

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

**Síntese de Heterociclos Via Reações de
Ciclocondensação de α -Etiloxalil e -Pirazolil(alquil)
 β -Dimetilaminoenonas com 1,2- ou 1,3-Dinucleófilos**

TESE DE DOUTORADO

Gabriela Fehn Fiss

**Santa Maria, RS, Brasil
2009**

**Síntese de Heterociclos Via Reações de Ciclocondensação
de α -Etiloxalil e -Pirazolil(alquil) β -Dimetilaminoenonas
com 1,2- ou 1,3-Dinucleófilos**

por

Gabriela Fehn Fiss

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 **Doutora em Química**

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins

Santa Maria, RS, Brasil

2009

**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 Heterociclos Via Reações de Ciclocondensação de α -
Etiloxalil e -Pirazolil(alquil) β -Dimetilaminoenonas com 1,2- ou 1,3-
Dinucleófilos**

elaborada por
Gabriela Fehn Fiss

como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Química

Comissão Examinadora

**Prof. Dr. Marcos Antonio Pinto Martins
(Presidente/Orientador)**

Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores (UFSM)

Profa. Dra. Ionara Irion Dalcol (UFSM)

Profa. Dra. Alana Neto Zoch (UPF)

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca (FURG)
Santa Maria, 6 de março de 2009.

Dedico este trabalho aos amores desta e de outras vidas: meu pai Carlos Alberto, minha mãe Marta, meus irmãos Leandro e Leonardo, *y mi iluminada hija Martina.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcos A. P. Martins, pela orientação neste trabalho e em tantos outros. Meu reconhecimento por seu envolvimento em meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada pela paciência e compreensão. Obrigada pela competência.

Aos professores Alex F. C. Flores, o qual contribui para comigo desde o Mestrado, Ionara I. Dalcol e Alana N. Zoch, pela disponibilidade e proveitosas sugestões durante o exame de qualificação. Ao Prof. Marcelo G. M. D'Oca, pela participação na banca de defesa e discussões sugeridas.

A todos os colegas do grupo de pesquisa NUQUIMHE, em especial a Clarissa e Mara, Dayse e Kelvis, Glauber, Lucas, Luciana, Marcelo e Patrick; Adriana, Fábio, Josiane e Leonardo; Cleber André, Gisele, Guilherme, Jussara, Liliane e Michelle; pelo carinho e apoio profissional.

Aos companheiros de laboratório Fernanda, Pablo e Pâmela, pela compreensão e colaboração profissional. Muito obrigada. Na minha memória e no meu coração a consideração por vocês.

Às amigas do coração Liana, Helena e Simone, incansáveis em me apoiar e incentivar. Obrigada por serem pessoas tão iluminadas e fazerem parte da minha vida. Amo vocês.

À Coordenação do Curso de Pós-graduação em Química, em especial ao Ademir e à Valéria.

Aos órgãos financiadores CAPES, CNPQ e FAPERGS, pelo incentivo à pesquisa.

Aos meus Leandro e Rocheli, estavam sempre lá, tranpondo à distância.

À cunhada amiga Daniela, companheira de tempos, de outras épocas, sempre fiel e verdadeira. Obrigada por nos contagiar com tua bondade e generosidade.

Ao irmão amigo Leonardo, cuja nobreza me inspira. Obrigada demais por me teres escolhido tua irmã.

Aos melhores amigos, meus pais Carlos Alberto e Marta, sempre me amparando e estruturando para seguir em frente.

Às mulheres da minha vida: minha mãe Marta e minha filha Martina.

Aos meus protetores.

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

SÍNTESE DE HETEROCICLOS VIA REAÇÕES DE CICLOCONDENSAÇÃO DE α -ETILOXALIL E -PIRAZOLIL(ALQUIL) β -DIMETILAMINOENONAS COM 1,2- OU 1,3-DINUCLEÓFILOS

Autora: Gabriela Fehn Fiss
Orientador: Marcos Antonio Pinto Martins
Local e Data de Defesa: Santa Maria, 6 de Março de 2009.

Síntese quimiosseletiva de 4-pirimidinocarboxilatos de etila e/ou 5-pirimidinoxalatos de etila via reação de ciclocondensação de β -dimetilaminoenonas $[R^1C(=O)C(=CNMe_2)C(=O)CO_2Et]$, onde $R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, 2$ -tienil, benzo[*b*]furan-2-il e CF_3] com 1,3-dinucleófilos do tipo *NCN*, tais como cloridrato de benzamidina ou cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina (50-86%); utilização de 4-pirimidinocarboxilatos de etila (quando $R^1 = Ph, 4-MeOC_6H_4, 4-FC_6H_4$ e 2-tienil) na reação de ciclização com monidrato de hidrazina, levando a 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas (81-92%). Neste trabalho, também foi estudada a reação de condensação de (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal, visando a obtenção de β -dimetilaminoenonas $[PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5$ -dimetil-1*H*-1-pirazolil), $PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5$ -dimetil-1*H*-1-pirazolilmetil) e $MeC(=O)C(=CNMe_2)(3,5$ -dimetil-1*H*-1-pirazolil)] (92-98%); e síntese de 1,4'-biazóis via reação de ciclocondensação de β -dimetilaminoenonas com diferentes 1,2-dinucleófilos, tais como monidrato de hidrazina, cloridrato de *terc*-butilidrazina, cloridrato de fenilidrazina, carboximetilidrazina ou cloridrato de hidroxilamina (50-80%). A técnica de difração de raios-X foi utilizada na elucidação da estereoquímica de $PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5$ -dimetil-1*H*-1-pirazolilmetil) e regioquímica das reações de ciclocondensação.

Palavras-chave: enaminonas, heterociclos, pirimidinas, biazóis, quimiosseletividade

ABSTRACT

Doctor Thesis
 Post-Graduate Program in Chemistry
 Universidade Federal de Santa Maria

SYNTHESIS OF HETEROCYCLES VIA CYCLOCONDENSATION REACTIONS OF α -ETHYLOXALYL AND -PYRAZOLYL(ALKYL) β -DIMETHYLAMINOENONES WITH 1,2- OR 1,3-DINUCLEOPHILES

Author: Gabriela Fehn Fiss
 Advisor: Marcos Antonio Pinto Martins
 Place and Date Defense: Santa Maria, March 6th, 2009

Chemoselective synthesis of ethyl 4-pyrimidinecarboxylates and/or ethyl 5-pyrimidineoxalates via cyclocondensation reaction of β -dimethylaminoenones $[R^1C(=O)C(=CNMe_2)C(=O)CO_2Et]$, where $R^1 = Ph, 4-MeC_6H_4, 4-MeOC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-FC_6H_4, 4-O_2NC_6H_4, 2-thienyl, benzo[b]furan-2-yl$ and CF_3] with *NCN* 1,3-dinucleophiles such as benzamidine hydrochloride or 1*H*-1-pyrazolyl-carboxamide hydrochloride (50-86%); utilization of ethyl 4-pyrimidinecarboxylates (when $R^1 = Ph, 4-MeOC_6H_4, 4-FC_6H_4$ and 2-thienyl) in the cyclization reaction with hydrazine monohydrate, leading to 7,8-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyridazin-8-ones (81-92%). In this work it was also studied the condensation reaction of (3,5-dimethyl-1*H*-1-pyrazolyl)alkylketones with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal, with the aim to obtain β -dimethylaminoenones $[PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5-dimethyl-1H-1-pyrazolyl), PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5-dimethyl-1H-1-pyrazolylmethyl)]$ and $MeC(=O)C(=CNMe_2)(3,5-dimethyl-1H-1-pyrazolyl)]$ (92-98%); and synthesis of 1,4'-biazoles via cyclocondensation reaction of β -dimethylaminoenones with different 1,2-dinucleophiles such as hydrazine monohydrate, *tert*-butylhydrazine hydrochloride, phenylhydrazine hydrochloride, carboxymethylhydrazine or hydroxylamine hydrochloride (50-80%). The X-ray diffraction technique was used in the elucidation of the stereochemistry of $PhC(=O)C(=CNMe_2)(3,5-dimethyl-1H-1-pyrazolylmethyl)$ and regiochemistry of the cyclocondensation reactions.

Key words: enamionones, heterocycles, pyrimidines, biazoles, chemoselectivity

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Síntese de α-Etiloxalil β-Dimetilaminoenonas Via Reação de C-Acilação de Enaminonas com Cloreto de Etiloxalila	14
2.2 Síntese de 4- e 5-Pirimidinocarboxilatos de Etila Via Reação de Ciclocondensação [CCC + NCM]	15
2.3 Reação de Ciclização de 4,5-Diacilpirimidinas com Hidrazinas	20
2.4 Reação de N-Alquilação de Pirazóis com Haletos de Acilalquila	21
2.5 Síntese de α-Pirazolil(alquil) β-Dimetilaminoenonas Via Reação de Condensação de α-Pirazolilalquil Cetonas com Acetais de Amidas	25
2.6 Síntese de Biazóis Via Reação de Ciclocondensação [CCC + NN ou NO]	26
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DE RESULTADOS	35
3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos Sintetizados	36
3.2 Síntese das β-Dimetilaminoenonas 3a-j	42
3.3 Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 5a-i e/ou 5-Pirimidinoxalatos de Etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j	43
3.4 Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 8a-i	50
3.5 Síntese das 7,8-Diidropirimido[4,5-d]piridazin-8-onas 10a, 10c, 10f, 10h, 11a, 11c, 11f e 11h	56
3.6 Síntese das (3,5-Dimetil-1H-1-pirazolil)alquilcetonas 23-26	61
3.7 Síntese das β-Dimetilaminoenonas 28-30	64
3.8 Síntese dos Biazóis 35-44	68
3.9 Mecanismos das Reações de Ciclocondensação	74
3.9.1 Reação de Ciclocondensação das β-Dimetilaminoenonas 3a-j com Cloridrato de Benzamidina 4 ou Cloridrato de 1H-1-Pirazolil-carboxamidina 7	74
3.9.2 Reação de Ciclocondensação das β-Dimetilaminoenonas 28-30 com 1,2-Dinucleófilos 9 e 31-34	74
4. CONCLUSÃO	76
5 EQUIPAMENTOS E METODOLOGIAS	79
5.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear	79
5.2 Espectrometria de Massas (GC-MS EI)	79
5.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS ESI+)	79
5.4 Análise Elementar	79
5.5 Ponto de Fusão	79
5.6 Procedimento Geral para Síntese de 3-Acil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenos de Etila 3a-j	80
5.7 Procedimento Geral para Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 5a-i e/ou 5-Pirimidinoxalatos de Etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j	80

5.8 Procedimento Geral para Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 8a-i.....	80
5.9 Procedimento Geral para Síntese de 7,8-Diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-onas 10a, 10c, 10f, 10h, 11a, 11c, 11f e 11h.....	81
5.10 Procedimento para Síntese de 3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol 13.....	81
5.11 Procedimento para Síntese de 2-Bromoacetofenona 16.....	81
5.12 Procedimento Geral para Síntese de Haletos de Acilalquila 20 e 21.....	82
5.13 Procedimento Geral para Síntese de (3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazolil)alquilcetonas 23 e 24.....	82
5.14 Procedimento para Síntese de (3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazolil)acetona 26.....	82
5.15 Procedimento Geral para Síntese de β -Dimetilaminoenonas 28 e 29.....	83
5.16 Procedimento para Síntese de β -Dimetilaminoenona 30.....	83
5.17 Procedimento Geral para Síntese de 1,4'-Biazóis 35, 40 e 44.....	83
5.18 Procedimento Geral para Síntese de 1,4'-Biazóis 36, 37, 39 e 41-43.....	84
5.19 Procedimento para Síntese de 1,4'-Biazol 38.....	84
6 REFERÊNCIAS.....	85
ANEXOS.....	89

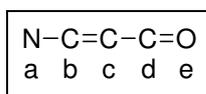
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A busca crescente por novas substâncias possuindo propriedades químicas, físicas e biológicas de interesse científico e tecnológico vem contribuindo significativamente para o avanço da Síntese Orgânica no mundo contemporâneo. O acesso a substâncias possuindo estruturas diferenciadas e ainda inéditas requer o desenvolvimento de reagentes mais versáteis e métodos sintéticos cada vez mais eficientes.

Muitas estruturas contêm sistemas cíclicos com ligações entre um carbono e outro elemento. Normalmente, essas ligações ocorrem entre carbono-nitrogênio, carbono-oxigênio e carbono-enxofre, sendo assim denominados de heterociclos. Compostos heterocíclicos possuem grande aplicabilidade dentro da química moderna, isto devido à enorme variedade e complexidade estrutural que possibilita a obtenção de novos compostos com propriedades físicas e químicas diversas. Estes fatores justificam o grande número de heterociclos sintetizados nos últimos anos, especialmente sistemas pirimidínicos e pirazolínicos.¹

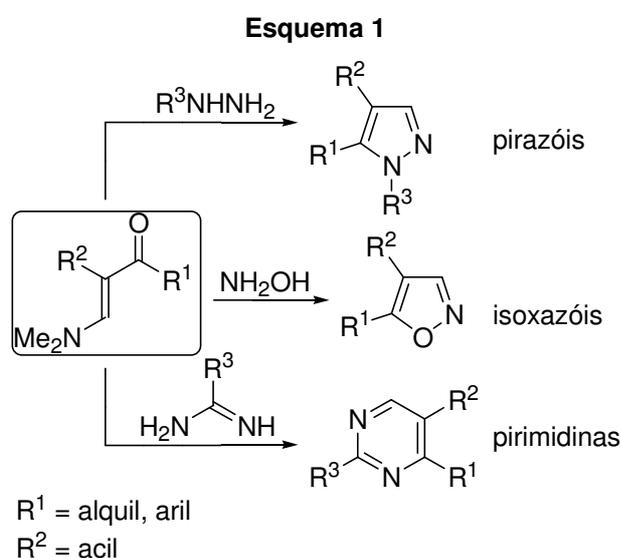
Assim, vários métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de pirimidinas e pirazóis. Um dos métodos mais utilizados envolve reações de ciclocondensação entre blocos *CCC* 1,3-dieletrófilicos e blocos dinucleofílicos. Compostos 1,3-dicarbonílicos e seus derivados, como enaminonas, por exemplo, têm sido alguns dos mais versáteis blocos *CCC* geralmente empregados na síntese destes sistemas heterocíclicos.

As enaminonas são representadas por compostos que apresentam um sistema conjugado, o qual contêm três centros nucleofílicos: o oxigênio carbonílico (e), o carbono α ao grupo carbonila (c) e o nitrogênio (a); e dois centros eletrofilicos: o carbono carbonílico (d) e o carbono β ao grupo carbonila (b), susceptíveis aos ataques eletrofilico e nucleofílico, respectivamente.



A reatividade desses compostos varia de acordo com os substituintes ligados aos átomos de carbono e nitrogênio, ocasionando uma alteração tanto na densidade eletrônica dos centros reativos como na conformação do sistema.²

β -Dimetilaminoenonas α -substituídas são amplamente sintetizadas, principalmente, por reação de C-acilação de enaminonas ou por reação de condensação de cetonas α -substituídas com acetais de amidas. Estes precursores têm sido vastamente utilizados na síntese de heterociclos, tais como pirazóis, isoxazóis, pirimidinas, entre outros (Esquema 1).³



Dentre a classe das pirimidinas obtidas via reação de ciclocondensação de 2-acil-2-propenoatos de alquila ou 2-oxo-3-butenos de alquila com 1,3-dinucleófilos do tipo *NCN*, merece especial atenção o 4-benzil-2-dimetilamino-5-pirimidinocarboxilato de metila, o qual foi destacado por apresentar atividade cardiotônica⁴, por exemplo (Figura 1).

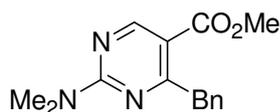


Figura 1 – Agente cardiotônico

Dentre os sistemas pirazolínicos, os bipirazóis e seus derivados têm atraído interesse de pesquisadores devido às suas propriedades de coordenação com metais (I)⁵ e farmacológicas recentemente descritas na literatura, como, por

exemplo, atividades antiinflamatória *in vivo* (II, R = H ou Ph)⁶ e antimicrobiana (II, R = Ph)⁶, e atividade citotóxica (III)⁷ (Figura 2).

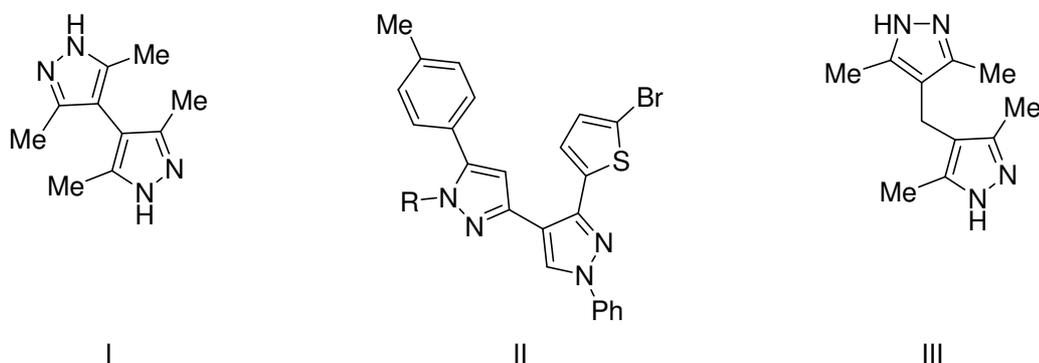
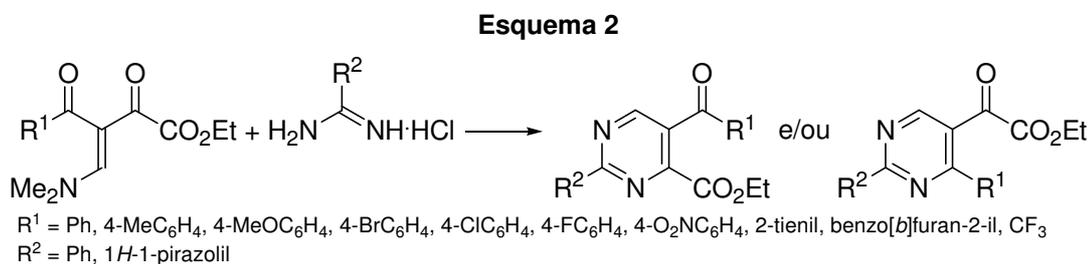


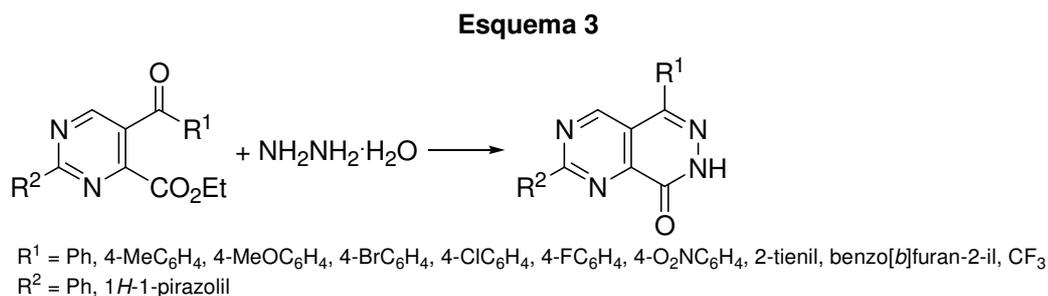
Figura 2 – Importantes bipirazóis

Portanto, considerando os aspectos descritos acima, foram planejados como objetivos para esta Tese:

(i) investigação da reação de ciclocondensação de β -dimetilaminoenonas com cloridrato de benzamidina e cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboximidina (Esquema 2);



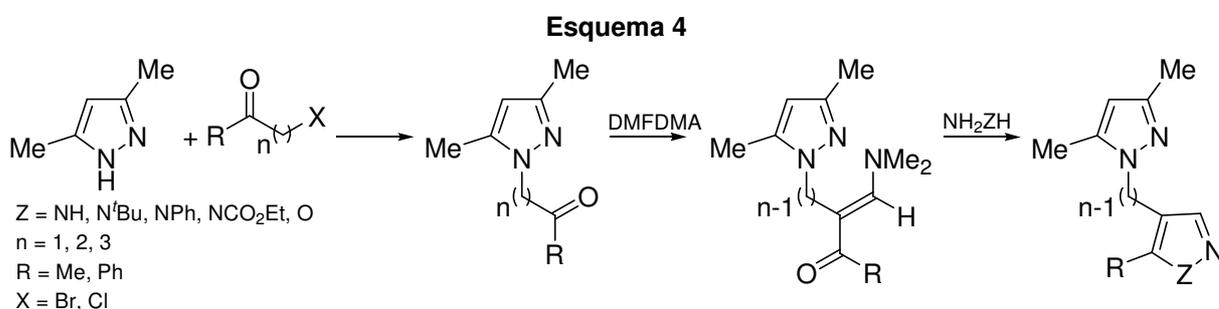
(ii) utilização de 4-pirimidinocarboxilatos de etila na reação de ciclização com monidrato de hidrazina, levando a 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas (Esquema 3);



(iii) preparação de (3,5-dimetil-1*H*-pirazolil)alquilcetonas via reação de alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com haletos de acilalquila (Esquema 4);

(iv) reação de condensação de (3,5-dimetil-1*H*-pirazolil)alquilcetonas com *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), visando a obtenção de β -dimetilaminoenonas (Esquema 4);

e (v) síntese de 1,4'-biazóis via reação de ciclocondensação de β -dimetilaminoenonas com monidrato de hidrazina, cloridrato de *tert*-butilidrazina, cloridrato de fenilidrazina, carboximetilidrazina ou cloridrato de hidroxilamina (Esquema 4).



2 REVISÃO DA LITERATURA

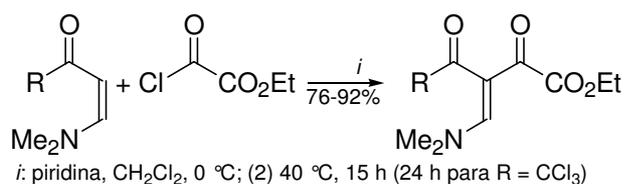
Esta revisão da literatura tem por objetivo evidenciar estudos diretamente relacionados com o trabalho desenvolvido nesta Tese. Desta maneira, tendo em vista os produtos obtidos em função do tipo de reação empregado, os seguintes tópicos serão abordados: (i) síntese de α -etiloxalil β -dimetilaminoenonas via reação de C-acilação de enaminonas com cloreto de etiloxalila; (ii) síntese de 4- e 5-pirimidinocarboxilatos de etila via reação de ciclocondensação [CCC + NCM]; (iii) reação de ciclização de 4,5-diacilpirimidinas com hidrazinas; (iv) reação de N-alquilação de pirazóis com haletos de acilalquila; (v) síntese de α -pirazolil(alquil) β -dimetilaminoenonas via reação de condensação de α -pirazolilalquil cetonas com acetais de amidas; e (vi) síntese de biazóis via reação de ciclocondensação [CCC + NN ou NO].

2.1 Síntese de α -Etiloxalil β -Dimetilaminoenonas Via Reação de C-Acilação de Enaminonas com Cloreto de Etiloxalila

A literatura sobre a preparação e a reatividade de enaminodiconas via reação de C-acilação de enaminonas é muito ampla.⁸ Desta forma, foram consideradas as reações de C-acilação de enaminonas com cloreto de etiloxalila como acilante, o qual foi utilizado nesta Tese.

Rosa et al.⁹ publicaram a síntese de 3-acil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenos de etila via reação de C-acilação de enaminonas com cloreto de etiloxalila em rendimentos de 76-92% (Esquema 5). Utilizando a mesma metodologia, os mesmos autores¹⁰ aumentaram o escopo da síntese de 3-acil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenos de etila em rendimentos de 86-89% (Esquema 5).

Esquema 5

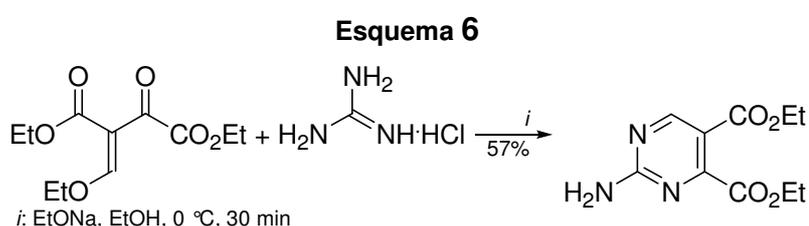


R	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2-tienil	CF ₃	CCl ₃	4-MeOC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	benzo[b]furan-2-il
Rend. (%)	84 ⁹	76 ⁹	92 ⁹	80 ⁹	81 ⁹	80 ⁹	86 ¹⁰	— ^a	89 ¹⁰

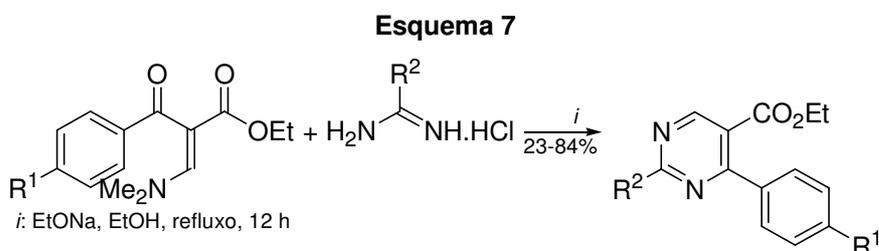
^aOs autores¹⁰ não mencionaram o rendimento

2.2 Síntese de 4- e 5-Pirimidinocarboxilatos de Etila Via Reação de Ciclocondensação [CCC + NCM]

Jones e Whitehead¹¹ publicaram a reação de ciclocondensação de 3-etilcarboxil-4-etoxi-2-oxo-3-butenato de etila com cloridrato de guanidina, a qual levou a 2-amino-4,5-pirimidinodicarboxilato de dietila em rendimento de 57% (Esquema 6).



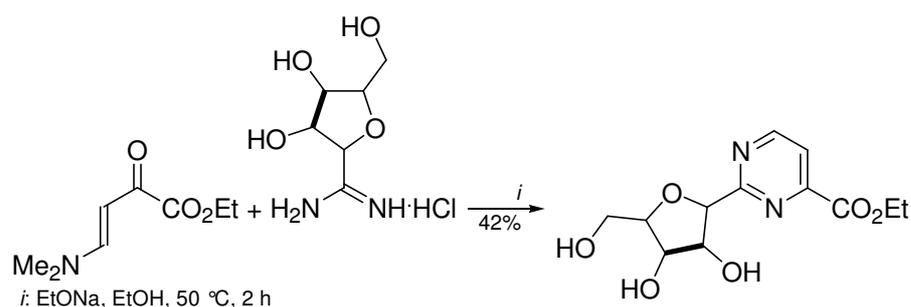
Breaux e Zwickelmaier¹² publicaram a síntese de 4-aryl-5-pirimidinocarboxilatos de etila via reação de ciclocondensação de 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila com diferentes amidinas em rendimentos de 23-84% (Esquema 7).



R ¹	H	H	H	H	F	F	F	F	F	F
R ²	4-C ₆ H ₄ SCH ₂	Ph	NH₂	SMe	H	Me	4-C ₆ H ₄ SCH ₂	NMe ₂	NHCH ₂ CONH ₂	NHPh
Rend. (%)	83	49	84	77	35	61	66	37	23	39

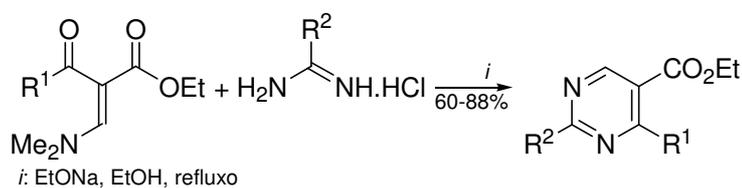
Robins et al.¹³ publicaram a reação de ciclocondensação de 4-dimetilamino-2-oxo-3-butenato de etila com cloridrato de 2,5-anidro-*D*-alonomidina, a qual levou a 2-(β-*D*-ribofuranosil)-4-pirimidinocarboxilato de etila em rendimento de 42% (Esquema 8).

Esquema 8



Schenone et al.¹⁴ publicaram a síntese de 5-pirimidinocarboxilatos de etila via reação de ciclocondensação de 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila com guanidina, acetamidina ou benzamidina em rendimentos de 60-88% (Esquema 9). Importante observar que, os compostos em destaque já haviam sido sintetizados¹² antes, mas a síntese ainda não havia sido otimizada. Desta maneira, comparando com o Esquema 7, os compostos foram agora obtidos em menor tempo de refluxo (12 h → 1 h).

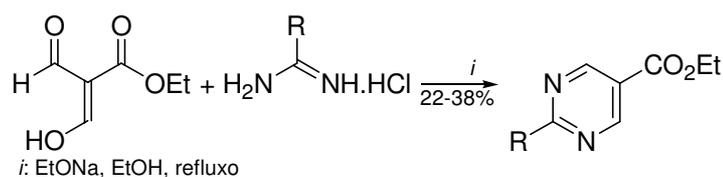
Esquema 9



R ¹	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph
R ²	NH ₂	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph					
Tempo (h)	1	1	1	1	2	1	24	24	24	24	48	24	1	1	1	1	18	1
Rend. (%)	81	74	73	70	81	80	65	67	62	85	88	68	68	71	80	60	75	72

Na mesma publicação¹⁴, 2-amino-, 2-metil- e 2-fenil-5-pirimidinocarboxilatos de etila foram sintetizados pela reação de ciclocondensação de 2,2-diformilacetato de etila com guanidina, acetamidina e benzamidina, respectivamente, em rendimentos de 22-38% (Esquema 10).

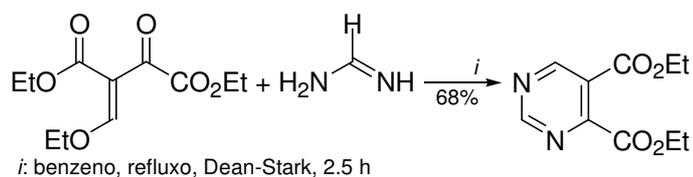
Esquema 10



R	NH ₂	Me	Ph
Tempo (h)	4	4	1
Rend. (%)	35	22	38

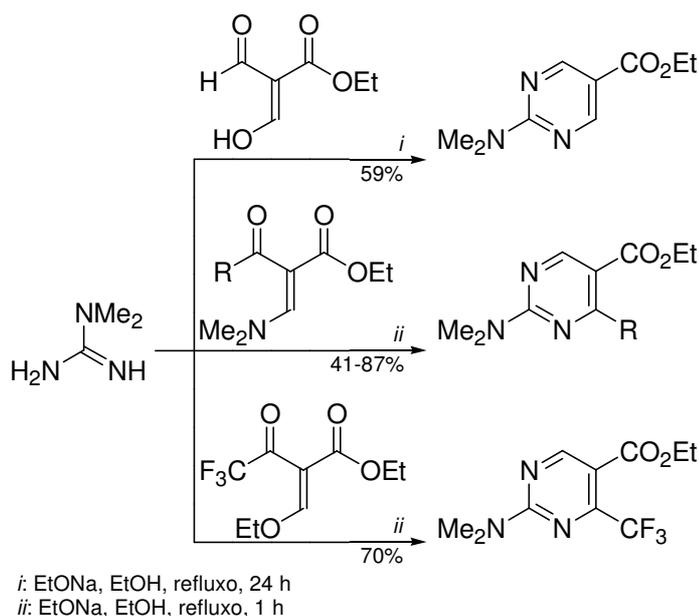
Krapcho et al.¹⁵ prepararam o precursor 3-etilcarboxil-4-etoxi-2-oxo-3-butenoato de etila, anteriormente utilizado¹¹, o qual reagiu com formamidina, levando a 4,5-pirimidinodicarboxilato de etila em rendimento de 68% (Esquema 11).

Esquema 11



Dorigo et al.⁴ publicaram a síntese de 2-dimetilamino-5-pirimidinocarboxilatos de etila via reação de ciclocondensação de 2,2-diformilacetato de etila, 3-dimetilamino-2-propenoatos de etila ou 3-etoxi-4-trifluoracetil-2-propenoato de etila com 2,2-dimetilguanidina em rendimentos de 41-87% (Esquema 12).

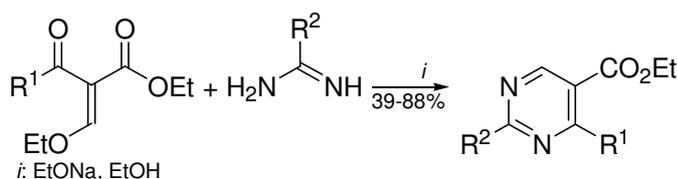
Esquema 12



R	Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	Ph	CO ₂ Et
Rend. (%)	87	85	86	82	41	86	41

Palanki et al.¹⁶ publicaram a síntese de 5-pirimidinocarboxilatos de etila via reação de ciclocondensação de 3-etoxi-2-propenoatos de etila com uréia, trifluoracetamidina ou acetamidina em rendimentos de 39-88% (Esquema 13).

Esquema 13

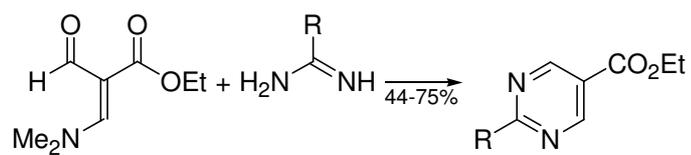


R ¹	Me	Et	Pr	CF ₃	CF ₂ CF ₃	Ph	2-tienil	Me	CF ₃	OH	CF ₃
R ²	OH	OH	OH	OH	OH	OH	OH	CF ₃	CF ₃	CF ₃	Me
Condições	t.a., 72 h	^a	^a	^a	^a	^a	^a	^a	refluxo, 24 h	refluxo, 6 h	^a
Rend. (%)	88	81	72	45	66	65	51	55	39	50	58

^aOs autores não mencionaram as condições

Na mesma publicação¹⁶, 5-pirimidinocarboxilatos de etila foram sintetizados pela reação de ciclocondensação de 3-dimetilamino-2-formil-2-propenoato de etila com trifluoracetamidina, benzamidina ou *S*-metiltiopseudourea em rendimentos de 44-75% (Esquema 14).

Esquema 14



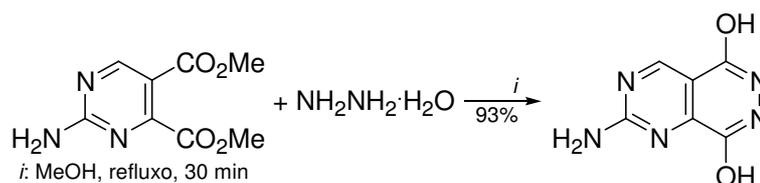
R	CF ₃	Ph	SMe
Condições	EtOH, refluxo, 3 h	Na, EtOH, refluxo, 1 h	- ^a
Rend. (%)	44	75	- ^a

^aOs autores não mencionaram as condições e o rendimento

2.3 Reação de Ciclização de 4,5-Diacilpirimidinas com Hidrazinas

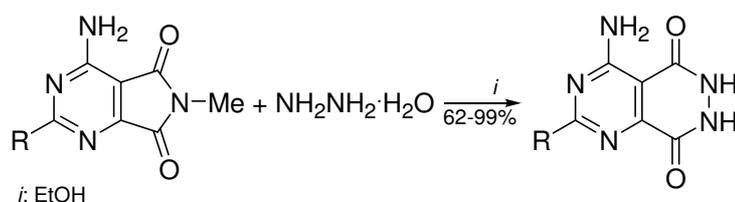
Jones¹⁷ publicou a reação de ciclização de 2-amino-4,5-pirimidinodicarboxilato de dimetila com monodrato de hidrazina, a qual levou a 2-aminopirimido[4,5-*d*]piridazina-5,8-diol em rendimento de 93% (Esquema 15).

Esquema 15



Tominaga et al.¹⁸ publicaram a síntese de 4-amino-5,6,7,8-tetraidropirimido[4,5-*d*]piridazina-5,8-dionas via reação de ciclização de 4-amino-6-metil-6,7-diidro-5*H*-azolo[3,4-*d*]pirimidino-5,7-dionas com monodrato de hidrazina em rendimentos de 62-99% (Esquema 16). Os autores não mencionaram a temperatura e o tempo de reação utilizados neste trabalho.

Esquema 16



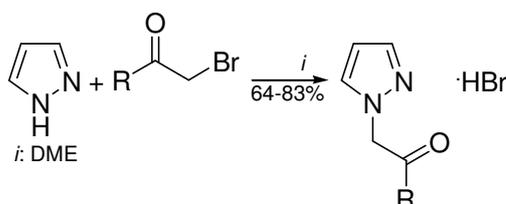
R	Me	Ph	NH ₂	SBn
Rend. (%)	94	99	62	79

2.4 Reação de *N*-Alquilação de Pirazóis com Haletos de Acilalquila

A literatura¹⁹ sobre a reação de *N*-alquilação de pirazóis é muito abrangente. Sendo assim, foi necessário limitar a revisão às reações de *N*-alquilação de pirazóis com haletos de acilalquila, uma vez que esta classe mais específica de produtos de alquilação foi tema de estudo nesta Tese.

Solomons et al.²⁰ publicaram a síntese de bromidratos de 2-(1*H*-1-pirazolil)acetofenona via reação de *N*-alquilação de 1*H*-pirazol com 2-bromoacetofenonas em rendimentos de 64-83% (Esquema 17).

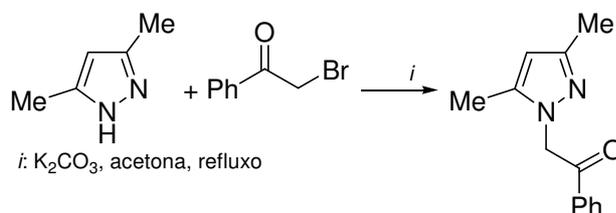
Esquema 17



R	Ph	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄
Condições	(1) t.a., 24 h; (2) refluxo, 1 h	t.a., 116 h	t.a., 116 h	t.a., 142 h
Rend. (%)	64	83	61	74

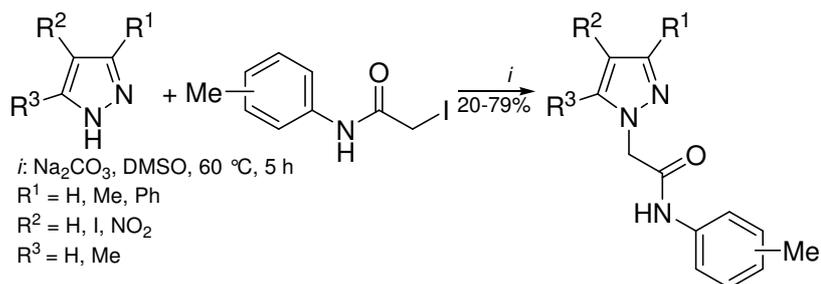
Chen et al.²¹ publicaram a reação de *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com 2-bromoacetofenona, a qual levou a 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetofenona (Esquema 18). Os autores não mencionaram o tempo reacional utilizado neste trabalho, bem como o rendimento do produto obtido.

Esquema 18



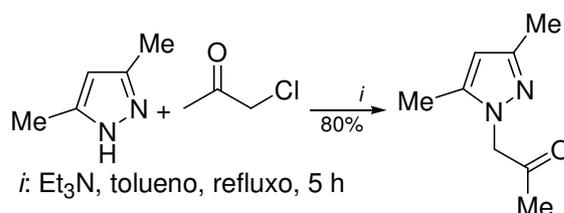
Iovu et al.²² publicaram a síntese de 2-(1*H*-1-pirazolil)-*o*-, *m*- e *p*-metilacetanilidas via reação de *N*-alquilação de pirazóis com 2-iodometilacetanilidas em rendimentos de 20-79% (Esquema 19).

Esquema 19



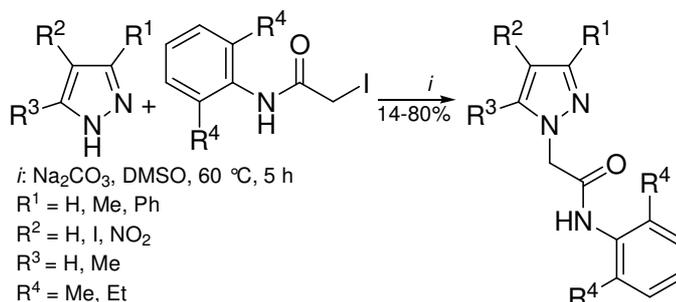
Mohamed et al.²³ publicaram a reação de *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com cloroacetona, a qual levou a 1-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetona em rendimento de 80% (Esquema 20).

Esquema 20

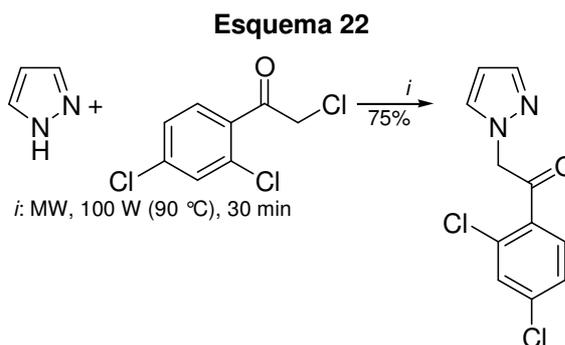


lovu et al.²⁴, anteriormente citados²², publicaram a síntese de 2-(1*H*-1-pirazolil)dialquilacetanilidas via reação de *N*-alquilação de pirazóis com 2-iododialquilacetanilidas em rendimentos de 14-80% (Esquema 21).

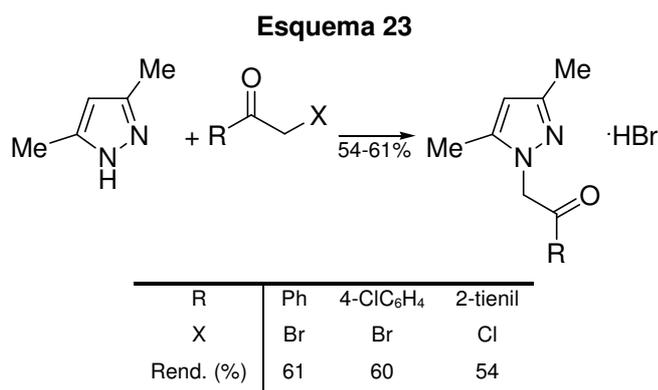
Esquema 21



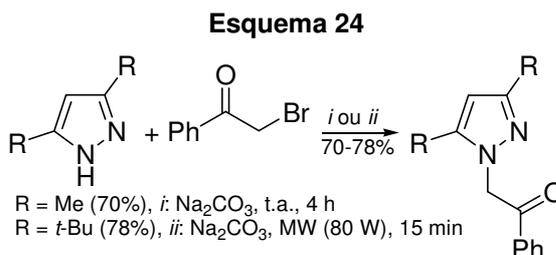
Utilizando radiação de micro-ondas e sem o uso de solvente, Pérez et al.²⁵ publicaram a reação de *N*-alquilação de 1*H*-pirazol com 2,2',4'-tricloroacetofenona, a qual levou a 2-(1*H*-1-pirazolil)-2',4'-dicloroacetofenona em rendimento de 75% (Esquema 22).



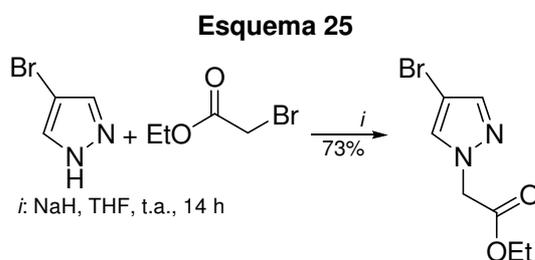
Przheval'skii et al.²⁶ publicaram a síntese de bromidatos de 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetofenona e 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)-1-(2-tienil)-1-etanona via reação de *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol com 2-bromoacetofenonas e 2-cloro-1-(2-tienil)-1-etanona, respectivamente, em rendimentos de 54-61% (Esquema 23). Os autores não mencionaram as condições reacionais utilizadas neste trabalho.



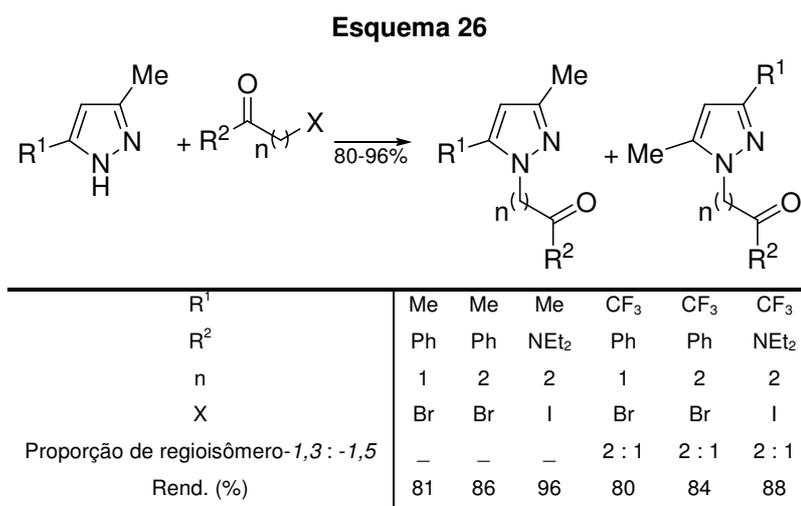
Wang e Yang²⁷ publicaram a síntese de monidrato de 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetofenona e 2-(3,5-di-*terc*-butil-1*H*-1-pirazolil)acetofenona via reação de *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 3,5-di-*terc*-butil-1*H*-pirazol, respectivamente, com 2-bromoacetofenona em rendimentos de 70-78% (Esquema 24).



Hoz et al.²⁸ publicaram a reação de *N*-alquilação de 4-bromo-1*H*-pirazol com 2-bromoacetato de etila, a qual levou a 2-(4-bromo-1*H*-pirazolil)acetato de etila em rendimento de 73% (Esquema 25).



Frizzo et al.²⁹ publicaram a reação de *N*-alquilação de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol e 3-metil-5-trifluorometil-1*H*-pirazol com haletos de acilalquila em rendimentos de 80-96% (Esquema 26).



Importante observar que, os autores^{22,24,28} não mencionaram a possibilidade de formação de isômeros a partir de pirazóis não simétricos.

2.5 Síntese de α -Pirazolil(alquil) β -Dimetilaminoenonas Via Reação de Condensação de α -Pirazolilalquil Cetonas com Acetais de Amidas

β -Dimetilaminoenonas α -substituídas são mais convenientemente sintetizadas pela reação de condensação entre cetonas α -substituídas e acetais de amidas. Na maioria dos casos, a reação de condensação ocorre em tolueno como solvente à temperatura de refluxo. Cabe enfatizar que, acetais de amidas são reagentes comerciais, dados em ordem crescente de reatividade: *N,N*-dimetilacetamida dimetilacetal (DMADMA), *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), *N,N*-dimetilformamida dietilacetal (DMFDEA) e *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano (reagente de Brederick, TBDMAM) (Figura 3).³

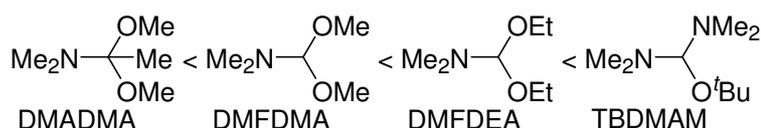
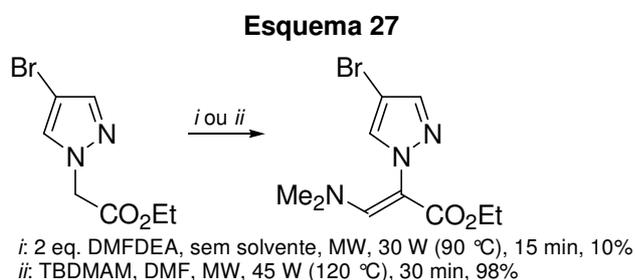


Figura 3 – Acetais de amidas mais utilizados

Hoz et al.²⁸ otimizaram a síntese de 2-(4-bromo-1*H*-1-pirazolil)-3-dimetilaminoacrilato de etila utilizando reagente de Brederick, *tert*-butoxibis(dimetilamino)metano, e radiação de micro-ondas. A configuração-*Z* da ligação dupla no produto de condensação foi determinada por experimento de RMN de NOE (Esquema 27).

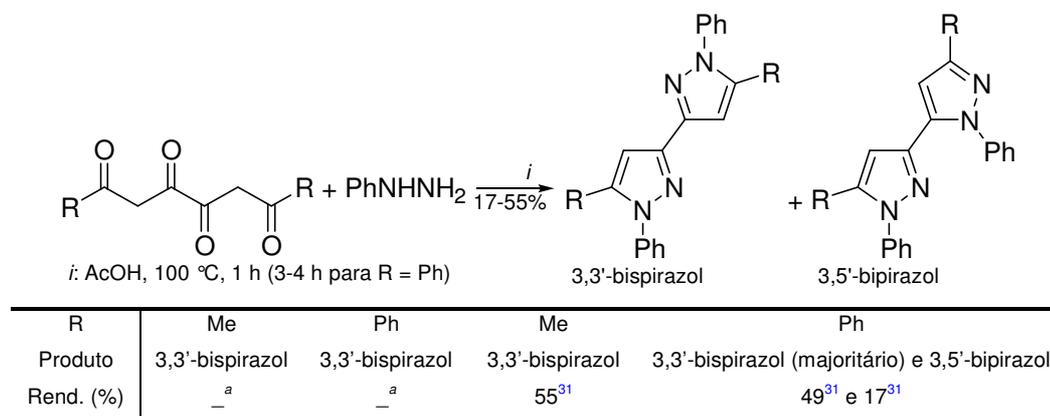


2.6 Síntese de Biazóis Via Reação de Ciclocondensação [CCC + NN ou NO]

1,2-Azóis são heterociclos aromáticos contendo um átomo de nitrogênio e um outro heteroátomo dispostos na posição-1,2 de um anel de cinco membros. Os pirazóis pertencem à família dos 1,2-azóis, juntamente com os isoxazóis e os isotiazóis. Tendo em vista os compostos sintetizados nesta Tese, a revisão da literatura de biazóis será limitada a bpirazóis e biisoxazóis.

Claisen e Roosen³⁰ publicaram a síntese de 5,5'-dimetil-1,1'-difeníl- e 1,1'-5,5'-tetrafeníl-3,3'-bis-1*H*-pirazóis via reação de ciclocondensação de 2,4,5,7-octanotetraona e 1,6-difeníl-1,3,4,6-hexanotetraona, respectivamente, com 2 equivalentes de fenilidrazina (Esquema 28). Os autores não mencionaram os rendimentos dos produtos obtidos. Utilizando os mesmos precursores, Finar³¹ publicou a síntese de 5,5'-dimetil-1,1'-difeníl-3,3'-bis-1*H*-pirazol e a mistura regioisomérica de 1,1'-5,5'-tetrafeníl-3,3'-bis-1*H*-pirazol e 1,1'-3,5'-tetrafeníl-3,5'-bi-1*H*-pirazol em rendimentos de 17-55% (Esquema 28).

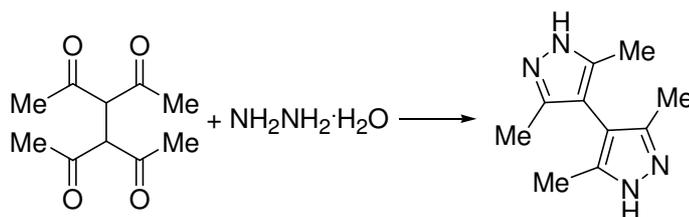
Esquema 28



^aOs autores³⁰ não mencionaram o rendimento

Mosby³² publicou a reação de ciclocondensação de 3,4-diacetil-2,5-hexanodiona com monidrato de hidrazina em excesso (> 2 eq.), a qual levou a 3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bis-1*H*-pirazol em rendimento de 70-75% (Esquema 29). Os autores não mencionaram as condições reacionais utilizadas neste trabalho. Boldog et al.⁵ publicaram a síntese do mesmo composto em rendimento de 82% (Esquema 29).

Esquema 29

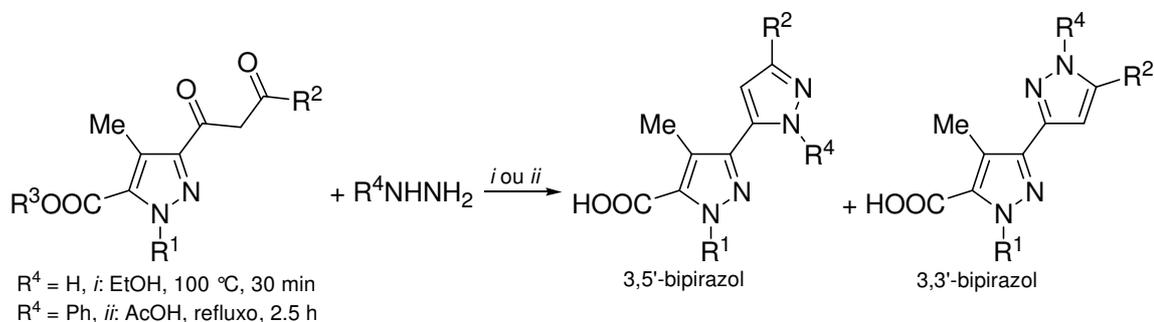


Condições	— ^a	(1) H ₂ O, 0 °C; (2) t.a., 2 h
Rend. (%)	70-75 ³²	82 ⁵

^aOs autores não mencionaram as condições

Brain e Finar³³ publicaram a síntese de 3,5'-bipirazóis via reação de ciclocondensação de ácido 3-acetoacetil-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico com monodrato de hidrazina ou 2 equivalentes de fenilidrazina, e 3-acetoacetil-4-metil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila com 2 equivalentes de fenilidrazina. Na mesma publicação, a reação de ciclocondensação de 3-benzoilacetil-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etila com 2 equivalentes de fenilidrazina levou a uma mistura regioisomérica de 3,5'- e 3,3'-bipirazóis em rendimento de 52% (Esquema 30).

Esquema 30

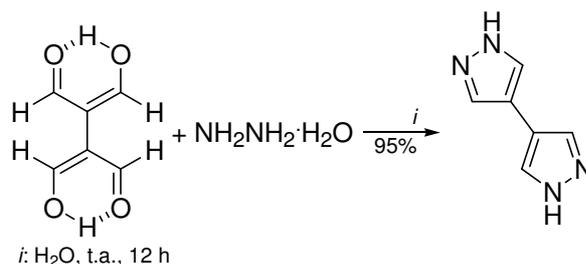


R ¹	Me	Me	H	Me
R ²	Me	Me	Me	Ph
R ³	H	H	Et	Et
R ⁴	H	Ph	Ph	Ph
Produto	3,5'-bipirazol	3,5'-bipirazol	3,5'-bipirazol	3,5'-bipirazol (majoritário) e 3,3'-bipirazol
Rend. (%)	— ^a	— ^a	— ^a	52

^aOs autores não mencionaram o rendimento

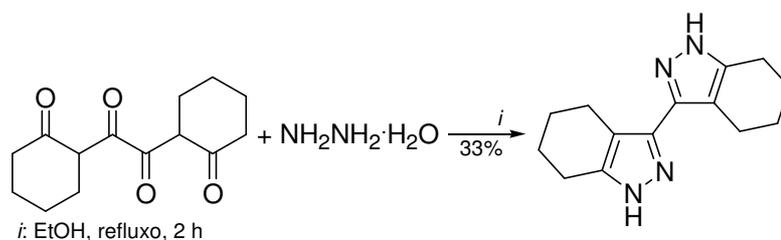
Trofimenko³⁴ publicou a reação de ciclocondensação de 1,1,2,2-etanotetracarbaldeído com monodrato de hidrazina em excesso (> 2 eq.), a qual levou a 4,4'-bis-1*H*-pirazol em rendimento de 95% (Esquema 31).

Esquema 31



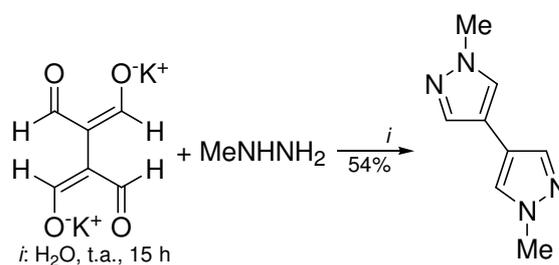
Hill et al.³⁵ publicaram a reação de ciclocondensação de 1,2-di(2-oxocicloexil)-1,2-etanodiona com 2 equivalentes de monidrato de hidrazina, a qual levou a 3,3'-bispirazol em 33% de rendimento (Esquema 32).

Esquema 32



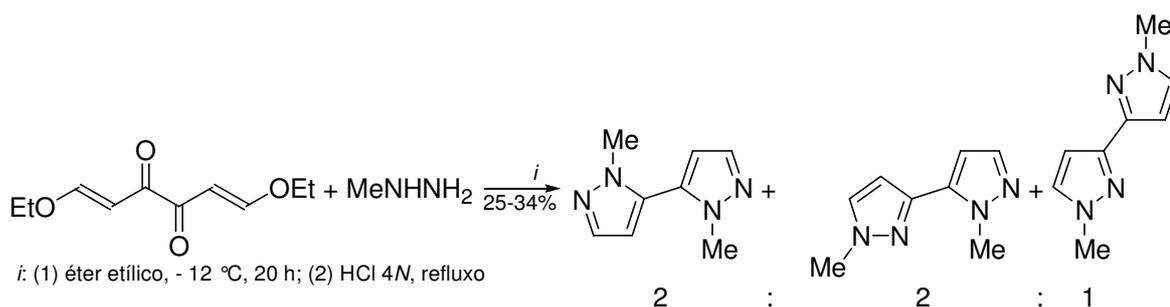
Timmermans et al.³⁶ publicaram a reação de ciclocondensação de 1,1,2,2-etanotetracarboxaldeo potássico com metilidrazina em excesso (> 2 eq.), a qual levou a 1,1'-dimetil-4,4'-bis-1*H*-pirazol em 54% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33

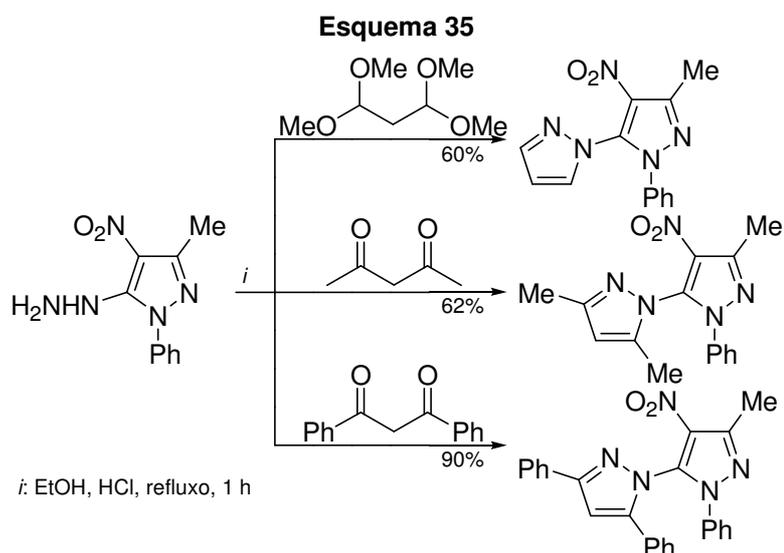


Na mesma publicação³⁶, a reação de ciclocondensação de 1,4-bis-etoximetileno-2,3-butanodiona com metilidrazina em excesso (> 2 eq.) levou a uma mistura regioisomérica de 1,1'-dimetil-5,5'- e 3,3'-bis-1*H*-pirazóis e 1,1'-dimetil-3,5'-bi-1*H*-pirazol em rendimentos de 25-34% (Esquema 34). Os autores não mencionaram o tempo de refluxo utilizado neste trabalho.

Esquema 34

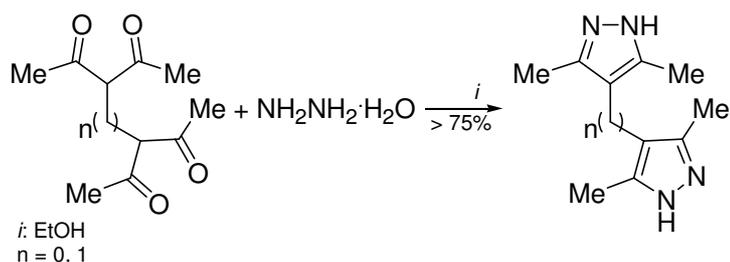


Khan e Freitas³⁷ publicaram a síntese de 1,5'-bipirazóis via reação de ciclocondensação de diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos com 3-metil-4-nitro-1-fenil-1*H*-5-pirazolilidrazina em rendimentos de 60-90% (Esquema 35).



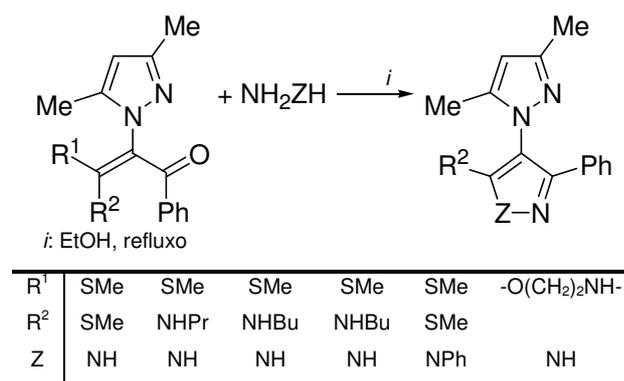
Cuadro et al.⁷ publicaram a reação de ciclocondensação de 3,4-diacetil-2,5-hexanodiona e 3,5-diacetil-2,6-heptanodiona com monidrato de hidrazina em excesso (> 2 eq.), a qual levou a 3,3',5,5'-tetrametil-4,4'-bis-1*H*-pirazol, anteriormente sintetizado^{32,5}, e a 1,1-bis(3,5-dimetil-1*H*-4-pirazolil)metano, respectivamente, em rendimentos superiores a 75% (Esquema 36). Os autores não mencionaram a temperatura e o tempo de reação utilizados neste trabalho.

Esquema 36



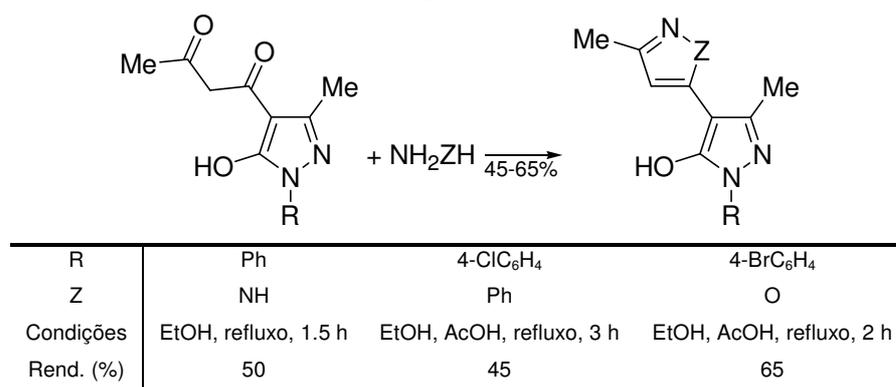
Chen et al.²¹ publicaram a síntese de 1,4'-bipirazóis via reação de ciclocondensação de 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)-2-metilenoacetofenonas com monodrato de hidrazina ou fenilhidrazina (Esquema 37). Os autores não mencionaram o tempo reacional utilizado neste trabalho, bem como os rendimentos dos produtos obtidos.

Esquema 37



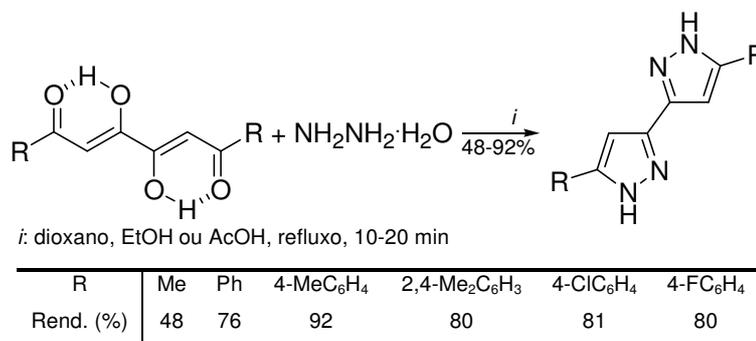
Sellier³⁸ publicou a síntese de 4,5'-biazóis via reação de ciclocondensação de 4-acetoacetyl-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazol com monodrato de hidrazina, fenilhidrazina ou cloridrato de hidroxilamina em rendimentos de 45-65% (Esquema 38).

Esquema 38



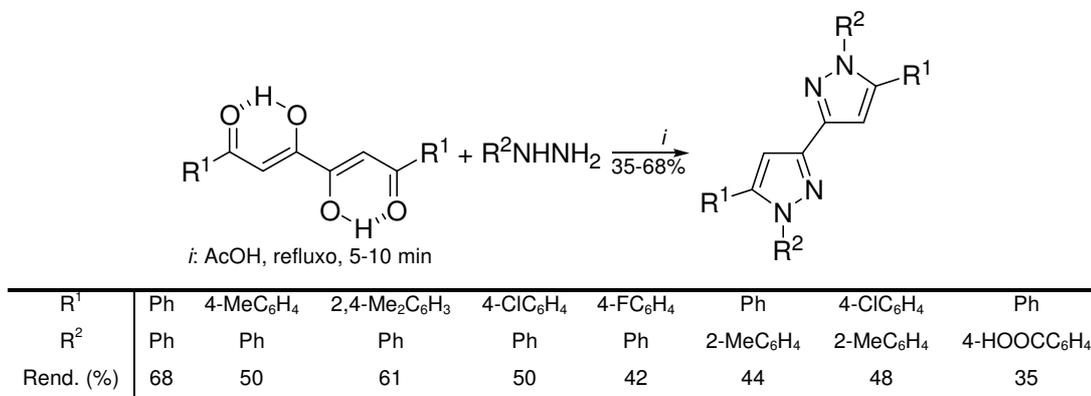
Shironina et al.³⁹ publicaram a síntese de 3,3'-bis-1*H*-pirazóis via reação de ciclocondensação de 3,4-diidroxi-2,4-hexadieno-1,6-dionas com monidrato de hidrazina em excesso (> 2 eq.) em rendimentos de 48-92% (Esquema 39).

Esquema 39



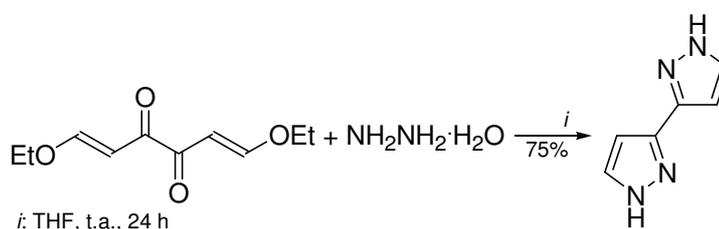
Na mesma publicação³⁹, 1,1',5,5'-tetraaril-3,3'-bis-1*H*-pirazóis foram sintetizados pela reação de ciclocondensação de 3,4-diidroxi-2,4-hexadieno-1,6-dionas com 2 equivalentes de arilidrazinas em rendimentos de 35-68% (Esquema 40).

Esquema 40

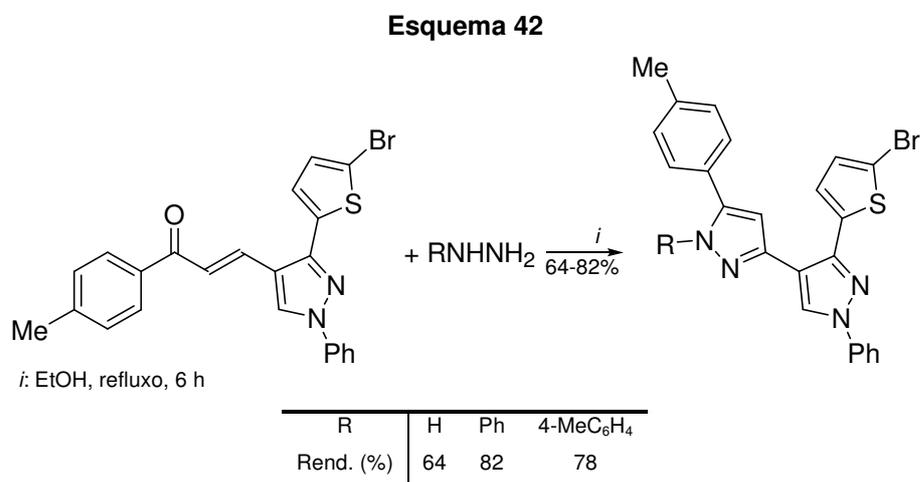


Vicente et al.⁴⁰ prepararam o precursor 1,4-bis-etoximetileno-2,3-butanodiona, anteriormente utilizado³⁶, o qual reagiu com 2 equivalentes de monidrato de hidrazina, levando a 3,3'-bis-1*H*-pirazol em rendimento de 75% (Esquema 41).

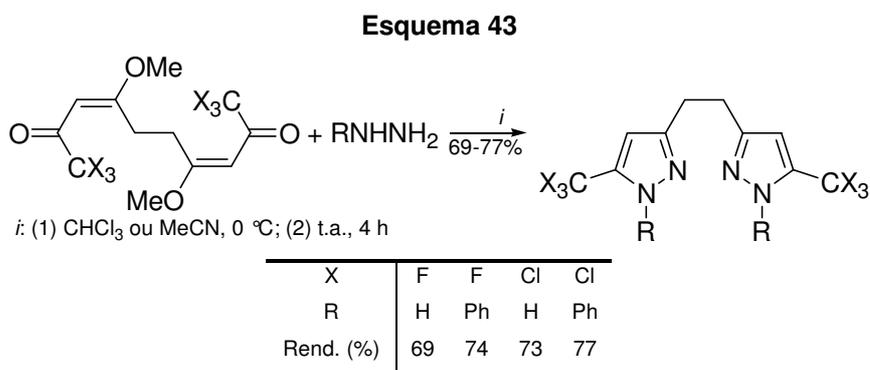
Esquema 41



Bekhit e Aziem-Abdel⁶ publicaram a síntese de 3,4'-bipirazóis via reação de ciclocondensação de um derivado da chalcona com monidrato de hidrazina ou cloridratos de arilidrazina em rendimentos de 64-82% (Esquema 42).

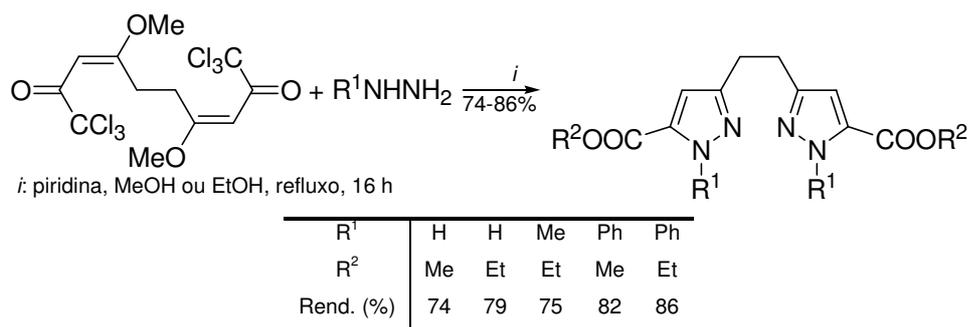


Martins et al.⁴¹ publicaram a síntese de 1,2-bis(5-trialometil-1*H*-3-pirazolil)etanos via reação de ciclocondensação de 1,2-bis(4-metoxi-1,1,1-trialo-3-en-2-ona-4-il)etanos com 2 equivalentes de monidrato de hidrazina ou fenilidrazina em rendimentos de 69-77% (Esquema 43).



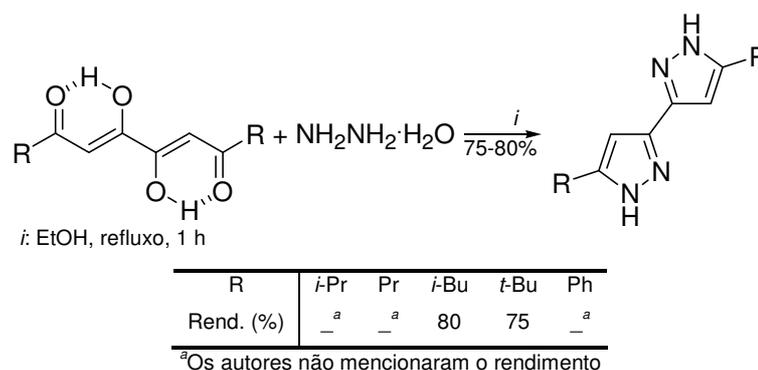
Na mesma publicação⁴¹, o meio alcoólico promoveu a reação de ciclocondensação de 1,2-bis(4-metoxi-1,1,1-tricloro-3-en-2-ona-4-il)etano com 2 equivalentes de cloridratos de hidrazina, metilidrazina ou fenilidrazina e a hidrólise do grupo triclorometila em rendimentos de 74-86% (Esquema 44).

Esquema 44



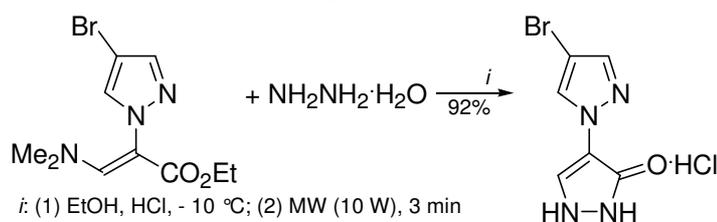
Bouabdallah et al.⁴² publicaram a síntese de 3,3'-bispirazóis via reação de ciclocondensação de 3,4-diidroxi-2,4-hexadieno-1,6-dionas com 2 equivalentes de monodrato de hidrazina em rendimentos de 75-80% (Esquema 45).

Esquema 45



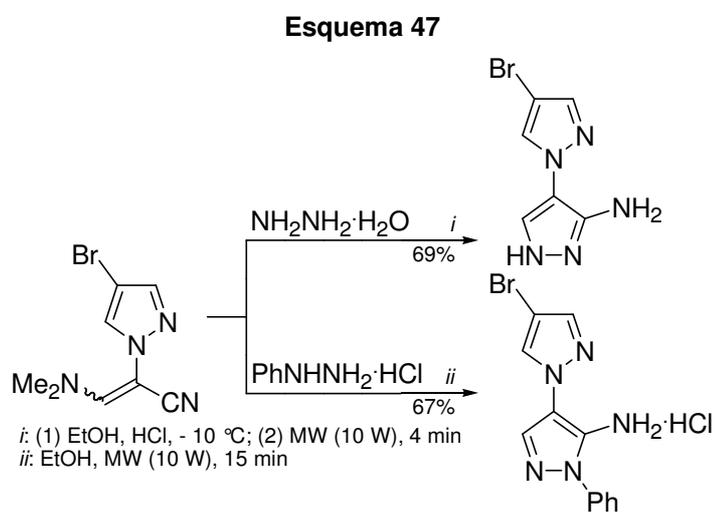
Utilizando radiação de micro-ondas, Hoz et al.²⁸ publicaram a reação de ciclocondensação de 2-(4-bromo-1*H*-1-pirazolil)-3-dimetilaminoacrilato de etila com 2 equivalentes de monodrato de hidrazina, a qual levou a 1,4'-bipirazol em rendimento de 92% (Esquema 46).

Esquema 46



Na mesma publicação²⁸, utilizando radiação de micro-ondas, 1,4'-bipirazóis foram sintetizados pela reação de ciclocondensação de 2-(4-bromo-1*H*-1-pirazolil)-3-

dimetilaminoacrilonitrila com 2 equivalentes de monohidrato de hidrazina ou cloridrato de fenilidrazina em rendimentos de 67-69% (Esquema 47).



3 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

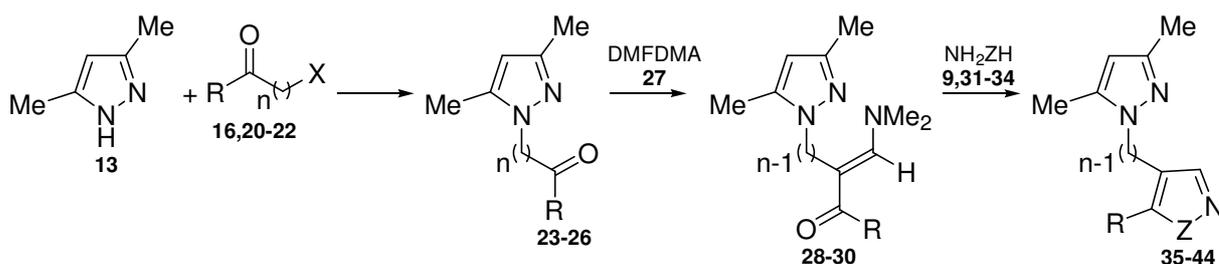
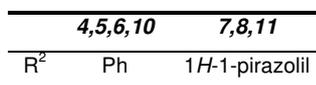
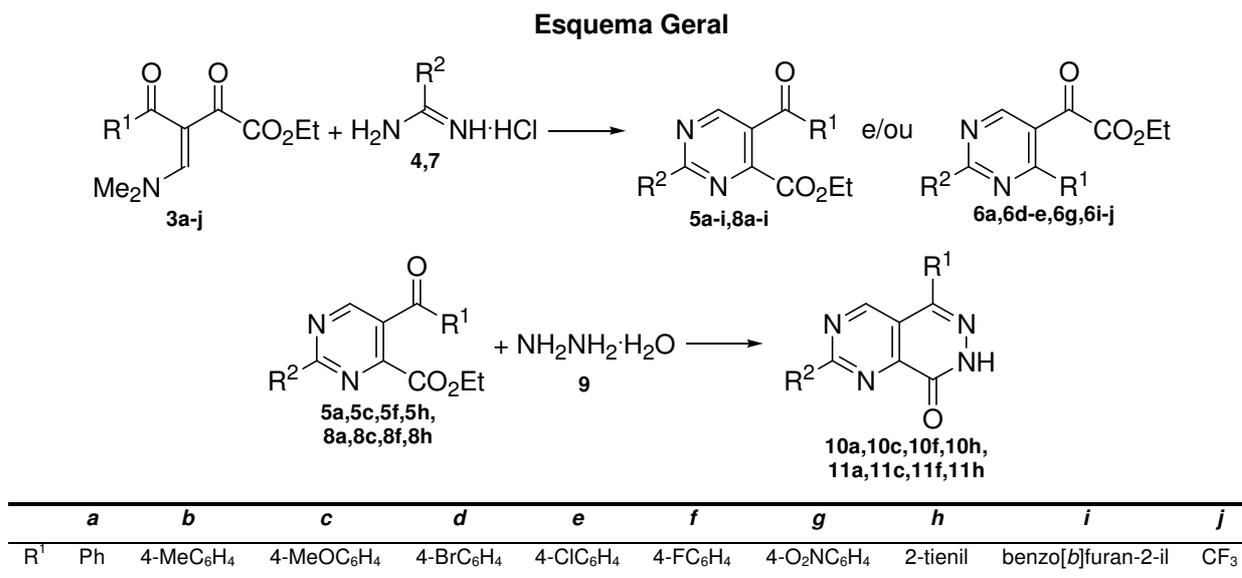
Neste capítulo, serão apresentadas a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados nesta Tese. Posteriormente, será mostrada cada etapa de síntese, discutindo condições reacionais, purificação e identificação dos compostos, e, por fim, o mecanismo das reações de ciclocondensação. Os resultados serão apresentados na forma de Esquemas e Tabelas.

Assim, a preparação das β -dimetilaminoenonas **3a-j** será abordada de forma breve, de acordo com metodologia já descrita na literatura⁹. A seguir, será discutida a síntese de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e/ou 5-pirimidinoxalatos de etila **6a**, **6d-e**, **6g** e **6i-j** e 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i**; e a utilização dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a**, **5c**, **5f**, **5h**, **8a**, **8c**, **8f** e **8h** na síntese das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10a**, **10c**, **10f**, **10h**, **11a**, **11c**, **11f** e **11h**, respectivamente.

Num segundo momento, serão estudadas as sínteses de (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23-26**, β -dimetilaminoenonas **28-30** e 1,4'-biazóis **35-44**.

3.1 Numeração e Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

A apresentação da numeração da rota sintética desenvolvida nesta Tese está representada no Esquema Geral.



	<i>16,23,28,35-39</i>	<i>20,24,29,40-43</i>	<i>21,25</i>	<i>22,26,30,44</i>
<i>n</i>	1	2	3	1
<i>R</i>	Ph	Ph	Ph	Me
<i>X</i>	Br	Br	Cl	Cl

	<i>9,35,40,44</i>	<i>31,36,41</i>	<i>32,37,42</i>	<i>33,38</i>	<i>34,39,43</i>
<i>Z</i>	NH	N ⁱ Bu	NPh	NCO ₂ Me	O

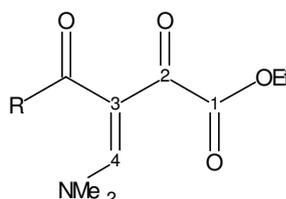
A nomenclatura dos compostos sintetizados nessa Tese está representada na Tabela 1.

Tabela 1 – Nomenclatura dos compostos sintetizados

<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
3a-j, 28-30	β -Dimetilaminoenonas
5a-i e 8a-i	4-Pirimidinocarboxilatos de etila
6a, 6d-e, 6g e 6i-j	5-Pirimidinoxalatos de etila
10a, 10c, 10f, 10h, 11a, 11c, 11f e 11h	7,8-Diidropirimido[4,5-d]piridazin-8-onas
13	3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -pirazol
16, 20 e 21	Haletos de acilalquila
23-26	(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)alquilcetonas
35-44	1,4'-Biazóis

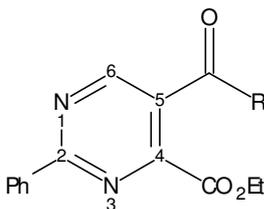
A nomenclatura dos compostos sintetizados nessa Tese foi designada segundo critérios da IUPAC, e está representada nas Tabelas 2-10.

Tabela 2 – Nomenclatura das β -dimetilaminoenonas 3a-j



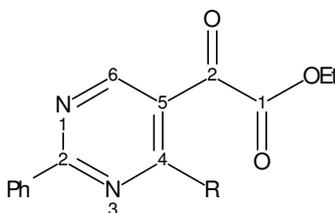
<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
3a	3-Benzoil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila
3b	4-Dimetilamino-3-(4-metilbenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila
3c	4-Dimetilamino-3-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila
3d	3-(4-Bromobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila
3e	3-(4-Clorobenzoil)-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila
3f	4-Dimetilamino-3-(4-fluorbenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila
3g	4-Dimetilamino-3-(4-nitrobenzoil)-2-oxo-3-butenoato de etila
3h	4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2-tienilcarbonil)-3-butenoato de etila
3i	3-Benzo[<i>b</i>]furan-2-ilcarbonil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenoato de etila
3j	4-Dimetilamino-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoracetil)-3-butenoato de etila

Tabela 3 – Nomenclatura dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 5a-i



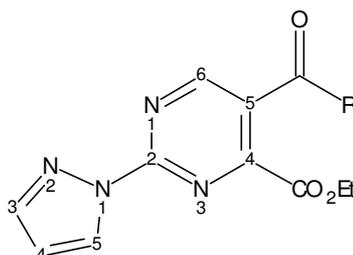
<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
5a	5-Benzoil-2-fenil-4-pirimidinocarboxilato de etila
5b	2-Fenil-5-(4-metilbenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
5c	2-Fenil-5-(4-metoxibenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
5d	5-(4-Bromobenzoil)-2-fenil-4-pirimidinocarboxilato de etila
5e	5-(4-Clorobenzoil)-2-fenil-4-pirimidinocarboxilato de etila
5f	2-Fenil-5-(4-fluorobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
5g	2-Fenil-5-(4-nitrobenzoil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
5h	2-Fenil-5-(2-tienilcarbonil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
5i	5-Benzo[<i>b</i>]furan-2-ilcarbonil-2-fenil-4-pirimidinocarboxilato de etila

Tabela 4 – Nomenclatura dos 5-pirimidinoxalatos de etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j

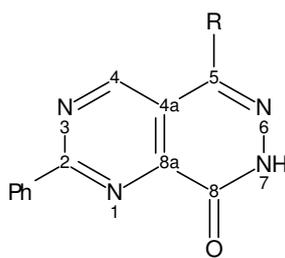
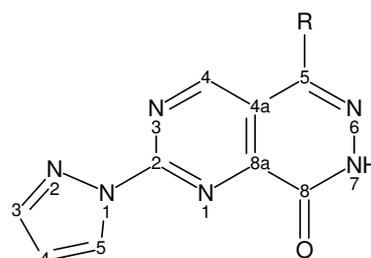


<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
6a	2-(2,4-Difenil-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila
6d	2-[4-(4-Bromofenil)-2-fenil-5-pirimidinil]-2-oxoacetato de etila
6e	2-[4-(4-Clorofenil)-2-fenil-5-pirimidinil]-2-oxoacetato de etila
6g	2-[2-Fenil-4-(4-nitrofenil)-5-pirimidinil]-2-oxoacetato de etila
6i	2-(4-Benzo[<i>b</i>]furan-2-il-2-fenil-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila
6j	2-(2-fenil-4-trifluormetil-5-pirimidinil)-2-oxoacetato de etila

Tabela 5 – Nomenclatura dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 8a-i

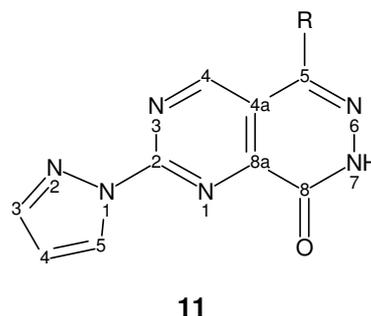
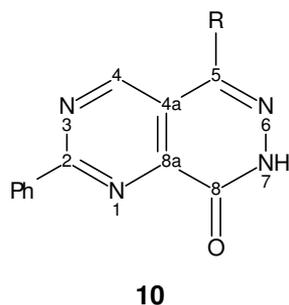


<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
8a	5-Benzoil-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8b	5-(4-Metilbenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8c	5-(4-Metoxibenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8d	5-(4-Bromobenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8e	5-(4-Clorobenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8f	5-(4-Fluorbenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8g	5-(4-Nitrobenzoil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8h	2-(1 <i>H</i> -1-Pirazolil)-5-(2-tienilcarbonil)-4-pirimidinocarboxilato de etila
8i	5-Benzo[<i>b</i>]furan-2-ilcarbonil-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-4-pirimidinocarboxilato de etila

Tabela 6 – Nomenclatura das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas 10a, 10c, 10f, 10h, 11a, 11c, 11f e 11h**10****11**

<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
10a	2,5-Difenil-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
10c	2-Fenil-5-(4-metoxifenil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
10f	2-Fenil-5-(4-fluorfenil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
10h	2-Fenil-5-(2-tienilcarbonil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
11a	5-Fenil-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
11c	5-(4-Metoxifenil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona

Tabela 6 – Nomenclatura das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas 10a, 10c, 10f, 10h, 11a, 11c, 11f e 11h (cont.)



