 minutos. Após foi adicionada a β -enaminodicetona **1a** (0,271 g, 1 mmol) solubilizado em $CHCl_3$. A reação foi agitada sob refluxo durante 8 h.

Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com $CHCl_3$ (3 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório.

5.3.3 Procedimento para a síntese de 3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3*H*)-onas 9–11

Em um balão foi adicionada uma mistura de K_2CO_3 (0,276 g, 2 mmol) e 2-metilisotioureias *N*-substituídas (0,360 g, 2,0 mmol) em 5ml de MeCN. A mistura foi agitada durante 10 minutos. Após foi adicionada a β -enaminodicetona **1a** (0,271 g, 1 mmol) solubilizada em MeCN. A reação foi agitada sob refluxo durante 8 h. Após retornar a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com $CHCl_3$ (3 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório.

5.3.4 Procedimento para a obtenção dos compostos das séries 13a–g e 15

Em um balão foram adicionados o composto **1a** (1mmol, 0,271 g), juntamente com o triazol **12** ou **14** (1,5 mmol, 0,126 e 0,196 g respectivamente) e 5 ml de acetonitrila. A mistura foi aquecida até a temperatura de refluxo durante 24 horas. Depois de completado o tempo reacional, deixou-se a mistura atingir temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi lavado com água (20 ml), extraído com $CHCl_3$ (3 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida com auxílio de um evaporador rotatório.

5.3.5 Síntese dos compostos das séries 17a–j e 18a–j

Em um balão foram adicionados o composto **2a** (1mmol, 0,275 g), juntamente com etanol, após foi adicionado 2-aminobenzimidazol, em uma proporção de 1mmol de **1a** e 0,8 mmol do dinucleófilo. A mistura foi aquecida a temperatura de refluxo e mantida sobre forte agitação por 5 minutos (**17a–j**) ou 2 horas(**18a–j**). Após decorrido o tempo reacional estipulado, o precipitado formado foi filtrado e seco a vácuo. Os compostos foram obtidos de forma regioseletiva e com alto grau de pureza, não sendo necessária purificação posterior.

Fenil-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4a: Sólido Amarelo, 72%, P.F. 123–127 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 3,32 (q, 3H, *J* = 1,55 Hz, NMe), 7,45 (s, 1H, H4), 7,48 (m, 2H, Ar), 7,59 (m, 1H, Ar), 7,72 (m, 2H, Ar), 9,11 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 30,4 (NMe), 84,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,9 Hz, C6), 106,1 (C5), 124,4 (q, ²*J*_{C-F} = 294,0 Hz, C-CF₃), 128,4 (Ar), 129,4 (Ar), 132,5 (Ar), 137,6 (Ar), 152,8 (C4), 168,2 (C2), 199,5 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 330 (0,2), 298 (10), 262 (15), 261 (100), 183 (97), 105 (33), 77 (27).

(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4b: Sólido Branco, 84%, P.F. 135–137 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (s, 3H, Me), 2,52 (s, 3H, SMe), 3,31 (q, 3H, *J* = 1,6 Hz, NMe), 7,27 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,44 (s, 1H, H4), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar), 9,19 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 21,5 (Me), 30,3 (NMe), 84,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,3 (C5), 124,4 (q, ²*J*_{C-F} = 294,0 Hz, C-CF₃), 129,1 (Ar), 129,6 (Ar), 134,9 (Ar), 143,5 (Ar), 152,2 (C4), 167,7 (C2), 199,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 344 (0,4), 275 (67), 183 (100).

(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 4c: Sólido Amarelo Claro, 80%, P.F. 108–109 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 3,29 (s, 3H, NMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,41 (s, 1H, H4), 7,73 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 9,23 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 30,3 (NMe), 55,5 (OMe), 84,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,6 Hz, C6), 106,2 (C5), 113,8 (Ar), 124,4 (q, ²*J*_{C-F} = 294 Hz C-CF₃), 130,1 (Ar), 131,9 (Ar), 151,3 (C4), 163,6 (Ar), 167,4 (C2), 198,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 360 (3), 291 (47), 281 (8), 207 (17) 183 (100).

(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 4d: Sólido Laranja, 78%, P.F. 115–120 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (s, 3H, SMe), 3,28 (q, *J* = 1,6 Hz, 3H, NMe), 7,40 (s 1H, H4), 7,43 (d, *J* = 8,36 Hz, 2H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,37 Hz, 2H, Ar), 8,95 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 30,4 (NMe), 84,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 105,9 (C5), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,9 Hz, C-CF₃), 128,8 (Ar), 130,8 (Ar), 135,8 (Ar), 139,0 (Ar), 152,7 (C4), 168,5 (C2), 197,9 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 364 (0,7), 295 (79), 297 (29), 296 (14), 183 (100), 139 (13), 111 (9), 88 (10), 75 (4), 53 (6).

(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 4e: Sólido marrom claro, 85%, P.F. 120–121 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 3,26 (q, *J* = 1,6 Hz, 3H, NMe), 7,42 (s 1H, H4), 7,60 (td, *J* = 8,7 Hz, 4H, Ar), 8,97 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 30,5 (NMe), 84,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 106,0 (C5), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,8 Hz, C-CF₃), 127,5 (Ar), 130,9 (Ar), 131,8 (Ar), 136,3 (Ar), 152,8 (C4), 168,5 (C2), 198,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 408 (0,4), 341 (58), 340 (9), 183 (100).

(4-fluorfenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 4f: Sólido Amarelo escuro, 77%, P.F. 128–131 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (s, 3H, SMe), 3,30 (q, *J* = 1,51 Hz, 3H, NMe), 7,15 (m, 2H, Ar), 7,40 (s 1H, H4), 7,74 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 9,00 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,6 (SMe), 30,5 (NMe), 84,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,9$ Hz, C6), 106,1 (C5), 115,7 (Ar), 115,5 (Ar), 124,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 294,0$ Hz, C-CF₃), 133,8 (Ar), 132,0 (Ar), 131,9 (Ar), 127,5 (Ar), 130,9 (Ar), 131,8 (Ar), 136,3 (Ar), 152,4 (C4), 166,8 (Ar), 164,2 (Ar), 168,4 (C2), 197,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 348 (0,8), 279 (91), 280 (14), 183 (100), 180 (80), 123 (29), 95 (16).

(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4g: Sólido Amarelo claro, 89%, P.F. 111–114 ° C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,53 (s, 3H, SMe), 3,32 (q, $J = 1,53$ Hz, 3H, NMe), 7,42 (s 1H, H4), 7,43 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H, Ar), 8,94 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,7 (SMe), 30,5 (NMe), 84,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,8$ Hz, C6), 100,0 (Ar), 106,0 (C5), 123,7 (Ar), 124,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 294,3$ Hz, C-CF₃), 130,8 (Ar), 136,9 (Ar), 137,8 (Ar), 152,8 (C4), 168,5 (C2), 198,3 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 495 (2), 387 (94), 388 (16), 183 (100), 88 (12).

(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4h: Sólido branco, 81%, P.F. 126–130 ° C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,53 (s, 3H, SMe), 3,33 (q, $J = 1,52$ Hz, 3H, NMe), 7,40 (s 1H, H4), 7,83 (d, $J = 8,92$ Hz, 2H, Ar), 8,33 (d, $J = 8,92$ Hz, 2H, Ar), 8,71 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,7 (SMe), 30,6 (NMe), 84,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 34,0$ Hz, C6), 106,0 (C5), 123,7 (Ar), 124,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 294,0$ Hz, C-CF₃), 130,0 (Ar), 142,9 (Ar), 149,8 (Ar), 154,1 (C4), 169,6 (C2), 196,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 375 (0,6), 306 (100), 307 (14), 183 (46).

(tien-2-il)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 4i: Sólido Amarelo, 69%, P.F. 133–136 ° C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,53 (s, 3H, SMe), 3,30 (q, $J = 1,58$ Hz, 3H, NMe), 7,17 (m, 2H, Ar), 7,71 (m, 2H, Ar), 7,72 (s 1H, H4) 8,86 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,6 (SMe), 30,4 (NMe), 84,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,9$ Hz, C6), 106,8 (C5), 124,2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 293,9$ Hz, CF_3), 127,8 (Ar), 134,1 (Ar), 142,4 (Ar), 150,5 (C4), 167,6 (C2), 189,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 336 (1), 267 (46), 268 (6), 183 (100), 111 (11).

(furan-2-il)-6-hidroxi-1-metil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 4j: Sólido marrom, 75%, P.F. 125–129 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (s, 3H, SMe), 3,30 (q, $J = 1,57$ Hz, 3H, NMe), 6,59 (m, 1H, Ar), 7,26 (m, 1H, Ar), 7,66 (m, 1H, Ar), 8,00 (s 1H, H4), 8,99 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,5 (SMe), 30,3 (NMe), 84,2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,9$ Hz, C6), 105,6 (C5), 112,2 (Ar), 119,8 (Ar), 124,3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 294,4$ Hz, CF_3), 147,0 (Ar), 151,1 (Ar), 151,6 (C4), 168,0 (C2), 183,7 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 320 (1), 251 (44), 252 (6), 183 (100), 95 (10).

(fenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6a: Sólido Branco, 87%, P.F. 116–118 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (t, 3H, Me), 2,52 (s, 3H, SMe), 3,68 (m, 1H, CH_2), 4,01 (m, 1H, CH_2), 7,45 (s, 1H, H4), 7,48 (m, 3H, Ar), 7,58 (t, 1H, Ar), 7,71 (m, 2H, Ar), 9,16 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,3 (SMe), 15,7 (Me), 40,4 (CH_2), 84,9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,6$ Hz, C6), 106,8 (C5), 124,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 294,1$ Hz, C- CF_3), 128,4 (Ar), 129,3 (Ar), 132,6 (Ar), 137,7 (Ar), 153,0 (C4), 166,8 (C2), 199,6 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 344 (0,8), 275 (100), 276 (16), 157 (39), 169 (18), 105 (24), 77 (14).

(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6b: Sólido Branco, 84%, P.F. 112–114 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (t, 3H, Me), 2,40 (s, 3H, Me), 2,49 (s, 3H, SMe), 3,66 (m, 1H, CH_2), 3,98 (m, 1H, CH_2), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar), 7,43 (s, 1H, H4), 7,61 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar), 9,25 (s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 14,4 (SMe), 15,7 (Me), 21,5 (Me), 40,3 (CH_2), 85,0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 33,6$ Hz, C6), 106,8 (C5), 124,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 293,9$ Hz, C- CF_3), 129,1 (Ar), 129,6 (Ar), 143,5 (Ar), 152,2 (C4), 166,8 (C2), 199,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 358 (0,8), 289 (100), 197 (92), 169 (19), 119 (18), 91 (14).

(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6c: Sólido Branco, 80%, P.F. 121–124 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, Me), 2,53 (s, 3H, SMe), 3,68 (m, 1H, CH₂), 3,89 (s, 3H, OMe), 3,99 (m, 1H, CH₂), 6,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,42 (s, 1H, H-4), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 9,25 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,4 (SMe), 15,8 (Me), 40,4 (CH₂), 55,6 (OMe), 85,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,6 Hz, C6), 106,7 (C5), 113,7 (Ar), 124,4 (q, ²*J*_{C-F} = 298 Hz C-CF₃), 130,2 (Ar), 131,9 (Ar), 151,4 (C4), 163,6 (Ar), 166,3 (C2), 198,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 374 (4), 305 (49), 197 (100), 169 (14) 135 (13).

(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 6d: Sólido Branco, 78%, P.F. 101–103 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, Me), 2,54 (s, 1H, SMe), 3,69 (m, 1H, CH₂), 4,01 (m, 1H, CH₂), 7,42 (s, 1H, H4), 7,46 (d, *J* = 8,61 Hz, 2H, Ar), 7,66 (d, *J* = 8,60 Hz, 2H, Ar), 9,00 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 15,5 (Me), 40,4 (CH₂), 85,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 106,7 (C5), 124,4 (q, ²*J*_{C-F} = 293,7 Hz, CF₃), 128,7 (Ar), 130,6 (Ar), 136,1 (Ar), 138,9 (Ar), 152,9 (C4), 167,3 (C2), 198,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 368(20), 367(100), 365(81), 317(18), 209(39), 182(88), 154(41), 76(26), 53(14).

(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6e: Sólido Branco, 75%, P.F. 117–119 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, Me), 2,53 (s, 3H, SMe), 3,68 (m, 1H, CH₂), 4,01 (m, 1H, CH₂), 7,42 (s, 1H, H4), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 8,99 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 15,7 (Me), 40,5 (CH₂), 84,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,6 (C5), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 294 Hz C-CF₃), 127,4 (Ar), 130,8 (Ar), 131,7 (Ar), 136,5 (Ar), 152,8 (C4), 167,3 (C2), 198,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 422 (1), 38 (9), 355 (100), 354 (16), 197 (98), 169 (38), 74 (15), 53 (13).

(4-fluorfenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6f: Sólido Branco, 72%, P.F. 130–132 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (t, 3H, Me), 2,54 (s, 3H, SMe), 3,68 (m, 1H, CH₂), 4,00 (m, 1H, CH₂), 7,16 (m, 2H, Ar), 7,42 (s, 1H, H₄), 7,75 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 9,03 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 15,9 (Me), 40,5 (CH₂), 84,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,2 Hz, C6), 106,6 (C5), 115,7 (Ar), 115,5 (Ar), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 298 Hz C-CF₃), 127,4 (Ar), 130,8 (Ar), 131,7 (Ar), 133,9 (Ar), 152,5 (C4), 164,2 (Ar), 166,7 (Ar), 167,1 (C2), 198,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 362 (1), 293 (100), 197 (72), 168 (26), 123 (42), 95 (20), 74 (11).

(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6g: Sólido Branco, 81%, P.F. 126–128 ° C.

RMN ¹H (400, MHz, CDCl₃) 1,38 (t, 3H, Me), 2,53 (s, 1H, SMe), 3,67 (m, 1H, CH₂), 4,01 (m, 1H, CH₂), 7,42 (s, 1H, H₄), 7,43 (d, *J* = 8,51 Hz, 2H, Ar), 7,84 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, Ar), 9,00 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 15,7 (Me), 40,7 (CH₂), 85,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 99,8 (Ar), 106,6 (C5), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,91 Hz, C-CF₃), 130,7 (Ar), 137,1 (Ar), 137,7 (Ar), 152,8 (C4), 167,5 (C2), 198,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 470 (2), 401 (100), 230 (15), 197 (46), 168 (18).

(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6h: Sólido Amarelo, 71%, P.F. 105–108 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H, Me), 2,54 (s, 3H, SMe), 3,70 (m, 1H, CH₂), 4,03 (m, 1H, CH₂), 7,40 (s 1H, H₄), 7,83 (d, *J* = 8,57 Hz, 2H, Ar), 8,33 (d, *J* = 8,58 Hz, 2H, Ar), 8,74 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 15,5 (Me), 40,7 (CH₂), 84,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 106,5 (C5), 123,7 (Ar), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 294,01 Hz, C-CF₃), 130,0 (Ar), 143,0 (Ar), 149,8 (Ar), 154,1 (C4), 168,4 (C2), 197,0 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 389 (0,4), 320 (100), 196 (11), 169 (13).

(tien-2-il)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6i: Sólido Amarelo, 95%, P.F. 125–127 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (t, 3H, Me), 2,55 (s, 3H, SMe), 3,68 (m, 1H, CH₂), 3,98 (m, 1H, CH₂) 7,16 (m, 1H, Ar), 7,71 (m, 2H, Ar), 7,73 (s 1H, H4), 8,89 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 15,8 (Me), 40,3 (CH₂), 84,8 (q, ¹J_{C-F} = 33,5 Hz, C6), 107,0 (C5), 124,2 (q, ²J_{C-F} = 292,3 Hz, C-CF₃), 133,2 (C8), 127,9 (Ar), 134,1 (Ar), 142,5 (Ar), 150,5 (C4), 166,5 (C2), 190,0 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 350 (1), 281 (49), 282 (7), 197 (100), 198 (10), 169 (17), 111 (22).

(furan-2-il)-6-hidroxi-1-etil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 6j: Sólido Amarelo claro, 92%, P.F. 119–122 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (t, 3H, Me), 2,56 (s, 3H, SMe), 3,66 (m, 1H, CH₂), 3,98 (m, 1H, CH₂), 6,58 (m, 1H, Ar), 7,25 (m, 1H, Ar), 7,66 (m, 1H, Ar), 8,01 (s 1H, H4), 9,05 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,5 (SMe), 15,7 (Me), 40,4 (CH₂), 84,7 (q, ¹J_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,1 (C5), 112,2 (Ar), 119,9 (Ar), 124,3 (q, ²J_{C-F} = 294,2 Hz, C-CF₃), 146,9 (Ar), 151,2 (Ar), 151,7 (C4), 166,8 (C2), 183,7 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 334 (1), 265 (53), 266 (7), 197 (100), 169 (19), 95 (19).

Fenil-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona

8a: Sólido Branco, 89%, P.F. 149–155 ° C

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 3H, SMe), 4,25 (m, 1H, H7'), 4,57 (m, 1H, H7), 5,25 (m, 1H, H9'), 5,98 (m, 1H, H9), 5,91 (m, 1H, H8), 7,46 (s 1H, H4), 7,49 (d, J = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,59 (t, 1H, Ar), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 2H, Ar), 9,20 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,7 (SMe), 46,9 (C7), 84,8 (q, ¹J_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,8 (C5), 118,1 (C9), 124,4 (q, ²J_{C-F} = 293,6 Hz, C-CF₃), 128,5 (Ar), 129,4 (Ar), 132,6 (Ar), 133,1 (C8), 137,6 (Ar), 152,6 (C4), 167,7 (C2), 199,6 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 356 (4) [M⁺], 287 (100), 209 (18), 183 (3), 168 (11), 105 (38), 77(15), 52 (9).

(4-metilfenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 8b: Sólido Branco, 81%, P.F. 139–144 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,44 (s, 3H, Me), 2,51 (s, 3H, SMe), 4,25 (m, 1H, H7'), 4,56 (m, 1H, H-7), 5,26 (m, 2H, H9), 5,90 (m, 1H, H8), 7,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar), 7,45 (s, 1H, H4), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 9,25 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,62 (SMe), 21,6 (Me), 46,8 (C7), 84,8 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,9 (C5), 118,0 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,6 Hz, C-CF₃), 129,6 (Ar), 129,1 (Ar), 133,2 (C8), 134,9 (Ar), 143,9 (Ar), 151,9 (C4), 167,2 (C2), 199,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 370 (3), 119 (26), 91 (16), 209 (64), 301 (100).

(4-metoxifenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 8c: Cristal Laranja, 84%, P.F. 165–168 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,48 (s, 3H, SMe), 3,85 (s, 3H, OMe), 4,23 (m, 1H, H7'), 4,52 (m, 1H, H7), 5,53 (m, 2H, H9), 5,88 (m, 1H, H8), 6,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,41 (s, 1H, H4), 7,73 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 9,31 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 46,8 (C7), 55,5 (OMe), 84,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,7 Hz, C6), 106,7 (C5), 113,8 (Ar), 117,9 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,4 Hz C-CF₃), 128,7 (Ar), 130,0 (Ar), 131,9 (Ar), 133,3 (C8) 151,3 (C4), 163,7 (Ar), 166,73 (C2), 198,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 386 (3), 366 (13), 317 (54), 209 (100) 135 (47), 77 (10).

(4-clorofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 8d: Sólido Branco, 71%, P.F. 155–157 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 4,25 (m, 1H, H7'), 4,57 (m, 1H, H7), 5,27 (m, 2H, H9), 5,90 (m, 1H, H8), 7,43 (s 1H, H4), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 9,04 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (SMe), 46,9 (C7), 84,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C-6), 106,6 (C5), 118,3 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 289,1 Hz C-CF₃), 128,8 (Ar), 130,8 (Ar), 133,1 (C8) 136,0 (Ar), 139,1 (Ar), 152,6 (C4), 167,9 (C2), 198,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 390 (5), 323 (38), 322 (19), 321 (100) 280 (13), 209 (36), 210 (6), 139 (30).

(4-bromofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 8e: Sólido Branco, 74%, P.F. 141–144 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 3H, SMe), 4,56 (m, 1H, H7), 4,25 (m, 1H, H7'), 5,27 (m, 2H, H9), 5,89 (m, 1H, H8), 7,43 (s 1H, H4), 7,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 7,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 9,02 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,7 (SMe), 46,9 (C7), 84,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,84 Hz, C6), 106,9 (C5), 118,2 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,7 Hz, C-CF₃), 127,5 (Ar), 130,8 (Ar), 131,8 (Ar), 133,0 (C8), 136,4 (Ar), 152,6 (C4), 167,9 (C2), 198,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 434 (6), 416 (14), 397 (8), 367 (100), 209 (44), 207 (22), 154 (27), 75 (18).

(4-fluorfenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 8f: Sólido Branco, 62%, P.F. 164–168 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 4,26 (m, 1H, H7'), 4,56 (m, 1H, H7), 5,27 (m, 2H, H9), 5,91 (m, 1H, H8), 7,43 (s 1H, H4), 7,17 (m, 2H, Ar), 7,76 (m, 2H, Ar), 9,07 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,7 (SMe), 47,1 (C7), 84,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 106,7 (C5), 115,5 (Ar), 115,8 (Ar), 118,1 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,5 Hz, C-CF₃), 128,7 (Ar), 131,1 (Ar), 133,1 (Ar), 133,8 (C8), 152,2 (C4), 164,2 (Ar), 166,7 (Ar), 167,67 (C2), 198,27 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 374 (4), 305 (100), 306 (18), 209 (43), 123 (43), 95 (14).

(4-iodofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il metanona 8g:

Sólido Branco, 79%, P.F. 145–149 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 3H, SMe), 4,24 (m, 1H, H7'), 4,56 (m, 1H, H7), 5,26 (m, 2H, H9), 5,89 (m, 1H, H8), 7,43 (s 1H, H4), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,85 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H, Ar), 9,03 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,8 (SMe), 46,9 (C7), 84,7 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 100,2 (Ar), 106,6 (5), 118,3 (C9), 124,3 (q, ²*J*_{C-F} = 293,7 Hz, C-CF₃), 130,9 (Ar), 133,0 (C8), 136,9 (Ar), 137,8 (Ar), 152,7 (C4), 168,0 (C2), 198,6 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 481 (5), 412 (100), 230 (28), 209 (30), 168 (10), 76 (9) 53 (7).

(4-nitrofenil)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 8h: Sólido Amarelo, 77%, P.F. 158–161 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 4,25 (m, 1H, H7'), 4,59 (m, 1H, H7), 5,28 (m, 2H, H9), 5,89 (m, 1H, H8), 7,41 (s 1H, H4), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,78 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,9 (SMe), 47,1 (C7), 84,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,9 Hz, C6), 106,6 (C5), 118,5 (C9), 123,7 (Ar), 124,2 (q, ²*J*_{C-F} = 293,6 Hz, C-CF₃), 130,2 (Ar), 132,6 (C8), 142,9 (Ar), 150,0 (Ar), 153,9 (C4), 169,0 (C2), 197,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 401 (6), 332 (100), 333 (18), 334 (6), 207 (11), 149 (16).

(tien-2-il)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 8i: Sólido Amarelo, 72%, P.F. 148–150 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (s, 3H, SMe), 4,25 (m, 1H, H7'), 4,53 (m, 1H, H7), 5,26 (m, 2H, H9), 5,89 (m, 1H, H8), 7,17 (m, 1H, Ar), 7,73 (s 1H, H4), 7,73 (m, 2H, Ar), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,94 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,0 (SMe), 47,1 (C7), 84,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,8 Hz, C6), 107,1 (C5), 118,0 (C9), 123,7 (Ar), 124,2 (q, ²*J*_{C-F} = 293,4 Hz, C-CF₃), 133,2 (C8), 134,1 (Ar), 134,2 (Ar), 142,7 (C4), 150,3 (Ar), 167,1 (C2), 189,9 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 362 (3), 293 (61), 209 (100), 206 (28), 110 (21), 149 (16).

(furan-2-il)-6-hidroxi-1-alil-2-metiltio-6-trifluormetil-1,6-diidropirimidin-5-il

metanona 8j: Sólido Branco, 78%, P.F. 151–153 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,55 (s, 3H, SMe), 4,24 (m, 1H, H7'), 4,54 (m, 1H, H7), 5,27 (m, 2H, H9), 5,90 (m, 1H, H8), 7,17 (m, 1H, Ar), 7,73 (m, 2H, Ar), 8,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 6,60 (m, 1H, Ar), 7,27 (m, 1H, Ar), 7,67 (m, 1H, Ar), 8,03 (s 1H, H4), 9,09 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14,6 (SMe), 46,8 (C7), 84,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 33,9 Hz, C6), 106,2 (C5), 112,9 (Ar), 118,0 (C9), 124,2 (q, ²*J*_{C-F} = 293,9 Hz, C-CF₃), 133,1 (C8), 146,9 (Ar), 150,9 (Ar), 151,9 (C4), 167,5 (C2), 183,7 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 346 (1), 277 (66), 278 (10), 209 (100), 210 (11), 96 (26).

5-Benzoil-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9a: Cristal laranja, 95%, P.F.

130–133 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H, SMe), 3,53 (s, 3H, NMe), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,14 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 30,5 (NMe), 119,8 (C5), 128,3 (Ar), 129,3 (Ar), 132,9 (Ar), 137,6 (Ar), 154,8 (C6), 159,4 (C4), 167,6 (C2), 192,5 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 260 (80), 261 (14) [M⁺], 245 (90), 232 (60), 231 (33), 215 (14), 105 (100).

5-(4-metilbenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9b: Sólido Amarelo, 88%

P.F. 115–116 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (s, 3H, SMe), 2,38 (s, 3H, Me), 3,52 (s, 3H, NMe), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,1 (SMe), 21,6 (Me), 30,5 (NMe), 120,1 (C5), 128,9 (Ar), 129,5 (Ar), 135,0 (Ar), 143,8 (Ar), 154,4 (C6), 159,4 (C4), 167,3 (C2), 192,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 274 (28), 259 (100), 245 (17), 207 (19), 183 (39), 119 (79), 91 (51), 88 (21), 65 (16).

5-(4-metoxibenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9c: Sólido Amarelo,

92%, P.F. 123–125 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,65 (s, 3H, SMe), 3,56 (s, 3H, NMe), 3,86 (s, 3H, OMe), 6,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar), 8,11 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,1 (SMe), 30,5 (NMe), 55,4 (OMe), 113,6 (Ar), 120,4 (C5), 130,5 (Ar), 131,9 (Ar), 154,0 (C6), 159,5 (C4), 163,7 (Ar), 166,9 (C2), 190,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 290 (49), 291 (9) M⁺, 275 (55), 259 (31), 183 (24), 135 (100), 107 (10), 92 (17), 77 (21).

5-(4-clorobenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9d: Sólido Branco, 72%,

P.F. 144–146 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,67 (s, 3H, SMe), 3,56 (s, 3H, NMe), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 8,21 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 30,6 (NMe), 119,4 (C5), 128,5 (Ar), 130,7 (Ar), 136,0 (Ar), 139,3 (Ar), 155,1 (C6), 154,4 (C4), 168,0 (C2), 191,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 294 (47), 296 (17) [M⁺²], 279 (41), 259 (95), 139 (100).

5-(4-bromobenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9e: Sólido Branco, 84%, P. F. 158–161 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H, SMe), 3,56 (s, 3H, NMe), 7,62 (q, *J* = 8,7 Hz, 4H, Ar), 8,21 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 30,6 (NMe), 119,4 (C5), 127,9 (Ar), 130,8 (Ar), 131,5 (Ar), 136,5 (Ar), 155,1 (C6), 159,4 (C4), 168,1 (C2), 191,6 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 379 (100), 364 (27), 366 (17), 281 (25), 207 (52).

5-(4-fluorobenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9f: Sólido Amarelo, 86%, P.F. 132–134 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,66 (s, 3H, SMe), 3,56 (s, 3H, NMe), 7,11 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,84 (dd, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar), 8,18 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 30,6 (NMe), 115,4 (Ar), 119,7 (C5), 132,0 (Ar), 133,9 (Ar), 154,8 (Ar), 159,4 (6), 164,4 (C4), 166,9 (C2), 167,8 (Ar), 190,98 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 278 (30), 298 (10), 265 (19), 207 (100), 190 (13), 183 (26), 122 (66), 95 (24).

5-(tiofeno-2-carbonil)-3metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 9g: Sólido Amarelo, 91%, P.F 157–159 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,67 (s, 3H, SMe), 3,60 (s, 3H, NMe), 7,14 (dd, *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar), 7,70 (dd *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar), 7,74 (dd, *J* = 3,8 Hz, 1H, Ar), 8,20 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 30,7 (NMe), 120,1 (C5), 128,0 (Ar), 134,6 (Ar), 143,9 (C6), 159,1 (C4), 167,3 (C2), 183,5 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 111 (100), 266 (50), 267 (7), 238 (32), 183 (18).

5-Benzoil-3-etil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 10a: Sólido Branco, 95%, P.F.

131–134 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (t, 3H, Me), 2,62 (s, 3H, SMe), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 1H, Ar), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,6 (Me), 15,0 (SMe), 40,5 (CH₂), 119,9 (C5), 128,3 (Ar), 129,4 (Ar), 132,9 (Ar), 137,5 (Ar), 155,1 (C4), 159,2 (C6), 166,7 (C2), 192,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 274 (17), 273 (100), 245 (15), 227 (16), 195 (17), 167 (62), 104 (28), 105 (92).

5-(4-metoxibenzoil)-3-etil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 10c: Sólido Amarelo,

92% P.F. 138–140 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (t, 3H, Me), 2,61 (s, 3H, SMe), 3,84 (s, 3H, OMe), 4,14 (q, *J* = 7,0, 2H, CH₂), 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,1 (Me), 15,3 (SMe), 21,6 (Me), 40,6 (CH₂), 55,5 (OMe), 113,8 (Ar), 120,5 (C5), 130,3 (Ar), 131,9 (Ar), 159,2 (C6), 159,3 (C4), 163,7 (Ar), 166,7 (Ar), 166,3 (C2), 191,0 (C=O)

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 304 (72), 289 (38), 275 (52), 261 (12), 181 (24), 135 (100), 92 (14), 77 (19).

5-(4-clorobenzoil)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 10d: Cristal Laranja,

72%, P.F. 128–131 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (t, 3H, Me), 2,64 (s, 3H, SMe), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 8,19 (s, 1H, H6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,2 (Me), 15,4 (SMe), 40,6 (CH₂), 119,8 (C5), 128,6 (Ar), 130,7 (Ar), 135,9 (Ar), 139,4 (Ar), 155,3 (C6), 159,3 (C4), 167,7 (C2), 191,6 (C=O).

GC-MS(EI, 70 eV): *m/z* (%) 309 (22), 295 (13), 280 (21), 228 (52), 206 (62), 182 (31), 156 (17), 126 (18), 90 (20), 68 (26), 56 (32), 51 (23).

5-(4-bromobenzoi)-3-metil-2-metiltio pirimidin-4-(3H)-ona 10e: Cristal Amarelo, 84%, P. F. 123–126 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (t, 3H, Me), 2,64 (s, 3H, SMe), 4,15 (q, *J* = 7,1, 2H, CH₂), 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 8,18 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 12,2 (Me), 15,4 (SMe), 40,6 (CH₂), 119,5 (C₅), 128,0 (Ar), 130,8 (Ar), 131,5 (Ar), 136,4 (Ar), 155,4 (C₆), 159,1 (C₄), 167,4 (C₂), 191,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 351 (46), 336 (55), 324 (24), 273 (90), 207 (20), 197 (40), 182 (100), 180 (33), 151 (49), 128 (16), 101 (16), 85 (11), 74 (30), 53 (17).

5-(furan-2-carbonil)-3 alil-2-(metiltio)pirimidin-4-(3H)-one 11j: Cristal Amarelo, 94%, P. F. 140–142 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,65 (s, 3H, SMe), 4,46 (m, 2H, H₇), 5,34 (m, 2H, H₉), 5,92 (m, 1H, H₈), 6,57 (m, 1H, Ar), 7,31 (m, 1H, Ar), 7,65 (m, 1H, Ar), 8,25 (s, 1H, H₆).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15,2 (SMe), 46,9 (C₇), 112,3 (Ar), 119,7 (Ar), 119,8 (C₅), 120,2 (Ar), 129,3 (C₈), 130,8 (Ar), 147,1 (Ar), 152,2 (C₆), 154,7 (C₄), 158,72 (Ar), 167,29 (C₂), 178,47 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 276 (55), 261 (62), 248 (25), 207 (20), 193 (89), 161 (22), 95 (100), 53 (18).

(Fenil)-5-trifluormetil-[1,2,4triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13a:

Sólido Branco, 88%, P. F. 171–173 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,57 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar), 7,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar), 7,86 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 8,76 (s, 1H, H₂), 9,09 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 120,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 271,8 Hz, CF₃), 121,1 (C₆), 129,4 (Ar), 130,9 (Ar), 135,2 (Ar), 136,0 (Ar), 140,3 (C₇), 148,5 (q, ²*J*_{C-F} = 36,1 Hz, C₅), 153,8 (C_{3a}), 159,3 (C₂), 189,91 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 292 (47), 293 (7) M⁺, 215 (15), 105 (100).

(4-metilfenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazol[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13b:

Sólido Amarelo, 91%, P.F. 188–190 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,49 (s, 3H, Me), 7,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar), 8,76 (s, 1H, H₂), 9,05 (s, 1H, H₇).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 21,7 (Me), 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 276,5 Hz, CF₃), 121,2 (C6), 129,9 (Ar), 131,0 (Ar), 134,1 (Ar), 140,1 (Ar), 146,2 (C7), 148,4 (q, ²J_{C-F} = 36,4 Hz, C5), 153,7 (C3a), 159,2 (C2), 189,3 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 306(43), 307(7) [M⁺], 215(6), 119(100).

(4-metoxifenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13c:

Sólido Amarelo, 94%, P. F. 157–160 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,93 (s, 3H, OMe), 7,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 8,75 (s, 1H, H2), 9,06 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 56,3 (OMe), 114,8 (Ar), 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 275,7 Hz, CF₃), 121,4 (C6), 129,5 (Ar), 133,5 (Ar), 139,9 (C7), 148,4 (q, ²J_{C-F} = 36,1 Hz, C5), 153,7 (C3a), 159,1 (C2), 165,1 (Ar), 188,1 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 322 (55), 323 (8) [M⁺], 135 (100).

(4-clorofenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazol-[1,5-a]-pirimidin-6-il metanona 13d:

Sólido Branco, 85%, P. F. 195–198 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 9,04 (s, 1H, H2), 10,04 (s, 1H, H7)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 276,3 Hz, CF₃), 120,7 (C6), 129,6 (Ar), 132,7 (Ar), 135,2 (Ar), 140,5 (Ar), 140,5 (C7), 148,4 (q, ²J_{C-F} = 36,3 Hz, C5), 153,8 (C3a), 159,3 (C2), 188,97 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 326 (44), 328 (14) [M⁺²], 215 (16), 139 (100), 141 (32).

(4-bromofenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13e:

Cristal Amarelo, 81%, P. F. 142–145 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar), 9,03 (s, 1H, H2), 10,04 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 120,5 (q, ¹J_{C-F} = 276,9 Hz, CF₃), 120,6 (C6), 129,8 (Ar), 132,7 (Ar), 132,6 (Ar), 135,6 (Ar), 140,5 (C7), 148,4 (q, ²J_{C-F} = 36,1 Hz, C5), 153,8 (C3a), 159,3 (C2), 189,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 370 (57) [M⁺], 372 (9) [M⁺²], 215 (28), 183 (100).

(4-fluorfenil)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13f:

Sólido Amarelo 68%, P.F. 172–176 ° C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,44 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 8,14 (dd, *J* = 5,5 Hz, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar), 9,04 (s, 1H, H2), 10,04 (s, 1H, H7).

RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 116,5 (Ar), 116,7 (Ar) 120,0 (C6), 120,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 277,9 Hz, CF₃), 134,1 (Ar), 134,2 (Ar), 140,5 (C7) 148,6 (q, ²*J*_{C-F} = 36,1 Hz, C5), 153,7 (C3a), 159,3 (C2), 188,6 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 310 (54, M⁺), 207 (51), 123 (100), 95 (63).

(Tiofen-2-il)-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 13g:

Cristal Marrom, 95%, P. F. 205–207 ° C

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,32 (dd, *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar), 7,95 (dd, *J* = 3,9 Hz, 1H, Ar), 8,29 (dd, *J* = 4,9 Hz, 1H, Ar), 9,03 (s, 1H, H2), 10,13 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 120,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 275,8 Hz, CF₃), 120,6 (C6), 129,7 (Ar), 139,0 (Ar), 139,8 (Ar), 140,4 (C7), 143,4 (Ar), 148,2 (q, ²*J*_{C-F} = 36,2 Hz, C5), 153,7 (C3a), 159,3 (C2), 181,81 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 298 (55), 299 (8) [M⁺], 215 (6), 111 (100).

(Fenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 15a:

Sólido Branco, 80%, P. F. 150–153 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,73 (s, 3H, SMe), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar), 7,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar), 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 9,86 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 13,8 (SMe), 120,3 (C6), 120,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 282,0 Hz, CF₃), 129,4 (Ar), 130,8 (Ar), 135,3 (Ar), 136,4 (Ar), 138,5 (C7), 147,6 (q, ²*J*_{C-F} = 34 Hz, C5), 154,4 (C3a), 172,2 (C2), 189,9 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 338 (100), 339 (17) M⁺. 293 (13), 215 (11), 105 (47).

(4-metilfenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 15b: Sólido Branco, 88%, P. F. 195–198 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,44 (s, 3H, Me), 2,73 (s, 3H, SMe), 7,40 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar), 9,82 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 13,8 (SMe), 21,8 (Me), 120,4 (C6), 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 275,8 Hz, CF₃), 130,0 (Ar), 131,1 (Ar), 134,0 (Ar), 138,5 (C7), 146,2 (Ar), 147,4 (q, ²J_{C-F} = 36,1 Hz, C5), 154,4 (C3a), 171,9 (C2), 189,4 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 352 (100), 353 (18), 307 (8), 207 (31), 119 (62), 90 (45).

(4-metoxifenil)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 15c: Sólido Branco, 84%, P. F. 181–183 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,73 (s, 3H, SMe), 3,90 (s, 3H, OMe), 7,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H, Ar), 7,98 (d, J = 7,1 Hz, 2H, Ar), 9,81 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 13,8 (SMe), 56,3 (OMe), 114,7 (Ar), 120,6 (C6), 120,7 (q, ¹J_{C-F} = 276,6 Hz, CF₃), 129,4 (Ar), 133,5 (Ar), 138,3 (C7) 147,4 (q, ²J_{C-F} = 36 Hz, C5), 154,4 (C3a), 165,0 (C2), 188,2 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z(%) 368 (92), 369 (16) M+, 135 (100).

(Tiofen-2-il)-2-metiltio-5-trifluormetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il metanona 15g: Sólido Branco, 75%, P. F. 120–123 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,73 (s, 3H, SMe), 7,32-7,39 (m, 1H, Ar), 7,91 (d, J = 2,6 Hz, 1H, Ar), 8,27 (d, J = 3,8 Hz, 1H, Ar), 9,96 (s, 1H, H7).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 13,8 (SMe), 119,8 (C6), 120,6 (q, ¹J_{C-F} = 272,4 Hz, CF₃), 129,7 (Ar), 138,7 (Ar), 139,1 (Ar), 139,7 (Ar), 143,3 (C7), 147,3 (q, ²J_{C-F} = 36,3 HZ, C5), 154,4 (C3a), 172,1 (C2), 181,8 (C=O).

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) 344 (100 M⁺), 345 (16), 343 (3), 249 (13), 111(63), 83(7).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(fenil) metanona 17a: Cristal Amarelo, 97%, P.F. 224–229 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H, H7+ H8), 7,55 (m, 7H, Ar+H2+ H9), 7,76 (d J= 7,50, 1H, H6), 9,18 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,7 (C4), 99,6 (C3), 114,9 (C6), 117,0 (C9) 123,03 (C7+C8), 123,6 (CF₃), 128,1 (Ar) 130,1 (Ar), 132,2 (Ar), 137,3 (Ar), 139,8 (C9a+C5a), 141,9 (C1a), 144,7 (C2), 198,0 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-metilfenil) metanona 17b: Cristal Amarelo, 90%, P.F. 228–235 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,41(s, 3H, Me), 7,22 (m, 2H, H7+ H8), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar), 7,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H9), 7,52 (s, 1H, H2), 7,55 (d, *J* = 8,1 HZ, 2H, Ar), 7,77 (d, *J* = 8,0 1H, H6), 9,18 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 17,8 (Me) 85,6 (C4), 100,0 (C3), 114,9 (C6), 117,2 (C9), 121,5 (CF₃ + C7 + C8), 124,2 (Ar), 128,4 (Ar), 130,4 (Ar), 134,3 (C9a+C5a), 140,5 (C1a), 145,6 (C2+Ar), 198,2 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-metoxifenil) metanona 17c: Sólido amarelo claro, 88%, P.F. 230–238 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 3,86 (s, 3H, OMe), 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar) ,7,21 (m, 2H, H7+H8), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz ,1H, H9), 7,53 (s, 1H, H2), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz , 2H, Ar), 7,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H6), 9,21 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 51,1 (OMe) 86,1 (C4), 100,1 (C3), 111,5 (C6), 114,9 (Ar), 117,2 (C9), 118,2 (C7), 121,7 (CF₃), 124,2 (C8), 129,5 (Ar), 130,9 (Ar), 133,2 (C5a+C9a), 140,8 (C1a+), 145,5 (C2), 164,4 (Ar), 198,0 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-clorofenil) metanona 17d: Cristal Laranja, 93%, P.F. 235–242 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H, H7+ H8), 7,51 (s, 1H, H2), 7,50 (d, 8,6 Hz, 1H, H9), 7,55 (s, 1H, H2), 7,62 (m, 4H, Ar), 7,78 (d *J* = 7,7 HZ, 1H, H6), 9,07 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,5 (C4), 99,9 (C3), 115,9 (C6), 117,0 (C9), 122,4 (C7+C8), 123,5 (CF₃), 131,1 (Ar), 135,9 (Ar), 140,0 (C9a+C5a), 141,4 (C1a), 144,9 (C2), 197,9 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-bromofenil) metanona 17e: Cristal marrom claro, 91%, P.F. 229–233 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,23 (m, 2H, H7+ H8), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,50 (m, 2H, Ar), 7,55 (s, 1H, H2), 7,70 (m, 2H, Ar), 7,77 (d *J* = 6,4 HZ, 1H, H6), 9,07 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,5 (C4), 100,0 (C3), 115,6 (C6), 116,9 (C9), 122,2 (C7+C8), 123,7 (CF₃), 128,20 (Ar), 129,5 (Ar), 130,9 (Ar), 135,4 (Ar), 140,1 (C5a+C9a), 141,5 (C1a), 144,1 (C2), 197,8 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-fluorfenil) metanona 17f: Cristal Laranja, 98%, P.F. 248–255 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H, H7+ H8), 7,39 (d, *J* = 6,6 2H, Ar), 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H9), 7,54 (s, 1H, H2), 7,93 (d, *J* = 8,4 HZ, 2H, Ar), 7,77 (d *J* = 7,9 Hz, 1H, H6), 9,03 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,6 (C4), 99,9 (C3), 114,8 (C6), 116,8 (C9), 121,6 (Ar), 123,5 (CF₃+C7+C8), 130,2 (Ar), 133,4 (Ar), 134,6 (Ar), 139,7 (C9a+C5a), 141,5 (C1a), 144,4 (C2), 165,7 (Ar), 167,6 (Ar), 197,5 (C=O).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-iodo-fenil) metanona 17g: Sólido amarelo, 85%, P.F. 239–244 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,10 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,21 (m, 2H, H7+ H8), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H9), 7,52 (s, 1H, H2), 7,66 (d, *J* = 8,8 HZ, 2H, Ar), 7,75 (d *J* = 7,7, 1H, H6), 9,21 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,9 (C4), 100,3 (C3 + Ar), 116,9 (C6), 117,9 (C9), 123,4 (CF₃ +C7+C8), 131,8 (Ar), 137,2 (Ar), 138,4 (Ar), 141,1 (C9a+C5a), 141,9 (C1a), 145,3 (C2), 198,6 (C=O)

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)(4-nitro-fenil) metanona 17g: Sólido amarelo escuro, 96%, P.F. 227–236 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,24 (m, 2H, H7+ H8), 7,50 (d, *J* = 7,8 Hz, Ar), 7,55 (s, 1H, H2), 7,81 (d *J* = 8,8 Hz, 3H, Ar + H6), 8,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,99 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,9 (C4), 100,4 (C3), 116,0 (C6+C9), 123,8 (CF₃ +C7+C8+Ar), 130,1 (Ar), 130,8 (Ar), 132,4 (Ar), 138,3 (C9a+C5a), 142,3 (C1a), 145,3 (C2), 149,7 (Ar), 198,6 (C=O)

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)(tien-carbonil) metanona 17i: Sólido amarelo, 89%, P.F. 236–245 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 6,75 (m, 1H, Ar), 7,21 (m, 2H, H7+H8), 7,32 (m, 1H, Ar), 7,10 (d, *J* = 8,8, 2H, Ar), 7,21 (m, 2H, H7+ H8), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H9), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H6), 8,04 (m, 1H, Ar), 8,09 (s, 1H, H2), 9,09 (s, 1H, OH).

(4-hidroxi-4-(trifluormetil)-1,4-diidrolbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)(furan-carbonil) metanona 17j: Sólido Marrom, 87%, P.F. 244–250 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H, H7+H8+Ar), 7,32 (m, 1H, Ar), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 7,21 (m, 2H, H7+ H8), 7,49 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H9), 7,73 (m, 2H, H6+Ar), 7,89 (s, 1H, H2), 8,02 (m, 1H, Ar), 9,03 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (600 MHz) δ 85,0 (C4), 99,4 (C3), 115,4 (C6), 116,9 (C9), 123,4 (CF₃+C7+C8), 130,2 (Ar), 139,6 (C9a+C5a), 141,3 (C1a), 144,7 (C2), 150,3 (Ar), 184,0 (C=O)

Etil 3-benzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidina-2-carboxilato 18a: Sólido amarelo, 95%, P.F. 242–245 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,16 (t, 3H, Me), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, Ar), 7,53 (t, 1H, H7), 7,64 (m, 3H, Ar), 7,76 (t, 1H, H8), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H, Ar+ H9), 8,48 (d *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 10,00 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,0 (Me), 62,7 (OCH₂), 114,3 (C6), 117,9 (C3), 120,3 (C9), 123,5 (C7), 127,8 (C8), 128,1 (C5a), 129,4 (Ar), 130,3 (Ar), 134,4 (Ar), 136,9 (Ar), 140,1 (C4), 145,4 (C9a), 148,6 (C2), 154,1 (C1a), 164,5 (C=O), 191,5 (C=O).

Etil 3-(4-metilbenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidina-2-carboxilato 18b: Sólido amarelo, 96%, P.F. 234–238 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,18 (t, 3H, Me), 4,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,53 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 1H, H8), 7,89 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H9), 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 9,26 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,0 (Me), 21,7 (Me), 62,7 (OCH₂), 114,3 (C6), 118,0 (C3), 120,3 (C9), 123,4 (C7), 127,7 (C8), 128,0 (C5a), 129,9 (Ar), 130,5 (Ar), 134,5 (Ar), 139,8 (C4), 144,9 (Ar), 145,5 (C9a), 148,7 (C2), 154,2 (C1a), 164,5 (C=O), 191,0 (C=O).

Etil 3-(4-metoxibenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18c: Sólido amarelo, 92%, P.F. 233–236 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,19 (t, 3H, Me), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, Ar), 7,52 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 1H, H8), 7,98 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H, Ar+ H9), 8,48 (d *J* = 8,14 Hz, 1H, H6), 9,95 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,1 (Me), 56,3 (OMe), 62,6 (OCH₂), 114,2 (C6), 114,7 (Ar), 118,2 (C3), 120,2 (C9), 123,3 (C7), 127,6 (C8), 128,0 (C5a), 129,8 (Ar), 132,9 (Ar), 139,4 (C4), 145,4 (C9a), 148,7 (C2), 154,3 (C1a), 164,3 (Ar), 164,5 (C=O), 190,1 (C=O).

Etil 3-(4-clobenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18d: Sólido Laranja, 93%, P.F. 227–229 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,20 (t, 3H, Me), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,54 (t, 1H, H7), 7,67 (m, 3H, Ar+H8), 8,00 (t, 3H, Ar+H9), 8,48 (d *J* = 8,2, 1H, H6), 10,00 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,1 (Me), 62,9 (OCH₂), 114,2 (C6), 117,4 (C3), 120,3 (C9), 123,5 (C7), 127,8 (C8), 128,1 (C5a), 129,6 (Ar), 132,2 (Ar), 135,7 (Ar), 139,3 (C4), 140,4 (Ar), 145,5 (C9a), 148,6 (C2), 153,9 (C1a), 164,5 (C=O), 190,6 (C=O).

Etil 3-(4-bromobenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18e: Sólido Marrom claro, 97%, P.F. 235–241 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,21 (t, 3H, Me), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, Ar), 7,53 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 1H, H8), 7,82 (d, *J* = 8,6 2H, Ar), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H9), 8,47 (d *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 9,98 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,0 (Me), 62,7 (OCH₂), 114,2 (C6), 117,4 (C3), 120,3 (C9), 123,5 (C8), 127,6 (C8), 128,1 (C5a), 128,5 (Ar), 132,2 (Ar), 132,5 (Ar), 136,1 (Ar) 140,2 (C4), 145,5 (C9a), 148,6 (C2), 153,9 (C1a), 164,5 (C=O), 190,7 (C=O).

Etil 3-(4-fluorbenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18f: Sólido amarelo, 98%, P.F. 240–246 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,20 (t, 3H, Me), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,44 (t, 2H, Ar), 7,53 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 1H, H8), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H9), 8,09 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar), 8,47 (d *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 9,99 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,1 (Me), 62,7 (OCH₂), 114,3 (C6), 116,4 (Ar), 116,6 (Ar), 117,7 (C3), 120,3 (C9), 123,4 (C7), 127,8 (C8), 128,1 (C5a), 133,3 (Ar), 133,4 (Ar), 133,8 (Ar), 140,0 (C4), 145,5 (C9a), 148,7 (C2), 153,9 (C1a), 164,5 (C=O), 190,2 (C=O).

Etil 3-(4-iodobenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18g : Sólido amarelo, 94%, P.F. 226–228 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,20 (t, 3H, Me), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,13 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H, Ar), 7,53 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 1H, H8), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H, Ar+ H9), 8,47 (d *J* = 8,3 Hz, 1H, H6), 9,98 (s, 1H, H4).

RMN¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,1 (Me), 62,9 (OCH₂), 103,2 (Ar), 114,3 (C6), 117,4 (C3), 120,3 (C9), 123,5 (C7), 127,8 (C8), 128,1 (C5a), 131,9 (Ar), 136,3 (Ar), 138,3 (Ar), 140,3 (C4), 145,5 (C9a), 148,6 (C2), 154,0 (C1a), 164,5 (C=O), 191,1 (C=O).

Etil 3-(4-nitrobenzoilbenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18h: Sólido amarelo, 98%, P.F. 214–217 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,21 (t, 3H, Me), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,55 (t, 1H, H7), 7,68 (t, 1H, H8), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H9), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 8,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar), 8,46 (d *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 10,02 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,0 (Me), 62,9 (OCH₂), 114,2 (C6), 117,1 (C3), 120,4 (C9), 123,7 (C7), 124,4 (Ar), 127,9 (C8), 128,1 (C5a), 131,4 (Ar), 140,7 (C4), 142,0 (Ar), 145,6 (C9a), 148,6 (C2), 150,8 (Ar), 153,7 (C1a), 164,4 (C=O), 190,40 (C=O).

Etil 3-(tien-2-carbonil) [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18i: Sólido Bege, 95%, P.F. 249–254 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,24 (t, 3H, Me), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 7,35 (m, 1H, Ar), 7,54 (t, 1H, H7), 7,66 (t, 2H, H8), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H9), 8,23 (m, 1H, Ar), 8,06 (m, 1H, Ar), 8,50 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H, H6), 10,13 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO) δ 14,1 (Me), 62,9 (OCH₂), 114,4 (C6), 117,4 (C3), 120,3 (C9), 123,4 (C7), 127,7 (C8), 128,1 (C5a), 129,6 (Ar), 137,5 (Ar), 137,9 (Ar), 139,7 (C4), 143,2 (Ar), 145,5 (C9a), 148,6 (C2), 154,0 (C1a), 164,5 (C=O), 183,3 (C=O).

Etil 3-(furan-2-carbonil) [4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxilato 18j: Sólido Verde, 93%, P.F. 250–256 ° C.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,26 (t, 3H, Me), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 6,86 (m, 1H, Ar), 7,55 (t, 1H, H7), 7,68 (t, 2H, Ar+H8), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H9), 8,19 (m, 1H, Ar), 8,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H6), 10,10 (s, 1H, H4).

RMN ¹³C(100 MHz, DMSO) δ 14,2 (Me), 62,7 (OCH₂), 113,6 (Ar), 114,3 (C6), 116,9 (C3), 120,3 (C9), 122,9 (Ar), 123,5 (C7), 127,8 (C8), 128,1 (C5a), 140,0 (C4), 145,5 (C9a), 148,6 (C2), 149,9 (Ar), 151,5 (Ar), 154,1 (C1a), 164,5 (C=O), 177,5 (C=O).

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- (a) Balaban, A. T.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777 (b) Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P; Flores, A. F. C.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Curr. Org. Synthesis* **2004**, *1*, 391; (c) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko, V. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7753.
- 2- (a) Cottineau, B.; Toto, P.; Marot; Pipaud, A.; Chenaut, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2105; (b) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6737; (c) Genin, M. J.; Biles, C.; Keiser, B. J.; Poppe, S. M; Swaney, S. M.; Tarpley, W. G.; Yagi, Y.; Romero, D. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1034.
- 3- (a) Katritzky and Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 1st ed. Nova York: Pergamon Press, **1984**, vol.6; (b) Acheson, R. M., An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, 3^a ed., John Wiley & Sons, **1976**, 392; (c) Ladd, D. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 917; (d) Skulnik, H. I.; Ludens, J. H.; Wendling, M. G.; Glenn, E. M.; Rohloff, N. A.; Smith, R. J.; Wierenga, W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1499; (e) Magnus, A.; Confalone, P. N.; Storace, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3015.
- 4- (a) Ram, V. J.; Srivastava, P.; Sing, S. K.; Kandpal, M.; Tekwani, B. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1087. (b) Wadsworth, H. J.; Jenkins, S. M.; Orlek, B. S.; Cassidy, F.; Clark, M. S. G.; Brown, F.; Riley, G. J.; Graves, D.; Hawlins, J.; Naylor, C. B. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1280. (c) Naito, Y.; Akahoshi, F.; Takeda, S.; Okada, T.; Kajii, M.; Nishimura, H.; Sugiura, M.; Fukaya, C.; Kagitani, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3019.
- 5- Yang, G-F.; Chen, Q.; Zhu, X-L.; Jiang, L-L.; Liu, Z-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595.
- 6- Sarges, S.; Howard, H. R.; Browne, R. G.; Lebel, L.A.; Seymour, P. A.; Koe, B. K. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240.
- 7- Chen, C-N.; Chen, Q.; Liu, Y-C.; Zhu, X-L.; Niu, C-W.; Xi, Z.; Yang, G-F.; *Bioorg. E Med. Chem.* **2010**, *18*, 4897.
- 8- Caballero, A. B. e col.; *J. Inorg. Biochem.* **2011**, *105*, 770.
- 9- Bansal, Y.; Silakari, O.; *Bioorg Med Chem.* **2012**, *20*, 6208.
- 10- Barot, K.; Nikolova, S.; Ivanov, I.; *Rev Med Chem*, **2013**, *13*.
- 11- Gaba, M.; Singg, S.; Mohan, C.; *Eur J Med Chem*, **2014**, *76*, 494.
- 12- Yadav, G.; Ganguly, S.; *Eur J Med Chem*, **2015**, *97*, 419.

13- Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; 1984, Eds.; Pergamon Press: New York, Vol. 6, pp 235-332. (b) Katritzky, A. R., Rees, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1996, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, Vol. 1-8.

14- (a) Colla, A.; Martins, M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; Fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483. (b) Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 24. (c) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Quím. Nova* **1994**, 17, 298. (d) Martins, M. A. P.; Zoch, A. N.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. J. *Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 739. (e) 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. (f) Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Flores, A. F. C.; Siqueira, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4309. (g) Bonacorso, H. G.; Bittencourt, S. R. T.; Lourega, R. V.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2000**, 1431. (h) Martins M. A. P.; Sinhorin, A.; Zimmermann, N. E. K.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Bastos G. P. *Synthesis* **2001**, 1959. (i) Flores, A. F. C.; Brondani, S.; Zanatta, N.; Rosa, A.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8701. (j) Bonacorso, H. G.; Lourega, R. V.; Wastowski, A. D.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9315.

15- (a) Braibante, M. E. F.; Clar, G.; Martins, M.A.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, 30, 1159 (b) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Flores, A. F. C.; Zanatta, N. *Synthesis*, **1995**, 1491. (c) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Naue, J. A. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 92, 23. (d) Bonacorso, H. G.; Oliveira, M. R.; Wentz, A. P.; Wastowski, A. D.; Oliveira, A. B. de; Höerner, M.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 345. (e) Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1457 (f) Bonacorso, H. G.; Wentz, A. P.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2001**, 10, 1505. (g) Flores, A. F. C.; Rosa, A.; Flores, D. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1585. (h) Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Beck, P.; Machado, P.; Moura, S.; Teixeira, M. V. M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6669.

16- (a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, 51, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lèvy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**,

- 57, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.
- 17- Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
- 18- Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165
- 19- Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.
- 20- (a) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445. (b) Soufyane, M.; Mirand, C.; Lèvy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7737. (c) Berber, H.; Soufyane, M.; Mirand C.; Schmidt S.; Aubertin A.-M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7369. (d) Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayat, M.; Mirand C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9233.
- 21- Rosa, F. A.; Machado, P.; Fiss, G. F.; Vargas, P. S.; Fernandes, T. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **2008**, *22*, 3639.
- 22- Vargas, P. S.; Reações de β -enaminodicetonas com NCN dinucleófilos: obtenção de pirimidinas e sistemas heterocíclicos fundidos.; Tese de Doutorado, UFSM, 2014.
- 23- Rosa, F. A.; Silva, M. J. V.; da Silva, R. G. M.; Melo, U. Z.; Gonçalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Pontes, R. M.; Basso, E. A.; Gauze, G. H. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 290.
- 24- Rosa, F. A.; Jacomini, A. P.; Silva, M. J. V.; da Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Volpato, H.; Basso, E. A.; Fávero, R. P.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H. *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *124*, 340.
- 25- Rosa, F. A.; Gonçalves, D. S.; Silva, M. J. V.; Souza, T. F.; Jacomini, A. P.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Moura, S. *Synthesis*, **2016**, *48*, 3042.
- 26- (a) Anchoori, R. K.; Kortenhorst, M. S. Q.; Hidalgo, M.; Sarkar, T.; Hallur, G.; Bai, R.; Van Diest, P. J.; Hamel, E.; Khan, S. R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5953. (b) Kuo, G.; Prouty, C.; Wang, A.; Emanuel, S.; DeAngelis, A.; Zhang, Y.; Song, F.; Beall, L.; Connolly, P. J.; Karnachi, P.; Chen, X.; Gruninger, R. H.; Sechler, J.; Fuentes-Pesquera, A.; Middleton, S. A.; Jolliffe, L.; Murray, W. V. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4892.
- 27- (a) Wang, Y.; Dong, X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3090. (b) Wachter, G. A.; Davis, M. C.; Martin, A. R.; Franzblau, S. G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2436. (c) Tucker, J. A.; Allwine, D. A.; Grega, K. C.; Barbachyn, M. R.; Klock, J. L.; Adamski, J. L.; Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Conradi, R. A.; Burton, P. S.; Jensen, R. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3727.

- 28- (a) Kim, Y.; Hackett, J. C.; Brueggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4032.
 (b) Skerlj, R. T.; Zhou, Y.; Wilson, T.; Bridger, G. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1407.
- 29- (a) Ren, Q.; Mo, W.; Gao, L.; He, H.; Gu, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 171.
 (b) Li, G.; Qian, X.; Cui, J.; Huang, Q.; Zhang, R.; Guan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 125.
- 30- (a) Anderson, T. J.; Jones, G. D.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100.
 (b) Tsuboyama, A.; Iwawaki, H.; Furugori, M.; Mukaide, T.; Kamatani, J.; Igawa, S.; Moriyama, T.; Miura, S.; Takiguchi, T.; Okada, S.; Hoshino, M.; Ueno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12971.
- 31- Gerus, I. I.; Vdovenko, S. I.; Gorbunova, M. G.; Kukhar, V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1991**, 398.
- 32- Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Clereci, E.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 735.
- 33- Berber, H.; Soufyane, M.; Santillana-Hayatc, M.; Miranda, C. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9233.
- 34- Ringom, R.; Axen, E.; Uppenberg, J.; Lundback, T.; Rondahl, L.; Barf, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4449.
- 35- Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Fernandes L. S.; Flores, D. C.; Flores, A. F. C.; Burrow, R. A.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 221.
- 36- Zanatta, N.; Faoro, D.; Fernandes, L. da S.; Brondani, P. B., Flores, D. C., Flores, A. F. C., Bonacorso, H.G., Martins, M. A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5832.
- 37- Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Marisco, P. C.; Rosa, L. S.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1234.
- 38- Zanatta, N.; Silva, A. M. P. W.; Silva, F. M.; Bonacorso, H. G.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3727.
- 39- Zanatta, N.; Aquino, E.C., Lobo, M. M.; Leonel, G.; Martins, M. A. P., Bonacorso, H. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 306.
- 40- Chem, Q.; Zhu, X-L.; Jiang, L-L.; Liu, Z-M.; Yang, G-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 595. (b) Novinson, T.; Springer, R. H.; O'Brien, D.E.; Scholten, M.B.; Miller, J.P.; Robins, R.K. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 420
- 41- Okamura, T.; Kurogi, Y.; Hashimoto, K.; Nishikawa, K.; Nagao, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2443.

- 42- Kleschick, W. A.; Gerwick, B.C.; Carson, C. M.; Monte, W. T.; Snider, S. W. *J. Agric. Food Chem.* **1992**, *40*, 1083.
- 43- Jackson, R.; Ghosh, D.; Paterson, G. *Pest Manage. Sci.* **2000**, *56*, 1065.
- 44- Parnell, J.S.; Hall, J. C. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 152.
- 45- Yang, G.; Xu, L.; Lu, A. *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 491.
- 46- Fischer, G. Z. *Chem.* **1990**, *30*, 305.
- 47- (a) Boechat, N.; Pinheiro, L.C.S.; Silva, T.S.; Aguiar, A.C.C.; Carvalho, A.S.; Bastos, M.M.; Costa, C.C.P.; Pinheiro, S.; Pinto, A.C.; Mendonça, J.S.; Dutra, K.D.B.; Valverde, A.L.; Santos-Filho, O.A.; Ceravolo, I.P.; Krettli, A.U. *Molecules.* **2012**, *17*, 8285.
(b) Emelina, E.E.; Petrov, A.A. *Rus. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 417.
- 48- Krasovskiy, A.L.; Moiseev, A.M.; Nenajdenko, V.G.; Balenkova, E.S. *Synthesis*, **2002**, *7*, 901.
- 49- Kuznetsova, O.A.; Filyakova, V.I.; Pashkevich, K.I.; Ulomskii, E.N.; Plekhanov, P.V.; Rusinov, G.L.; Kodess, Rusinov, V.L. *Russ. Chem. Bull., Inter. Ed.*, **2003**, *52*, 1190.
- 50- Liu, Y-C.; Qu, R-Y.; Chen, Q.; Yang, J-F.; Cong-Wei, N.; Zhen, X.; Yang, G-F. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 4845.
- 51- Ling, R.; Yoshida, M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4439. Lazareno, S.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1492.
- 52- Shaaban, M. R.; Saleh, T. S.; Mayhoub, A. S.; Farag, A. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3690.
- 53- Palkar, M.; Noolvi, M.; Sankangoud, R.; Maddi, V.; Gadad, A.; Nargund, L. V. G. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, *343*, 353.
- 54- Gueiffiero, A.; Blache, Y.; Chapat, J. P.; Elhakmaoui, E.M. Essassi.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Chavignon, O.; Teulade, J. C.; Fauvelle, F. *Nucleotides Nucleotides* **1995**, *14*, 551.
- 55- Rival, Y.; Grassy, G.; Taudou, A.; Ecalte, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 13.
- 56- Alajarin, R.; Vaquero, J. J.; Alvarez-Builla, J.; Casa-Juana, M. F.; Sunkel, C.; Priego, J. G.; Gomez-Sal, P.; Torres, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, *2*, 323.
- 57- Krasovsky, A. L.; Hartulyari, A. S.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Synthesis.* **2002**, *133*.
- 58- Zanatta, N.; Amaral, S. S.; Souza, A. E.; Echeverria, A.; Brondani, P. B.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis.* **2006**, *2305*.

- 59- Makhsous, M. Shirini, F. Seddighi, M. Mazloumi, M. *Polycy. Aromat. Comp.* DOI: 10.1080/10406638.2018.1454967
- 60- Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*. New York: Verlag Stuttgart, **1995**, p. 6-13.
- 61- (a) Chimichi, S.; Boccalini, M.; Hassan, M. M. M.; Viola, G.; Dall'Acqua, F.; Curini, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 90. (b) Tseng, S-S.; Epstein, J. W.; Brabander, H. J.; Francisco, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 837. (c) Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junek, H. *Monatsh Chem.* **1998**, *129*, 1207. (d) Al-Omram, F.; Elassar, A-Z. A.; El-Khair, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 10163.
- 62- Martins, M.A.P.; Rossato, M.; Rosa, F.A.; Machado, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *ARKIVOC* **2007**, (*i*), 205.
- 63- Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Muller, K. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 666.
- 64- Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Marzari, M. R. B.; Munchen, T. S.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Buriol, L.; Martins, M. A. P. *Ultrason. Sonochem.* **2014**, *21*, 958.
- 65- Chernyshev, V. M.; Astakhov, A. V.; Starikova, Z. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3301.
- 66- Souza, L.; Santos, J.; Mittersteiner, M.; Andrade, V.; Lobo, M.; Santos, F.; Bortoluzzi, A.; Bonacorso, H.; Martins, M.; Zanatta, N. *Synthesis* **2018**, *50*, 3686.
- 67- Sheldrick, G. M. SHELX-97, Programs for solution and Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 1997.
- 68- ORTEP 3 – Program for ellipsoid of crystal structures - L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*.
- 69- Branderburg, K., **DIAMOND** – Informations system für Kristall strukturen, Version 2.1c. for Windows 98, Germany **1995**.
- 70- Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van der Streek, J. *J. Appl. Cryst.* **2006**, *39*, 453.
- 71- Perrin, D. D. & Armarego, L. F. Purification of Laboratory Chemicals, New York: Pergamon Press, **1996**, 3rd Edition.

ANEXO 1-ESPECTROS DE RMN E ¹³C ¹H
DCOMPOSTOS SINTETIZADOS

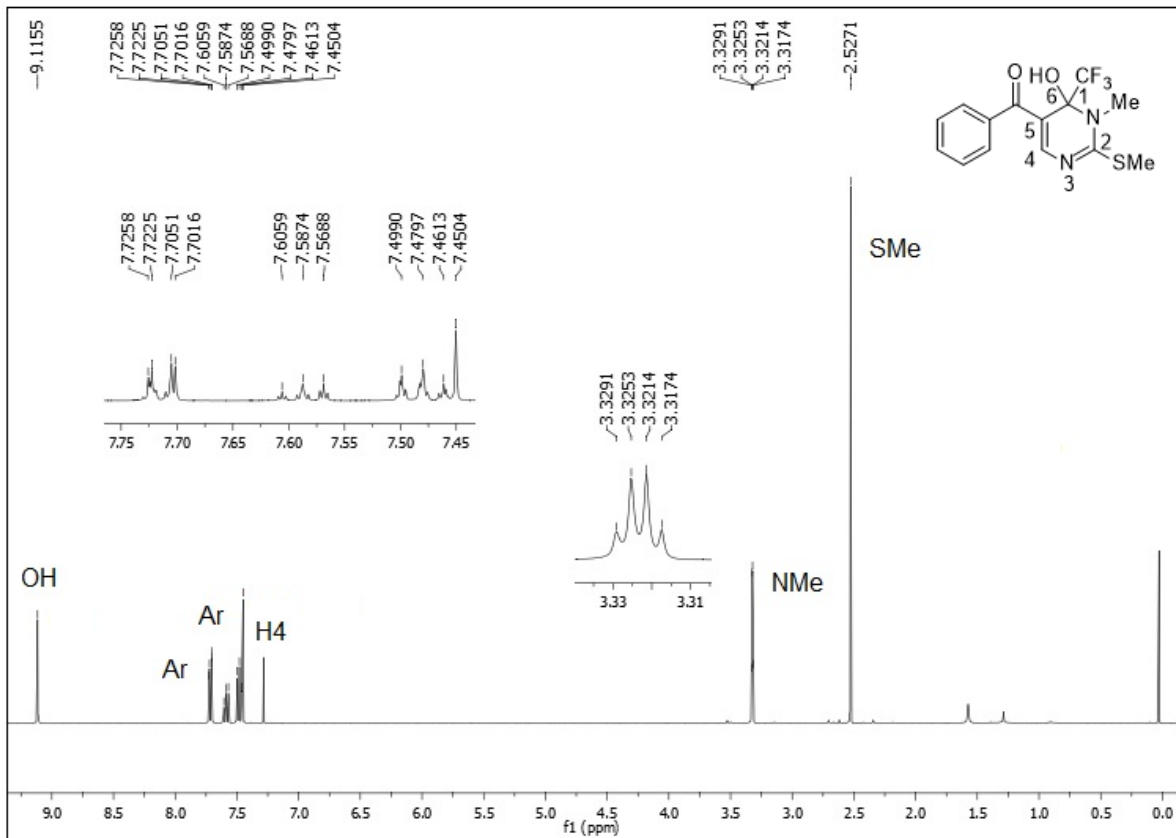


Figura 53: Espectro de RMN ¹H do composto 4a a 400 MHz em CDCl₃.

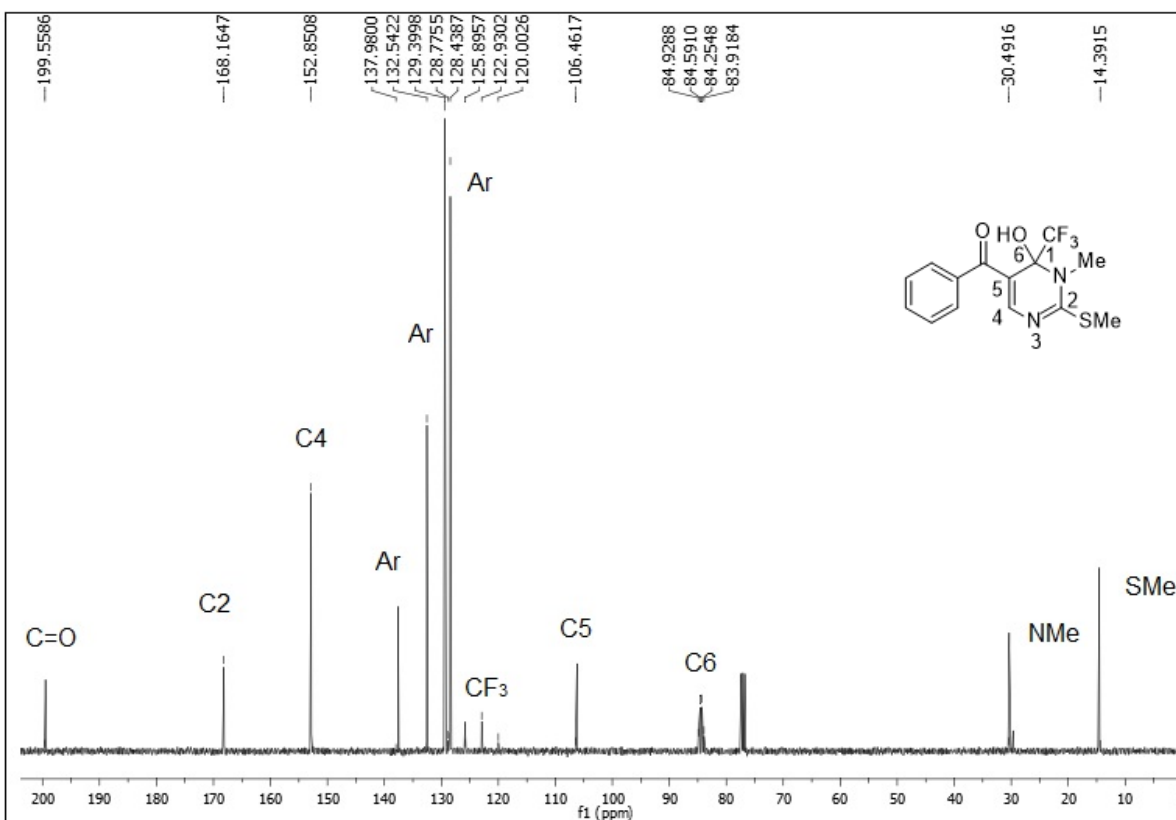


Figura 54: Espectro de RMN ¹³C do composto 4a a 100 MHz em CDCl₃.

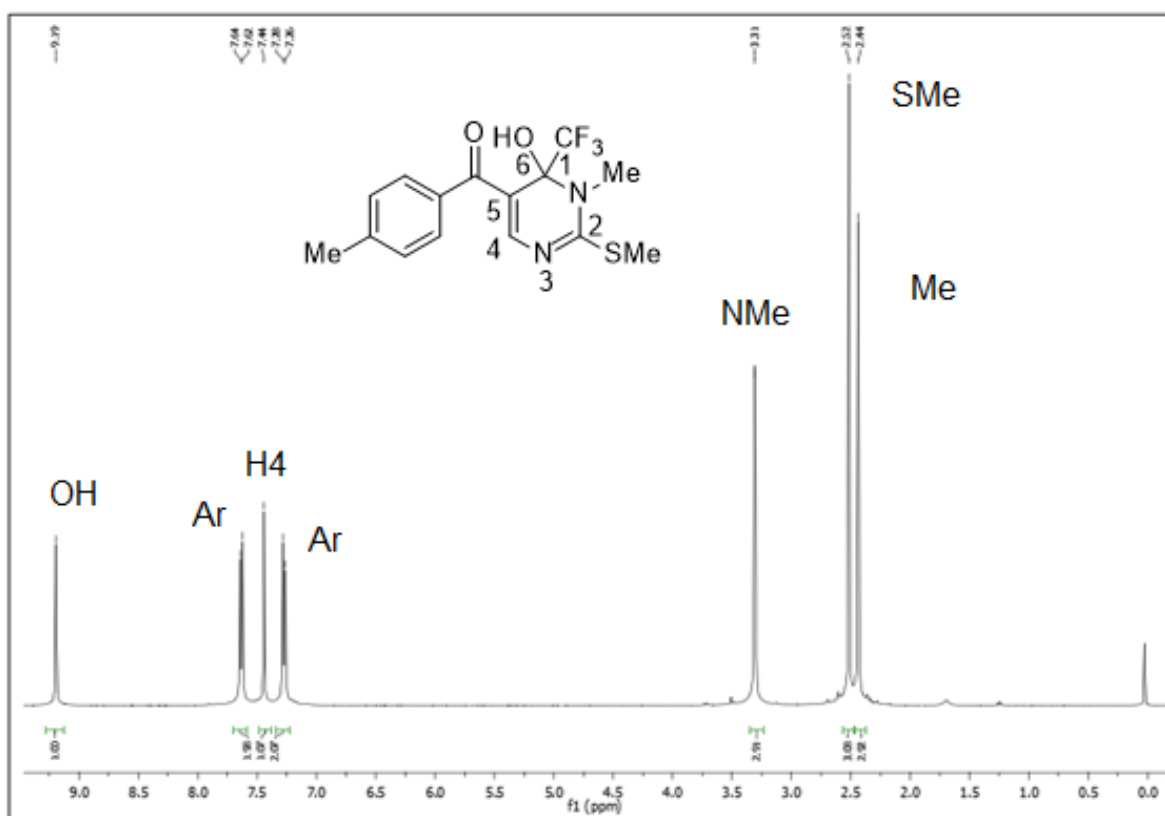


Figura 55: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** a 400 MHz em CDCl_3 .

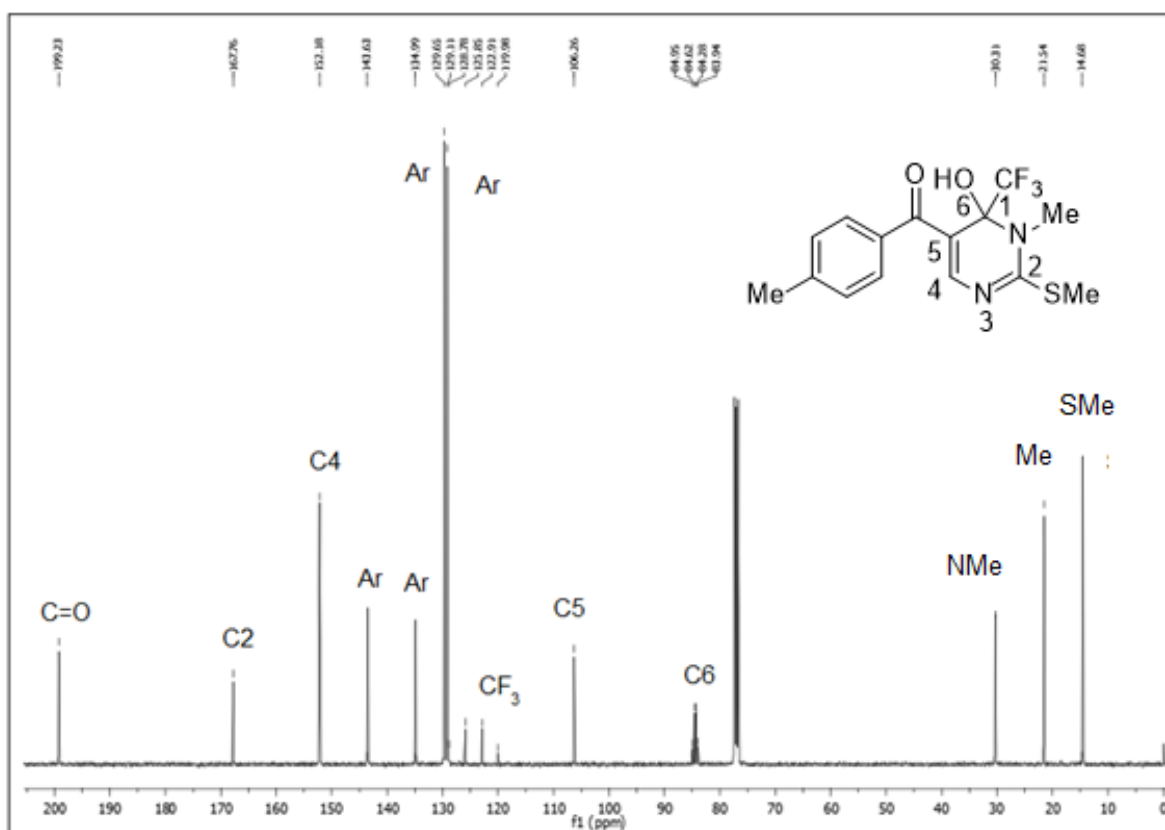


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** a 100 MHz em CDCl_3 .