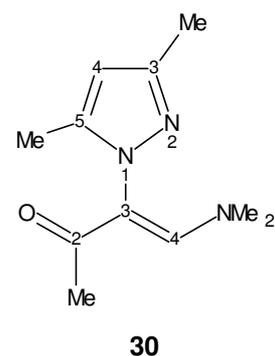
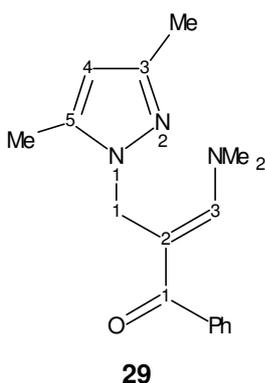
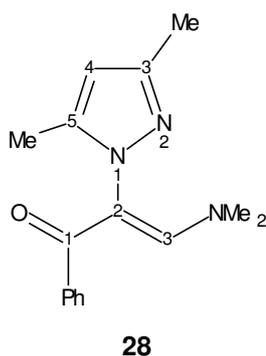
<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
11f	5-(4-Fluorfenil)-2-(1 <i>H</i> -1-pirazolil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona
11h	2-(1 <i>H</i> -1-Pirazolil)-5-(2-tienilcarbonil)-7,8-diidropirimido[4,5- <i>d</i>]piridazin-8-ona

Tabela 7 – Nomenclatura dos haletos de acilalquila 16, 20 e 21

<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
16	2-Bromoacetofenona
20	3-Bromopropiofenona
21	4-Clorobutirofenona

Tabela 8 – Nomenclatura das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas 23-26

<i>Comp.</i>	<i>Nomenclatura</i>
23	2-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)acetofenona
24	3-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)propiofenona
25	4-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)butirofenona
26	(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)acetona

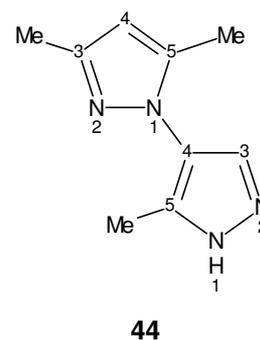
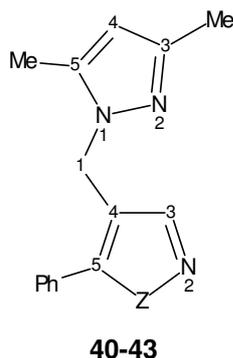
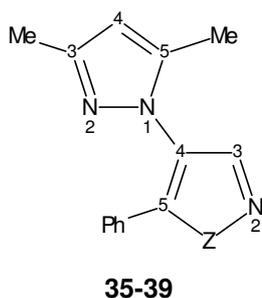
Tabela 9 – Nomenclatura das β -dimetilaminoenonas 28-30

Comp.

Nomenclatura

28	(<i>Z</i>)-3-Dimetilamino-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-1-fenil-2-propen-1-ona
29	(<i>E</i>)-3-Dimetilamino-2-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolilmetil)-1-fenil-2-propen-1-ona
30	(<i>Z</i>)-4-Dimetilamino-3-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-3-buten-2-ona

Tabela 10 – Nomenclatura dos 1,4'-biazóis 35-44



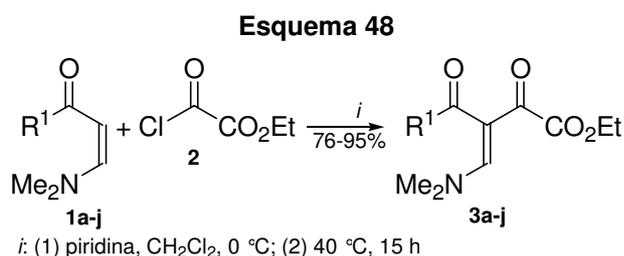
Comp.

Nomenclatura

35	3,5-Dimetil-5'-fenil-1 <i>H</i> -1,4'-bipirazol
36	1'-(<i>terc</i> -Butil)-3,5-dimetil-5'-fenil-1 <i>H</i> -1,4'-bipirazol
37	1',5'-Difenil-3,5-dimetil-1 <i>H</i> -1,4'-bipirazol
38	3,5-Dimetil-5'-fenil-1'-metilcarboxil-1 <i>H</i> -1,4'-bipirazol
39	4-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-5-fenilisoxazol
40	1-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-1-(5-fenil-1 <i>H</i> -4-pirazolil)metano
41	1-[1-(<i>terc</i> -Butil)-5-fenil-1 <i>H</i> -4-pirazolil]-1-(3,5-dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)metano
42	1-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-1-(1,5-difenil-1 <i>H</i> -4-pirazolil)metano
43	1-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1-pirazolil)-1-(5-fenil-4-isoxazolil)metano
44	3,5-Dimetil-5'-metil-1 <i>H</i> -1,4'-bipirazol

3.2 Síntese das β -Dimetilaminoenonas **3a-j**

Utilizando a mesma metodologia desenvolvida por Rosa et al.⁹, as β -dimetilaminoenonas **3a-j** foram sintetizadas pela reação de C-acilação das enaminonas **1a-j** com cloreto de etiloxalila **2** em rendimentos de 76-95% (Esquema 48).



	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>i</i>	<i>j</i>
R ¹	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2-tienil	benzo[<i>b</i>]furan-2-il	CF ₃

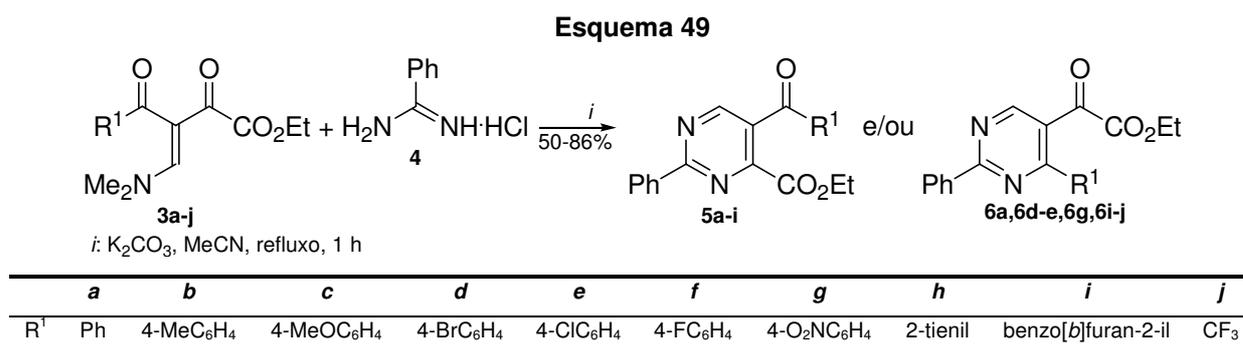
As β -dimetilaminoenonas **3a-j** foram identificadas por RMN de ¹H, e os dados obtidos estão de acordo com a literatura⁹. Os produtos obtidos na forma de sólido foram purificados por recristalização em hexano como solvente. A Tabela 11 mostra as propriedades físicas e os rendimentos das β -dimetilaminoenonas **3a-j**.

Tabela 11 – Propriedades físicas e rendimentos das β -dimetilaminoenonas **3a-j**

<i>Comp.</i>	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i	3j
p.f. (°C)	óleo	óleo	óleo	85-88	67-69	óleo	óleo	óleo	óleo	óleo
Rend. (%)	84	89	86	95	95	76	92	80	89	81

3.3 Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 5a-i e/ou 5-Pirimidinoxalatos de Etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j

A reação de ciclocondensação da β -dimetilaminoenona **3a** com cloridrato de benzamidina **4** foi primeiramente investigada sob refluxo de acetonitrila e na presença de hidróxido de sódio. Neste teste, foi observado que, a β -dimetilaminoenona **3a** sofria clivagem, levando à formação da correspondente enamina **1a** via uma clássica reação de retro-Claisen. Desta forma, a base foi modificada para carbonato de potássio. A reação de ciclocondensação das β -dimetilaminoenonas **3a-j** com cloridrato de benzamidina **4** levou a uma mistura regioisomérica de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** e 5-pirimidinoxalatos de etila **6** em rendimentos de 50-86% (Esquema 49).



Os regioisômeros **5** foram separados dos correspondentes regioisômeros **6** por recristalização em hexano como solvente, e identificados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e análise elementar. A Tabela 12 mostra as propriedades físicas e os dados de espectrometria de massas do regioisômero majoritário, e os rendimentos da mistura regioisomérica de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** e 5-pirimidinoxalatos de etila **6**.

Tabela 12 – Propriedades físicas, dados de espectrometria de massas e rendimentos dos regioisômeros 5 e 6

Comp.	5 : 6	p.f. (°C) ^a	MS (EI, 70 eV), m/z (%) ^a	Rend. (%) ^b
5a + 6a	10 : 1	76-78	m/z 332 (M ⁺ , 22), 303 (7), 288 (100), 259 (36), 232 (14), 105 (50), 77 (22).	84
5b	1 : 0	56-58	m/z 346 (M ⁺ , 39), 302 (100), 289 (17), 273 (17), 119 (23), 91 (41).	86
5c	1 : 0	94-96	m/z 362 (M ⁺ , 81), 333 (21), 318 (68), 288 (13), 135 (100), 107 (7).	78
5d + 6d	5 : 1	111-113	m/z 412 (M ⁺ + 2, 39), 410 (M ⁺ , 30), 368 (100), 366 (83), 339 (21), 259 (31), 185 (31), 155 (10).	81
5e + 6e	10 : 1	102-104	m/z 366 (M ⁺ , 60), 322 (56), 293 (50), 259 (21), 227 (4), 139 (100), 111 (27), 104 (30).	72
5f	1 : 0	91-93	m/z 350 (M ⁺ , 23), 321 (4), 306 (100), 277 (21), 250 (14), 123 (50), 95 (16).	82
5g + 6g	2 : 1	136-138	m/z 377 (M ⁺ , 7), 333 (100), 304 (50), 231 (30), 150 (30), 104 (82).	78
5h	1 : 0	131-133	m/z 338 (M ⁺ , 20), 309 (4), 294 (100), 281 (11), 265 (21), 238 (37), 111 (72).	70
5i + 6i	3 : 1	83-85	m/z 372 (M ⁺ , 100), 328 (41), 299 (13), 272 (68), 145 (60), 105 (11), 89 (20).	81
6j	0 : 1	70-72	m/z 324 (M ⁺ , 3), 251 (100), 223 (8), 121 (8), 103 (7), 77 (6).	50

^aDados do regioisômero majoritário isolado

^bRendimento da mistura de regioisômeros 5 e 6

De maneira geral, a proporção de regioisômeros **5** e **6** parece ser governada por efeitos eletrônicos do substituinte R^1 . Foi observado que, à medida que o efeito eletro-retirador do substituinte R^1 aumentava, a proporção do regioisômero **6** também aumentava. Esse efeito foi maximizado quando $R^1 = CF_3$, onde ocorreu a inversão da quimiosseletividade no fechamento do anel com a obtenção exclusiva do composto **6j**. Este resultado pode ser atribuído ao forte efeito eletro-retirador do grupo trifluormetila, o qual aumenta a deficiência eletrônica no carbono carbonílico ao qual está ligado, tornando este centro mais eletrofílico do que o carbono carbonílico vizinho à porção éster.

As Tabelas 13 e 14 mostram os dados espectroscópicos de RMN de 1H e ^{13}C de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e 5-pirimidinoxalatos de etila **6a**, **6d-e**, **6g** e **6i-j**, respectivamente.

Tabela 13 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 5a-i

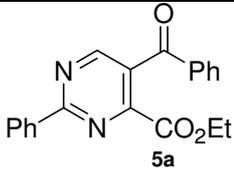
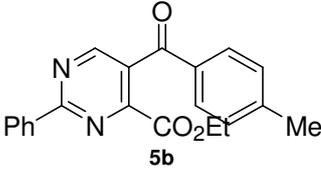
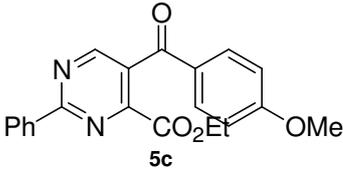
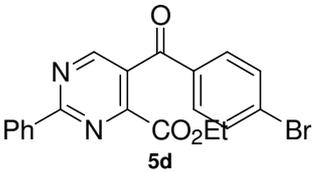
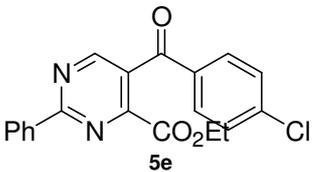
Comp.	RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 <p>5a</p>	δ 1.17 (t, 3H, CH_3), 4.21 (q, 2H, OCH_2), 7.47-7.84 (m, 6H, Ph), 7.79-8.84 (m, 2H, Ph), 8.55-8.60 (m, 2H, Ph), 9.01 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 62.7 (OCH_2), 128.7, 128.8, 128.9, 129.3, 131.9, 133.9, 135.9, 136.4 ($2 \times \text{Ph}$), 129.5 (C5), 155.7 (C4), 158.1 (C6), 164.1 (CO_2), 165.6 (C2), 192.7 (CO).
 <p>5b</p>	δ 1.18 (t, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 4.22 (q, 2H, OCH_2), 7.29 (d, 2H, C_6H_4), 7.72 (d, 2H, C_6H_4), 7.52-7.56 (m, 3H, Ph), 8.55-8.59 (m, 2H, Ph), 8.99 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 21.6 (CH_3), 62.6 (OCH_2), 128.6, 128.8, 129.5, 129.5, 131.8, 133.9, 135.9, 144.9 (C_6H_4 e Ph), 129.7 (C5), 155.6 (C4), 158.0 (C6), 164.1 (CO_2), 165.5 (C2), 192.2 (CO).
 <p>5c</p>	δ 1.19 (t, 3H, CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (q, 2H, OCH_2), 6.97 (d, 2H, C_6H_4), 7.80 (d, 2H, C_6H_4), 7.53-7.56 (m, 3H, Ph), 8.54-8.59 (m, 2H, Ph), 8.97 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 55.5 (OCH_3), 62.6 (OCH_2), 114.1, 128.7, 128.8, 129.5, 131.8, 131.8, 136.0, 164.2 (C_6H_4 e Ph), 129.9 (C5), 155.5 (C4), 157.9 (C6), 164.2 (CO_2), 165.4 (C2), 191.2 (CO).
 <p>5d</p>	δ 1.22 (t, 3H, CH_3), 4.26 (q, 2H, OCH_2), 7.53-7.56 (m, 3H, Ph), 8.55-8.59 (m, 2H, Ph), 7.67 (s, 4H, C_6H_4), 8.98 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 128.7, 128.9, 129.3, 130.7, 132.0, 132.2, 135.3, 135.8 (C_6H_4 e Ph), 129.1 (C5), 155.5 (C4), 157.9 (C6), 164.0 (CO_2), 165.8 (C2), 191.8 (CO).
 <p>5e</p>	(400 MHz) δ 1.21 (t, 3H, CH_3), 4.25 (q, 2H, OCH_2), 7.46-7.48 (m, 2H, C_6H_4), 7.74-7.76 (m, 2H, C_6H_4), 7.49-7.55 (m, 3H, Ph), 8.55-8.58 (m, 2H, Ph), 8.97 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 128.7, 128.9, 129.2, 130.6, 132.0, 134.9, 135.8, 140.5 (C_6H_4 e Ph), 129.3 (C5), 155.5 (C4), 157.9 (C6), 164.0 (CO_2), 165.8 (C2), 191.6 (CO).

Tabela 13 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 5a-i (cont.)

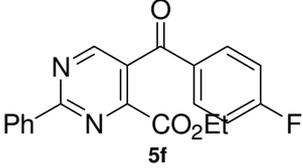
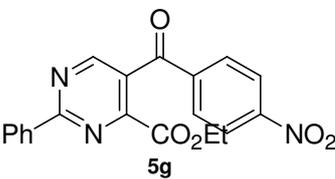
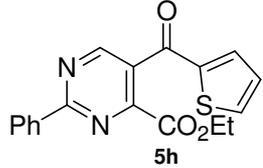
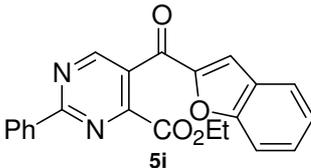
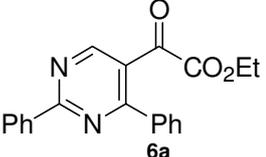
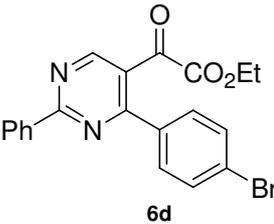
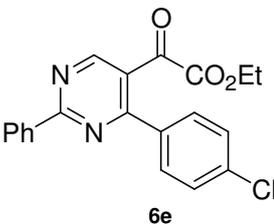
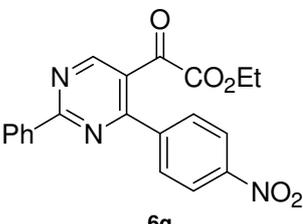
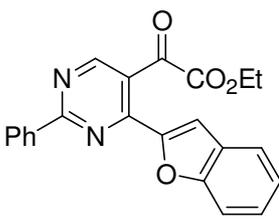
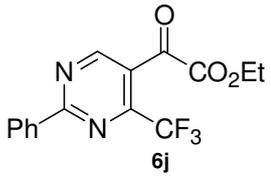
Comp.	RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 <p>5f</p>	δ 1.21 (t, 3H, CH_3), 4.26 (q, 2H, OCH_2), 7.14-7.23 (m, 2H, C_6H_4), 7.82-7.89 (m, 2H, C_6H_4), 7.53-7.56 (m, 3H, Ph), 8.55-8.59 (m, 2H, Ph), 8.98 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 116.1 (d, $^2J = 22$ Hz, C_6H_4), 132.0 (d, $^3J = 11$ Hz, C_6H_4), 132.9 (d, $^4J = 3$ Hz, C_6H_4), 166.1 (d, $^1J = 257$, C_6H_4), 128.7, 128.9, 132.0, 135.9 (Ph), 129.5 (C5), 155.5 (C4), 157.9 (C6), 164.1 (CO_2), 165.7 (C2), 191.2 (CO).
 <p>5g</p>	(400 MHz) δ 1.26 (t, 3H, CH_3), 4.27 (q, 2H, OCH_2), 7.53-7.59 (m, 3H, Ph), 8.57-8.62 (m, 2H, Ph), 7.97-7.99 (m, 2H, C_6H_4), 8.33-8.35 (m, 2H, C_6H_4), 9.00 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 63.1 (OCH_2), 123.9, 128.8, 129.2, 130.3, 132.4, 135.9, 141.0, 143.2 (C_6H_4 e Ph), 128.9 (C5), 159.6 (C6), 160.8 (C4), 164.1 (CO_2), 166.3 (C2), 185.6 (CO).
 <p>5h</p>	(400 MHz) δ 1.23 (t, 3H, CH_3), 4.30 (q, 2H, OCH_2), 7.14-7.16 (m, 1H, 2-tienil), 7.47-7.48 (m, 1H, 2-tienil), 7.79-7.81 (m, 1H, 2-tienil), 7.52-7.55 (m, 3H, Ph), 8.56-8.57 (m, 2H, Ph), 9.07 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 62.7 (OCH_2), 128.5, 128.7, 128.9, 131.9, 134.9, 135.8, 135.8, 143.5 (2-tienil e Ph), 129.3 (C5), 155.6 (C4), 157.6 (C6), 164.0 (CO_2), 165.8 (C2), 184.4 (CO).
 <p>5i</p>	(400 MHz) δ 1.21 (t, 3H, CH_3), 4.27 (q, 2H, OCH_2), 7.31-7.75 (m, 7H, benzo[b]furan-2-il e Ph), 8.59-8.62 (m, 3H, benzo[b]furan-2-il e Ph), 9.20 (s, 1H, H6).	δ 13.7 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 112.4, 115.4, 123.6, 124.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.0, 131.9, 135.9, 152.1, 156.0 (benzo[b]furan-2-il e Ph), 128.3 (C5), 156.3 (C4), 158.3 (C6), 164.3 (CO_2), 166.1 (C2), 181.4 (CO).

Tabela 14 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 5-pirimidinoxalatos de etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j

Comp.	RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 6a	δ 1.02 (t, 3H, CH_3), 3.82 (q, 2H, OCH_2), 7.47-7.84 (m, 6H, Ph), 7.79-8.84 (m, 2H, Ph), 8.55-8.60 (m, 2H, Ph), 9.13 (s, 1H, H6).	—
 6d	δ 1.08 (t, 3H, CH_3), 3.93 (q, 2H, OCH_2), 7.53-7.56 (m, 3H, Ph), 8.55-8.59 (m, 2H, Ph), 7.67 (s, 4H, C_6H_4), 9.13 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 125.2 (C5), 126.0, 128.7, 128.9, 130.8, 132.1, 132.3, 136.2, 136.3 (C_6H_4 e Ph), 159.4 (C6), 160.9 (C4), 165.0 (CO_2), 166.1 (C2), 186.3 (CO).
 6e	(400 MHz) δ 1.07 (t, 3H, CH_3), 3.92 (q, 2H, OCH_2), 7.49-7.55 (m, 2H, C_6H_4), 7.64-7.66 (m, 2H, C_6H_4), 7.49-7.55 (m, 3H, Ph), 8.55-8.58 (m, 2H, Ph), 9.11 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 125.2 (C5), 128.7, 128.7, 129.1, 129.3, 132.1, 135.9, 136.2, 137.6 (C_6H_4 e Ph), 159.3 (C6), 160.9 (C4), 164.9 (CO_2), 166.0 (C2), 186.3 (CO).
 6g	(400 MHz) δ 1.13 (t, 3H, CH_3), 3.98 (q, 2H, OCH_2), 7.53-7.59 (m, 3H, Ph), 8.57-8.62 (m, 2H, Ph), 7.86-7.88 (m, 2H, C_6H_4), 8.37-8.39 (m, 2H, C_6H_4), 9.19 (s, 1H, H6).	δ 13.7 (CH_3), 63.0 (OCH_2), 124.0, 128.8, 128.9, 130.1, 132.3, 135.6, 149.1, 150.5 (C_6H_4 e Ph), 125.3 (C5), 155.3 (C4), 157.9 (C6), 163.9 (CO_2), 166.2 (C2), 191.3 (CO).
 6i	(400 MHz) δ 1.11 (t, 3H, CH_3), 4.10 (q, 2H, OCH_2), 7.31-7.75 (m, 7H, benzo[b]furan-2-il e Ph), 7.94 (m, 3H, benzo[b]furan-2-il e Ph), 9.01 (s, 1H, H6).	δ 13.7 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 110.7, 111.5, 122.8, 124.2, 126.8, 127.2, 127.6, 128.7, 132.1, 136.2, 152.5, 153.9 (benzo[b]furan-2-il e Ph), 123.7 (C5), 155.8 (C4), 159.0 (C6), 160.6 (CO_2), 165.7 (C2), 185.7 (CO).
 6j	δ 1.41 (t, 3H, CH_3), 4.45 (q, 2H, OCH_2), 7.49-7.60 (m, 3H, Ph), 8.54-8.59 (m, 2H, Ph), 9.11 (s, 1H, H6).	δ 13.8 (CH_3), 63.7 (OCH_2), 120.1 (q, $^1J = 277$ Hz, CF_3), 124.8 (C5), 128.9, 129.2, 132.8, 134.9 (Ph), 153.5 (q, $^2J = 37$ Hz, C4), 159.4 (C6), 159.9 (CO_2), 166.6 (C2), 183.4 (CO).

Analisando o singlete referente ao hidrogênio pirimidínico *H6* nos espectros de RMN de ^1H dos regioisômeros **5** e **6**, foi observado que, com exceção dos compostos **5i** (δ 9,21) e **6i** (δ 9,01), os regioisômeros **5** (δ 8,97-9,07) e **6** (δ 9,11-9,19) apresentaram deslocamentos químicos regulares. Curiosamente, o composto **5i** apresentou o deslocamento químico mais desblindado e seu correspondente regioisômero **6i** o mais blindado dentro de suas séries.

Os dados de RMN de ^{13}C foram úteis na identificação dos regioisômeros **5** e **6**, uma vez que, dependendo do regioisômero obtido, a vizinhança dos carbonos pirimidínico *C4* e *CO*₂ era bastante modificada. Por exemplo, foi observado um padrão de deslocamento químico para *C4* nos regioisômeros **5** (δ 155.5-160.8). Da mesma maneira, os regioisômeros **5** também apresentaram um padrão de deslocamento químico para *CO*₂ (δ 164.0-164.3). Enquanto que, os regioisômeros **6** apresentaram tanto deslocamentos químicos mais blindados quanto mais desblindados, quando comparados aos correspondentes regioisômeros **5**. A seguir, a Tabela 15 mostra alguns dados comparativos de RMN de ^{13}C entre os regioisômeros **5** e **6**.

Tabela 15 – Dados comparativos de RMN de ^{13}C entre os regioisômeros 5 e 6

<i>Comp.</i>	<i>C4</i>	<i>CO</i> ₂
5d	155.5	164.0
6d	160.9	164.9
5e	155.5	164.0
6e	160.9	164.9
5g	160.8	164.1
6g	155.3	163.9
5i	156.3	164.3
6i	155.8	160.6

Os dados de RMN de ^{13}C foram imprescindíveis na identificação exclusiva do composto **6j**, uma vez que os deslocamentos químicos dos quartetos característicos aos acoplamentos $^1J_{\text{CF}}$ e $^2J_{\text{CF}}$, principalmente, comprovaram a inversão da quimiosseletividade. Simulando o correspondente regioisômero **5j**, o qual não foi obtido, seriam obtidos deslocamentos químicos mais desblindados.

Dados de difração de raios-X em monocristal foram utilizados na confirmação da regioquímica da reação de ciclocondensação da β -dimetilaminoenona **3a** com cloridrato de benzamidina **4** (Figura 4).

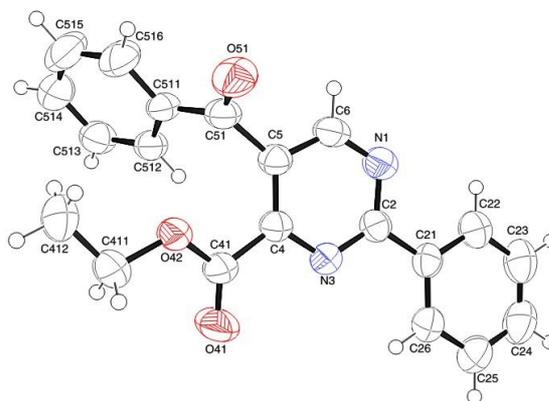


Figura 4 – ORTEP do composto 5a

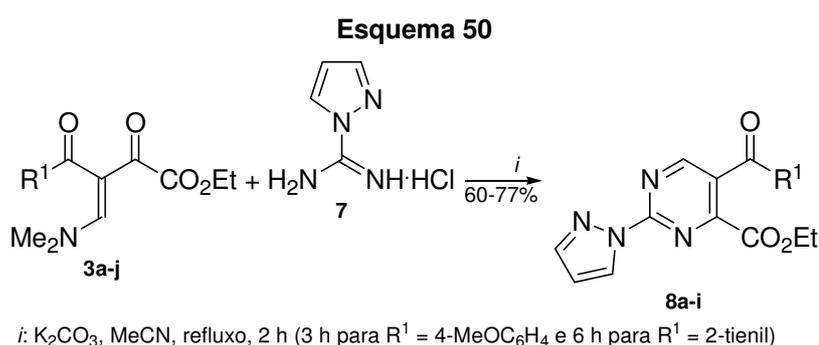
A Tabela 16 mostra os dados de análise elementar de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e 5-pirimidinoxalato de etila **6j**.

Tabela 16 – Dados de análise elementar de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e 5-pirimidinoxalato de etila **6j**

Comp.	Análise Elementar (%)					
	Calculada			Experimental		
	C	H	N	C	H	N
5a	72.58	4.85	8.43	72.47	5.12	8.52
5b	72.82	5.24	8.09	72.47	5.22	8.42
5c	69.60	5.01	7.73	69.76	5.34	7.70
5d	58.41	3.68	6.81	58.53	3.86	6.95
5e	65.49	4.12	7.64	65.40	3.79	7.30
5f	68.57	4.32	8.00	68.41	4.73	7.91
5g	63.66	4.01	11.14	63.58	4.09	11.02
5h	63.89	4.17	8.28	63.65	4.46	8.05
5i	70.96	4.33	7.52	70.92	4.64	7.50
6j	55.56	3.42	8.64	55.05	3.60	8.52

3.4 Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila **8a-i**

Com o objetivo de estender o escopo da reação de ciclocondensação das β -dimetilaminoenonas **3a-j** com 1,3-dinucleófilos do tipo *NCN*, a reação da β -dimetilaminoenona **3a** foi estudada com cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina **7**. Num primeiro momento, foram empregadas as mesmas condições reacionais utilizadas na síntese dos regioisômeros **5** e **6**. No entanto, o tempo reacional de 1 hora foi insuficiente para a completa conversão do material de partida no produto desejado. Desta maneira, o tempo reacional foi aumentado para 2 horas. Uma vez otimizado o tempo reacional para a β -dimetilaminoenona **3a**, a mesma condição foi aplicada para os demais precursores, com exceção das β -dimetilaminoenonas **3c** e **3h**, as quais requereram tempos reacionais de 3 e 6 horas, respectivamente. O emprego de tempos reacionais maiores justifica uma reatividade menor da 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina, quando comparada à benzamidina. Com exceção do composto **8j**, o qual não foi obtido, a reação de ciclocondensação das β -dimetilaminoenonas **3a-j** com cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina **7** levou, exclusivamente, aos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i** em rendimentos de 60-77% (Esquema 50).



	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>i</i>	<i>j</i>
R ¹	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	2-tienil	benzo[<i>b</i>]furan-2-il	CF ₃

Os 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i** obtidos na forma de sólidos foram purificados por recristalização em hexano como solvente, e identificados por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e análise elementar.

A Tabela 17 mostra as propriedades físicas, os dados de espectrometria de massas e os rendimentos dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i**.

Tabela 17 – Propriedades físicas, dados de espectrometria de massas e rendimentos dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 8a-i

<i>Comp.</i>	<i>p.f. (°C)</i>	<i>MS (EI, 70 eV), m/z (%)</i>	<i>Rend. (%)</i>
8a	86-88	<i>m/z</i> 322 (M ⁺ , 5), 278 (61), 249 (100), 222 (33), 145 (16), 105 (61), 77 (87).	60
8b	94-96	<i>m/z</i> 336 (M ⁺ , 49), 307 (19), 292 (100), 263 (81), 249 (51), 236 (41), 217 (16), 119 (10), 91 (61).	65
8c	óleo	<i>m/z</i> 352 (M ⁺ , 100), 323 (8), 308 (45), 279 (48), 251 (9), 135 (69), 107 (15).	67
8d	136-138	<i>m/z</i> 400 (M ⁺ , 7), 358 (100), 327 (44), 300 (20), 249 (14), 221 (10), 183 (40), 157 (14).	70
8e	108-110	<i>m/z</i> 356 (M ⁺ , 8), 312 (58), 283 (100), 256 (36), 217 (14), 139 (51), 111 (60).	67
8f	101-103	<i>m/z</i> 340 (7), 296 (60), 267 (100), 240 (32), 213 (9), 173 (10), 145 (10), 123 (55), 95 (50).	60
8g	166-168	<i>m/z</i> 367 (M ⁺ , 5), 323 (59), 294 (100), 248 (36), 221 (33), 104 (33).	75
8h	96-98	<i>m/z</i> 328 (M ⁺ , 31), 284 (91), 271 (13), 255 (11), 228 (62), 201 (11), 111 (100), 83 (20).	65
8i	108-110	<i>m/z</i> 362 (M ⁺ , 75), 318 (37), 289 (17), 262 (100), 234 (13), 194 (23), 145 (58), 89 (56).	77

A Tabela 18 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i**.

Tabela 18 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 8a-i

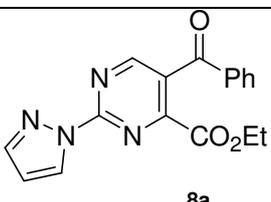
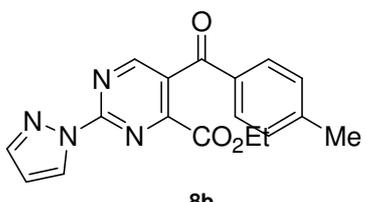
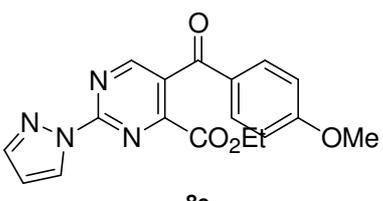
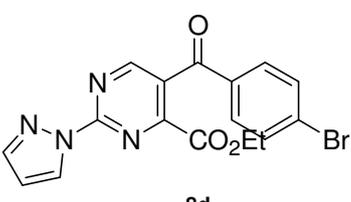
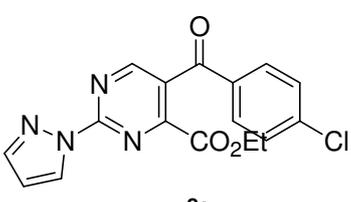
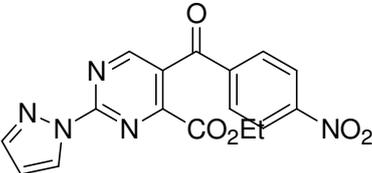
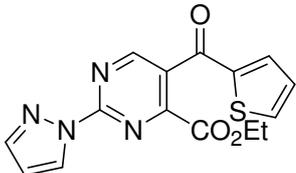
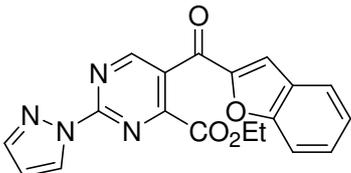
Comp.	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 <p>8a</p>	δ 1.18 (t, 3H, CH_3), 4.22 (q, 2H, OCH_2), 6.58 (dd, 1H, pz), 7.92 (d, 1H, pz), 8.70 (d, 1H, pz), 7.49-7.54 (m, 2H, Ph), 7.64-7.67 (m, 1H, Ph), 7.79-7.81 (m, 2H, Ph), 8.98 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 63.0 (OCH_2), 109.6, 128.9, 129.3, 129.9, 134.0, 136.2, 144.9 (Ph e pz), 129.0 (C5), 155.9 (C4), 157.7 (CO_2), 160.3 (C6), 163.2 (C2), 191.6 (CO).
 <p>8b</p>	δ 1.19 (t, 3H, CH_3), 2.45 (s, 3H, CH_3), 4.23 (q, 2H, OCH_2), 6.57 (dd, 1H, pz), 7.91 (d, 1H, pz), 8.70 (d, 1H, pz), 7.31 (d, 2H, C_6H_4), 7.70 (d, 2H, C_6H_4), 8.96 (s, 1H, H6).	δ 13.3 (CH_3), 21.5 (CH_3), 62.8 (OCH_2), 109.4, 129.1, 129.4, 129.4, 133.6, 144.7, 145.1 (C_6H_4 e pz), 129.8 (C5), 155.7 (C4), 157.5 (CO_2), 160.1 (C6), 163.0 (C2), 190.9 (CO).
 <p>8c</p>	δ 1.20 (t, 3H, CH_3), 3.09 (s, 3H, CH_3), 4.25 (q, 2H, OCH_2), 6.57 (dd, 1H, pz), 7.91 (d, 1H, pz), 8.70 (d, 1H, pz), 6.98 (m, 2H, C_6H_4), 7.78 (m, 2H, C_6H_4), 8.96 (s, 1H, H6).	δ 13.4 (CH_3), 55.5 (OCH_3), 62.8 (OCH_2), 109.4, 114.1, 129.1, 129.8, 131.8, 144.7, 164.3 (C_6H_4 e pz), 129.5 (C5), 155.6 (C4), 157.4 (CO_2), 160.0 (C6), 163.2 (C2), 189.9 (CO).
 <p>8d</p>	δ 1.23 (t, 3H, CH_3), 4.26 (q, 2H, OCH_2), 6.58 (dd, 1H, pz), 7.92 (d, 1H, pz), 8.69 (d, 1H, pz), 7.66 (s, 4H, C_6H_4), 8.95 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 63.1 (OCH_2), 109.7, 129.4, 129.9, 130.6, 132.2, 134.9, 144.9 (C_6H_4 e pz), 128.7 (C5), 155.9 (C4), 157.5 (CO_2), 160.1 (C6), 163.0 (C2), 190.6 (CO).
 <p>8e</p>	δ 1.22 (t, 3H, CH_3), 4.27 (q, 2H, OCH_2), 6.58 (dd, 1H, pz), 7.92 (d, 1H, pz), 8.70 (d, 1H, pz), 7.49 (d, 2H, C_6H_4), 7.75 (d, 2H, C_6H_4), 8.96 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 63.1 (OCH_2), 109.7, 129.2, 129.9, 130.6, 134.6, 140.7, 145.0 (C_6H_4 e pz), 128.8 (C5), 155.9 (C4), 157.5 (CO_2), 160.1 (C6), 163.1 (C2), 190.4 (CO).

Tabela 18 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 8a-i (cont.)

Comp.	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 8f	(200 MHz) δ 1.22 (t, 3H, CH_3), 4.27 (q, 2H, OCH_2), 6.58 (dd, 1H, pz), 7.92 (d, 1H, pz), 8.69 (d, 1H, pz), 7.15-7.24 (m, 2H, C_6H_4), 7.81-7.88 (m, 2H, C_6H_4), 8.95 (s, 1H, H6).	δ 13.5 (CH_3), 63.0 (OCH_2), 109.6, 129.9, 144.9 (pz), 116.1 (d, $^2J = 22$ Hz, C_6H_4), 132.0 (d, $^3J = 9$ Hz, C_6H_4), 132.7 (d, $^4J = 3$ Hz, C_6H_4), 166.1 (d, $^1J = 258$ Hz, C_6H_4), 128.9 (C5), 155.9 (C4), 157.5 (CO_2), 160.0 (C6), 163.1 (C2), 190.0 (CO).
 8g	δ 1.25 (t, 3H, CH_3), 4.28 (q, 2H, OCH_2), 6.59 (dd, 1H, pz), 7.93 (d, 1H, pz), 8.70 (dd, 1H, pz), 7.95-7.99 (m, 2H, C_6H_4), 8.34-8.37 (m, 2H, C_6H_4), 8.98 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 63.3 (OCH_2), 109.9, 124.0, 130.0, 130.1, 140.8, 145.2, 150.5 (C_6H_4 e pz), 128.3 (C5), 156.2 (C4), 157.4 (CO_2), 160.1 (C6), 163.0 (C2), 190.2 (CO).
 8h	δ 1.25 (t, 3H, CH_3), 4.32 (q, 2H, OCH_2), 6.57 (dd, 1H, pz), 7.91 (d, 1H, pz), 8.69 (dd, 1H, pz), 7.18 (dd, 1H, 2-tienil), 7.48 (dd, 1H, 2-tienil), 7.83 (dd, 1H, 2-tienil), 9.05 (s, 1H, H6).	δ 13.3 (CH_3), 62.9 (OCH_2), 109.5, 128.4, 129.8, 134.8, 136.0, 142.9, 144.8 (2-tienil e pz), 128.7 (C5), 155.7 (C4), 157.5 (CO_2), 159.6 (C6), 162.9 (C2), 183.1 (CO).
 8i	δ 1.21 (t, 3H, CH_3), 4.28 (q, 2H, OCH_2), 6.58 (dd, 1H, pz), 7.93 (d, 1H, pz), 8.72 (dd, 1H, pz), 7.34-7.38 (m, 1H, benzo[b]furan-2-il), 7.52-7.56 (m, 2H, benzo[b]furan-2-il), 7.61 (s, 1H, benzo[b]furan-2-il), 7.75 (d, 1H, benzo[b]furan-2-il), 9.20 (s, 1H, H6).	δ 13.6 (CH_3), 63.1 (OCH_2), 109.7, 112.3, 115.5, 123.5, 124.4, 126.7, 129.1, 130.0, 145.1, 151.7, 155.9 (benzo[b]furan-2-il e pz), 127.6 (C5), 156.1 (C4), 158.2 (CO_2), 160.5 (C6), 163.3 (C2), 180.2 (CO).

Analisando o singlete referente ao hidrogênio pirimidínico *H6* nos espectros de RMN de ^1H , foi observado que, com exceção do composto **8i** (δ 9,20), os 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8** apresentaram deslocamentos químicos regulares (δ 8.95-9.05). Coerentemente, a mesma regularidade foi anteriormente observada nos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** (δ 8.97-9.07), com exceção do composto **5i** (δ

9,21). E, curiosamente, assim como o composto **5i**, o composto **8i** também apresentou o deslocamento químico mais desblindado dentro de sua série.

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8**, foi observado um padrão de deslocamento químico para o carbono pirimidínico *C4* (δ 155.6-156.2). Da mesma maneira, os 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8** também apresentaram um padrão de deslocamento químico para CO_2 (δ 157.4-158.2). Coerentemente, os mesmos padrões foram anteriormente observados nos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** para *C4* (δ 155.5-160.8) e para CO_2 (δ 164.0-164.3).

Dados de difração de raios-X em monocristal foram utilizados na confirmação da regioquímica da reação de ciclocondensação da β -dimetilaminoenona **3h** com cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina **7** (Figura 5).

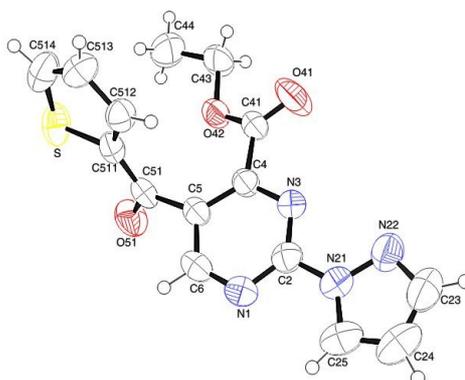


Figura 5 – ORTEP do composto **8h**

A Tabela 19 mostra os dados de análise elementar dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i**.

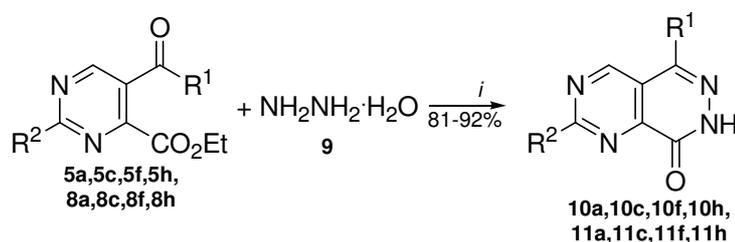
Tabela 19 – Dados de análise elementar dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila 8a-i

Comp.	<i>Análise Elementar (%)</i>					
	Calculada			Experimental		
	C	H	N	C	H	N
8a	63.35	4.38	17.38	63.31	4.51	17.05
8b	64.28	4.79	16.66	64.21	4.73	16.87
8c	61.36	4.58	15.90	61.08	4.73	15.85
8d	50.89	3.27	13.96	51.17	3.57	13.78
8e	57.23	3.67	15.70	57.10	3.83	15.99
8f	60.00	3.85	16.46	59.72	3.91	16.24
8g	55.59	3.57	19.07	55.37	3.72	19.25
8h	54.87	3.68	17.06	54.81	3.88	17.00
8i	62.98	3.89	15.46	62.76	3.98	15.23

3.5 Síntese das 7,8-Diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10a**, **10c**, **10f**, **10h**, **11a**, **11c**, **11f** e **11h**

O potencial sintético dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** e **8** (1,4-dieletrófilos) permitiu a investigação na reação de ciclização com monidrato de hidrazina **9** (1,2-dinucleófilo). Desta forma, o composto **10a** foi sintetizado em etanol à temperatura ambiente por 2 horas. Uma vez otimizada a condição reacional para a síntese do composto **10a**, a mesma condição foi aplicada para os demais precursores, com exceção do 4-pirimidinocarboxilato de etila **5h**, o qual requereu refluxo em etanol por 2 horas. A reação de ciclização dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a**, **5c**, **5f**, **5h**, **8a**, **8c**, **8f** e **8h** com monidrato de hidrazina **9** levou às 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10a**, **10c**, **10f**, **10h**, **11a**, **11c**, **11f** e **11h**, respectivamente, em rendimentos de 81-92% (Esquema 51).

Esquema 51



i: EtOH, t.a., 2 h (refluxo por 2 h para R¹ = 2-tienil e R² = Ph)

	a	c	f	h
R ¹	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	2-tienil

	5,10	8,11
R ²	Ph	1 <i>H</i> -1-pirazolil

Os produtos foram obtidos por filtração do precipitado formado no meio reacional e lavados com etanol. As 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11** foram identificadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, espectrometria de massas e análise elementar, sem necessitar prévia purificação. A Tabela 20 mostra as propriedades físicas, os dados de espectrometria de massas e os rendimentos das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11**.

Tabela 20 – Propriedades físicas, dados de espectrometria de massas e rendimentos das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10 e **11****

<i>Comp.</i>	<i>p.f.</i> (°C)	<i>MS (EI, 70 eV), m/z (%)</i>	<i>Rend.</i> (%)
10a	296-298	<i>m/z</i> 300 (M ⁺ , 100), 271 (23), 169 (7), 140 (11), 105 (19), 77 (10).	90
10c	316-318		87
10f	277-279	<i>m/z</i> 318 (M ⁺ , 100), 289 (69), 245 (100), 142 (20), 115 (20).	91
10h	252-254	<i>m/z</i> 306 (M ⁺ , 100), 277 (25), 250 (13), 147 (16), 120 (18).	92
11a	299-301	<i>m/z</i> 290 (M ⁺ , 100), 261 (24), 195 (5), 166 (7), 140 (10), 77 (9).	92
11c	278-280	<i>m/z</i> 320 (M ⁺ , 1), 266 (100), 163 (12), 135 (11), 111 (50), 77 (9).	90
11f	284-286	<i>m/z</i> 308 (M ⁺ , 100), 279 (26), 207 (15), 184 (11), 158 (12), 95 (9).	81
11h	286-288	<i>m/z</i> 296 (M ⁺ , 100), 267 (15), 172 (18), 146 (7), 120 (6).	84

A Tabela 21 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11**.

Tabela 21 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10 e **11****

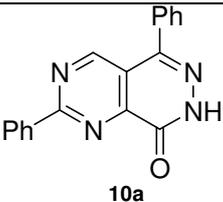
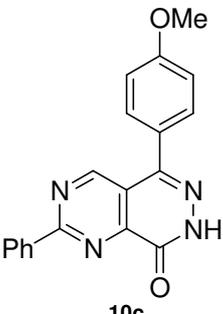
<i>Comp.</i>	<i>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆/TMS)</i>	<i>RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-<i>d</i>₆/TMS)</i>
 <p>10a</p>	(200 MHz) δ 7.56-7.63 (m, 6H, 2 × Ph), 7.70-7.73 (m, 2H, Ph), 8.49-8.52 (m, 2H, Ph), 9.31 (s, 1H, H4), 13.38 (br s, 1H, NH).	δ 120.3 (C4a), 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.1, 131.7, 133.1, 135.8 (2 × Ph), 144.0 (C5), 149.1 (C8a), 157.5 (C8), 158.8 (C4), 164.0 (C2).
 <p>10c</p>	δ 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 7.14 (d, 2H, C ₆ H ₄), 7.65 (d, 2H, C ₆ H ₄), 7.59-7.61 (m, 3H, Ph), 8.53 (d, 2H, Ph), 9.35 (s, 1H, H4), 13.30 (br s, 1H, NH).	δ 55.2 (OCH ₃), 114.1, 125.5, 128.4, 128.9, 130.6, 131.9, 135.9, 157.7 (C ₆ H ₄ e Ph), 120.6 (C4a), 144.1 (C5), 149.3 (C8a), 159.3 (C2), 160.1 (C4), 164.0 (C8).

Tabela 21 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas 10 e 11 (cont.)

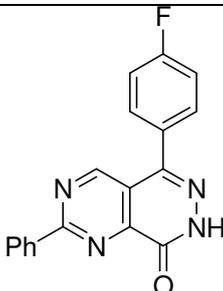
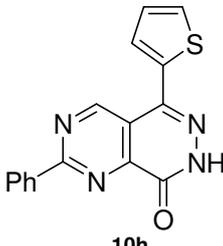
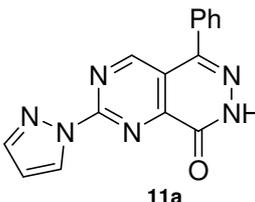
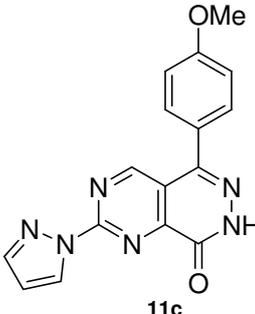
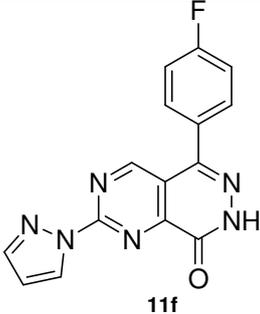
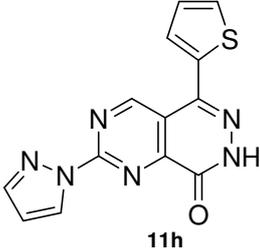
Comp.	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS)
 <p>10f</p>	δ 7.39-7.48 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.75-7.81 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.61-7.64 (m, 3H, Ph), 8.52-8.56 (m, 2H, Ph), 9.35 (s, 1H, H4), 13.41 (br s, 1H, NH).	δ 115.7 (d, $^2J = 22$ Hz, C ₆ H ₄), 129.7 (d, $^4J = 3$ Hz, C ₆ H ₄), 131.5 (d, $^3J = 9$ Hz, C ₆ H ₄), 162.7 (d, $^1J = 247$, C ₆ H ₄), 120.5, 128.4, 128.9, 135.9 (Ph), 132.0 (C4a), 143.4 (C5), 149.2 (C8a), 157.8 (C4), 159.1 (C2), 164.1 (C8).
 <p>10h</p>	δ 7.29 (dd, 1H, 2-tienil), 7.79-7.82 (m, 2H, 2-tienil), 7.58-7.63 (m, 3H, Ph), 8.52-8.55 (m, 2H, Ph), 9.75 (s, 1H, H4), 13.36 (br s, 1H, NH).	δ 119.9, 128.1, 128.4, 128.4, 128.9, 129.1, 135.8, 138.4 (2-tienil e Ph), 132.0 (C4a), 135.6 (C5), 149.2 (C8a), 157.4 (C4), 158.7 (C8), 164.1 (C2).
 <p>11a</p>	δ 6.70 (dd, 1H, pz), 7.98 (d, 1H, pz), 8.77 (d, 1H, pz), 7.59-7.63 (m, 3H, Ph), 7.70-7.72 (m, 2H, Ph), 9.33 (s, 1H, H4), 13.40 (br s, 1H, NH).	δ 109.8, 128.8, 129.1, 129.5, 130.2, 133.2, 150.5 (Ph e pz), 120.5 (C4a), 144.1 (C5), 144.6 (C8a), 155.3 (C8), 157.3 (C4), 161.7 (C2).
 <p>11c</p>	δ 3.86 (s, 3H, OCH ₃), 6.71 (s, 1H, pz), 7.99 (s, 1H, pz), 8.77 (d, 1H, pz), 7.14 (d, 2H, C ₆ H ₄), 7.64 (d, 2H, C ₆ H ₄), 9.34 (s, 1H, H4), 13.33 (br s, 1H, NH).	δ 55.2 (OCH ₃), 109.8, 114.2, 125.5, 130.2, 130.6, 144.6, 155.2 (C ₆ H ₄ e pz), 120.6 (C4a), 143.9 (C5), 150.5 (C8a), 157.3 (C2), 160.1 (C4), 161.8 (C8).

Tabela 21 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11** (cont.)

Comp.	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 /TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 /TMS)
 <p>11f</p>	δ 6.71 (s, 1H, pz), 7.99 (s, 1H, pz), 8.77 (s, 1H, pz), 7.41-7.46 (m, 2H, C ₆ H ₄), 7.75-7.78 (m, 2H, C ₆ H ₄), 9.33 (s, 1H, H4), 13.41 (br s, 1H, NH).	δ 109.6, 130.0, 143.1 (pz), 115.5 (d, $^2J = 22$ Hz, C ₆ H ₄), 129.6 (d, $^4J = 3$ Hz, C ₆ H ₄), 131.2 (d, $^3J = 9$ Hz, C ₆ H ₄), 162.6 (d, $^1J = 247$, C ₆ H ₄), 120.5 (C4a), 144.4 (C5), 150.4 (C8a), 155.2 (C8), 157.1 (C2), 161.4 (C4).
 <p>11h</p>	δ 6.72 (dd, 1H, pz), 8.00 (s, 1H, pz), 8.78 (d, 1H, pz), 7.29 (dd, 1H, 2-tienil), 7.80-7.81 (m, 2H, 2-tienil), 9.74 (s, 1H, H4), 13.39 (br s, 1H, NH).	δ 109.9, 128.2, 128.6, 129.3, 130.2, 135.6, 138.4 (2-tienil e pz), 119.9 (C4a), 144.7 (C5), 150.6 (C8a), 155.3 (C8), 157.1 (C4), 161.4 (C2).

Analisando o singlete referente ao hidrogênio pirimidínico *H4* nos espectros de RMN de ^1H , foi observado que, as 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** (δ 9.31-9.75) e **11** (δ 9.33-9.74) apresentaram deslocamentos químicos mais desblindados, característicos ao novo sistema condensado formado, quando comparados aos seus correspondentes precursores 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** (*H6*, δ 8.98-9.07) e **8** (*H6*, δ 8.95-9.05).

O pico em campo baixo referente ao hidrogênio do grupo amino *NH* nas 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** (δ 13.30-13.41) e **11** (δ 13.33-13.41) sugere a existência de ligação de hidrogênio intermolecular entre os grupos amino e carbonila (*NH---O*)⁴³.

Nos espectros de RMN de ^{13}C das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11**, os deslocamentos químicos referentes aos carbonos *C5* (δ 135.6-144.7) e *C8* (δ 155.2-164.1) apareceram de forma coerente, característicos de imina e amida, respectivamente.

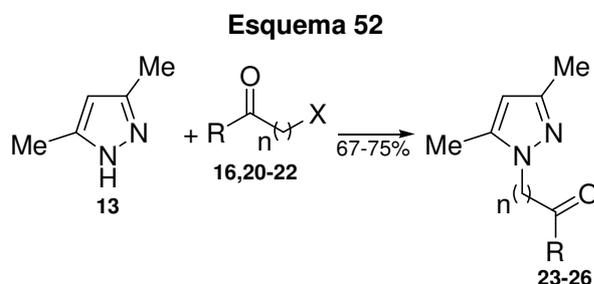
A Tabela 22 mostra os dados de análise elementar das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11**.

Tabela 22 – Dados de análise elementar das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas 10 e 11

<i>Comp.</i>	<i>Análise Elementar (%)</i>					
	Calculada			Experimental		
	C	H	N	C	H	N
10a	71.99	4.03	18.66	71.74	4.14	18.85
10c	69.08	4.27	16.96	68.84	4.44	16.91
10f	67.92	3.48	17.60	67.80	3.56	17.52
10h	62.73	3.29	18.29	62.64	3.58	18.11
11a	62.06	3.47	28.95	62.00	3.56	28.90
11c	60.00	3.78	26.24	59.90	3.89	26.39
11f	58.44	2.94	27.26	58.35	2.98	27.39
11h	52.70	2.72	28.36	52.58	2.91	28.16

3.6 Síntese das (3,5-Dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas 23-26

As (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas são intermediários importantes, estrategicamente utilizados em Síntese Orgânica. Baseado em metodologias desenvolvidas por Chen et al.²¹ e Mohamed et al.²³, as (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23-26** foram sintetizadas pela reação de alquilação do 3,5-dimetil-1*H*-pirazol **13** com o haleto de acilalquila correspondente em rendimentos de 67-75% (Esquema 52).



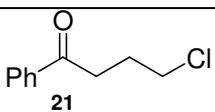
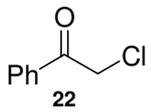
	16,23	20,24	21,25	22,26
n	1	2	3	1
R	Ph	Ph	Ph	Me
X	Br	Br	Cl	Cl

A Tabela 23 mostra o estudo das condições reacionais na síntese das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23-26**.

Tabela 23 – Estudo das condições reacionais na reação de alquilação

Alquilante	Meio Reacional	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)
<p style="text-align: center;">16</p>	K ₂ CO ₃ , acetona, refluxo	5	23	71
<p style="text-align: center;">20</p>	K ₂ CO ₃ , acetona, refluxo	5	24	75

Tabela 23 – Estudo das condições reacionais na reação de alquilação (cont.)

Alquilante	Meio Reacional	Tempo (h)	Produto	Rend. (%)
 21	K ₂ CO ₃ , acetona, refluxo	5	25	0
	Et ₃ N, tolueno, refluxo	5	25	12 ^a
	Et ₃ N, tolueno, refluxo	48	25	42 ^a
 22	K ₂ CO ₃ , acetona, refluxo	5	26	21 ^a
	Et ₃ N, tolueno, refluxo	5	26	67

^aRendimento da mistura alquilante e produto

A reação de alquilação com 4-clorobutirofenona **19** levou à mistura do produto desejado e do alquilante, mesmo utilizando trietilamina e tolueno em refluxo por 48 horas. Desta forma, a otimização das condições reacionais da síntese da 4-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)butirofenona **25** não foi mais investigada. E, sendo assim, a sequência de síntese envolvendo a mesma não foi realizada.

As (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23**, **24** e **26** foram purificadas por recristalização em hexano como solvente, e identificadas por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, MS e HRMS. A Tabela 24 mostra as propriedades físicas, os dados de espectrometria de massas e os rendimentos das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23-26**.

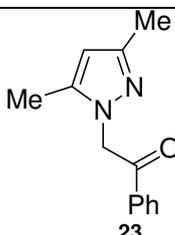
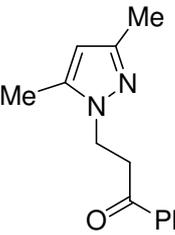
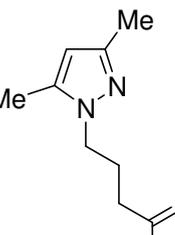
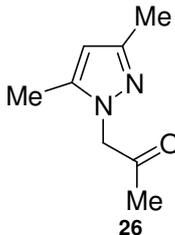
Tabela 24 – Propriedades físicas, dados de espectrometria de massas e rendimentos das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas 23-26

Comp.	p.f. (°C)	MS (EI, 70 eV), m/z (%)	Rend. (%)
23	76-79 (90-91 ²⁰ , 81-83 ²⁹)	m/z 214 (M ⁺ , 5), 199 (2), 185 (100).	71
24	59-62 (óleo ²⁹)	m/z 228 (M ⁺ , 14), 123 (100).	75
25	— ^a	m/z 242 (M ⁺ , 33), 213 (1), 137 (14), 123 (100), 109 (79).	— ^a
26	49-51 (67-68 ²³)	m/z 152 (M ⁺ , 49), 137 (1), 109 (100).	67

^aProduto não isolado

A Tabela 25 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23-26**.

Tabela 25 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas 23-26

Comp.	RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS)
 <p>23</p>	(400 MHz) δ 2.15 (s, 3H, Me), 2.23 (s, 3H, Me), 5.45 (s, 2H, CH_2), 5.90 (s, 1H, CH), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ph), 7.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ph), 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ph).	(100 MHz) δ 10.9 (Me), 13.4 (Me), 55.2 (CH_2), 105.8, 140.4, 148.2 (pz), 128.0, 128.8, 129.6, 133.1 (Ph), 192.7 (CO).
 <p>24</p>	(400 MHz) δ 2.19 (s, 3H, Me), 2.29 (s, 3H, Me), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 4.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.74 (s, 1H, CH), 7.44 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ph), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ph), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ph).	δ 10.9 (Me), 13.3 (Me), 38.6 (CH_2), 42.8 (CH_2), 104.6, 139.1, 147.5, (pz), 127.9, 128.4, 133.2, 136.2 (Ph), 197.6 (CO).
 <p>25</p>	δ 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.26 (s, 3H, Me), 2.27 (s, 3H, Me), 3.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 5.83 (s, 1H, CH), 7.44-7.58 (m, 3H, Ph), 7.89-8.00 (m, 2H, Ph).	—
 <p>26</p>	δ 2.10 (s, 3H, Me), 2.16 (s, 3H, Me), 2.22 (s, 3H, Me), 4.76 (s, 2H, CH_2), 5.89 (s, 1H, CH).	δ 10.9 (Me), 13.4 (Me), 26.8 (Me), 58.3 (CH_2), 105.9, 139.8, 148.4 (pz), 203.0 (CO).

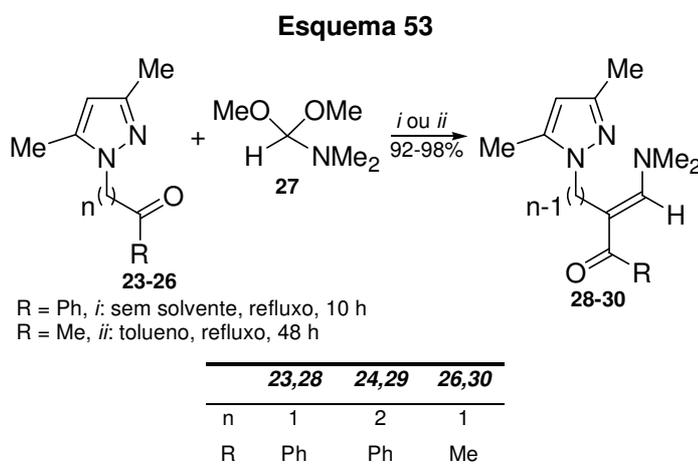
A Tabela 26 mostra os dados de HRMS das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23**, **24** e **26**.

Tabela 26 – Dados de HRMS das (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas 23, 24 e 26

Comp.	HRMS (ESI+), m/z [$M + H$] $^+$	
	Calculada	Experimental
23	215.1184	215.1185
24	229.1341	229.1343
26	153.1028	153.1023

3.9 Síntese das β -Dimetilaminoenonas 28-30

Baseado em metodologia desenvolvida por Chen et al.⁴⁴, foi realizada a reação de condensação entre as (3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)alquilcetonas **23**, **24** e **26** e *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) **27**. Assim, as β -dimetilaminoenonas **28-30** foram obtidas em rendimentos de 92-98% (Esquema 53).



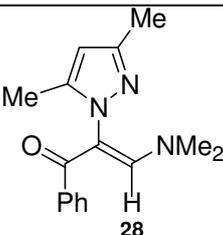
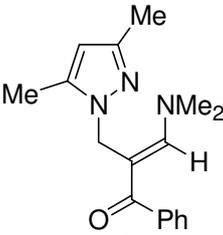
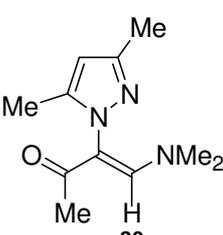
As β -dimetilaminoenonas **28** e **30** foram purificadas por filtração em coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como solvente, e obtidas na forma de óleo marrom. O composto **29** foi purificado por recristalização em acetato de etila como solvente, e obtido na forma de sólido amarelo. As β -dimetilaminoenonas **28-30** foram identificadas por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , MS e HRMS. A Tabela 27 mostra as propriedades físicas, os dados de espectrometria de massas e os rendimentos das β -dimetilaminoenonas **28-30**.

Tabela 27 – Propriedades físicas, dados de espectrometria de massas e rendimentos das β -dimetilaminoenonas 28-30

Comp.	p.f. (°C)	MS (EI, 70 eV), m/z (%)	Rend. (%)
28	óleo	m/z 269 (M ⁺ , 100), 254 (69), 225 (19), 197 (26), 174 (18).	92
29	115-118	m/z 283 (M ⁺ , 7), 268 (8), 239 (40), 188 (100).	98
30	óleo	m/z 207 (M ⁺ , 53), 192 (100), 164 (Me, 31), 135 (16).	94

A Tabela 28 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C das β -dimetilaminoenonas **28-30**.

Tabela 28 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C das β -dimetilaminoenonas 28-30

Comp.	RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ /TMS)	RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃ /TMS)
 28	δ 1.94 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, Me), 2.35 (s, 3H, NMe), 3.11 (s, 3H, NMe), 5.79 (s, 1H, CH), 7.22-7.35 (m, 3H, Ph), 7.41-4.46 (m, 2H, Ph), 7.61 (s, 1H, CH).	δ 11.3 (Me), 13.7 (Me), 36.4 (NMe ₂), 105.4, 143.3, 148.3 (pz), 106.9 (C2), 109.9 (CH), 127.8, 127.9, 129.9, 139.7 (Ph), 190.3 (CO).
 29	δ 2.19 (s, 3H, Me), 2.39 (s, 3H, Me), 3.23 (s, 6H, NMe ₂), 5.12 (s, 2H, CH ₂), 5.73 (s, 1H, CH), 7.13 (s, 1H, CH), 7.32-7.37 (m, 3H, Ph), 7.41-7.45 (m, 2H, Ph).	δ 11.2 (Me), 13.6 (Me), 41.7 (CH ₂), 43.8 (NMe ₂), 104.4, 141.3, 146.6 (pz), 105.3 (C2), 127.7, 128.2, 129.3, 139.8 (Ph), 157.2 (CH), 195.8 (CO).
 30	δ 1.78 (s, 3H, Me), 2.10 (s, 3H, Me), 2.25 (s, 3H, Me), 2.29 (s, 3H, NMe), 3.11 (s, 3H, NMe), 5.91 (s, 1H, CH), 7.65 (s, 1H, CH).	(100 MHz) δ 11.4 (Me), 13.6 (Me), 24.5 (Me), 36.2 (NMe), 47.3 (NMe), 105.2, 142.9, 148.8 (pz), 105.4 (C3), 109.3 (CH), 189.6 (CO).

Nos espectros de RMN de ¹H das β -dimetilaminoenonas **28** e **30**, os deslocamentos químicos dos hidrogênios das duas metilas do grupo dimetilamino apareceram como dois singletos em 2.35|3.11 e 2.29|3.11 ppm, respectivamente. Nos espectros de RMN de ¹³C, o mesmo grupo dimetilamino do composto **28** apresentou deslocamentos químicos equivalentes para os carbonos das duas

metilas em 36.4 ppm, mostrando que os sinais estão acima da temperatura de coalescência, onde a rotação em torno da ligação $C-N$ é mais rápida que a escala de tempo do dectetor de núcleo de ^{13}C .

Nos espectros de RMN de ^{13}C das β -dimetilaminoenonas **28** e **30**, o carbono vinílico CH apareceu com deslocamentos químicos em 109.9 e 109.3 ppm, respectivamente. Foi observado que, de maneira distinta, o carbono vinílico CH do composto **29** apareceu com deslocamento químico em 157.2 ppm, confirmado por experimento de DEPT 135 (Figura 6).

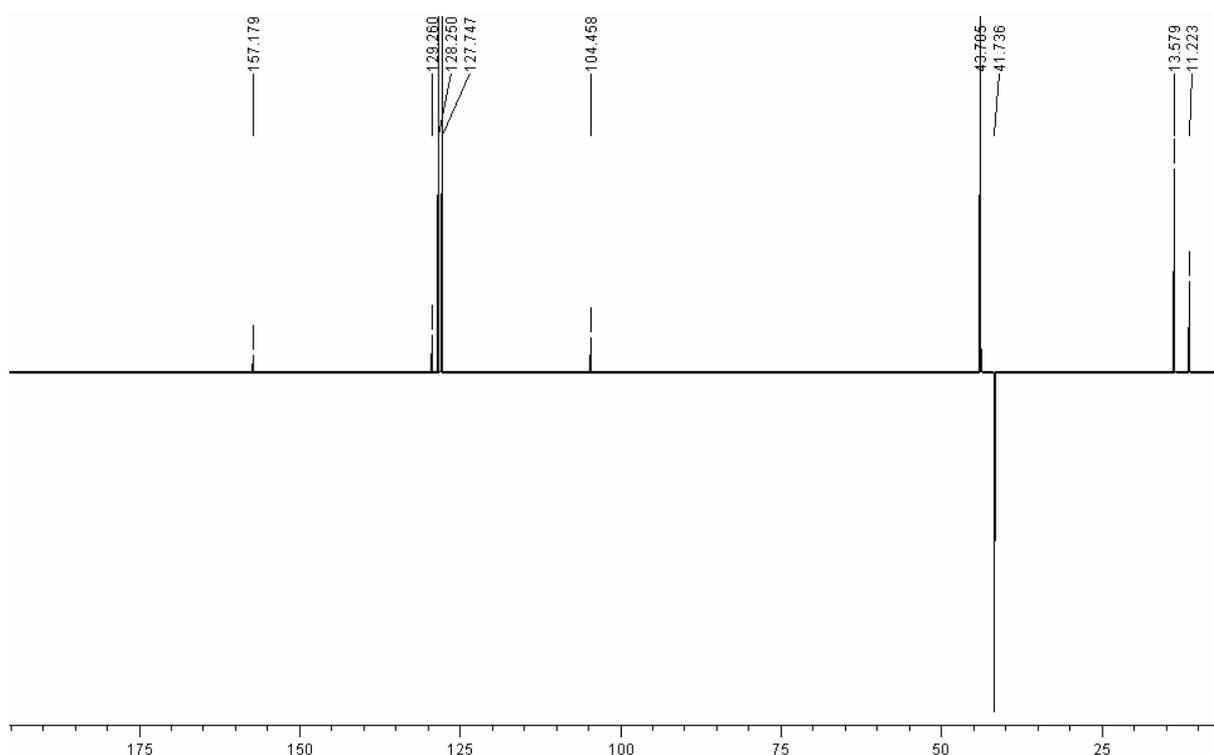


Figura 6 – Espectro de DEPT 135 (400 MHz, $CDCl_3/TMS$) do composto **29**

Embora a reação de condensação com dois equivalentes de DMFDMA possa levar à mistura⁴⁵ de **30** e **30'**, apenas o composto **30** foi identificado. O espectro de RMN de 1H do composto **30** revelou a presença de um singlete correspondente ao grupo metila em 2.25 ppm, e a ausência dos dois dupletos vinílicos, os quais seriam observados no espectro de RMN de 1H do composto **30'** (Figura 7).

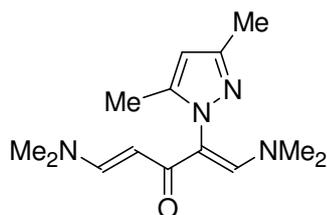


Figura 7 – Produto de dicondensação **30**^a

Os dados de difração de raios-X em monocristal foram utilizados na elucidação da estereoquímica do composto **29** (Figura 8). Desta maneira, foi observada uma relação-*trans* entre os grupos amino e carbonila (configuração-*E*, neste caso).

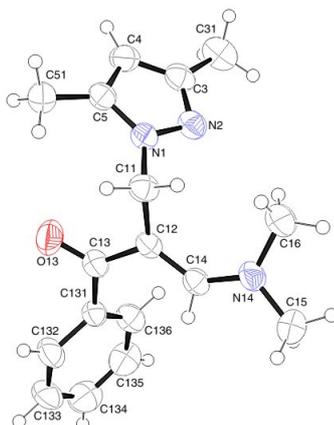


Figura 8 – ORTEP do composto **29**

A Tabela 29 mostra os dados de HRMS das β -dimetilaminoenonas **28-30**.

Tabela 29 – Dados de HRMS das β -dimetilaminoenonas **28-30**

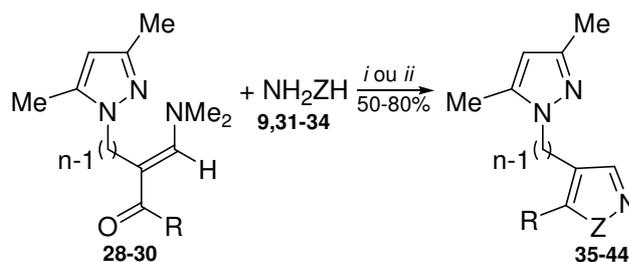
Comp.	HRMS (ESI+), m/z $[M + H]^+$	
	Calculada	Experimental
28	270.1606	270.1614
29	306.1583 ^a	306.1585 ^a
30	208.1450	208.1432

^a m/z $[M + Na]^+$

3.8 Síntese dos Biazóis 35-44

Tendo em vista a formação de novas ligações C–C ou C–N especialmente na posição-4 do anel pirazolínico, bem como a química supramolecular de complexos pirazolínicos,⁴⁶ as β-dimetilaminoenonas **28-30** foram estrategicamente investidas na síntese de 1,4'-biazóis. Desta maneira, 1,4'-biazóis foram sintetizados pela reação de ciclocondensação das β-dimetilaminoenonas **28-30** com diferentes 1,2-dinucleófilos, tais como monidrato de hidrazina **9**, cloridrato de *terc*-butilidrazina **31**, cloridrato de fenilidrazina **32**, carboximetilidrazina **33** ou cloridrato de hidroxilamina **34** em rendimentos de 50-80% (Esquema 54).

Esquema 54



i: EtOH, 60 °C, 5 h (t.a. por 5 h para Z = NH)
 Z = NCO₂Et, *ii*: BF₃·OEt₂, MeOH, refluxo, 10 h

	28	29	30
n	1	2	1
R	Ph	Ph	Me

	9	31	32	33	34
Z	NH	N ^t Bu	NPh	NCO ₂ Me	O

A Tabela 30 mostra a relação dos 1,4'-biazóis sintetizados e os rendimentos dos mesmos.

Tabela 30 – Relação de 1,4'-biazóis sintetizados e rendimentos

Comp.	R	n	Z	Rend. (%)
35	Ph	1	NH	71
36	Ph	1	N ^t Bu	50
37	Ph	1	NPh	64

Tabela 30 – Relação de 1,4'-biazóis sintetizados e rendimentos (cont.)

<i>Comp.</i>	<i>R</i>	<i>n</i>	<i>Z</i>	<i>Rend. (%)</i>
38	Ph	1	NCO ₂ Me	72
39	Ph	1	O	61 ^a
40	Ph	2	NH	80
41	Ph	2	N ^t Bu	66
42	Ph	2	NPh	67
43	Ph	2	O	50
44	Me	1	NH	71

^aRendimento da mistura de regioisômeros-1,5 e -1,3

De maneira geral, a reação de ciclocondensação das β-dimetilaminoenonas **28** e **29** foi realizada sob condições reacionais brandas, ou à temperatura ambiente, para monidrato de hidrazina **9**, ou sob aquecimento de 60 °C, para os cloridratos de *tert*-butilidrazina **31**, fenilidrazina **32** e hidroxilamina **34**. Mas, para carboximetilidrazina **33**, as mesmas condições utilizadas falharam. Sendo assim, as condições reacionais para a síntese do composto **38** foram otimizadas com o uso de um equivalente de BF₃·OEt₂, o qual atua complexando com o oxigênio carbonílico do 1,3-dieletrófilo **28**, ativando os dois centros eletrofílicos, o carbono carbonílico e o carbono β ao grupo carbonila. Mesmo empregando condições reacionais mais enérgicas na reação de ciclocondensação da β-dimetilaminoenona **29** com carboximetilidrazina **33**, o correspondente produto não foi identificado.

Foi verificado que, as β-dimetilaminoenonas **28** e **29** reagiram com diferentes hidrazinas, levando, em cada caso, a apenas um dos dois possíveis regioisômeros, o regioisômero-1,5. Contudo, a reação de ciclocondensação da β-dimetilaminoenona **28** com cloridrato de hidroxilamina **34** levou à mistura de regioisômeros-1,5 e -1,3 na proporção de 3 : 1.

Importante observar que, a reação de ciclocondensação das β-dimetilaminoenonas **28** e **29** com fenilidrazina livre levou a uma mistura de regioisômeros-1,5 e -1,3. Desta forma, a fenilidrazina livre foi substituída por cloridrato de fenilidrazina, o qual, sendo menos reativo, levou a apenas o regioisômero-1,5.

Os dados de difração de raios-X em monocristal foram utilizados na elucidação da regioquímica da reação de ciclocondensação da β -dimetilaminoenona **29** com cloridrato de *terc*-butilidrazina **31**, confirmando a obtenção exclusiva do regioisômero-1,5 (Figura 9).

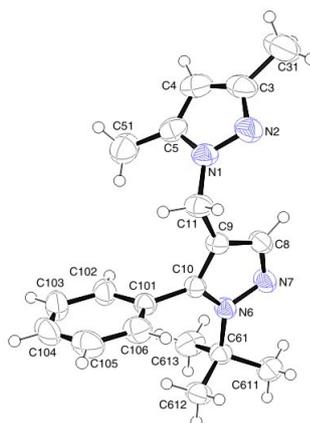


Figura 9 – ORTEP do composto 41

Com exceção do composto **41**, o qual foi purificado por recristalização em hexano como solvente, os 1,4'-biazóis foram purificados por filtração em coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como solvente, e obtidos na forma de óleo. Os 1,4'-biazóis **35-44** foram identificados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C , MS e HRMS. A Tabela 31 mostra as propriedades físicas e os dados de espectrometria de massas dos 1,4'-biazóis **35-44**.

Tabela 31 – Propriedades físicas e dados de espectrometria de massas dos 1,4'-biazóis 35-44

<i>Comp.</i>	<i>p.f.</i> (°C)	<i>MS (EI, 70 eV), m/z (%)</i>
35	óleo marrom	<i>m/z</i> 238 (M^+ , 49), 223 (100)
36	óleo amarelo	<i>m/z</i> 294 (M^+ , 100), 279 (2), 237 (29), 223 (83), 209 (6), 143 (6)
37	óleo marrom	<i>m/z</i> 314 (M^+ , 100), 285 (1)
38	óleo amarelo	<i>m/z</i> 296 (M^+ , 25), 281 (100), 265 (1), 237 (3)
39	óleo amarelo	<i>m/z</i> 239 (M^+ , 100), 210 (46), 144 (44)
40	óleo amarelo	<i>m/z</i> 252 (M^+ , 41), 223 (1), 157 (100)
41	sólido amarelo 101-104	<i>m/z</i> 308 (M^+ , 14), 293 (1), 251 (11), 213 (19), 157 (100)

Tabela 31 – Propriedades físicas e dados de espectrometria de massas dos 1,4'-biazóis 35-44 (cont.)

Comp.	<i>p.f.</i> (°C)	MS (EI, 70 eV), <i>m/z</i> (%)
42	óleo marrom	<i>m/z</i> 328 (M ⁺ , 14), 233 (100), 219 (3)
43	óleo amarelo	<i>m/z</i> 253 (M ⁺ , 100), 238 (8), 224 (17), 158 (37)
44	óleo marrom	<i>m/z</i> 176 (M ⁺ , 100), 161 (6), 148 (8), 134 (24), 81 (15), 66 (12)

A Tabela 32 mostra os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C dos 1,4'-biazóis 35-44.

Tabela 32 – Dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C dos 1,4'-biazóis 35-44

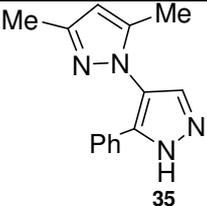
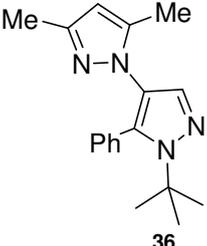
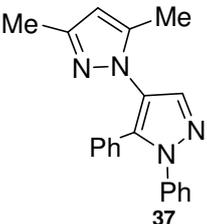
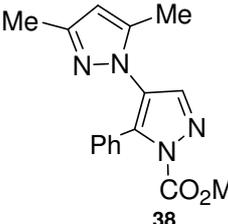
Comp.	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ /TMS)	RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃ /TMS)
 <p>35</p>	(200 MHz) δ 1.88 (s, 3H, Me), 2.31 (s, 3H, Me), 5.95 (s, 1H, CH), 7.25-7.35 (m, 6H, Ph e NH), 7.67 (s, 1H, CH).	δ 11.1 (Me), 13.4 (Me), 105.8, 125.7, 128.2, 128.6, 128.6, 129.7, 132.3, 141.9, 143.2, 149.2 (2 × pz e Ph).
 <p>36</p>	δ 1.48 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 2.14 (s, 3H, Me), 2.24 (s, 3H, Me), 5.52 (s, 1H, CH), 7.31 (m, 5H, Ph), 7.62 (s, 1H, CH).	δ 10.9 (Me), 13.3 (Me), 30.9, 68.7 (<i>t</i> -Bu), 105.9, 127.8, 128.1, 128.3, 128.9, 129.9, 130.7, 133.1, 133.9, 148.3 (2 × pz e Ph).
 <p>37</p>	δ 1.79 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me), 5.84 (s, 1H, CH), 6.99-7.02 (m, 2H, Ph), 7.19-7.24 (m, 3H, Ph), 7.30-7.33 (m, 5H, Ph), 7.88 (s, 1H, CH).	(50 MHz) δ 11.1 (Me), 13.6 (Me), 105.5, 122.1, 127.7, 127.8, 128.5, 128.7, 128.9, 129.0, 125.2, 138.2, 138.7, 141.5, 149.1, 139.8 (2 × pz e 2 × Ph).
 <p>38</p>	δ 2.07 (s, 3H, Me), 2.21 (s, 3H, Me), 3.85 (s, 1H, OMe), 5.14 (s, 1H, CH), 7.33 (s, 1H, CH), 7.37-7.39 (m, 5H, Ph).	δ 11.1 (Me), 13.2 (Me), 55.3 (OMe), 105.7, 126.4, 126.9, 128.0, 128.6, 128.6, 128.8, 129.4, 133.9, 148.4, (2 × pz e Ph), 155.3 (CO).

Tabela 32 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1,4'-biazóis 35-44 (cont.)

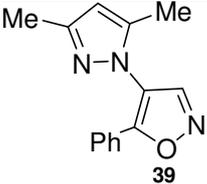
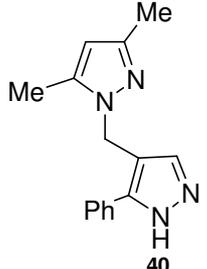
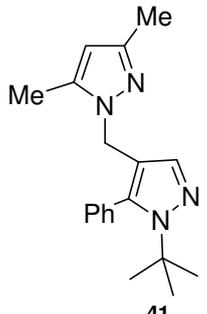
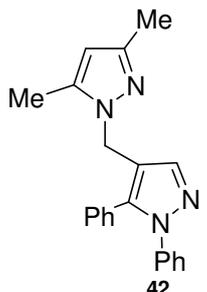
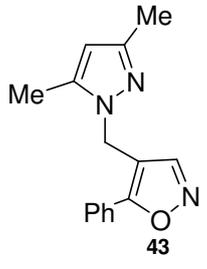
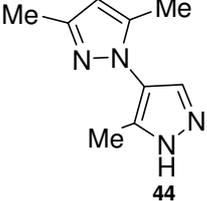
Comp.	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
	δ 1.92 (s, 3H, Me), 2.31 (s, 3H, Me), 5.99 (s, 1H, CH), 7.32-7.35 (m, 3H, Ph), 7.40 (m, 2H, Ph), 8.74 (s, 1H, CH).	(50 MHz) δ 11.1 (Me), 13.5 (Me), 106.8, 126.1, 126.8, 127.2, 128.9, 129.1, 130.3, 150.5, 156.4, 158.2 (pz, Ph e isoxazolil).
	(200 MHz) δ 1.97 (s, 3H, Me), 2.19 (s, 3H, Me), 5.14 (s, 2H, CH_2), 5.76 (s, 1H, CH), 7.14 (br s, 1H, NH), 7.26-7.34 (m, 4H, Ph e CH), 7.41-7.46 (m, 2H, Ph).	δ 10.7 (Me), 13.3 (Me), 43.5 (CH_2), 105.2, 114.6, 127.8, 127.9, 128.1, 128.5, 131.4, 133.7, 138.8, 147.4 (2 \times pz e Ph).
	δ 1.41 (s, 9H, <i>t</i> -Bu), 1.85 (s, 3H, Me), 2.17 (s, 3H, Me), 4.70 (s, 2H, CH_2), 5.67 (s, 1H, CH), 7.23-7.25 (m, 2H, Ph), 7.38 (s, 1H, CH), 7.39-7.42 (m, 3H, Ph).	(50 MHz) δ 10.7 (Me), 13.4 (Me), 30.9, 61.2 (<i>t</i> -Bu), 43.0 (CH_2), 104.8, 117.9, 128.1, 128.4, 128.7, 130.9, 132.4, 136.3, 138.5, 147.1 (2 \times pz e Ph).
	(200 MHz) δ 1.95 (s, 3H, Me), 2.23 (s, 3H, Me), 5.06 (s, 2H, CH_2), 5.76 (s, 1H, CH), 7.16-7.26 (m, 7H, Ph), 7.35-7.38 (m, 3H, Ph), 7.59 (s, 1H, CH).	(50 MHz) δ 10.7 (Me), 13.1 (Me), 43.1 (CH_2), 105.5, 117.1, 119.7, 124.6, 127.1, 128.6, 128.7, 128.7, 128.7, 128.8, 129.4, 129.6, 129.9, 140.1 (2 \times pz e 2 \times Ph).
	δ 2.05 (s, 3H, Me), 2.21 (s, 3H, Me), 5.19 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 2H, CH_2), 7.49-7.52 (m, 3H, Ph), 7.67-7.69 (m, 2H, Ph), 7.96 (s, 1H, CH).	(50 MHz) δ 10.8 (Me), 13.3 (Me), 42.2 (CH_2), 105.9, 111.6, 125.7, 127.1, 129.0, 130.2, 138.9, 148.1, 151.1, 164.5 (pz, Ph e isoxazolil).

Tabela 32 – Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C dos 1,4'-biazóis 35-44 (cont.)

<i>Comp.</i>	RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS)	RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS)
 44	δ 2.12 (s, 3H, Me), 2.15 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me), 5.95 (s, 1H, CH), 7.55 (s, 1H, CH).	δ 9.6 (Me), 11.3 (Me), 13.4 (Me), 105.3, 105.3, 141.4, 141.4, 148.9, 148.9 (2 \times pz).

De maneira geral, os 1,4'-biazóis **35-37** e **39**, sintetizados a partir da β -dimetilaminoenona **28**, apresentaram deslocamentos químicos mais desblindados quando comparados aos correspondentes 1,4'-biazóis **40-43**, sintetizados a partir da β -dimetilaminoenona **29** e ciclizados com os mesmos 1,2-dinucleófilos. Por exemplo, nos espectros de RMN de ^1H dos 1,4'-biazóis **35-37** e **39**, os hidrogênios vinílicos *CH* dos dois anéis azolínicos apareceram com deslocamentos químicos em 5.52-5.99 e 7.62-8.74 ppm. Enquanto que, os 1,4'-biazóis **40-43** apresentaram deslocamentos químicos em 5.19-5.76 e 7.26-7.96 ppm.

A Tabela 33 mostra os dados de HRMS dos 1,4'-biazóis **35-44**.

Tabela 33 – Dados de HRMS dos 1,4'-biazóis 35-44

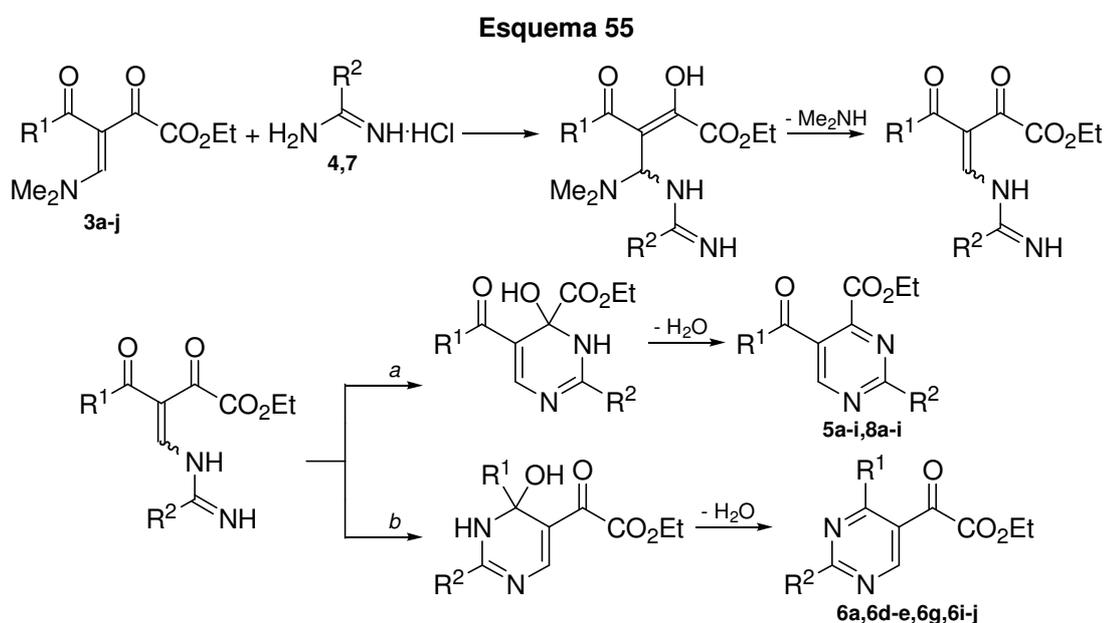
<i>Comp.</i>	HRMS (ESI+), m/z [$M + H$] ⁺	
	Calculada	Experimental
35	239.1296	239.1292
36	295.1922	295.1920
37	315.1609	315.1609
38	319.1171 ^a	319.1172 ^a
39	240.1137	240.1137
40	253.1453	253.1455
41	309.2079	309.2078
42	329.1766	329.1769
43	254.1293	254.1296
44	177.1140	177.1137

^a m/z [$M + \text{Na}$]⁺

3.9 Mecanismos das Reações de Ciclocondensação

3.9.1 Reação de Ciclocondensação das β -Dimetilaminoenonas **3a-j** com Cloridrato de Benzamidina **4** ou Cloridrato de 1*H*-1-Pirazolil-carboxamidina **7**

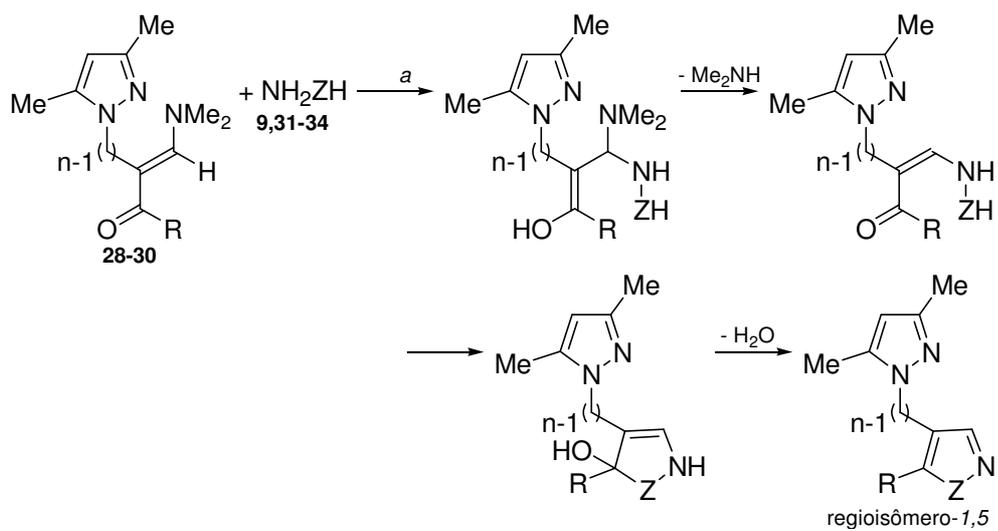
Dependendo das estruturas da β -dimetilaminoenona e da amidina utilizadas, o caminho *a* favoreceu a formação dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e **8a-i**, e o caminho *b* a formação dos 4-pirimidinoxalatos de etila **6a**, **6d-e**, **6g** e **6i-6j** (Esquema 55).



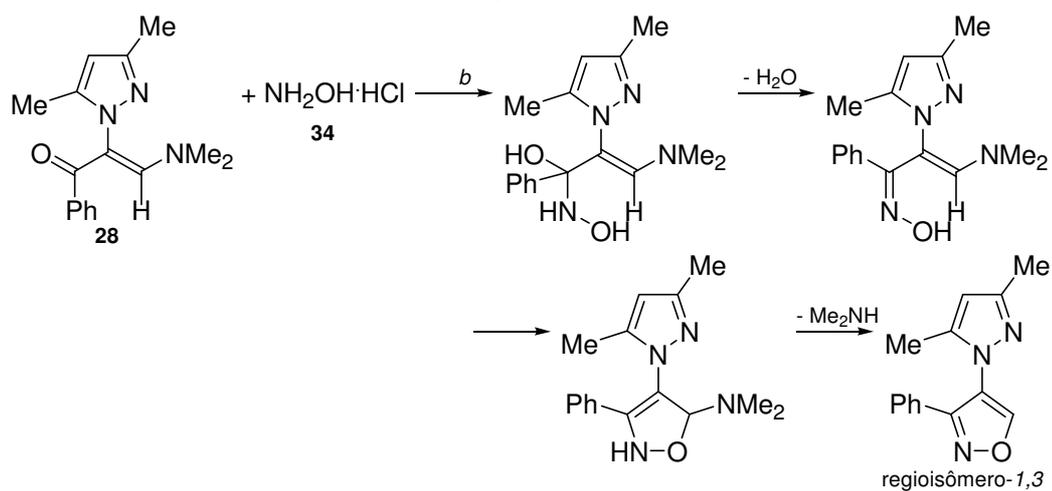
3.9.2 Reação de Ciclocondensação das β -Dimetilaminoenonas **28-30** com 1,2-Dinucleófilos **9** e **31-34**

Dependendo do 1,2-dinucleófilo utilizado, o caminho *a* favoreceu a formação do regioisômero-1,5 via adição de Michael (Esquema 56), e o caminho *b* a formação do regioisômero-1,3 via formação de hidrazona⁴⁷ (Esquema 57).

Esquema 56



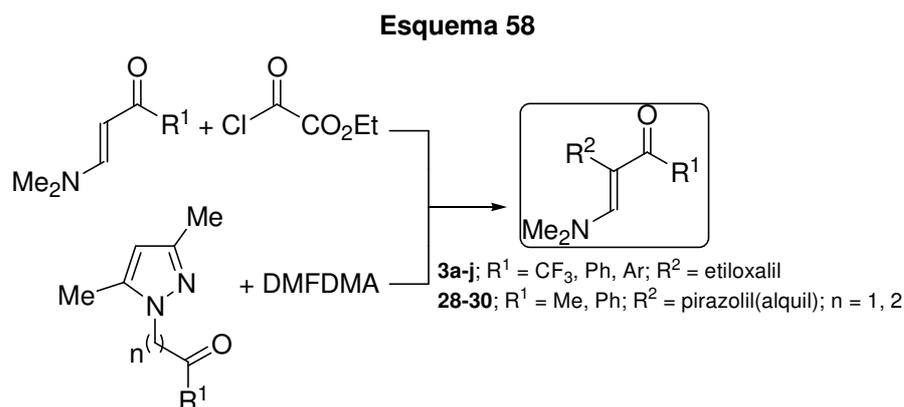
Esquema 57



4 CONCLUSÃO

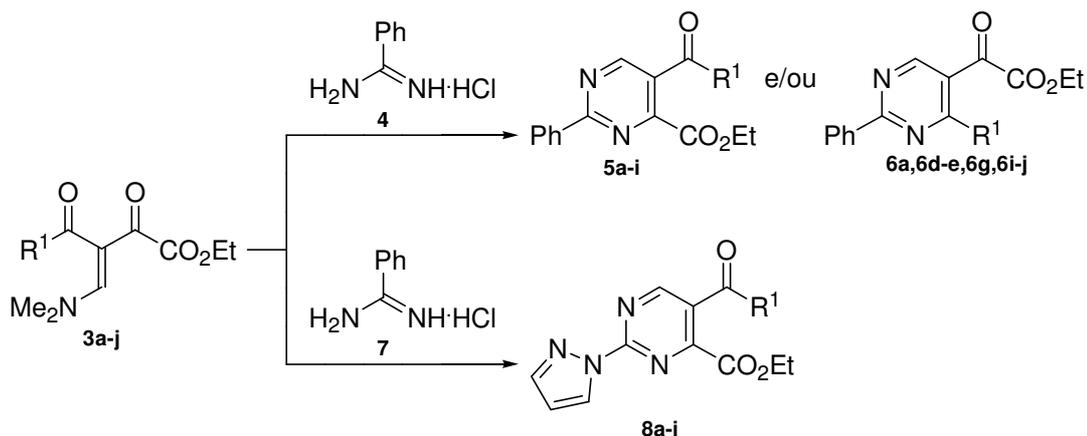
De acordo com os objetivos e a interpretação dos resultados desta Tese, as seguintes conclusões foram obtidas:

- Os dois principais métodos de preparação de β -dimetilaminoenonas α -substituídas, ou por reação de *C*-acilação de enaminoas na obtenção de **3a-j** ou por reação de condensação de cetonas α -substituídas com acetais de amidas na obtenção de **28-30**, foram utilizados nessa Tese, levando a α -etiloxalil e -pirazolil(alquil) β -dimetilaminoenonas (Esquema 58).



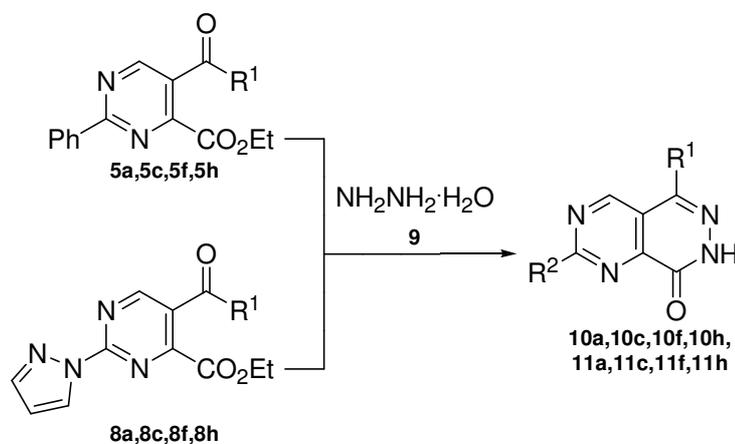
- A quimiosseletividade da reação de ciclocondensação das β -dimetilaminoenonas **3a-j** com 1,3-dinucleófilos do tipo *NCN* dependeu do efeito eletrônico do substituinte R^1 das β -dimetilaminoenonas e da reatividade das amidinas utilizadas, ou seja, enquanto que o uso de cloridrato de benzamidina **4** levou a uma mistura regioisomérica de 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5a-i** e 5-pirimidinoxalatos de etila **6a**, **6d-e**, **6g** e **6i-j**, o uso de cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina **7** levou, exclusivamente, aos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **8a-i** (Esquema 59). Nesta etapa foi variado preferencialmente o 1,3-dieletrófilo.

Esquema 59



- O potencial sintético dos 4-pirimidinocarboxilatos de etila **5** e **8** (1,4-dieletrófilos) permitiu a síntese das 7,8-diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10** e **11** via reação de ciclização com monohidrato de hidrazina **9** (1,2-dinucleófilo) (Esquema 60).

Esquema 60



- O estudo da reação de ciclocondensação das β-dimetilaminoenonas **28-30** com diferentes 1,2-dinucleófilos contendo uma variedade de substituintes neutros, eletro-doadores ou eletro-retiradores, mostrou a eficácia da reação, além da formação de novas ligações C-C ou C-N especialmente na posição-4 do anel pirazolínico. Nessa etapa foi variado preferencialmente o 1,2-dinucleófilo (Figura 10).

5 EQUIPAMENTOS E METODOLOGIAS

5.1 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX 200 (^1H a 200,13 MHz e ^{13}C a 50,32 MHz) ou Bruker DPX 400 (^1H a 400,13 MHz e ^{13}C a 100,61 MHz), em tubo de 5 mm, e CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ foram utilizados como solventes, contendo tetrametilsilano (TMS) como referência interna a 298 K (resolução digital de ± 0.01 ppm).

5.2 Espectrometria de Massas (GC-MS EI)

Os espectros de massas foram obtidos em um detector de massas seletivo HP 5973 conectado a um cromatógrafo gasoso HP 6890, equipado com injetor split-splitless, autosampler, interligado a uma coluna capilar HP-5 (30 m, 0.32 mm de diâmetro interno), e hélio como gás de arraste.

5.3 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (HRMS ESI+)

Os cromatogramas de massas de alta resolução foram obtidos em um aparelho MicroTOF Ic Bruker Daltonics (Instituto de Química, USP, São Paulo).

5.4 Análise Elementar

Os dados de análise elementar de *CHN* foram obtidos em um analisador elementar de *CHN* Perkin Elmer 2400 (Instituto de Química, USP, São Paulo).

5.5 Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Microquímica MQAPF 301. Os pontos de fusão não foram corrigidos.

5.6 Procedimento Geral para Síntese de 3-Acil-4-dimetilamino-2-oxo-3-butenos de Etila 3a-j

Sob atmosfera de nitrogênio, a mistura de enaminona **1** (20 mmol), diclorometano anidro (10 mL) e piridina (20 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura de cloreto de etiloxalila **2** (20 mmol) e diclorometano anidro* (10 mL) sob agitação magnética e em banho de gelo. Após o término da adição, a mistura foi submetida à temperatura de 40 °C por 15 h. Então, a mistura foi lavada com uma solução de H₂O : HCl 10 : 1 (1 × 20 mL) e com água destilada (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os produtos obtidos na forma de sólido foram purificados por recristalização em hexano como solvente.

*Meio anidro necessário para não hidrolisar o acilante

5.7 Procedimento Geral para Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 5a-j e/ou 5-Pirimidinoxalatos de Etila 6a, 6d-e, 6g e 6i-j

Sob agitação magnética, a mistura de β-dimetilaminoenona **3** (1 mmol), cloridrato de benzamidina **4** (1.2 mmol) e carbonato de potássio (1.2 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de acetonitrila (1 mL) por 1 h. Então, a mistura foi extraída com diclorometano (10 mL) e lavada com água destilada (3 × 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os produtos obtidos foram purificados por recristalização em hexano como solvente.

5.8 Procedimento Geral para Síntese de 4-Pirimidinocarboxilatos de Etila 8a-j

Sob agitação magnética, a mistura de β-dimetilaminoenona **3** (1 mmol) e cloridrato de 1*H*-1-pirazolil-carboxamidina **7** (1.2 mmol), carbonato de potássio (1.2 mmol) e acetonitrila (1 mL) foi mantida à t.a. por 2 h (3 h para R¹ = 4-MeOC₆H₄ e 6 h para R¹ = 2-tienil). Então, a mistura foi extraída com diclorometano (10 mL) e lavada com água destilada (3 × 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os

produtos obtidos na forma de sólido foram purificados por recristalização em hexano como solvente.

5.9 Procedimento Geral para Síntese de 7,8-Diidropirimido[4,5-*d*]piridazin-8-onas **10a**, **10c**, **10f**, **10h**, **11a**, **11c**, **11f** e **11h**

Sob agitação magnética, a mistura de 4-pirimidinocarboxilato de etila **5** ou **8** (1 mmol), monodrato de hidrazina **9** (1.2 mmol) e etanol (1 mL) foi mantida à t.a. por 2 h (refluxo por 2 h para R¹ = 2-tienil e R² = Ph). Os produtos foram obtidos por filtração do precipitado formado no meio reacional e lavados com etanol (3 × 10 mL).

5.10 Procedimento para Síntese de 3,5-Dimetil-1*H*-pirazol **13**

Monodrato de hidrazina **9** (60 mmol) foi adicionado gota a gota a 2,4-pentanodiona **12** (50 mmol) sob agitação magnética e banho-maria. Após o término da adição, a mistura foi mantida à t.a. por 1 h em banho-maria. Então, a mistura foi submetida à pressão reduzida (bomba de vácuo) por 1 h. O 3,5-dimetil-1*H*-pirazol **13** foi obtido na forma de sólido branco (p.f.: 105-108 °C) em rendimento de 99%, identificado por RMN de ¹H e utilizado sem necessitar prévia purificação.

5.11 Procedimento para Síntese de 2-Bromoacetofenona **16**

Baseado em metodologia desenvolvida por Rather e Reid⁴⁸, a mistura de bromo **15** (20 mmol) e diclorometano anidro* (10 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura de acetofenona **14** (20 mmol) e diclorometano anidro* (10 mmol) sob agitação magnética e em banho de gelo. Após o término da adição, a mistura foi mantida à t.a. por 1 h em banho-maria. Então, a mistura foi lavada com água destilada (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). A 2-bromoacetofenona **16** foi obtida na forma de sólido branco (p.f.: 48-51 °C) em rendimento de 95 %, identificada por RMN de ¹H e utilizada sem necessitar prévia purificação.

*Meio anidro necessário para não hidrolisar o bromo a HBr

5.12 Procedimento Geral para Síntese de Haletos de Acilalquila **20** e **21**

Baseado em metodologia desenvolvida por Sonda et al.⁴⁰, A mistura de benzeno **17** (20 mmol) e diclorometano anidro* (10 mmol) foi adicionada à mistura de cloreto de 3-bromopropanona **18** ou cloreto de 4-clorobutanona **19** (20 mmol), cloreto de alumínio (20 mmol) e diclorometano anidro* (10 mmol) sob agitação magnética e em banho de gelo. Após o término da adição, a mistura foi mantida à t.a. por 1 h em banho-maria. Então, a mistura foi lavada com água destilada gelada (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os haletos de acilalquila **20** e **21** foram obtidos na forma de sólido cinza (p.f.: 54-57 °C) e óleo incolor (p.f.: 19-20 °C) em rendimentos de 96% e 75%, respectivamente, identificados por RMN de ¹H e utilizados sem necessitar prévia purificação.

*Meio anidro necessário para não hidrolisar o acilante e o cloreto de alumínio

5.13 Procedimento Geral para Síntese de (3,5-Dimetil-1*H*-pirazolil)alquilcetonas **23** e **24**

Sob agitação magnética, a mistura de 2-bromoacetofenona **16** ou 3-bromopropiofenona **20** (20 mmol), 3,5-dimetil-1*H*-pirazol **13** (20 mmol) e carbonato de potássio (20 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de acetona anidra* (20 mL) por 5 h. Então, a mistura foi filtrada, extraída com diclorometano (20 mL) e lavada com água destilada (3 × 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os produtos obtidos foram purificados por recristalização em hexano como solvente.

*Meio anidro necessário para não hidrolisar o alquilante a álcool

5.14 Procedimento para Síntese de (3,5-Dimetil-1*H*-pirazolil)acetona **26**

Sob agitação magnética, a mistura de cloroacetona **22** (10 mmol), 3,5-dimetil-1*H*-pirazol **13** (10 mmol) e trietilamina (10 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de tolueno anidro* (3 mL) por 5 h. Então, a mistura foi extraída com diclorometano (10 mL) e lavada com água destilada (3 × 10 mL). A fase orgânica foi

seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). O produto obtido foi purificado por recristalização em hexano como solvente.

*Meio anidro necessário para não hidrolisar o alquilante a álcool

5.15 Procedimento Geral para Síntese de β -Dimetilaminoenonas **28** e **29**

Sob agitação magnética, 2-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetofenona **23** ou 3-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)propiofenona **24** (10 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de DMFDMA **27** (12 mmol) por 10 h. Então, a mistura foi submetida à pressão reduzida (bomba de vácuo) por 1 h. O produto **28** foi purificado por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como um eluente, e o produto **29** foi purificado por recristalização em acetato de etila como solvente.

5.16 Procedimento para Síntese de β -Dimetilaminoenona **30**

Sob agitação magnética, a mistura de 3-(3,5-dimetil-1*H*-1-pirazolil)acetona **26** (3 mmol) e DMFDMA **27** (3.6 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de tolueno anidro (1 mL) por 48 h. Então, a mistura foi submetida à pressão reduzida (bomba de vácuo) por 1 h. O produto obtido foi purificado por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como um eluente.

5.17 Procedimento Geral para Síntese de 1,4'-Biazóis **35**, **40** e **44**

Sob agitação magnética, a mistura de β -dimetilaminoenona **28**, **29** ou **30** (1 mmol), monidrato de hidrazina **9** (1.2 mmol) e etanol (1 mL) foi mantida à t.a. por 5 h. Então, a mistura foi extraída com diclorometano (3 mL) e lavada com água destilada (3 \times 3 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os produtos obtidos foram purificados por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como um eluente.

5.18 Procedimento Geral para Síntese de 1,4'-Biazóis **36**, **37**, **39** e **41-43**

Sob agitação magnética, a mistura de β -dimetilaminoenona **28** ou **29** (1 mmol), cloridrato de *tert*-butilidrazina **31**, cloridrato de fenilidrazina **32** ou cloridrato de hidroxilamina **34** (1.2 mmol) e etanol (1 mL) foi submetida à temperatura de 60 °C por 5 h. Então, a mistura foi extraída com diclorometano (3 mL) e lavada com água destilada (3 \times 3 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). Os produtos obtidos na forma de óleo foram purificados por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como um eluente, e o produto **36** foi purificado por recristalização em hexano como solvente.

5.19 Procedimento para Síntese de 1,4'-Biazol **38**

Sob agitação magnética, a mistura de β -dimetilaminoenona **28** (1 mmol), carboximetilidrazina **33** (1.2 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.2 mmol) foi submetida à temperatura de refluxo de metanol (1 mL) por 10 h. Então, a mistura foi extraída com diclorometano (3 mL) e lavada com água destilada (3 \times 3 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, e o solvente evaporado sob pressão reduzida (rotaevaporador). O produto obtido foi purificado por filtração em uma coluna cromatográfica de sílica gel e diclorometano como um eluente.

6 REFERÊNCIAS

- 1 Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015.
- 2 Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957.
- 3 Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
- 4 Dorigo, P.; Fraccarollo, D.; Santostasi, G.; Maragno, I.; Floreani, M.; Borea, P. A.; Mosti, L.; Sansebastiano, L.; Fossa, P.; Orsini, F.; Benetollo, F.; Bombieri, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3671.
- 5 Boldog, I.; Rusanov, E. B.; Chernega, A. N.; Sieler, J.; Domasevitch, K. V. *Polyhedron* **2001**, *20*, 887.
- 6 Bekhit, A. A.; Aziem-Abdel, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1935.
- 7 Cuadro, A. M.; Elguero, J.; Navarro, P. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2535.
- 8 (a) Sanin, A. V.; Nenajdenko, V. G.; Smolko, K. I.; Denisenko, D. I.; Balenkova, E. S. *Synthesis* **1998**, 842; (b) Soufyane, M.; van den Broek, S.; Khamliche, L.; Mirand, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2445; (c) Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Samat, A.; Guglielmetti, R. *Synthesis* **2001**, 2419. (d) Valès, M.; Lokshin, V.; Pèpe, G.; Guglielmetti, R.; Samat, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8543; (e) Venkov, A. P.; Angelov, P. A. *Synthesis* **2003**, 2221.
- 9 Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2007**, 3165.
- 10 Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synlett* **2008**, 1673.
- 11 Jones, R. G.; Whitehead, C. W. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1342.
- 12 Breaux, E. J.; Zwikelmaier, K. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 183.

13 Riley, T. A.; Hennen, W. J.; Dalley, N. K.; Wilson, R. E.; Robins, R. K.; Larson, S. B. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 955.

14 Schenone, P.; Sansebastiano, L.; Mosti, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 295.

15 Krapcho, A. P.; Maresch, M. J.; Helgason, A. L.; Rosner, K. E.; Hacker, M. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1597.

16 Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Suto, M. J.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Brydon, B. L.; Manning, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3995.

17 Jones, R. G. *J. Org. Chem.* **1956**, *78*, 159.

18 Tominaga, Y.; Shigemitsu, Y.; Sasaki, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 571.

19 Benjes, P. A.; Grimmett, M. R. **N-Alkylation of Nitrogen Azoles**: Advances in Detailed Reaction Mechanisms. Dunedin: JAI Press-Inc., 1994, vol. 3, p. 199-249.

20 Solomons, T. W. G.; Fowler, F. W.; Calderazzo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 528.

21 Chen, H. S.; Li, Z. M.; Wang, Z. W. *Chinese Chem. Lett.* **1999**, *10*, 643.

22 Iovu, M., Zalaru, C.; Dumitrascu, F.; Draghici, C.; Cristea, E. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 362.

23 Mohamed, M. H.; Abdel-Khalik, M. M.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 685.

24 Iovu, M., Zalaru, C.; Dumitrascu, F.; Draghici, C.; Moraru, M.; Cristea, E. *Il Farmaco* **2003**, *58*, 301.

25 Pérez, E. R.; Loupy, A.; Liagre, M.; Plepis, A. M. de G.; Cordeiro, P. J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 865.

26 Przheval'skii, N. M.; Skvortsova, N. S.; Magedov, I. V. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2004**, *40*, 1435.

27 Wang, Z.-X.; Yang, D. *J. Organometallic Chem.* **2005**, *690*, 4080.

28 Hoz, A. de la; Díaz, A.; Elguero, J.; Jiménez, A.; Moreno, A.; Ruiz, A.; Sánchez-Migallón, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 748.

29 Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Guarda, E. A.; Fiss, G. F.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Catal. Comm.* **2009**, *10*, 1153.

30 Claisen, L.; Roosen, P. *Annalen* **1894**, *278*, 294.

31 Finar, I. L. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1206.

32 Mosby, W. L. *J. Chem. Soc.* **1957**, 3997.

33 Brain, E. G.; Finar, I. L. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2486.

34 Trofimenko, S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3046.

35 Hill, J. H. M.; Berkowitz, D. M.; Freese, K. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1563.

36 Timmermans, P. B. M. W. M.; Uijttewaal, A. P.; Habraken, C. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1972**, *9*, 1373.

37 Khan, M. A.; Freitas, A. C. C. *J. Heterocyclic Chem.* **1983**, *20*, 277.

38 Sellier, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1999**, *36*, 1291.

39 Shironina, T. M.; Igidov, N. M.; Koz'minykh, E. N.; Kon'shina, L. O.; Kasatkina, Yu. S.; Koz'minykh, V. O. *Russian J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1486.

40 Vicente, V.; Fruchier, A.; Elguero, J. *ARKIVOC* **2004**, *iii*, 5.

41 Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Siqueira, G. M.; Leidens, V. L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. F. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 275.

42 Bouabdallah, I.; Touzani, R.; Zidane, I.; Ramdani, A.; Radi, S. *ARKIVOC* **2006**, *xiv*, 46.

43 Martins, M. A. P.; Peres, R. L.; Fiss, G. F.; Dimer, F. A.; Mayer, R.; Frizzo, C. P.; Marzari, M. R. B.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1486.

44 Chen, C.; Wilcoxon, K.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8229.

45 Al-Mousawi, S.; Abdel-Khalik, M. M.; El-Sherbiny, S.; John, E.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 949.

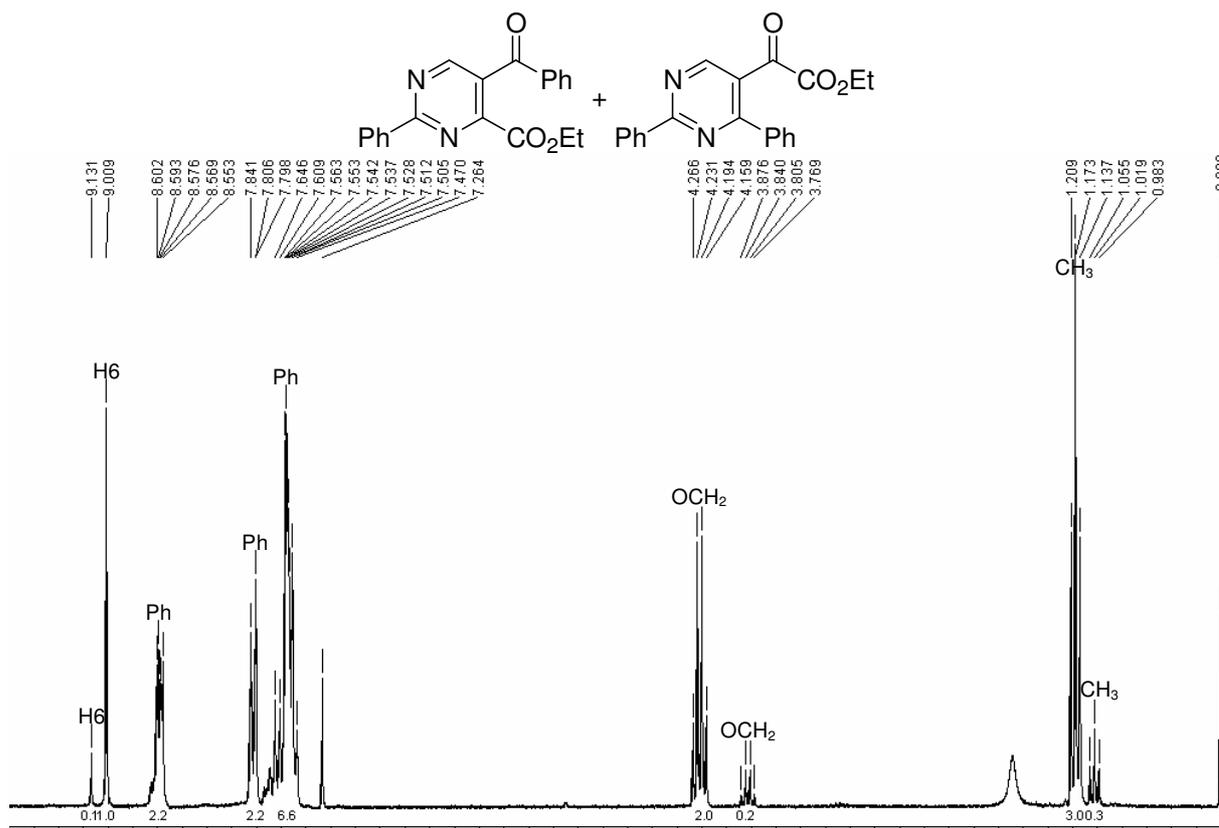
46 Netto, A. V. de G.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 1208.

47 Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 879.

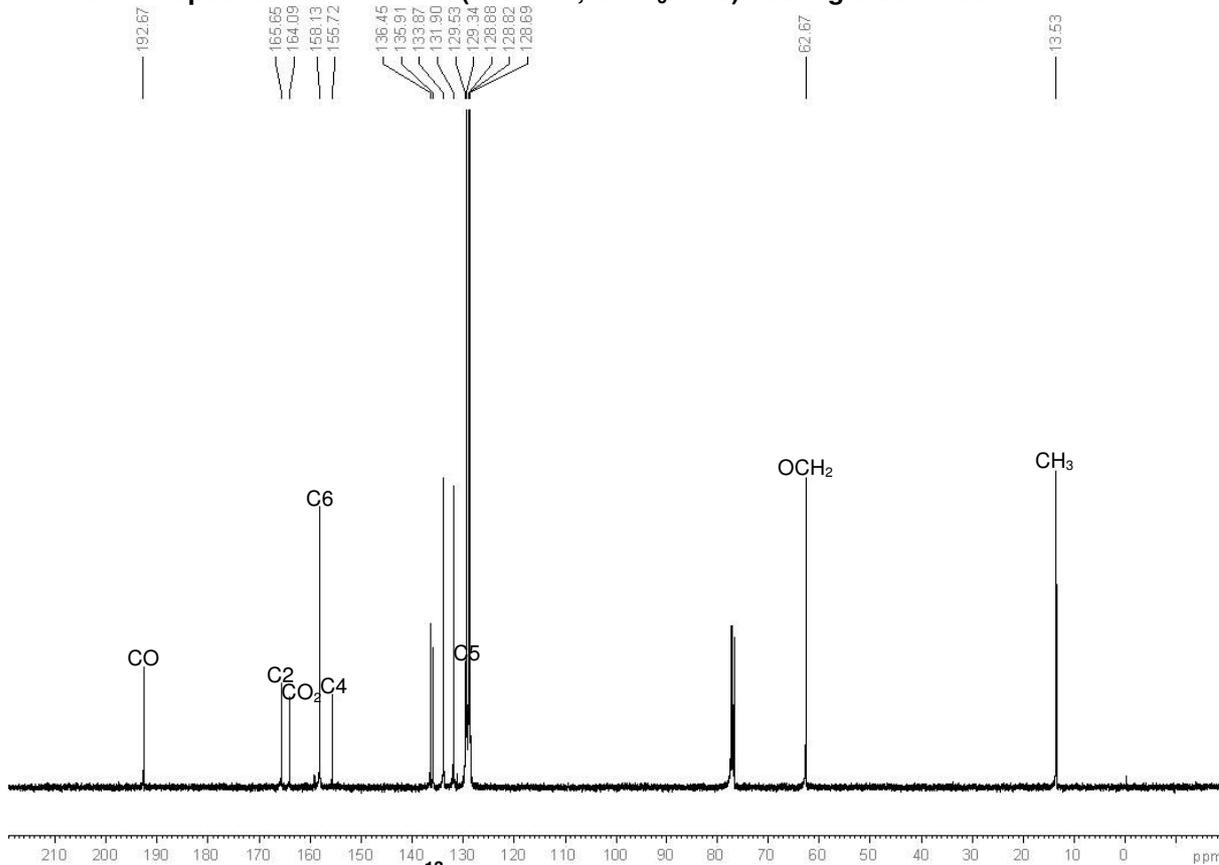
48 Rather, J. B.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 75.

49 Sonda, S.; Katayama, K.; Kawahara, T.; Sato, N.; Asano, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2737.

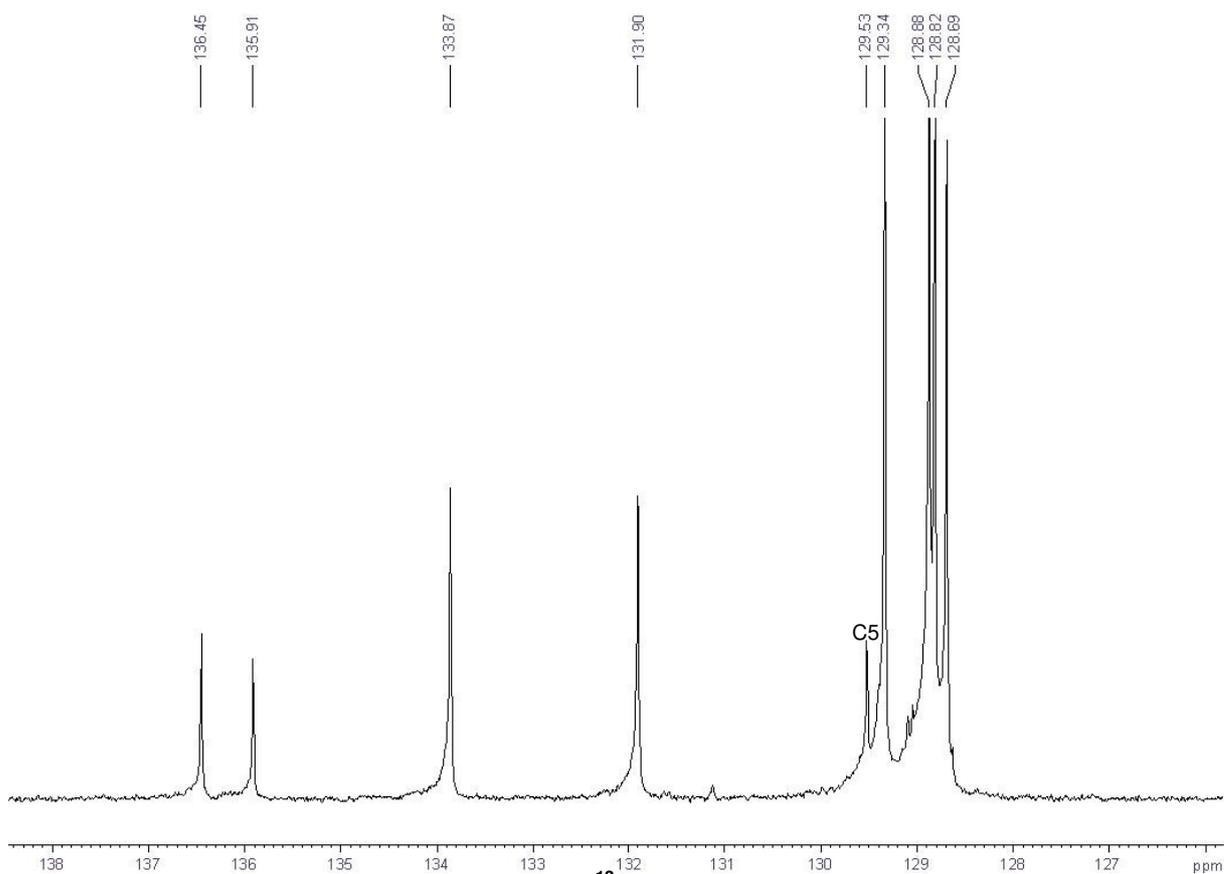
ANEXOS



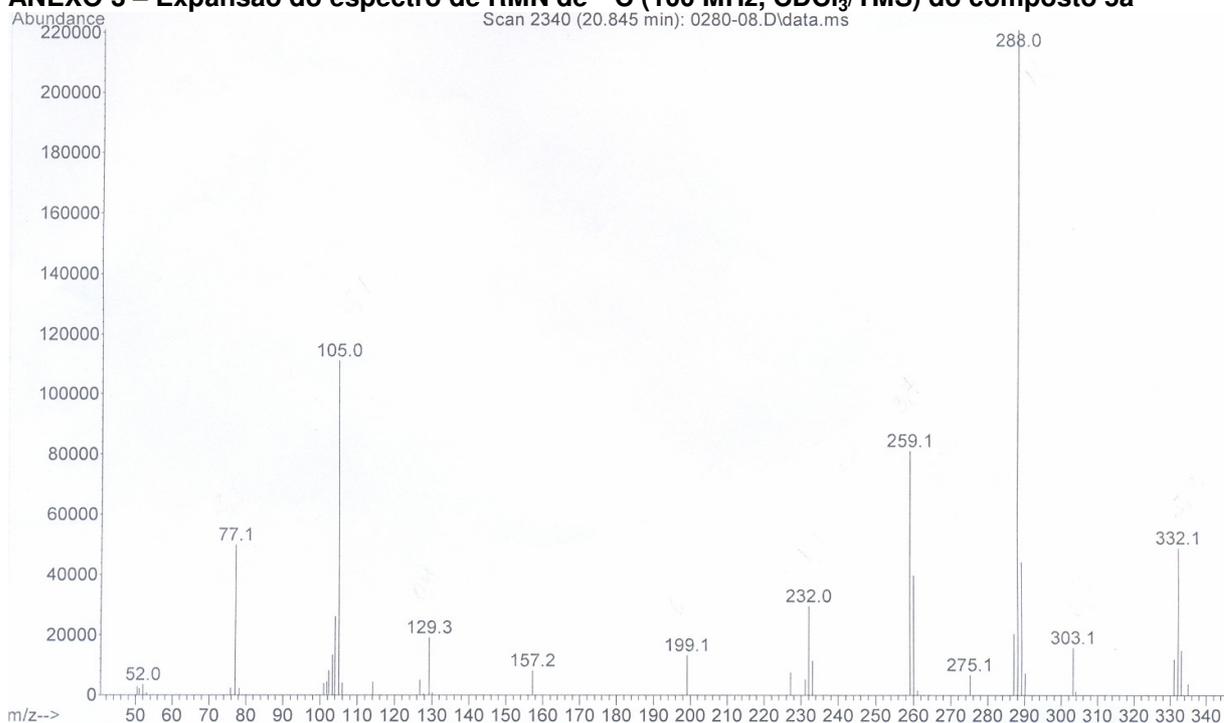
ANEXO 1 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5a e 6a



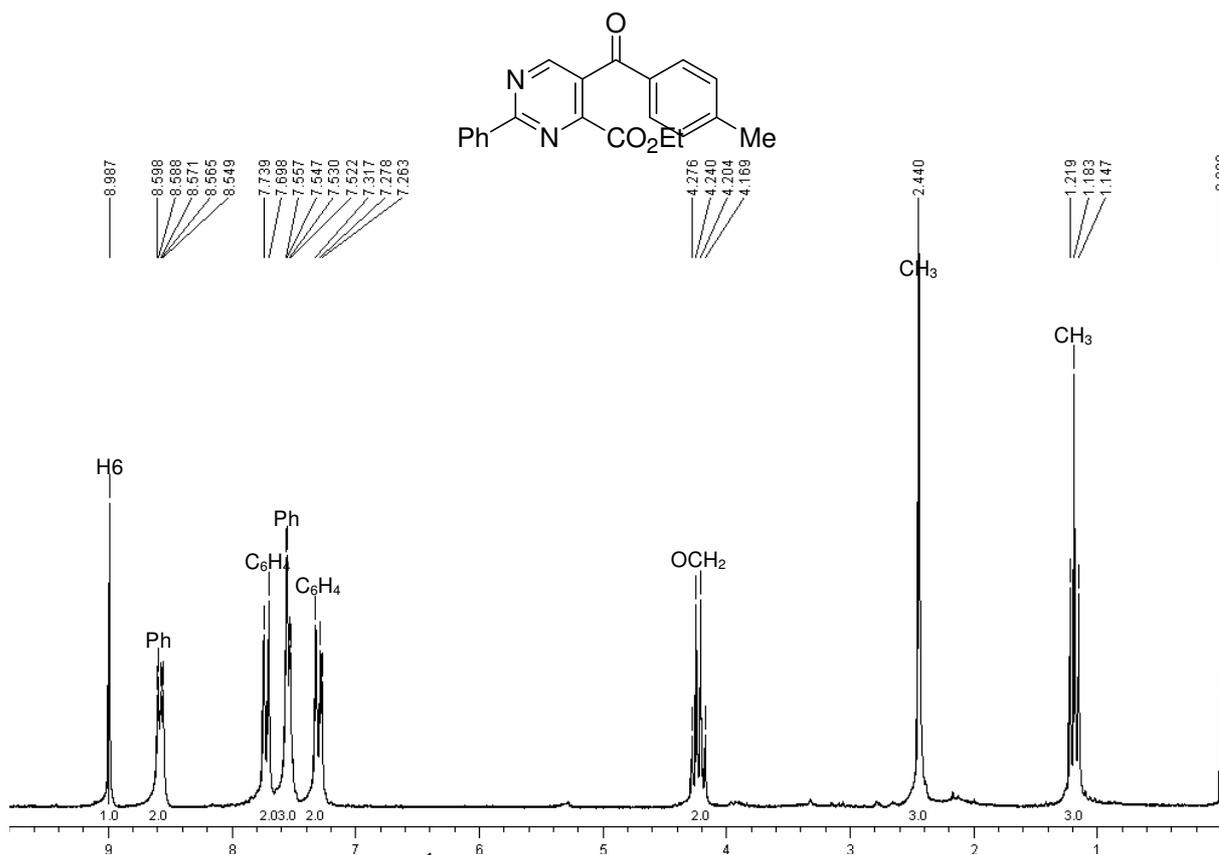
ANEXO 2 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 5a



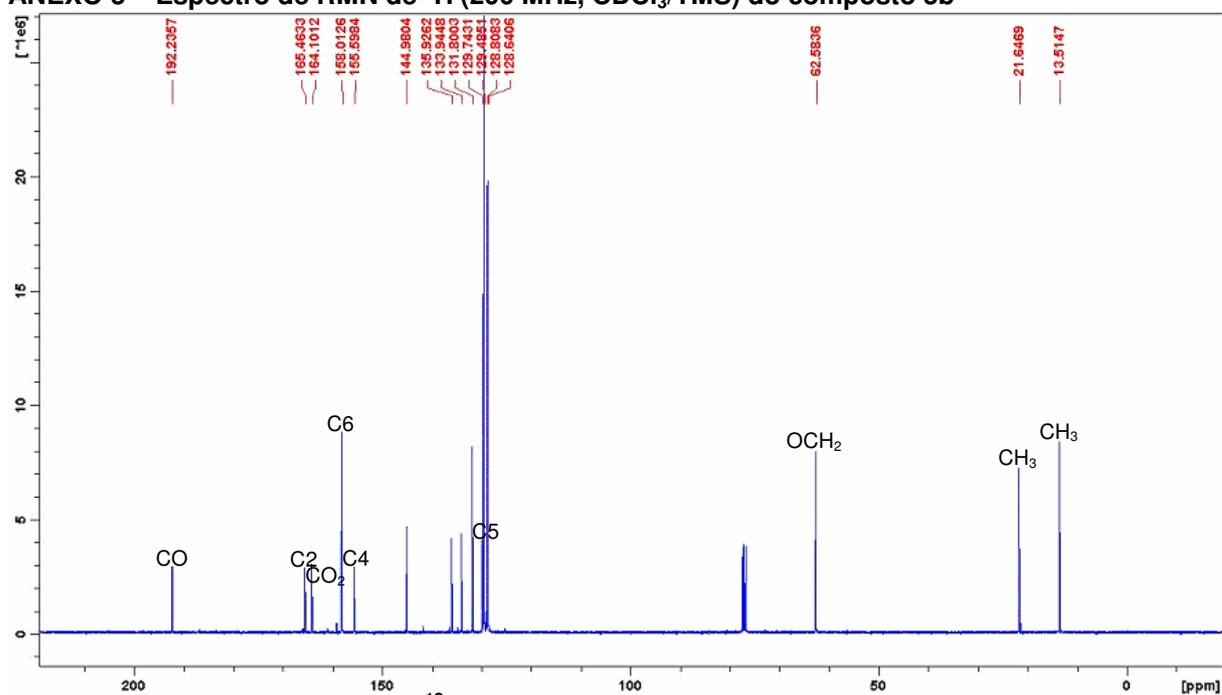
ANEXO 3 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5a



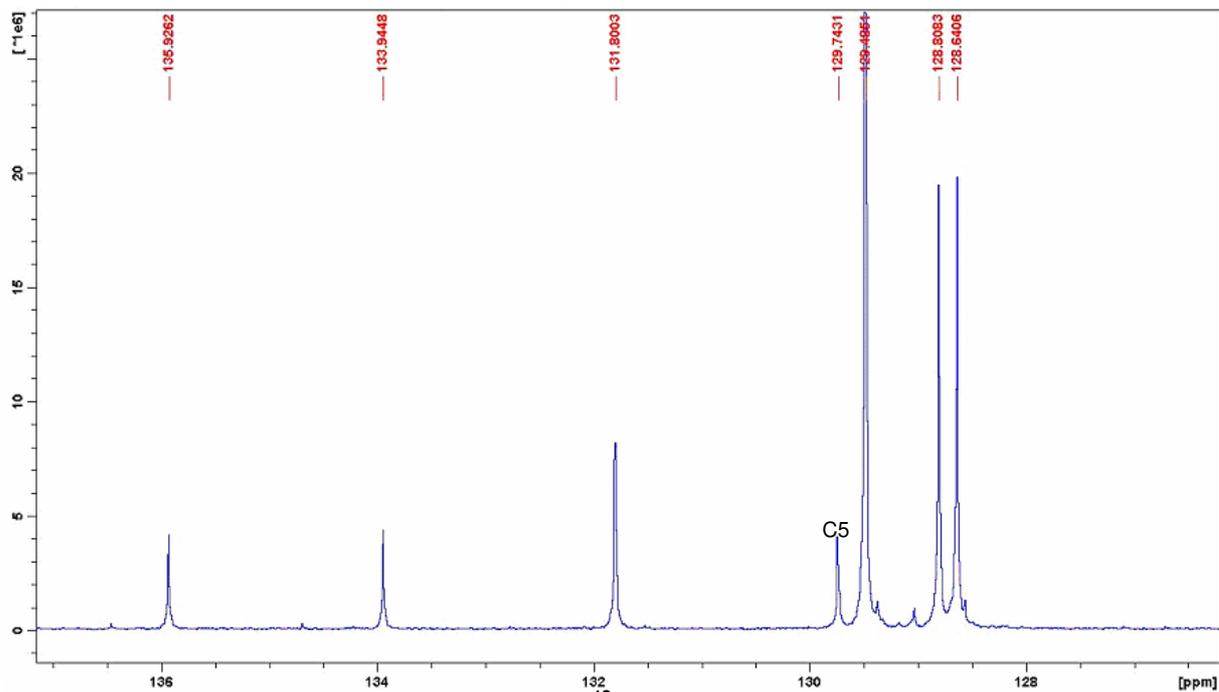
ANEXO 4 – Espectro de massas do composto 5a



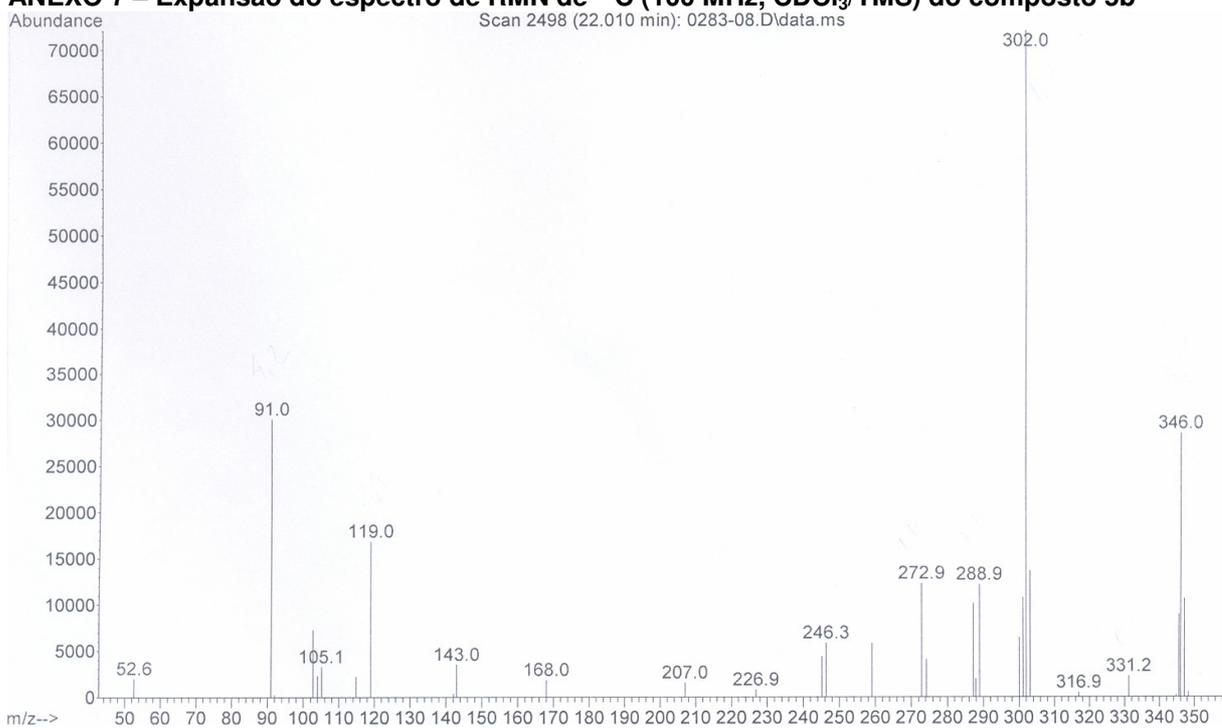
ANEXO 5 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5b



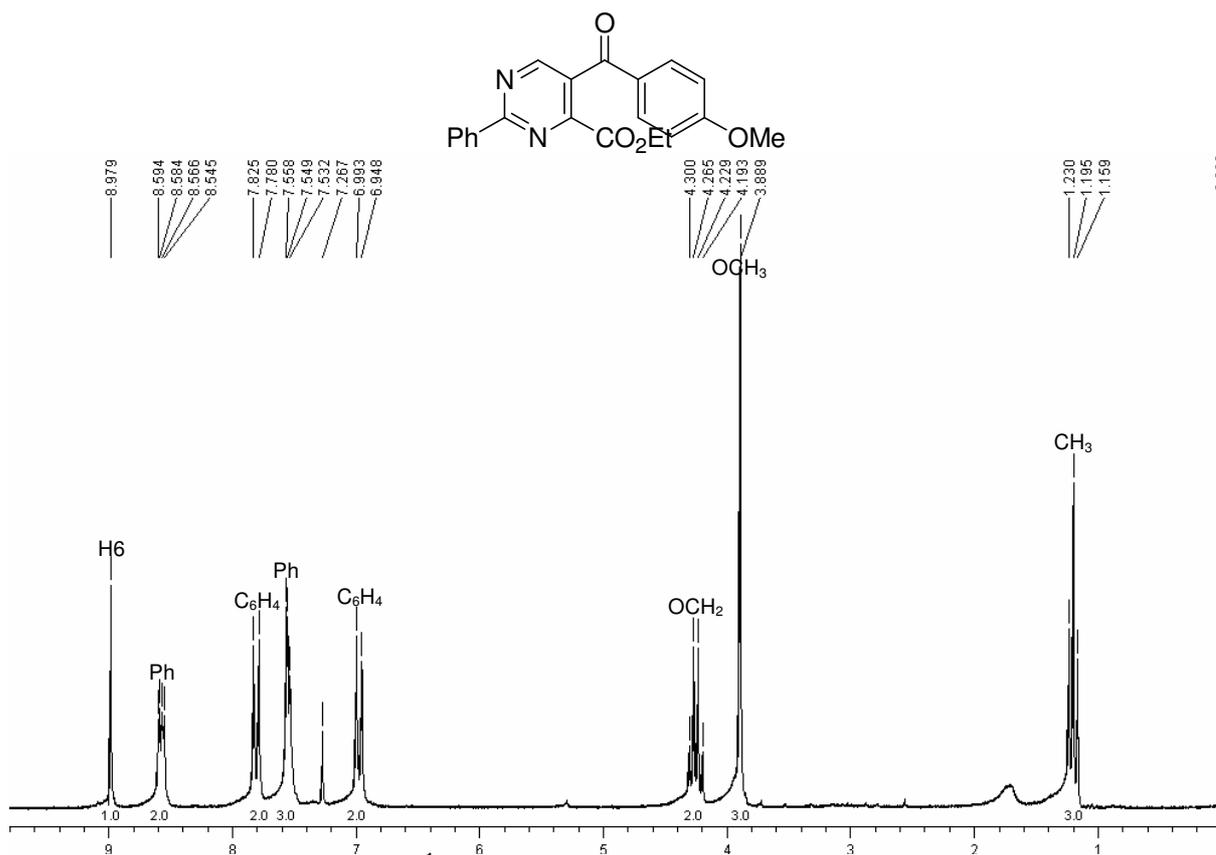
ANEXO 6 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5b



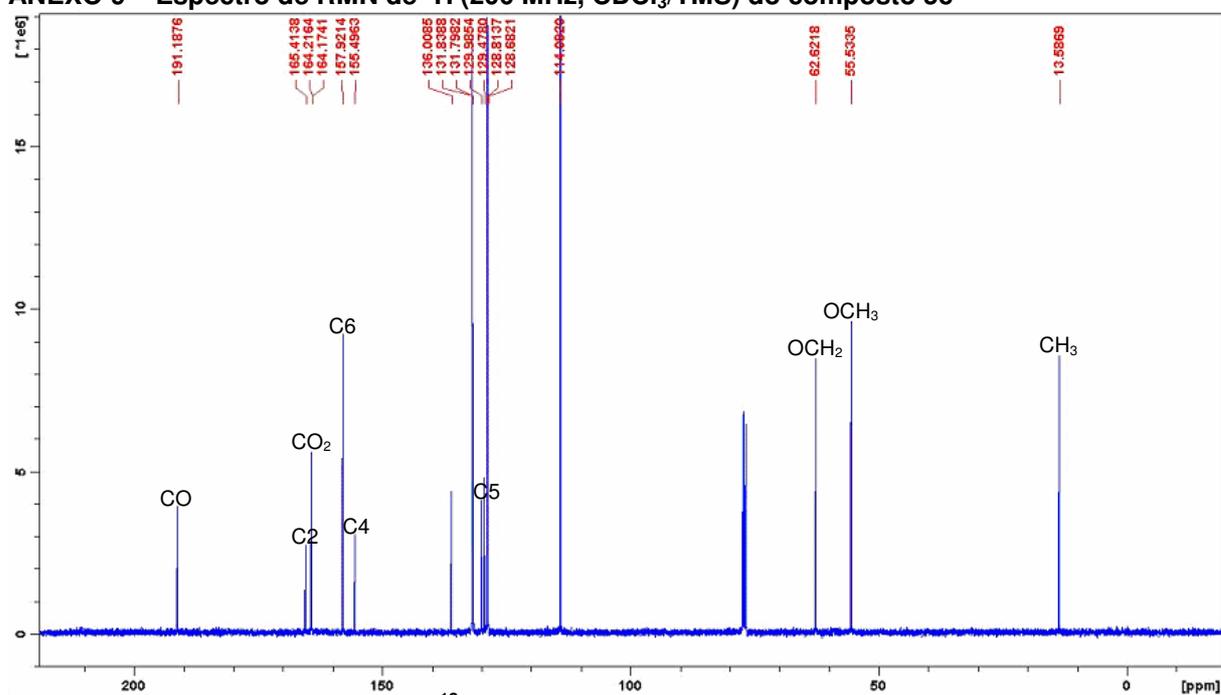
ANEXO 7 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5b



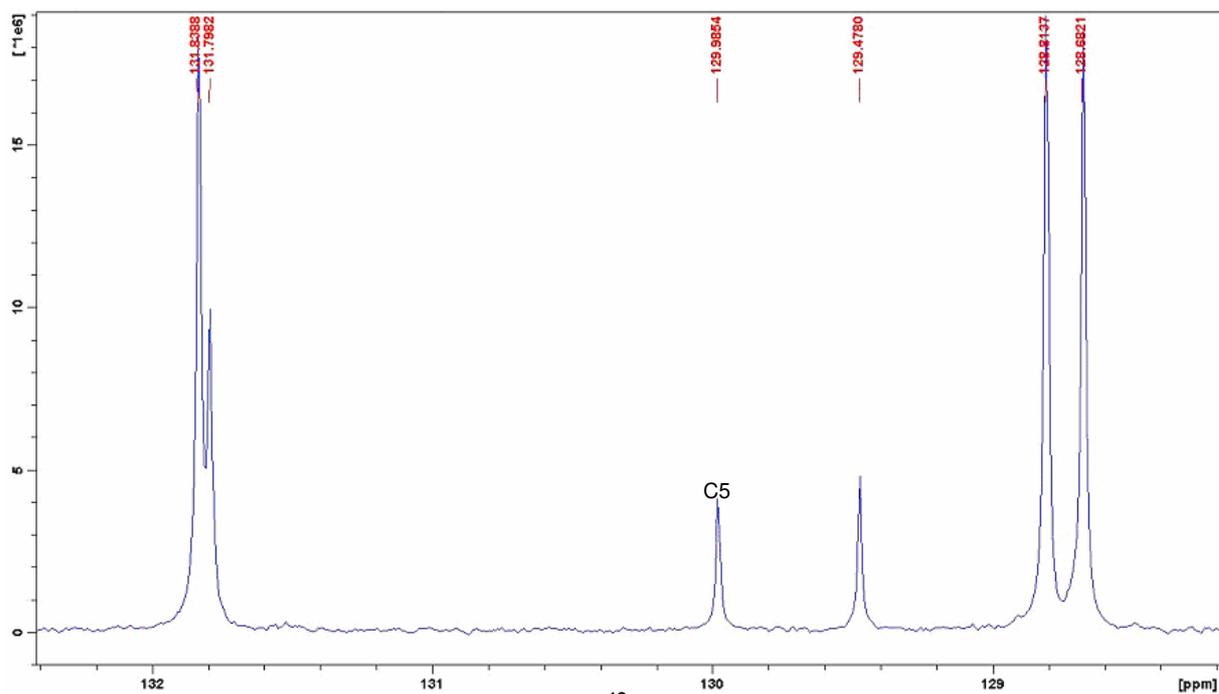
ANEXO 8 – Espectro de massas do composto 5b



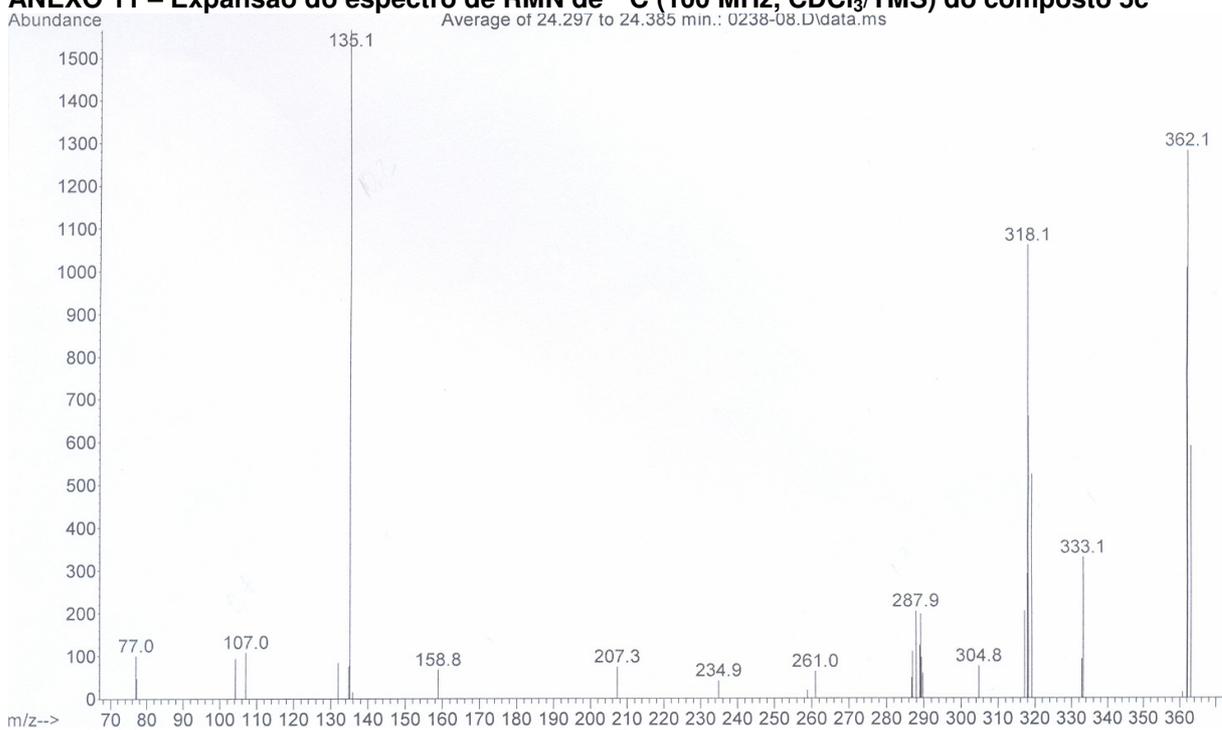
ANEXO 9 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 5c



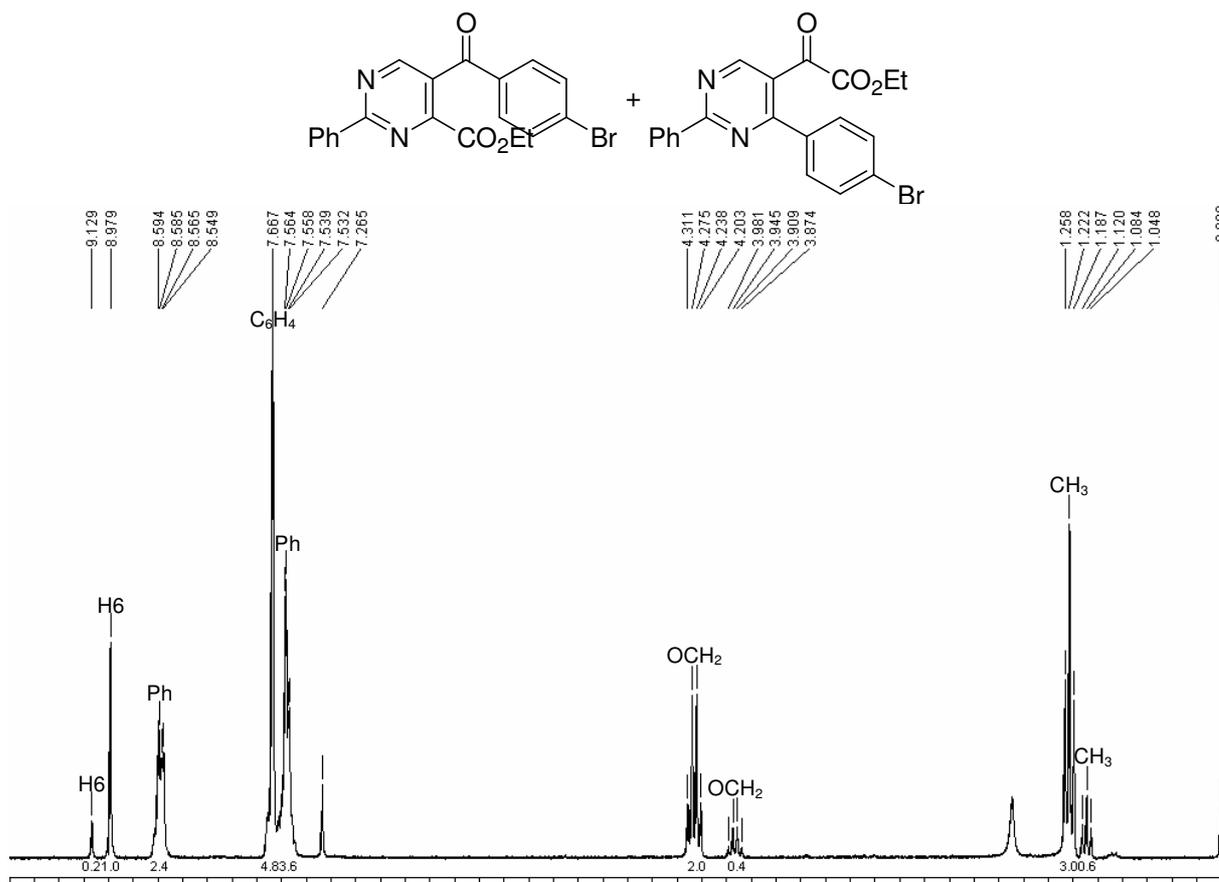
ANEXO 10 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 5c



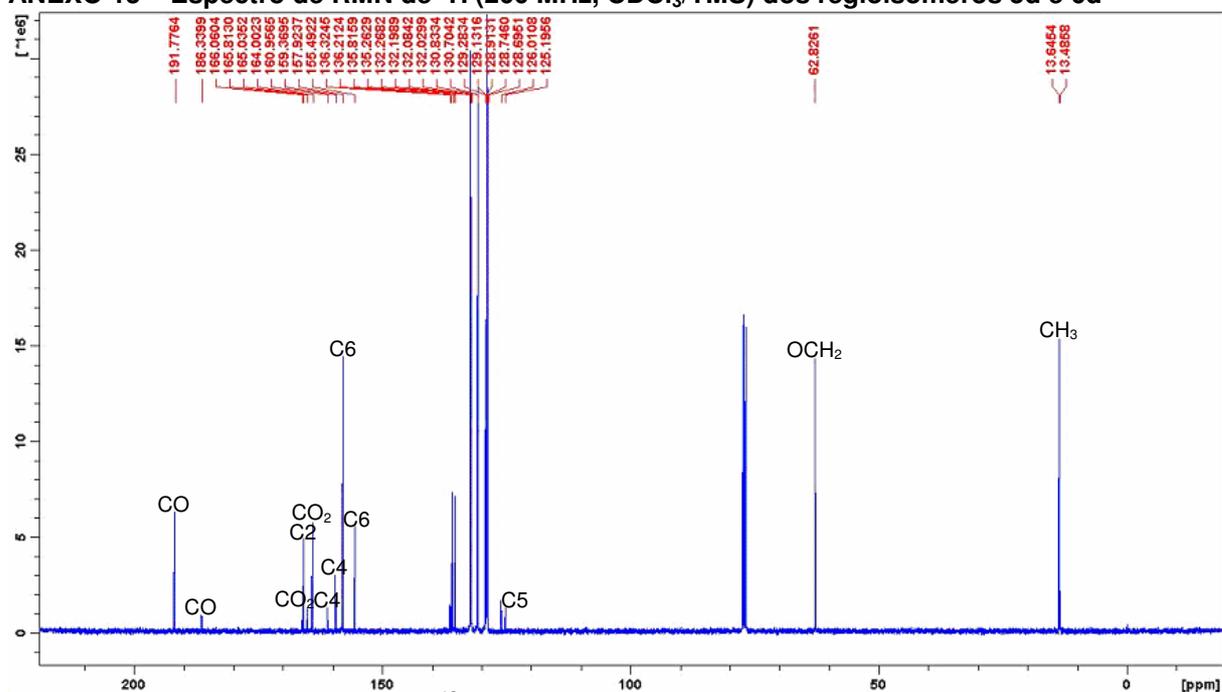
ANEXO 11 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5c



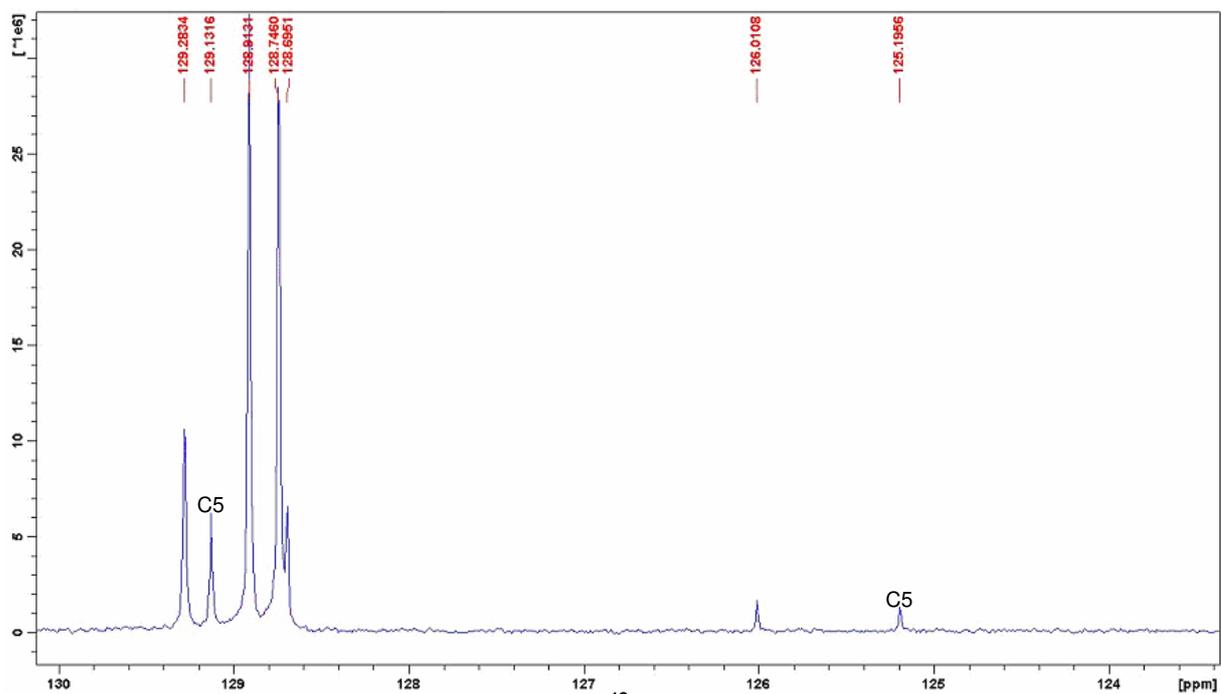
ANEXO 12 – Espectro de massas do composto 5c



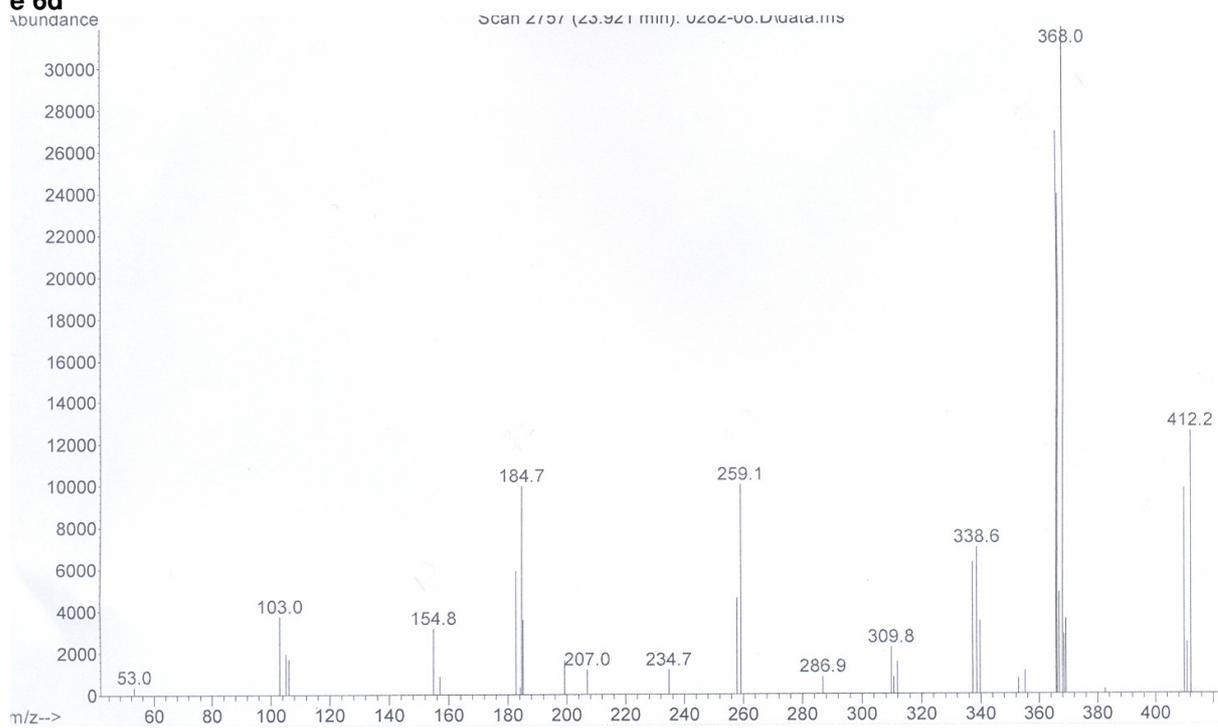
ANEXO 13 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5d e 6d



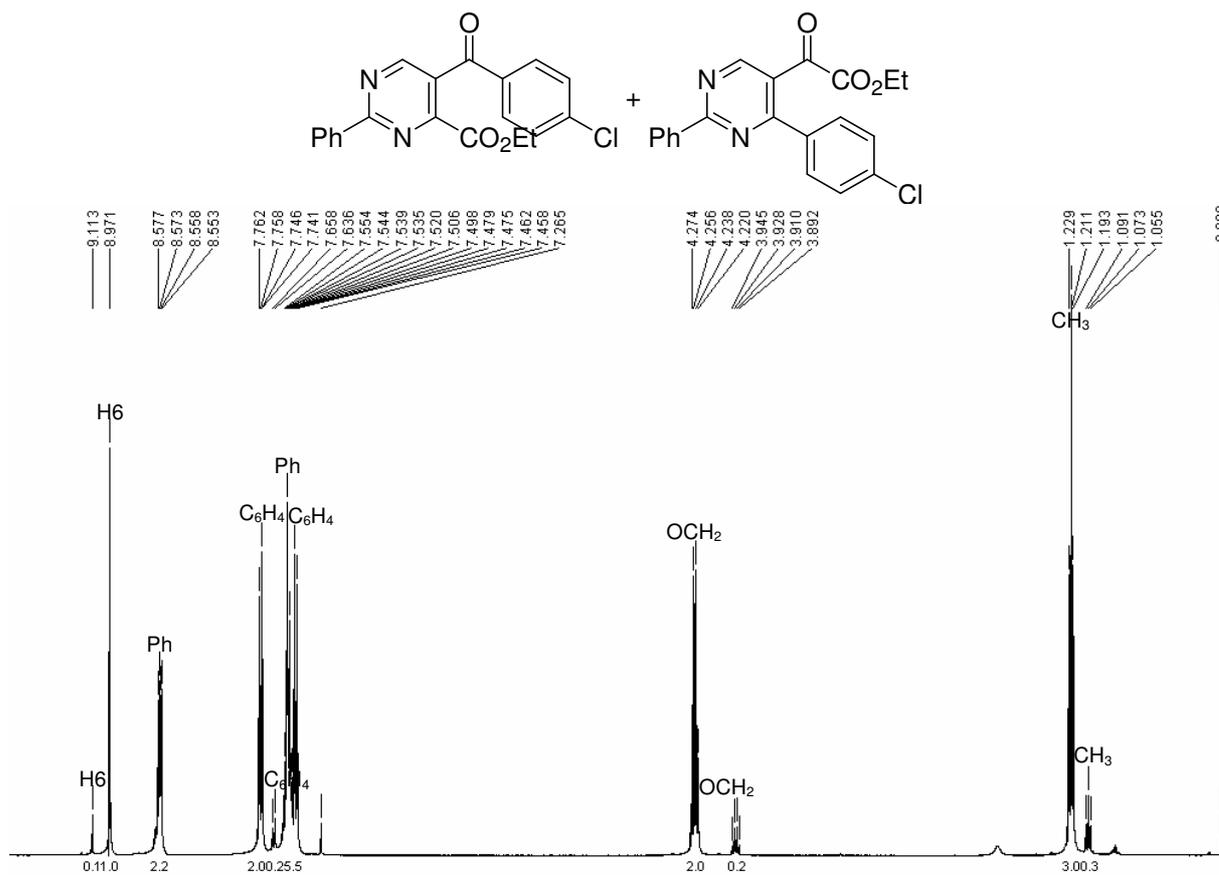
ANEXO 14 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5d e 6d



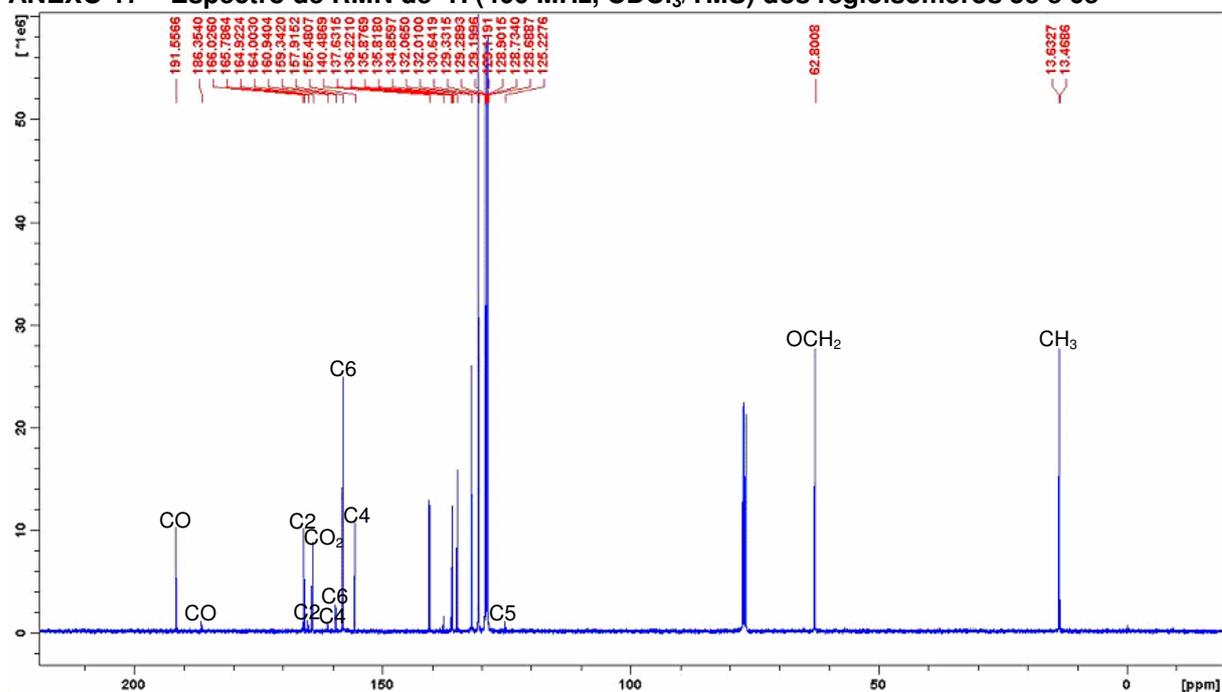
ANEXO 15 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5d e 6d



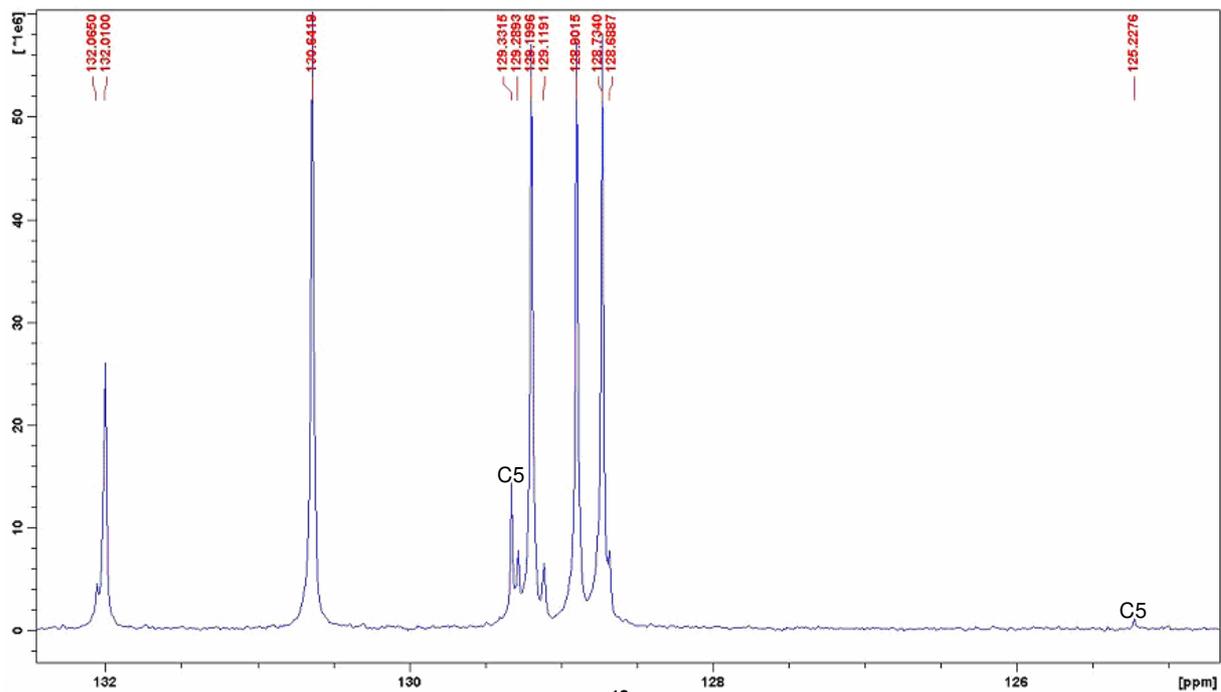
ANEXO 16 – Espectro de massas do composto 5d



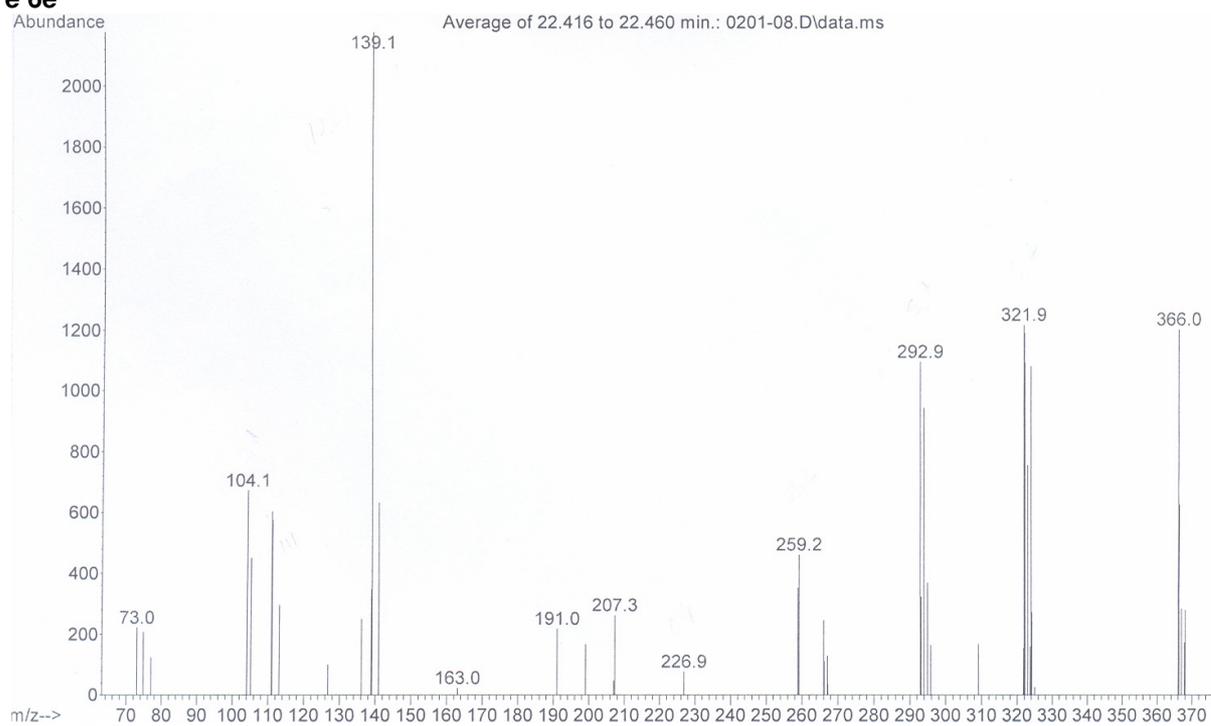
ANEXO 17 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5e e 6e