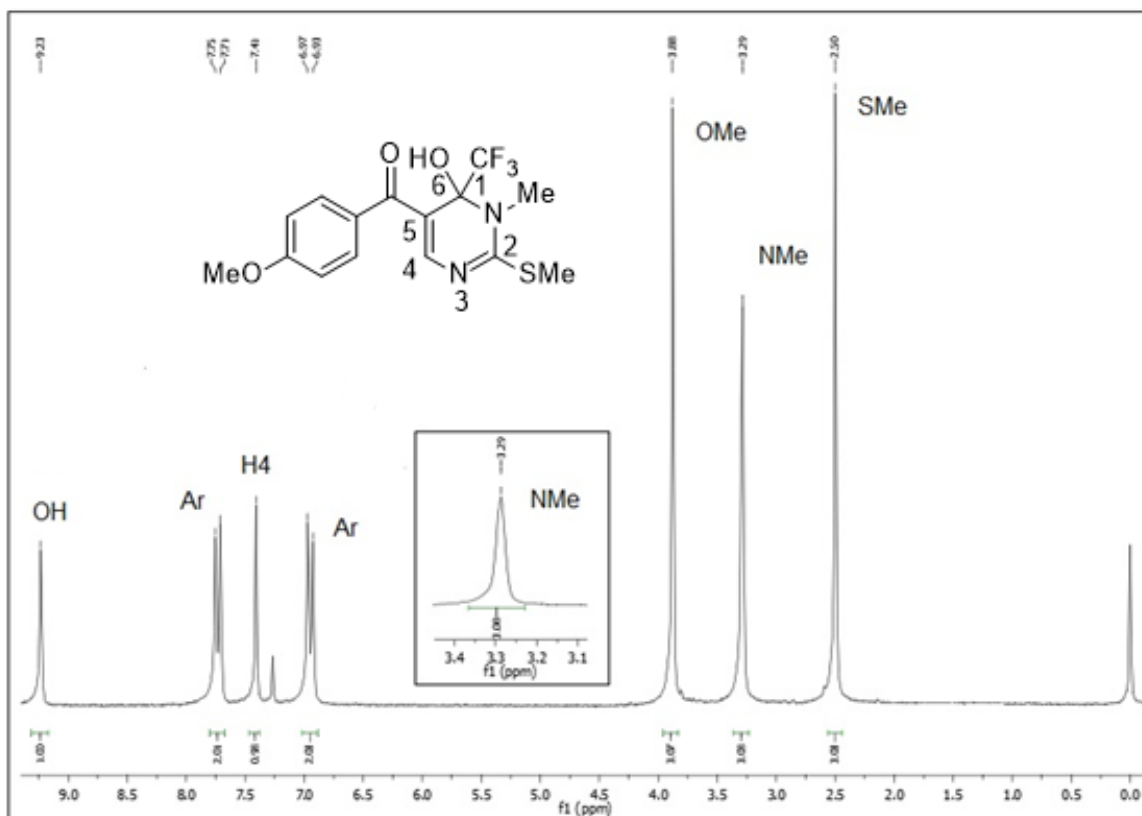


Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** a 400 MHz em CDCl_3 .

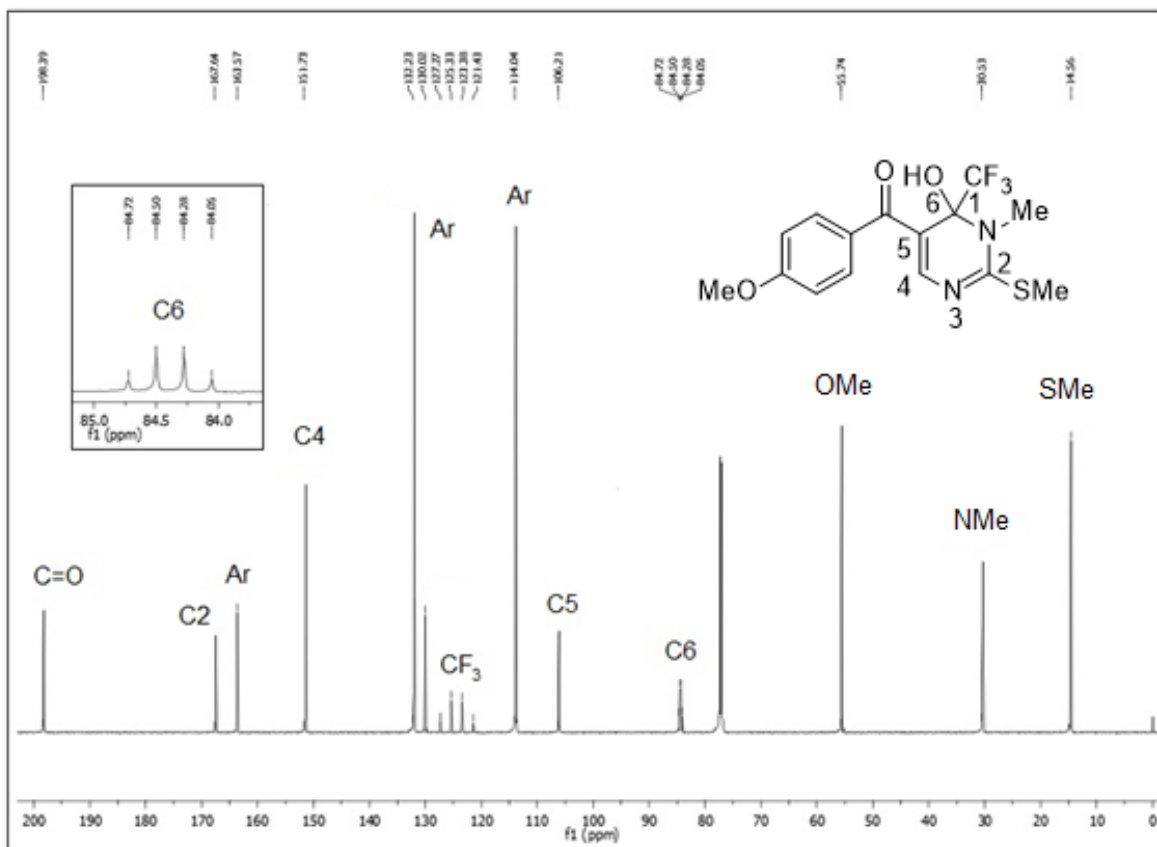
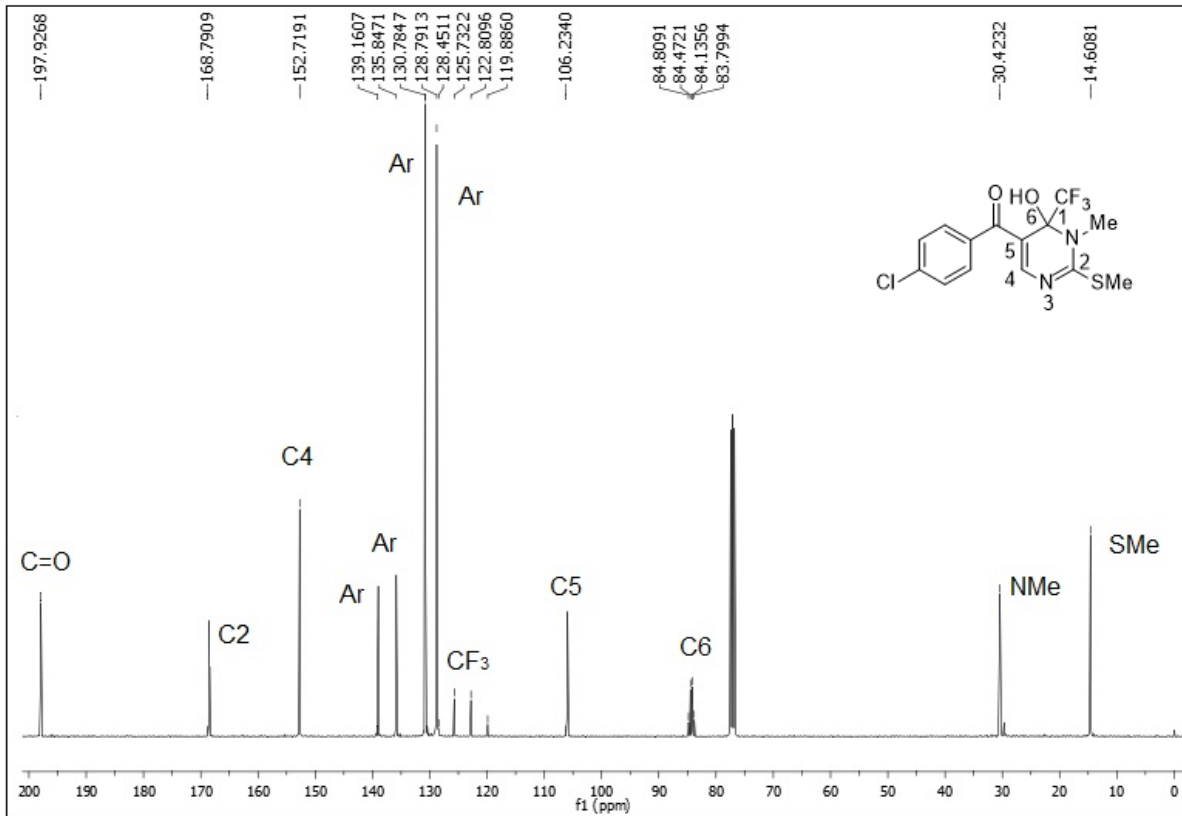
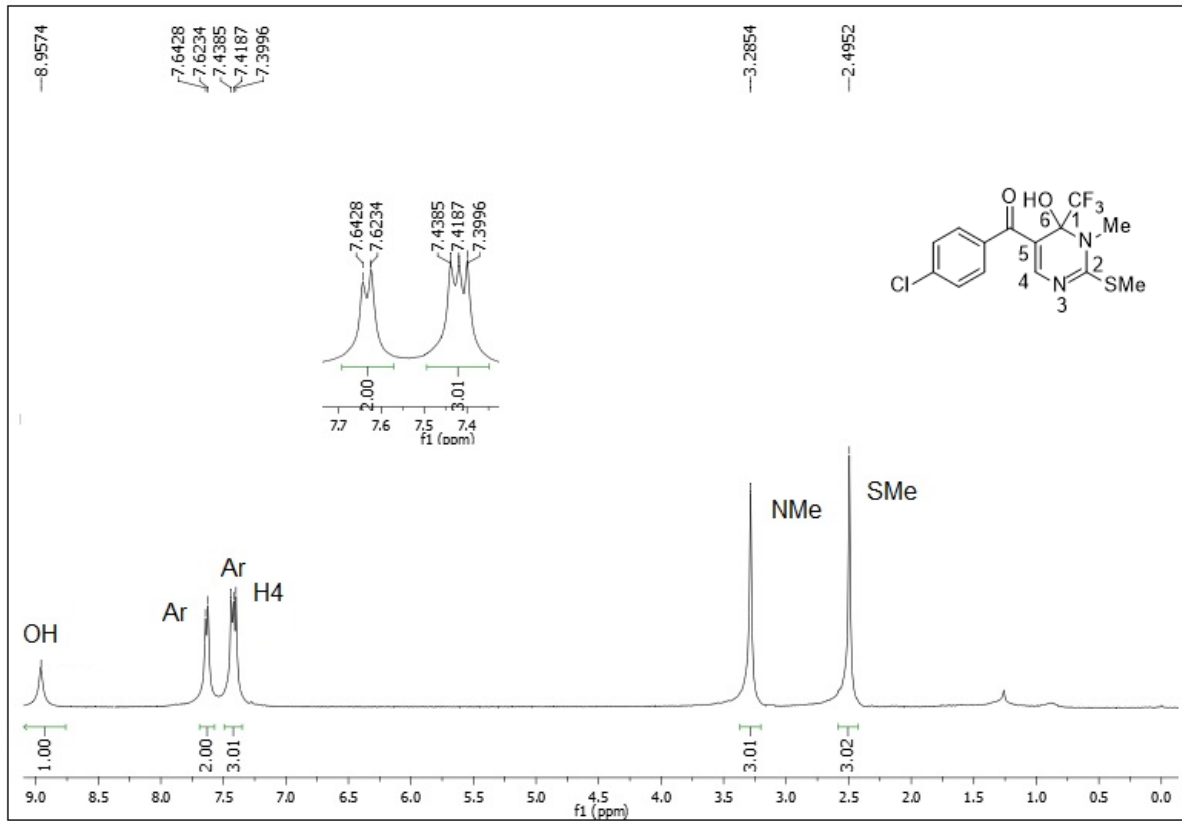


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** a 100 MHz em CDCl_3 .



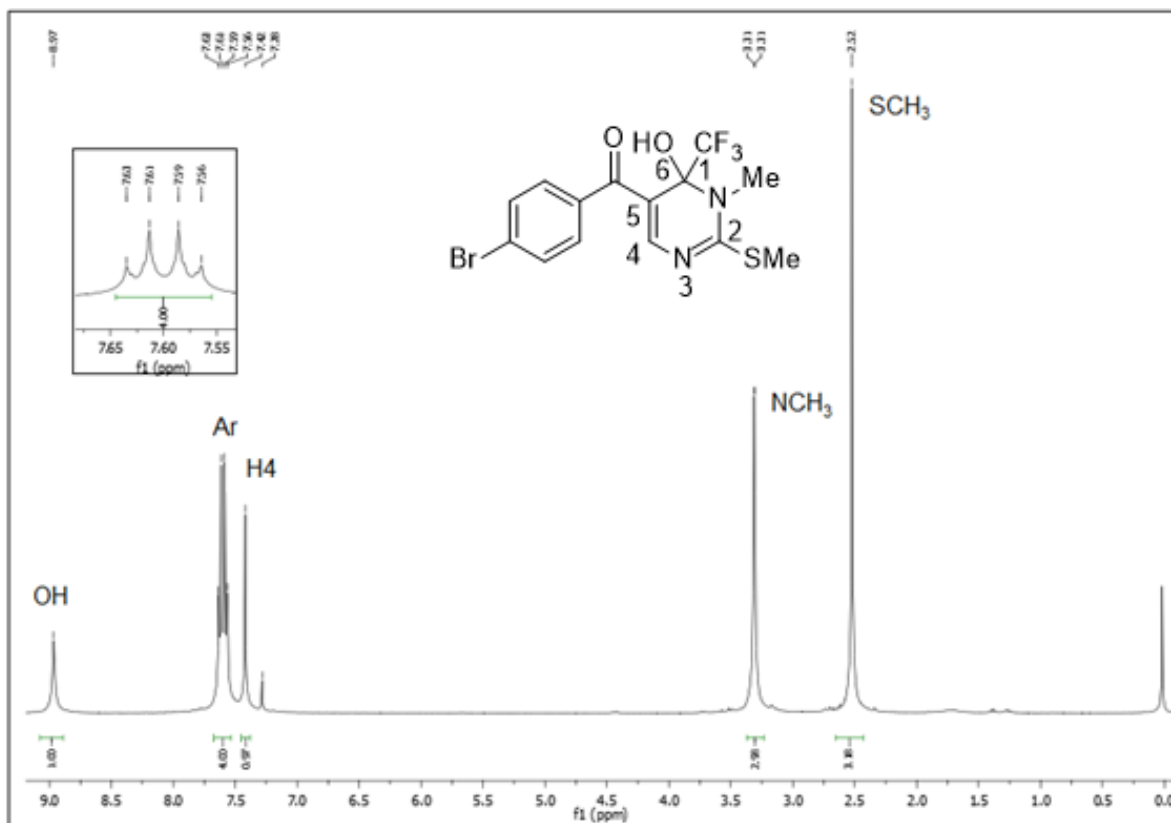


Figura 61: Espectro de RMN ¹H do composto **4e** a 400 MHz em CDCl₃.

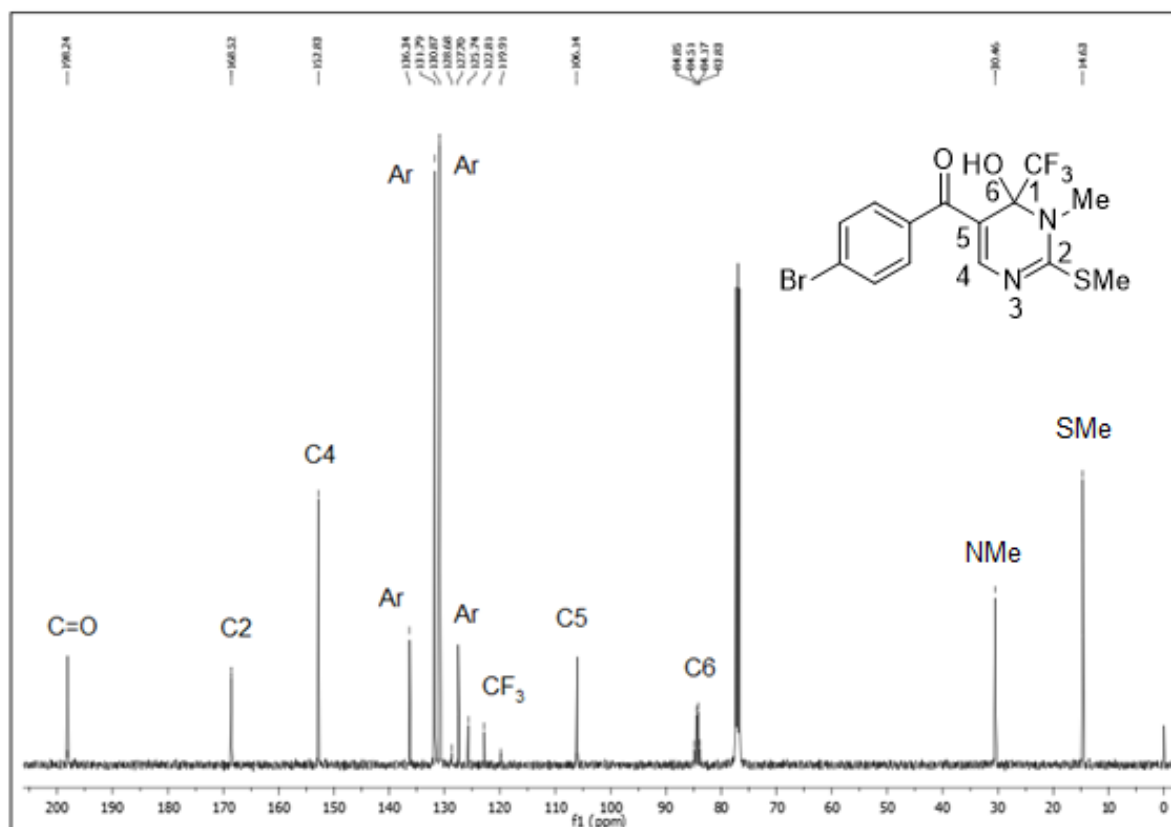


Figura 62: Espectro de RMN ¹³C do composto **4e** a 100 MHz em CDCl₃.

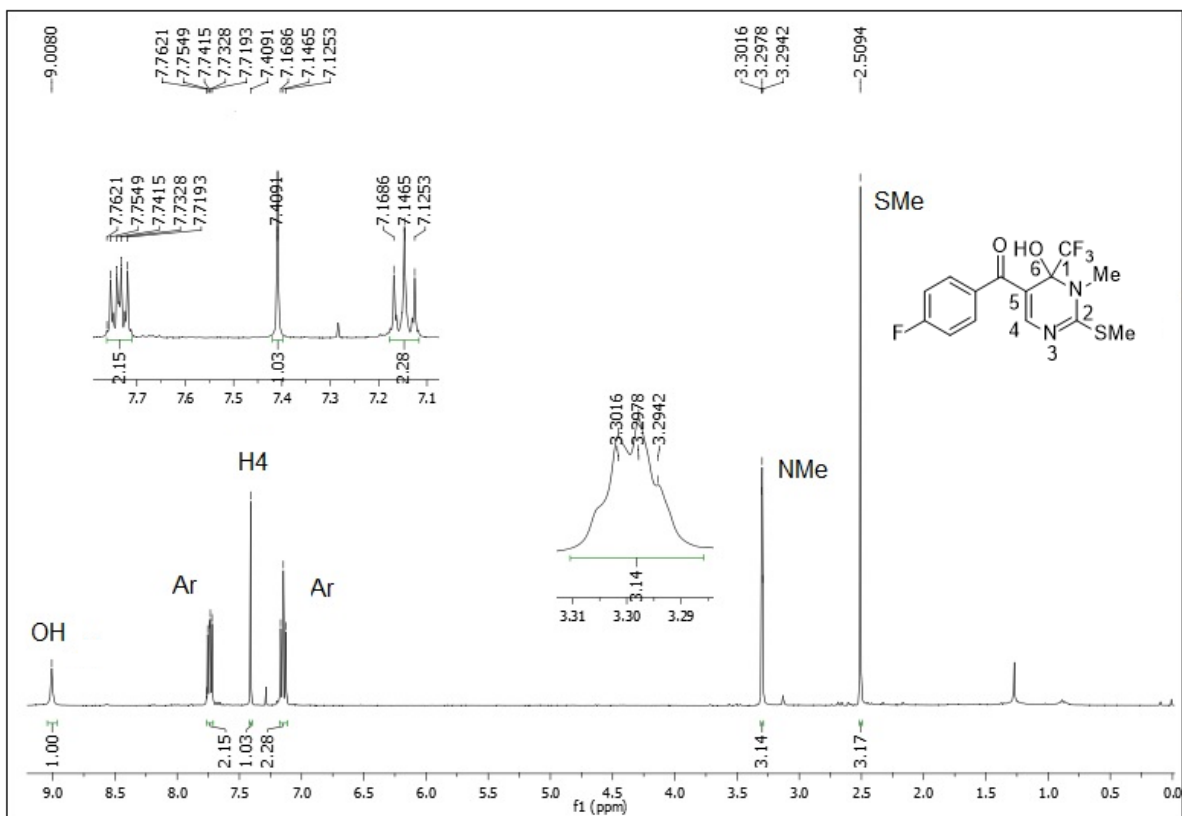


Figura 63: Espectro de RMN ^1H do composto 4f a 400 MHz em CDCl_3 .

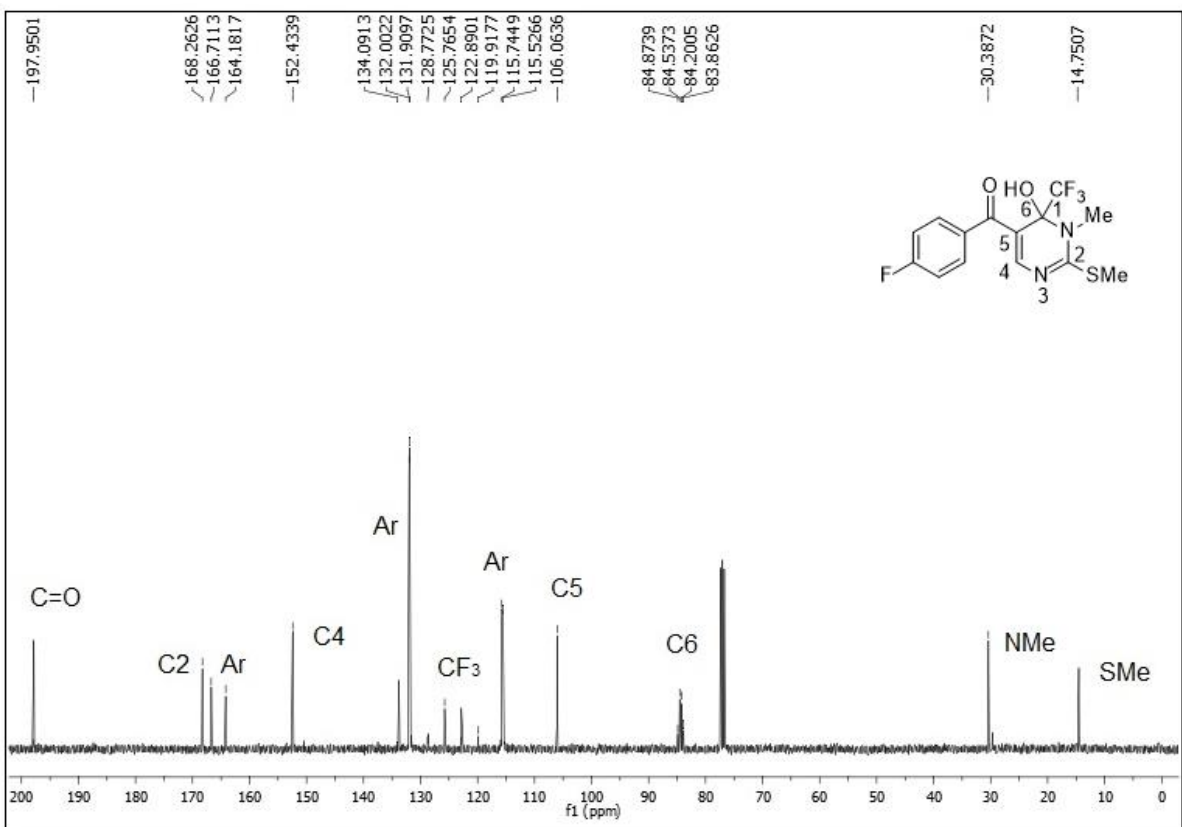


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f a 100 MHz em CDCl_3 .

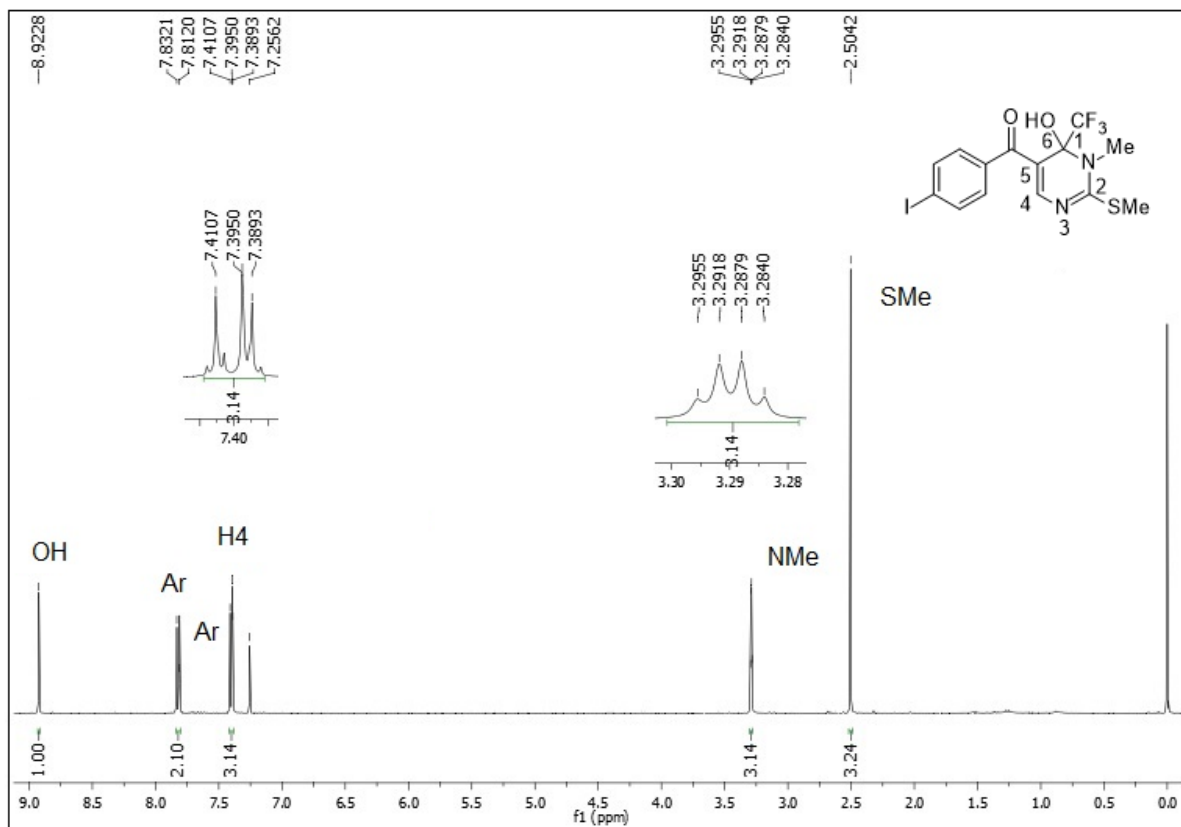


Figura 65: Espectro de RMN ¹H do composto **4g** a 400 MHz em CDCl₃.

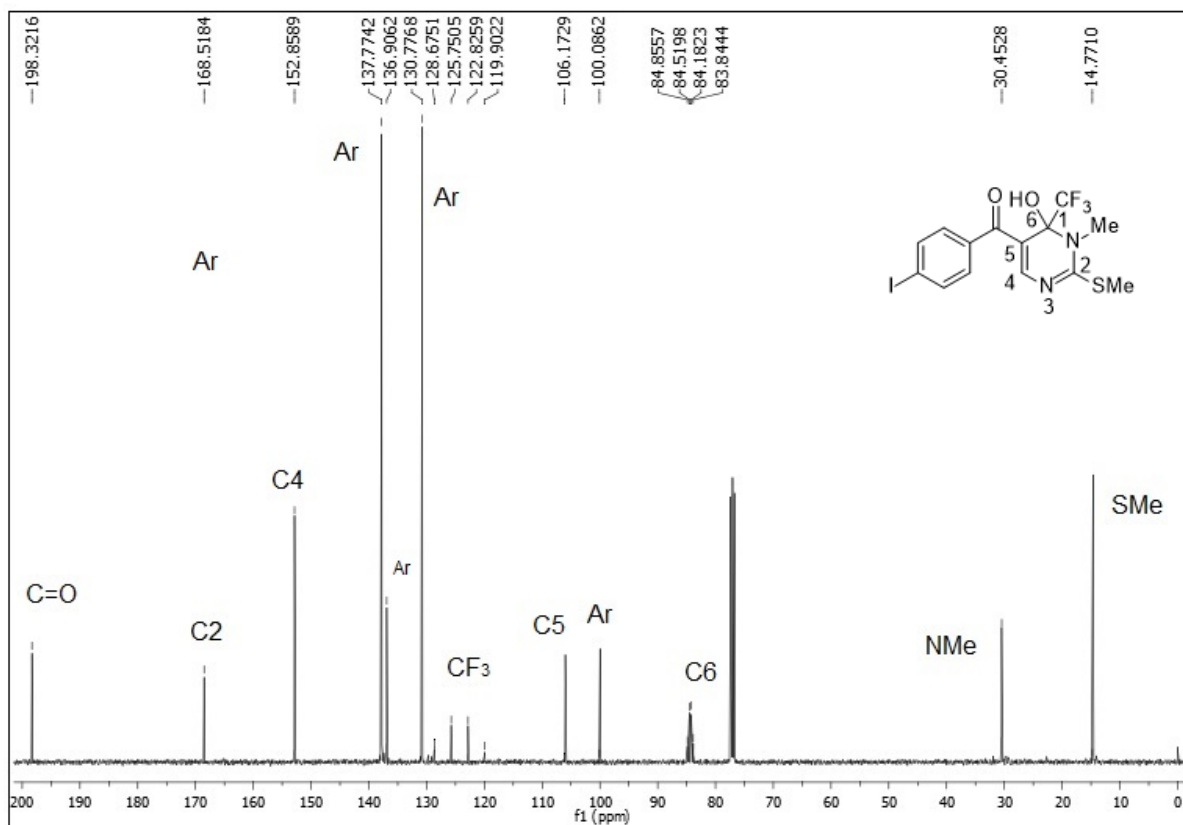


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C do composto **4g** a 100 MHz em CDCl₃.

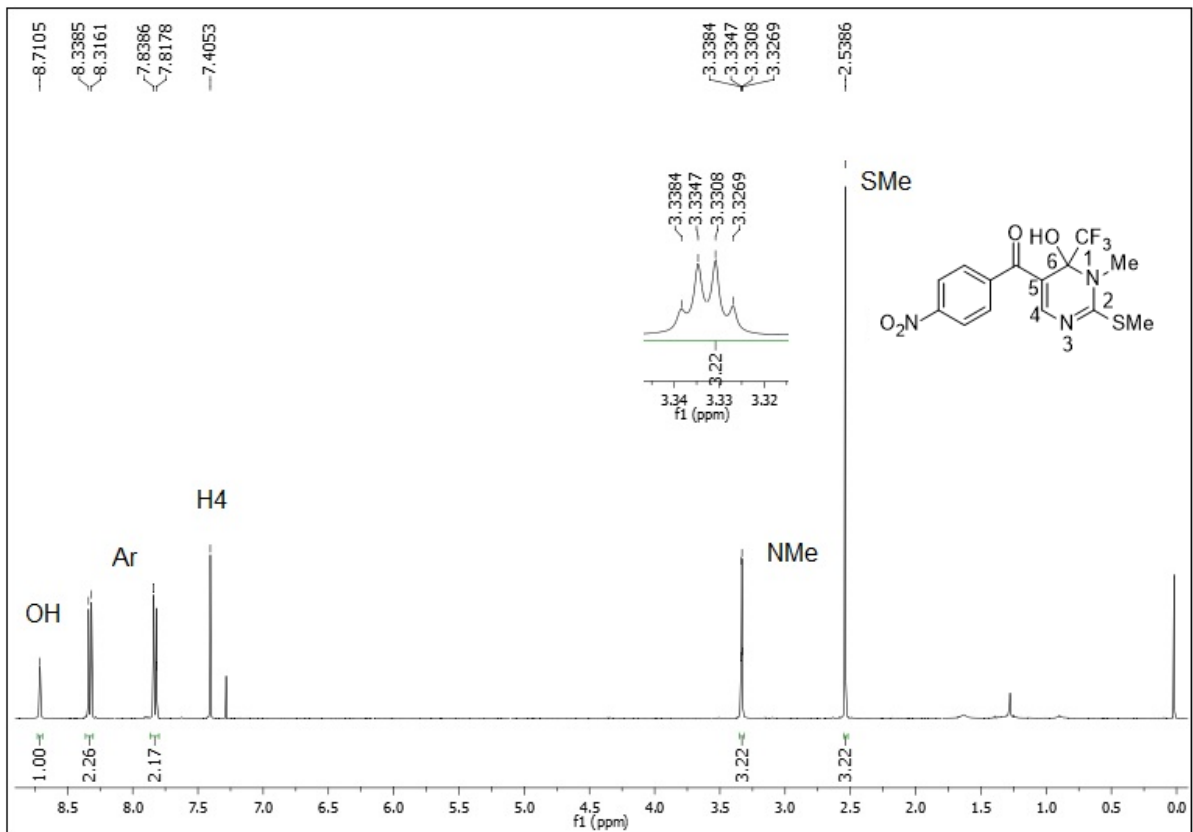


Figura 67: Espectro de RMN ¹H do composto **4h** a 400 MHz em CDCl₃.

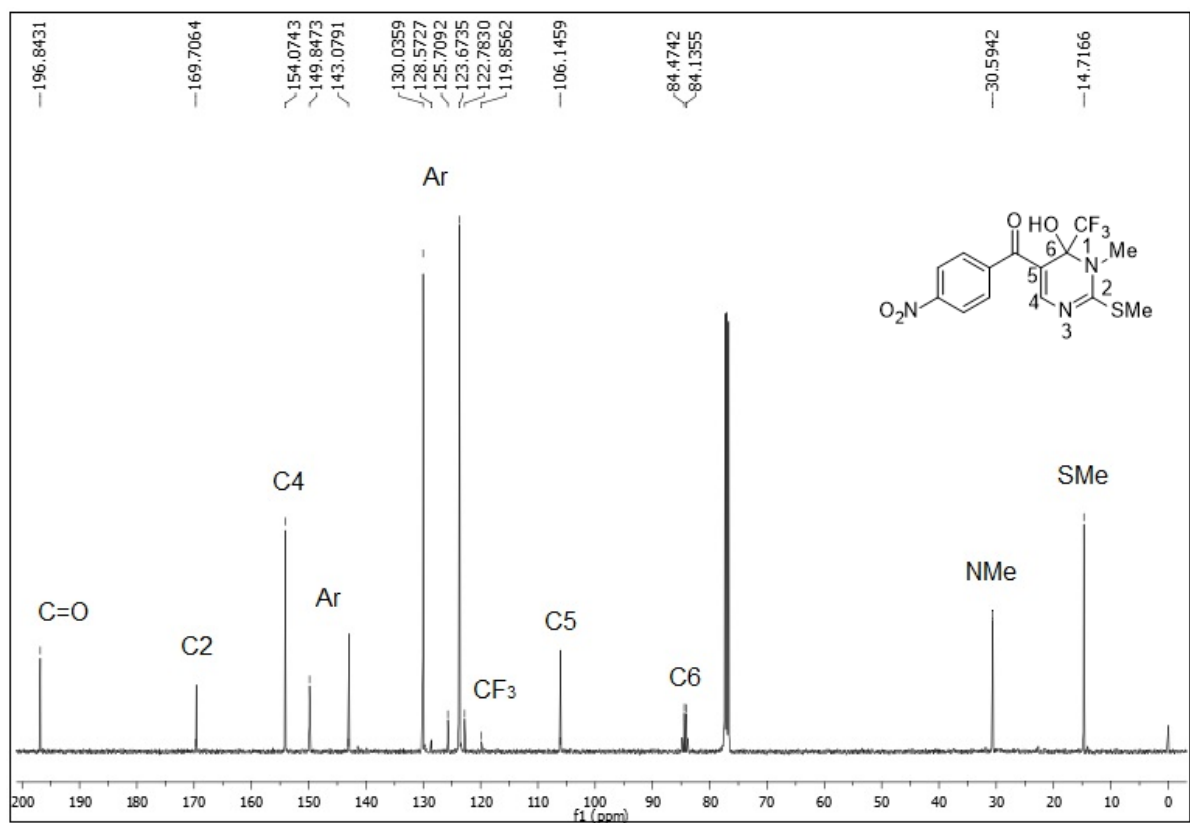


Figura 68: Espectro de RMN ¹³C do composto **4h** a 100 MHz em CDCl₃.

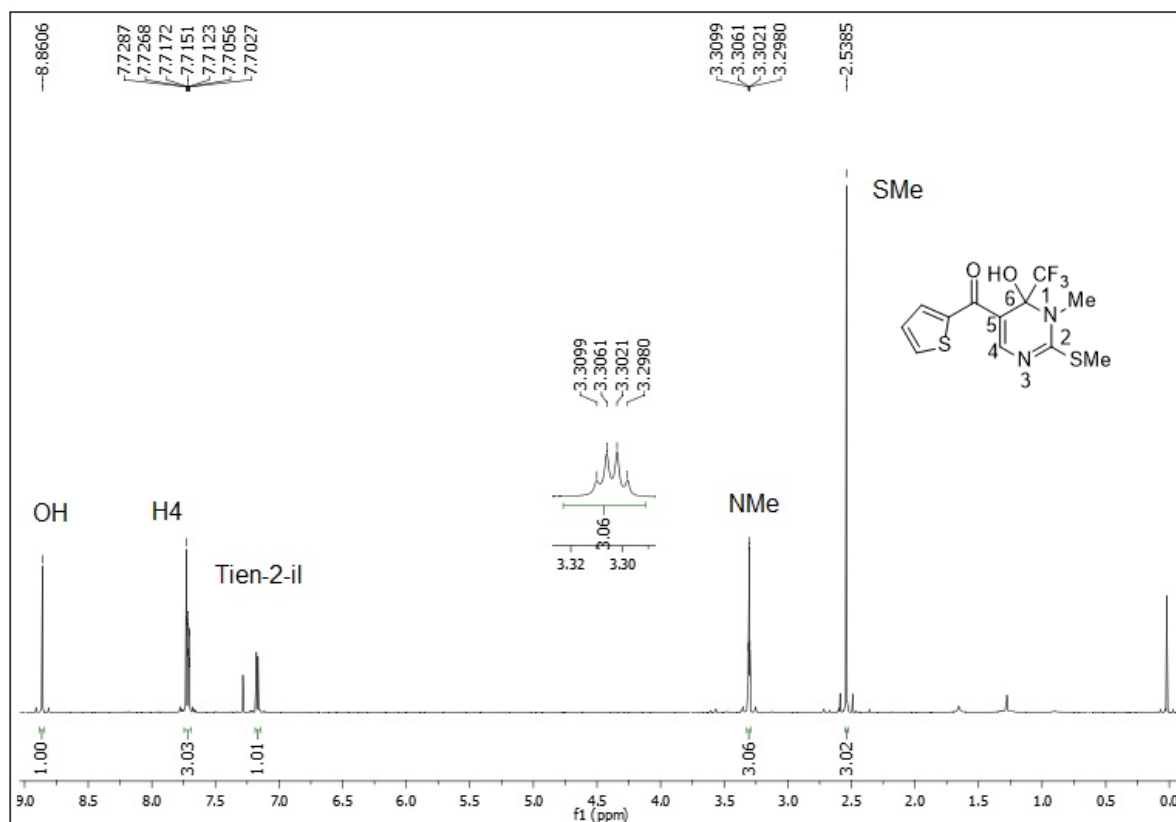


Figura 69: Espectro de RMN ^1H do composto 4i a 400 MHz em CDCl_3 .

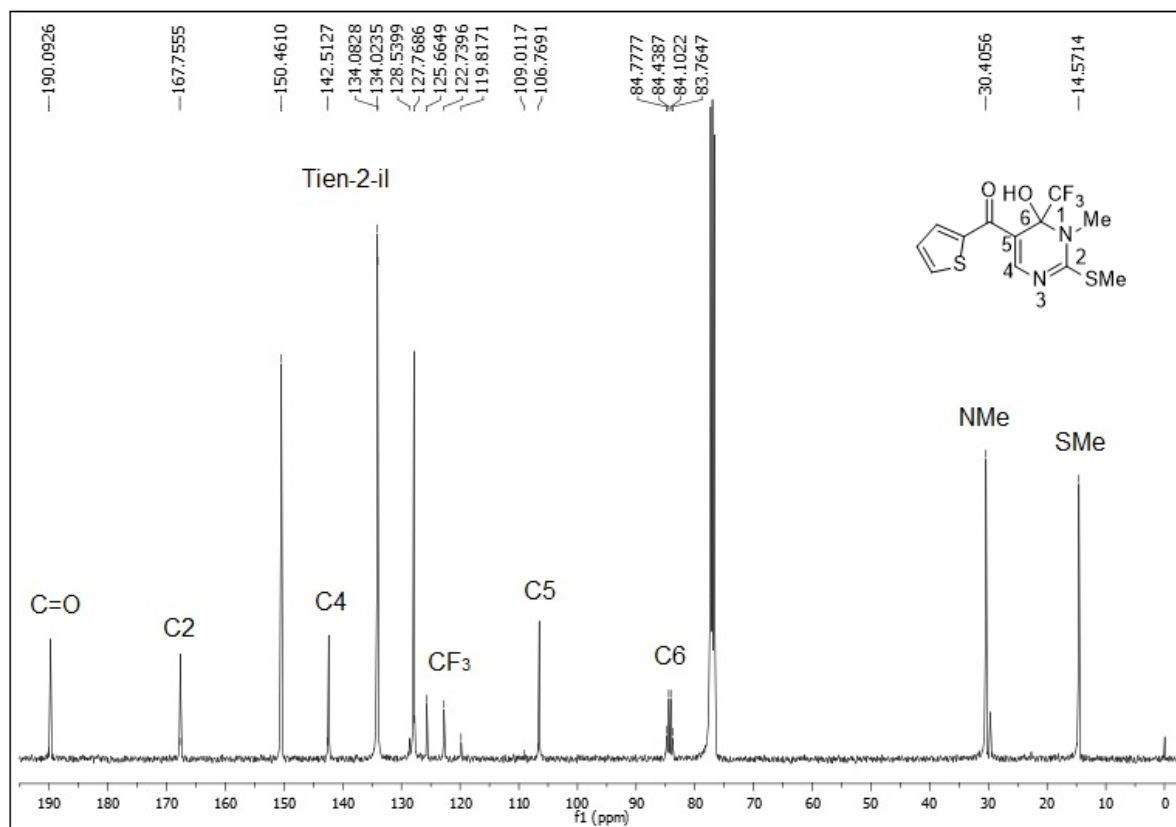
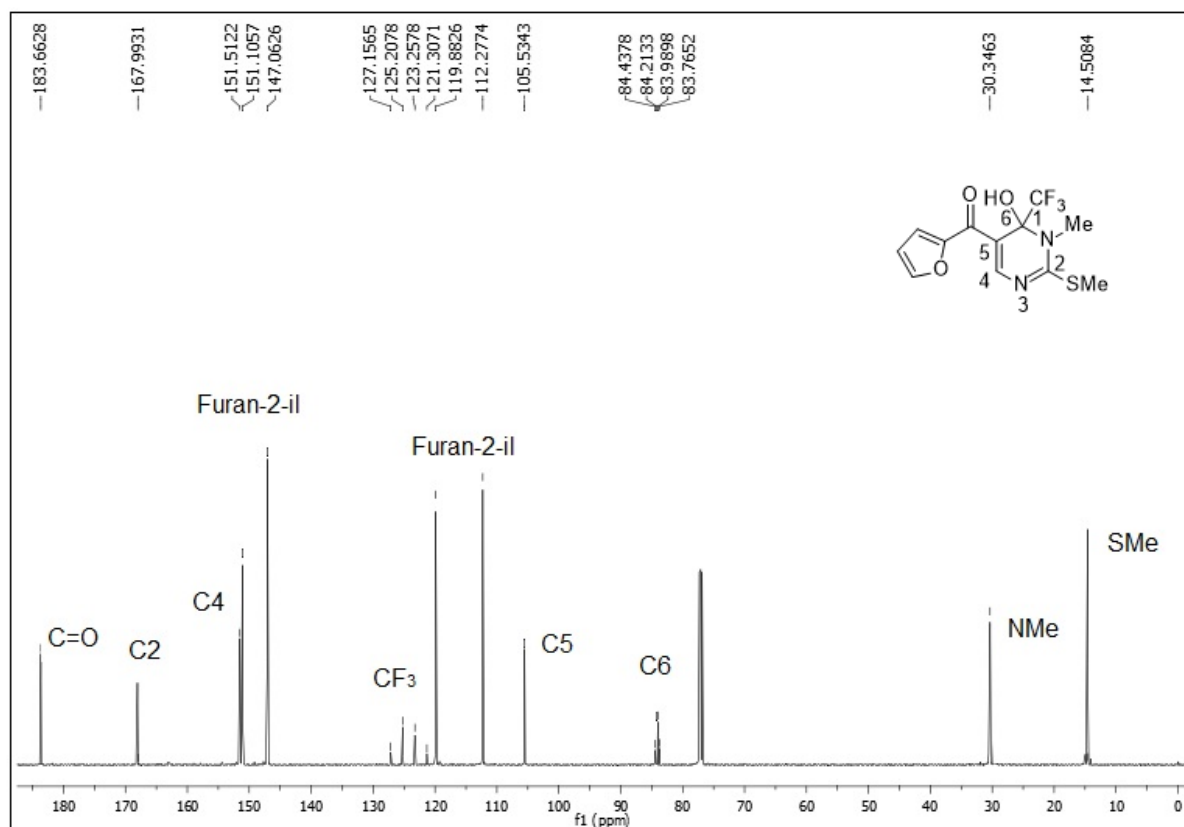
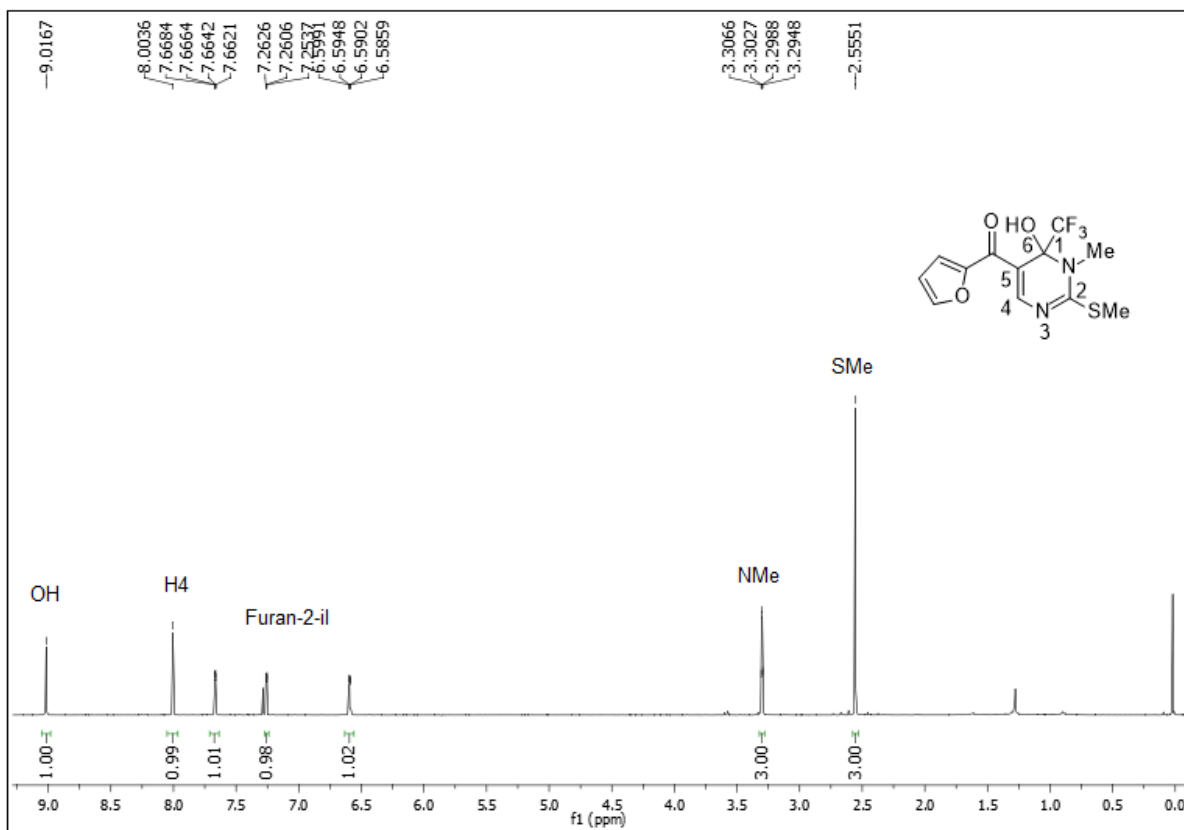


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C do composto 4i a 100 MHz em CDCl_3 .



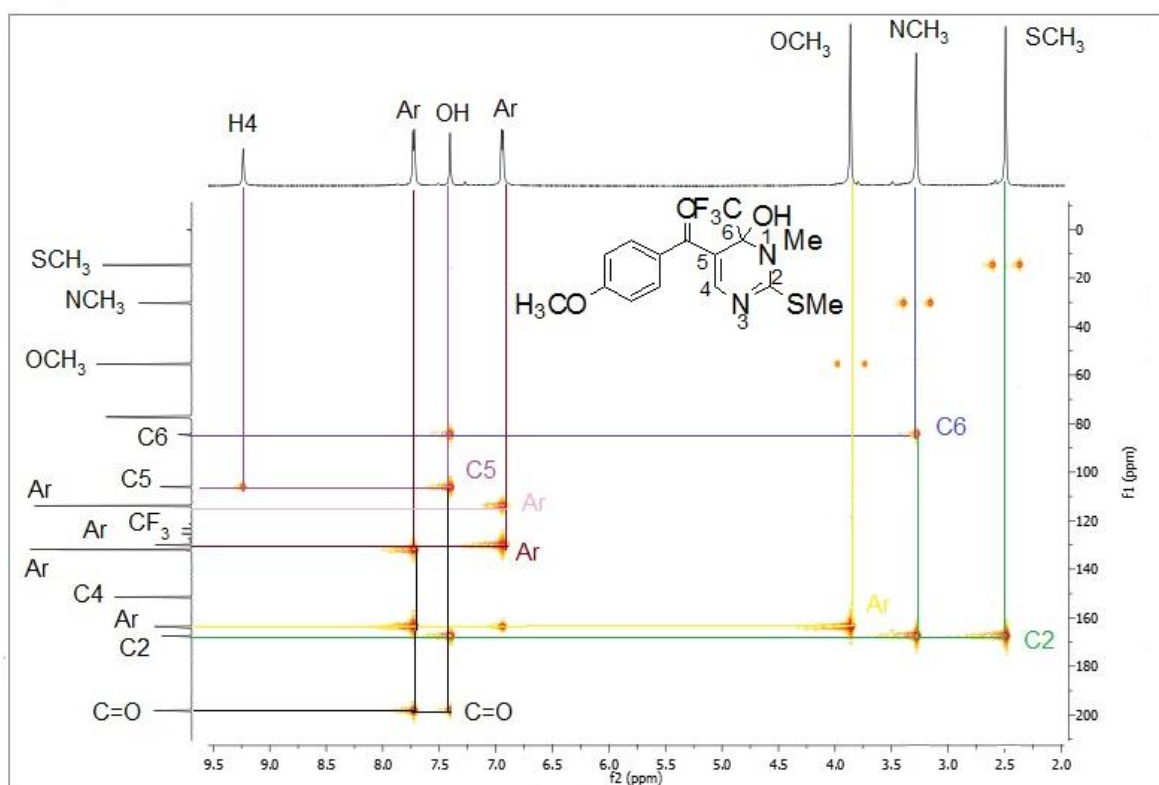


Figura 73: Espectro de HMBC para o composto **4c**, em $CDCl_3$ a 151 MHz.

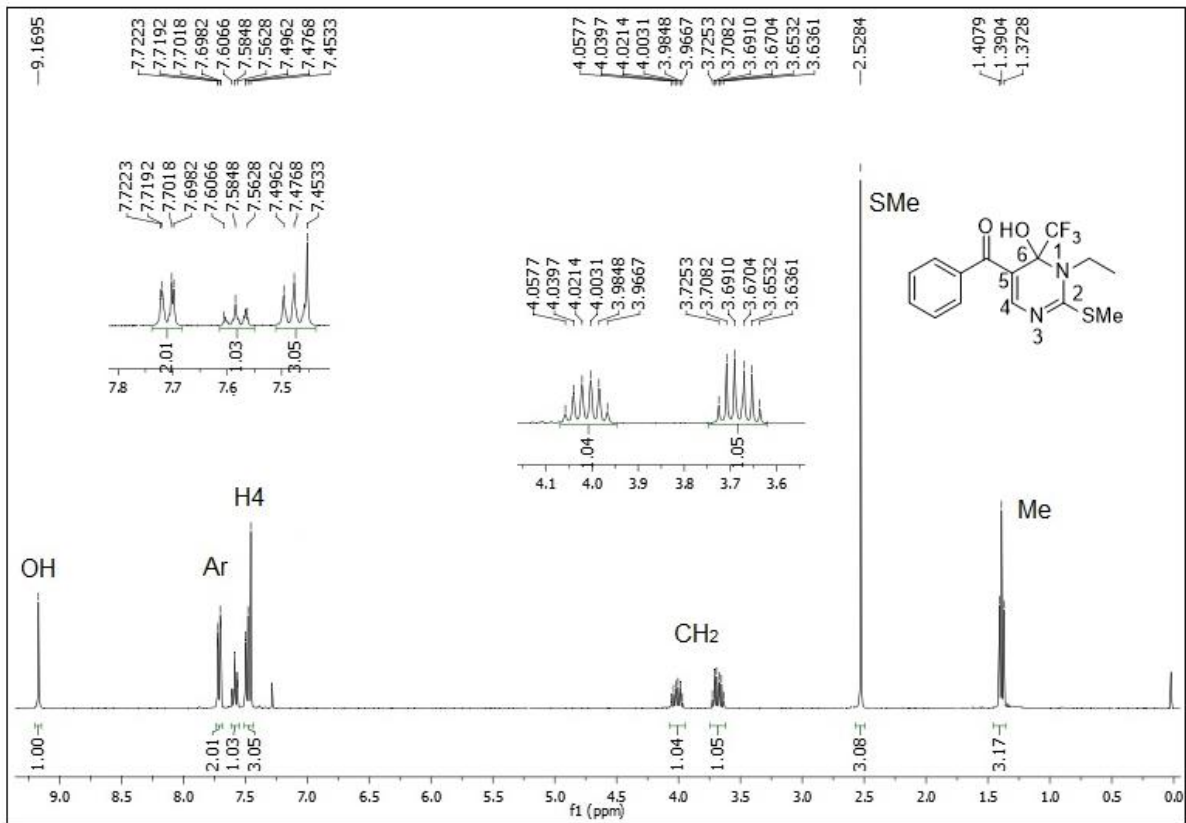


Figura 74: Espectro de RMN ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 400 MHz.

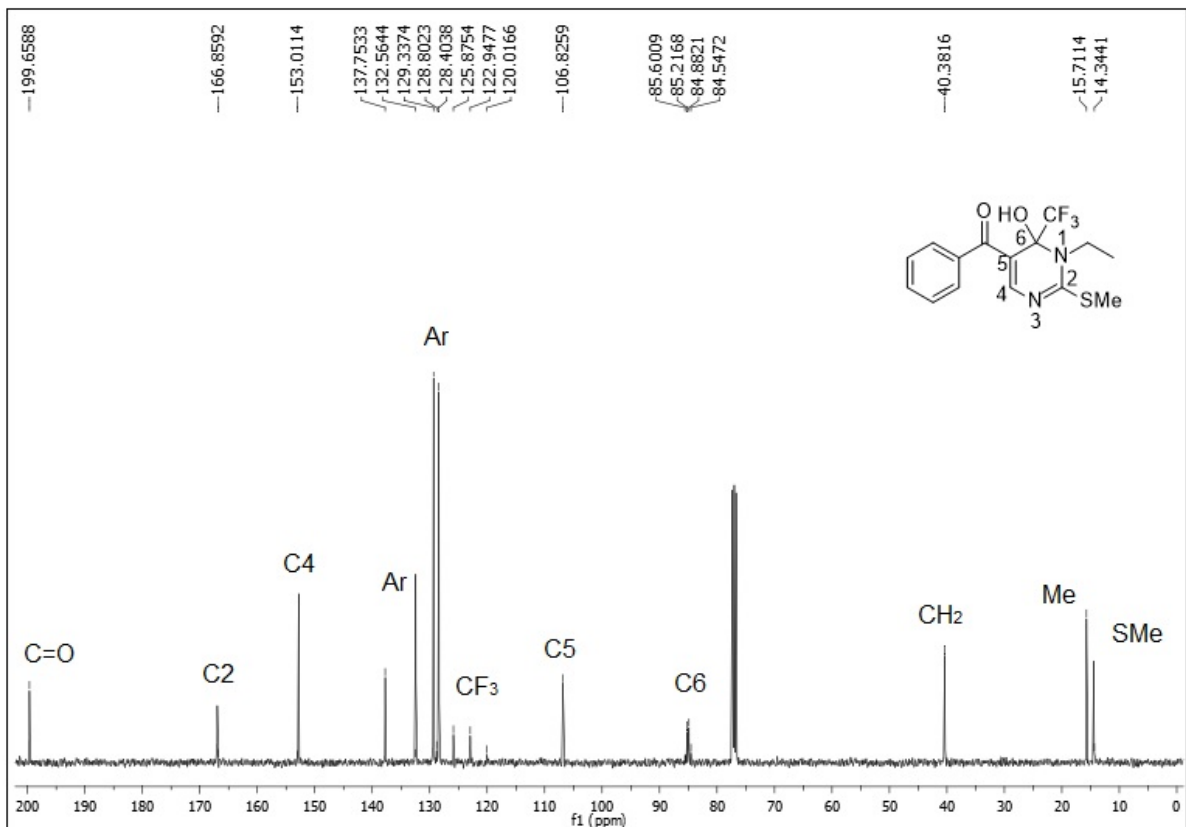


Figura 75: Espectro de RMN ¹³C do composto **6a** em CDCl₃ a 100 MHz.

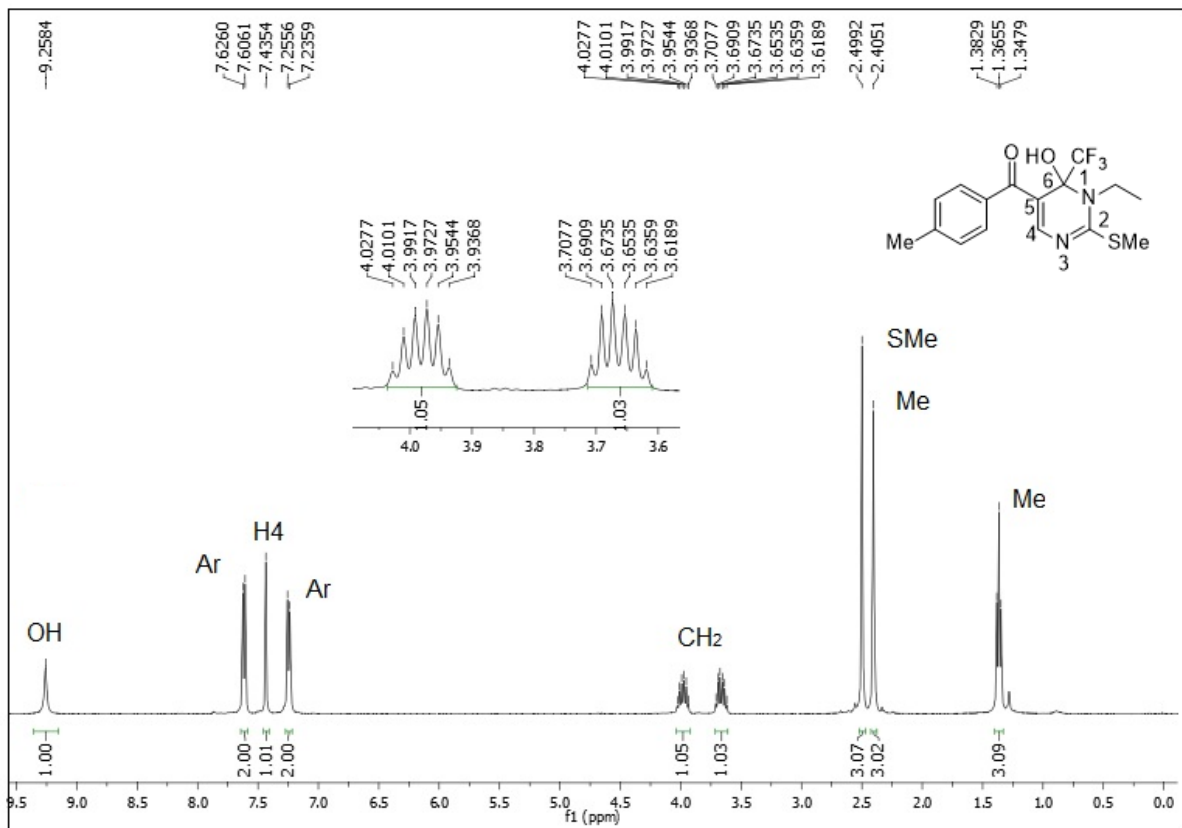


Figura 76: Espectro de RMN ¹H do composto **6b** a 400 MHz em CDCl₃.

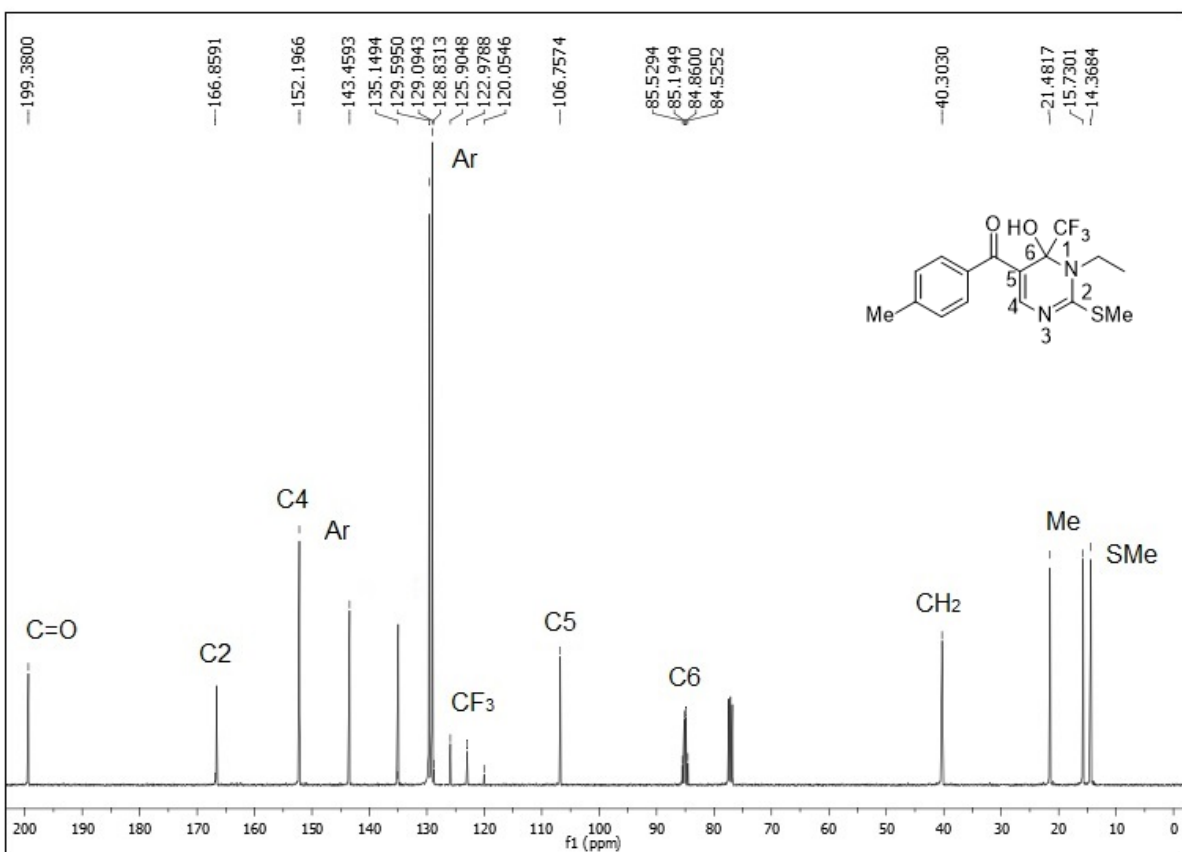


Figura 77: Espectro de RMN ¹³C do composto **6b** a 100 MHz em CDCl₃.

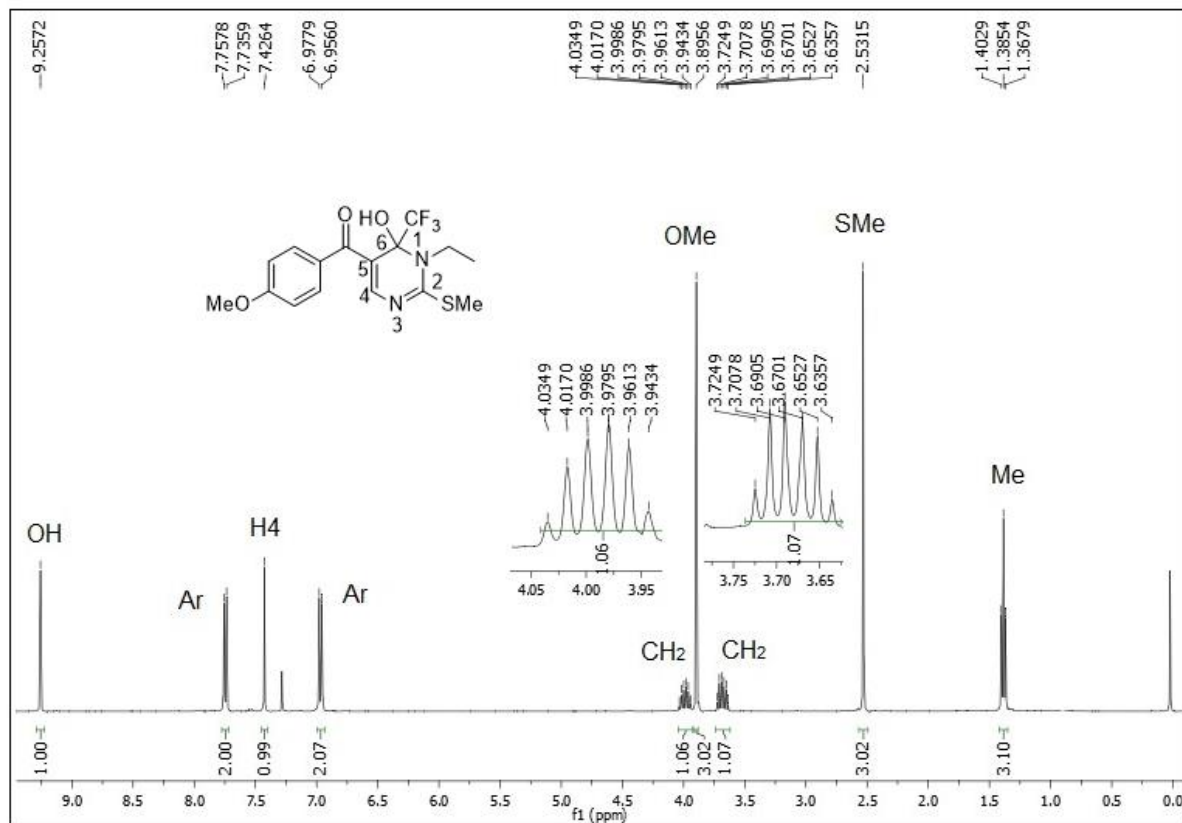


Figura 78: Espectro de RMN ¹H do composto **6c** a 400 MHz em CDCl₃.

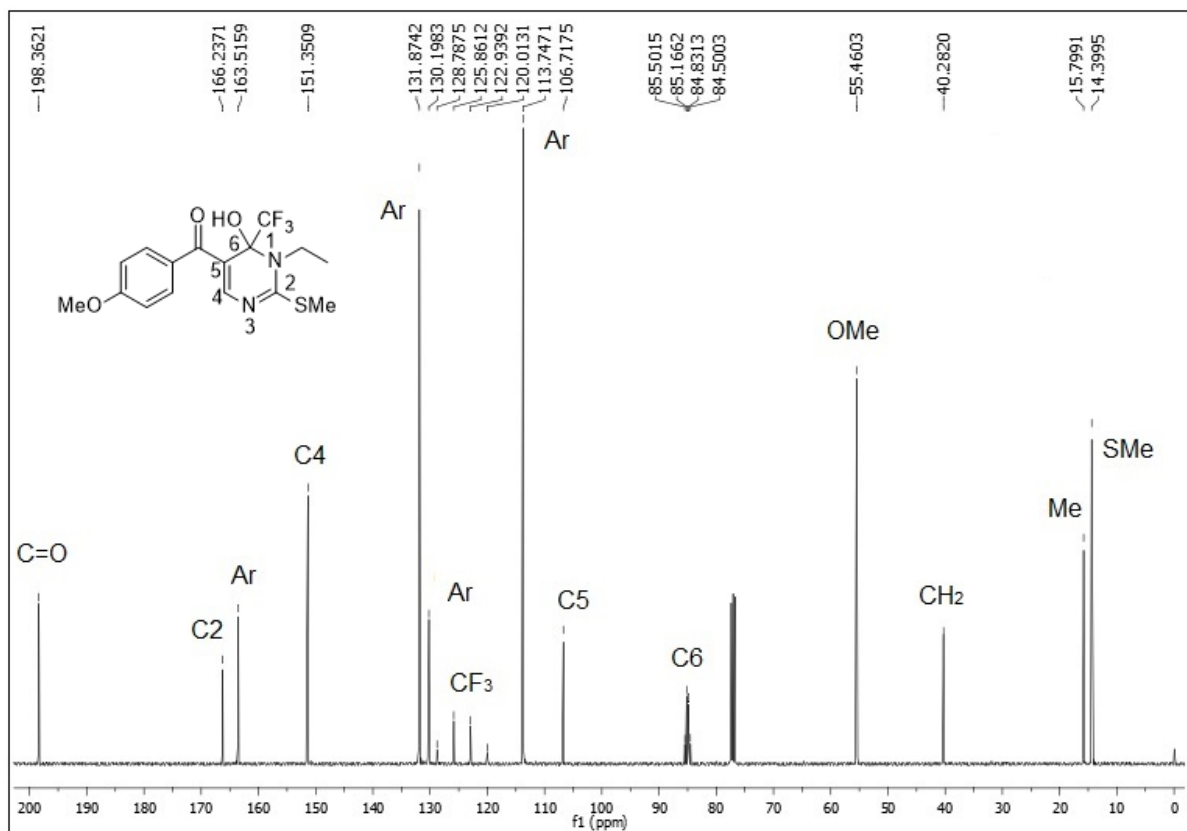


Figura 79: Espectro de RMN ¹³C do composto **6c** a 100 MHz em CDCl₃.

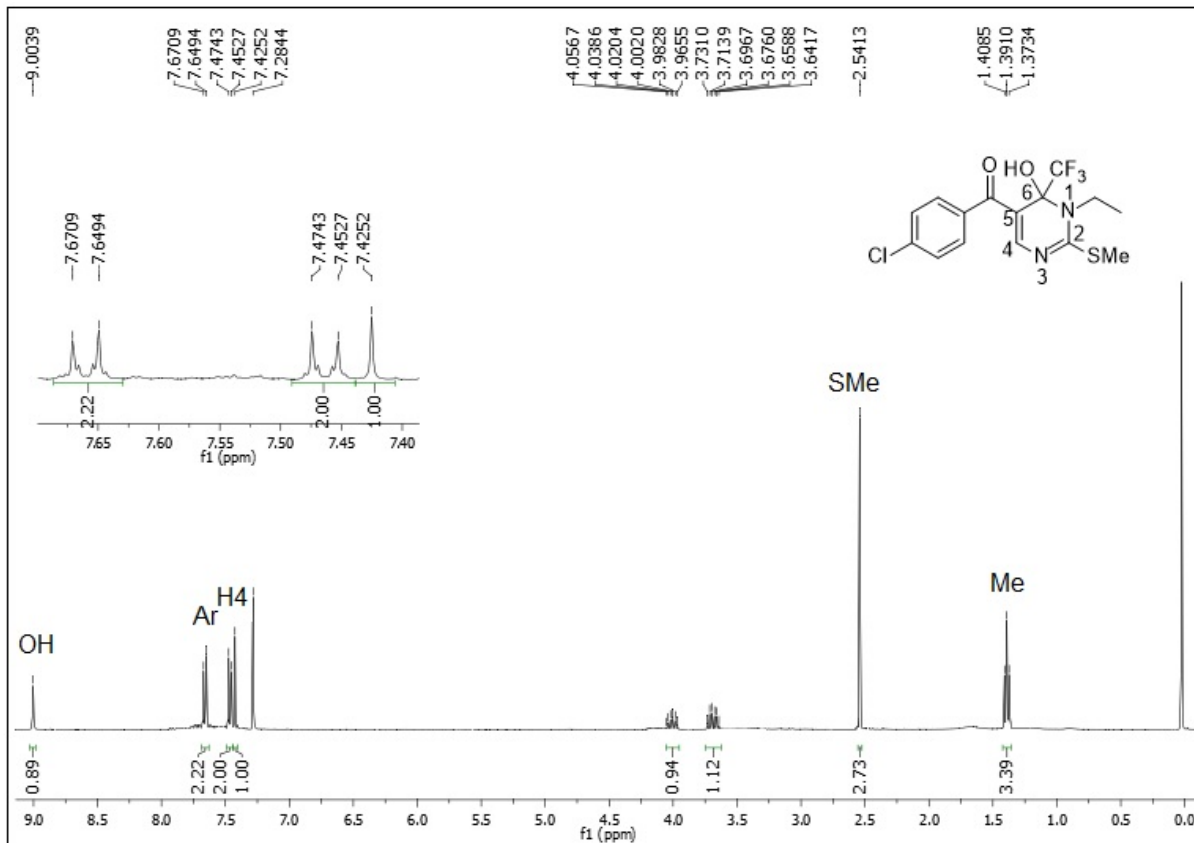


Figura 80: Espectro de RMN ¹H do composto **6d** a 400 MHz em CDCl₃.

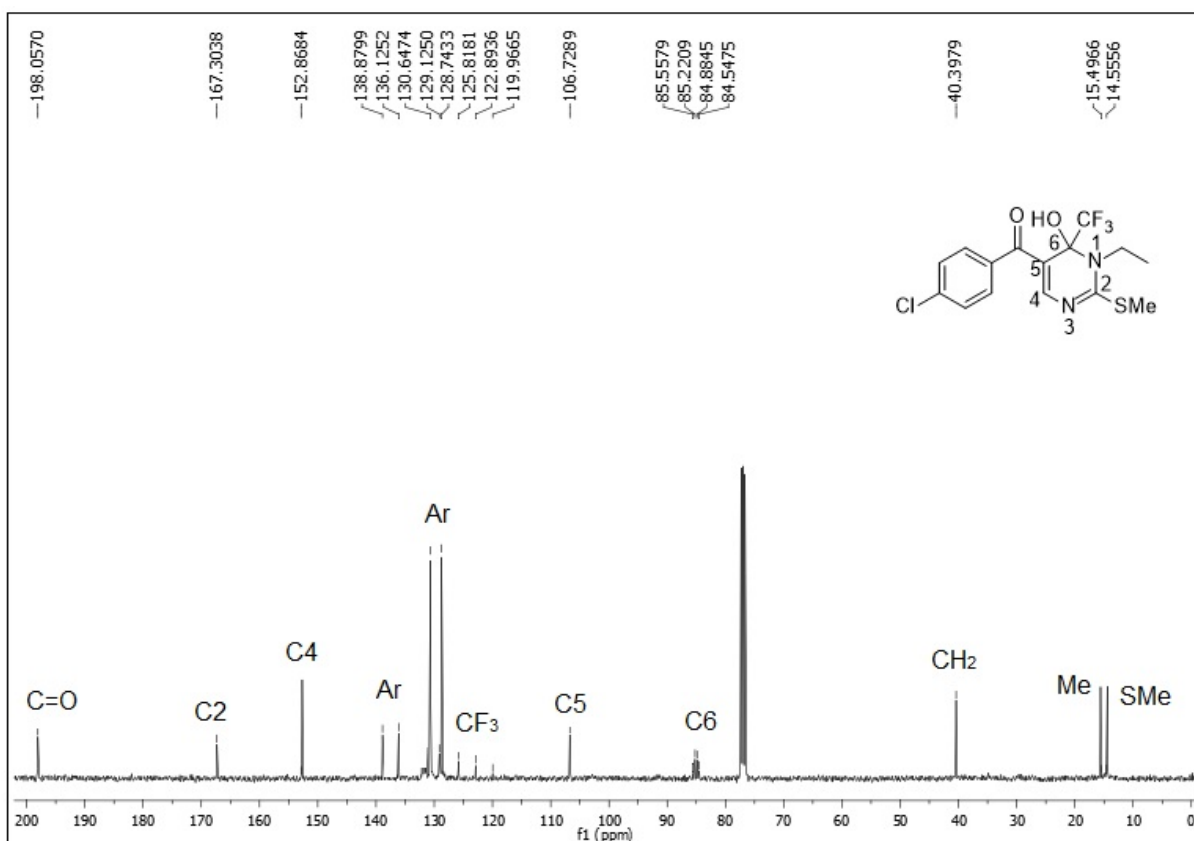


Figura 81: Espectro de RMN ¹³C do composto **6d** a 100 MHz em CDCl₃.