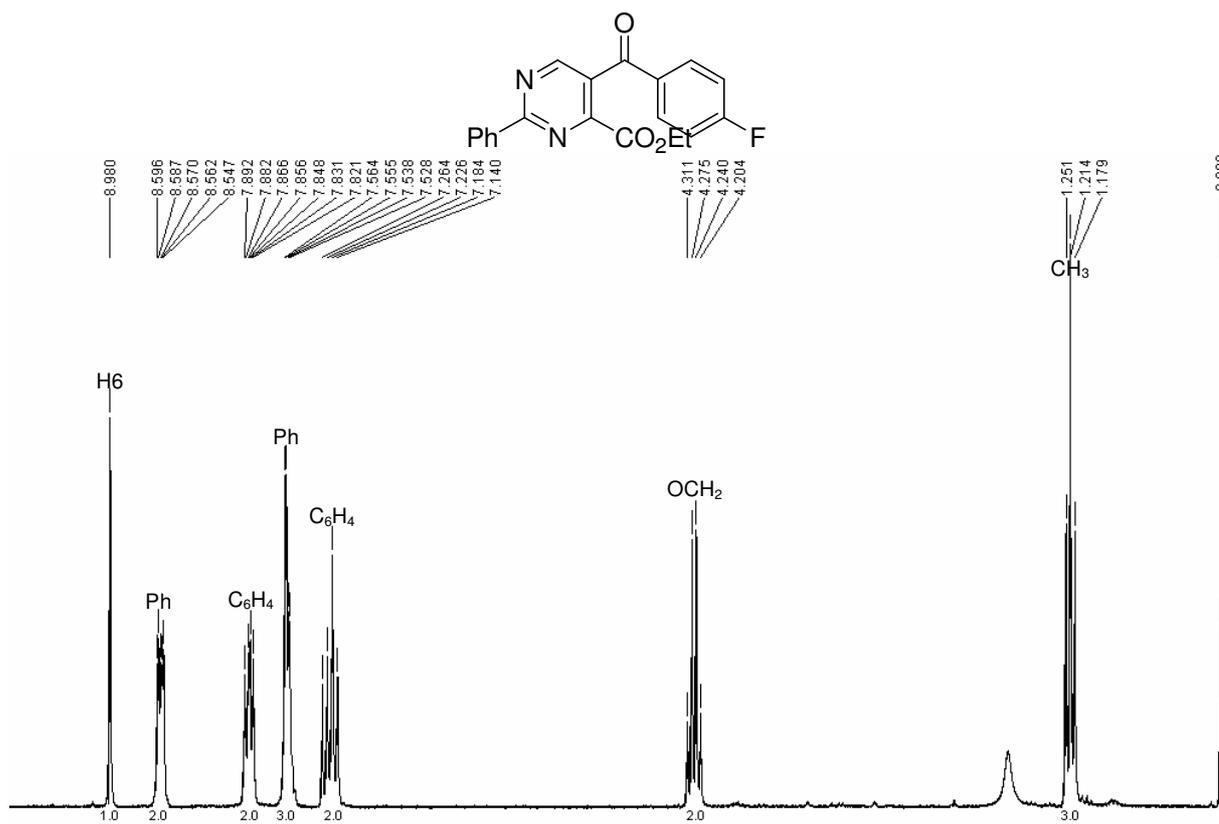
ANEXO 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5e e 6e



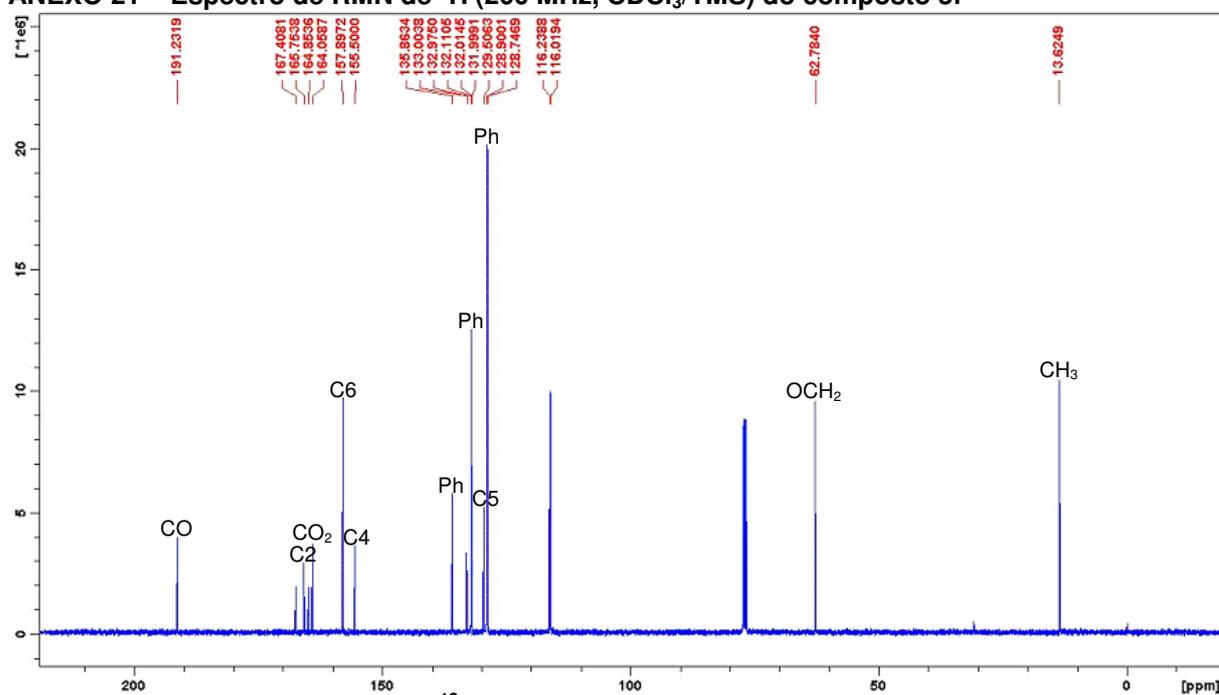
ANEXO 19 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5e e 6e



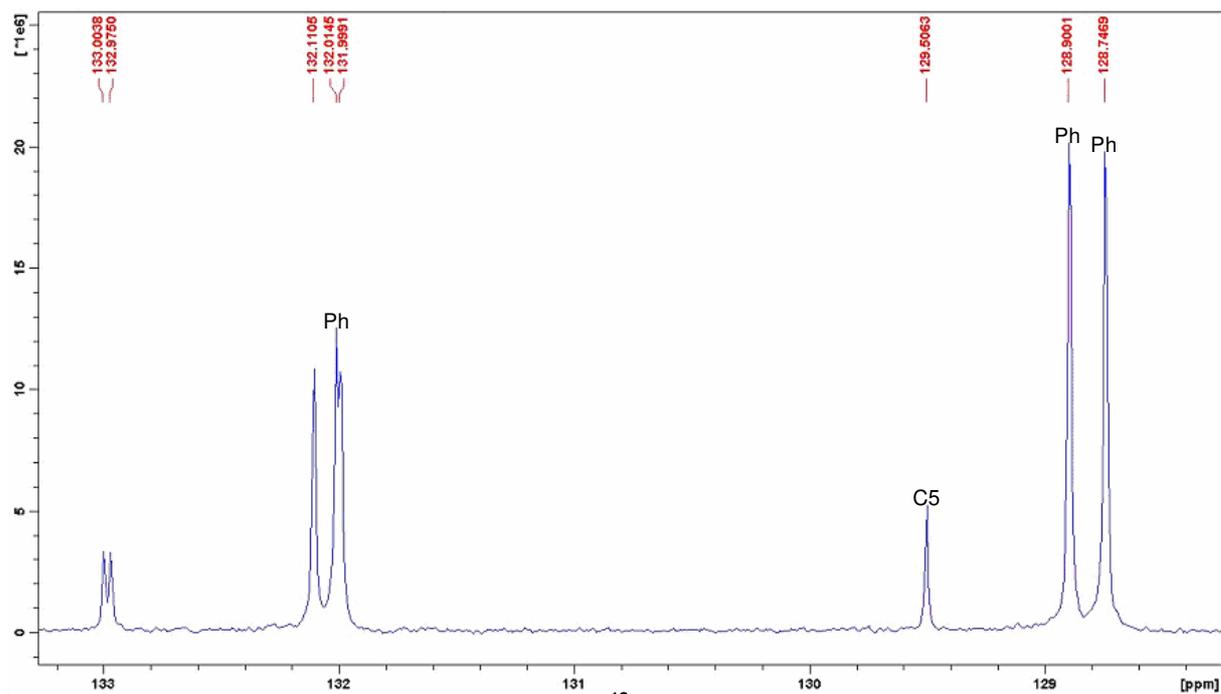
ANEXO 20 – Espectro de massas do composto 5e



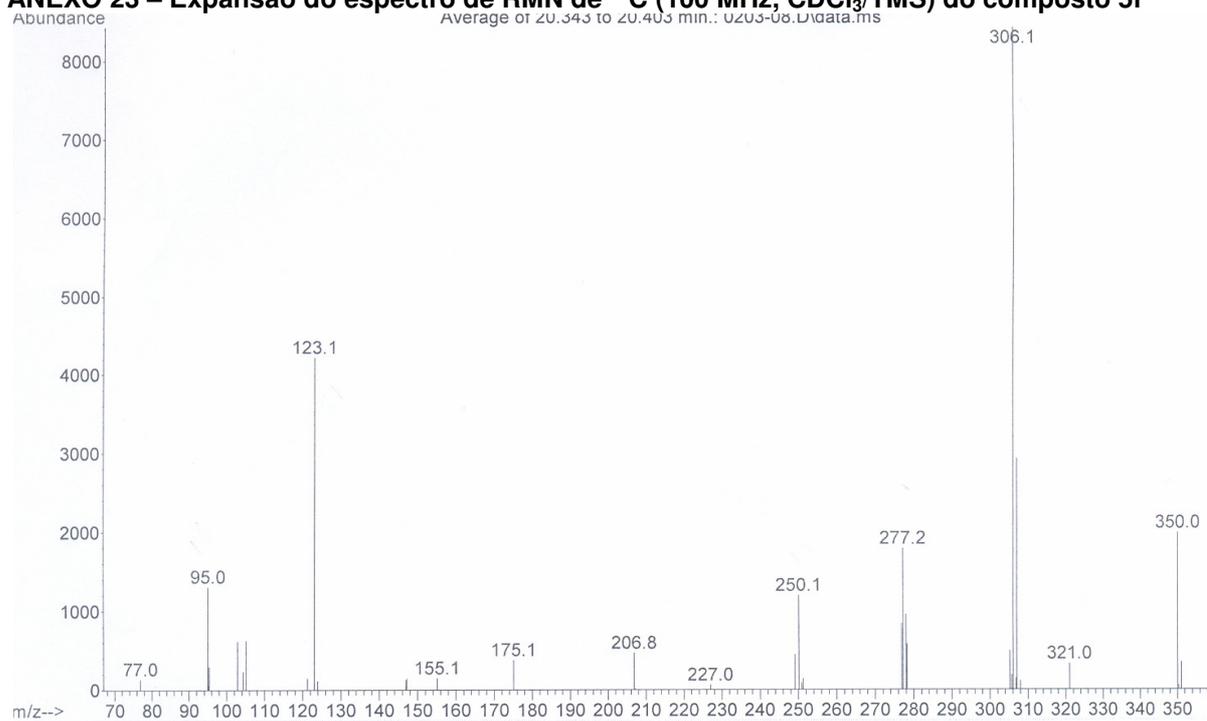
ANEXO 21 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5f



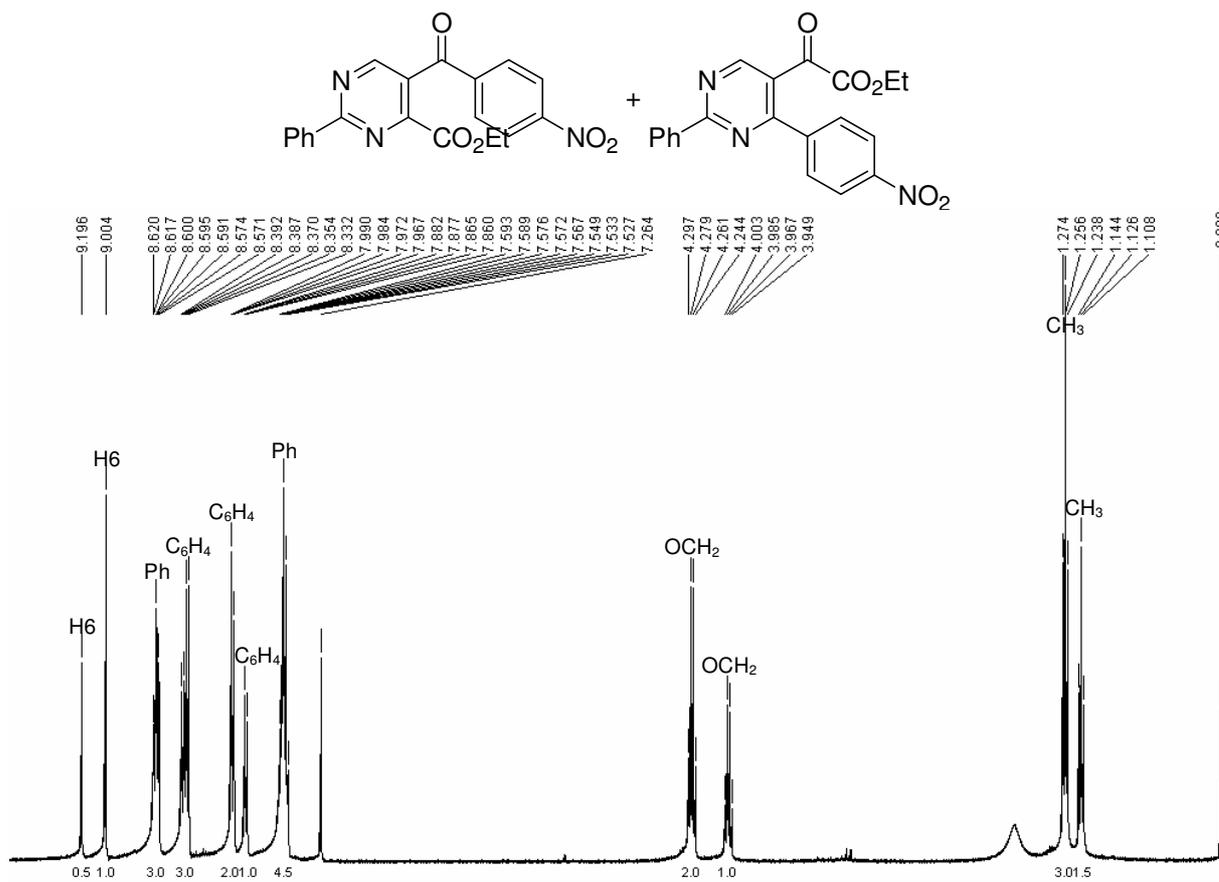
ANEXO 22 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5f



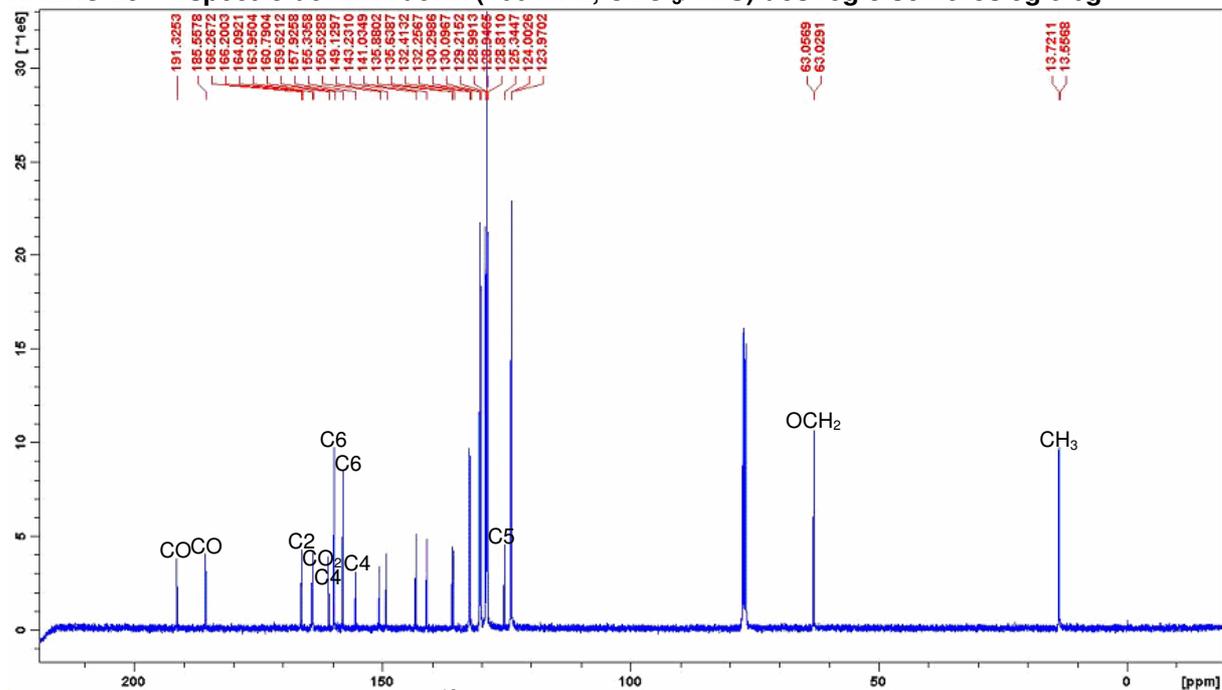
ANEXO 23 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5f



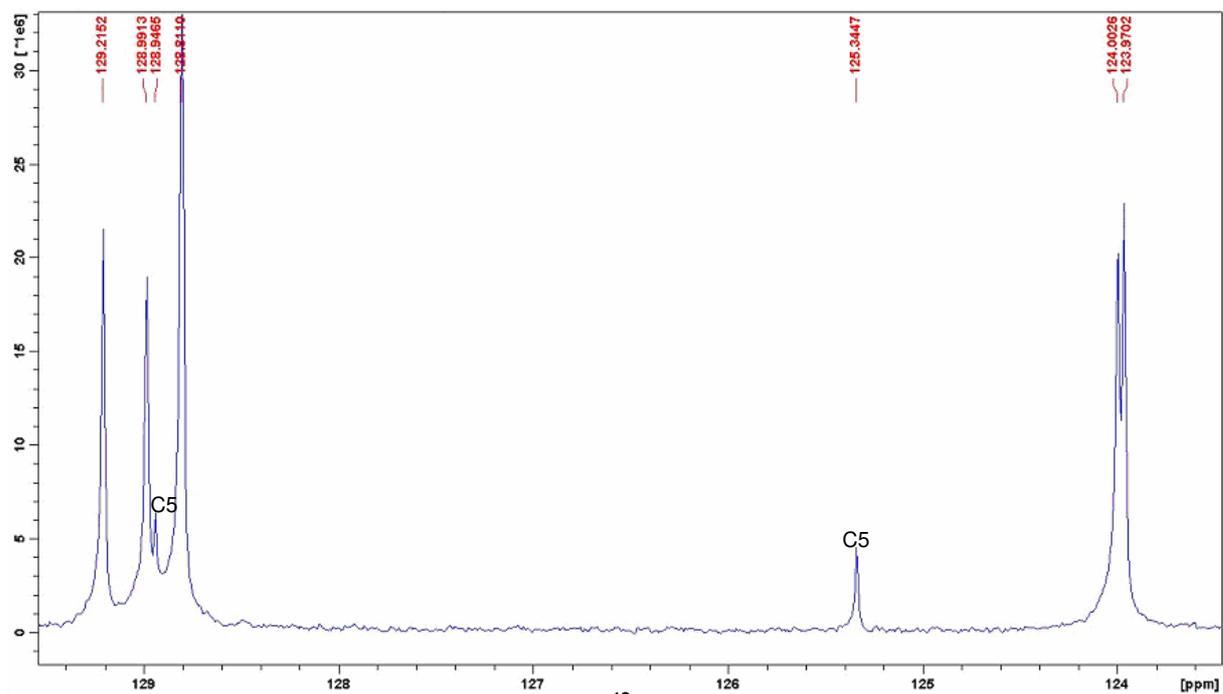
ANEXO 24 – Espectro de massas do composto 5f



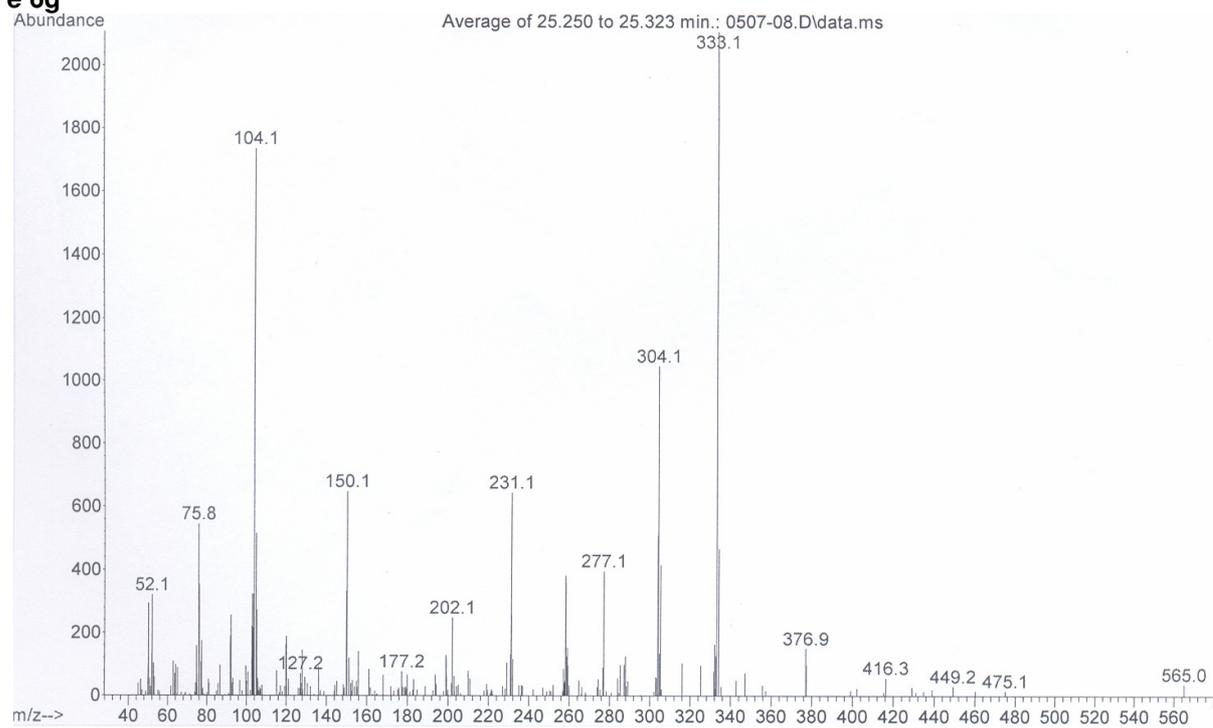
ANEXO 25 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5g e 6g



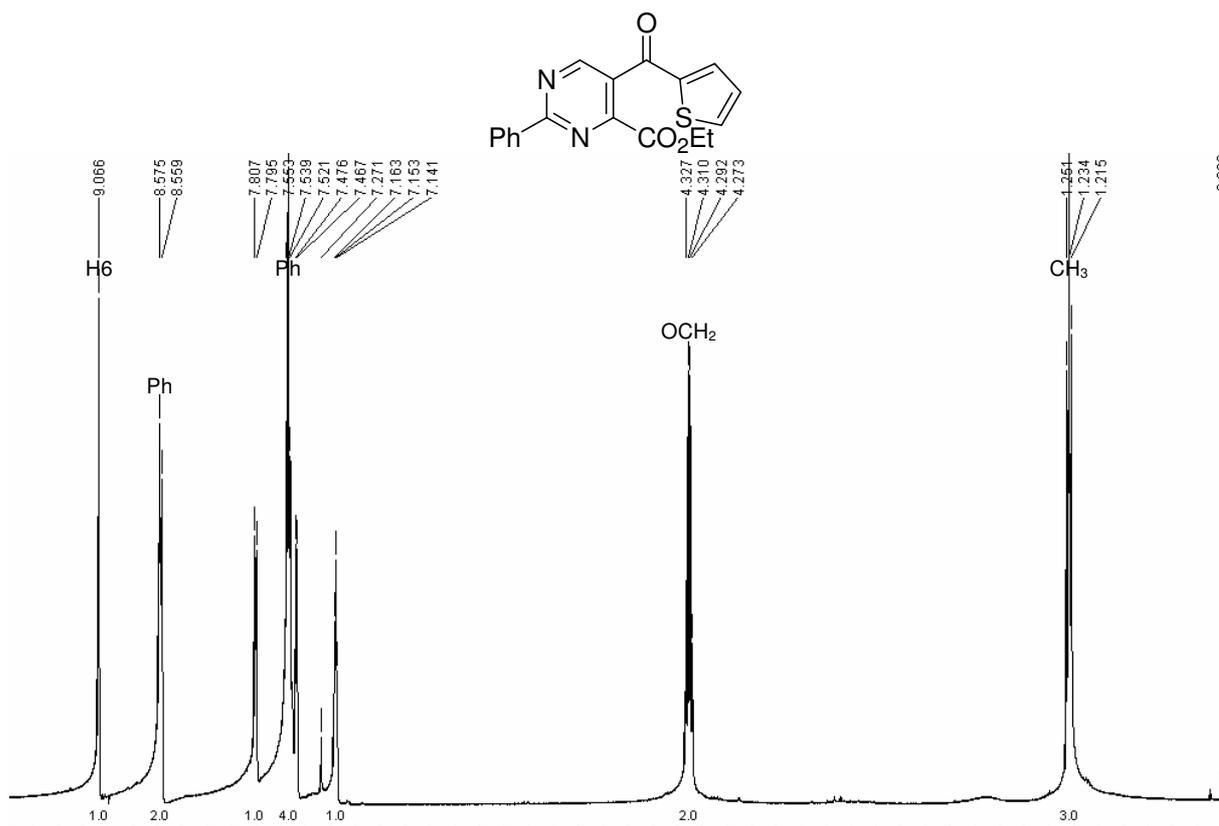
ANEXO 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5g e 6g



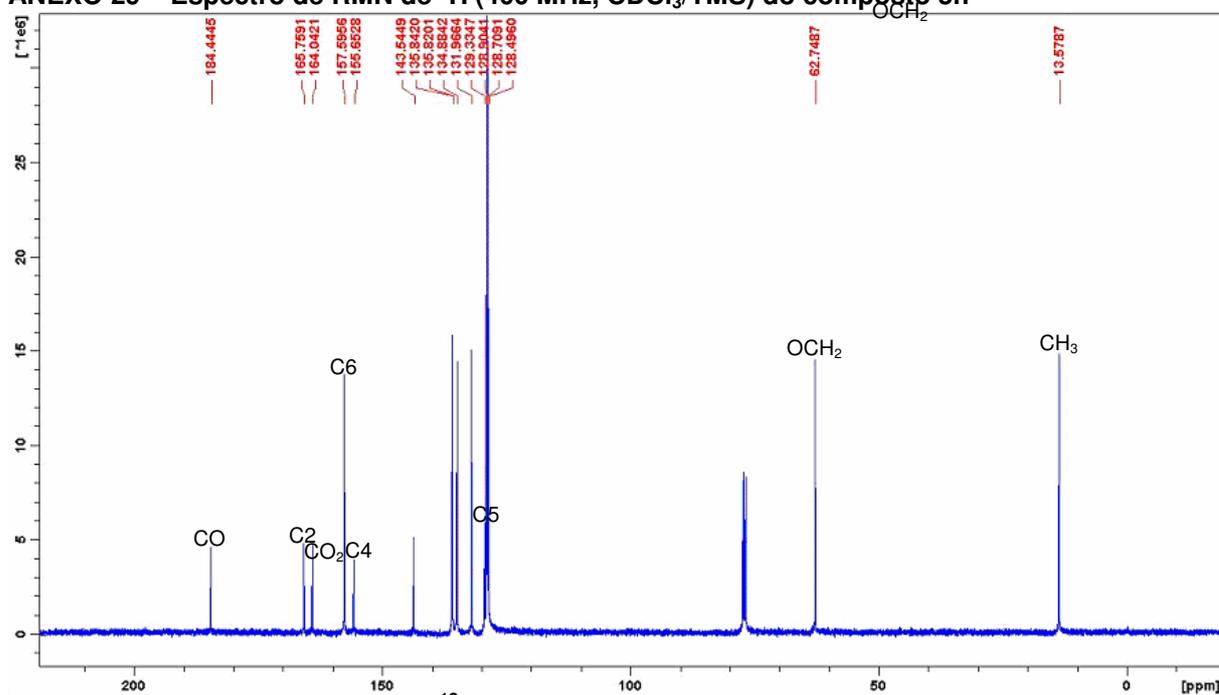
ANEXO 27 – Expansão do espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5g e 6g



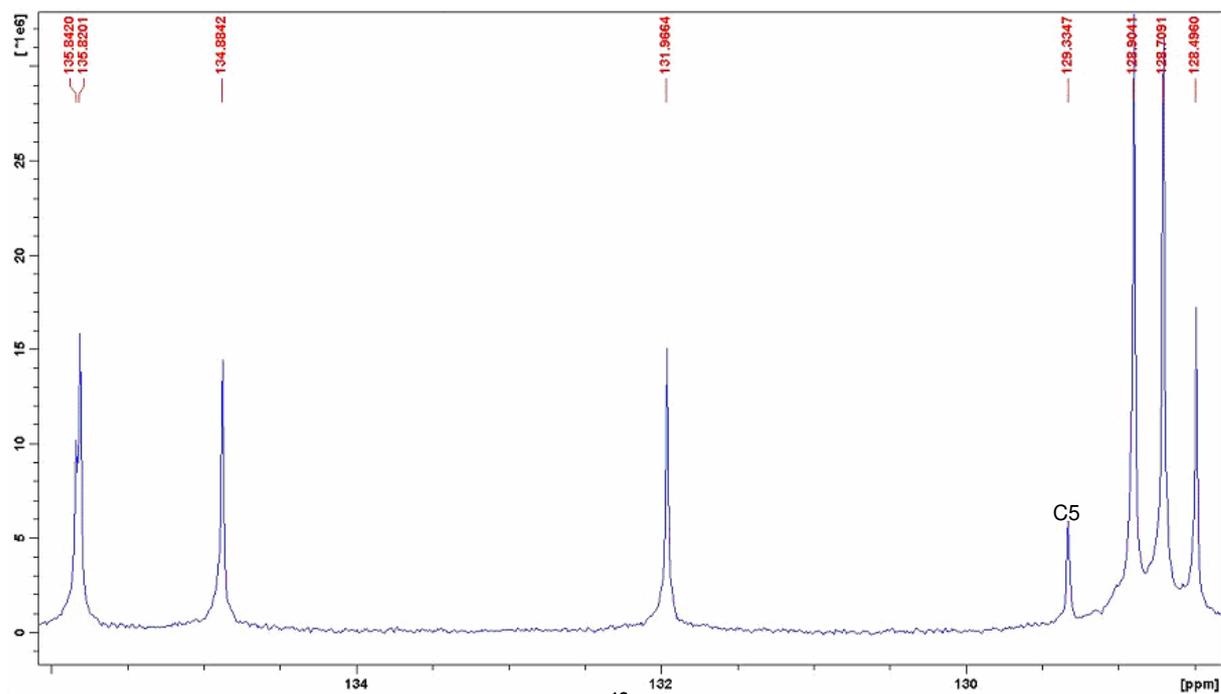
ANEXO 28 – Espectro de massas do composto 5g



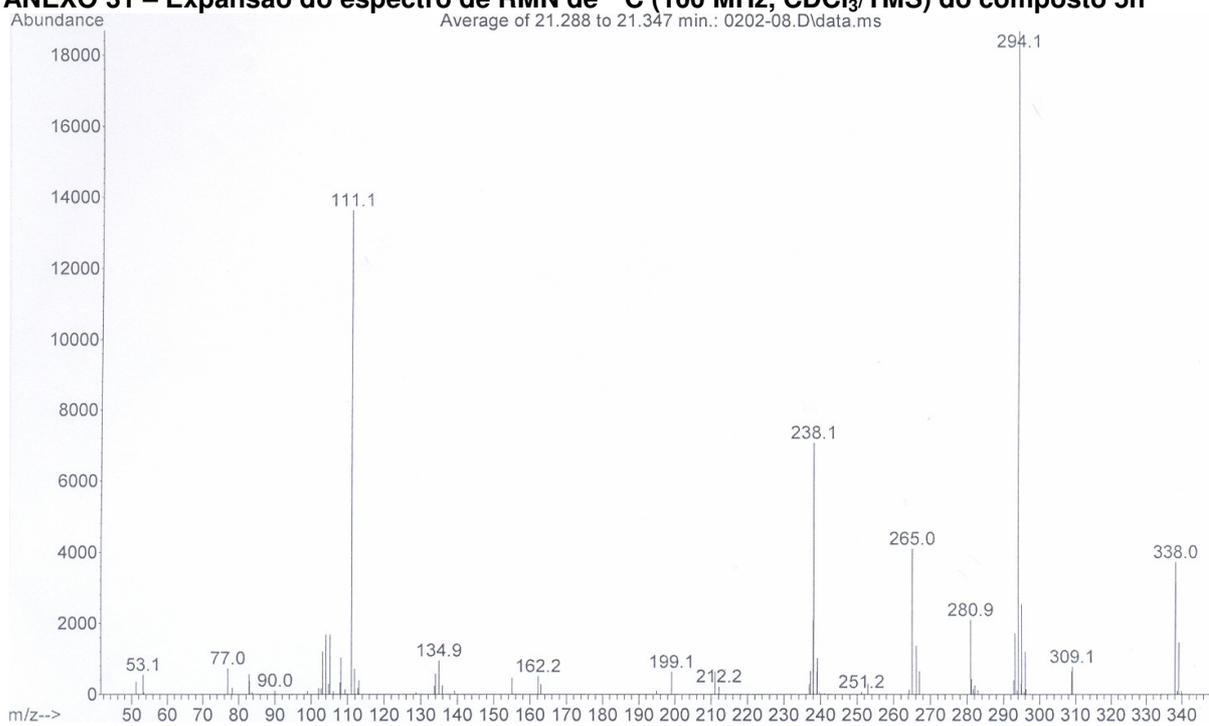
ANEXO 29 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 5h



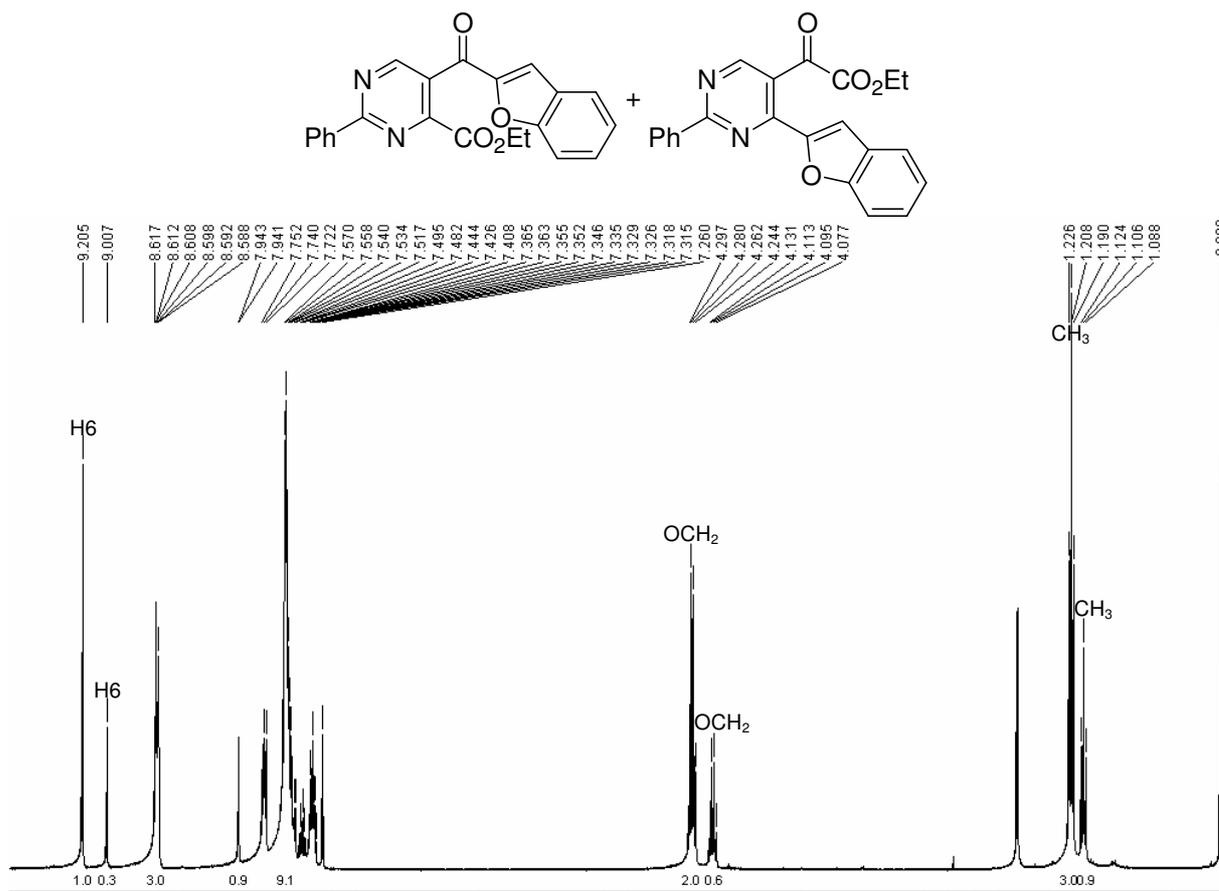
ANEXO 30 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 5h



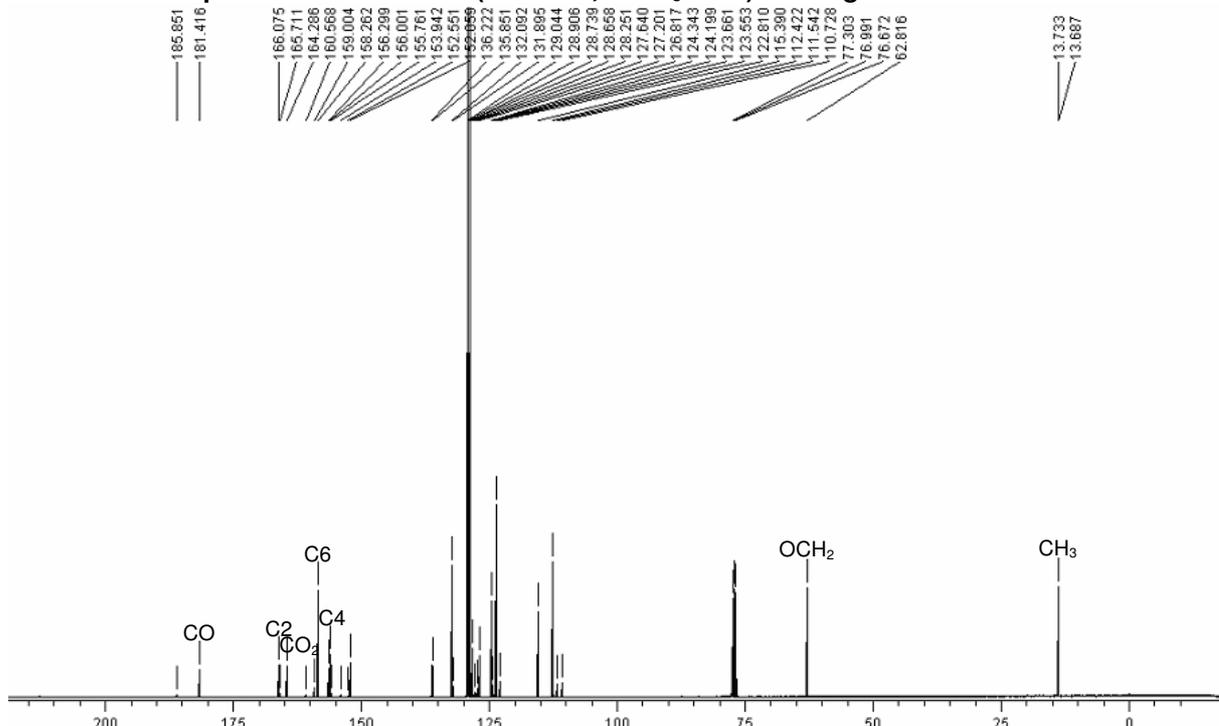
ANEXO 31 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 5h



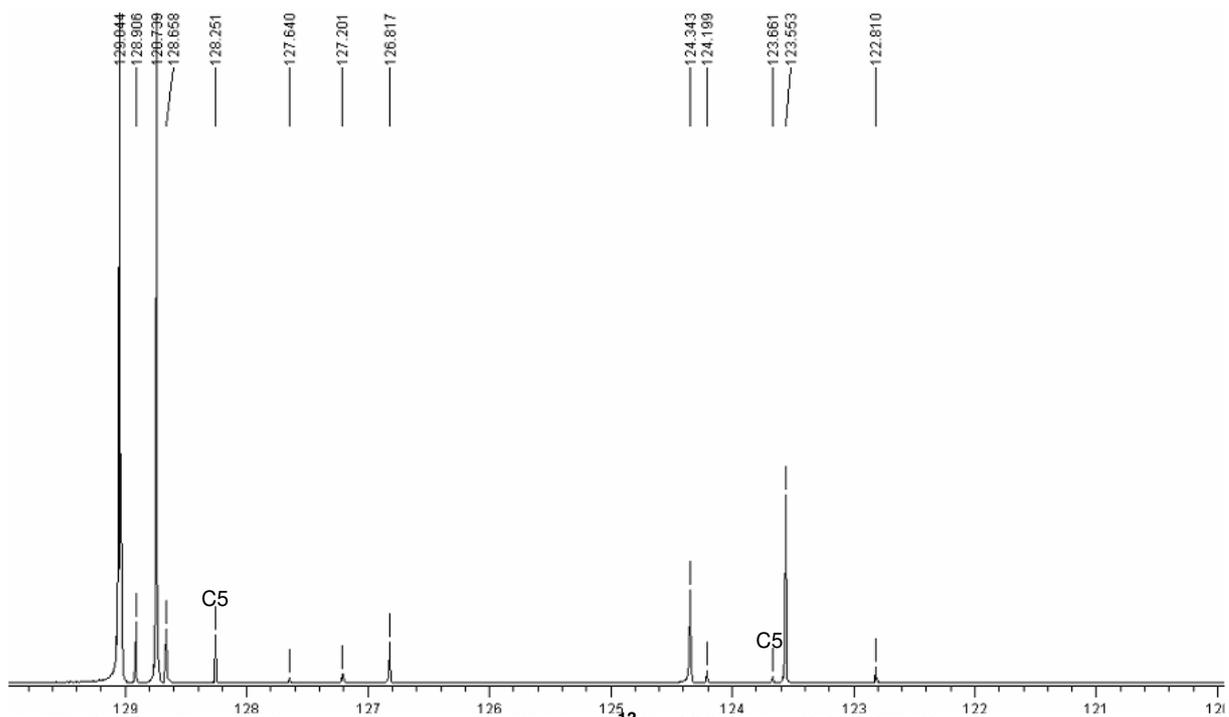
ANEXO 32 – Espectro de massas do composto 5h



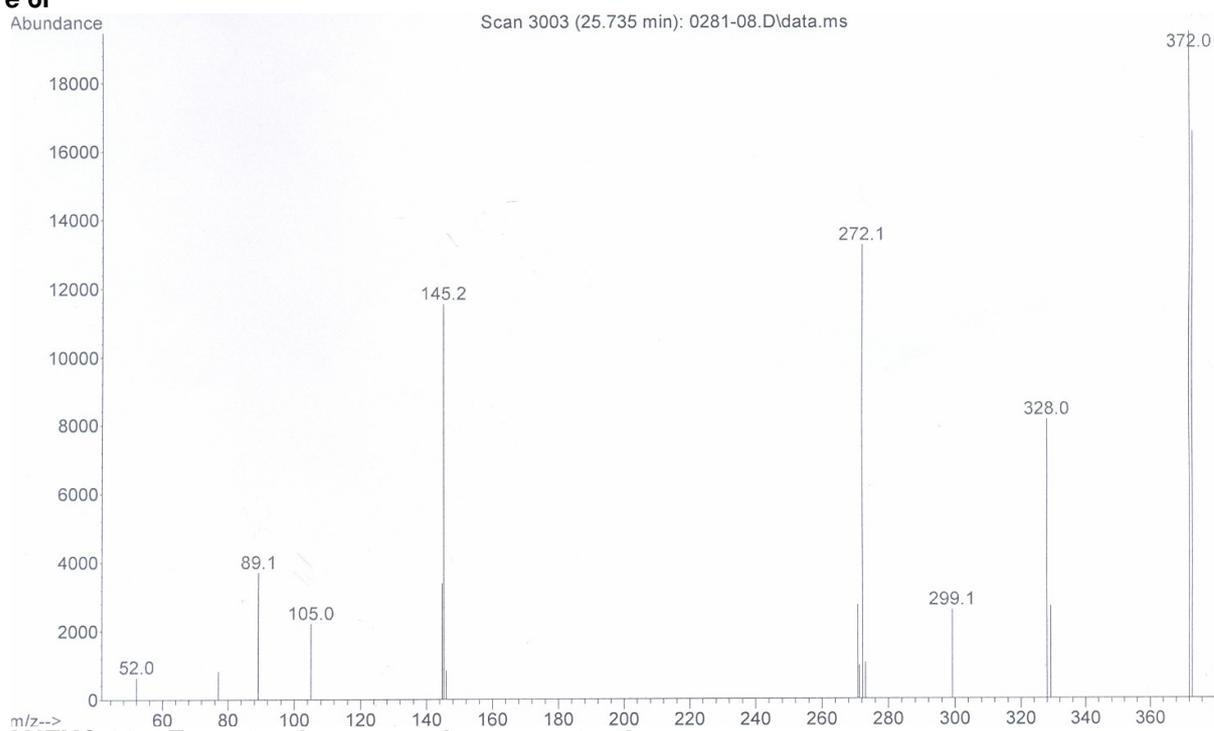
ANEXO 33 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5i e 6i



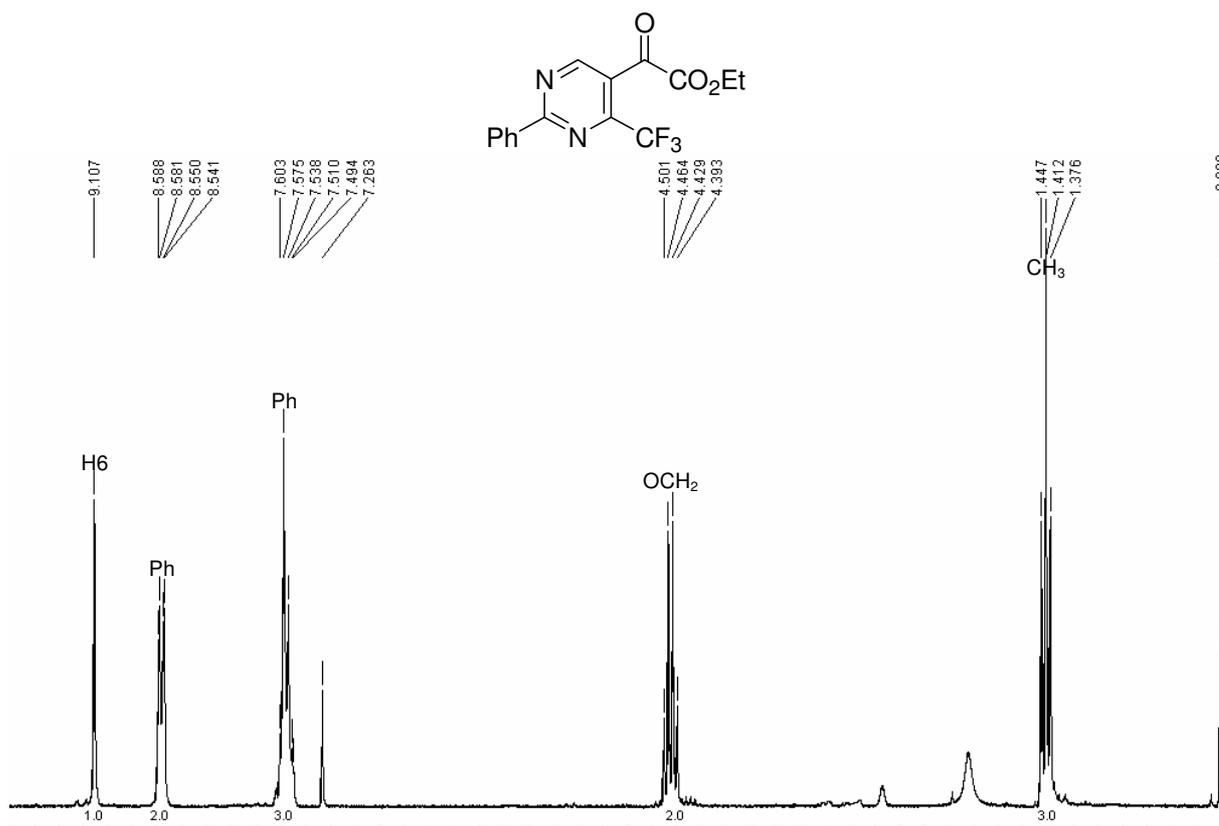
ANEXO 34 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) dos regioisômeros 5i e 6i



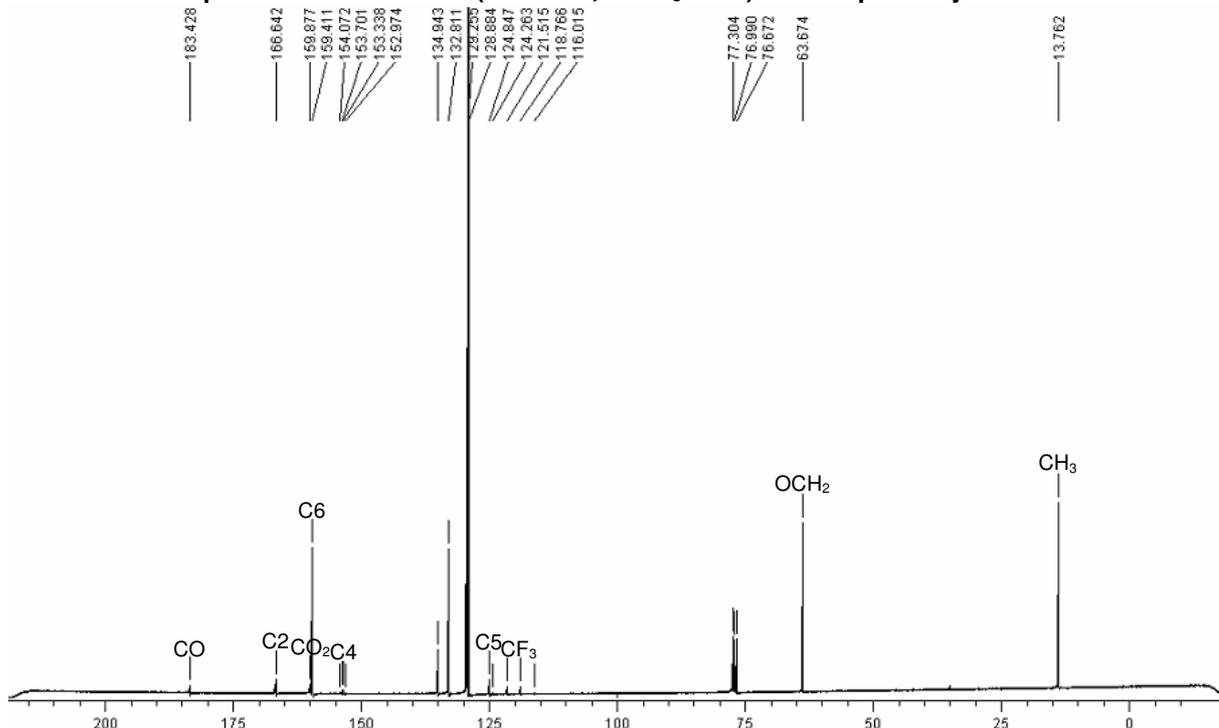
ANEXO 35 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 5i e 6i



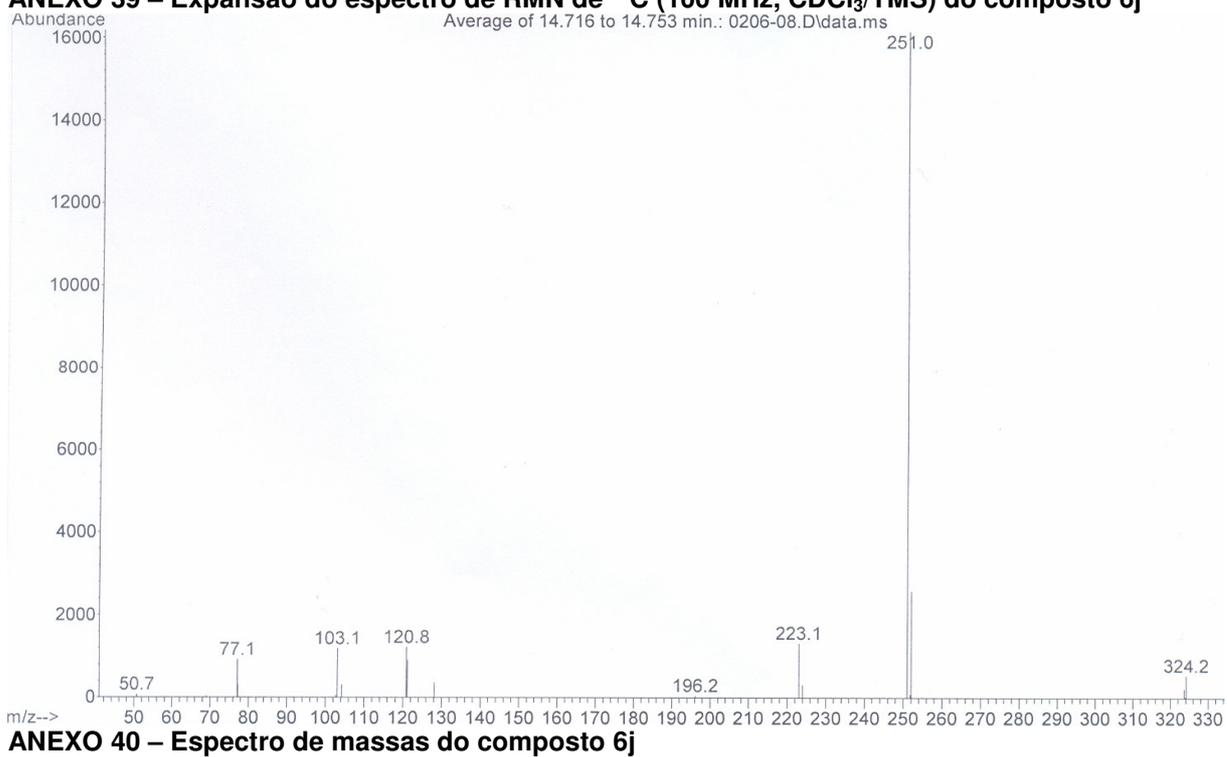
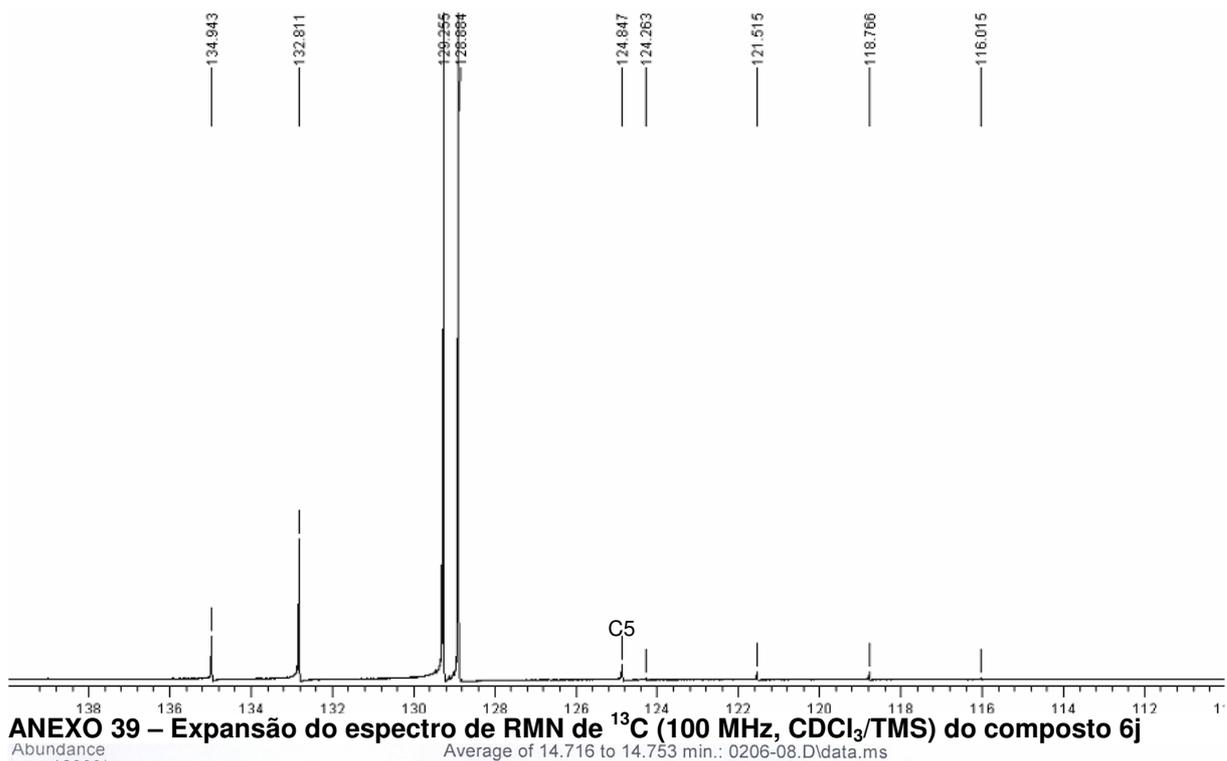
ANEXO 36 – Espectro de massas do composto 5i

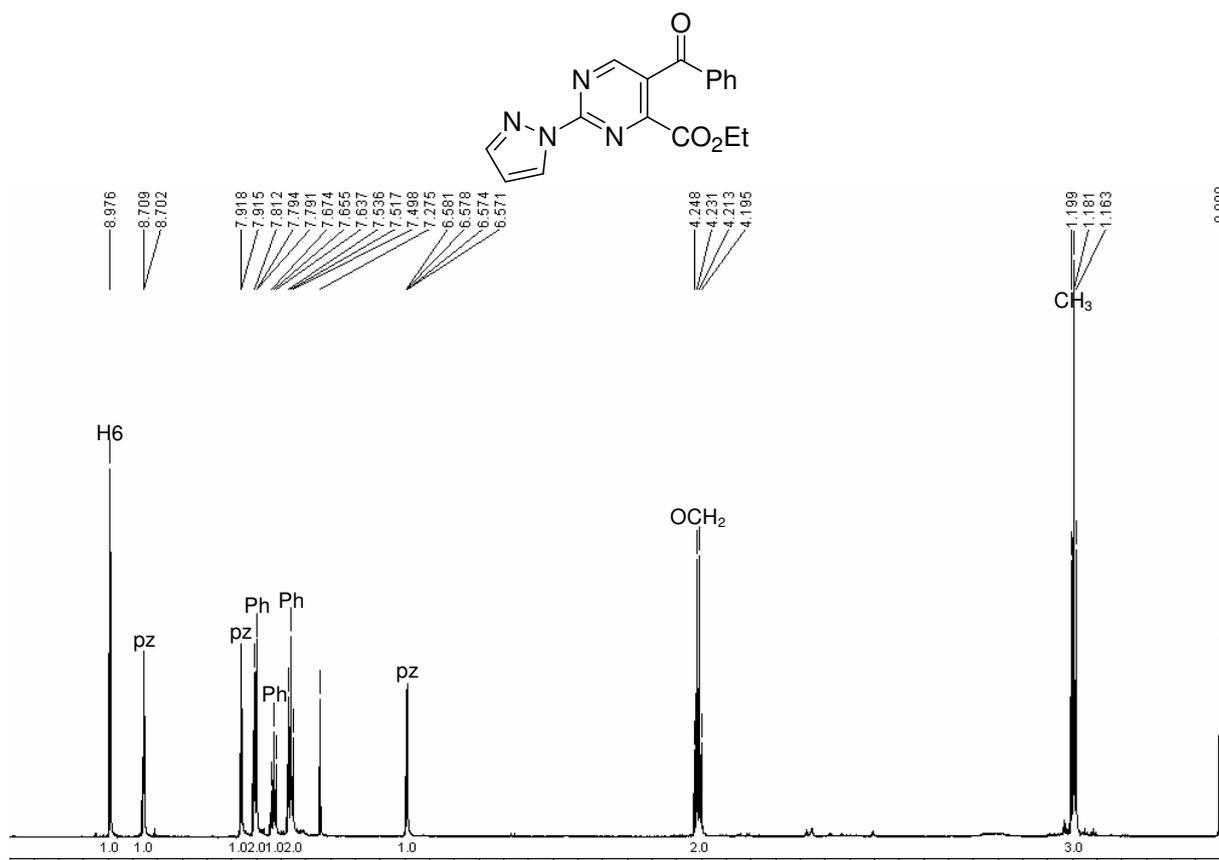


ANEXO 37 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 6j

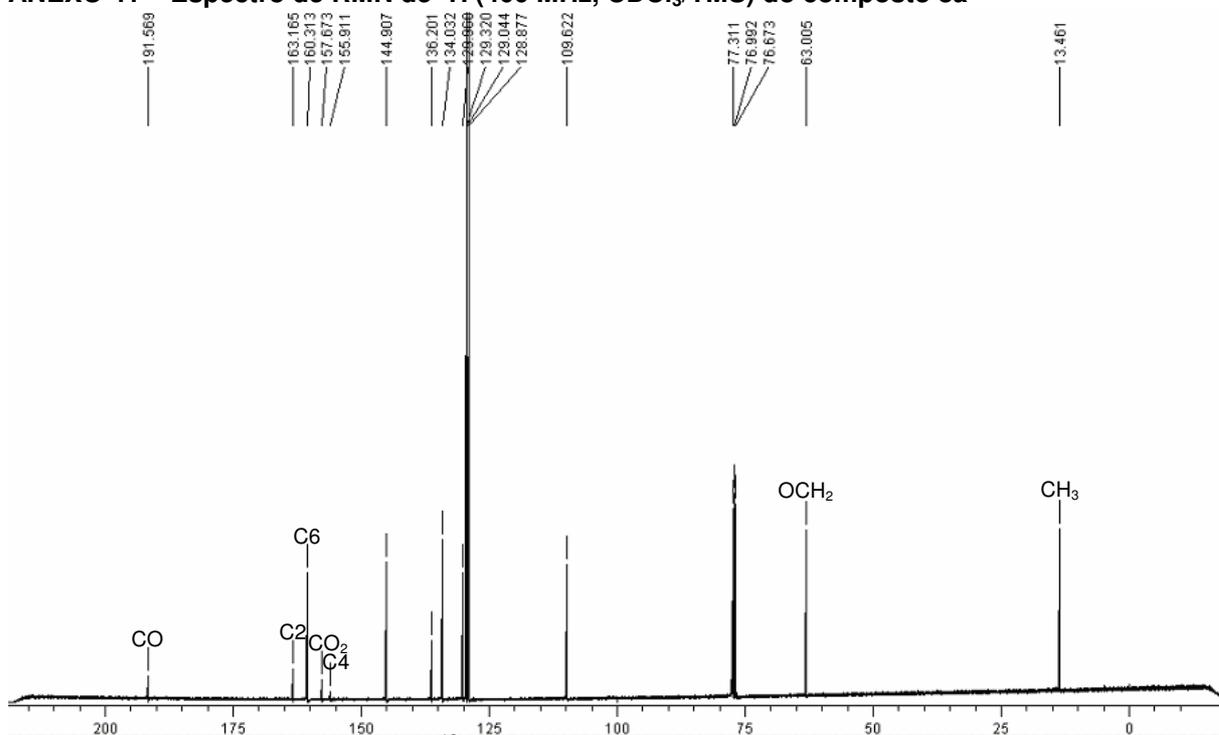


ANEXO 38 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 6j

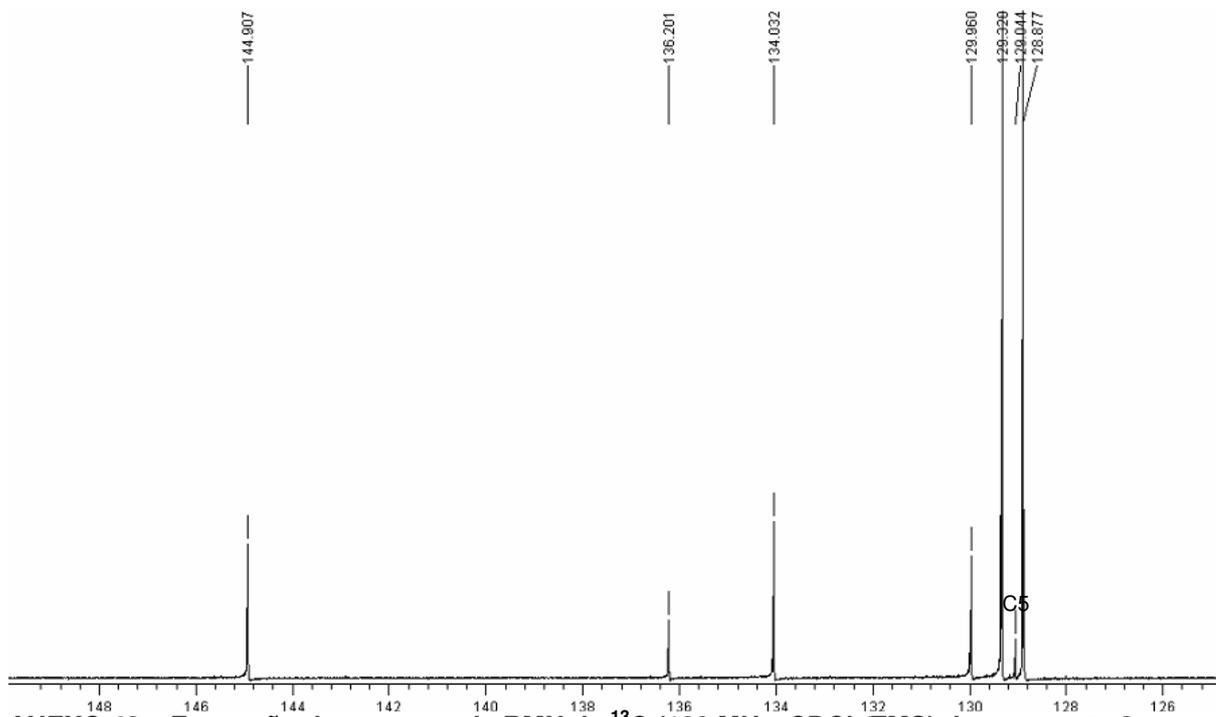




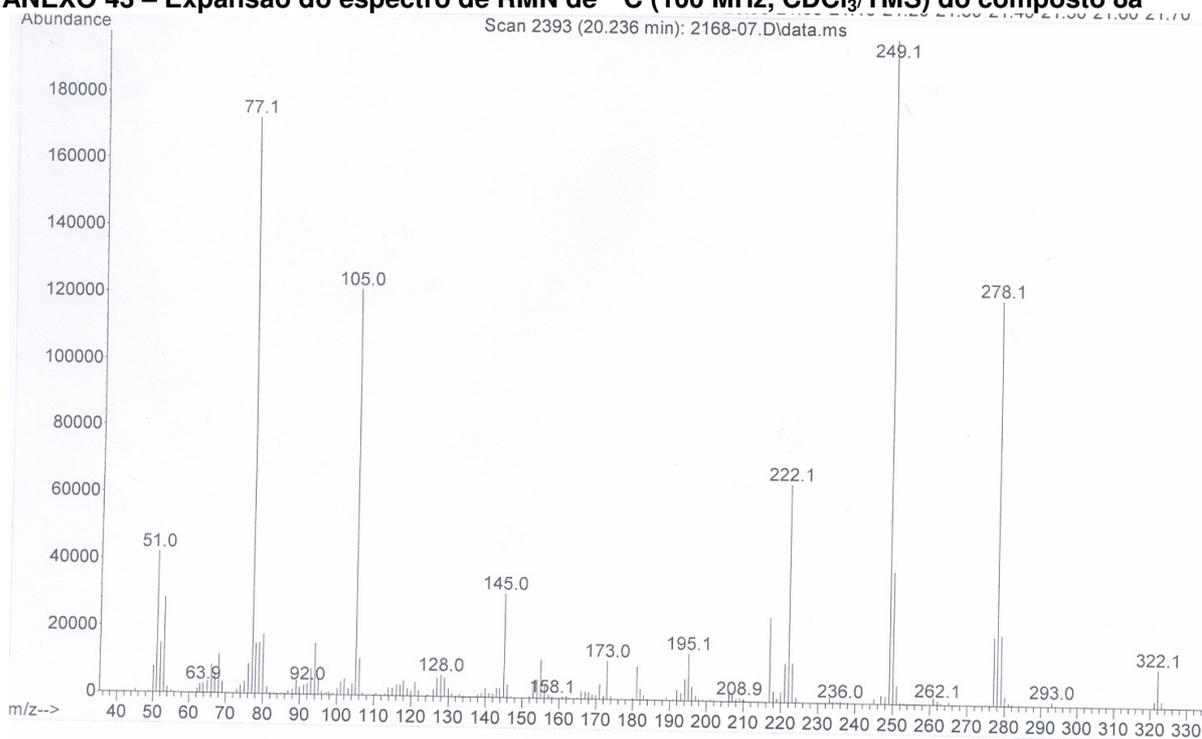
ANEXO 41 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8a



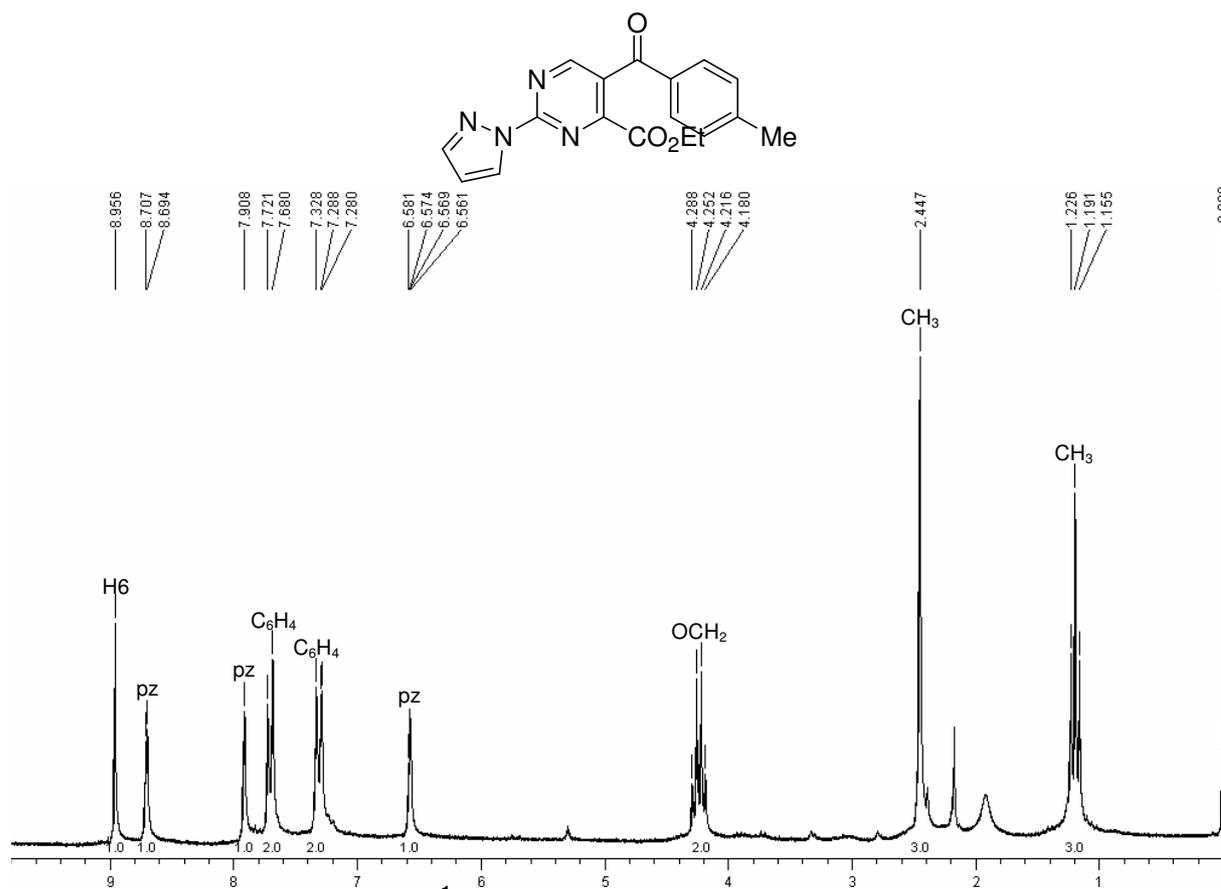
ANEXO 42 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8a



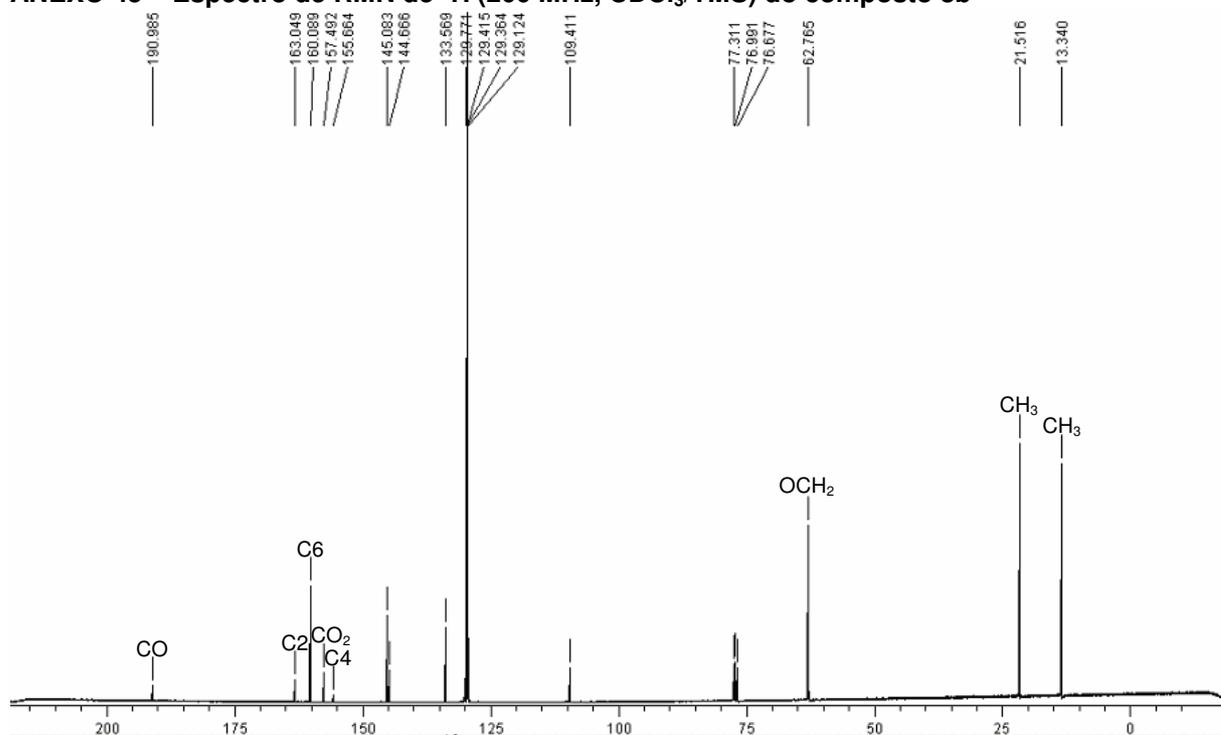
ANEXO 43 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 8a



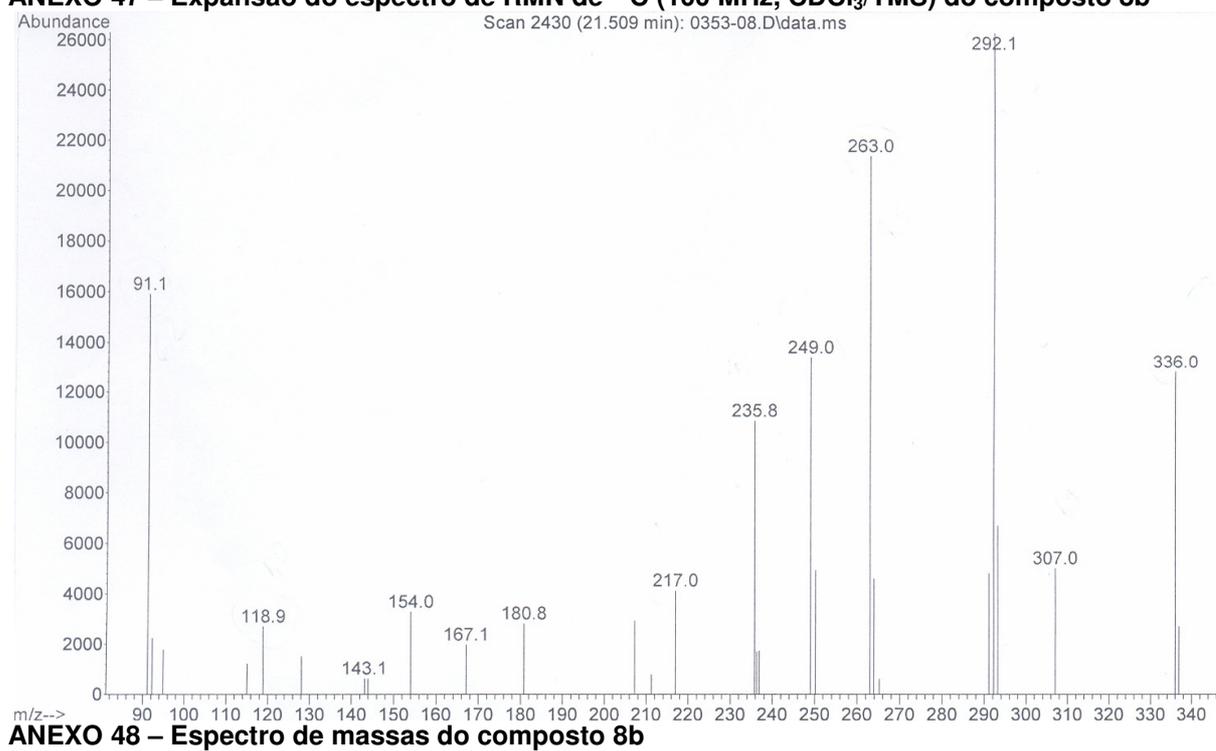
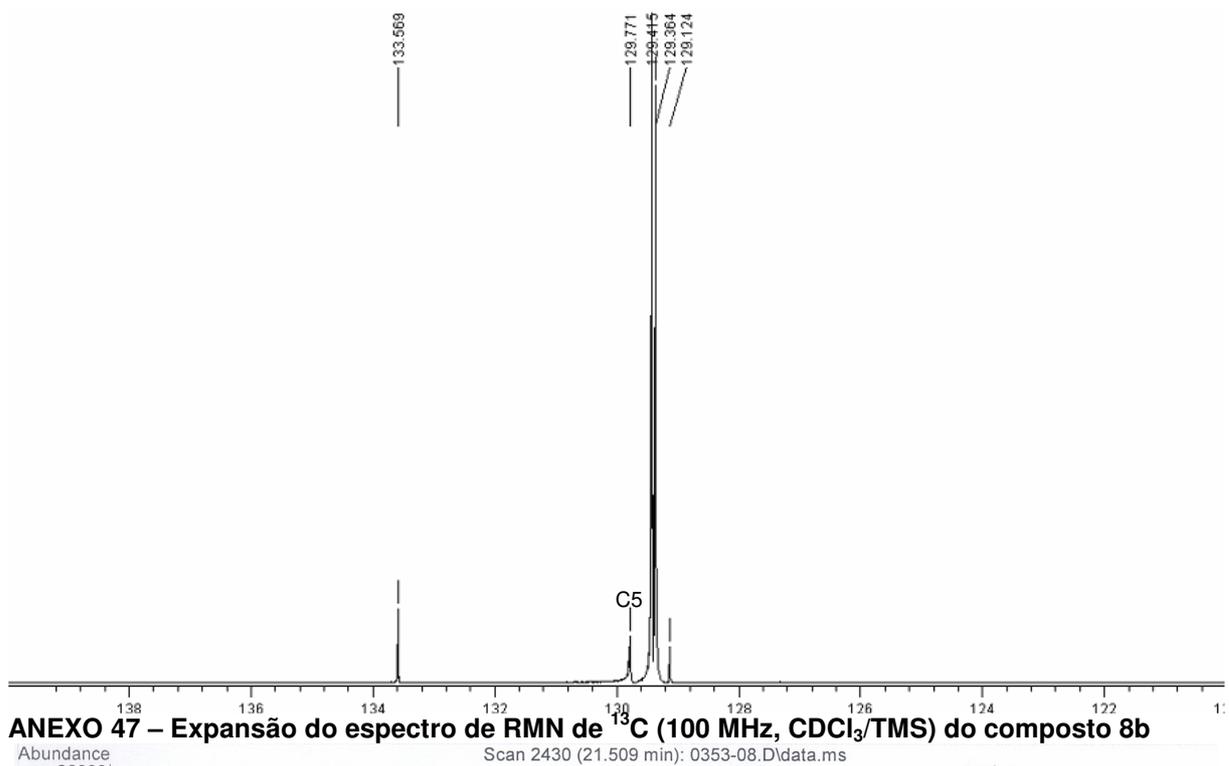
ANEXO 44 – Espectro de massas do composto 8a

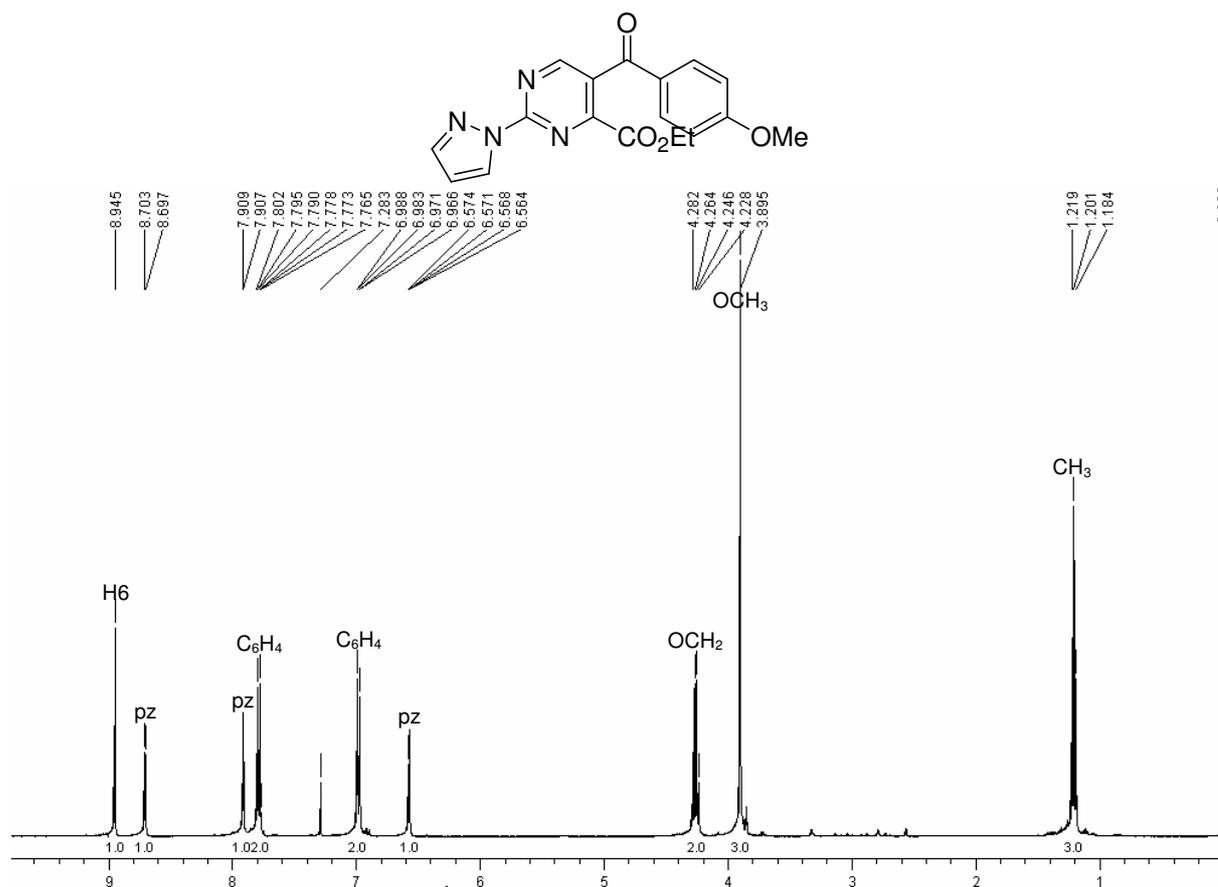


ANEXO 45 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8b

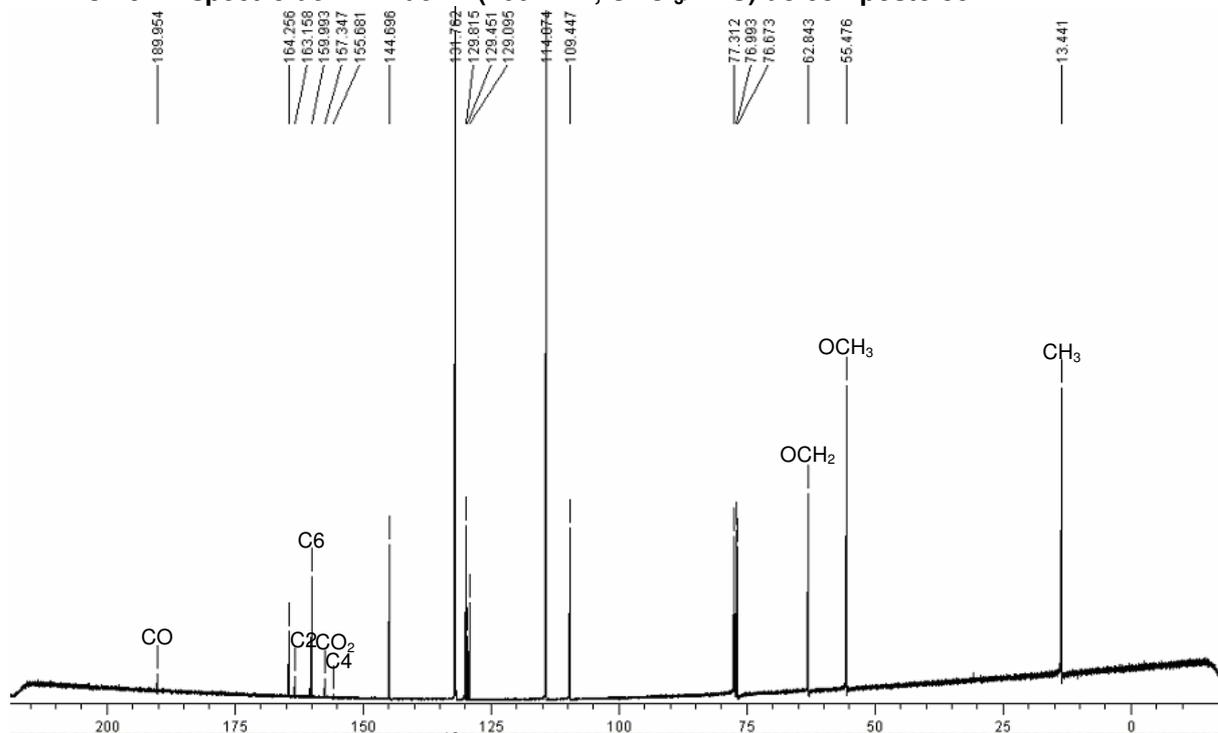


ANEXO 46 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8b

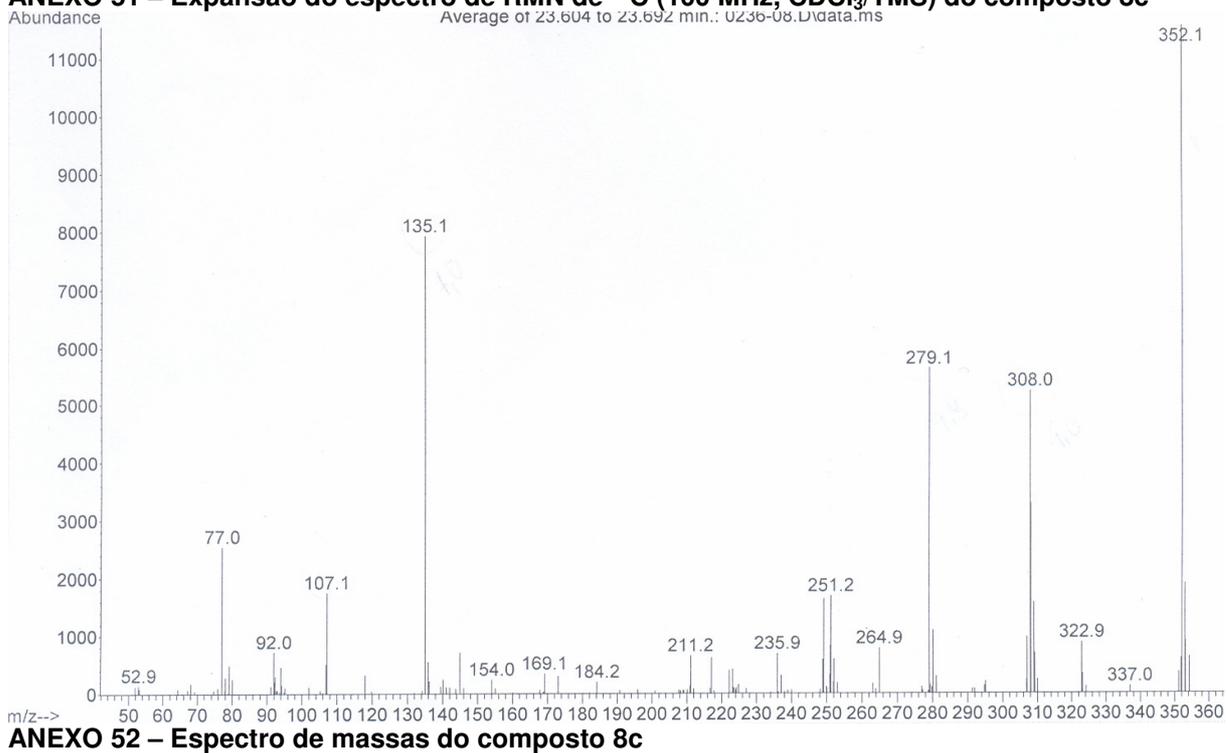
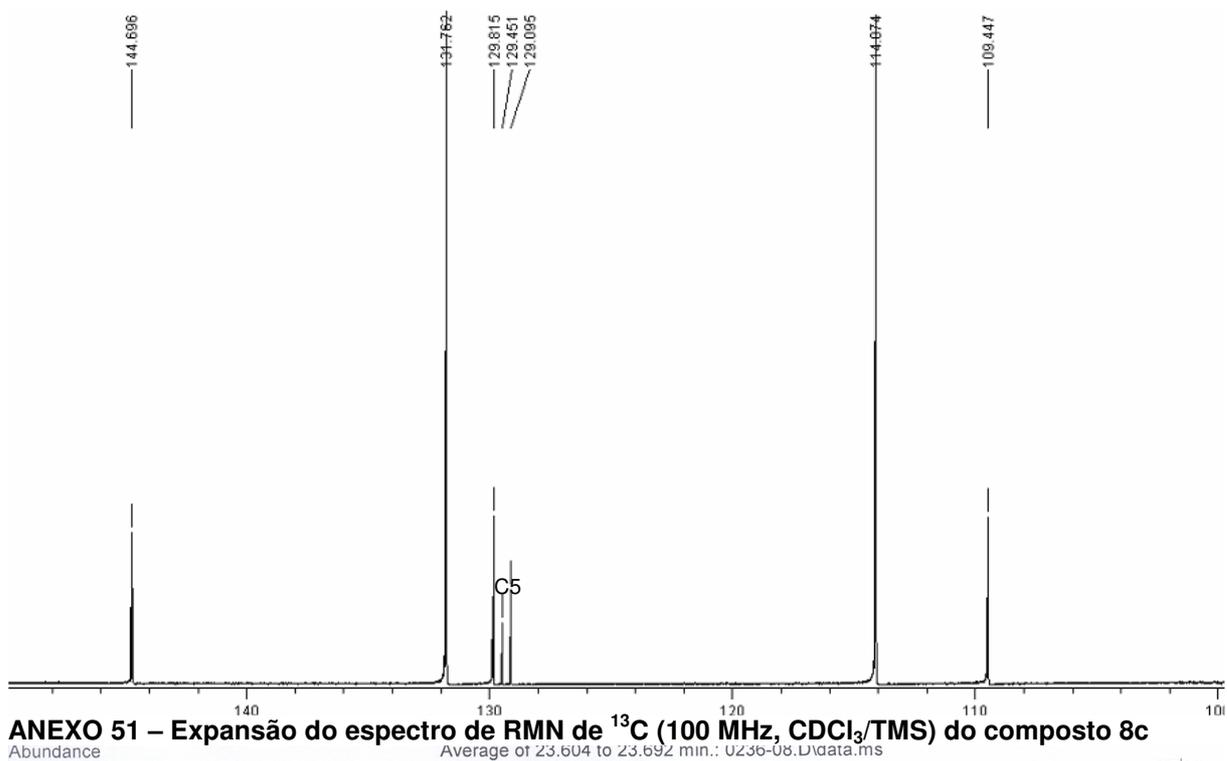


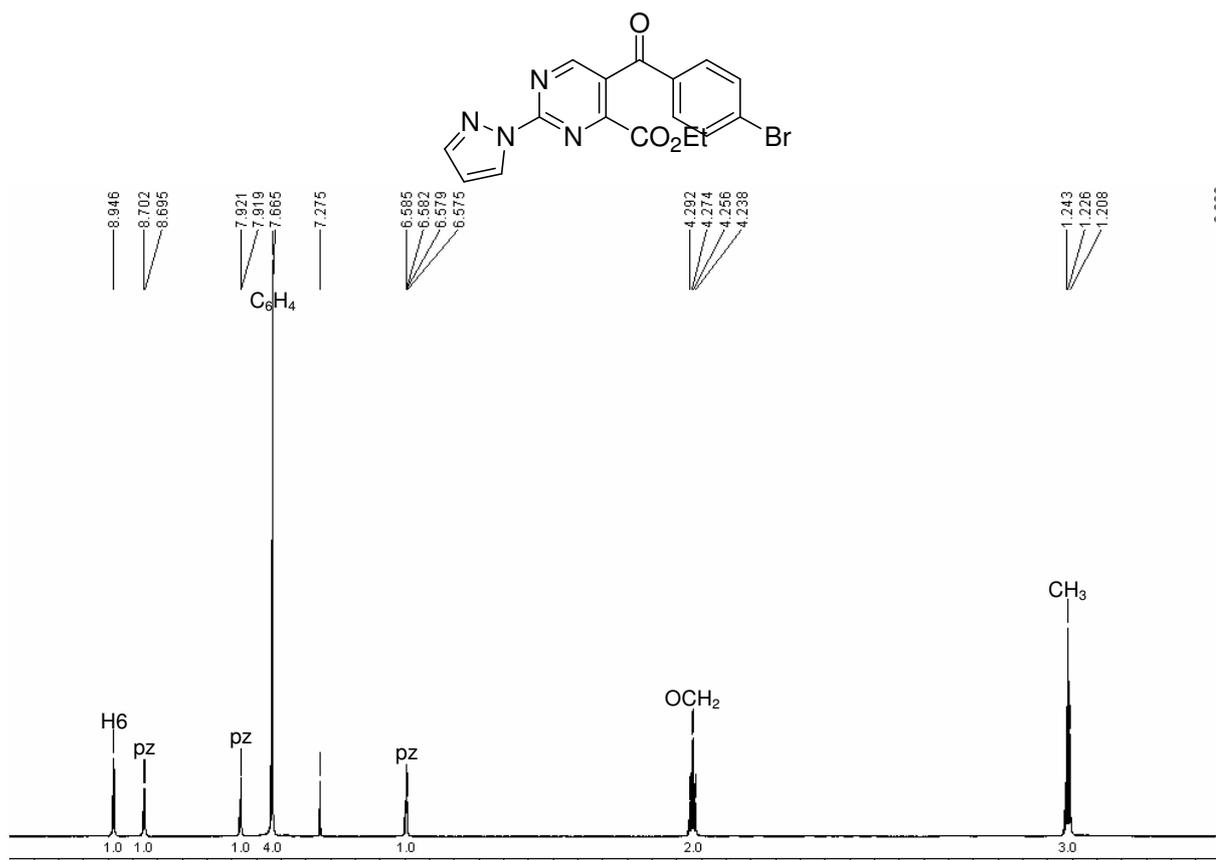


ANEXO 49 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8c

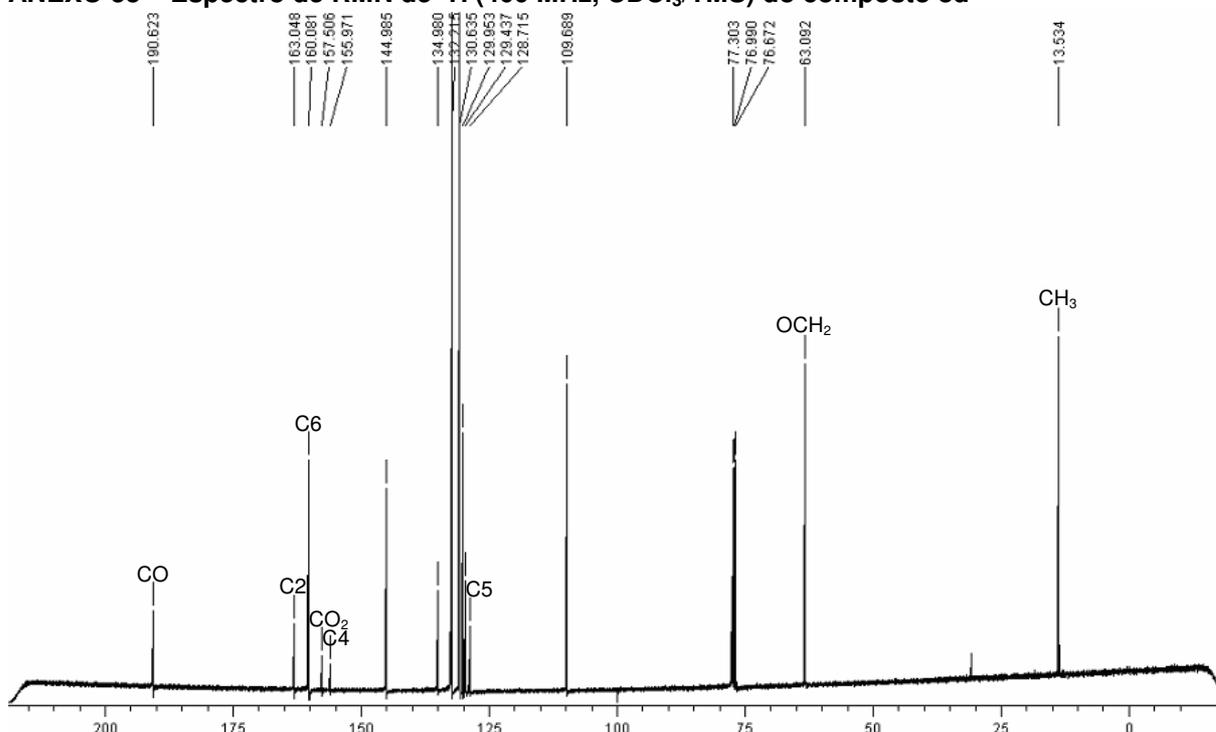


ANEXO 50 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8c

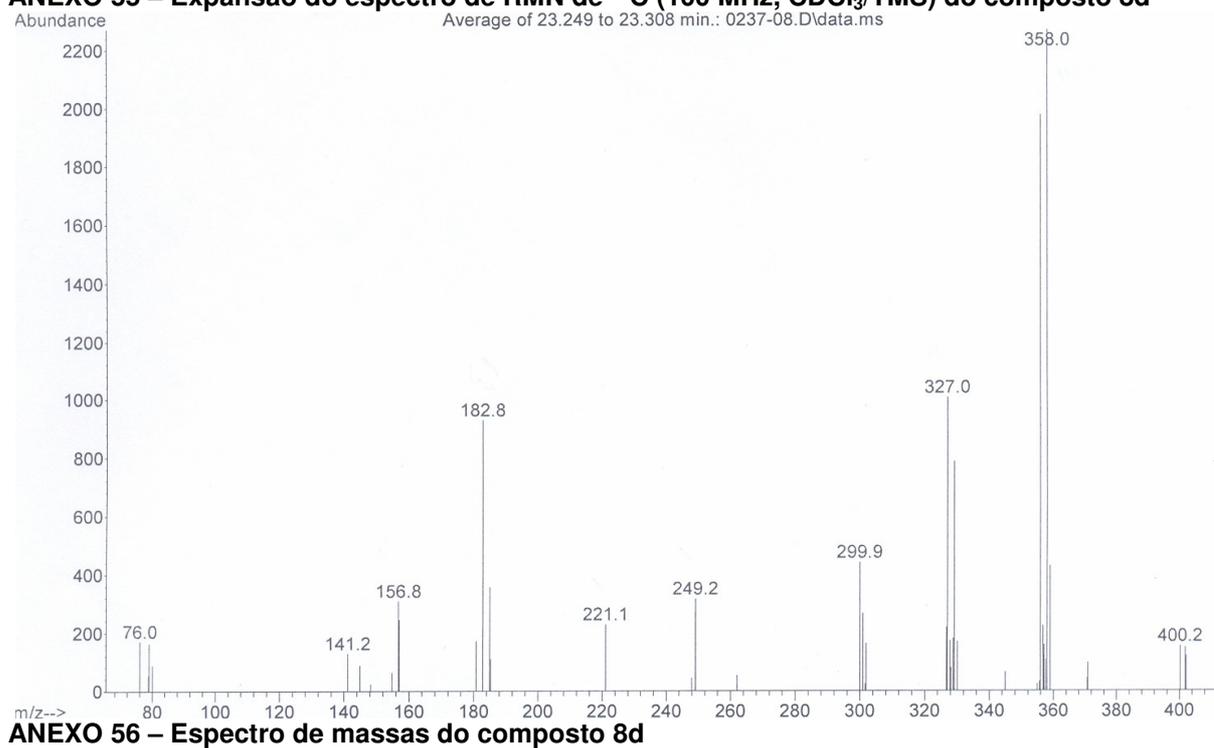
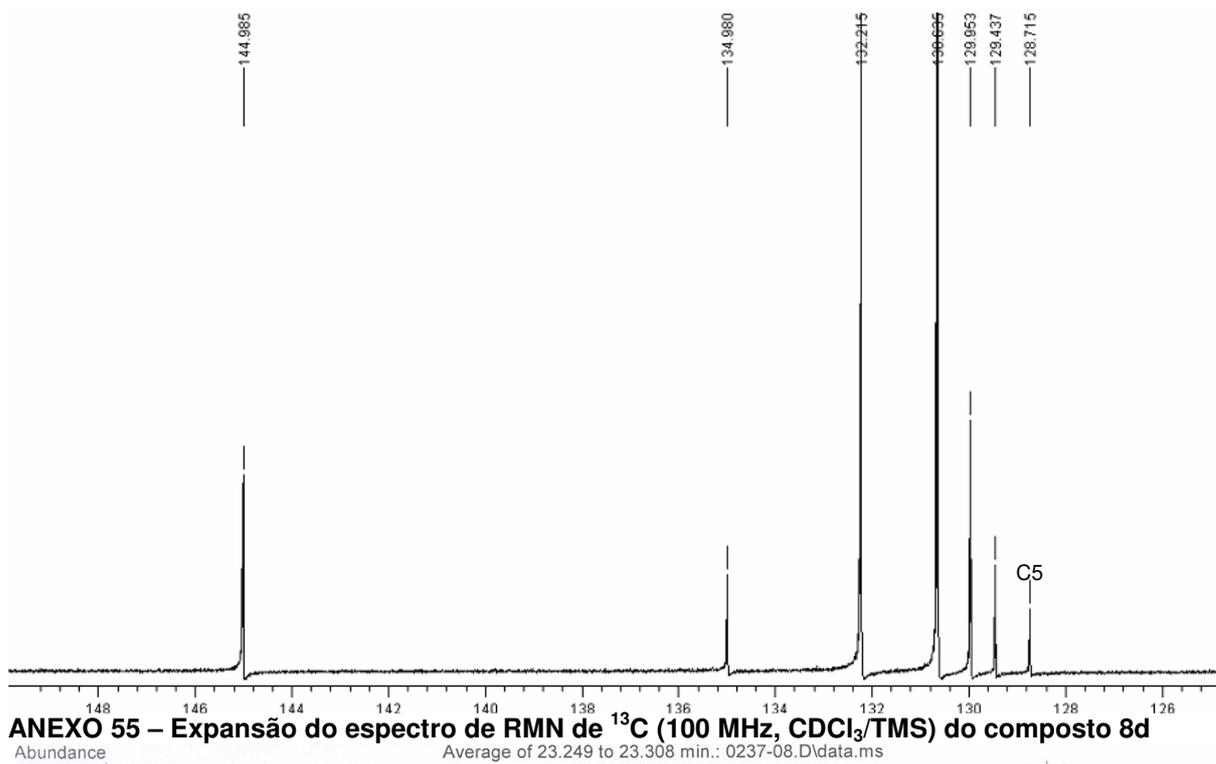


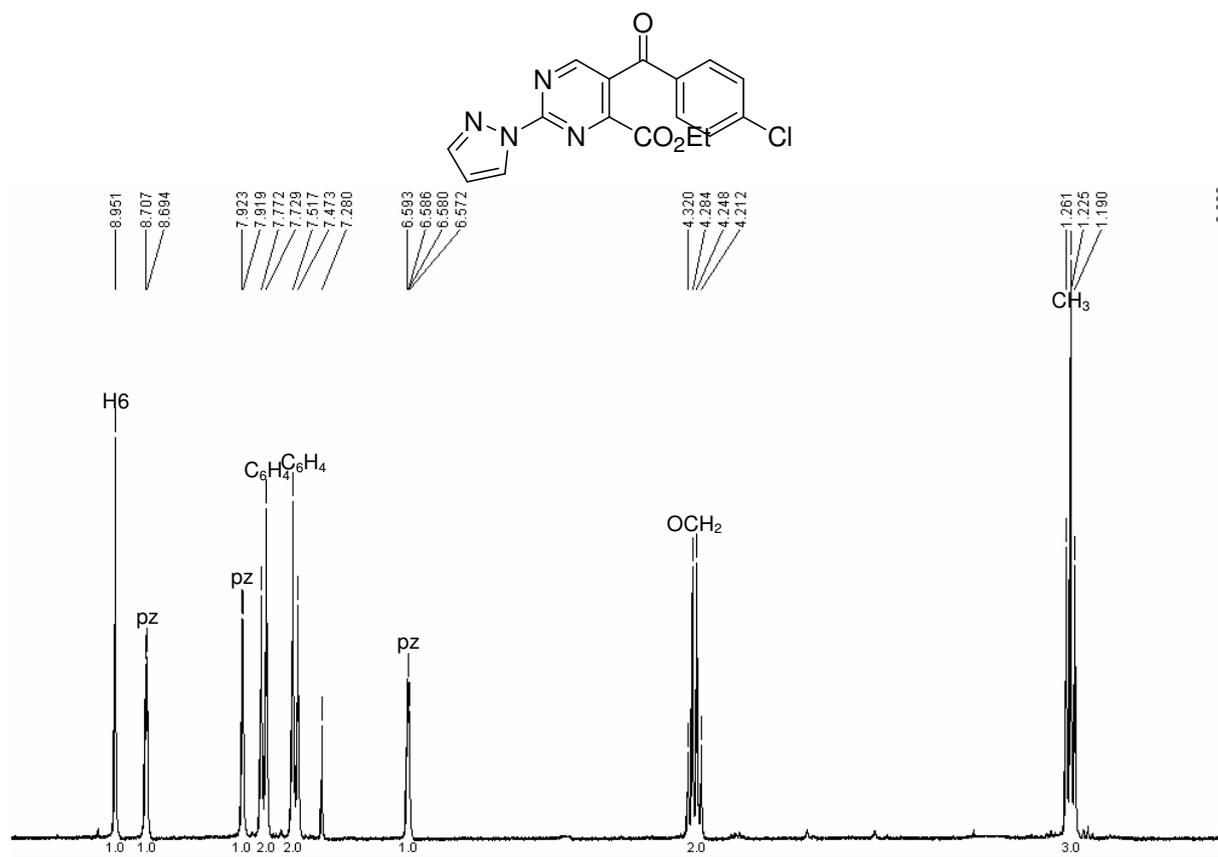


ANEXO 53 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 8d

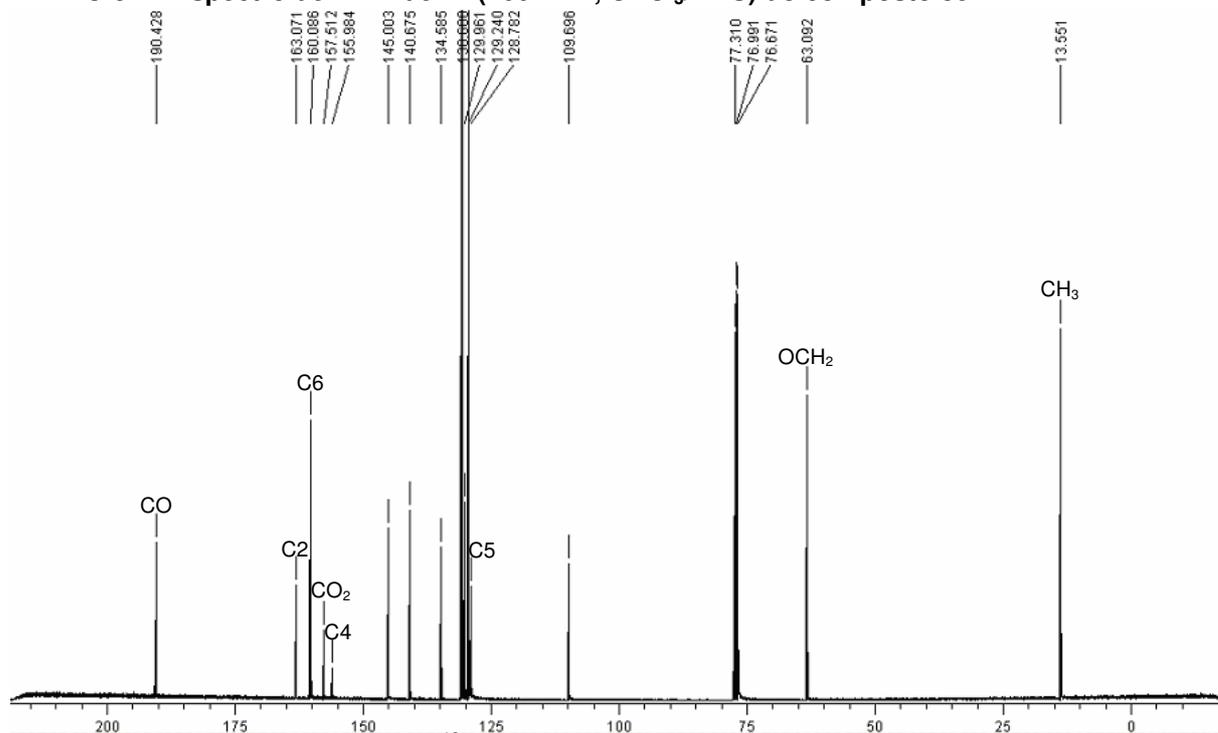


ANEXO 54 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 8d

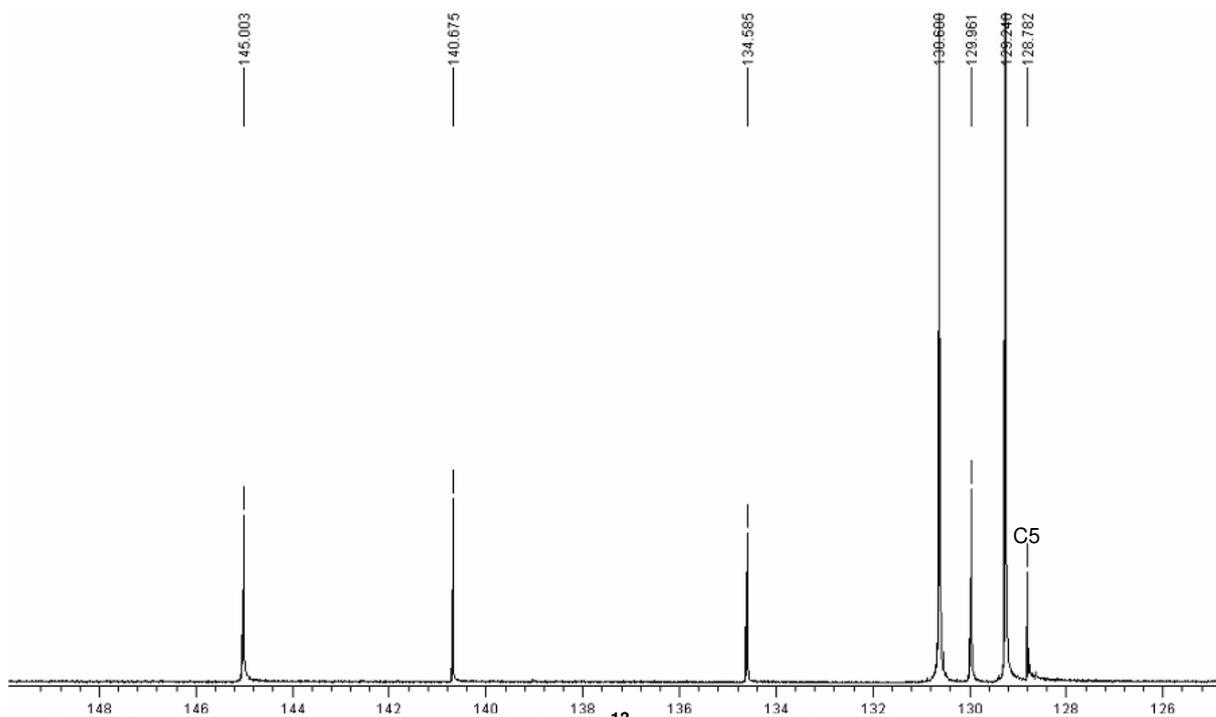




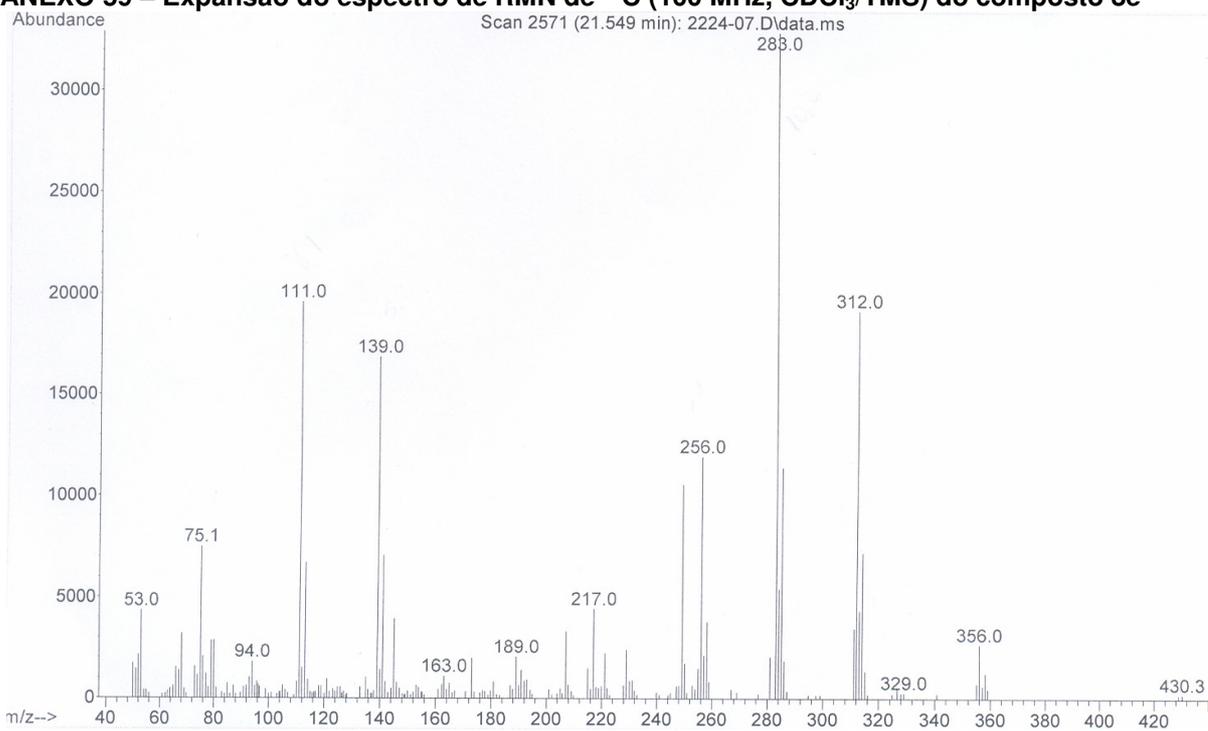
ANEXO 57 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8e



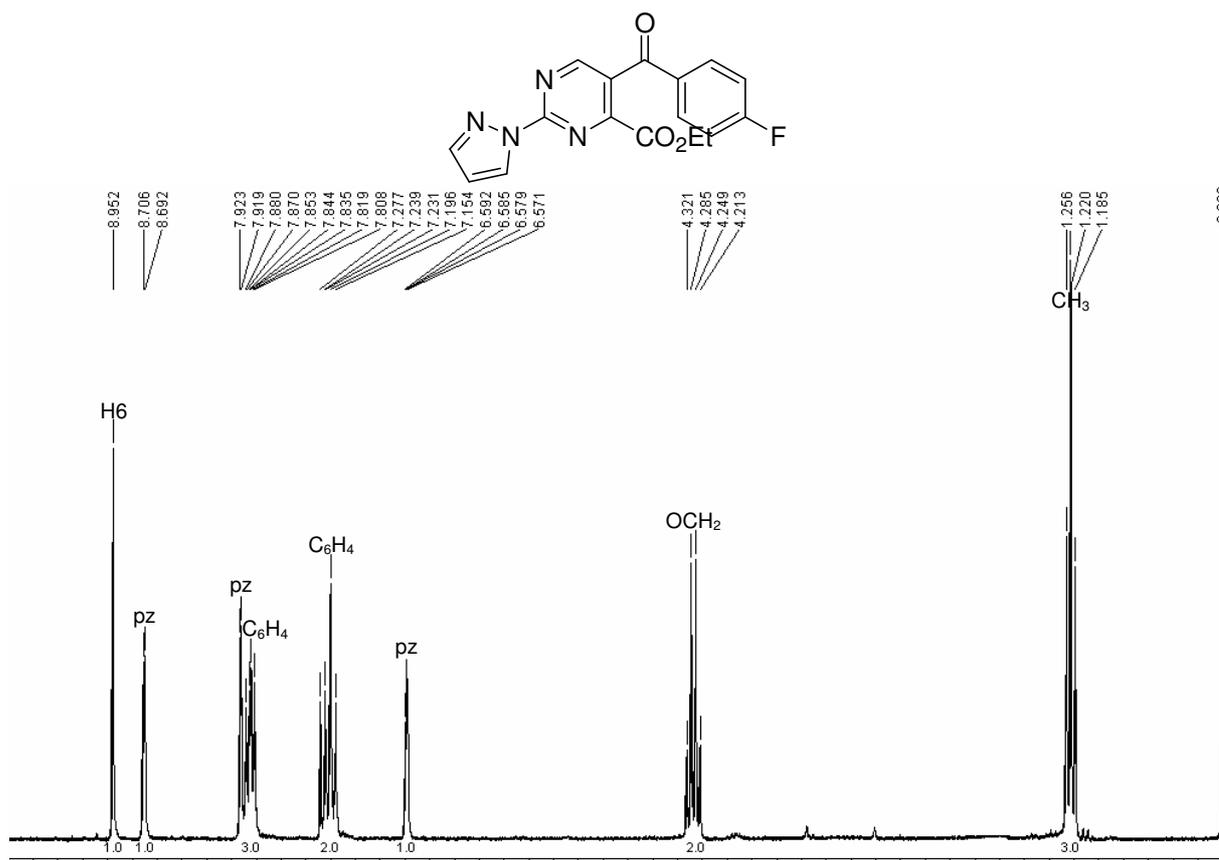
ANEXO 58 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8e



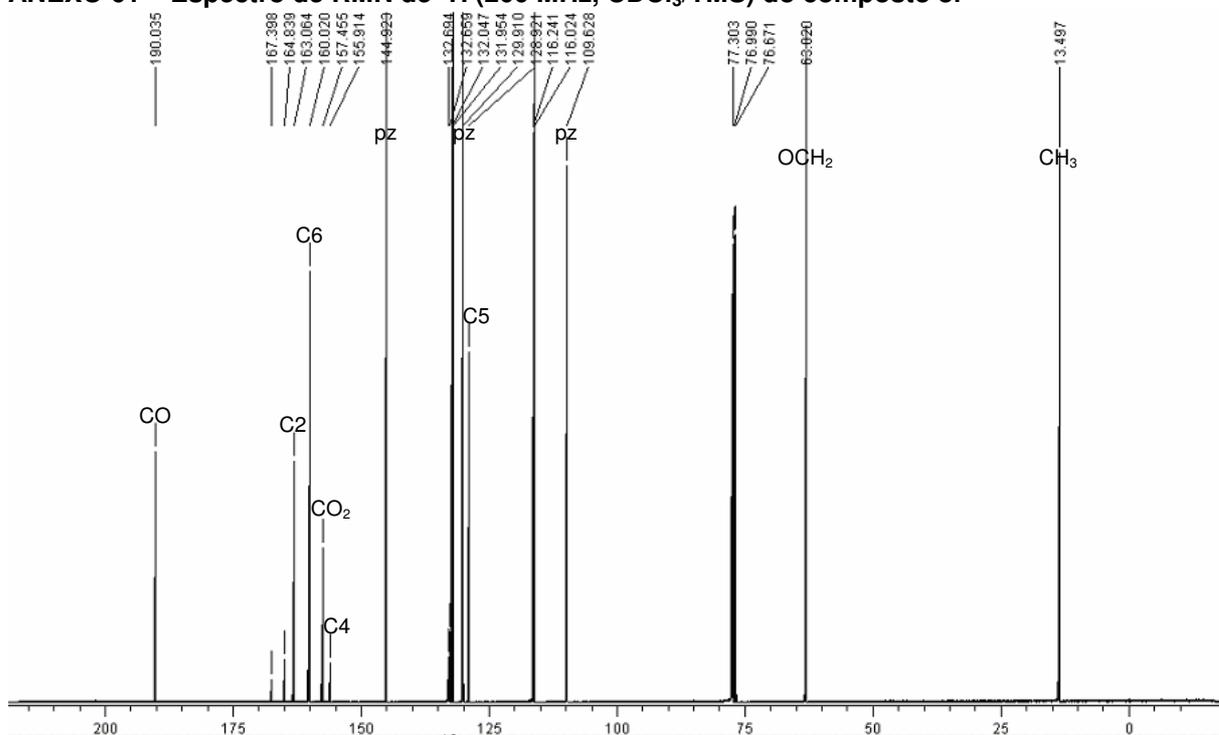
ANEXO 59 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 8e



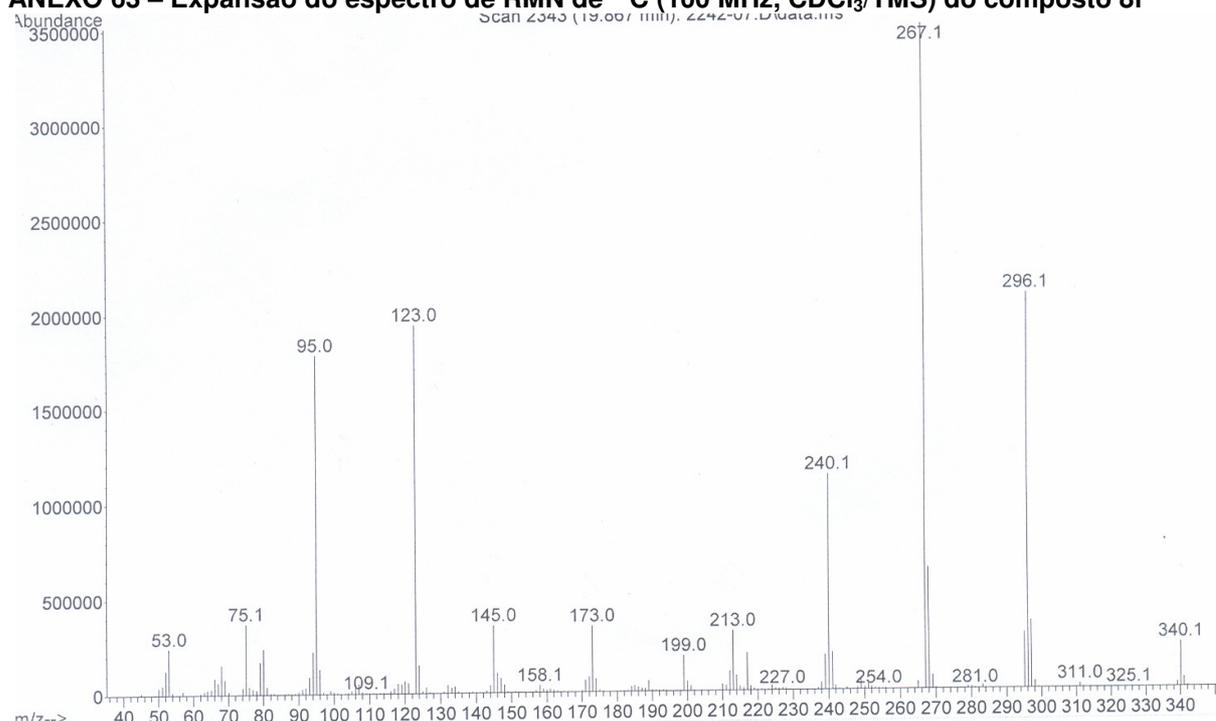
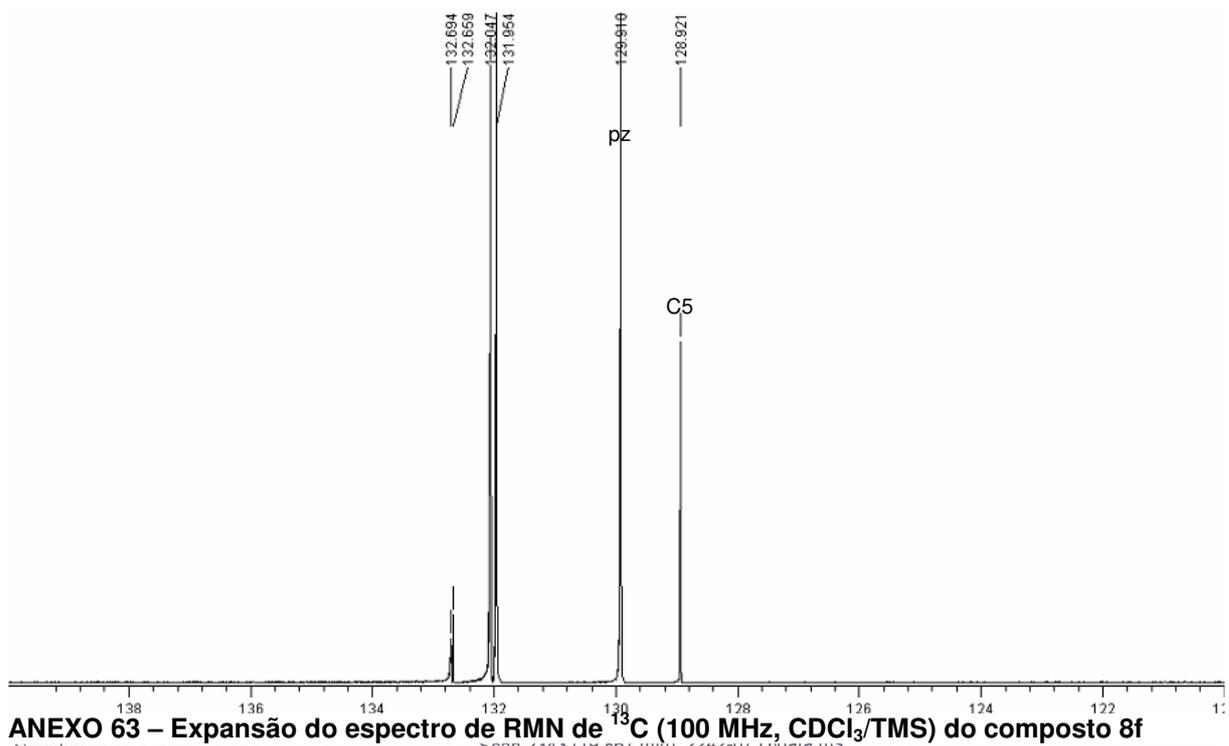
ANEXO 60 – Espectro de massas do composto 8e

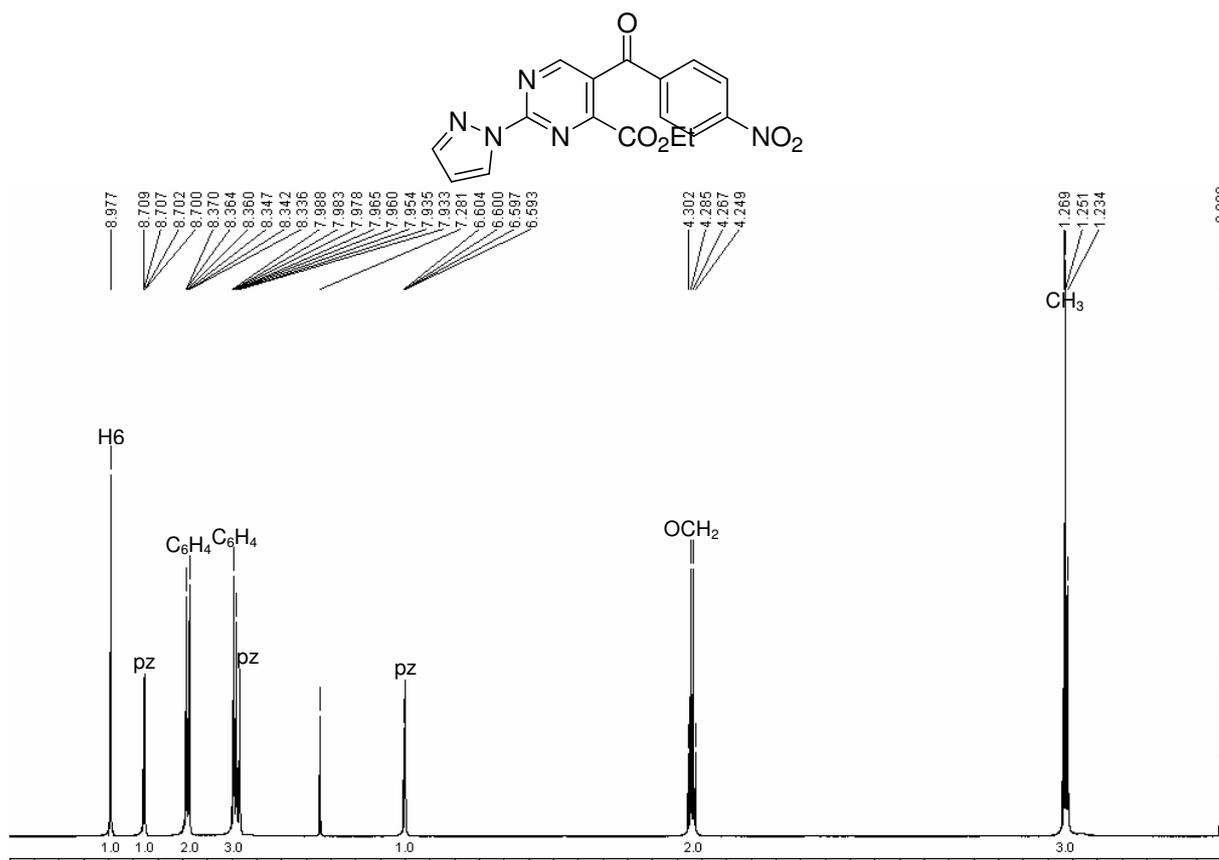


ANEXO 61 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8f

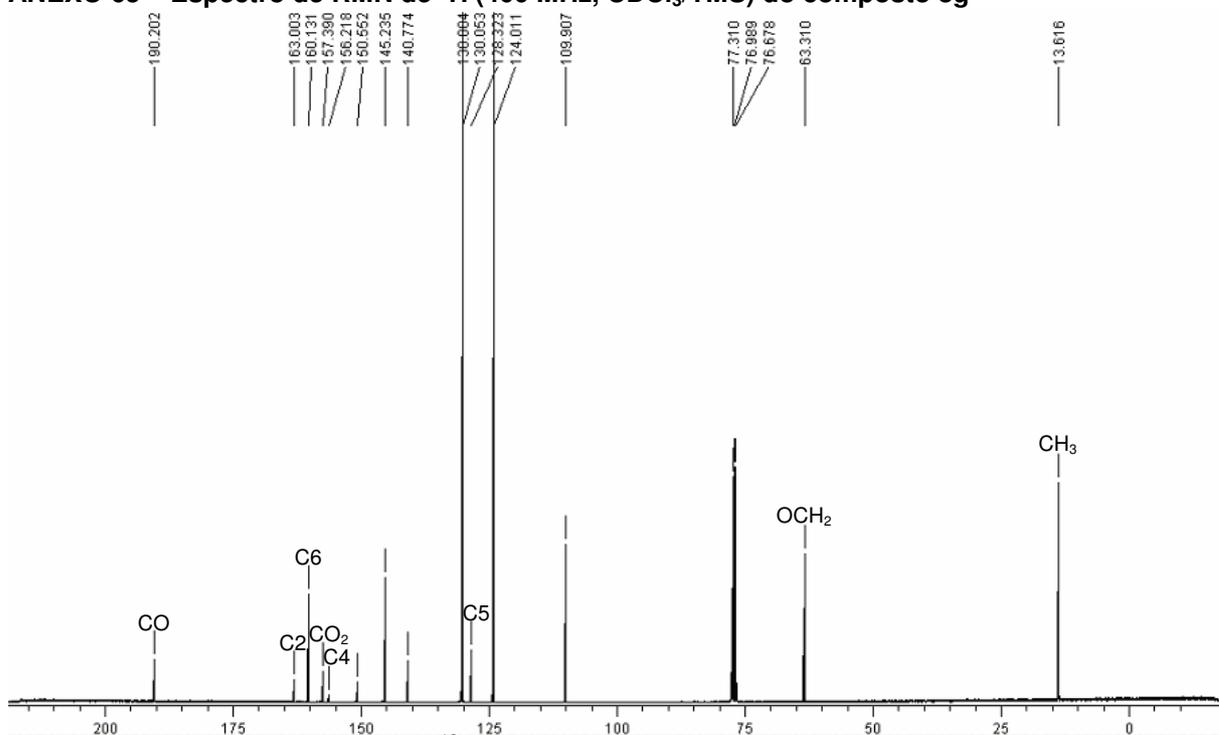


ANEXO 62 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8f

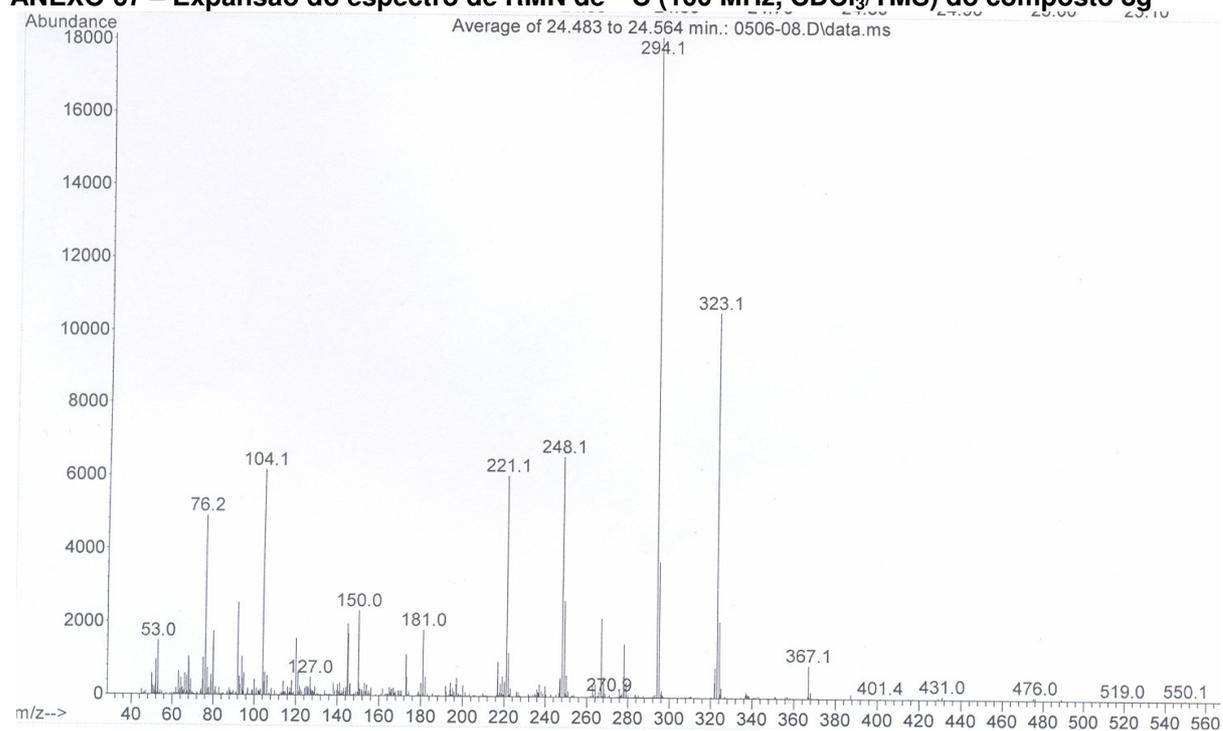
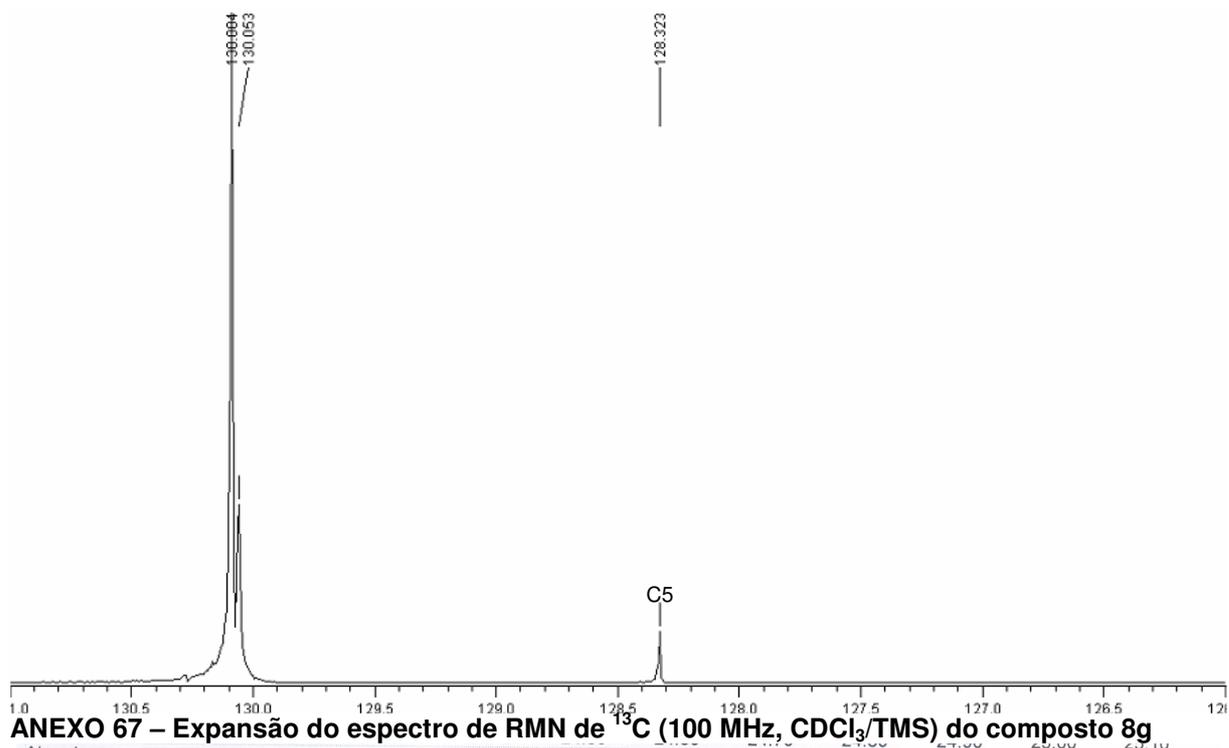


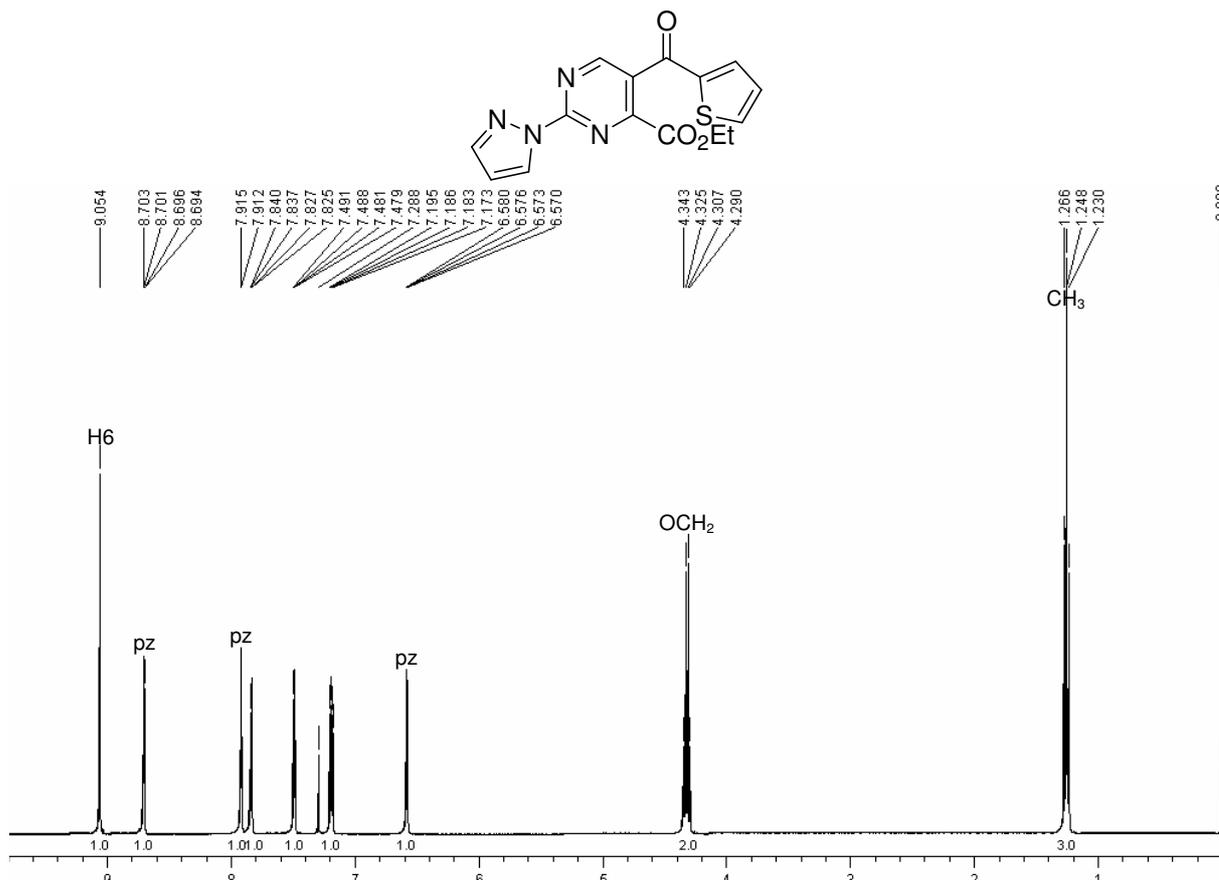


ANEXO 65 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8g

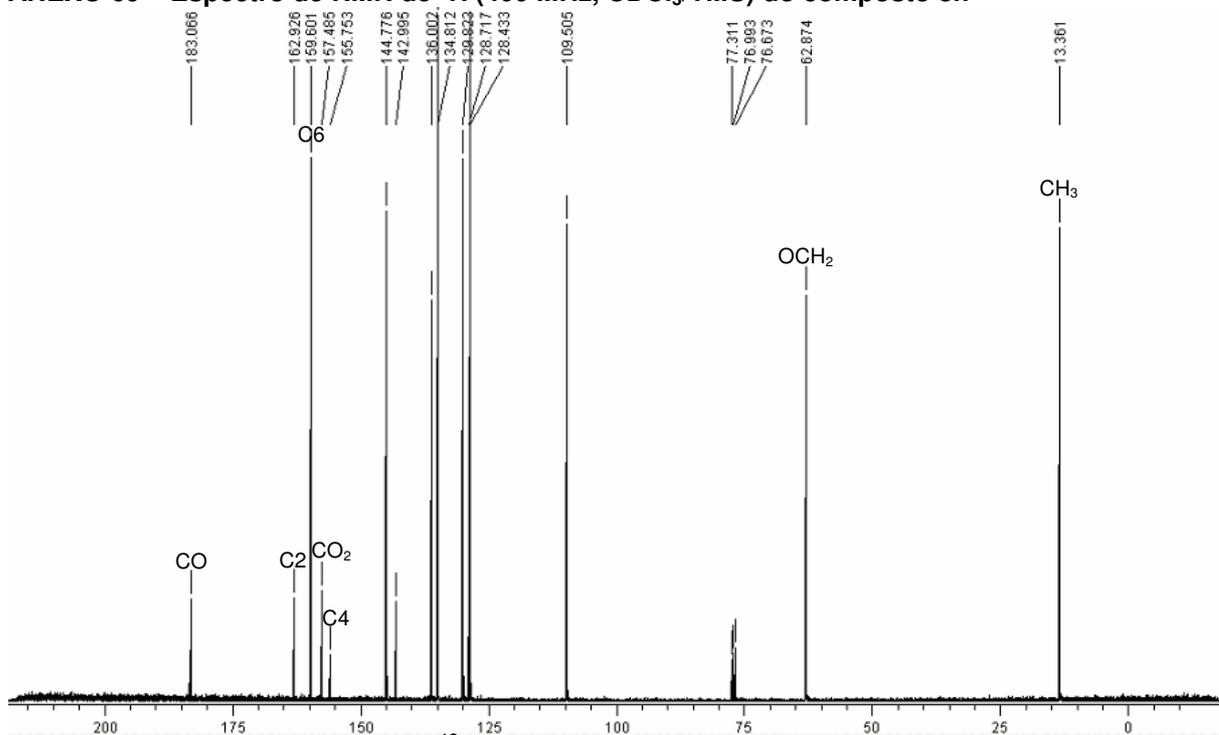


ANEXO 66 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8g

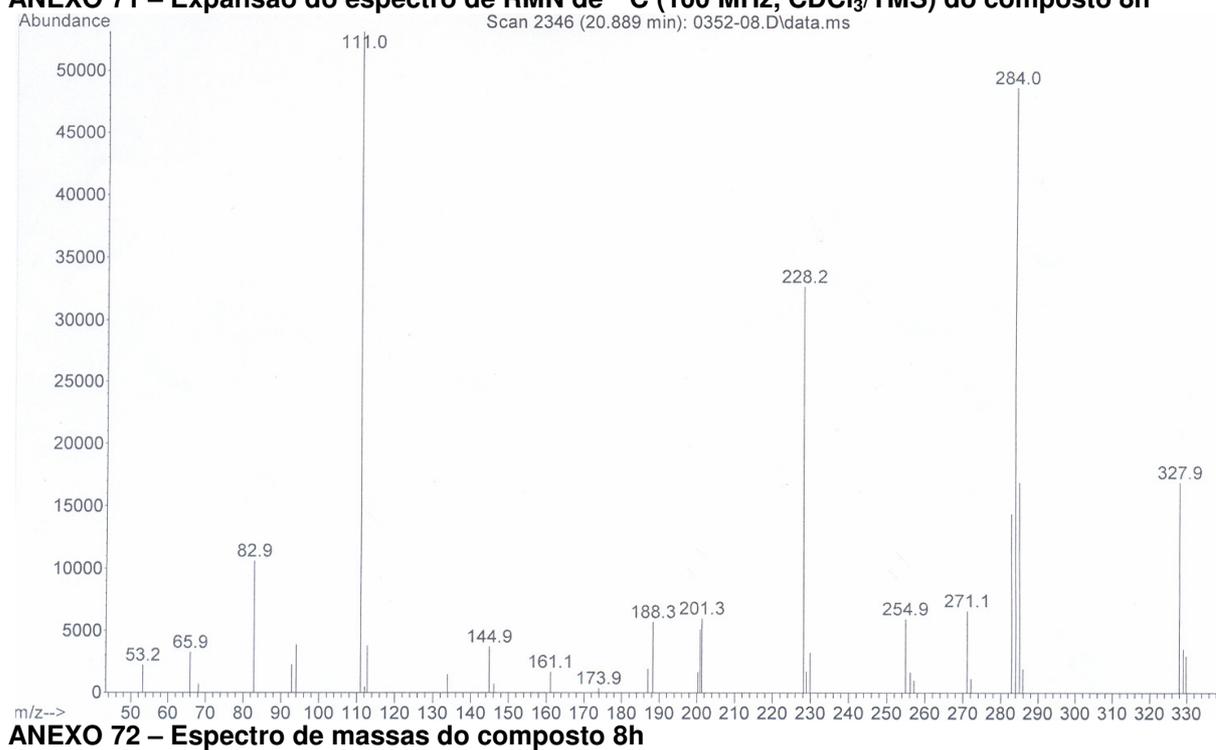
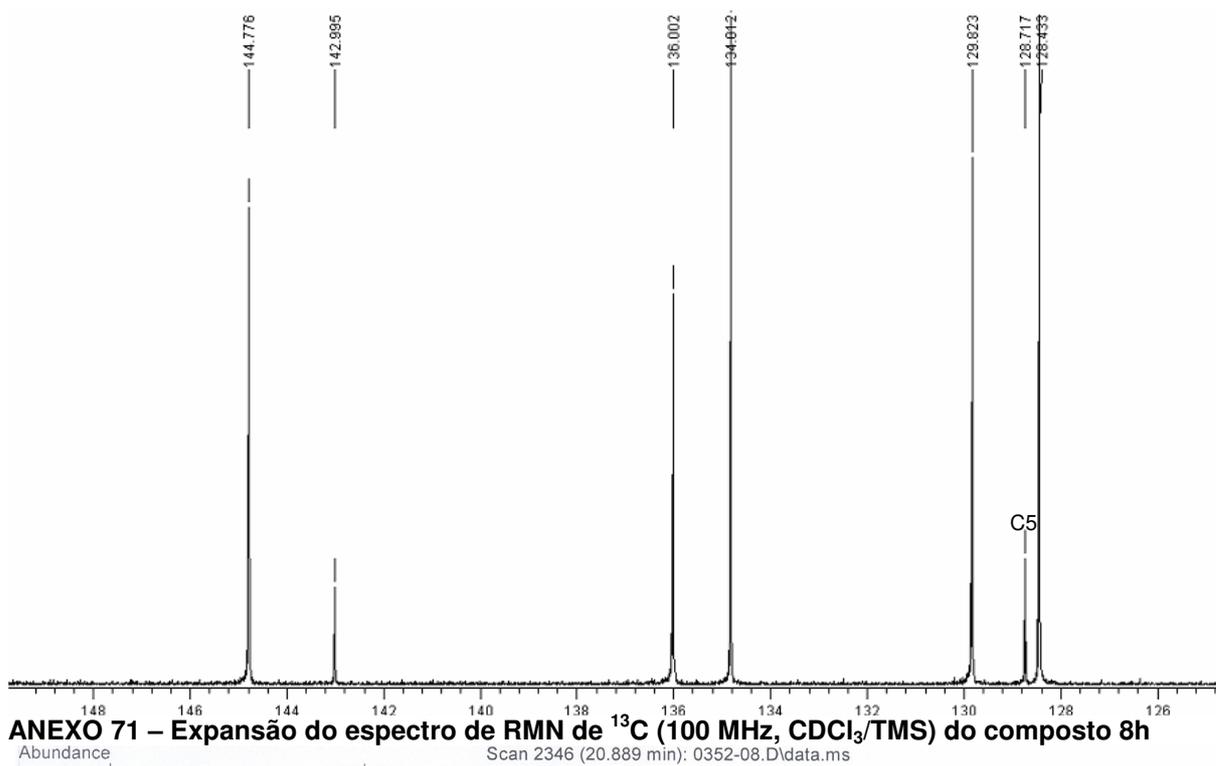


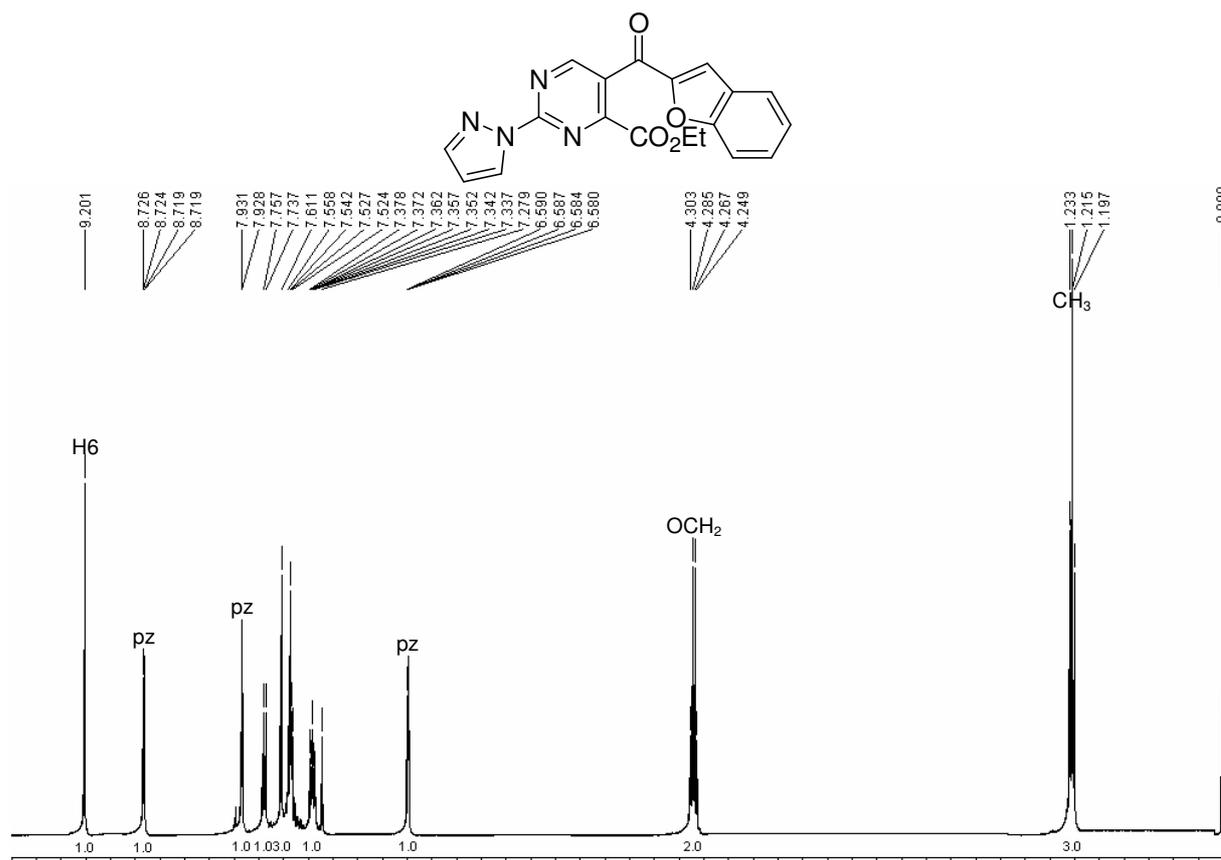


ANEXO 69 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8h

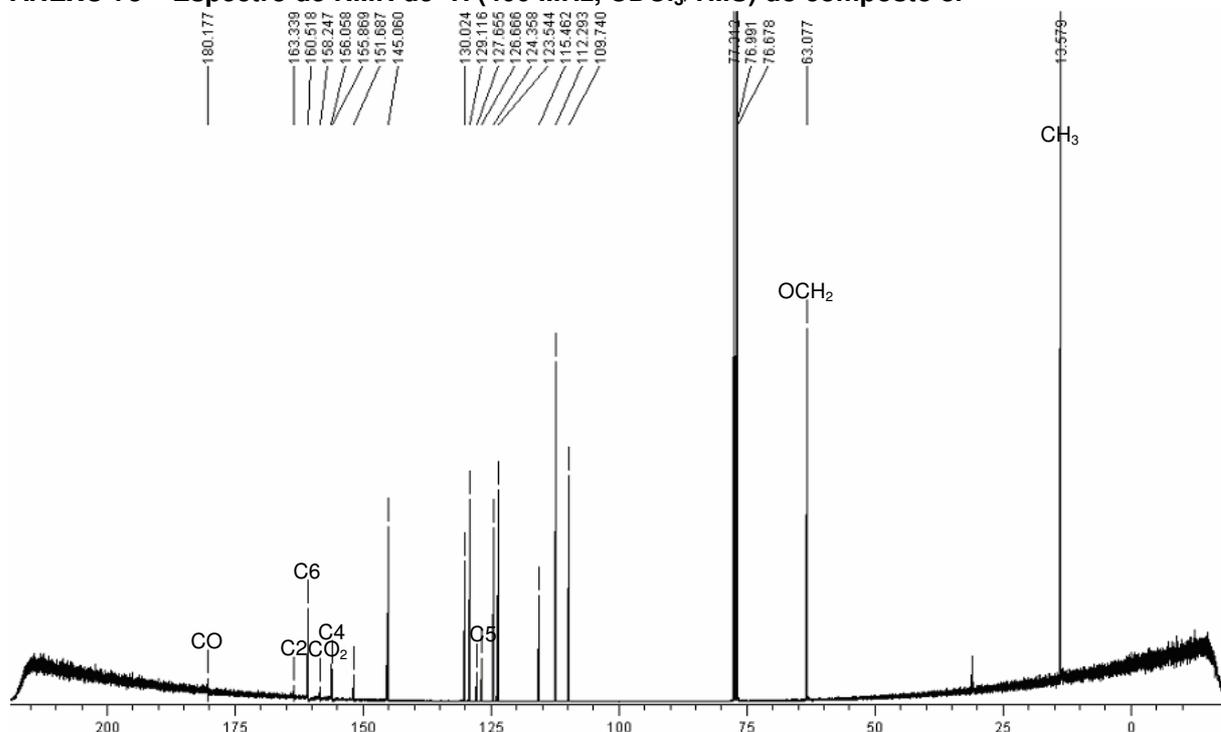


ANEXO 70 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 8h

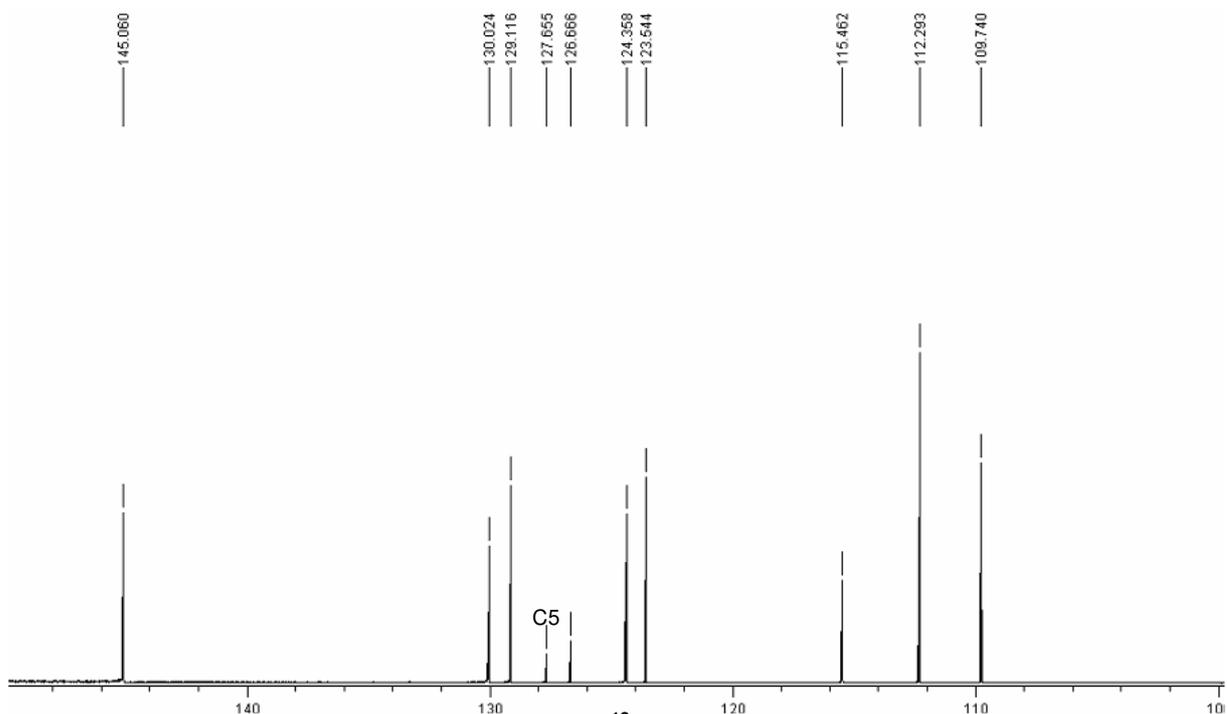




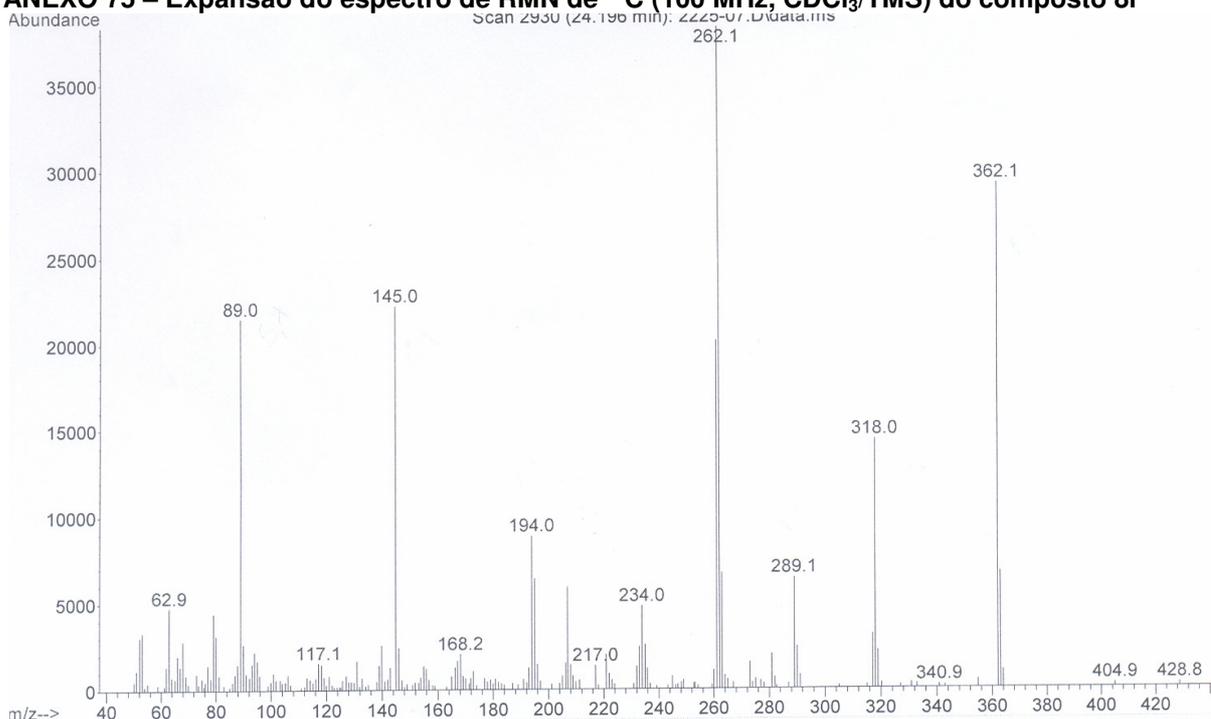
ANEXO 73 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 /TMS) do composto 8i



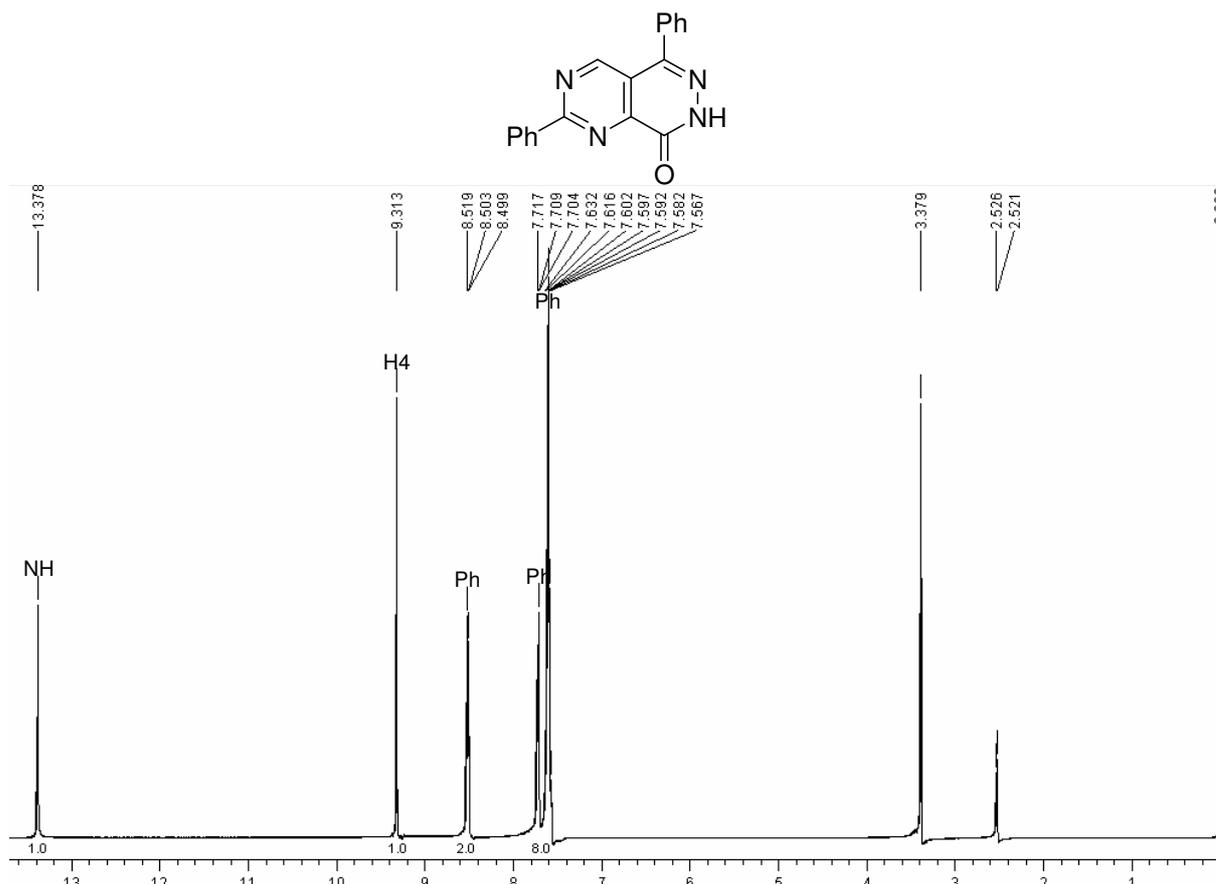
ANEXO 74 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 /TMS) do composto 8i



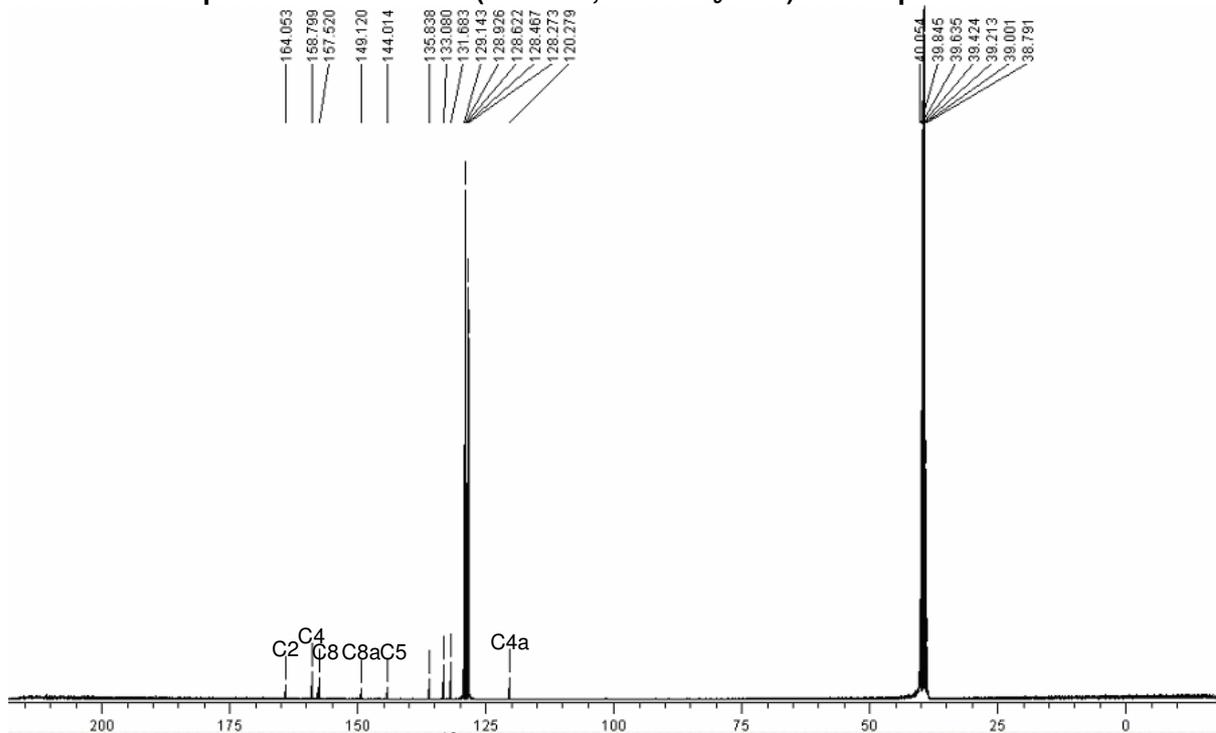
ANEXO 75 – Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 8i