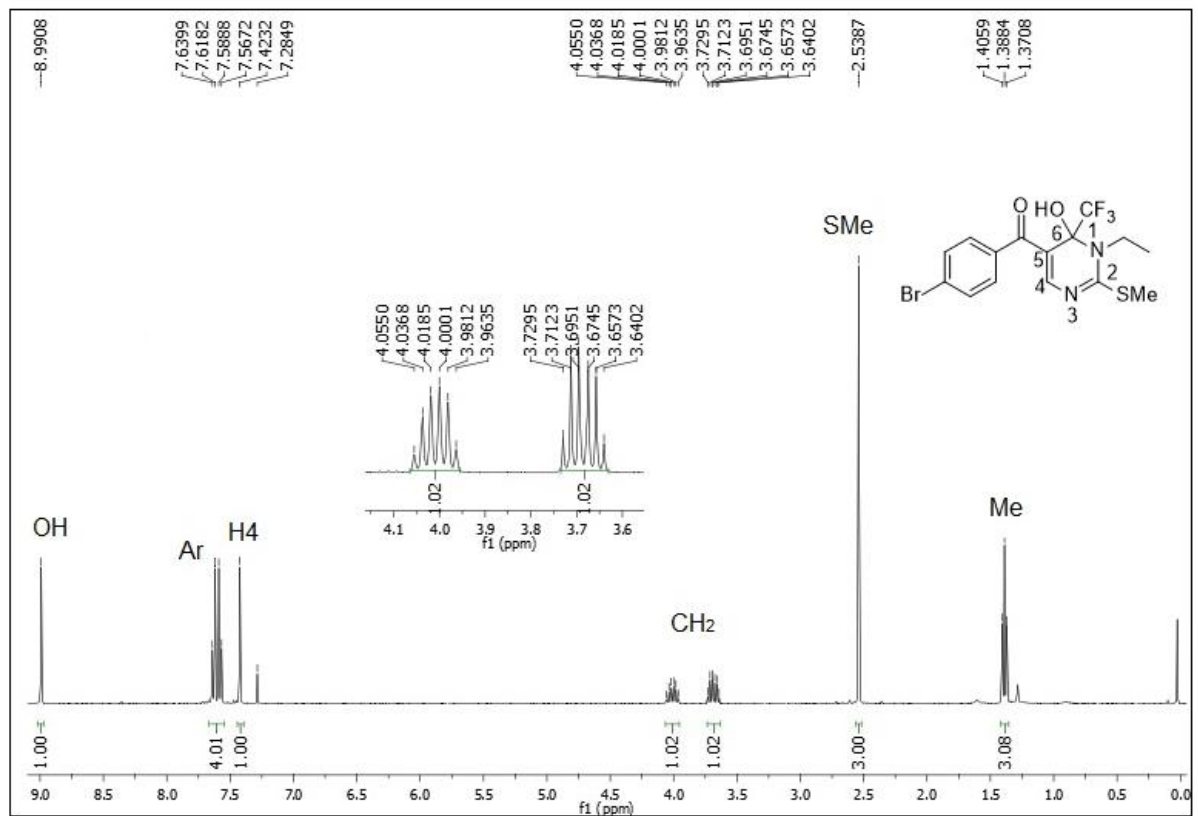


Figura 82: Espectro de RMN ^1H do composto **6e** a 400 MHz em CDCl_3 .

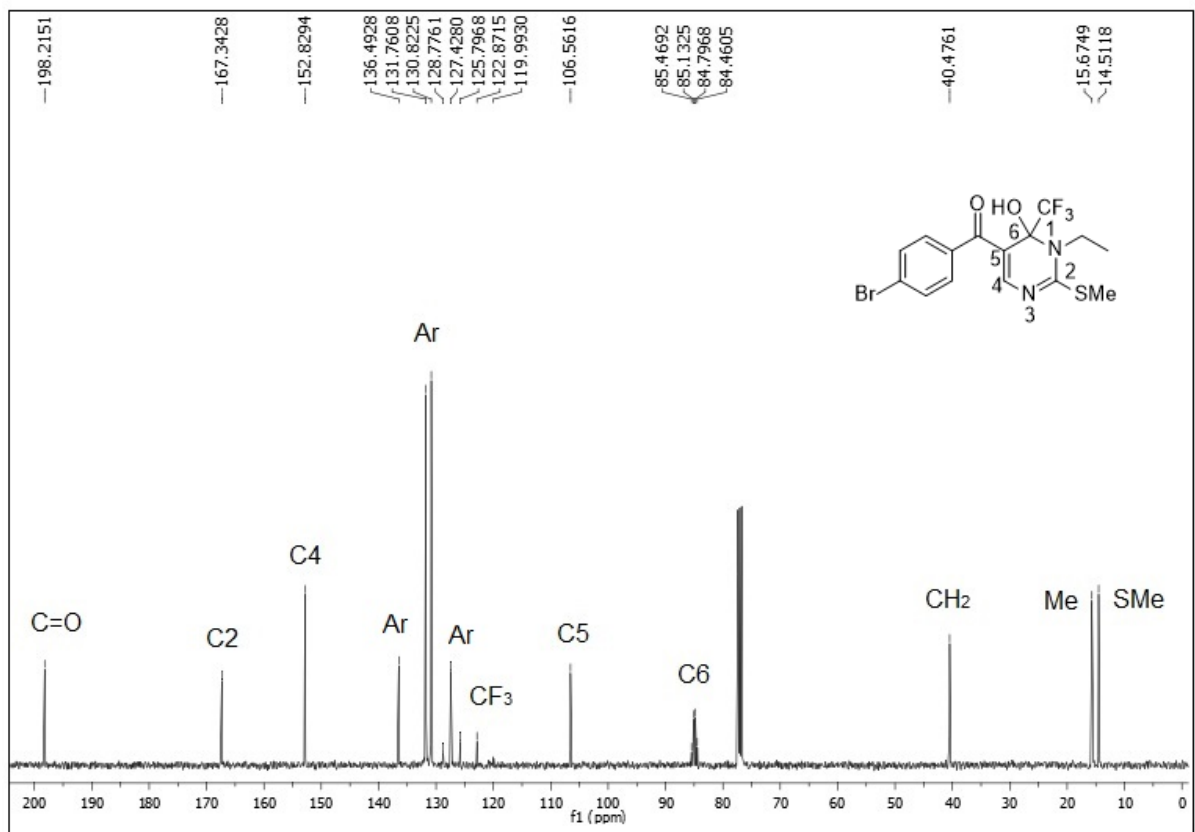


Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6e** a 100 MHz em CDCl_3 .

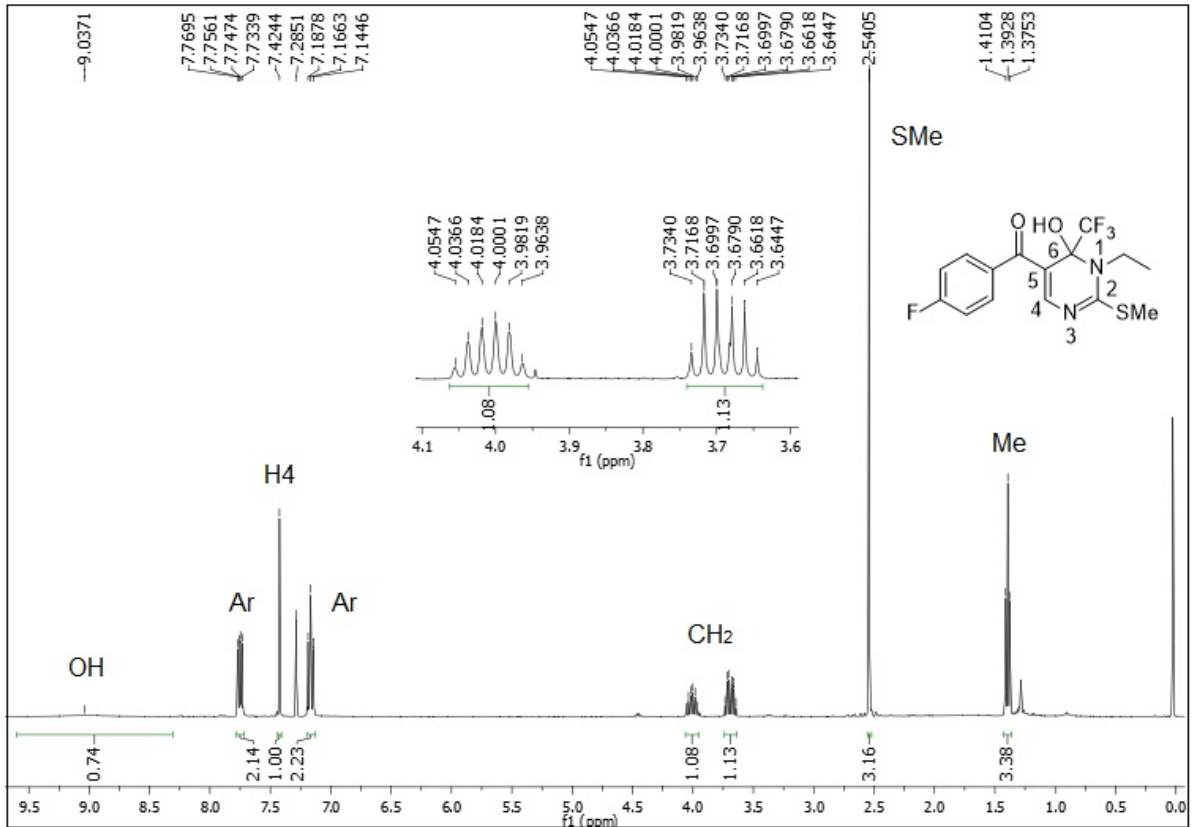


Figura 84: Espectro de RMN ¹H do composto **6f** a 400 MHz em CDCl₃.

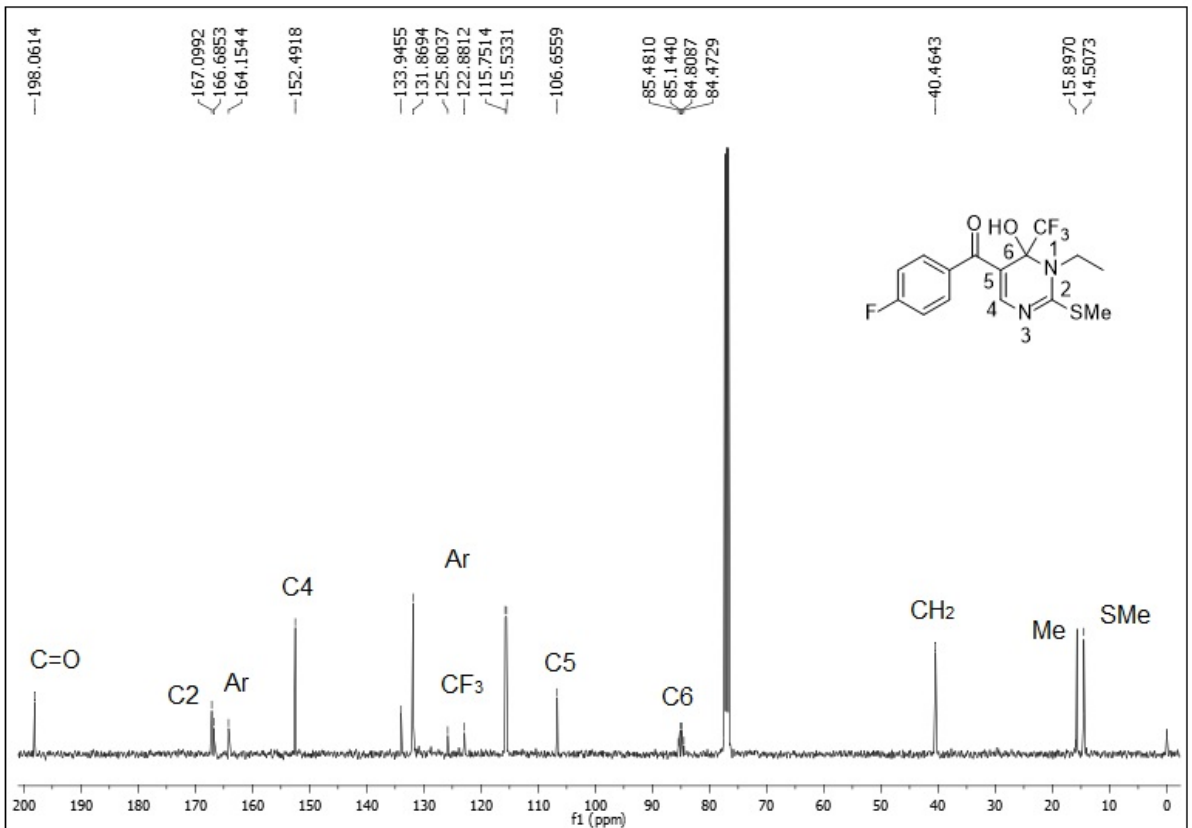


Figura 85: Espectro de RMN ¹³C do composto **6f** a 100 MHz em CDCl₃.

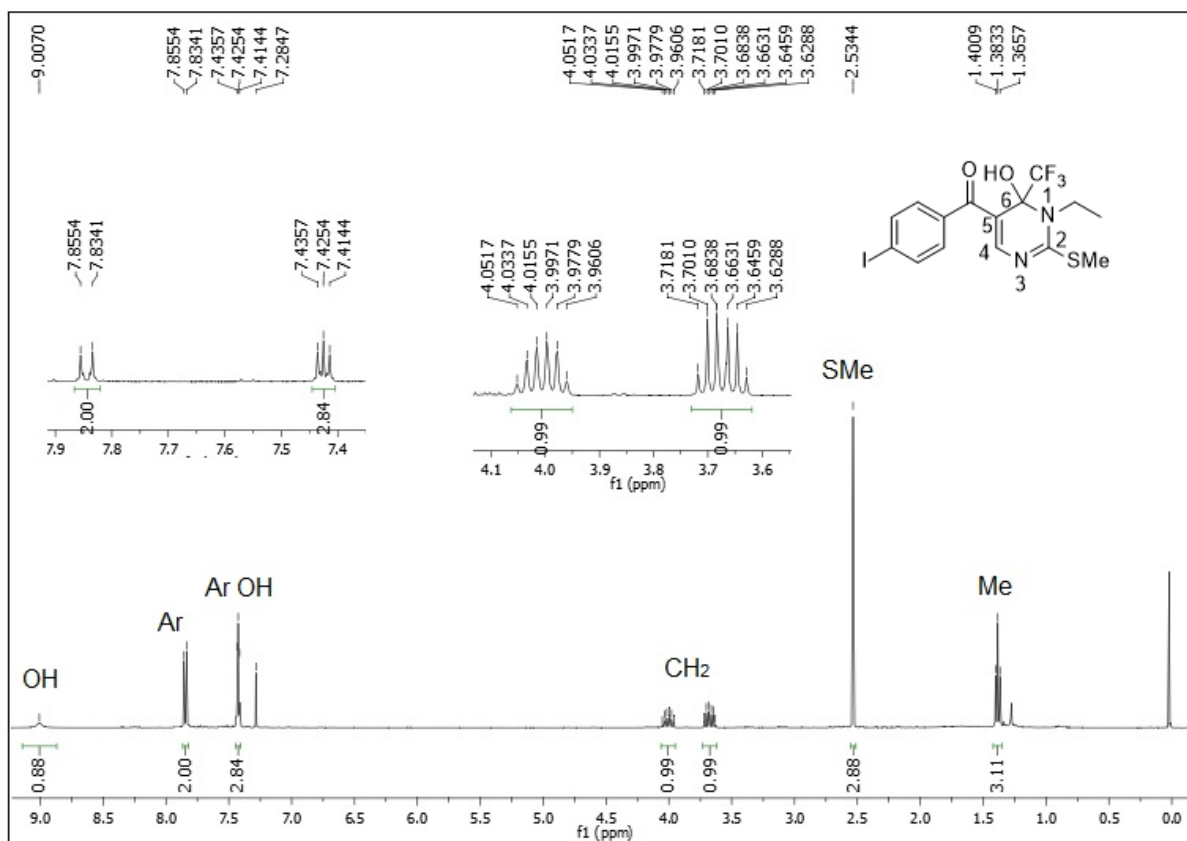


Figura 86: Espectro de RMN ^1H do composto **6g** a 400 MHz em CDCl_3 .

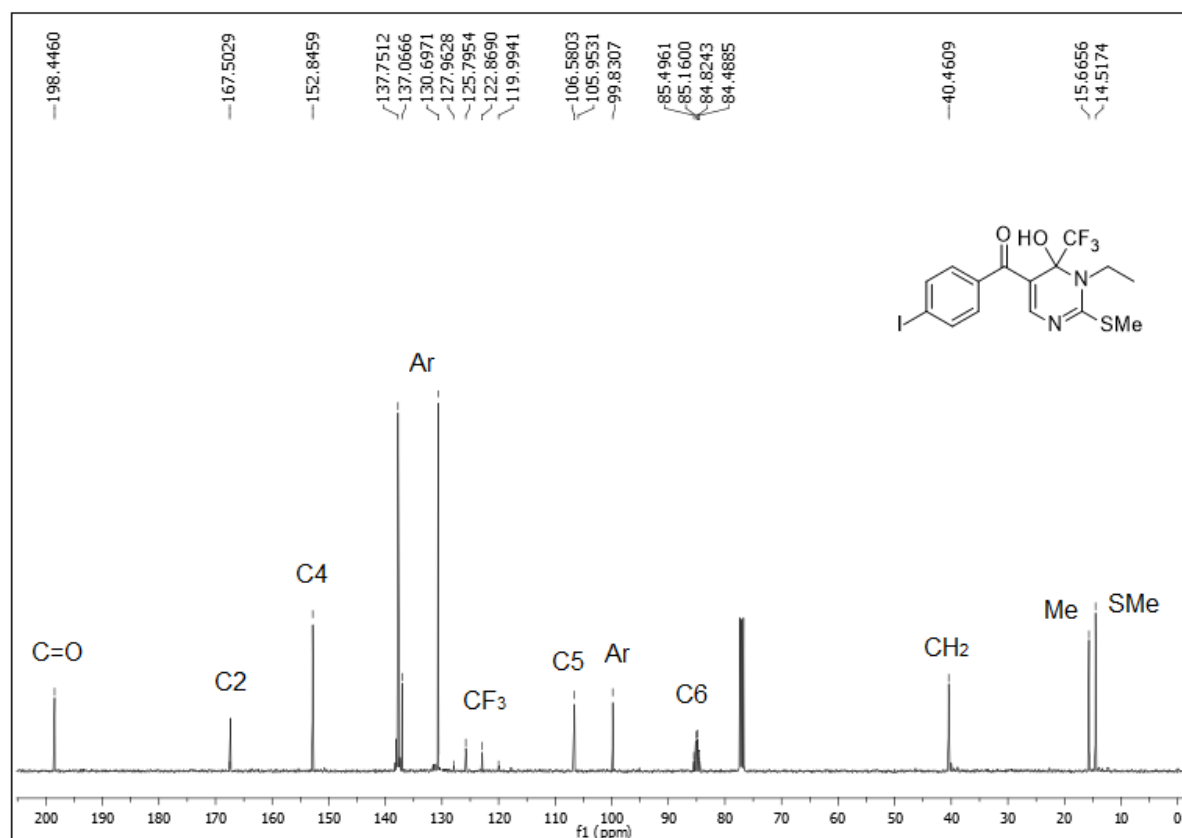


Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6g** a 100 MHz em CDCl_3 .

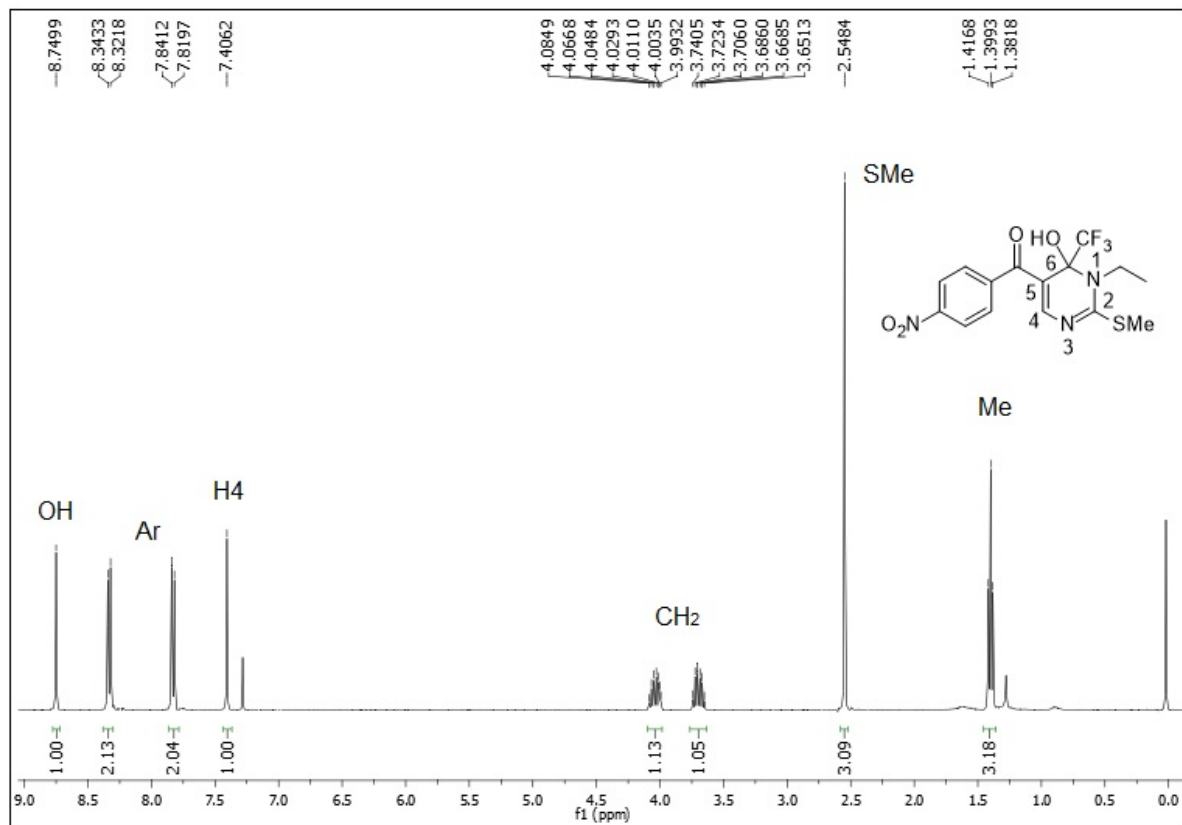


Figura 88: Espectro de RMN ^1H do composto 6h a 400 MHz em CDCl_3 .

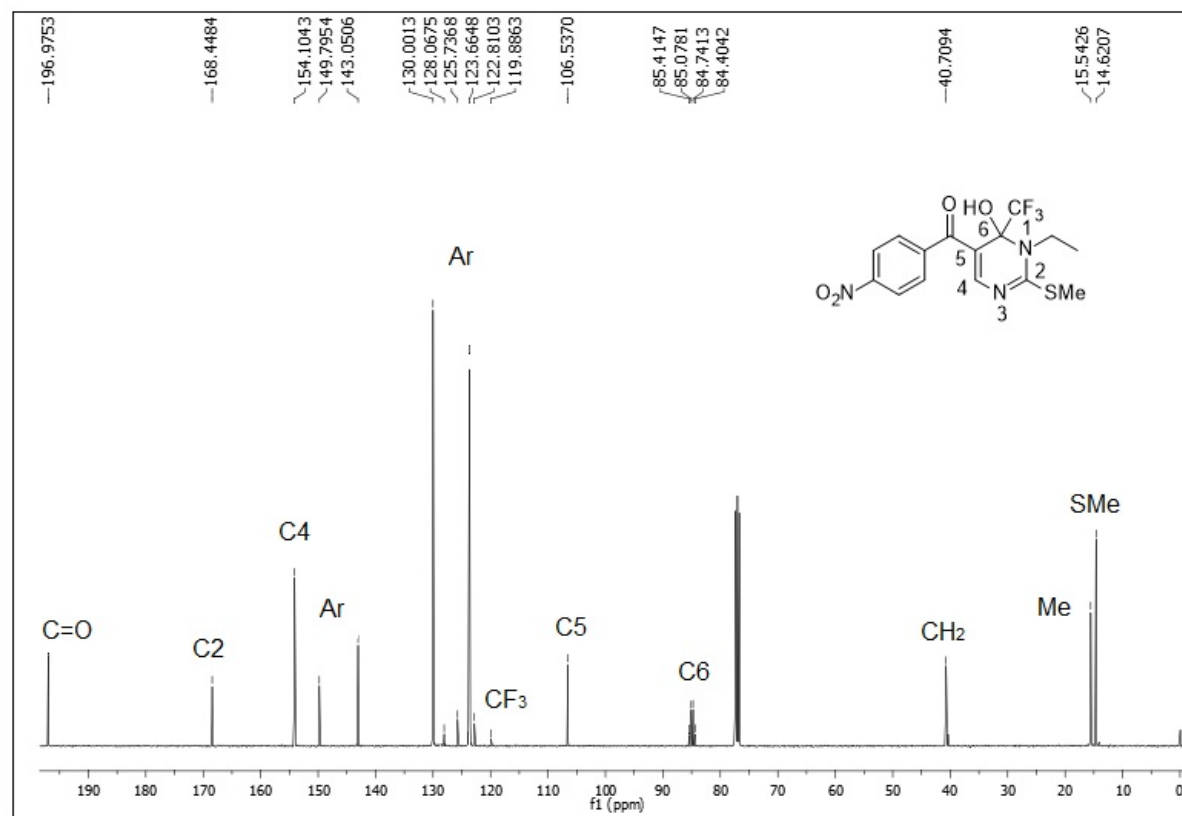


Figura 89: Espectro de RMN ^{13}C do composto 6h a 100 MHz em CDCl_3 .

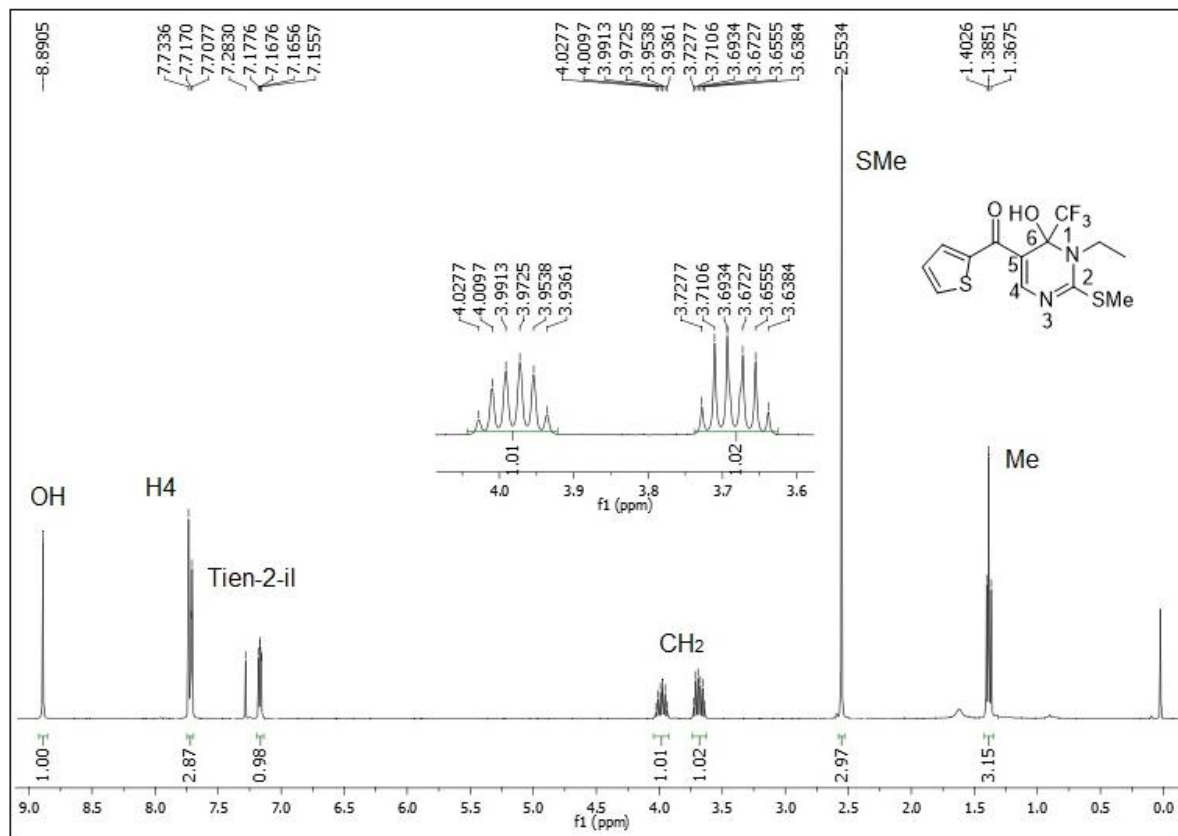


Figura 90: Espectro de RMN ¹H do composto **6i** a 400 MHz em CDCl₃.

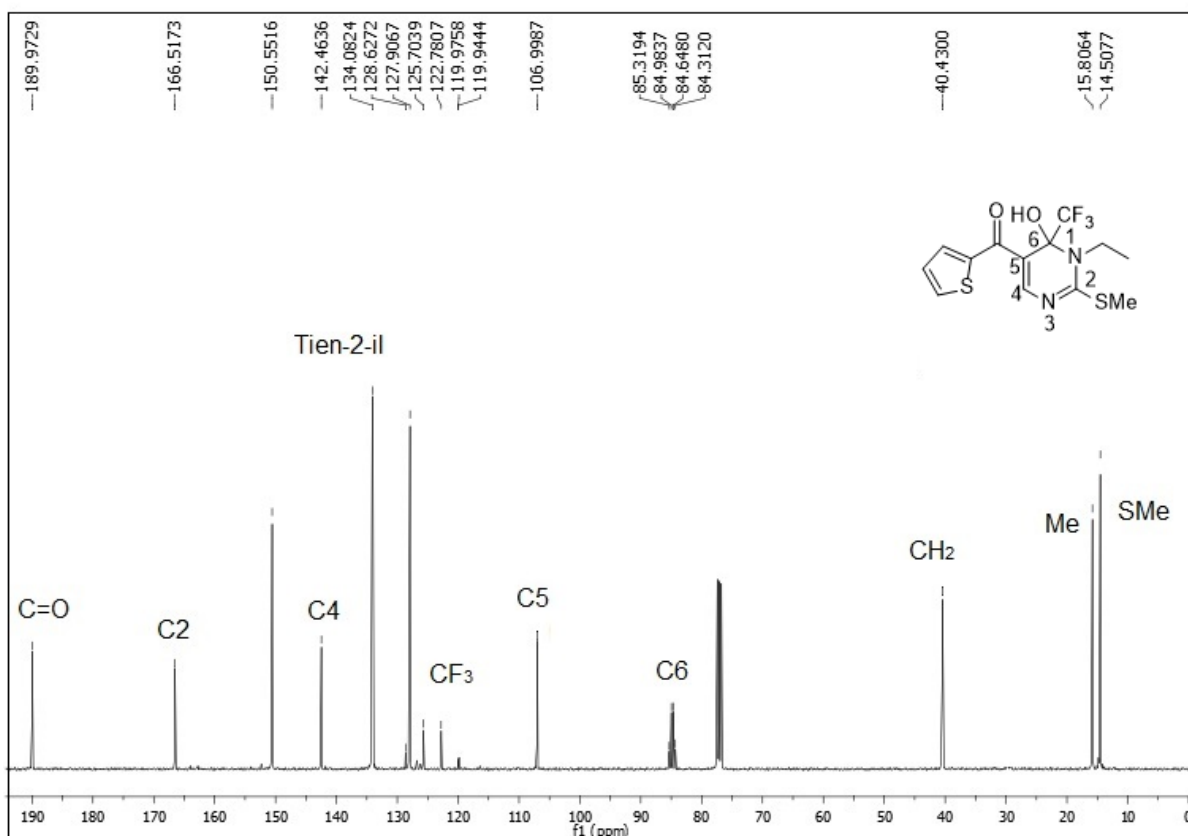


Figura 91: Espectro de RMN ¹³C do composto **6i** a 100 MHz em CDCl₃.

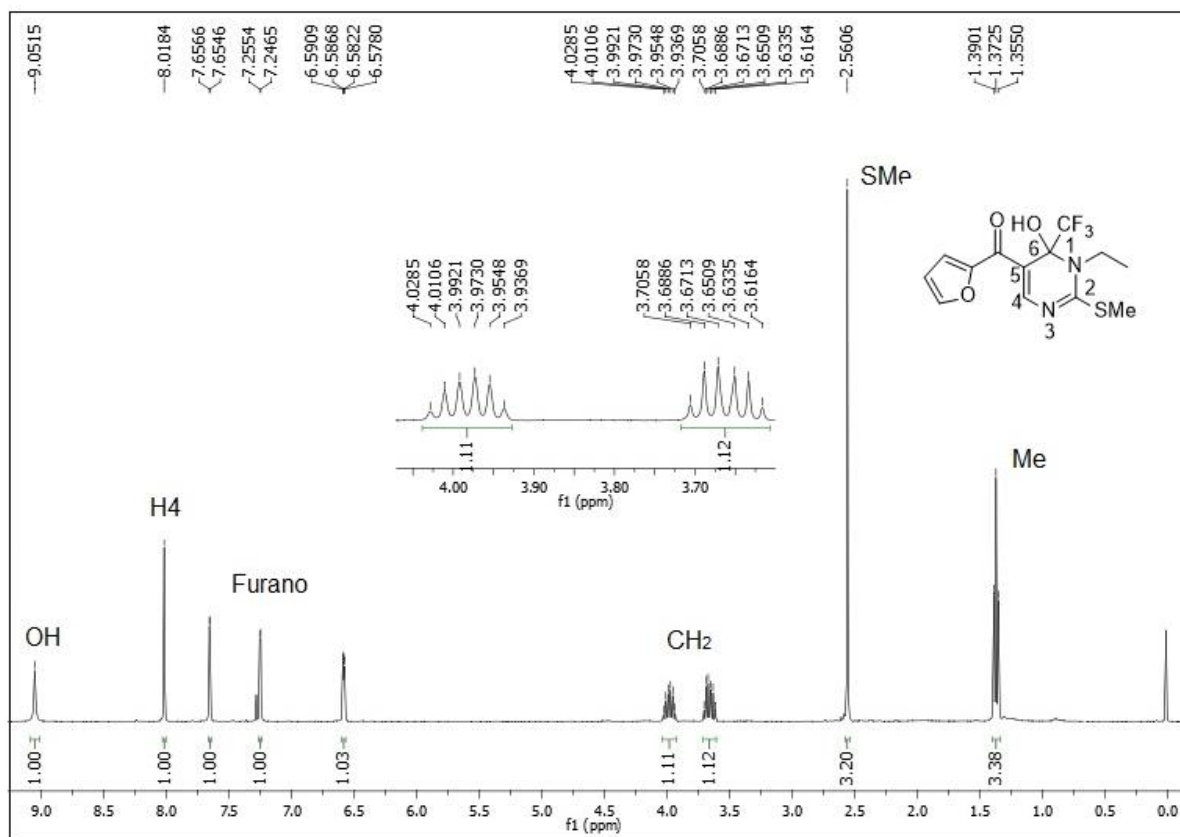


Figura 92: Espectro de RMN ^1H do composto **6j** a 400 MHz em CDCl_3 .

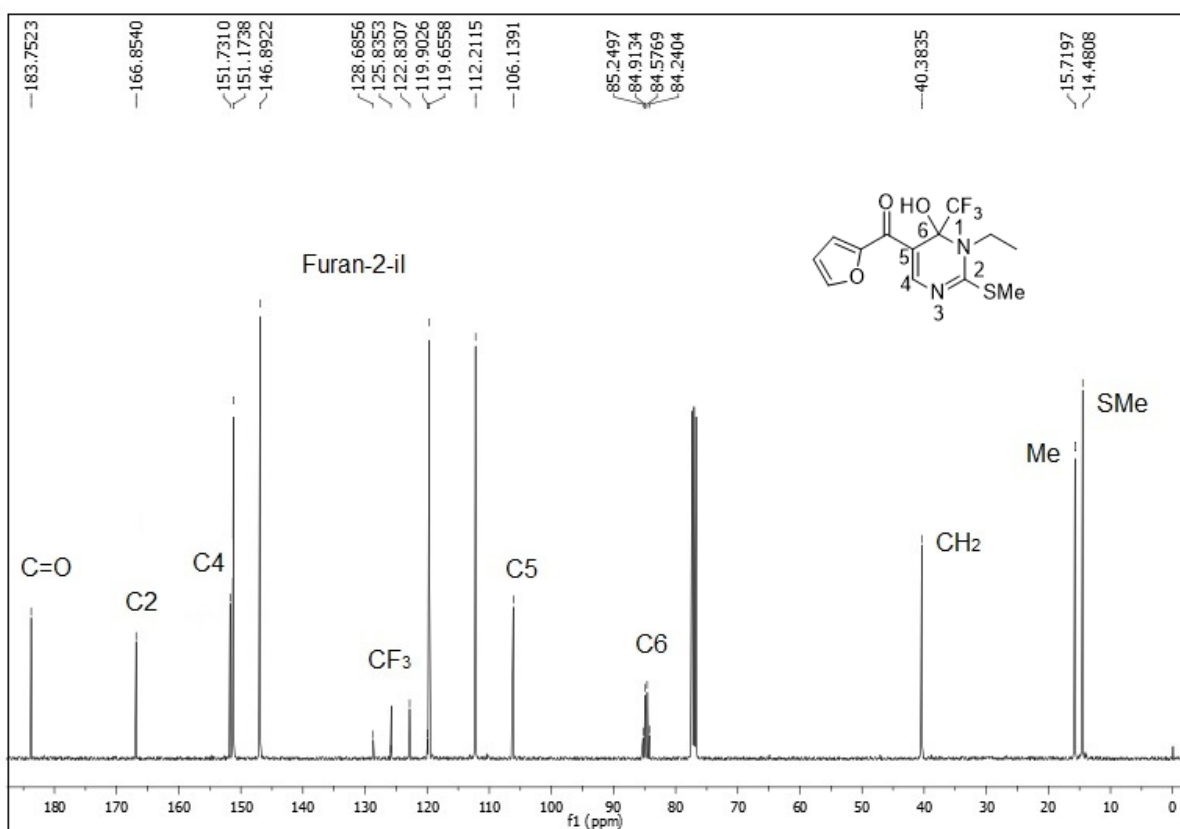


Figura 93: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6j** a 100 MHz em CDCl_3 .

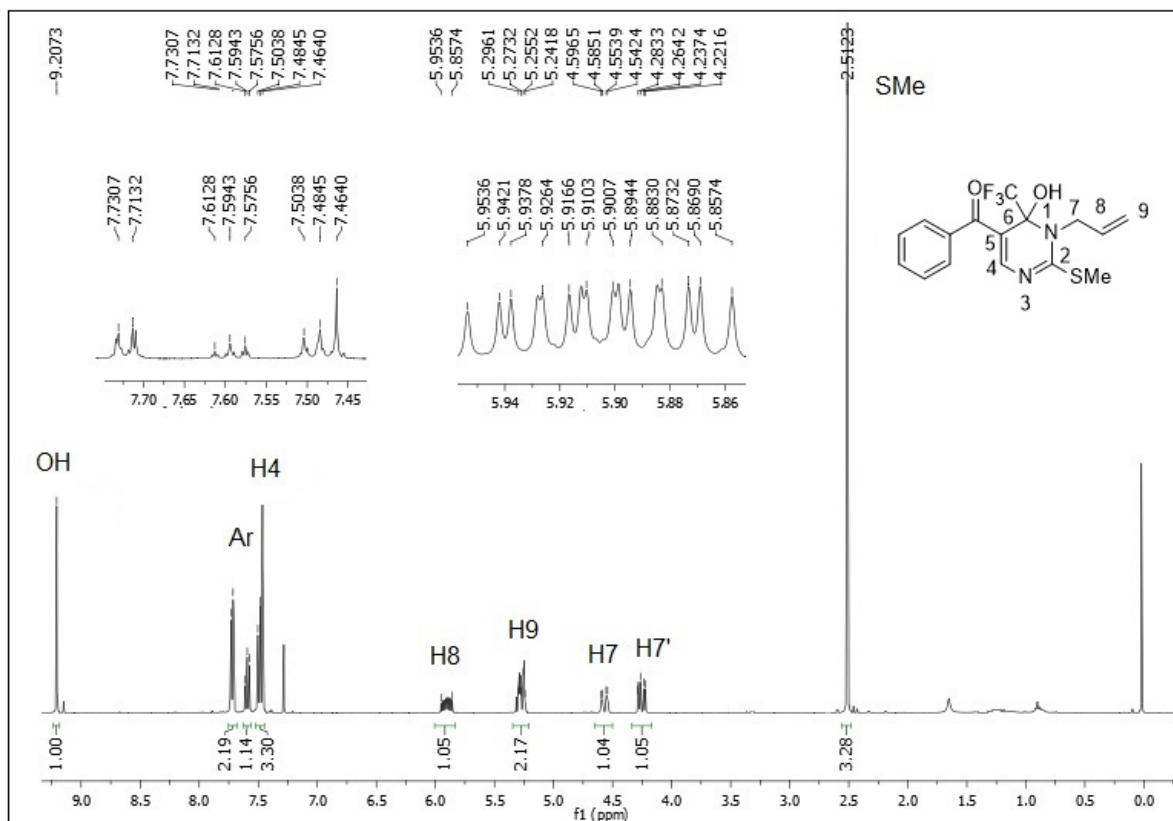


Figura 94: Espectro de RMN ^1H do composto **8a** a 400 MHz em CDCl_3 .

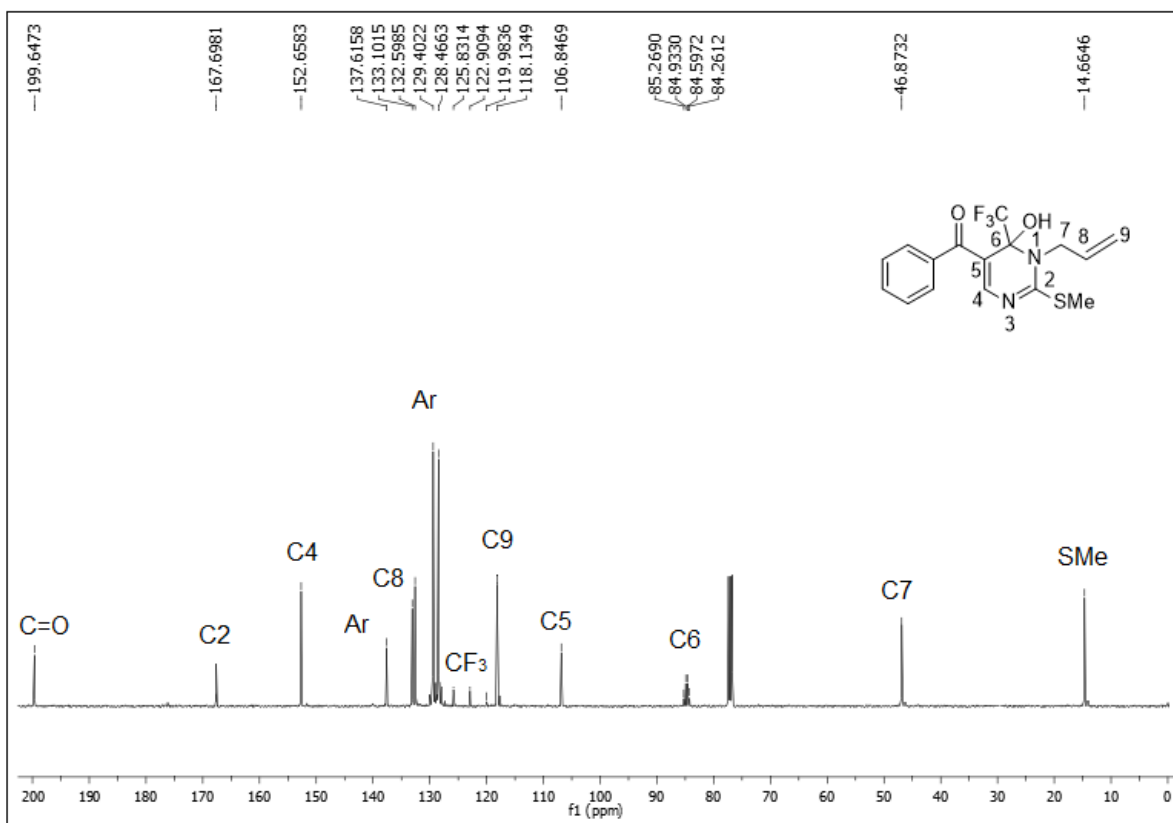


Figura 95: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** a 100 MHz em CDCl_3 .

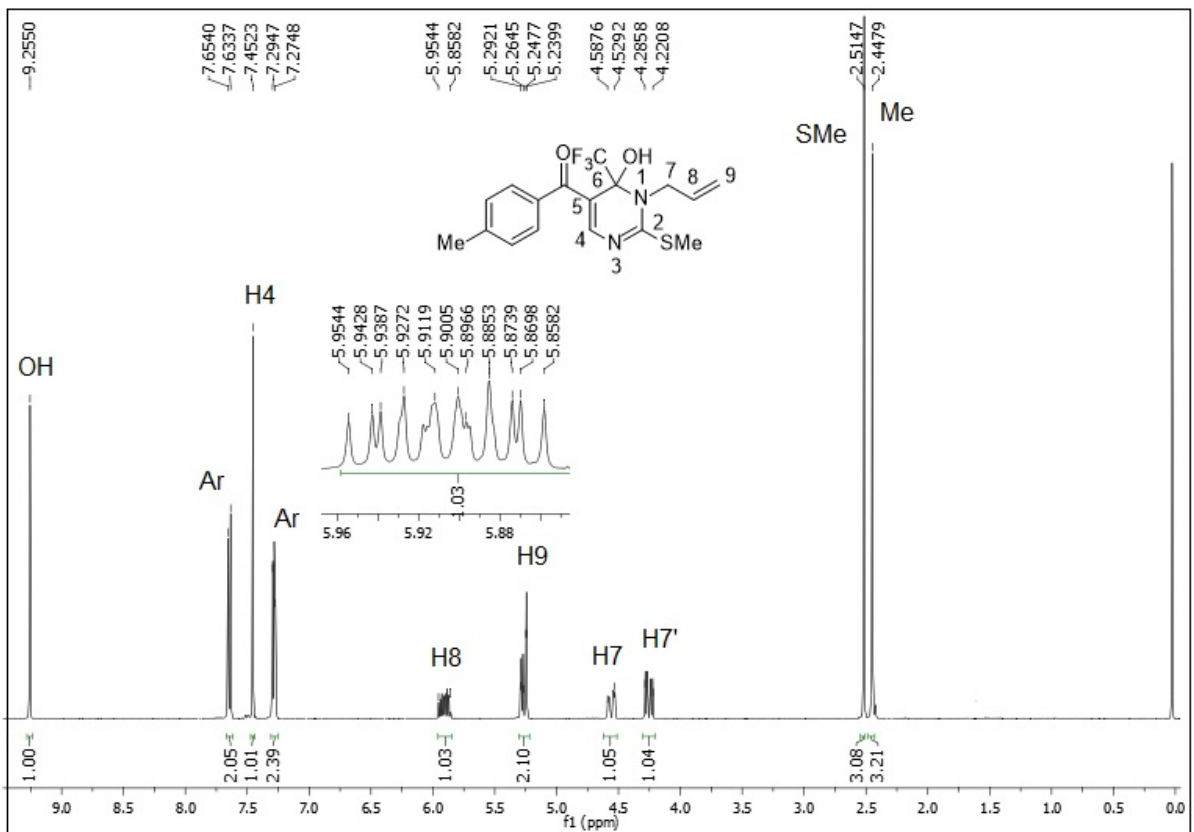


Figura 96: Espectro de RMN ^1H do composto **8b** a 400 MHz em CDCl_3 .

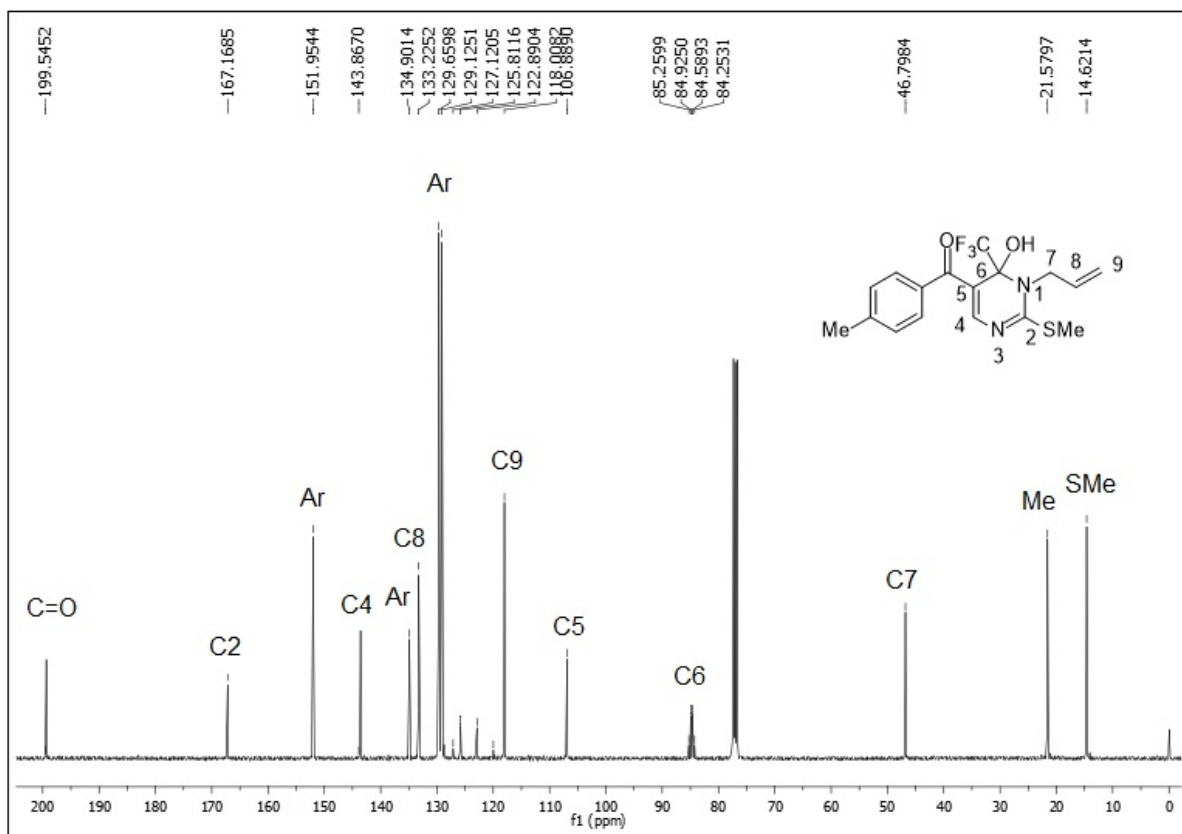


Figura 97: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** a 100 MHz em CDCl_3 .

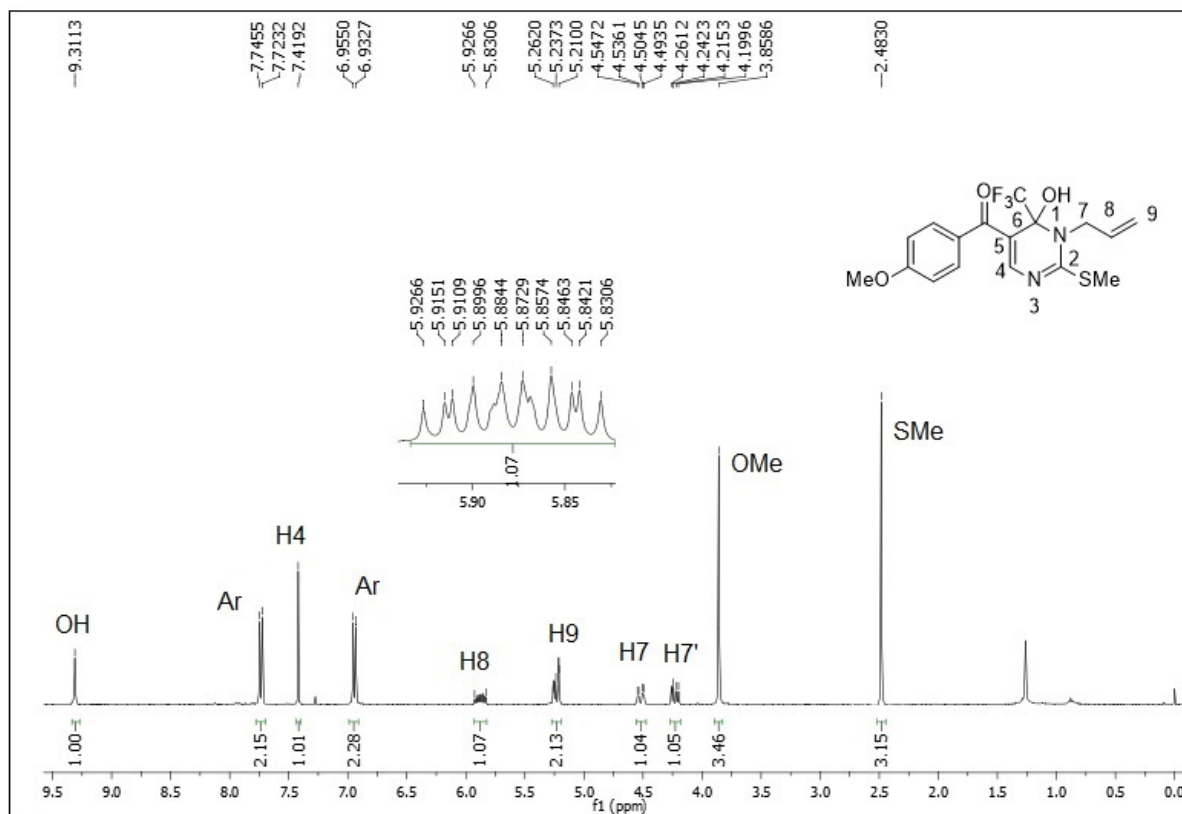


Figura 98: Espectro de RMN ^1H do composto **8c** a 400 MHz em CDCl_3 .

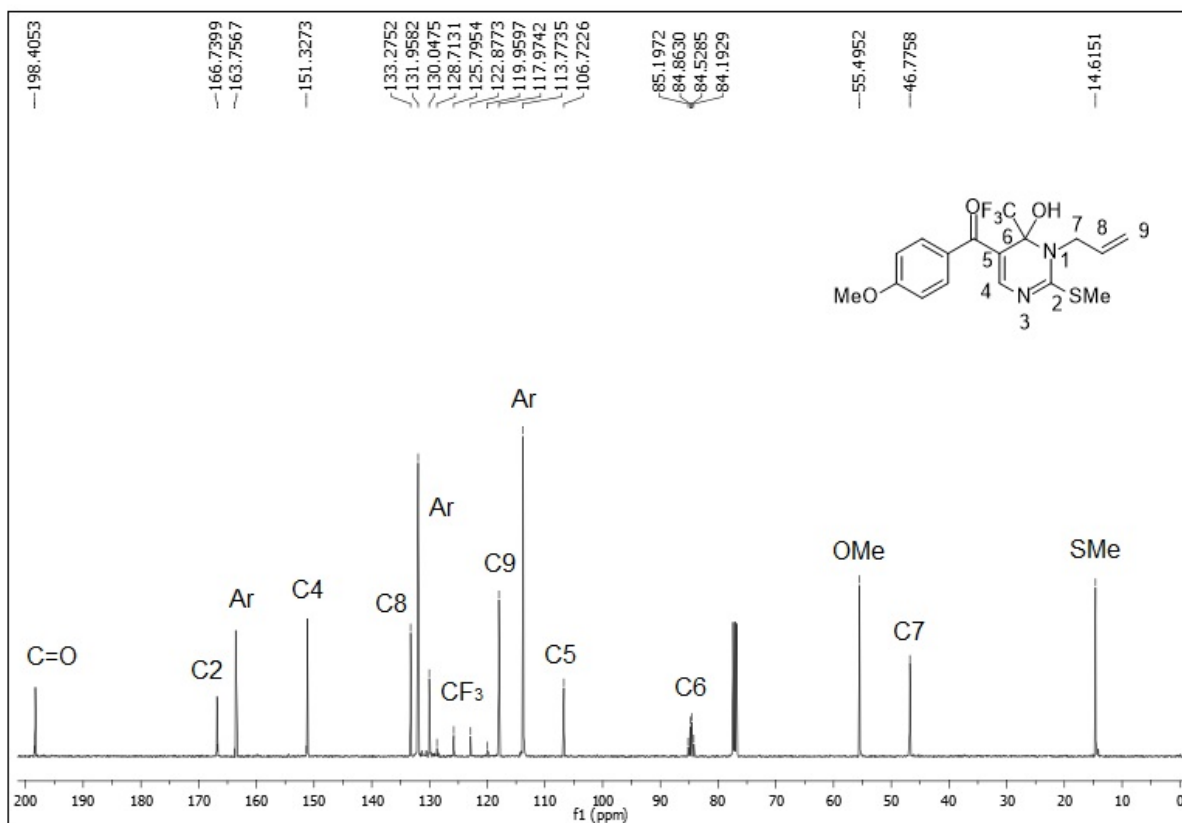


Figura 99: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** a 100 MHz em CDCl_3 .

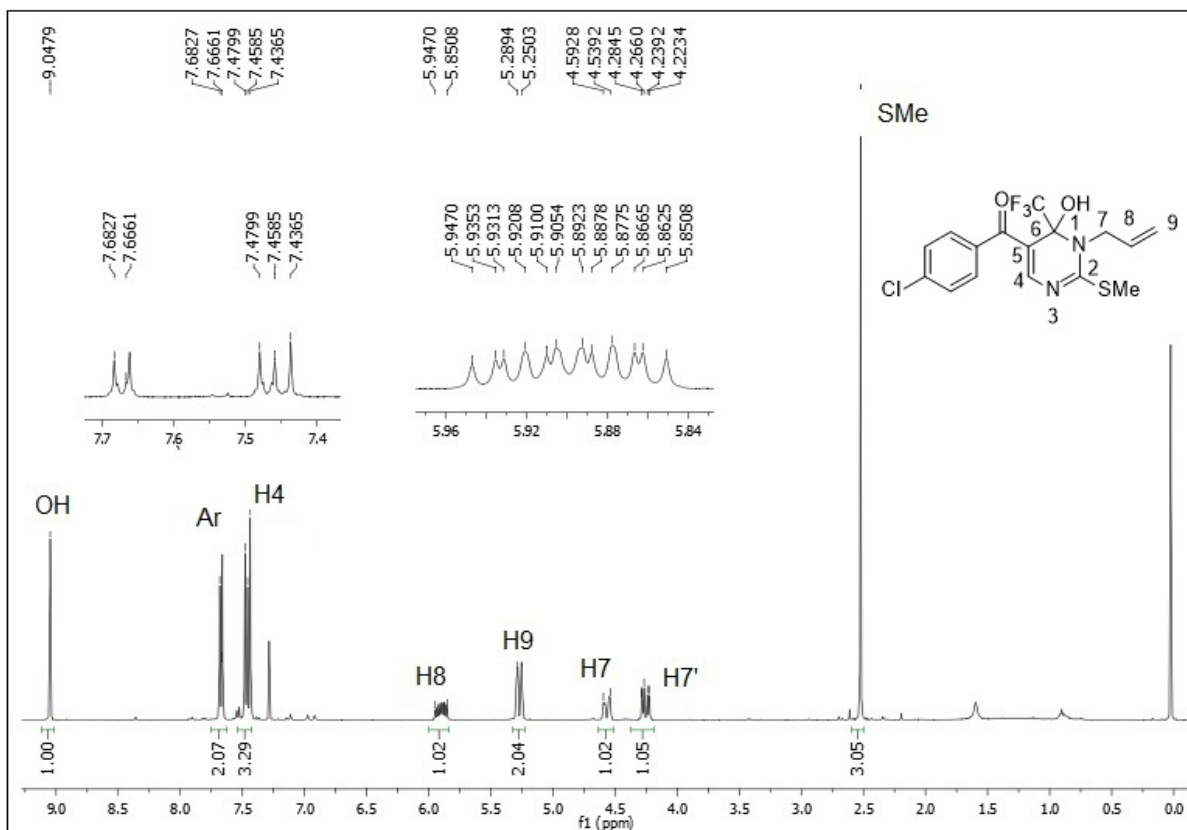


Figura 100: Espectro de RMN ¹H do composto **8d** a 400 MHz em CDCl₃.

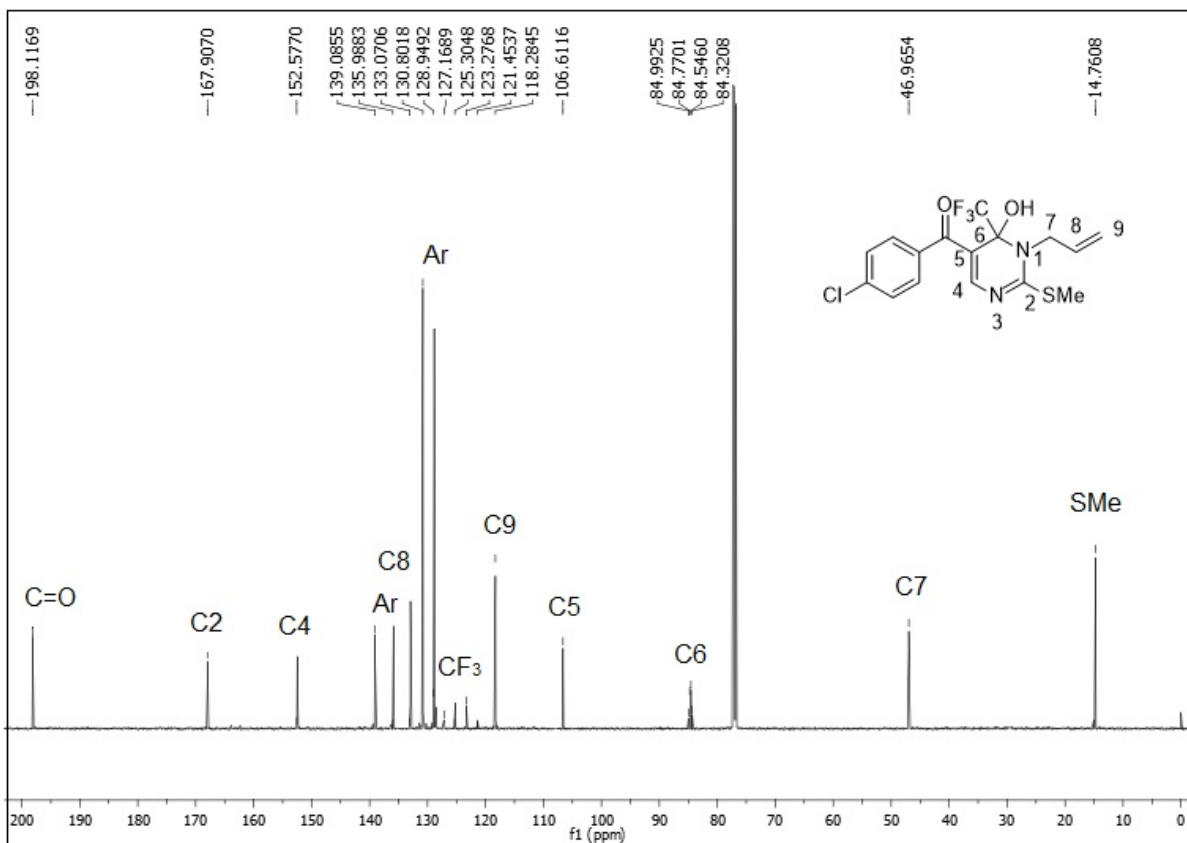


Figura 101: Espectro de RMN ¹³C do composto **8d** a 100 MHz em CDCl₃.

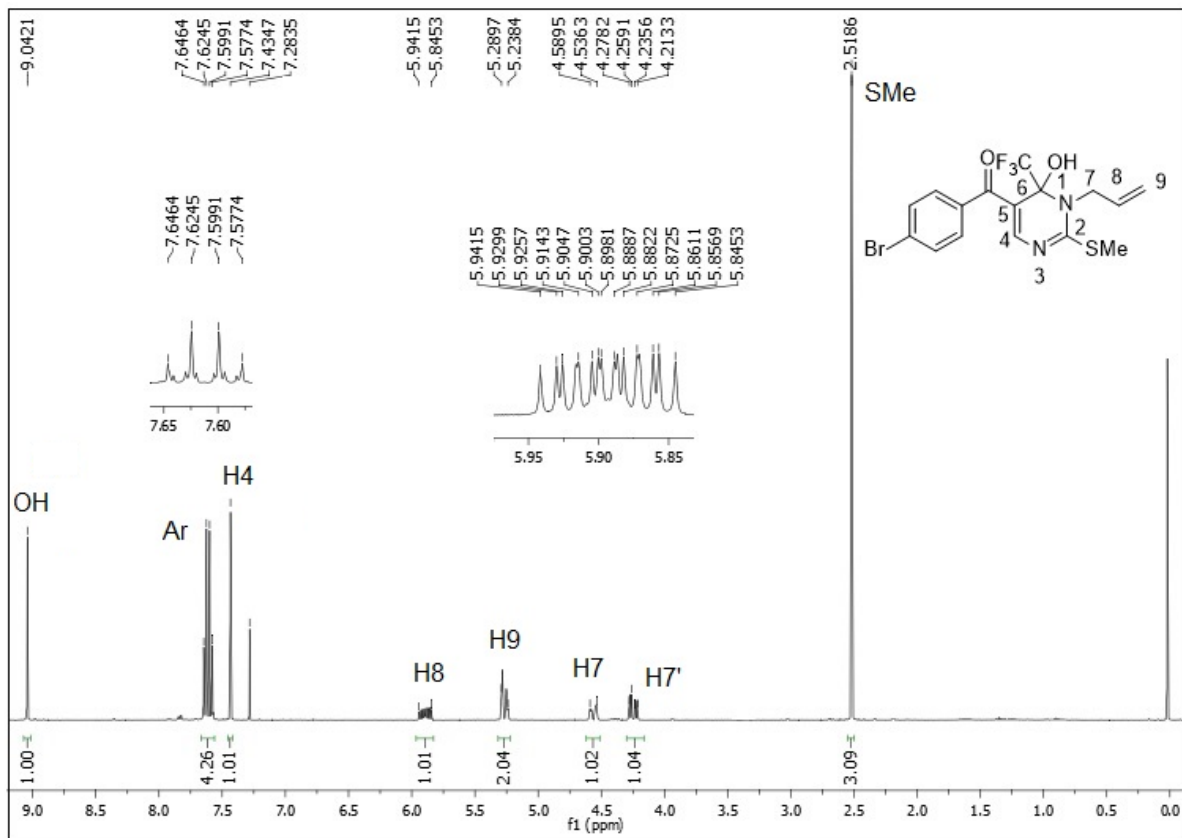


Figura 102: Espectro de RMN ^1H do composto **8e** a 400 MHz em CDCl_3 .

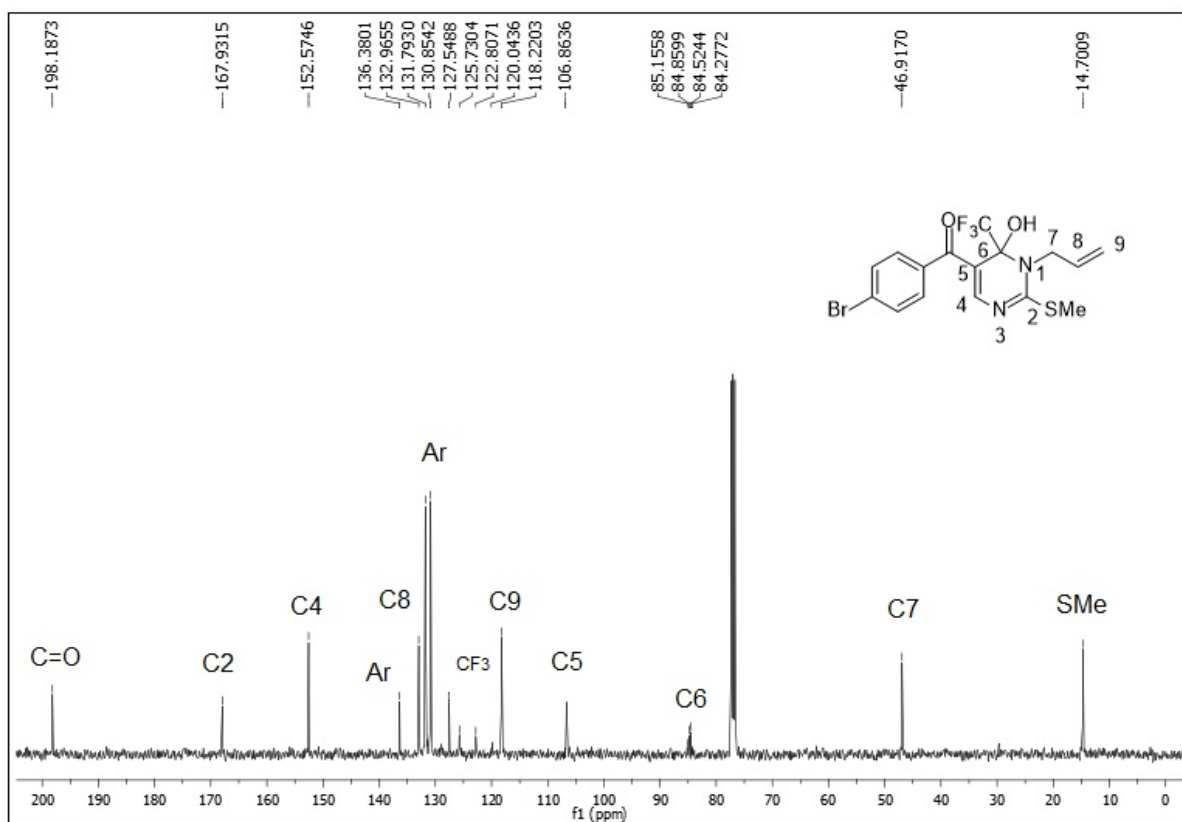


Figura 103: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** a 400 MHz em CDCl_3 .

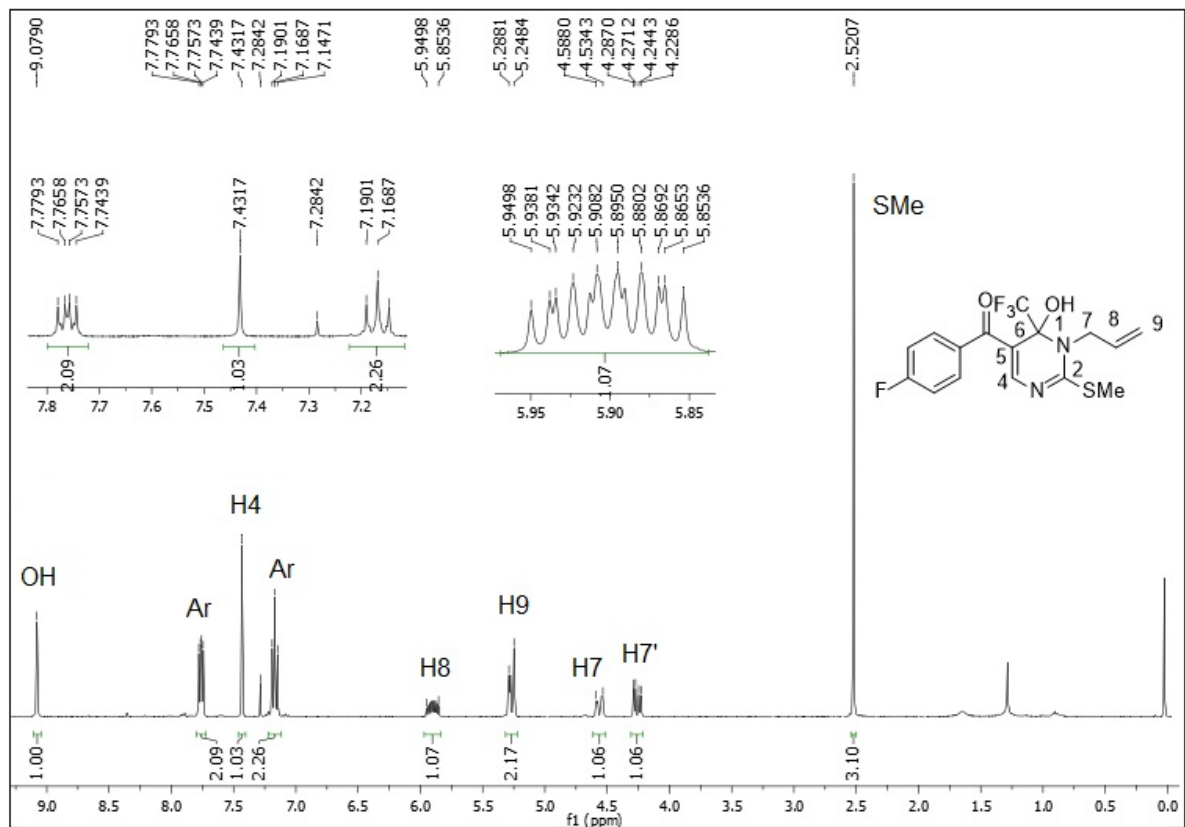


Figura 104: Espectro de RMN ^1H do composto **8f** a 400 MHz em CDCl_3 .

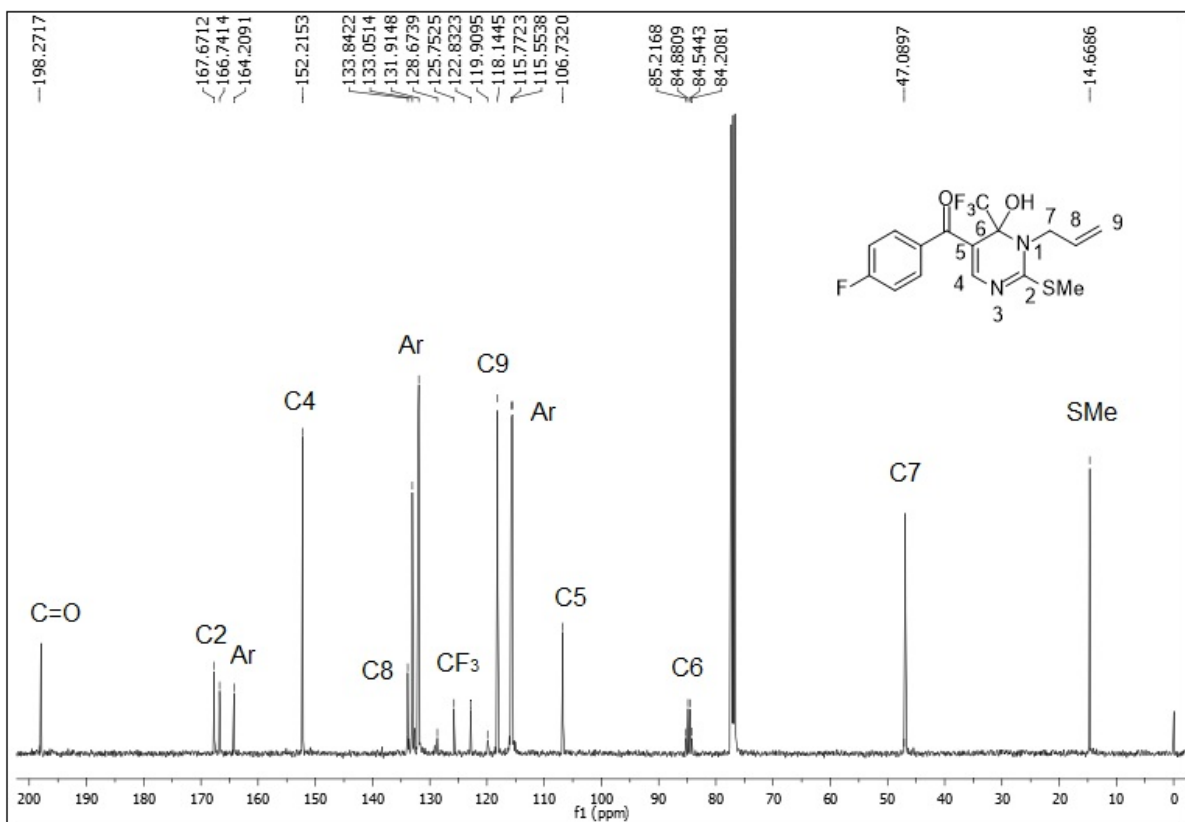


Figura 105: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8f** a 100 MHz em CDCl_3 .

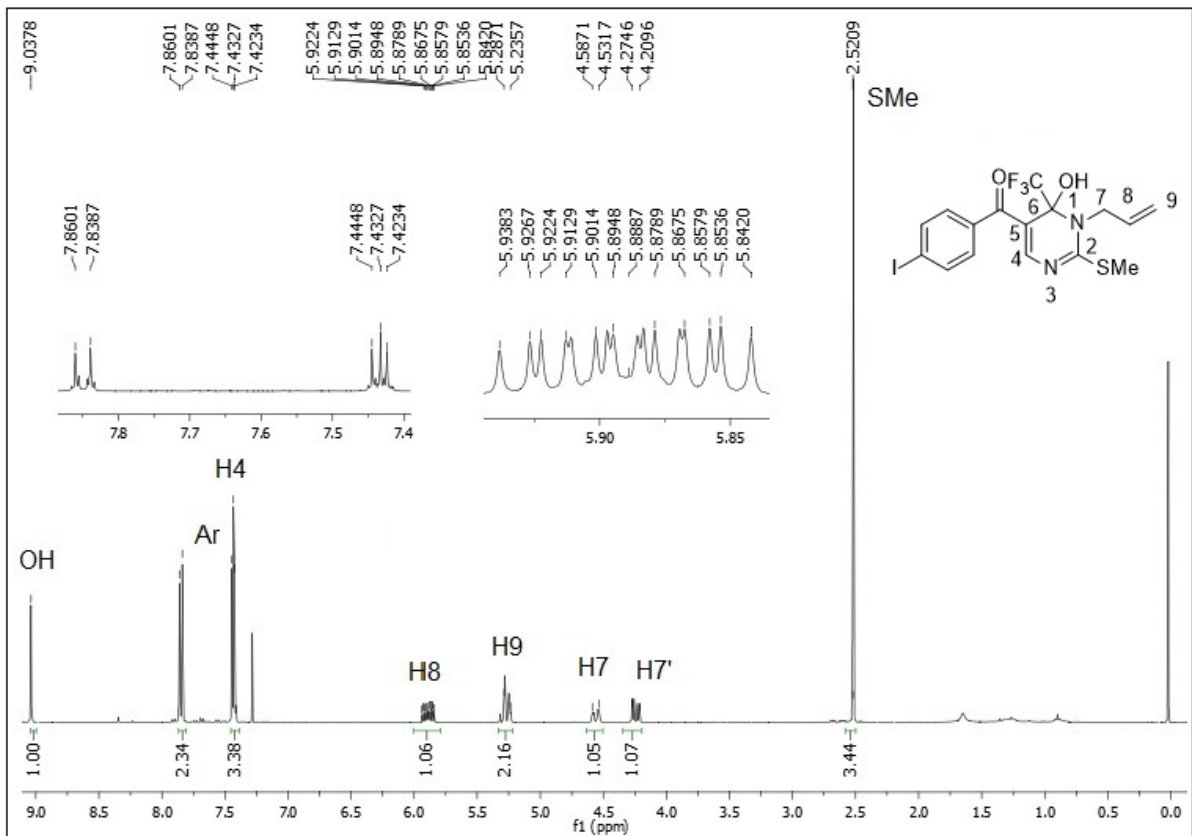


Figura 106: Espectro de RMN ^1H do composto **8g** a 400 MHz em CDCl_3 .

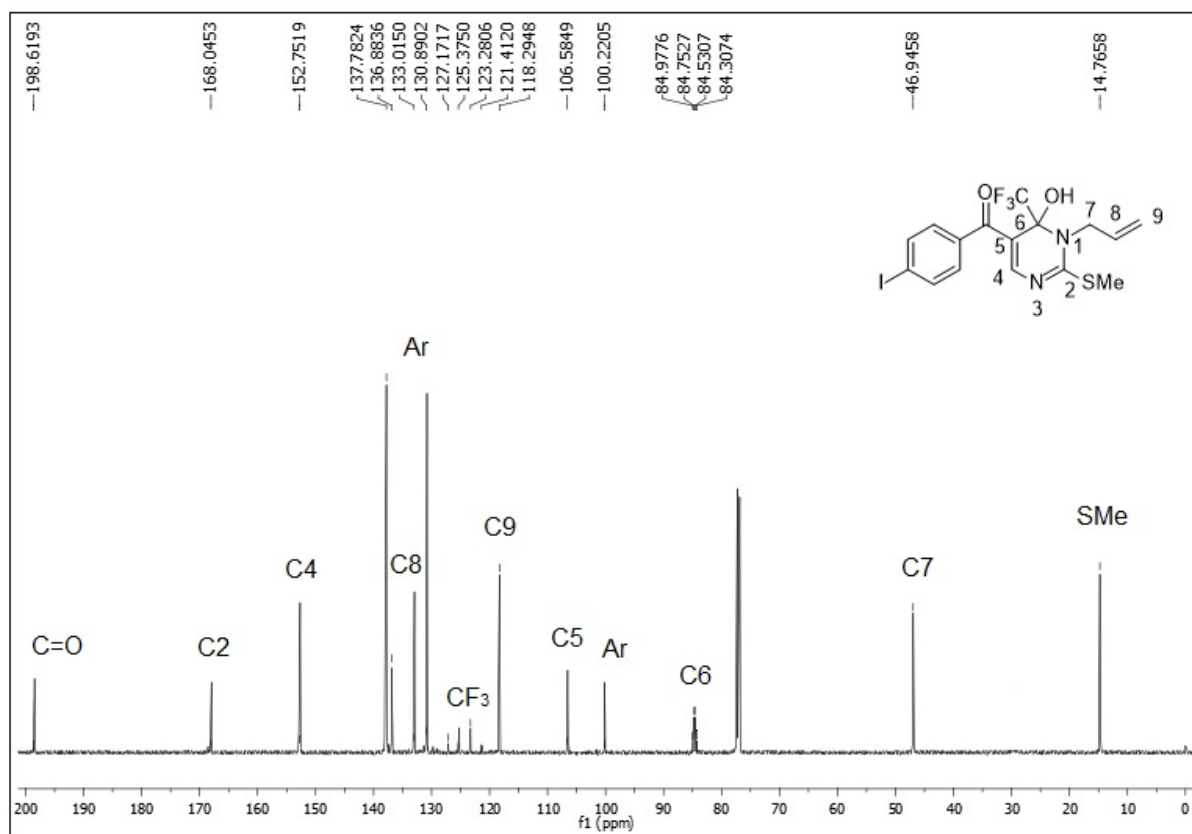
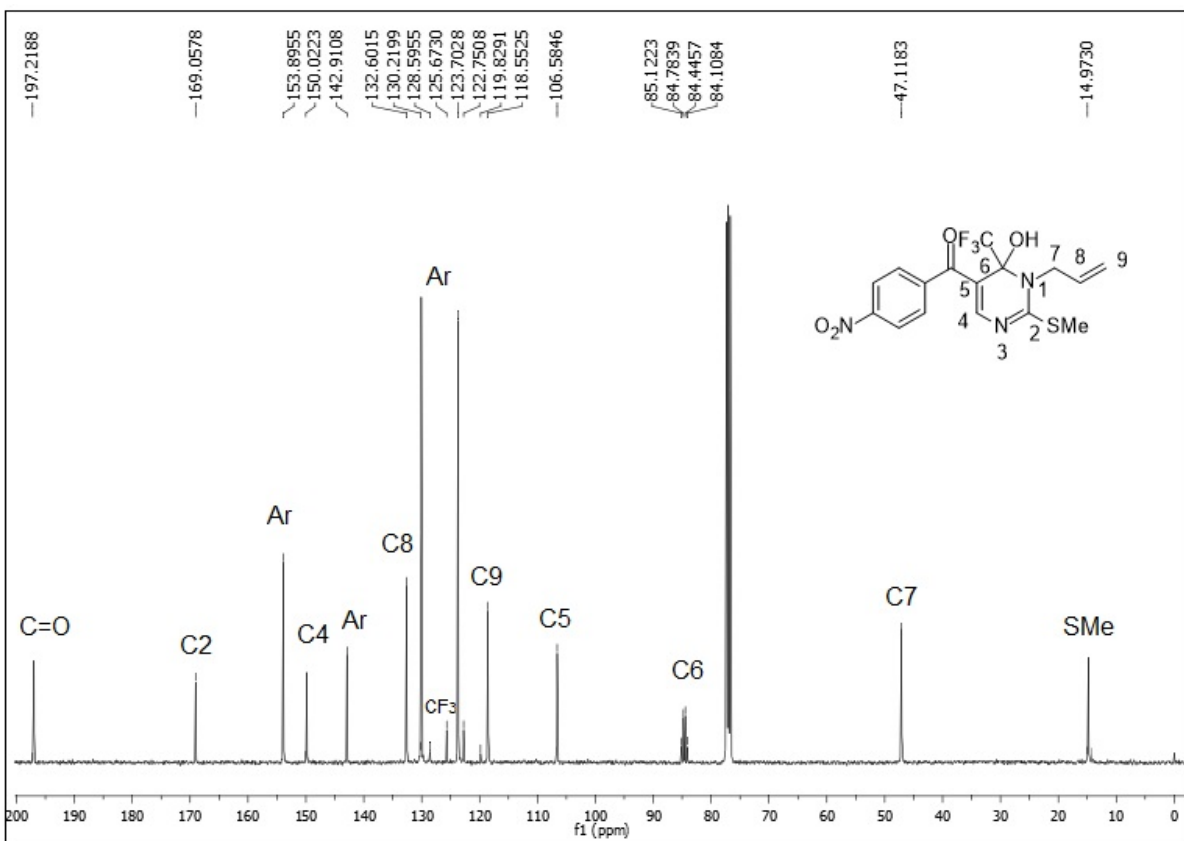
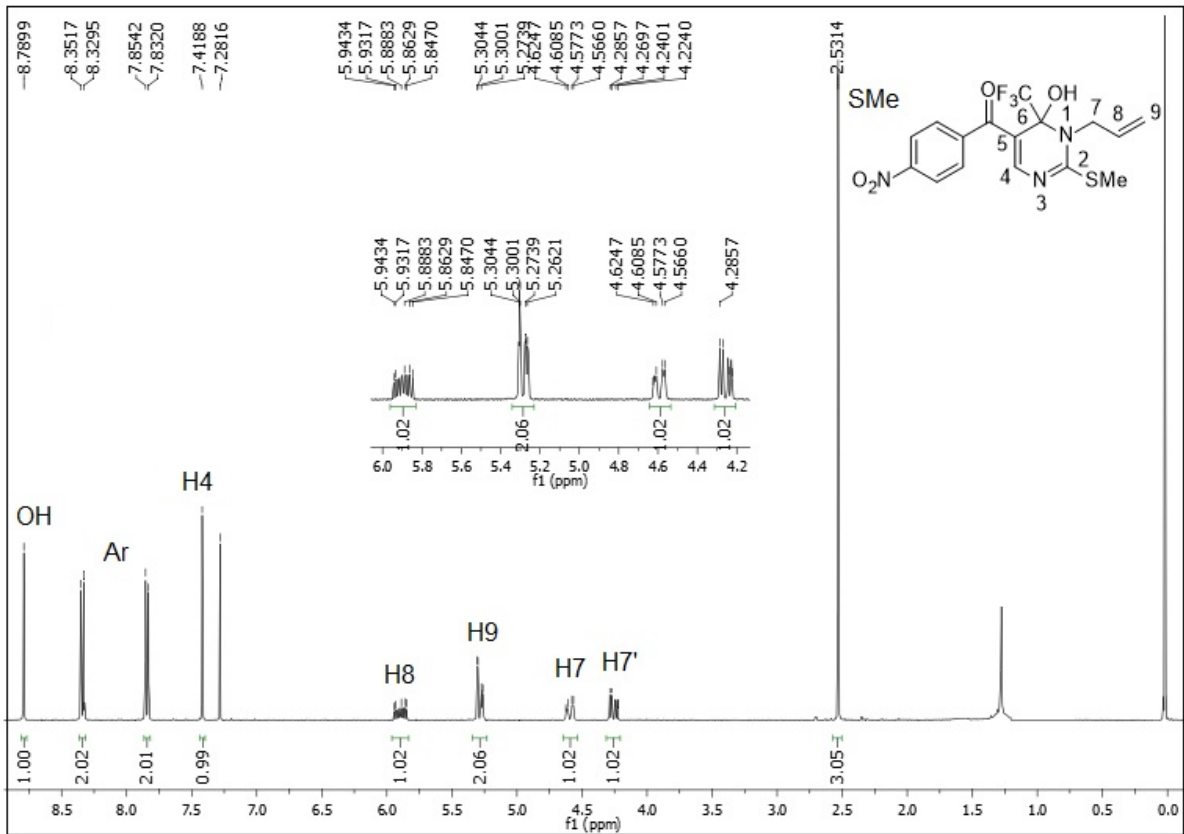


Figura 107: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8g** a 100 MHz em CDCl_3 .



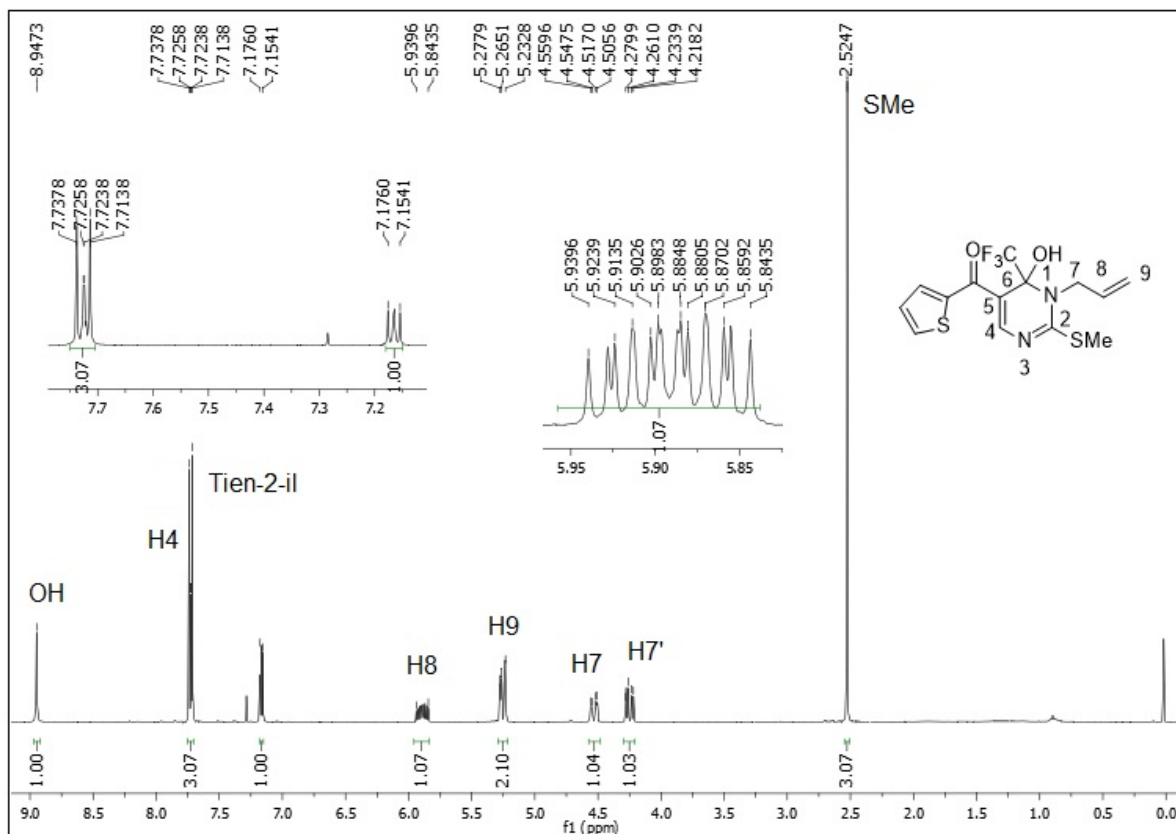


Figura 110: Espectro de RMN ^1H do composto **8i** a 400 MHz em CDCl_3 .

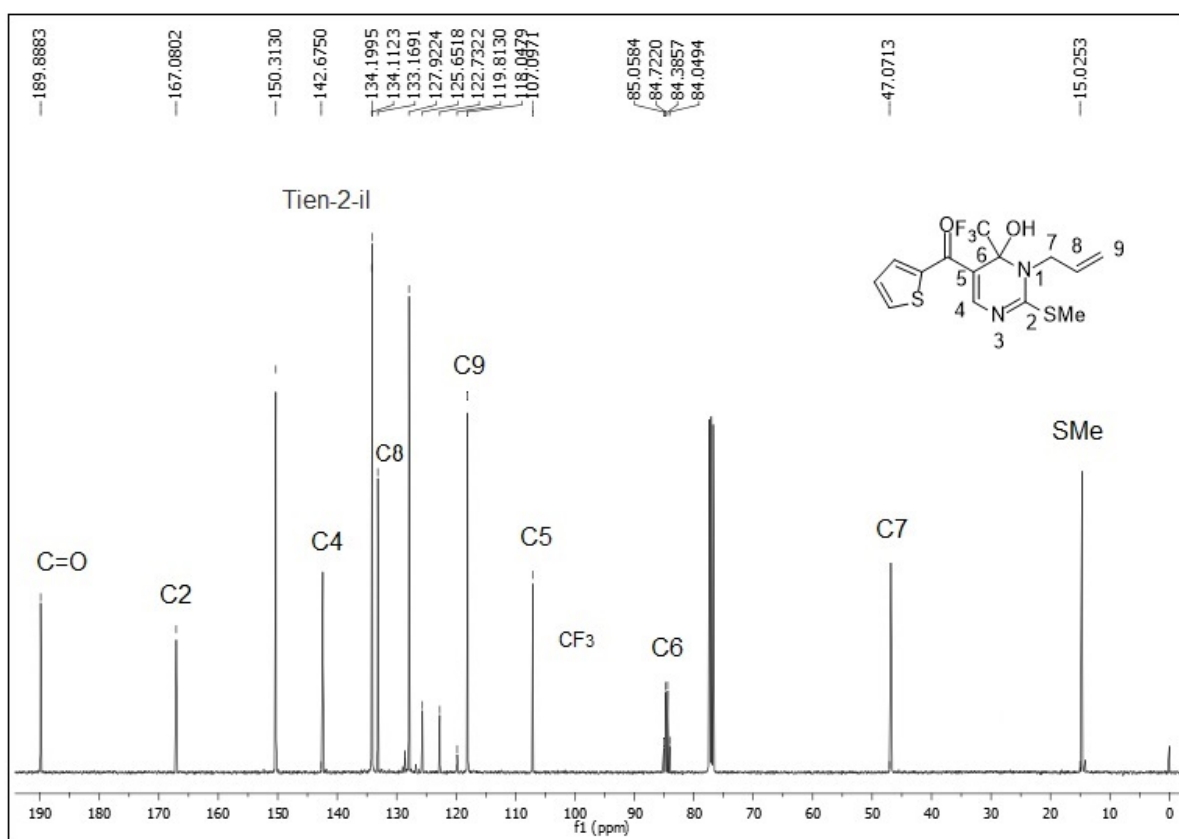


Figura 111: Espectro de RMN ^{13}C do composto **8i** a 100 MHz em CDCl_3 .

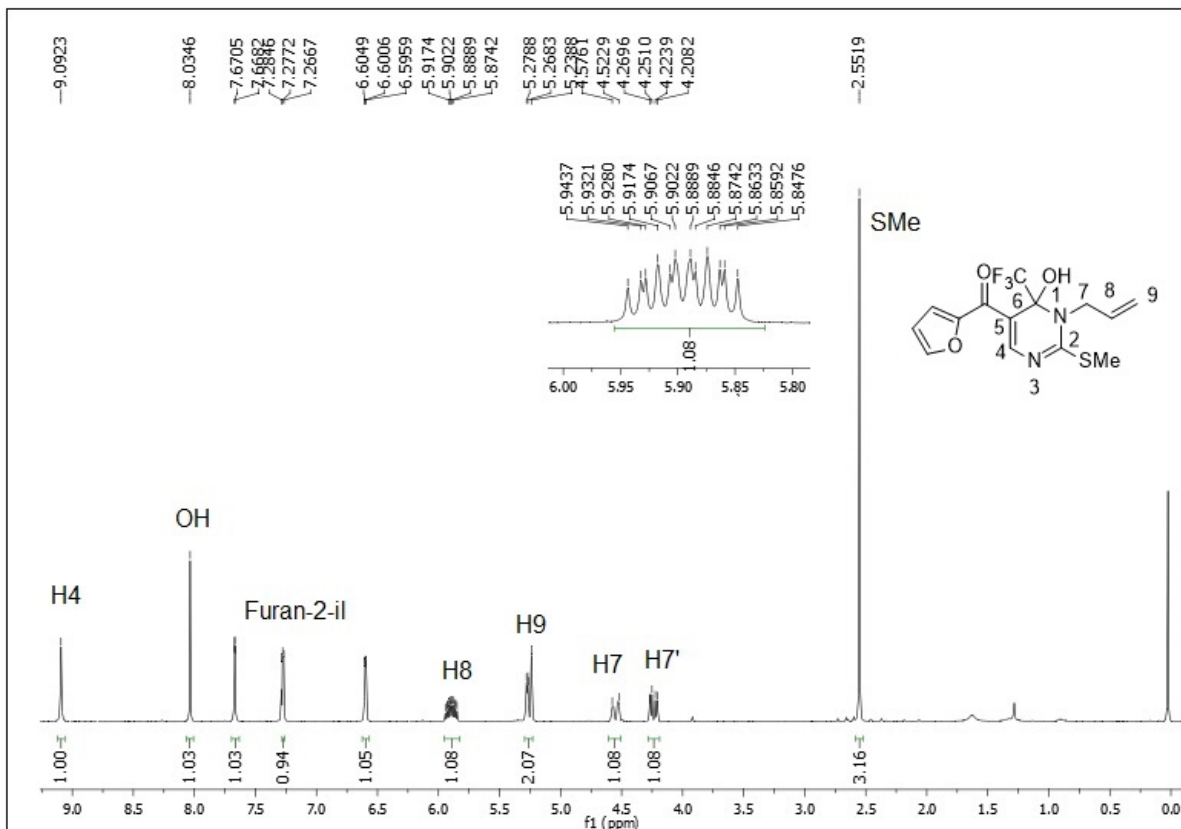


Figura 112: Espectro de RMN ¹H do composto **8j** a 400 MHz em CDCl₃.

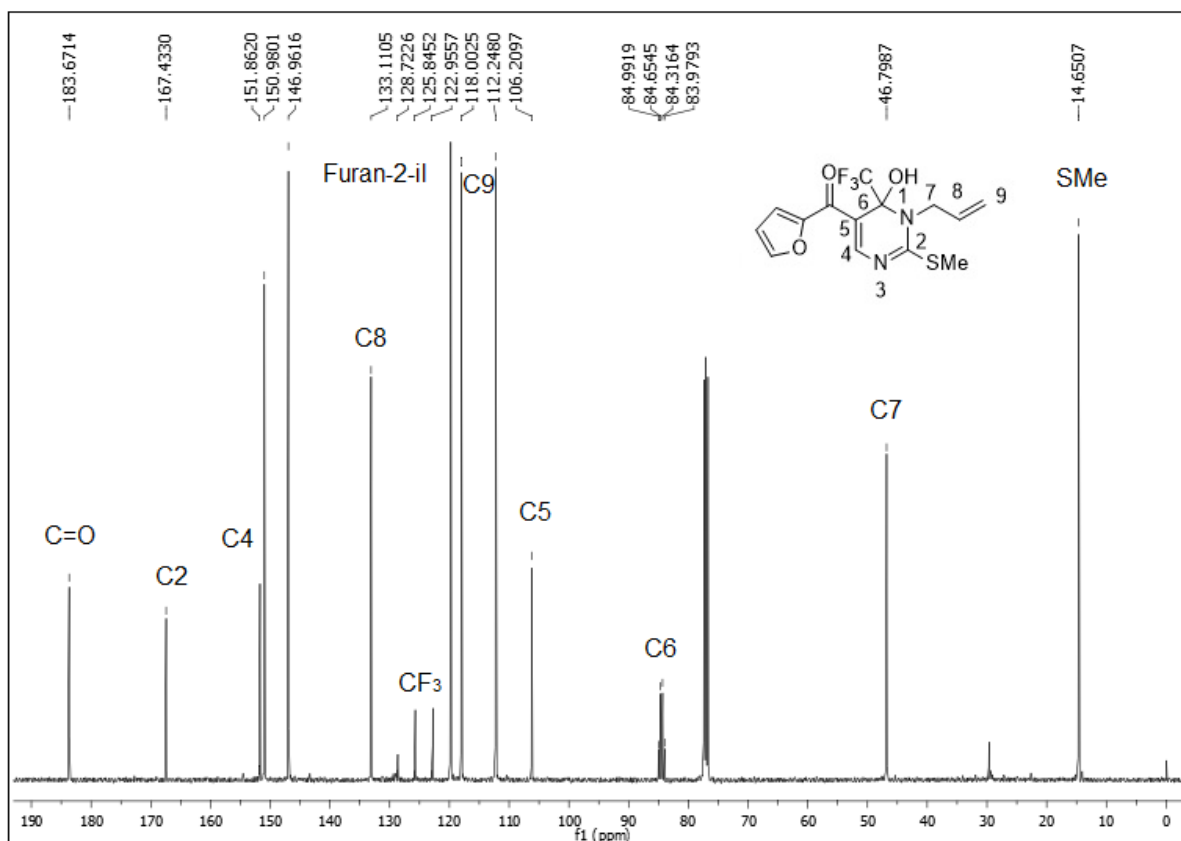


Figura 113: Espectro de RMN ¹³C do composto **8j** a 100 MHz em CDCl₃.

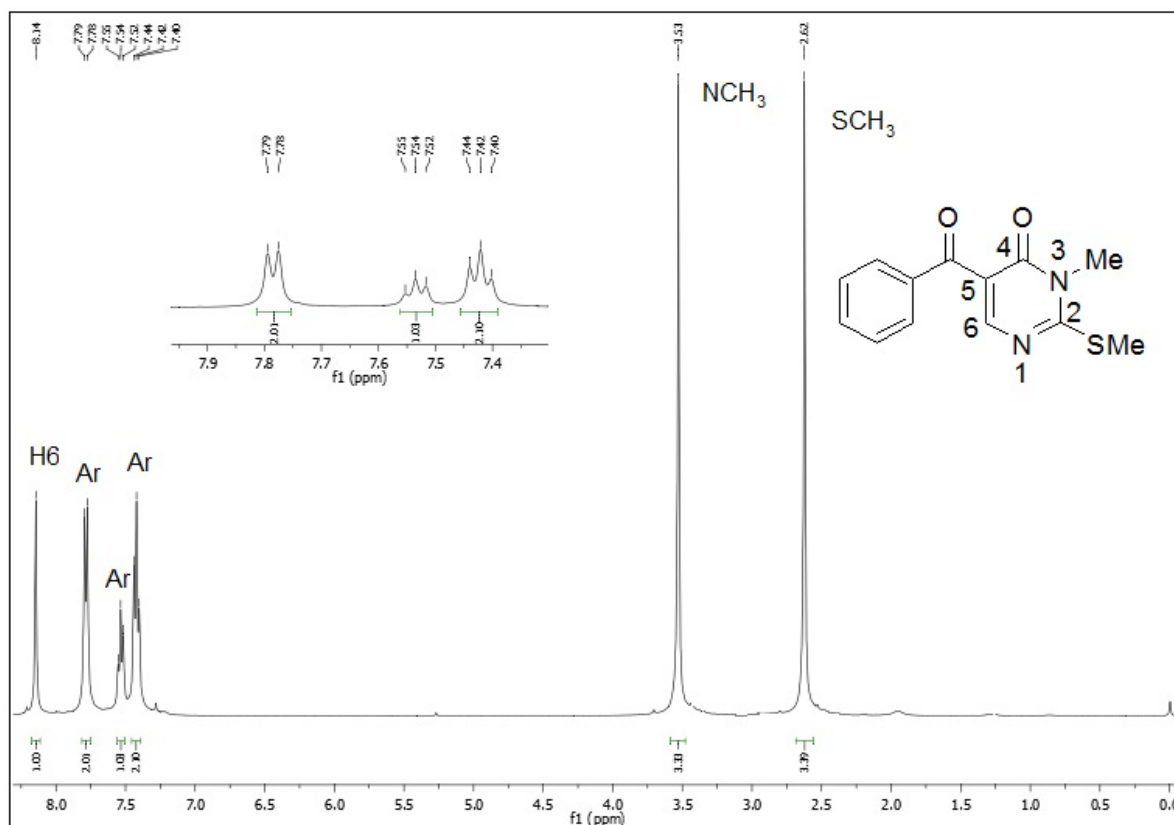


Figura 114: Espectro de RMN ^1H do composto **9a** a 400 MHz em CDCl_3 .

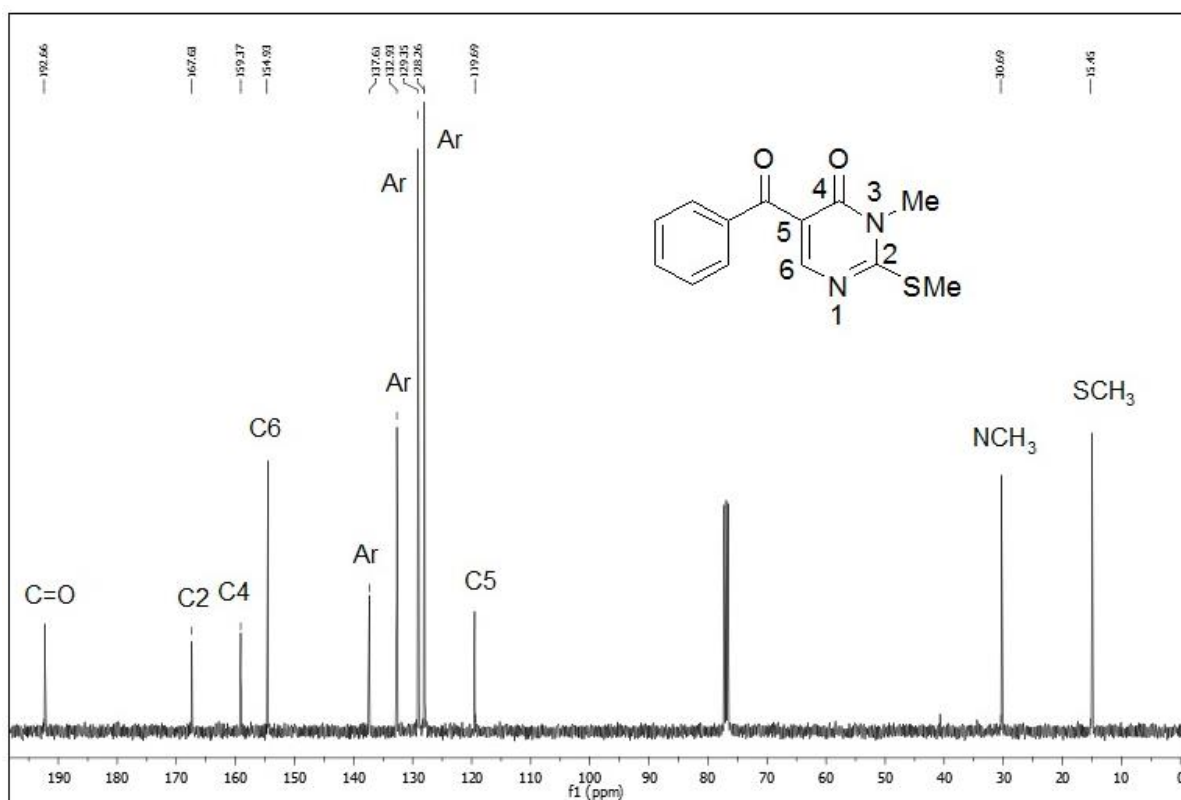


Figura 115: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** a 100 MHz em CDCl_3 .

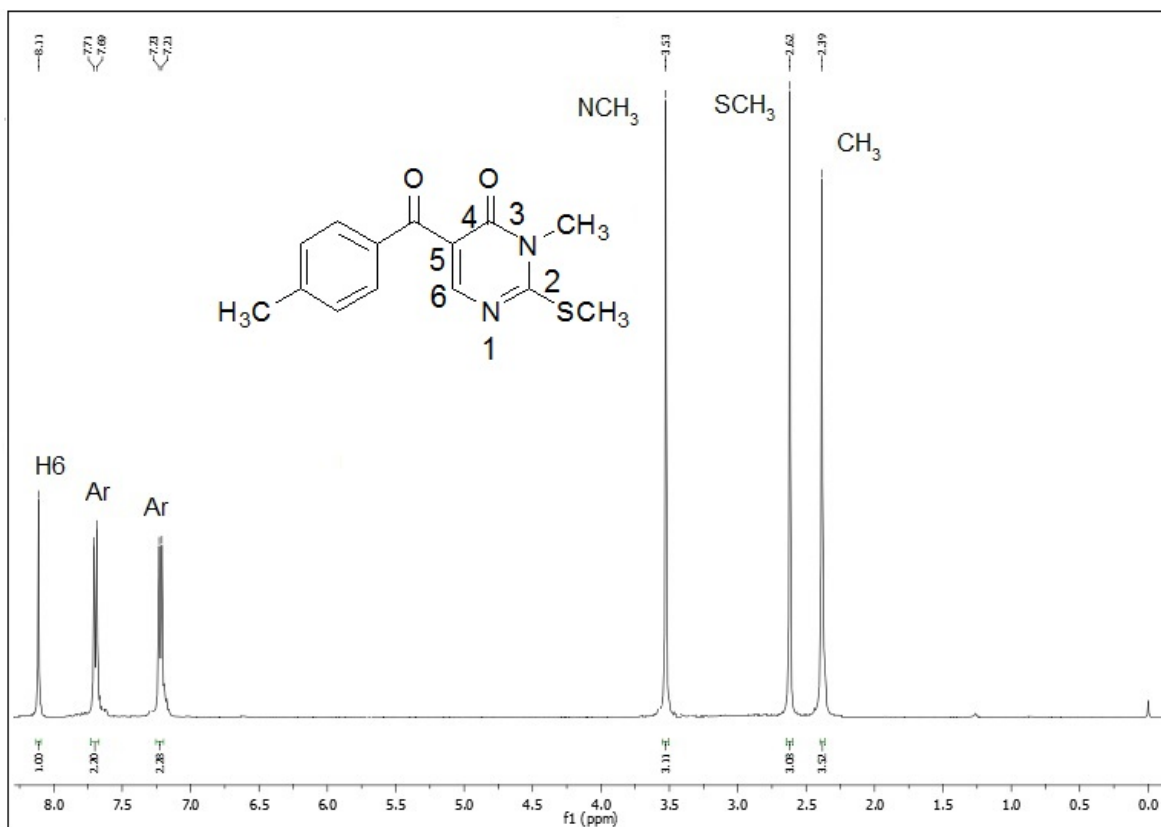


Figura 116: Espectro de RMN ¹H do composto **9b** a 400 MHz em CDCl₃.

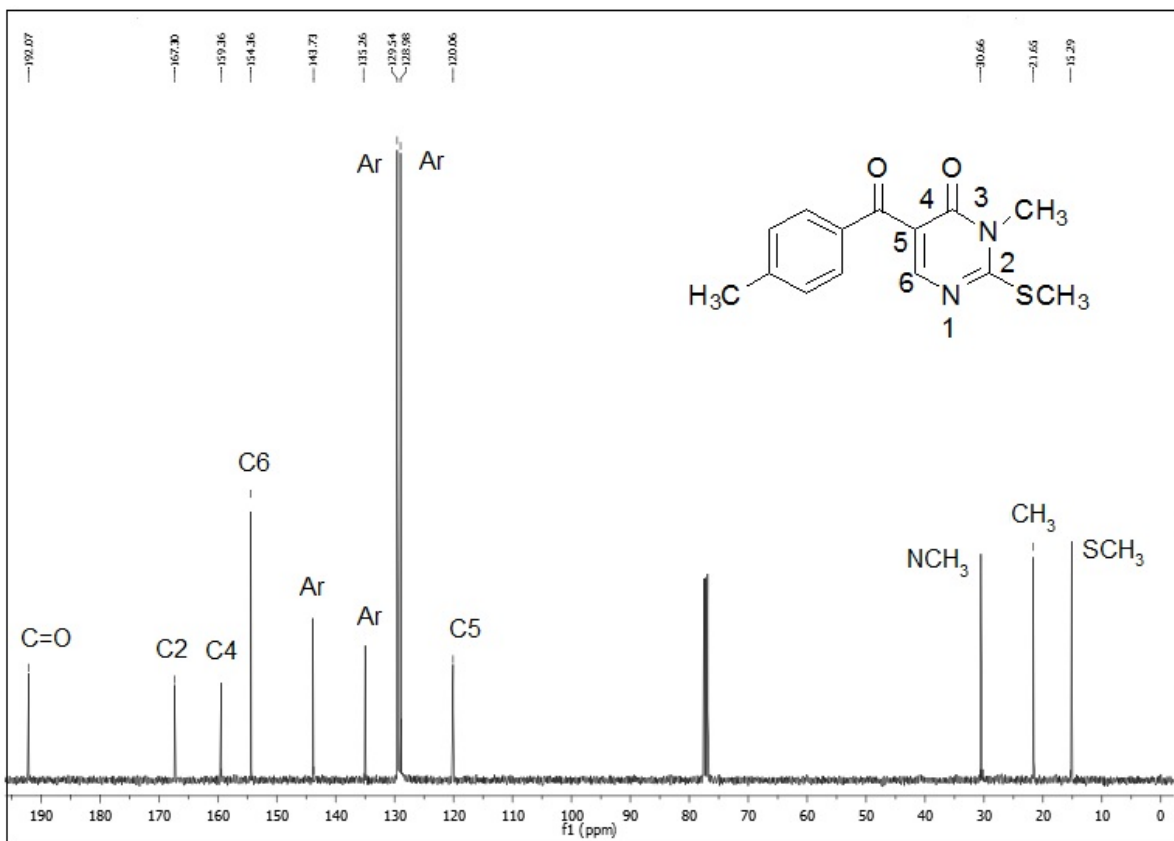


Figura 117: Espectro de RMN ¹³C do composto **9b** a 100 MHz em CDCl₃.

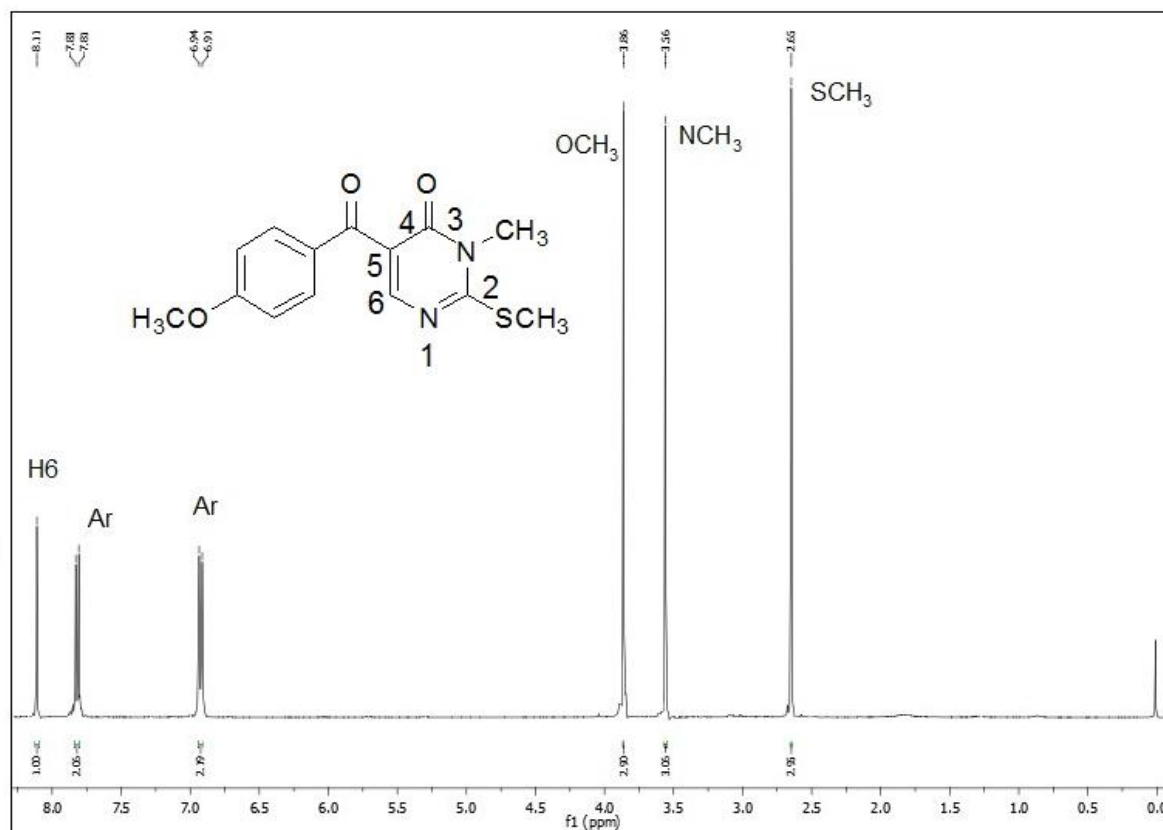


Figura 118: Espectro de RMN ¹H do composto **9c** a 400 MHz em CDCl₃.

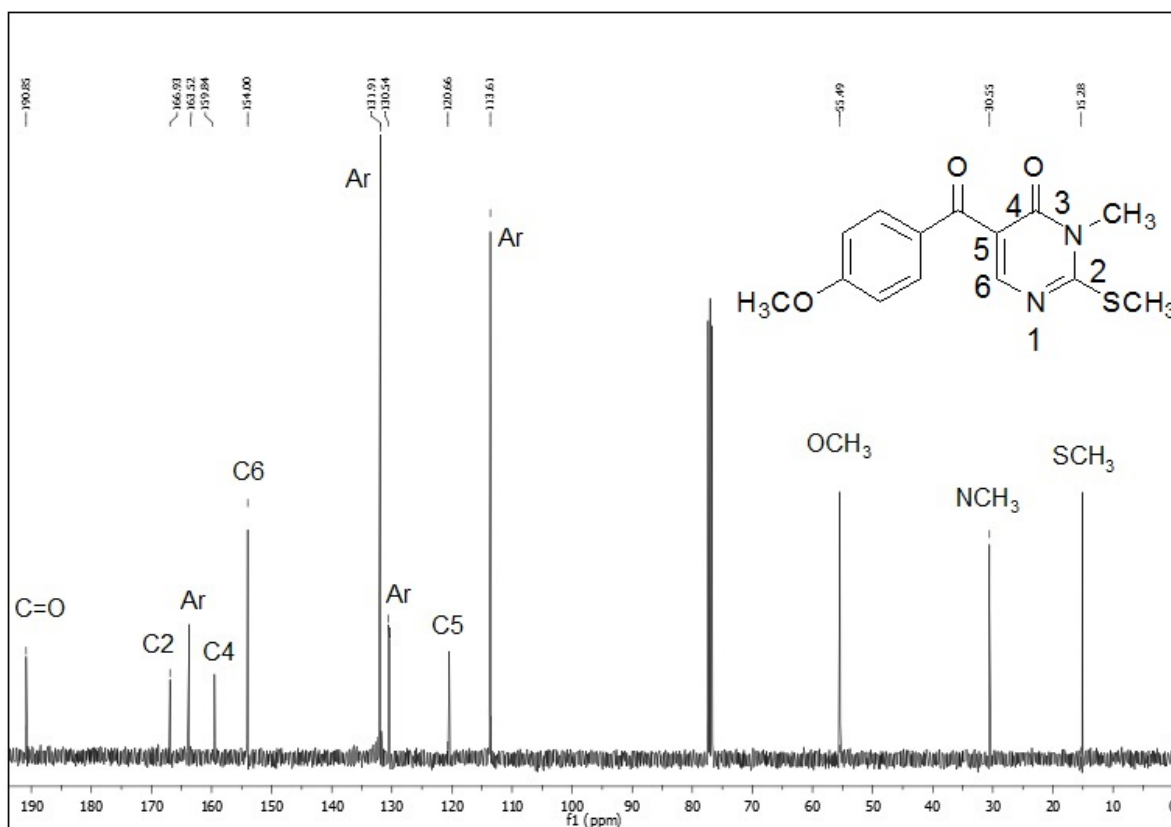


Figura 119: Espectro de RMN ¹³C do composto **9c** a 100 MHz em CDCl₃.

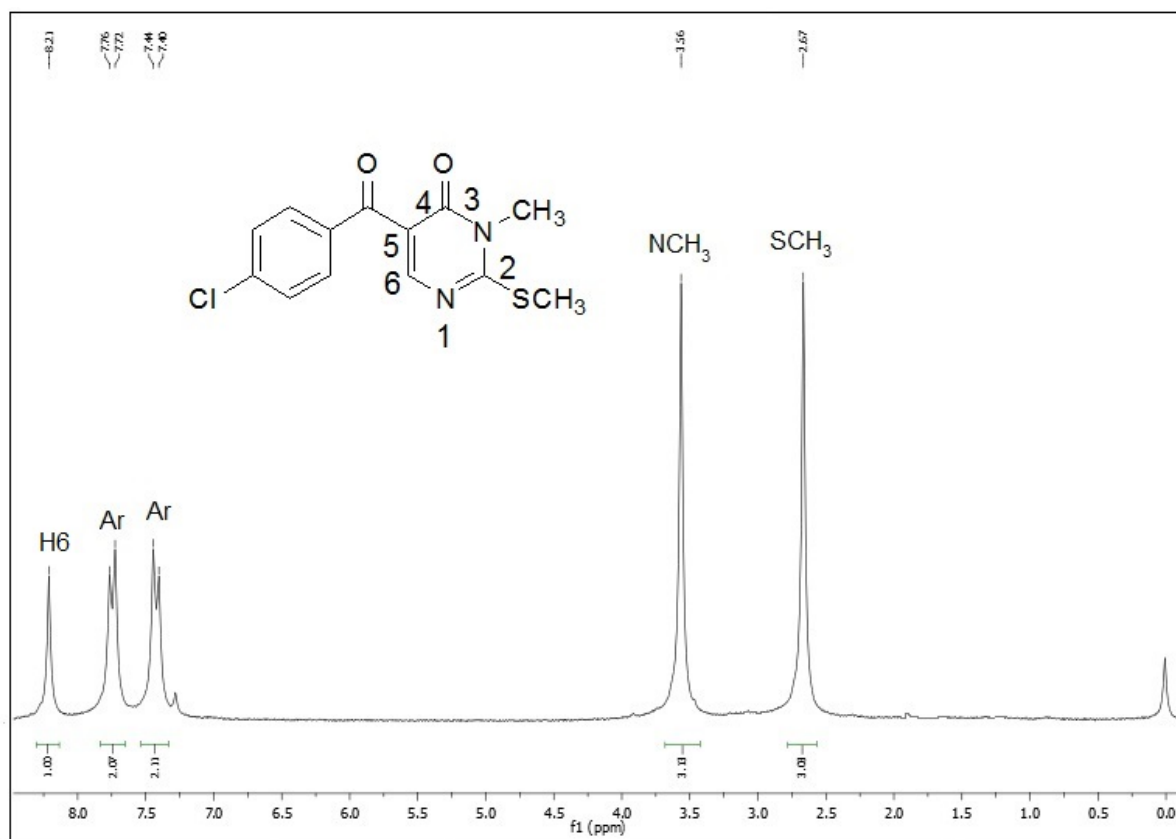


Figura 120: Espectro de RMN ¹H do composto **9d** a 400 MHz em CDCl₃.

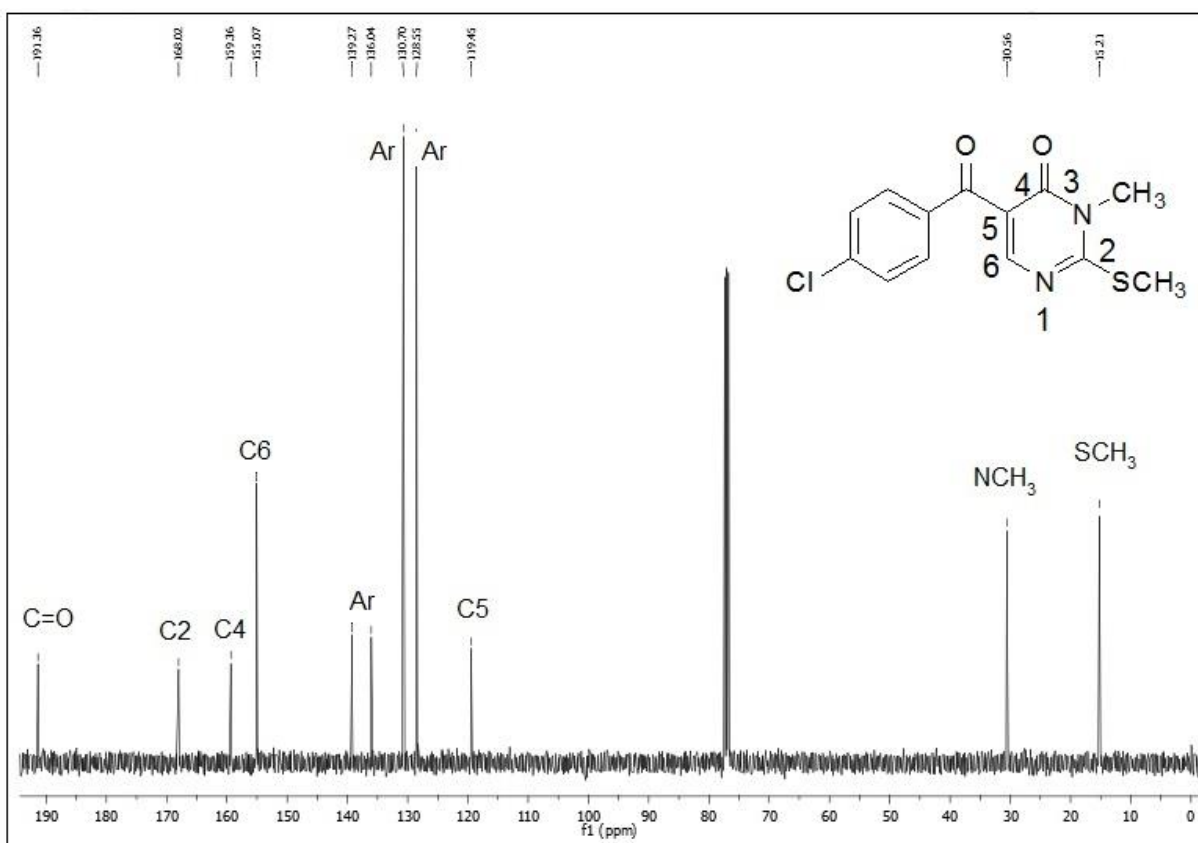


Figura 121: Espectro de RMN ¹³C do composto **9d** a 100 MHz em CDCl₃.

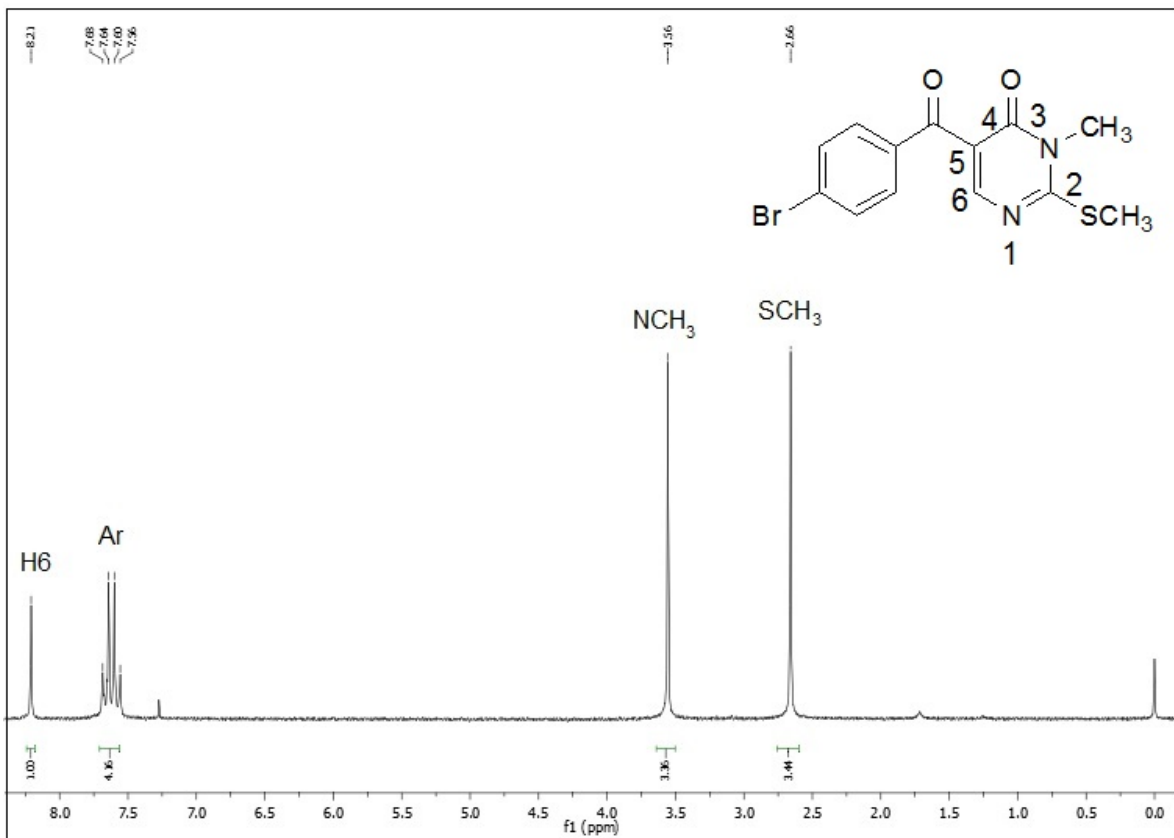


Figura 122: Espectro de RMN ¹H do composto **9e** a 400 MHz em CDCl₃.

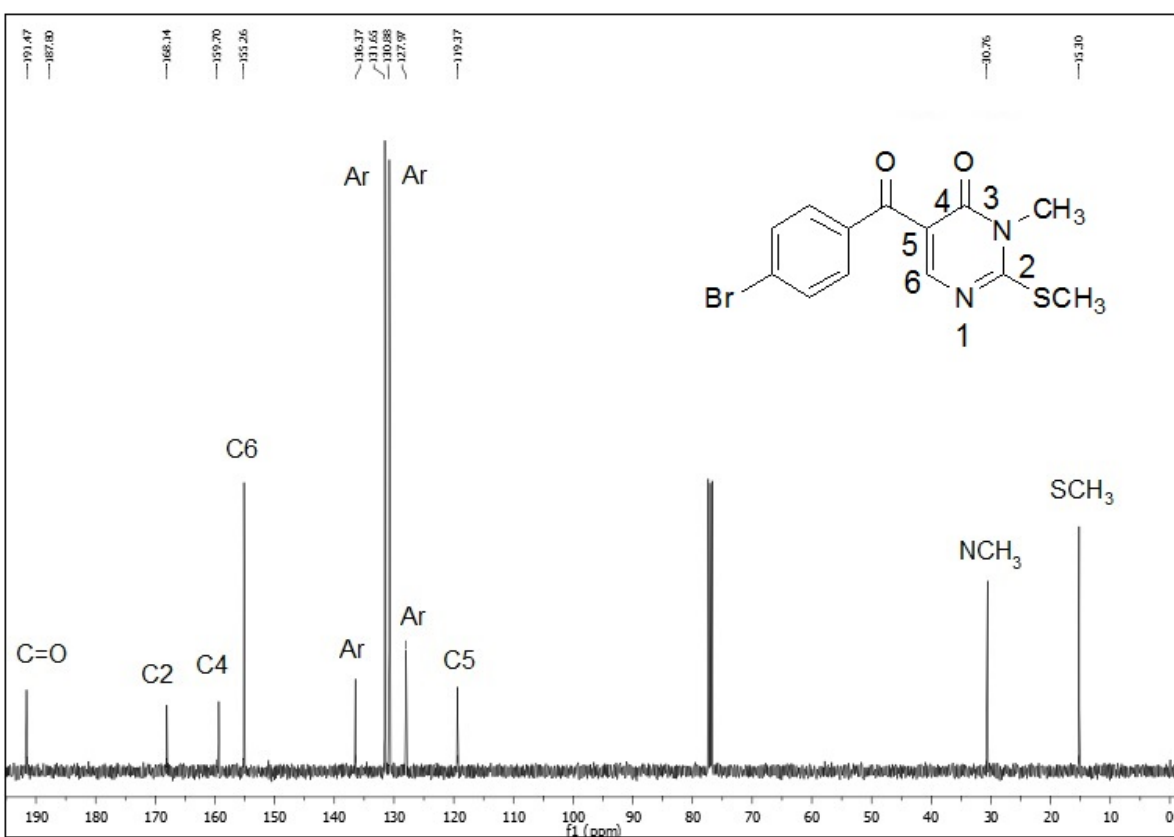


Figura 123: Espectro de RMN ¹³C do composto **9e** a 100 MHz em CDCl₃.

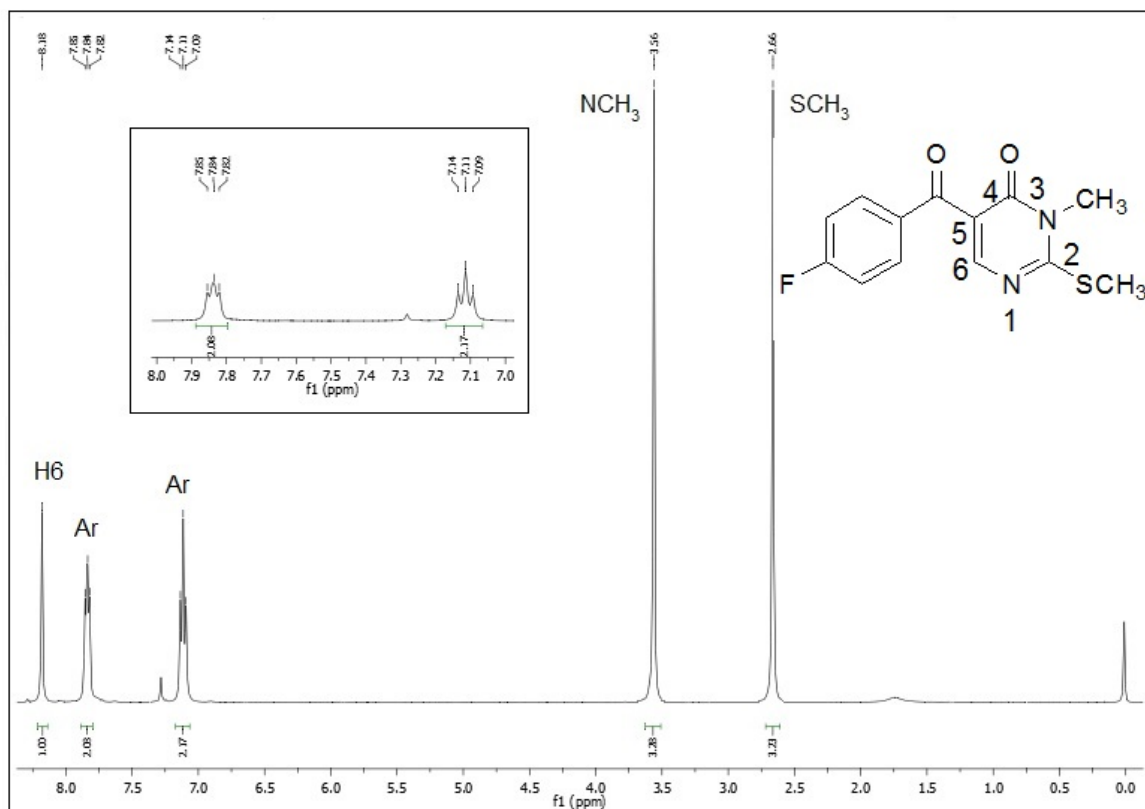


Figura 124: Espectro de RMN ¹H do composto **9f** a 400 MHz em CDCl₃.

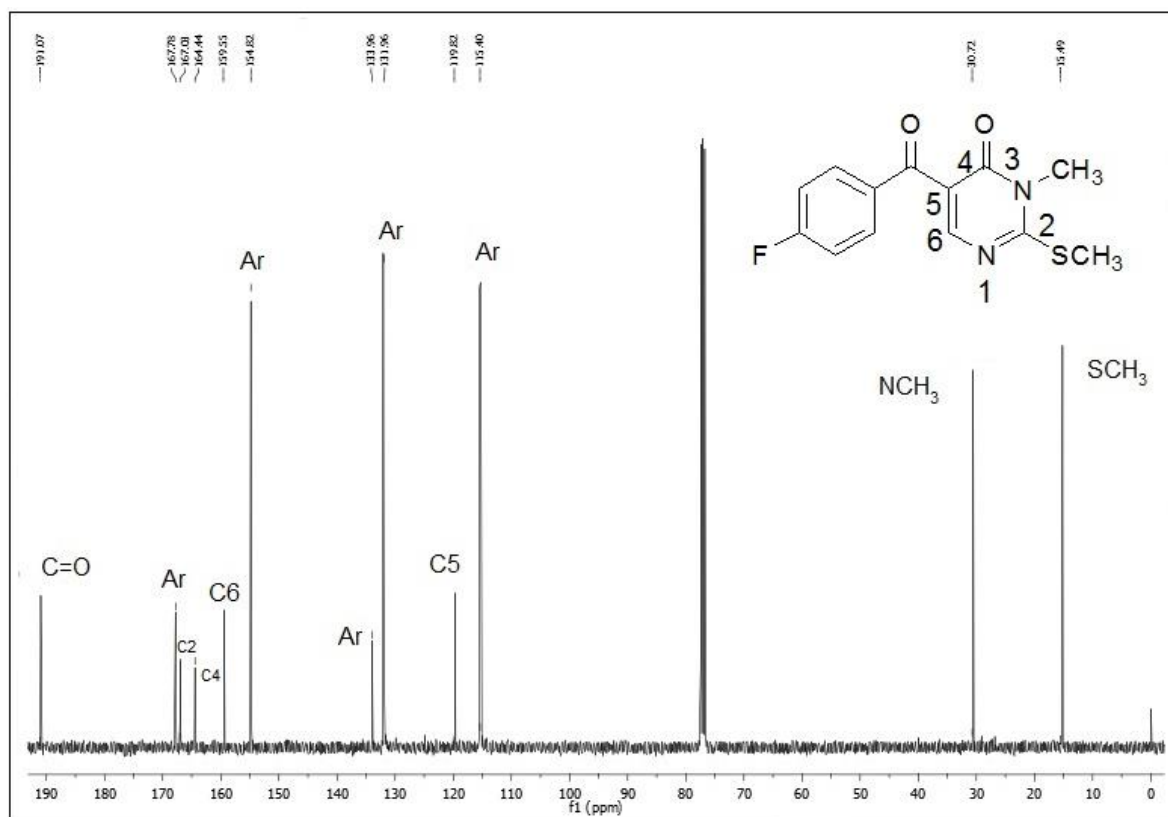


Figura 125: Espectro de RMN ¹³C do composto **9f** a 100 MHz em CDCl₃.

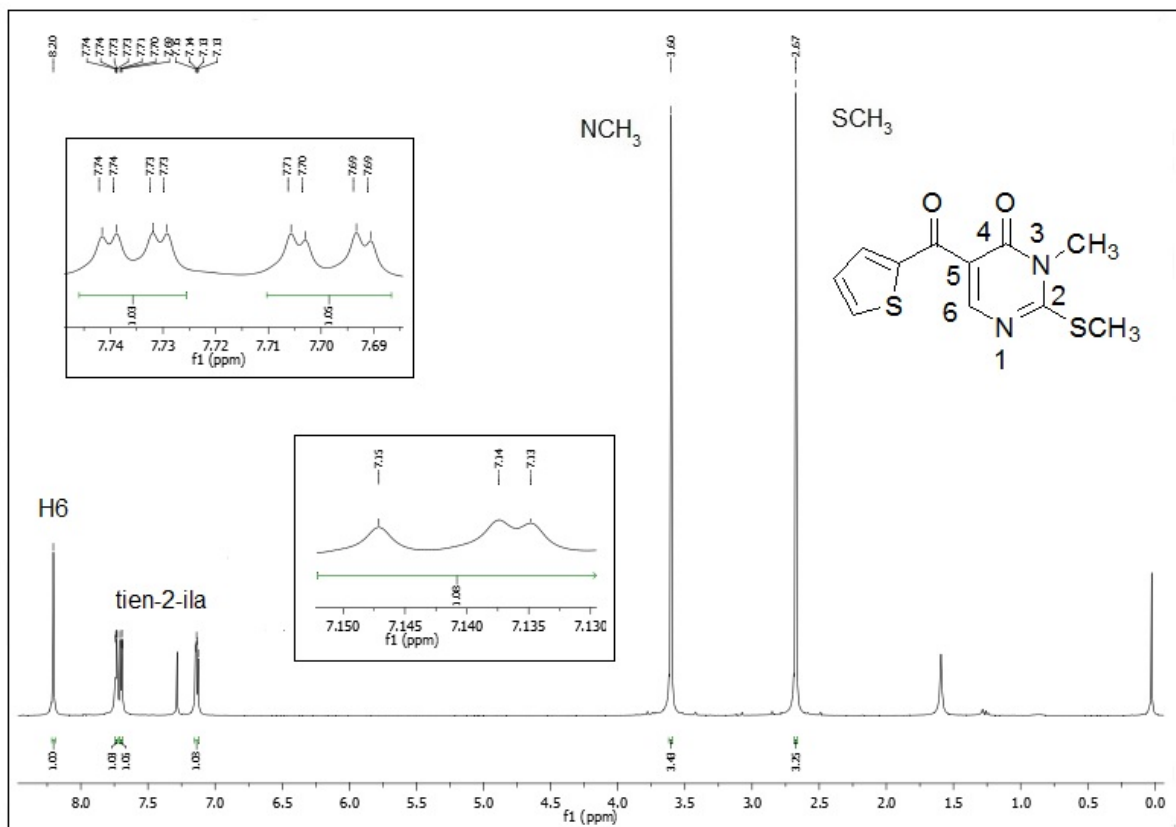


Figura 126: Espectro de RMN ^1H do composto **9g** a 400 MHz em CDCl_3 .

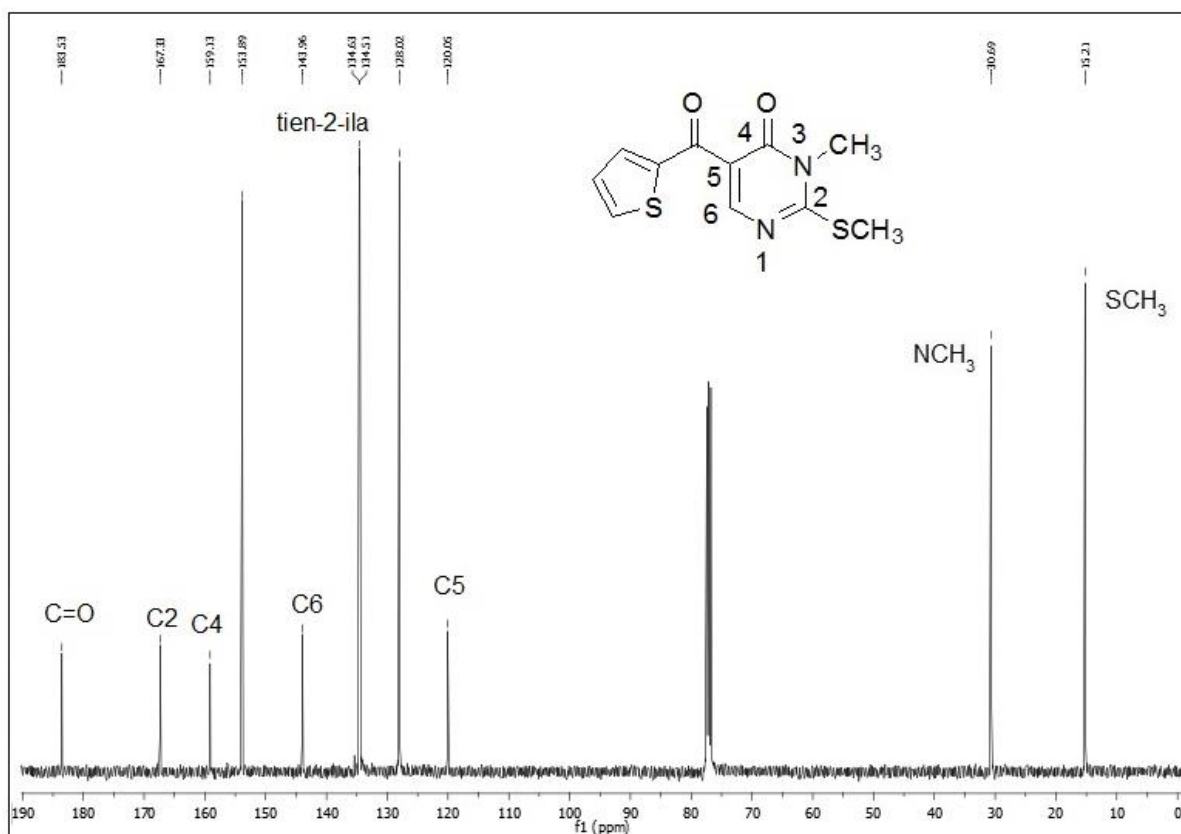


Figura 127: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** a 100 MHz em CDCl_3 .

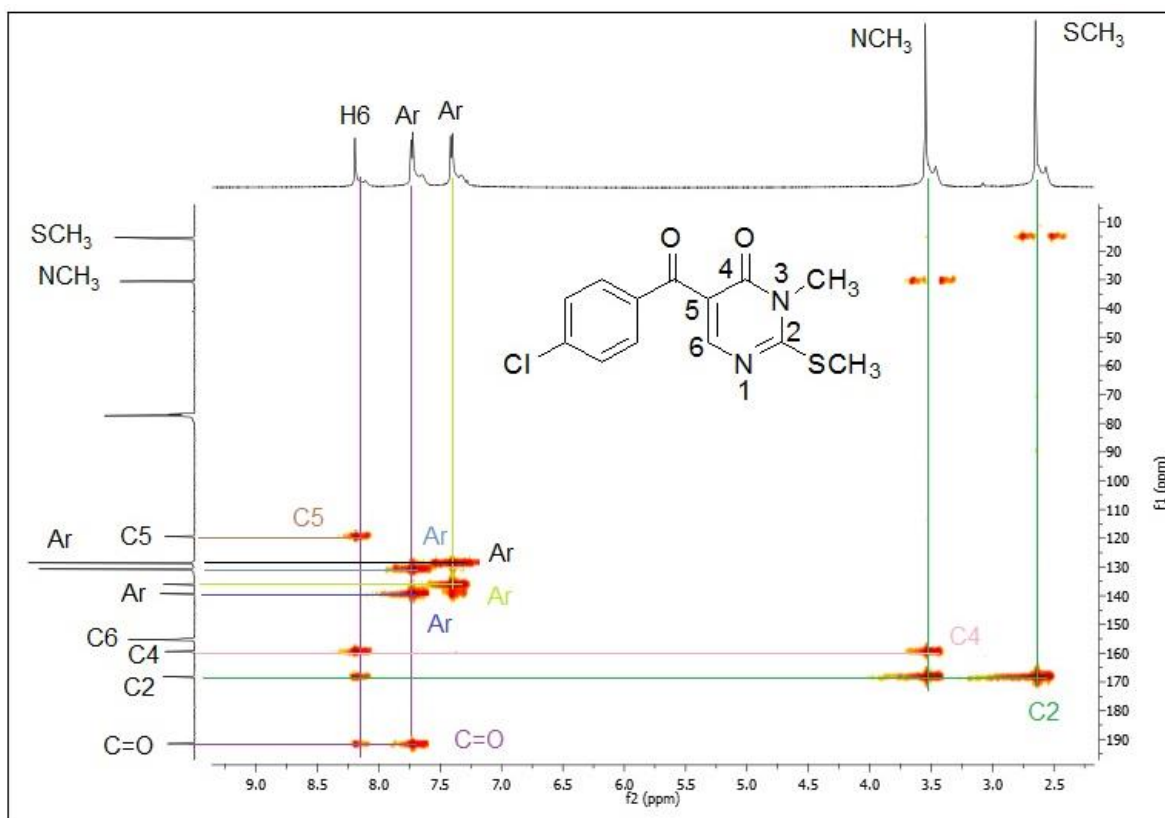


Figura 128: Espectro de HMBC para o composto **9d**, em CDCl₃ a 151 MHz.

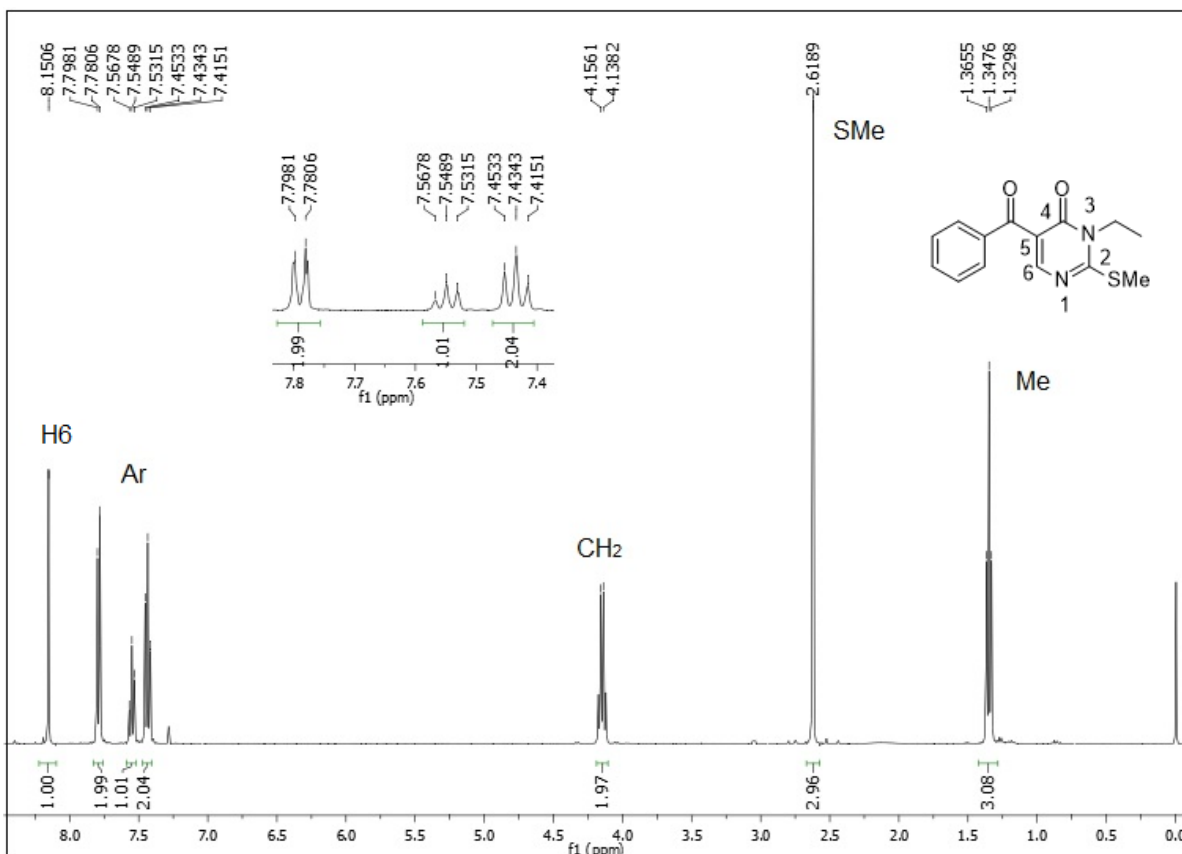


Figura 129: Espectro de RMN ¹H do composto 10a a 400 MHz em CDCl₃.

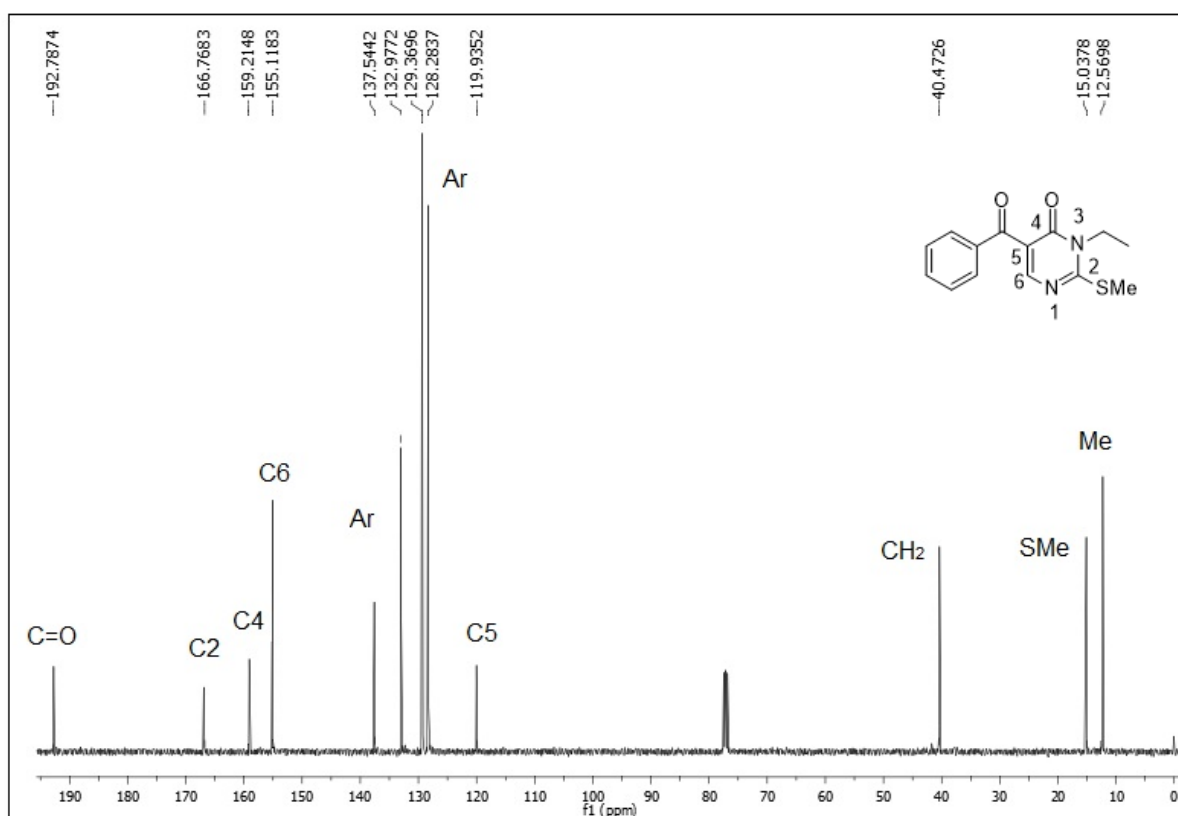
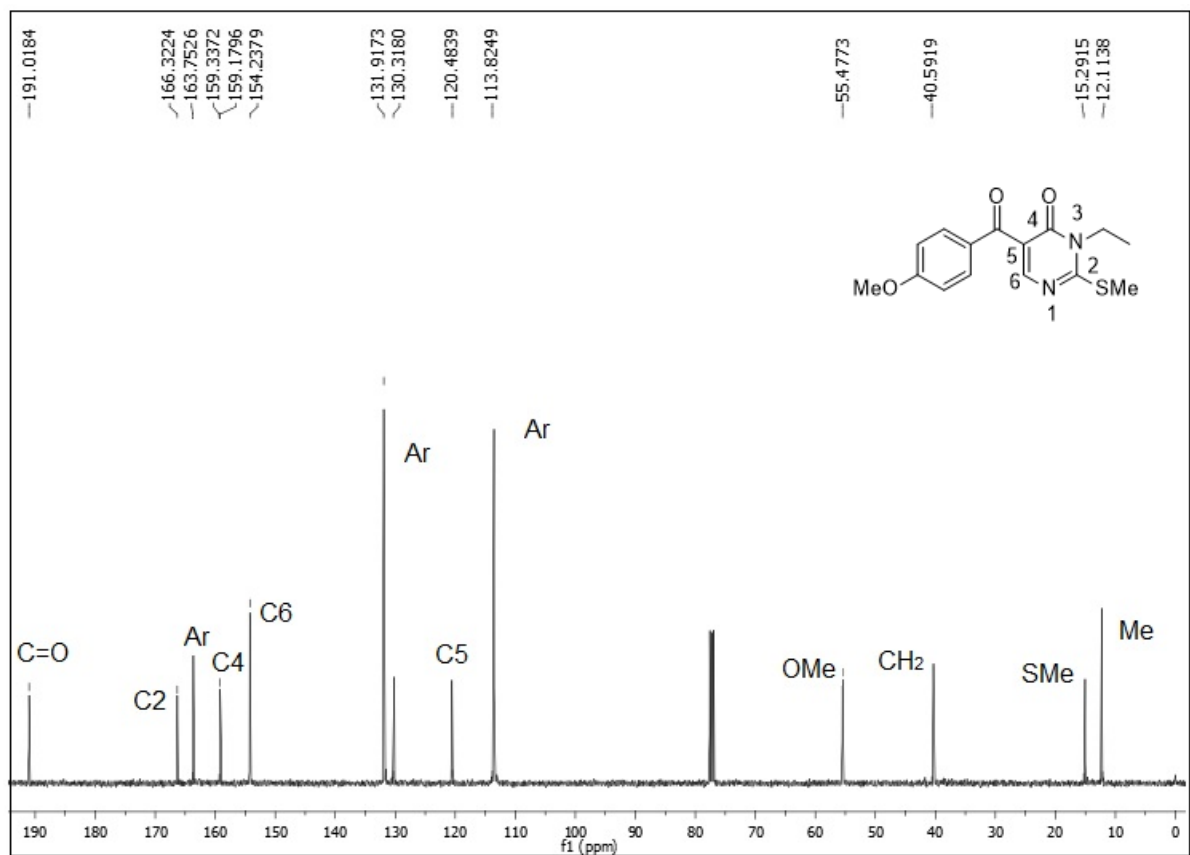
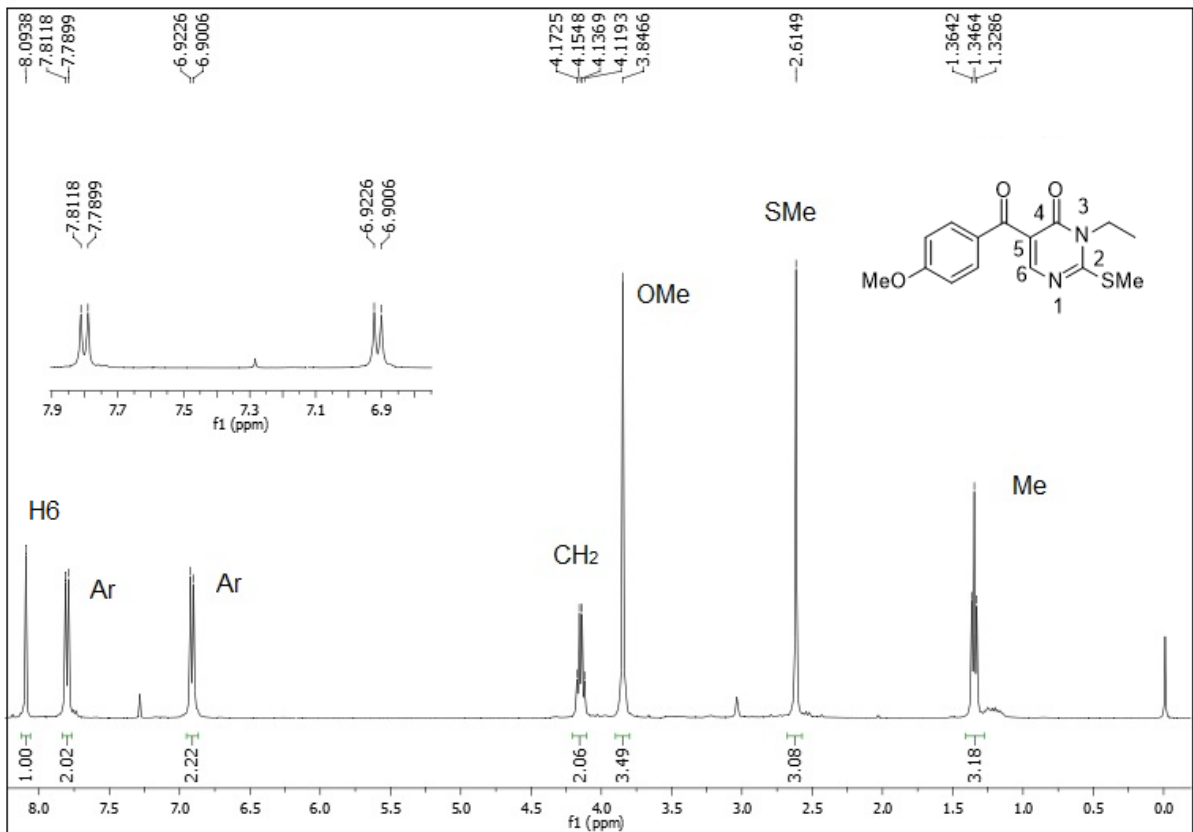


Figura 130: Espectro de RMN ¹³C do composto 10a a 100 MHz em CDCl₃.