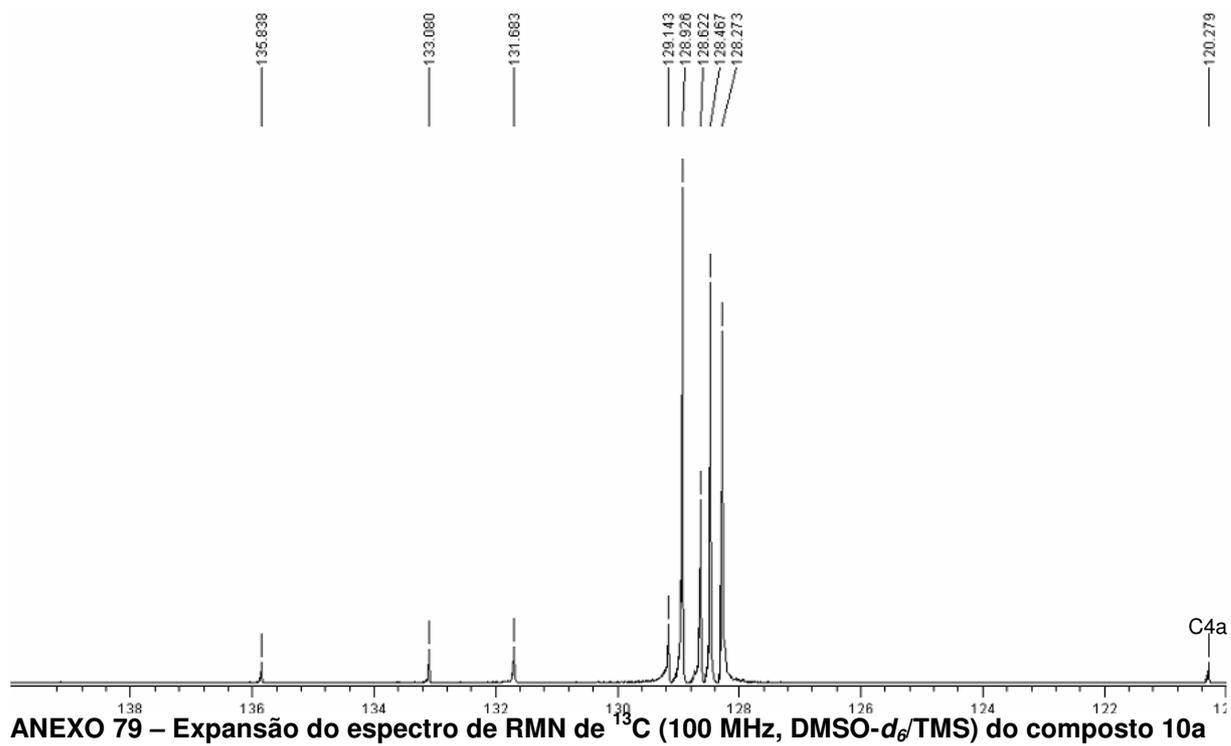
ANEXO 76 – Espectro de massas do composto 8i

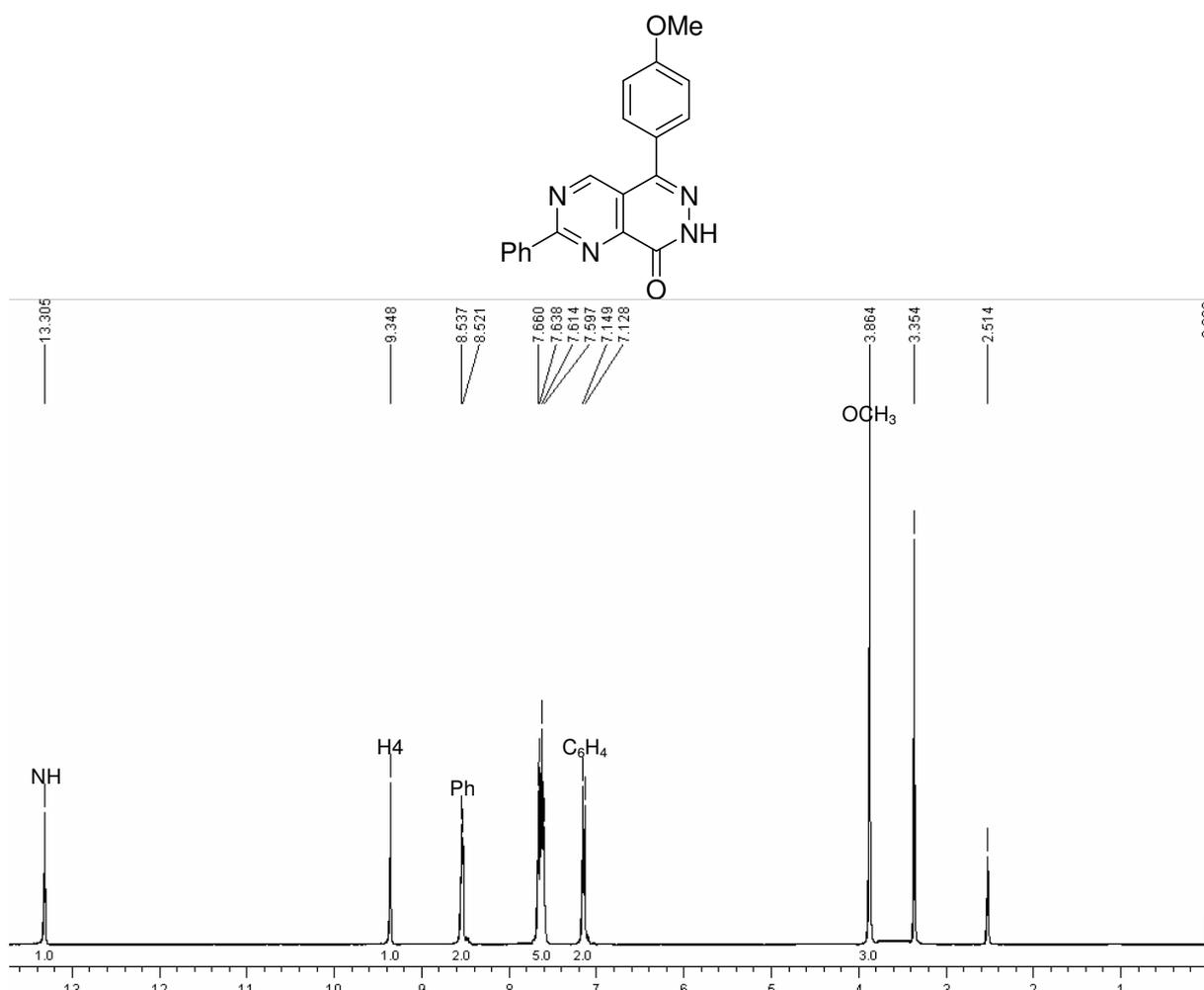


ANEXO 77 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 10a

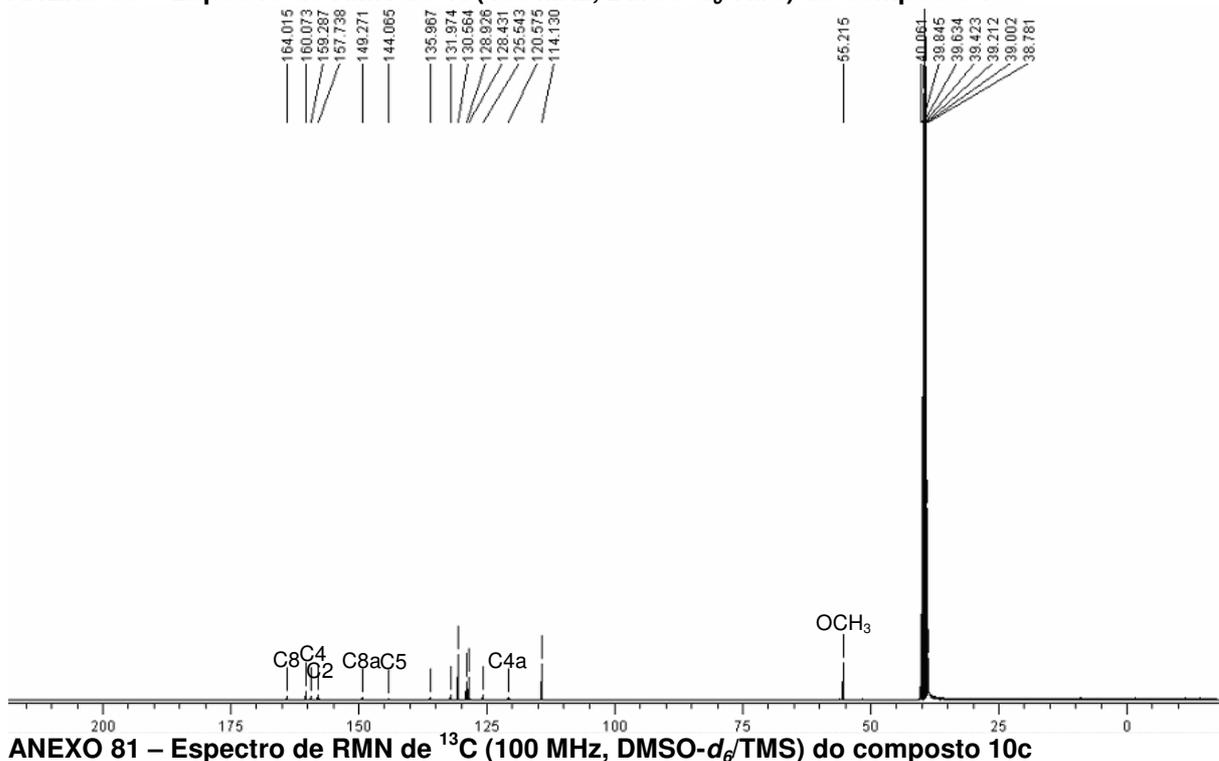


ANEXO 78 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 10a

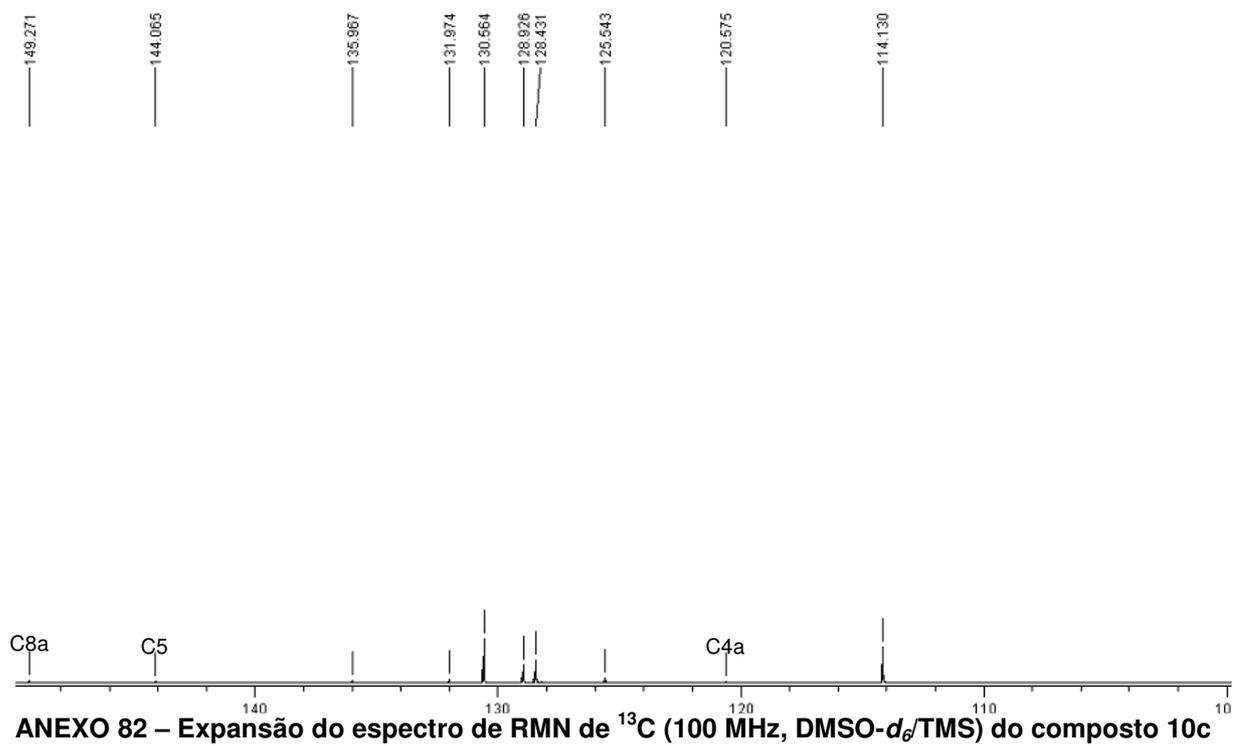


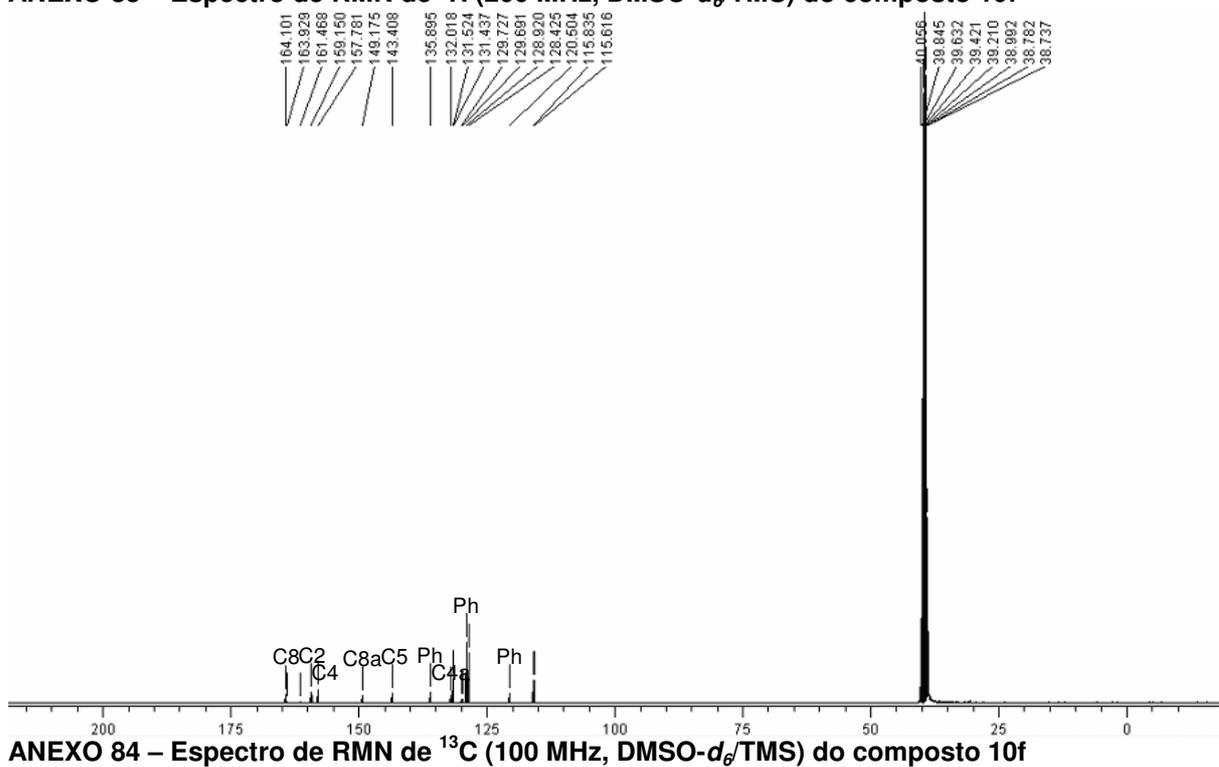
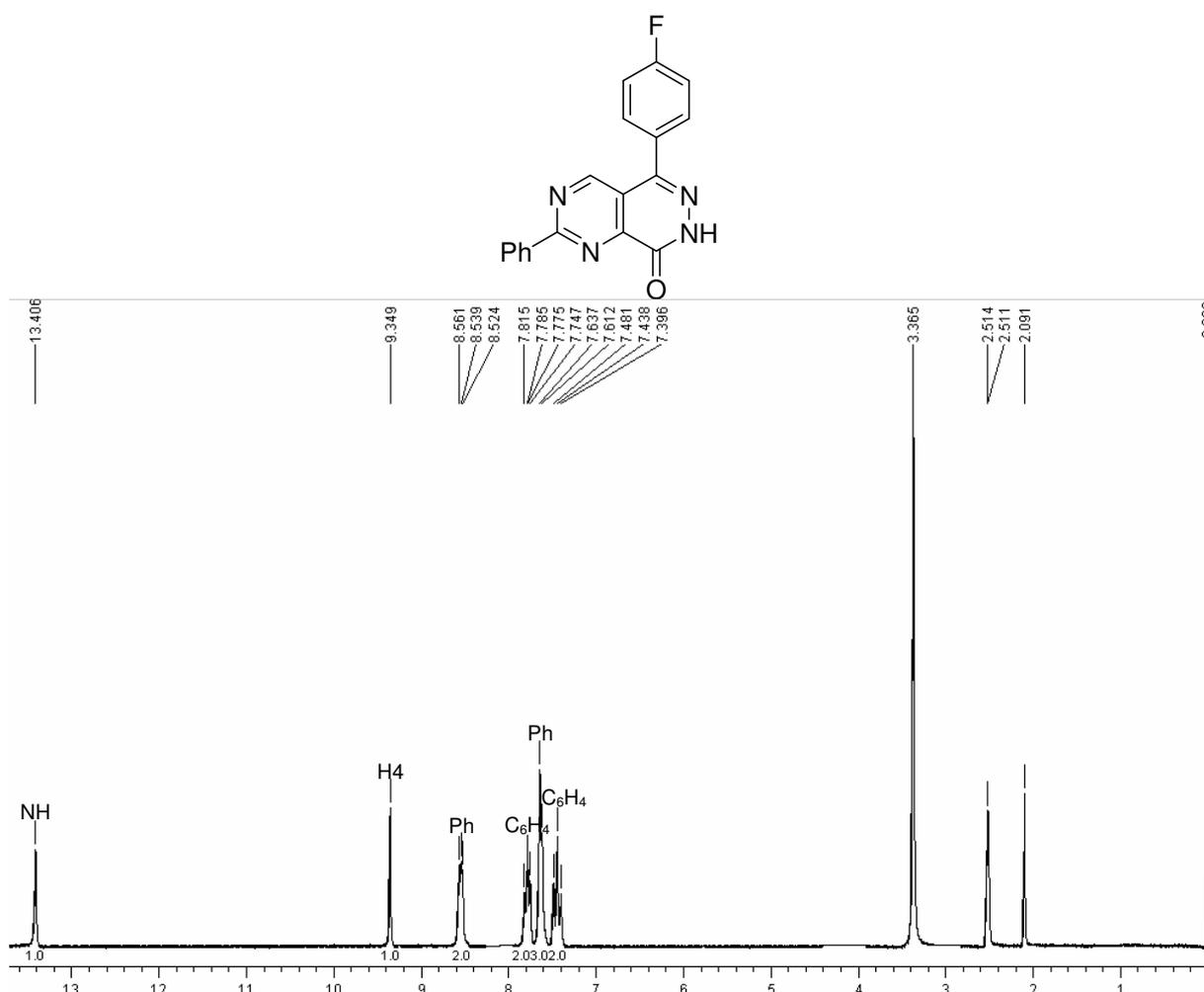


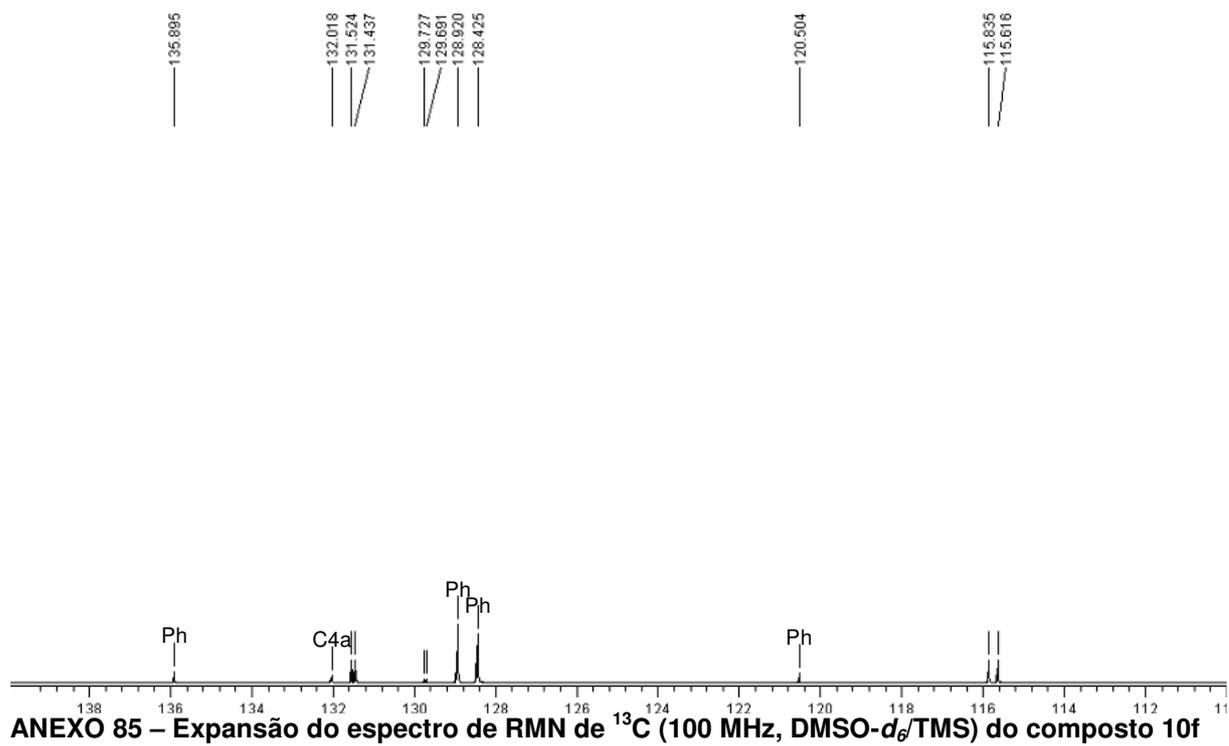
ANEXO 80 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) do composto 10c

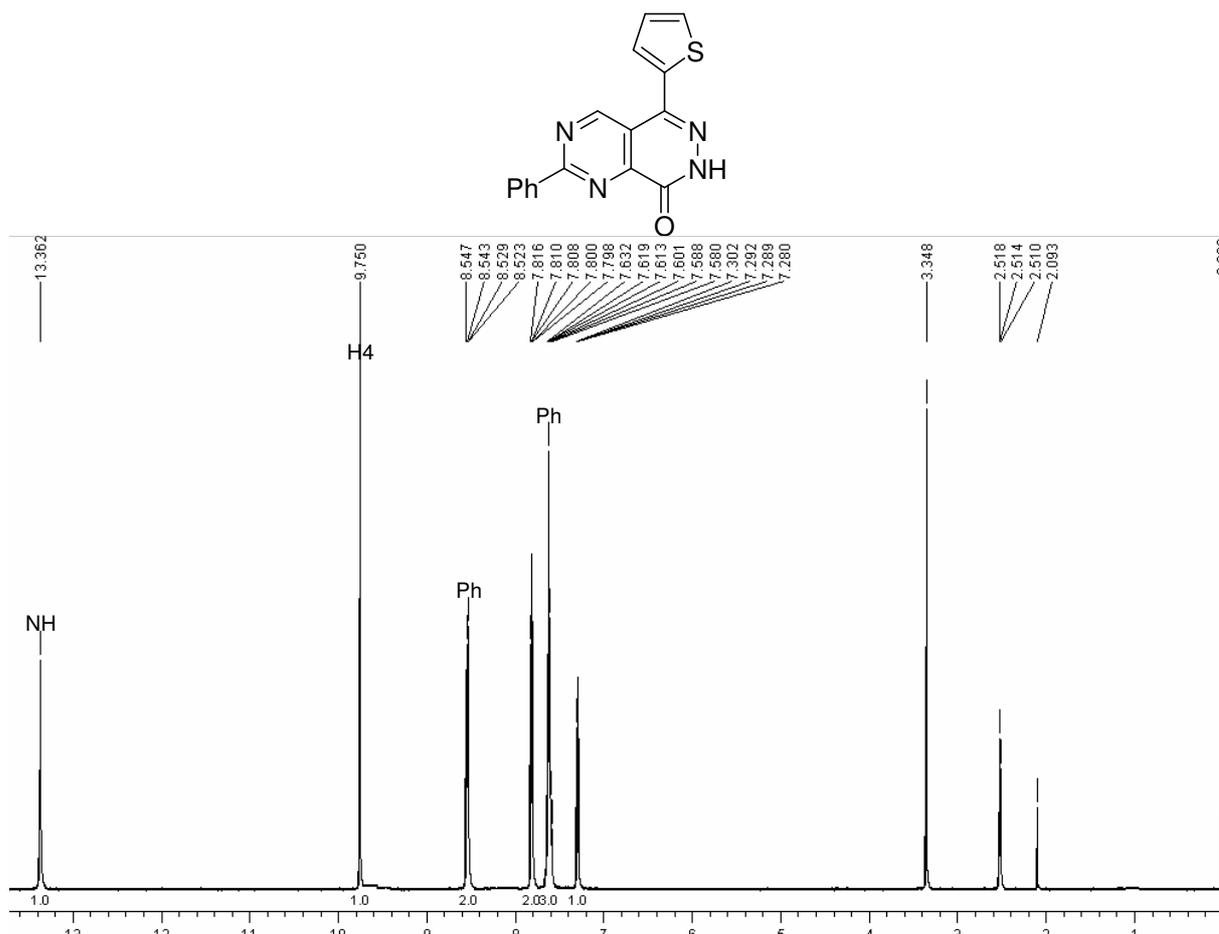


ANEXO 81 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) do composto 10c

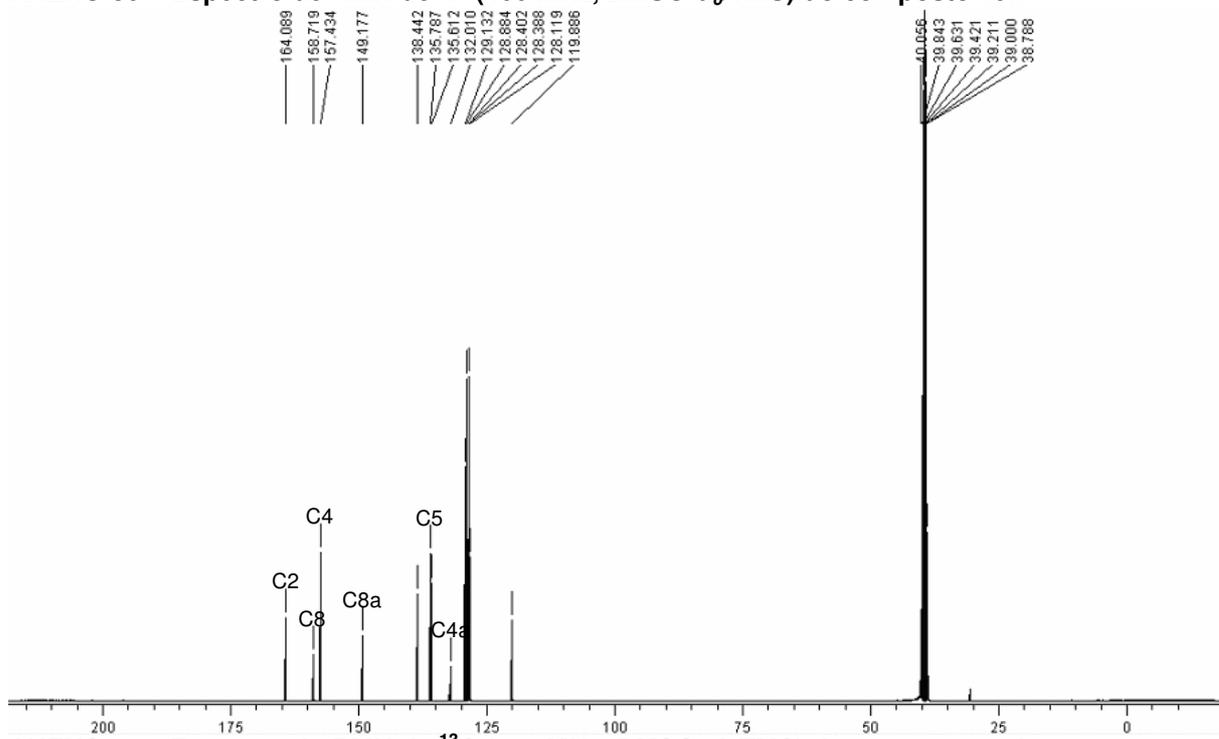




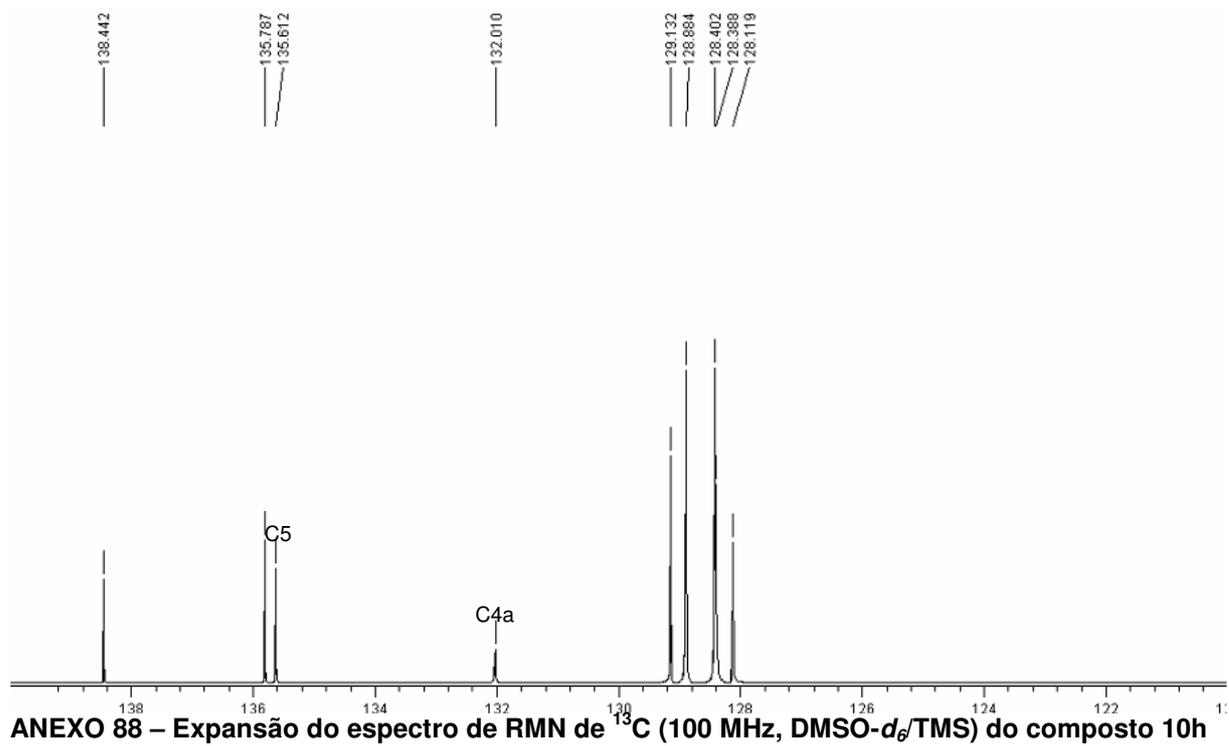


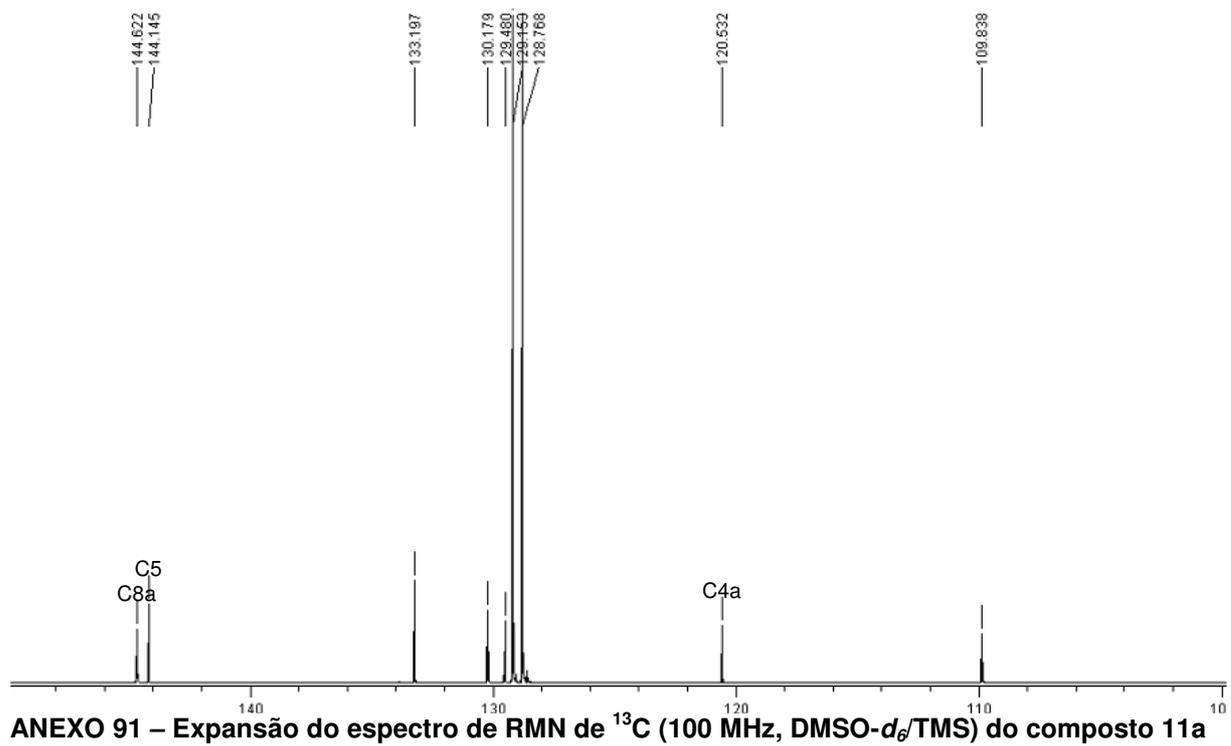


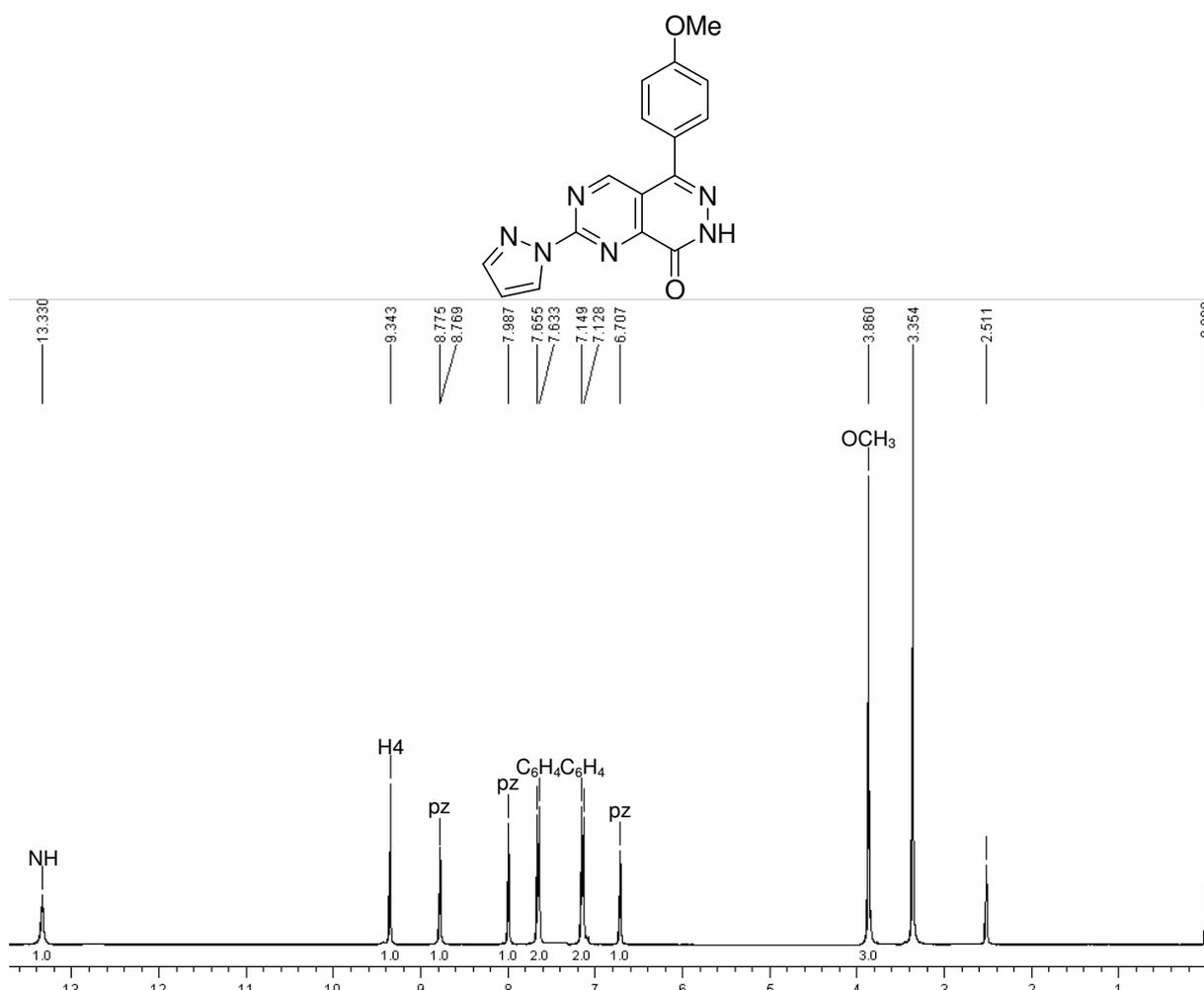
ANEXO 86 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 10h



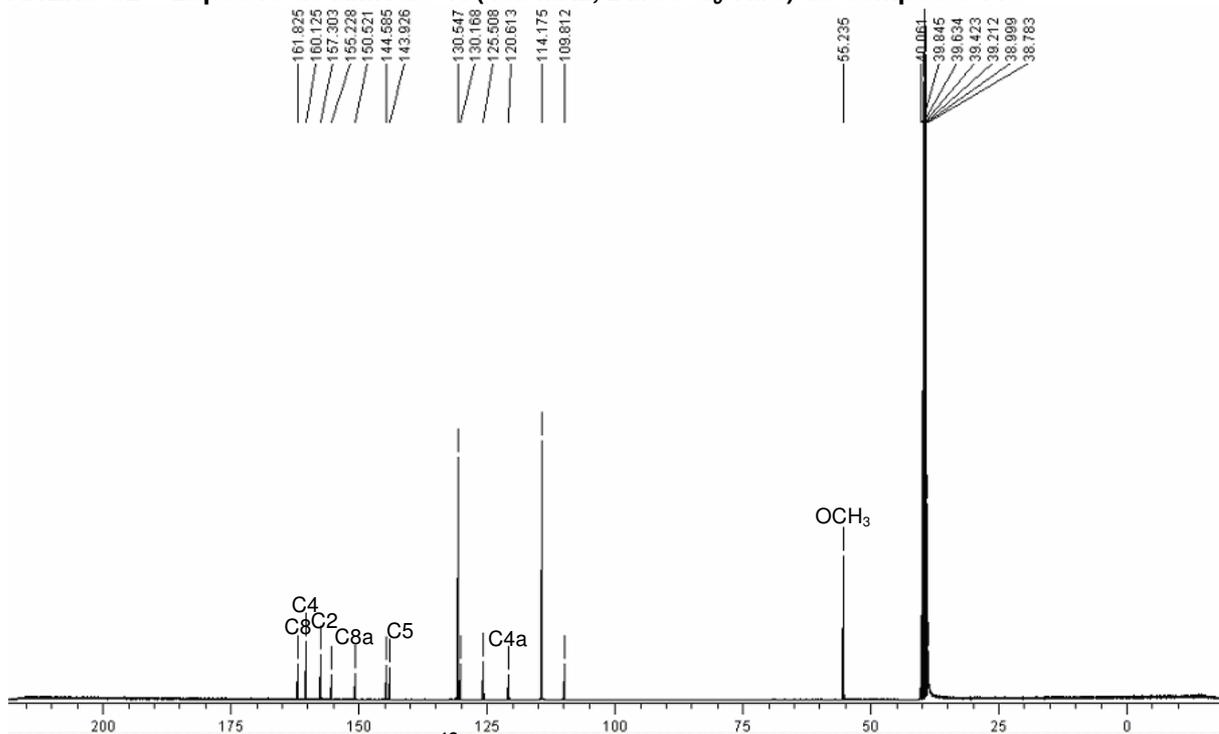
ANEXO 87 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 10h



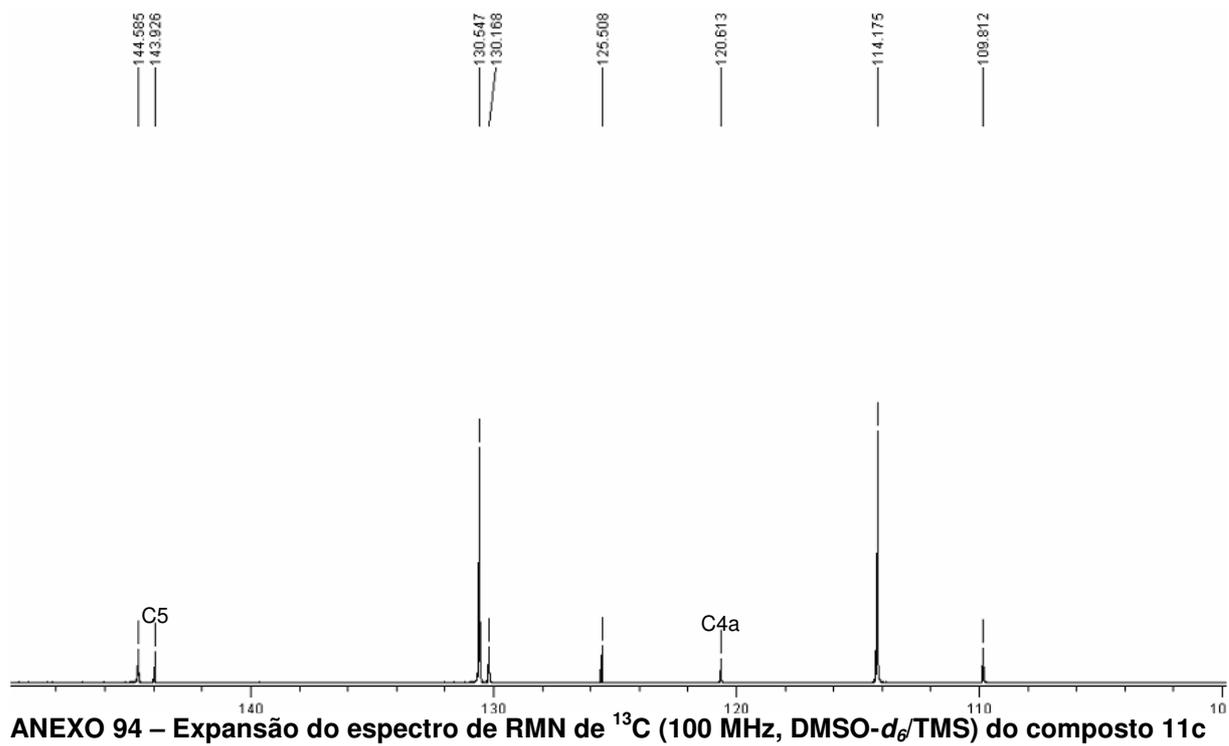


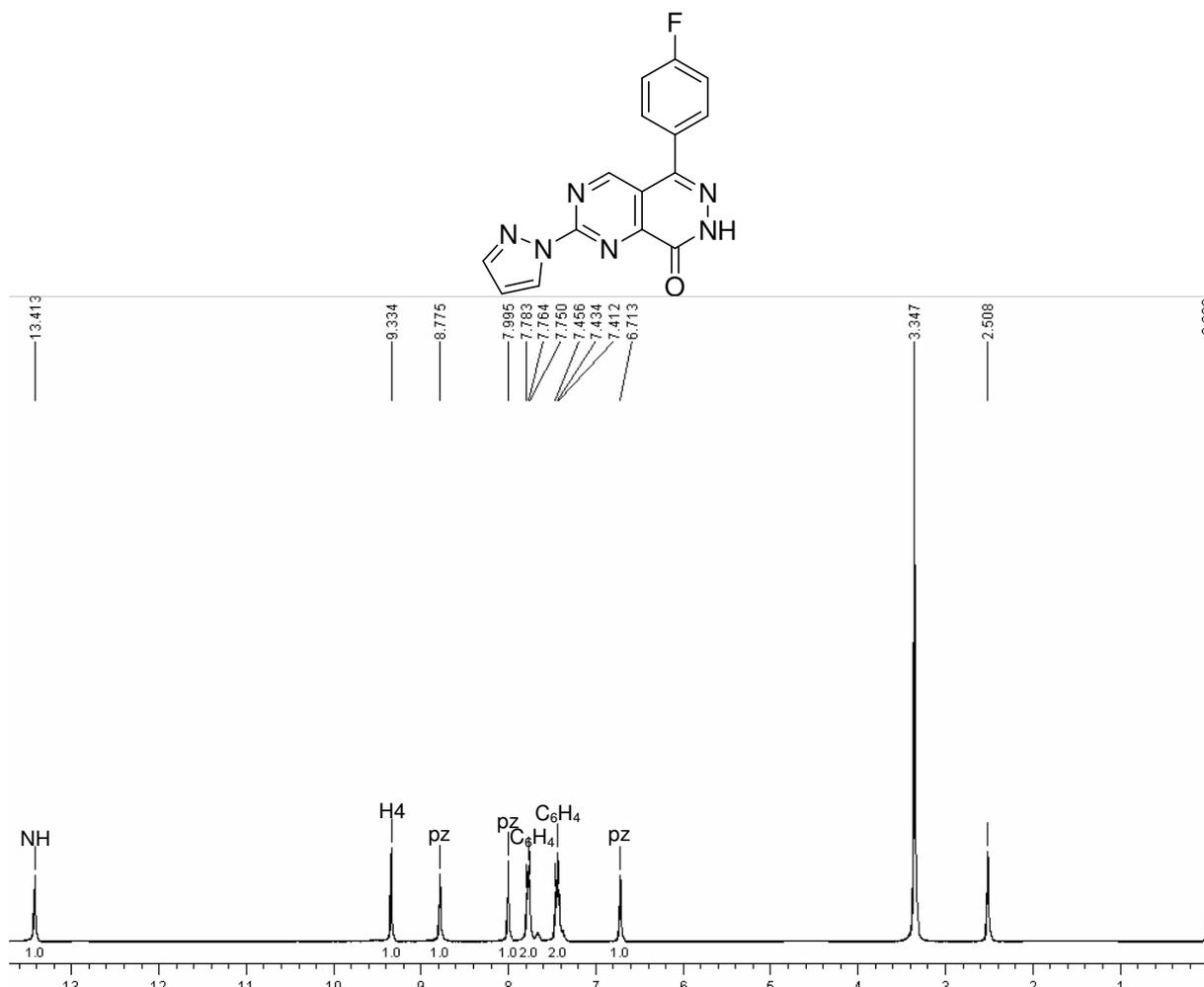


ANEXO 92 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 11c

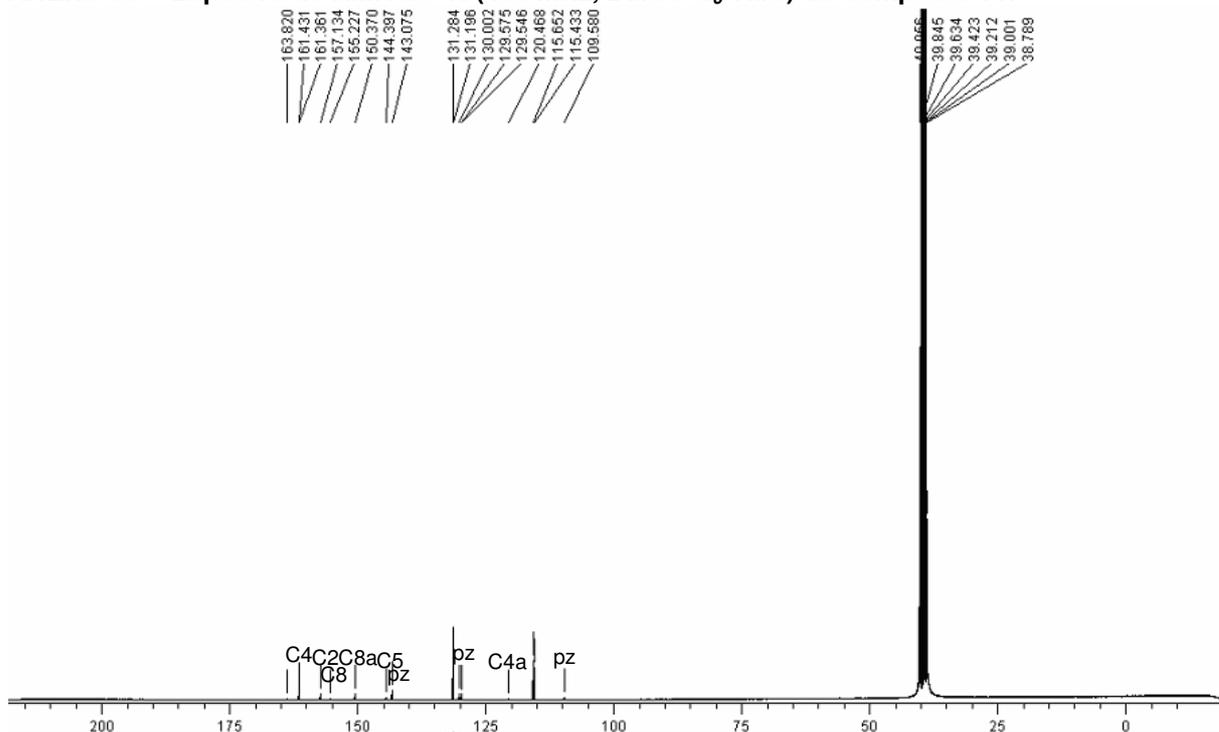


ANEXO 93 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆/TMS) do composto 11c

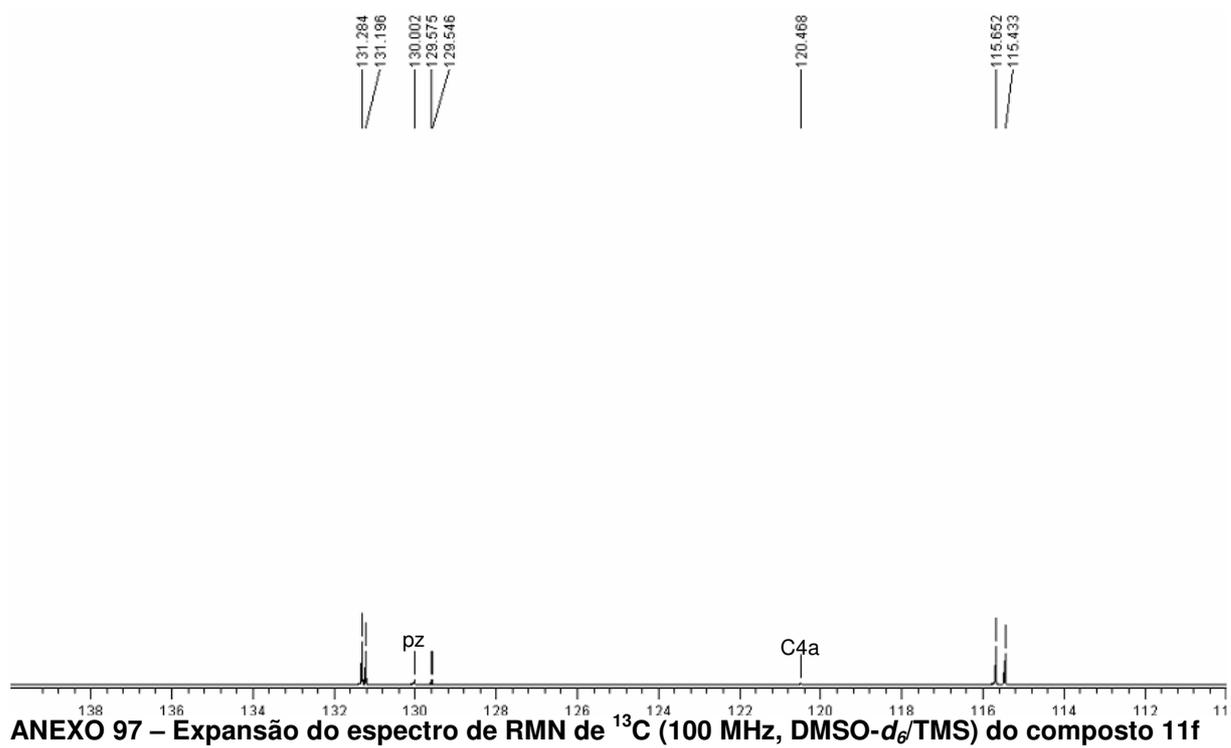


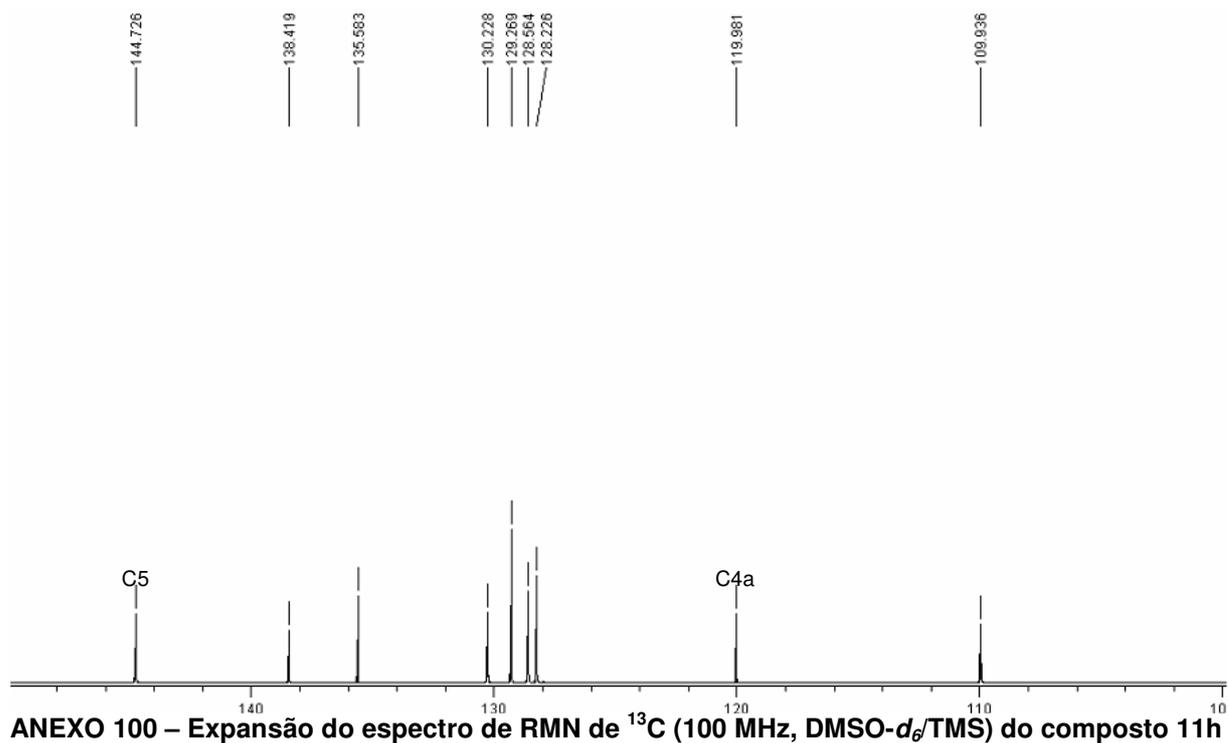


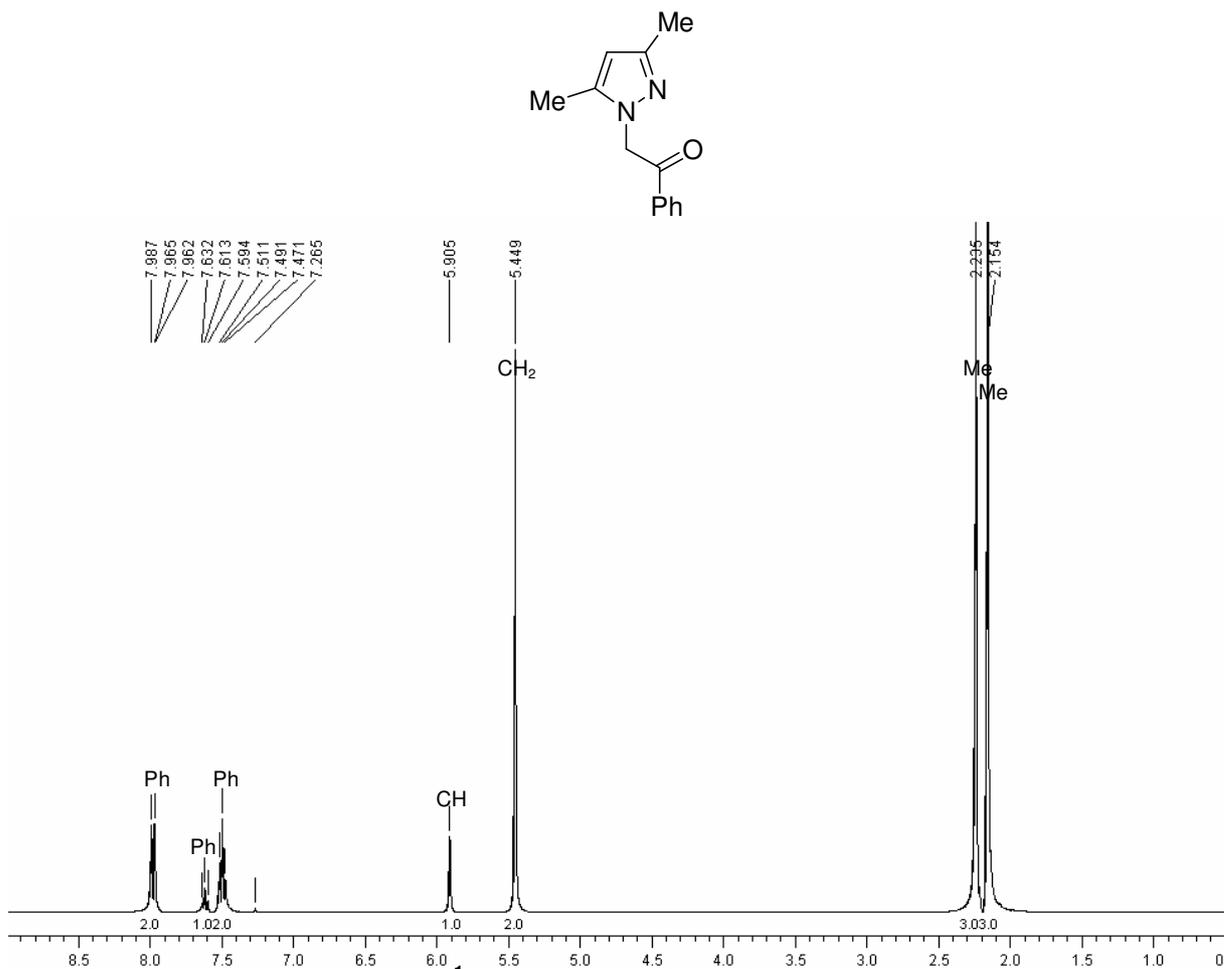
ANEXO 95 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) do composto 11f



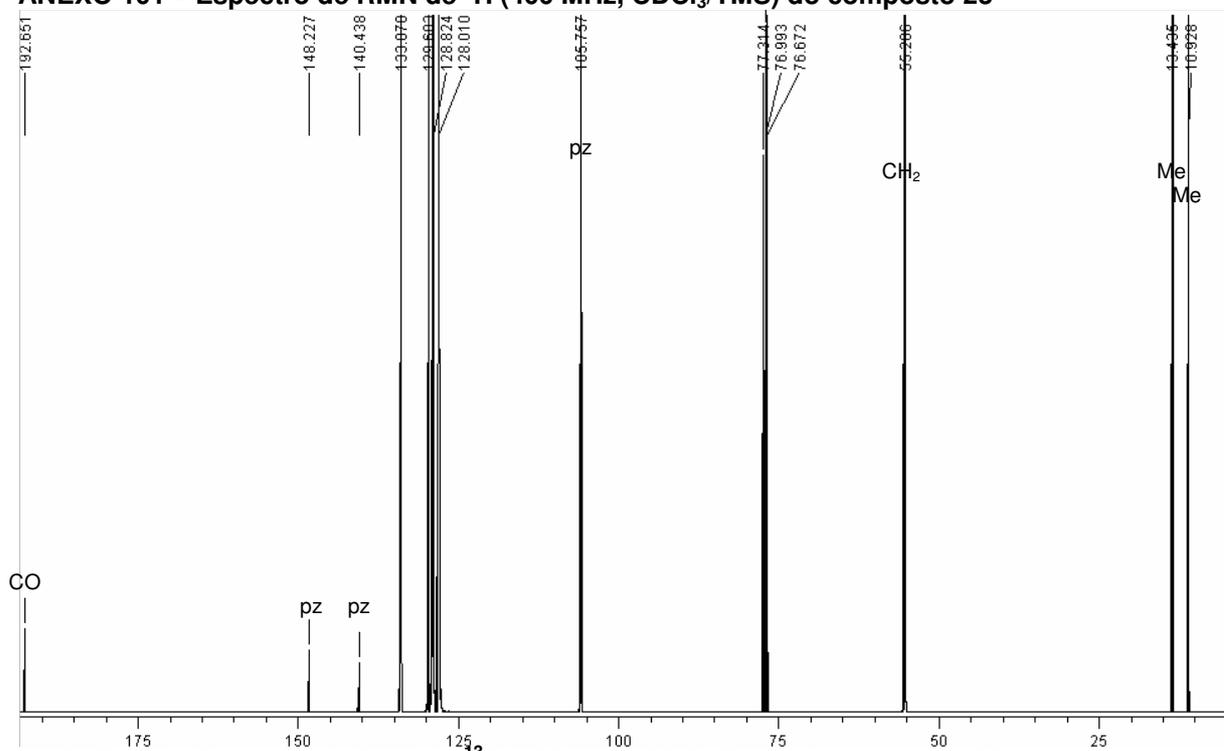
ANEXO 96 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$) do composto 11f



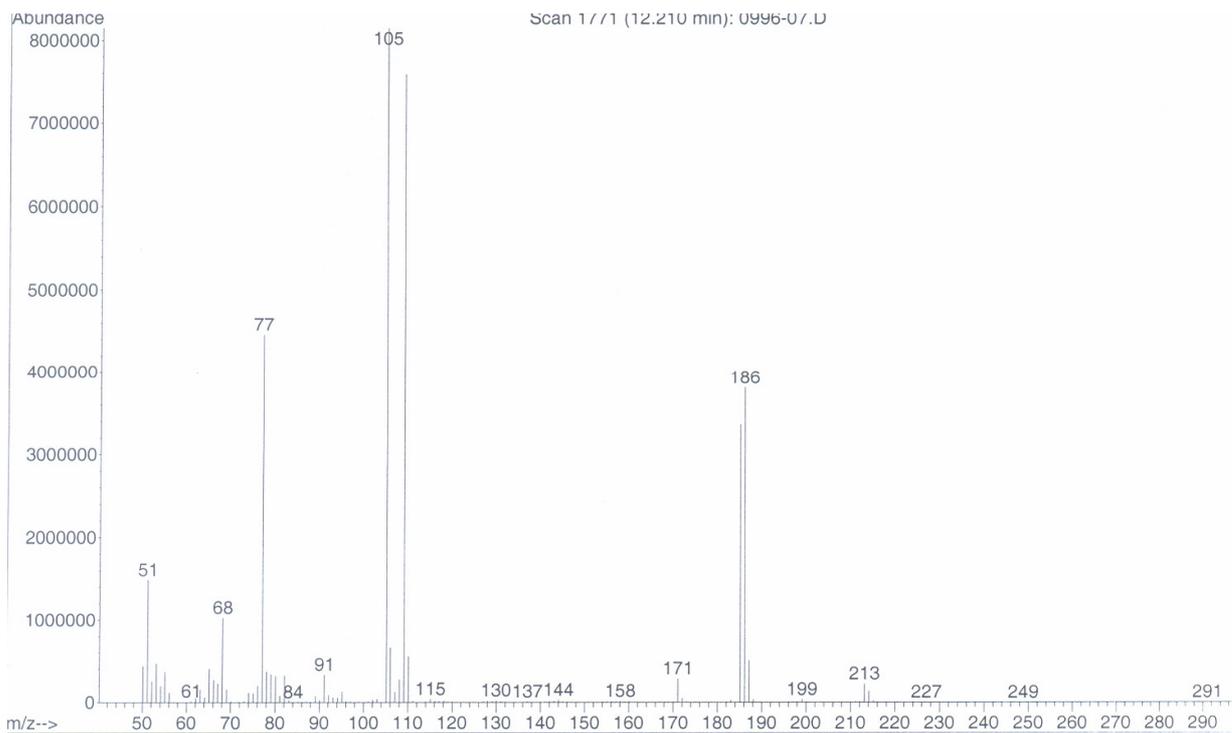
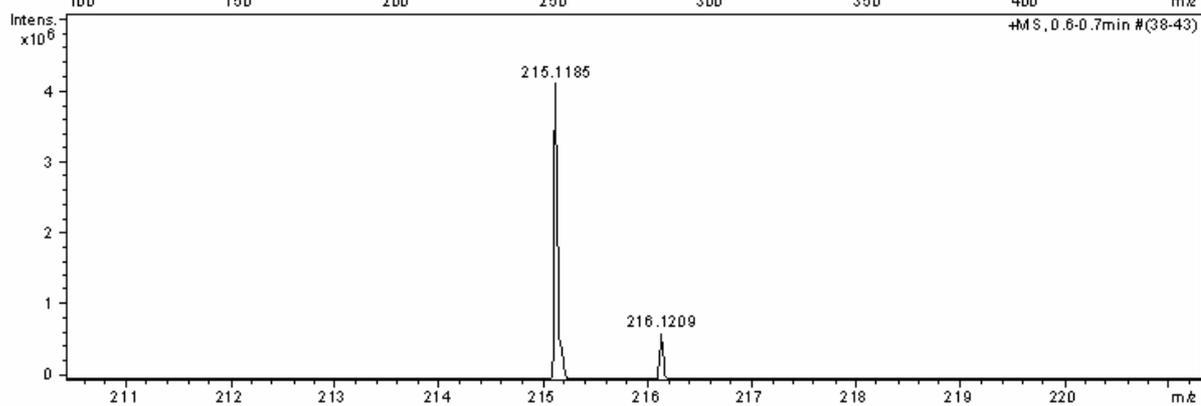
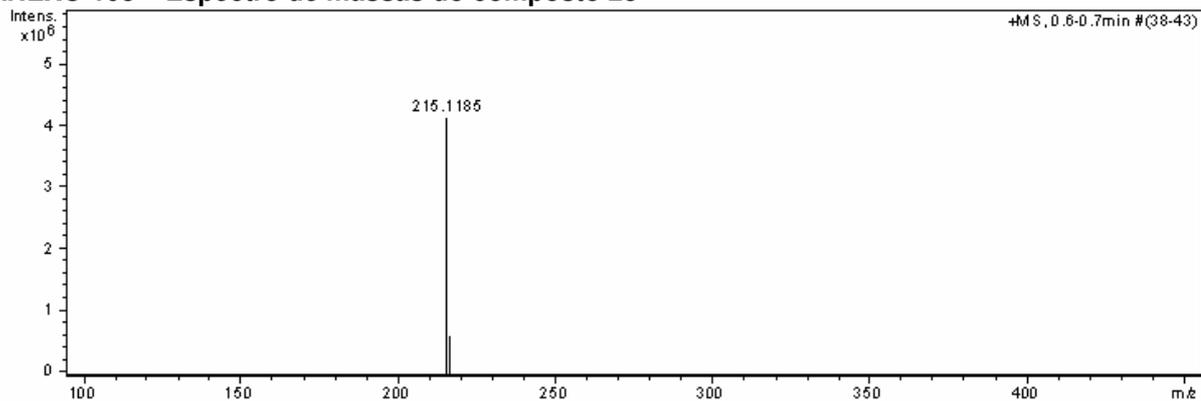


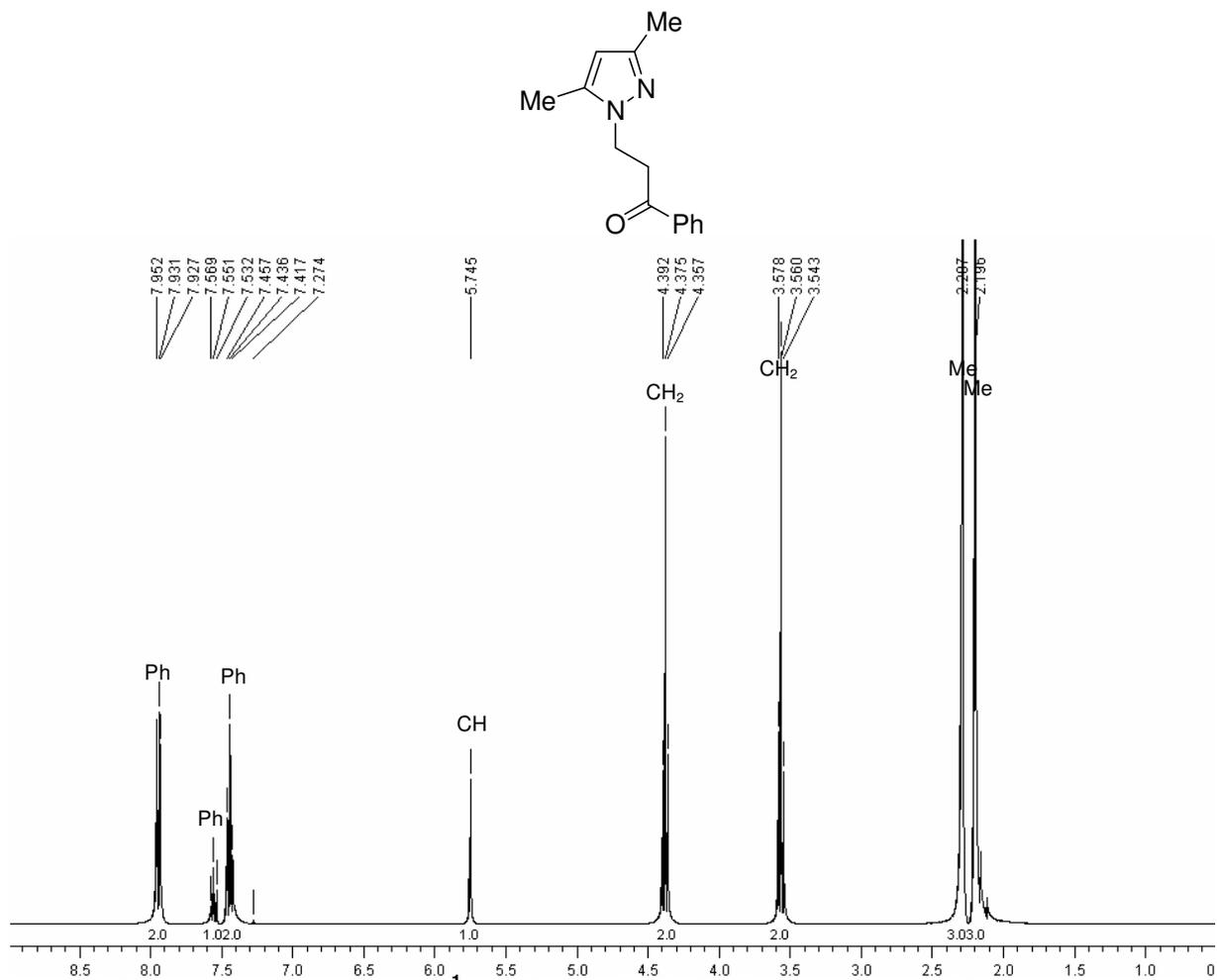


ANEXO 101 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 23

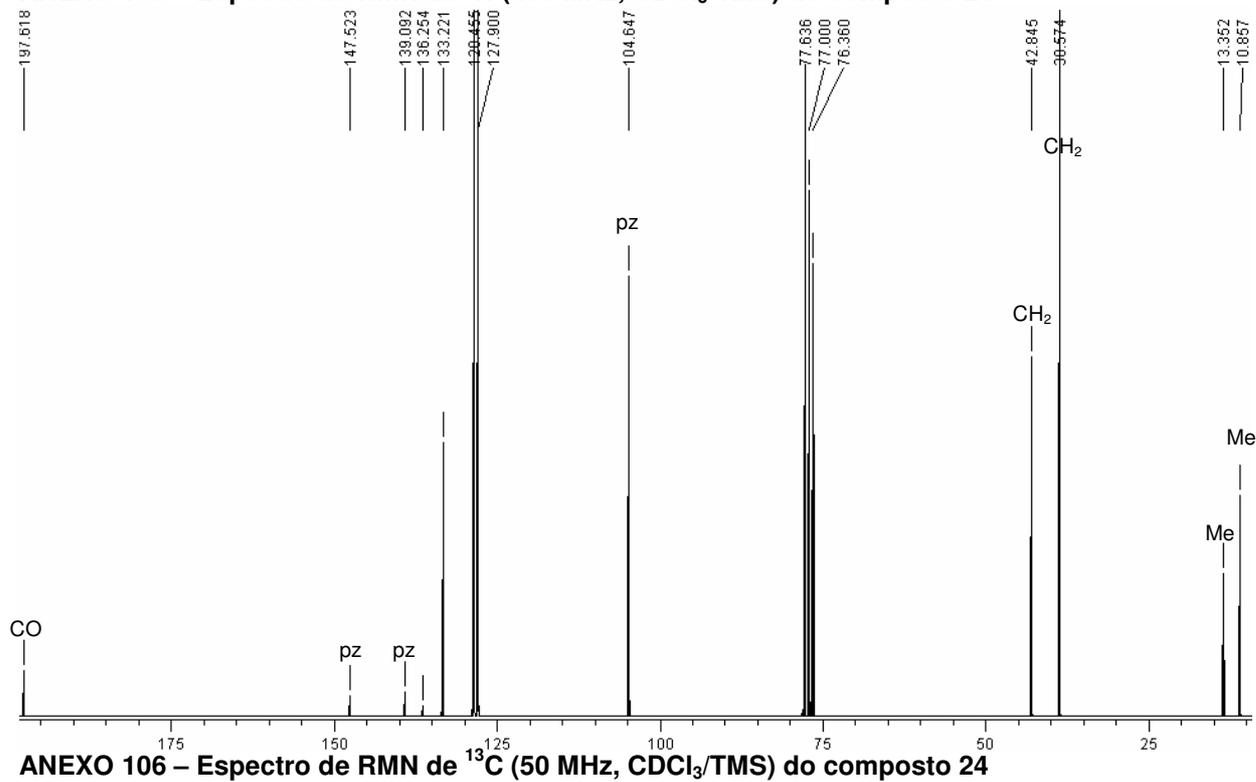


ANEXO 102 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 23

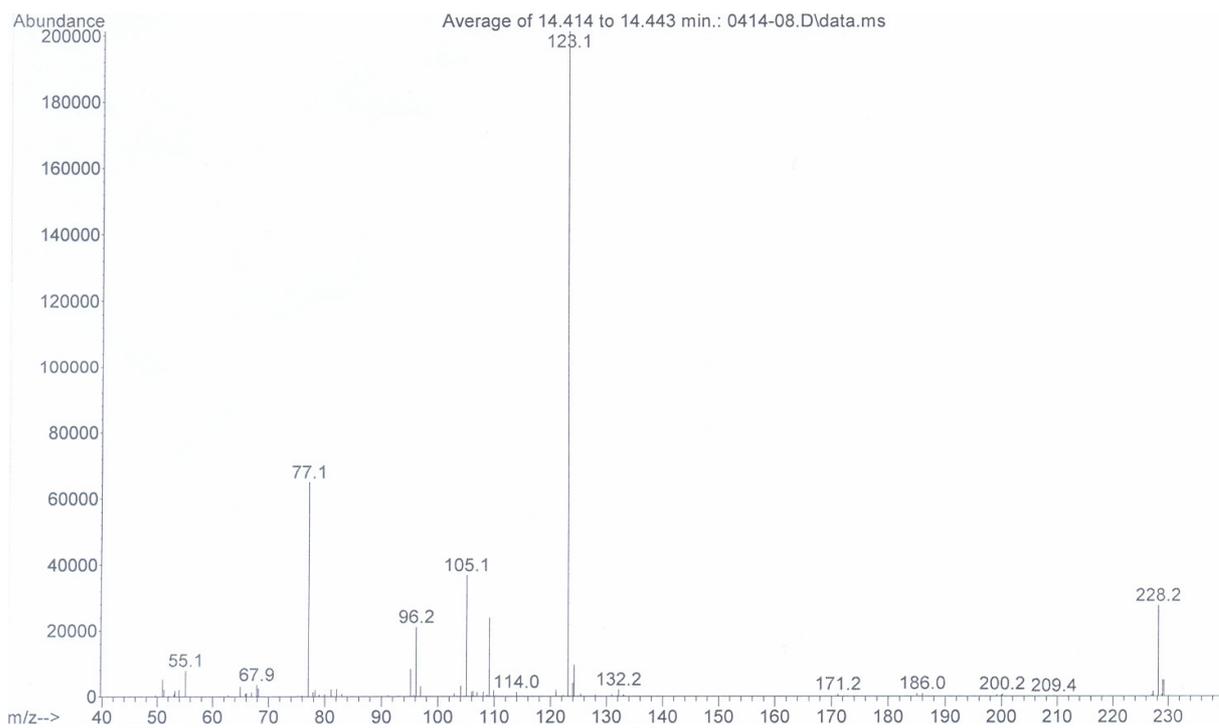
**ANEXO 103 – Espectro de massas do composto 23****ANEXO 104 – Cromatograma de HRMS do composto 23**



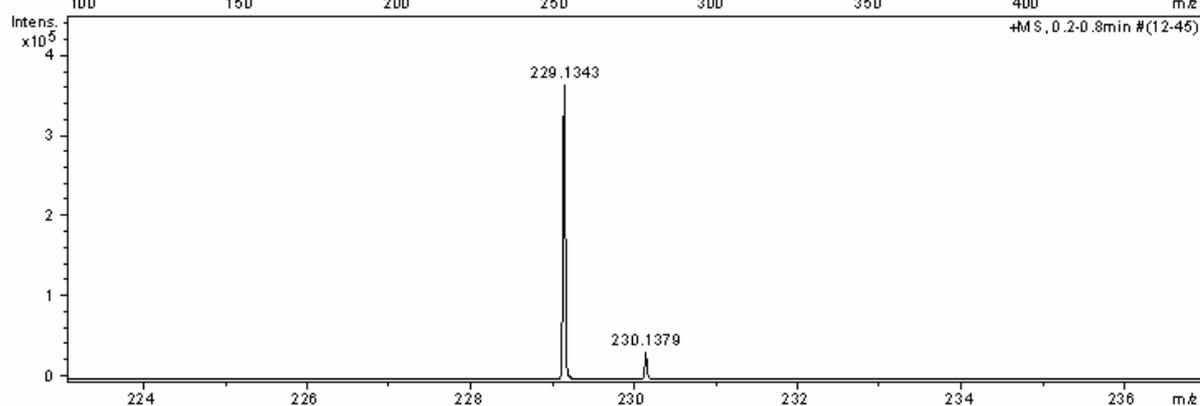
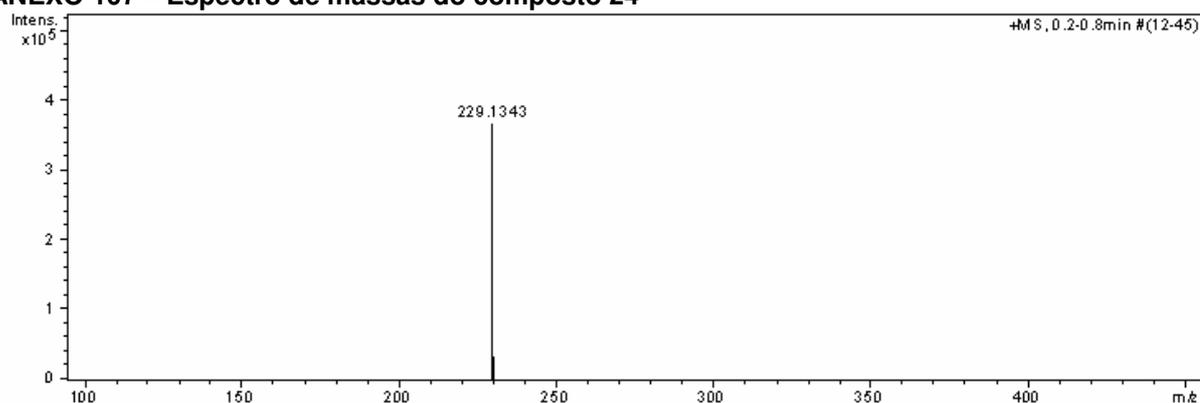
ANEXO 105 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 24



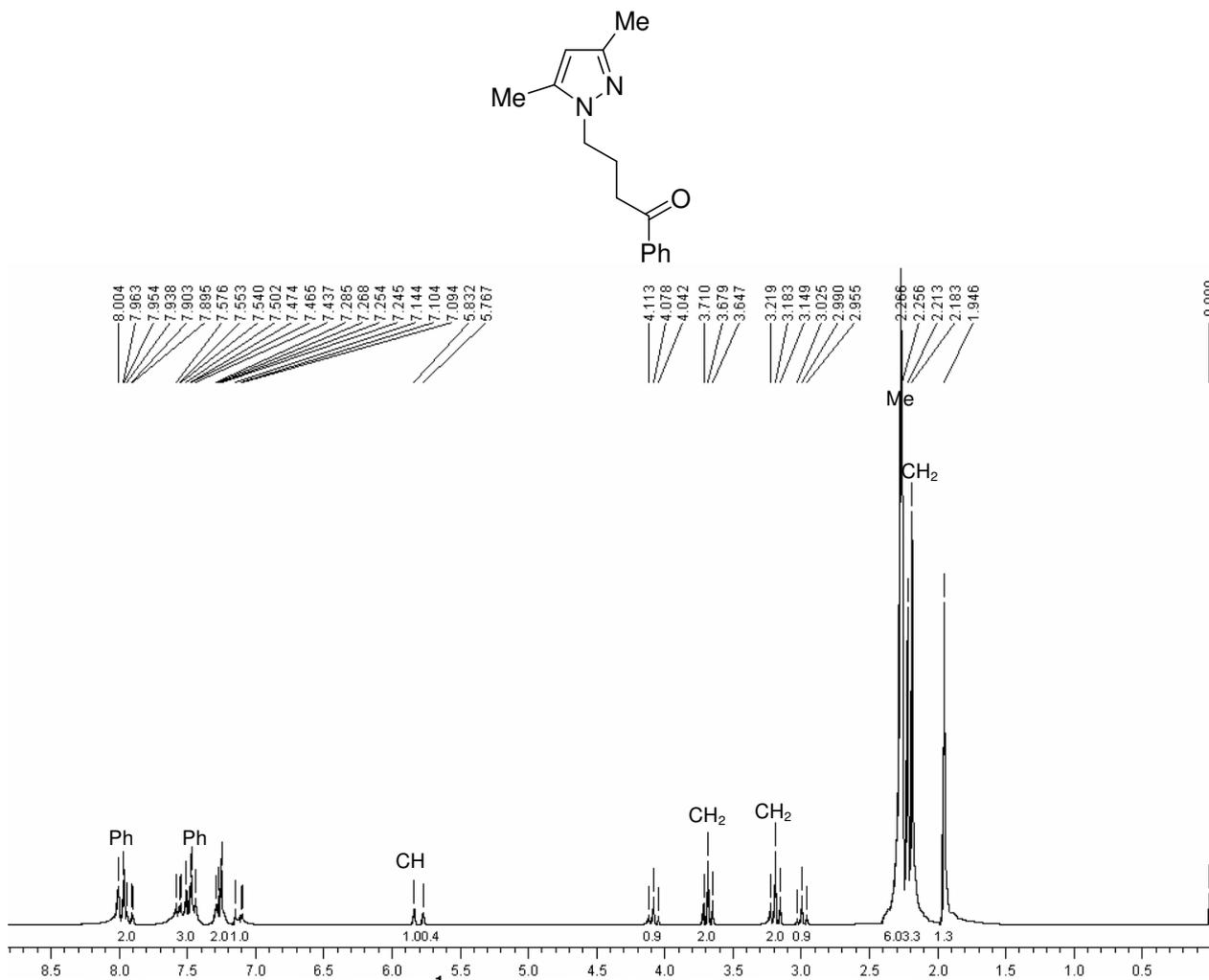
ANEXO 106 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 24