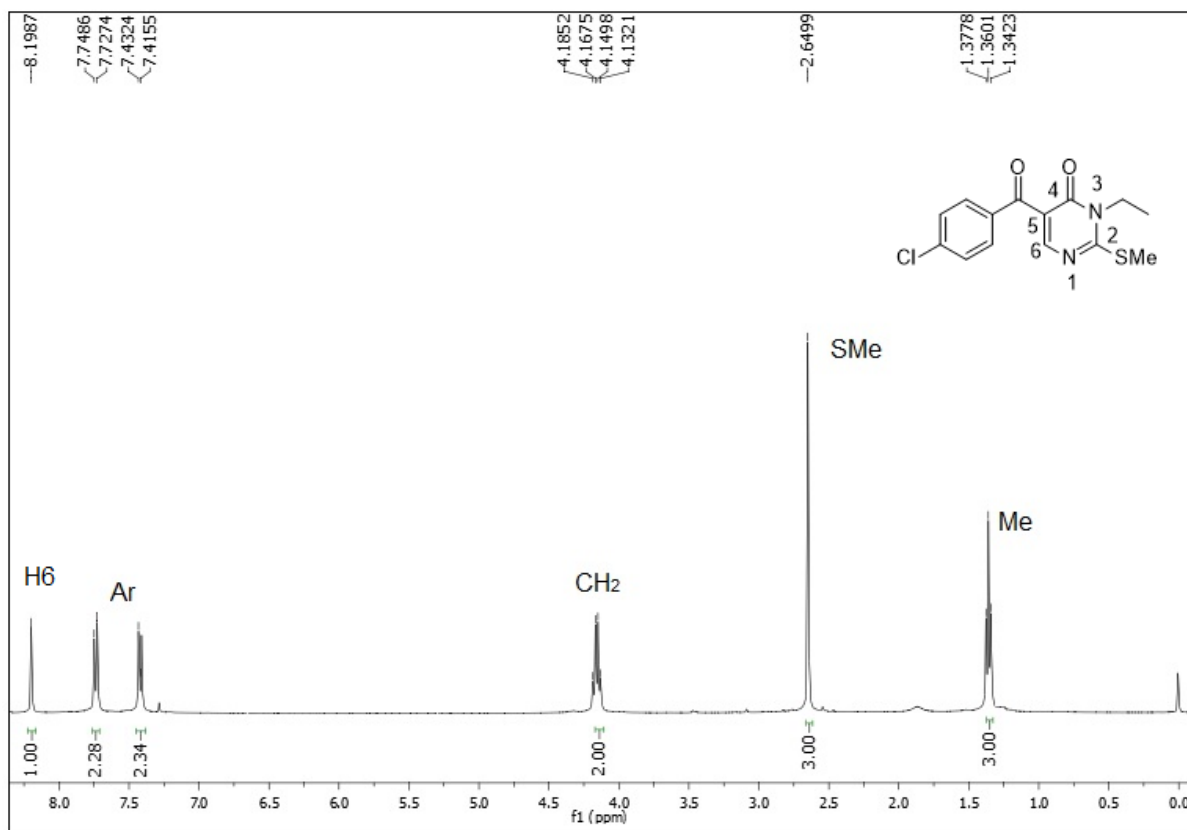


Figura 133: Espectro de RMN ¹H do composto **10d** a 400 MHz em CDCl₃.

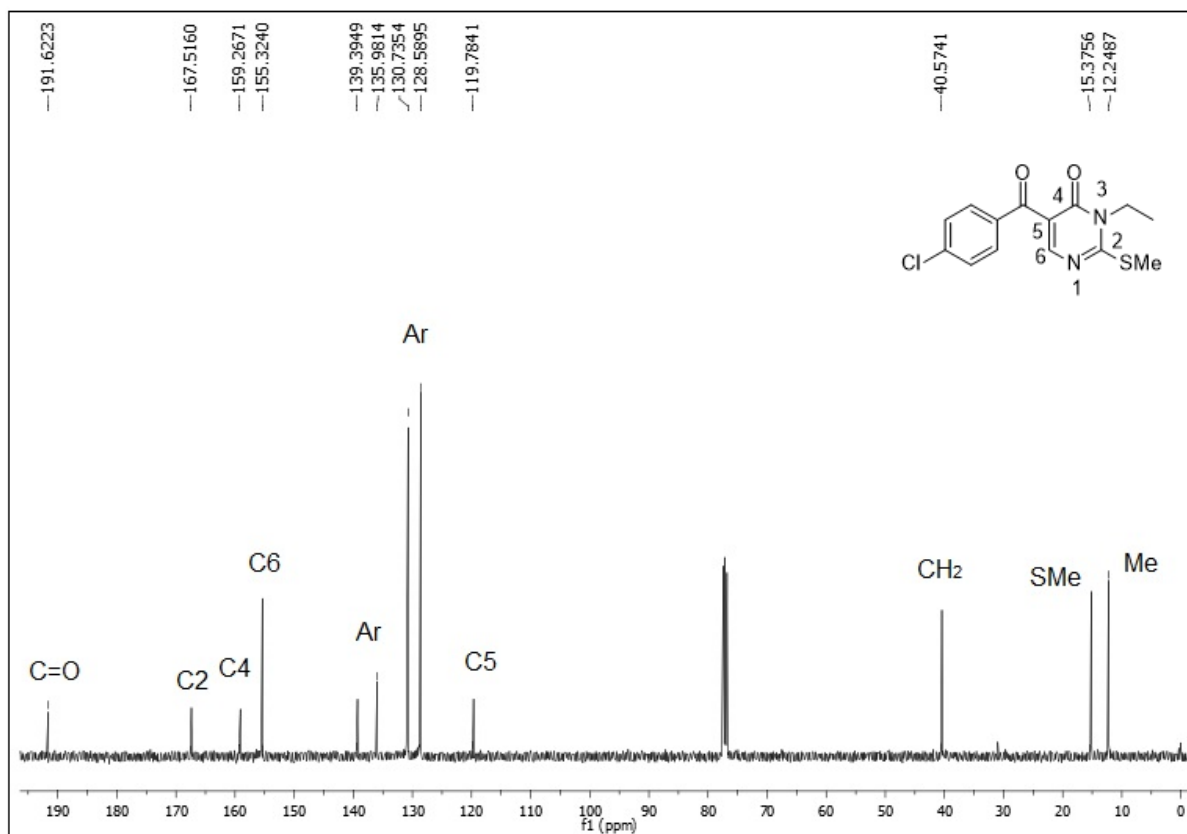


Figura 134: Espectro de RMN ¹³C do composto **10d** a 100 MHz em CDCl₃.

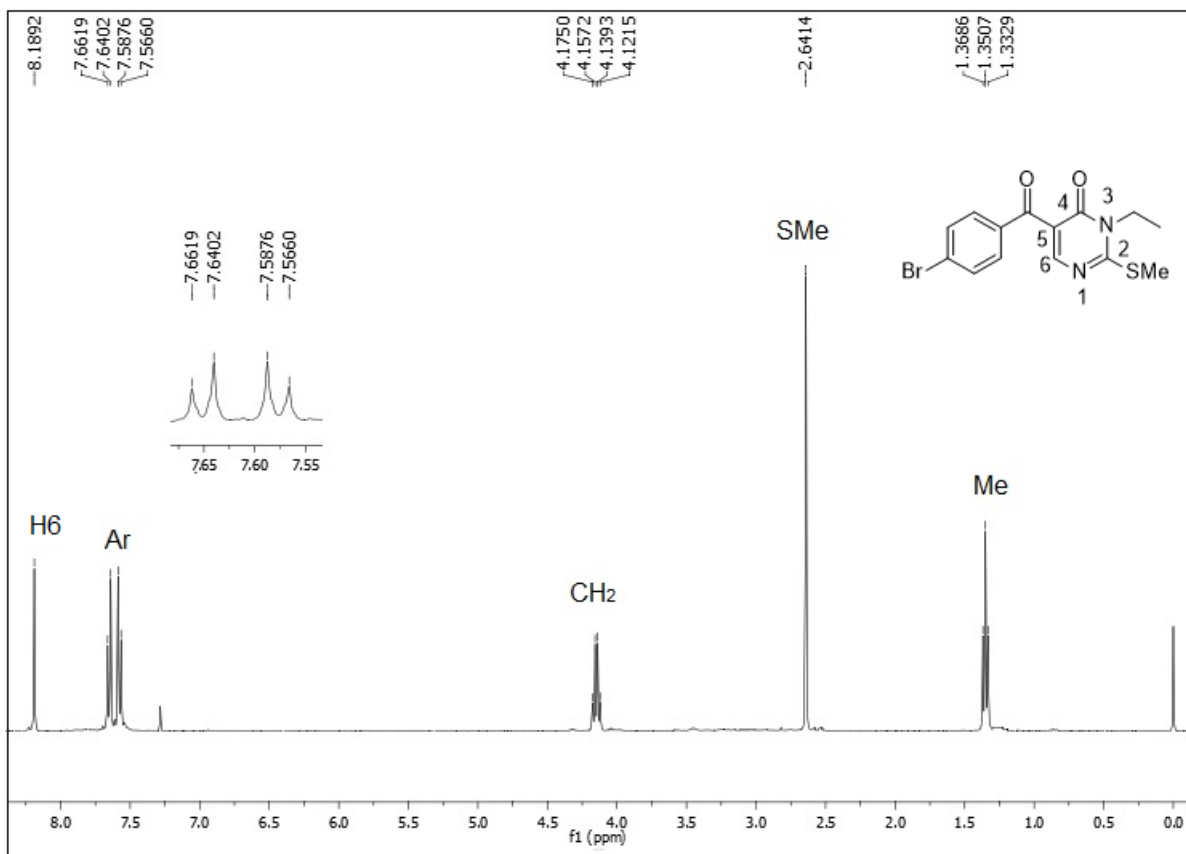


Figura 135: Espectro de RMN ¹H do composto **10e** a 400 MHz em CDCl₃.

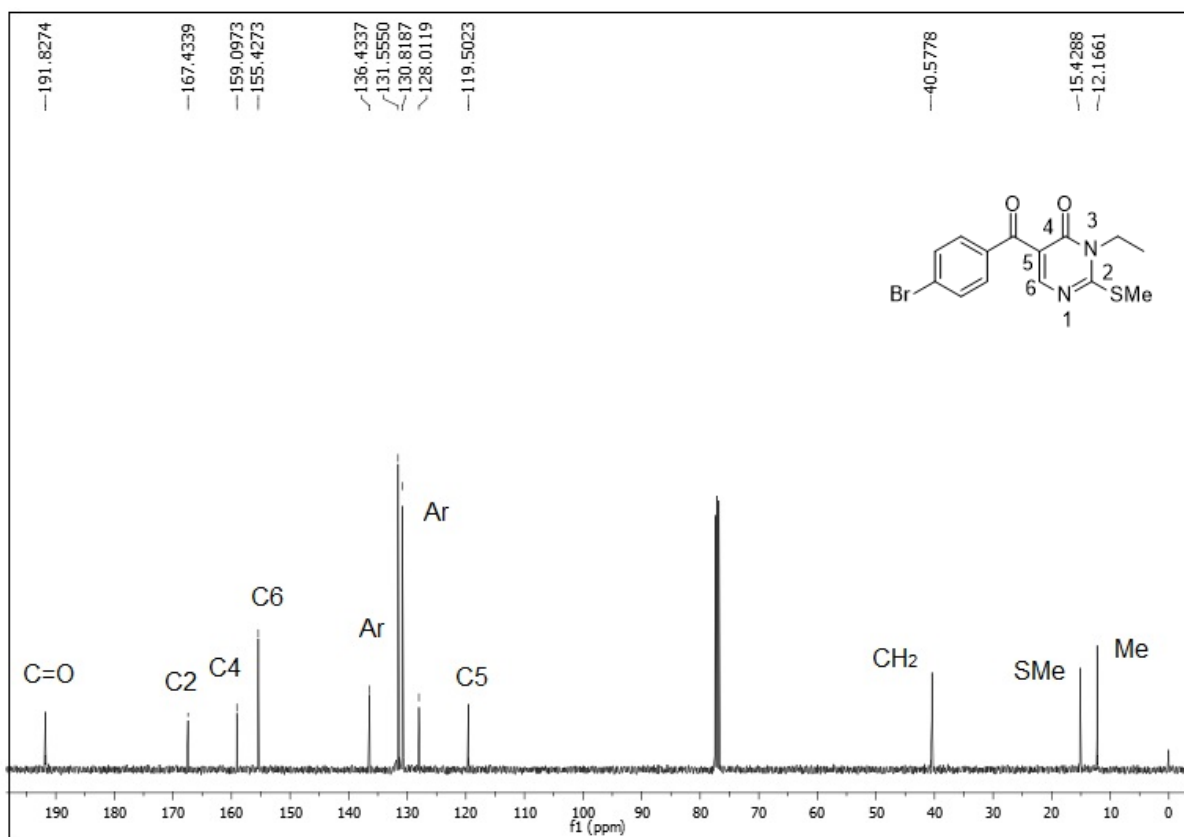


Figura 136: Espectro de RMN ¹³C do composto **10e** a 100 MHz em CDCl₃.

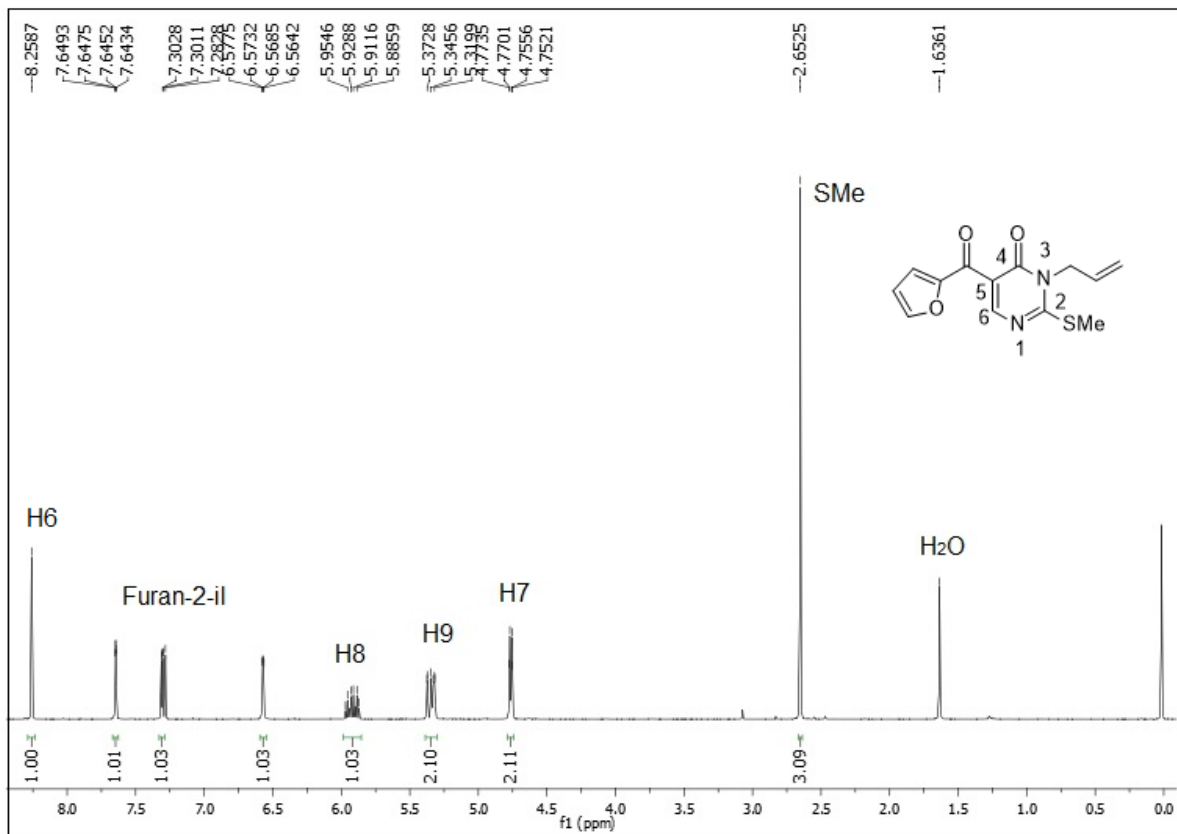


Figura 137: Espectro de RMN ¹H do composto 11j a 400 MHz em CDCl₃.

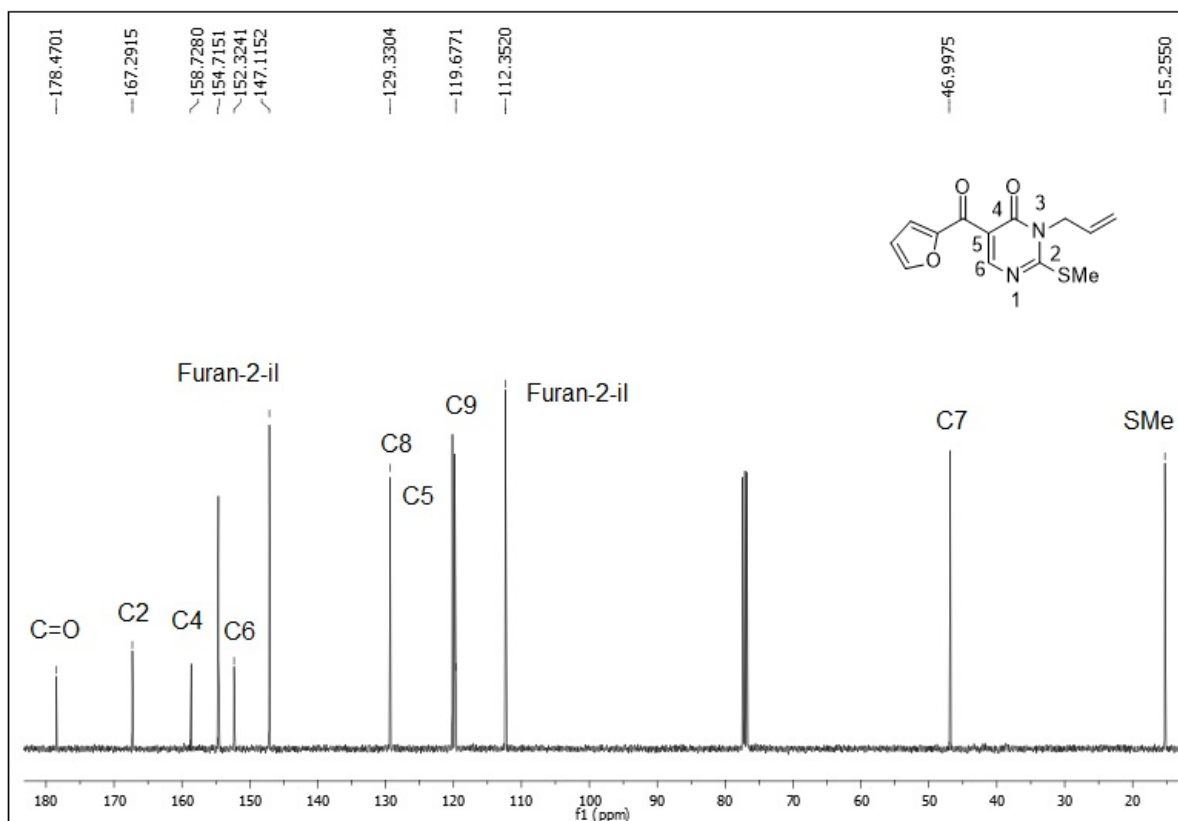


Figura 138: Espectro de RMN ¹³C do composto 11j a 100 MHz em CDCl₃.

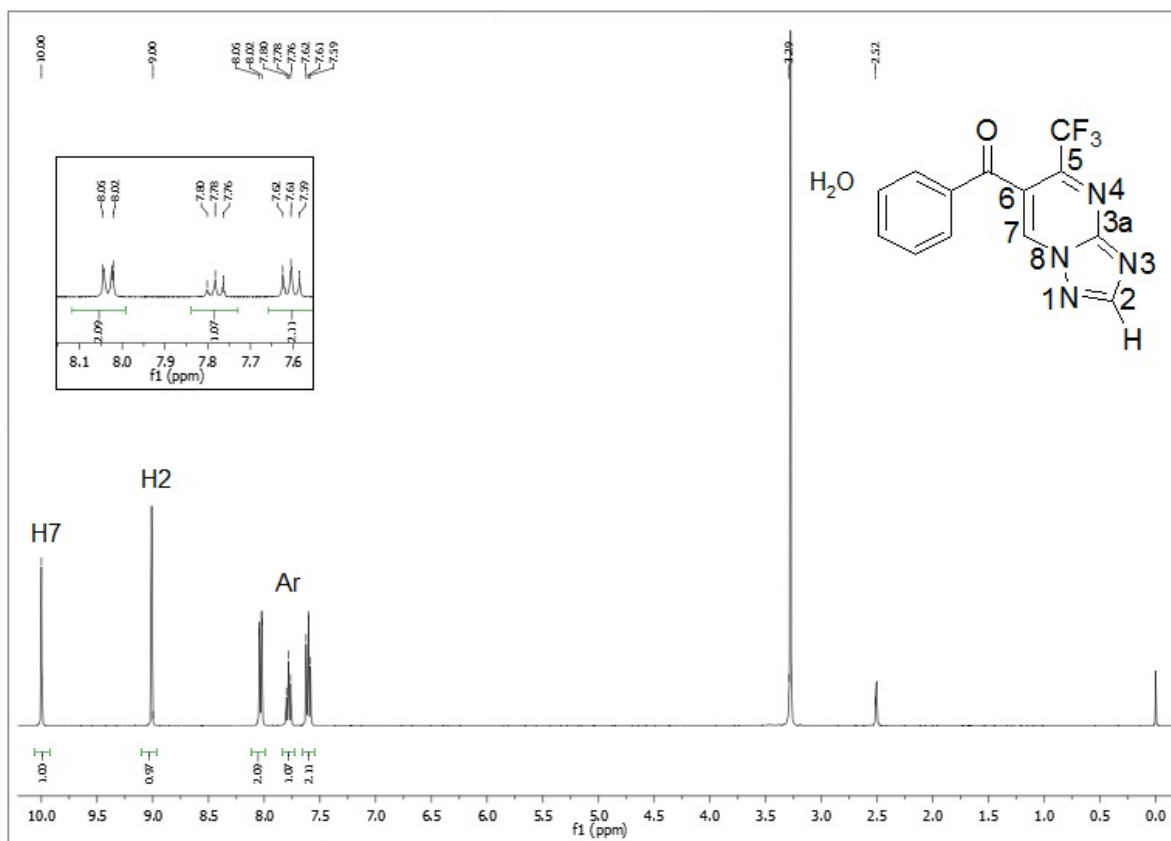


Figura 139: Espectro de RMN ¹H do composto **13a** a 400 MHz em DMSO-d₆.

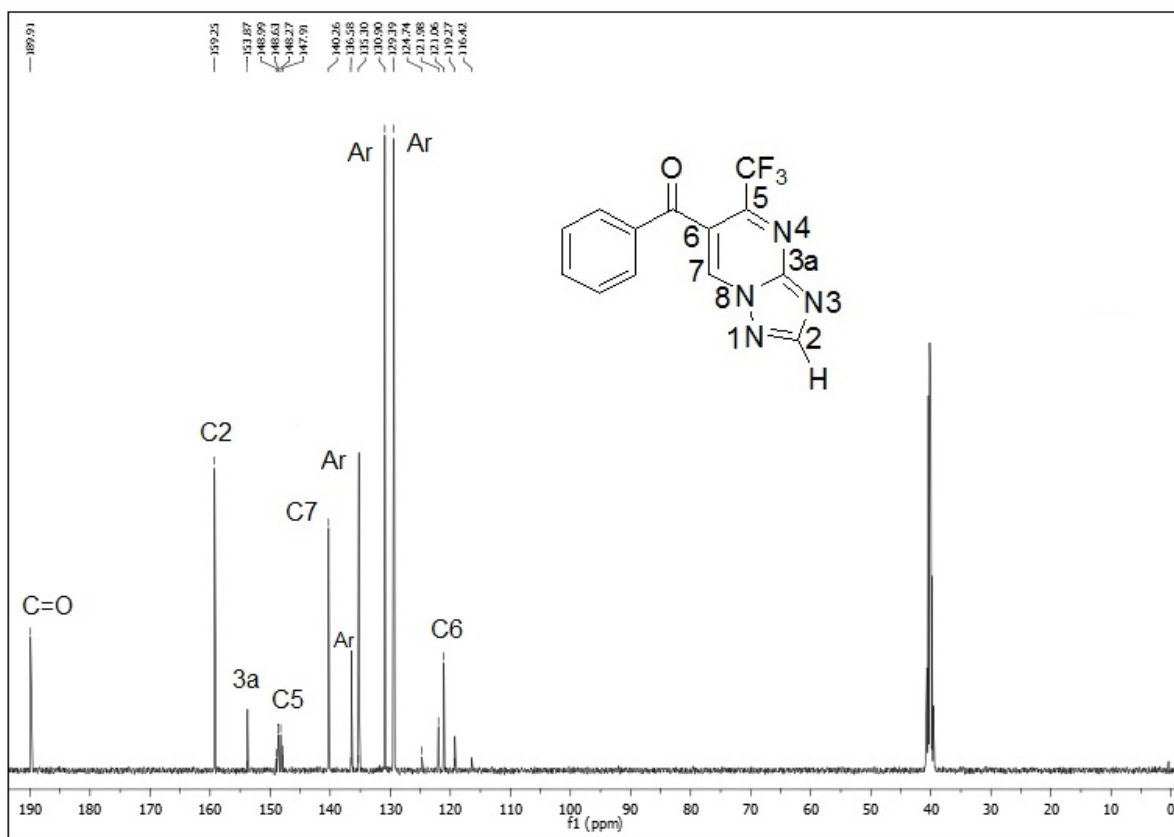


Figura 140: Espectro de RMN ¹³C do composto **13a** a 100 MHz em DMSO-d₆.

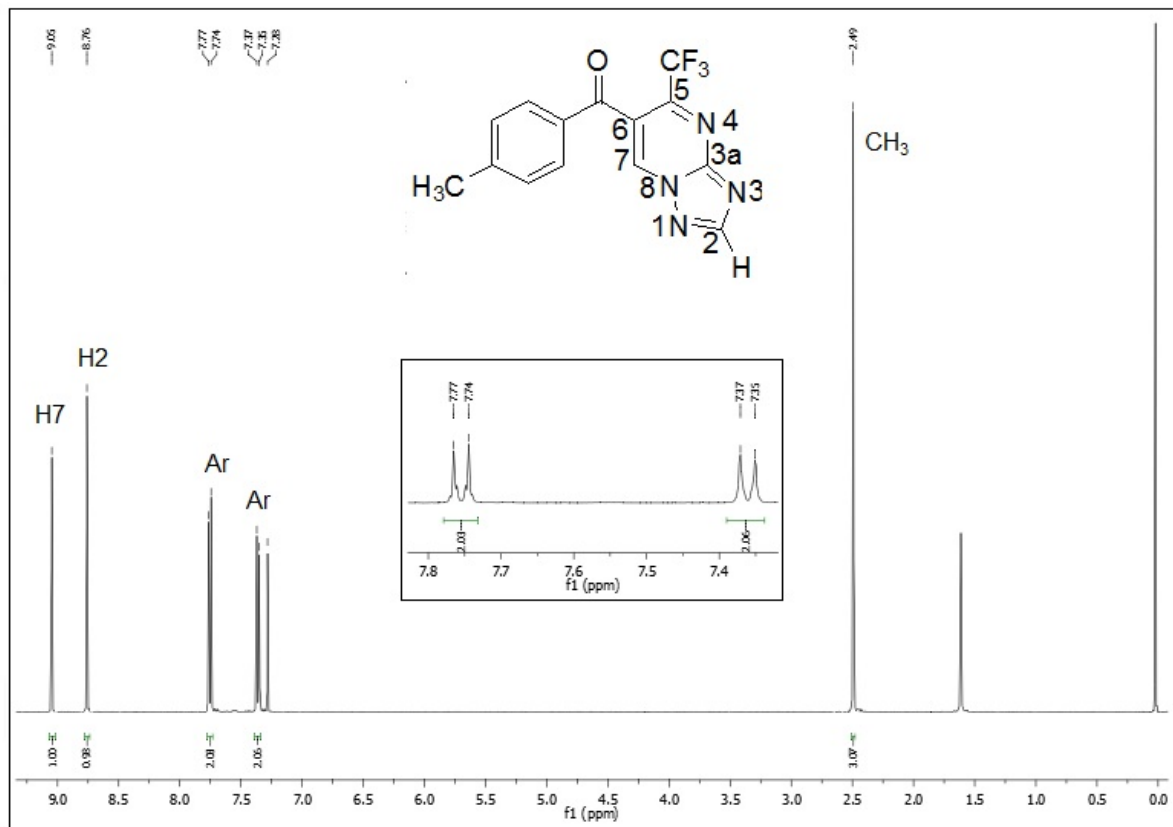


Figura 141: Espectro de RMN ¹H do composto **13b** a 400 MHz em CDCl₃.

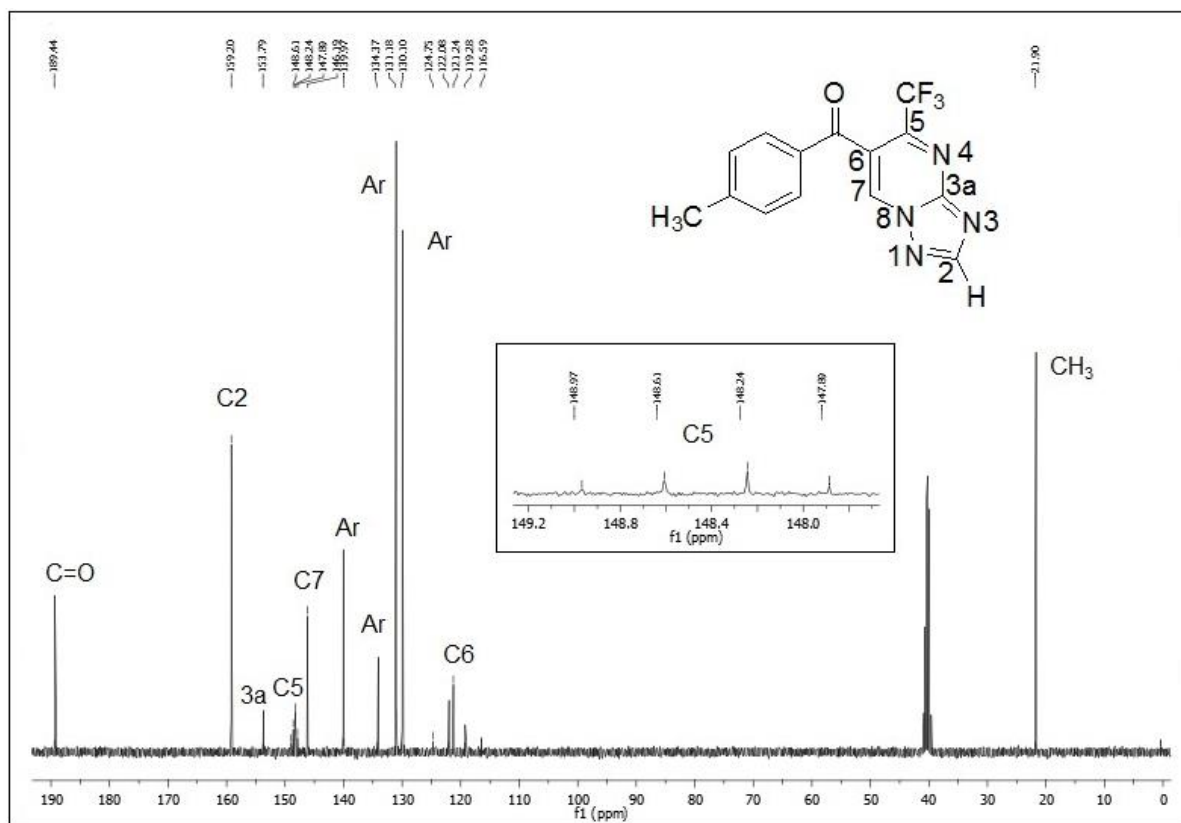


Figura 142: Espectro de RMN ¹³C do composto **13b** a 100 MHz em DMSO-d₆.

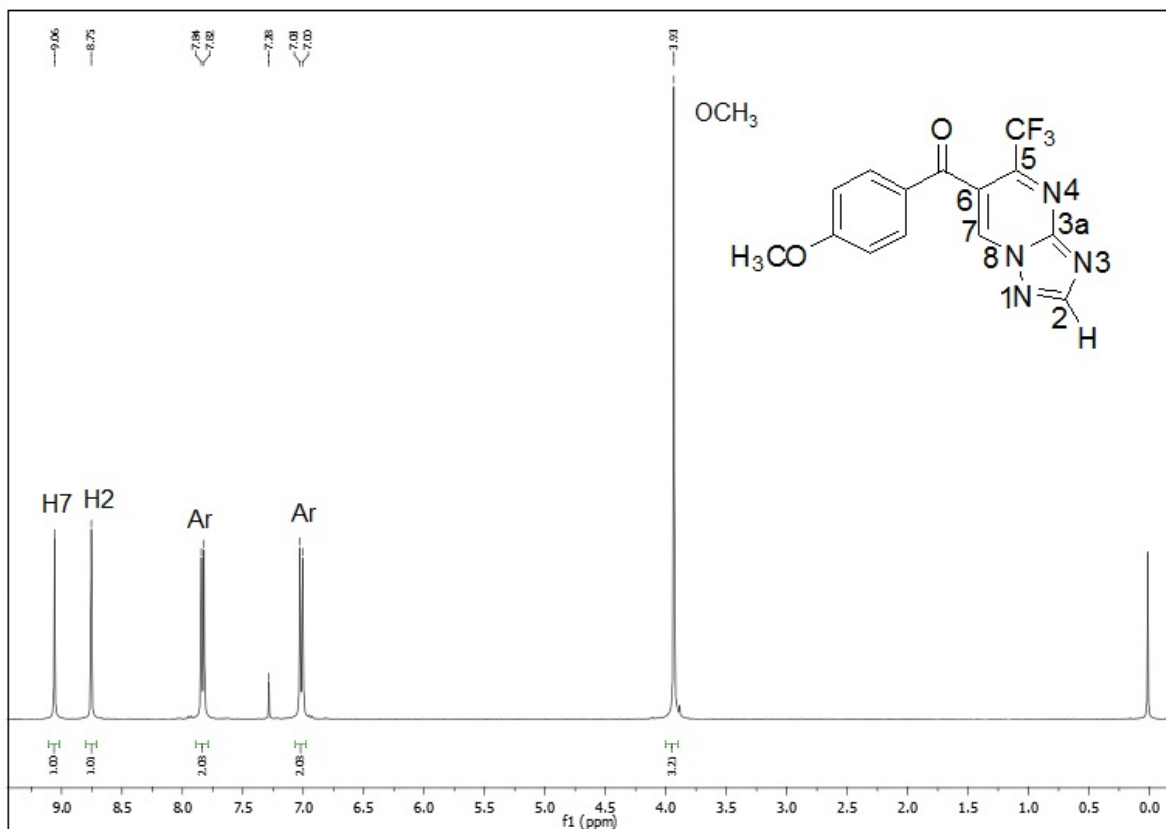


Figura 143: Espectro de RMN ^1H do composto **13c** a 400 MHz em CDCl_3 .

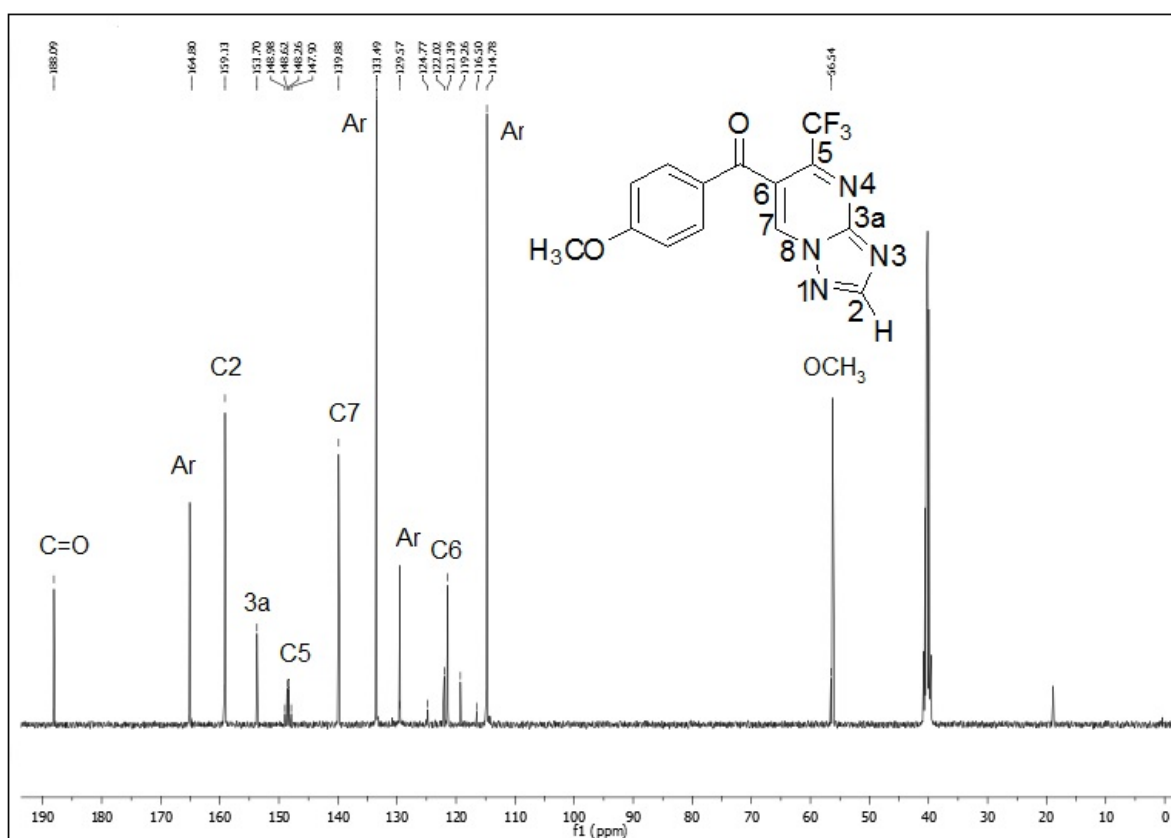


Figura 144: Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** a 100 MHz em DMSO-d_6 .

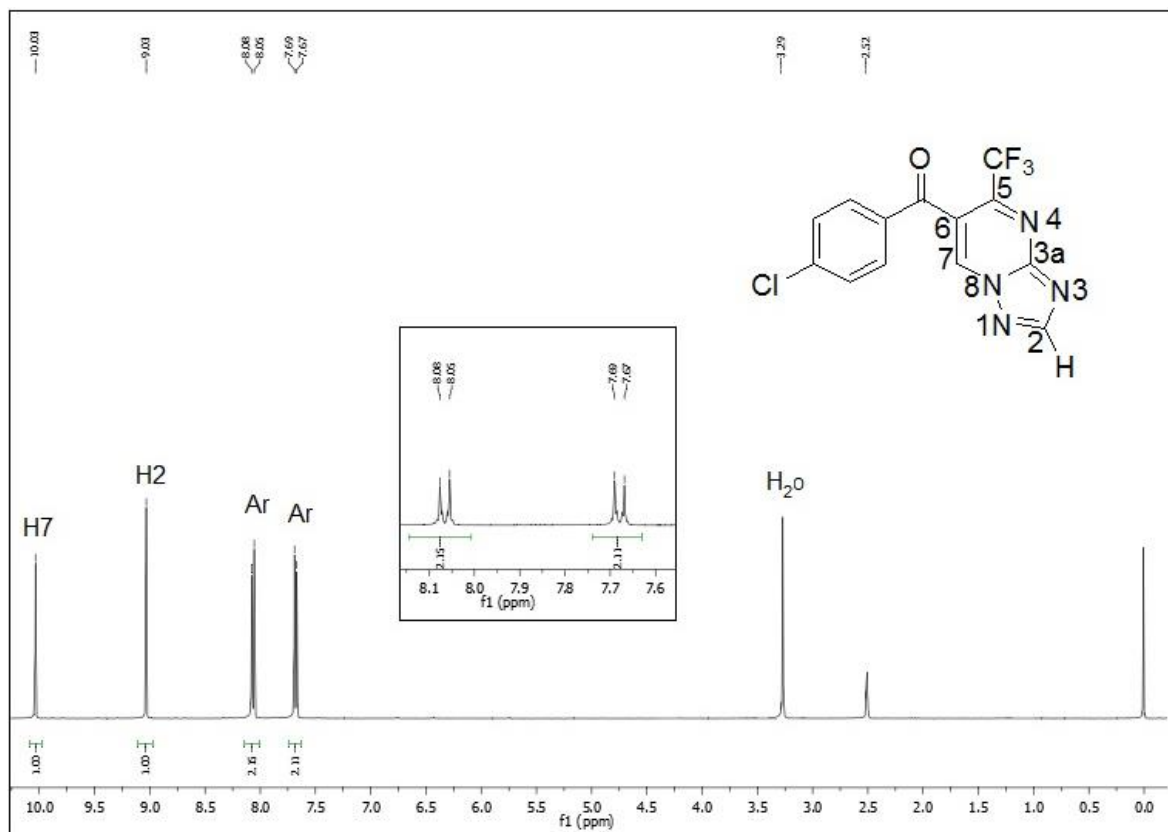


Figura 145: Espectro de RMN ¹H do composto **13d** a 400 MHz em DMSO-d₆.

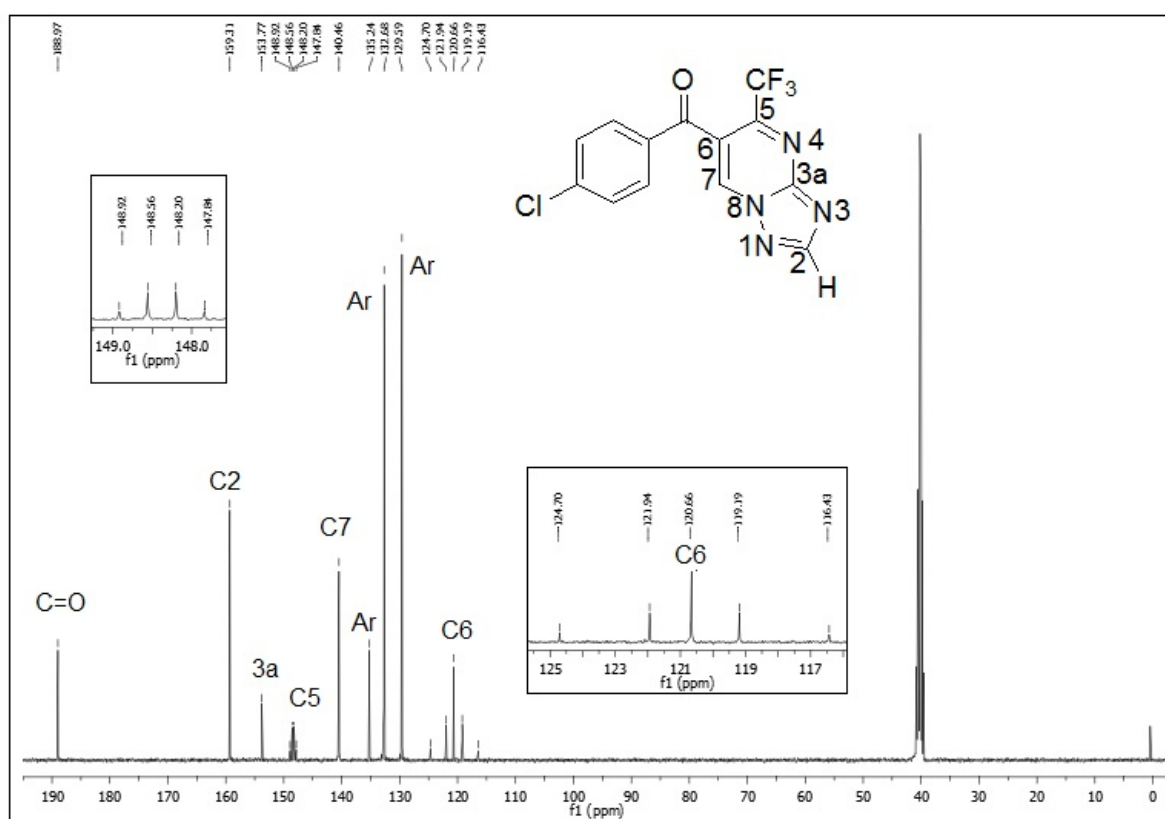


Figura 146: Espectro de RMN ¹³C do composto **13d** a 100 MHz em DMSO-d₆.

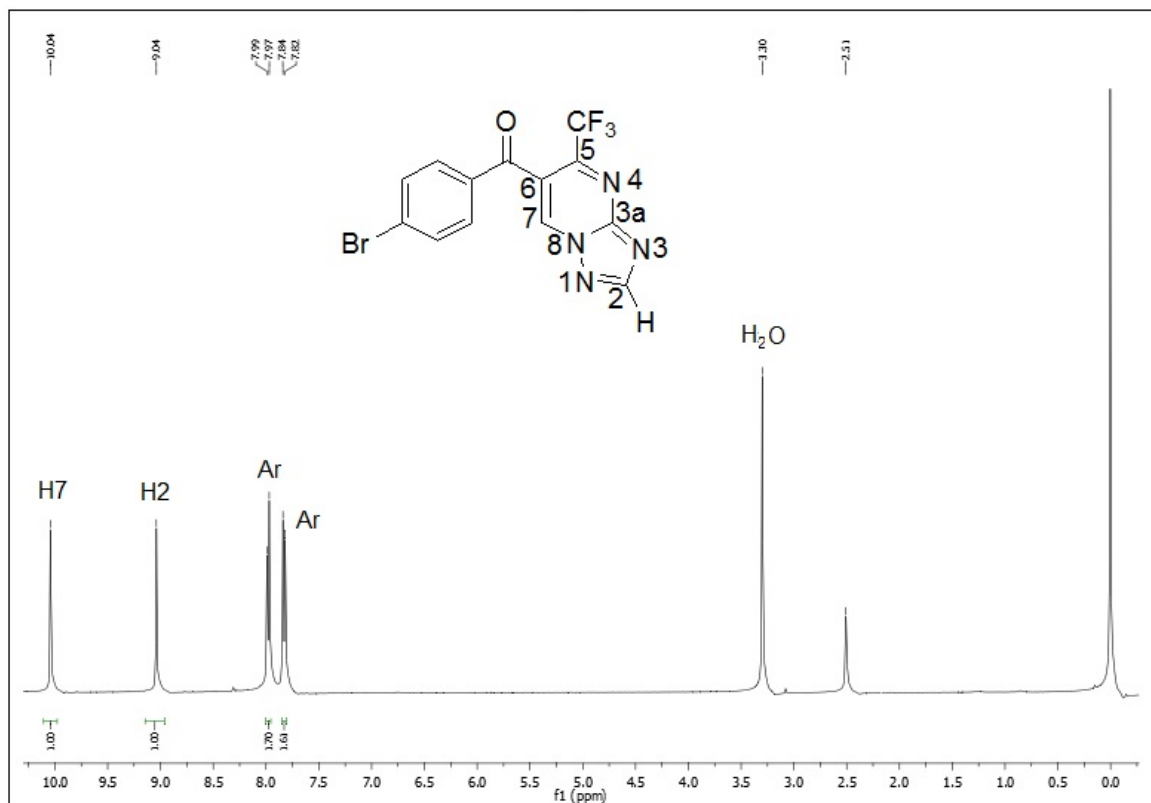


Figura 147: Espectro de RMN ¹H do composto **13e** a 400 MHz em DMSO-d₆.

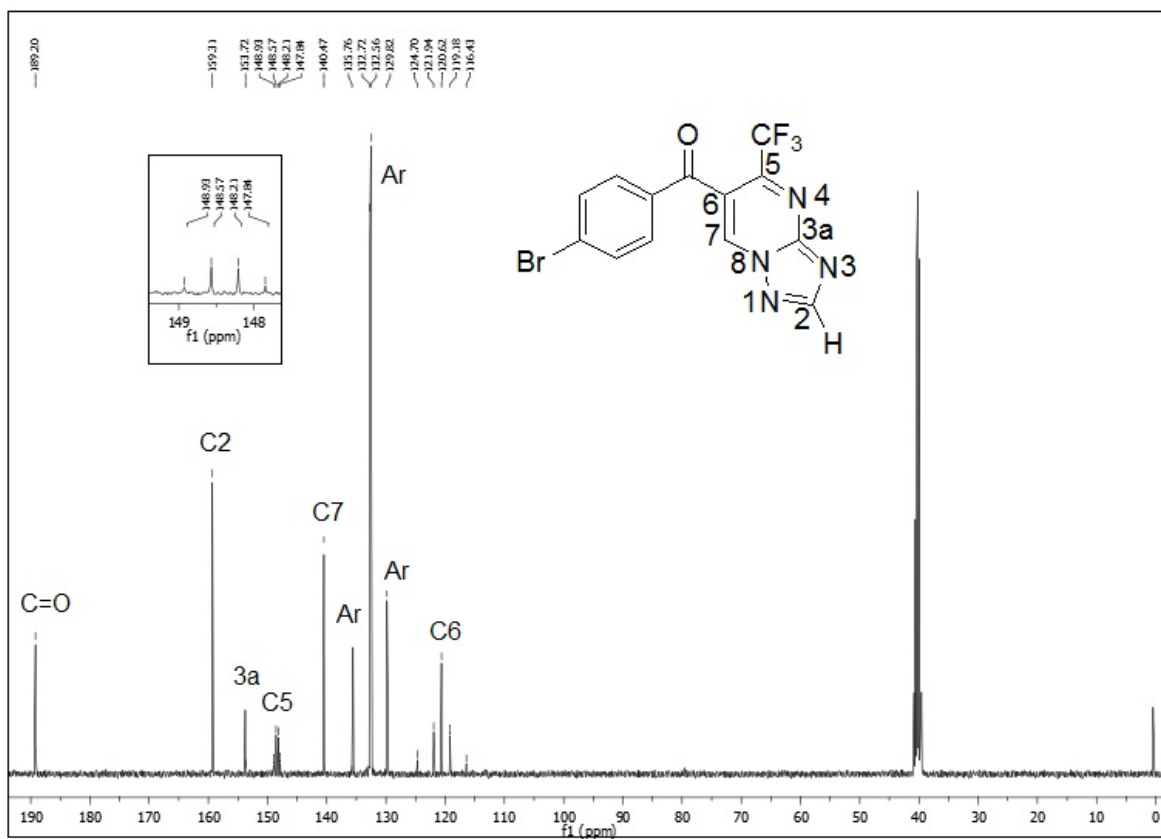


Figura 148: Espectro de RMN ¹³C do composto **13e** a 100 MHz em DMSO-d₆.

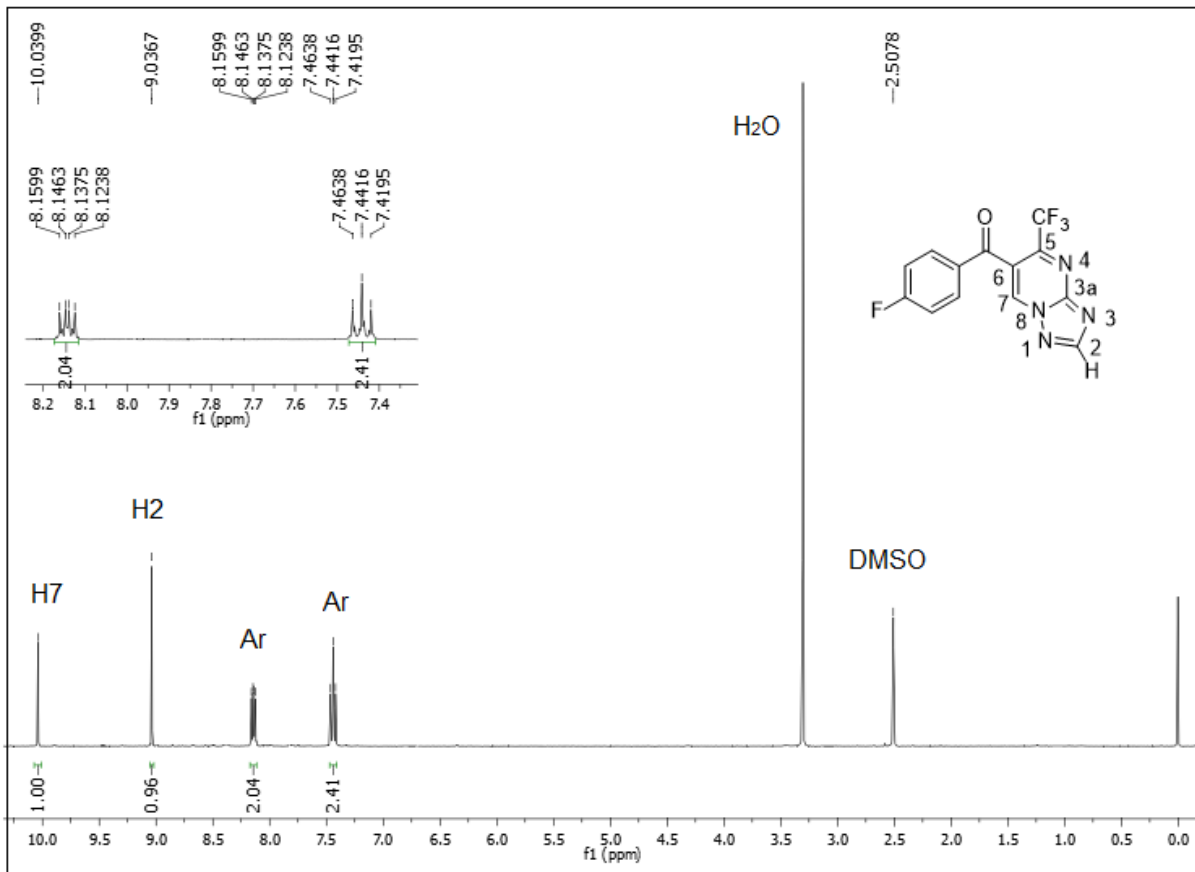


Figura 149: Espectro de RMN ¹H do composto **13f** a 200 MHz em DMSO-d₆.

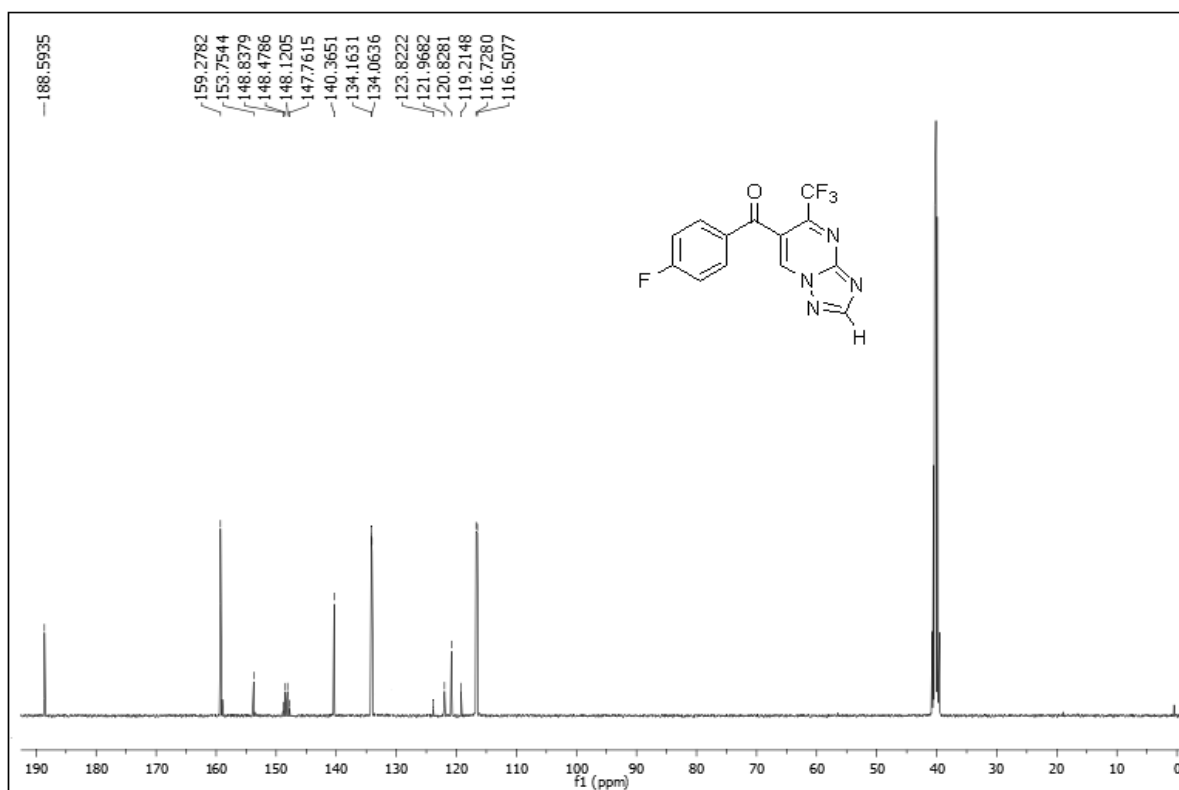


Figura 150: Espectro de RMN ¹³C do composto **13f** a 100 MHz em DMSO-d₆.

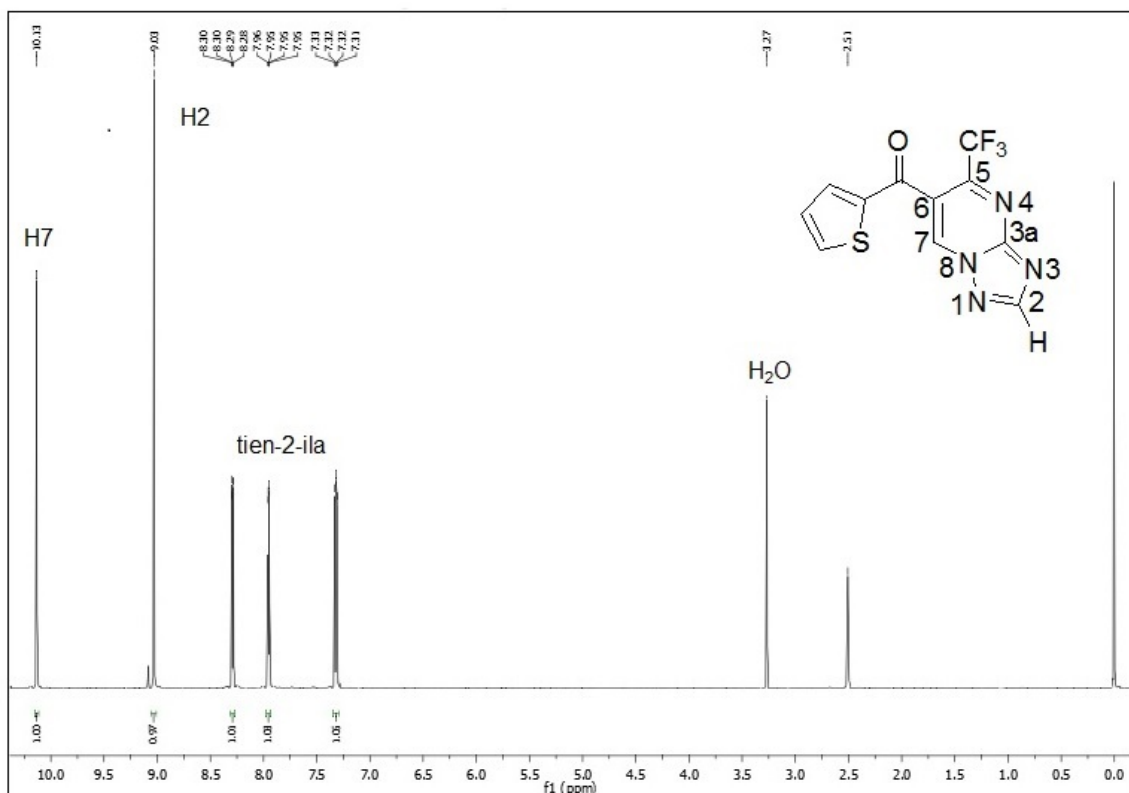


Figura 151: Espectro de RMN ¹H do composto **13g** a 400 MHz em DMSO.

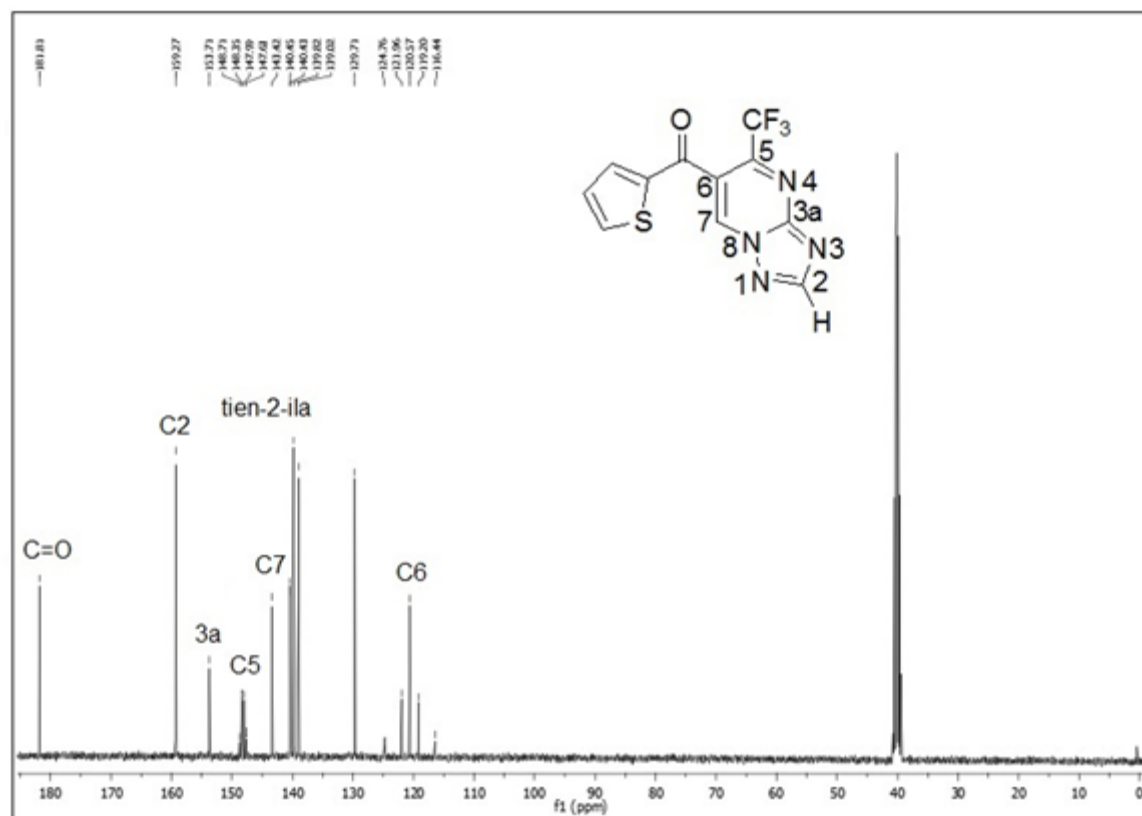


Figura 152: Espectro de RMN ¹³C do composto **13g** a 100 MHz em DMSO-d₆.

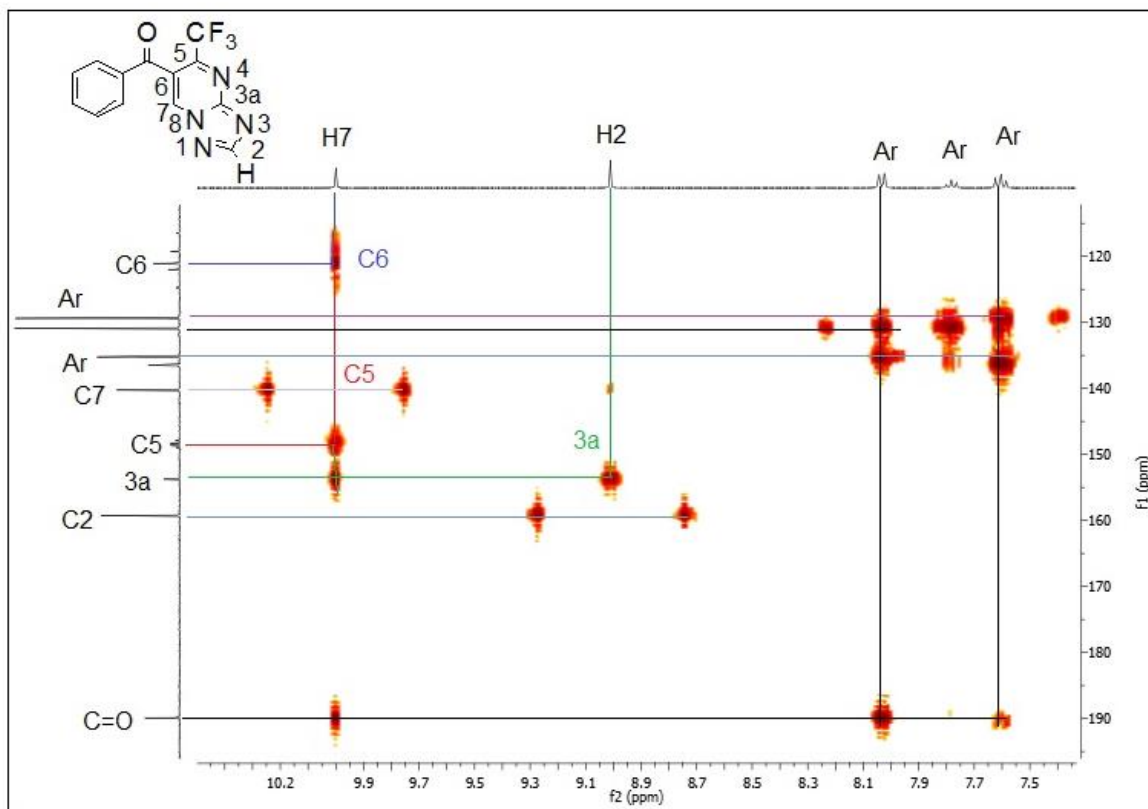
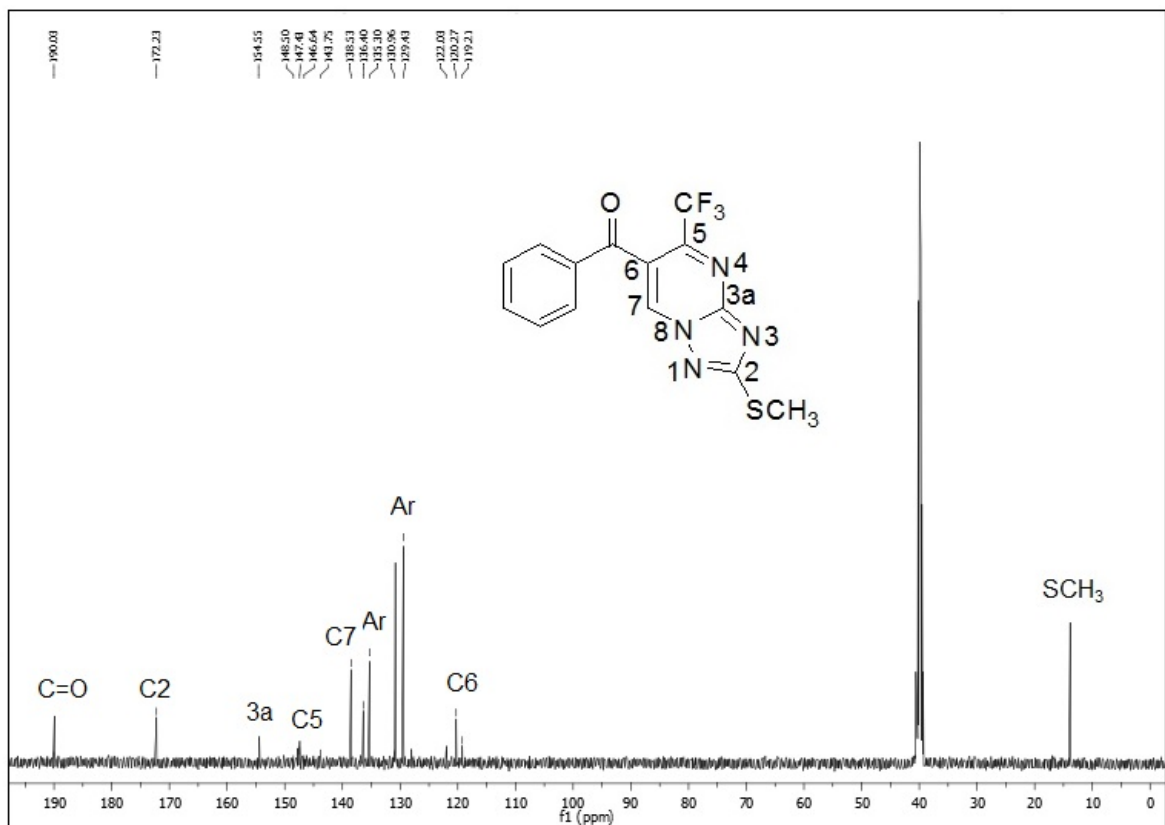
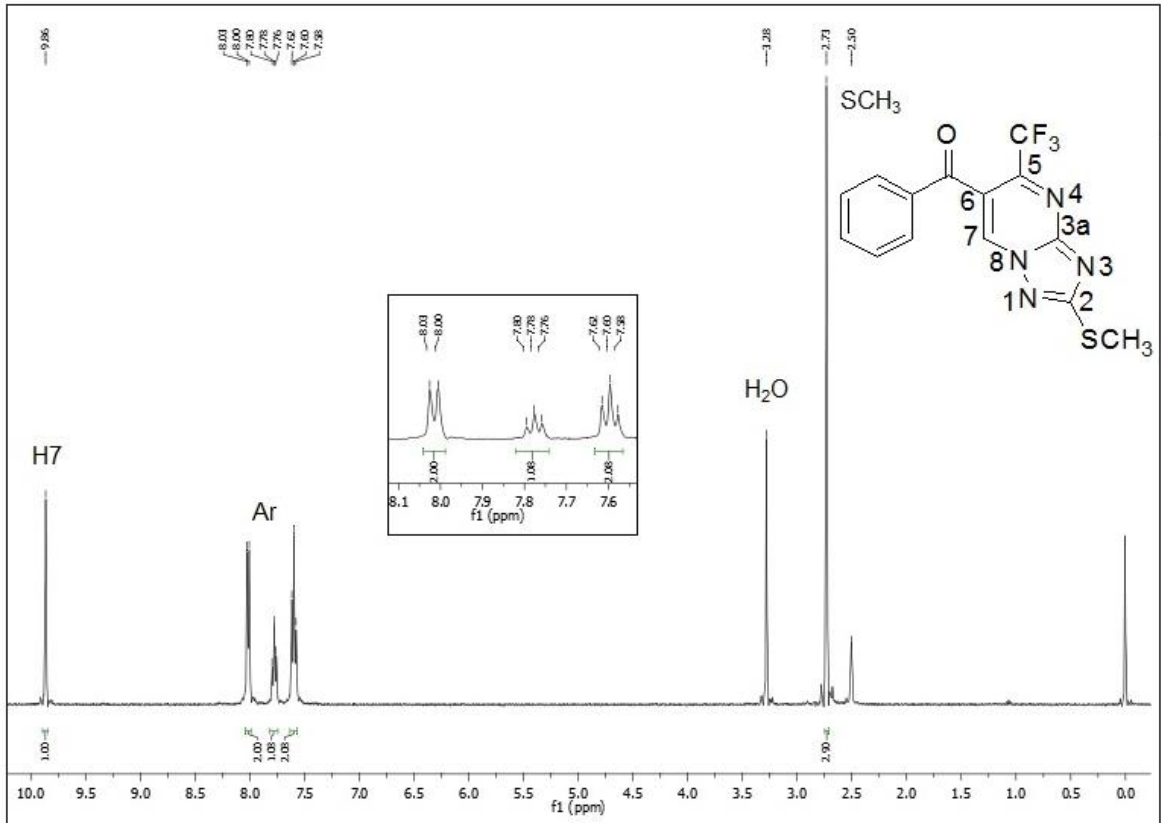


Figura 153: Espectro de HMBC para o composto **13a**, em DMSO- d_6 a 151 MHz.



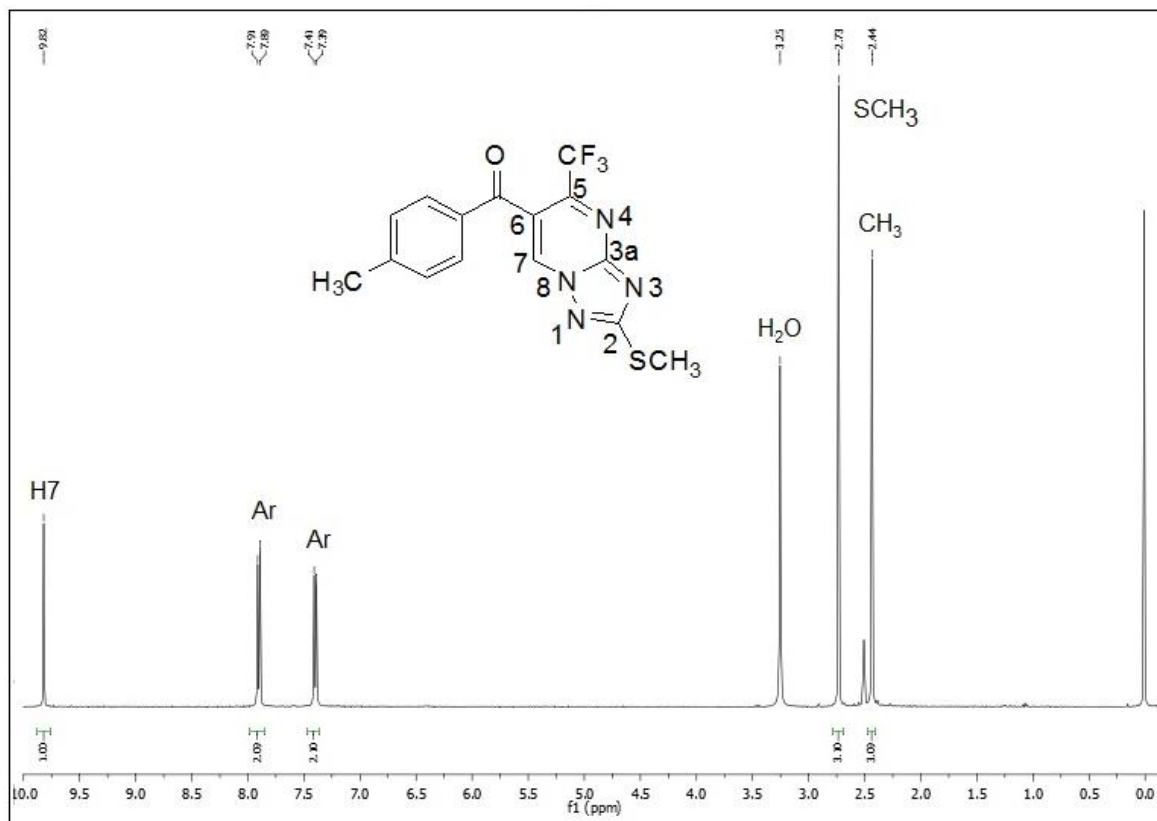


Figura 156: Espectro de RMN ¹H do composto **15b** a 400 MHz em DMSO-d₆.

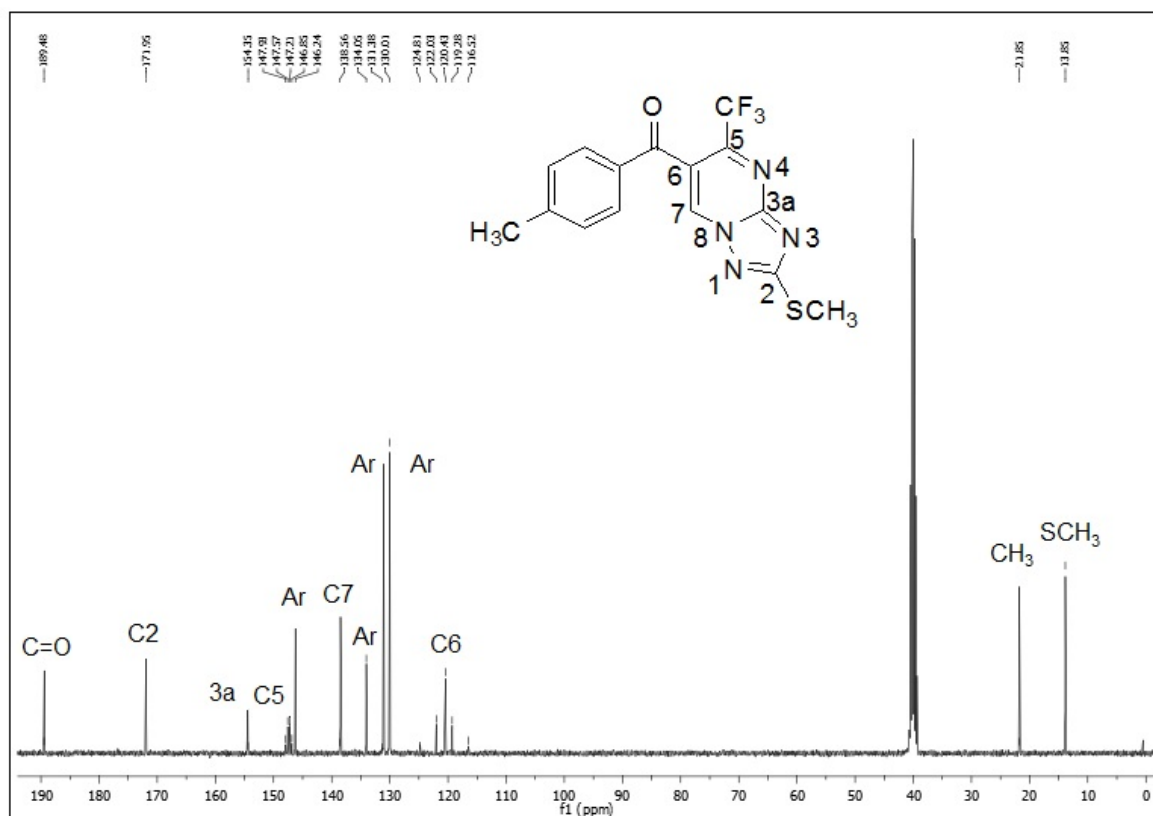


Figura 157: Espectro de RMN ¹³C do composto **15b** a 100 MHz em DMSO.

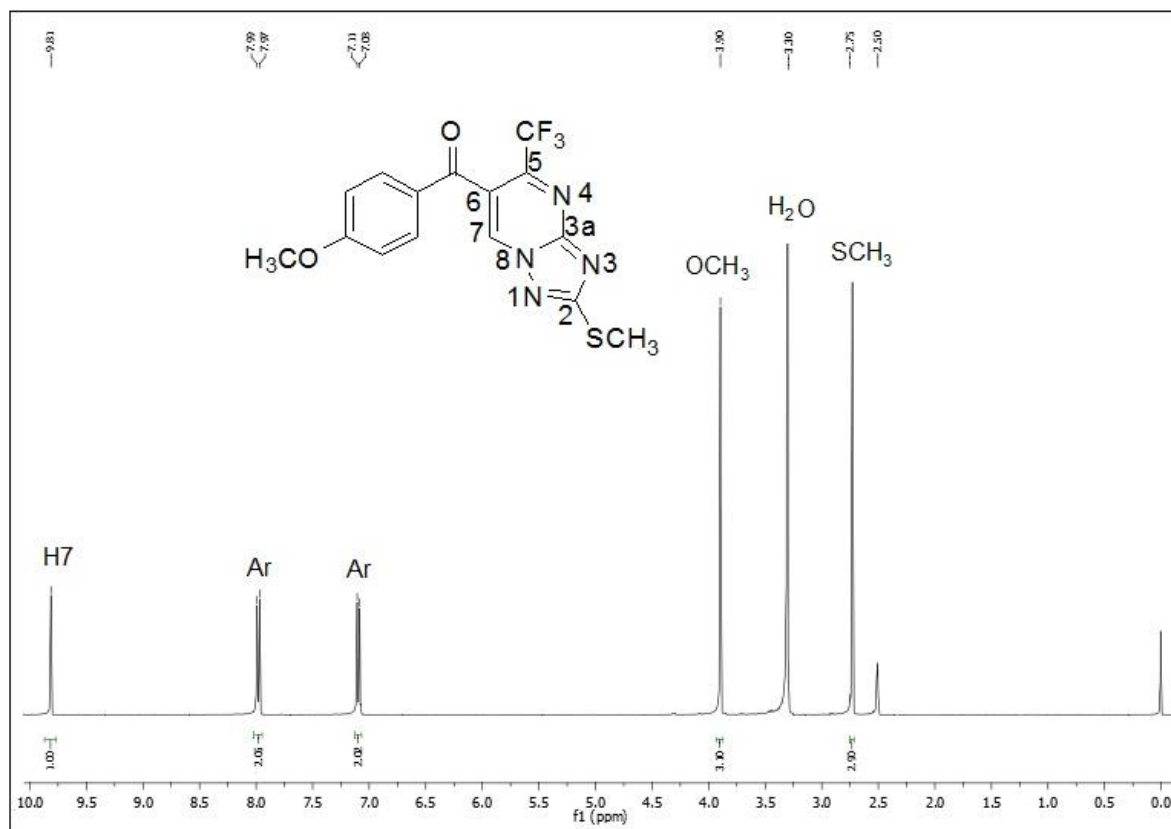


Figura 158: Espectro de RMN ¹H do composto 15c a 400 MHz em DMSO-d₆.

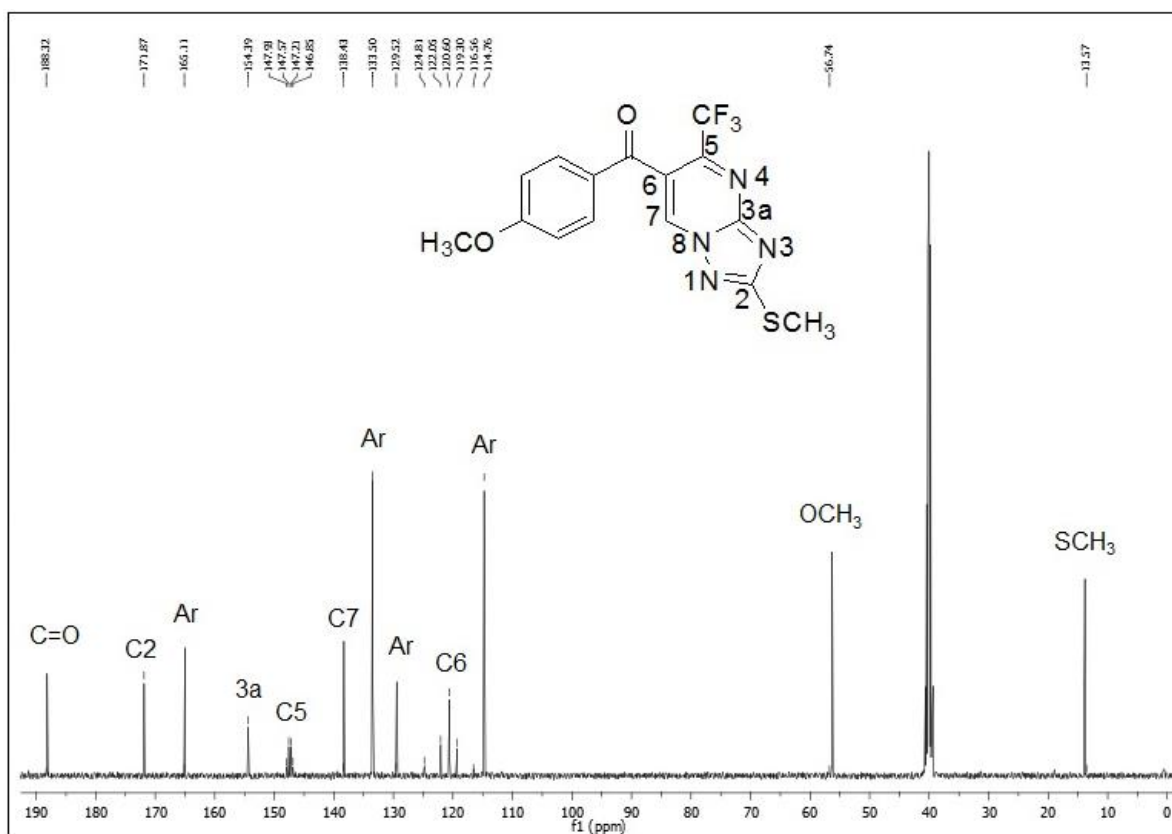


Figura 159: Espectro de RMN ¹³C do composto 15c a 100 MHz em DMSO-d₆.

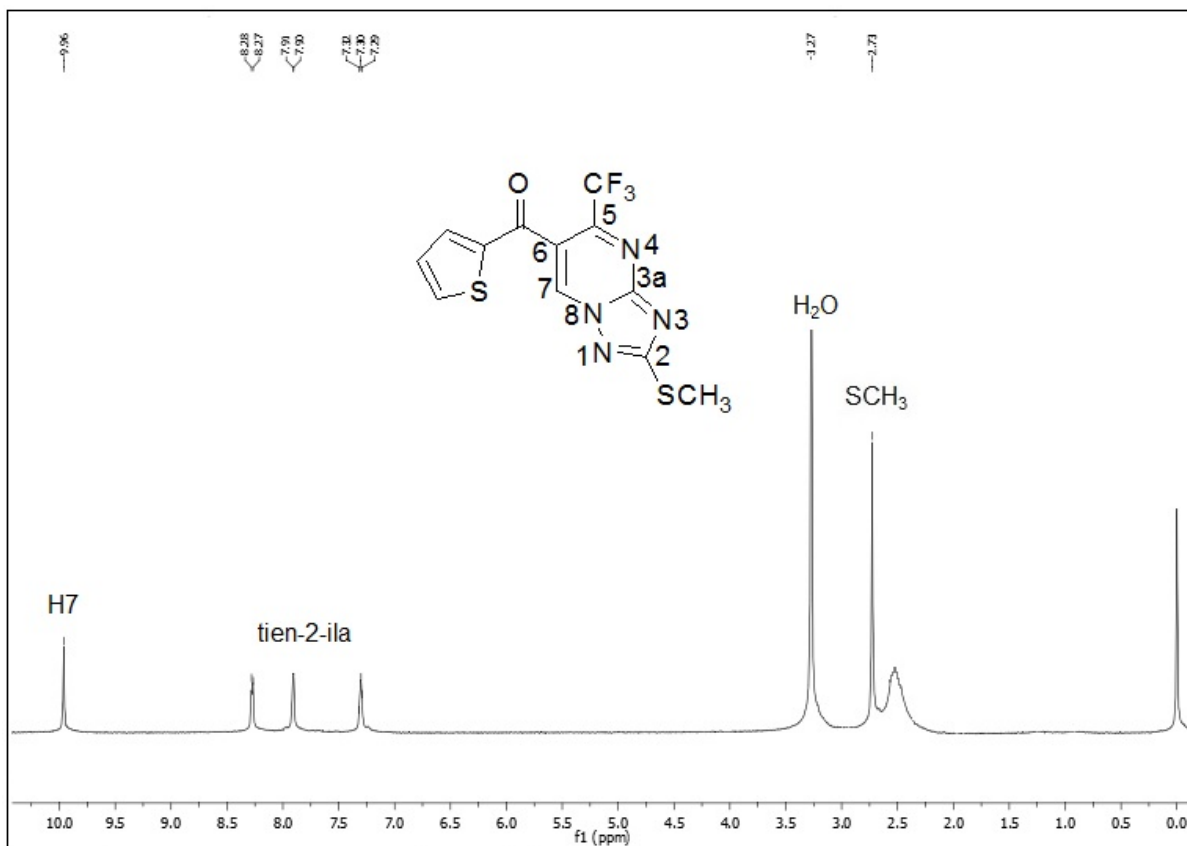


Figura 160: Espectro de RMN ¹H do composto **15g** a 400 MHz em DMSO-d₆.

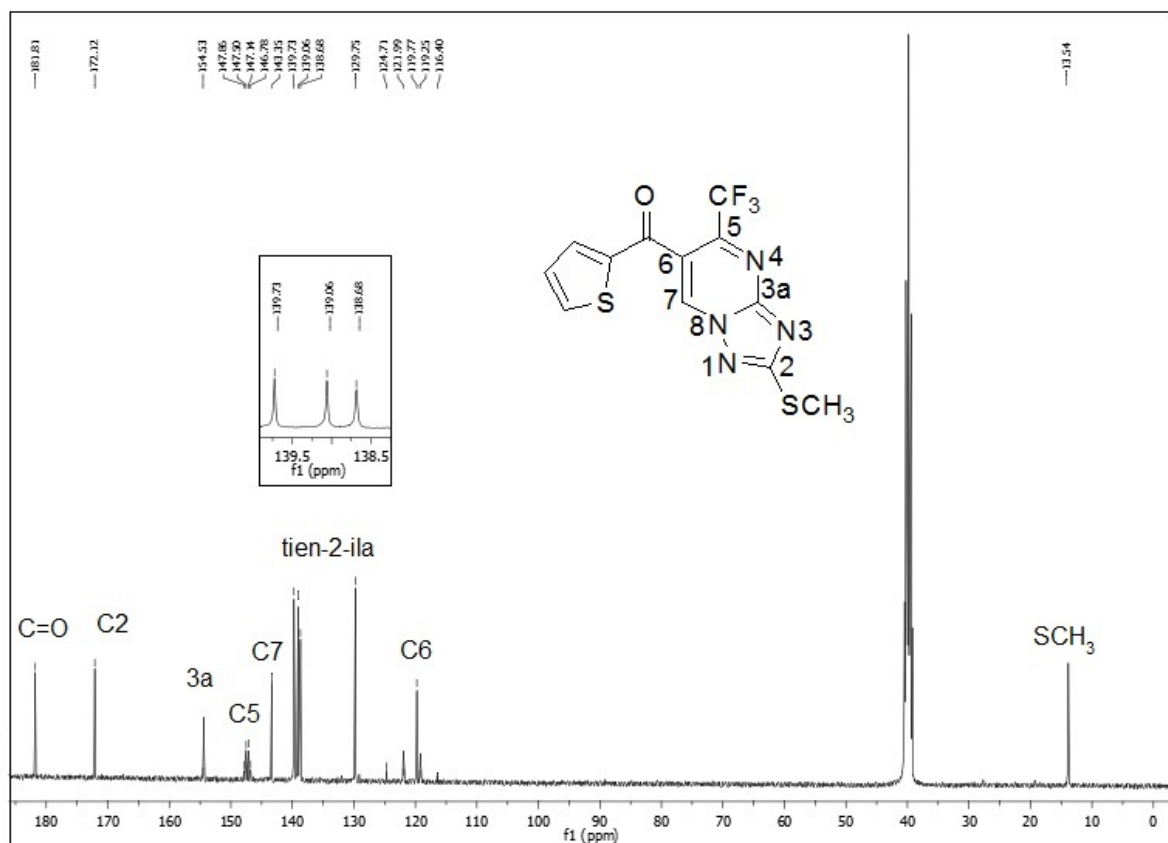


Figura 161: Espectro de RMN ¹³C do composto **15g** a 100 MHz em DMSO-d₆.

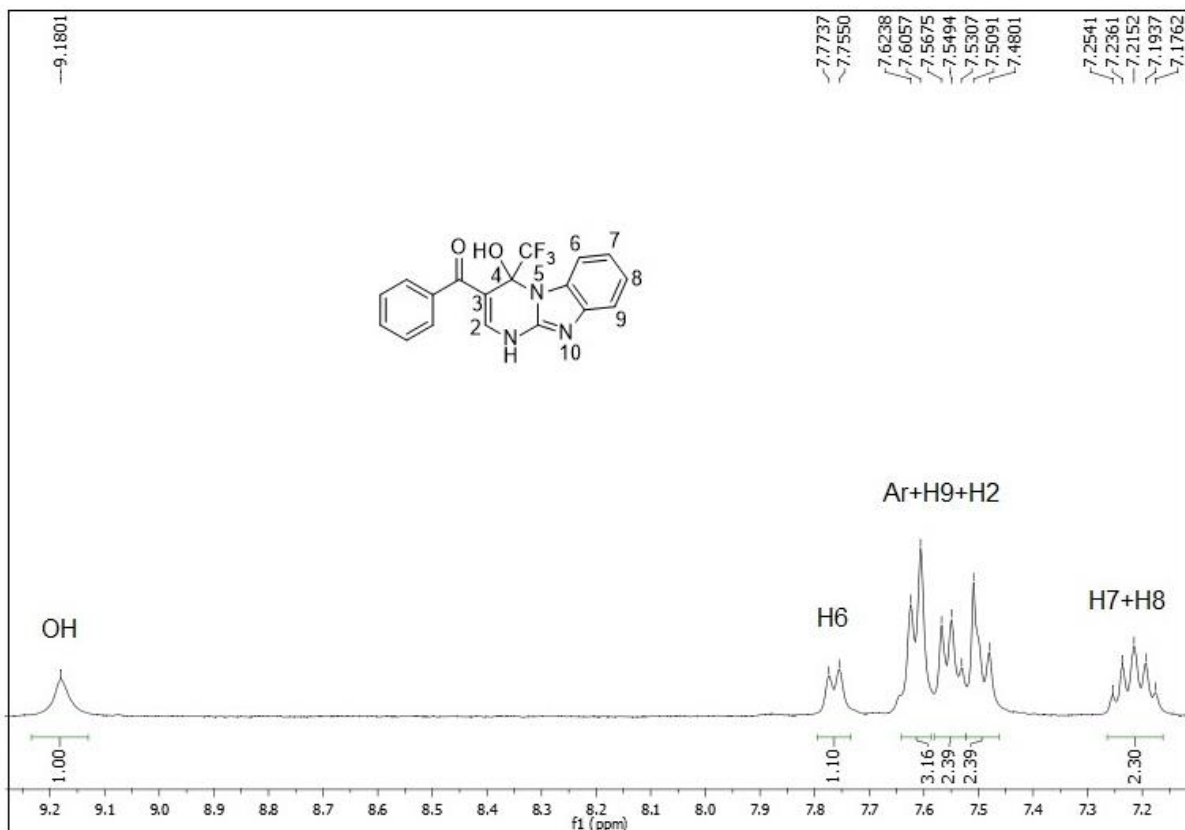


Figura 162: Espectro de RMN ^1H do composto **17a** a 400 MHz em DMSO- d_6 .

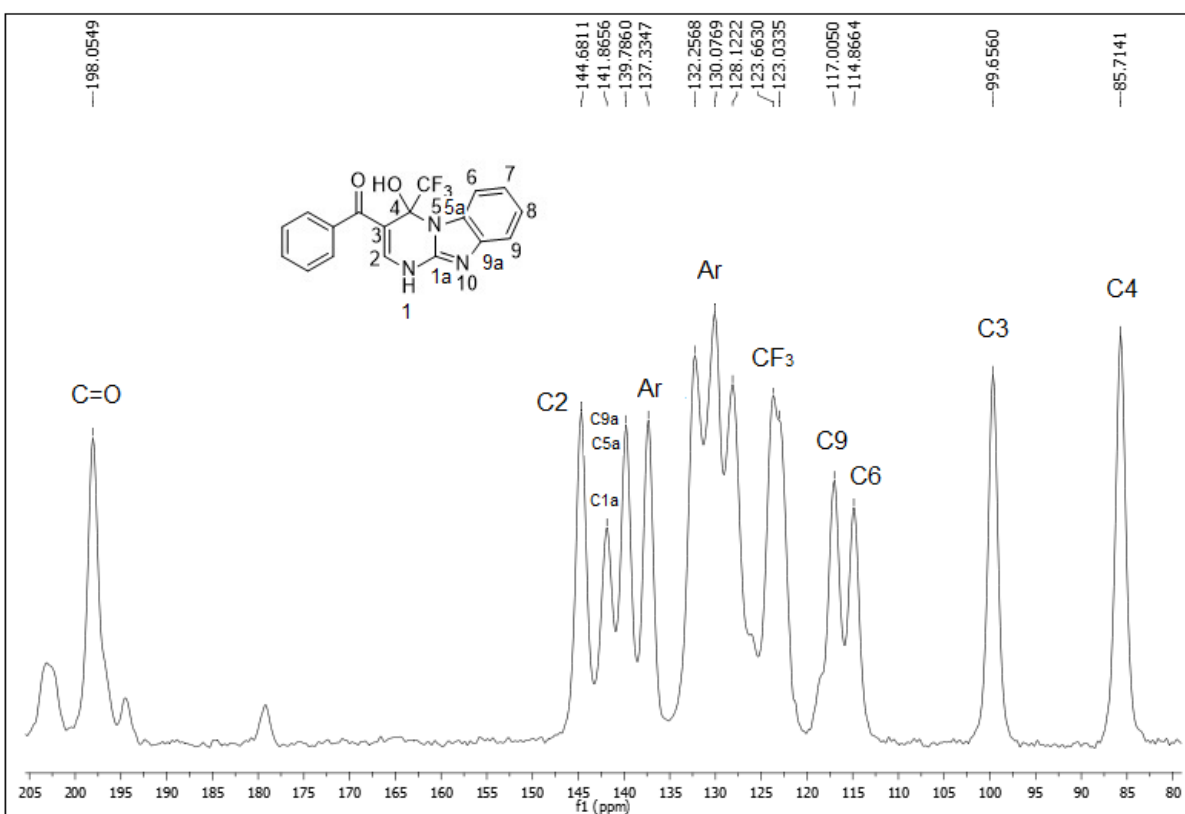


Figura 163: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17a** em estado sólido a 600 MHz.

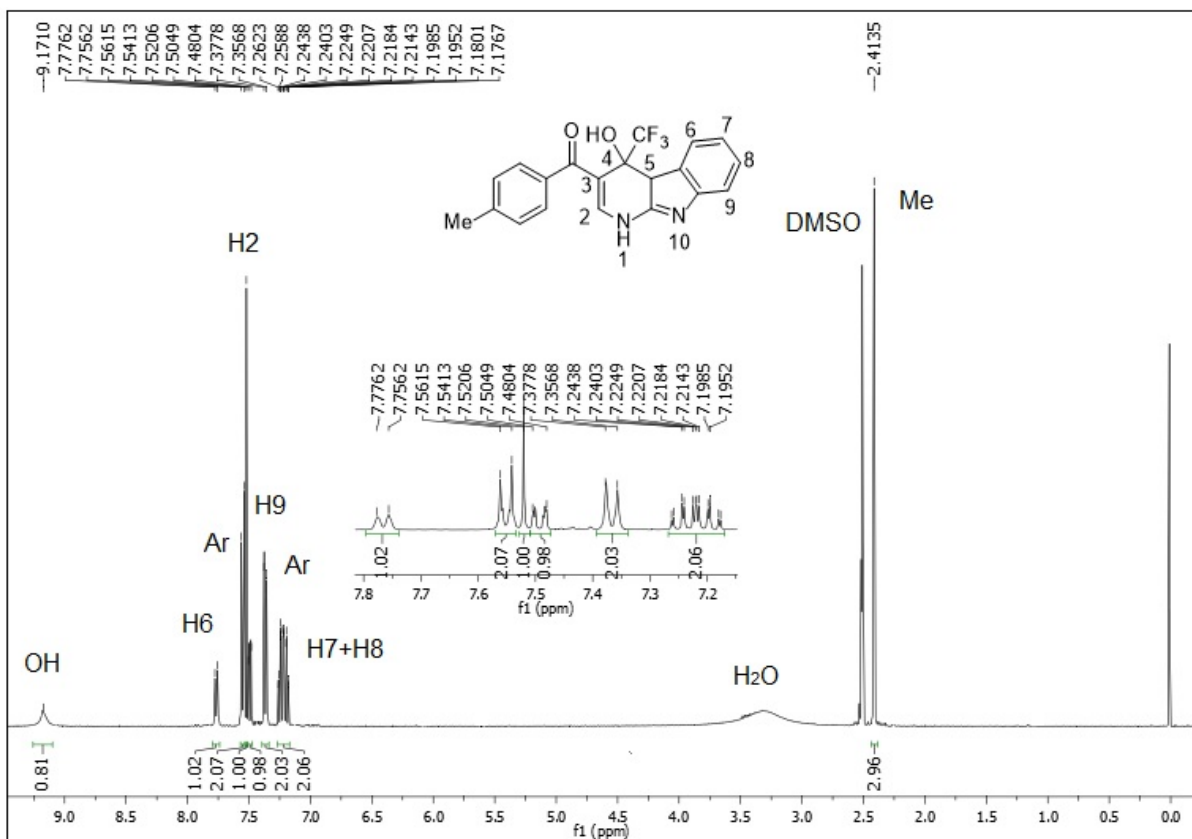


Figura 164: Espectro de RMN ¹H do composto **17b** a 400 MHz em DMSO-d₆.

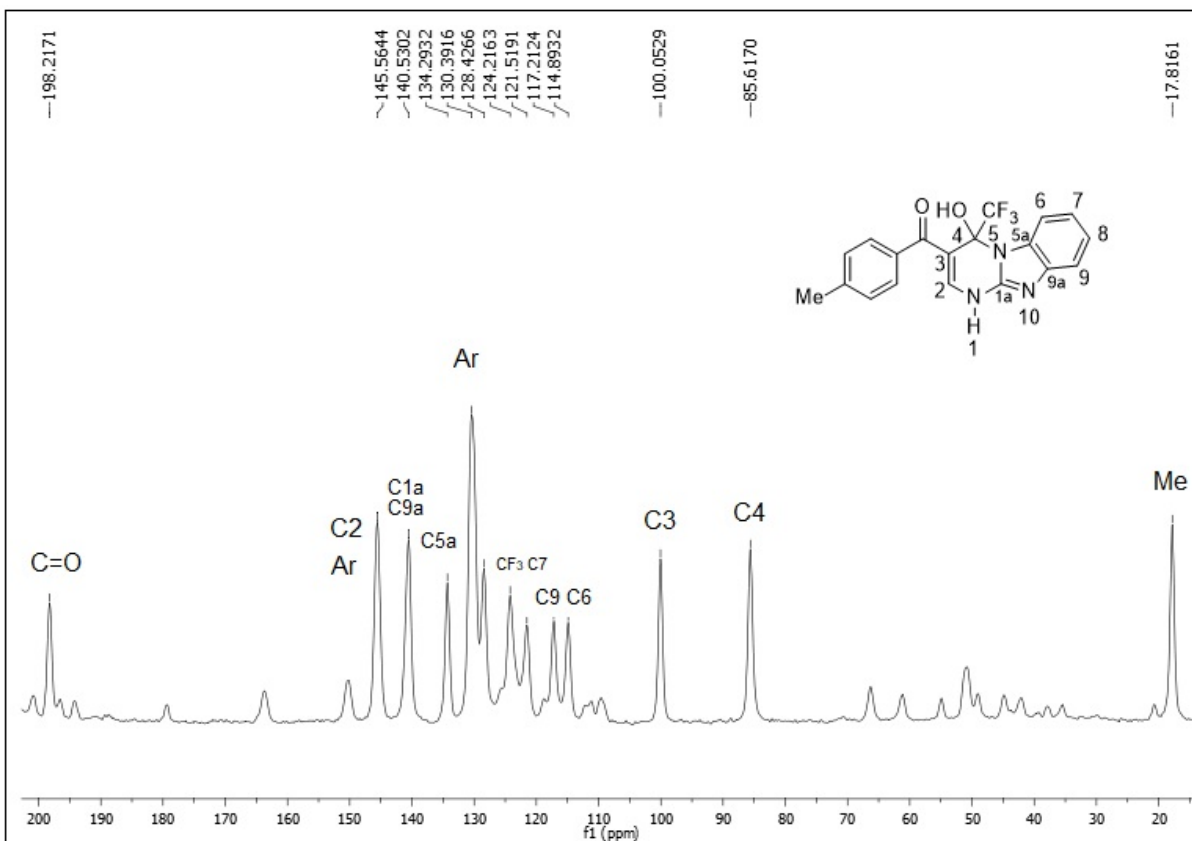


Figura 165: Espectro de RMN ¹³C do composto **17b** em estado sólido a 600 MHz.

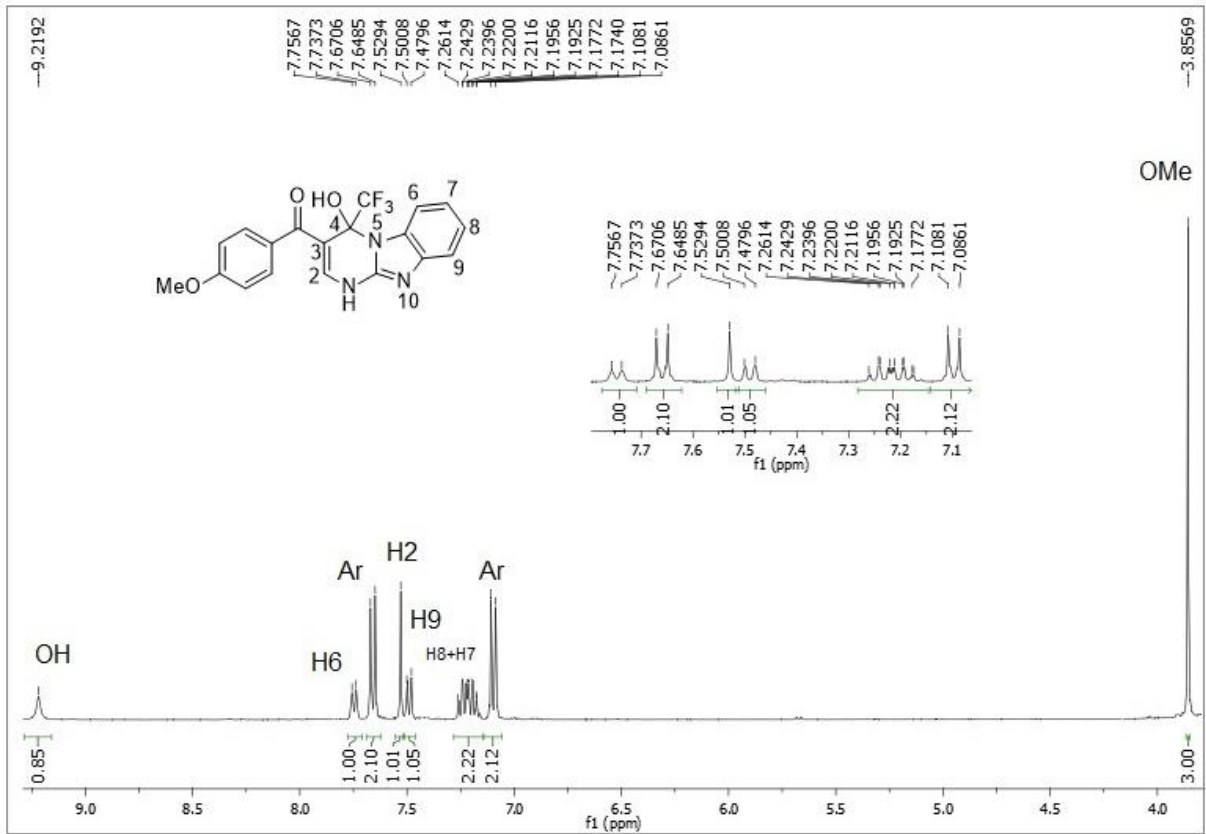


Figura 166: Espectro de RMN ^1H do composto 17c a 400 MHz em DMSO-d₆.

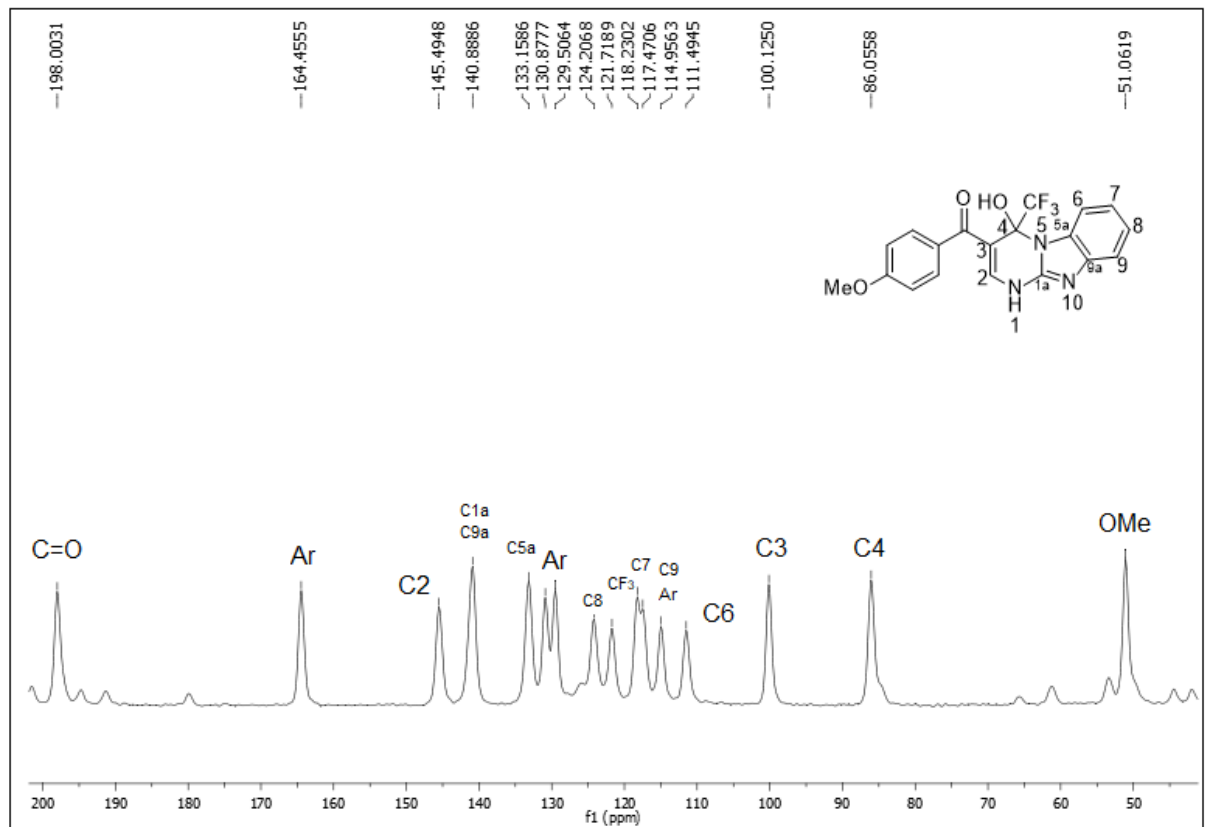


Figura 167: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17c em estado sólido a 600 MHz.

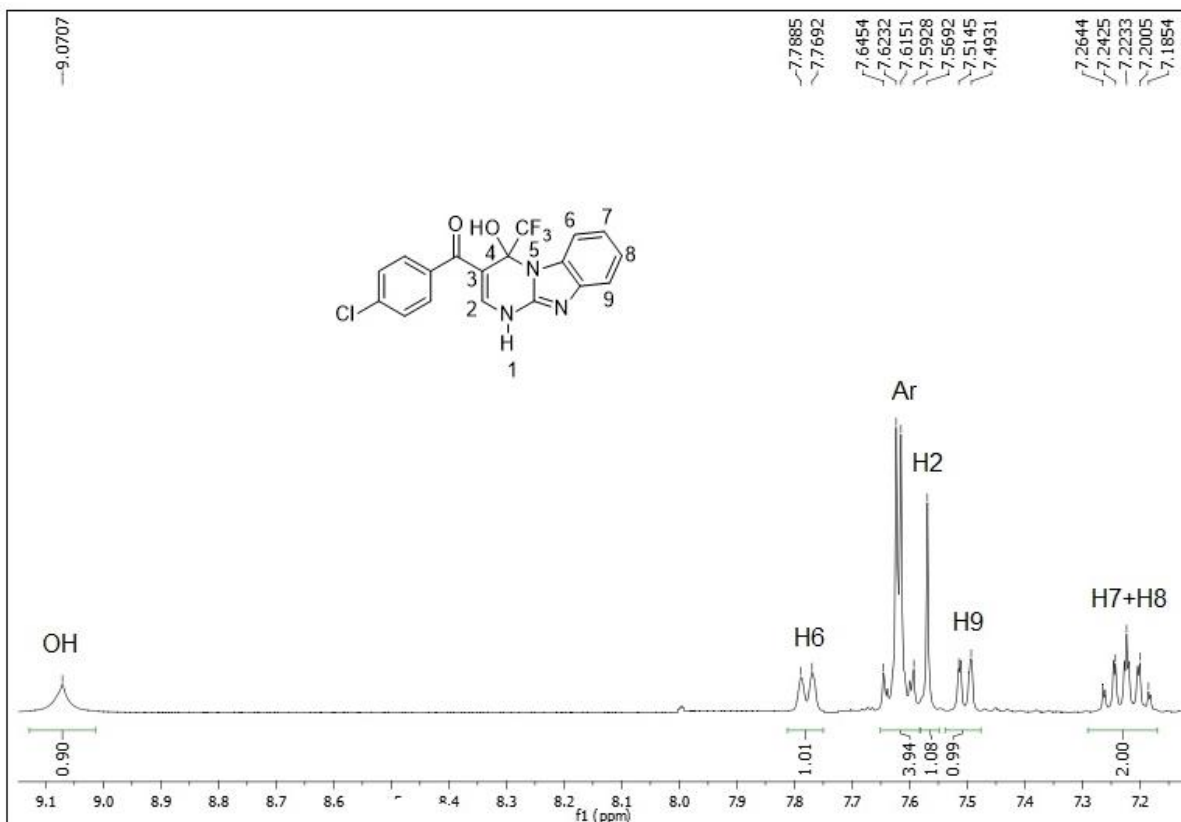


Figura 168: Espectro de RMN ¹H do composto **17d** a 400 MHz em DMSO-d₆.

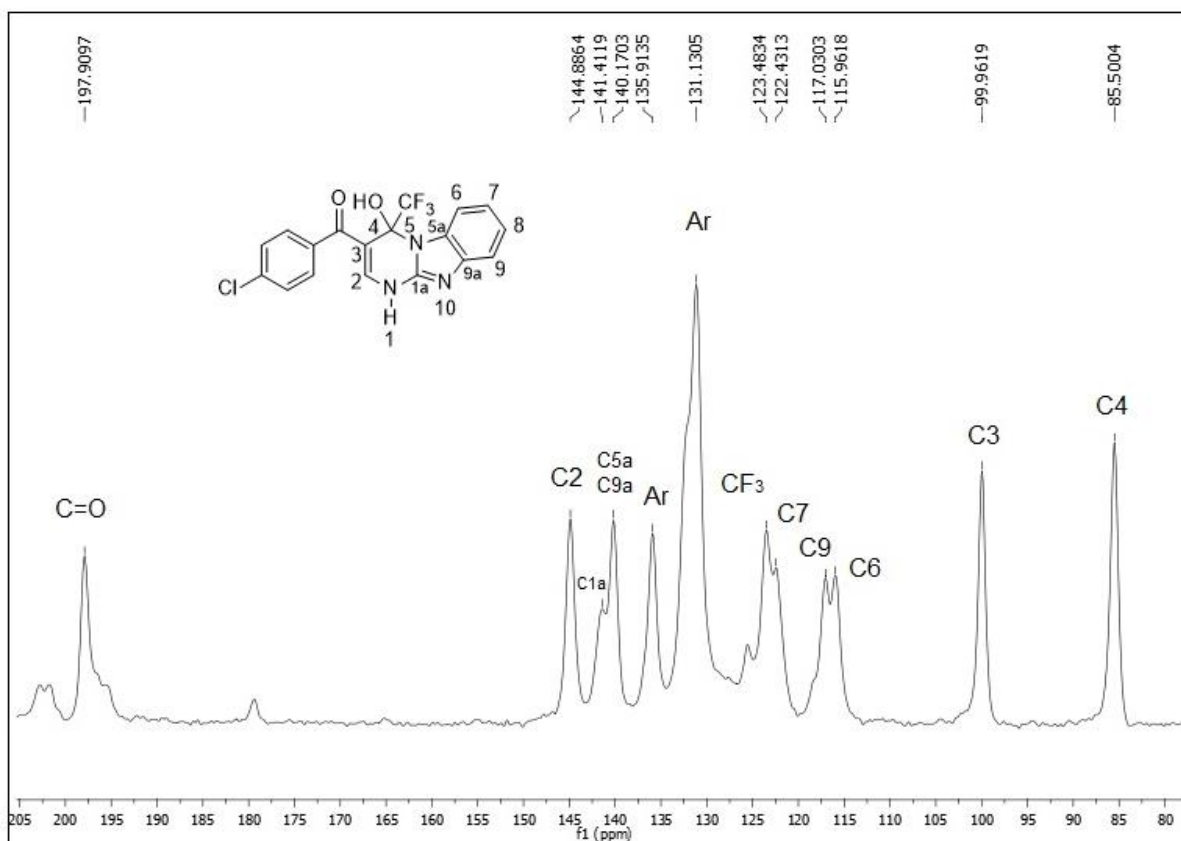


Figura 169: Espectro de RMN ¹³C do composto **17d** em estado sólido a 600 MHz.

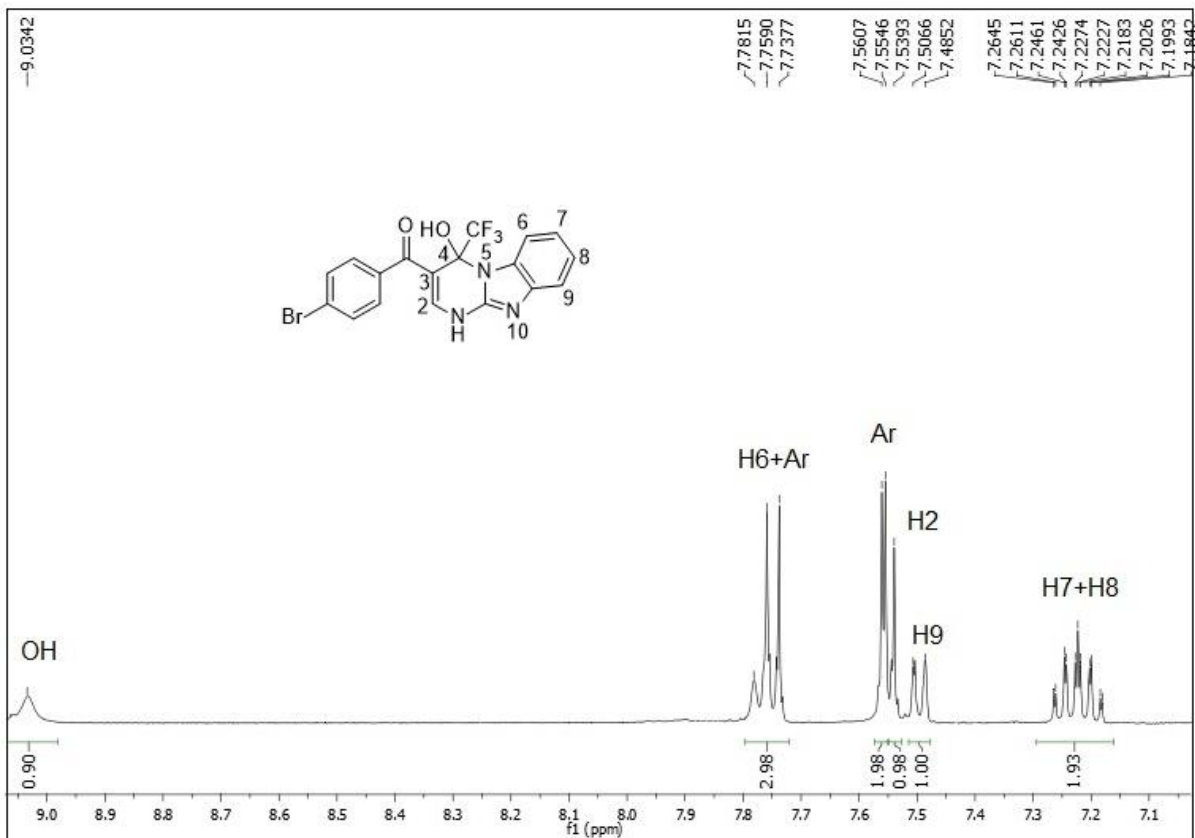


Figura 170: Espectro de RMN ¹H do composto **17e** a 400 MHz em DMSO-d₆.

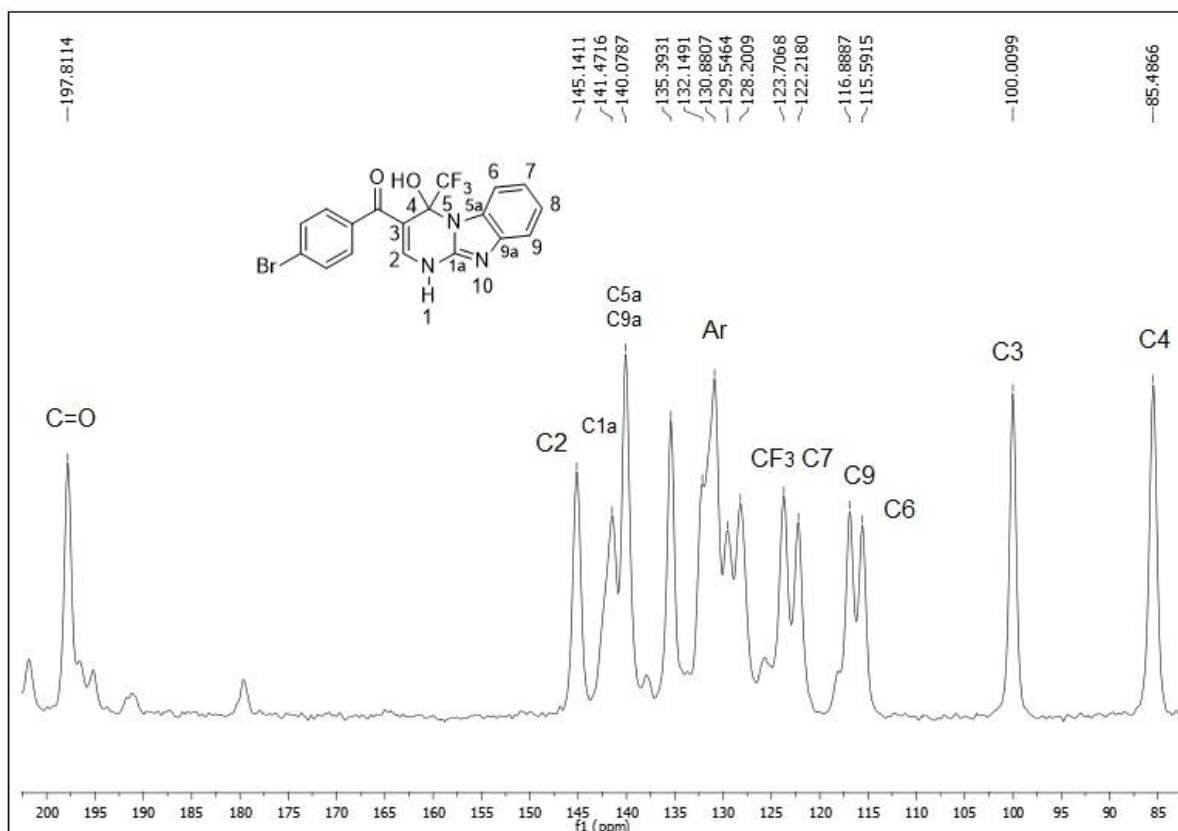


Figura 171: Espectro de RMN ¹³C do composto **17e** em estado sólido a 600 MHz.

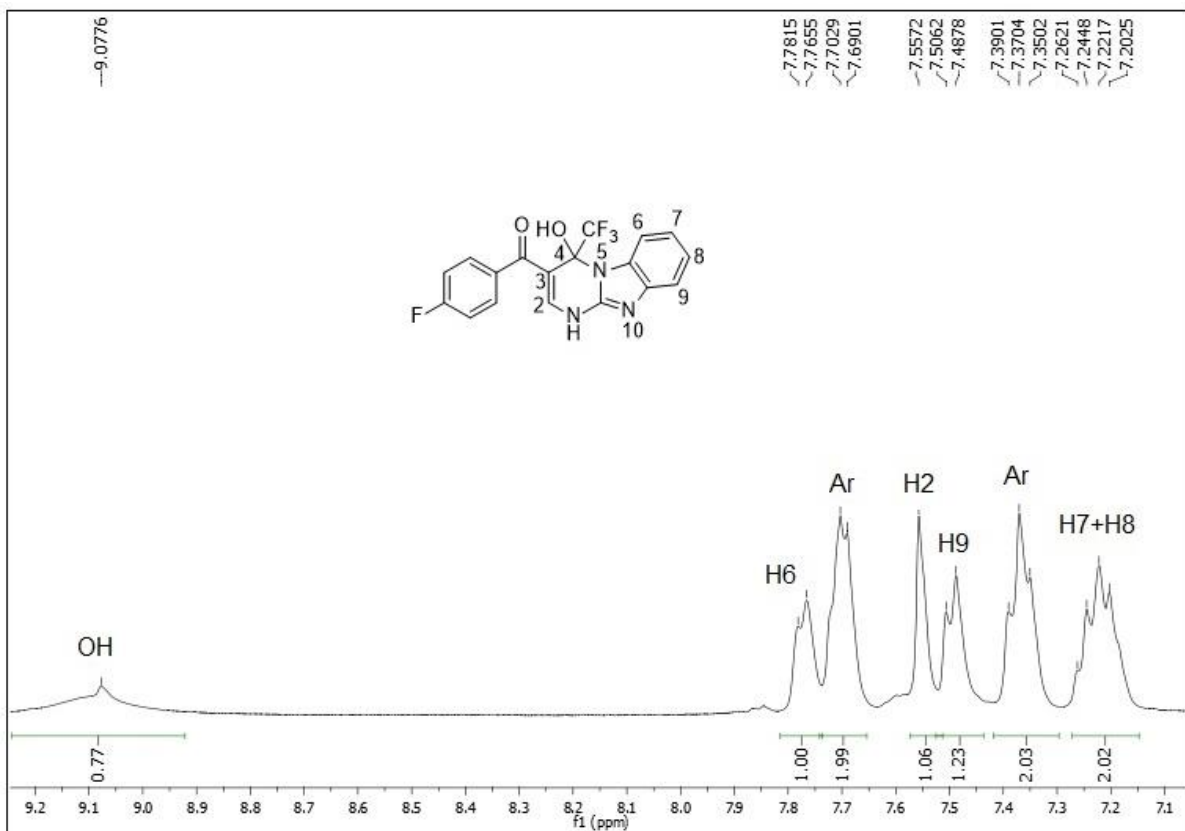


Figura 172: Espectro de RMN ^1H do composto 17f a 400 MHz em DMSO- d_6 .

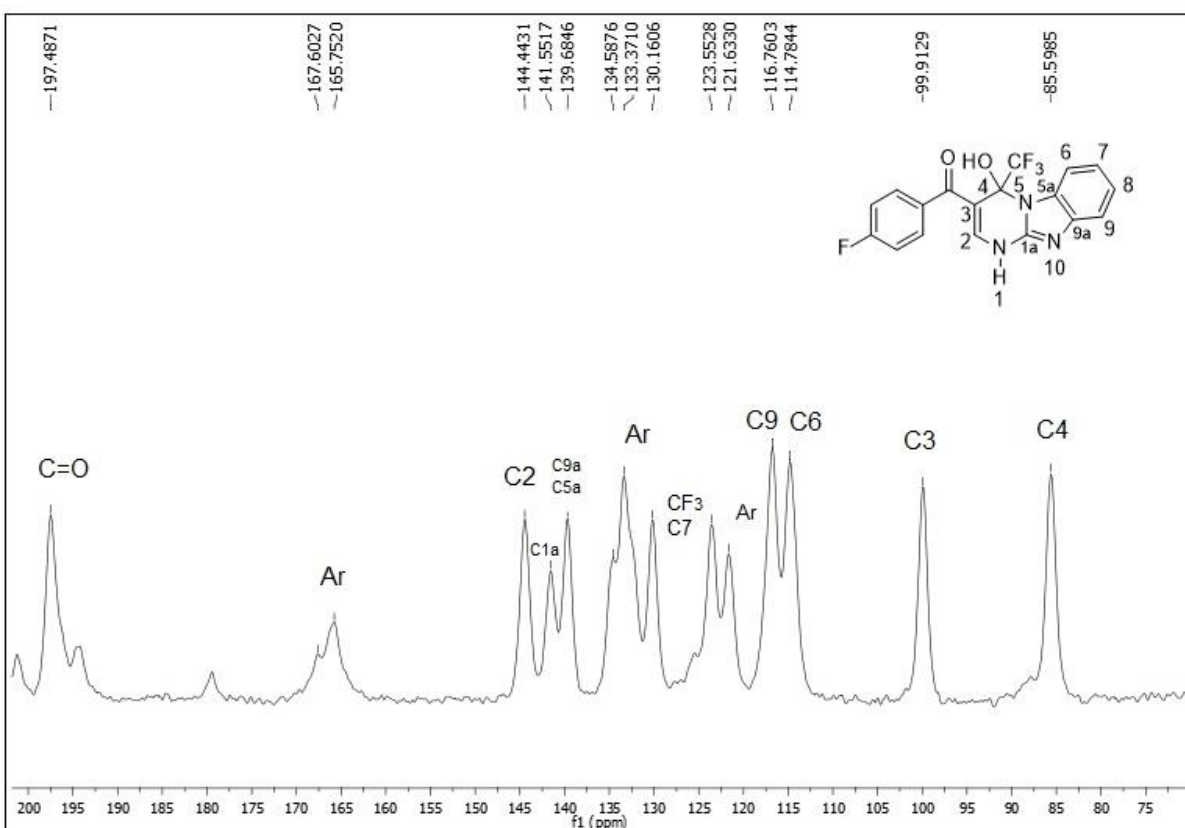


Figura 173: Espectro de RMN ^{13}C do composto 17f em estado sólido a 600 MHz.

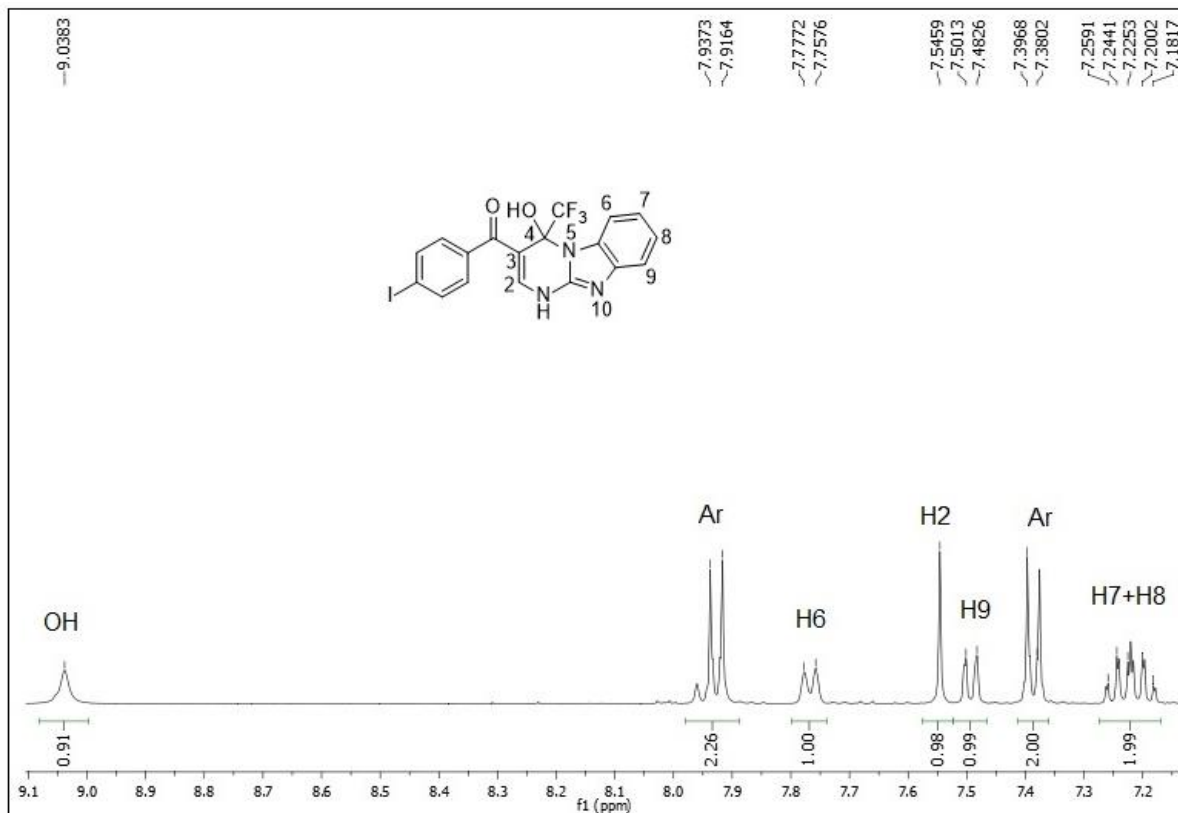


Figura 174: Espectro de RMN ^1H do composto **17g** a 400 MHz em DMSO-d₆.

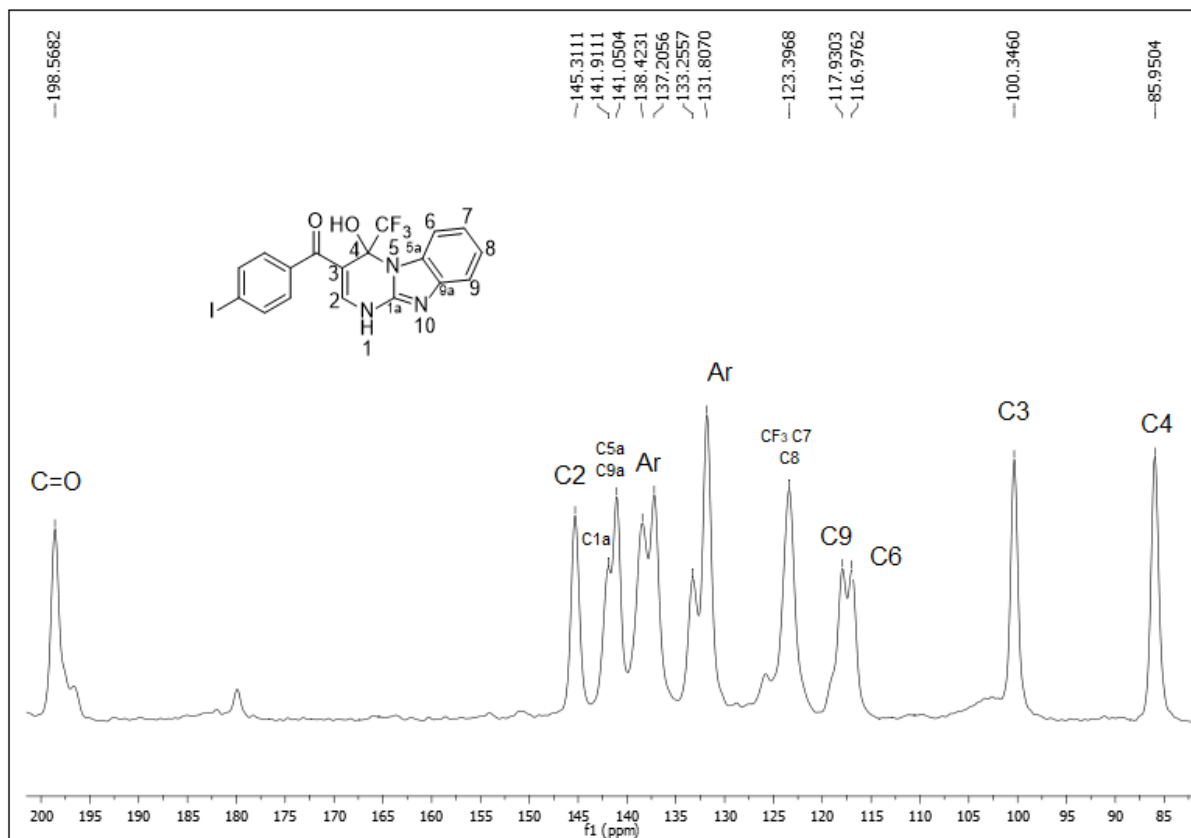


Figura 175: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17g** em estado sólido a 600 MHz.

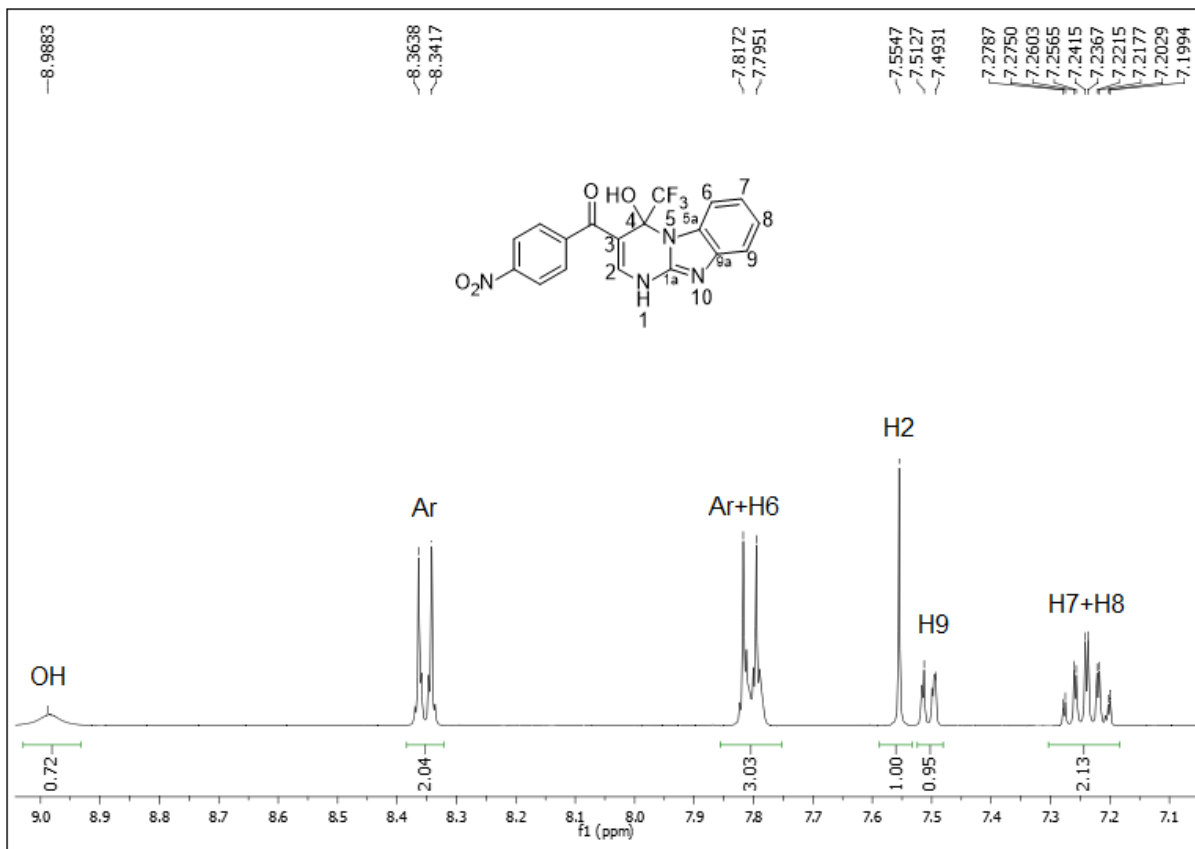


Figura 176: Espectro de RMN ¹H do composto **17h** a 400 MHz em DMSO-d₆.

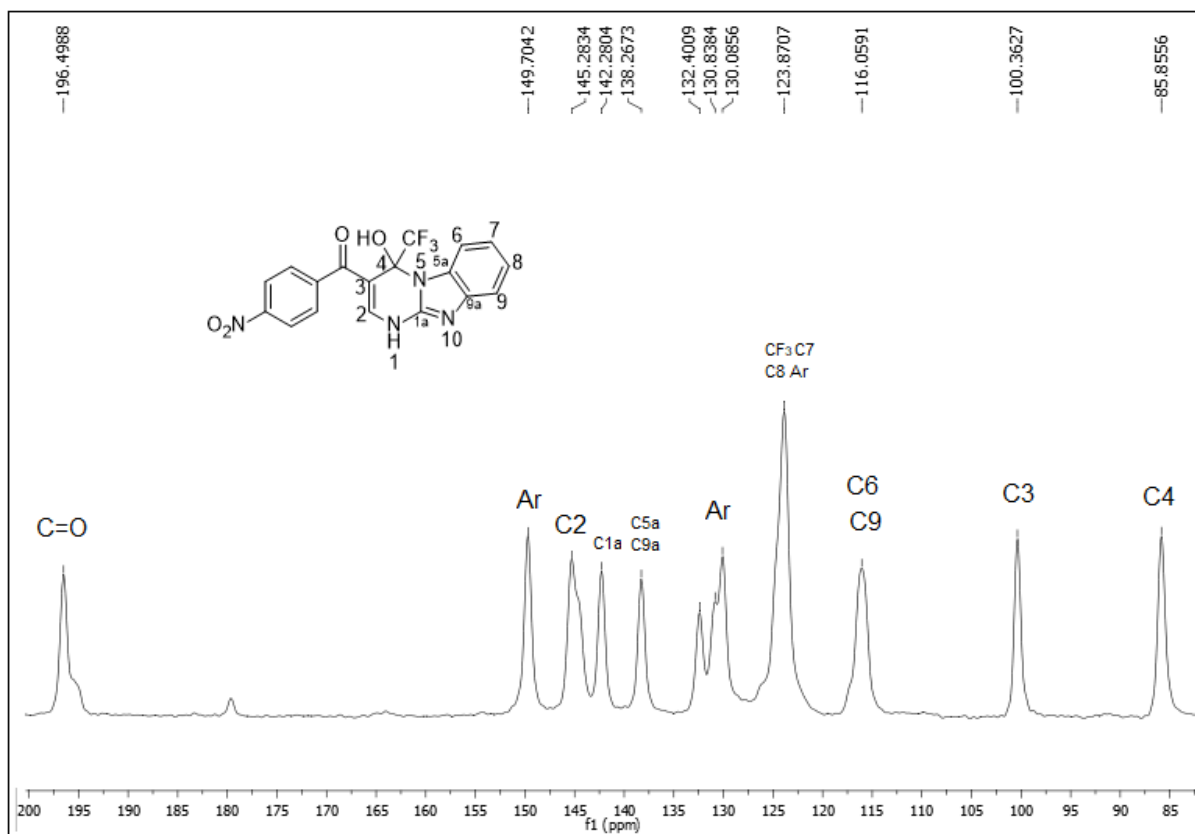


Figura 177: Espectro de RMN ¹³C do composto **17h** em estado sólido a 600 MHz.

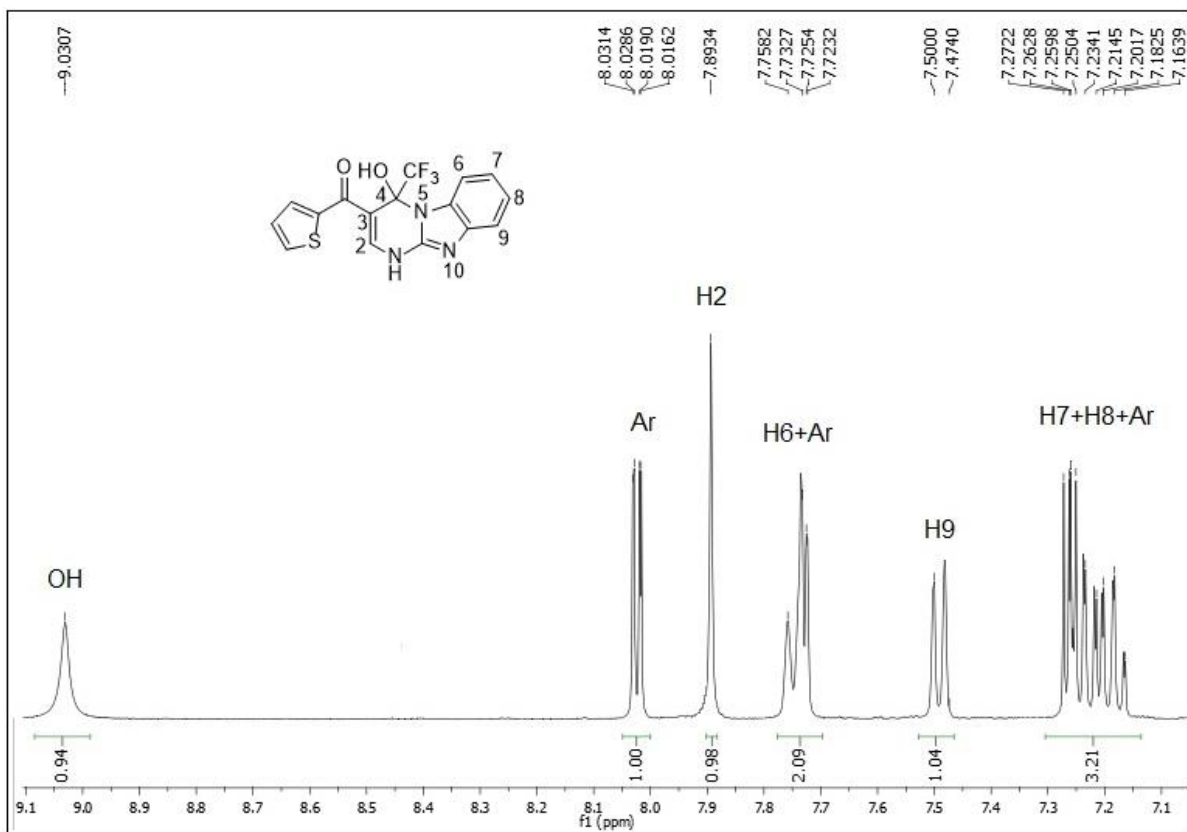


Figura 178: Espectro de RMN ^1H do composto **17i** a 400 MHz em DMSO- d_6 .

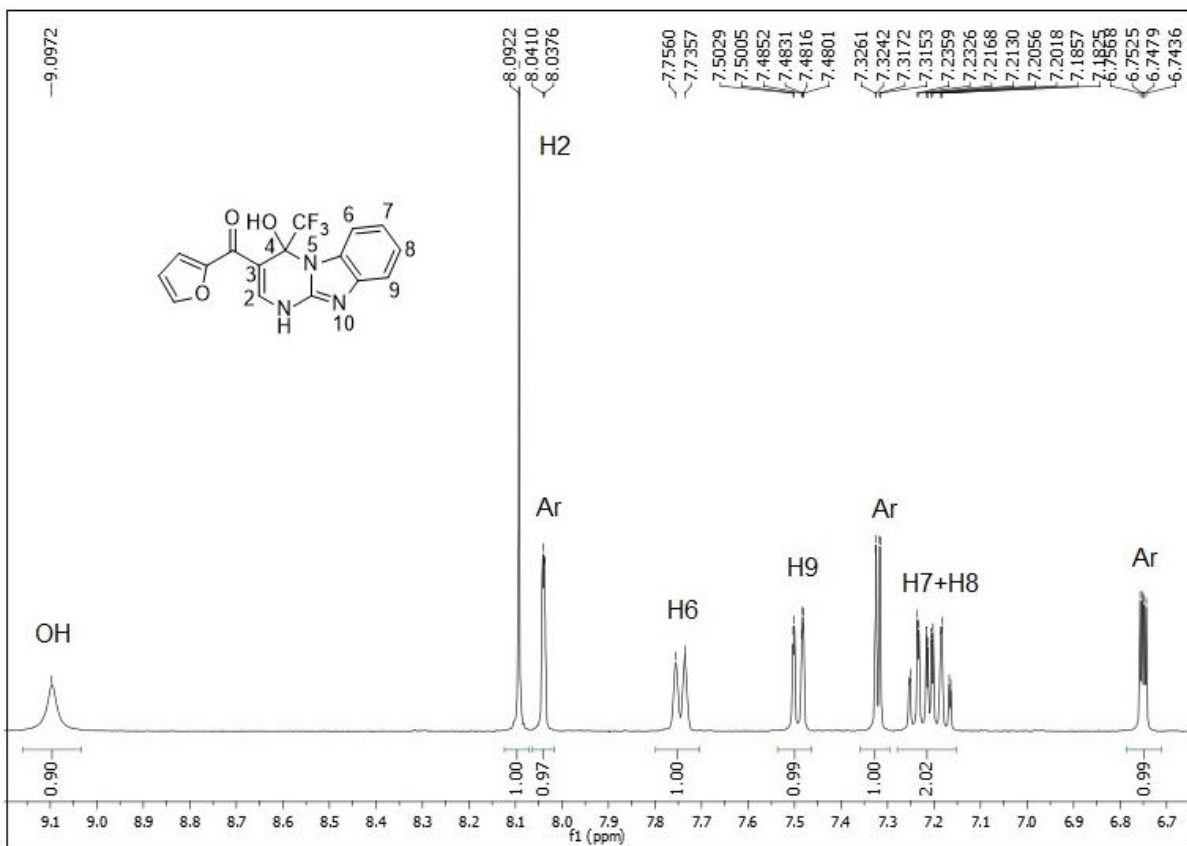


Figura 179: Espectro de RMN ^1H do composto **17j** a 400 MHz em DMSO- d_6 .

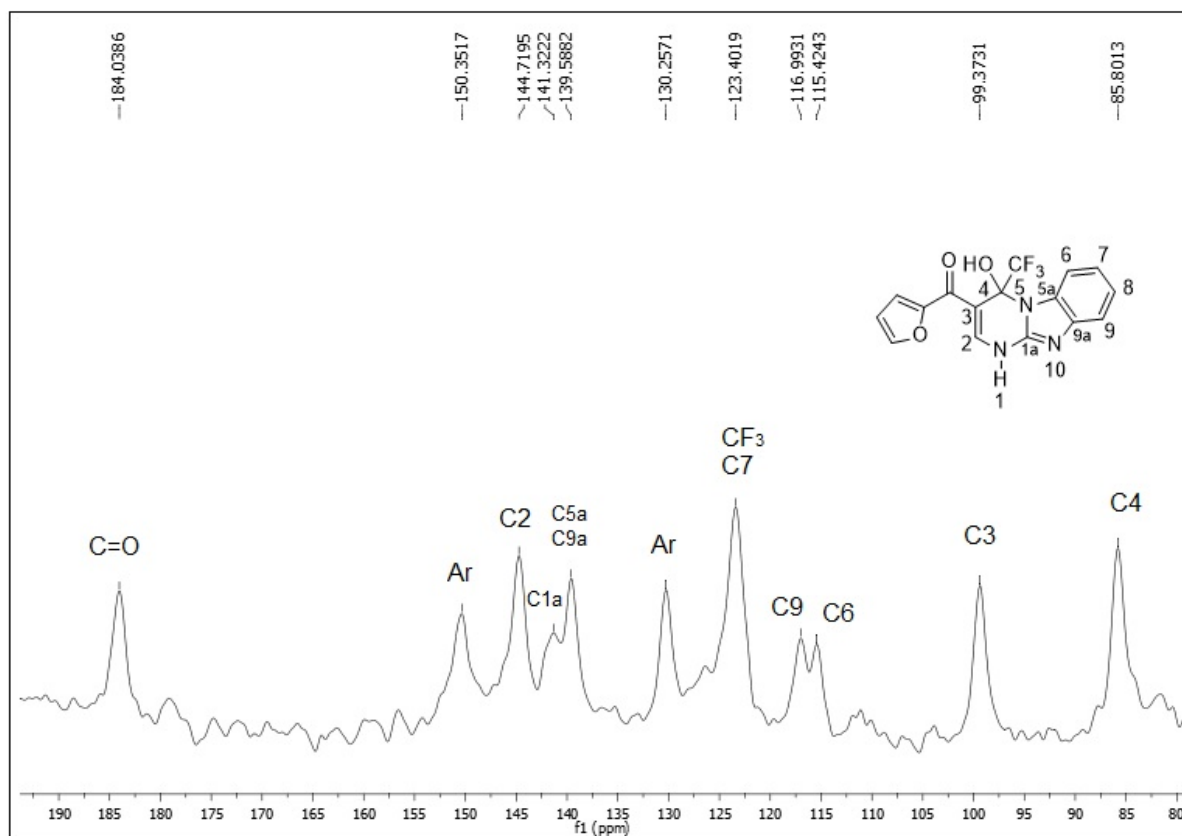


Figura 180: Espectro de RMN ^{13}C do composto **17j** em estado sólido a 600 MHz.

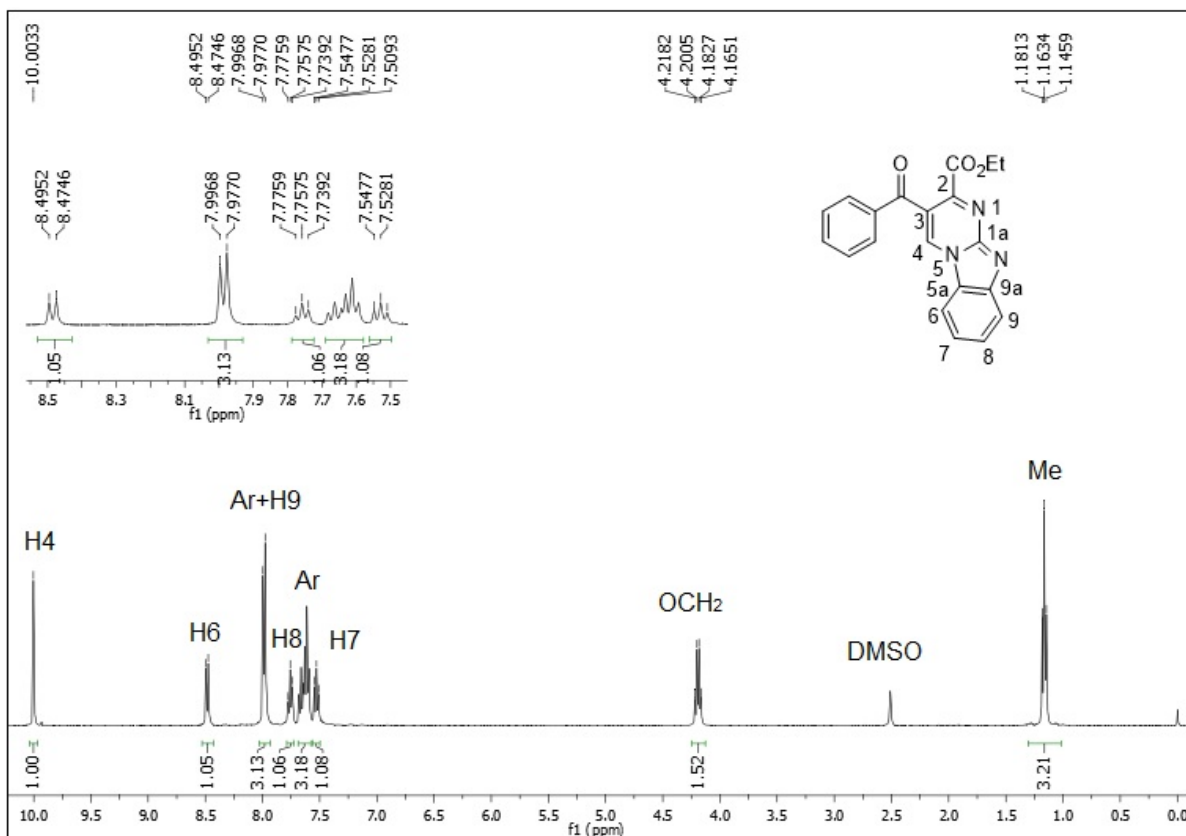


Figura 181: Espectro de RMN ¹H do composto **18a** a 400 MHz em DMSO-d₆.