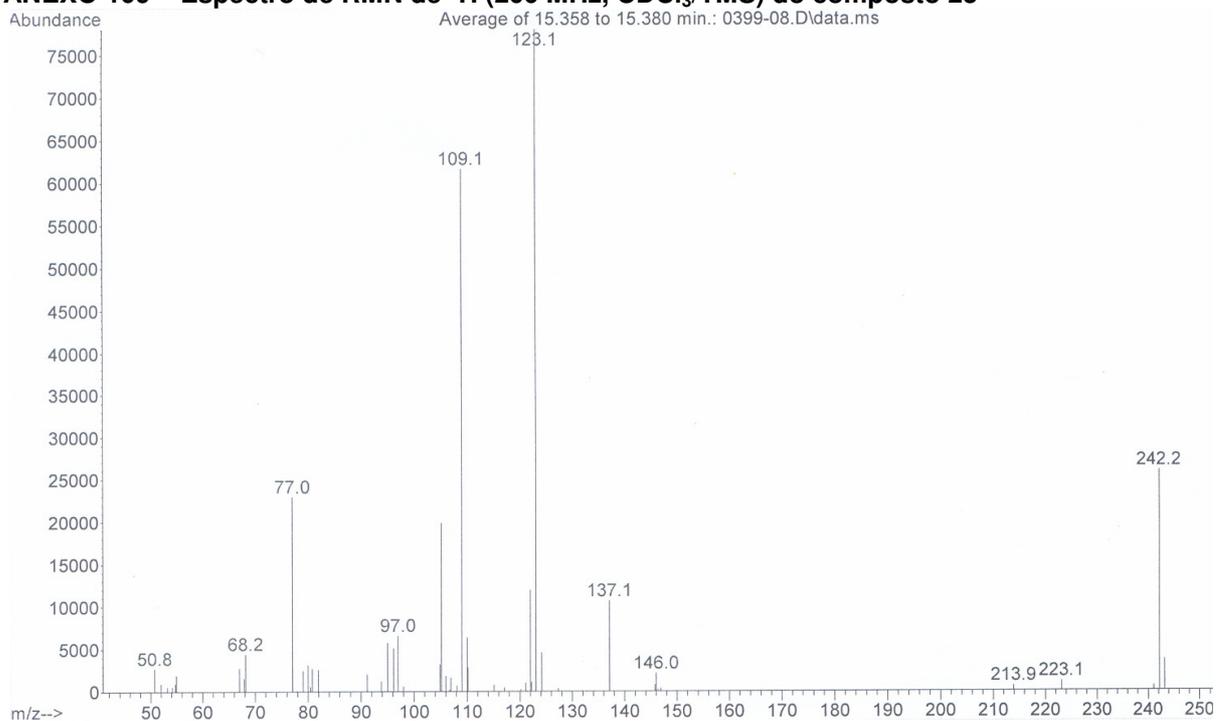
ANEXO 107 – Espectro de massas do composto 24



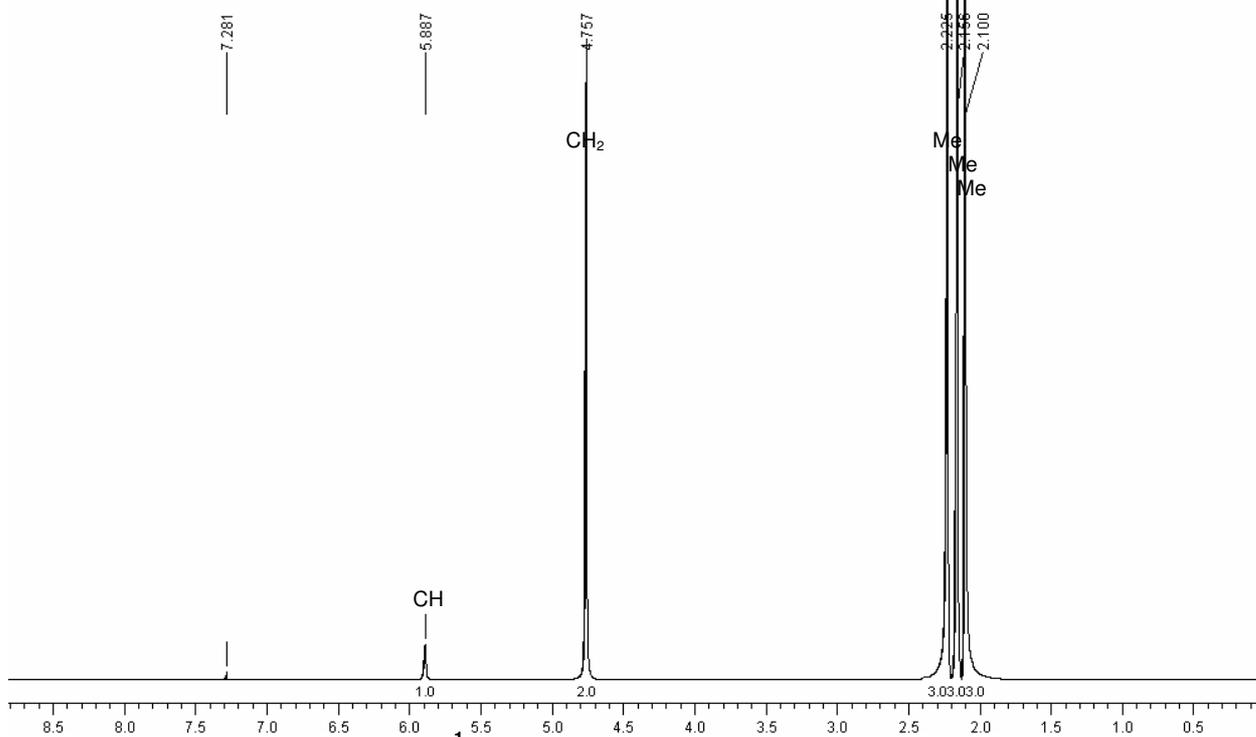
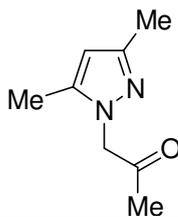
ANEXO 108 – Cromatograma de HRMS do composto 24



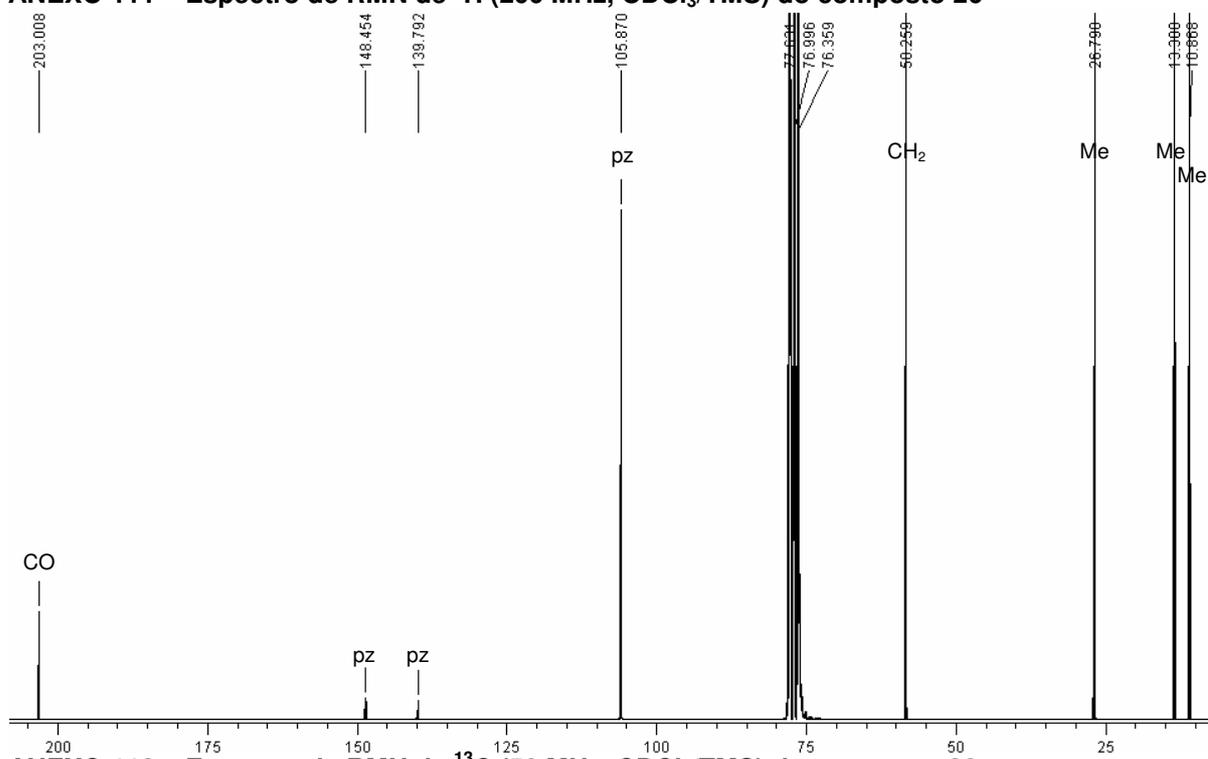
ANEXO 109 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 25



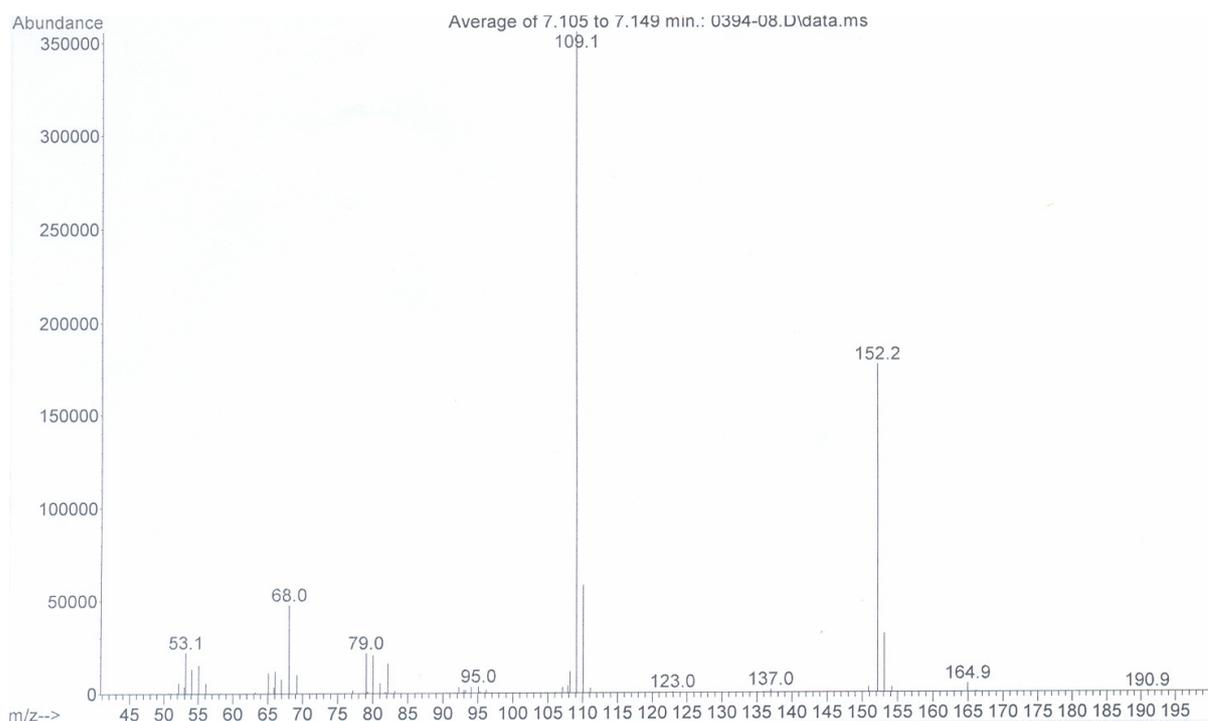
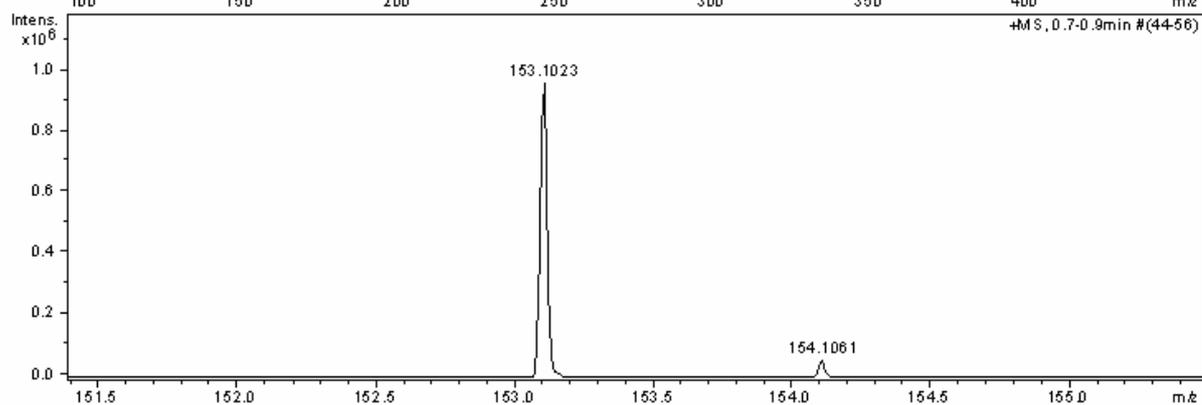
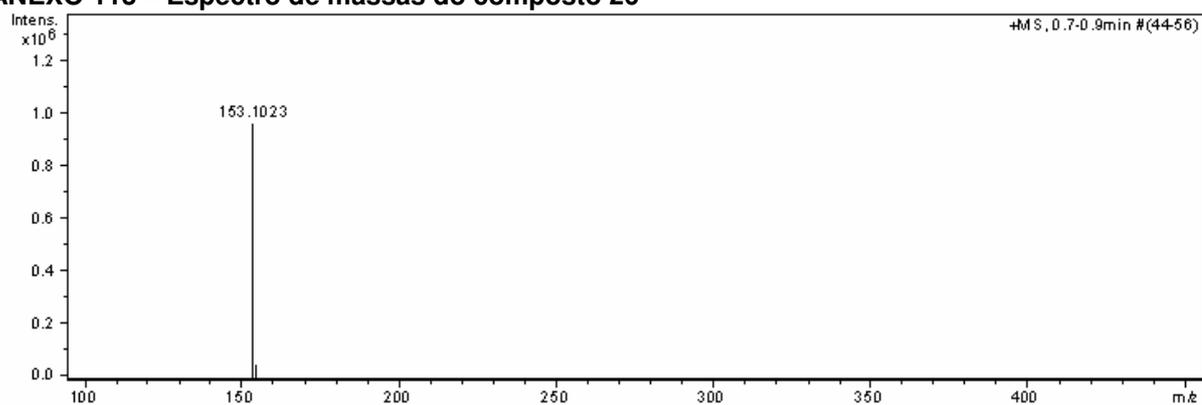
ANEXO 110 – Espectro de massas do composto 25

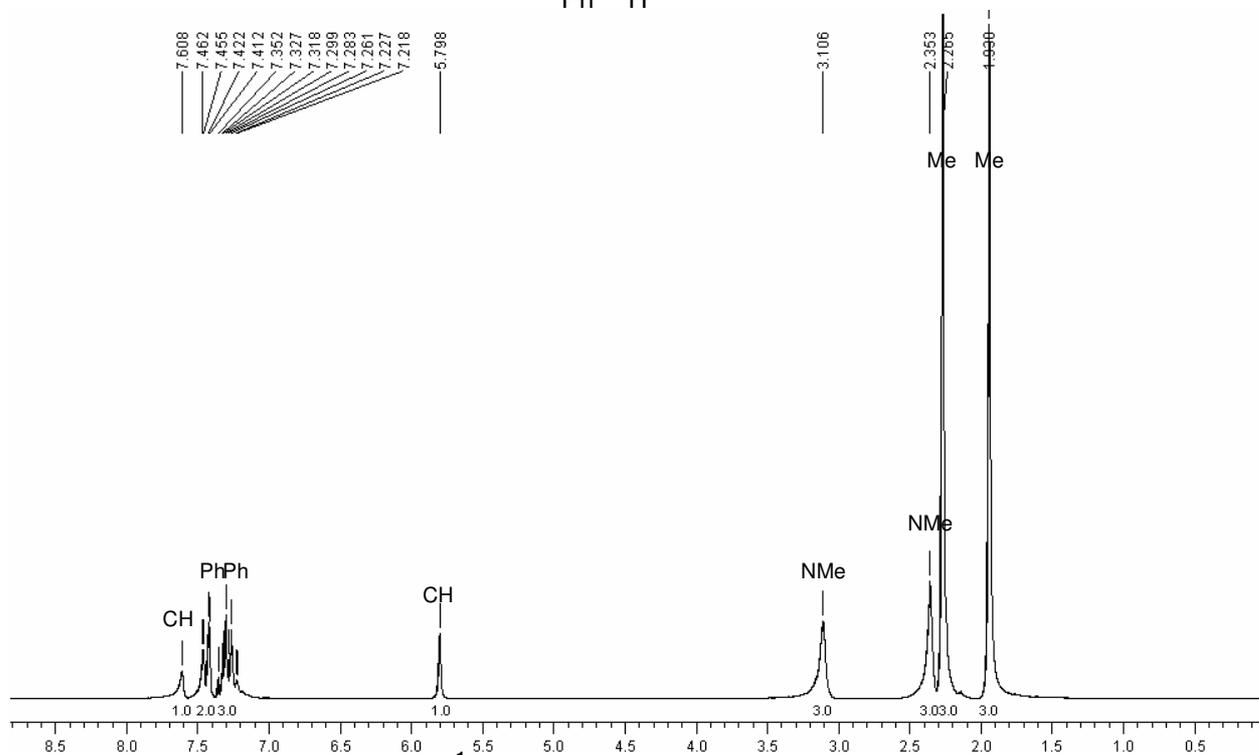
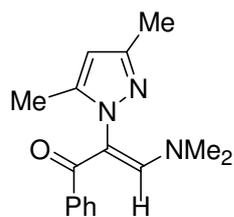


ANEXO 111 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 26

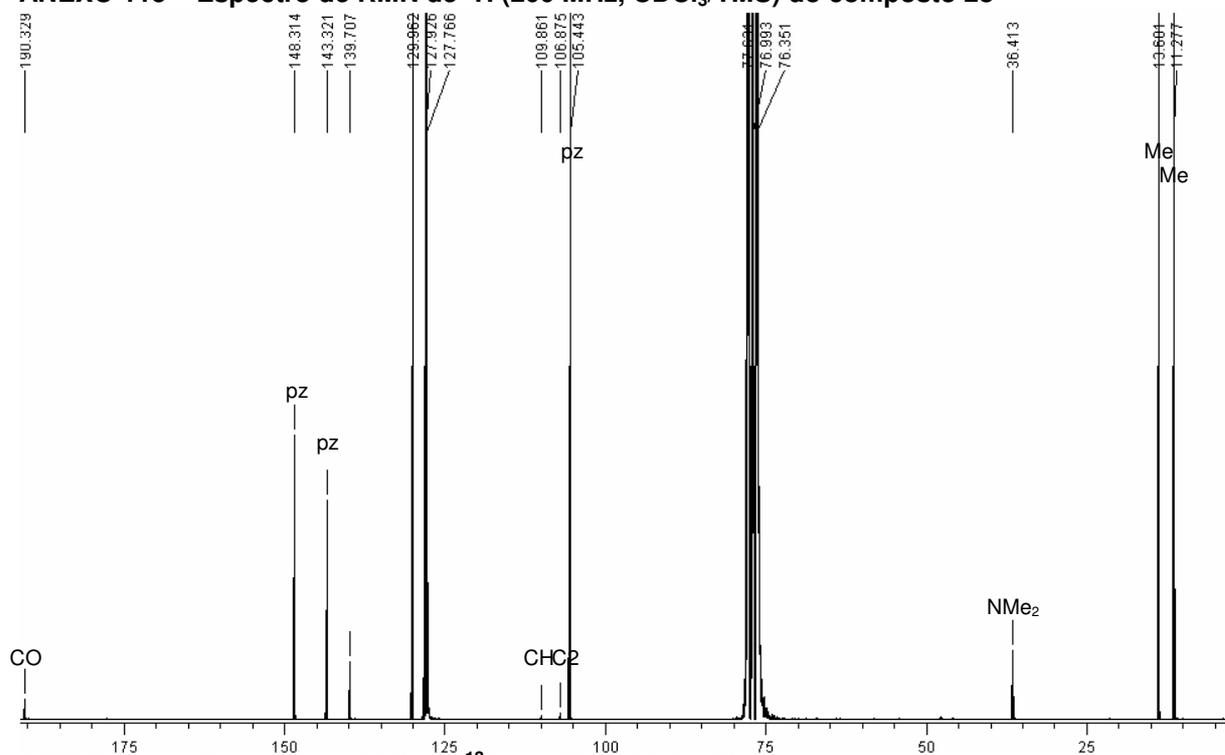


ANEXO 112 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 26

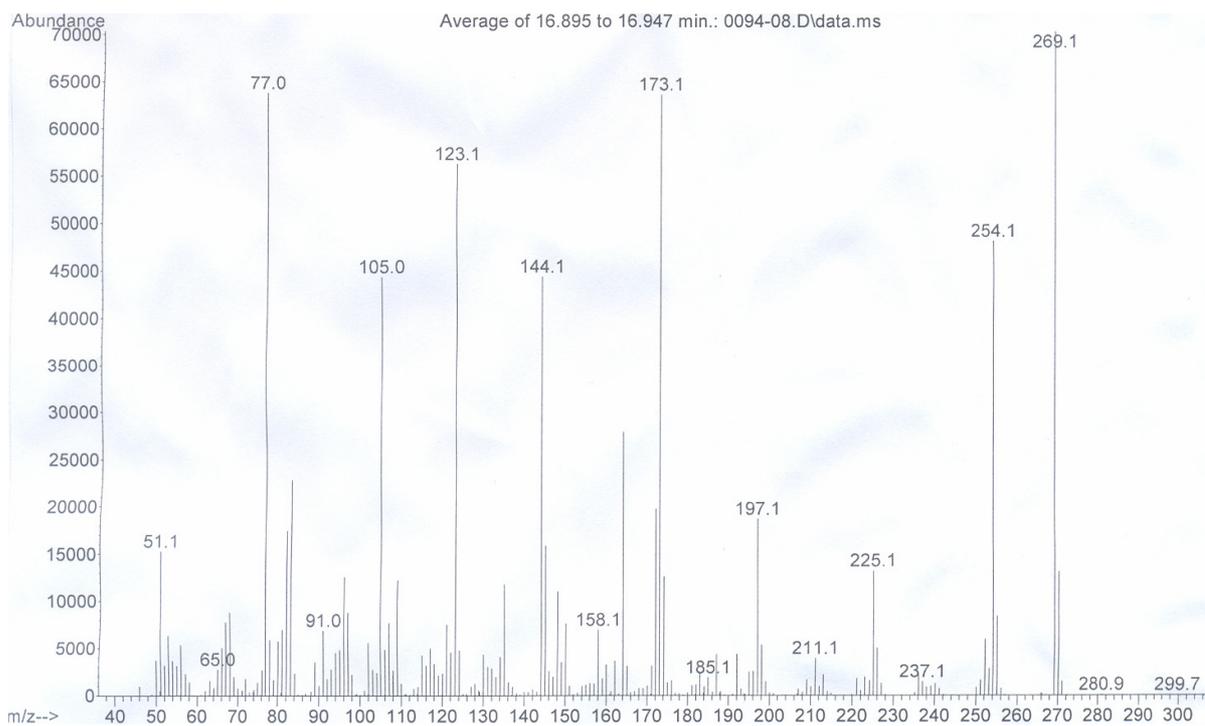
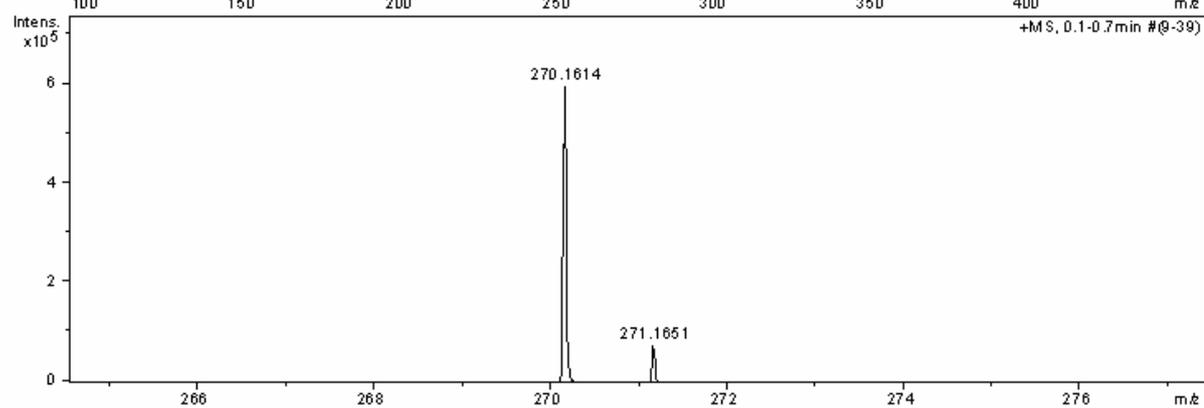
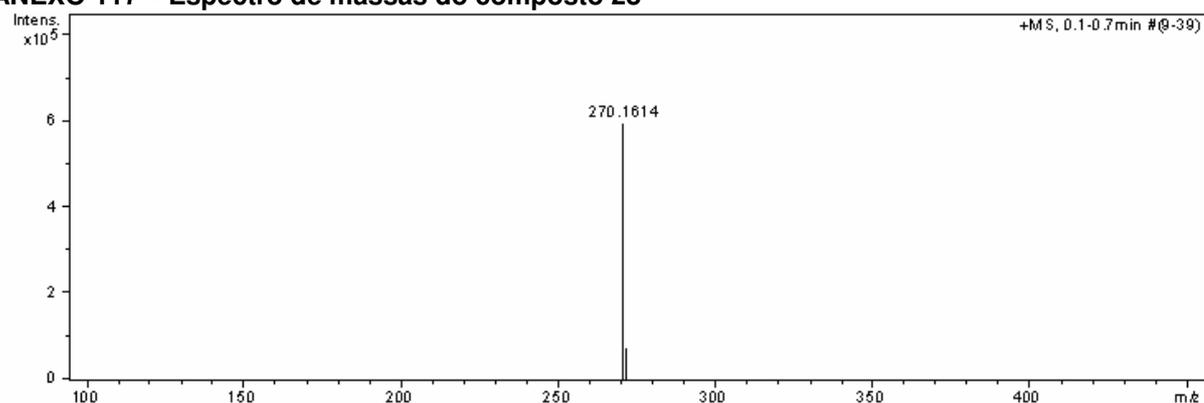
**ANEXO 113 – Espectro de massas do composto 26****ANEXO 114 – Cromatograma de HRMS do composto 26**

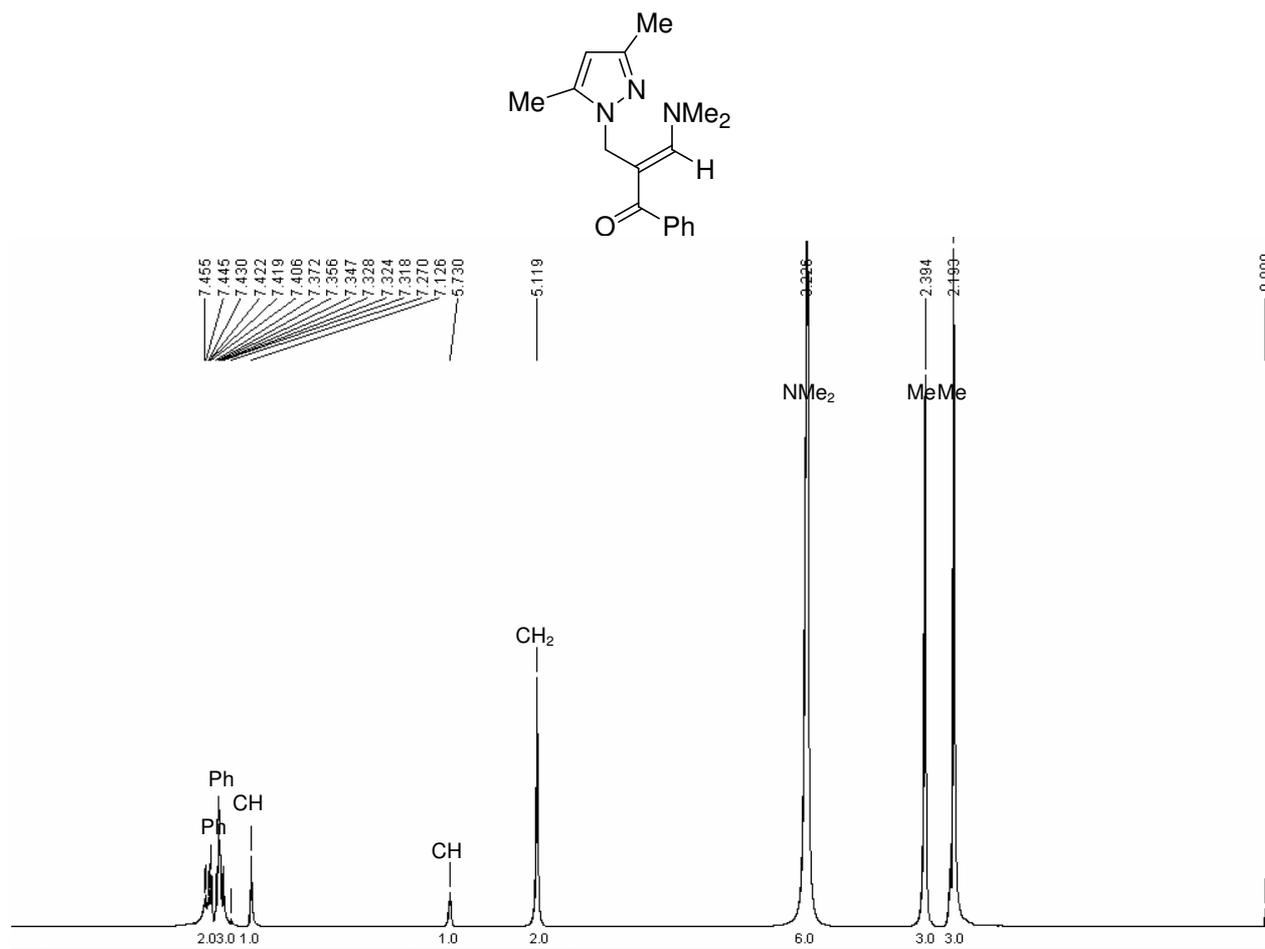


ANEXO 115 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 28

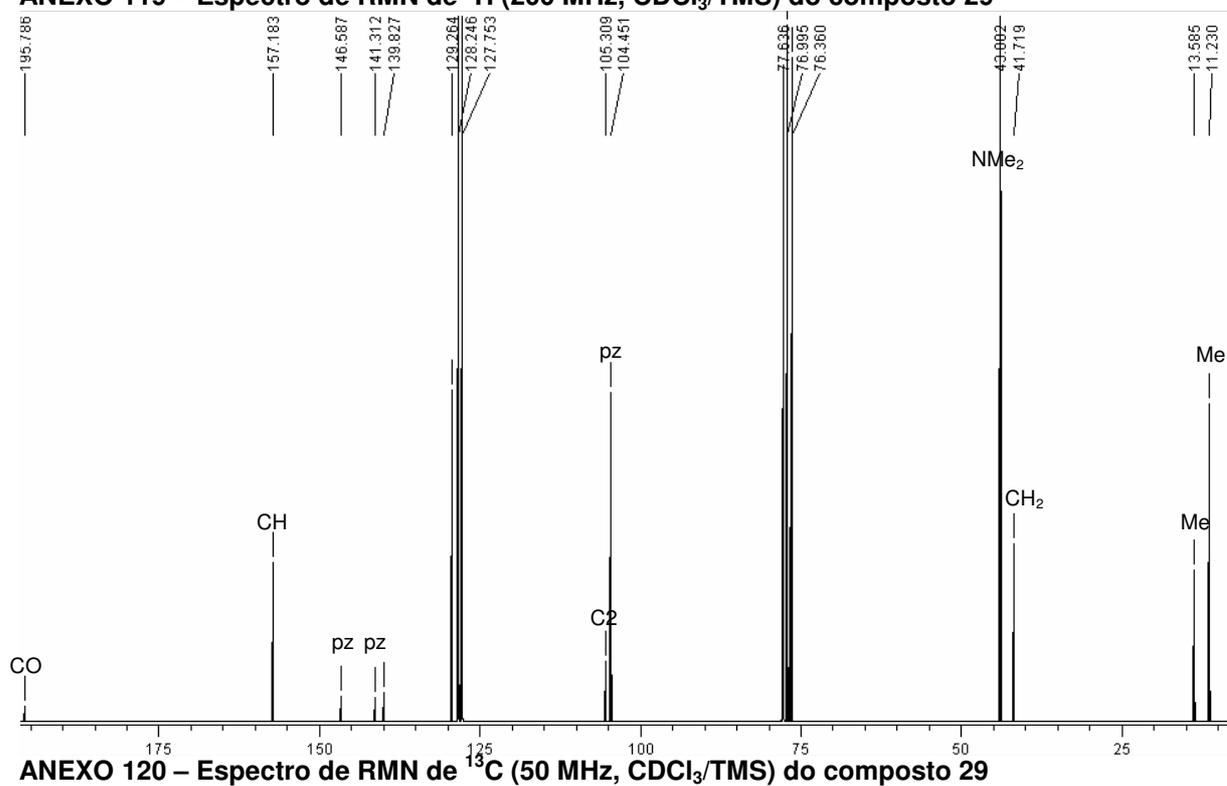


ANEXO 116 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 28

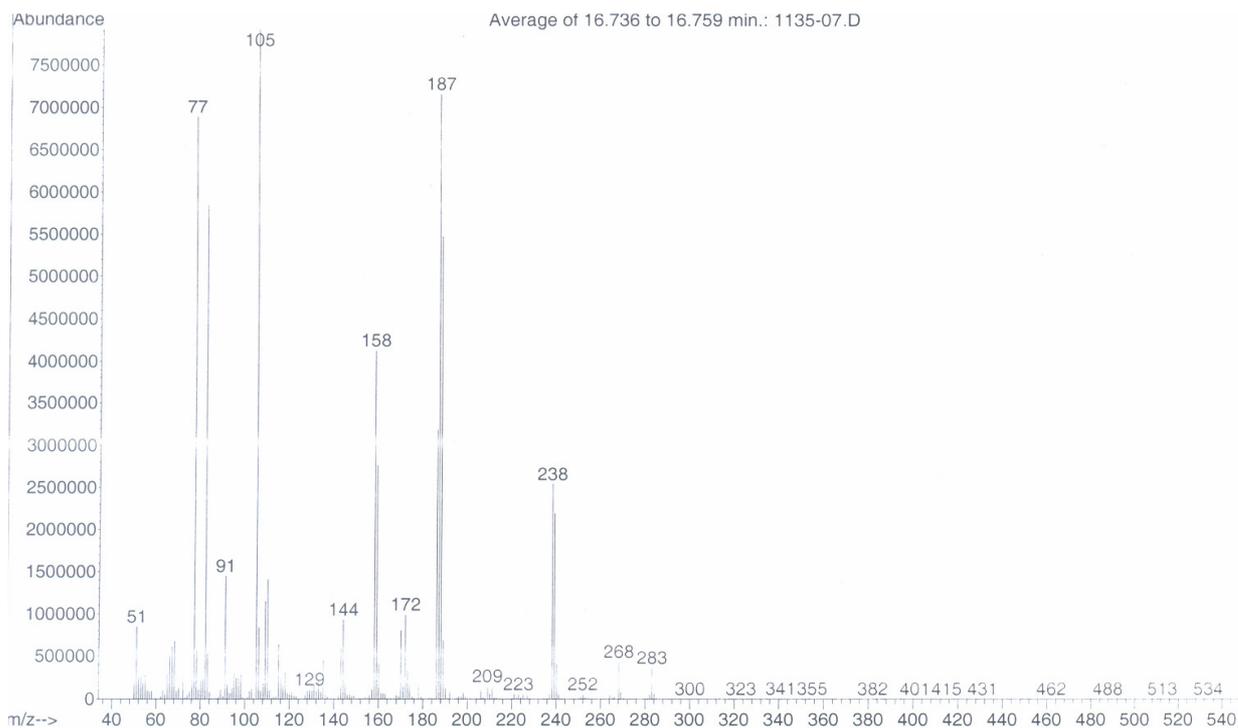
**ANEXO 117 – Espectro de massas do composto 28****ANEXO 118 – Cromatograma de HRMS do composto 28**



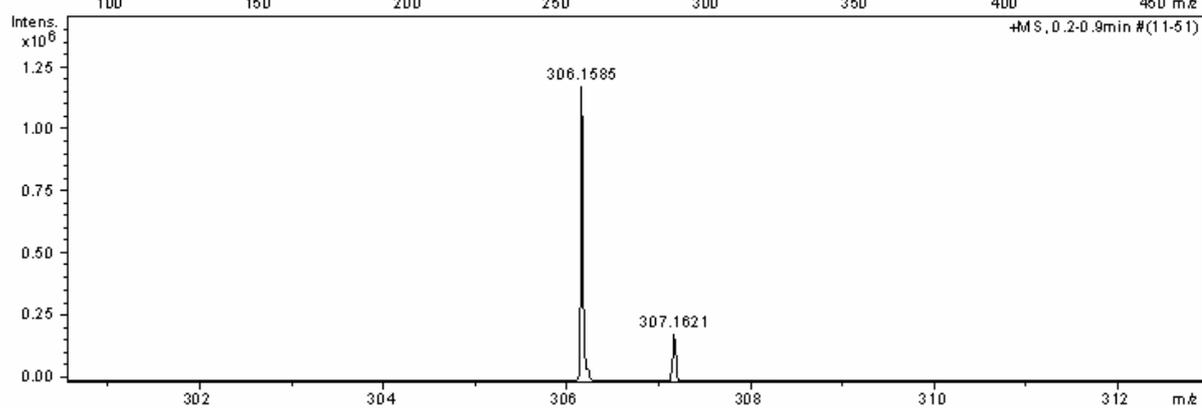
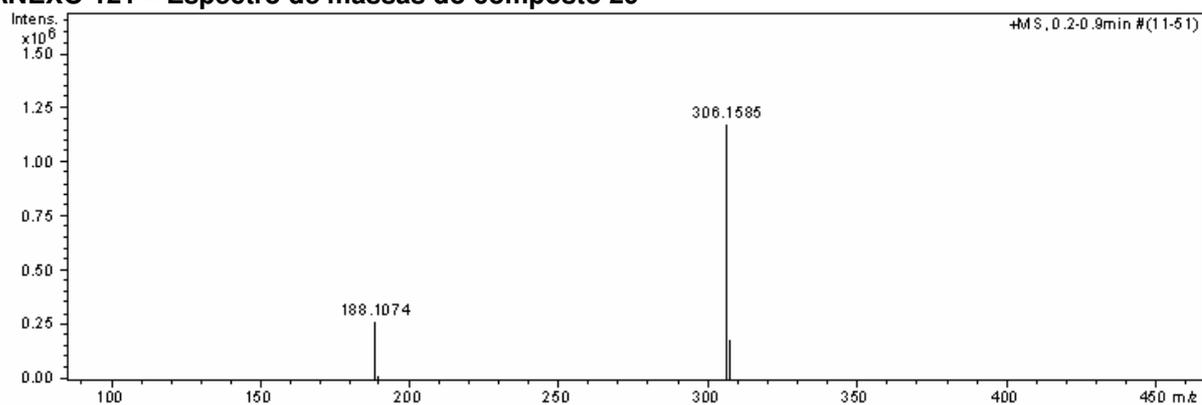
ANEXO 119 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 29



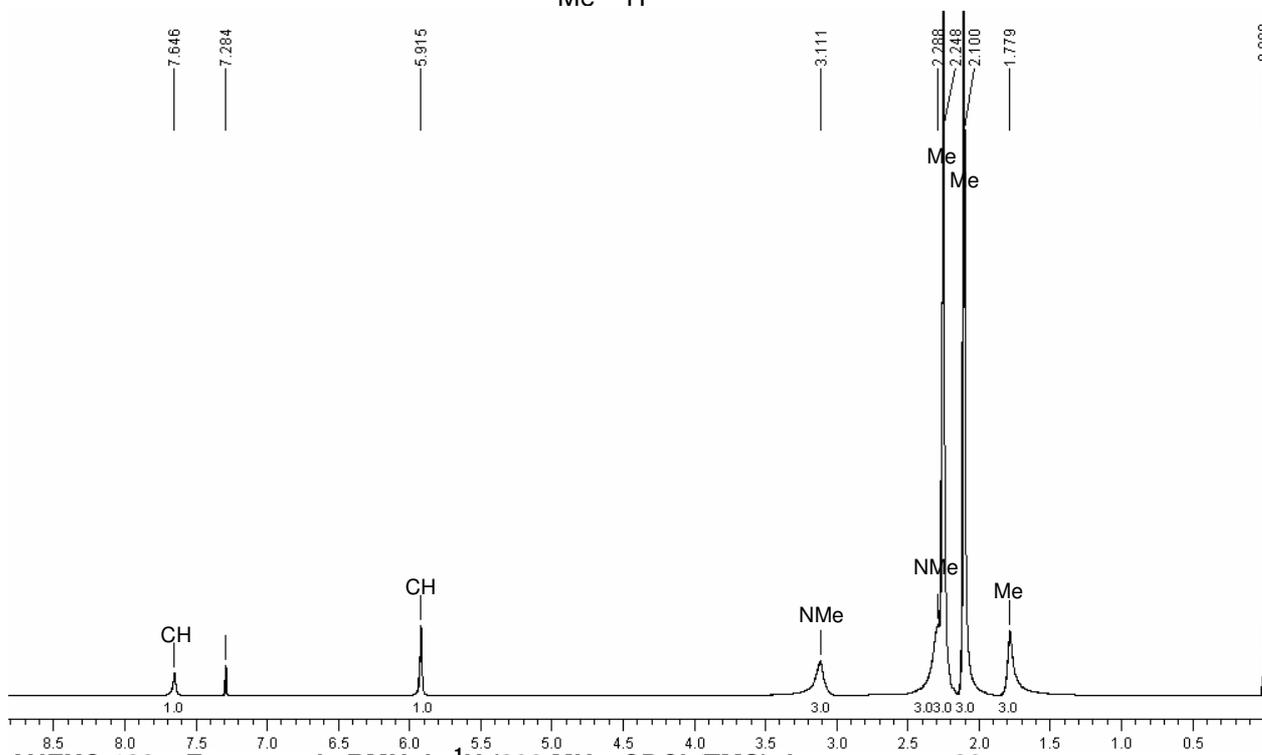
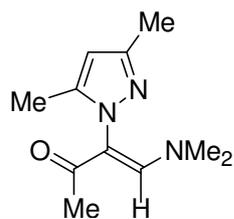
ANEXO 120 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 29



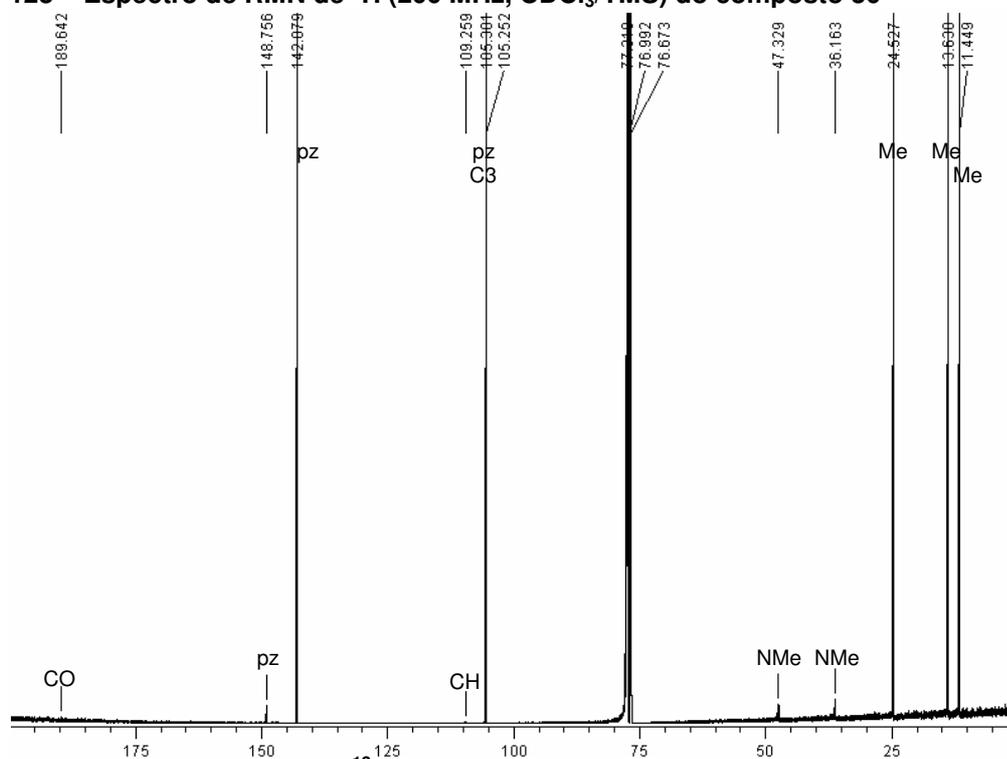
ANEXO 121 – Espectro de massas do composto 29



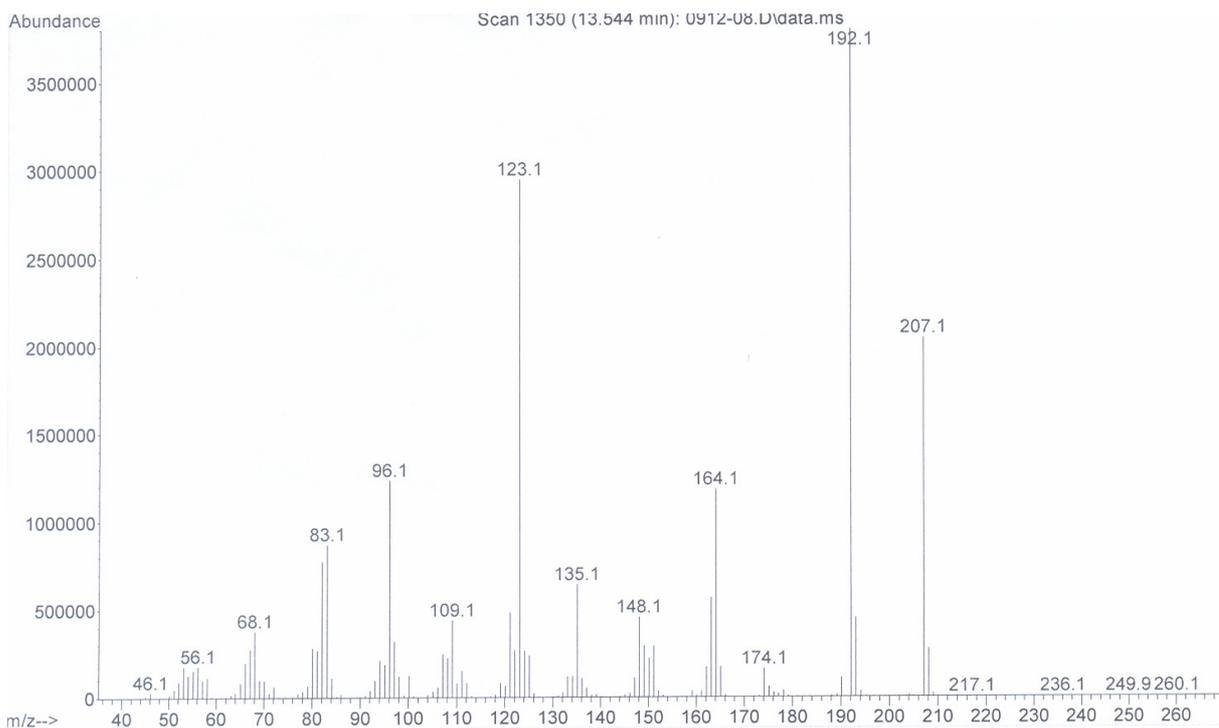
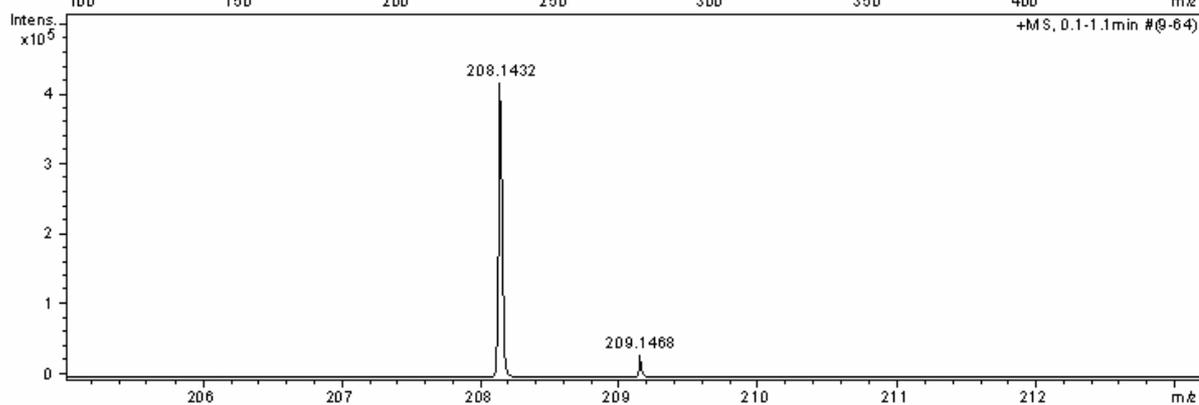
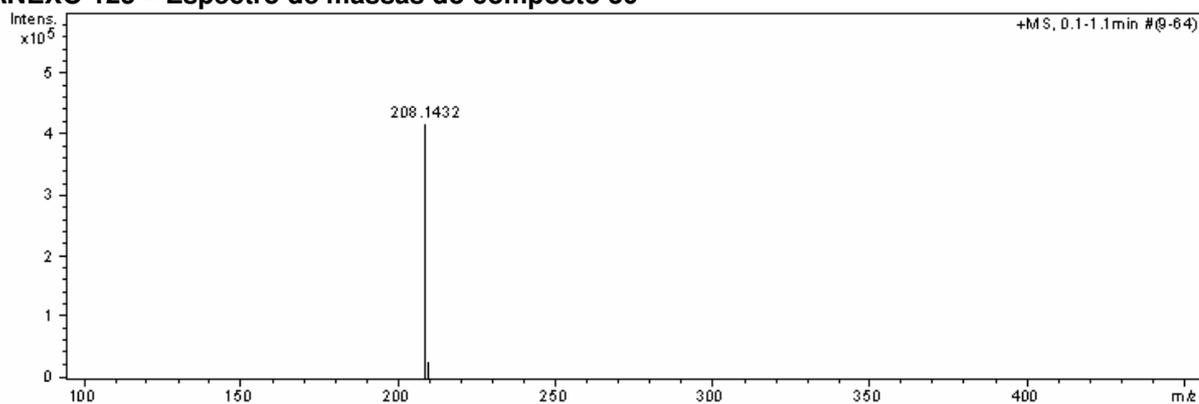
ANEXO 122 – Cromatograma de HRMS do composto 29

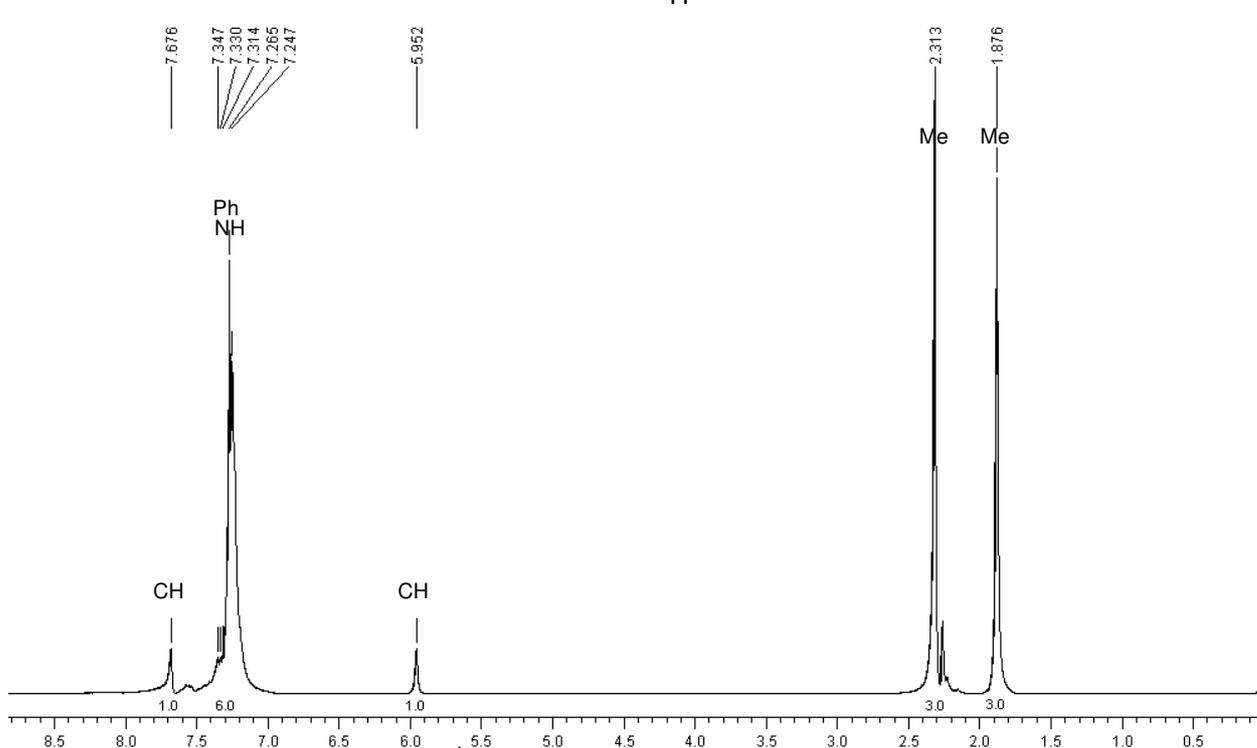
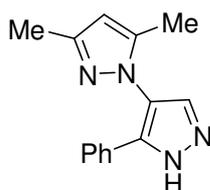


ANEXO 123 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 30

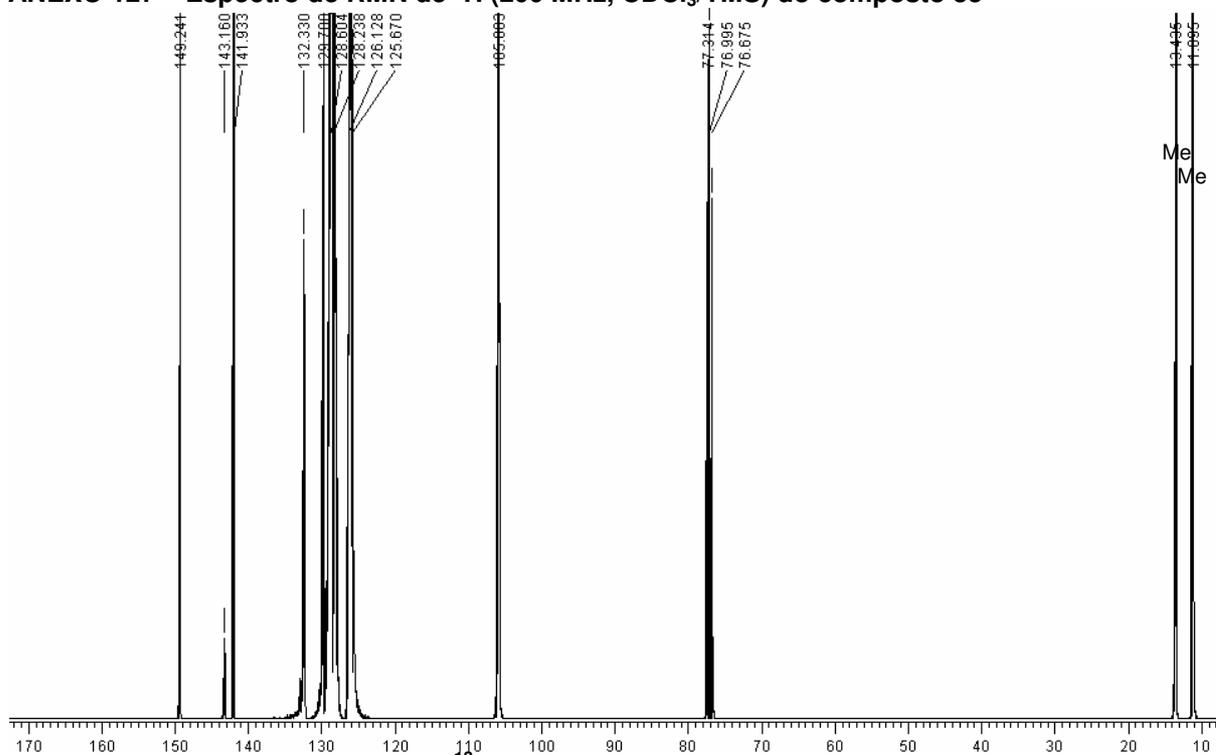


ANEXO 124 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 30

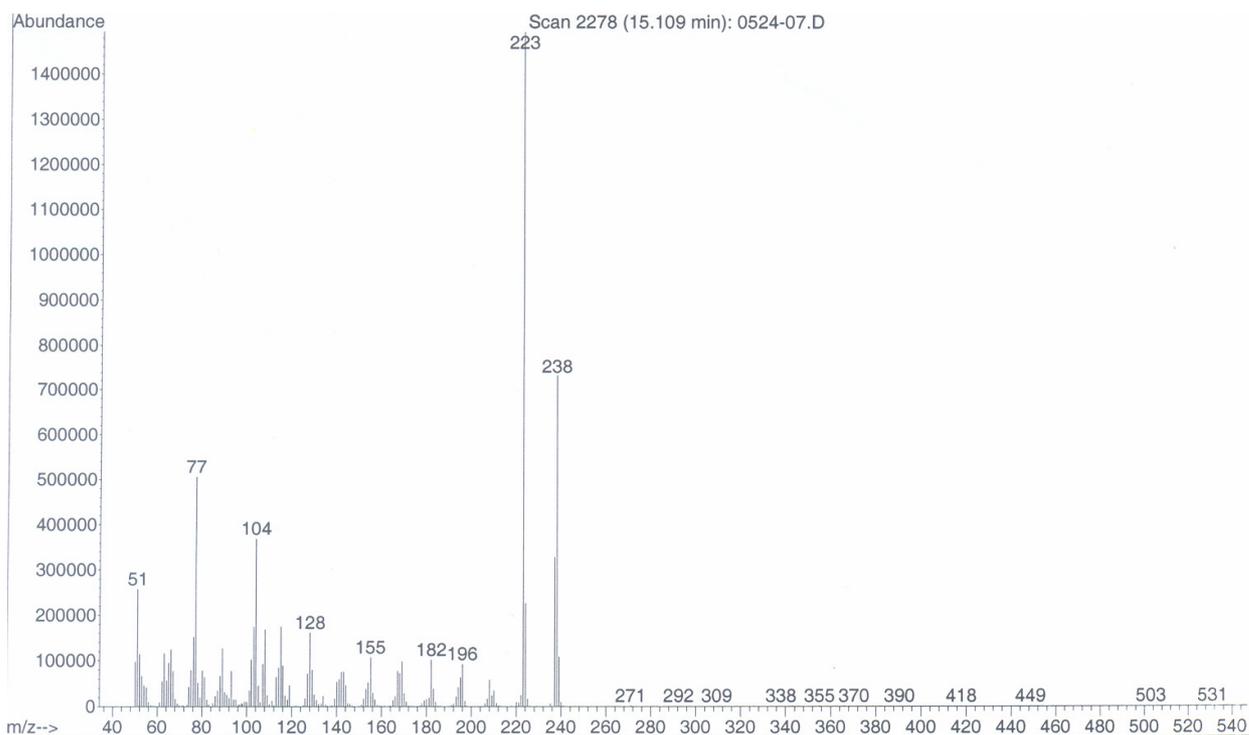
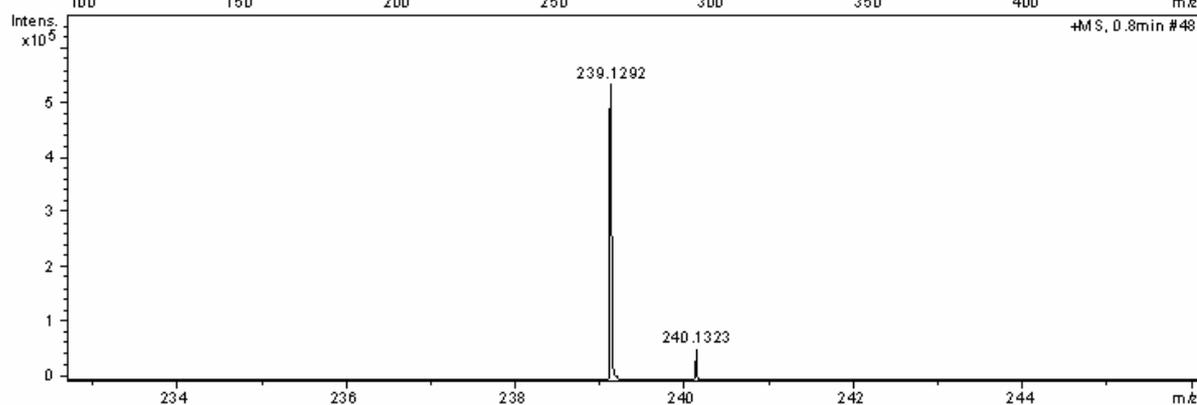
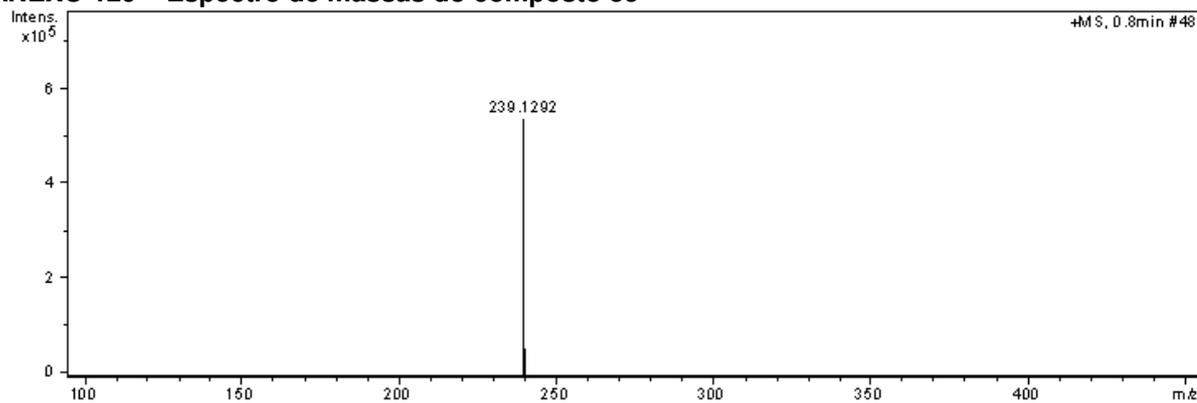
**ANEXO 125 – Espectro de massas do composto 30****ANEXO 126 – Cromatograma de HRMS do composto 30**

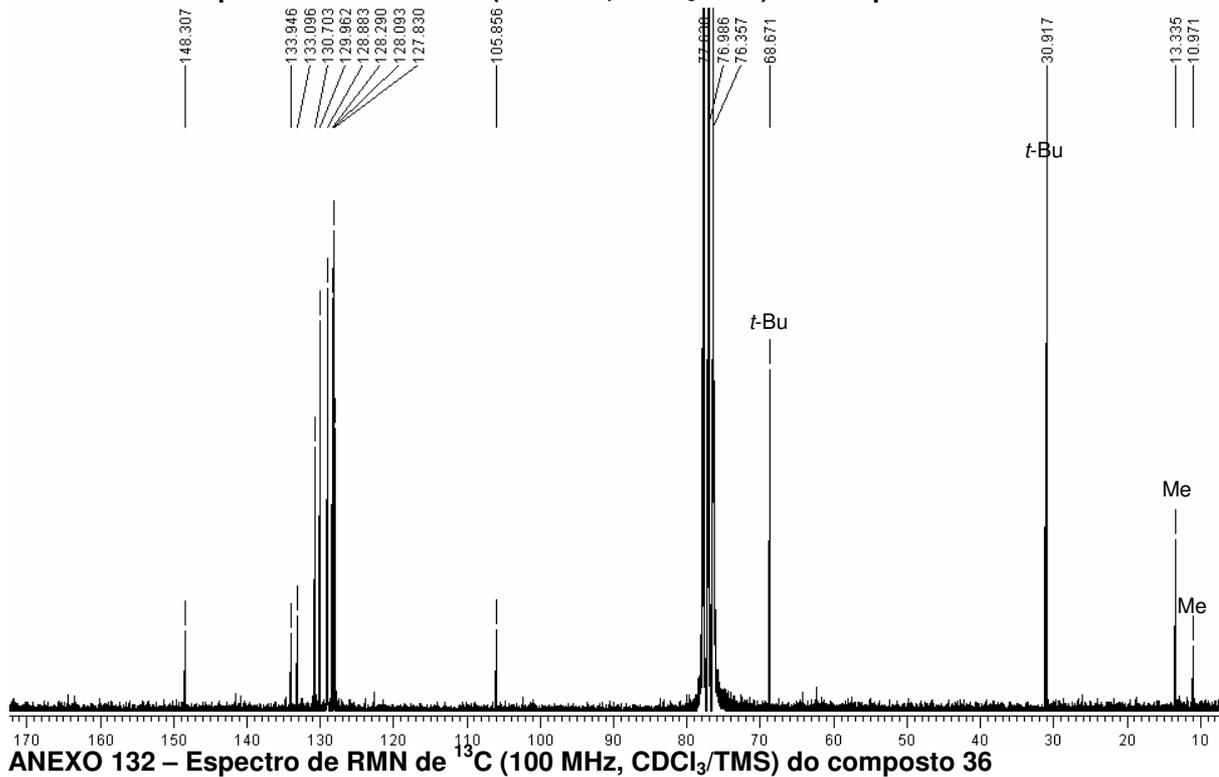
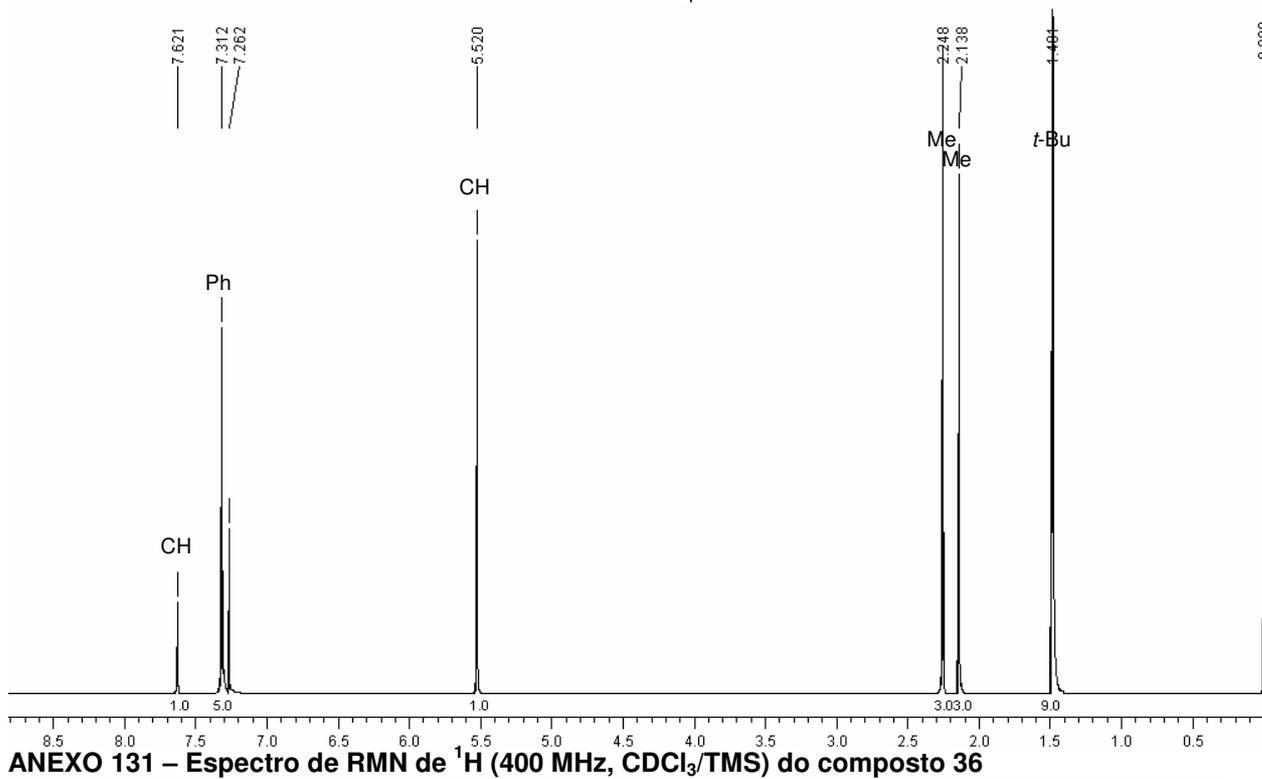
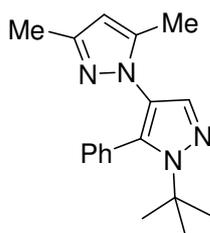


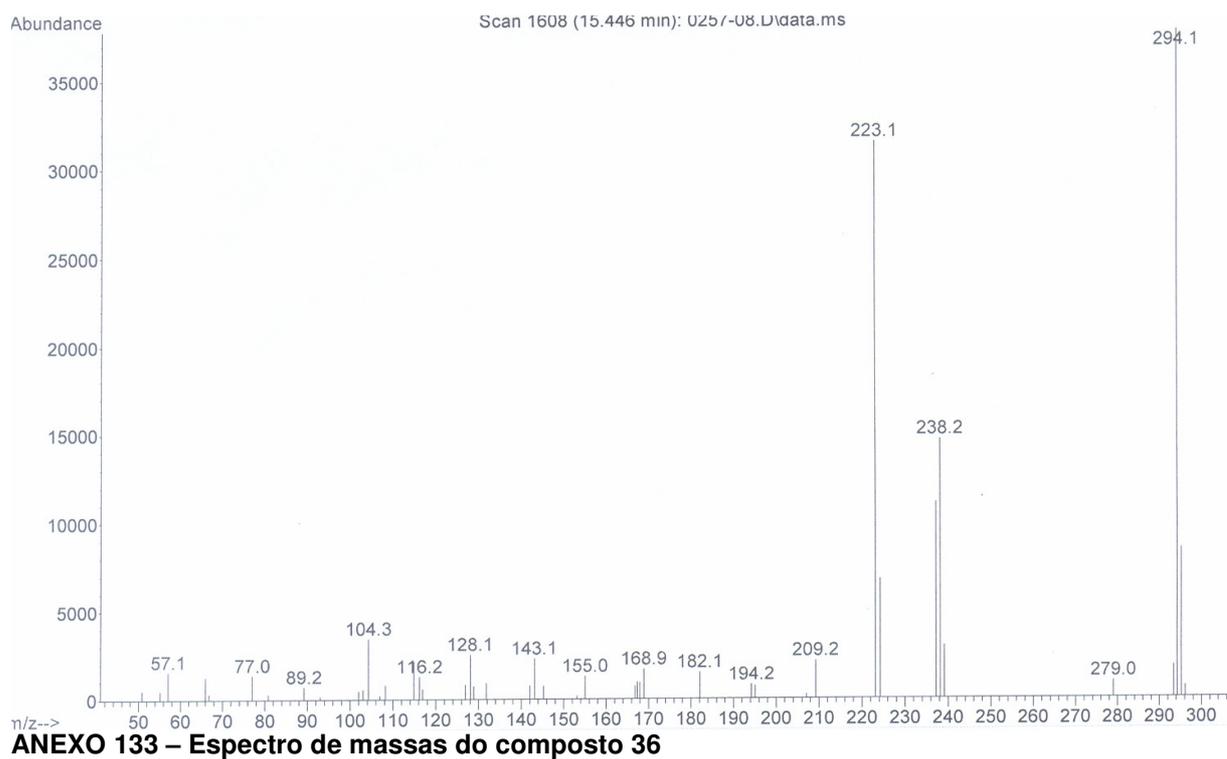
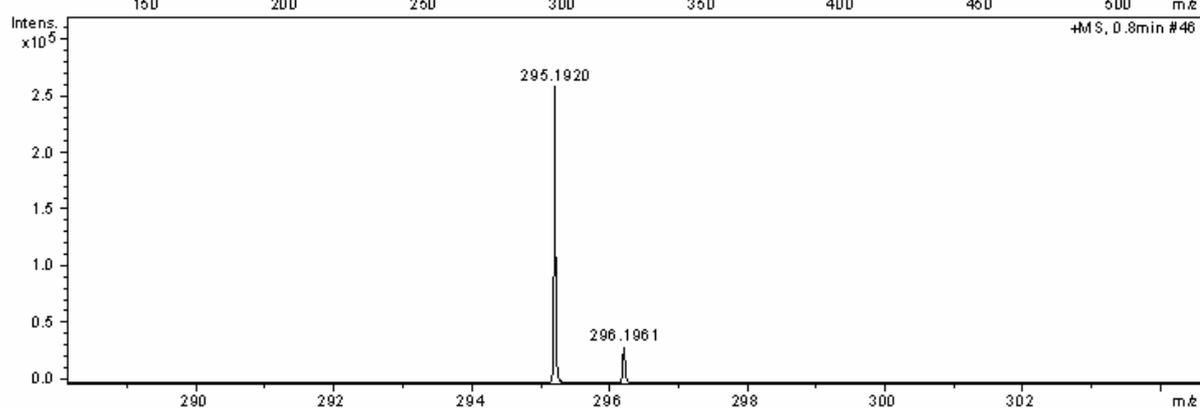
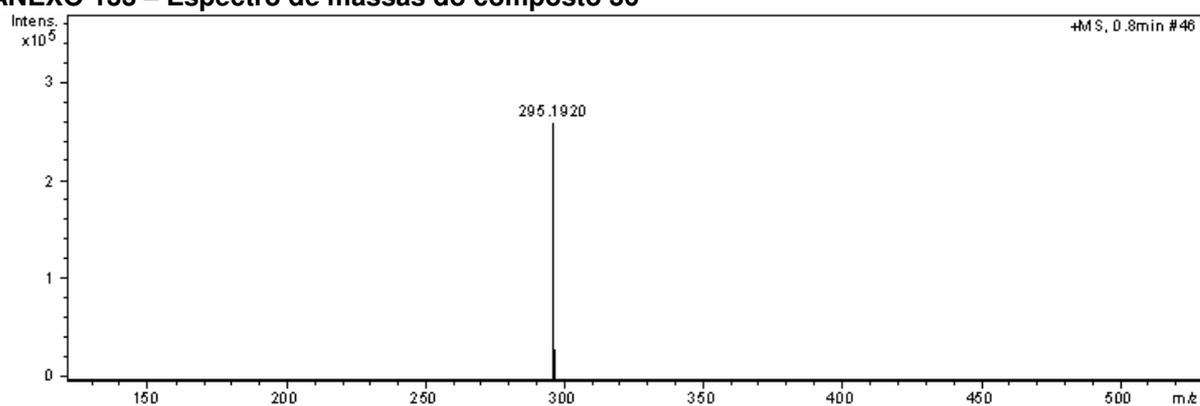
ANEXO 127 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 35

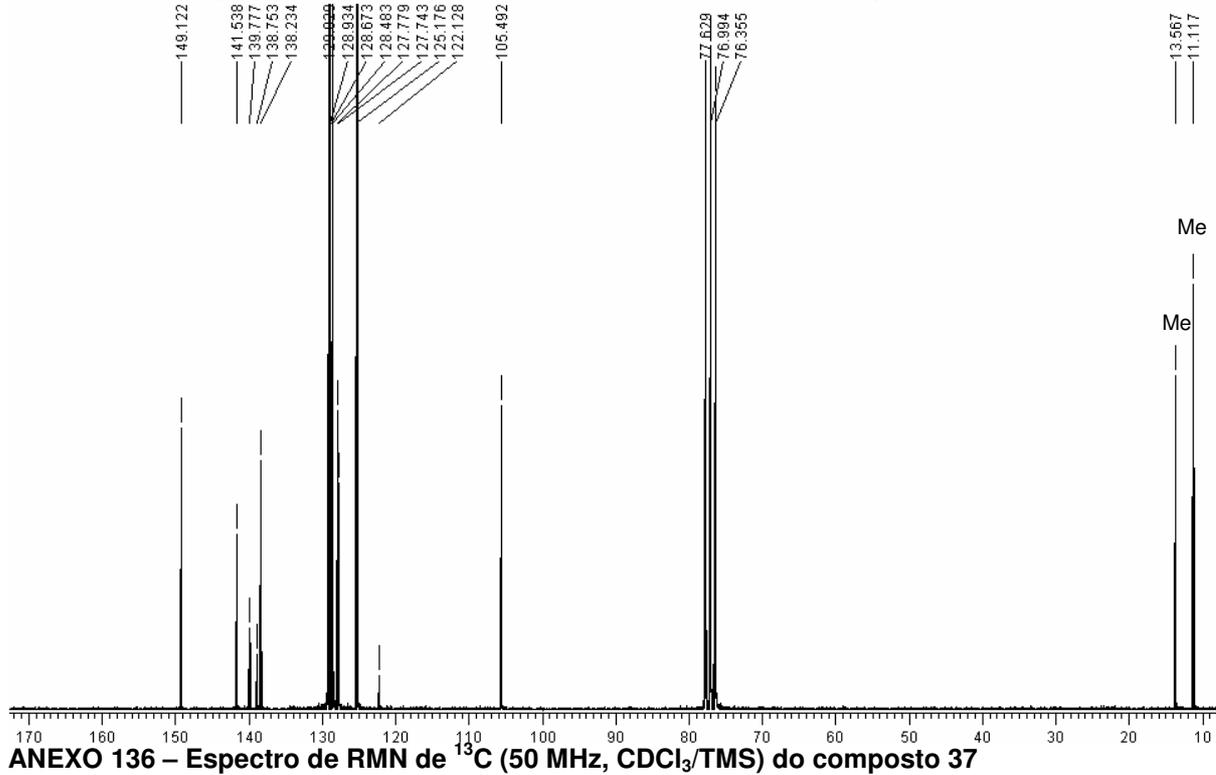
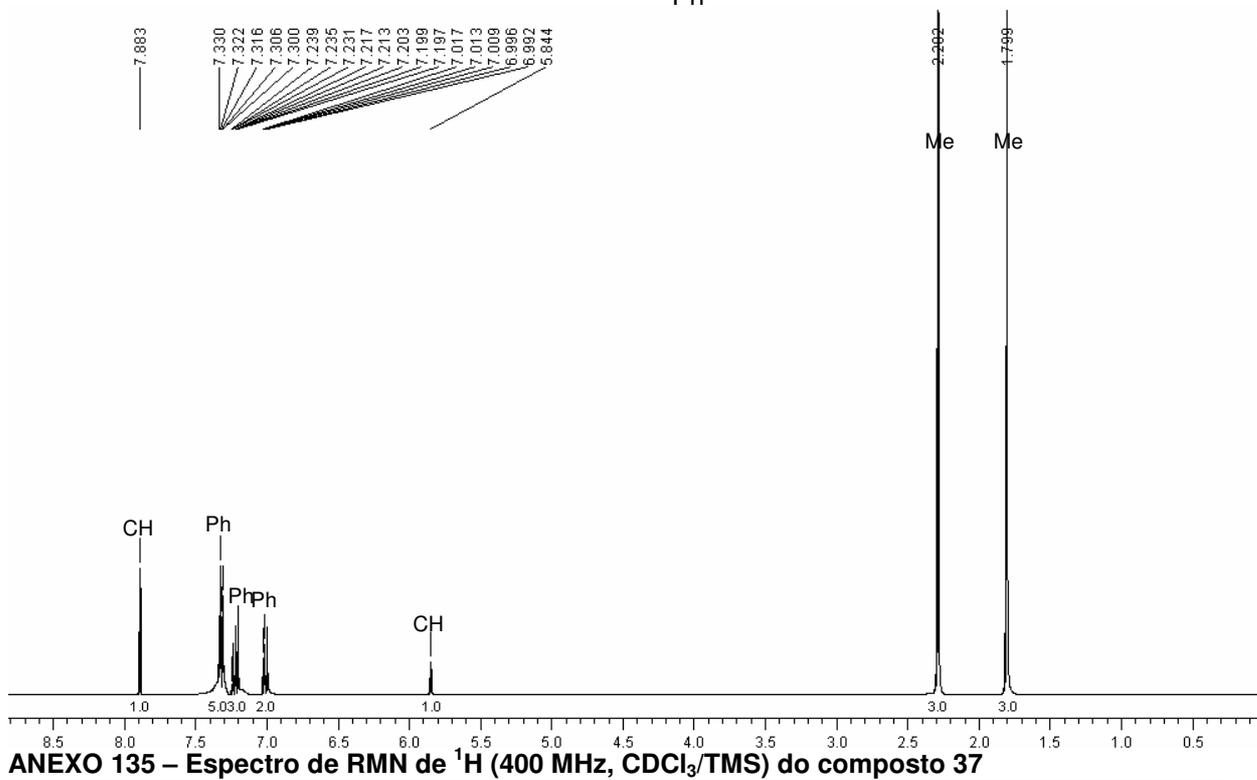
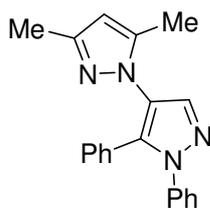


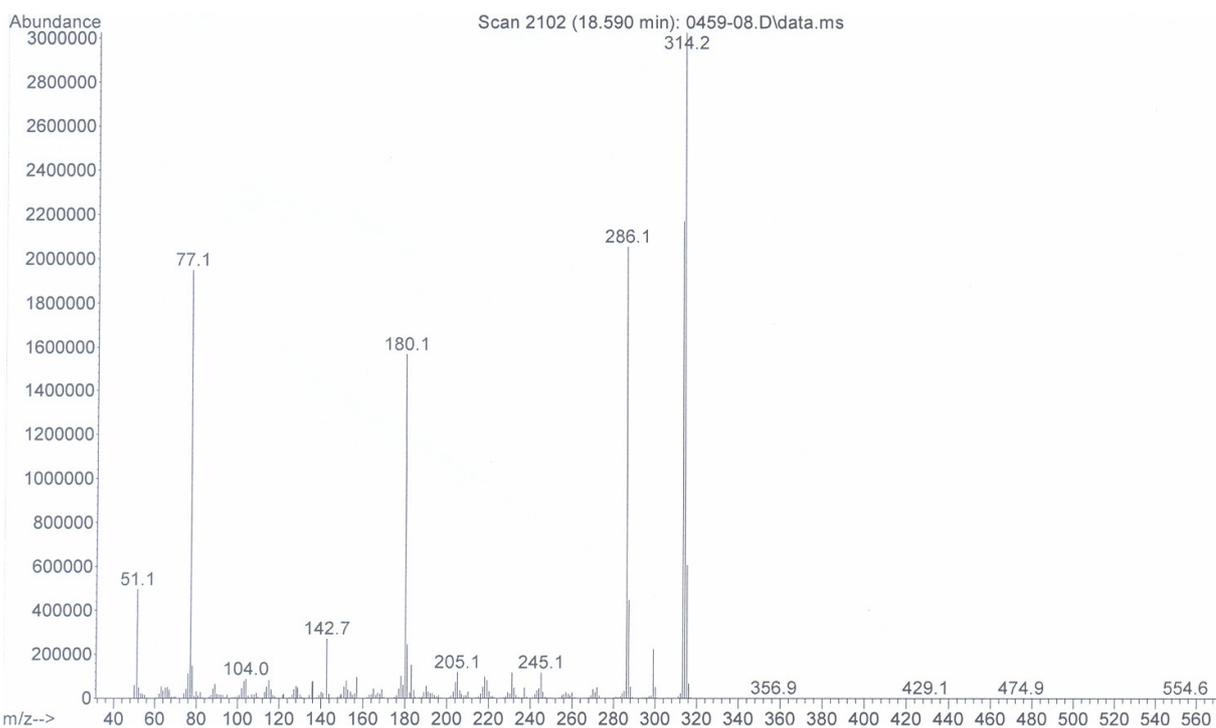
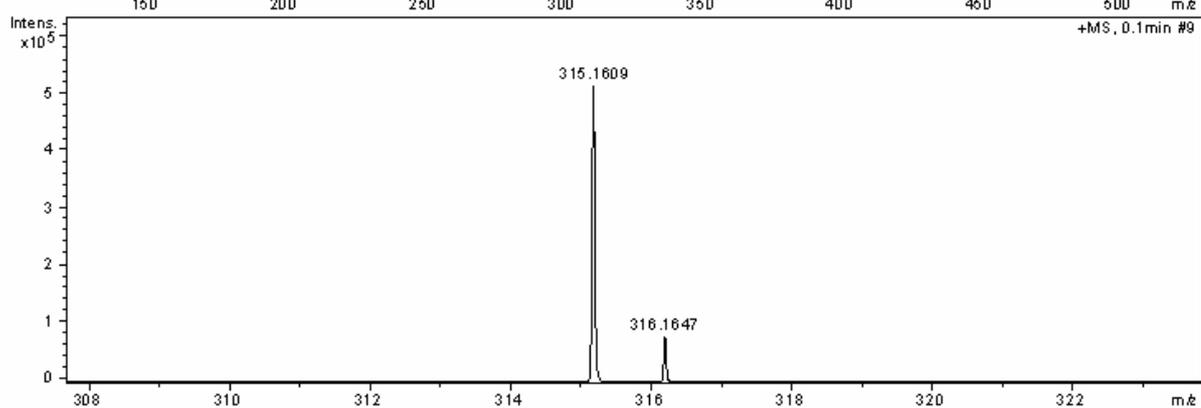
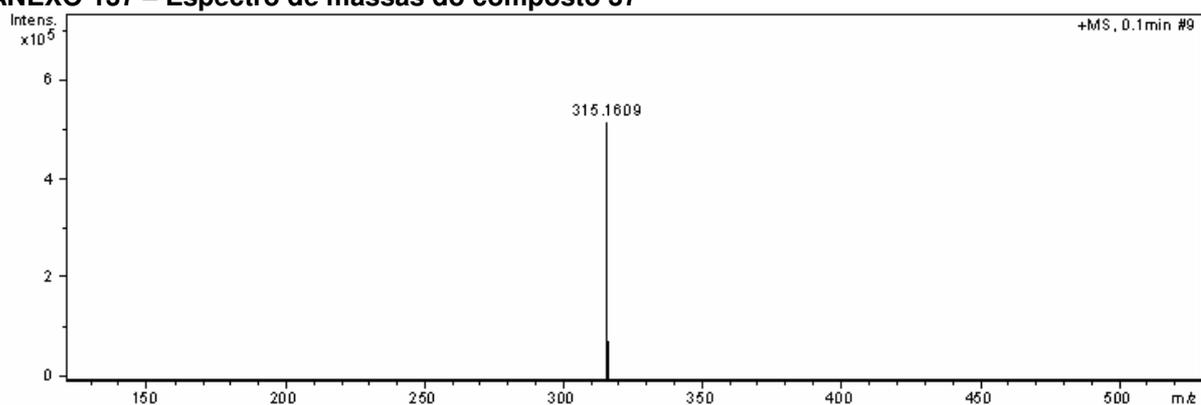
ANEXO 128 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 35