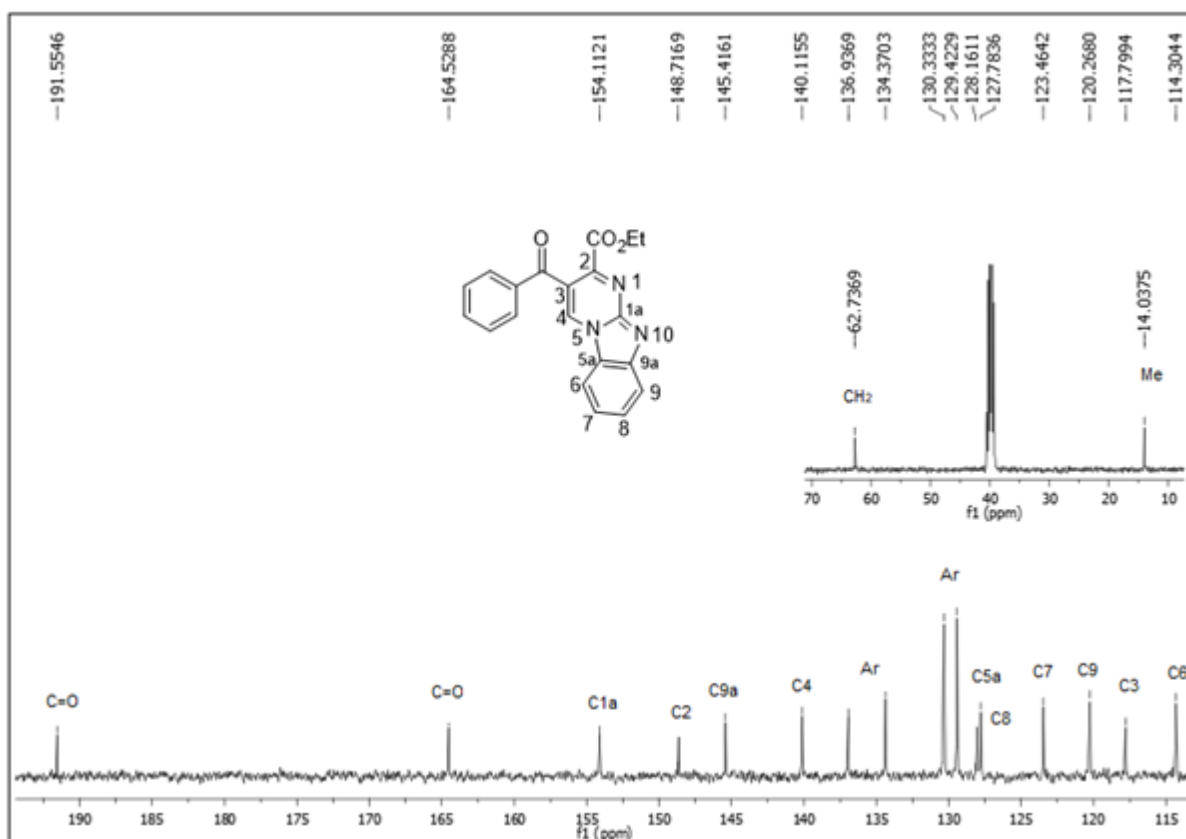


Figura 182: Espectro de RMN ¹³C do composto **18a** a 100 MHz em DMSO-d₆.

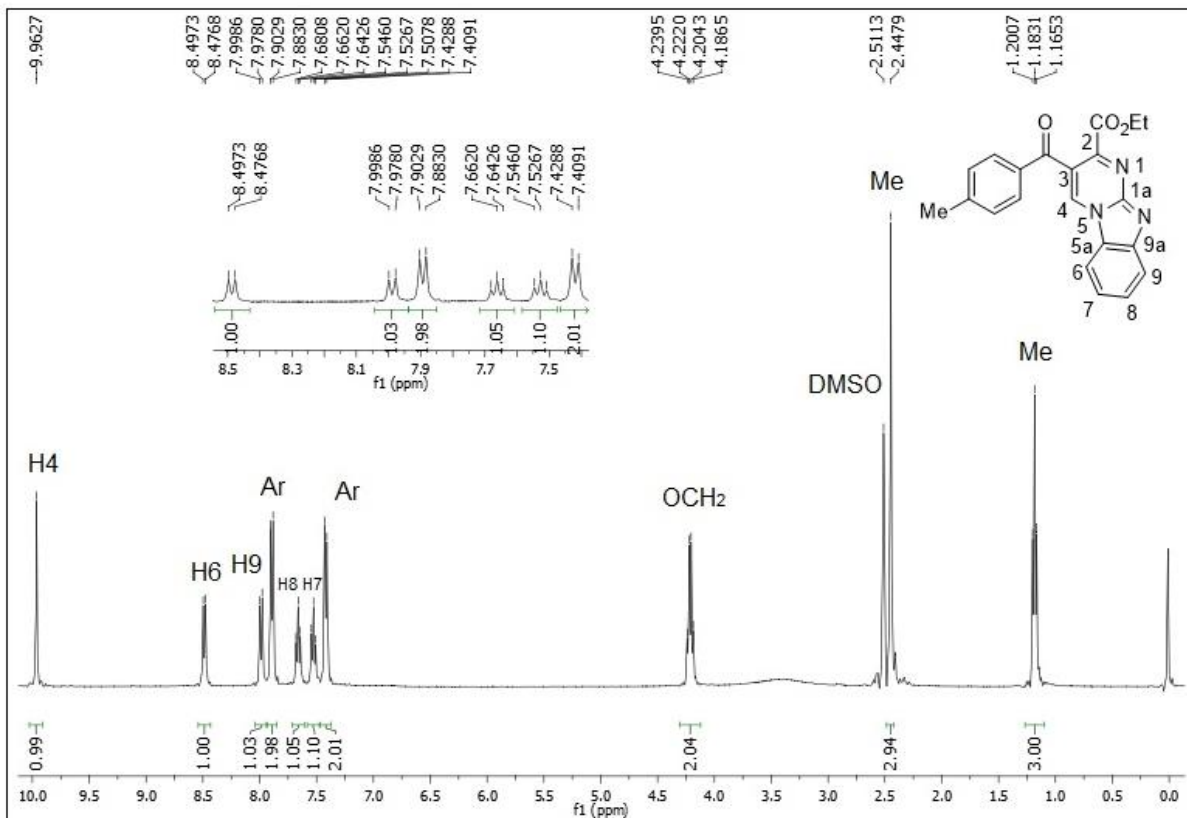


Figura 183: Espectro de RMN ¹H do composto **18b** a 400 MHz em DMSO-d₆.

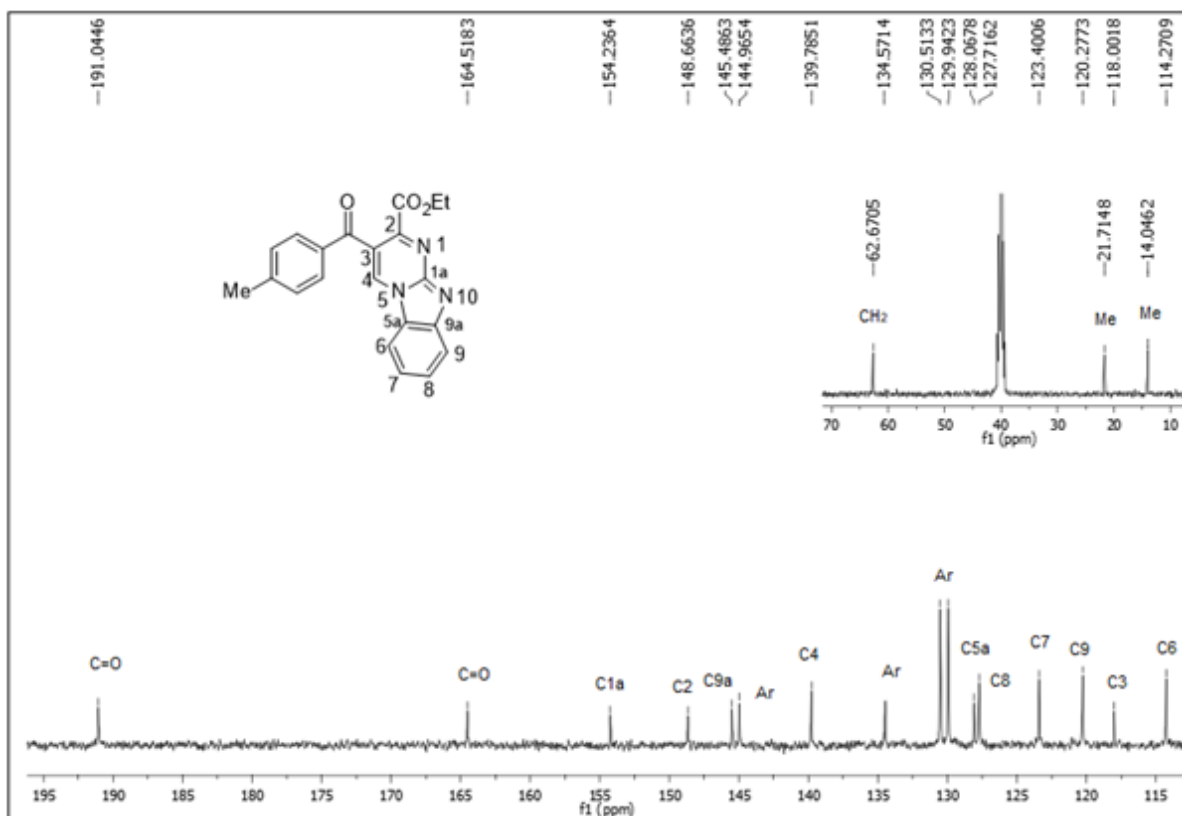


Figura 184: Espectro de RMN ¹³C do composto **18b** a 100 MHz em DMSO-d₆.

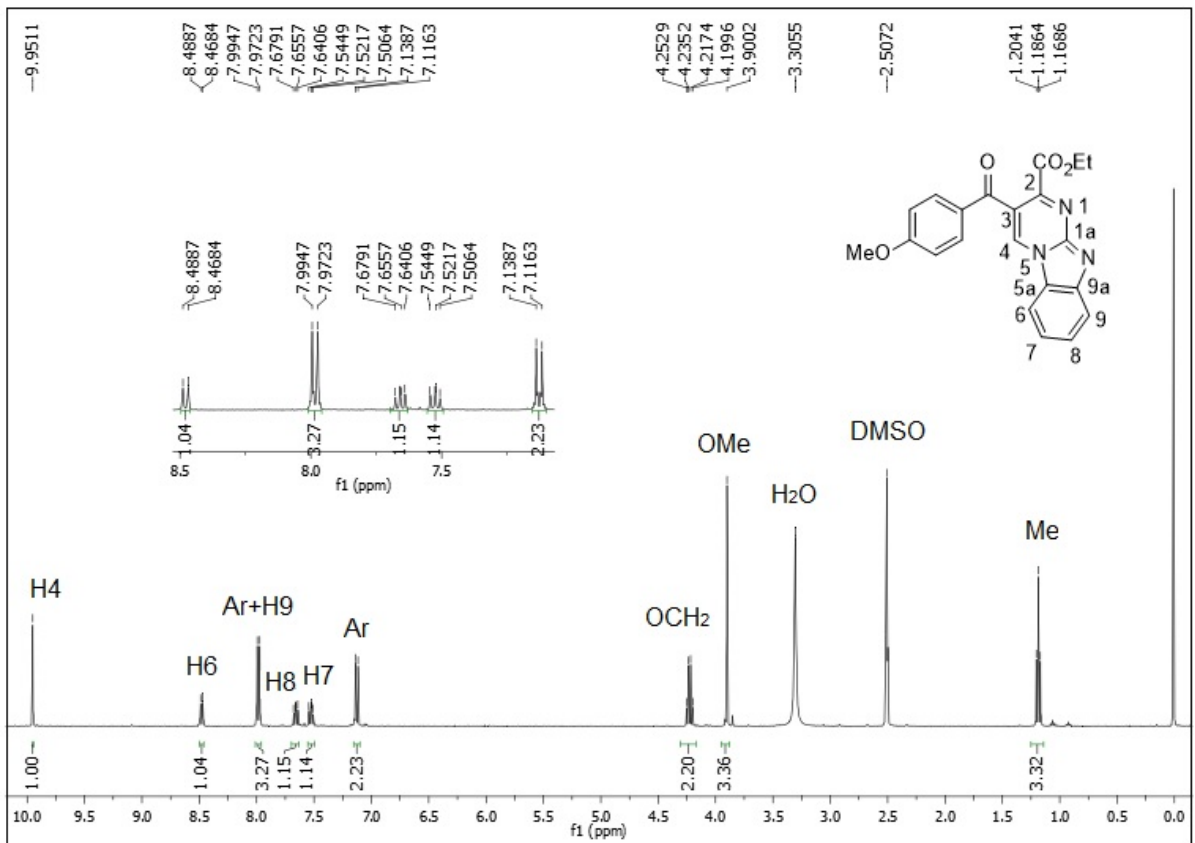


Figura 185: Espectro de RMN ^1H do composto **18c** a 400 MHz em DMSO- d_6 .

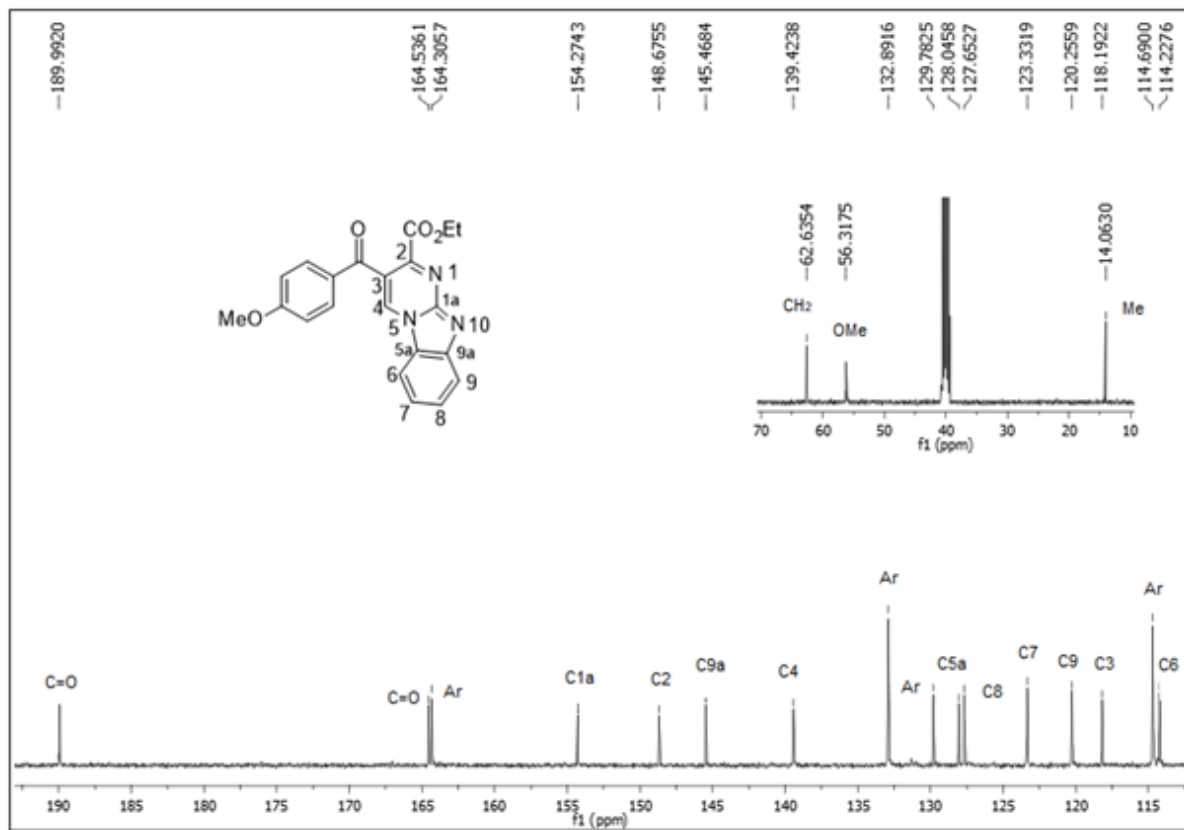


Figura 186: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18c** a 100 MHz em DMSO- d_6 .

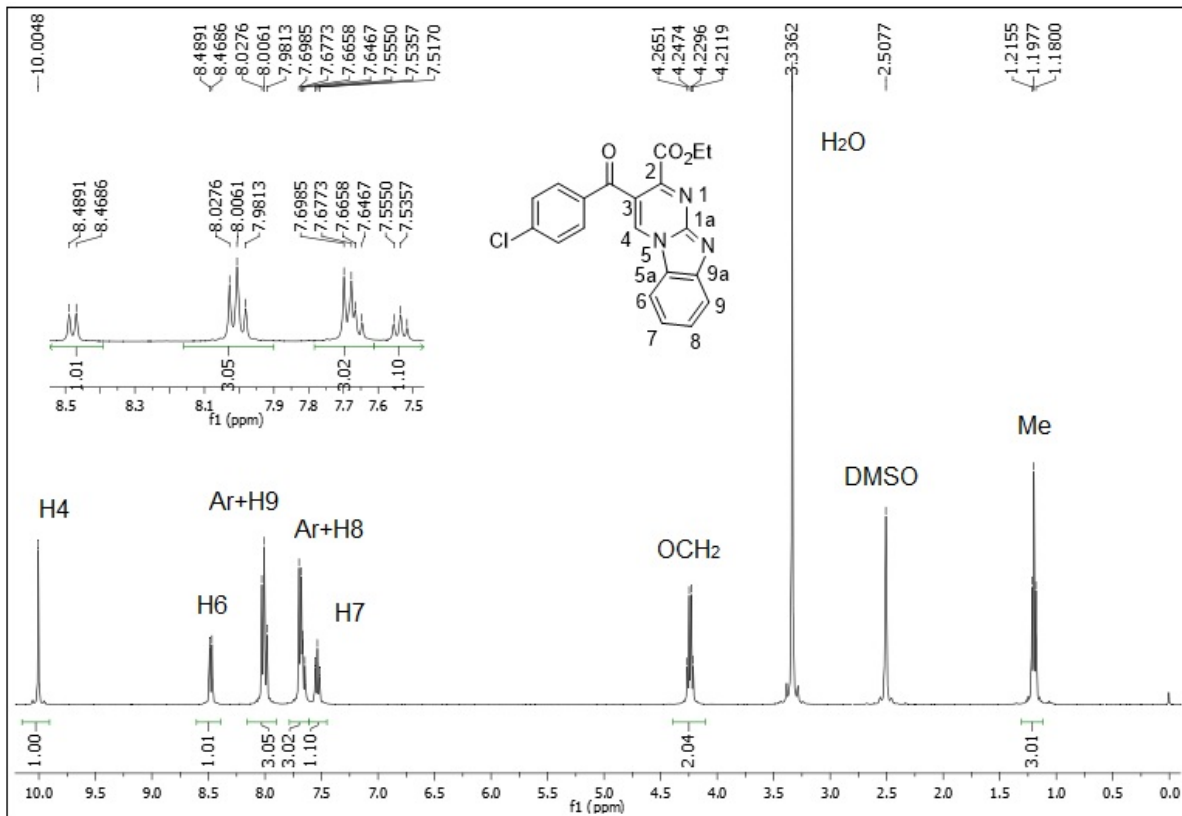


Figura 187: Espectro de RMN ¹H do composto **18d** a 400 MHz em DMSO-d₆.

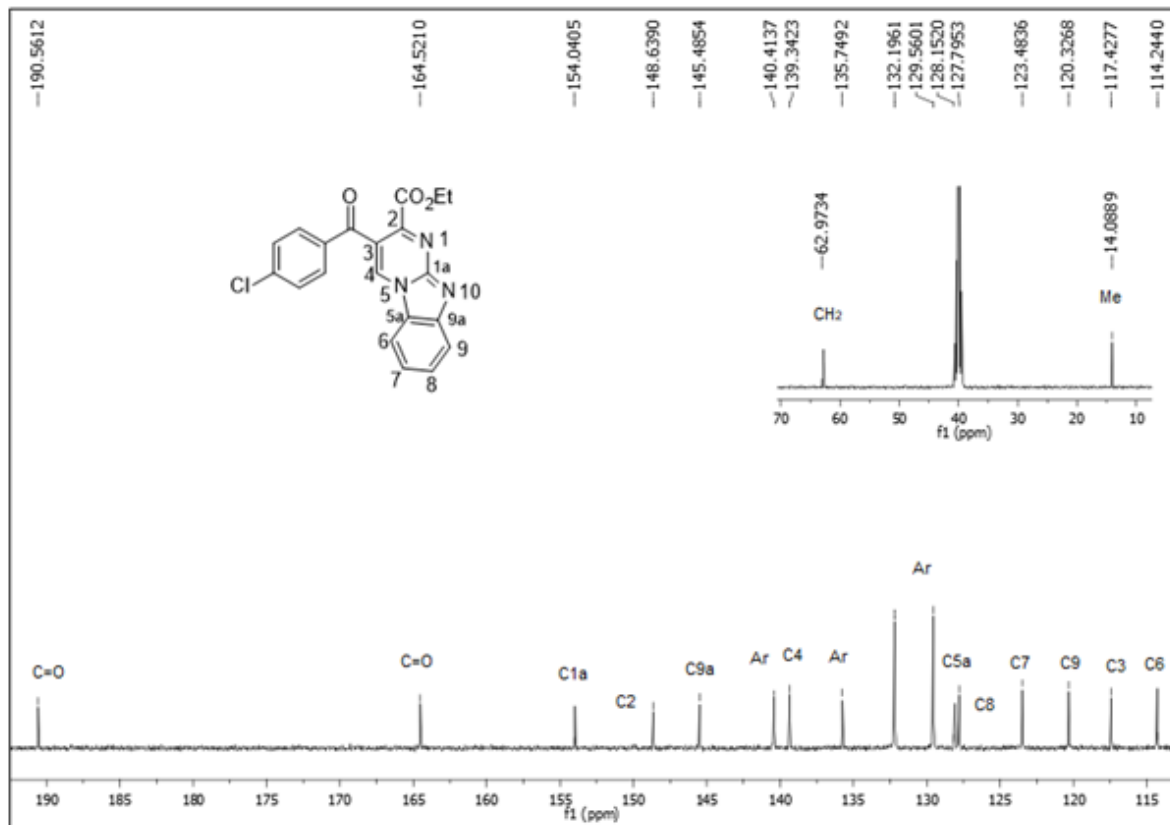


Figura 188: Espectro de RMN ¹³C do composto **18d** a 100 MHz em DMSO-d₆.

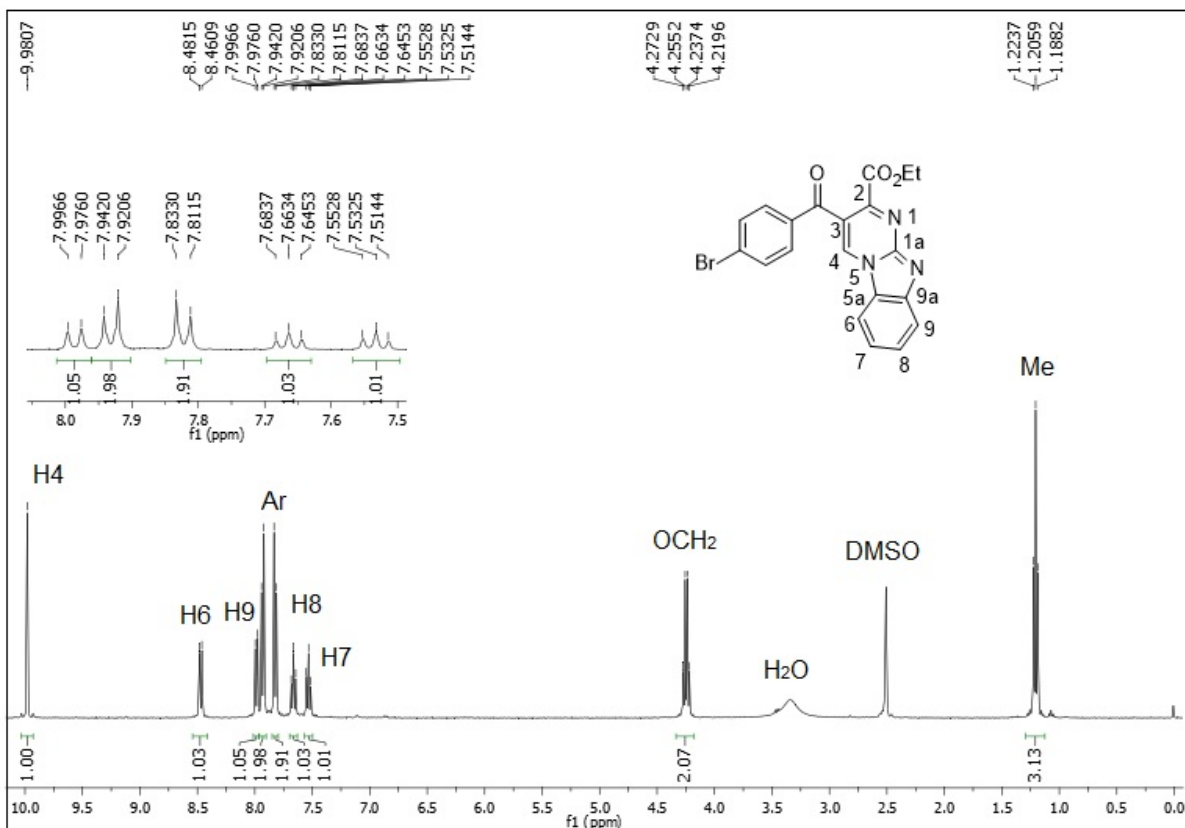


Figura 189: Espectro de RMN ¹H do composto **18e** em DMSO a 400 MHz.

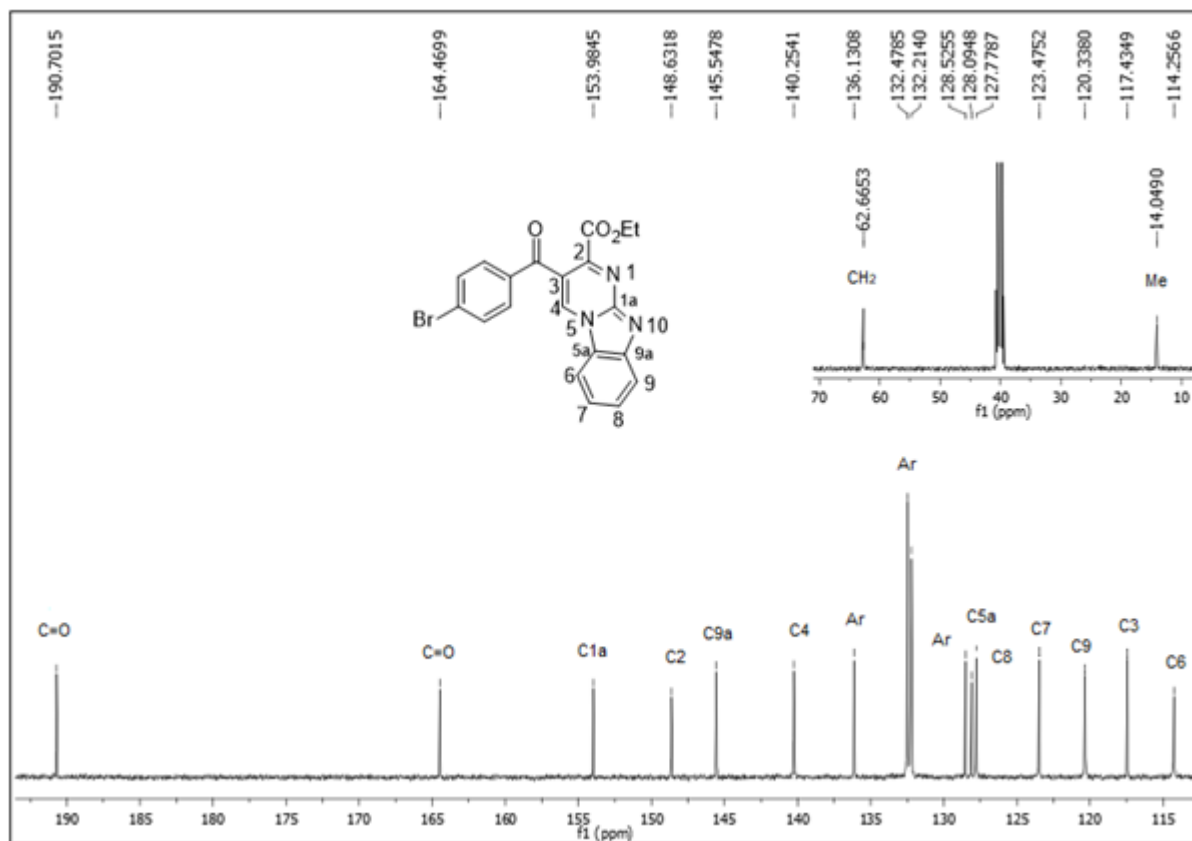


Figura 190: Espectro de RMN ¹³C do composto **18e** a 100 MHz em DMSO-d₆.

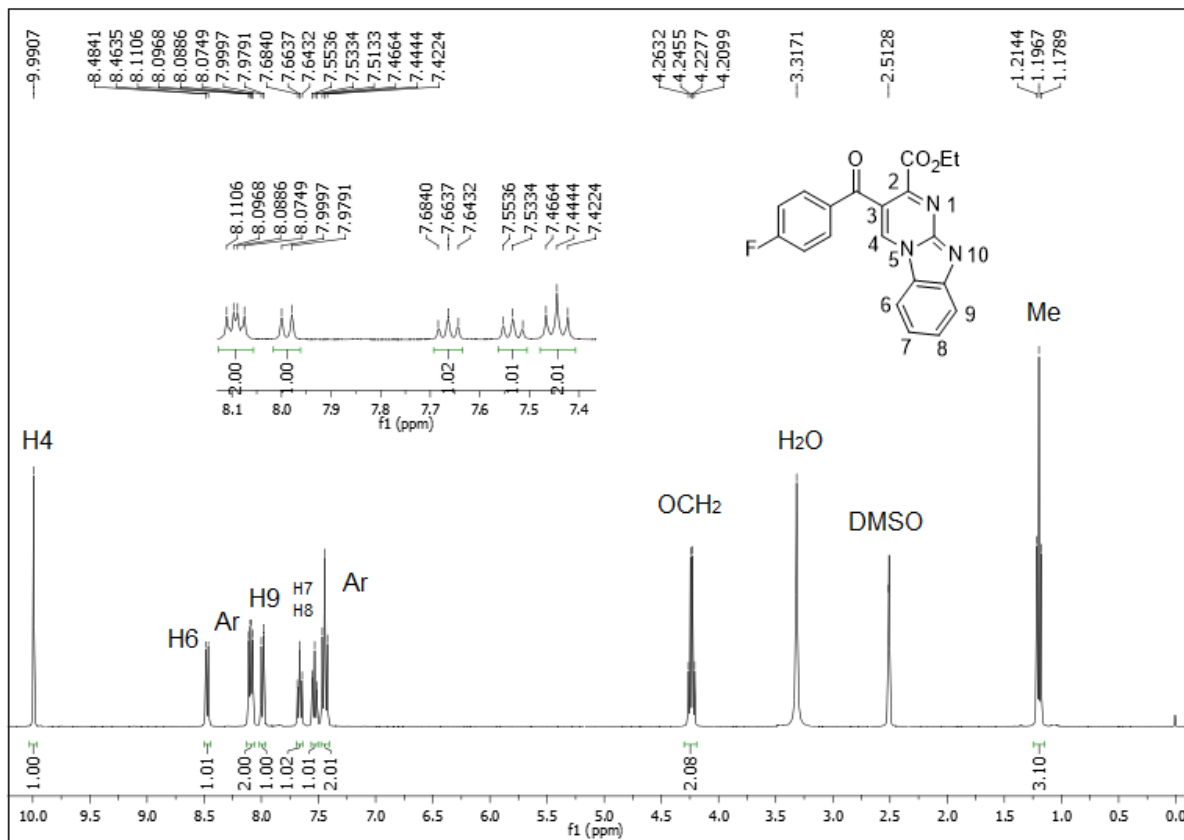


Figura 191: Espectro de RMN ^1H do composto **18f** a 400 MHz em DMSO- d_6 .

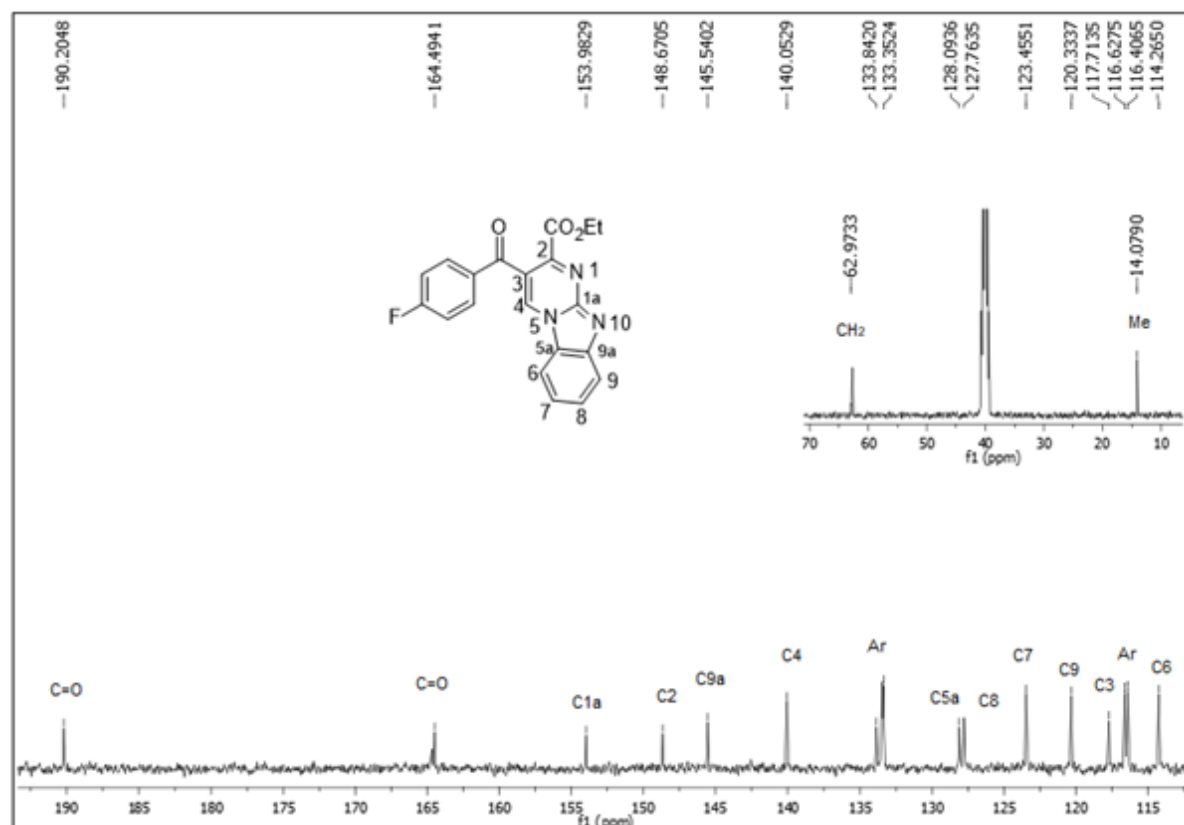


Figura 192: Espectro de RMN ^{13}C do composto **18f** a 100 MHz em DMSO- d_6 .

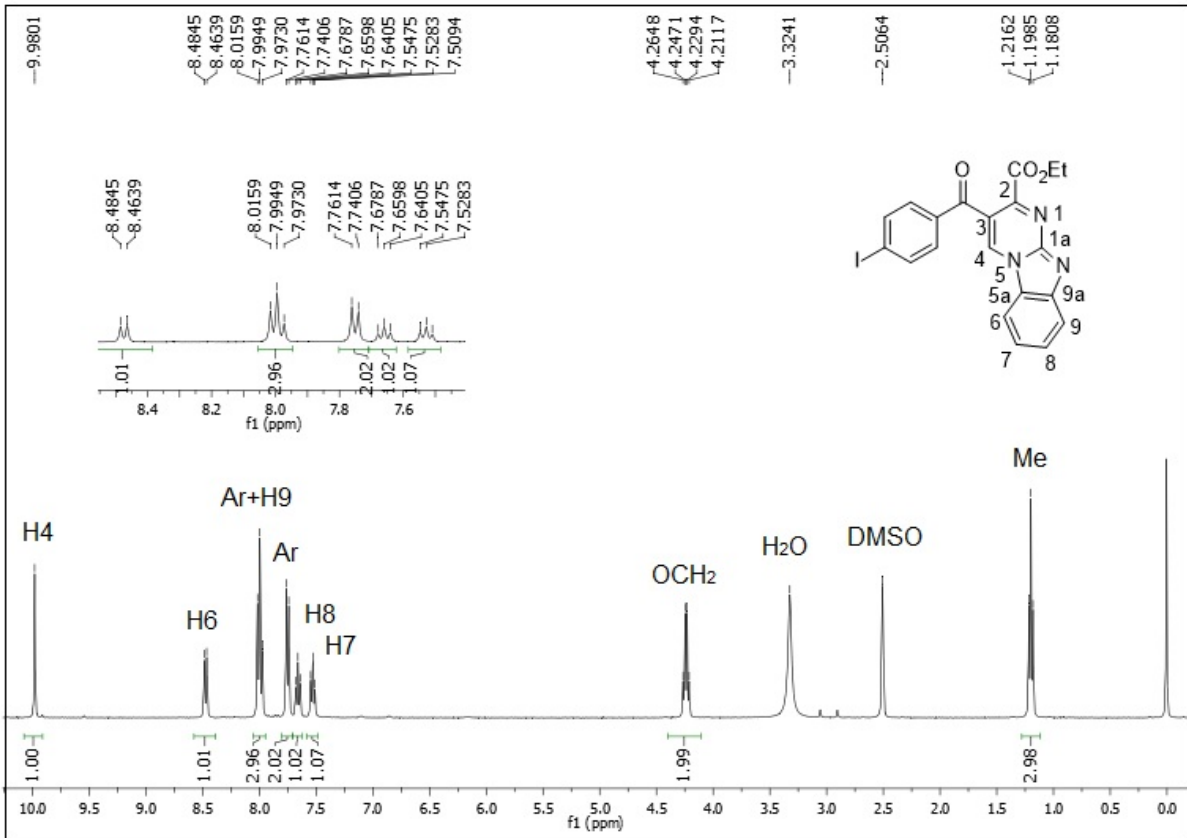


Figura 193: Espectro de RMN ¹H do composto **18g** a 400 MHz em DMSO-d₆.

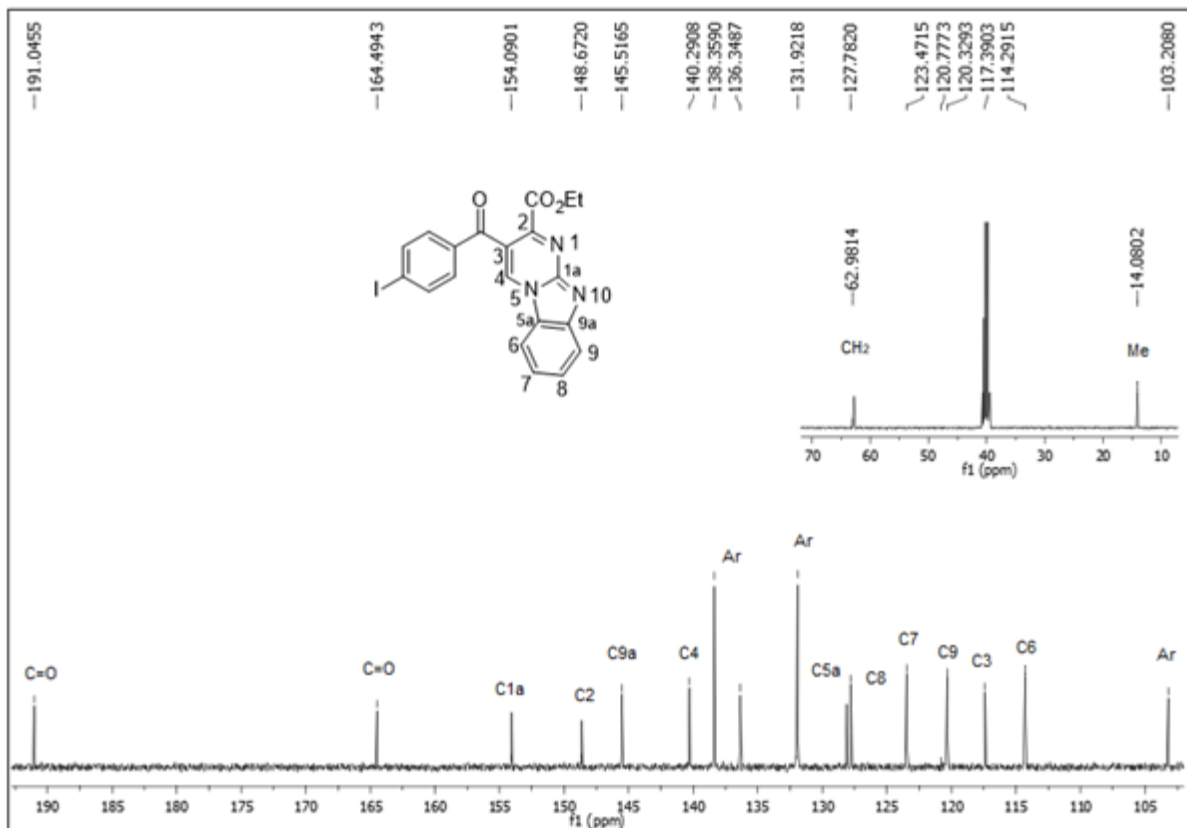


Figura 194: Espectro de RMN ¹³C do composto **18g** a 100 MHz em DMSO-d₆.

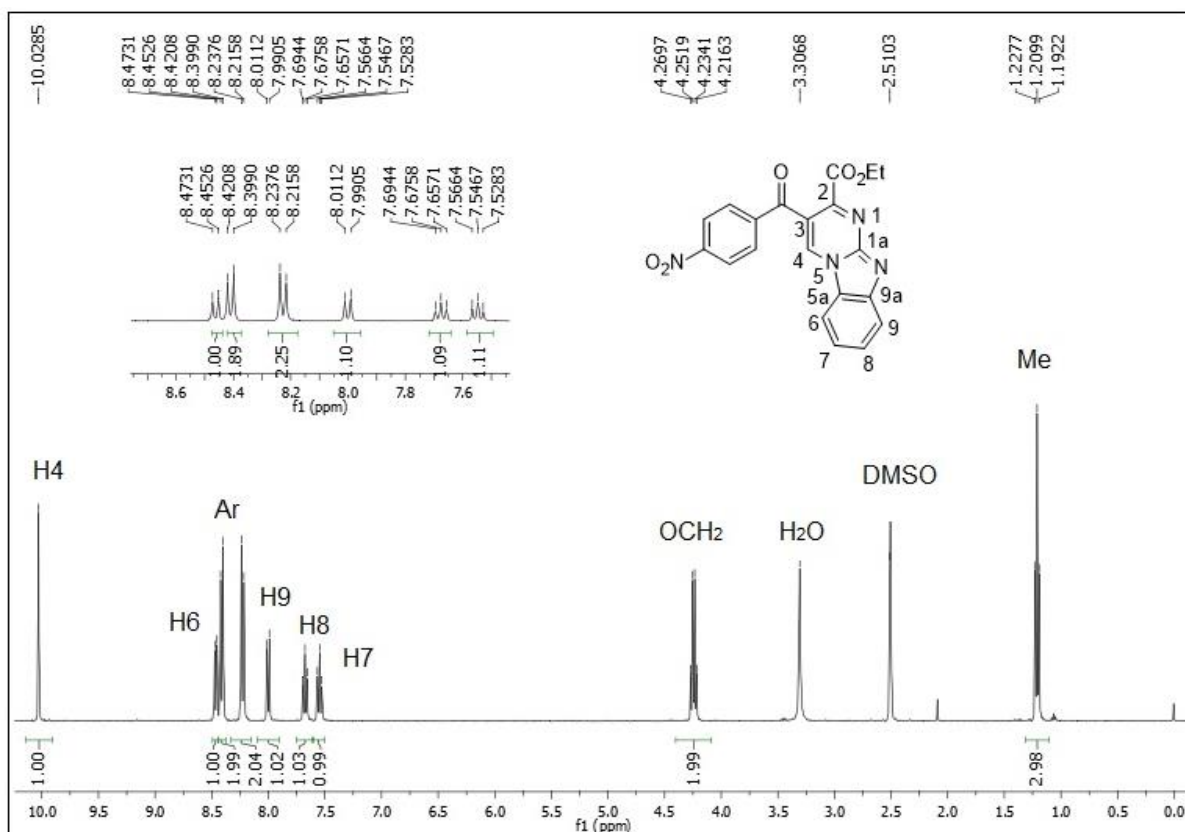


Figura 195: Espectro de RMN ¹H do composto 18h a 400 MHz em DMSO-d₆.

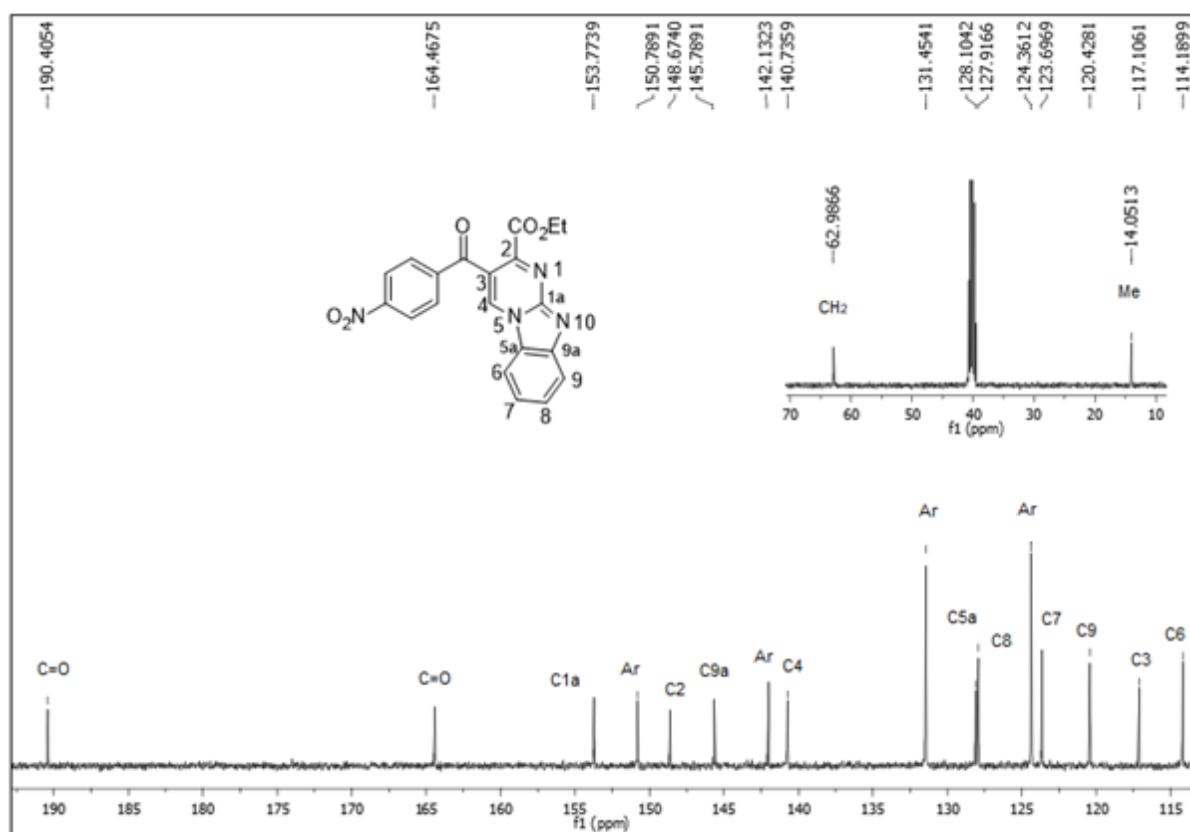


Figura 196: Espectro de RMN ¹³C do composto 18g a 100 MHz em DMSO-d₆.

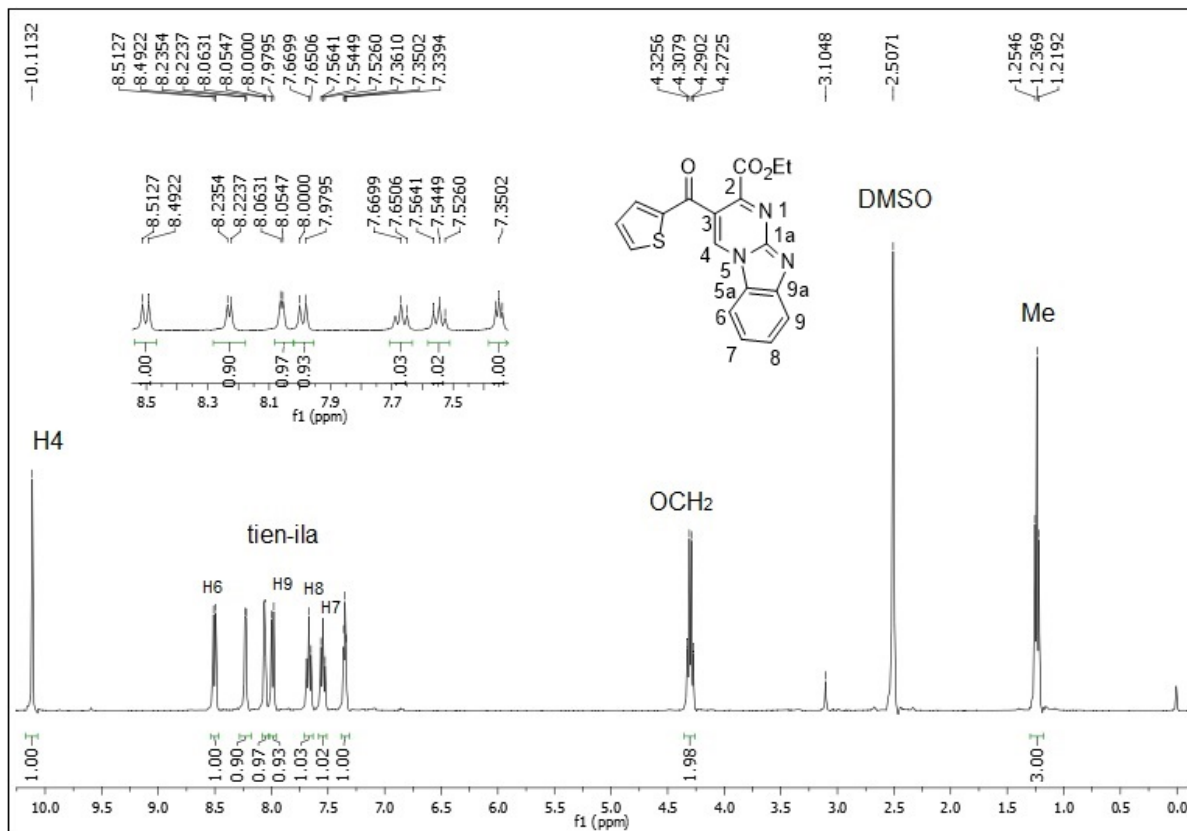


Figura 197: Espectro de RMN ¹H do composto **18i** a 400 MHz em DMSO-d₆.

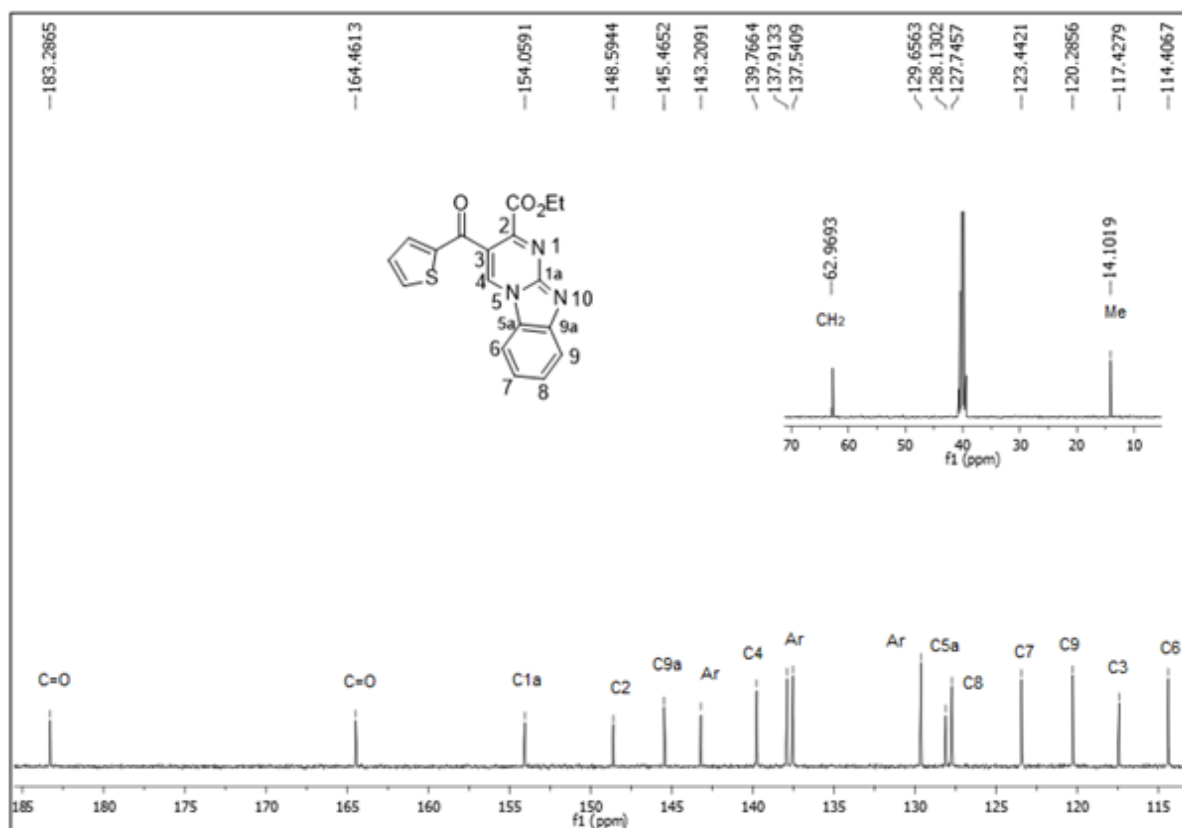


Figura 198: Espectro de RMN ¹³C do composto **18i** a 100 MHz em DMSO-d₆.

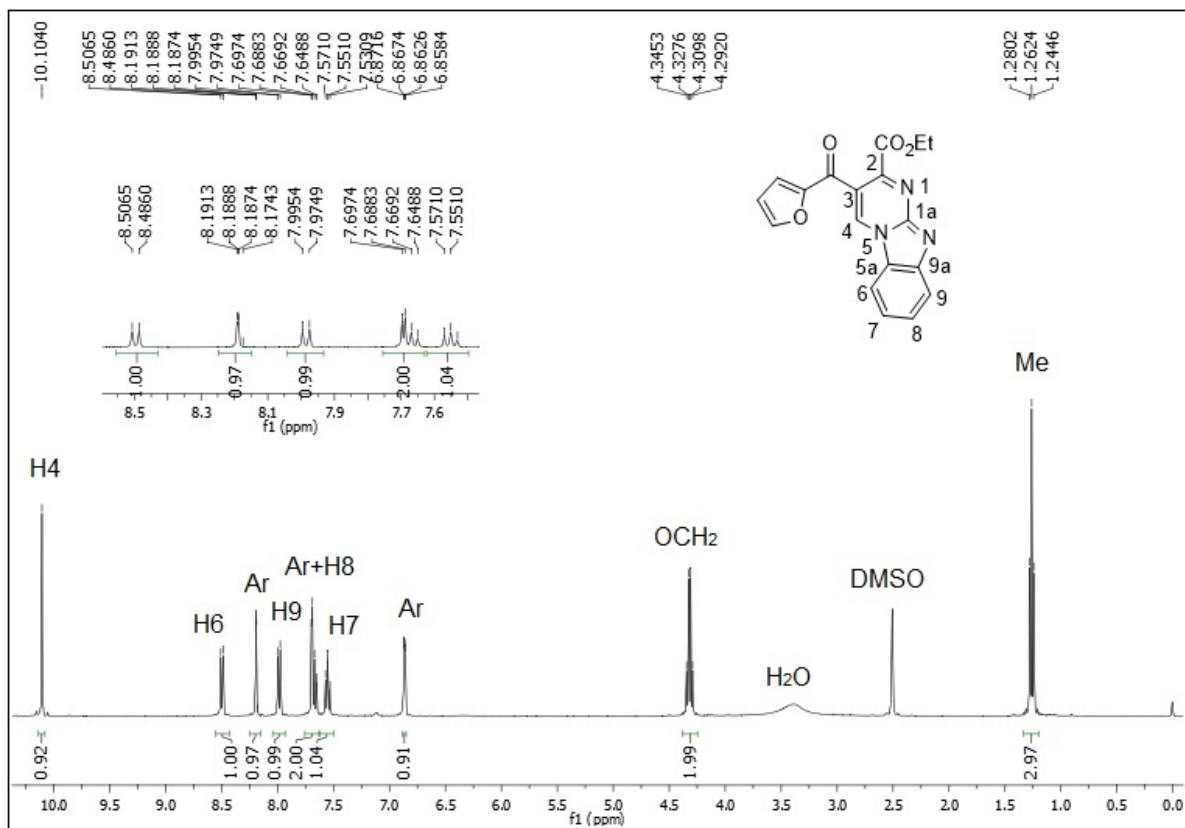


Figura 199: Espectro de RMN ¹H do composto **18j** a 400 MHz em DMSO-d₆.

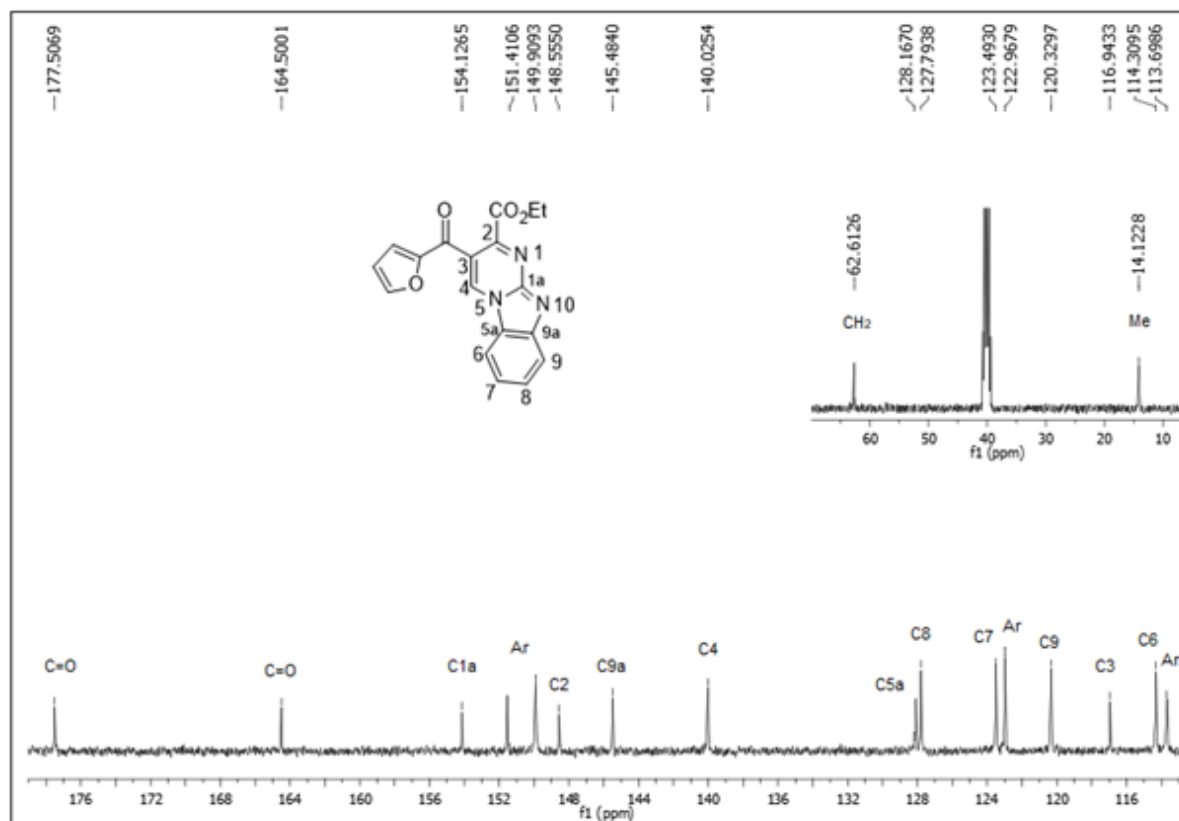


Figura 200: Espectro de RMN ¹³C do composto **18j** a 100 MHz em DMSO-d₆.

**ANEXO 2-ESPECTROS DE MASSAS DOS
COMPOSTOS SINTETIZADOS**

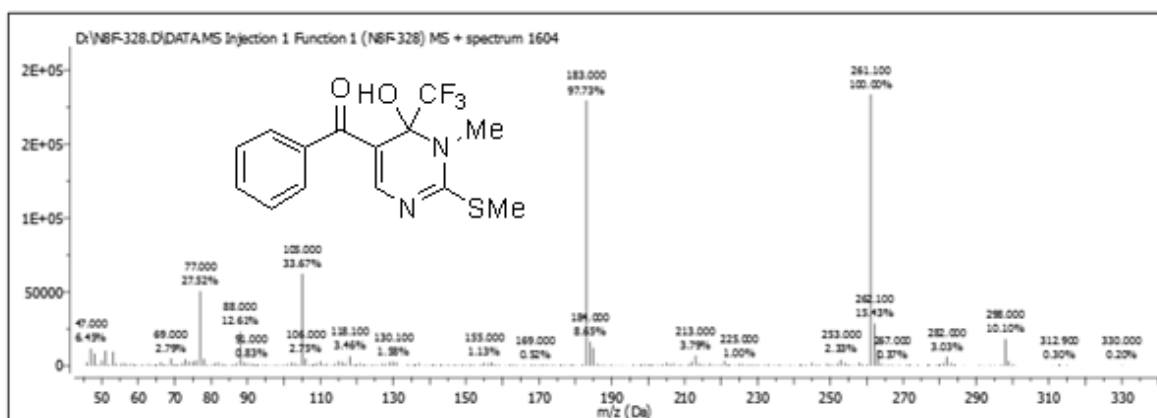


Figura 201: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4a.

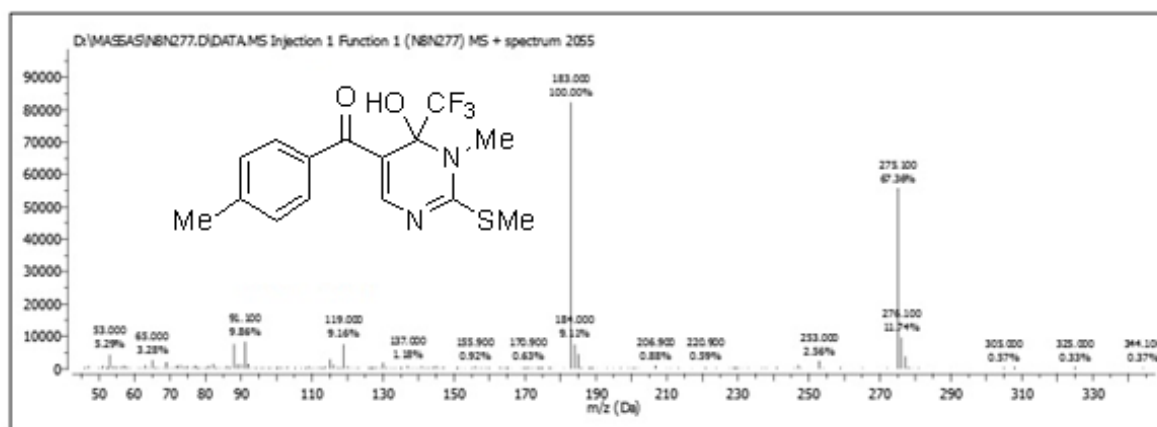


Figura 202: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4b.

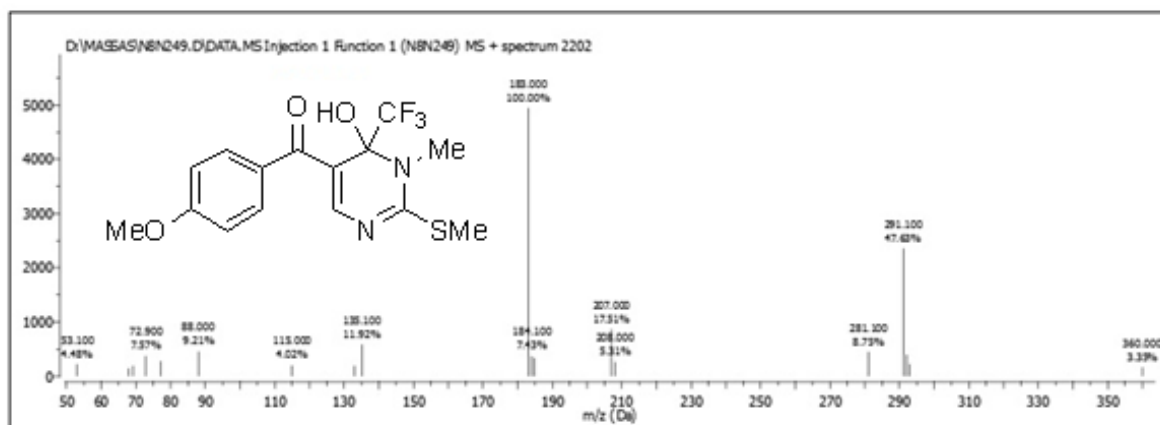


Figura 203: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4c.

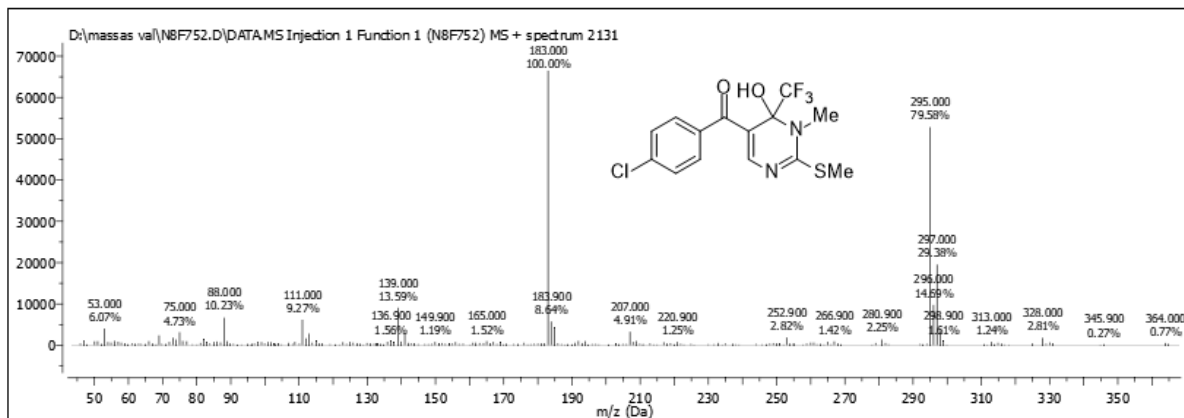


Figura 204: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4d.

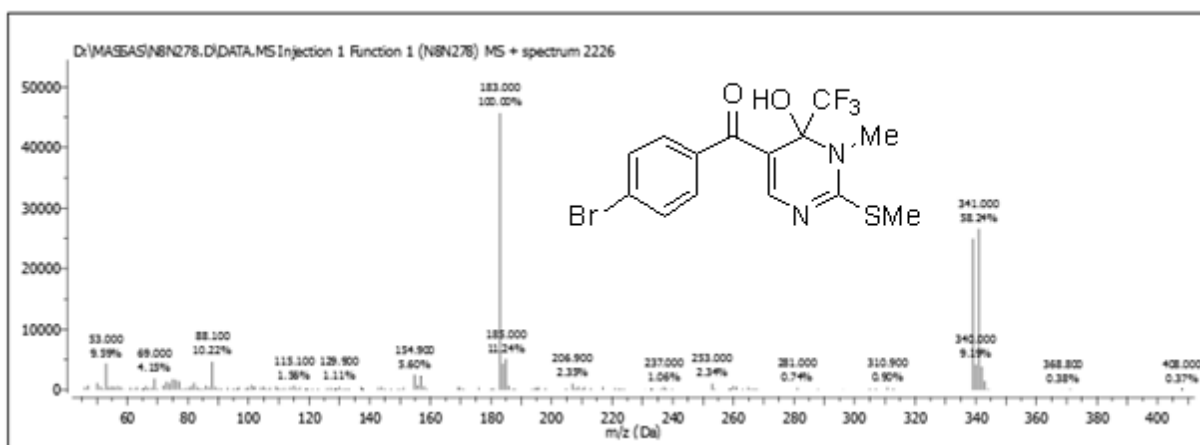


Figura 205: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4e.

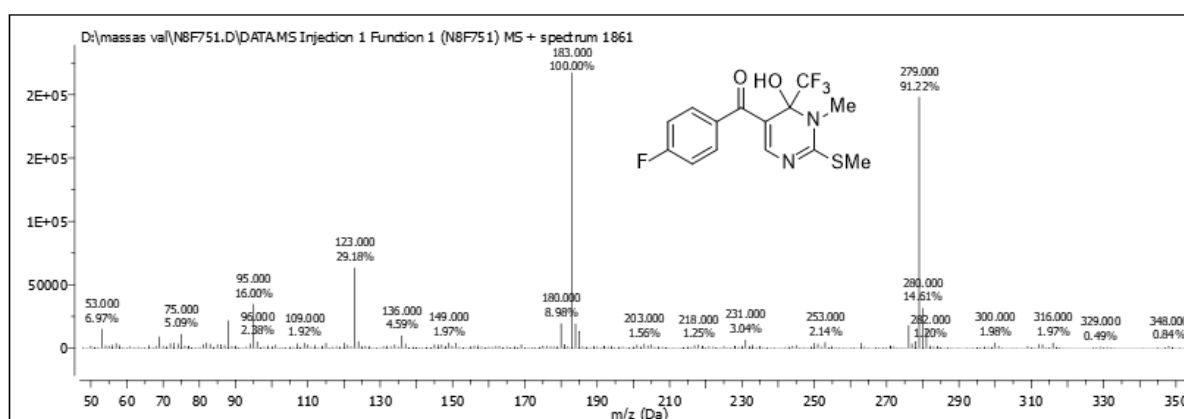


Figura 206: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4f.

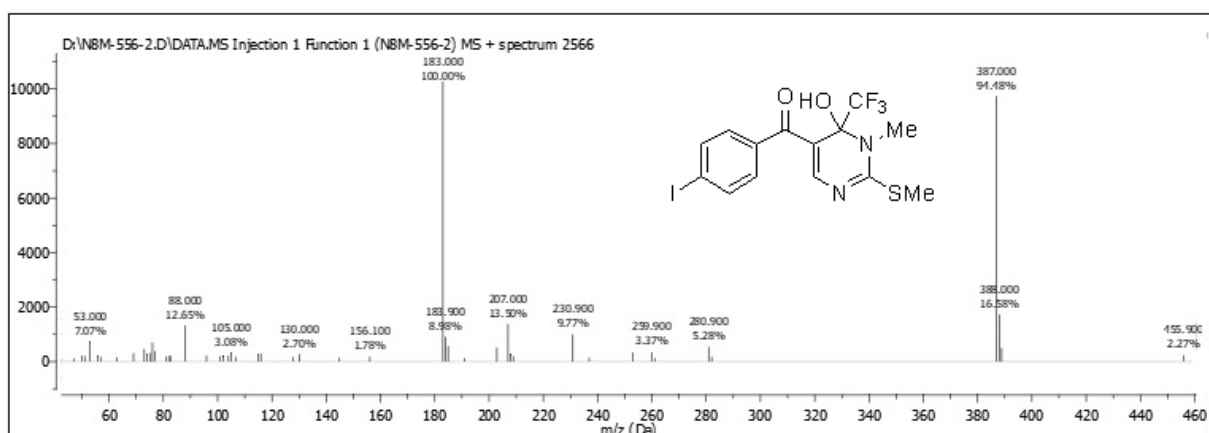


Figura 207: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4g.

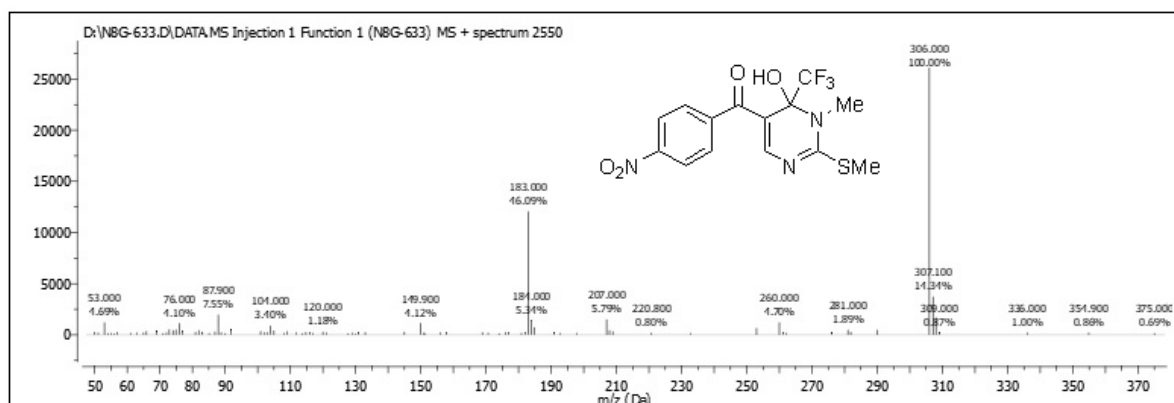


Figura 208: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4h.

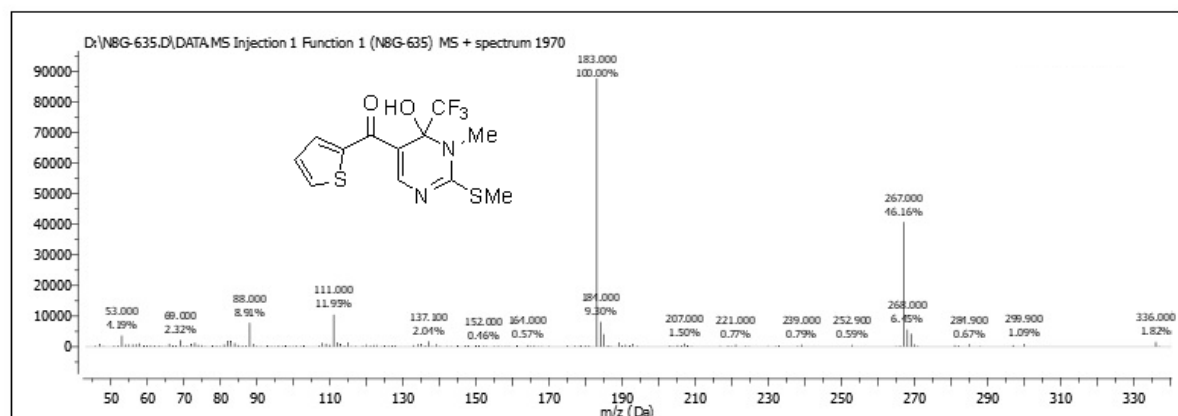


Figura 209: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4i.

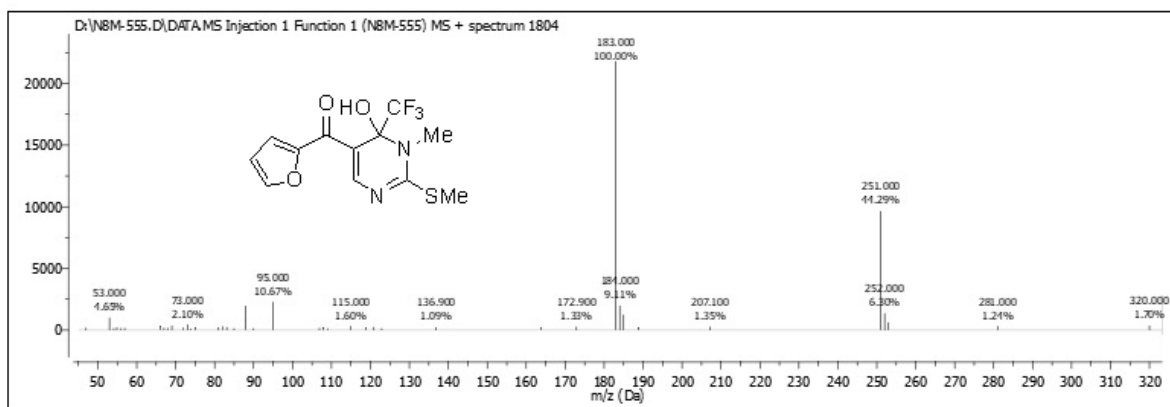


Figura 210: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 4j.

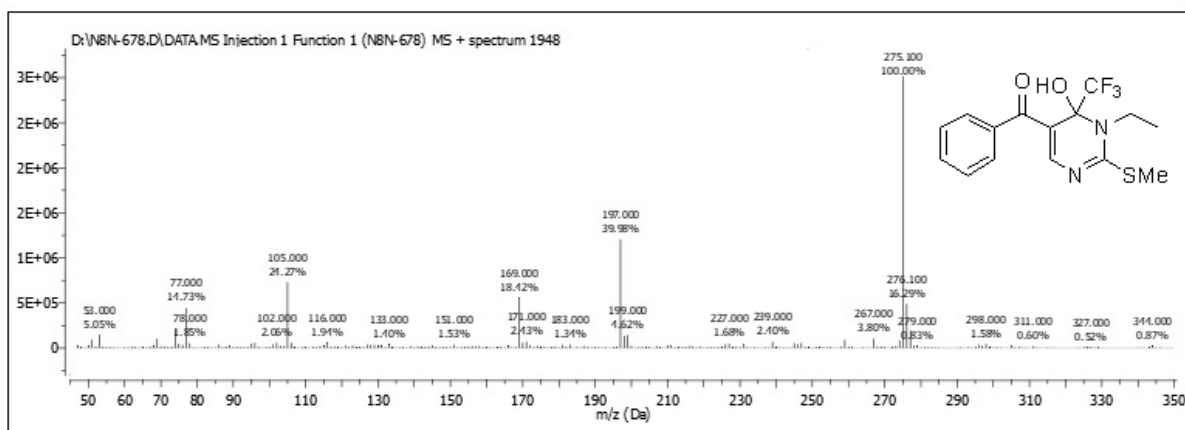


Figura 211: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6a.

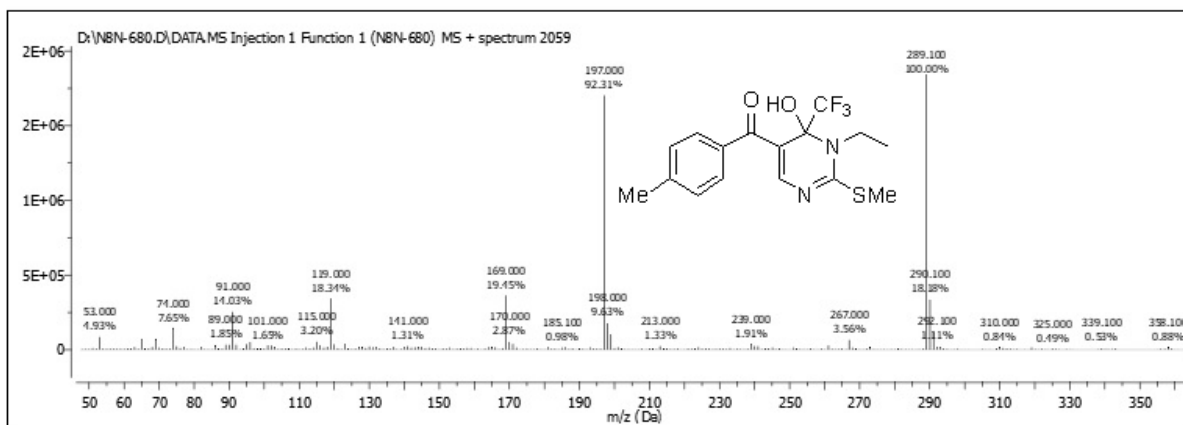


Figura 212: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6b.

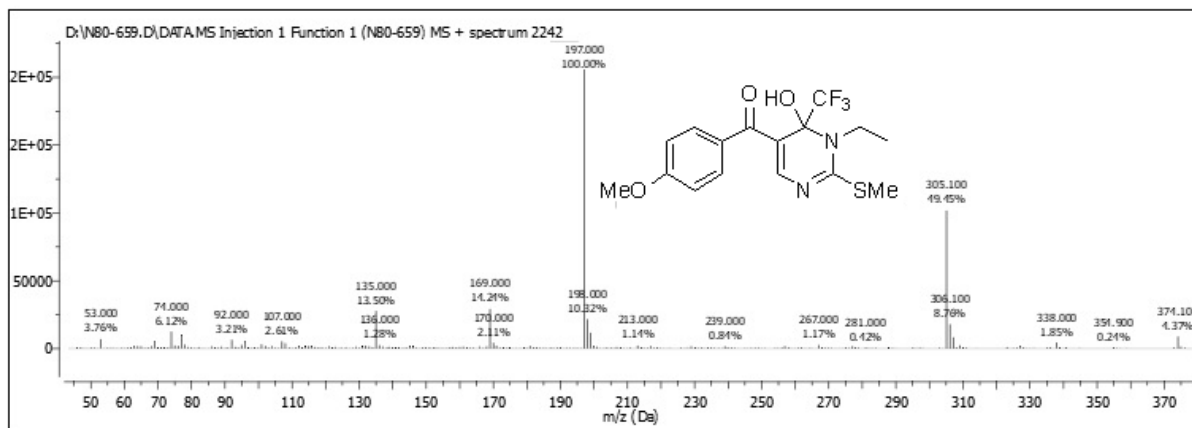


Figura 213: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **6c**.

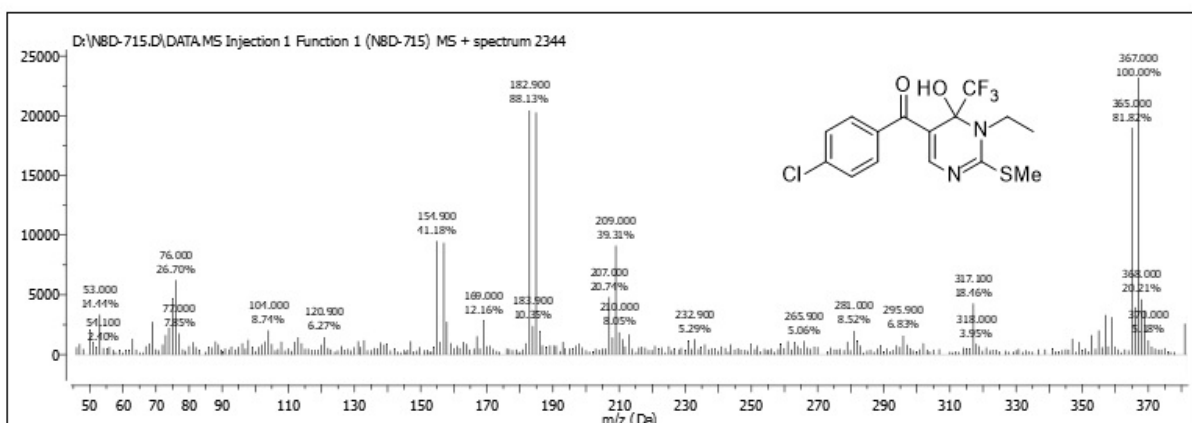


Figura 214: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **6d**.

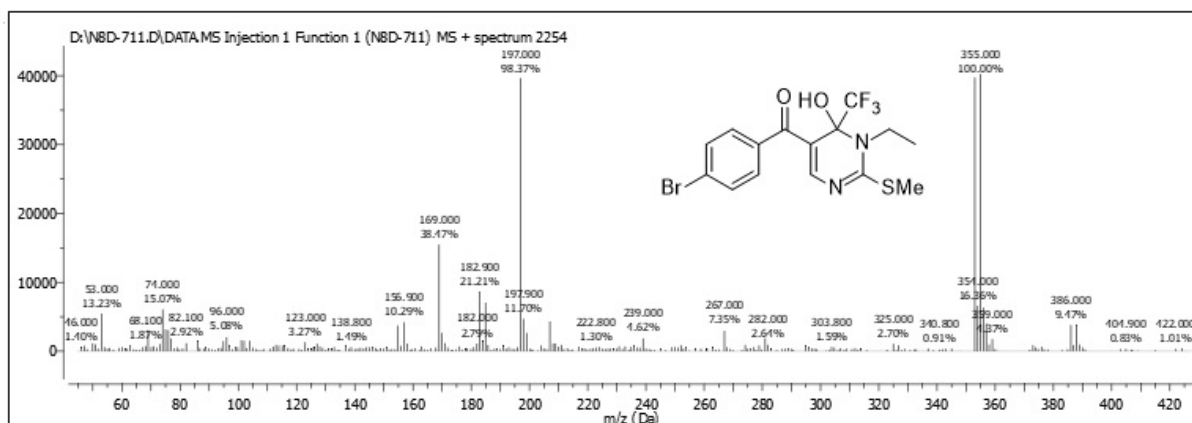


Figura 215: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **6e**.

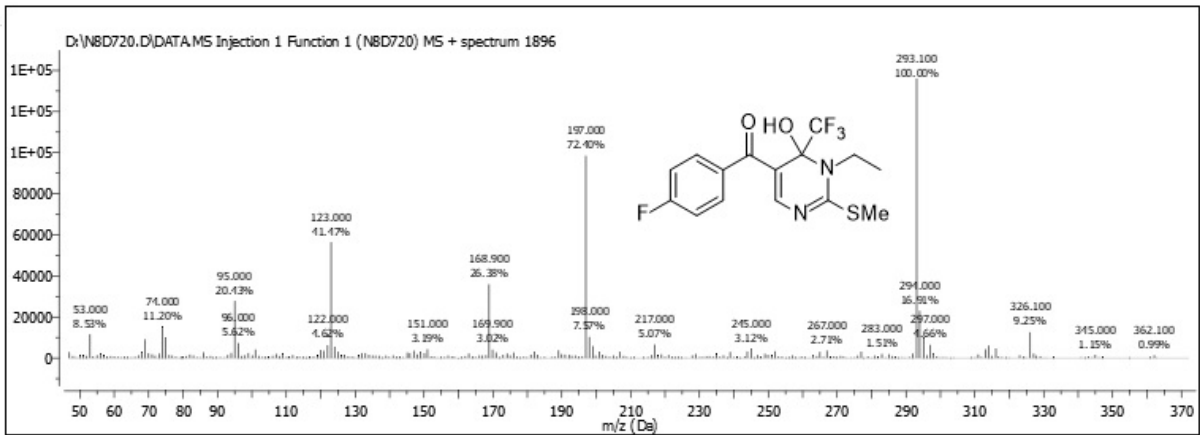


Figura 216: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6f.

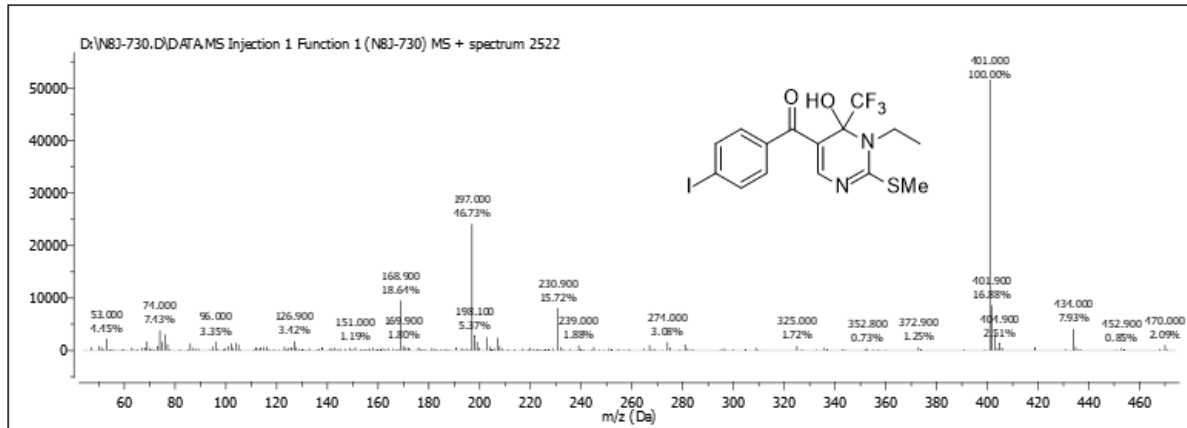


Figura 217: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6g.

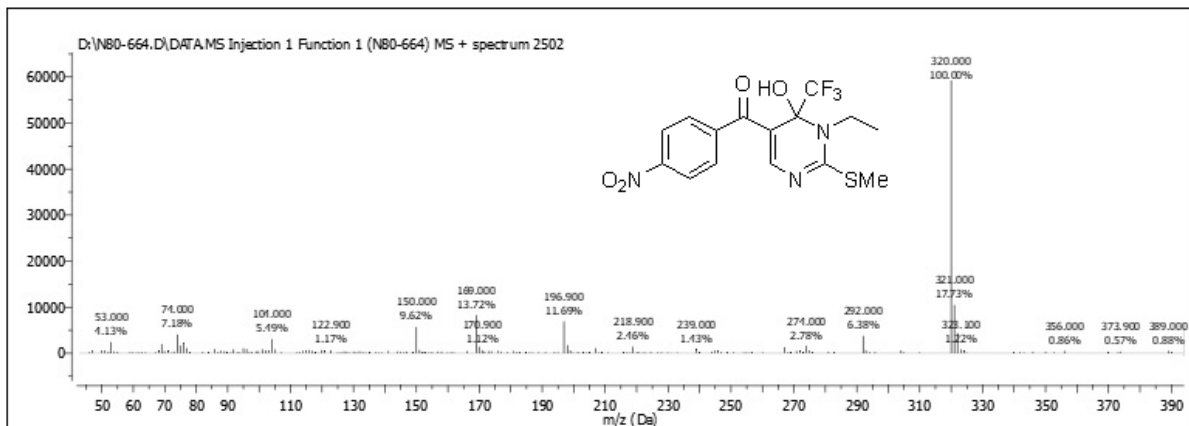


Figura 218: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6h.

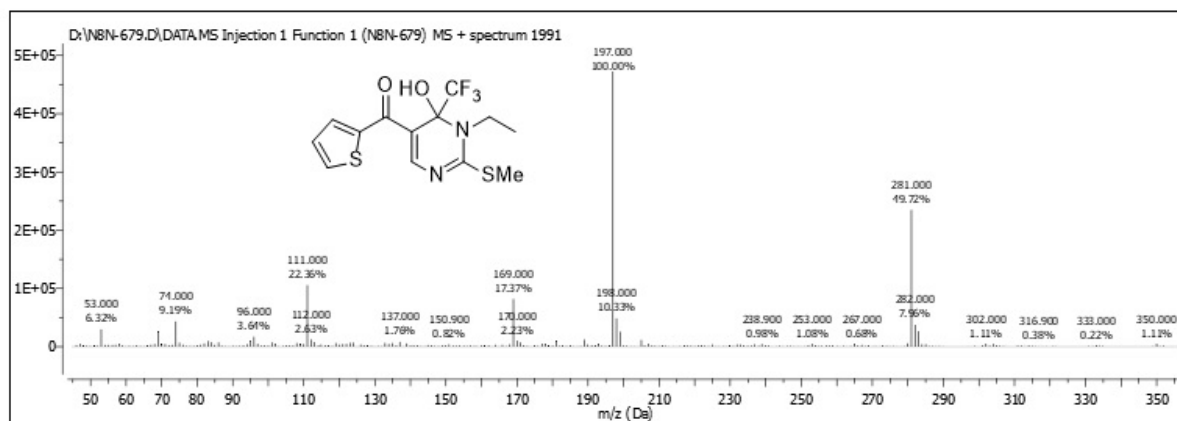


Figura 219: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6i.

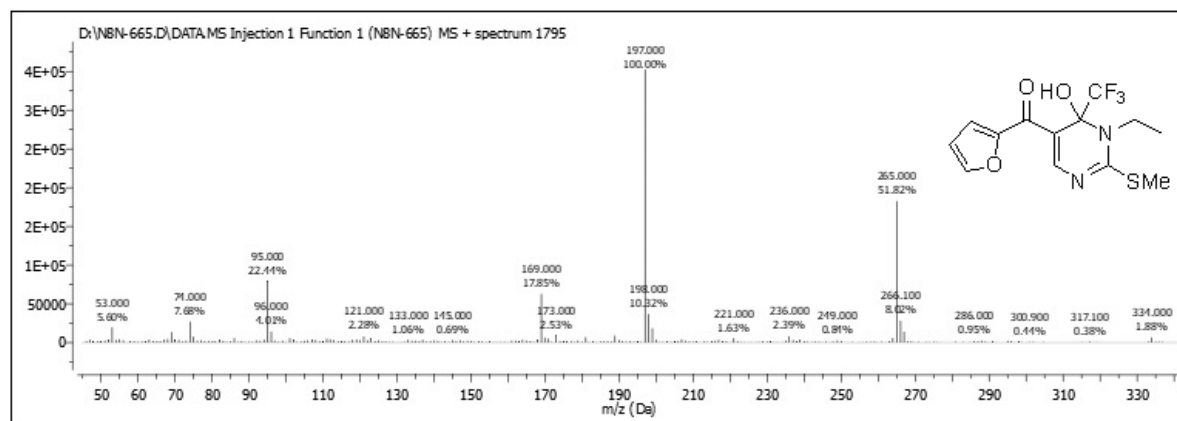


Figura 220: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 6j.

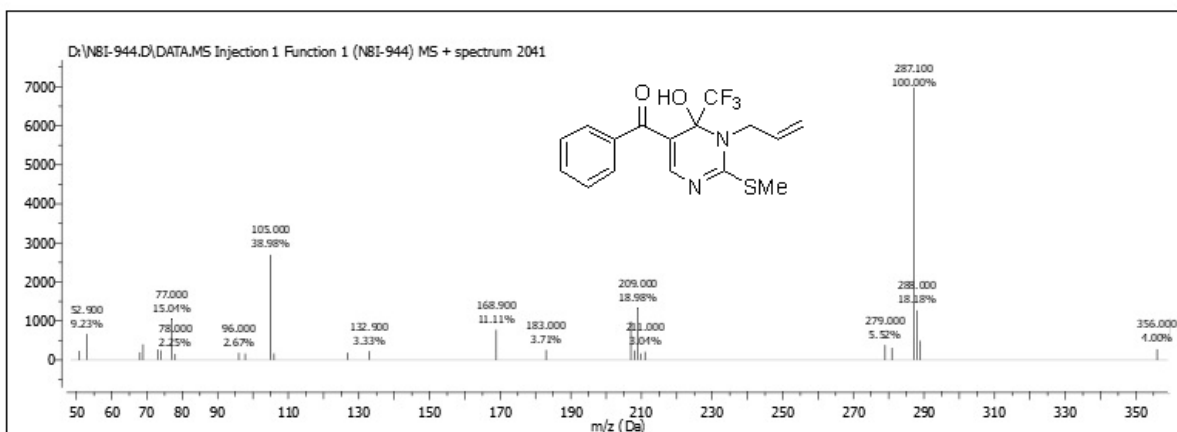


Figura 221: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8a.

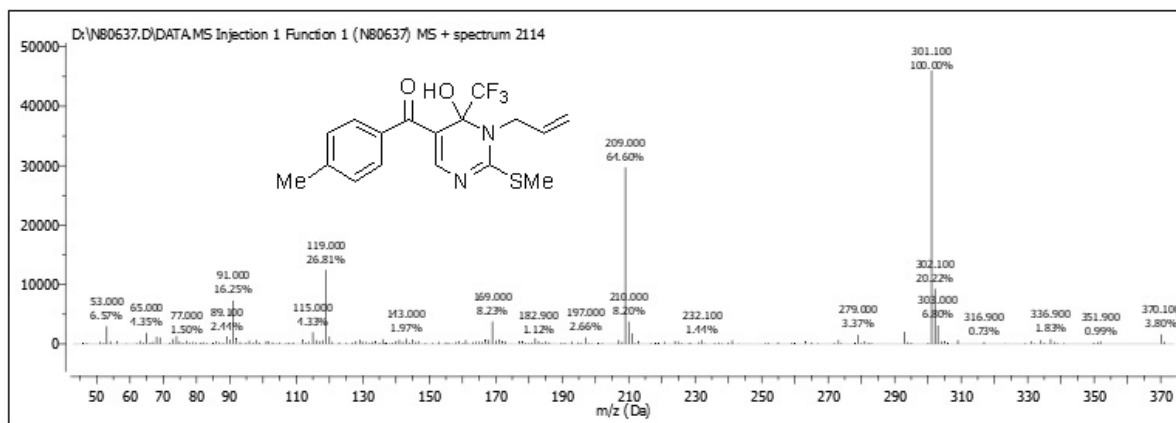


Figura 222: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **8b**.

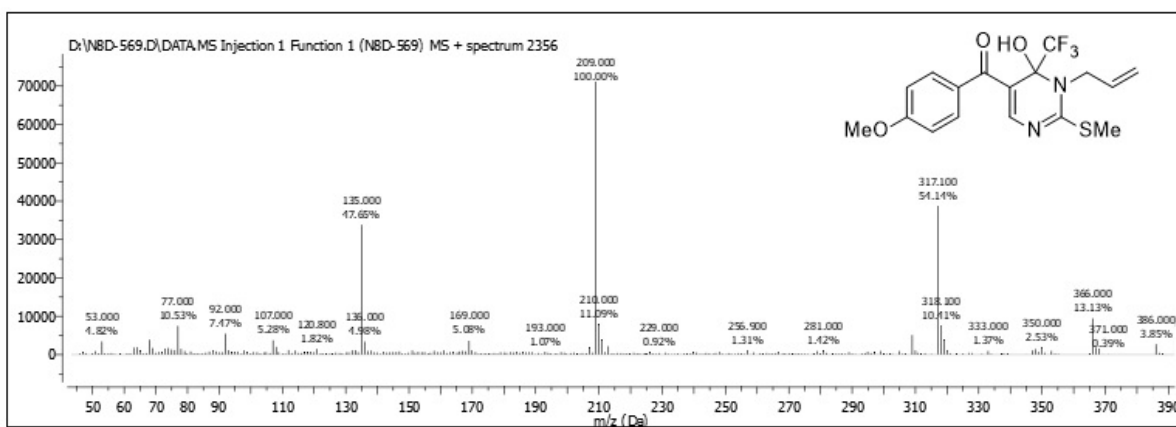


Figura 223: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **8c**.

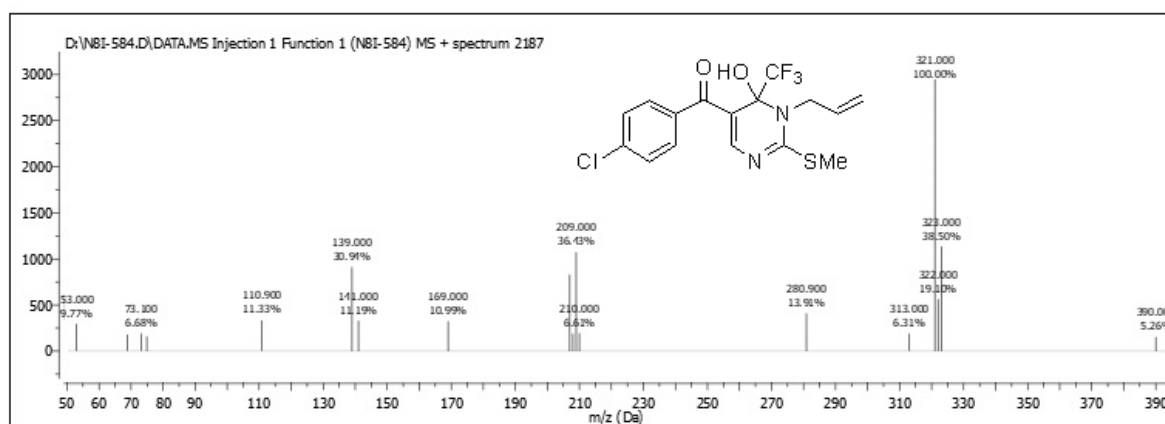


Figura 224: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **8d**.

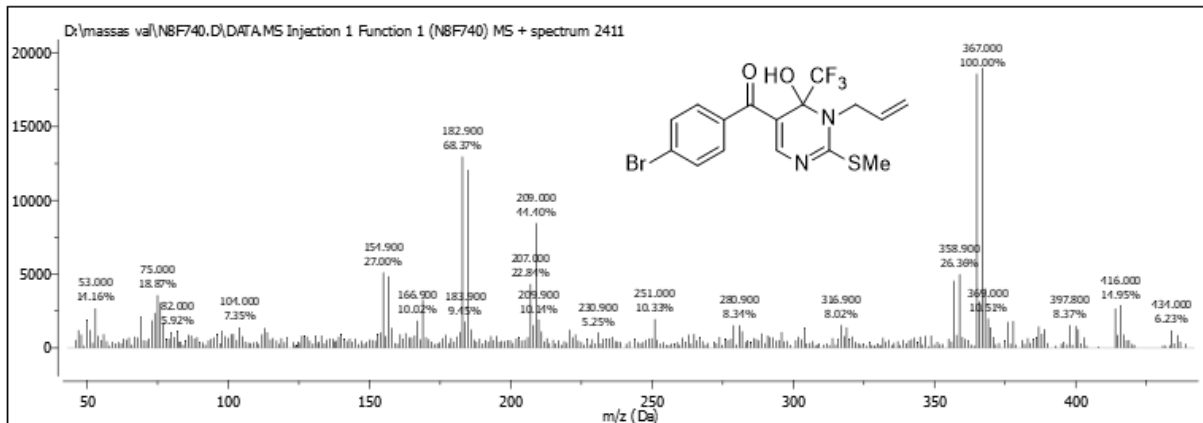


Figura 225: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8e.

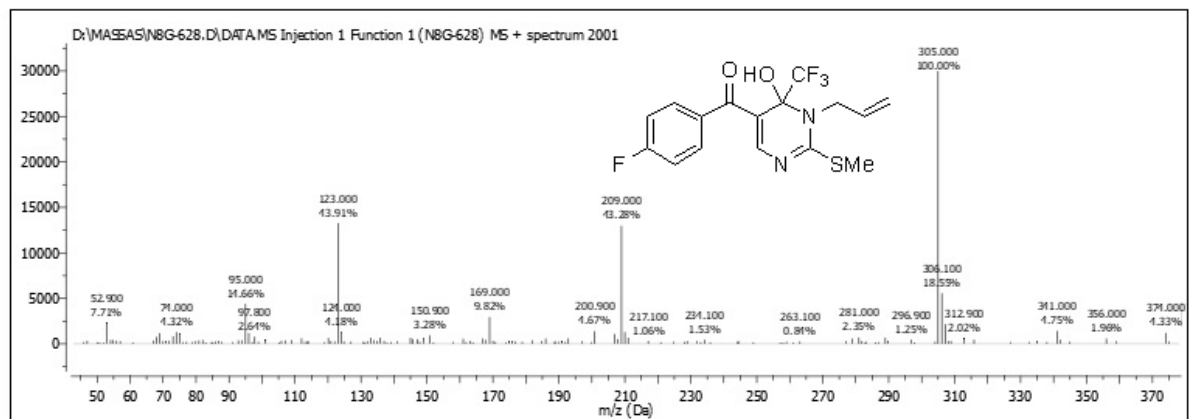


Figura 226: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8f.

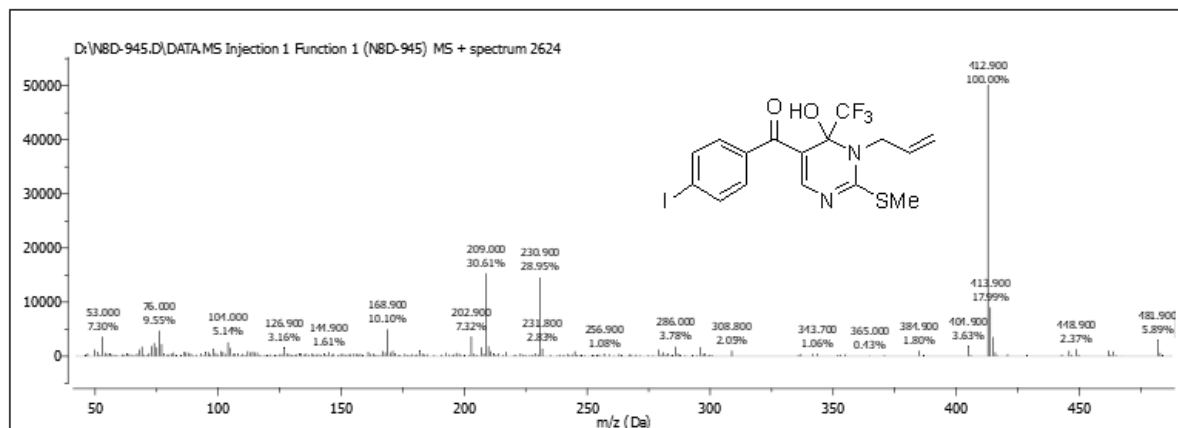


Figura 227: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8g.

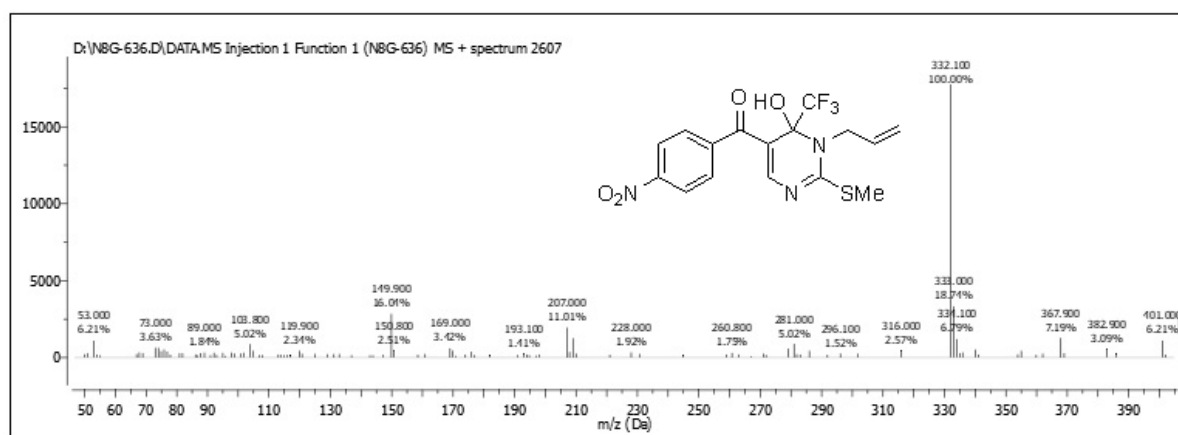


Figura 228: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8h.

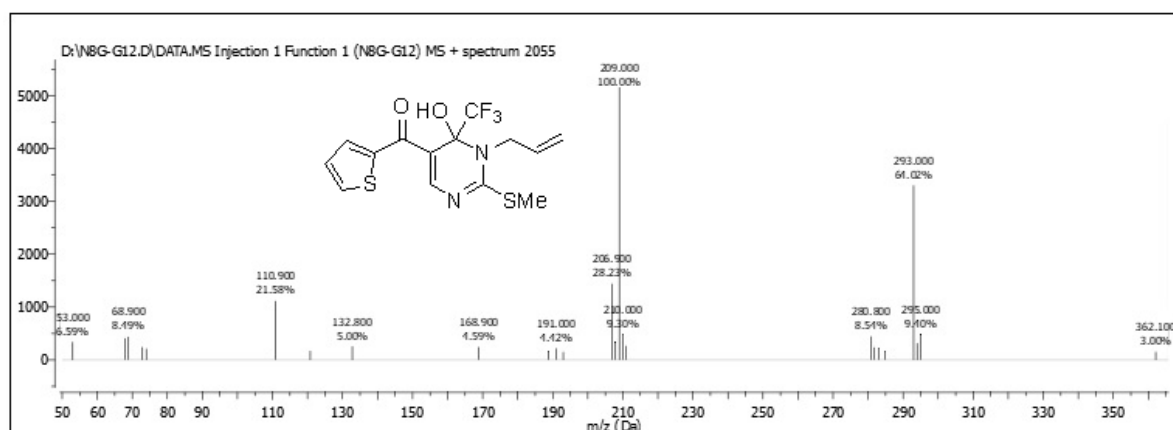


Figura 229: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8i.

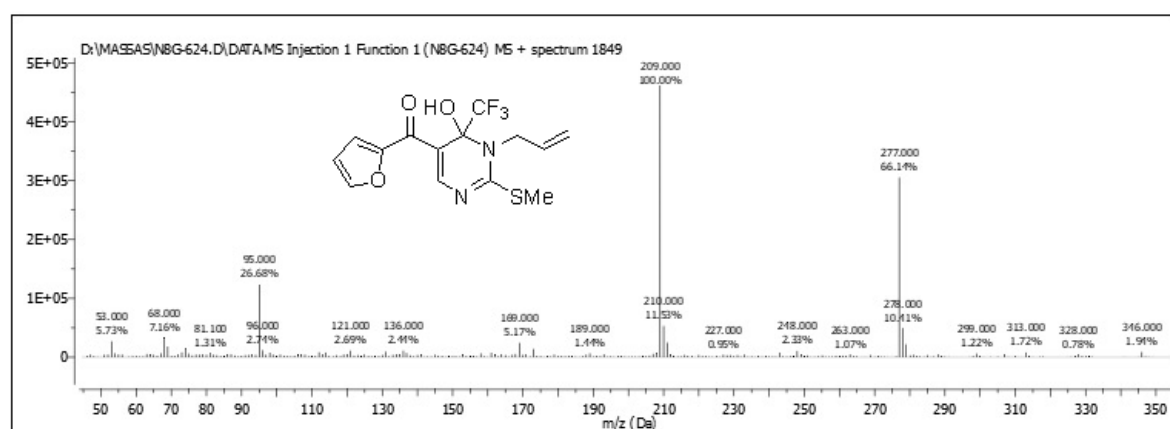


Figura 230: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 8j.

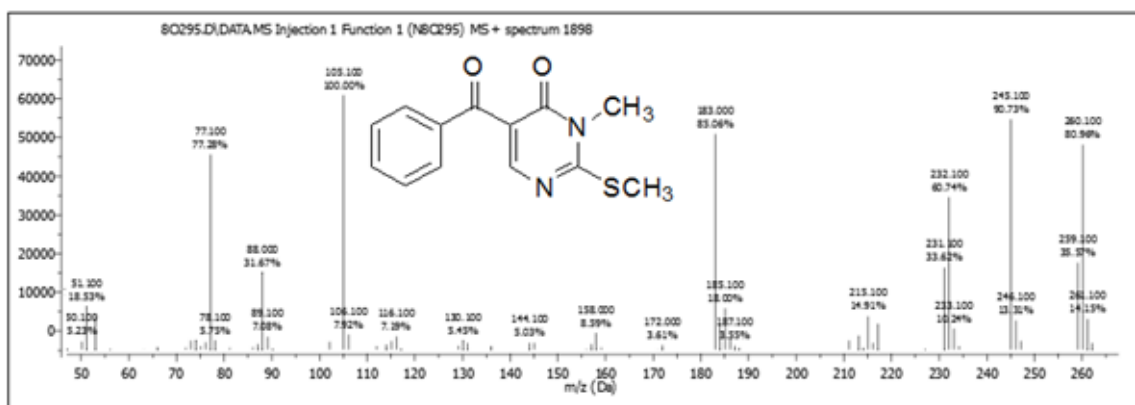


Figura 231: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9a.

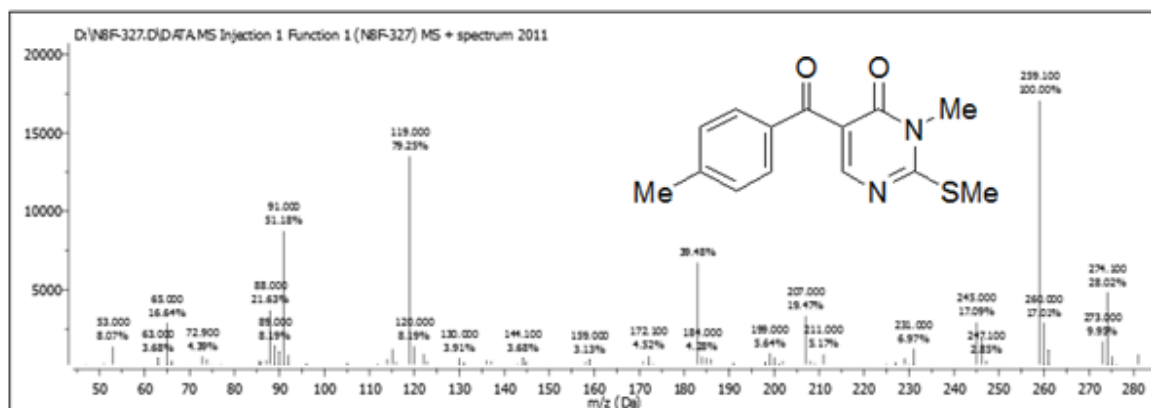


Figura 232: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9b.

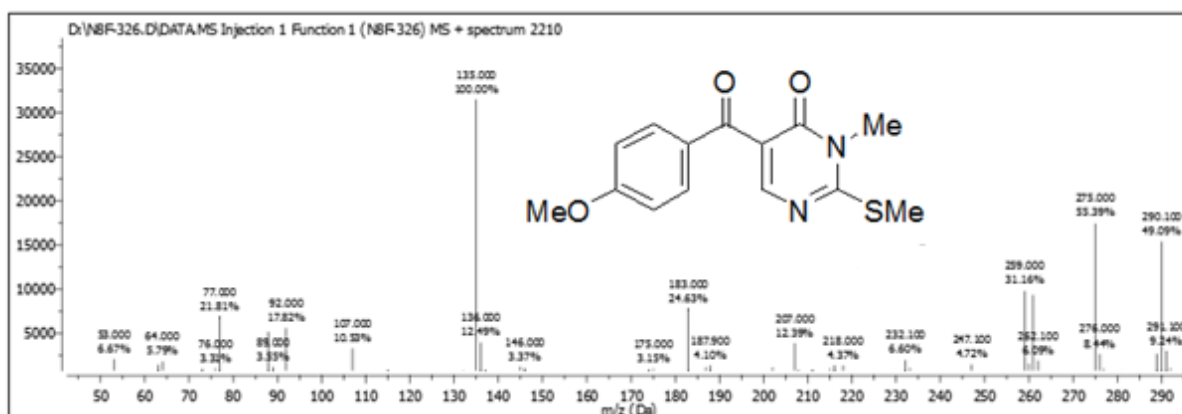


Figura 233: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9c.

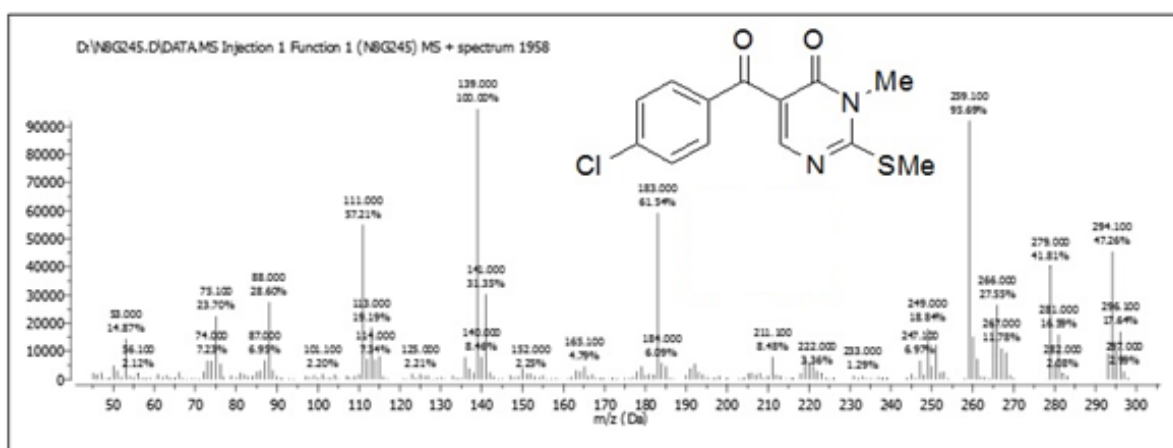


Figura 234: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **9**.

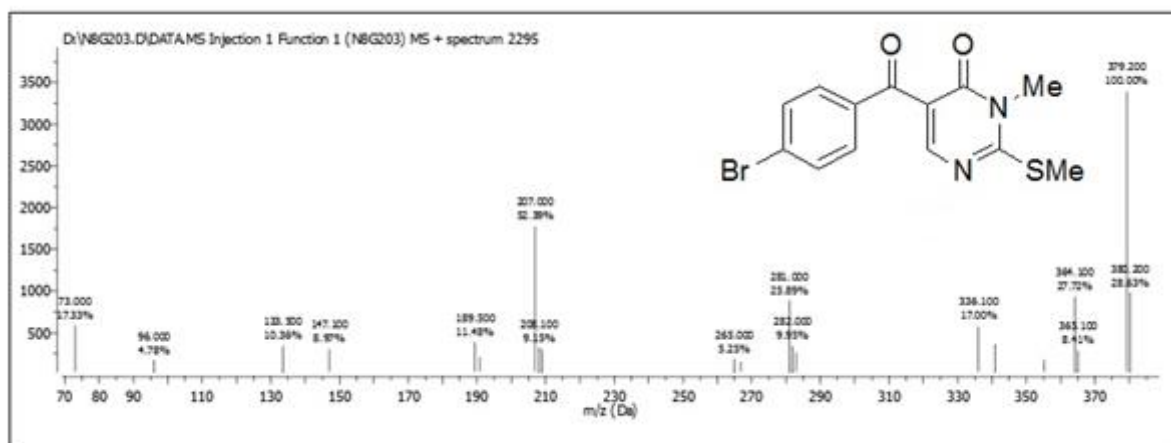


Figura 235: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **9e**.

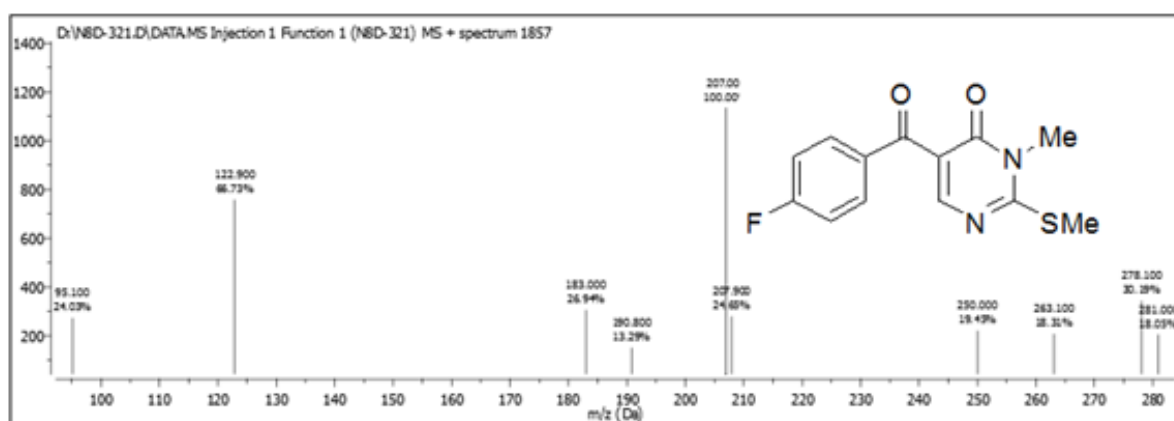


Figura 236: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto **9f**.

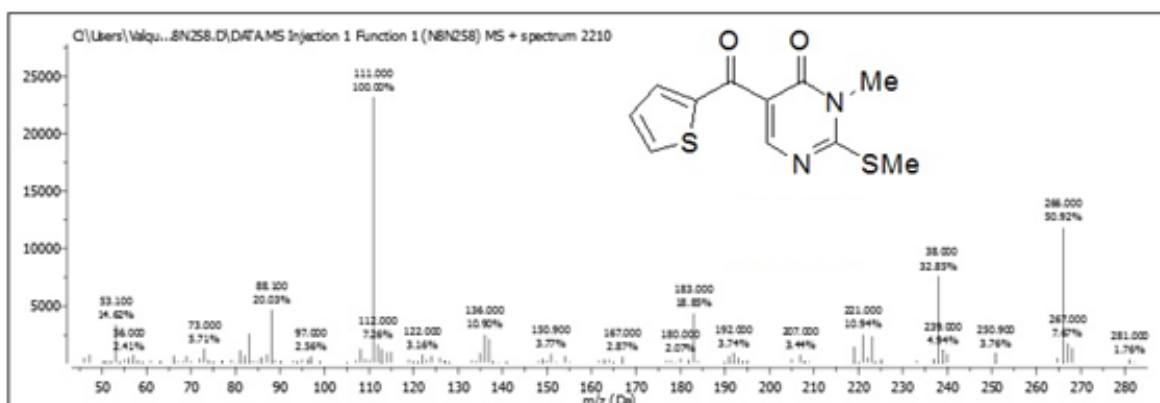


Figura 237: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 9g.

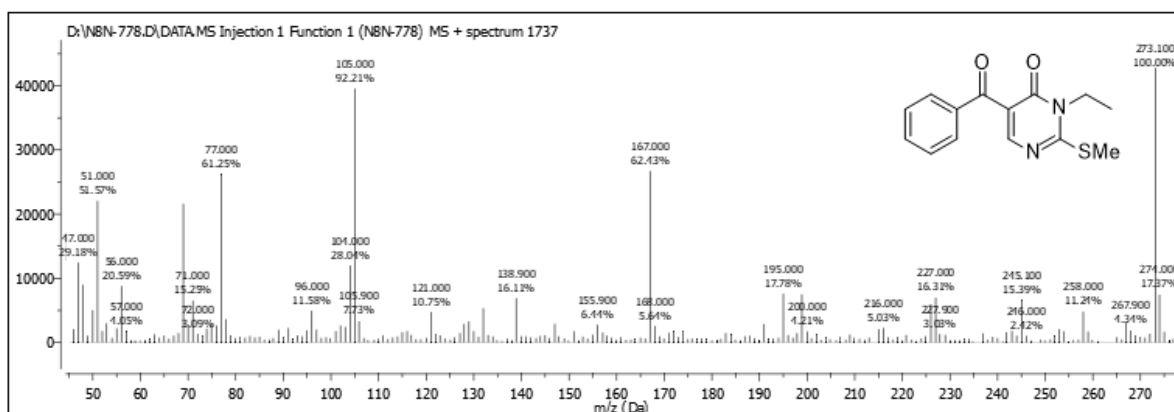


Figura 238: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10a.

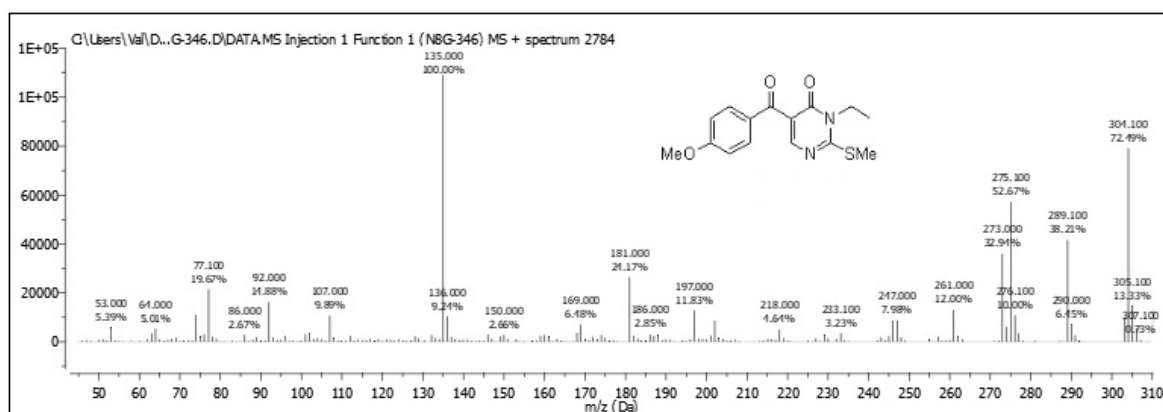


Figura 239: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10c.

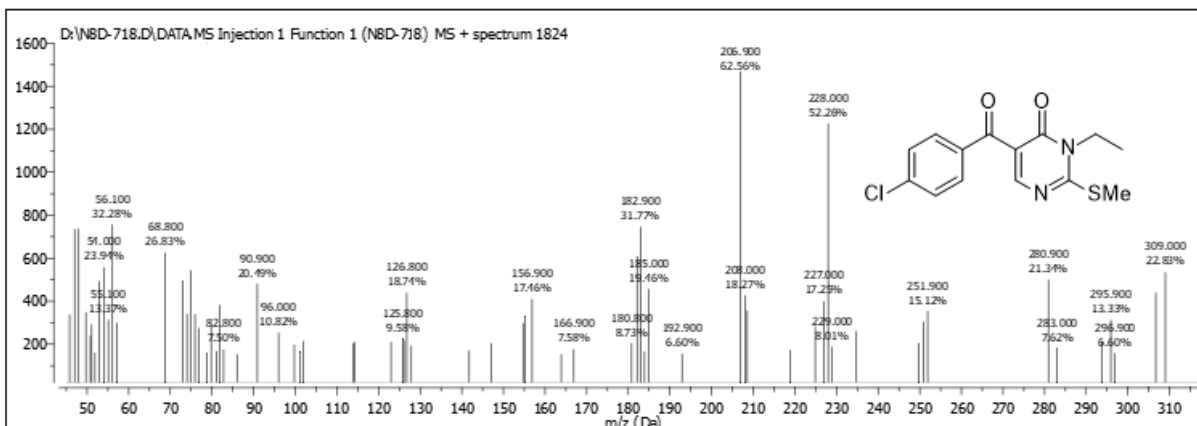


Figura 240: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10d.

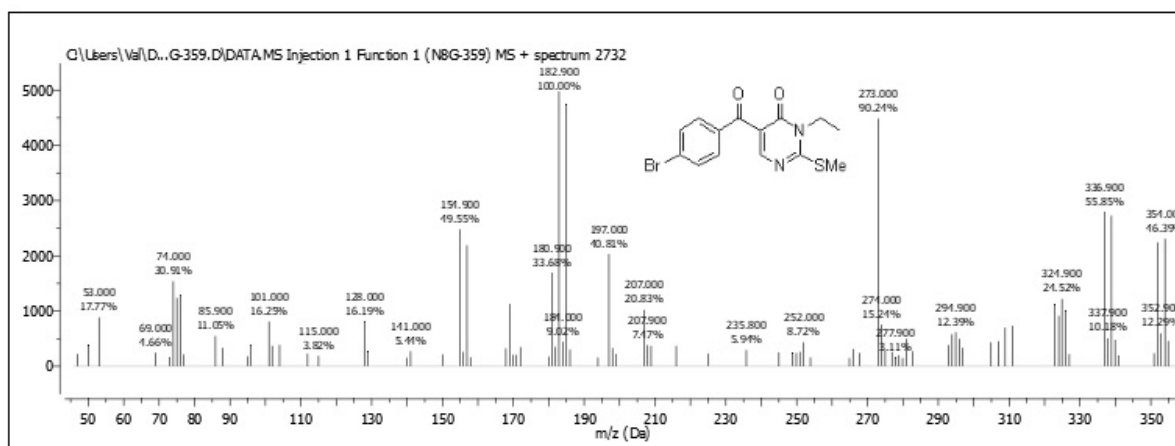


Figura 241: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 10e.

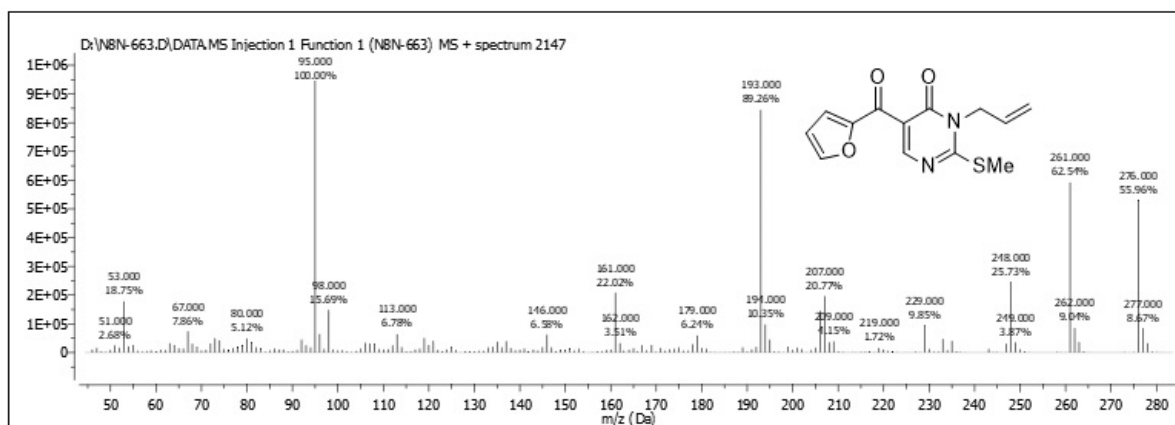


Figura 242: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 11j.

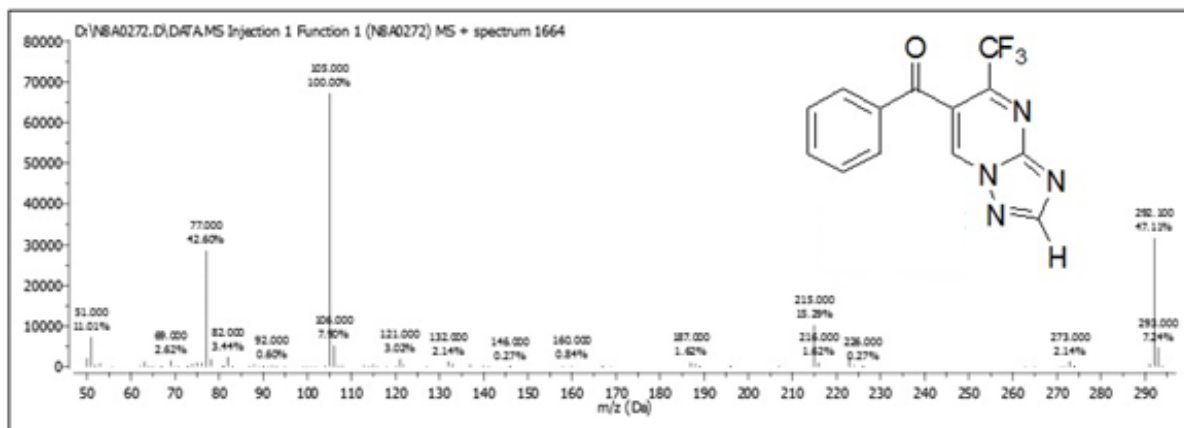


Figura 243: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13a.

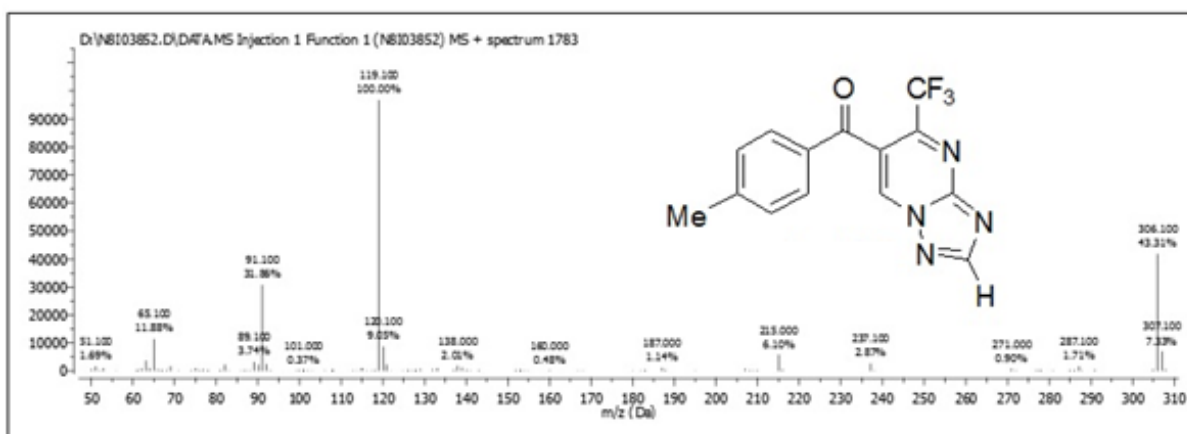


Figura 244: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13b.

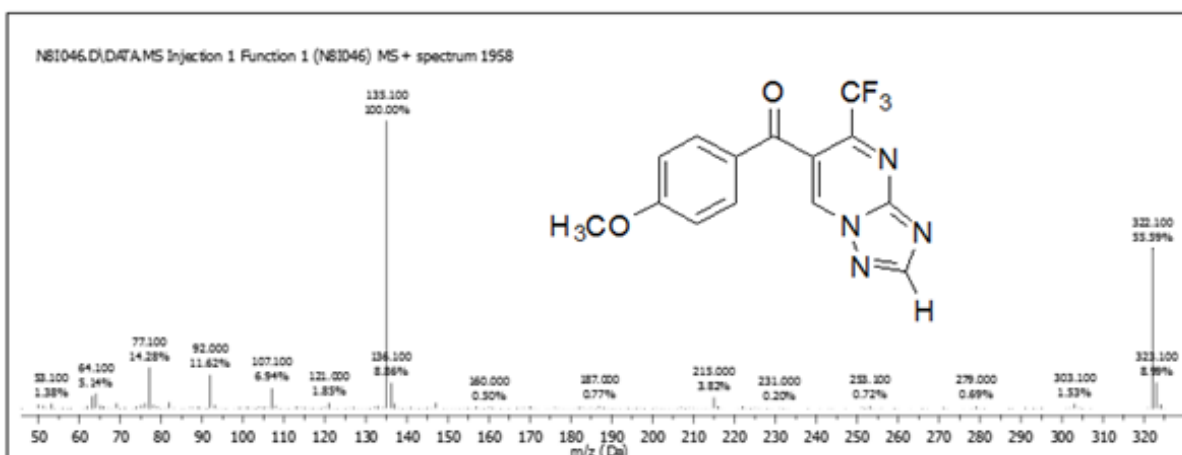


Figura 245: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13c.

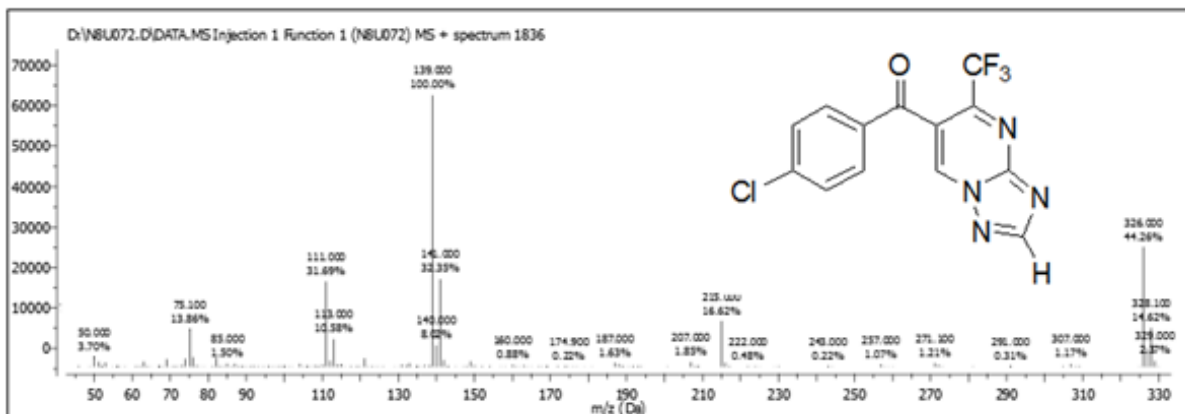


Figura 246: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13d.

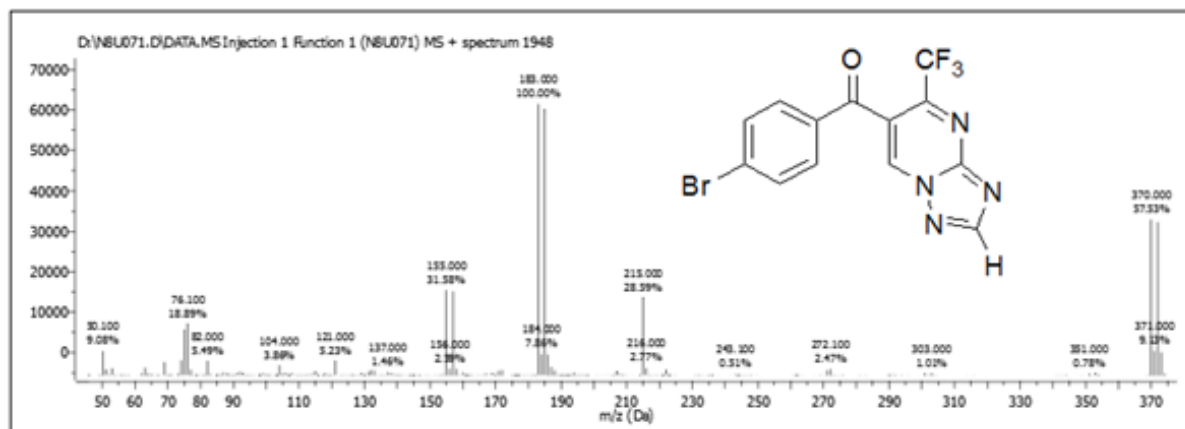


Figura 247: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13e.

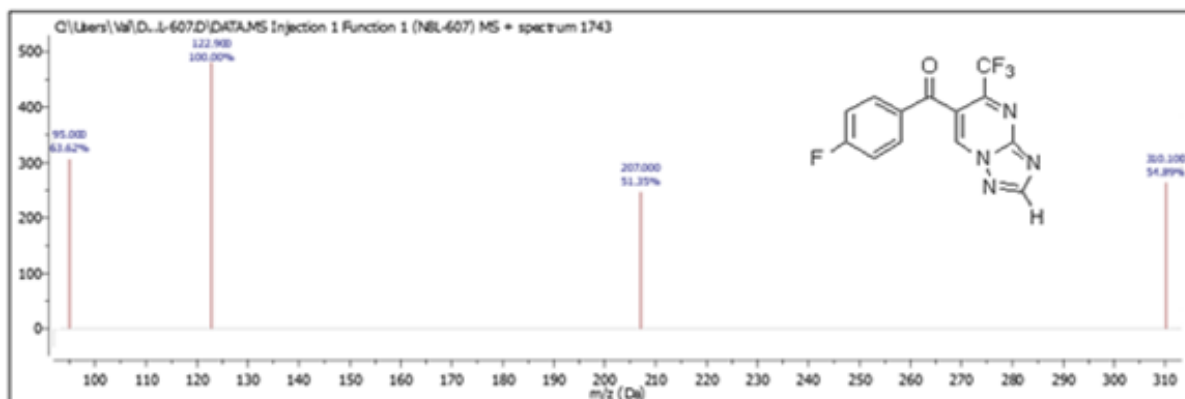


Figura 248: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13f.

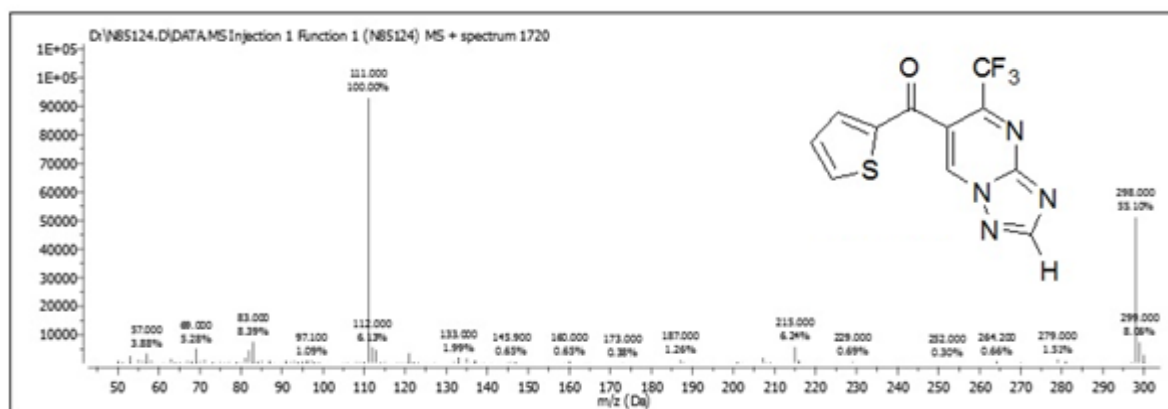


Figura 249: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 13g.

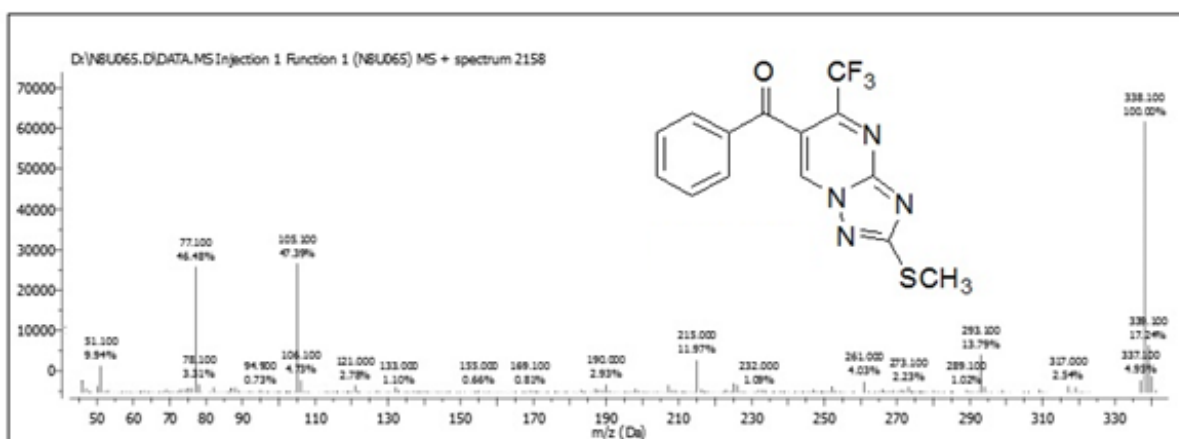


Figura 250: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15a.

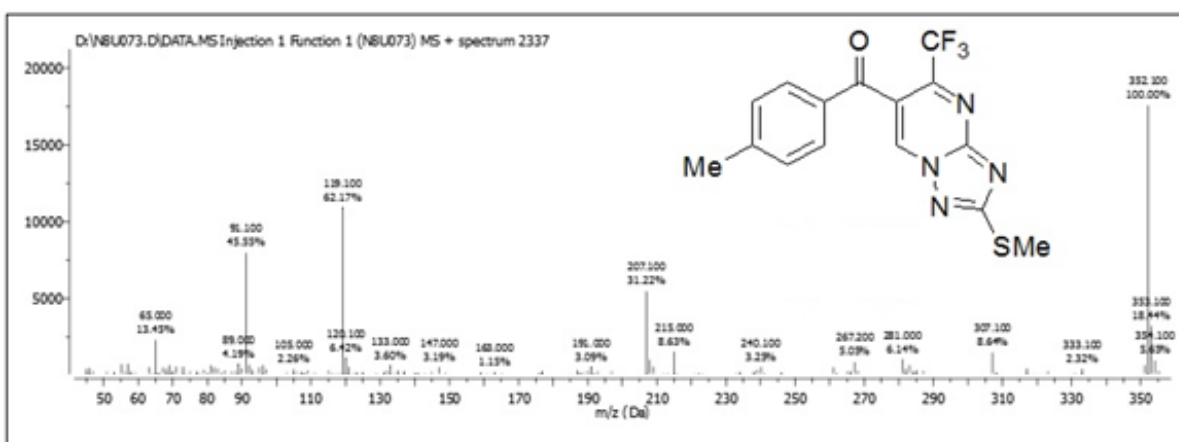


Figura 251: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15b.

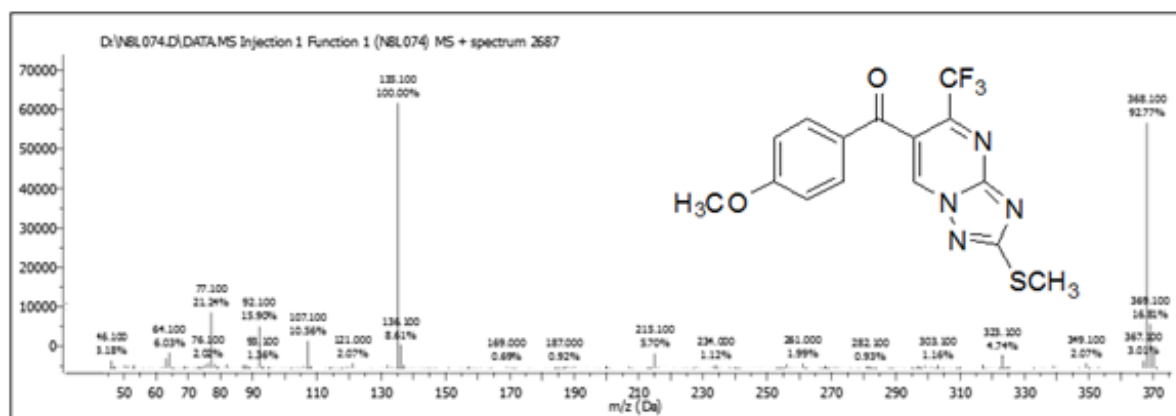


Figura 252: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15c.

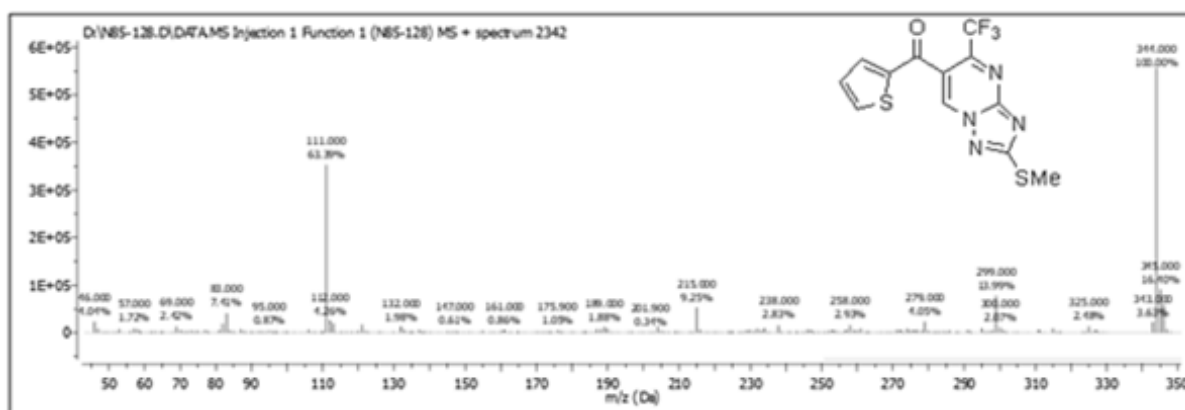


Figura 253: Espectro de massas (EI-70 eV) do composto 15d.

RAIOS-X ANEXO 3- DADOS DE DIFRAÇÃO DE

Tabela 31: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 4b

Identification code	4b
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂ S
Formula weight	344.35
Temperature	294(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	a = 7.5964(4) Å alpha = 90 deg. b = 5.9740(3) Å beta = 100.711(2) deg. c = 17.6654(8) Å gamma = 90 deg.
Volume	787.70(7)
Z	2
Calculated density	1.452 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.247 mm ⁻¹
F(000)	356
Crystal size	0.285 x 0.129 x 0.115 mm
Theta range for data collection	2.347 to 27.138 deg.
Limiting indices	-9<=h<=9, -7<=k<=7, -21<=l<=22
Reflections collected/ unique	25409 / 3456 [R(int) = 0.0941]
Completeness to theta = 25.242	99.7 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7455 and 0.7091
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3456 / 1 / 209
Goodness-of-fit on F ²	1.068
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0580, wR2 = 0.1509
R indices (all data)	R1 = 0.0867, wR2 = 0.1658
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.606 and -0.267

Tabela 32: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **8c**

Identification code	8c
Empirical formula	$C_{17}H_{16}F_3N_2O_3S$
Formula weight	385.38
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/c
Unit cell dimensions	a = 6,9608(3) Å alpha = 90 deg. b=20,6238(7) Å beta = 99,5740(10) deg. c=12,2998(5)Å gamma= 90 deg.
Volume	1741,14(12)
Z	4
Calculated density	1.470 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.236 mm ⁻¹
F(000)	796
Crystal size	0.131 x 0.124 x 0.039 mm
Theta range for data collection	2.593 to 27.148 deg.
Limiting indices	-8<=h<=8, -26<=k<=26, -15<=l<=15
Reflections collected/ unique	55010 / 3850 [R(int) = 0.0556]
Completeness to theta = 25.242	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3850 / 0 / 237
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0387, wR2 = 0.0859
R indices (all data)	R1 = 0.0553, wR2 = 0.0929
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.743 and -0.284

Tabela 33: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **9a**

Identification code	9a
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ S
Formula weight	260,31
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Pbc _a
Unit cell dimensions	a = 10.329(5) Å alpha = 90 deg. b = 12.747(6) Å beta = 100.711(2) deg. c = 18.744(11) Å gamma = 90 deg.
Volume	2468(2)
Z	8
Calculated density	1.401 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.257 mm ⁻¹
F(000)	1088
Crystal size	0.33 x 0.19 x 0.11 mm
Theta range for data collection	2.76 to 27.22 deg.
Limiting indices	-12<=h<=13, -16<=k<=16, -23<=l<=24
Reflections collected/ unique	22923 / 2736 [R(int) = 0.0506]
Completeness to theta = 25.242	99.2 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7443 and 0.7284
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	2736 / 0 / 163
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0479, wR2 = 0.1179
R indices (all data)	R1 = 0.0792, wR2 = 0.1311
Extinction coefficient	none
Largest diff. Peak and hole	0.280 and -0.339

Tabela 34: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **10c**

Identification code	10c
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
Formula weight	304.36
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8,1504(3) Å alpha = 90 deg. b=9,6879(4) Å beta = 90 deg. c=18,0992(6) Å gamma= 90 deg.
Volume	1429,12(9)
Z	4
Calculated density	1.415 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.238 mm ⁻¹
F(000)	640
Crystal size	0.247 x 0.145 x 0.056 mm
Theta range for data collection	2.251 to 27.145 deg.
Limiting indices	-10<=h<=8, -12<=k<=12, -23<=l<=21
Reflections collected/ unique	15772 / 3166 [R(int) = 0.0299]
Completeness to theta = 25.242	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3166 / 0 / 193
Goodness-of-fit on F ²	1.059
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0276, wR2 = 0.0624
R indices (all data)	R1 = 0.0319, wR2 = 0.0641
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.199 and -0.235

Tabela 35: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 11j

Identification code	11j
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S
Formula weight	276,31
Temperature	295(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 5,4263(2) Å alpha = 77,6420(10) deg. b = 10,8987(3) Å beta = 86.8210(10) deg. c = 11.5296(3) Å gamma = 84.8840(10) deg.
Volume	662.94(4)
Z	2
Calculated density	1.384 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.249 mm ⁻¹
F(000)	288
Crystal size	0.320 x 0.133 x 0.072 mm
Theta range for data collection	3.621 to 27.130 deg.
Limiting indices	-6 <= h <= 6, -12 <= k <= 13, -14 <= l <= 14
Reflections collected/ unique	21023 / 2888 [R(int) = 0.0225]
Completeness to theta = 25.242	99.2 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	2888 / 0 / 173
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0382, wR2 = 0.1020
R indices (all data)	R1 = 0.0471, wR2 = 0.1077
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.308 and -0.431

Tabela 36: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 13e

Identification code	13e
Empirical formula	C ₂₆ H ₁₂ Br ₂ F ₆ N ₈ O ₂
Formula weight	742.26
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 10.623(5) Å alpha = 98.970(5) deg. b = 11.185(5) Å beta = 94.935(5) deg. c = 12.447(5) Å gamma = 106.668(5) deg.
Volume	1386.0(11)
Z	2
Calculated density	1.779 Mg/m ³
Absorption coefficient	3.007 mm ⁻¹
F(000)	728
Crystal size	0.47 x 0.17 x 0.11 mm
Theta range for data collection	1.67 to 26.03 deg.
Limiting indices	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 13
Reflections collected/ unique	9701 / 4255 [R(int) = 0.0154]
Completeness to theta = 72.34	78.0 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	0.7333 and 0.3323
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	4255 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F ²	0.805
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0352, wR2 = 0.0966
R indices (all data)	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0999
Largest diff. Peak and hole	0.384 and -0.552 e Å ⁻³

Tabela 37: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 13g

Identification code	13g
Empirical formula	C ₁₁ H ₅ F ₃ N ₄ OS
Formula weight	298.25
Temperature	107(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 6.0038(3) Å alpha = 62.6810(10) deg. b=9.9872(6) Å beta = 83.5710(10) deg. c=10.8295(6) Å gamma = 76.5200(10) deg.
Volume	561.02(5)
Z	2
Calculated density	1.766 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.330 mm ⁻¹
F(000)	300
Crystal size	0.560 x 0.334 x 0.188 mm
Theta range for data collection	2.353 to 26.822 deg.
Limiting indices	-7<=h<=6, -12<=k<=12, -13<=l<=13
Reflections collected/ unique	13352 / 2330 [R(int) = 0.0164]
Completeness to theta = 25.242	98.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	2330 / 0 / 181
Goodness-of-fit on F ²	1.037
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0269, wR2 = 0.0662
R indices (all data)	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0674
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.382 and -0.288

Tabela 38: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17a

Identification code	17a
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₃ O ₂
Formula weight	359,31
Temperature	293(2) K
Wavelength	1,54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6,0456(2) Å alpha = 90 deg. b = 18,3913(17) Å beta = 90,762(4) deg. c = 14,3962(13) Å gamma = 90 deg.
Volume	1600,5(3)
Z	4
Calculated density	1.491 Mg/m ³
Absorption coefficient	1,061 mm ⁻¹
F(000)	736
Crystal size	0.404 x 0.22 x 0.187 mm
Theta range for data collection	7,82 to 72,30 deg.
Limiting indices	-7 <= h <= 7, -22 <= k <= 22, -17 <= l <= 17
Reflections collected/ unique	23140 / 3094 [R(int) = 0.0211]
Completeness to theta = 25.242	83,7%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3094 / 0 / 238
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0392, wR2 = 0.1107
R indices (all data)	R1 = 0.0423, wR2 = 0.1140
Largest diff. Peak and hole	0.214 and -0.207

Tabela 39: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17b

Identification code	17b
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂
Formula weight	373,33
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6,0391(2) Å alpha = 90 deg. b = 15,7043(6) Å beta = 91,8740(10) deg. c = 17,1155(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1622,36(10)
Z	4
Calculated density	1.528 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.125 mm ⁻¹
F(000)	768
Crystal size	0.162 x 0.130 x 0.062 mm
Theta range for data collection	2.381 to 27.154 deg.
Limiting indices	-7 <= h <= 7, -20 <= k <= 20, -21 <= l <= 21
Reflections collected/ unique	47272 / 3589 [R(int) = 0.0380]
Completeness to theta = 25.242	99.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3589 / 0 / 249
Goodness-of-fit on F ²	1.072
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0439, wR2 = 0.1124
R indices (all data)	R1 = 0.0544, wR2 = 0.1183
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.637 and -0.741

Tabela 40: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto **17c**

Identification code	17c
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₃
Formula weight	389,33
Temperature	110(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6,0869(3) Å alpha = 90 deg. b = 15,3931(8) Å beta = 92,951(2) deg. c = 17,5350(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1640,79(14)
Z	4
Calculated density	1.576 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.131 mm ⁻¹
F(000)	800
Crystal size	0.162 x 0.154 x 0.102 mm
Theta range for data collection	2.326 to 27.200 deg.
Limiting indices	-7 <= h <= 7, -19 <= k <= 19, -22 <= l <= 22
Reflections collected/ unique	45928 / 3656 [R(int) = 0.0863]
Completeness to theta = 25.242	100,0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3656 / 0 / 257
Goodness-of-fit on F ²	1.038
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1246
R indices (all data)	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1336
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.612 and -0.720

Tabela 41: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17d

Identification code	17d
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₂
Formula weight	393,75
Temperature	293(2) K
Wavelength	1,54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 6,0309(11) Å alpha = 90 deg. b = 15,898(2) Å beta = 90,932(7) deg. c = 17,1914(16) Å gamma = 90 deg.
Volume	1648,1(4)
Z	4
Calculated density	1.587 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.545 mm ⁻¹
F(000)	800
Crystal size	0.449 x 0.220 x 0.156 mm
Theta range for data collection	5.565 to 72.629 deg.
Limiting indices	-7 <= h <= 7, -19 <= k <= 19, -21 <= l <= 20
Reflections collected/ unique	24123 / 3209 [R(int) = 0.0265]
Completeness to theta = 25.242	98.3%
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3209 / 0 / 247
Goodness-of-fit on F ²	1.072
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0387, wR2 = 0.1083
R indices (all data)	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1114
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.211 and -0.341

Tabela 42: Dados Cristalográficos e refinamento da estrutura para o composto 17e

Identification code	17e
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₁ F ₃ N ₃ O ₂
Formula weight	438,21
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n
Unit cell dimensions	a = 5,9853(2) Å alpha = 90 deg. b = 15,8708(5) Å beta = 90,8970(10) deg. c = 17,1004(6) Å gamma = 90 deg.
Volume	1624,19(9)
Z	4
Calculated density	1.792 Mg/m ³
Absorption coefficient	2,584 mm ⁻¹
F(000)	872
Crystal size	0.219 x 0.082 x 0.064 mm
Theta range for data collection	2.382 to 27.134 deg.
Limiting indices	-7 <= h <= 7, -20 <= k <= 20, -21 <= l <= 21
Reflections collected/ unique	29911 / 3593 [R(int) = 0.0323]
Completeness to theta = 25.242	100,0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restraints/ parameters	3593 / 0 / 256
Goodness-of-fit on F ²	1.026
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0257, wR2 = 0.0559
R indices (all data)	R1 = 0.0332, wR2 = 0.0586
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. Peak and hole	0.398 and -0.375