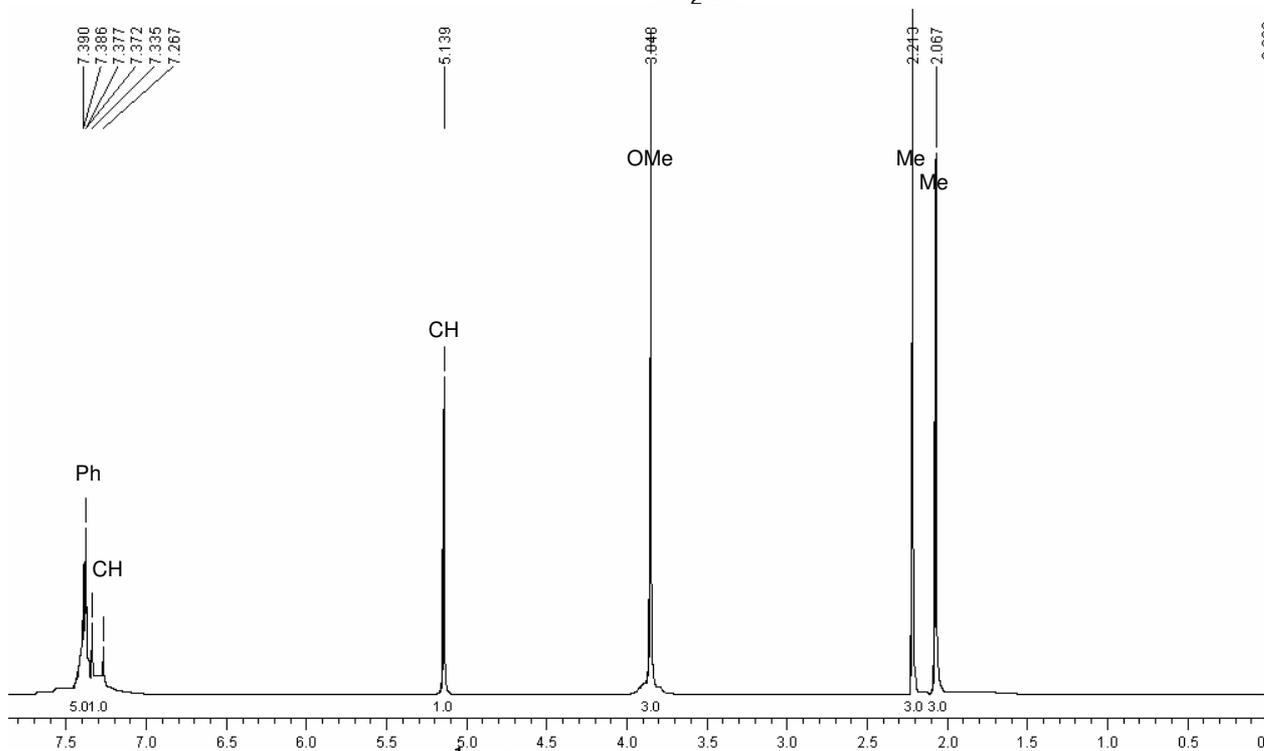
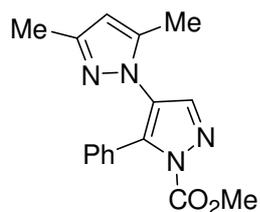
**ANEXO 129 – Espectro de massas do composto 35****ANEXO 130 – Cromatograma de HRMS do composto 35**



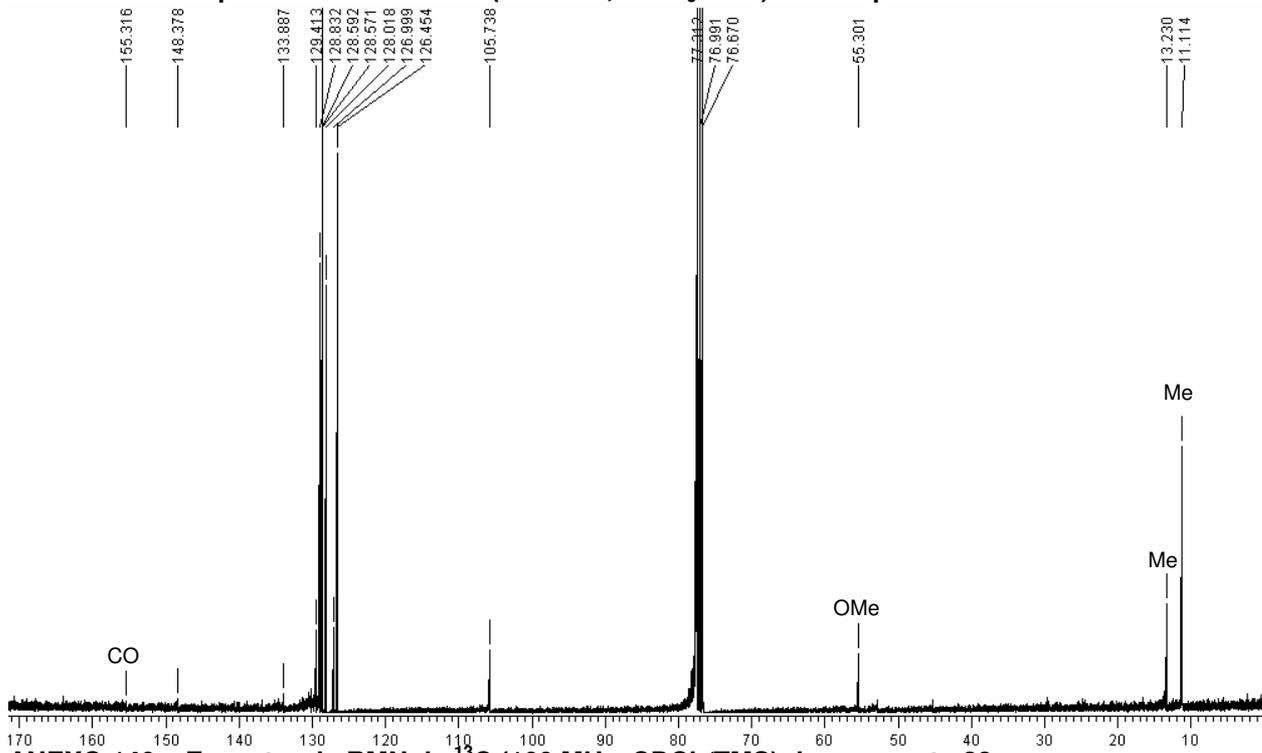
**ANEXO 133 – Espectro de massas do composto 36****ANEXO 134 – Cromatograma de HRMS do composto 36**



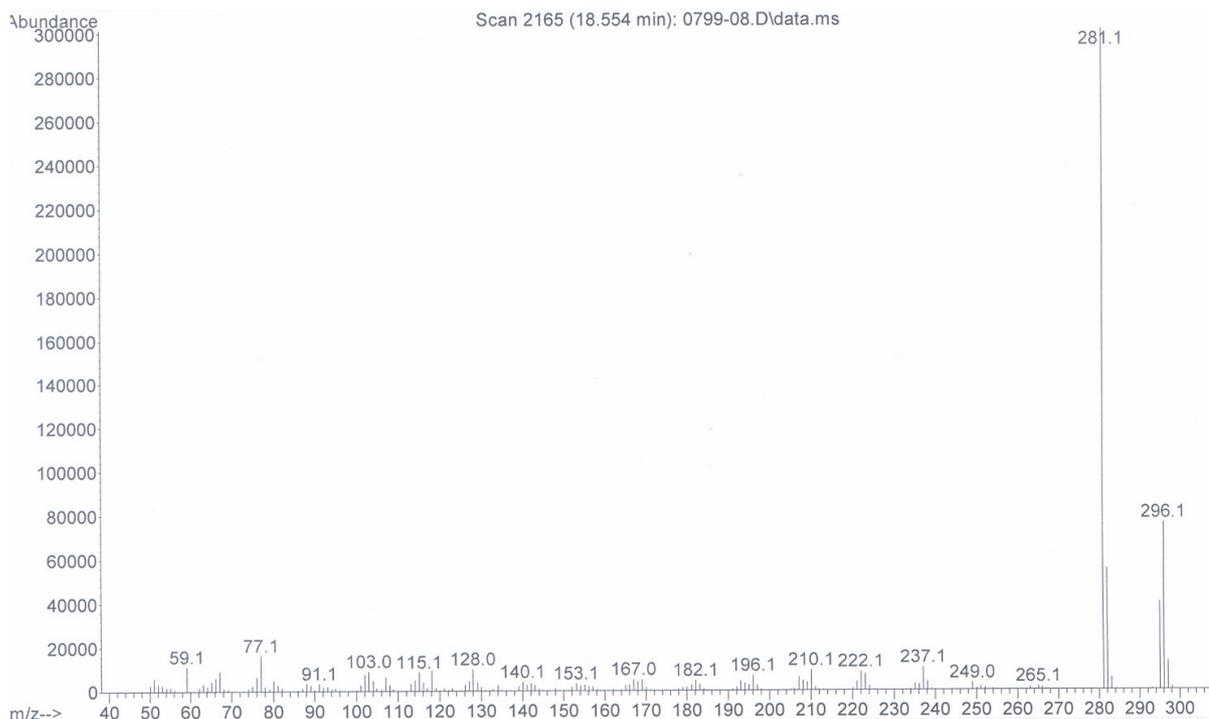
**ANEXO 137 – Espectro de massas do composto 37****ANEXO 138 – Cromatograma de HRMS do composto 37**



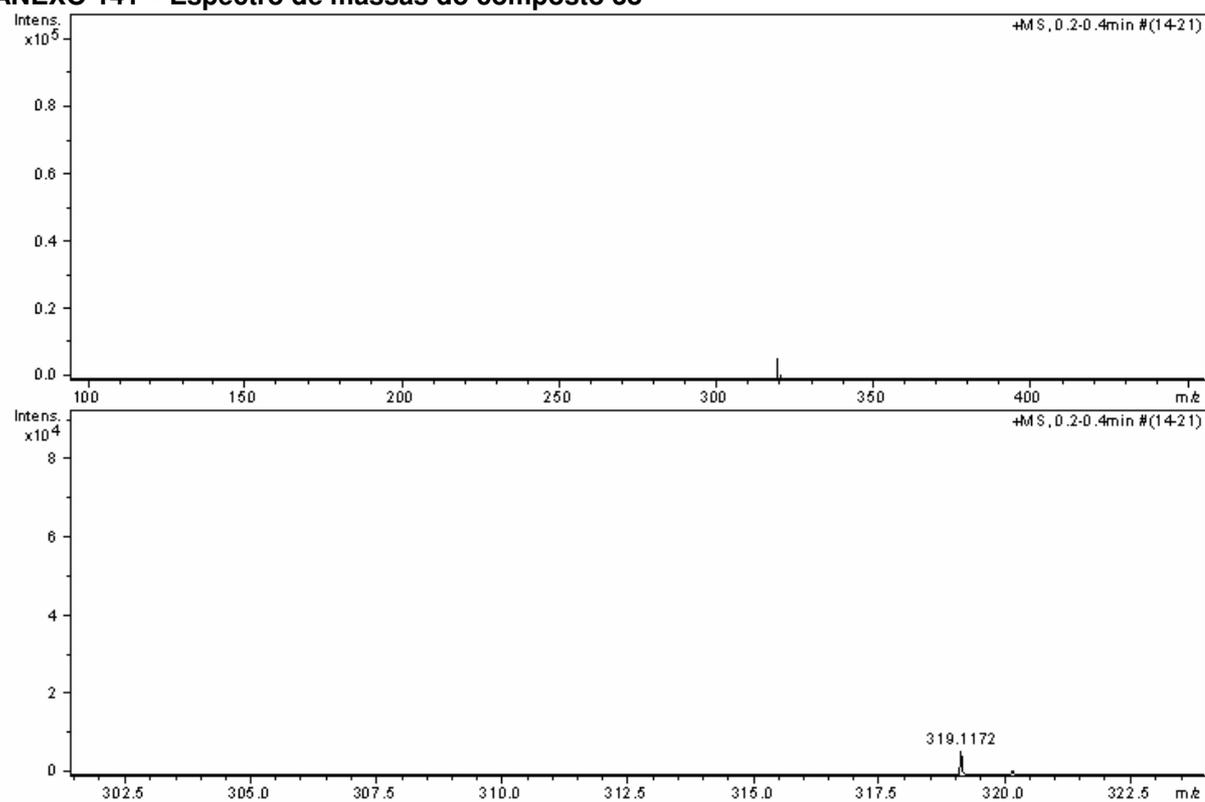
ANEXO 139 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 38



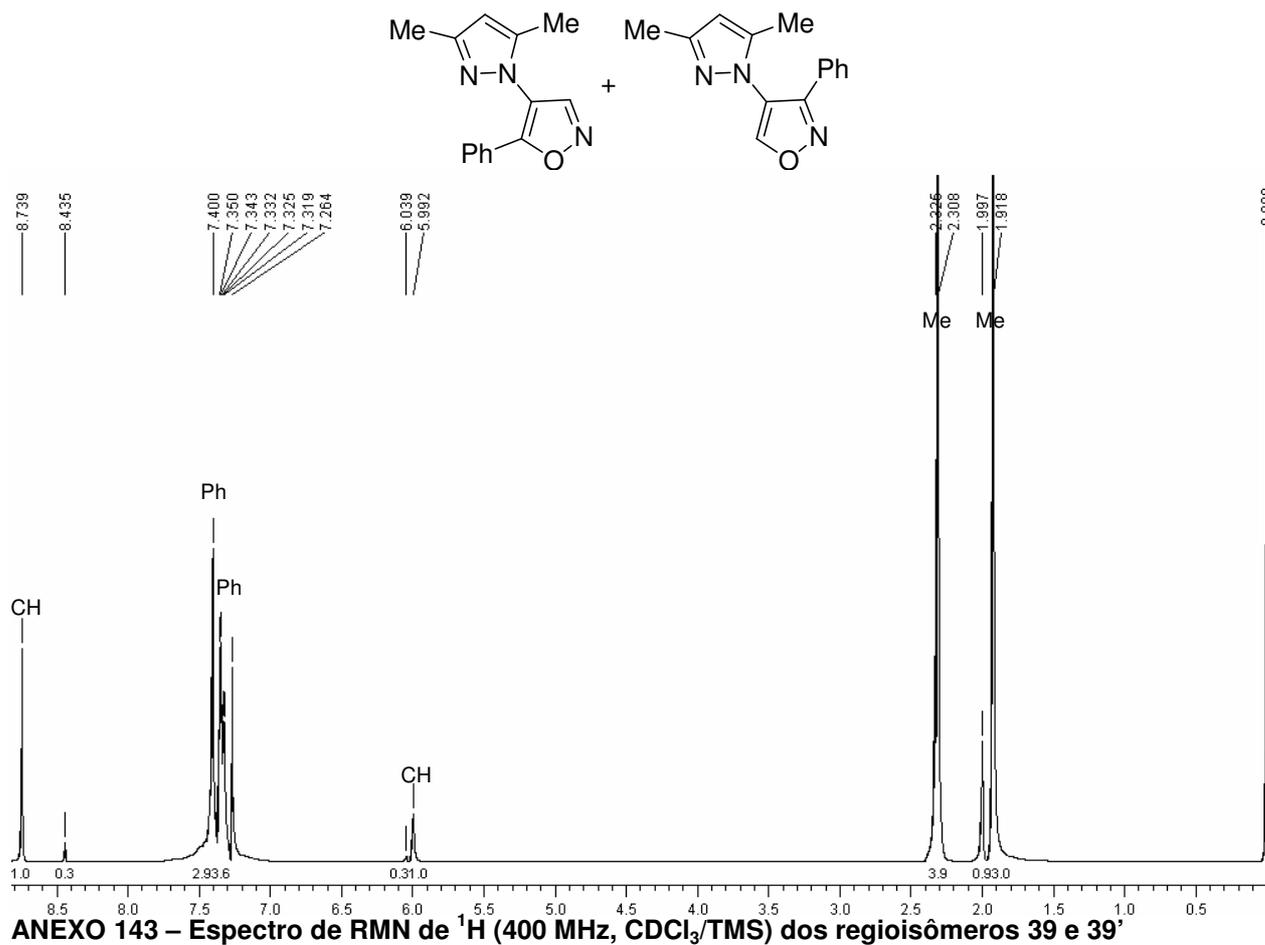
ANEXO 140 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 38



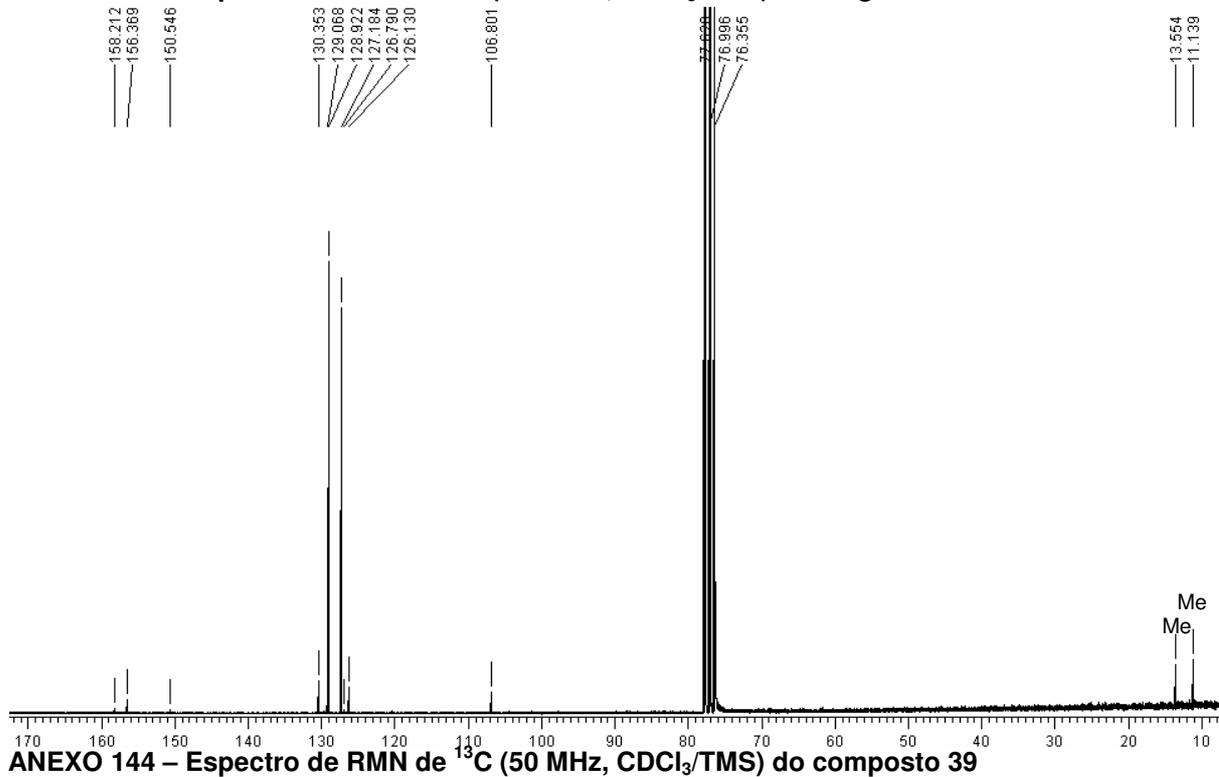
ANEXO 141 – Espectro de massas do composto 38



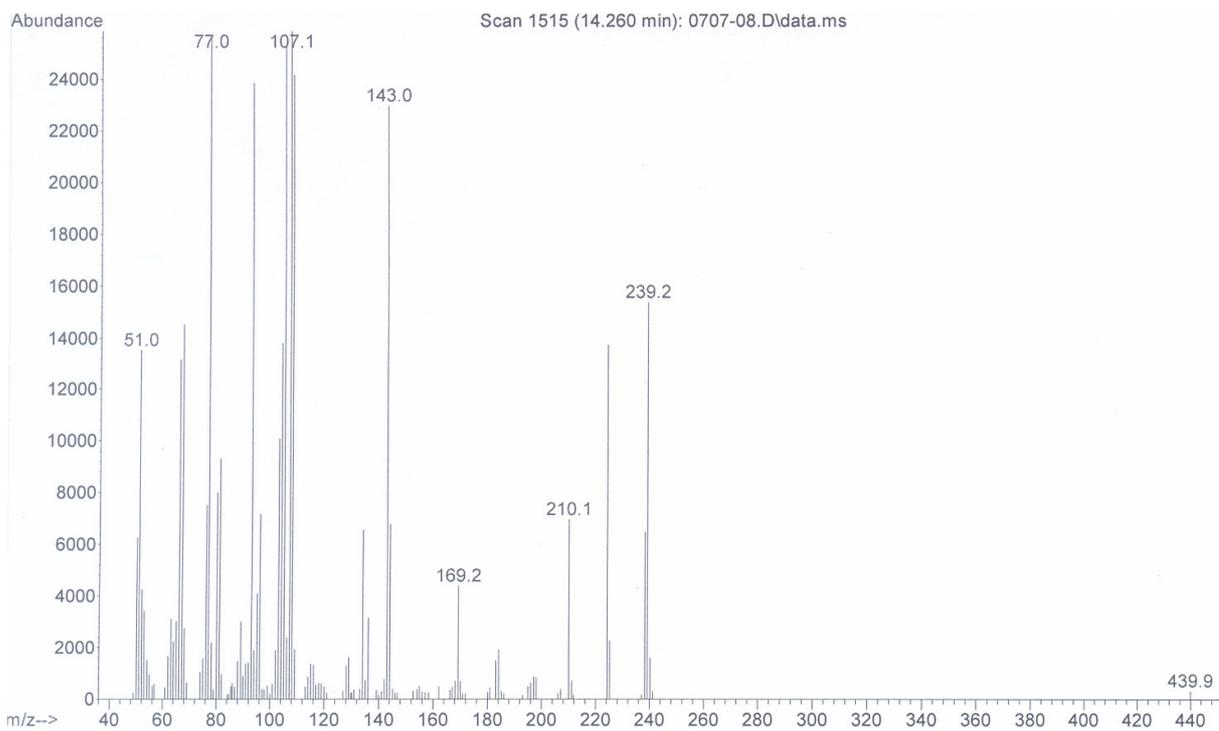
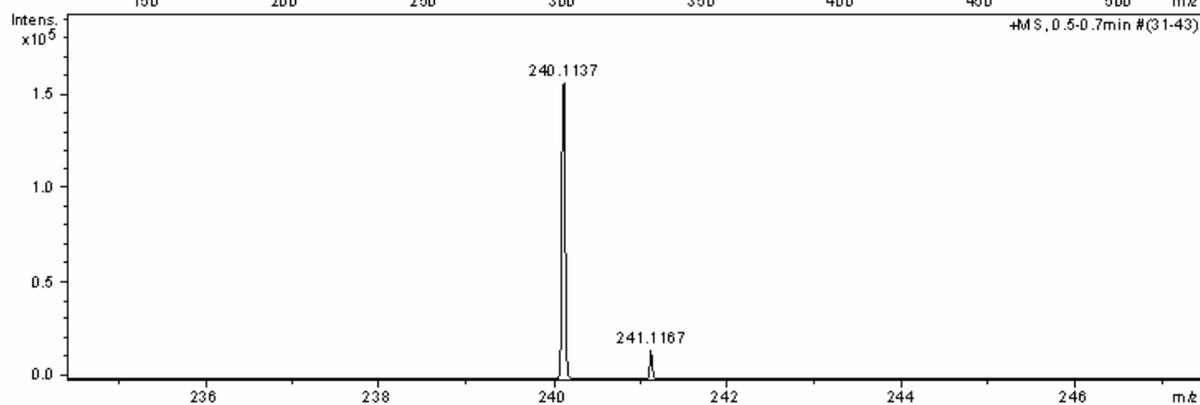
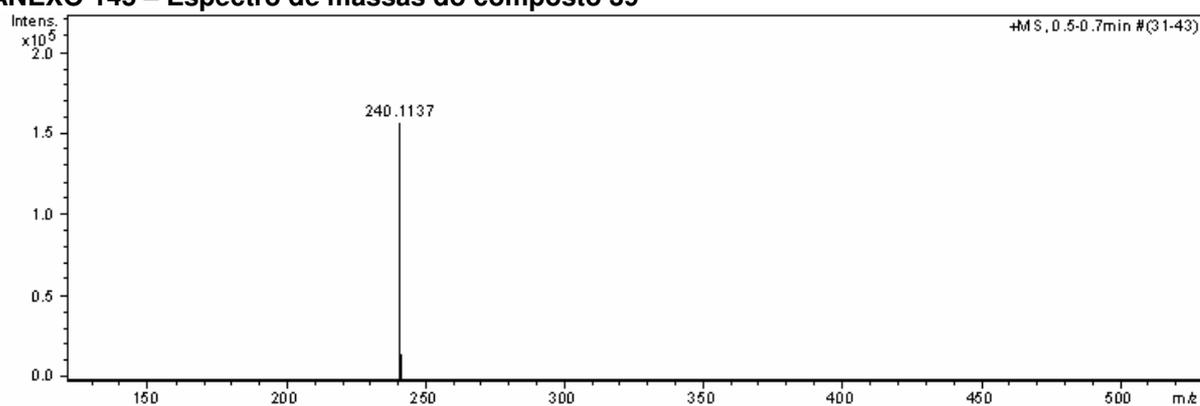
ANEXO 142 – Cromatograma de HRMS do composto 38

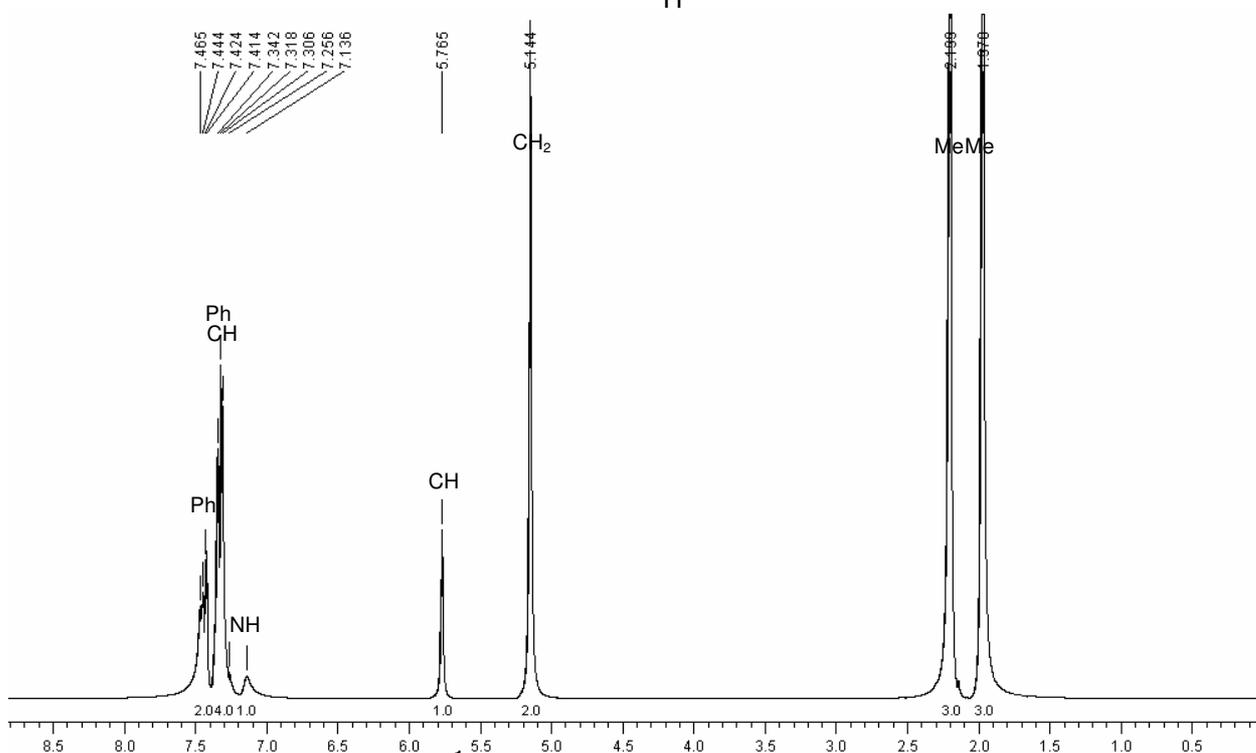
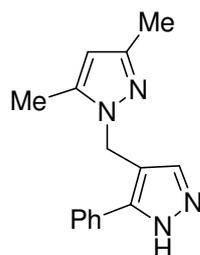


ANEXO 143 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) dos regioisômeros 39 e 39'

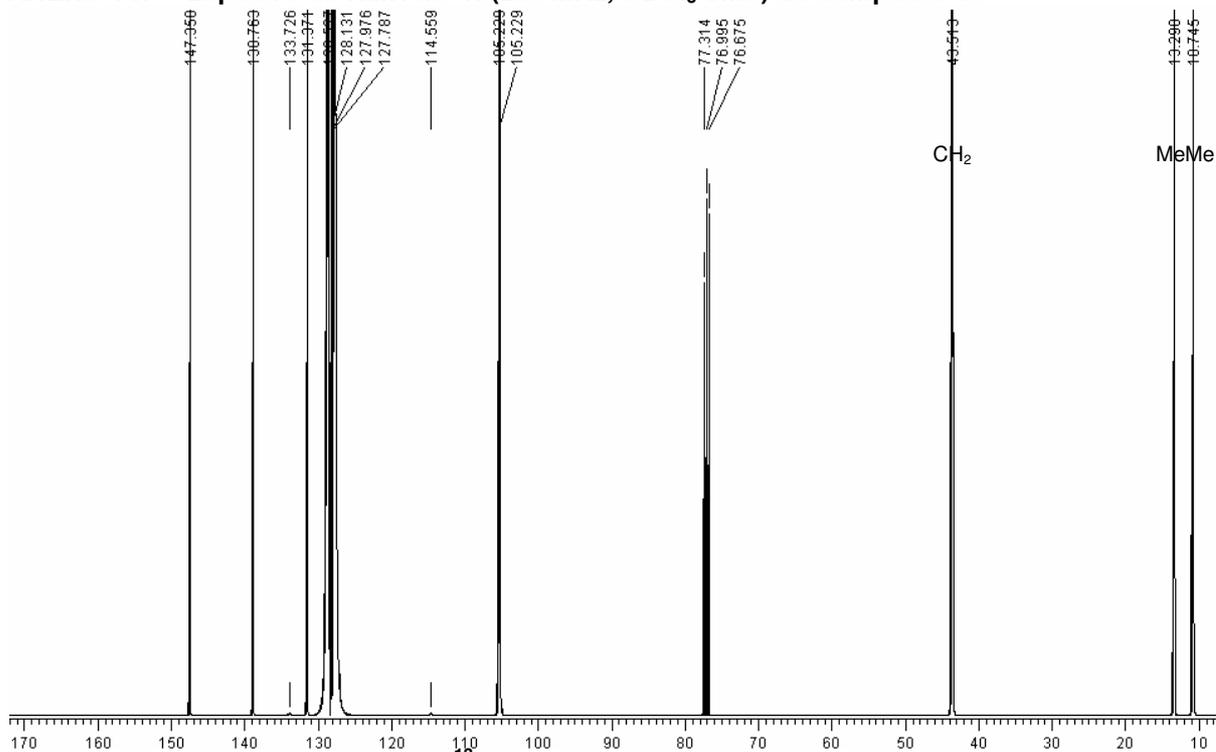


ANEXO 144 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 39

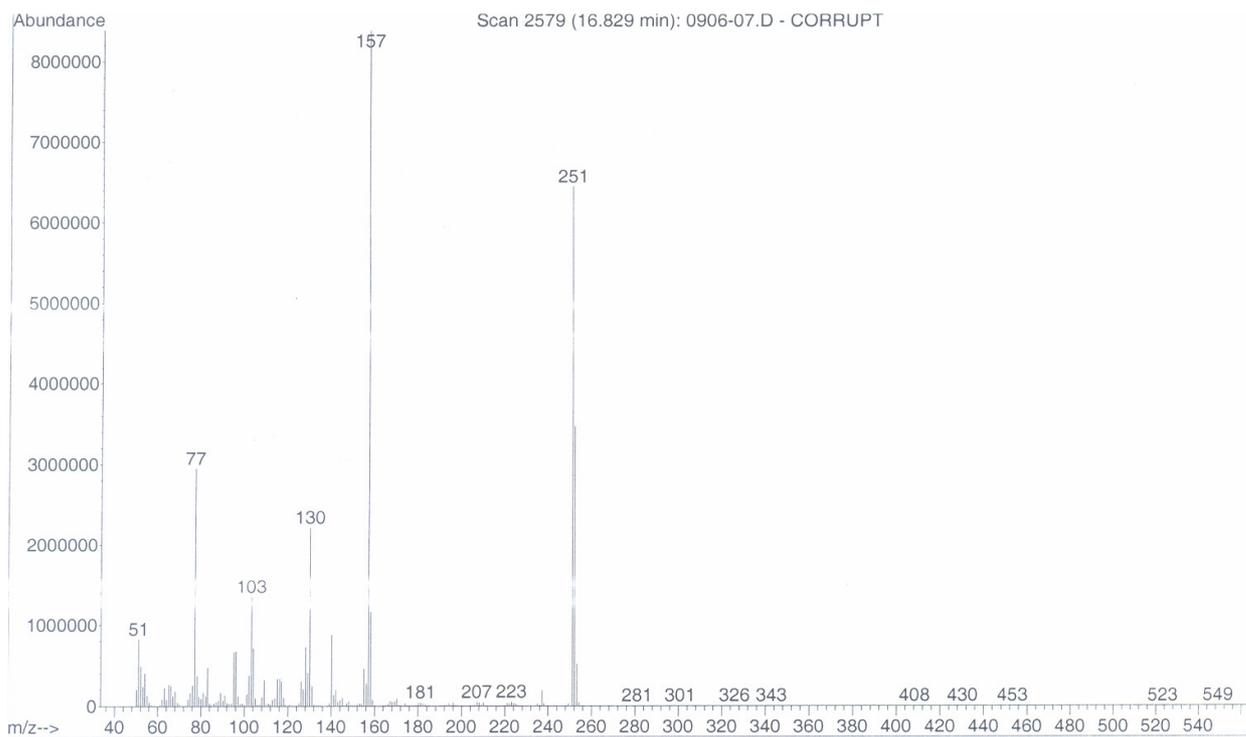
**ANEXO 145 – Espectro de massas do composto 39****ANEXO 146 – Cromatograma de HRMS do composto 39**



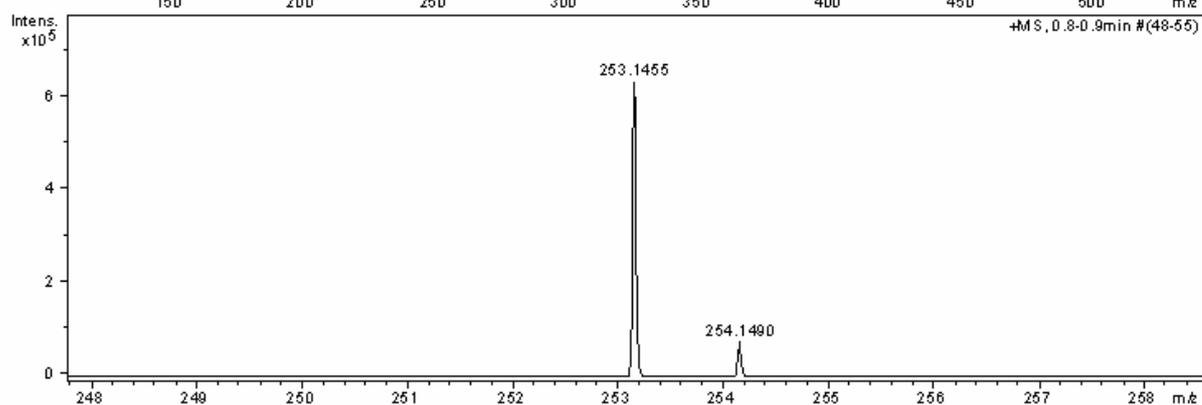
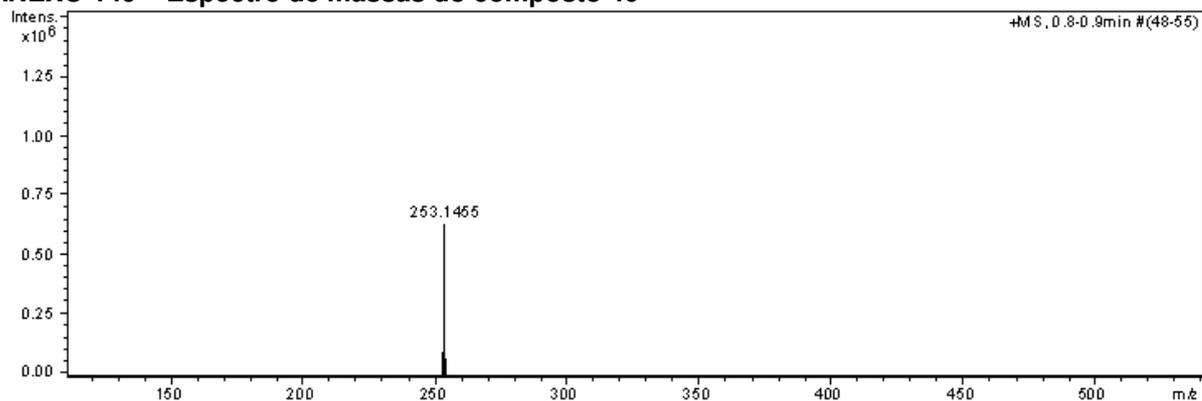
ANEXO 147 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 40



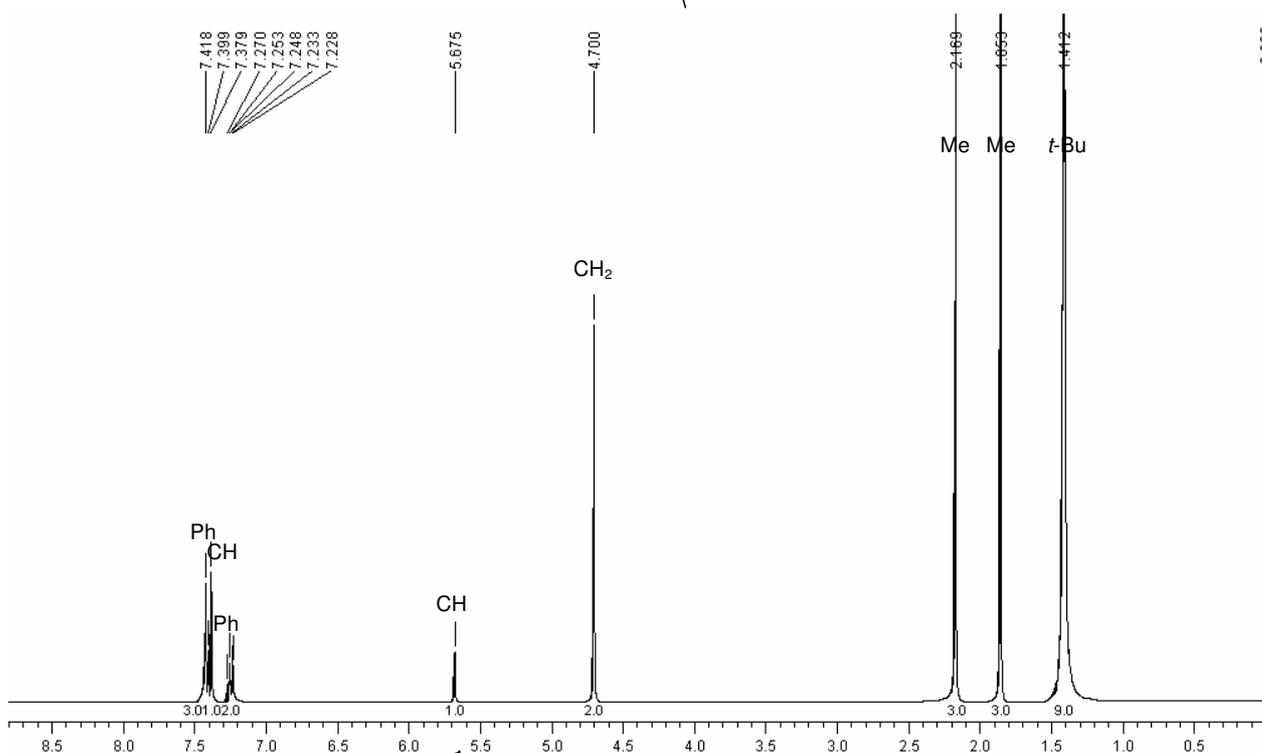
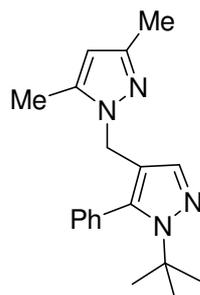
ANEXO 148 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 40



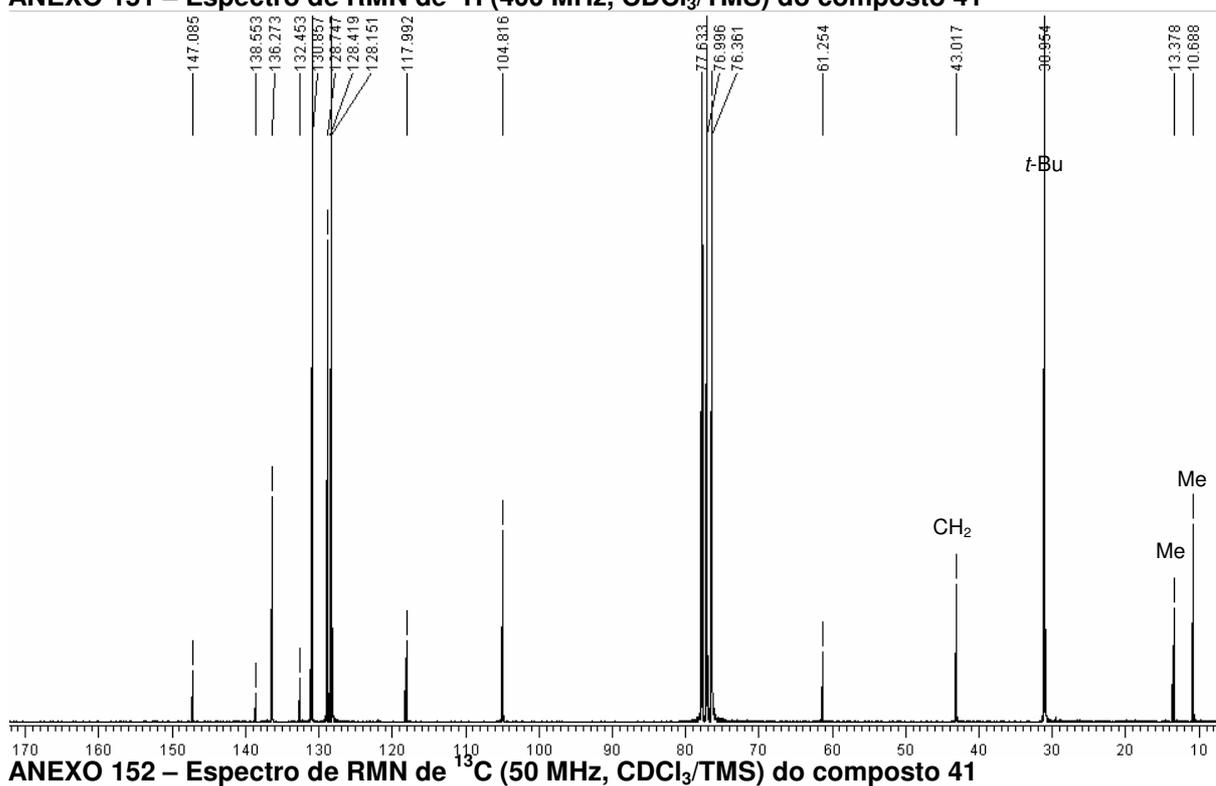
ANEXO 149 – Espectro de massas do composto 40



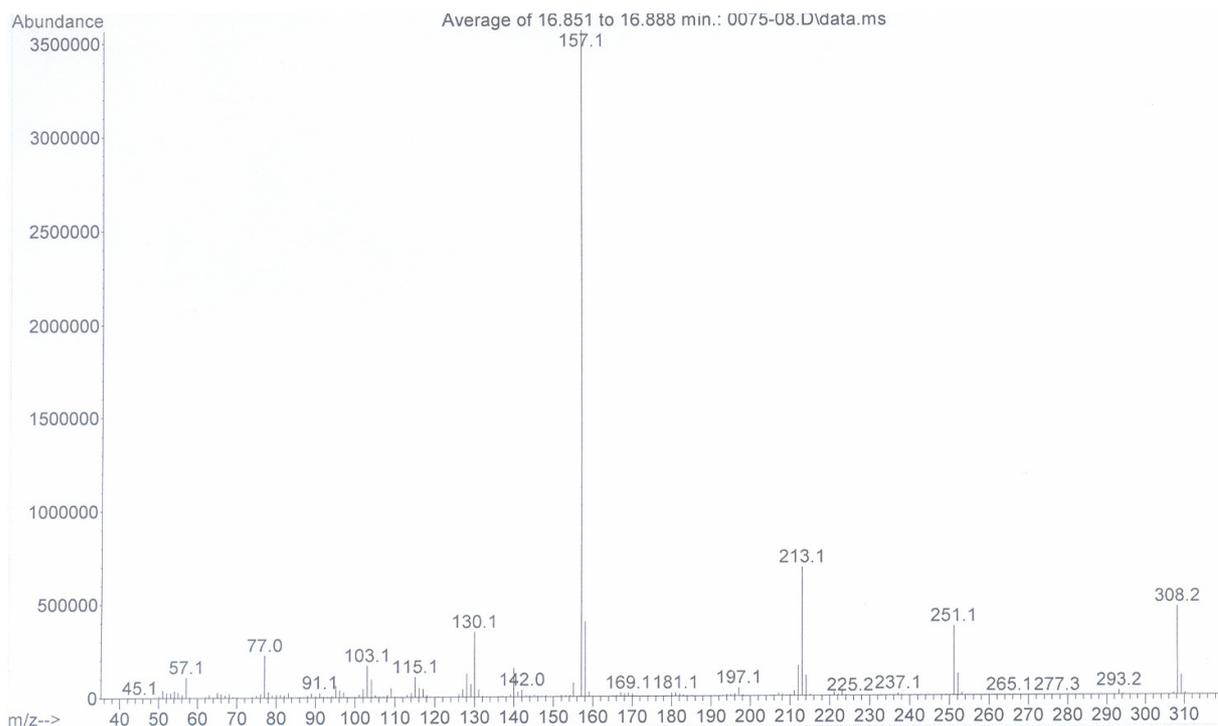
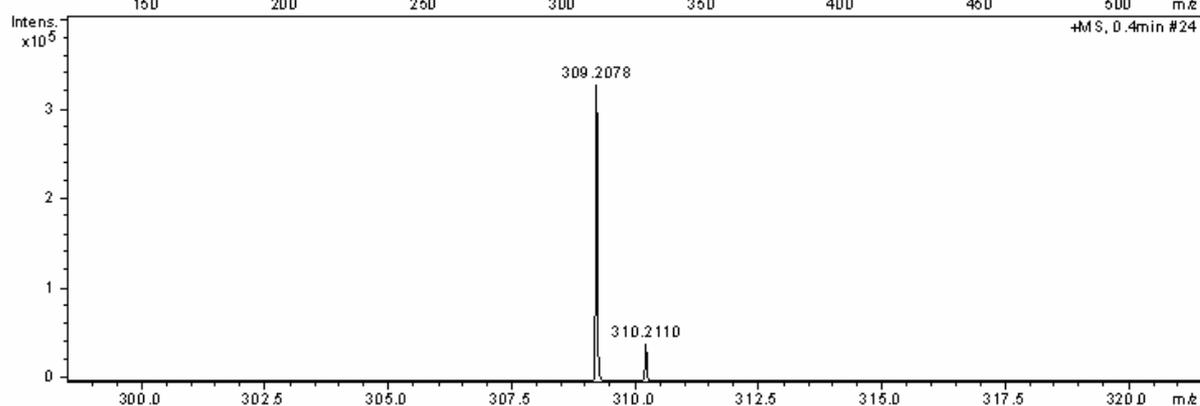
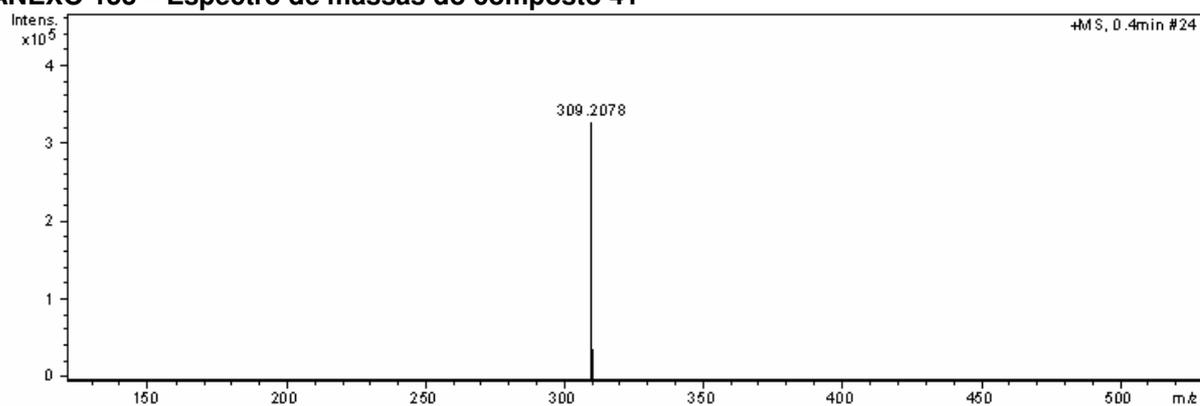
ANEXO 150 – Cromatograma de HRMS do composto 40

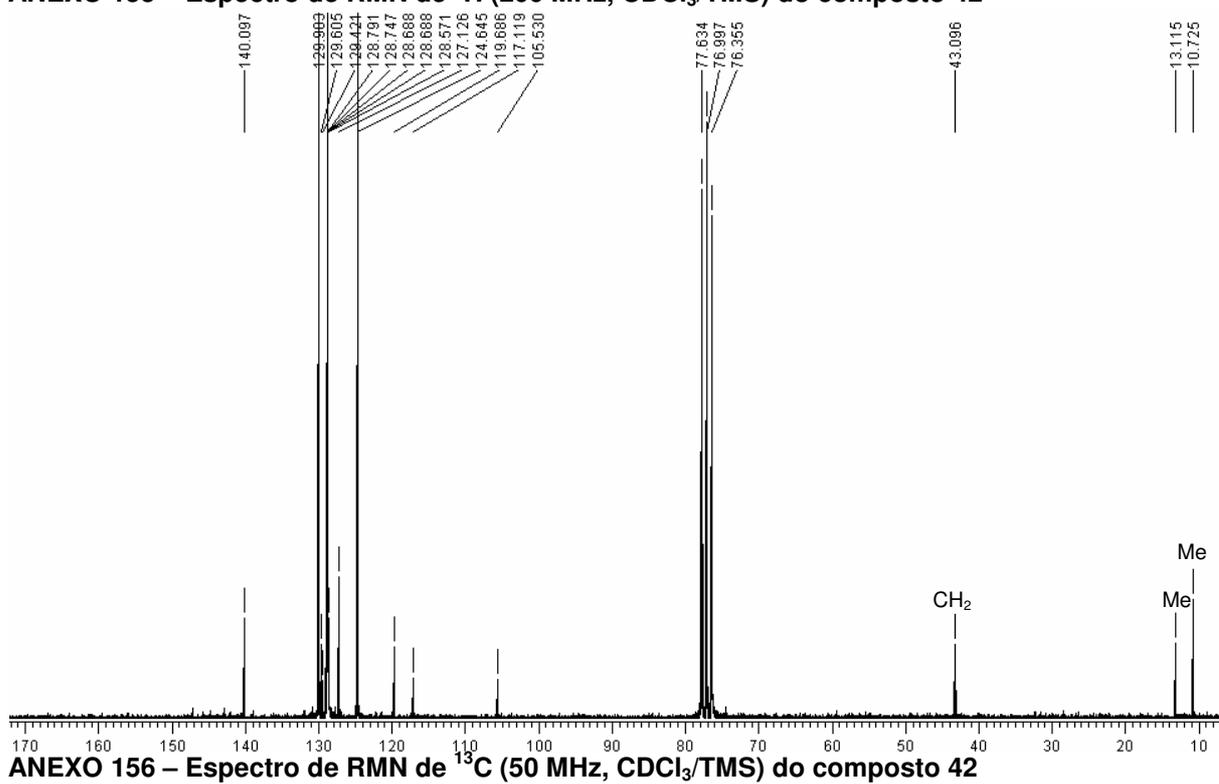
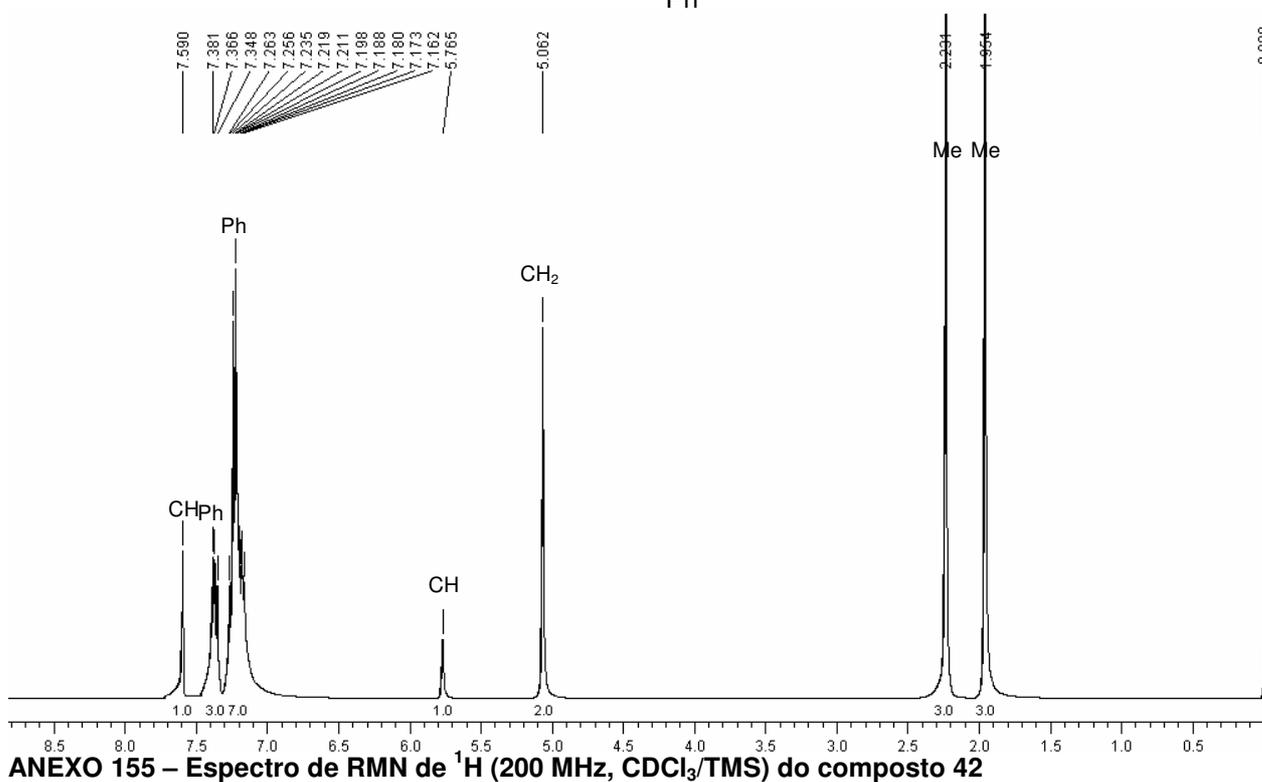
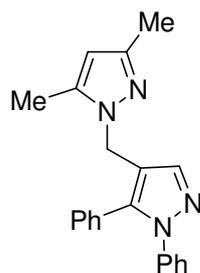


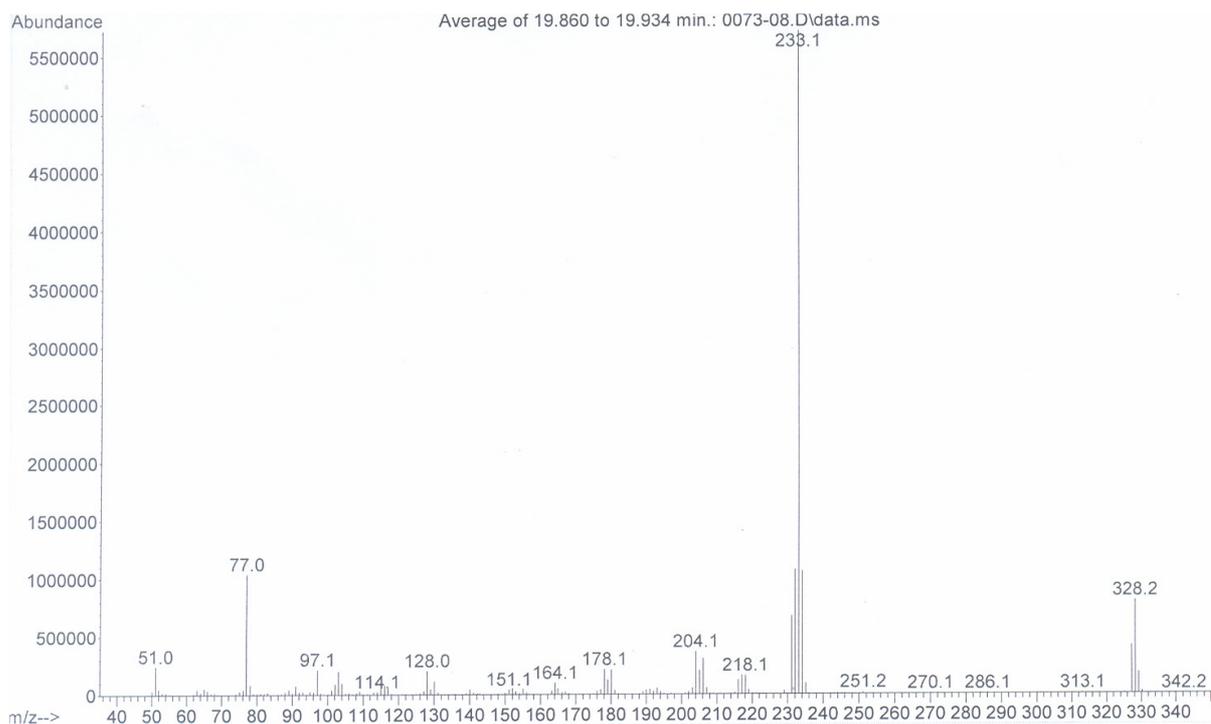
ANEXO 151 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 41



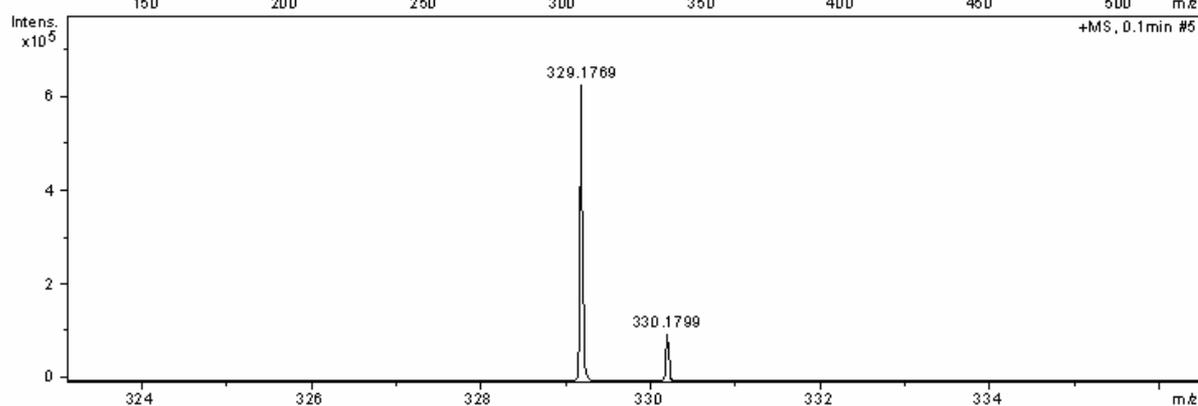
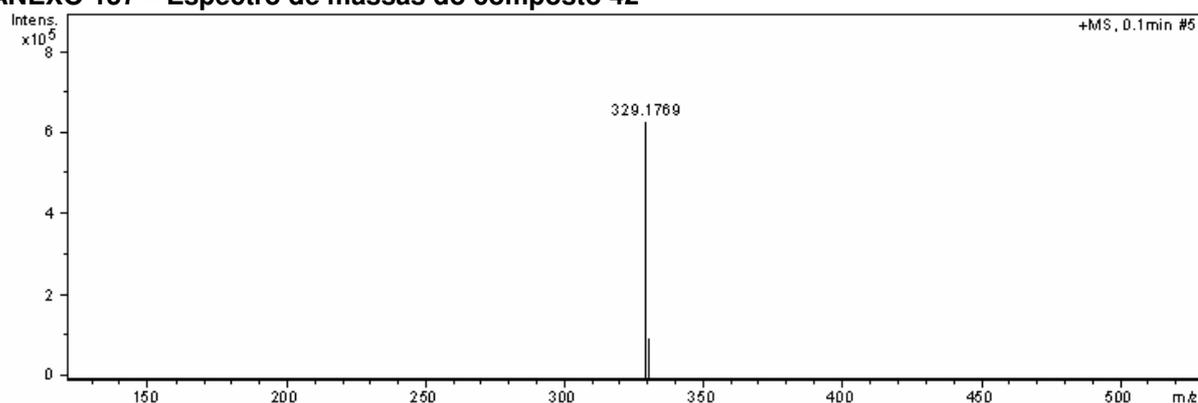
ANEXO 152 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3/TMS) do composto 41

**ANEXO 153 – Espectro de massas do composto 41****ANEXO 154 – Cromatograma de HRMS do composto 41**

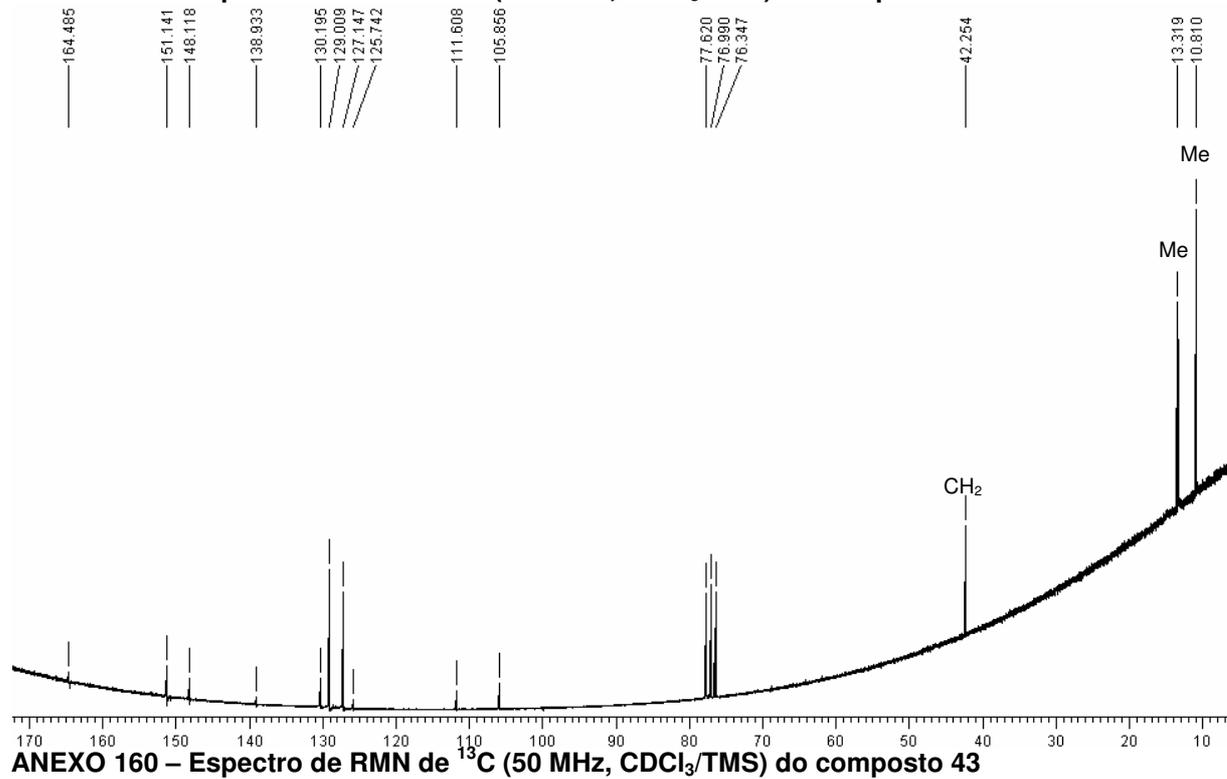
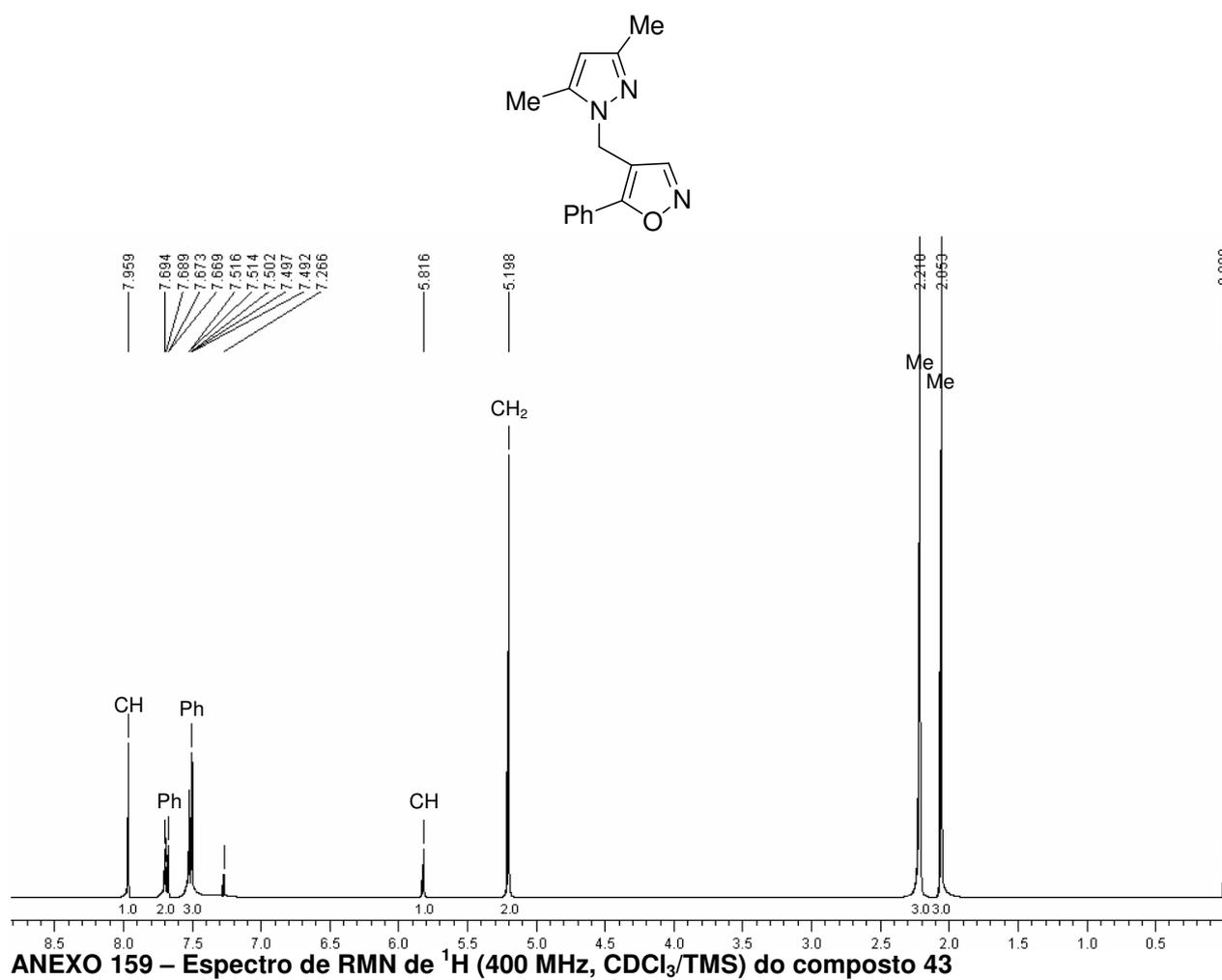


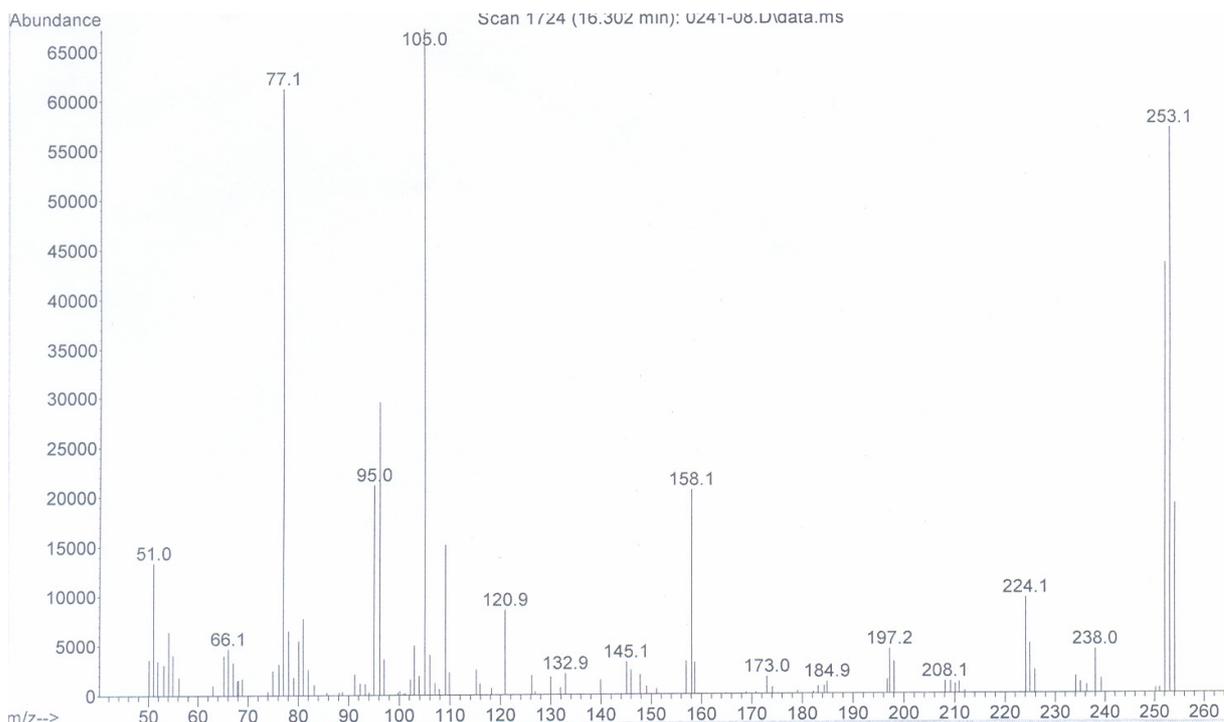


ANEXO 157 – Espectro de massas do composto 42

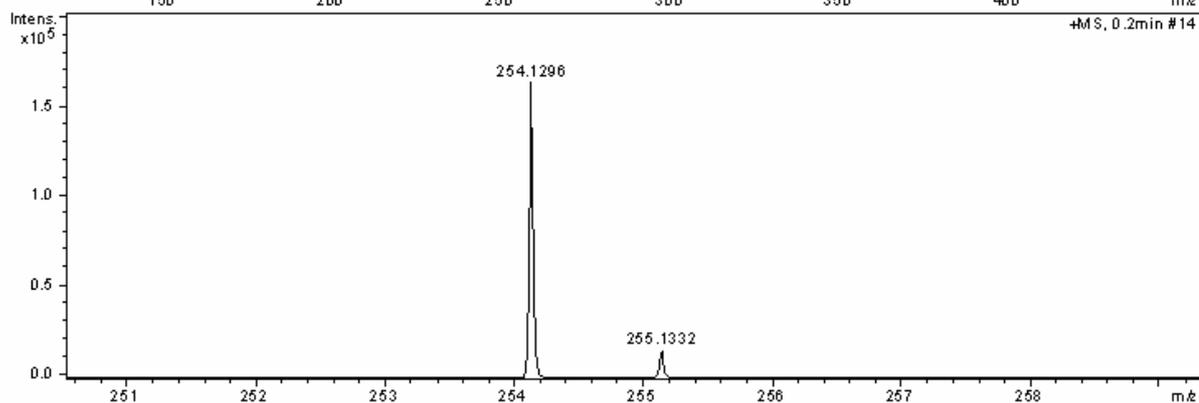
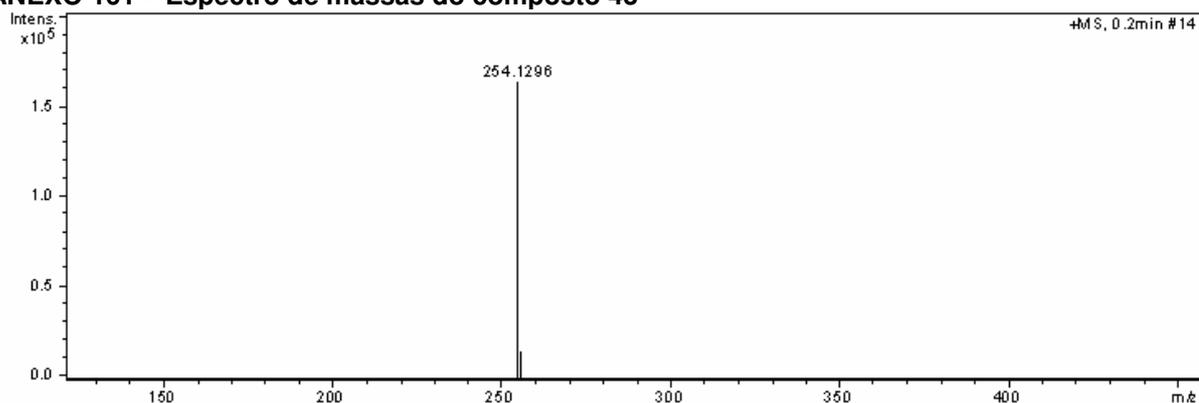


ANEXO 158 – Cromatograma de HRMS do composto 42

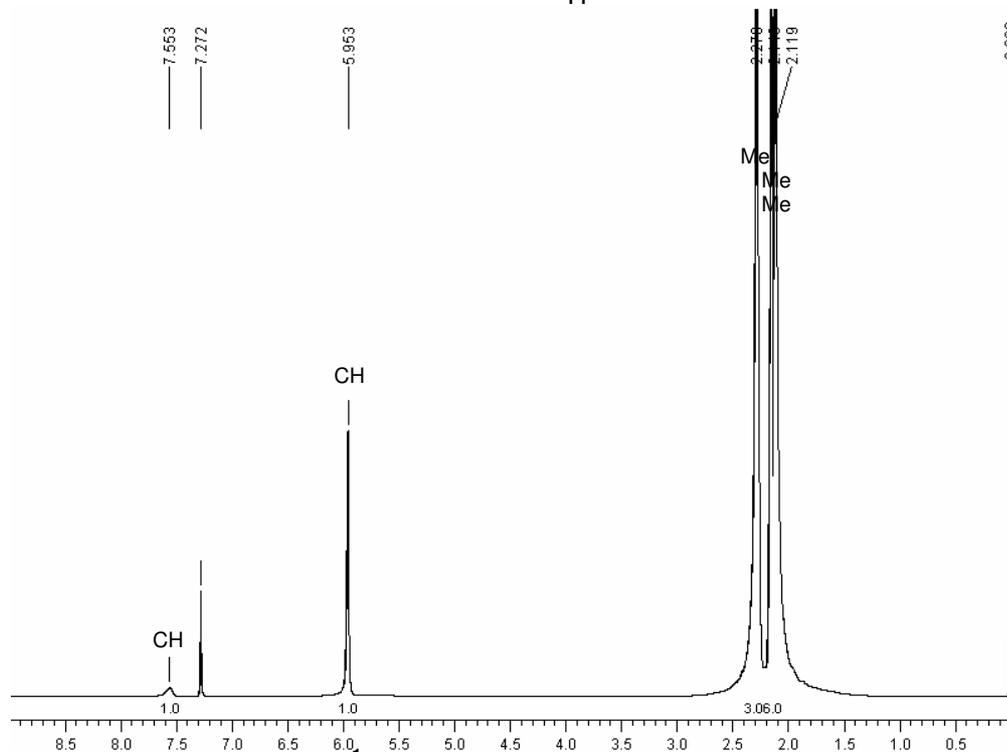
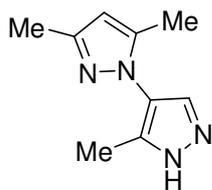
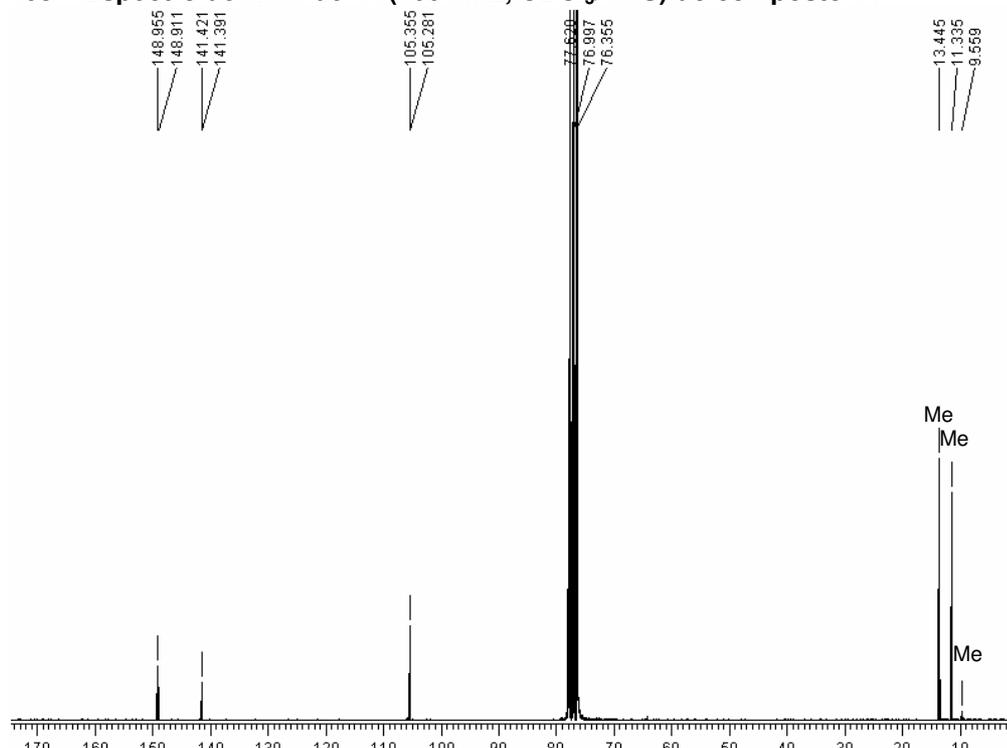


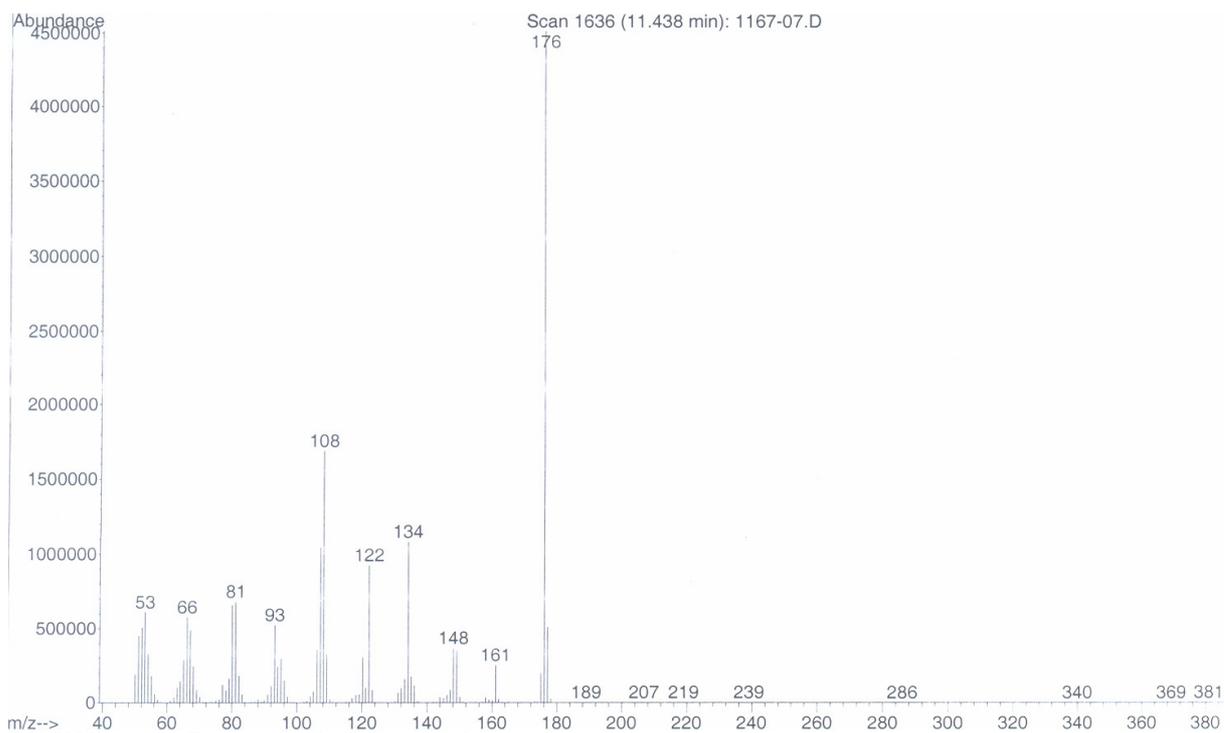


ANEXO 161 – Espectro de massas do composto 43

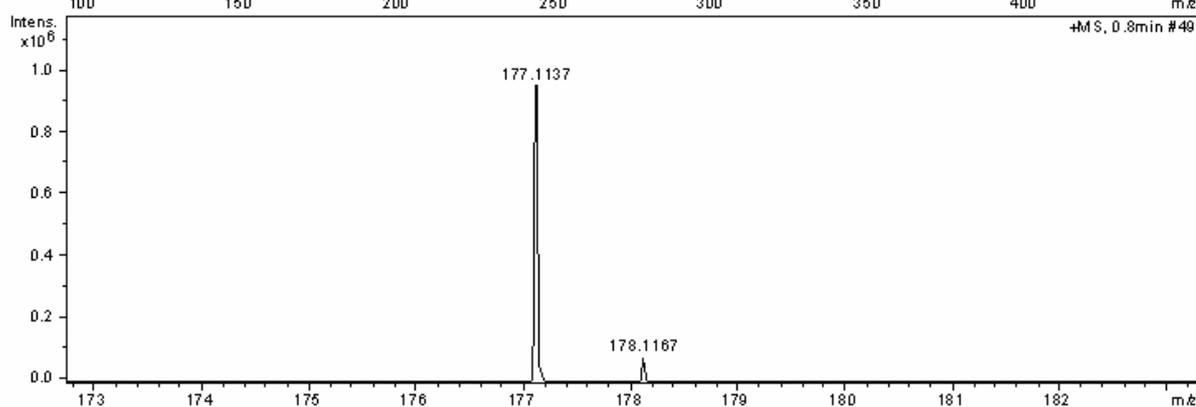
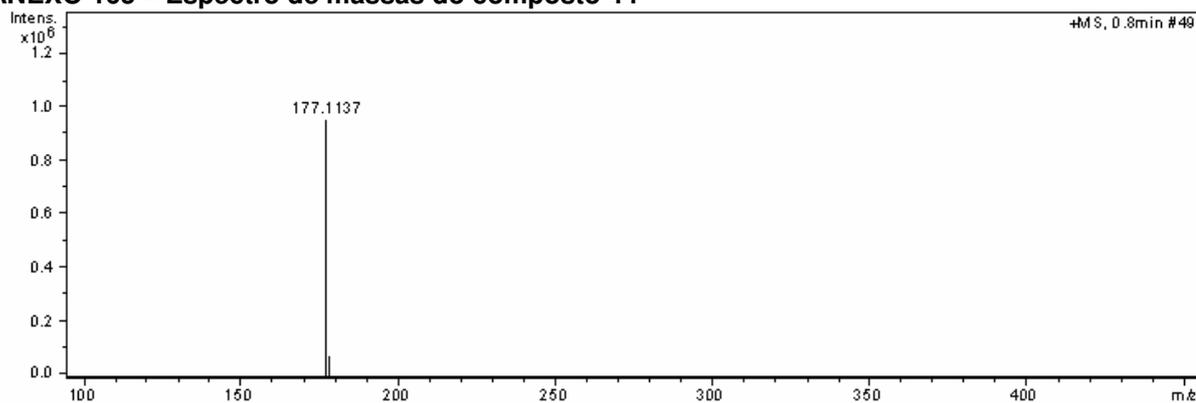


ANEXO 162 – Cromatograma de HRMS do composto 43

ANEXO 163 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 44ANEXO 164 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃/TMS) do composto 44



ANEXO 165 – Espectro de massas do composto 44



ANEXO 166 – Cromatograma de HRMS do composto 44